



(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 201444798 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：103106886

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/10 (2006.01)

C07D231/56 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D403/02 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

C07D409/12 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

C07D513/04 (2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61K31/4155(2006.01)

A61K31/416 (2006.01)

A61K31/4184(2006.01)

A61K31/4192(2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

A61K31/428 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

(30)優先權：2013/02/28

美國

61/770,508

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)  
美國

(72)發明人：關 彌米 L QUAN, MIMI L. (US)；胡子倫 HU, ZILUN (US)；王彩蘭 WANG, CAILAN (CN)；克勞斯 彼得 W GLUNZ, PETER W. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 242 頁

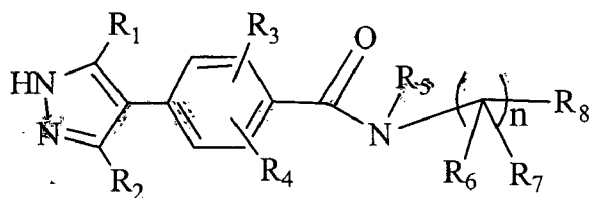
(54)名稱

作為強效 ROCK 1 及 ROCK 2 抑制劑之苯基吡唑衍生物

PHENYLPYRAZOLE DERIVATIVES AS POTENT ROCK1 AND ROCK2 INHIBITORS

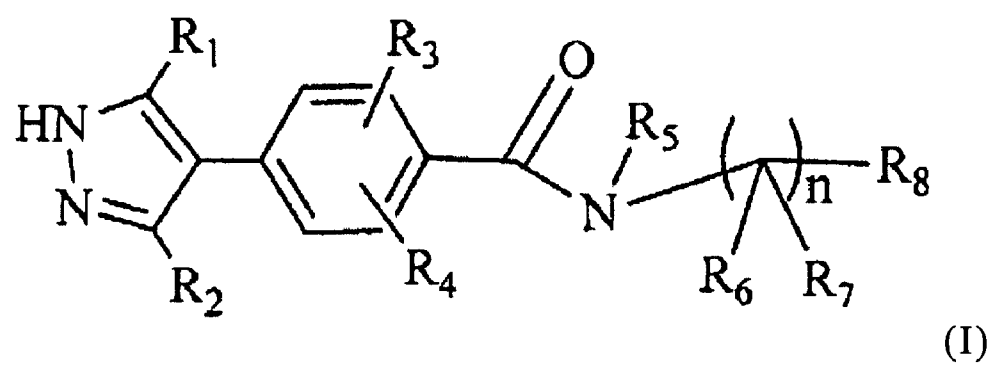
(57)摘要

本發明提供式(I)化合物，



(I)

或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中所有變量皆如本文中所定義。該等化合物係選擇性 ROCK 抑制劑。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物及使用該等醫藥組合物治療心血管、平滑肌、腫瘤學、神經病理學、自體免疫、纖維變性及/或發炎性病徵之方法。





(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 201444798 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：103106886

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/10 (2006.01)

C07D231/56 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D403/02 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

C07D409/12 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

C07D513/04 (2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61K31/4155(2006.01)

A61K31/416 (2006.01)

A61K31/4184(2006.01)

A61K31/4192(2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

A61K31/428 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

(30)優先權：2013/02/28

美國

61/770,508

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)  
美國

(72)發明人：關 彌米 L QUAN, MIMI L. (US)；胡子倫 HU, ZILUN (US)；王彩蘭 WANG, CAILAN (CN)；克勞斯 彼得 W GLUNZ, PETER W. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 242 頁

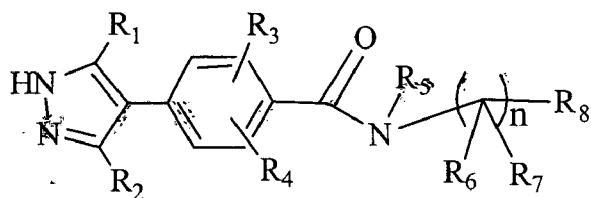
(54)名稱

作為強效 ROCK 1 及 ROCK 2 抑制劑之苯基吡唑衍生物

PHENYLPYRAZOLE DERIVATIVES AS POTENT ROCK1 AND ROCK2 INHIBITORS

(57)摘要

本發明提供式(I)化合物，



(I)

或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中所有變量皆如本文中所定義。該等化合物係選擇性 ROCK 抑制劑。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物及使用該等醫藥組合物治療心血管、平滑肌、腫瘤學、神經病理學、自體免疫、纖維變性及/或發炎性病徵之方法。

## 發明摘要

※ 申請案號：103106886

※ 申請日：103.2.27

※IPC 分類：

C07D 231/10 (2006.01)  
 C07D 231/56 (2006.01)  
 C07D 401/12 (2006.01)  
 C07D 403/02 (2006.01)  
 C07D 405/12 (2006.01)  
 C07D 409/12 (2006.01)  
 C07D 417/12 (2006.01)  
 C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)  
 A61K 31/4155 (2006.01)  
 A61K 31/416 (2006.01)  
 A61K 31/4184 (2006.01)  
 A61K 31/4192 (2006.01)  
 A61K 31/427 (2006.01)  
 A61K 31/428 (2006.01)  
 A61K 31/437 (2006.01)  
 A61K 31/4439 (2006.01)  
 A61K 31/454 (2006.01)  
 A61K 31/496 (2006.01)  
 A61K 31/5377 (2006.01)

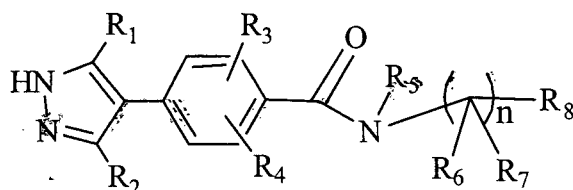
## 【發明名稱】

作為強效ROCK1及ROCK2抑制劑之苯基吡唑衍生物

PHENYLPYRAZOLE DERIVATIVES AS POTENT ROCK1 AND  
 ROCK2 INHIBITORS

## 【中文】

本發明提供式(I)化合物，



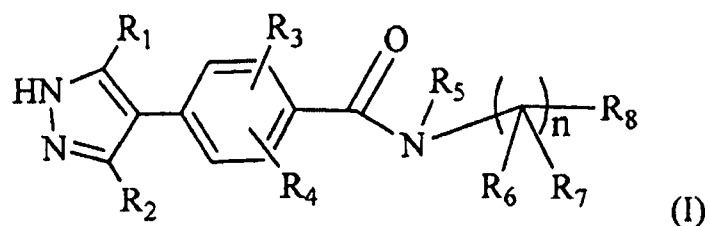
(I)

或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中所有變量皆如本文中所定義。該等化合物係選擇性ROCK抑制劑。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物及使用該等醫藥組合物治療心血管、平滑肌、腫瘤學、神經病理學、自體免疫、纖維變性及/或發炎性病症之方法。



## 【英文】

The present invention provides compounds of Formula (I):



or stereoisomers, tautomers, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein all the variables are as defined herein. These compounds are selective ROCK inhibitors. This invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds and methods of treating cardiovascular, smooth muscle, oncologic, neuropathologic, autoimmune, fibrotic, and/or inflammatory disorders using the same.

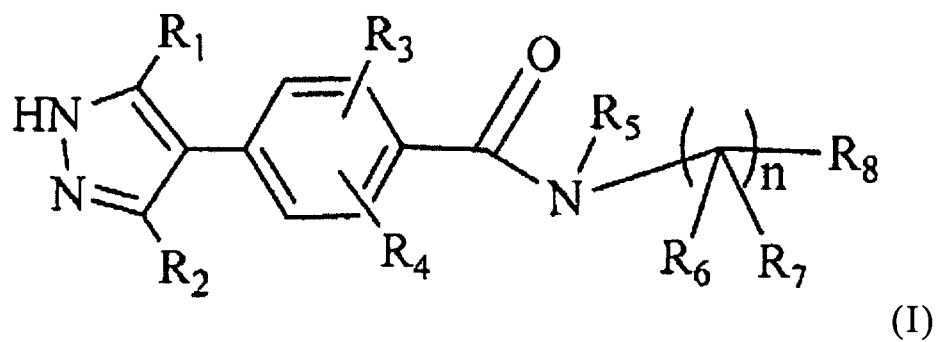
## 【代表圖】

【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】：



# 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】

作為強效ROCK1及ROCK2抑制劑之苯基吡唑衍生物

PHENYLPYRAZOLE DERIVATIVES AS POTENT ROCK1 AND  
ROCK2 INHIBITORS

## 【技術領域】

本發明係關於新穎苯基吡唑衍生物、含有其之組合物及使用其(例如)治療或預防與異常Rho激酶活性相關之病症之方法。

## 【先前技術】

Rho激酶(ROCK)係絲胺酸-蘇胺酸蛋白激酶家族之成員。ROCK以兩種同種型(ROCK1及ROCK2)存在(Ishizaki, T.等人, *EMBO J.*, 15:1885-1893 (1996))。ROCK已經鑒定為RhoA之效應分子，其係在多種細胞信號傳導路徑中起關鍵作用之小的GTP結合蛋白(G蛋白)。ROCK及RhoA廣泛表現於組織上。RhoA/ROCK信號傳導路徑參與多種細胞功能，例如肌動蛋白組構、細胞黏附、細胞遷移及細胞質分裂(Riento, K.等人, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4:446-456 (2003))。其亦直接參與調節平滑肌收縮(Somlyo, A.P., *Nature*, 389:908-911 (1997))。在活化其受體後，RhoA經活化，且其又活化ROCK。活化ROCK磷酸化肌凝蛋白輕鏈磷酸酶之肌凝蛋白結合亞單位，從而抑制磷酸酶之活性並導致收縮。脈管系統中之平滑肌收縮使血壓升高，從而導致高血壓。

文獻中有大量證據證明Rho A/ROCK信號傳導路徑在由例如以下之若干血管活性因子起始之信號轉導中起重要作用：血管收縮素II(Yamakawa, T.等人, *Hypertension*, 35:313-318 (2000))、尾加壓素II

(Sauzeau, V. 等人, *Circ. Res.*, 88:1102-1104 (2001))、內皮素-1 (Tangkijvanich, P. 等人, *Hepatology*, 33:74-80 (2001))、血清素 (Shimokawa, H., *Jpn. Circ. J.*, 64:1-12 (2000))、去腎上腺素 (Martinez, M.C. 等人, *Am. J. Physiol.*, 279:H1228-H1238 (2000)) 及血小板衍生之生長因子 (PDGF) (Kishi, H. 等人, *J. Biochem.*, 128:719-722 (2000))。許多該等因子與心血管疾病之發病機制相關。

文獻中之其他研究 (一些使用已知之 ROCK 抑制劑法舒地爾 (fasudil) (Asano, T. 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241:1033-1040 (1987)) 或 Y-27632 (Uehata, M. 等人, *Nature*, 389:990-994 (1997))) 進一步闡釋 ROCK 與心血管疾病之間之關聯。例如, 已顯示 ROCK 表現及活性在自發性高血壓大鼠中有所升高, 從而表明其與該等動物中高血壓之發生之關聯 (Mukai, Y. 等人, *FASEB J.*, 15:1062-1064 (2001))。顯示 ROCK 抑制劑 Y-27632 (Uehata, M. 等人, *Nature*, 出處同上) 可使三種大鼠高血壓模型 (包括自發性高血壓大鼠模型、腎高血壓大鼠模型及去氧皮質酮乙酸鹽高血壓大鼠模型) 中之血壓顯著降低, 然而對對照大鼠中之血壓僅具有較小效應。此增強 ROCK 與高血壓之間之關聯。

其他研究表明 ROCK 與動脈粥樣硬化之間之關聯。例如, ROCK 之顯性負性形式之基因轉移阻抑豬股動脈中之球囊損傷後新生內膜之形成 (Eto, Y. 等人, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 278:H1744-H1750 (2000))。在類似模型中, ROCK 抑制劑 Y-27632 亦抑制大鼠中之新生內膜形成 (Sawada, N. 等人, *Circulation*, 101:2030-2033 (2000))。在豬之 IL-1  $\beta$  誘導之冠狀動脈狹窄模型中, 顯示長期利用 ROCK 抑制劑法舒地爾之治療可漸進地減少冠狀動脈狹窄, 以及促進冠狀動脈收縮性重塑之消退 (Shimokawa, H. 等人, *Cardiovascular Res.*, 51:169-177 (2001))。

其他調查研究表明，ROCK抑制劑可用於治療其他心血管疾病。例如，在大鼠中風模型中，顯示法舒地爾可減小梗塞面積及神經缺陷二者(Toshima, Y., *Stroke*, 31:2245-2250 (2000))。顯示ROCK抑制劑Y-27632可改良Dahl鹽敏感型大鼠之充血性心臟衰竭模型中之心室肥大、纖維變性及功能(Kobayashi, N.等人, *Cardiovascular Res.*, 55:757-767 (2002))。

其他動物或臨床研究已暗示包括以下之其他疾病中之ROCK：冠狀動脈血管痙攣(Shimdkawa, H.等人, *Cardiovasc. Res.*, 43:1029-1039 (1999))、腦血管痙攣(Sato, M.等人, *Circ. Res.*, 87:195-200 (2000))、局部缺血/再灌注損傷(Yada, T.等人, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45:599-607 (2005))、肺高血壓 (Fukumoto, Y.等人, *Heart*, 91:391-392 (2005))、心絞痛(Shimokawa, H.等人, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 39:319-327 (2002))、腎病(Satoh, S.等人, *Eur. J. Pharmacol.*, 455:169-174 (2002))及勃起功能障礙(Gonzalez-Cadavid, N.F.等人, *Endocrine*, 23:167-176 (2004))。

在另一研究中已證實，對RhoA/ROCK信號傳導路徑之抑制容許形成擾亂單核球之產生性遷移之多個競爭性片狀偽足(Worthylake, R.A.等人, *J. Biol. Chem.*, 278:13578-13584 (2003))。亦已報導，Rho激酶之小的分子抑制劑能夠抑制活體外MCP-1介導之趨化性(Iijima, H., *Bioorg. Med. Chem.*, 15:1022-1033 (2007))。由於免疫細胞遷移依賴RhoA/ROCK信號傳導路徑，故可預料抑制Rho激酶亦應有益於諸如類風濕性關節炎、牛皮癬及發炎性腸病等疾病。

上述研究提供ROCK與心血管疾病(包括高血壓、動脈粥樣硬化、再狹窄、中風、心臟衰竭、冠狀動脈血管痙攣、腦血管痙攣、局部缺血/再灌注損傷、肺高血壓及心絞痛)以及腎病及勃起功能障礙間之關聯之證據。鑒於已證實ROCK對平滑肌之效應，ROCK抑制劑亦

可用於涉及平滑肌高反應性之其他疾病(包括氣喘及青光眼)中(Shimokawa, H.等人, *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 25:1767-1775 (2005))。另外, 已指示Rho激酶作為用於治療各種其他疾病之藥物靶標, 包括氣道發炎及高反應性(Henry, P.J.等人, *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 18:67-74 (2005))、癌症(Rattan, R.等人, *J. Neurosci. Res.*, 83:243-255 (2006); Lepley, D.等人, *Cancer Res.*, 65:3788-3795 (2005))、纖維變性疾病(Jiang, C.等人, *Int. J. Mol. Sci.*, 13:8293-8307 (2012); Zhou, L.等人, *Am. J. Nephrol.*, 34:468-475 (2011)), 以及神經病症, 例如脊髓損傷、阿茲海默氏病(Alzheimer disease)、多發性硬化、中風及神經病變性疼痛(Mueller, B.K.等人, *Nat. Rev. Drug Disc.*, 4:387-398 (2005); Sun, X.等人, *J. Neuroimmunol.*, 180:126-134 (2006))。

醫學上急需治療心血管疾病之新藥。在2012更新之美國心臟協會之心臟病及中風統計(*Circulation*, 125:e2-e220 (2012))中, 已報導心血管疾病佔美國所有死亡之32.8%, 且冠狀動脈心臟病佔美國總體死亡之約1/6。對該等數字有貢獻的, 已發現, 美國成年人口之約33.5%患有高血壓, 且據估計在2010年, 美國將有約六百六十萬成年人患有心臟衰竭。因此, 儘管存在大量可用於治療心血管疾病(CVD)之醫藥(包括利尿劑、 $\beta$ 阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、血管收縮素阻斷劑及鈣通道阻斷劑), 但對於許多患者而言, 對CVD之控制仍然較差或對當前醫藥有抗性。

儘管調查研究中有ROCK抑制劑之許多報導(例如參見US 2008/0275062 A1), 但法舒地爾係此時唯一出售之ROCK抑制劑。日本已批准靜脈內調配物用於治療腦血管痙攣。業內需要用於治療心血管疾病、癌症、神經病、腎病、纖維變性疾病、支氣管氣喘、勃起功能障礙及青光眼之新治療劑(包括ROCK抑制劑)。

**【發明內容】**

本發明提供新穎苯基吡唑衍生物，包括其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，該等可用作Rho激酶之選擇性抑制劑。

本發明亦提供用於製備本發明化合物之製程及中間體。

本發明亦提供醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物中之至少一者。

本發明化合物可用於治療及/或預防與異常ROCK活性相關之病況。

本發明化合物可用於療法中。

本發明化合物可用於製造用以治療及/或預防與異常ROCK活性相關之病狀的藥劑。

在另一態樣中，本發明係關於治療心血管或相關疾病之方法，該方法包含向需要該治療之患者投與如上文所闡述之本發明化合物。該等可治療疾病之實例包括(例如)高血壓、動脈粥樣硬化、再狹窄、中風、心臟衰竭、腎衰竭、冠狀動脈疾病、外周動脈疾病、冠狀動脈血管痙攣、腦血管痙攣、局部缺血/再灌注損傷、肺高血壓、心絞痛、勃起功能障礙及腎病。

在另一態樣中，本發明係關於治療涉及平滑肌高反應性之疾病(包括氣喘、勃起功能障礙及青光眼)之方法，該方法包含向需要該治療之患者投與如上文所闡述之本發明化合物。

在另一態樣中，本發明係關於治療至少部分地由Rho激酶介導之疾病(包括纖維變性疾病、腫瘤學、脊髓損傷、阿茲海默氏病、多發性硬化、中風、神經病變性疼痛、類風濕性關節炎、牛皮癬及發炎性腸病)之方法，該方法包含向需要該治療之患者投與如上文所闡述之

本發明化合物。

在再其他態樣中，本發明係關於包含上文所提及化合物之醫藥組合物、製備上文所提及化合物之製程及該等製程中所使用之中間體。

本發明化合物可單獨、與本發明之其他化合物組合或與一或多種、較佳地一至兩種其他藥劑組合使用。

隨著本揭示內容之繼續將以展開形式闡述本發明之該等及其他特徵。

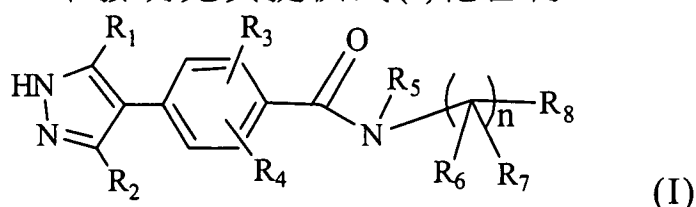
### 【圖式簡單說明】

無

### 【實施方式】

#### I. 本發明化合物

在一個態樣中，本發明尤其提供式(I)化合物：



或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

$R_1$  獨立地選自 H、F、Cl、Br、OH、CN、 $NR_aR_a$ 、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $-OC_{1-4}$  烷基及經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基；

$R_2$  獨立地選自 H、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $(CH_2)_r-C_{3-6}$  碳環基及經 0 至



3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_3$ 獨立地選自F、Cl、Br、CN、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $(CH_2)_r$ - $C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_4$ 獨立地選自H、F、Cl、Br、OH、CN、經0至3個 $R_e$ 取代之 $OC_{1-4}$ 烷基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_5$ 獨立地選自H及經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_6$ 及 $R_7$ 獨立地選自H、CN、經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{2-4}$ 烯基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $(CH_2)_r$ - $C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， $R_6$ 及 $R_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基；另一選擇為，當 $n$ 係2或3時，兩個毗鄰 $R_6$ 基團可形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基，且兩個 $R_7$ 基團皆為氫；

$R_8$ 係選自芳基及雜芳基，其各自經0至5個 $R_9$ 取代；

$R_9$ 獨立地選自F、Cl、Br、CN、=O、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、

$-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -環烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜環基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -芳基及 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 $\text{R}_e$ 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 $\text{R}_9$ 基團經組合以形成包含碳原子及1至3個選自N、O及 $\text{S}(\text{O})_p$ 之雜原子之碳環或雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 $\text{R}_e$ 取代；

$\text{R}_a$ 在每次出現時獨立地選自H、CN、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；或 $\text{R}_a$ 及 $\text{R}_a$ 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之雜環；

$\text{R}_b$ 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

$\text{R}_c$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-6}$ 碳環基及雜環基；

$\text{R}_d$ 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；

$\text{R}_e$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $\text{R}_f$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-6}$ 環烷基、F、Cl、Br、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_f$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_f$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_f$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_f\text{R}_f$ 及 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$ ；

$\text{R}_f$ 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、 $\text{NH}_2$ 、OH、 $\text{OC}_{1-5}$ 烷基、 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $\text{C}_{3-6}$ 環烷基及苯基，或 $\text{R}_f$ 及 $\text{R}_f$ 連同其二者所附接之氮原子一起形成視情況經 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代之雜環；

$n$ 在每次出現時獨立地選自1、2及3；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；且

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一態樣中，本發明提供式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

$R_1$ 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN及經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_2$ 獨立地選自H、OH、CN、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 及經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_3$ 獨立地選自F、Cl、Br、CN、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_4$ 獨立地選自H、F、Cl、Br、OH、CN及經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_6$ 及 $R_7$ 獨立地選自H、CN、經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{2-4}$ 烯基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

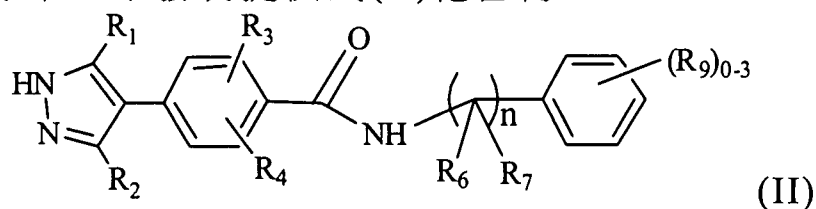
另一選擇為， $R_6$ 及 $R_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基；另一選擇為，當n係2或3時，兩個毗鄰 $R_6$ 基團可形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基且兩個 $R_7$ 基團皆為氫；

$R_8$  獨立地選自芳基及雜芳基，其各自經 0 至 3 個  $R_9$  取代；且

$R_9$  獨立地選自 F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  烷基、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經 0 至 4 個  $R_e$  取代，且

其他變量係如上文在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供式(II)化合物：



或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

$R_1$  獨立地選自 H、F、Cl、Br、CN 及經 0 至 4 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基；

$R_2$  獨立地選自 H、 $-C(=O)OR_b$  及經 0 至 4 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基；

$R_3$  獨立地選自 F、Cl、Br、CN、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基、 $(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r$ - $C_{3-6}$  碳環基及經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_4$  獨立地選自 H、F、Cl、Br、OH、CN、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $OC_{1-4}$  烷基及經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基；

$R_6$ 及 $R_7$ 獨立地選自H、CN、經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{2-4}$ 烯基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， $R_6$ 及 $R_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基；另一選擇為，當 $n$ 係2或3時，兩個毗鄰 $R_6$ 基團可形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基且兩個 $R_7$ 基團皆為氫；

$R_9$ 係選自F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 $R_e$ 取代；

$R_a$ 在每次出現時獨立地選自H、CN、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 $R_a$ 及 $R_a$ 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之雜環；

$R_b$ 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_c$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5

個  $R_e$  取代之  $C_{2-6}$  烯基、經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-6}$  碳環基及雜環基；

$R_d$  在每次出現時獨立地選自 H 及經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基；

$R_e$  在每次出現時獨立地選自經 0 至 5 個  $R_f$  取代之  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  環烷基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$  及  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

$R_f$  在每次出現時獨立地選自 H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$  烷基、 $C_{1-5}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基及苯基，或  $R_f$  及  $R_f$  連同其二者所附接之氮原子一起形成視情況經  $C_{1-4}$  烷基取代之雜環；

$n$  在每次出現時獨立地選自 1 及 2；

$p$  在每次出現時獨立地選自 0、1 及 2；且

$r$  在每次出現時獨立地選自 0、1、2、3 及 4。

在另一態樣中，本發明提供式(II)化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

$R_3$  獨立地選自 F、Cl、Br、CN、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $(CH_2)_r-C_{3-6}$  碳環基及經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_4$  獨立地選自 H、F、Cl、Br、OH、CN 及經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基；

$R_6$  及  $R_7$  獨立地選自 H、CN、經 0 至 4 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $C_{2-4}$  烯基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$

碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， $R_6$ 及 $R_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基；另一選擇為，當 $n$ 係2或3時，兩個毗鄰 $R_6$ 基團可形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基，且兩個 $R_7$ 基團皆為氫；

$R_9$ 獨立地選自F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 $R_e$ 取代；

$R_a$ 在每次出現時獨立地選自H、CN、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 $R_a$ 及 $R_a$ 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之雜環；

$R_b$ 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_c$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳環基及雜環基；

$R_d$ 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_e$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_f$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 環烷基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 及 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

$R_f$ 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基及苯基，或 $R_f$ 及 $R_f$ 連同其二者所附接之氮原子一起形成視情況經 $C_{1-4}$ 烷基取代之雜環；

$p$ 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

$r$ 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

其他變量係如上文在式(II)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供式(II)化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

$R_3$ 獨立地選自F、Cl、CN、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_4$ 獨立地選自H、F、Cl、Br及經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_6$ 及 $R_7$ 獨立地選自H、CN、經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{2-4}$ 烯基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ - $C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 $R_6$ 及 $R_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{3-6}$ 環烷基；

$R_9$ 獨立地選自F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 $R_e$ 取代；



$R_a$ 在每次出現時獨立地選自H、CN、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 $R_a$ 及 $R_a$ 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之雜環；

$R_b$ 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_c$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳環基及雜環基；

$R_d$ 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_e$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_f$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 環烷基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 及 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

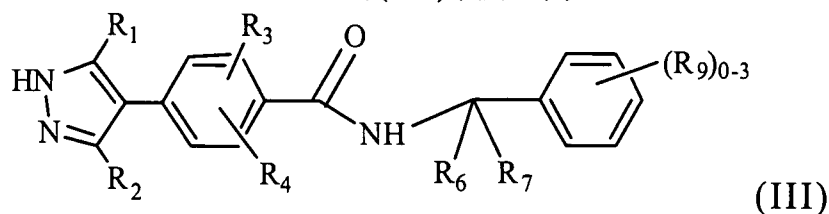
$R_f$ 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基及苯基；

$p$ 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

$r$ 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

其他變量係如上文在式(II)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供式(III)化合物：



或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

$R_3$ 獨立地選自F、Cl、CN、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $-OR_b$ 、 $S(O)_2R_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_4$ 獨立地選自H、F、甲基及乙基；

$R_6$ 及 $R_7$ 獨立地選自H、CN、經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ - $C_{3-6}$ 環烷基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 $R_6$ 及 $R_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{3-6}$ 環烷基；

$R_9$ 係選自F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $-NHS(O)_2R_c$ 、 $S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 $R_e$ 取代；

$R_a$ 在每次出現時獨立地選自H、CN、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ - $C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 $R_a$ 及 $R_a$ 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之雜環；

$R_b$ 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ - $C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_c$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳環基及雜環基；

$R_d$ 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_e$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_f$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 環烷基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 及 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

$R_f$ 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基及苯基；

$r$ 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

其他變量係如上文在式(II)中所定義。

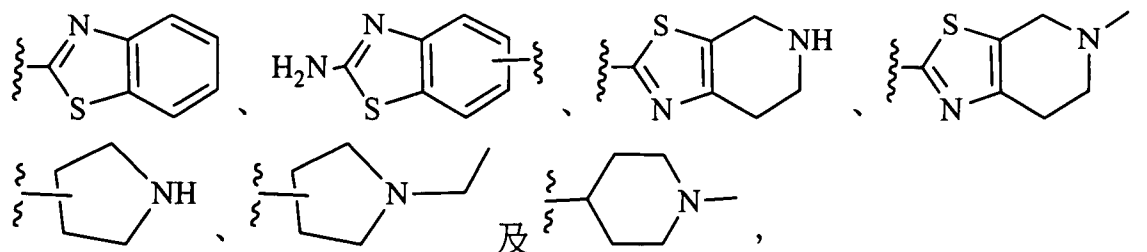
在另一態樣中，本發明提供式(III)化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

$R_3$ 獨立地選自F、Cl、CN、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、經0至3個 $R_e$ 取代之 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 及 $S(O)_2C_{1-4}$ 烷基；

$R_4$ 獨立地選自H及F；

$R_6$ 及 $R_7$ 獨立地選自H、經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNHS(O)_2C_{1-4}$ 烷基、經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 $R_6$ 及 $R_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{3-6}$ 環烷基；

$R_9$ 獨立地選自F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $-NHS(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $S(O)_2NR_aR_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-NHC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C(=O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)NH(CH_2)_rC_{3-6}$ 環烷基、 $C(=O)NH(CH_2)_r$ 雜環，其中該雜環係選自



其中該烷基、環烷基或雜環基經0至4個 $R_e$ 取代；

$R_a$ 在每次出現時獨立地選自H、CN、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 $R_a$ 及 $R_a$ 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之雜環；

$R_b$ 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_c$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳環基及雜環基；

$R_d$ 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_e$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_f$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 環烷基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、=O、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 及 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

$R_f$ 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基及苯基；

$r$ 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

其他變量係如上文在式(I)中所定義。

在又一態樣中，本發明提供式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

$R_1$ 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN及經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_2$ 獨立地選自H、 $-C(=O)OR_b$ 及經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_3$ 獨立地選自F、Cl、Br、CN、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、  
 $(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、  
 $(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、  
 $(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、  
 $(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、  
 $(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $(CH_2)_r$ -  
 $C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_4$ 獨立地選自H、F、Cl、Br、OH、CN、經0至3個 $R_e$ 取代之 $OC_{1-4}$ 烷基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_6$ 及 $R_7$ 獨立地選自H、經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、  
 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、  
 $(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、  
 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、  
 $(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、  
 $(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $(CH_2)_r$ -  
 $C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 $R_6$ 及 $R_7$ 連同其二者  
所附接之碳原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基；

$R_8$ 係經0至3個 $R_9$ 取代之雜芳基；

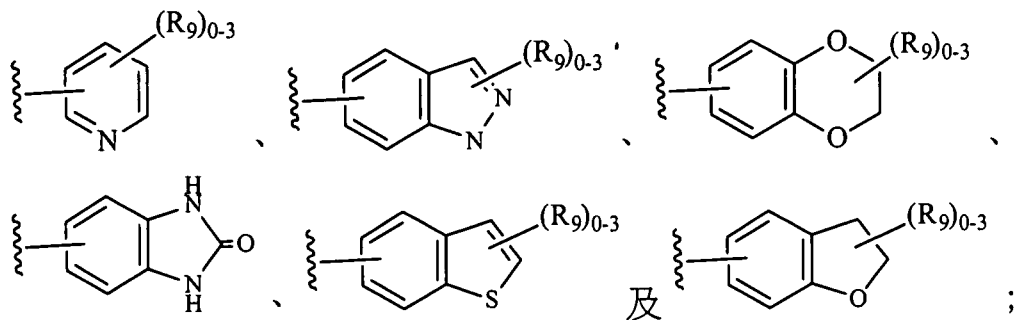
$R_9$ 獨立地選自F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、硝  
基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、  
 $(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、  
 $(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、  
 $(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、

$(\text{CHR}_d)_r$ -雜環基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -芳基及 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 $\text{R}_e$ 取代，且

其他變量係如上文在式(I)中所定義。

在又一態樣中，本發明提供式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

$\text{R}_8$ 獨立地選自



$\text{R}_9$ 係-OH；且

其他變量係如上文在式(I)中所定義。

在一個實施例中，本發明提供式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

$\text{R}_1$ 獨立地選自H、CN及 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；

$\text{R}_2$ 係H；

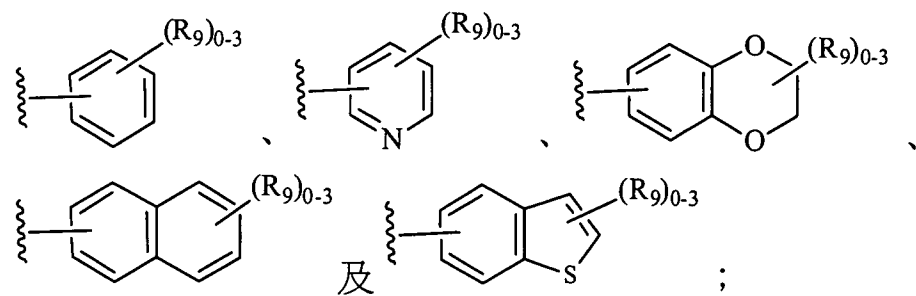
$\text{R}_3$ 獨立地選自F、經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基；

$\text{R}_4$ 獨立地選自H及F；

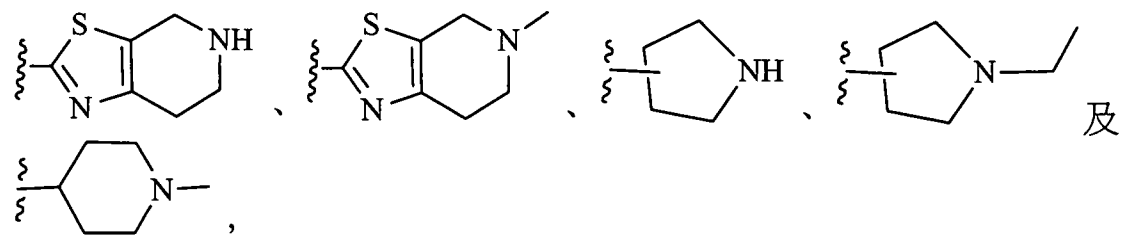
$\text{R}_6$ 及 $\text{R}_7$ 獨立地選自H、經0至4個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 及 $-(\text{CH}_2)_r\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_c$ ；

另一選擇為， $\text{R}_6$ 及 $\text{R}_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之環烷基；另一選擇為，當 $n$ 係2時，兩個毗鄰 $\text{R}_6$ 基團可形成環丙基且兩個 $\text{R}_7$ 基團皆為氫；

R<sub>8</sub>係選自



R<sub>9</sub>獨立地選自 F、Cl、Br、CN、C<sub>1-4</sub>烷基、-NHS(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>烷基、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-OR<sub>b</sub>、-C(=O)OR<sub>b</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHC<sub>1-4</sub>烷基、-C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C<sub>3-6</sub>環烷基、C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-雜環，其中該雜環係選自



其中該烷基、環烷基或雜環基經0至4個R<sub>e</sub>取代

R<sub>a</sub>在每次出現時獨立地選自 H、CN、經0至5個R<sub>e</sub>取代之C<sub>1-4</sub>烷基、經0至5個R<sub>e</sub>取代之-C<sub>3-10</sub>碳環基及經0至5個R<sub>e</sub>取代之-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-雜環基；

R<sub>b</sub>在每次出現時獨立地選自 H及經0至5個R<sub>e</sub>取代之C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sub>c</sub>在每次出現時獨立地選自 C<sub>1-4</sub>烷基及C<sub>3-6</sub>環烷基；

R<sub>e</sub>在每次出現時獨立地選自經0至5個R<sub>f</sub>取代之C<sub>1-6</sub>烷基、F及OH；

R<sub>f</sub>在每次出現時獨立地選自 H、F、Cl、NH<sub>2</sub>、OH、OC<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷基及C<sub>3-6</sub>環烷基；

n在每次出現時獨立地選自 1及2；且

r在每次出現時獨立地選自 0、1、2及3。

在一個實施例中，本發明提供式(I)化合物或其立體異構物、互

變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

$R_1$  獨立地選自 H、F、Cl、Br、CN 及經 0 至 4 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基；

$R_2$  獨立地選自 H、OH、CN、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$  及經 0 至 4 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基；

$R_3$  係 F、Cl、Br、CN 及經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $(CH_2)_r-C_{3-6}$  碳環基或經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_4$  係 H、F、Cl、Br、OH、 $OC_{1-4}$  烷基及  $C_{1-4}$  烷基；

$R_5$  係 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R_6$  及  $R_7$  獨立地選自 H、經 0 至 4 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $(CH_2)_r-C_{3-6}$  碳環基及經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r$ -雜環基或  $R_6$  及  $R_7$  連同其二者所附接之碳原子一起形成經 0 至 5 個  $R_e$  取代之環烷基；或當  $n$  大於 1 時兩個毗鄰  $R_6$  基團形成經 0 至 5 個  $R_e$  取代之環烷基；

$R_8$  係芳基或雜芳基，其各自經 0 至 5 個  $R_9$  取代；且

$R_9$  係 F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、



$(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -環烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜環基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -芳基及 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 $\text{R}_e$ 取代。

在另一實施例中，本發明提供化合物式(I)或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

$\text{R}_1$ 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN及經0至4個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；

$\text{R}_2$ 獨立地選自H、OH、CN、 $-\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 及經0至4個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；

$\text{R}_3$ 係F、Cl、Br、CN及經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $(\text{CH}_2)_r$ - $\text{C}_{3-6}$ 碳環基或經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

$\text{R}_4$ 係H、F、Cl、Br、OH、 $\text{OC}_{1-4}$ 烷基及 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；

$\text{R}_5$ 係H或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；

$\text{R}_6$ 及 $\text{R}_7$ 獨立地選自H、經0至4個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $(\text{CH}_2)_r$ -

C<sub>3-6</sub>碳環基及經0至3個R<sub>e</sub>取代之-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-雜環基，或R<sub>6</sub>及R<sub>7</sub>連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個R<sub>e</sub>取代之環烷基；或當n大於1時兩個毗鄰R<sub>6</sub>基團形成經0至5個R<sub>e</sub>取代之環烷基；

R<sub>8</sub>係經0至5個R<sub>9</sub>取代之芳基；且

R<sub>9</sub>係F、Cl、Br、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、硝基、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-環烷基、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-雜環基、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-芳基及-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個R<sub>e</sub>取代。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R<sub>1</sub>獨立地選自H、F、Cl、Br、CN及經0至4個R<sub>e</sub>取代之C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sub>2</sub>獨立地選自H、OH、CN、-NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-C(=O)OR<sub>b</sub>及經0至4個R<sub>e</sub>取代之C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sub>3</sub>係F、Cl、Br、CN及經0至3個R<sub>e</sub>取代之C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、經0至3個R<sub>e</sub>取代之(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>碳環基或經0至3個R<sub>e</sub>取代之-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-雜環基；

R<sub>4</sub>係H、F、Cl、Br、OH、OC<sub>1-4</sub>烷基及C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sub>5</sub>係H或C<sub>1-4</sub>烷基；

$R_6$ 及 $R_7$ 獨立地選自H、經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基，或 $R_6$ 及 $R_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基；或當 $n$ 大於1時兩個毗鄰 $R_6$ 基團形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基；

$R_8$ 係經0至5個 $R_9$ 取代之雜芳基；且

$R_9$ 係F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 $R_e$ 取代。

在另一實施例中，本發明提供式(II)及(III)之化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

$R_1$ 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN及經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_2$ 獨立地選自H、OH、CN、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 及經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_3$ 係F、Cl、Br、CN及經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、

$-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基或經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_4$ 係H、F、Cl、Br、OH、 $OC_{1-4}$ 烷基及 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_5$ 係H或 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_6$ 及 $R_7$ 獨立地選自H、經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基，或 $R_6$ 及 $R_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基；

$R_8$ 係芳基；

$R_9$ 係選自F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 $R_e$ 取代；

$R_a$ 在每次出現時獨立地選自H、CN、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 $R_a$ 及 $R_a$ 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之雜

環；

$R_b$ 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_c$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳環基及雜環基；

$R_d$ 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_e$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_f$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 環烷基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、=O、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 及 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

$R_f$ 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基及苯基；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；且

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一實施例中，本發明提供式(II)及(III)之化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

$R_1$ 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN及經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_2$ 獨立地選自H、OH、CN、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 及經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_3$ 係F、Cl、Br、CN及經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、

$(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $(\text{CH}_2)_r$ - $\text{C}_{3-6}$ 碳環基或經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

$\text{R}_4$ 係H、F、Cl、Br、OH、 $\text{OC}_{1-4}$ 烷基及 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；

$\text{R}_5$ 係H或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；

$\text{R}_6$ 及 $\text{R}_7$ 獨立地選自H、經0至4個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $(\text{CH}_2)_r$ - $\text{C}_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基，或 $\text{R}_6$ 及 $\text{R}_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之環烷基；

$\text{R}_8$ 係雜芳基；

$\text{R}_9$ 係選自F、Cl、Br、CN、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、硝基、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -環烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜環基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -芳基及 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 $\text{R}_e$ 取代；

$\text{R}_a$ 在每次出現時獨立地選自H、CN、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ - $\text{C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；或 $\text{R}_a$ 及 $\text{R}_a$ 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之雜環；

$\text{R}_b$ 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、經0

至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_c$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳環基及雜環基；

$R_d$ 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_e$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_f$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 環烷基、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 及 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

$R_f$ 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、NH<sub>2</sub>、OH、OC<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基及苯基；

$p$ 在每次出現時獨立地選自0、1及2；且

$r$ 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一實施例中，本發明提供式(II)及(III)之化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

$R_1$ 及 $R_2$ 獨立地係H或 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_3$ 係F、Cl及經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 或 $S(O)_2R_c$ ；

$R_4$ 係H、Me或F；

$R_6$ 及 $R_7$ 獨立地選自H、經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基及或 $R_6$ 及 $R_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基；

$R_8$ 係苯基；且

$R_9$ 係F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、-

$(\text{CHR}_d)_r$ -雜環基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -芳基及 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 $\text{R}_e$ 取代。

在另一實施例中，本發明提供式(II)及(III)之化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

$\text{R}_1$ 及 $\text{R}_2$ 獨立地係H或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；

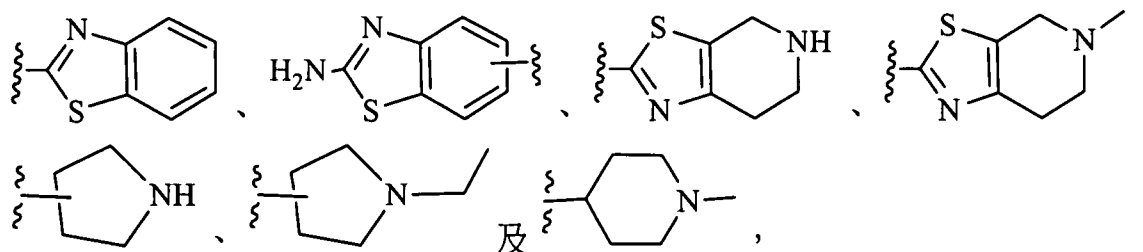
$\text{R}_3$ 係F、Cl及經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$ ；

$\text{R}_4$ 係H、Me或F；

$\text{R}_6$ 及 $\text{R}_7$ 獨立地選自H、經0至4個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基及或 $\text{R}_6$ 及 $\text{R}_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之環烷基；

$\text{R}_8$ 係苯基；

$\text{R}_9$ 獨立地選自F、Cl、Br、CN、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -環烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜環基、經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_r$ 雜環，其中該雜環係選自



其中該烷基、環烷基或雜環基經0至4個 $\text{R}_e$ 取代；

$\text{R}_a$ 在每次出現時獨立地選自H、CN、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；或 $\text{R}_a$ 及 $\text{R}_a$ 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之雜環；

$\text{R}_b$ 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、經0



至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_c$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳環基及雜環基；

$R_d$ 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_e$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_f$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 環烷基、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、 $-(CH_2)_rOR_f$ 及 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

$R_f$ 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、NH<sub>2</sub>、OH、OC<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基及苯基；且

$r$ 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一實施例中，本發明提供式(II)及(III)之化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

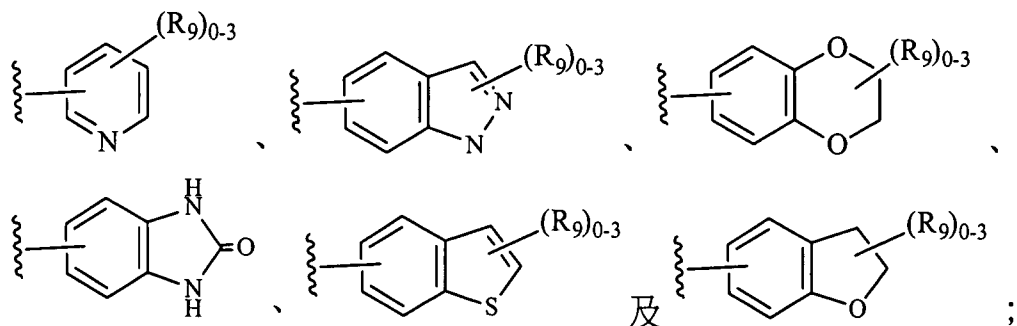
$R_1$ 及 $R_2$ 獨立地係H或 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_3$ 係F、Cl及 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 或S(O)<sub>2</sub>Me，

$R_4$ 係H、F、Cl或甲基；

$R_6$ 及 $R_7$ 獨立地選自H、經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基，或 $R_6$ 及 $R_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基；

$R_8$ 係選自



$R_g$ 係-OH；

$R_e$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_f$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 環烷基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、=O、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 及 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

$R_f$ 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基及苯基；且

$r$ 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一態樣中，本發明提供選自本申請案中所例示化合物之任一子列表之化合物。

在另一實施例中，本發明化合物具有 $\leq 10 \mu M$ 之ROCK  $IC_{50}$ 值。

在另一實施例中，本發明化合物具有 $\leq 1 \mu M$ 之ROCK  $IC_{50}$ 值。

在另一實施例中，本發明化合物具有 $\leq 0.1 \mu M$ 之ROCK  $IC_{50}$ 值。

在另一實施例中，本發明化合物具有 $\leq 0.05 \mu M$ 之ROCK  $IC_{50}$ 值。

在另一實施例中，本發明化合物具有 $\leq 0.01 \mu M$ 之ROCK  $IC_{50}$ 值。

## II. 本發明之其他實施例

在另一實施例中，本發明提供組合物，其包含至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在另一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及治療有效量之至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在另一實施例中，本發明提供製備本發明化合物之製程。

在另一實施例中，本發明提供用於製備本發明化合物之中間

體。

在另一實施例中，本發明提供進一步包含其他治療劑之醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明提供治療及/或預防與異常ROCK活性相關之病況之方法，其包含向需要該治療及/或預防之患者投與治療有效量之至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。如本文所使用，術語「患者」涵蓋所有哺乳動物物種。

如本文所使用，「治療(treating或treatment)」涵蓋治療哺乳動物(特定而言人類)之疾病狀態，且包括：(a)抑制該疾病狀態，亦即，阻止其發展；及/或(b)減輕該疾病狀態，亦即，使該疾病狀態消退。

如本文所使用，「預防」(prophylaxis或prevention)涵蓋預防性治療哺乳動物(特定而言人類)之亞臨床疾病狀態，其旨在減小發生臨床疾病狀態之概率。基於已知與一般人群相比患有臨床疾病狀態之風險有所增加之因子來選擇用於預防性療法之患者。「預防」療法可分為(a)初級預防及(b)二級預防。將初級預防定義為治療尚未呈現臨床疾病狀態之患者，而將二級預防定義為預防相同或類似臨床疾病狀態之二次發生。在另一實施例中，本發明提供同時、單獨或依序用於療法中之本發明化合物及其他治療劑之組合製劑。

本發明可以其他特定形式體現，此並不背離其精神或基本特徵。本發明涵蓋本文所提及之本發明較佳態樣之所有組合。應瞭解，本發明之任何及所有實施例皆可結合任何其他一或多個實施例來闡述其他實施例。亦應瞭解，該等實施例之每一個別要素係自身獨立之實施例。另外，該等實施例之任一要素意欲與任一實施例之任一及所有其他要素組合以闡述其他實施例。

### III. 化學

在整個說明書及隨附申請專利範圍中，給定化學式或名稱應涵蓋所有立體及光學異構物及其存在該等異構物之外消旋物。除非另外指明，否則所有對掌性(鏡像異構物及非鏡像異構物)及外消旋形式皆在本發明之範圍內。該等化合物中亦可存在C=C雙鍵、C=N雙鍵、環系統及諸如此類之許多幾何異構物，且所有該等穩定異構物皆涵蓋於本發明內。闡述本發明化合物之順式及反式(或*E*-及*Z*-)幾何異構物且可分離成異構物混合物或分開之異構物形式。本發明化合物可以光學活性或外消旋形式進行分離。可藉由拆分外消旋形式或藉由自光學活性起始材料合成來製備光學活性形式。用於製備本發明化合物及其中製得之中間體之所有製程皆視為本發明之一部分。在製備鏡像異構物或非鏡像異構物產物時，其可藉由習用方法(例如藉由層析或分段結晶)進行分離。端視製程條件，以游離(中性)或鹽形式獲得本發明之最終產物。該等最終產物之游離形式及鹽皆在本發明之範圍內。若如此期望，則可將化合物之一種形式轉化成另一形式。可將游離鹼或酸轉化成鹽；可將鹽轉化成游離化合物或另一鹽；可將本發明之異構物化合物之混合物分離成個別異構物。本發明化合物、其游離形式及鹽可以多種互變異構物形式存在，其中氫原子轉置至分子之其他部分且由此分子原子之間之化學鍵發生重排。應瞭解，可存在之所有互變異構物形式皆包括於本發明內。

術語「立體異構物」係指空間中之原子配置有所不同之相同成份之異構物。鏡像異構物及非鏡像異構物係立體異構物之實例。術語「鏡像異構物」係指彼此係鏡像且不可疊合之分子物質對中之一者。術語「非鏡像異構物」係指並非為鏡像之立體異構物。術語「外消旋物」或「外消旋混合物」係指由等莫耳量之兩種鏡像異構物物質構成之組合物，其中該組合物並無光學活性。

符號「R」及「S」代表對掌性碳原子周圍之取代基之組態。異

構物描述符「R」及「S」如本文所闡述用於指示相對於核心分子之原子組態，且意欲如文獻中所定義來使用(IUPAC Recommendations 1996, *Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996))。

術語「對掌性」係指分子之使得其不可能與其鏡像疊合之結構特性。術語「純對掌性」係指鏡像異構物純度之狀態。術語「光學活性」係指純對掌性分子或對掌性分子之非外消旋混合物在偏振光平面上旋轉之程度。

如本文所使用，術語「烷基」或「伸烷基」意欲包括具有指定碳原子數之具支鏈及直鏈飽和脂肪族烴基團。例如，「C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>烷基」或「C<sub>1-10</sub>烷基」(或伸烷基)意欲包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>及C<sub>10</sub>烷基。另外，例如，「C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基」或「C<sub>1-6</sub>烷基」表示具有1至6個碳原子之烷基。烷基可未經取代或經取代(其中至少一個氫由另一化學基團代替)。烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如，正丙基及異丙基)、丁基(例如，正丁基、異丁基、第三丁基)及戊基(例如，正戊基、異戊基、新戊基)。

「烯基」或「伸烯基」意欲包括具有指定碳原子數及一或多個、較佳地一至兩個碳-碳雙鍵(其可存在於沿鏈之任一穩定點處)之直鏈或具支鏈組態之烴鏈。例如，「C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>烯基」或「C<sub>2-6</sub>烯基」(或伸烯基)意欲包括C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>烯基。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基2-丙烯基及4-甲基3-戊烯基。

「炔基」或「伸炔基」意欲包括具有一或多個、較佳地一至三個可存在於沿鏈之任一穩定點處之碳-碳三鍵之直鏈或具支鏈組態之烴鏈。例如，「C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>炔基」或「C<sub>2-6</sub>炔基」(或伸炔基)意欲包括C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>炔基；例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔

基。

術語「烷氧基」或「烷基氧基」係指-O-烷基。「C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷氧基」或「C<sub>1-6</sub>烷氧基」(或烷基氧基)意欲包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>烷氧基。實例烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如，正丙氧基及異丙氧基)及第三丁氧基。類似地，「烷硫基」或「硫烷基」代表指定數量之碳原子經由硫橋進行附接之如上文所定義之烷基，例如甲基-S-及乙基-S-。

「鹵基」或「鹵素」包括氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘(I)。「鹵烷基」意欲包括具有指定碳原子數且經1或多個鹵素取代之具支鏈及直鏈飽和脂肪族烴基團。鹵烷基之實例包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。鹵烷基之實例亦包括意欲包括具有指定碳原子數且經1或多個氟原子取代之具支鏈及直鏈飽和脂肪族烴基團之「氟烷基」。

「鹵烷氧基」或「鹵烷基氧基」代表指定數量之碳原子經由氧橋進行附接之如上文所定義之鹵烷基。例如，「C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>鹵烷氧基」或「C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基」意欲包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>鹵烷氧基。鹵烷氧基之實例包括(但不限於)三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。類似地，「鹵烷硫基」或「硫鹵烷氧基」代表指定數量之碳原子經由硫橋進行附接之如上文所定義之鹵烷基；例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。

術語「環烷基」係指環狀烷基，包括單環、雙環或多環系統。「C<sub>3</sub>至C<sub>7</sub>環烷基」或「C<sub>3-7</sub>環烷基」意欲包括C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>及C<sub>7</sub>環烷基。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及降莖基。具支鏈環烷基(例如1-甲基環丙基及2-甲基環丙基)包括於「環烷基」之定義中。

如本文所使用，「碳環」、「碳環基」或「碳環殘基」意指任何穩定之3-、4-、5-、6-、7-或8員單環狀或雙環或7-、8-、9-、10-、11-、12-或13員雙環或三環烴環，其中之任一者可為飽和的、部分不飽和的、不飽和的或芳族。該等碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環庚烯基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、[3.3.0]雙環辛烷、[4.3.0]雙環壬烷、[4.4.0]雙環癸烷(十氫萘)、[2.2.2]雙環辛烷、萸基、苯基、萘基、二氫萘基、金剛烷基、蒽基及四氫萘基(四氫萘)。如上文所顯示，橋接環亦包括於碳環之定義中(例如，[2.2.2]雙環辛烷)。除非另外說明，否則較佳碳環係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苯基及二氫萘基。在使用術語「碳環基」時，其意欲包括「芳基」。在一或多個碳原子連接兩個非毗鄰碳原子時，產生橋接環。較佳橋係一個或兩個碳原子。應注意，橋總是將單環轉化成三環。在環橋接時，針對環列舉之取代基亦可存於橋上。

