



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I723158 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：106114429

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/643(2006.01)**C07D231/12 (2006.01)****C07D231/16 (2006.01)****C07D233/68 (2006.01)****C07D235/04 (2006.01)****C07D249/08 (2006.01)****C07D471/04 (2006.01)****A61K31/415 (2006.01)****A61K31/4174(2006.01)****A61K31/4184(2006.01)****A61K31/4196(2006.01)****A61K31/437 (2006.01)****A61K31/44 (2006.01)**

(30)優先權：2016/05/03

歐洲專利局

16167996.4

(71)申請人：德商拜耳製藥公司(德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72)發明人：威納 史帝芬 WERNER, STEFAN (DE)；瑪須 史蒂芬妮 MESCH, STEFANIE (DE)；克里夫 亞維得 CLEVE, ARWED (DE)；布瑞爾 尼可 BRAEUER, NICO (DE)；何伯特 賽門 安東尼 HERBERT, SIMON ANTHONY (ZA)；寇許 馬可斯 KOCH, MARKUS (DE)；戴羅夫 漢瑞克 DAHLLOEF, HENRIK (SE)；奧思默斯 邁瑞 OSMERS, MAREN (DE)；哈德柯 伊莉莎白 HARDAKER, ELIZABETH (GB)；立煦晴斯基 安東 LISHCHYNSKYI, ANTON (UA)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2015/005467A1

審查人員：楊婷雅

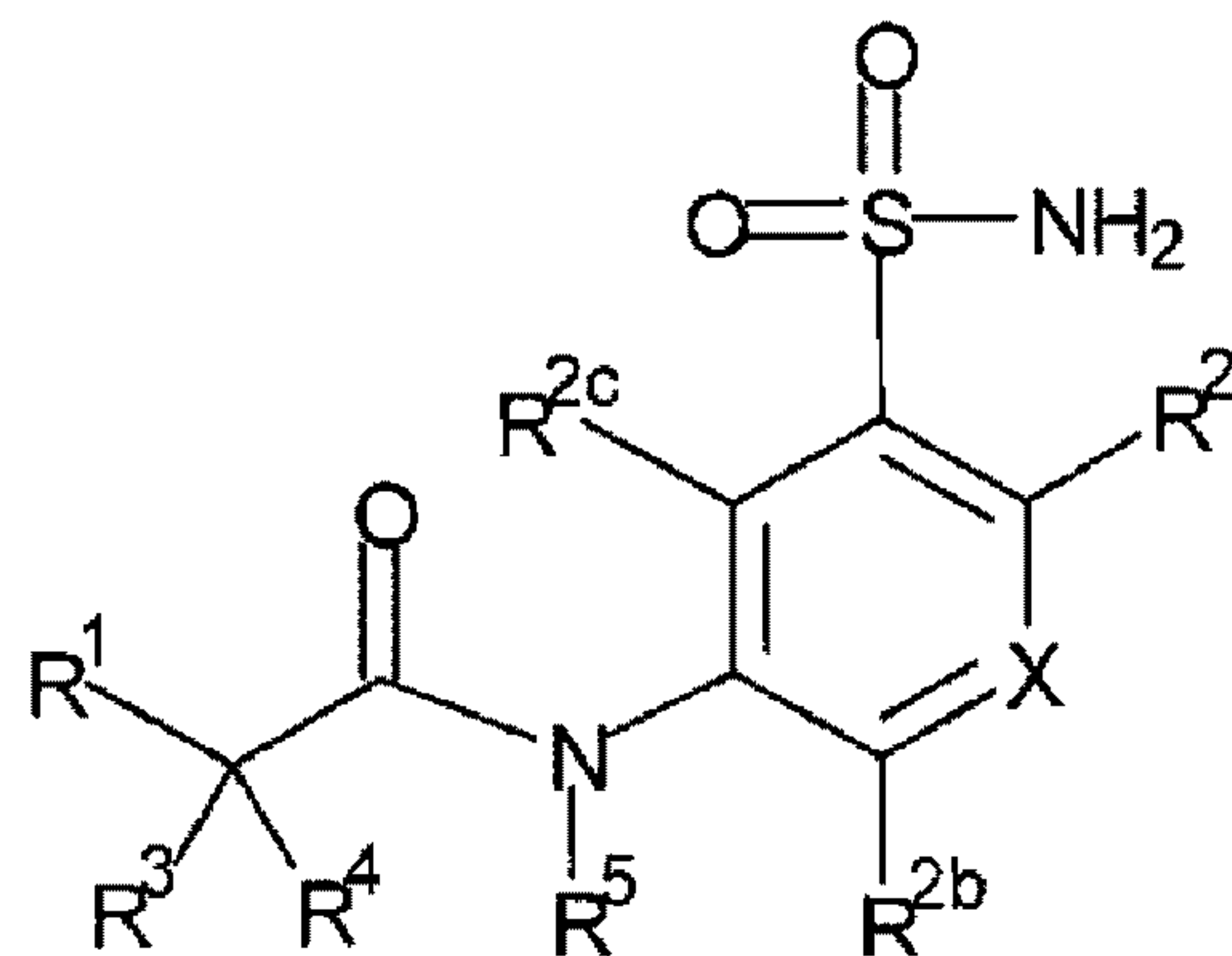
申請專利範圍項數：23 項 圖式數：4 共 452 頁

(54)名稱

芳族磺醯胺衍生物

(57)摘要

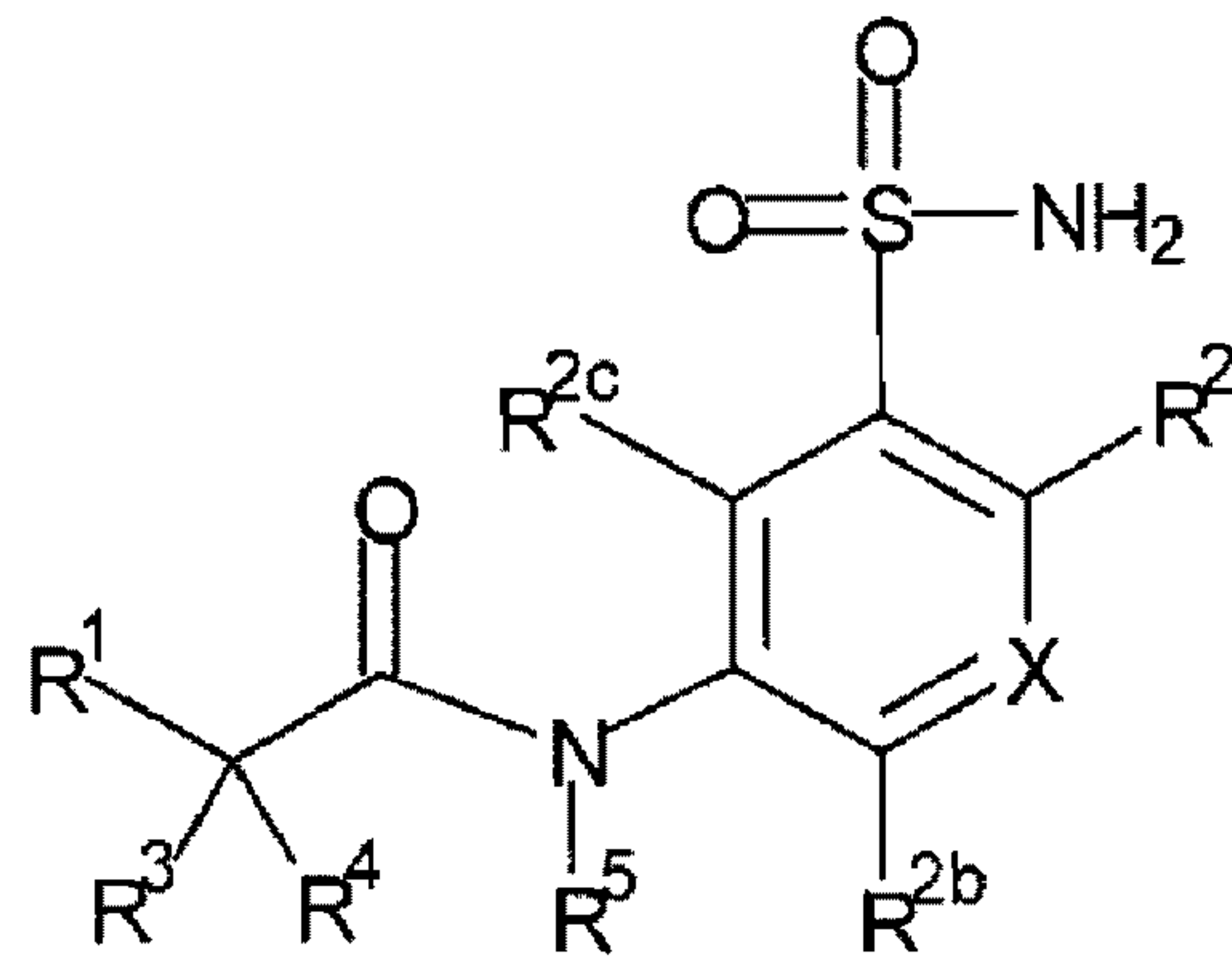
本發明係關於式(I)之經取代芳族磺醯胺



(I)

包括該等化合物之醫藥組合物及組合，及該等化合物用以製造用於治療或預防疾病之醫藥組合物之用途。

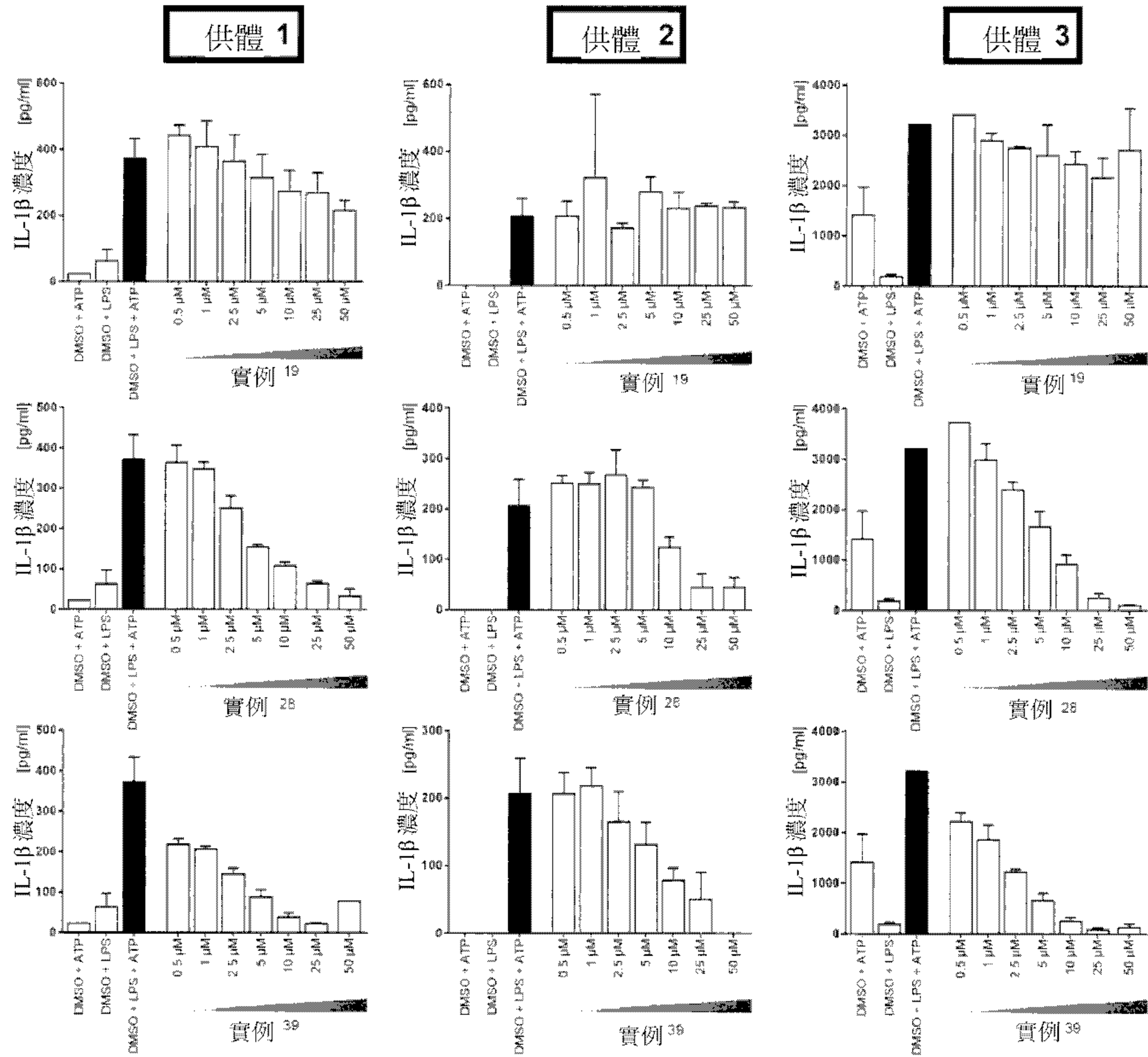
Substituted aromatic sulfonamides of formula (I)



(I)

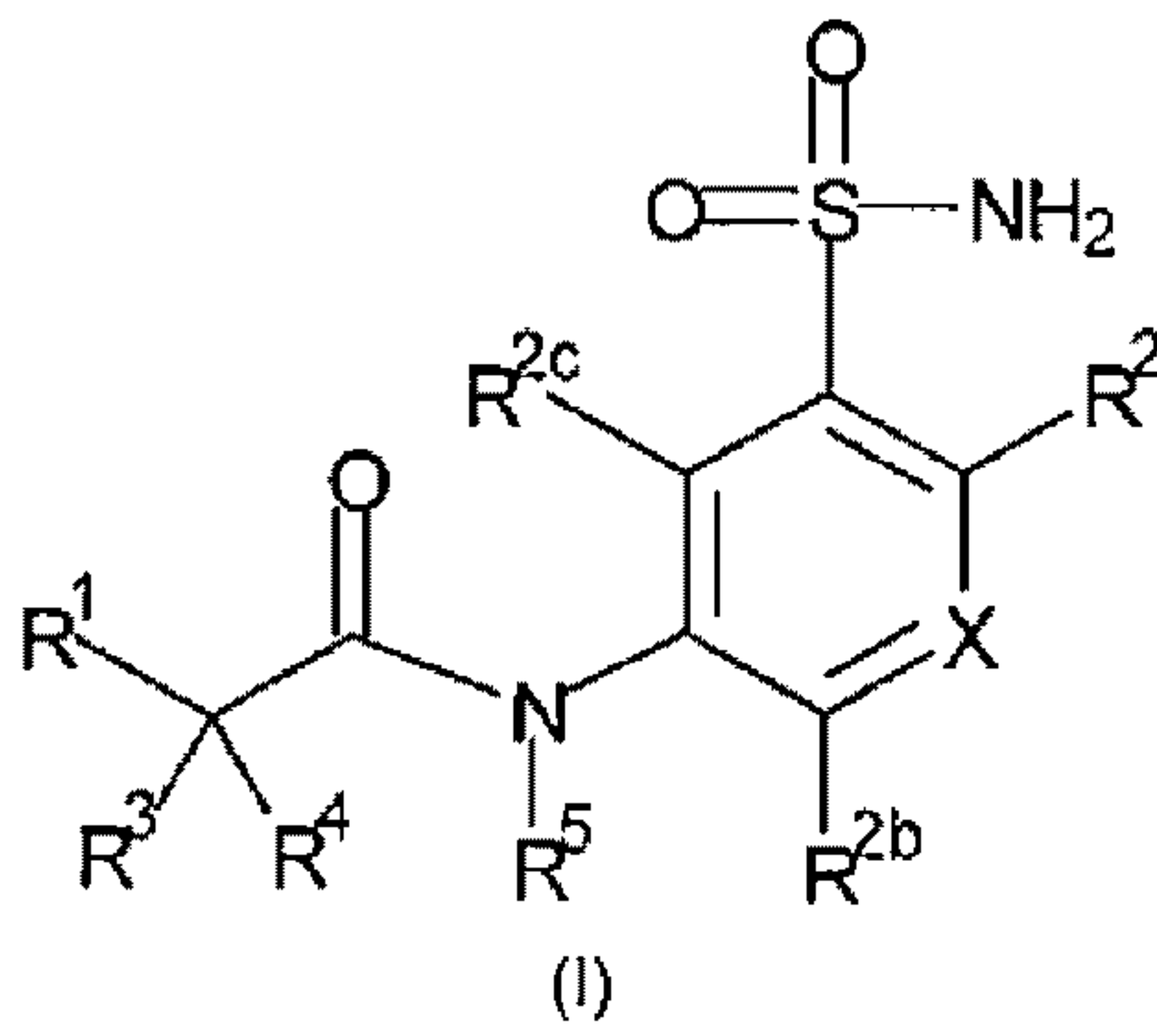
pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds and the use of said compounds for manufacturing a pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a disease.

指定代表圖：



【圖 2a】

特徵化學式：





申請日：106年5月2日

I723158

【發明摘要】

IPC分類：

C07D 213/643 (2006.01) **A61K 31/4196** (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) **A61K 31/437** (2006.01)
C07D 231/16 (2006.01) **A61K 31/44** (2006.01)
C07D 233/68 (2006.01)
C07D 235/04 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

【中文發明名稱】

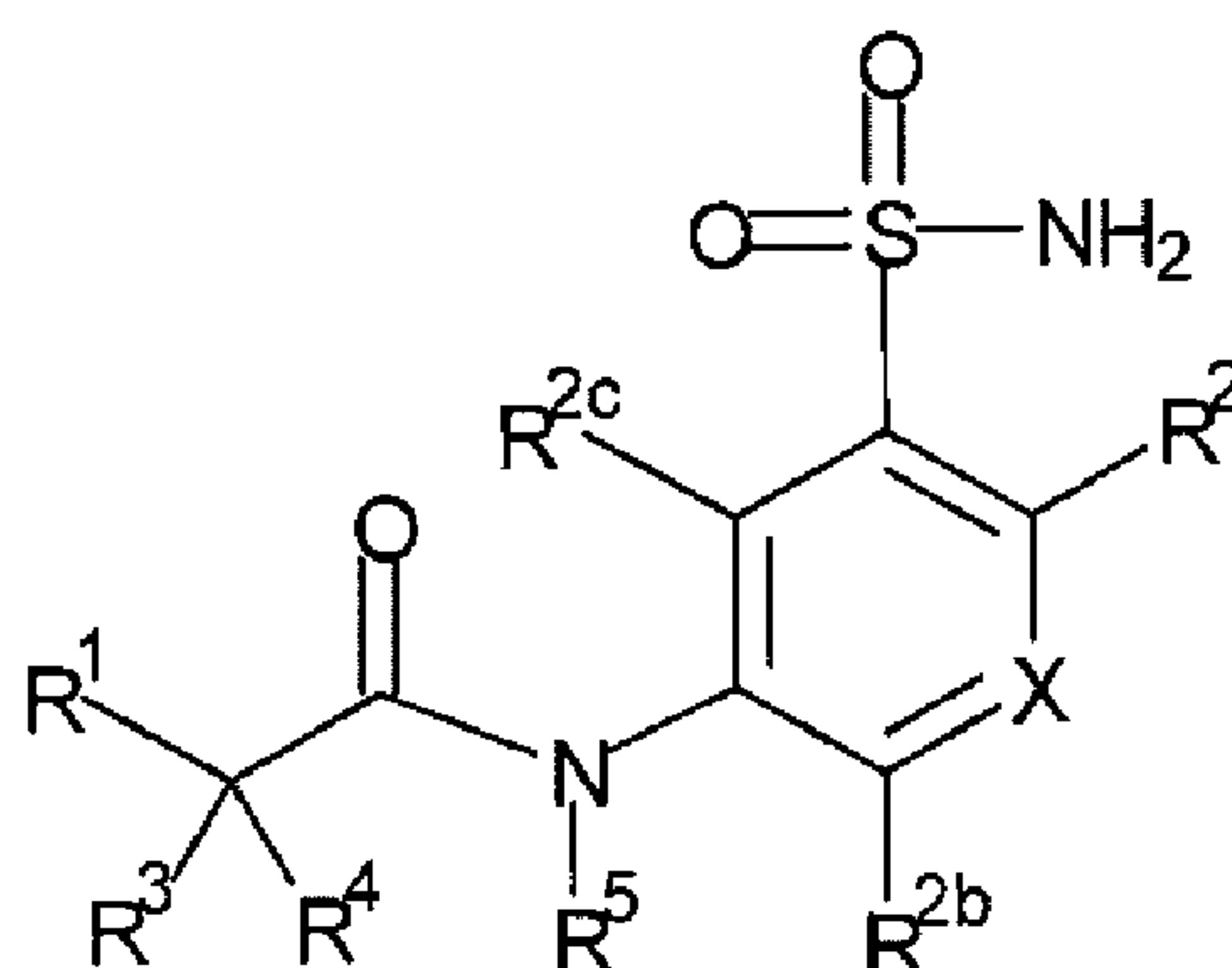
芳族磺醯胺衍生物

【英文發明名稱】

AROMATIC SULFONAMIDE DERIVATIVES

【中文】

本發明係關於式(I)之經取代芳族磺醯胺

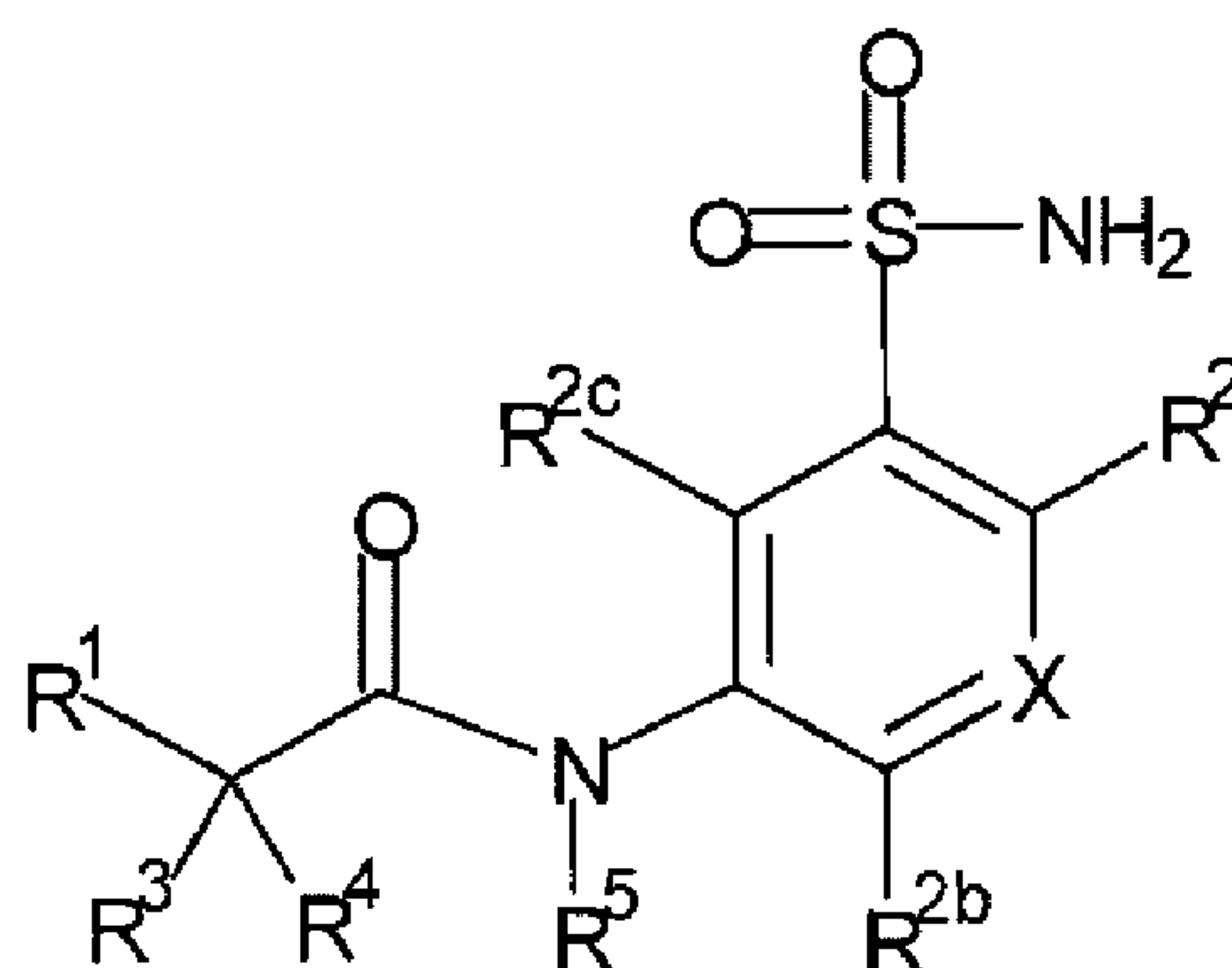


(I)

包括該等化合物之醫藥組合物及組合，及該等化合物用以製造用於治療或預防疾病之醫藥組合物之用途。

【英文】

Substituted aromatic sulfonamides of formula (I)



(I)

pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds and the use of said compounds for manufacturing a pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a disease.

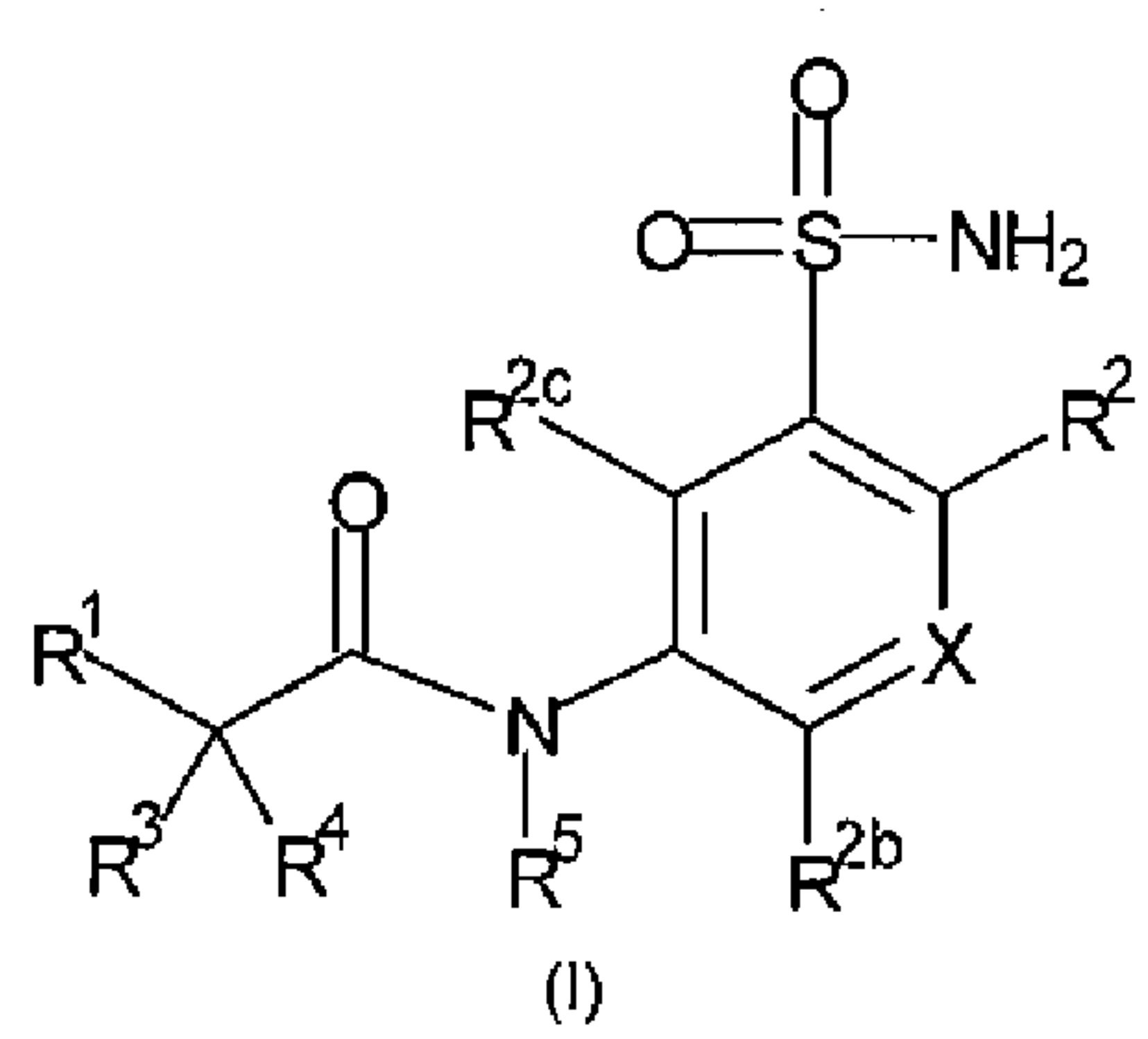
【指定代表圖】

圖2a

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

芳族磺醯胺衍生物

【英文發明名稱】

AROMATIC SULFONAMIDE DERIVATIVES

【技術領域】

本發明係關於如本文所闡述及定義之式(I)之經取代芳族磺醯胺、包括該等化合物之醫藥組合物及組合及該等化合物用於製造用於治療或預防疾病之醫藥組合物之用途。如本文所闡述及定義，本發明係關於包括作為P2X4之拮抗劑或負向別位調節劑之活性成份之醫藥組合物及組合。本發明提供該等化合物作為唯一藥劑或與其他活性成份組合用於製造醫藥組合物之用途，該醫藥組合物用於治療或預防疾病(尤其哺乳動物之疾病，例如(但不限於)與疼痛有關之疾病)或用於治療或預防腦或骨髓中之疼痛或神經元損害及發炎或關節炎或脊柱炎症候群(急性及慢性)、發炎性誘導性疼痛、神經性疼痛、骨盆疼痛、癌症相關疼痛、子宮內膜異位症相關疼痛以及子宮內膜異位症本身、癌症本身、多發性硬化本身、骨髓或缺血性腦損傷本身。

【先前技術】

慢性發炎性疼痛(例如(但不限於)子宮內膜異位症及子宮肌腺症之症狀)係源於在組織損害或局部細胞死亡後由免疫系統產生之發炎性反應且通常在初始損傷已癒合之後持續較長時間。因較大百分比之發炎性疾病患者對當前可用之抗發炎性治療或止痛藥並不具有適當反應或患有不可耐受之副效應，故應探究用於發炎性病狀/病症之替代治療。

三磷酸腺苷ATP被廣泛地視為涉及各種生理學及病理生理學作用之重要神經傳遞質，此係藉由經由不同亞型之嘌呤型受體來發揮作用(Burnstock 1993, Drug Dev Res 28:196-206；Burnstock 2011, Prog Neurobiol 95:229-274)。迄今為止，已選殖7個P2X家族成員，包括P2X1-7 (Burnstock 2013, Front Cell Neurosci 7:227)。P2X4受體係表現於各種已知主要涉及發炎性/免疫過程之細胞類型(具體而言，包含單核球、巨噬球、肥大細胞及小神經膠質細胞)之配體選通型離子通道(Wang等人，2004, BMC Immunol 5:16；Brone等人，2007 Immunol Lett 113:83-89)。已知尤其藉由細胞外ATP來活化P2X4以釋放促發炎性細胞介素及前列腺素(PGE2) (Bo等人，2003 Cell Tissue Res 313:159-165；Ulmann等人，2010, EMBO Journal 29:2290-2300；de Ribero Vaccari等人，2012, J Neurosci 32:3058-3066)。文獻中使用動物模型之許多條證據暗示P2X4受體與傷害感受及疼痛有關。缺乏P2X4受體之小鼠並不發生因應於諸多發炎性攻擊(例如完全弗氏佐劑(complete Freund's Adjuvant)、卡拉膠或福爾馬林(formalin))之疼痛過敏性(Ulmann等人，2010, EMBO Journal 29:2290-2300)。另外，缺乏P2X4R之小鼠並不在周邊神經損傷之後發生機械觸感痛，從而指示P2X4亦在神經性疼痛病狀中發揮重要作用(Tsuda等人，2009, Mol Pain 5:28；Ulmann等人，2008, J Neurosci 28:11263-11268)。

除P2X4在急性及慢性疼痛相關疾病中之突出作用(Trang及Salter, 2012, Purinergic Signalling 8:621-628；Burnstock, 2013 Eur J Pharmacol 716:24-40)外，P2X4可視為發炎性疾病(例如呼吸疾病，例如氣喘、COPD)、肺疾病(包含纖維化)、癌症及動脈粥樣硬化之極其重要之

介質(Burnstock等人，2012 Pharmacol Rev. 64:834-868)。

EP 2 597 088 A1闡述P2X4受體拮抗劑及尤其式(III)之二氮呋衍生物或其藥理學可接受之鹽。該文件另外揭示由式(I)、(II)、(III)代表之P2X4受體拮抗劑二氮呋衍生物或其藥理學可接受之鹽之用途，其展示P2X4受體拮抗作用且有效作為用於預防或治療傷害性、發炎性及神經性疼痛之藥劑。更詳細而言，EP 2 597 088 A1闡述有效作為用於由各種癌症、糖尿病性神經炎、病毒疾病(例如疱疹)及骨關節炎引起之疼痛之預防劑或治療劑之P2X4受體拮抗劑。EP 2 597 088 A1之預防劑或治療劑亦可與其他藥劑(例如類鴉片止痛劑(例如嗎啡、芬太尼)、鈉通道抑制劑(例如奴佛卡因(novocaine)、利多卡因(lidocaine))或NSAID (例如阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)))組合使用。用於由癌症引起之疼痛之P2X4受體拮抗劑亦可與抑癌劑(例如化學治療劑)組合使用。其他P2X4受體拮抗劑及其用途揭示於WO2013105608、WO2015005467及WO2015005468中。

「Discovery and characterization of novel, potent and selective P2X4 receptor antagonists for the treatment of pain」呈現於Society for Neuroscience Annual Meeting 2014處(Carrie A Bowen等人；海報N. 241.1)。該海報闡述鑑別抑制各物種中之P2X4之新穎、強力及選擇性小分子拮抗劑 that 之方法，且闡述在神經性及發炎性疼痛之實驗模型中評估所選化合物之方式。特定而言，闡述人類、大鼠、小鼠P2X4R之基於Fluorimetry之篩選方法、人類P2X4R電生理學分析、適宜小鼠神經病變模型及小鼠發炎模型。

WO2015/088564及WO2015/088565提供P2X4受體調節化合物、其合成方法、包括該等化合物之醫藥組合物及其使用方法。該等P2X4受體

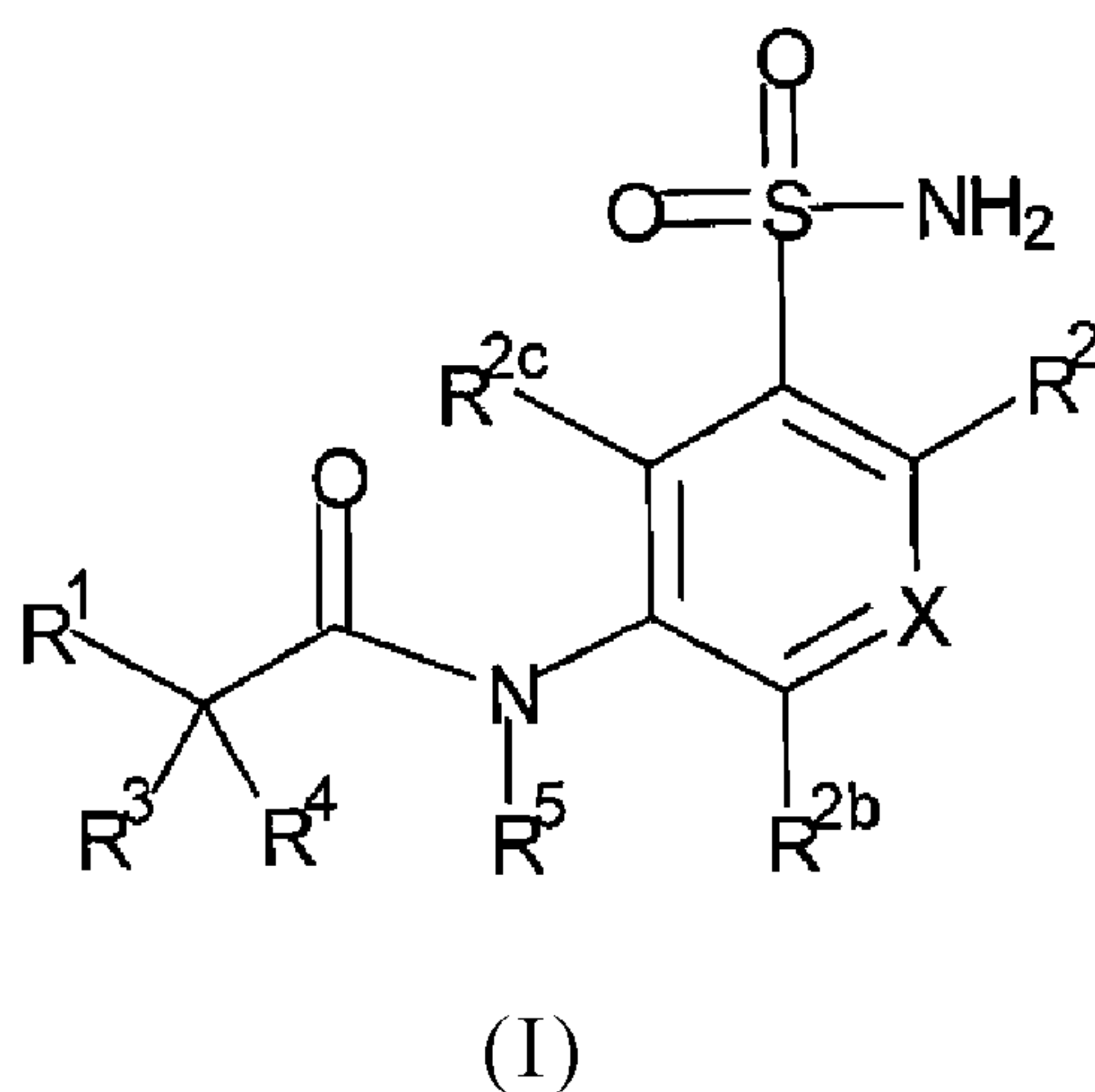
調節化合物可用於治療、預防及/或管控各種病症，包含(但不限於)慢性疼痛、神經病變、發炎性疾病及中樞神經系統病症。

在最新技術中並未提及如本文所闡述及定義之通式(I)之經取代芳族磺醯胺及該等化合物用以製造用於治療或預防疾病之醫藥組合物的用途，尤其係通式(I)之經取代芳族磺醯胺作為唯一藥劑或與其他活性成份組合用於治療或預防與疼痛有關之疾病或用於治療或預防疼痛症候群(急性及慢性)、發炎性誘導性疼痛、神經性疼痛、骨盆疼痛、癌症相關疼痛、子宮內膜異位症相關疼痛以及子宮內膜異位症本身、癌症本身及增殖性疾病本身(例如子宮內膜異位症)之用途。

因此，本發明之P2X₄抑制劑代表應作為單一藥劑或與其他藥物組合來補充治療選擇之有價值化合物。

【發明內容】

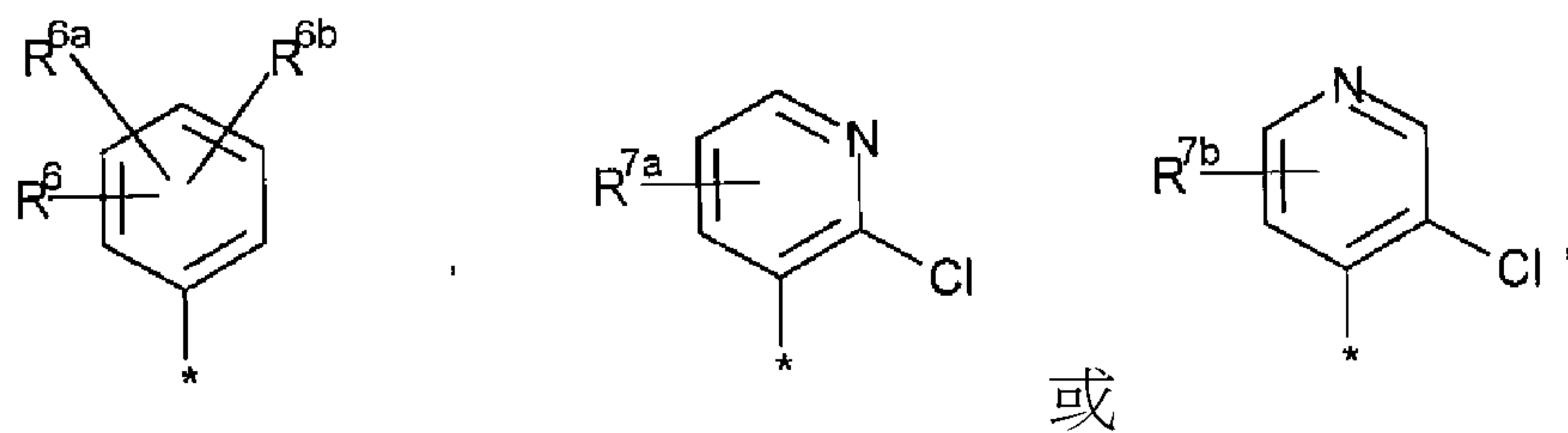
本發明係關於式(I)化合物



其中：

X 代表C-R^{2a}或N；

R¹ 代表選自以下之基團：



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R^2 代表苯基或雜芳基，

其中該等苯基或雜芳基視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至三次，或

經 R^{11a} 取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至兩次，或

經兩個一起代表亞甲基二氧基之毗鄰取代基 R^{11} 取代以形成5員環；

R^{2a} 代表氫、氰基、硝基、鹵素、 C_1 - C_2 -烷基或 C_1 - C_2 -鹵烷基；

R^{2b} 代表氫、鹵素、 C_1 - C_2 -烷基或 C_1 - C_2 -鹵烷基；

R^{2c} 代表氫、鹵素、 C_1 - C_2 -烷基或 C_1 - C_2 -鹵烷基，

其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之不少於一者代表氫；

R^3 代表氫或氟；

R^4 代表氫、氟、甲基或OH；

R^5 代表氫或 C_1 - C_3 -烷基；

R^6 代表鹵素、氰基、硝基、OH、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基或 F_3CS- ；

R^{6a} 及 R^{6b} 相同或不同且彼此獨立地分別代表

R^{6a} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、HO-(C_2 - C_4 -烷氧基)-、(C_1 - C_4 -烷氧基)-(C₂-C₄-烷氧基)-、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、

$R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1-C_4\text{-烷基})-SO_2-$ ；

R^{6b} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -環烷基、 C_1-C_4 -鹵烷基、 C_1-C_4 -鹵烷氧基、 $HO-(C_2-C_4\text{-烷氧基})-$ 、 $(C_1-C_4\text{-烷氧基})-(C_2-C_4\text{-烷氧基})-$ 、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1-C_4\text{-烷基})-SO_2-$ ；或

彼此毗鄰之 R^{6a} 及 R^{6b} 一起代表選自 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 之基團；

R^{7a} 及 R^{7b} 相同或不同且彼此獨立地代表氫、羥基、鹵素、 C_1-C_4 -烷基或 C_1-C_4 -鹵烷基；

R^8 在每次各別出現時獨立地代表 C_1-C_6 -烷基、

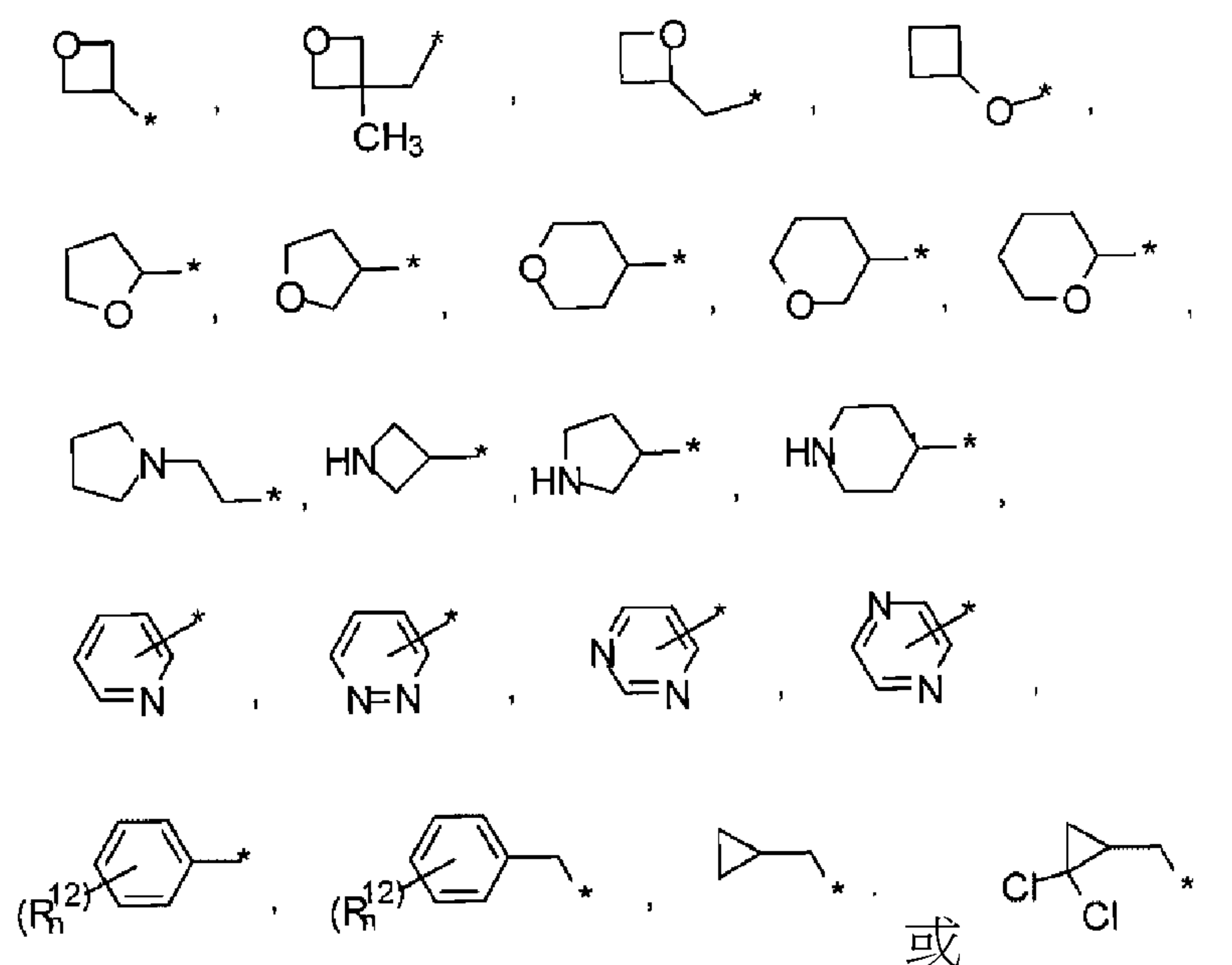
C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -環烷基或 C_1-C_4 -鹵烷基；

R^9 及 R^{10} 相同或不同且彼此獨立地代表氫、 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -環烷基、 C_1-C_4 -鹵烷基或 $(CH_3)_2N-C_1-C_4$ -烷基或

與其所連接之氮原子一起形成4至6員含氮雜環，該環視情況含有一個選自O、S、NH、 NR^a 之另外雜原子，其中 R^a 代表 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -鹵烷基且視情況彼此獨立地經鹵素或 C_1-C_4 -烷基取代一至三次；

R^{11} 彼此獨立地代表鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_1-C_4 -鹵烷基、 C_1-C_6 -羥基烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -鹵烷氧基、 $(C_1-C_4\text{-烷氧基})-(C_1-C_4\text{-烷基})-$ 、 $(C_1-C_4\text{-鹵烷氧基})-(C_1-C_4\text{-烷基})-$ 、 $R^9R^{10}N-(C_1-C_4\text{-烷基})-$ 、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 、 $(C_1-C_4\text{-烷基})-S-$ 或 $(C_1-C_4\text{-烷基})-SO_2-$ ；

R^{11a} 代表選自以下之基團： C_3-C_6 -環烷基、嗎啉基、



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R^{12} 彼此獨立地代表鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -羥基烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷基)-、 $(C_1$ - C_4 -鹵烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷基)-、 $R^9R^{10}N$ -、 $R^8-C(O)-NH$ -、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1$ - C_4 -烷基)- SO_2 -；

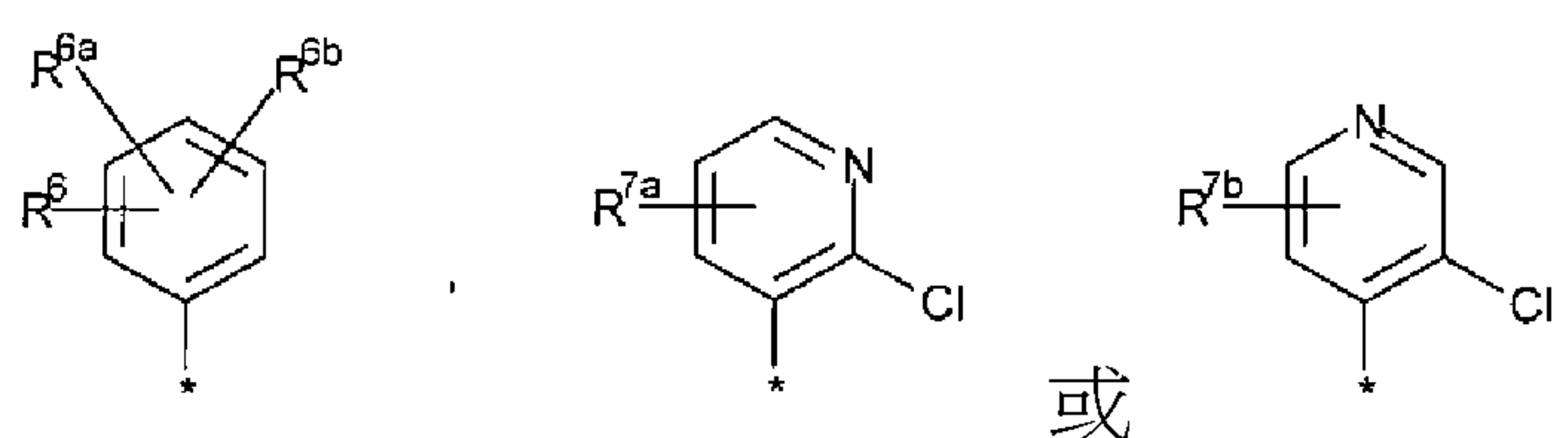
n 代表0、1、2或3；

或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

X 代表 $C-R^{2a}$ 或N；

R^1 代表選自以下之基團：



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R^2 代表選自以下之基團：



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點且該等基團視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至兩次，或

經 R^{11a} 取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一次；

R^{2a} 代表氫、氰基、硝基、鹵素、 C_1 - C_2 -烷基或 C_1 - C_2 -鹵烷基；

R^{2b} 代表氫、鹵素、 C_1 - C_2 -烷基或 C_1 - C_2 -鹵烷基；

R^{2c} 代表氫、鹵素、 C_1 - C_2 -烷基或 C_1 - C_2 -鹵烷基，

其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之不少於一者代表氫；

R^3 代表氫或氟；

R^4 代表氫、氟、甲基或OH；

R^5 代表氫或 C_1 - C_3 -烷基；

R^6 代表鹵素、氰基、硝基、OH、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基或 F_3CS- ；

R^{6a} 及 R^{6b} 相同或不同且彼此獨立地分別代表

R^{6a} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、HO- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1$ - C_4 -烷基)- SO_2- ；

R^{6b} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、HO- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)-

(C₂-C₄-烷 氧 基)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、
R⁹R¹⁰N-C(O)-或(C₁-C₄-烷基)-SO₂-；或

彼此毗鄰之R^{6a}及R^{6b}一起代表選自-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-O-之基團；

R^{7a}及R^{7b}相同或不同且彼此獨立地代表氫、羥基、鹵素、C₁-C₄-烷基或C₁-C₄-鹵烷基；

R⁸ 在每次各別出現時獨立地代表C₁-C₆-烷基、

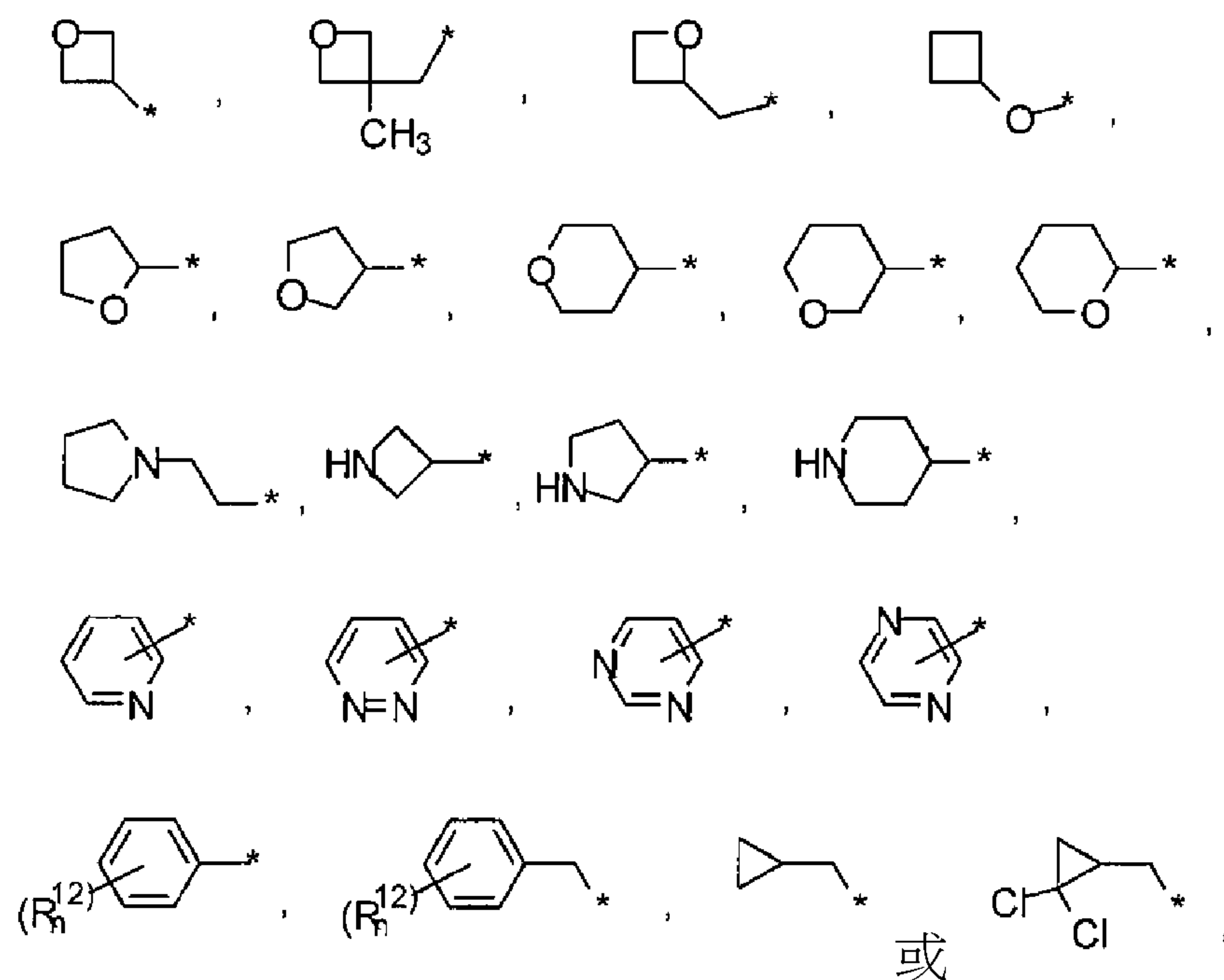
C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-環烷基或C₁-C₄-鹵烷基；

R⁹及R¹⁰相同或不同且彼此獨立地代表氫、C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-環烷基、C₁-C₄-鹵烷基或(CH₃)₂N-C₁-C₄-烷基或

與其所連接之氮原子一起形成4至6員含氮雜環，該環視情況含有一個選自O、S、NH、NR^a之另外雜原子，其中R^a代表C₁-C₆-烷基或C₁-C₆-鹵烷基且視情況彼此獨立地經鹵素或C₁-C₄-烷基取代一至三次；

R¹¹ 彼此獨立地代表鹵素、羥基、硝基、氰基、C₁-C₄-烷基、C₂-C₄-烯基、C₁-C₄-鹵烷基、C₁-C₆-羥基烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-鹵烷氧基、(C₁-C₄-烷氧基)-(C₁-C₄-烷基)-、(C₁-C₄-鹵烷氧基)-(C₁-C₄-烷基)-、
R⁹R¹⁰N-(C₁-C₄-烷 基)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、
R⁹R¹⁰N-C(O)-、(C₁-C₄-烷基)-S-或(C₁-C₄-烷基)-SO₂-；

R^{11a} 代表選自以下之基團：C₃-C₆-環烷基、嗎啉基、



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R^{12} 彼此獨立地代表鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -羥基烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷基)-、 $(C_1$ - C_4 -鹵烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷基)-、 $R^9R^{10}N$ -、 $R^8-C(O)-NH$ -、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1$ - C_4 -烷基)- SO_2 -；

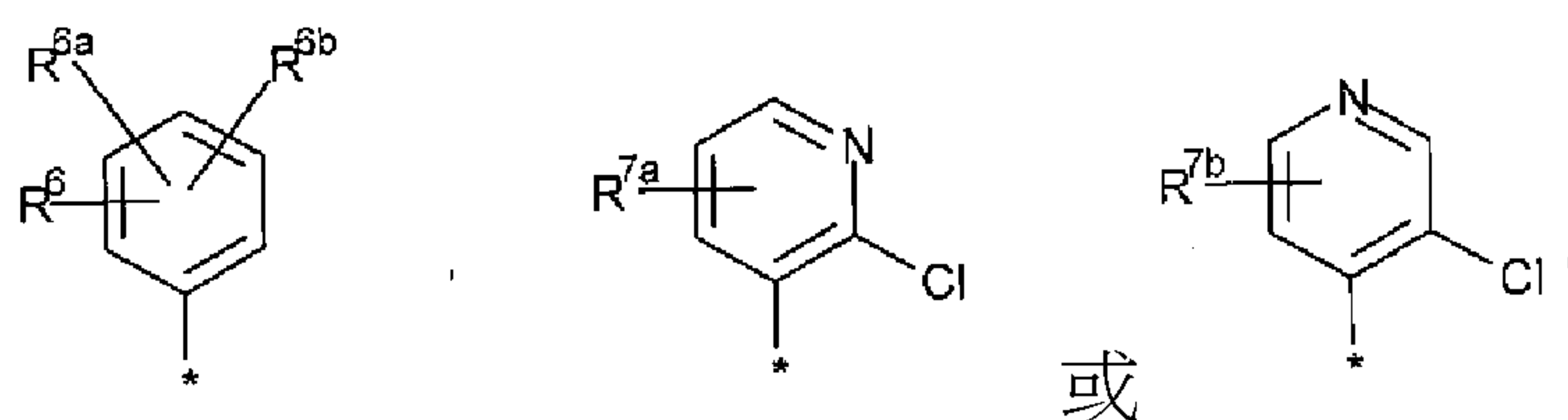
n 代表0、1、2或3；

或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

在一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

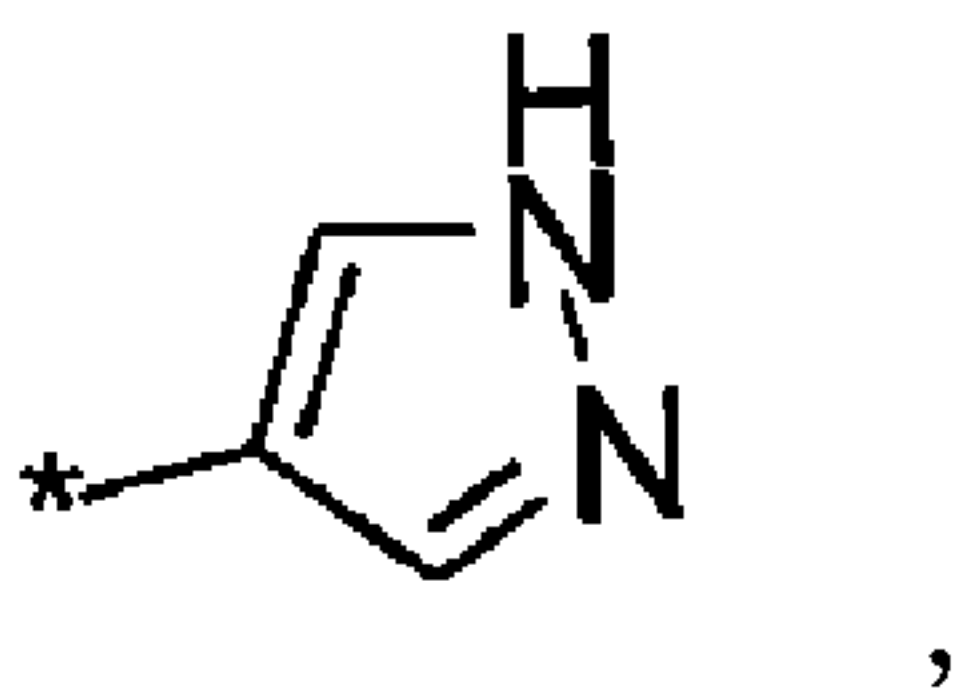
X 代表C- R^{2a} 或N；

R^1 代表選自以下之基團：



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R^2 代表



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點且該基團視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至兩次，或

經 R^{11a} 取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一次；

R^{2a} 代表氫、氟、氯或氰基；

R^{2b} 代表氫、氟或氯；

R^{2c} 代表氫、氟或氯；

其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之不少於一者代表氫；

R^3 代表氫或氟；

R^4 代表氫、氟或OH；

R^5 代表氫或甲基；

R^6 代表氟、氯、溴、氰基、硝基、OH、 C_1 - C_3 -烷基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R^{6a} 及 R^{6b} 相同或不同且彼此獨立地分別代表

R^{6a} ：氫、氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基或甲氧基；

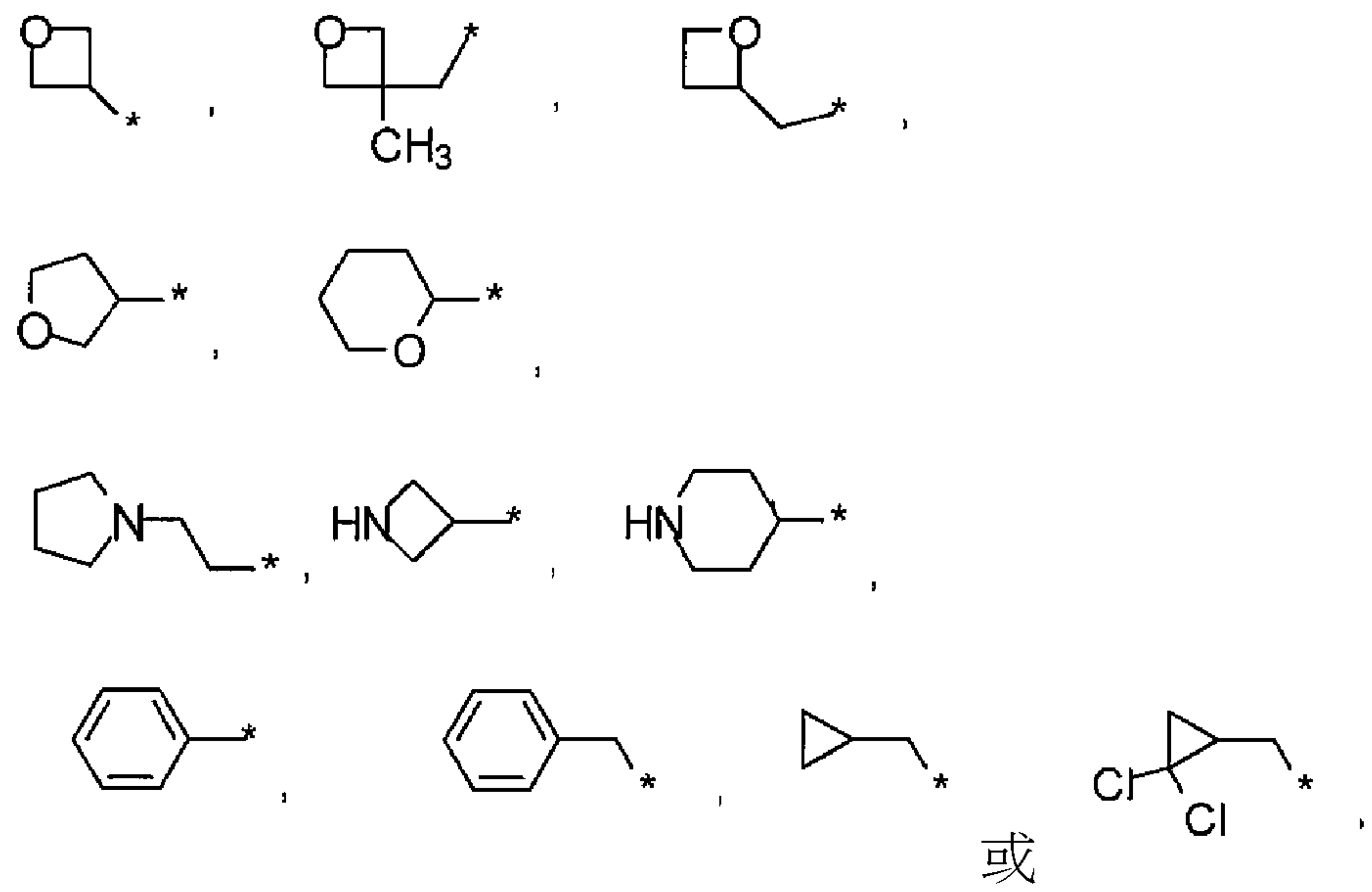
R^{6b} ：氫或氟；

R^{7a} 及 R^{7b} 代表氫；

R^{11} 彼此獨立地代表氰基、 C_1 - C_4 -烷基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、 C_1 - C_6 -羥基烷基、(C_1 - C_3 -烷氧基)-乙基-、三氟甲氧基-乙基-

$\text{F}_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ；

R^{11a} 代表選自以下之基團：環丙基、



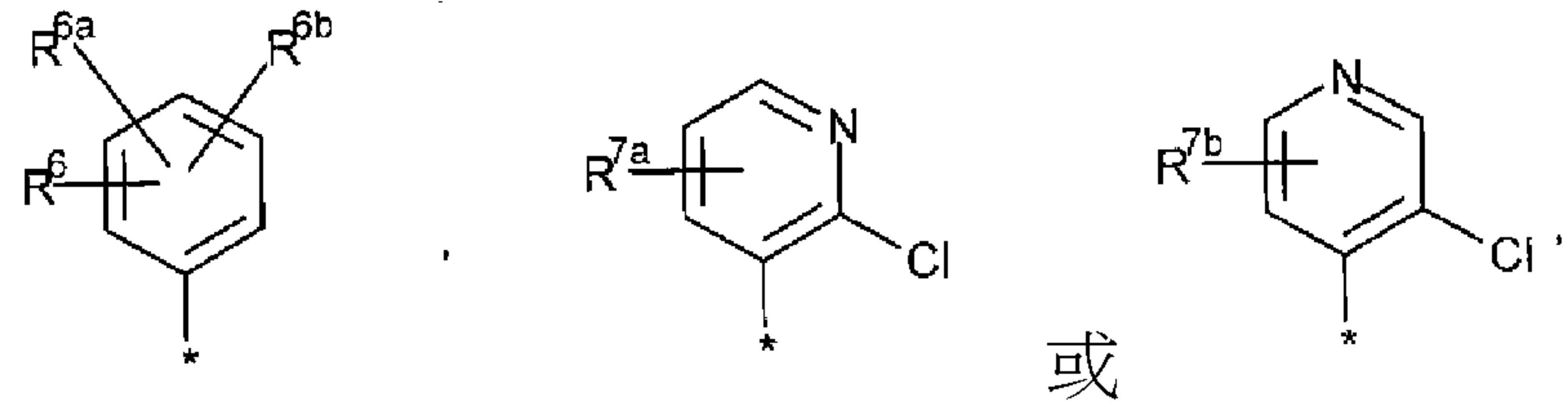
其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

在一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

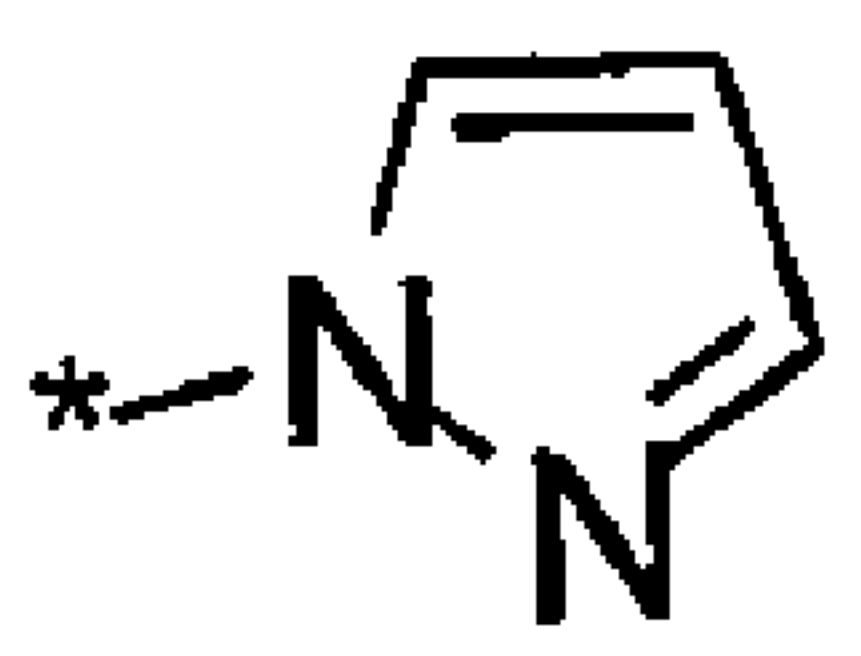
X 代表C- R^{2a} 或N；

R^1 代表選自以下之基團：



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R^2 代表



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點且該等基團視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至兩次，或

經 R^{11a} 取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一次；

R^{2a} 代表氫、氟、氯或氰基；

R^{2b} 代表氫、氟或氯；

R^{2c} 代表氫、氟或氯；

其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之不少於一者代表氫；

R^3 代表氫或氟；

R^4 代表氫、氟或甲基；

R^5 代表氫或甲基；

R^6 代表氟、氯、溴、氰基、硝基、OH、 C_1 - C_3 -烷基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R^{6a} 及 R^{6b} 相同或不同且彼此獨立地分別代表

R^{6a} ：氫、氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基或甲氧基；

R^{6b} ：氫或氟；

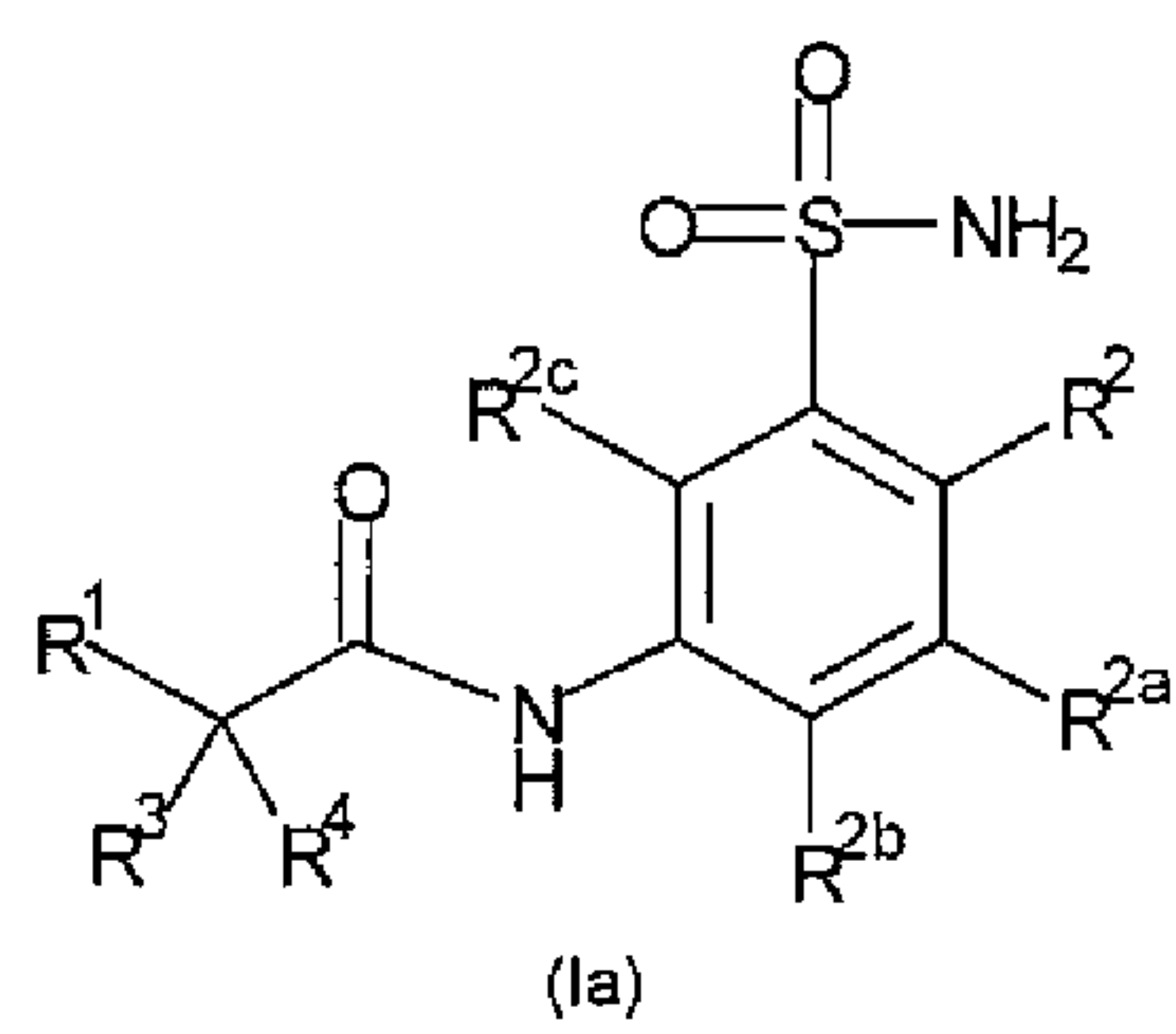
R^{7a} 及 R^{7b} 代表氫；

R^{11} 彼此獨立地代表氟、氯、溴、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、羥丙基、 C_1 - C_3 -烷氧基、甲氧基-乙基-、 $F_2CH-CH_2-NH-CH_2-$ 、 F_2CH-CH_2-NH- 、 $H_3C-C(O)-$ 、 $H_3C-CH_2-O-C(O)-$ 或 H_3C-S- ；

R^{11a} 代表環丙基、吡啶基或吡嗪基，

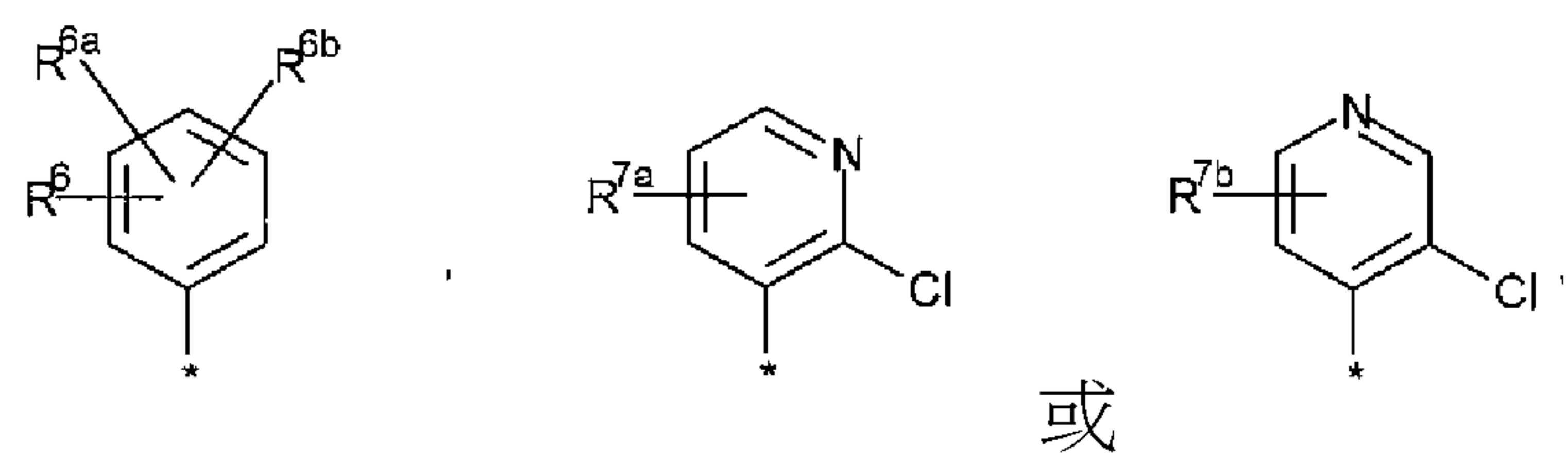
或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

在第二態樣中，本發明尤其係關於式(Ia)化合物，



其中：

R^1 代表選自以下之基團：



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R^2 代表苯基或雜芳基，

其中該等苯基或雜芳基視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至三次，或

經 R^{11a} 取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至兩次，或

經兩個一起代表亞甲基二氧基之毗鄰取代基 R^{11} 取代以形成5員環；

R^{2a} 代表氫、氰基、硝基、鹵素、 C_1 - C_2 -烷基或 C_1 - C_2 -鹵烷基；

R^{2b} 代表氫或鹵素；

R^{2c} 代表氫或鹵素；

其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之不少於一者代表氫；

R^3 代表氫或氟；

R^4 代表氫、氟、甲基或OH；

R^6 代表鹵素、氰基、硝基、OH、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基或 F_3CS- ；

R^{6a} 及 R^{6b} 相同或不同且彼此獨立地分別代表

R^{6a} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、HO- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1$ - C_4 -烷基)- SO_2- ；

R^{6b} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、HO- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1$ - C_4 -烷基)- SO_2- ；或

彼此毗鄰之 R^{6a} 及 R^{6b} 一起代表選自-O- CH_2 - CH_2- 、-O- CH_2 -O-或-O- CH_2 - CH_2 -O-之基團；

R^{7a} 及 R^{7b} 相同或不同且彼此獨立地代表氫、羥基、鹵素、 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -鹵烷基；

R^8 在每次各別出現時獨立地代表 C_1 - C_6 -烷基、

C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基或 C_1 - C_4 -鹵烷基；

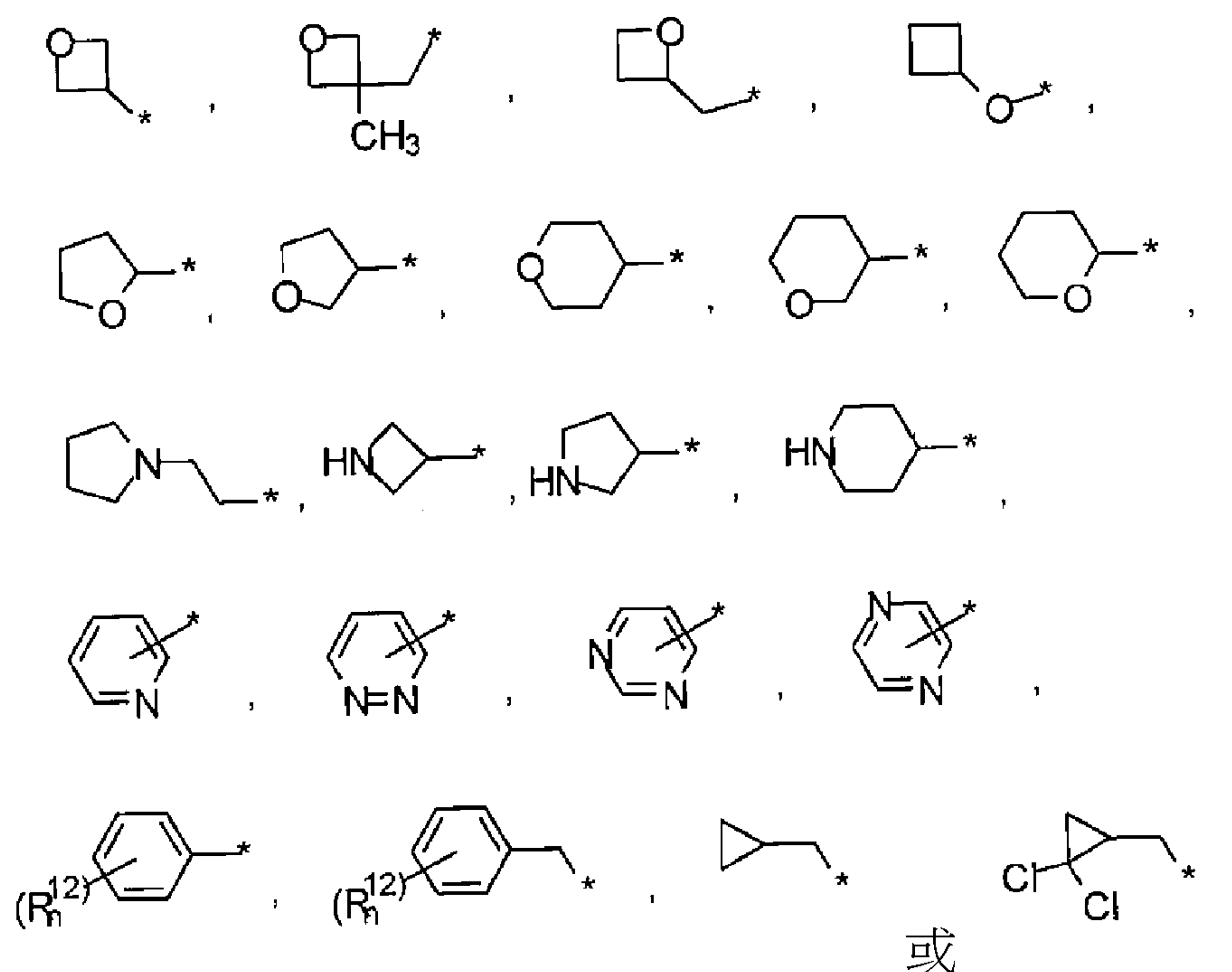
R^9 及 R^{10} 相同或不同且彼此獨立地代表氫、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基或 $(CH_3)_2N-C_1-C_4$ -烷基或

與其所連接之氮原子一起形成4至6員含氮雜環，該環視情況含有一個選自O、S、NH、 NR^a 之另外雜原子，其中 R^a 代表 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -鹵烷基且視情況彼此獨立地經鹵素或 C_1 - C_4 -烷基取代一至三次；

R^{11} 彼此獨立地代表鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 -

C₄-烯基、C₁-C₄-鹵烷基、C₁-C₆-羥基烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-鹵烷氧基、(C₁-C₄-烷氧基)-(C₁-C₄-烷基)-、(C₁-C₄-鹵烷氧基)-(C₁-C₄-烷基)-、R⁹R¹⁰N-(C₁-C₄-烷基)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、R⁹R¹⁰N-C(O)-、(C₁-C₄-烷基)-S-或(C₁-C₄-烷基)-SO₂-；

R^{11a} 代表選自以下之基團：C₃-C₆-環烷基、嗎啉基、



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R¹² 彼此獨立地代表鹵素、羥基、硝基、氰基、C₁-C₄-烷基、C₂-C₄-烯基、C₁-C₄-鹵烷基、C₁-C₄-羥基烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-鹵烷氧基、(C₁-C₄-烷氧基)-(C₂-C₄-烷基)-、(C₁-C₄-鹵烷氧基)-(C₂-C₄-烷基)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、R⁹R¹⁰N-C(O)-或(C₁-C₄-烷基)-SO₂-；

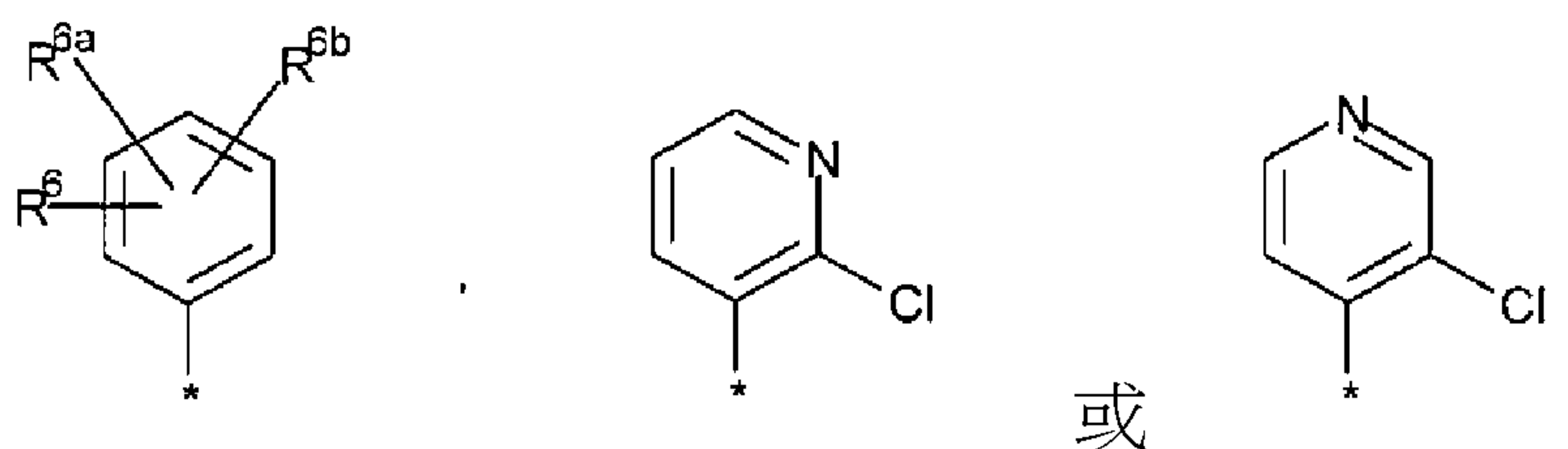
n 代表0、1、2或3；

或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

在第三態樣中，本發明尤其係關於式(Ia)化合物(見上文)，

其中：

R^1 代表選自以下之基團：



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R^2 代表苯基或雜芳基，

其中該等苯基或雜芳基視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至三次，或

經 R^{11a} 取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至兩次；

R^{2a} 代表氫、氯或氰基；

R^{2b} 代表氫或氟；

R^{2c} 代表氫或氟；

其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之不少於一者代表氫；

R^3 代表氫或氟；

R^4 代表氫、氟、甲基或OH；

R^6 代表鹵素、氰基、硝基、OH、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基或 F_3CS- ；

R^{6a} 及 R^{6b} 相同或不同且彼此獨立地分別代表

R^{6a} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、HO- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、

(C₁-C₄-烷氧基)-(C₂-C₄-烷氧基)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、R⁹R¹⁰N-C(O)-或(C₁-C₄-烷基)-SO₂-；

R^{6b}：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-環烷基、C₁-C₄-鹵烷基、C₁-C₄-鹵烷氧基、HO-(C₂-C₄-烷氧基)-、(C₁-C₄-烷氧基)-(C₂-C₄-烷氧基)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、R⁹R¹⁰N-C(O)-或(C₁-C₄-烷基)-SO₂-；

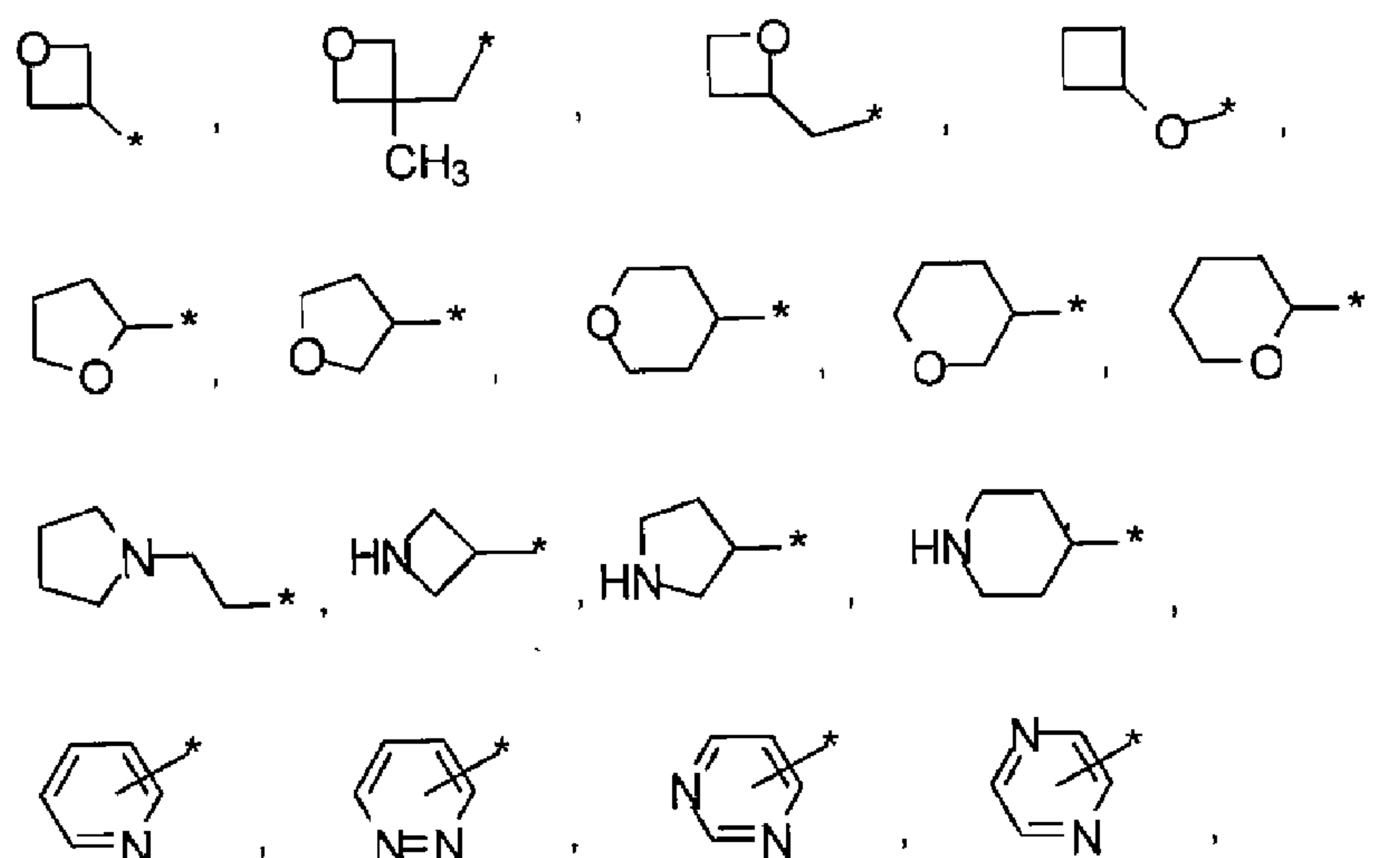
R⁸ 在每次各別出現時獨立地代表C₁-C₆-烷基；

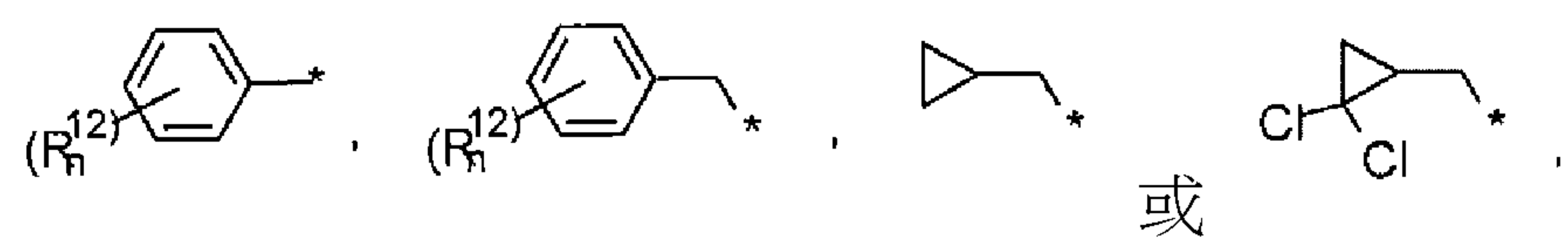
R⁹及R¹⁰相同或不同且彼此獨立地代表氫、C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-環烷基、C₁-C₄-鹵烷基或(CH₃)₂N-C₁-C₄-烷基或

與其所連接之氮原子一起形成4至6員含氮雜環；

R¹¹ 彼此獨立地代表鹵素、羥基、氰基、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-鹵烷基、C₁-C₆-羥基烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-鹵烷氧基、(C₁-C₄-烷氧基)-(C₁-C₄-烷基)-、(C₁-C₄-鹵烷氧基)-(C₁-C₄-烷基)-、R⁹R¹⁰N-(C₁-C₄-烷基)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、R⁹R¹⁰N-C(O)-、(C₁-C₄-烷基)-S-或(C₁-C₄-烷基)-SO₂-；

R^{11a} 代表選自以下之基團：C₃-C₆-環烷基、嗎啉基、





其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R^{12} 彼此獨立地代表鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基；

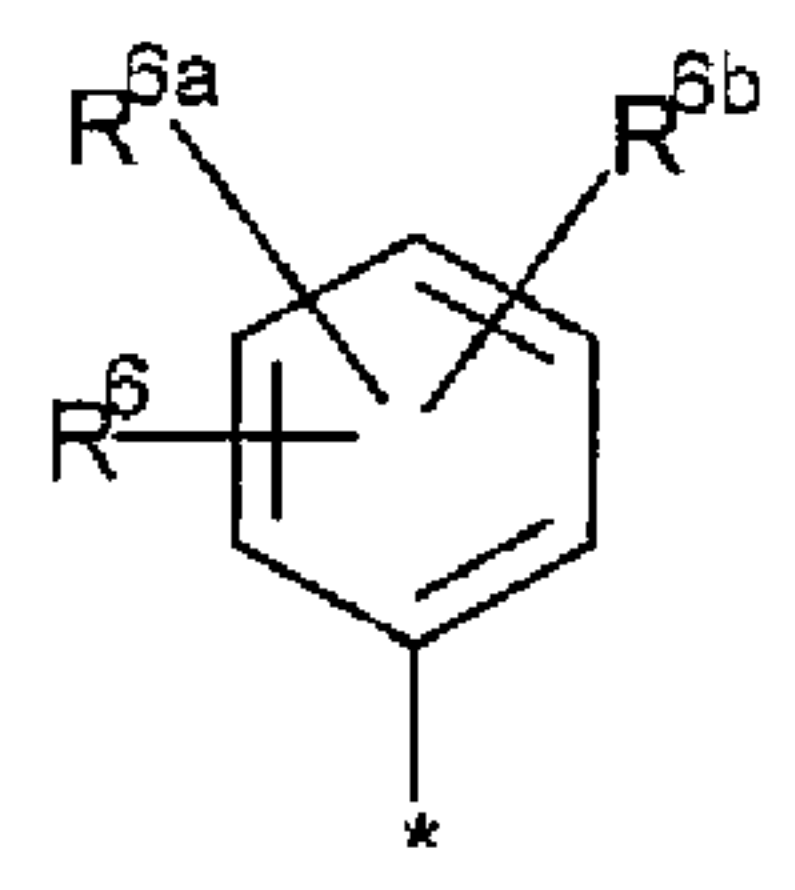
n 代表0或1；

或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

在第四態樣中，本發明尤其係關於式(Ia)化合物(見上文)，

其中：

R^1 代表



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R^2 代表苯基或雜芳基，

其中該等苯基或雜芳基視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至三次，或

經 R^{11a} 取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至兩次；

R^{2a} 代表氫、氯或氰基；

R^{2b} 代表氫或氟；

R^{2c} 代表氫或氟；

其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之不少於一者代表氫；

R^3 代表氫；

R^4 代表氫；

R^6 代表鹵素、OH、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基或
 C_1 - C_4 -鹵烷氧基；

R^{6a} 及 R^{6b} 相同或不同且彼此獨立地分別代表

R^{6a} ：氫、鹵素、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基或 C_1 - C_4 -烷氧基；

R^{6b} ：氫或氟；

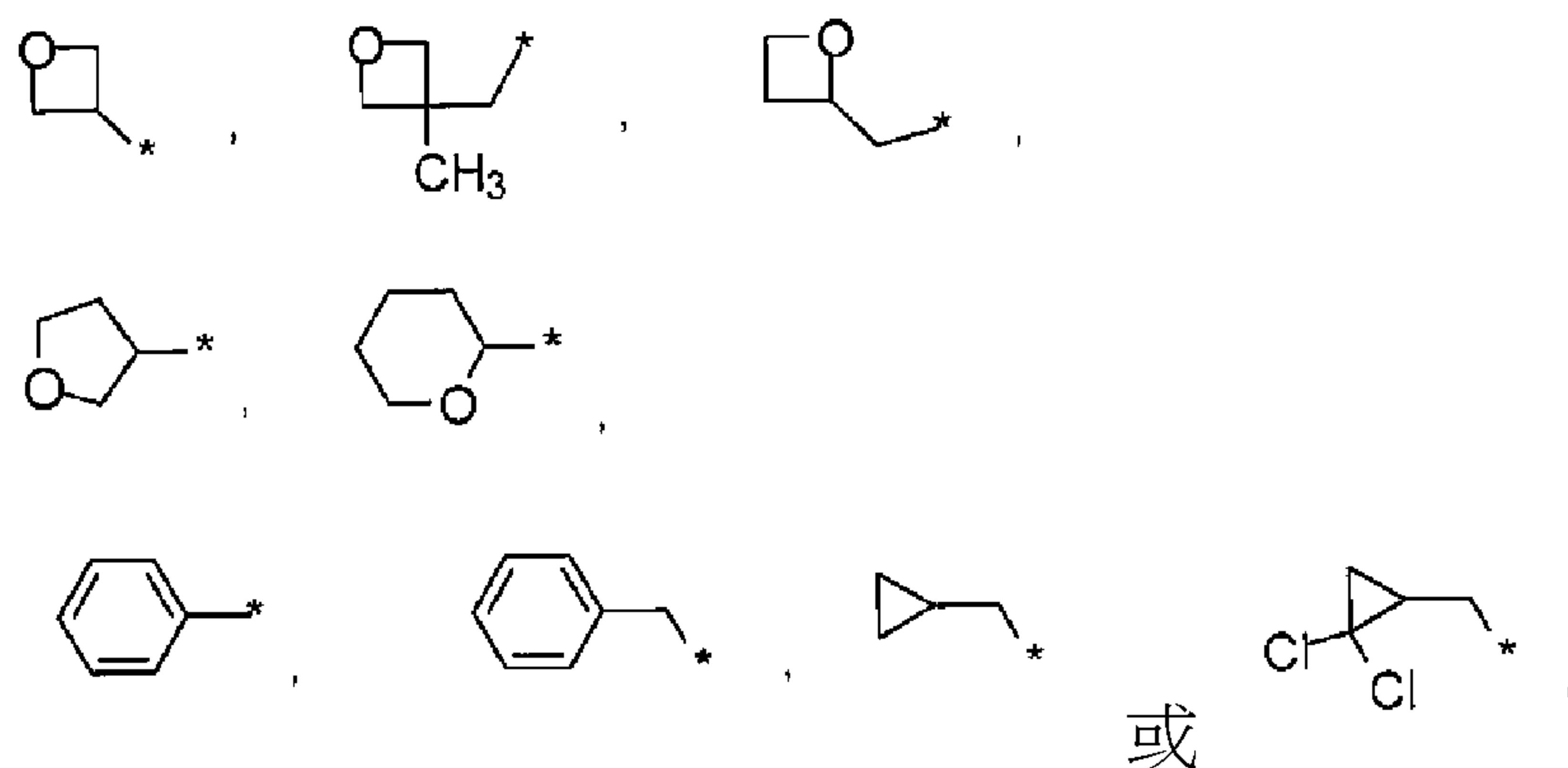
R^8 在每次各別出現時獨立地代表甲基或乙基；

R^9 及 R^{10} 相同或不同且彼此獨立地代表氫、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_2 -鹵烷基或環丙基或

與其所連接之氮原子一起形成5員含氮雜環；

R^{11} 彼此獨立地代表鹵素、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_6 -羥基烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 $(C_1$ - C_3 -烷氧基)-乙基-、
甲氧基-乙基-、 $R^9R^{10}N$ -、 $R^8-C(O)$ -、 $R^8-O-C(O)$ -或 $R^9R^{10}N-C(O)$ -；

R^{11a} 代表選自以下之基團： C_3 - C_5 -環烷基、

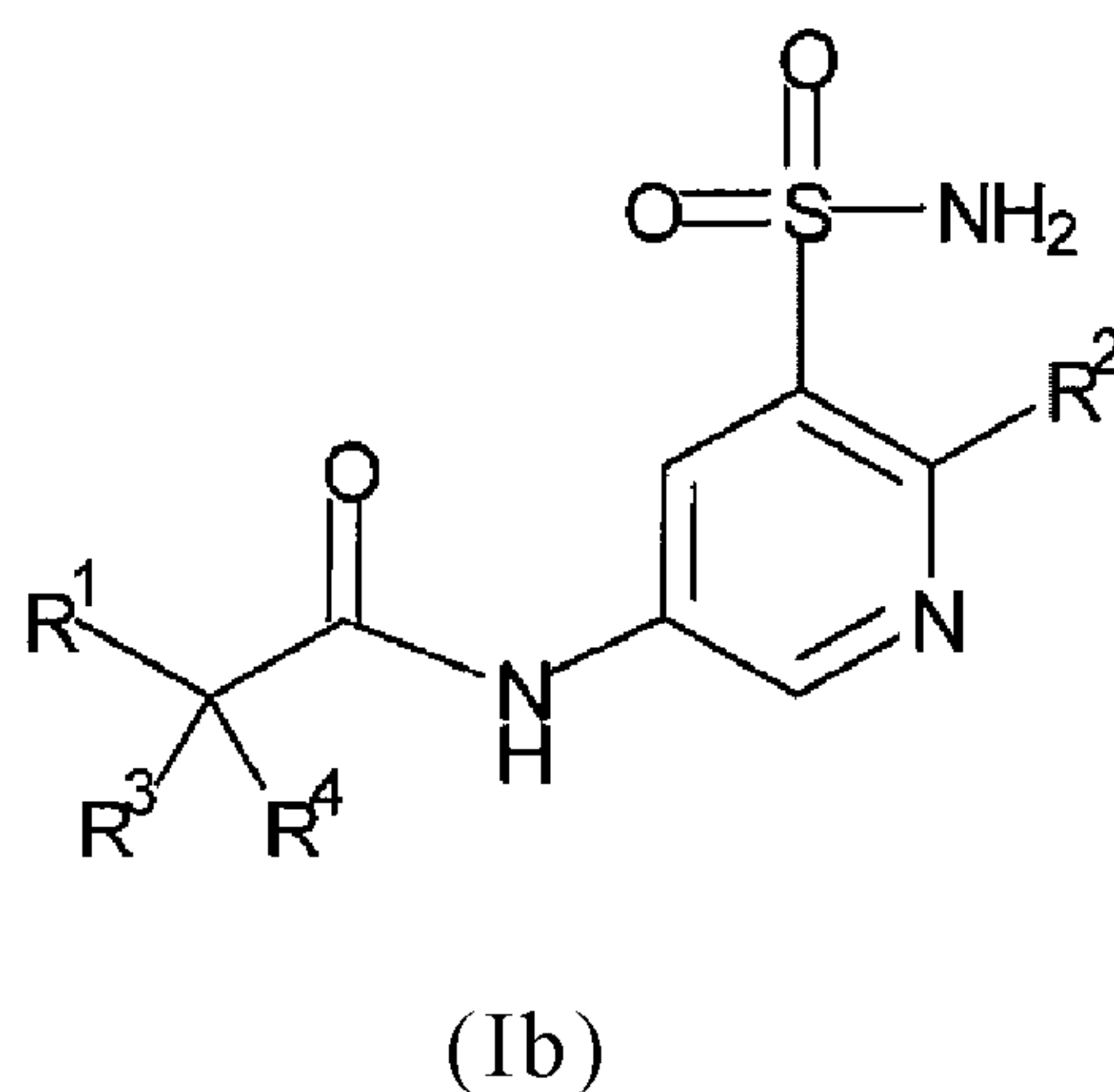


其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立

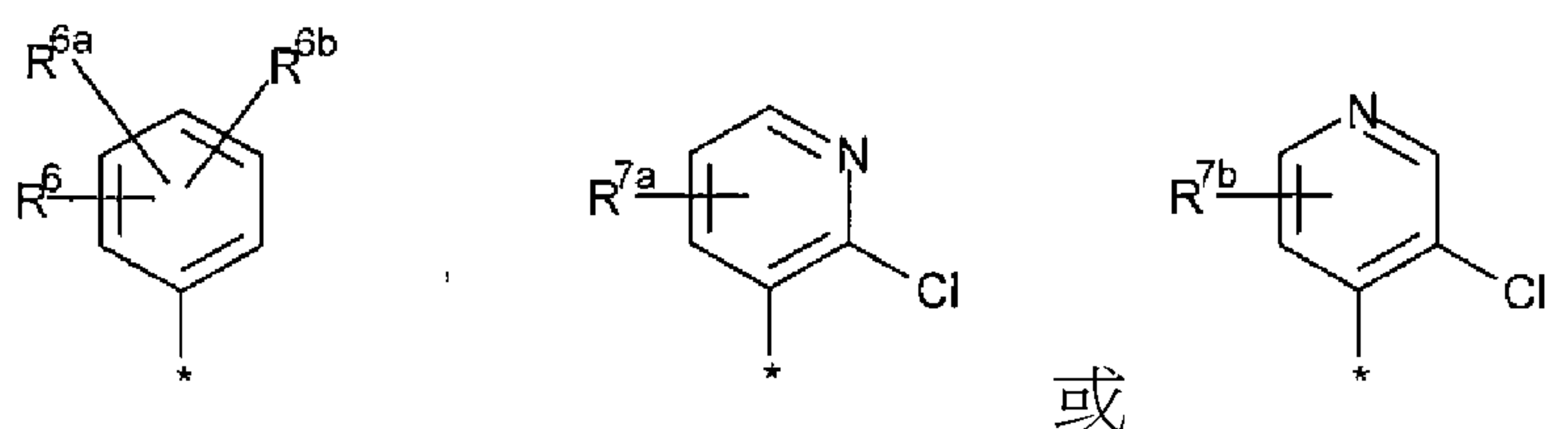
體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

在第五態樣中，本發明尤其係關於式(Ib)化合物：



其中：

R^1 代表選自以下之基團：



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R^2 代表苯基或雜芳基，

其中該等苯基或雜芳基視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至三次，或

經 R^{11a} 取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至兩次，或

經兩個一起代表亞甲基二氧基之毗鄰取代基 R^{11} 取代以形成5員環；

R^3 代表氫或氟；

R^4 代表氫、氟、甲基或OH；

R^6 代表鹵素、氰基、硝基、OH、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基或 F_3CS- ；

R^{6a} 及 R^{6b} 相同或不同且彼此獨立地分別代表

R^{6a} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 $HO-(C_2-C_4\text{-烷氧基})-$ 、 $(C_1-C_4\text{-烷氧基})-(C_2-C_4\text{-烷氧基})-$ 、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1-C_4\text{-烷基})-SO_2-$ ；

R^{6b} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 $HO-(C_2-C_4\text{-烷氧基})-$ 、 $(C_1-C_4\text{-烷氧基})-(C_2-C_4\text{-烷氧基})-$ 、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1-C_4\text{-烷基})-SO_2-$ ；或

彼此毗鄰之 R^{6a} 及 R^{6b} 一起代表選自 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 之基團；

R^{7a} 及 R^{7b} 相同或不同且彼此獨立地代表氫、羥基、鹵素、 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -鹵烷基；

R^8 在每次各別出現時獨立地代表 C_1 - C_6 -烷基、

C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基或 C_1 - C_4 -鹵烷基；

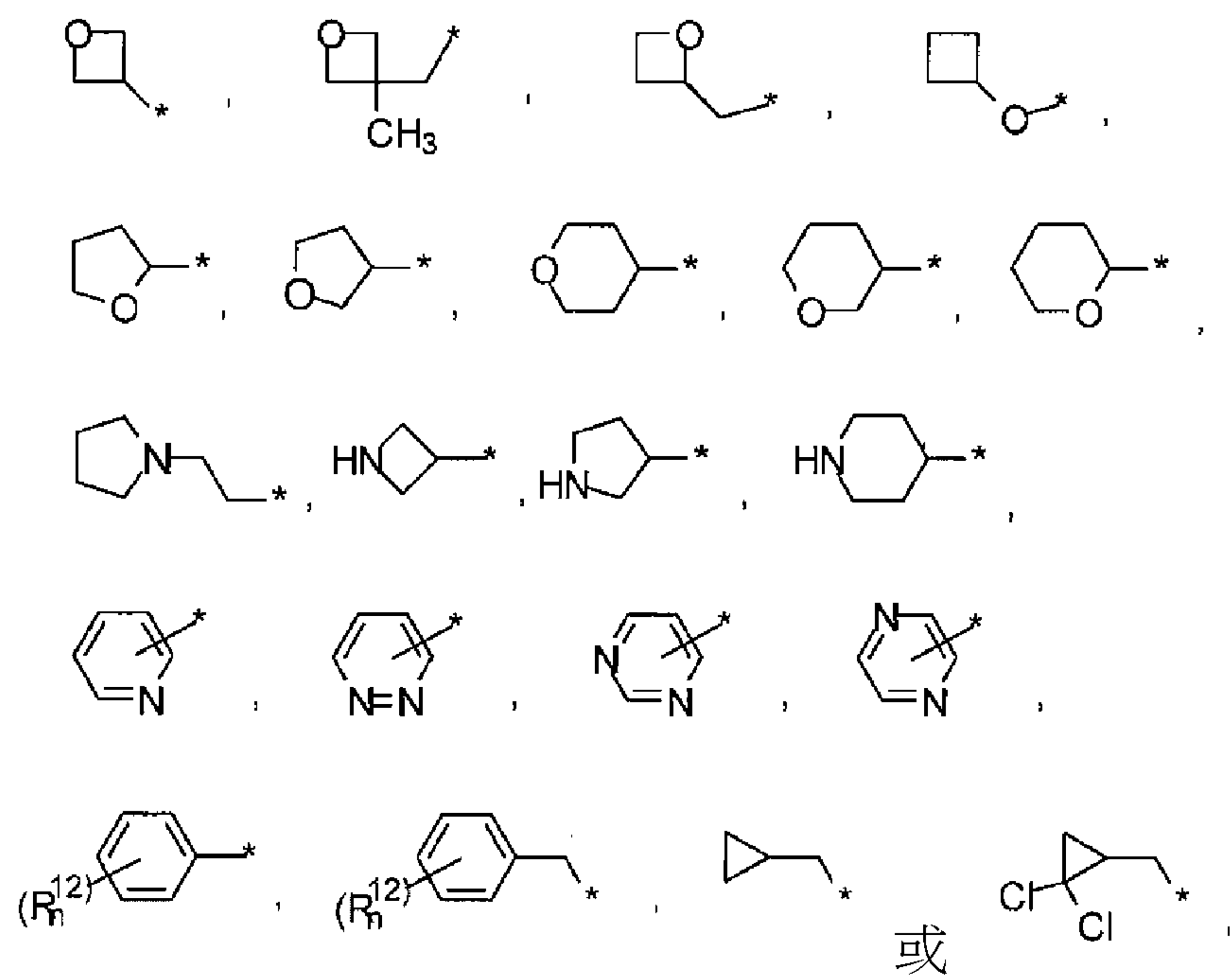
R^9 及 R^{10} 相同或不同且彼此獨立地代表氫、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基或 $(CH_3)_2N-C_1-C_4$ -烷基或

與其所連接之氮原子一起形成4至6員含氮雜環，該環視情況含有一個選自O、S、NH、 NR^a 之另外雜原子，其中 R^a 代表 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -鹵烷基且視情況彼此獨立地經鹵素或 C_1 - C_4 -烷基取代一至三次；

R^{11} 彼此獨立地代表鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_6 -羥基烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 $(C_1-C_4\text{-烷氧基})-(C_1-C_4\text{-烷基})-$ 、 $(C_1-C_4\text{-鹵烷氧基})-(C_1-C_4\text{-烷基})-$ 、

$R^9R^{10}N-(C_1-C_4\text{-烷基})-$ 、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 、 $(C_1-C_4\text{-烷基})-S-$ 或 $(C_1-C_4\text{-烷基})-SO_2-$ ；

R^{11a} 代表選自以下之基團：C₃-C₆-環烷基、嗎啉基、



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R^{12} 彼此獨立地代表鹵素、羥基、硝基、氰基、C₁-C₄-烷基、C₂-C₄-烯基、C₁-C₄-鹵烷基、C₁-C₄-羥基烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-鹵烷氧基、 $(C_1-C_4\text{-烷氧基})-(C_2-C_4\text{-烷基})-$ 、 $(C_1-C_4\text{-鹵烷氧基})-(C_2-C_4\text{-烷基})-$ 、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1-C_4\text{-烷基})-SO_2-$ ；

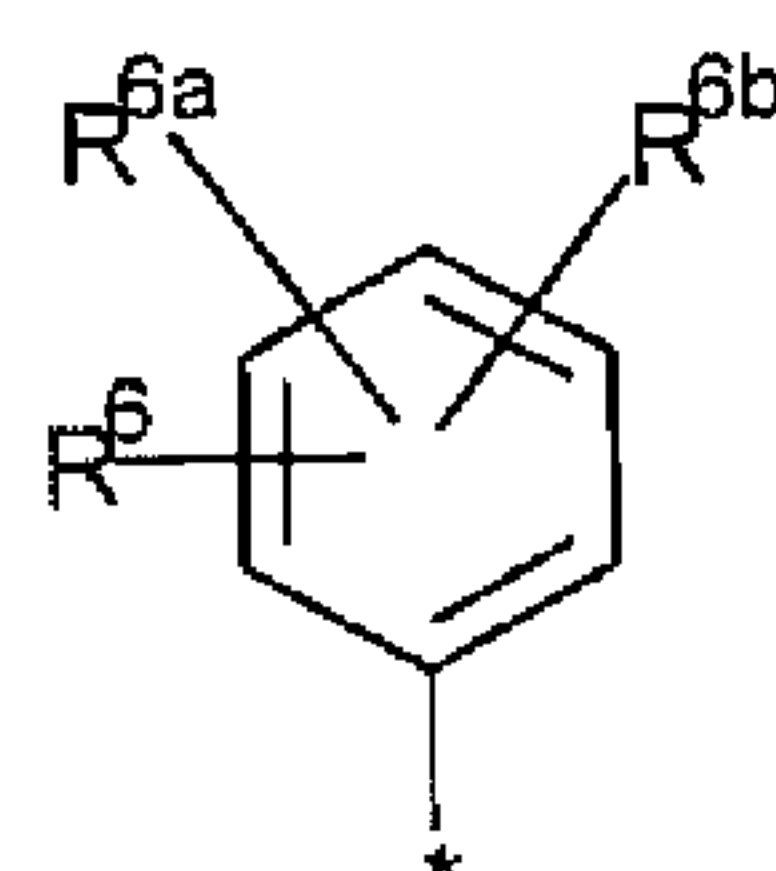
n 代表0、1、2或3；

或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

在第六態樣中，本發明尤其係關於式(Ib)化合物(見上文)，

其中：

R^1 代表



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R^2 代表雜芳基，

其中該等雜芳基視情況經 R^{11} 取代一次；

R^3 代表氫；

R^4 代表氫；

R^6 代表鹵素；

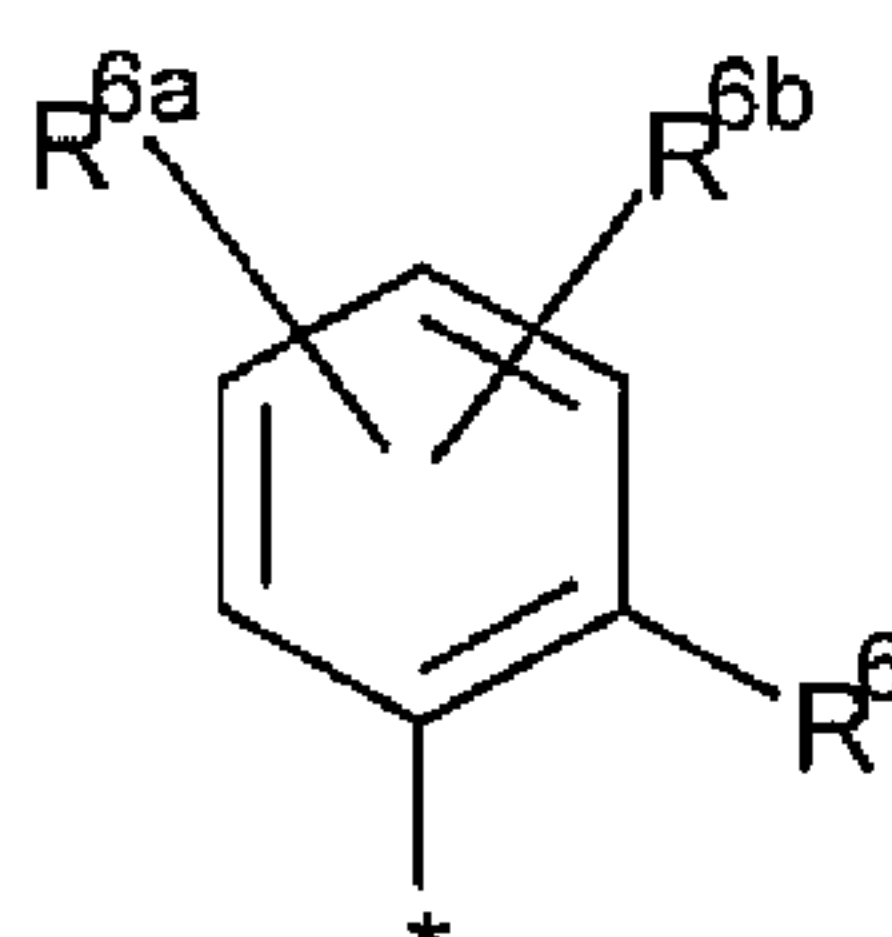
R^{6a} 及 R^{6b} 代表氫；

R^{11} 彼此獨立地代表鹵素、氰基、 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -鹵烷基；

或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

特定而言，本發明另外涉及如上文所闡述之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物，其中：

R^1 代表



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R^6 代表鹵素、氰基、硝基、OH、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基或 C_1 - C_4 -鹵烷氧基；

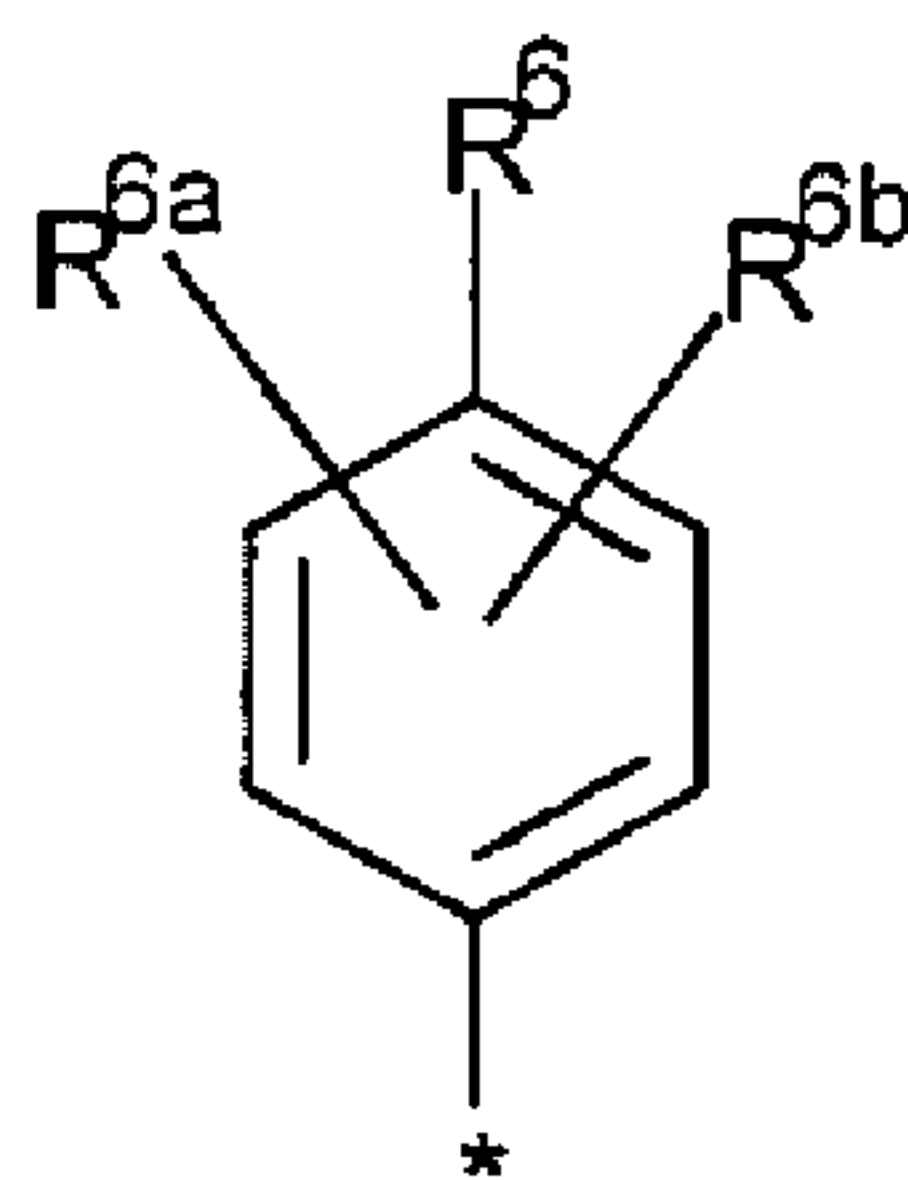
R^{6a} 及 R^{6b} 相同或不同且彼此獨立地分別代表

R^{6a} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 $HO-(C_2-C_4\text{-烷氧基})-$ 、 $(C_1-C_4\text{-烷氧基})-(C_2-C_4\text{-烷氧基})-$ 、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1-C_4\text{-烷基})-SO_2-$ ；

R^{6b} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 $HO-(C_2-C_4\text{-烷氧基})-$ 、 $(C_1-C_4\text{-烷氧基})-(C_2-C_4\text{-烷氧基})-$ 、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1-C_4\text{-烷基})-SO_2-$ 。

根據另一替代方式，本發明涉及如上文所闡述之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物，其中：

R^1 代表



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R^6 代表鹵素、氰基、硝基、OH、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基或 C_1 - C_4 -鹵烷氧基；

R^{6a} 及 R^{6b} 相同或不同且彼此獨立地分別代表

R^{6a} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 $HO-(C_2-C_4\text{-烷氧基})-$ 、 $(C_1-C_4\text{-烷氧基})-(C_2-C_4\text{-烷氧基})-$ 、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1-C_4\text{-烷基})-SO_2-$ ；

R^{6b} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、

C₁-C₄-鹵烷基、C₁-C₄-鹵烷氧基、HO-(C₂-C₄-烷氧基)-、(C₁-C₄-烷氧基)-
(C₂-C₄-烷 氧 基)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、
R⁹R¹⁰N-C(O)-或(C₁-C₄-烷基)-SO₂-。

特定而言，本發明另外涉及如上文所闡述之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物，其中：

R¹ 代表選自以下之基團：



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R^{7a}及R^{7b}相同或不同且彼此獨立地代表氫、羥基、氟、氯、C₁-C₄-烷基、二氟甲基或三氟甲基。

特定而言，本發明另外涉及如上文所闡述之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物，其中：

R² 代表苯基，

其中該苯基視情況經彼此獨立地、相同或不同之R¹¹取代一至三次，
或

經R^{11a}取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之R¹¹取代一至兩次，或

經兩個一起代表亞甲基二氧基以形成5員環之毗鄰取代基R¹¹取代。

特定而言，本發明另外涉及如上文所闡述之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物，其中：

R² 代表5員單環雜芳基，

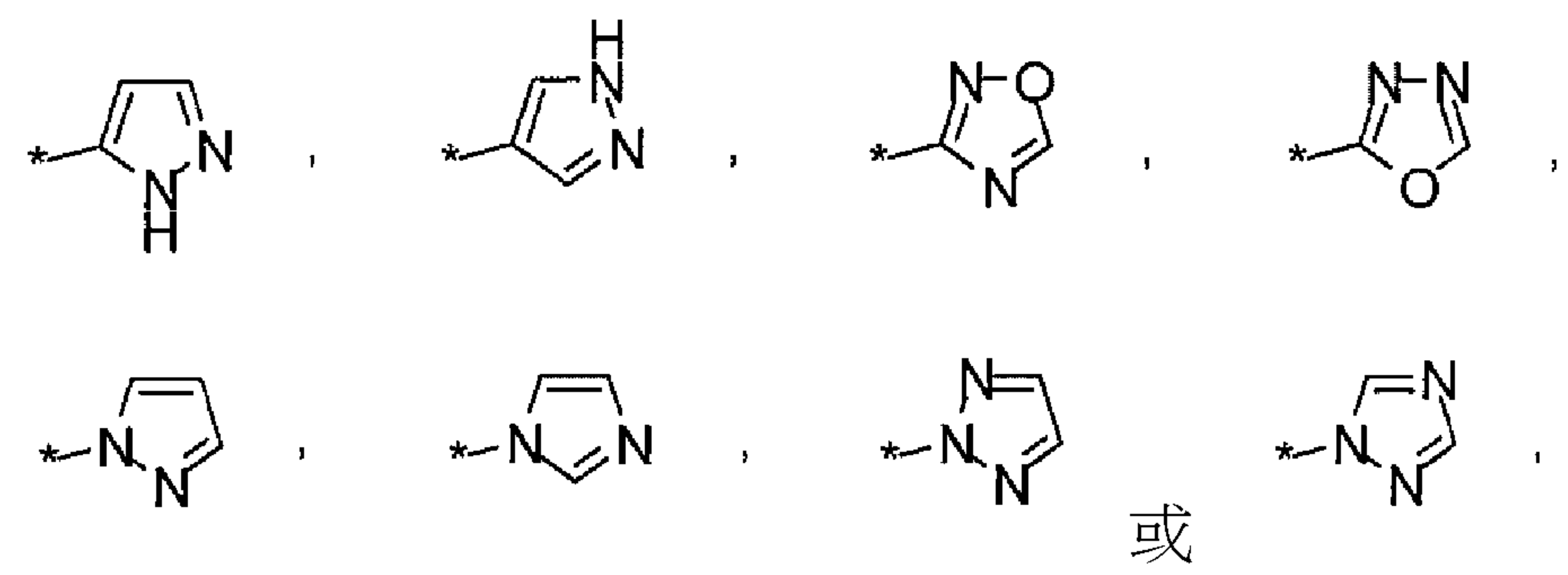
其中該等雜芳基視情況經彼此獨立地、相同或不同之R¹¹取代一至三

次，或

經 R^{1a} 取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至兩次。

特定而言，本發明另外涉及如上文所闡述之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物，其中：

R^2 代表選自以下之基團：

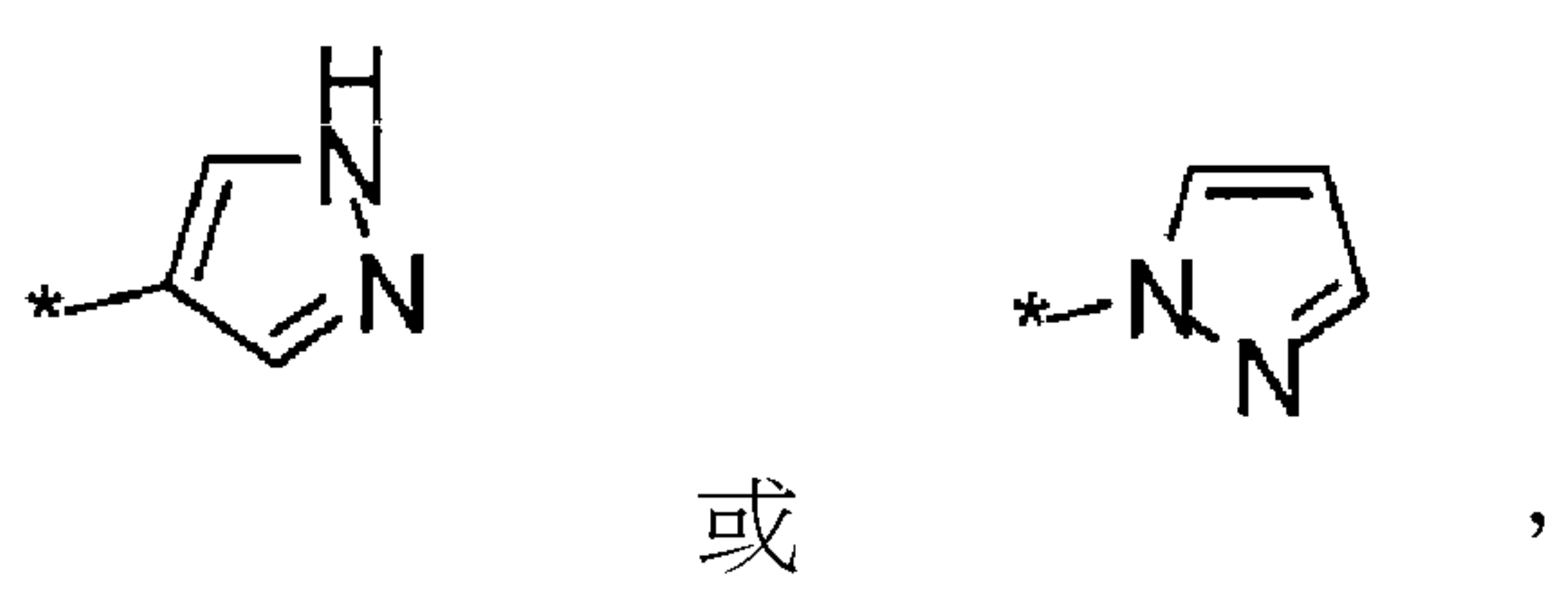


其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點且該等基團視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至兩次，或

經 R^{1a} 取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一次。

特定而言，本發明另外涉及如上文所闡述之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物，其中：

R^2 代表選自以下之基團：



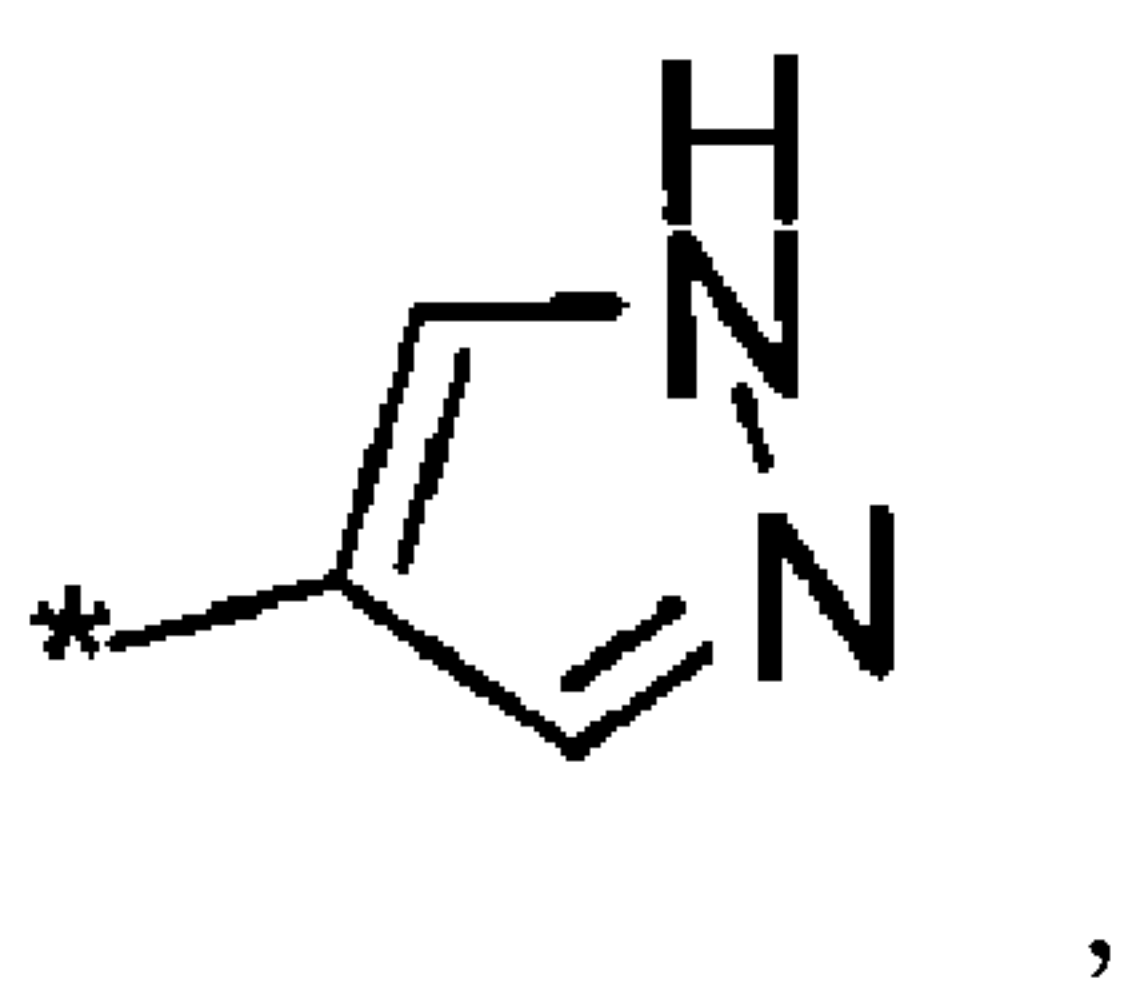
其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點且該等基團視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至兩次，或

經 R^{1a} 取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一

次。

特定而言，本發明另外涉及如上文所闡述之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物，其中：

R^2 代表

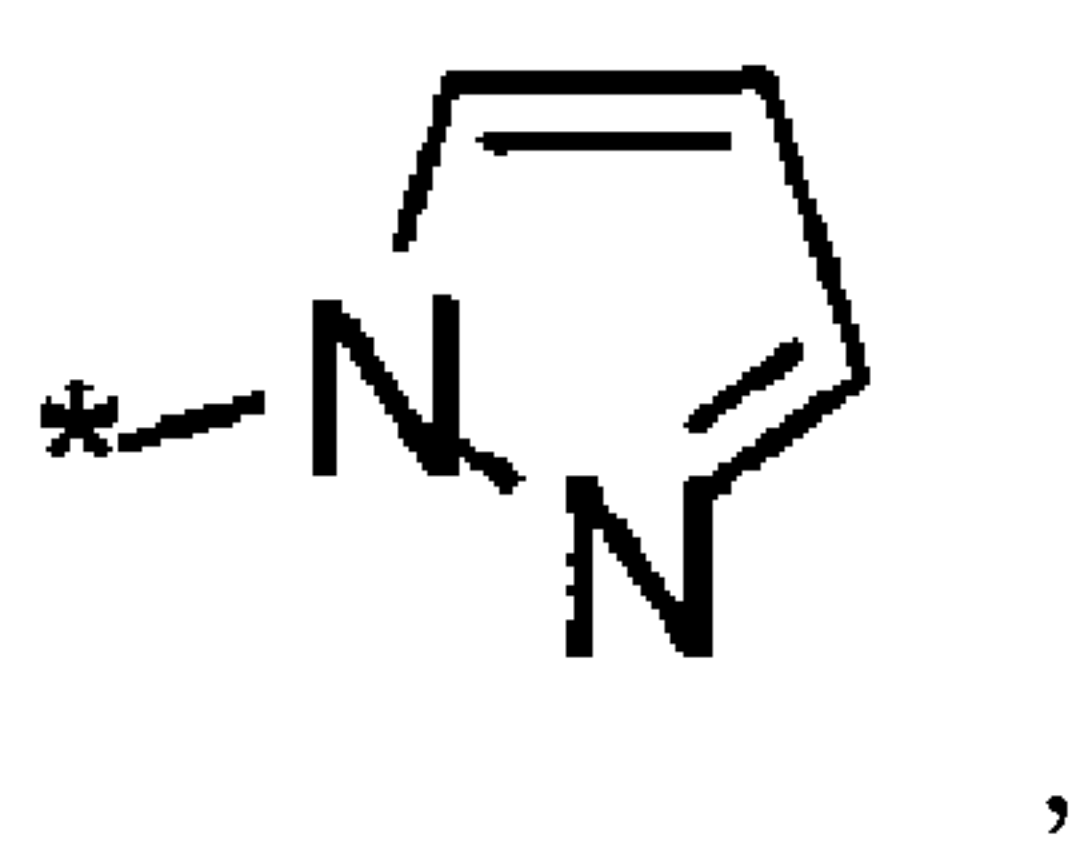


其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點且該基團視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至兩次，或

經 R^{11a} 取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一次。

特定而言，本發明另外涉及如上文所闡述之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物，其中：

R^2 代表



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點且該基團視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至兩次，或

經 R^{11a} 取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一次。

特定而言，本發明另外涉及如上文所闡述之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物，其中：

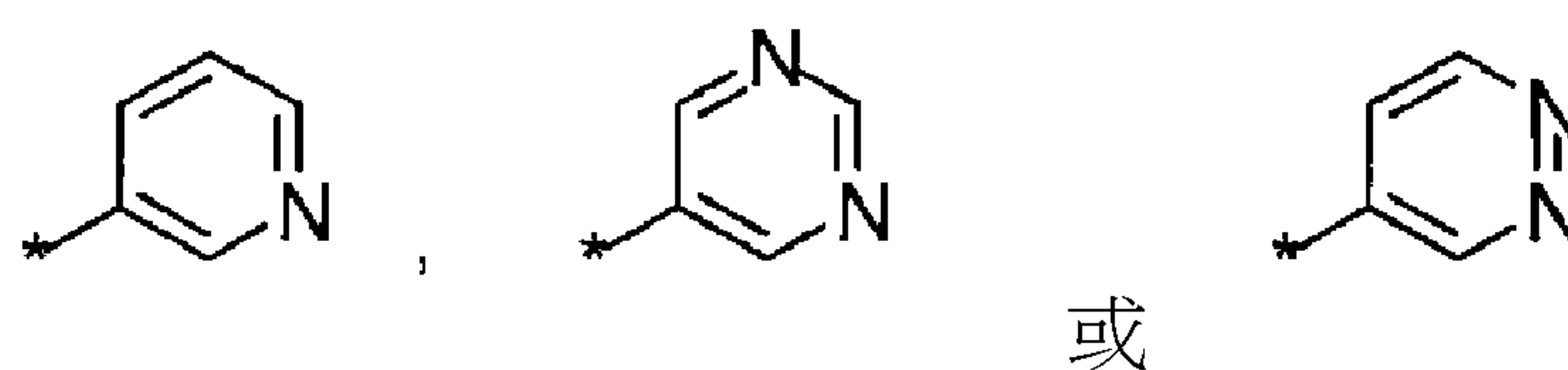
R^2 代表6員單環雜芳基，

其中該等雜芳基視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至三次，或

經 R^{11a} 取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至兩次。

特定而言，本發明另外涉及如上文所闡述之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物，其中：

R^2 代表選自以下之基團：



其中該等基團視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至三次，或

經 R^{11a} 取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至兩次。

特定而言，本發明另外涉及如上文所闡述之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物，其中：

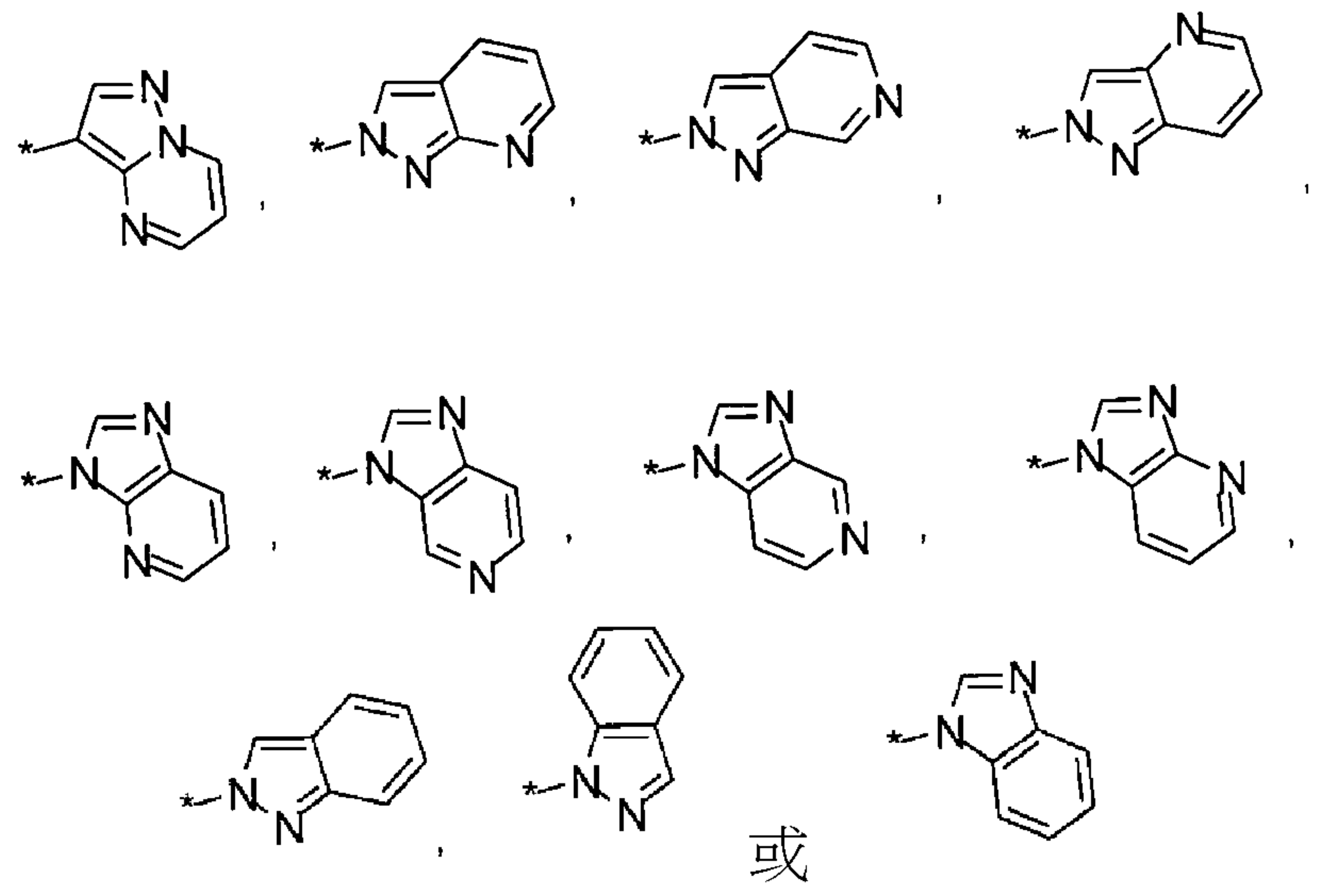
R^2 代表[5,6]-稠合雙環雜芳基，

其中該等雜芳基視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至三次，或

經 R^{11a} 取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至兩次。

特定而言，本發明另外涉及如上文所闡述之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物，其中：

R² 代表選自以下之基團：



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點。

根據本發明之另一態樣，如上文所闡述之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物係符合以下條件者：

- R³ 代表氫；且
- R⁴ 代表氫、甲基或OH。

根據本發明之另一態樣，如上文所闡述之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物係符合以下條件者：

- R³ 代表氫；且
- R⁴ 代表氫。

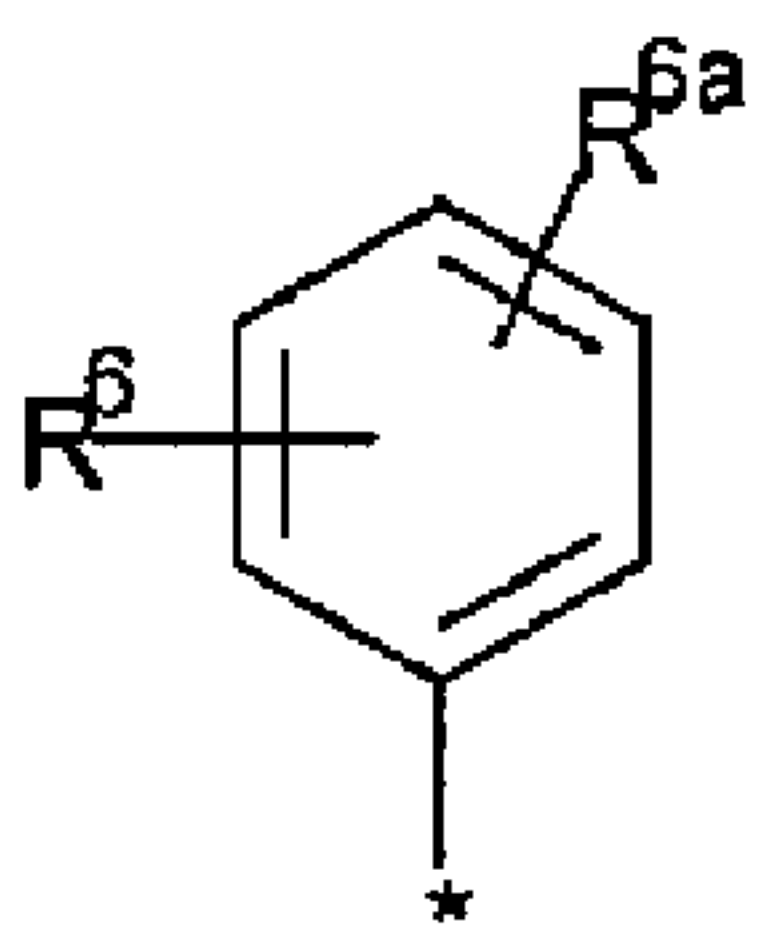
根據本發明之另一態樣，如上文所闡述之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物係符合以下條件者：

- R³ 代表氟；且
- R⁴ 代表氟。

根據本發明之更特定態樣，如上文所闡述之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物係符合以下條件者：

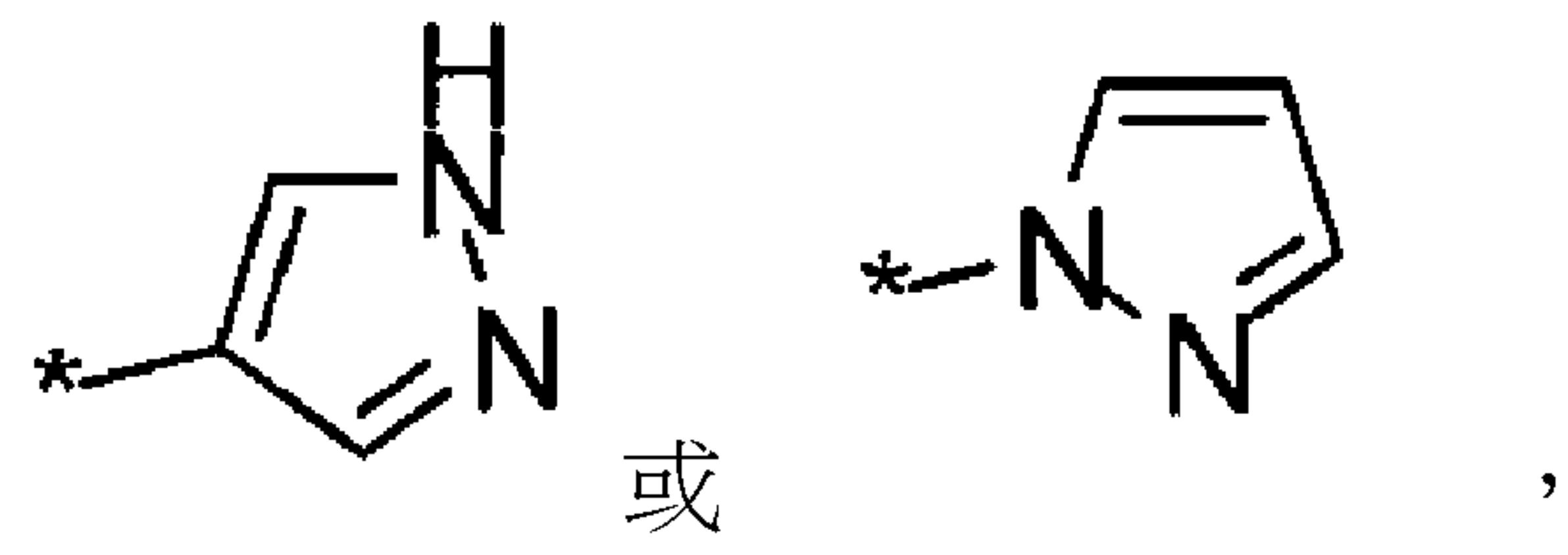
R^5 代表氫。

根據本發明之另一特定形式，式(Ia)及(Ib)之化合物係符合以下條件者： R^1 代表



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點且 R^6 、 R^{6a} 彼此獨立地代表氟、氯或氫；

R^2 代表



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點且該基團視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至兩次，或

經 R^{11a} 取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一次；

R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 代表氫。

R^3 、 R^4 、 R^5 代表氫。

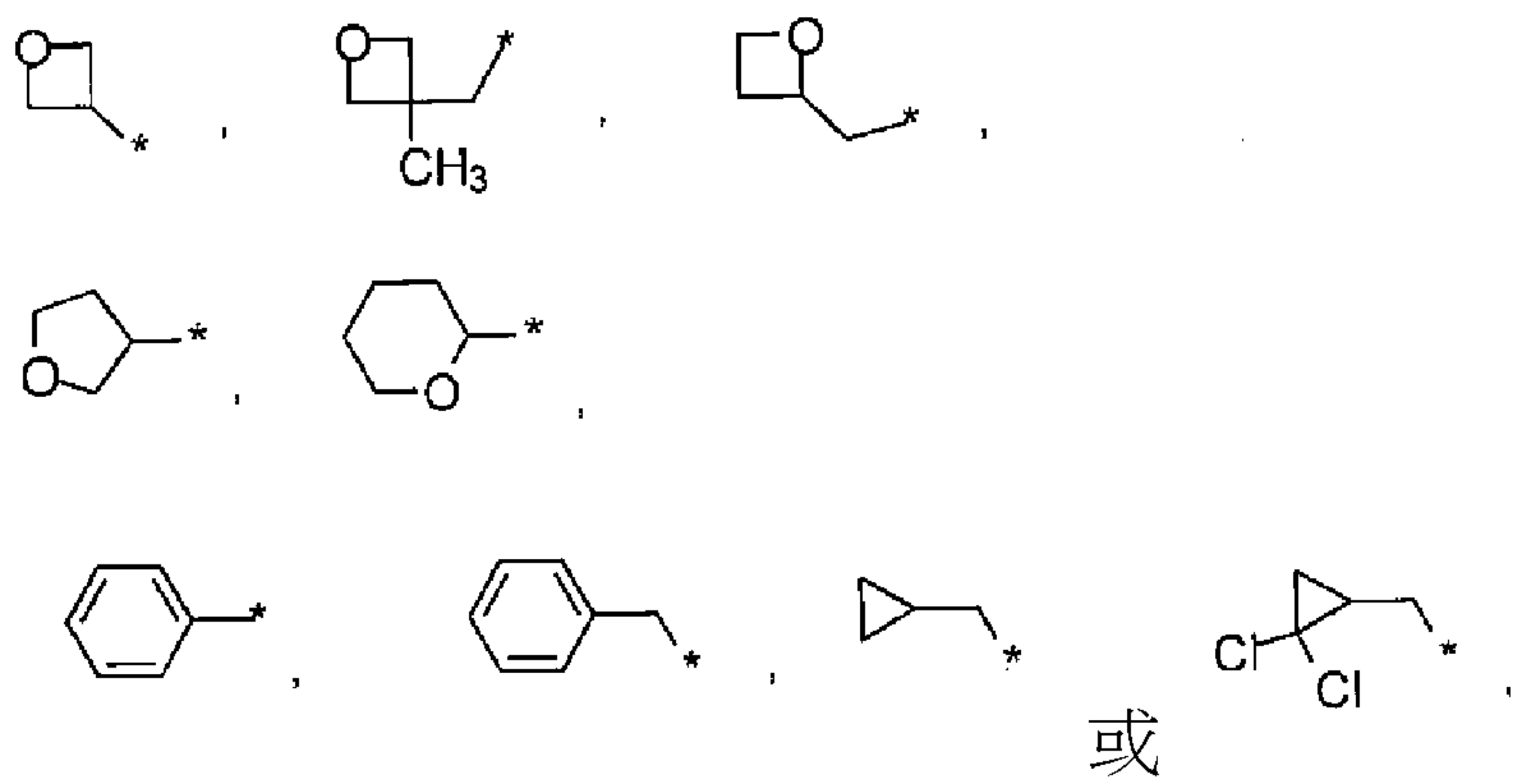
R^9 及 R^{10} 相同或不同且彼此獨立地代表氫、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_2 -鹵烷基或環丙基或

與其所連接之氮原子一起形成5員含氮雜環；

R^{11} 彼此獨立地代表鹵素、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_6 -羥基烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、(C_1 - C_3 -烷氧基)-乙基-

甲氧基-乙基-、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 或 $R^9R^{10}N-C(O)-$ ；

R^{11a} 代表選自以下之基團：C₃-C₅-環烷基、

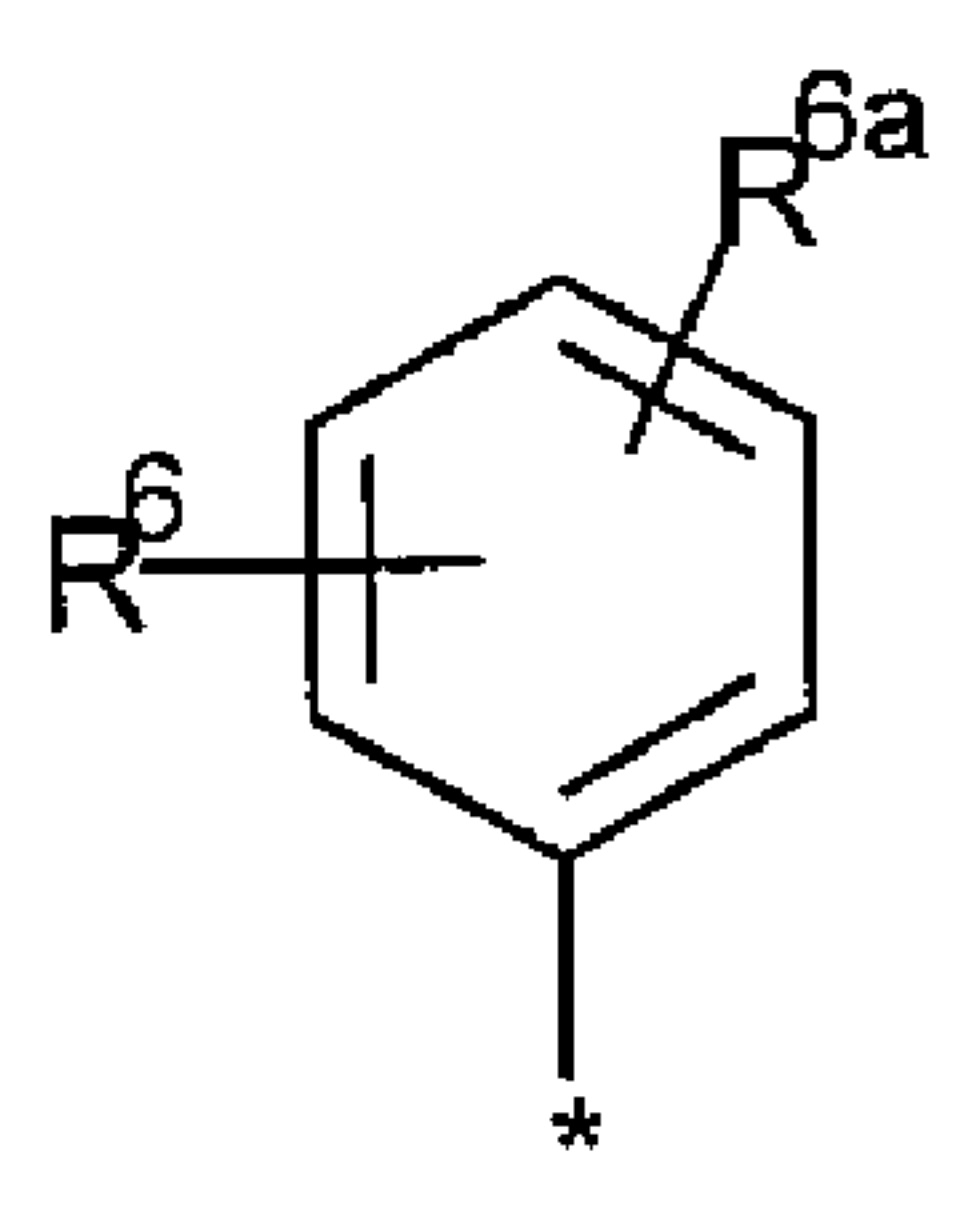


其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

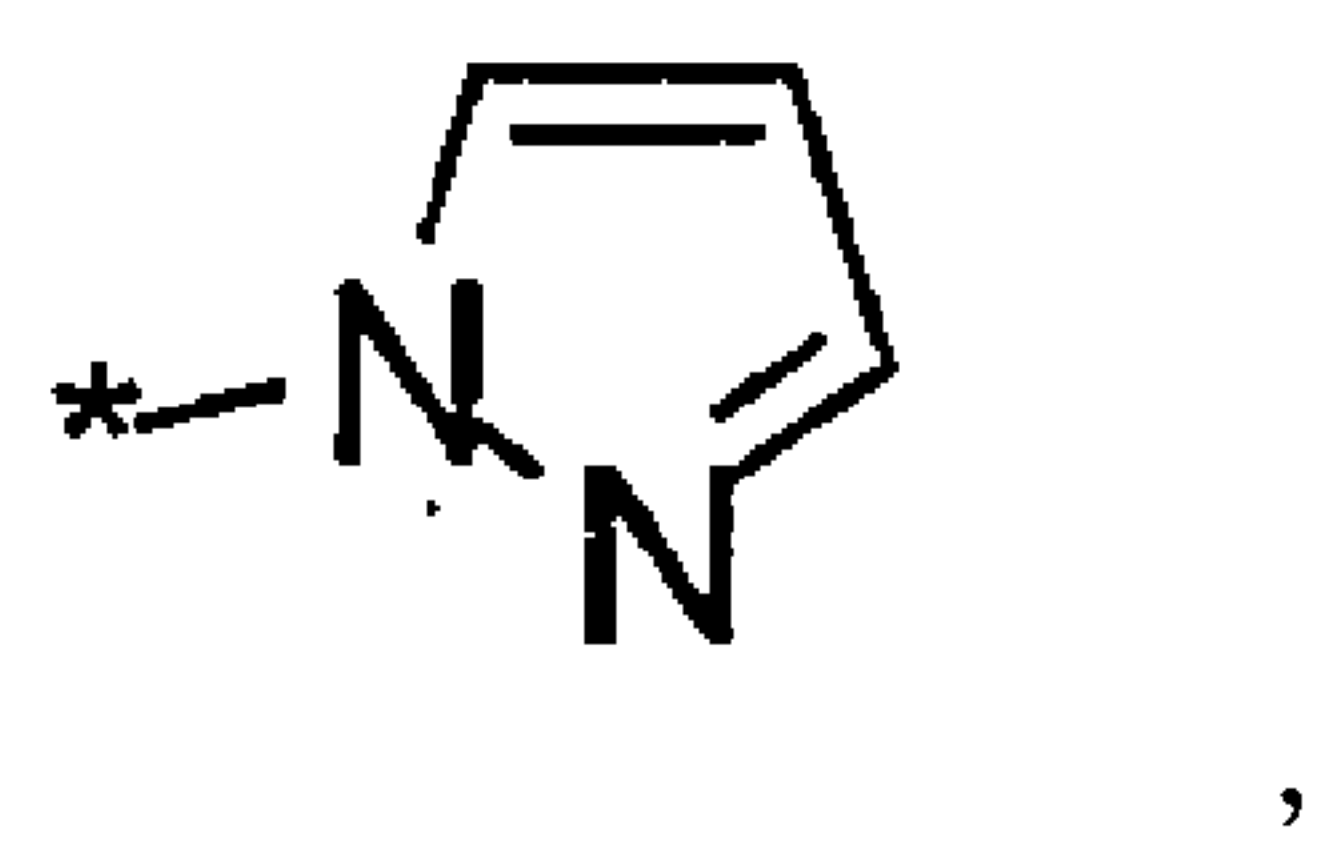
根據本發明之另一特定形式，式(Ia)及(Ib)之化合物係符合以下條件者：

R^1 代表



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點且 R^6 、 R^{6a} 彼此獨立地代表氟、氯或氫；

R^2 代表



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點且該基團視情況經 R^{11} 取代一至兩次， R^{11} 彼此獨立地、相同或不同係之鹵素、氰基、 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -鹵烷基；

R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 代表氫。

R^3 、 R^4 、 R^5 代表氫。

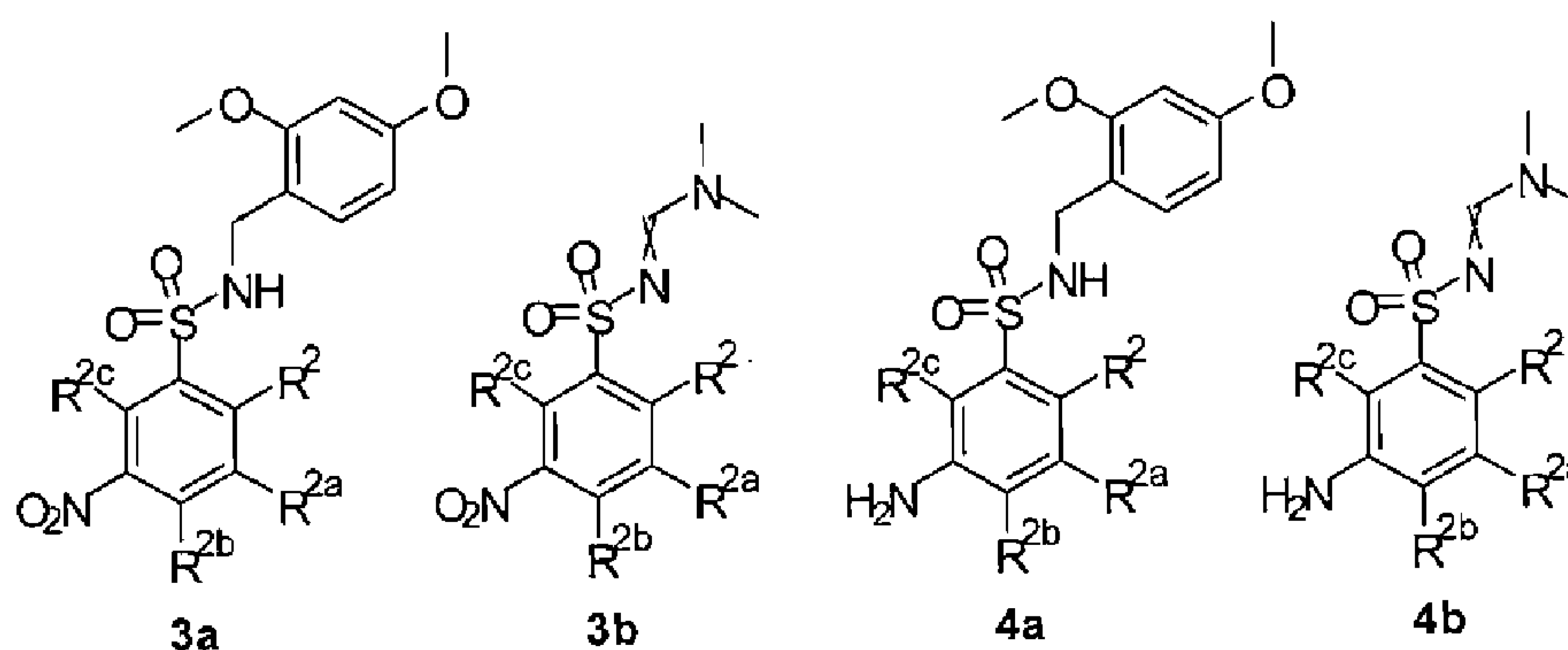
R^{6a} 及 R^{6b} 代表氫；

R^{11} 彼此獨立地代表鹵素、氰基、 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -鹵烷基；

或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

本發明之一態樣係如實例中所闡述之式(I)、(Ia)、(Ib)之化合物，如藉由其標題中名稱及其結構以及實例化合物中所具體揭示之所有殘基之子組合所描述。

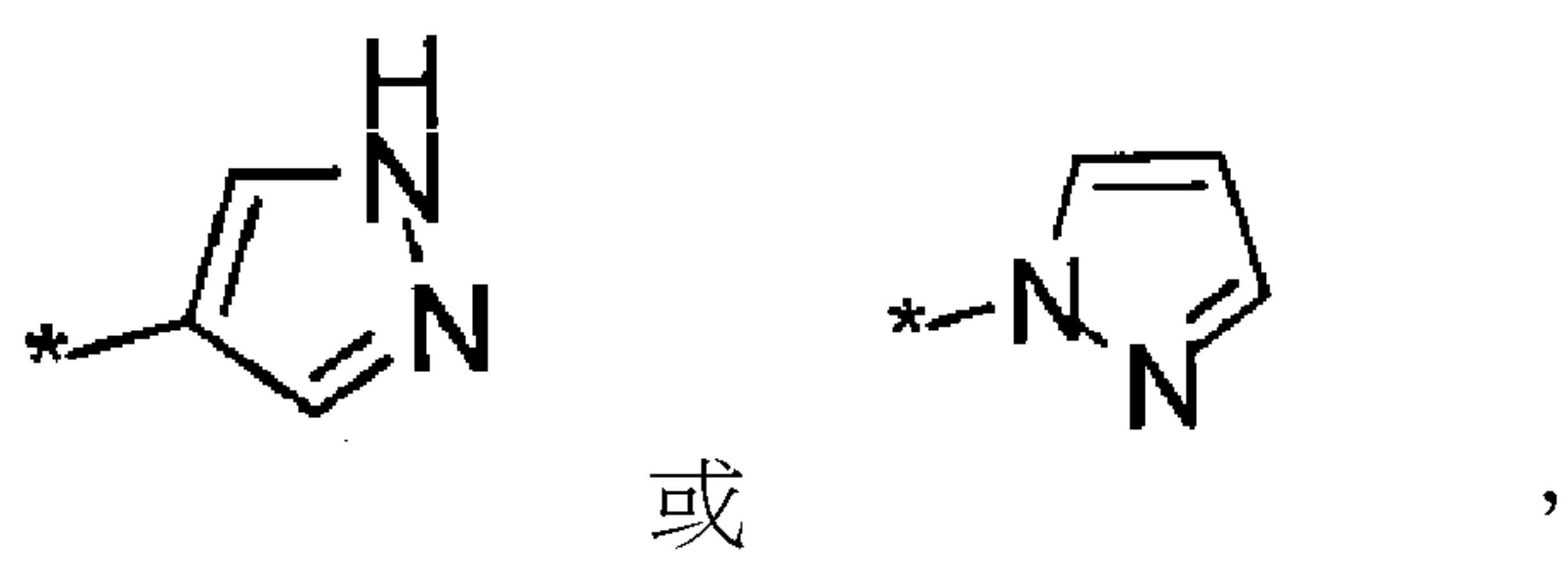
本發明之另一態樣係式**3a**、**3b**、**4a**及**4b**之中間體：



其中 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 係如本發明之說明書及申請專利範圍中所定義。

在本發明之一特定實施例中，在式**3a**、**3b**、**4a**及**4b**中，基團 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 定義如下：

