



(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 201625548 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：104139776

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D231/14 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

C07D401/10 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/06 (2006.01)

C07D403/10 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61K31/4155 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/513 (2006.01)

A61K31/538 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2014/11/27 英國

1421083.5

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

英國

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

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 109 頁

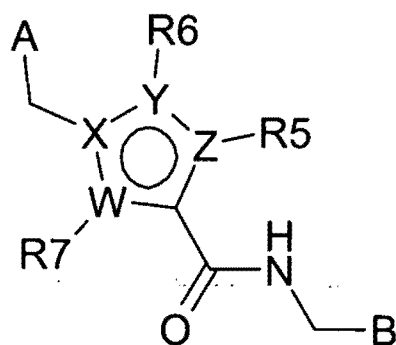
(54)名稱

酶抑制劑

ENZYME INHIBITORS

(57)摘要

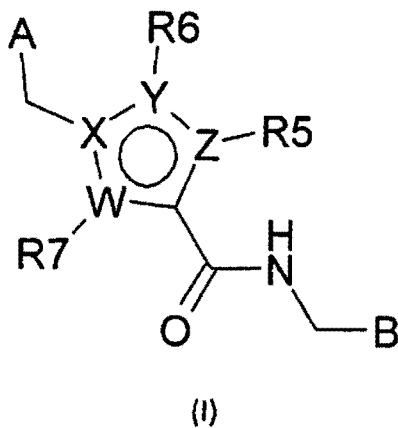
本發明提供式(I)化合物，



(I)

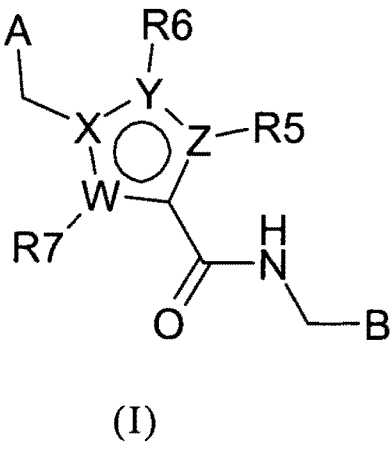
包含該等化合物之組合物；該等化合物在療法中(例如在治療或預防牽涉血漿激肽釋放素活性之疾病或病狀中)之用途；及用該等化合物治療患者之方法；其中 R5、R6、R7、A、B、W、X、Y 及 Z 如本文所定義。

The present invention provides compounds of formula (I):



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

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：104139776

※ 申請日： 1041127

※IPC 分類：
C07D 231/14 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/513* (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) *A61K 31/538* (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)

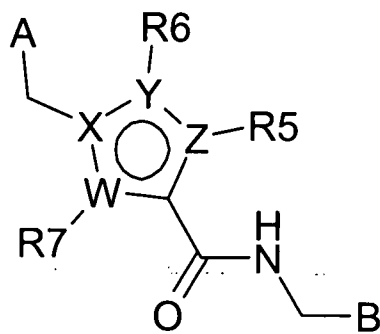
【發明名稱】

酶抑制劑

ENZYME INHIBITORS

【中文】

本發明提供式(I)化合物，

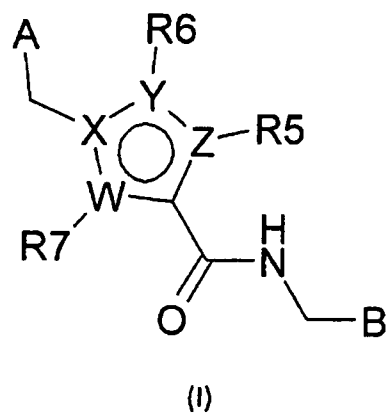


(I)

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

【英文】

The present invention provides compounds of formula (I):



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

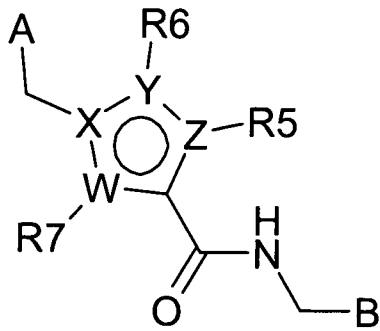
【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

酶抑制劑

ENZYME INHIBITORS

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

【先前技術】

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

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

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

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

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

全部與血漿激肽釋放素相關聯的糖尿病之其他併發症(諸如腦溢

血、腎病、心肌病及神經病變)亦可視為血漿激肽釋放素抑制劑之靶標。

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

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

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

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

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

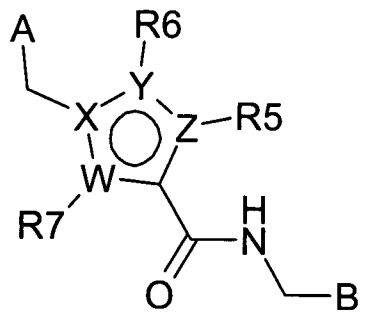
不以胍或脒官能基為特徵之血漿激肽釋放素抑制劑僅存在極少報告。一個實例為Brandl等人 (「N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein」 WO2012/017020), 其描述以胺基-吡啶官能基為特徵之化合物。在30 mg/kg及100 mg/kg之相對較高劑量下證明大鼠模型中之經口功效, 但未報告藥物動力學概況。因此, 尚不知道該等化合物是否將為臨床進展提供足夠經口可用性或功效。其他實例為Brandl等人 (「Aminopyridine derivatives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

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

【發明內容】

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

在第一態樣中本發明提供式I化合物



式(I)

其中

B為經1至4個選自以下之取代基取代之苯基：烷基^b、烷氧基、OH、鹵基、CN、雜芳基、COOR8、NHCOR8、CONR8R9、OCF₃及CF₃；

或B選自苯并噁吩基、苯并呋喃基、苯并嗎啉基及含有一個或兩個選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜環；其中該5員或6員雜環可為芳族或非芳族的；且其中該苯并噁吩基、該苯并呋喃基、該苯并嗎啉基或該5員或6員雜環經1至3個選自以下之取代基取代：烷基^b、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、雜芳基、COOR8、NHCOR8、CONR8R9、OCF₃及CF₃；

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

R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、環烷基、烷氧基、鹵基、OH、芳基、雜芳基、N鍵聯之吡咯啉基、N鍵聯之哌啉基、N鍵聯之嗎啉基、N鍵聯之哌嗪基、-NR8R9、CN、COOR8、CONR8R9、-NR8COR9及CF₃；其中R5及R6中之至少一者存在且不為H；

R7為H；

A選自芳基及雜芳基；其中芳基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、亞甲二氧基、伸乙二氧基、OH、鹵基、CN、雜芳基、-(CH₂)₀₋₃-O-雜芳基、芳基^b、-O-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-雜芳基、-COOR10、-CONR10R11、-(CH₂)₀₋₃-NR10R11、OCF₃及CF₃；且雜芳基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、OCF₃、鹵基、CN、芳基、-(CH₂)₁₋₃-芳基、-(CH₂)₀₋₃-NR10R11、雜芳基^b、-COOR10、-CONR10R11及CF₃；

R8及R9獨立地選自H及烷基；

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

烷基^b為具有至多6個碳原子之直鏈飽和烴或具有3至6個碳原子(C₃₋₆)之分支鏈飽和烴；烷基^b可視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代：(C₁-C₆)烷氧基、OH、CN、CF₃、COOR10、CONR10R11及氟；

環烷基為具有3至6個碳原子之單環飽和烴；

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

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

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

雜芳基為5員、6員、9員或10員單環或雙環芳環，其在可能時含有1、2、3或4個獨立地選自N、NR₈、S及O之環成員；雜芳基可視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、OCF₃、鹵基、CN、芳基、-(CH₂)₁₋₃-芳基、-(CH₂)₀₋₃-NR₁₀R₁₁、雜芳基^b、-COOR₁₀、-CONR₁₀R₁₁及CF₃；

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

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

取代基單取代或二取代；

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

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

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

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

在另一態樣中，亦提供式(I)化合物，其中：

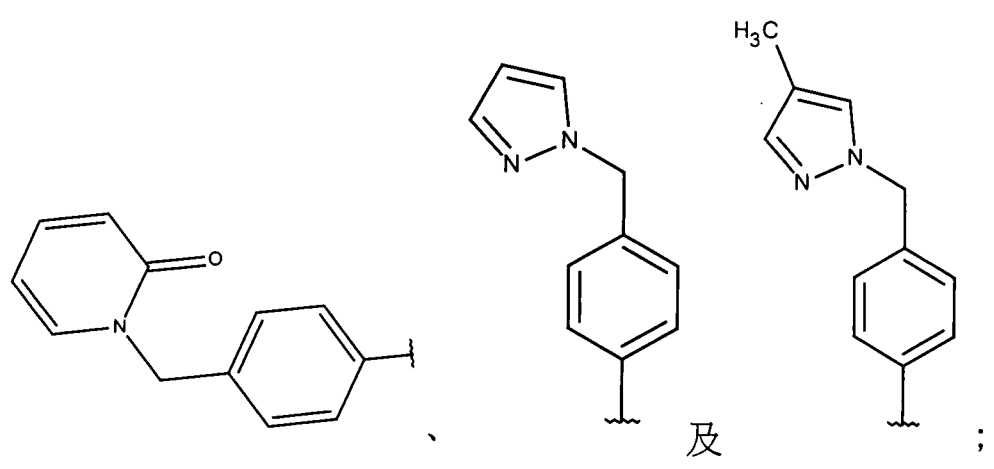
B選自苯基、噻吩基、苯并噻吩基及吡啶基，其各自經1至3個選自以下之取代基取代：烷基^b、烷氧基、鹵基、CN、COOR₈、CONR₈R₉、OCF₃及CF₃；其中烷基^b、烷氧基、R₈及R₉如上文所定義；

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

R₅及R₆獨立地不存在或獨立地選自H、CH₂OCH₃、環烷基、-NR₈R₉、-NR₈COR₉及CF₃；其中R₅及R₆中之至少一者存在且不為H；

R₇為H；

A選自：



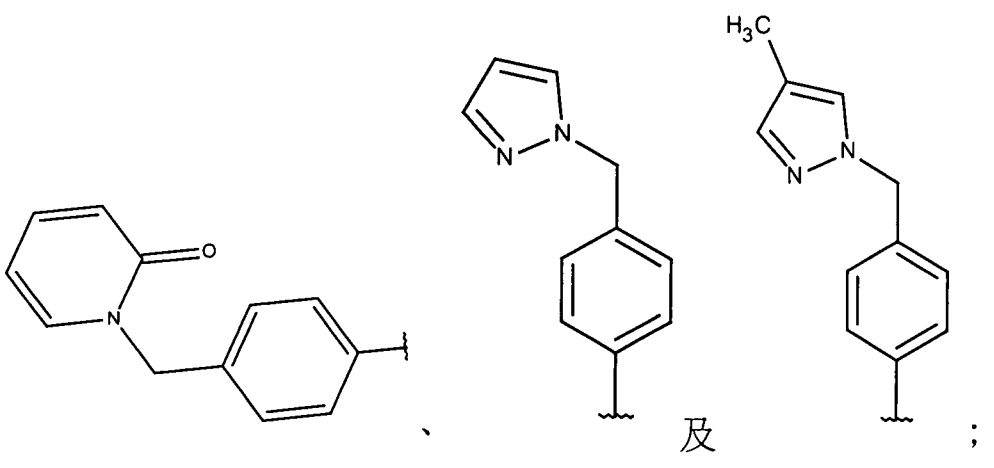
其中烷基、環烷基、烷氧基、R8及R9如上文所定義；

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

在另一態樣中，亦提供式(I)化合物，其中：

- B選自苯基及吡啶基，其各自經1至3個選自以下之取代基取代：
甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CF₃、CN及F；
- W為C，X為N且Y及Z係選自C及N；
- R7為H且R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、CH₂OCH₃、環丙基、NH₂及CF₃；其中R5及R6中之至少一者存在且不為H；

A選自：



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

上文所述之本發明之態樣亦可包含以下特徵：

- B為經1至4個選自以下之取代基取代之苯基：烷基^b、烷氧基、OH、鹵基、CN、雜芳基、COOR₈、NHCOR₈、CONR₈R₉、OCF₃及CF₃；或B選自苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并嗎啉基及含有一個或兩個選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜環；其中該5員或6員雜環可為芳族或非芳族的；且其中該苯并噻吩基、該苯并呋喃基、該苯并嗎啉基或該5員或6員雜環經1至3個選自以下之取代基取代：烷基^b、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、雜芳基、COOR₈、NHCOR₈、CONR₈R₉、OCF₃及CF₃；

- B為經1至4個選自以下之取代基取代之苯基：烷基^b、烷氧基、OH、鹵基、CN、雜芳基、COOR₈、NHCOR₈、CONR₈R₉、OCF₃及CF₃；或B選自苯并噻吩基、苯并呋喃基及含有一個或兩個選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜環；其中該5員或6員雜環可為芳族或非芳族的；且其中該苯并噻吩基、該苯并呋喃基或該5員或6員雜環經1至3個選自以下之取代基取代：烷基^b、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、雜芳基、COOR₈、NHCOR₈、CONR₈R₉、OCF₃及CF₃；其中烷基^b、烷氧基、R₈及R₉如上文所定義。

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

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

義。

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

- B選自苯基及吡啶基，其各自經1至3個選自以下之取代基取代：烷基^b、烷氧基、CN、CF₃及鹵基；其中烷基^b及烷氧基如上文所定義。

- B選自苯基及吡啶基，其各自經1至3個選自以下之取代基取代：烷基^b、烷氧基、CF₃及鹵基；其中烷基^b及烷氧基如上文所定義。

- B選自苯基及吡啶基，其各自經1至3個選自以下之取代基取代：甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CF₃、CN及F。

- B選自苯基及吡啶基，其各自經1至3個選自以下之取代基取代：甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CF₃、Cl、CHF₂及F。

- B選自經1至3個選自以下之取代基取代之苯基：甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CN、CF₃、Cl、CHF₂及F。

- B選自經1至3個選自以下之取代基取代之苯基：甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CF₃、Cl、CHF₂及F。

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

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

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

- W為C。

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

• R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、環烷基、烷氧基、鹵基、OH、芳基、雜芳基、N鍵聯之吡咯啉基、N鍵聯之哌啉基、N鍵聯之嗎啉基、N鍵聯之哌嗪基、-NR8R9、CN、COOR8、CONR8R9、-NR8COR9及CF₃；其中R5及R6中之至少一者存在且不為H；其中烷基、環烷基、烷氧基、芳基、雜芳基、R8及R9如上文所定義。

• R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、環烷基、-NR8R9、CN、-NR8COR9及CF₃；其中R5及R6中之至少一者存在且不為H；其中烷基、環烷基、R8及R9如上文所定義。

• R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、CH₂OCH₃、環烷基、CN、-NR8R9、-NR8COR9及CF₃；其中R5及R6中之至少一者存在且不為H；其中環烷基、R8及R9如上文所定義。

• R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、環烷基、CN、-NR8R9、-NR8COR9及CF₃；其中R5及R6中之至少一者存在且不為H；其中環烷基、R8及R9如上文所定義。

• R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、CH₂OCH₃、環烷基、CN、NR8R9及CF₃；其中R8及R9為H且環烷基如上文所定義；且其中R5及R6中之至少一者存在且不為H。

• R7為H。

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

• R7為H且R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、CH₂OCH₃、環

丙基、NH₂、CN及CF₃；其中R5及R6中之至少一者存在且不為H。

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

- R7為H，R6不存在且R5選自CH₂OCH₃、環丙基、NH₂及CF₃。

- R7為H，R6不存在且R5為CH₂OCH₃。

- W為C，X為N，Y及Z係選自C及N，R7為H且R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、CH₂OCH₃、環烷基、NR₈R₉及CF₃；其中R₈及R₉為H且環烷基如上文所定義。

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

- A選自芳基及雜芳基，其各自如上文所規定經取代。

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

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

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

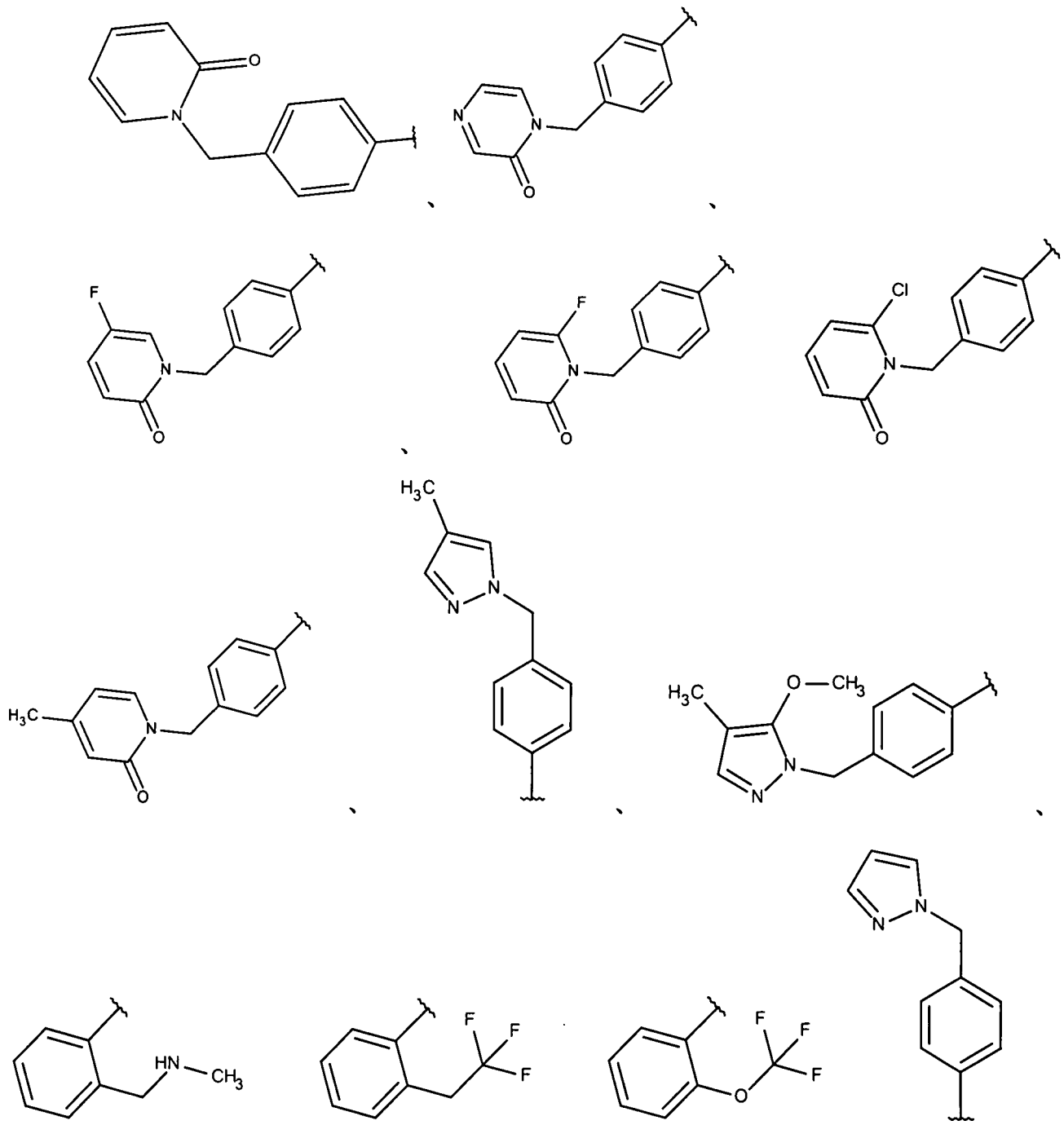
- A為經雜芳基^b或-NR₁₀R₁₁及視情況存在之1或2個獨立地選自烷鹵基及CF₃之額外取代基取代之吡啶基；其中烷基、雜芳基^b、R₁₀及R₁₁如上文所定義。

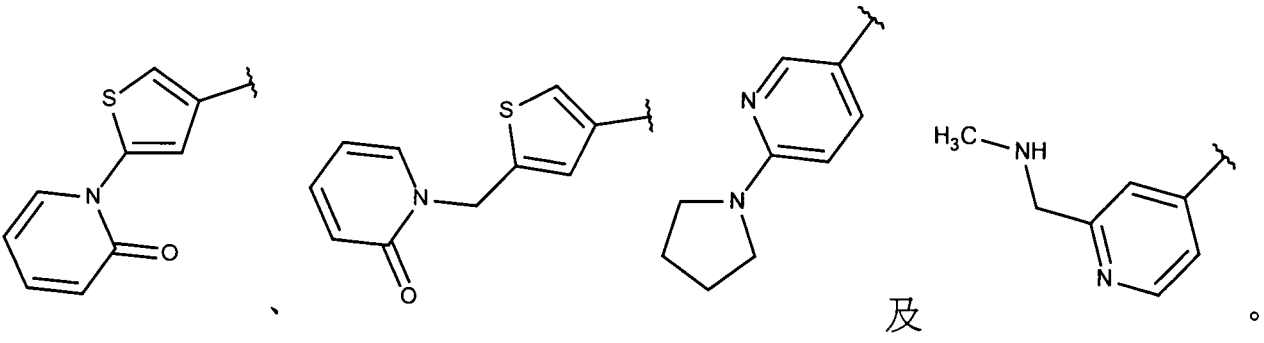
- A為經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：烷