如本文所使用，術語「雙環碳環基」或「雙環碳環基團」意指含有兩個稠合環且由碳原子組成之穩定的9員或10員碳環系統。在兩個稠合環中，一個環係稠合至第二環之苯并環；且第二環係飽和、部分地不飽和或不飽和之5員或6員碳環。雙環碳環基團可在任一碳原子處附接至其側基以得到穩定結構。若所得化合物穩定，則本文所闡述之雙環碳環基團可在任一碳上經取代。雙環碳環基團之實例係(但不限於)萘基、1,2-二氫萘基、1,2,3,4-四氫萘基及二氫萘基。

「芳基」係指單環或多環芳族烴，包括(例如)苯基、萘基及菲基。芳基部分已為人熟知且闡述於(例如) Lewis, R.J.編輯之*Hawley's Condensed Chemical Dictionary* (第13版), John Wiley & Sons公司, New York (1997)中。「C<sub>6</sub>或C<sub>10</sub>芳基」或「C<sub>6-10</sub>芳基」係指苯基及萘基。除非另外說明，否則「芳基」、「C<sub>6</sub>或C<sub>10</sub>芳基」或「C<sub>6-10</sub>芳基」或「芳

族殘基」可未經取代或經1至5個以下基團、較佳地1至3個以下基團取代：OH、OCH<sub>3</sub>、Cl、F、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、N(CH<sub>3</sub>)H、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C(=O)CH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、S(=O)CH<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>H及CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

如本文所使用，術語「苺基」係指一個氫原子由苯基代替之甲基，其中該苯基可視情況經1至5個以下基團、較佳地1至3個以下基團取代：OH、OCH<sub>3</sub>、Cl、F、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、N(CH<sub>3</sub>)H、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C(=O)CH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、S(=O)CH<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>H及CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

如本文所使用，術語「雜環」、「雜環基」或「雜環基團」意指穩定的3-、4-、5-、6-或7員單環或雙環或7-、8-、9-、10-、11-、12-、13-或14員多環雜環，其為飽和的、部分不飽和的或完全不飽和的，且其含有碳原子及1個、2個、3個或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子；且包括任一上文所定義雜環稠合至苯環之任一多環基團。氮及硫雜原子可視情況發生氧化(亦即，N→O及S(O)<sub>p</sub>，其中p為0、1或2)。氮原子可經取代或未經取代(亦即，若定義，則為N或NR，其中R係H或另一取代基)。雜環可在任一雜原子或碳原子處與其側基附接，從而得到穩定結構。若所得化合物穩定，則本文所述雜環基可在碳或在氮原子上經取代。雜環中之氮可視情況經四級胺化。若雜環中之S及O原子之總數超過1，則該等雜原子較佳彼此不毗鄰。較佳地，雜環中之S及O原子之總數不大於1。在使用術語「雜環」時，其意欲包括雜芳基。

橋接環亦包括於雜環之定義中。在一或多個原子(亦即，C、O、N或S)連接兩個非毗鄰碳或氮原子時，則產生橋接環。橋接環之實例包括(但不限於)一個碳原子、兩個碳原子、一個氮原子、兩個氮原子及碳-氮基團。應注意，橋總是將單環轉化成三環。在環橋接時，針



對環列舉之取代基亦可存於橋上。

雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、氮雜環丁基、氮呿基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并苯硫基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、呋唑基、4aH-呋唑基、噁啉基、吡嗪基、吡嗪烯基、呿啉基、十氫喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氫呋喃并[2,3-b]四氫呋喃、呋喃基、呋咕基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、咪唑并吡啶基、假吲哚基(indolenyl)、二氫吲哚基、吲哚基、3H-吲哚基、靛紅醯基(isatinoyl)、異苯并呋喃基、異吡嗪基、異吡唑基、異二氫吲哚基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、異噻唑并吡啶基、異噁唑基、異噁唑并吡啶基、亞甲基二氧基苯基、嗎啉基、蔡啶基、八氫異喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啉基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑啉基呋喃基、羧吲哚基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁噻基、啡噁嗪基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮基、4-六氫吡啶酮基、胡椒基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑啉基、吡唑基、吡唑并吡啶基、吡唑基、嗒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啉基、吡咯基、2-吡咯啉酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹啉基、吡啶基、四唑基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒾基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、苯硫基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及吡基。亦包括含有(例如)上述雜環之稠合環及螺化合物。

5員至10員雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、咪唑基、咪唑啉基、吡啶基、四唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啉基、四氫呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吡唑基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、羥吡啶基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、靛紅醯基、異喹啉基、八氫異喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、異噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噻啉基、異噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基及吡唑并吡啶基。

5員至6員雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、咪唑基、咪唑啉基、吡啶基、四唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啉基、四氫呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基及三唑基。亦包括含有(例如)上述雜環之稠合環及螺化合物。

如本文所使用，術語「雙環雜環」或「雙環雜環基團」意指穩定的9員或10員雜環系統，其含有兩個稠合環且由碳原子及1個、2個、3個或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子組成。在該兩個稠合環中，一個環係5員或6員單環芳族環，其包含5員雜芳基環、6員雜芳基環或苯并環且各自稠合至第二環。第二環係飽和、部分地不飽和或不飽和之5員或6員單環，且包含5員雜環、6員雜環或碳環(前提係在第二環係碳環時第一環並非苯并環)。

雙環雜環基團可在任一雜原子或碳原子處與其側基附接，從而得到穩定結構。若所得化合物穩定，則本文所闡述之雙環雜環基團可在碳或氮原子上經取代。若雜環中之S及O原子之總數超過1，則該等雜原子較佳彼此不毗鄰。較佳地，雜環中之S及O原子總數不大於1。

雙環雜環基團之實例係(但不限於)喹啉基、異喹啉基、吡嗪基、喹唑啉基、吲哚基、異吲哚基、二氫吲哚基、1H-吲哚基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-喹啉基、2,3-二氫-苯并呋喃基、吡嗪基、1,2,3,4-四氫-喹喔啉基及1,2,3,4-四氫-喹唑啉基。

如本文所使用，術語「芳族雜環基團」或「雜芳基」係指經取代及未經取代之芳族5員或6員單環基團、9員或10員雙環基團及11員至14員三環基團，其在該等環中之至少一者中具有至少一個雜原子(O、S或N)，該含雜原子之環較佳地具有1個、2個或3個選自O、S及N之雜原子。含有雜原子之雜芳基之每一環可含有一或兩個氧或硫原子及/或一至四個氮原子，前提係每一環中雜原子之總數為4或更小，且每一環具有至少一個碳原子。雜芳基可經取代或未經取代。氮原子可經取代或未經取代(亦即，若定義，則為N或NR，其中R係H或另一取代基)。氮及硫雜原子可視情況發生氧化(亦即， $N \rightarrow O$ 及 $S(O)_p$ )，且氮原子可視情況經四級銨化。

為雙環或三環之雜芳基必須包括至少一個完全芳族環，但其他一或多個稠合環可為芳族或非芳族。雜芳基可在任一環之任一可用氮或碳原子處附接。雜芳基環系統可含有0個、1個、2個或3個取代基。雜芳基包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基、二氫吲哚基、苯并二氧雜戊環基及苯并二噁烷。

術語「抗衡離子」用於代表帶負電荷物質，例如氯離子、溴離子、氫氧根、乙酸根及硫酸根。

在環結構內使用虛環時，此指示該環結構可為飽和的、部分地飽和的或不飽和的。

如本文中所提及，術語「經取代」意指至少一個氫原子經非氫基團代替，前提係維持正常化合價且該取代得到穩定化合物。當取代基係酮基(即=O)時，則原子上之2個氫可被代替。酮基取代基不存在於芳族部分上。在提及環系統(例如，碳環或雜環)經羰基或雙鍵取代時，羰基或雙鍵意欲係環之一部分(亦即，在環內)。如本文所使用，環雙鍵係形成於兩個毗鄰環原子之間的雙鍵(例如，C=C、C=N或N=N)。

在本發明化合物上存在氮原子(例如，胺)之情形下，可藉由使用氧化劑(例如，mCPBA及/或過氧化氫)進行處理而將該等氮原子轉化成N-氧化物以獲得本發明之其他化合物。因此，所有所顯示及主張之氮原子皆視為涵蓋所顯示氮及其N-氧化物(N→O)衍生物二者。

當任一變量在化合物之任一組成或式中出現一次以上時，其每次出現時之定義獨立於其在其他每次出現時之定義。因此，例如，若顯示基團經0至3個R基團取代，則該基團可視情況經至多三個R基團取代，且在每次出現時R獨立地選自R之定義。另外，取代基及/或變量之組合僅在該等組合產生穩定化合物時才允許存在。

當鍵結至取代基之鍵顯示為與連接環中兩個原子之鍵交叉時，則該取代基可鍵結至該環上之任一原子。在列示取代基但未指明該取代基中鍵結至具有給定式之化合物的其餘部分上之原子時，則該取代基可經由該取代基中之任一原子來鍵結。取代基及/或變量之組合僅在該等組合產生穩定化合物時才容許存在。

片語「醫藥上可接受」在本文中用於係指如下化合物、材料、組合物及/或劑型：在合理醫學判斷之範圍內，其適用於接觸人類及動物之組織而無過高毒性、刺激性、過敏反應及/或其他問題或併發

症並與合理的益處/風險比率相稱。

如本文所使用，「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中藉由製備其酸式或鹼式鹽來對母體化合物進行改質。醫藥上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性基團(例如胺)之無機或有機酸鹽；及酸性基團(例如羧酸)之鹼性或有機鹽。醫藥上可接受之鹽包括自(例如)無毒無機酸或有機酸形成之母體化合物之習用無毒鹽或四級銨鹽。例如，該等習用無毒鹽包含彼等源自諸如以下等無機酸者：鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸及硝酸；及自諸如以下等有機酸製得之鹽：乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、帕莫酸(pamoic acid)、馬來酸、羥基馬來酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、磺胺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、富馬酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸及羥乙磺酸。

本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。通常，該等鹽可藉由在水或有機溶劑、或二者之混合物中使該等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量量之適當鹼或酸進行反應來製備；通常，較佳者係非水性介質，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。適宜鹽之列表可參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第18版，Mack Publishing公司，Easton, PA (1990)，該文獻之揭示內容以引用方式併入本文中。

此外，式I化合物可具有前藥形式。本發明之範圍及精神內之前藥係在活體內轉化以提供生物活性劑(亦即，式I化合物)之任一化合物。前藥之各種形式已為業內熟知。該等前藥衍生物之實例可參見如下：

a) Bundgaard, H. 編輯，*Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) 及 Widder, K. 等人編輯，*Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985)；

b)Bundgaard, H. , 第 5 章 , 「 Design and Application of Prodrugs 」, Krosgaard-Larsen, P.等人編輯 , *A Textbook of Drug Design and Development*, 第113頁至第191頁, Harwood Academic Publishers (1991) ;

c)Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992) ;

d)Bundgaard, H.等人 , *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988) ; 及

e)Kakeya, N.等人 , *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984) 。

含有羧基之化合物可形成生理學上可水解之酯，該等酯藉由在體內自身水解以得到式I化合物來用作前藥。較佳地經口投與該等前藥，此乃因在許多情形下主要在消化酶之影響下發生水解。非經腸投與可用於酯自身具有活性之情形或彼等在血液中發生水解之情形。式I化合物之生理學上可水解酯之實例包括C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基苄基、4-甲氧基苄基、二氫茛基、鄰苯二甲醯基、甲氧基甲基、C<sub>1-6</sub>烷醯氧基-C<sub>1-6</sub>烷基(例如，乙醯氧基甲基、新戊醯基氧基甲基或丙醯基氧基甲基)、C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基氧基-C<sub>1-6</sub>烷基(例如，甲氧基羰基氧基甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘胺醯基氧基甲基、苯基甘胺醯基氧基甲基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)-甲基)-之酯及用於(例如)青黴素(penicillin)及頭孢菌素(cephalosporin)技術中之其他熟知之生理學上可水解之酯。可藉由業內已知之習用技術來製備該等酯。

前藥之製備已為業內熟知且闡述於例如以下之文獻中：King, F.D.編輯之*Medicinal Chemistry : Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994) ; Testa, B. 等人 , *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003) ; Wermuth, C.G.編輯之*The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999) 。

本發明意欲包括在本發明化合物中出現之原子的所有同位素。同位素包括彼等具有相同原子序但具有不同質量數的原子。以一般實例之方式但並非限制，氫之同位素包含氕及氘。氕在其核中具有一個質子及一個中子且其具有普通氫之兩倍之質量。氕可藉由諸如「 $^2\text{H}$ 」或「D」等符號來代表。術語「氕化」在本文中單獨地或用於改質化合物或基團，其係指利用氕原子代替附接至碳之一或多個氫原子。碳之同位素包括 $^{13}\text{C}$ 及 $^{14}\text{C}$ 。

經同位素標記之本發明化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習用技術來製備，或可藉由與本文所闡述方法類似之製程使用經適當同位素標記之試劑代替原本採用之未經標記試劑來製備。該等化合物具有各種潛在用途，例如，用作測定潛在醫藥化合物結合至靶蛋白或受體之能力之標準品及試劑，或用於使在活體內或活體外結合至生物受體之本發明化合物成像。

「穩定化合物」及「穩定結構」意欲指示化合物足夠強健從而可自反應混合物中分離出達到可用純度，且可將其調配成有效治療劑。較佳地，本發明化合物不含N-鹵基、 $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 或 $\text{S}(\text{O})\text{H}$ 基團。

術語「溶劑合物」意指本發明化合物與一或多種溶劑分子(有機或無機)之物理締合。此物理締合包括氫鍵結。在某些情形中，例如，在一或多種溶劑分子納入結晶固體之晶格中時，溶劑合物能夠分離。溶劑合物中之溶劑分子可以規則配置及/或無序配置存在。溶劑合物可包含化學計量或非化學計量量之溶劑分子。「溶劑合物」涵蓋溶液相及可分離溶劑合物。實例性溶劑合物包括(但不限於)水合物、乙醇合物、甲醇合物及異丙醇合物。溶劑化方法已為業內熟知。

如本文所使用，縮寫定義如下：「1×」係一次，「2×」係兩次，「3×」係三次，「 $^{\circ}\text{C}$ 」係攝氏度，「eq」係當量(equivalent或equivalents)，「g」係克(gram或grams)，「mg」係毫克(milligram或

milligrams), 「L」係公升(liter或liters), 「mL」係毫升(milliliter或milliliters), 「 $\mu$ L」係微升(microliter或microliters), 「N」係正常, 「M」係莫耳, 「mmol」係毫莫耳(millimole或millimoles), 「min」係分鐘(minute或minutes), 「h」係小時(hour或hours), 「rt」係室溫, 「RT」係滯留時間, 「atm」係大氣壓, 「psi」係磅/立方英吋, 「conc.」係濃縮物, 「sat」或「saturated」係飽和, 「MW」係分子量, 「mp」係熔點, 「ee」係鏡像異構過量, 「MS」或「Mass Spec」係質譜, 「ESI」係電噴射離子化質譜, 「HR」係高解析度, 「HRMS」係高解析度質譜, 「LCMS」係液相層析質譜, 「HPLC」係高壓液相層析, 「RP HPLC」係反相HPLC, 「TLC」或「tlc」係薄層層析, 「NMR」係核磁共振光譜, 「nOe」係核歐沃豪斯效應光譜(nuclear Overhauser effect spectroscopy), 「 $^1\text{H}$ 」係質子, 「 $\delta$ 」係德耳塔(delta), 「s」係單峰, 「d」係雙重峰, 「t」係三重峰, 「q」係四重峰, 「m」係多重峰, 「br」係寬峰, 「Hz」係赫茲, 且「 $\alpha$ 」、「 $\beta$ 」、「R」、「S」、「E」及「Z」係熟習此項技術者熟知之立體化學符號。

|                 |         |
|-----------------|---------|
| Me              | 甲基      |
| Et              | 乙基      |
| Pr              | 丙基      |
| <i>i</i> -Pr    | 異丙基     |
| Bu              | 丁基      |
| <i>i</i> -Bu    | 異丁基     |
| <i>t</i> -Bu    | 第三丁基    |
| Ph              | 苯基      |
| Bn              | 苄基      |
| Boc             | 第三丁氧基羰基 |
| AcOH或HOAc       | 乙酸      |
| $\text{AlCl}_3$ | 氯化鋁     |
| AIBN            | 偶氮雙異丁腈  |



|                                 |                                          |
|---------------------------------|------------------------------------------|
| BBr <sub>3</sub>                | 三溴化硼                                     |
| BCl <sub>3</sub>                | 三氯化硼                                     |
| BEMP                            | 2-第三丁基亞胺基-2-二乙基胺基-1,3-二甲基全氫-1,3,2-二氮雜磷雜苯 |
| BOP試劑                           | 六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基叁(二甲基胺基)磷鎢                 |
| 伯吉斯試劑                           | N-三乙基鉍磺醯基-胺基甲酸甲酯                         |
| (Burgess reagent)               |                                          |
| CBz                             | 苄氧羰基                                     |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 二氯甲烷                                     |
| CH <sub>3</sub> CN或ACN          | 乙腈                                       |
| CDCl <sub>3</sub>               | 氘-氯仿                                     |
| CHCl <sub>3</sub>               | 氯仿                                       |
| mCPBA或m-CPBA                    | 間氯過氧苯甲酸                                  |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 碳酸銨                                      |
| Cu(OAc) <sub>2</sub>            | 乙酸銅(II)                                  |
| Cy <sub>2</sub> NMe             | N-環己基-N-甲基環己胺                            |
| DBU                             | 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯                   |
| DCE                             | 1,2二氯乙烷                                  |
| DCM                             | 二氯甲烷                                     |
| DEA                             | 二乙胺                                      |
| 戴斯-馬丁(Dess-Martin)              | 1,1,1-叁(乙醯基氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3-(1H)-酮   |
| DIC或DIPCDI                      | 二異丙基碳化二亞胺                                |
| DIEA、DIPEA或Hunig鹼               | 二異丙基乙胺                                   |
| DMAP                            | 4-二甲基胺基吡啶                                |
| DME                             | 1,2-二甲氧基乙烷                               |
| DMF                             | 二甲基甲醯胺                                   |
| DMSO                            | 二甲基亞砷                                    |
| cDNA                            | 互補DNA                                    |

|                                |                                                               |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Dppp                           | ( <i>R</i> )-(+)-1,2-雙(二苯基膦基)丙烷                               |
| DuPhos                         | (+)-1,2-雙((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-二乙基膦基)苯               |
| EDC                            | <i>N</i> -(3-二甲基胺基丙基)- <i>N'</i> -乙基碳化二亞胺                     |
| EDCI                           | <i>N</i> -(3-二甲基胺基丙基)- <i>N'</i> -乙基碳化二亞胺鹽酸鹽                  |
| EDTA                           | 乙二胺四乙酸                                                        |
| ( <i>S,S</i> )-                | (+)-1,2-雙((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-二乙基膦烷基)苯(1,5-環辛二烯)三氟甲 |
| EtDuPhosRh(I)                  | 烷磺酸銻(I)                                                       |
| Et <sub>3</sub> N或TEA          | 三乙胺                                                           |
| EtOAc                          | 乙酸乙酯                                                          |
| Et <sub>2</sub> O              | 乙醚                                                            |
| EtOH                           | 乙醇                                                            |
| GMF                            | 玻璃微纖維過濾器                                                      |
| Grubbs (II)                    | (1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啉基)二氯(苯基亞甲基)(三環己基膦)鈦                 |
| HCl                            | 鹽酸                                                            |
| HATU                           | 六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲鎘                 |
| HEPES                          | 4-(2-羥乙基)六氫吡嗪-1-乙烷磺酸                                          |
| Hex                            | 己烷                                                            |
| HOBt或HOBT                      | 1-羥基苯并三唑                                                      |
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 硫酸                                                            |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 碳酸鉀                                                           |
| KOAc                           | 乙酸鉀                                                           |
| K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> | 磷酸鉀                                                           |
| LAH                            | 氫化鋰鋁                                                          |
| LG                             | 離去基團                                                          |
| LiOH                           | 氫氧化鋰                                                          |
| MeOH                           | 甲醇                                                            |
| MgSO <sub>4</sub>              | 硫酸鎂                                                           |
| MsOH或MSA                       | 甲磺酸                                                           |
| NaCl                           | 氯化鈉                                                           |
| NaH                            | 氫化鈉                                                           |

|                                    |                            |
|------------------------------------|----------------------------|
| NaHCO <sub>3</sub>                 | 碳酸氫鈉                       |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>    | 碳酸鈉                        |
| NaOH                               | 氫氧化鈉                       |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>    | 亞硫酸鈉                       |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>    | 硫酸鈉                        |
| NBS                                | N-溴琥珀醯亞胺                   |
| NCS                                | N-氯琥珀醯亞胺                   |
| NH <sub>3</sub>                    | 氨                          |
| NH <sub>4</sub> Cl                 | 氯化銨                        |
| NH <sub>4</sub> OH                 | 氫氧化銨                       |
| OTf                                | 三氟甲磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯             |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | 叁(二亞苺基丙酮)二鈀(0)             |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>               | 乙酸鈀(II)                    |
| Pd/C                               | 碳載鈀                        |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>            | [1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II) |
| Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>   | 二氯三苯基膦                     |
| PG                                 | 保護基團                       |
| POCl <sub>3</sub>                  | 氧氯化磷                       |
| i-PrOH或IPA                         | 異丙醇                        |
| PS                                 | 聚苯乙烯                       |
| PyBOP                              | 六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啉基鎂鎘     |
| SEM-Cl                             | 2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯           |
| SiO <sub>2</sub>                   | 二氧化矽                       |
| SnCl <sub>2</sub>                  | 氯化錫(II)                    |
| TBAI                               | 四-正丁基碘化銨                   |
| TEA                                | 三乙胺                        |
| TFA                                | 三氟乙酸                       |
| THF                                | 四氫呋喃                       |
| TMSCHN <sub>2</sub>                | 三甲基矽烷基重氮甲烷                 |
| T <sub>3</sub> P                   | 丙烷膦酸酐                      |
| TRIS                               | 叁(羥甲基)胺基甲烷                 |

可以熟習有機合成之技術者已知之多種方式來製備本發明化合物。

IV. 生物學

活體外分析

可在30  $\mu$ L分析(含有20 mM HEPES (pH 7.5)，20 mM  $MgCl_2$ ，0.015% Brij-35，4 mM DTT，5  $\mu$ M ATP及1.5  $\mu$ M肽受質(FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH))中測定本發明化合物作為ROCK抑制劑之有效性。將化合物溶解於DMSO中從而使得DMSO之最終濃度 $< 2\%$ ，並利用Rho激酶變體起始反應。在培育後，藉由添加EDTA終止反應，並使用LABCHIP® 3000讀取器(Caliper Life Sciences)分離磷酸化肽及未磷酸化肽。對照由不含有化合物之分析組成，且背景由含有酶及受質且自反應開始即含有EDTA以抑制激酶活性之分析組成。以劑量反應形式測試化合物，並計算每一濃度之化合物對激酶活性之抑制。使用曲線擬合程式擬合抑制數據以測定 $IC_{50}$ ；亦即，抑制50%之激酶活性所需化合物之濃度。

在上文所闡述之ROCK分析中測試代表性實例，且發現其具有ROCK抑制活性。觀察到ROCK抑制活性( $IC_{50}$ 值)之範圍為 $\leq 50 \mu M$  (50000 nM)。下表A列示針對實例測得之ROCK  $IC_{50}$ 值。

表A

| 實例編號 | ROCK1 $IC_{50}$<br>(nM) | ROCK2 $IC_{50}$<br>(nM) |
|------|-------------------------|-------------------------|
| 1    | 6.69                    | 1.19                    |
| 2    | 13.9                    | 4.73                    |
| 3    | 4.27                    | 2.28                    |
| 4    | 17.7                    | 8.99                    |
| 5    | 9.61                    | 2.90                    |
| 6    | 0.85                    | 0.85                    |

| 實例編號 | ROCK1 IC <sub>50</sub><br>(nM) | ROCK2 IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|------|--------------------------------|--------------------------------|
| 7    | 1.11                           | 0.85                           |
| 8    | 2.63                           | 0.85                           |
| 9    | 155                            | 61.9                           |
| 10   | 107                            | 44.5                           |
| 11   | 108                            | 36.0                           |
| 12   | 6.39                           | 1.89                           |
| 13   | 147                            | 77.1                           |
| 14   | 243                            | 86.4                           |
| 15   | 184                            | 60.4                           |
| 16   | 556                            | 438                            |
| 17   | 8.42                           | 4.01                           |
| 18   | 334                            | 129                            |
| 19   | 104                            | 23.8                           |
| 20   | 10.5                           | 2.24                           |
| 21   | 182                            | 65.9                           |
| 22   | 85.8                           | 60.2                           |
| 23   | 7.36                           | 2.13                           |
| 24   | 37.4                           | 15.6                           |
| 25   | 7.90                           | 2.65                           |
| 26   | 20.4                           | 20.9                           |
| 27   | 12.8                           | 2.60                           |
| 28   | 1708                           | 40.9                           |
| 29   | 5.77                           | 2.53                           |
| 30   | 214                            | 129                            |
| 31   | 9.20                           | 5.62                           |
| 32   | 43.3                           | 11.5                           |
| 33   | 26.5                           | 4.93                           |
| 34   | 124                            | 49.7                           |
| 35   | 16.5                           | 6.60                           |
| 36   | 28.1                           | 10.5                           |

| 實例編號 | ROCK1 IC <sub>50</sub><br>(nM) | ROCK2 IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|------|--------------------------------|--------------------------------|
| 37   | 2440                           | 1408                           |
| 38   | 34.8                           | 14.2                           |
| 39   | 107                            | 33.3                           |
| 40   | 337                            | 224                            |
| 41   | 3.37                           | 2.54                           |
| 42   | 26.3                           | 11.0                           |
| 43   | 40.8                           | 1.31                           |
| 44   | 96.1                           | 52.5                           |
| 45   | 16.9                           | 4.69                           |
| 46   | 1880                           | 786                            |
| 47   | >2000                          | 1320                           |
| 48   | 663                            | 1320                           |
| 49   | 14.3                           | 2.47                           |
| 50   | 64.0                           | 16.7                           |
| 51   | 14.8                           | 5.35                           |
| 52   | 125                            | 63.4                           |
| 53   | 11.3                           | 6.20                           |
| 54   | 21.3                           | 4.81                           |
| 55   | 5.35                           | 1.13                           |
| 56   | 461                            | 204                            |
| 57   | 147                            | 101                            |
| 58   | 16.9                           | 2.28                           |
| 59   | 33.3                           | 18.9                           |
| 60   | 1170                           | 110                            |
| 61   | >2000                          | 4590                           |
| 62   | 43.3                           | 8.87                           |
| 63   | 1580                           | 844                            |
| 64   | 7.70                           | 1.20                           |
| 65   | 3.05                           | 0.85                           |
| 66   | 64.3                           | 23.5                           |

| 實例編號 | ROCK1 IC <sub>50</sub><br>(nM) | ROCK2 IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|------|--------------------------------|--------------------------------|
| 67   | 26.5                           | 9.29                           |
| 68   | 30.1                           | 8.52                           |
| 69   | 18.6                           | 5.20                           |
| 70   | 379                            | 164                            |
| 71   | 1340                           | 494                            |
| 72   | 5.91                           | 1.48                           |
| 73   | 9.03                           | 2.69                           |
| 74   | 36.3                           | 9.18                           |
| 75   | 34.1                           | 8.26                           |
| 76   | 7.72                           | 2.20                           |
| 77   | 1240                           | 401                            |
| 78   | 21.8                           | 3.94                           |
| 79   | 22.8                           | 7.96                           |
| 80   | 13.2                           | 2.97                           |
| 81   | 156                            | 28.3                           |
| 82   | 9.89                           | 4.39                           |
| 83   | 3.16                           | 1.14                           |
| 84   | 11.0                           | 3.51                           |
| 85   | 2510                           | 474                            |
| 86   | 41.8                           | 7.99                           |
| 87   | 724                            | 130                            |
| 88   | 8.46                           | 3.99                           |
| 89   | 21.9                           | 11.1                           |
| 90   | 12.4                           | 6.40                           |
| 91   | 38.5                           | 7.66                           |
| 92   | 53.7                           | 21.4                           |
| 93   | 99.3                           | 27.6                           |
| 94   | 24.6                           | 6.33                           |
| 95   | 371                            | 47.6                           |
| 96   | 26.0                           | 2.41                           |

.  
.  
:  
.  
.

| 實例編號 | ROCK1 IC <sub>50</sub><br>(nM) | ROCK2 IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|------|--------------------------------|--------------------------------|
| 97   | 22.9                           | 2.46                           |
| 98   | 17.8                           | 2.95                           |
| 99   | 15.8                           | 1.36                           |
| 100  | 4080                           | 299                            |
| 101  | 742                            | 189                            |
| 102  | 3770                           | 662                            |
| 103  | 9.86                           | 0.67                           |
| 104  | 24.9                           | 9.44                           |
| 105  | 11.7                           | 3.59                           |
| 106  | 50.1                           | 27.0                           |
| 107  | 8.06                           | 1.89                           |
| 108  | 13.9                           | 2.61                           |
| 109  | 529                            | 144                            |
| 110  | 5.98                           | 1.03                           |
| 111  | 35.8                           | 21.2                           |
| 112  | 23.9                           | 2.72                           |
| 113  | 602                            | 330                            |
| 114  | 92.9                           | 59.6                           |
| 115  | 37.4                           | 14.0                           |
| 116  | 55.2                           | 17.9                           |
| 117  | 50.5                           | 30.2                           |
| 118  | 38.7                           | 27.7                           |
| 119  | 2270                           | 1010                           |
| 120  | 94.6                           | 52.0                           |
| 121  | 166                            | 78.1                           |
| 122  | 35.5                           | 23.2                           |
| 123  | 84.1                           | 41.6                           |
| 124  | 21.5                           | 7.00                           |
| 125  | 156                            | 84.9                           |
| 126  | 155                            | 1349                           |



| 實例編號 | ROCK1 IC <sub>50</sub><br>(nM) | ROCK2 IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|------|--------------------------------|--------------------------------|
| 127  | 23.4                           | 32.1                           |
| 128  | 12.5                           | 5.70                           |
| 129  | 34.0                           | 33.1                           |
| 130  | 53.7                           | 33.4                           |
| 131  | 42.03                          | 12.7                           |
| 132  | 180                            | 103                            |
| 133  | 77.9                           | 34.0                           |
| 134  | 6.53                           | 0.82                           |
| 135  | 73.4                           | 16.9                           |
| 136  | 7.09                           | 1.36                           |
| 137  | >2000                          | 1896                           |
| 138  | 32.6                           | 8.24                           |
| 139  | 172                            | 47.2                           |
| 140  | 3.36                           | 0.83                           |
| 141  | 5.50                           | 1.01                           |
| 142  | 143                            | 43.3                           |
| 143  | 365                            | 82.5                           |
| 144  | 55.6                           | 6.74                           |
| 145  | 301                            | 282                            |
| 146  | 7.80                           | 2.17                           |
| 147  | 23.5                           | 5.09                           |
| 148  | 174                            | 51.2                           |
| 149  | 16.9                           | 11.6                           |
| 150  | 13.1                           | 18.9                           |
| 151  | 19.7                           | 9.83                           |
| 152  | 1510                           | 627                            |
| 153  | >2000                          | 415                            |
| 154  | 1790                           | 452                            |
| 155  | 405                            | 70.2                           |
| 156  | 11.4                           | 4.00                           |

| 實例編號 | ROCK1 IC <sub>50</sub><br>(nM) | ROCK2 IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|------|--------------------------------|--------------------------------|
| 157  | 10.3                           | 3.94                           |
| 158  | 3.17                           | 1.28                           |
| 159  | 7.39                           | 6.76                           |
| 160  | 17.1                           | 6.94                           |
| 161  | 792                            | 185                            |
| 162  | 11.7                           | 2.94                           |
| 163  | 59.8                           | 7.43                           |
| 164  | 22.5                           | 7.49                           |
| 165  | 3.10                           | 1.27                           |
| 166  | 7.22                           | 2.17                           |
| 167  | 56.5                           | 16.7                           |
| 168  | 130                            | 46.7                           |
| 169  | 4.70                           | 1.93                           |
| 170  | 17.5                           | 10.5                           |
| 171  | 37.3                           | 10.6                           |
| 172  | 6.68                           | 2.32                           |
| 173  | 72.4                           | 27.2                           |
| 174  | 33.3                           | 12.3                           |
| 175  | 34.9                           | 19.3                           |
| 176  | 23.8                           | 3.69                           |
| 177  | 38.2                           | 37.7                           |
| 178  | 94.2                           | 31.9                           |
| 179  | 1.53                           | 7.75                           |
| 180  | 36.4                           | 15.3                           |
| 181  | 256                            | 165                            |
| 182  | 16.2                           | 2.07                           |
| 183  | 2.22                           | 7.68                           |
| 184  | 14.2                           | 101                            |
| 185  | 26.3                           | 6.48                           |
| 186  | 472                            | 190                            |

| 實例編號 | ROCK1 IC <sub>50</sub><br>(nM) | ROCK2 IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|------|--------------------------------|--------------------------------|
| 187  | 23.0                           | 14.0                           |
| 188  | >2000                          | 208                            |
| 189  | 39.4                           | 42.5                           |
| 190  | 37.1                           | 16.7                           |
| 191  | 205                            | 74.6                           |
| 192  | 50.8                           | 11.4                           |
| 193  | 873                            | 289                            |
| 194  | 510                            | 152                            |
| 195  | 82.7                           | 16.0                           |
| 196  | 63.7                           | 13.8                           |
| 197  | 52.6                           | 17.6                           |
| 198  | 397                            | 140                            |
| 199  | 219                            | 21.6                           |
| 200  | 42.3                           | 12.3                           |
| 201  | 362                            | 11.5                           |
| 202  | 193                            | 55.7                           |
| 203  | 19.2                           | 6.66                           |
| 204  | 9.80                           | 15.2                           |
| 205  | 345                            | 5.62                           |
| 206  | 7.00                           | 2.77                           |
| 207  | 4.25                           | 4.39                           |
| 208  | 174                            | 15.2                           |
| 209  | 6.55                           | 2.78                           |
| 210  | 3.26                           | 1.75                           |
| 211  | 1880                           | 6510                           |
| 212  | 37.3                           | 7.32                           |
| 213  | 15.6                           | 5.16                           |
| 214  | 131                            | 32.3                           |
| 215  | 64.2                           | 23.4                           |
| 216  | 51.5                           | 11.0                           |

| 實例編號 | ROCK1 IC <sub>50</sub><br>(nM) | ROCK2 IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|------|--------------------------------|--------------------------------|
| 217  | 15.4                           | 12.9                           |
| 218  | 24.7                           | 6.52                           |
| 219  | 585                            | 201                            |
| 220  | 321                            | 201                            |
| 221  | 16.7                           | 3.43                           |
| 222  | 146                            | 26.0                           |
| 223  | 59.6                           | 14.7                           |
| 224  | 8.55                           | 1.98                           |
| 225  | 7.59                           | 1.09                           |
| 226  | 26.5                           | 5.13                           |
| 227  | >2000                          | 1200                           |
| 228  | 12.5                           | 3.05                           |
| 229  | 182                            | 76.3                           |
| 230  | 11.2                           | 1.86                           |
| 231  | 15.2                           | 0.99                           |
| 232  | 1.04                           | 0.36                           |
| 233  | 4.60                           | 2.53                           |
| 234  | 3.24                           | 0.46                           |
| 235  | 499                            | 93.7                           |
| 236  | 1.79                           | 0.37                           |
| 237  | 2.39                           | 0.40                           |
| 238  | 2.44                           | 0.32                           |
| 239  | 61.4                           | 11.5                           |
| 240  | 11.8                           | 2.61                           |
| 241  | 1.54                           | 0.85                           |
| 242  | 39.2                           | 4.41                           |
| 243  | 3.38                           | 0.50                           |
| 244  | 4.22                           | 0.86                           |
| 245  | 2.46                           | 0.71                           |
| 246  | 0.26                           | 0.23                           |

| 實例編號 | ROCK1 IC <sub>50</sub><br>(nM) | ROCK2 IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|------|--------------------------------|--------------------------------|
| 247  | 0.39                           | 0.33                           |
| 248  | 0.43                           | 0.19                           |
| 249  | 1.24                           | 0.36                           |
| 250  | 10.0                           | 0.72                           |
| 251  | 45.7                           | 33.7                           |
| 252  | 41.1                           | 21.7                           |
| 253  | 99.0                           | 255                            |
| 254  | 0.77                           | 0.28                           |
| 255  | 97.2                           | 10.9                           |
| 256  | 3.38                           | 0.72                           |
| 257  | 85.1                           | 52.8                           |
| 258  | 8.92                           | 3.45                           |
| 259  | 23.6                           | 9.37                           |
| 260  | 6.62                           | 1.90                           |
| 261  | 11.3                           | 2.89                           |
| 262  | 55.2                           | 36.0                           |
| 263  | 6.45                           | 3.94                           |
| 264  | 77.3                           | 23.4                           |
| 265  | 2.26                           | 1.29                           |
| 266  | 4.62                           | 4.53                           |
| 267  | 204                            | 104                            |
| 268  | 181                            | 48.1                           |
| 269  | 21.2                           | 7.90                           |
| 270  | >2000                          | 1930                           |
| 271  | 3450                           | 75.0                           |
| 272  | 284                            | 58.8                           |
| 273  | 50.0                           | 7.73                           |
| 274  | 287                            | 263                            |
| 275  | 983                            | 1420                           |
| 276  | 509                            | 409                            |

| 實例編號 | ROCK1 IC <sub>50</sub><br>(nM) | ROCK2 IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|------|--------------------------------|--------------------------------|
| 277  | 156                            | 44.2                           |
| 278  | 1780                           | 1320                           |
| 279  | 52.9                           | 15.7                           |
| 280  | >2000                          | 443                            |
| 281  | 26.8                           | 9.73                           |
| 282  | 242                            | 336                            |
| 283  | 50.6                           | 5.43                           |
| 284  | 842                            | 183                            |
| 285  | >2000                          | 1480                           |
| 286  | 97.6                           | 190                            |
| 287  | 111                            | 27.8                           |
| 288  | 150                            | 446                            |
| 289  | 275                            | 74.3                           |
| 290  | 1950                           | 1760                           |
| 291  | 138                            | 104                            |
| 292  | 1140                           | 1510                           |
| 293  | 98.2                           | 16.16                          |
| 294  | >2000                          | 613                            |
| 295  | 1700                           | 563                            |
| 296  | 145                            | 54.6                           |
| 297  | 1760                           | 518                            |
| 298  | 839                            | 667                            |
| 299  | 110                            | 53.27                          |
| 300  | 108                            | 77.1                           |
| 301  | 582                            | 361                            |
| 302  | 70.9                           | 69.6                           |
| 303  | 30.6                           | 21.0                           |
| 304  | 133                            | 24.5                           |
| 305  | 2.15                           | 0.65                           |
| 306  | 63.8                           | 43.5                           |

| 實例編號 | ROCK1 IC <sub>50</sub><br>(nM) | ROCK2 IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|------|--------------------------------|--------------------------------|
| 307  | 544                            | 205                            |
| 308  | 284                            | 37.5                           |
| 309  | >2000                          | 771                            |
| 310  | 1110                           | 675                            |
| 311  | 22.3                           | 34.79                          |
| 312  | >2000                          | 1490                           |
| 313  | 21.1                           | 1.60                           |
| 314  | 16.8                           | 3.37                           |
| 315  | 7.19                           | 2.31                           |
| 316  | 82.2                           | 10.9                           |

V. 醫藥組合物、調配物及組合

本發明化合物可以諸如錠劑、膠囊(其每一者包括持續釋放或定時釋放調配物)、丸劑、粉劑、顆粒、酏劑、酊劑、懸浮液、糖漿及乳液等口服劑型投與。其亦可以靜脈內(濃注或輸注)、腹膜腔內、皮下或肌內形式投與，所有此等形式皆使用醫藥領域之技術人員所熟知之劑型。其可單獨投與，但通常與基於所選投與途徑及標準醫藥實踐選擇之醫藥載劑一起投與。

術語「醫藥組合物」意指包含本發明化合物與至少一種其他醫藥上可接受之載劑之組合之組合物。「醫藥上可接受之載劑」係指業內通常接受用於將生物活性劑遞送至動物(特定而言哺乳動物)之介質，包括(亦即)佐劑、賦形劑或媒劑，例如稀釋劑、防腐劑、填充劑、流動調節劑、崩解劑、潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、矯味劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑及分散劑，此端視投與模式及劑型之性質而定。根據熟習此項技術者熟知之多種因素來調配醫藥上可接受之載劑。該等因素包括(但不限於)：所調配活性劑之類型及性質；含有活性劑之組合物欲投與之患者；組合物之預期投與途徑；及所靶向之治療適應症。醫藥上可接受之載劑包括水性及非水性

液體介質以及各種固體及半固體劑型。該等載劑除活性劑外亦可包括多種不同成份及添加劑，該等其他成份出於熟習此項技術者所熟知之各種原因包括於調配物中，例如，穩定活性劑、黏合劑等。關於適宜之醫藥上可接受之載劑及載劑選擇中所涉及之因素的闡述可參見各種易於獲得之來源，例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第18版(1990)。

當然，本發明化合物之劑量方案端視已知因素而有所變化，例如特定試劑之藥效動力學特性及其投與模式及途徑；接受者之物種、年齡、性別、健康狀況、醫學病況及重量；症狀之性質及程度；同時治療之種類；治療頻率；投與途徑、患者之腎及肝功能及期望效應。醫師或獸醫可確定及開出預防、抵製或阻止病症進展所需藥物之有效量。

作為一般導則，在用於指定效應時，各活性成份之日口服劑量應在以下範圍內：介於約0.001 mg/kg體重至約1000 mg/kg體重之間，較佳地介於約0.01 mg/kg體重/天至約100 mg/kg體重/天之間，且最佳地介於約0.1 mg/kg/天至約20 mg/kg/天之間。在恒速輸注期間，靜脈內最佳劑量應在約0.001 mg/kg/分鐘至約10 mg/kg/分鐘之範圍內。本發明化合物可以單一日劑量投與，或可以每日兩次、三次或四次之分開劑量投與總日劑量。

亦可藉由非經腸投與(例如，靜脈內、動脈內、肌內或皮下)投與本發明化合物。在靜脈內或動脈內投與時，可連續或間歇性給予劑量。另外，可研發用於肌內及皮下遞送以確保逐步釋放活性醫藥成份之調配物。

本發明化合物可以鼻內形式經由局部使用適宜鼻內媒劑或經由經皮途徑使用經皮皮膚貼片投與。在以經皮遞送系統之形式投與時，在整個劑量方案期間當然應連續而非間歇性地投與劑量。



該等化合物通常以與根據預期投與形式(例如，口服錠劑、膠囊、酞劑及糖漿)適當選擇且與習用醫藥實踐相符合之適宜醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑(在本文中統稱為醫藥載劑)之混合物形式進行投與。

例如，對於錠劑或膠囊形式之經口投與而言，活性藥物組份可與口服、無毒、醫藥上可接受之惰性載劑(例如乳糖、澱粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、甘露醇、山梨醇及諸如此類)進行組合；對於液體形式之經口投與而言，口服藥物組份可與任一口服、無毒、醫藥上可接受之惰性載劑(例如乙醇、甘油、水及諸如此類)進行組合。另外，在期望或需要時，適宜黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑亦可納入混合物中。適宜黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(例如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(例如阿拉伯膠、黃耆膠或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟、及諸如此類。用於該等劑型中之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及諸如此類。崩解劑包括(但不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、黃原膠及諸如此類。

本發明化合物亦可以脂質體遞送系統形式投與，例如小單室囊泡、大單室囊泡及多室囊泡。脂質體可自各種磷脂形成，例如膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼。

本發明化合物亦可與作為可靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶合。該等聚合物可包括聚乙炔基吡咯啉酮、吡喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯酸醯胺-苯酚、聚羥乙基天冬醯胺苯酚或經棕櫚醯殘基取代之聚環氧乙烷-聚離胺酸。另外，本發明化合物可與用於達成控制釋放藥物之生物可降解聚合物種類偶合，例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸及聚乙醇酸之共聚物、聚 $\epsilon$ -己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚丙烯酸氰基酯及水凝膠之交聯或兩親性嵌段共聚物。

適於投與之劑型(醫藥組合物)可含有約1毫克至約1000毫克活性成份/劑量單位。在該等醫藥組合物中，基於組合物之總重量，活性成份通常係以約0.1重量%至95重量%之量存在。

明膠膠囊可含有活性成份及粉末化載劑，例如乳糖、澱粉、纖維素衍生物、硬脂酸鎂、硬脂酸及諸如此類。可使用類似稀釋劑來製備經壓製錠劑。可將錠劑及膠囊製成持續釋放產物以經數小時時段連續釋放醫藥。可對經壓製錠劑實施糖包覆或膜包覆以掩蔽任何不令人愉快之氣味並保護錠劑免受大氣影響，或實施腸包覆以在胃腸道中選擇性地崩解。

用於經口投與之液體劑型可含有著色劑及矯味劑以提高患者接受性。

通常，水、適宜油、鹽水、水性右旋糖(葡萄糖)及相關糖溶液及二醇(例如聚丙二醇或聚乙二醇)係用於非經腸溶液之適宜載劑。用於非經腸投與之溶液較佳地含有活性成份之水溶性鹽、適宜穩定劑及(若需要)緩衝物質。諸如亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉或抗壞血酸等抗氧化劑(單獨或組合)係適宜穩定劑。亦使用檸檬酸及其鹽及EDTA鈉。此外，非經腸溶液可含有防腐劑，例如苯紮氯銨、對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯及氯丁醇。

本發明化合物可單獨投與或與一或多種其他治療劑組合投與。「組合投與」或「組合療法」意指向所治療哺乳動物同時投與本發明化合物及一或多種其他治療劑。在組合投與時，每一組份可同時投與或在不同時間點以任一順序依序投與。因此，可單獨投與每一組份但時間應足夠接近以便提供期望治療效應。

本發明化合物亦可用作涉及ROCK之抑制之測試或分析中之標準或參考化合物，例如用作品質標準品或對照。該等化合物可提供於商業套組中以(例如)用於涉及ROCK之醫藥研究。例如，本發明化合物

可用作分析中之參考以比較其已知活性與具有未知活性之化合物。此可確保實驗者合理實施分析且提供比較依據，尤其在測試化合物係參考化合物之衍生物之情形下。在研發新的分析或方案時，可使用本發明化合物測試其有效性。

本發明亦涵蓋製品。如本文所使用，製品意欲包括(但不限於)套組及包裝。本發明製品包含：(a)第一容器；(b)醫藥組合物，其位於第一容器內，其中該組合物包含：第一治療劑，該第一治療劑包含：本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽形式；及(c)包裝插頁，其陳述該醫藥組合物可用於治療心血管及/或發炎性病徵(如前文所定義)。在另一實施例中，包裝插頁陳述醫藥組合物可與第二治療劑組合用於(如前文所定義)治療心血管及/或發炎性病徵。該製品可進一步包含：(d)第二容器，其中組份(a)及(b)位於第二容器內且組份(c)位於第二容器內或位於其外側。位於第一及第二容器內意指各別容器將物品容納於其邊界內。

第一容器係用於容納醫藥組合物之貯器。此容器可用於製造、儲存、運送及/或個別/整體出售。第一容器意欲涵蓋瓶、罐、小瓶、燒瓶、注射器、管(例如，用於乳霜製備)或用於製造、容納、儲存或分佈醫藥產物之任一其他容器。

第二容器用於容納第一容器及視情況包裝插頁。第二容器之實例包括(但不限於)盒(例如，紙板或塑膠)、板條箱、紙板箱、袋(例如，紙袋或塑膠袋)、小袋及包。包裝插頁可經由膠帶、膠水、釘或另一附接方法物理附接至第一容器外側，或其可在與第一容器並無任一物理附接方式下置於第二容器內側。另一選擇為，包裝插頁位於第二容器外側。在位於第二容器外側時，較佳地，包裝插頁經由膠帶、膠水、釘或另一附接方法進行物理附接。另一選擇為，其可毗鄰或接觸第二容器外側且並無物理附接。

包裝插頁係標記、標籤、標記物等，其列舉與位於第一容器內之醫藥組合物相關之資訊。所列舉資訊將通常由管控出售製品之區域之管理機構(例如，美國食品與藥物管理局(United States Food and Drug Administration))確定。較佳地，包裝插頁具體列舉已批准使用醫藥組合物之適應症。包裝插頁可由任一材料製得，人們可在該材料上閱讀其中或其上所含有之資訊。較佳地，包裝插頁係上面形成(例如，印刷或施加)期望資訊之可印刷材料(例如，紙、塑膠、紙板、箔、黏著劑背襯紙或塑膠等)。

在下文闡述實例性實施例之過程中將明瞭本發明之其他特徵，給出該等實例性實施例以用於闡釋本發明且並非意欲限制本發明。使用本文所揭示之方法來製備、分離及表徵以下實例。

#### VI. 包括一般合成之方案

可藉由熟習有機化學之技術者可使用之許多方法來合成本發明化合物(Maffrand, J.P.等人, *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981))。下文闡述用於製備本發明化合物之一般合成方案。該等方案係用於闡釋性且並非意欲限制熟習此項技術者可用於製備本文所揭示化合物之可能技術。熟習此項技術者將明瞭製備本發明化合物之不同方法。另外，可以替代順序實施合成中之各個步驟以得到一或多種期望化合物。

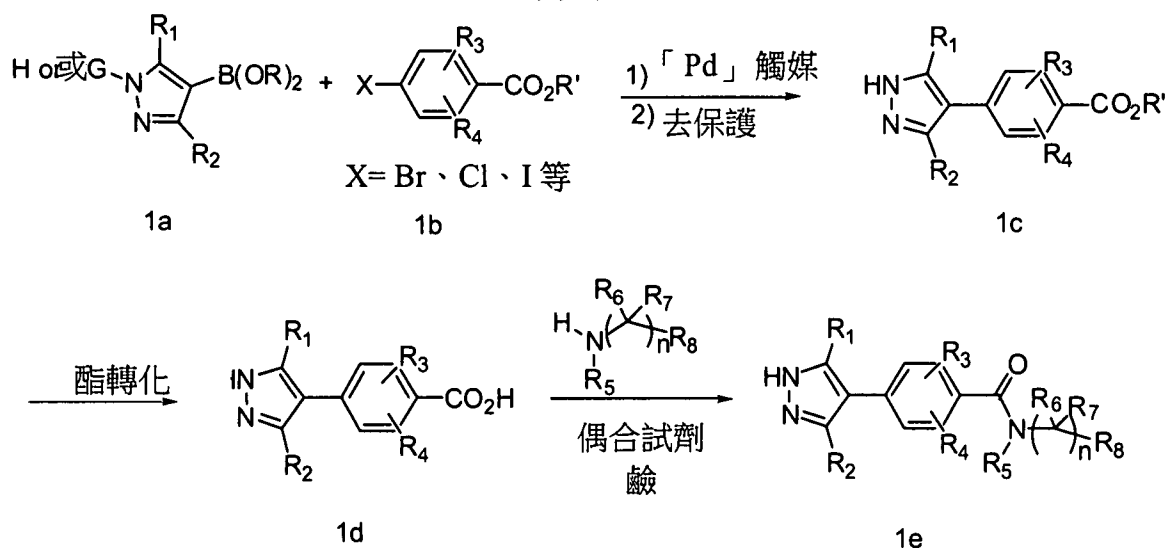
藉由一般方案中所闡述之方法製得本發明化合物之實例係於下文所闡述之中間體及實例部分中給出。可藉由熟習此項技術者已知之技術來製備純對掌性實例。例如，可藉由對掌相製備型HPLC分離外消旋產物來製備純對掌性化合物。另一選擇為，可藉由已知得到鏡像異構物富含產物之方法來製備實例化合物。該等方法包括(但不限於)在外消旋中間體中納入對掌性輔助官能基以用於控制轉變之非鏡像選擇性，從而在裂解對掌性輔助官能基後提供鏡像異構物富含產物。

可以熟習有機合成之技術者已知之多種方式來製備本發明化合

物。可使用下述方法以及合成有機化學技術已知之合成方法或藉由等熟習此項技術者瞭解之其變化形式來合成本發明化合物。較佳方法包括(但不限於)彼等闡述於下文中者。在適用於所用試劑及材料且適用於所實現轉變之溶劑或溶劑混合物中實施反應。熟習有機合成之技術者應瞭解，分子上存在之官能基應與所建議轉變一致。此有時需要進行判斷以修改合成步驟之順序或選擇一種特定製程方案而非另一種以獲得本發明之期望化合物。

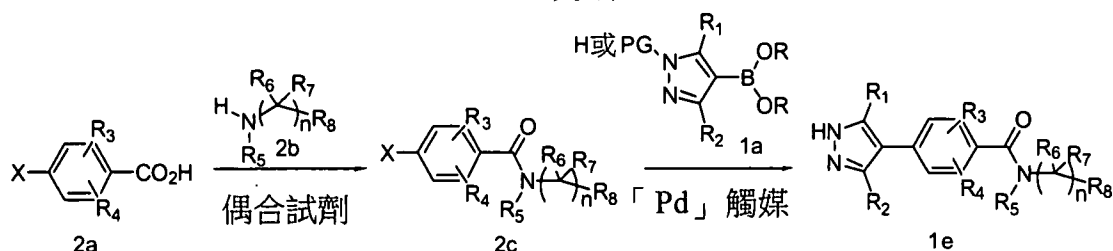
亦應認識到，在計劃此領域中之任一合成途徑時的另一主要考慮因素係慎重選擇用於保護本發明所述化合物中存在之反應官能基的保護基團。為經訓練從業者闡述許多替代形式之權威解釋係Greene等人(*Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley-Interscience (2006))。