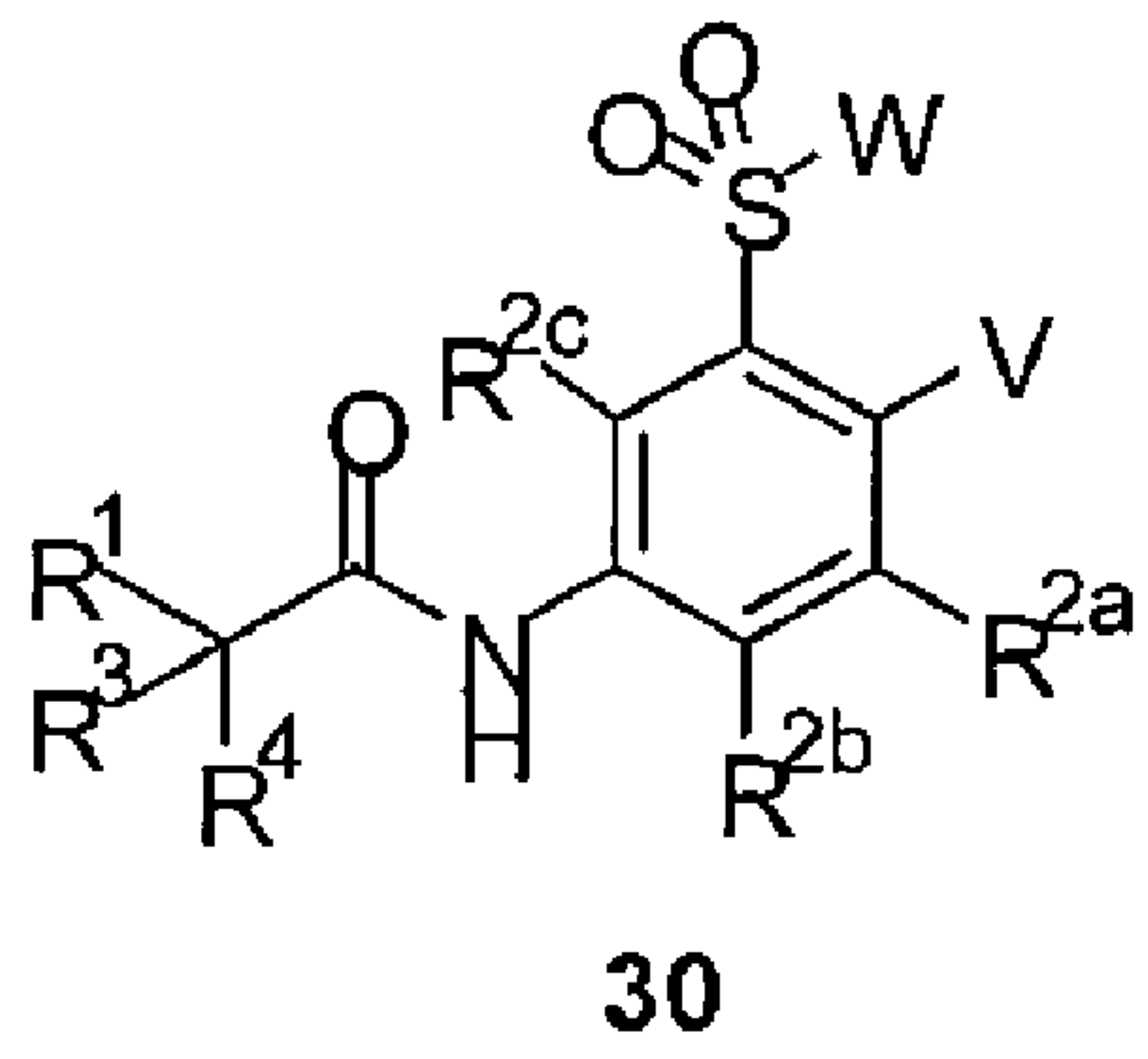
R^2 代表



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點且該基團視情況經彼此獨立地、相同或不同之R¹¹取代一至兩次，或經R^{11a}取代一次且視情況經彼此獨立地、相同或不同之R¹¹取代一次；

R^{2a}、R^{2b}及R^{2c} 代表氫。

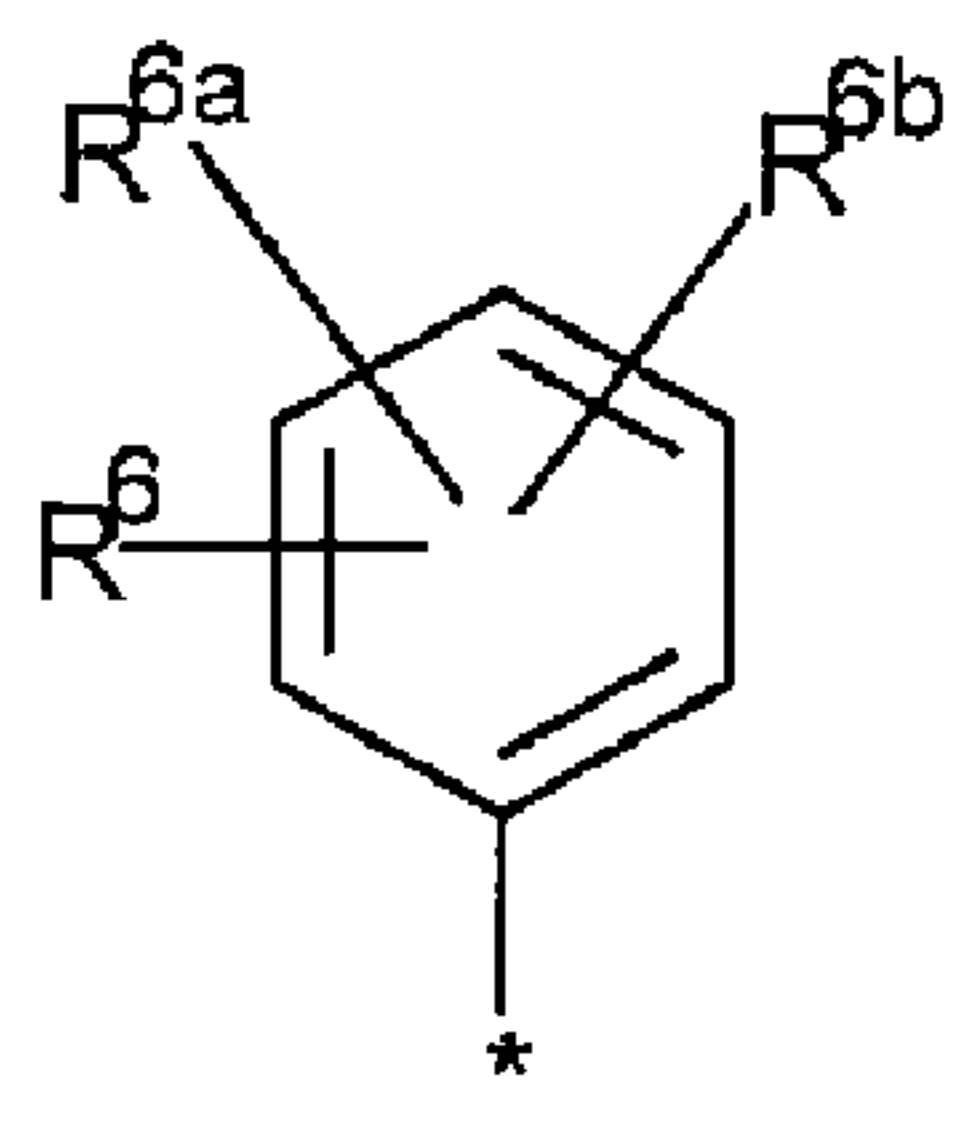
另外，本發明涉及式**30**中間體：



其中R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R³及R⁴係如本發明之說明書及申請專利範圍中所定義，W代表視情況經保護基團(例如(二甲基胺基)亞甲基或2,4-二甲氧基苄基)取代之胺基且V代表氯或溴。

在本發明之一特定實施例中，式**30**基團定義如下：

R¹ 代表



其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點；

R^6 代表鹵素、氰基、硝基、OH、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基或 C_1 - C_4 -鹵烷氧基；

R^{6a} 及 R^{6b} 相同或不同且彼此獨立地分別代表

R^{6a} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、HO- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $R^9R^{10}N$ -、 $R^8-C(O)-NH$ -、 $R^8-C(O)$ -、 $R^8-O-C(O)$ -、 $R^9R^{10}N-C(O)$ -或 $(C_1$ - C_4 -烷基)- SO_2 -；

R^{6b} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、HO- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $R^9R^{10}N$ -、 $R^8-C(O)-NH$ -、 $R^8-C(O)$ -、 $R^8-O-C(O)$ -、 $R^9R^{10}N-C(O)$ -或 $(C_1$ - C_4 -烷基)- SO_2 -。

R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 代表氫。

R^3 、 R^4 、 R^5 代表氫。

用於本發明之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物之合成之具體中間體係：

- 1 2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺
- 2 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-5-硝基苯磺醯胺
- 3 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯磺醯胺
- 4 2-(4-氯-1H-吡啶-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺
- 5 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡啶-1-基)-5-硝基苯磺醯胺
- 6 2-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺
- 7 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯-磺醯胺

8 2-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯-磺醯胺

9 2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺

10 5-胺基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯-磺醯胺

11 5-胺基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺

12 5-胺基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺醯胺

13 5-胺基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺

14 5-胺基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-苯磺醯胺

15 2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基-苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺

16 N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

17 2-氯-N-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺

18 N-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯-磺醯胺

19 5-胺基-N-[(二甲基胺基)亞甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯-磺醯胺

20 2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯-磺醯胺

21 5-胺基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基胺基)亞甲基]-苯磺醯胺

22 2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}-4-[4-(三氟-甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基)乙醯胺

23 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}-4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基]乙醯胺

24 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺

25 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯-磺醯胺

26 2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯-磺醯胺

27 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺

28 2-(3-環丙基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯-磺醯胺

29 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基)苯-磺醯胺

30 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)苯-磺醯胺

31 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)苯-磺醯胺

32 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]-5-硝基苯-磺醯胺

33 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-氟-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺

- 35 2-{4-[(2,2-二氟乙基)胺基]-1H-吡唑-1-基}-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-苯磺醯胺
- 36 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-羥乙基)-1H-吡唑-1-基]-5-硝基苯-磺醯胺
- 37 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(2-側氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]苯-磺醯胺
- 38 2-[4-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-1-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯-磺醯胺
- 39 2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基-苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺
- 42 2-(4-{[(2,2-二氟乙基)胺基]甲基}-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺
- 43 (2,2-二氟乙基)[(1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-硝基苯基}-1H-吡唑-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁基酯
- 44 {[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}(2,2-二氟乙基)胺基甲酸第三丁基酯
- 45 2-(苄基硫基)-4-硝基苯甲脞
- 46 2-氰基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺
- 47 2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-N'-羥基-4-硝基苯甲脞
- 48 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯-磺醯胺
- 49 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基}乙醯胺

- 50 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基}乙醯胺
- 51 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基}乙醯胺
- 52 2-(2-氯苯基)-N-{4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基-苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺
- 53 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基}乙醯胺
- 54 2-(2-氯苯基)-N-{4-(3-環丙基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基-苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺
- 55 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基)苯基}乙醯胺
- 56 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)苯基}乙醯胺
- 57 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)苯基}乙醯胺
- 58 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺
- 59 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(3-氟-1H-吡唑-1-基)苯基}乙醯胺
- 60 2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)胺基]-1H-吡唑-1-基}-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)乙醯胺
- 61 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)}

苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

62 2-(2-氟苯基)-N-{4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)-胺磺醯基]苯基}乙醯胺

63 N-{4-(3-環丙基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

64 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]-苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

66 2-(苄基硫基)-4-硝基苯甲醯肼

67 2-(苄基硫基)-4-硝基-N'-(三氟乙醯基)苯甲醯肼

68 2-[2-(苄基硫基)-4-硝基苯基]-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑

69 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯-磺醯胺

70 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}乙醯胺

71 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

72 2-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺

73 5-胺基-2-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺

74 N-{4-溴-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙醯胺

76 2-溴-N-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺

77 5-胺基-2-溴-N-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺

78 N-(4-溴-3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-2-(2-氯苯

基)乙醯胺

79 N-(4-溴-3-{(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-2-(2-氟苯基)

乙醯胺

80 N-(4-溴-3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-2-(2-氯-4-

氟苯基)乙醯胺

81 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}-4-(1H-吡

啞-4-基)苯基]乙醯胺

82 4-胺基-N-(2,4-二甲氧基苄基)聯苯-2-磺醯胺

83 5-胺基-2-(1-甲基-1H-吡啞-4-基)苯磺醯胺

84 5-胺基-2-(1-環丙基-1H-吡啞-4-基)-N-[(二甲基胺基)亞甲基]苯

磺醯胺

85 5-胺基-2-(1-第三丁基-1H-吡啞-4-基)苯磺醯胺

86 5-胺基-2-(1-甲基-1H-吡啞-4-基)苯磺醯胺

87 5-胺基-N-[(二甲基胺基)亞甲基]-2-[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-

1H-吡啞-4-基]苯磺醯胺

88 5-胺基-2-(1-環戊基-1H-吡啞-4-基)苯磺醯胺

89 5-胺基-2-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啞-4-基]苯磺醯胺

90 5-胺基-2-(1,3-二甲基-1H-吡啞-5-基)苯磺醯胺

91 5-胺基-2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啞-5-基]苯磺醯胺

92 5-胺基-N-[(二甲基胺基)亞甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啞-3-基]-苯

磺醯胺

93 5-胺基-2-(1,3-二甲基-1H-吡啞-4-基)苯磺醯胺

94 5-胺基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡啞-4-基]苯磺醯胺

- 95 4-[4-(4-胺基-2-胺磺醯基苯基)-1H-吡啶-1-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯
- 97 5-溴-2-氯-N-[(二甲基胺基)亞甲基]吡啶-3-磺醯胺
- 98 2-氯-N-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]吡啶-3-磺醯胺
- 99 2-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-N-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基-亞甲基)胺基]吡啶-3-磺醯胺
- 100 5-胺基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-N-[(二甲基胺基)亞甲基]吡啶-3-磺醯胺
- 101 N-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺
- 102 5-胺基-N-[(二甲基胺基)亞甲基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺
- 103 N-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]-5'-(三氟甲基)-2,3'-聯吡啶-3-磺醯胺
- 104 5-胺基-N-[(二甲基胺基)亞甲基]-5'-(三氟甲基)-2,3'-聯吡啶-3-磺醯胺
- 105 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噻二氧雜硼戊環-2-基)苯基]乙醯胺
- 106 5-胺基-2-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-[(二甲基胺基)亞甲基]-苯磺醯胺
- 107 2-[4-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基]-N-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基-苯磺醯胺

- 108 5-胺基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基胺基)亞甲基]吡啶-3-磺醯胺
- 109 5-胺基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基胺基)亞甲基]吡啶-3-磺醯胺
- 110 5-胺基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基胺基)亞甲基]吡啶-3-磺醯胺
- 111 5-胺基-N-[(二甲基胺基)亞甲基]-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-磺醯胺
- 112 5-胺基-N-[(二甲基胺基)亞甲基]-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-吡啶-3-磺醯胺
- 113 1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-胺磺醯基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯
- 114 N-(4-溴-3-胺磺醯基苯基)-2-(2-氯苯基)乙醯胺
- 115 N-(4-溴-3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙醯胺
- 116 N-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯磺醯胺
- 117 N-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯磺醯胺
- 118 2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺
- 119 5-胺基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)苯磺醯胺
- 120 1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-硝基苯基}-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

121 1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-硝基苯基}-1H-吡啶-4-甲酸

122 (1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-硝基苯基}-1H-吡啶-4-基)胺基甲酸2-(三甲基矽基)乙基酯

123 [1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-1H-吡啶-4-基]胺基甲酸2-(三甲基矽基)乙基酯

124 N-{4-(4-胺基-1H-吡啶-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙醯胺

125 N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-1H-吡啶-4-基]-2,2-二氟乙醯胺

126 N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-1H-吡啶-4-基]-3,3,3-三氟丙醯胺

127 ($\pm$)-N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-1H-吡啶-4-基]-3,3,3-三氟-2-甲基丙醯胺

128 2-(2-氯苯基)-N-(3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-{4-(2,5-二甲基-吡咯啶-1-基)-1H-吡啶-1-基}苯基)乙醯胺(立體異構體混合物)

129 N-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)胺基]-1H-吡啶-1-基}-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-2-(2-氟苯基)乙醯胺

130 N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-胺

131 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-{4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]-1H-吡啶-1-基}苯磺醯胺

132 2-(2-氯苯基)-N-(3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-{4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]-1H-吡啶-1-基}苯基)乙醯胺

133 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-異丙基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺

134 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(4-異丙基-1H-吡唑-1-基)苯基}乙醯胺

135 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(4-異丙基-1H-吡唑-1-基)苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

138 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺

139 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

140 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

141 2-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺

142 2-(2-氯苯基)-N-{4-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺

143 5-[2-(苄基硫基)-4-硝基苯基]-3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑

144 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯-磺醯胺

145 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯基}乙醯胺

146 2-(苄基硫基)-N'-(二氟乙醯基)-4-硝基苯甲醯肼

147 2-[2-(苄基硫基)-4-硝基苯基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑

148 2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯-磺醯胺

149 2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺

150 N-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

151 5-[2-(苄基硫基)-4-硝基苯基]-3-甲基-1,2,4-噁二唑

152 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-硝基苯磺醯胺

153 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}乙醯胺

154 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

155 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}-2-(4-甲基苯基)乙醯胺

156 3-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-1H-吡咯-1-甲酸第三丁基酯

157 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}-4-(1H-吡咯-3-基)苯基]乙醯胺

158 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}-4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)苯基]乙醯胺

159 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基]乙醯胺

本發明之另一態樣係關於本文所闡述之任一中間體之用途，其用於製備如本文所定義之式(I)化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

較佳中間體係如下文所揭示之中間體實例。

本發明之另一態樣係以鹽形式存在之式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物。

應理解，本發明係關於上文通式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物之本發明任何實施例或態樣內之任何子組合。

仍更特定而言，本發明涵蓋揭示於下文實例部分中之通式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物。

根據另一態樣，本發明涵蓋製備本發明化合物之方法，該等方法包括如本文實驗部分中所闡述之步驟。

本發明之另一實施例係根據如申請專利範圍部分中所揭示之請求項之化合物，其中根據如下文所揭示之較佳或更佳定義或例示化合物及其子組合之具體揭示殘基來限制定義。

【圖式簡單說明】

圖1係使用QPatch16X之片箝分析。

圖2a及2b (作為本發明化合物之非結合解釋性實例)代表實例19、28、39、321、326及380之化合物在ATP刺激之後於使用脂多糖將細胞引發兩小時後對人類全血中之IL-1 β 生成的效應及所指示治療。

圖3 (作為本發明化合物之非結合解釋性實例)代表在重量分佈量測之前1小時使用實例326或媒劑經口治療之小鼠之重量分佈(以百分比表示，y軸)的比率。

圖4a及4b (作為本發明化合物之非結合解釋性實例)代表在CFA治療之前及在CFA治療及媒劑或實例39 (圖4a)或326 (圖4b)治療之後26h所有測試動物之同側爪之縮爪臨限值(以克表示，y軸)。

【實施方式】

除非另外說明，否則視情況如本文所陳述經取代之組份可在任一位置處彼此獨立地取代一或多次。在任一變量在任一組份中出現一次以上時，每一定義均係獨立的。舉例而言，在 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、X及/或Y在任一式(I)化合物中出現一次以上時， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、X及Y之每一定義係獨立的。

若組份係由一個以上部分構成(例如C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-)，則可能取代基之位置可為該等部分中之任一者之任一適宜位置。組份開始時之連字符標誌至分子其餘部分之連接點。若環經取代，則取代基可位於環之任一適宜位置，且亦在適宜時位於環氮原子上。

另外，由一個以上部分構成且包括若干化學殘基之組份(例如C₁-C₄-烷氧基-**C₁-C₄-烷基**或苯基-**C₁-C₄-烷基**)應自左至右來理解且至分子其餘部分之連接點位於最後部分上(在先前所提及實例中位於**C₁-C₄-烷基**殘基上)

術語「包括」在用於說明書中時包含「由.....組成」。

若在說明內提及「如上文所提及」或「上文所提及」，則其提及在任一前述頁中之說明書內之任一揭示內容。

本發明意義內之「適宜」意指在化學上可藉由屬熟習此項技術者知識範圍內之方法達成。

如本文所提及之術語較佳地具有下列含義：

術語「鹵素」、「鹵素原子」、「鹵基-」或「Hal-」應理解為意指氟、氯、溴或碘原子，較佳係氟或氯原子。

術語「C₁-C₄-烷基」應理解為較佳地意指具有1、2、3或4個碳原子之直鏈或具支鏈、飽和、單價烴基團，例如甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基；尤其具有1、2或3個碳原子(「C₁-C₃-烷基」)，例如甲基、乙基、正丙基或異丙基。

術語「C₁-C₄-鹵烷基」應理解為較佳地意指直鏈或具支鏈、飽和單價烴基團，其中術語「C₁-C₄-烷基」係如上文所定義，且其中一或多個氫原子由鹵素原子相同或不同地(亦即一個鹵素原子獨立於另一者)代替。特定而言，該鹵素原子係F。該C₁-C₄-鹵烷基係(例如) -CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₂CF₃或-CH₂CF₃。

術語「C₁-C₄-烷氧基」應理解為較佳地意指式-O-烷基之直鏈或具支鏈、飽和、單價烴基團，其中術語「烷基」係如上文所定義，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基或第二丁氧基或其異構體。

術語「C₁-C₄-鹵烷氧基」應理解為較佳地意指如上文所定義之直鏈或具支鏈、飽和、單價C₁-C₄-烷氧基，其中一或多個氫原子由鹵素原子以相同或不同方式代替。特定而言，該鹵素原子係F。該C₁-C₄-鹵烷氧基係(例如) -OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCF₂CF₃或-OCH₂CF₃。

術語「C₁-C₄-羟基烷基」應理解為意指直鏈或具支鏈、飽和、單價烴基團，其中術語「C₁-C₄-烷基」係如上文所定義，且其中一或多個氫原子由羟基代替，例如羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基、1,2-二羟基乙基、3-

經丙基、2-經丙基、2,3-二經基丙基、1,3-二經基丙烷-2-基、3-經基-2-甲基-丙基、2-經基-2-甲基-丙基、1-經基-2-甲基-丙基。

術語「C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基」應理解為較佳地意指如上文所定義之直鏈或具支鏈、飽和、單價烷基，其中一或多個氫原子相同或不同地由如上文所定義之C₁-C₄-烷氧基代替，例如甲氧基烷基、乙氧基烷基、丙基氧基烷基、異丙氧基烷基、丁氧基烷基、異丁氧基烷基、第三丁氧基烷基或第二丁氧基烷基，其中術語「C₁-C₄-烷基」係如上文所定義，或其異構體。

術語「C₃-C₆-環烷基」應理解為意指含有3個、4個、5個或6個碳原子之飽和、單價、單環或雙環烴環(「C₃-C₆-環烷基」)。該C₃-C₆-環烷基係(例如)單環烴環(例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基)或雙環烴環。

術語「4至6員雜環烷基」或「4至6員雜環」應理解為意指飽和、單價、單環或雙環烴環，其含有3個、4個或5個碳原子及一或多個選自以下之含雜原子基團：C(=O)、O、S、S(=O)、S(=O)₂、NH、NR^a，其中R^a代表C₁-C₆-烷基-或C₁-C₆-鹵烷基；該雜環烷基可經由碳原子或(若存在)氮原子中之任一者連接至分子之其餘部分。

特定而言，該雜環烷基可含有4或5個碳原子且上述含雜原子基團中之一或多者(「5至6員雜環烷基」)。

特定而言且並不加以限制，該雜環烷基可為(例如)4員環(例如氮雜環丁基、氧雜環丁基)或5員環(例如四氫呋喃基、二氧戊環基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡啶啉基、吡咯啉基)或6員環(例如四氫吡喃基、六氫吡啶基、嗎啉基、二噻烷基、硫嗎啉基、六氫吡嗪基或三噻烷基)。視情況，該雜環烷基可為苯并稠合的。

術語「雜芳基」應理解為較佳地意指具有5、6、7、8、9、10、11、12、13或14個環原子、尤其5個、6個、9個或10個原子且含有至少一個可相同或不同之雜原子的單價、單環、雙環或三環芳族環系統(「5至14員雜芳基」)，該雜原子係(例如)氧、氮或硫。另外，該環系統可為苯并稠合的。特定而言，雜芳基係選自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻-4H-吡唑基及其苯并衍生物(例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲唑基、吲哚基、異吲哚基)；或吡啶基、嘧啶基、嘓啶基、吡嗪基、三嗪基及其苯并衍生物(例如喹啉基、喹唑啉基、異喹啉基)；或氮呋基、吲哚基、嘌呤基及其苯并衍生物；或呋啉基、呋嗪基、喹啉基、喹喔啉基、蔡吡啶基、喋啶基、呋唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩喔嗪基、咕噸基或氧呋基。

一般而言且除非另外提及，否則雜芳基包含其所有可能之異構體形式，例如其位置異構體。因此，對於一些闡釋性非限制性實例而言，術語吡啶基包含吡啶-2-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基；或術語噻吩基包含噻吩-2-基及噻吩-3-基。較佳地，雜芳基係吡啶基。

如上文所提及，該含氮環可為部分不飽和環，亦即，其可含有一或多個雙鍵，例如(但不限於) 2,5-二氫-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、4,5-二氫噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基環；或其可經苯并稠合，例如(但不限於)二氫異喹啉基環。

本文通篇所用之術語「C₁-C₄」在(例如)「C₁-C₄-烷基」、「C₁-C₄-鹵烷基」、「C₁-C₄-烷氧基」或「C₁-C₄-鹵烷氧基」之定義背景下應理解為意指具有1至4個之有限數量碳原子(亦即1、2、3或4個碳原子)的烷基。另外

應理解，該術語「C₁-C₄」應詮釋為其中所包括之任一子範圍，例如C₁-C₄、C₂-C₄、C₃-C₄、C₁-C₂、C₁-C₃，尤其C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄（在「C₁-C₆-鹵烷基」或「C₁-C₄-鹵烷氧基」之情形下）、甚至更尤其C₁-C₂。

另外，如本文中所使用，本文通篇所用之術語「C₃-C₆」在(例如)「C₃-C₆-環烷基」之定義的背景下應理解為意指具有3至6個之有限數量之碳原子(亦即3個、4個、5個或6個碳原子)的環烷基。另外應理解，該術語「C₃-C₆」應詮釋為其中所包括之任一子範圍，例如C₃-C₆、C₄-C₅、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₅-C₆；尤其C₃-C₆。

R⁹R¹⁰N-C(O)-基團包含(例如) -C(O)NH₂、-C(O)N(H)CH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)N(H)CH₂CH₃、-C(O)N(CH₃)CH₂CH₃或-C(O)N(CH₂CH₃)₂。

R⁹R¹⁰N-基團包含(例如) -NH₂、-N(H)CH₃、-N(CH₃)₂、-N(H)CH₂CH₃及-N(CH₃)CH₂CH₃。在R⁹R¹⁰N-之情形下，在R⁹及R¹⁰與其連接之氮原子一起形成4至6員含氮雜環時，該環視情況含有一個選自O、NH、NR^a（其中R^a代表C₁-C₆-烷基-或C₁-C₆-鹵烷基-、尤其CH₃）或S之另外雜原子且視情況彼此獨立地經鹵素或C₁-C₄-烷基、尤其CH₃取代一至三次。

術語「經取代」意指指定原子上之一或多個氫經所選指示基團代替，條件係不超過現有情況下該指定原子之正常化合價且該取代產生穩定化合物。取代基及/或變量之組合僅在該等組合產生穩定化合物時才允許存在。

術語「視情況經取代」意指使用指定基團(group或radical)或部分之可選取代。

環系統取代基意指連接至芳族或非芳族環系統且(例如)代替該環系統上之可用氫之取代基。

如本文中所使用，術語「一或多次」在(例如)本發明之通式化合物之取代基的定義中應理解為意指「1次、2次、3次、4次或5次，尤其1次、2次、3次或4次，更尤其1次、2次或3次，甚至更尤其1次或2次」。

本發明亦包含本發明化合物之所有適宜同位素變化形式。本發明化合物之同位素變化形式定義為其中至少一個原子經具有相同原子序數但原子質量不同於通常或主要在自然界中發現之原子質量的原子代替者。可納入本發明化合物中之同位素之實例包含氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴及碘之同位素，例如分別為 ^2H (氘)、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 及 ^{131}I 。本發明化合物之某些同位素變化形式(例如納入一或多個放射性同位素(例如 ^3H 或 ^{14}C)者)，可用於藥物及/或基質組織分佈研究中。含氘及碳-14 (亦即 ^{14}C)之同位素因其易於製備及可檢測性而尤佳。另外，使用諸如氘等同位素進行取代因具有更強之代謝穩定性而可提供某些治療優點，例如活體內半衰期延長或劑量需求減少，且因此可在一些情況下較佳。本發明化合物之同位素變化形式通常可藉由熟習此項技術者已知之習用程序(例如藉由闡釋性方法)或藉由下文實例中所闡述之製備使用適宜試劑之適宜同位素變化形式來製備。

在本文中使用詞語化合物、鹽、多晶型、水合物、溶劑合物及諸如此類之複數形式時，此亦意指單一化合物、鹽、多晶型、異構體、水合物、溶劑合物或諸如此類。

「穩定化合物」或「穩定結構」意指足夠穩健以經受自反應混合物

至有用純度之分離並調配成有效治療劑之化合物。

本發明化合物可含有一或多個不對稱中心，此取決於所期望各個取代基之位置及性質。不對稱碳原子可以(R)或(S)構形存在，從而在單一不對稱中心之情形下產生外消旋混合物，且在多個不對稱中心之情形下產生非對映異構體混合物。在某些情形下，不對稱亦可因圍繞給定鍵受限旋轉而存在，例如毗連指定化合物之兩個經取代芳族環之中心鍵。

環上之取代基亦可以順式或反式形式存在。所有該等構形(包含對映異構體及非對映異構體)皆意欲包含在本發明範圍內。

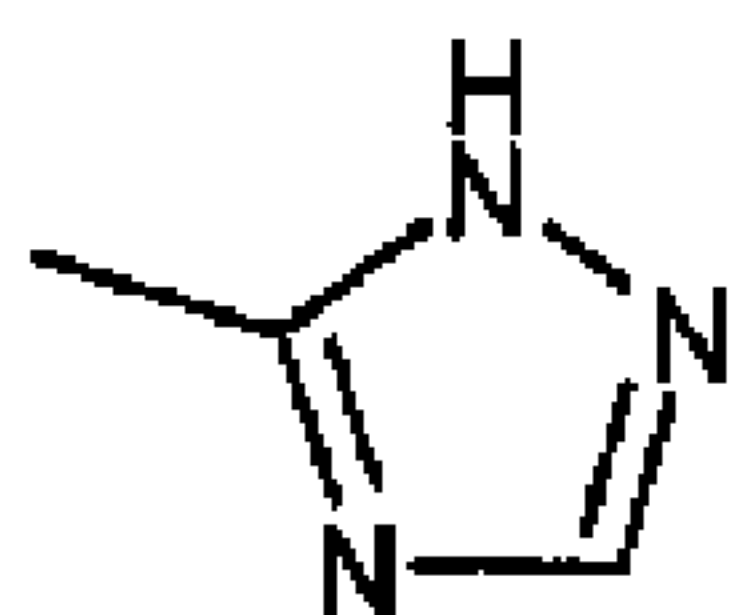
較佳化合物係產生更期望生物活性者。本發明化合物之單獨的、純淨的或經部分純化之異構體及立體異構體或外消旋或非對映異構體混合物亦包含在本發明範圍內。該等材料之純化及分離可藉由業內已知之標準技術來完成。

光學異構體可藉由根據習用方法(例如藉由使用光學活性酸或鹼形成非對映異構體鹽，或形成共價非對映異構體)拆分外消旋混合物獲得。適當酸之實例係酒石酸、二乙醯基酒石酸、二甲苯醯基酒石酸及樟腦磺酸。非對映異構體之混合物可基於其物理及/或化學差異藉由業內已知方法(例如藉由層析或分級結晶)分離成其個別非對映異構體。然後自所分離之非對映異構體鹽釋放光學活性鹼或酸。分離光學異構體之不同製程涉及使用利用或不利用習用衍生化之對掌性層析(例如對掌性HPLC管柱)，其經最佳化選擇以使對映異構體之分離最大化。適宜對掌性HPLC管柱尤其係由Diacel (例如Chiracel OD及Chiracel OJ)製造，其皆可經常規選擇。亦可使用利用或不利用衍生化之酶促分離。本發明之光學活性化合物同樣可利用光學活性起始材料藉由對掌性合成來獲得。

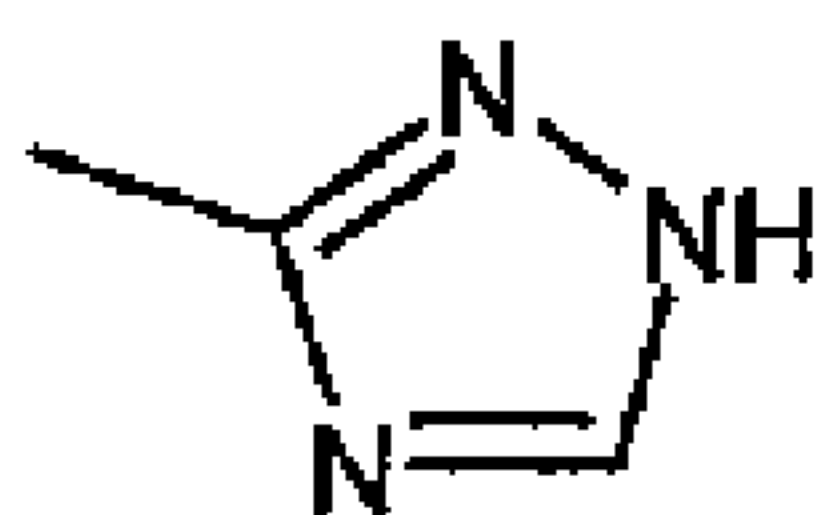
為限制彼此不同類型之異構體，參照IUPAC規則之E部分(Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)。

本發明包含本發明化合物之所有可能之立體異構體，其呈單一立體異構體或呈該等立體異構體(例如R-異構體或S-異構體或E-異構體或Z-異構體)之任一比率之任一混合物。本發明化合物之單一立體異構體(例如單一對映異構體或單一非對映異構體)之分離可藉由任何適宜最新技術方法(例如層析，尤其對掌性層析)來達成。

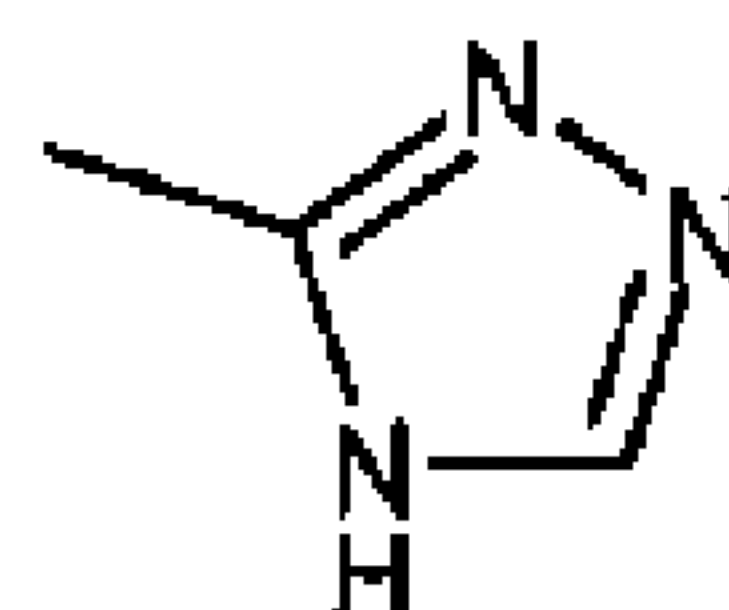
另外，本發明化合物可以互變異構體形式存在。舉例而言，任一含有吡唑部分作為雜芳基之本發明化合物(例如)可以1H互變異構體或2H互變異構體或甚至任一量兩種互變異構體之混合物之形式存在，或三唑部分(例如)可以1H互變異構體、2H互變異構體或4H互變異構體或甚至任一量該等1H、2H及4H互變異構體之混合物之形式存在，亦即：



1H- 互變異構體



2H- 互變異構體



4H- 互變異構體

本發明包含本發明化合物之所有可能之互變異構體，其呈單一互變異構體形式或呈該等互變異構體之任何比率之任何混合物形式。

另外，本發明化合物可作為N-氧化物存在，其經定義在於本發明化合物之至少一個氮經氧化。本發明包含所有該等可能之N-氧化物。

本發明亦係關於如本文所揭示化合物之有用形式，例如代謝物、水合物、溶劑合物、前藥、鹽(尤其醫藥上可接受之鹽)及共沈澱物。

本發明化合物可以水合物或以溶劑合物形式存在，其中本發明化合物含有極性溶劑、尤其例如水、甲醇或乙醇作為化合物之晶格的結構要

素。極性溶劑、尤其水之量可以化學計量或非化學計量比率存在。在化學計量溶劑合物(例如水合物)之情形下，分別可為半-(hemi-、semi-)、單-、一個半-、二-、三-、四-、五-等溶劑合物或水合物。本發明包含所有該等水合物或溶劑合物。

另外，本發明化合物可以游離形式存在，例如作為游離鹼或作為游離酸或作為兩性離子，或可以鹽形式存在。該鹽可為藥劑學中常用之任何鹽，亦即有機或無機加成鹽，尤其為任何醫藥上可接受之有機或無機加成鹽。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒、無機或有機酸加成鹽。例如參見S. M. Berge等人，「Pharmaceutical Salts,」 J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。

本發明化合物之適宜醫藥上可接受之鹽可為(例如)鏈或環中具有氮原子之(例如)具有足夠鹼性之本發明化合物之酸加成鹽，例如與諸如以下等無機酸之酸加成鹽：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、焦硫酸(bisulfuric acid)、磷酸或硝酸；或與諸如以下等有機酸之酸加成鹽：甲酸、乙酸、乙醯乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一酸、月桂酸、苯甲酸、水楊酸、2-(4-羥基苯甲醯基)-苯甲酸、樟腦酸、肉桂酸、環戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、撲酸、果膠酯酸、過硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、2-羥基乙磺酸、衣康酸、胺磺酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟腦磺酸、檸檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、己二酸、海藻酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗壞血酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、天門冬胺

酸、磺基水楊酸、半硫酸或硫氰酸。

另外，本發明化合物之具有足夠酸性之另一適宜醫藥上可接受之鹽係鹼金屬鹽(例如鈉或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣或鎂鹽)、銨鹽或與提供生理學上可接受之陽離子之有機鹼的鹽，例如與以下各項之鹽：N-甲基-葡萄糖胺、二甲基-葡萄糖胺、乙基-葡萄糖胺、離胺酸、二環己基胺、1,6-己二胺、乙醇胺、葡萄糖胺、肌胺酸、絲胺醇、參-羥基-甲基-胺基甲烷、胺基丙二醇、蘇維克鹼(sovak-base)、1-胺基-2,3,4-丁三醇。另外，鹼性含氮基團可使用諸如以下等試劑四級銨化：低碳數烷基鹵化物，例如甲基、乙基、丙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物；硫酸二烷基酯，例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯及硫酸二丁酯；及硫酸二戊酯；長鏈鹵化物，例如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基之氯化物、溴化物及碘化物；芳烷基鹵化物，例如苄基溴及苯乙基溴及其他。

熟習此項技術者將進一步認識到，所主張化合物之酸加成鹽可藉由使化合物與適當無機或有機酸經由多種已知方法中之任一者反應來製備。或者，本發明之酸性化合物之鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽係藉由使本發明化合物與適宜鹼經由多種已知方法反應來製備。

本發明包含本發明化合物之所有可能鹽，其呈單一鹽形式或呈該等鹽之任何比率的任何混合物形式。

在本文中、尤其在合成本發明之中間體及實例之實驗部分中，在化合物作為與相應鹼或酸形成之鹽形式提及時，在大多數情形下如藉由各別製備及/或純化製程獲得之該鹽形式之確切化學計量組成係未知的。

除非另外指定，否則化學名稱或結構式之後綴(例如「鹽酸鹽」、「三氟乙酸鹽」、「鈉鹽」或「x HCl」、「x CF₃COOH」、「x Na⁺」)應理解為非

化學計量規格，而係僅作為鹽形式。

此同樣適用於以下情形：其中藉由所闡述之製備及/或純化製程作為溶劑合物(例如具有(若定義)未知化學計量組成之水合物)來獲得合成中間體或實例化合物或其鹽。

該等鹽包含水不溶性及尤其水溶性鹽。

另外，本發明涵蓋式(I)化合物及其鹽之衍生物，其在生物系統中轉化成式(I)化合物或其鹽(生物前體或前藥)。該生物系統係(例如)哺乳動物有機體，尤其係人類個體。舉例而言，生物前體藉由代謝過程轉化成式(I)化合物或其鹽。

另外，本發明包含本發明化合物之所有可能之結晶形式或多晶型，其呈單一多晶型或呈任何比率之一種以上多晶型之混合物。

在本發明化合物之性質之背景中，術語「藥物動力學曲線」意指一個單一參數或其組合，包含滲透性、生物利用度、暴露及藥效動力學參數(例如藥理學效應之持續時間或量值)，如在適宜實驗中所量測。具有改良藥物動力學曲線之化合物可(例如)以較低劑量使用以達成相同效應，可達成較長作用持續時間或可達成此兩種效應之組合。

現已發現，本發明之該等化合物具有令人驚奇且有利之性質，且此構成本發明之基礎。

特定而言，令人吃驚地發現，本發明化合物可有效地作為P2X4之拮抗劑或負向別位調節劑。

別位調節劑係間接影響(調節)激動劑或反向激動劑在靶蛋白(例如受體)處之效應之物質。別位調節劑結合至不同於正位激動劑結合位點之位點。通常，其誘導蛋白質結構內之構象變化。負向調節劑(NAM)減小正

位配體之效應，但在不存在正位配體下為惰性。

商業應用及醫學適應症

如上文所提及，令人吃驚地發現，本發明化合物可有效地作為P2X4之拮抗劑或負向別位調節劑。

使用本發明化合物來製造藥劑。

本發明之另一態樣係式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物用於治療或預防疾病之用途。

另外，本發明係關於如本文所闡述及定義用於治療或預防疾病之通式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽、尤其其醫藥上可接受之鹽或其混合物。

本發明另外係關於使用通式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽治療哺乳動物及人類病症及疾病之方法，該等病症及疾病包含(但不限於)：

生殖泌尿道、胃腸、呼吸、增殖性及疼痛相關之疾病、病狀及病症；

- 婦科疾病，包含原發性及繼發性痛經、性交困難、外陰痛、子宮內膜異位症及子宮肌腺症；子宮內膜異位症相關疼痛；子宮內膜異位症相關症狀，其中該等症狀尤其係腹痛、痛經、性交困難、排尿困難、排便困難或骨盆過敏症；

- 尿路疾病狀態，包含與膀胱出口阻塞有關者；尿失禁病狀，例如膀胱容積減少、排尿頻率增加、急迫性尿失禁、壓力性尿失禁或膀胱高反

應性；良性前列腺肥大；前列腺增生；前列腺炎；逼尿肌反射過強；膀胱過度活動症及與膀胱過度活動症相關之症狀，其中該等症狀尤其係泌尿頻率增加、夜尿症、尿急症或急迫性尿失禁；骨盆過敏症；尿道炎；前列腺炎；前列腺痛；膀胱炎，尤其係間質性膀胱炎；特發性膀胱過敏症；腎病，例如高前列腺素E症候群、經典巴特氏症候群(Bartter syndrome)；

- 癌症、癌症相關疼痛及癌症惡病質；
- 癲癇，部分及全身性發作；

呼吸病症，包含氣喘、慢性阻塞性肺疾病、肺纖維化、間質性肺纖維化、支氣管痙攣、慢性咳嗽、難治性慢性咳嗽、特發性慢性咳嗽；

胃腸病症，包含腸躁症候群(IRS)、發炎性腸病(IRD)、膽道絞痛及其他膽道病症、腎絞痛、腹瀉型IRS；胃食道逆流、胃腸膨脹、克羅恩氏病(Crohn's disease)及諸如此類；

脂肪肝病，特定而言NASH (非酒精性脂肪性肝炎)；纖維化疾病，包含肺纖維化、心臟纖維化、腎纖維化及其他器官之纖維化；代謝症候群，包含(例如)胰島素抗性、高血壓、難治性高血壓、嚴重脂蛋白異常血症及肥胖症、糖尿病(尤其II型糖尿病)、心肌梗塞；動脈粥樣硬化；脂質病症；

神經退化性病症，例如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、多發性硬化、帕金森氏病(Parkinson's disease)、腦缺血、創傷性腦損傷、脊髓損傷；

- 搔癢症。
- 心臟病症，包含缺血再灌注損傷、心臟缺血。

本發明另外係關於使用通式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或該化合物

之N-氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽、尤其其醫藥上可接受之鹽或其混合物治療哺乳動物之疼痛相關病症及疾病之方法，該等疼痛相關病症及疾病包含(但不限於)

- 疼痛相關疾病或病症，其選自由以下組成之群：痛覺過敏、觸感痛、功能性腸病症(例如腸躁症候群)、痛風、關節炎(例如骨關節炎、類風濕性關節炎及僵直性脊椎炎)、口腔灼痛症候群、燒傷、偏頭痛或頭痛群、神經損傷、創傷性神經損傷、創傷後損傷(包含骨折及運動損傷)、神經炎、神經痛、中毒、缺血性損傷、間質性膀胱炎、癌症、三叉神經痛、小纖維神經病變、糖尿病性神經病變、慢性關節炎及相關神經痛、HIV及HIV治療引起之神經病變、搔癢症；受損之傷口癒合及骨骼疾病(例如關節退化)。

另外，本發明係關於使用通式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽、尤其其醫藥上可接受之鹽或其混合物治療哺乳動物及人類之疼痛或疼痛症候群相關病症及疾病之方法，該等疼痛或疼痛症候群相關病症及疾病特定而言係：

- 疼痛症候群(包含痛覺過敏、觸感痛、急性及慢性發炎性及神經性疼痛)，較佳地發炎性疼痛、下背疼痛、手術性疼痛、內臟疼痛、牙痛、齒根骨膜炎、經前疼痛、子宮內膜異位症相關疼痛、與纖維化疾病有關之疼痛、中樞性疼痛、因口腔灼痛症候群所致之疼痛、因燒傷所致之疼痛、因偏頭痛所致之疼痛、頭痛群、因神經損傷所致之疼痛、因神經炎所致之疼痛、神經痛、因中毒所致之疼痛、因缺血性損傷所致之疼痛、因間質性膀胱炎所致之疼痛、癌症疼痛、因病毒、寄生蟲或細菌感染所致之疼痛、

因創傷性神經損傷所致之疼痛、因創傷後損傷(包含骨折及運動損傷)所致之疼痛、因三叉神經痛所致之疼痛、與小纖維神經病變相關之疼痛、與糖尿病性神經病變相關之疼痛、疱疹後神經痛、慢性下背疼痛、頸痛、幻肢疼痛、骨盆疼痛症候群、慢性骨盆疼痛、神經瘤疼痛、複雜性區域疼痛症候群、纖維肌痛、肌筋膜病症、與胃腸膨脹有關之疼痛、慢性關節炎疼痛及相關神經痛以及與癌症有關之疼痛、嗎啡抗性疼痛、與化學療法、HIV及HIV治療引起之神經病變有關之疼痛；及與選自由腹痛(例如功能性腸病症、腸躁症候群、發炎性腸病)組成之群且選自關節炎群(例如骨關節炎、類風濕性關節炎及僵直性脊椎炎)之疾病或病症有關之疼痛。

因此，本發明化合物預計可用於治療發炎。術語「發炎」亦應理解為包含任何發炎性疾病、病症或病狀本身、具有與其有關之發炎組份之任何病狀及/或特徵在於發炎作為症狀之任何病狀，尤其包含急性發炎、慢性發炎、潰瘍性發炎、纖維化發炎、過敏性及自體免疫疾病、病原體感染、因過敏症所致之免疫反應、進入異物、物理損傷、壞死性發炎、子宮內膜異位症及熟習此項技術者已知之其他形式之發炎。因此出於本發明之目的，該術語亦包含發炎性疼痛、一般性疼痛及/或發熱。本發明化合物亦可用於治療病毒感染(例如流行性感冒、普通感冒、帶狀疱疹、C型肝炎及HIV)、細菌感染、真菌感染、手術或牙科程序、惡性病(例如黑素瘤、乳癌、結腸癌、肺癌及前列腺癌)、關節炎、骨關節炎、幼年型關節炎、類風濕性關節炎、幼年發作型類風濕性關節炎、風濕熱、僵直性脊椎炎、何傑金氏病(Hodgkin's disease)、全身性紅斑狼瘡、血管炎、胰臟炎、腎炎、滑囊炎、結膜炎、虹膜炎、鞏膜炎、眼色素層炎、傷口癒合、皮膚炎、濕疹、中風、糖尿病、自體免疫疾病、過敏性病症、鼻炎、潰瘍、輕

度至中度活動性潰瘍性結腸炎、家族性腺瘤息肉病、冠心病、類肉瘤病及具有發炎組份之任何其他疾病。

本發明化合物亦預計可用於治療與個體中之骨損失有關或引起該骨損失之病狀。可在此方面提及之病狀包含骨質疏鬆症、骨關節炎、佩吉特氏病(Paget's disease)及/或牙周病。

基於P2X4拮抗活性，本發明化合物可用於緩解多種病狀之疼痛、發熱及發炎，該等病狀包含風濕熱、與流行性感冒或其他病毒感染有關之症狀、普通感冒、下背及頸痛、痛經、頭痛、偏頭痛(急性及預防性治療)、牙痛、扭傷及拉傷、肌炎、神經痛、滑膜炎、關節炎(包含類風濕性關節炎、幼年型類風濕性關節炎、退化性關節疾病(骨關節炎)、急性痛風及僵直性脊椎炎)、急性、亞急性及慢性肌肉骨骼疼痛症候群(例如滑囊炎)、燒傷、損傷以及手術程序後疼痛(術後疼痛)及牙科程序後疼痛以及手術性疼痛之先發治療。疼痛可為輕度疼痛、中度疼痛、重度疼痛、肌肉骨骼疼痛、複雜性區域疼痛症候群、神經病變性疼痛、背痛(例如急性內臟疼痛)、神經病變、急性創傷、化學療法引起之單一神經病變疼痛狀態、多神經病變疼痛狀態(例如糖尿病性外周神經病變及/或化學療法引起之神經病變)、自主神經病變疼痛狀態、外周神經系統(PNS)病灶或中樞神經系統(CNS)病灶或疾病相關之疼痛狀態、頸椎、腰椎或坐骨神經痛型多發性神經根病變、馬尾症候群、梨狀肌症候群、截癱、四肢麻痺、與以下各項相關之疼痛狀態：各種多發性神經炎病狀潛在之各種感染、化學損傷、輻射暴露、潛在疾病或缺乏性病狀，例如腳氣病、維生素缺乏、甲狀腺機能減退、卟啉病、癌症、HIV、自體免疫疾病(例如多發性硬化及脊髓損傷)、纖維肌痛、神經損傷、缺血、神經退化、中風、中風後疼痛、發炎性病

症、食道炎、胃食道逆流病症(GERD)、腸躁症候群、發炎性腸病、膀胱過度活動症、骨盆過敏症、尿失禁、膀胱炎、胃十二指腸潰瘍、肌肉疼痛、因腸絞痛所致之疼痛及牽涉痛。本發明化合物亦可用於治療或預防血友病性關節病及帕金森氏病。

本發明亦係關於使用通式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽、尤其其醫藥上可接受之鹽或其混合物治療可藉由抑制類前列腺素誘導之平滑肌收縮(藉由防止收縮性類前列腺素合成)治療之病狀之方法且由此可適用於治療痛經、早產分娩及氣喘。

本發明係關於使用通式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽、尤其其醫藥上可接受之鹽或其混合物治療癌症及過度增殖性病症之方法。過度增殖性病症包含(但不限於)例如牛皮癬、癬痕瘤及侵襲皮膚之其他增生、良性前列腺增生(BPH)、實體腫瘤(例如乳癌、呼吸道癌、腦癌、生殖器癌、消化道癌、尿路癌、眼癌、肝癌、皮膚癌、頭頸癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌)及其遠端轉移。彼等病症亦包含淋巴瘤、肉瘤及白血病。

乳癌之實例包含(但不限於)浸潤性導管癌、浸潤性小葉癌以及原位導管癌及原位小葉癌。

呼吸道癌之實例包含(但不限於)小細胞及非小細胞肺癌以及支氣管腺瘤及胸膜肺胚細胞瘤。

腦癌之實例包含(但不限於)腦幹及下視丘膠質瘤、小腦及大腦星形細胞瘤、髓母細胞瘤、室管膜瘤以及神經外胚層及松果體瘤。

雄性生殖器之腫瘤包含(但不限於)前列腺癌及睪丸癌。

雌性生殖器之腫瘤包含(但不限於)子宮內膜癌、宮頸癌、卵巢癌、陰道癌及外陰癌以及子宮肉瘤。

消化道之腫瘤包含(但不限於)肛門癌、結腸癌、結腸直腸癌、食道癌、膽囊癌、胃癌、胰臟癌、直腸癌、小腸癌及唾腺癌。

尿路之腫瘤包含(但不限於)膀胱癌、陰莖癌、腎癌及腎盂癌、輸尿管癌、尿道癌及人類乳頭狀腎癌。

眼癌包含(但不限於)眼內黑素瘤及視網膜母細胞瘤。

肝癌之實例包含(但不限於)肝細胞癌(具或不具纖維板層變體之肝細胞癌)、膽管癌(肝管膽管癌)及混合型肝細胞膽管癌。

皮膚癌包含(但不限於)鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、惡性黑素瘤、默克爾細胞皮膚癌(Merkel cell skin cancer)及非黑素瘤皮膚癌。

頭頸癌包含(但不限於)喉癌、下嚥癌、鼻咽癌、口咽癌、唇及口腔癌及鱗狀細胞癌。

淋巴瘤包含(但不限於) AIDS相關淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、皮膚T細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)及中樞神經系統淋巴瘤。

肉瘤包含(但不限於)軟組織肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤及橫紋肌肉瘤。

白血病包含(但不限於)急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴細胞白血病、慢性髓性白血病及多毛細胞白血病。

本發明之一較佳實施例係關於使用通式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或該

化合物之N-氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽、尤其其醫藥上可接受之鹽或其混合物治療婦科疾病、較佳地痛經、性交困難、外陰痛或子宮內膜異位症、子宮內膜異位症相關疼痛或其他子宮內膜異位症相關症狀之方法，其中該等症狀尤其係急性及慢性腹痛、痛經、性交困難、排尿困難或排便困難。

本發明之另一較佳實施例係關於使用本發明化合物及其組合物治療尿路疾病、特定而言膀胱過度活動症或膀胱炎、較佳地間質性膀胱炎之方法。

本發明之另一較佳實施例係關於使用本發明化合物及其組合物治療呼吸病症、較佳地咳嗽、尤其慢性咳嗽之方法。

本發明之另一較佳實施例係關於使用本發明化合物及其組合物治療神經退化性病症、較佳地缺血腦損傷、脊髓損傷及多發性硬化之方法。

本發明之另一較佳實施例係關於使用通式(I) (Ia)或(Ib)或該化合物之N-氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽、尤其其醫藥上可接受之鹽或其混合物治療關節炎、尤其類風濕性關節炎及關節黏連性脊椎炎之方法(Burnstock等人，2012 Pharmacol Rev. 64:834-868)。

該等病症已在人類中經充分描述，而且亦以類似病因存在於其他哺乳動物中，且其可藉由投與本發明之醫藥組合物來治療。

如本文件通篇中所陳述之術語「治療(treating或treatment)」係以習用方式使用，例如出於防治、緩和、減弱、減輕、改良疾病或病症(例如婦科疾病或與不期望增殖有關之疾病，例如子宮內膜異位症或癌症)之病狀等目的管控或照護個體。

較佳地，使用該方法治療之疾病係婦科病症、更佳地痛經、性交困難或子宮內膜異位症、子宮內膜異位症相關疼痛或其他子宮內膜異位症相關症狀，其中該等症狀尤其係急性及慢性腹痛、痛經、性交困難、排尿困難或排便困難。

可使用該方法治療之其他疾病係骨關節炎、糖尿病性神經病變、口腔灼痛症候群、胃食道逆流、偏頭痛病症、慢性咳嗽、氣喘、搔癢症、腸躁疾病、膀胱過度活動症、前列腺增生、間質性膀胱炎。

較佳地，治療上文所提及疾病之方法並不限於治療該疾病，且亦包含治療與該等疾病相關或有關之疼痛。

本發明化合物可用於特定而言治療及預防(prevention) (亦即預防(prophylaxis))生殖泌尿道、胃腸、呼吸或疼痛相關疾病、病狀或病症。

本發明化合物之醫藥組合物

本發明亦係關於含有一或多種本發明化合物之醫藥組合物。該等組合物可用於藉由投與有需要之患者來達成期望藥理學效應。出於本發明目的，患者係需要治療特定病狀或疾病之哺乳動物，包含人類。

因此，本發明包含含有醫藥上可接受之載劑或輔助劑及醫藥有效量之本發明化合物或其鹽之醫藥組合物。

本發明之另一態樣係包括醫藥有效量之式(I)化合物及醫藥上可接受之輔助劑之醫藥組合物，該醫藥組合物係用於治療上文所提及之疾病、尤其用於治療血液學腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移。

醫藥上可接受之載劑或輔助劑較佳係在與活性成份之有效活性一致之濃度下對患者無毒且無害以便可歸因於載劑之任何副效應不會損害活性成份之有益效應的載劑。載劑及輔助劑係所有種類之有助於適於投與之組

合物之添加劑。

化合物之醫藥有效量較佳係對所治療之特定病狀產生效果或施加預期影響之量。

本發明化合物可與業內所熟知之醫藥上可接受之載劑或輔助劑一起使用任何有效之習用劑量單位形式來投與，包含立即、緩慢及定時釋放製劑、經口、非經腸、局部、經鼻、經眼部(ophthalmically)、經眼(optically)、經舌下、經直腸、經陰道、皮下、子宮內及諸如此類。

對於口服投與而言，可將化合物調配成固體或液體製劑，例如膠囊、丸劑、錠劑、喉錠、菱形糖、熔融物、粉末、溶液、懸浮液或乳液，且可根據業內已知用於製造醫藥組合物之方法來製備。固體單元劑型可為膠囊，該膠囊可呈普通硬殼或軟殼明膠類型，其含有(例如)輔助劑、表面活性劑、潤滑劑及惰性填充劑，例如乳糖、蔗糖、磷酸鈣及玉米澱粉。

在另一實施例中，本發明化合物可與諸如乳糖、蔗糖及玉米澱粉等習用錠劑基質一起與以下物質組合而製成錠劑：黏合劑，例如阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；意欲輔助錠劑在投與後崩裂及溶解之崩解劑，例如馬鈴薯澱粉、海藻酸、玉米澱粉及瓜爾膠(guar gum)、黃蓍膠、阿拉伯膠；意欲改良錠劑製粒之流動且防止錠劑材料黏著至錠劑模具及沖頭之表面的潤滑劑，例如滑石、硬脂酸或硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅；意欲增強錠劑之美學品質且使其較可被患者接受之染料、著色劑及矯味劑，例如薄荷、冬青油或櫻桃矯味劑。適用於口服液體劑型中之賦形劑包含磷酸二鈣及稀釋劑，例如水及醇，例如乙醇、苯甲醇及聚乙二醇，添加或者不添加醫藥上可接受之表面活性劑、懸浮劑或乳化劑。各種其他材料可作為包衣存在或以其他方式改良劑量單位之物理形式。舉例而言，錠劑、丸劑或膠

囊可使用蟲膠、糖或二者包覆。

可分散粉末及顆粒適於製備水性懸浮液。其提供活性成份與分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑之混合物。適宜分散劑或潤濕劑以及懸浮劑由上文已提及者例示。亦可存在其他賦形劑，例如上述彼等甜味劑、矯味劑及著色劑。

本發明醫藥組合物亦可呈水包油乳液形式。油相可為植物油(例如液體石蠟)或植物油之混合物。適宜乳化劑可為(1)天然樹膠，例如阿拉伯膠及黃蓍膠；(2)天然磷脂，例如大豆及卵磷脂；(3)衍生自脂肪酸與己糖醇酐之酯或偏酯，例如山梨糖醇酐單油酸酯；(4)該等偏酯與環氧乙烷之縮合產物，例如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯。乳液亦可含有甜味劑及矯味劑。

油性懸浮液可藉由將活性成份懸浮於植物油(例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或礦物油(例如液體石蠟)中來調配。油性懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種矯味劑；及一或多種甜味劑，例如蔗糖或糖精。

糖漿及酞劑可使用甜味劑(例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖)加以調配。該等調配物亦可含有緩和劑及防腐劑，例如對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯；以及矯味劑及著色劑。

本發明化合物亦可非經腸地(亦即經皮下、經靜脈內、經眼內、經滑膜內、經肌內或經腹膜腔內)作為化合物較佳於生理學上可接受之稀釋劑與醫藥載劑中之可注射劑型投與，該醫藥載劑可為無菌液體或液體混合物，例如水、鹽水、右旋糖水溶液及相關糖溶液；醇，例如乙醇、異丙醇

或十六烷醇；二醇，例如丙二醇或聚乙二醇；甘油縮酮，例如2,2-二甲基-1,1-二氧雜環戊烷-4-甲醇；醚，例如聚(乙二醇) 400；油；脂肪酸；脂肪酸酯或脂肪酸甘油酯；或乙醯化脂肪酸甘油酯，其中添加或不添加醫藥上可接受之表面活性劑，例如肥皂或清潔劑；懸浮劑，例如果膠、卡波姆(carbomer)、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素或羧甲基纖維素；或乳化劑及其他醫藥佐劑。

可用於本發明非經腸調配物中之闡釋性油係石油、動物、植物或合成來源之油，例如花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄欖油、石蠟脂及礦物油。適宜脂肪酸包含油酸、硬脂酸、異硬脂酸及肉豆蔻酸。適宜脂肪酸酯係(例如)油酸乙酯及肉豆蔻酸異丙酯。適宜肥皂包含脂肪酸鹼金屬鹽、銨鹽及三乙醇胺鹽，且適宜去污劑包含陽離子型去污劑，例如二甲基二烷基銨鹵化物、烷基吡啶鎘鹵化物及烷基胺乙酸鹽；陰離子型去污劑，例如烷基、芳基及烯烴磺酸酯、烷基、烯烴、醚及單甘油硫酸酯及磺基琥珀酸酯；非離子型去污劑，例如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇醯胺及聚(氧乙烯-氧丙烯)或環氧乙烷或環氧丙烷共聚物；及兩性去污劑，例如 β -氨基丙酸烷基酯及2-烷基咪唑啉四級銨鹽；以及混合物。

本發明非經腸組合物之溶液中通常含有約0.5重量%至約25重量%之活性成份。亦可有利地使用防腐劑及緩衝劑。為最小化或消除對注射位點之刺激，該等組合物可含有非離子型表面活性劑，其親水親油平衡值(HLB)較佳為約12至約17。該調配物中表面活性劑之量較佳介於約5重量%至約15重量%之間。表面活性劑可為具有以上HLB之單一組份或可為兩種或更多種具有期望HLB之組份的混合物。

用於非經腸調配物中之闡釋性表面活性劑係聚乙稀山梨糖醇酐脂肪

酸酯類(例如山梨糖醇酐單油酸酯)及環氧乙烷與藉由縮合環氧丙烷與丙二醇形成之疏水性基質之高分子量加合物。

該等醫藥組合物可呈無菌可注射水性懸浮液形式。該等懸浮液可根據已知方法使用適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑進行調配，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙炔基吡咯啉酮、黃耆膠及阿拉伯膠；分散或潤濕劑，其可為諸如卵磷脂等天然磷脂、環氧乙烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙炔硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂肪族醇之縮合產物(例如十七仲乙氧基鯨蠟醇)、環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇之偏酯的縮合產物(例如聚氧乙炔山梨糖醇單油酸酯)或環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇酐之偏酯的縮合產物(例如聚氧乙炔山梨糖醇酐單油酸酯)。

無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液。可採用之稀釋劑及溶劑係(例如)水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等滲氯化鈉溶液及等滲葡萄糖溶液。另外，通常使用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包含合成甘油單酯或甘油二酯。另外，在可注射製劑中可使用諸如油酸等脂肪酸。

本發明組合物亦可以栓劑形式投與以經直腸投與藥物。該等組合物可藉由將藥物與適宜無刺激賦形劑混合來製備，該賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此在直腸中熔融以釋放藥物。該等材料係(例如)可可脂及聚乙二醇。

用於非經腸投與之受控釋放調配物包含業內已知之脂質體、聚合微球體及聚合凝膠調配物。

可能期望或需要經由機械遞送器件將醫藥組合物引入患者中。用於醫藥藥劑遞送之機械遞送裝置之構造及用途已為熟習此項技術者所熟知。用於(例如)將藥物直接投與腦中之直接技術通常涉及將藥物遞送導管放置至患者腦室系統中以繞過血腦障壁。用於將藥劑轉運至身體之特定解剖學區域之一種該可植入遞送系統闡述於1991年4月30日頒佈之美國專利第5,011,472號中。

本發明組合物亦可視需要或期望含有通常稱為載劑或稀釋劑之其他習用醫藥上可接受之複合成份。可使用用於製備呈適當劑型之該等組合物之習用程序。

該等成份及程序包含闡述於以下參考文獻中者，每一參考文獻皆以引用方式併入本文中：Powell, M.F.等人，「Compendium of Excipients for Parenteral Formulations」，PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1998**, 52(5), 238-311；Strickley, R.G. 「Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-部分-1」 PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1999**, 53(6), 324-349；及Nema, S.等人，「Excipients and Their Use in Injectable Products」 PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1997**, 51(4), 166-171。

可適用於期望投與途徑之調配組合物之常用醫藥成份包含：

酸化劑(實例包含(但不限於)乙酸、檸檬酸、富馬酸、鹽酸、硝酸)；

鹼化劑(實例包含(但不限於)氨溶液、碳酸銨、二乙醇胺、單乙醇胺、氫氧化鉀、硼酸鈉、碳酸鈉、氫氧化鈉、三乙醇胺(triethanolamine、trolamine))；

吸附劑(實例包含(但不限於)粉末狀纖維素及活性碳炭)；

氣溶膠推進劑(實例包含(但不限於)二氧化碳、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ 及 CClF_3)

空氣置換劑-實例包含(但不限於)氮及氫；

抗真菌防腐劑(實例包含(但不限於)苯甲酸、對羥基苯甲酸丁基酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠)；

抗微生物防腐劑(實例包含(但不限於)苯紫氯銨(benzalkonium chloride)、苄索氯銨(benzethonium chloride)、苯甲醇、西吡氯銨(cetylpyridinium chloride)、氯丁醇、苯酚、苯乙醇、硝酸苯汞及硫柳汞(thimerosal))；

抗氧化劑(實例包含(但不限於)抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、丁羥茴醚、丁羥甲苯、次磷酸、單硫代甘油、沒食子酸丙酯、抗壞血酸钠、亞硫酸氫钠、甲醛合次硫酸钠、偏亞硫酸氫钠)；

黏合材料(實例包含(但不限於)嵌段聚合物、天然及合成橡膠、聚丙烯酸酯、聚胺基甲酸酯、聚矽氧、聚矽氧烷及苯乙烯-丁二烯共聚物)；

緩衝劑(實例包含(但不限於)偏磷酸鉀、磷酸二鉀、乙酸钠、無水檸檬酸钠及二水合檸檬酸钠)；

載劑(實例包含(但不限於)阿拉伯膠糖漿、芳族糖漿、芳族酞劑、櫻桃糖漿、可可糖漿、橙皮糖漿、糖漿、玉米油、礦物油、花生油、芝麻油、抑菌性氯化钠注射液及抑菌性注射用水)；

螯合劑(實例包含(但不限於)依地酸二钠及依地酸)；

著色劑(實例包含(但不限於)FD&C紅色3號、FD&C紅色20號、

FD&C黃色6號、FD&C藍色2號、D&C綠色5號、D&C橙色5號、D&C紅色8號、焦糖及三氧化二鐵紅色)；

澄清劑(實例包含(但不限於)膨潤土)；

乳化劑(實例包含(但不限於)阿拉伯膠、聚西托醇、鯨蠟醇、甘油單硬脂酸酯、卵磷脂、山梨糖醇酐單油酸酯、聚氧乙烯50單硬脂酸酯)；

囊封劑(實例包含(但不限於)明膠及乙酸鄰苯二甲酸纖維素)，

矯味劑(實例包含(但不限於)茴香油、肉桂油、可可、薄荷腦、橙皮油、薄荷油及香草醛)；

保濕劑(實例包含(但不限於)甘油、丙二醇及山梨糖醇)；

研磨劑(實例包含(但不限於)礦物油及丙三醇)；

油(實例包含(但不限於)花生油(arachis oil)、礦物油、橄欖油、花生油(peanut oil)、芝麻油及植物油)；

軟膏基質(實例包含(但不限於)羊毛脂、親水軟膏、聚乙二醇軟膏、石蠟脂、親水石蠟脂、白色軟膏、黃色軟膏及玫瑰水軟膏)；

滲透增強劑(經皮遞送) (實例包含(但不限於)單羥基或多羥基醇、一元醇或多元醇、飽和或不飽和脂肪醇、飽和或不飽和脂肪酯、飽和或不飽和二羧酸、精油、磷脂醯基衍生物、腦磷脂、萜類、醯胺類、醚類、酮類及脲類)，

增塑劑(實例包含(但不限於)鄰苯二甲酸二乙酯及甘油)；

溶劑(實例包含(但不限於)乙醇、玉米油、棉籽油、甘油、異丙醇、礦物油、油酸、花生油、純淨水、注射用水、無菌注射用水及無菌沖洗用水)；

硬化劑(實例包含(但不限於)鯨蠟醇、鯨蠟酯、蠟、微晶蠟、石蠟、

硬脂醇、白蠟及黃蠟)；

栓劑基質(實例包含(但不限於)可可脂及聚乙二醇(混合物))；

表面活性劑(實例包含(但不限於)苯紮氯銨、壬苯醇醚-10、辛苯昔醇-9、聚山梨酯80、月桂基硫酸鈉及山梨糖醇酐單棕櫚酸酯)；

懸浮劑(實例包含(但不限於)瓊脂、膨潤土、卡波姆、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、高嶺土、甲基纖維素、黃耆膠及矽酸鎂鋁)；

甜味劑(實例包含(但不限於)阿斯巴甜(aspartame)、右旋糖、甘油、甘露糖醇、丙二醇、糖精鈉、山梨糖醇及蔗糖)；

錠劑抗黏著劑(實例包含(但不限於)硬脂酸鎂及滑石)；

錠劑黏合劑(實例包含(但不限於)阿拉伯膠、海藻酸、羧甲基纖維素鈉、可壓縮糖、乙基纖維素、明膠、液體葡萄糖、甲基纖維素、非交聯聚乙烯基吡咯啉酮及預膠凝澱粉)；

錠劑及膠囊稀釋劑(實例包含(但不限於)磷酸氫鈣、高嶺土、乳糖、甘露糖醇、微晶纖維素、粉末狀纖維素、沈澱碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈉、山梨糖醇及澱粉)；

錠劑塗覆劑(實例包含(但不限於)液體葡萄糖、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素及蟲膠)；

錠劑直接壓縮賦形劑(實例包含(但不限於)磷酸氫鈣)；

錠劑崩解劑(實例包含(但不限於)海藻酸、羧甲基纖維素鈣、微晶纖維素、潑拉克林鉀(polacrillin potassium)、交聯聚乙烯基吡咯啉酮、海藻酸鈉、羥乙酸澱粉鈉及澱粉)；

錠劑助流劑(實例包含(但不限於)膠質二氧化矽、玉米澱粉及滑石)；

錠劑潤滑劑(實例包含(但不限於)硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、硬脂酸及硬脂酸鋅)；

錠劑/膠囊遮光劑(實例包含(但不限於)二氧化鈦)；

錠劑拋光劑(實例包含(但不限於)巴西棕櫚蠟及白蠟)；

增稠劑(實例包含(但不限於)蜂蠟、鯨蠟醇及石蠟)；

張力劑(實例包含(但不限於)右旋糖及氯化鈉)；

增黏劑(實例包含(但不限於)海藻酸、膨潤土、卡波姆、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙炔基吡咯啉酮、海藻酸鈉及黃耆膠)；及

潤濕劑(實例包含(但不限於)十七仲乙氧基鯨蠟醇、卵磷脂、山梨糖醇單油酸酯、聚氧乙炔山梨糖醇單油酸酯及聚氧乙炔硬脂酸酯)。

本發明醫藥組合物可闡釋如下：

無菌靜脈內溶液：5 mg/ml本發明期望化合物之溶液可使用無菌可注射用水來製得且若需要調節pH。將溶液使用無菌5%右旋糖稀釋至1mg/ml至2 mg/ml以用於投與且經約60分鐘作為靜脈內輸注液來投與。

供靜脈內投與之凍乾粉末：無菌製劑可使用以下物質來製備：(i) 100-1000 mg凍乾粉末形式之本發明期望化合物，(ii) 32-327 mg/ml檸檬酸鈉，及(iii) 300-3000 mg右旋糖酐40。將調配物使用無菌可注射鹽水或右旋糖5%重構至10 mg/ml至20 mg/ml之濃度，將其使用鹽水或右旋糖5%進一步稀釋至0.2 mg/ml至0.4 mg/ml，且經15-60分鐘經由靜脈內濃注或藉由靜脈內輸注來投與。

肌內懸浮液：可製備下列溶液或懸浮液以用於肌內注射：

50 mg/ml本發明之期望水不溶性化合物

5 mg/ml羧甲基纖維素鈉

4 mg/ml TWEEN 80

9 mg/ml氯化鈉

9 mg/ml苄基醇

硬殼膠囊：藉由使用100 mg活性成份粉末、150 mg乳糖、50 mg纖維素及6 mg硬脂酸鎂填充標準兩片式硬明膠膠囊之每一片來製備大量膠囊單元。

軟明膠膠囊：製備活性成份於可消解油(例如大豆油、棉籽油或橄欖油)中之混合物，並藉助正排量幫浦將其注射至熔融明膠中，從而形成含有100 mg活性成份之軟明膠膠囊。洗滌並乾燥膠囊。可將活性成份溶於聚乙二醇、甘油與山梨糖醇之混合物中以製備水可混溶性藥物混合物。

錠劑：藉由習用程序來製備大量錠劑，從而使其劑量單位為100 mg活性成份、0.2 mg膠質二氧化矽、5 mg硬脂酸鎂、275 mg微晶纖維素、11 mg澱粉及98.8 mg乳糖。可施加適當水性及非水性塗層以提高適口性、使外形美觀並且穩定或延遲吸收。

立即釋放錠劑/膠囊：該等形式係藉由習用新穎方法製備之固體口服劑型。口服該等單元時不用水即立即溶解並遞送藥物。將活性成份混合於含有諸如糖、明膠、果膠及甜味劑等成份之液體中。藉由冷凍乾燥及固態提取技術將該等液體固化成固體錠劑或囊片。可將藥物化合物與黏彈性及熱彈性糖及聚合物或泡騰劑組份壓製在一起，從而產生意欲用於立即釋放(無需水)之多孔基質。

劑量及投與

基於已知評估可用於治療受P2X4影響之病症及/或疾病之化合物之標

準實驗室技術、藉由標準毒性測試及用於測定哺乳動物中上文所鑑別病狀之治療之標準藥理學分析及藉由比較該等結果與已知用於治療該等病狀之藥劑之結果，可容易地確定本發明化合物治療每一期望適應症之有效劑量。擬在該等病狀中之一者之治療中投與之活性成份的量可根據諸如下等考慮因素而在寬範圍內變化：所使用之特定化合物及劑量單位、投與模式、治療時段、所治療患者之年齡及性別以及所治療病狀之性質及嚴重程度。

擬投與活性成份之總量通常將介於約0.001 mg/kg至約200 mg/kg體重/天之間。臨床上有用之投藥時間表將介於每天投藥一至三次至每四週投藥一次之範圍內。另外，患者在某一時間段內不服用藥物之「休藥期」可能有益於藥理學效應與耐受性之間之總體平衡。單位劑量可含有約0.5 mg至約1500 mg活性成份，且可每天投與一或多次或少於每天一次。本發明化合物投與之較佳口服單位劑量包含(但不限於) 0.1 mg/kg至約10 mg/kg體重且每天一至三次至每週一次。對於藉由注射(包括靜脈內、肌內、皮下及非經腸注射)及使用輸注技術投與而言，平均日劑量將較佳為0.01 mg/kg至200 mg/kg總體重。平均直腸日劑量方案將較佳為0.01 mg/kg至200 mg/kg總體重。平均陰道日劑量方案將較佳為0.01 mg/kg至200 mg/kg總體重。平均局部日劑量方案將較佳為0.1 mg至200 mg且每天投與一至四次。經皮濃度將較佳為維持0.01 mg/kg至200 mg/kg之日劑量所需要者。平均吸入日劑量方案將較佳為0.01 mg/kg至100 mg/kg總體重。

當然，對於每一患者而言，特定起始及持續劑量方案將隨如主治診斷醫師所確定之病狀之性質及嚴重程度、所使用特定化合物之活性、患者

之年齡及總體狀況、投與時間、投與途徑、藥物排泄速率、藥物組合及諸如此類而變化。本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯或組合物之期望治療模式及投藥次數可由熟習此項技術者使用習用治療測試來確定。

組合療法

本發明中之術語「組合」係如熟習此項技術者已知來使用且可以固定組合、非固定組合或部分套組形式存在。

本發明中之「固定組合」係如熟習此項技術者已知來使用且定義為其中該第一活性成份與該第二活性成份一起以一個單位劑量或單一實體存在之組合。「固定組合」之一實例係該第一活性成份與該第二活性成份以用於同時投與之混合物(例如調配物)形式存在之醫藥組合物。「固定組合」之另一實例係該第一活性成份與該第二活性成份以一個單位而非混合物形式存在之醫藥組合。

本發明中之非固定組合或「部分套組」係如熟習此項技術者已知來使用且定義為該第一活性成份與該第二活性成份以一個以上單位存在之組合。非固定組合或部分套組之一實例係該第一活性成份與該第二活性成份單獨存在之組合。非固定組合或部分套組之組份可單獨、依序、同時、同步或按時間順序交錯投與。

本發明化合物可作為唯一醫藥藥劑或與一或多種其他醫藥藥劑組合投與，其中該組合不會引起不可接受之不利效應。本發明亦係關於該等組合。

彼等組合醫藥藥劑可為其他具有抗增殖性、鎮痛及/或抗發炎性效應(例如用於治療血液學腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移)之藥劑及/或用於治療不同疼痛症候群及/或不期望副效應之藥劑。本發明亦係關於該等組合。

適用於本發明組合物之其他抗過度增殖劑包含(但不限於) Goodman 及 Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics (第9版), Molinoff等人編輯, McGraw-Hill出版, 第1225-1287頁(1996) (其以引用方式併入本文中)中認為可用於治療贅瘤性疾病之彼等化合物, 尤其係如上文所定義之(化學治療)抗癌劑。

舉例而言, 本發明化合物可與已知激素治療劑組合。

特定而言, 本發明化合物可與激素避孕藥組合或作為激素避孕藥之共藥劑投與。激素避孕藥可(例如)以複方口服避孕藥(COC)或僅含助孕素之丸劑(POP)或含激素器件(例如植入物、貼片或陰道內環)經由口服、皮下、經皮、子宮內或陰道內途徑來投與。

COC包含(但不限於)包含雌激素(雌二醇)及助孕物質(助孕素)之組合之節育丸劑或節育方法。在大部分COC中雌激素部分係乙烯雌二醇。一些COC含有雌二醇或戊酸雌二醇。

該等COC含有助孕素炔諾酮(norethynodrel)、炔諾酮(norethindrone)、炔諾酮乙酸酯、炔諾醇乙酸酯、甲基炔諾酮(norgestrel)、左炔諾孕酮(levonorgestrel)、諾孕酯(norgestimate)、去氧孕烯(desogestrel)、孕二烯酮(gestodene)、屈螺酮(drospirenone)、地諾孕素(dienogest)或乙酸諾美孕酮(nomegestrol acetate)。

節育丸劑包括包含(例如(但不限於))二者皆含有乙烯雌二醇及屈螺酮之優思明(Yasmin)、悅姿(Yaz); 含有左炔諾孕酮及乙烯雌二醇之麥克洛吉諾(Microgynon)或米拉諾瓦(Miranova); 含有乙烯雌二醇及去氧孕烯之媽富隆(Marvelon); 含有乙烯雌二醇及地諾孕素之瓦勒特(Valette); 含有乙烯雌二醇及乙酸氯地孕酮(chlormadinoneacetate)之貝拉若(Belara)及安

瑞克(Enriqa)；含有戊酸雌二醇及地諾孕素作為活性成份之佳雅(Qlaira)；及含有雌二醇及諾美孕酮之佐宜(Zoely)。

POP係僅含合成助孕物質(助孕素)且不含含雌激素之避孕丸劑。其俗稱為微型丸劑。

POP包含(但不限於)含有去氧孕烯之賽瑞澤特(Cerazette)；含有左炔諾孕酮之麥克魯特(Microlut)及含有炔諾酮之麥克尼爾(Micronor)。

其他僅含助孕素之形式係宮內節育器(IUD)，例如含有左炔諾孕酮之蜜蕊娜(Mirena)；或可注射物，例如含有乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)之狄波-普維拉(Depo-Provera)；或植入物，例如含有依託孕烯(etonogestrel)之易貝儂(Implanon)。

適於與本發明化合物組合之具有避孕作用之其他含激素器件係陰道環(例如含有乙烯雌二醇及依託孕烯之舞悠(Nuvaring))或經皮系統(例如避孕貼片，例如含有乙烯雌二醇及甲基孕酮(norelgestromin)之奧瑟-愛娃若(Ortho-Evra)或含有乙烯雌二醇及孕二烯酮之艾潑力克(Apleek)(Lisvy))。

本發明之較佳實施例係投與通式(I)化合物與如上文所提及之COC或POP或其他僅含助孕素之形式以及陰道環或避孕貼片的組合。

另外，本發明化合物可與已經批准或仍在研發中用於治療及/或預防與P2X4相關或由其介導之疾病之治療劑或活性成份組合。

為治療及/或預防尿路疾病，本發明化合物可與可在以下適應症中施加為治療劑之任何物質組合或作為其共藥劑來投與：

與膀胱出口阻塞有關之尿路疾病狀態；尿失禁病狀，例如膀胱容積減少、排尿頻率增加、急迫性尿失禁、壓力性尿失禁或膀胱高反應性；良

性前列腺肥大；前列腺增生；前列腺炎；逼尿肌反射過強；膀胱過度活動症及與膀胱過度活動症相關之症狀，其中該等症狀特定而言係泌尿頻率增加、夜尿症、尿急症或急迫性尿失禁；骨盆過敏症；尿道炎；前列腺炎；前列腺痛；膀胱炎，特定而言間質性膀胱炎；特發性膀胱過敏症；腎病，例如高前列腺素E症候群、經典巴特氏症候群

為治療及/或預防膀胱過度活動症及與膀胱過度活動症相關之症狀，除如飲食、生活方式或膀胱訓練等行為療法外，本發明化合物可與以下各項組合或作為其共藥劑來投與：抗副交感神經藥，例如奧昔布寧(oxybutynin)、托特羅定(tolterodine)、丙哌維林(proiverine)、索利那新(solifenacin)、達非那新(darifenacin)、曲司鉸(trospium)、菲索泰羅啉(fesoterodine)； β -3激動劑，例如米拉貝隆(mirabegron)；神經毒素，例如A型肉毒桿菌素(onabotulinumtoxin A)；或抗抑鬱藥，如伊米帕明(imipramine)、度洛西汀(duloxetine)。

為治療及/或預防間質性膀胱炎，除如飲食、生活方式或膀胱訓練等行為療法外，本發明化合物可與以下各項組合或作為其共藥劑來投與：聚戊糖，例如愛泌羅(elmiron)；抗抑鬱藥，例如阿米替林(amitriptyline)、伊米帕明；或抗組胺藥，例如氯雷他定(loratadine)。

為治療及/或預防婦科疾病，本發明化合物可與可在以下適應症中施加為治療劑之任何物質組合或作為其共藥劑來投與：

痛經，包含原發性及繼發性；性交困難；子宮內膜異位症；子宮內膜異位症相關疼痛；子宮內膜異位症相關症狀，其中該等症狀特定而言係急性及慢性腹痛、痛經、性交困難、排尿困難或排便困難。

為治療及/或預防痛經(包含原發性及繼發性)、性交困難、子宮內膜

異位症及子宮內膜異位症相關疼痛，本發明化合物可與以下各項組合投與：排卵抑制治療，特定而言如上文所提及之COC，或避孕貼片(如奧瑟-愛娃若或艾潑力克(Lisvy))；或助孕物質，例如地諾孕素(Visanne)；或GnRH類似物，特定而言GnRH激動劑及拮抗劑，例如亮丙瑞林(leuprorelin)、那法瑞林(nafarelin)、戈舍瑞林(goserelin)、西曲瑞克(cetrorelix)、阿巴瑞克(abarelix)、加尼瑞克(ganirelix)、地加瑞克(degarelix)；或雄激素：達那唑(danazol)。

為治療及/或預防與疼痛或疼痛症候群有關之疾病，本發明化合物可與可在以下適應症中施加為治療劑之任何物質組合或作為其共藥劑來投與：

疼痛相關疾病或病症，例如痛覺過敏、觸感痛、功能性腸病症(例如腸躁症候群)及關節炎(例如骨關節炎、類風濕性關節炎及僵直性脊椎炎)、口腔灼痛症候群、燒傷、偏頭痛或頭痛群、神經損傷、創傷性神經損傷、創傷後損傷(包含骨折及運動損傷)、神經炎、神經痛、中毒、缺血性損傷、間質性膀胱炎、病毒性三叉神經痛、小纖維神經病變、糖尿病性神經病變、慢性關節炎及相關神經痛、HIV及HIV治療引起之神經病變。

本發明化合物可與意欲治療發炎性疾病、發炎性疼痛或全身疼痛病狀之其他藥理學藥劑及化合物組合。

除已經批准且市售之熟知藥劑外，本發明化合物可與P2X嘌呤受體家族(例如P2X3及P2X4)之抑制劑、IRAK4抑制劑、PTGES抑制劑及類前列腺素EP4受體拮抗劑組合投與。

特定而言，本發明化合物可與意欲治療發炎性疾病、發炎性疼痛或全身疼痛病狀及/或干擾子宮內膜異位增殖及子宮內膜異位症相關症狀之

子宮內膜異位症藥理學藥劑(亦即醛-酮還原酶1C3 (AKR1C3)之抑制劑)及泌乳素受體之功能阻斷抗體組合投與。

本發明化合物可與意欲治療、預防或管控癌症之其他藥理學藥劑及化合物組合。

特定而言，本發明化合物可與以下各項組合投與：¹³¹I-chTNT、阿巴瑞克、阿比特龍(abiraterone)、阿柔比星(aclarubicin)、阿多-曲妥珠單抗艾坦辛(ado-trastuzumab emtansine)、阿法替尼(afatinib)、阿柏西普(aflibercept)、阿地介白素(aldesleukin)、阿倫單抗(alemtuzumab)、阿侖膦酸(Alendronic acid)、阿利維A酸(alitretinoinalitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、阿米福汀(amifostine)、胺魯米特(aminoglutethimide)、胺基酮戊酸己基酯、胺柔比星(amrubicin)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、安西司亭(ancestim)、茴香腦二硫雜環戊二烯硫酮、血管收縮肽II、抗凝血酶III、阿瑞匹坦(aprepitant)、阿西莫單抗(arcitumomab)、阿格拉賓(arglabin)、三氧化砷、天門冬醯胺酶、阿西替尼(axitinib)、阿紮胞苷(azacitidine)、巴利昔單抗(basiliximab)、貝洛替康(belotecan)、苯達莫斯汀(bendamustine)、貝林司他(belinostat)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、貝沙羅汀(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、比生群(bisantrene)、博來黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、布舍瑞林(buserelin)、伯舒替尼(bosutinib)、布妥昔單抗維多汀(brentuximab vedotin)、白消安(busulfan)、卡巴他賽(cabazitaxel)、卡博替尼(cabozantinib)、亞葉酸鈣、左亞葉酸鈣、卡培他濱(capecitabine)、卡羅單抗(capromab)、卡鉑(carboplatin)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、卡妥索單抗

(catumaxomab)、塞來昔布(celecoxib)、西莫介白素(celmoleukin)、塞瑞替尼(ceritinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、氯地孕酮、甲川氯(chlormethine)、西多福韋(cidofovir)、西那卡塞(cinacalcet)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸(clodronic acid)、氯法拉濱(clofarabine)、庫盤尼西(copanlisib)、克立他酶(crisantaspase)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、環丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素(dactinomycin)、阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)、達拉菲尼(dabrafenib)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克、地尼介白素(denileukin diftitox)、地諾單抗(denosumab)、地普奧肽(depreotide)、地洛瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、二溴螺氯鉍(dibrospidium chloride)、環氧乳醇(dianhydrogalactitol)、雙氯芬酸(diclofenac)、多西他賽(docetaxel)、多拉司瓊(dolasetron)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、多柔比星(doxorubicin)、多柔比星 + 雌酮、屈大麻酚(dronabinol)、依庫株單抗(eculizumab)、依決洛單抗(edrecolomab)、伊利醋鉍(elliptinium acetate)、艾曲波帕(eltrombopag)、內皮抑素(endostatin)、依諾他濱(enocitabine)、恩雜魯胺(enzalutamide)、表柔比星(epirubicin)、環硫雄醇(epitiostanol)、依泊汀 α (epoetin alfa)、依泊汀 β 、依泊汀 ζ 、依他鉑(eptaplatin)、埃雷布林(eribulin)、厄洛替尼(erlotinib)、埃索美拉唑(esomeprazole)、雌二醇、雌氮芥、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、法曲唑(fadrozole)、芬太尼(fentanyl)、非格司亭(filgrastim)、氟美特隆(flouxymesterone)、氟尿苷

(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟他胺(flutamide)、醛葉酸、福美坦(formestane)、福沙匹坦(fosaprepitant)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、釷布醇(gadobutrol)、加多利道(gadoteridol)、釷特酸葡胺(gadoteric acid meglumine)、釷弗塞胺(gadoversetamide)、釷塞酸(gadoxetic acid)、硝酸鎂、加尼瑞克、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、麩卡匹酶(Glucarpidase)、氧化型麩胱甘肽(glutoxim)、GM-CSF、戈舍瑞林、格蘭塞隆(granisetron)、顆粒球群落刺激因子、組織胺二鹽酸鹽、組織胺瑞林(histrelin)、羥基脲、I-125種子、蘭索拉唑(lansoprazole)、伊班膦酸(ibandronic acid)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、依魯替尼(ibrutinib)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、英丙舒凡(improsulfan)、吲地司瓊(indisetron)、英卡膦酸(incadronic acid)、巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate)、干擾素 α 、干擾素 β 、干擾素 γ 、碘比醇(iobitridol)、碘苄胍(iobenguane) (123I)、碘美普爾(iomeprol)、伊匹單抗(ipilimumab)、伊立替康(irinotecan)、伊曲康唑(Itraconazole)、伊沙匹隆(ixabepilone)、蘭瑞肽(lanreotide)、拉帕替尼(lapatinib)、阿索氯林(Iasocholine)、雷利寶邁(lenalidomide)、來格司亭(lenograstim)、香菇多糖(lentinan)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林、左旋咪唑(levamisole)、左炔諾孕酮、左旋甲狀腺素鈉、麥角乙脲(lisuride)、洛鉑(lobaplatin)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、甲經孕酮、甲地孕酮(megestrol)、美拉腫醇(melarsoprol)、美法侖(melphalan)、美雄烷(mepitiostane)、巯基嘌呤、美司鈉(mesna)、美沙酮

(methadone)、胺甲喋呤(methotrexate)、甲氯沙林(methoxsalen)、胺基酮戊酸甲酯、甲基普賴蘇濃(methylprednisolone)、甲基羰固酮、甲酪胺酸(metirosine)、米伐木肽(mifamurtide)、米替福新(miltefosine)、米鉑(miriplatin)、二溴甘露醇、米托胍脲(mitoguazone)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、莫加珠單抗(mogamulizumab)、莫拉馬提(molgramostim)、莫哌達醇(mopidamol)、鹽酸嗎啡(morphine hydrochloride)、硫酸嗎啡、大麻隆(nabilone)、那比西莫(nabiximols)、那法瑞林(nafarelin)、納洛酮(naloxone) + 戊唑辛(pentazocine)、那曲酮(naltrexone)、那托司亭(nartograstim)、奈達鉑(nedaplatin)、奈拉濱(nelarabine)、耐立麟酸(neridronic acid)、尼沃魯單抗噴曲肽(nivolumabpentetreotide)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯米特(nilutamide)、尼莫拉唑(nimorazole)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、尼莫司汀(nimustine)、二胺硝吡啶(nitracrine)、尼沃魯單抗、奧妥珠單抗(obinutuzumab)、奧曲肽(octreotide)、奧法木單抗(ofatumumab)、美琥他辛(omacetaxine mepesuccinate)、奧美拉唑(omeprazole)、昂丹司瓊(ondansetron)、奧普瑞介白素(oprelvekin)、奧古蛋白(orgotein)、奧瑞洛替莫德(orilotimod)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、羥考酮(oxycodone)、羥甲烯龍(oxymetholone)、奧加米星(ozogamicine)、p53基因療法、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕利夫明(palifermin)、鈾-103種子、帕洛諾司瓊(palonosetron)、帕米麟酸(pamidronic acid)、帕尼單抗(panitumumab)、泮托拉唑(pantoprazole)、帕唑帕尼(pazopanib)、培門冬酶(pegaspargase)、PEG-依泊汀 β (甲氧基PEG-依泊汀 β)、派姆單抗

(pembrolizumab)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇干擾素 α -2b、培美曲塞(pemetrexed)、戊唑辛、噴司他汀(pentostatin)、培洛黴素(peplomycin)、全氟丁烷、培磷醯胺(perfosfamide)、帕妥珠單抗(Pertuzumab)、必醫你舒(picibanil)、必克平(pilocarpine)、吡柔比星(pirarubicin)、匹善重(pixantrone)、普樂沙福(plerixafor)、普卡黴素(plicamycin)、聚胺葡萄糖(poliglusam)、聚磷酸雌二醇、聚乙烯基吡咯啉酮 + 玻尿酸鈉、多糖-K、泊馬度胺(pomalidomide)、普納替尼(ponatinib)、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、普拉曲沙(pralatrexate)、潑尼莫司汀(prednimustine)、普賴松(prednisone)、丙卡巴肼(procarbazine)、丙考達唑(procodazole)、普萘洛爾(proranolol)、喹高利特(quinagolide)、雷貝拉唑(rabeprazole)、雷妥莫單抗(racotumomab)、氯化鐳-223、拉多替尼(radotinib)、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、雷莫司瓊(ramosetron)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、雷莫司汀(ranimustine)、拉布立酶(rasburicase)、雷佐生(razoxane)、瑞法替尼(refametinib)、瑞格菲尼(regorafenib)、利塞麟酸(risedronic acid)、銦乙磷酸銻-186、利妥昔單抗(rituximab)、羅米地辛(romidepsin)、羅米司亭(romiplostim)、羅莫肽(romurtide)、羅尼西布(roniciclib)、來西決南釷(^{153}Sm) (samarium (^{153}Sm) leixidronam)、沙格司亭(sargramostim)、沙妥莫單抗(satumomab)、胰泌素(secretin)、西普魯塞(sipuleucel)-T、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、甘胺雙唑鈉(sodium glycididazole)、索拉菲尼(sorafenib)、司坦唑醇(stanozolol)、鏈脲菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、他拉泊芬(talaporfin)、他米巴羅汀(tamibarotene)、他莫昔芬(tamoxifen)、他噴他多(tapentadol)、他索納明

(tasonermin)、替西介白素(teceleukin)、鐳(99mTc)巯諾莫單抗(nofetumomab merpentan)、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-奧曲肽、替加氟(tegafur)、替加氟 + 吉瑪瑞西(gimeracil) + 歐特拉西(oteracil)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替西羅莫司(temsirrolimus)、替尼泊昔(teniposide)、鞣固酮、替曲膦(tetrofosmin)、沙利竇邁(thalidomide)、噻替派(thiotepa)、胸腺法新(thymalfasin)、促甲狀腺素 α 、硫鳥嘌呤、托珠單抗(tocilizumab)、托泊替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲貝替定(trabectedin)、特拉嗎竇(tramadol)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、曲妥珠單抗艾坦辛、曲奧舒凡(treosulfan)、維A酸、曲氟尿苷(trifluridine) + 替吡嘧啶(tipiracil)、曲洛司坦(trilostane)、曲普瑞林(triptorelin)、曲美替尼(trametinib)、氯乙環磷醯胺(trofosfamide)、促血小板生成素、色胺酸、烏苯美司(ubenimex)、瓦他拉尼(valatinib)、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽(vapreotide)、威羅菲尼(vemurafenib)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞濱(vinorelbine)、維莫德吉(vismodegib)、伏立諾他(vorinostat)、氟氯唑(vorozole)、釷-90玻璃微球體、淨司他丁(zinostatin)、淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、唑來膦酸(zoledronic acid)、佐柔比星(zorubicin)。

另外，本發明化合物可與熟知用於治療癌症相關疼痛及慢性疼痛之活性成份組合。該等組合包含(但不限於) II階段阿片類藥物，如磷酸可待因(codeine phosphate)、右旋丙氧芬(dextropropoxyphene)、二氫可待因、特拉嗎竇)；III階段阿片類藥，如嗎啡、芬太尼、丁基原啡因

(buprenorphine)、氧嗎啡酮(oxymorphone)、經考酮及氫嗎啡酮(hydromorphone)；及用於治療癌症疼痛之其他藥劑，例如類固醇，例如地塞米松(Dexamethasone)及甲基普賴蘇濃；雙磷酸鹽，例如依替膦酸鹽(Etidronate)、氯屈膦酸鹽(Clodronate)、阿屈膦酸鹽(Alendronate)、利塞膦酸鹽(Risedronate)及唑來膦酸鹽(Zoledronate)；三環狀抗抑鬱藥，例如阿米替林、氯米帕明(Clomipramine)、地昔帕明(Desipramine)、伊米帕明(Imipramine)及杜西平(Doxepin)；I類抗心律不齊藥，例如墨西律定(mexiletine)及利多卡因(lidocaine)；抗痙攣劑，例如卡巴馬平(carbamazepine)、加巴噴丁(Gabapentin)、奧卡西平(oxcarbazepine)、苯妥英(phenytoin)、普瑞巴林(pregabalin)、托吡酯(topiramate)、阿普唑侖(alprazolam)、地西洋(diazepam)、氟西洋(flurazepam)、戊巴比妥(pentobarbital)及苯巴比妥(phenobarbital)。

測試特定藥理學或醫藥性質之方法為熟習此項技術者所熟知。

測試本文所闡述實驗之實例用於闡釋本發明且本發明並不限於所給出之實例。

如熟習此項技術者所瞭解，本發明並不限於本文所闡述之特定實施例，但涵蓋如由隨附申請專利範圍所定義在本發明之精神及範圍內之該等實施例之所有修改。

下列實例較詳細地闡釋本發明且並不加以限制。未明確闡述製備之本發明之其他化合物可以類似方式製得。

實例中所提及之化合物及其鹽代表涵蓋如由具體實例所揭示之式(I)化合物之殘基之所有子組合之本發明之較佳實施例以及請求項。

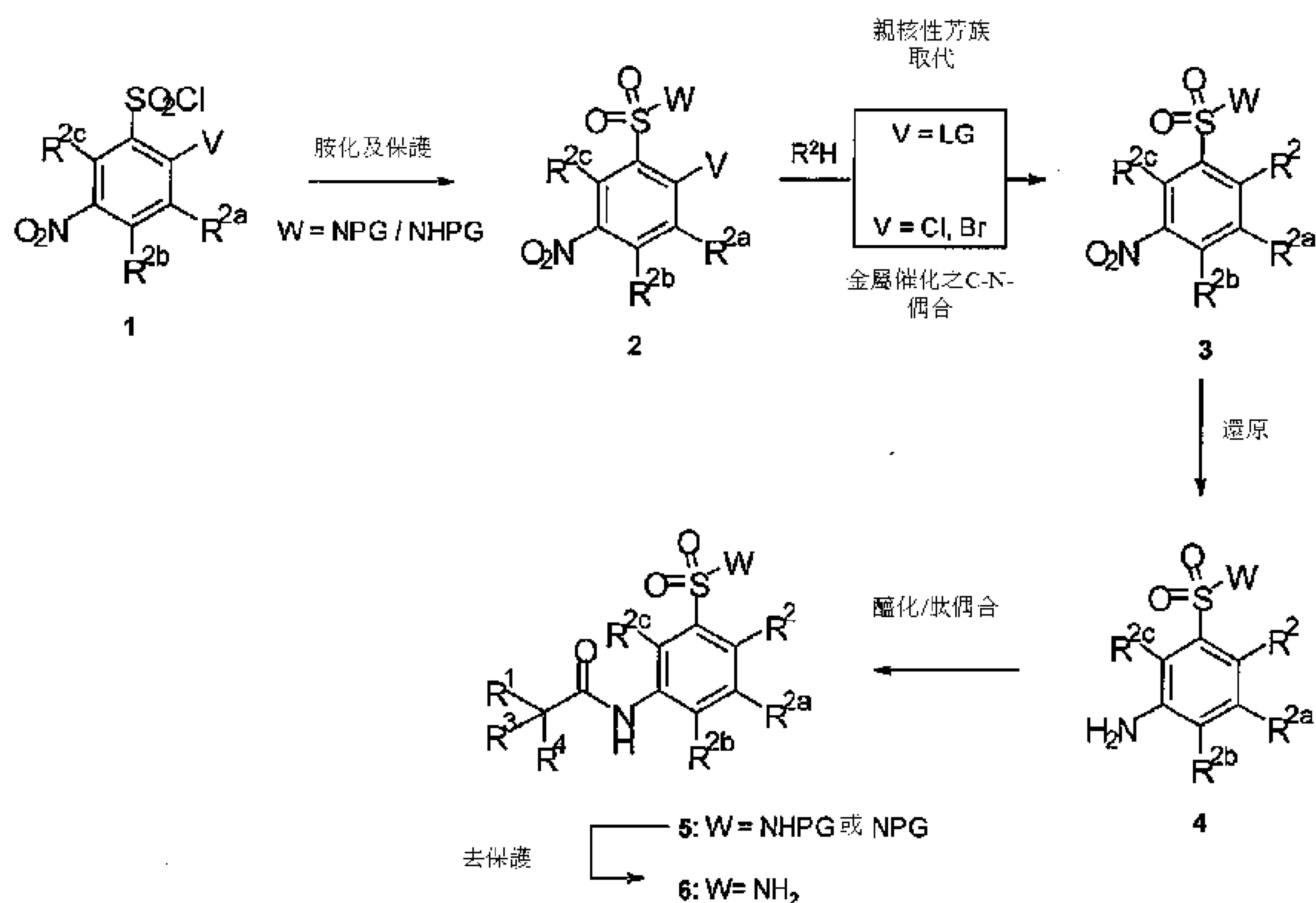
實驗部分內之術語「根據」用於意指「類似於」所提及程序來使

用。

化合物之合成

下列反應圖及一般程序闡釋本發明之通式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物之一般合成途徑且不意欲具有限制性。熟習此項技術者應明瞭，反應圖1至5中所例示之轉變順序可以各種方式修改。因此，反應圖1至5中所例示之轉變順序並不意欲具有限制性。另外，取代基(例如殘基 R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{11a} 或 R^{12})之互變可在所例示轉變之前及/或之後達成。該等改質可為(例如)保護基團之引入、保護基團之裂解、官能基之還原或氧化、鹵化、金屬化、取代或熟習此項技術者已知之其他反應。該等轉變包含引入容許取代基之進一步互變之官能基者。適當保護基團及其引入及裂解為熟習此項技術者所熟知(例如參見T.W. Greene及P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*，第3版，Wiley 1999)。

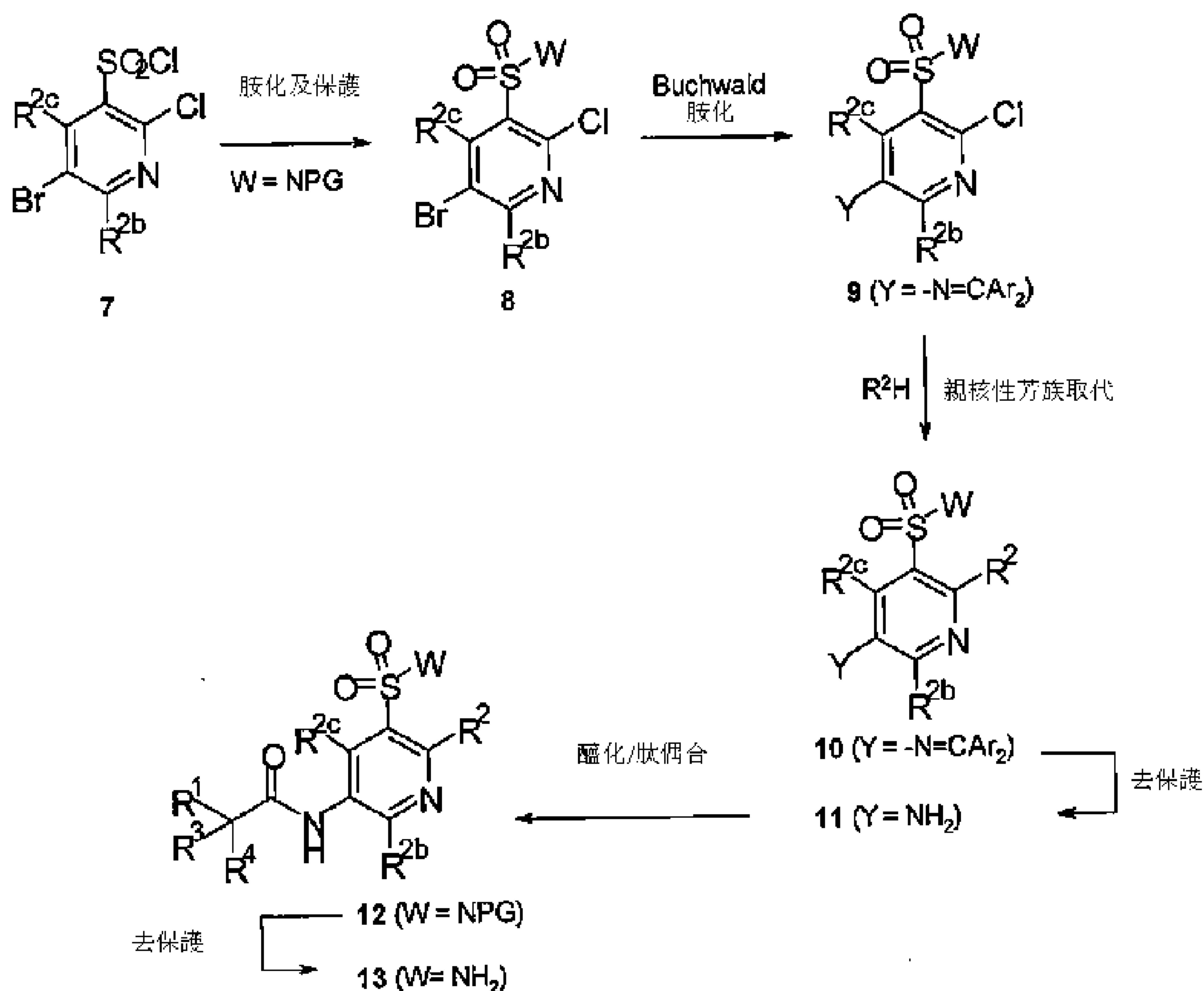
用於製備本發明化合物之所有試劑皆市面有售，已知於文獻中或可如所闡述來製備。



反應圖1：用於製備對應於式6之通式(I)及(Ia)之化合物之一般程序； R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 及 R^4 係如本發明之說明書及申請專利範圍中所定義； W 對應於具有氫及/或保護基團PG (例如(二甲基胺基)亞甲基、2,4-二甲氧基苄基)之胺； V 對應於LG、氯化物或溴化物；LG對應於離去基團 (例如氯化物、氟化物、甲苯磺醯基)； R^2 係具有親核性氮之雜芳族系統 (例如吡啶、咪啶、三唑)且在此氮原子處發生親核性芳族取代。

可藉由如反應圖1中所繪示來合成通式6化合物。熟習此項技術者能夠將磺醯氯1轉化成經保護磺醯基胺2且能夠選擇適用於下列步驟之保護基團PG。適宜保護基團PG之實例係2,4-二甲氧基苄基或(二甲基胺基)亞甲基。倘若 V 對應於離去基團LG (例如氟化物、氯化物、甲苯磺醯基)，則可以親核性芳族取代反應在適宜溶劑(例如乙腈)中且在適宜鹼(例如碳酸鉀、碳酸鈉等)存在下使用含有親核性氮之雜芳族系統 R^2H (例如吡啶、咪啶、三唑等)來將化合物2轉化成化合物3，同時形成新C-N鍵。倘若 V

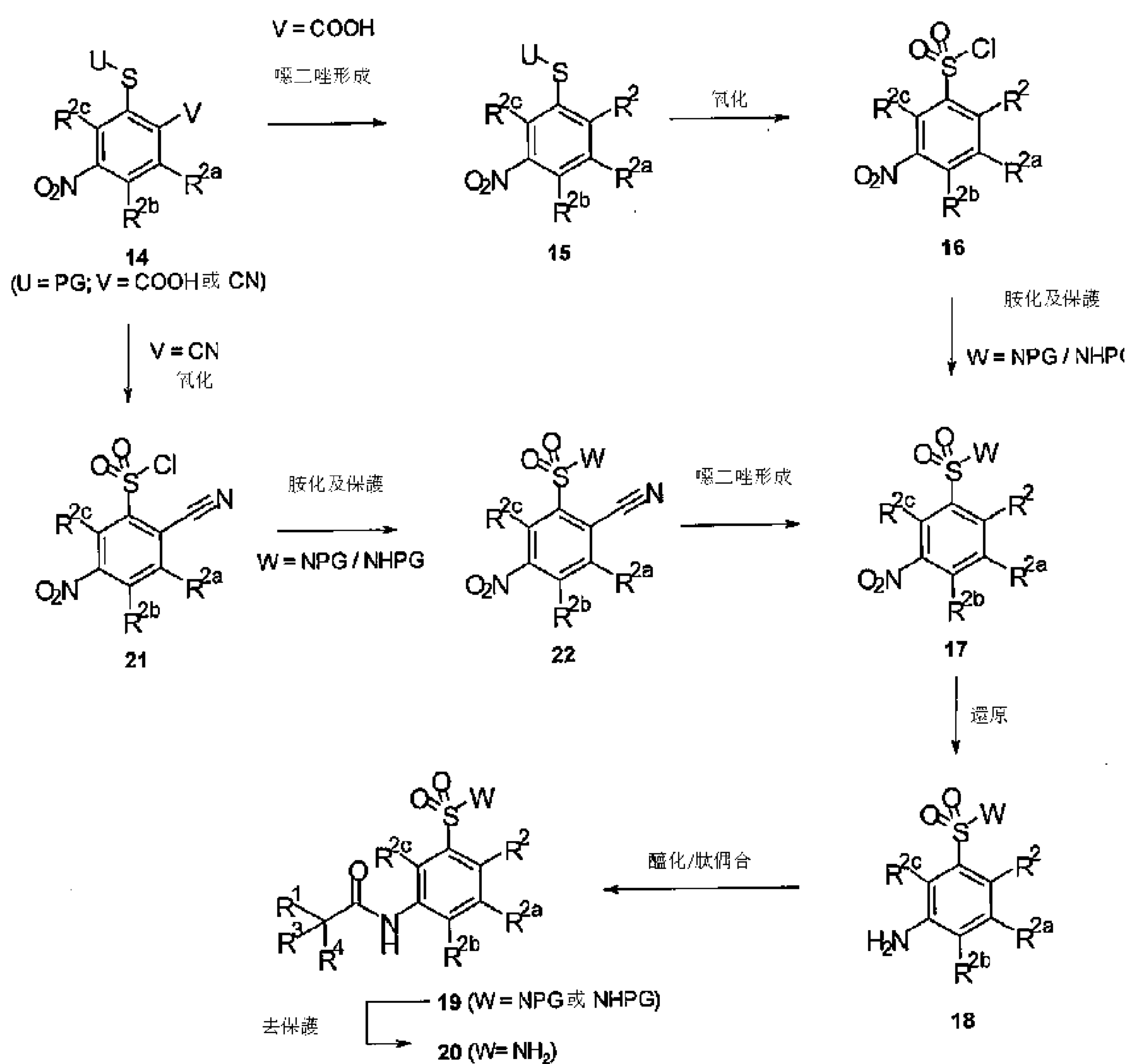
對應於氯化物或溴化物，則可以金屬催化之C-N偶合反應使用含氮雜芳族系統(例如1,2,3-三唑)及在適宜催化系統(例如參(二亞苄基丙酮)二鈣/二-第三丁基(2',4',6'-三異丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦/磷酸鉀/甲苯)存在下來形成化合物**3**。在下一步驟中，可藉由在氫化條件下於極性溶劑(例如乙醇、甲醇、二噁烷或四氫呋喃)中在(例如)基於Pd、Pt、Fe或Sn之觸媒存在下進行還原來將硝基化合物**3**轉化成相應苯胺**4**。可例如藉由與醯氯進行反應或藉由標準肽鍵形成使用所有已知程序(例如相應羧酸在偶合試劑(例如HATU)存在下之反應)來將苯胺**4**轉化成相應醯胺**5**。在最後步驟中，對醯胺**5**實施去保護以獲得期望磺醯胺**6**。去保護條件取決於所用保護基團(例如在2,4-二甲氧基苄基情形下係TFA/二氯甲烷或在(二甲基胺基)亞甲基情形下係氨水/甲醇)。



反應圖2：用於製備對應於式**13**之通式(I)及(Ib)之化合物之一般程

序； R^1 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 及 R^4 係如本發明之說明書及申請專利範圍中所定義； W 對應於具有氫及/或保護基團PG (例如(二甲基胺基)亞甲基)之胺； Ar 係芳基； R^2 係具有親核性氮之雜芳族系統(例如吡啶、咪啶、三啶)且在此氮原子處發生親核性芳族取代。

可藉由如反應圖2中所繪示來合成通式**13**化合物。熟習此項技術者能夠將磺醯氯**7**轉化成經保護磺醯基醯胺**8**且能夠選擇適用於下列步驟之保護基團PG。用於適宜保護基團PG之實例係(二甲基胺基)亞甲基(使磺醯氯**7**與氮進行反應，然後與1,1-二甲氧基- N,N -二甲基甲胺在DMF中進行反應)。使用保護及去保護策略，在適宜觸媒存在下對**8**實施Buchwald胺化(例如參見WO2011120026A1)以得到中間體**9**。在適宜溶劑(例如乙腈)中及在適宜鹼(例如碳酸鉀等)存在下使用含有親核性氮之雜芳族系統 R^2H (例如吡啶、咪啶、三啶等)實施親核性芳族取代反應以得到吡啶**10**。對**10**實施去保護(倘若 $Y = -N=CAr_2$ ，則在酸性條件下)，隨後例如藉由與醯氯進行反應或藉由標準肽鍵形成使用所有已知程序(例如相應羧酸在偶合試劑(例如HATU)存在下之反應)來將所得苯胺**11**轉化成醯胺**12**。在最後步驟中，對醯胺**12**實施去保護以獲得期望磺醯胺**13**。去保護條件取決於所用保護基團(例如在(二甲基胺基)亞甲基情形下係氨水/甲醇)。

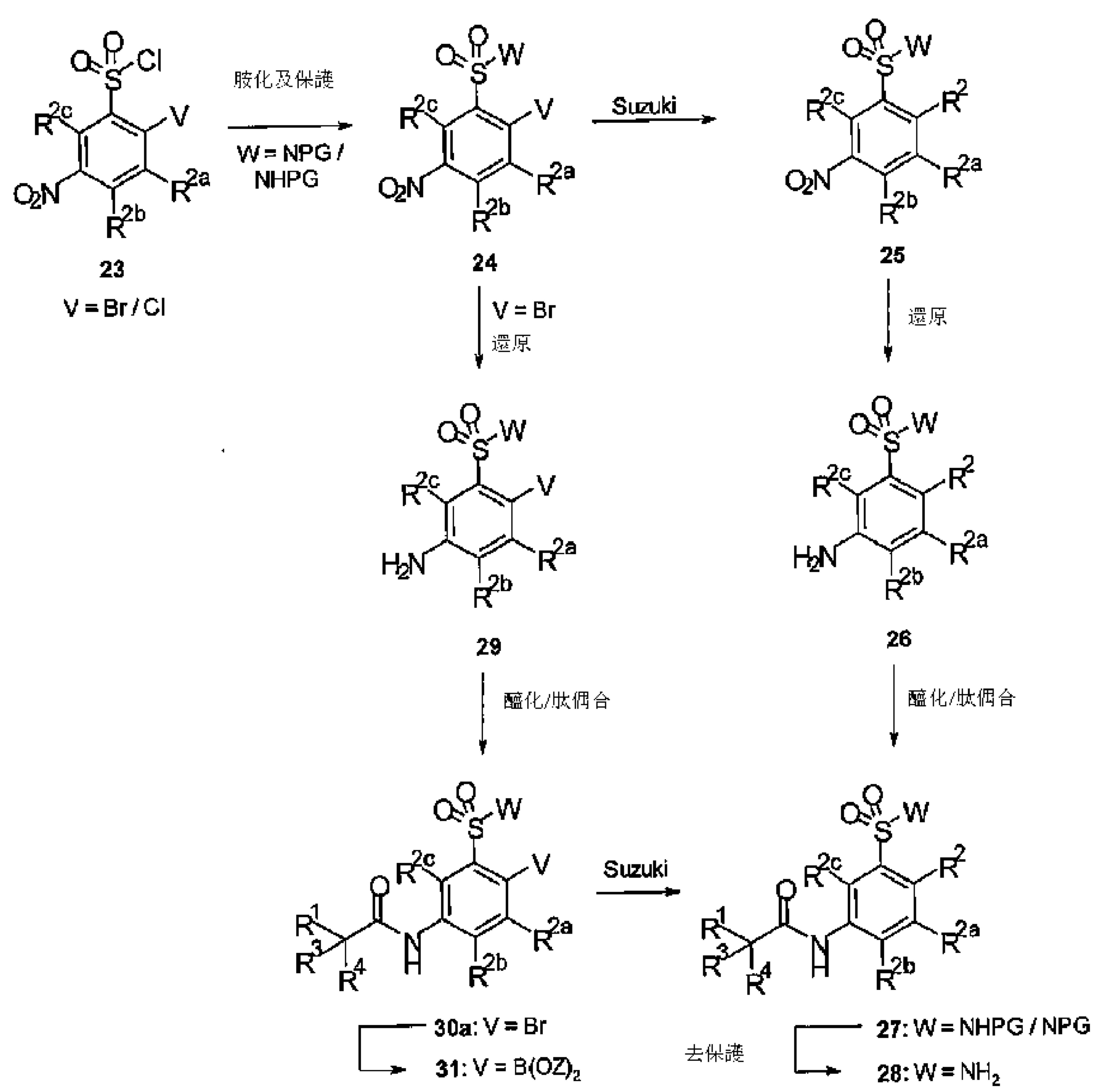


反應圖3：用於製備對應於式**20**之通式(I)及(Ia)之化合物之一般程序； R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 及 R^4 係如本發明之說明書及申請專利範圍中所定義， W 對應於具有氫及/或保護基團PG（例如(二甲基胺基)亞甲基、2,4-二甲氧基苄基)之胺， R^2 對應於視情況經取代之噁二唑基。

可藉由如反應圖3中所繪示來合成通式**20**化合物。自經保護苯硫醇**14** (PG：例如苄基、苯甲醯基)且V = COOH，可藉由熟習此項技術者已知之方法自羧基來製備1,3,4-噁二唑-2-基-及1,2,4-噁二唑-5-基取代基(例如參見WO 2011/028741)。可藉由在質子溶劑中實施氧化(例如使用於乙酸中之N-氯琥珀醯亞胺或使用於四氯甲烷/水中之氯氣)來將經保護苯硫醇**15**轉

化成苯磺醯氯**16**。可藉由氨或任一胺之反應在非質子溶劑(例如二氯甲烷及乙腈)中自中間體**16**來獲得相應磺醯胺**17**。隨後在氫化條件下於極性溶劑(例如乙醇或四氫呋喃)中在(例如)基於Pd、Pt、Fe或Sn之觸媒存在下進行還原以得到具有通式**18**之苯胺衍生物。隨後可(例如)藉由與醯氯進行反應或藉由標準肽鍵形成使用所有已知程序(例如相應羧酸在偶合試劑(例如HATU)存在下之反應)來醯化成相應醯胺。若W等於經保護胺基，則隨後使用(例如)三氟乙酸(TFA)實施去保護以得到通式**20**化合物。

或者，自中間體**14**開始且 $V = CN$ ，可實施在腈存在下於質子溶劑中(例如使用於乙酸中之*N*-氯琥珀醯亞胺或使用於四氯甲烷/水中氯氣)來氧化成苯磺醯氯**21**。可藉由氨或任一胺之反應在非質子溶劑(例如二氯甲烷及乙腈)中自中間體**21**來獲得相應磺醯胺**22**。在後續步驟中，可使用1,2,4-噁二唑-2-基取代基**17**藉由熟習此項技術者已知之方法來將中間體**22**之腈基團轉變成磺醯胺(例如參見WO 2011/028741)。

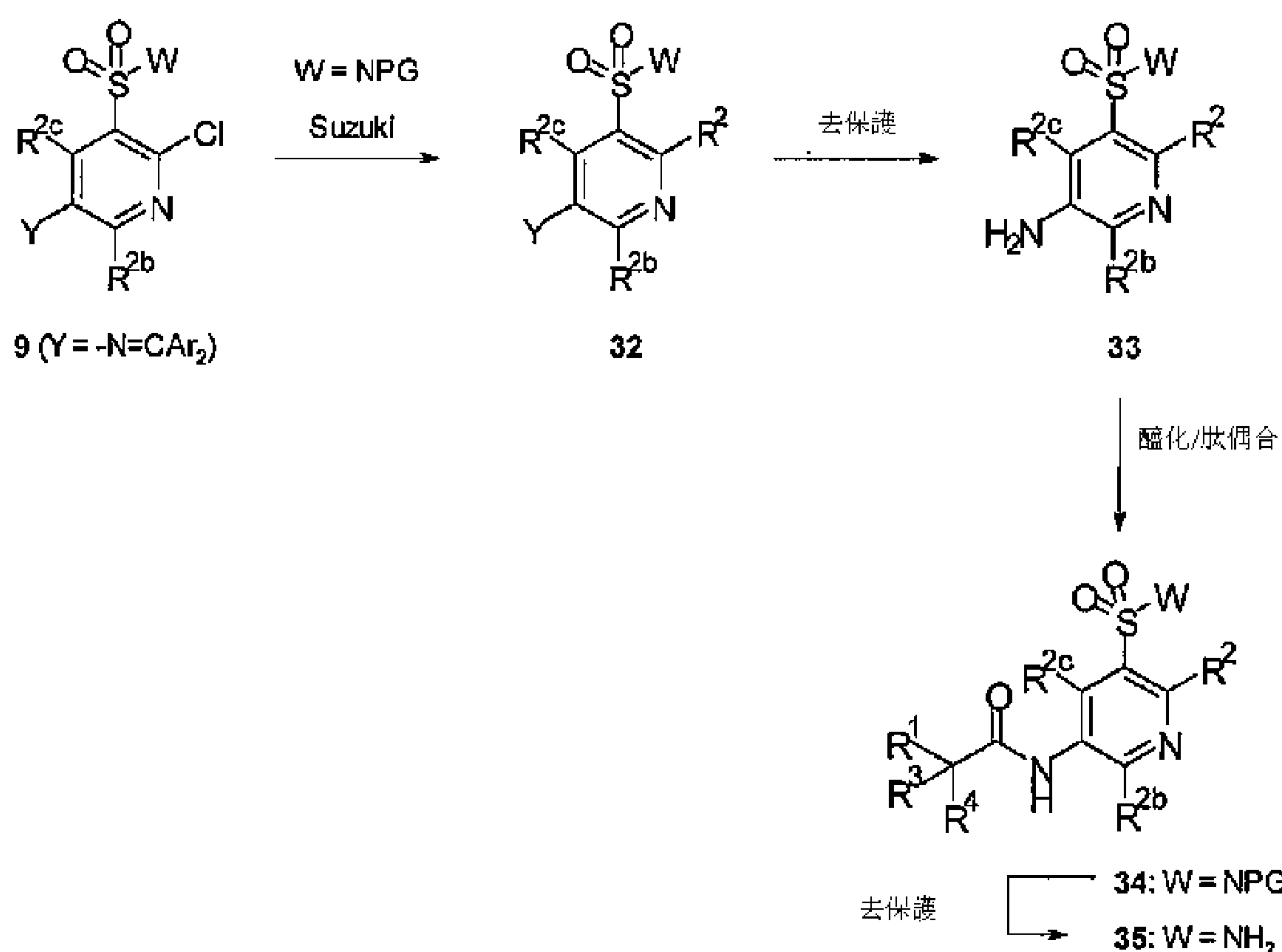


反應圖4：用於製備對應於式28之通式(I)及(Ia)之化合物之一般程序； R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 及 R^4 係如本發明之說明書及申請專利範圍中所定義， $B(OZ)_2$ 對應於 $B(OH)_2$ 或 $B(O_2C_6H_{12})$ 或二者之混合物且 W 對應於具有氫及/或保護基團PG（例如(二甲基胺基)亞甲基、2,4-二甲氧基苄基）之胺。

可藉由如反應圖4中所繪示來合成通式28化合物。自相應磺醯氯23（其中V係溴化物或氯化物）開始，可經由（例如）熟習此項技術者已知之Suzuki交叉偶合反應來製備C-連結之芳基及雜芳基衍生物。可藉由與相應醯酸（或酯或二者之混合物）在鈀催化下於質子（例如異丙醇）或非質子溶劑

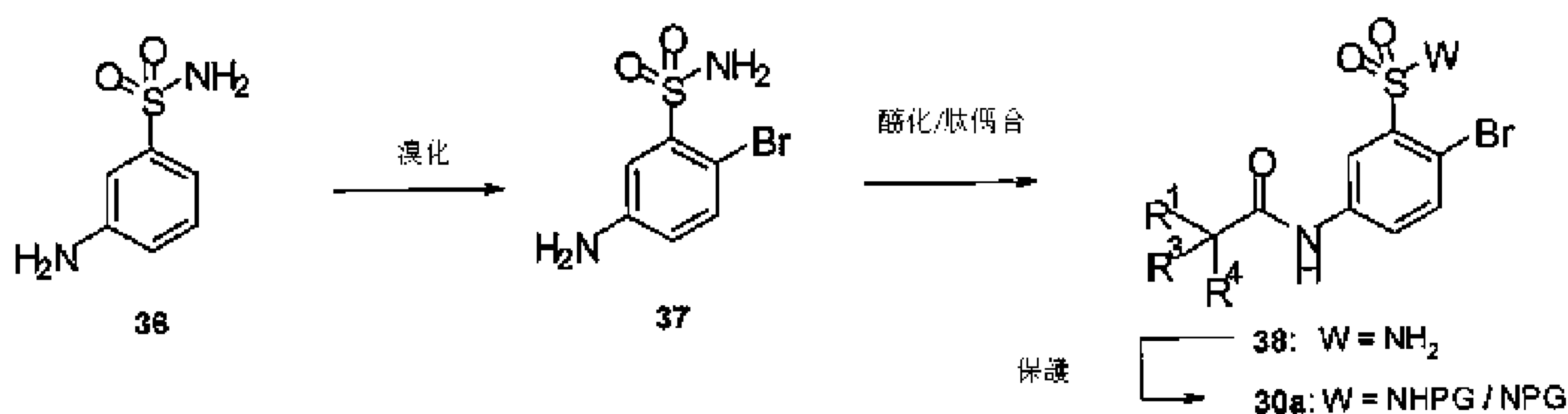
中進行反應來將經保護磺醯胺**24**轉變成具有通式**25**之芳基/雜芳基化合物。可藉由在氫化條件下於極性溶劑(例如乙醇或四氫呋喃)中在(例如)基於Pd、Pt、Fe或Sn之觸媒存在下進行還原自中間體**25**來獲得相應胺**26**。隨後可(例如)藉由與醯氯進行反應或藉由標準肽鍵形成使用所有已知程序(例如相應羧酸在偶合試劑(例如HATU)存在下之反應)來實施醯化以獲得相應磺醯胺**27**。若W等於保護基團，則隨後使用(例如)三氟乙酸(TFA)實施去保護以得到通式**28**化合物。

或者，自中間體**24**開始且 $V = Br$ ，在氫化條件下於極性溶劑(例如乙醇或四氫呋喃)中在(例如)基於Pt、Fe或Sn之觸媒存在下進行還原以得到胺**29**。可藉由與醯氯進行反應或藉由標準肽鍵形成使用所有已知程序來獲得相應磺醯胺**30a**。隨後使用(例如)鈀催化之交叉偶合實施芳基化/雜芳基化以得到中間體**27**。或者，可將溴化物**30a**轉化成相應酮酸/酯中間體**31** ($B(OZ)_2 = B(OH)_2$ 或 $B(O_2C_6H_{12})$)且進一步使用熟習此項技術者已知之(例如)鈀催化進行反應以獲得中間體**27**，然後實施去保護以得到具有通式**28**之最終產物。



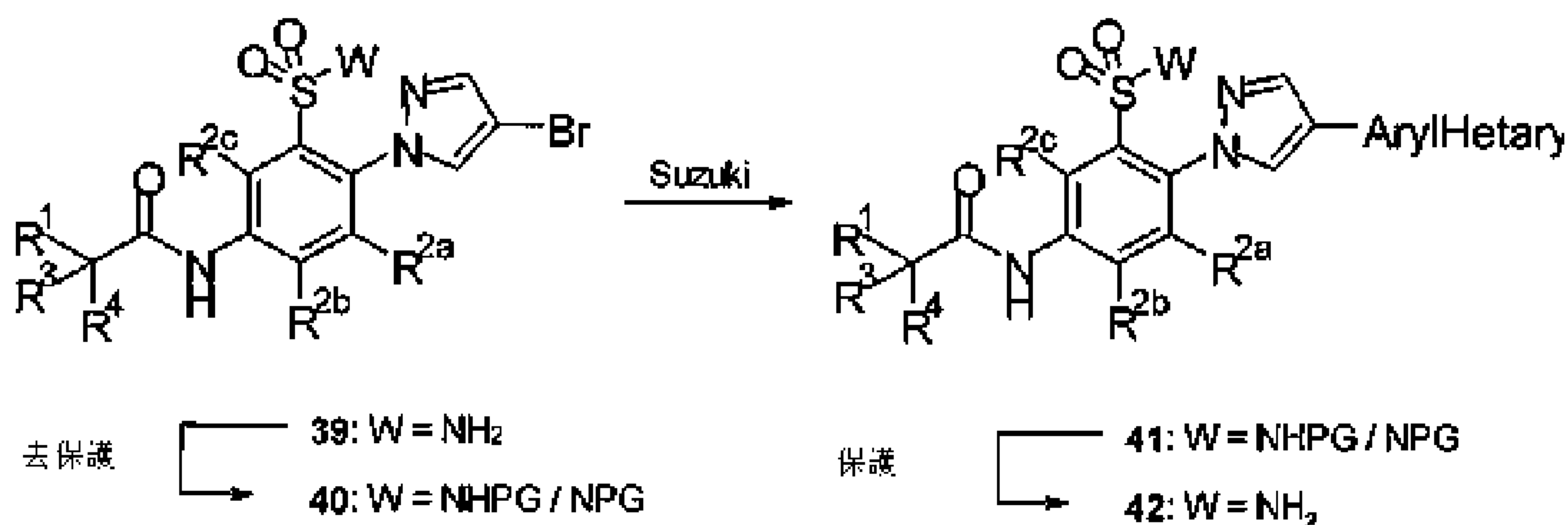
反應圖5：用於製備對應於式**35**之通式(I)及(Ib)之化合物之一般程序； R^1 、 R^2 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 、 R^4 係如本發明之說明書及申請專利範圍中所定義， W 對應於具有氫及/或保護基團PG（例如(二甲基胺基)亞甲基、2,4-二甲氧基苄基）之胺； Ar 係芳基。

可藉由如反應圖5中所繪示來合成通式**35**化合物。自中間體**9**開始，可經由(例如)熟習此項技術者已知之鈀交叉偶合(例如Suzuki反應)來製備C-偶合芳基及雜芳基衍生物**32**（例如參見US 20110281865）。在(例如)酸性條件下實施去保護以得到胺**33**。隨後可(例如)藉由與醯氯進行反應或藉由標準肽鍵形成使用所有已知程序(例如相應羧酸在偶合試劑(例如HATU)存在下之反應)來實施醯化以獲得相應醯胺。若 W 等於經保護胺基基，則隨後實施去保護(倘若使用(二甲基胺基)亞甲基作為保護基團，則使用(例如)氨水)以得到通式**35**化合物。



反應圖6：用於製備式**30a**化合物之一般程序； R^1 、 R^3 及 R^4 係如本發明之說明書及申請專利範圍中所定義， R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 係氫， W 對應於具有氫及/或保護基團PG（例如(二甲基胺基)亞甲基、2,4-二甲氧基苄基）之胺。

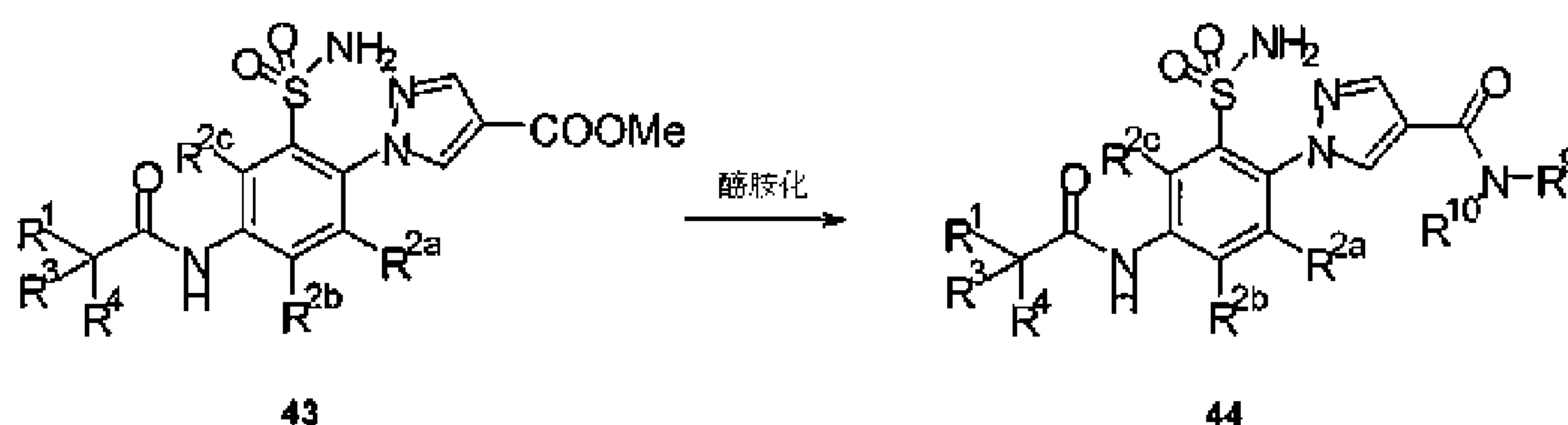
可藉由如反應圖6中所繪示來合成通式**30a**化合物。自相應苯胺**36**開始，實施溴化(例如使用於DMF中之NBS)以得到溴苯胺**37**。隨後可(例如)藉由與醯氯進行反應或藉由標準肽鍵形成使用所有已知程序(例如相應羧酸在偶合試劑(例如HATU)存在下之反應)來實施醯化以獲得相應醯胺**38**。隨後對磺醯胺部分實施保護(例如使用於DMF中之1,1-二甲氧基-N,N-二甲基胺)以得到經保護醯胺**30a**，然後可(例如)使用如反應圖4中所闡述之Suzuki化學進一步轉變。



反應圖7：用於製備對應於式**42**之通式(I)及(Ia)之化合物之一般程序； R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 及 R^4 係如本發明之說明書及申請專利範圍中所定義， W 對應於具有氫及/或保護基團PG（例如(二甲基胺基)亞甲基、2,4-

二甲氧基苄基)之胺。

可藉由如反應圖7中所繪示來合成通式**42**化合物。在保護溴吡啶**39**之磺醯胺部分(例如使用(二甲基胺基)亞甲基)之後，可(例如)經由熟習此項技術者已知之Suzuki交叉偶合反應來將該等化合物轉變成化合物**41**。若W等於保護基團，則隨後使用(例如)氨於醇(例如甲醇、乙醇、丙醇)中之水溶液實施去保護以得到通式**42**化合物。



反應圖8：用於製備對應於式**44**之通式(I)及(Ia)之化合物之一般程序； R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 、 R^4 、 R^9 及 R^{10} 係如本發明之說明書及申請專利範圍中所定義。

可藉由如反應圖8中所繪示來合成通式**44**化合物。可藉由直接轉醯胺基作用(例如使用路易斯酸(Lewis acid)，例如於THF中之雙(三甲基鋁-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]-辛烷(DABAL- Me_3))或藉由熟習此項技術者已知之後續水解及醯胺化程序來將羧酸酯**43**轉變成相應醯胺**44**。

另外，可藉由熟習此項技術者已知之後期官能化化學來進一步衍生實例性化合物(例如*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 1255-1262, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45(3), 546-476, *Chem. Rev.* **2016**, 116(2), 422-518; *Chem Rev.* **2014**, 114(4), 2432-2506)。該等化學方法可為(例如)氟化、二氟甲基化、三氟甲基化、氰化、甲氧基化、氧化或烷基化反應(關於氧化實例，參見*Org. Lett.* **2015**, 17, 6066-6069, *Adv. Synth. Catal.*

2004, 346, 171-184, *Science* **2007**, 318(5851), 783-7, *Org. Lett.*, **2005**, 7(1), 79-82, *J. Organomet. Chem.*, **2015**, 793, 217-231)。

本發明化合物係以本身已知之方式分離並純化，例如藉由在真空中蒸餾出溶劑並重結晶自適宜溶劑獲得之殘餘物或使其經受一種常用純化方法，例如在適宜載體材料上進行層析。另外，具有足夠鹼性或酸性官能基之本發明化合物的反相製備型HPLC可形成鹽，例如在本發明化合物為足夠鹼性之情形下，形成(例如)三氟乙酸鹽或甲酸鹽，或在本發明化合物為足夠酸性之情形下，形成(例如)銨鹽。此類鹽可藉由熟習此項技術者已知之各種方法分別轉換為其游離鹼或游離酸形式，或用作隨後生物學分析中之鹽。另外，在本發明化合物分離期間，乾燥過程可不完全去除痕量共溶劑(尤其例如甲酸或三氟乙酸)以獲得溶劑合物或包合複合物。熟習此項技術者將認識到哪種溶劑合物或包合複合物可接受用於後續生物學分析。應理解，如本文所闡述分離之本發明化合物之特定形式(例如鹽、游離鹼、溶劑合物、包合複合物)未必為唯一形式，其中該化合物可應用於生物學分析以量化特定生物活性。

本發明之式(I)、(Ia)及(Ib)化合物之鹽可藉由將游離化合物溶於適宜溶劑(例如酮，例如丙酮、甲基乙基酮或甲基異丁基酮；醚，例如二乙醚、四氫呋喃或二噁烷；氯化烴，例如二氯甲烷或氯仿；或低分子量脂肪醇，例如甲醇、乙醇或異丙醇)獲得，該溶劑含有期望酸或鹼，或然後向該溶劑中添加期望酸或鹼。酸或鹼可端視涉及單-或多元酸抑或鹼且端視所期望之鹽，以等莫耳定量比或與等莫耳定量比不同之定量比用於鹽製備中。該等鹽係藉由利用用於該鹽之非溶劑實施過濾、再沈澱、沈澱或藉由蒸發溶劑獲得。所獲得鹽可轉化為游離化合物，其進而可轉化為鹽。以此

方式，可(例如)在製造中按照工業規模以過程產物形式獲得之醫藥上不可接受之鹽可藉由熟習此項技術者已知之方法轉化為醫藥上可接受之鹽。尤佳者係鹽酸鹽及實例部分中所使用之製程。

本發明化合物及鹽之純非對映異構體及純對映異構體可藉由(例如)以下方式獲得：不對稱合成、在合成中使用對掌性起始化合物及分離開在合成中獲得之對映異構體及非對映異構體混合物。

可藉由熟習此項技術者已知之方法將對映異構體及非對映異構體混合物分離為純對映異構體與純非對映異構體。較佳地，非對映異構體係藉由結晶、尤其分級結晶或層析分離。可藉由(例如)利用對掌性輔助劑形成非對映異構體、拆分所獲得非對映異構體並去除對掌性輔助劑來分離對映異構體混合物。就對掌輔助劑而言，舉例而言，可使用對掌性酸(例如扁桃酸)來分離對映異構體鹼且可使用對掌性鹼藉由形成非對映異構體鹽來分離對映異構體酸。另外，可分別使用對掌性酸或對掌性醇作為對掌性輔助劑分別自醇之對映異構體混合物或酸之對映異構體混合物形成非對映異構體衍生物，例如非對映異構體酯。另外，可使用非對映異構體複合物或非對映異構體晶籠化合物來分離對映異構體混合物。或者，可在層析中使用對掌性分離管柱來分離對映異構體混合物。用於分離對映異構體之另一適宜方法係酶促分離。

本發明之一較佳態樣係根據實例製備通式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽以及用於其製備之中間體之製程。

視情況，可將式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物轉化成其鹽，或視情況，可將式(I)、(Ia)及(Ib)之化合物之鹽轉化成游離化合物。相應製程為熟習此

項技術者所常用。

實驗部分

縮寫

下表列示此段落中及中間體實例及實例部分中所用之縮寫，故在正文本體內不需對其進行解釋。

縮寫	含義
AcOH	乙酸(acetic acid、ethanoic acid)
aq.	水性
boc	第三丁氧基羰基
br	寬峰
CI	化學離子化
d	雙重峰
DAD	二極體陣列檢測器
DBU	1,8-二氮雜雙環(5.4.0)十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
dd	雙重峰-雙重峰
DIPEA	二異丙基乙胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
ELSD	蒸發光散射檢測器
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
eq.	當量
ESI	電噴霧(ES)離子化
HATU	六氟磷酸 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘3-氧化物
HPLC	高效液相層析
LC-MS	液相層析質譜
m	多重峰

MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MS	質譜
MTBE	甲基第三丁基醚
NMR	核磁共振光譜：化學位移(δ)係以ppm給出。除非另外陳述，否則藉由將DMSO信號設定於2.50 ppm來校正化學位移。
PDA	光二極體陣列
PoraPak™;	可自Waters獲得之HPLC管柱
q	四重峰
r.t.或rt	室溫
Rt	滯留時間(如使用HPLC或UPLC所量測)，分鐘
s	單峰
SM	起始材料
SQD	單一四極桿檢測器
t	三重峰
td	三重峰之雙重峰
dt	雙重峰之三重峰
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃
UPLC	超高效液相層析

其他縮寫具有其本身為熟習此項技術者習知之含義。

本申請案中所闡述之本發明各態樣係藉由下列實例來闡釋，該等實例並不意欲以任何方式限制本發明。

具體實驗闡述

下列具體實驗闡述中之NMR峰形式係按其在光譜中之表現來陳述，未考慮可能更高級之效應。可使用視情況配備有機器人單元之Biotage Initiator®微波烘箱來運行採用微波輻照之反應。採用微波加熱之所報告反

應時間意欲理解為在達到指示反應溫度之後之固定反應時間。根據本發明方法產生之化合物及中間體可需要純化。有機化合物之純化為熟習此項技術者所熟知且可存在若干種純化相同化合物之方法。在一些情形下，可能無需純化。在一些情形下，可藉由結晶純化化合物。在一些情形下，可使用適宜溶劑攪拌出雜質。在一些情形下，可藉由層析、尤其急速管柱層析使用(例如)預充填矽膠柱(例如來自Separtis，例如Isolute®急速矽膠或Isolute®急速NH₂矽膠)與Isolera®自動純化器(Biotage)及洗脫劑(例如己烷/乙酸乙酯或DCM/甲醇之梯度)之組合來純化化合物。在一些情形下，化合物可藉由製備型HPLC純化，其中使用(例如)配備有二極體陣列檢測器及/或在線電噴霧離子化質譜儀之Waters自動純化器與適宜預充填反相管柱及洗脫劑(例如水及乙腈之梯度)之組合，該等洗脫劑可含有添加劑，例如三氟乙酸、甲酸或氨水。在一些情形下，上文所闡述之純化方法可提供具有足夠鹼性或酸性官能性之呈鹽形式之彼等本發明化合物，例如在本發明化合物為足夠鹼性之情形下，形成(例如)三氟乙酸鹽或甲酸鹽，或在本發明化合物為足夠酸性之情形下，形成(例如)銨鹽。此類鹽可藉由熟習此項技術者已知之各種方法分別轉換為其游離鹼或游離酸形式，或用作後續生物分析中之鹽。應理解，如本文所闡述分離之本發明化合物之特定形式(例如鹽、游離鹼等)未必為唯一形式，其中該化合物可應用於生物分析中以量化特定生物活性。

下列實例中所報告之產率百分比係基於以最低莫耳量使用之起始組份。大部分反應條件並未針對產率最佳化。經由注射器或套管轉移空氣及水分敏感性液體及溶液，且經由橡膠隔膜引入反應器皿中。商業級試劑及溶劑未經進一步純化即使用。術語「在真空中濃縮」係指在大約15 mm

Hg之最小壓力下使用Buchi旋轉蒸發儀。所有溫度皆以攝氏度(°C)報告且並未進行校正。

為可更佳地理解本發明，陳述下列實例。該等實例僅用於闡釋目的，且並不解釋為以任一方式限制本發明範圍。本文所提及之所有出版物之全部內容皆以引用方式併入。

分析型LC-MS及UPLC-MS條件

後續具體實驗闡述中所給出之LC-MS及UPLC-MS數據係指(除非另外說明)下列條件：

方法A

儀器：Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 50×2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.1 vol%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60°C；DAD掃描：210-400 nm。

方法B

儀器：Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 50×2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.2 vol%氨水(32%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60°C；DAD掃描：210-400 nm。

方法C

儀器：Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.1 vol%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-4.5 min 1-99% B，4.5-5.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60°C；DAD掃描：210-400 nm。

方法D

儀器：Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 50 $\times$ 2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.2 vol%氨水 (32%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-4.5 min 5-95% B，4.5-5.0 min 95% B；流速：0.8 ml/min；溫度：50 $^{\circ}\text{C}$ ；DAD掃描：210-400 nm。

方法E

儀器：Waters Acquity UPLCMS SingleQuad；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 50 $\times$ 2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.1 vol%三氟乙酸，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-4.5 min 5-95% B，4.5-5.0 min 95% B；流速：0.8 ml/min；溫度：50 $^{\circ}\text{C}$ ；DAD掃描：210-400 nm。

方法F (對掌性HPLC)

儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IB 3 μ 100 $\times$ 4,6mm；洗脫劑A：己烷 + 0.1% vol.二乙胺(99%)，洗脫劑B：乙醇；等梯度：70%A + 30%B；流速：1.0 mL/min；溫度：25 $^{\circ}\text{C}$ ；注射：5 μl ；DAD：在254 nm下。

方法G

儀器：Agilent UHPLC 1290 SingleQuad；管柱：Phenomenex Kinetex C18 1.7 50 $\times$ 2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.1 vol%三氟乙酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-4.5 min 5-95% B，4.5-5.0 min 95% B；流速：0.8 ml/min；溫度：50 $^{\circ}\text{C}$ ；DAD：在254 nm下。

方法H

儀器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；管柱：Luna Hilic 5 μm 100 $\times$ 4.6mm；洗脫劑A：CO₂，洗脫劑B：甲醇+ 0.5 vol%氨(32%)；等梯

度：20%B；流速：4.0 ml/min；溫度：37.5℃；BPR：100巴；MWD：在254nm下。

方法I

儀器：Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm, 50×2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.1 vol%甲酸(99%)，洗脫劑B：甲醇；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60℃；DAD掃描：210-400 nm。

方法J

儀器：Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm, 50×2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.2 vol%氨水(32%)，洗脫劑B：甲醇；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60℃；DAD掃描：210-400 nm。

方法K

儀器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；管柱：Chiralpak IA 5μm 100×4.6mm；洗脫劑A：CO₂，洗脫劑B：甲醇+ 0.2 Vol-%二乙胺(99%)；等梯度：28%B；流速：4.0 ml/min；溫度：37.5℃；BPR：100巴；MWD：在254nm下。

方法L

儀器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；管柱：Chiralpak IA 5μm 100×4.6mm；洗脫劑A：CO₂，洗脫劑B：乙醇+ 0.2 Vol-%氨水(32%)；等梯度：29%B；流速：4.0 ml/min；溫度：37.5℃；BPR：100巴；MWD：在220nm下。

方法M

儀器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；管柱：Chiralpak IA 5μm 100×4.6mm；洗脫劑A：CO₂，洗脫劑B：甲醇+ 0.2 Vol-%二乙胺(99%)；等梯度：28%B；流速：4.0 ml/min；溫度：37.5℃；BPR：100巴；MWD：在254nm下。

方法N

儀器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；管柱：Chiralpak IA 5μm 100×4.6mm；洗脫劑A：CO₂，洗脫劑B：甲醇；等梯度：21%B；流速：4.0 ml/min；溫度：37.5℃；BPR：100巴；MWD：在254nm下。

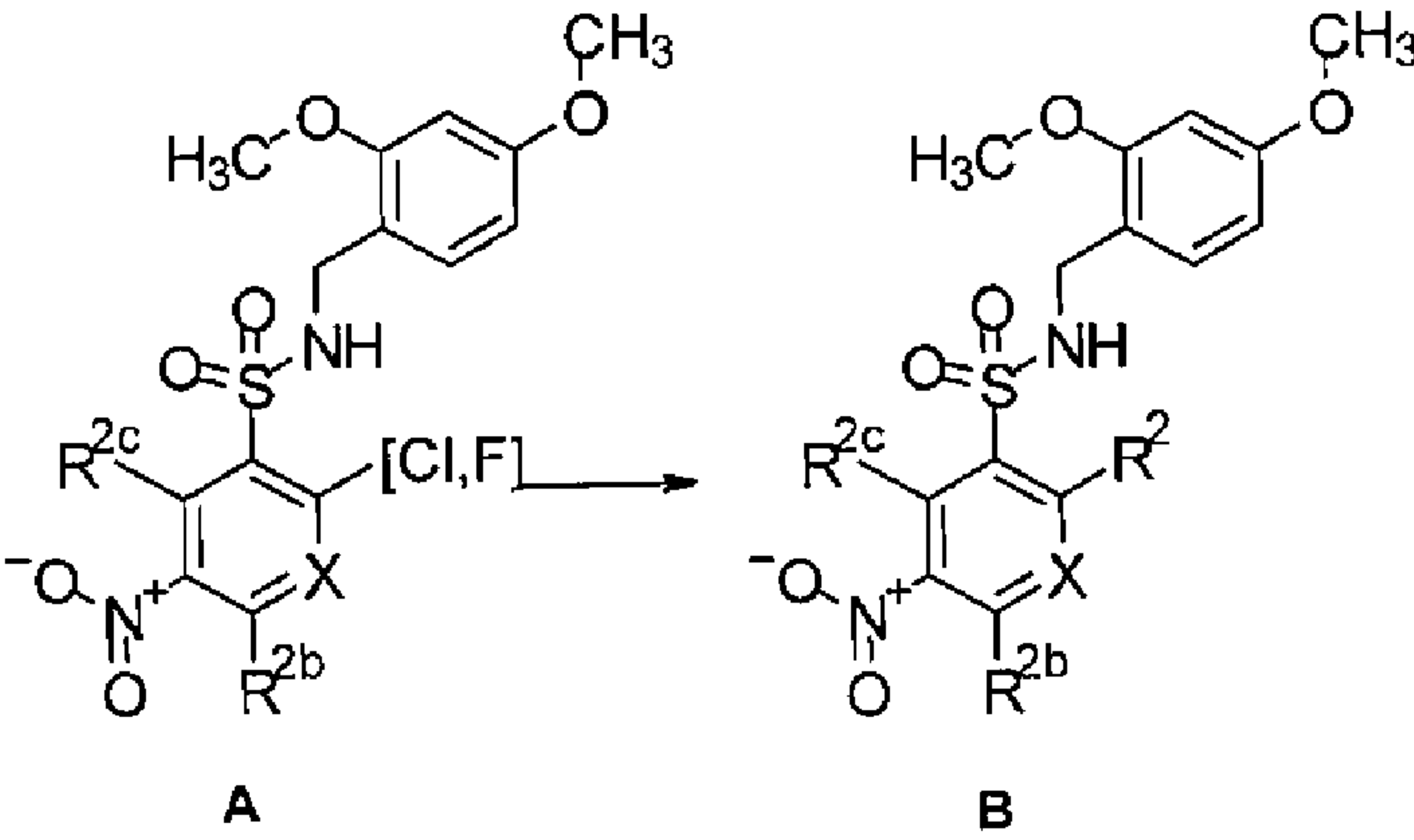
方法O

儀器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；管柱：YMC Cellulose SC 3μ 100×4,6mm；洗脫劑A：己烷+ 0.1 Vol-%二乙胺(99%)，洗脫劑B：乙醇；等梯度：10% B；流速：1.0 mL/min；溫度：25℃；DAD：在254 nm下

急速管柱層析條件

如後續具體實驗闡述中所陳述之「藉由(急速)管柱層析純化」係指使用Biotage Isolera純化系統。關於技術說明書，參見www.biotage.com處之「Biotage產品目錄」。

一般實驗程序

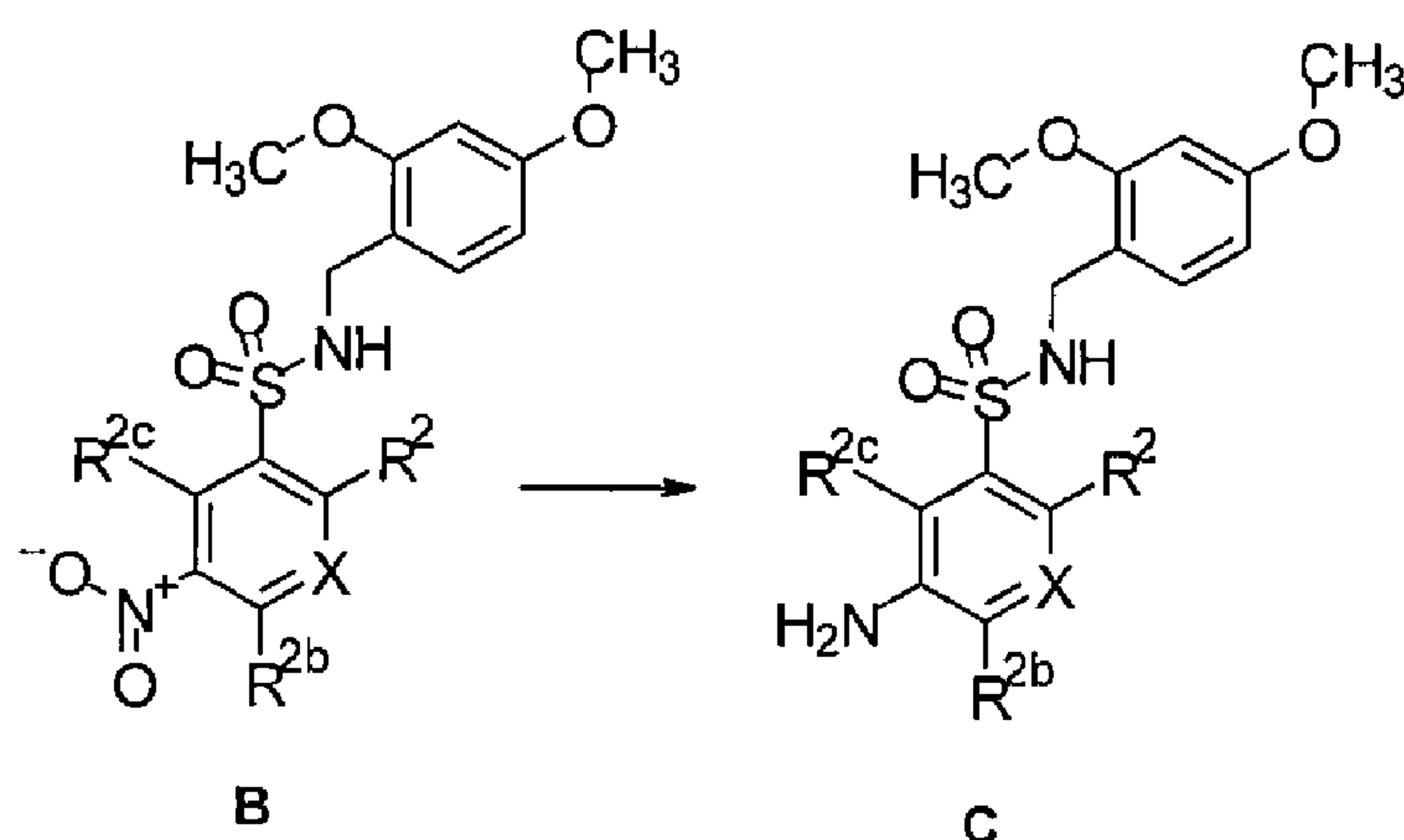


一般程序GP1.1

將磺醯胺**A** (例如1.29 mmol規模)溶於乙腈(在1.29 mmol規模情形下，10 mL)中且添加碳酸銨(1.0當量)及相應親核試劑(1.0當量)。在110℃下繼續攪拌直至TLC展示消耗起始材料為止。在減壓下去除溶劑，隨後添加水及二氯甲烷。然後，分離各相，乾燥有機相且在真空中濃縮。粗製物未經進一步純化即使用或如實例中所指示來進行純化。

一般程序GP1.2

將磺醯胺**A** (例如1.29 mmol)溶於乙腈(在1.29 mmol規模情形下，15 mL)中且添加精細粉末狀碳酸鉀(3.0當量)及相應唑(1.5當量)。在100 - 110℃下繼續攪拌直至TLC展示消耗起始材料為止。在減壓下去除溶劑，隨後添加水及二氯甲烷。然後，分離各相，乾燥有機相且在真空中濃縮。粗製物未經進一步純化即使用或如實例中所指示來進行純化。



一般程序GP2.1

將粗製硝基化合物**B** (例如1.29 mmol)溶於二噁烷(在1.29 mmol規模情形下，15 mL)中且添加二水合氯化錫(II) (3.0當量)且將反應混合物在70℃下攪拌2h。在冷卻至室溫之後，過濾反應混合物並在真空中濃縮。濾液未經進一步純化即使用或如實例中所指示來進行純化。

一般程序GP2.2

將粗製硝基化合物**B** (例如1.29 mmol)溶於二噁烷(在1.29 mmol規模情形下，15 mL)中且添加二水合氯化錫(II) (5.0當量)且將反應混合物在70 °C下攪拌2h。在冷卻至室溫之後，過濾反應混合物並在真空中濃縮。濾液未經進一步純化即使用或如實例中所指示來進行純化。

一般程序GP2.3

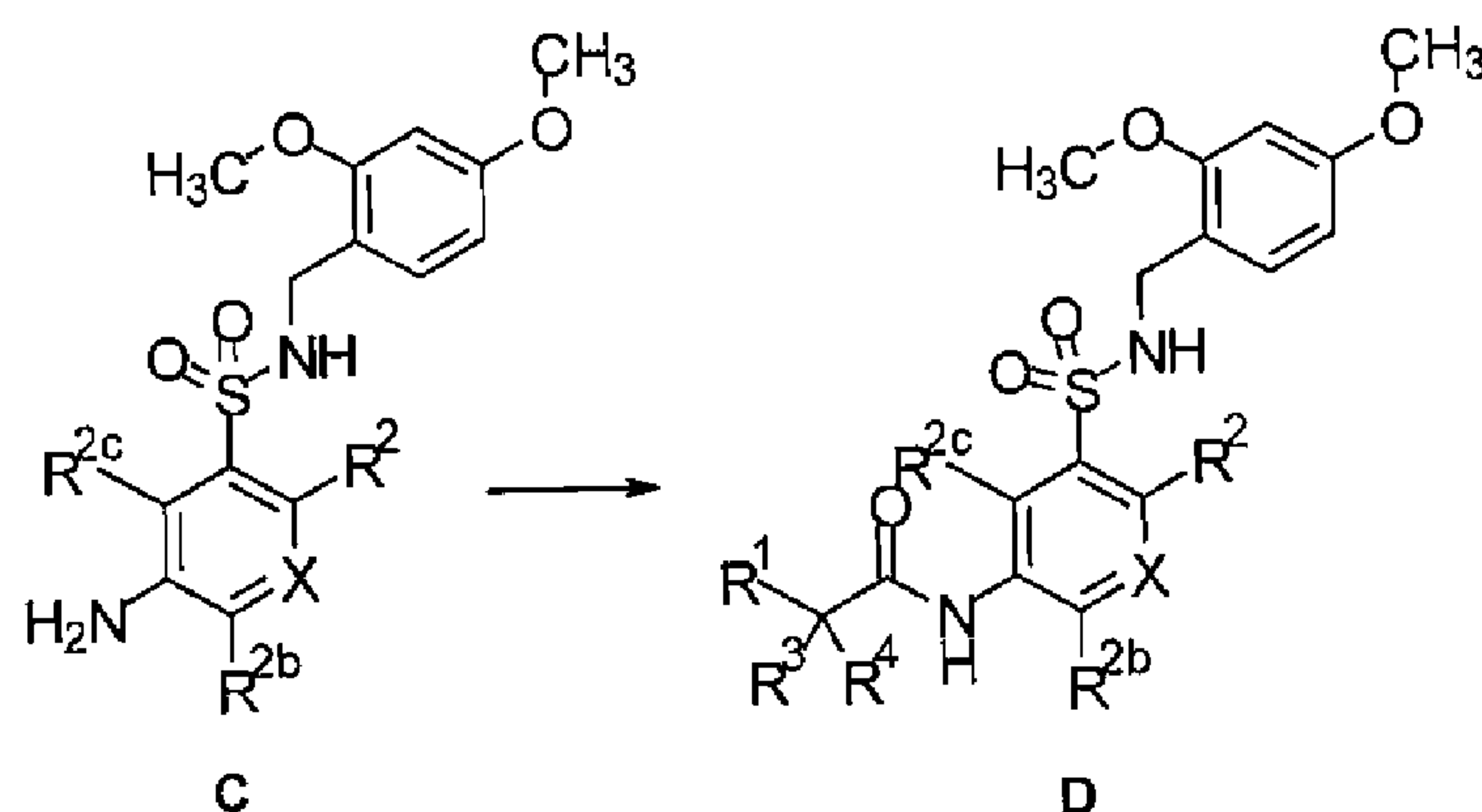
將粗製硝基化合物**B** (例如1.29 mmol)溶於甲醇(在1.29 mmol規模情形下，15 mL)中且添加Pd/C (10%載量，50 mg)。將燒瓶抽真空三次且使用氫(1巴)沖洗並在室溫下繼續攪拌。在完成反應之後，過濾混合物並在真空中濃縮。粗製物未經進一步純化即使用。

一般程序GP2.4

將粗製硝基化合物**B** (例如1.29 mmol)溶於甲醇/二噁烷(在1.29 mmol規模情形下，15 mL)中且添加Pd/C (10%載量，50 mg)。將燒瓶抽真空三次且使用氫(1巴)沖洗並在室溫下繼續攪拌。在完成反應之後，過濾混合物並在真空中濃縮。粗製物未經進一步純化即使用。

一般程序GP2.5

將粗製硝基化合物**B** (例如1.29 mmol)溶於甲醇/二噁烷(在1.29 mmol規模情形下，15 mL)中且添加Pt/C (10%載量，50 mg)。將燒瓶抽真空三次且使用氫(1巴)沖洗並在室溫下繼續攪拌。在完成反應之後，過濾混合物並在真空中濃縮。粗製物未經進一步純化即使用。



一般程序GP3.1

將粗製經取代苯胺**C** (例如1.29 mmol)溶於二甲基甲醯胺(在1.29 mmol規模情形下，6 mL)中，隨後添加相應酸(如實例中所指示之量)、*N,N*-二異丙基乙基胺(4.5當量，基於酸)及HATU (1.5當量，基於酸)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜或在50℃下加熱直至TLC展示消耗起始材料為止。在冷卻至室溫之後，在真空中濃縮反應混合物。添加乙酸乙酯及水，乾燥有機相並在真空中濃縮。粗製物未經進一步純化即使用。

一般程序GP3.2

將粗製經取代苯胺**C** (1.29 mmol)溶於二甲基甲醯胺(在1.29 mmol規模情形下，10 mL)中，隨後添加相應酸(如實例中所指示之量)、*N,N*-二異丙基乙基胺(2.7當量，基於酸)及HATU (1.0當量，基於酸)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜或在50℃下加熱直至TLC展示消耗起始材料為止。在冷卻至室溫之後，在真空中濃縮反應混合物。添加乙酸乙酯及水，乾燥有機相並在真空中濃縮。粗製物未經進一步純化即使用。

一般程序GP3.3

將粗製經取代苯胺**C** (1.29 mmol)溶於二甲基甲醯胺(在1.29 mmol規模情形下，10 mL)中，隨後添加相應酸(如實例中所指示之量)、*N,N*-二異丙基乙基胺(2.7當量，基於酸)及HATU (1.0當量，基於酸)。將反應混合

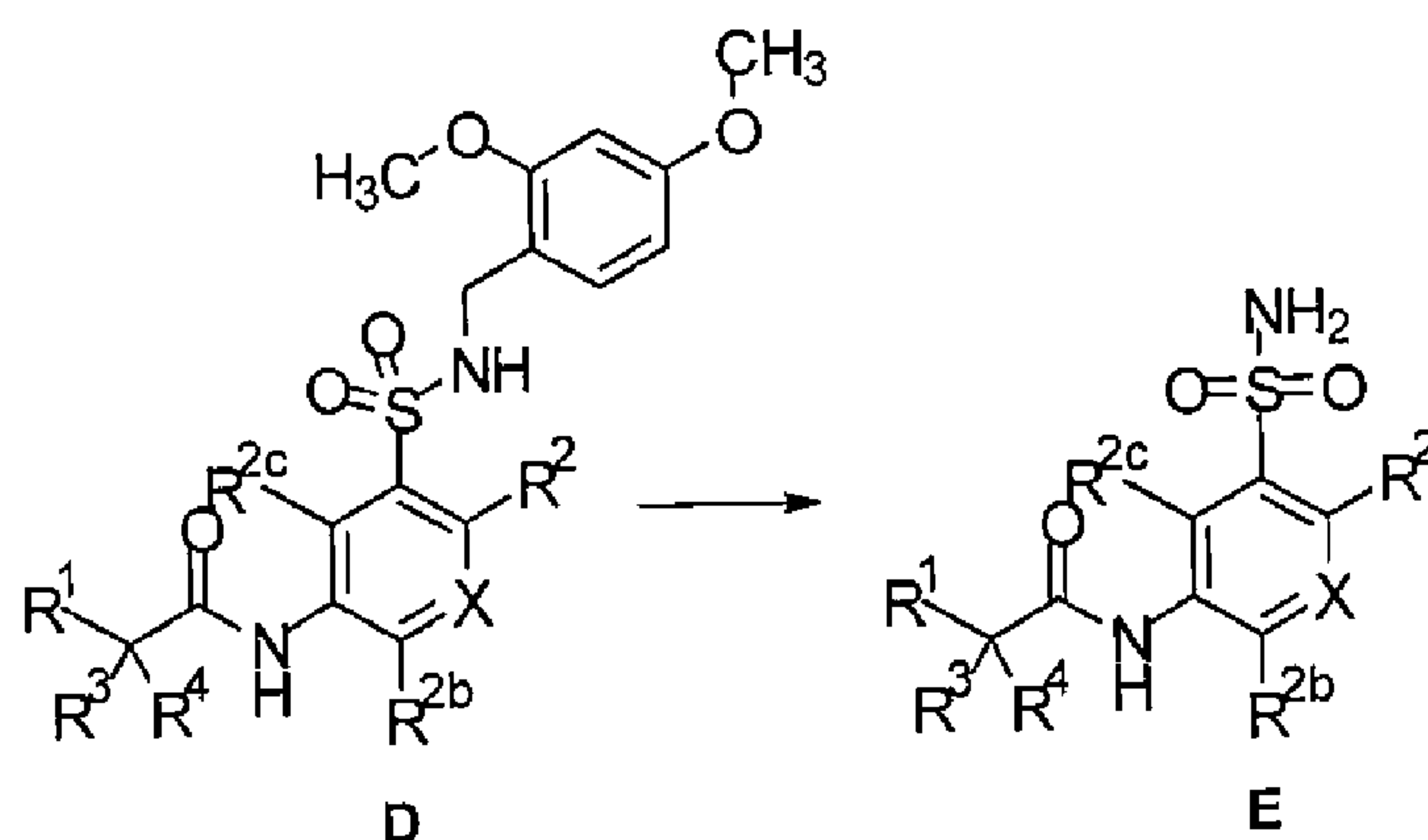
物在室溫下攪拌過夜或在50℃下加熱直至TLC展示消耗起始材料為止。在冷卻至室溫之後，在真空中濃縮反應混合物。添加乙酸乙酯及水，乾燥有機相並在真空中濃縮。粗製物未經進一步純化即使用。