基、鹵基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -雜芳基、 CF_3 及 $-(CH_2)_{1-3}-NR_{10}R_{11}$ ；其中烷基、雜芳基、 R_{10} 及 R_{11} 如上文所定義。

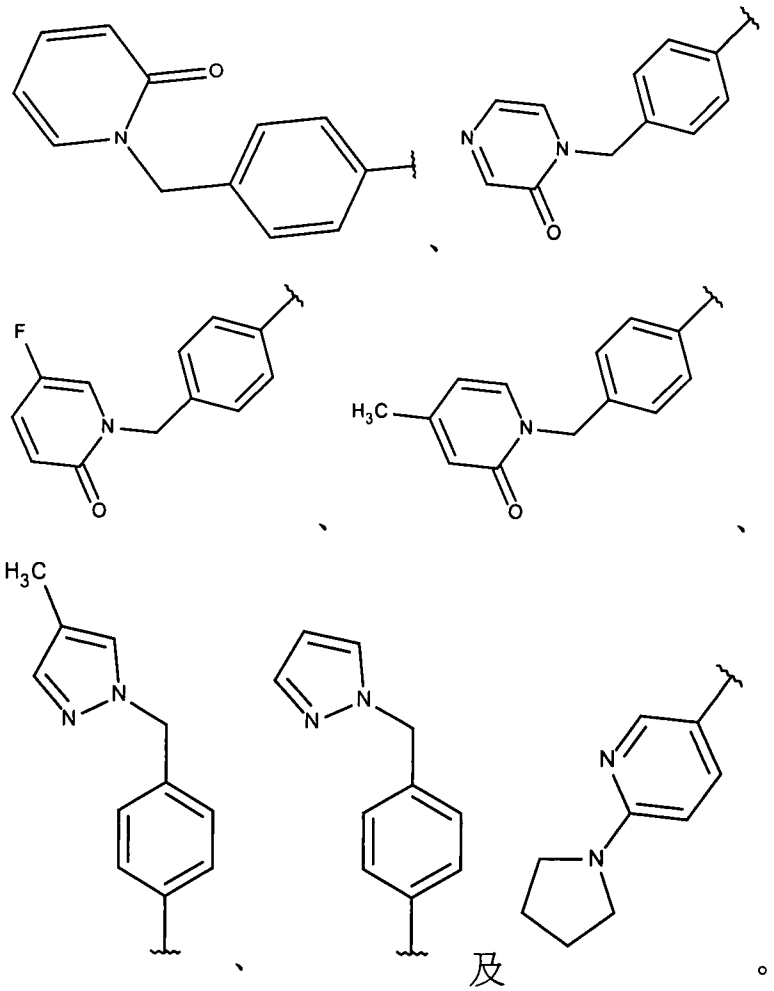
• A為經 $-(CH_2)_{1-3}$ -雜芳基或 $-(CH_2)_{1-3}-NR_{10}R_{11}$ 及視情況存在之1或2個獨立地選自烷基、鹵基及 CF_3 之額外取代基取代之苯基；其中烷基、雜芳基、 R_{10} 及 R_{11} 如上文所定義。

• A選自：

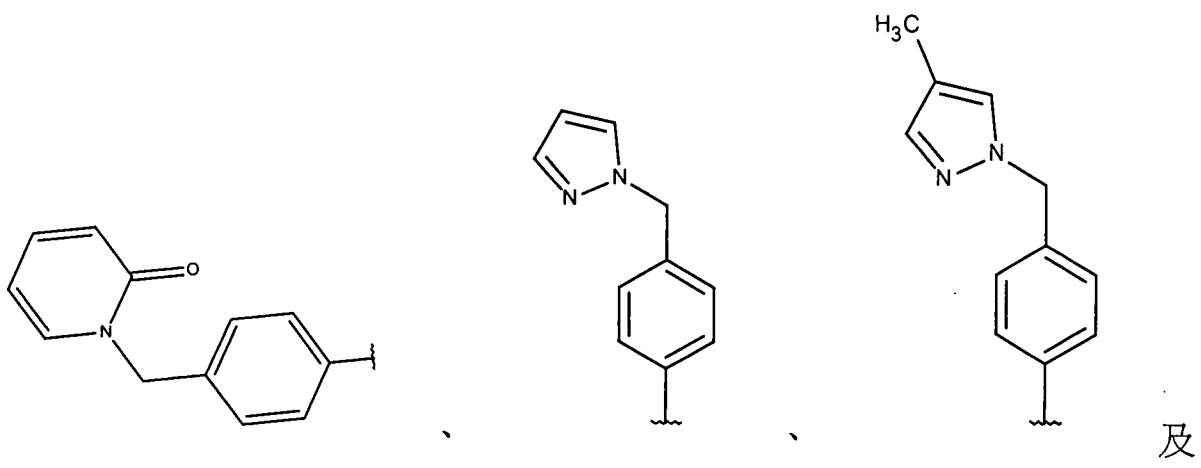


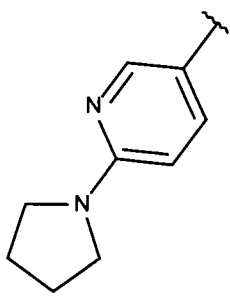


● A選自：

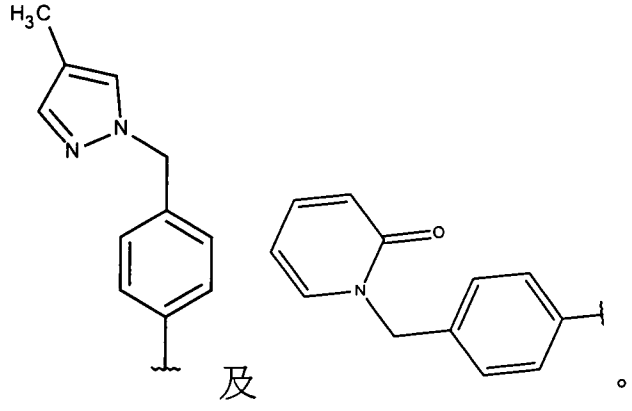


● A選自：

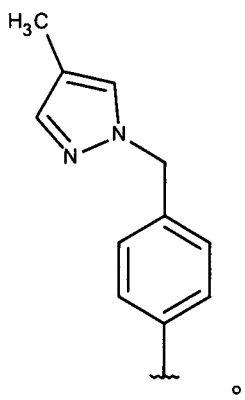




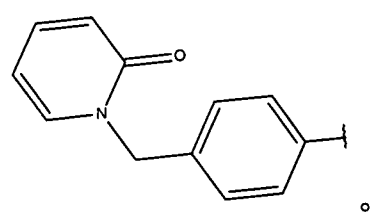
• A選自：



• A為：



• A為：



- R8及R9獨立地選自H及烷基；其中烷基如上文所定義。
- R8及R9獨立地選自H及甲基、乙基、正丙基及異丙基。
- R8及R9獨立地選自H及甲基。
- R10及R11獨立地選自H、烷基、芳基^b及雜芳基^b或R10及R11連

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

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

- R10及R11獨立地選自H及烷基或R10及R11連同其所連接之氮原子形成視情況含有額外N原子之5員或6員含碳雜環，其可為飽和的或具有1或2個雙鍵而不飽和，且視情況經選自側氧基、甲基、Cl及F之取代基單取代或二取代；其中烷基如上文所定義。

- R10及R11連同其所連接之氮原子形成視情況含有額外N原子之5員或6員含碳雜環，其可為飽和的或具有1或2個雙鍵而不飽和，且視情況經選自側氧基、甲基、Cl及F之取代基單取代或二取代。

- R10及R11連同其所連接之氮原子形成視情況含有額外N原子之6員含碳雜環，其可為飽和的或具有1或2個雙鍵而不飽和，且視情況可經側氧基取代。

- R10及R11連同其所連接之氮原子形成含碳5員或6員飽和雜環。

- R10及R11獨立地選自H及烷基^b；其中烷基^b如上文所定義。

本發明亦涵蓋(但不限於)列於以下之化合物：

N-(3,5-二甲氧基苯甲基)-3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲基)-1H-吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡唑-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺；

1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡唑-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺；

N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(3-乙氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-{[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(4-甲基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(2-氟-5-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-{[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基]甲基}-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-{[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲基}-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(3-氯-2,6-二氟苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(3-氯-2-氟苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(5-氯-2-氟苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-{[3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲基}-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(2,6-二氯苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-{[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]甲基}-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(2,4-二甲基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(2,6-二甲基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)-N-[(2,4,6-三甲基苯基)甲基]吡唑-4-甲醯胺；

N-[(3-氟-2-甲基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(2-氟-4-甲基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(4-氯吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

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

3-(甲氧基甲基)-N-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

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

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

N-{[4-氟-2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

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

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

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

3-(甲氧基甲基)-N-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

3-(甲氧基甲基)-N-[(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

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

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

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

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

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

N-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基}甲基}吡啶-4-甲醯胺；

N-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

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

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

N-{[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

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

- N-[(2-氟-3,6-二甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- 3-(乙基胺基)-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(異丙基胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- 3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-{[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；
- 3-(二甲胺基)-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- 3-胺基-N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- N-[(2-氟苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- 3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；
- N-[(2-氟-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- N-[(2-氟-4-甲基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

N-{[2-(二氟甲基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[2-(二氟甲基)-3-甲氧基苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-{[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

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

N-[(3-氯-2,6-二氟苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

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

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

N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

N-{[5-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[2-(二氟甲基)-6-氟苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[2-(二氟甲基)-5-甲氧基苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[6-(二氟甲基)-2-氟-3-甲氧基苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[2-(二氟甲基)-6-氟-3-甲氧基苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

N-[(2-胺甲醯基-6-氟苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

2-({[3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基]甲醯胺基}甲基)苯甲酸

N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[2-氟-5-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[3-(二氟甲氧基)-2-氟苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[3-(二氟甲氧基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[2-(二氟甲基)-6-氟-4-甲基苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2,5-二氟苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

N-[(2,5-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2-氟-6-甲基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

N-[(6-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(三氟甲基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[2-氟-4-甲基-6-(三氟甲基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[4-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-氰基-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

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



2-({[3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基]甲醯胺基}甲基)苯甲酸甲酯

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

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

N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基pyrazin-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-乙氧基-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

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

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

3-胺基-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

- 3-甲氧基甲基-1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡唑-4-甲酸6-氟基-2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺；
- 3-甲氧基甲基-1-(2-吡咯啉-1-基-嘧啶-5-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸6-氟基-2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺；
- 1-(2-吡咯啉-1-基-嘧啶-5-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸6-氟基-2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺；
- N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-氟-6-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲醯胺；
- 1-({4-[(2-氟-6-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲醯胺；
- N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({2-[(甲胺基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；
- N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(甲胺基)吡啶-4-基]甲基}吡唑-4-甲醯胺；
- N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(2,2,2-三氟乙基)苯基]甲基}吡唑-4-甲醯胺；
- N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基}吡唑-4-甲醯胺；
- N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪唑-4-甲醯胺；
- 2-胺基-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪唑-4-甲醯胺；
- 2-環丙基-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪唑-4-甲醯胺；
- N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-2-(三氟甲基)咪唑-4-甲醯胺；

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

N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-{[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-{[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-甲氧基甲基-1-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酸6-氰基-2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺；

1-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸6-氰基-2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺；

3-胺基-N-[(7-氯-4-甲基-2,3-二氫-1,4-苯并噁嗪-2-基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(7-氯-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺

及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

本發明亦涵蓋(但不限於)列於以下之化合物：

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺；

N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2-氟-5-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲基}-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-{{3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基}甲基}-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(2-氟-4-甲基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

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

N-[(5-氯-1-苯并噁吩-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-{{2-氟-6-(三氟甲基)苯基}甲基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；

3-環丙基-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

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

N-[(2-氟-3,6-二甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

3-(二甲胺基)-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

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

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

N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-{{2-(二氟甲基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{{2-(二氟甲基)-3-甲氧基苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-{{2-氟-6-(三氟甲基)苯基}甲基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

N-[(3-氯-2,6-二氟苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

N-[(6-氟基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{{5-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{{2-(二氟甲基)-6-氟苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{{2-(二氟甲基)-5-甲氧基苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{{2-(二氟甲基)-6-氟-3-甲氧基苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2-胺甲醯基-6-氟苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

N-{[3-(二氟甲氧基)-2-氟苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2,5-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2-氟-6-甲基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(6-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

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

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

N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪啶-4-甲醯胺；

N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-2-(三氟甲基)咪啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(7-氯-4-甲基-2,3-二氫-1,4-苯并噁嗪-2-基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(7-氯-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺

及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

本發明亦涵蓋(但不限於)列於以下之化合物：

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺；

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

N-{[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

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

N-[(2-氟-3,6-二甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

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

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

N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[2-(二氟甲基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[2-(二氟甲基)-3-甲氧基苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-{[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[5-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[2-(二氟甲基)-6-氟苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[2-(二氟甲基)-5-甲氧基苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{[2-(二氟甲基)-6-氟-3-甲氧基苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2-胺甲醯基-6-氟苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

N-{[2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2,5-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(6-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(7-氯-4-甲基-2,3-二氫-1,4-苯并噁嗪-2-基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(7-氯-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺

及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

治療應用

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

因此，本發明提供一種式(I)化合物，其用於藥物中。

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

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

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

在一個態樣中，牽涉血漿激肽釋放素活性之疾病或病狀係選自視力受損、糖尿病性視網膜病變、糖尿病黃斑水腫、遺傳性血管性水腫、糖尿病、胰臟炎、腦溢血、腎病、心肌病、神經病變、發炎性腸病、關節炎、炎症、敗血性休克、低血壓、癌症、成人呼吸窘迫症候

群、播散性血管內凝血、心肺繞通手術及操作性手術後出血。

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

組合療法

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

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

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

定義

術語「烷基」包括飽和烴殘基，其包括：

- 至多10個碳原子(C₁-C₁₀)或至多6個碳原子(C₁-C₆)或至多4個碳原子(C₁-C₄)之直鏈基團。該等烷基之實例包括(但不限於)C₁-甲基、C₂-乙基、C₃-丙基及C₄-正丁基。
- 具有3至10個碳原子(C₃-C₁₀)或至多7個碳原子(C₃-C₇)或至多4個碳原子(C₃-C₄)之分支鏈基團。該等烷基之實例包括(但不限於)C₃-異丙基、C₄-第二丁基、C₄-異丁基、C₄-第三丁基及C₅-新戊基。

各自視情況如上所述經取代。

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

術語「烷氧基」包括O-鍵聯之烴殘基，其包括：

- 介於1與6個碳原子之間(C₁-C₆)或介於1與4個碳原子之間(C₁-C₄)的直鏈基團。該等烷氧基之實例包括(但不限於)C₁-甲氧基、C₂-乙氧基、C₃-正丙氧基及C₄-正丁氧基。

- 介於3與6個碳原子之間(C₃-C₆)或介於3與4個碳原子之間(C₃-C₄)的分支鏈基團。該等烷氧基之實例包括(但不限於)C₃-異丙氧基及C₄-第二丁氧基及第三丁氧基。

各自視情況如上所述經取代。

除非另外陳述，否則鹵基係選自Cl、F、Br及I。

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

雜芳基如上文所定義。通常，雜芳基將視情況經1、2或3個取代基取代。視情況選用之取代基係選自以上陳述之彼等取代基。適合之雜芳基的實例包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、

四唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并三唑基、喹啉基及異喹啉基(視情況如上所述經取代)。

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

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

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

「醫藥學上可接受之鹽」意謂生理學上或毒理學上可耐受之鹽，且適當時包括醫藥學上可接受之鹼加成鹽及醫藥學上可接受之酸加成鹽。舉例而言，(i)在其中本發明之化合物含有一或多個酸性基團(例如羧基)的情況下，可形成的醫藥學上可接受之鹼加成鹽包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及銨鹽，或與有機胺形成之鹽，該等有機胺諸如二乙胺、*N*-甲基-葡糖胺、二乙醇胺或胺基酸(例如離胺酸)及其類似物；(ii)在其中本發明之化合物含有鹼性基團(諸如胺基)的情況下，可形成的醫藥學上可接受之酸加成鹽包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、丁二酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、乙磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、萘二磺酸鹽、順丁烯二酸鹽、己二酸鹽、反丁烯二酸鹽、馬尿酸鹽、樟腦酸鹽、羥萘甲酸鹽、對乙醯胺基苯甲酸鹽、二羥基苯甲酸鹽、羥基萘甲酸鹽、丁二酸鹽、抗壞血酸鹽、油酸鹽、硫酸氫鹽及其類似物。

亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

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

「前藥」係指藉由代謝手段(例如藉由水解、還原減少氧化)可活

體內轉化為本發明化合物的化合物。用於形成前藥的適合之基團描述於『The Practice of Medicinal Chemistry』，第二版，第561-585頁(2003)及F. J. Leinweber, *Drug Metab. Res.*, 1987, **18**, 379中。

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

其中本發明之化合物以一或多種幾何、光學、對映異構、非對映異構體及互變異構形式存在，包括(但不限於)順式及反式、E型及Z型、R型、S型及內消旋型、酮式及烯醇式。除非另外陳述，否則提及特定化合物包括所有該等異構形式，包括其外消旋及其他混合物。適當時，該等異構體可藉由應用或改進已知方法(例如層析技術及再結晶技術)而自其混合物分離。適當時，該等異構體可藉由應用或改進已知方法(例如不對稱合成)來製備。

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

在本發明之上下文中，本文中提及「治療」包括提及治癒性、緩解性及預防性治療。

一般方法

應評估式(I)化合物之生物醫藥特性(諸如溶解性及溶液穩定性(跨整個pH)、滲透率等)，以為治療所提出之適應症而選擇最適當之劑型及投藥途徑。其可單獨投與，或與本發明之一或多種其他化合物組合投與，或與一或多種其他藥物(或以其任何組合形式)組合投與。一般而言，其將以調配物形式與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑聯合投

與。術語『賦形劑』在本文中用於描述除本發明化合物以外的可賦予調配物以功能性(亦即藥物釋放速率控制)及/或非功能性(亦即加工助劑或稀釋劑)特徵的任何成分。賦形劑之選擇在很大程度上將視諸如特定投藥模式、賦形劑對溶解性及穩定性之影響及劑型性質的因素而定。

欲用於醫藥用途的本發明化合物可以固體或液體形式投與，諸如錠劑、膠囊或溶液。適合於遞送本發明化合物的醫藥組合物及其製備方法對熟習此項技術者而言將為顯而易見的。此類組合物及其製備方法可見於例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第19版 (Mack Publishing Company, 1995)。

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

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

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

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

如無菌無熱原質水之適合媒劑結合使用的乾燥形式。

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

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

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

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

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

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

速率維持聚合物之實例包括可用於藉由擴散或擴散與聚合物侵蝕之組合釋放該等化合物的可降解及不可降解聚合物。速率維持聚合

物之實例包括羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、三仙膠、聚甲基丙烯酸酯、聚氧化乙烯及聚乙二醇。

液體(包括多相及分散系統)調配物包括乳液、溶液、糖漿及酞劑。該等調配物可呈現為軟或硬膠囊(例如自明膠或羥丙基甲基纖維素製得)中之填充劑，且通常包含一種載劑(例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或適合之油)及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體調配物亦可藉由使例如自藥囊之固體復水來製備。

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

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

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

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

合成方法

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

細節。熟習此項技術者將容易地理解，以下製備程序之條件及過程的已知變化可用於製備此等化合物。

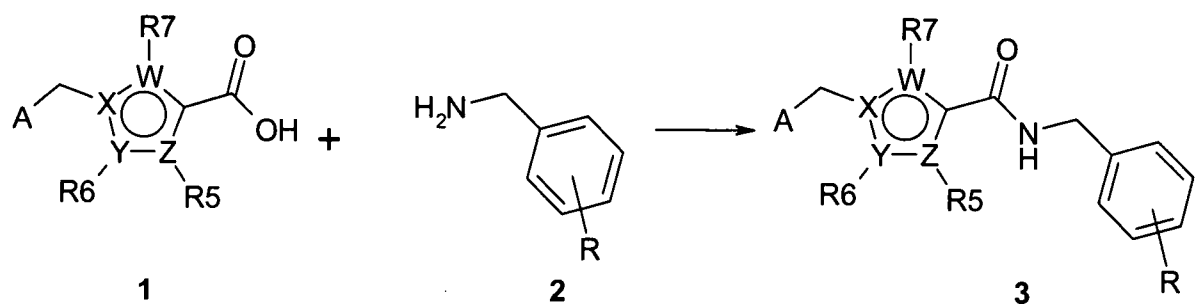
本發明之化合物可以其醫藥學上可接受之鹽，諸如本文中上文先前描述之彼等鹽的形式加以分離。

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

可用於製備4-羧基咪唑之合成方法之實例描述於EP 1426364 A1 (「Imidazole-derivatives as factor Xa inhibitors」, 第27-28頁)中。