## 方案1



方案1顯示一般化合物1e自常見中間體1d之合成。在鹼(例如 $K_3PO_4$ )及Pd觸媒(例如 $PdCl_2(dppf)$ )存在下實施吡唑硼酸或硼酸酯1a與芳基鹵或其他鈴木偶合反應配體1b間之鈴木-宮浦偶合(Suzuki-Miyaura coupling)，隨後去除保護基團，得到中間體1c。在鹼性條件(例如LiOH ( $R' = Me, Et$ 等))或酸性條件(例如TFA ( $R' = tert-Bu$ ))或氫化條件( $R' = Bn$ )下，將酯1c轉化成酸性中間體1d。藉由在偶合試劑(例如HATU或EDC)及鹼(例如DIEA)存在下使中間體1d與適當胺偶合形成醯胺，得到目標1e。

## 方案2



另一選擇為，可如方案2中所顯示製備具有一般結構1e之化合物。在諸如使用HATU或EDC作為偶合試劑以及鹼(例如DIEA或TEA)等之條件下，在經取代之芳基羧酸2a與胺2b之間形成醯胺，得到2c。在鹼(例如 $K_3PO_4$ )及觸媒(例如 $PdCl_2(dppf)$ )存在下在芳基鹵化物2c與吡唑硼酸衍生物1a之間實施鈴木-宮浦偶合，隨後去除保護基團(若需

要)，得到目標化合物1e。

經由正相或反相層析來純化中間體及最終產物。除非另外指明，否則使用預先充填之SiO<sub>2</sub>筒(使用己烷及EtOAc或DCM及MeOH之梯度洗脫)實施正相層析。使用以下實施反相製備型HPLC：C18管柱(使用溶劑A (90% H<sub>2</sub>O，10% MeOH，0.1% TFA)及溶劑B (10% H<sub>2</sub>O，90% MeOH，0.1% TFA，UV 220 nm)之梯度或溶劑A (90% H<sub>2</sub>O，10% CAN，0.1% TFA)及溶劑B (10% H<sub>2</sub>O，90% CAN，0.1% TFA，UV 220 nm)之梯度或溶劑A (98% H<sub>2</sub>O，2% CAN，0.05% TFA)及溶劑B (98% CAN，2% H<sub>2</sub>O，0.05% TFA，UV 220 nm)之梯度進行洗脫)(或)SunFire Prep C18 OBD 5μ 30 × 100 mm，25分鐘，自0%至100% B之梯度，A = H<sub>2</sub>O/ACN/TFA 90:10:0.1。B = ACN/H<sub>2</sub>O/TFA 90:10:0.1 (或)Waters XBridge C18, 19 × 200 mm, 5 μm粒子；保護管柱：Waters XBridge C18, 19 × 10 mm, 5 μm粒子；溶劑A：具有20 mM乙酸銨之水；溶劑B：95:5乙腈:水(具有20 mM乙酸銨)；梯度：25-65% B經20分鐘，然後在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min，或利用溶劑A (5:95乙腈:水(具有0.1%甲酸))及溶劑B (95:5乙腈:水(具有0.1%甲酸))之梯度。

除非另有說明，否則藉由反相分析型HPLC來分析最終產物。

方法A：Sunfire C18管柱(3.5 μm C18, 3.0 × 150 mm)。使用以下梯度洗脫(1.0 mL/min)：10-100%溶劑B (10分鐘)，且然後100%溶劑B (5分鐘)。溶劑A係(95%水，5%乙腈，0.05% TFA)且溶劑B係(5%水，95%乙腈，0.05% TFA，UV 254 nm)。

方法B：XBridge苯基管柱(3.5 μm C18, 3.0 × 150 mm)。使用以下梯度洗脫(1.0 mL/min)：10-100%溶劑B (10分鐘)，且然後100%溶劑B (5分鐘)。溶劑A係(95%水，5%乙腈，0.05% TFA)且溶劑B係(5%水，95%乙腈，0.05% TFA，UV 254 nm)。

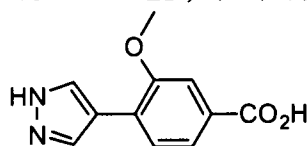
方法C：Waters BEH C18, 2.1 × 50 mm, 1.7 μm粒子；流動相A：5:95乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；流動相B：95:5乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；溫度：40℃；梯度：在0%B下保持0.5分鐘，0-100% B經4分鐘，然後在100% B下保持0.5分鐘；流速：1 mL/min。

方法D：Waters BEH C18, 2.1 × 50 mm, 1.7 μm粒子；流動相A：5:95甲醇:水(具有10 mM乙酸銨)；流動相B：95:5甲醇:水(具有10 mM乙酸銨)；溫度：40℃；梯度：在0%B下保持0.5分鐘，0-100% B經4分鐘，然後在100% B下保持0.5分鐘；流速：0.5 mL/min。

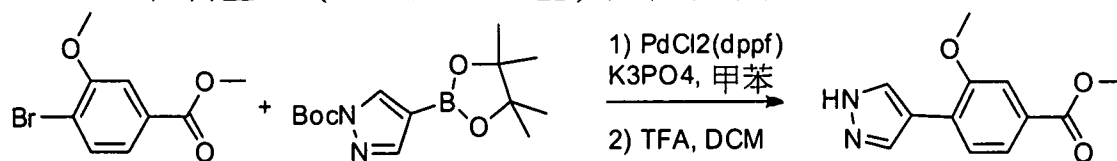
方法E：Waters BEH C18, 2.1 × 50 mm, 1.7 μm粒子；流動相A：5:95乙腈:水(具有0.05% TFA)；流動相B：95:5乙腈:水(具有0.05% TFA)；溫度：50℃；梯度：0-100% B經3分鐘；流速：1.11 mL/min。

方法F：Waters BEH C18, 2.1 × 50 mm, 1.7 μm粒子；流動相A：5:95乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；流動相B：95:5乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；溫度：50℃；梯度：0-100% B經3分鐘；流速：1.11 mL/min。

中間體1：3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸



中間體1A：3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯

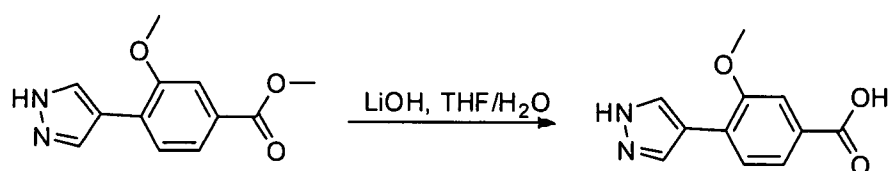


在室溫下向4-溴-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1.32 g, 5.39 mmol)於二噁烷(30 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.901 g, 6.46 mmol)、磷酸鉀(2.86 g, 13.47 mmol)及PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.197 g, 0.269 mmol)。將反應物在氬下在100℃下攪拌3小時。用EtOAc稀釋反應混合物，用H<sub>2</sub>O洗滌。



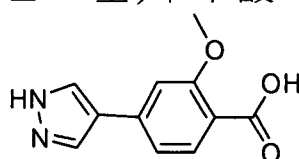
將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於DCM (10 mL) 中並添加TFA (5 mL)。將反應物在室溫下攪拌1.5小時。去除溶劑。將殘餘物吸收至EtOAc中，用NaHCO<sub>3</sub> (3×)及鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物。分離出白色固體狀期望產物(0.86g, 69%產率)。LCMS (ESI) m/z : 233.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (s, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H)。

中間體1：



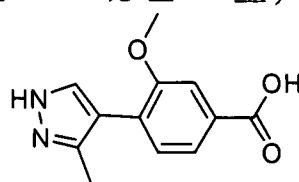
在室溫下向中間體1A (860 mg, 3.70 mmol)於THF (10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加LiOH (133 mg, 5.55 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌5小時。用1 N HCl溶液中中和反應物。去除溶劑，從而得到中間體1之淺色固體(810 mg, 100%產率)，其未經進一步純化即使用。LCMS (ESI) m/z : 219.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.91 (br. s, 2H), 7.54 (br. s, 1H), 7.43 (br. s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

中間體2：2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸



中間體2係藉由遵循與中間體1類似之途徑使用4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯在步驟1A中合成。LCMS (ESI) m/z: 219.1 [M+H]<sup>+</sup>。

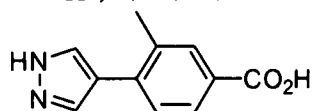
中間體3：3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸



中間體3係藉由遵循與中間體1類似之途徑使用3-甲基-4-(4,4,5,5-

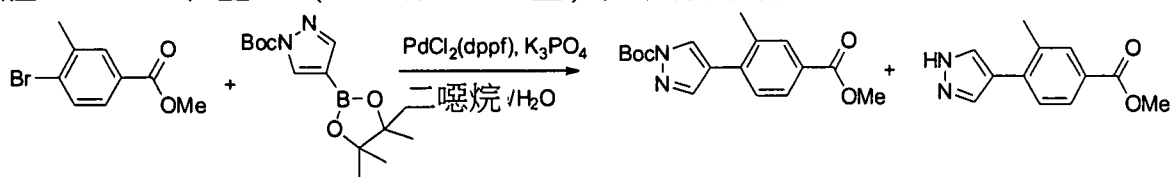
四甲基-1,3,2-二氧硼 唛-2-基)-1*H*-吡唑在步驟1A中合成。LCMS (ESI)  $m/z$ : 233.0  $[M+H]^+$ 。

中間體4：3-甲基-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯甲酸



中間體4A：4-(4-(甲氧基羰基)-2-甲基苯基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁基酯及

中間體4B：3-甲基-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯

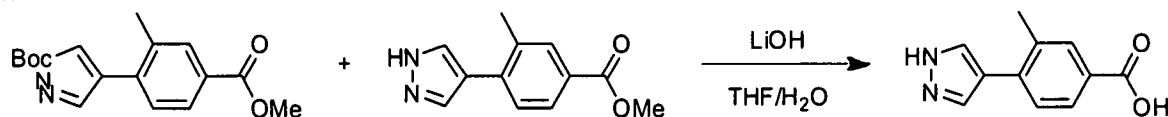


在室溫下向4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯(1.1 g, 4.8 mmol)於二噁烷(20 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼 唛-2-基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.6 g, 5.3 mmol)、磷酸鉀(2.6 g, 12 mmol)及PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.18 g, 0.24 mmol)。將反應物在氬下在90℃下攪拌3小時。用EtOAc稀釋反應混合物，用H<sub>2</sub>O及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀中間體4A (1.1 g, 70%)及4B (0.28 g, 27%)。

中間體4A：LCMS (ESI)  $m/z$  : 317.1  $[M+H]^+$  ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  8.23 (s, 1H), 7.95 (d,  $J=0.4$  Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.41 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.69 (s, 9H)。

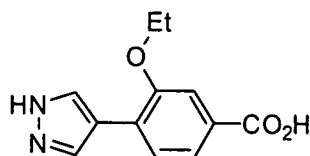
中間體4B：LCMS (ESI)  $m/z$  : 217.1,  $[M+H]^+$  ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  11.03 (br. s., 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.43 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

中間體4：

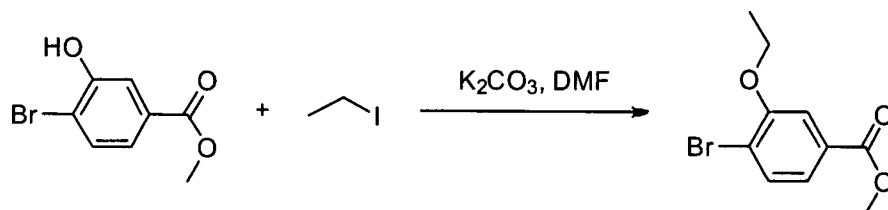


在室溫下向中間體4A與中間體4B之混合物(4.7 mmol)於THF (15 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加LiOH (0.34 g, 14 mmol)。將反應物在氬及室溫下攪拌過夜。在減壓下去除溶劑並乾燥粗製產物，從而得到淺棕褐色固體狀中間體4 (0.95 g, 100%)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 203.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.68 (s, 1H), 7.60 (s, br., 3H), 7.26 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)。

中間體5：3-乙氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸

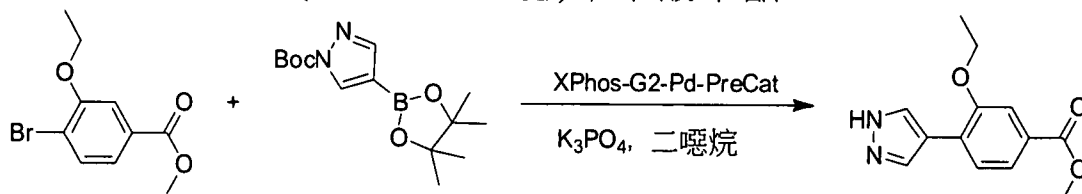


中間體5A：4-溴-3-乙氧基苯甲酸甲酯



在室溫下向4-溴-3-羥基苯甲酸甲酯(0.52 g, 2.3 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加 $K_2CO_3$  (0.31 g, 2.3 mmol)及碘乙烷(0.22 mL, 2.7 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌1小時。用EtOAc稀釋反應混合物，用 $H_2O$ 及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀中間體5A (0.55 g, 95%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 259.0/261.0 $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 4.16 (q,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.49 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)。

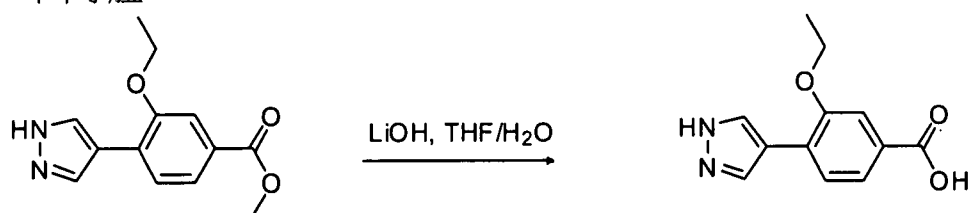
中間體5B：3-乙氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯



在室溫下向中間體5A (0.55 g, 2.1 mmol)於二噁烷(15 mL)及水(5

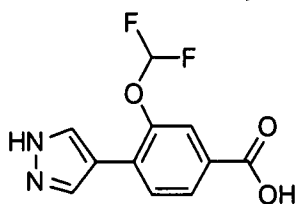
mL)中之溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(0.75 g, 2.6 mmol)、 $K_3PO_4$  (1.1 g, 5.3 mmol)及XPhos-G2-Pd-PreCat (34 mg, 0.043 mmol)。將反應物在氬下在90°C下攪拌2小時，並冷卻至室溫。用EtOAc稀釋反應混合物，用 $H_2O$ 及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於DCM (10 mL)中，並添加TFA (3 mL)。在室溫下攪拌1小時後，去除溶劑。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀中間體5B (0.49 g, 92%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 247.1 $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.18 (br. s., 2H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 4.22 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.54 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)。

中間體5C、中間體5：

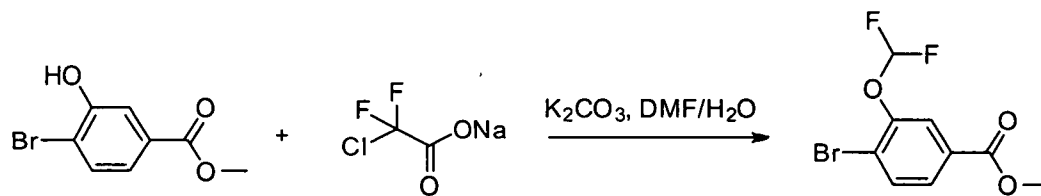


在室溫下向中間體5B (0.49 g, 2.0 mmol)於THF (15 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加LiOH (0.24 g, 9.9 mmol)。將反應物在氬及室溫下攪拌過夜。用HCl (1.0 N)酸化反應物。去除溶劑，並在真空中乾燥殘餘物，從而得到白色固體狀中間體5 (0.46 g, 100%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 233.1 $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.84 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 4.05 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.43 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H)。

中間體6：3-(二氟甲氧基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸

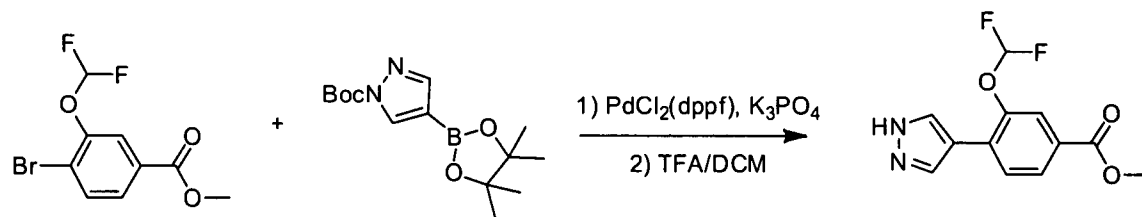


中間體6A：4-溴-3-(二氟甲氧基)苯甲酸甲酯



在室溫下向4-溴-3-羥基苯甲酸甲酯(0.66 g, 2.9 mmol)於DMF (9 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(1.7 g, 11 mmol)及 $K_2CO_3$  (0.79 g, 5.7 mmol)。將反應物在氬下在100℃下攪拌4小時，且然後冷卻至室溫。用EtOAc稀釋反應混合物，用 $H_2O$ 及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀中間體6A (0.62 g, 77%)。LCMS (ESI)  $m/z$  : 280.9/282.0  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 6.59 (t,  $J=73.1$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

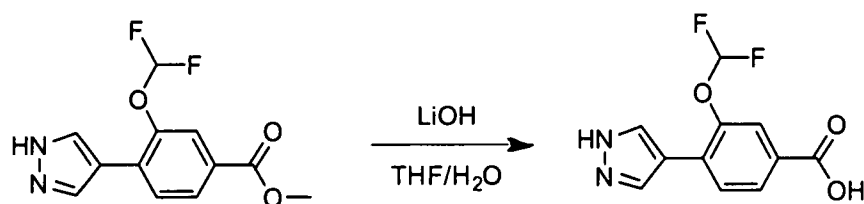
中間體6B：3-(二氟甲氧基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯



在室溫下向中間體6A (0.22 g, 0.78 mmol)於二噁烷(8 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(0.28 g, 0.94 mmol)、 $K_3PO_4$  (0.42 g, 2.0 mmol)及 $PdCl_2(dppf)$  (29 mg, 0.039 mmol)。將反應物在氬下在90℃下攪拌2小時，並冷卻至室溫。用EtOAc稀釋反應混合物，用 $H_2O$ 洗滌。濃縮有機相。向殘餘物中添加DCM (3 mL)及TFA (1 mL)。將其在室溫下攪拌1h，並去除溶劑。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到淺褐色固體狀中間體6B (0.12 g, 59%)。(ESI)  $m/z$  : 269.0  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  8.12 (br. s., 2H), 7.91 (dd,  $J=8.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 6.81 - 6.37 (t,  $J=72$  Hz, 1H), 3.94 (s,

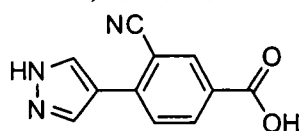
3H)。

中間體6：

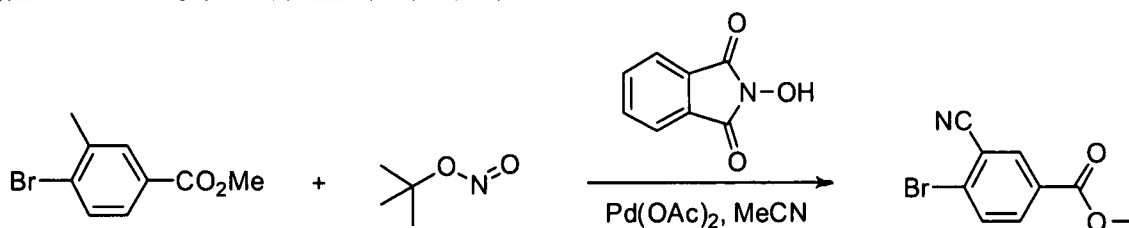


在室溫下向中間體6B (0.12 g, 0.46 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (55 mg, 2.3 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌18小時。在減壓下去除溶劑，並在真空中乾燥殘餘物，從而得到灰白色固體狀中間體6 (0.12 g, 100%)。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 255.0 $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.76 (s, 2H), 7.61 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 6.98 (t,  $J=75.7$  Hz, 1H)。

中間體7：3-氰基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸



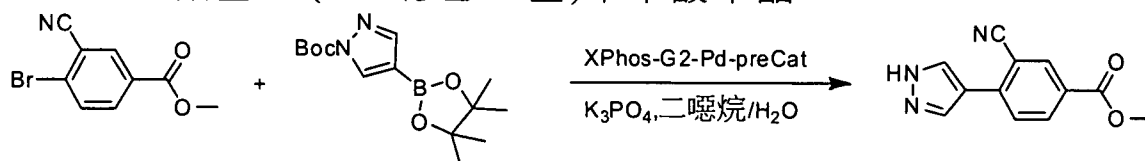
中間體7A：4-溴-3-氰基苯甲酸甲酯



在室溫下向4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯(1.2 g, 5.0 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液中添加2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮(0.82 g, 5.0 mmol)、 $Pd(OAc)_2$  (56 mg, 0.25 mmol)及亞硝酸第三丁基酯(1.8 mL, 15 mmol)。將反應物在氬下在80℃攪拌24小時，且然後冷卻至室溫。用EtOAc稀釋反應混合物，用 $H_2O$ 及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀中間體7A (0.65 g, 54%)。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 249.9/241.9  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR

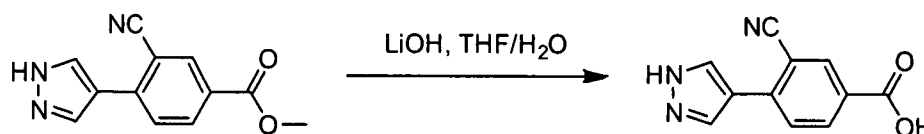
(400MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  8.31 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J=8.5, 2.1$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)。

中間體7B：3-氰基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯



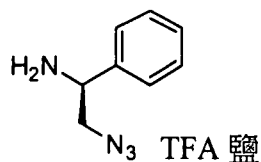
在室溫下向中間體7A (0.25 g, 1.0 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(0.37 g, 1.3 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1 M, 3.1 ml, 3.1 mmol)及XPhos-G2-Pd-PreCat (16 mg, 0.021 mmol)。將反應物在氬下在90℃下攪拌2小時。使反應冷卻至室溫。用EtOAc稀釋反應混合物，用H<sub>2</sub>O及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀中間體7B (0.22 g, 93%)。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 228.1[M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  11.27 (br. s., 1H), 8.37 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 8.27 - 8.17 (m, 3H), 7.70 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

中間體7：

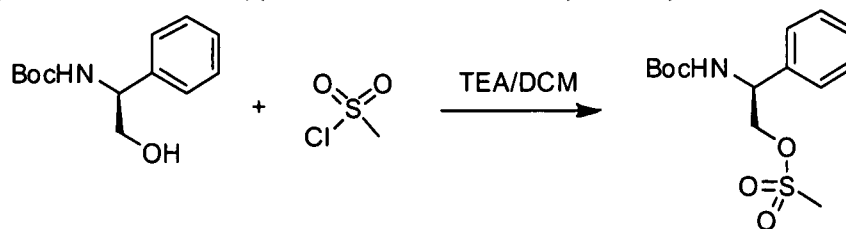


在室溫下向中間體7B (0.22 g, 0.97 mmol)於THF (7 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加LiOH (70 mg, 2.9 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌5小時。用1.0 N HCl中和反應物。去除溶劑，從而得到白色固體狀中間體7 (0.21 g, 100%)。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 214.1[M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.02 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 3H), 7.47 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H)。

中間體8：(S)-2-疊氮基-1-苯基乙胺三氟乙酸鹽

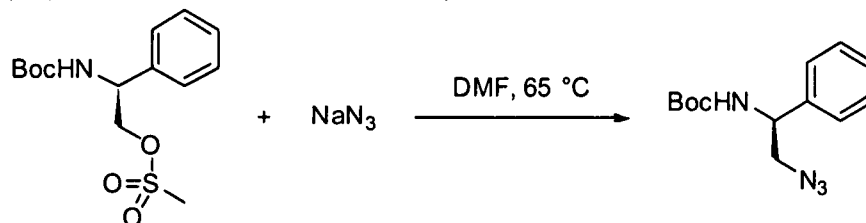


中間體8A：(S)-甲磺酸2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-苯基乙基酯



在-5℃下向(S)-胺基甲酸(2-羥基-1-苯基乙基)第三丁基酯(3.5 g, 15 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液中添加TEA (3.0 mL, 22 mmol)及甲磺酸酐氯(1.3 mL, 16 mmol)。將反應物在氬下在-5℃下攪拌2小時。用DCM稀釋反應混合物，用1N HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，從而得到白色固體狀中間體8A (4.6 g, 100%)。LCMS (ESI) m/z：316.0[M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 5.14 (br. s., 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.55 - 4.34 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

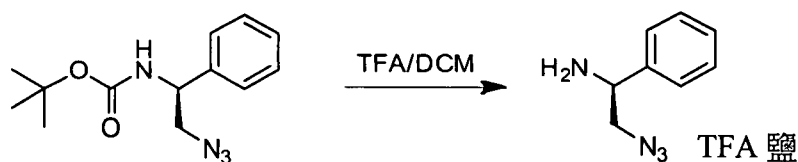
中間體8B：(S)-(2-疊氮基-1-苯基乙基)胺基甲酸第三丁基酯



在室溫下向中間體8A (4.6 g, 15 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加NaN<sub>3</sub> (1.9 g, 29 mmol)。將反應物在氬下在65℃下攪拌3小時。在冷卻至室溫後，用水稀釋反應物。藉由過濾收集所形成之白色沈澱，並用水進一步洗滌，然後在真空中乾燥，從而得到白色固體狀中間體8B (3.0 g, 79%)。LCMS (ESI) m/z：263.1[M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 5.05 (br. s., 1H), 4.88 (br. s., 1H), 3.76 - 3.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

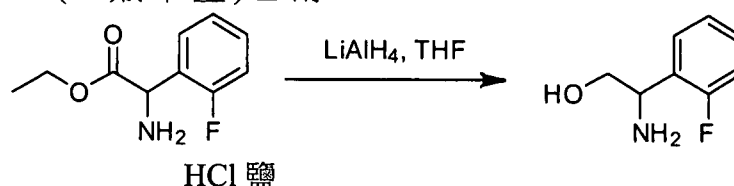


中間體8：



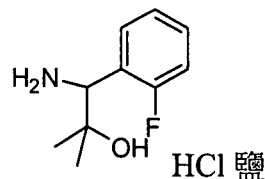
在室溫下向中間體8B (0.30 g, 1.1 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL, 13 mmol)。將反應物在氫下在室溫下攪拌2小時。去除溶劑，並乾燥殘餘物，從而得到白色固體狀中間體8 (0.31 g, 100%)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 163.1 $[M+H]^+$ 。

中間體9：2-胺基-2-(2-氟苯基)乙醇

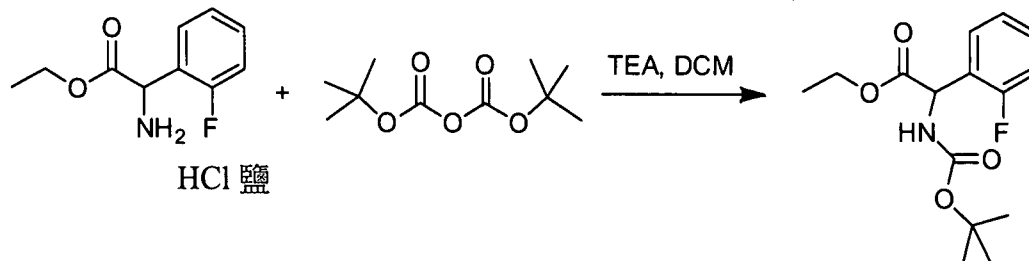


在0℃下向2-胺基-2-(2-氟苯基)乙酸乙酯HCl鹽(0.52 g, 2.2 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加1 M LiAlH<sub>4</sub> (6.7 mL, 6.7 mmol)。將反應物在氫下在0℃下攪拌2小時。藉由添加酒石酸鉀鈉溶液淬滅反應物。用EtOAc稀釋反應混合物，用鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，從而得到中間體9之粗製產物(0.33 g, 95%)，將其乾燥且未經進一步純化即使用。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 156.0 $[M+H]^+$ 。

中間體10：1-胺基-1-(2-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇



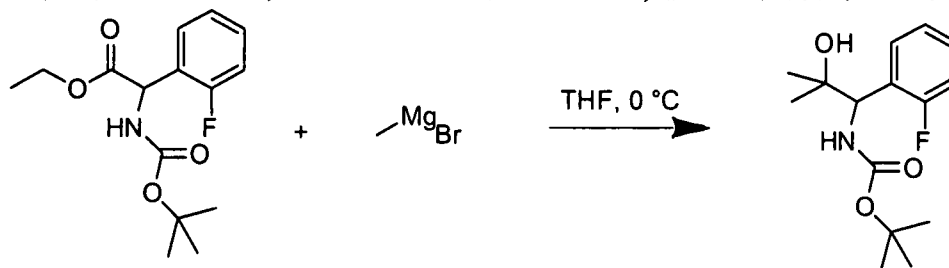
中間體10A：2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(2-氟苯基)乙酸乙酯



在0℃下向2-胺基-2-(2-氟苯基)乙酸乙酯HCl鹽(2.3 g, 9.8 mmol)於

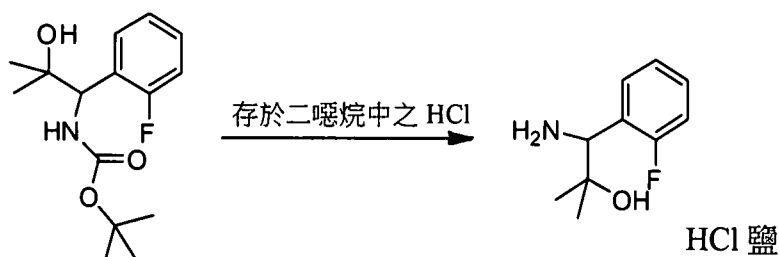
DCM (20 mL)中之溶液中添加TEA (4.1 mL, 29 mmol)及Boc<sub>2</sub>O (2.4 mL, 10 mmol)。將反應物在氬下在0℃下攪拌2小時。用DCM稀釋反應混合物，用1M HCl及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到澄清無色油狀中間體10A (2.2 g, 76%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 298.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.13 (td,  $J=7.5$ , 1.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 5.79 - 5.33 (m, 2H), 4.18 (qq,  $J=10.7$ , 7.2 Hz, 2H), 1.43 (br. s., 9H), 1.19 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。

中間體10B：(1-(2-氟苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁基酯



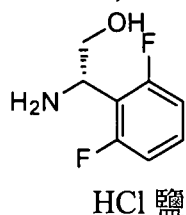
在0℃下向中間體10A (2.0 g, 6.6 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加甲基溴化鎂(3 M於乙醚中, 11 mL, 33 mmol)。將反應物在氬下在0℃下攪拌1小時。用NH<sub>4</sub>Cl溶液淬滅反應物。用EtOAc稀釋反應混合物，用H<sub>2</sub>O及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體泡沫狀中間體10B (1.7 g, 88%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 284.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.32 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 7.04 (t,  $J=9.4$  Hz, 1H), 5.68 (br. s., 1H), 4.92 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.47 - 1.25 (m, 12H), 1.09 (s, 3H)

中間體10：

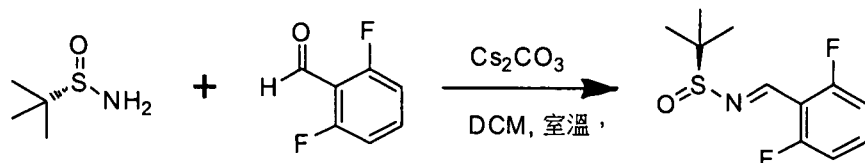


將中間體10B (1.7 g, 5.8 mmol)於存於二噁烷中之4 M HCl (10 ml, 40 mmol)中之溶液在氫下在室溫下攪拌1小時。去除溶劑，從而得到淺褐色固體狀中間體10 (1.3 g, 99%)。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 184.1[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.60 (td,  $J=7.6, 1.7$  Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.30 (td,  $J=7.6, 1.1$  Hz, 1H), 7.22 (ddd,  $J=10.7, 8.4, 1.1$  Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。

中間體11：(S)-2-胺基-2-(2,6-二氟苯基)乙醇

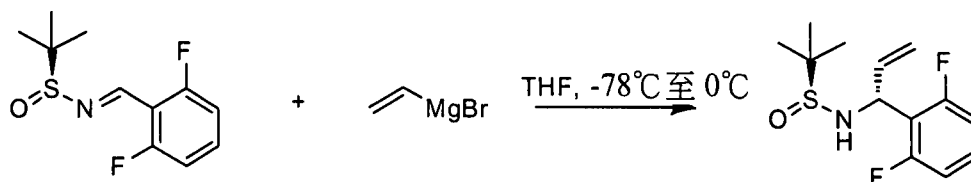


中間體11A：(S)-N-(2,6-二氟亞苄基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



向(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.5 g, 21 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 g, 31 mmol)於DCM (30 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加2,6-二氟苯甲醛於DCM中之溶液(3.2 g, 23 mmol, 於5 mL DCM中)。然後，將溶液在室溫下攪拌5小時。過濾掉固體，並自濾液去除溶劑。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到澄清無色油狀中間體11A (4.8 g, 95%)。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 246.0[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.82 (s, 1H), 7.46 (tt,  $J=8.4, 6.2$  Hz, 1H), 7.00 (t,  $J=8.5$  Hz, 2H), 1.28 (s, 9H)。

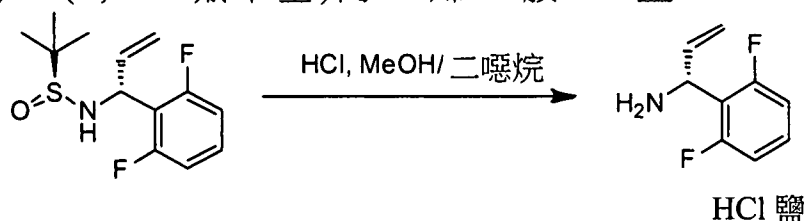
中間體11B：(S)-N-((R)-1-(2,6-二氟苯基)烯丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



在-78°C下向(S)-N-(2,6-二氟亞苄基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(3.7

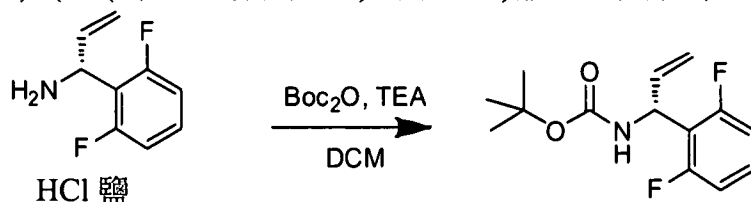
g, 15 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加乙基溴化鎂(18 mL, 18 mmol)。將反應物在氬下自-78℃至0℃攪拌2小時。藉由添加NH<sub>4</sub>Cl溶液淬滅反應物。用EtOAc稀釋反應混合物，用飽和NH<sub>4</sub>Cl及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到澄清無色油狀中間體11B (3.6 g, 88%)。產物污染有約20% (S)-N-((S)-1-(2,6-二氟苯基)烯丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。LC-MS (ESI) m/z: 274.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.33 - 7.18 (m, 1H), 6.98 - 6.81 (m, 2H), 6.30 - 6.01 (m, 1H), 5.46 - 5.12 (m, 3H), 3.97 - 3.78 (m, 1H), 1.23 (s, 2H), 1.17 (s, 7H)。

中間體11C: (R)-1-(2,6-二氟苯基)丙-2-烯-1-胺HCl鹽



在室溫下向中間體11B (1.5 g, 5.4 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液中添加於二噁烷中之4 M HCl (6.7 mL, 27 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌2 h。去除溶劑，並在真空中乾燥殘餘物，從而得到白色固體狀中間體11C (0.91 g, 100%)。LC-MS (ESI) m/z: 170.0[M+H]<sup>+</sup>。

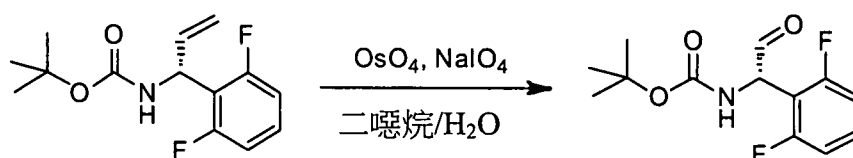
中間體11D: (R)-((1-(2,6-二氟苯基)烯丙基)氨基)甲酸第三丁基酯



在0℃下向中間體11C (1.1 g, 5.4 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TEA (2.3 mL, 16 mmol)及Boc<sub>2</sub>O (1.5 mL, 6.5 mmol)。將反應物在氬下自0℃至室溫攪拌過夜。用DCM稀釋反應混合物，用1N HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉

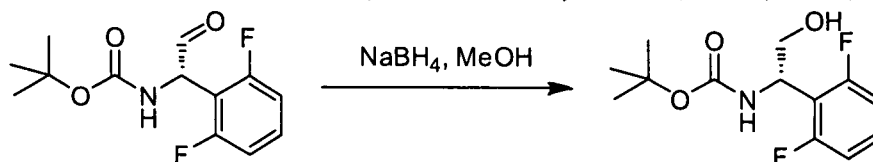
由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀中間體11D (1.4 g, 99%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 270.1 $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  7.22 (tt,  $J=8.4, 6.4$  Hz, 1H), 6.98 - 6.82 (m, 2H), 5.99 (ddd,  $J=16.6, 10.8, 5.4$  Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.35 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 5.22 - 5.07 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

中間體11E: (S)-(1-(2,6-二氟苯基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯



在室溫下向中間體11D (1.4 g, 5.4 mmol)於二噁烷(20 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加NaIO<sub>4</sub> (3.3 g, 16 mmol)及OsO<sub>4</sub> (1.3 mL, 0.11 mmol)。將反應物在氫及室溫下攪拌過夜。過濾固體並用EtOAc洗滌。自濾液去除溶劑，從而得到深褐色固體狀粗製中間體11E (1.5 g, 100%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 272.1 $[M+H]^+$ 。

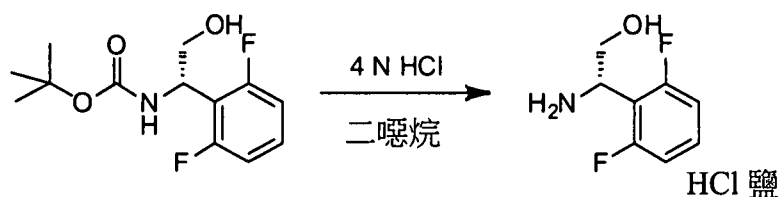
中間體11F: (S)-(1-(2,6-二氟苯基)-2-羥乙基)胺基甲酸第三丁基酯



在0℃下向中間體11E (1.5 g, 5.4 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加NaBH<sub>4</sub> (0.20 g, 5.4 mmol)。將反應物在氫下在0℃下攪拌1小時，並藉由添加1.0 N HCl溶液淬滅。去除大部分溶劑。用EtOAc稀釋反應混合物，用1N HCl、K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀中間體11F (0.70 g, 48%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 274.0 $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  7.31 - 7.19 (m, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 2H), 5.45 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 5.34 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 4.03 - 3.67 (m, 2H), 2.70 (br. s.,

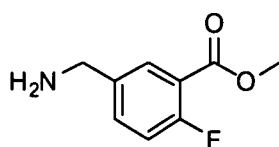
1H), 1.44 (br. s., 9H)。

中間體11：



在室溫下向含有中間體11F (0.70 g, 2.6 mmol)之燒瓶中添加於二噁烷中之4 N HCl (10 mL, 40 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌2小時。去除溶劑，從而得到白色固體狀中間體11 (0.54 g, 100%)。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 174.0[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.52 (tt,  $J=8.5, 6.5$  Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 4.71 (dd,  $J=8.8, 4.8$  Hz, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H)。

中間體12：5-(胺基甲基)-2-氟苯甲酸甲酯

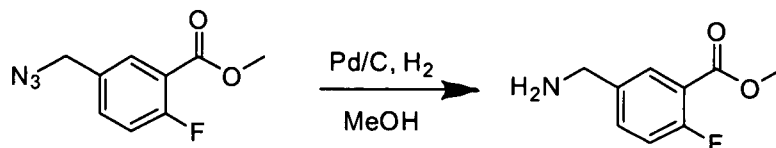


中間體12A：5-(疊氮基甲基)-2-氟苯甲酸甲酯



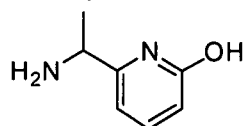
在室溫下向5-(溴甲基)-2-氟苯甲酸甲酯(0.50 g, 2.0 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中添加NaN<sub>3</sub> (0.40 g, 6.1 mmol)。將反應物在氬及60℃下攪拌過夜。用EtOAc稀釋反應混合物，用H<sub>2</sub>O及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到無色油狀中間體12A (0.42 g, 98%)。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 210.0[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.91 (dd,  $J=6.8, 2.2$  Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J=8.5, 4.5, 2.4$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J=10.3, 8.6$  Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)。

中間體12B、中間體12：

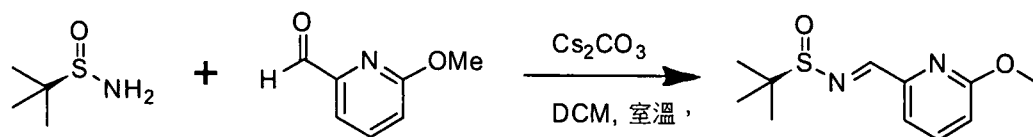


向5-(疊氮基甲基)-2-氟苯甲酸甲酯(0.42 g, 2.0 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加催化量之5% Pd/C。將反應物在氫氣球下在室溫下攪拌5小時。過濾觸媒，並去除溶劑，從而得到白色固體狀中間體12 (0.34 g, 94%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 184.0[M+H]<sup>+</sup>。

中間體13：6-(1-胺基乙基)吡啶-2-醇

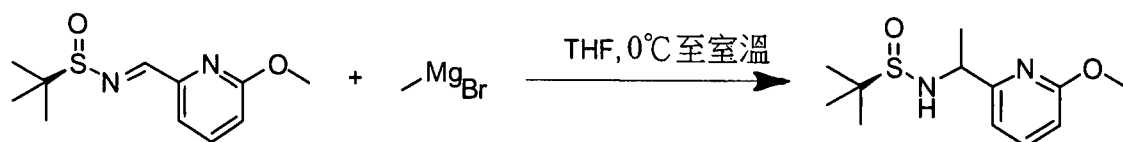


中間體13A：(R)-N-((6-甲氧基吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



向(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0 g, 8.3 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.0 g, 12 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加6-甲氧基吡啶-2-甲醛於DCM中之溶液(1.1 mL, 9.1 mmol, 於3 mL DCM中)。然後，將溶液在室溫下攪拌5小時。過濾掉固體，並去除溶劑。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到澄清無色油狀中間體13A (1.9 g, 96%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 241.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.59 (s, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 6.85 (dd,  $J$ =7.9, 1.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。

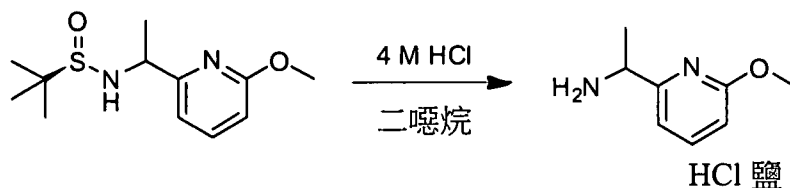
中間體13B：(R)-N-(1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



在0°C下向中間體13A (0.65 g, 2.7 mmol)於THF (6 mL)中之溶液

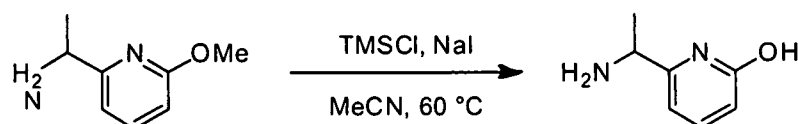
中添加甲基溴化鎂(1.4 M於甲苯/THF中, 2.9 mL, 4.1 mmol)。將反應物在氬下自0℃至室溫攪拌2小時。將其冷卻至0℃, 並小心添加NH<sub>4</sub>Cl溶液。用EtOAc稀釋反應混合物, 用H<sub>2</sub>O及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物, 從而得到作為兩種非鏡像異構物之混合物之澄清無色油狀中間體13B (0.58 g, 83%)。LC-MS (ESI) m/z: 257.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.53 (dt, *J*=8.3, 7.1 Hz, 2H), 6.86 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 4.83 (br. d, *J*=4.6 Hz, NH) 4.59 - 4.44 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.60 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.50 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.26 (s, 6H), 1.21 (s, 6H)。

中間體13C: 1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙胺HCl鹽



在室溫下向中間體13B (0.58, 2.3 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加HCl (4 M於二噁烷中, 2.8 ml, 11 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌2小時。去除溶劑, 從而得到白色固體狀中間體13C (0.52 g, 100%)。LC-MS (ESI) m/z: 153.0[M+H]<sup>+</sup>。

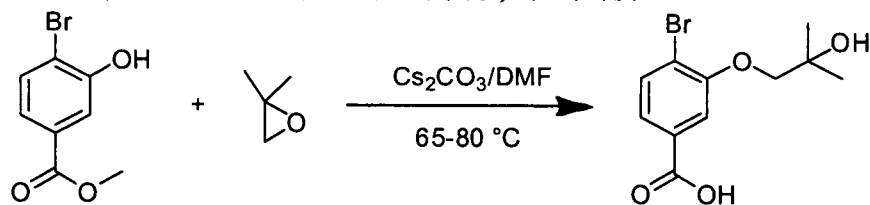
中間體13:



在室溫下向中間體13C (0.046 g, 0.30 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液中添加碘化鈉(0.27 g, 1.8 mmol)及TMSCl (0.19 mL, 1.5 mmol)。將反應物在氬下在60℃下攪拌2小時。去除溶劑, 從而得到中間體13之深褐色固體狀粗製產物 (41 mg, 100%)。LC-MS (ESI) m/z: 139.0[M+H]<sup>+</sup>。

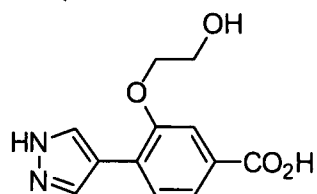


中間體14：4-溴-3-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯甲酸

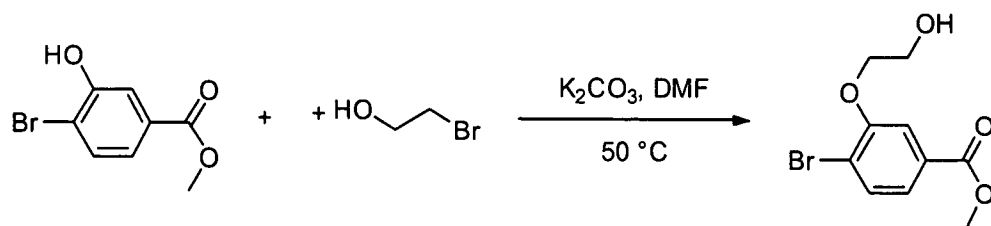


在室溫下向4-溴-3-羥基苯甲酸甲酯(0.20 g, 0.87 mmol)於DMF (3 ml)中之溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.34 g, 1.0 mmol)及2,2-二甲基環氧乙烷(0.40 ml, 4.5 mmol)。將混合物在密封管中在65℃下加熱18小時。將反應混合物分配於EtOAc與水之間。用鹽水洗滌EtOAc層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮，從而得到作為次要產物之酯(100 mg, 38%)。用HCl酸化水層並用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機相，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮，從而得到白色固體狀中間體14 (0.15 g, 60%)。LC-MS (ESI) m/z : 271.0[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 2H), 1.26 (s, 6H)。

中間體15：3-(2-羥基乙氧基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸



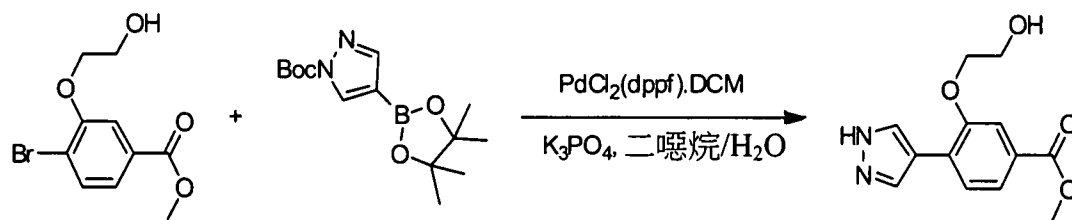
中間體15A：4-溴-3-(2-羥基乙氧基)苯甲酸甲酯



在室溫下向4-溴-3-羥基苯甲酸甲酯(0.16 g, 0.69 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.14 g, 1.0 mmol)及2-溴乙醇(0.15 mL, 2.0 mmol)。將反應物在50℃下攪拌12小時。用水及EtOAc稀釋反應混合物。分離兩個層。用鹽水洗滌EtOAc溶液，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃

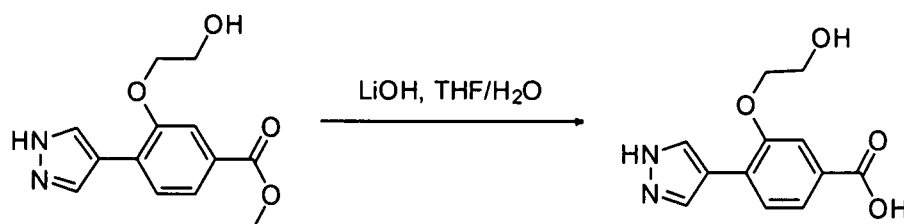
縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀中間體15A (0.20 g, 90%)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 275.0/277.0 $[M+H]^+$ 。

中間體15B：3-(2-羥基乙氧基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯



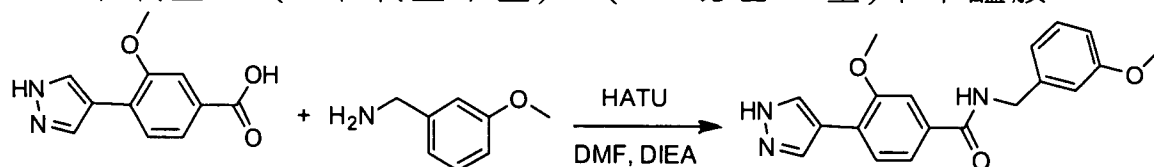
在室溫下向4-溴-3-(2-羥基乙氧基)苯甲酸甲酯(0.10 g, 0.33 mmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(0.12 g, 0.39 mmol)、 $K_3PO_4$  (0.11 g, 0.65 mmol)、 $PdCl_2(dppf)$  (24 mg, 0.033 mmol)及水(0.5 mL)。用 $N_2$ 吹掃反應物，且然後利用微波在 $120^\circ C$ 下加熱15分鐘。用EtOAc稀釋反應混合物，用 $H_2O$ 及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀中間體15B (55 mg, 64%)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 263.1 $[M+Na]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.41 (br. s., 1H), 8.16 (br. s., 1H), 7.82 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 5.04 (t,  $J=5.3$  Hz, 1H), 4.15 (t,  $J=4.7$  Hz, 2H), 3.86 (s, 5H)。

中間體15：



在室溫下向中間體15B (55 mg, 0.21 mmol)於THF (5 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (25 mg, 1.1 mmol)。將反應物在回流下在氬下加熱2小時。用HCl (1.0 N)酸化反應物。去除溶劑，並在真空中乾燥殘餘物，從而得到白色固體狀中間體15 (52 mg, 100%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 249.1 $[M+H]^+$ 。

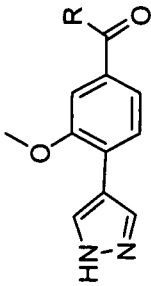
## 實例1：3-甲氧基-N-(3-甲氧基苄基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺



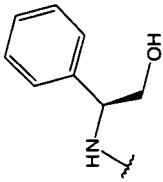
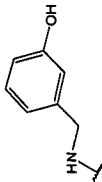
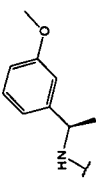
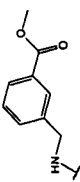
在室溫下向中間體1 (20 mg, 0.092 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加(3-甲氧基苄基)甲胺(25.1 mg, 0.183 mmol)、DIEA (0.016 mL, 0.092 mmol)及HATU (41.8 mg, 0.110 mmol)。將反應物在氬及室溫下攪拌1小時。藉由反相製備型HPLC純化粗製產物，從而得到15.1 mg (48%)實例1。LCMS (ESI)  $m/z$ : 338.10 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.99 (br. s., 1H), 9.02 (br. s., 1H), 8.41 - 7.96 (m, 2H), 7.73 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.53 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 6.89 (br. s., 2H), 6.82 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.47 (br. s., 2H), 3.93 (br. s., 3H), 3.73 (br. s., 3H)。分析型HPLC RT = 1.47分鐘 (方法E)、1.51分鐘 (方法F)。

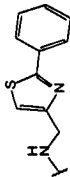
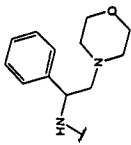
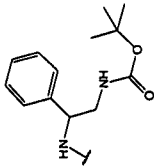
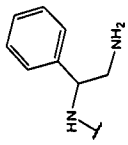
表1中之以下實例係藉由使用與實例1中所闡述類似之程序藉由使中間體1與適當胺偶合來製備。除實例1中所闡述者以外可使用各種偶合試劑，例如HATU、T<sub>3</sub>P、BOP、PyBop、EDC/HOBt。

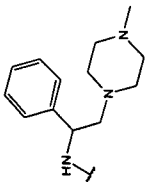
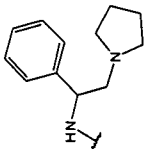
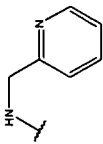
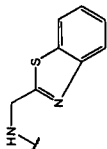
表 1 :