一般程序GP3.4

將粗製經取代苯胺**C** (1.29 mmol)溶於二甲基甲醯胺(在1.29 mmol規模情形下，10 mL)中，隨後添加相應酸(如實例中所指示之量)、*N,N*-二異丙基乙基胺(2.0當量，基於酸)及HATU (1.0當量，基於酸)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜或在50℃下加熱直至TLC展示消耗起始材料為止。在冷卻至室溫之後，在真空中濃縮反應混合物。添加乙酸乙酯及水，乾燥有機相並在真空中濃縮。粗製物未經進一步純化即使用。

一般程序GP3.5

將粗製經取代苯胺**C** (1.29 mmol)溶於二甲基甲醯胺(在1.29 mmol規模情形下，10 mL)中，隨後添加相應酸(如實例中所指示之量)、*N,N*-二異丙基乙基胺(4.0當量，基於酸)及HATU (1.3當量，基於酸)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜或在50℃下加熱直至TLC展示消耗起始材料為止。在冷卻至室溫之後，在真空中濃縮反應混合物。添加乙酸乙酯及水，乾燥有機相並在真空中濃縮。粗製物未經進一步純化即使用。



一般程序GP4.1

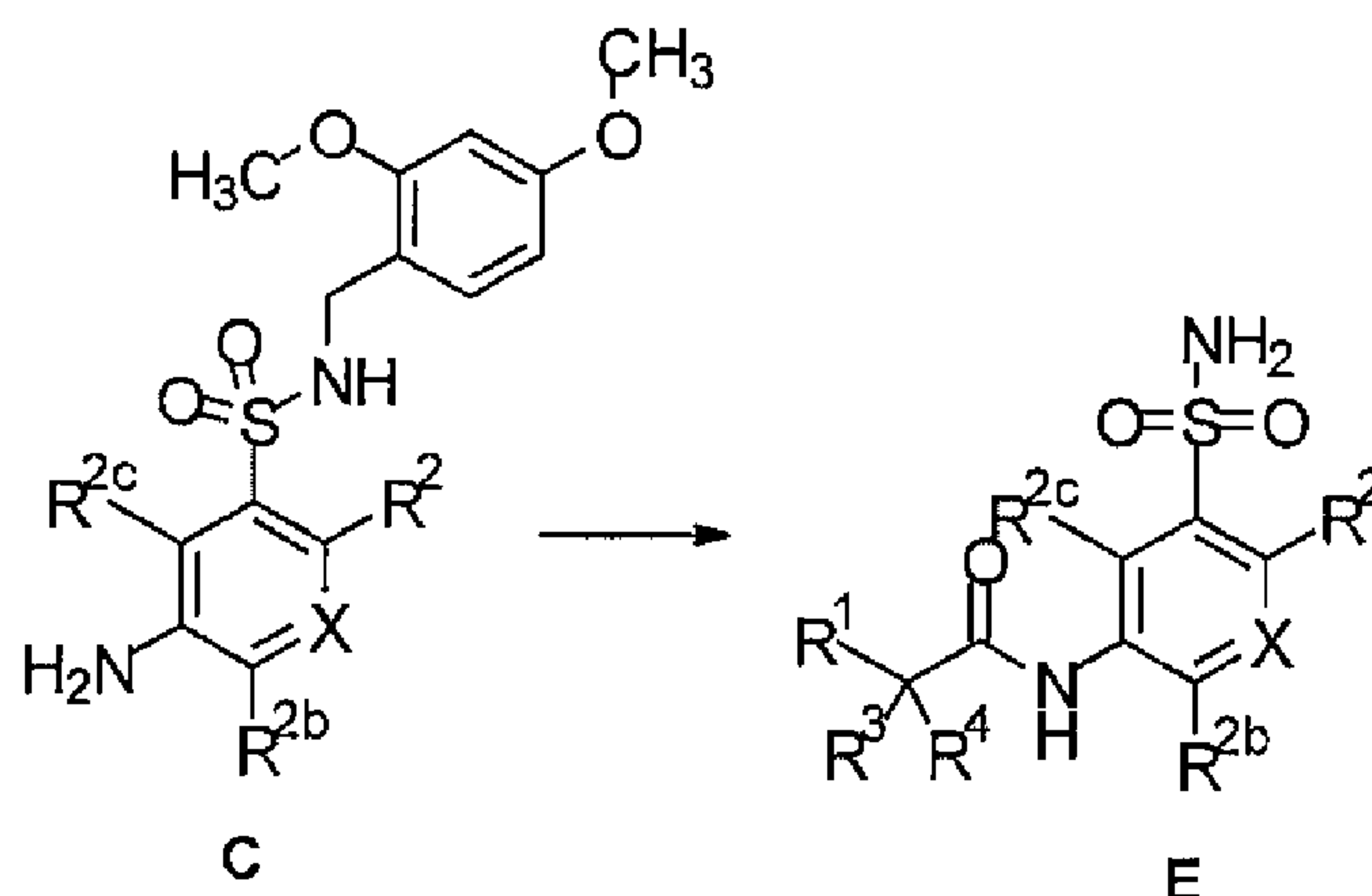
將粗製醯胺**D** (例如1.29 mmol)溶於二氯甲烷(在1.29 mmol規模情形下，5-10 mL)中，添加三氟乙酸(50當量)且在室溫下攪拌反應混合物直至TLC展示消耗起始材料為止。在真空中濃縮反應混合物，向粗製物中添加乙酸乙酯及水且乾燥有機相並在減壓下去除溶劑。如實例中所指示來純化所得殘餘物。亦可未經水性萃取即純化，但會使得HPLC純化較難。

一般程序GP4.2

將粗製醯胺**D** (例如1.29 mmol)溶於2/1二氯甲烷/三氟乙酸(在1.29 mmol規模情形下，6 mL)中且在室溫下攪拌反應混合物直至TLC展示消耗起始材料為止。在真空中濃縮反應混合物，向粗製物中添加乙酸乙酯及水且乾燥有機相並在減壓下去除溶劑。如實例中所指示來純化所得殘餘物。亦可未經水性萃取即純化，但會使得HPLC純化較難。

一般程序GP4.3

將粗製醯胺**D** (例如1.29 mmol)溶於1/1二氯甲烷/三氟乙酸(在1.29 mmol規模情形下，6 mL)中且在室溫下攪拌反應混合物直至TLC展示消耗起始材料為止。在真空中濃縮反應混合物，向粗製物中添加乙酸乙酯及水且乾燥有機相並在減壓下去除溶劑。如實例中所指示來純化所得殘餘物。亦可未經水性萃取即純化，但會使得HPLC純化較難。

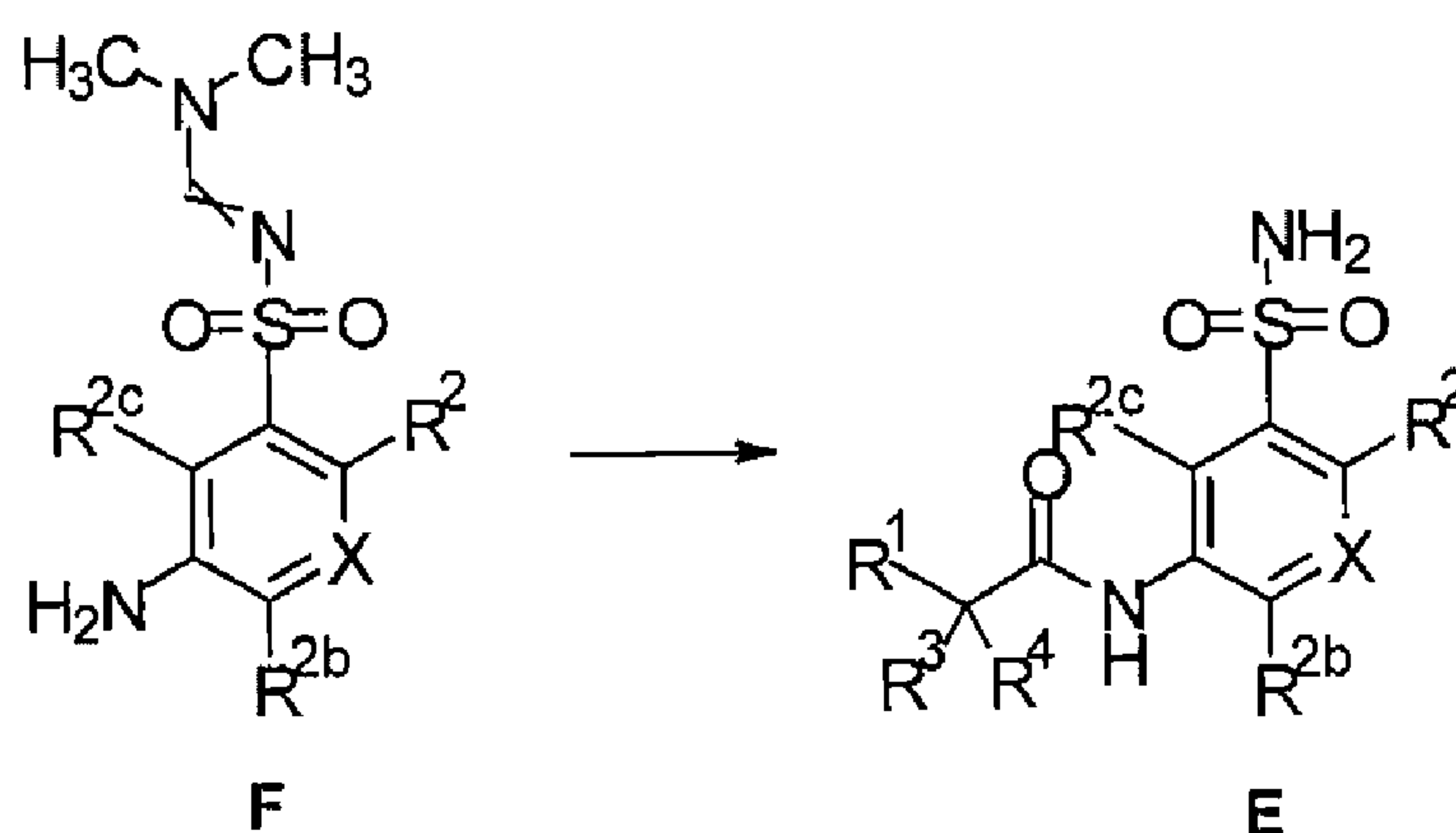


一般程序GP5.1

添加經取代苯胺**C** (0.20 mmol, 於0.4 mL 1-甲基-2-吡咯啉酮中)、相應酸(0.40 mmol, 於0.8 mL 1-甲基-2-吡咯啉酮中)、HATU (0.40 mmol, 於0.8 mL 1-甲基-2-吡咯啉酮中)、*N*-甲基嗎啉(0.80 mmol, 於0.267 mL 1-甲基-2-吡咯啉酮中, 含有2.5% 4-二甲基氨基吡啶)之溶液並振盪過夜。然後, 在真空中濃縮且將殘餘物再溶於3/1三氟乙酸/二氯甲烷(2 mL, 含有5%水)中。將反應混合物再次振盪過夜, 隨後在真空中濃縮並藉由HPLC純化。

一般程序GP5.2

將經取代苯胺**C** (0.20 mmol, 於0.8 mL 1,2-二氯乙烷)及HATU (0.40 mmol, 於0.8 mL 1,2-二氯乙烷中)之溶液合併且添加相應酸(0.40 mmol)及*N,N*-二異丙基乙基胺(103 mg, 0.80 mmol), 隨後振盪過夜。然後, 在真空中濃縮且將殘餘物再溶於三氟乙酸(1 mL, 含有5%水)中。將反應混合物再次振盪過夜, 隨後在真空中濃縮並藉由HPLC純化。



一般程序GP6.1

將粗製經取代苯胺**F** (0.137 mmol)溶於二甲基甲醯胺(在0.137 mmol 規模情形下, 2 mL)中, 隨後添加相應酸(如實例中所指示之量)、*N,N*-二異丙基乙基胺(2.7當量, 基於酸)及HATU (1.0當量, 基於酸)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜, 隨後在真空中濃縮。添加乙酸乙酯及水, 乾燥有

機相並在真空中濃縮。

將粗製物再溶於甲醇(1 mL)中，使用濃氨水(70 μ L)處理並攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物並如實例中所指示來進行純化。

一般程序GP6.2

將於NMP (0.4 mL)中之粗製經取代苯胺**F** (如實例中所指示之量)添加至相應酸(2當量)中，隨後添加於NMP (0.8 mL)中之HATU (2當量)及於NMP (0.27 mL，含有2.5% 4-二甲基氨基吡啶)中之*N*-甲基嗎啉(4當量)。將反應混合物振盪過夜。然後，添加甲醇(1 mL)及濃氨水(2 mL)，隨後在室溫下振盪4天。藉由HPLC進行純化以提供期望化合物**E**。

一般程序GP6.3

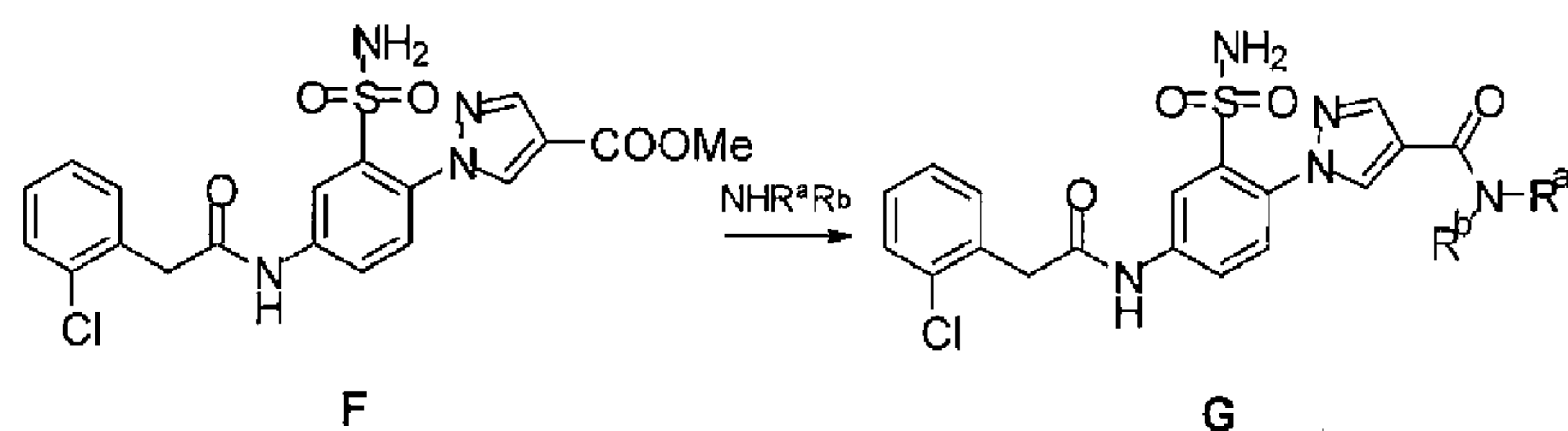
將粗製經取代苯胺**F** (0.137 mmol)溶於二甲基甲醯胺(在0.137 mmol規模情形下，2 mL)中，隨後添加相應酸(如實例中所指示之量)、*N,N*-二異丙基乙基胺(2.0當量，基於酸)及HATU (1.0當量，基於酸)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，隨後在真空中濃縮。添加乙酸乙酯及水，乾燥有機相並在真空中濃縮。

將粗製物再溶於甲醇(2 mL)中，使用濃氨水(1 mL)處理並攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物並如實例中所指示來進行純化。

一般程序GP6.4

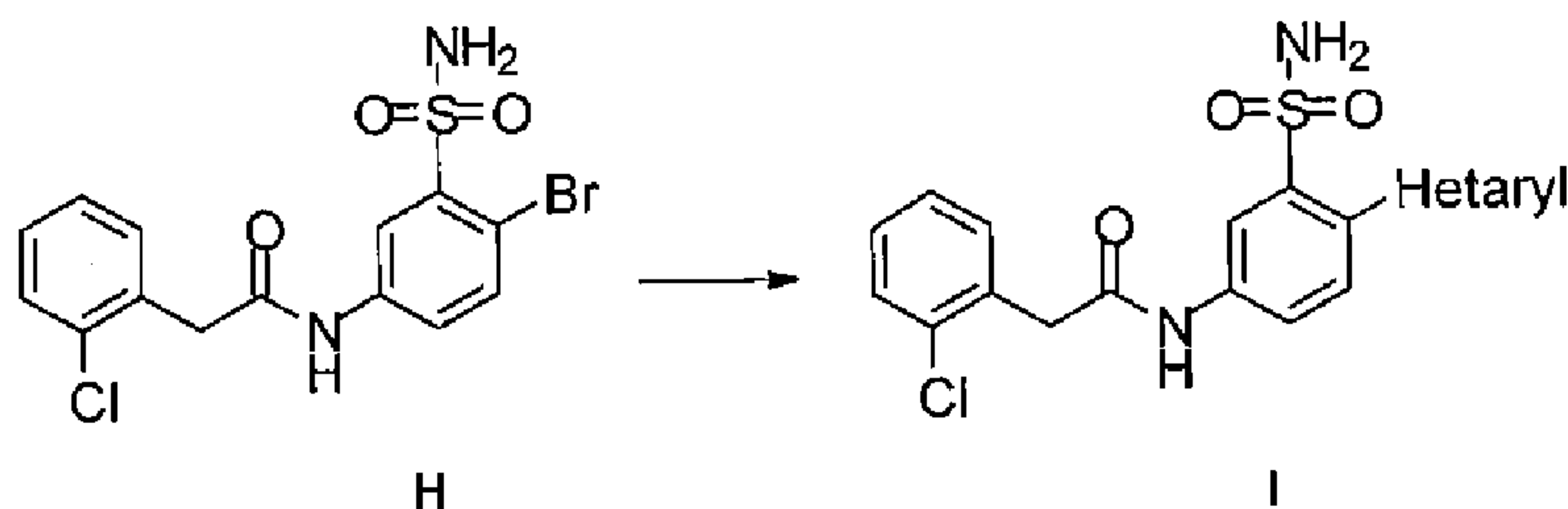
將粗製經取代苯胺**F** (0.137 mmol)溶於二甲基甲醯胺(在0.137 mmol規模情形下，2 mL)中，隨後添加相應酸(如實例中所指示之量)、*N,N*-二異丙基乙基胺(1.5當量，基於酸)及HATU (1.0當量，基於酸)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，隨後在真空中濃縮。添加二氯甲烷及水，乾燥有機相並在真空中濃縮。

將粗製物再溶於甲醇(2 mL)中，使用濃氨水(1 mL)處理並攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物並如實例中所指示來進行純化。



一般程序GP7.1

將1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-胺磺醯基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(如實例中所指示之量)溶於THF (在0.22 mmol規模情形下，2 mL)中且使用氬沖洗小瓶。添加相應胺(2.5當量)，隨後添加雙(三甲基鋁)-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]-辛烷(DABAL-Me₃，3當量)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，使用1M HCl驟冷並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水溶液洗滌有機相，藉由硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮並如實例中所指示來進行純化。



一般程序GP8.1

將*N*-(4-溴-3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙醯胺(如實例中所指示之量)溶於甲醇(在0.33 mmol規模情形下，1.5 mL)中並使用氬脫氣。添加雙(戊醯)二硼(2.5當量)、甲磺酸[(二(1-金剛烷基)-正丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (cataCXium® A Pd G3，0.05當量)及*N,N*-二異丙基乙基胺(2.5當量)且在50°C下攪拌1小時。藉由過濾去除觸媒且在真空中還原濾液。

將粗製物再溶於正丙醇(在0.33 mmol規模情形下，1.5 mL)中，隨後使用氮脫氣。添加相應雜芳基溴(2當量)、氟化鉀(0.23當量)、雙(三-第三丁基磷)鈀(0) (0.05當量)及三苯基磷(0.05當量)。使用氮再次脫氣且添加磷酸鉀(2.5當量)，隨後在100℃下於微波中輻照1小時。在真空中濃縮反應混合物並使用水/二氯甲烷萃取。使用鹽水溶液洗滌有機相，藉由硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮並如實例中所指示來進行純化。

一般程序GP8.2

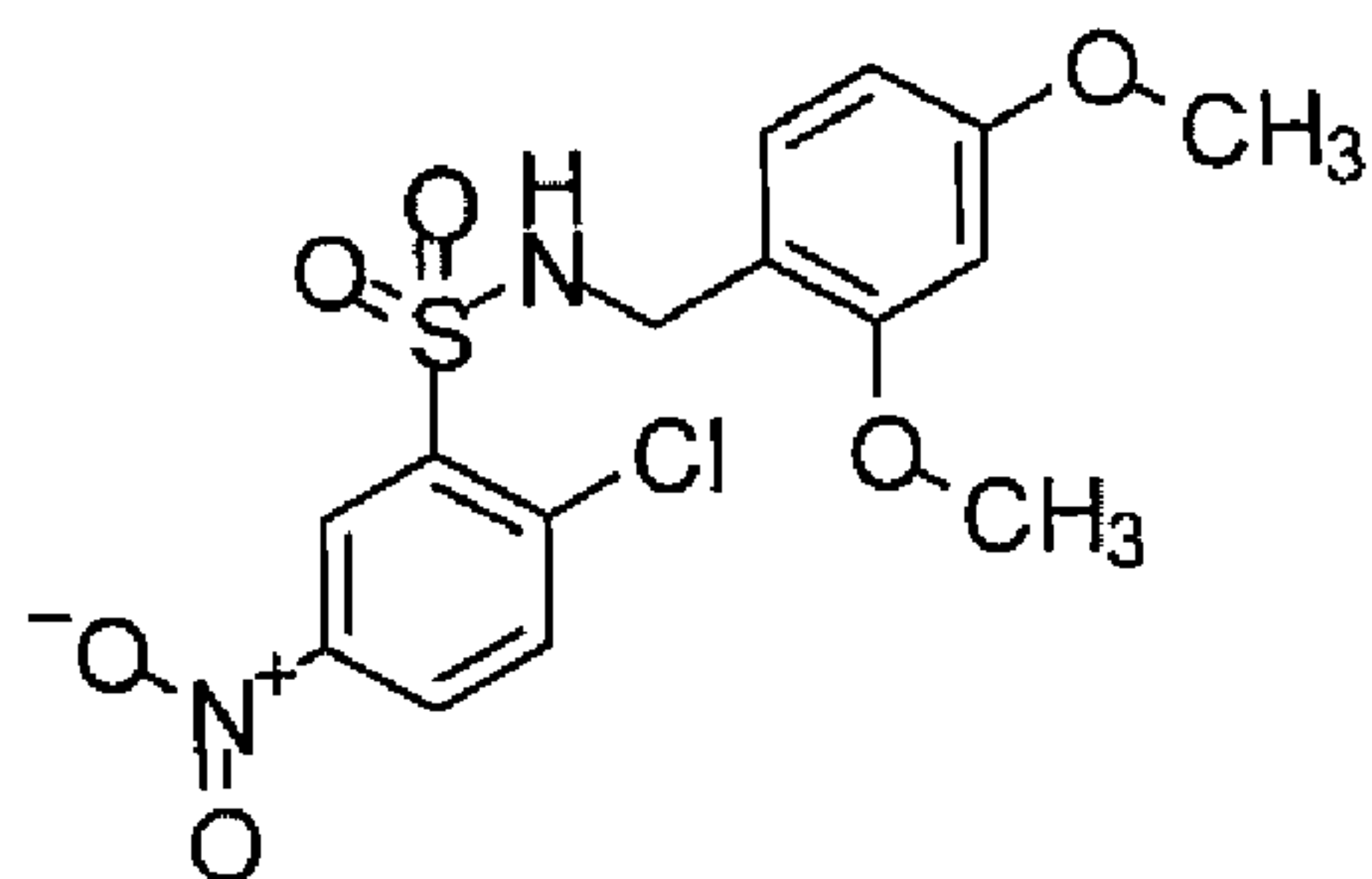
將*N*-(4-溴-3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙醯胺(如實例中所指示之量)溶於甲醇(在0.59 mmol規模情形下，3 mL)中並使用氮脫氣。添加雙(戊醯)二硼(2.5當量)、甲磺酸[(二(1-金剛烷基)-正丁基磷)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (cataCXium® A Pd G3，0.05當量)及*N,N*-二異丙基乙基胺(2.5當量)且在50℃下攪拌1小時。藉由過濾去除觸媒且在真空中還原濾液。

將粗製物再溶於正丙醇(在0.59 mmol規模情形下，3 mL)中，隨後使用氮脫氣。添加相應雜芳基溴(2當量)、氟化鉀(0.23當量)、雙(三-第三丁基磷)鈀(0) (0.05當量)及三苯基磷(0.05當量)。使用氮再次脫氣且添加磷酸鉀(2.5當量)，隨後在100℃下於微波中輻照1小時。

藉由過濾去除任何沈澱物且在真空中濃縮濾液並再溶於甲醇(在0.59 mmol規模情形下，2 mL)中。添加氫氧化銨水溶液(33%，2 mL)。將其攪拌直至UPLC-MS展示完成去保護為止。在大部分情形下，攪拌過夜足矣，在某些情形下，需要更長時間攪拌並進一步添加氫氧化銨水溶液。然後在真空中濃縮反應混合物並如實例中所指示來進行純化。

中間體之合成

中間體1

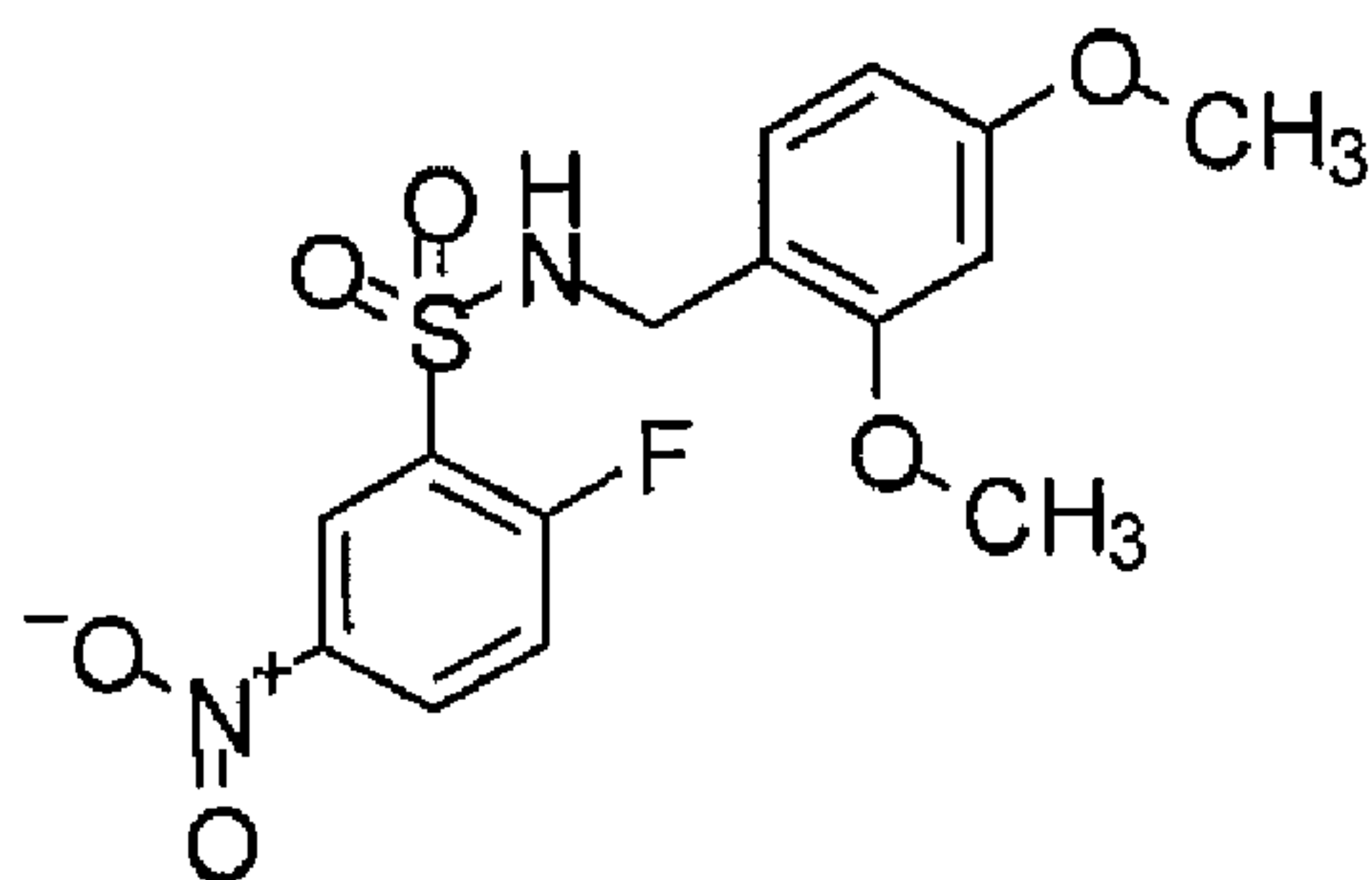
2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺

向2-氯-5-硝基苯磺醯氯(10.8 g, 42.2 mmol)於二氯甲烷(108 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(7.09 g, 84.4 mmol)及1-(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(7.05 g, 42.2 mmol)。將混合物攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物，隨後添加水(75 mL)及乙酸乙酯(75 mL)。在攪拌10 min之後，藉由過濾分離所得沈澱物且在40℃下於真空中乾燥過夜以得到標題化合物(14.1 g, 36.5 mmol，86%產率)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.17$ min ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 385$ [M-H]⁻

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.56 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 6.10 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H)。

中間體2

N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-5-硝基苯磺醯胺

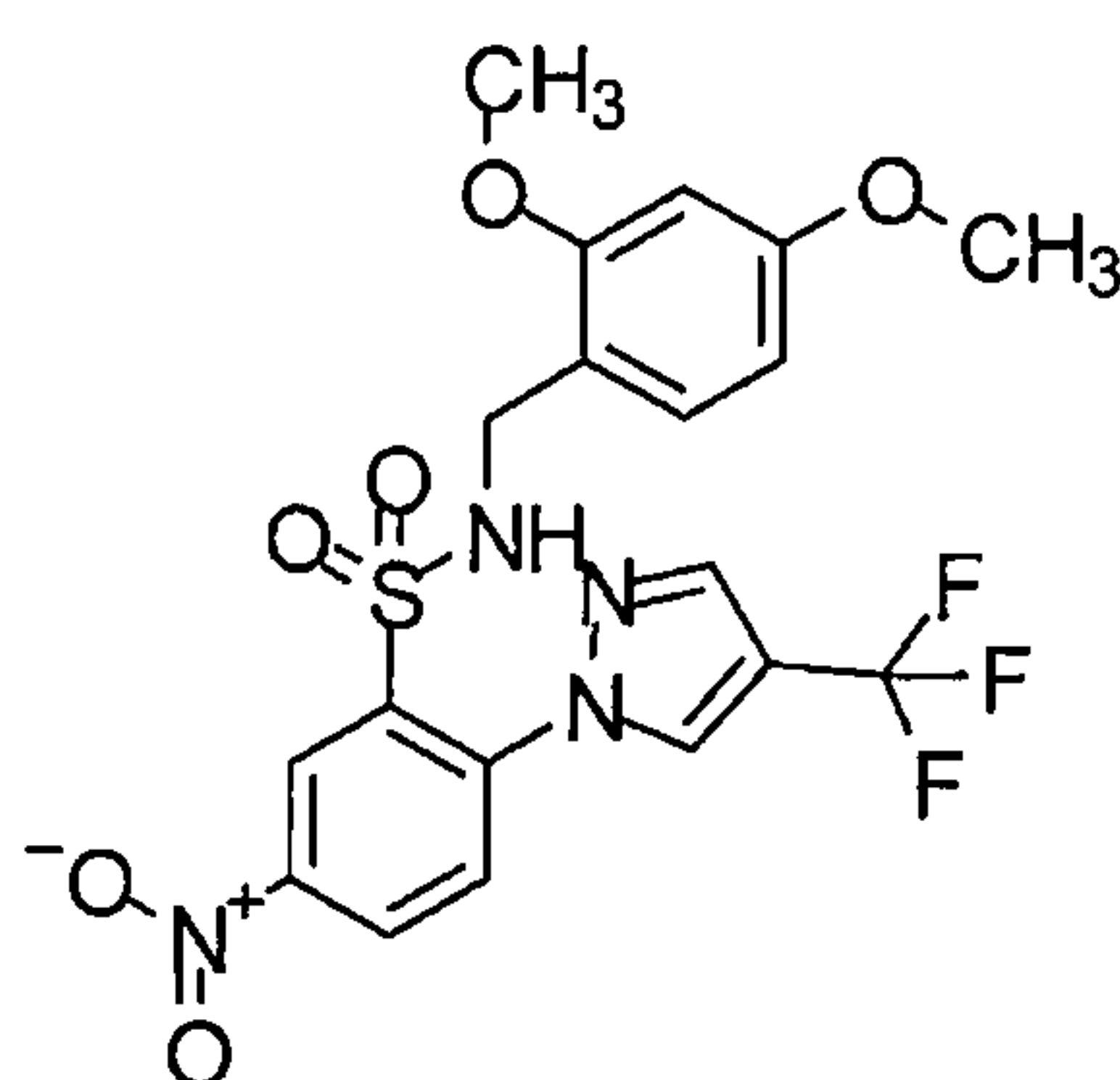
在冰冷卻下，向1-(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(0.669 g, 4.00 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液中添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺(1.29 g, 10.0

mmol)。經25 min，緩慢添加2-氟-5-硝基苯磺醯氯(0.958 g, 4.00 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。在冰冷卻下繼續攪拌2h，隨後在室溫下攪拌過夜。使用水洗滌，藉由硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。在Biotage Isolera系統(矽膠，梯度：正己烷/乙酸乙酯)上實施管柱層析以得到標題化合物(400 mg, 1.08 mmol，27%產率，70%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.12$ min ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 369$ [M-H]⁻

中間體3

N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺

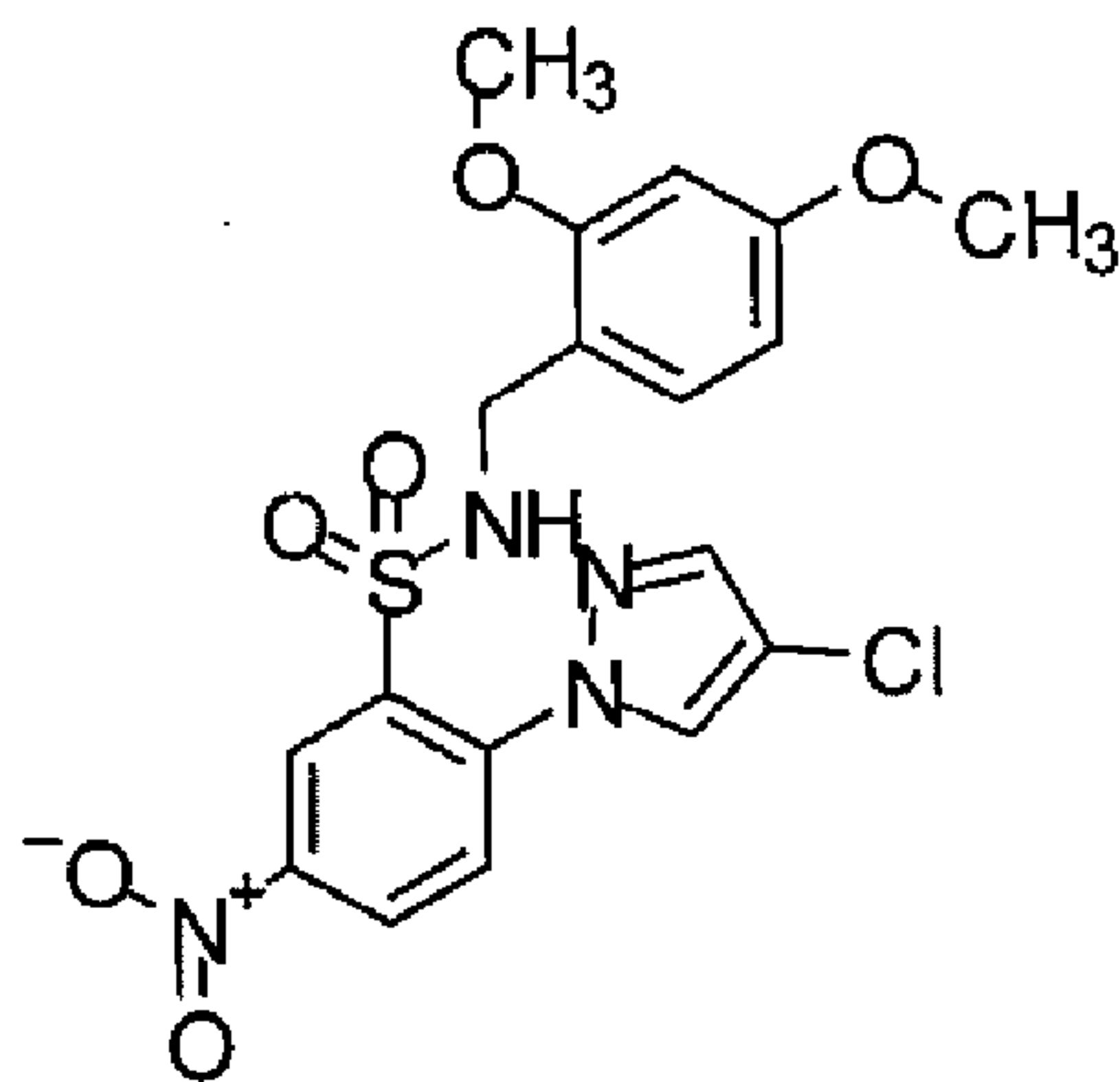


向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(5.69 g, 14.7 mmol)於乙腈(170 mL)中之溶液中添加4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑(3.00 g, 22.1 mmol)及粉末狀碳酸鉀(6.09 g, 44.1 mmol)且在100℃下攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物且使用二氯甲烷及水萃取殘餘物。使用鹽水洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物(7.50 g，定量，大約95%純度)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.31$ min ; MS (ESI^{pos}): $m/z = 487$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 3.52 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.15 (d, 2H), 6.18 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.03 - 8.09 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.94 (s, 1H)。

中間體4

2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺

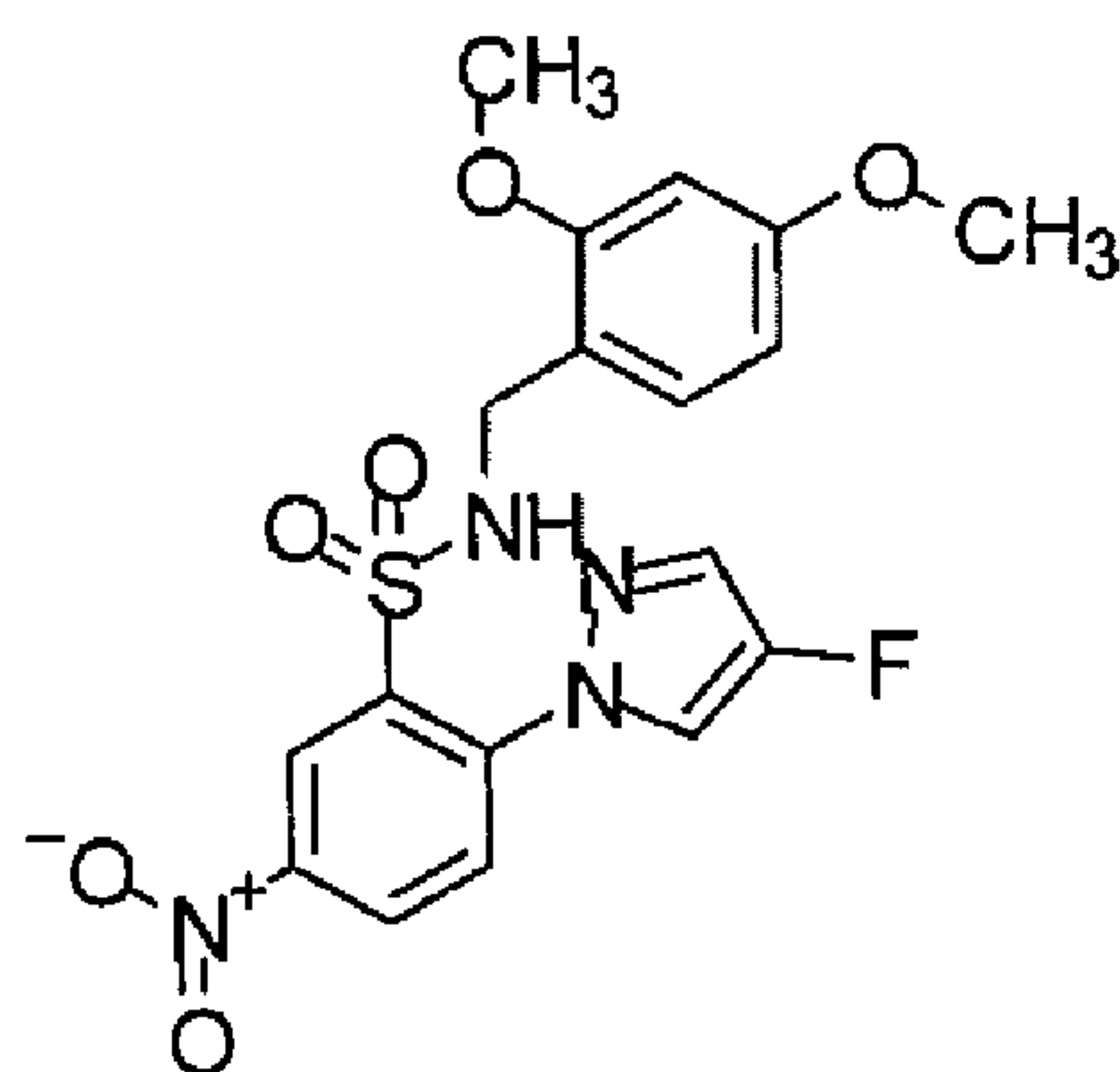
向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(5.03 g, 13.0 mmol)於乙腈(150 mL)中之溶液中添加4-氯-1*H*-吡唑(2.00 g, 19.5 mmol)及粉末狀碳酸鉀(5.39 g, 39.0 mmol)且在100℃下攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物且使用二氯甲烷及水萃取殘餘物。使用鹽水洗滌有機相並乾燥。在真空中濃縮以得到粗製標題化合物(6.27 g, 定量, 大約95%純度), 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.26$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 453$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.14 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.57 (s, 1H)。

中間體5

N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺



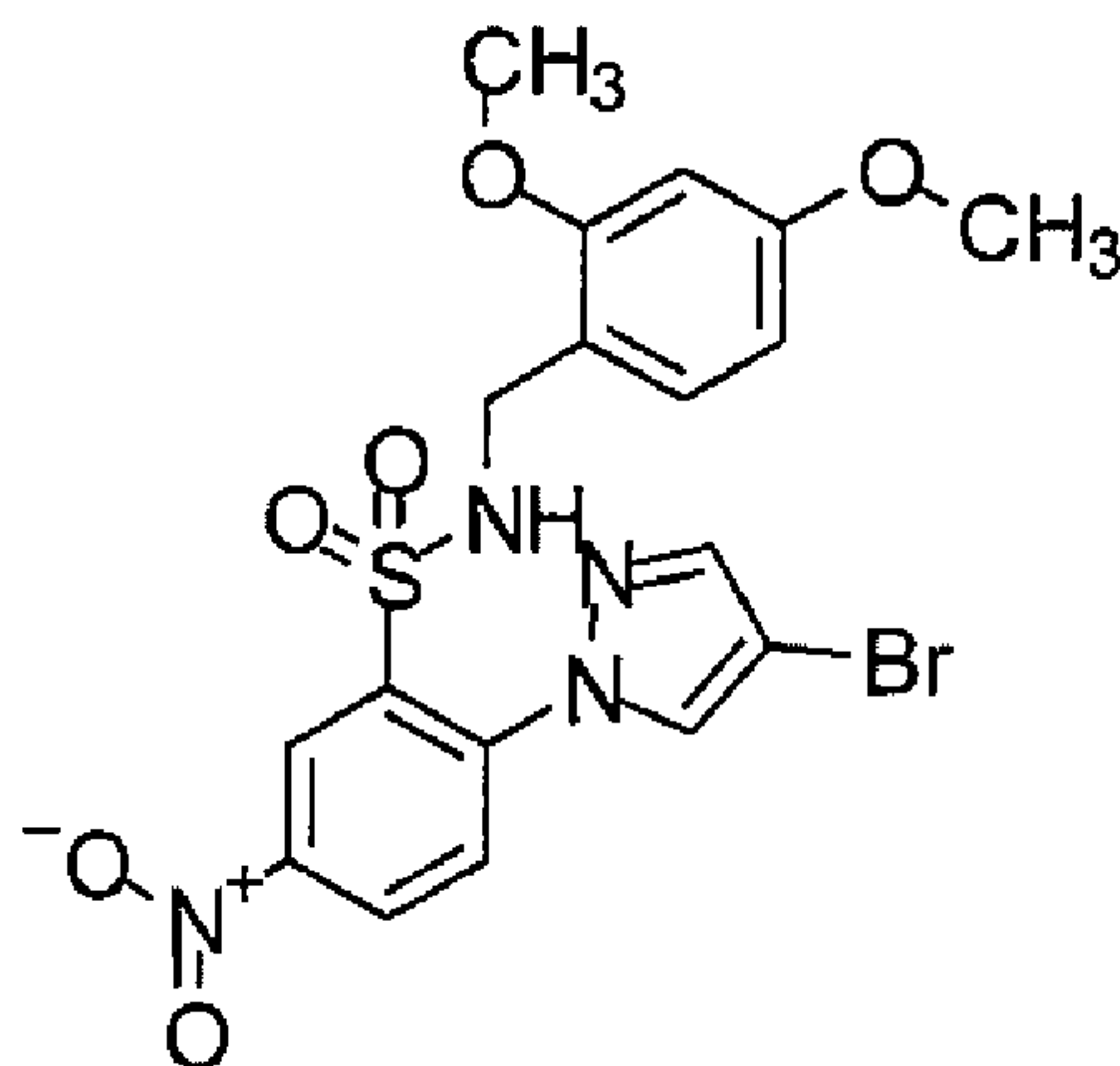
向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(5.00 g, 11.6 mmol)於乙腈(135 mL)中之溶液中添加4-氟-1*H*-吡唑(1.50 g, 17.4 mmol)及粉末狀碳酸鉀(4.82 g, 34.9 mmol)且在100℃下攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物且使用二氯甲烷及水萃取殘餘物。使用鹽水洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥。在真空中濃縮以得到粗製標題化合物(5.54 g, 定量, 大約85%純度), 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.23$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 437$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.00 - 8.10 (m, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.59 (s, 1H)。

中間體6

2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺



向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(1.75 g, 4.54 mmol)

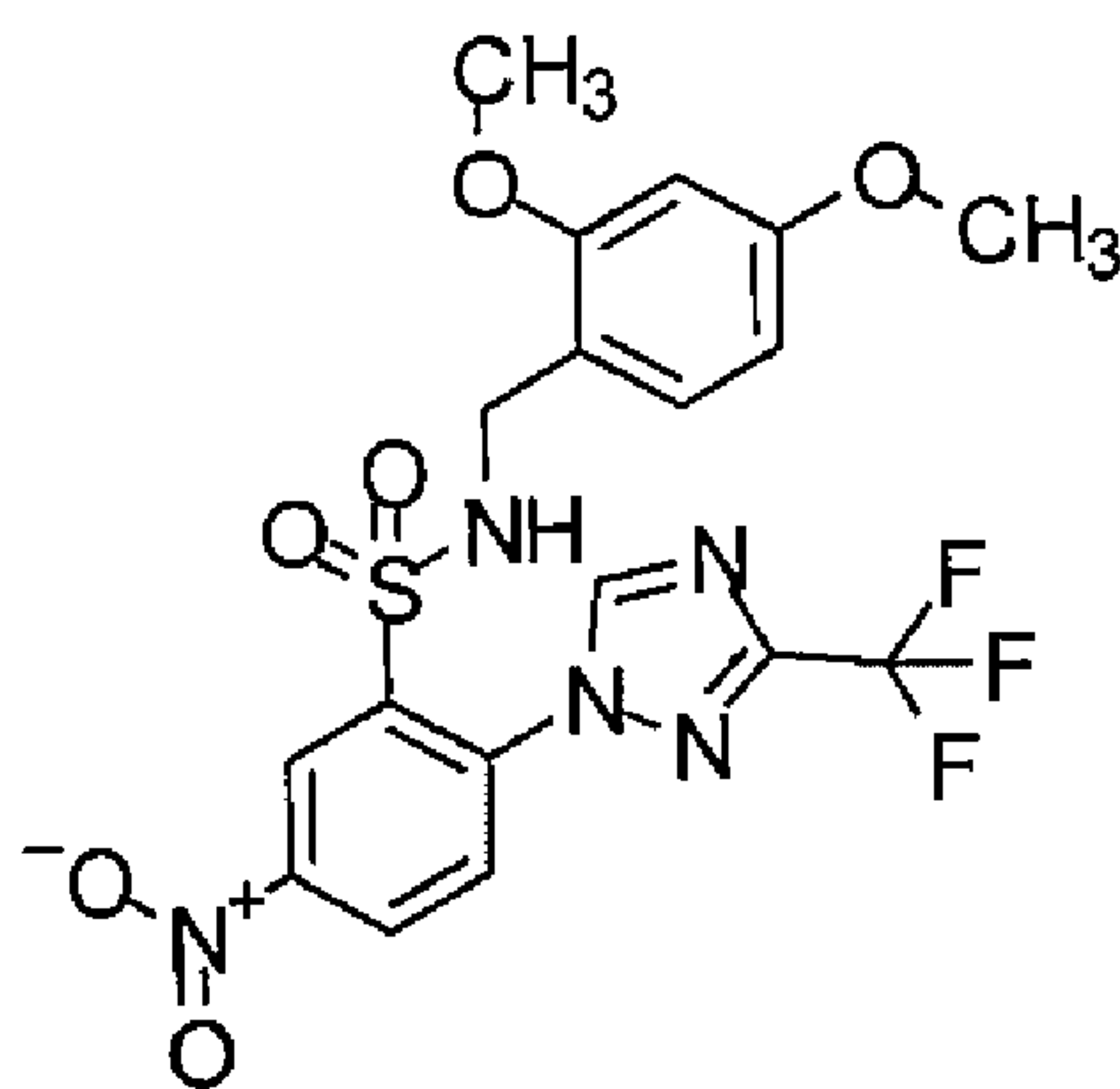
於乙腈(53 mL)中之溶液中添加4-溴-1*H*-吡啶(1.00 g, 6.80 mmol)及粉末狀碳酸鉀(1.88 g, 13.6 mmol)且在100℃下攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物且使用二氯甲烷及水萃取殘餘物。使用鹽水洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥。在真空中濃縮以得到粗製標題化合物(2.38 g, 定量, 大約95%純度), 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.29$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 497$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.00 - 8.10 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.65 (s, 1H)。

中間體7

N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯磺醯胺



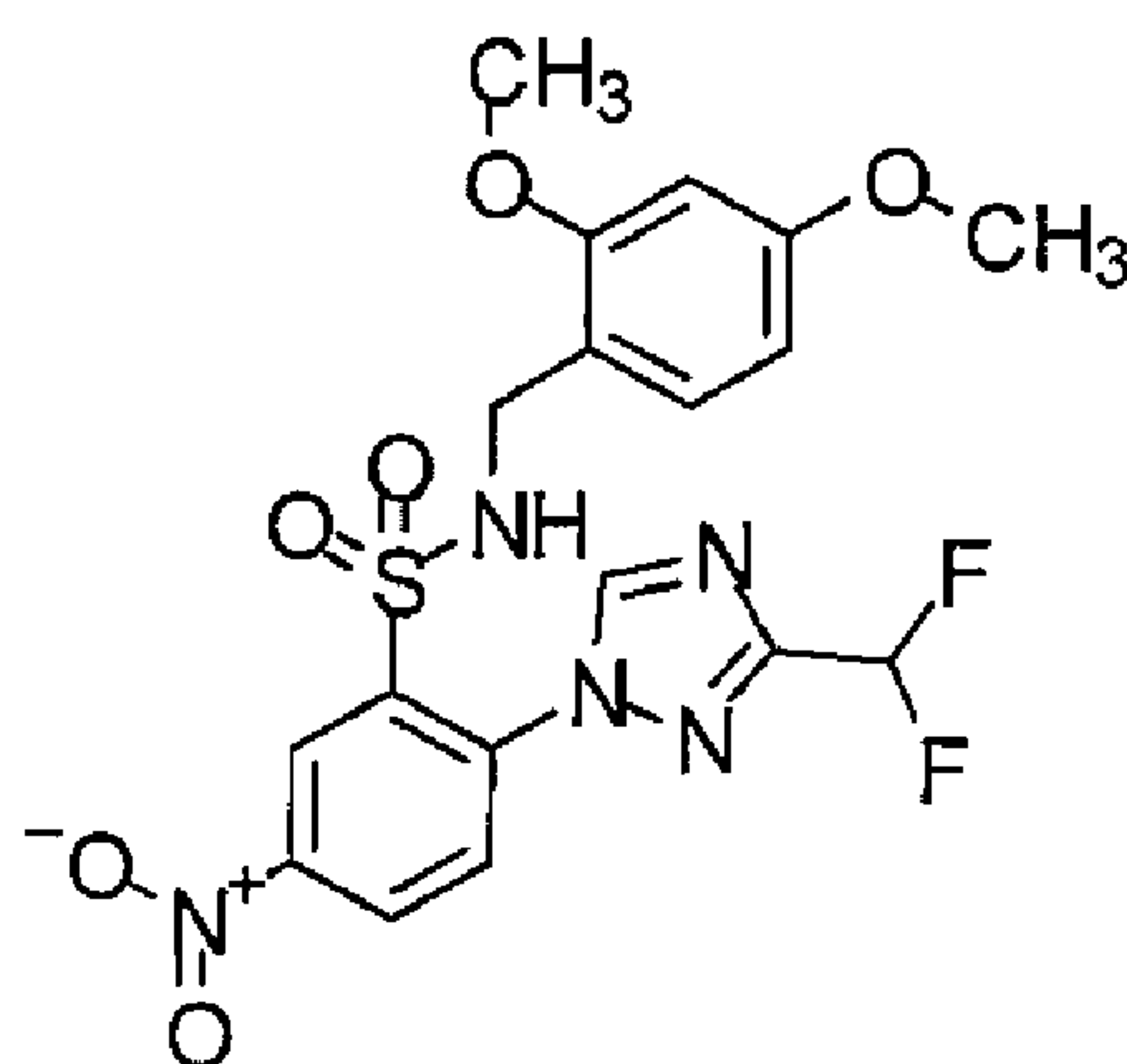
向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(2.00 g, 5.17 mmol)於乙腈(60 mL)中之溶液中添加3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑(1.06 g, 7.76 mmol)及粉末狀碳酸鉀(2.14 g, 15.5 mmol)且在100℃下攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物且使用二氯甲烷及水萃取殘餘物。使用鹽水洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥。在真空中濃縮以得到粗製標題化合物(2.33 g, 79%產率, 大約85%純度), 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.26$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 488$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.59 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 6.26 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 9.21 (s, 1H)。

中間體8

2-[3-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺

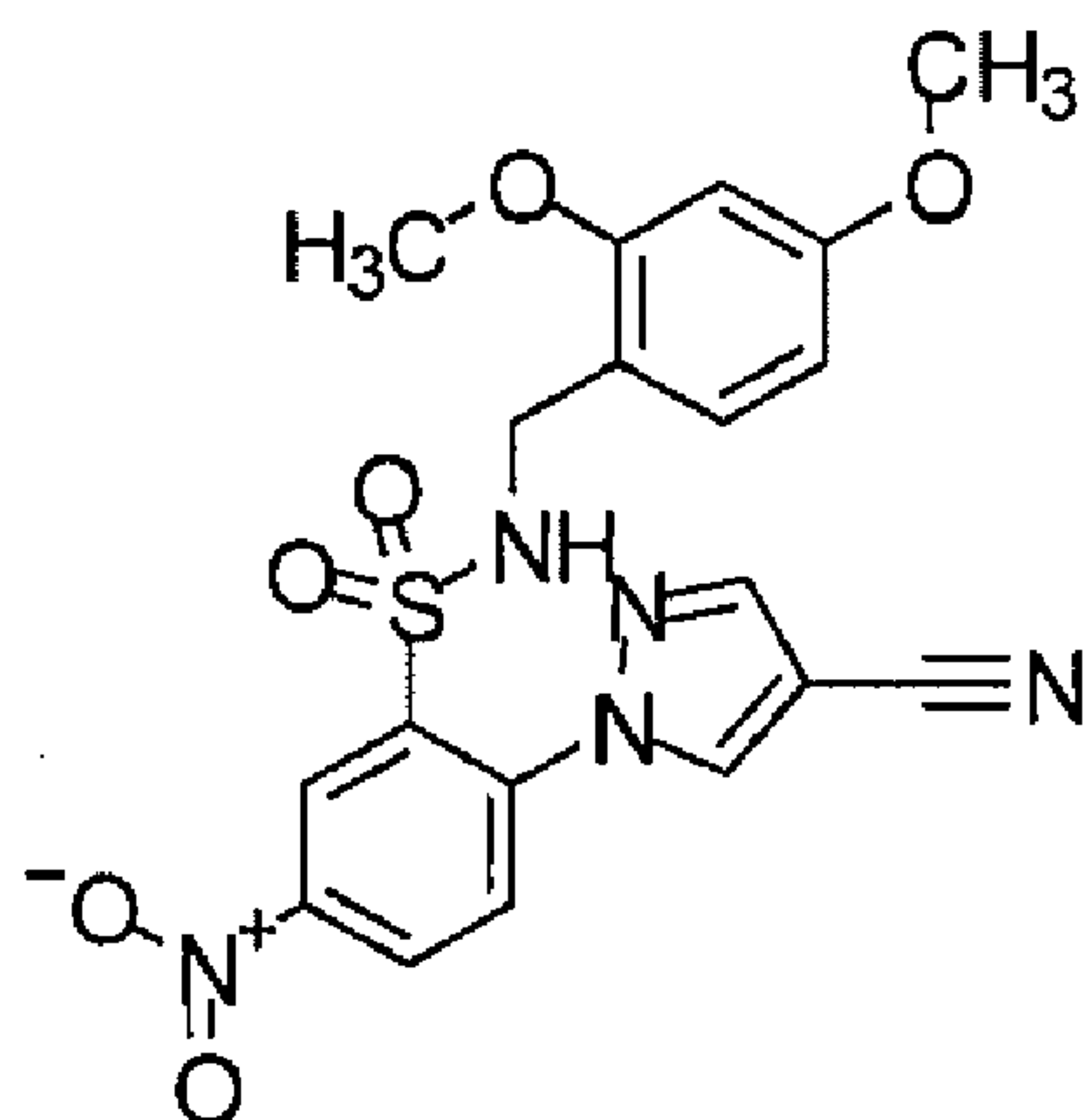


向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(550 mg, 1.42 mmol)於乙腈(15 mL)中之溶液中添加3-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑(254 mg, 2.13 mmol)及粉末狀碳酸鉀(589 mg, 4.27 mmol)且在120℃下於微波中輻照一小時。在真空中濃縮反應混合物且使用二氯甲烷及水萃取殘餘物。使用二氯甲烷將水相洗滌三次。然後，使用鹽水洗滌合併之有機相並使用沃特曼過濾器(Whatman filter)乾燥。在減壓下濃縮以得到標題化合物，藉由急速層析純化(504 mg, 1.07 mmol, 76%產率, 95%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.12$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 470$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.56 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 6.22 (d, 1H), 6.30 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.17 - 8.25 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 9.12 (s, 1H)。

中間體9

2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺

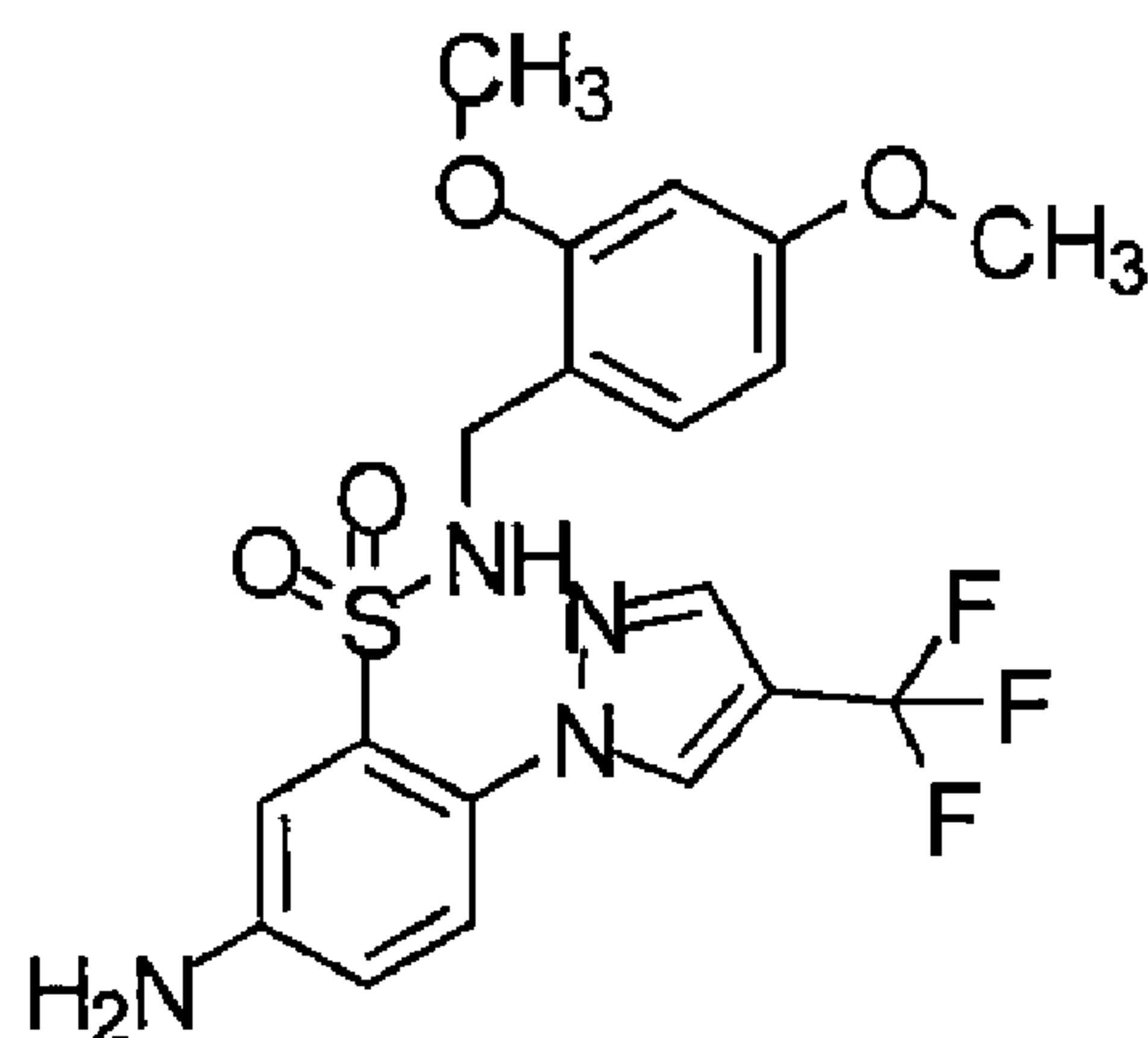
向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(15.0 g, 38.8 mmol)於乙腈(450 mL)中之溶液中添加1*H*-吡唑-4-甲腈(5.41 g, 93.1 mmol)及粉末狀碳酸鉀(16.1 g, 116 mmol)且在100℃下攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物且使用乙酸乙酯及水萃取殘餘物。沈澱出純標題化合物且過濾(9.09 g 20.5 mmol, 53%產率, 97%純度), 使用鹽水洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥。在真空中濃縮以進一步得到粗製標題化合物(9.11 g, 大約60%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.17$ min ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 442$ [M-H]⁻

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 3.53 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 6.20 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 2H), 9.17 (br s, 1H)。

中間體10

5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺



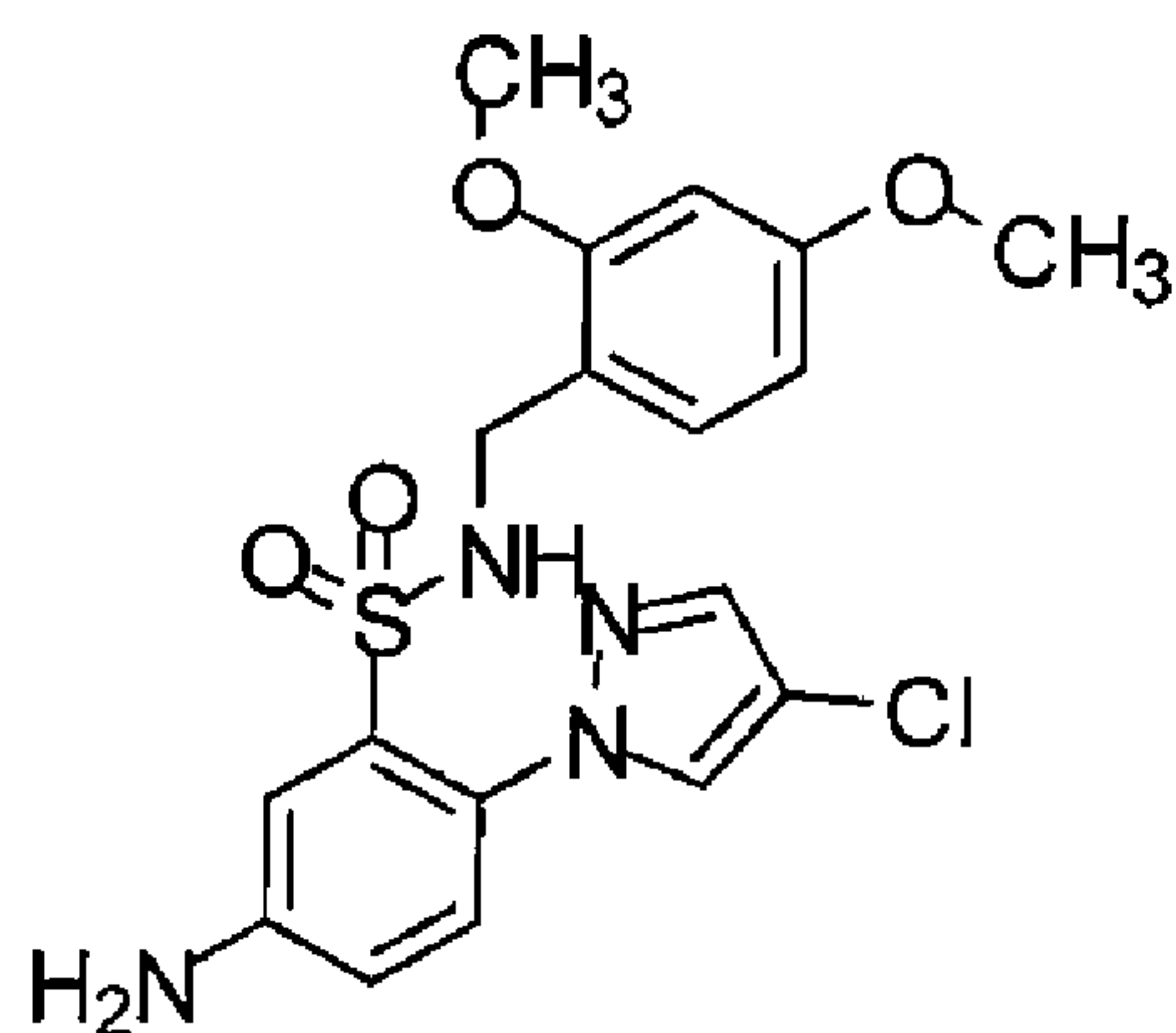
將Pd/C (10%載量，750 mg)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(7.50 g, 14.7 mmol)於甲醇(120 mL)中之溶液中並在氫氣氛及室溫下攪拌4h。添加一些乙酸乙酯以溶解沈澱產物，隨後過濾，洗滌且在真空中濃縮以得到粗製標題化合物(6.50 g，定量，大約95%純度)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.20$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 457$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.70 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.94 (d, 2H), 6.01 (s, 2H), 6.41 - 6.48 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 7.09 - 7.14 (m, 2H), 7.18 - 7.27 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H)。

中間體11

5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺



將Pt/C (10%載量，600 mg)添加至粗製2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-

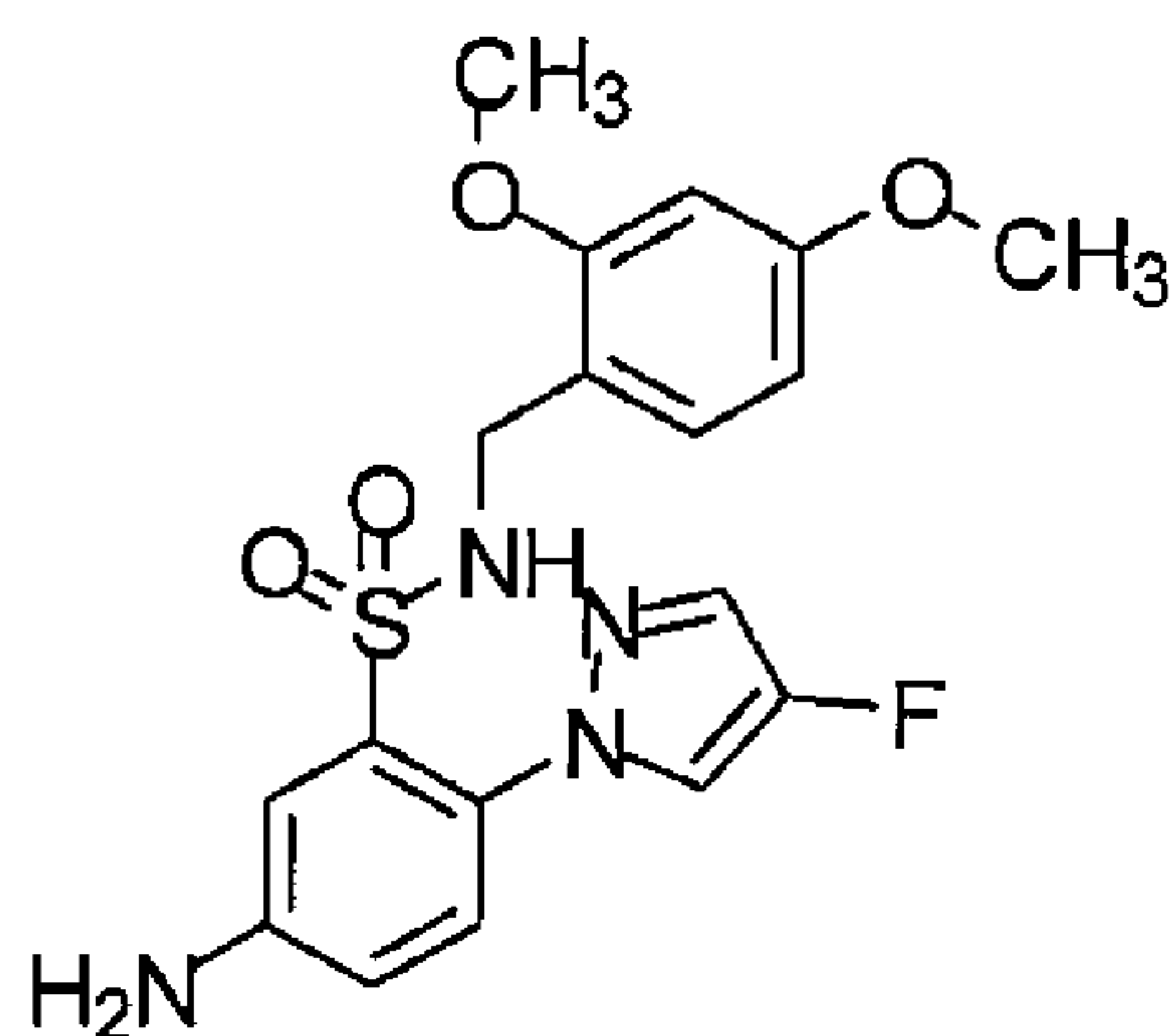
(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(6.27 g, 13.9 mmol)於乙醇(100 mL)中之溶液中並在氫氣及室溫下攪拌24h。過濾掉觸媒，使用乙酸乙酯洗滌且在真空中濃縮濾液以得到粗製標題化合物(5.99 g，定量，大約90%純度)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.23$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 423$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.41 - 6.47 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 7.08 - 7.12 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.15 (d, 1H)。

中間體12

5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺



將Pt/C (10%載量，1.76 g)添加至粗製*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺(5.50 g, 12.6 mmol)於乙醇(125 mL)及二噁烷(200 mL)之混合物中之溶液中並在氫氣氛及室溫下攪拌8h。過濾掉觸媒，使用乙酸乙酯洗滌且在真空中濃縮濾液以得到粗製標題化合物(5.07 g，定量，大約90%純度)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.10$ min

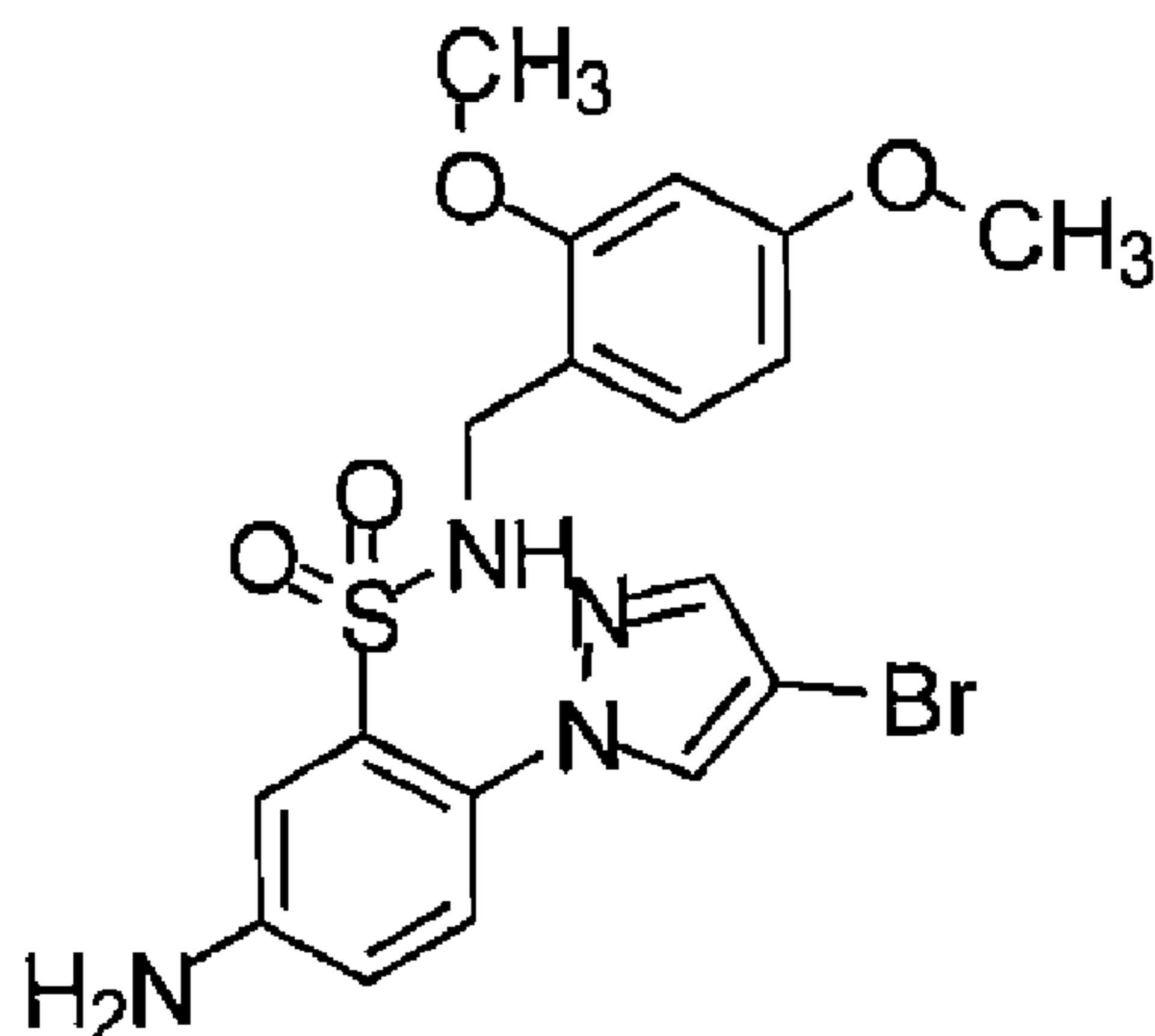
MS (ESIpos): $m/z = 407$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H),

3.92 (d, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.42 - 6.47 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 7.08 - 7.19 (m, 4H), 7.74 (dd, 1H), 8.07 (dd, 1H)。

中間體13

5-胺基-2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺



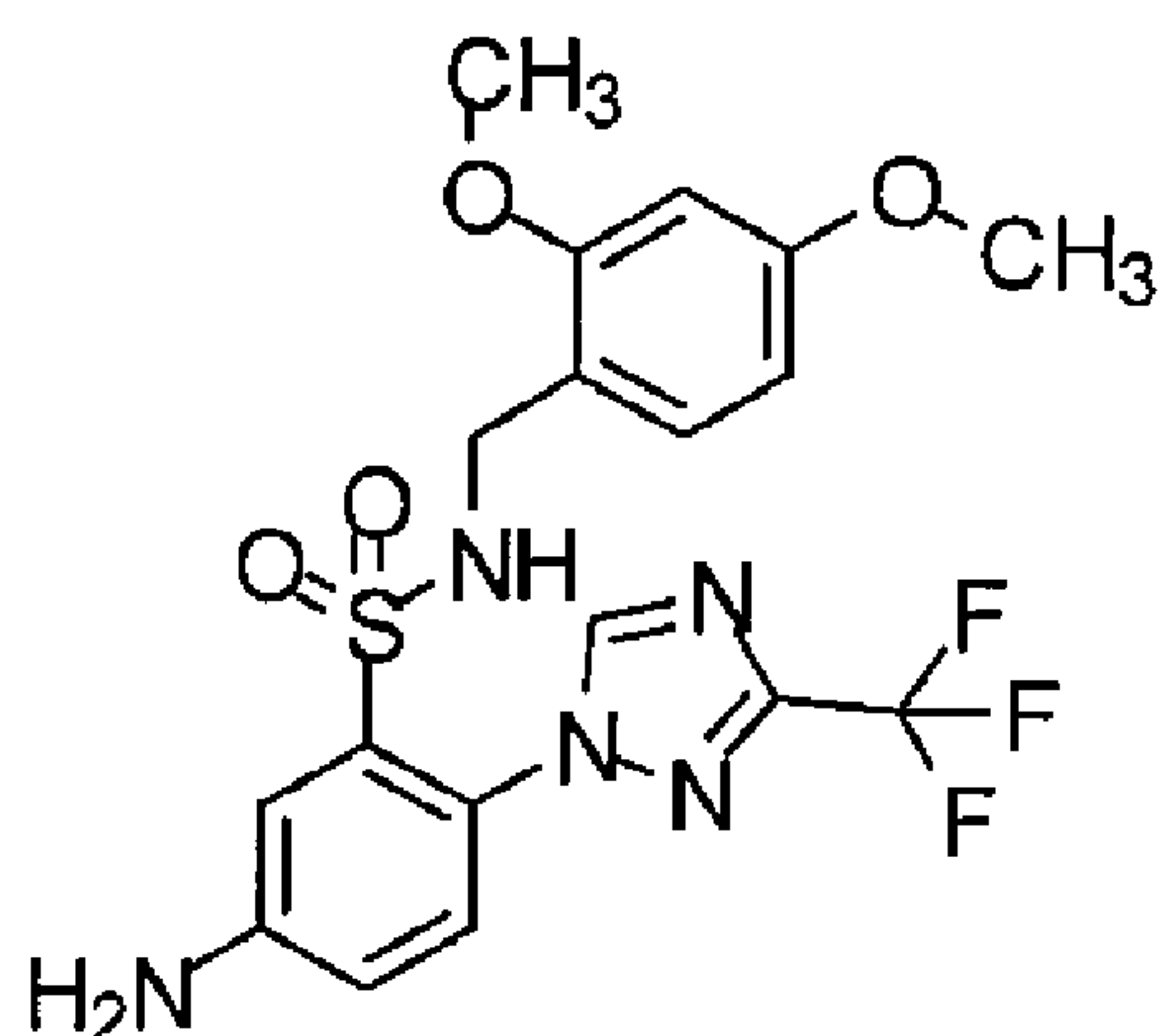
將Pt/C (10%載量，1.76 g)添加至粗製2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(5.60 g, 12.8 mmol)於乙醇(140 mL)中之溶液中並在氫氣及室溫下攪拌14h。過濾掉觸媒，使用乙酸乙酯洗滌且在真空中濃縮濾液以得到粗製標題化合物(1.87 g，定量，大約90%純度)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.18$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 467$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.39 - 6.48 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H), 7.08 - 7.23 (m, 4H), 7.79 (d, 1H), 8.15 (d, 1H)。

中間體14

5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯磺醯胺



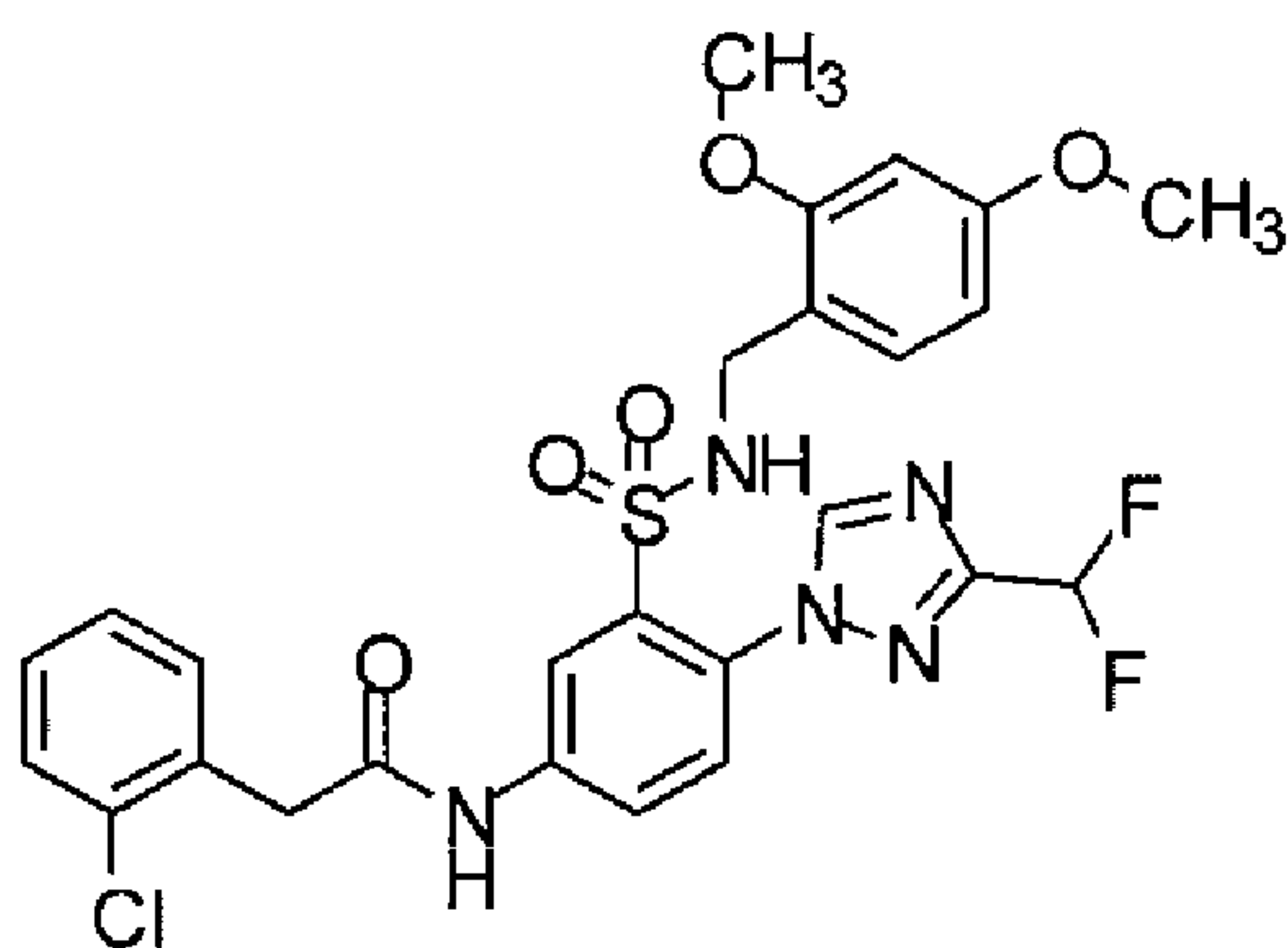
將Pd/C (10%載量，170 mg)添加至粗製*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯磺醯胺(2.33 g, 4.78 mmol)於甲醇(45 mL)中之溶液中並在氫氣氛及室溫下攪拌過夜。過濾掉觸媒，使用乙酸乙酯洗滌且在真空中濃縮濾液以得到粗製標題化合物(2.04 g，定量，大約95%純度)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.13$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 458$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.69 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 6.40 - 6.49 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.91 (d, 1H)。

中間體15

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[3-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺



將Pd/C (10%載量，22 mg)添加至2-[3-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-

基]-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(252 mg, 0.53 mmol)於甲醇(3.5 mL)及四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液中並在氫氣氛及室溫下攪拌6h。藉由矽藻土過濾反應混合物並在真空中濃縮。將殘餘物再溶於乙醇(5 mL)中，添加鉑/鈳(55 mg, 1/2%，於木炭上)且在氫氣氛下攪拌3 h。藉由矽藻土過濾反應混合物並在真空中濃縮以得到213 mg粗製5-胺基-2-[3-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

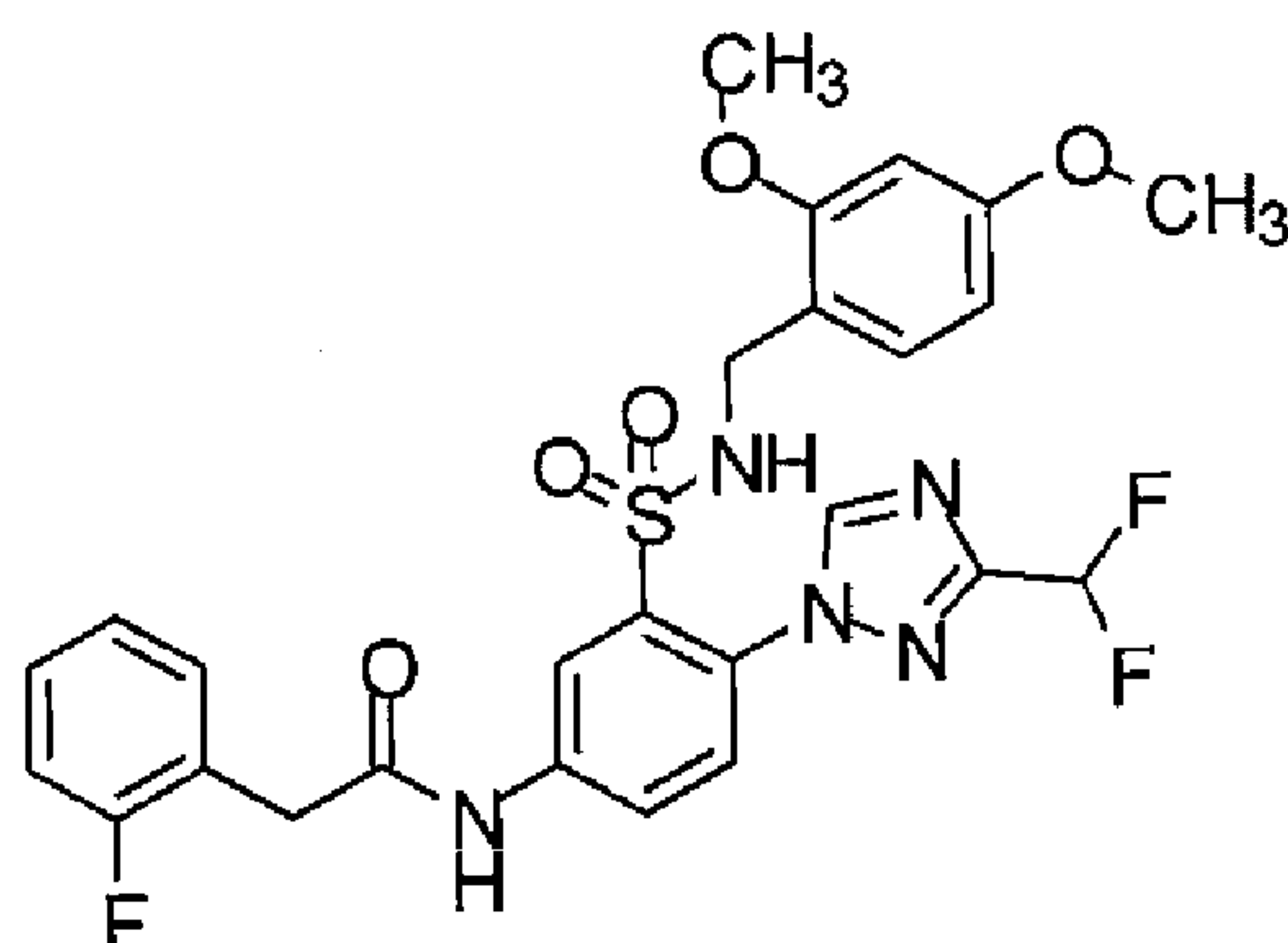
將來自前一步驟之粗製材料(213 mg)溶於二甲基甲醯胺(5 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(124 mg, 0.727 mmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(196 mg, 1.94 mmol)及HATU (276 mg, 0.727 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。然後在真空中濃縮並使用乙酸乙酯及水萃取。使用乙酸乙酯將水相萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，使用沃特曼過濾器乾燥且在真空中濃縮以得到標題化合物，藉由製備型HPLC純化(112 mg, 0.189 mmol，經2個步驟之產率為36%，90%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.26$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 592$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 3.63 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.99 (d, 2H), 6.33 - 6.39 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.79 (s, 1H)。

中間體16

N-{4-[3-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺



將Pd/C (10%載量，22 mg)添加至2-[3-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(252 mg, 0.53 mmol)於甲醇(3.5 mL)及四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液中並在氫氣氛及室溫下攪拌6h。藉由矽藻土過濾反應混合物並在真空中濃縮。將殘餘物再溶於乙醇(5 mL)中，添加鉑/鈳(55 mg, 1/2%，於木炭上)且在氫氣氛下攪拌3 h。藉由矽藻土過濾反應混合物並在真空中濃縮以得到213 mg粗製5-胺基-2-[3-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(213 mg)溶於二甲基甲醯胺(5 mL)中，隨後添加(2-氟苯基)乙酸(112 mg, 0.727 mmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(196 mg, 1.94 mmol)及HATU (276 mg, 0.727 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。然後在真空中濃縮並使用乙酸乙酯及水萃取。使用乙酸乙酯將水相萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，使用沃特曼過濾器乾燥且在真空中濃縮以得到標題化合物，藉由製備型HPLC純化(94 mg, 0.163 mmol，經2個步驟之產率為31%，90%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.21$ min, MS (ESIpos): $m/z = 576$ $[M+H]^+$

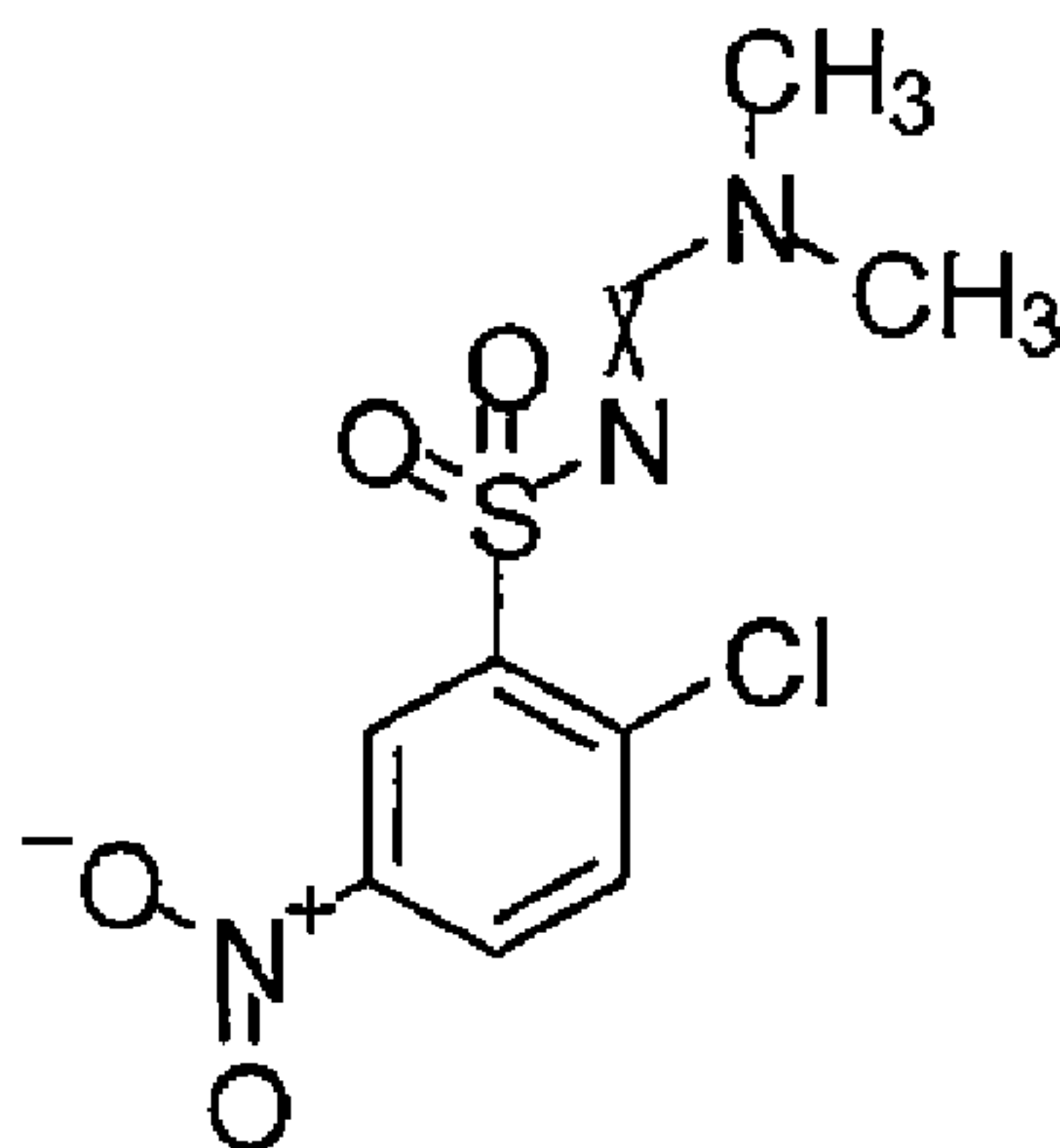
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 3.62 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.99 (d, 2H), 6.33 - 6.37 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 1H), 7.60 (d,

第 132 頁(發明說明書)

1H), 7.67 (t, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.76 (s, 1H)。

中間體17

2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺



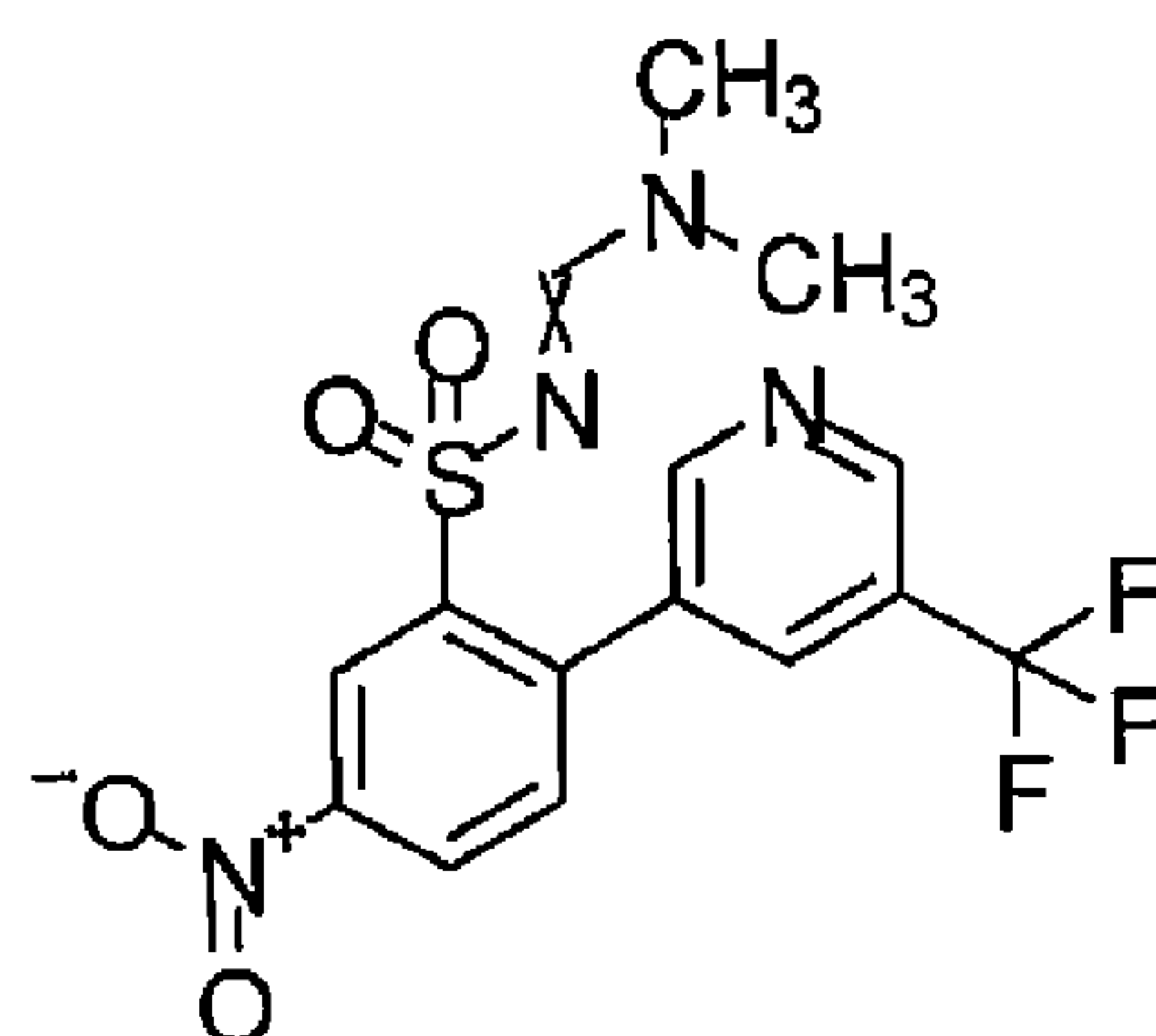
將1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(3.02 g, 25.4 mmol)添加至2-氯-5-硝基苯磺醯胺(3.00 g, 12.7 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(43 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌2天。在真空中濃縮反應混合物且使用二氯甲烷/水萃取殘餘物。使用鹽水洗滌有機相並乾燥。在真空中濃縮以得到粗製標題化合物(4.18 g，定量，大約90%純度)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.86$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 292$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 2.94 - 2.96 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 7.91 (d, 1H), 8.31 - 8.33 (m, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.69 (d, 1H)。

中間體18

N-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺醯胺



將2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(1.10 g, 3.77 mmol)溶於脫氣正丙醇(33 mL)中並使用[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]酮酸(1.08 g, 5.68 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (132 mg, 0.189 mmol)及三苯基膦(49.5 mg, 0.189 mmol)處理。添加脫氣2M碳酸鉀水溶液(5.65 mL)，密封小瓶並在100℃下攪拌16小時。在冷卻至室溫之後，添加水且使用乙酸乙酯萃取三次，隨後在真空中濃縮。

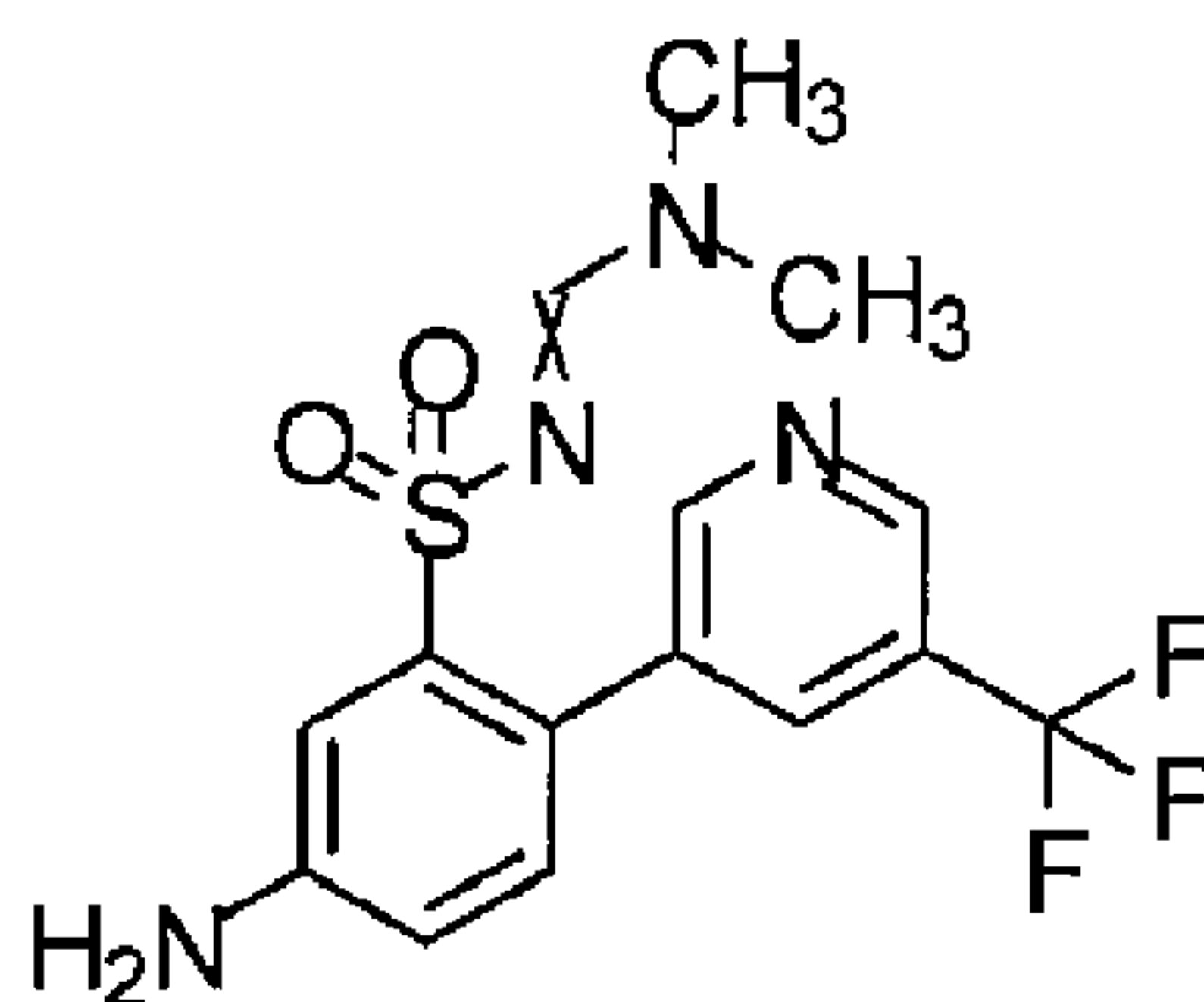
如先前所闡述藉由攪拌在室溫下使用於NDMF中之1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺來再保護部分去保護之靶分子。在真空中濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC (Chromatorex C-18 10μm, 125×30mm，乙腈/水+0.1%氨水(32%))純化殘餘物以得到標題化合物(174 mg, 0.432 mmol，11%產率，95%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.08$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 403$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 2.76 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.33 - 8.36 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.09 (dd, 1H)。

中間體19

5-胺基-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

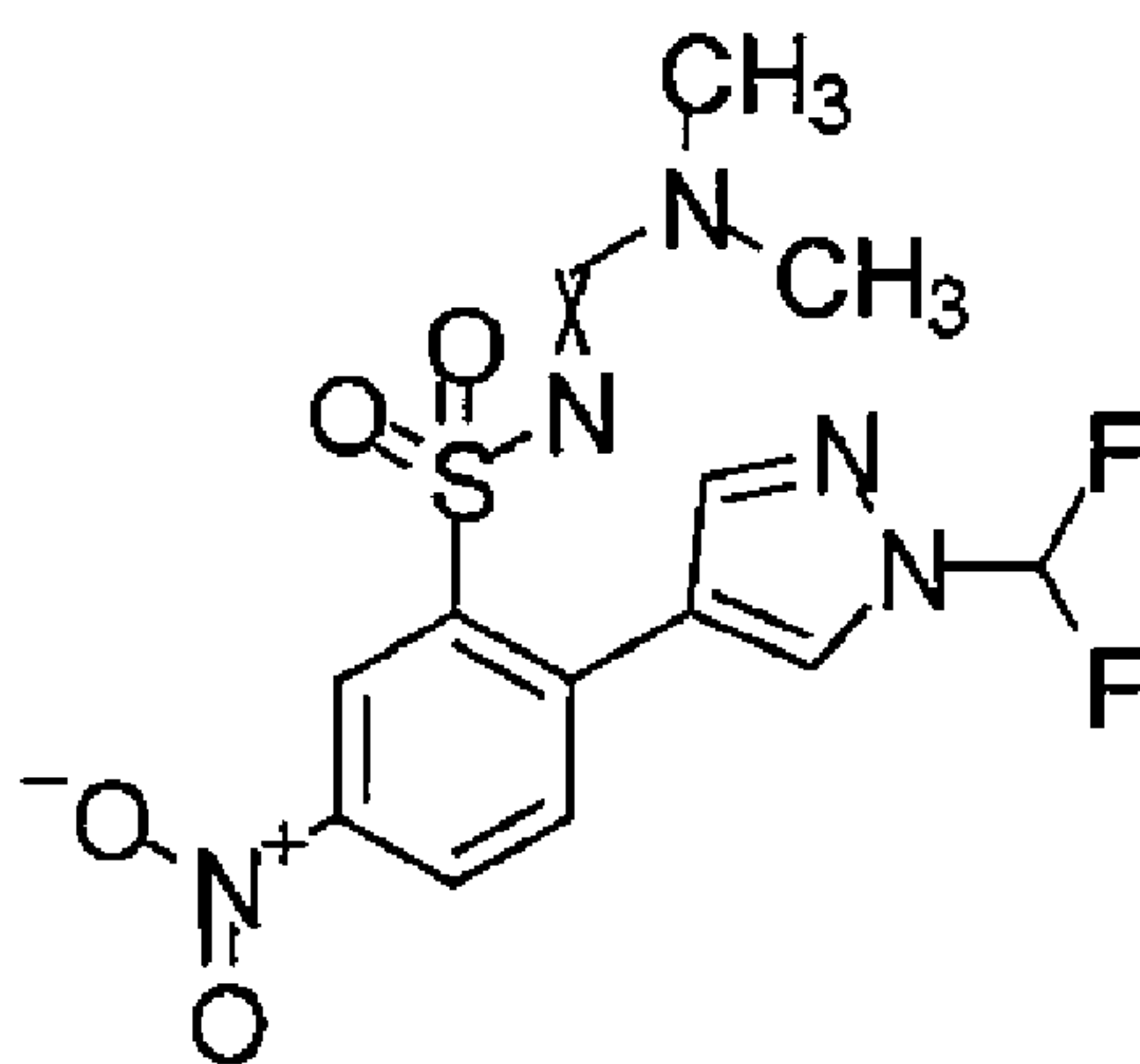


將Pd/C (10%載量，21 mg)添加至*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺醯胺(174 mg, 0.39 mmol)於甲醇(10 mL)及二噁烷(10 mL)之混合物中之溶液中並在氫氣氛及室溫下攪拌過夜。過濾掉觸媒，使用乙酸乙酯洗滌且在真空中濃縮濾液以得到標題化合物(140 mg，定量，95%純度)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.90$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 373$ $[M+H]^+$

中間體20

2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基]-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺



將2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(1.00 g, 3.43 mmol)溶於脫氣正丙醇(30 mL)中並使用1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶(1.25 g, 5.14 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈹(II) (121 mg, 0.171 mmol)及三苯基膦(45.0 mg, 0.171 mmol)處理。添加脫氣2M碳酸鉀水溶液(5.14 mL)，密封小瓶並在100℃下攪拌16小時。在冷卻至室溫之後，添加水且使用乙酸乙酯萃取三次，隨後在真空

中濃縮。

將殘餘物再溶於甲醇(25 mL)及正丙醇(25 mL)之混合物中並添加濃氨水(50 mL)以完全去保護靶分子，從而更易於純化。使用二氯甲烷及乙酸乙酯萃取反應混合物。乾燥有機相，隨後在真空中濃縮並藉由製備型HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%氨水(32%))純化以得到2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-5-硝基苯磺醯胺(383 mg)。

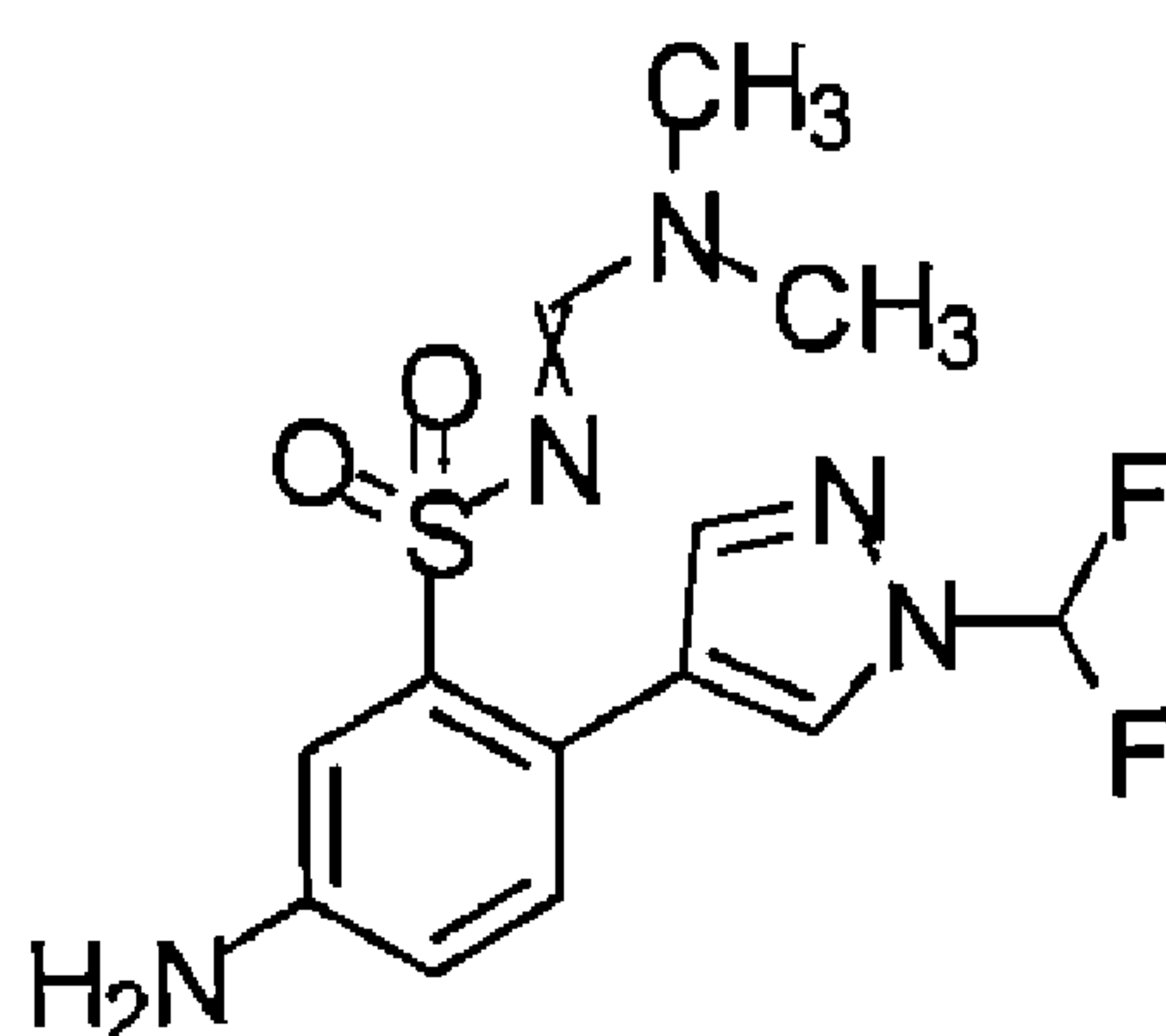
接下來，如先前所闡述藉由攪拌在室溫下使用於DMF中之1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺來再保護經去保護之靶分子。在真空中濃縮以得到標題化合物(418 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.98$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 374$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 2.76 (d, 3H), 3.02 (s, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.91 - 7.93 (m, 2H), 7.95 (t, 1H), 8.19 - 8.21 (m, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.77 (d, 1H)。

中間體21

5-胺基-2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺



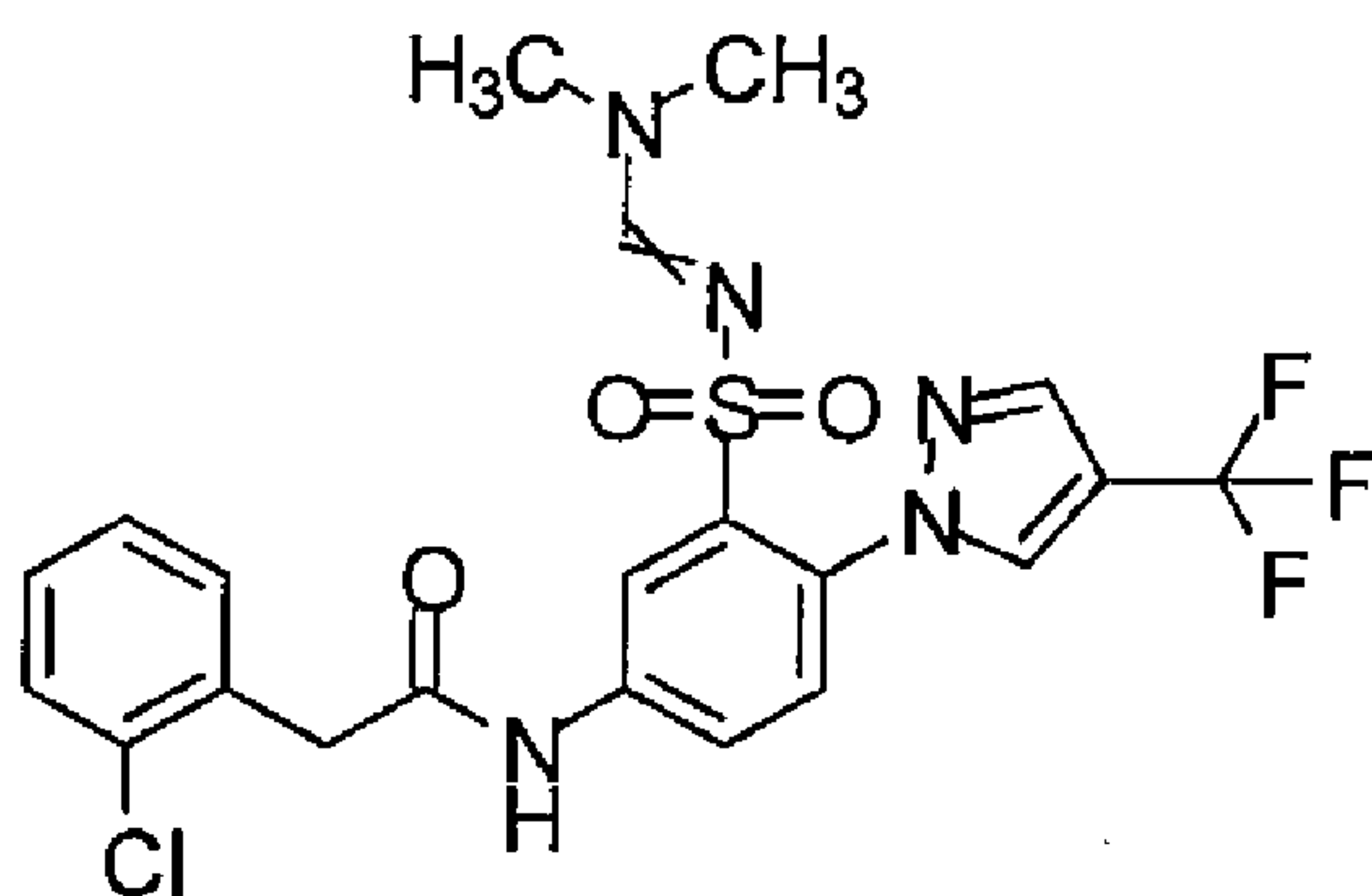
將Pd/C (10%載量，54 mg)添加至2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(418 mg, 1.01 mmol)於甲醇(10 mL)及二噁烷(10 mL)之混合物中之溶液中並在氫氣氛及室溫下攪拌過

夜。過濾掉觸媒，使用乙酸乙酯洗滌且在真空中濃縮濾液以得到粗製標題化合物(370 mg，定量，90%純度)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.74$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 344$ $[M+H]^+$

中間體22

2-(2-氯苯基)-*N*-(3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基)乙醯胺



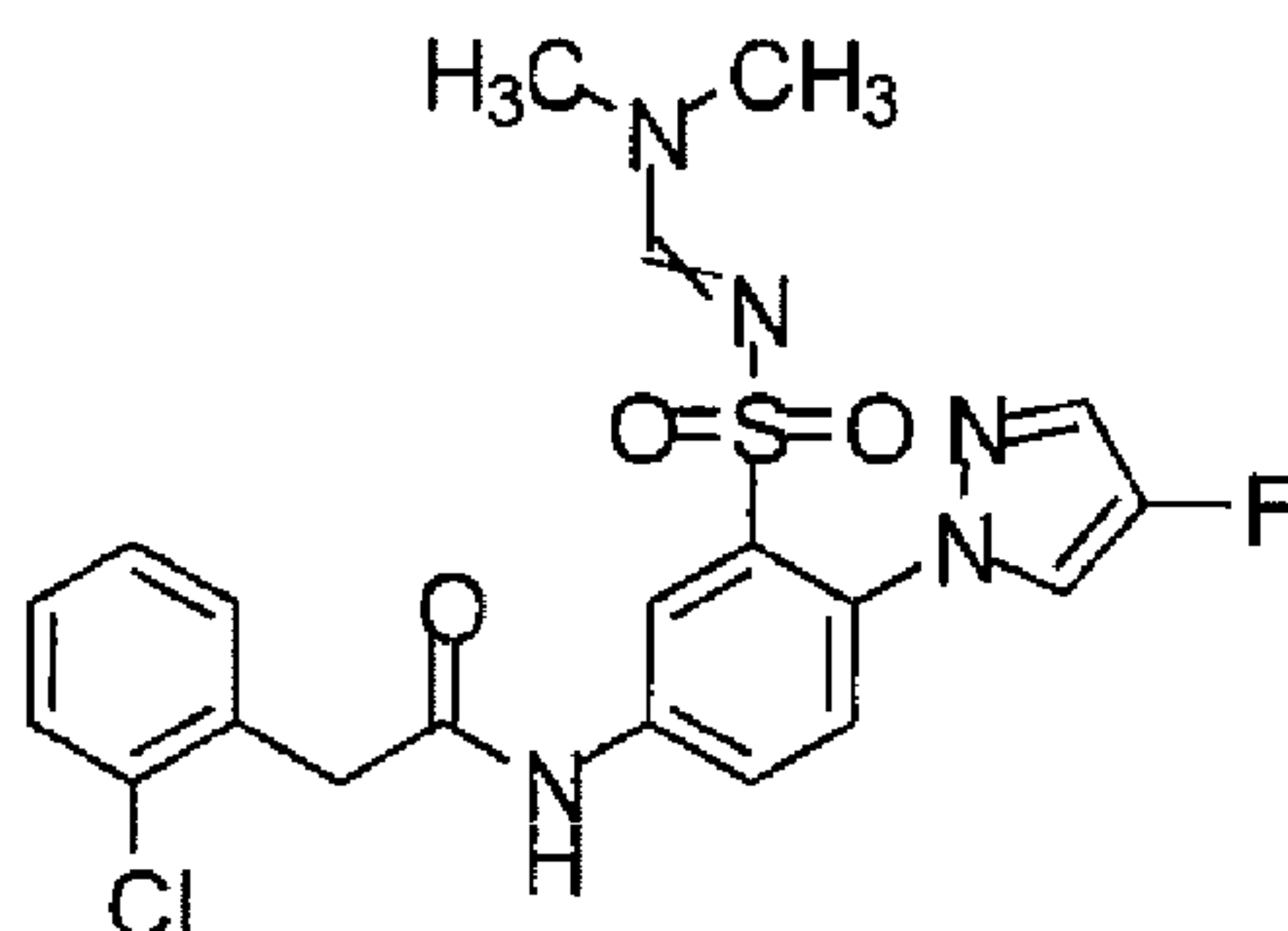
將2-(2-氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺(2.00 g, 3.92 mmol)溶於二甲基甲醯胺(13.3 mL)中並使用二甲基甲醯胺二甲基乙酸酯(935 mg, 7.85 mmol)處理，隨後在室溫下攪拌整個週末。在真空中還原反應混合物並使用二氯甲烷及水萃取。期望化合物已部分地沈澱。乾燥有機相，在真空中濃縮並藉由在正丙醇中以懸浮液形式攪拌來進一步純化，隨後過濾。合併所有沈澱部分以得到純度足以用於下一步驟之標題化合物(1.33 g, 2.59 mmol，66%產率，95%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.19$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 514$ $[M+H]^+$

主要E/Z-異構體¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 2.77 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.43 - 7.52 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.62 - 8.64 (m, 1H), 10.80 (s, 1H)。

中間體23

2-(2-氯苯基)-*N*-[3-{{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}-4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯基}乙醯胺

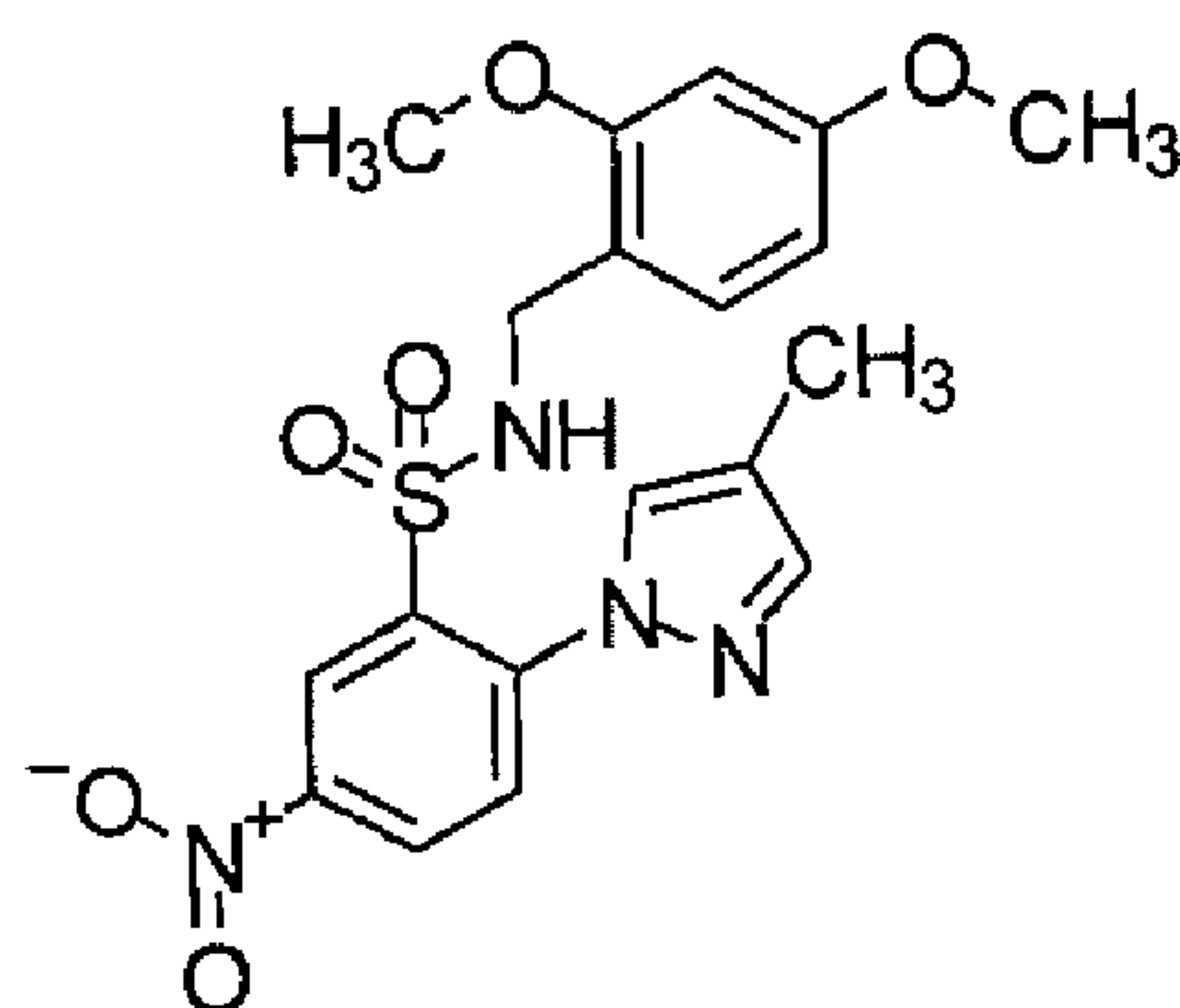


將2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺 (125 mg, 0.31 mmol) 溶於二甲基甲醯胺 (1 mL) 中，並使用二甲基甲醯胺二甲基乙酸酯 (72.9 mg, 0.61 mmol) 處理，隨後在室溫下攪拌整個週末。在真空中還原反應混合物並使用二氯甲烷及水萃取。使用鹽水洗滌有機相且藉由硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮以得到純度足以用於下一步驟之標題化合物 (167 mg，定量)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.06$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 464$ $[M+H]^+$

中間體24

N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺



向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺 (800 mg, 2.07 mmol) 於乙腈 (16 mL) 中之溶液中添加4-甲基-1*H*-吡唑 (260 μ l, 3.1 mmol, CAS-RN 7554-65-5) 及粉末狀碳酸鉀 (857 mg, 6.20 mmol) 且在140℃下於微波

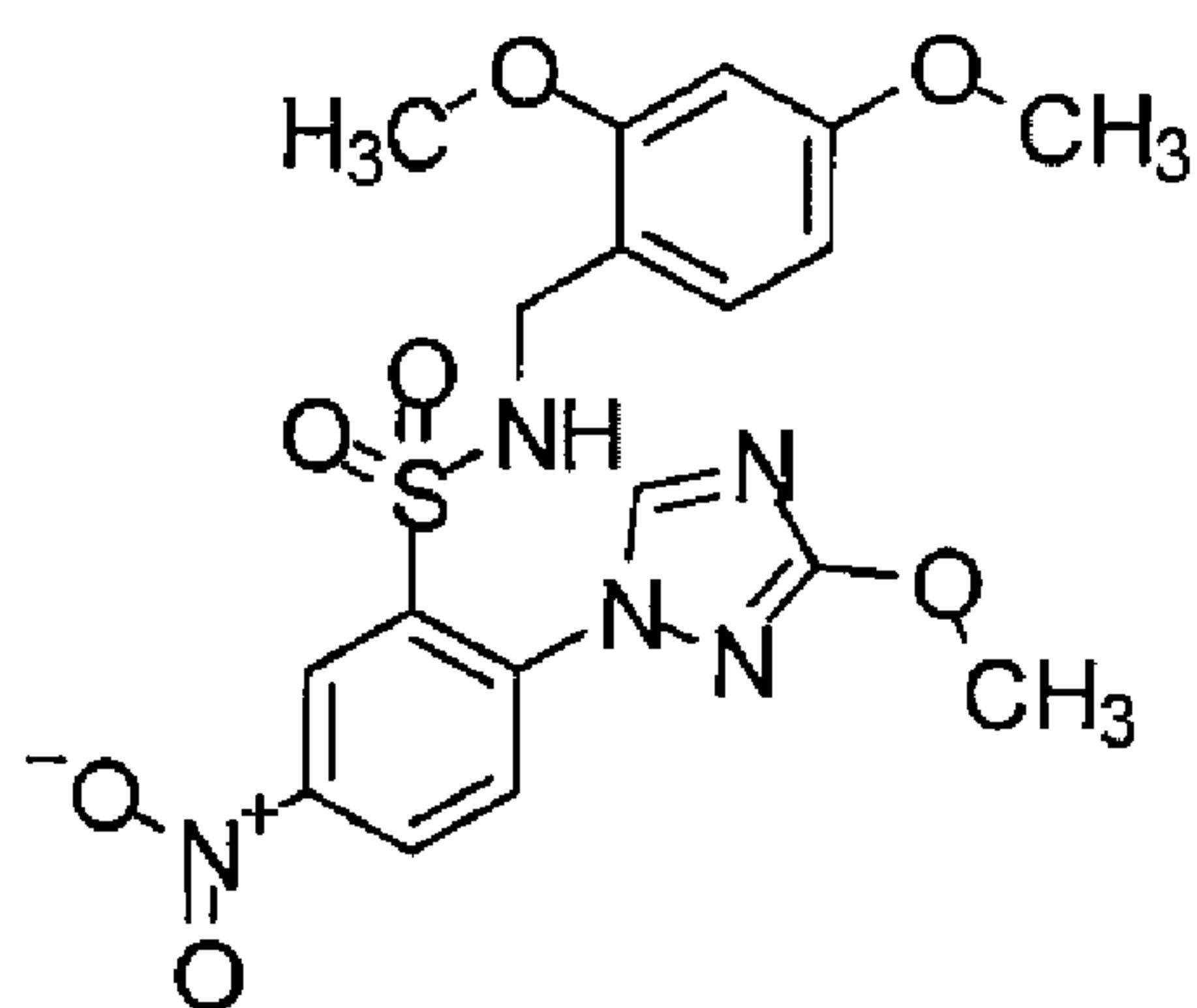
中輻照2h。在進一步添加4-甲基-1*H*-吡啶(347 μ l, 4.1 mmol)之後，將混合物在140℃下於微波中再次輻照2h。在真空中濃縮反應混合物且使用二氯甲烷及水萃取殘餘物。使用二氯甲烷將水相洗滌三次。然後，使用鹽水洗滌合併之有機相並使用沃特曼過濾器乾燥。在減壓下濃縮以得到標題化合物，藉由急速層析純化(718 mg, 64%產率, 80%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.30$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 433$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.13 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.17 (d, 2H), 6.09 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.40 (dd, 1H)。

中間體25

N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-甲氧基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺



向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(700 mg, 1.81 mmol)於乙腈(19 mL)中之溶液中添加3-甲氧基-4*H*-1,2,4-三唑(269 mg, 2.71 mmol)及粉末狀碳酸鉀(750 mg, 5.43 mmol)且將混合物在120℃下於微波中輻照1h。過濾反應混合物並在真空中濃縮，且使用二氯甲烷及水萃取殘餘物。使用二氯甲烷將水相洗滌三次。然後，使用鹽水洗滌合併之有機相並使用沃特曼過濾器乾燥。在減壓下濃縮以得到標題化合物，藉由急速層

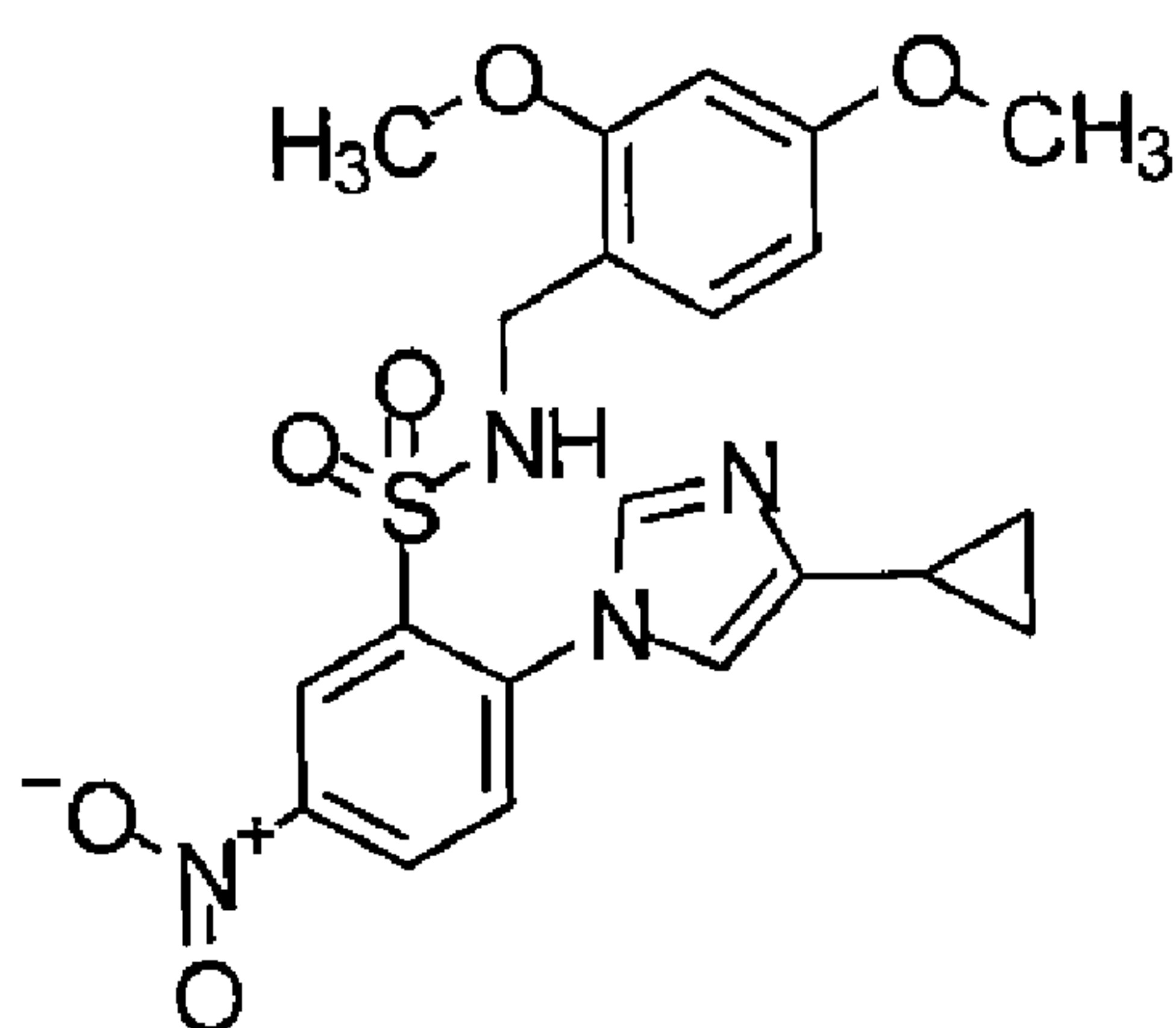
析純化(293 mg, 31%產率, 85%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.08$ min; MS (ESIpos): $m/z = 450$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.30 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.12 (d, 2H), 6.16 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H)。

中間體26

2-(4-環丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺



向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(700 mg, 1.81 mmol)於乙腈(14 mL)中之溶液中添加5-環丙基-1*H*-咪唑(294 mg, 2.71 mmol, CAS-RN 89830-98-8)及粉末狀碳酸鉀(750 mg, 5.43 mmol)且將混合物在120℃下於微波中輻照1h。添加4-環丙基-1*H*-咪唑(196 mg, 1.81 mmol)，且在140℃下繼續微波輻照2h。過濾反應混合物並在真空中濃縮，且使用二氯甲烷及水萃取殘餘物。使用二氯甲烷將水相洗滌三次。然後，使用鹽水洗滌合併之有機相並使用沃特曼過濾器乾燥。在減壓下濃縮以得到標題化合物，藉由急速層析純化(309 mg, 22%產率, 60%純度)。

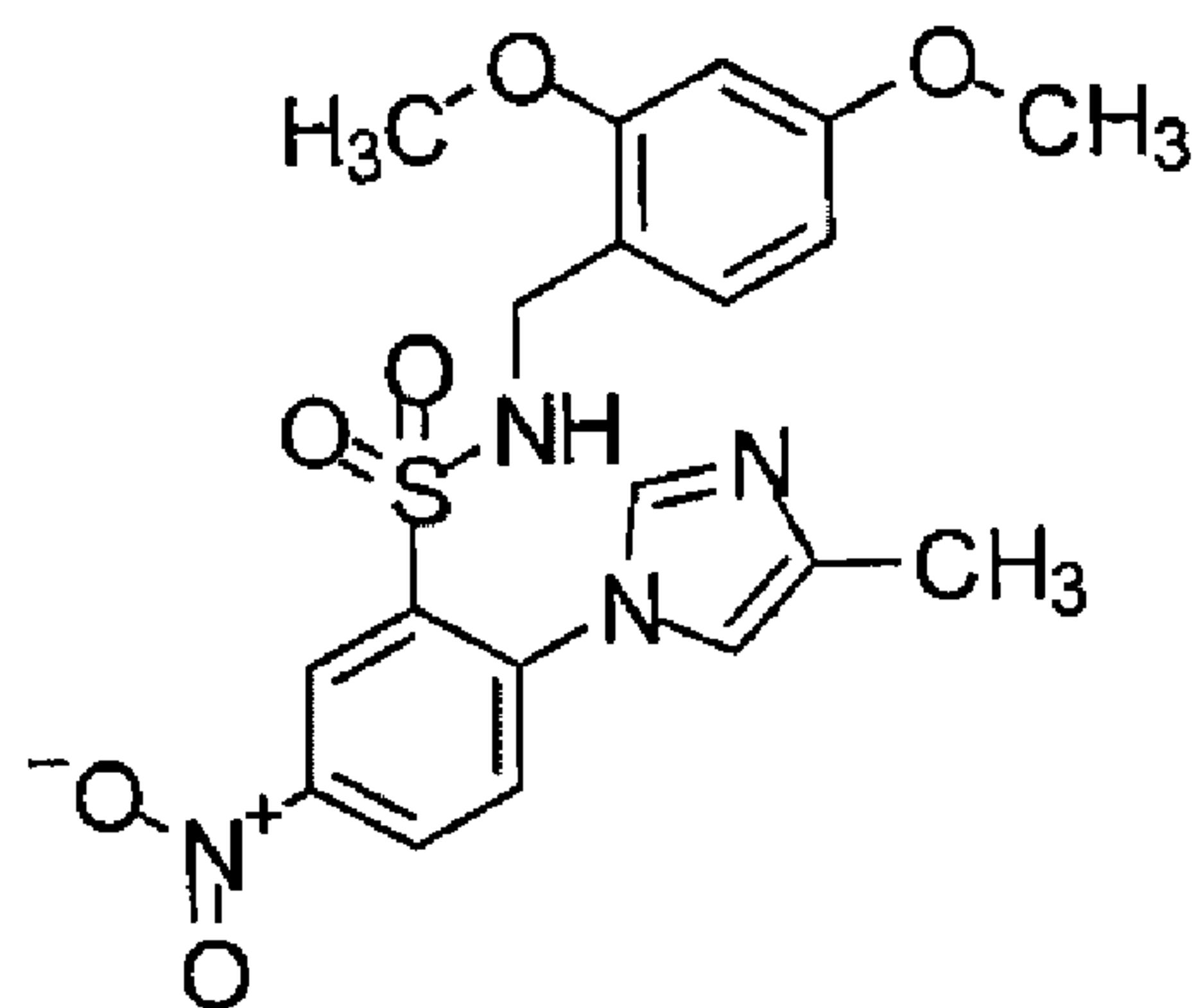
LC-MS (方法A): $R_t = 1.06$ min; MS (ESIpos): $m/z = 459$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.71 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.01 (d, 2H), 6.33 (d, 1H),

6.36 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (t, 1H)。

中間體27

N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺



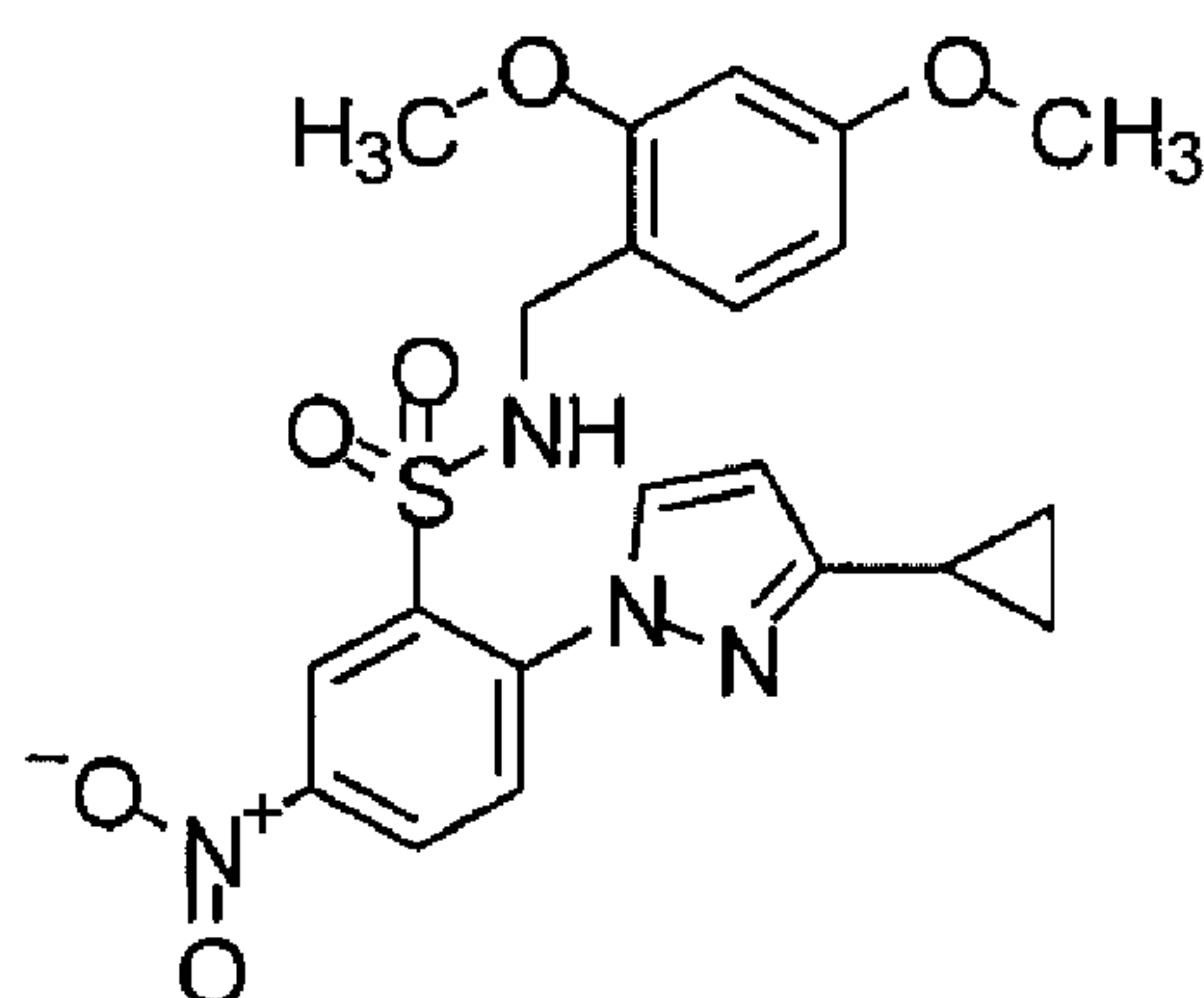
向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(700 mg, 1.81 mmol)於乙腈(14 mL)中之溶液中添加5-甲基-1*H*-咪唑(223 mg, 2.71 mmol, CAS-RN 822-36-6)及粉末狀碳酸鉀(750 mg, 5.43 mmol)且將混合物在110℃下於微波中輻照2h。添加4-甲基-1*H*-咪唑(223 mg, 2.71 mmol)，且在110℃下繼續微波輻照2h。過濾反應混合物並在真空中濃縮，且使用二氯甲烷及水萃取殘餘物。使用二氯甲烷將水相洗滌三次。然後，使用鹽水洗滌合併之有機相並使用沃特曼過濾器乾燥。在減壓下濃縮以得到標題化合物，藉由急速層析純化(252 mg，29%產率，90%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.03$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 433$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.18 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.01 (d, 2H), 6.33 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.46 (t, 1H)。

中間體28

2-(3-環丙基-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺



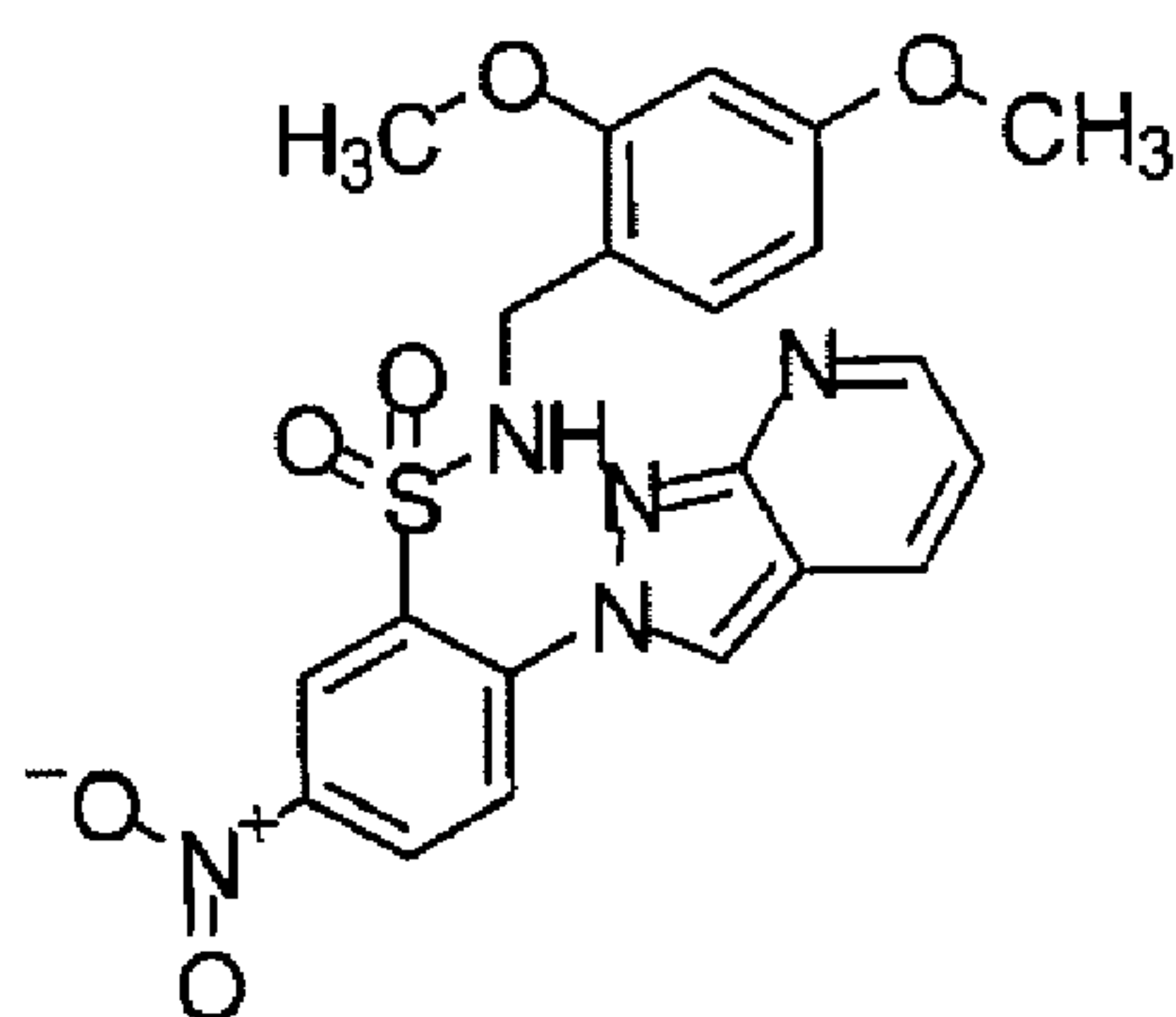
向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(700 mg, 1.81 mmol)於乙腈(14 mL)中之溶液中添加3-環丙基-1*H*-吡啶(240 μ l, 2.71 mmol, CAS-RN 100114-57-6)及粉末狀碳酸鉀(750 mg, 5.43 mmol)且將混合物在120℃下於微波中輻照1h。添加5-環丙基-1*H*-吡啶(240 μ l, 2.71 mmol)，且在140℃下繼續微波輻照2h。過濾反應混合物並在真空中濃縮，且使用二氯甲烷及水萃取殘餘物。使用二氯甲烷將水相洗滌三次。然後，使用鹽水洗滌合併之有機相並使用沃特曼過濾器乾燥。在減壓下濃縮以得到標題化合物，藉由急速層析純化(187 mg, 21%產率, 95%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.34$ min, MS (ESIpos): $m/z = 459$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.76 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.39 (dd, 1H)。

中間體29

***N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)苯磺醯胺**



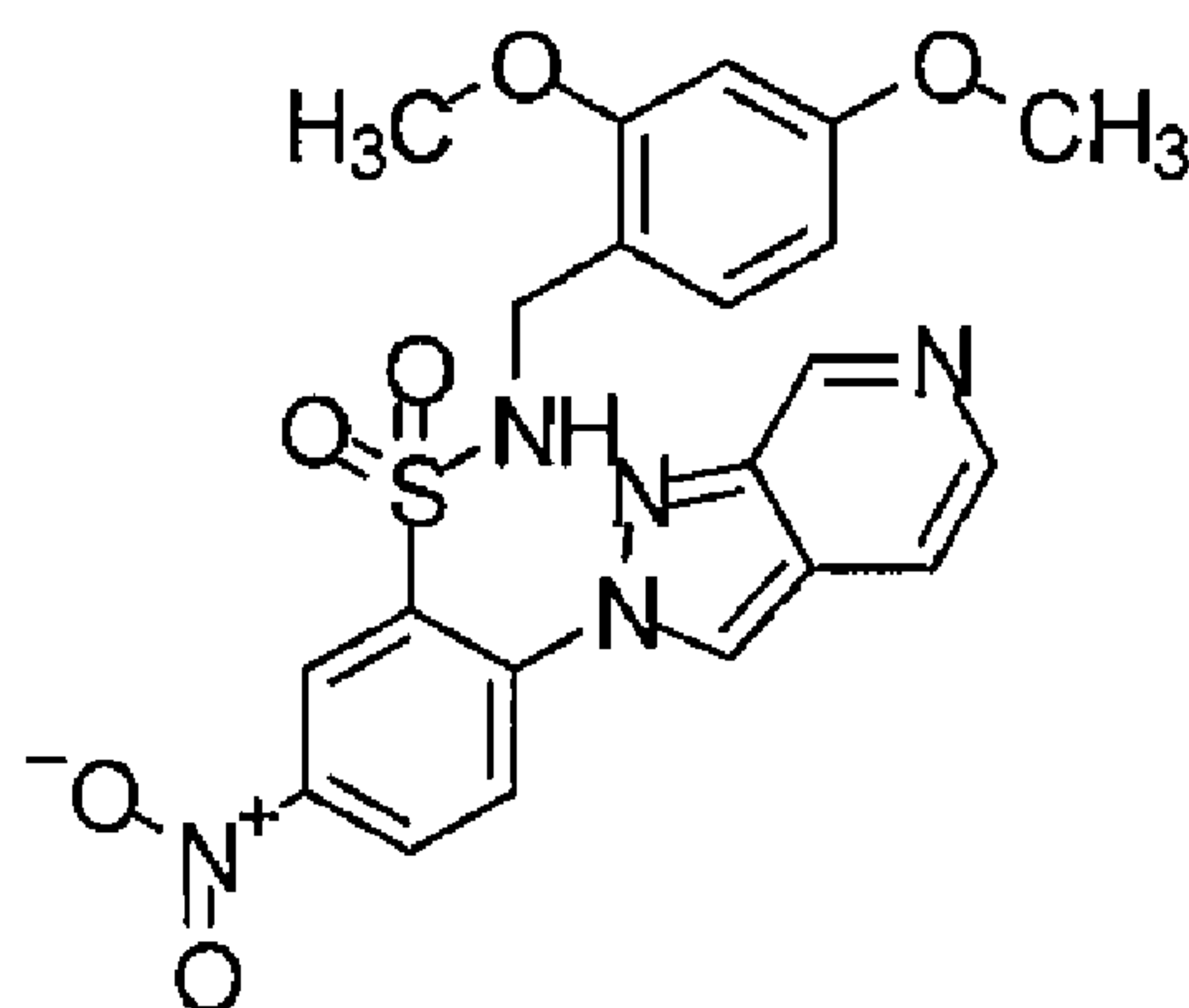
向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(700 mg, 1.81 mmol)於乙腈(18 mL)中之溶液中添加1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(307 mg, 2.58 mmol, CAS-RN 271-73-8)及粉末狀碳酸鉀(750 mg, 5.43 mmol)且將混合物在120℃下於微波中輻照2h。過濾反應混合物並在真空中濃縮，且使用二氯甲烷及水萃取殘餘物。使用二氯甲烷將水相洗滌三次。然後，使用鹽水洗滌合併之有機相並使用沃特曼過濾器乾燥。在減壓下濃縮以得到標題化合物，藉由急速層析純化(428 mg, 37%產率, 70%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.24$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 470$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.51 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.65 (s, 1H)。

中間體30

N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-2-基)苯磺醯胺



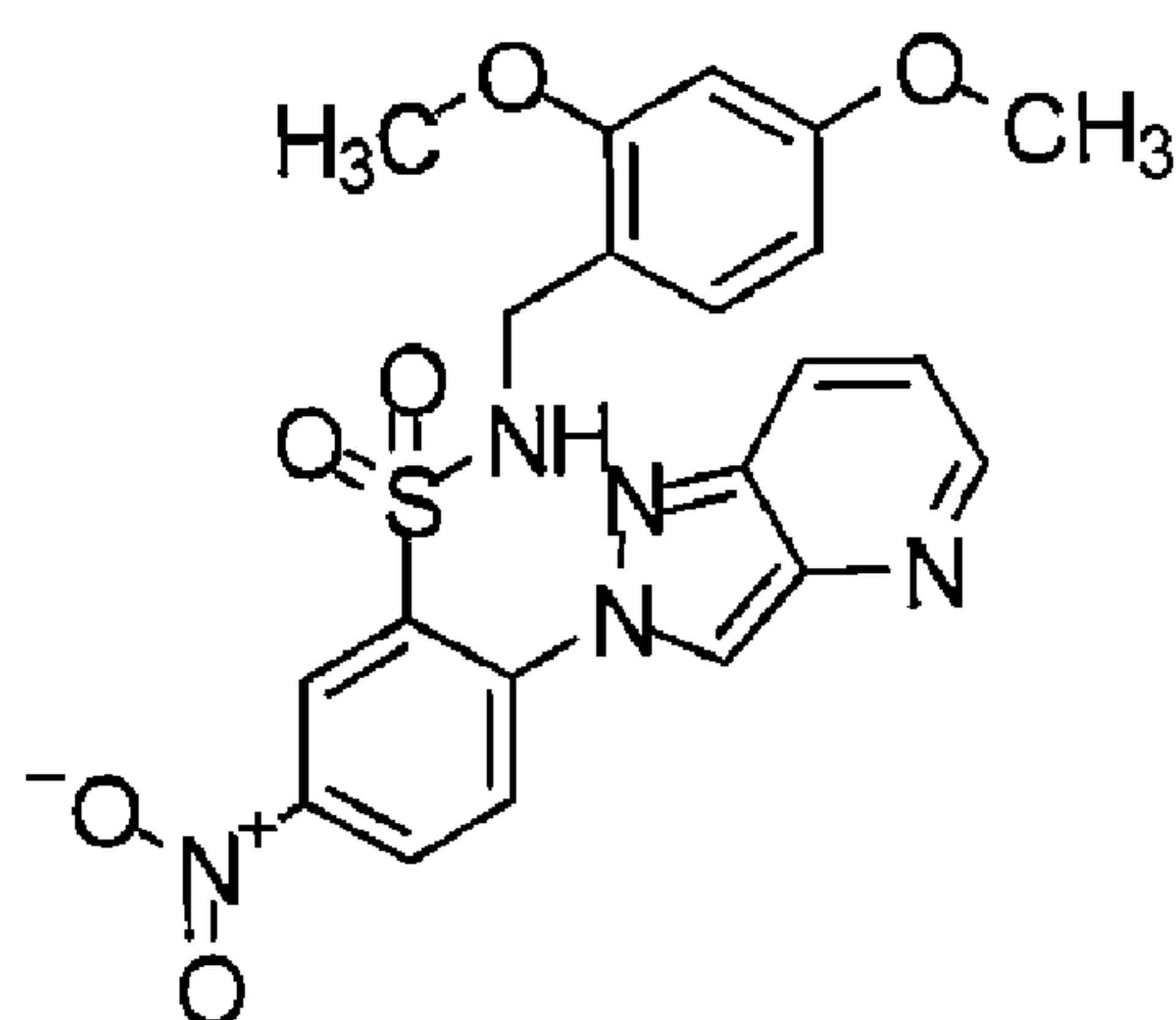
向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(700 mg, 1.81 mmol)於乙腈(18 mL)中之溶液中添加1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶(307 mg, 2.58 mmol, CAS-RN 271-47-6)及粉末狀碳酸鉀(750 mg, 5.43 mmol)且將混合物在120℃下於微波中輻照2h。過濾反應混合物並在真空中濃縮，且使用二氯甲烷及水萃取殘餘物。使用二氯甲烷將水相洗滌三次。然後，使用鹽水洗滌合併之有機相並使用沃特曼過濾器乾燥。在減壓下濃縮以得到標題化合物，藉由急速層析純化(610 mg, 72%產率, 95%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.15$ min, MS (ESIpos): $m/z = 470$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.55 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.15 (d, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.99 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.00 (s, 1H)。

中間體31

N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)苯磺醯胺



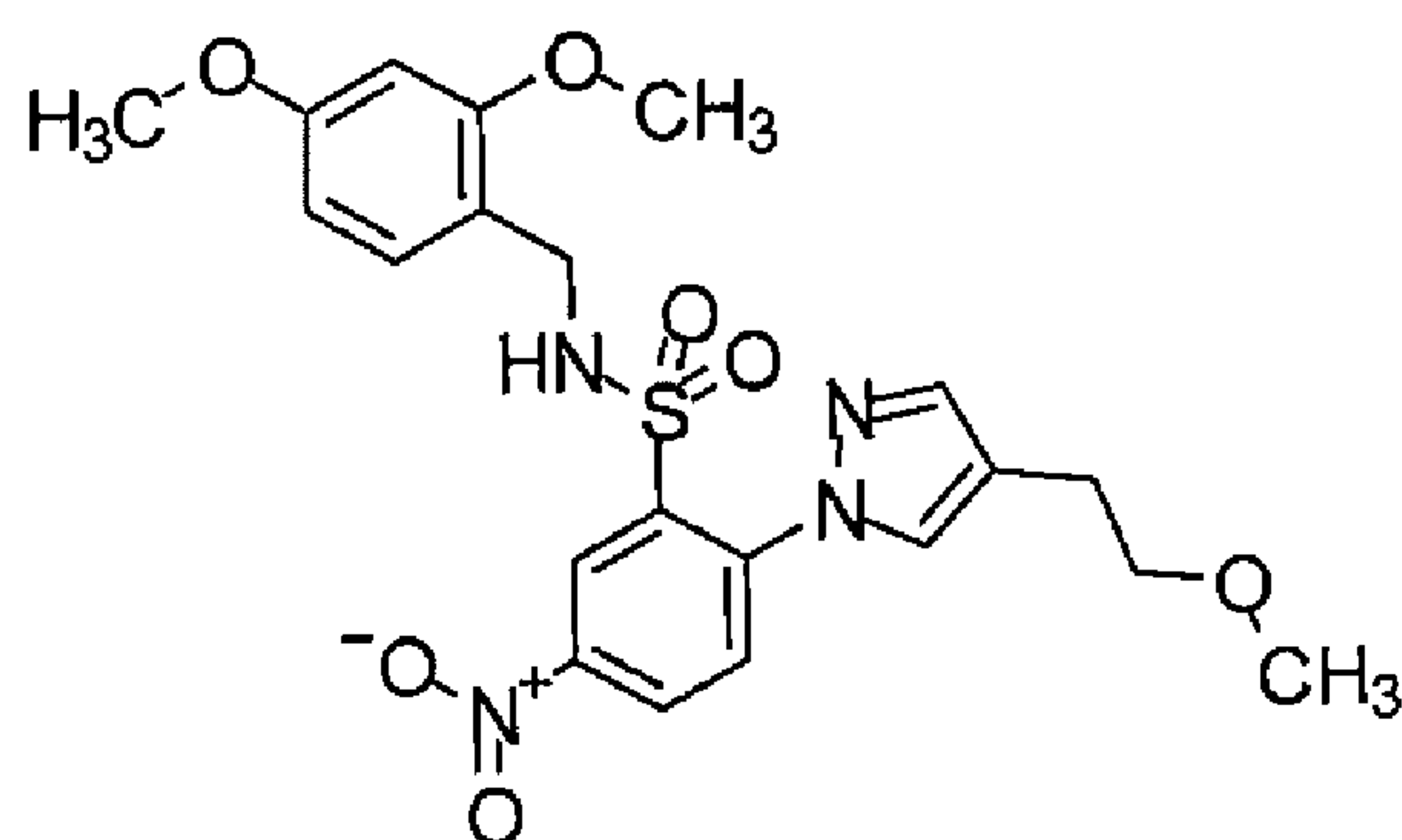
向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(700 mg, 1.81 mmol)於乙腈(18 mL)中之溶液中添加1*H*-吡啶并[4.3-*b*]吡啶(307 mg, 2.58 mmol, CAS-RN 272-52-6)及粉末狀碳酸鉀(750 mg, 5.43 mmol)且將混合物在120℃下於微波中輻照2h。過濾反應混合物並在真空中濃縮，且使用二氯甲烷及水萃取殘餘物。使用二氯甲烷將水相洗滌三次。然後，使用鹽水洗滌合併之有機相並使用沃特曼過濾器乾燥。在減壓下濃縮以得到標題化合物，藉由急速層析純化(270 mg，20%產率，60%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.16$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 470$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.55 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.18 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.00 (t, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H)。

中間體32

N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡啶-1-基]-5-硝基苯磺醯胺



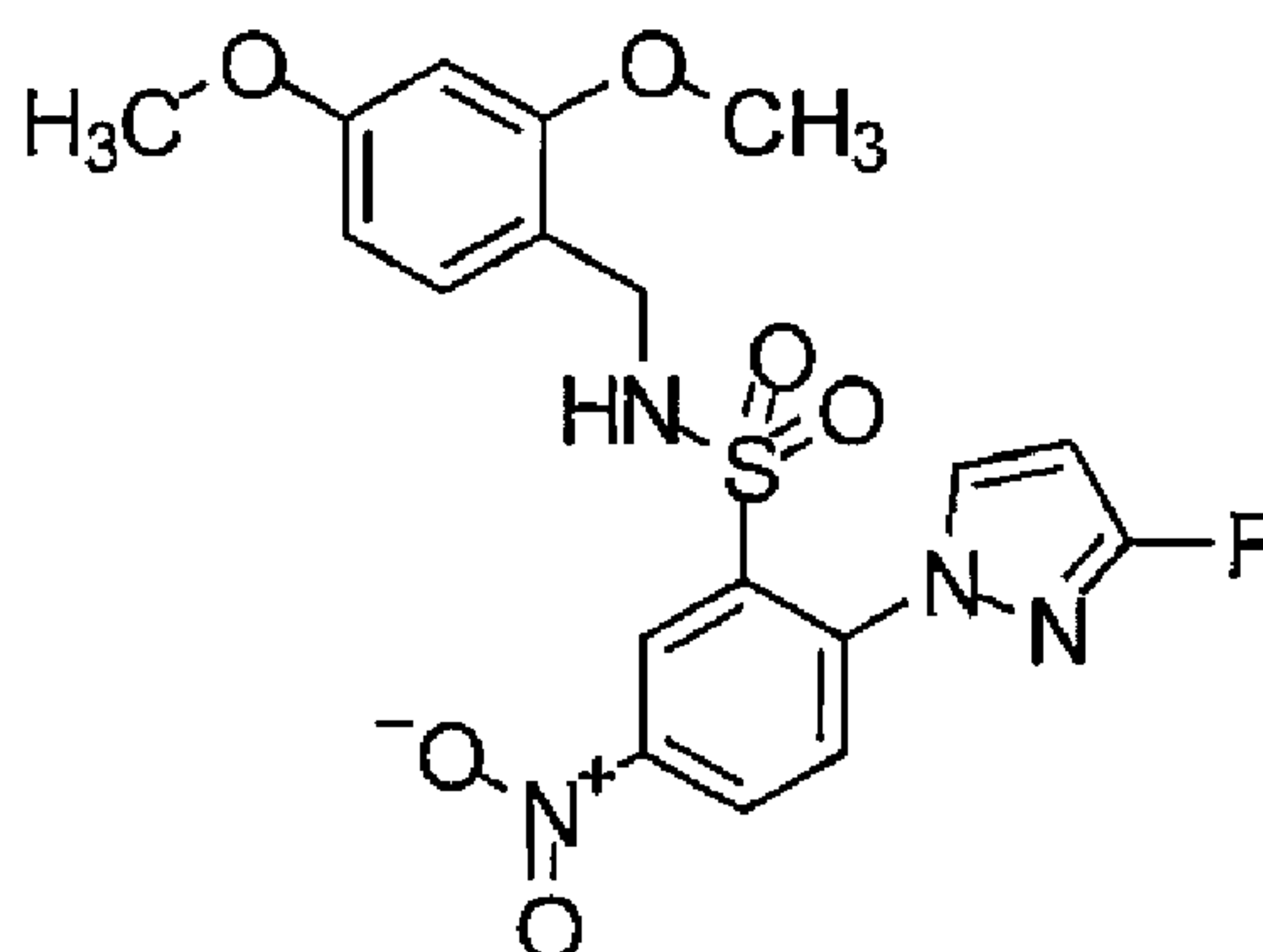
向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(1.41 g, 3.65 mmol)於乙腈(16 mL)中之溶液中添加4-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑(260 μ l, 3.1 mmol, CAS-RN 1696383-18-12)及粉末狀碳酸鉀(1.51 g, 10.9 mmol)且在140℃下於微波中輻照2h。過濾反應混合物，在真空中濃縮，且藉由HPLC純化殘餘物(300 mg，15%產率，85%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.26$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 477$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.75 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.40 (dd, 1H)。

中間體33

N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-氟-1*H*-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺



向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(700 mg, 1.81 mmol)於乙腈(19 mL)中之溶液中添加3-氟-1*H*-吡唑(234 mg, 2.71 mmol, CAS-