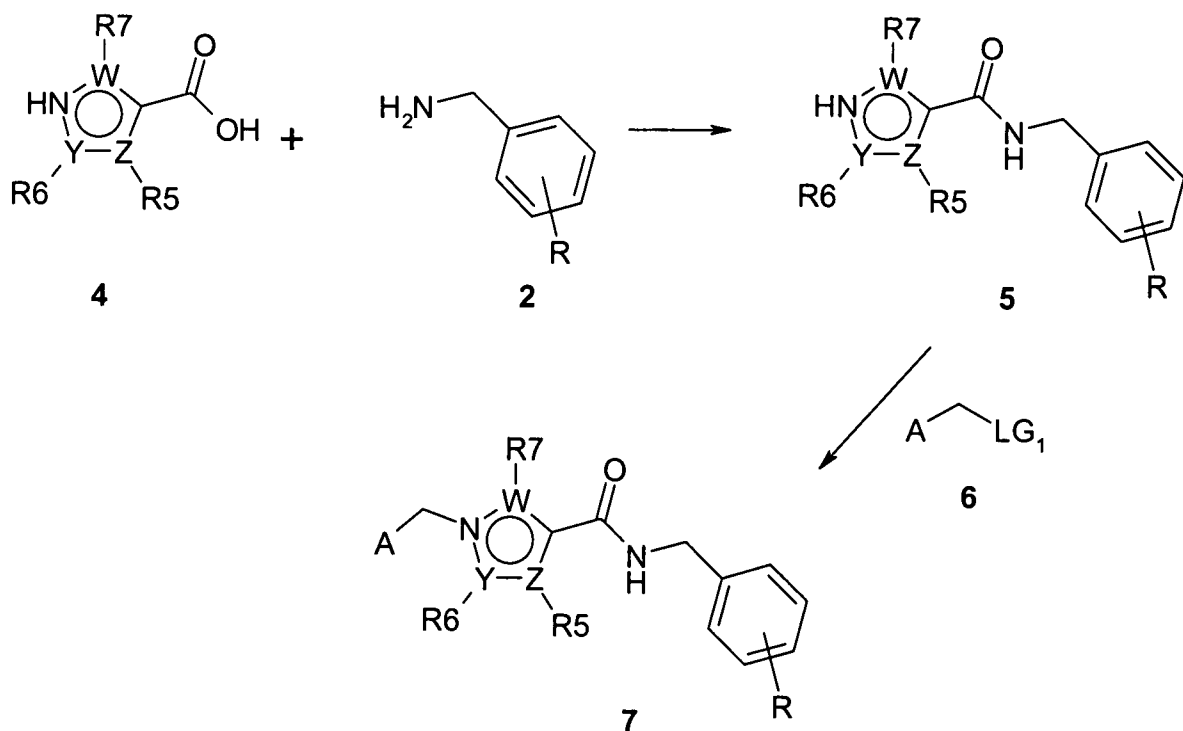
通式I化合物可使用習知合成方法來製備，例如(但不限於)概述於流程1中之途徑。使胺**2**與酸**1**偶合，得到化合物**3**。此偶合通常使用

標準偶合條件，諸如羥基苯并三唑及碳化二亞胺(諸如水可溶碳化二亞胺)在有機鹼存在下來進行。其他標準偶合方法包括酸與胺在存在2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨六氟磷酸鹽、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎂六氟磷酸鹽(V)、苯并三唑-1-基-氧基-參-N-吡咯啶基-鎂六氟磷酸鹽或溴-參吡咯啶基-鎂六氟磷酸鹽的情況下在存在諸如三乙胺、二異丙基乙胺或N-甲基嗎啉的有機鹼的情況下之反應。或者，醯胺形成可藉助於醯氯在有機鹼存在下進行。該等醯氯可藉由文獻中熟知之方法來形成，例如酸與乙二醯氯或亞硫醯氯之反應。



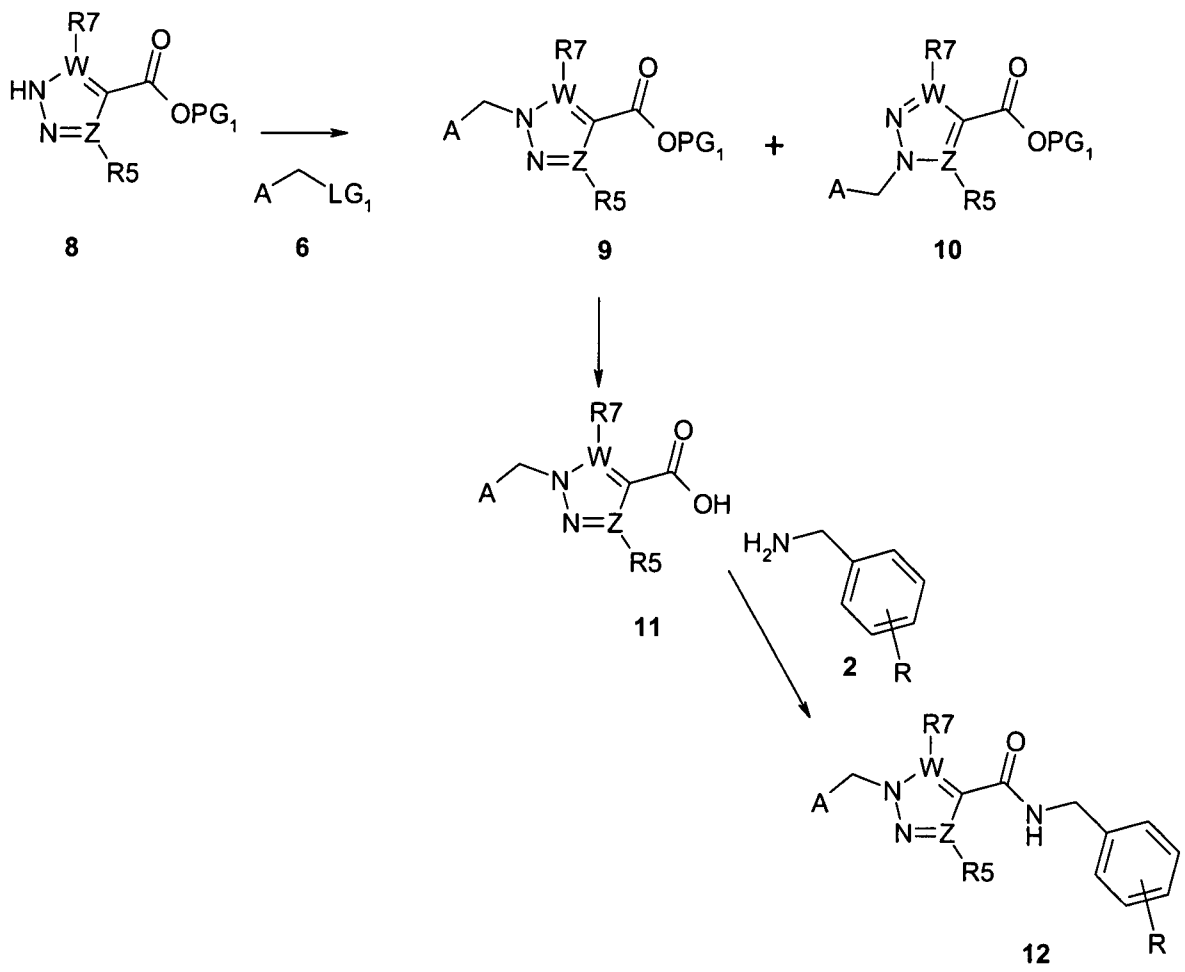
流程 1

或者根據通式I之化合物可使用流程2a中所概述之途徑來製備。酸4可使用如先前所述之適合偶合方法與胺2偶合以得到化合物5。在典型第二步驟中，雜環之氮用化合物6進行烷基化以得到化合物7。烷基化可在諸如碳酸鉀、碳酸銨、碳酸鈉或氫化鈉之鹼存在下進行，在此情況下離去基為鹵離子或磺酸根。或者，烷基化可使用醇在光延條件(Mitsunobu condition)下於三苯膦存在下進行。



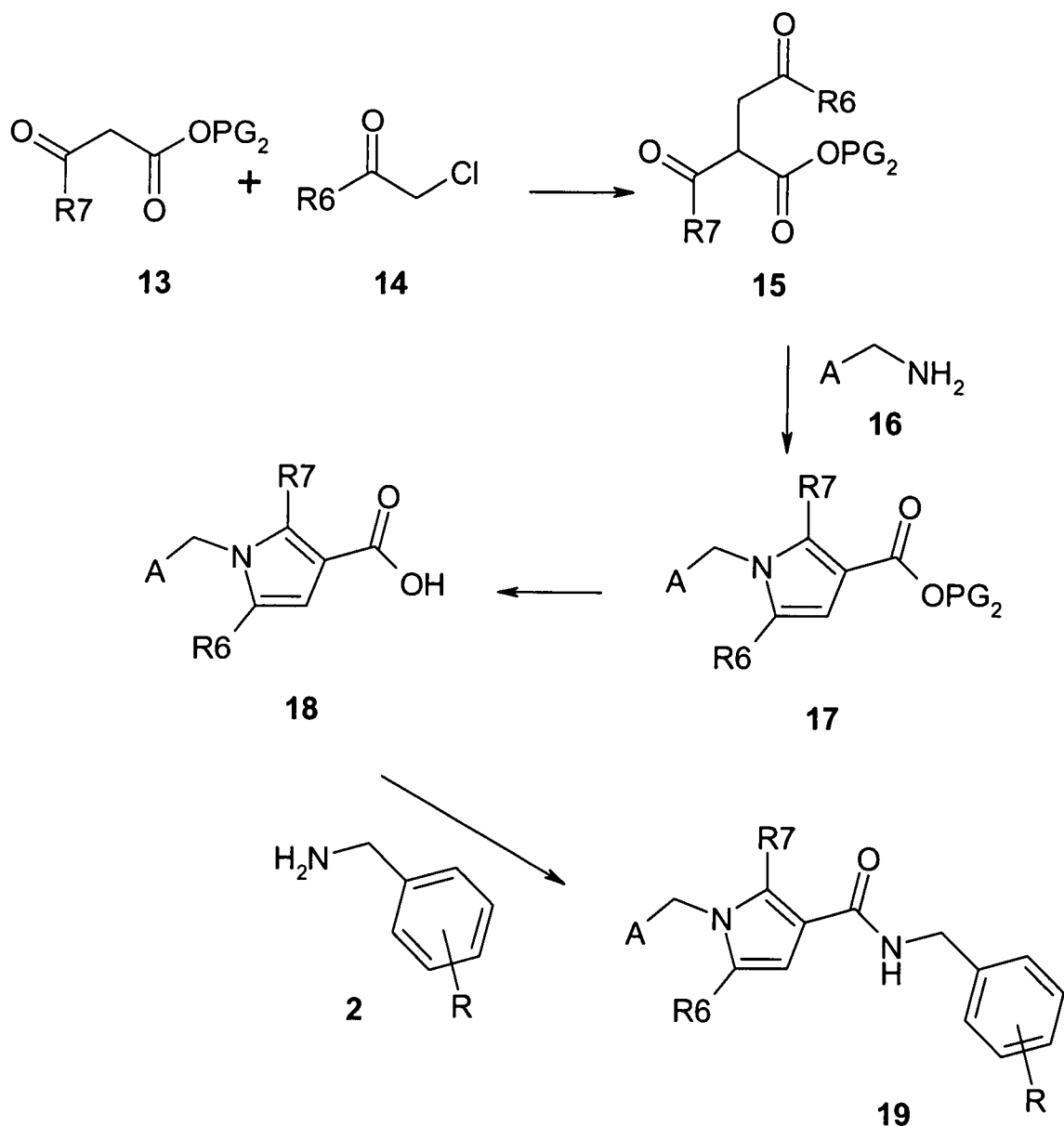
流程2a

在流程2a之變化形式中，根據通式I之化合物可使用流程2b中概述之途徑製備。流程2b與流程2a之不同之處在於部分Y等於N，因此可採用保護基策略且合成步驟以不同順序進行。如先前所描述之酯(PG)形式經保護的吡唑羧酸，化合物8用化合物6烷基化。烷基化可在諸如碳酸鉀、碳酸銨、碳酸鈉或氫化鈉之鹼存在下進行，在此情況下離去基為鹵離子或磺酸根。或者，烷基化可使用醇在光延條件(Mitsunobu condition)下於三苯膦存在下進行。在此狀況下，存在兩個進行烷基化之可能的氮，因此存在形成兩個區位異構體9及10之可能性。化合物9及10可在此階段或在後續階段在合成中使用熟習此項技術者熟知之分離方法，例如藉由層析或藉由分步結晶分離。化合物9之保護基使用如先前所描述之標準方法藉由水解移除，得到對應酸11。化合物11可使用如先前所述之適合偶合方法與胺2偶合以得到化合物12。



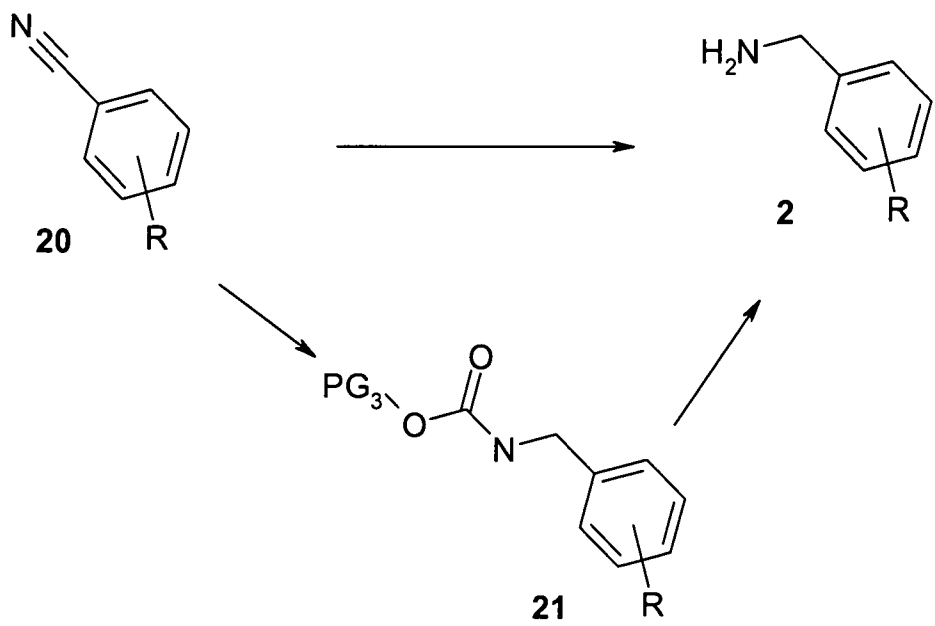
流程2b

或者，根據通式I之化合物可使用流程3中所概述之途徑來製備。吡咯**17**可以兩步形成，其中之第一步涉及酮乙酸烷基酯**13**之鈉鹽(通常經如先前所描述之保護基(PG)保護)於氯酮**14**在存在諸如碳酸鉀之鹼的情況下反應以得到化合物**15**，其在典型第二步中與胺**16**在存在酸(諸如(但不限於)磺酸衍生物，例如對甲苯磺酸)的情況下反應以產生化合物**17**，其在典型第三步中隨後使用如先前所描述之標準方法水解為對應酸**18**。在典型第四步中，酸**18**可使用如先前所描述之適合偶合方法偶合至胺**2**，得到化合物**19**。



流程3

胺，化合物**2**可使用習知合成方法，例如(但不限於)流程4中概述之途徑製備。化合物**20**之腈藉由包括(但不限於)氫化鋰鋁、硼氫化鈉、硼氫化鈉及氯化鎳、硼氫化鈉及氯化鈷、硼烷之標準還原劑及經諸如鈀、鉑或阮尼鎳(Raney nickel)之催化劑之催化氫化還原。在一些情況下，例如當還原劑為硼氫化鈉或採用催化氫化時，有可能進行所得胺基之原位保護，例如產生胺基甲酸酯**21**，例如胺基甲酸第三丁氧基酯。此可有助於使得能夠例如藉由中間化合物**21**之層析純化。保護基隨後使用如先前所描述之標準條件移除，得到化合物**2**。



流程 4

實例

本發明由以下非限制性實例說明，其中使用以下縮寫及定義：

aq	水溶液
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(V)
hrs	小時
HOBt	羥基苯并三唑
LCMS	液相層析質譜
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Min	分鐘
MS	質譜
NMR	核磁共振譜-除非另有指示，否則NMR譜在400 MHz之頻率下記錄
Pet. Ether	在60°C-80°C下沸騰之石油醚餾份
Ph	苯基
SWFI	無菌注射用水
rt	室溫
THF	四氫呋喃
TFA	三氟乙酸

除非另外規定，否則所有反應在氮氣氛圍下進行。

在Bruker (400 MHz)譜儀上以氘溶劑為參照且在室溫下記錄¹H

NMR譜。

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

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

所有溶劑及商業試劑按原樣使用。

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

A. 1-(4-羥基甲基-苯甲基)-1H-吡啶-2-酮

4-(氯甲基)苯甲醇(5.0 g, 31.93 mmol)溶解於丙酮(150 mL)中。添加2-羥基吡啶(3.64 g, 38.3 mmol)及碳酸鉀(13.24 g, 95.78 mmol)且反應混合物在50℃下攪拌3小時，在該時間後在真空中移除溶劑且殘餘物溶解於氯仿(100 mL)中。此溶液用水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在真空中蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽)，溶離劑3% MeOH/97% CHCl₃純化殘餘物，得到白色固體，其鑑別為1-(4-羥基甲基-苯甲基)-1H-吡啶-2-酮(5.30 g, 24.62 mmol, 77%產率)。

$$[M+Na]^+ = 238$$

B1. 1-(4-氯甲基-苯甲基)-1H-吡啶-2-酮

1-(4-羥基甲基-苯甲基)-1H-吡啶-2-酮(8.45 g, 39.3 mmol)、無水DCM (80 mL)及三乙胺(7.66 ml, 55.0 mmol)在冰浴中冷卻。添加甲磺醯氯(3.95 ml, 51.0 mmol)且在冰浴中攪拌15分鐘。移除冰浴且在室溫下繼續攪拌隔夜。反應混合物分配於DCM (100 mL)與NH₄Cl飽和水溶液(100 mL)之間。水層用另外的DCM (2×50 mL)萃取且合併之有機物用鹽水 (50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之1-(4-氯甲基-苯甲基)-1H-吡啶-2-酮(8.65 g, 36.6 mmol, 93%產率)。

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

B2. 1-(4-溴甲基-苯甲基)-1H-吡啶-2-酮

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

$$[\text{M}+\text{H}]^+ = 277.7$$

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

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

離開管柱之第二異構體，獲得呈無色膠狀物形式之3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲基)-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(378 mg, 1.01 mmol, 53.7%產率)。

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

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

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

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

G. [4-(4-甲基-吡啶-1-基甲基)-苯基]-甲醇

4-(氯甲基)苯甲醇(5.47 g, 34.9 mmol)溶解於丙酮(50 mL)中。添加4-甲基吡啶(2.86 g, 34.9 mmol)及碳酸鉀(5.07 g, 36.7 mmol)且反應混合物在室溫下攪拌18小時且在60°C下攪拌30小時，在該時間後在真空中移除溶劑且殘餘物溶解於EtOAc (100 mL)中。此溶液用水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)且在真空中蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽)，10至80% EtOAc/異己烷之溶離劑梯度純化殘餘物，合併溶離份且在真空中蒸發，得到白色固體，其鑑別為[4-(4-甲基-吡啶-1-基甲基)-苯基]-甲醇(3.94 g, 18.90 mmol, 54%產率)。

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

H. 1-(4-氯甲基-苯甲基)-4-甲基-1H-吡啶

[4-(4-甲基-吡啶-1-基甲基)-苯基]-甲醇(2.03 g, 10.04 mmol)及三

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

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

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

1-(4-溴甲基-苯甲基)-1H-吡啶-2-酮(850 mg, 3.06 mmol)溶解於DMF (10 mL)中。添加5-胺基-1H-吡啶-4-甲酸已酯(522 mg, 3.36 mmol)及碳酸鉍(1.99 g, 6.11 mmol)且反應混合物在50°C下攪拌18小時, 在該時間後, 反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋。此溶液用水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌, 乾燥(Na₂SO₄)且在真空中蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽), 30%石油醚/70% EtOAc至100% EtOAc之溶離劑梯度純化殘餘物, 獲得兩種區位異構體。收集離開管柱之第二異構體, 獲得呈白色固體狀之3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(480 mg, 1.36 mmol, 45%產率)。

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

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

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(480 mg, 1.36 mmol)溶解於THF (50 mL)及水(5 mL)中。添加氫氧化鋰(163 mg, 6.81 mmol)。反應混合物在50°C下攪拌18小時, 在該時間後, 在真空中移除揮發物且用CHCl₃ (150 mL)洗滌水性殘餘