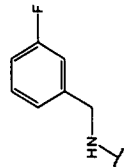
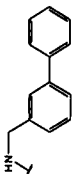
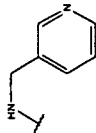
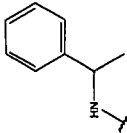


| 實 例 編 號 | R | 名稱                                                               | LCMS<br>[M+H] <sup>+</sup> | HPLC方<br>法， RT<br>(min) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|---|------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2       |   | N-(1-(2-氯 苄基) 環 丙<br>基)-3- 甲 氧 基 -4-(1H-吡<br>唑-4-基) 苯 甲 醯 胺      | 368.0                      | E : 1.58<br>F : 1.61    | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (br. s., 1H), 8.98 (br. s., 1H),<br>8.11 (br. s., 2H), 7.81 - 7.71 (m, 1H), 7.67 (d, J=6.3 Hz, 1H),<br>7.44 (br. s., 2H), 7.38 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.27 (br. s., 2H),<br>3.90 (br. s., 3H), 1.27 (br. s., 2H), 1.15 (br. s., 2H)                    |
| 3       |   | N-(2-氯 苄 基)-3- 甲 氧 基 -<br>4-(1H-吡 唑-4-基) 苯 甲 醯<br>胺              | 342.1                      | A : 7.77<br>B : 7.22    | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.89 (1 H, br. s.), 8.94 (1 H, t,<br>J=5.77 Hz), 8.15 (1 H, br. s.), 7.98 (1 H, br. s.), 7.68 (1 H, d,<br>J=7.78 Hz), 7.45 - 7.56 (2 H, m), 7.36 - 7.41 (1 H, m), 7.14 -<br>7.33 (3 H, m), 4.50 (2 H, d, J=5.77 Hz), 3.88 (3 H, s)                 |
| 4       |   | (+/-)-N-(1-(2-氯 苄 基) 乙<br>基)-3- 甲 氧 基 -4-(1H-吡<br>唑-4-基) 苯 甲 醯 胺 | 356.1                      | A : 8.60<br>B : 7.92    | (400 MHz, 丙 酮-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.00 (3 H, br. s.), 7.60 (1 H, d,<br>J=7.83 Hz), 7.49 (2 H, td, J=3.79, 1.77 Hz), 7.46 (1 H, dd,<br>J=7.96, 1.64 Hz), 7.28 (1 H, dd, J=7.83, 1.52 Hz), 7.08 -<br>7.23 (2 H, m), 5.51 (1 H, t, J=7.20 Hz), 3.85 (3 H, s), 1.42 (3<br>H, d, J=7.07 Hz) |

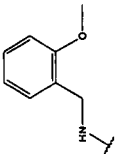
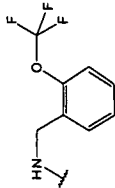
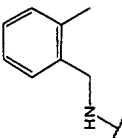
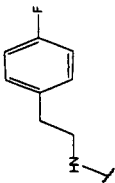
|   |                                                                                       |                                               |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 |    | (S)-N-(2-羟基-1-苯基乙基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺   | 338.0 | E : 1.30<br>F : 1.26 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (br. s., 1H), 8.68 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.39 (br. s., 2H), 7.32 (br. s., 2H), 7.23 (br. s., 1H), 5.09 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 3.94 (br. s., 3H), 3.78 - 3.60 (m, 2H)         |
| 6 |    | N-(3-羟基苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺            | 324.1 | E : 1.20<br>F : 1.24 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (br. s., 1H), 9.35 (br. s., 1H), 8.99 (br. s., 1H), 8.35 - 7.98 (m, 2H), 7.74 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.53 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.73 (br. s., 2H), 6.62 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.42 (br. s., 2H), 3.94 (br. s., 3H) |
| 7 |    | (R)-3-甲氧基-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 352.1 | E : 1.58<br>F : 1.61 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 8.75 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.53 (br. s., 2H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 6.96 (br. s., 2H), 6.80 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.16 (br. s., 1H), 3.94 (br. s., 3H), 3.74 (br. s., 3H), 1.48 (d, J=2.8 Hz, 3H) |
| 8 |  | 3-((3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯         | 366.1 | E : 1.47<br>F : 1.50 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.94 (br. s., 1H), 7.85 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 4.55 (br. s., 2H), 3.94 (br. s., 3H), 3.84 (br. s., 3H)      |

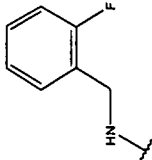
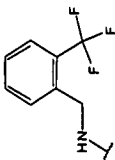
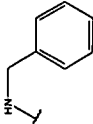
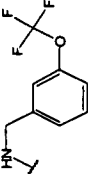
|    |                                                                                       |                                                |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9  |    | 3-甲氧基-N-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺     | 391.1 | A : 7.47<br>B : 6.98 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.02 (1 H, s), 8.06 (2 H, s), 7.88 (1 H, d, J=2.27 Hz), 7.86 (1 H, s), 7.67 (1 H, d, J=8.08 Hz), 7.53 (1 H, s), 7.49 (1 H, d, J=7.83 Hz), 7.44 (1 H, s), 7.41 (3 H, d, J=8.84 Hz), 4.58 (2 H, d, J=5.81 Hz), 3.88 (3 H, s)                                                                                               |
| 10 |    | 3-甲氧基-N-(2-嗎啉基-1-苯基乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺       | 407.1 | E : 1.16<br>F : 1.52 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (br. s., 1H), 8.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.16 (br. s., 2H), 7.76 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.52 (br. s., 1H), 7.44 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.26 (d, J=6.9 Hz, 1H), 5.28 (br. s., 1H), 3.95 (br. s., 3H), 3.56 (br. s., 4H), 2.87 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.54 (br. s., 3H), 2.47 (br. s., 2H) |
| 11 |   | (2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺基)-2-苯基乙基)胺基甲酸第三丁基酯 | 437.2 | E : 1.60<br>F : 1.63 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (br. s., 1H), 8.69 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.07 (t, J=5.9 Hz, 1H), 5.19 - 5.07 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)                                           |
| 12 |  | N-(2-胺基-1-苯基乙基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺        | 337.1 | E : 1.02<br>F : 1.05 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (br. s., 1H), 8.87 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.81 (br. s., 2H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 4H), 7.33 - 7.28 (m, 1H),                                                                                                  |

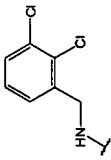
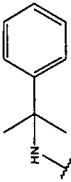
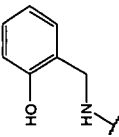
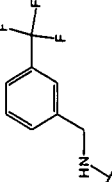
|    |                                                                                       |                                                              |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13 |    | 3-甲氧基- <i>N</i> -(2-(4-甲基六氢吡啶-1-基)-1-苯基乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 420.2 | E : 1.04<br>F : 1.14 | 5.40 - 5.30 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.31 - 3.19 (m, 2H) (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (br. s., 1H), 8.68 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.35 - 7.98 (m, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 5.25 (td, <i>J</i> =8.8, 5.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.86 (dd, <i>J</i> =12.7, 9.9 Hz, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 4H), 2.41 - 2.16 (m, 4H), 2.13 (s, 3H) |
| 14 |    | 3-甲氧基- <i>N</i> -(1-苯基-2-(吡咯啉-1-基)乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺      | 391.2 | E : 1.02<br>F : 1.15 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.19 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 6H), 7.23 (dq, <i>J</i> =8.7, 4.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (dt, <i>J</i> =12.8, 5.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, <i>J</i> =8.1, 5.4 Hz, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 2.53 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 1.65 (br. s., 4H)                                                                                                                                                 |
| 15 |  | 3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)- <i>N</i> -(吡啶-2-基甲基)苯甲酰胺                | 309.1 | C : 1.71<br>D : 2.67 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.11 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)                                                                                                                                                                                                                         |
| 16 |  | <i>N</i> -(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺            | 365.1 | C : 2.19<br>D : 3.29 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (br. s., 1H), 9.57 - 9.41 (m, 1H), 8.33 - 8.02 (m, 3H), 7.98 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.51 (t,                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

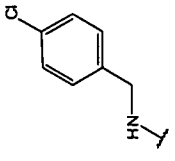
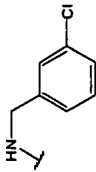
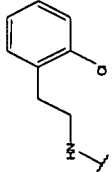
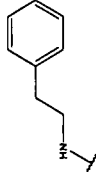
|    |                                                                                       |                                                      |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                       |                                                      |       |                      | $J=7.6\text{ Hz, 1H), 7.46 - 7.37\text{ (m, 1H), 4.90\text{ (d, }J=5.5\text{ Hz, 2H), 3.96\text{ (s, 3H)}$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 17 |    | <i>N</i> -(3-氟苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺            | 326.2 | C : 2.16<br>D : 3.18 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.98 (br. s., 1H), 9.06 (t, $J=6.0\text{ Hz, 1H), 8.23\text{ (br. s., 1H), 8.05\text{ (br. s., 1H), 7.75\text{ (d, }J=7.9\text{ Hz, 1H), 7.58\text{ (s, 1H), 7.54\text{ (dd, }J=7.9, 1.5\text{ Hz, 1H), 7.43 - 7.35\text{ (m, 1H), 7.18\text{ (d, }J=7.9\text{ Hz, 1H), 7.14\text{ (d, }J=10.4\text{ Hz, 1H), 7.08\text{ (t, }J=8.5\text{ Hz, 1H), 4.52\text{ (d, }J=6.1\text{ Hz, 2H), 3.95\text{ (s, 3H)}$ |
| 18 |    | <i>N</i> -([1,1'-聯苯基]-3-基甲基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 384.2 | C : 2.70<br>D : 3.78 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.97 (br. s., 1H), 9.07 (t, $J=5.5\text{ Hz, 1H), 8.39 - 7.93\text{ (m, 2H), 7.74\text{ (d, }J=7.9\text{ Hz, 1H), 7.68 - 7.62\text{ (m, 3H), 7.59\text{ (s, 1H), 7.55\text{ (d, }J=7.9\text{ Hz, 2H), 7.46\text{ (dt, }J=15.9, 7.6\text{ Hz, 3H), 7.40 - 7.32\text{ (m, 2H), 4.59\text{ (d, }J=5.8\text{ Hz, 2H), 3.95\text{ (s, 3H)}$                                                                       |
| 19 |   | 3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)- <i>N</i> -(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺        | 309.1 | C : 1.63<br>D : 2.48 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.96 (br. s., 1H), 9.08 (t, $J=6.0\text{ Hz, 1H), 8.58\text{ (s, 1H), 8.47\text{ (d, }J=3.7\text{ Hz, 1H), 8.32 - 7.99\text{ (m, 2H), 7.74\text{ (d, }J=8.2\text{ Hz, 2H), 7.57\text{ (s, 1H), 7.53\text{ (d, }J=7.9\text{ Hz, 1H), 7.37\text{ (dd, }J=7.8, 4.7\text{ Hz, 1H), 4.52\text{ (d, }J=5.8\text{ Hz, 2H), 3.95\text{ (s, 3H)}$                                                                     |
| 20 |  | 3-甲氧基- <i>N</i> -(1-苯基乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺          | 322.2 | C : 2.16<br>D : 3.25 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.97 (br. s., 1H), 8.76 (d, $J=7.9\text{ Hz, 1H), 8.22\text{ (br. s., 1H), 8.04\text{ (br. s., 1H), 7.73\text{ (d, }J=8.2\text{ Hz, 1H), 7.58 - 7.51\text{ (m, 2H), 7.45 - 7.38\text{ (m, 2H), 7.34\text{ (t, }J=7.6$                                                                                                                                                                                        |

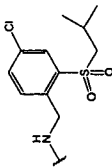
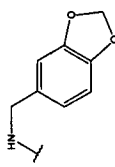
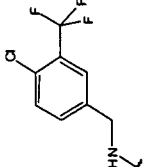
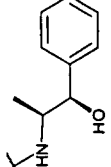


|    |                                                                                       |                                                          |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                       |                                                          |       |                      | Hz, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 5.21 (五重峰, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.51 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 21 |    | 3-甲氧基- <i>N</i> -(2-甲氧基<br>苄基)-4-(1H-吡唑-4-基)<br>苯甲酰胺     | 338.2 | C : 2.20             | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.98 (br. s., 1H), 8.84 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.74 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H) |
| 22 |    | 3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-<br>基)- <i>N</i> -(2-(三氟甲氧基)<br>苄基)苯甲酰胺 | 392.2 | C : 2.53<br>D : 3.55 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.98 (br. s., 1H), 9.03 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.75 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.2$ , 1.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 4.58 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)                                                          |
| 23 |  | 3-甲氧基- <i>N</i> -(2-甲基苄<br>基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯<br>甲酰胺      | 322.2 | C : 2.28<br>D : 3.30 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.85 (br. s, 1H), 8.89 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.74 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=7.9$ , 1.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 4.49 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)                                                                            |
| 24 |  | <i>N</i> -(4-氟苯乙基)-3-甲氧<br>基-4-(1H-吡唑-4-基)苯<br>甲酰胺       | 340.2 | C : 2.17<br>D : 3.33 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.96 (br. s., 1H), 8.53 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.20 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.71 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (dd, $J=7.9$ , 1.5 Hz, 1H), 7.29 (dd,                                                                                                                                             |

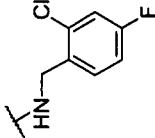
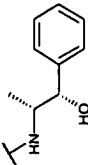
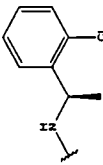
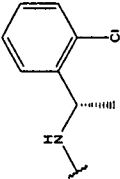
|    |                                                                                       |                                                        |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                       |                                                        |       |                      | $J=8.4, 5.6 \text{ Hz, 2H}), 7.13 \text{ (t, } J=8.9 \text{ Hz, 2H}), 3.94 \text{ (s, 3H), 3.49 (q, } J=6.5 \text{ Hz, 2H), 2.86 (t, } J=7.5 \text{ Hz, 2H)}$                                                                                                                                                                                                         |
| 25 |    | $N\text{-(2-氟苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺}$             | 326.2 | C : 2.19<br>D : 3.12 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.98 (br. s., 1H), 9.01 (t, $J=5.6 \text{ Hz, 1H}), 8.23 \text{ (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.74 (d, } J=7.9 \text{ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, } J=8.2 \text{ Hz, 1H), 7.39 (t, } J=7.6 \text{ Hz, 1H), 7.35 - 7.28 \text{ (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 4.55 (d, } J=5.8 \text{ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)}$                   |
| 26 |    | $3\text{-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)-}N\text{-(2-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺}$ | 376.2 | C : 2.38<br>D : 3.52 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.99 (br. s., 1H), 9.10 (t, $J=5.8 \text{ Hz, 1H}), 8.23 \text{ (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.62 (d, } J=1.2 \text{ Hz, 1H), 7.58 (dd, } J=8.1, 1.7 \text{ Hz, 1H), 7.54 (d, } J=7.9 \text{ Hz, 1H), 7.49 (t, } J=7.6 \text{ Hz, 1H), 4.70 (d, } J=5.5 \text{ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)}$ |
| 27 |   | $N\text{-苄基-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺}$                  | 308.2 | C : 1.98<br>D : 3.10 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.98 (br. s., 1H), 9.03 (t, $J=5.8 \text{ Hz, 1H}), 8.22 \text{ (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.74 (d, } J=7.9 \text{ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (dd, } J=7.9, 1.5 \text{ Hz, 1H), 7.34 (d, } J=4.3 \text{ Hz, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.51 (d, } J=5.8 \text{ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)}$                                         |
| 28 |  | $3\text{-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)-}N\text{-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺}$ | 392.2 | C : 2.55<br>D : 3.61 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.98 (br. s., 1H), 9.10 (t, $J=6.0 \text{ Hz, 1H}), 8.23 \text{ (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.75 (d, } J=7.9 \text{ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (dd, } J=8.1, 1.4 \text{ Hz, 1H), 7.51 - 7.46$                                                                                                                                  |

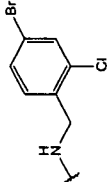
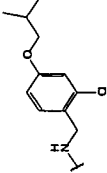
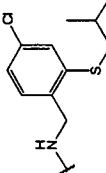
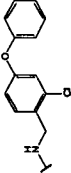
|    |                                                                                       |                                        |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                       |                                        |       |                      | (m, 1H), 7.38 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)                                                                                                                                                                              |
| 29 |    | N-(2,3-二氯苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺   | 376.1 | C : 2.53<br>D : 3.60 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.99 (br. s., 1H), 9.09 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.76 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (ddd, $J=7.6, 5.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 4.60 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)                                  |
| 30 |    | 3-甲氧基-N-(2-苯基丙-2-基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺  | 336.2 | C : 2.41<br>D : 3.37 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.46 - 12.40 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.71 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)                |
| 31 |   | N-(2-羟基苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺     | 324.2 | C : 1.87<br>D : 2.97 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.96 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.74 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.83 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.77 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H) |
| 32 |  | 3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺 | 376.2 | C : 2.39<br>D : 3.54 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.98 (br. s., 1H), 9.12 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.75 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 3H), 7.58 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=8.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=5.8$ Hz, 2H),                           |

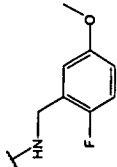
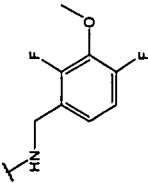
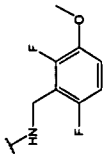
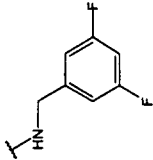
|    |                                                                                       |                                    |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                       |                                    |       |                      | 3.95 (s, 3H)                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 33 |    | N-(4-氯苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺  | 342.5 | C : 2.24<br>D : 3.38 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (br. s., 1H), 9.24 - 8.92 (m, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 4.49 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)                                |
| 34 |    | N-(3-氯苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺  | 342.5 | C : 2.23<br>D : 3.36 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 9.07 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 4.51 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)                             |
| 35 |   | N-(2-氯苯乙基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 356.2 | C : 2.29<br>D : 3.51 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.96 (br. s., 1H), 8.58 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.00 (t, J=7.3 Hz, 2H) |
| 36 |  | 3-甲氧基-N-苯乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺      | 322.2 | C : 2.14<br>D : 3.27 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.96 (br. s., 1H), 8.55 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.72 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m,                                  |

|    |                                                                                       |                                                    |        |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                       |                                                    |        |                      | 1H), 3.94 (s, 3H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 2.87 (t, $J=7.5$ Hz, 2H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 37 |    | N-(4-氯-2-(異丁基磺醯基)苳基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苳甲醯胺       | 462.2  | A : 8.88<br>B : 8.15 | (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 9.25 (t, $J=5.90$ Hz, 1 H) 8.15 (s, 2 H) 7.89 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H) 7.82 (dd, $J=8.41$ , 2.38 Hz, 1 H) 7.77 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.64 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 7.56 (dd, $J=8.03$ , 1.76 Hz, 1 H) 4.84 (d, $J=5.77$ Hz, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 3.52 (d, $J=6.53$ Hz, 2 H) 2.14 - 2.24 (m, 1 H) 1.06 (d, $J=6.78$ Hz, 6 H) |
| 38 |    | N-(苳并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基苳基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苳甲醯胺 | 352.2  | C : 1.90<br>D : 2.97 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.97 (br. s., 1H), 8.96 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.73 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (dd, $J=7.9$ , 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.41 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)                                                               |
| 39 |  | N-(4-氯-3-(三氟苳基)苳基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苳甲醯胺         | 410.2  | C : 2.65<br>D : 3.72 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.99 (br. s., 1H), 9.14 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.20 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)                                                                                                |
| 40 |  | N-((1R,2S)-1-羢基-1-苳基丙-2-基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苳甲醯胺 | 352.20 | E : 1.25<br>F : 1.27 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.97 (br. s., 1H), 8.20 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 8.03 (br. s., 1H), 7.69 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m,                                                                                                                                                                                                                                          |

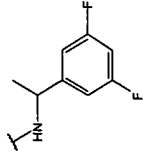
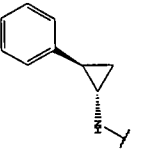
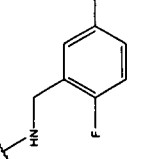
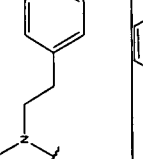
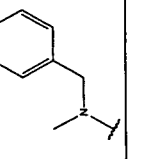


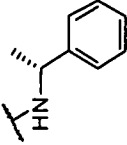
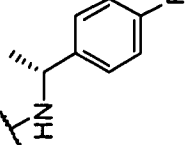
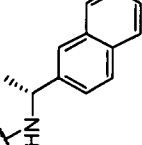
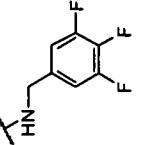
|    |                                                                                       |                                                                         |        |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                       | (1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺                                                         |        |                      | 4H), 7.31 (br. s., 2H), 7.20 (br. s., 1H), 5.48 (br. s., 1H), 4.71 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.15 (br. s., 1H), 3.92 (br. s., 3H), 1.11 (d, $J=3.0$ Hz, 3H)                                                                                                                                                  |
| 41 |    | <i>N</i> -(2-氯-4-氟苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺                           | 360.10 | E : 1.54<br>F : 1.55 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.00 (br. s., 1H), 9.05 (br. s., 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.75 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.54 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.41 (br. s., 1H), 7.22 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.52 (br. s., 2H), 3.94 (br. s., 3H)                                 |
| 42 |    | <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-1-羟基-2-丙基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 352.20 | E : 1.26<br>F : 1.27 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.94 (br. s., 1H), 8.16 (d, $J=8.3$ Hz, 3H), 7.75 - 7.62 (m, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 4H), 7.30 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 5.45 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.11 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)                  |
| 43 |   | ( <i>R</i> )- <i>N</i> -(1-(2-氯苄基)乙基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺           | 356.2  | A : 9.39<br>B : 9.81 | (400 MHz, MeOD- $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm 8.70 (d, $J=7.28$ Hz, 1 H) 8.09 (s, 2 H) 7.67 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.47 - 7.56 (m, 3 H) 7.38 (dd, $J=7.78$ , 1.51 Hz, 1 H) 7.28 (td, $J=7.53$ , 1.25 Hz, 1 H) 7.22 (td, $J=7.53$ , 1.76 Hz, 1 H) 5.56 - 5.64 (m, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 1.58 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) |
| 44 |  | ( <i>S</i> )- <i>N</i> -(1-(2-氯苄基)乙基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺           | 356.2  | A : 9.39<br>B : 9.83 | (400 MHz, MeOD- $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm 8.10 (s, 2 H) 7.68 (d, $J=8.03$ Hz, 1H) 7.47 - 7.57 (m, 3 H) 7.38 (dd, $J=7.78$ , 1.25 Hz, 1 H) 7.29 (td, $J=7.53$ , 1.51 Hz, 1 H) 7.22 (td, $J=7.65$ ,                                                                                                         |

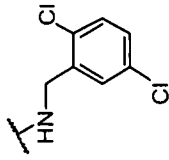
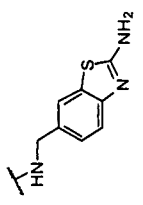
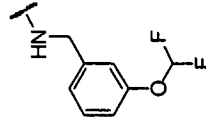
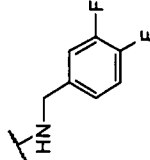
|    |                                                                                       |                                             |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                       |                                             |       |                      | 1.76 Hz, 1 H) 5.55 - 5.63 (m, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 1.57 (d, J=7.03 Hz, 3H)                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 45 |    | N-(4-溴-2-氯苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺       | 422.1 | A : 9.32<br>B : 8.52 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.05 (1 H, s), 8.14 (2 H, br. s.), 7.70 - 7.83 (2 H, m), 7.51 - 7.69 (3 H, m), 7.32 (1 H, d, J=8.28 Hz), 4.52 (2 H, d, J=5.52 Hz), 3.95 (3 H, s)                                                                                                                                   |
| 46 |    | N-(2-氯-4-異丁氧基苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺    | 414.3 | A : 10.4<br>B : 9.26 | (400 MHz, 氯仿-D) δ ppm 8.22 (s, 2 H) 7.52 - 7.60 (m, 2 H) 7.39 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.03, 1.51 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 6.80 (dd, J=8.53, 2.51 Hz, 1 H) 6.61 (t, J=5.65 Hz, 1 H) 4.67 (d, J=5.77 Hz, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 3.70 (d, J=6.53 Hz, 2 H) 2.05 - 2.14 (m, 1 H) 1.01 (d, J=6.53 Hz, 6 H)        |
| 47 |   | N-(4-氯-2-(異丁基硫基)苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 430.2 | A : 10.5<br>B : 9.40 | (400 MHz, DMSO-D6) δppm 8.97 (t, J=5.77 Hz, 1 H) 8.15 (s, 2 H) 7.75 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 7.55 (dd, J=8.03, 1.51 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 2 H) 4.49 (d, J=5.77 Hz, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 2.96 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 1.86 (dt, J=13.36, 6.74 Hz, 1 H) 1.04 (d, J=6.78 Hz, 6 H) |
| 48 |  | N-(2-氯-4-苯氧基苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺     | 434.2 | A : 9.58<br>B : 8.70 | (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9.05(s,1 H) 8.15 (s, 2 H) 7.76 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.54 - 7.59 (m, 2 H) 7.38 - 7.47 (m, 3 H) 7.04 - 7.26 (m, 5 H) 4.54 (d, J=5.77 Hz, 2 H) 3.95 (s, 3                                                                                                                                           |

|    |                                                                                       |                                                    |        |                      | H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 49 |    | <i>N</i> -(2-氟-5-甲氧基苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺    | 356.10 | E : 1.33<br>F : 1.40 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (br. s., 1H), 8.97 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =6.1, 3.3 Hz, 1H), 6.85 (dt, <i>J</i> =8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)     |
| 50 |    | <i>N</i> -(2,4-二氟-3-甲氧基苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 374.10 | E : 1.39<br>F : 1.45 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (br. s., 1H), 8.99 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.10 (br. s., 2H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 4.49 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)                                                                           |
| 51 |    | <i>N</i> -(2,6-二氟-3-甲氧基苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 374.15 | E : 1.31<br>F : 1.38 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (br. s., 1H), 8.84 (t, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (td, <i>J</i> =9.4, 5.2 Hz, 1H), 7.03 (td, <i>J</i> =9.2, 1.7 Hz, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H) |
| 52 |  | <i>N</i> -(3,5-二氟苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺       | 344.20 | E : 1.39<br>F : 1.45 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (br. s., 1H), 9.09 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (tt, <i>J</i> =9.4, 2.3 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)                                |

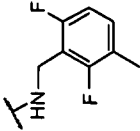
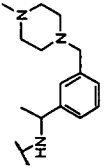
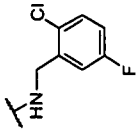


|    |                                                                                       |                                                  |        |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 67 |    | (+/-)-N-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 358.10 | E : 1.49<br>F : 1.55 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (br. s., 1H), 8.80 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.17 - 7.05 (m, 3H), 5.20 (五重峰, J=7.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.9 Hz, 3H)                                                                            |
| 68 |    | (+/-)-3-甲氧基-N-(反式-2-苯基環丙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺     | 334.5  | C : 2.15<br>D : 3.34 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 8.66 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.12 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.03 (dd, J=7.6, 3.7 Hz, 1H), 2.11 (dddd, J=9.2, 6.0, 3.4 Hz, 1H), 1.42 - 1.34 (m, 1H), 1.29 - 1.21 (m, 1H) |
| 69 |   | N-(2,5-二氟苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺             | 344.15 | E : 1.42<br>F : 1.45 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 9.03 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 4.51 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)                                                                |
| 70 |  | 3-甲氧基-N-甲基-N-苄基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺                | 336.2  | C : 2.30<br>D : 3.40 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.08 (br. s., 2H), 7.63 (br. s., 1H), 7.43 - 7.14 (m, 4H), 7.10 - 6.63 (m, 3H), 3.86 (br. s., 3H), 3.68 (br. s., 1H), 3.48 (br. s., 1H), 3.05 - 2.78 (m, 5H)                                                                                                                                  |
| 71 |  | N-苄基-3-甲氧基-N-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺                | 322.1  | C : 2.30<br>D : 3.38 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.65 - 12.05 (m, 1H), 8.08 (br. s., 2H), 7.67 (br. s., 1H), 7.46 - 7.18 (m, 5H), 7.17 - 6.93 (m, 2H)                                                                                                                                                                                         |

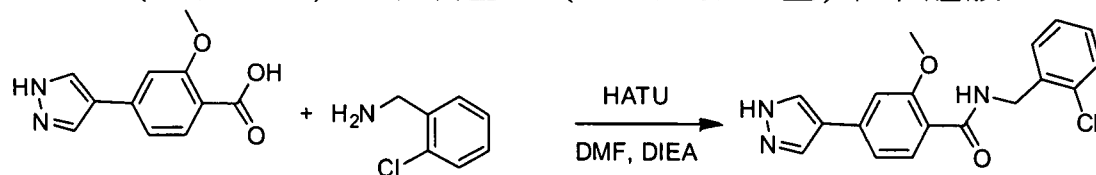
|    | 甲醯胺                                                                                   |                                                               |        |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 72 |    | ( <i>R</i> )-3-甲氧基- <i>N</i> -(1-苯基乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺      | 322.20 | E : 1.43<br>F : 1.46 | 2H), 4.87 - 4.41 (m, 2H), 3.75 (br. s., 3H), 2.91 (br. s., 3H) (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 8.77 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.36 - 7.98 (br., 2H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 5.21 (五重峰, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.52 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H) |
| 73 |    | ( <i>R</i> )- <i>N</i> -(1-(4-氟苯基)乙基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 340.15 | E : 1.48<br>F : 1.50 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 8.76 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.27 - 7.09 (m, 2H), 5.20 (五重峰, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)                                                                                 |
| 74 |   | ( <i>R</i> )-3-甲氧基- <i>N</i> -(1-(萘-2-基)乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 372.20 | E : 1.69<br>F : 1.71 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 8.88 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.94 - 7.86 (m, 4H), 7.74 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 5.38 (五重峰, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)                                                                                 |
| 75 |  | 3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)- <i>N</i> -(3,4,5-三氟苯基)苯甲醯胺               | 362.10 | E : 1.52<br>F : 1.54 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (br. s., 1H), 9.09 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> =8.8, 6.9 Hz, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.96 (s,                                                                          |

|    |                                                                                       |                                                         |        |                      | 3H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 76 |    | N-(2,5-二氯苄基)-3-甲<br>氧基-4-(1H-吡唑-4-基)<br>苯甲酰胺            | 376.10 | E : 1.64<br>F : 1.66 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (br. s., 1H), 9.07 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.15 (br. s., 2H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 4.56 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)                                                  |
| 77 |    | N-((2-氨基苯并[d]噻唑-<br>6-基)甲基)-3-甲氧基-4-<br>(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 380.10 | E : 1.02<br>F : 1.14 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (br. S., 1H), 9.00 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.20 (br. S., 1H), 8.08 (br. S., 1H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=11.8, 1.4 Hz, 2H), 7.54 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H) |
| 78 |   | N-(3-(二氟甲氧基)苄<br>基)-3-甲氧基-4-(1H-吡<br>唑-4-基)苯甲酰胺         | 374.15 | E : 1.47<br>F : 1.49 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 9.07 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.19 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 4.52 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)                              |
| 79 |  | N-(3,4-二氟苄基)-3-甲<br>氧基-4-(1H-吡唑-4-基)<br>苯甲酰胺            | 344.15 | E : 1.44<br>F : 1.46 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (br. s., 1H), 9.07 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.19 (ddd, J=6.2, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 4.49                                                   |



|    |                                                                                      |                                                                         |        |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                      |                                                                         |        |                      | (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 80 |   | <i>N</i> -(2,6-二氟-3-甲基苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺                       | 358.20 | E : 1.51<br>F : 1.54 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.97 (br. s., 1H), 8.82 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=8.0$ , 1.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.00 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)                                     |
| 81 |   | (+/-)-3-甲氧基- <i>N</i> -(1-(3-((4-甲基六氢吡啶-1-基)甲基)苯基)乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 434.30 | E : 1.01<br>F : 1.16 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.77 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=4.0$ , 2.6 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.20 (五重峰, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.47 - 2.18 (m, 8H), 2.12 (s, 3H), 1.89 (s, 2H), 1.51 (d, $J=7.2$ Hz, 3H) |
| 82 |  | <i>N</i> -(2-氯-5-氟苄基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺                           | 360.15 | E : 1.52<br>F : 1.55 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.00 (br. s., 1H), 9.07 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.16 (br. s., 2H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=8.0$ , 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=8.8$ , 5.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 4.56 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)                                                        |

## 實例53：N-(2-氯苄基)-2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺

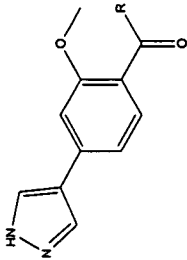


實例53係藉由遵循與實例1中所闡述類似之程序藉由用中間體2代替中間體1並用(2-氯苄基)甲胺代替(3-甲氧基苄基)甲胺來合成。

LCMS (ESI)  $m/z$  : 342.1  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.63 (1 H, s), 8.13 (2 H, s), 7.73 (1 H, d,  $J=8.03$  Hz), 7.39 (1 H, dd,  $J=7.65, 1.63$  Hz), 7.16 - 7.34 (5 H, m), 4.50 (2 H, d,  $J=6.02$  Hz), 3.93 (3 H, s)。分析型HPLC RT = 7.97分鐘 (方法A)、7.21分鐘 (方法B)。

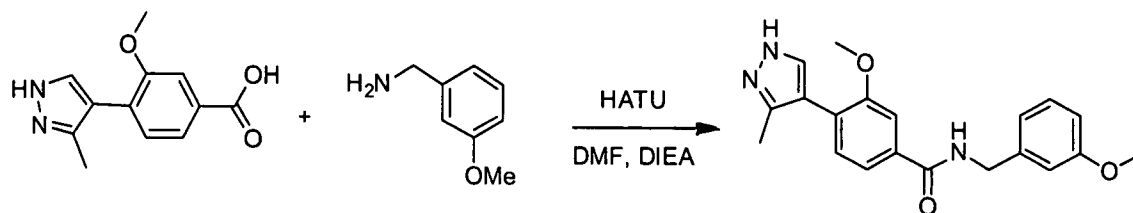
表2中之以下實例係藉由使用與實例53中所闡述類似之程序藉由使中間體2與適當胺偶合來製備。除實例1中所闡述者以外可使用各種偶合試劑，例如HATU、T3P、BOP、PyBop、EDC/HOBt。

表 2 :



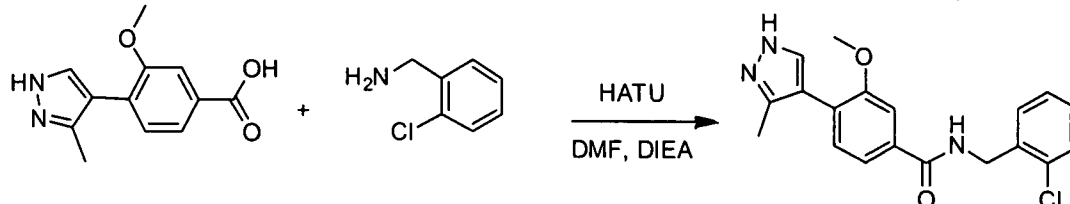
| 實 例 編 號 | R | 名稱                                                                                        | LCMS<br>[M+H] <sup>+</sup> | HPLC方<br>法，RT<br>(min.) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 54      |   | 2-甲氧基- <i>N</i> -(3-甲<br>氧基苄基)-4-(1H-<br>吡唑-4-基)苯甲醯<br>胺                                  | 338.10                     | E : 1.35<br>F : 1.40    | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (br. s., 1H), 8.60 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H),<br>8.30 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.34 (d,<br><i>J</i> =1.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H),<br>6.93 - 6.88 (m, 2H), 6.81 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.8 Hz, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> =6.1 Hz,<br>2H), 3.97 (s, 3H), 3.74 (s, 3H) |
| 55      |   | ( <i>R</i> )-2- 甲 氧 基 - <i>N</i> -<br>(1-(3- 甲 氧 基 苯<br>基) 乙 基)-4-(1H-<br>吡唑-4-基)苯甲醯<br>胺 | 352.15                     | E : 1.46<br>F : 1.51    | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 (br. s., 1H), 8.38 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H),<br>8.32 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.35 (d,<br><i>J</i> =1.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.84 - 6.77<br>(m, 1H), 5.11 (五重峰, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.75 (s, 3H),<br>1.45 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H)                                 |

實例56：3-甲氧基-N-(3-甲氧基苄基)-4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺



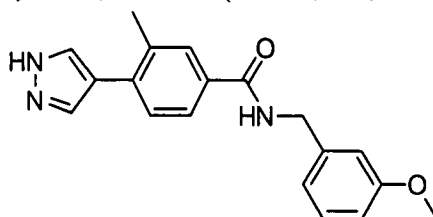
實例56係藉由遵循與實例1中所闡述類似之程序藉由用中間體3代替中間體1來合成。LCMS (ESI)  $m/z$  : 352.20  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.06 (br. s., 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.34 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.91 (br. s., 2H), 6.83 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 4.49 (br. s., 2H), 3.85 (br. s., 3H), 3.75 (br. s., 3H), 2.24 (br. s., 3H)。分析型HPLC RT = 1.31分鐘 (方法E)、1.38分鐘 (方法F)。

實例57：N-(2-氯苄基)-3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺

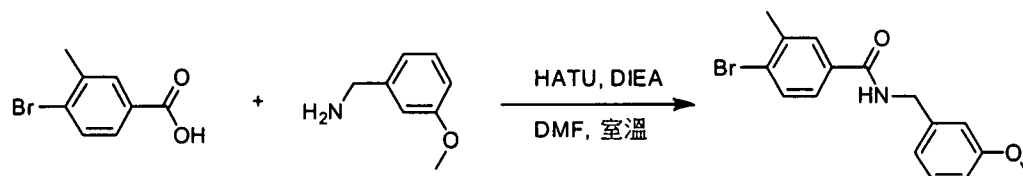


實例57係藉由使用與實例56中所闡述相同之程序來製備。LCMS (ESI)  $m/z$  : 356.15  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR(500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.65 (br. s., 1H), 9.09 (br. s., 1H), 7.88 - 7.53 (m, 3H), 7.48 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 4.58 (br. s., 2H), 3.86 (br. s., 3H), 2.24 (br. s., 3H)。分析型HPLC RT = 1.44分鐘 (方法E)、1.52分鐘 (方法F)。

實例58：N-(3-甲氧基苄基)-3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺

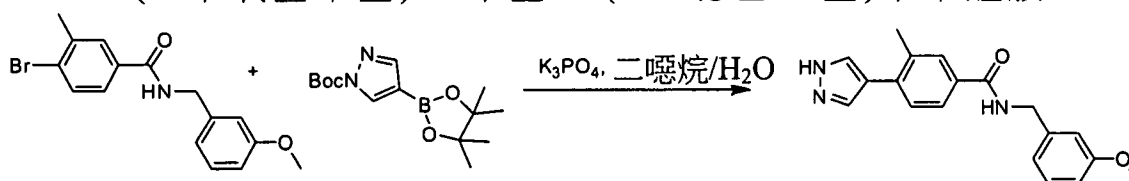


實例58A：4-溴-N-(3-甲氧基苄基)-3-甲基苯甲醯胺



在室溫下向4-溴-3-甲基苯甲酸(100 mg, 0.465 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加(3-甲氧基苄基)甲胺(70.2 mg, 0.512 mmol)、DIEA (0.244 mL, 1.395 mmol)及HATU (212 mg, 0.558 mmol)。將反應物在氬及室溫下攪拌1小時。藉由正相層析純化粗製產物。獲得白色固體狀實例58A (155 mg, 0.464 mmol, 100%產率)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 336.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 6.92 (dd,  $J=7.6$ , 0.6 Hz, 1H), 6.88 (t,  $J=1.8$  Hz, 1H), 6.84 (dt,  $J=8.1$ , 1.3 Hz, 1H), 6.38 (br. s., 1H), 4.60 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

實例58：N-(3-甲氧基苄基)-3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺

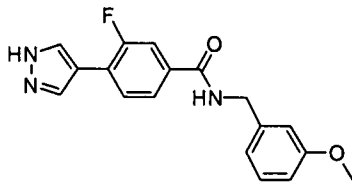


在室溫下向實例58A (30 mg, 0.090 mmol)於二噁烷(1.5 mL)中之溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(31.7 mg, 0.108 mmol)、磷酸鉀(0.269 mL, 1M, 0.269 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II) (亦即, X-Phos-G2-Pd-PreCat, 7.07 mg, 8.98  $\mu$ mol)。將反應物在密封小瓶中在80℃下攪拌小時。使反應物冷卻至室溫並用EtOAc萃取。用水洗滌有機相並去除溶劑。藉由製備型反相HPLC純化粗製產物, 從而得到實例58 (19.7mg, 68.3%產率)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 322.20  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.05 (br. s., 1H), 8.93 (t,  $J=6.1$  Hz, 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.80 (d,  $J=1.4$  Hz, 2H), 7.72 (dd,  $J=8.0$ , 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J=8.1$  Hz,



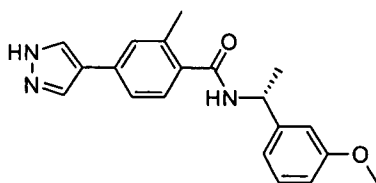
1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.83 - 6.78 (m, 1H), 4.45 (d,  $J=5.8$  Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); 分析型HPLC RT = 1.38分鐘 (方法E)、1.37分鐘 (方法F)。

實例59：3-氟-N-(3-甲氧基苄基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺



實例59係遵循與實例58中所闡述類似之程序藉由在實例58A中用4-溴-3-氟苯甲酸代替4-溴-3-甲基苯甲酸來製備。LCMS (ESI)  $m/z$  : 326.15  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.20 (br. s., 1H), 9.07 (t,  $J=6.1$  Hz, 1H), 8.15 (br. s., 2H), 7.88 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.25 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 4.46 (d,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H); 分析型HPLC RT = 1.39分鐘 (方法E)、1.38分鐘 (方法F)。

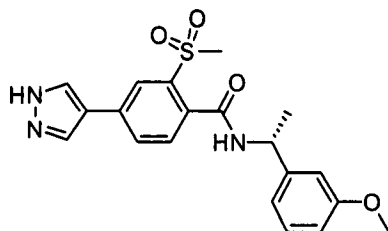
實例60：(R)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺



實例60係遵循與實例58中所闡述類似之程序藉由在實例58A中用4-溴-2-甲基苯甲酸代替4-溴-3-甲基苯甲酸並用(R)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺代替(3-甲氧基苯基)甲胺來製備。LCMS (ESI)  $m/z$  : 336.15  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.98 (br. s., 1H), 8.63 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.33 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 5.11 (五重峰,  $J=7.4$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.43 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H); 分析型HPLC RT = 1.38分鐘 (方法E)、

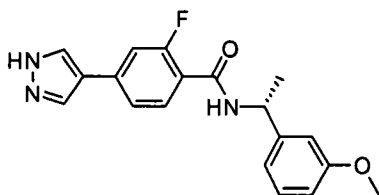
1.44分鐘 (方法F)。

實例61：(R)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-(甲基磺醯基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺



實例61係遵循與實例58中所闡述類似之程序藉由在實例58A中用4-溴-2-(甲基磺醯基)苯甲酸代替4-溴-3-甲基苯甲酸並用(R)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺代替(3-甲氧基苯基)甲胺來製備。LCMS (ESI)  $m/z$  : 400.20  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.15 (br. s., 1H), 9.00 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.39 (br. s., 1H), 8.11 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 8.00 (dd,  $J=7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.81 (dd,  $J=8.1, 2.1$  Hz, 1H), 5.12 (五重峰,  $J=7.3$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 1.44 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H) ; 分析型HPLC RT =1.35分鐘 (方法E)、1.33分鐘 (方法F)。

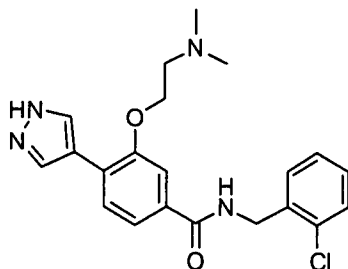
實例62：(R)-2-氟-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺



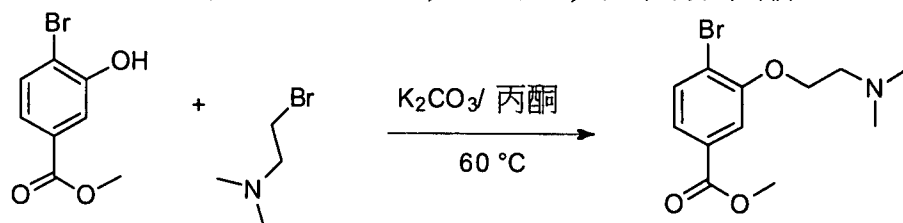
實例62係遵循與實例58中所闡述類似之程序藉由在實例58A中用4-溴-2-氟苯甲酸代替4-溴-3-甲基苯甲酸並用(R)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺代替(3-甲氧基苯基)甲胺來製備。LCMS (ESI)  $m/z$  : 340.20  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.07 (br. s., 1H), 8.62 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 3H), 7.25 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.80 (dd,  $J=8.1, 2.1$  Hz,

1H), 5.10 (五重峰,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.43 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H); 分析型HPLC RT = 1.50分鐘 (方法E)、1.49分鐘 (方法F)。

實例63：N-(2-氯苄基)-3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺

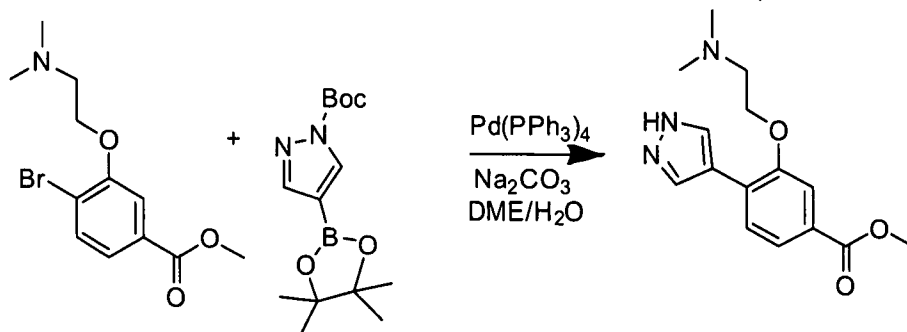


實例63A：4-溴-3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯甲酸甲酯



將4-溴-3-羥基苯甲酸甲酯(0.50 g, 2.164 mmol)溶解於丙酮(20 mL)中。添加碳酸鉀(0.598 g, 4.33 mmol)，隨後添加2-溴-N,N-二甲基乙胺(0.494 g, 3.25 mmol)。將混合物在65℃下在氬下加熱6小時。去除溶劑。將其分配於EtOAc與水之間。用鹽水洗滌合併之EtOAc層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析進行純化，得到褐色油狀實例63A (145 mg, 22%)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 302.0/304.0 [M+H]<sup>+</sup>。

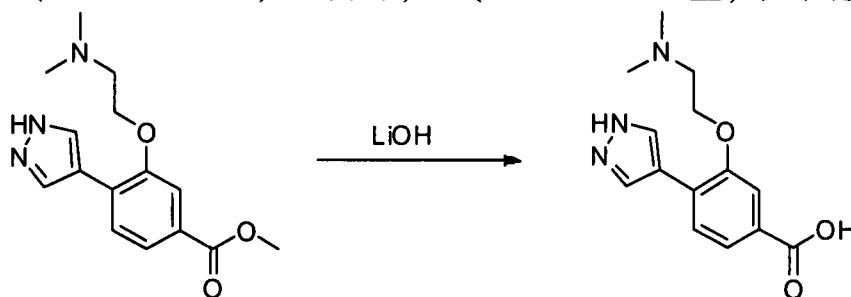
實例63B：3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯



向實例63A (163 mg, 0.54 mmol)於DME (10 mL)及水(2.5 mL)中之溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(359 mg, 1.22 mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (172 mg, 1.62 mmol)及

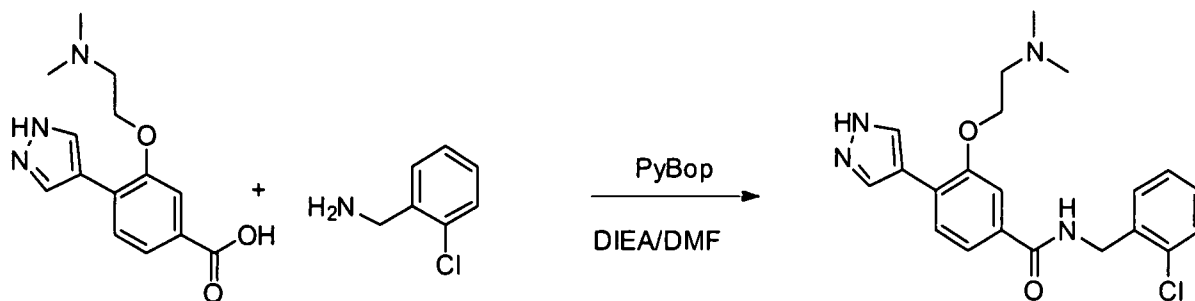
$\text{Pd(PPh}_3)_4$  (62mg, 0.054 mmol)。將反應物在回流下加熱3小時。使反應物冷卻並用EtOAc稀釋。用水及鹽水洗滌混合物，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化，得到實例63B (115 mg, 74%產率)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 290.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例63C：3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸



將實例63B (115 mg, 0.397 mmol)溶解於THF (5 mL)中並添加氫氧化鋰水溶液(1 mL, 2.000 mmol)。將反應物在氫及室溫下攪拌過夜。去除大部分溶劑。用水稀釋殘餘物並用1.0N HCl中和。然後，將其濃縮並在真空中乾燥，從而得到褐色固體，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (ESI)  $m/z$ : 276.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

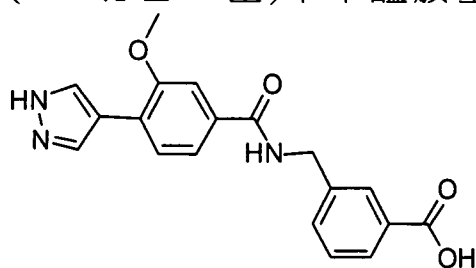
實例63：



將實例63C (0.109 g, 0.397 mmol)溶解於DMF中，向其中添加PyBOP (0.227 g, 0.437 mmol)，隨後添加(2-氯苯基)甲胺(0.112 g, 0.794 mmol)及DIEA (0.2 ml, 1.145 mmol)。在室溫下攪拌混合物。反相製備型HPLC純化得到灰白色固體狀實例63 (90 mg, 44%產率)。LCMS (ESI) 399.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.17 (s, 2 H) 7.73 (d,  $J=8.03$  Hz, 1 H) 7.64 (td,  $J=8.28$ , 1.51 Hz, 2 H) 7.41 - 7.46 (m, 2 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 4.72 (s, 2 H) 4.53 - 4.58 (m, 2 H) 3.73 -

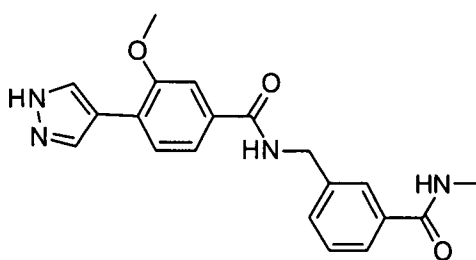
3.79 (m, 2 H) 3.00 (s, 6 H) ; 分析型HPLC RT = 4.81分鐘 (方法A)、5.62分鐘 (方法B)。

實例64：3-((3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸



在室溫下向實例8 (395 mg, 1.081 mmol)於THF (20 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加LiOH (129 mg, 5.41 mmol)。將反應物在氬及室溫下攪拌過夜。反相HPLC純化得到灰白色固體狀實例65 (355 mg, 93% 產率)。LCMS (ESI) 352.15  $[M+H]^+$ ; (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.09 (t,  $J=6.1$  Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J=7.8, 1.2$  Hz, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 4.54 (d,  $J=5.8$  Hz, 2H), 3.94 (s, 3H); 分析型HPLC RT = 1.07分鐘 (方法E)、0.87分鐘 (方法F)。

實例65：3-甲氧基-N-(3-(甲基胺甲醯基)苄基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺

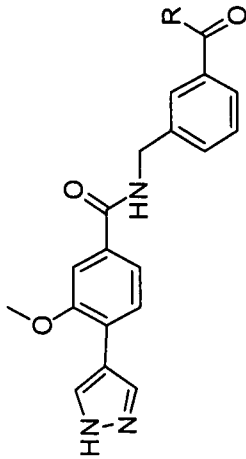


在室溫下向實例64 (25 mg, 0.071 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加甲胺、HCl鹽(9.61 mg, 0.142 mmol)、DIEA (0.062 mL, 0.356 mmol)及HATU (32.5 mg, 0.085 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌2小時。藉由反相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀實例65。LCMS (ESI) 365.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.70 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.64 (d,

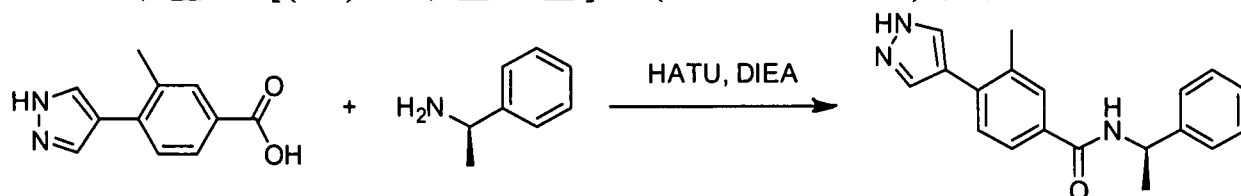
$J=1.5$  Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.91 (s, 3H); 分析型HPLC RT = 4.92分鐘 (方法A)、5.02分鐘 (方法B)。

表3中之以下實例係遵循與實例65中所闡述類似之程序藉由使實例64與適當胺偶合來製備。

表 3 :



| 實 例 | R | 名稱                                                           | LCMS<br>[M+H] <sup>+</sup> | HPLC方<br>法 , RT<br>(min.) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|---|--------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 66  |   | 3-甲氧基-4-(1H-吡<br>唑-4-基)-N-(3-(吡<br>咯啉-1-羰基)苄基)<br>苯甲醯胺       | 405.2                      | A : 5.72<br>B : 5.88      | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 8.18 (s, 2H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 3H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.58 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.45 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.05 - 1.82 (m, 4H)                                                                                                                                      |
| 83  |   | 3-甲氧基-N-(3-((1-<br>甲基環丙基)胺)甲醯<br>基)苄基)-4-(1H-吡<br>唑-4-基)苯甲醯胺 | 405.25                     | E : 1.24<br>F : 1.27      | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 9.06 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 4.54 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.78 - 0.71 (m, 2H), 0.65 - 0.56 (m, 2H) |