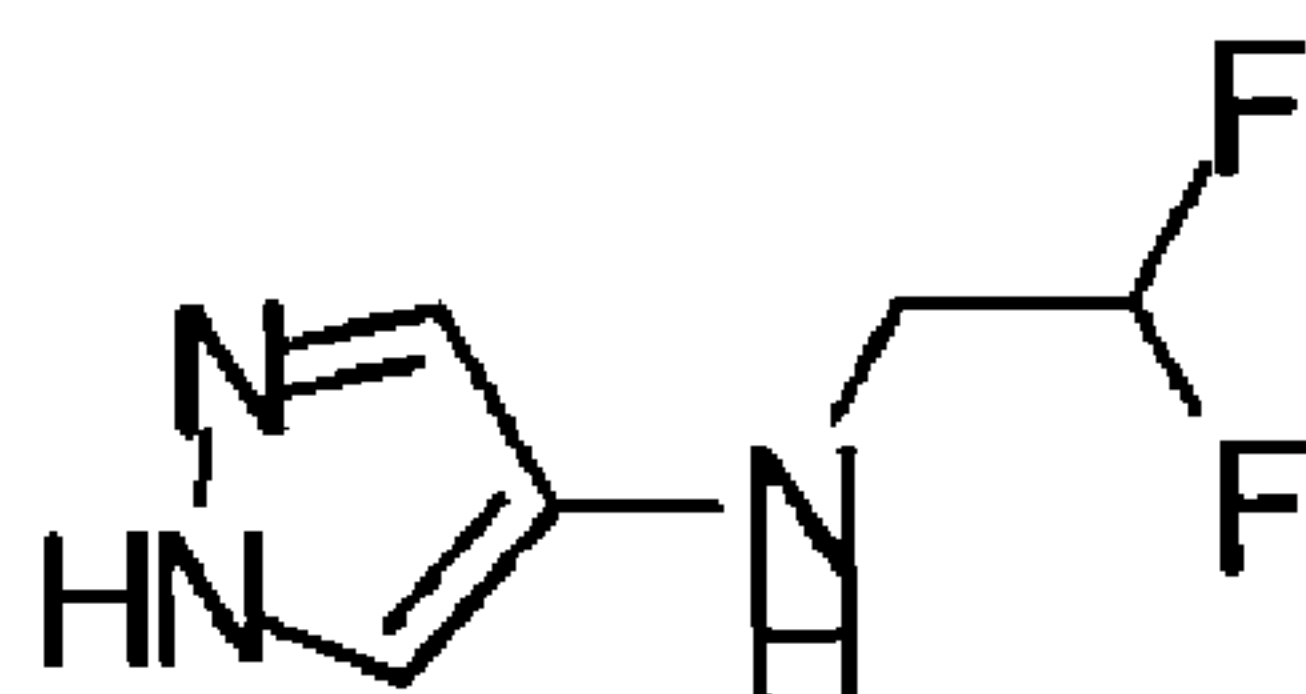
RN 14521-81-4)及粉末狀碳酸鉀(750 mg, 5.43 mmol)且將混合物在120℃下於微波中輻照2h。添加3-氟-1*H*-吡啶(234 mg, 2.71 mmol)，且在120℃下繼續微波輻照2h。過濾反應混合物並在真空中濃縮，且使用二氯甲烷及水萃取殘餘物。使用二氯甲烷將水相洗滌三次。然後，使用鹽水洗滌合併之有機相並使用沃特曼過濾器乾燥。在減壓下濃縮以得到標題化合物，藉由急速層析純化(567 mg，61%產率，85%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.25$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 437$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.52 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.46 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H)。

中間體34

N-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡啶-4-胺



向1*H*-吡啶-4-胺(300 mg，95%純度，3.43 mmol)於乙腈(17 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙基酯(690 μl , 5.1 mmol, CAS-RN 74427-22-8)、粉末狀碳酸鉀(1.06 g, 7.65 mmol)及三乙胺(720 μL , 5.1 mmol)。將混合物加熱至120℃過夜。對於處理而言，過濾，且使用乙酸乙酯沖洗固體。在真空中濃縮濾液，隨後實施急速層析以得到標題化合物(505 mg，90%產率，90%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.43$ min

MS (ESIpos): $m/z = 148$ $(M+H)^+$

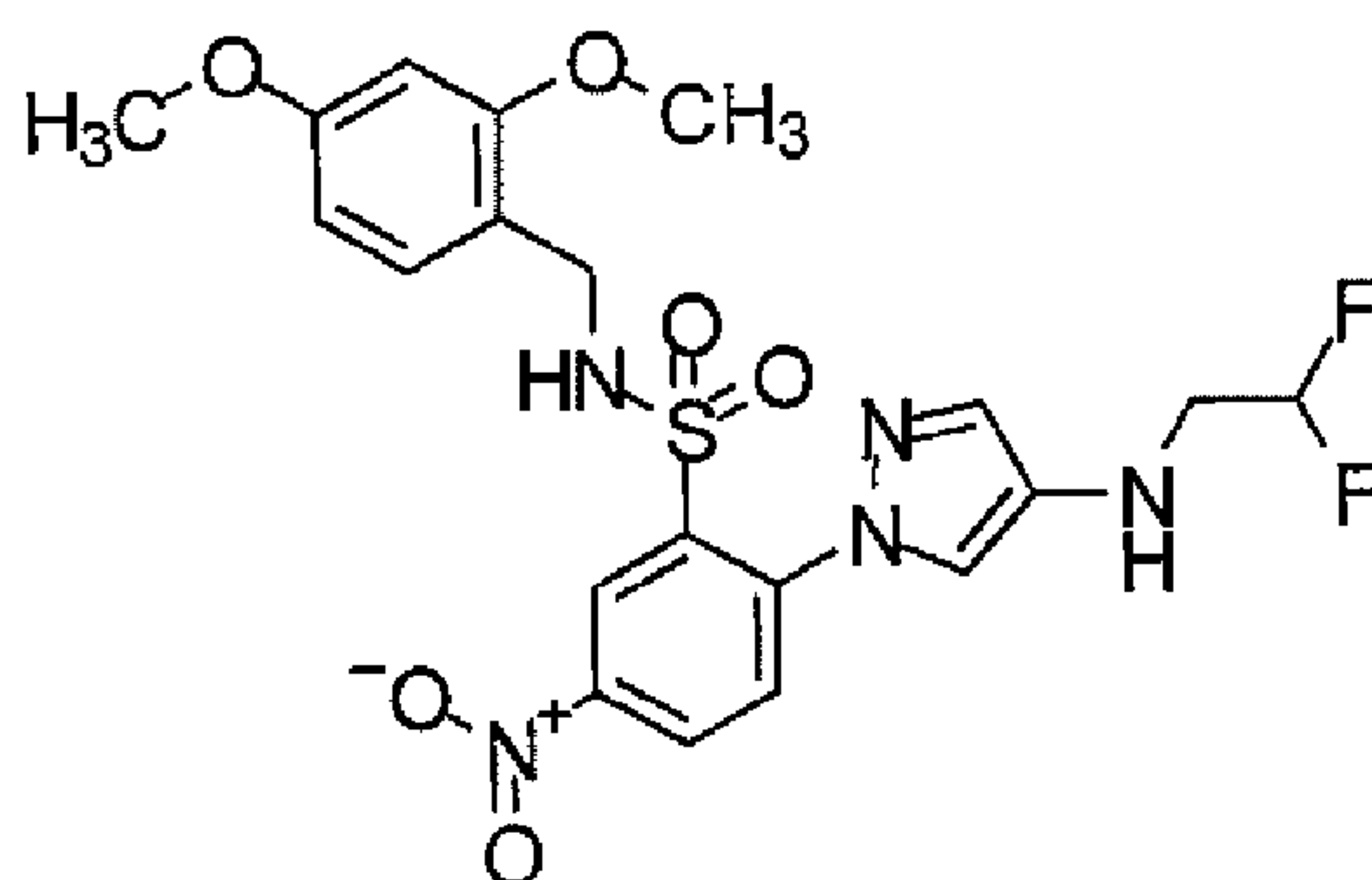
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.23 (tdd, 2H), 4.72 (t,

第 147 頁(發明說明書)

1H), 6.05 (tt, 1H), 7.12 (s, 2H), 12.10 (s, 1H)。

中間體35

**2-{4-[(2,2-二氟乙基)胺基]-1*H*-吡啶-1-基}-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基
苯磺醯胺**



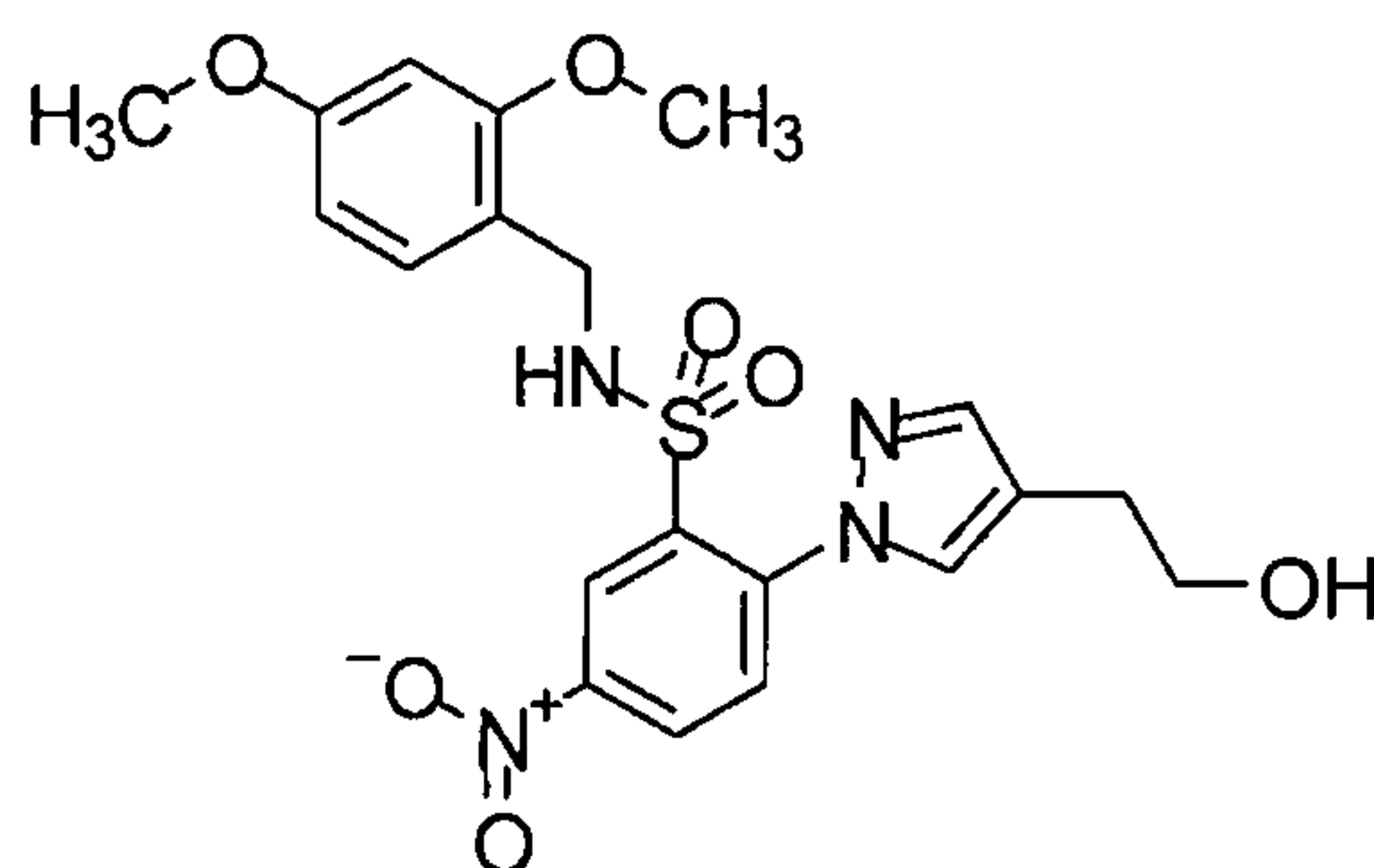
向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(623 mg, 1.53 mmol)於乙腈(16 mL)中之溶液中添加*N*-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡啶-4-胺(500 mg, 3.06 mmol)及粉末狀碳酸鉀(634 mg, 4.59 mmol)且在120℃下於微波中輻照12h。過濾反應混合物，在真空中濃縮，且藉由急速層析純化殘餘物(280 mg, 31%產率, 85%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.23$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 498$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.38 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 5.49 (t, 1H), 6.08 (d, 1H), 6.15 (tt, 1H), 6.25 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.38 (dd, 1H)。

中間體36

***N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-羥乙基)-1*H*-吡啶-1-基]-5-硝基苯磺醯胺**



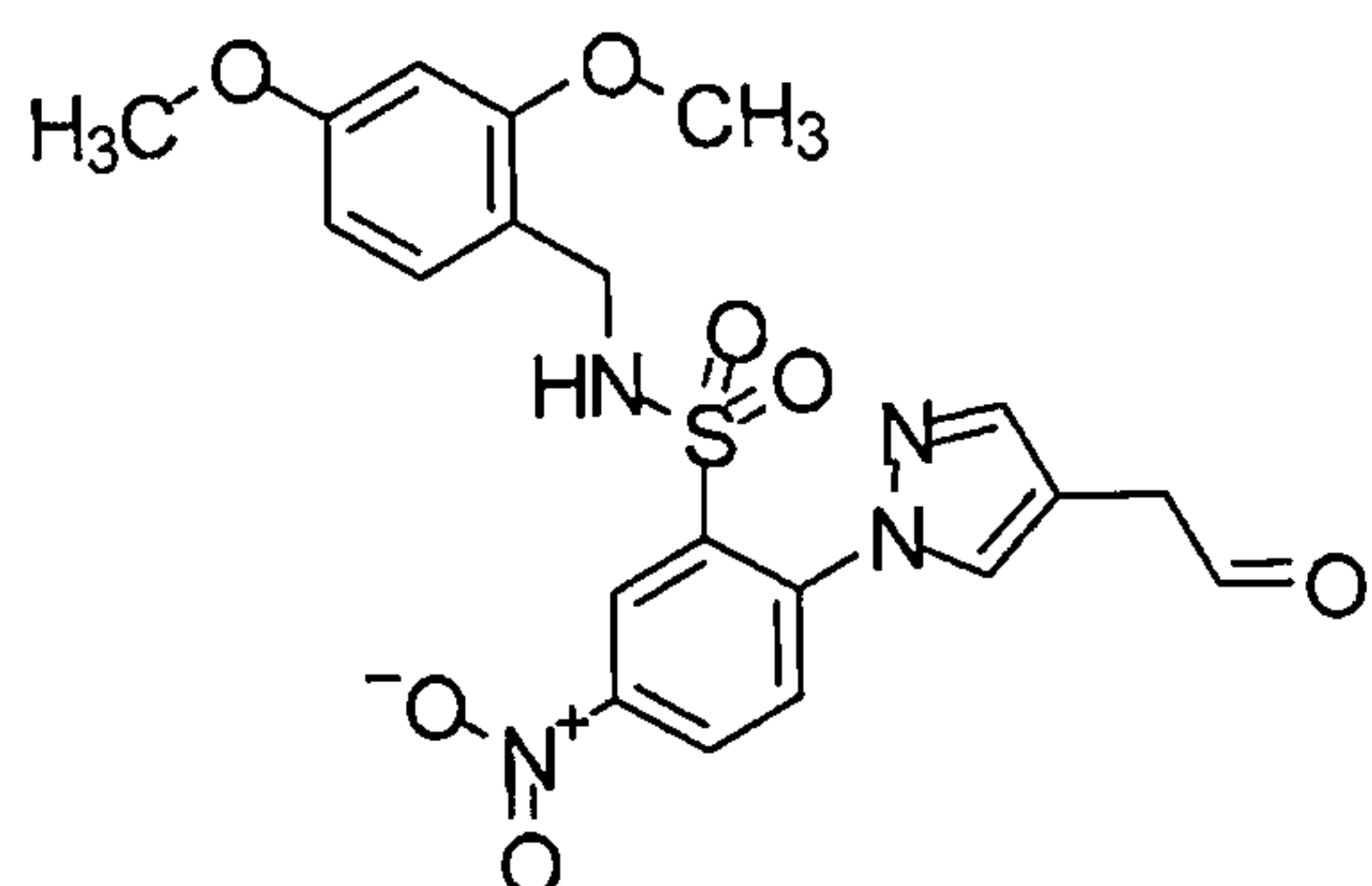
向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(661 mg, 1.71 mmol)於乙腈(13 mL)中之溶液中添加2-(1*H*-吡唑-4-基)乙醇(383 mg, 3.42 mmol, CAS-RN 180207-57-2)及粉末狀碳酸鉀(944 mg, 6.83 mmol)，且將混合物在140℃下於微波中輻照2h。使用水稀釋反應混合物並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相並使用沃特曼過濾器乾燥。在減壓下濃縮以得到標題化合物，藉由急速層析純化(285 mg, 34%產率, 95%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.08$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 463$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 2.66 (t, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.62 (td, 2H), 4.17 (d, 2H), 4.75 (t, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.40 (dd, 1H)。

中間體37

N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(2-側氧基乙基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺



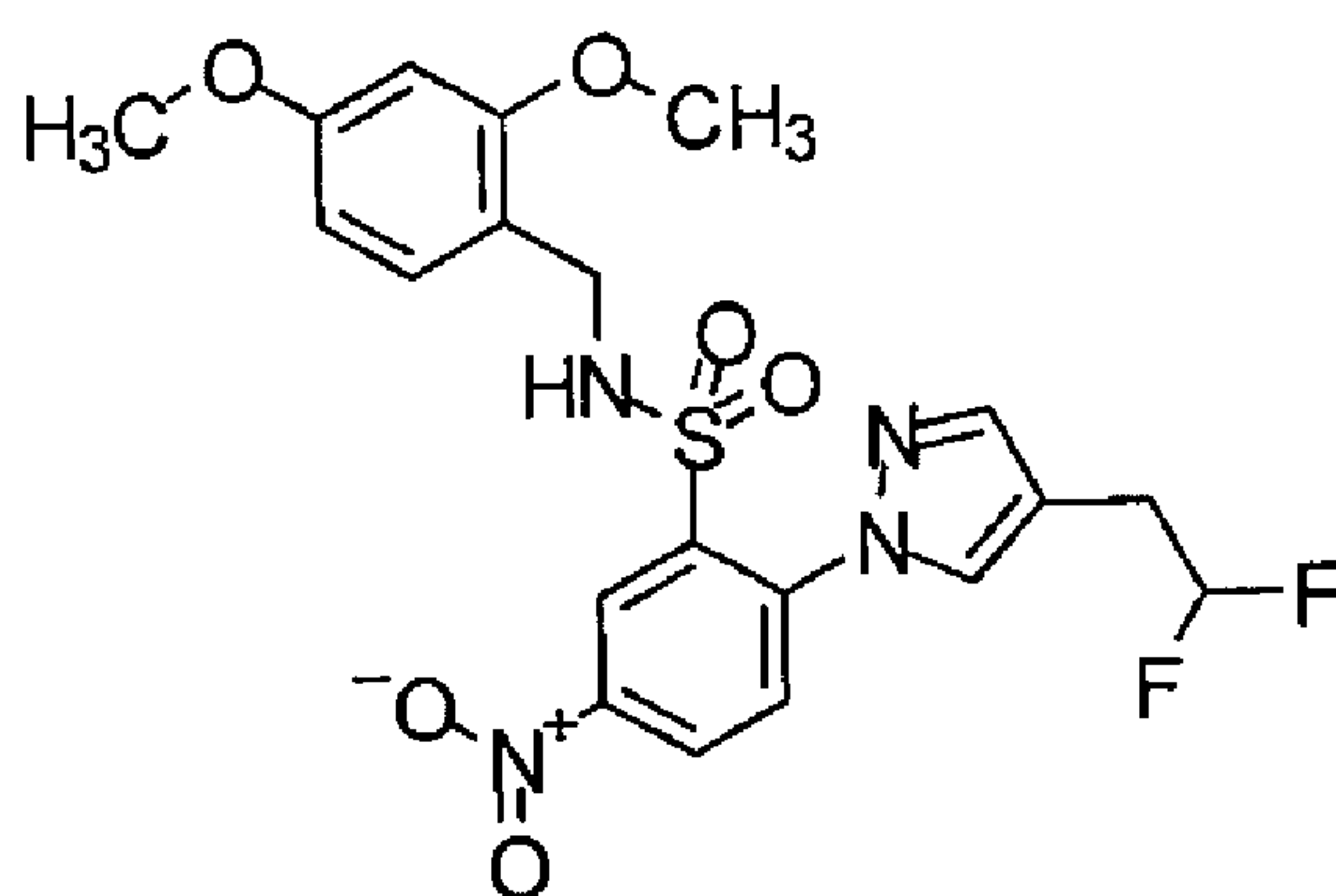
向*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-羥乙基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-硝基苯磺醯胺(279 mg, 573 μ mol, 95%純度)於二氯甲烷(19 mL)中之溶液中添加1,1,1-參(乙醯基氧基)-1 λ^5 ,2-苯碘醯-3(1*H*)-酮(486 mg, 1.15 mmol), 且將混合物在室溫下攪拌2h。使用硫代硫酸鈉水溶液(10%)及飽和碳酸氫鈉水溶液(1:1)稀釋反應混合物, 並使用二氯甲烷萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相並使用沃特曼過濾器乾燥。在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物, 其未經進一步純化即使用(440 mg, 33%產率, 20%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 461$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.44 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 4.17 (d, 2H), 6.12 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 9.71 (t, 1H)。

中間體38

2-[4-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-1-基]-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺



向粗製*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(2-側氧基乙基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(440 mg, 191 μ mol, 20%純度)於四氫呋喃(500 μ L)中之溶液中添加2-甲氧基-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-(三氟- λ^4 -硫基)乙烷胺(210 mL,

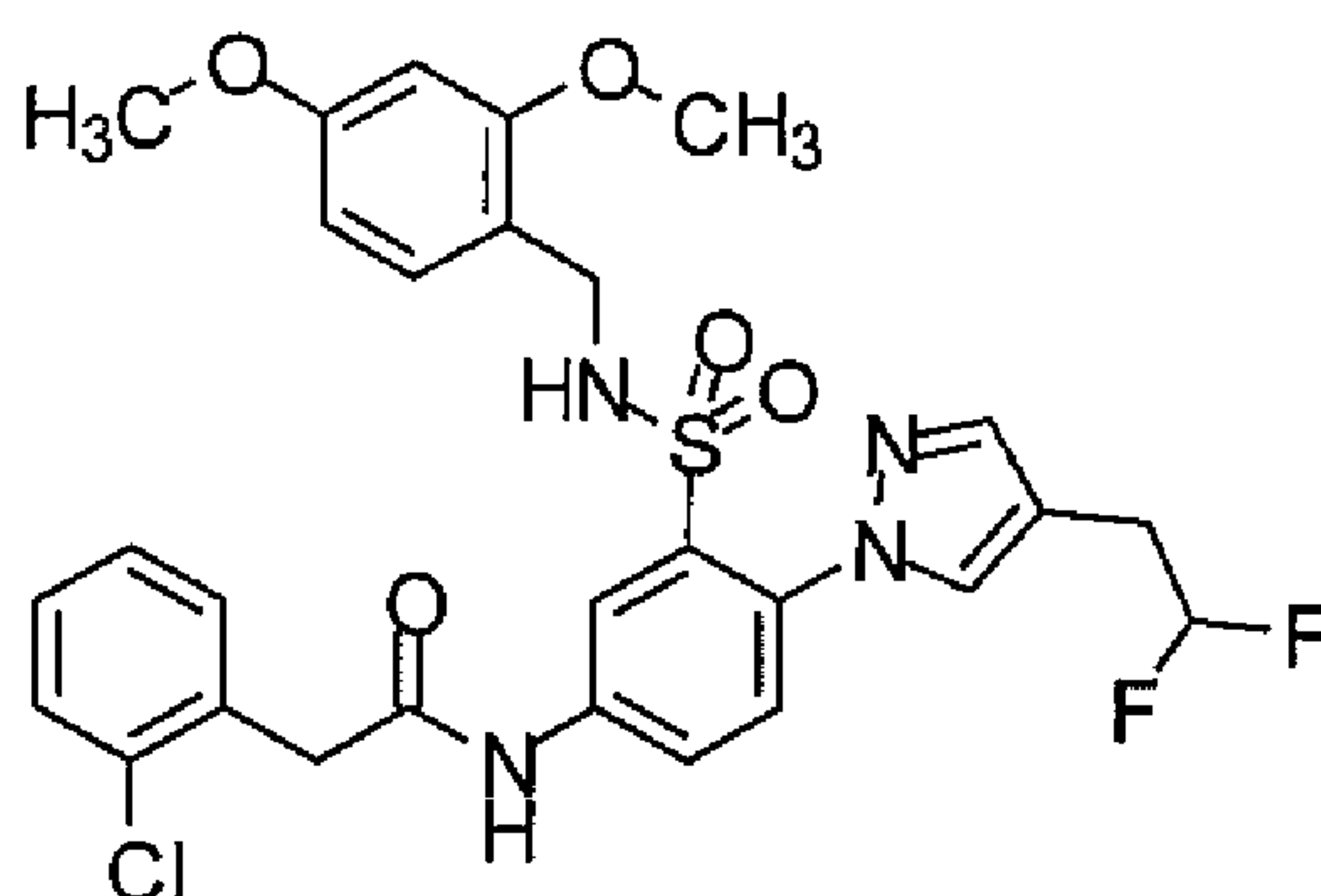
2.7 M於甲苯中，570 μmol)，且將混合物在室溫下攪拌過夜。使用乙酸乙酯稀釋反應混合物，並使用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。使用沃特曼過濾器乾燥有機相並在真空中蒸發。藉由急速層析純化以得到標題化合物 (56 mg，43%產率，70%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.26 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 483 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3.16 (td, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.12 (d, 1H), 6.26 (tt, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H)。

中間體39

2-(2-氯苄基)-*N*-{4-[4-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡啶-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苄基}乙醯胺



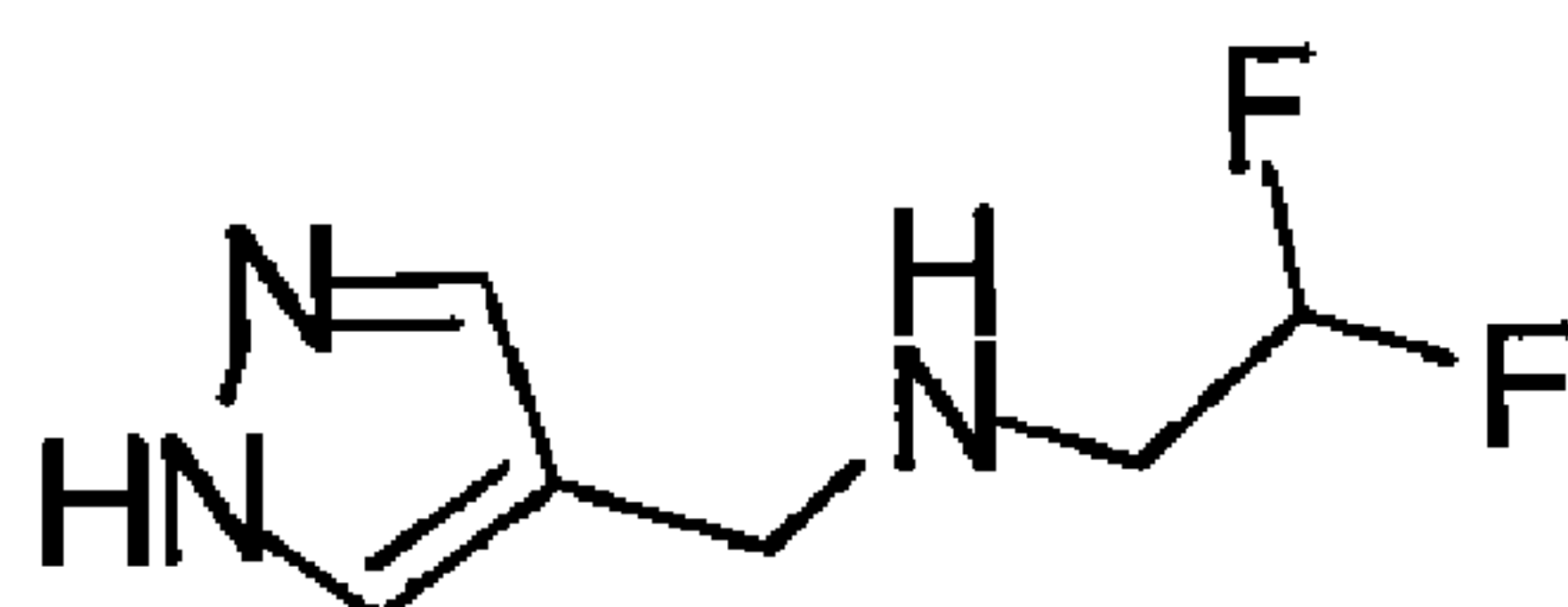
將二水合氯化錫(II) (530 mg, 2.35 mmol)添加至2-[4-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡啶-1-基]-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(227 mg, 469 μmol)於二噁烷(6 mL)中之溶液中，隨後在70°C下攪拌6h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，使用鹽水洗滌，使用硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮以得到245 mg粗製5-胺基-2-[4-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡啶-1-基]-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(217 mg)溶於DMF (6 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(84 mg, 492 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(230 μ L, 1.3 mmol)及HATU (187 mg, 492 μ mol)。將反應混合物在室溫下攪拌3.5h。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(336 mg, 40%純度，經2個步驟之產率為47%)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.34$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 605$ ($M+H$)⁺

中間體40

2,2-二氟-*N*-(1*H*-吡唑-4-基甲基)乙烷胺

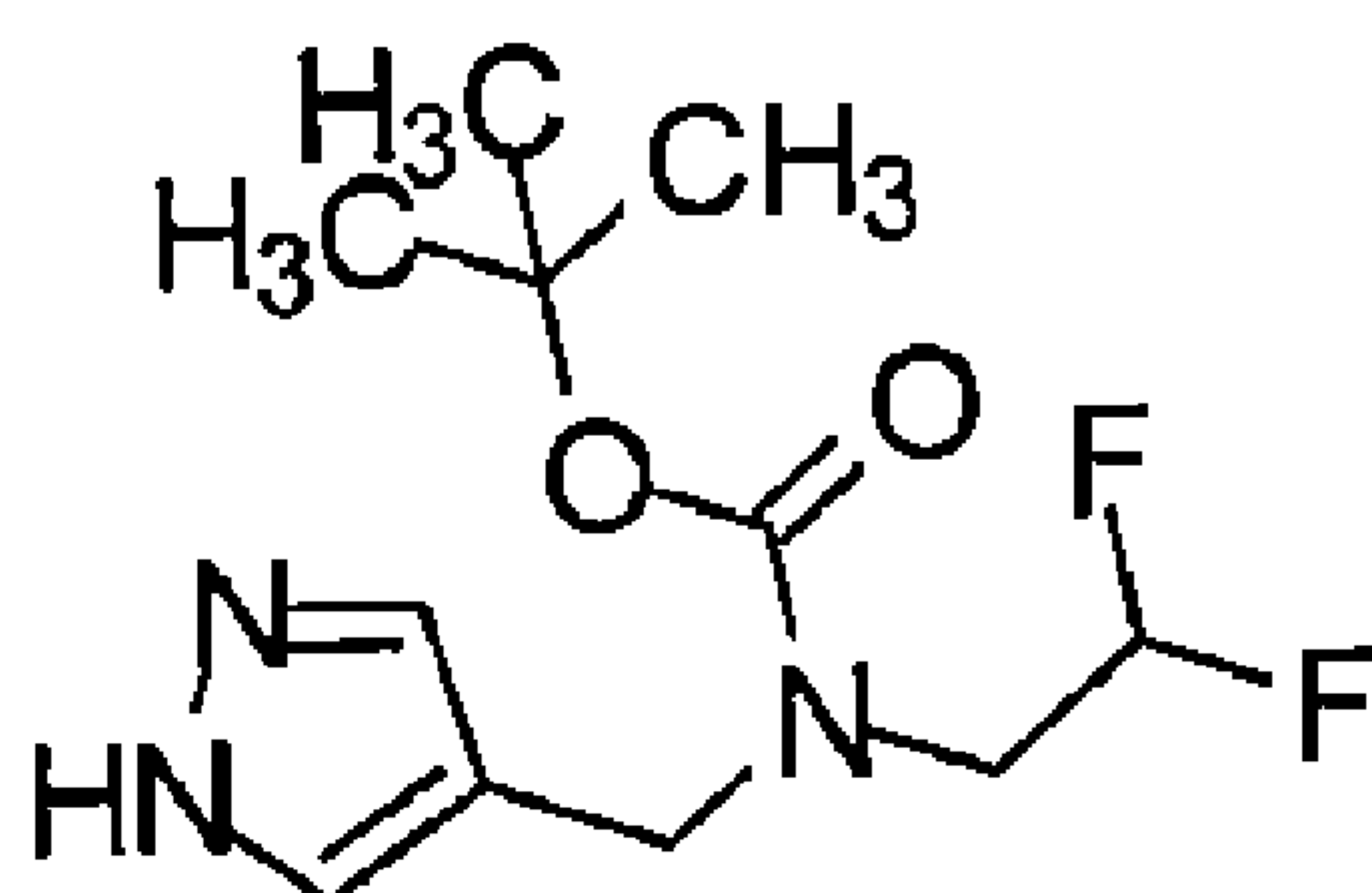


向1-(1*H*-吡唑-4-基)甲胺二鹽酸鹽(500 mg, 2.94 mmol)於乙腈(30 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸2,2-二氟乙基酯(590 μ L, 4.4 mmol, CAS-RN 74427-22-8)、粉末狀碳酸鉀(1.02 g, 7.35 mmol)及三乙胺(1.2 mL, 8.8 mmol)。將混合物加熱至100°C保持4h且降至70°C過夜。對於處理而言，過濾，且使用二氯甲烷沖洗固體。在真空中濃縮濾液，隨後使用二氯甲烷萃取殘餘物並蒸發有機相以得到標題化合物(482 mg, 86%產率，85%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.49$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 162$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 2.82 (td, 2H), 3.61 (s, 2H), 5.98 (tt, 1H), 7.50 (s, 2H)。

中間體41

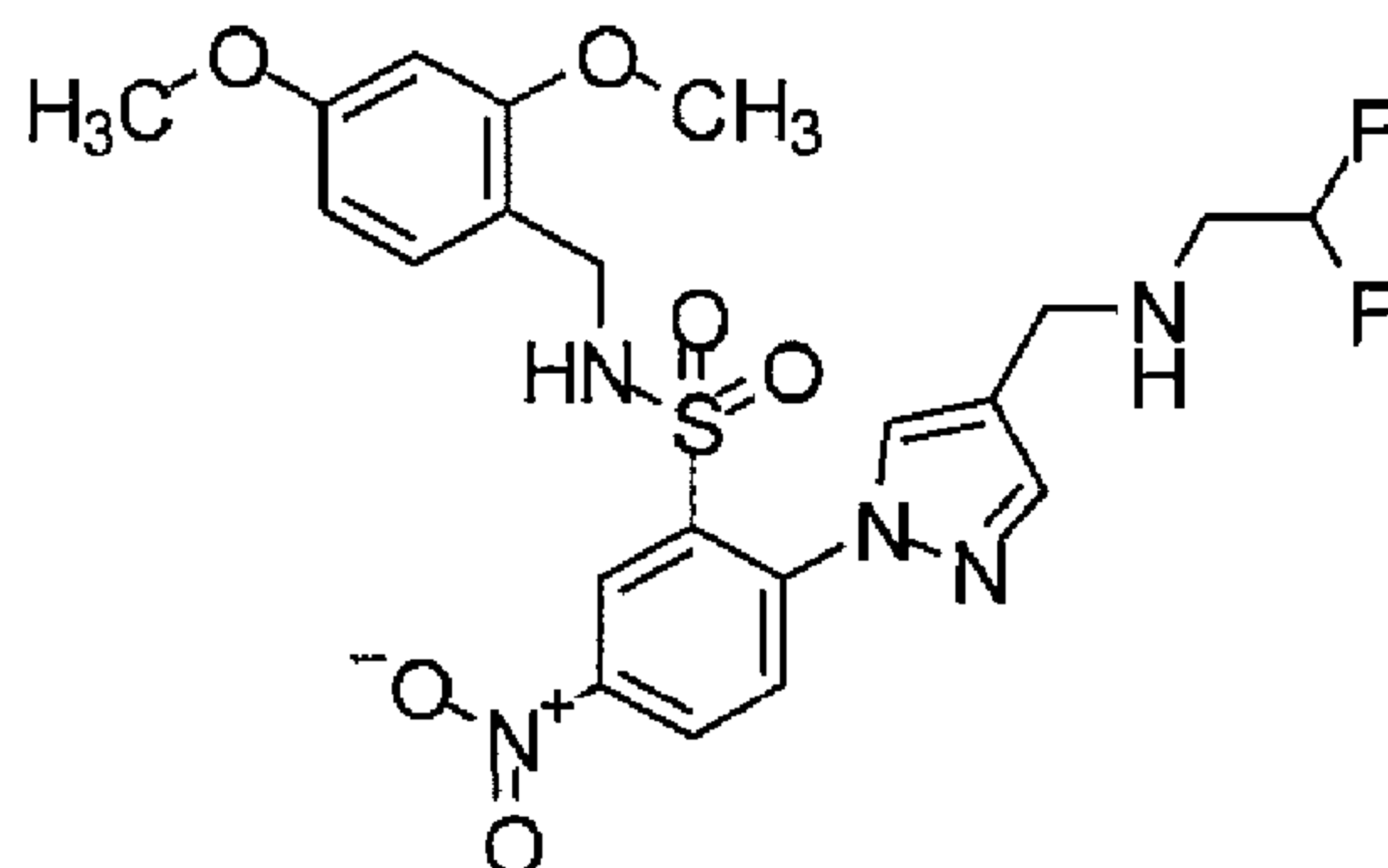
(2,2-二氟乙基)(1*H*-吡啶-4-基甲基)胺基甲酸第三丁基酯

向2,2-二氟-*N*-(1*H*-吡啶-4-基甲基)乙烷胺(370 mg, 2.30 mmol)於二氯甲烷(23 mL)中之溶液中添加二碳酸二-第三丁基酯(551 mg, 2.53 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌90min。使用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並使用二氯甲烷萃取。在減壓下濃縮合併之有機相以得到粗製標題化合物，其未經進一步純化即使用(302 mg，45%產率，90%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.95$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 262$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 2.82 (td, 2H), 3.62 (s, 2H), 5.99 (tt, 1H), 7.74 (s, 2H), 8.12 (s, 2H)。

中間體42

2-(4-{[(2,2-二氟乙基)胺基]甲基}-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺

向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(200 mg, 517 μ mol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加(2,2-二氟乙基)(1*H*-吡啶-4-基甲基)胺基甲

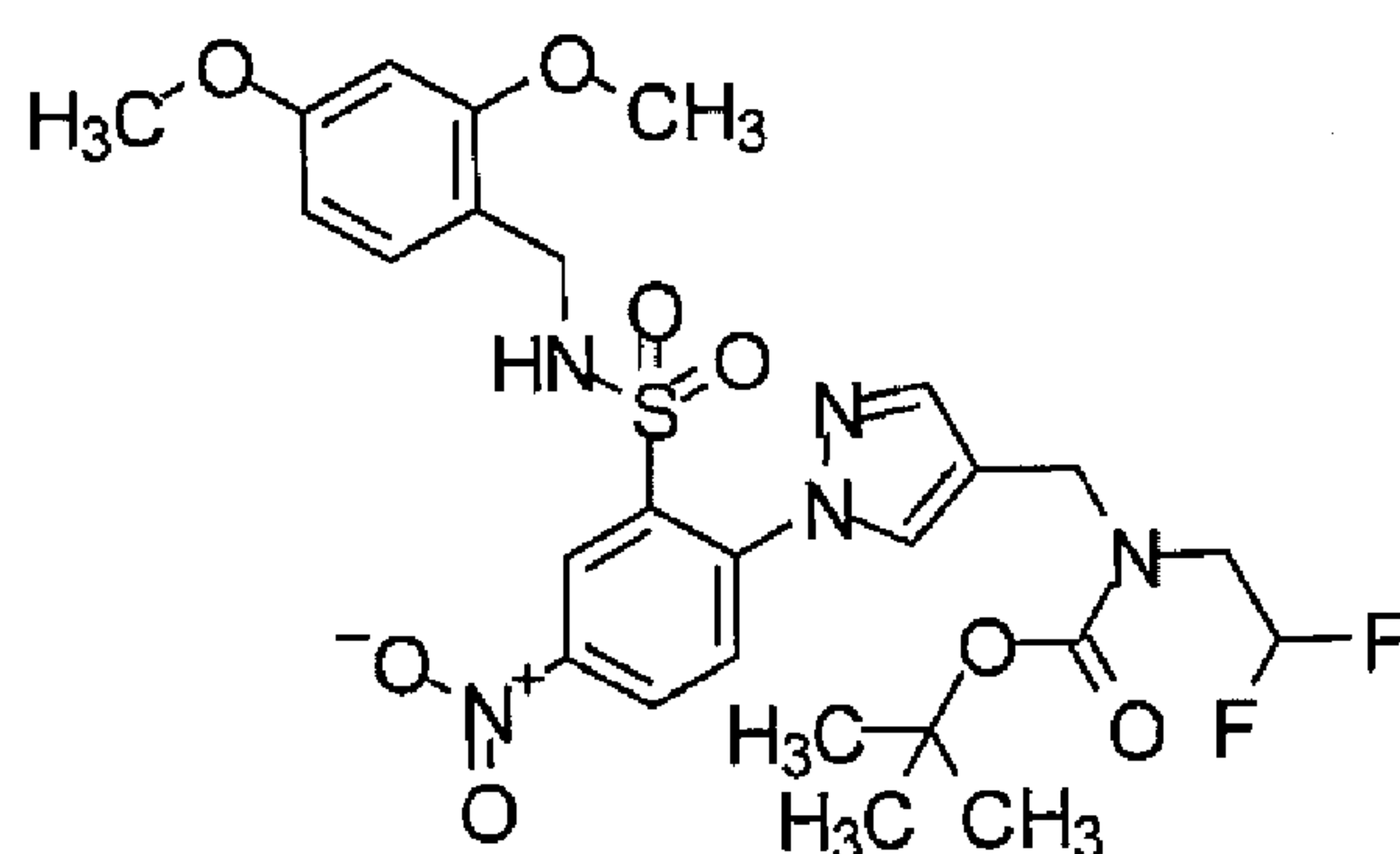
酸第三丁基酯(300 mg, 90%純度, 1.03 mmol)及粉末狀碳酸鉀(286 mg, 2.07 mmol), 且將混合物在120℃下於微波中輻照4h。使用水稀釋反應混合物並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相並使用沃特曼過濾器乾燥。在減壓下濃縮以得到標題化合物, 藉由急速層析純化(84 mg, 22%產率, 70%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.21$ min: MS (ESIpos): $m/z = 512$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.89 (td, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 4.16 (d, 2H), 6.02 (tt, 1H), 6.12 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.41 (dd, 1H)。

中間體43

(2,2-二氟乙基)[(1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-硝基苯基}-1*H*-吡唑-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁基酯



向2-(4-{[(2,2-二氟乙基)胺基]甲基}-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(370 mg, 723 μ mol)於二氯甲烷(7 mL)中之溶液中添加二碳酸二-第三丁基酯(174 mg, 796 μ mol)及4-(二甲基胺基)吡啶(4.4 mg, 36 μ mol), 且將混合物在室溫下攪拌過夜。添加另一部分之二碳酸二-第三丁基酯(174 mg, 796 μ mol)及4-(二甲基胺基)吡啶(4.4 mg, 36 μ mol), 且繼續攪拌3h。使用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物, 並使

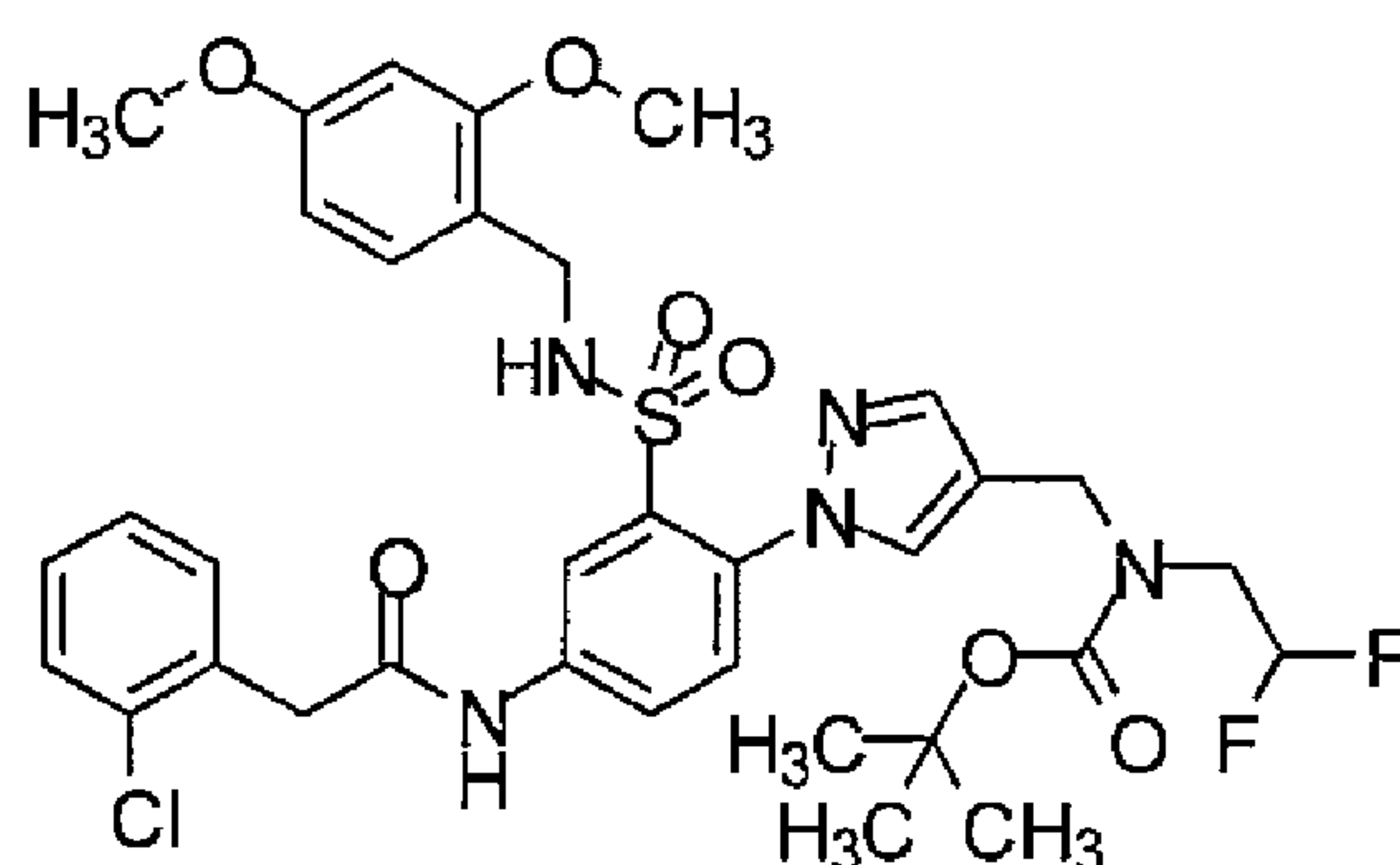
用二氯甲烷萃取。在減壓下濃縮合併之有機相以得到粗製標題化合物，其未經進一步純化即使用(150 mg，17%產率，50%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.42$ min

MS (ESIpos): $m/z = 612$ ($M+H$)⁺

中間體44

{[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-1*H*-吡啶-4-基]甲基}(2,2-二氟乙基)胺基甲酸第三丁基酯



將二水合氯化錫(II) (277 mg, 1.23 mmol)添加至(2,2-二氟乙基)[(1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-硝基苯基}-1*H*-吡啶-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁基酯(150 mg, 123 μ mol，50%純度)於二噁烷(3 mL)中之溶液中，隨後在70℃下攪拌4h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，使用鹽水洗滌，使用硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮以得到74 mg粗製[(1-{4-胺基-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-1*H*-吡啶-4-基)甲基](2,2-二氟乙基)胺基甲酸第三丁基酯，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

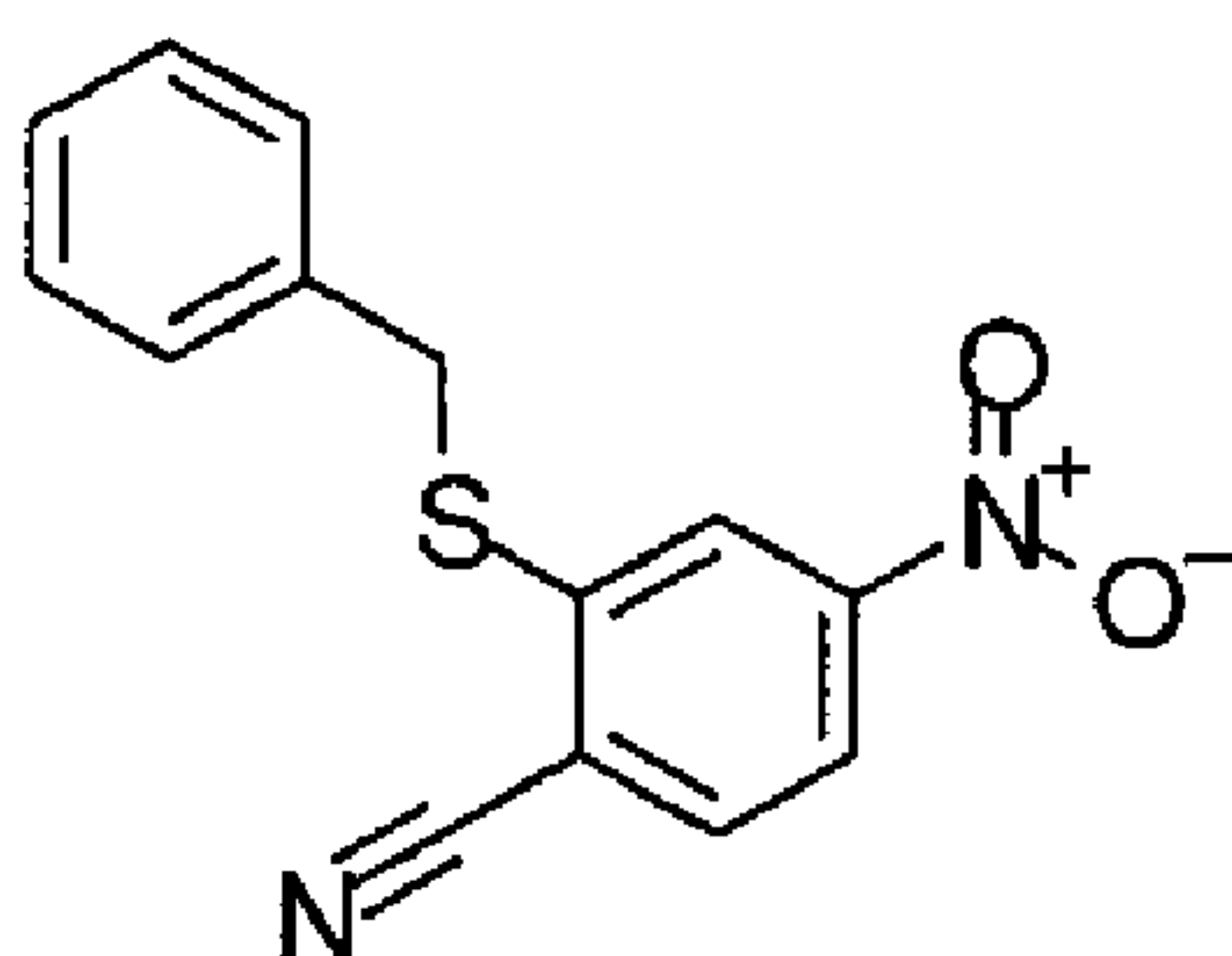
將來自前一步驟之粗製材料(74 mg)溶於DMF (2.5 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(33 mg, 191 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(89 μ L, 510 μ mol)及HATU (72.6 mg, 191 μ mol)。將反應混合物在室溫下攪拌3h。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有

有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(76 mg，50%純度，經2個步驟之產率為42%)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.36$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 734$ ($M+H$)⁺

中間體45

2-(苄基硫基)-4-硝基苯甲腈

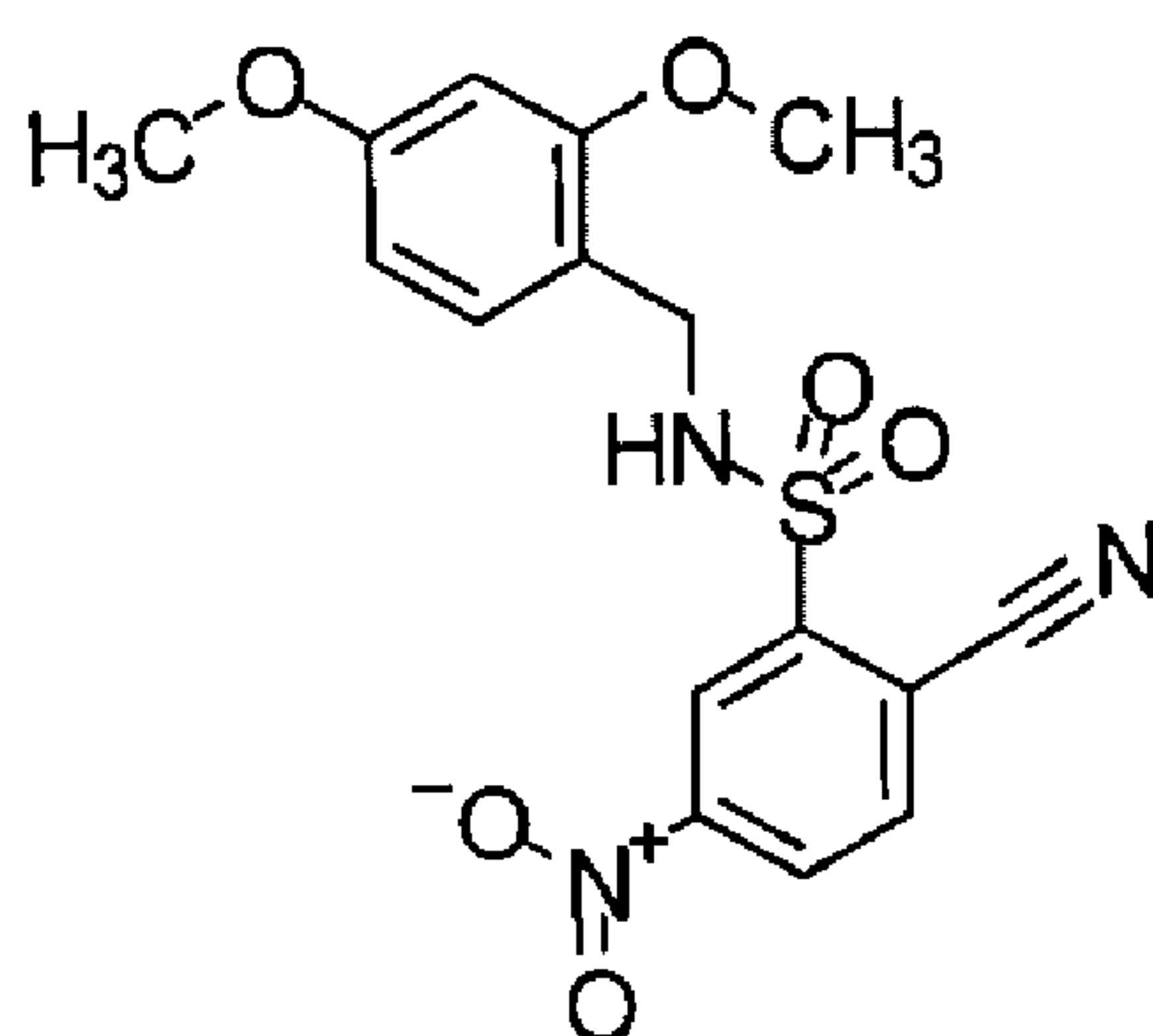


向2-溴-4-硝基苯甲腈(400 mg, 1.76 mmol)於二噁烷(34 mL)中之溶液中添加苯基甲硫醇(197 μ L, 1.67 mmol)、(9,9-二甲基-9*H*-吡啶-4,5-二基)雙(二苯基磷烷) (51 mg, 88 μ mol)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)氯仿加合物(91 mg, 88 μ mol)及*N,N*-二異丙基乙基胺(614 μ L, 3.5 mmol)，且將混合物在100℃下攪拌3h。在真空中濃縮反應混合物，並吸收於水及乙酸乙酯中。使用乙酸乙酯萃取水相。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物，藉由急速層析純化(457 mg，91%產率，95%純度)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 4.58 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.44 (d, 2H), 8.10 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.30 (d, 1H)。

中間體46

2-氟基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺



將2-(苄基硫基)-4-硝基苯甲腈(450 mg, 1.55 mmol, 95%純度)與*N*-氯琥珀醯亞胺(634 mg, 4.75 mmol)一起在室溫下於乙酸(15 mL)中攪拌3h。在真空中濃縮反應混合物以得到390 mg粗製2-氰基-5-硝基苯磺醯氯，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

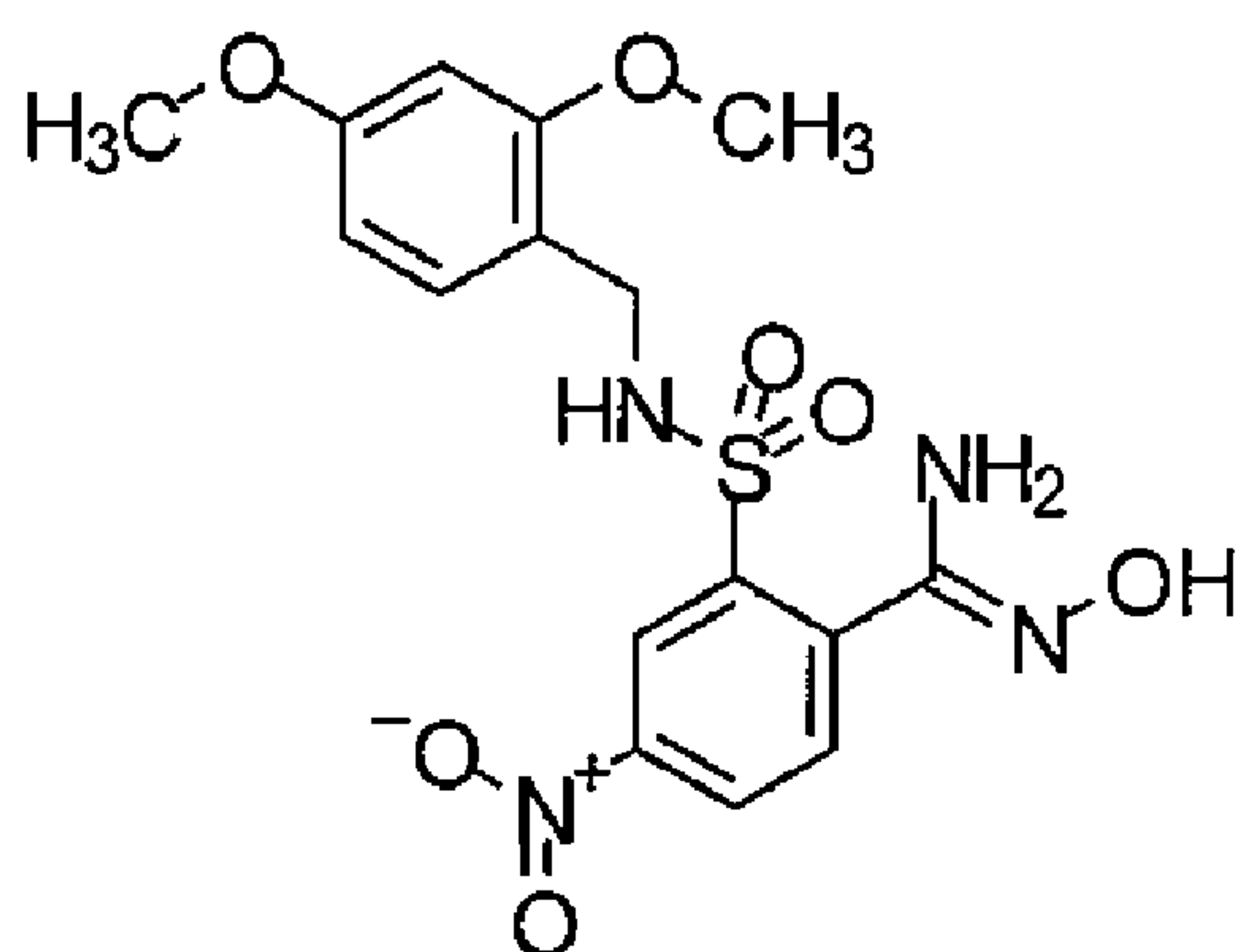
將來自前一步驟之粗製材料(390 mg)溶於二氯甲烷(7.7 mL)中，隨後在0℃下添加1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(291 mg, 1.74 mmol)及碳酸氫鈉(531 mg, 6.33 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌1h並在室溫下攪拌1h。在真空中濃縮反應混合物，並吸收於水及乙酸乙酯中。使用乙酸乙酯萃取水相。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物，藉由急速層析純化(118 mg, 12%產率, 60%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.05$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 378$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.56 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.11 (d, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.76 (t, 1H)。

中間體47

2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-*N'*-羥基-4-硝基苯甲脒



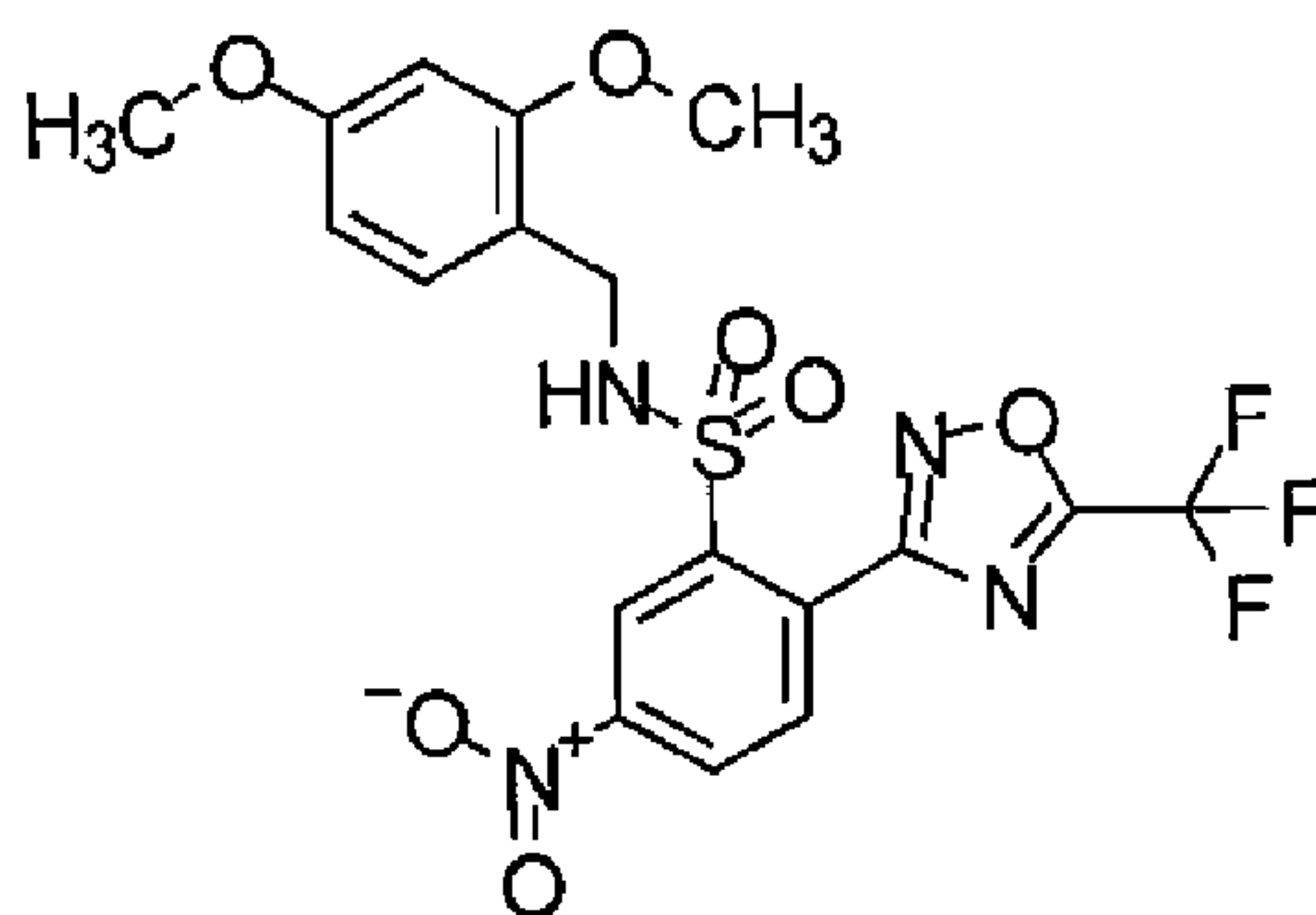
將羥基氯化銨(258 mg, 3.71 mmol)溶於DMSO (5 mL)中。在10℃下以小份添加第三丁醇鉀(416 mg, 3.71 mmol)，隨後攪拌1h。然後，添加2-氨基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(140 mg, 371 μmol)於DMSO (3 mL)中之溶液，且將混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒至冰水中。過濾沈澱物並在真空中乾燥以得到標題化合物(126 mg，74%產率，90%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.99$ min ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 409$ (M-H)⁻

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.47 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.07 (d, 2H), 6.08 (d, 1H), 6.23 (s, 2H), 6.25 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 10.02 (s, 1H)。

中間體48

N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯磺醯胺



將2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-*N'*-羥基-4-硝基苯甲脒(125 mg,

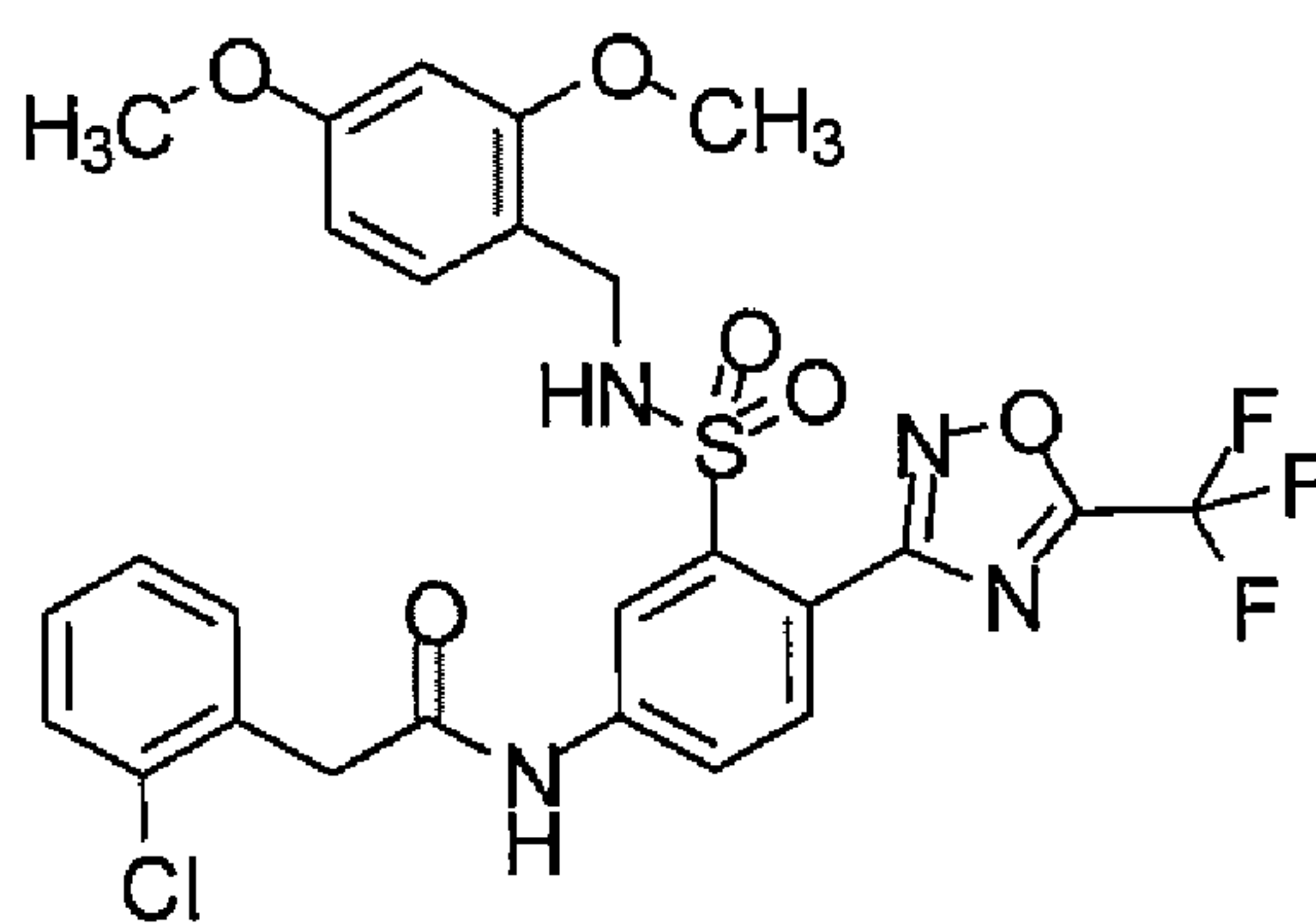
305 μmol)與三氟乙酸酐(47 μL , 340 μmol)在回流下於四氫呋喃(2.5 mL)中一起攪拌2h並在室溫下攪拌過夜。添加另外三氟乙酸酐(43 μL , 300 μmol)且將反應液加熱至回流保持90min。將反應混合物吸收於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物，藉由急速層析純化(87 mg, 56%產率, 95%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.36$ min ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 487$ (M-H)⁻

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.54 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.07 (d, 2H), 6.22 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.13 (t, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H)。

中間體49

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基}乙醯胺



將二水合氯化錫(II) (196 mg, 870 μmol)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯磺醯胺(85.0 mg, 174 μmol)於二噁烷(2.2 mL)中之溶液中，隨後在70℃下攪拌4h並在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到74 mg粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[5-

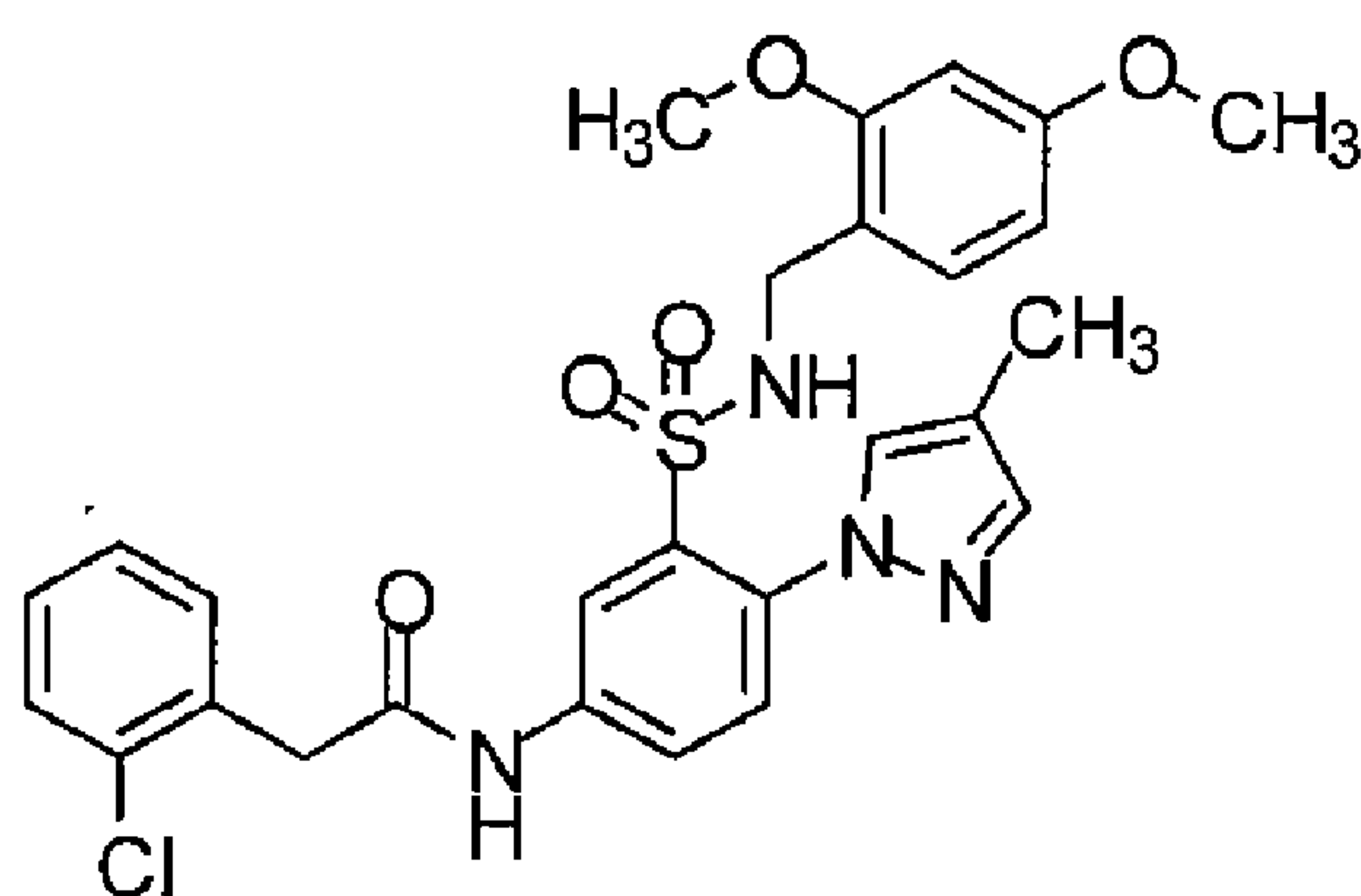
(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(70 mg)溶於DMF (3 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(31.3 mg, 183 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(110 μ L, 610 μ mol)及HATU (69.7 mg, 183 μ mol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(112 mg, 40%純度，經2個步驟之產率為8%)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.36$ min ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 609$ (M-H)⁻

中間體50

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(4-甲基-1*H*-吡唑-1-基)苯基}乙醯胺



將鉑/鈳(130 mg, 1/2%，於木炭上)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺(540 mg, 80%純度, 1.00 mmol)於乙醇(12 mL)中之溶液中並在氫氣氛及室溫下攪拌三天。藉由矽藻土過濾反應混合物並在真空中濃縮以得到520 mg粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一

步驟中。

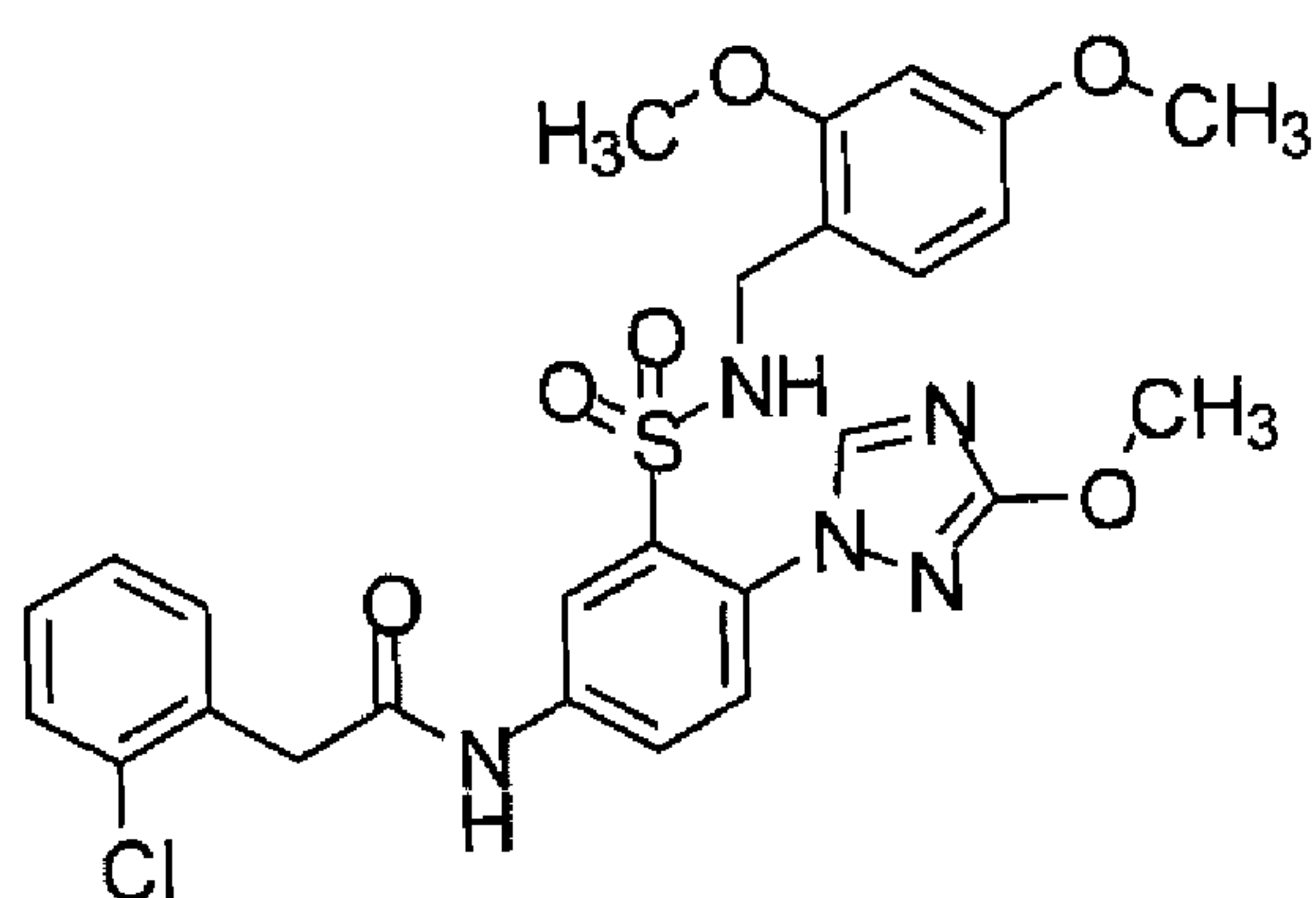
將來自前一步驟之粗製材料(520 mg)溶於DMF (13 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(331 mg, 1.94 mmol)、DMF (900 μ L, 5.2 mmol)及HATU (737 mg, 1.94 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌72 h。添加水且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，藉由製備型HPLC純化(176 mg, 60%純度，經2個步驟之產率為19%)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.34$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 555$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 2.09 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.01 (d, 2H), 6.33 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 10.63 (s, 1H)。

中間體51

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(3-甲氧基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基}乙醯胺



將鉑/鈳(71 mg, 1/2%，於木炭上)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-甲氧基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺(290 mg, 85%純度, 0.55 mmol)於乙醇(6 mL)中之溶液中並在氫氣氛及室溫下攪拌兩天。藉由矽藻土過濾反應混合物並在真空中濃縮以得到520 mg粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲

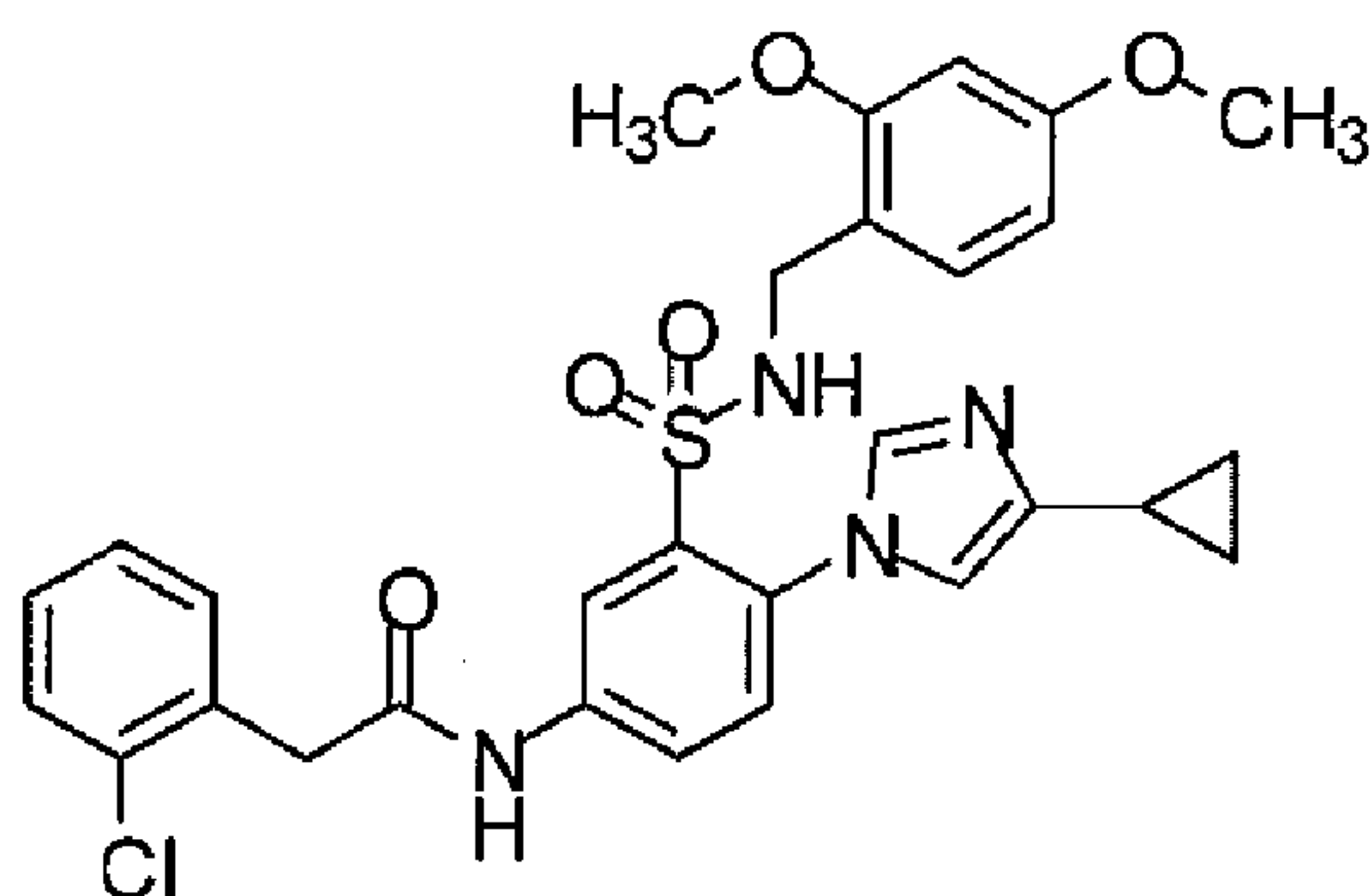
氧基苄基)-2-(3-甲氧基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(200 mg)溶於DMF (5 mL)中，隨後添加(2-氯苄基)乙酸(331 mg, 1.94 mmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(332 μ L, 1.9 mmol)及HATU (272 mg, 0.72 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌24 h。添加水且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，藉由製備型HPLC純化(17 mg，60%純度，經2個步驟之產率為3%)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.16$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 572$ $[M+H]^+$

中間體52

2-(2-氯苄基)-*N*-{4-(4-環丙基-1*H*-咪唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺



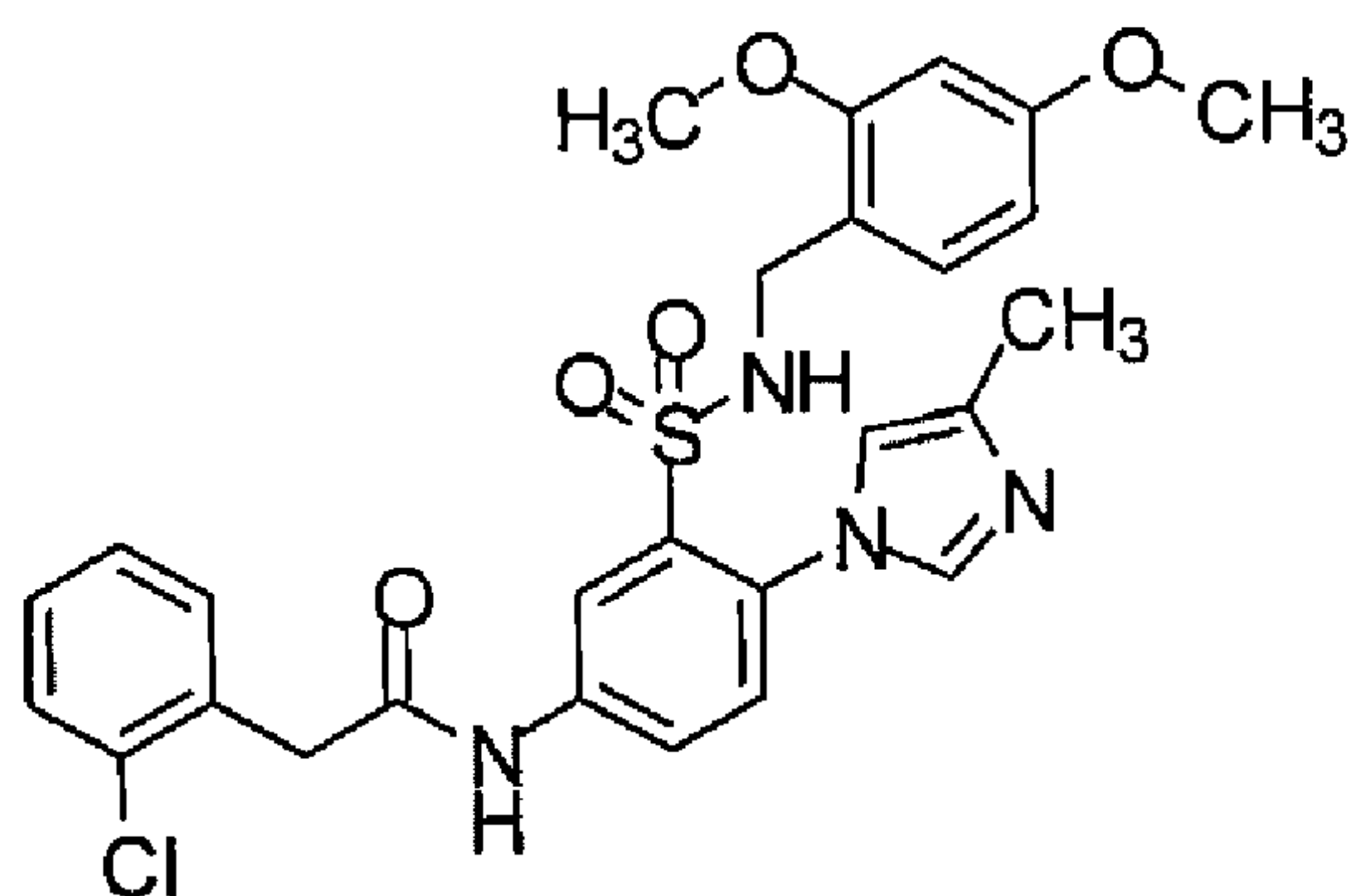
將二水合氯化錫(II) (244 mg, 1.08 mmol)添加至2-(4-環丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(99.0 mg, 216 μ mol)於二噁烷(5 mL)中之溶液中並在70°C下攪拌2 h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，使用鹽水洗滌，使用沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到140 mg粗製5-胺基-2-(4-環丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(140 mg)溶於DMF (3.4 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(83.6 mg, 490 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(230 μ L, 1.3 mmol)及HATU (186 mg, 490 μ mol)。將反應混合物在60°C下攪拌過夜。添加水且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(35 mg, 52%純度，經2個步驟之產率為15%)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.25$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 581$ $[M+H]^+$

中間體53

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)苯基}乙醯胺



將二水合氯化錫(II) (784 mg, 1.08 mmol)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺(300 mg, 695 μ mol)於二噁烷(16 mL)中之溶液中，並在70°C下攪拌2.5 h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，使用鹽水洗滌，使用沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到243 mg粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(243 mg)溶於DMF (6.2 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(154 mg, 904 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(420 μ L, 2.4

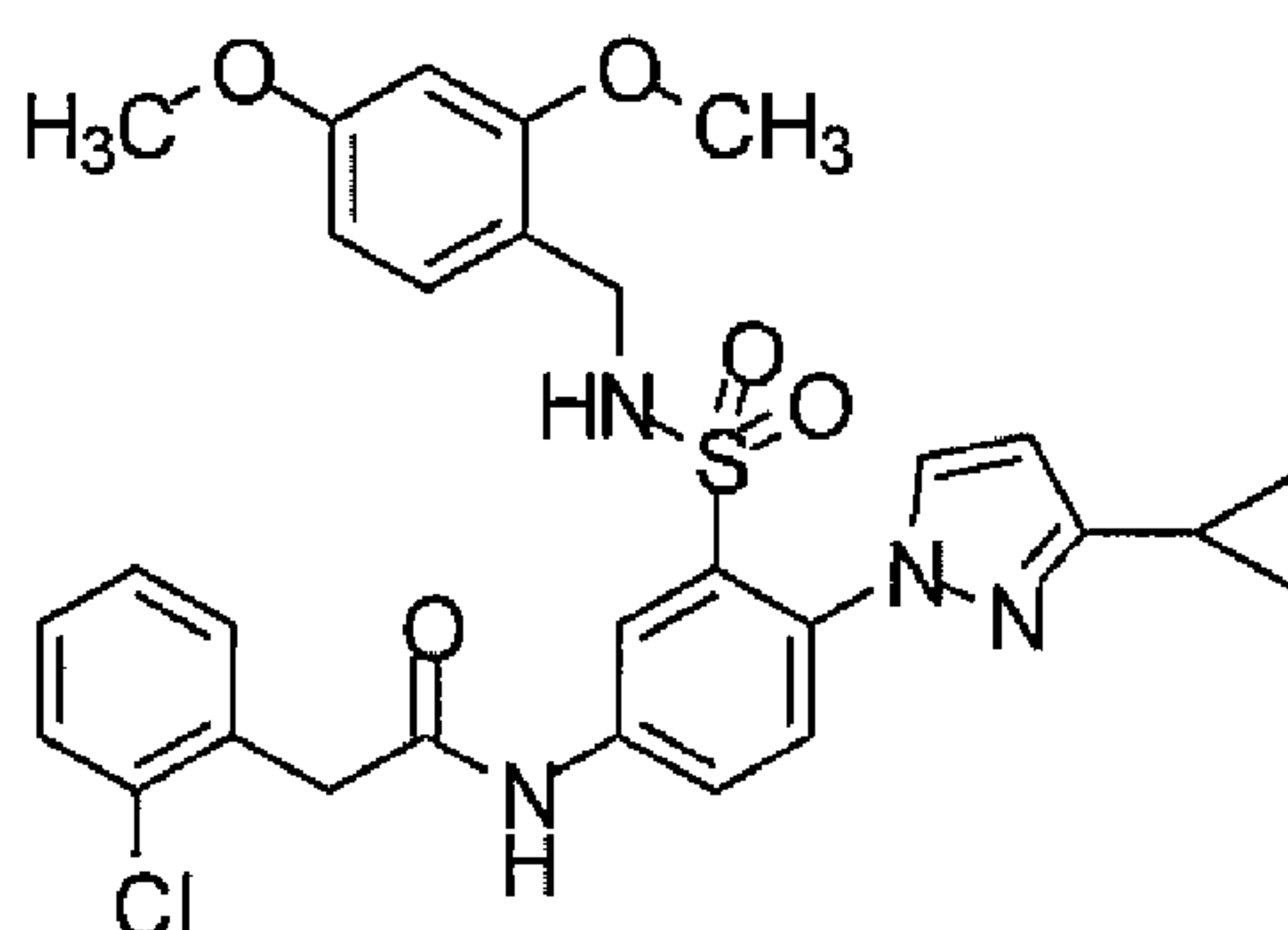
mmol)及HATU (344 mg, 904 μ mol)。將反應混合物在60℃下攪拌過夜。添加水且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，藉由HPLC純化(69 mg, 85%純度，經2個步驟之產率為15%)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.19$ min, MS (ESIpos): $m/z = 555$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 2.13 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.89 (d, 2H), 3.90 (s, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.73 (s, 1H)。

中間體54

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-(3-環丙基-1*H*-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺



將二水合氯化錫(II) (437 mg, 1.94 mmol)添加至2-(3-環丙基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(187 mg, 387 μ mol)於二噁烷(9 mL)中之溶液中並在70℃下攪拌4.5 h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，使用鹽水洗滌，使用沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到170 mg粗製5-胺基-2-(3-環丙基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

第 164 頁(發明說明書)

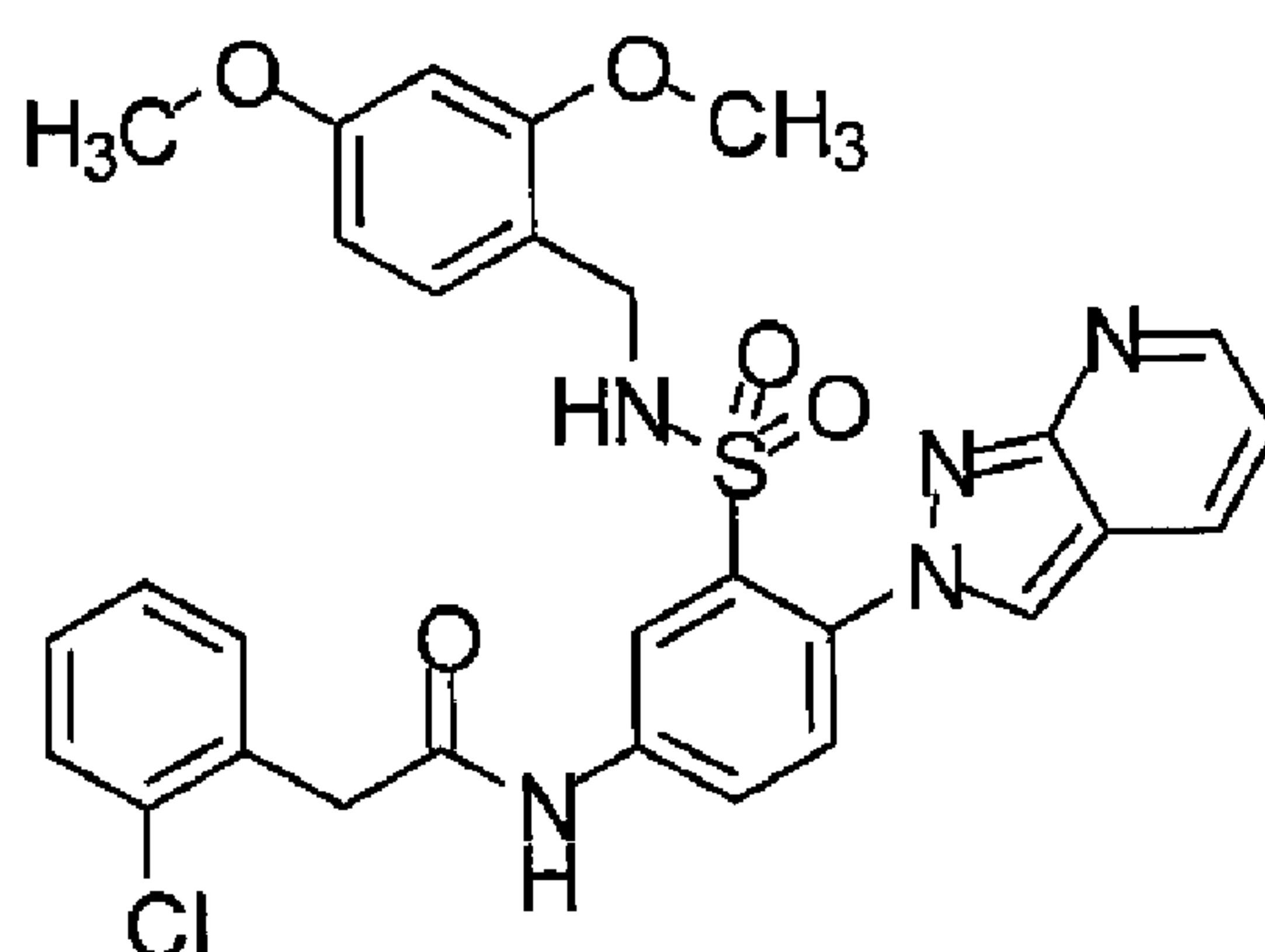
將來自前一步驟之粗製材料(170 mg)溶於DMF (3.3 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(81 mg, 475 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(220 μ L, 1.3 mmol)及HATU (180 mg, 475 μ mol)。將反應混合物在60℃下攪拌過夜。添加水且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(306 mg, 60%純度，經2個步驟之產率為82%)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.39$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 581$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 0.61 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.00 (d, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.37 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 10.66 (s, 1H)。

中間體55

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(2*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-2-基)苯基}乙醯胺



將二水合氯化錫(II) (721 mg, 3.19 mmol)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-2-基)苯磺醯胺(428 mg, 70%純度，639 μ mol)於二噁烷(15 mL)中之溶液中並在70℃下攪拌4 h。在真空中濃

縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，使用鹽水洗滌，使用沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到339 mg粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

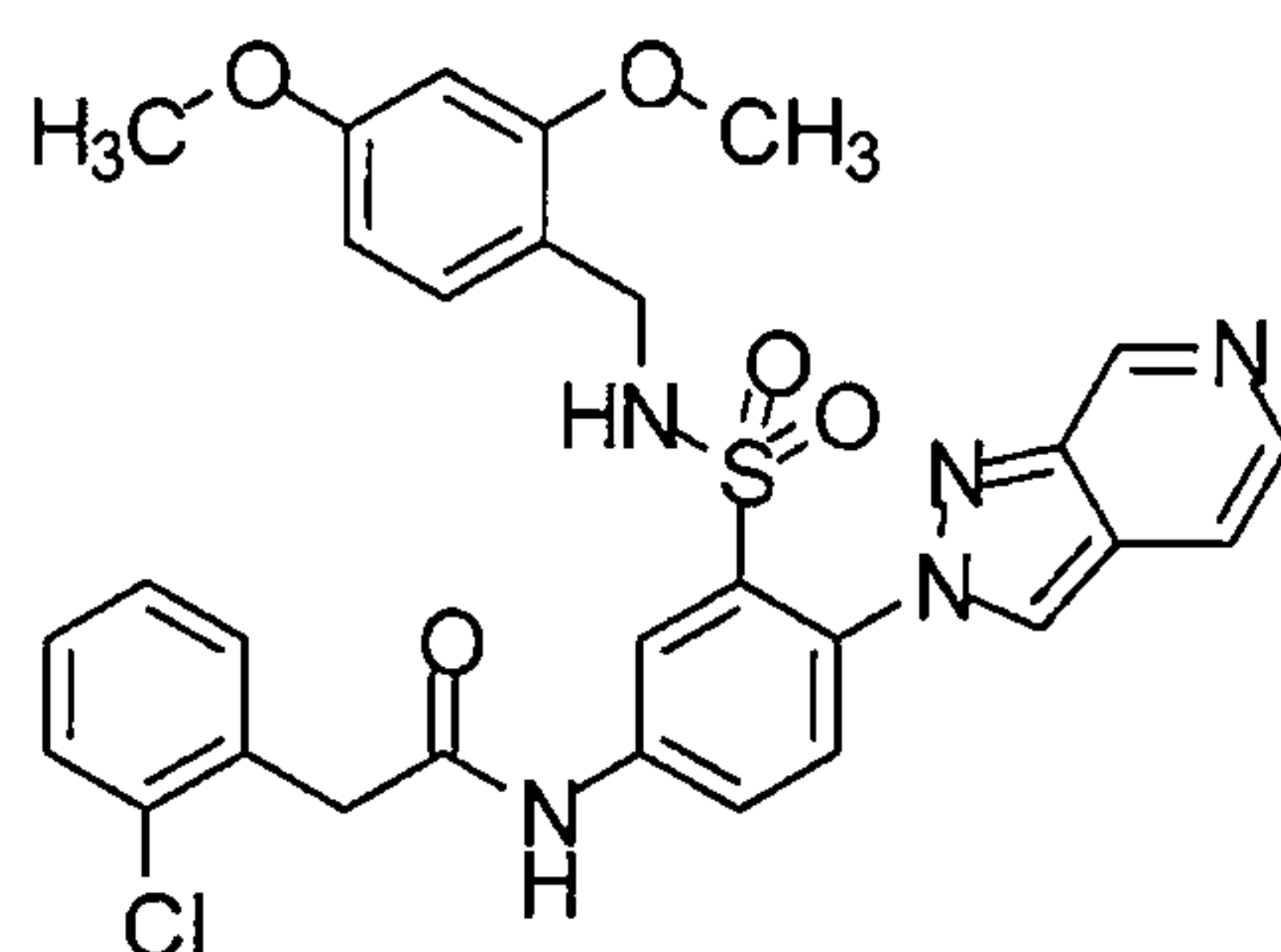
將來自前一步驟之粗製材料(339 mg)溶於DMF (6.4 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(158 mg, 925 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(430 μ L, 2.5 mmol)及HATU (352 mg, 925 μ mol)。將反應混合物在100°C下攪拌5h。添加水且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(751 mg, 45%純度，經2個步驟之產率為89%)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.30$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 592$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 3.68 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.03 (d, 2H), 6.37 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 10.74 (s, 1H)。

中間體56

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(2*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-2-基)苯基}乙醯胺



將二水合氯化錫(II) (1.39 g, 6.17 mmol)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-2-基)苯磺醯胺(610 mg, 1.23 mmol)於二噁烷(28 mL)中之溶液中並在70℃下攪拌4 h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，使用鹽水洗滌，使用沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到498 mg粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(2*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-2-基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

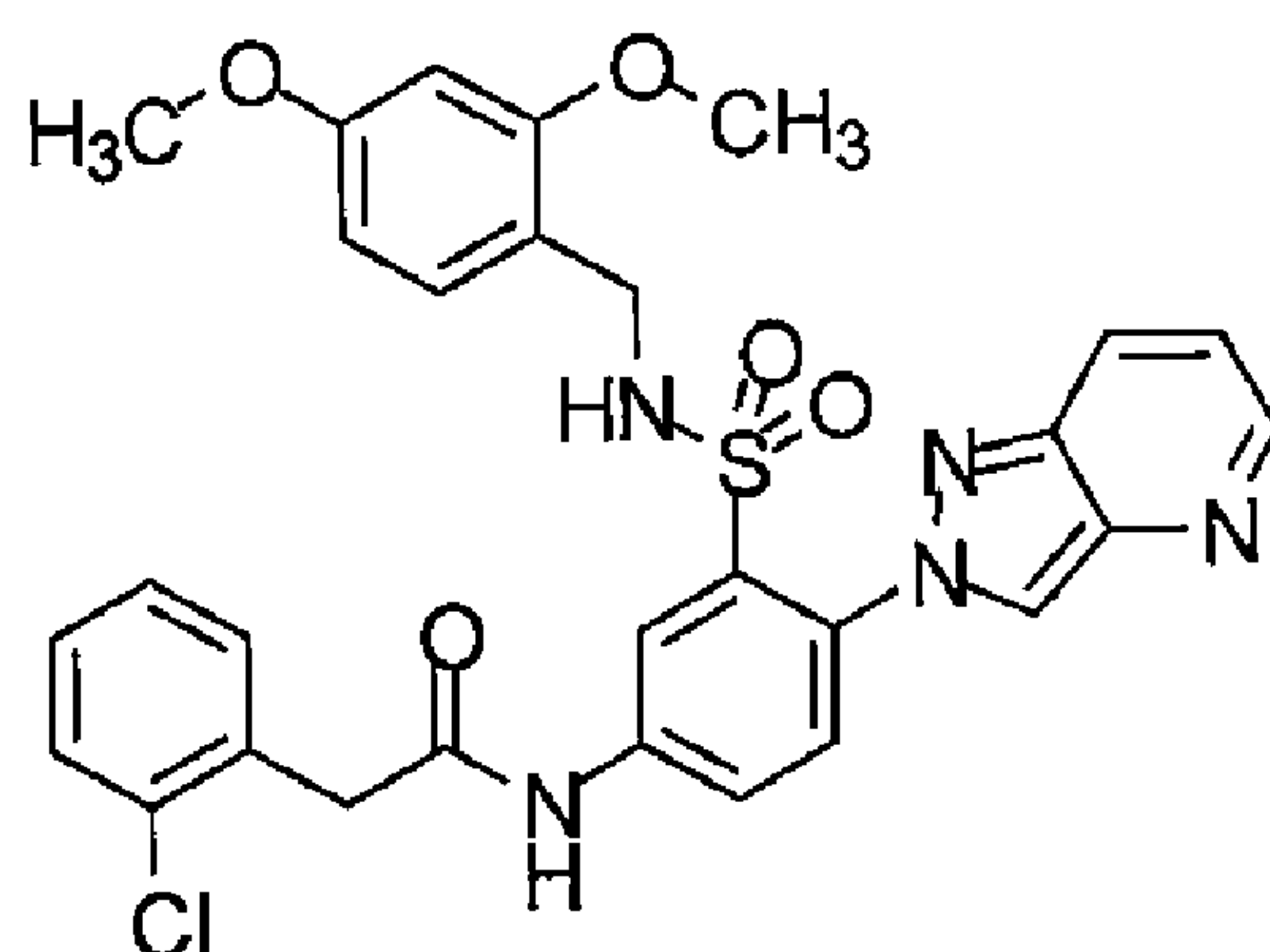
將來自前一步驟之粗製材料(498 mg)溶於DMF (9.9 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(246 mg, 1.44 mmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(670 μ L, 3.8 mmol)及HATU (549 mg, 1.44 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌過夜。添加水且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(1.09 g，50%純度，經2個步驟之產率為75%)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.26$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 592$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 3.67 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 4.00 (d, 2H), 6.36 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.79 (s, 1H)。

中間體57

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-2-基)苯基}乙醯胺



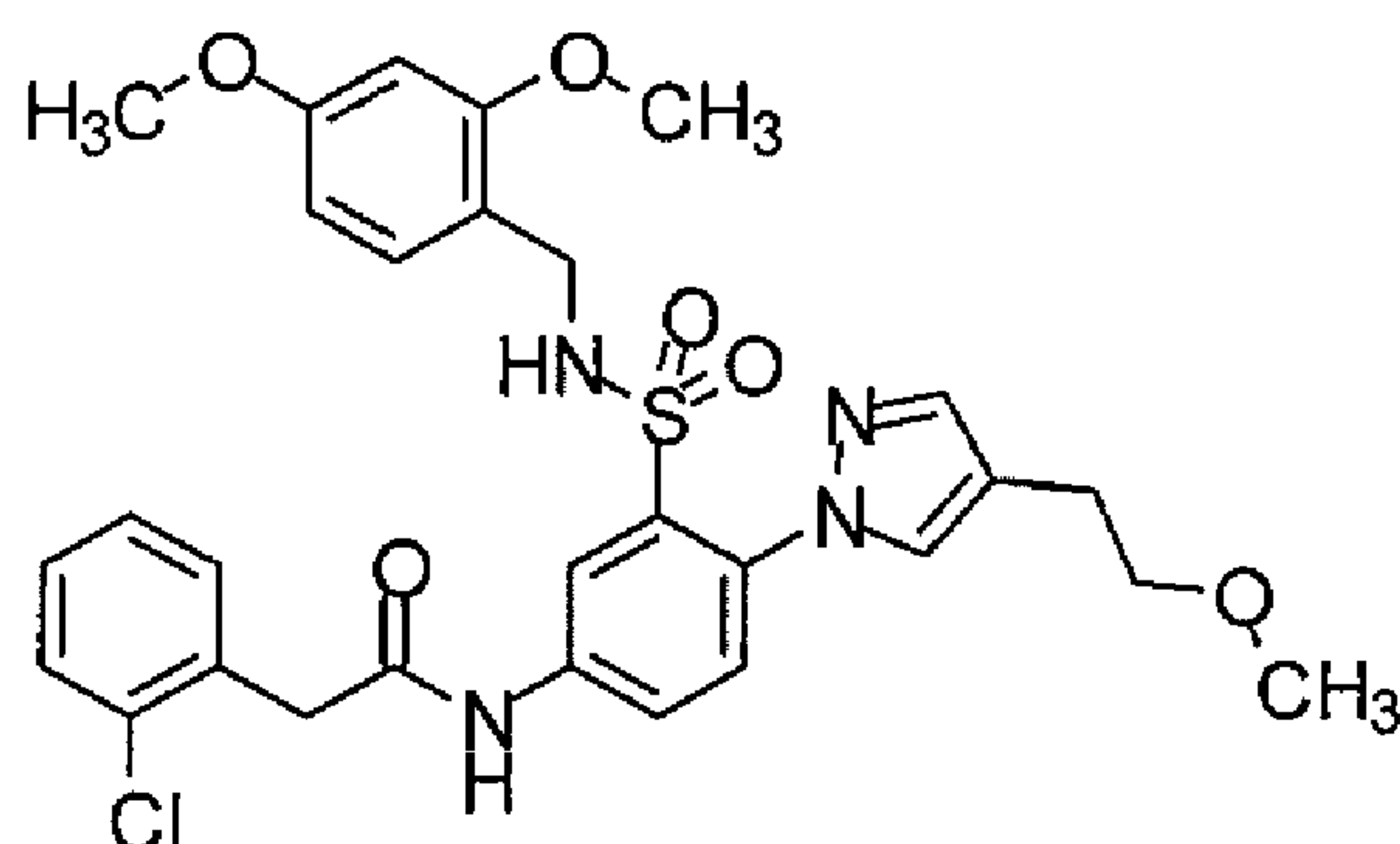
將二水合氯化錫(II) (389 mg, 1.72 mmol)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-2-基)苯磺醯胺(270 mg, 60%純度, 345 μ mol)於二噁烷(8 mL)中之溶液中並在70°C下攪拌195 min。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，使用鹽水洗滌，使用沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到214 mg粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(2*H*-吡唑并[4.3-*b*]吡啶-2-基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(214 mg)溶於DMF (3 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(75 mg, 437 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(25 μ L, 150 μ mol)及HATU (166 mg, 437 μ mol)。將反應混合物在80°C下攪拌過夜。添加水且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(405 mg, 25%純度，經2個步驟之產率為50%)。

LC-MS (方法B): R_t = 1.25 min ; MS (ESI^{neg}): m/z = 590 [M-H]⁻

中間體58

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[4-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺



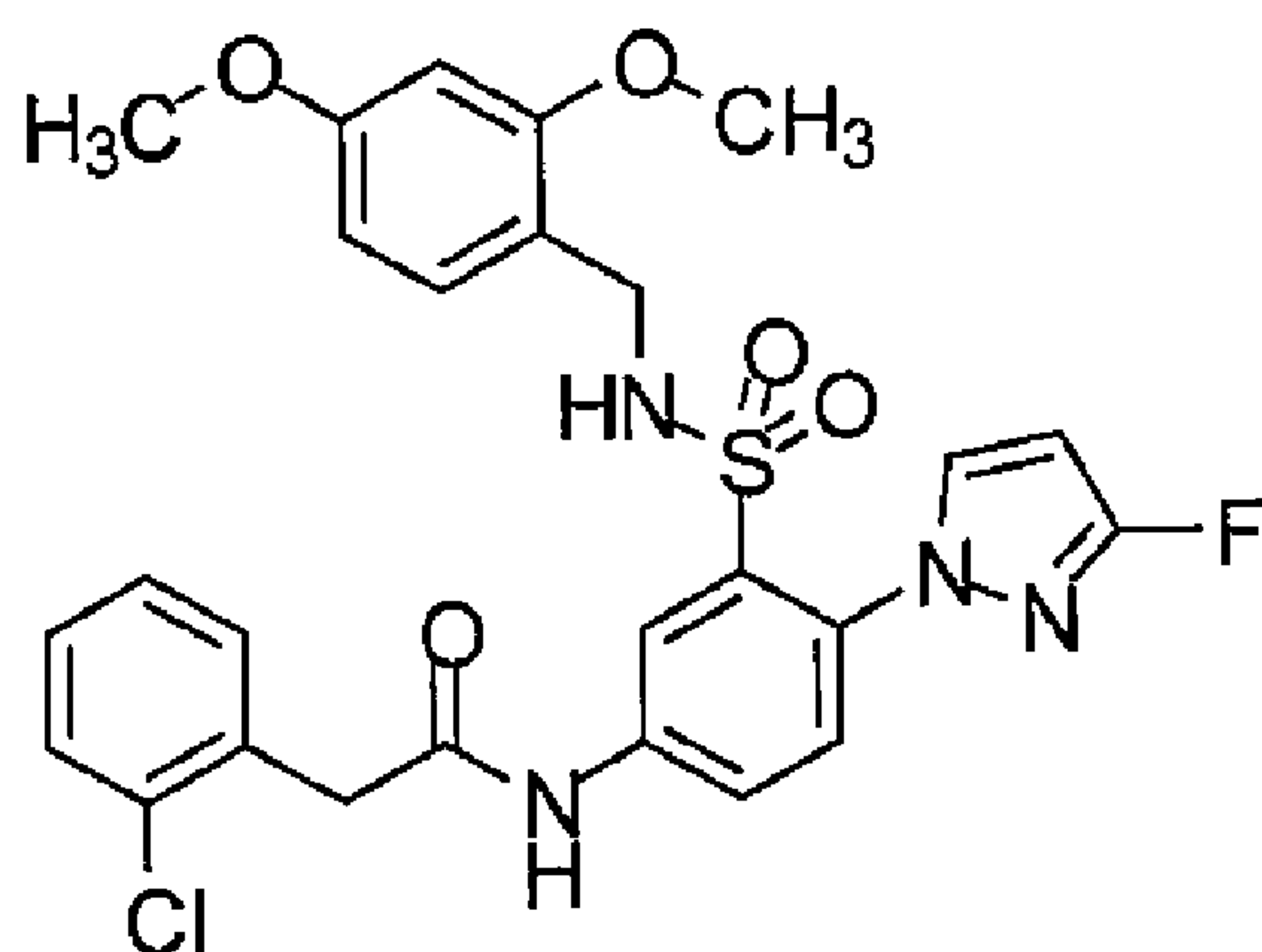
將二水合氯化錫(II) (389 mg, 1.72 mmol)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-硝基苯磺醯胺(928 mg, 80%純度, 1.56 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中並在70 °C下攪拌4h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，使用鹽水洗滌，使用硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮以得到578 mg粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(255 mg)溶於DMF (6 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(195 mg, 1.14 mmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(400 μ L, 2.3 mmol)及HATU (434 mg, 1.14 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2天。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(556 mg, 50%純度，經2個步驟之產率為30%)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.32$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 599$ $[M+H]^+$

中間體59

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(3-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯基}乙醯胺



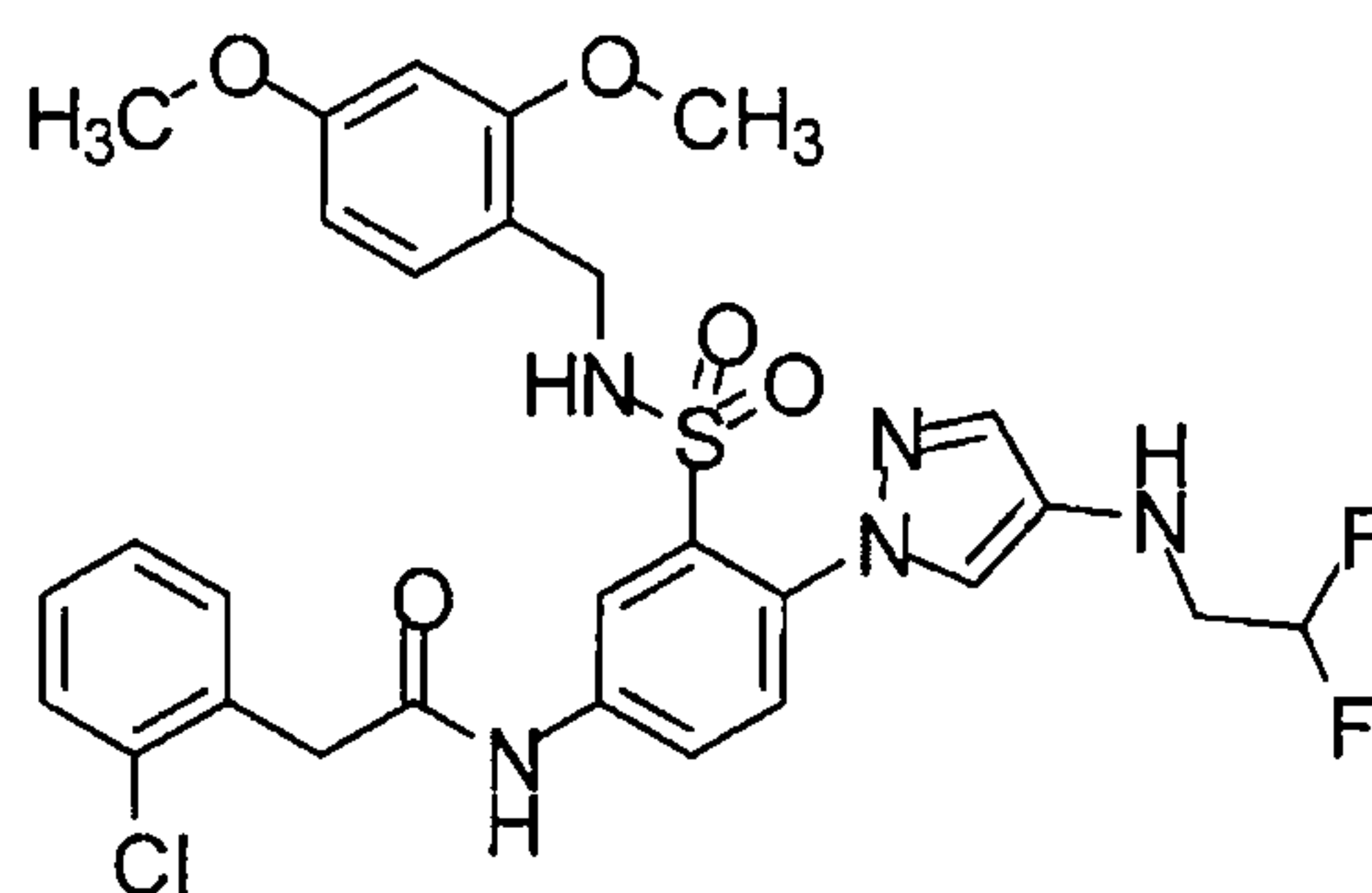
將二水合氯化錫(II) (1.21 g, 5.36 mmol)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-氟-1*H*-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺(550 mg, 85%純度, 1.07 mmol)於二噁烷(25 mL)中之溶液中並在70℃下攪拌3 h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，使用鹽水洗滌，使用沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到1.0 g粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(1.0 g)溶於DMF (7.6 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(189 mg, 1.11 mmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(64 µL, 370 µmol)及HATU (421 mg, 1.11 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌過夜。添加水且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(847 mg, 40%純度，經2個步驟之產率為57%)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.34$ min; MS (ESIpos): $m/z = 559$ $[M+H]^+$

中間體60

2-(2-氯苯基)-*N*-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)胺基]-1*H*-吡唑-1-基}-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)乙醯胺



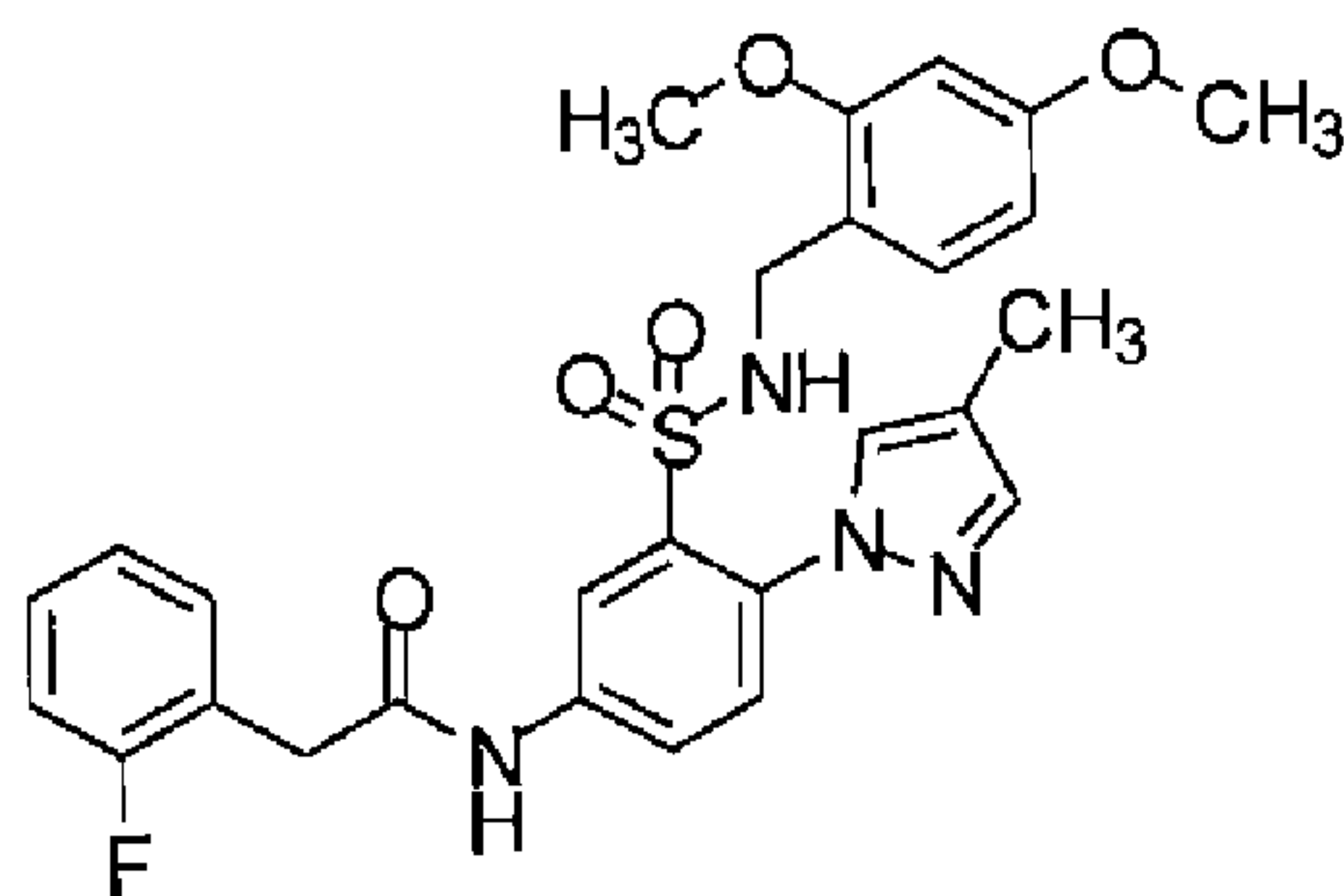
將二水合氯化錫(II) (318 mg, 1.41 mmol)添加至2-{4-[(2,2-二氟乙基)胺基]-1*H*-吡唑-1-基}-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(140 mg, 281 μ mol)於二噁烷(3.6 mL)中之溶液中並在70°C下攪拌4 h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，使用鹽水洗滌，使用沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到114 mg粗製5-胺基-2-{4-[(2,2-二氟乙基)胺基]-1*H*-吡唑-1-基}-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(107 mg)溶於DMF (4.5 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(48 mg, 282 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(160 μ L, 940 μ mol)及HATU (107 mg, 282 μ mol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加水且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(196 mg, 30%純度，經2個步驟之產率為34%)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.27$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 620$ $[M+H]^+$

中間體61

N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(4-甲基-1*H*-吡唑-1-基)苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺



將二水合氯化錫(II) (1.49 g, 6.61 mmol)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺(715 mg, 80%純度, 1.32 mmol)於二噁烷(17 mL)中之溶液中並在70℃下攪拌4.5 h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，使用鹽水洗滌，使用沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到440 mg粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

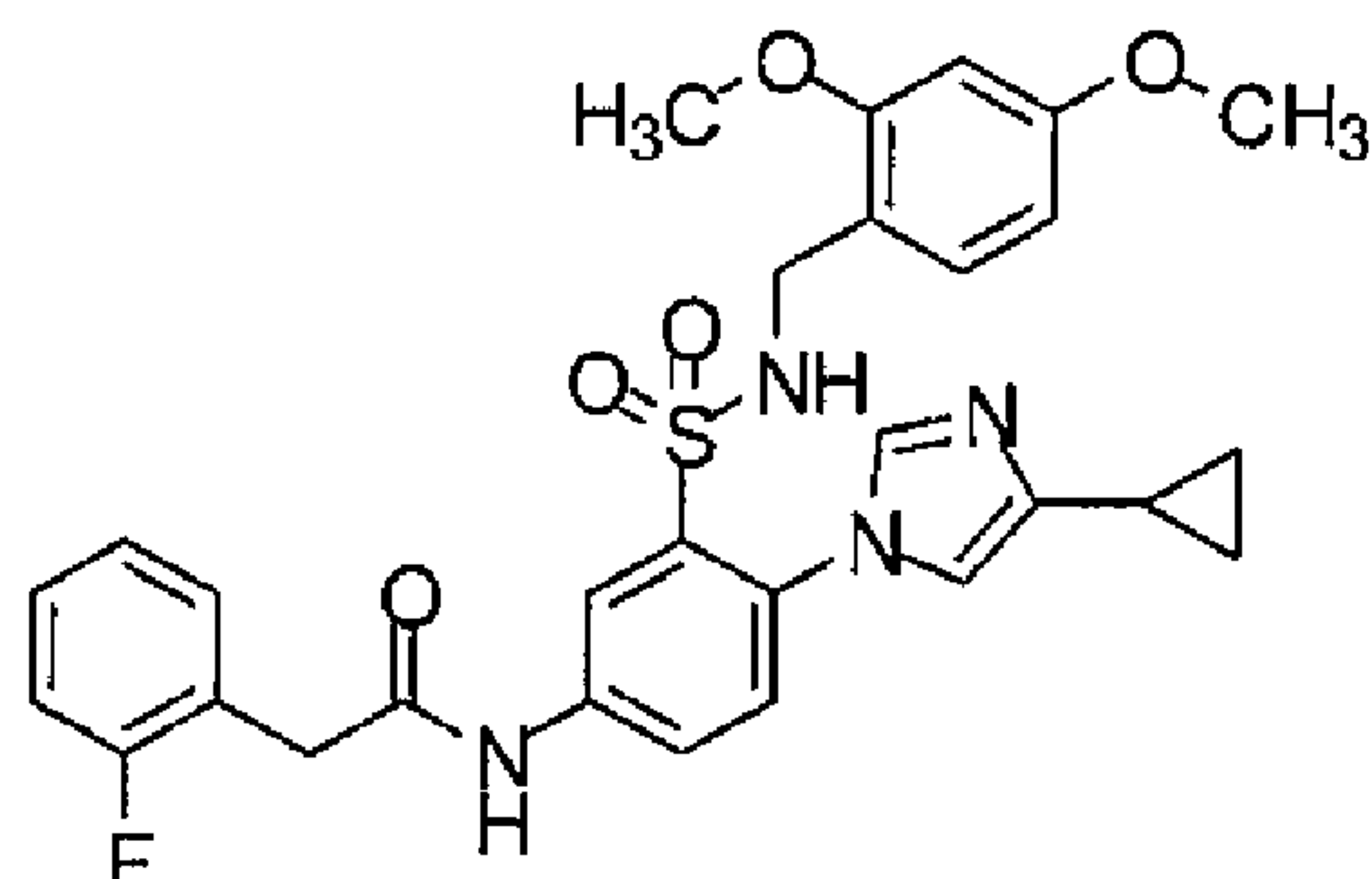
將來自前一步驟之粗製材料(435 mg)溶於DMF (8 mL)中，隨後添加(2-氟苯基)乙酸(187 mg, 1.22 mmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(565 μ L, 3.2 mmol)及HATU (462 mg, 1.22 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌過夜。添加水且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(634 mg, 65%純度, 經2個步驟之產率為58%)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.31$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 539$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 2.09 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.00 (d, 2H), 6.34 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 10.65 (s, 1H)。

中間體62

2-(2-氟苯基)-*N*-{4-(4-環丙基-1*H*-咪唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺



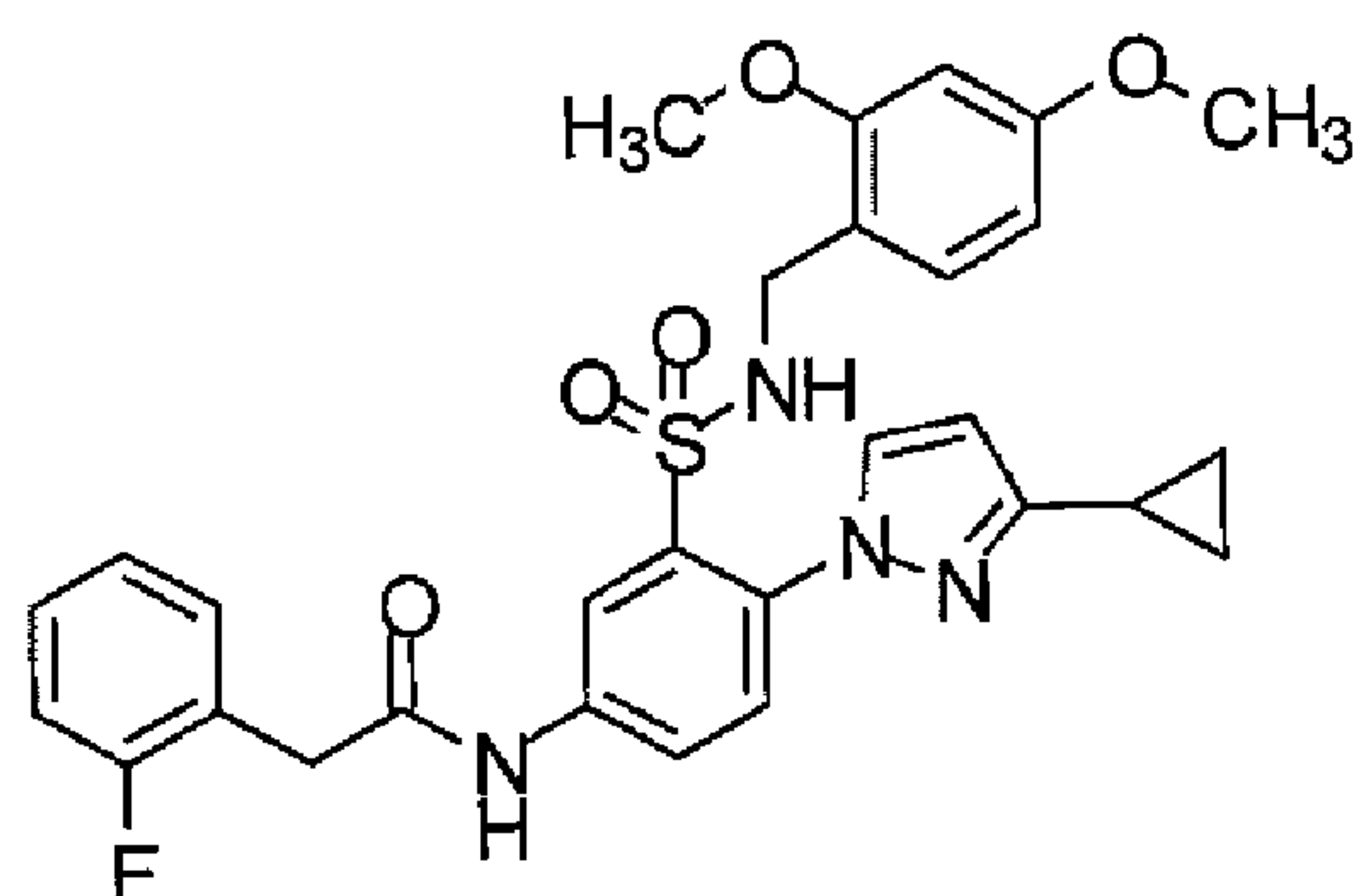
將二水合氯化錫(II) (650 mg, 2.88 mmol)添加至2-(4-環丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(440.0 mg, 60%純度, 576 μ mol)於二噁烷(13 mL)中之溶液中並在70℃下攪拌4 h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，使用鹽水洗滌，使用沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到252 mg粗製5-胺基-2-(4-環丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(250 mg)溶於DMF (1.2 mL)中，隨後添加(2-氟苯基)乙酸(27.0 mg, 175 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(81 μ L, 470 μ mol)及HATU (67 mg, 175 μ mol)。將反應混合物在60℃下攪拌過夜並在100℃下再攪拌2.5h。添加水且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(50 mg, 50%純度，經2個步驟之產率為8%)。

LC-MS (方法B): R_t = 1.21 min ; MS (ESIpos): m/z = 565 $[M+H]^+$

中間體63

***N*-{4-(3-環丙基-1*H*-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺**



將二水合氯化錫(II) (783 mg, 3.47 mmol)添加至2-(3-環丙基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(530 mg, 60%純度, 694 μ mol)於二噁烷(16 mL)中之溶液中並在70°C下攪拌4 h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相, 使用鹽水洗滌, 使用沃特曼過濾器乾燥, 並在真空中濃縮以得到315 mg粗製5-胺基-2-(3-環丙基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺, 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(315 mg)溶於DMF (5.7 mL)中, 隨後添加(2-氟苯基)乙酸(127 mg, 827 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(380 μ L, 2.2 mmol)及HATU (314 mg, 827 μ mol)。將反應混合物在60°C下攪拌過夜。添加水且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相, 使用鹽水洗滌, 藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物, 其未經進一步純化即使用(507 mg, 50%純度, 經2個步驟之產率為65%)。

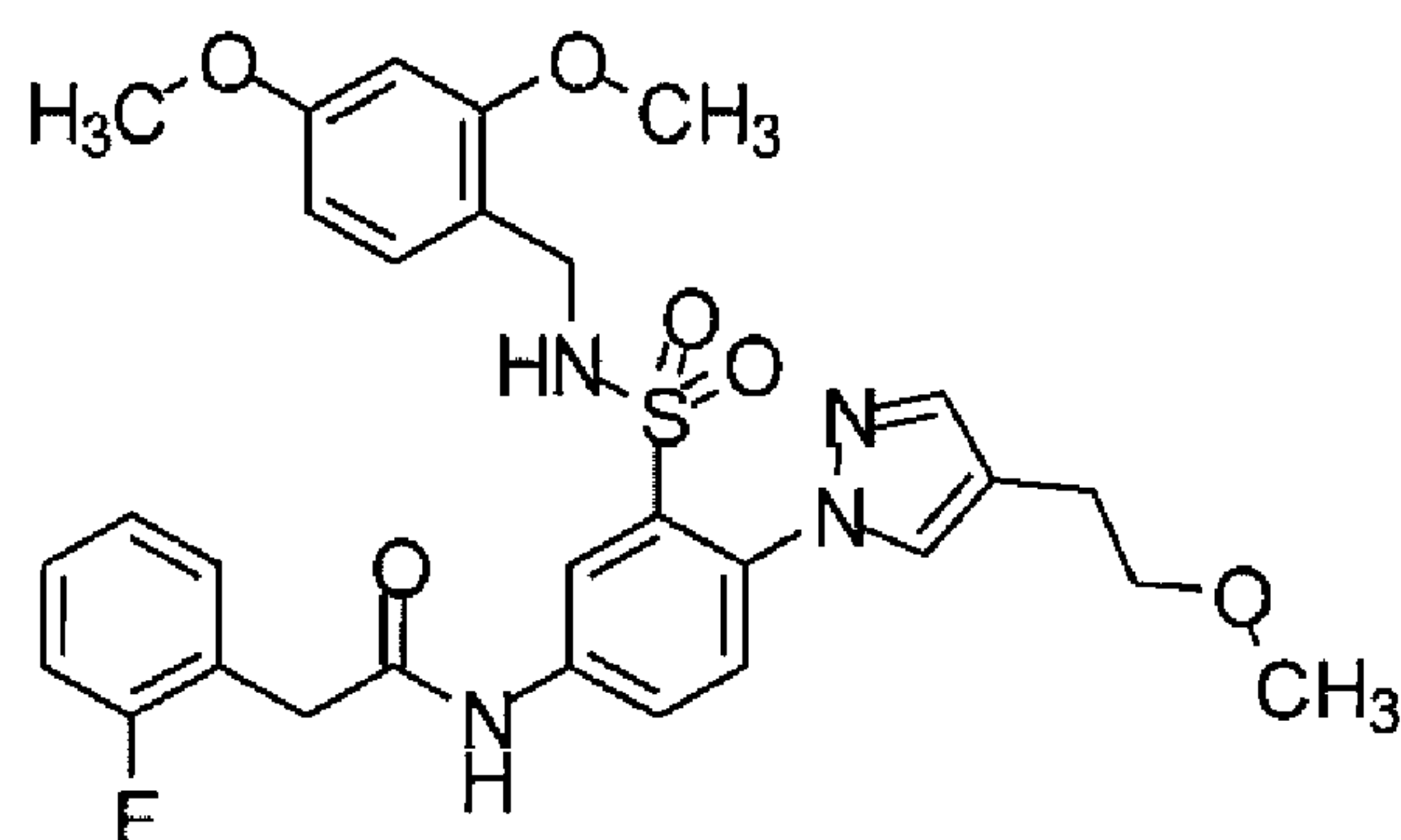
LC-MS (方法B): R_t = 1.36 min; MS (ESIpos): m/z = 565 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 0.61 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.00 (d, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (m,

2H), 7.44 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 10.64 (s, 1H)。

中間體64

N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[4-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡啶-1-基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺



將二水合氯化錫(II) (389 mg, 1.72 mmol)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡啶-1-基]-5-硝基苯磺醯胺(928 mg, 80%純度, 1.56 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中並在70℃下攪拌4h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，使用鹽水洗滌，使用硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮以得到578 mg粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡啶-1-基]苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

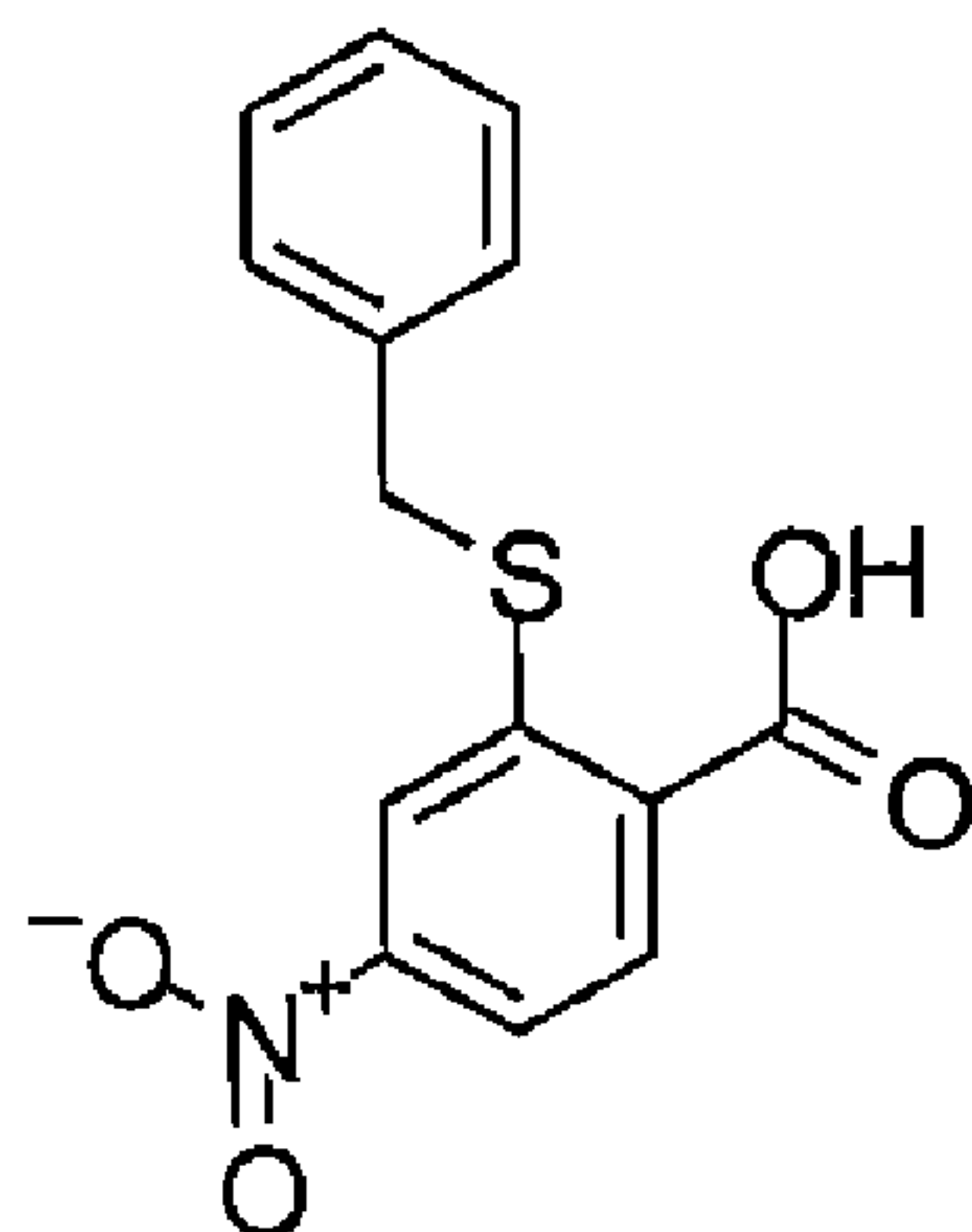
將來自前一步驟之粗製材料(255 mg)溶於DMF (6 mL)中，隨後添加(2-氟苯基)乙酸(176 mg, 1.14 mmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(400 μL, 2.3 mmol)及HATU (434 mg, 1.14 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2天。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(503 mg, 50%純度，經2個步驟之

產率為28%)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.29$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 583$ $[M+H]^+$

中間體65

2-(苄基硫基)-4-硝基苯甲酸



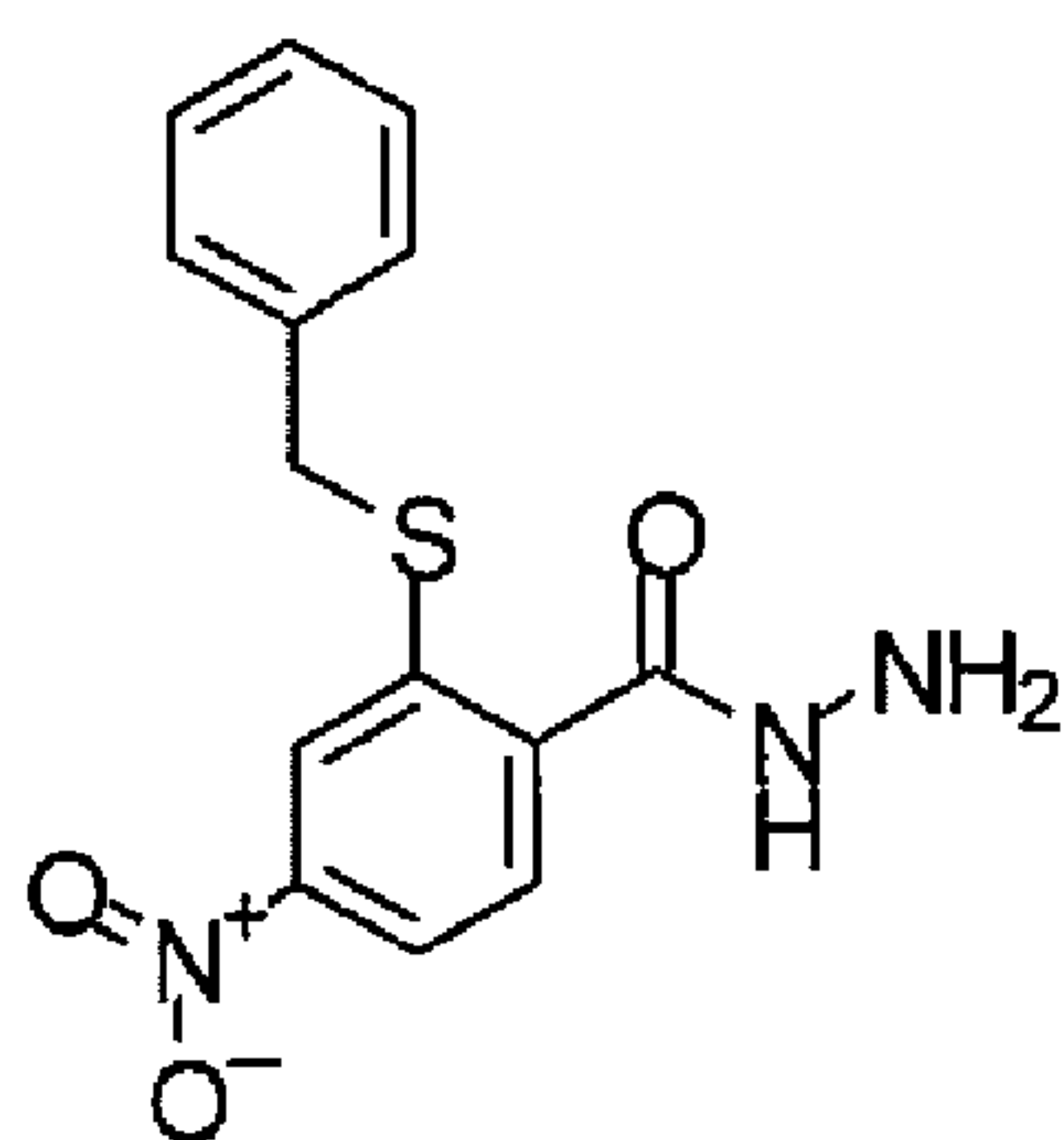
向2-溴-4-硝基苯甲酸(5.00 g, 20.3 mmol)於二噁烷(500 mL)中之溶液中添加苯基甲硫醇(2.4 mL, 20.3 mmol)、(9,9-二甲基-9*H*-吡啶-4,5-二基)雙(二苯基磷烷) (588 mg, 1.02 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈮(0)氯仿加合物(1.05 g, 1.02 μ mol)及*N,N*-二異丙基乙基胺(7.1 mL, 41 mmol)，且將混合物在100℃下攪拌2h。在真空中濃縮反應混合物，並藉由急速層析純化以得到標題化合物(6.2 g, 96%產率，85%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.14$ min ; MS (ESI_{neg}): $m/z = 288$ $(M-H)^-$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 4.37 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.99 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.20 (d, 1H)。

中間體66

2-(苄基硫基)-4-硝基苯甲醯肼



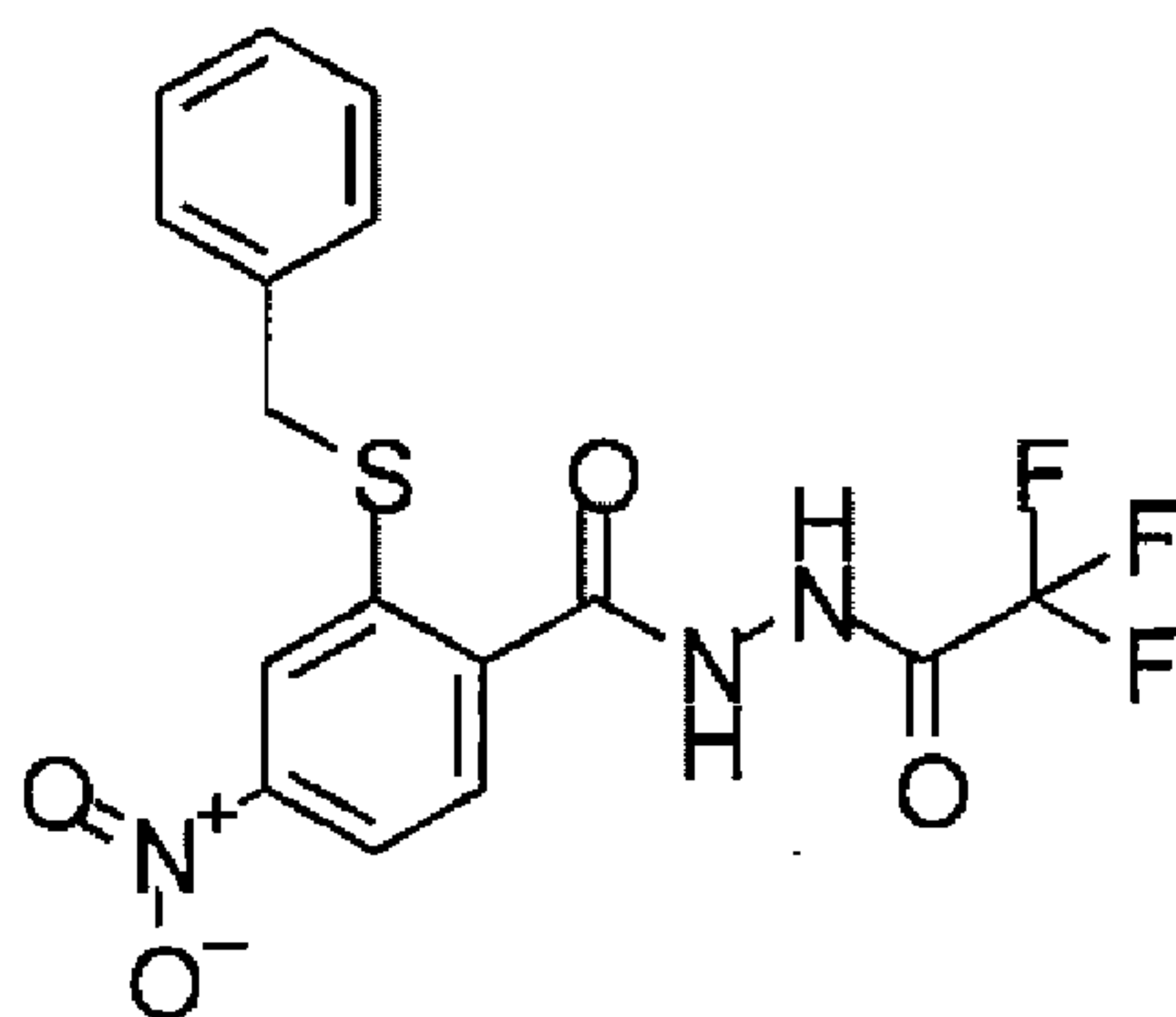
向2-(苄基硫基)-4-硝基苯甲酸(8.41 g, 29.1 mmol)於四氫呋喃(220 mL)中之漿液中添加*N,N'*-二環甲基碳化二亞胺(6.6 g, 32 mmol)、1-羥基吡咯啉-2,5-二酮(3.68 g, 32 mmol)及*N,N*-二異丙基乙基胺(5.6 mL, 32 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1h。然後，添加水合肼(1:1) (1.6 mL, 32 mmol)，且在室溫下繼續攪拌21h。將水添加至反應混合物中，並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物，藉由急速層析純化(3.71 g, 36%產率，85%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.95$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 304$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 4.36 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.26 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.78 (s, 1H)。

中間體67

2-(苄基硫基)-4-硝基-*N'*-(三氟乙醯基)苯甲醯肼



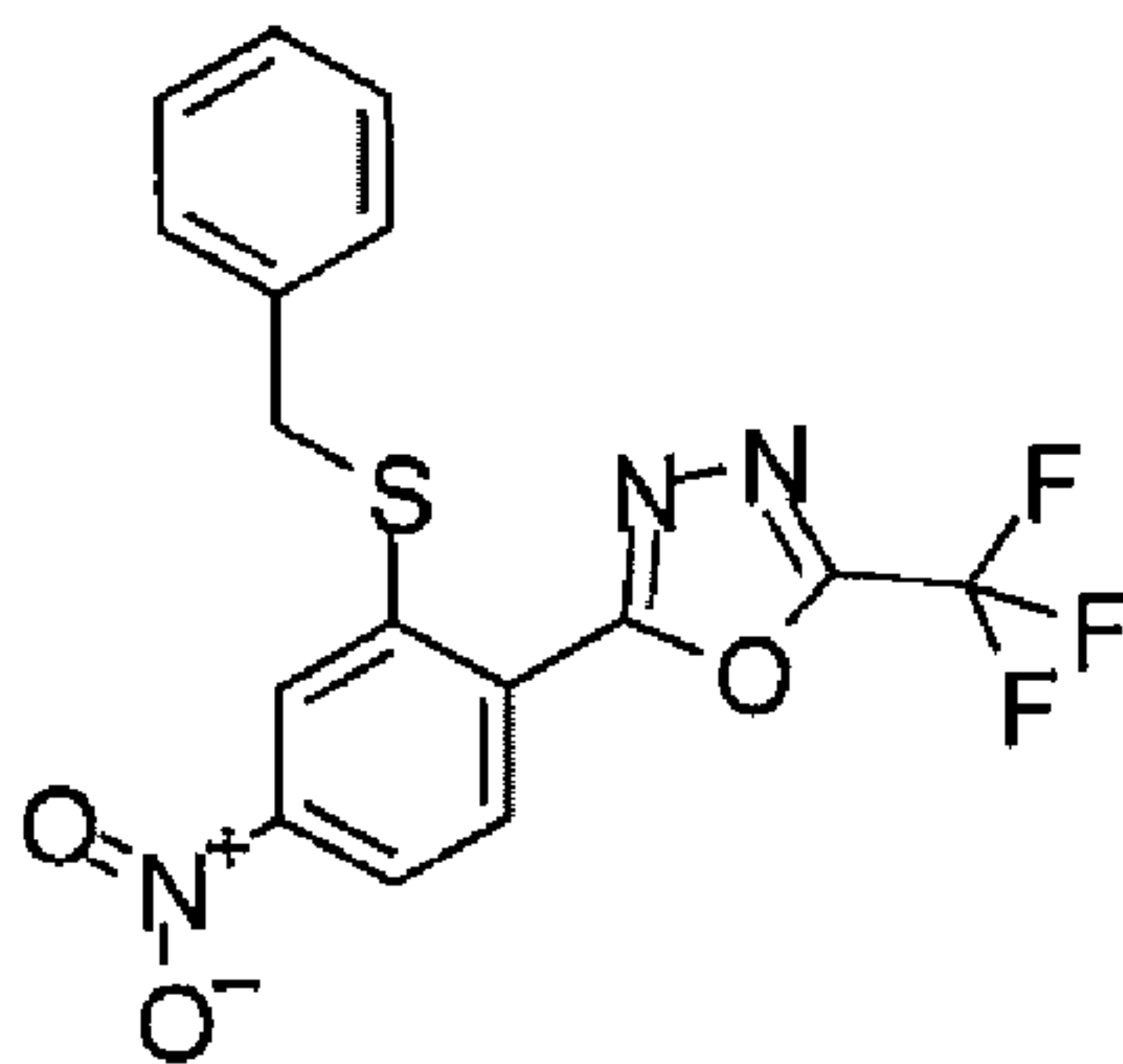
在-50℃下，向2-(苄基硫基)-4-硝基苯甲醯肼(3.70 g, 85%純度，10.4 mmol)於乙腈(86 mL)中之漿液中添加*N,N*-二異丙基乙基胺(2.2 mL, 12 mmol)及三氟乙酸酐(1.6 mL, 11 mmol)。將混合物升溫至室溫並攪拌17h。將反應液傾倒至氫氧化鈉水溶液(5%)中。使用乙酸乙酯萃取混合物。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物，藉由急速層析純化(4.35 g, 84%產率，80%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.13$ min ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 398$ (M-H)⁻

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 4.38 (s, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H)。

中間體68

2-[2-(苄基硫基)-4-硝基苯基]-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑



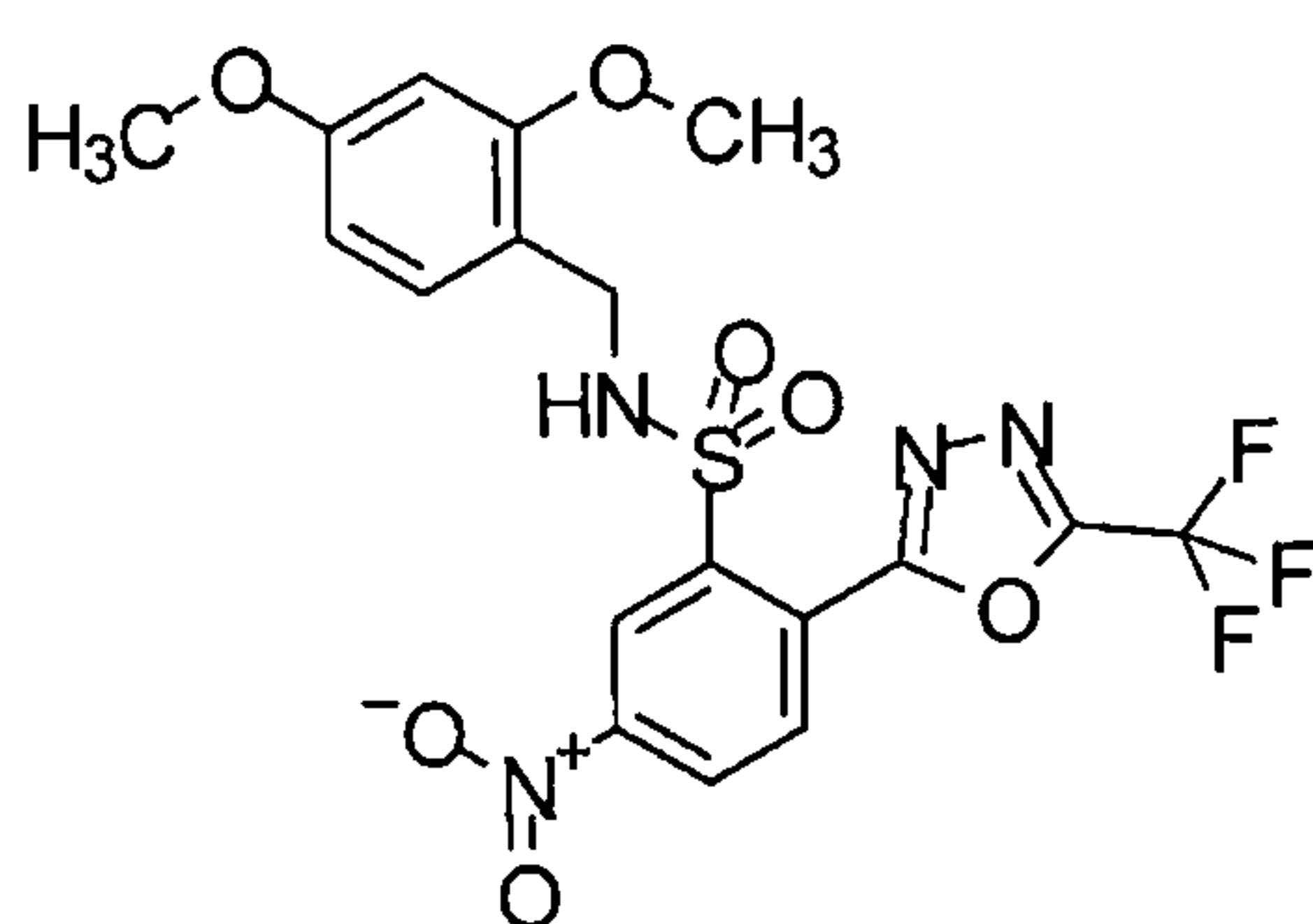
將2-(苄基硫基)-4-硝基-*N'*-(三氟乙醯基)苯甲醯肼(4.34 g, 80%純度，8.69 mmol)及3,3,3-三乙基-1-(甲氧基羰基)二氮雜噻烷-3-鎘-1-化物2,2-二氧化物(8.29 g, 34.8 mmol)於四氫呋喃(150 mL)中之溶液在150℃下於微波中輻照30min。將水添加至反應混合物中，並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物，藉由急速層析純化(3.28 g, 94%產率，95%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.43$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 382$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 4.55 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.47 (d, 2H), 8.16 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.38 (d, 1H)。

中間體69

N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯磺醯胺



將2-[2-(苄基硫基)-4-硝基苯基]-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑(3.60 g, 95%純度, 8.97 mmol)與*N*-氯琥珀醯亞胺(3.59 g, 26.9 mmol)在室溫下於乙酸(80 mL)中一起攪拌6h。在真空中濃縮反應混合物以得到9.14 g粗製5-硝基-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料 (3.21 g)溶於二氯甲烷(42 mL)中，隨後添加碳酸氫鈉(1.51 g, 17.9 mmol)，並在室溫下緩慢添加1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(1.31 mL, 9 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌17h。將水添加至反應混合物中，且使用二氯甲烷萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物，藉由急速層析純化(582 mg, 13%產率, 95%純度)。

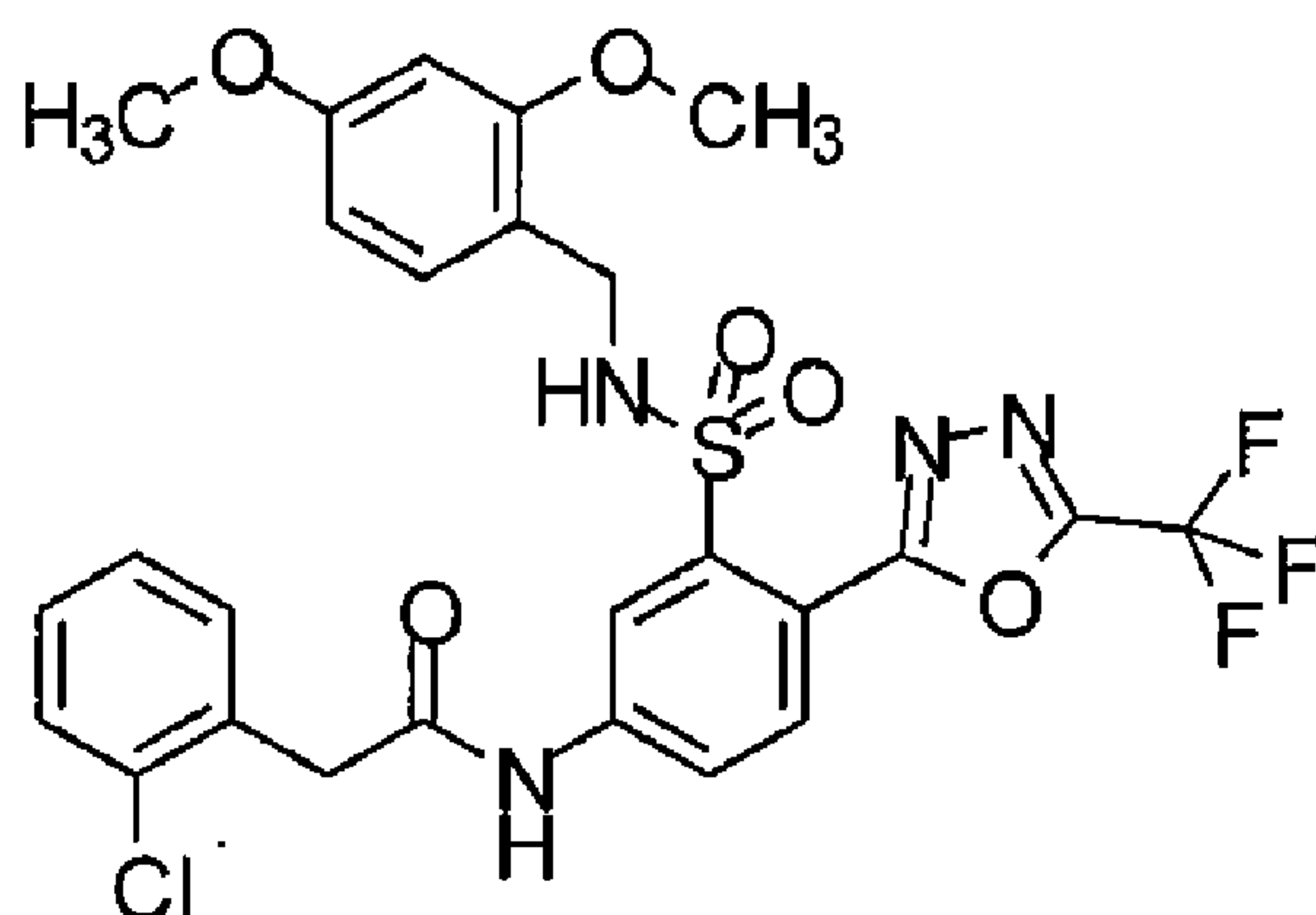
LC-MS (方法A): $R_t = 1.31$ min ; MS (ESI_{neg}): $m/z = 487$ ($M-H$)⁻

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.56 (s, 3H), 3.65 (s, 3H),

4.06 (d, 2H), 6.22 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.51 (t, 1H), 8.55 (dd, 1H)。

中間體70

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}乙醯胺



將二水合氯化錫(II) (1.02 g, 4.51 mmol)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯磺醯胺(464 mg, 95% 純度, 903 μmol)於二噁烷(12 mL)中之溶液中，隨後在70℃下攪拌7h並在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到485 mg粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

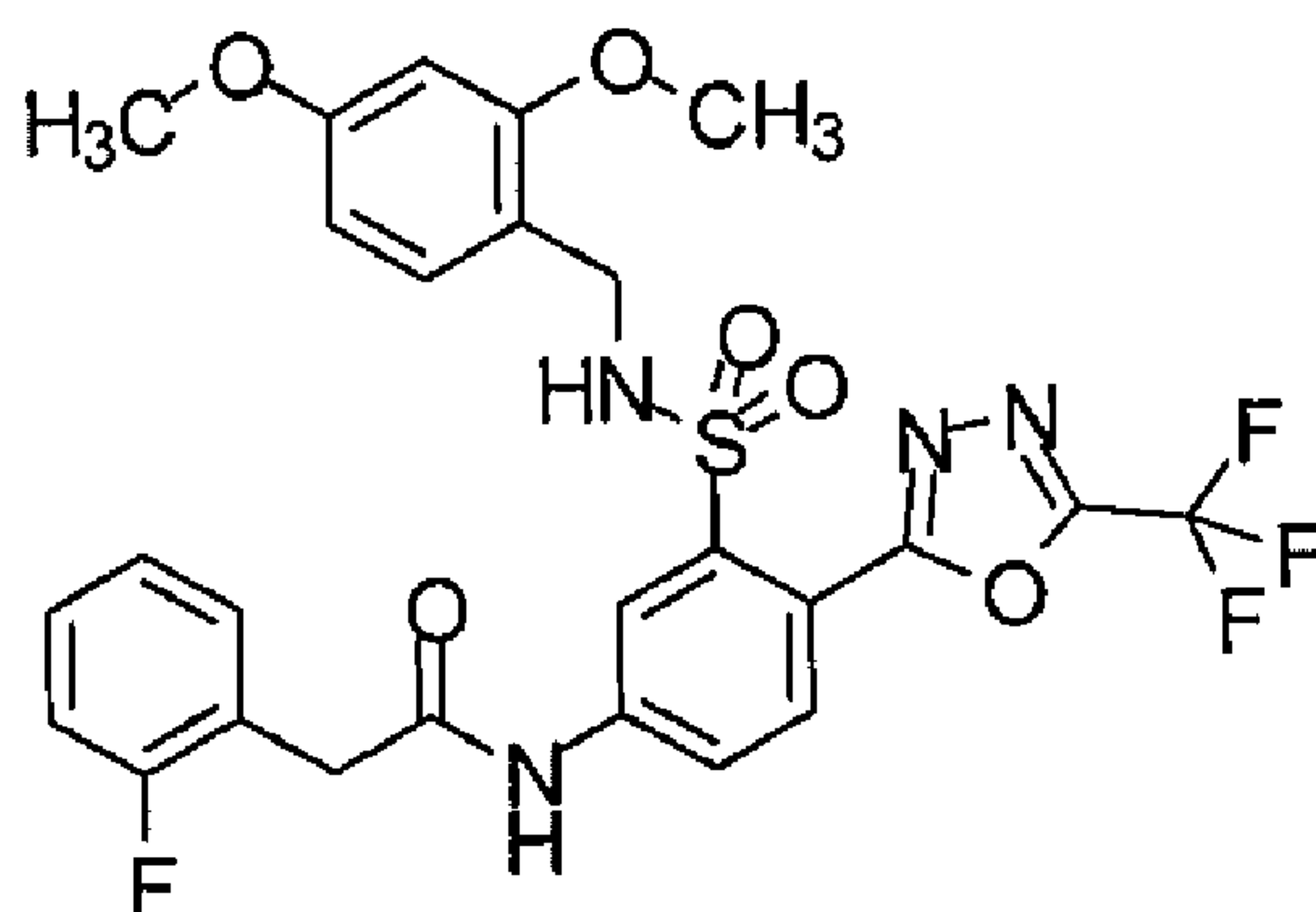
將來自前一步驟之粗製材料(207 mg)溶於DMF (9 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(154 mg, 902 μmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(310 μL, 1.8 mmol)及HATU (343 mg, 902 μmol)。將反應混合物在室溫下攪拌5h。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標

題化合物，其未經進一步純化即使用(369 mg，40%純度，經2個步驟之產率為10%)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.81$ min ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 609$ (M-H)⁻