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

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

P. (2-氟-3-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯

2-氟-3-甲氧基苯甲腈(500 mg，3.31 mmol)溶解於甲醇(40 mL)中。將此溶液冷卻至0℃。添加六水合氯化鎳(II)(79 mg，0.33 mmol)及二碳酸二第三丁酯(1.44 g，6.62 mmol)，接著逐份添加硼氫化鈉(876 mg，23.16 mmol)。攪拌反應混合物，升溫至室溫且攪拌3天。真空移除MeOH。殘餘物溶解於CHCl₃ (150 mL)中，用飽和NaHCO₃ (水溶液)(50 mL)、水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在真空中蒸發。藉由層析(二氧化矽)，溶離劑20% EtOAc/80%石油醚純化殘餘物，得到白色固體，其鑑別為(2-氟-3-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯(540 mg，0.2 mmol，64%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 255.8$$

Q. 2-氟-3-甲氧基-苯甲胺鹽酸鹽

(2-氟-3-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯(600 mg，2.35 mmol)溶解於含4 M HCl之二噁烷(40 mL)中。在室溫下2小時之後，在真空中移除溶劑，得到淡黃色固體，其鑑別為2-氟-3-甲氧基-苯甲胺鹽酸鹽(414 mg，2.17 mmol，92%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 155.9$$

T. 3-胺基吡啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯

向含5-胺基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(250 mg，1.61 mmol)之DCM (10 mL)中添加二碳酸二第三丁酯(352 mg，1.61 mmol)及二異丙基乙胺(702 μL，521 mg，4.03 mmol)且反應物在室溫下攪拌隔夜。反應混合

物用DCM稀釋，添加水，分離，用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。急驟層析得到呈白色固體狀之3-胺基吡啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯(122 mg，30%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 256.2$$

U. 3-乙醯胺基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯

將3-胺基吡啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯及乙醯氯之混合物在0°C下攪拌，接著在回流下加熱2小時。在真空中移除過量乙醯氯。添加水且所得混合物在室溫下攪拌18小時。藉由真空過濾收集沈澱且乾燥，獲得呈白色固體狀之3-乙醯胺基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(46 mg)。用DCM (4×15 mL)萃取水性濾液且合併之有機層經乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮，獲得另一批3-乙醯胺基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(48 mg)(總體而產量94 mg，99%)。

$$[\text{MH}]^+ = 197.8$$

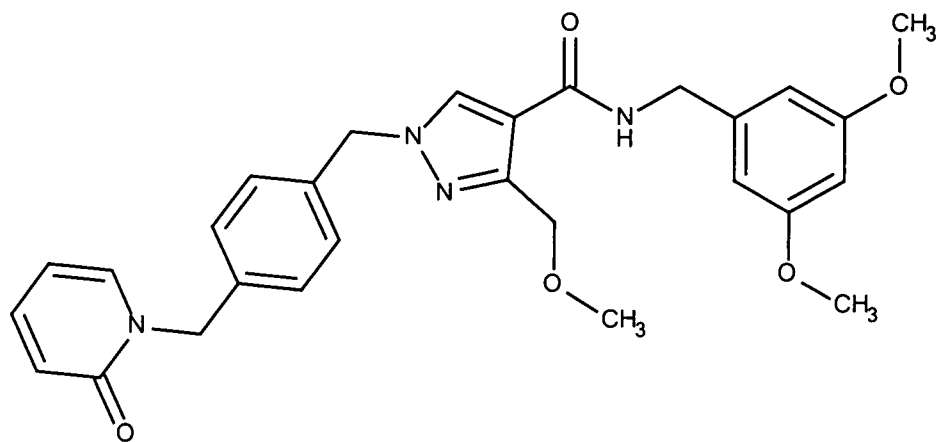
V. 5-二甲胺基-1H-吡啶-4-甲酸酯

5-胺基-1H-吡啶-4-甲酸酯(1.0 g，6.45 mmol)溶解於甲醇(200 mL)中且溶液用氮氣淨化。添加甲醛(37%重量，4.5 mL，21.18 mmol)，接著添加10% Pd/C (1.0 g)。反應混合物在巴爾氫化器(Parr hydrogenator)上在10 psi下震盪18小時。反應混合物經由矽藻土過濾以移除催化劑且殘餘物用甲醇(200 mL)及水(20 mL)洗滌。在真空中蒸發經合併之濾液。粗殘餘物用甲醇/乙醚濕磨且濃縮濾液，獲得無色油，其鑑別為標題化合物(1.1 g，6.00 mmol，93%產率)。

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

實例1

N-(3,5-二甲氧基苯甲基)-3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲基)-1H-吡啶-4-甲醯胺



向3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲基)-1H-吡啶-4-甲酸(80 mg, 0.226 mmol)、(3,5-二甲氧基苯基)甲胺(45.4 mg, 0.272 mmol)及HATU (95 mg, 0.249 mmol)於無水DCM (1.5 mL)及無水DMF (0.3 mL)中之混合物中添加N,N-二異丙基乙胺(99 μ l, 0.566 mmol)且使混合物在室溫下攪拌隔夜。反應物在真空中濃縮且殘餘物藉由急驟層析負載(於DCM中)純化，用1至10% MeOH (含有0.3% NH_3)/DCM之梯度溶離，獲得膠狀物。此溶解於乙腈(0.5 mL)中且添加水(3 mL)，形成沈澱。此經音波處理，接著過濾且在真空下乾燥，獲得黏性淡黃色固體狀之N-(3,5-二甲氧基苯甲基)-3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(76 mg, 0.150 mmol, 66.1%產率)。

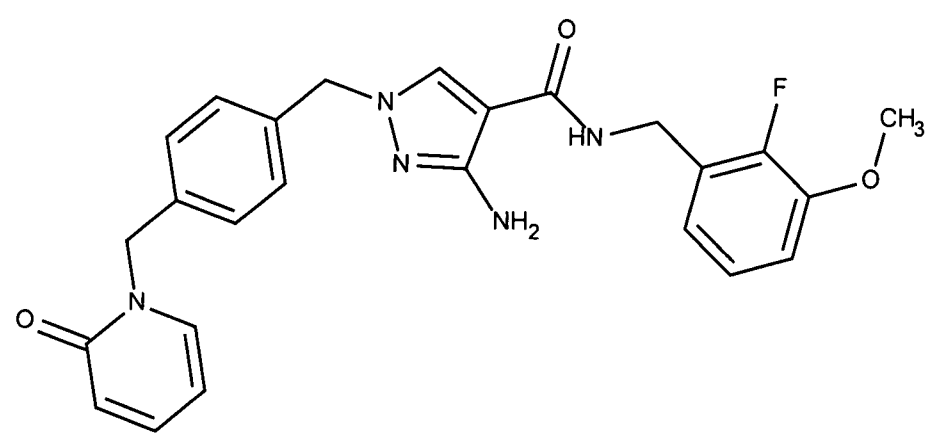
NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.20 (3H, s), 3.71 (6H, s), 4.32 (2H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, $J = 6.7, 1.4\text{Hz}$), 6.37 (1H, t, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.40 (1H, dd, $J = 9.2, 1.4\text{Hz}$), 6.44 (2H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.20-7.29 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, $J = 9.1, 6.6, 2.1\text{Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J = 6.8, 2.1\text{Hz}$), 8.24 (1H, s), 8.32 (1H, t, $J = 5.9\text{Hz}$)。

$$[\text{MH}]^+ = 503.3$$

實例2

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

2-氟-3-甲氧基-苯甲胺



3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸(75 mg, 0.23 mmol)溶解於DCM (20 mL)及DMF (1 mL)中。將此溶液冷卻至0℃。添加2-氟-3-甲氧基-苯甲胺鹽酸鹽(53 mg, 0.28 mmol)，接著添加HOBt (34 mg, 0.25 mmol)及三乙胺(70 mg, 0.69 mmol)。接著添加水溶性碳化二亞胺(53 mg, 0.28 mmol)。攪拌反應混合物，升溫至室溫且攪拌3天。混合物用氯仿(200 mL)稀釋且用NaHCO₃ (水溶液)(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在真空中蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽)，溶離劑4% MeOH/96% CHCl₃純化殘餘物，得到白色固體，其鑑別為3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-苯甲胺(92 mg, 0.20 mmol, 86%產率)。

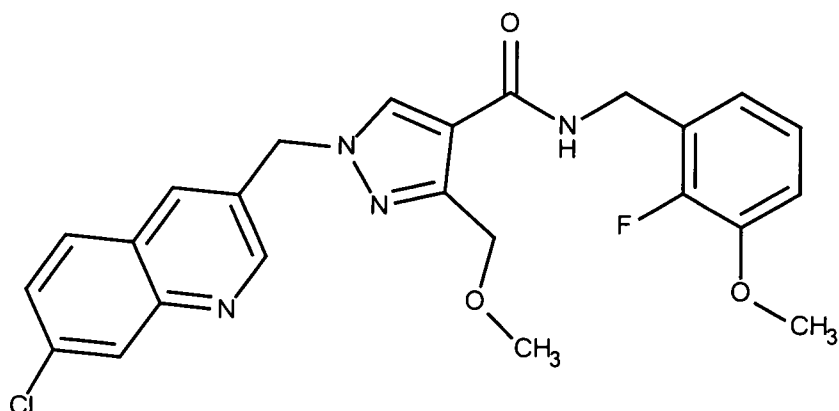
[MH]⁺ = 462.2

¹H NMR: (d6-DMSO) δ: 3.82 (3H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, t, J = 0.7Hz), 6.86-6.87 (1H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.6, 1.6Hz), 8.00 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.9Hz)。

實例3

1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡啶-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-

苯甲醯胺



(7-氯-喹啉-3-基)-甲醇

7-氯喹啉-3-甲酸(500 mg, 2.4 mmol)溶解於無水THF (20 mL)中且冷卻至 -20°C 。向此溶液中添加三乙胺(1.0 mL, 7.23 mmol)及氯甲酸異丁酯(0.38 mL, 2.9 mmol)。反應混合物在 -20°C 下攪拌20分鐘，接著倒入 0°C 下之硼氫化鈉(731 mg, 19 mmol)於水(2 mL)中之溶液中。使反應混合物升溫至室溫且攪拌18小時。混合物用EtOAc (50 mL)稀釋且分離各層。有機層用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中蒸發，得到黃色固體。固體藉由二氧化矽層析純化，用EtOAc/石油醚溶離，獲得呈灰白色固體狀之(7-氯-喹啉-3-基)-甲醇，134 mg，29%產率。

$$[\text{MH}]^+ = 194.1$$

3-溴甲基-7-氯-喹啉

(7-氯-喹啉-3-基)-甲醇(134 mg, 0.692 mmol)溶解於DCM (5 mL)中。添加 PBr_3 (65 μL , 0.692 mmol)且反應物在室溫下攪拌3小時。完成後，反應混合物用稀 NaHCO_3 (水溶液)(10 mL)淬滅。分離各層且有機物用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。有機層經乾燥(MgSO_4)，過濾且在真空中濃縮，獲得黃色固體，其鑑別為3-溴甲基-7-氯-喹啉(78 mg, 44%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 257.6$$

1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯

3-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(51 mg, 0.304 mmol; CAS 編號318496-66-1 (根據WO 2012/009009中所述之方法合成))溶解於DMF (2 mL)中且用碳酸鉀(84 mg, 0.608 mmol)及3-溴甲基-7-氯-喹啉(78 mg, 0.304 mmol)處理。在室溫下攪拌反應物隔夜。添加EtOAc (60 mL)及水(20 mL)且分離各層。有機層用水(3×10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中蒸發。藉由層析純化殘餘物，用EtOAc/石油醚溶離，獲得兩種異構產物。較快運行產物鑑別為非所需區位異構體。較慢運行產物得到黃色油且鑑別為1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(53 mg, 50%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 345.8$$

1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡啶-4-甲酸

向含1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(53 mg, 0.153 mmol)之乙醇(10 mL)中添加氫氧化鈉(61 mg, 1.53 mmol)且反應物在劇烈回流下加熱4.5小時。冷卻混合物，且在真空中濃縮。殘餘物用水(5 mL)稀釋，用2 M HCl調節至pH 3.6且用90%氯仿/10%異丙醇(6×15 mL)萃取。合併之有機層經乾燥(Na₂SO₄)，過濾且在真空中濃縮，得到呈淡黃色固體狀之1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡啶-4-甲酸(50 mg, 98%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 332$$

1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡啶-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺

1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡啶-4-甲酸(25 mg, 0.075 mmol)在0°C下溶解於DCM (5 mL)中。向溶液中添加三乙胺(52 μL, 0.377 mmol)、HOBt (12 mg, 0.09 mmol)及水可溶碳化二亞胺(20 mg, 0.106 mmol)。在15分鐘之後，添加2-氟-3-甲氧基-苯甲胺鹽酸鹽

(14 mg, 0.075 mmol)且反應物升溫至室溫且經週末攪拌。反應物用 CHCl_3 (50 mL)稀釋且用 NaHCO_3 飽和水溶液(20 mL)，接著用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。有機層經乾燥(MgSO_4)，過濾且在真空中濃縮。粗產物藉由層析純化，用6%甲醇/94% DCM溶離，得到白色固體(16 mg, 45%產率)，其鑑別為1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡啶-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺。

$$[\text{MH}]^+ = 469$$

^1H NMR (DMSO): 3.20 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.41 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.54 (2H, s), 5.57 (2H, s), 6.87-6.91 (1H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.39 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 8.92 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)

實例41

3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈

向大型微波小瓶中，氰基銅(1.304 g, 14.56 mmol)添加至2-溴-3-氟-4-甲氧基吡啶(1 g, 4.85 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中。將反應小瓶密封且加熱至 100°C 維持16小時。反應混合物用水(20 mL)及 EtOAc (20 mL)稀釋。濃稠懸浮液經音波處理且所需的額外水(40 mL)及 EtOAc (2×50 mL)用音波處理打碎沈澱之固體。合併之層經由矽藻土栓塞過濾且有機層經分離，用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑，得到淡綠色固體，其鑑別為所需化合物3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(100 mg, 0.578 mmol, 12%產率)。

(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯

3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(100 mg, 0.578 mmol)溶解於無水甲醇(10 mL, 247 mmol)中且添加六水合氯化鎳(14 mg, 0.058 mmol)，接著添加二碳酸二第三丁酯(255 mg, 1.157 mmol)。所得淡綠色溶液

於冰-鹽浴中冷卻至-5℃，接著逐份添加硼氫化鈉(153 mg，4.05 mmol)，將反應溫度維持於約0℃。使深褐色溶液在0℃下攪拌且緩慢升溫至室溫，接著在室溫下保持攪拌3小時。反應混合物在40℃下蒸發至乾燥，獲得黑色殘餘物，其用DCM (10 mL)稀釋且用碳酸氫鈉(10 mL)洗滌。形成乳液，因此經由相分離濾筒分離有機物且濃縮。粗液體藉由層析純化，用EtOAc/異己烷溶離，獲得透明黃色油狀之標題化合物(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯(108 mg，62%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 257$$

C-(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲胺鹽酸鹽

(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯(108 mg，0.358 mmol)溶解於異丙醇(1 mL)中，接著在室溫下添加HCl (6 N，於異丙醇中)(1 mL，0.578 mmol)且在40℃下攪拌2小時。反應混合物在減壓下濃縮，接著用醚濕磨，經音波處理，接著傾析，得到奶油色固體(75 mg，55%產率)，其鑑別為C-(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲胺鹽酸鹽。

$$[\text{MH}]^+ = 157$$

3-甲氧基甲基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-醯胺

3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲基)-1H-吡啶-4-甲酸(75 mg，0.212 mmol)、C-(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲胺鹽酸鹽(49 mg，0.212 mmol)及HATU (89 mg，0.233 mmol)懸浮於無水DCM (3 mL)中，向其中添加三乙胺(177 μL，1.270 mmol)，經音波處理，接著在室溫下攪拌4小時。在減壓下移除溶劑且所得殘餘物用氯化銨溶液(5 mL)淬滅。產生灰白色固體，其經音波處理，在減壓下過濾，用水洗滌，接著置於40℃下之真空烘箱中隔夜。粗物質藉由層析

純化，用(1%氨-甲醇)/DCM溶離，獲得呈白色固體狀之3-甲氧基甲基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-醯胺(67 mg，64%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 492$$

NMR (d^6 -DMSO) δ : 3.25 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.46-4.57 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, $J = 1.4, 6.7\text{Hz}$), 6.39 (1H, ddd, $J = 0.7, 1.4, 9.2\text{Hz}$), 7.17-7.28 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, $J = 2.1, 6.6, 8.9\text{Hz}$), 7.75 (1H, ddd, $J = 0.7, 2.1, 6.8\text{Hz}$), 8.21-8.29 (2H, m), 8.42 (1H, t, $J = 5.4\text{Hz}$)

實例77

6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯甲酸

向室溫下之2-氟-3-甲氧基苯甲酸(10 g，58.8 mmol)於乙酸(50 mL)及水(50 mL)中之懸浮液中逐滴添加溴(6.06 mL，118 mmol)。反應物接著加熱至60°C維持1小時。冷卻反應物至室溫且過濾白色沈澱。固體用水(200 mL)及異己烷(50 mL)洗滌，得到呈白色固體狀之6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯甲酸，12.098 g，82%產率。

$$[\text{MH}]^+ = 249/251$$

(6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯基)-甲醇

向6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯甲酸(4.13 g，16.58 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基嗎啉(1.914 mL，17.41 mmol)，接著添加氯甲酸異丁酯(2.15 mL，16.58 mmol)。在1小時之後，過濾反應混合物以移除任何產生之鹽，固體用額外THF (10 mL)洗滌。合併濾液及洗滌液且在冰浴中冷卻至0°C，接著一次性添加含NaBH₄ (0.659 g，17.41 mmol)之冷水(10 mL)(氣體逸出)，接著升溫至室溫且攪拌2小時。反應混合物藉由小心地添加1 M HCl (30 mL)直至獲得酸性pH而淬滅。產物萃取至乙醚(150 mL)中。有機層接著用2 M NaOH (2×100

mL)洗滌以移除起始羧酸，接著藉由用1 M HCl (100 mL)，接著用鹽水(100 mL)洗滌酸化，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑。粗產物藉由層析純化，用0-50% EtOAc/異己烷溶離，獲得呈無色油狀之(6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯基)-甲醇，1.37 g，50%產率。

$$[\text{MH}]^+ = 217/219$$

1-溴-2-氯甲基-3-氟-4-甲氧基-苯

(6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯基)-甲醇(500 mg，2.127 mmol)於無水DCM (4 mL)中之溶液用三乙胺(415 μ L，2.98 mmol)，接著用甲磺醯氯(214 μ L，2.77 mmol)處理。使混合物在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物分配於DCM (50 mL)與NH₄Cl飽和水溶液(40 mL)之間。收集有機層且用另外的DCM (40 mL)萃取水層。用水(40 mL)、鹽水(40 mL)洗滌經合併之有機物，乾燥(Na₂SO₄)，過濾且濃縮。粗物質藉由層析純化，用0至30% EtOAc/異己烷之梯度溶離，獲得呈白色固體狀之1-溴-2-氯甲基-3-氟-4-甲氧基-苯(468 mg，86%產率)。

2-(6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯甲基)-異吲哚-1,3-二酮

向1-溴-2-氯甲基-3-氟-4-甲氧基-苯(460 mg，1.815 mmol)於無水DMF (5 mL)中的溶液中添加鄰苯二甲醯亞胺鉀(403 mg，2.178 mmol)且混合物在90°C下加熱隔夜。混合物用EtOAc (75 mL)稀釋且用水(3×35 mL)、鹽水(35 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾且濃縮為黃色固體。粗物質藉由急驟層析純化，用0至50% EtOAc/異己烷之梯度溶離。所需產物2-(6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯甲基)-異吲哚-1,3-二酮分離為白色針，372 mg，56%產率。

$$[\text{MH}]^+ = 364.0/366.0$$

6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯甲胺

2-(6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯甲基)-異吲哚-1,3-二酮(0.368 g，1.011 mmol)於甲醇(7.5 mL)中之懸浮液用水合肼(0.064 mL，1.314 mmol)處

理且反應混合物在回流下加熱5小時。粗混合物直接負載至SCX管柱(8 g)上，用MeOH洗滌且用1% NH₃/MeOH溶離，獲得呈黃色油狀之6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯甲胺(204 mg，85%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 233.9/235.9$$

3-甲氧基甲基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺

25 mL燒瓶以3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲基)-1H-吡啶-4-甲酸(130 mg，0.368 mmol)、(6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯甲胺(86 mg，0.368 mmol)、HATU (154 mg，0.405 mmol)、無水DCM (3 mL)及無水DMF (0.5 mL)填充。添加N,N-二異丙基乙胺(160 μL，0.920 mmol)，且使混合物在環境溫度下攪拌隔夜。反應物在真空下濃縮且再溶解於MeOH (4 mL)中，接著藉由SCX純化，用MeOH洗滌，用1% NH₃/MeOH溶離。殘餘物以層析進一步純化，用0至10% MeOH (含有0.3% NH₃)/DCM之梯度溶離，獲得呈白色發泡體狀之3-甲氧基甲基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺(191 mg，89%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 569.2/571.2$$

3-甲氧基甲基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸6-氟基-2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺