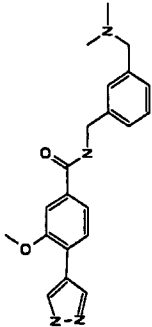
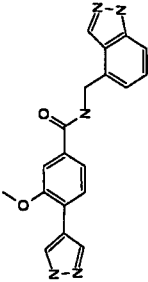
實例84：3-甲基-*N*-[(1*R*)-1-苯基乙基]-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯甲醯胺

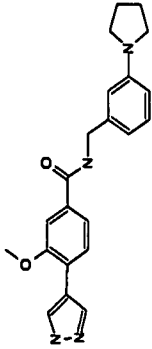
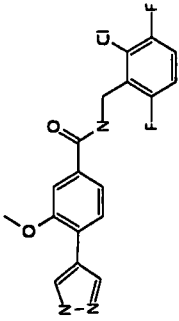
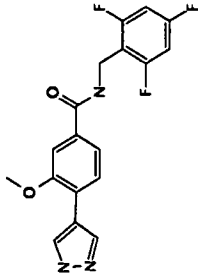
實例84係遵循與實例1中所闡述類似之程序藉由使中間體4與(*R*)-1-苯基乙胺偶合來製備。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 306.2 $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.74 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.94 (br. s., 2H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.32 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 5.17 (五重峰,  $J=7.2$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.48 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 1.37分鐘 (方法E)、1.43分鐘 (方法F)。

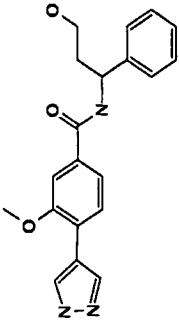
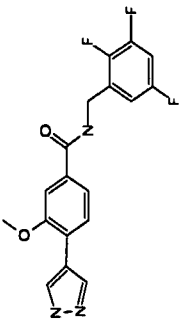
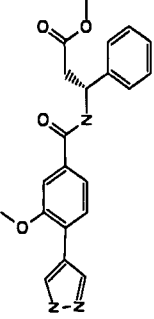
表4中所列示之化合物係遵循與針對實例1及實例84所闡述類似之程序使用所闡述或購自商業來源之適當中間體來製備。除實例1中所闡述者以外可使用諸如HATU、T3P、BOP、PyBop及EDC/HOBt等其他偶合試劑。

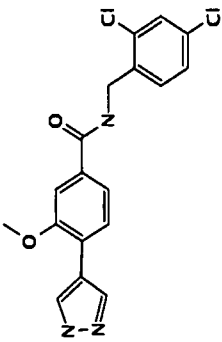
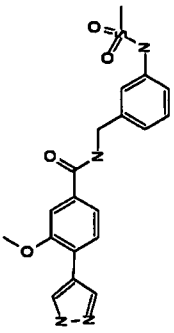
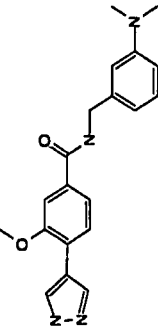


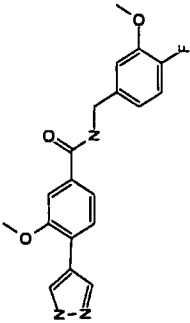
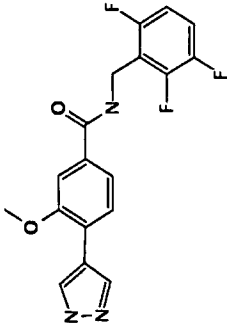
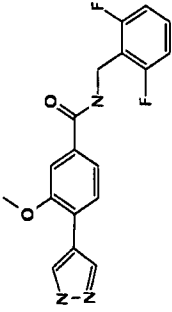
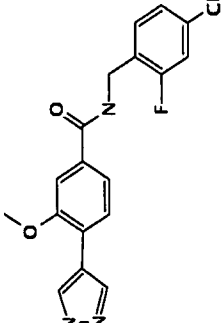
表 4

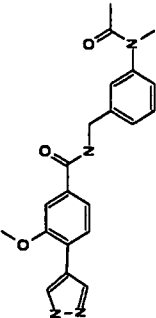
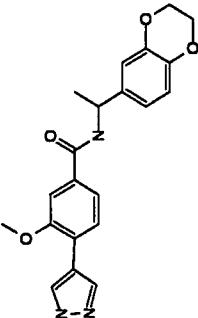
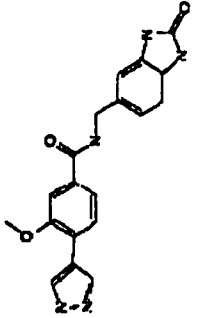
| 實 例 編 號 | 結 構                                                                                  | IUPAC名稱                                                         | LCMS<br>[M+H] <sup>+</sup> | HPLC方<br>法，RT<br>(min) | <sup>1</sup> H NMR (δ, ppm)                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 85      |   | N-({3-[(二甲基胺<br>基)甲基]苯基}甲<br>基)-3-甲氧基-4-<br>(1H-吡唑-4-基)苯<br>甲醯胺 | 365.2                      | E : 1.03<br>F : 1.06   | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.67 (br. s., 1H), 9.07 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.39 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.28 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.74 (d, J=4.1 Hz, 6H) |
| 86      |  | N-(1H-咪唑-4-基<br>甲基)-3-甲氧基-<br>4-(1H-吡唑-4-基)<br>苯甲醯胺             | 348.20                     | E : 1.14<br>F : 1.16   | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.09 (br. s., 1H), 9.11 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J=6.9 Hz, 1H), 4.84 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)       |

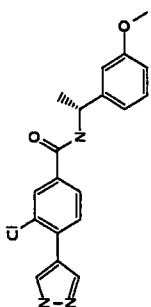
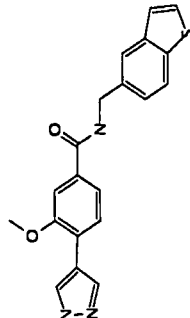
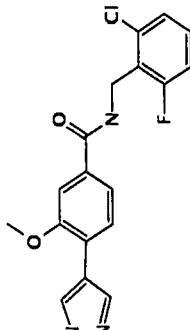
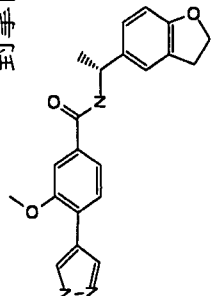
|    |                                                                                      |                                               |        |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 87 |   | 3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)-N-{[3-(吡咯啉-1-基)苯基]甲基}苯甲酰胺 | 377.25 | E : 1.14<br>F : 1.70 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 8.94 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.21 (t, J=6.3 Hz, 4H), 2.00 - 1.93 (m, 4H) |
| 88 |   | N-[(2-氯-3,6-二氟苯基)甲基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺  | 378.1  | E : 1.50<br>F : 1.53 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 8.81 (t, J=4.8 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.33 (td, J=9.2, 4.1 Hz, 1H), 4.63 (d, J=4.7 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)                                                                                                                            |
| 89 |  | 3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)-N-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]苯甲酰胺    | 362.1  | E : 1.44<br>F : 1.48 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 8.86 (t, J=5.1 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.49 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)                                                                                                            |

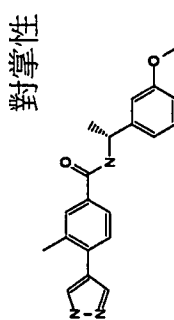
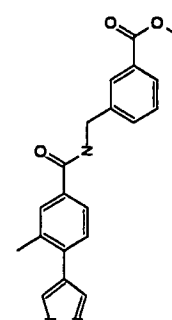
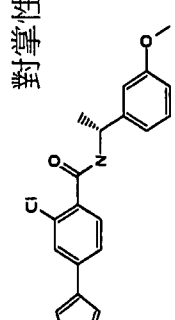
|                                                                                                                                                                                      |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>90</div> <div></div> <div>N-(3-羟基-1-苯基丙基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺</div>                      | 352.2 | E : 1.23<br>F : 1.26 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 8.74 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 3.95 (s, 3H), 3.47 (td, J=10.5, 6.1 Hz, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.94 (dq, J=13.4, 6.5 Hz, 1H) |
| <div>91</div> <div></div> <div>3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)-N-[2,3,5-三氟苯基]苯甲酰胺</div>                       | 362.1 | E : 1.49<br>F : 1.52 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.00 (br. s., 1H), 9.09 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 4.57 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)                                                                                        |
| <div>92</div> <div><div>對掌性</div></div> <div>(3R)-3-{[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]甲酰胺基}-3-苯基丙酸甲酯</div> | 380.2 | E : 1.41<br>F : 1.44 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.99 (br. s., 1H), 8.85 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.35 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 5.57 - 5.43 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H)                            |

|    |                                                                                      |                                                          |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 93 |   | N-[(2,4- 二 氯 苯<br>基)甲基]-3-甲氧<br>基-4-(1H-吡唑-4-<br>基)苯甲酰胺  | 376.1 | E : 1.69<br>F : 1.72 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.00 (br. s., 1H), 9.06 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.16 (br. s., 2H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 4.55 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)                                                                      |
| 94 |   | N-[(3-甲氧基)甲基]-3-<br>基苯基)-3-甲氧<br>基-4-(1H-吡<br>唑-4-基)苯甲酰胺 | 401.2 | E : 1.17<br>F : 1.19 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 9.75 (br. s., 1H), 9.03 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.96 (s, 3H) |
| 95 |  | N-{{3-(二甲基<br>基)苯基}甲基}-3-<br>甲氧基-4-(1H-吡<br>唑-4-基)苯甲酰胺   | 351.3 | E : 1.02<br>F : 1.48 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 8.95 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 4.45 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.89 (s, 6H)                                                               |

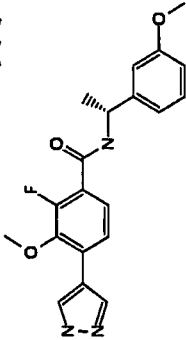
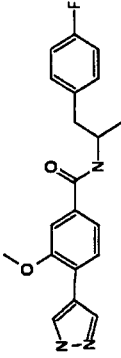
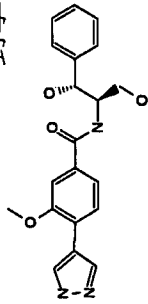
|    |                                                                                       |                                               |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 96 |    | N-[(4- 氟-3- 甲氧基苯基)甲基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 356.2 | E : 1.34<br>F : 1.40 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.00 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 6.92 - 6.84 (m, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)                        |
| 97 |    | 3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)-N-[(2,3,6-三氟苯基)甲基]苯甲酰胺    | 362.0 | E : 1.42<br>F : 1.45 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 8.94 (t, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.38 (m, 3H), 7.15 (t, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)                                               |
| 98 |   | N-[(2,6- 二 氟 苯基)甲基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺   | 344.1 | E : 1.37<br>F : 1.41 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.96 (br. s., 1H), 8.84 (t, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.40 (五重峰, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 4.53 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H)    |
| 99 |  | N-[(4- 氯-2- 氟 苯基)甲基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺  | 360.0 | E : 1.58<br>F : 1.60 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 9.02 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H) |

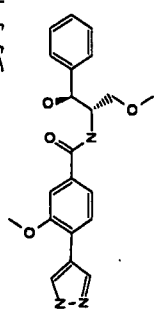
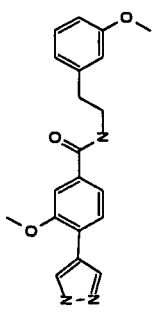
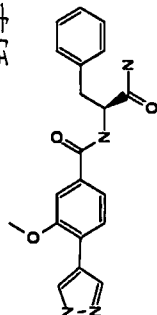
|     |                                                                                       |                                                                                |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 |    | 3-甲氧基-N-{[3-( <i>N</i> -甲基乙醯胺基)苯基]甲基}-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺               | 379.1 | E : 1.13<br>F : 1.17 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.06 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 7.28 (br. s., 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.16 (br. s., 3H), 1.79 (br. s., 3H) |
| 101 |    | <i>N</i> -[1-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜芑-6-基)乙基]-3-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺       | 380.2 | E : 1.40<br>F : 1.42 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.67 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 5.10 (五重峰, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)                  |
| 102 |  | 3-甲氧基-N-[(2-側氧基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -1,3-苯并二唑-5-基)甲基]-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 364.2 | E : 0.94<br>F : 0.98 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.96 (br. s., 1H), 10.51 (s, 2H), 8.97 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)                             |

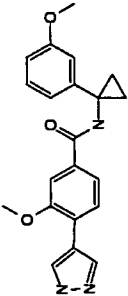
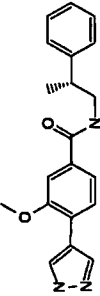
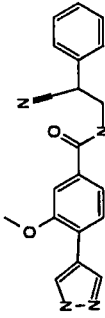
|     |                                                                                                      |                                                                                    |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 103 | <div>對掌性</div>    | 3- 氯 - <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-4-(1 <i>H</i> -吡啶-4-基)苯甲醯胺          | 356.1 | E : 1.57<br>F : 1.57 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 13.18 (br. s., 1H), 8.87 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 5.14 (五重峰, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H) |
| 104 |                   | <i>N</i> -(1-苯并噻吩-5-基甲基)-3-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡啶-4-基)苯甲醯胺                          | 364.1 | E : 1.58<br>F : 1.59 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.94 (br. s., 1H), 9.08 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)                        |
| 105 |                  | <i>N</i> -[(2-氯-6-氟苯基)甲基]-3-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡啶-4-基)苯甲醯胺                         | 360.1 | E : 1.48<br>F : 1.51 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.74 (t, <i>J</i> =4.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H)                                                                     |
| 106 | <div>對掌性</div>  | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)乙基]-3-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡啶-4-基)苯甲醯胺 | 364.2 | E : 1.42<br>F : 1.45 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.66 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 5.15 (五重峰, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)                                                        |

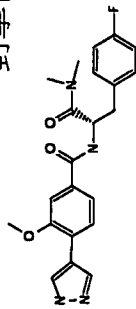
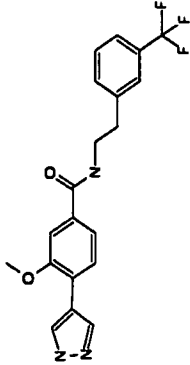
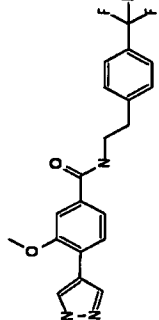
|     |                                                                                                      |                                                                         |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                      | 基)苯甲醯胺                                                                  |       |                      | $J=8.7\text{ Hz, 2H}), 3.95\text{ (s, 3H)}, 3.17\text{ (t, }J=8.7\text{ Hz, 2H)}, 1.49\text{ (d, }J=6.9\text{ Hz, 3H)}$                                                                                                                                                                                                                                              |
| 107 | <div>對掌性</div>    | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 336.2 | E : 1.47<br>F : 1.50 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.68 (d, $J=8.0\text{ Hz, 1H}$ ), 7.93 (br. s., 2H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.0\text{ Hz, 1H}$ ), 7.49 (d, $J=8.0\text{ Hz, 1H}$ ), 7.23 (t, $J=8.0\text{ Hz, 1H}$ ), 6.96 (d, $J=5.0\text{ Hz, 2H}$ ), 6.79 (d, $J=8.3\text{ Hz, 1H}$ ), 5.14 (五重峰, $J=7.2\text{ Hz, 1H}$ ), 3.74 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.47 (d, $J=6.9\text{ Hz, 3H}$ ) |
| 108 |                   | 3-({[3-甲基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]甲醯胺基}甲基)苯甲酸甲酯                        | 350.1 | A : 6.83<br>B : 6.17 | (400MHz, 氯仿- <i>d</i> ) 11.01 (br. s., 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, $J=7.7\text{ Hz, 1H}$ ), 7.78 - 7.69 (m, 3H), 7.62 (dd, $J=8.0, 1.7\text{ Hz, 1H}$ ), 7.58 (d, $J=7.7\text{ Hz, 1H}$ ), 7.42 (t, $J=7.8\text{ Hz, 1H}$ ), 7.39 (d, $J=7.9\text{ Hz, 1H}$ ), 6.68 (t, $J=5.7\text{ Hz, 1H}$ ), 4.70 (d, $J=5.7\text{ Hz, 2H}$ ), 3.91 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)        |
| 109 | <div>對掌性</div>  | 2-氯- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 356.1 | E : 1.50<br>F : 1.52 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.82 (d, $J=8.0\text{ Hz, 1H}$ ), 8.19 (br. s., 2H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.7\text{ Hz, 1H}$ ), 7.38 (d, $J=7.7\text{ Hz, 1H}$ ), 7.25 (t, $J=7.7\text{ Hz, 1H}$ ), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.80 (d, $J=8.3\text{ Hz, 1H}$ ), 5.08 (五重峰, $J=7.0\text{ Hz, 1H}$ ), 3.75 (s, 3H), 1.42 (d, $J=6.9\text{ Hz, 3H}$ )                            |

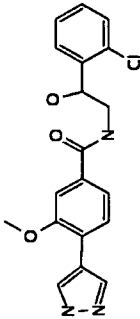
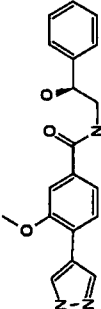
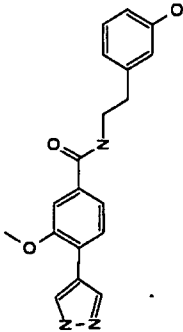


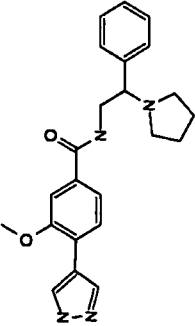
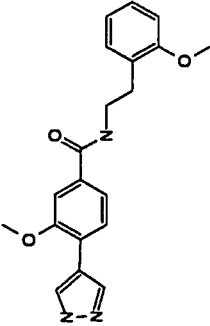
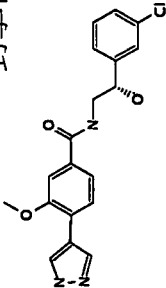
|     |                                                                                                                |                                                                                          |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 110 | <div>對掌性</div> <div></div>  | 2-氟-3-甲氧基- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺            | 370.2 | E : 1.54<br>F : 1.56 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.71 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 8.15 (br. s., 2H), 7.54 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 5.11 (五重峰, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H)                                                                                                                                                |
| 111 | <div></div> <div></div>     | <i>N</i> -[1-(4-氟苯基)丙-2-基]-3-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺                              | 354.2 | E : 1.42<br>F : 1.46 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.96 (br. s., 1H), 8.23 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 8.04 (br. s., 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.30 (t, <i>J</i> =6.3 Hz, 2H), 7.11 (t, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 4.22 (dt, <i>J</i> =13.7, 6.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.89 (dd, <i>J</i> =12.8, 7.3 Hz, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 1.19 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H)                                                                         |
| 112 | <div>對掌性</div> <div></div> | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,3-二羥基-1-苯基丙-2-基]-3-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 368.2 | E : 0.95<br>F : 0.99 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 5.52 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.77 (br. s., 1H), 4.20 (br. s., 1H), 3.94 (s, 3H), 3.65 (dd, <i>J</i> =10.0, 5.1 Hz, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H) |

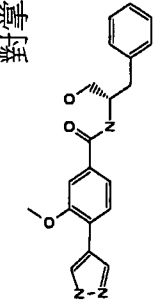
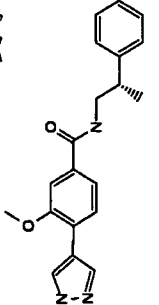
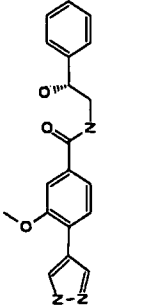
|     |                                                                                                  |                                                                                     |        |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 113 |  <p>對掌性</p>   | N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-1-羥基-3-甲氧基-1-苯基丙-2-基]-3-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 382.3  | E : 1.11<br>F : 1.16 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.97 (br. s., 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 4H), 7.31 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 5.60 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.37 (br. s., 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 3.27 (s, 3H)                               |
| 114 |               | 3-甲氧基- <i>N</i> -[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺                         | 352.3  | E : 1.30<br>F : 1.34 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.73 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 6.80 (br. s., 1H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (q, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 2.85 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H)                                   |
| 115 |  <p>對掌性</p> | (2 <i>S</i> )-2-{[3-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]甲醯胺基}-3-苯基丙醯胺                      | 365.20 | E : 1.06<br>F : 1.10 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.48 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.54 (br. s., 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 7.27 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.11 (br. s., 1H), 4.67 (br. s., 1H), 3.94 (s, 3H), 3.14 (d, <i>J</i> =11.0 Hz, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 1H) |

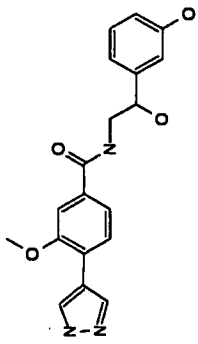
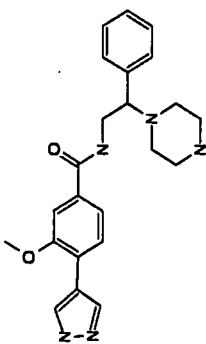
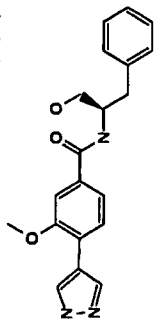
|     |                                                                                            |                                            |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 116 |         | 3-甲氧基-N-[1-(3-甲氧基苯基)環丙基]-4-(1H-吡啶-4-基)苯甲醯胺 | 364.2 | E : 1.43<br>F : 1.47 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.15 (s, 1H), 8.14 (br s., 2H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.80 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.76 (br s., 2H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.28 (s, 4H)                                                           |
| 117 | 對掌性<br> | 3-甲氧基-N-[(2R)-2-苯基丙基]-4-(1H-吡啶-4-基)苯甲醯胺    | 336.2 | E : 1.52<br>F : 1.57 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.95 (br s., 1H), 8.46 (br s., 1H), 8.19 (br s., 1H), 8.02 (br s., 1H), 7.69 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.3 Hz, 3H) |
| 118 |        | N-(2-氨基-2-苯基乙基)-3-甲氧基-4-(1H-吡啶-4-基)苯甲醯胺    | 347.2 | E : 1.45<br>F : 1.50 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 4H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 5.15 (q, J=8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.24 (d, J=8.0 Hz, 2H)                                      |

|     |                                                                                                    |                                                                                        |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 119 | <div>對掌性</div>  | (2 <i>S</i> )-3-(4- 氟 苯基)-2-{[3-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]甲醯胺基}- <i>N,N</i> -二甲基丙醯胺 | 411.3 | E : 1.39<br>F : 1.43 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.75 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.14 (br. s., 2 <i>H</i> ), 7.71 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.53 - 7.44 (m, 2 <i>H</i> ), 7.41 - 7.33 (m, 2 <i>H</i> ), 7.15 - 7.06 (m, 2 <i>H</i> ), 5.08 (td, <i>J</i> =8.4, 6.3 Hz, 1 <i>H</i> ), 3.95 (s, 3 <i>H</i> ), 3.11 - 2.96 (m, 2 <i>H</i> ), 3.02 (s, 3 <i>H</i> ), 2.84 (s, 3 <i>H</i> )                                                         |
| 120 |                 | 3- 甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N</i> -{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基} 苯甲醯胺                       | 390.3 | E : 1.65<br>F : 1.69 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1 <i>H</i> ), 8.55 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.22 (br. s., 1 <i>H</i> ), 8.04 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.72 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.62 (s, 1 <i>H</i> ), 7.61 - 7.52 (m, 3 <i>H</i> ), 7.48 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.43 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.4 Hz, 1 <i>H</i> ), 3.93 (s, 3 <i>H</i> ), 3.60 - 3.50 (m, 2 <i>H</i> ), 2.99 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2 <i>H</i> ) |
| 121 |                | 3- 甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N</i> -{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基} 苯甲醯胺                       | 390.2 | E : 1.67<br>F : 1.71 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1 <i>H</i> ), 8.56 (br. s., 1 <i>H</i> ), 8.13 (br. s., 2 <i>H</i> ), 7.71 (s, 1 <i>H</i> ), 7.68 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 2 <i>H</i> ), 7.50 (d, <i>J</i> =11.0 Hz, 3 <i>H</i> ), 7.44 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 <i>H</i> ), 3.94 (s, 3 <i>H</i> ), 3.60 - 3.51 (m, <i>J</i> =6.1 Hz, 2 <i>H</i> ), 2.98 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 2 <i>H</i> )                                                           |

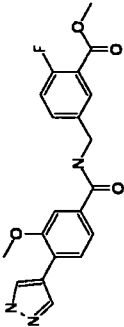
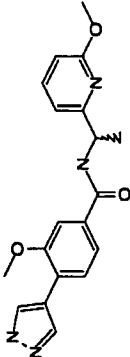
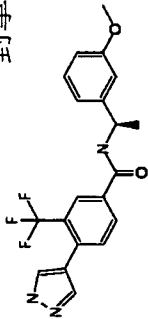
|     |                                                                                            |                                              |        |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 122 |         | N-[2-(2-氯苯基)-2-羟基-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]苯甲酰胺 | 372.2  | E : 1.29<br>F : 1.34 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.54 (br. s., 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 5.19 (br. s., 1H), 3.95 (s, 3H), 3.58-3.35 (m, 2H)                                                                                     |
| 123 | 對掌性<br> | N-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 338.20 | E : 1.16<br>F : 1.20 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.54 (br. s., 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 5.54 (br. s., 1H), 4.81 (br. s., 1H), 3.95 (s, 3H), 3.57 - 3.35 (m, 2H)                                                                                        |
| 124 |        | N-[2-(3-羟基-3-苯基)乙基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺  | 338.2  | E : 1.15<br>F : 1.20 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.95 (br. s., 1H), 9.26 (s, 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.70 - 6.63 (m, 2H), 6.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.45 (d, J=6.1 Hz, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 2.49 - 2.47 (m, 1H) |

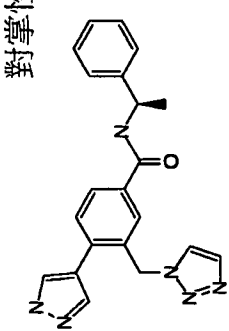
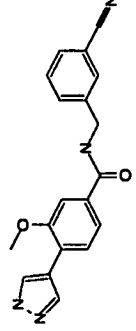
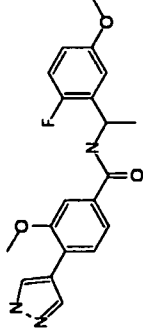
|     |                                                                                      |                                                  |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 125 |   | 3-甲氧基-N-[2-(4-甲氧基-2-吡啶基)乙基]吡啶-4-羧基苯甲酰胺           | 391.3 | E : 1.03<br>F : 1.25 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.10 (br. s., 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.72 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 6H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 - 3.74 (m, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.09 (br. s., 1H), 1.95 (br. s., 2H), 1.80 (d, J=6.3 Hz, 1H) |
| 126 |   | 3-甲氧基-N-[2-(4-甲氧基-2-吡啶基)乙基]吡啶-4-羧基苯甲酰胺           | 352.2 | E : 1.34<br>F : 1.52 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.89 (t, J=7.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.47 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.86 (t, J=7.2 Hz, 2H)             |
| 127 |  | N-[(2S)-2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]-3-甲氧基-4-(1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺 | 372.2 | E : 1.33<br>F : 1.37 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.55 (br. s., 1H), 8.19 (br. s., 1H), 8.13 - 7.99 (m, 1H), 7.72 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.43 (br. s., 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 5.70 (br. s., 1H), 4.82 (br. s., 1H), 3.95 (s, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.39 (d, J=6.6 Hz, 1H)      |

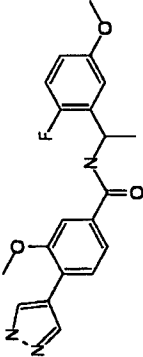
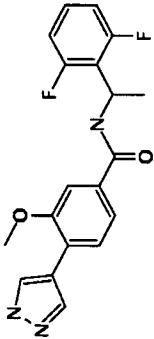
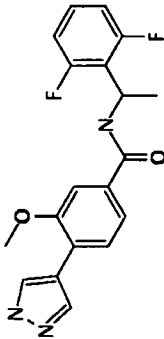
|     |                                                                                                  |                                                          |       |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 128 | <p>對掌性</p>    | N-[(2 <i>S</i> )-1-羟基-3-苯基丙-2-基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 352.2 | <p>E : 1.22<br/>F : 1.25</p> | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.96 (br. s., 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 3H), 7.70 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 4H), 7.17 (br. s., 1H), 4.86 (br. s., 1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.94 (s, 3H), 3.53 (br. s., 1H), 3.46 (br. s., 1H), 2.98 (d, <i>J</i> =13.2 Hz, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H)                |
| 129 | <p>對掌性</p>    | 3-甲氧基-N-[(2 <i>S</i> )-2-苯基丙基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺         | 336.2 | <p>E : 1.38<br/>F : 1.57</p> | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.47 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H)                    |
| 130 | <p>對掌性</p>  | N-[(2 <i>R</i> )-2-羟基-2-苯基乙基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺    | 338.2 | <p>E : 1.05<br/>F : 1.21</p> | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 4H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 5.54 (br. s., 1H), 4.81 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 1H) |

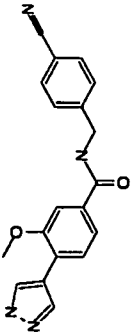
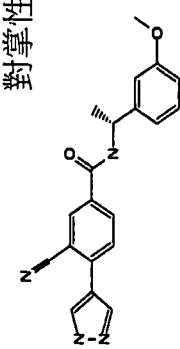
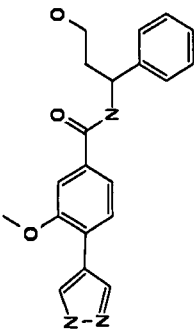
|                                                                                                                                          |                                                            |                  |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>131</div> <div></div>                            | <div>N-[2-羟基-2-(3-羟基苯基)乙基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺</div>   | <div>354.3</div> | <div>E : 0.91<br/>F : 0.94</div> | <div>(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.94 (br. s., 1H), 9.29 (s, 1H), 8.51 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.19 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.63 (ddd, J=8.0, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 5.44 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.70 (dt, J=7.7, 3.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H)</div> |
| <div>132</div> <div></div>                            | <div>3-甲氧基-N-[2-苯基-2-(六氢吡嗪-1-基)乙基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺</div> | <div>406.2</div> | <div>E : 0.93<br/>F : 1.03</div> | <div>(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.98 (br. s., 1H), 8.33 (d, J=14.0 Hz, 3H), 8.13 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 4H), 7.36 - 7.30 (m, 3H), 3.97 - 3.85 (m, 5H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.07 (br. s., 4H), 2.67 (br. s., 2H), 2.56 (br. s., 2H)</div>                                                                                                                                                                    |
| <div>133</div> <div><div>對掌性</div><div></div></div> | <div>N-[(2R)-1-羟基-3-苯基丙-2-基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺</div> | <div>352.2</div> | <div>E : 1.11<br/>F : 1.16</div> | <div>(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.96 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 4.85 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.54 (dt, J=10.7, 5.4 Hz, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 2.98 (dd, J=13.8, 5.2 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=13.6, 8.9 Hz, 1H)</div>                                                   |

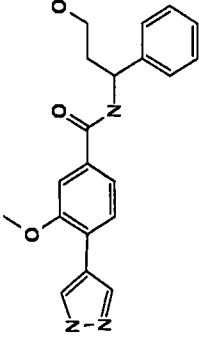
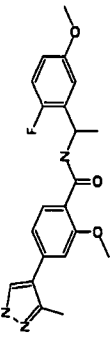
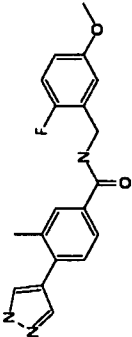


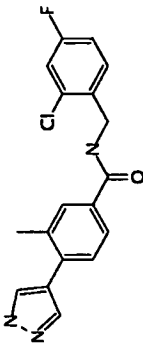
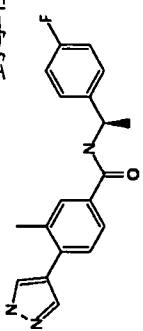
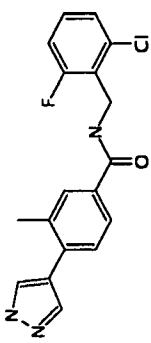
|                                                                                                                              |                                                           |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>134</div> <div></div>                | 2-氟-5-({[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]甲酯胺基}甲基)苯甲酸甲酯              | 384.0 | A : 6.75<br>B : 6.15 | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.09 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.85 (dd, <i>J</i> =7.0, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.63 (ddd, <i>J</i> =8.5, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =10.9, 8.5 Hz, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H) |
| <div>135</div> <div></div>                | 3-甲氧基-N-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酯胺             | 353.2 | E : 1.30<br>F : 1.46 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.74 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> =8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 5.16 (五重峰, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.55 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)                                   |
| <div>136</div> <div><div>對掌性</div></div> | <i>N</i> -[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-4-(1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯甲酯胺 | 390.2 | E : 1.49<br>F : 1.70 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.06 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.84 (br. s., 2H), 7.67 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 5.16 (五重峰, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)                             |

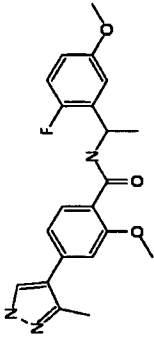
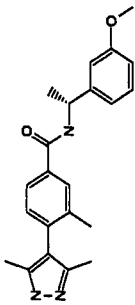
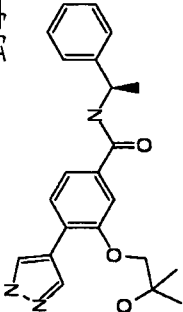
|     |                                                                                                    |                                                                                            |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 137 | <div>對掌性</div>  | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-苯基乙基]-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基甲基)苯甲醯胺 | 373.2 | E : 1.14<br>F : 1.35 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.83 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.10 (br. s., 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (br. s., 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.15 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 1.48 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H) |
| 138 |                 | <i>N</i> -[(3-氰基苯基)甲基]-3-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺                                    | 333.2 | E : 1.10<br>F : 1.31 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.12 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.78 - 7.71 (m, 3H), 7.68 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 3H), 4.54 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)                                                                                                                                                                                      |
| 139 |                | <i>N</i> -[1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基]-3-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺                             | 370.1 | A : 7.60<br>B : 6.80 | (400MHz, 氯仿- <i>d</i> ) 8.09 (s, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> =10.3, 8.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> =5.9, 3.1 Hz, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 5.42 (五重峰, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H)                            |

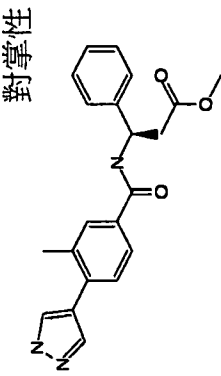
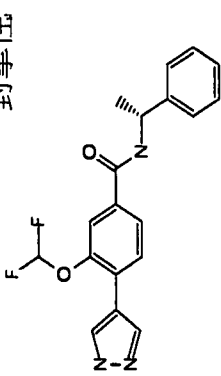
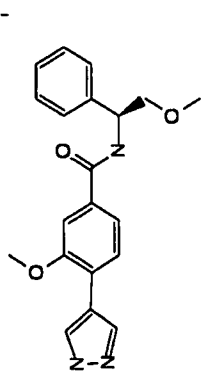
|     |                                                                                      |                                               |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 140 |   | N-[1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 370.1 | A : 7.62<br>B : 6.84 | (400MHz, 氯仿-d) 8.08 (s, 2H), 7.58 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=10.3, 9.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=5.9, 3.1 Hz, 1H), 6.75 (dt, J=8.9, 3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.41 (五重峰, J=7.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.8 Hz, 3H) |
| 141 |   | N-[1-(2,6-二氟苯基)乙基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺    | 358.1 | A : 7.70<br>B : 6.84 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.18 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (tt, J=8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 2H), 5.61 (q, J=7.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.68 (d, J=7.3 Hz, 3H)                                           |
| 142 |  | N-[1-(2,6-二氟苯基)乙基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺    | 358.1 | A : 7.66<br>B : 6.78 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.12 (s, 2H), 7.69 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (tt, J=8.4, 6.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J=8.5 Hz, 2H), 5.69 - 5.55 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.68 (d, J=7.3 Hz, 3H)                                                                   |

|     |                                                                                      |                                                              |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 143 |   | N-[(4-氰基苯基)-<br>甲基]-3-甲氧基-<br>4-(1H-吡唑-4-基)<br>苯甲醯胺          | 333.2 | E : 1.20<br>F : 1.24 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.00 (br. s., 1H), 9.15 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 4H), 4.57 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)                                                                                                                      |
| 144 |   | 3- 氰 基 -N-[(1R)-<br>1-(3-甲氧基苯基)<br>乙基]-4-(1H-吡唑<br>-4-基)苯甲醯胺 | 347.2 | E : 1.48<br>F : 1.51 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.39 (br. s., 1H), 8.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.43 (br. s., 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 2H), 7.90 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 6.82 (d, J=9.1 Hz, 1H), 5.15 (五重峰, J=7.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.9 Hz, 3H)                                                    |
| 145 |  | N-(3-羟基-1-苯基<br>丙基)-3-甲氧基-<br>4-(1H-吡唑-4-基)<br>苯甲醯胺          | 352.1 | A : 5.73<br>B : 5.25 | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.73 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 5.24 - 5.12 (m, 1H), 4.60 (t, J=4.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.45 (dd, J=11.4, 5.9 Hz, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H) |

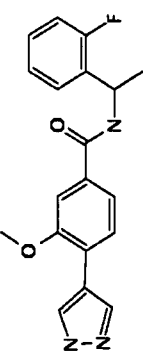
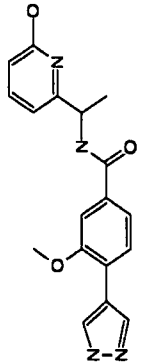
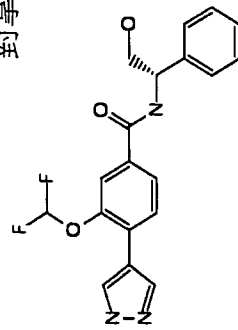
|     |                                                                                      |                                                     |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 146 |   | N-(3-羟基-1-苯基丙基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺             | 352.1 | A : 5.83<br>B : 5.34 | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.73 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.12 (br. s., 2H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.32 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 5.23 - 5.13 (m, 1H), 4.59 (br. s., 1H), 3.93 (s, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H) |
| 147 |   | N-[1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基]-2-甲氧基-4-(3-甲氧基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 384.2 | E : 1.55<br>F : 1.61 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.49 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.01 及 7.74 (br. s., 1H), 7.62 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 3H), 6.96 (dd, J=6.1, 3.1 Hz, 1H), 6.82 - 6.72 (m, 1H), 5.25 (五重峰, J=7.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.35 (br. s., 3H), 1.37 (d, J=7.0 Hz, 3H)                                               |
| 148 |  | N-(2-氟-5-甲氧基苯基)甲基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺          | 340.2 | E : 1.33<br>F : 1.39 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.08 (br. s., 1H), 8.95 (t, J=5.4 Hz, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J=9.2 Hz, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 4.47 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)                                                               |

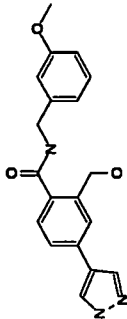
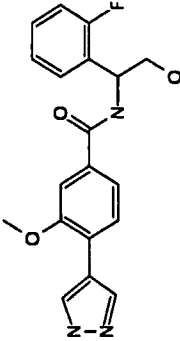
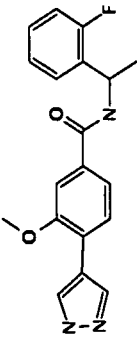
|     |                                                                                      |                                             |        |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 149 |   | N-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]-3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺    | 344.2  | E : 1.48<br>F : 1.54 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.10 (br. s., 1H), 9.01 (t, J=5.2 Hz, 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.83 (br. s., 2H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H)                 |
| 150 |   | N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 324.20 | E : 1.43<br>F : 1.46 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.09 (br. s., 1H), 8.76 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.83 (br. s., 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J=6.1 Hz, 2H), 7.16 (t, J=8.3 Hz, 2H), 5.18 (五重峰, J=6.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.9 Hz, 3H) |
| 151 |  | N-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]-3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺    | 344.2  | E : 1.42<br>F : 1.45 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.08 (br. s., 1H), 8.71 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.26 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.60 (br. s., 2H), 2.43 (s, 3H)                   |

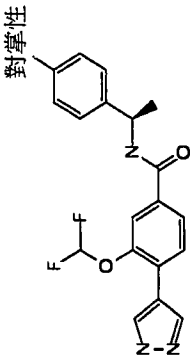
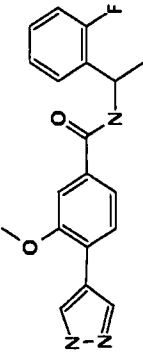
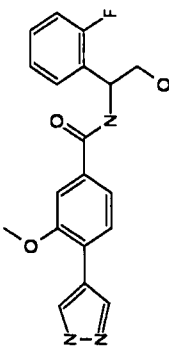
|     |                                                                                             |                                                        |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 152 |          | N-[1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基]-2-甲氧基-4-(3-甲氧基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺    | 384.2 | E : 1.55<br>F : 1.61 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.55 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.16 - 7.77 (m, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.07 (m, 3H), 7.03 (dd, <i>J</i> =5.8, 3.1 Hz, 1H), 6.89 - 6.76 (m, 1H), 5.32 (五重峰, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.42 (br. s., 3H), 1.44 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H)                  |
| 153 | 對掌性<br>  | 4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-3-甲氧基苯甲酰胺 | 364.3 | E : 1.34<br>F : 1.52 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.72 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.80 (br. s., 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 6.97 (br. s., 2H), 6.80 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 5.14 (br. s., 1H), 3.74 (br. s., 3H), 2.12 (br. s., 3H), 1.98 (br. s., 6H), 1.47 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 3H) |
| 154 | 對掌性<br> | 3-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-N-[(1R)-1-苯基乙基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺     | 380.1 | E : 1.40<br>F : 1.40 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.78 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 4H), 7.23 (d, <i>J</i> =12.1 Hz, 1H), 7.14 - 6.98 (m, 1H), 5.21 (br. s., 1H), 4.80 (br. s., 1H), 3.92 (br. s., 3H), 1.52 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 3H), 1.29 (br. s., 6H)                            |

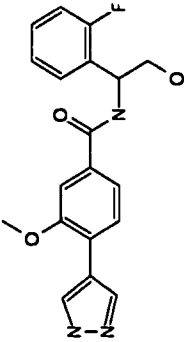
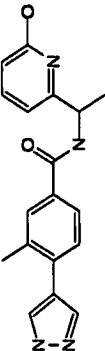
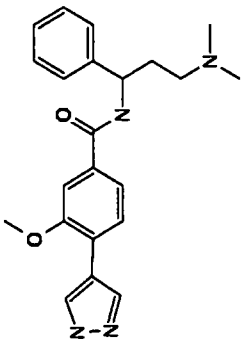
|     |                                                                                                 |                                                                |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 155 | <p>對掌性</p>   | (3 <i>R</i> )-3-{[3- 甲 基 - 4-(1H-吡唑-4-基) 苯基]甲醯胺基}- 3-苯基丙酸甲酯    | 364.2 | E : 1.32<br>F : 1.35 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.08 (br. s., 1H), 8.84 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.42 (br. s., 2H), 7.35 (br. s., 2H), 7.26 (br. s., 1H), 5.49 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 3H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.45 (br. s., 3H) |
| 156 | <p>對掌性</p>   | 3-(二氟甲氧基)- N-[(1 <i>R</i> )-1-苯基乙基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺          | 358.3 | E : 1.48<br>F : 1.50 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.88 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> =73.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 5.20 (五重峰, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 1.52 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)                                              |
| 157 | <p>對掌性</p>  | 3- 甲 氧 基 -N- [(1 <i>S</i> )-2-甲氧基-1- 苯基乙基]-4-(1H- 吡唑-4-基)苯甲醯 胺 | 352.2 | E : 1.30<br>F : 1.34 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.78 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 5.30 (td, <i>J</i> =8.3, 5.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.73 (t, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, <i>J</i> =10.2, 5.5 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H)           |

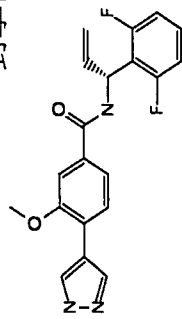
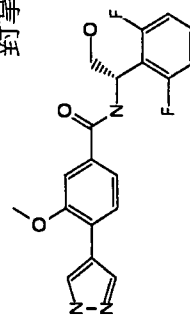
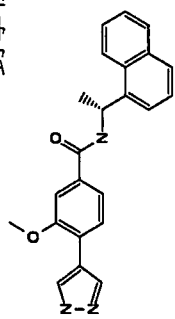


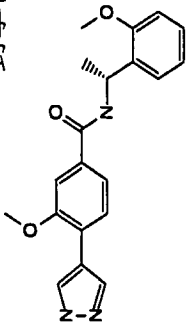
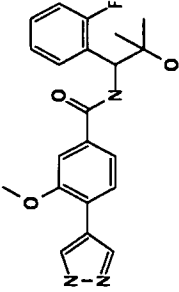
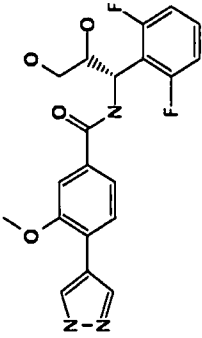
|     |                                                                                             |                                                                  |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 158 |          | N-[1-(2-氟苯基)-<br>乙基]-3-甲氧基-<br>4-(1H-吡唑-4-基)<br>苯甲醯胺             | 340.2 | E : 1.40<br>F : 1.44 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.99 (br. s., 1H), 8.83 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.50 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 5.43 (五重峰, J=7.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.51 (d, J=7.2 Hz, 3H)               |
| 159 |          | N-[1-(6-羟基吡啶-<br>2-基)乙基]-3-甲<br>氧基-4-(1H-吡唑-<br>4-基)苯甲醯胺         | 339.0 | A : 6.72<br>B : 6.19 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.23 - 8.20 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.60 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.11 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.64 (d, J=7.0 Hz, 3H)                                                                |
| 160 | 對掌性<br> | 3-(二氟甲氧基)-<br>N-[(1S)-2-羟基-1-<br>苯基乙基]-4-(1H-<br>吡唑-4-基)苯甲醯<br>胺 | 374.2 | E:1.20<br>F : 1.22   | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.15 (br. s., 1H), 8.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.33 (t, J=74.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 1H), 4.97 (t, J=5.8 Hz, 1H), 3.83 - 3.62 (m, 2H) |

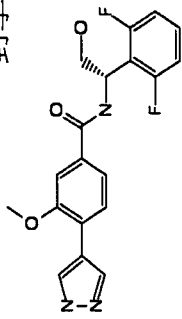
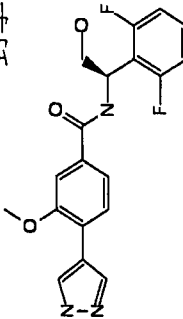
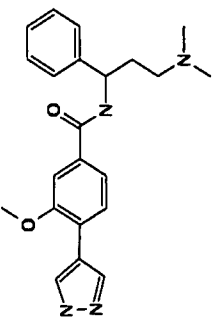
|     |                                                                                      |                                              |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 161 |   | 2-(3-羟基甲基)-N-[(3-甲氧基苯基)甲基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 338.1 | A : 5.96<br>B : 5.39 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.05 (br. s., 2H), 7.76 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.85 (dd, J=7.9, 2.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)                                                                                                             |
| 162 |   | N-[1-(2-氟苯基)-2-羟基乙基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 356.1 | A : 5.71<br>B : 5.20 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.30 - 8.23 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.08 (m, 2H), 5.90 (dd, J=8.3, 5.8 Hz, 0.3H), 5.61 - 5.50 (m, 0.7H), 4.83 - 4.72 (m, 0.7H), 4.02 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 1.4H) |
| 163 |  | N-[1-(2-氟苯基)乙基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺      | 340.1 | A : 7.50<br>F : 6.71 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.11 (br. s., 2H), 7.70 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (td, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.15 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 5.50 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.59 (d, J=7.0 Hz, 3H)                                |

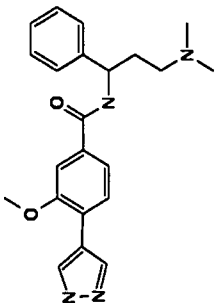
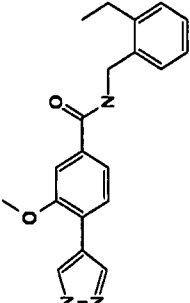
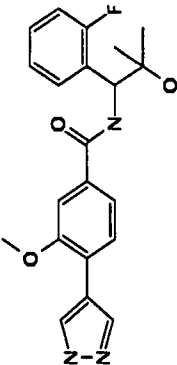
|     |                                                                                                |                                                                  |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 164 |  <p>對掌性</p> | 3-(二氟甲氧基)-<br>N-[(1R)-1-(4-氟苯<br>基)乙基]-4-(1H-<br>吡唑-4-基)苯甲醯<br>胺 | 376.2 | E : 1.54<br>F : 1.54 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.15 (br. s., 1H), 8.88 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.49 - 7.13 (m, 5H), 5.20 (五重峰, J=6.9 Hz, 1H), 1.51 (d, J=6.9 Hz, 3H)                                                       |
| 165 |             | N-[1-(2-氟苯基)-<br>乙基]-3-甲氧基-<br>4-(1H-吡唑-4-基)<br>苯甲醯胺             | 340.1 | A : 6.49<br>B : 5.92 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.11 (br. s., 2H), 7.70 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (td, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.15 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J=10.8, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 5.50 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.58 (d, J=7.0 Hz, 3H) |
| 166 |            | N-[1-(2-氟苯基)-<br>2-羥乙基]-3-甲氧<br>基-4-(1H-吡唑-4-<br>基)苯甲醯胺          | 356.1 | A : 5.06<br>B : 4.83 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.68 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.19 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.48 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 5.64 - 5.47 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.96 - 3.84 (m, 2H)              |

|     |                                                                                      |                                              |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 167 |   | N-[1-(2-氟苯基)-2-羟基基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺  | 356.1 | A : 5.71<br>B : 5.21 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.14 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.48 (td, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 1H), 7.19 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J=10.6, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 5.61 - 5.44 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 - 3.83 (m, 2H)                                                                                                              |
| 168 |   | N-[1-(6-羟基吡啶-2-基)乙基]-3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺  | 323.2 | E : 0.91<br>F : 0.98 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.05 (br. s., 1H), 11.58 (br. s., 1H), 8.65 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.21 - 7.82 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 6.19 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.14 (br. s., 1H), 4.97 (五重峰, J=7.1 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.46 (d, J=7.2 Hz, 3H)                                                                          |
| 169 |  | N-[3-(二甲基胺基)-1-苯基丙基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 379.2 | E : 1.03<br>F : 1.02 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.49 (br. s., 1H), 8.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.39 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 5.17 (td, J=9.0, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.19 - 3.10 (m, J=5.0 Hz, 2H), 2.81 (br. s., 6H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H) |

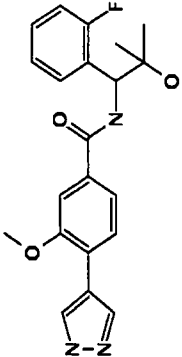
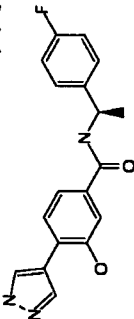
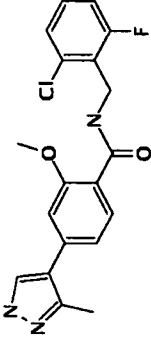
|     |                                                                                                  |                                                                                                        |       |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 170 | <p>對掌性</p>    | <p><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(2,6-二<br/>氟苯基)丙-2-烯-<br/>1-基]-3-甲氧基-4-<br/>(1<i>H</i>-吡唑-4-基)苯<br/>甲醯胺</p> | 370.2 | <p>E : 1.54<br/>F : 1.56</p> | <p>(500MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) 12.97 (br. s., 1H), 8.98 (d, <i>J</i>=6.9 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.71 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.31 (ddd, <i>J</i>=16.9, 10.3, 6.3 Hz, 1H), 5.97 (t, <i>J</i>=6.5 Hz, 1H), 5.25 (dt, <i>J</i>=10.2, 1.2 Hz, 1H), 5.17 (d, <i>J</i>=17.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)</p> |
| 171 | <p>對掌性</p>    | <p><i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(2,6-二<br/>氟苯基)-2-烯乙<br/>基]-3-甲氧基-4-<br/>(1<i>H</i>-吡唑-4-基)苯<br/>甲醯胺</p>    | 374.2 | <p>E : 1.50<br/>F : 1.64</p> | <p>(500MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) 8.67 (d, <i>J</i>=6.7 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.74 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.36 (五重峰, <i>J</i>=7.3 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i>=8.1 Hz, 2H), 5.41 (q, <i>J</i>=6.8 Hz, 1H), 5.10 (t, <i>J</i>=6.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 1H)</p>                                         |
| 172 | <p>對掌性</p>  | <p>3-甲氧基-<i>N</i>-<br/>[(1<i>R</i>)-1-(吡-1-基)<br/>乙基]-4-(1<i>H</i>-吡唑<br/>-4-基)苯甲醯胺</p>                | 372.2 | <p>E : 1.63<br/>F : 1.65</p> | <p>(500MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) 12.97 (br. s., 1H), 8.92 (d, <i>J</i>=7.7 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 2H), 8.03 (br. s., 1H), 7.96 (d, <i>J</i>=7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i>=8.3 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i>=7.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 5H), 5.99 (五重峰, <i>J</i>=7.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.65 (d, <i>J</i>=7.2 Hz, 3H)</p>                    |