中間體71

N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺



將二水合氯化錫(II) (1.02 g, 4.51 mmol)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯磺醯胺(464 mg，95%純度，903 μ mol)於二噁烷(12 mL)中之溶液中，隨後在70℃下攪拌7h並在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到485 mg粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

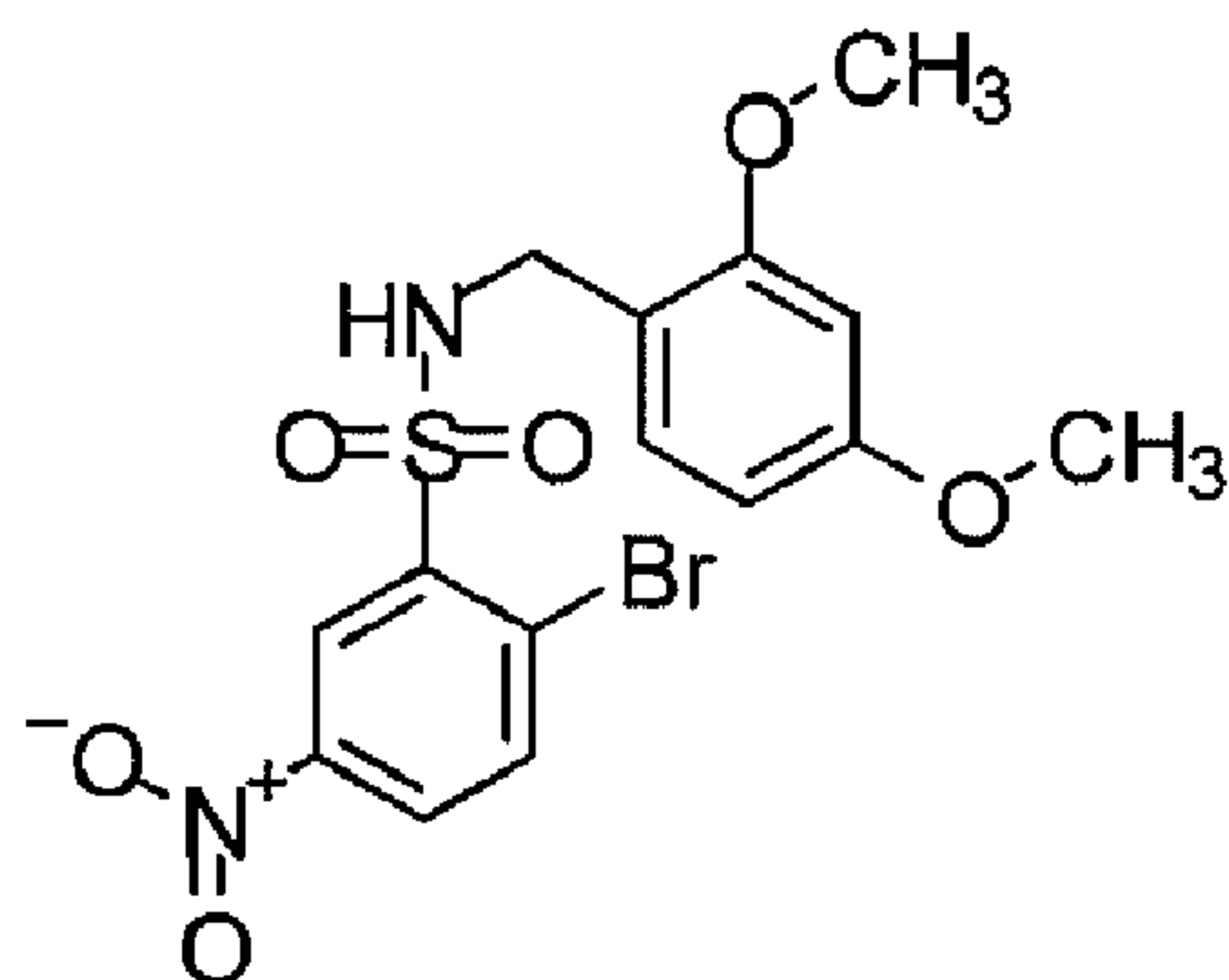
將來自前一步驟之粗製材料(207 mg)溶於DMF (9 mL)中，隨後添加(2-氟苯基)乙酸(139 mg, 902 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(310 μ L, 1.8 mmol)及HATU (343 mg, 902 μ mol)。將反應混合物在室溫下攪拌5h。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標

題化合物，其未經進一步純化即使用(403 mg，40%純度，經2個步驟之產率為16%)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.77$ min ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 593$ (M-H)⁻

中間體72

2-溴-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺

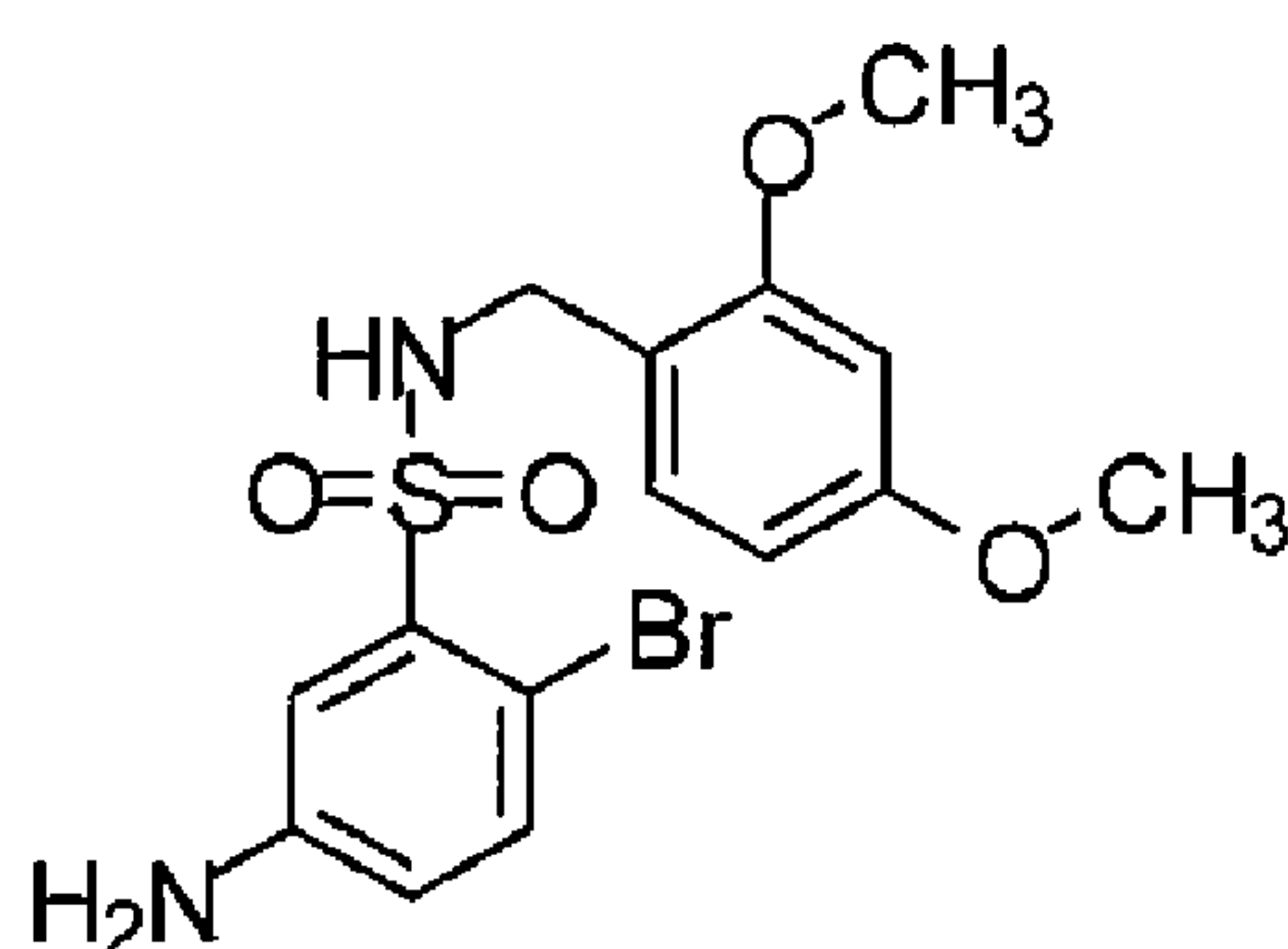


將2-溴-5-硝基苯磺醯氯(5.00 g, 16.6 mmol)溶於二氯甲烷(48 ml)中且添加碳酸氫鈉(2.80 g, 33.3 mmol)，隨後緩慢添加1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(2.7 ml, 18 mmol)。將反應液在室溫下攪拌30分鐘。添加二氯甲烷及水。分離各相且使用鹽水洗滌有機相。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。使用二乙醚使粗製物結晶(5.57 g，78%產率)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.16$ min ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 429$ [M-H]⁻

中間體73

5-胺基-2-溴-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺

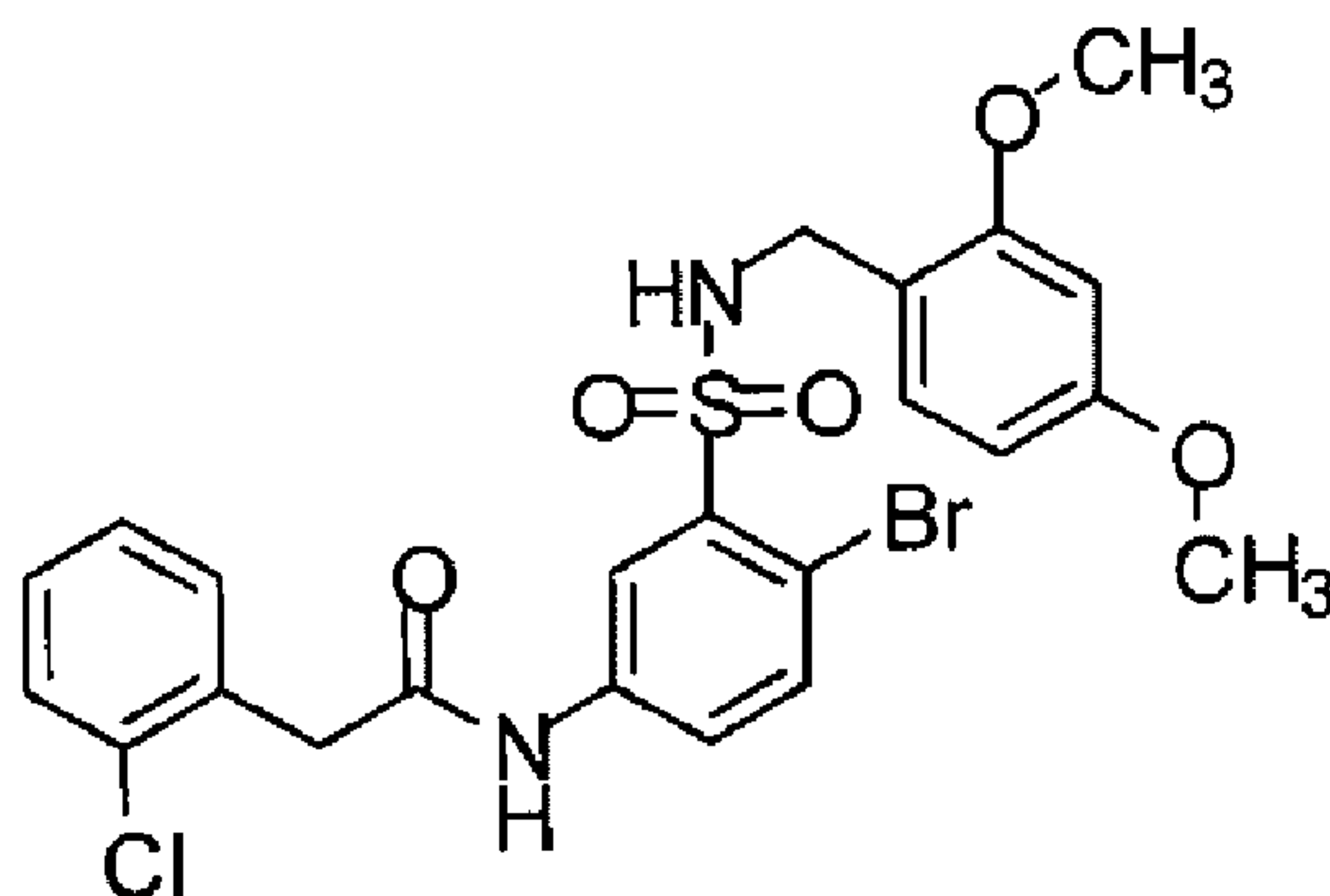


將氯化銨(3.52 g, 65.7 mmol)及鐵粉(3.67 g, 65.7 mmol)懸浮於水(150 ml)中。然後添加2-溴-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(5.67 g, 13.1 mmol)於THF/甲醇(1/1; 150 ml)中之溶液且將反應液在80℃下加熱2h。然後藉由矽藻土過濾混合物，在減壓下去除溶劑。將粗製物分配於乙酸乙酯與水之間。分離各相且使用乙酸乙酯萃取水相。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(5.10 g, 96%純度，97%產率)

LC-MS (方法A): $R_t = 1.05$ min ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 399$ [M-H]⁻

中間體74

N-{4-溴-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙醯胺

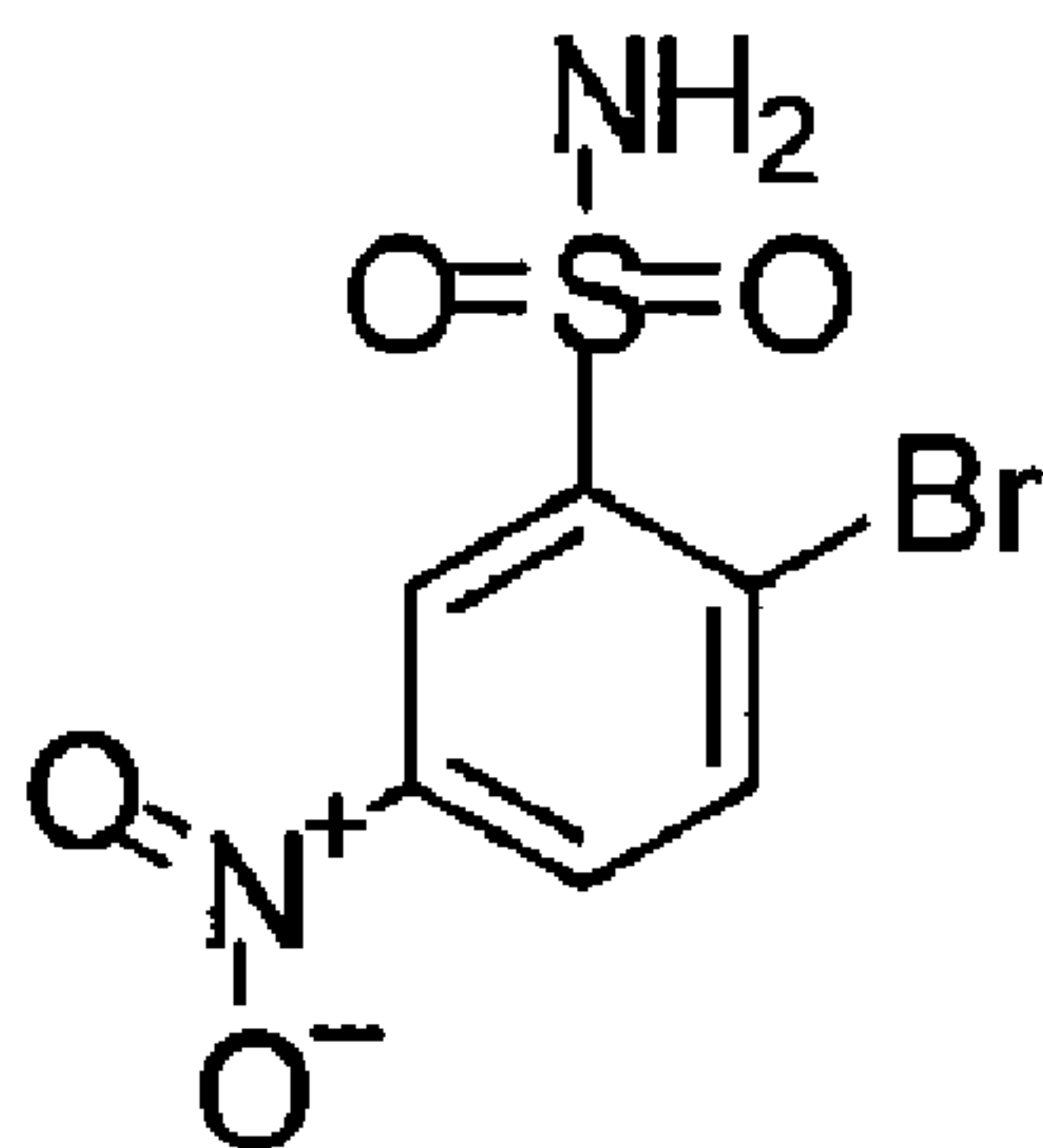


將5-胺基-2-溴-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(5.00 g, 12.5 mmol)溶於DMF (100 ml)中且添加(2-氯苯基)乙酸(2.55 g, 15.0 mmol)，隨後添加*N,N*-二異丙基乙基胺(11 ml, 62 mmol)及HATU (6.16 g, 16.2 mmol)。將反應液在50℃下攪拌16h。在減壓下去除溶劑且添加乙酸乙酯及水。分離各相且使用乙酸乙酯萃取水相。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。藉由層析在矽膠(Biotage，乙酸乙酯/己烷)上純化粗製物以得到標題化合物(5.70 g, 94%純度，83%產率)

LC-MS (方法A): $R_t = 1.29$ min ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 551$ [M-H]⁻

中間體75

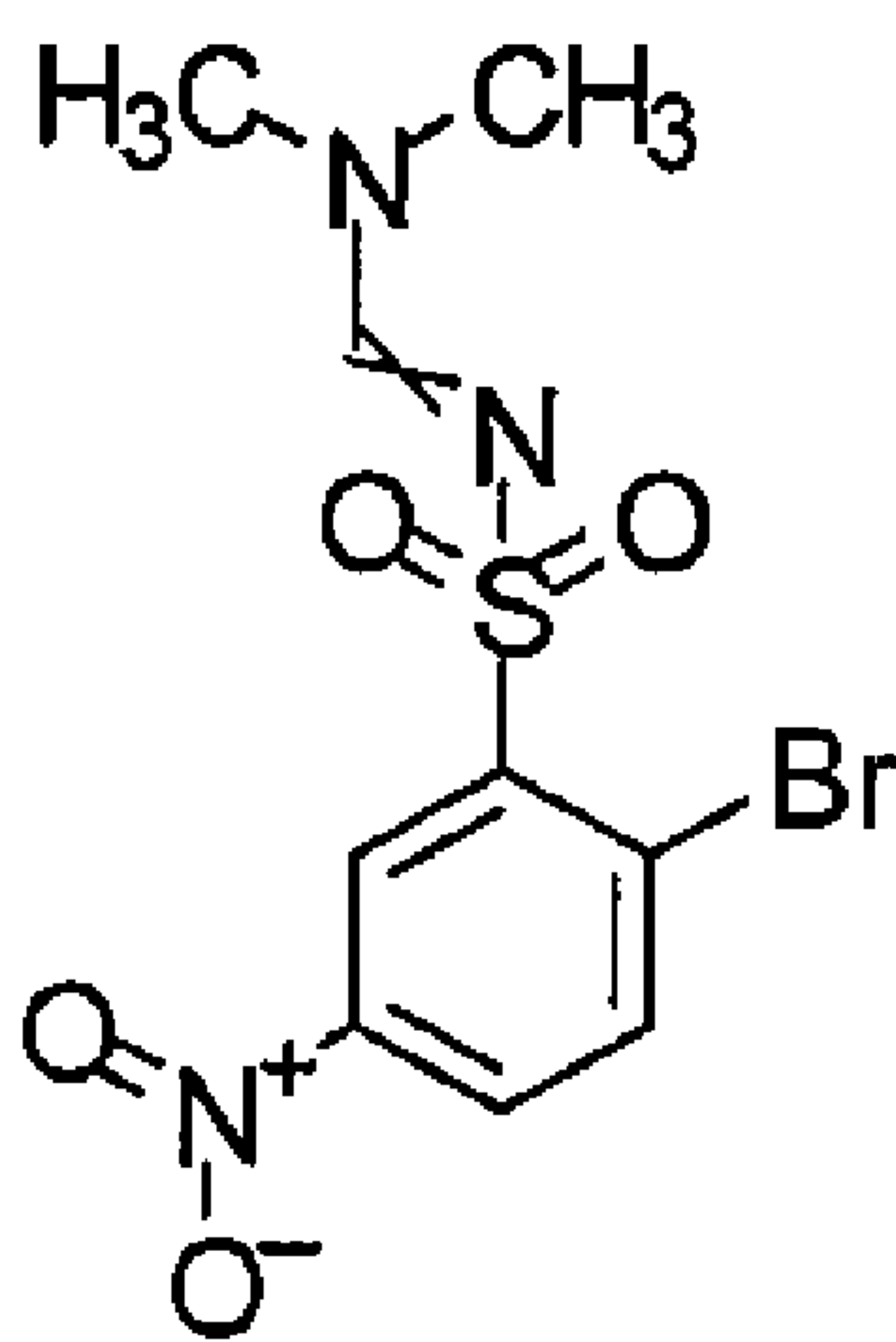
2-溴-5-硝基苯磺醯胺



將2-溴-5-硝基苯磺醯氯(20.0 g, 66.6 mmol)溶於1,4-二噁烷(100 ml)中並冷卻至0℃。緩慢添加氨水(400 ml, 0.50 M, 200 mmol)且在室溫下繼續攪拌直至反應完成為止。在減壓下去除溶劑且添加二氯甲烷。使用水將有機相洗滌三次。過濾懸浮液(固體係產物)，且使用鹽水洗滌有機相。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。使用二乙醚將粗製物重結晶以得到16.4 g產物(93%純度，88%產率)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.45$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 281$ $[M+H]^+$

中間體76

2-溴-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺

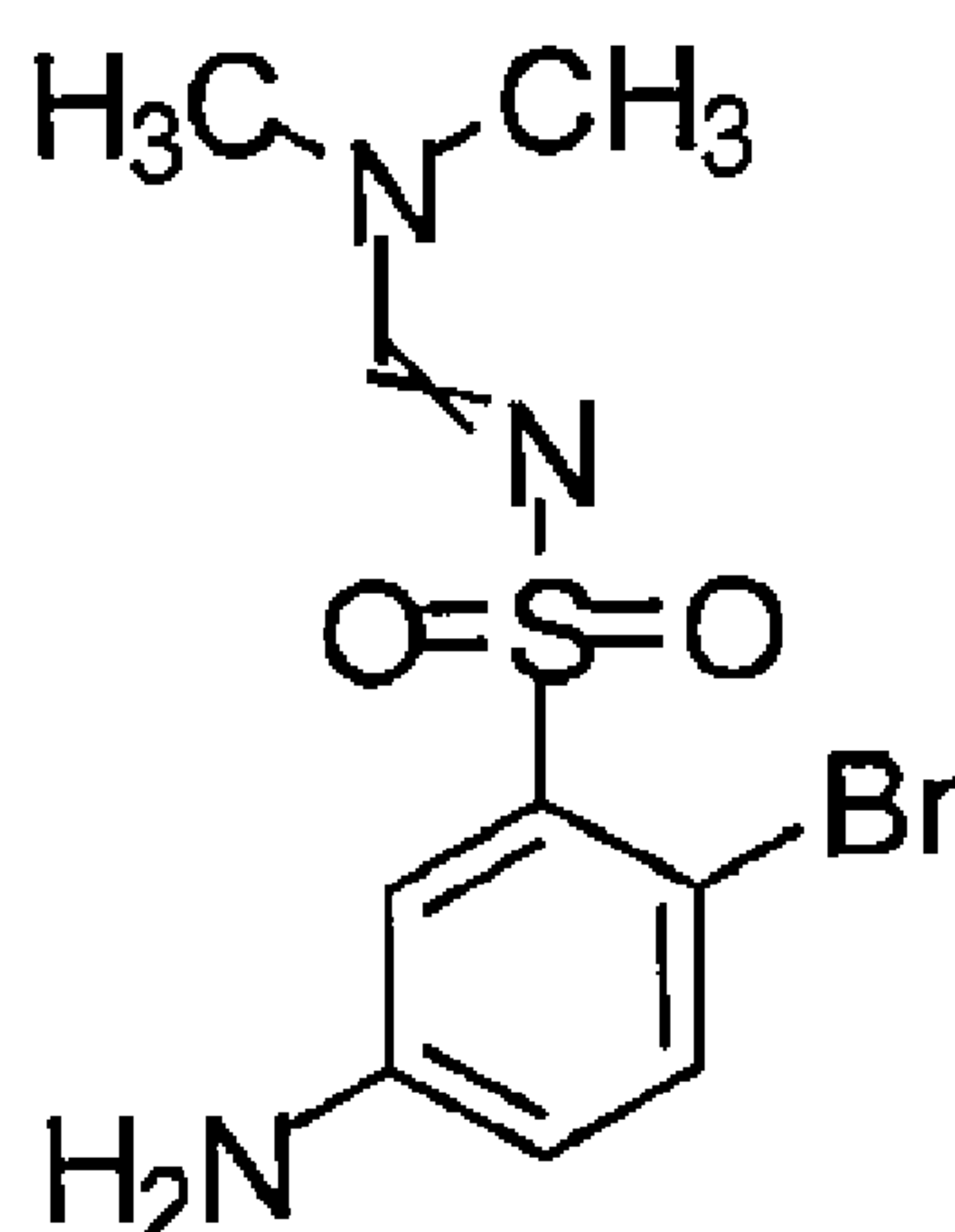
將2-溴-5-硝基苯磺醯胺(16.4 g, 58.3 mmol)在室溫下溶於DMF (200 ml)中且添加1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(15 ml, 120 mmol)。繼續攪拌

直至反應完成為止。在減壓下去除溶劑並將粗製物分配於二氯甲烷與鹽水之間。藉由沃特曼過濾器乾燥有機相且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(19.2 g, 78%純度, 98%產率)

LC-MS (方法A): $R_t = 0.92$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 336$ $[M+H]^+$

中間體77

5-胺基-2-溴-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺

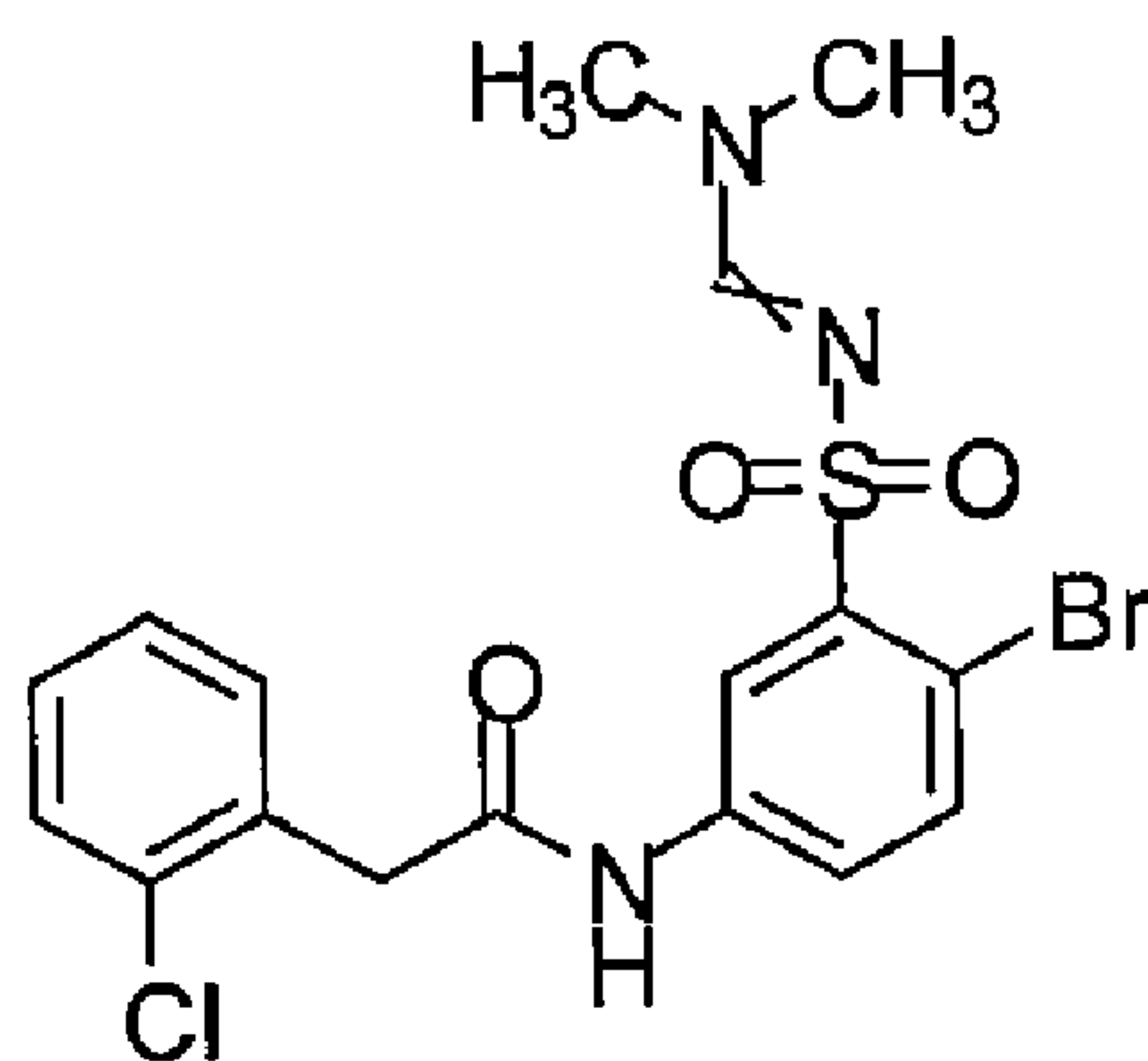


將2-溴-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(12.7 g, 37.8 mmol)溶於甲醇(170 ml)中且使用氮沖洗燒瓶。添加木炭載鉑(5%載量, 1.61 g, 8.26 mmol)且將燒瓶抽真空並隨後使用氮(1巴)沖洗。在室溫下繼續攪拌直至反應完成為止。藉由矽藻土過濾反應混合物且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(5.5 g, 76%純度, 59%產率)

LC-MS (方法A): $R_t = 0.75$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 306$ $[M+H]^+$

中間體78

N-(4-溴-3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙醯胺



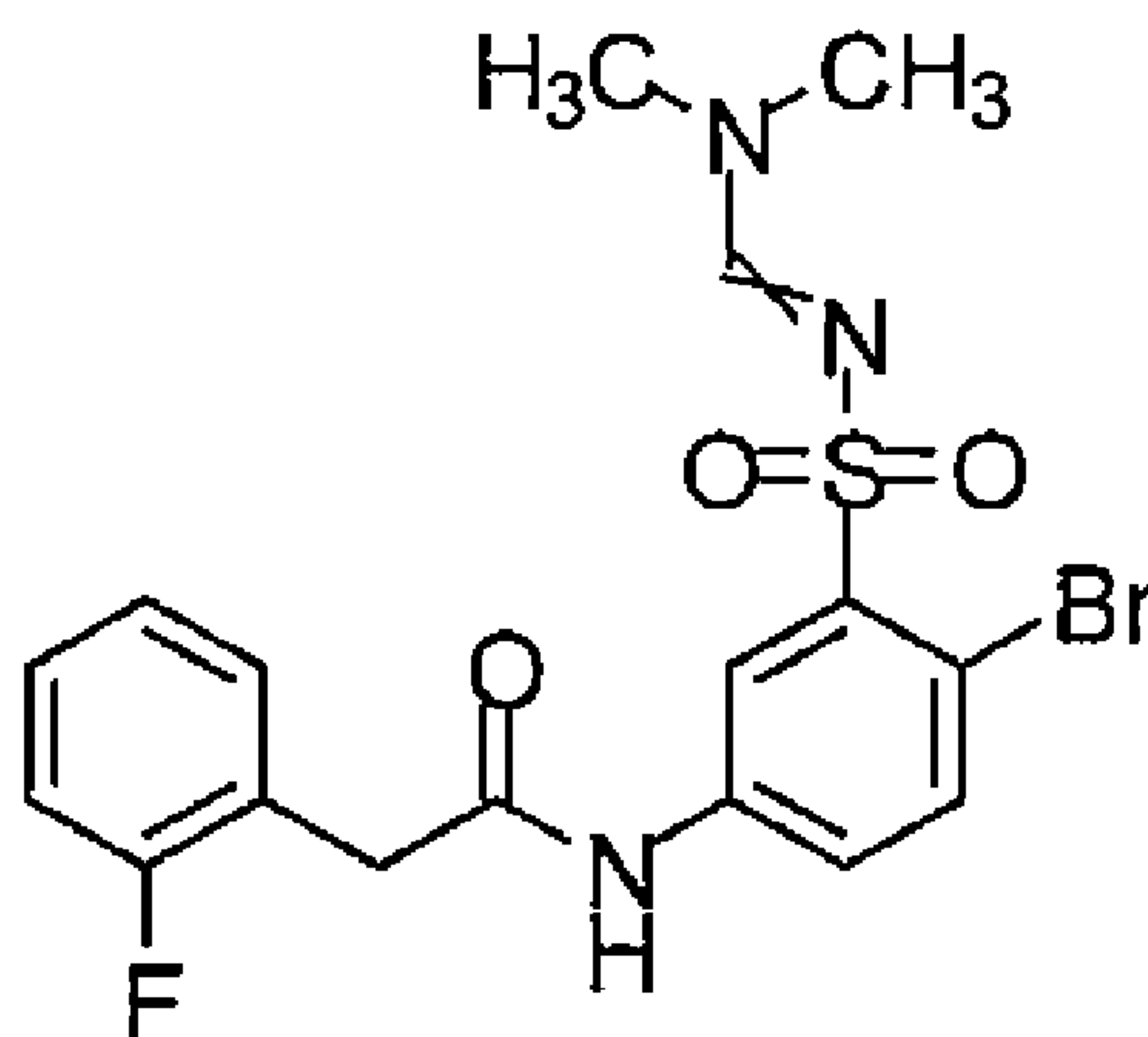
將5-胺基-2-溴-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺(4.85 g, 15.8 mmol)溶於DMF (100 ml)中且添加(2-氯苯基)乙酸(3.24 g, 19.0 mmol)，隨後添加*N,N*-二異丙基乙基胺(13 ml, 79 mmol)及HATU (9.64 g, 25.3 mmol)。將反應混合物在50℃下攪拌3h。在減壓下去除溶劑且添加乙酸乙酯及水。分離各相且使用乙酸乙酯萃取水相。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。將粗製物懸浮於二氯甲烷中並過濾，去除溶劑且粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(15.7 g)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.08$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 458$ $[M+H]^+$

此中間體亦可以HCl鹽形式使用。

中間體79

N-(4-溴-3-[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基)苯基)-2-(2-氟苯基)乙醯胺



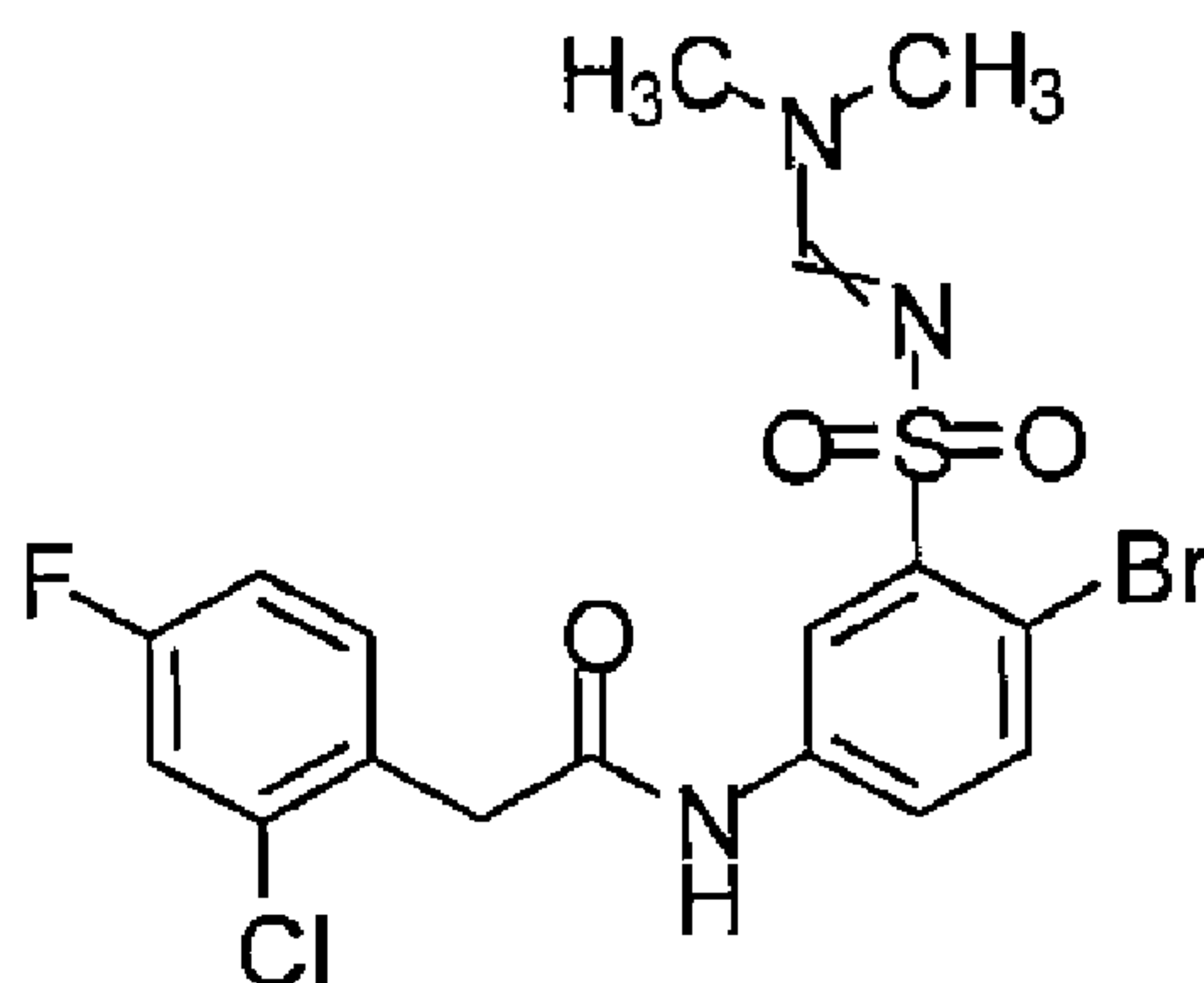
將5-胺基-2-溴-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺(1.00 g, 3.27

mmol)溶於DMF (21 ml)中且添加(2-氟苯基)乙酸(604 mg, 3.92 mmol)，隨後添加*N,N*-二異丙基乙基胺(2.7 ml, 16 mmol)及HATU (1.99 g, 5.23 mmol)。將反應液在50℃下攪拌16h。在減壓下去除溶劑且添加乙酸乙酯及水。分離各相且使用乙酸乙酯萃取水相。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。將粗製物懸浮於第三丁基甲基醚/己烷(1/1)中，過濾且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(1.17 g, 85%純度，81%產率)

LC-MS (方法B): $R_t = 1.05$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 442$ $[M+H]^+$

中間體80

N-(4-溴-3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-2-(2-氯-4-氟苯基)乙醯胺



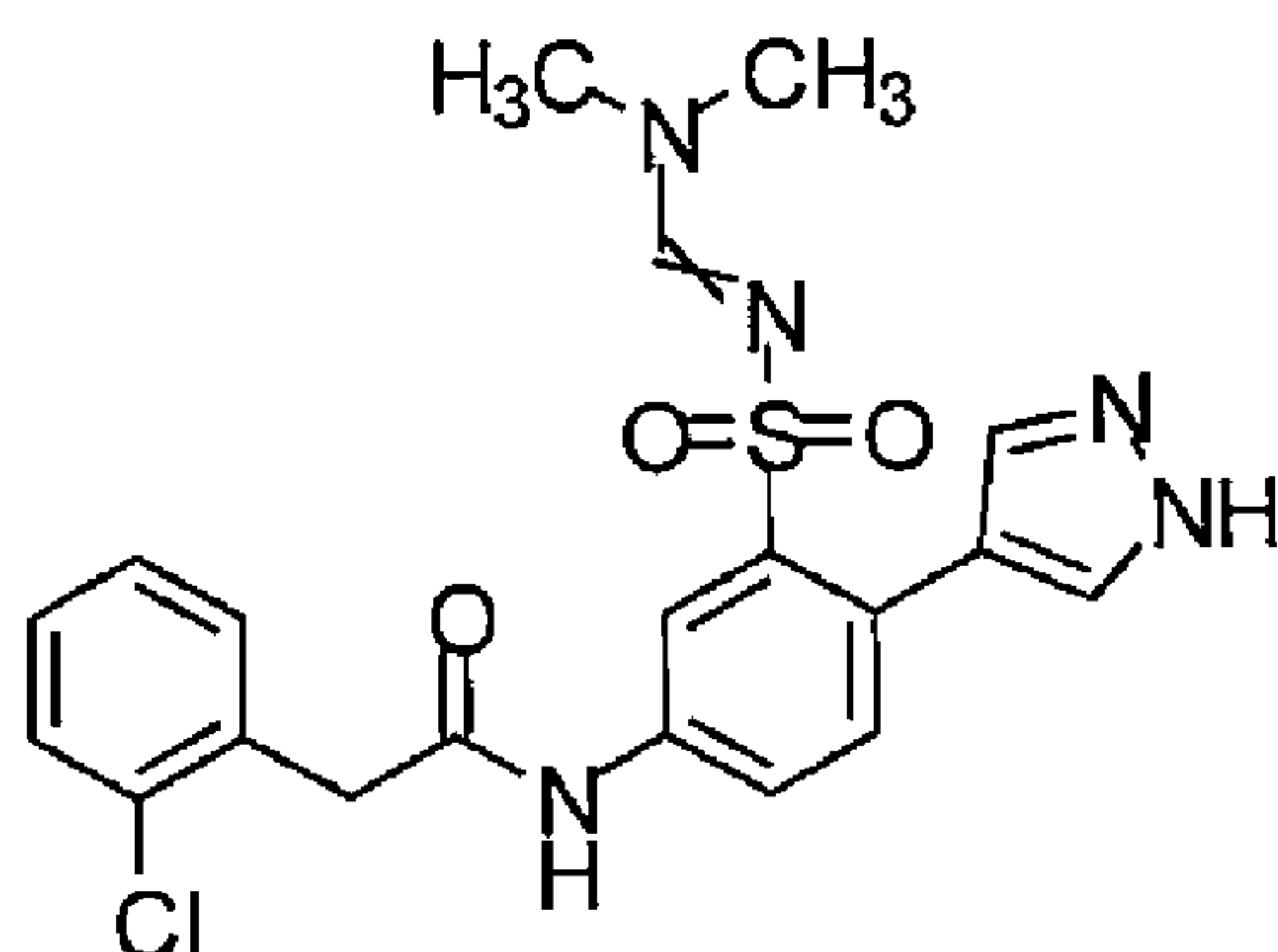
將5-胺基-2-溴-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺(1.00 g, 3.27 mmol)溶於DMF (21 ml)中且添加(2-氯-4-氟苯基)乙酸(739 mg, 3.92 mmol)，隨後添加*N,N*-二異丙基乙基胺(2.7 ml, 16 mmol)及HATU (1.99 g, 5.23 mmol)。將反應液在50℃下攪拌16h。在減壓下去除溶劑且添加水及乙酸乙酯。分離各相且使用乙酸乙酯萃取水相。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。在二氯甲烷及二乙醚中研磨粗製物並過濾。固體未經進一步純化即用於下一步驟中(1.10 g, 82%純度，71%產率)

率)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.12$ min ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 474$ [M-H]⁻

中間體81

2-(2-氯苯基)-*N*-[3-{[(二甲基氨基)亞甲基]胺磺醯基}-4-(1*H*-吡啶-4-基)苯基]乙醯胺

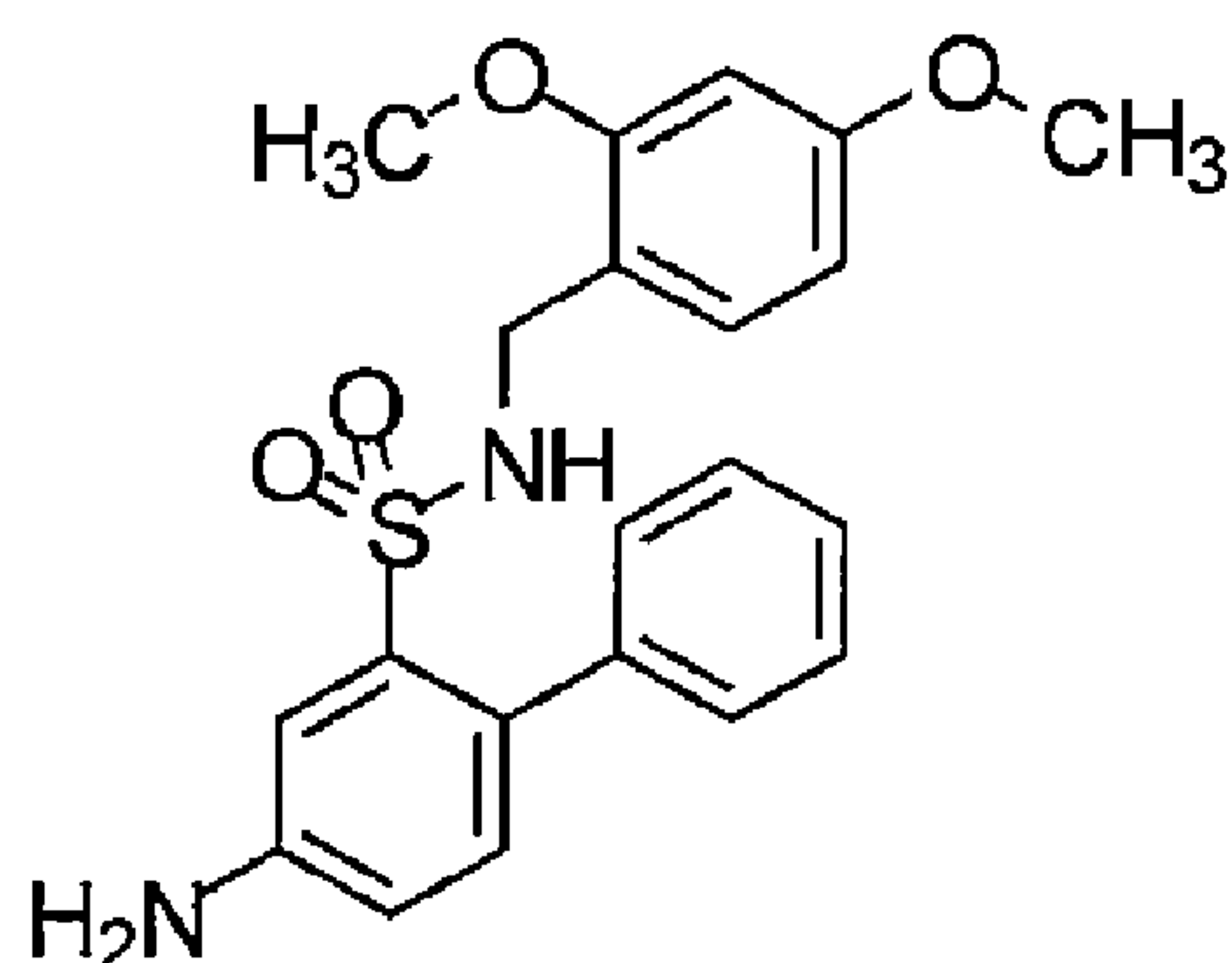


將2-(2-氯苯基)-*N*-(3-{[(二甲基氨基)亞甲基]胺磺醯基}-4-[1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡啶-4-基]苯基)乙醯胺(1.30 g, 2.45 mmol)溶於二氯甲烷(20 ml)中且添加三氟乙酸(4.7 ml, 61 mmol)並在室溫下繼續攪拌直至反應完成為止。在減壓下去除溶劑且使用甲苯共蒸餾粗製物，且未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.93$ min ; MS (ESI^{pos}): $m/z = 446$ [M+H]⁺

中間體82

4-氨基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)聯苯-2-磺醯胺



將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(300 mg, 776 μmol)

第 188 頁(發明說明書)

及苯基醯酸(113 mg, 931 μmol)溶於DMF (10 ml)中且添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (1:1) (CAS 95464-05-4) (127 mg, 155 μmol)及碳酸鉀水溶液(1.2 ml, 1.0 M, 1.2 mmol)。將反應液在120°C下於微波中加熱1h。然後添加水及乙酸乙酯且分離各相。使用乙酸乙酯將水相萃取三次。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機層且在減壓下去除溶劑。藉由層析在矽膠(Biotage, 己烷/乙酸乙酯)上純化粗製物以得到260 mg產物(99%純度, 78%產率)。

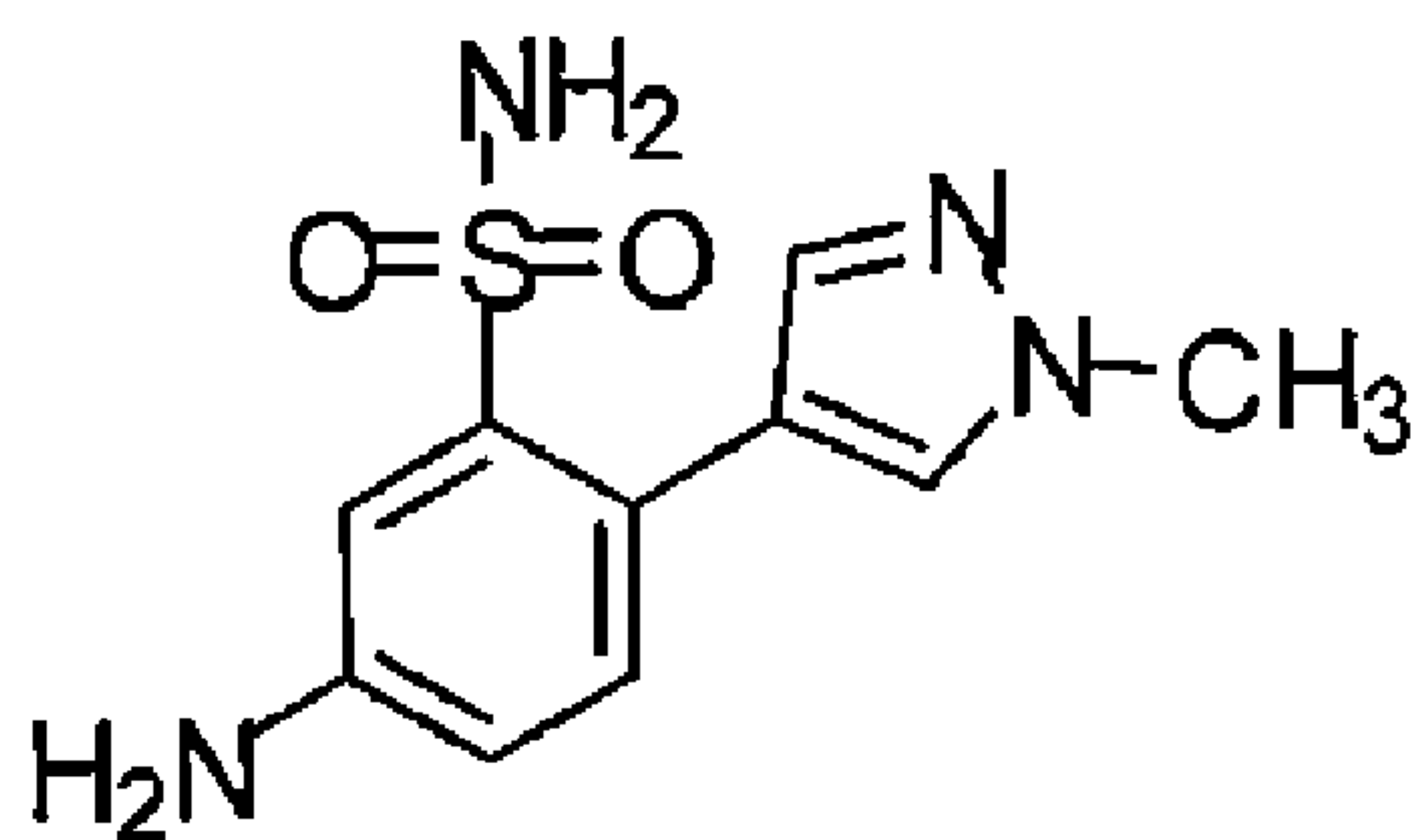
LC-MS (方法A): $R_t = 1.33 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 429 [M+H]^+$

將*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-4-硝基聯苯-2-磺醯胺(260 mg, 607 μmol)溶於THF (15 ml)中且使用氮沖洗燒瓶。添加木炭載鈣(10%載量, 6.46 mg, 60.7 μmol)且將燒瓶抽真空並隨後使用氮(1巴)沖洗。在室溫下繼續攪拌直至反應完成為止。藉由矽藻土過濾反應混合物且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(270 mg)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.20 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 399 [M+H]^+$

中間體83

5-胺基-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯胺



將2-溴-5-硝基苯磺醯胺(800 mg, 2.85 mmol)及1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑(1.18 g, 5.69 mmol)溶於正丙醇(38 ml)中且添加雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (CAS 13965-03-2) (100 mg, 142 μmol)、三苯基膦(37.3 mg, 142 μmol)及碳酸鉀水溶液(4.3 ml, 2.0

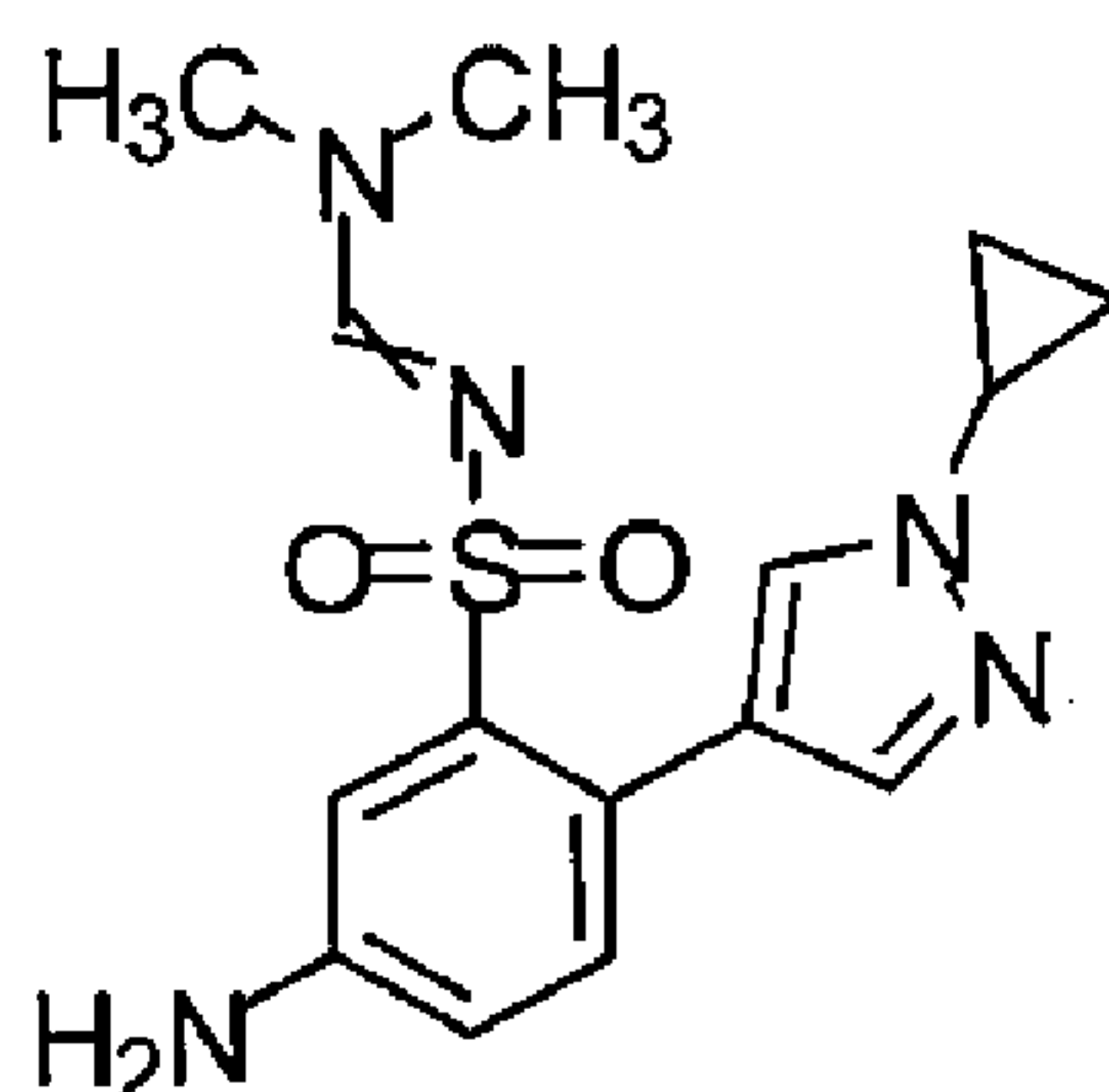
M, 8.5 mmol)。使用氫將反應液沖洗5分鐘且隨後在120℃下於微波(4巴/40W)中加熱1h。然後藉由矽藻土過濾混合物，在減壓下去除溶劑且使用甲醇共蒸餾粗製物，且未經進一步純化即用於下一步驟中。

將2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-硝基苯磺醯胺(800 mg, 2.83 mmol)溶於THF (78 ml)中且使用氮沖洗燒瓶。添加木炭載鈦(10%載量，308 mg, 2.89 mmol)且將燒瓶抽真空並隨後使用氮(1巴)沖洗。在室溫下繼續攪拌直至反應完成為止。藉由矽藻土過濾反應混合物且在減壓下去除溶劑。使用THF共蒸餾粗製物且未經進一步純化即用於下一步驟中(1.6 g)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.50$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 253$ $[M+H]^+$

中間體84

5-胺基-2-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺



將2-氯-5-硝基苯磺醯胺(674 mg, 2.85 mmol)及1-環丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑(1.00 g, 4.27 mmol)溶於正丙醇(34 ml)中且添加雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (CAS 13965-03-2) (100 mg, 142 μmol)及三苯基膦(37.3 mg, 142 μmol)。使用氫將反應液沖洗5分鐘且添加碳酸鉀水溶液(5.7 ml, 1.0 M, 5.7 mmol)。將反應液在100℃下加熱3h。然後藉由矽藻土過濾混合物且在減壓下去除溶劑。添加乙酸乙酯及水。分離各相且使用乙酸乙酯萃取水相。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。

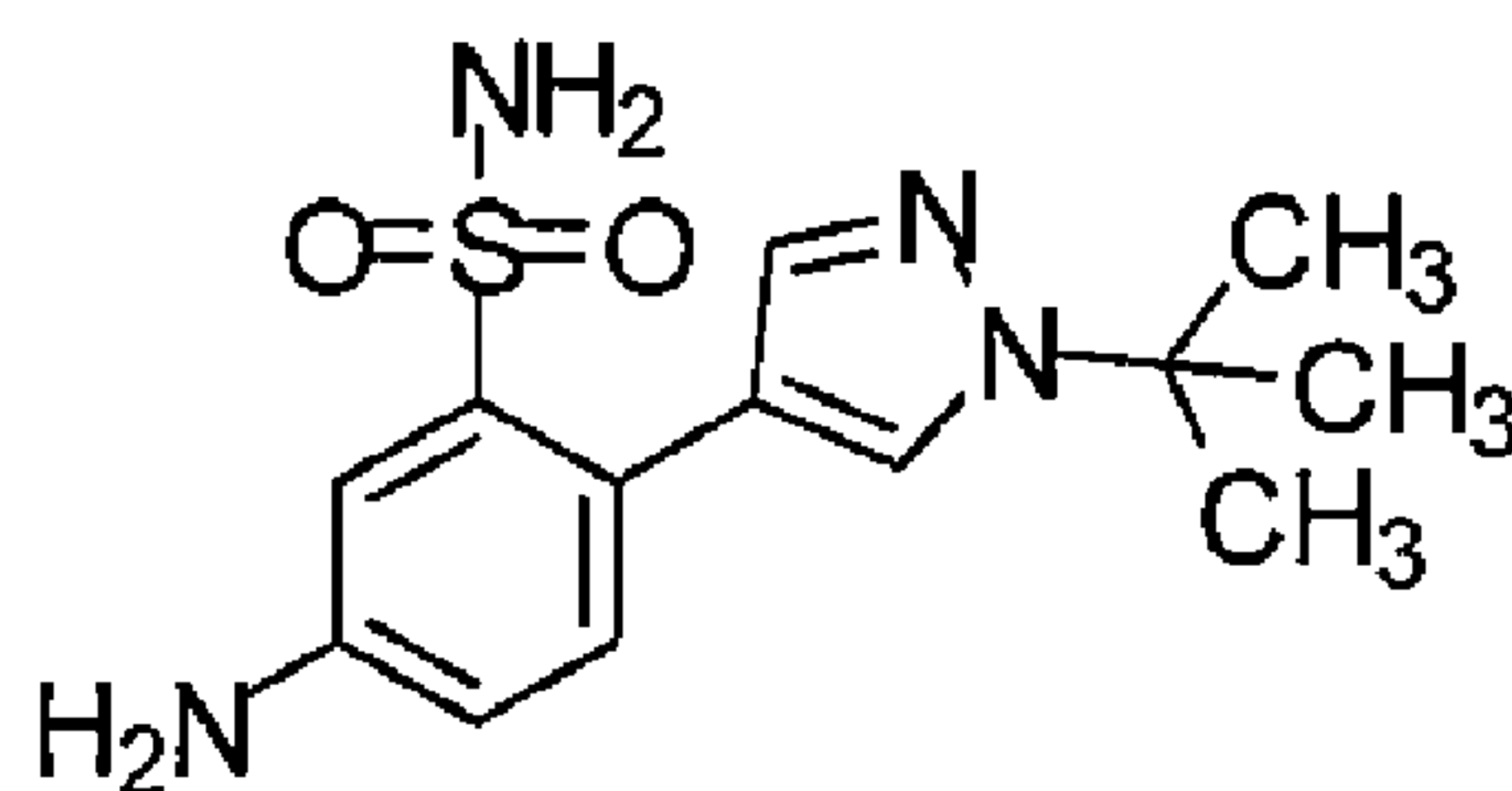
將2-(1-環丙基-1*H*-吡啶-4-基)-5-硝基苯磺醯胺(1.17 g, 3.79 mmol)及1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(1.0 ml, 7.6 mmol)溶於DMF (25 ml)中且在室溫下攪拌反應液直至反應完成為止。在減壓下去除溶劑且粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。

將2-(1-環丙基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(1.84 g, 5.06 mmol)溶於THF (30 ml)中且使用氫沖洗燒瓶。添加木炭載鈀(10%載量, 53.9 g, 506 μ mol)且將燒瓶抽真空並隨後使用氫(1巴)沖洗。在室溫下繼續攪拌直至反應完成為止。藉由矽藻土過濾反應混合物且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(1.3 g, 53%純度, 經3步驟之產率為75%)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.70$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 334$ $[M+H]^+$

中間體85

5-胺基-2-(1-第三丁基-1*H*-吡啶-4-基)苯磺醯胺



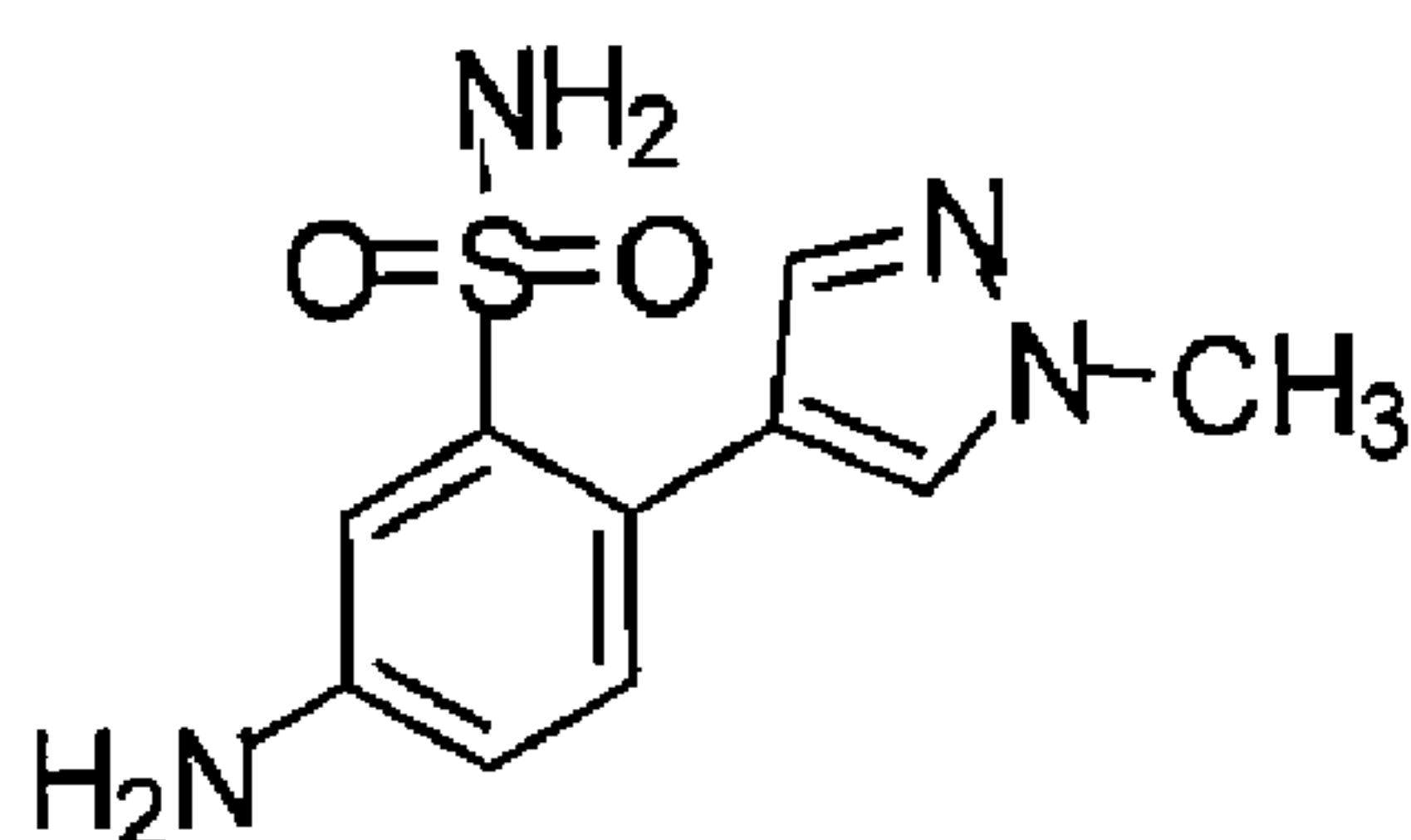
將2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(200 mg, 686 μ mol)及1-第三丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶(206 mg, 823 μ mol)溶於正丙醇(9.2 ml)中且添加雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (CAS 13965-03-2) (24.1 mg, 34.3 μ mol)、三苯基膦(8.99 mg, 34.3 μ mol)及碳酸鉀水溶液(860 μ l, 2.0 M, 1.7 mmol)。使用氫將反應液沖洗5分鐘並在80°C下加熱16h。然後藉由矽藻土過濾混合物, 在減壓下去除溶劑且使用THF共蒸餾粗製物, 且未經進一步純化即用於下一步驟中。

將2-(1-第三丁基-1*H*-吡啶-4-基)-5-硝基苯磺醯胺(250 mg, 771 μmol)溶於甲醇(50 ml)中且使用氮沖洗燒瓶。添加木炭載鈀(10%載量, 83.6 mg, 786 μmol)且將燒瓶抽真空並隨後使用氮(1巴)沖洗。在室溫下繼續攪拌直至反應完成為止。藉由矽藻土過濾反應混合物且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(230 mg)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.80 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 295 [M+H]^+$

中間體86

5-胺基-2-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)苯磺醯胺

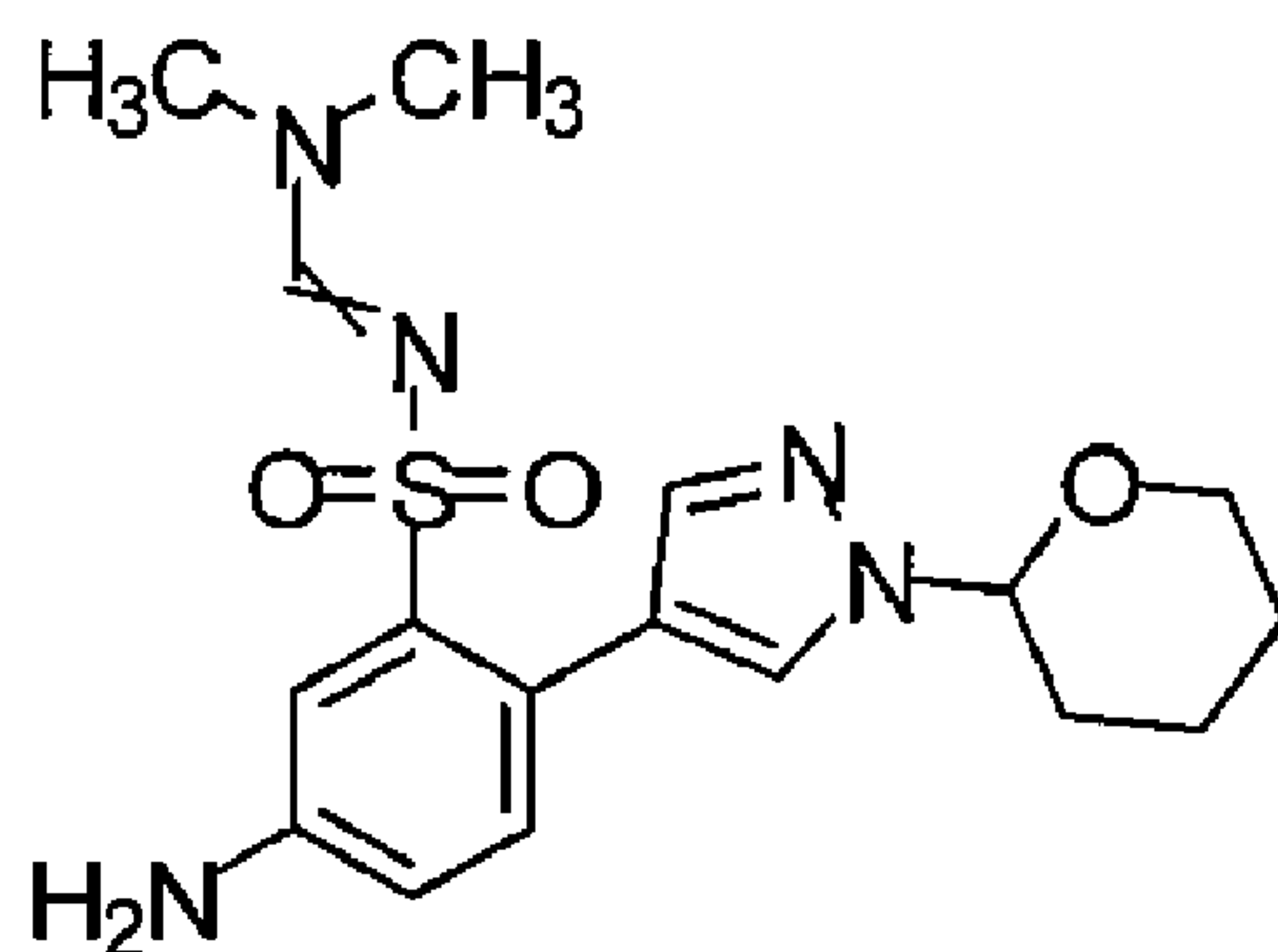


將2-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-5-硝基苯磺醯胺(800 mg, 2.83 mmol)溶於甲醇(100 ml)中且使用氮沖洗燒瓶。添加木炭載鈀(10%載量, 308 mg, 2.89 mmol)且將燒瓶抽真空並隨後使用氮(1巴)沖洗。繼續攪拌直至反應完成為止。藉由矽藻土過濾反應混合物且在減壓下去除溶劑。使用THF共蒸餾粗製物且未經進一步純化即用於下一步驟中(1.59 g)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.50 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 253 [M+H]^+$

中間體87

5-胺基-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-2-[1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡啶-4-基]苯磺醯胺



將2-溴-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(2.0 g, 6.86 mmol)及1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑(3.81 g mg, 13.7 mmol)溶於正丙醇(92 ml)中且添加雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (CAS 13965-03-2) (241 mg, 342 μ mol)、三苯基膦(90 mg, 340 μ mol)及碳酸鉀水溶液(8.6 ml, 2.0 M, 17 mmol)。使用氫將溶液沖洗5分鐘且將反應液在80°C下加熱16h。然後藉由矽藻土過濾混合物，在減壓下去除溶劑且使用THF共蒸餾粗製物，且未經進一步純化即用於下一步驟中。

將5-硝基-2-[1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-4-基]苯磺醯胺(3.00 g, 8.51 mmol)及1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(2.3 ml, 17 mmol)溶於DMF(29 ml)中並在室溫下攪拌24h。在減壓下去除溶劑且添加二氯甲烷及鹽水。分離各相且使用水洗滌有機相。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。

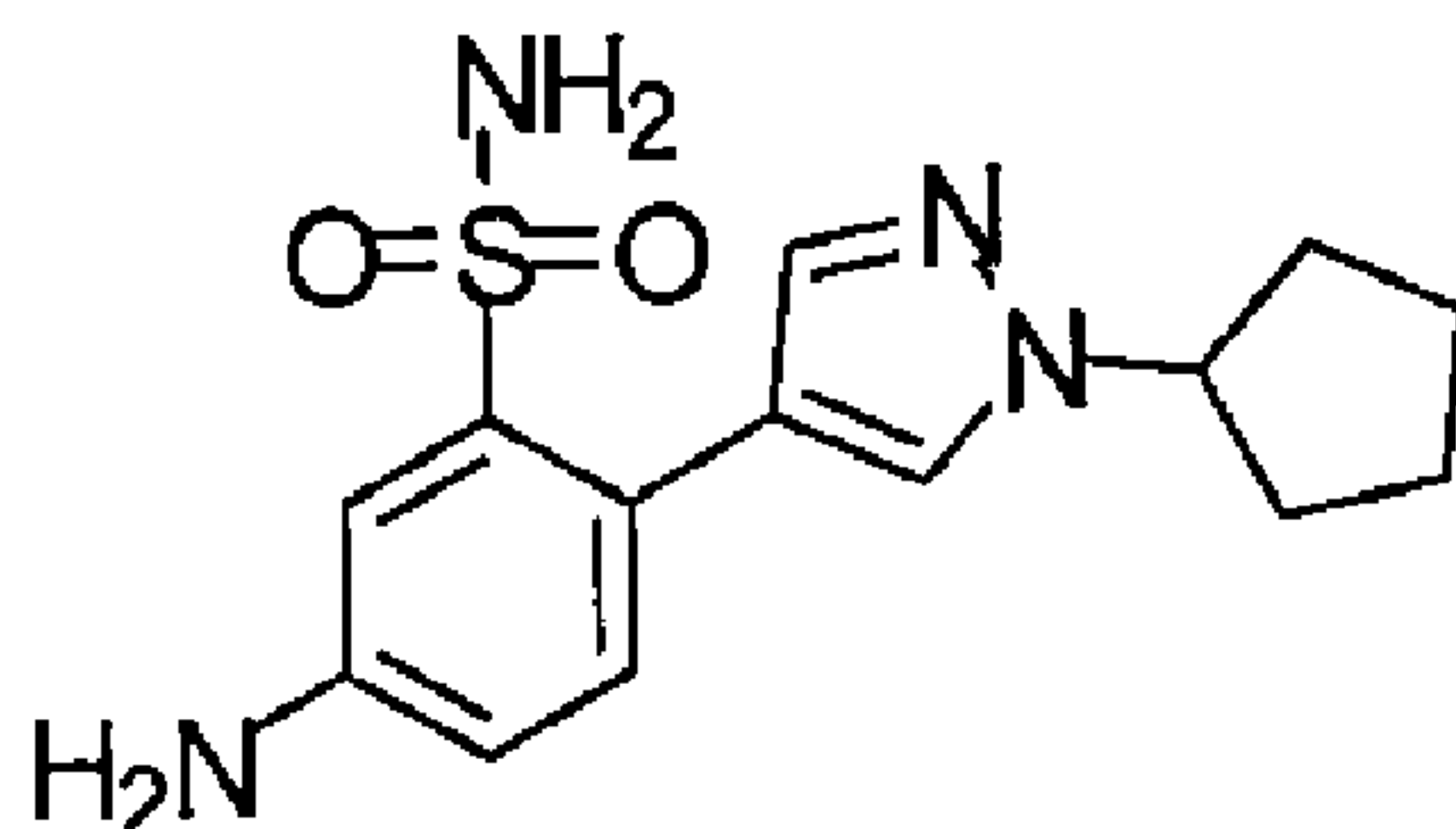
將*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基-2-[1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-4-基]苯磺醯胺(3.50 g, 8.59 mmol)溶於甲醇(860 ml)中且使用氮沖洗燒瓶。添加木炭載鈣(10%載量，932 mg, 8.76 mmol)且將燒瓶抽真空並隨後使用氮(1巴)沖洗。在室溫下繼續攪拌。在1h之後，將燒瓶抽真空三次並使用氮沖洗。繼續攪拌3h。藉由矽藻土過濾反應混合物且在減壓下去

除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(3.4 g)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.88$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 378$ $[M+H]^+$

中間體88

5-胺基-2-(1-環戊基-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯胺



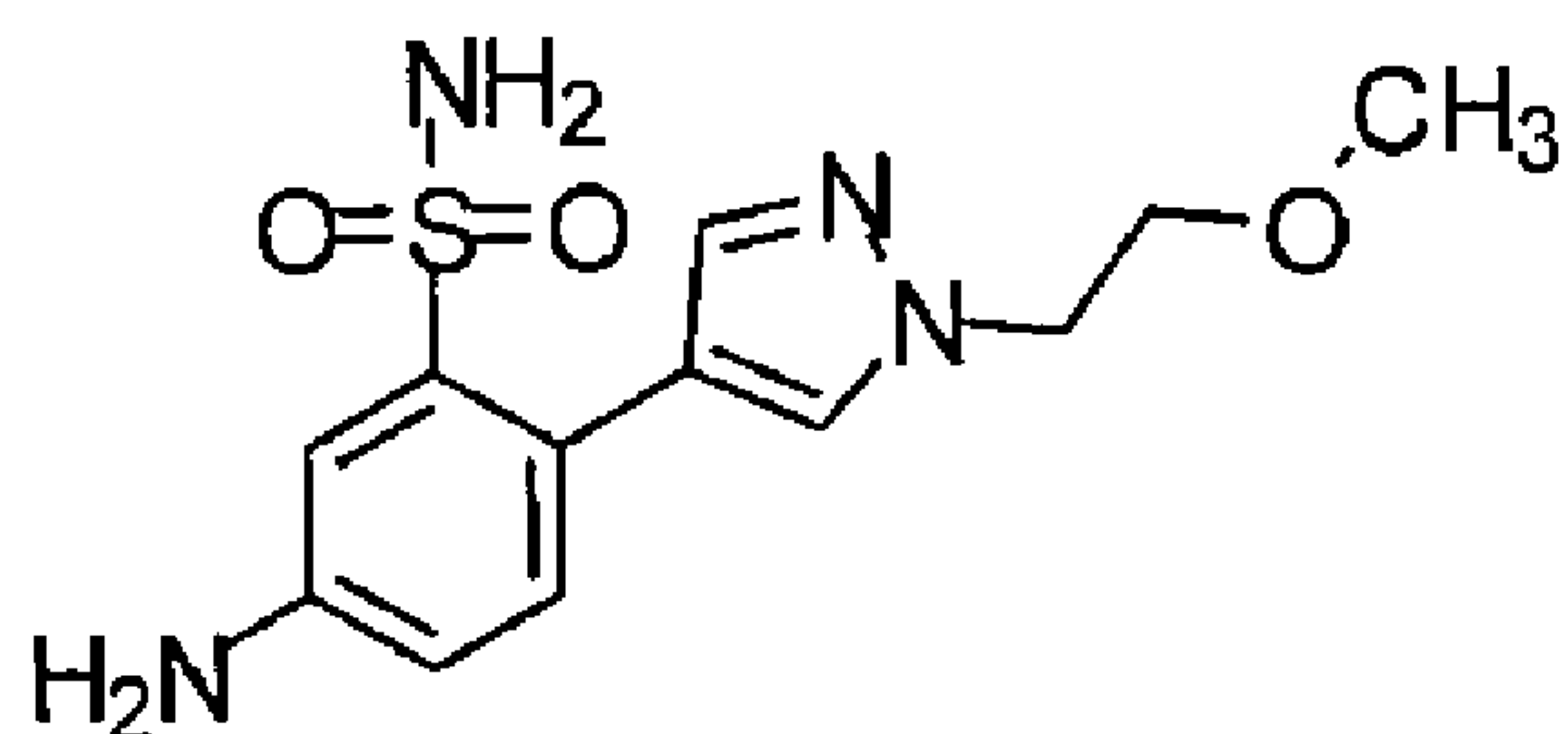
將2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(550 mg, 1.89 mmol)及1-環戊基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑(989 mg, 3.77 mmol)溶於正丙醇(25 ml)中且添加雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (CAS 13965-03-2) (66.4 mg, 94.3 μ mol)、三苯基膦(24.7 mg, 94.3 μ mol)及碳酸鉀水溶液(2.4 ml, 2.0 M, 4.7 mmol)。使用氫將溶液沖洗5分鐘且將反應液在80℃下加熱16h。然後藉由矽藻土過濾混合物，在減壓下去除溶劑且使用THF共蒸餾粗製物，且未經進一步純化即用於下一步驟中。

將2-(1-環戊基-1*H*-吡唑-4-基)-5-硝基苯磺醯胺(640 mg, 1.90 mmol)溶於甲醇(50 ml)中且使用氫沖洗燒瓶。添加木炭載鈣(10%載量，206 mg, 1.94 mmol)且將燒瓶抽真空並隨後使用氫(1巴)沖洗。在室溫下繼續攪拌4h。藉由矽藻土過濾反應混合物且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(590 mg)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.87$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 307$ $[M+H]^+$

中間體89

5-胺基-2-[1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]苯磺醯胺



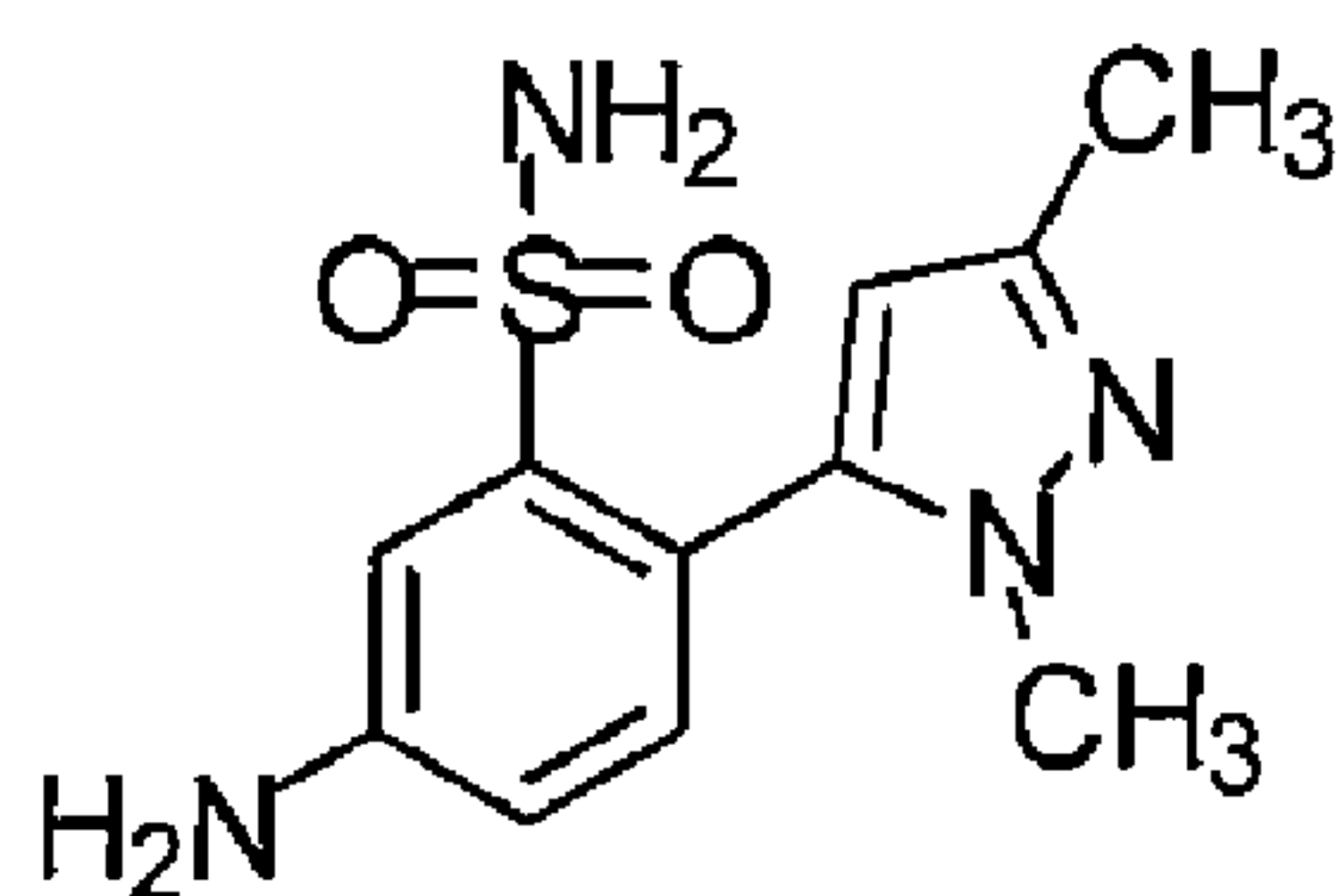
將2-氯-N-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(550 mg, 1.89 mmol)及1-(2-甲氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶(951 mg, 3.77 mmol)溶於正丙醇(25 ml)中且添加雙(三苯基膦)二氧化鈣(II) (CAS 13965-03-2) (66.4 mg, 94.3 μmol)、三苯基膦(24.7 mg, 94.3 μmol)及碳酸鉀水溶液(2.4 ml, 2.0 M, 4.7 mmol)。將反應液在80℃下加熱16h。藉由矽藻土過濾反應液且在減壓下去除溶劑。使用THF共蒸餾粗製物且未經進一步純化即用於下一步驟中。

將2-[1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡啶-4-基]-5-硝基苯磺醯胺(620 mg, 1.90 mmol)溶於甲醇(50 ml)中且使用氮沖洗燒瓶。然後，添加木炭載鈀(10%載量，206 mg, 1.94 mmol)且將燒瓶抽真空並使用氮(1巴)再填充。在室溫下攪拌反應液直至反應完成為止。藉由矽藻土過濾混合物，在減壓下去除溶劑且粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(580 mg)。

LC-MS (方法A): Rt = 0.59 min ; MS (ESIpos): m/z = 297 [M+H]⁺

中間體90

5-氨基-2-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯磺醯胺



將2-溴-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(400 mg, 1.19

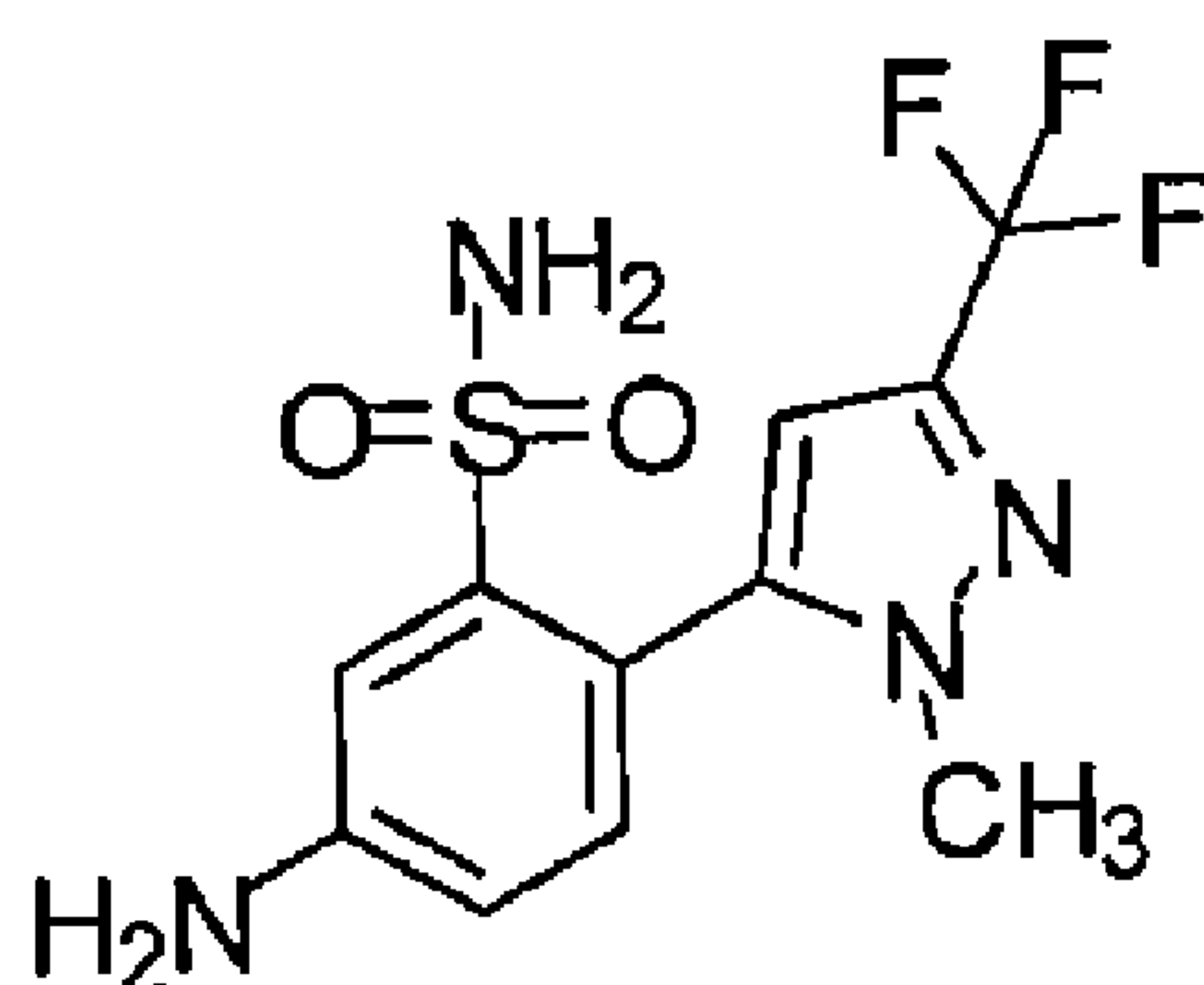
mmol)及(1,3-二甲基-1*H*-吡啶-5-基)酰胺(333 mg, 2.38 mmol)溶於正丙醇(110 ml)中且添加雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (CAS 13965-03-2) (41.9 mg, 59.5 μ mol)、三苯基膦(21.6 mg, 59.5 μ mol)及碳酸鉀水溶液(1.8 ml, 2.0 M, 3.6 mmol)。使用氬將溶液沖洗5分鐘且將反應液在120℃下於微波(4巴/40W)中加熱1h。然後藉由矽藻土過濾混合物，在減壓下去除溶劑且使用甲醇共蒸餾粗製物，且未經進一步純化即用於下一步驟中。

將2-(1,3-二甲基-1*H*-吡啶-5-基)-5-硝基苯磺醯胺(450 mg, 1.52 mmol)溶於甲醇(33 ml)中且使用氮沖洗燒瓶。添加木炭載鈣(10%載量，165 mg, 1.55 mmol)且將燒瓶抽真空並隨後使用氮(1巴)沖洗。在室溫下繼續攪拌4h。藉由矽藻土過濾反應混合物且在減壓下去除溶劑。使用THF共蒸餾粗製物且未經進一步純化即用於下一步驟中(435 mg)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.56$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 267$ $[M+H]^+$

中間體91

5-胺基-2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-基]苯磺醯胺



將2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(550 mg, 1.89 mmol)及1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶(1.04 g, 3.77 mmol)溶於正丙醇(25 ml)中且添加雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (CAS 13965-03-2) (66.4 mg, 94.3 μ mol)、三苯基膦(24.7 mg, 94.3 μ mol)及碳酸鉀水溶液(2.4 ml, 2.0 M, 4.7 mmol)。使用氬

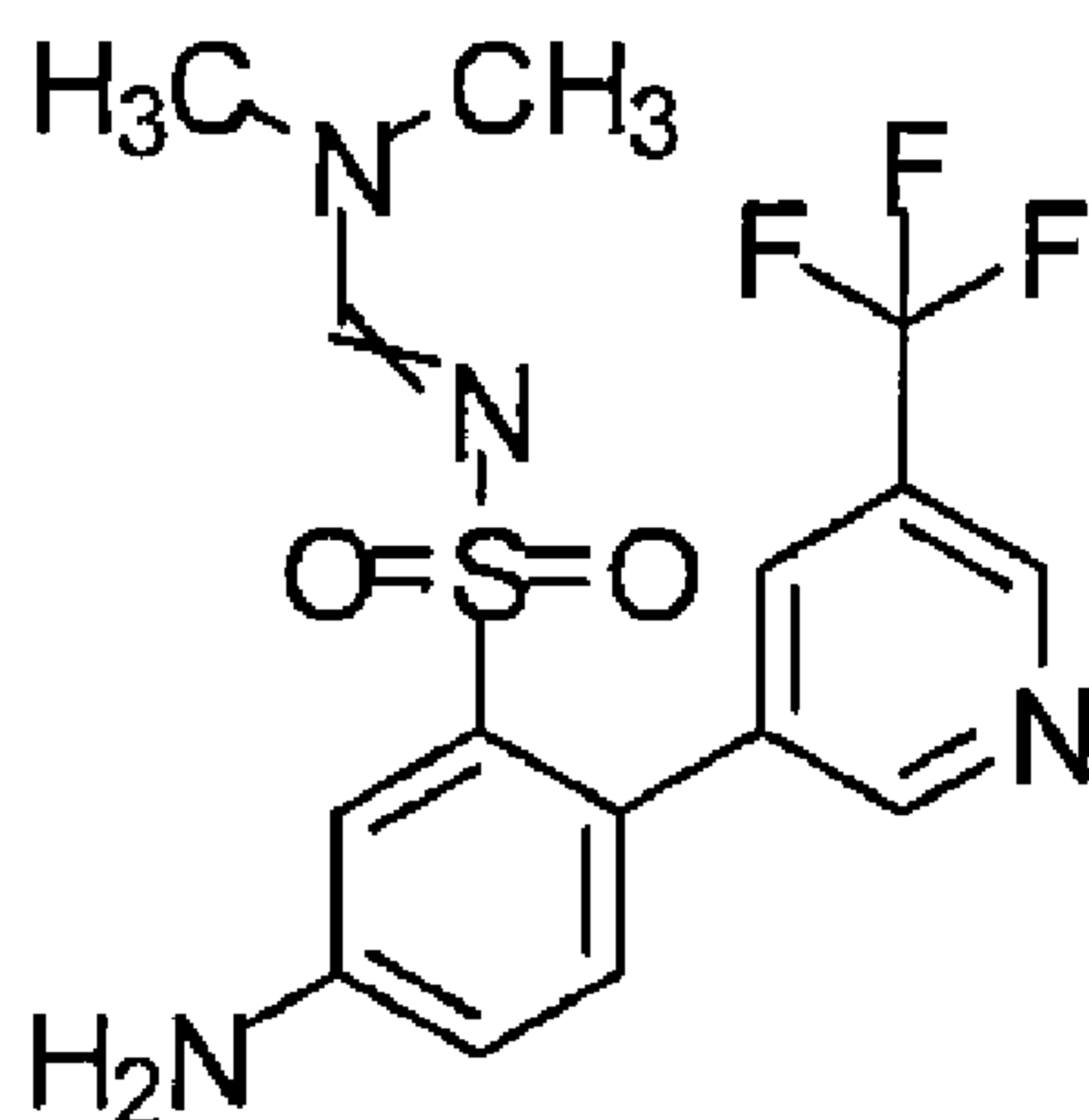
將溶液沖洗5分鐘且將反應液在80℃下加熱16h。然後藉由矽藻土過濾混合物，在減壓下去除溶劑且使用THF共蒸餾粗製物，且未經進一步純化即用於下一步驟中。

將2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-基]-5-硝基苯磺醯胺(660 mg, 1.88 mmol)溶於甲醇(190 ml)中且使用氮沖洗燒瓶。添加木炭載鉑(5%載量, 375 mg, 1.92 mmol)且將燒瓶抽真空並隨後使用氫(1巴)沖洗。在室溫下繼續攪拌18h。藉由矽藻土過濾反應混合物且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(600 mg)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.86$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 321$ $[M+H]^+$

中間體92

5-胺基-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺醯胺



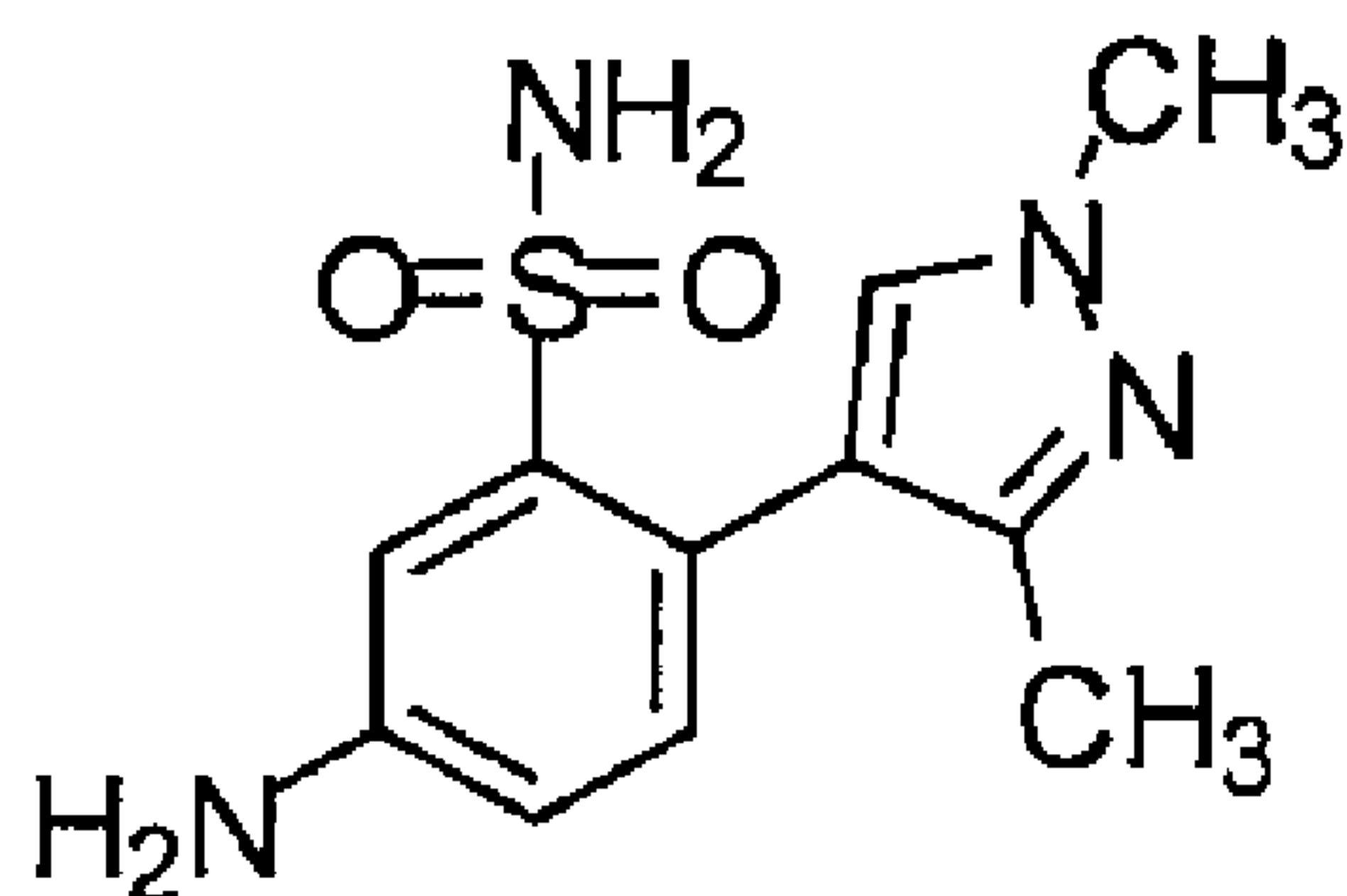
將5-胺基-2-溴-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺(300 mg, 980 μ mol)及[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]酰胺(374 mg, 1.96 mmol)溶於DMF (27 ml)中且添加三苯基膦(12.8 mg, 49.0 μ mol)及氟化鉀(14.2 mg, 245 μ mol)。使用氮將溶液沖洗5分鐘且添加雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (CAS 13965-03-2) (34.5 mg, 49.0 μ mol)，隨後添加磷酸鉀水溶液(730 μ l, 2.0 M, 1.5 mmol)。將反應液在100℃下於微波中加熱1h。然後藉由矽藻土過濾混合物，在減壓下去除溶劑且粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。

(365 mg)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.91$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 373$ $[M+H]^+$

中間體93

5-胺基-2-(1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)苯磺醯胺



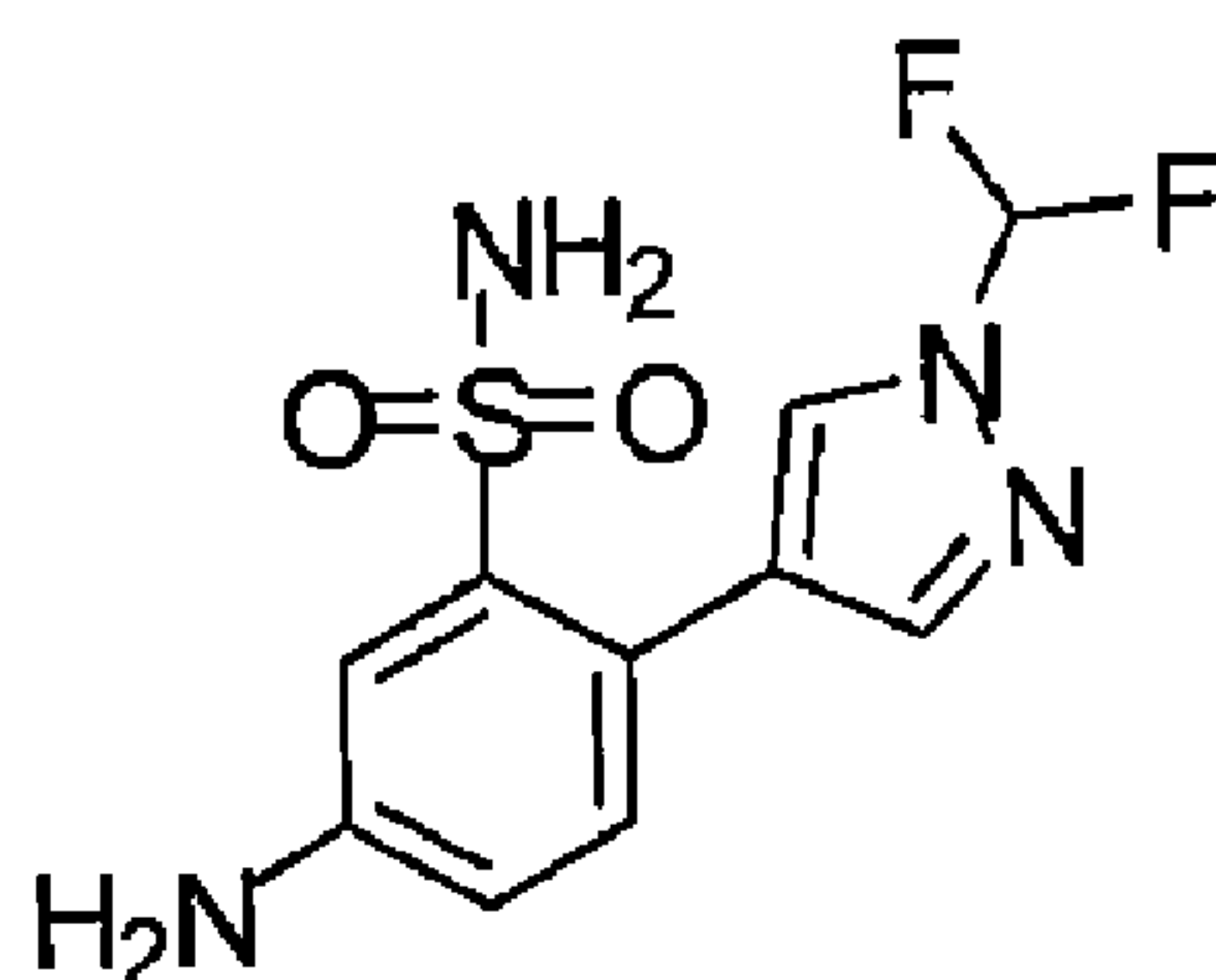
將2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(550 mg, 1.89 mmol)及1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶(837 mg, 3.77 mmol)溶於正丙醇(25 ml)中且添加雙(三苯基膦)二氯化鉀(II) (CAS 13965-03-2) (66.4 mg, 94.3 μ mol)、三苯基膦(24.7 mg, 94.3 μ mol)及碳酸鉀水溶液(2.4 ml, 2.0 M, 4.7 mmol)。將反應液在80℃下加熱16h。然後藉由矽藻土過濾混合物，在減壓下去除溶劑。使用THF共蒸餾粗製物且未經進一步純化即用於下一步驟中。

將2-(1,3-二甲基-1*H*-吡啶-5-基)-4-硝基苯磺醯胺(560 mg, 1.89 mmol)溶於甲醇(50 ml)中且使用氮沖洗燒瓶。添加木炭載鉀(10%載量，205 mg, 1.93 mmol)且將燒瓶抽真空並隨後使用氮(1巴)沖洗。在室溫下繼續攪拌16h。藉由矽藻土過濾反應混合物且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(500 mg)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.63$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 267$ $[M+H]^+$

中間體94

5-胺基-2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基]苯磺醯胺



將2-溴-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(800 mg, 2.3 mmol)及1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑(700 mg, 2.87 mmol)溶於正丙醇(15 ml)中且添加雙(三苯基膦)二氯化鈾(II) (CAS 13965-03-2) (84 mg, 119 μ mol)及三苯基膦(31 mg, 119 μ mol)。使用氫將溶液沖洗5分鐘且添加碳酸鉀水溶液(3.6 ml, 2.0 M, 7.2 mmol)。將反應液在100℃下加熱16h。添加水及乙酸乙酯。分離各相且使用乙酸乙酯萃取水相。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。

將2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(2.16 g, 5.79 mmol)溶於四氫呋喃(50 ml)中且添加木炭載鉑(5%載量, 307 mg, 1.57 mmol)。將燒瓶抽真空三次並使用氫(1巴)沖洗。將反應液在室溫下攪拌4h。根據UPLC-MS, 反應並未完成且添加相同量之木炭載鉑並將反應液在氫氣氛下再攪拌16h。然後, 藉由矽藻土過濾混合物且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中。

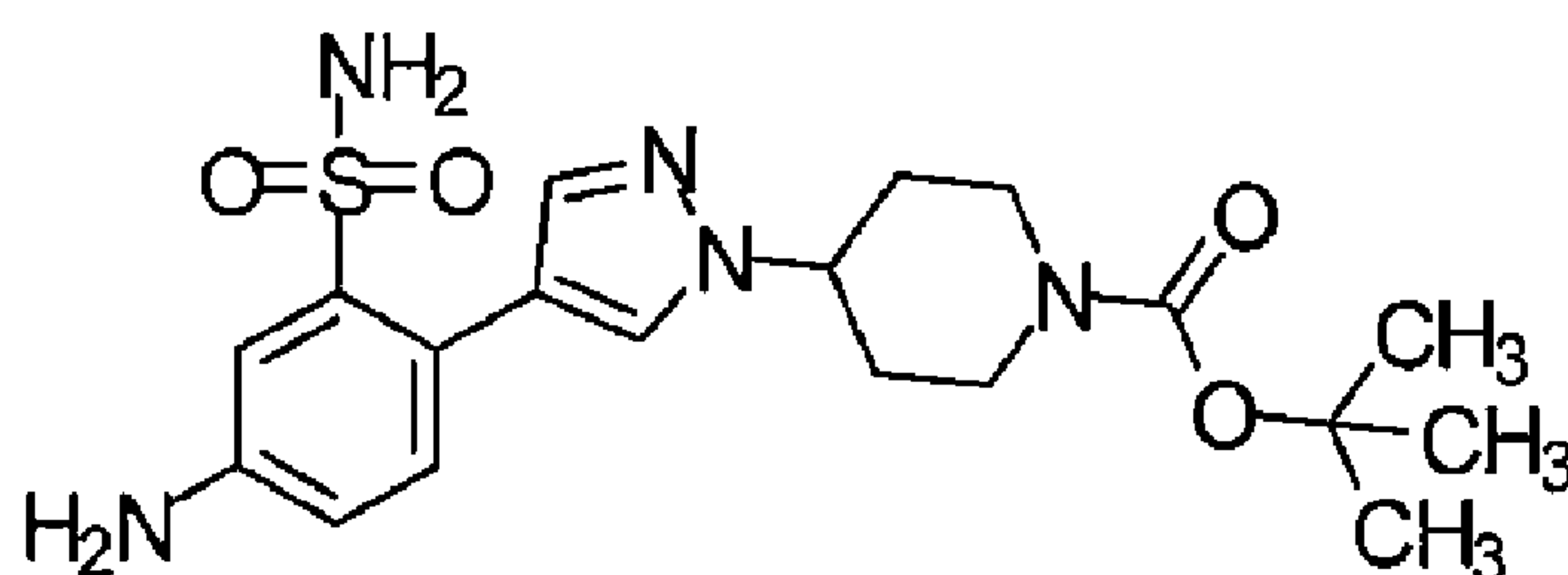
將5-胺基-2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺(670 mg, 1.95 mmol)溶於甲醇(25 ml)中並在室溫下使用25%氨水(25 ml)處理直至反應完成為止。在減壓下去除溶劑且藉由層析在矽膠(Biotage, 梯度為二氯甲烷/乙酸乙酯)上純化粗製物且隨後實施HPLC純化((Waters XBrigde C18 5 μ 100×30mm, 乙腈/水+ 0.1%甲酸)以得到53 mg

產物(99%純度，經3個步驟之產率為9%)。重複反應且將粗製物用於使用此中間體之下一步驟中。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.58$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 289$ $[M+H]^+$

中間體95

4-[4-(4-氨基-2-胺磺醯基苯基)-1*H*-吡唑-1-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



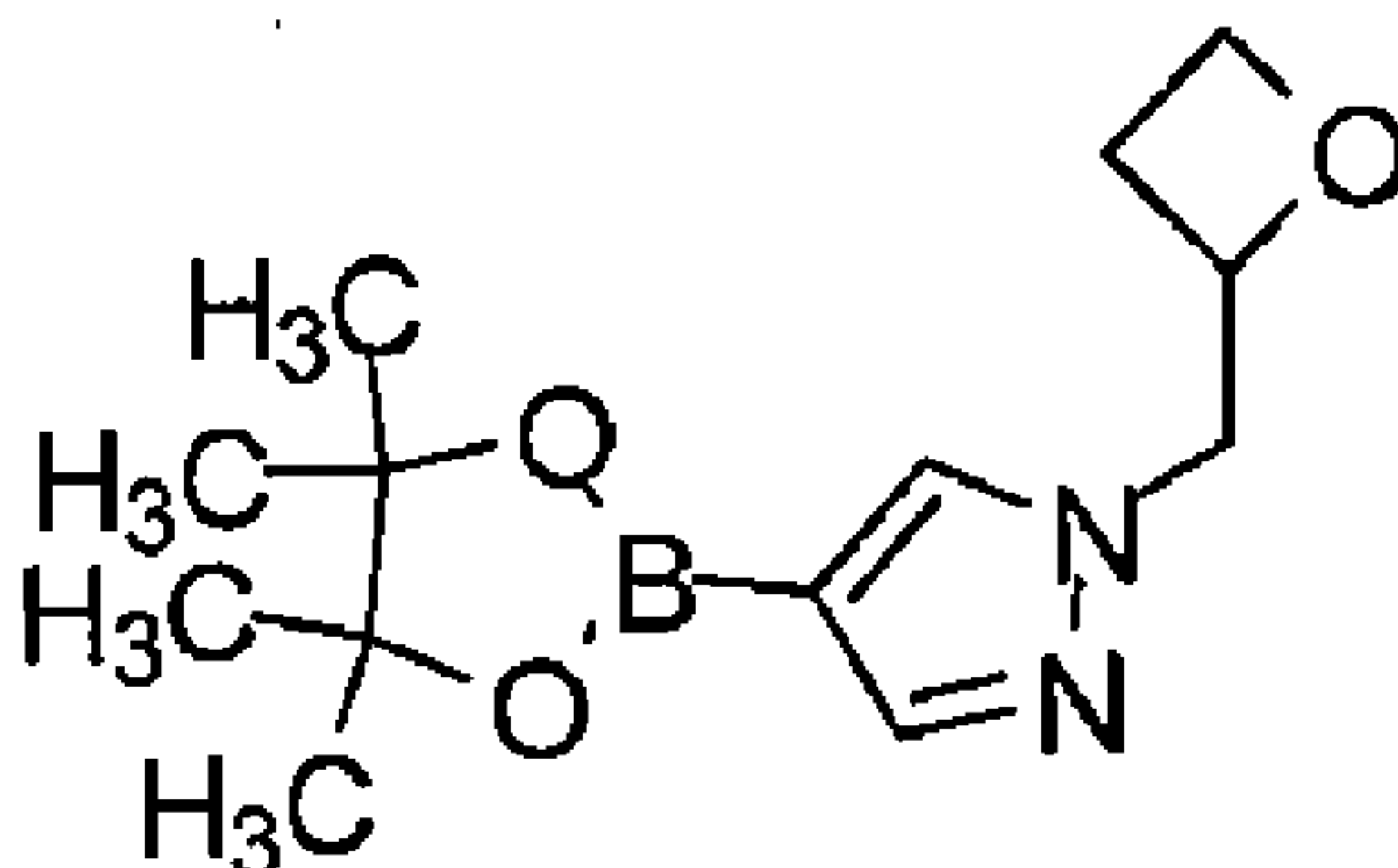
將2-氯-*N*-[(二甲基氨基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(250 mg, 857 μ mol)及4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(485 mg, 1.29 mmol)溶於正丙醇(12 ml)中且添加雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (CAS 13965-03-2) (30.2 mg, 42.9 μ mol)、三苯基膦(11.2 mg, 42.9 μ mol)及碳酸鉀水溶液(1.1 ml, 2.0 M, 2.1 mmol)。使用氫將溶液沖洗5分鐘且將反應液在80℃下加熱16h。然後藉由矽藻土過濾混合物，在減壓下去除溶劑且使用THF共蒸餾粗製物，且未經進一步純化即用於下一步驟中。

將4-[4-(4-硝基-2-胺磺醯基苯基)-1*H*-吡唑-1-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(400 mg, 886 μ mol)溶於四氫呋喃(89 ml)中且使用氮沖洗燒瓶。添加木炭載鈣(10%載量，96.1 mg, 904 μ mol)且將燒瓶抽真空並隨後使用氫(1巴)沖洗。在室溫下繼續攪拌4h。藉由矽藻土過濾反應混合物且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(380 mg)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.98$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 422$ $[M+H]^+$

中間體96

1-(氧雜環丁-2-基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-
1*H*-吡唑

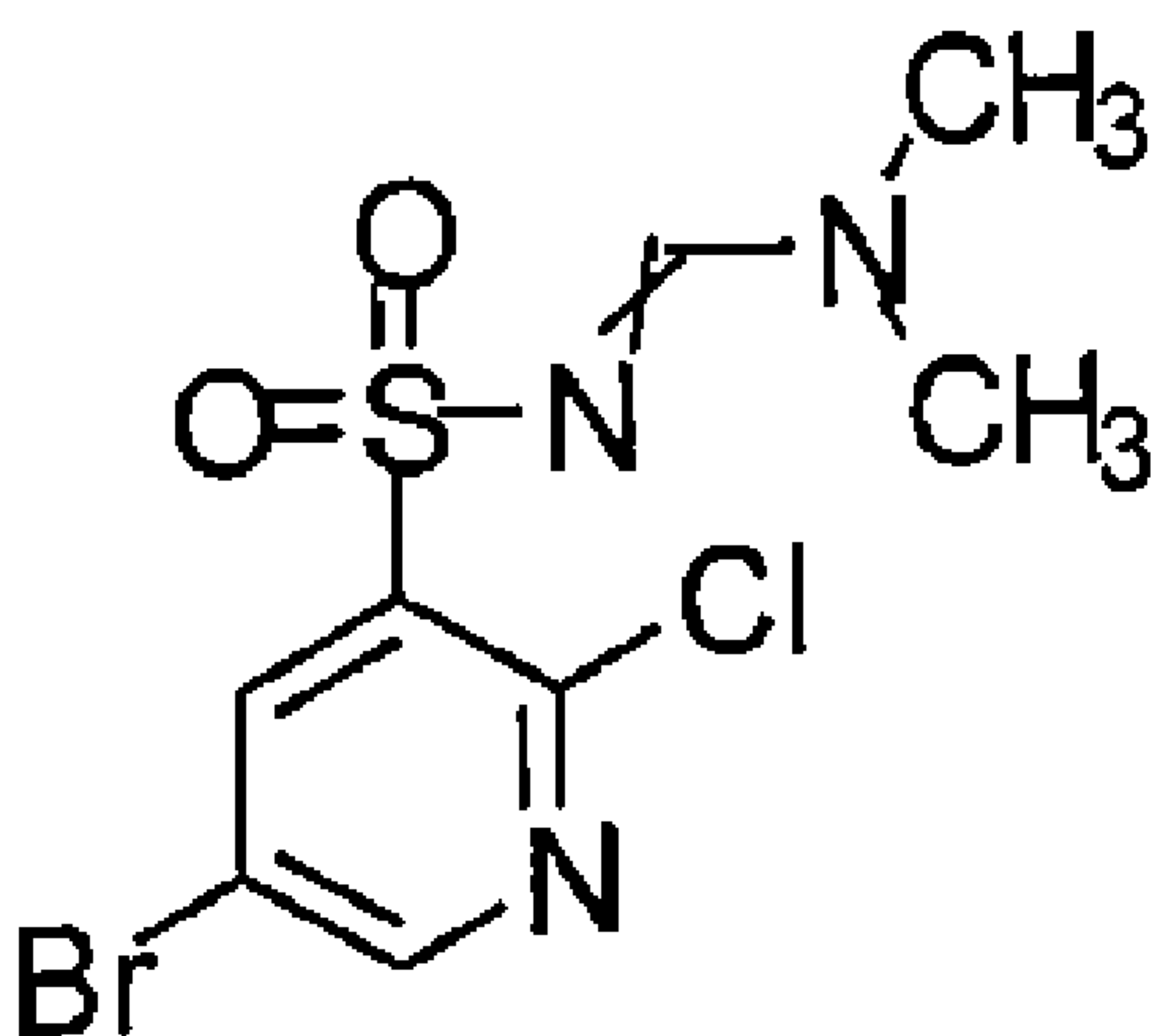


將4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑(500 mg, 2.58 mmol)溶於DMF (20.0 ml)中且添加2-(溴甲基)環氧丙烷(778 mg, 5.15 mmol)及碳酸鉀(1.68 g, 5.15 mmol)。將反應液在100℃下於微波(0巴/18W)中加熱1h。過濾懸浮液且在減壓下去除溶劑。試劑未經進一步純化即用於下一步驟中(770 mg)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.83$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 266$ $[M+H]^+$

中間體97

5-溴-2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]吡啶-3-磺醯胺



將5-溴-2-氯吡啶-3-磺醯胺(3.86 g, 14.2 mmol)及1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(3.8 ml, 28 mmol)溶於DMF (40 ml)中並在室溫下攪拌2h。在減壓下去除溶劑且添加二氯甲烷及鹽水。分離各相且使用水洗滌有機相。

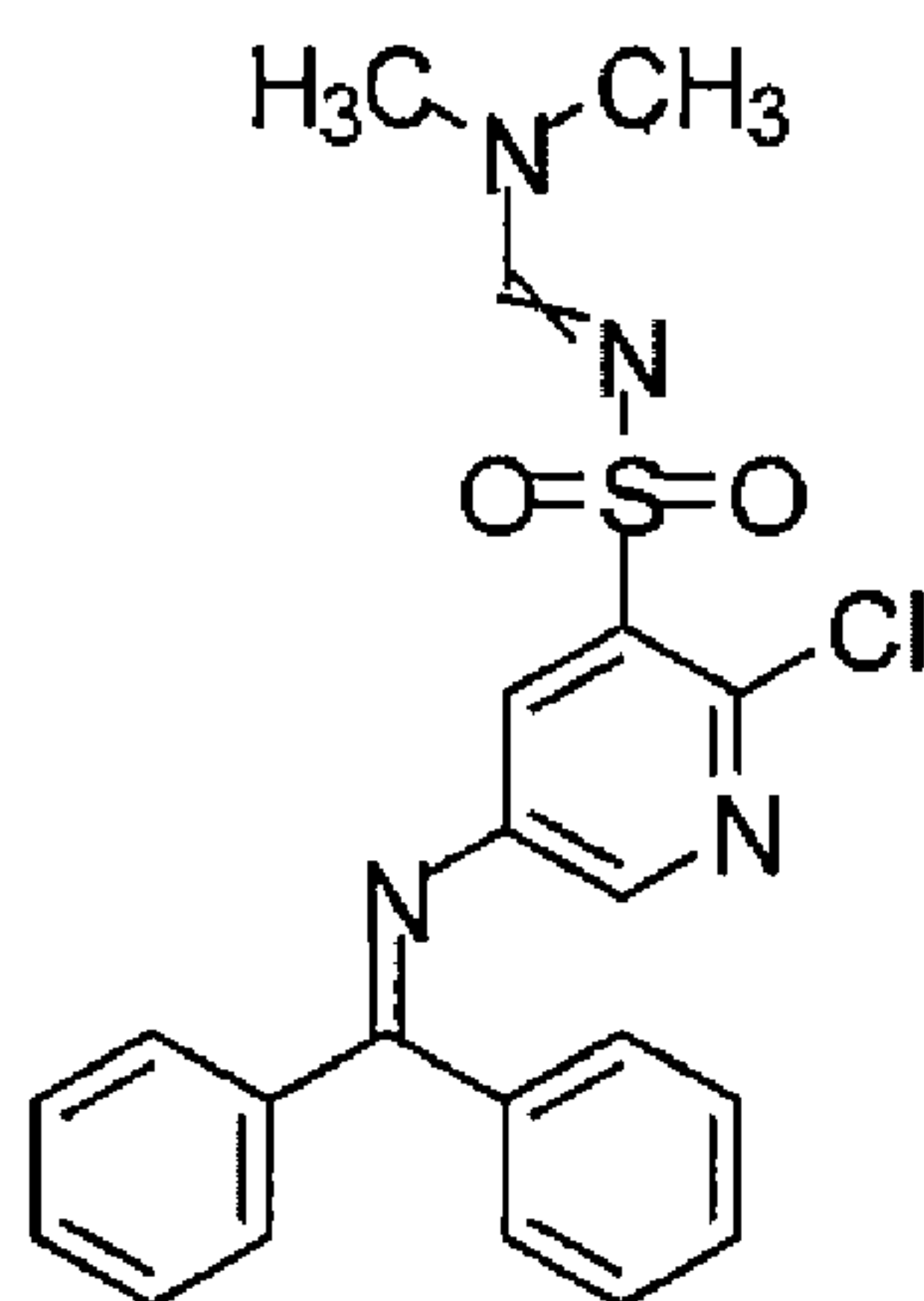
第 201 頁(發明說明書)

藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(5.12 g)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.89$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 326$ $[M+H]^+$

中間體98

2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]吡啶-3-磺醯胺

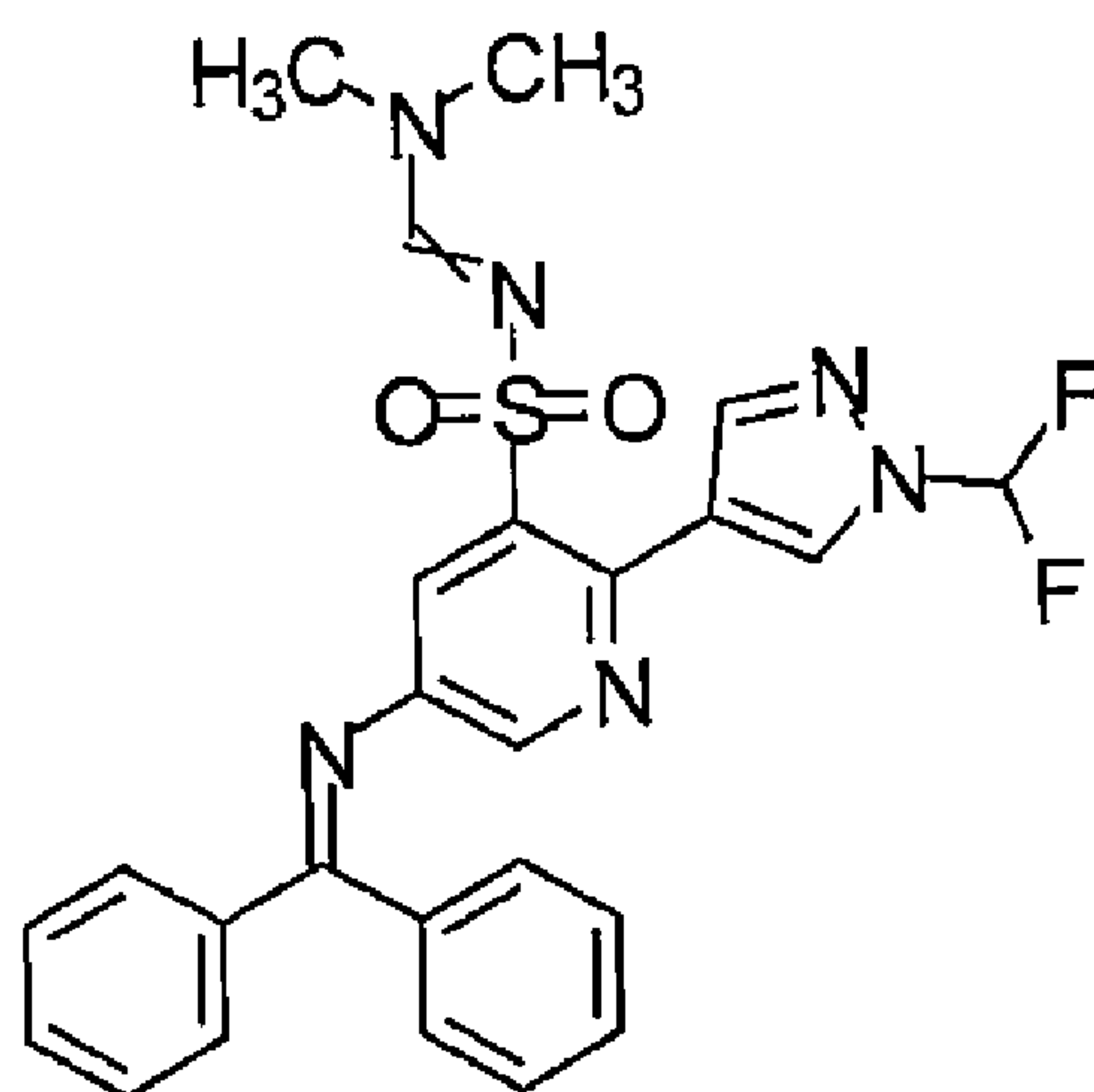


將5-溴-2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]吡啶-3-磺醯胺(5.00 g, 15.3 mmol)、1,1-二苯基甲亞胺(3.9 ml, 23 mmol)、XantPhos (886 mg, 1.53 mmol)及乙酸鈹(II) (172 mg, 765 μ mol)溶於二噁烷(150 ml)中。使用氬將溶液沖洗5分鐘且添加碳酸鈹(15.0 g, 45.9 mmol)。將反應液在100℃下加熱1h，然後，在減壓下去除溶劑且添加水及乙酸乙酯。分離各相且使用乙酸乙酯萃取水相。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。一半粗製物未經進一步純化即使用且藉由層析在氨塗覆矽膠(Biotage，己烷/乙酸乙酯)上純化3 g以得到1.00 g (78%純度，基於起始材料之總量之產率為15%)

LC-MS (方法B): $R_t = 1.26$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 427$ $[M+H]^+$

中間體99

2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基]-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]吡啶-3-磺醯胺

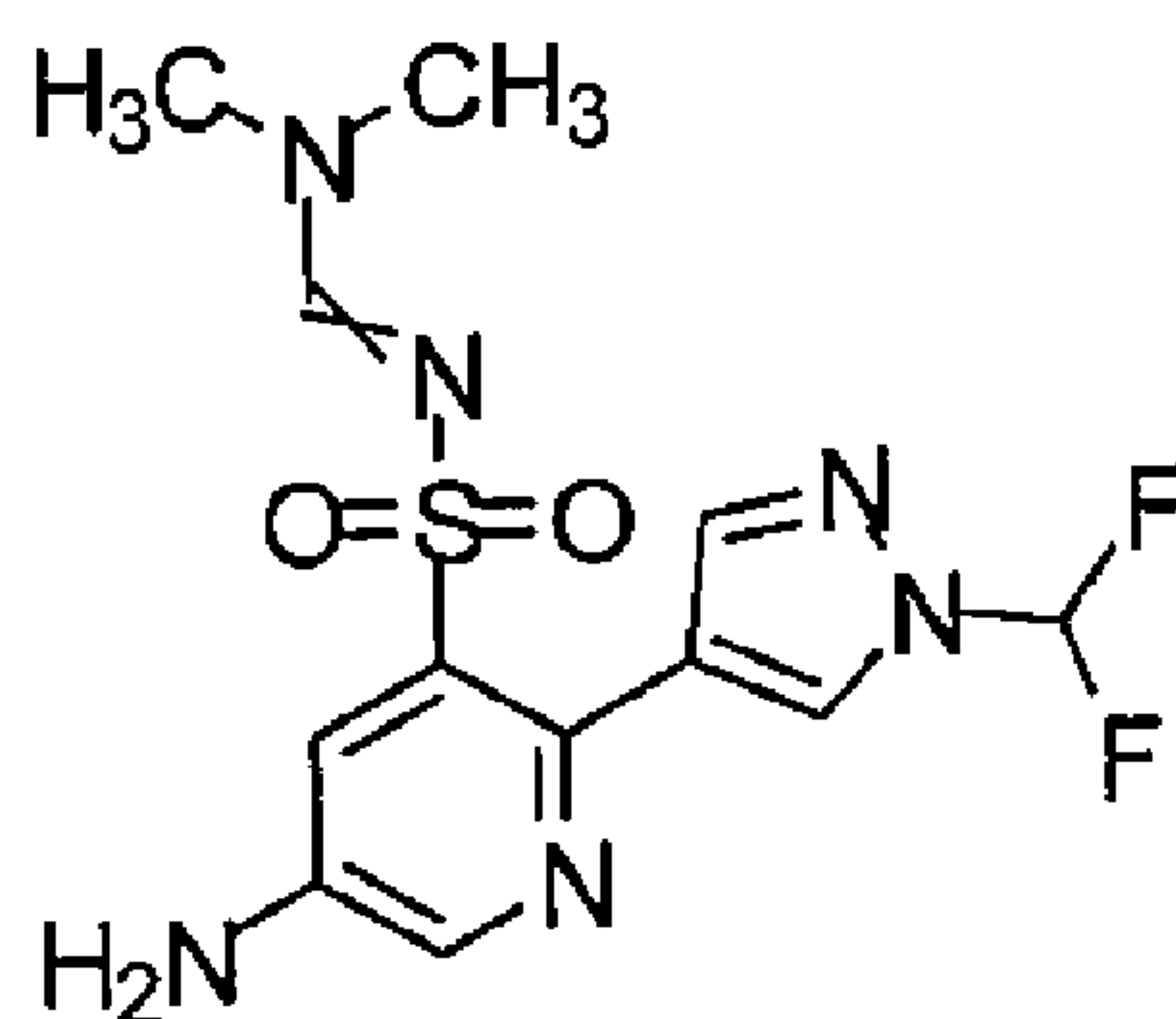


將2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]吡啶-3-磺醯胺(1.50 g, 3.51 mmol, 粗製物)及1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶(1.71 g, 7.03 mmol)溶於正丙醇(30 ml)/ DMF (15 ml)中且添加雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (CAS 13965-03-2) (371 mg, 527 μ mol)、三苯基膦(225 mg, 0.85 mmol)、氟化鉀(408 mg, 7.03 mmol)及磷酸鉀水溶液(1.8 ml, 2.0 M, 3.5 mmol)。使用氬將溶液沖洗5分鐘且將反應液在100℃下於微波(1巴/30W)中加熱1h。在減壓下去除溶劑且添加水及乙酸乙酯。分離各相且使用乙酸乙酯萃取水相。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。藉由層析在氮塗覆矽膠(Biotage, 己烷/乙酸乙酯)上純化粗製物(1.54 g, 65%純度, 86%產率)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.26$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 509$ $[M+H]^+$

中間體100

5-胺基-2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基]-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]吡啶-3-磺醯胺

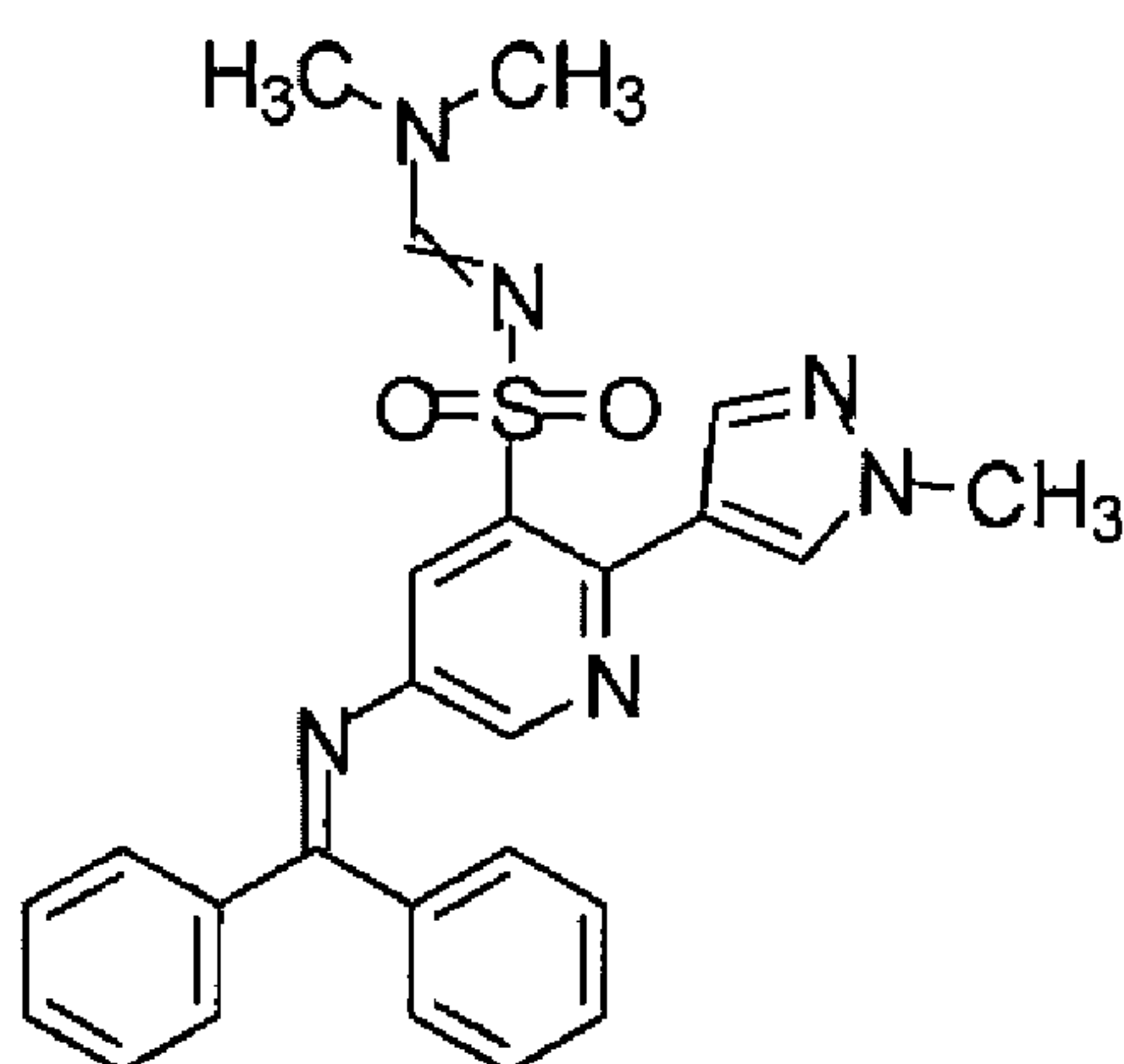


將2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]吡啶-3-磺醯胺(1.54 g, 3.03 mmol)溶於二噁烷(15 ml)中且添加HCl水溶液(2.0 ml, 3.0 M, 6.1 mmol)。將反應液在室溫下攪拌1h。在減壓下去除溶劑且粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(2.45 g)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.66$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 345$ $[M+H]^+$

中間體101

N-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-磺醯胺



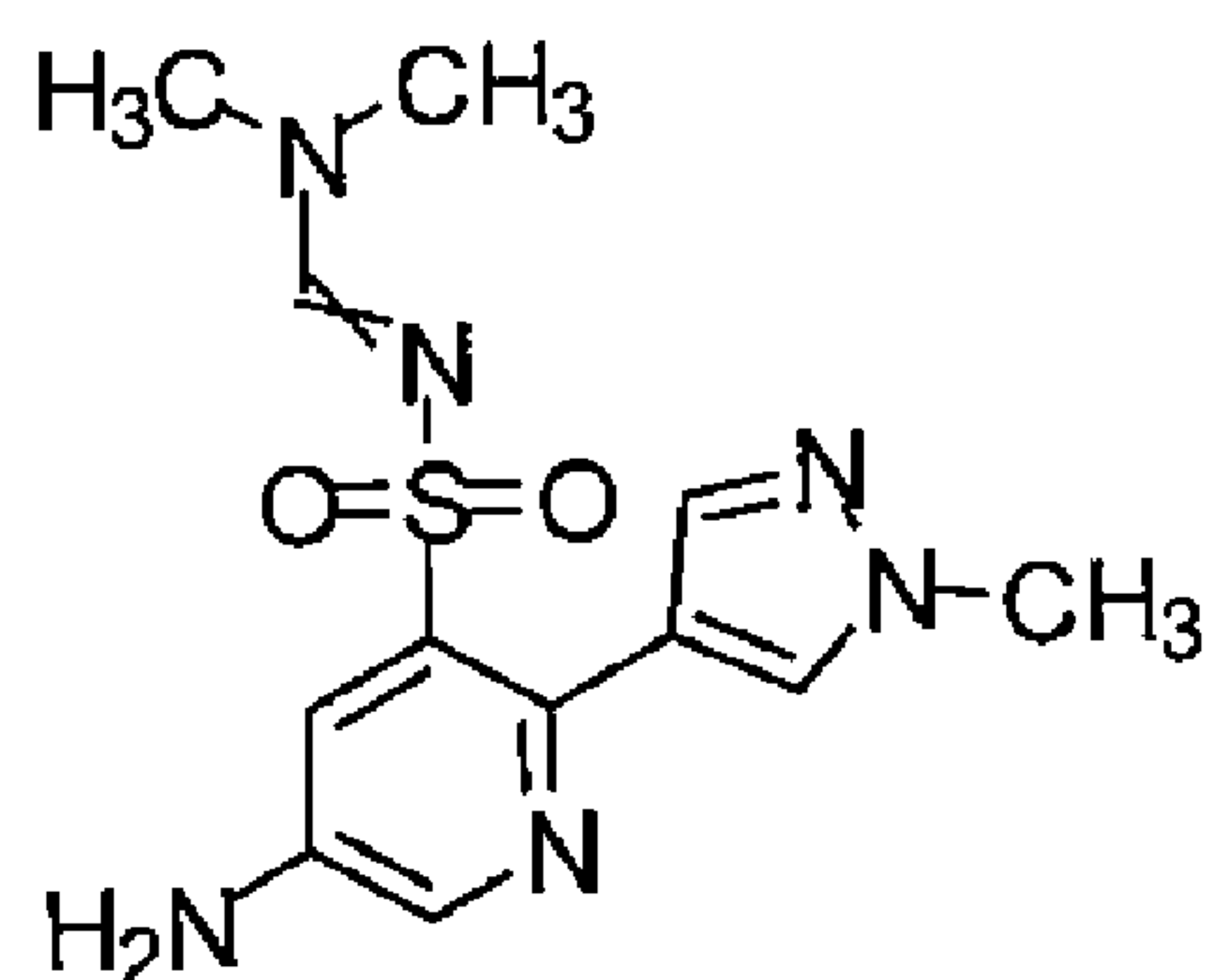
藉由分子篩乾燥DMF並使用氬沖洗。然後將2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]吡啶-3-磺醯胺(350 mg, 820 μ mol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑(341 mg, 1.64 mmol)及氟化鉀(143 mg, 2.46 mmol)溶於無水且脫氣之DMF (15 ml)中且使用氬將溶液再次沖洗5分鐘，隨後添加雙(三-第三丁基膦)鈀(0) (CAS

53199-31-8) (251 mg, 492 μmol)。將反應液在100℃下加熱18h。在減壓下去除溶劑且添加乙酸乙酯及水。分離各相且使用乙酸乙酯萃取水相。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(450 mg)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.16 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 473 [M+H]^+$

中間體102

5-胺基-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-2-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

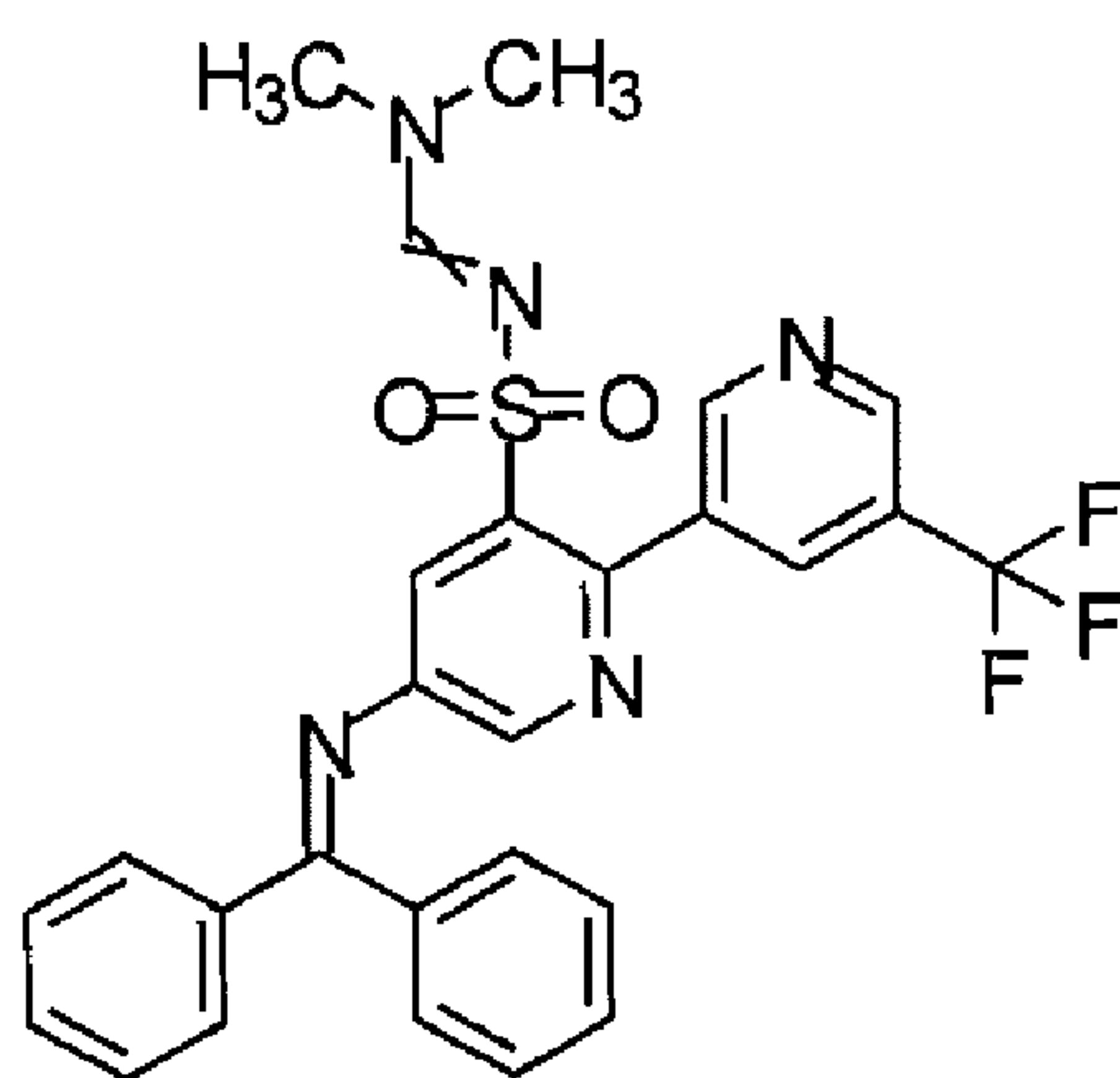


將*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]-2-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺(430 mg, 910 μmol)溶於二噁烷(16.0 ml)中且添加HCl水溶液(610 μl , 3.0 M, 1.8 mmol)並將反應液在室溫下攪拌1h。在減壓下去除溶劑且粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(500 mg)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.52 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 309 [M+H]^+$

中間體103

***N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]-5'-(三氟甲基)-2,3'-聯吡啶-3-磺醯胺**

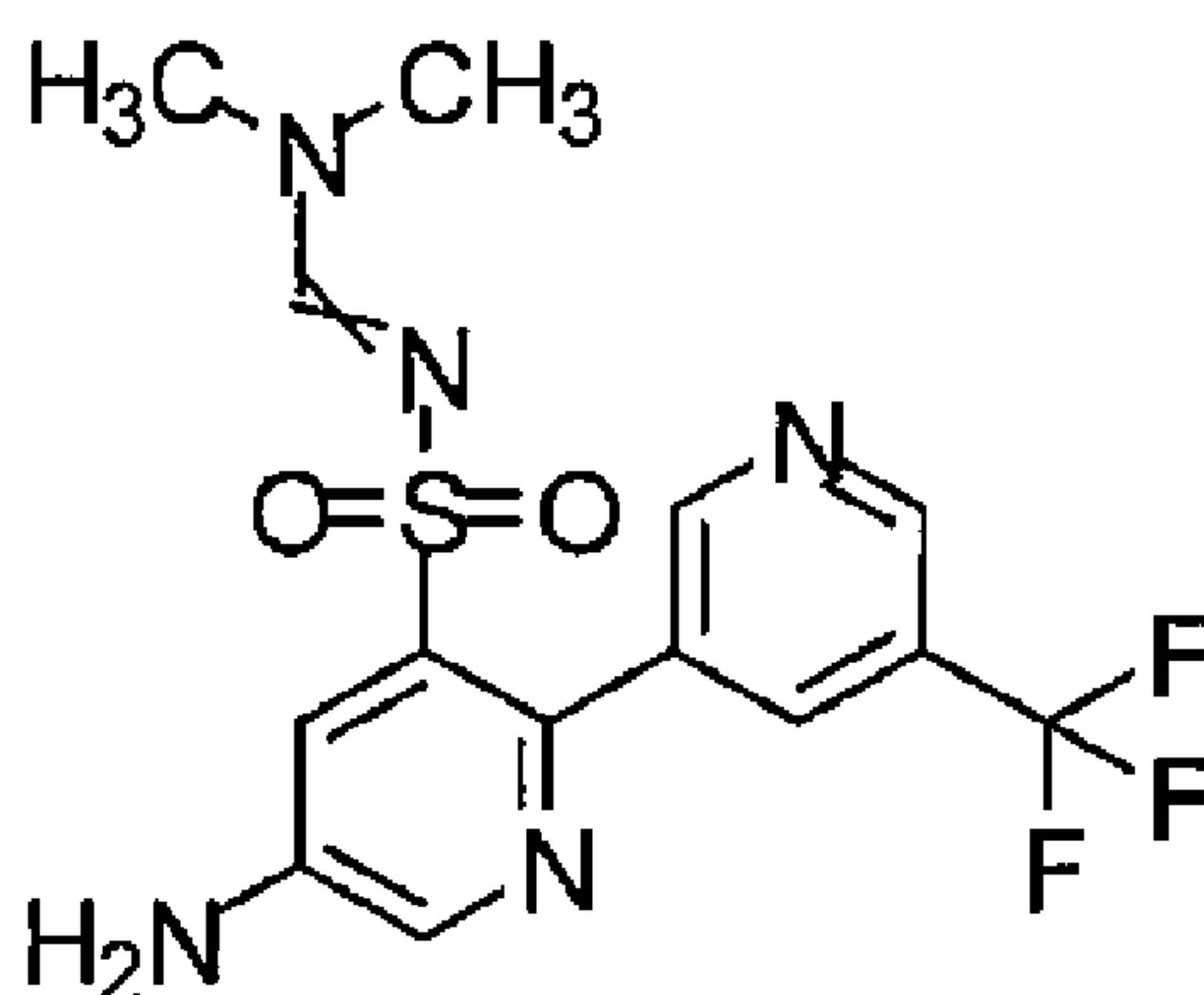


將2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]吡啶-3-磺醯胺(150 mg, 351 μmol)及[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]酮酸(80.5 mg, 422 μmol)溶於正丙醇(10 ml)中且添加雙(三苯基膦)二氧化鈣(II) (CAS 13965-03-2) (12.4 mg, 17.6 μmol)、三苯基膦(4.61 mg, 17.6 μmol)及碳酸鉀水溶液(1.1 ml, 1.0 M, 1.1 mmol)。將反應液在100℃下加熱1h。在減壓下去除溶劑且將粗製物分配於乙酸乙酯與水之間。分離各相且使用乙酸乙酯洗滌水相。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。將粗製物溶於DMF (10 ml)中且添加1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(140 μl , 1.1 mmol)。將反應液在室溫下攪拌2h。在減壓下去除溶劑且粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(260 mg)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.33 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 538 [M+H]^+$

中間體104

5-胺基-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5'-(三氟甲基)-2,3'-聯吡啶-3-磺醯胺

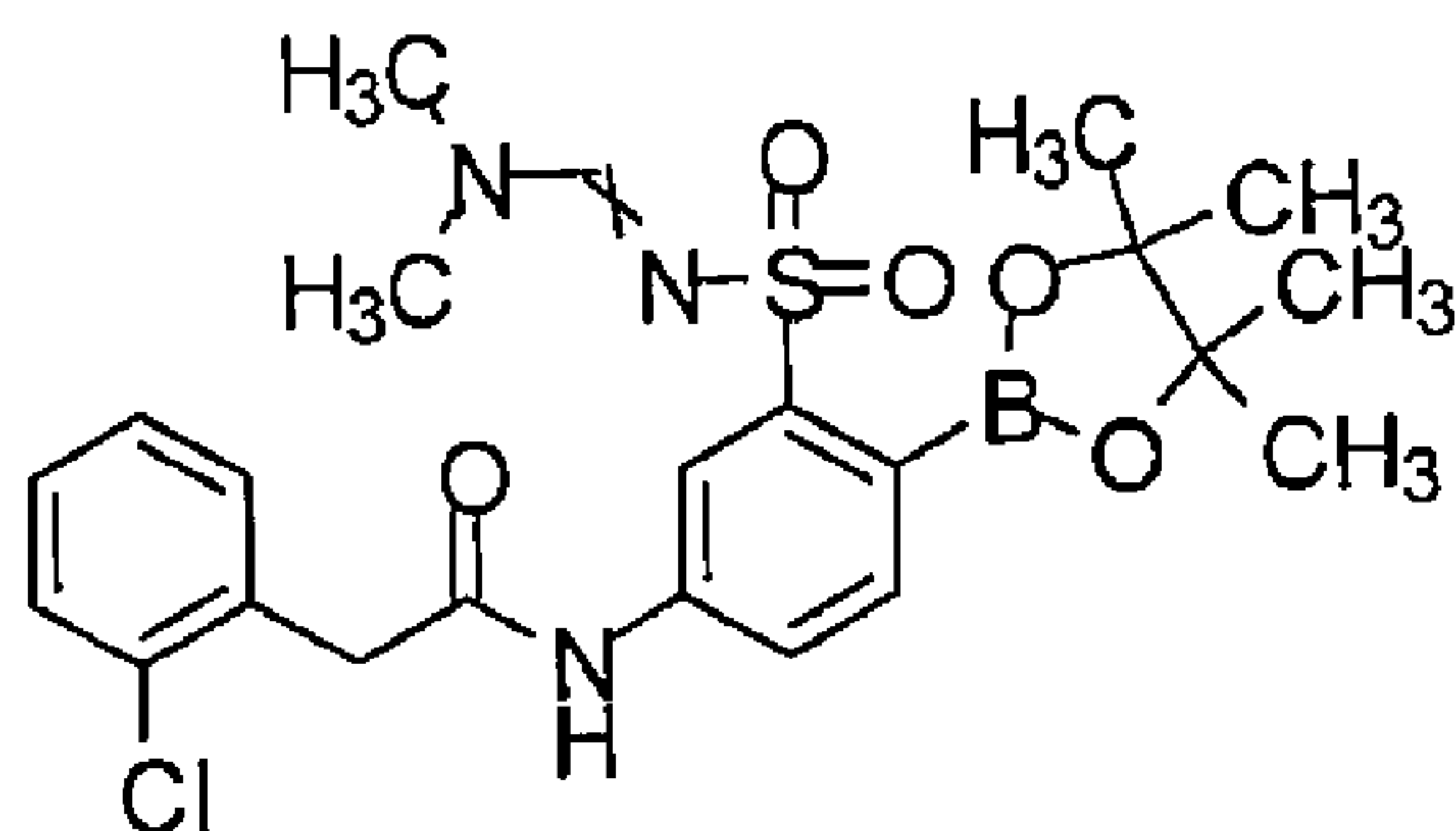


將*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]-5'-(三氟甲基)-2,3'-聯吡啶-3-磺醯胺(230 mg, 428 μmol)溶於二噁烷(20 ml)中且添加HCl水溶液(290 μl , 3.0 M, 860 μmol)並在室溫下繼續攪拌2h。然後，在減壓下去除溶劑且粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(250 mg)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.81 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 374 [M+H]^+$

中間體105

2-(2-氯苯基)-*N*-[3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)苯基]乙醯胺



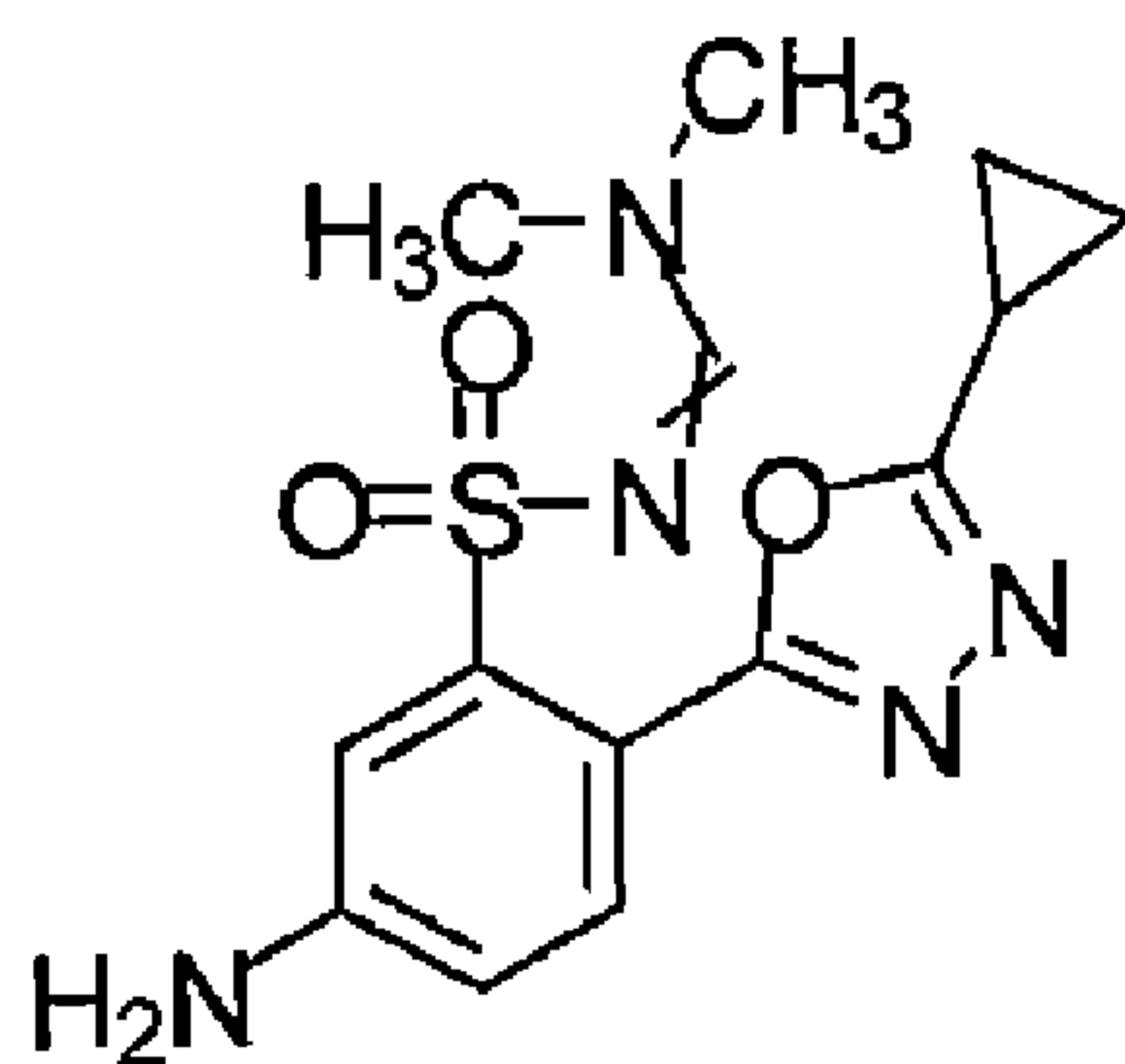
將*N*-(4-溴-3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙醯胺(250 mg, 545 μmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-噁二氧雜硼戊環(346 mg, 1.4 mmol)且將CataXCium A Pre Cat (20.0 mg, 27.2 μmol)溶於甲醇(10 ml)中且在氬氣氛下添加*N,N*-二異丙基乙基胺(237 μl , 1.4 mmol)。將反應液在50℃下攪拌2h。將溶液原樣用於下一步驟中。

僅以該規模實施實驗多次。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.23 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 506 [M+H]^+$

中間體106

5-胺基-2-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺



將2-溴-4-硝基苯甲酸(1.50 g, 6.10 mmol)溶於DMF (50 ml)中且添加環丙烷卡肼(671 mg, 6.71 mmol)、HATU (2.78 g, 7.32 mmol)及*N,N*-二異丙基乙基胺(5.3 ml, 30 mmol)。將反應液在室溫下攪拌2h。然後，在減壓下去除溶劑且將粗製物分配於乙酸乙酯與水之間。分離各相且使用水將水相萃取三次。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(7.9 g)。

將2-溴-*N'*-(環丙基羰基)-4-硝基苯甲醯肼(7.87 g, 24.0 mmol)溶於DMF (100 ml)中且連續添加*N,N*-二異丙基乙基胺(8.4 ml, 48 mmol)及4-甲基苯磺醯氯(4.57 g, 24.0 mmol)。將反應物在室溫攪拌2h。添加相同量之試劑且繼續攪拌2h。然後，在減壓下去除溶劑且將粗製物溶於乙酸乙酯中。在使用水洗之後，使用乙酸乙酯將水相萃取三次且藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機層。在矽膠(Biotage，己烷/乙酸乙酯)上純化粗製物，得到1.35 g產物(85%純度，經2個步驟之產率為18%)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.16$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 310$ $[M+H]^+$

將2-(2-溴-4-硝基苯基)-5-環丙基-1,3,4-噁二唑(1.00 g, 3.22 mmol)溶於1,4-二噁烷(75 ml) 中且添加XantPhos (93.3 mg, 161 μ mol)、二鈹-參(二亞苄基丙酮)氯仿複合物(CAS 52522-40-4) (167 mg, 161 μ mol)及*N,N*-二異丙基乙基胺(1.1 ml, 6.4 mmol)。將反應物加熱至100℃且添加苯基甲硫醇(360 μ l, 3.1 mmol)於1,4-二噁烷(1 ml)中之溶液。在100℃繼續攪拌

1h。然後，在減壓下去除溶劑且將粗製物分配於乙酸乙酯與水之間。分離各相且使用乙酸乙酯將水相萃取三次。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(1.42 g)。

將2-[2-(苄基硫基)-4-硝基苯基]-5-環丙基-1,3,4-噁二唑(1.42 g, 4.02 mmol)溶於乙酸(40 ml)中且添加*N*-氯琥珀醯亞胺(1.61 g, 12.1 mmol)並將反應物在室溫攪拌3h。在減壓下去除溶劑且粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(1.96 g)。

將2-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-硝基苯磺醯氯(1.96 g, 5.94 mmol)添加至氨於1,4-二噁烷中之溶液(0.5 M, 300 ml)中且在室溫繼續攪拌16h。在減壓下去除溶劑且將粗製物再溶於1,4-二噁烷(100 ml)中並使用濃氨溶液處理直至反應完成為止。在減壓下去除溶劑。將粗製物懸浮於1,4-二噁烷中且過濾懸浮液。濃縮濾液，且在HPLC純化(三次，Chromatorex C-18 10 μ m, 125 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))之後獲得純產物，得到3.6 g產物(194%，43%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.88$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 311$ [M+H]⁺

將2-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-硝基苯磺醯胺(3.60 g, 11.6 mmol)溶於DMF (40 ml)中且添加1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(3.1 ml, 23 mmol)。在室溫下攪拌反應液直至反應完成為止。在減壓下去除溶劑且添加乙酸乙酯及水。分離各相且使用乙酸乙酯萃取水相。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。在矽膠(Biotage，己烷/乙酸乙酯)上實施層析之後獲得純化合物(0.4 g, 99%純度，9%產率)。

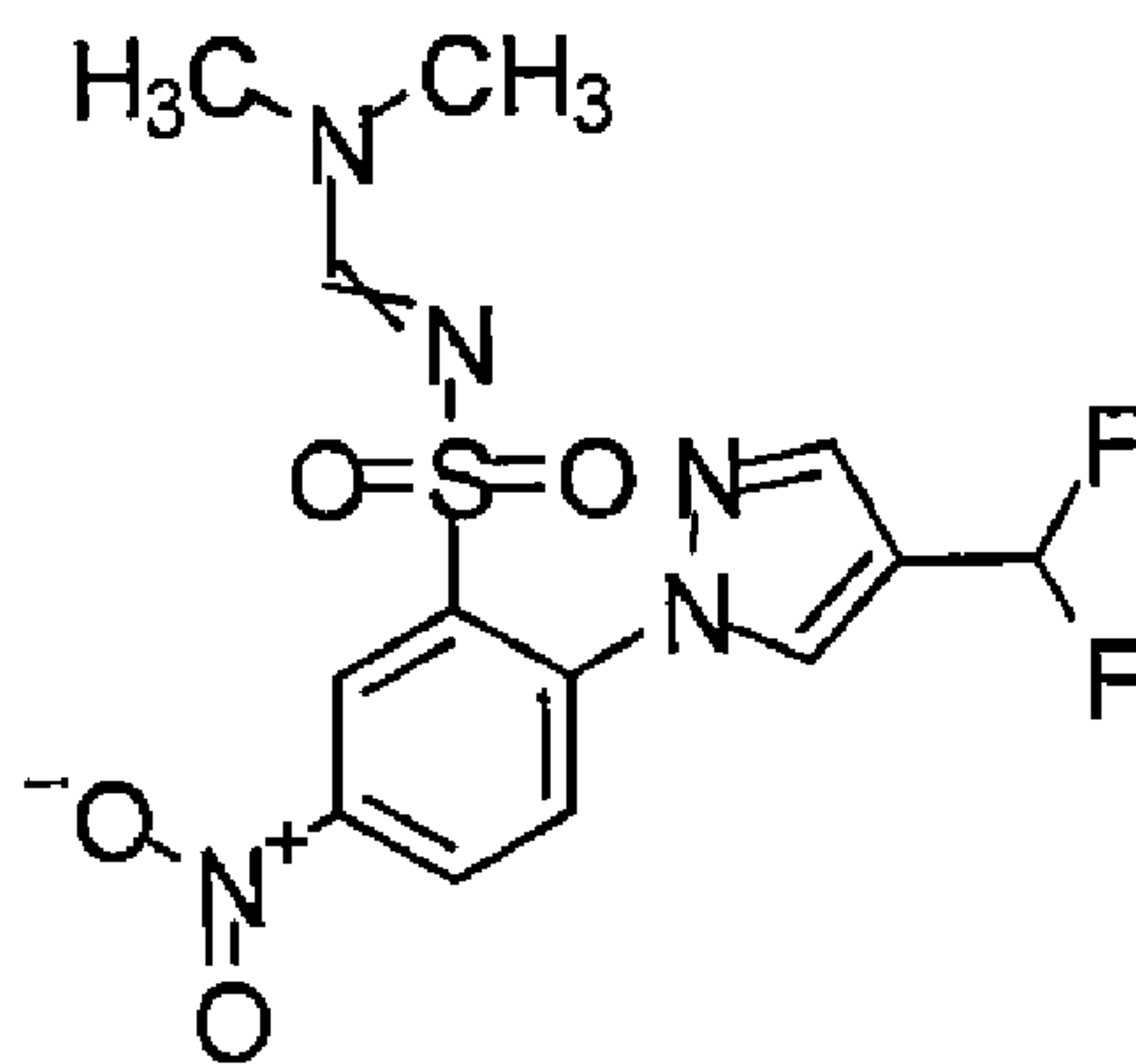
LC-MS (方法B): $R_t = 0.91$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 366$ [M+H]⁺

將2-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(400 mg, 1.09 mmol)溶於THF (200 ml)中且添加木炭載鉑(5%載量, 214 mg, 109 μ mol)。將燒瓶抽真空且隨後使用氫(1巴)沖洗。在室溫下繼續攪拌4h。LC-MS指示反應未完成。藉由矽藻土過濾混合物且在減壓下去除溶劑。將粗製物溶於乙醇(200 ml)中且添加木炭載鈦(10%載量, 214 mg, 109 μ mol)。將燒瓶抽真空且然後使用氫(1巴)沖洗並將反應液攪拌3h。然後添加另外觸媒(214 mg, 109 μ mol)且進一步繼續攪拌3h。藉由矽藻土過濾混合物且在減壓下去除溶劑。粗製物未經進一步純化即用於下一步驟中(260 mg, 85%純度, 70%產率)

LC-MS (方法A): $R_t = 0.71$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 336$ $[M+H]^+$

中間體107

2-[4-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺



將2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(2.02 g, 6.94 mmol)及1-(1*H*-吡唑-4-基)乙酮(1.00 g, 10.4 mmol)溶於乙腈中, 添加粉末狀碳酸鉀(2.88 g, 20.8 mmol)且將反應混合物在100°C下攪拌過夜。然後, 在真空中濃縮且使用二氯甲烷/水萃取。使用鹽水再次洗滌有機相, 隨後藉由硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。