向二氟基鋅(24.13 mg，0.205 mmol)及3-甲氧基甲基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺(90 mg，0.158 mmol)於二甲基乙醯胺(1.2 mL)中之脫氣溶液中添加肆(三苯基膦)鈦(0) (18.26 mg，0.016 mmol)且混合物加熱至110°C隔夜。混合物藉由層析純化，用0至10% (0.3% NH₃/MeOH)/DCM之梯度溶離，得到淡黃色發泡體狀之3-甲氧基甲基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸6-氟基-2-氟-3-甲氧基-苯甲醯

胺，21 mg，25%產率。

$$[\text{MH}]^+ = 516.3$$

^1H NMR (d^6 -DMSO) δ : 3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.47-4.55 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.21 (1H, td, $J = 6.7, 1.4\text{Hz}$), 6.39 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.17-7.31 (5H, m), 7.40 (1H, ddd, $J = 8.9, 6.6, 2.1\text{Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J = 8.6, 1.5\text{Hz}$), 7.75 (1H, dd, $J = 6.8, 2.1\text{Hz}$), 8.20 (1H, s), 8.40 (1H, t, $J = 5.2\text{Hz}$)

實例83

2-氯-3-氟-6-甲氧基-苯甲醛

向含有甲醇(8 mL, 198 mmol)之冰-鹽冷卻之燒瓶中緩慢添加氫化鈉(1.318 g, 33.0 mmol)。一旦添加完成，移除冷卻浴，接著升溫至室溫。在第二容器(250 mL燒瓶)中，2-氯-3,6-二氟苯甲醛(5 g, 27.5 mmol)溶解於無水甲醇(60 mL, 1483 mmol)及THF (25 mL, 305 mmol)之混合物中且升溫至60°C。在60°C下時，甲醇鈉溶液緩慢添加至反應混合物。一旦添加完成，反應混合物在60°C下保持加熱隔夜。在減壓下移除溶劑，得到鮮黃色固體，其用水(100 mL)淬滅，經音波處理，接著保持攪拌30分鐘。過濾所得黃色固體，用水洗滌，接著在減壓下乾燥，隨後轉移至40°C下之真空烘箱中隔夜。粗物質藉由層析純化，用EtOAc/異己烷溶離，獲得呈灰白色固體狀之所需化合物2-氯-3-氟-6-甲氧基-苯甲醛，3.19 g，61%產率。

$$[\text{MH}]^+ = 189/191$$

2-氯-3-二氟甲基-1-氟-4-甲氧基-苯

2-氯-3-氟-6-甲氧基-苯甲醛(2 g, 10.61 mmol)在氮氣填充之氣球下溶解於無水DCM (30 mL, 466 mmol)中且在鹽-冰浴中冷卻。向溶液中逐滴添加三氟化二乙基胺基硫(4.20 mL, 31.8 mmol)以形成黃色溶液。反應物在0°C下攪拌5分鐘，接著移除冷卻浴且反應物升溫至室

溫隔夜。反應混合物緩慢淬滅至飽和碳酸氫鈉(100 mL)中，有機層經分離，用鹽水(100 mL)洗滌且使用相分離濾筒乾燥。在減壓下移除溶劑，得到橙色油，其藉由層析純化，用EtOAc/異己烷溶離。2-氯-3-二氟甲基-1-氟-4-甲氧基-苯(1.0 g，43%產率)呈淡黃色油狀經分離，其在靜置後固化。

2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苯甲腈

2-氯-3-二氟甲基-1-氟-4-甲氧基-苯(1 g，4.75 mmol)溶解於無水二甲基乙醯胺(7 mL，74.7 mmol)中，向其中添加二氰基鋅(0.558 g，4.75 mmol)。氮氣鼓泡至反應混合物中20分鐘，接著添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈮(0)(0.087 g，0.095 mmol)及與二氯甲烷(0.139 g，0.190 mmol)複合之[1,1'雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)。反應混合物在150℃下在氮氣氛圍下加熱隔夜。反應混合物淬滅至水(100 mL)中，接著用EtOAc (3×200 mL)萃取。合併之有機物用鹽水(3×200 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且減壓蒸發，得到深褐色油。粗產物藉由層析純化，用EtOAc/異己烷溶離，獲得呈褐色固體狀之2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苯甲腈(182 mg，17%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 202.1$$

(2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苯甲腈)-胺基甲酸第三丁酯

2-(二氟甲基)-6-氟-3-甲氧基-苯甲腈(182 mg，0.778 mmol)溶解於無水甲醇(5 mL，124 mmol)中，向其中添加六水合氯化鎳(19 mg，0.078 mmol)，接著添加二碳酸二第三丁酯(343 mg，1.556 mmol)。所得淡綠色溶液於冰-鹽浴中冷卻至-5℃，接著逐份添加硼氫化鈉(206 mg，5.45 mmol)，將反應溫度維持於約0℃。深褐色溶液在0℃下保持攪拌且緩慢升溫至室溫隔夜。在減壓下移除溶劑，接著分配於DCM (10 mL)與水(10 mL)之間。用DCM (2×10 mL)再萃取水溶液。合併之有機物用鹽水(10 mL)洗滌，使用相分離濾筒乾燥且在真空中濃縮。

粗產物藉由層析純化，用EtOAc/異己烷溶離，得到呈白色蠟質固體之(2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯(158 mg，63%產率)。

$$[\text{MNa}]^+ = 328$$

2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苯甲胺鹽酸鹽

(2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯(158 mg，0.492 mmol)溶解於異丙醇(1 mL)中，接著添加HCl (6 N，於異丙醇中)(1 mL，0.778 mmol)且在40°C下攪拌1小時。形成灰白色沈澱且經由真空過濾收集且用異丙醇(1 mL)洗滌，得到呈灰白色固體狀之所需產物2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苯甲胺鹽酸鹽(43 mg，22%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 206$$

3-甲氧基甲基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺

3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲基)-1H-吡啶-4-甲酸(58 mg，0.162 mmol)、2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苯甲胺鹽酸鹽(40.2 mg，0.163 mmol)及HATU (68.3 mg，0.180 mmol)懸浮於無水DCM (3 mL)中，向其中添加三乙胺(91 μL ，0.653 mmol)，經音波處理，接著在室溫下保持攪拌3小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物用氯化銨溶液(5 mL)淬滅，產生淡褐色固體，其經週末在室溫下保持攪拌。固體在減壓下過濾，用水洗滌，在減壓下乾燥，接著置於50°C下之乾燥器中3小時。所需產物3-,乙氧基甲基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺(74 mg，83%產率)以自由流動奶油固體形式分離。

$$[\text{MH}]^+ = 541.2$$

NMR (d^6 -DMSO) δ 3.12 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.52-4.59 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, $J = 1.4, 6.7\text{Hz}$),

6.39 (1H, dt, $J = 1.0, 9.2\text{ Hz}$), 7.15-7.44 (8H, m), 7.75 (1H, ddd, $J = 0.7, 2.1, 6.8\text{ Hz}$), 8.08 (1H, t, $J = 4.9\text{ Hz}$), 8.22 (1H, s)

實例126

5-溴甲基-2-氟-吡啶

2-氟-5-甲基吡啶(5.0 g, 45 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(120 mL)中。向此溶液中添加N-溴丁二醯亞胺(9.61 g, 54 mmol)及偶氮二異丁腈(739 mg, 4.5 mmol)。反應物在回流(95°C)下攪拌5小時，接著反應物冷卻至室溫。反應混合物用 CHCl_3 (50 mL)稀釋且用飽和 NaHCO_3 (1×20 mL)、水(1×20 mL)，接著用鹽水(1×20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且經由PS紙過濾且在真空中蒸發。藉由層析(二氧化矽)純化殘餘物，用10% EtOAc, 90%石油醚溶離，得到無色油，其鑑別為5-溴甲基-2-氟-吡啶，5.9 g, 69%產率。

$$[\text{MH}]^+ = 191.76$$

NMR (CDCl_3): 4.46 (2H, s), 6.93 (1H, dd, $J = 8.4, 3.0\text{ Hz}$), 7.84 (1H, td, $J = 7.8, 2.6\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J = 2.2\text{ Hz}$)

1-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯

3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(1.57 g, 7.53 mmol)溶解於DMF (20 mL)中，添加5-溴甲基-2-氟-吡啶(1.3 g, 6.84 mmol)及碳酸鉀(6.69 g, 20.53 mmol)。反應混合物在50°C下攪拌18小時，在該時間後，反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，此溶液用水(1×30 mL)、鹽水(1×30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且經由PS紙過濾且在真空中蒸發。藉由層析(二氧化矽)純化殘餘物，用85%石油醚, 15% EtOAc溶離，得到白色泡沫狀固體(1.26 g, 58%產率)，其鑑別為1-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯。

$$[\text{MMeCN}]^+ = 358.75$$

1-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸

1-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(1.26 g, 3.97 mmol)溶解於THF (50 mL)及水(5 mL)中，接著添加氫氧化鋰(476 mg, 19.86 mmol)。反應混合物在50℃下攪拌18小時，在該時間後，溶劑在真空中濃縮且殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中。水層經萃取且用1 M HCl酸化至pH 2且用CHCl₃ (3×50 mL)萃取。合併之萃取物用水(1×30 mL)，接著用鹽水(1×30 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且經由PS紙過濾且在真空中蒸發。殘餘物藉由層析(二氧化矽)純化，用3% MeOH，97% CHCl₃溶離，得到無色油，其鑑別為1-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸，946 mg，82%產率。

$$[\text{MH}]^+ = 289.82$$

1-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸

1-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸(300 mg, 1.04 mmol)溶解於二噁烷(25 mL)及吡咯啶(2 mL)中且反應混合物在80℃下攪拌18小時。在完成後，反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，此溶液用水(1×30 mL)、鹽水(1×30 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且經由PS紙過濾且在真空中蒸發。殘餘物藉由層析純化，用1% AcOH，9% MeOH，90% CHCl₃溶離，得到白色泡沫狀固體(267 mg, 76%產率)，其鑑別為1-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸。

$$[\text{MH}]^+ = 340.72$$

1-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺

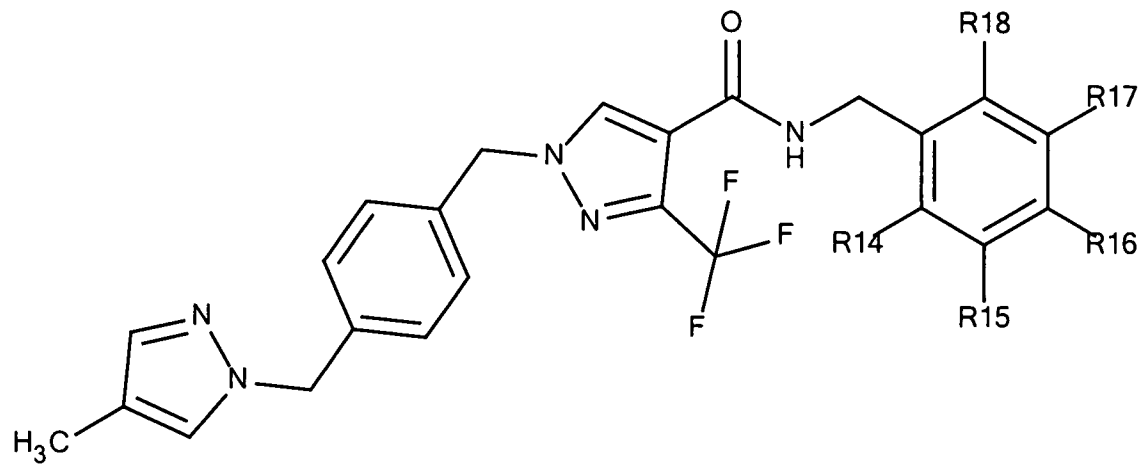
合併2-氟-3-甲氧基-苯甲胺鹽酸鹽(56 mg, 0.294 mmol)及1-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸(100 mg, 0.294 mmol)且在0℃下溶解於DCM (10 mL)中。向溶液中添加HOBt (48 mg, 0.353 mmol)、三乙胺(205 μL, 1.469 mmol)及水可溶碳化二亞胺

(79 mg , 0.411 mmol)。使反應物升溫至室溫且攪拌3天。反應物用CHCl₃ (50 mL)稀釋且添加NaHCO₃飽和水溶液(20 mL)。有機層經分離，乾燥(MgSO₄)，過濾且濃縮。粗產物藉由層析純化，用MeOH/DCM溶離，獲得呈白色固體狀之所需產物1-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺，95 mg，68%產率。

[MH]⁺ = 478.0

¹H NMR (DMSO) δ: 1.90-1.94 (4H,m), 3.31-3.37 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.26 (2H, s), 6.44 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.85-6.90 (1H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.4Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.3Hz), 8.36 (1H, d, J = 0.6Hz), 8.74 (1H, t, J = 5.8Hz)

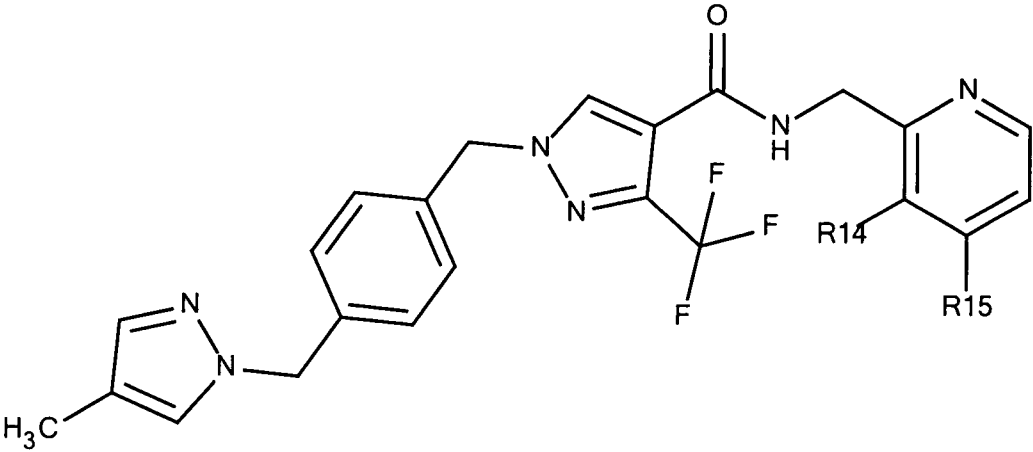
表1



實例編號	R14	R15	R16	R17	18	游離鹼MW	[M+H] ⁺
4	F	OMe	H	H	H	501.5	501.8
5	H	OMe	H	H	H	483.5	484.1
6	H	OEt	H	H	H	497.5	497.6
7	H	OCF ₃	H	H	H	537.5	537.8
8	H	H	Me	H	H	467.5	468.1
9	H	OMe	H	H	F	501.5	501.9
10	OMe	H	OMe	H	H	513.5	513.8
11	F	H	OMe	H	F	519.5	520.0
12	CF ₃	H	OMe	H	H	551.5	551.8
13	F	H	H	H	F	489.4	490.0
14	F	H	H	H	Cl	505.9	506.0
15	F	H	H	H	CF ₃	539.4	540.0

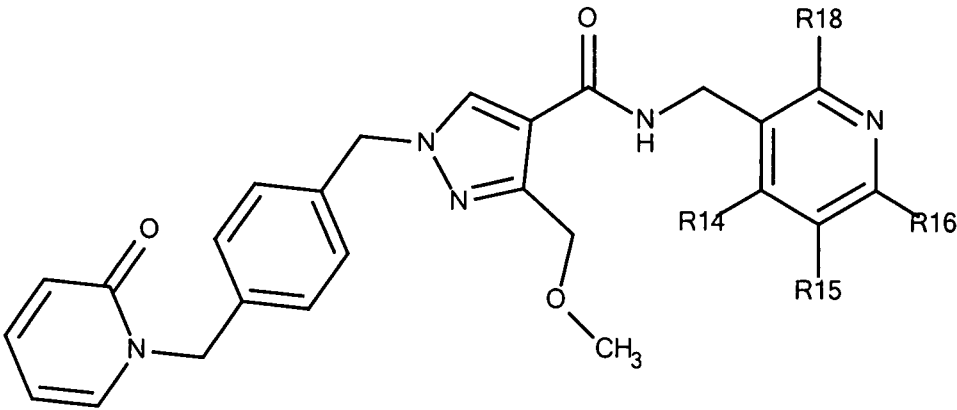
實例編號	R14	R15	R16	R17	18	游離鹼MW	[M+H] ⁺
16	F	H	Cl	H	F	523.9	523.9
17	F	H	Cl	H	H	505.9	506.0
18	F	Cl	H	H	F	523.9	523.9
19	F	Cl	H	H	H	505.9	505.9
20	F	H	H	Cl	H	505.9	505.8
21	F	Cl	H	H	CF ₃	573.9	573.8
22	Cl	H	H	H	Cl	522.4	593.9
23	H	H	Cl	H	CF ₃	555.9	555.8
24	Me	H	Me	H	H	481.5	481.9
25	Me	H	H	H	Me	481.5	481.9
26	Me	H	Me	H	Me	495.5	496.1
27	Me	F	H	H	H	485.5	485.9
28	F	H	Me	H	H	485.5	486.1

表2



實例編號	R14	R15	游離鹼MW	[M+H] ⁺
29	F	H	472.4	472.9
30	H	Cl	488.9	488.9

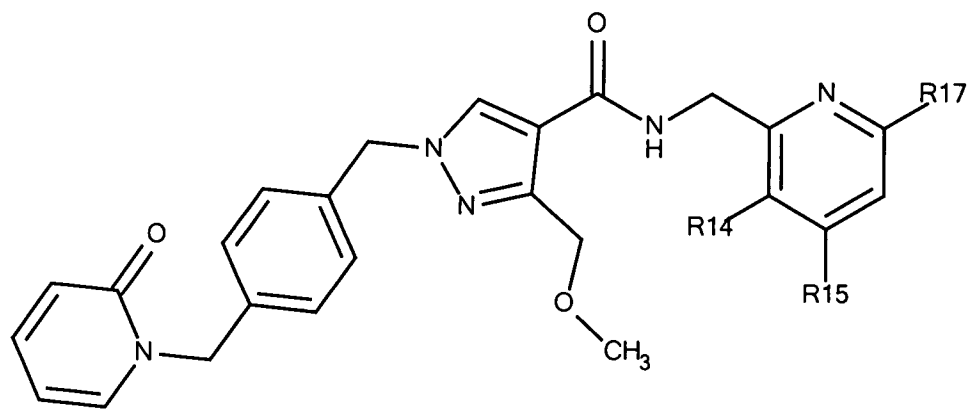
表3



實例編號	R14	R15	R16	R18	游離鹼MW	[M+H] ⁺
31	CF ₃	H	H	H	511.5	512.0
32	H	H	Me	H	457.5	458.3

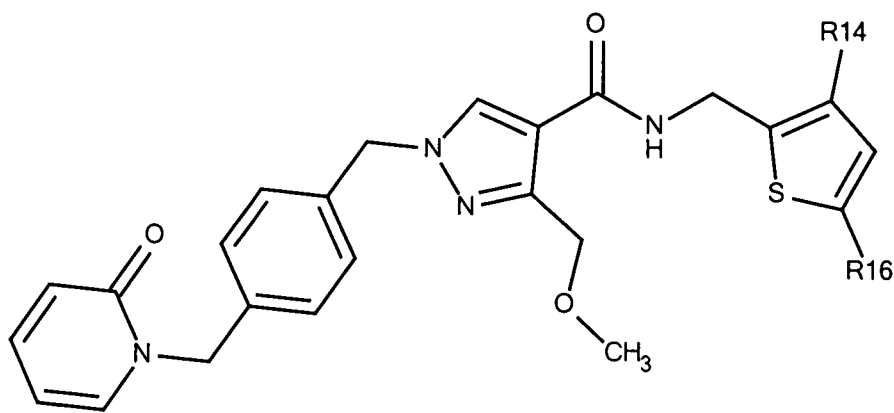
實例編號	R14	R15	R16	R18	游離鹼MW	[M+H] ⁺
33	F	OMe	H	H	491.5	
34	NHCOMe	H	H	H	500.5	
35	F	H	H	CF ₃	529.5	
36	H	H	H	CF ₃	511.5	512.3
37	CF ₃	H	H	H	511.5	512.0
38	F	H	H	H	461.5	
39	H	H	Me	H	457.5	458.3

表 4



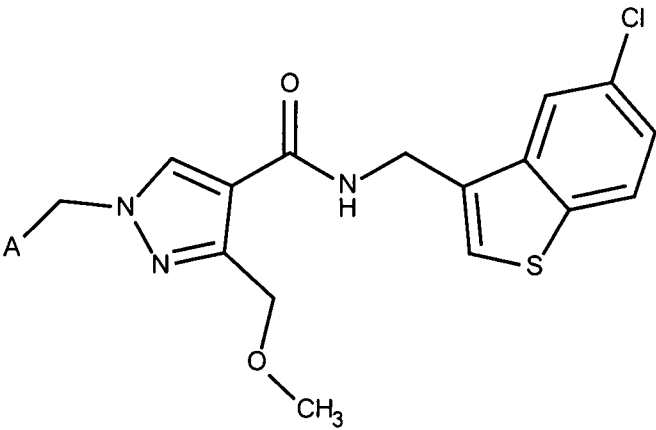
實例編號	R14	R15	R17	游離鹼MW	[M+H] ⁺
40	H	H	OMe	473.5	474.0
41	F	OMe	H	491.5	492.0
42	F	H	OMe	491.5	492.3