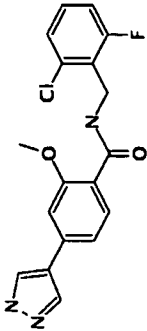
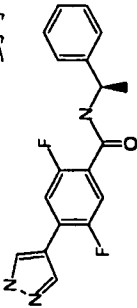
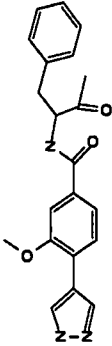
|     |                                                                                                    |                                                                                          |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 173 | <div>對掌性</div>  | 3- 甲 氧 基 -N-<br>[(1R)-1-(2-甲氧基<br>苯 基 ) 乙 基 ]-4-<br>(1H-吡唑-4-基)苯<br>甲 醯 胺                | 352.2 | E:1.43<br>F : 1.46   | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.67 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.73 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.36 (dd, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 6.99 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.92 (t, J=7.2 Hz, 1H), 5.47 (五重峰, J=7.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.42 (d, J=7.2 Hz, 3H) |
| 174 |                 | N-[1-(2-氟 苯 基 )-<br>2-羥 基 -2- 甲 基 丙<br>基 ]-3- 甲 氧 基 -4-<br>(1H-吡 唑 -4-基)苯<br>甲 醯 胺       | 384.2 | E : 1.29<br>F : 1.32 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.37 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.16 (br. s., 2H), 7.77 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.32 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 5.37 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.06 (br. s., 3H)                                            |
| 175 |               | N-[(1S)-1-(2,6- 二<br>氟 苯 基 )-2,3- 二 羥<br>基 丙 基 ]-3-甲 氧 基<br>-4-(1H- 吡 唑 -4-<br>基)苯 甲 醯 胺 | 404.2 | A : 4.98<br>B : 4.55 | (400MHz, 甲 醇 -d <sub>4</sub> ) 8.01 (d, J=2.6 Hz, 2H), 7.68 - 7.56 (m, 1H), 7.40 (dd, J=9.6, 1.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 2H), 5.64 - 5.49 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.88 (d, J=3.1 Hz, 3H), 3.73 - 3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 1H)                                                           |

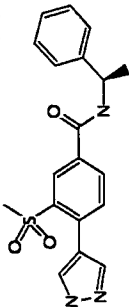
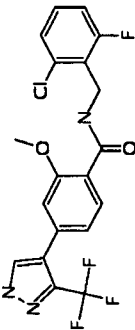
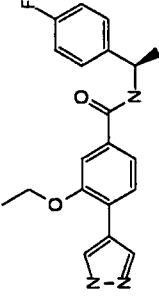
|     |                                                                                                    |                                                                               |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 176 | <div>對掌性</div>  | <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(2,6-二氟苯基)-2-羥乙基]-3-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡啶-4-基)苯甲醯胺 | 374.1 | A : 5.78<br>B : 5.21 | (400MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 8.60 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (tt, <i>J</i> =8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 2H), 5.70 - 5.59 (m, 1H), 4.05 (dd, <i>J</i> =11.2, 7.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (dd, <i>J</i> =11.2, 6.2 Hz, 1H) |
| 177 | <div>對掌性</div>  | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(2,6-二氟苯基)-2-羥乙基]-3-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡啶-4-基)苯甲醯胺 | 374.1 | A : 5.72<br>B : 5.21 | (400MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 8.11 (s, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (tt, <i>J</i> =8.3, 6.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 2H), 5.64 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 4.05 (dd, <i>J</i> =11.2, 7.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (dd, <i>J</i> =11.3, 6.3 Hz, 1H)                      |
| 178 |                | <i>N</i> -[3-(二甲基胺基)-1-苯基丙基]-3-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡啶-4-基)苯甲醯胺                 | 379.2 | A : 4.18<br>F : 4.66 | (400MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 8.11 (s, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 5.17 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.17 - 2.06 (m, 2H)                             |

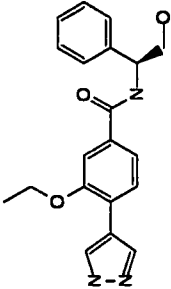
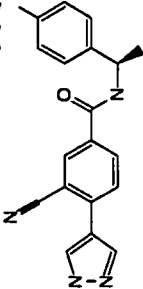
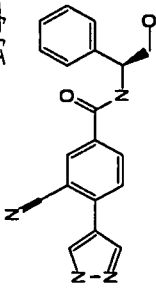
|     |                                                                                      |                                                   |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 179 |   | N-[3-(二甲基胺基)-1-苯基丙基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺      | 379.2 | A : 4.15<br>F : 4.65 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 8.11 (br. s., 2H), 7.71 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 5.17 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.53 - 2.36 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.12 (q, J=7.3 Hz, 2H) |
| 180 |   | N-[(2-乙基苯基)-甲基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺           | 336.2 | E : 1.53<br>F : 1.50 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.93 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 4.53 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.71 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.20 (t, J=7.5 Hz, 3H)      |
| 181 |  | N-[1-(2-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 384.2 | A : 6.74<br>B : 6.01 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.11 (s, 2H), 7.71 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.57 (td, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.16 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J=10.4, 8.3, 0.9 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)                              |

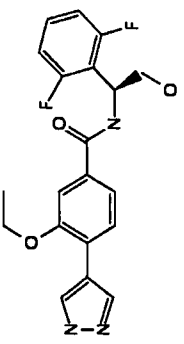
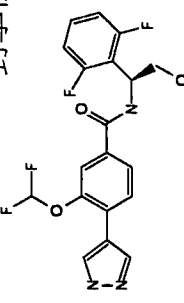
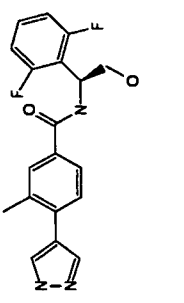


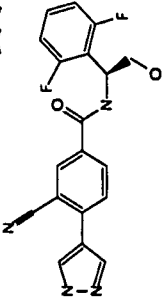
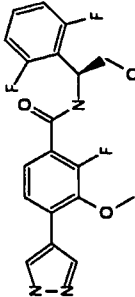
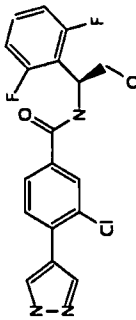
|     |                                                                                            |                                                   |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 182 |         | N-[1-(2-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 384.2 | A : 6.75<br>B : 6.01 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.11 (s, 2H), 7.71 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.57 (td, J=7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.30 (tdd, J=7.7, 5.4, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (td, J=7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J=10.5, 8.4, 1.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.15 (s, 3H) |
| 183 | <br>對掌性 | N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-3-羟基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺       | 326.1 | A:6.81<br>B:6.23     | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.93 (s, 1H), 8.66 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.63 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 4H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 5.15 (五重峰, J=7.2 Hz, 1H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H)                                                                               |
| 184 |        | N-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]-2-甲氧基-4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺    | 374.1 | E : 1.49<br>F : 2.30 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.58 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.82 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.15 (br. s., 2H), 4.67 (d, J=4.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.40 (br. s., 3H)                                                                |

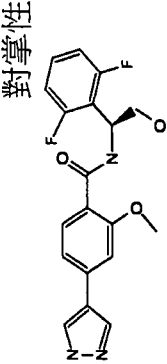
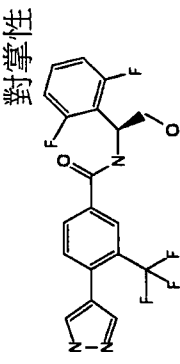
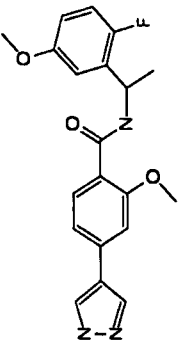
|     |                                                                                            |                                             |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 185 |         | N-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]-2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺   | 360.0 | E : 1.44<br>F : 1.47 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.56 (t, J=5.4 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.18 (m, 5H), 4.66 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H)                                                                                                         |
| 186 | <br>對掌性 | 2,5-二氟-N-[(1R)-1-苯基乙基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺    | 328.2 | E : 1.55<br>F : 1.46 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.79 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.77 (dd, J=11.1, 6.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=10.6, 5.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 4H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 5.12 (t, J=7.1 Hz, 1H), 1.46 (d, J=7.1 Hz, 3H)                                    |
| 187 |        | 3-甲氧基-N-(3-側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 364.1 | A : 7.12<br>B : 6.44 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.22 (s, 2H), 7.70 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 4.82 (dd, J=9.6, 5.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.36 - 3.30 (m, 1H, 與溶劑重疊), 3.05 (dd, J=14.0, 9.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H) |

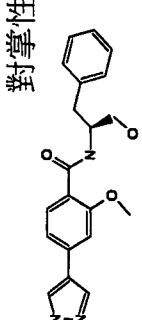
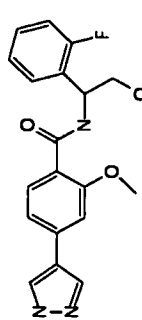
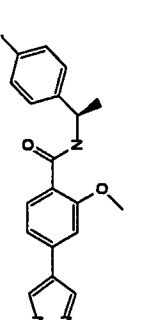
|     |                                                                                                     |                                                                     |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 188 | <div>對掌性</div>   | 3-甲烷磺醯基-N-[(1 <i>R</i> )-1-苯基乙基]-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺         | 370.1 | E : 1.33<br>F : 1.26 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.17 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.56 (s, 1 <i>H</i> ), 8.21 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.14 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.86 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.67 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.45 - 7.38 (m, 2 <i>H</i> ), 7.35 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2 <i>H</i> ), 7.28 - 7.21 (m, 1 <i>H</i> ), 5.21 (五重峰, <i>J</i> =7.2 Hz, 1 <i>H</i> ), 2.90 (s, 3 <i>H</i> ), 1.51 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 3 <i>H</i> ) |
| 189 |                  | <i>N</i> -[(2-氯-6-氟苯基)甲基]-2-甲氧基-4-[3-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]苯甲醯胺 | 428.0 | E : 1.78<br>F : 1.76 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.60 (t, <i>J</i> =5.2 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.33 (s, 1 <i>H</i> ), 7.77 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.44 - 7.34 (m, 2 <i>H</i> ), 7.25 (t, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.16 (s, 1 <i>H</i> ), 7.10 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 <i>H</i> ), 4.65 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 2 <i>H</i> ), 3.91 (s, 3 <i>H</i> )                                                                                                           |
| 191 | <div>對掌性</div>  | 3-乙氧基-N-[(1 <i>R</i> )-1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺      | 354.2 | E : 1.42<br>F : 1.44 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.78 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.22 (br. s., 1 <i>H</i> ), 8.08 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.73 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.56 - 7.48 (m, 2 <i>H</i> ), 7.46 - 7.38 (m, 2 <i>H</i> ), 7.16 (t, <i>J</i> =8.8 Hz, 2 <i>H</i> ), 5.19 (五重峰, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 <i>H</i> ), 4.18 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 2 <i>H</i> ), 1.55 - 1.41 (m, 6 <i>H</i> )                                                          |

|     |                                                                                                     |                                              |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 192 | <div>對掌性</div>   | 3-乙氧基-N-[(1S)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 352.2 | E : 1.05<br>F : 1.09 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.68 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 8.16 (br s., 2H), 7.74 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 4.19 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H), 3.79 - 3.63 (m, 2H), 1.47 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H) |
| 193 | <div>對掌性</div>   | 3-氨基-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺  | 335.2 | E : 1.34<br>F : 1.34 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.00 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (br s., 2H), 8.14 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.16 (t, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 5.22 - 5.11 (m, <i>J</i> =7.1, 7.1 Hz, 1H), 1.49 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H)                                                 |
| 194 | <div>對掌性</div>  | 3-氨基-N-[(1S)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺  | 333.2 | E : 0.97<br>F : 0.97 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.94 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.16 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 5.14 - 5.01 (m, 2H), 3.82 - 3.61 (m, 2H)                                                                                |

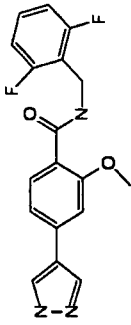
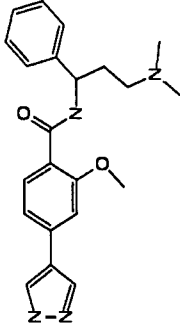
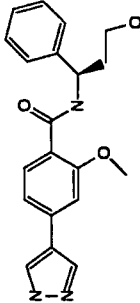
|     |                                                                                                 |                                                                                           |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 195 |  <p>對掌性</p>  | N-[(1 <i>S</i> )-1-(2,6-二<br>氟苯基)-2-羥乙<br>基]-3-乙氧基-4-<br>(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯<br>甲醯胺     | 388.3 | E : 1.17<br>F : 1.20 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.67 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.15 (br. s., 2 <i>H</i> ), 7.73 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.55 - 7.46 (m, 2 <i>H</i> ), 7.40 - 7.28 (m, 1 <i>H</i> ), 7.05 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 2 <i>H</i> ), 5.38 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 4.18 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2 <i>H</i> ), 3.97 - 3.86 (m, 1 <i>H</i> ), 3.83 - 3.72 (m, 1 <i>H</i> ), 1.46 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 3 <i>H</i> ), 1.31 - 1.23 (m, 1 <i>H</i> ) |
| 196 |  <p>對掌性</p>  | 3-(二氟甲氧基)-<br>N-[(1 <i>S</i> )-1-(2,6-二<br>氟苯基)-2-羥乙<br>基]-4-(1 <i>H</i> -吡唑-<br>4-基)苯甲醯胺 | 410.3 | E : 1.20<br>F : 1.21 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.82 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.13 (br. s., 2 <i>H</i> ), 7.89 - 7.84 (m, 1 <i>H</i> ), 7.83 - 7.76 (m, 1 <i>H</i> ), 7.70 (s, 1 <i>H</i> ), 7.39 - 7.33 (m, 1 <i>H</i> ), 7.31 (t, <i>J</i> =72.7 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.05 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 2 <i>H</i> ), 5.38 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 <i>H</i> ), 3.97 - 3.87 (m, 1 <i>H</i> ), 3.84 - 3.72 (m, 1 <i>H</i> )                                                           |
| 197 |  <p>對掌性</p> | N-[(1 <i>S</i> )-1-(2,6-二<br>氟苯基)-2-羥乙<br>基]-3-甲基-4-<br>(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯<br>甲醯胺      | 358.1 | E : 1.08<br>F : 1.10 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.62 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.94 (s, 2 <i>H</i> ), 7.76 (s, 1 <i>H</i> ), 7.68 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.50 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.34 (五重峰, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.04 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 2 <i>H</i> ), 5.37 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 3.89 (dd, <i>J</i> =10.9, 7.6 Hz, 1 <i>H</i> ), 3.77 (dd, <i>J</i> =10.8, 6.7 Hz, 1 <i>H</i> ), 2.43 (s, 3 <i>H</i> )            |

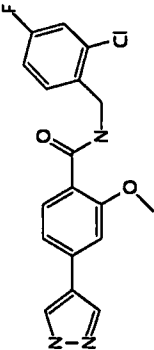
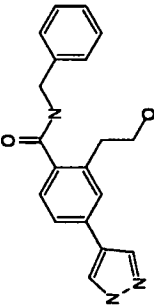
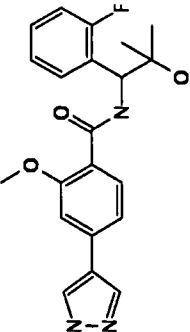
|     |                                                                                                 |                                                         |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 198 | <p>對掌性</p>   | 3-氨基-N-[(1S)-1-(2,6-二氟苯基)-2-羥乙基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺      | 369.1 | E : 0.99<br>F : 0.99 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.98 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (br. s., 2H), 8.12 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.05 (t, J=8.2 Hz, 2H), 5.38 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 1H), 3.77 (dd, J=10.6, 6.9 Hz, 1H)                  |
| 199 | <p>對掌性</p>   | N-[(1S)-1-(2,6-二氟苯基)-2-羥乙基]-2-氟-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 392.1 | E : 1.17<br>F : 1.20 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.50 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.53 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.37 (五重峰, J=7.3 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.08 (t, J=8.2 Hz, 2H), 5.41 (q, J=7.1 Hz, 1H), 5.19 (t, J=5.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 - 3.66 (m, 1H) |
| 200 | <p>對掌性</p>  | 3-氯-N-[(1S)-1-(2,6-二氟苯基)-2-羥乙基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺       | 378.0 | A : 4.93<br>B : 4.50 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.78 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.97 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 5.66 - 5.55 (m, 1H), 4.05 (dd, J=11.2, 7.9 Hz, 1H), 3.90 (dd, J=11.2, 6.2 Hz, 1H)     |

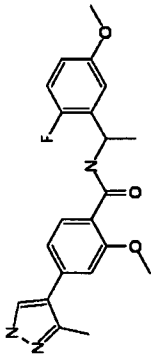
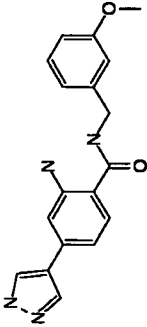
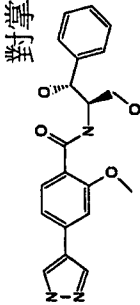
|     |                                                                                                               |                                                                                  |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 201 | <div></div> <div>對掌性</div> | <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(2,6-二氟苯基)-2-羥乙基]-2-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺    | 374.3 | E : 1.14<br>F : 1.16 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.78 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 2H), 7.87 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 5.63 - 5.50 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.80 - 3.62 (m, 2H)                                                                                         |
| 202 | <div></div> <div>對掌性</div> | <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(2,6-二氟苯基)-2-羥乙基]-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺 | 412.1 | E : 1.27<br>F : 1.32 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.05 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.05 - 7.69 (m, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 5.45 - 5.33 (m, 1H), 5.19 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H)                                  |
| 203 | <div></div>               | <i>N</i> -[1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基]-2-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺                   | 370.3 | E : 1.51<br>F : 1.52 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.56 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 7.00 (br. s., 1H), 6.87 - 6.78 (m, 1H), 5.30 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H) |

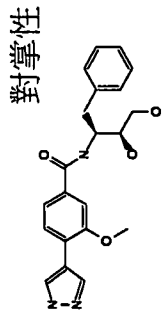
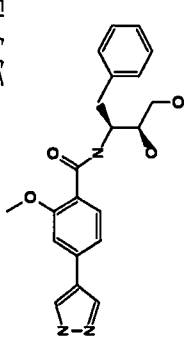
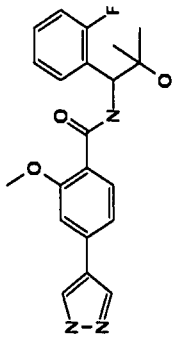
|     |                                                                                                     |                                                                           |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 204 | <div>對掌性</div>   | <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-羟基-3-苯基丙-2-基]-2-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 352.2 | E : 1.12<br>F : 1.15 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.19 (br. s., 2H), 8.07 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 6H), 7.21 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 4.16 (br. s., 1H), 3.95 (s, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.39 (br. s., 1H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H).                            |
| 205 |                  | <i>N</i> -[1-(2-氟苯基)-2-羟基-4-基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲酰胺                  | 356.2 | E : 1.08<br>F : 1.13 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.72 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 5.39 - 5.27 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.78 - 3.60 (m, 2H)                                                |
| 206 | <div>對掌性</div>  | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(4-氟苯基)乙基]-2-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲酰胺    | 340.2 | E : 1.44<br>F : 1.49 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.43 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 5.14 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H) |

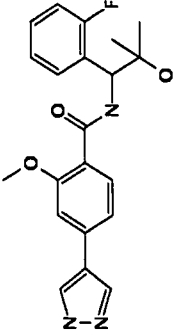
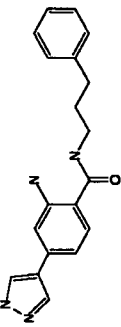
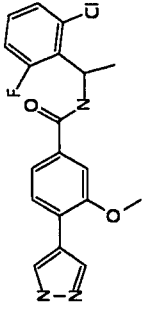


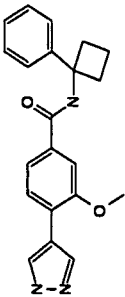
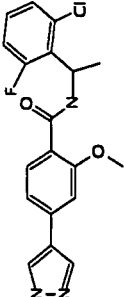
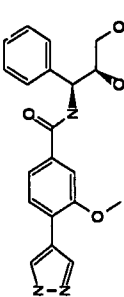
|     |                                                                                             |                                                       |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 207 |          | N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-2-甲氧基-4-(1H-吡啶-4-基)苯甲醯胺              | 344.1 | E : 1.33<br>F : 1.35 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.60 - 8.47 (m, 1H), 8.33 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.39 (五重峰, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 4.58 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)                     |
| 208 |          | N-[3-(二甲基胺基)-1-苯基丙基]-2-甲氧基-4-(1H-吡啶-4-基)苯甲醯胺          | 379.3 | E : 0.93<br>F : 0.98 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.55 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 5.20 - 5.07 (m, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.79 (br. s., 6H), 2.29 - 2.04 (m, 2H) |
| 209 | 對掌性<br> | N-[(1 <i>R</i> )-3-經基-1-苯基丙基]-2-甲氧基-4-(1H-吡啶-4-基)苯甲醯胺 | 352.2 | E : 1.11<br>F : 1.15 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.84 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 2H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.16 (m, 7H), 5.19 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.00 (s, 3H), 3.52 - 3.28 (m, 2H), 1.95 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H)                                                |

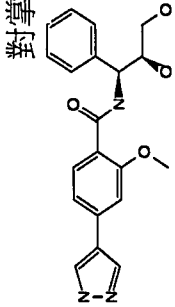
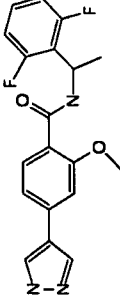
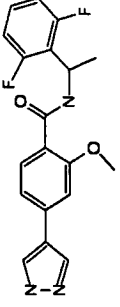
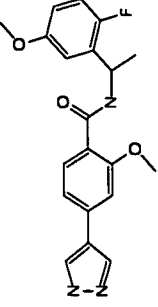
|     |                                                                                      |                                                           |       |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 210 |   | <i>N</i> -[(2-氯-4-氟苯基)甲基]-2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺         | 360.2 | E : 1.56<br>F : 1.57  | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.75 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.19 (br s., 2H), 7.79 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.23 (td, <i>J</i> =8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H)                                                             |
| 211 |   | <i>N</i> -苄基-2-(2-羟乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺                  | 322.3 | E : 1.04<br>F : 1.03  | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.92 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.10 (br s., 2H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 5H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.65 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 2.91 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H)                                                                                                  |
| 212 |  | <i>N</i> -[1-(2-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 384.1 | A : 10.30<br>B : 9.35 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 9.35 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.45 (td, <i>J</i> =7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.15 (td, <i>J</i> =7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (ddd, <i>J</i> =10.6, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> =0.7 Hz, 3H) |

|     |                                                                                             |                                                                         |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 213 |          | N-[1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基]-2-甲氧基-4-(3-甲氧基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺                     | 384.2 | E : 1.55<br>F : 1.61 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.55 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.17 - 7.76 (m, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.07 (m, 3H), 7.03 (dd, <i>J</i> =5.8, 3.1 Hz, 1H), 6.90 - 6.77 (m, 1H), 5.32 (五重峰, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.41 (br. s., 3H), 1.44 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H) |
| 214 |          | 2-氨基-N-[(3-甲氧基苯基)甲基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺                                  | 323.1 | E:0.98<br>F:1.14     | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.72 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 7.97 (br. s., 2H), 7.56 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 3H), 6.80 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 4.39 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H)                                                                 |
| 215 | <br>對掌性 | N-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 368.1 | E : 0.87<br>F : 0.89 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.40 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.18 (br. s., 2H), 7.81 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.05 (s, 4H), 3.56 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 3.49 (br. s., 1H)                                                 |

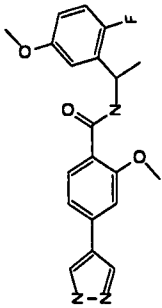
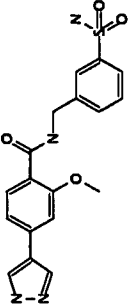
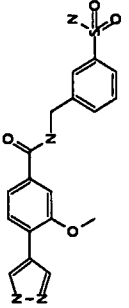
|     |                                                                                                               |                                                                                                          |       |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 216 | <div></div> <div>對掌性</div> | <i>N</i> -[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3,4-二<br>羥基-1-苯基丁-2-<br>基]-3-甲氧基-4-<br>(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯<br>甲醯胺 | 382.2 | E : 0.93<br>F : 0.96     | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.21 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.20 (br, s., 1 <i>H</i> ), 8.03 (br s., 1 <i>H</i> ), 7.68 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.40 - 7.31 (m, 2 <i>H</i> ), 7.30 - 7.25 (m, 2 <i>H</i> ), 7.25 - 7.19 (m, 2 <i>H</i> ), 7.16 - 7.09 (m, 1 <i>H</i> ), 5.00 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1 <i>H</i> ), 4.60 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1 <i>H</i> ), 4.26 - 4.05 (m, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 3.91 (s, 3 <i>H</i> ), 3.62 - 3.53 (m, 1 <i>H</i> ), 3.53 - 3.45 (m, 1 <i>H</i> ), 3.44 - 3.35 (m, 1 <i>H</i> ), 3.11 (d, <i>J</i> =11.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 2.87 - 2.78 (m, 1 <i>H</i> ) |
| 217 | <div></div> <div>對掌性</div> | <i>N</i> -[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3,4-二<br>羥基-1-苯基丁-2-<br>基]-2-甲氧基-4-<br>(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯<br>甲醯胺 | 382.3 | E : 1.05<br>F : 1.00     | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.22 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.39 - 7.91 (br, 2 <i>H</i> ), 7.64 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.27 - 7.19 (m, 6 <i>H</i> ), 7.15 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1 <i>H</i> ), 4.32 - 4.19 (m, 1 <i>H</i> ), 4.02 (br s., 3 <i>H</i> ), 3.89 (s, 2 <i>H</i> ), 3.55 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 1 <i>H</i> ), 3.52 - 3.42 (m, 2 <i>H</i> ), 2.98 (dd, <i>J</i> =13.6, 3.9 Hz, 1 <i>H</i> ), 2.81 - 2.67 (m, 1 <i>H</i> )                                                                                                                                                                |
| 218 | <div></div>              | <i>N</i> -[1-(2-氟苯基)-<br>2-羥基-2-甲基丙<br>基]-2-甲氧基-4-<br>(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯<br>甲醯胺                       | 384.0 | A :<br>10.30<br>B : 9.28 | (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 13.05 (br s., 1 <i>H</i> ), 8.96 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.35 (br s., 1 <i>H</i> ), 8.06 (br s., 1 <i>H</i> ), 7.81 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.46 - 7.38 (m, 2 <i>H</i> ), 7.34 - 7.25 (m, 2 <i>H</i> ), 7.21 - 7.11 (m, 2 <i>H</i> ), 5.20 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 <i>H</i> ), 4.90 (s, 1 <i>H</i> ), 4.09 (s, 3 <i>H</i> ), 1.28 (s, 3 <i>H</i> ), 1.02 (s, 3 <i>H</i> )                                                                                                                                                                                          |

|     |                                                                                       |                                                   |       |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 219 |    | N-[1-(2-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 384.1 | A :<br>10.30<br>B : 9.28 | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.05 (br. s., 1H), 8.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 5.20 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)                                                                 |
| 220 |    | 2-胺基-N-(3-苯基丙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺                 | 321.2 | E : 1.29<br>F : 1.40     | <sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.19 (t, J=5.4 Hz, 1H), 8.10 (br. s., 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 3.55 (br. s., 1H), 3.22 (q, J=6.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.80 (五重峰, J=7.3 Hz, 2H) |
| 221 |  | N-[1-(2-氯-6-氟苯基)乙基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺       | 374.1 | E : 1.46<br>F : 1.50     | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.89 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 5.52 (五重峰, J=6.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.57 (d, J=7.1 Hz, 3H)                                                                                                                        |

|     |                                                                                      |                                                                      |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 222 |   | 3-甲氧基-N-(1-苯基環丁基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺                                  | 348.3 | E : 1.55<br>F : 1.47 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.00 (s, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 4H), 7.33 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.04 (dd, <i>J</i> =9.8, 4.7 Hz, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 1H)                                                                             |
| 223 |   | N-[1-(2-氯-6-氟苯基)乙基]-2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺                          | 374.1 | E : 1.71<br>F : 1.72 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.83 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.85 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.21 (m, 5H), 5.79 (五重峰, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.53 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 3H)                                                                                                                                                   |
| 224 |  | N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2,3-二羟基-1-苯基丙基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 368.1 | E : 1.04<br>F : 1.06 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.69 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 5.11 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 2H) |

|     |                                                                                                    |                                                                                       |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 225 | <div>對掌性</div>  | N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2,3-二<br>經基-1-苯基丙<br>基]-2-甲氧基-4-<br>基(1H-吡唑-4-基)苯<br>甲醯胺 | 368.2 | E : 1.06<br>F : 1.08 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.18 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.83 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 5.17 (dd, <i>J</i> =8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.24 (br. s., 2H)                          |
| 226 |                 | N-[1-(2,6-二氟苯<br>基)乙基]-2-甲氧<br>基-4-(1H-吡唑-4-<br>基)苯甲醯胺                                | 358.2 | E : 1.58<br>F : 1.60 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.71 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.83 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 5.59 (五重峰, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.53 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H)                |
| 227 |                 | N-[1-(2,6-二氟苯<br>基)乙基]-2-甲氧<br>基-4-(1H-吡唑-4-<br>基)苯甲醯胺                                | 358.2 | E : 1.58<br>F : 1.61 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.72 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.83 (br. s., 1H), 7.51 - 7.22 (m, 3H), 7.12 (br. s., 2H), 5.59 (br. s., 1H), 4.03 (br. s., 3H), 1.53 (br. s., 4H)                                                                                                              |
| 228 |               | N-[1-(2-氟-5-甲氧<br>基苯基)乙基]-2-<br>甲氧基-4-(1H-吡<br>唑-4-基)苯甲醯胺                             | 370.0 | A : 7.32<br>B : 6.58 | (400MHz, 氯仿- <i>d</i> ) 8.55 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.89 (br. s., 2H), 7.18 (br. s., 1H), 7.06 (br. s., 1H), 6.97 (t, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> =5.7, 2.9 Hz, 1H), 6.72 (dt, <i>J</i> =8.7, 3.3 Hz, 1H), 5.54 - 5.33 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H) |



|     |                                                                                      |                                               |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 229 |   | N-[1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基]-2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 370.0 | A : 7.11<br>B : 6.31 | (400MHz, 氯仿-d) 8.55 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 8.50-7.10 (br. s., 2H), 7.14 (br. s., 1H), 7.05 (br. s., 1H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 6.85 (dd, $J=5.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.72 (dt, $J=8.7, 3.3$ Hz, 1H), 5.43 (br. s., 1H), 4.02 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.57 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) |
| 230 |   | 2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)-N-[(3-胺磺酰基苯基)甲基]苯甲酰胺      | 387.1 | E : 1.04<br>F : 1.06 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.78 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.19 (br. s., 2H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (s, 3H), 7.30 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.99 (s, 3H)                                      |
| 231 |  | 3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)-N-[(3-胺磺酰基苯基)甲基]苯甲酰胺      | 387.2 | E : 0.90<br>F : 0.84 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.18 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 8.14 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 4H), 7.38 (s, 2H), 4.57 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)                                                  |



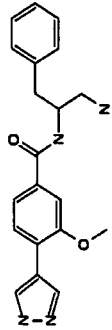
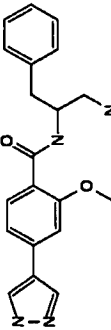
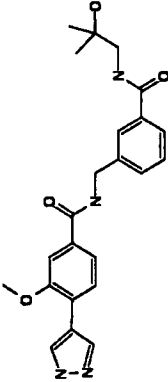
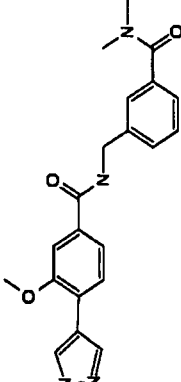
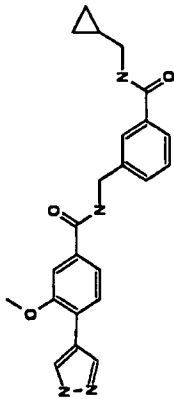
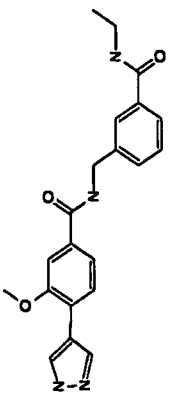
|     |                                                                                     |                                            |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 232 |  | N-(1-氨基-3-苯基丙-2-基)-2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 351.2 | E : 1.04<br>F : 1.03 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.37 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 4H), 7.21 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.91 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H)         |
| 233 |  | N-(1-氨基-3-苯基丙-2-基)-2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 351.2 | E : 1.07<br>F : 1.06 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.32 (br. s., 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.25 (m, 4H), 7.24 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 4.46 (br. s., 1H), 3.94 (s, 3H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.99 - 2.62 (m, 4H) |

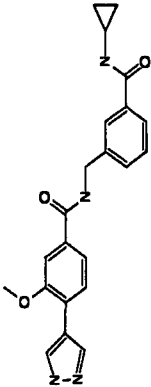
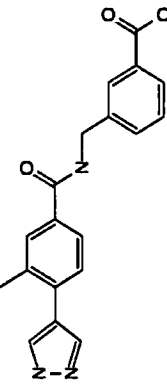
表5中所列示之化合物係藉由遵循與針對實例64所闡述類似之程序使用所闡述或購自商業來源之適當中間體來製備。除實例**64**中所闡述者以外可使用諸如HATU、T<sub>3</sub>P、BOP、PyBop及EDC/HOBt等其他偶合試劑。

表5

| 實例編號 | 結構                                                                                    | IUPAC名稱                                                 | LCMS<br>[M+H] <sup>+</sup> | HPLC<br>方法，<br>RT<br>(min) | <sup>1</sup> H NMR (δ, ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 234  |    | N-({3-[(2-羟基-2-甲基丙基)胺甲酰基]苯基}甲基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 423.3                      | E :<br>1.13<br>F : 1.14    | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 9.08 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.29 - 8.15 (m, 2H), 8.05 (br. s., 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.26 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.11 (s, 6H)           |
| 235  |  | N-[3-(二甲基胺甲酰基)苯基]甲基}-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺            | 379.2                      | E :<br>1.16<br>F : 1.18    | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 9.07 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J=4.7 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (t, J=4.3 Hz, 1H), 4.54 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.98 (br. s., 3H), 2.91 (br. s., 1H) |

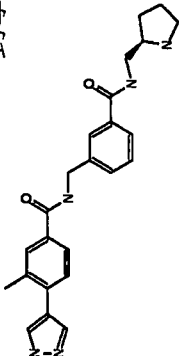
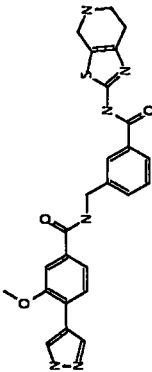


|                                                                                                                |                                                                 |                  |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>236</div> <div></div>  | <div><i>N</i>-(3-[(環丙基甲基)胺甲醯基]苯基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺</div> | <div>405.3</div> | <div>E :<br/>1.29<br/>F : 1.32</div> | <div>(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.97 (br. s., 1H), 9.06 (t, <i>J</i>=5.8 Hz, 1H), 8.53 (t, <i>J</i>=5.5 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 4.54 (d, <i>J</i>=6.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.13 (t, <i>J</i>=6.3 Hz, 2H), 1.07 - 0.97 (m, 1H), 0.46 - 0.38 (m, 2H), 0.26 - 0.18 (m, 2H)</div> |
| <div>237</div> <div></div> | <div><i>N</i>-{[3-(乙基胺甲醯基)苯基]甲基}-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺</div>  | <div>379.2</div> | <div>E :<br/>1.18<br/>F : 1.19</div> | <div>(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.99 (br. s., 1H), 9.07 (t, <i>J</i>=5.9 Hz, 1H), 8.46 (t, <i>J</i>=5.2 Hz, 1H), 8.20 (br. s., 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 4.55 (d, <i>J</i>=6.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 1.13 (t, <i>J</i>=7.2 Hz, 3H)</div>                             |

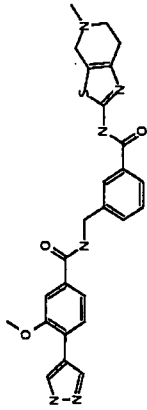
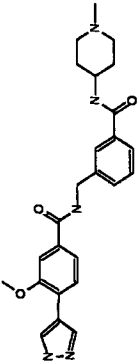
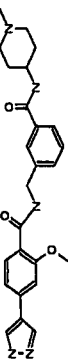
|     |                                                                                      |                                               |       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 238 |   | N-{[3-(環丙基胺甲醯基)苯基]甲基}-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 391.3 | E :<br>1.18<br>F : 1.22 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.99 (br. s., 1H), 9.08 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.30 - 7.99 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 4.54 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.85 (tq, J=7.4, 3.9 Hz, 1H), 0.73 - 0.67 (m, 2H), 0.61 - 0.54 (m, 2H) |
| 239 |  | 3-([3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]甲醯胺基)甲基苯甲酸           | 336.1 | E :<br>1.10<br>F : 0.88 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.01 (br. s., 2H), 9.06 (br. s., 1H), 8.00 - 7.90 (m, 3H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 4.55 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H)                                                                                                                                  |

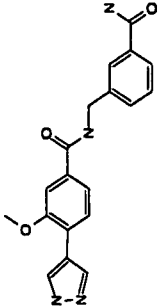
|     |            |                                                                                      |       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 240 |            | <p><i>N</i>-{[3-(乙基胺甲醯基)苯基]甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺</p>                                  | 363.2 | E :<br>1.10<br>F : 1.14 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.02 (br. s., 1H), 8.46 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 2H), 7.82 (br. s., 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> =14.0, 8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.13 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)                                                                                                                                                                                                                |
| 241 | <p>對掌性</p> | <p><i>N</i>-{[3-({[(2<i>S</i>)-1-乙基吡咯啉-2-基]甲基}胺甲醯基)苯基]甲基-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺</p> | 462.3 | E :<br>1.04<br>F : 1.05 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.94 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 8.37 (br. s., 1H), 8.15 (br. s., 2H), 7.82 (br. s., 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.88 (br. s., 1H), 2.66 (br. s., 1H), 2.34 (br. s., 1H), 2.19 (br. s., 1H), 1.81 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 1.66 (br. s., 3H), 1.06 (t, <i>J</i> =6.5 Hz, 3H) |

|     |  |                                                        |       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|--|--------------------------------------------------------|-------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 242 |  | 2-氟-5-({[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)苯甲酸               | 370.1 | E :<br>1.13<br>F : 0.88 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.09 (br. s., 2H), 9.08 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.83 (dd, <i>J</i> =7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> =10.6, 8.7 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)                                                                                       |
| 243 |  | <i>N</i> -({3-[(環丙基甲基)胺]甲醯基}-3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯)甲醯胺   | 389.3 | E :<br>1.29<br>F : 1.30 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.84 (br. s., 1H), 8.79 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.32 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 4.31 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 0.89 - 0.74 (m, 1H), 0.25 - 0.16 (m, 2H), 0.05 - 0.04 (m, 2H) |
| 244 |  | <i>N</i> -({3-[(環丙基胺)甲醯基]苯基}甲基)-3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 375.2 | E :<br>0.98<br>F : 1.20 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.09 (br. s., 1H), 9.04 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> =3.9 Hz, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.95 - 7.83 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.44                                                                                              |

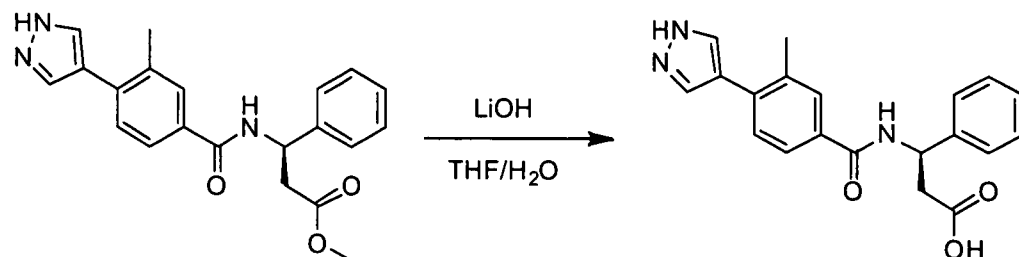
|     |                                                                                                    |                                                                                               |       |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                    |                                                                                               |       |                            | (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 4.53 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.84 (tq, $J=7.5$ , 3.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 0.73 - 0.66 (m, 2H), 0.60 - 0.54 (m, 2H)                                                                                                                                                                                                                          |
| 245 | <div>對掌性</div>  | 3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)-<br>N-[(3-[(2R)-吡咯啉-2-基甲<br>基]胺甲鹽基}苯基)甲基]苯<br>甲鹽胺                          | 418.2 | E :<br>1.33<br>F : 1.00    | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.06 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 1H), 7.96 (br. s., 2H), 7.82 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 4.54 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.75 - 3.18 (m, 3H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.88 - 1.64 (m, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 1H) |
| 246 |               | 3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)-<br>N-{[3-({4H,5H,6H,7H-[1,3]<br>噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}胺<br>甲鹽基)苯基]甲基}苯甲鹽<br>胺 | 489.2 | A :<br>4.13<br>B :<br>4.40 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.16 - 8.11 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.60 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J=6.2$ Hz, 2H)                                                      |



|     |                                                                                       |                                                                                    |       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 247 |    | 3-甲氧基-N-({3-[(5-甲基-4H,5H,6H,7H-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)胺甲酰基]苯基}甲基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 503.3 | E :<br>0.88<br>F : 1.04 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.15 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 4H), 4.58 (d, J=5.4 Hz, 2H), 4.35 (br. s., 2H), 3.94 (s, 3H), 2.96 (br. s., 2H), 2.89 (br. s., 3H), 1.38 - 1.05 (m, 2H)                                                                                                               |
| 248 |    | 3-甲氧基-N-({3-[(1-甲基六氢吡啶-4-基)胺甲酰基]苯基}甲基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺                           | 448.3 | E :<br>0.81<br>F : 0.75 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.10 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (dd, J=11.9, 7.9 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 4.54 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (br. s., 1H), 2.90 (br. s., 2H), 2.29 (br. s., 3H), 2.19 (br. s., 2H), 1.80 (d, J=12.1 Hz, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 2H) |
| 249 |  | 2-甲氧基-N-({3-[(1-甲基六氢吡啶-4-基)胺甲酰基]苯基}甲基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺                           | 448.1 | E :<br>0.96<br>F : 0.97 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.71 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.19 (br. s., 2H), 7.83 (br. s., 1H), 7.78 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m,                                                                                                                                                                                |

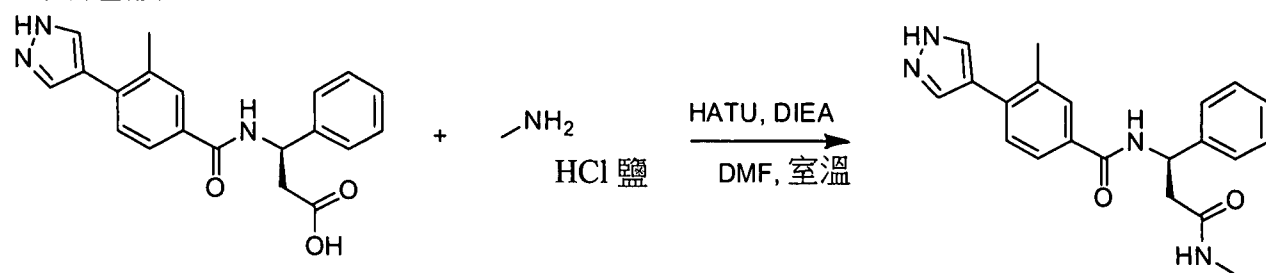
|     |                                                                                     |                                                  |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                                                  |       |                      | 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, $J$ =8.2 Hz, 1H), 4.56 (d, $J$ =5.8 Hz, 2H), 4.09 - 3.93 (m, 4H), 3.47 (d, $J$ =11.6 Hz, 2H), 3.10 (d, $J$ =11.3 Hz, 2H), 2.78 (d, $J$ =3.7 Hz, 3H), 2.03 (d, $J$ =13.4 Hz, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 2H)                                                                                 |
| 250 |  | <i>N</i> -[(3-胺甲醯基苯基)甲基]-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 351.2 | E : 0.86<br>F : 0.87 | (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.09 (t, $J$ =5.9 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (dd, $J$ =7.6, 3.9 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, $J$ =8.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 4.55 (d, $J$ =5.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H) |

實例**251**：(3*R*)-3-{[3-甲基-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯基]甲醯胺基}-3-苯基丙酸



向實例**155** (0.35 g, 0.96 mmol)於THF (7 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加LiOH (0.12 g, 4.8 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌2小時。去除溶劑。藉由反相HPLC純化，得到白色固體狀實例**251** (0.32 g, 95%)。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 350.2[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.71 (br. s., 2H), 8.82 (d,  $J$ =8.3 Hz, 1H), 7.94 (br. s., 2H), 7.76 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.52 (d,  $J$ =8.3 Hz, 1H), 7.43 (d,  $J$ =7.4 Hz, 2H), 7.34 (t,  $J$ =7.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 5.51 - 5.41 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)。分析型HPLC RT = 1.20分鐘 (方法E)、0.95分鐘 (方法F)。

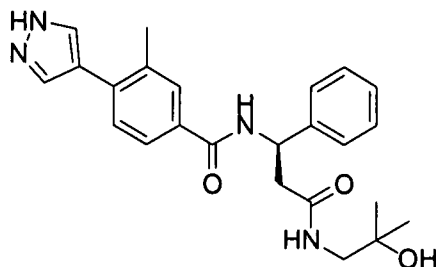
實例**252**：(3*R*)-*N*-甲基-3-{[3-甲基-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯基]甲醯胺基}-3-苯基丙醯胺



在室溫下向實例**251** (25 mg, 0.072 mmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液中添加甲基胺HCl鹽(7.3 mg, 0.11 mmol)、DIEA (0.062 mL, 0.36 mmol)及HATU (33 mg, 0.086 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌4小時。藉由反相HPLC純化，得到白色固體狀實例**252** (12 mg, 32%)。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 362.2[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.04 (br. s., 1H), 8.83 (d,  $J$ =8.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.81 (d,  $J$ =4.4

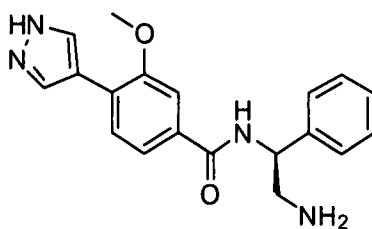
Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.52 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 5.45 (q,  $J=7.4$  Hz, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.54 (d,  $J=4.4$  Hz, 3H), 2.45 (s, 3H)。分析型HPLC RT = 1.13分鐘 (方法E)、1.13分鐘 (方法F)。

實例**253**：(3*R*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-{[3-甲基-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯基]甲醯胺基}-3-苯基丙醯胺

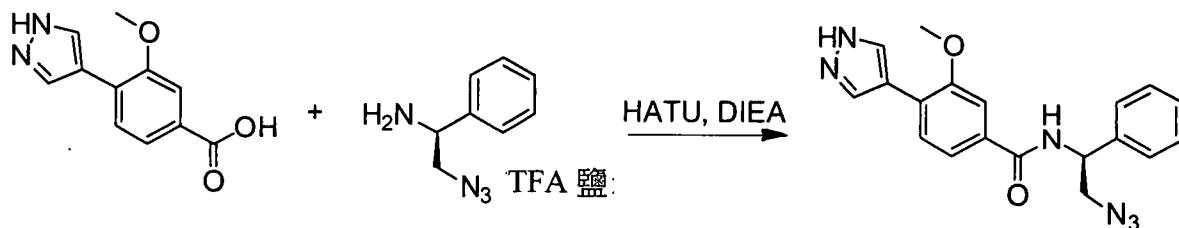


實例**253**係藉由遵循與實例**252**中所闡述類似之程序與1-胺基-2-甲基丙-2-醇偶合來合成。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 421.1 $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.07 (br. s., 1H), 8.81 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.83 (br. s., 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J=7.4$  Hz, 2H), 7.32 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 5.49 - 5.39 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 0.96 (s, 6H)。分析型HPLC RT = 1.11分鐘 (方法E)、1.14分鐘 (方法F)。

實例**254**：*N*-[(1*S*)-2-胺基-1-苯基乙基]-3-甲氧基-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯甲醯胺

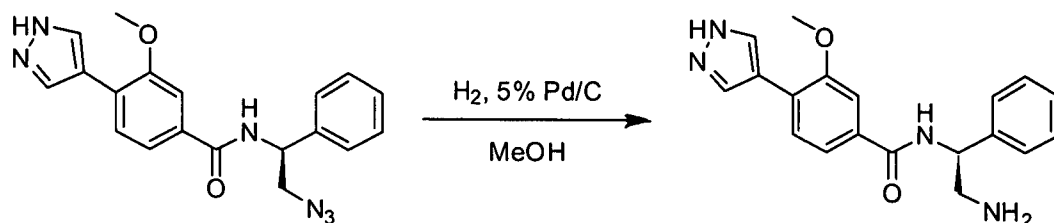


實例**254A**：(*S*)-*N*-(2-疊氮基-1-苯基乙基)-3-甲氧基-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯甲醯胺



在室溫下向中間體1 (30 mg, 0.14 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加中間體8 (38 mg, 0.14 mmol)、DIEA (0.12 mL, 0.69 mmol)及HATU (63 mg, 0.17 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌1.5小時。藉由反相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀實例**254A** (44 mg, 67%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 363.1 $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.17 (s, 2H), 7.72 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J=7.9, 1.8$  Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 5.38 (dd,  $J=9.0, 5.3$  Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H)。

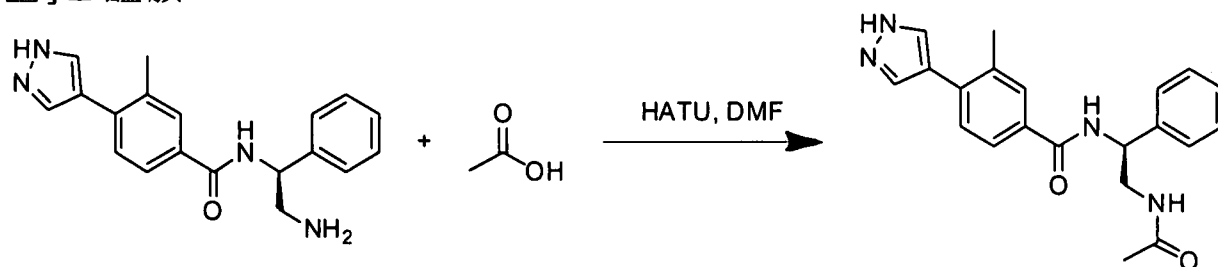
實例**254**：



向實例**254A** (44 mg, 0.092 mmol)於MeOH中之溶液中添加催化量之5% Pd/C。將反應物在氬氣球下在室溫下攪拌2小時。過濾觸媒，並去除溶劑，從而得到白色固體狀實例**254** (32 mg, 98%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 337.1 $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.99 (br. s., 1H), 8.78 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.75 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J=7.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 5.19 (td,  $J=8.7, 4.8$  Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.19 - 3.05 (m, 2H)。分析型HPLC RT = 6.45分鐘 (方法A)、6.94分鐘 (方法B)。

實例**255**：*N*-[(2*S*)-2-{[3-甲基-4-(1*H*-吡啶-4-基)苯基]甲醯胺基}-2-苯

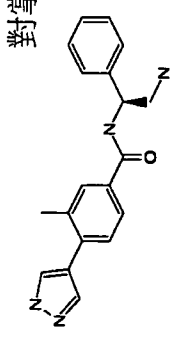
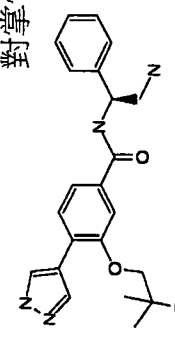
## 基乙基]乙醯胺

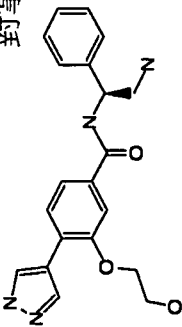
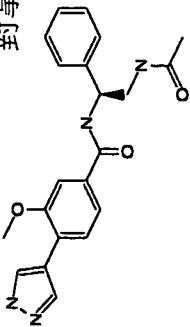
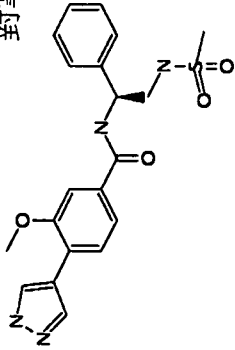


在室溫下向實例**256** (10 mg, 0.031 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加乙酸(9.4 mg, 0.16 mmol)、DIEA (0.055 mL, 0.31 mmol)及HATU (13 mg, 0.034 mmol)。將反應物在氬及室溫下攪拌1小時。藉由反相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀實例**255** (7.8 mg, 53%)。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 363.3 $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.74 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.93 (br. s., 2H), 7.77 (br. s., 1H), 7.70 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J=6.3$  Hz, 1H), 7.38 (br. s., 2H), 7.33 (br. s., 2H), 7.24 (br. s., 1H), 5.12 (br. s., 1H), 3.55 - 3.38 (m, 2H), 2.44 (br. s., 3H), 1.80 (br. s., 3H)。分析型HPLC RT = 1.12分鐘 (方法A)、1.12分鐘 (方法B)。