隨著保護基團部分地失去, 再溶於DMF (6.6 mL)中且添加1,1-二甲

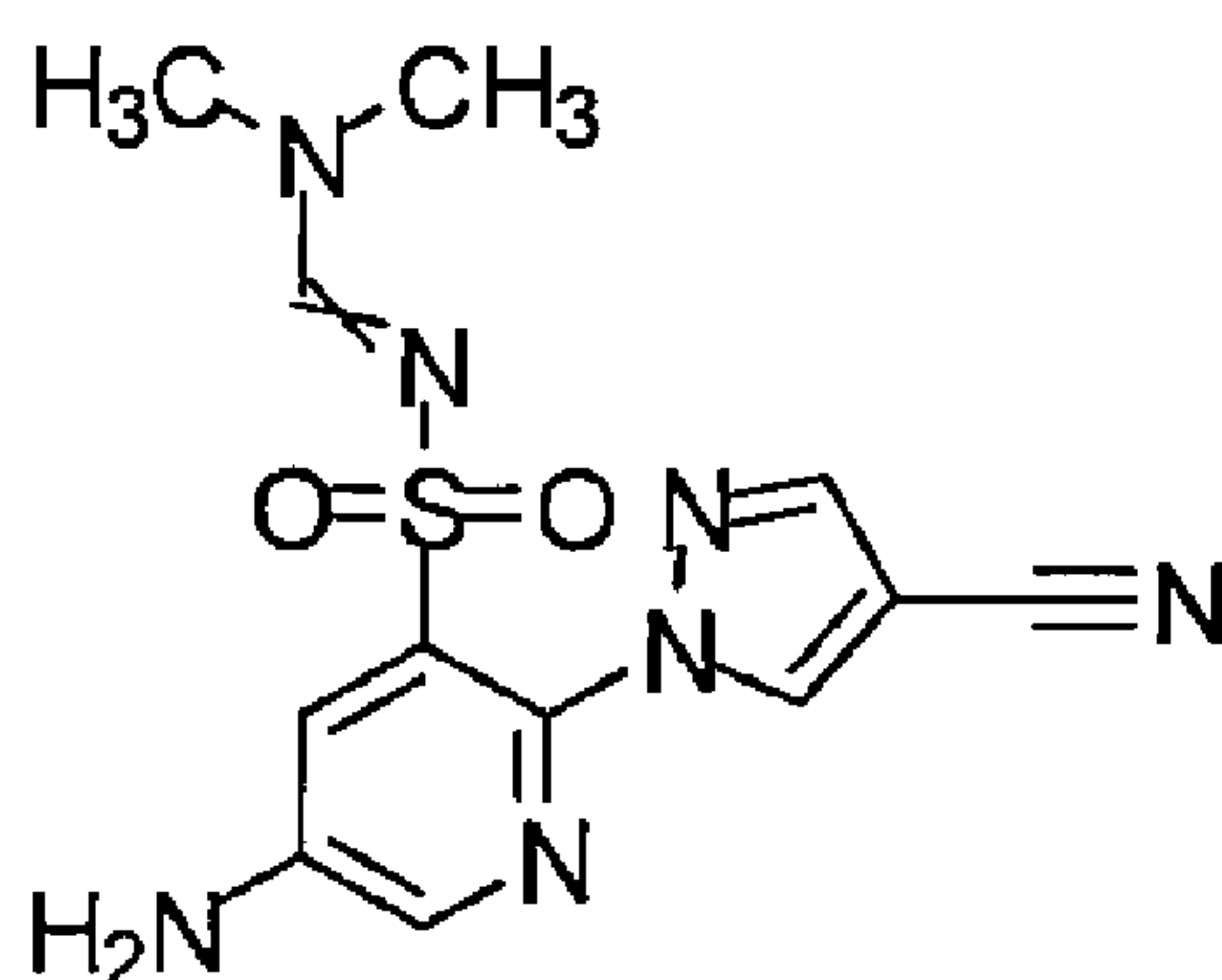
氧基-*N,N*-二甲基甲胺(0.882 g, 7.4 mmol)。攪拌過夜，在真空中濃縮並使用二氯甲烷/水萃取。使用鹽水再次洗滌有機相，隨後藉由硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮以提供1.3 g粗製*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-2-(3-甲醯基-1*H*-吡啶-1-基)-5-硝基苯磺醯胺。

將雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(Deoxo-Fluor[®]；3.09 mL 2.7 M 甲苯溶液，8.34 mmol)添加至來自前一步驟之粗製材料(1.03 g, 2.94 mmol)中且將反應混合物在80℃下攪拌5小時。添加乙酸乙酯及2M碳酸鉀水溶液以用於萃取。藉由硫酸鈉乾燥有機相並在真空中濃縮。藉由(急速)管柱層析在Biotage系統上進行純化以得到標題化合物(600 mg, 1.61 mmol，經3個步驟之產率為24%，90%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.96$ min；MS (ESIpos): $m/z = 374$ $[M+H]^+$

中間體108

5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]吡啶-3-磺醯胺



將2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]吡啶-3-磺醯胺(480 mg, 1.12 mmol)溶於DMSO (14 mL)中。添加1*H*-吡啶-4-甲腈(209 mg, 2.25 mmol)、碘化鉀(187 mg, 1.12 mmol)及磷酸鉀(358 mg, 1.69 mmol)且將反應混合物在100℃下攪拌過夜。然後在真空中濃縮，使用二氯甲烷/水萃取且使用鹽水洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥，隨後在真

空中濃縮。

因部分去保護，將材料再溶於DMF (2 mL)中並與1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(0.4 mL)一起攪拌過夜。然後在真空中濃縮，使用二氯甲烷/水萃取且使用鹽水洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥，隨後在真空中濃縮。

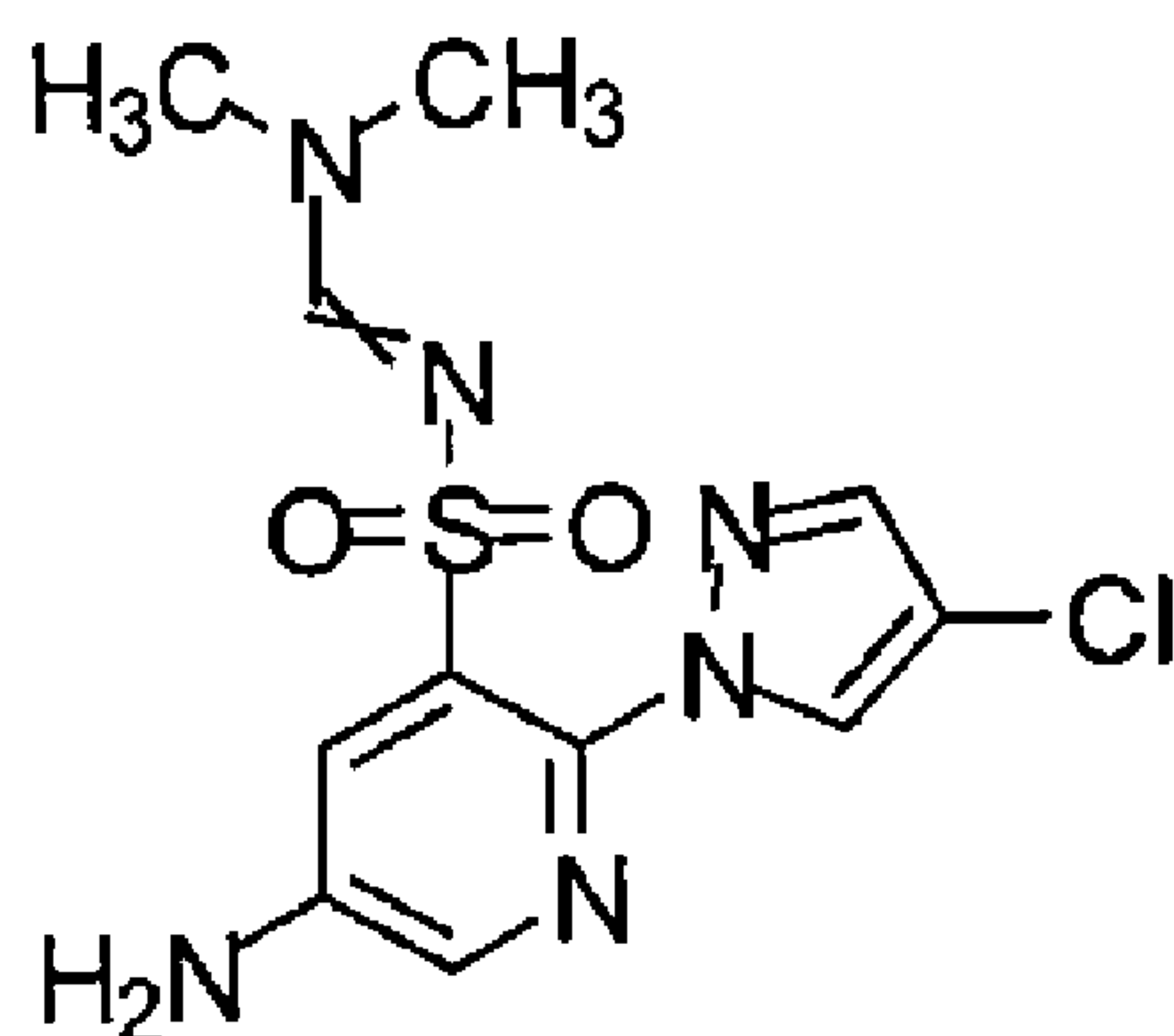
LC-MS (方法A): $R_t = 1.22$ min, MS (ESIpos): $m/z = 484$ $[M+H]^+$

將來自先前步驟之化合物溶於二噁烷(2.5 mL)中且添加於二噁烷中之2M HCl (1.18 mL, 2.36 mmol)，隨後攪拌過夜。在真空中濃縮並使用乙酸乙酯/水萃取。使用鹽水洗滌有機相，藉由硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮以得到粗製標題化合物(110 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.58$ min, MS (ESIpos): $m/z = 320$ $[M+H]^+$

中間體109

5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]吡啶-3-磺醯胺



將2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]吡啶-3-磺醯胺(1.00 g, 2.34 mmol)溶於DMSO (18 mL)中。添加4-氯-1*H*-吡唑(480 mg, 4.69 mmol)、碘化鉀(389 mg, 2.34 mmol)及磷酸鉀(746 mg, 3.51 mmol)且將反應混合物在100℃下攪拌過夜。然後在真空中濃縮，使用二氯甲烷/水萃取且使用鹽水洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥，隨後在真空中濃縮。

因部分去保護，將材料再溶於DMF (2 mL)中並與1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(0.5 mL)一起攪拌過夜。過夜攪拌得到沈澱物，藉由過濾去除(229 mg純2-(4-氯-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]吡啶-3-磺醯胺)。在真空中濃縮濾液，使用二氯甲烷/水萃取且使用鹽水洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥，隨後在真空中濃縮以得到粗製2-(4-氯-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]吡啶-3-磺醯胺(549 mg)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.31$ min, MS (ESIpos): $m/z = 493$ $[M+H]^+$

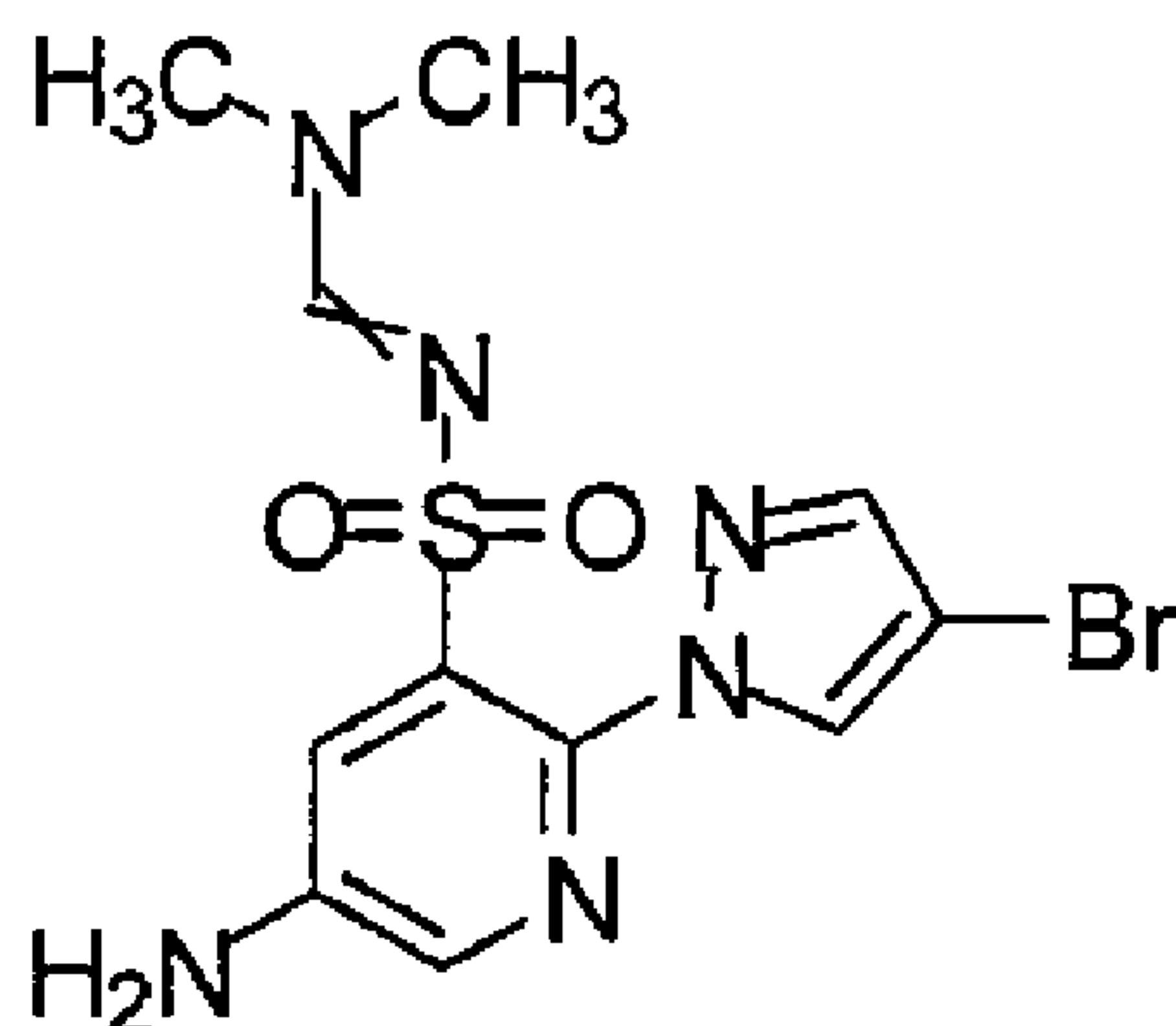
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 2.80 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 7.27 - 7.33 (m, 2H), 7.38 - 7.44 (m, 3H), 7.49 - 7.56 (m, 2H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.69 - 7.76 (m, 2H), 7.79 - 7.83 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.32 (d, 1H)。

將來自先前步驟之純材料(229 mg)溶於二噁烷(2.0 mL)中且添加於二噁烷中之2M HCl (1.00 mL, 2.00 mmol)，隨後攪拌過夜。在真空中濃縮並使用乙酸乙酯/水萃取。使用鹽水洗滌有機相，藉由硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮以得到粗製標題化合物(200 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.71$ min, MS (ESIpos): $m/z = 329$ $[M+H]^+$

中間體110

5-胺基-2-(4-溴-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]吡啶-3-磺醯胺



將2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]吡啶-3-磺醯胺(1.00 g, 2.34 mmol)溶於DMSO (18 mL)中。添加4-溴-1*H*-吡唑(689 mg, 4.69 mmol)、碘化鉀(389 mg, 2.34 mmol)及磷酸鉀(746 mg, 3.51 mmol)且將反應混合物在100℃下攪拌過夜。然後在真空中濃縮，使用二氯甲烷/水萃取且使用鹽水洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥，隨後在真空中濃縮。

因部分去保護，將材料再溶於DMF (2 mL)中並與1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(0.5 mL)一起攪拌過夜。過夜攪拌得到沈澱物，藉由過濾去除(213 mg純2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]吡啶-3-磺醯胺)。在真空中濃縮濾液，使用二氯甲烷/水萃取且使用鹽水洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥，隨後在真空中濃縮以得到粗製2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]吡啶-3-磺醯胺(758 mg)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.32$ min, MS (ESIpos): $m/z = 537/539$ $[M+H]^+$

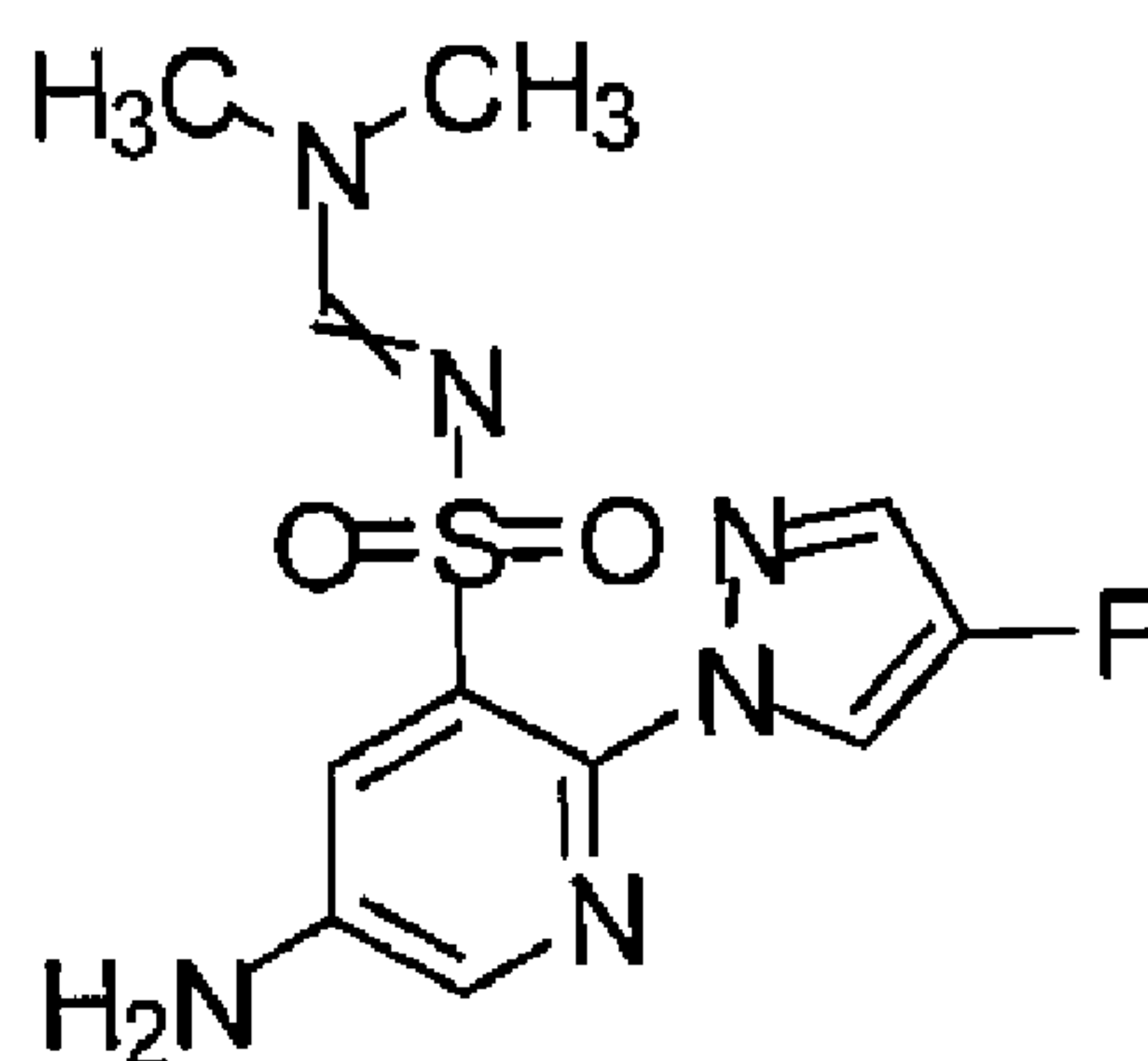
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 2.79 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 7.27 - 7.33 (m, 2H), 7.38 - 7.45 (m, 3H), 7.49 - 7.56 (m, 2H), 7.58 - 7.67 (m, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.79 - 7.83 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H)。

將來自先前步驟之純材料(213 mg)溶於二噁烷(2.0 mL)中且添加於二噁烷中之2M HCl (1.00 mL, 2.00 mmol)，隨後攪拌過夜。在真空中濃縮並使用乙酸乙酯/水萃取。使用鹽水洗滌有機相，藉由硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮以得到粗製標題化合物(168 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.73$ min, MS (ESIpos): $m/z = 373/375$ [M+H]⁺

中間體111

5-胺基-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-2-(4-氟-1*H*-吡啶-1-基)吡啶-3-磺醯胺



將2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]吡啶-3-磺醯胺(1.00 g, 2.34 mmol)溶於DMSO (18 mL)中。添加4-氟-1*H*-吡啶(403 mg, 4.69 mmol)、碘化鉀(389 mg, 2.34 mmol)及磷酸鉀(746 mg, 3.51 mmol)且將反應混合物在100 °C下攪拌過夜。然後在真空中濃縮，使用二氯甲烷/水萃取且使用鹽水洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥，隨後在真空中濃縮。

因部分去保護，將材料再溶於二甲基甲醯胺(2 mL)中並與1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(0.5 mL)一起攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物，使用二氯甲烷/水萃取且使用鹽水洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥，隨後在

真空中濃縮以得到粗製*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]-2-(4-氟-1*H*-吡啶-1-基)吡啶-3-磺醯胺(723 mg)。

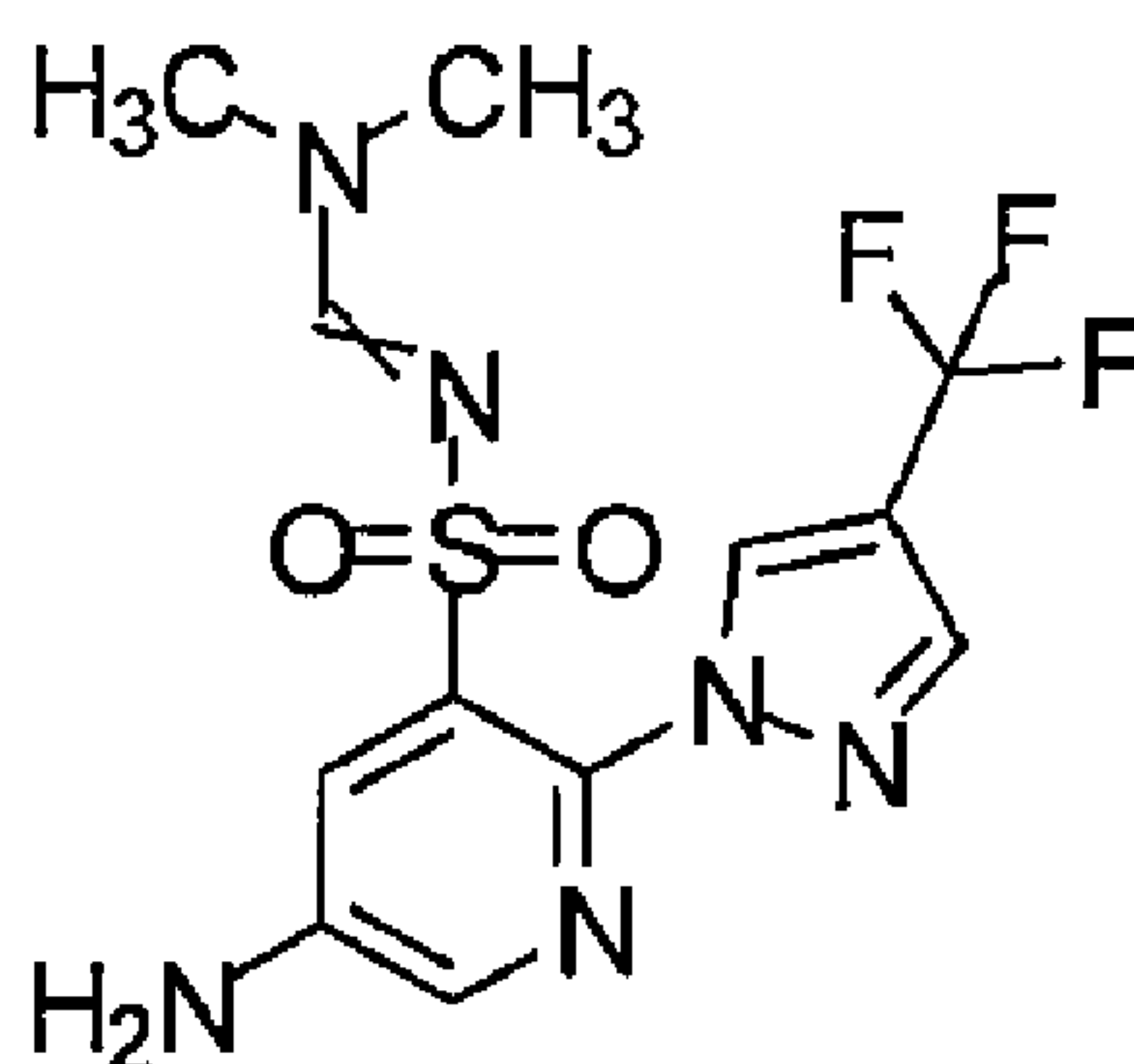
LC-MS (方法A): $R_t = 1.25$ min, MS (ESIpos): $m/z = 477$ $[M+H]^+$

將來自先前步驟之粗製材料(723 mg)溶於二噁烷(4.0 mL)中且添加於二噁烷中之2M HCl (3.00 mL, 6.00 mmol)，隨後攪拌過夜。在真空中濃縮並使用乙酸乙酯/水萃取。使用鹽水洗滌有機相，藉由硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮以得到粗製標題化合物(455 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.62$ min, MS (ESIpos): $m/z = 313$ $[M+H]^+$

中間體112

5-胺基-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-1-基]吡啶-3-磺醯胺



以3× 1g規模實施反應。將2-氯-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-[(二苯基亞甲基)胺基]吡啶-3-磺醯胺(3.00 g, 7.03 mmol)及4-(三氟甲基)-1*H*-吡啶(1.43 g, 10.5 mmol)溶於DMSO (110 mL, 1.6 mol)中且添加碘化鉀(583 mg, 3.51 mmol)及磷酸鉀(2.24 g, 10.5 mmol)。將反應液在100℃下於微波中加熱5h。然後，過濾掉固體且向濾液中添加乙酸乙酯及水。使用鹽水洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥。在減壓下去除溶劑且藉由層析在矽膠

(Biotage，乙酸乙酯/己烷)上純化粗製物以得到15.7 g產物(424%產率)。

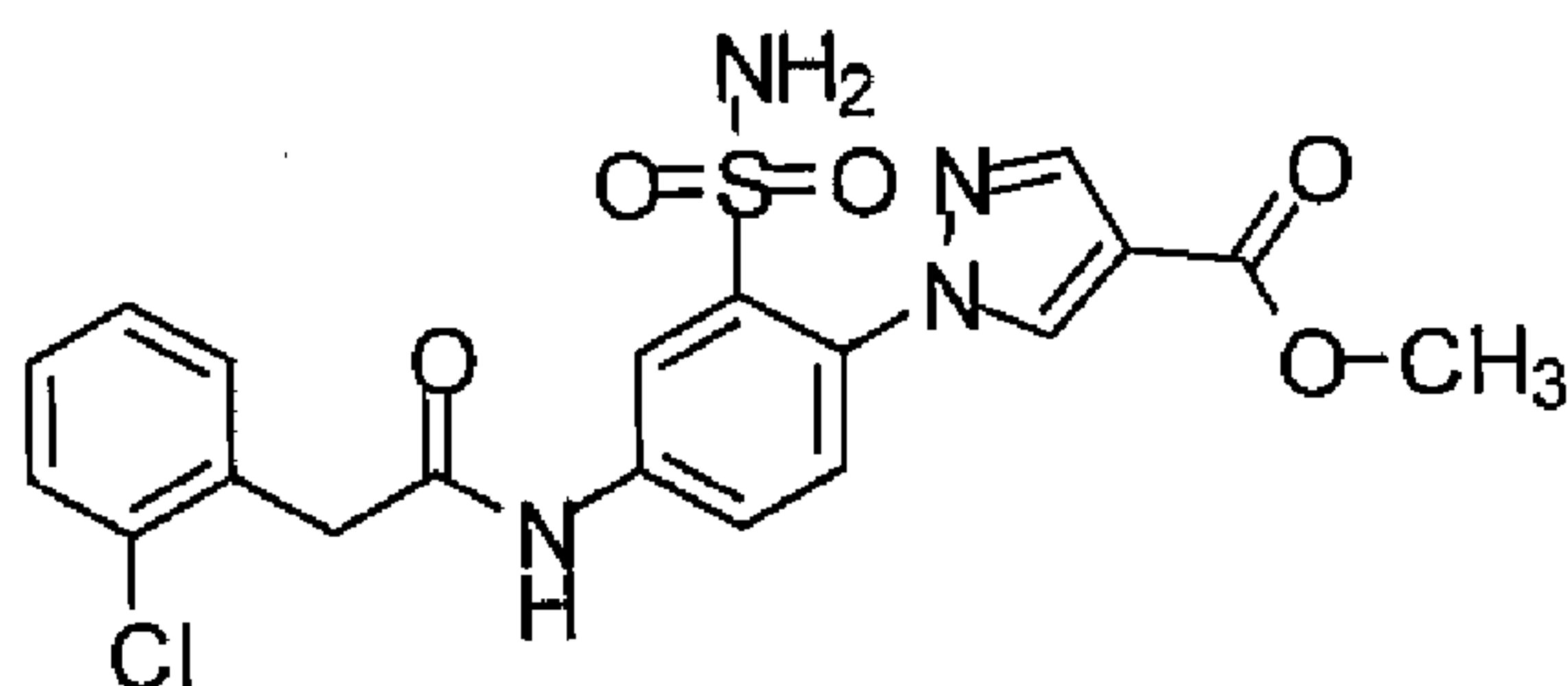
LC-MS (方法A): $R_t = 1.40$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 472$ $[M+H]^+$

將5-[(二苯基亞甲基)胺基]-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-磺醯胺(3.50 g, 7.42 mmol)溶於1,4-二噁烷(100 ml)中且添加HCl (4.9 ml, 3.0 M, 15 mmol)。將反應液在室溫下攪拌2h。在減壓下去除溶劑且將粗製物分配於乙酸乙酯與水之間。然後，藉由沃特曼過濾器乾燥有機相且在減壓下去除溶劑。將粗製物溶於乙腈及水中且凍乾過夜。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.56$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 307$ $[M+H]^+$

中間體113

1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-胺磺醯基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯

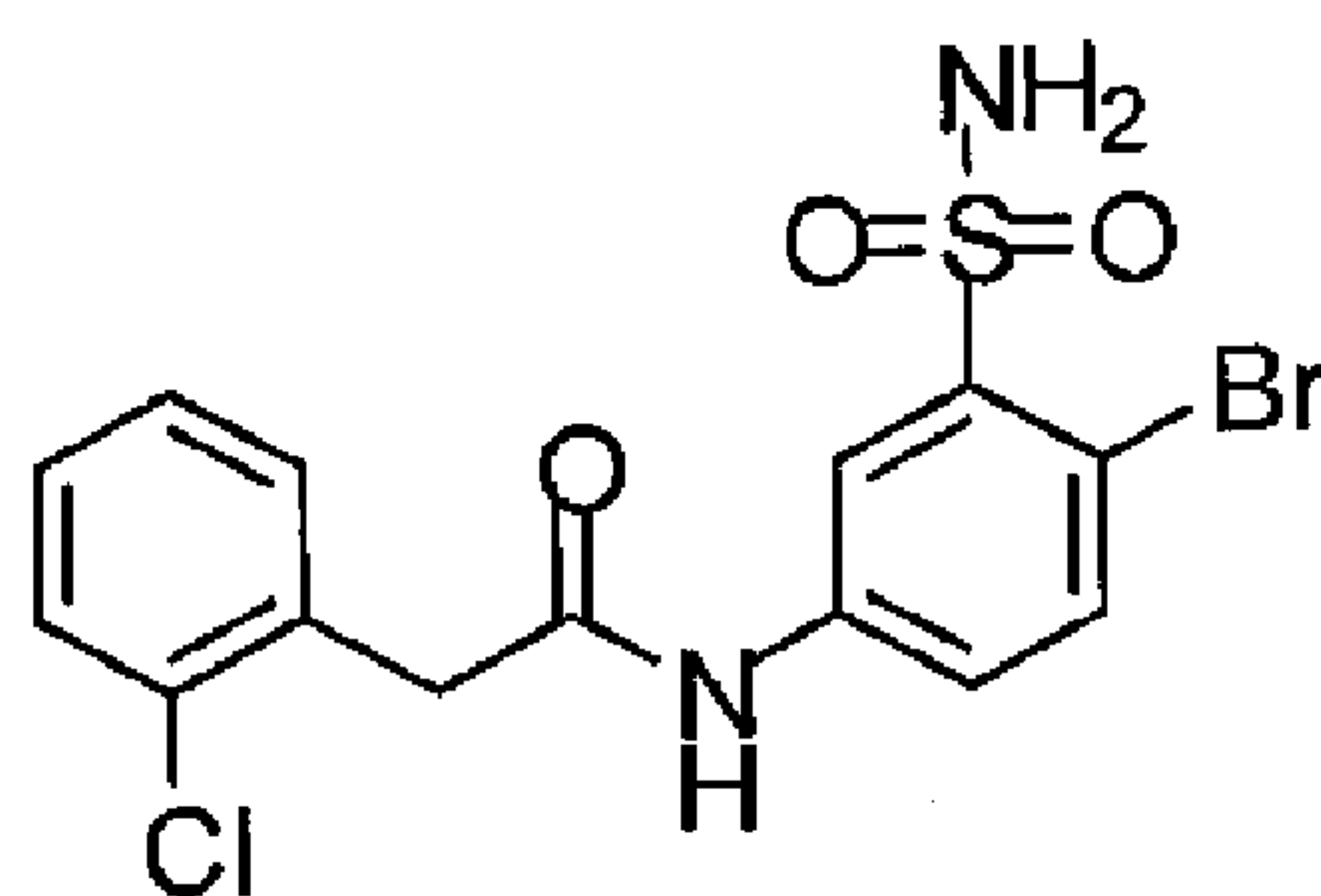


根據一般程序GP1.2、GP2.3、GP3.3及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(2.04 g, 5.29 mmol)、1H-吡唑-4-甲酸甲酯(1.00 g, 7.93 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(10.5 g, 6.16 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由使用己烷/乙酸乙酯(2/1)進行結晶來純化(1.10 g, 2.45 mmol，經4個步驟之產率為46%，90%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.01$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 449$ $[M+H]^+$

中間體114

N-(4-溴-3-胺磺醯基苯基)-2-(2-氯苯基)乙醯胺



將3-胺基苯磺醯胺(70.0 g, 406 mmol)溶於二甲基甲醯胺(540 mL)中並冷卻至0℃。經1.5小時添加*N*-溴琥珀醯亞胺(76.0 g, 427 mmol)於二甲基甲醯胺(300 mL)中之溶液。在1小時內升溫至室溫中且在室溫下繼續攪拌2小時。在真空中濃縮反應混合物，使用乙酸乙酯(500 mL)萃取並使用水(250 mL)及鹽水溶液(300 mL)洗滌數次。使用乙酸乙酯將水相再萃取兩次且合併所有有機相，藉由硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮以得到141 g粗製5-胺基-2-溴苯磺醯胺。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.56$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 251/253$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 5.71 (s, 2H), 6.60 (dd, 1H), 7.25 - 7.24 (br s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.34 (d, 1H)。

將來自前一步之一部分粗製5-胺基-2-溴苯磺醯胺驟(54.3 g)及(2-氯苯基)乙酸(38.8 g, 0.23 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(1000 mL)中並冷卻至0℃。緩慢添加*N,N*-二異丙基乙基胺(83.9 g, 0.65 mmol)及六氟磷酸1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘3-氧化物(HATU, 90.5 g, 0.24 mmol)，同時保持溫度低於10℃。升溫至室溫過夜。在真空中濃縮反應混合物，使用乙酸乙酯(1250 mL)萃取，使用1M氫氧化鈉溶液(500 mL)及兩次使用水(500 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機相並在真空中濃縮。將此粗產物(66 g)懸浮於二氯甲烷(350 mL)中並在超音波浴中振

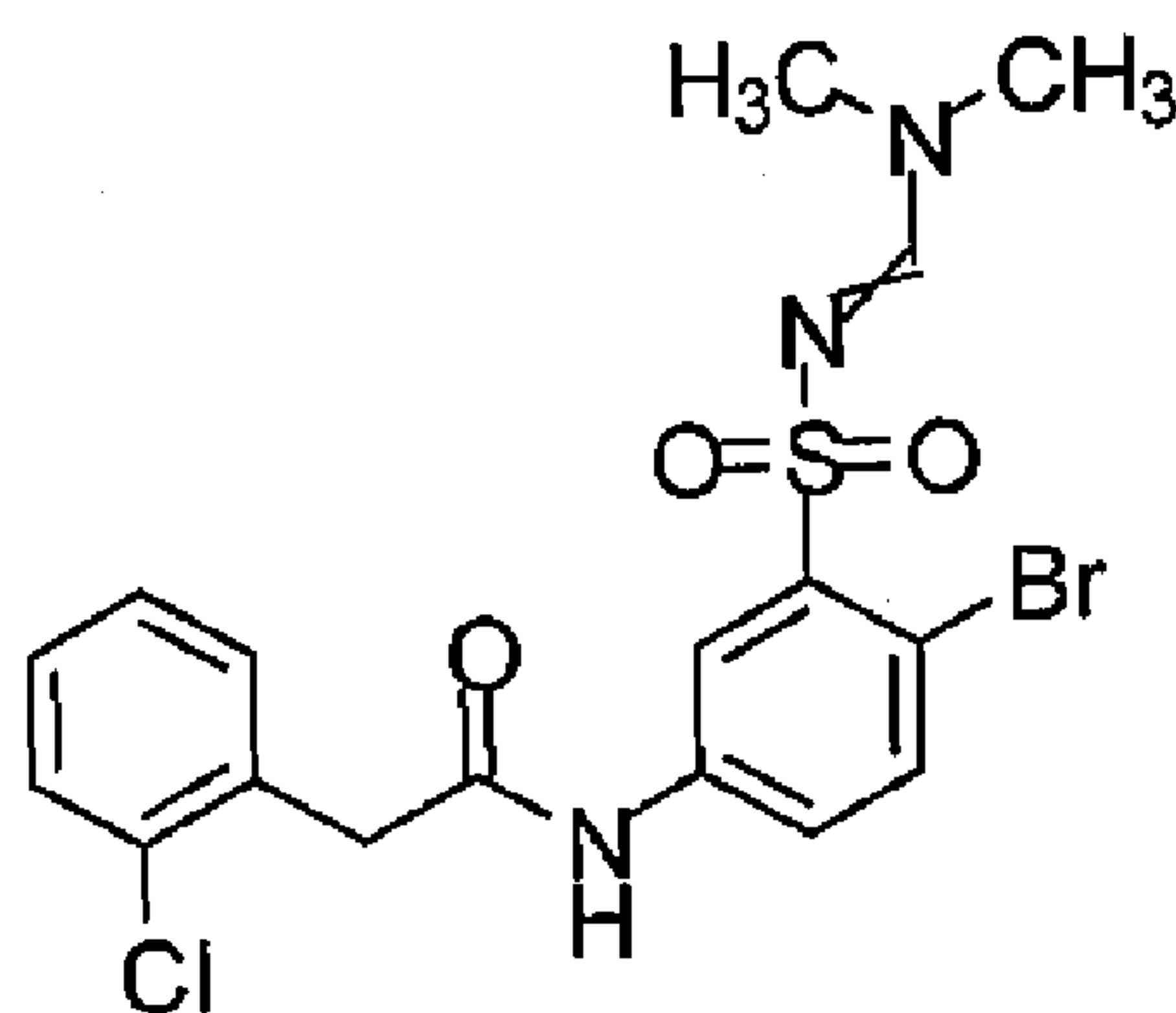
盪，從而得到標題化合物之白色沈澱物，過濾並在乾燥烘箱中乾燥(25.0 g, 61.9 mmol，經2個步驟40%，96%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.00$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 403/405$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.86 (s, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 7.40 - 7.48 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.70 - 7.78 (m, 2H), 8.34 - 8.38 (m, 1H), 10.65 (s, 1H)。

中間體115

N-(4-溴-3-[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基)苯基)-2-(2-氯苯基)乙醯胺



將*N*-(4-溴-3-胺磺醯基苯基)-2-(2-氯苯基)乙醯胺(25.0 g, 61.9 mmol)溶於二甲基甲醯胺(320 mL)中且添加1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(14.6 g, 119 mmol)。在室溫下攪拌3小時，隨後在真空中濃縮並使用乙酸乙酯(80 mL)萃取。在該等條件下，標題化合物進入溶液中並在冰冷卻時重結晶。過濾掉此沈澱物並使用少量乙酸乙酯洗滌以得到純標題化合物(25.8 g, 56.2 mmol, 97%純度，91%產率)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.09$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 458/460$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.93 (s, 3H), 3.19 (s, 3H),

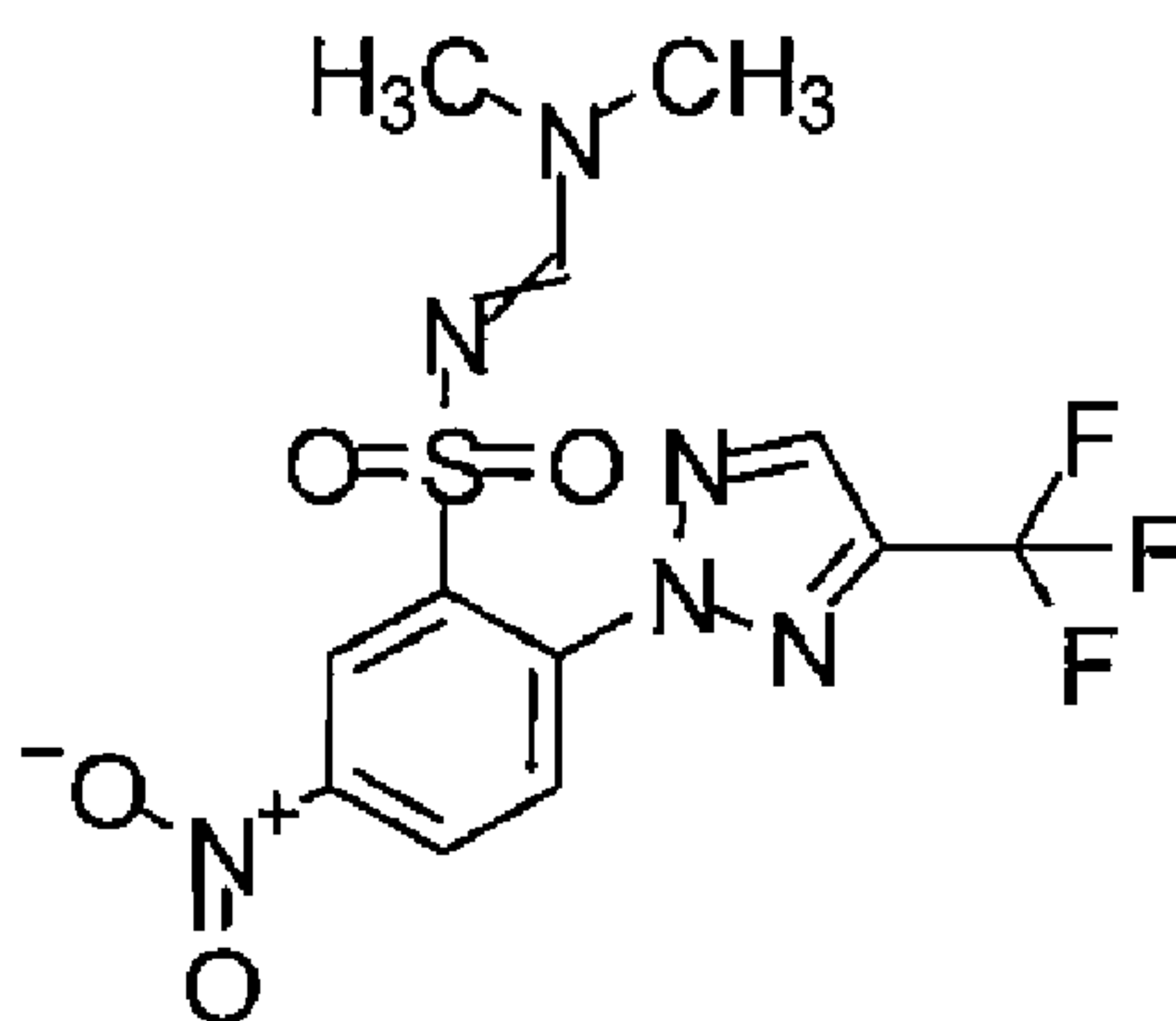
3.86 (s, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 7.40 - 7.48 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.63 (s, 1H)。

中間體116及中間體117

將參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (409 mg, 0.45 mmol)及2-二-第三丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(四甲基二-tBuXPhos, 215 mg, 0.45 mmol)溶於甲苯(12 mL)中且抽真空並使用氬沖洗三次。將混合物加熱至120℃ (得到微褐色)且添加2-溴-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基苯磺醯胺(3.00 g, 8.92 mmol)及4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑(2.08 g, 15.2 mmol)，隨後添加磷酸鉀(3.79 g, 17.9 mmol)並在20℃下攪拌過夜。在冷卻至室溫之後，使用乙酸乙酯萃取反應混合物並使用鹽水溶液洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機相並在真空中濃縮。為再保護目標化合物，將粗製物再溶於二甲基甲醯胺(9 mL)中且添加1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(1.5 mL)。在室溫下攪拌過夜並使用二氯甲烷/水萃取。使用鹽水溶液洗滌有機相，藉由硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。在Biotage Isolera系統上實施層析使得可純化且分離兩種標題化合物。

中間體116

N-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基]苯磺醯胺



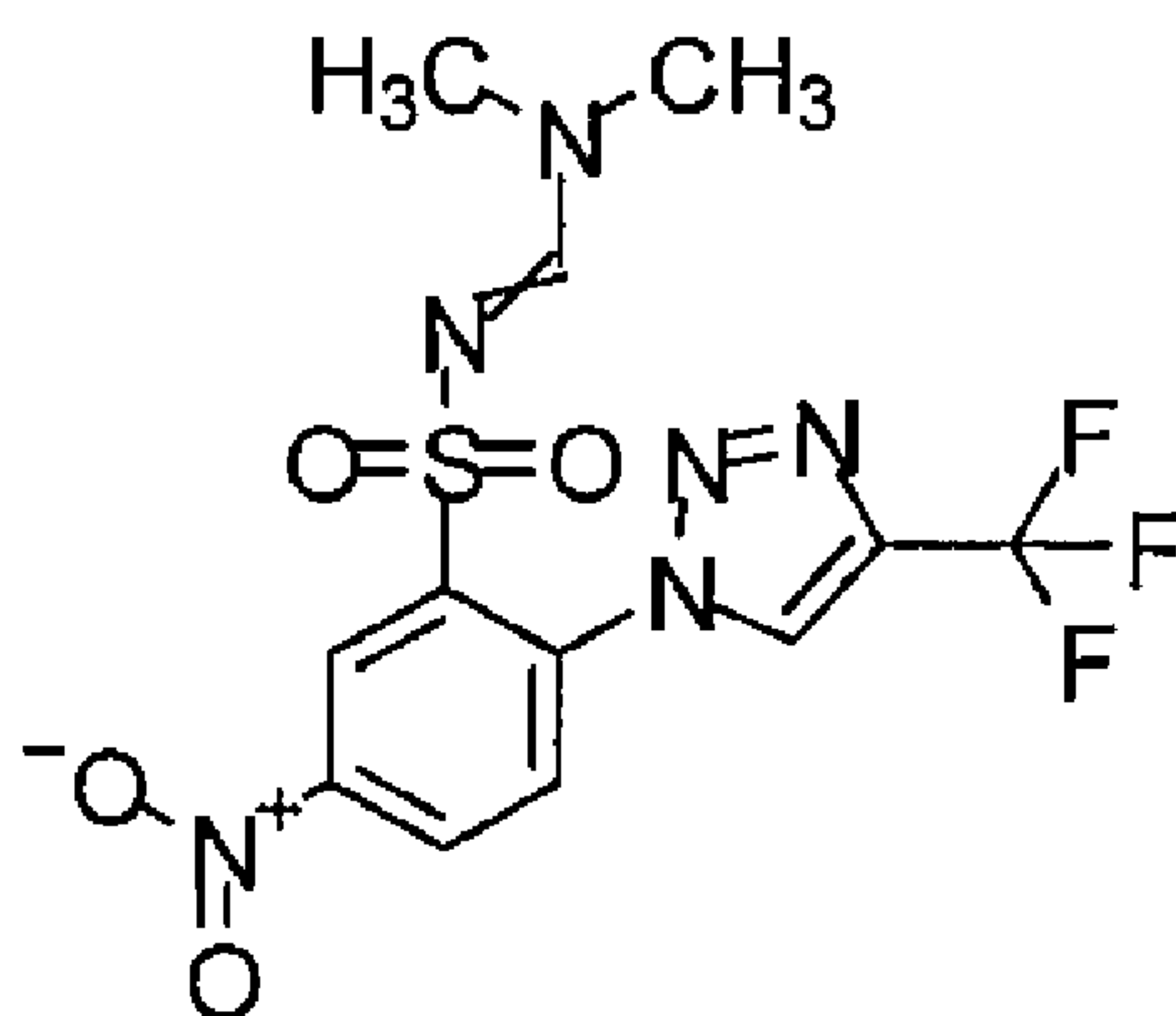
193 mg, 0.492 mmol, 6%產率，90%純度

LC-MS (方法A): $R_t = 1.06$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 393$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.87 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 7.92 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.87 (s, 1H)。

中間體117

N-[(二甲基胺基)亞甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯磺醯胺



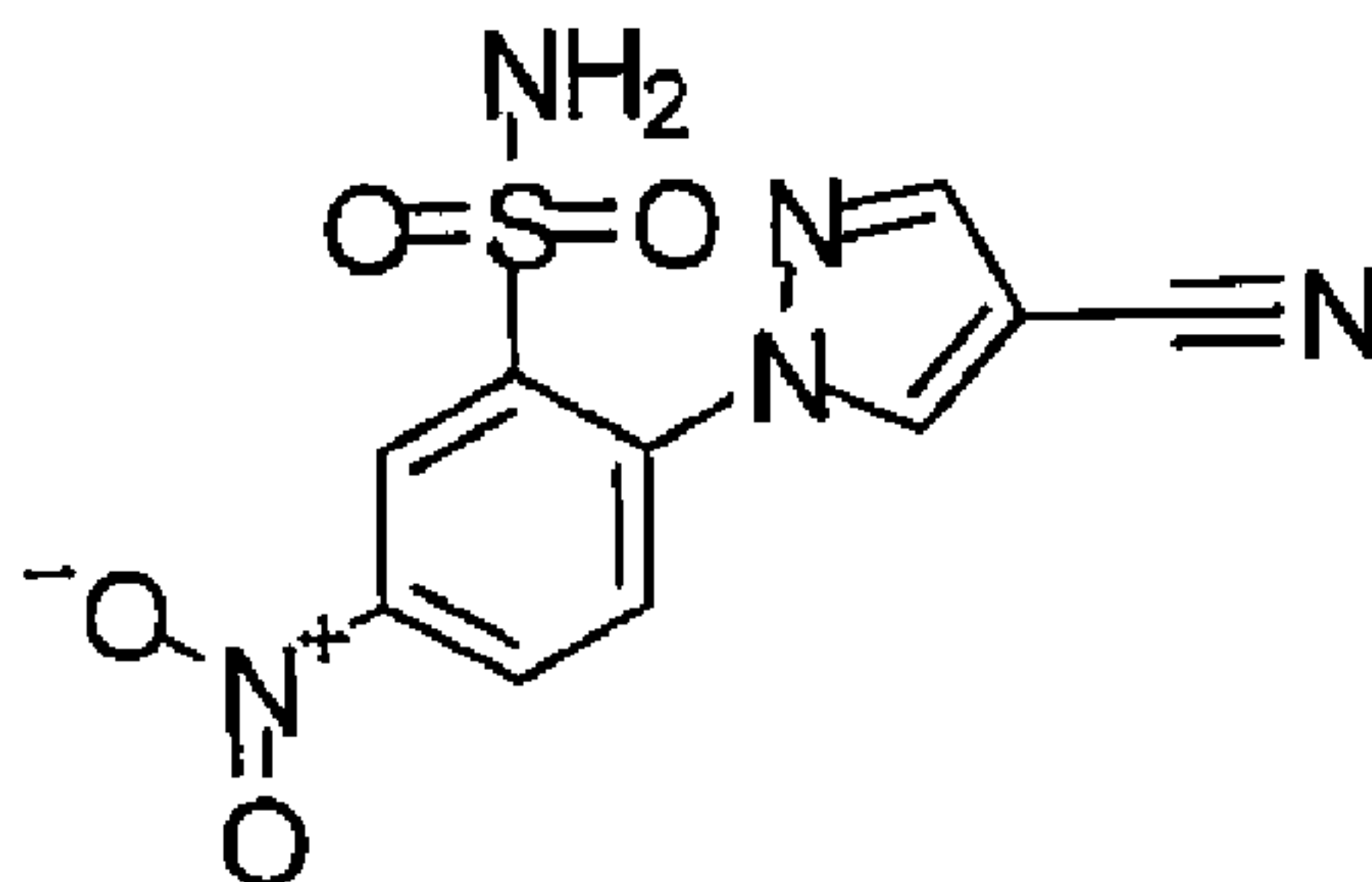
180 mg, 0.459 mmol, 5%產率，90%純度

LC-MS (方法A): $R_t = 1.04$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 393$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.80 (d, 3H), 3.08 (s, 3H), 7.88 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.35 (d, 1H)。

中間體118

2-(4-氨基-1*H*-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺



將2-氯-5-硝基苯磺醯胺(250 mg, 1.06 mmol)溶於乙腈(10 mL)中，

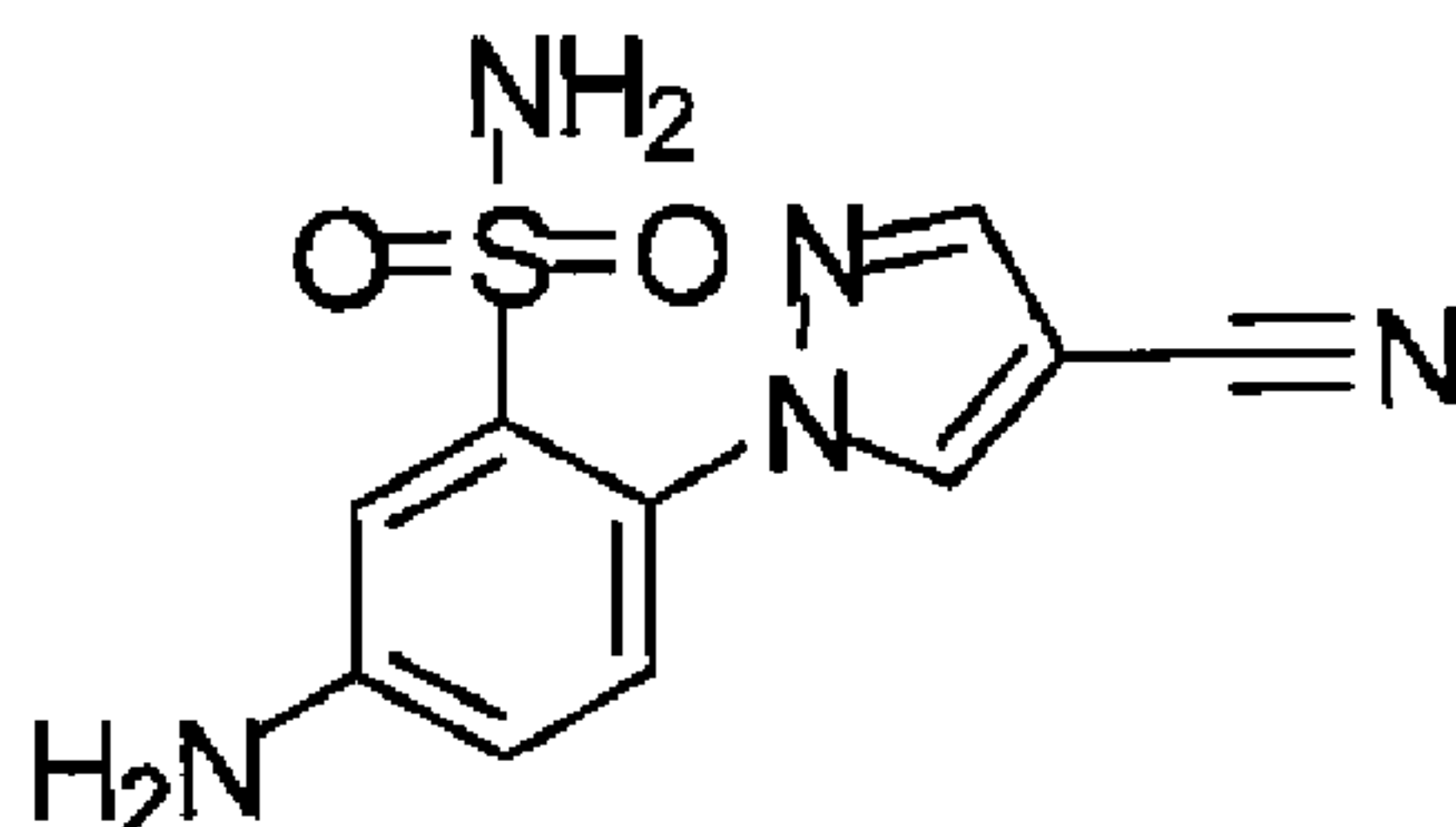
隨後添加1*H*-吡啶-4-甲腈(148 mg, 1.59 mmol)及精細粉末狀碳酸鉀(438 mg, 3.17 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌過夜。在冷卻至室溫之後，添加二氯甲烷及水且使用鹽水洗滌有機相溶液，藉由硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (Chromatorex C-18 10μm, 125×30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化以得到標題化合物(128 mg, 0.436 mmol, 41%產率，70%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.78$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 294$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 7.94 (br d, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.04 (d, 1H)。

中間體119

5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)苯磺醯胺

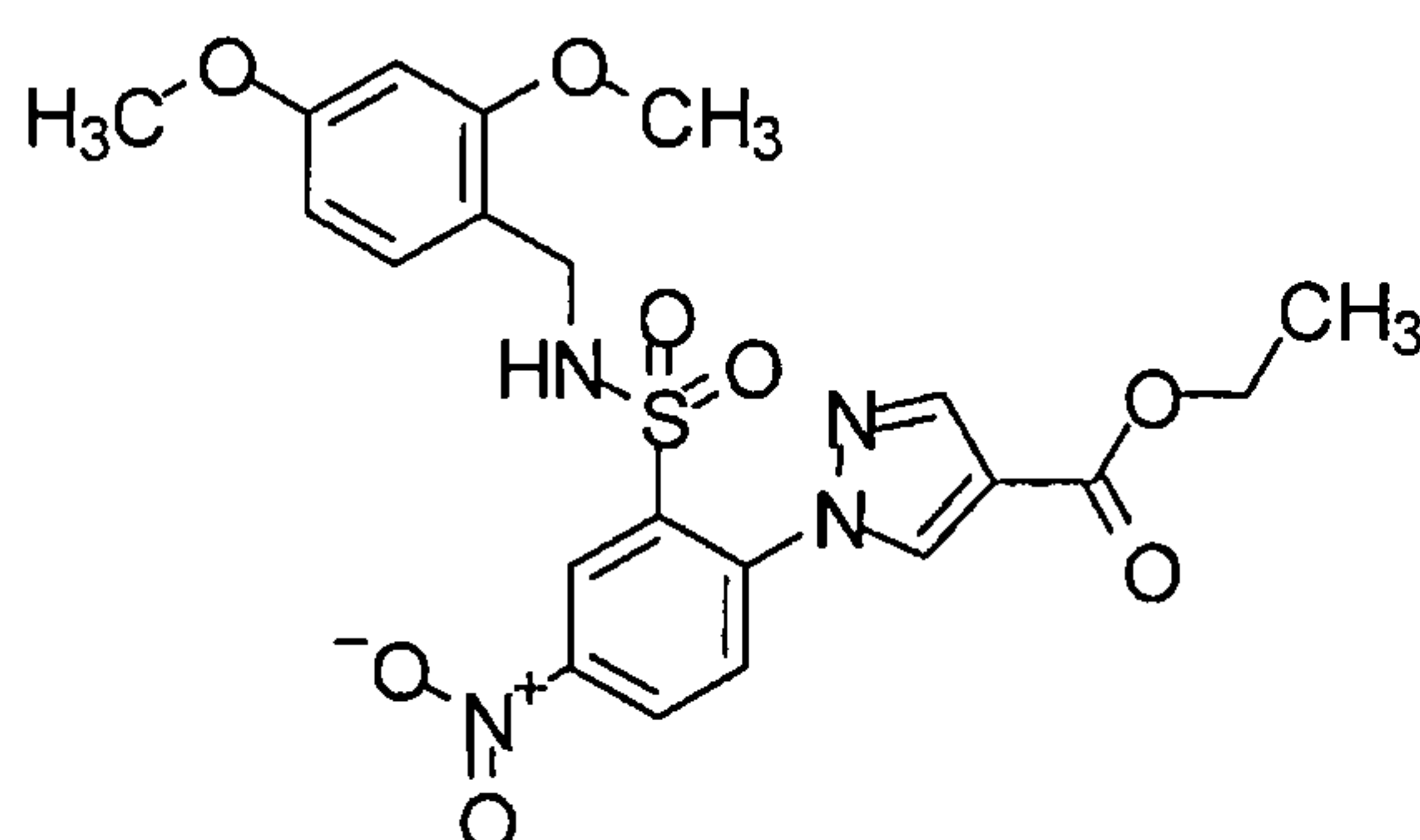


將2-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-5-硝基苯磺醯胺(128 mg, 0.44 mmol)溶於甲醇(17 mL)及二噁烷(3 mL)中。將燒瓶抽真空並使用氬沖洗，隨後添加碳載鈀(13 mg，10%載量)。再次抽真空且立即使用氬沖洗，隨後在氬氣氛及室溫下攪拌5 h。去除氬，過濾掉觸媒且在真空中濃縮濾液。再溶於二氯甲烷中並在真空中再次濃縮以得到標題化合物(81 mg, 0.308 mmol, 70%產率，79%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.46$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 264$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 6.06 (s, 2H), 6.77 (dd, 1H), 7.17 - 7.23 (m, 4H), 8.23 (d, 1H), 8.71 (d, 1H)。

中間體120

1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-硝基苯基}-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯

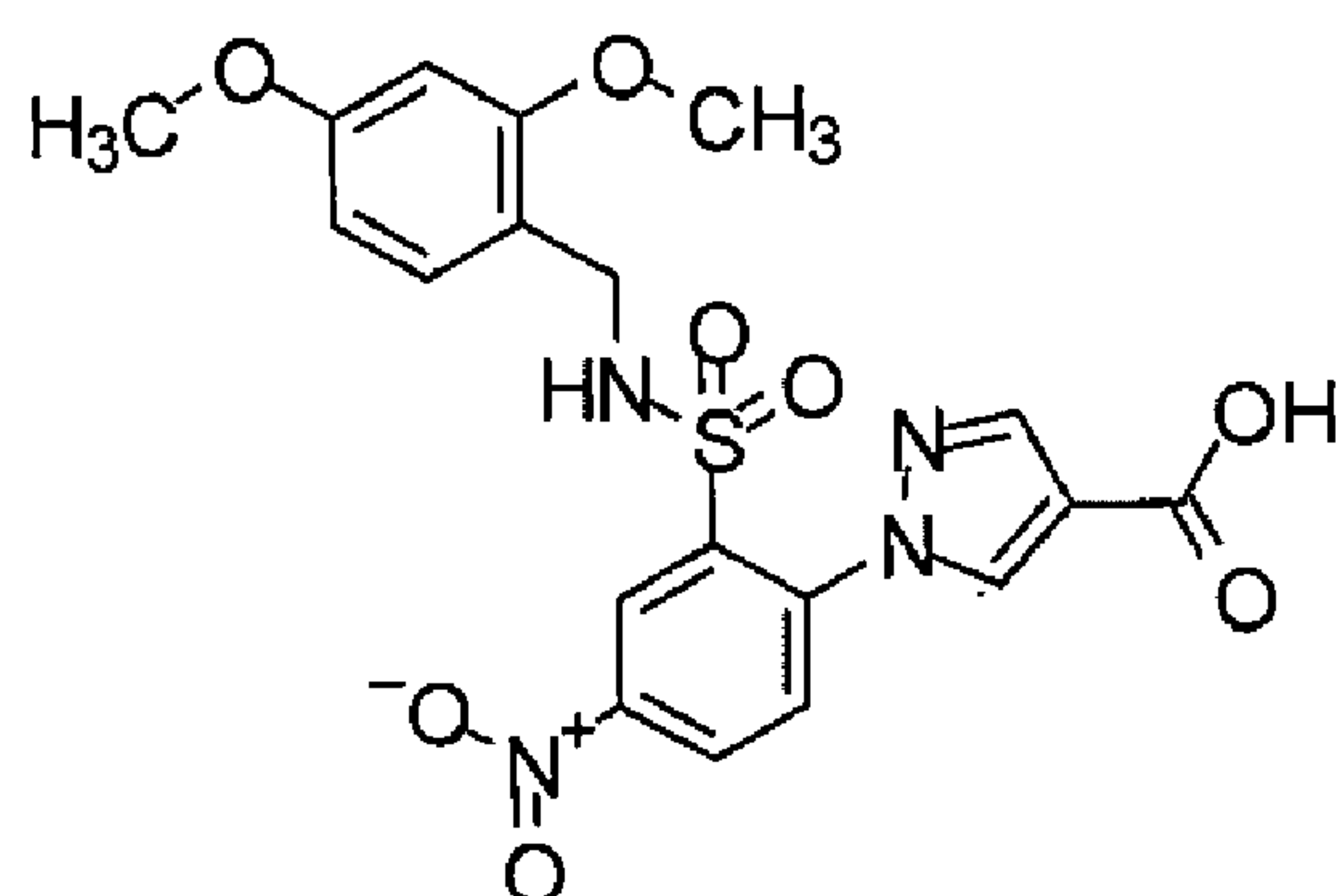
向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(5 g, 12.9 mmol)於乙腈(250 mL)中之溶液中添加1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(2.72 g, 19.4 mmol, CAS-RN 37622-90-5)及粉末狀碳酸鉀(5.36 g, 38.8 mmol)且加熱至90℃保持19h。使用水稀釋反應混合物並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相並使用沃特曼過濾器乾燥。在減壓下濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(7.8 g, 98%產率，80%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.27$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 491$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.30 (t, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 6.17 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.05 (br s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.84 (s, 1H)。

中間體121

1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-硝基苯基}-1*H*-吡唑-4-甲酸



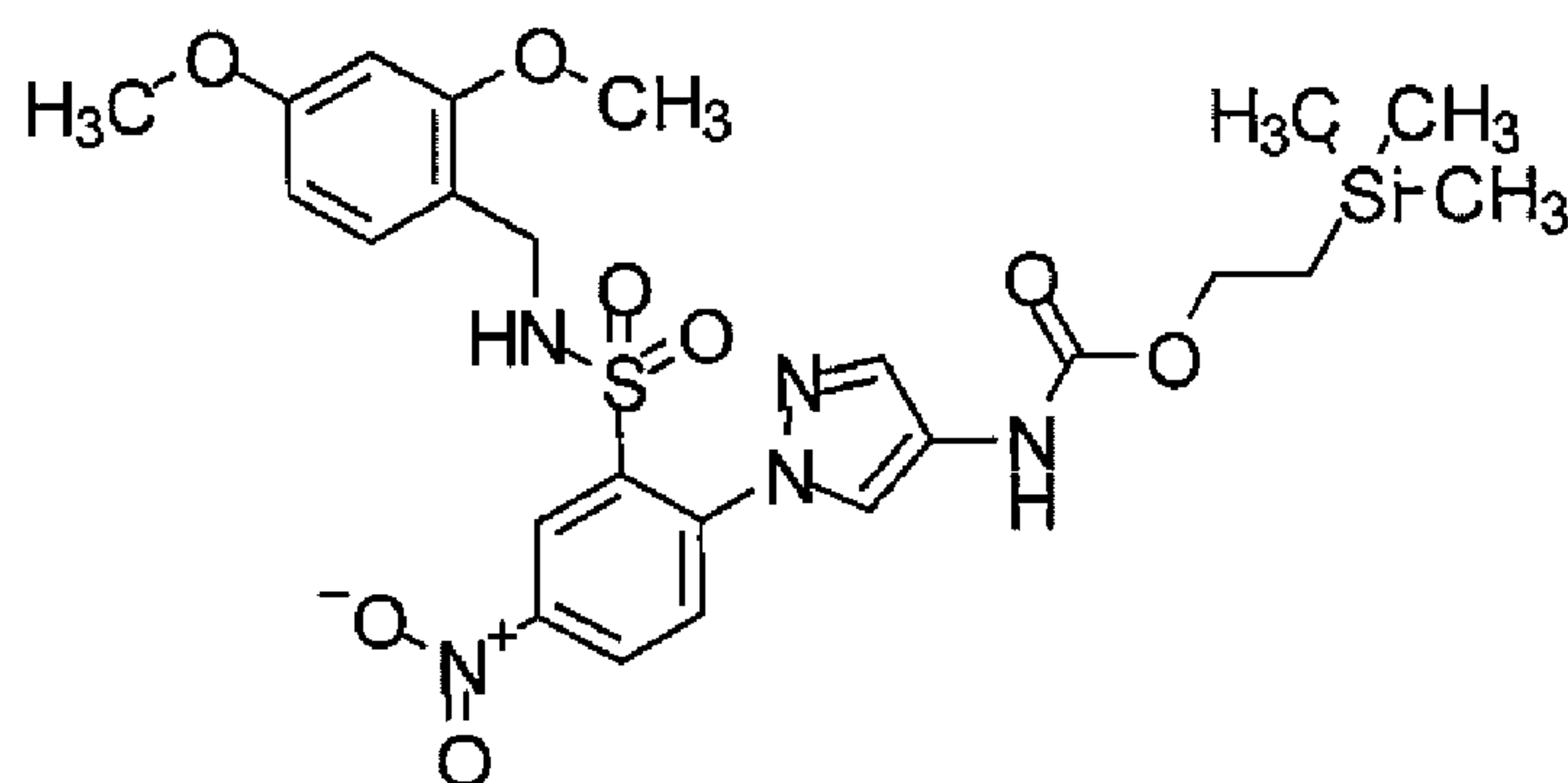
向1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-硝基苯基}-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(7.8 g, 12.9 mmol, 80%純度)於四氫呋喃(129 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(1.55 g, 64.6 mmol)於水(11.6 mL)中之溶液且在室溫下攪拌18h。蒸發溶劑且將粗製物懸浮於水(15 mL)中，並使用HCl水溶液(55 mL, 1.0 M)酸化至pH 5。將漿液攪拌30min，並過濾。在50℃下於真空中乾燥沈澱物(5.7 g, 91%產率，95%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.08$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 463$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.50 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.14 (d, 2H), 6.16 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.12 (t, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 12.82 (br s, 1H)。

中間體122

(1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-硝基苯基}-1*H*-吡唑-4-基)胺基甲酸2-(三甲基矽基)乙基酯



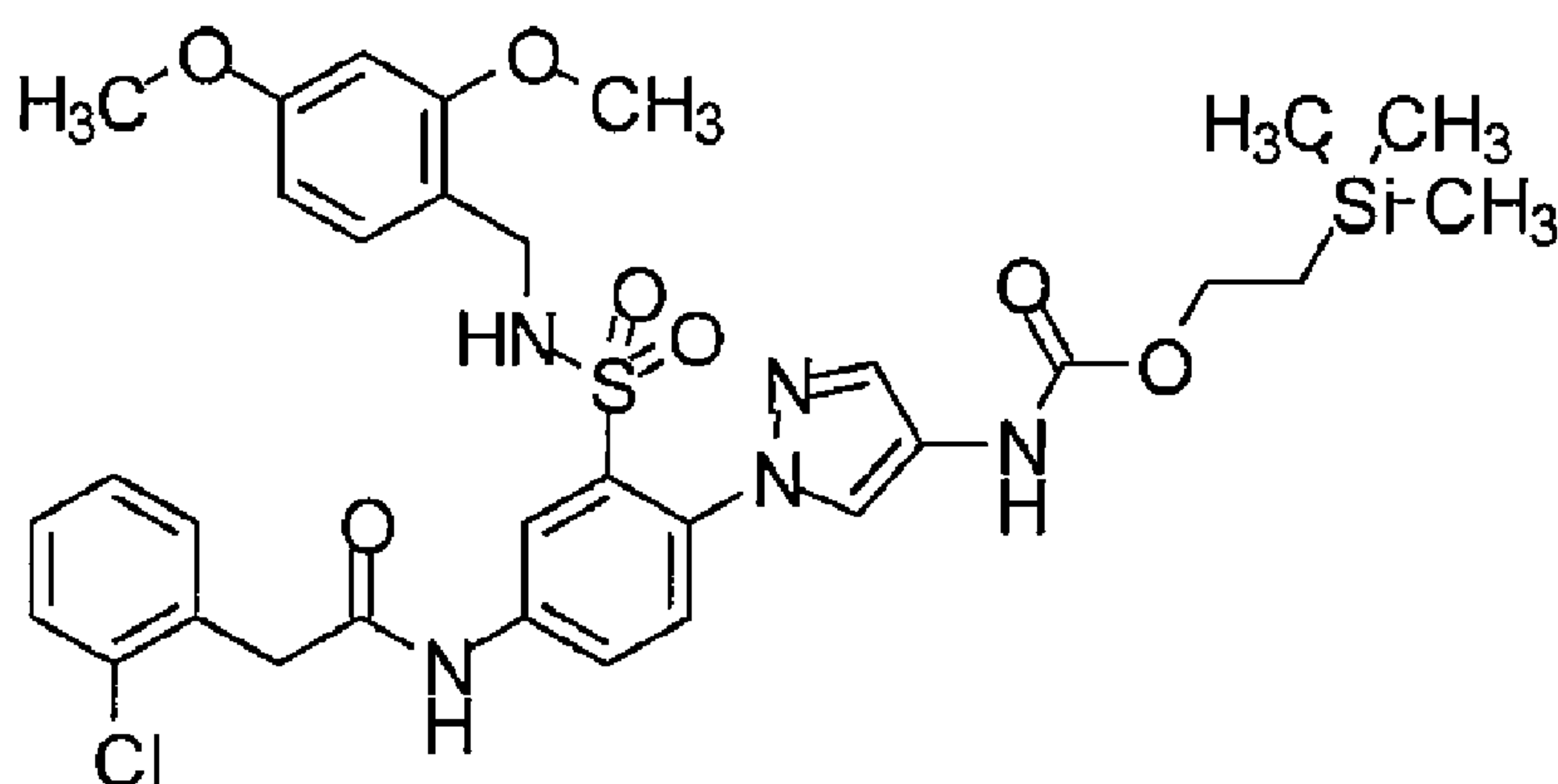
向1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-硝基苯基}-1*H*-吡唑-4-甲酸(5.7 g, 11.7 mmol, 95%純度)及三乙胺(2.45 mL, 17.6 mmol)於二噁烷(59 mL)中之溶液中添加疊氮化磷酸二苯基酯(6.45 g, 23.4 mmol)，且將溶液加熱至50℃保持75min。然後，添加2-(三甲基矽基)乙醇(8.39 mL, 58.5 mmol)，且將混合物在100℃下攪拌3h。使用乙酸乙酯稀釋反應混合物，並使用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。使用沃特曼過濾器乾燥有機相並在真空中蒸發。藉由急速層析純化以得到標題化合物(6.5 g, 86%產率, 89%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.46$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 578$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.07 (s, 9H), 1.03 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.18 (d, 2H), 4.21 (m, 2H), 6.14 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 9.74 (s, 1H)。

中間體123

[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-1*H*-吡唑-4-基]胺基甲酸2-(三甲基矽基)乙基酯



將二水合氯化錫(II) (11.1 g, 50.3 mmol)添加至(1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-硝基苯基}-1*H*-吡唑-4-基)胺基甲酸2-(三甲基矽基)乙基

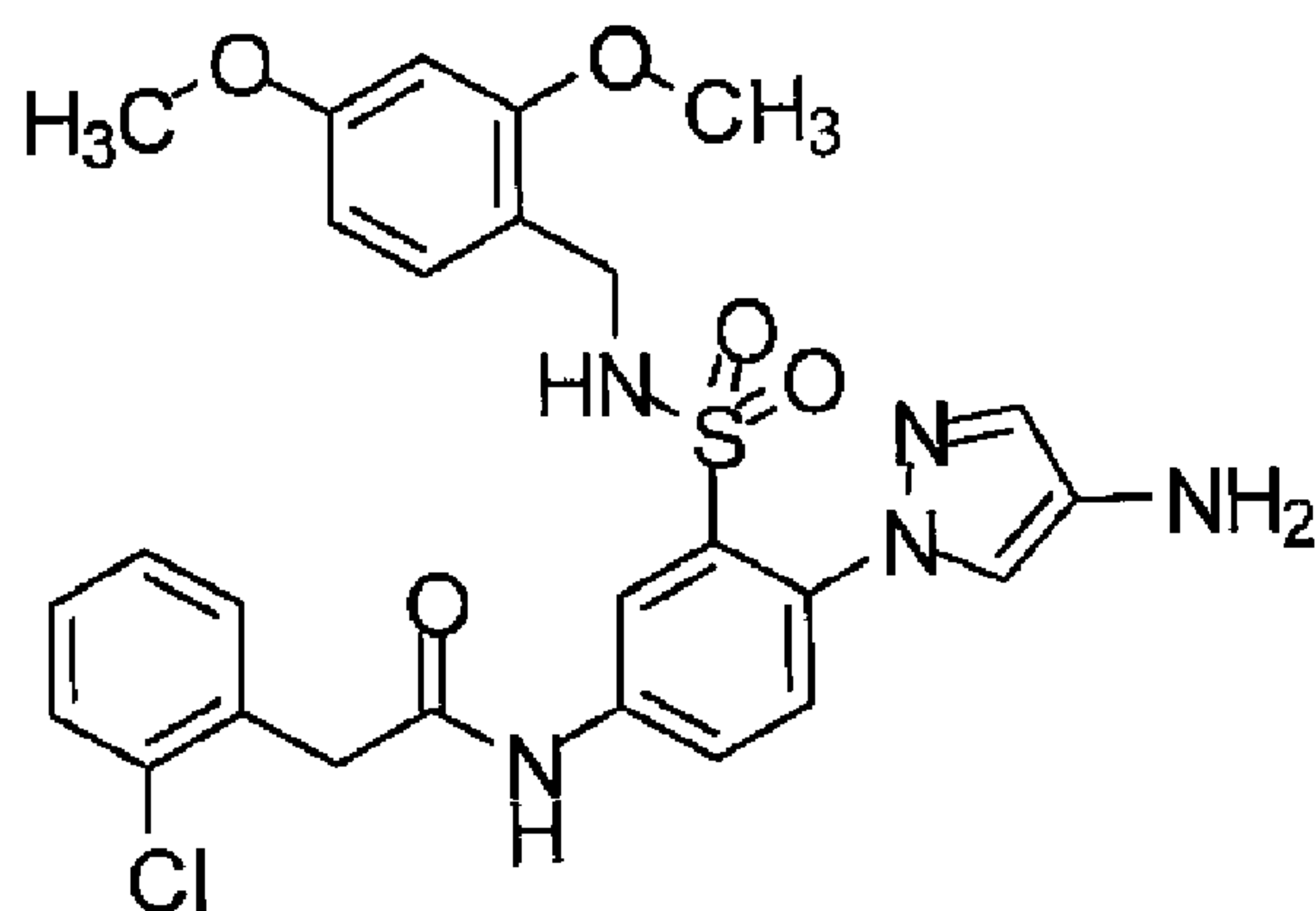
酯(6.5 g, 89%純度, 10.1 mmol)於二噁烷(129 mL)中之溶液中, 隨後在70℃下攪拌4h並在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用5%氫氧化鈉水溶液中和混合物, 然後使用乙酸乙酯萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相, 藉由沃特曼過濾器乾燥, 並在真空中濃縮以得到5.5 g粗製(1-{4-胺基-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-1*H*-吡啶-4-基)胺基甲酸2-(三甲基矽基)乙基酯, 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(5.5 g)溶於DMF (154 mL)中, 隨後添加(2-氯苯基)乙酸(2.74 g, 16.1 mmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(5.6 mL, 32.1 mmol)及HATU (6.11 g, 16.1 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌17h。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相, 使用鹽水洗滌, 藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物, 其未經進一步純化即使用(10.55 g, 50%純度, 經2個步驟之產率為75%)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.49$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 700$ $[M+H]^+$

中間體124

N-{4-(4-胺基-1*H*-吡啶-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙醯胺



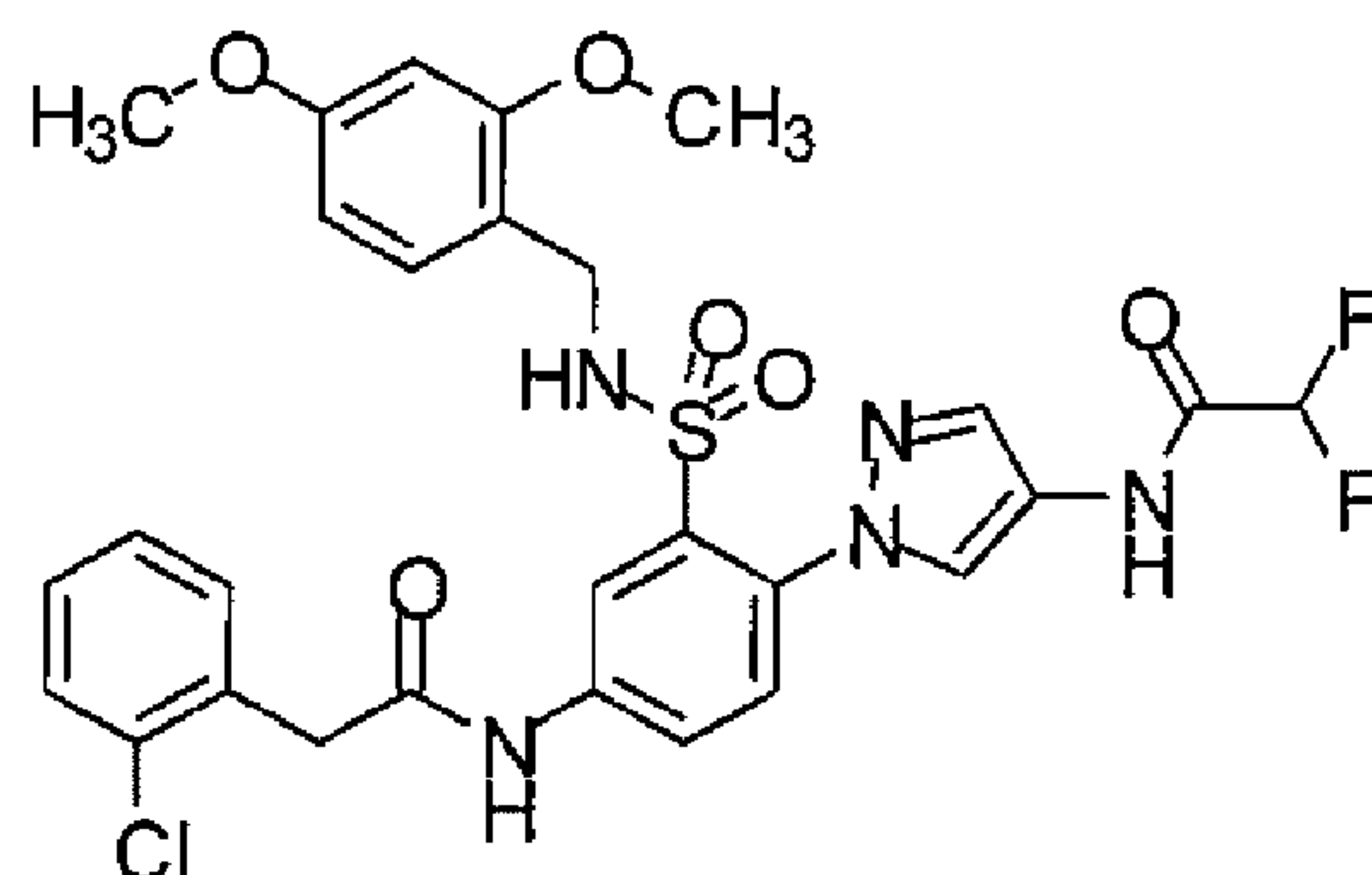
向[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-1*H*-吡啶-4-基]胺基甲酸2-(三甲基矽基)乙基酯(10.55 g, 7.53 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之溶液中添加四丁基氟化銨於四氫呋喃中之1 M溶液(15.1 mL, 15.1 mmol)，且將混合物加熱2.5h至50℃。再添加四丁基氟化銨於四氫呋喃中之1 M溶液(3.77 mL, 3.77 mmol)，且繼續加熱至50℃保持3h。使用水稀釋反應混合物並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相並使用沃特曼過濾器乾燥。在減壓下濃縮以得到標題化合物，藉由急速層析純化(2.9 g，55%產率，80%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.18$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 556$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.56 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.95 (d, 2H), 4.13 (s, 2H), 6.30 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 10.57 (s, 1H)。

中間體125

N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-1*H*-吡啶-4-基]-2,2-二氟乙醯胺



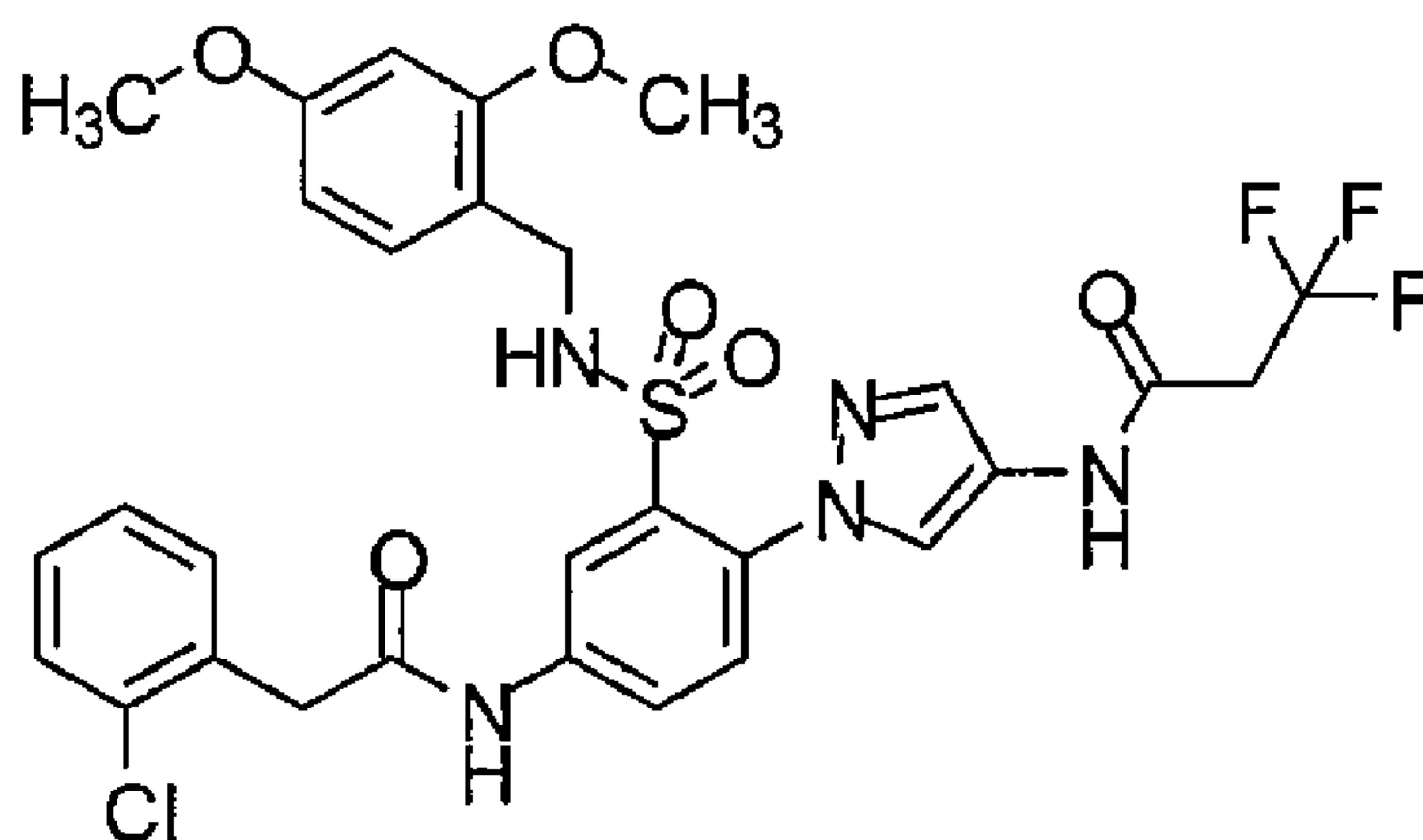
將*N*-{4-(4-胺基-1*H*-吡啶-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙醯胺(200 mg, 360 μmol)溶於DMF (6.9 mL)中，且添加二氟乙酸(45.4 μL , 719 μmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(251 μL , 1.44

mmol)及HATU (274 mg, 719 μ mol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到粗製標題化合物(251 mg)，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.24$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 634$ $[M+H]^+$

中間體126

N-[1-(4-[(2-氯苯基)乙醯基]胺基)-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-1*H*-吡啶-4-基]-3,3,3-三氟丙醯胺



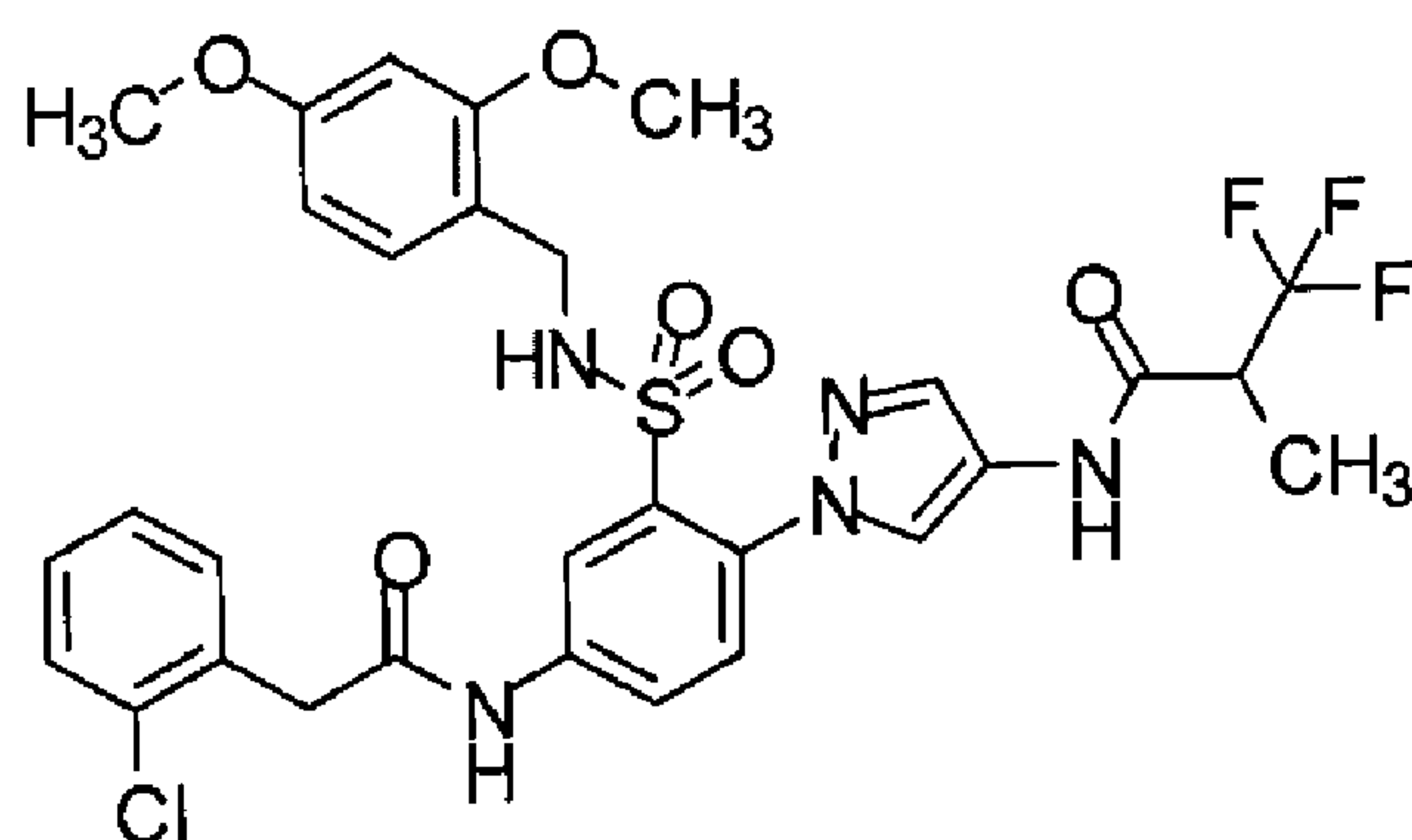
將*N*-{4-(4-胺基-1*H*-吡啶-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙醯胺(200 mg, 288 μ mol, 80%純度)、*N,N*-二異丙基乙基胺(150 μ L, 863 μ mol)及3,3,3-三氟丙醯氯(35.6 μ L, 345 μ mol)於THF (400 μ L)中之混合物在室溫下劇烈攪拌7天。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用二氯甲烷將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到粗製標題化合物(285 mg)，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.27$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 666$ $[M+H]^+$

中間體127

($\pm$)-*N*-[1-(4-[(2-氯苯基)乙醯基]胺基)-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]

苯基)-1*H*-吡啶-4-基]-3,3,3-三氟-2-甲基丙醯胺

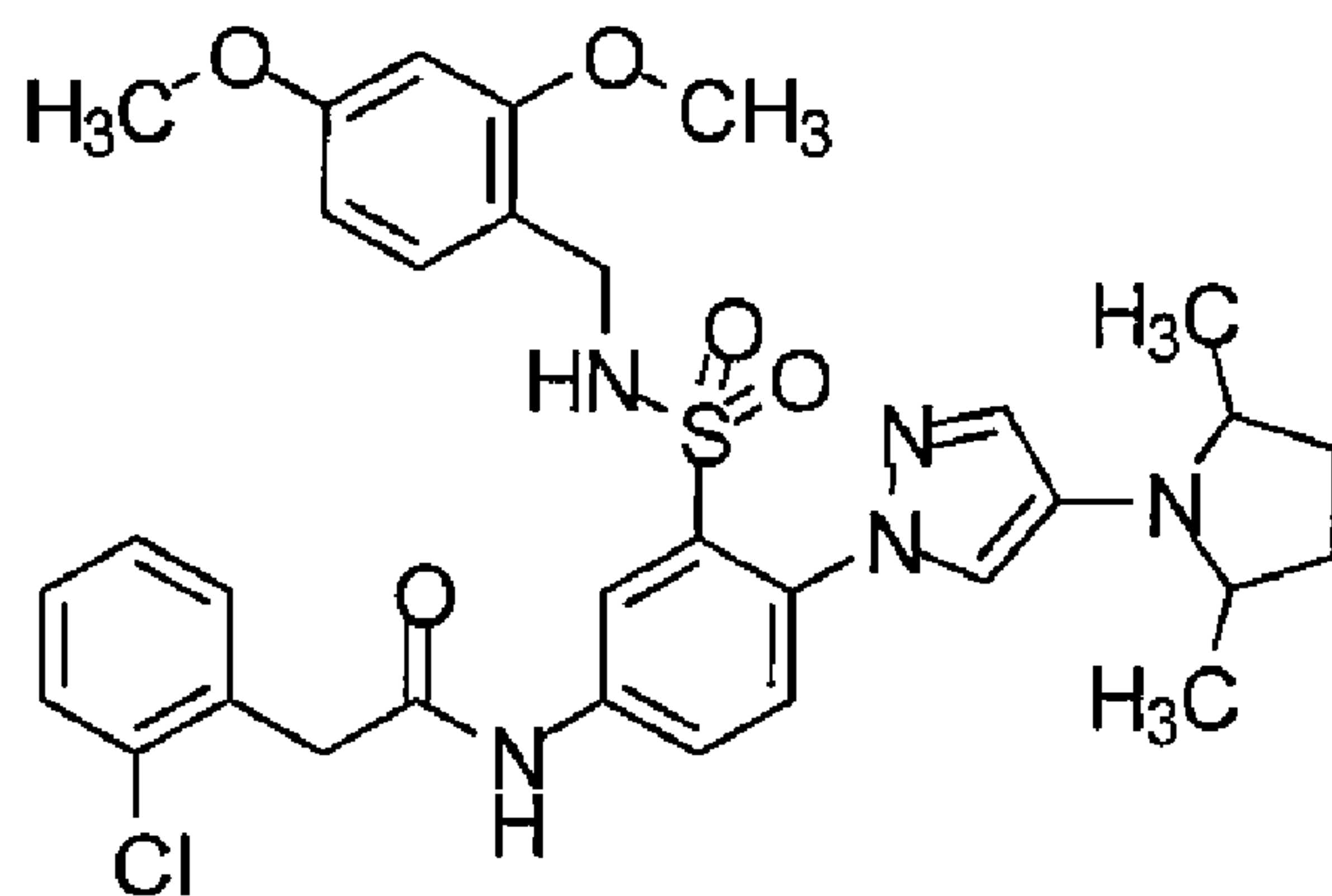


在0℃下合併*N*-{4-(4-胺基-1*H*-吡啶-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙醯胺(216 mg, 350 μmol, 90%純度)、*N,N*-二異丙基乙基胺(305 μL, 1.75 mmol)及(±)-3,3,3-三氟-2-甲基丙醯氯(112 mg, 700 μmol)之混合物並在室溫下攪拌過夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用二氯甲烷將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到粗製標題化合物(327 mg)，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法A): *R*_t = 1.31 min ; MS (ESIpos): *m/z* = 680 [M+H]⁺

中間體128

2-(2-氯苯基)-*N*-(3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-{4-(2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1*H*-吡啶-1-基}苯基)乙醯胺(立體異構體混合物)



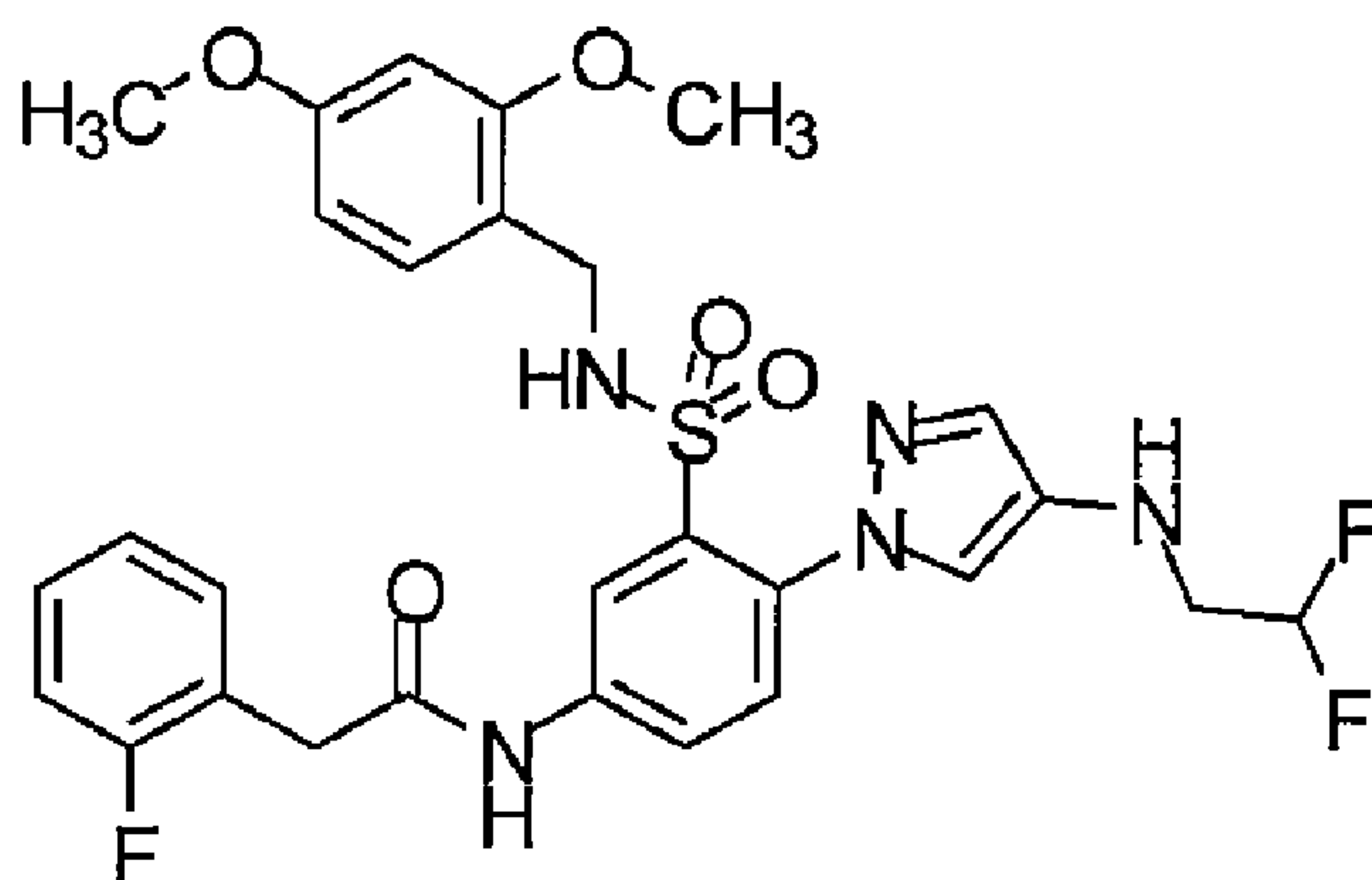
向*N*-{4-(4-胺基-1*H*-吡啶-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯

基}-2-(2-氯苯基)乙醯胺(400 mg, 575 μmol , 80%純度)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加2,5-二溴己烷(107 μL , 691 μmol , CAS-RN 24774-58-1)及粉末狀碳酸鉀(191 mg, 1.38 mmol), 且將混合物在90°C下攪拌6天。使用水稀釋反應混合物並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相並使用沃特曼過濾器乾燥。在減壓下濃縮以得到呈立體異構體混合物形式之粗製標題化合物(531 mg), 其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.29 \text{ min}$ 及 1.36 min ; MS (ESIpos): 每一者之 $m/z = 638 [M+H]^+$ 。

中間體129

N-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)胺基]-1*H*-吡唑-1-基}-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-2-(2-氟苯基)乙醯胺



將二水合氯化錫(II) (621 mg, 2.75 mmol)添加至2-{4-[(2,2-二氟乙基)胺基]-1*H*-吡唑-1-基}-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(274 mg, 551 μmol)於二噁烷(7.1 mL)中之溶液中並在70°C下攪拌4 h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相, 使用鹽水洗滌, 使用沃特曼過濾器乾燥, 並在真空中濃縮以得到114 mg粗製5-胺基-2-{4-[(2,2-二氟乙基)胺基]-1*H*-吡唑-1-基}-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺, 其未經進一步純化即用於下

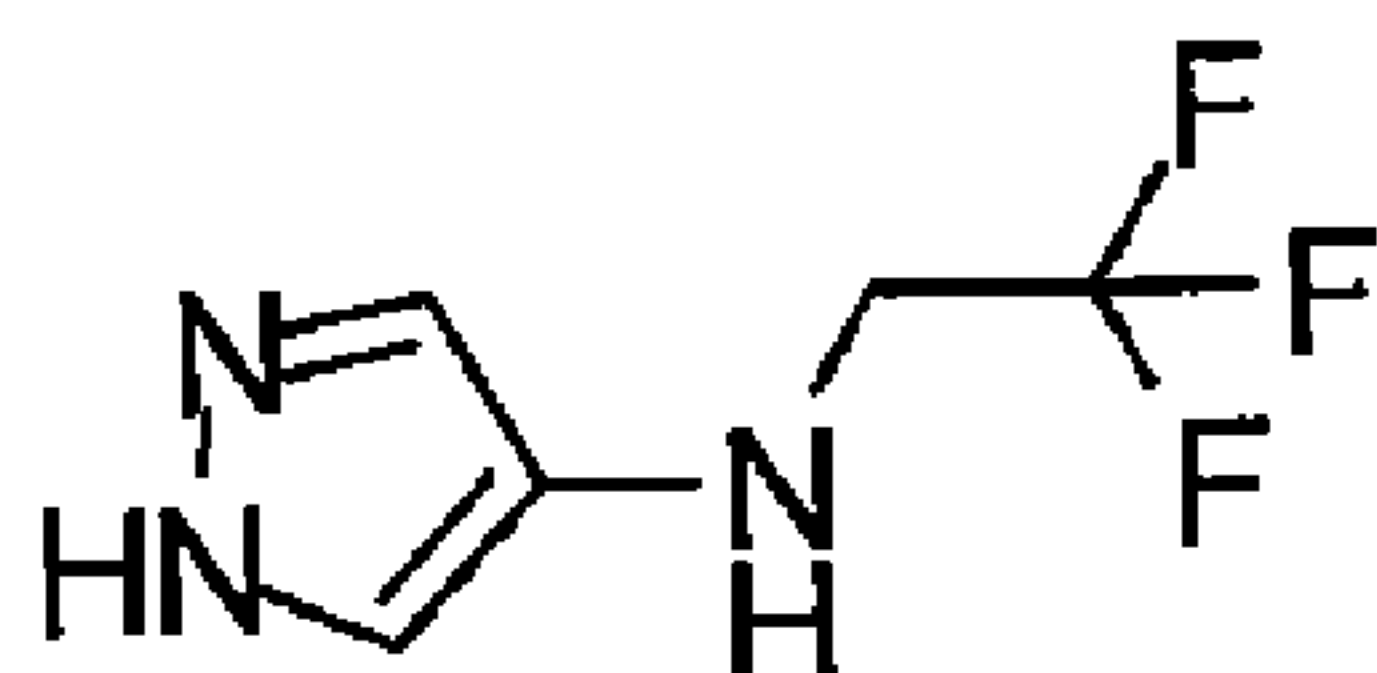
一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(230 mg)溶於DMF (10 mL)中，隨後添加(2-氟苯基)乙酸(114 mg, 738 μmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(343 μL , 1.97 mmol)及HATU (281 mg, 738 μmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加水且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(426 mg, 60%純度，經2個步驟之產率為77%)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.25$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 604$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間體130

N-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-4-胺



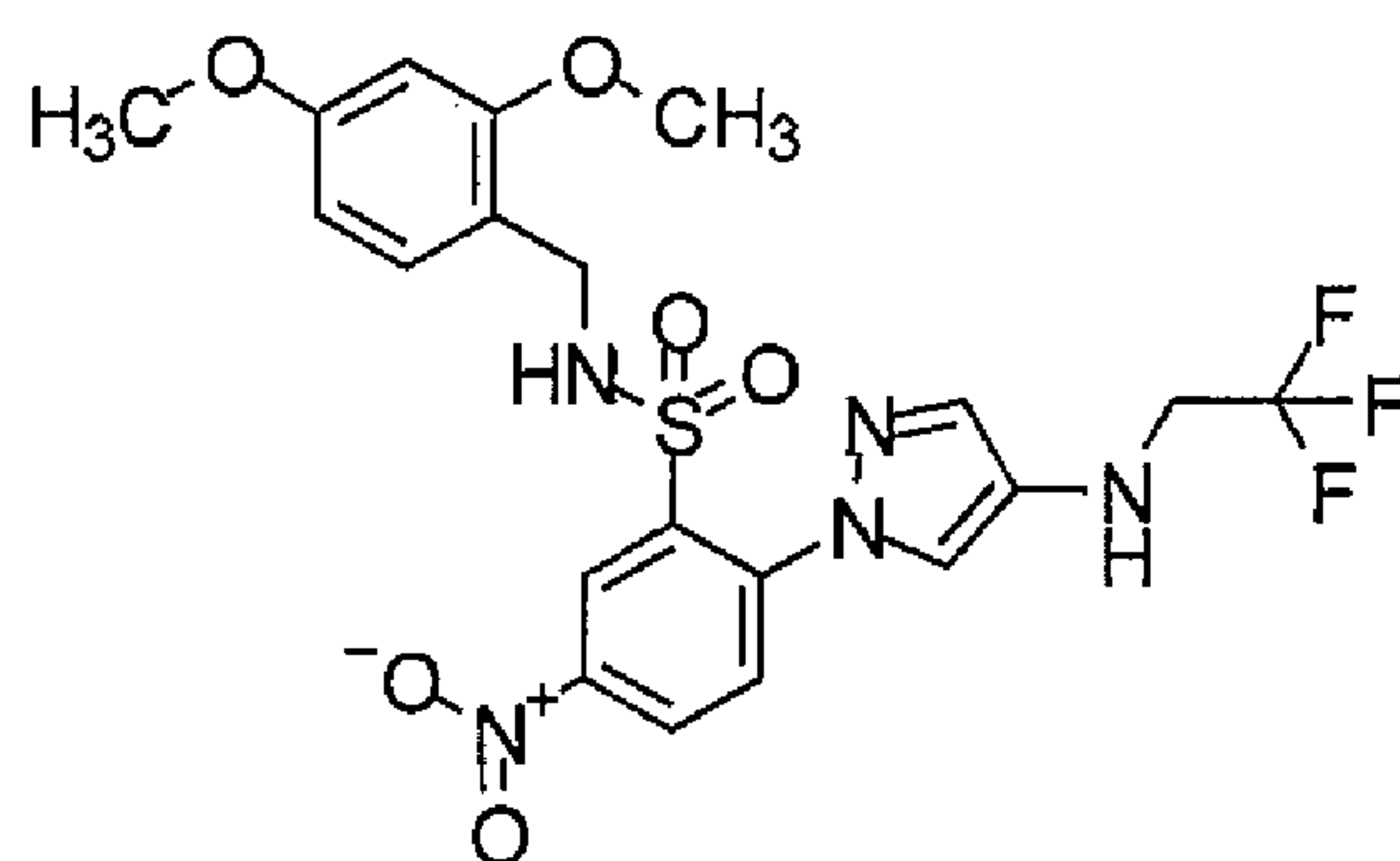
向1*H*-吡啶-4-胺(300 mg, 95%純度, 3.43 mmol)於乙腈(17 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙基酯(741 μl , 5.1 mmol, CAS-RN 6226-25-1)、粉末狀碳酸鉀(1.06 g, 7.65 mmol)及三乙胺(720 μL , 5.1 mmol)。將混合物加熱至90°C保持4h並在室溫下攪拌過夜。對於處理而言，過濾，且使用乙酸乙酯沖洗固體。在真空中濃縮濾液，隨後實施急速層析以得到標題化合物(435 mg, 73%產率, 95%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.61$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 166$ $(\text{M}+\text{H})^+$

^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.62 (qd, 2H), 5.06 (t, 1H), 7.13 (s, 2H), 12.12 (s, 1H)。

中間體131

***N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-{4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]-1*H*-吡啶-1-基}苯磺醯胺**



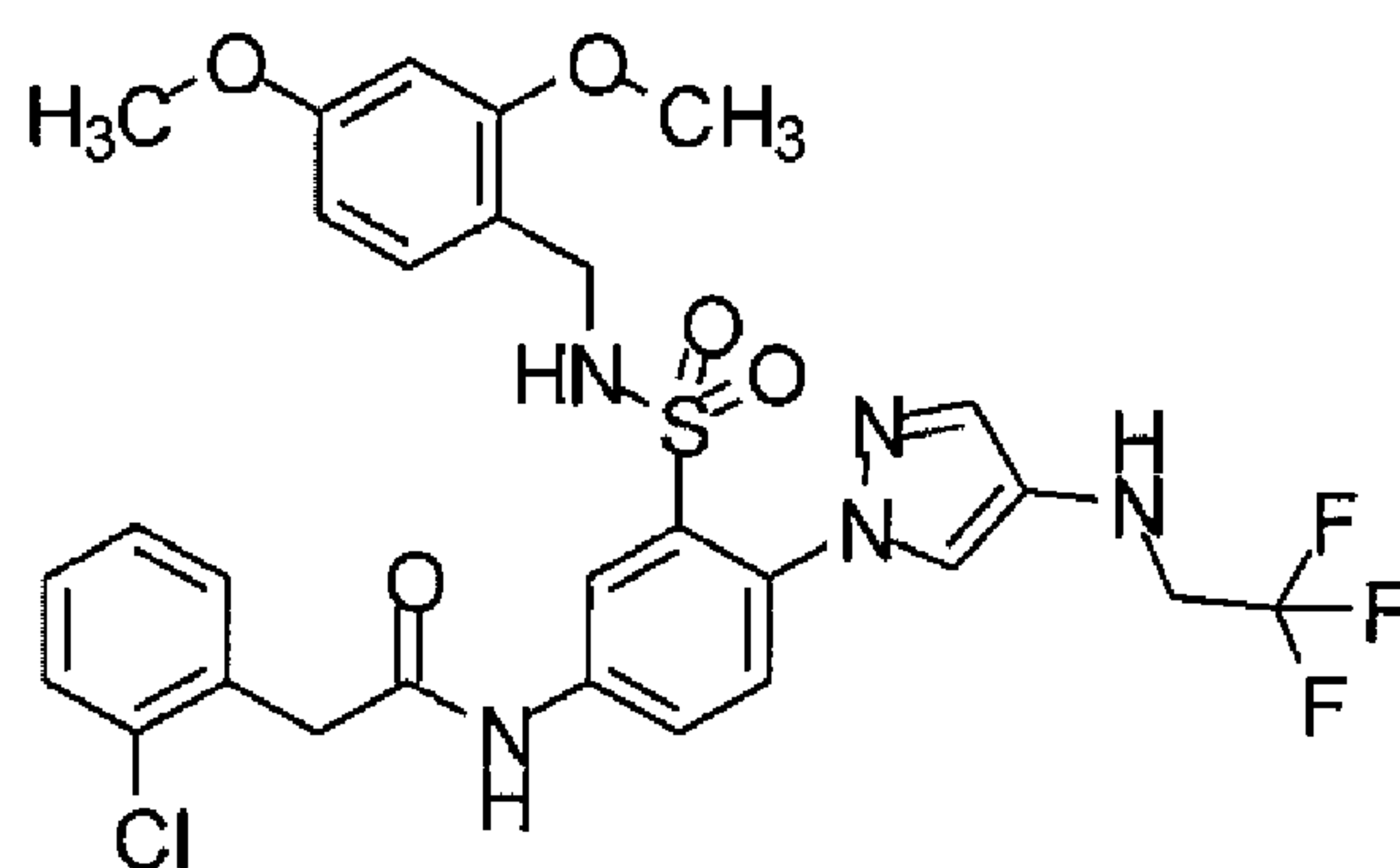
向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(371 mg, 911 μ mol)於乙腈(9.6 mL)中之溶液中添加*N*-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-4-胺(430 mg, 1.82 mmol)及粉末狀碳酸鉀(377 mg, 2.73 mmol)且在120℃下於微波中輻照12h。過濾反應混合物，在真空中濃縮，且藉由急速層析純化殘餘物(345 mg，55%產率，75%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.28$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 516$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.38 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.81 (qd, 2H), 4.16 (d, 2H), 5.80 (t, 1H), 6.08 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.38 (dd, 1H)。

中間體132

2-(2-氯苄基)-*N*-(3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-{4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]-1*H*-吡啶-1-基}苯基)乙醯胺



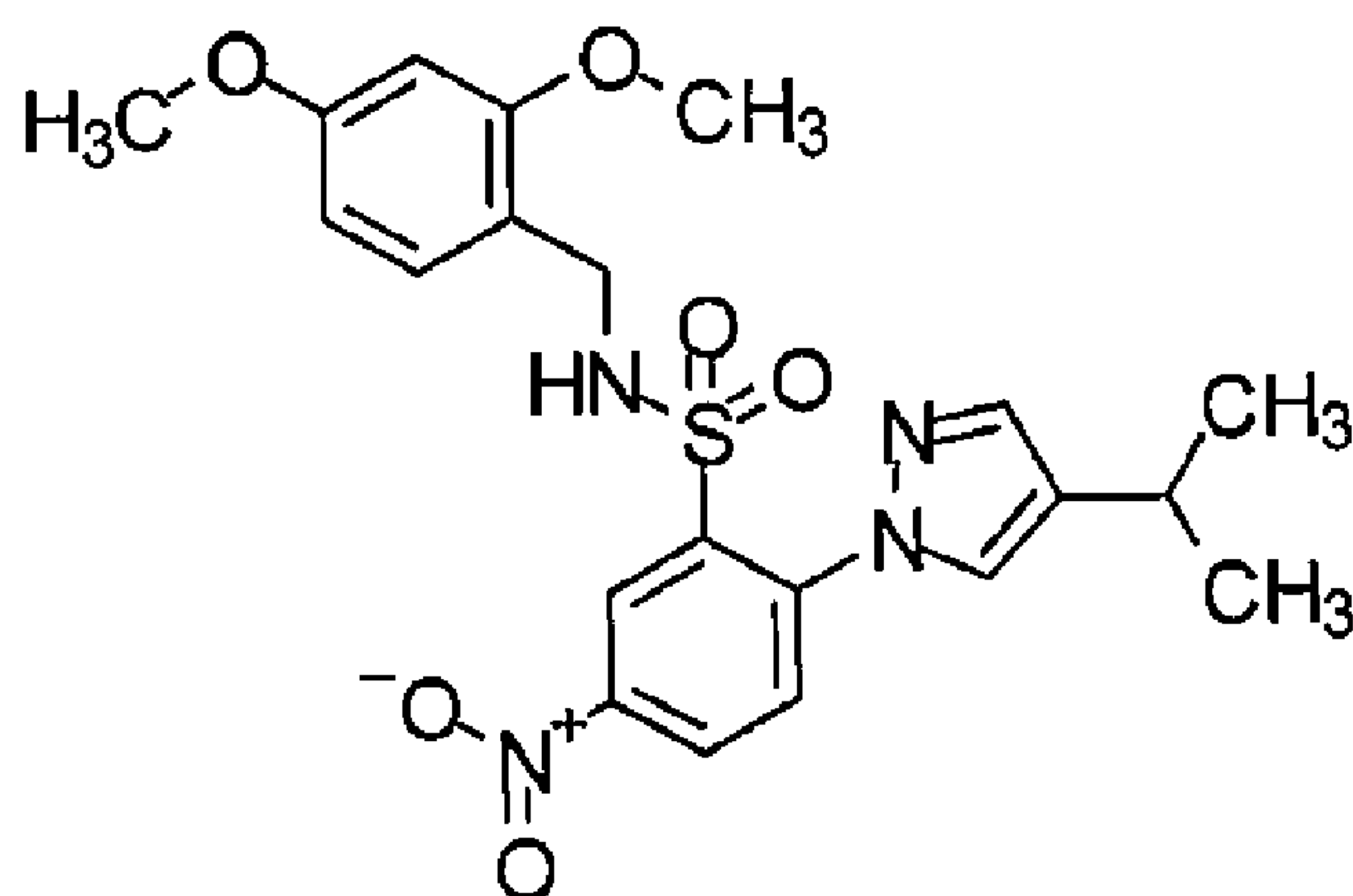
將二水合氯化錫(II) (558 mg, 2.47 mmol)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-{4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]-1*H*-吡唑-1-基}苯磺醯胺(340 mg, 495 μ mol, 75%純度)於二噁烷(6.3 mL)中之溶液中並在70℃下攪拌4 h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，使用鹽水洗滌，使用沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到320 mg粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-{4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]-1*H*-吡唑-1-基}苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(315 mg)溶於DMF (8.2 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(116 mg, 681 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(316 μ L, 1.82 mmol)及HATU (259 mg, 681 μ mol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加水且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(528 mg, 55%純度，經2個步驟之產率為92%)。

LC-MS (方法B): R_t = 1.33 min ; MS (ESIpos): m/z = 638 $[M+H]^+$

中間體133

N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-異丙基-1*H*-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺



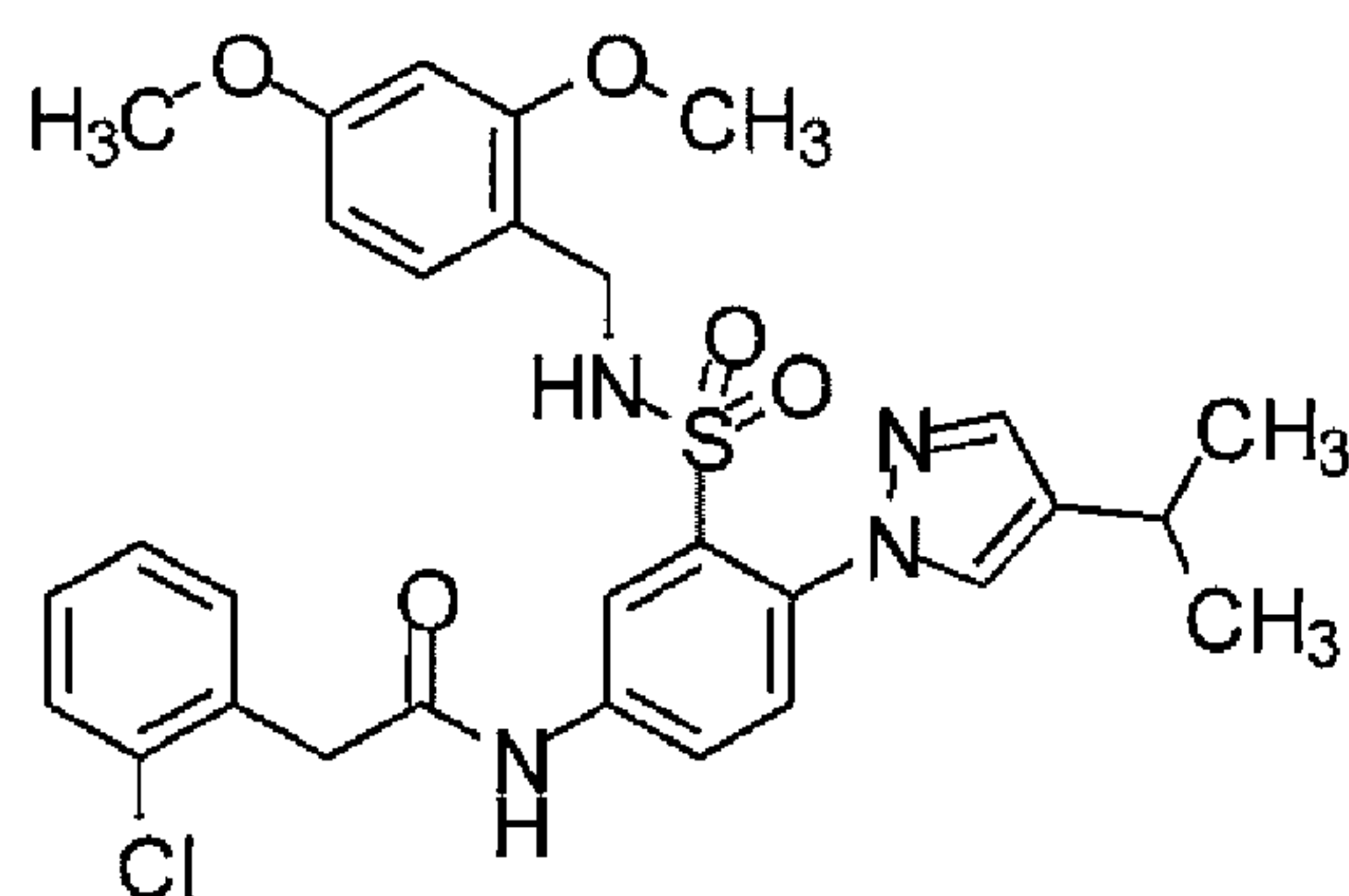
向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(1.0 g, 2.59 mmol)於乙腈(13 mL)中之溶液中添加4-異丙基-1*H*-吡唑鹽酸鹽(568 mg, 3.88 mmol, CAS-RN 1390654-61-1)及粉末狀碳酸鉀(1.43 g, 10.3 mmol)。將混合物在120℃下輻照過夜且在130℃下於微波中再輻照一晚上。過濾反應混合物，在真空中濃縮，且藉由急速層析純化殘餘物(646 mg, 49%產率, 90%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.37$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 461$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.24 (d, 6H), 2.89 (sept, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.40 (dd, 1H)。

中間體134

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(4-異丙基-1*H*-吡唑-1-基)苯基}乙醯胺



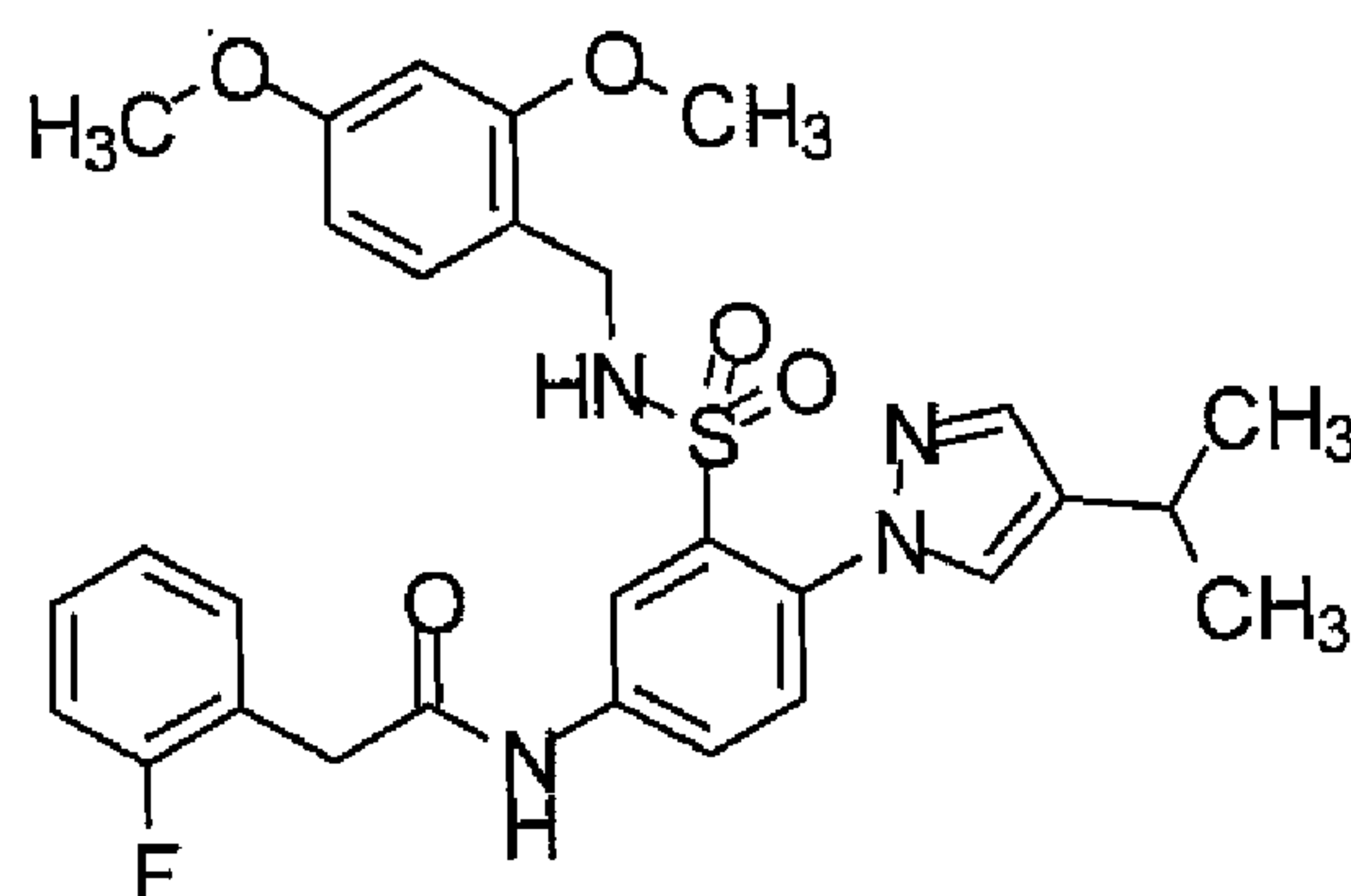
將二水合氯化錫(II) (1.42 g, 6.29 mmol)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-異丙基-1*H*-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺醯胺(644 mg, 1.26 mmol, 90%純度)於二噁烷(16 mL)中之溶液中並在70℃下攪拌4 h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，使用鹽水洗滌，使用沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到443 mg粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-異丙基-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(220 mg)溶於DMF (5 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(124 mg, 728 μmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(338 μL, 1.94 mmol)及HATU (277 mg, 728 μmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(410 mg, 65%純度，經2個步驟之產率為73%)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.43$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 583$ $[M+H]^+$

中間體135

N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(4-異丙基-1*H*-吡唑-1-基)苯基}-2-(2-氯苯基)乙醯胺

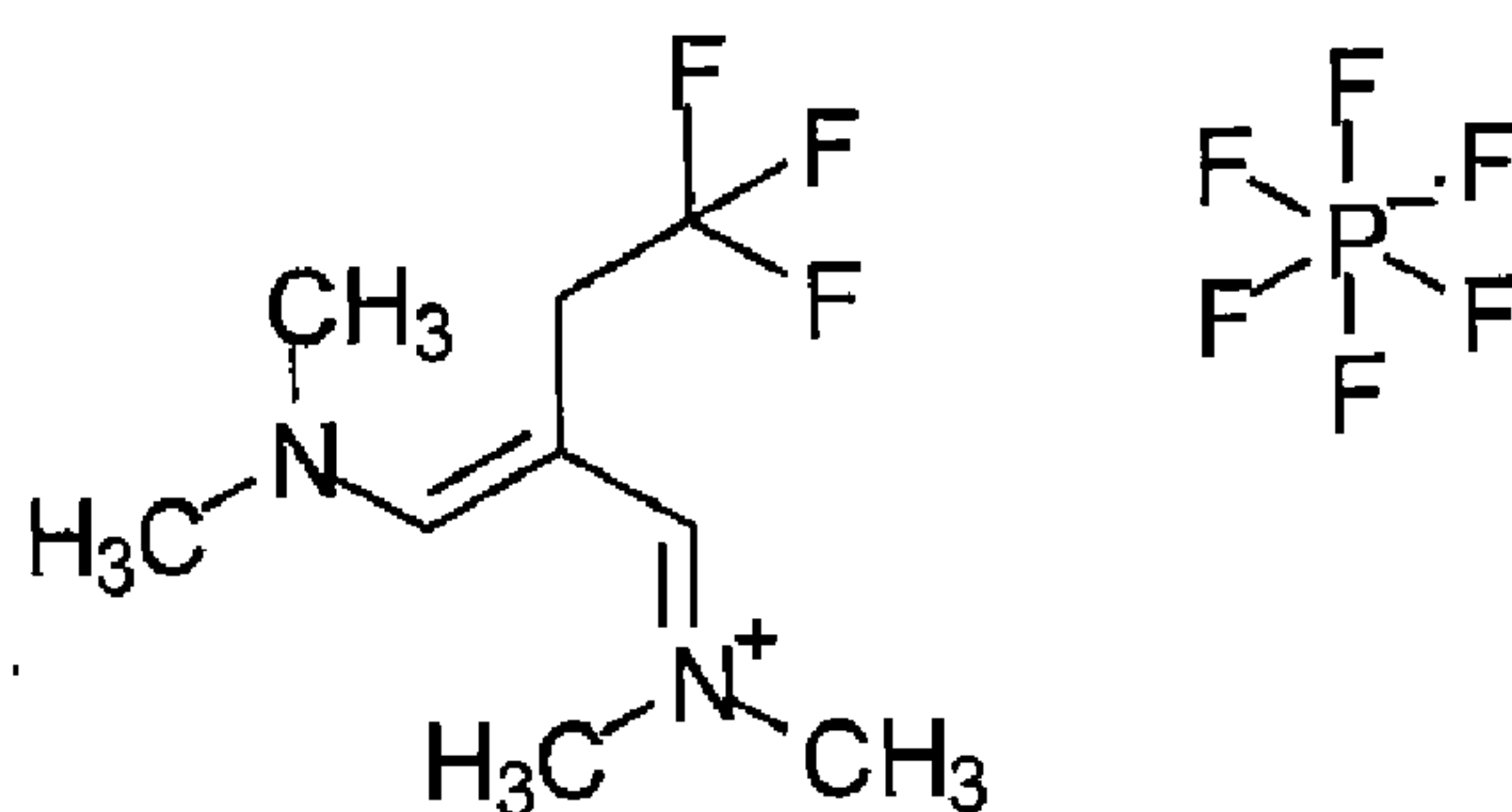


將粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-異丙基-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(220 mg)溶於DMF (5 mL)中，隨後添加(2-氟苯基)乙酸(112 mg, 728 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(338 μ L, 1.94 mmol)及HATU (277 mg, 728 μ mol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(407 mg，65%純度，經2個步驟之產率為74%)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.40$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 567$ $[M+H]^+$

中間體136

六氟磷酸2-[(二甲基胺基)亞甲基]-4,4,4-三氟-*N,N*-二甲基丁烷-1-亞胺



在50℃下，向4,4,4-三氟丁酸(5.0 g, 35.2 mmol, CAS-RN 406-93-9)於DMF (17.5 mL)中之溶液中逐滴添加三氯氧磷(3.28 mL, 35.2 mmol)。在70℃下攪拌2h之後，將溶液冷卻至室溫。將此反應混合物及5N NaOH (12.7 mL, 63.3 mmol)經30min同時添加至55%六氟磷酸(6.1 mL, 38.0

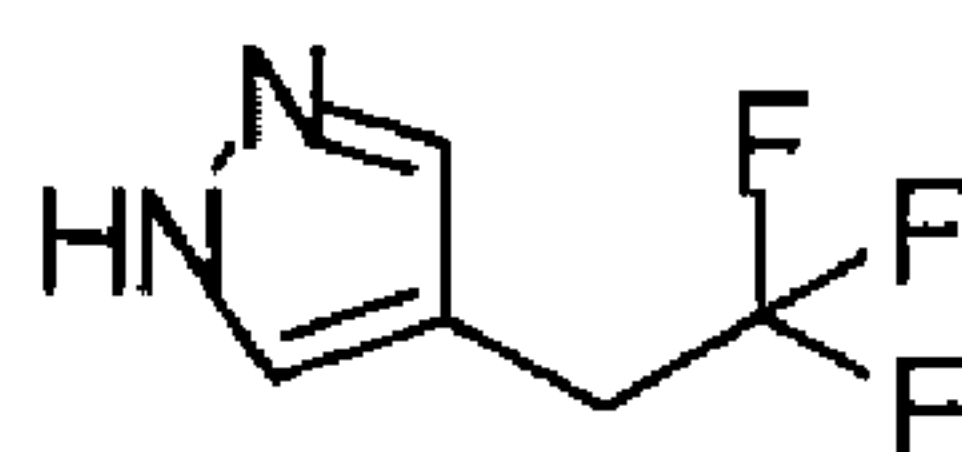
mol)及5N NaOH (14.1 mL)於水(46 mL)中之混合物且維持溫度<10℃。將混合物在0℃下攪拌1 h並過濾。使用水洗滌黃色固體。然後在<40℃下於真空中乾燥以得到標題化合物(545 mg, 4%產率, 95%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.56$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 209$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.30 (s, 12H), 3.62 (q, 2H), 7.72 (s, 2H)。

中間體137

4-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑



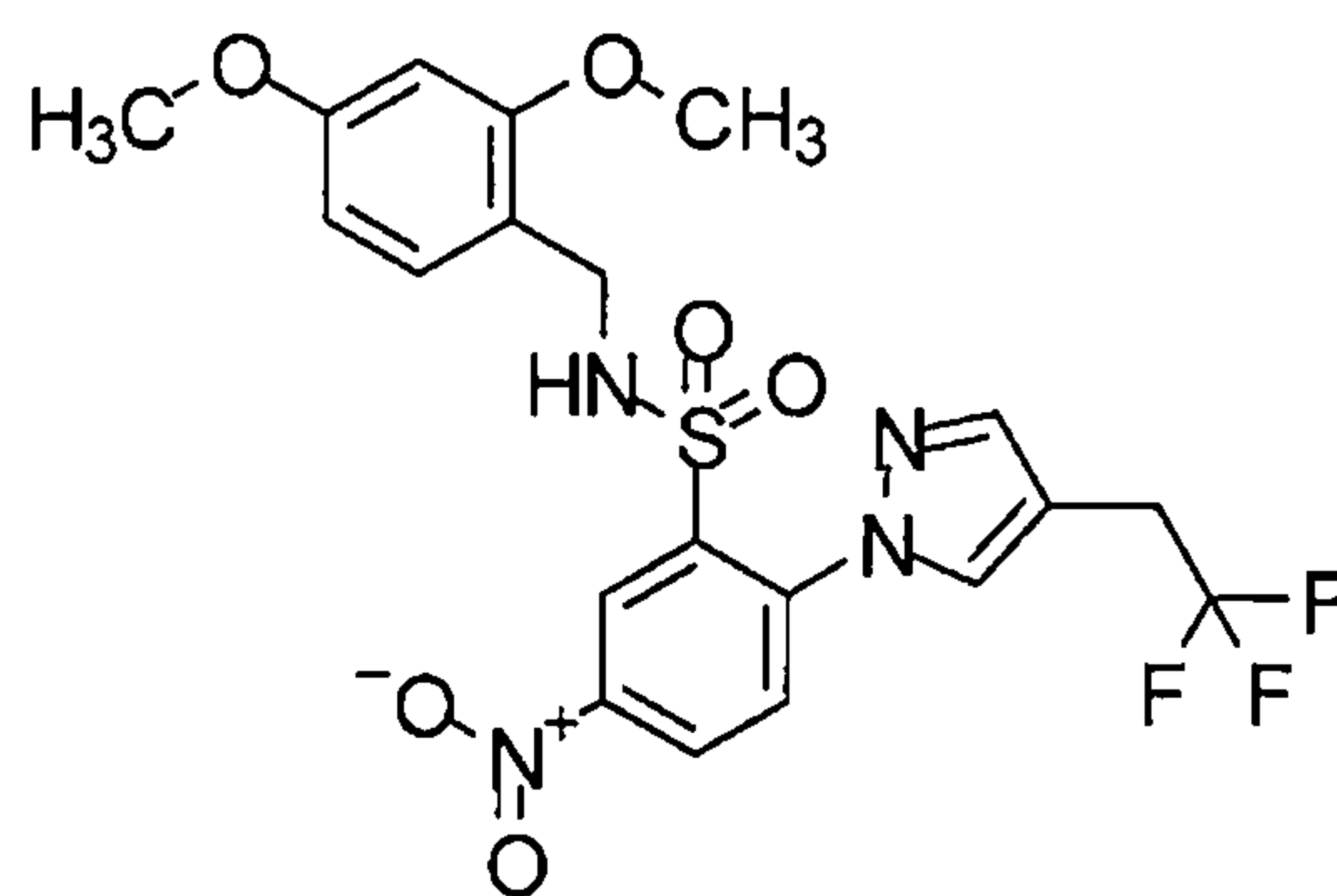
將單水合肼(82 mg, 1.69 mmol)逐滴添加至六氟磷酸2-[(二甲基胺基)亞甲基]-4,4,4-三氟-*N,N*-二甲基丁烷-1-亞胺 (543 mg, 1.53 mmol)於甲醇(7.5 mL)中之經攪拌溶液中。將所得溶液回流90min, 並冷卻至室溫。添加濃鹽酸(378 μL)且在回流下繼續加熱2h。在真空中蒸發溶劑且將殘餘物吸收於水中並使用2M NaOH (3 mL)調節至pH 10。使用二氯甲烷萃取產物。藉由沃特曼過濾器乾燥合併之萃取物並在真空中濃縮以得到標題化合物(226 mg, 88%產率, 90%純度), 其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.71$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 151$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.48 (q, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 12.85 (s, 1H)。

中間體138

N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺



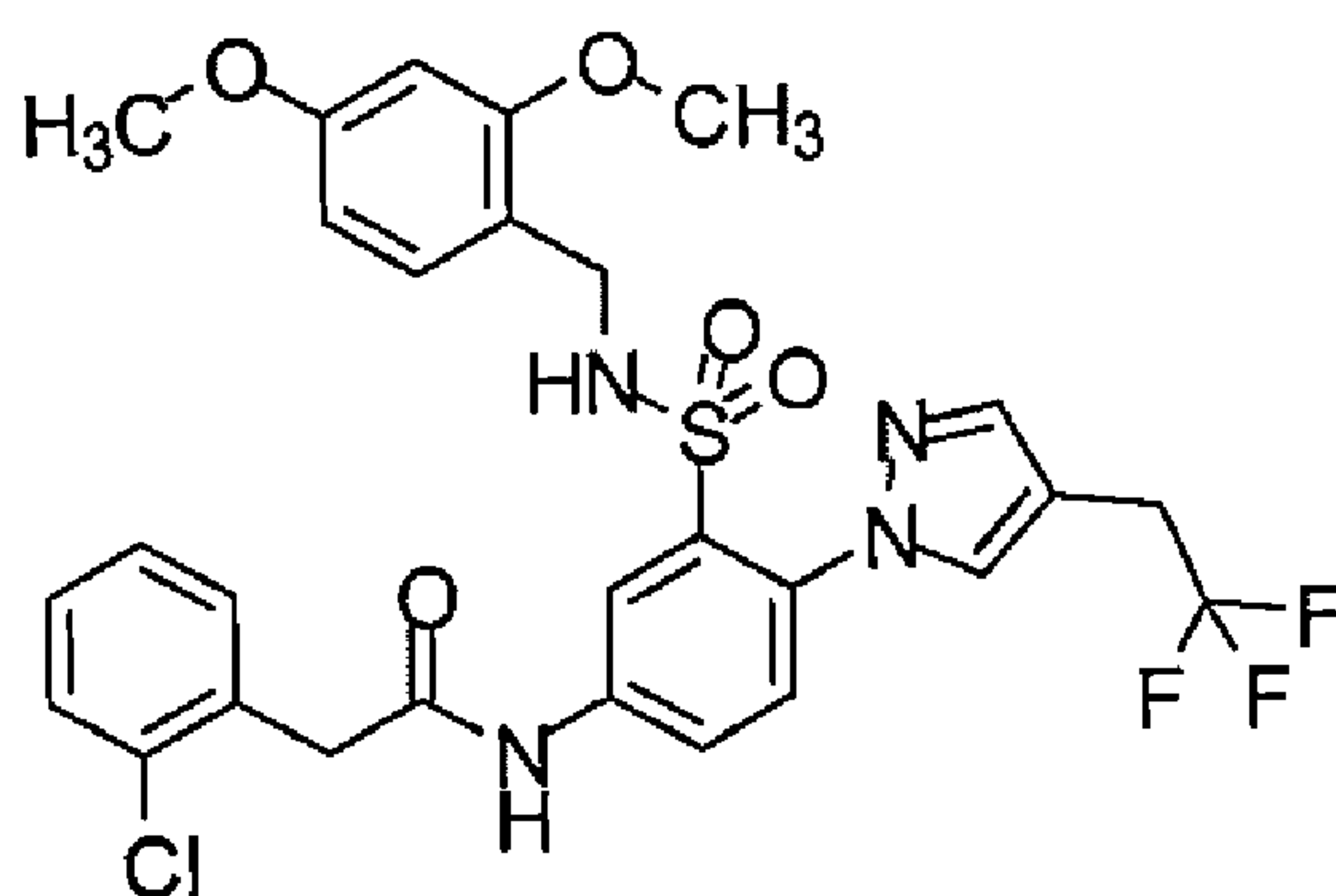
向2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(417 mg, 1.08 mmol)於乙腈(17 mL)中之溶液中添加4-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑(270 mg, 1.62 mmol, 90%純度)及粉末狀碳酸鉀(447 mg, 3.24 mmol)。將混合物在120 °C下於微波中輻照195min。使用水稀釋反應混合物並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相並使用沃特曼過濾器乾燥。在減壓下濃縮以得到標題化合物，藉由急速層析純化(185 mg, 29%產率，85%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.33$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 501$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.46 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.65 (q, 1H), 4.16 (d, 2H), 6.14 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H)。

中間體139

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺



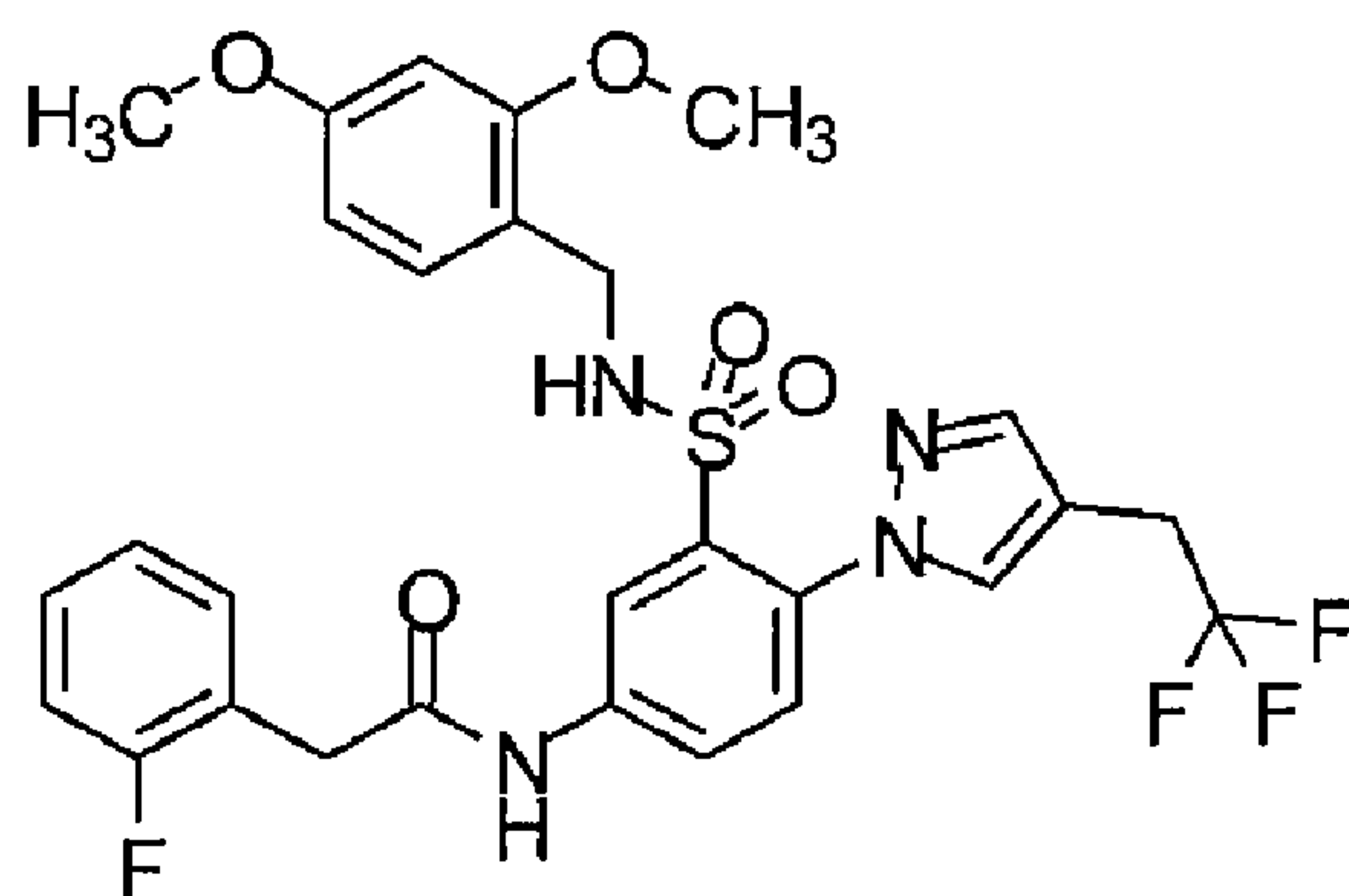
將二水合氯化錫(II) (344 mg, 1.53 mmol)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(180 mg, 306 μmol , 85%純度)於二噁烷(3.9 mL)中之溶液中並在70°C下攪拌4 h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，使用鹽水洗滌，使用沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到196 mg粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(145 mg)溶於DMF (6 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(63 mg, 371 μmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(215 μL , 1.24 mmol)及HATU (141 mg, 371 μmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2天。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(220 mg, 85%純度，經2個步驟之產率為98%)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.37 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 623 [M+H]^+$

中間體140

N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺



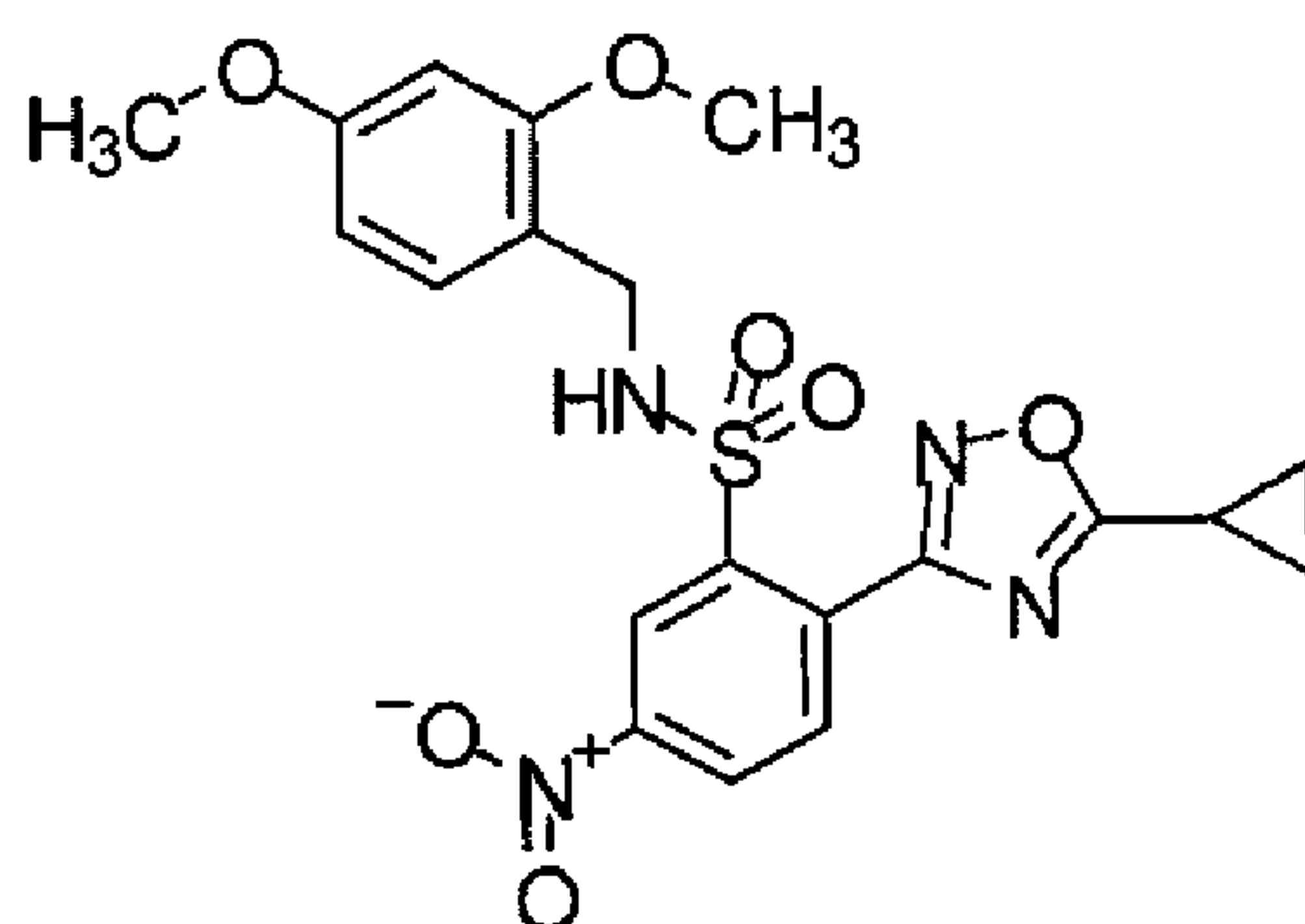
第 239 頁(發明說明書)

將粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(89 mg)溶於DMF (4 mL)中，隨後添加(2-氟苯基)乙酸(117 mg, 760 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(165 μ L, 950 μ mol)及HATU(217 mg, 570 μ mol)。將反應混合物在室溫下攪拌3天。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(136 mg, 85%純度，經2個步驟之產率為98%)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.36$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 607$ $[M+H]^+$

中間體141

2-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺



將2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-*N'*-羥基-4-硝基苯甲脒(84 mg, 205 μ mol)與環丙烷甲酸酐(51 μ L, 450 μ mol)在回流下於甲苯(4.2 mL)中一起攪拌過夜。添加另一部分環丙烷甲酸酐(27 μ L, 225 μ mol)且將反應液加熱至回流保持3h。將反應混合物吸收於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物，藉由急速層析純化(60 mg, 48%產率，75%純度)。

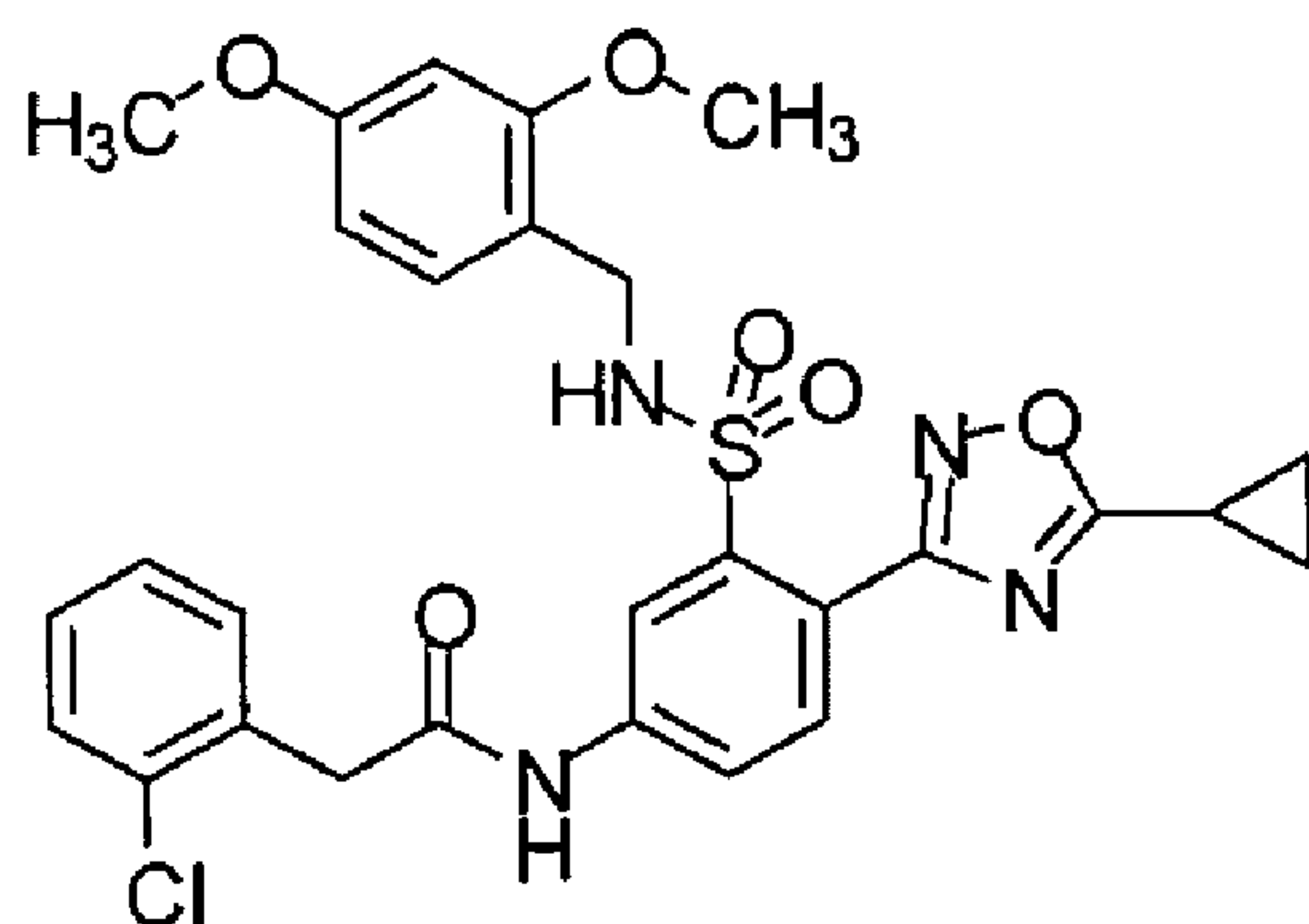
LC-MS (方法B): $R_t = 1.32$ min ; MS (ESI_{neg}): $m/z = 459$ $(M-H)^-$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.19 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.07 (d, 1H),

6.25 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H)。

中間體142

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺



將二水合氯化錫(II) (252 mg, 1.12 mmol)添加至2-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(103 mg, 224 μ mol)於二噁烷(2.9 mL)中之溶液中，隨後在70℃下攪拌4h並在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物。向殘餘物中添加乙酸乙酯且使用鹽水萃取混合物。藉由矽藻土過濾有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到118 mg粗製5-胺基-2-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

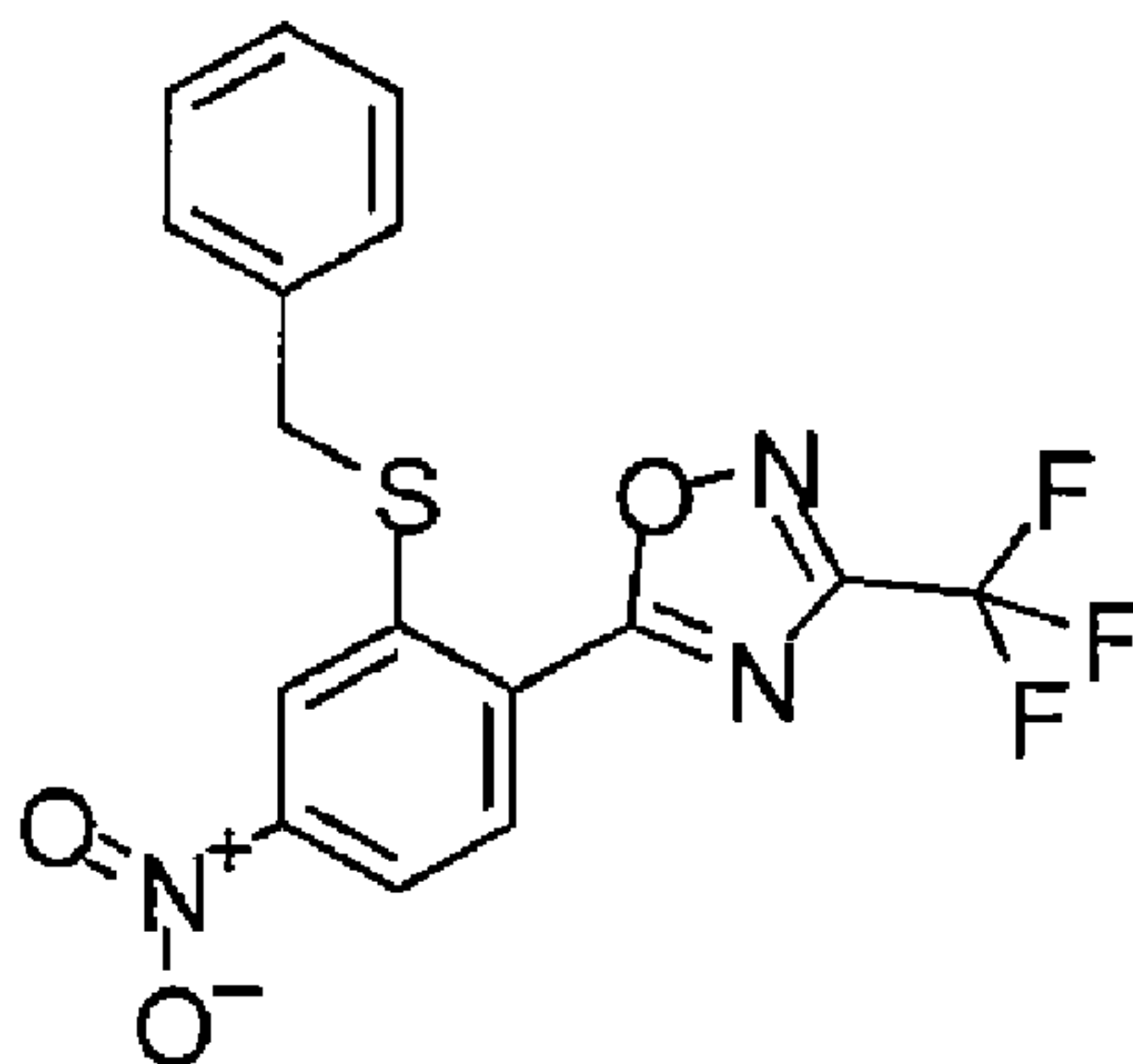
將來自前一步驟之粗製材料(118 mg)溶於DMF (4.4 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(76.4 mg, 448 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(156 μ L, 896 μ mol)及HATU (170 mg, 448 μ mol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯萃取混合物。然後使用鹽水洗滌有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(135 mg, 95%純度，經2個步驟之產率為

98%)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.35$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 583$ $[M+H]^+$

中間體143

5-[2-(苄基硫基)-4-硝基苯基]-3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑



向2-(苄基硫基)-4-硝基苯甲酸(715 mg, 2.35 mmol, 95%純度)於甲苯(7.4 mL)中之懸浮液中添加亞硫醯氯(343 μ L, 4.70 mmol)。將混合物加熱至70℃保持210min。在減壓下去除溶劑，使用甲苯共蒸餾殘餘物且然後溶於THF (10 mL)中。添加2,2,2-三氟-*N*-羥基乙脒(341 mg, 2.53 mmol, CAS-RN 4314-35-6)及*N,N*-二異丙基乙基胺(1.20 mL, 6.90 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌過夜並在回流下攪拌2h。將水添加至反應混合物中，並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物，藉由急速層析純化(640 mg, 69%產率，95%純度)。

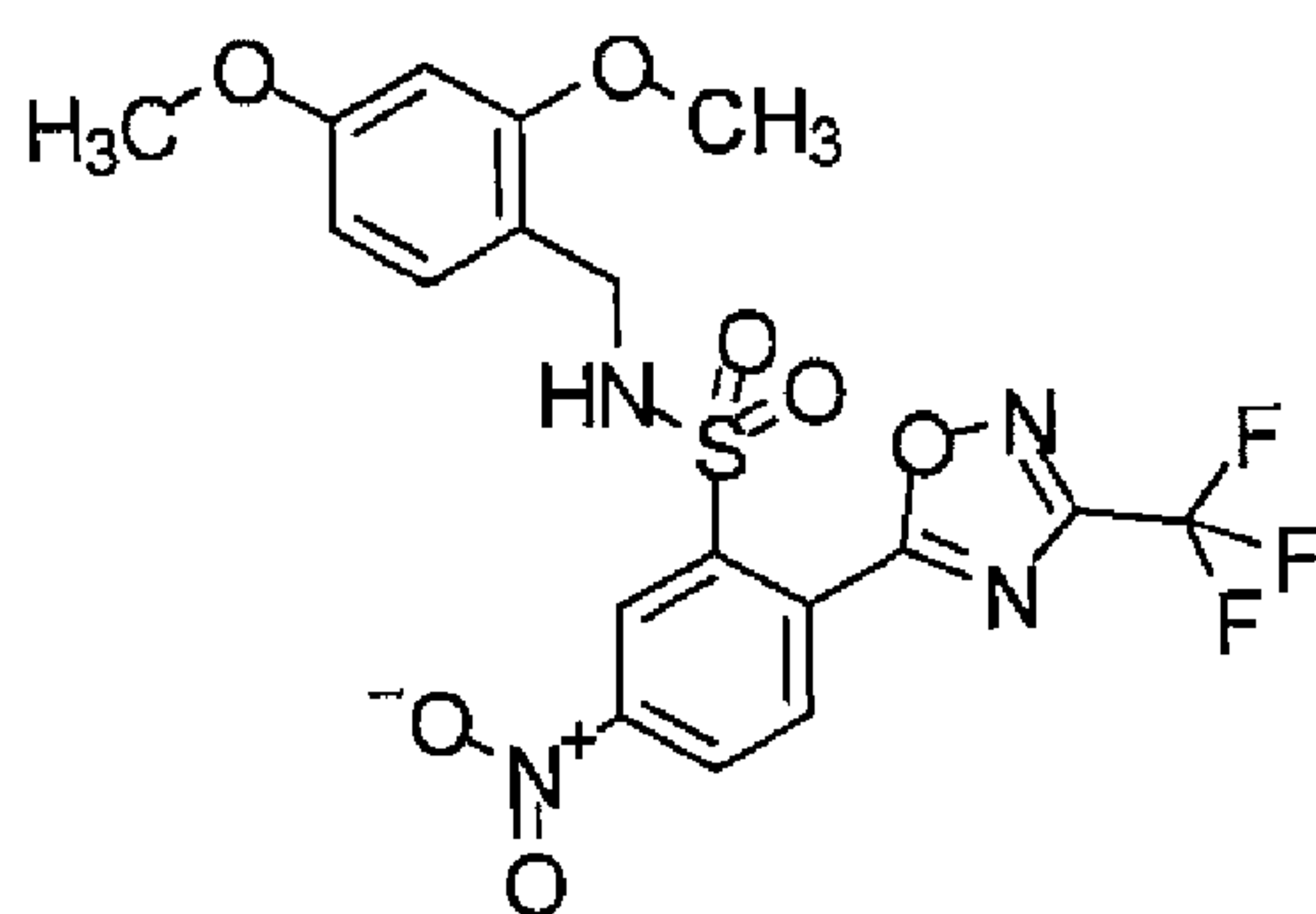
LC-MS (方法B): $R_t = 1.51$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 382$ $(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 4.57 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.47 (d, 2H), 8.16 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.38 (d, 1H)。

中間體144

N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯磺醯

胺



將5-[2-(苄基硫基)-4-硝基苯基]-3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑(636 mg, 1.58 mmol, 95%純度)與*N*-氯琥珀醯亞胺(952 mg, 7.13 mmol)在室溫下於乙酸(15 mL)中一起攪拌5h。在真空中濃縮反應混合物以得到565 mg粗製5-硝基-2-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯磺醯氯，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