表 5



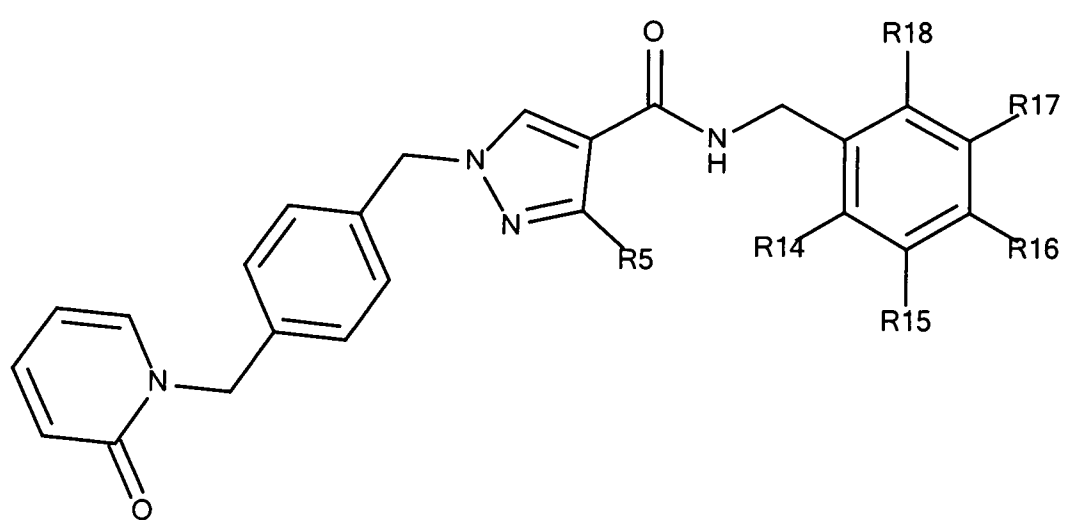
實例編號	R14	R16	游離鹼MW
43	Cl	H	483.0
44	Cl	Me	497.0

表 6



實例編號	A	游離鹼MW	[M+H] ⁺
45		533.0	533.0
46		496.0	495.9
47		520.0	520.0

表7



實例 編號	R5	R14	R15	R16	R17	R18	游離鹼 MW	[M+H] ⁺
48		CONH ₂	H	H	H	H	481.5	482.0
49		H	CONH ₂	H	H	H	481.5	481.6
50		H	H	CONH ₂	H	H	481.5	481.7
51	CF ₃	F	H	H	H	CF ₃	552.4	552.9
52		F	OMe	H	H	H	486.5	486.8
53	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	H	490.5	491.0
54	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	OMe	520.6	521.2
55	NHMe	F	OMe	H	H	H	475.5	
56	NHCH ₂ CH ₃	F	OMe	H	H	H	489.5	
57	NHCH(Me) ₂	F	OMe	H	H	H	503.6	
58	NH ₂	H	H	OCF ₃	H	H	497.5	497.6
59	NMe ₂	F	OMe	H	H	H	489.5	490.2
60	NH ₂	F	OMe	H	H	F	479.5	
61	NHMe	F	OMe	H	H	F	493.5	
62	CH ₂ OMe	F	H	H	H	H	460.5	461.2
63	CH ₂ OMe	CF ₃	H	H	H	H	510.5	511.3
64	CH ₂ OMe	F	H	H	OMe	H	490.5	491.3
65	CH ₂ OMe	F	H	Me	H	H	474.5	475.3
66	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	F	508.5	509.0
67	CH ₂ OMe	H	Cl	H	OMe	H	507.0	507.0

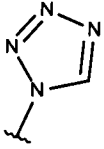
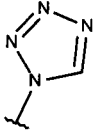
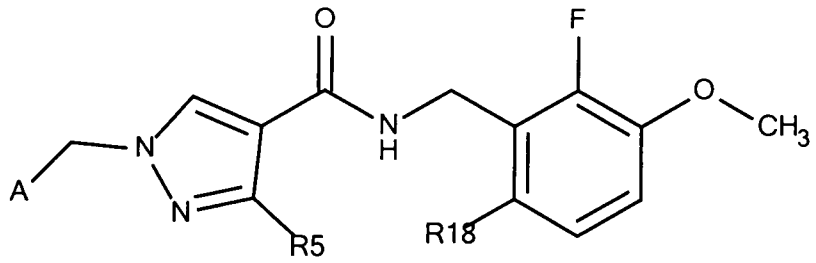
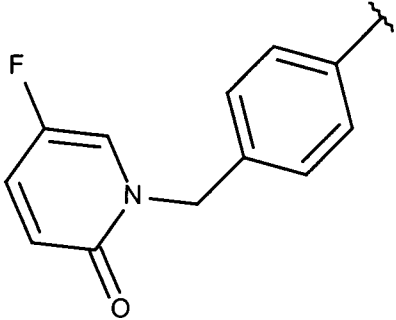
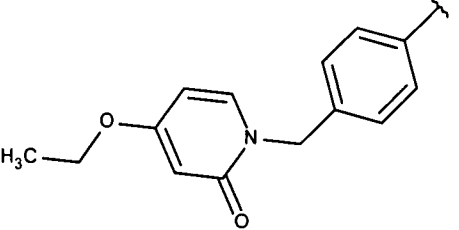
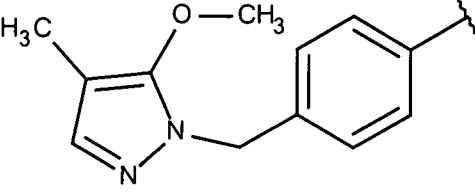
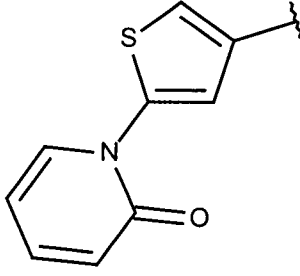
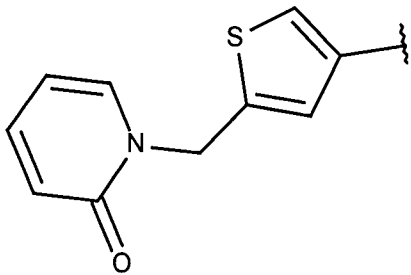
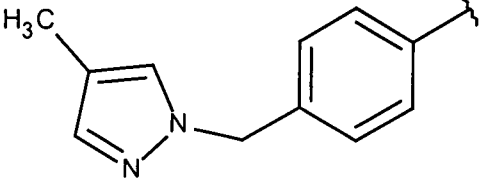
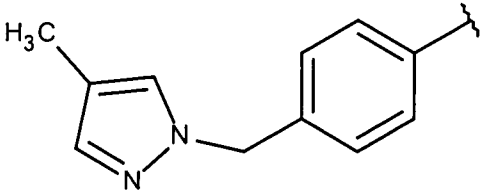
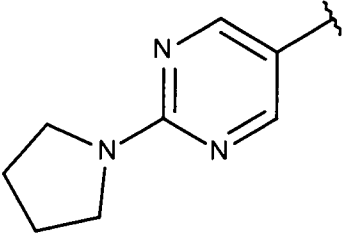
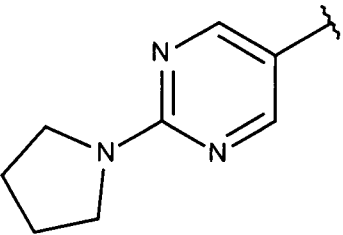
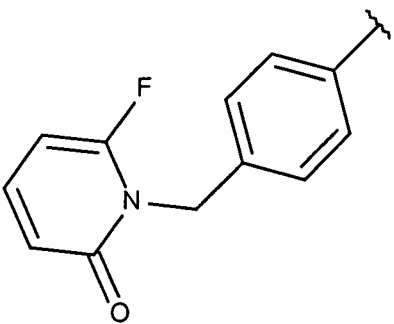
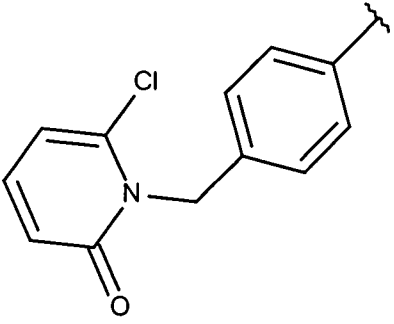
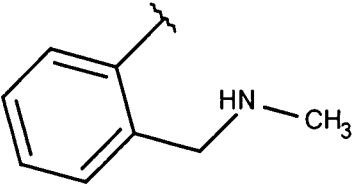
實例 編號	R5	R14	R15	R16	R17	R18	游離鹼 MW	[M+H] ⁺
68	CH ₂ OMe	CHF ₂	H	H	H	H	492.5	493.0
69	CH ₂ OMe	CHF ₂	OMe	H	H	H	522.5	523.0
70	NH ₂	F	H	H	H	CF ₃	499.5	500.0
71	NHCOMe	F	OMe	H	H	H	503.5	504.0
72	NMeCOMe	F	OMe	H	H	H	517.6	518.0
73	CH ₂ OMe	F	Cl	H	H	F	512.9	513.2
74	CH ₂ OMe	F	OMe	Me	H	H	504.6	
75	CH ₂ OMe	CN	H	H	OMe	H	497.5	
76	CH ₂ OMe	CN	H	H	Cl	H	502.0	502.2
77	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	CN	515.5	516.3
78	CH ₂ OMe	CF ₃	OMe	H	H	H	540.5	541.1
79	CH ₂ OMe	CF ₃	H	H	OMe	H	540.5	541.1
80	CH ₂ OMe	CHF ₂	H	H	H	F	510.5	511.2
81	CH ₂ OMe	CHF ₂	H	H	OMe	H	522.5	523.1
82	CH ₂ OMe	CHF ₂	H	H	OMe	F	540.5	
83	CH ₂ OMe	CHF ₂	OMe	H	H	F	540.5	541.2
84	CH ₂ OMe	Cl	H	H	OMe	H	507.0	
85	CH ₂ OMe	CONH ₂	H	H	H	F	503.5	504.3
86	CH ₂ OMe	CONH ₂	H	H	OMe	H	515.6	516.3
87	CH ₂ OMe	COOH	H	H	H	H	486.5	487.1
88	CH ₂ OMe		H	H	H	F	528.5	
89	CH ₂ OMe	H		H	H	F	528.5	
90	CH ₂ OMe	F	OCHF ₂	H	H	H	526.5	527.2
91	CH ₂ OMe	H	OCHF ₂	H	H	H	508.5	509.2
92	CH ₂ OMe	F	H	H	H	OCHF ₂	526.5	527.3
93	CH ₂ OMe	F	H	Me	H	CHF ₂	524.5	
94	CH ₂ OMe	F	H	H	F	H	478.5	479.0
95	CH ₂ OMe	H	OMe	H	F	H	490.5	491.3
96	CH ₂ OMe	F	OMe	H	F	H	508.5	509.0
97	CH ₂ OMe	F	H	H	H	Me	474.5	475.0
98	CH ₂ OMe	F	OMe	H	Cl	H	525.0	
99	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	Cl	525.0	525.0
100	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	CF ₃	558.5	
101	CH ₂ OMe	F	H	Me	H	CF ₃	542.5	
102	CH ₂ OMe	F	H	Cl	H	CF ₃	562.9	
103	CN	F	OMe	H	H	H	471.5	
129	CH ₂ OMe	F	OH	H	H	H	476.5	477.0
130	NH ₂	F	OH	H	H	H	447.5	447.9
131	CH ₂ OMe	COOMe	H	H	H	H	500.6	501.1
132	CH ₂ OMe	F	CH ₂ Me	H	H	H	488.6	489.3
133	CH ₂ OMe	H	OMe	H	H	H	472.5	473.1

表 8



實例編號	A	R5	R18	游離鹼MW	[M+H] ⁺
104		CH ₂ OMe	H	491.5	492.0
105		CH ₂ OMe	F	526.5	
106		CH ₂ OMe	F	522.5	523.0
107		CH ₂ OMe	H	508.5	

實例 編號	A	R5	R18	游離鹼 MW	[M+H] ⁺
108		CH ₂ OMe	F	526.5	527.0
109		CH ₂ OMe	F	552.6	553.0
110		CH ₂ OMe	H	507.6	
111		CH ₂ OMe	H	482.5	
112		CH ₂ OMe	H	496.6	
113		NH ₂	H	448.5	

實例 編號	A	R5	R18	游離鹼 MW	[M+H] ⁺
134		CH ₂ OMe	CN	502.5	
135		CH ₂ OMe	CN	479.5	
136		CF ₃	CN	503.5	
114		CH ₂ OMe	H	508.5	
115		CH ₂ OMe	H	525.0	
116		CH ₂ OMe	F	444.5	

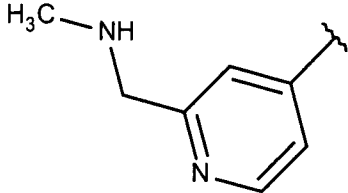
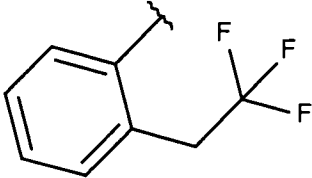
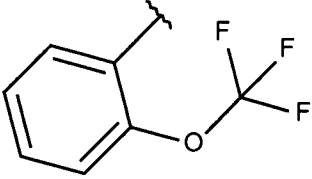
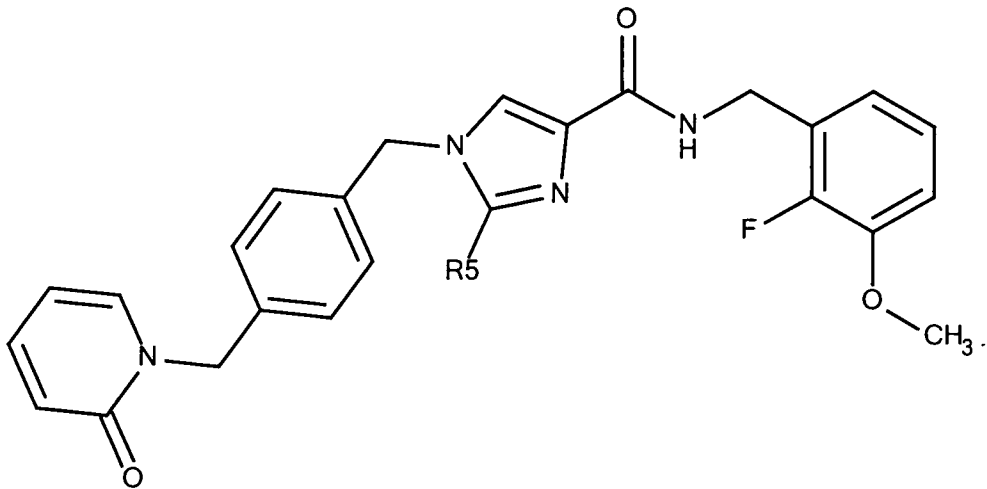
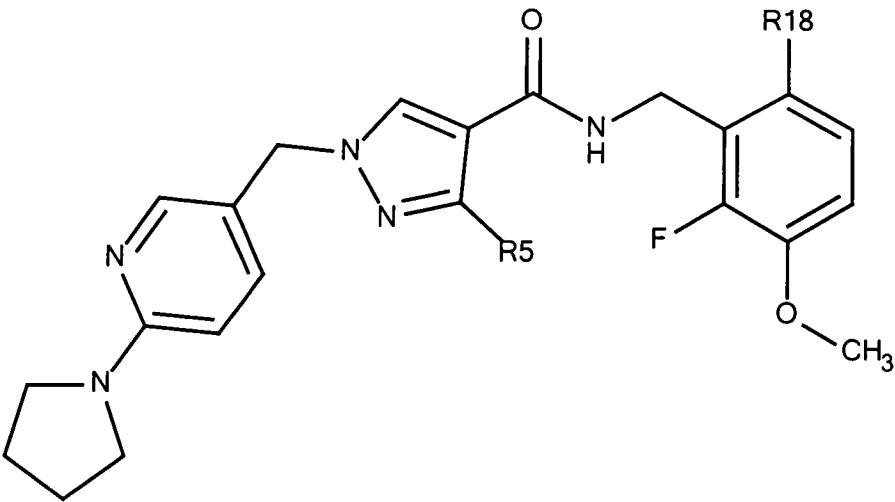
實例編號	A	R5	R18	游離鹼MW	[M+H] ⁺
117		CH ₂ OMe	H	431.4	
118		CH ₂ OMe	H	465.4	
119		CH ₂ OMe	H	467.4	

表9



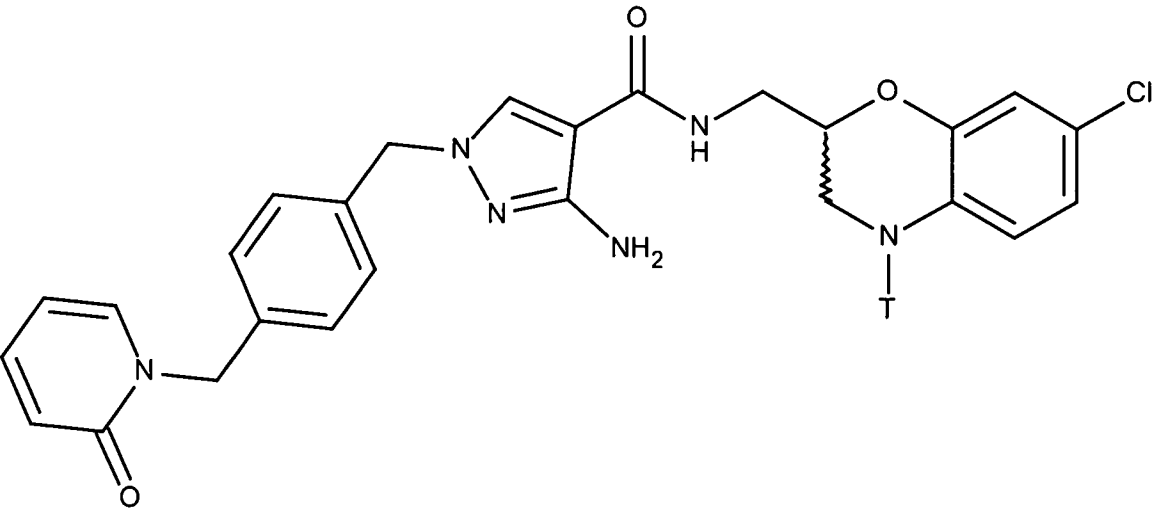
實例編號	R5	游離鹼MW	[M+H] ⁺
121	Me	460.5	461.0
122	NH ₂	461.5	
123		486.5	
124	CF ₃	514.5	515.0
125	CH ₂ OMe	490.5	

表10



實例編號	R5	R18	游離鹼MW	[M+H] ⁺
126	CF ₃	H	477.5	478.0
127	NH ₂	H	424.5	
128	CH ₂ OMe	H	453.5	
137	CH ₂ OMe	CN	478.5	
138	CF ₃	CN	502.5	

表11



實例編號	T	游離鹼MW	[M+H] ⁺
139	Me	519.0	519.1
140	H	505.0	505.1

表12：化合物名稱

實例編號	名稱
4	N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
5	N-[(3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
6	N-[(3-乙氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲

實例編號	名稱
	基)吡唑-4-甲醯胺
7	1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-{{3-(三氟甲氧基)苯基}甲基}-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
8	N-[(4-甲基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
9	N-[(2-氟-5-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
10	N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
11	N-[(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
12	N-{{4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基}甲基}-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
13	N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
14	N-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
15	N-{{2-氟-6-(三氟甲基)苯基}甲基}-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
16	N-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
17	N-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
18	N-[(3-氯-2,6-二氟苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
19	N-[(3-氯-2-氟苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
20	N-[(5-氯-2-氟苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
21	N-{{3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基}甲基}-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
22	N-[(2,6-二氯苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
23	N-{{5-氯-2-(三氟甲基)苯基}甲基}-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
24	N-[(2,4-二甲基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
25	N-[(2,6-二甲基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
26	1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)-N-[(2,4,6-三甲基苯基)甲基]吡唑-4-甲醯胺
27	N-[(3-氟-2-甲基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
28	N-[(2-氟-4-甲基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟

實例編號	名稱
	甲基)吡啶-4-甲醯胺
29	N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲醯胺
30	N-[(4-氯吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲醯胺
31	3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺
32	3-(甲氧基甲基)-N-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
33	N-[(4-氟-5-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
34	N-[(4-乙醯胺基吡啶-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
35	N-{[4-氟-2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
36	3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺
37	3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺
38	N-[(4-氟吡啶-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
39	3-(甲氧基甲基)-N-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
40	3-(甲氧基甲基)-N-[(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
41	N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
42	N-[(3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
43	N-[(3-氯噻吩-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
44	N-[(3-氯-5-甲基噻吩-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
45	N-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
46	N-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺
47	N-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
48	N-[(2-胺甲醯基苯基)甲基]-3-環丙基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
49	N-[(3-胺甲醯基苯基)甲基]-3-環丙基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
50	N-[(4-胺甲醯基苯基)甲基]-3-環丙基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺

5

實例編號	名稱
	甲基)吡唑-4-甲醯胺
51	N-{{2-氟-6-(三氟甲基)苯基}甲基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
52	3-環丙基-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
53	N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
54	N-[(2-氟-3,6-二甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
55	N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
56	3-(乙基胺基)-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
57	N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(異丙基胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
58	3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-{{4-(三氟甲氧基)苯基}甲基}吡唑-4-甲醯胺
59	3-(二甲胺基)-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
60	3-胺基-N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
61	N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
62	N-[(2-氟苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
63	3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}吡唑-4-甲醯胺
64	N-[(2-氟-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
65	N-[(2-氟-4-甲基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
66	N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
67	N-[(3-氯-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
68	N-{{2-(二氟甲基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
69	N-{{2-(二氟甲基)-3-甲氧基苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
70	3-胺基-N-{{2-氟-6-(三氟甲基)苯基}甲基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
71	3-乙醯胺基-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
72	N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(N-甲基乙醯胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-

實例編號	名稱
	基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
73	N-[(3-氯-2,6-二氟苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
74	N-[(2-氟-3-甲氧基-4-甲基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
75	N-[(2-氟基-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
76	N-[(5-氯-2-氟基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
77	N-[(6-氟基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
78	N-{{3-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
79	N-{{5-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
80	N-{{2-(二氟甲基)-6-氟苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
81	N-{{2-(二氟甲基)-5-甲氧基苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
82	N-{{6-(二氟甲基)-2-氟-3-甲氧基苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
83	N-{{2-(二氟甲基)-6-氟-3-甲氧基苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
84	N-[(2-氯-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
85	N-[(2-胺甲醯基-6-氟苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
86	N-[(2-胺甲醯基-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
87	2-({[3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基]甲醯胺基}甲基)苯甲酸
88	N-{{2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
89	N-{{2-氟-5-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
90	N-{{3-(二氟甲氧基)-2-氟苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
91	N-{{3-(二氟甲氧基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
92	N-{{2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
93	N-{{2-(二氟甲基)-6-氟-4-甲基苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
94	N-[(2,5-二氟苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺

實例編號	名稱
	基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
95	N-[(3-氟-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
96	N-[(2,5-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
97	N-[(2-氟-6-甲基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
98	N-[(5-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
99	N-[(6-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
100	N-[(2-氟-3-甲氧基-6-(三氟甲基)苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
101	N-[(2-氟-4-甲基-6-(三氟甲基)苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
102	N-[(4-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
103	3-氟基-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
129	N-[(2-氟-3-羥基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
130	3-胺基-N-[(2-氟-3-羥基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
131	2-({[3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基]甲醯胺基}甲基)苯甲酸甲酯
132	N-[(3-乙基-2-氟苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
133	3-(甲氧基甲基)-N-[(3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
104	N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基pyrazin-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
105	N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺
106	N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
107	1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺
108	N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺
109	N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-乙氧基-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺
110	N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(5-甲氧基-4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺
111	N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{{5-(2-側氧基吡啶-1-基)噻吩

實例編號	名稱
	-3-基)甲基}吡唑-4-甲醯胺
112	N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({5-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]噻吩-3-基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
113	3-胺基-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
134	3-甲氧基甲基-1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡唑-4-甲酸6-氰基-2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺
135	3-甲氧基甲基-1-(2-吡咯啶-1-基-嘧啶-5-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸6-氰基-2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺
136	1-(2-吡咯啶-1-基-嘧啶-5-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸6-氰基-2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺
114	N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-氟-6-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲醯胺
115	1-({4-[(2-氯-6-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲醯胺
116	N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({2-[(甲胺基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
117	N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(甲胺基)吡啶-4-基]甲基}吡唑-4-甲醯胺
118	N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(2,2,2-三氟乙基)苯基]甲基}吡唑-4-甲醯胺
119	N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基}吡唑-4-甲醯胺
121	N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪唑-4-甲醯胺
122	2-胺基-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪唑-4-甲醯胺
123	2-環丙基-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪唑-4-甲醯胺
124	N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-2-(三氟甲基)咪唑-4-甲醯胺
125	N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-2-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪唑-4-甲醯胺
126	N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-{[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
127	3-胺基-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-{[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡唑-4-甲醯胺
128	N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡唑-4-甲醯胺
137	3-甲氧基甲基-1-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸6-氰基-2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺
138	1-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸6-氰基-2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺
139	3-胺基-N-[(7-氯-4-甲基-2,3-二氫-1,4-苯并噁嗪-2-基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡

實例編號	名稱
	啖-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
140	3-胺基-N-[(7-氯-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啖-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺

表 13：實例之NMR資料(溶劑d6 DMSO)

實例編號	化學位移
4	1.98 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.22 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.86-6.90 (1H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.19-7.29 (5H, m), 7.53 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.74 (1H, t, J = 5.7Hz)
5	1.87 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.22 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.80-6.86 (3H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.23-7.29 (4H, m), 7.53 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.75 (1H, br. s)
6	1.30 (3H, t, J = 6.9Hz), 1.98 (3H, s), 3.99 (2H, q, J = 7.0Hz), 4.34 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.22 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.78-6.84 (3H, m), 7.19-7.27 (6H, m), 7.53 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.75 (1H, t, J = 5.8Hz)
7	1.98 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 6.0Hz), 5.22 (2H, s), 5.41(2H, s), 7.19-7.33 (8H,m), 7.46 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.53 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.86 (1H, t, J = 5.9Hz)
8	1.98 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.32 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.22 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.11-7.23 (9H, m), 7.54 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.75 (1H, t, J = 5.9 Hz)
9	1.98 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.23 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.84-6.87 (2H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.21-7.29 (5H, m), 7.54 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.77 (1H, t, J = 5.7Hz)
10	1.98 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.25 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.23 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J = 8.4, 2.4Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.24 (1H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.54 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 0.6), 8.51 (1H, t, J = 5.6Hz)
11	1.98 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.33 (2H, d, J= 5.0Hz), 5.22 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.74 (2H, d, J= 9.7Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.24 (2H, d, J = 3.7Hz), 7.26 (1H, s), 7.54 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.55 (1H, t, J = 5.0Hz)
12	1.98 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.2Hz), 5.23 (2H, s), 5.42 (2H, s), 7.20-7.24 (5H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.54 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.78 (1H, t, J = 4.8Hz)
13	1.98 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.1Hz), 5.22 (2H, s), 5.38 (2H, s), 7.06-7.09 (2H, m), 7.10-7.13 (2H, m), 7.18-7.26 (3H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 7.54 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.65 (1H, t, J = 5.1Hz)
14	1.98 (3H, s), 4.49-4.50 (2H, m), 5.21 (2H, s), 5.38 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.23-7.27 (4H, m), 7.34-7.43 (2H, m), 7.54 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.55 (1H, t, J = 4.8Hz)
15	1.98 (3H, s), 4.52 (2H, d, J = 3.9Hz), 5.21 (2H,s), 5.38 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.23-7.25 (3H, m), 7.53 (1H, s), 7.58-7.63 (3H, m), 8.35 (1H, s), 8.51 (1H, t, J= 4.3Hz)
16	1.98 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 5.1Hz), 5.22 (2H, s), 5.39 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 4.5Hz), 7.27 (1H, s), 7.38 (2H, d, J = 7.4Hz), 7.54 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.67 (1H, t, J = 5.1Hz)
17	1.98 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.23 (2H, s), 5.41 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.26-7.29 (3H, m), 7.37 (1H, t, J = 8.2Hz), 7.43 (1H, dd, J = 10.0, 2.0Hz), 7.55 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.82 (1H, t, J = 5.8Hz)
18	1.98 (3H, s), 4.44 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.22 (2H, s), 5.39 (2H, s), 7.18-7.27 (6H, m), 7.53 (1H, s), 7.58-7.62 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.71 (1H, t, J = 5.2Hz)

實例編號	化學位移
19	1.98 (3H, s), 4.44 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.23 (2H, s), 5.41 (2H, s), 7.19-7.23 (4H, m), 7.27-7.32 (3H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.53 (1H, s), 8.44 (1H,s), 8.82 (1H, t, J= 5.6Hz)
20	1.98 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.23 (2H, s), 5.41 (2H, s), 7.19-7.30 (6H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.54 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.80 (1H, t, J = 5.7Hz)
21	1.98 (3H, s), 4.56 (2H, d, J = 3.7 Hz), 5.21 (2H, s), 5.39 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.24 (2H, d, J = 2.8Hz), 7.26 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.82 (1H, t, J = 7.8Hz), 8.35 (1H, s), 8.54 (1H, t, J = 4.2Hz)
22	1.98 (3H, s), 4.61 (2H, d, J = 4.4Hz), 5.21 (2H, s), 5.38 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.22-7.26 (3H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.49-7.53 (3H, m), 8.38 (1H, s), 8.45 (1H, t, J= 4.3Hz)
23	1.98 (3H, s), 4.54 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.23 (2H, s), 5.44 (2H, s), 7.20-7.24 (3H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.53 (2H, d, J = 5.5Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.49 (1H, s), 8.90 (1H, t, J = 5.8Hz)
24	1.98 (3H, s), 2.24 (6H, s), 4.31 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.22 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.98 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18-7.29 (5H, m), 7.54 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.60 (1H, t, J = 5.6 Hz)
25	1.97 (3H, s), 2.31 (6H, s), 4.38 (2H, d, J = 4.7 Hz), 5.21 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.07-7.11 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.23 (2H, d, J = 3.5 Hz), 7.25 (1H, s), 7.53 (1H, s), 8.26 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.38 (1H, s)
26	1.97 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.26 (6H, s), 4.34 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.21 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.84 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.23-7.25 (3H, m), 7.53 (1H, s), 8.20 (1H, t, J = 4.7Hz), 8.38 (1H, s)
27	1.98 (3H, s), 2.19 (3H, d, J = 1.7Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.22 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.04-7.09 (2H, m), 7.16-7.29 (6H, m), 7.53 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.68 (1H, t, J = 5.2Hz)
28	1.98 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.23 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.01 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.19-7.22 (3H, m), 7.24 (1H, s), 7.27 (1H s), 7.29 (1H, s), 7.55 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.75 (1H, t, J = 5.7 Hz)
29	1.99 (3H, s), 4.55 (2H, dd, J = 5.5, 1.4Hz), 5.23 (2H, s), 5.41 (2H, s), 7.19-7.24 (3H, m), 7.28 (2H, d, J= 8.2Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.67-7.72 (1H, m), 8.36-8.38 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.76 (1H, t, J = 4.2Hz)
30	1.99 (3H, s), 4.49 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.24 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.20-7.25 (3H, m), 7.30-7.31 (2H, m), 7.49-7.50 (2H, m), 7.55 (1H, s), 8.52 (2H, d, J = 5.8Hz), 8.97 (1H, d, J= 5.9Hz)
31	3.20 (3H, m), 4.53 (2H, d, J = 2.9Hz), 4.59 (2H, d, J = 5.2Hz), 5.06 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.19-6.27 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.18-7.34 (4H, m), 7.36-7.47 (1H, m), 7.76 (2H, t, J = 6.4Hz), 8.24-8.37 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.74-8.86 (2H, m)
32	2.73 (3H, s), 3.22 (3H, s), 4.46 - 4.58 (4H, m), 5.08 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.20 - 6.27 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.20 - 7.32 (4H, m), 7.42 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.8Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1.5, 6.8Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.30 (1H, s), 8.39 (1H, dd, J = 2.0, 8.3Hz), 8.64 - 8.76 (2H, m)
36	3.21 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.58 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.20-7.31 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.70 (1H, dd, J = 7.9, 4.7Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.8Hz), 8.28 (1H, s), 8.50 (1H, t, J = 5.8Hz), 8.62 (1H, d, J = 4.9Hz)
37	3.20 (3H, m), 4.53 (2H, d, J = 2.9Hz), 4.59 (2H, d, J = 5.2Hz), 5.06 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.19-6.27 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.18-7.34 (4H, m), 7.36-7.47 (1H, m), 7.76 (2H, t, J = 6.4Hz), 8.24-8.37 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.74-8.86 (2H, m)

實例編號	化學位移
39	2.73 (3H, s), 3.22 (3H, s), 4.46 - 4.58 (4H, m), 5.08 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.20 - 6.27 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.20 - 7.32 (4H, m), 7.42 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.8Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1.5, 6.8Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.30 (1H, s), 8.39 (1H, dd, J = 2.0, 8.3Hz), 8.64 - 8.76 (2H, m)
40	3.21 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.40 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.55 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J = 1.4, 6.6Hz), 6.40 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.1Hz), 6.67 (1H, dd, J = 0.8, 8.2Hz), 6.88 (1H, dd, J = 0.8, 7.3Hz), 7.22-7.29 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 9.2Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.3, 8.2Hz), 7.76 (1H, ddd, J = 0.8, 2.1, 6.8Hz), 8.28 (1H, s), 8.42 (1H, t, J = 5.8Hz)
41	3.25 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.46-4.57 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7 Hz), 6.39 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.2 Hz), 7.17-7.28 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9 Hz), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8 Hz), 8.21-8.29 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.4 Hz)
42	3.21 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.49 (2H, dd, J = 2.0, 5.5Hz), 4.54 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.23 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.38 - 6.43 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J = 3.0, 8.9Hz), 7.20 - 7.25 (2H, m), 7.25 - 7.30 (2H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.65 (1H, t, J = 8.9Hz), 7.76 (1H, dd, J = 1.5, 6.8Hz), 8.26 (1H, s), 8.31 (1H, t, J = 5.5Hz)
45	3.17 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.21 (1H, dt, J = 6.8, 1.3Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.3Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.38-7.42 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 1.8Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.22 (1H, s), 8.36-8.43 (1H, m)
46	1.91-1.93 (4H, m), 3.19 (3H, s), 3.31-3.36 (4H, m), 4.54 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.12 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.6, 2.0Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.7, 2.4Hz), 7.68 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.01 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.14 (1H, s), 8.38 (1H, t, J = 5.2Hz)
47	1.98 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.20 (2H, s), 5.27 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.22 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 2.0Hz), 7.52 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.22 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.7Hz)
48	0.72-0.75 (2H, m), 0.80-0.84 (2H, m), 2.50-2.55 (1H, m), 4.52 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.06 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.21-6.25 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 7.35-7.49 (4H, m), 7.77 (1H, dd, J = 1.9, 6.8Hz), 7.80 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.31 (1H, t, J = 6.0Hz)
49	0.72-0.76 (2H, m), 0.79-0.84 (2H, m), 2.52-2.64 (1H, m), 4.40 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.06 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.38-7.44 (4H, m), 7.72-7.77 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.9Hz)
50	0.73-0.76 (2H, m), 0.79-0.84 (2H, m), 2.57-2.62 (1H, m), 4.41 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.07 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.27-7.35 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 1.9, 6.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.91 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.20 (1H, t, J = 6.0Hz)
51	4.52 (2H, d, J = 3.9Hz), 5.06 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.38 (1H, t, J = 9.0Hz), 7.26 (4H, s), 7.39-7.45 (1H, m), 7.63 (3H, t, J = 2.0Hz), 7.76 (1H, dd J = 4.8, 1.9Hz), 8.35 (1H, s), 8.51 (1H, t, J = 4.5Hz)
52	0.72-0.75 (2H, m), 0.79-0.82 (2H, m), 2.56-2.62 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.06 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.9Hz), 6.86-6.90 (1H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.25 (2H,

實例編號	化學位移
	d, J = 8.1Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, q, J = 5.1Hz), 8.12 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.9Hz)
53	3.2 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.52 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.8Hz), 6.86-6.90 (1H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.22-7.27 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.24 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.7Hz)
54	3.16 (3H, s), 3.77 (6H, d, J = 1.8Hz), 4.39 (2H, dd, J = 1.6, 5.2Hz), 4.45 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.36-6.40 (1H, m), 6.76 (1H, dd, J = 1.7, 9.1 Hz), 7.05 (1H, t, J = 9.4Hz), 7.17-7.27 (4H, m); 7.40 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.74 (1H, dd, J = 2.1, 6.8Hz), 7.95 (1H, t, J = 5.1Hz), 8.21 (1H, s)
58	4.36 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.27-7.31 (2H, m), 7.38-7.43 (3H, m), 7.76 (1H, dd, J = 2.0, 6.8Hz), 7.97 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.9Hz)
59	2.72 (6H, s), 3.82 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.07 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.21-6.25 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.86-6.89 (1H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.21-7.25 (4H, m), 7.39-7.41 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.9, 1.6Hz), 8.07 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.8Hz)
62	3.20 (3H, s), 4.42 (2H, J = 5.7Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.13-7.38 (8H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.25 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.8Hz)
63	3.20 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.57 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.22-7.31 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.5, 2.1Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.29 (1H, s), 8.43 (1H, t, J = 5.8Hz)
64	3.20 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.52 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.80-6.81 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 9.6, 8.9Hz), 7.20-7.30 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 9.2, 6.6, 2.1Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.25 (1H, s), 8.33 (1H, t, J = 5.7Hz)
65	2.28 (3H, s), 3.20 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.52 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.93-7.04 (2H, m), 7.18-7.30 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 9.2, 6.6, 2.1Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.24 (1H, s), 8.30 (1H, t, J = 5.7Hz),
66	3.20 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.43 (2H, d, J = 5.3Hz), 4.49 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.21 (1H, dt, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.1Hz), 7.02 (1H, dt, J = 1.9, 9.2Hz), 7.12 (1H, dt, J = 5.3, 9.3Hz), 7.18-7.27 (4H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 9.2Hz), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.21 (1H, s), 8.24 (1H, t, J = 5.3Hz)
67	3.21 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 5.9Hz), 4.54 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J = 1.4, 6.7Hz), 6.40 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.2Hz), 6.82 (1H, dd, J = 1.4, 2.4Hz), 6.87-6.93 (2H, m), 7.21-7.31 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 9.2Hz), 7.76 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.24 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.9Hz)
68	3.18 (3H, d, J = 0.7Hz), 4.53 (4H, d, J = 8.8Hz), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, tt, J = 1.0, 6.7Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.13-7.45 (8H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.76 (1H, dd, J = 2.0, 6.8Hz), 8.25 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.9Hz)

實例編號	化學位移
69	3.19 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.59 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dt, J = 1.0, 9.1Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.14-7.48 (7H, m), 7.76 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.27 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.9Hz)
70	4.14 (2H, d, J = 6.2Hz), 4.55 (2H, br.s), 5.04 (2H, s), 6.20 (1H, td, J = 6.7, 1.3Hz), 6.38 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.20-7.29 (4H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 3.8Hz), 7.60 (3H, br.s), 7.74 (2H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 8.40 (1H, br.s), 12.01 - 12.19 (1H, m)
71	1.98 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.04 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, dd, J = 9.1, 0.5Hz), 6.79-6.83 (1H, m), 7.03-7.05 (2H, m), 7.08-7.10 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.39-7.43 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 9.13 (1H, t, J = 5.9Hz), 10.53 (1H, s)
72	1.93 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.05 (2H, s), 5.64 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.3Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.79-6.81 (1H, m), 6.87 (1H, br.s), 7.03-7.06 (2H, m), 7.07-7.11 (2H, m), 7.18-7.21 (2H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 9.08 (1H, br.s)
73	3.22 (3H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.3Hz), 4.51 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.15 - 7.29 (5H, m), 7.38 - 7.46 (1H, m), 7.54 - 7.64 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 1.5, 6.8Hz), 8.20 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.4Hz)
76	3.22 (3H, s), 4.54 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.40 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.1Hz), 7.20-7.30 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 9.2Hz), 7.52-7.59 (2H, m), 7.76 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 7.84-7.91 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.58 (1H, t, J = 5.7Hz)
77	3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.47-4.55 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.17-7.31 (5H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.6, 1.5Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.20 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.2Hz)
78	3.20 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.49-4.56 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.2Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.22-7.29 (4H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.55 (1H, t, J = 8.1Hz), 7.76 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.27 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.8Hz)
79	3.20 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.53 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.40 (1H, dt, J = 1.0, 9.1Hz), 6.96-7.05 (2H, m), 7.22-7.31 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.76 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.29 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.8Hz)
80	3.16 (3H, s), 4.43-4.52 (4H, m), 5.05 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dt, J = 1.0, 9.2Hz), 7.23 (4H, q, J = 8.3Hz), 7.31-7.62 (5H, m), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.22 (1H, s), 8.33 (1H, t, J = 5.4Hz)
81	3.18 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.51 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.40 (1H, dt, J = 1.2, 9.0Hz), 6.88-6.98 (2H, m), 7.03-7.33 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.51 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.76 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.26 (1H, s), 8.38 (1H, t, J = 5.8Hz)
83	3.12 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.52-4.59 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dt, J = 1.0, 9.2Hz), 7.15-7.44 (8H, m), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.08 (1H, t, J = 4.9Hz), 8.22 (1H, s)
85	3.17 (3H, s), 4.44 (2H, s), 4.54 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.14-7.32 (6H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.07-8.18 (2H, m), 8.21 (1H,