表6中列示之化合物係藉由與彼等針對實例**254**及實例**255**所闡述類似之程序使用所闡述或購自商業來源之適當中間體來製備。

表 6

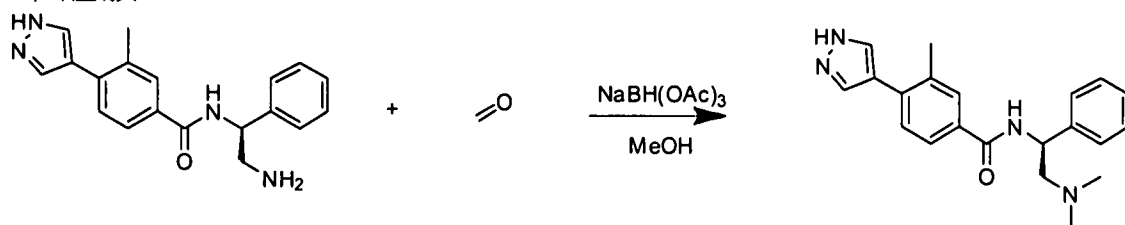
| 實 例 編 號 | 結構                                                                                                  | IUPAC名稱                                                                                                               | LCMS<br>[M+H] <sup>+</sup> | HPLC方<br>法，RT<br>(min) | <sup>1</sup> H NMR (δ, ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 256     | <div>對掌性</div>   | <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-2- 胺<br>基-1- 苯 基 乙<br>基]-3- 甲 基-4-<br>(1 <i>H</i> - 吡 啶 -4-<br>基)苯甲醯胺                        | 321.1                      | A : 7.08<br>B : 7.13   | (400MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 7.85 (s, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 5.48 (dd, <i>J</i> =9.8, 5.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)                                                              |
| 257     | <div>對掌性</div>  | <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-2- 胺<br>基-1- 苯 基 乙<br>基]-3-(2- 羥基-<br>2- 甲 基 丙 氧<br>基)-4-(1 <i>H</i> - 吡<br>啶 -4- 基)苯甲<br>醯胺 | 395.2                      | E : 0.98<br>F:1.03     | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.90 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.08 (br. s., 3H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 4H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 5.43 - 5.33 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.39 - 3.21 (m, 2H), 1.29 (s, 6H) |

|     |                                                                                                  |                                                                                |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 258 | <p>對掌性</p>    | <p><i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2-氨基-1-苯基乙基]-3-(2-羟基乙氧基)-4-(1<i>H</i>-吡唑-4-基)苯甲酰胺</p> | 367.1 | E : 0.98<br>F : 0.73 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.85 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.25 (br. s., 2 <i>H</i> ), 7.77 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.60 - 7.53 (m, 2 <i>H</i> ), 7.43 - 7.33 (m, 4 <i>H</i> ), 7.30 - 7.22 (m, 1 <i>H</i> ), 5.12 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1 <i>H</i> ), 4.17 (t, <i>J</i> =4.5 Hz, 2 <i>H</i> ), 3.86 (t, <i>J</i> =4.5 Hz, 2 <i>H</i> ), 3.13 - 2.94 (m, 2 <i>H</i> ), 1.90 (s, 2 <i>H</i> )                                                                      |
| 259 | <p>對掌性</p>    | <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-2-{[3-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯基]甲酰胺基}-2-苯基乙基]乙酰胺   | 379.2 | E : 1.16<br>F : 1.14 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.99 (br. s., 1 <i>H</i> ), 8.80 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.24 (br. s., 1 <i>H</i> ), 8.12 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.06 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.76 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.56 - 7.50 (m, 2 <i>H</i> ), 7.43 - 7.38 (m, 2 <i>H</i> ), 7.36 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2 <i>H</i> ), 7.30 - 7.23 (m, 1 <i>H</i> ), 5.20 - 5.07 (m, 1 <i>H</i> ), 3.96 (s, 3 <i>H</i> ), 3.57 - 3.44 (m, 2 <i>H</i> ), 1.83 (s, 3 <i>H</i> ) |
| 260 | <p>對掌性</p>  | <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-2-甲磺酰氨基-1-苯基乙基]-3-甲氧基-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲酰胺      | 415.2 | E : 1.17<br>F : 1.20 | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.99 (br. s., 1 <i>H</i> ), 8.72 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.24 (br. s., 1 <i>H</i> ), 8.06 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.76 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.59 - 7.52 (m, 2 <i>H</i> ), 7.46 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 2 <i>H</i> ), 7.38 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2 <i>H</i> ), 7.33 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.31 - 7.26 (m, 1 <i>H</i> ), 5.27 - 5.17 (m, 1 <i>H</i> ), 3.96 (s, 3 <i>H</i> ), 3.52 - 3.38 (m, 2 <i>H</i> ), 2.86       |



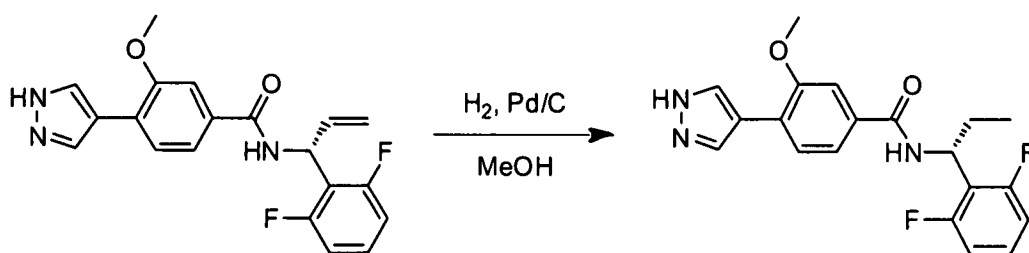
|  |  |  |  |  |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--|--|--|--|--|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  |  | (s, 3H) | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.75 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 8.23 (br s., 1H), 8.08 (br s., 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.43 (dd, <i>J</i> =13.3, 6.9 Hz, 1H), 0.99 - 0.84 (m, 4H) |
|  |  |  |  |  |         | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.74 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 8.21 (br s., 1H), 8.07 (br s., 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 5.23 - 5.12 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.07 - 2.84 (m, 2H), 1.13 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)     |

實例**263**：*N*-[(1*S*)-2-(二甲基氨基)-1-苯基乙基]-3-甲基-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯甲醯胺



在室溫下向實例**256** (10 mg, 0.047 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加聚甲醛(3.0 mg, 0.10 mmol)及NaBH(OAc)<sub>3</sub> (10 mg, 0.047 mmol)。將反應物在氫下在室溫下攪拌5小時。過濾反應物並藉由反相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀實例**263** (4.3 mg, 38%)。LC-MS (ESI) *m/z* : 349.3[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.27 (br. s., 1H), 8.98 (br. s., 1H), 7.84 (br. s., 2H), 7.79 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.50 (br. s., 2H), 7.42 (br. s., 2H), 7.35 (br. s., 1H), 5.60 (br. s., 1H), 3.64 (br. s., 1H), 3.47 (br. s., 1H), 2.90 (d, Hz, 6H), 2.48 (br. s., 3H)。分析型HPLC RT = 1.03分鐘 (方法E)、1.09分鐘 (方法F)。

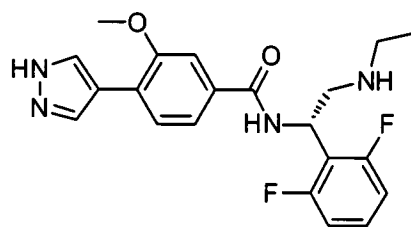
實例**264**：*N*-[(1*R*)-1-(2,6-二氟苯基)丙基]-3-甲氧基-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯甲醯胺



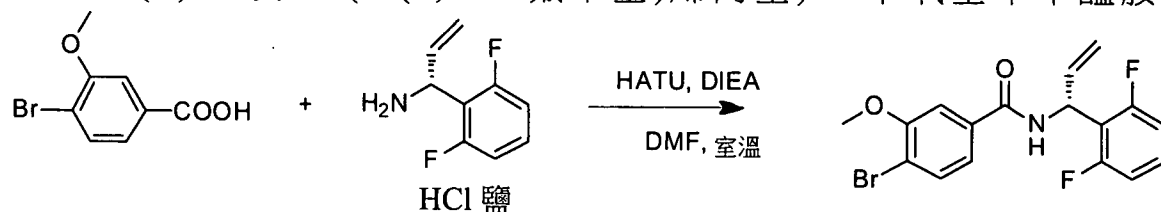
向實例**170** (22 mg, 0.046 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加催化量之10% Pd/C。將反應物在氫氣球下在室溫下攪拌1.5小時。過濾掉觸媒，並去除溶劑，從而得到白色固體狀實例**264** (12 mg, 54%)。LC-MS (ESI) *m/z* : 372.1[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ 8.15 (br. s., 2H), 7.68 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (dd, *J*=8.0,

1.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 2H), 5.45 - 5.34 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.23 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 0.99 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 8.23分鐘 (方法A)、7.27分鐘 (方法B)。

實例**265**：*N*-[(1*S*)-1-(2,6-二氟苯基)-2-(乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯甲醯胺

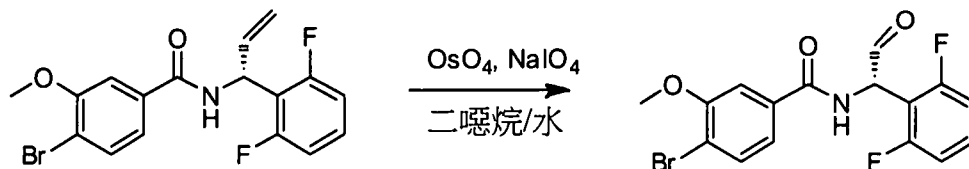


實例**265A**：*(R)*-4-溴-*N*-(1-(2,6-二氟苯基)烯丙基)-3-甲氧基苯甲醯胺



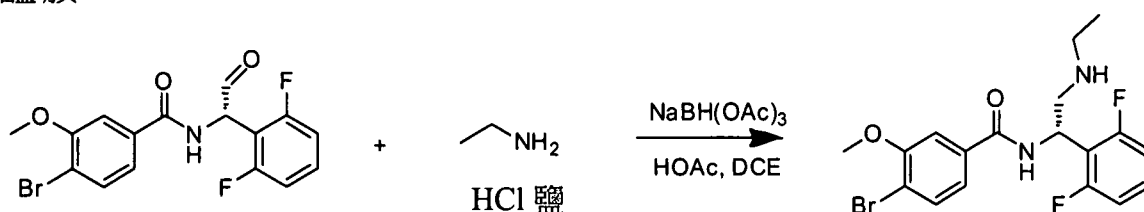
在室溫下向4-溴-3-甲氧基苯甲酸(0.93 g, 4.0 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加DIEA (2.1 mL, 12 mmol)、中間體11C (0.83 g, 4.0 mmol)及HATU (1.7 g, 4.4 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌1小時。用EtOAc稀釋反應混合物，用H<sub>2</sub>O及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀實例**265A** (1.5 g, 96%) LC-MS (ESI)  $m/z$  : 382.0/384.0[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  7.56 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 1H), 7.13 (dd,  $J=8.0, 1.9$  Hz, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 3H), 6.37 - 6.24 (m, 1H), 6.10 (ddd,  $J=16.7, 10.6, 5.5$  Hz, 1H), 5.31 - 5.16 (m, 2H), 3.92 (s, 3H)。

實例**265B**：*(S)*-4-溴-*N*-(1-(2,6-二氟苯基)-2-側氧基乙基)-3-甲氧基苯甲醯胺



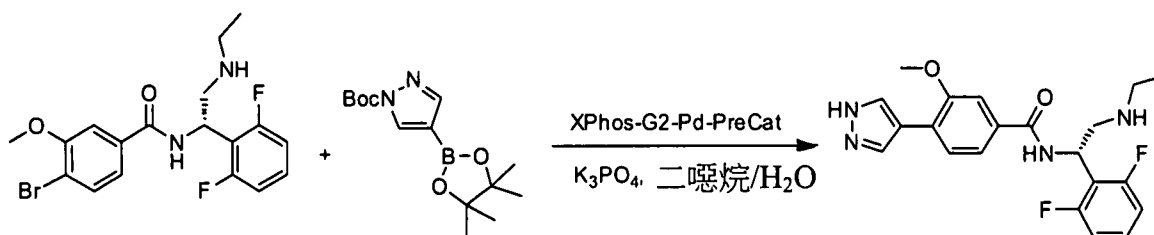
在室溫下向實例**265 A** (0.37 g, 0.96 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加 $\text{NaIO}_4$  (0.61 g, 2.9 mmol)及催化量之 $\text{OsO}_4$  (0.20 mL, 0.019 mmol)。將反應物在氬及室溫下攪拌過夜。用EtOAc稀釋反應混合物，用 $\text{H}_2\text{O}$ 及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，從而得到實例**265B** (0.37 g, 100%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 384.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例**265C**: (S)-4-溴-N-(1-(2,6-二氟苯基)-2-(乙基胺基)乙基)-3-甲氧基苯甲醯胺



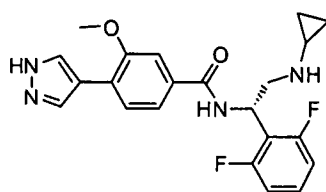
在室溫下向實例**265B** (40 mg, 0.10 mmol)於DCE (3 mL)中之溶液中添加乙胺HCl鹽(43 mg, 0.52 mmol)、兩滴HOAc及 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (66 mg, 0.31 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌4小時。去除溶劑。藉由反相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀實例**265C** (23 mg, 42%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 413.0/415.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.37 (dd,  $J=8.1, 2.0$  Hz, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 5.92 (dd,  $J=10.1, 4.0$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.52 (dd,  $J=13.1, 4.1$  Hz, 1H), 3.17 (q,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.35 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H)。

實例**265**:



在室溫下向實例**265C** (23 mg, 0.056 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-1-甲酸第三丁基酯(33 mg, 0.11 mmol)、 $K_3PO_4$  (1 M, 0.28 mL, 0.28 mmol)及XPhos-G2-Pd-PreCat (4.4 mg, 5.6  $\mu$ mol)。將反應物在氬下在90℃下攪拌1小時。藉由反相層析純化，得到白色固體狀實例**265** (8.5 mg, 24%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 401.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.91 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.69 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.55 - 7.30 (m, 3H), 7.07 (t,  $J=8.2$  Hz, 2H), 5.67 (br. s., 1H), 3.93 - 3.79 (m, 3H), 3.68 (br. s., 1H), 3.35 (br. s., 1H), 3.01 (d,  $J=4.6$  Hz, 2H), 1.17 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 1.01分鐘 (方法E)、1.19分鐘 (方法F)。

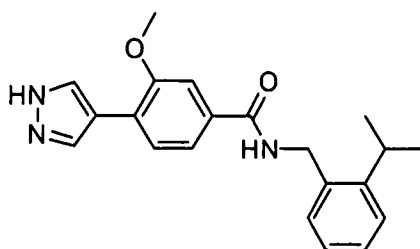
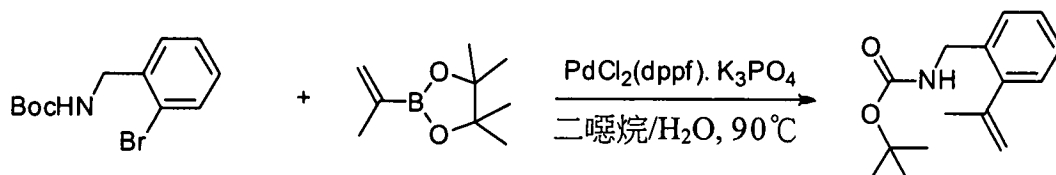
實例**266**: *N*-[(1*S*)-2-(環丙基胺基)-1-(2,6-二氟苯基)乙基]-3-甲氧基-4-(1H-吡啶-4-基)苯甲醯胺



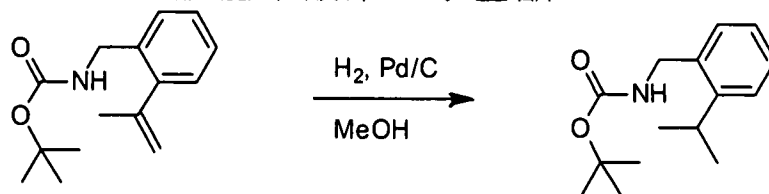
實例**266**係藉由遵循實例**265**中所闡述類似之程序藉由在實例**265C**之步驟中用環丙基胺代替乙胺HCl鹽來合成。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 413.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.65 (d,  $J=6.7$  Hz, 1H), 8.11 (br. s., 2H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.32 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.03 (t,  $J=8.1$  Hz, 2H), 5.54 - 5.51 (m, 1H), 5.59 - 5.42 (m,  $J=6.7$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.94 (dd,  $J=12.7, 6.0$  Hz, 1H), 2.11 (br. s., 1H), 0.36 (d,  $J=4.3$  Hz, 2H), 0.28 - 0.09 (m, 2H)。分析型HPLC RT = 1.04分鐘 (方法E)、1.39分鐘 (方法F)。

實例**267**: 3-甲氧基-*N*-{[2-(丙-2-基)苯基]甲基}-4-(1H-吡啶-4-基)苯甲

## 醯胺

實例**267A**：2-(丙-1-烯-2-基)苄基胺基甲酸第三丁基酯

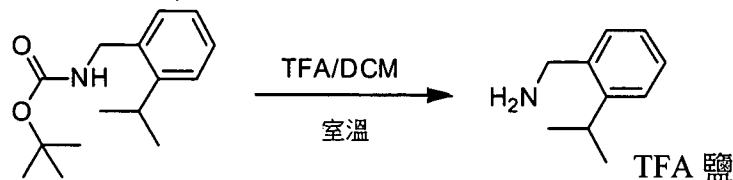
在室溫下向2-溴苄基胺基甲酸第三丁基酯(0.50 g, 1.8 mmol)於二噁烷(8 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼啉(0.49 mL, 2.6 mmol)、 $K_3PO_4$  (0.93 g, 4.4 mmol)及 $PdCl_2(dppf)$  (0.13 g, 0.18 mmol)。將反應物在氬下在90℃下攪拌2小時。用EtOAc稀釋反應混合物，用 $H_2O$ 及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到澄清無色油狀實例**267A** (0.39 g, 89%)。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 270.1 $[M+Na]^+$  ;  $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.89 - 4.81 (m, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.34 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 3H), 1.45 (s, 9H)。

實例**267B**：2-異丙基苄基胺基甲酸第三丁基酯

向實例**267A** (65 mg, 0.26 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加催化量之10% Pd/C。將反應物在氬氣球下在室溫下攪拌1小時。過濾掉觸媒，並去除溶劑，從而得到白色固體狀實例**267B** (64 mg, 98%)。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 272.1 $[M+Na]^+$  ;  $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  7.33

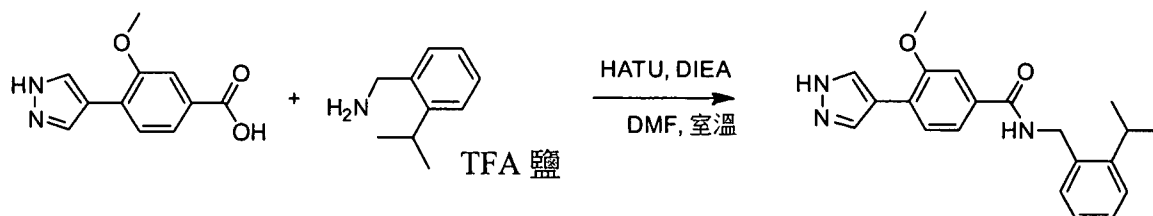
- 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 4.67 (br. s., 1H), 4.37 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H), 3.18 (dt,  $J=13.6, 6.7$  Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.24 (d,  $J=6.8$  Hz, 6H)。

實例**267C**：(2-異丙基苯基)甲基胺TFA鹽



在室溫下向實例**267B** (64 mg, 0.26 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL, 13 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌1小時。去除溶劑，從而得到灰白色固體狀實例**267C** (68 mg, 100%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 150.0 $[M+H]^+$ 。

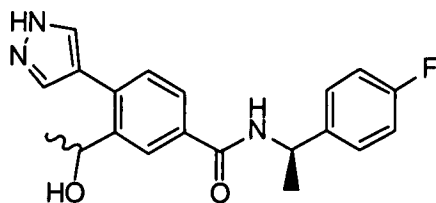
實例**267**：



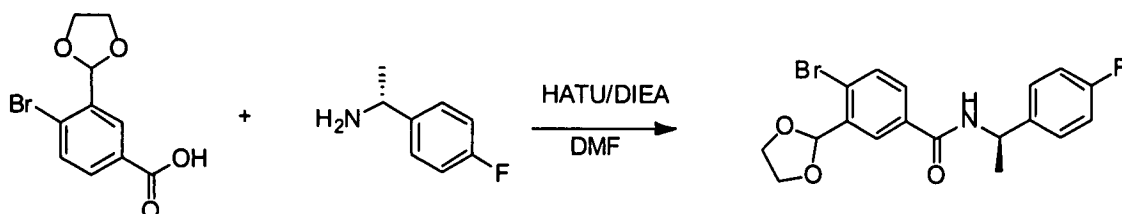
在室溫下向中間體1 (20 mg, 0.092 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加**267C** (14 mg, 0.092 mmol)、DIEA (0.080 mL, 0.46 mmol)及HATU (52 mg, 0.14 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌2小時。藉由反相層析純化，得到白色固體狀實例**267** (17 mg, 52%)。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 350.3 $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.90 (br. s., 1H), 8.11 (br. s., 2H), 7.71 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 4.54 (d,  $J=5.2$  Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.33 - 3.18 (m, 1H), 1.19 (d,  $J=6.7$  Hz, 6H)。分析型HPLC RT = 1.62分鐘 (方法E)、1.67分鐘 (方法F)。

實例**268**、**269**及**270**：*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-3-(1-羥乙基)-4-(1H-

## 吡唑-4-基)苯甲醯胺

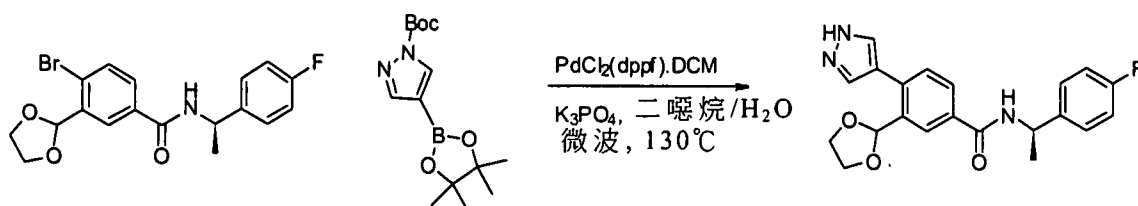


實例**268A**：(R)-4-溴-3-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)苯甲醯胺：



在室溫下向4-溴-3-(1,3-二氧雜環戊-2-基)苯甲酸(0.30 g, 1.1 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加(R)-1-(4-氟苯基)乙胺(0.18 g, 1.3 mmol)、HATU (0.49 g, 1.3 mmol)及DIEA (0.40 mL, 2.2 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌4小時。將混合物分配於EtOAc與水之間。將有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化，得到泡沫狀實例**268A** (0.35 g, 83%)。LCMS (ESI)  $m/z$  : 394.0/396.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.05 (t,  $J=8.7$  Hz, 2H), 6.28 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 1.61 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H)。

實例**268B**：(R)-3-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺：

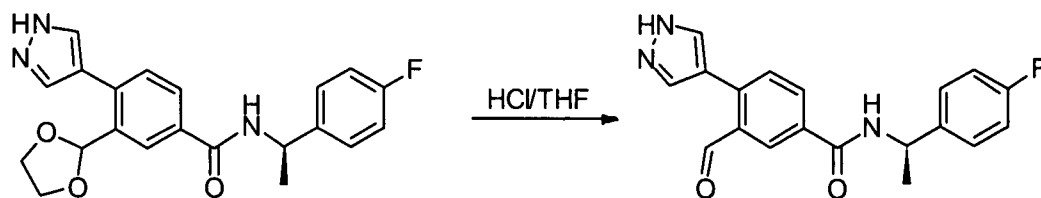


在室溫下向實例**268A** (0.35 g, 0.89 mmol)於二噁烷(7 mL)中之溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸第三



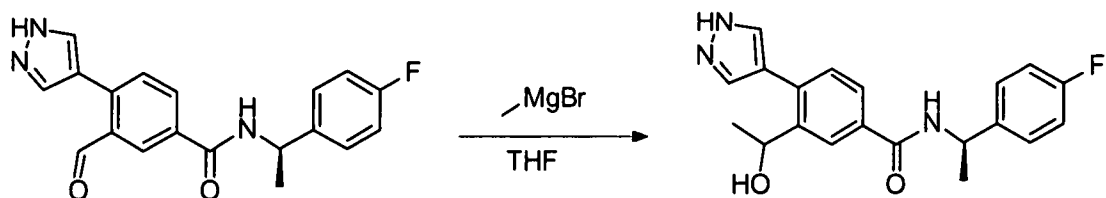
丁基酯(0.37 g, 1.2 mmol)、 $K_3PO_4$  (0.31 g, 1.8 mmol)、 $PdCl_2(dppf)$  (46 mg, 0.062 mmol)及水(1 mL)。用 $N_2$ 吹掃反應物，且然後利用微波在 $130^\circ C$ 下加熱15分鐘。將混合物分配於EtOAc與水之間。將有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化，得到泡沫狀實例**268B** (0.17 g, 49 %)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 382.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 7.94 - 7.77 (m, 3H), 7.42 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.11 - 6.92 (m, 2H), 6.68 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.33 (五重峰,  $J=7.1$  Hz, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 1.60 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H)。

實例**268C**: (*R*)-*N*-(1-(4-氟苯基)乙基)-3-甲醯基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺:



在室溫下向實例**268B** (0.17 g, 0.44 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加濃HCl (0.30 mL, 9.9 mmol)。將反應物在氫及室溫下攪拌過夜。去除溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc中，用1.5M  $K_2HPO_4$ 水溶液、鹽水洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化，得到薄膜狀實例**268C** (0.13 g, 85%)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 338.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  10.24 (s, 1H), 8.42 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J=8.1, 2.0$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.13 - 6.98 (m, 3H), 5.27 (q,  $J=7.1$  Hz, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 3H)。

實例**268**: *N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-3-(1-羥乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺:



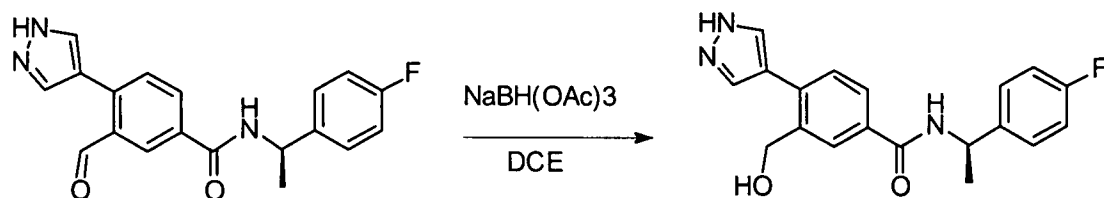
在室溫下向實例**268C** (0.13 g, 0.37 mmol)於THF (6 mL)中之溶液中逐滴添加甲基溴化鎂之溶液(3.0 M於乙醚中, 0.87 mL, 2.6 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌40分鐘。添加逐滴另一份甲基溴化鎂(3.0 M於乙醚中, 0.49 mL, 1.5 mmol)。將反應物在氬下在室溫下再攪拌1小時, 且然後用MeOH及NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬滅。去除溶劑, 且將殘餘物分配在EtOAc與水之間。用鹽水洗滌有機層, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾並濃縮。藉由正相層析純化, 得到薄膜狀實例**268** (73 mg, 53%)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 354.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.13 (t,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.89 - 7.68 (m, 3H), 7.53 - 7.36 (m, 3H), 7.18 - 6.99 (m, 2H), 5.26 (dd,  $J=7.0, 2.6$  Hz, 1H), 5.12 (q,  $J=6.5$  Hz, 1H), 1.58 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.45 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 6.51分鐘 (方法A)、5.94分鐘 (方法B)。

#### 實例**269**及**270**：

藉由對掌性SFC在CHIRALPAK® AD-H, 21 × 250 mm, 5微米(25% MeOH / 75% CO<sub>2</sub>)上分離外消旋物**268** (70 mg), 從而得到實例**269** (非鏡像異構物A, RT 3.8min, >99.5% ee) (27 mg, 38%)及實例**270** (非鏡像異構物B, RT 6.8min, >99.5% ee) (23 mg, 0.065 mmol, 33%)。實例**269**: LCMS (ESI)  $m/z$ : 354.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.13 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J=8.0, 1.9$  Hz, 3H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 5.27 (q,  $J=7.0$  Hz, 1H), 5.16 - 5.07 (m, 1H), 1.58 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.45 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 6.55分鐘 (方法A)及5.93分鐘 (方法B)。實例**270**: LCMS (ESI)  $m/z$ : 354.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.13 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H),

7.87 - 7.69 (m, 3H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.06 (t,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.26 (q,  $J=6.8$  Hz, 1H), 5.12 (q,  $J=6.4$  Hz, 1H), 1.58 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.45 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 6.52分鐘 (方法A)、5.91分鐘 (方法B)。

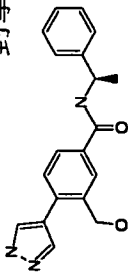
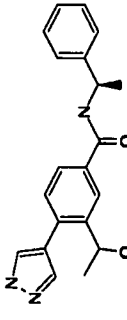
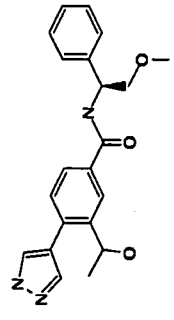
實例**271**：*N*-[(1*R*)-1-(4-氟苯基)乙基]-3-(羥甲基)-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯甲醯胺

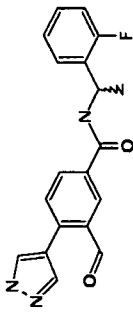
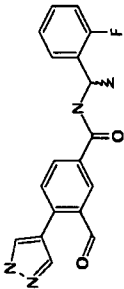
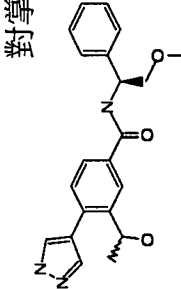
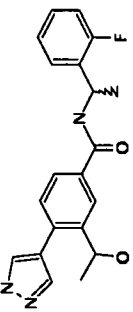


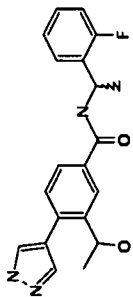
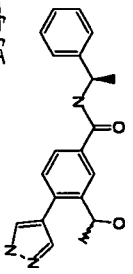
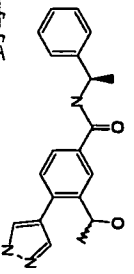
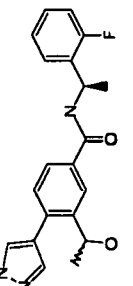
實例**271**係自實例**268C**藉由利用於DCE中之三乙醯氧基硼氫化鈉 (53%) 還原來製備。LCMS (ESI)  $m/z$  : 340.1 $[M+H]^+$  ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.80 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.79 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.13 (t,  $J=8.7$  Hz, 2H), 5.17 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 1.47 (d,  $J=6.7$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 1.22分鐘 (方法E)、1.19分鐘 (方法F)。

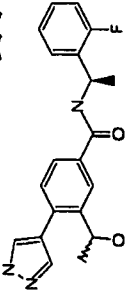
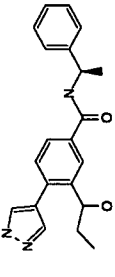
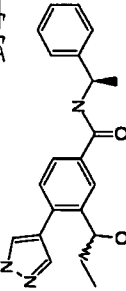
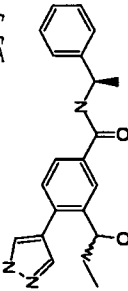
表7中列示之化合物係藉由與針對實例**268**、**269**、**270**及**271**所闡述類似之程序來製備。

表7

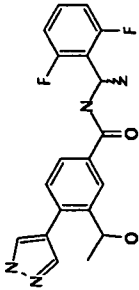
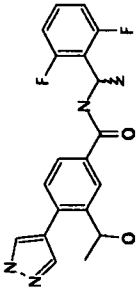
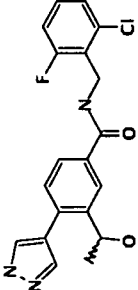
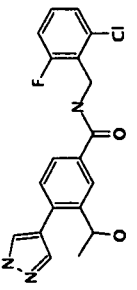
| 實 例 編 號 | 結 構                                                                                            | IUPAC名稱                                                               | LCMS<br>[M+H] <sup>+</sup> | HPLC方<br>法，RT<br>(min) | <sup>1</sup> H NMR (δ, ppm)                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 272     | <p>對掌性</p>  | 3-(1- 羥 甲 基 )-N-<br>[(1R)-1- 苯 基 乙<br>基]-4-(1H-吡唑-4-<br>基)苯甲醯胺        | 322.2                      | E : 1.15<br>F : 1.19   | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 5.21 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 1.51 (d, J=6.9 Hz, 3H) |
| 273     |             | 3-(1- 羥 乙 基 )-N-<br>[(1R)-1- 苯 基 乙<br>基]-4-(1H-吡唑-4-<br>基)苯甲醯胺        | 336.1                      | A:9.67<br>B:8.91       | (400MHz, 氯仿-d) 8.00 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 3H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 6.32 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.30 (t, J=7.2 Hz, 1H), 5.07 (q, J=6.4 Hz, 1H), 1.56 (dd, J=6.9, 2.1 Hz, 3H), 1.43 (dd, J=6.5, 1.4 Hz, 3H)                                    |
| 274     |           | 3-(1- 羥 乙 基 )-N-<br>[(1S)-2-甲氧基-1-<br>苯基乙基]-4-(1H-<br>吡唑-4-基)苯甲醯<br>胺 | 366.1                      | A:5.91<br>B:5.41       | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.16 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.77 (dt, J=8.0, 1.8 Hz, 3H), 7.47 - 7.31 (m, 5H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 5.38 (dt, J=8.4, 4.5 Hz, 1H), 5.13 (q, J=6.4 Hz, 1H), 3.86 - 3.66 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.6 Hz, 3H)                      |

|     |                                                                                       |                                                   |       |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 275 |    | N-[1-(2-氟苯基)乙基]-3-甲醯基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺           | 338.1 | A:7.36<br>B:6.47 | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.21 (s, 1H), 9.13 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.49 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 5.43 (t, J=7.3 Hz, 1H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3H)      |
| 276 |    | N-[1-(2-氟苯基)乙基]-3-甲醯基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺           | 338.1 | A:7.31<br>B:6.42 | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.21 (s, 1H), 9.13 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (br. s., 2H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.50 (td, J=7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 2H), 5.43 (t, J=7.3 Hz, 1H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3H) |
| 277 |    | 3-(1-羟乙基)-N-[(1S)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 366.1 | A:9.26<br>B:8.51 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.15 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=7.9, 2.0 Hz, 2H), 7.43-7.40 (m, 4H), 7.35 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 5.37 (dd, J=8.4, 5.3 Hz, 1H), 5.13 (q, J=6.4 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.4 Hz, 3H)       |
| 278 |  | N-[1-(2-氟苯基)乙基]-3-(1-羟乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺       | 354.1 | A:9.95<br>B:9.12 | (400MHz, 氯仿-d) 8.00 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.61 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.17 (s, 3H), 7.10 - 6.93 (m, 2H), 6.58 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.40 (五重峰, J=7.3 Hz, 1H), 5.06 (q, J=6.5 Hz, 1H), 1.55 (dd, J=6.9, 1.4 Hz, 3H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 3H)                            |

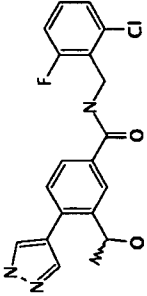
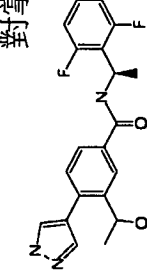
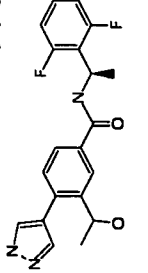
|     |                                                                                                  |                                                  |       |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 279 |               | N-[1-(2-氟苯基)乙基]-3-(1-羟乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺      | 354.1 | A:9.94<br>B:9.13 | (400MHz, 氯仿-d) 8.10 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.30-7.25(m, 2H), 7.19 - 7.03 (m, 2H), 6.67 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.50 (五重峰, J=7.3 Hz, 1H), 5.15 (q, J=6.4 Hz, 1H), 1.65 (dd, J=7.0, 1.3 Hz, 3H), 1.53 (d, J=6.6 Hz, 3H)    |
| 280 | <p>對掌性</p>    | 3-(1-羟乙基)-N-[(1R)-1-苯基乙基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺      | 336.1 | A:5.44<br>B:5.14 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.13 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 3H), 7.41 (dd, J=10.2, 7.6 Hz, 3H), 7.33 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.27 (q, J=7.0 Hz, 1H), 5.11 (q, J=6.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.45 (d, J=6.4 Hz, 3H) |
| 281 | <p>對掌性</p>    | 3-(1-羟乙基)-N-[(1R)-1-苯基乙基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺      | 336.1 | A:5.42<br>B:5.10 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.14 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.69 (m, 3H), 7.42 (t, J=8.3 Hz, 3H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.28 (q, J=7.0 Hz, 1H), 5.12 (q, J=6.3 Hz, 1H), 1.60 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.46 (d, J=6.4 Hz, 3H)                    |
| 282 | <p>對掌性</p>  | N-[(1R)-1-(2-氟苯基)乙基]-3-(1-羟乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 354.1 | A:6.48<br>B:5.85 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.14 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 3H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.19 - 7.03 (m, 2H), 5.51 (q, J=7.0 Hz, 1H), 5.12 (q, J=6.4 Hz, 1H), 1.59 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.46 (d, J=6.4 Hz, 3H)                          |

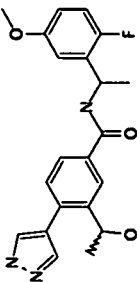
|     |                                                                                                      |                                                                    |       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 283 | <div>對掌性</div>    | N-[(1 <i>R</i> )-1-(2-氟苯基)乙基]-3-(1-羥乙基)-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 354.1 | A:6.47<br>B:5.85    | (400MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 8.14 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.69 (m, 3H), 7.51 - 7.37 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.20 - 7.02 (m, 2H), 5.51 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 5.12 (q, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)                                                                           |
| 284 |                   | 3-(1-羥基丙基)-N-[(1 <i>R</i> )-1-苯基乙基]-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺     | 350.2 | E:1.32<br>F:1.31    | (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.81 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H), 7.43 - 7.27 (m, 6H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 5.26 - 5.07 (m, 1H), 4.79 - 4.61 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.49 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H), 1.04 - 0.62 (m, 3H)                                                               |
| 285 | <div>對掌性</div>    | 3-(1-羥基丙基)-N-[(1 <i>R</i> )-1-苯基乙基]-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺     | 350.1 | A:10.40<br>B : 9.59 | (400MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 8.07 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> =7.9, 2.0 Hz, 3H), 7.40 (dd, <i>J</i> =11.0, 7.7 Hz, 3H), 7.33 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 5.27 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 1.76 (dq, <i>J</i> =14.6, 7.1 Hz, 2H), 1.58 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H), 0.88 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H) |
| 286 | <div>對掌性</div>  | 3-(1-羥基丙基)-N-[(1 <i>R</i> )-1-苯基乙基]-4-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲醯胺     | 350.1 | A:10.40<br>B : 9.57 | (400MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 8.06 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> =7.9, 2.0 Hz, 3H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 5.26 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.58 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H), 0.88 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H)                                                |



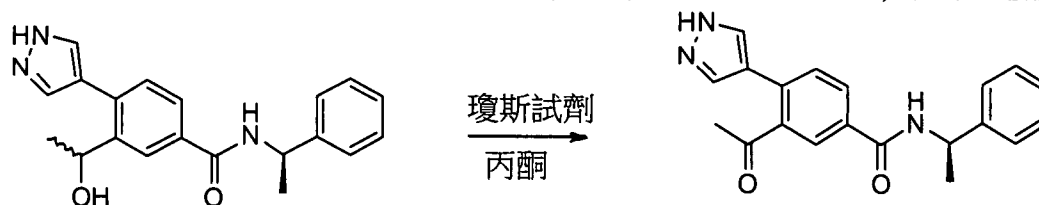
|     |                                                                                       |                                                                 |       |                  |                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 287 |    | N-[1-(2,6- 二 氟 苯<br>基)乙基]-3-(1-羟<br>乙基)-4-(1H-吡唑<br>-4-基)苯甲醯胺   | 372.1 | A:6.79<br>B:6.08 | (400MHz,甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.11 (dd, J=3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.62 (m, 3H), 7.38 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 1H), 6.95 (t, J=8.3 Hz, 2H), 5.69 - 5.55 (m, 1H), 5.11 (q, J=6.4 Hz, 1H), 1.66 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.45 (dd, J=6.4, 3.5 Hz, 3H) |
| 288 |    | N-[1-(2,6- 二 氟 苯<br>基)乙基]-3-(1-羟<br>乙基)-4-(1H-吡唑<br>-4-基)苯甲醯胺   | 372.1 | A:6.04<br>B:6.04 | (400MHz,甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.11 (dd, J=3.7, 2.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.64 (m, 3H), 7.39 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.02 - 6.87 (m, 2H), 5.69 - 5.55 (m, 1H), 5.11 (q, J=6.4 Hz, 1H), 1.66 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.45 (dd, J=6.4, 3.5 Hz, 3H)    |
| 289 |    | N-[1-(2- 氯 -6- 氟 苯<br>基)甲基]-3-(1-羟<br>乙基)-4-(1H-吡唑<br>-4-基)苯甲醯胺 | 374.1 | E:1.33<br>F:1.36 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.88 - 8.71 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (br. s., 2H), 7.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 3H), 7.23 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.83 (m, 1H), 4.71 - 4.48 (m, 2H), 1.32 (d, J=6.4 Hz, 3H)                            |
| 290 |  | N-[1-(2- 氯 -6- 氟 苯<br>基)甲基]-3-(1-羟<br>乙基)-4-(1H-吡唑<br>-4-基)苯甲醯胺 | 374.1 | E:1.25<br>F:1.29 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.78 (t, J=4.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 - 7.66 (m, 3H), 7.44 - 7.27 (m, 3H), 7.21 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.02 - 4.84 (m, 1H), 4.69 - 4.49 (m, 2H), 1.31 (d, J=6.4 Hz, 3H)                                               |



|     |                                                                                             |                                                              |       |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 291 |          | N-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]-3-(1-羟乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺                | 374.1 | E:1.25<br>F:1.29 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.79 (t, <i>J</i> =4.7 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.58 (m, 3H), 7.44 - 7.28 (m, 3H), 7.21 (t, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 4.95 (dd, <i>J</i> =6.3, 4.1 Hz, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 2H), 1.31 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)                                                                                                                |
| 292 | <br>對掌性  | N-[(1 <i>R</i> )-1-(2,6-二氟苯基)乙基]-3-(1-羟乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 372.1 | A:6.68<br>B:5.98 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.74 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.78 (br. s., 2H), 7.71 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.28 (tt, <i>J</i> =8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 2H), 5.61 (五重峰, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 5.10 (q, <i>J</i> =6.5 Hz, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H) |
| 293 | <br>對掌性 | N-[(1 <i>R</i> )-1-(2,6-二氟苯基)乙基]-3-(1-羟乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 372.1 | A:6.65<br>B:5.95 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.11 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> =8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.30 (tt, <i>J</i> =8.4, 6.4 Hz, 1H), 6.96 (t, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 5.61 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 5.11 (q, <i>J</i> =6.5 Hz, 1H), 1.67 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)                             |

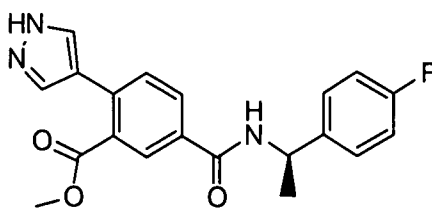
|     |                                                                                     |                                                   |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 316 |  | N-[1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基]-3-(1-羟乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺 | 384.0 | A : 6.88<br>B : 6.26 | (400MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) 8.14 (dd, <i>J</i> =5.1, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dt, <i>J</i> =8.0, 2.1 Hz, 3H), 7.40 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 6.79 (dt, <i>J</i> =8.8, 3.6 Hz, 1H), 5.53 - 5.39 (m, 1H), 5.11 (q, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 3H), 1.57 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H), 1.45 (dd, <i>J</i> =6.4, 1.1 Hz, 3H) |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

實例**294**：*(R)*-3-乙醯基-N-(1-苯基乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺

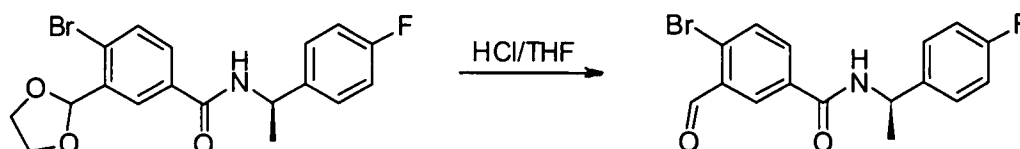


在0℃下向實例**280** (21 mg, 0.063 mmol)於丙酮(2 mL)中之溶液中逐滴添加瓊斯試劑(Jone's reagent) (0.030 mL, 0.081 mmol)。將反應物在0℃下攪拌30分鐘，且然後用IPA淬滅。去除溶劑。將殘餘物懸浮於EtOAc中，且然後添加K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>水溶液以將pH調節至7至8。濃縮混合物。藉由反相層析純化，得到實例**294** (16 mg, 53.1%)。LCMS (ESI) *m/z* : 334.1[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.59 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 1H), 5.27 (q, *J*=6.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.59 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 6.99分鐘 (方法A)、6.28分鐘 (方法B)。

實例**295**：*(R)*-5-((1-(4-氟苯基)乙基)胺甲醯基)-2-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯



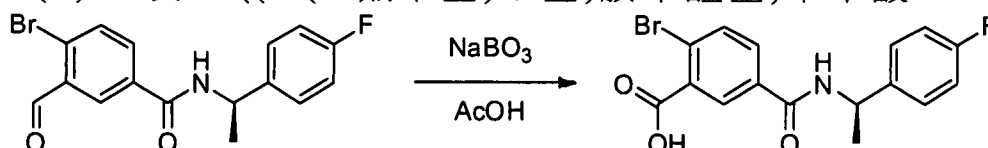
實例**295A**：*(R)*-4-溴-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-3-甲醯基苯甲醯胺：



在室溫下向實例**268A** (0.37 g, 0.94 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加濃HCl (0.50 mL, 6.0 mmol)。將反應物在氫下在室溫下攪拌1小時。去除溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc中，用1.5M K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>水溶液、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化，得到實

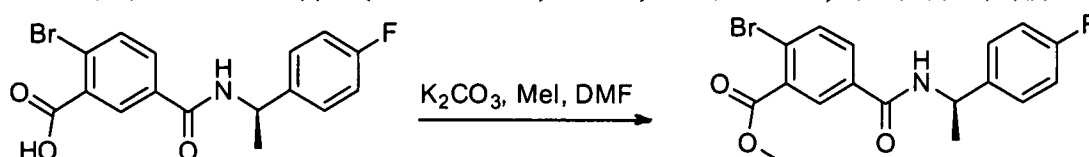
例**295A** (0.29 g, 88%)。LCMS (ESI)  $m/z$  : 382.0/384.0 $[M+H+MeOH]^+$  ;  
 $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  10.38 (s, 1H), 8.16 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H),  
 8.01 (dd,  $J=8.4, 2.2$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m,  
 2H), 7.11 - 6.98 (m, 2H), 6.43 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 5.31 (五重峰,  $J=7.0$   
 Hz, 1H), 1.62 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H)。

實例**295B**：(R)-2-溴-5-((1-(4-氟苯基)乙基)胺甲醯基)苯甲酸：



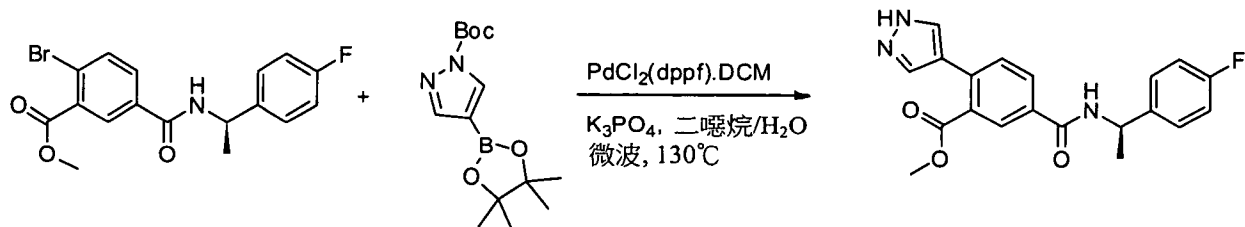
向實例**295A** (0.26 g, 0.74 mmol)於HOAc (5 mL)中之溶液中添加過硼酸鈉(0.23 g, 1.5 mmol)。將反應物在60℃下在密封小瓶中攪拌6小時。去除溶劑。藉由反相層析純化，得到灰白色固體狀實例**295B** (0.14 g, 52%)。LCMS (ESI)  $m/z$  : 366.0/368.0  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.03 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 2H), 7.23 - 7.03 (m, 2H), 5.16 (五重峰,  $J=7.2$  Hz, 1H), 1.48 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H)。

實例**295C**：(R)-2-溴-5-((1-(4-氟苯基)乙基)胺甲醯基)苯甲酸甲酯：



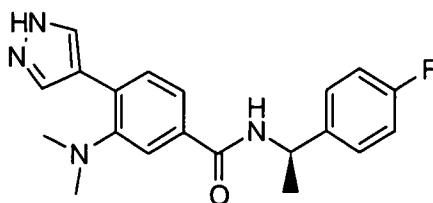
向實例**295B** (0.12 g, 0.34 mmol)於DMF (2 mL)中之懸浮液中添加 $K_2CO_3$  (0.14 g, 1.00 mmol)及MeI (0.50 mL, 2.0 M於TBME中, 1.0 mmol)。將反應物在室溫下攪拌70分鐘。用冰水將其淬滅並用EtOAc萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並濃縮，從而得到油狀實例**295C** (0.14 g, 99%)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 380.0/382.0 $[M+H]^+$ 。

實例**295**：

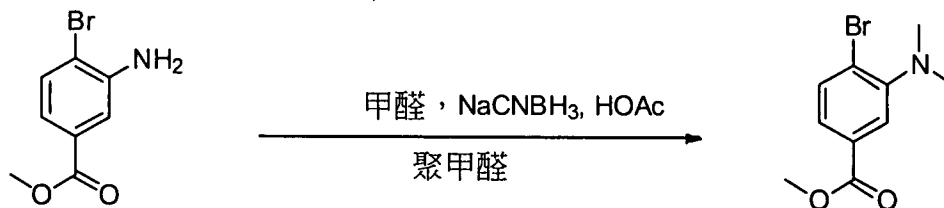


實例**295**係遵循與**268B**中所闡述類似之程序藉由用實例**295C**代替實例**268A**來製備。LCMS (ESI)  $m/z$ : 368.1,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.16 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J=8.1, 2.0$  Hz, 1H), 7.78 (br. s., 2H), 7.59 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.05 (t,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.24 (q,  $J=7.0$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.57 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 7.74分鐘 (方法A)、6.91分鐘 (方法B)。

實例**296**: (R)-3-(二甲基胺基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺

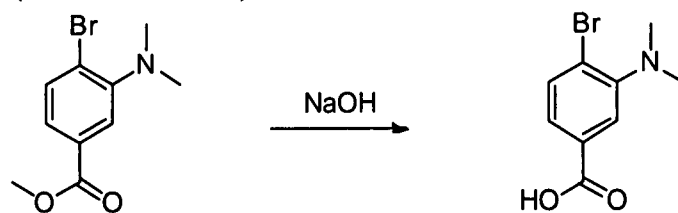


實例**296A**: 4-溴-3-(二甲基胺基)苯甲酸甲酯:



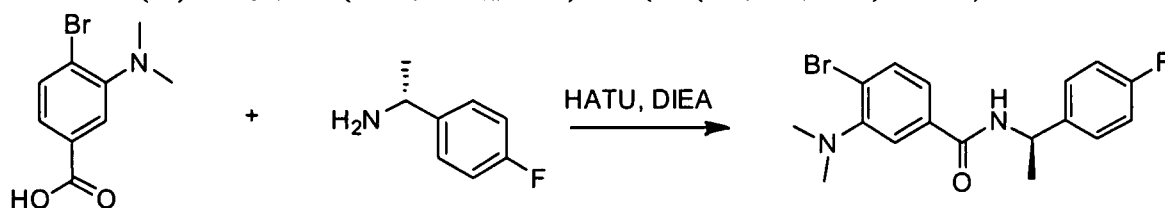
向3-胺基-4-溴苯甲酸甲酯(0.10 g, 0.44 mmol)於AcOH (4 mL)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(1.7 mL, 1N於THF中, 1.7 mmol)及聚甲醛(52 mg, 1.7 mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。去除溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc中並使用水及鹽水洗滌。將有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥, 過濾並濃縮。藉由正相層析純化, 得到實例**296A** (0.11 g, 100%)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 258.0/260.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿- $\text{d}$ )  $\delta$  7.73 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.83 (s, 6H)。

實例**296B**：4-溴-3-(二甲基氨基)苯甲酸TFA鹽：



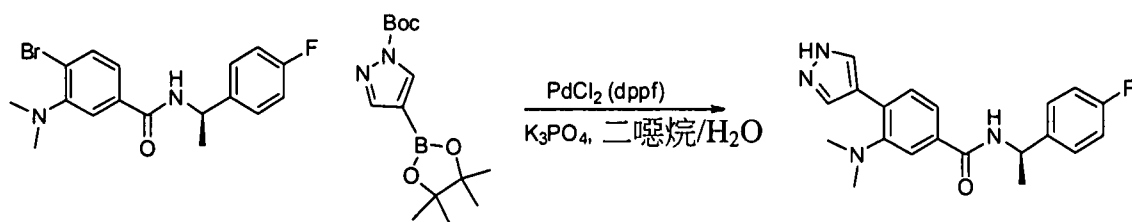
在室溫下向實例**296A** (0.11 g, 0.43 mmol)於EtOH (3 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(1N, 1.7 mL, 1.7 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將HCl水溶液(4N)添加至反應物中以將pH調節為約7至8。過濾混合物，並藉由反相層析純化，從而得到白色固體狀實例**296B** (0.12 g, 81%)。LCMS (ESI)  $m/z$  : 244.0/246.0[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.85 (d,  $J$ =1.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 2.88 (s, 6H)。

實例**296C**：(R)-4-溴-3-(二甲基氨基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)苯甲醯胺



實例**296C**係遵循與實例**268A**中所闡述類似之程序藉由用實例**296B**代替4-溴-3-(1,3-二氧雜環戊-2-基)苯甲酸來製備。LCMS (ESI)  $m/z$  : 365.0/367.0[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 7.06 (t,  $J$ =8.8 Hz, 2H), 5.29 - 5.18 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 1.57 (d,  $J$ =7.0 Hz, 3H)。