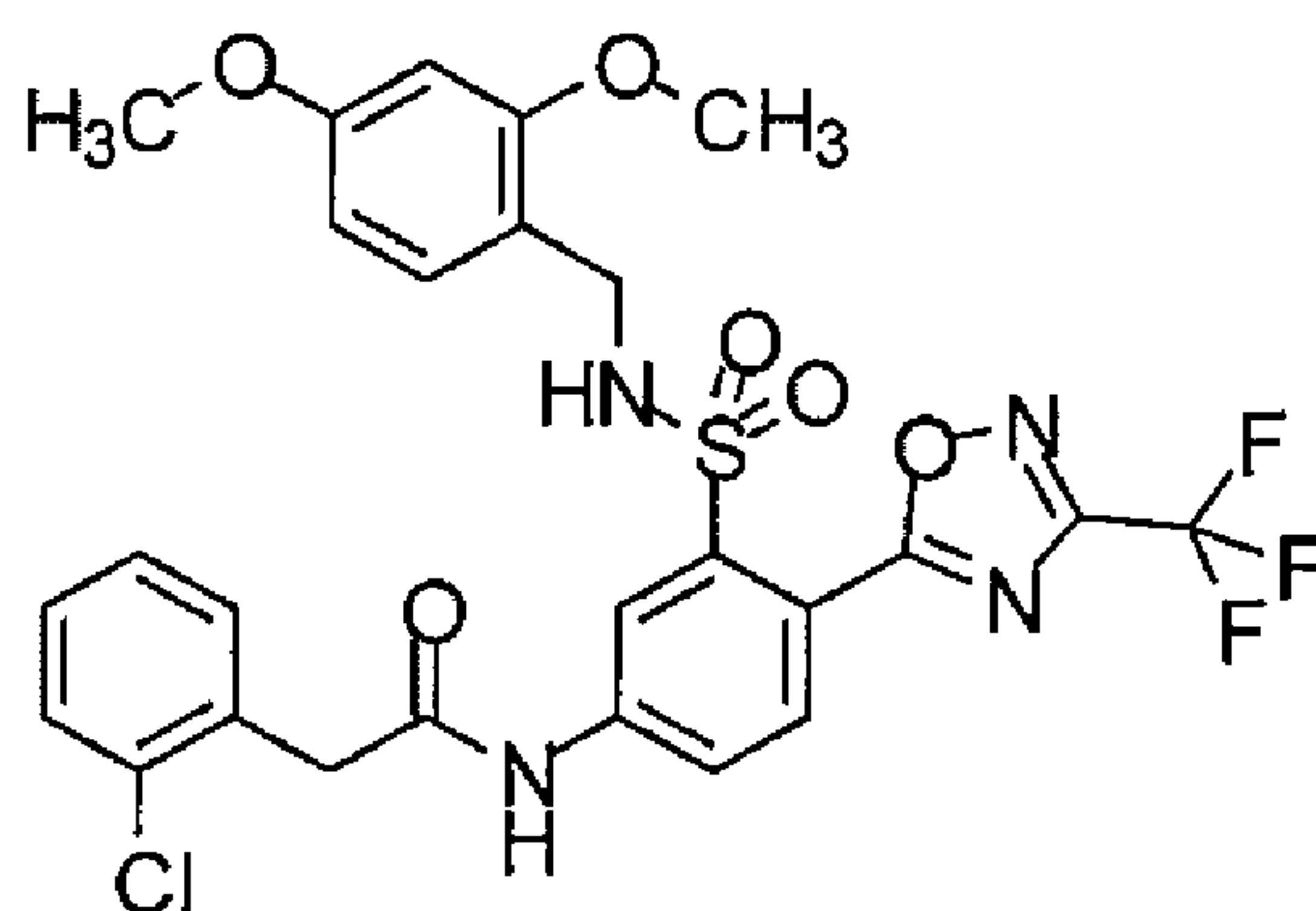
將來自前一步驟之粗製材料(565 mg)溶於二氯甲烷(8 mL)中，隨後添加碳酸氫鈉(531 mg, 6.32 mmol)，並在室溫下緩慢添加1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(291 μ L, 1.74 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將水添加至反應混合物中，且使用二氯甲烷萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物，藉由急速層析純化(153 mg, 16%產率，80%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.36$ min ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 487$ (M-H)⁻

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.57 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.06 (d, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.56 (t, 1H)。

中間體145

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯基}乙醯胺



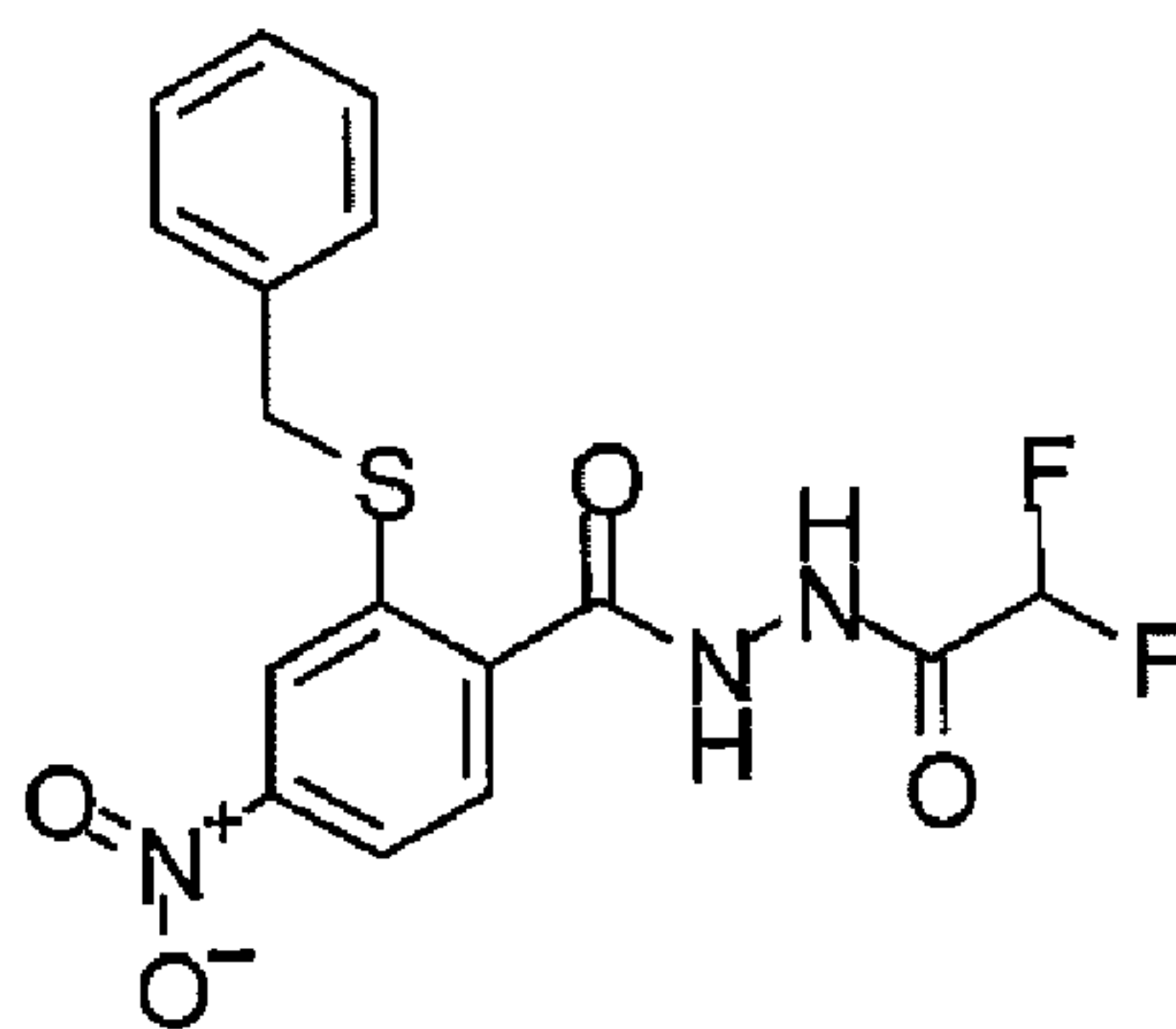
將二水合氯化錫(II) (425 mg, 1.88 mmol)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯磺醯胺(230 mg, 80% 純度, 377 μ mol)於二噁烷(4.8 mL)中之溶液中, 隨後在70℃下攪拌5h並在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相, 藉由沃特曼過濾器乾燥, 並在真空中濃縮以得到217 mg粗製5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯磺醯胺, 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(216 mg)溶於DMF (8 mL)中, 隨後添加(2-氯苄基)乙酸(129 mg, 754 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(263 μ L, 1.51 mmol)及HATU (287 mg, 754 μ mol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相, 使用鹽水洗滌, 藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物, 其未經進一步純化即使用(355 mg, 65%純度, 經2個步驟之產率為98%)。

LC-MS (方法B): R_t = 1.43 min ; MS (ESI^{neg}): m/z = 609 (M-H)⁻

中間體146

2-(苄基硫基)-*N'*-(二氟乙醯基)-4-硝基苯甲醯肼



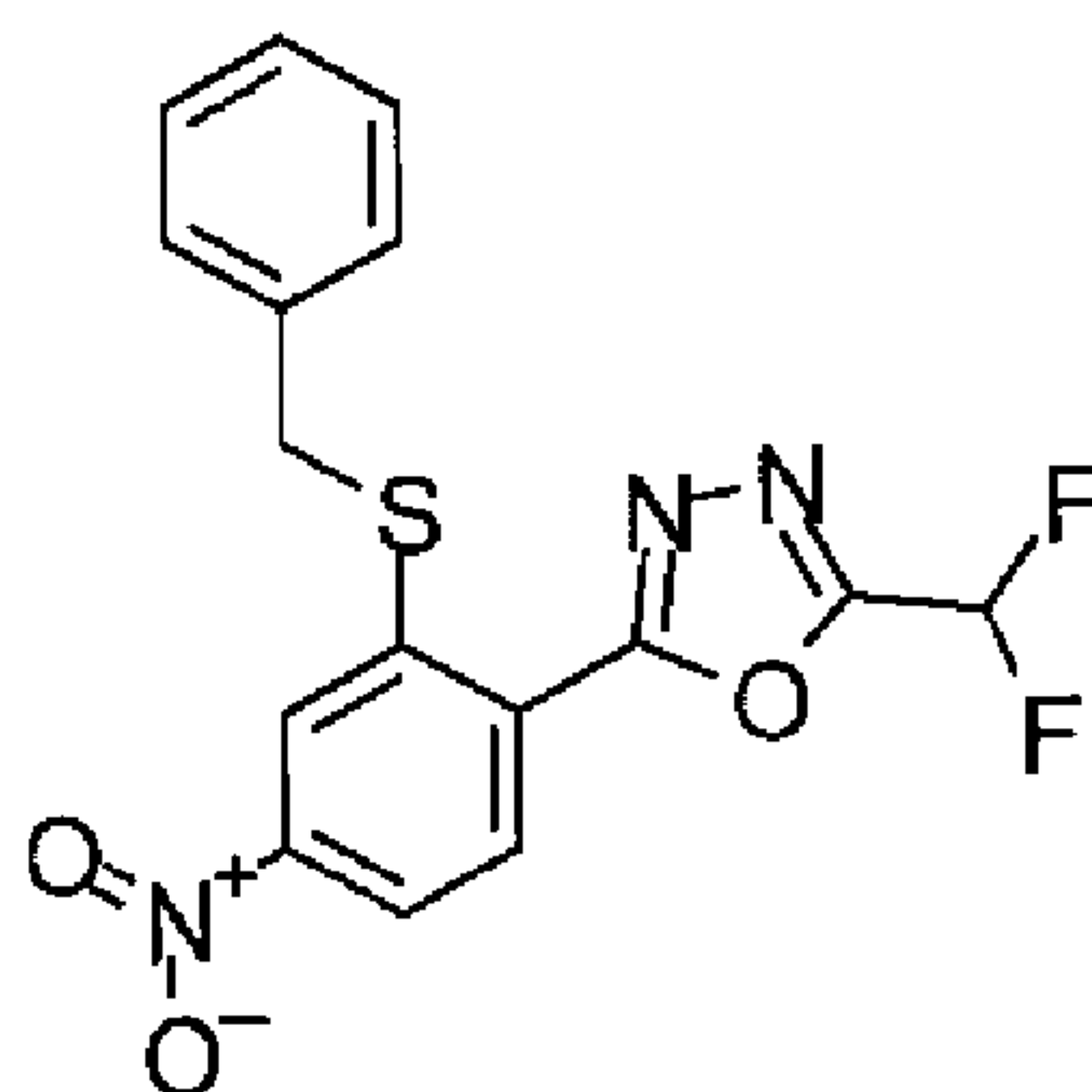
在-50℃下，向2-(苄基硫基)-4-硝基苯甲醯肼(2.64 g，95%純度，8.27 mmol)於乙腈(100 mL)中之漿液中添加*N,N*-二異丙基乙基胺(1.73 mL, 9.92 mmol)及二氟乙酸酐(1.13 mL, 9.10 mmol)。將混合物升溫至室溫並攪拌5h。將反應液傾倒至氫氧化鈉水溶液(5%)中。使用乙酸乙酯萃取混合物。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物，其未經純化即使用(3.57 g, 91%產率，80%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.08$ min ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 380$ (M-H)⁻

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 4.32 (s, 2H), 5.97 (t, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H)。

中間體147

2-[2-(苄基硫基)-4-硝基苯基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑



將2-(苄基硫基)-*N'*-(二氟乙醯基)-4-硝基苯甲醯肼(3.57 g，80%純

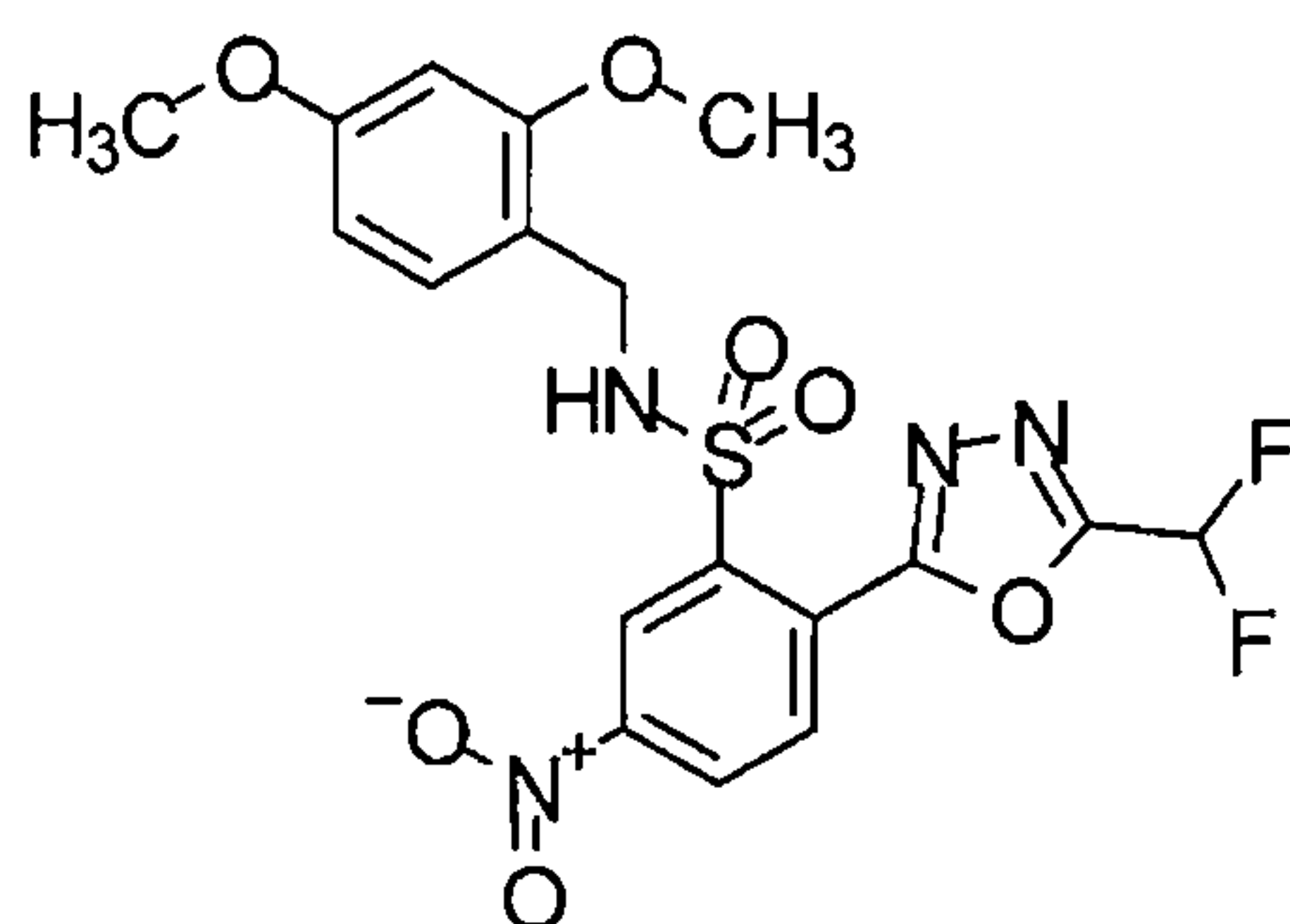
度，7.49 mmol)及3,3,3-三乙基-1-(甲氧基羰基)二氮雜噻烷-3-鎘-1-化物2,2-二氧化物(7.38 g, 31.0 mmol)於四氫呋喃(90 mL)中之溶液在150℃下於微波中輻照30min。將水添加至反應混合物中，並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物，藉由急速層析純化(2.18 g, 76%產率，95%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.33$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 364$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 4.54 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.59 (t, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.36 (d, 1H)。

中間體148

2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺



將2-[2-(苄基硫基)-4-硝基苯基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(1.23 g，95%純度，2.93 mmol)與N-氯琥珀醯亞胺(1.76 g, 13.2 mmol)在室溫下於乙酸(29 mL)中一起攪拌16h。在真空中濃縮反應混合物以得到3 g粗製2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-硝基苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(3 g)溶於二氯甲烷(13.5 mL)中，隨後添加碳酸氫鈉(983 mg, 17.7 mmol)，並在0℃下緩慢添加1-(2,4-二甲氧基苯

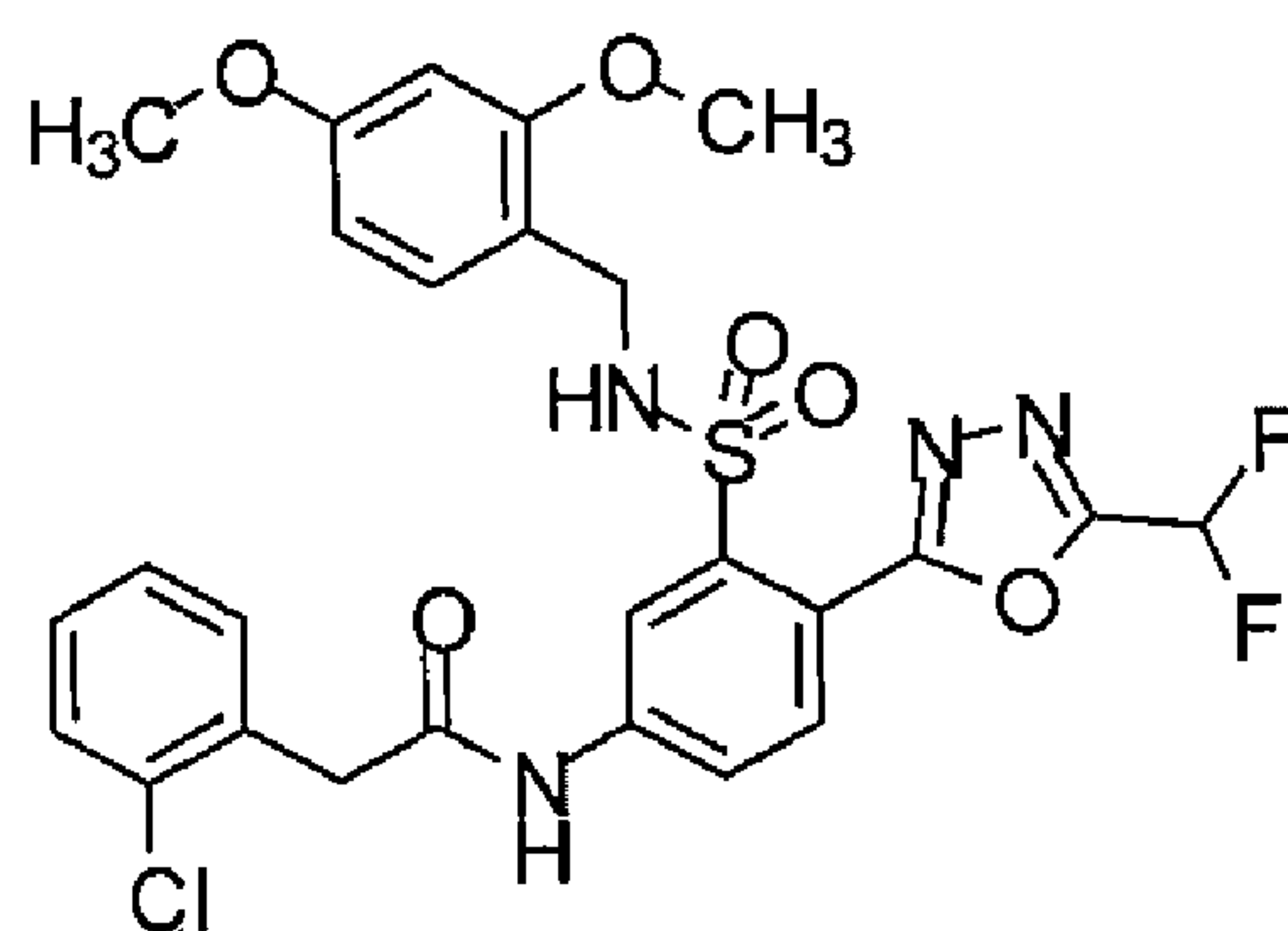
基)甲胺(484 μ L, 3.22 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌3h並在室溫下攪拌22h。將水添加至反應混合物中，且使用二氯甲烷萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物，藉由急速層析純化(242 mg, 16%產率，90%純度)。

LC-MS (方法B): R_t = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 488 (M+H+NH₃)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.53 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.09 (d, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.33 (t, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H)。

中間體149

2-(2-氯苄基)-N-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺



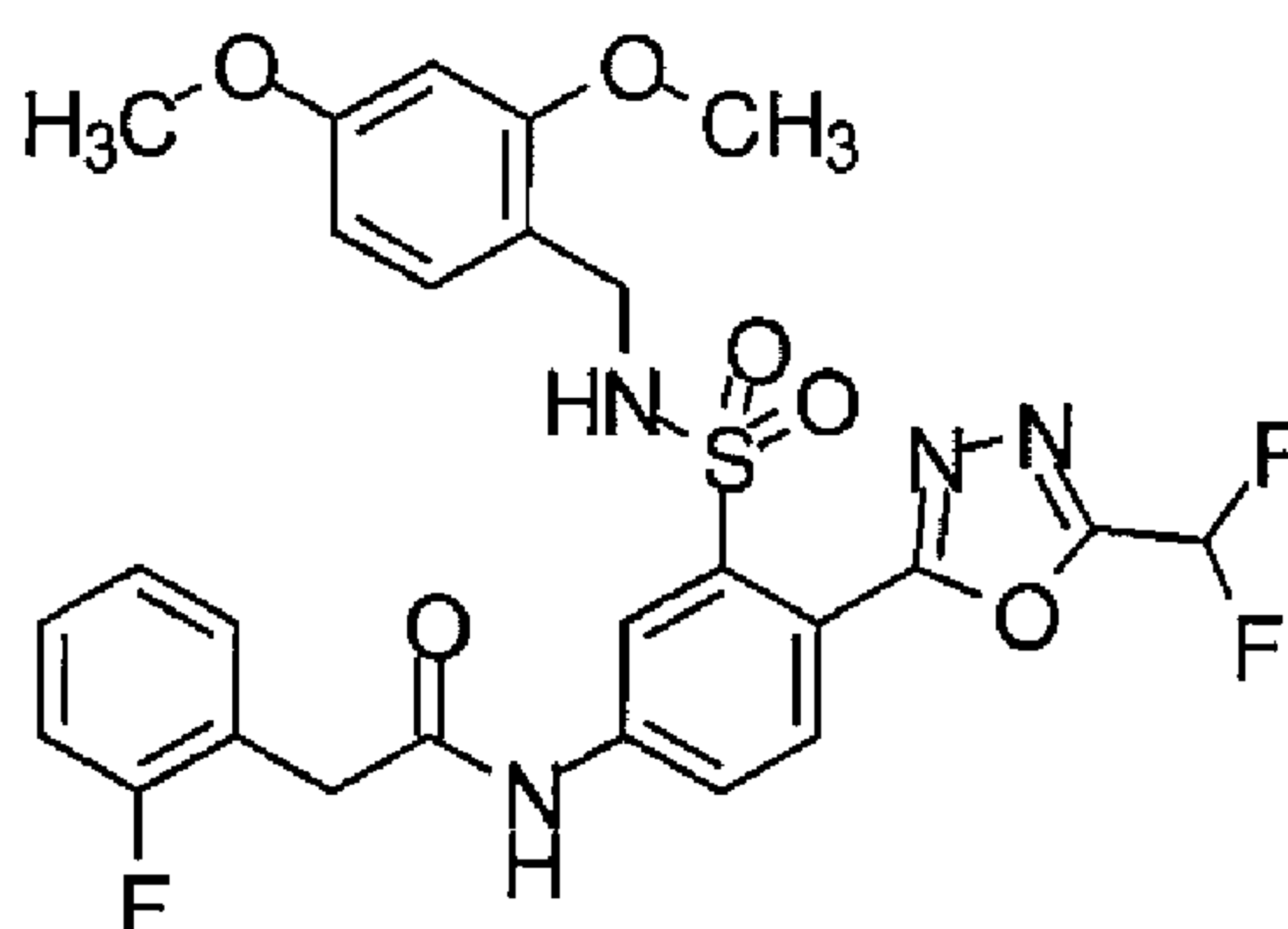
將二水合氯化錫(II) (1.12 g, 4.95 mmol)添加至2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(466 mg, 990 μ mol)於二噁烷(12.7 mL)中之溶液中，隨後在70℃下攪拌4.5h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到489 mg粗製5-胺基-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即使用。

將來自前一步驟之粗製材料(218 mg)溶於DMF (5.1 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(127 mg, 742 μmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(345 μL , 1.98 mmol)及HATU (282 mg, 742 μmol)。將反應混合物在室溫下攪拌23h。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(499 mg, 60%純度，經2個步驟之產率為23%)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.83 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 593 (M+H)^+$

中間體150

N-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺



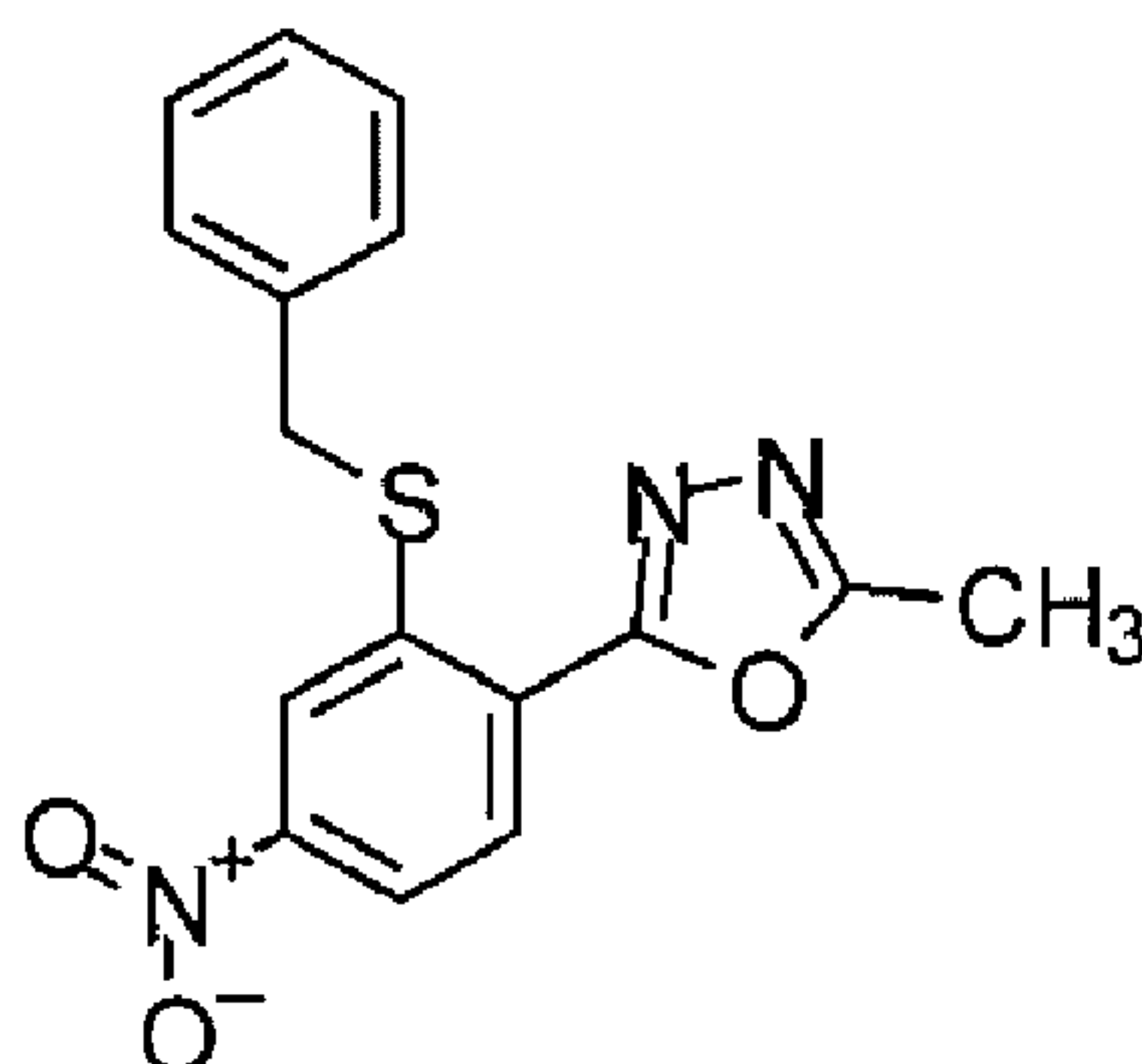
將粗製5-胺基-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(218 mg)溶於DMF (5 mL)中，隨後添加(2-氟苯基)乙酸(92 mg, 594 μmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(207 μL , 1.19 mmol)及HATU (226 mg, 594 μmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(466 mg, 37%純度，經2個步驟之產率為60%)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.80 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 577 [M+H]^+$

第 248 頁(發明說明書)

中間體151

5-[2-(苄基硫基)-4-硝基苯基]-3-甲基-1,2,4-噁二唑



向2-(苄基硫基)-4-硝基苯甲酸(1.94 g, 6.69 mmol)於甲苯(20 mL)中之懸浮液中添加亞硫醯氯(3.42 mL, 46.8 mmol)。將混合物加熱至70℃保持150min。在減壓下去除溶劑，使用甲苯共蒸餾殘餘物且然後溶於THF (77 mL)中。將此溶液經30min逐滴添加至乙醯肼(991 mg, 13.4 mmol)及*N,N*-二異丙基乙基胺(1.28 mL, 7.36 mmol)於THF (11 mL)中之溶液中，且將混合物在室溫及回流下攪拌75min。將水添加至反應混合物中，並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在減壓下濃縮以得到2.44 g粗製*N'*-乙醯基-2-(苄基硫基)-4-硝基苯甲醯肼。

將粗製醯肼(2.43 g)及3,3,3-三乙基-1-(甲氧基羰基)二氮雜噻烷-3-鎘-1-化物2,2-二氧化物(7.55 g, 31.7 mmol)於四氫呋喃(75 mL)中之溶液在150℃下於微波中輻照30min。將水添加至反應混合物中，並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物，藉由急速層析純化(2.08 g, 86%產率，90%純度)。

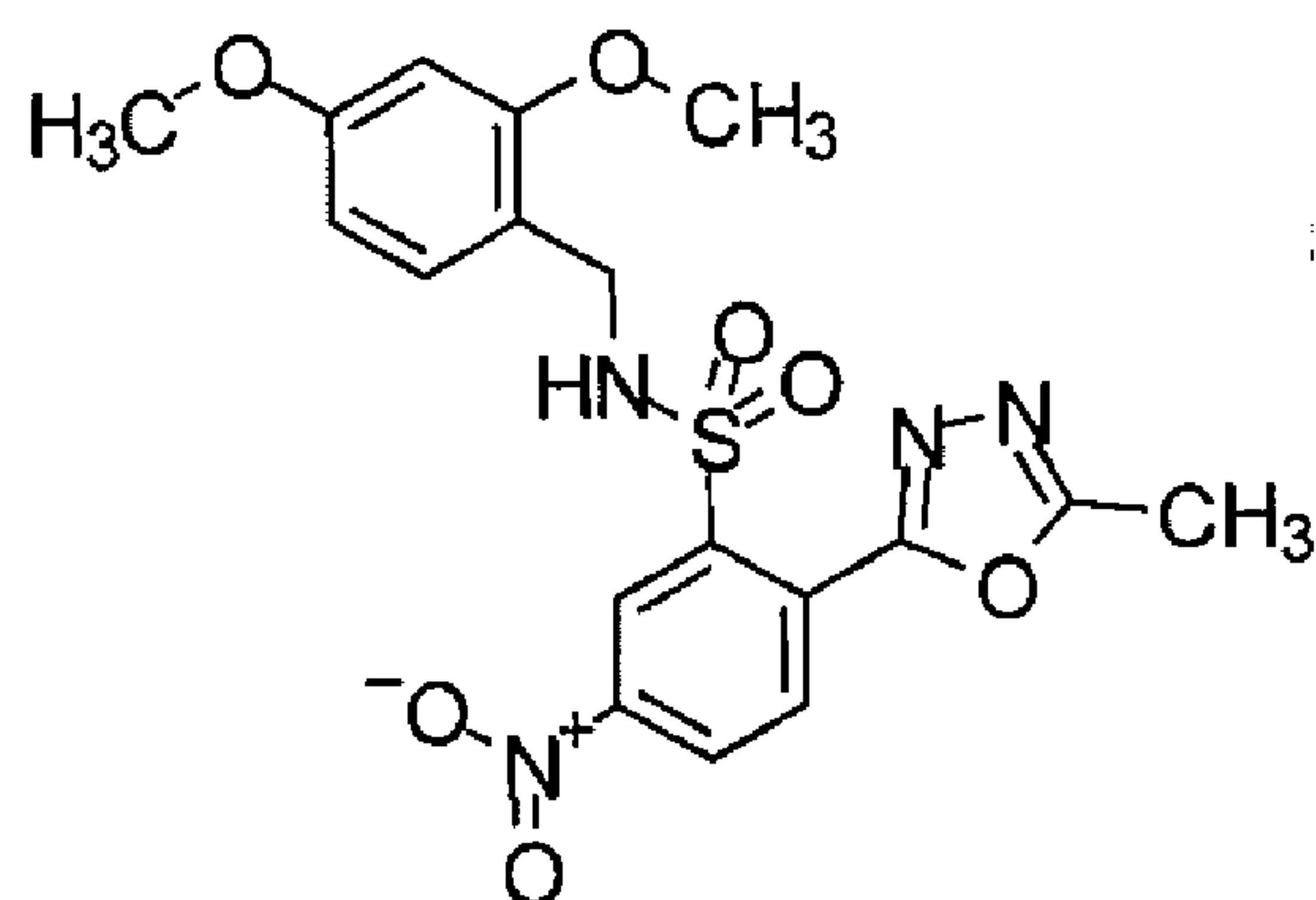
LC-MS (方法A): $R_t = 1.25$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 328$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 2.61 (s, 3H), 4.50 (s, 2H),

7.28 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.47 (d, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H)。

中間體152

N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-硝基苯磺醯胺



將2-[2-(苄基硫基)-4-硝基苯基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑(1.81 g, 5.51 mmol)與*N*-氯琥珀醯亞胺(3.32 g, 24.8 mmol)在室溫下於乙酸(55 mL)中一起攪拌210min。在真空中濃縮反應混合物以得到7.34 g粗製2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-硝基苯磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將來自前一步驟之粗製材料(7.34 g)溶於二氯甲烷(61 mL)中，隨後添加碳酸氫鈉(1.85 g, 22.1 mmol)，並在0℃下緩慢添加1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(911 μL, 6.07 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌18h。將水添加至反應混合物中，且使用二氯甲烷萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物，藉由急速層析純化(462 mg, 17%產率，90%純度)。

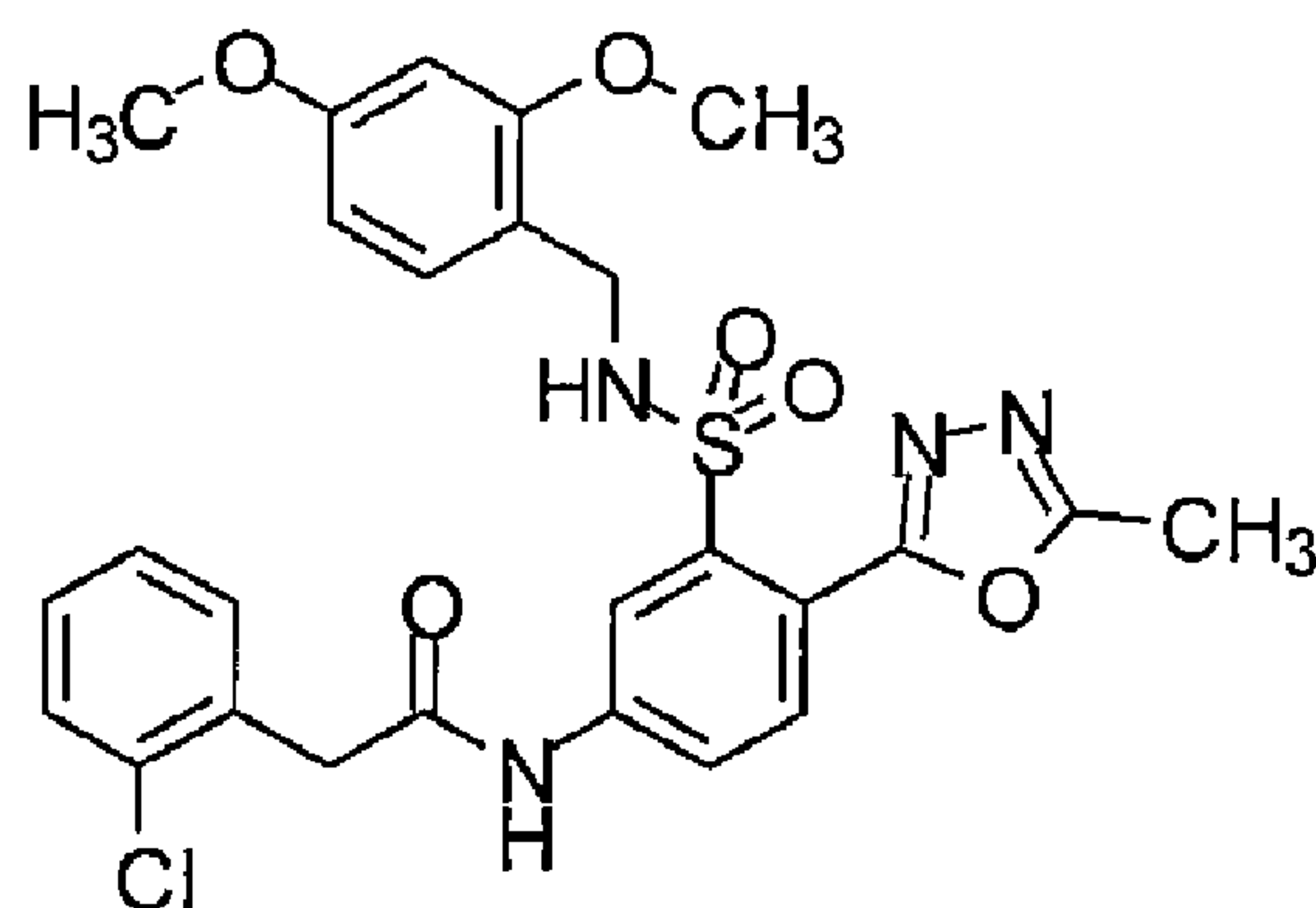
LC-MS (方法A): $R_t = 1.13$ min; MS (ESIpos): $m/z = 435$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.65 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 4.14 (d, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.24 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 8.08

(d, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.48 (dd, 1H)。

中間體153

2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}乙醯胺



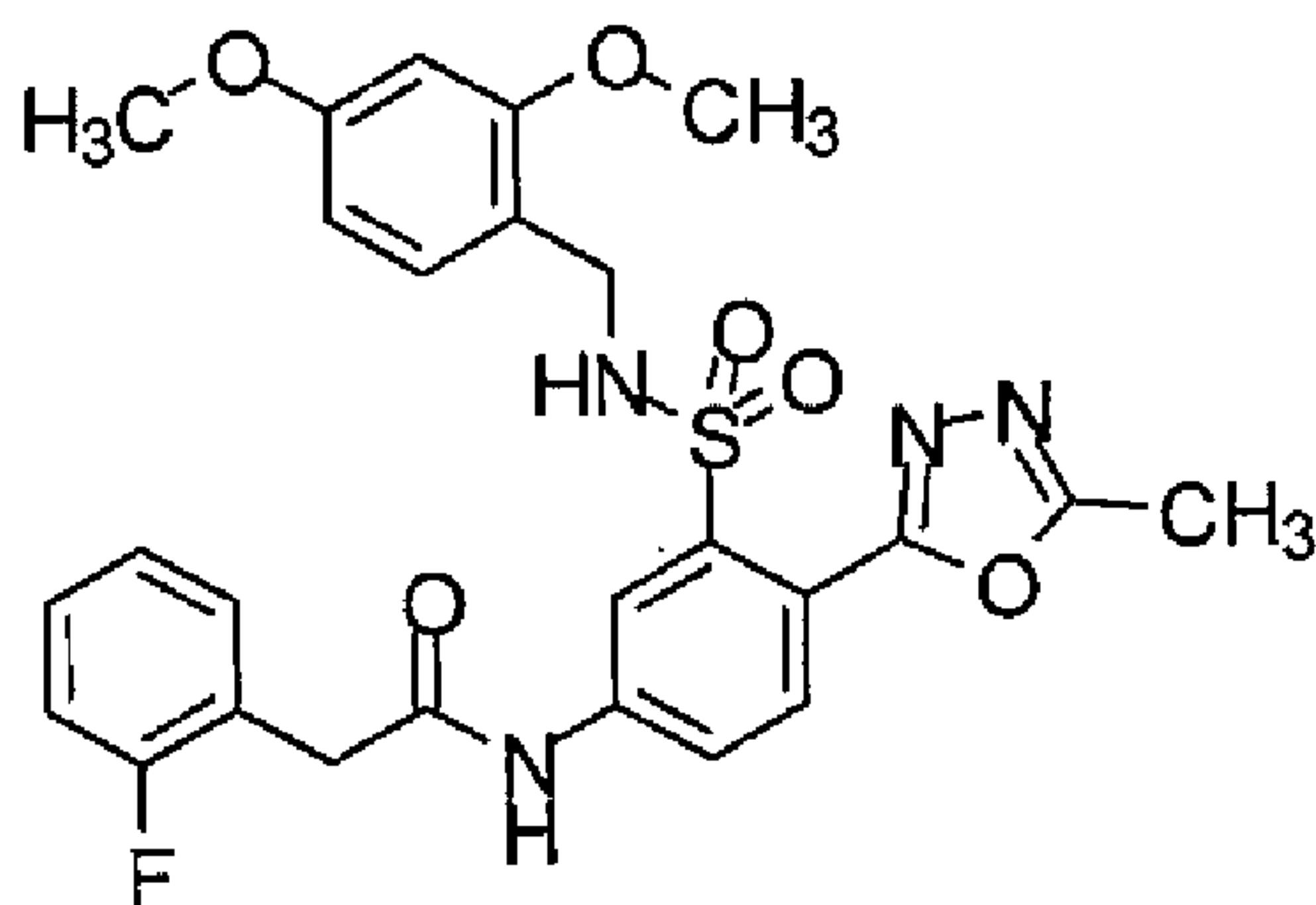
將二水合氯化錫(II) (1.07 g, 4.75 mmol)添加至*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-硝基苯磺醯胺(459 mg, 951 μ mol, 90%純度)於二噁烷(12.1 mL)中之溶液中，隨後在70℃下攪拌4h。在真空中濃縮反應混合物。將水添加至殘餘物中且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由矽藻土過濾合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在真空中濃縮以得到459 mg粗製5-胺基-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺，其未經進一步純化即使用。

將來自前一步驟之粗製材料(127 mg)溶於DMF (3.2 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(80.1 mg, 470 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(218 μ L, 1.25 mmol)及HATU (179 mg, 470 μ mol)。將反應混合物在室溫下攪拌17h。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(260 mg, 60%純度，經2個步驟之產率為88%)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.23$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 557$ ($M+H$)⁺

中間體154

N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

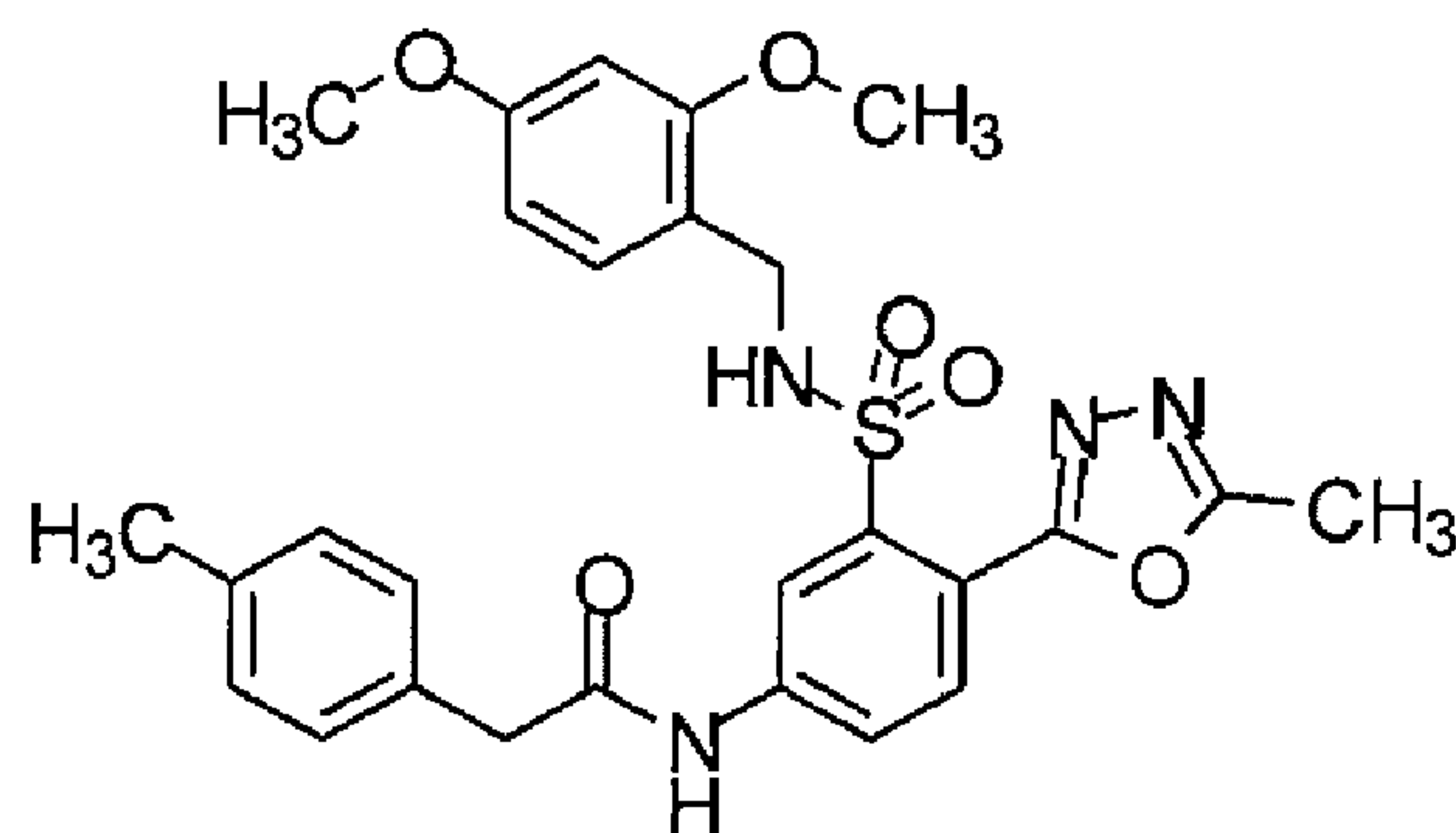


將粗製5-胺基-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(229 mg)溶於DMF (5 mL)中，隨後添加(2-氟苯基)乙酸(147 mg, 951 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(331 μ L, 1.90 mmol)及HATU (362 mg, 951 μ mol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(427 mg，60%純度，經2個步驟之產率為88%)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.17$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 541$ [$M+H$]⁺

中間體155

N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}-2-(4-甲基苯基)乙醯胺

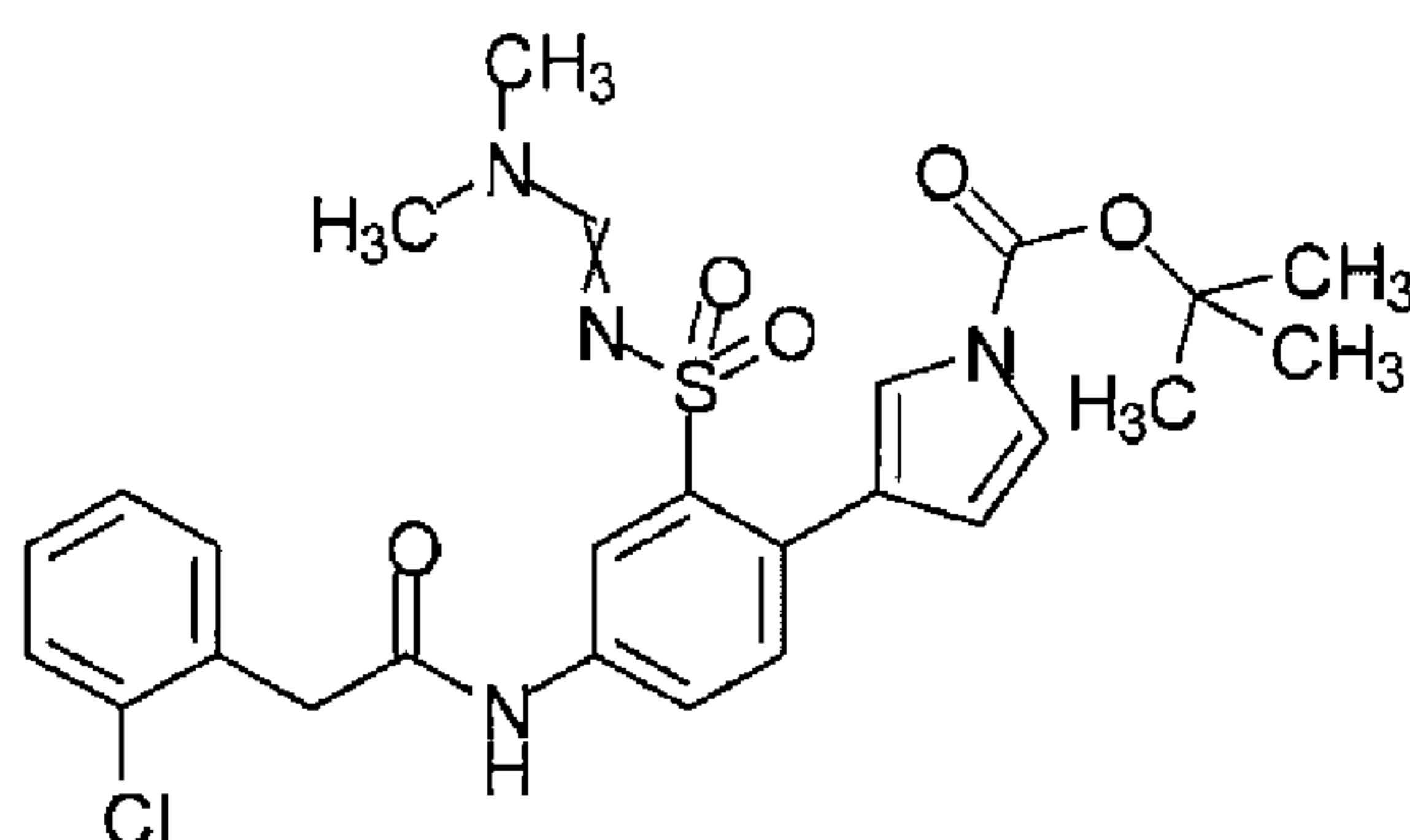


將粗製5-胺基-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(229 mg)溶於DMF (5 mL)中，隨後添加(4-甲基苯基)乙酸(143 mg, 952 μ mol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(332 μ L, 1.90 mmol)及HATU (362 mg, 952 μ mol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。然後合併所有有機相，使用鹽水洗滌，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(351 mg, 72%純度，經2個步驟之產率為88%)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.25$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 537$ $[M+H]^+$

中間體156

3-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-1*H*-吡咯-1-甲酸第三丁基酯



將*N*-(4-溴-3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙醯胺(500 mg, 1.09 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡咯-1-甲酸第三丁基酯(479 mg, 1.64 mmol)及氟化鉀(139 mg,

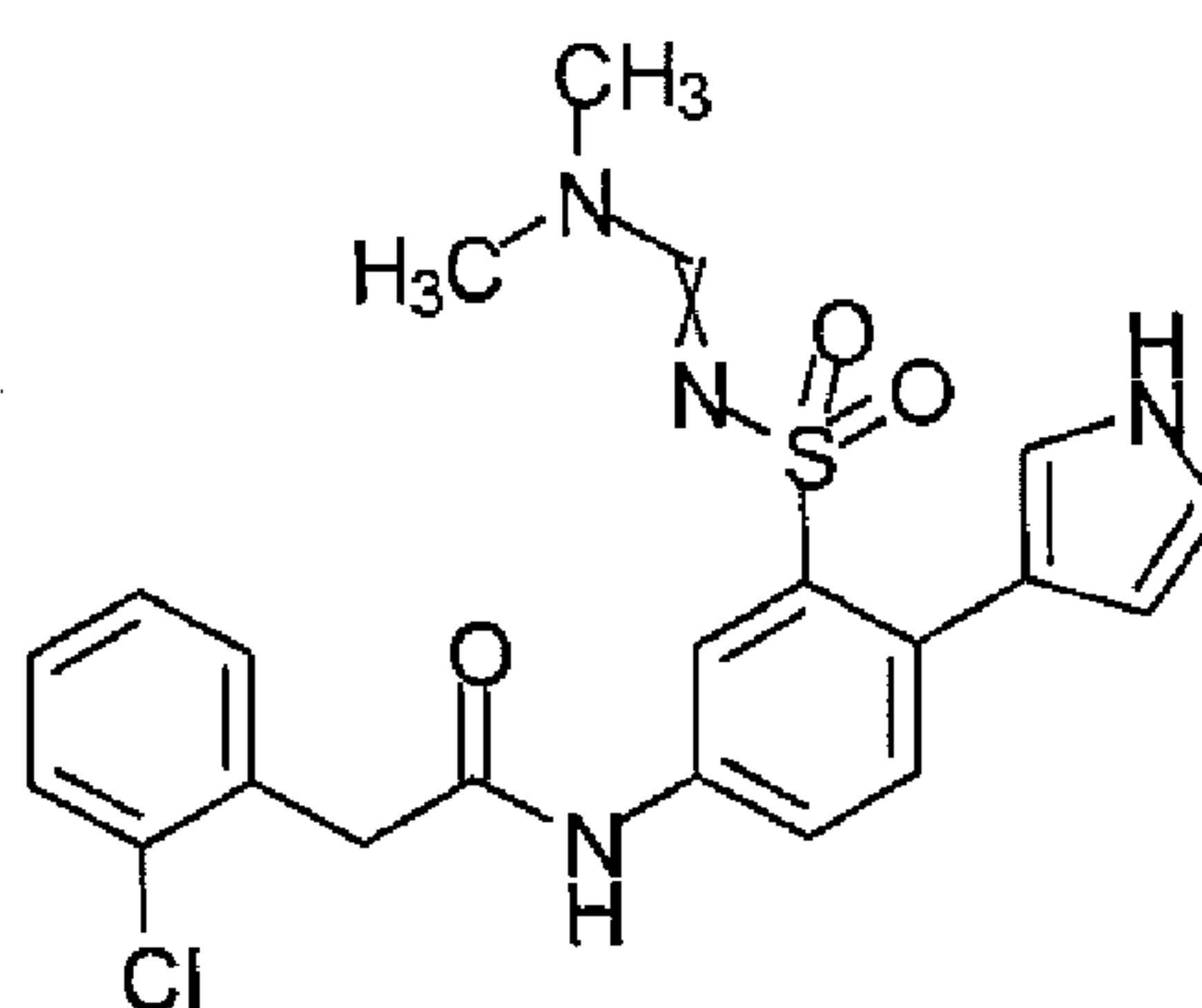
2.4 mmol)溶於乾燥且脫氣之DMF (11 ml)中且使用氫將溶液再次沖洗5分鐘，隨後添加雙(三-第三丁基膦)鈾(0) (CAS 53199-31-8) (28 mg, 54 μ mol)。將反應液在100℃下加熱3h。將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中，且使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物，藉由急速層析純化(470 mg, 75%產率，95%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.30$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 545$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.57 (s, 9H), 2.74 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 6.41 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 10.57 (s, 1H)。

中間體157

2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)亞甲基]胺磺醯基}-4-(1H-吡咯-3-基)苯基]乙醯胺



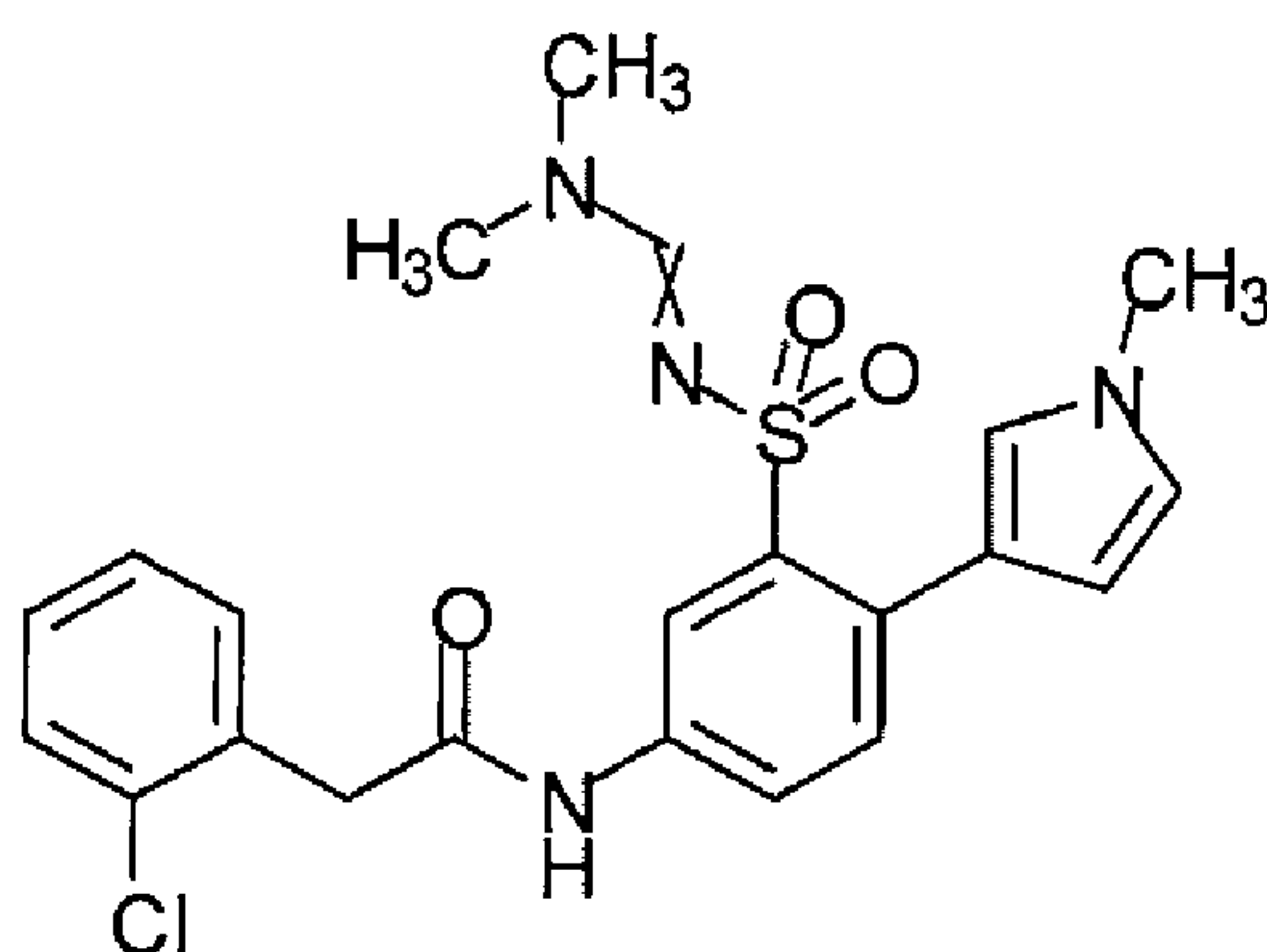
將3-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-{[(二甲基氨基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-1H-吡咯-1-甲酸第三丁基酯(350 mg, 610 μ mol，95%純度)溶於二氯甲烷(6 mL)中並使用三氟乙酸(1.18 mL, 15.3 mmol)處理，隨後在室溫下攪拌5h。在真空中濃縮混合物並藉由HPLC純化以得到標題化合物(60 mg, 18%產率，80%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.01$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 445$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.66 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 6.16 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.49 (s, 1H), 10.91 (s, 1H)。

中間體158

2-(2-氯苯基)-*N*-[3-{[(二甲基氨基)亞甲基]胺磺醯基}-4-(1-甲基-1*H*-吡咯-3-基)苯基]乙醯胺



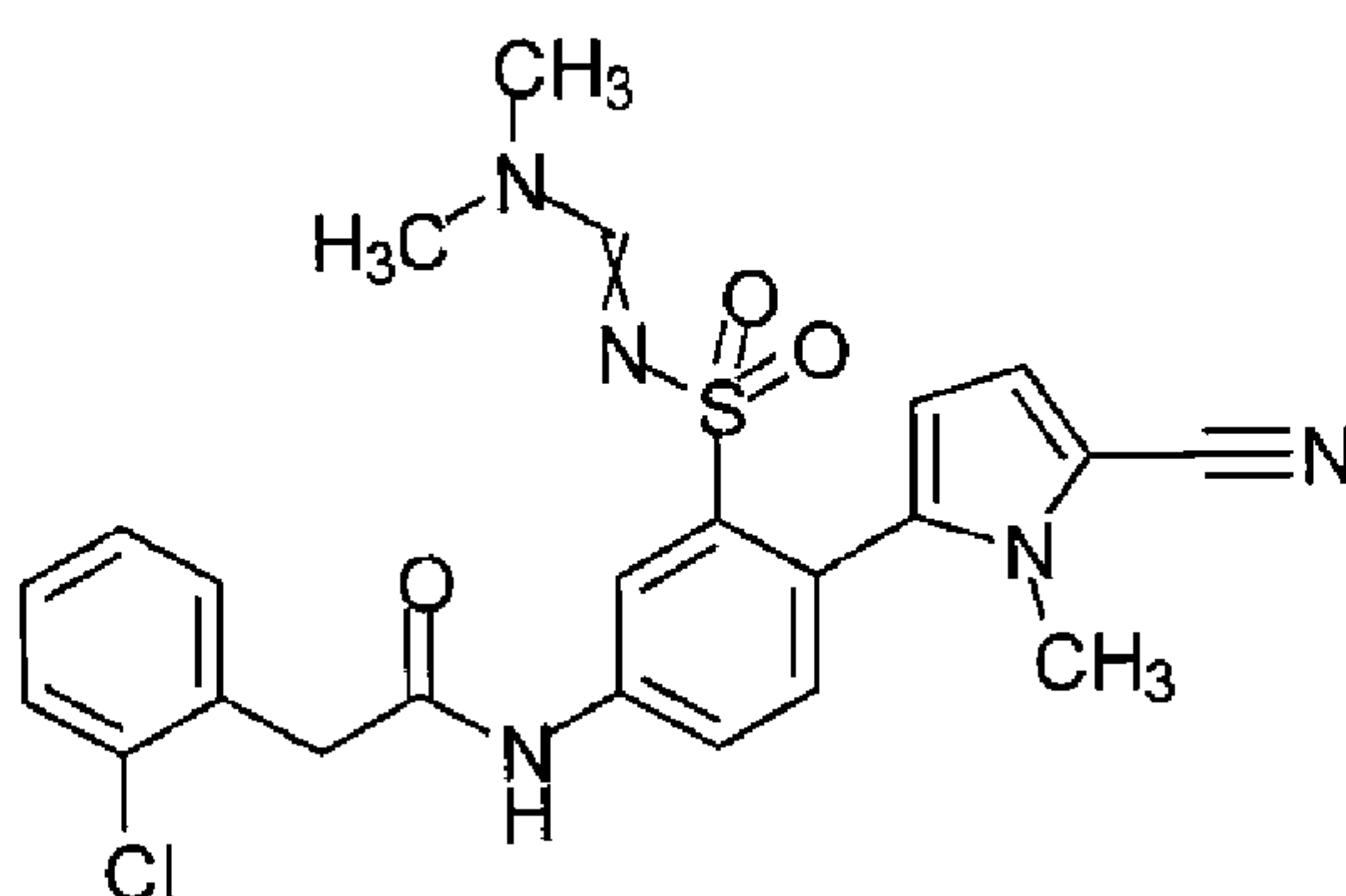
將*N*-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙醯胺(200 mg, 436 μ mol)、1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡咯(181 mg, 872 μ mol, CAS-RN 953040-54-5)及氟化鉀(76 mg, 1.3 mmol)溶於乾燥且脫氣之DMF (4.4 ml)中且使用氬將溶液再次沖洗5分鐘，隨後添加雙(三-第三丁基膦)鈹(0) (11 mg, 22 μ mol, CAS-RN 53199-31-8)。將反應液在100℃下加熱4h。將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中，且使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物，藉由急速層析純化(107 mg, 51%產率，95%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.07$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 459$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.67 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 6.09 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.49 (s, 1H)。

中間體159

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(5-氰基-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基]乙醯胺



將*N*-(4-溴-3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙醯胺(250 mg, 545 μmol)、(5-氰基-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)醯酸(163 mg, 1.09 mmol, CAS-RN 860617-71-6)及氟化鉀(95 mg, 1.64 mmol)溶於乾燥且脫氣之DMF (5.5 ml)中且使用氫將溶液再次沖洗5分鐘，隨後添加雙(三-第三丁基膦)鈹(0) (14 mg, 27 μmol , CAS-RN 53199-31-8)。將反應液在100℃下加熱3h。將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中，且使用乙酸乙酯萃取。過濾掉自二個相沈澱之產物並在減壓下乾燥以得到具有足夠純度之標題化合物(100 mg, 35%產率，94%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.13$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 484$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

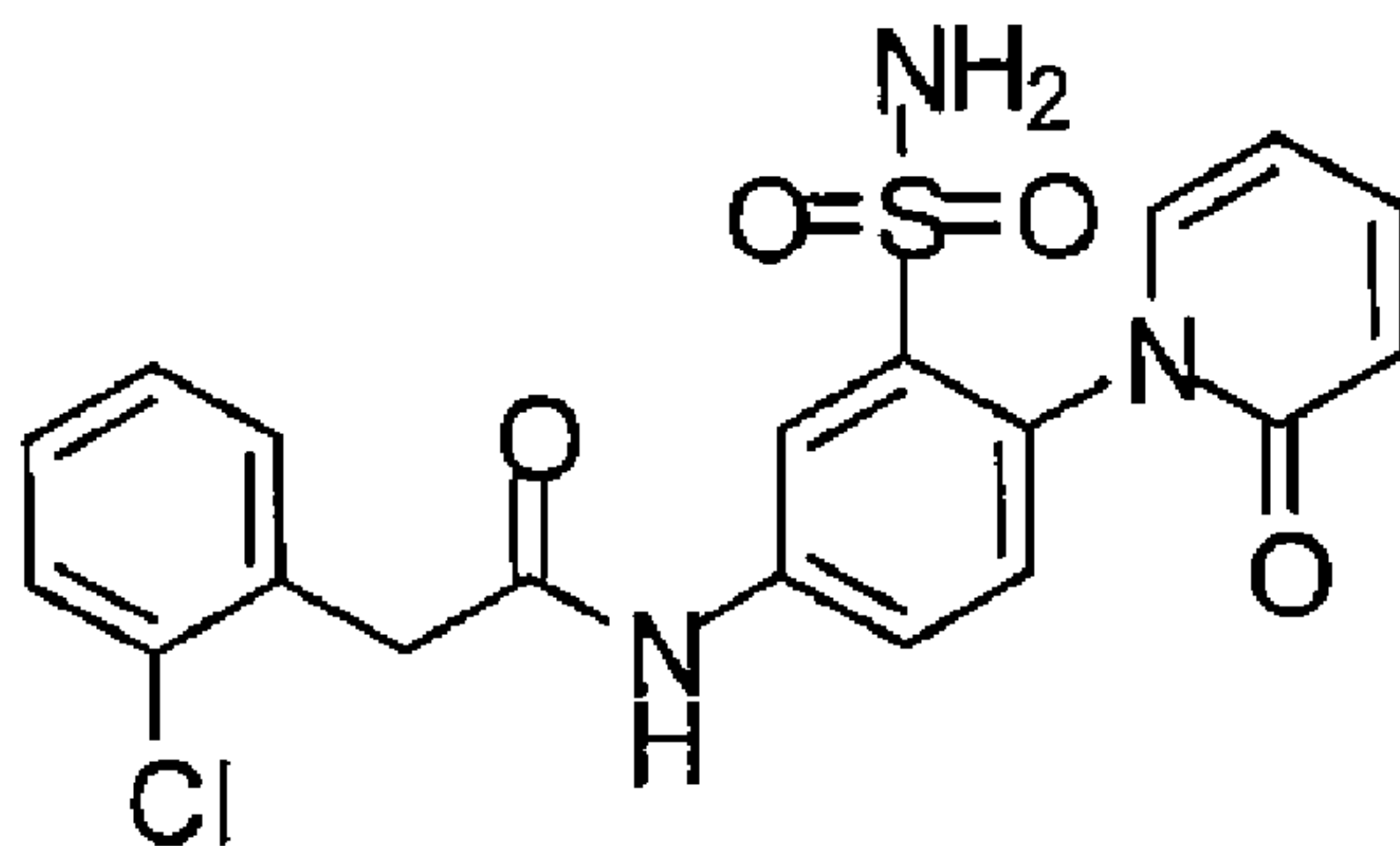
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.82 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.12 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.73

(s, 1H)。

實例之合成

實例1

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



根據一般程序GP1.1、GP2.2、GP3.1及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、吡啶-2-醇(123 mg, 1.29 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(240 mg, 1.41 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化，隨後藉由另一製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%)) (9.3 mg, 0.0222 mmol，經4個步驟之產率為1%，98%純度)純化。亦分離出*O*-連結之區域異構體。

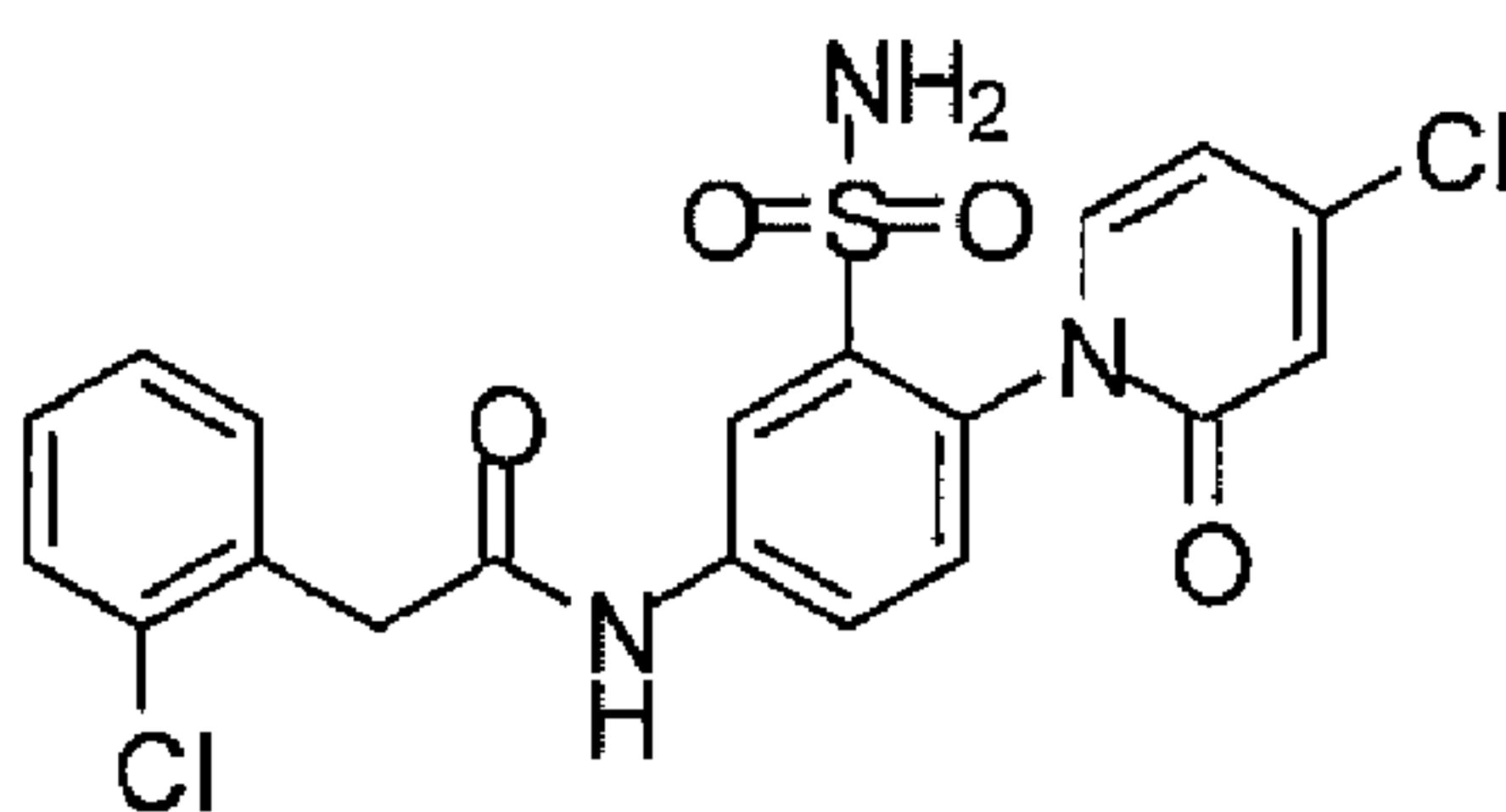
LC-MS (方法B): R_t = 0.74 min；MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.89 (s, 2H), 6.32 (td, 1H), 6.47 (d, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.74 (s, 1H)。

實例2

N-[4-(4-氯-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)-乙醯

胺



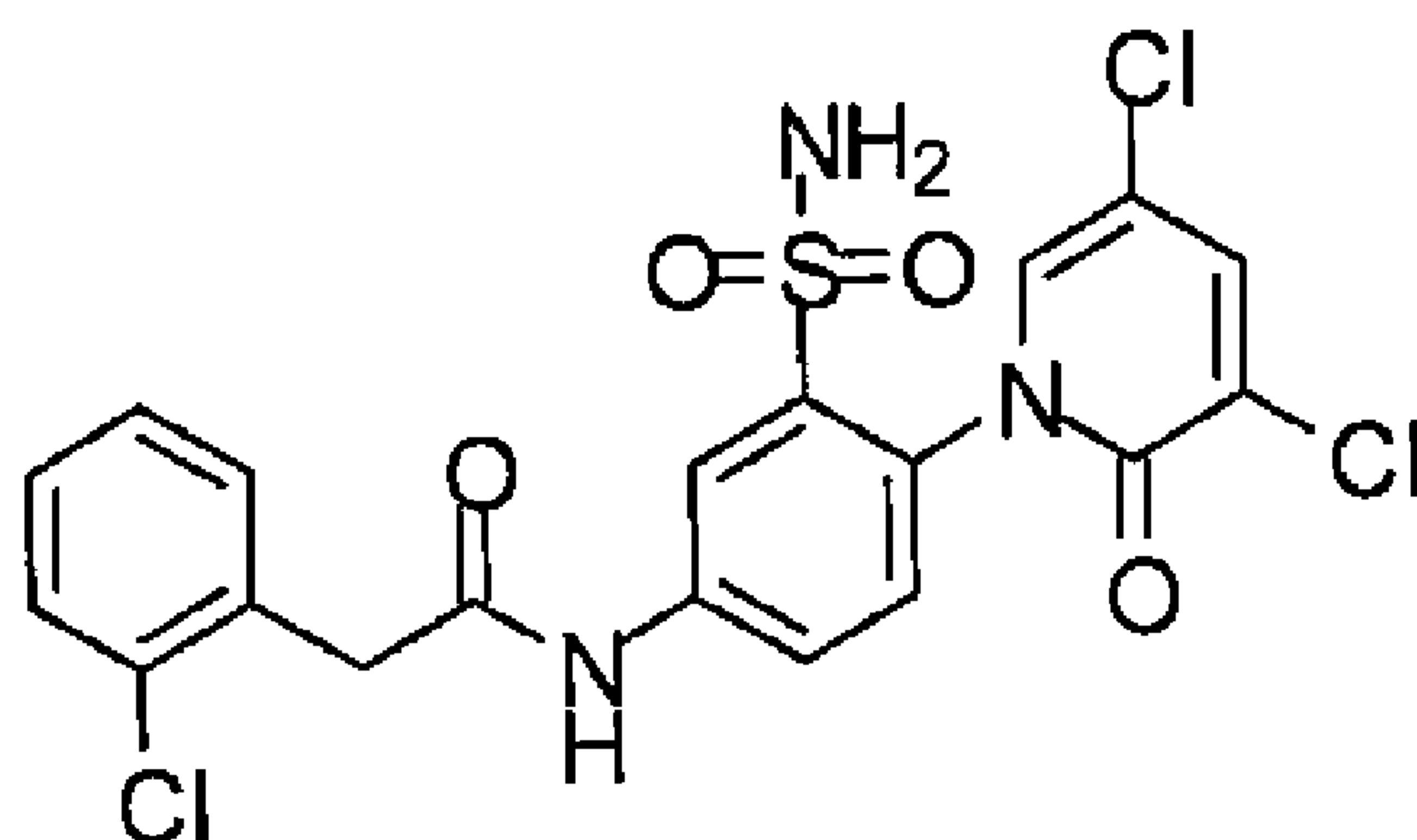
根據一般程序GP1.1、GP2.1、GP3.1及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(1.50 g, 3.88 mmol)、4-氯吡啶-2-醇(502 mg, 3.88 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(634 mg, 3.72 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化，隨後藉由第二製備型HPLC (Phenomenex Kinetex C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%三氟乙酸)純化(7.3 mg, 0.0161 mmol，經4個步驟之產率為1%，97%純度)。亦分離出*O*-連結之區域異構體。

LC-MS (方法C): $R_t = 1.91$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 452$ [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.90 (s, 2H), 6.43 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 4H), 7.40 (d, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.76 (s, 1H)。

實例3

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(3,5-二氯-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-胺磺醯基苯基]-乙醯胺



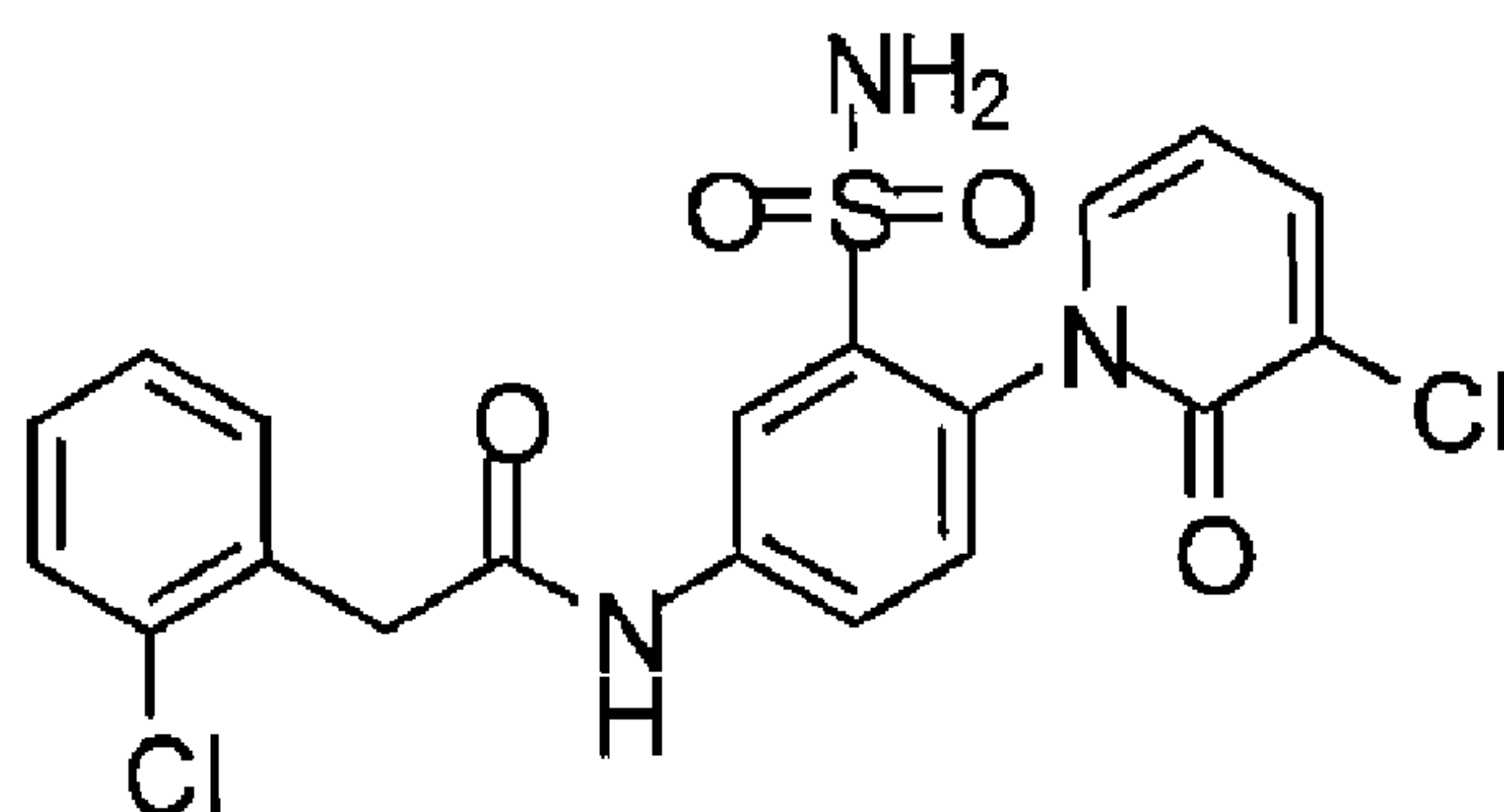
根據一般程序GP1.1、GP2.1、GP3.1及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(3.00 g, 7.76 mmol)、3,5-二氯吡啶-2-醇(1.27 g, 7.76 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(879 mg, 5.16 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Phenomenex Kinetex C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%三氟乙酸)純化，隨後使用甲醇結晶(13 mg, 0.0267 mmol，經4個步驟之產率為1%，99%純度)。

LC-MS (方法C): $R_t = 2.14$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 486$ [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.90 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 3H), 7.83 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.77 (s, 1H)。

實例4

N-[4-(3-氯-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)-乙醯胺



根據一般程序GP1.1、GP2.1、GP3.1及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲

氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(1.50 g, 3.88 mmol)、3-氯吡啶-2-醇(502 mg, 3.88 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(646 mg, 3.78 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (YMC Triart C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化, 隨後使用甲醇結晶(21.8 mg, 0.0482 mmol, 經4個步驟之產率為1%, 98%純度)。亦分離出*O*-連結之區域異構體。

LC-MS (方法C): $R_t = 1.83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$

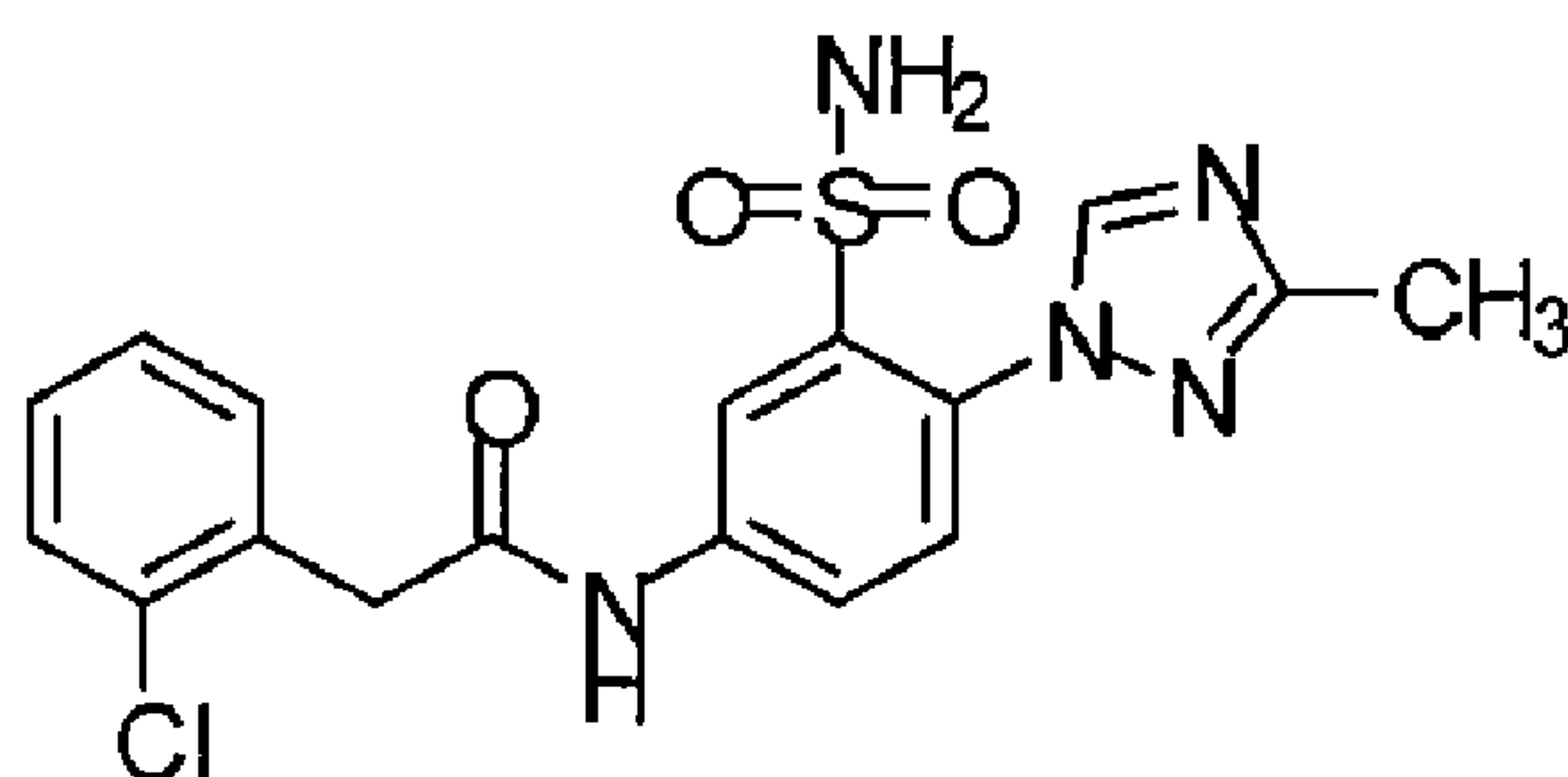
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.91 (s, 2H), 6.33 (t, 1H), 7.25 - 7.36 (m, 4H), 7.41 - 7.47 (m, 3H), 7.53 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.77 (s, 1H)。

實例5及6

根據一般程序GP1.2、GP2.3、GP3.2及GP4.2, 將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑(161 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(202 mg, 1.18 mmol)轉化(未純化中間體)成2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺及2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺。純化兩種區域異構體且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))分離, 隨後藉由另一製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 乙腈/水+ 0.1%甲酸)分離。

實例5

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-乙醯胺



37 mg, 0.0912 mmol, 經4個步驟之產率為7%, 98%純度

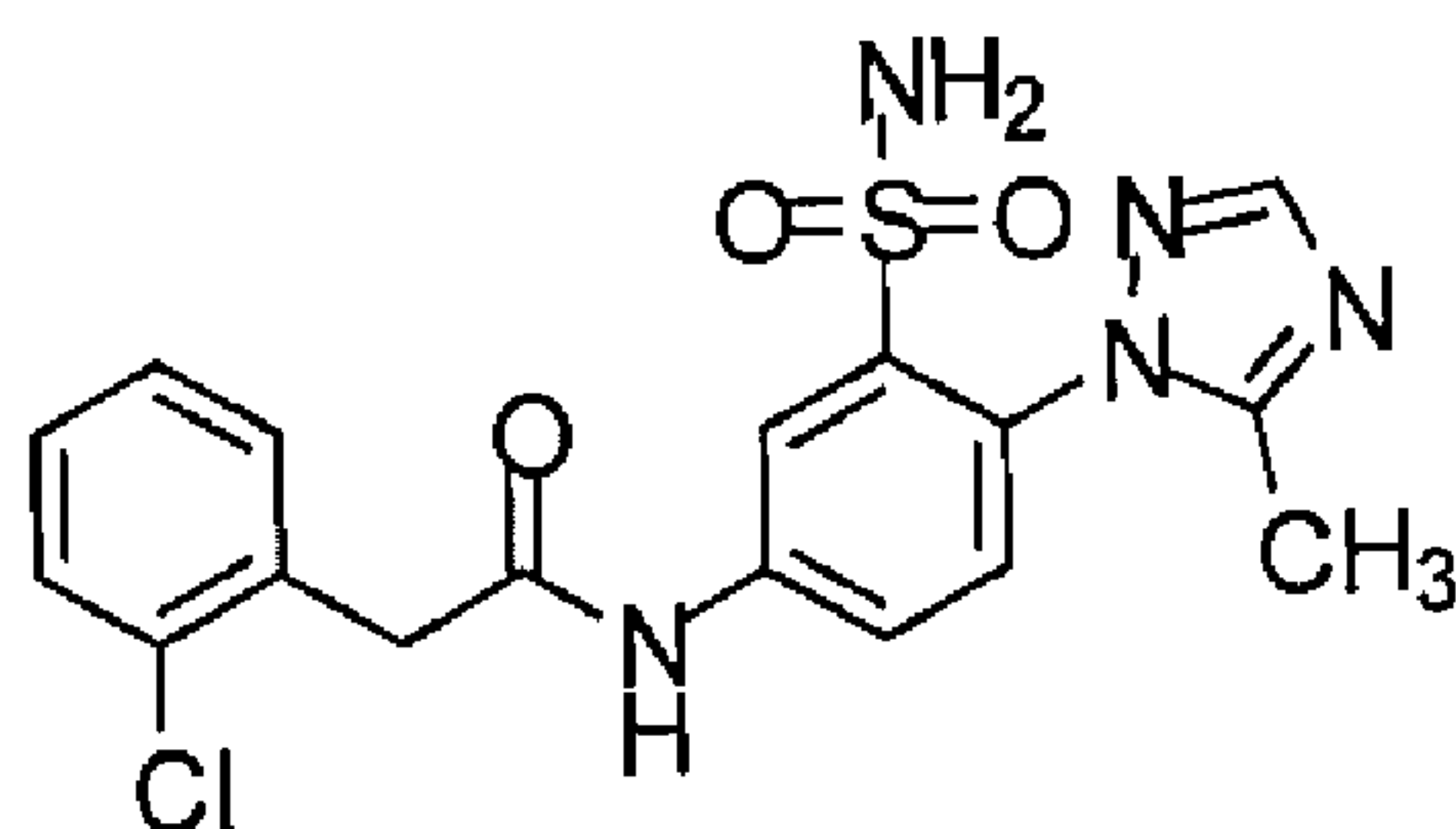
LC-MS (方法A): $R_t = 0.89$ min; LC-MS (方法F): $R_t = 3.37$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 406$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.36 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.42 - 7.52 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.83 (s, 1H)。

實例6

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-乙醯胺



8 mg, 0.0197 mmol, 經4個步驟之產率為2%, 97%純度

LC-MS (方法A): $R_t = 0.89$ min; LC-MS (方法F): $R_t = 1.68$ min;

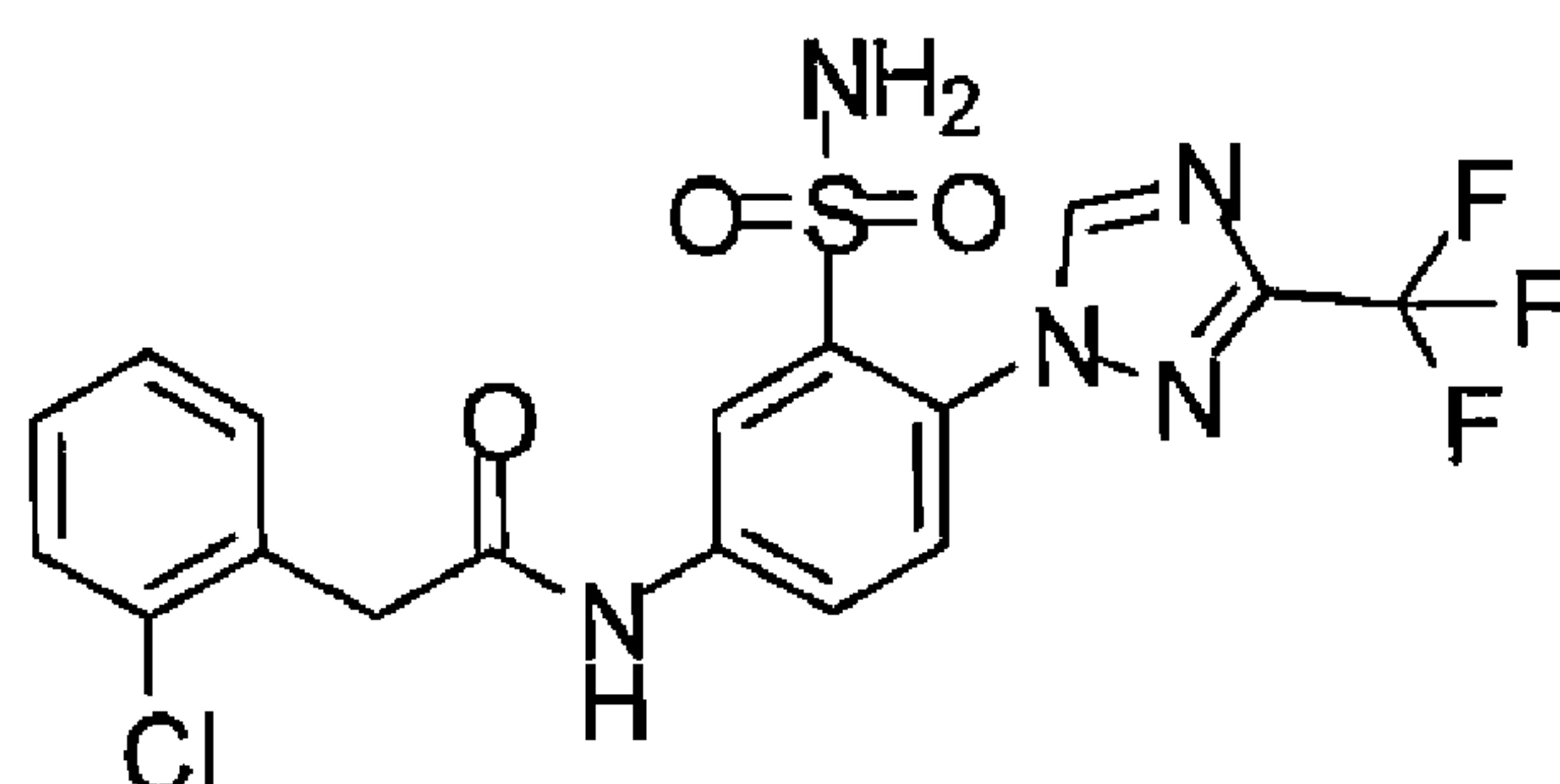
MS (ESIpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.22 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.87 (s, 1H)。

實例7

2-(2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}

乙醯胺



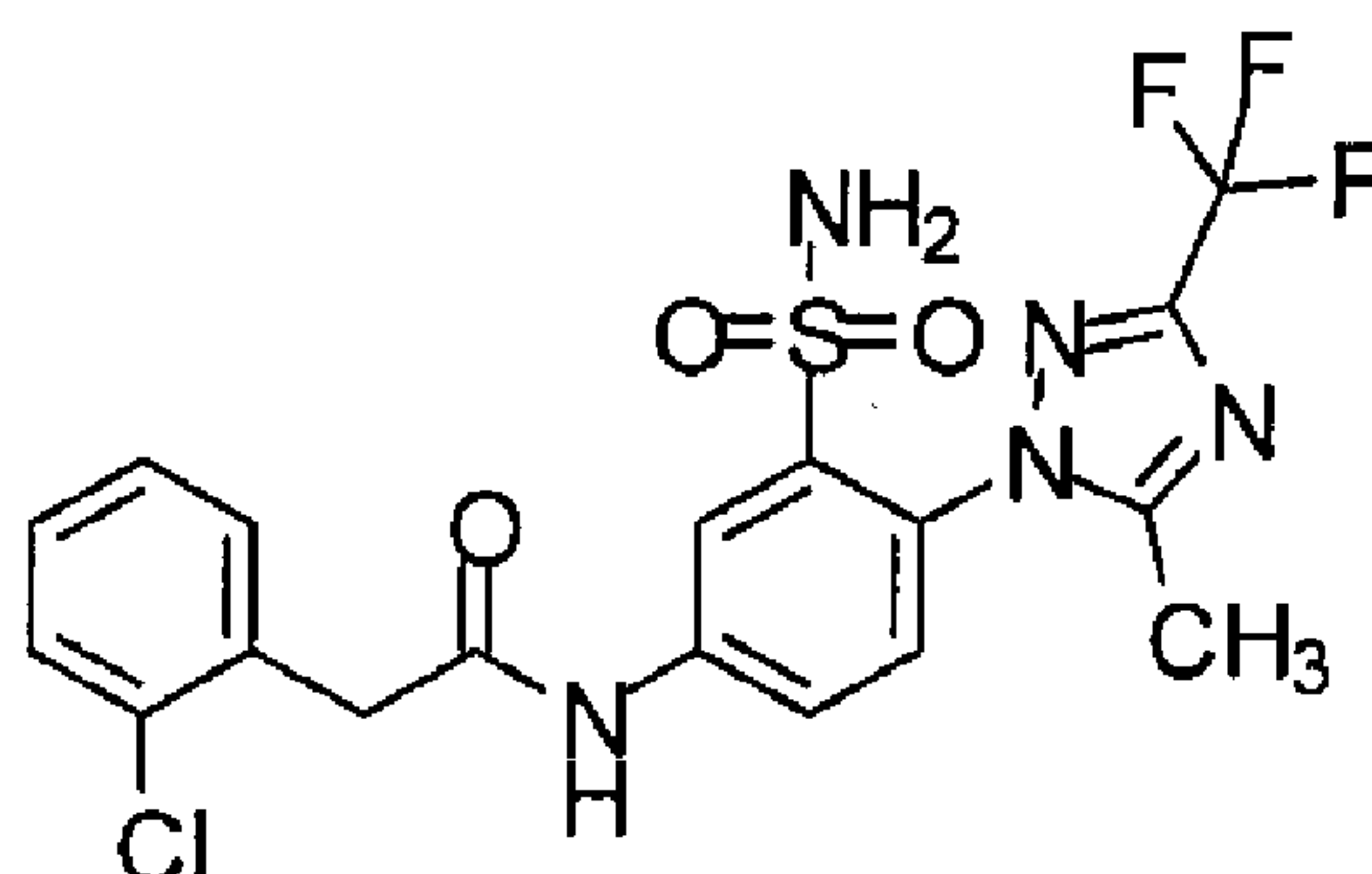
根據一般程序GP1.2、GP2.3、GP3.2及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、5-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑(266 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(175 mg, 1.02 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%氨水(32%))純化(35 mg, 0.0761 mmol，經4個步驟之產率為6%，98%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.79$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 460$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.93 (s, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.43 - 7.46 (m, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.87 (s, 1H)。

實例8

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[5-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺



根據一般程序GP1.2、GP2.3、GP3.2及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲

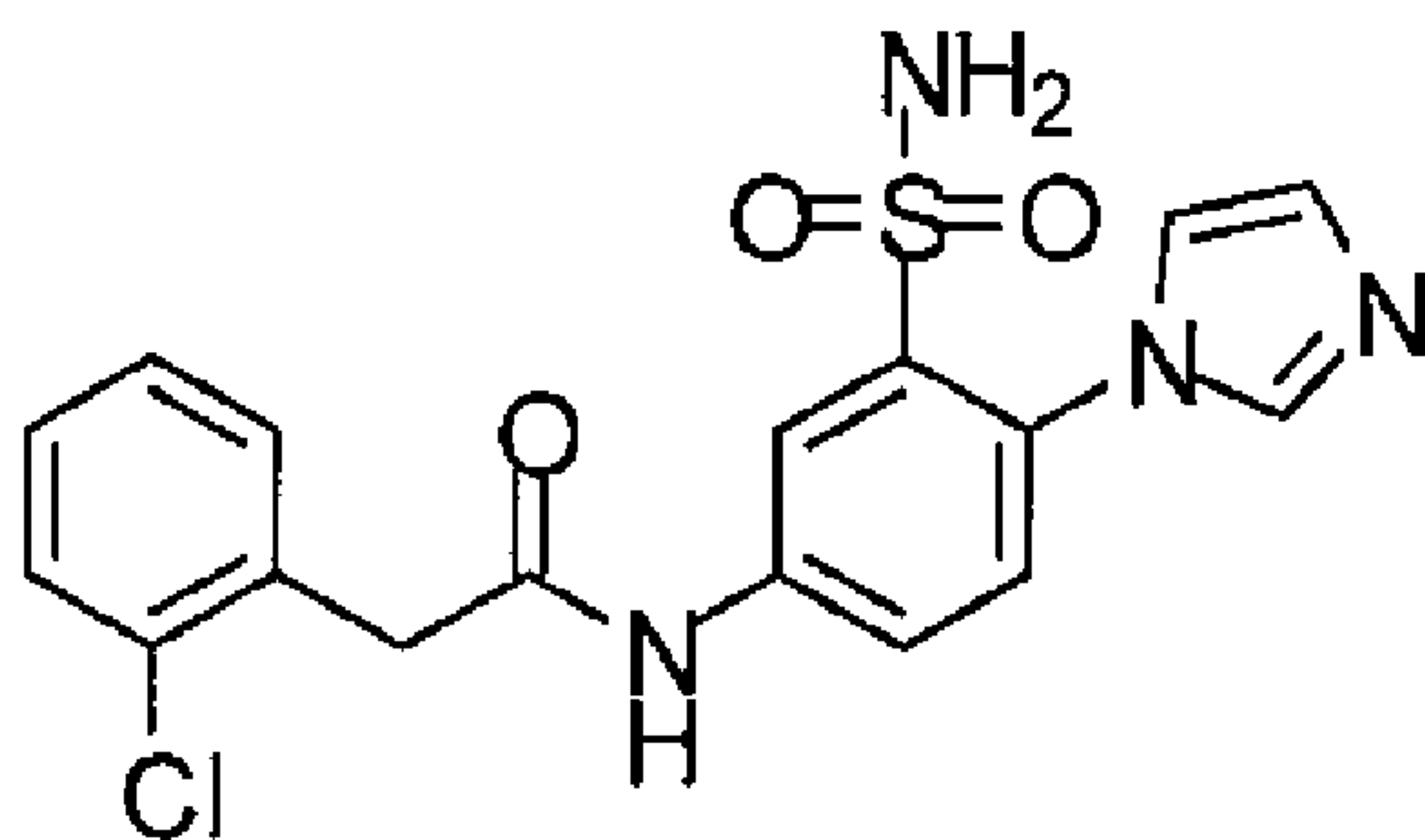
氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑(293 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苄基)乙酸(203 mg, 1.19 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (YMC Triart C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化(49.4 mg, 0.104 mmol, 經4個步驟之產率為8%, 98%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.08$ min; MS (ESIpos): $m/z = 474$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.29 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.91 (s, 1H)。

實例9

2-(2-氯苄基)-*N*-[4-(1*H*-咪唑-1-基)-3-胺磺醯基苄基]乙醯胺



根據一般程序GP1.2、GP2.3、GP3.2及GP4.2, 將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、1*H*-咪唑(132 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苄基)乙酸(203 mg, 1.19 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(6 mg, 0.0154 mmol, 經4個步驟之產率為1%, 99%純度)。

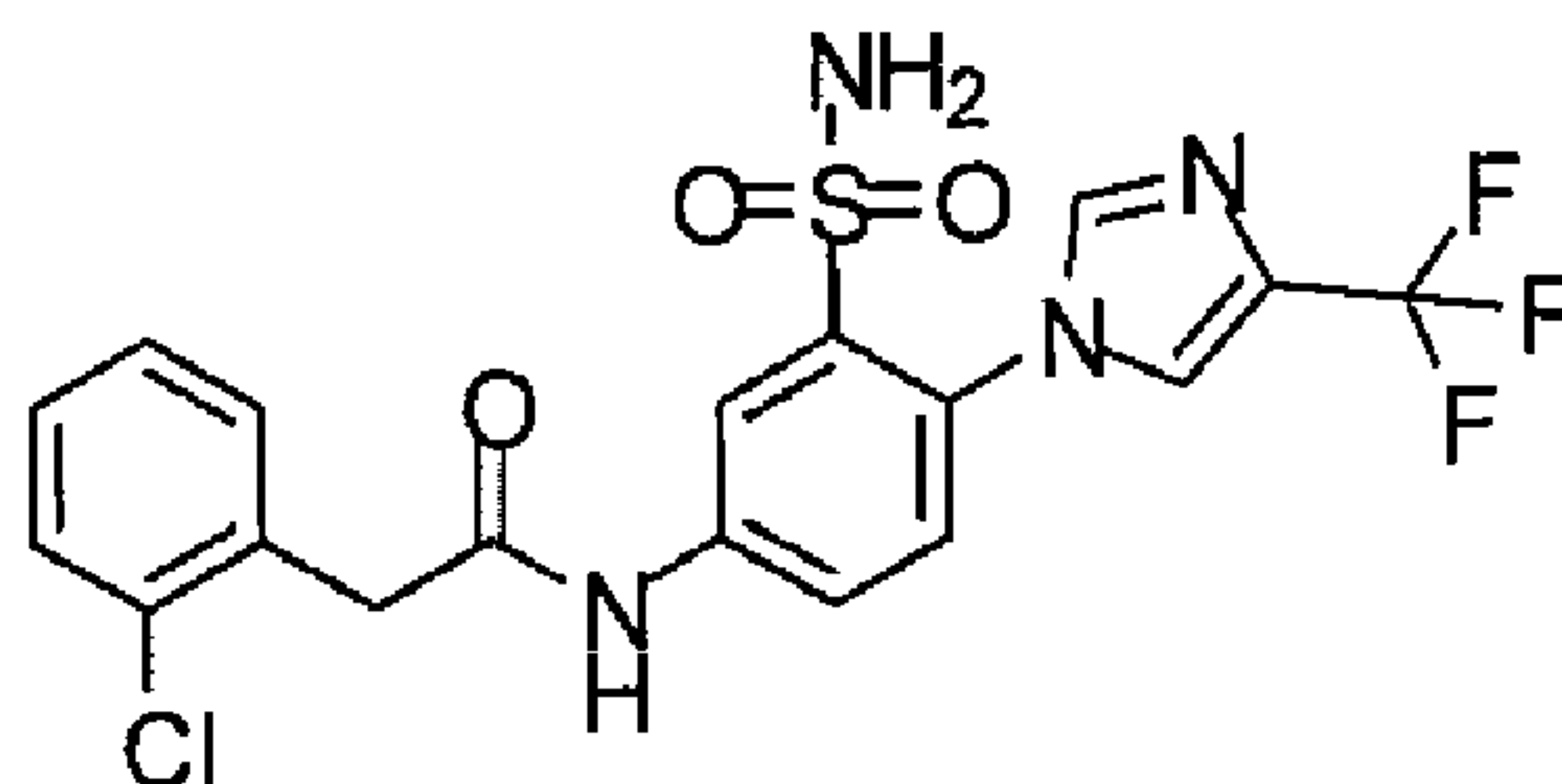
LC-MS (方法B): $R_t = 0.68$ min; MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.91 (s, 2H), 7.02 (t, 1H),

7.30 - 7.37 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.78 (s, 1H)。

實例10

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-咪唑-1-基]苯基}乙醯胺



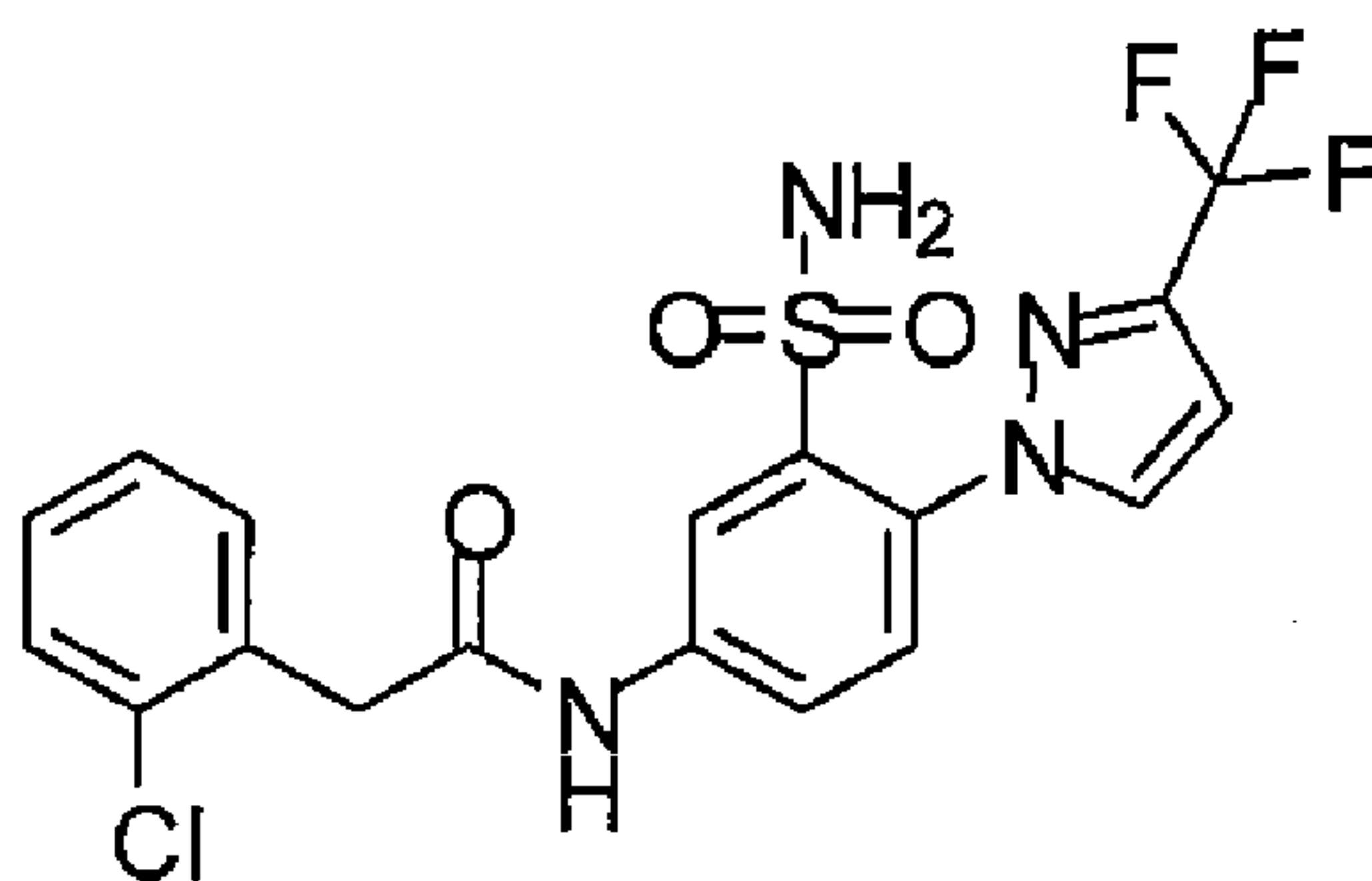
根據一般程序GP1.2、GP2.3、GP3.2及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、4-(三氟甲基)-1*H*-咪唑(264 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(199 mg, 1.17 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%氨水(32%))純化，隨後藉由另一製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化(11 mg, 0.0240 mmol，經4個步驟之產率為2%，99%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.05$ min；MS (ESIpos): $m/z = 459$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 3.92 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.90 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.97 - 7.99 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.83 (s, 1H)。

實例11

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺



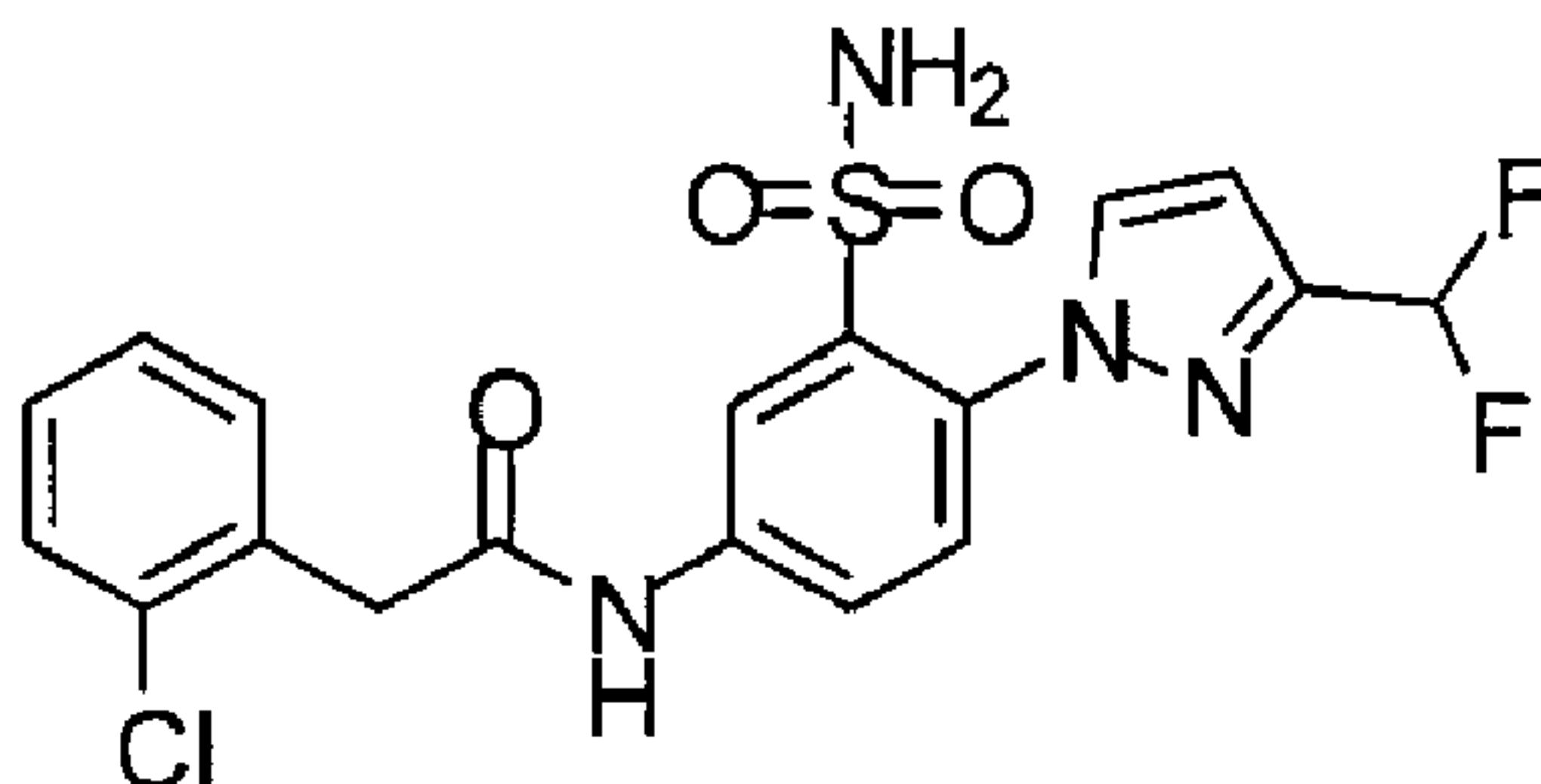
根據一般程序GP1.2、GP2.4、GP3.2及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑(264 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(243 mg, 1.42 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化，隨後藉由另一製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(6.7 mg, 0.0146 mmol，經4個步驟之產率為1%，98%純度)。

LC-MS (方法B): R_t = 1.05 min ; MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 3.92 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.40 - 7.52 (m, 4H), 7.61 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.26 - 8.30 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.85 (s, 1H)。

實例12

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺



根據一般程序GP1.2、GP2.3、GP3.3及GP4.1，將*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-5-硝基苯磺醯胺(250 mg, 0.68 mmol)、3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑(120 mg, 1.01 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(102 mg, 0.60 mmol)轉化(未純化

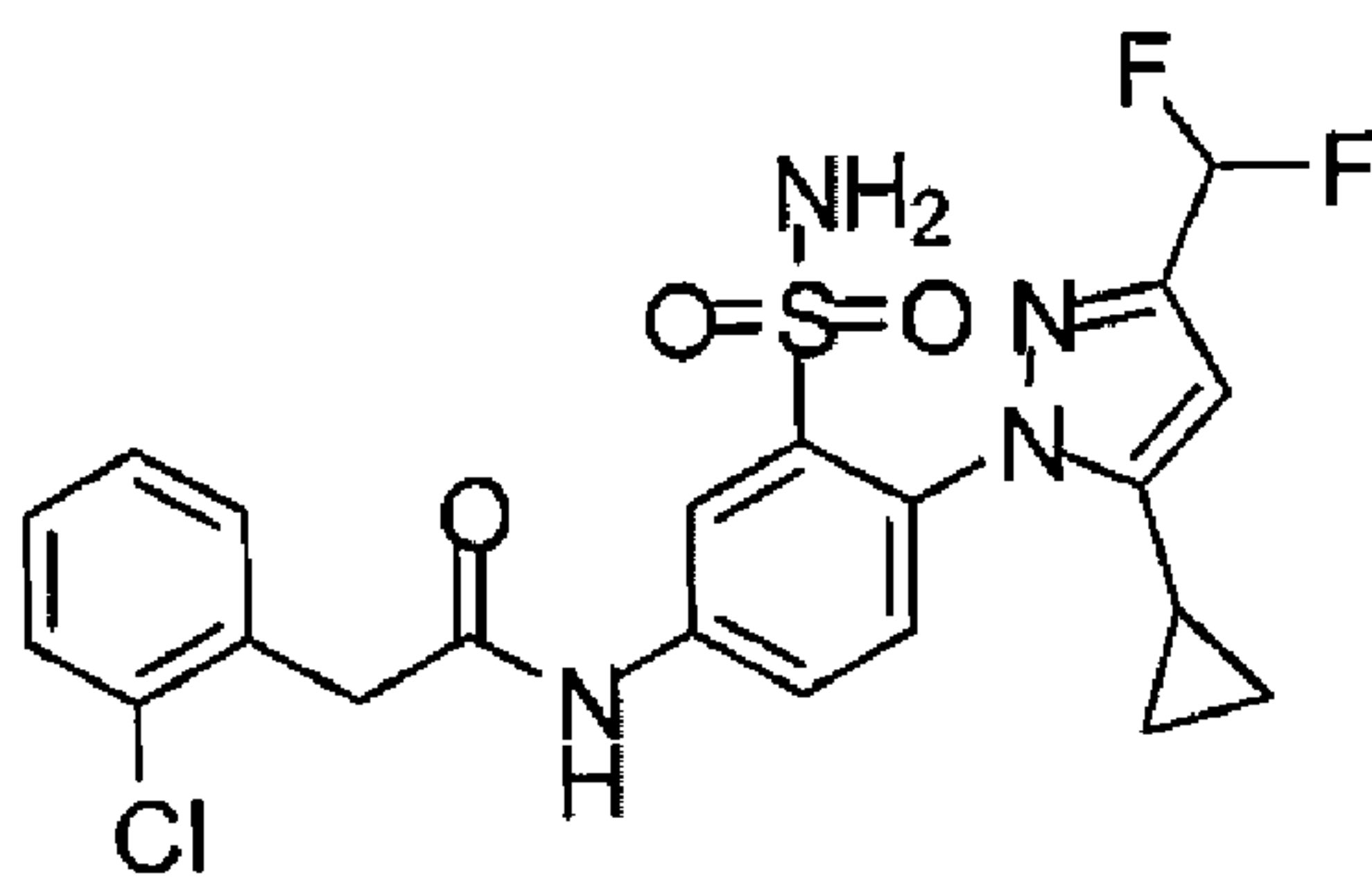
中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125 $\times$ 30mm, 乙腈/水+ 0.1%氨水(32%))純化兩次(4 mg, 0.00907 mmol, 經4個步驟之產率為1%, 80%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.95$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 441$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.92 (s, 2H), 6.75 - 6.78 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.31 - 7.36 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.82 (s, 1H)。

實例13

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[5-環丙基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺



根據一般程序GP1.2、GP2.3、GP3.3及GP4.2, 將*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-5-硝基苯磺醯胺(350 mg, 0.95 mmol)、5-環丙基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑(224 mg, 1.42 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(202 mg, 1.18 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化, 隨後藉由另一製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化(12.7 mg, 0.0264 mmol, 經4個步驟之產率為3%, 90%純度)。

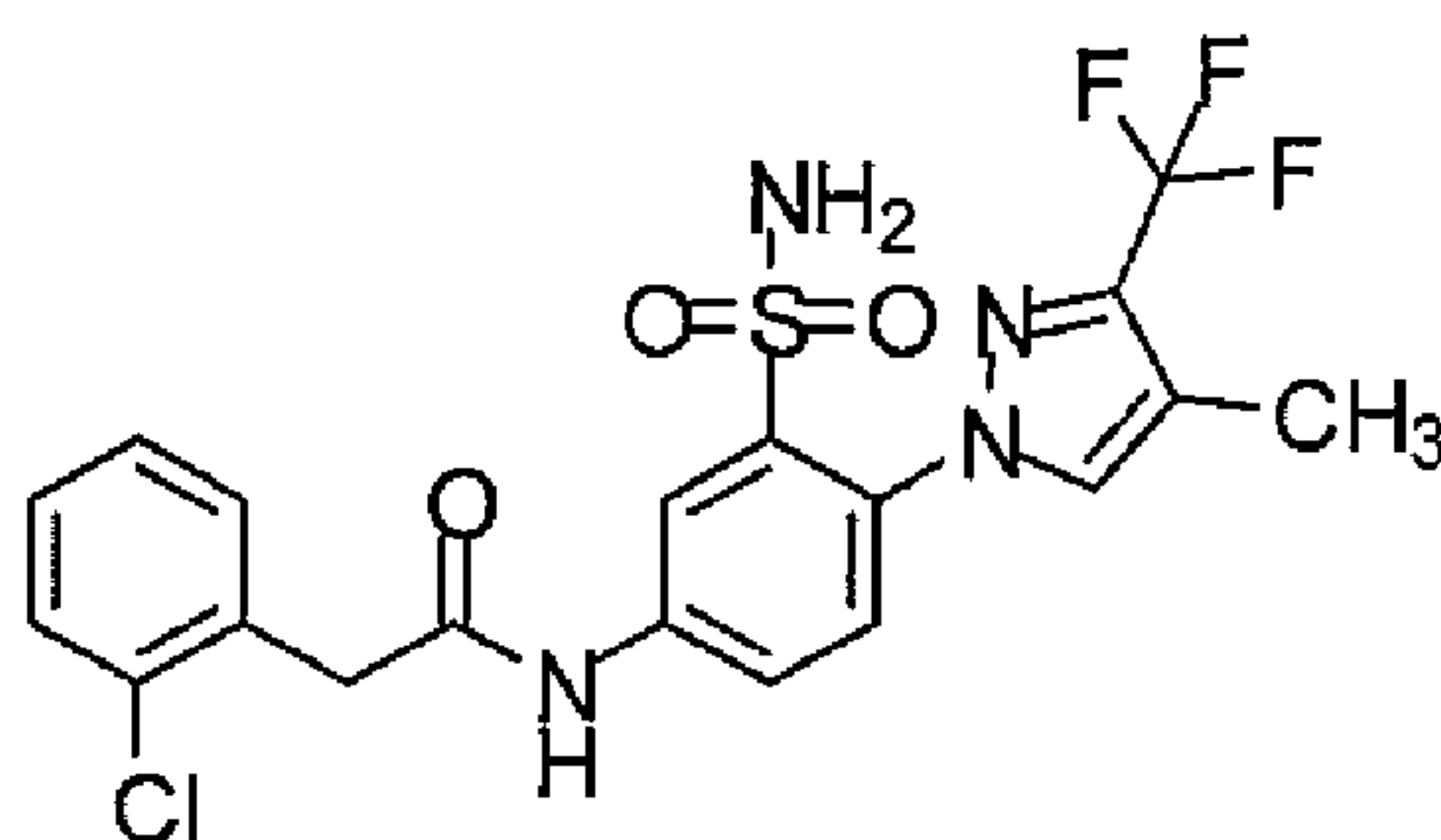
LC-MS (方法A): $R_t = 1.19$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 481$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 0.70 - 0.75 (m, 2H), 0.76 -

0.84 (m, 2H), 1.52 - 1.60 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.84 (s, 1H)。

實例14

2-(2-氯苄基)-*N*-{4-[4-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺



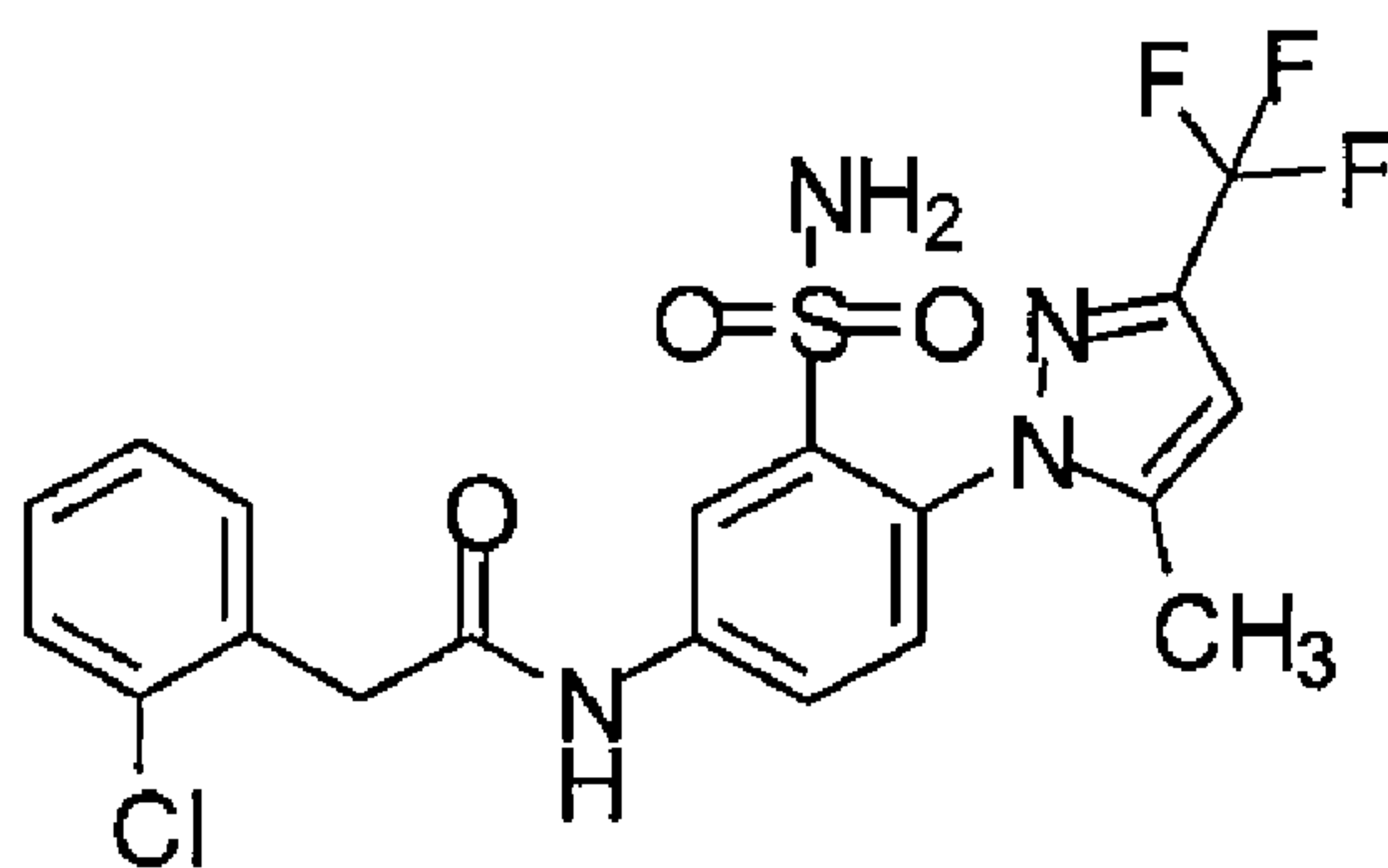
根據一般程序GP1.2、GP2.4、GP3.2及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、4-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑(291 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苄基)乙酸(255 mg, 1.50 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))、隨後另一製備型HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化兩次(43 mg, 0.0909 mmol，經4個步驟之產率為7%，97%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.18$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 473$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 2.19 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.83 (s, 1H)。

實例15

2-(2-氯苄基)-*N*-{4-[5-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺



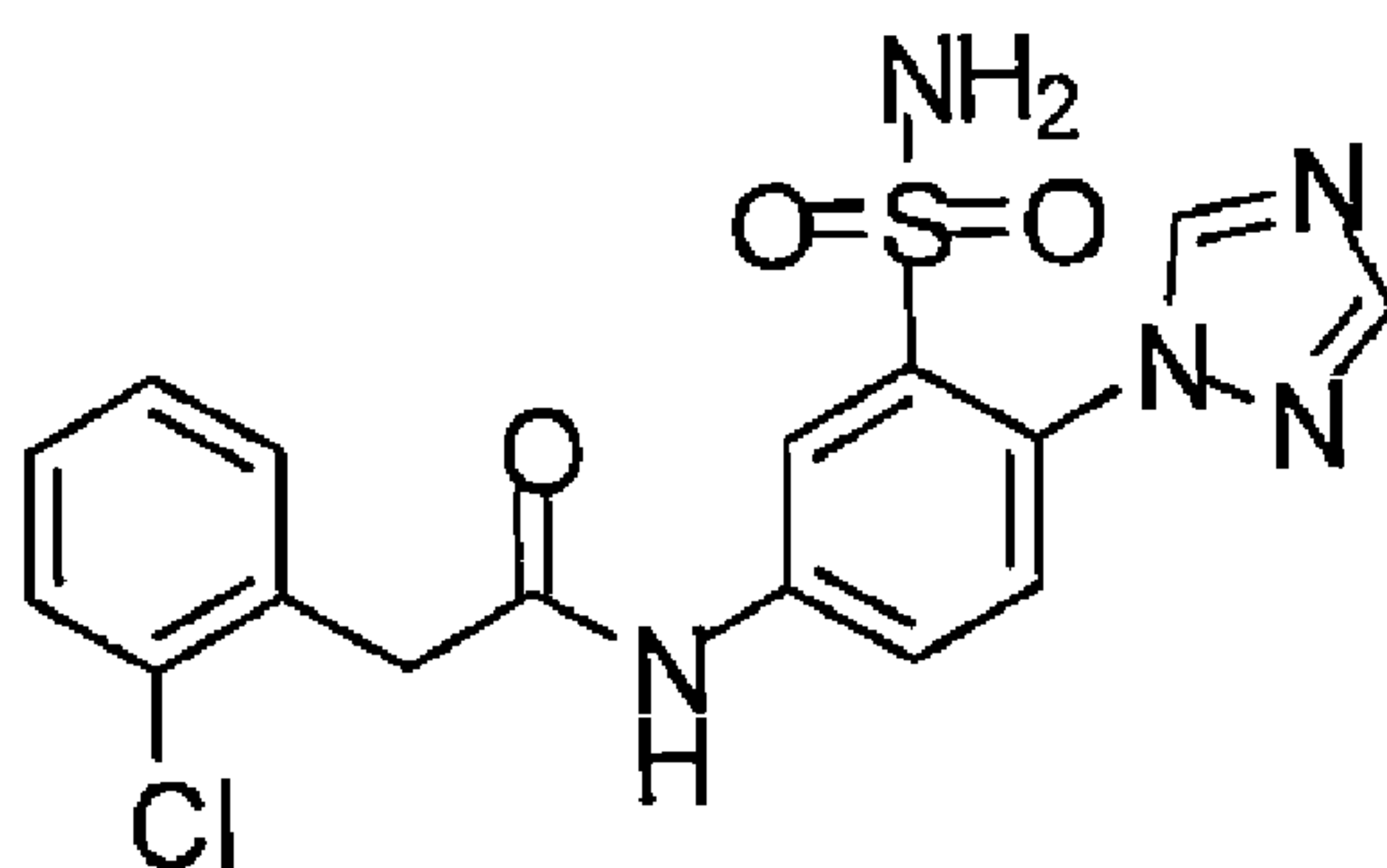
根據一般程序GP1.2、GP2.4、GP3.2及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、5-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑(291 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(268 mg, 1.57 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化兩次(36.5 mg, 0.0772 mmol，經4個步驟之產率為6%，98%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.13$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 473$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 2.12 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.88 (s, 1H)。

實例16

2-(2-氯苯基)-*N*-[3-胺磺醯基-4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙醯胺



根據一般程序GP1.2、GP2.3、GP3.4及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、1*H*-1,2,4-三唑(134 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(303 mg, 1.77 mmol)轉化(未純化中間體)成

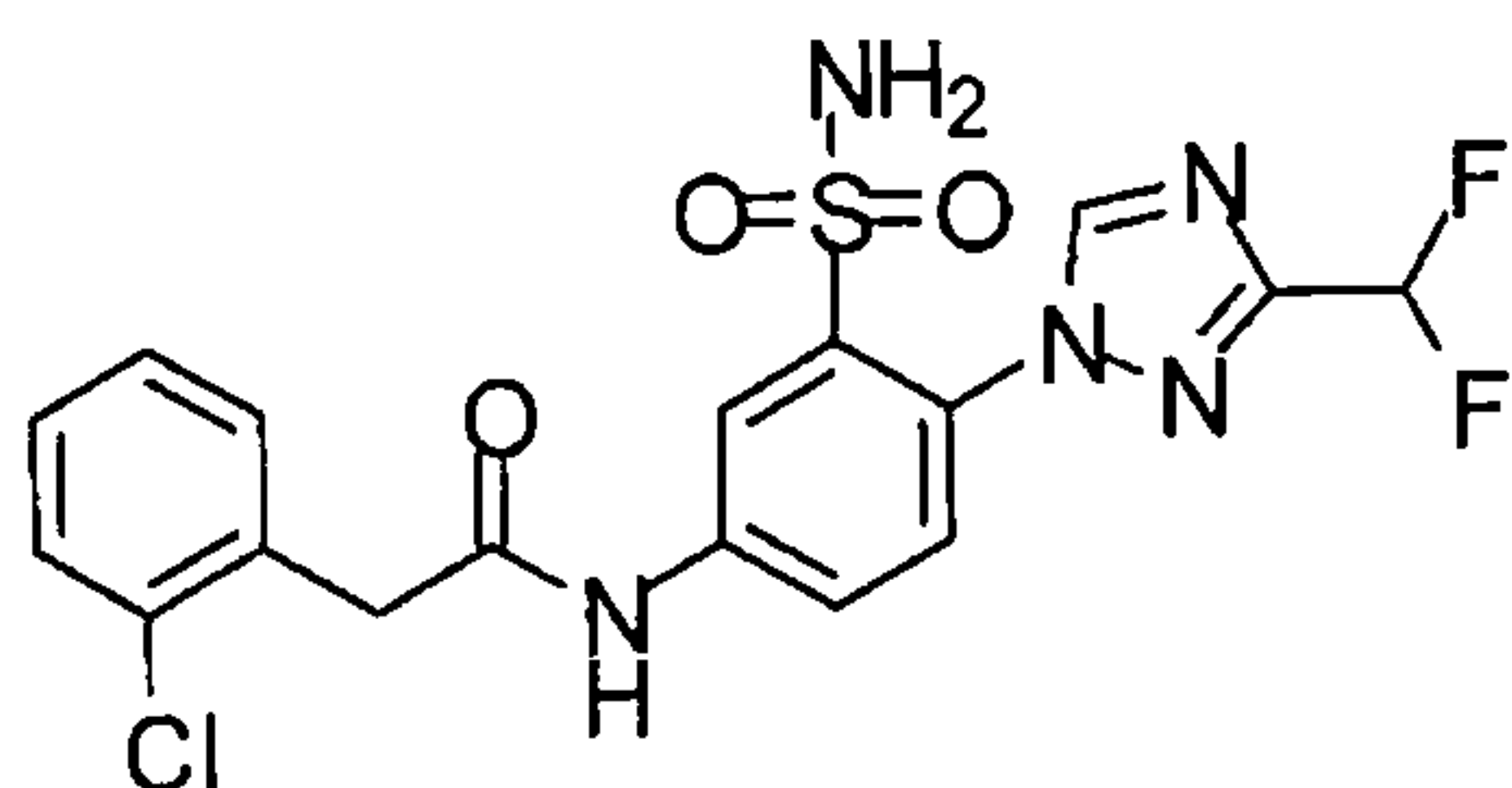
標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(27 mg, 0.0689 mmol, 經4個步驟之產率為5%, 97%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.68$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 392$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 3.92 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 4H), 7.59 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.85 (s, 1H)。

實例17

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[3-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺



將2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[3-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺(112 mg, 0.189 mmol)溶於二氯甲烷(5 mL)在並使用三氟乙酸(129 mg, 1.14 mmol)處理, 隨後在室溫下攪拌過夜並在55 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌一小時。在真空中濃縮並使用二氯甲烷及碳酸氫鈉溶液萃取。使用二氯甲烷將水相再萃取兩次並使用1-丁醇萃取兩次。使用鹽水洗滌合併之有機相, 藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮。藉由HPLC純化以得到標題化合物(5 mg, 0.0113 mmol, 6%, 95%純度)。

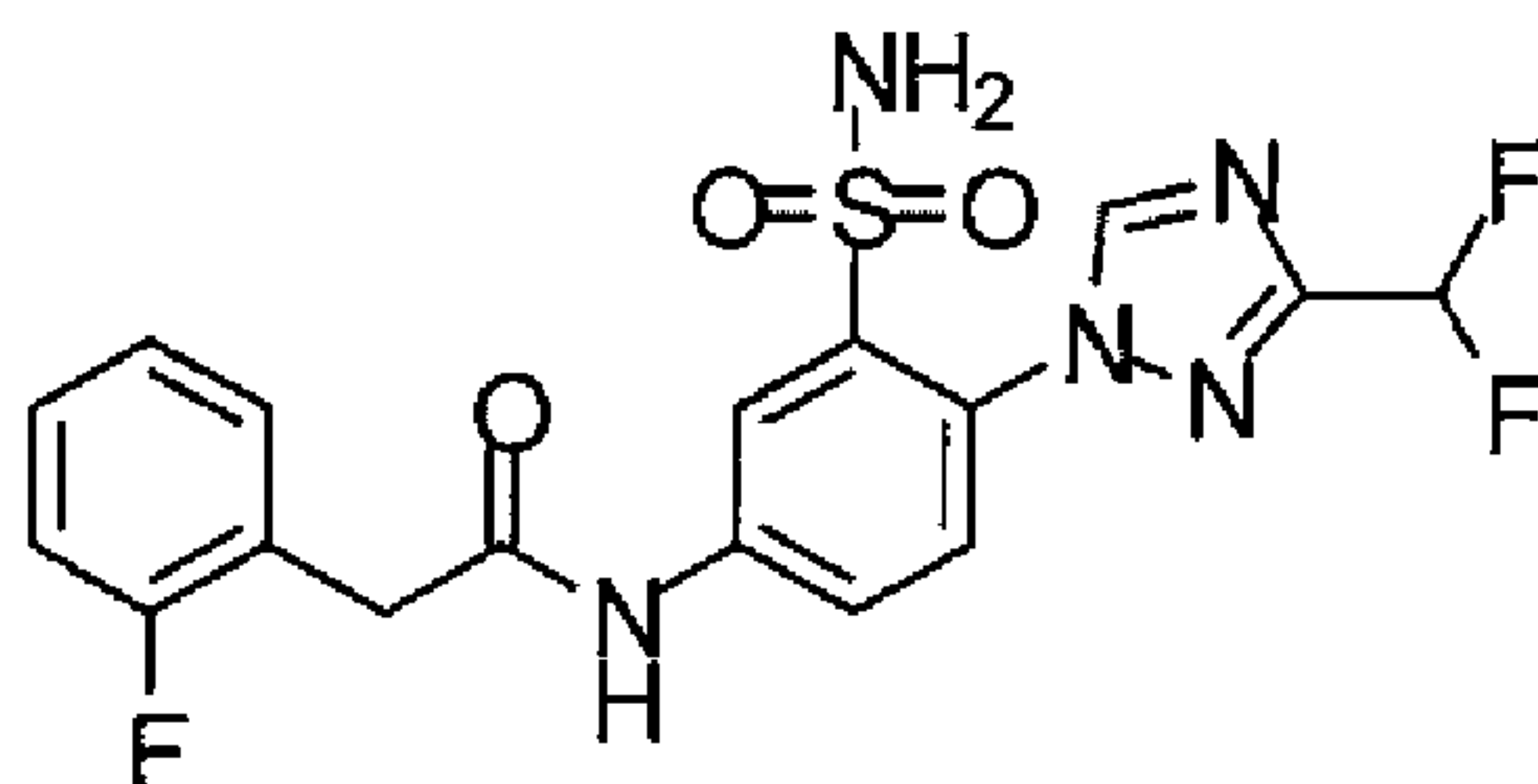
LC-MS (方法B): $R_t = 0.79$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 442$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 3.93 (s, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.97

(dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.90 (s, 1H)。

實例18

N-{4-[3-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺



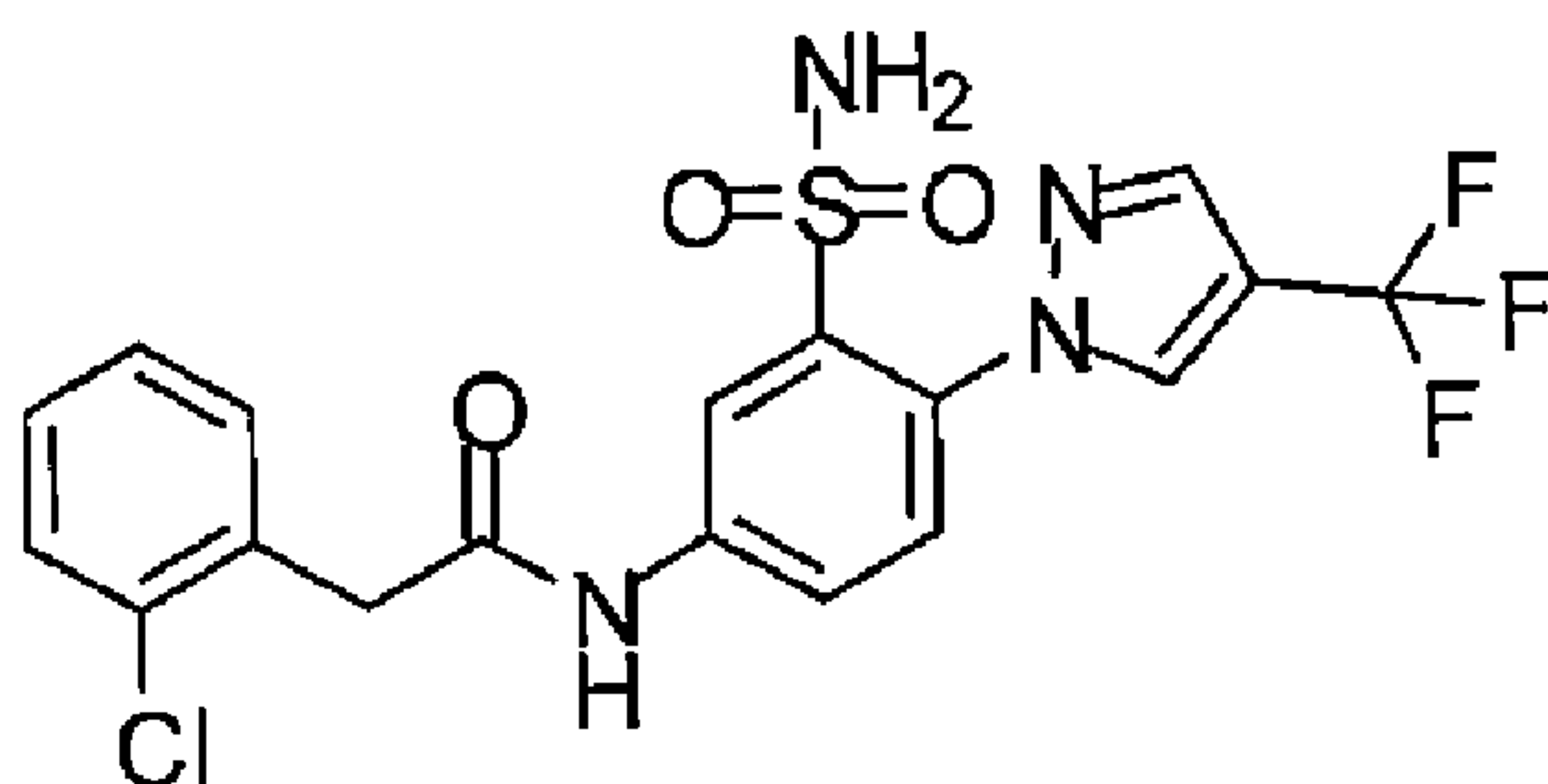
將*N*-{4-[3-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺(94 mg, 0.163 mmol)溶於二氯甲烷(5 mL)中並使用三氟乙酸(112 mg, 0.979 mmol)處理，隨後在室溫下攪拌過夜並在55℃下攪拌一小時。在真空中濃縮並使用二氯甲烷及碳酸氫鈉溶液萃取。使用二氯甲烷將水相再萃取兩次並使用1-丁醇萃取兩次。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由沃特曼過濾器乾燥並在真空中濃縮。藉由HPLC純化以得到標題化合物(2 mg, 0.00470 mmol, 3%，98%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.70$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 426$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 3.82 (s, 2H), 7.07 - 7.37 (m, 4H), 7.39 - 7.44 (m, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.86 (s, 1H)。

實例19

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺



將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(22.3 g, 48.9 mmol)溶於DMF (460 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(12.5 g, 73.3 mmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(25.3 g, 195 mmol)及HATU (27.9 g, 73.3 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。然後在真空中濃縮並使用二氯甲烷及水萃取。使用碳酸氫鈉溶液、鹽水及氯化銨溶液洗滌有機相，藉由硫酸鈉乾燥並在真空中再次濃縮。經保護產物在使用氯化銨洗滌期間已部分地沈澱且取出，然後硫酸鈉乾燥。

將殘餘物及沈澱物溶於二氯甲烷(150 mL)中並使用三氟乙酸(75 mL)處理，隨後在室溫下攪拌過夜。

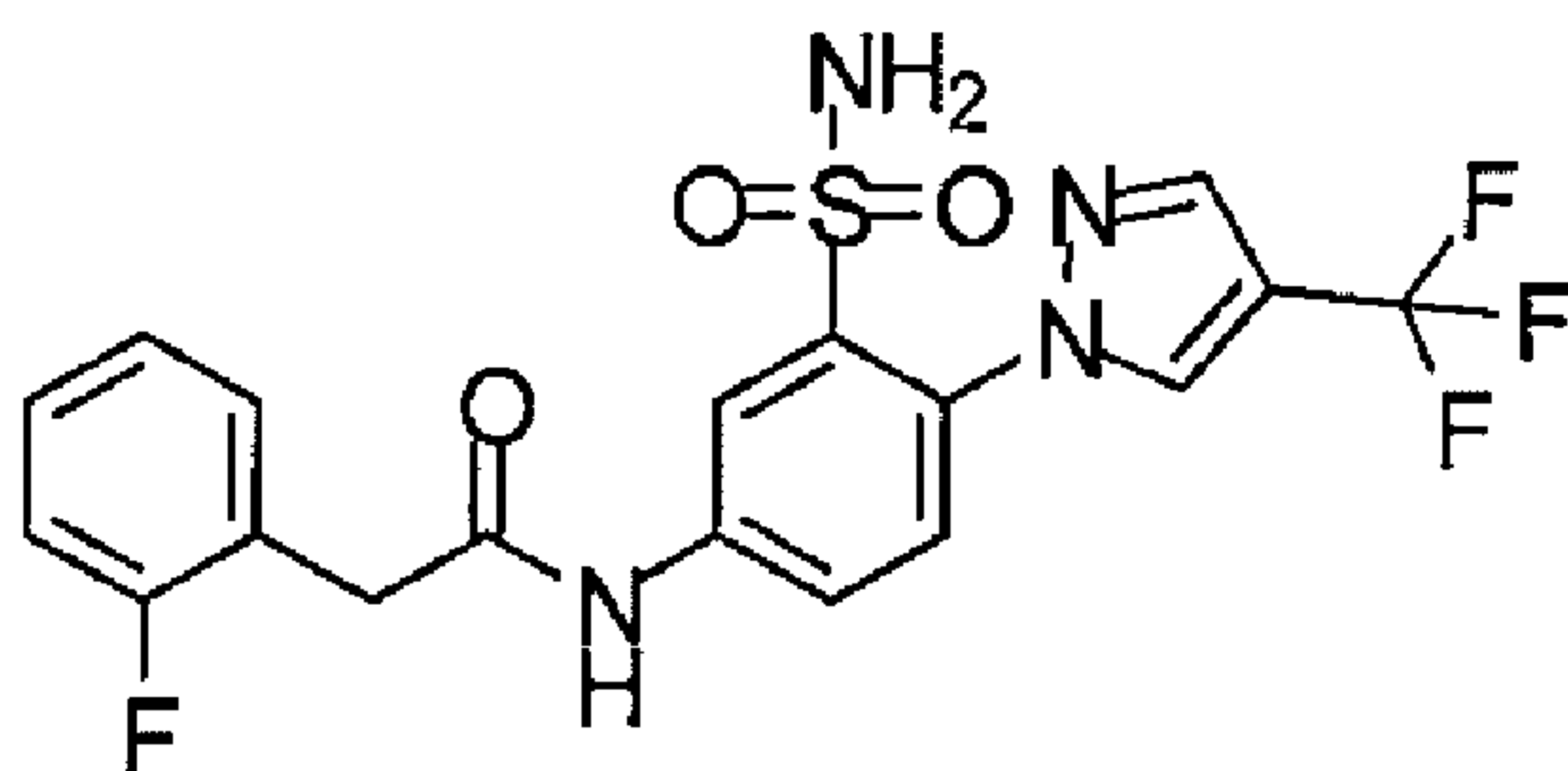
同樣，產物已部分地沈澱且取出。在真空中濃縮剩餘溶液並使用二氯甲烷及水萃取。使用碳酸氫鹽溶液及鹽水洗滌有機相，藉由硫酸鈉乾燥且最後在真空中濃縮。在水性處理期間，產物再次部分地沈澱。將合併之沈澱物部分加上來自有機相之濃縮部分合併並藉由使用回流乙酸乙酯結晶來純化以得到標題化合物(12.3 g, 26.8 mmol，經2個步驟之產率為55%，98%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.06$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 459$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 3.92 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.83 (s, 1H)。

實例20

2-(2-氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺



將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(350 mg, 0.767 mmol)溶於DMF (15 mL)中，隨後添加(2-氟苯基)乙酸(130 mg, 0.843 mmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(496 mg, 3.83 mmol)及HATU (466 mg, 1.23 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。然後在真空中濃縮並使用二氯甲烷及水萃取。使用鹽水洗滌有機相，藉由硫酸鈉乾燥並在真空中再次濃縮。

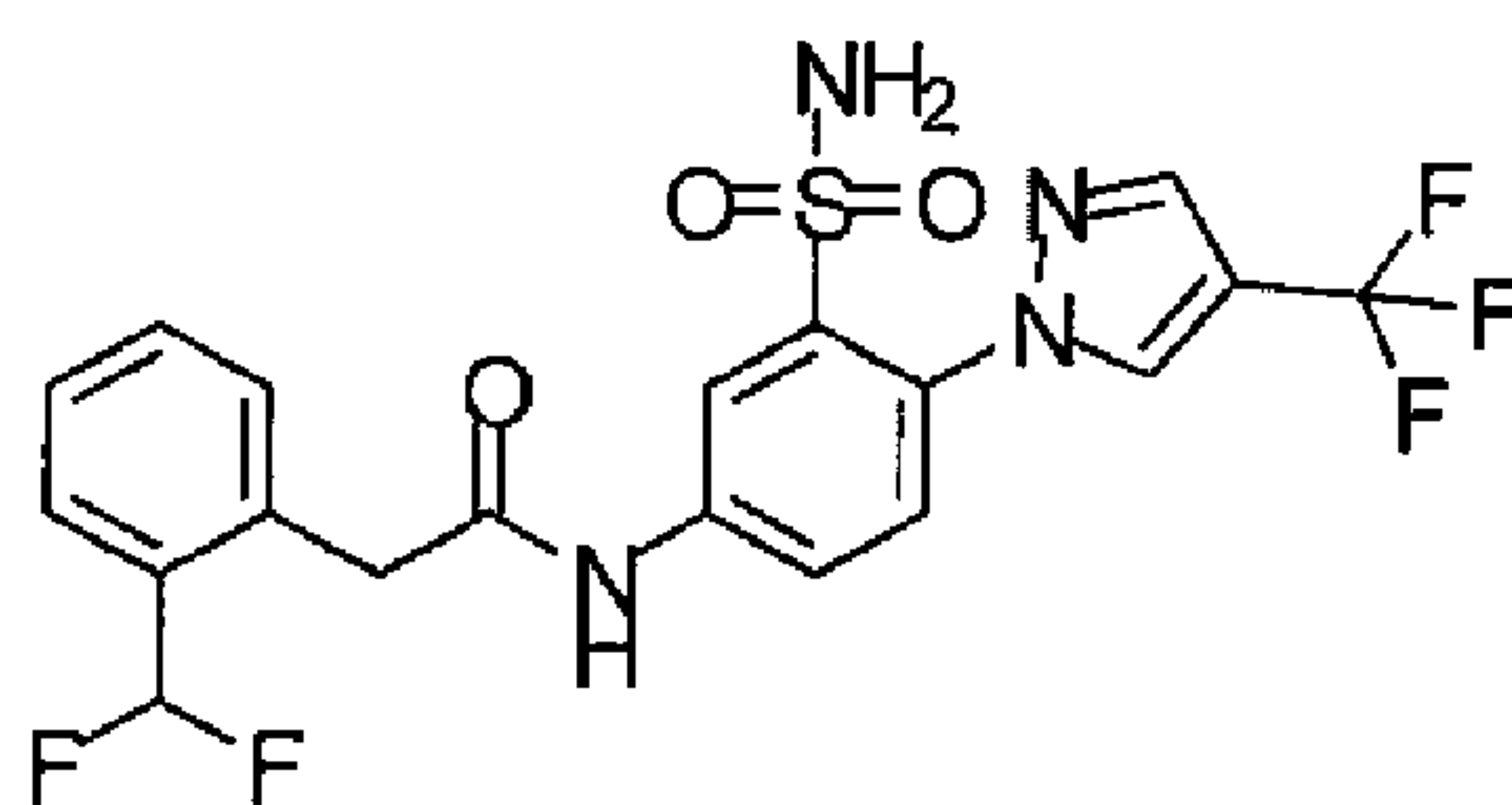
將殘餘物溶於二氯甲烷(10 mL)中並使用三氟乙酸(4.37 g, 38.3 mmol)處理，隨後在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮並藉由製備型HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化以得到標題化合物(60.5 mg, 0.137 mmol，經2個步驟之產率為18%，98%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.10$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 443$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 3.82 (s, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 2H), 7.31 - 7.49 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.82 (s, 1H)。

實例21

2-[2-(二氟甲基)苯基]-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺



將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(350 mg, 0.767 mmol)溶於DMF (15 mL)中，隨後添加[2-(二氟甲基)苯基]乙酸(157 mg, 0.843 mmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(496 mg, 3.83 mmol)及HATU (466 mg, 1.23 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。然後在真空中濃縮並使用二氯甲烷及水萃取。使用鹽水洗滌有機相，藉由硫酸鈉乾燥並在真空中再次濃縮。

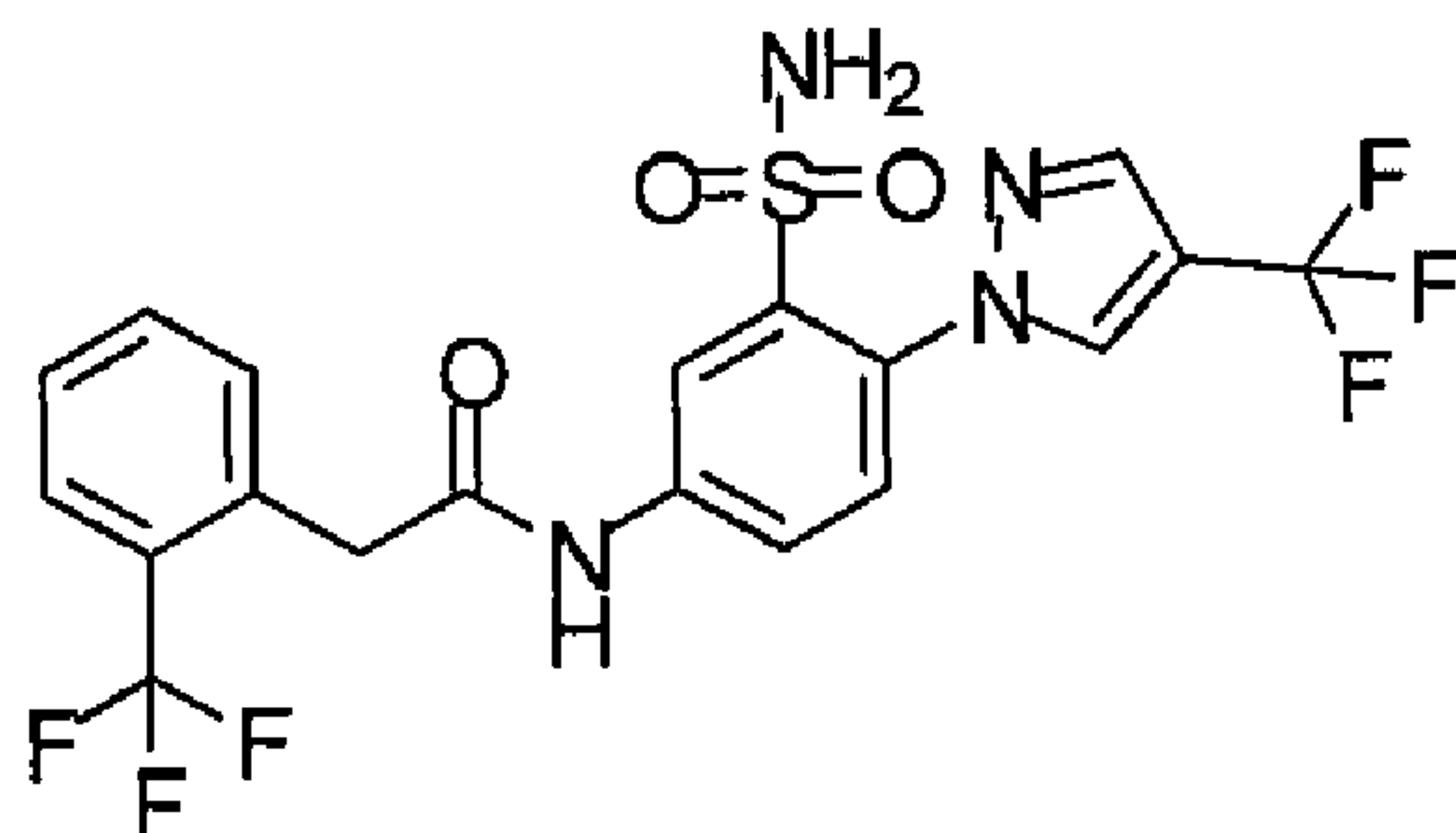
將殘餘物溶於二氯甲烷(10 mL)中並使用三氟乙酸(4.37 g, 38.3 mmol)處理，隨後在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮並藉由製備型HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化以得到標題化合物(65 mg, 0.137 mmol，經2個步驟之產率為18%，95%純度)。

LC-MS (方法A): R_t = 1.14 min ; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 3.95 (s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.41 - 7.48 (m, 4H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.81 (s, 1H)。

實例22

N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺



將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(350 mg, 0.767 mmol)溶於DMF (15 mL)中，隨後添加[2-(三氟甲基)苯基]乙酸(172 mg, 0.843 mmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(496 mg, 3.83 mmol)及HATU (466 mg, 1.23 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。然後在真空中濃縮並使用二氯甲烷及水萃取。使用鹽水洗滌有機相，藉由硫酸鈉乾燥並在真空中再次濃縮。

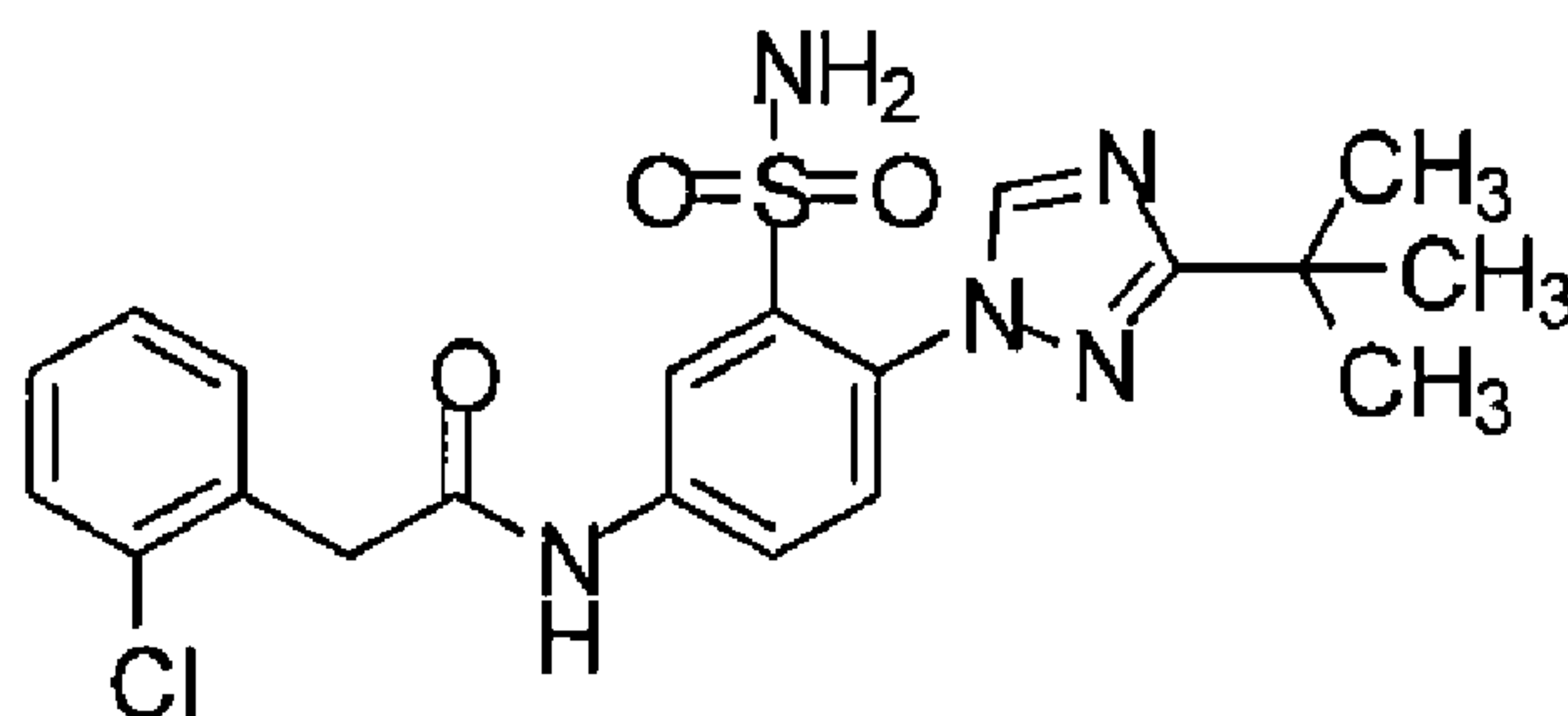
將殘餘物溶於二氯甲烷(10 mL)中並使用三氟乙酸(4.37 g, 38.3 mmol)處理，隨後在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮並藉由製備型HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化以得到標題化合物(48 mg, 0.0975 mmol，經2個步驟之產率為13%，95%純度)。

LC-MS (方法A): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 4.01 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.49 - 7.63 (m, 3H), 7.65 - 7.76 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.82 (s, 1H)。

實例23

***N*-[4-(3-第三丁基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺**



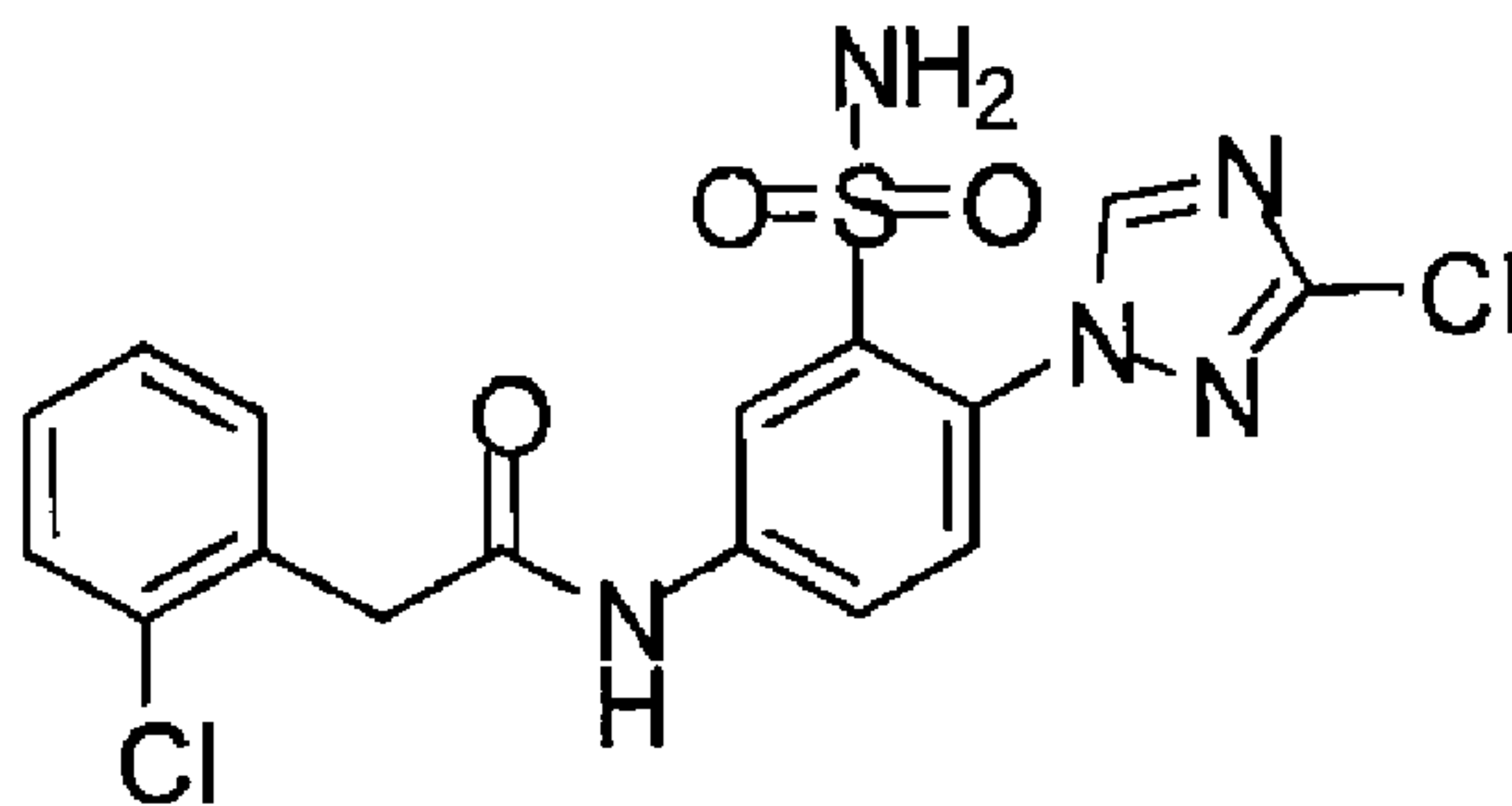
根據一般程序GP1.2、GP2.4、GP3.4及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、3-第三丁基-1*H*-1,2,4-三唑(242 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(296 mg, 1.74 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(96 mg, 0.214 mmol，經4個步驟之產率為17%，97%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.92$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 448$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.34 (s, 9H), 3.92 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 4H), 7.63 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.83 (s, 1H)。

實例24

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(3-氯-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