實例編號	化學位移
	s)
86	3.21 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.06 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.82-6.91 (2H, m), 7.18-7.33 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.76 (1H, d, J = 6.8, 2.1Hz), 7.81 (1H, br. s), 8.25 (1H, s), 8.30 (1H, t, J = 6.0Hz)
87	3.21 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.70 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.06 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dd, J = 1.3, 9.1 Hz), 7.21-7.28 (4H, m), 7.32-7.44 (3H, m), 7.51 (1H, td, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 2.1, 6.8 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 1.4, 7.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.08 (1H, br. s)
90	3.21 (3H, s), 4.45 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.16-7.31 (7H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.38-7.44 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.26 (1H, s), 8.45 (1H, t, J = 5.8Hz)
91	3.20 (3H, s), 4.40 (2H, d, J = 5.9Hz), 4.54 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.02-7.10 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.21-7.29 (4H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1 Hz), 8.24 (1H, s), 8.41 (1H, t, J = 5.9Hz)
92	3.18 (3H, s), 4.43 (2H, d, J = 5.3Hz), 4.47 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 6.6, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.14 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.36-7.47 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.11 (1H, t, J = 5.1Hz), 8.20 (1H, s)
94	3.21 (3H, s), 4.40 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dt, J = 1.0, 9.1Hz), 7.15 (2H, dd, J = 4.9, 8.4Hz), 7.20-7.30 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.76 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.25 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.8Hz)
95	3.21 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.9Hz), 4.55 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.19-6.27 (1H, m), 6.40 (1H, dd, J = 0.6, 9.2Hz), 6.65-6.75 (3H, m), 7.22-7.31 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 9.0Hz), 7.73-7.81 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.9Hz)
96	3.21 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.68 (1H, ddd, J = 9.0, 4.9, 3.1Hz), 7.02 (1H, ddd, J = 10.1, 6.8, 3.1Hz), 7.19-7.30 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.25 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.8 Hz)
97	2.37 (3H, s), 3.15 (3H, s), 4.42 (2H, dd, J = 1.7, 5.1Hz), 4.48 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dt, J = 0.9, 9.2Hz), 7.02 (2H, dd, J = 8.0, 11.8Hz), 7.16-7.29 (5H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.74 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.04 (1H, t, J = 5.2Hz), 8.22 (1H, s)
99	3.18 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.49 (4H, d, J = 4.9Hz), 5.06 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.21 (1H, dt, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.1Hz), 7.12-7.28 (6H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.7Hz), 8.14 (1H, t, J = 5.1Hz), 8.21 (1H, s)
129	3.20 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.52 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.21 (1H, dt, J = 6.6, 1.2Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.73 (1H, dt, J = 6.4, 1.4Hz), 6.83 (1H, dt, J = 8.2, 1.7Hz), 6.91 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 1.7Hz), 8.24 (1H, s), 8.28 (1H, t, J = 5.1Hz), 9.73 (1H, br. s)
130	4.35 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.36 (2H, br. s), 6.22 (1H, dt, J = 6.6, 1.2 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.70 (1H, dt, J = 7.6, 1.4Hz), 6.82 (1H, dt,

實例編號	化學位移
	J = 8.3, 1.6Hz), 6.90 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 7.0, 1.8Hz), 7.99 (1H, s), 8.20 (1H, t, J = 5.6Hz), 9.70 (1H, br. s)
131	3.20 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.68 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.06 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, ddd, J = 0.6, 1.3, 9.1Hz), 7.22-7.28 (4H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J = 1.2, 7.9Hz), 7.56 (1H, dt, J = 1.5, 7.5Hz), 7.77 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 7.86 (1H, dd, J = 1.4, 7.8Hz), 8.26 (1H, s), 8.32 (1H, t, J = 5.9Hz)
132	1.16 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.62 (2H, q, J = 7.6Hz), 3.20 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.52 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.13-7.30 (6H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.77 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.26 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.8Hz)
133	3.19 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.53 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dt, J = 1.0, 9.1Hz), 6.78-6.83 (1H, m), 6.83-6.88 (2H, m), 7.18-7.30 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.77 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.7Hz), 8.25 (1H, s), 8.36 (1H, t, J = 5.9Hz)
104	3.20 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.52 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.87-6.90 (1H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.30-7.35 (3H, m), 7.76 (1H, dd, J = 4.3, 1.0Hz), 8.02 (1H, d, J = 1.2Hz), 8.26 (1H, s), 8.36 (1H, t, J = 5.7Hz)
106	2.10 (3H, d, J = 0.6Hz), 3.20 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.43 (2H, d, J = 5.3Hz), 4.49 (2H, s), 5.01 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.07 (1H, dd, J = 6.9, 1.9Hz), 6.20 (1H, s), 7.01 (1H, td, J = 9.2, 1.7Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.18-7.24 (4H, m), 7.61 (1H, d, J = 6.9Hz), 8.20 (1H, s), 8.23 (1H, t, J = 5.0Hz)
108	3.20 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.50 (2H, d, J = 3.6Hz), 4.49 (2H, s), 5.00 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.43 (1H, dd, J = 10.0, 5.4Hz), 7.01 (1H, td, J = 9.2, 1.7Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.53-7.58 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J = 4.6, 3.4Hz), 8.21 (1H, s), 8.23 (1H, t, J = 5.2Hz)
109	2.50 (3H, t, J = 1.8Hz), 3.20 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.98 (2H, q, J = 7.0Hz), 4.43 (2H, d, J = 5.1Hz), 4.49 (2H, s), 4.98 (2H, s), 5.25 (2H, s), 5.77 (1H, d, J = 2.7Hz), 5.92 (1H, dd, J = 7.6, 2.9Hz), 7.01 (1H, td, J = 9.2, 1.7Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.18-7.23 (4H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.20 (1H, s), 8.23 (1H, t, J = 5.1Hz)
121	2.26 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 6.3Hz), 5.07 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.22 (1H, ddd, J = 6.6, 6.6, 1.4Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.81-6.85 (1H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.5, 2.0Hz), 7.64 (1H, s), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 2.0Hz), 8.31 (1H, t, J = 6.0Hz)
124	3.82 (3H, s), 4.44 (2H, d, J = 6.2Hz), 5.08 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J = 6.6, 1.4Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.9Hz), 6.85 (1H, dt, J = 6.6, 1.8Hz), 7.01-7.08 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.41 (1H, ddd, J = 8.8, 6.6, 2.1Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.6, 1.7Hz), 8.09 (1H, s), 8.68 (1H, br. s)
126	1.90-1.94 (4H, m), 3.31-3.37 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.26 (2H, s), 6.44 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.85-6.90 (1H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.4Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.3Hz), 8.36 (1H, d, J = 0.6Hz), 8.74 (1H, t, J = 5.8Hz)
139	2.81 (3H, s), 2.98 (1H, dd, J = 12.0, 7.3Hz), 3.26 (1H, dd, J = 12.0, 2.6Hz), 3.35-3.45 (2H, m), 4.26-4.28 (1H, m), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.37 (2H, br. s), 6.22 (1H, td, J = 6.6, 1.3Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.7Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.6, 2.4Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 7.0, 1.9Hz), 7.99 (1H, s), 8.00 (1H, t, J

實例編號	化學位移
	= 5.7Hz)
140	2.96-3.02 (1H, m), 3.29-3.34 (1H, m), 3.34-3.43 (2H, m), 4.07-4.12 (1H, m), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.36 (2H, br. s), 5.93 (1H, br. s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.9Hz), 6.55-6.58 (1H, m), 6.68-6.71 (2H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 7.0, 2.0Hz), 7.98 (1H, t, J = 5.8Hz), 7.99 (1H, s)

生物學方法

式(I)化合物抑制血漿激肽釋放素之能力可使用以下生物學分析來測定：

測定對血漿激肽釋放素之IC₅₀值

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

自此等分析獲取之資料顯示在表14中。

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

測定對KLK1之IC₅₀值

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

自此分析獲取之資料顯示在表14中。

對於針對相關酶FXIa之抑制活性進一步篩選所選擇之化合物。

式(I)化合物抑制FXIa之能力可使用以下生物學分析來測定：

測定對FXIa之抑制%

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

自此分析獲取之資料顯示在表14中

表14

實例編號	IC ₅₀ (人類PKal) nM	IC ₅₀ (人類KLK1) nM	40 μM處之抑制% (人類FXIa)
1	698	>10000	0
2	8.7	>10000	8
3	2580	>10000	3
4	136	>10000	
5	364	>10000	
6	2360	>10000	0
7	>10000	>10000	
8	539	>10000	
9	239	>10000	
10	1270	>10000	
11	456	>10000	
12	746	>10000	
13	439	>10000	
14	514	>10000	
15	219	>10000	
16	263	>10000	
17	865	>10000	
18	373	>10000	
19	1130	>10000	
20	740	>10000	
21	257	>10000	
22	1350	>10000	

實例編號	IC ₅₀ (人類PKal) nM	IC ₅₀ (人類KLK1) nM	40 μM處之抑制% (人類FXIa)
23	1060	>10000	
24	717	>10000	
25	1840	>10000	
26	1340	>10000	
27	>10000	>10000	
28	280	>10000	
29	2190	>10000	
30	915	>10000	
31	392	>10000	
32	7870	>10000	
36	4170	>10000	0
37	392	>10000	0
39	7870	>10000	0
40	3700	>10000	1
41	3.3	>40000	0
42	831	>10000	1
45	144	>10000	
46	2400	>10000	
47	753	>10000	
48	647	>10000	2
49	5450	>10000	0
50	1800	>10000	
51	48.9	>40000	
52	23.3	>40000	1
53	20.2	>10000	
54	2.1	>40000	17
58	5780	>10000	0
59	73.4	>10000	0
62	572	>10000	0
63	342	>10000	0
64	35.2	>10000	0
65	43.3	>10000	0
66	4.6	>10000	4
67	393	>10000	0
68	81.1	>10000	6
69	16.8	>40000	0
70	26.7	>10000	6
71	300	>10000	0
72	6610	>10000	1
73	120	>10000	8
76	28.3	>40000	5
77	0.6	>40000	28
78	612	>10000	0
79	14.7	>40000	2
80	20.4	>40000	
81	2.3	>40000	1
83	6.8	>40000	14

實例編號	IC ₅₀ (人類PKal) nM	IC ₅₀ (人類KLK1) nM	40 μM處之抑制% (人類FXIa)
85	79.2	>40000	46
86	8.7	>40000	
87	>10000	>10000	2
90	154	>40000	2
91	523	>10000	0
92	16.0	>10000	4
94	780	>10000	0
95	308	>40000	1
96	75.0	>40000	0
97	153	>10000	0
99	6.4	>10000	4
129	437	>40000	0
130	174	>40000	0
131	1510	>10000	0
132	135	>40000	0
133	90.2	>10000	1
104	691	>10000	0
106	140	>10000	2
108	5.5	>10000	
109	2980	>10000	2
121	43.9	>10000	0
124	191	>10000	0
126	742	>10000	10
139	64.7	>40000	33
140	10.6	>40000	9

藥物動力學

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

表15：經口暴露資料

實例編號	媒劑	經口劑量(mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (min)
2	10% DMSO/10%十六醇聚 氧乙烯醚/80% SWFI	9.5	351	60
41	10% DMSO/10%十六醇聚 氧乙烯醚/80% SWFI	10.5	1534	180



實例編號	媒劑	經口劑量(mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (min)
51	5%十六醇聚氧乙烯醚/5%乙醇/90%磷酸鹽緩衝鹽水	13.7	101	15
52	10% DMSO/10%十六醇聚氧乙烯醚/80% SWFI	17.9	1472	45
53	10% DMSO/10%十六醇聚氧乙烯醚/80% SWFI	8.6	1031	15
66	10% DMSO/10%十六醇聚氧乙烯醚/80% SWFI	11.3	2892	60
77	10% DMSO/10%十六醇聚氧乙烯醚/80% SWFI	5.5	397	30

【圖式簡單說明】

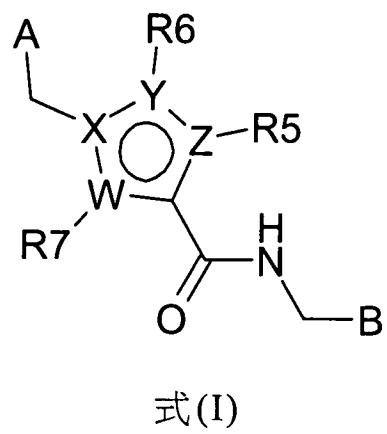
無

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



其中

B為經1至4個選自以下之取代基取代之苯基：烷基^b、烷氧基、OH、鹵基、CN、雜芳基、COOR8、NHCOR8、CONR8R9、OCF₃及CF₃；

或B選自苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并嗎啉基及含有一個或兩個選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜環；其中該5員或6員雜環可為芳族或非芳族的；且其中該苯并噻吩基、該苯并呋喃基、該苯并嗎啉基或該5員或6員雜環經1至3個選自以下之取代基取代：烷基^b、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、雜芳基、COOR8、NHCOR8、CONR8R9、OCF₃及CF₃；

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

R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、環烷基、烷氧基、鹵基、OH、芳基、雜芳基、N鍵聯之吡咯啉基、N鍵聯之哌啉基、N鍵聯之嗎啉基、N鍵聯之哌嗪基、-NR8R9、CN、COOR8、CONR8R9、-NR8COR9及CF₃；其中R5及R6中之至少一者存在且不為H；

R7為H；

A選自芳基及雜芳基；其中芳基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、亞甲二氧基、伸乙二氧基、OH、鹵基、CN、雜芳基、 $-(CH_2)_{0-3}-O-$ 雜芳基、芳基^b、 $-O-$ 芳基^b、 $-(CH_2)_{1-3}-$ 芳基^b、 $-(CH_2)_{1-3}-$ 雜芳基、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_{10}R_{11}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-NR_{10}R_{11}$ 、 OCF_3 及 CF_3 ；且雜芳基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、 OCF_3 、鹵基、CN、芳基、 $-(CH_2)_{1-3}-$ 芳基、 $-(CH_2)_{0-3}-NR_{10}R_{11}$ 、雜芳基^b、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_{10}R_{11}$ 及 CF_3 ；

R8及R9獨立地選自H及烷基；

烷基為具有至多10個碳原子(C_1-C_{10})之直鏈飽和烴或具有3至10個碳原子(C_3-C_{10})的分支鏈飽和烴；烷基可視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代： (C_1-C_6) 烷氧基、OH、CN、 CF_3 、 $COOR_{10}$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 、氟及 $NR_{10}R_{11}$ ；

烷基^b為具有至多6個碳原子之直鏈飽和烴或具有3至6個碳原子(C_{3-6})之分支鏈飽和烴；烷基^b可視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代： (C_1-C_6) 烷氧基、OH、CN、 CF_3 、 $COOR_{10}$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 及氟；

環烷基為具有3至6個碳原子之單環飽和烴；

烷氧基為具有1至6個碳原子(C_1-C_6)的直鏈O-鍵聯之烴或具有3至6個碳原子(C_3-C_6)的分支鏈O-鍵聯之烴；烷氧基可視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、 CF_3 、 $COOR_{10}$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 、氟及 $NR_{10}R_{11}$ ；

芳基為苯基、聯苯基或萘基；芳基可視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、亞甲二氧基、伸乙二氧基、OH、鹵基、CN、雜芳基、 $-(CH_2)_{0-3}-O-$ 雜芳基、芳基^b、-

O-芳基^b、 $-(CH_2)_{1-3}$ -芳基^b、 $-(CH_2)_{1-3}$ -雜芳基、-COOR₁₀、-CONR₁₀R₁₁、 $-(CH_2)_{0-3}$ -NR₁₀R₁₁、OCF₃及CF₃；

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

雜芳基為5員、6員、9員或10員單環或雙環芳環，其在可能時含有1、2、3或4個獨立地選自N、NR₈、S及O之環成員；雜芳基可視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、OCF₃、鹵基、CN、芳基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -芳基、 $-(CH_2)_{0-3}$ -NR₁₀R₁₁、雜芳基^b、-COOR₁₀、-CONR₁₀R₁₁及CF₃；

雜芳基^b為5員、6員、9員或10員單環或雙環芳環，其在可能時含有1、2或3個獨立地選自N、NR₈、S及O之環成員；其中雜芳基^b可視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、鹵基、CN、芳基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -芳基、-COOR₁₀、-CONR₁₀R₁₁、CF₃及NR₁₀R₁₁；

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

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

2. 如請求項1之化合物，其中B選自經1至4個選自以下之取代基取代之苯基：烷基^b、烷氧基、OH、鹵基、CN、雜芳基、COOR₈、NHCOR₈、CONR₈R₉、OCF₃及CF₃；或B選自苯并噻吩

基、苯并呋喃基及含有一個或兩個選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜環；其中該5員或6員雜環可為芳族或非芳族的；且其中該苯并噻吩基、該苯并呋喃基或該5員或6員雜環經1至3個選自以下之取代基取代：烷基^b、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、雜芳基、COOR₈、NHCOR₈、CONR₈R₉、OCF₃及CF₃；其中烷基^b、烷氧基、R₈及R₉如請求項1所定義。

- 3. 如請求項1或2之化合物，其中B選自苯基、噻吩基、苯并噻吩基及吡啶基，其各自經1至3個選自以下之取代基取代：烷基^b、烷氧基、鹵基、CN、COOR₈、CONR₈R₉、OCF₃及CF₃；其中烷基^b、烷氧基、R₈及R₉如請求項1所定義。
- 4. 如請求項1或2之化合物，其中B選自苯基及吡啶基，其各自經1至3個選自以下之取代基取代：烷基^b、烷氧基、CF₃及鹵基；其中烷基^b及烷氧基如請求項1所定義。
- 5. 如請求項1或2之化合物，其中W為C且X、Y及Z獨立地選自C及N，以使得含有W、X、Y及Z之環為五員芳族雜環。
- 6. 如請求項1或2之化合物，其中W為C，X為N且Y及Z係選自C及N。
- 7. 如請求項1或2之化合物，其中R₅及R₆獨立地不存在或獨立地選自H、CH₂OCH₃、環烷基、-NR₈R₉、-NR₈COR₉、CN及CF₃；其中環烷基、R₈及R₉如請求項1所定義；且其中R₅及R₆中之至少一者存在且不為H。
- 8. 如請求項1或2之化合物，其中A為經-(CH₂)₁₋₃-雜芳基或-(CH₂)₁₋₃-NR₁₀R₁₁及視情況存在之1或2個獨立地選自烷基、鹵基及CF₃之額外取代基取代之苯基；其中烷基、雜芳基、R₁₀及R₁₁如請求項1所定義。
- 9. 如請求項1或2之化合物，其中A為經雜芳基^b或-NR₁₀R₁₁及視情

況存在之1或2個獨立地選自烷基、鹵基及CF₃之額外取代基取代之吡啶基；其中烷基、雜芳基^b、R10及R11如請求項1所定義。

10. 如請求項1之化合物，其選自以下：

- 3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡唑-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺；
- N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；
- N-[(2-氟-5-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；
- N-{{2-氟-6-(三氟甲基)苯基}甲基}-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；
- N-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；
- N-{{3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基}甲基}-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；
- N-[(2-氟-4-甲基苯基)甲基]-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；
- N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；
- N-[(5-氯-1-苯并噁吩-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；
- N-{{2-氟-6-(三氟甲基)苯基}甲基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺；
- 3-環丙基-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；
- N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-

基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-[(2-氟-3,6-二甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

3-(二甲胺基)-N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

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

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

N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-{[2-(二氟甲基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-{[2-(二氟甲基)-3-甲氧基苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-{[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

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

N-[(3-氯-2,6-二氟苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

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

N-[(6-氟基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

N-{[5-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧

基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{{2-(二氟甲基)-6-氟苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{{2-(二氟甲基)-5-甲氧基苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{{2-(二氟甲基)-6-氟-3-甲氧基苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2-胺甲醯基-6-氟苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

N-{{3-(二氟甲氧基)-2-氟苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{{2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2,5-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2-氟-6-甲基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(6-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

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

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

3-(甲氧基甲基)-N-[(3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲

基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪唑-4-甲醯胺；

N-[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-2-(三氟甲基)咪唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(7-氯-4-甲基-2,3-二氫-1,4-苯并噁嗪-2-基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(7-氯-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)甲基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺

及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。
12. 如請求項1、2及10中任一項之化合物，其用於藥物。
13. 一種如請求項1至10中任一項之化合物的用途，其用於製造用於治療或預防牽涉血漿激肽釋放素活性之疾病或病狀的藥劑。
14. 如請求項1、2及10中任一項之化合物，其用於治療牽涉血漿激肽釋放素活性之疾病或病狀的方法中。
15. 如請求項13之用途或如請求項14之化合物，其中該牽涉血漿激肽釋放素活性之疾病或病狀係選自視力受損、糖尿病性視網膜病變、糖尿病黃斑水腫、遺傳性血管性水腫、糖尿病、胰臟炎、腦溢血、腎病、心肌病、神經病變、發炎性腸病、關節炎、炎症、敗血性休克、低血壓、癌症、成人呼吸窘迫症候

群、播散性血管內凝血、心肺繞通手術及操作性手術後出血。

16. 如請求項13之用途或如請求項14之化合物，其中該牽涉血漿激肽釋放素活性之疾病或病狀為與糖尿病性視網膜病變及糖尿病性黃斑水腫關聯之視網膜血管滲透性。