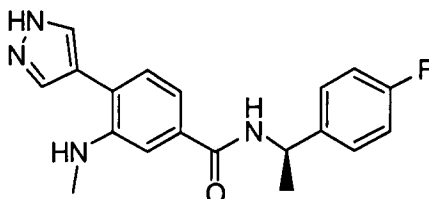
實例**296**：



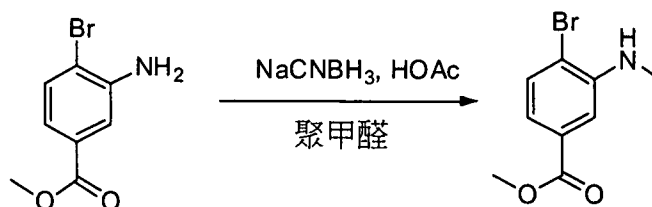
實例**296**係遵循與實例**268B**中所闡述類似之程序藉由用實例**296C**代替實例**268A**來製備。LCMS (ESI)  $m/z$  : 353.1.1 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR

(500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.75 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 8.12 (br. s., 2H), 7.63 - 7.47 (m, 3H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 7.15 (t,  $J=8.6$  Hz, 2H), 5.17 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 2.60 (s, 6H), 1.48 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 1.10分鐘 (方法E)、1.54分鐘 (方法F)。

實例297：(R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-3-(甲基胺基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺



實例297A：4-溴-3-(甲基胺基)苯甲酸甲酯

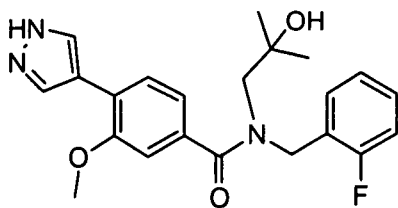


實例297A係遵循與實例296A中所闡述類似之程序藉由使用1當量聚甲醛來製備。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 244.0/246.0 $[M+H]^+$ 。

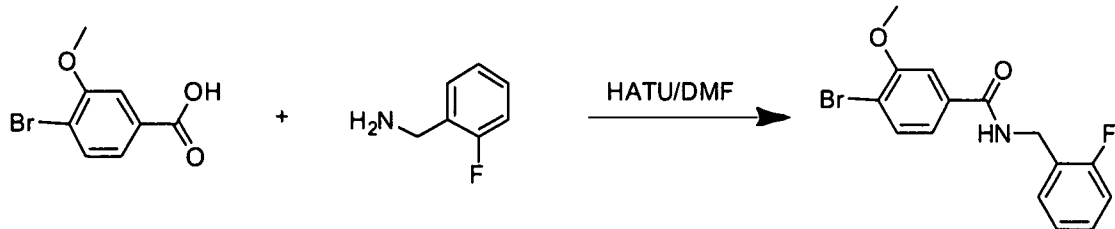
實例297：

實例297係藉由遵循與實例296中所闡述類似之程序來製備。LCMS (ESI)  $m/z$  : 339.1 $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.42 (dd,  $J=8.4, 5.7$  Hz, 2H), 7.25 - 7.11 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 5.16 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 2.76 (d,  $J=4.7$  Hz, 3H), 1.47 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 1.17分鐘 (方法E)、1.32分鐘 (方法F)。

實例298：N-(2-氟苄基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺

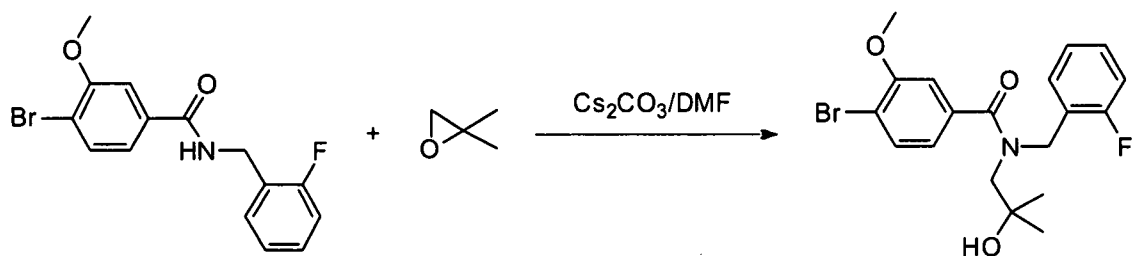


實例**298A**：4-溴-*N*-(2-氟苄基)-3-甲氧基苯甲醯胺



實例**298A**係遵循與實例**268A**中所闡述類似之程序藉由用4-溴-3-甲氧基苯甲酸代替4-溴-3-(1,3-二氧雜環戊-2-基)苯甲酸並用(2-氟苄基)甲胺代替(R)-1-(4-氟苄基)乙胺來製備。LCMS (ESI)  $m/z$  : 338.0/340.0  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  7.58 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.19 - 7.04 (m, 3H), 6.49 (br. s., 1H), 4.70 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)。

實例**298B**：4-溴-*N*-(2-氟苄基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲氧基苯甲醯胺

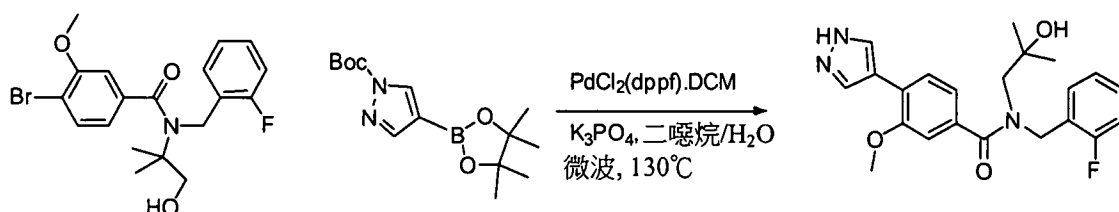


向實例**298A** (80 mg, 0.24 mmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液中添加2,2-二甲基環氧乙烷 (0.11 mL, 1.2 mmol)及 $Cs_2CO_3$  (92 mg, 0.28 mmol)。將密封小瓶在80℃下攪拌過夜。向反應混合物中添加另一份2,2-二甲基環氧乙烷 (0.11 mL, 1.18 mmol)及 $Cs_2CO_3$  (92 mg, 0.28 mmol)。將混合物在80℃下再攪拌20小時。使混合物冷卻至室溫，並用MeOH稀釋。藉由反相層析純化，得到實例**298B**。LCMS (ESI)  $m/z$  : 410.0/412.0  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.58 (d,  $J=7.9$



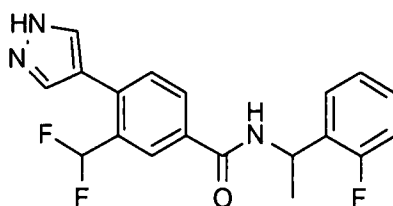
Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 1.27 (s, 6H)。

實例298：

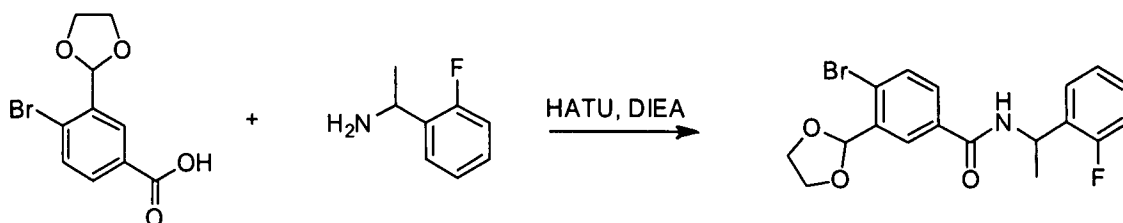


實例298係遵循與實例268B中所闡述類似之程序藉由用實例298A代替實例268A來製備。LCMS (ESI)  $m/z$  : 398.1[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.01 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.56 (d,  $J$ =1.7 Hz, 1H), 8.22 (d,  $J$ =4.4 Hz, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 1H), 7.92 (d,  $J$ =8.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.34 (dd,  $J$ =8.3, 4.7 Hz, 1H), 5.26 (td,  $J$ =6.3, 3.3 Hz, 1H), 4.44 - 4.21 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.42 (d,  $J$ =6.3 Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 1.52分鐘 (方法E)、1.98分鐘 (方法F)。

實例299、300及301：3-(二氟甲基)-*N*-(1-(2-氟苯基)乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺



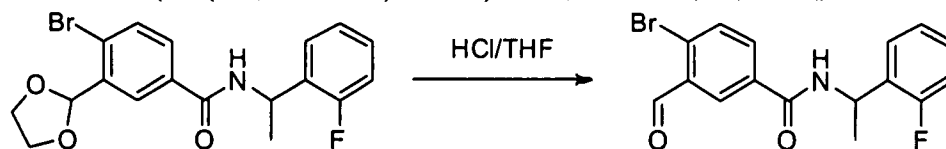
實例299A：4-溴-3-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-*N*-(1-(2-氟苯基)乙基)苯甲醯胺



實例299A係遵循與實例268A中所闡述類似之程序藉由用1-(2-氟苯基)乙胺代替(*R*)-1-(4-氟苯基)乙胺來製備。LCMS (ESI)  $m/z$  :

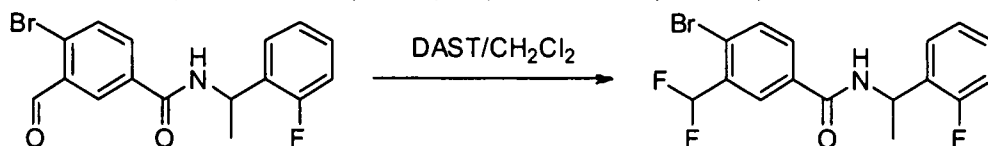
394.0/396.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.97 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.35 (td, *J*=7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.16 - 7.00 (m, 3H), 6.63 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.45 (五重峰, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.02 (m, 4H), 1.68 - 1.56 (m, 3H)。

實例**299B**：4-溴-*N*-(1-(2-氟苯基)乙基)-3-甲醯基苯甲醯胺



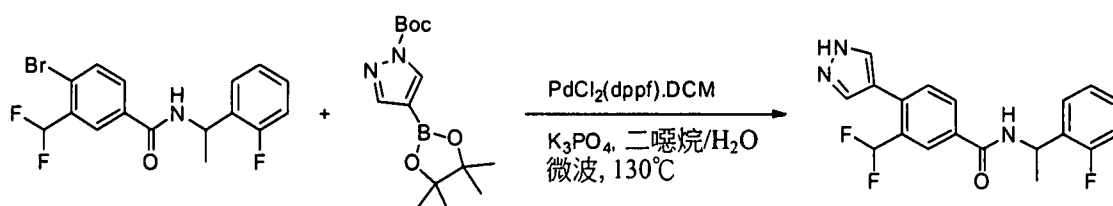
實例**299B**係遵循與實例**268C**中所闡述類似之程序藉由用實例**299A**代替實例**268B**來製備。LCMS (ESI) *m/z* : 350.0/352.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.28 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 7.08 - 6.92 (m, 2H), 6.74 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.38 (五重峰, *J*=7.2 Hz, 1H), 1.54 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

實例**299C**：4-溴-3-(二氟甲基)-*N*-(1-(2-氟苯基)乙基)苯甲醯胺



向乾燥圓底燒瓶中裝填於DCM (2 mL)中之實例**299B** (40 mg, 0.11 mmol)。在0℃下向其中添加DAST (0.030 mL, 0.23 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫，用1.5 M磷酸鉀溶液淬滅，並用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機溶液，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化，得到實例**299C** (20 mg, 47%)。LCMS (ESI) *m/z*: 372.0/374.0 [M+H]<sup>+</sup>

實例**299**：



實例**299**係遵循與實例**268B**中所闡述類似之程序藉由用實例**299C**代替實例**268A**來製備。LCMS (ESI)  $m/z$  : 360.1[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.07 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.77 (br. s., 1H), 7.65 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.15 - 6.92 (m, 1H), 5.54 - 5.36 (m, 1H), 1.50 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 1.58分鐘 (方法E)、1.66分鐘 (方法F)。

實例**300**及**301**：

藉由對掌性SFC在CHIRALPAK® AD, 21 × 250 mm, 10微米(12% MeOH / 88% CO<sub>2</sub>)上分離外消旋物實例**299**，從而得到實例**300** (>99.0% ee)及實例**301** (> 95.3% ee)。

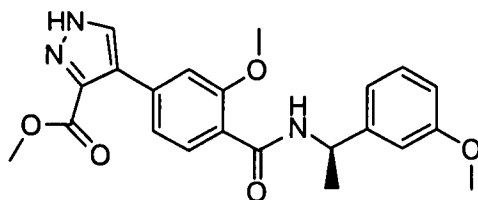
實例**300**

LCMS (ESI)  $m/z$  : 360.1[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.08 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.01 (br, 1H), 7.7 (br, 1H), 7.64 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 5.46 - 5.34 (m, 1H), 1.48 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 1.56分鐘 (方法E)及1.56分鐘 (方法F)。

實例**301**

LCMS (ESI)  $m/z$  : 360.1[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.08 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H),  $\delta$  8.20 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 8.01 (br, 1H), 7.7 (br, 1H), 7.63 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 7.06 - 6.90 (m, 1H), 5.50 - 5.26 (m, 1H), 1.48 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 1.57分鐘 (方法E)及1.56分鐘 (方法F)。

實例**302**：(R)-4-(3-甲氧基-4-((1-(3-甲氧基苯基)乙基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯



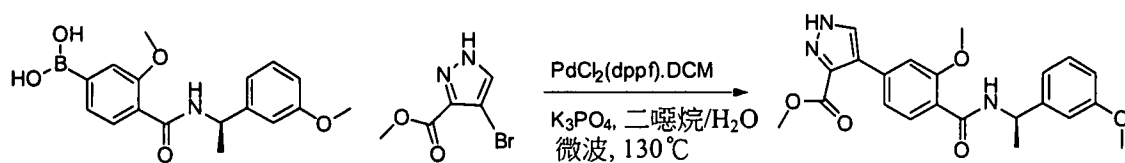
實例**302A**：*(R)*-(3-甲氧基-4-((1-(3-甲氧基苯基)乙基)胺甲醯基)苯基)

硼酸：



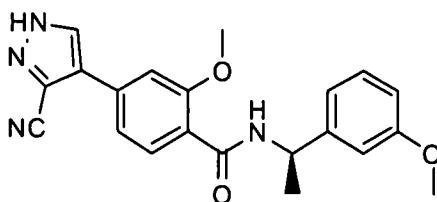
實例**302A**係遵循與實例**268A**中所闡述類似之程序藉由用4-硼-2-甲氧基苯甲酸代替4-溴-3-(1,3-二氧雜環戊-2-基)苯甲酸並用*(R)*-1-(3-甲氧基苯基)乙胺代替*(R)*-1-(4-氟苯基)乙胺來製備 LC-MS (ESI)  $m/z$  : 330.1[M+H]<sup>+</sup>

實例**302**：



實例**302**係遵循與實例**268B**中所闡述類似之程序來製備。LCMS (ESI)  $m/z$  : 410.2[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.47 (d,  $J$ =8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (d,  $J$ =7.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 6.81 (d,  $J$ =7.1 Hz, 1H), 5.11 (t,  $J$ =7.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 6H), 1.44 (d,  $J$ =6.7 Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 1.51分鐘 (方法E)及1.59分鐘 (方法F)。

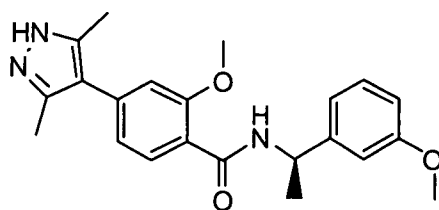
實例**303**：4-(3-氰基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基-*N*-[(1*R*)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]苯甲醯胺



此化合物係使用與針對實例**302**所闡述相同之程序來製備。

LCMS (ESI)  $m/z$  : 377.1 $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.64 - 8.41 (m, 2H), 7.69 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.25 (t,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.80 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 5.09 (五重峰,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.43 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 1.60分鐘 (方法E)及1.61分鐘 (方法F)。

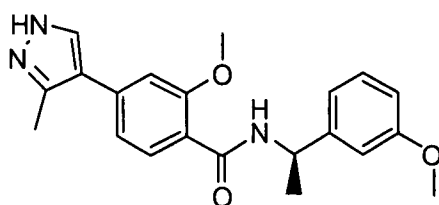
實例304：4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基-*N*-[(1*R*)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]苯甲醯胺



此化合物係使用與針對實例302所闡述相同之程序來製備。

LCMS (ESI)  $m/z$  : 380.5 $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.46 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 4H), 6.81 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 5.10 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.44 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 1.38分鐘 (方法E)及1.51分鐘 (方法F)。

實例305：4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基-*N*-[(1*R*)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]苯甲醯胺

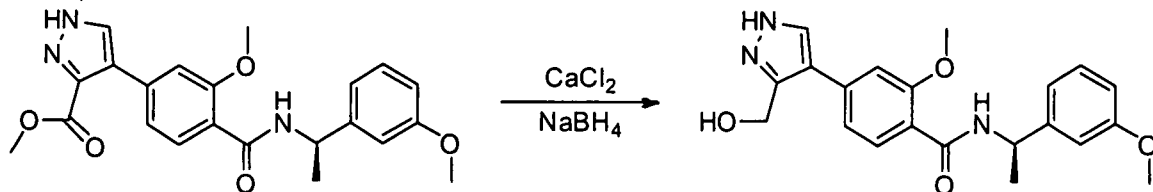


此化合物係使用與針對實例302所闡述相同之程序來製備。

LCMS (ESI)  $m/z$  : 366.1  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.42 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.69 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 6.97 (br. s., 2H), 6.81 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 5.11 (五重峰,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.41 (s,

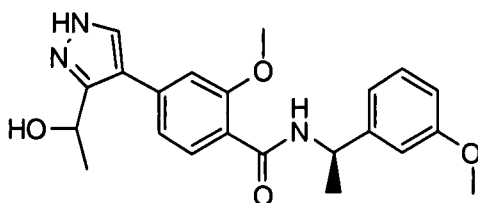
3H), 1.45 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 1.37分鐘 (方法E)及1.45分鐘 (方法F)。

實例306：(R)-4-(3-(羥甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)苯甲醯胺

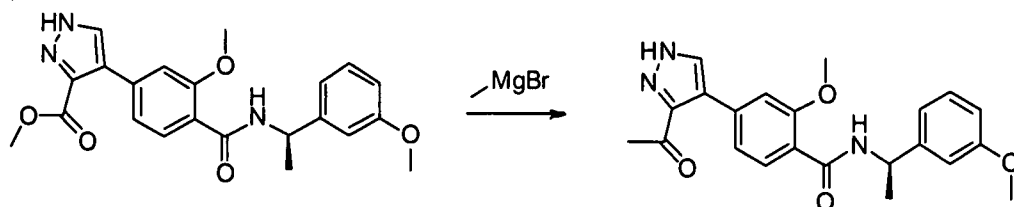


向實例302 (17 mg, 0.041 mmol)於EtOH (1 mL)中之溶液中添加氯化鈣(2.3 mg, 0.020 mmol)。在-10℃下攪拌所得混合物，並緩慢添加硼氫化鈉(14 mg, 0.41 mmol)於乙醇(0.50 mL)中之溶液。將混合物在室溫下在氬下攪拌40分鐘，並用MeOH及水淬滅。去除溶劑。藉由反相層析純化，得到實例306 (4.2 mg, 20%)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 382.2,  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.43 (br. s., 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 6.97 (br. s., 2H), 6.81 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 5.11 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.59 (br. s., 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.45 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 1.32分鐘 (方法E)及1.47分鐘 (方法F)。

實例307：4-(3-(1-羥乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基-N-((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)苯甲醯胺

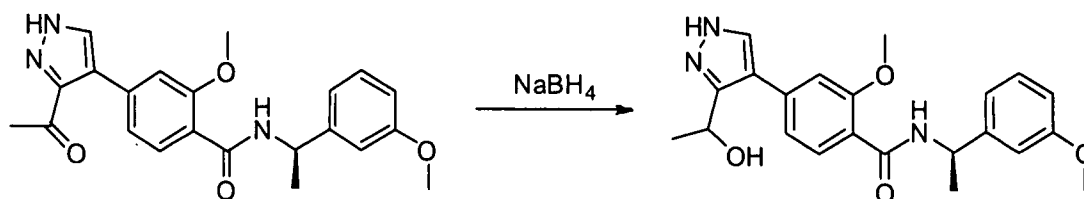


實例307A：(R)-4-(3-乙醯基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)苯甲醯胺



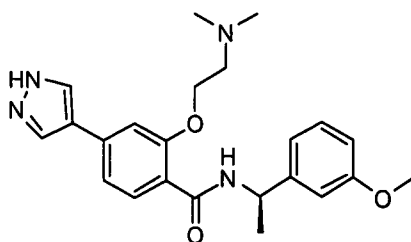
實例**307A**係遵循與實例**268**中所闡述類似之程序藉由用實例**302**代替實例**268C**來製備。LCMS (ESI)  $m/z$  : 394.1,  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.93 (s, 1H), 7.84 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.19 (dd,  $J=8.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.82 (dt,  $J=8.8, 1.4$  Hz, 1H), 5.20 (q,  $J=7.0$  Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.56 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H)

實例**307** :

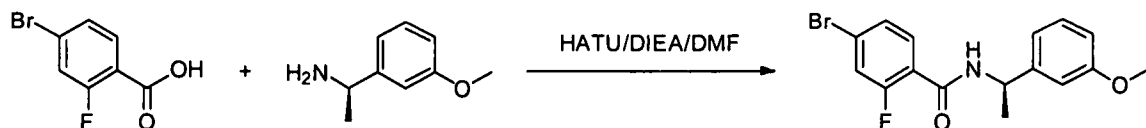


向實例**307A** (10 mg, 0.020 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(5.2 mg, 0.14 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘。去除溶劑。藉由反相層析純化，得到實例**307** (2.8 mg, 36%)。LCMS (ESI)  $m/z$  : 396.2 $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.67 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 6.97 (d,  $J=2.0$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 5.10 (五重峰,  $J=7.1$  Hz, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.46 (br. s., 3H), 1.45 (br. s., 3H)。分析型HPLC RT = 1.30分鐘 (方法E)及1.32分鐘 (方法F)。

實例**308** : 2-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-*N*-[(1*R*)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-4-(1*H*-吡唑-4-基)苯甲醯胺

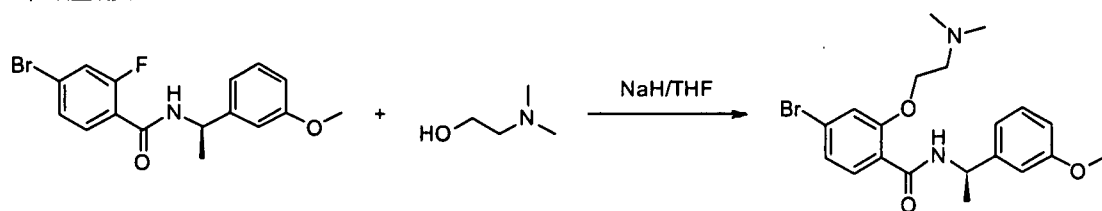


實例**308A** : (*R*)-4-溴-2-氟-*N*-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)苯甲醯胺



在室溫下向4-溴-2-氟苯甲酸(0.30 g, 1.4 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加(R)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺(0.25 g, 1.6 mmol)、HATU (0.63 g, 1.6 mmol)及DIEA (0.50 mL, 2.9 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌24小時。將反應混合物傾倒至水中，並用EtOAc萃取。將合併之有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀實例 **308A** (0.46 g, 95%)。LCMS (ESI) *m/z* : 352.0/354.0[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  7.97 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 6.96 (dt, *J*=7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 6.82 (ddd, *J*=8.2, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 5.30 (td, *J*=7.0, 2.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.59 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)

實例**308B** : (R)-4-溴-2-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-*N*-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)苯甲醯胺

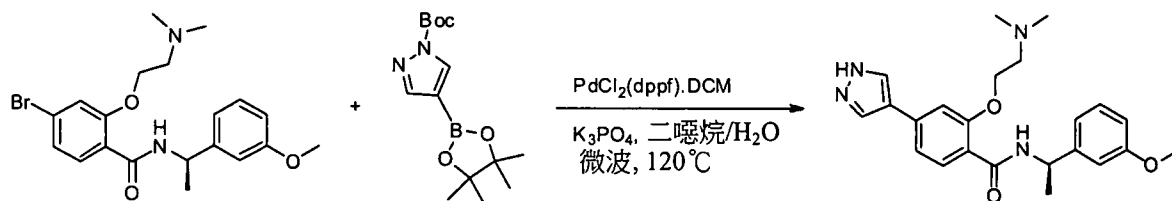


將NaH (60%分散液, 34 mg, 且0.85 mmol)懸浮於1 mL THF中。經由注射器添加2-(二甲基胺基)乙醇(0.049 mL, 0.48 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌5分鐘。添加(R)-4-溴-2-氟-*N*-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)苯甲醯胺(85 mg, 0.24 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。將混合物在室溫及氬下攪拌過夜。用EtOAc及水淬滅反應物。分離各相，並用EtOAc萃取反應混合物。將EtOAc溶液經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到無色油狀實例**308B** (0.10 g, 98%)。LCMS (ESI) *m/z* : 421.0/423.0[M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  8.68 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 7.09



(d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.77 (ddd,  $J=8.2, 2.6, 0.9$  Hz, 1H), 5.44 - 5.28 (m, 1H), 4.16 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.68 (td,  $J=5.4, 2.9$  Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.54 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H)

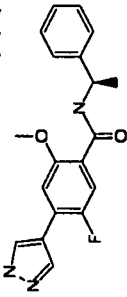
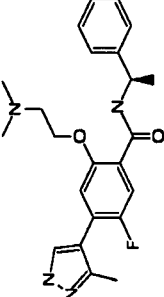
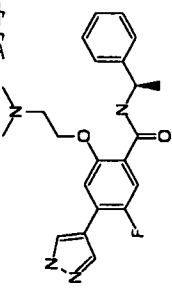
實例308：(R)-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺

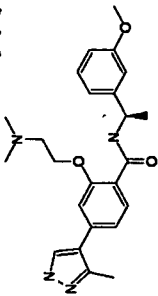
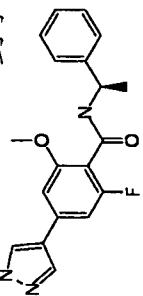
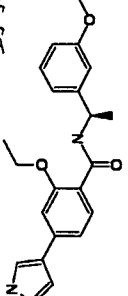


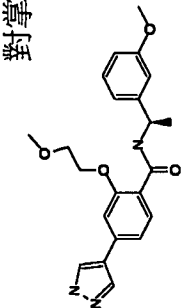
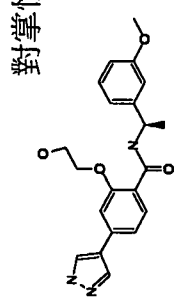
在室溫下向(R)-4-溴-2-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)苯甲醯胺(實例38A) (50 mg, 0.12 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(52 mg, 0.18 mmol)、 $K_3PO_4$  (41 mg, 0.4mmol)、 $PdCl_2(dppf)$  (8.7 mg, 0.012 mmol)及水(0.5 mL)。用 $N_2$ 吹掃反應物，且然後用微波在120℃下加熱15分鐘。將混合物分配於EtOAc與水之間。濃縮有機溶液，並藉由反相HPLC純化粗製產物，從而得到實例308 (62 mg, 87%)。LCMS (ESI)  $m/z$  : 409.1 $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 8.19 (br. s., 2H), 7.53 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 7.45 - 7.23 (m, 3H), 6.99 (br. s., 2H), 6.85 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 5.12 (br. s., 1H), 4.52 (br. s., 2H), 3.77 (br. s., 3H), 3.60 - 3.35 (m, 2H), 2.81 (d,  $J=17.1$  Hz, 6H), 1.47 (d,  $J=5.8$  Hz, 3H)。分析型HPLC RT = 1.08分鐘 (方法E)、1.30分鐘 (方法F)。

表8中列示之化合物係藉由遵循與實例308中所闡述類似之程序來製備。

表 8

| 實 例 編 號 | 結構                                                                                               | IUPAC名稱                                                                                          | LCMS<br>[M+H] <sup>+</sup> | HPLC方<br>法，RT<br>(min) | <sup>1</sup> H NMR (δ, ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 190     | <p>對掌性</p>    | 5- 氟 -2- 甲 氧 基 -N-<br>[(1 <i>R</i> )-1-苯基乙基]-4-<br>(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲<br>醯胺                  | 340.1                      | E : 1.52<br>F : 1.56   | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.50 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =11.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 5H), 7.25 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 5.12 (br. s., 1H), 3.98 (br. s., 3H), 1.46 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 3H)                                              |
| 309     | <p>對掌性</p>   | 2-[2-(二甲基胺基)乙<br>氧基]-5- 氟 -4-(3- 甲<br>基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-N-<br>[(1 <i>R</i> )-1-苯基乙基]苯<br>甲醯胺 | 411.2                      | E : 1.14<br>F : 1.47   | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.81 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.75 (br. s., 1H), 7.37 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 5H), 7.26 (br. s., 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 5.08 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 4.36 (br. s., 2H), 3.51 - 3.23 (m, 2H), 2.70 (br. s., 6H), 2.29 (s, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H) |
| 310     | <p>對掌性</p>  | 2-[2-(二甲基胺基)乙<br>氧基]-5- 氟 -N-[(1 <i>R</i> )-<br>1-苯基乙基]-4-(1 <i>H</i> -<br>吡唑-4-基)苯甲醯胺           | 397.2                      | E : 1.13<br>F : 1.43   | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.77 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 8.15 (br. s., 2H), 7.46 - 7.19 (m, 8H), 5.08 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 4.42 (br. s., 2H), 3.51 - 3.30 (m, 2H), 2.73 (br. s., 6H), 1.46 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)                                                                             |

|     |                                                                                                 |                                                                 |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 311 | <p>對掌性</p>   | 2-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-4-(3-甲氧基-1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺 | 423.2 | E : 1.02<br>F : 1.27 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.86 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.04 - 7.81 (m, 2H), 7.32 - 7.11 (m, 3H), 7.00 - 6.89 (m, 2H), 6.81 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.19 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.33 (br. s., 2H), 3.75 (s, 3H), 2.69 (br. s., 2H), 2.42 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.45 (d, J=6.7 Hz, 3H)     |
| 312 | <p>對掌性</p>   | 2-氟-6-甲氧基-N-[(1R)-1-苯基乙基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺                     | 340.1 | E : 1.27<br>F : 1.36 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.85 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 5.08 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.39 (d, J=7.1 Hz, 3H)                                                                   |
| 313 | <p>對掌性</p>  | 2-乙氧基-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺                  | 366.1 | E : 1.49<br>F : 1.50 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.45 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.19 (br. s., 2H), 7.75 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 3H), 7.04 - 6.92 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.09 (t, J=7.1 Hz, 1H), 4.26 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.40 (t, J=6.9 Hz, 3H) |

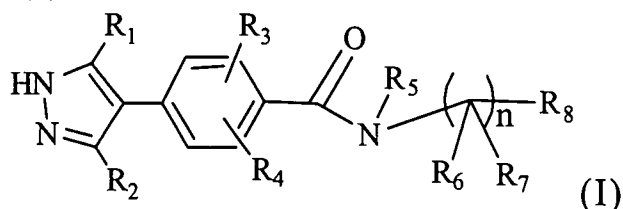
|     |                                                                                                    |                                                                                    |       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 314 | <div>對掌性</div>  | 2-(2-甲氧基乙氧基)-<br>N-[(1 <i>R</i> )-1-(3-甲氧基<br>苯基)乙基]-4-(1H-吡<br>唑-4-基)苯甲醯胺         | 396.1 | E : 1.43<br>F : 1.60 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.58 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.85 - 6.76 (m, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H), 3.83 - 3.64 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H)                                                                                              |
| 315 | <div>對掌性</div>  | 2-(2-羥基乙氧基)- <i>N</i> -<br>[(1 <i>R</i> )-1-(3-甲氧基苯<br>基)乙基]-4-(1H-吡唑<br>-4-基)苯甲醯胺 | 382.1 | E : 1.22<br>F : 1.23 | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.82 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.45 - 7.98 (m, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.80 (dd, <i>J</i> =8.1, 2.0 Hz, 1H), 5.23 (t, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 5.13 (五重峰, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.31 (br. s., 2H), 3.86 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H) |

【符號說明】

無

## 申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



或其鏡像異構物、非鏡像異構物、立體異構物、醫藥上可接受之鹽，其中

$R_1$  獨立地選自 H、F、Cl、Br、OH、CN、 $NR_aR_a$ 、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $-OC_{1-4}$  烷基及經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基；

$R_2$  獨立地選自 H、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $(CH_2)_r-C_{3-6}$  碳環基及經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_3$  獨立地選自 F、Cl、Br、CN、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $(CH_2)_r-C_{3-6}$  碳環基及經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_4$ 獨立地選自H、F、Cl、Br、OH、CN、經0至3個 $R_e$ 取代之 $OC_{1-4}$ 烷基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_5$ 獨立地選自H及經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_6$ 及 $R_7$ 獨立地選自H、CN、經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{2-4}$ 烯基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， $R_6$ 及 $R_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基；另一選擇為，當 $n$ 係2或3時，兩個毗鄰 $R_6$ 基團可形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基且兩個 $R_7$ 基團皆為氫；

$R_8$ 係選自芳基及雜芳基，其各自經0至5個 $R_9$ 取代；

$R_9$ 獨立地選自F、Cl、Br、CN、=O、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 $R_e$ 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 $R_9$ 基團經組合以形成包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之碳環或雜環，其中該等碳環及

雜環經0至4個 $R_e$ 取代；

$R_a$ 在每次出現時獨立地選自H、CN、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 $R_a$ 及 $R_a$ 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之雜環；

$R_b$ 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_c$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳環基及雜環基；

$R_d$ 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_e$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_f$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 環烷基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $C(=O)NR_fR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 及 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

$R_f$ 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基及苯基，或 $R_f$ 及 $R_f$ 連同其二者所附接之氮原子一起形成視情況經 $C_{1-4}$ 烷基取代之雜環；

$n$ 在每次出現時獨立地選自1、2及3；

$p$ 在每次出現時獨立地選自0、1及2；且

$r$ 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

2. 如請求項1之化合物或其鏡像異構物、非鏡像異構物、立體異構物、醫藥上可接受之鹽，其中



$R_1$  獨立地選自 H、F、Cl、Br、CN 及經 0 至 4 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基；

$R_2$  獨立地選自 H、OH、CN、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$  及經 0 至 4 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基；

$R_3$  獨立地選自 F、Cl、Br、CN、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  碳環基及經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_4$  獨立地選自 H、F、Cl、Br、OH、CN 及經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基；

$R_6$  及  $R_7$  獨立地選自 H、CN、經 0 至 4 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $C_{2-4}$  烯基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $(CH_2)_r-C_{3-6}$  碳環基及經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r$ -雜環基；

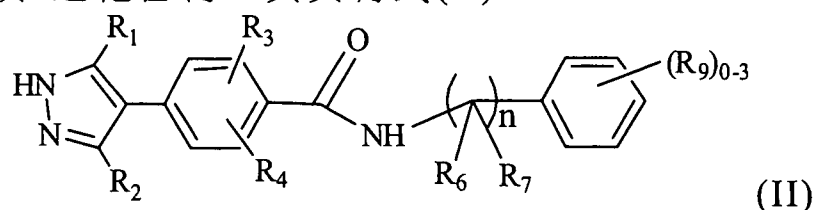
另一選擇為， $R_6$  及  $R_7$  連同其二者所附接之碳原子一起形成經 0 至 5 個  $R_e$  取代之環烷基；另一選擇為，當  $n$  係 2 或 3 時，兩個毗鄰  $R_6$  基團可形成經 0 至 5 個  $R_e$  取代之環烷基且兩個  $R_7$  基團皆為氫；

$R_8$  獨立地選自芳基及雜芳基，其各自經 0 至 3 個  $R_9$  取代；且

$R_9$  獨立地選自 F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  烷基、硝基、-

$(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、  
 $(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、  
 $(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、  
 $(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、  
 $(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -環烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜環基、  
 $(\text{CHR}_d)_r$ -芳基及 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 $\text{R}_e$ 取代。

3. 如請求項2之化合物，其具有式(II)：



或其鏡像異構物、非鏡像異構物、立體異構物、醫藥上可接受之鹽，其中

$\text{R}_1$ 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN及經0至4個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；

$\text{R}_2$ 獨立地選自H、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 及經0至4個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；

$\text{R}_3$ 獨立地選自F、Cl、Br、CN、經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、  
 $(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、  
 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、  
 $(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、  
 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之  
 $(\text{CH}_2)_r$ - $\text{C}_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

$\text{R}_4$ 獨立地選自H、F、Cl、Br、OH、CN、經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之  
 $\text{OC}_{1-4}$ 烷基及經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；

$\text{R}_6$ 及 $\text{R}_7$ 獨立地選自H、CN、經0至4個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、經0  
 至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、

$(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$  、  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$  、  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$  、  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$  、  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$  、  $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$  、  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$  、  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$  、  $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$  、  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$  、 經 0 至 3 個  $\text{R}_e$  取代之  $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-6}$  碳環基及經 0 至 3 個  $\text{R}_e$  取代之  $-(\text{CH}_2)_r\text{-}$  雜環基；

另一選擇為， $\text{R}_6$  及  $\text{R}_7$  連同其二者所附接之碳原子一起形成經 0 至 5 個  $\text{R}_e$  取代之環烷基；另一選擇為，當  $n$  係 2 或 3 時，兩個毗鄰  $\text{R}_6$  基團可形成經 0 至 5 個  $\text{R}_e$  取代之環烷基且兩個  $\text{R}_7$  基團皆為氫；

$\text{R}_9$  係選自  $\text{F}$  、  $\text{Cl}$  、  $\text{Br}$  、  $\text{CN}$  、  $\text{C}_{1-4}$  烷基、硝基、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$  、  $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$  、  $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$  、  $-(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$  、  $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$  、  $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$  、  $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$  、  $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$  、  $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$  、  $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$  、  $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$  、  $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$  、  $-(\text{CHR}_d)_r\text{-}$  環烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{-}$  雜環基、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{-}$  芳基及  $-(\text{CHR}_d)_r\text{-}$  雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經 0 至 4 個  $\text{R}_e$  取代；

$\text{R}_a$  在每次出現時獨立地選自  $\text{H}$  、  $\text{CN}$  、 經 0 至 5 個  $\text{R}_e$  取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基、經 0 至 5 個  $\text{R}_e$  取代之  $\text{C}_{2-6}$  烯基、經 0 至 5 個  $\text{R}_e$  取代之  $\text{C}_{2-6}$  炔基、經 0 至 5 個  $\text{R}_e$  取代之  $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$  碳環基及經 0 至 5 個  $\text{R}_e$  取代之  $-(\text{CH}_2)_r\text{-}$  雜環基；或  $\text{R}_a$  及  $\text{R}_a$  連同其二者所附接之氮原子一起形成經 0 至 5 個  $\text{R}_e$  取代之雜環；

$\text{R}_b$  在每次出現時獨立地選自  $\text{H}$  、 經 0 至 5 個  $\text{R}_e$  取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基、經 0 至 5 個  $\text{R}_e$  取代之  $\text{C}_{2-6}$  烯基、經 0 至 5 個  $\text{R}_e$  取代之  $\text{C}_{2-6}$  炔基、經 0 至 5 個  $\text{R}_e$  取代之  $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$  碳環基及經 0 至 5 個  $\text{R}_e$  取代之  $-(\text{CH}_2)_r\text{-}$  雜環基；

$R_c$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳環基及雜環基；

$R_d$ 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_e$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_f$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 環烷基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 及 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

$R_f$ 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基及苯基，或 $R_f$ 及 $R_f$ 連同其二者所附接之氮原子一起形成視情況經 $C_{1-4}$ 烷基取代之雜環；

$n$ 在每次出現時獨立地選自1及2；

$p$ 在每次出現時獨立地選自0、1及2；且

$r$ 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

4. 如請求項3之化合物或其鏡像異構物、非鏡像異構物、立體異構物、醫藥上可接受之鹽，其中

$R_3$ 獨立地選自F、Cl、Br、CN、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_4$ 獨立地選自H、F、Cl、Br、OH、CN及經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_6$ 及 $R_7$ 獨立地選自H、CN、經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{2-4}$ 烯基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、

$(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$  、  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$  、  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$  、  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$  、  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$  、 經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-}$ 雜環基；

另一選擇為， $\text{R}_6$ 及 $\text{R}_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之環烷基；另一選擇為，當 $n$ 係2或3時，兩個毗鄰 $\text{R}_6$ 基團可形成經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之環烷基且兩個 $\text{R}_7$ 基團皆為氫；

$\text{R}_9$ 獨立地選自 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{-}$ 環烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{-}$ 雜環基、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{-}$ 芳基及 $-(\text{CHR}_d)_r\text{-}$ 雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 $\text{R}_e$ 取代；

$\text{R}_a$ 在每次出現時獨立地選自 $\text{H}$ 、 $\text{CN}$ 、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-}$ 雜環基；或 $\text{R}_a$ 及 $\text{R}_a$ 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之雜環；

$\text{R}_b$ 在每次出現時獨立地選自 $\text{H}$ 、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-}$ 雜環基；

$\text{R}_c$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-6}$ 碳環基及雜環基；

$R_d$ 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_e$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_f$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 環烷基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 及 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

$R_f$ 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基及苯基，或 $R_f$ 及 $R_f$ 連同其二者所附接之氮原子一起形成視情況經 $C_{1-4}$ 烷基取代之雜環；

$p$ 在每次出現時獨立地選自0、1及2；且

$r$ 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

5. 如請求項4之化合物或其鏡像異構物、非鏡像異構物、立體異構物、醫藥上可接受之鹽，其中

$R_3$ 獨立地選自F、Cl、CN、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_4$ 獨立地選自H、F、Cl、Br及經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_6$ 及 $R_7$ 獨立地選自H、CN、經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{2-4}$ 烯基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 $R_6$ 及 $R_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{3-6}$ 環烷基；

$R_9$ 獨立地選自F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、

$(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -環烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜環基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -芳基及 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 $\text{R}_e$ 取代；

$\text{R}_a$ 在每次出現時獨立地選自H、CN、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；或 $\text{R}_a$ 及 $\text{R}_a$ 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之雜環；

$\text{R}_b$ 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

$\text{R}_c$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-6}$ 碳環基及雜環基；

$\text{R}_d$ 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 $\text{R}_e$ 取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；

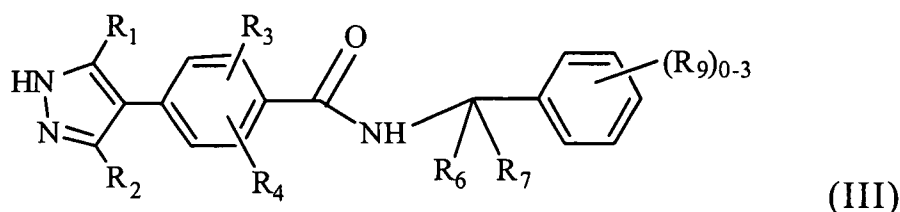
$\text{R}_e$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $\text{R}_f$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-6}$ 環烷基、F、Cl、Br、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_f$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_f$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_f\text{R}_f$ 及 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$ ；

$\text{R}_f$ 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、 $\text{NH}_2$ 、OH、 $\text{OC}_{1-5}$ 烷基、 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $\text{C}_{3-6}$ 環烷基及苯基；

$p$ 在每次出現時獨立地選自0、1及2；且

$r$ 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

6. 如請求項4之化合物，其具有式(III)：



或其鏡像異構物、非鏡像異構物、立體異構物、醫藥上可接受之鹽，其中

$R_3$  獨立地選自 F、Cl、CN、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基、 $-OR_b$ 、 $S(O)_2R_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$  及經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_4$  獨立地選自 H、F、甲基及乙基；

$R_6$  及  $R_7$  獨立地選自 H、CN、經 0 至 4 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r$ - $C_{3-6}$  環烷基及經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r$ -雜環基；或  $R_6$  及  $R_7$  連同其二者所附接之碳原子一起形成經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $C_{3-6}$  環烷基；

$R_9$  係選自 F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  烷基、 $-NHS(O)_2R_c$ 、 $S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及  $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經 0 至 4 個  $R_e$  取代；

$R_a$  在每次出現時獨立地選自 H、CN、經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $C_{1-6}$  烷基、經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $C_{2-6}$  烯基、經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $C_{2-6}$  炔基、經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r$ - $C_{3-10}$  碳環基及經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r$ -雜環基；或  $R_a$  及  $R_a$  連同其二者所附接之氮原子一起形成經 0 至 5 個  $R_e$  取代之雜環；



$R_b$ 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_c$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 烯基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳環基及雜環基；

$R_d$ 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_e$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_f$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 環烷基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 及 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

$R_f$ 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基及苯基；且

$r$ 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

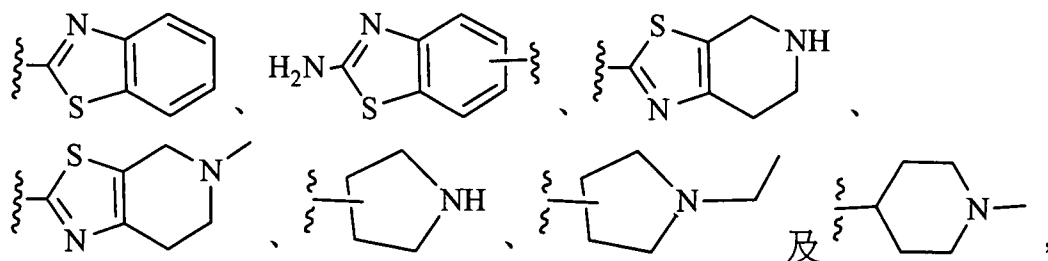
7. 如請求項6之化合物或其鏡像異構物、非鏡像異構物、立體異構物、醫藥上可接受之鹽，其中

$R_3$ 獨立地選自F、Cl、CN、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、經0至3個 $R_e$ 取代之 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 及 $S(O)_2C_{1-4}$ 烷基；

$R_4$ 獨立地選自H及F；

$R_6$ 及 $R_7$ 獨立地選自H、經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNHS(O)_2C_{1-4}$ 烷基、經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 $R_6$ 及 $R_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{3-6}$ 環烷基；

$R_9$  獨立地選自 F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  烷基、 $-NHS(O)_2C_{1-4}$  烷基、 $-S(O)_2NR_aR_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-NHC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、經 0 至 3 個  $R_e$  取代之  $C(=O)NHC_{1-4}$  烷基、 $C(=O)NH(CH_2)_rC_{3-6}$  環烷基、 $C(=O)NH(CH_2)_r$  雜環，其中該雜環係選自



其中該烷基、環烷基或雜環基經 0 至 4 個  $R_e$  取代；

$R_a$  在每次出現時獨立地選自 H、CN、經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $C_{1-6}$  烷基、經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $C_{2-6}$  烯基、經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $C_{2-6}$  炔基、經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  碳環基及經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r$ -雜環基；或  $R_a$  及  $R_a$  連同其二者所附接之氮原子一起形成經 0 至 5 個  $R_e$  取代之雜環；

$R_b$  在每次出現時獨立地選自 H、經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $C_{1-6}$  烷基、經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $C_{2-6}$  烯基、經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $C_{2-6}$  炔基、經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  碳環基及經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_c$  在每次出現時獨立地選自經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $C_{1-6}$  烷基、經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $C_{2-6}$  烯基、經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-6}$  碳環基及雜環基；

$R_d$  在每次出現時獨立地選自 H 及經 0 至 5 個  $R_e$  取代之  $C_{1-4}$  烷基；

$R_e$  在每次出現時獨立地選自經 0 至 5 個  $R_f$  取代之  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  環烷基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$  及  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

$R_f$ 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基及苯基；且

$r$ 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

8. 如請求項1之化合物或其鏡像異構物、非鏡像異構物、立體異構物、醫藥上可接受之鹽，其中

$R_1$ 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN及經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_2$ 獨立地選自H、 $-C(=O)OR_b$ 及經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_3$ 獨立地選自F、Cl、Br、CN、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_4$ 獨立地選自H、F、Cl、Br、OH、CN、經0至3個 $R_e$ 取代之 $OC_{1-4}$ 烷基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_6$ 及 $R_7$ 獨立地選自H、經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 $R_e$ 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 $R_6$ 及 $R_7$ 連同其二者所附接之碳原

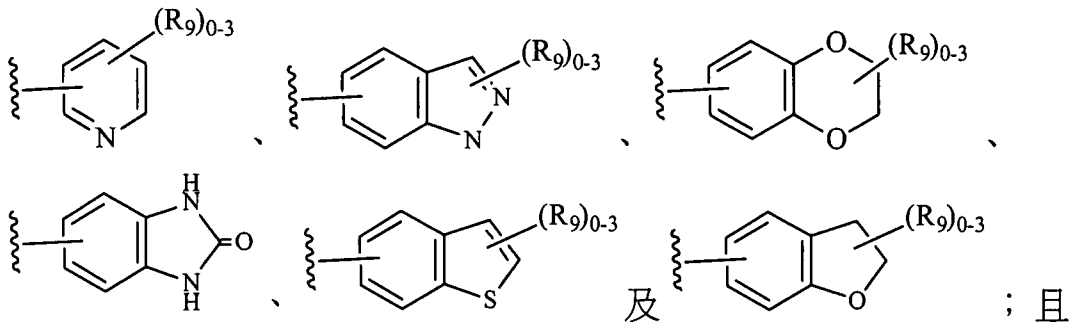
子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基；

$R_8$ 係經0至3個 $R_9$ 取代之雜芳基；且

$R_9$ 獨立地選自F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 $R_e$ 取代。

9. 如請求項8之化合物或其鏡像異構物、非鏡像異構物、立體異構物、醫藥上可接受之鹽，其中

$R_8$ 獨立地選自



$R_9$ 係-OH。

10. 如請求項1之化合物，或其鏡像異構物、非鏡像異構物、立體異構物、醫藥上可接受之鹽，其中

$R_1$ 獨立地選自H、CN及 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_2$ 係H；

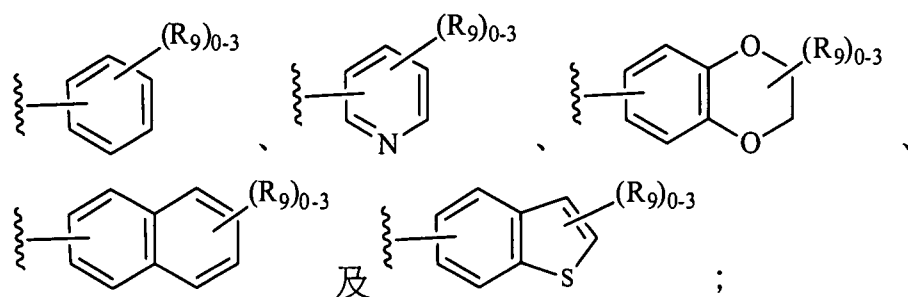
$R_3$ 獨立地選自F、經0至3個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、經0至3個 $R_e$ 取代之- $OC_{1-4}$ 烷基；

$R_4$ 獨立地選自H及F；

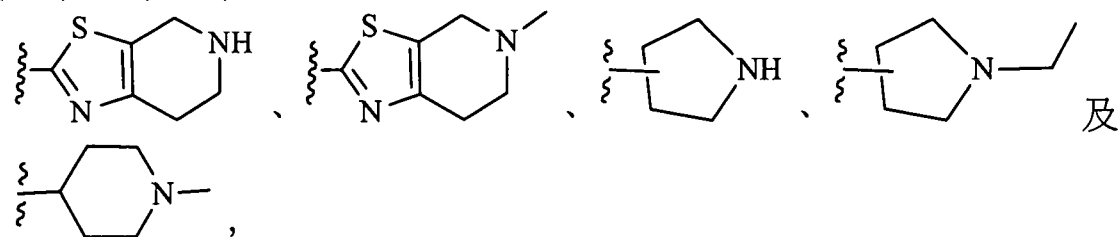
$R_6$ 及 $R_7$ 獨立地選自H、經0至4個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 及 $-(CH_2)_rNHS(O)_2R_c$ ；

另一選擇為， $R_6$ 及 $R_7$ 連同其二者所附接之碳原子一起形成經0至5個 $R_e$ 取代之環烷基；另一選擇為，當 $n$ 係2時，兩個毗鄰 $R_6$ 基團可形成環丙基且兩個 $R_7$ 基團皆為氫；

$R_8$ 係選自



$R_9$ 獨立地選自F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $-NHS(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2NR_aR_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NH(CH_2)_rC_{3-6}$ 環烷基、 $C(=O)NH(CH_2)_r$ -雜環，其中該雜環係選自



其中該烷基、環烷基或雜環基經0至4個 $R_e$ 取代

$R_a$ 在每次出現時獨立地選自H、CN、經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、經0至5個 $R_e$ 取代之 $-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 $R_e$ 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

$R_b$ 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 $R_e$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基；

$R_c$ 在每次出現時獨立地選自 $C_{1-4}$ 烷基及 $C_{3-6}$ 環烷基；

$R_e$ 在每次出現時獨立地選自經0至5個 $R_f$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、F及OH；

$R_f$ 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-5}$ 烷基及 $C_{3-6}$ 環烷基；

$n$ 在每次出現時獨立地選自1及2；且

$r$ 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3。

11. 如請求項1至10中任一項之化合物，其用於療法中。
12. 一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至10中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。
13. 一種如請求項1至10中任一項之化合物之用途，其用於製造用以預防及/或治療與異常Rho激酶活性相關之病症之藥劑。
14. 如請求項13之用途，其中該病症係選自由以下組成之群：心血管病症、平滑肌相關病症、纖維變性疾病、發炎性疾病、神經病變性病症、腫瘤學病症及自體免疫病症。
15. 如請求項14之用途，其中該心血管病症係選自由以下組成之群：心絞痛、動脈粥樣硬化、中風、腦血管疾病、心臟衰竭、冠狀動脈疾病、心肌梗塞、外周血管疾病、狹窄、血管痙攣、高血壓及肺高血壓。
16. 如請求項14之用途，其中該平滑肌相關病症係選自由以下組成之群：青光眼、勃起功能障礙及支氣管氣喘。
17. 如請求項14之用途，其中該自體免疫病症係選自由以下組成之群：類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、腸易激症候群及全身性硬化。
18. 一種活體外抑制Rho激酶活性之方法，其包含(a) 提供靶標細胞及包含如請求項1至10中任一項之化合物之組合物；及(b) 使該等靶標細胞在一定條件下暴露於該組合物，從而使得該組合物結合至該等靶標細胞以便抑制該等靶標細胞內之Rho激酶活性。