根據一般程序GP1.2、GP2.1、GP3.4及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、3-氯-1*H*-1,2,4-三唑(201 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(203 mg, 1.19 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ

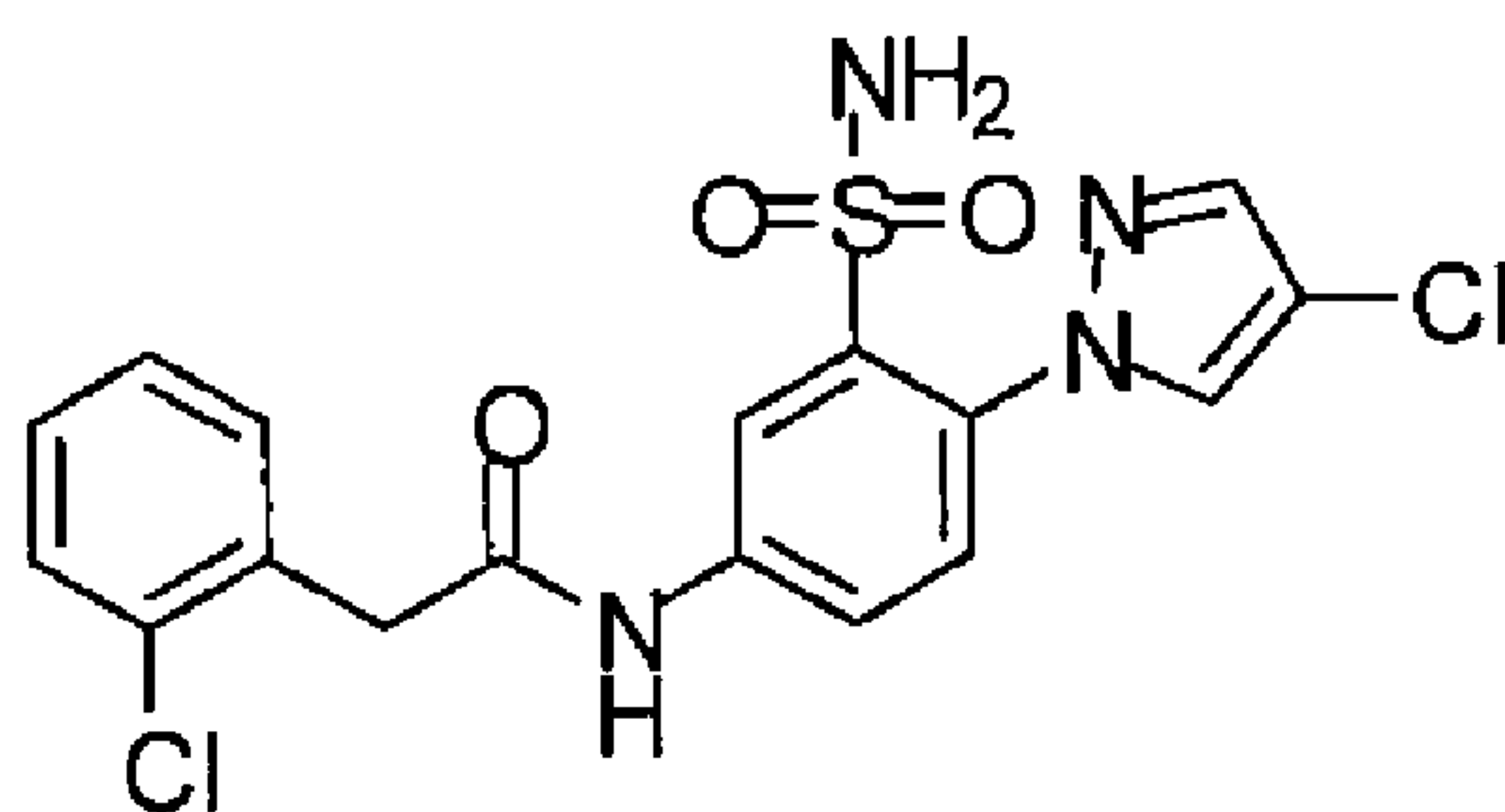
100×30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(9 mg, 0.0211 mmol，經4個步驟之產率為2%，97%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.70$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 426$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.92 (s, 2H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.87 (s, 1H)。

實例25

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



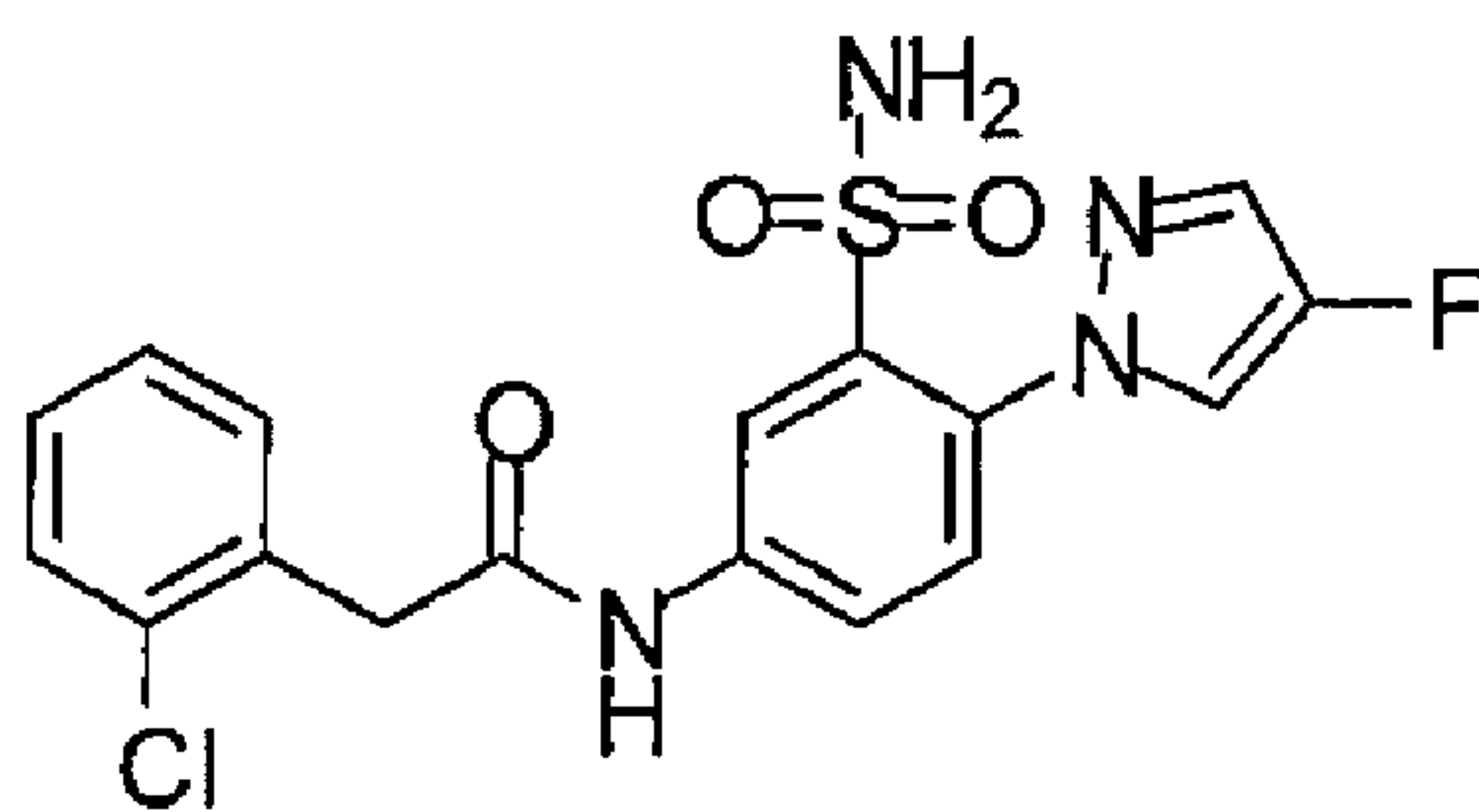
根據一般程序GP1.2、GP2.1、GP3.4及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、4-氯-1*H*-吡唑(199 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(313 mg, 1.83 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(55 mg, 0.129 mmol，經4個步驟之產率為10%，99%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.95$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 425$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.91 (s, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.81 (s, 1H)。

實例26

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



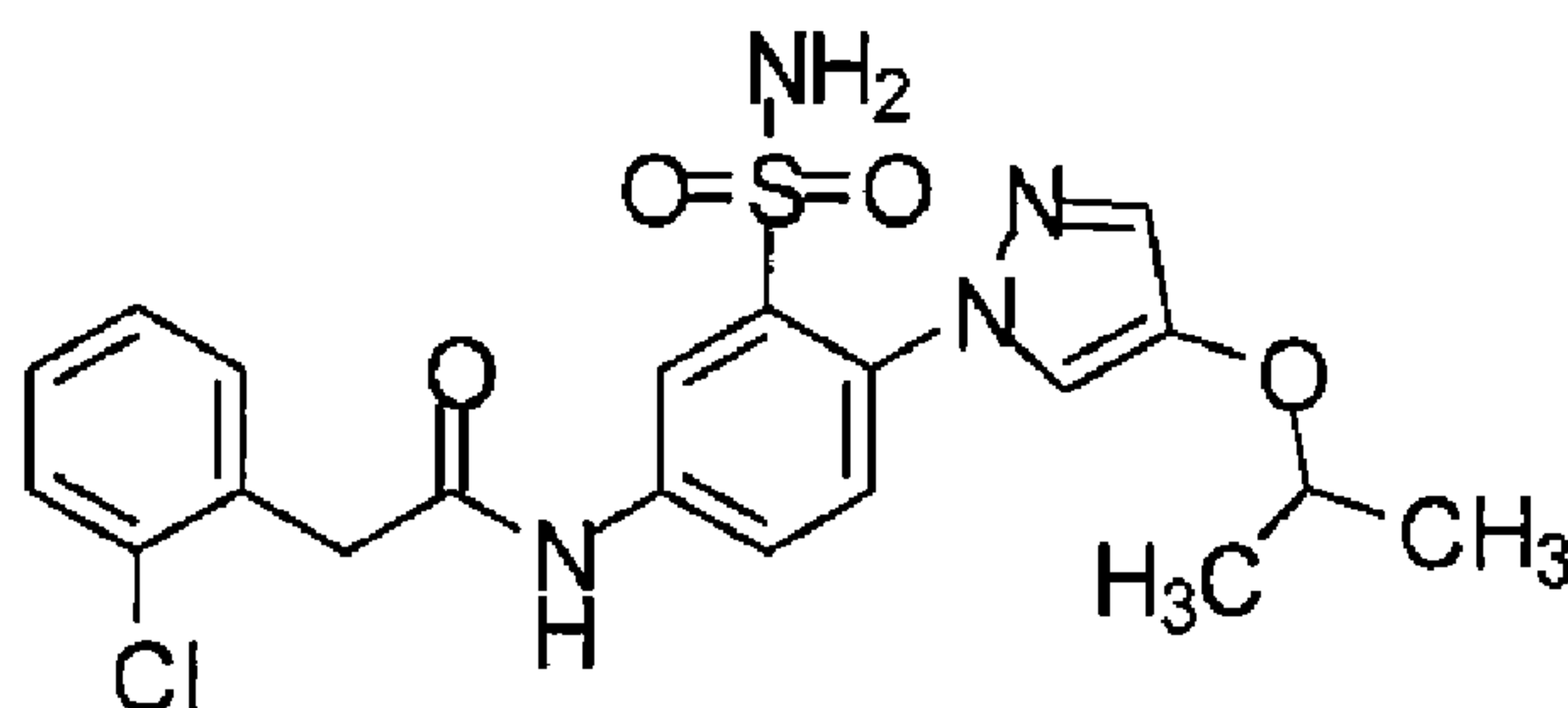
根據一般程序GP1.2、GP2.1、GP3.4及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、4-氟-1*H*-吡唑(167 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(151 mg, 1.89 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(43 mg, 0.105 mmol，經4個步驟之產率為8%，97%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.88$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 409$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.91 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.79 (s, 1H)。

實例27

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-異丙氧基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



根據一般程序GP1.2、GP2.2、GP3.5及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(400 mg, 1.03 mmol)、4-異丙氧基-1*H*-吡唑(196 mg, 1.55 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(264 mg, 1.55 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ

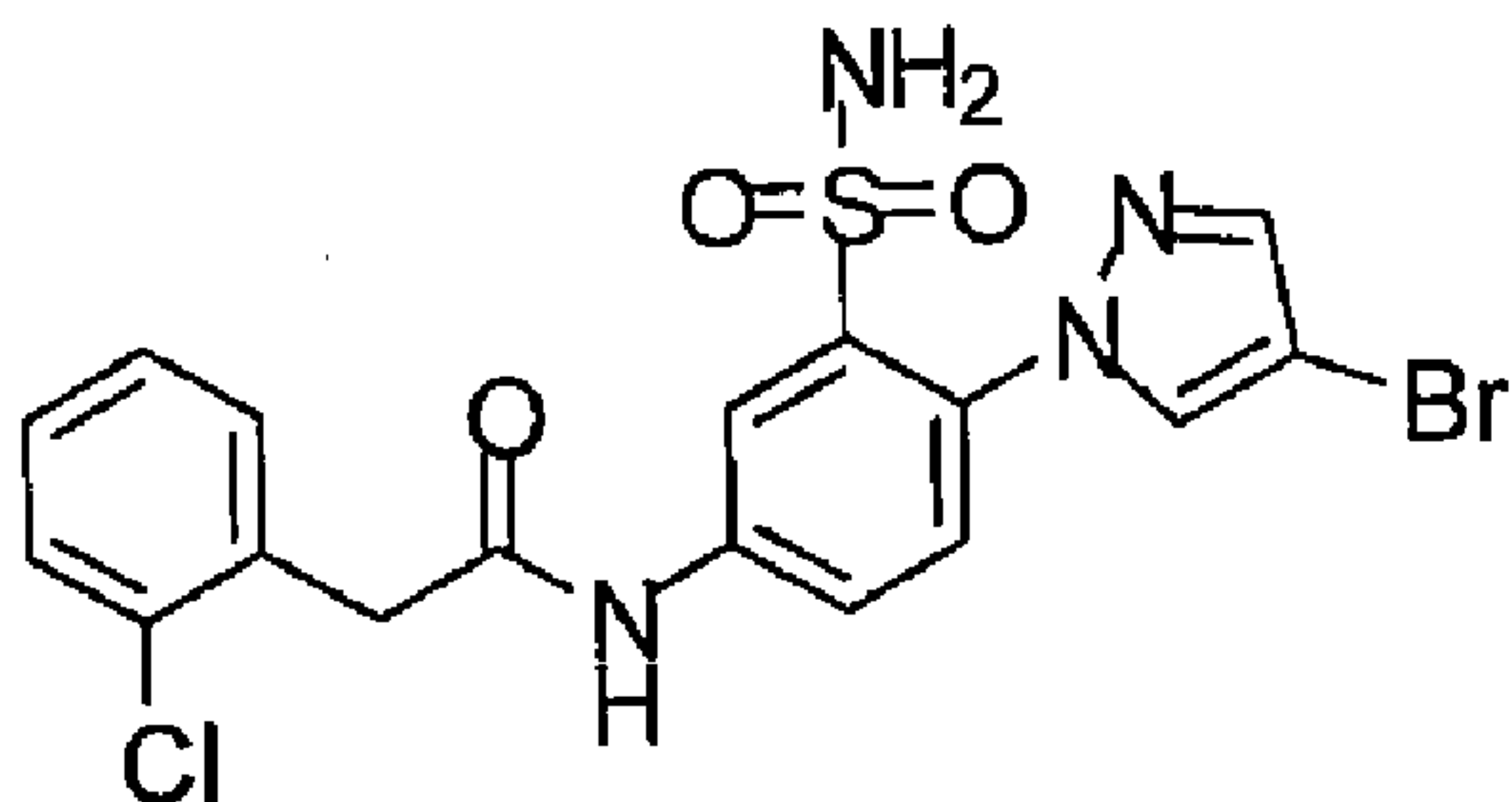
100×30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化(16 mg, 0.0356 mmol，經4個步驟之產率為3%，95%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.13$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 449$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.27 (d, 6H), 3.89 (s, 2H), 4.25 - 4.32 (m, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.38 - 7.48 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.74 (s, 1H)。

實例28

N-[4-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

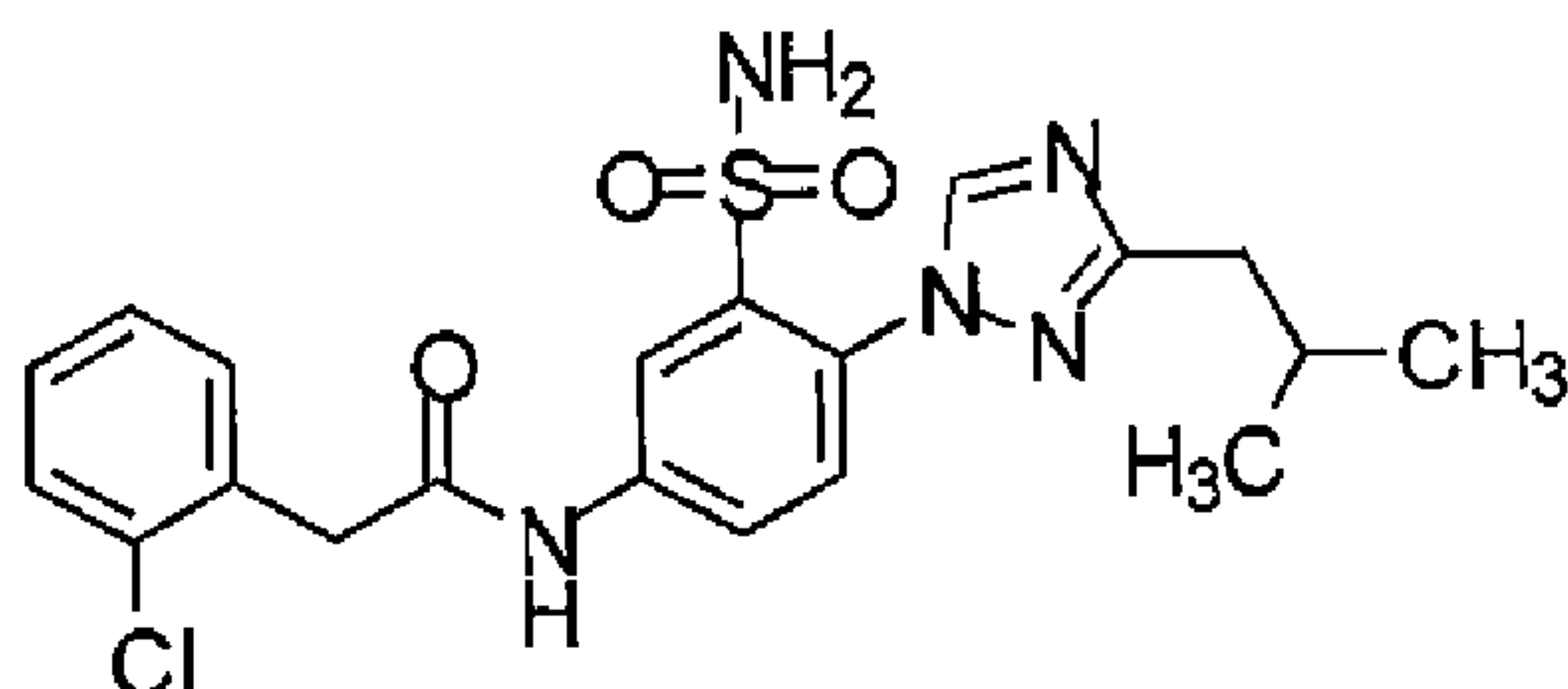


根據一般程序GP1.2、GP2.2、GP3.5及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(400 mg, 1.03 mmol)、4-溴-1*H*-吡唑(228 mg, 1.55 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(264 mg, 1.55 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化(27 mg, 0.0575 mmol，經4個步驟之產率為6%，95%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.10$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 469/471$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.90 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.80 (s, 1H)。

實例29

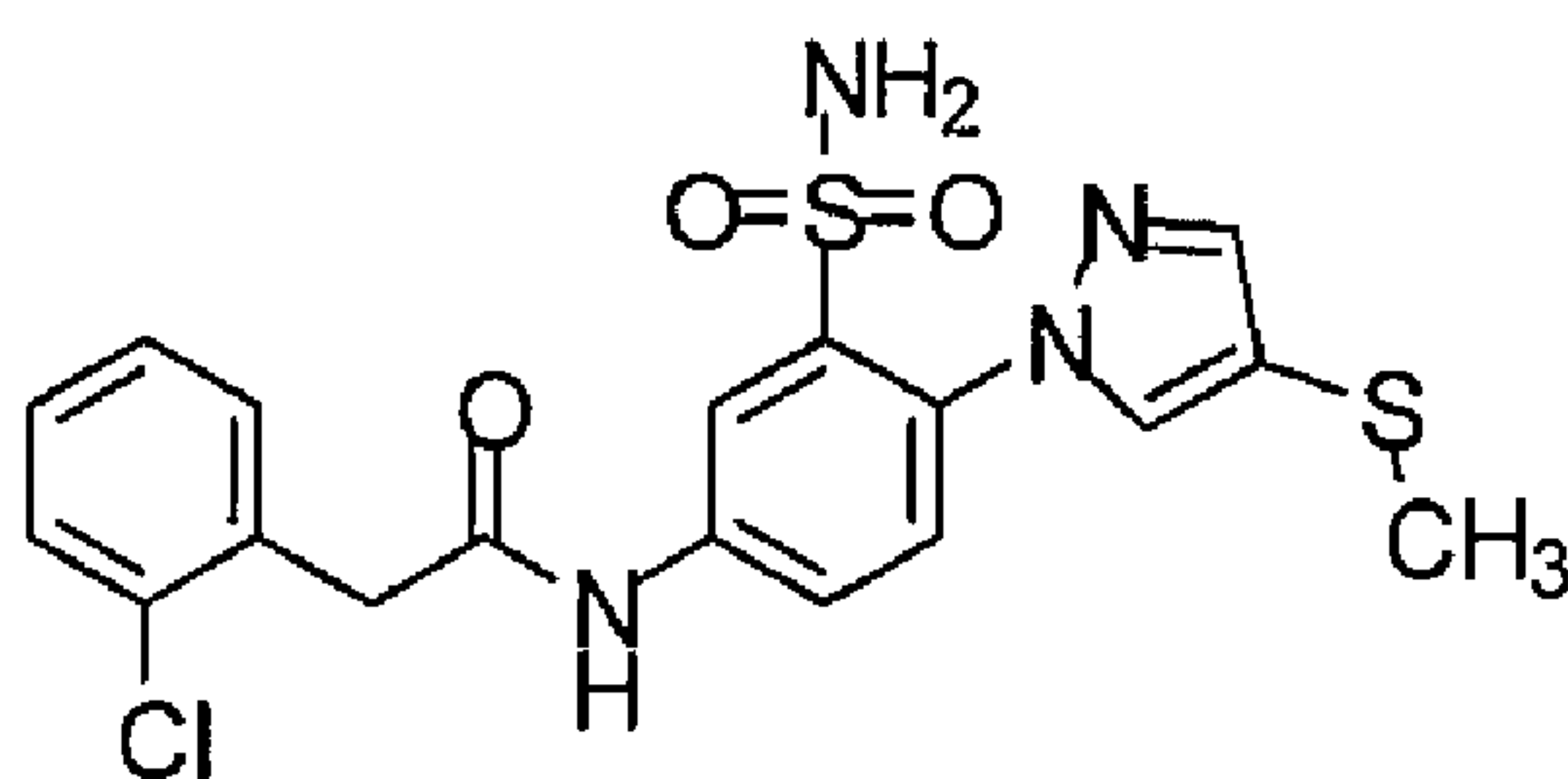
2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(3-異丁基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

根據一般程序GP1.2、GP2.2、GP3.3及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、4-異丁基-1*H*-吡唑(243 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(330 mg, 1.94 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%氨水(32%))純化(27 mg, 0.0603 mmol，經4個步驟之產率為5%，98%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.93$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 448$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.93 (d, 6H), 1.99 - 2.11 (m, 1H), 2.57 (d, 2H), 3.91 (s, 2H), 7.27 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.49 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.82 (s, 1H)。

實例30

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[4-(甲基硫基)-1*H*-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

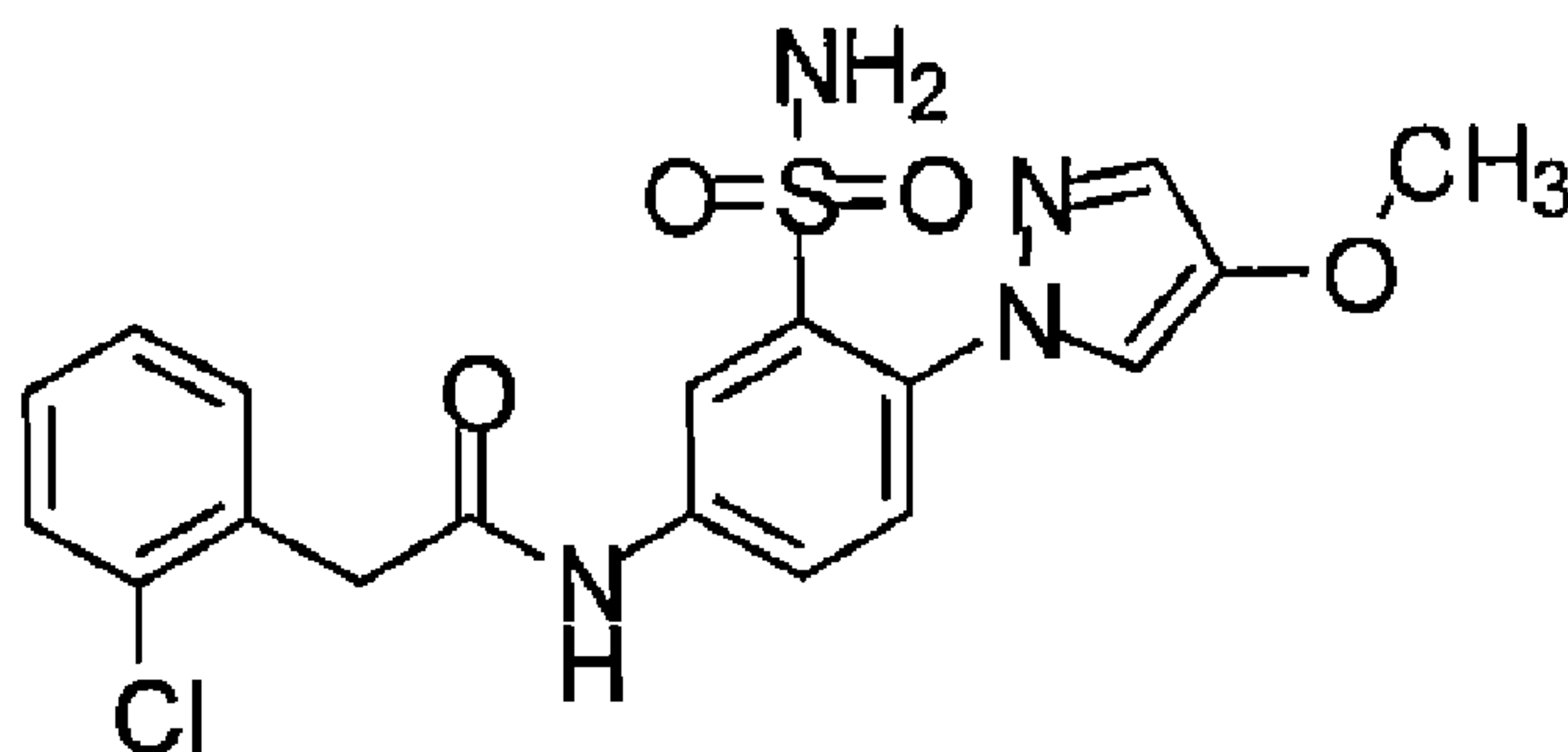
根據一般程序GP1.2、GP2.2、GP3.5及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(400 mg, 1.03 mmol)、4-(甲基硫基)-1*H*-吡唑(177 mg, 1.55 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(264 mg, 1.55 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化(31 mg, 0.0709 mmol，經4個步驟之產率為7%，95%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.09$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 437$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.40 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.39 - 7.49 (m, 4H), 7.54 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.78 (s, 1H)。

實例31

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-甲氧基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



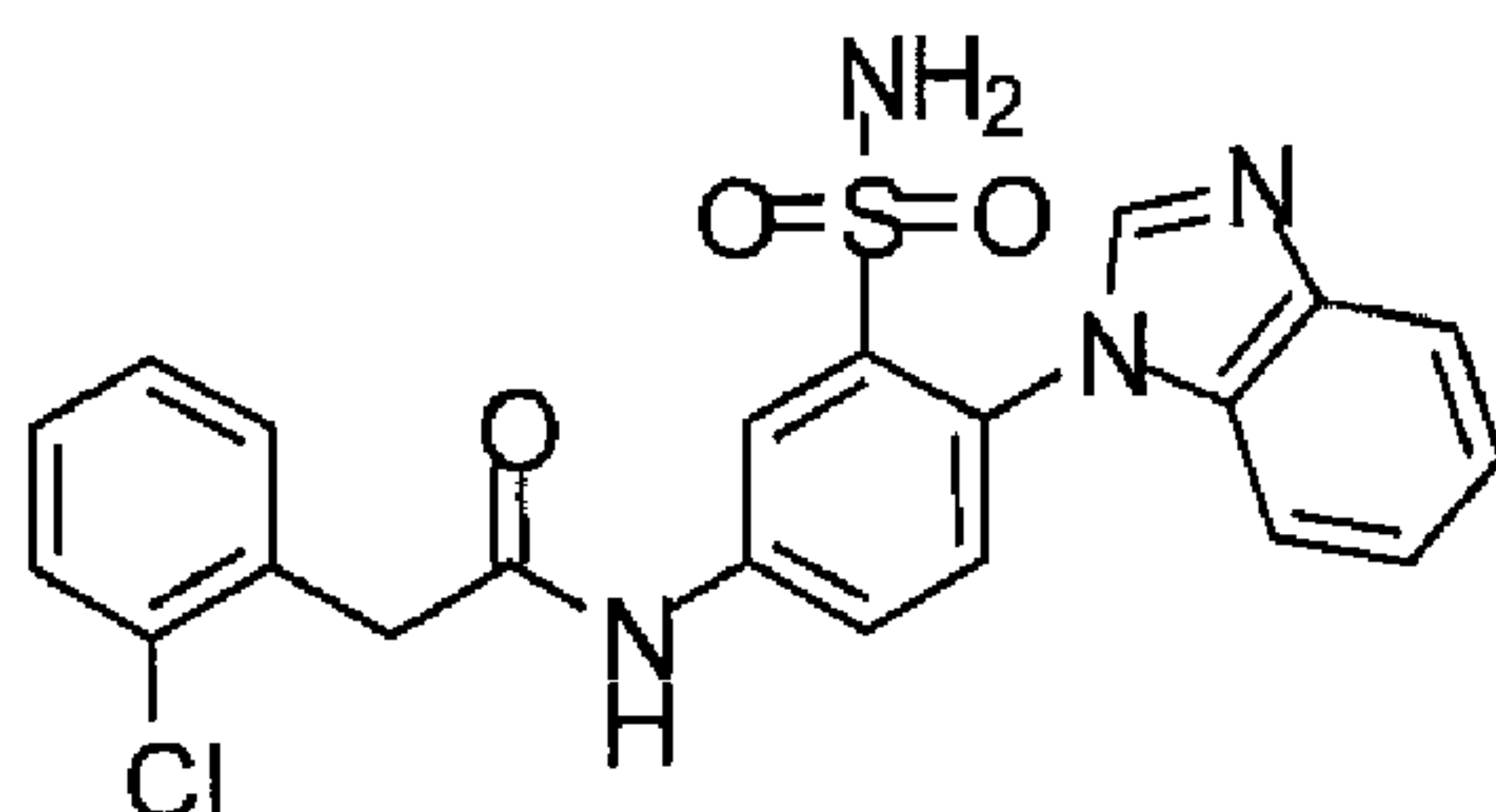
根據一般程序GP1.2、GP2.4、GP3.4及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、4-甲氧基-1*H*-吡唑(190 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(304 mg, 1.78 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(83 mg, 0.0197 mmol，經4個步驟之產率為15%，98%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.90$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 421$ [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.75 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.40 - 7.48 (m, 4H), 7.51 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.74 (s, 1H)。

實例32

N-[4-(1*H*-苯并咪唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺



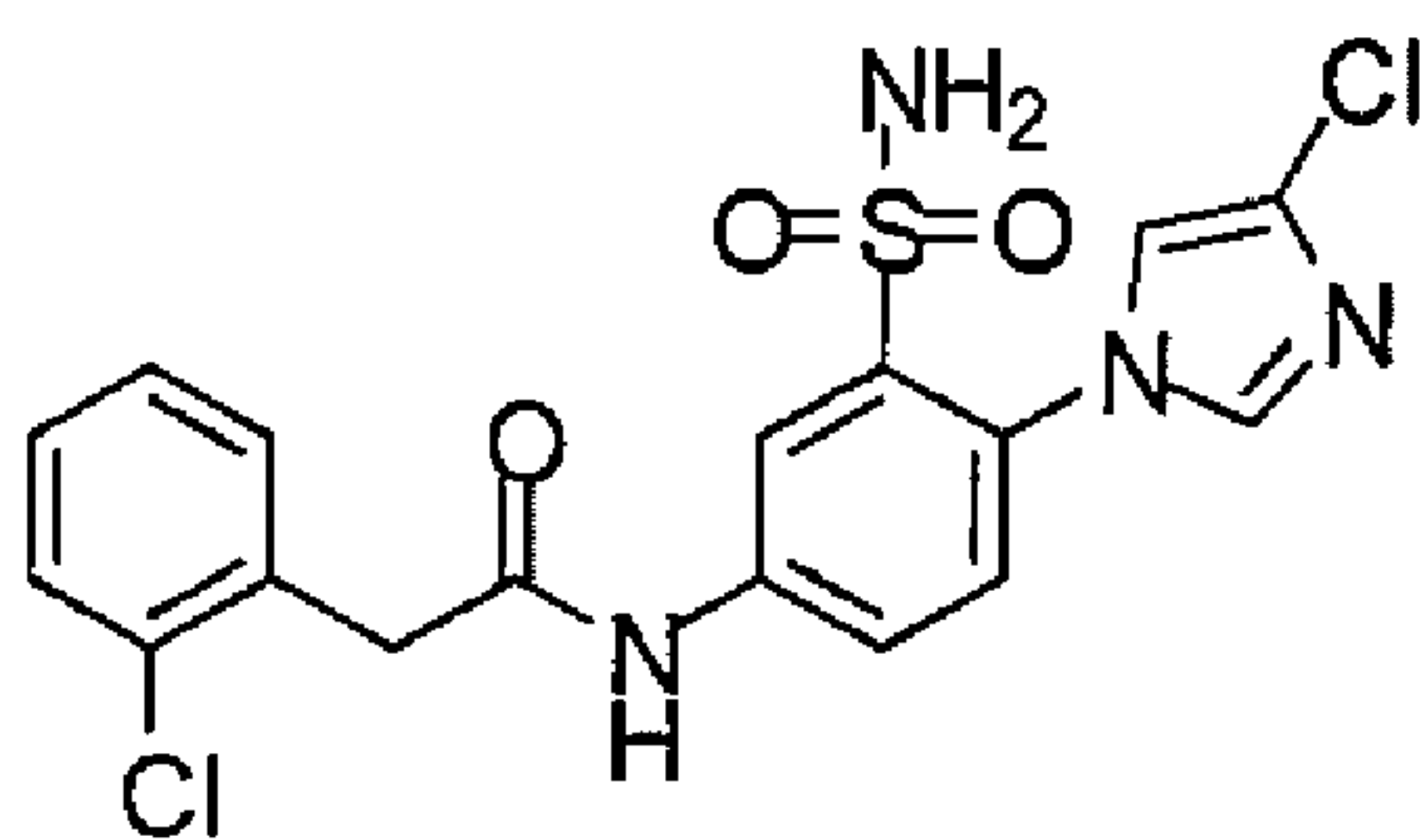
根據一般程序GP1.2、GP2.4、GP3.4及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、1*H*-苯并咪唑(229 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(322 mg, 1.89 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(83 mg, 0.0197 mmol，經4個步驟之產率為15%，98%純度)。

LC-MS (方法B): R_t = 0.83 min ; MS (ESIpos): m/z = 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.94 (s, 2H), 7.07 - 7.12 (m, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 3H), 7.58 (s, 2H), 7.69 - 7.74 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.85 (s, 1H)。

實例33

N-[4-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺



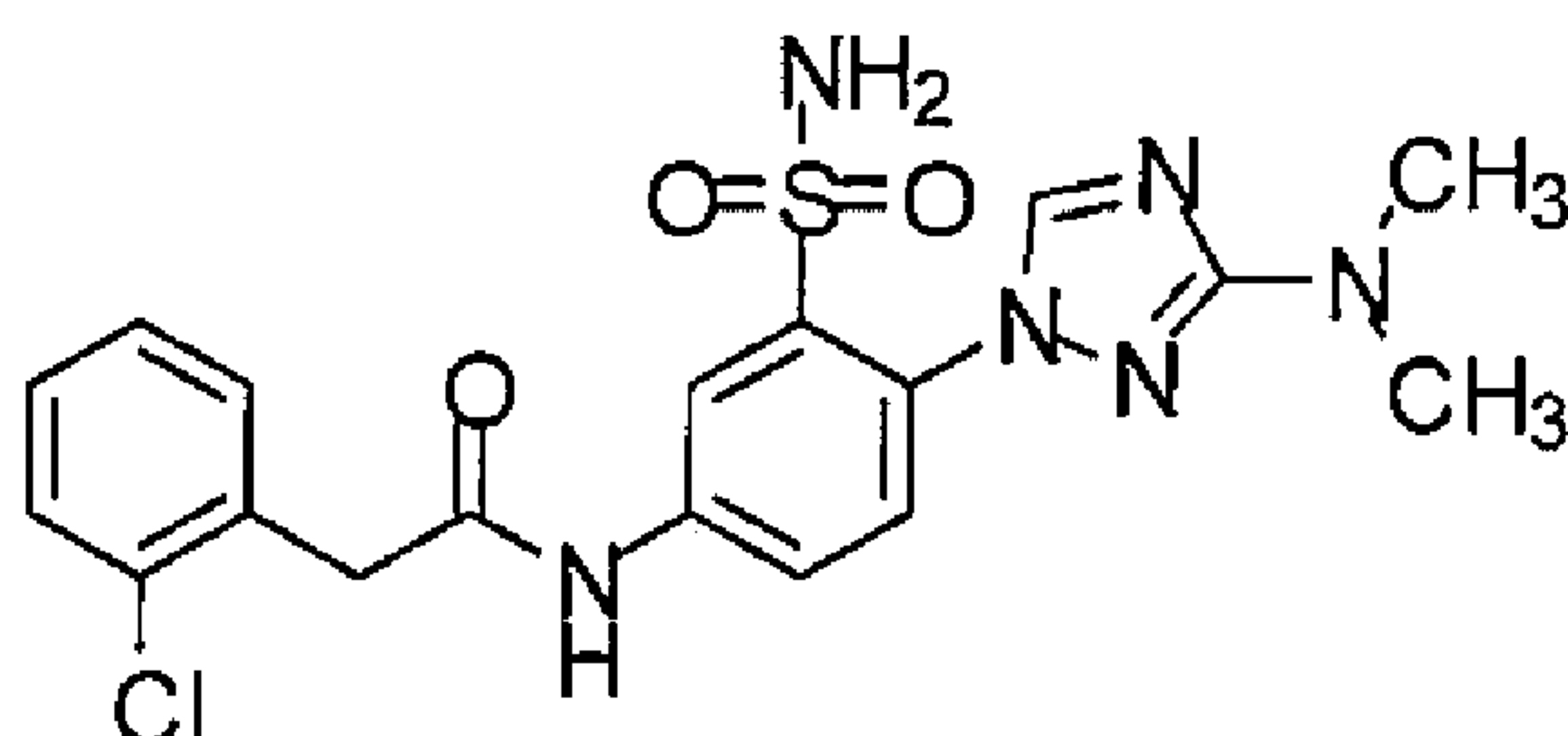
根據一般程序GP1.2、GP2.1、GP3.4及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、4-氯-1*H*-咪唑(199 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(255 mg, 1.50 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化，隨後藉由另一製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 甲醇/水+ 0.1%甲酸)純化(23 mg, 0.0541 mmol，經4個步驟之產率為4%，96%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.75$ min, MS (ESIpos): $m/z = 425$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.90 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.40 - 7.48 (m, 4H), 7.65 (s, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.80 (s, 1H)。

實例34

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[3-(二甲基胺基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺



根據一般程序GP1.2、GP2.4、GP3.4及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、*N,N*-二甲基-1*H*-1,2,4-

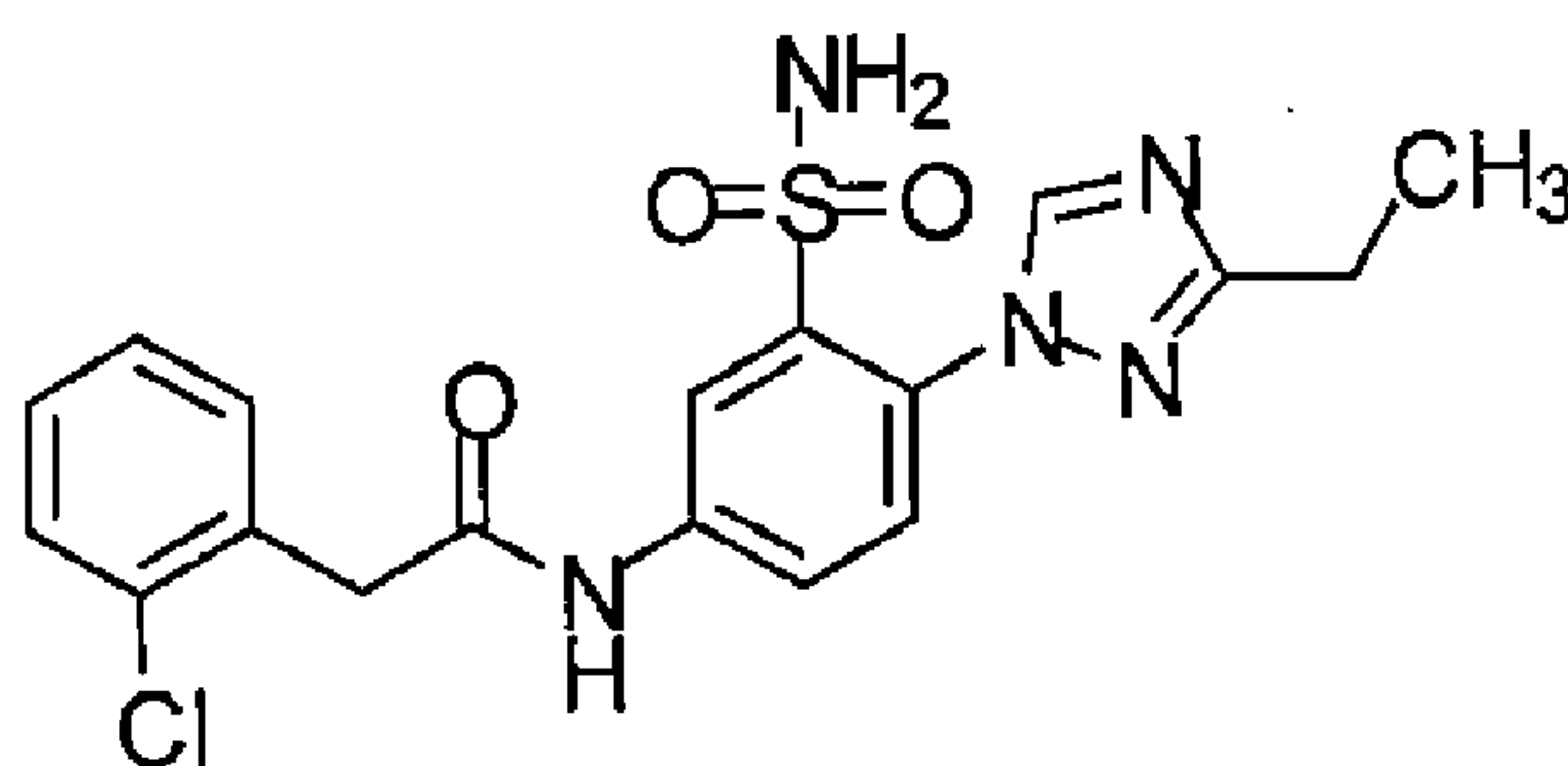
三唑-3-胺(217 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(310 mg, 1.82 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化, 隨後藉由另一製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 甲醇/水+ 0.1%甲酸)純化(45 mg, 0.103 mmol, 經4個步驟之產率為8%, 99%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 435$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.93 (s, 6H), 3.90 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.79 (s, 1H)。

實例35

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(3-乙基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



根據一般程序GP1.2、GP2.4、GP3.4及GP4.2, 將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、3-乙基-1*H*-1,2,4-三唑(188 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(286 mg, 1.67 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化, 隨後藉由另一製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 甲醇/水+ 0.1%甲酸)純化(20 mg, 0.0476 mmol, 經4個步驟之產率為4%, 97%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.75$ min; MS (ESIpos): $m/z = 420$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.25 (t, 3H), 2.73 (q, 2H),

第 283 頁(發明說明書)

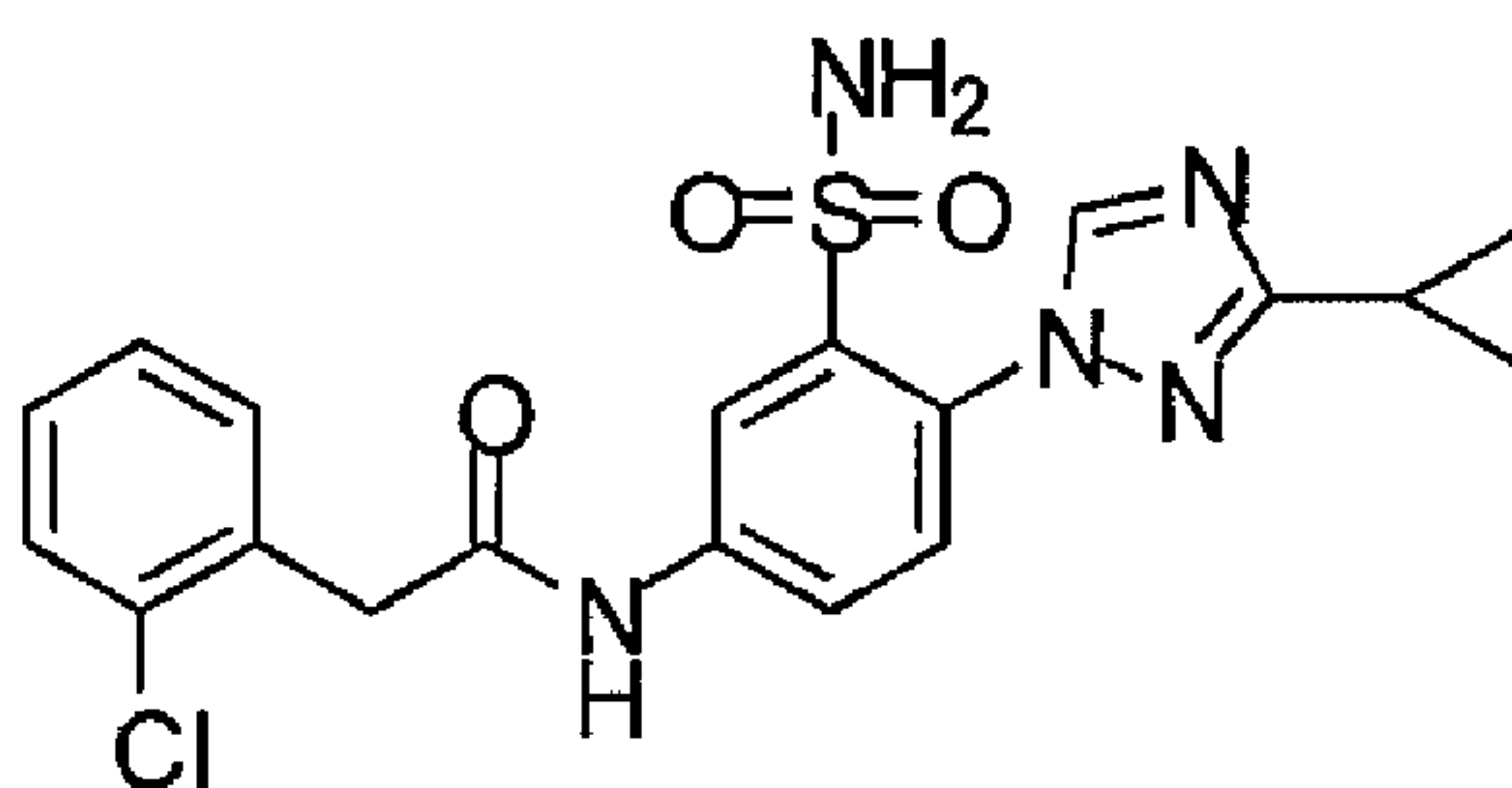
3.91 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.50 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.82 (s, 1H)。

實例36及實例37

根據一般程序GP1.2、GP2.4、GP3.4及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、3-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑(212 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(310 mg, 1.82 mmol)轉化(未純化中間體)成(2-氯苯基)-*N*-[4-(3-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺及2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(5-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺。純化兩種區域異構體且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))分離，隨後藉由另一製備型HPLC (YMC Triart C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)分離。

實例36

(2-氯苯基)-*N*-[4-(3-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



83.4 mg, 0.124 mmol，經4個步驟之產率為10%，98%純度

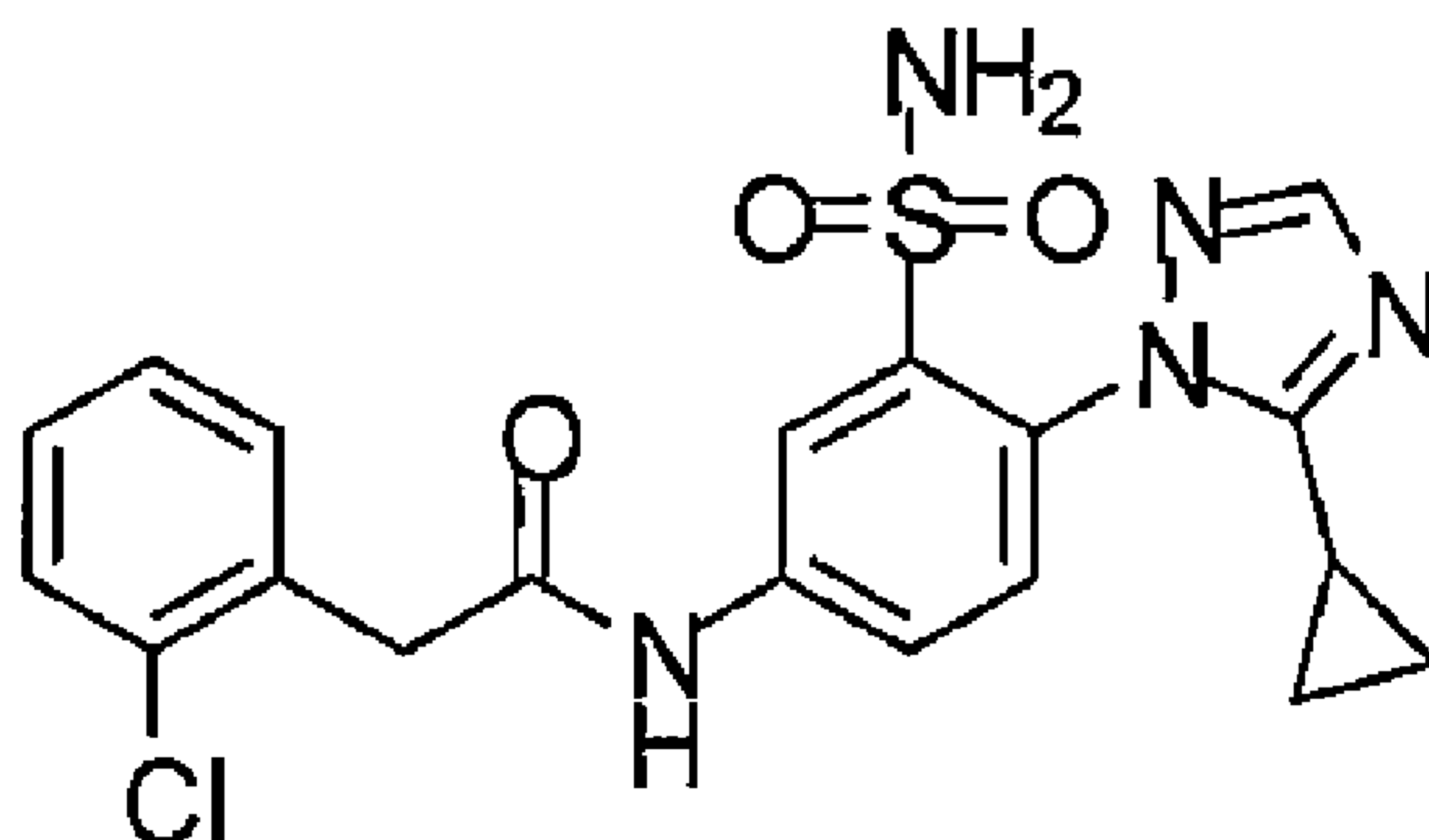
LC-MS (方法E): $R_t = 1.86$ min；MS (ESIpos): $m/z = 432$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 0.83 - 0.88 (m, 2H), 0.94 - 1.01 (m, 2H), 2.06 - 2.13 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.41 - 7.53 (m, 4H), 7.57 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.61 (s,

1H), 10.82 (s, 1H)。

實例37

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(5-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



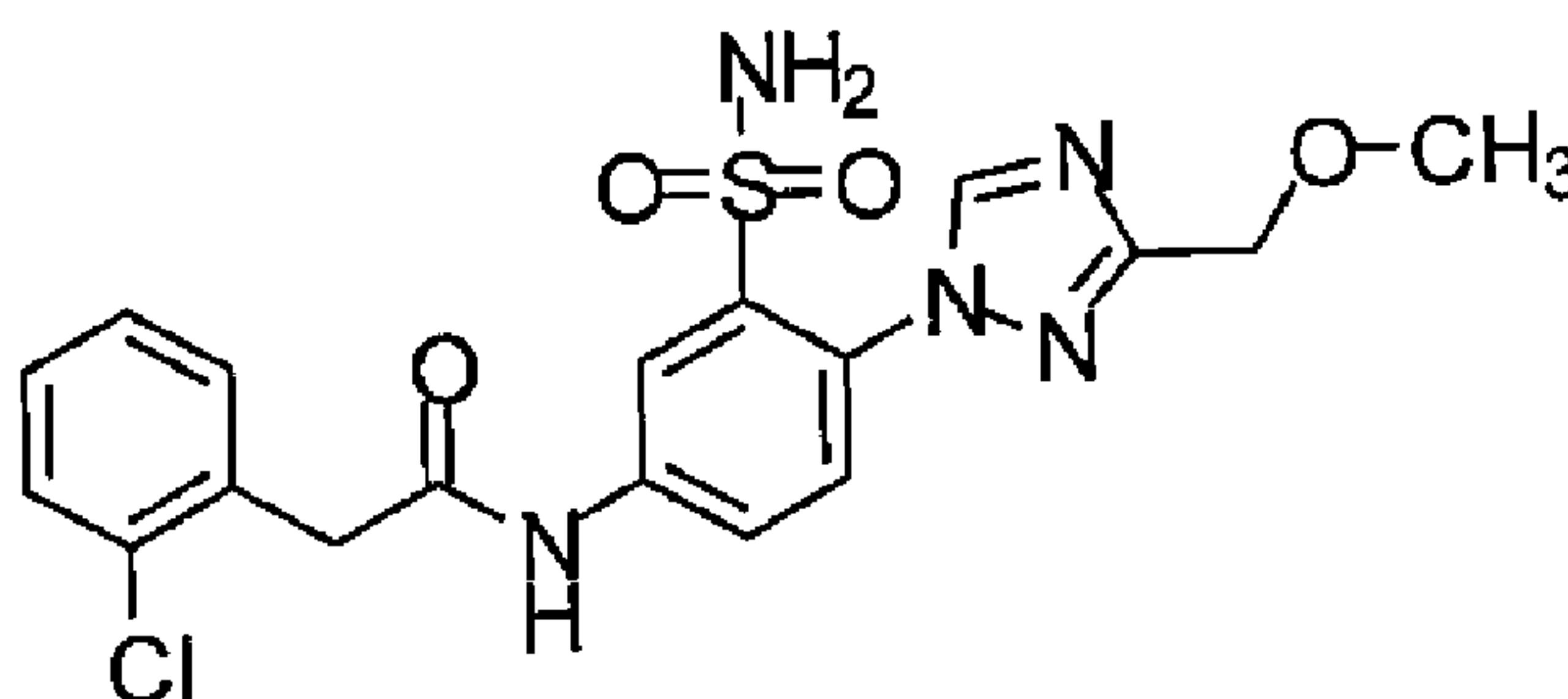
12.6 mg, 0.0292 mmol，經4個步驟之產率為2%，98%純度

LC-MS (方法E): $R_t = 1.82$ min；MS (ESIpos): $m/z = 432$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.92 (s, 4H), 1.63 - 1.71 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.86 (s, 1H)。

實例38

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[3-(甲氧基甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺



根據一般程序GP1.2、GP2.4、GP3.4及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、3-(甲氧基甲基)-1*H*-

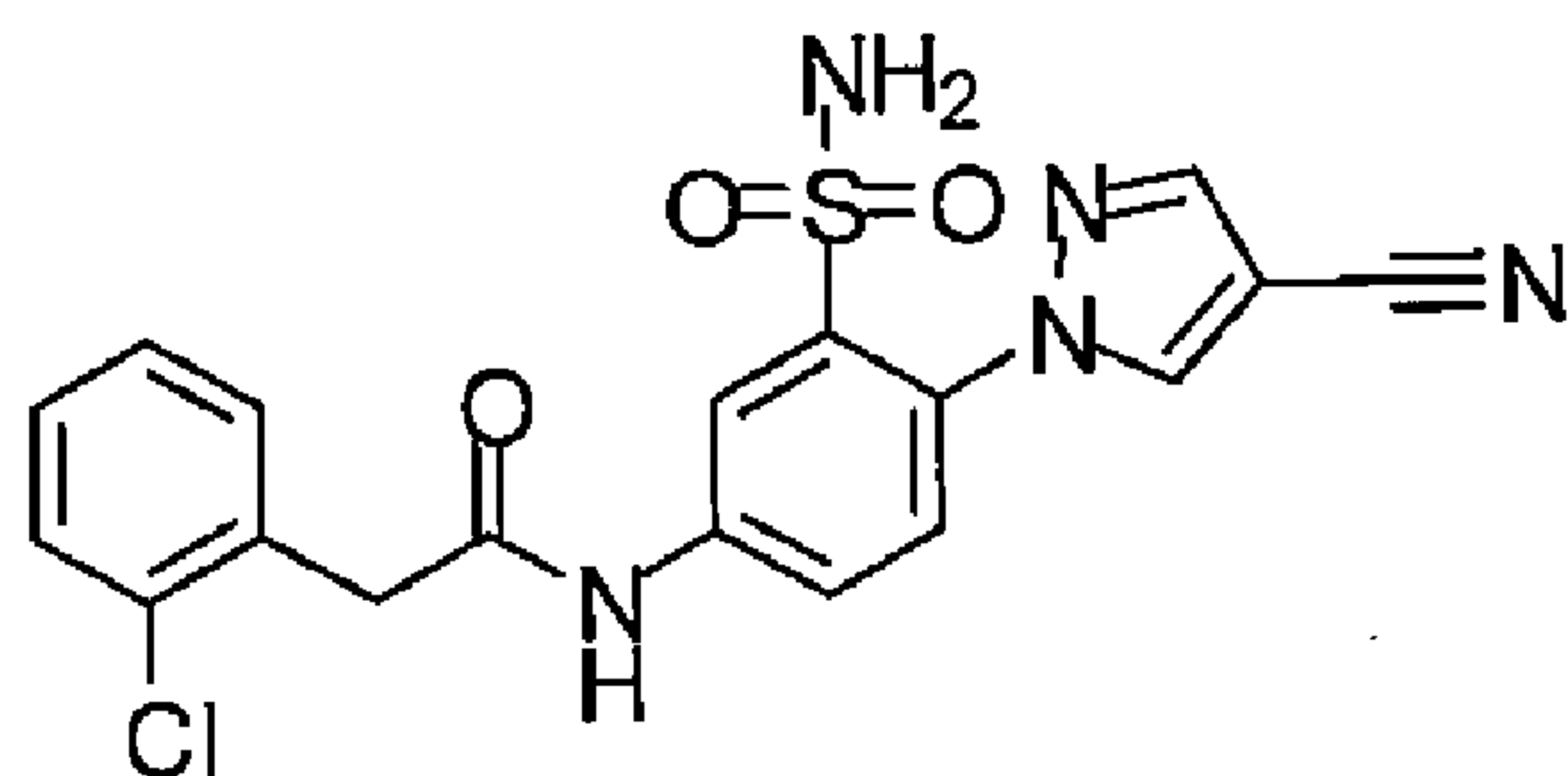
1,2,4-三唑(219 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(306 mg, 1.80 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(14.5 mg, 0.0333 mmol, 經4個步驟之產率為3%, 98%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.67$ min; MS (ESIpos): $m/z = 436$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.31 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 10.84 (s, 1H)。

實例39

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



方法1：將Pd/C (10%載量, 350 mg)添加至2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(9.09 g, 20.5 mmol)於甲醇(120 mL)及四氫呋喃(250 mL)之混合物中之溶液中並在室溫及氫流下攪拌3h。藉由過濾去除觸媒，隨後使用四氫呋喃洗滌並在真空中濃縮濾液。使用乙酸乙酯/水萃取。添加碳酸鈉溶液且攪拌過夜。藉由過濾去除所得沈澱物並棄除。分離有機相，藉由硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮以得到粗製5-胺基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(6.37 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.06$ min; MS (ESIpos): $m/z = 414$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H),

第 286 頁(發明說明書)

3.92 (br d, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.40 - 6.48 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 7.08 - 7.14 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.27 (br t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.70 (s, 1H)。

將來自前一步驟之粗製材料(6.37 g)溶於DMF (87 mL)中，隨後添加(2-氯苯基)乙酸(3.94 g, 23.1 mmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(5.97 g, 46.2 mmol)及HATU (8.78 g, 23.1 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌整個週末。然後在真空中濃縮並使用乙酸乙酯及水萃取。使用氯化銨、碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌有機相，藉由硫酸鈉乾燥並濃縮再次在真空中以得到粗製2-(2-氯苯基)-*N*-{4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)-胺磺醯基]苯基}乙醯胺(9.77 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.27$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 566$ [M+H]⁺

將來自前一步驟之粗製材料(9.77 g)溶於二氯甲烷(30 mL)及三氟乙酸(15 mL)之混合物中且在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮，溶於二氯甲烷中並在真空中再次濃縮以去除剩餘三氟乙酸。然後在二氯甲烷/水之混合物中攪拌整個週末。藉由過濾去除所得沈澱物並提供純標題化合物(5.40 g, 13.0 mmol，經3個步驟之產率為63%，97%純度)。可藉由使用乙酸乙酯/己烷重結晶來進一步改良純度。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.84$ min, MS (ESIpos): $m/z = 416$ [M+H]⁺

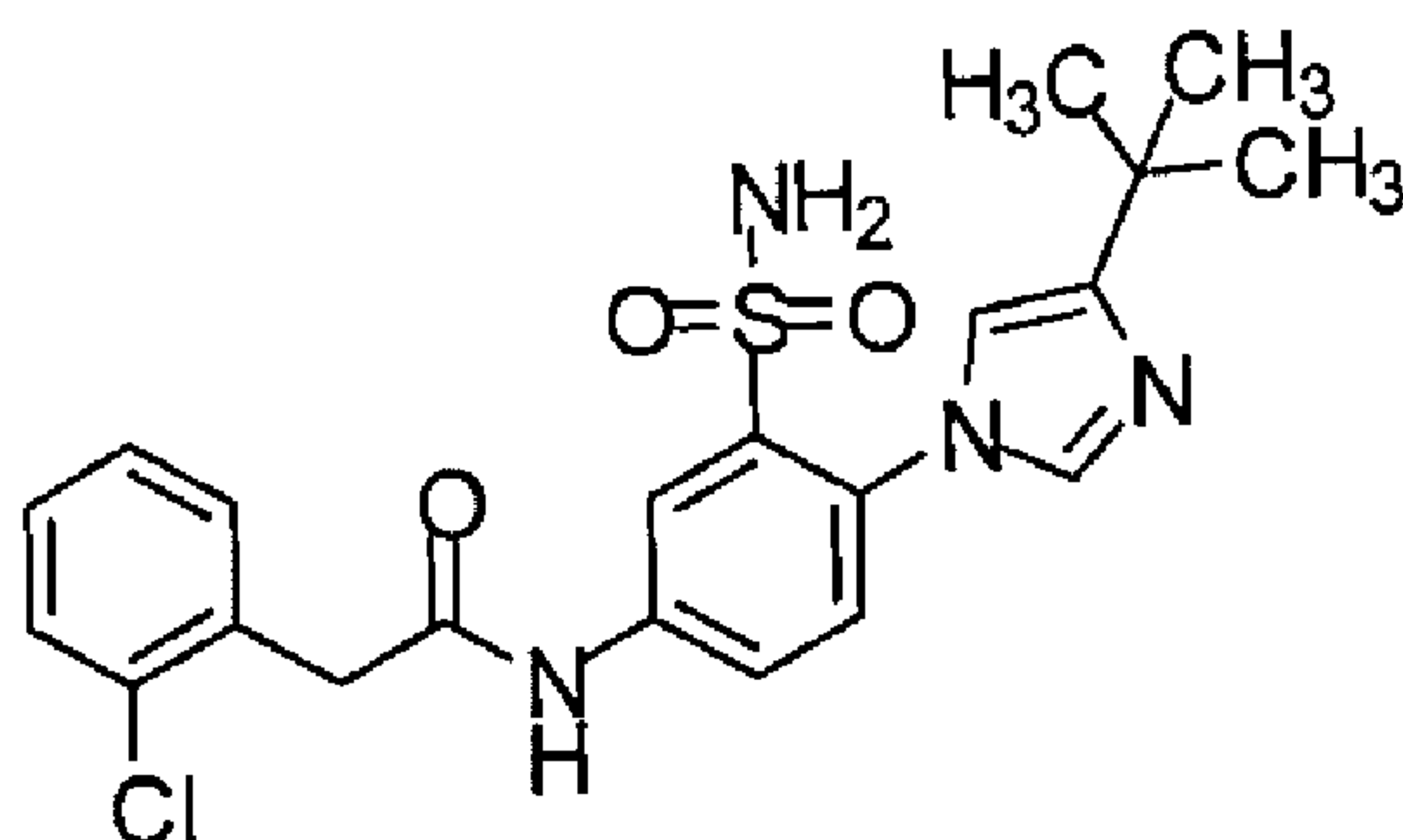
¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 3.91 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 10.84 (br s, 1H)。

方法2：將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(81 mg, 0.31 mmol)溶於二甲基甲醯胺(1 mL)中，隨後添加*N,N*-二異丙基乙基胺(119 mg, 0.92 mmol)、(2-氯苯基)乙酸(63 mg, 0.37 mmol)及HATU (六氟磷酸

1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘3-氧化物，140 mg, 0.37 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。然後在真空中濃縮，添加乙酸乙酯及水且使用鹽水洗滌有機相，藉由硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1% 氨水(32%))純化以得到標題化合物(33 mg, 0.0794 mmol, 26%產率，50%純度)。

實例40

N-[4-(4-第三丁基-1*H*-咪唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺



根據一般程序GP1.2 (但使用4.5當量4-第三丁基-1*H*-咪唑及9當量鹼，2d 100 $^{\circ}$ C)、GP2.4、GP3.4及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、4-第三丁基-1*H*-咪唑(723 mg, 5.82 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(333 mg, 1.95 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化，隨後藉由另一製備型HPLC (YMC Trairt C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(25 mg, 0.0559 mmol，經4個步驟之產率為4%，97%純度)。

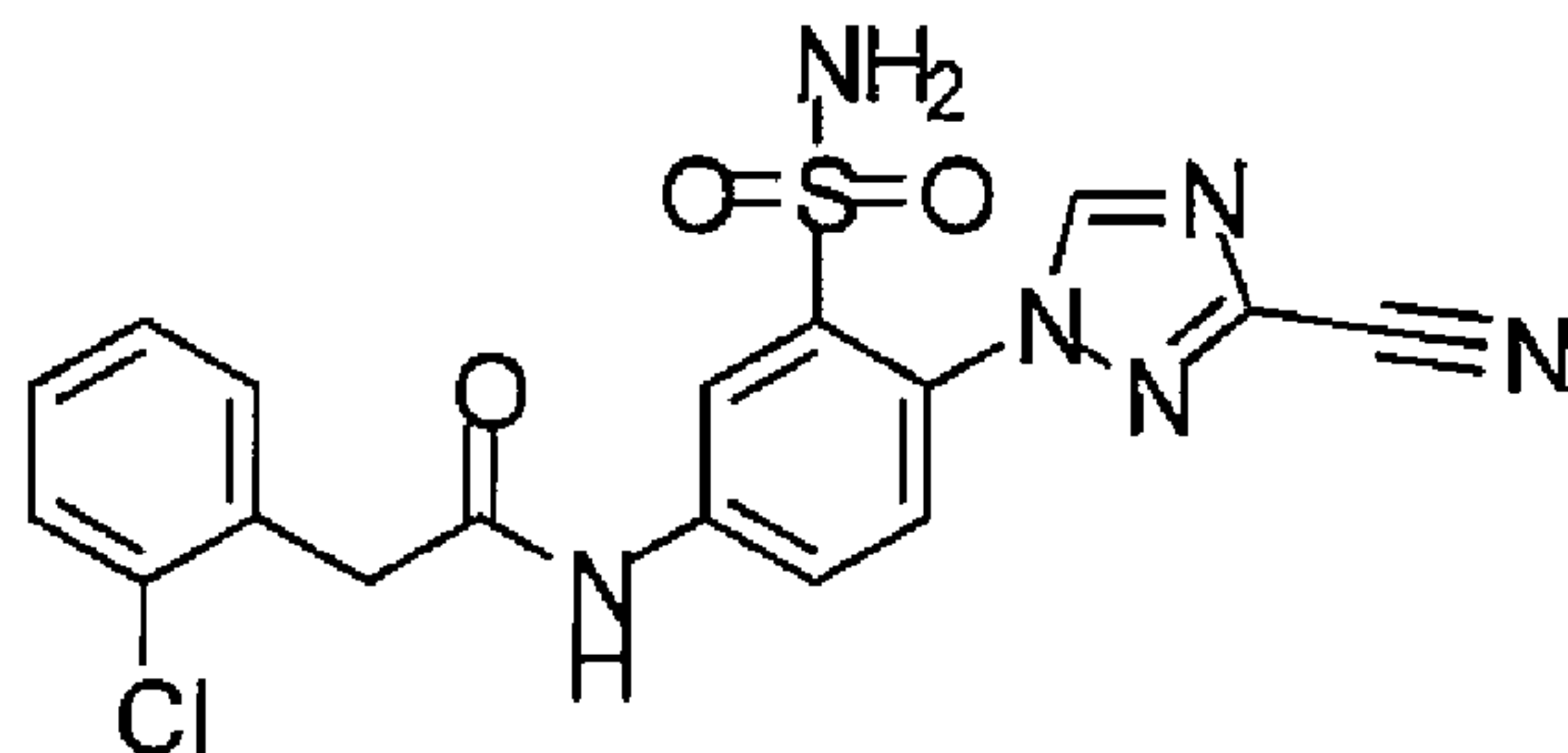
LC-MS (方法B): R_t = 0.91 min ; MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.24 (s, 9H), 3.90 (s, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.49 (m, 5H), 7.63 (d, 1H), 7.87

(dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.75 (s, 1H)。

實例41

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(3-氰基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



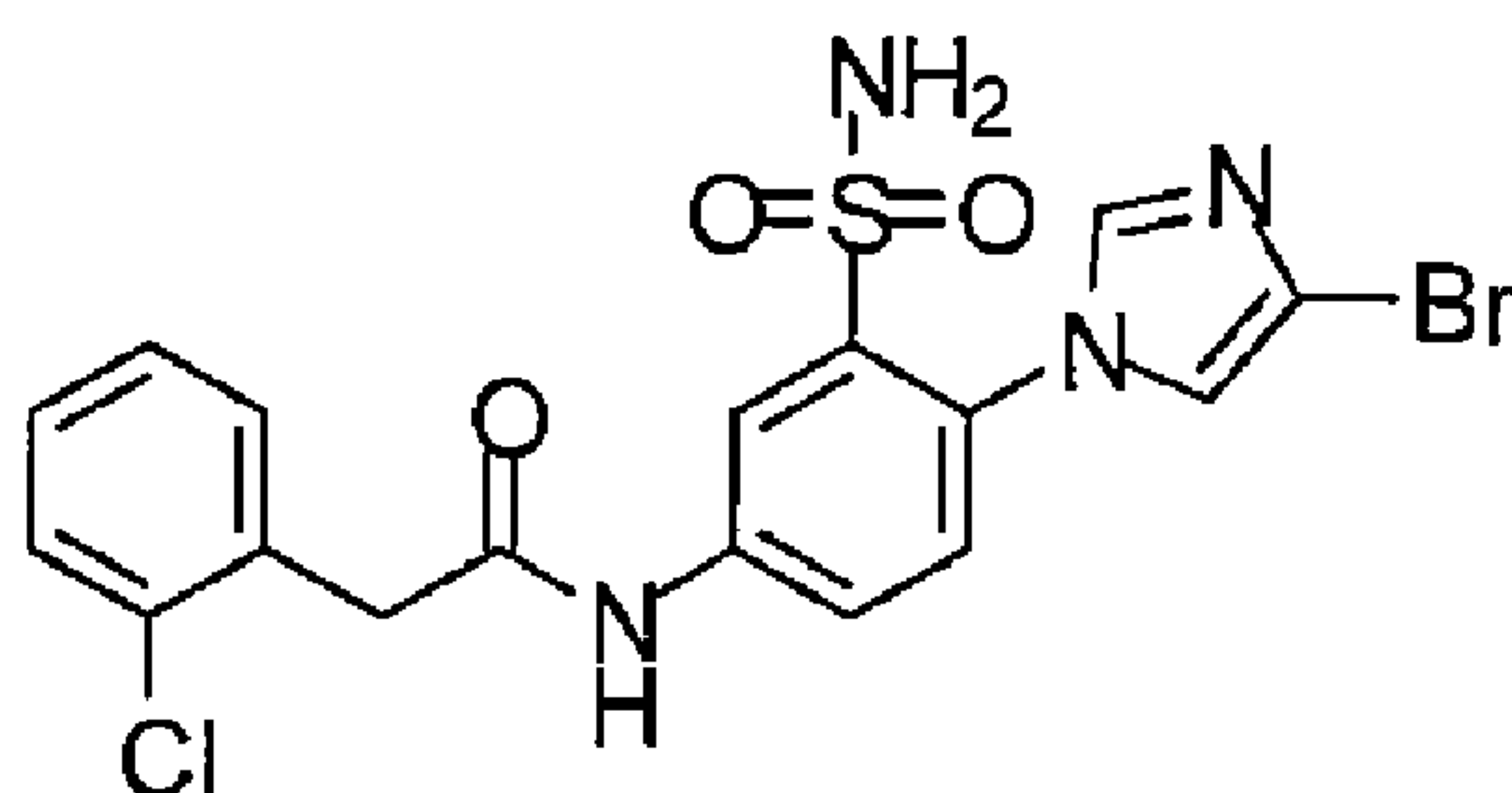
根據一般程序GP1.2、GP2.2、GP3.5及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(400 mg, 1.03 mmol)、1*H*-1,2,4-三唑-3-甲腈(145 mg, 1.55 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(264 mg, 1.55 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化，隨後藉由另一製備型HPLC (YMC Trairt C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化(3.8 mg, 0.00912 mmol，經4個步驟之產率為1%，95%純度)。

LC-MS (方法A): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 417 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.93 (s, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 2H), 7.41 - 7.51 (m, 2H), 7.60 - 7.69 (m, 3H), 7.92 - 8.02 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.90 (s, 1H)。

實例42

N-[4-(4-溴-1*H*-咪唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺



根據一般程序GP1.2、GP2.2、GP3.3及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、4-溴-1*H*-咪唑(285 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(330 mg, 1.94 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化，隨後藉由另一製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 甲醇/水+ 0.1%甲酸)純化(20 mg, 0.0426 mmol，經4個步驟之產率為3%，98%純度)。

LC-MS (方法A): R_t = 0.97 min ; MS (ESIpos): m/z = 469/471 [M+H]⁺

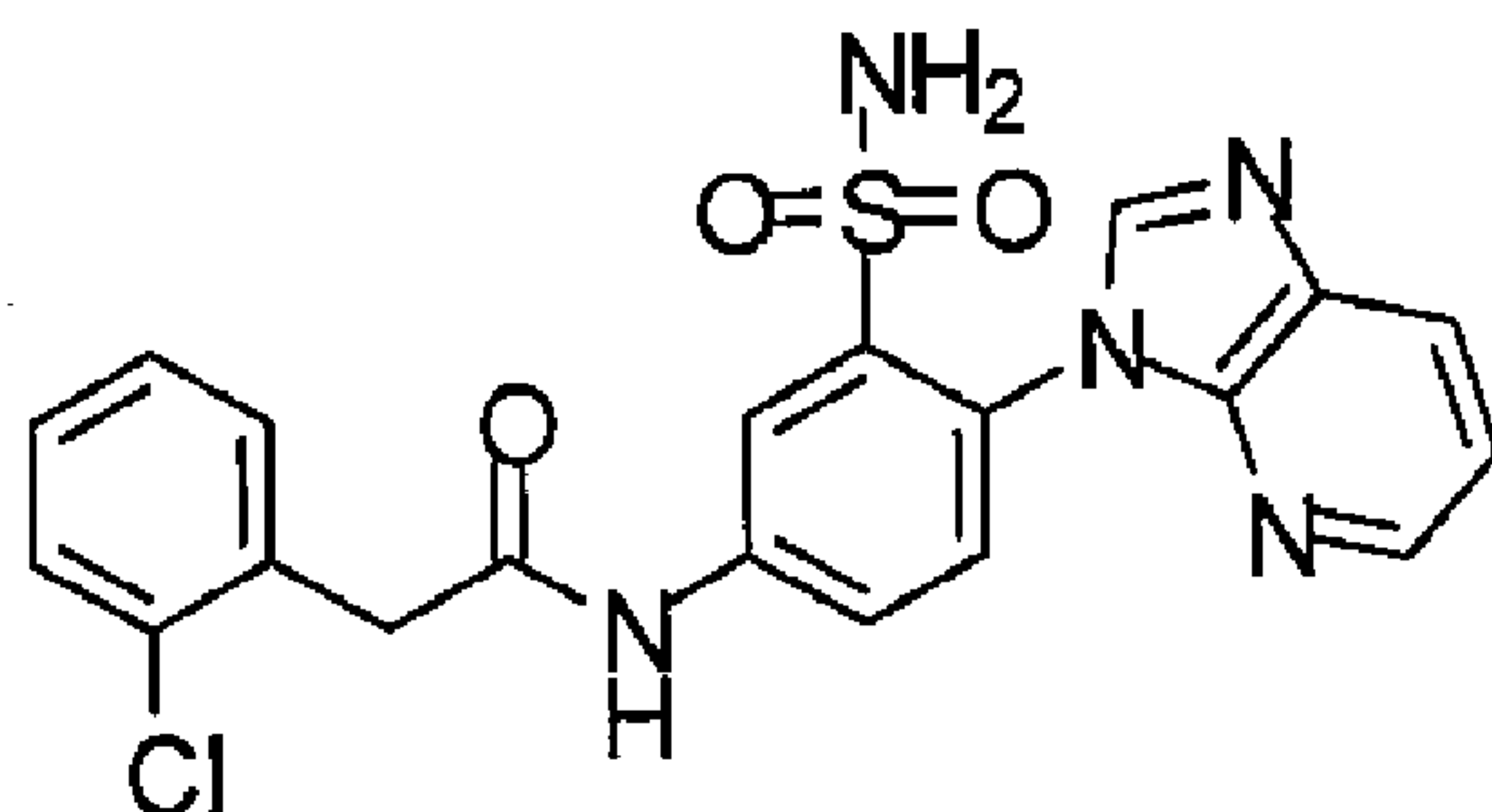
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.91 (s, 2H), 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.41 - 7.48 (m, 4H), 7.65 (s, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.80 (s, 1H)。

實例43及實例44

根據一般程序GP1.2、GP2.2、GP3.3及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(231 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(330 mg, 1.94 mmol)轉化(未純化中間體)成2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺及2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺。純化兩種區域異構體且最後藉由製備型HPLC (YMC Triart C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)分離。

實例43

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



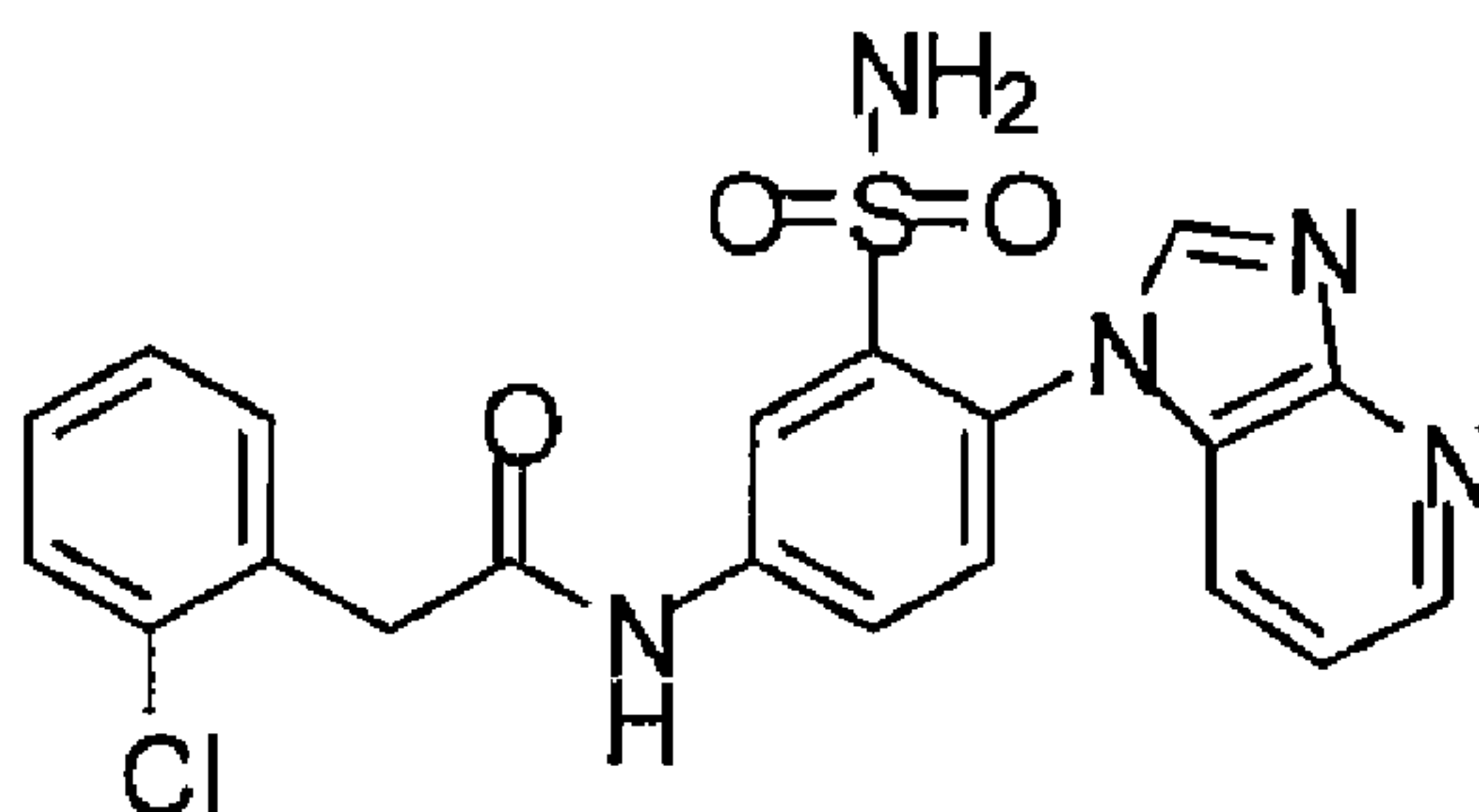
1 mg, 0.00226 mmol, 經4個步驟之產率為1%, 98%純度

LC-MS (方法G): $R_t = 1.52$ min; MS (ESIpos): $m/z = 442$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.93 (s, 2H), 7.26 (dd, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 7.53 - 7.56 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 10.87 (s, 1H)。

實例44

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



5 mg, 0.0113 mmol, 經4個步驟之產率為1%, 95%純度

LC-MS (方法G): $R_t = 1.61$ min; MS (ESIpos): $m/z = 442$ $(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.94 (s, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 3H), 7.45 - 7.49 (m, 2H), 7.52 - 7.57 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 10.84 (s, 1H)。

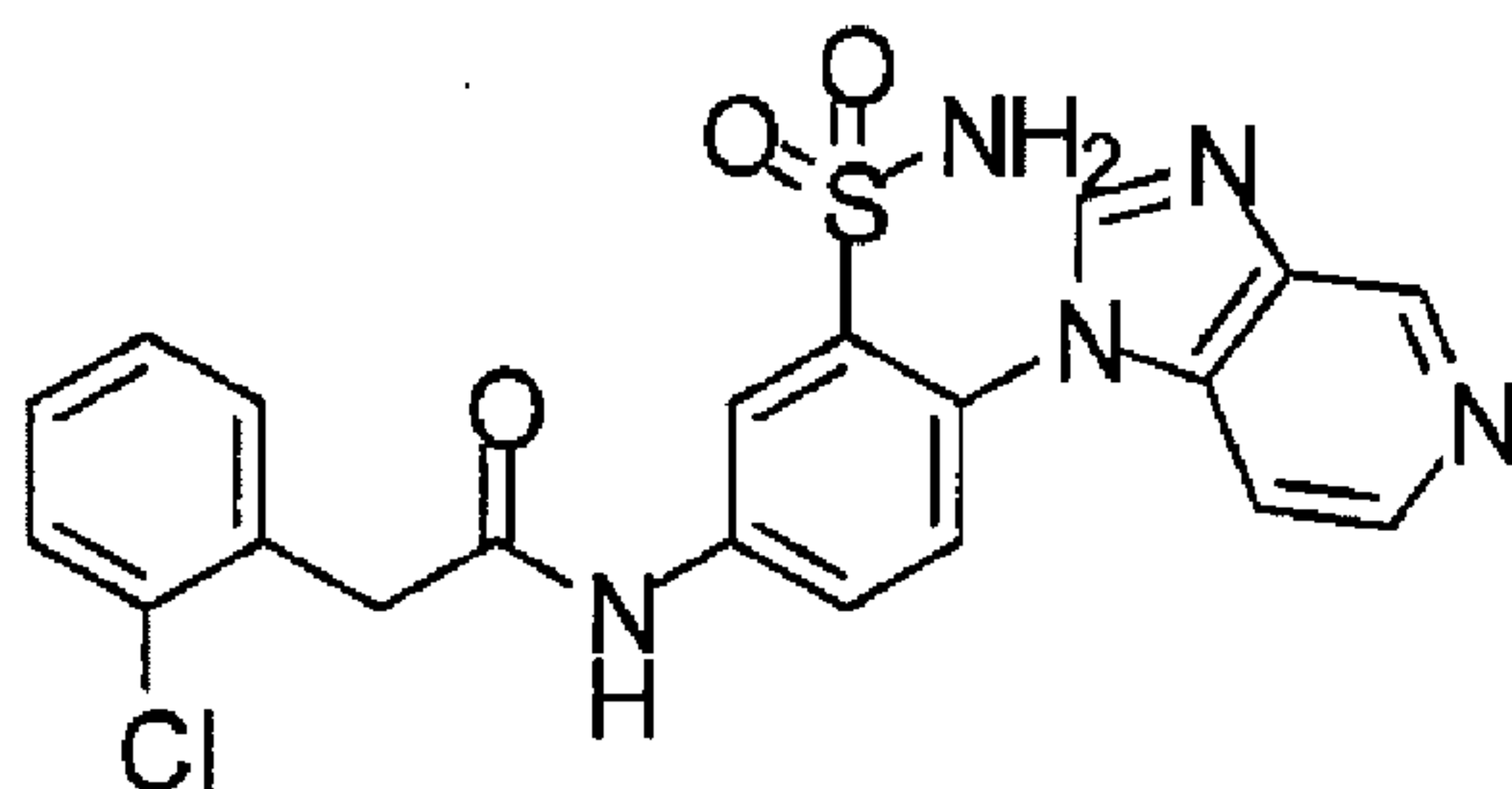
實例45及實例46

根據一般程序GP1.2、GP2.2、GP3.5及GP4.1, 將2-氯-*N*-(2,4-二甲

氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶(231 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(330 mg, 1.94 mmol)轉化(未純化中間體)成2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺及2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺。純化兩種區域異構體且最後藉由製備型HPLC (Phenomenex Kinetex C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 乙腈/水+ 0.1%甲酸)分離, 隨後藉由另一藉由製備型HPLC (Luna Hilic 5 μ 250 $\times$ 30mm, CO₂/甲醇+ 0.5%氨 (32%))分離。

實例45

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



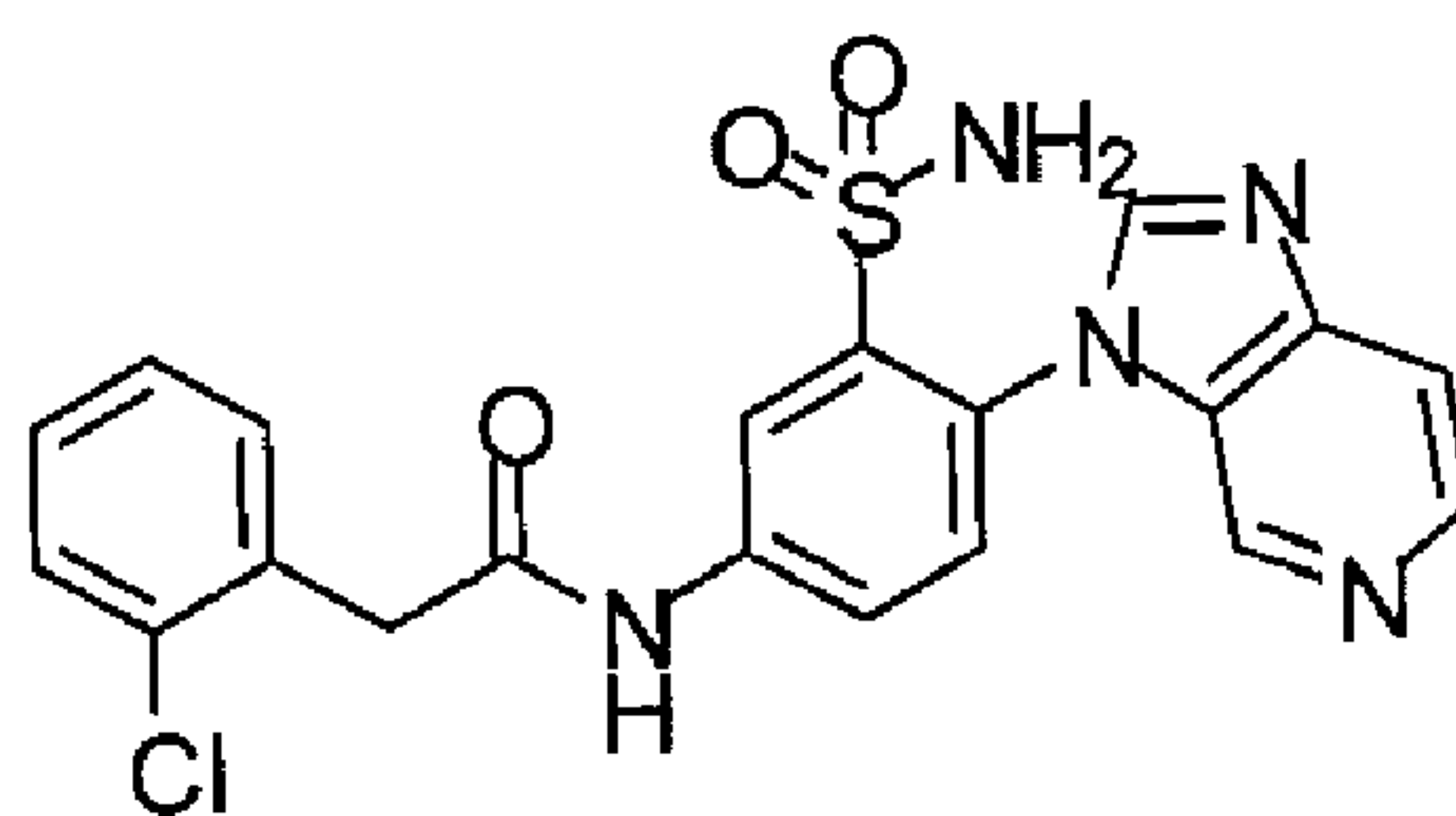
5 mg, 0.0113 mmol, 經4個步驟之產率為1%, 95%純度

LC-MS (方法H): *R*_t = 2.75 min, MS (ESIpos): *m/z* = 442 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 3.94 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.61 - 7.68 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H), 8.37 - 8.43 (m, 1H), 8.47 - 8.54 (m, 2H), 9.15 (s, 1H), 10.90 (s, 1H)。

實例46

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



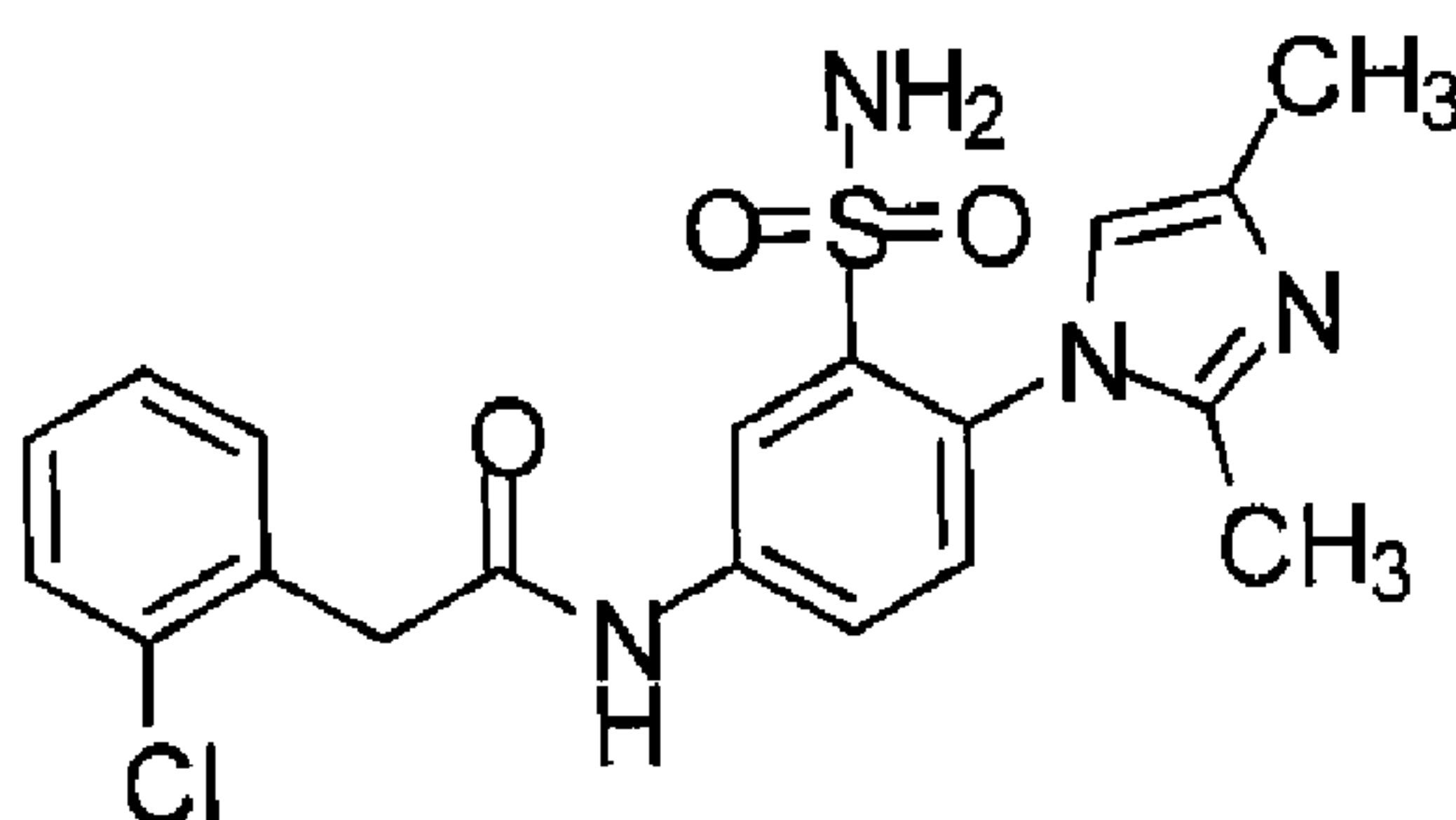
5 mg, 0.0113 mmol，經4個步驟之產率為1%，85%純度

LC-MS (方法H): $R_t = 3.34$ min；MS (ESIpos): $m/z = 442$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.94 (s, 2H), 7.27 - 7.39 (m, 2H), 7.42 - 7.50 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.73 - 7.82 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 1H), 8.42 - 8.48 (m, 2H), 8.95 (s, 1H), 10.91 (s, 1H)。

實例47

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(2,4-二甲基-1*H*-咪唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



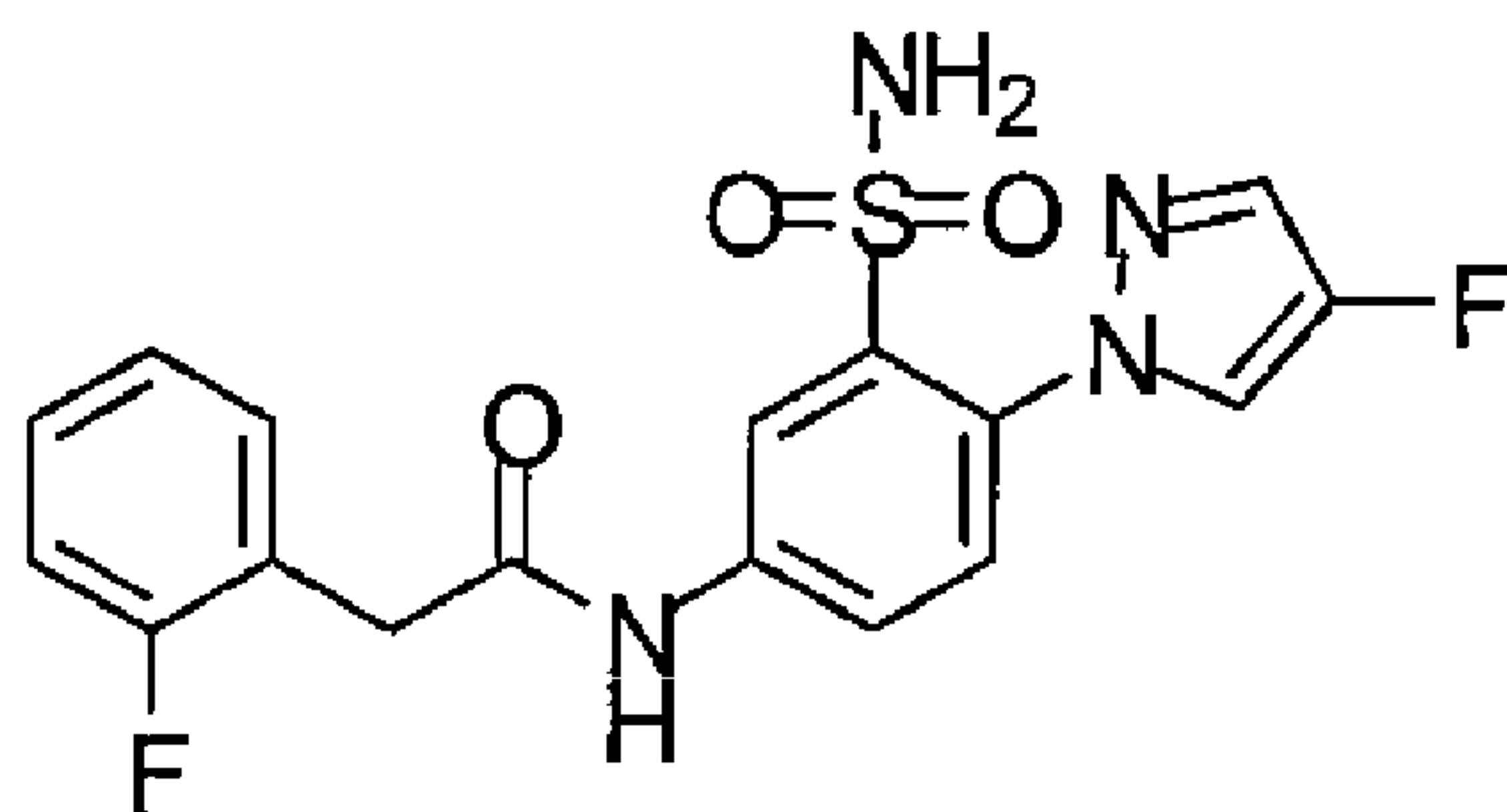
根據一般程序GP1.2、GP2.4、GP3.4及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、2,4-二甲基-1*H*-咪唑(207 mg, 1.94 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(262 mg, 1.53 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化，隨後藉由另一製備型HPLC (Waters YMC Triart C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化(1 mg, 0.00239 mmol，經4個步驟之產率為1%，95%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.76$ min；MS (ESIpos): $m/z = 419$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.97 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 5H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.77 (s, 1H)。

實例48

2-(2-氟苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



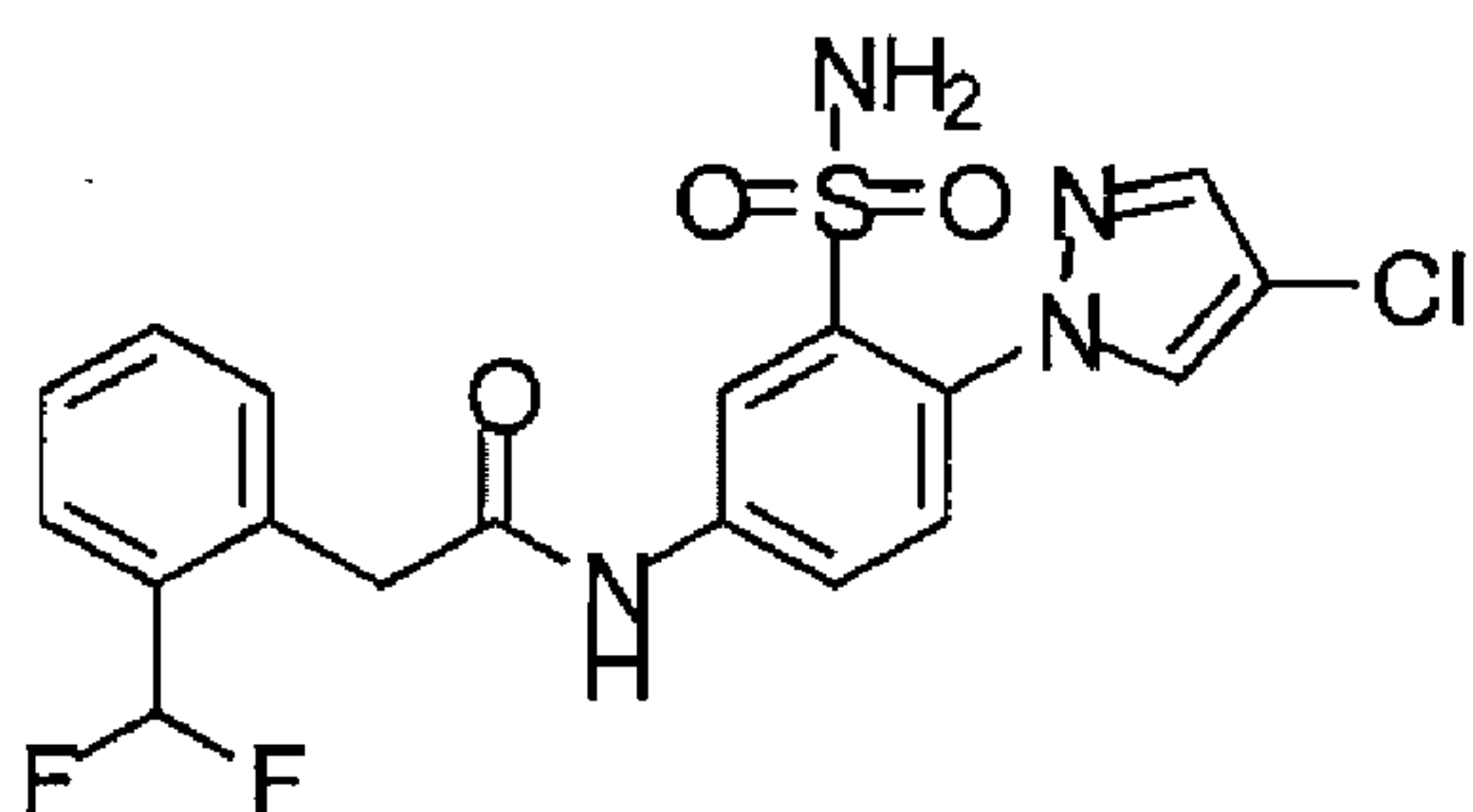
根據一般程序GP1.2、GP2.1、GP3.3及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(450 mg, 1.17 mmol)、4-氟-1*H*-吡唑(150 mg, 1.75 mmol)及(2-氟苯基)乙酸(284 mg, 1.85 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化(38 mg, 0.0969 mmol，經4個步驟之產率為8%，93%純度)。

LC-MS (方法A): R_t = 0.97 min；MS (ESIpos): m/z = 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.80 (s, 2H), 7.15 - 7.22 (m, 2H), 7.29 - 7.44 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.76 (s, 1H)。

實例49

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(二氟甲基)苯基]乙醯胺



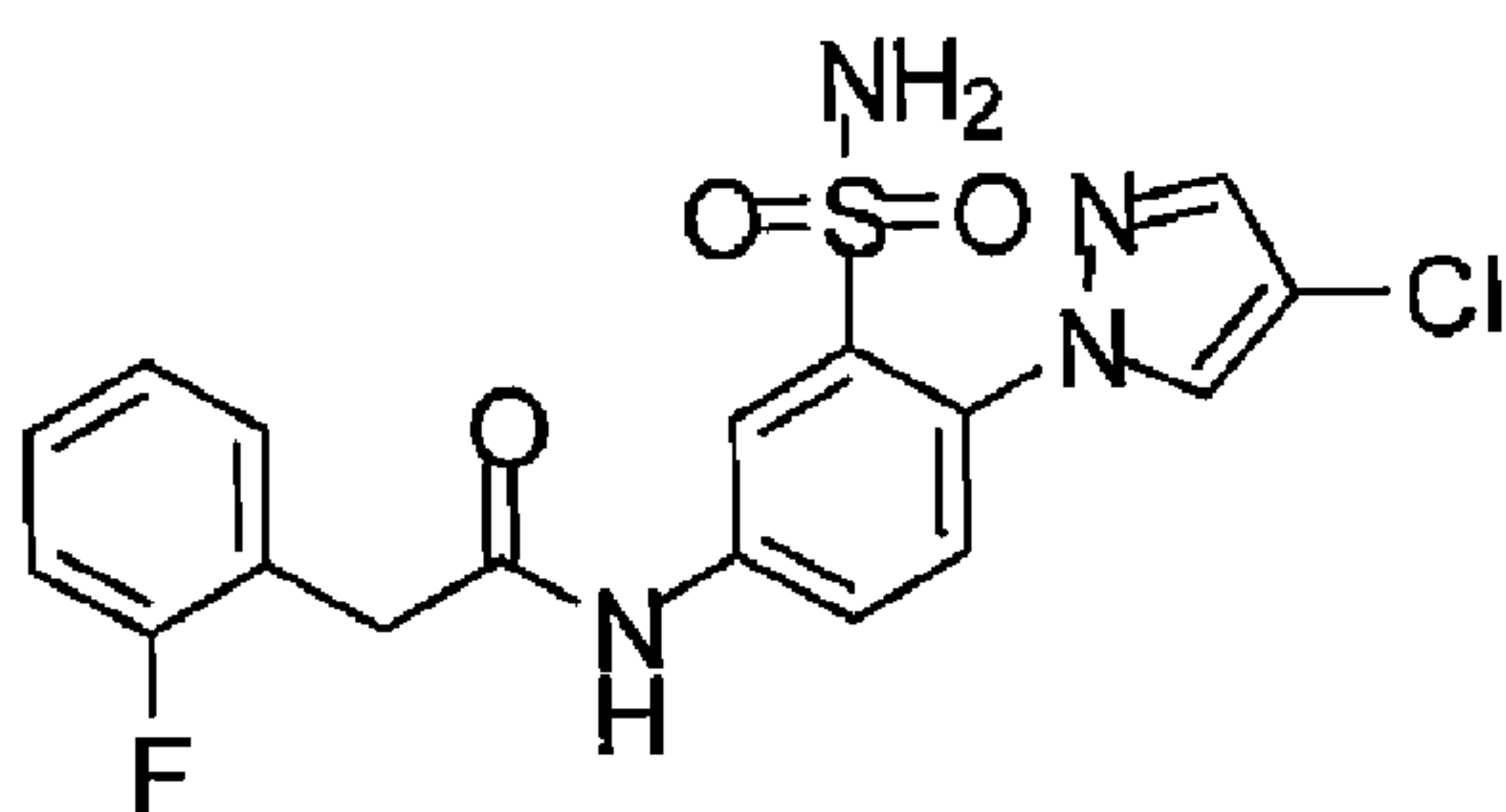
根據一般程序GP1.2、GP2.1、GP3.3及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、4-氯-1*H*-吡唑(199 mg, 1.94 mmol)及[2-(二氟甲基)苯基]乙酸(330 mg, 1.77 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化(29 mg, 0.0659 mmol，經4個步驟之產率為5%，90%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.09$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 441$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.94 (s, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.38 - 7.46 (m, 4H), 7.49 - 7.62 (m, 3H), 7.86 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.77 (s, 1H)。

實例50

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺



根據一般程序GP1.2、GP2.1、GP3.3及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(500 mg, 1.29 mmol)、4-氯-1*H*-吡唑(199 mg, 1.94 mmol)及(2-氟苯基)乙酸(273 mg, 1.77 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ

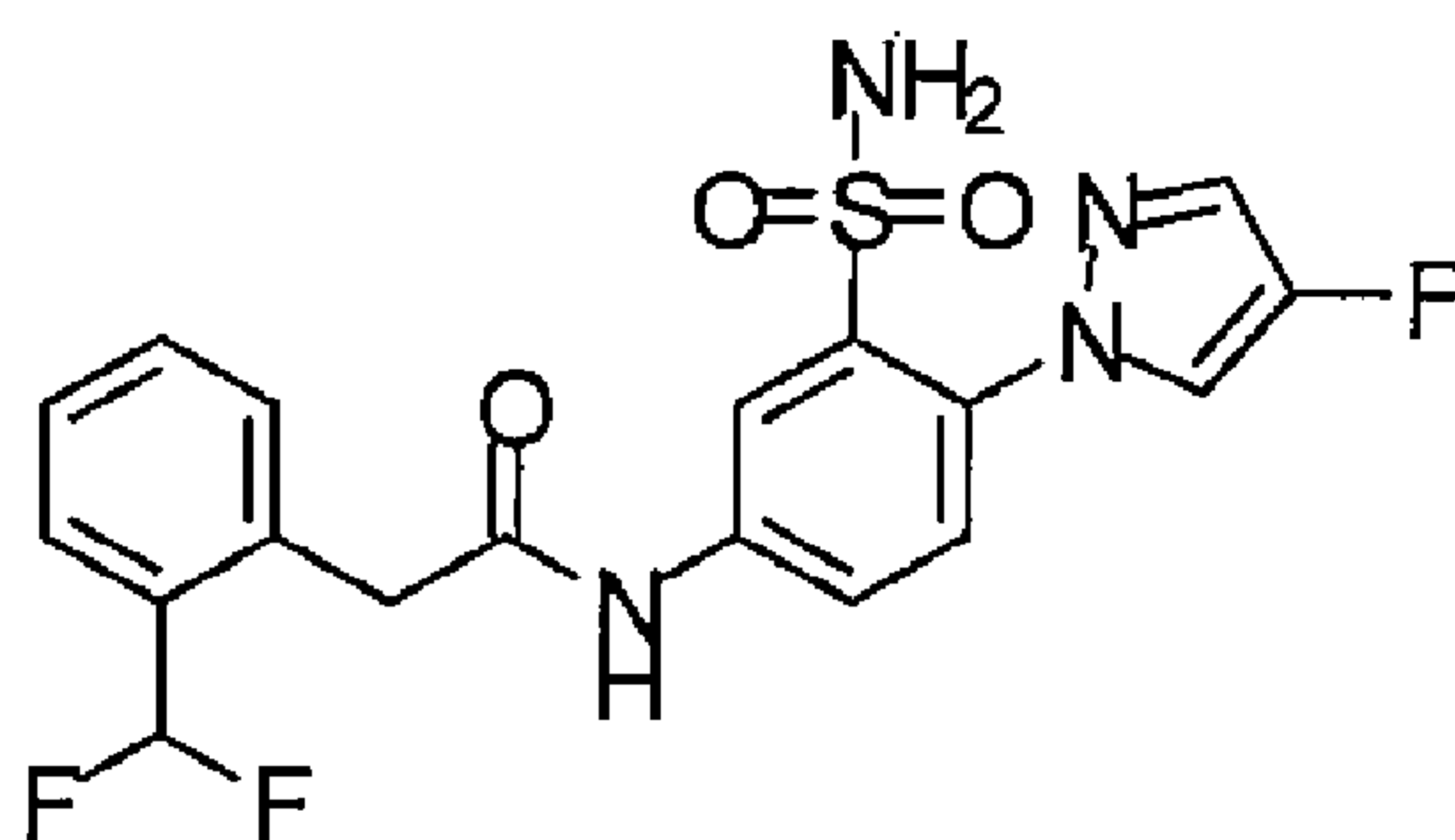
100×30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化(25 mg, 0.0659 mmol，經4個步驟之產率為5%，90%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.04$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 409$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.80 (s, 2H), 7.16 - 7.23 (m, 2H), 7.30 - 7.44 (m, 4H), 7.54 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.78 (s, 1H)。

實例51

2-[2-(二氟甲基)苯基]-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



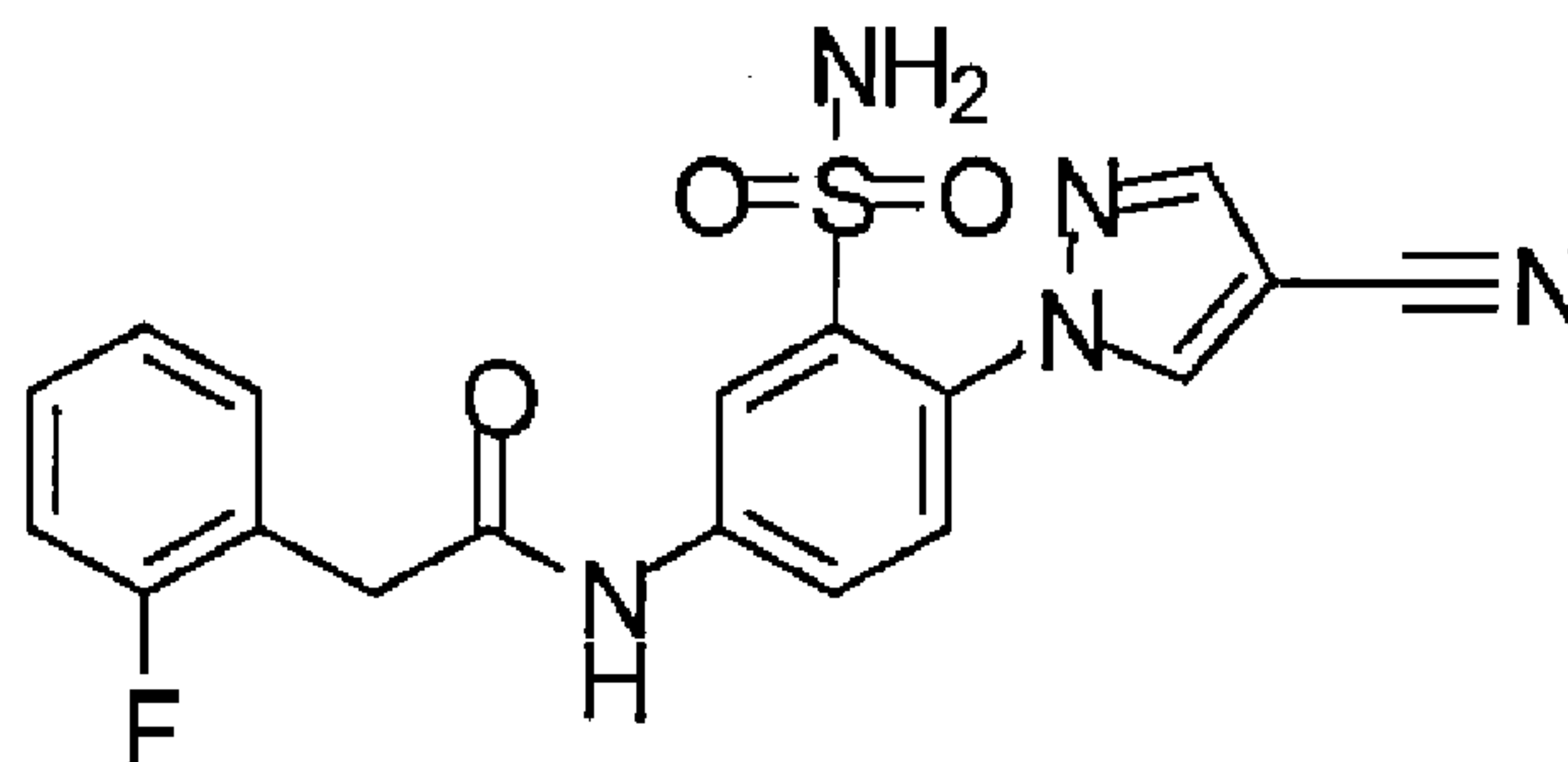
根據一般程序GP1.2、GP2.1、GP3.3及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(450 mg, 1.17 mmol)、4-氟-1*H*-吡唑(150 mg, 1.75 mmol)及[2-(二氟甲基)苯基]乙酸(343 mg, 1.85 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化(24 mg, 0.566 mmol，經4個步驟之產率為5%，90%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.02$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 425$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.94 (s, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.50 - 7.55 (m, 2H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.76 (s, 1H)。

實例52

N-[4-(4-氨基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺



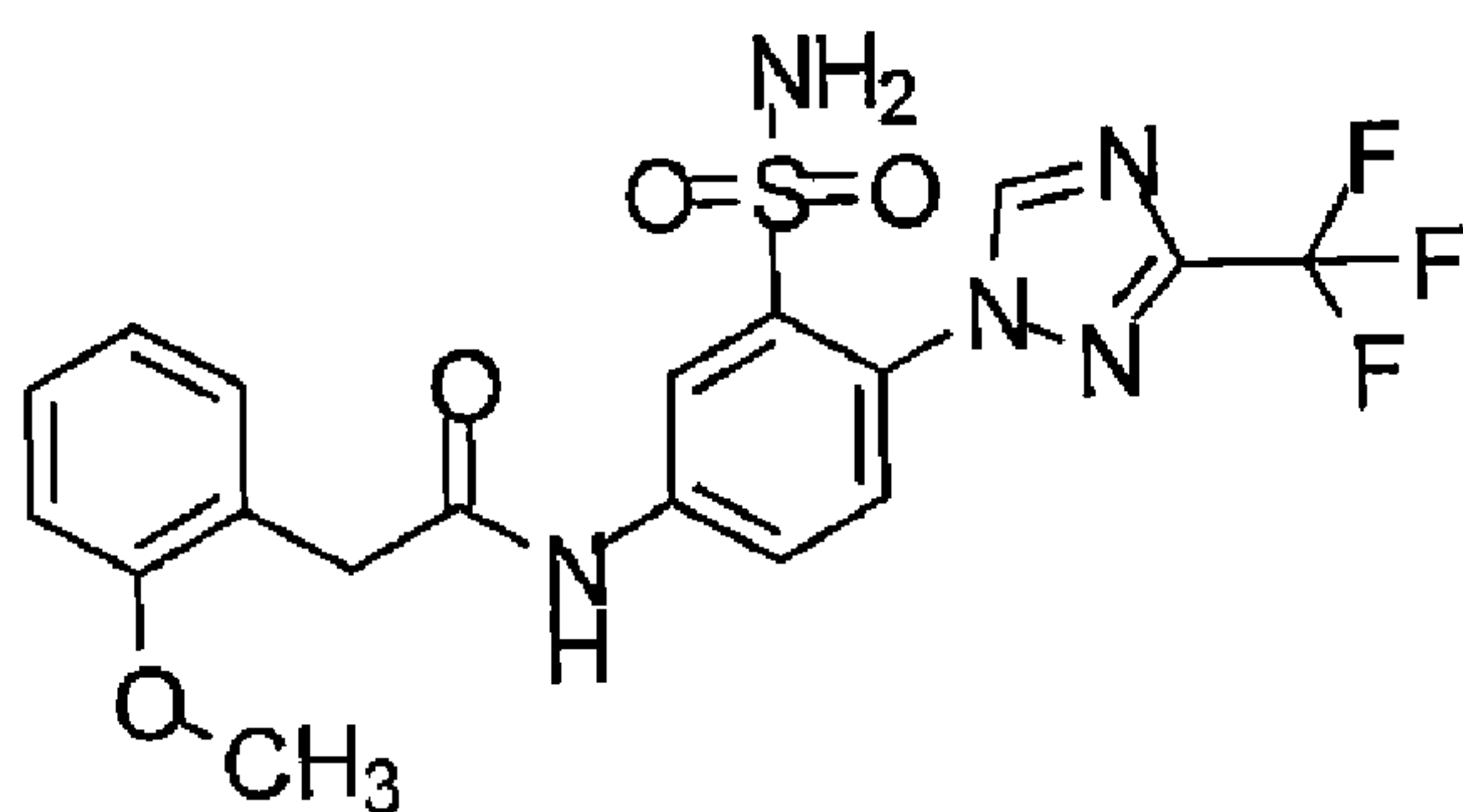
根據一般程序GP1.2、GP2.4、GP3.4及GP4.2，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(1.00 g, 2.59mmol), 1*H*-吡唑-4-甲腈(361 mg, 3.88 mmol)及(2-氟苯基)乙酸(226 mg, 1.47 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%氨水(32%))純化，隨後藉由另一製備型HPLC (YMC Triart C-18 5 μ m, 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%氨水(32%))純化(44 mg, 0.110 mmol，經4個步驟之產率為4%，98%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.73$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 400$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 3.81 (s, 2H), 7.16 - 7.23 (m, 2H), 7.30 - 7.50 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 10.82 (s, 1H)。

實例53

2-(2-甲氧基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

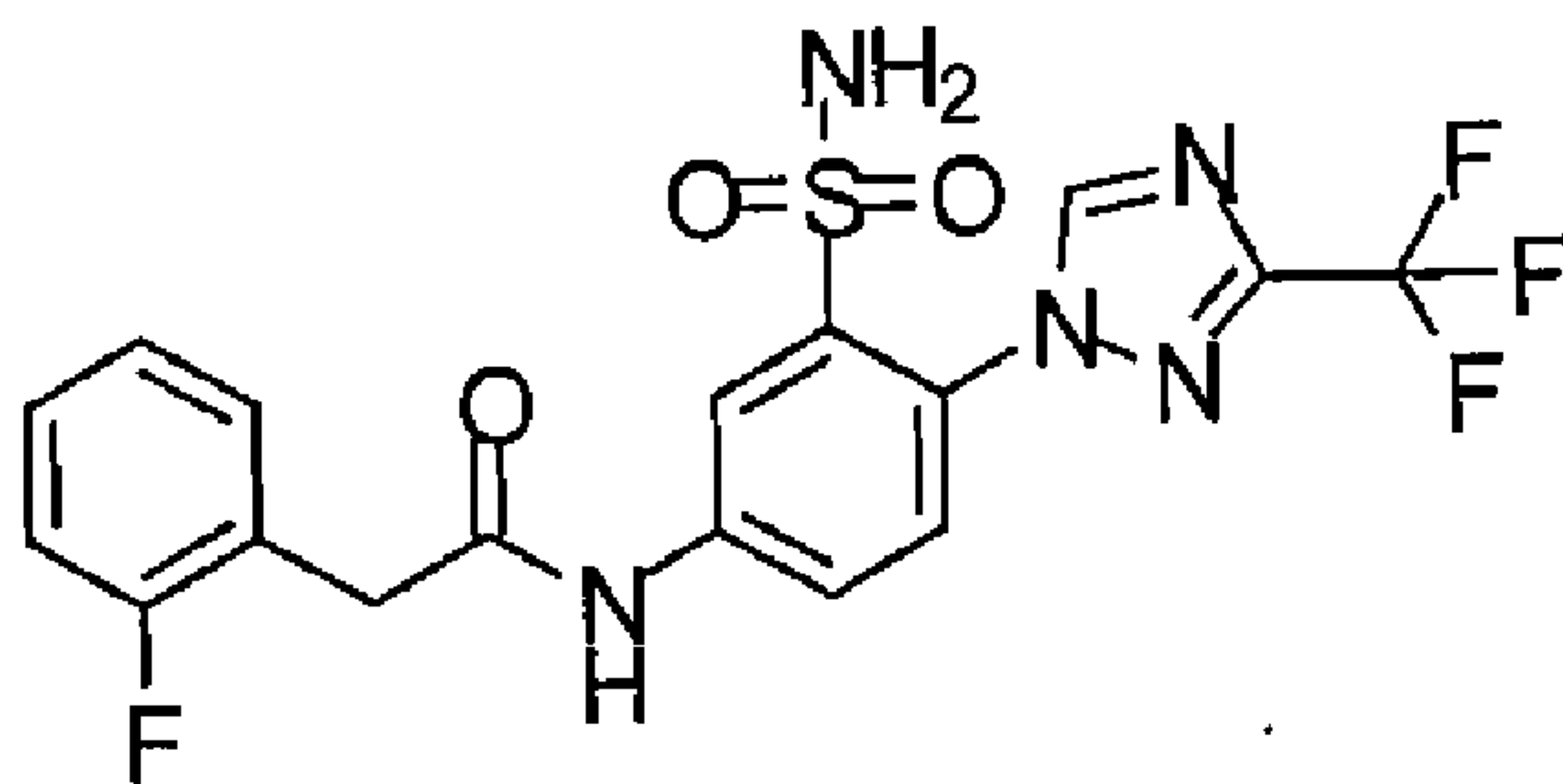


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-甲氧基苄基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(3.4 mg, 0.00747 mmol, 4%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.07$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 456$ $[M+H]^+$

實例54

2-(2-氟苄基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苄基}乙醯胺

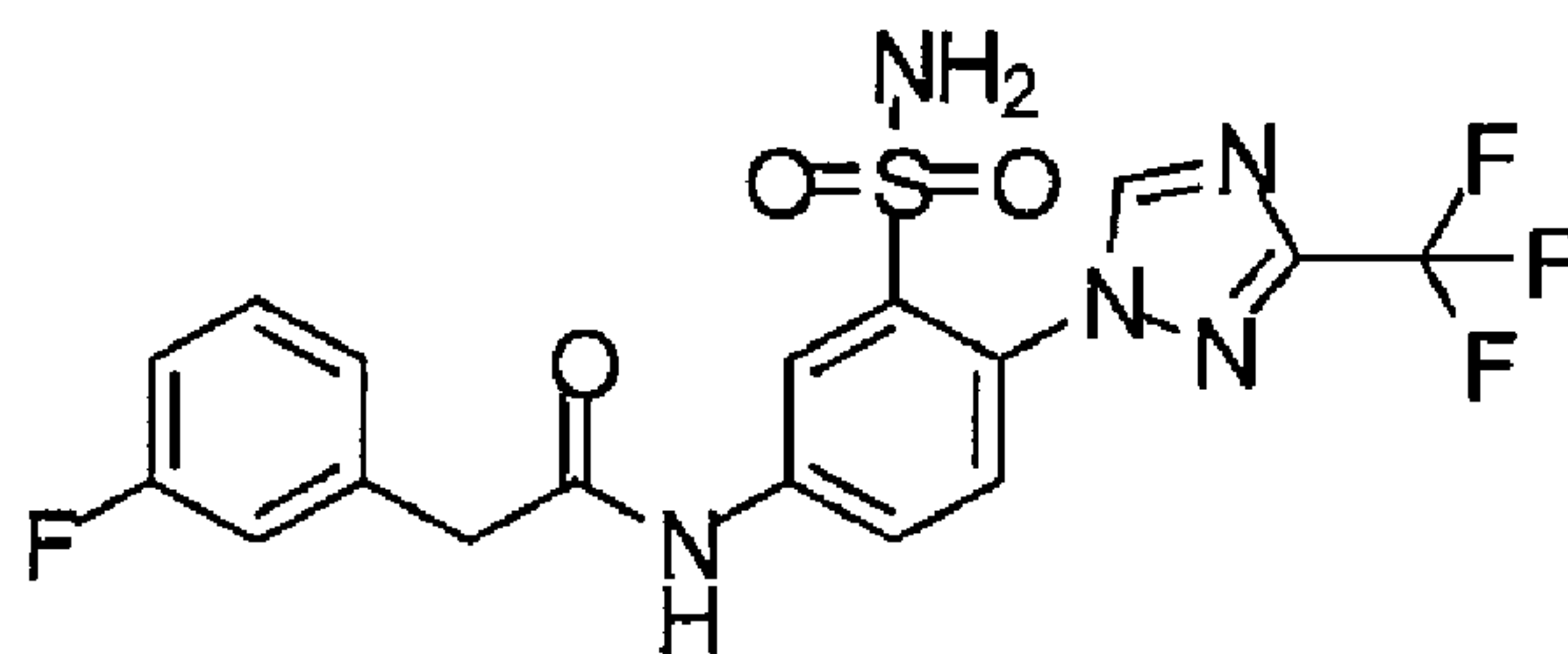


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氟苄基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(12.7 mg, 0.0286 mmol, 14%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.07$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 444$ $[M+H]^+$

實例55

2-(3-氟苄基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苄基}乙醯胺

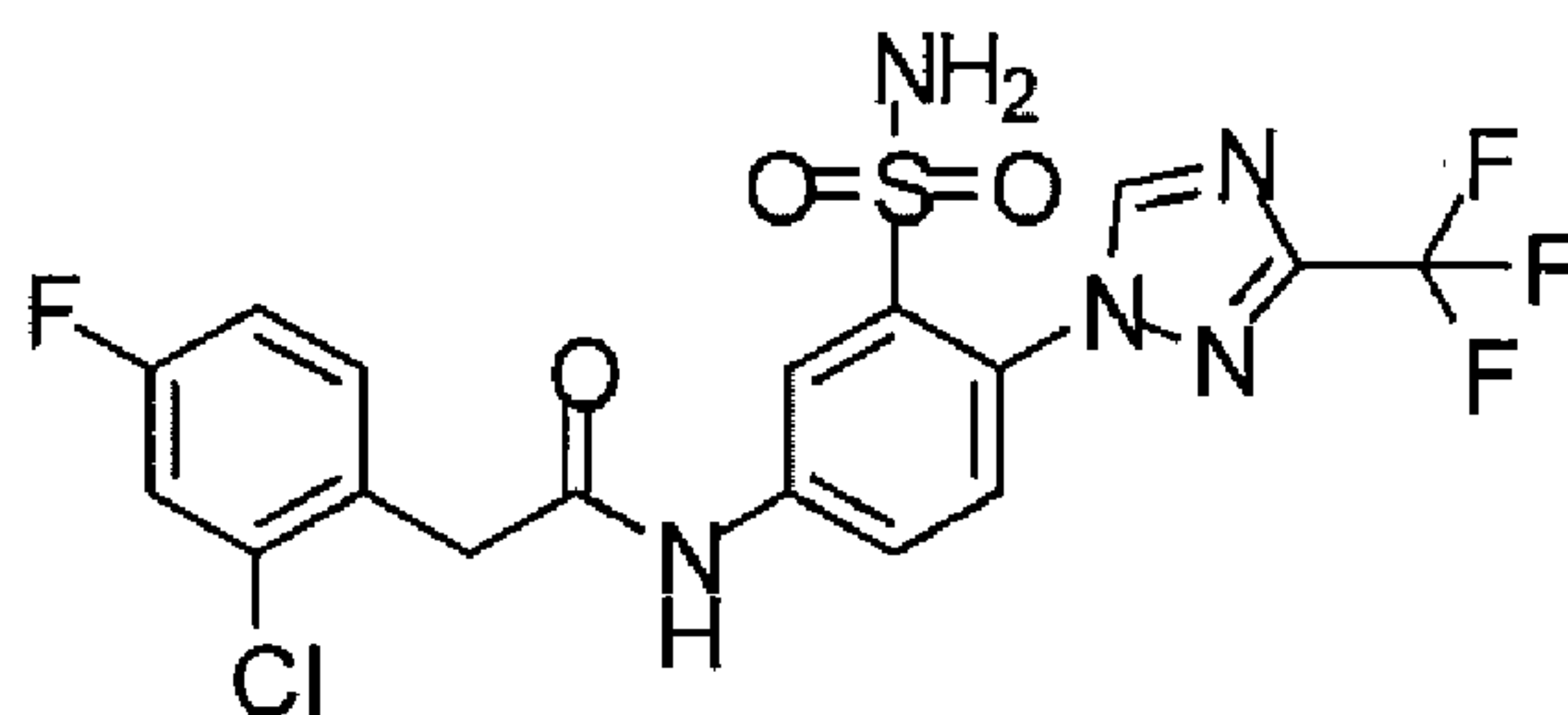


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(11.6 mg, 0.0262 mmol, 13%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.08$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 444$ $[M+H]^+$

實例56

2-(2-氯-4-氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

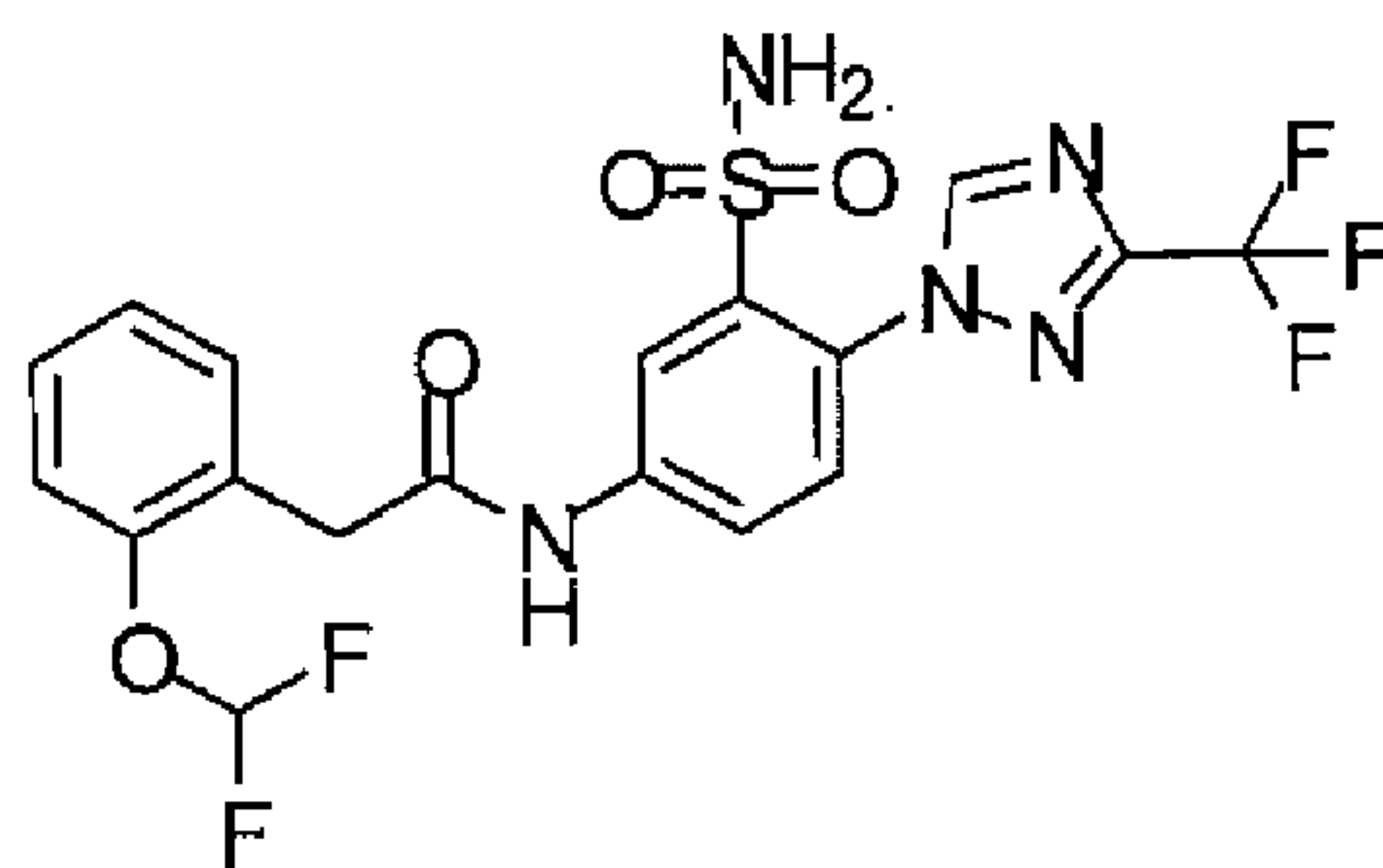


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-4-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(13.8 mg, 0.0289 mmol, 14%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.13$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 478$ $[M+H]^+$

實例57

2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-*N*-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

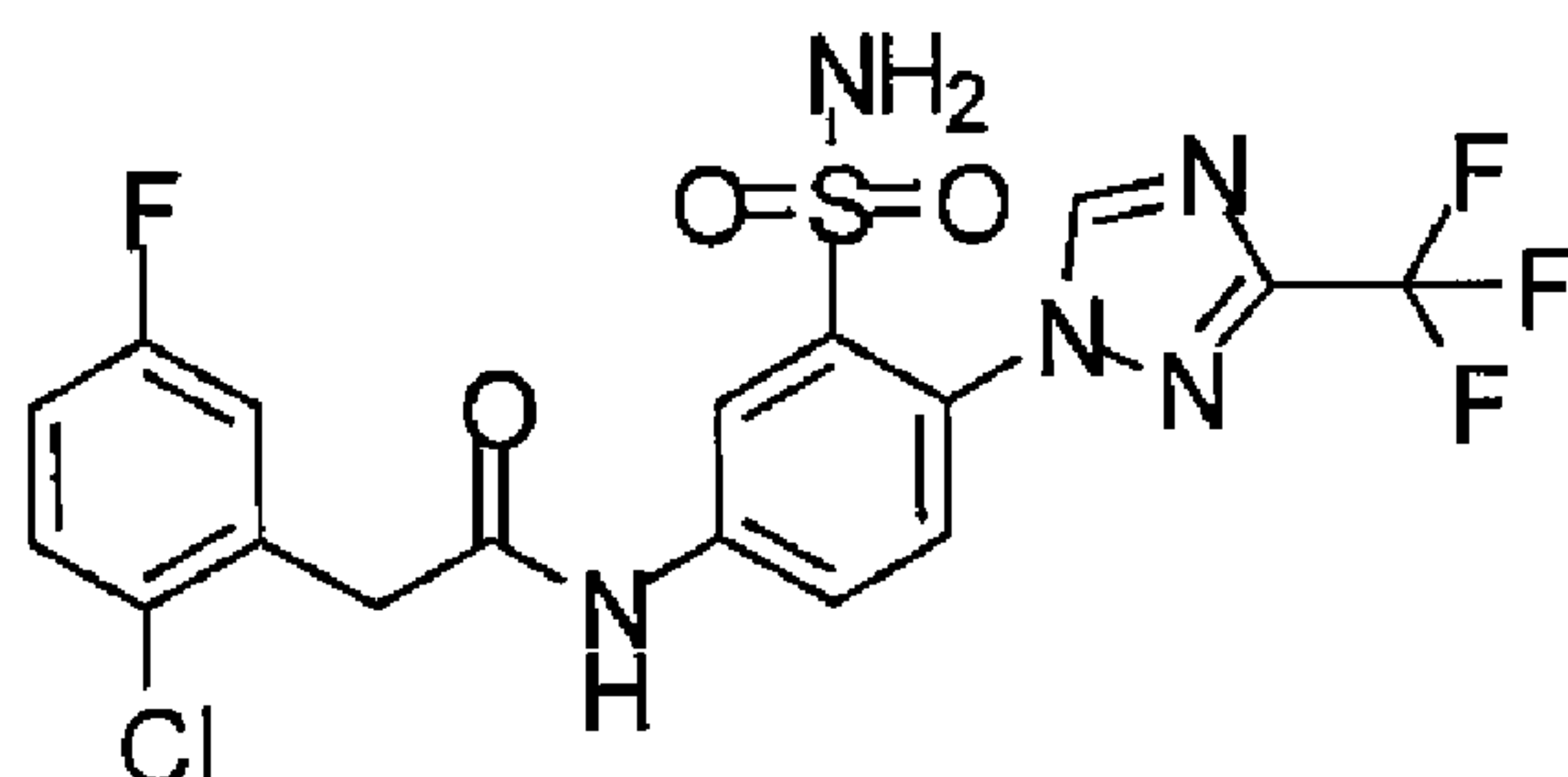


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(3.4 mg, 0.00692 mmol, 3%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.12$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 492$ $[M+H]^+$

實例58

2-(2-氯-5-氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

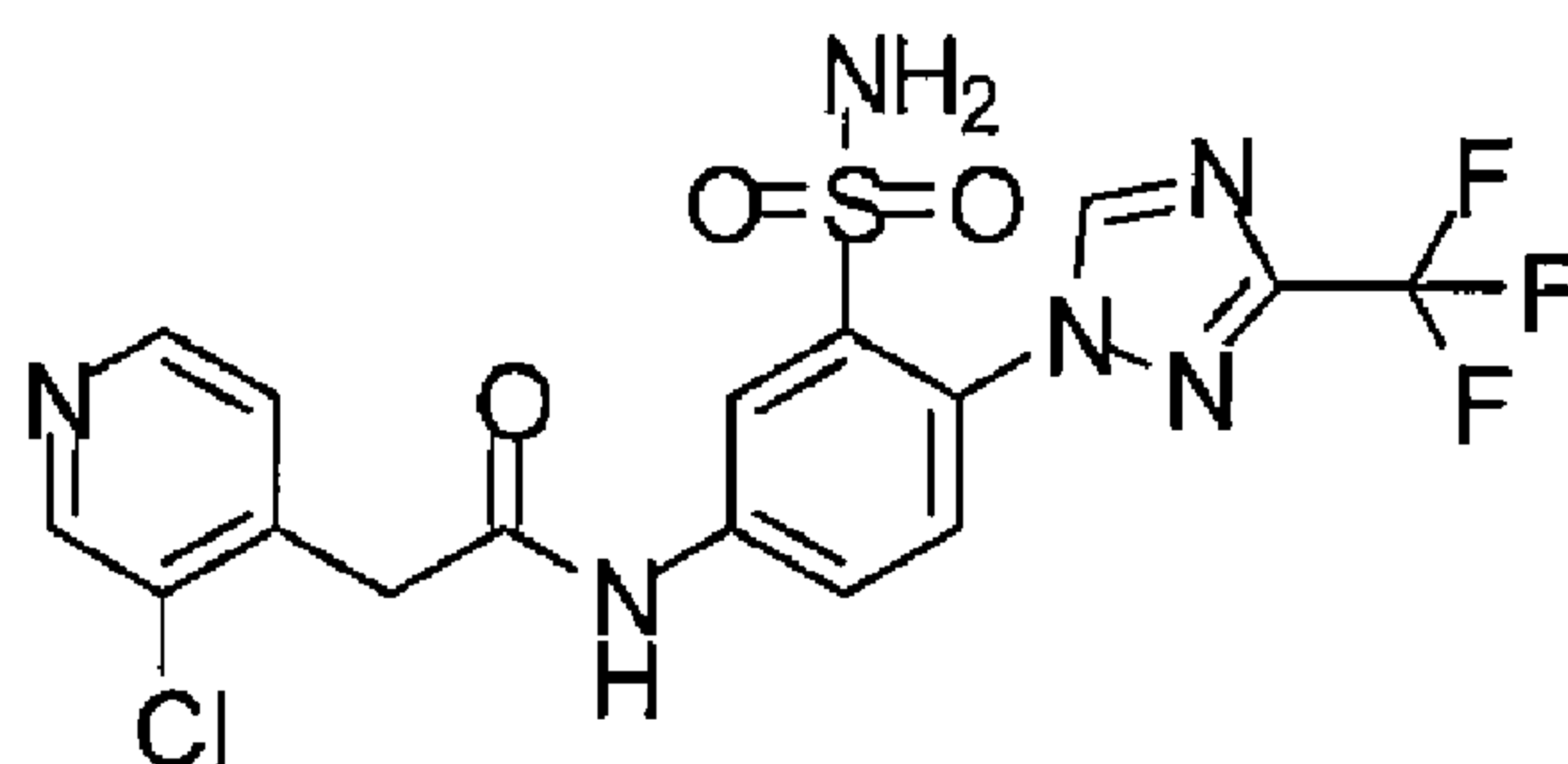


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-5-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(5.2 mg, 0.0109 mmol, 5%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.13$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 478$ $[M+H]^+$

實例59

2-(3-氯吡啶-4-基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

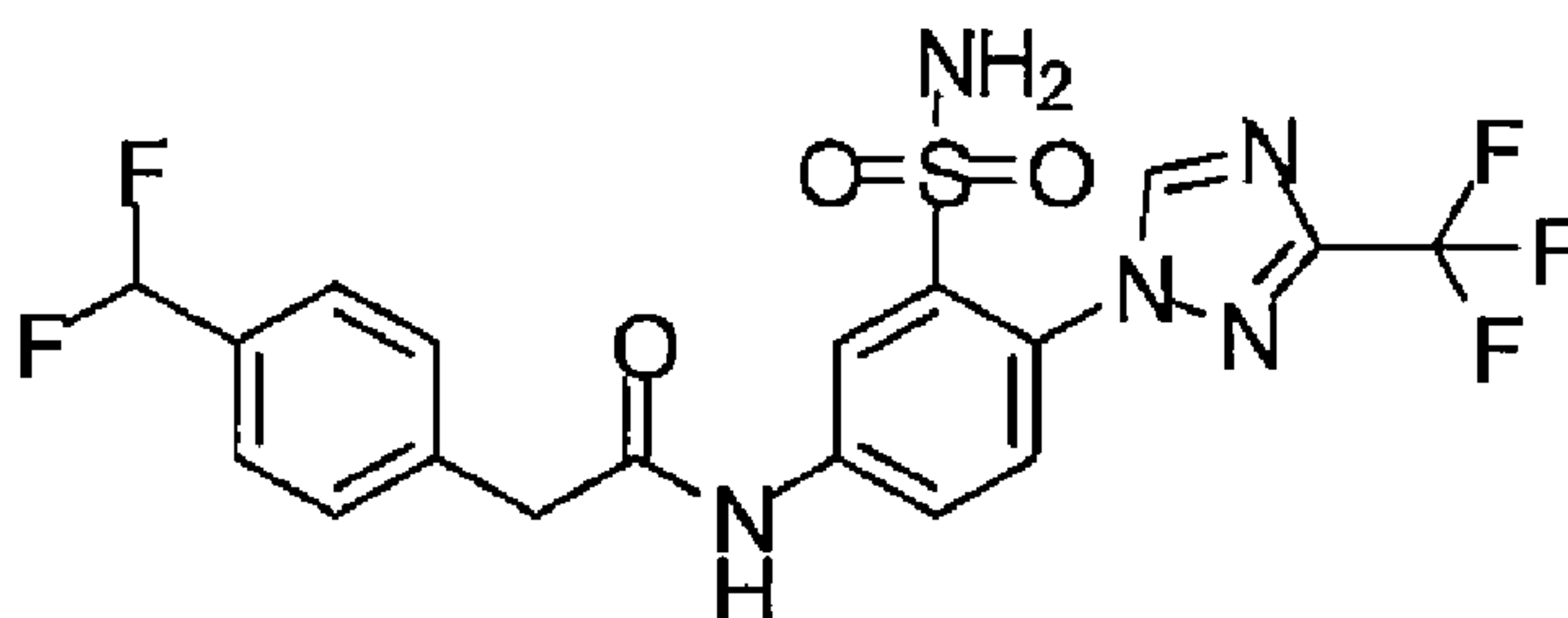


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3-氯吡啶-4-基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(8.0 mg, 0.0174 mmol, 9%產率，82%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.92$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 461$ $[M+H]^+$

實例60

2-[4-(二氟甲基)苯基]-*N*-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

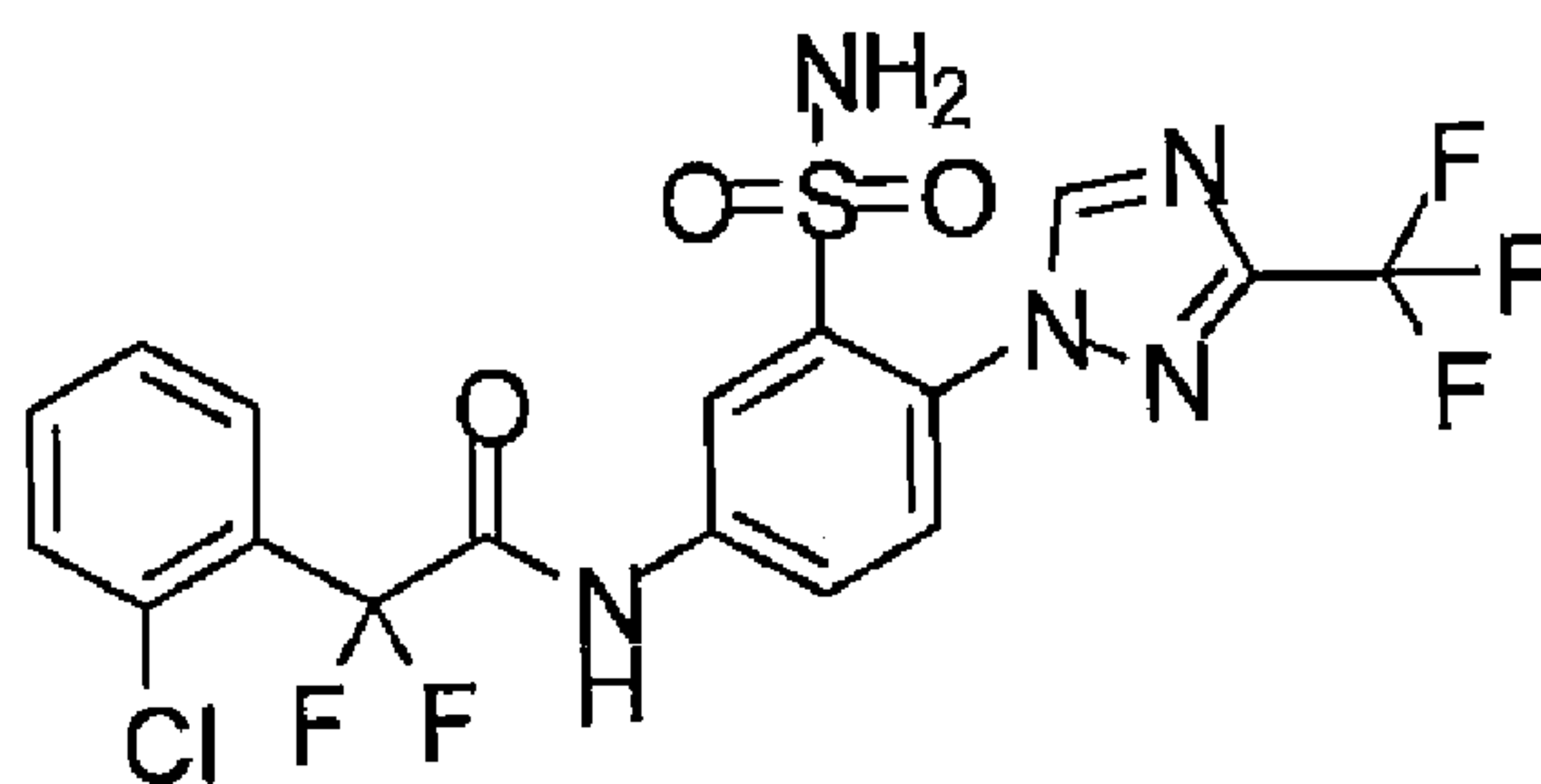


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及[4-(二氟甲基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(11.4 mg, 0.0240 mmol, 12%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.10$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 476$ $[M+H]^+$

實例61

2-(2-氯苯基)-2,2-二氟-*N*-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

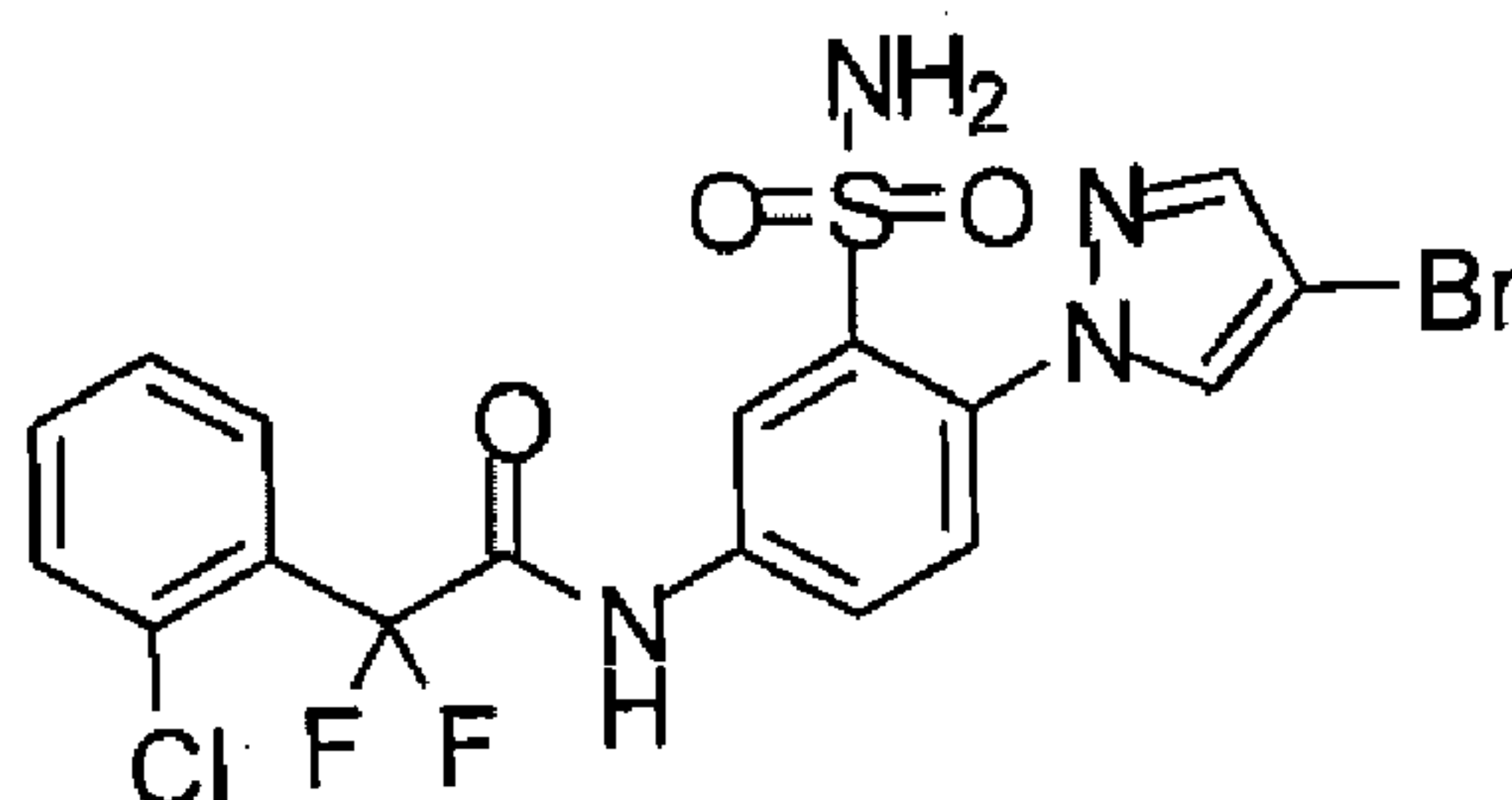


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯苯基)(二氟)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(16.2 mg, 0.0327 mmol, 16%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.17$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 496$ ($M+H$)⁺

實例62

N-[4-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)-2,2-二氟乙醯胺

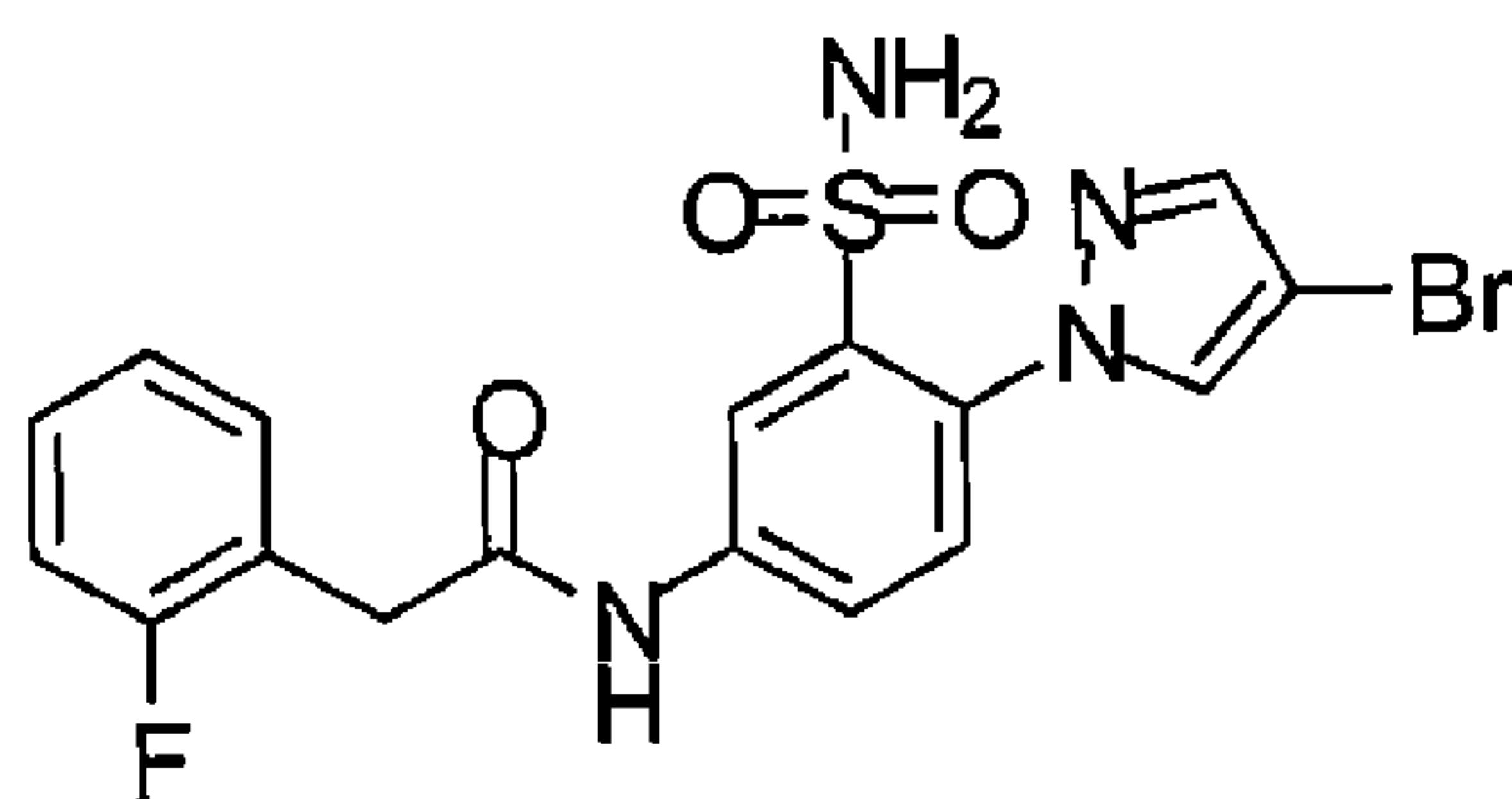


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯苯基)(二氟)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(5.8 mg, 0.0115 mmol, 6%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.21$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 505$ [$M+H$]⁺

實例63

N-[4-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺

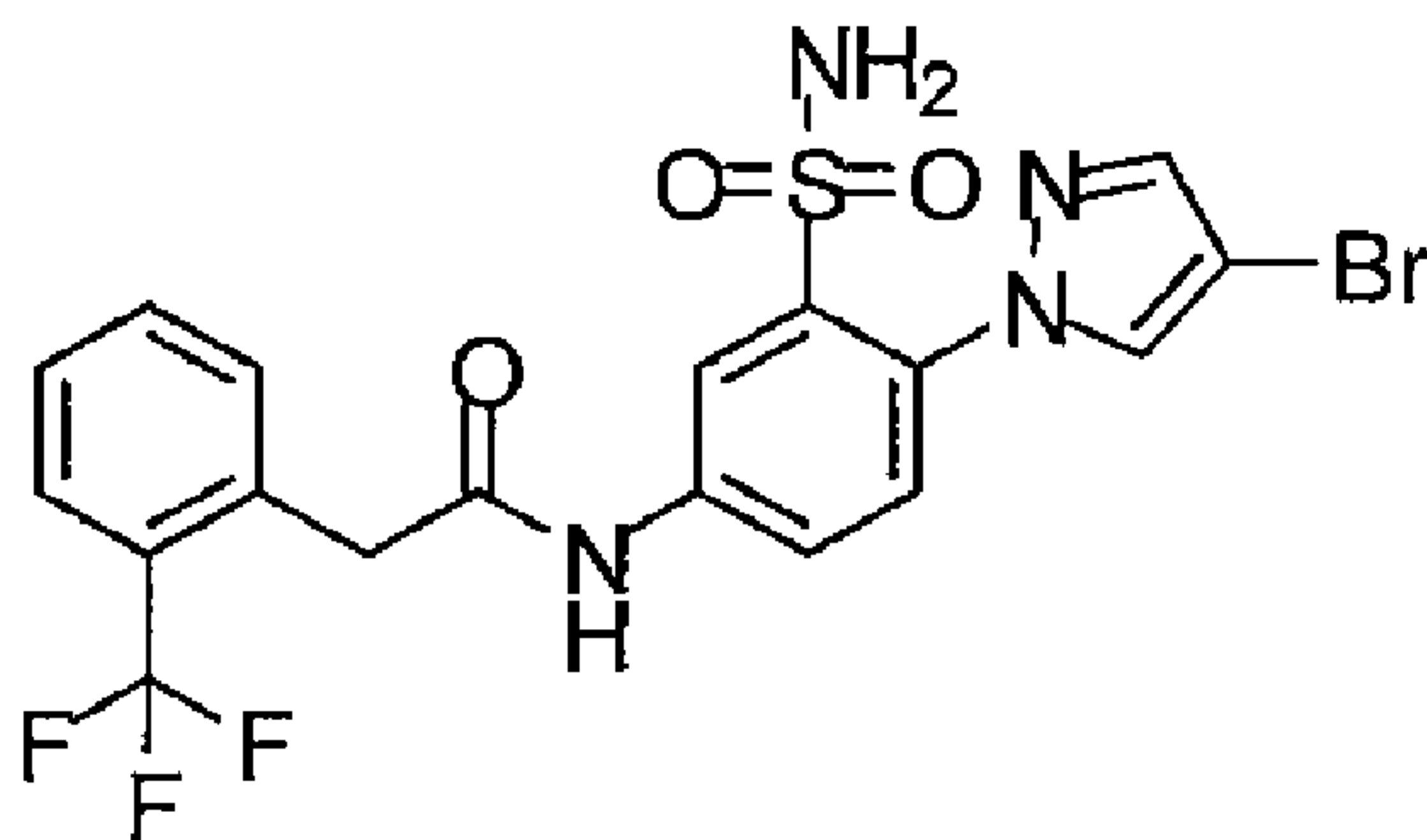


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(9.6 mg, 0.0212 mmol, 11%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.10$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 453$ $[M+H]^+$

實例64

N-[4-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

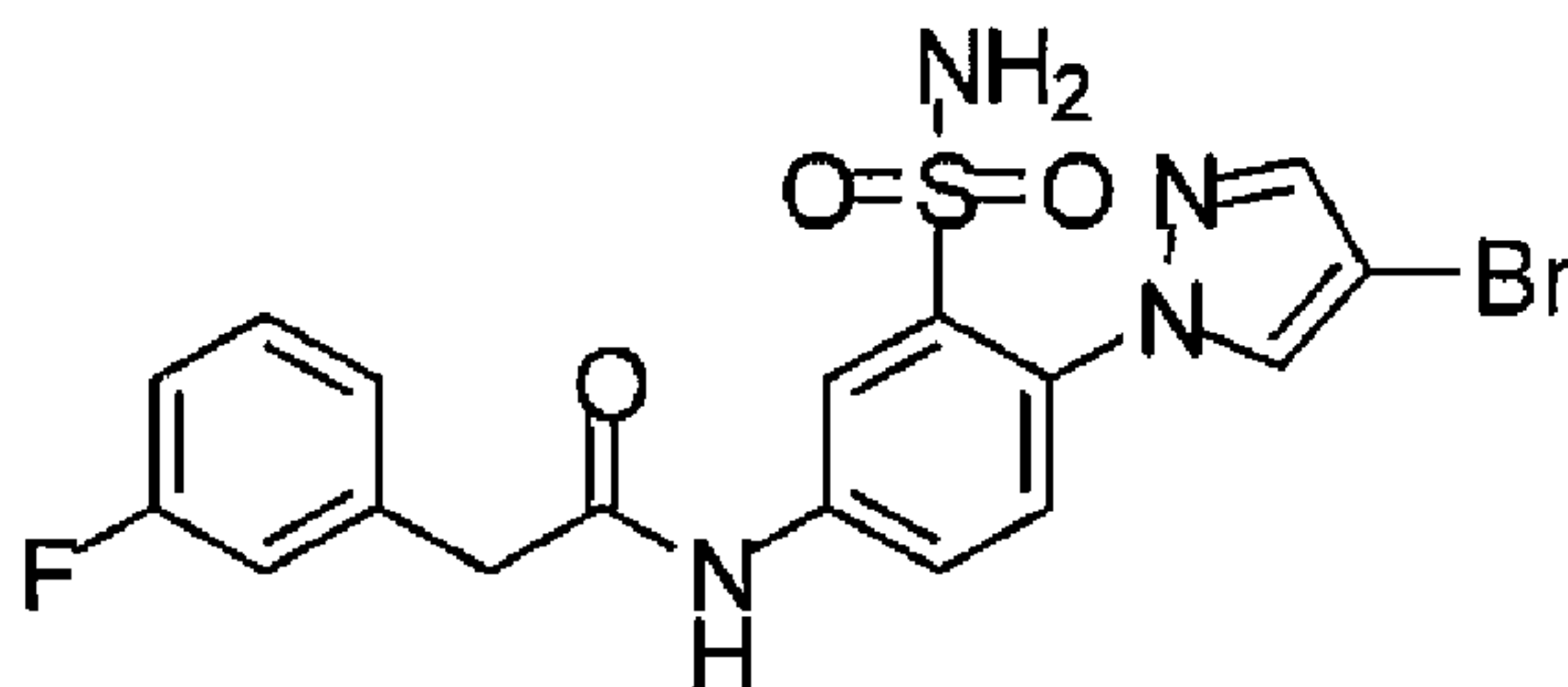


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(23.4 mg, 0.0465 mmol, 23%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.19$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 503$ $[M+H]^+$

實例65

N-[4-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺

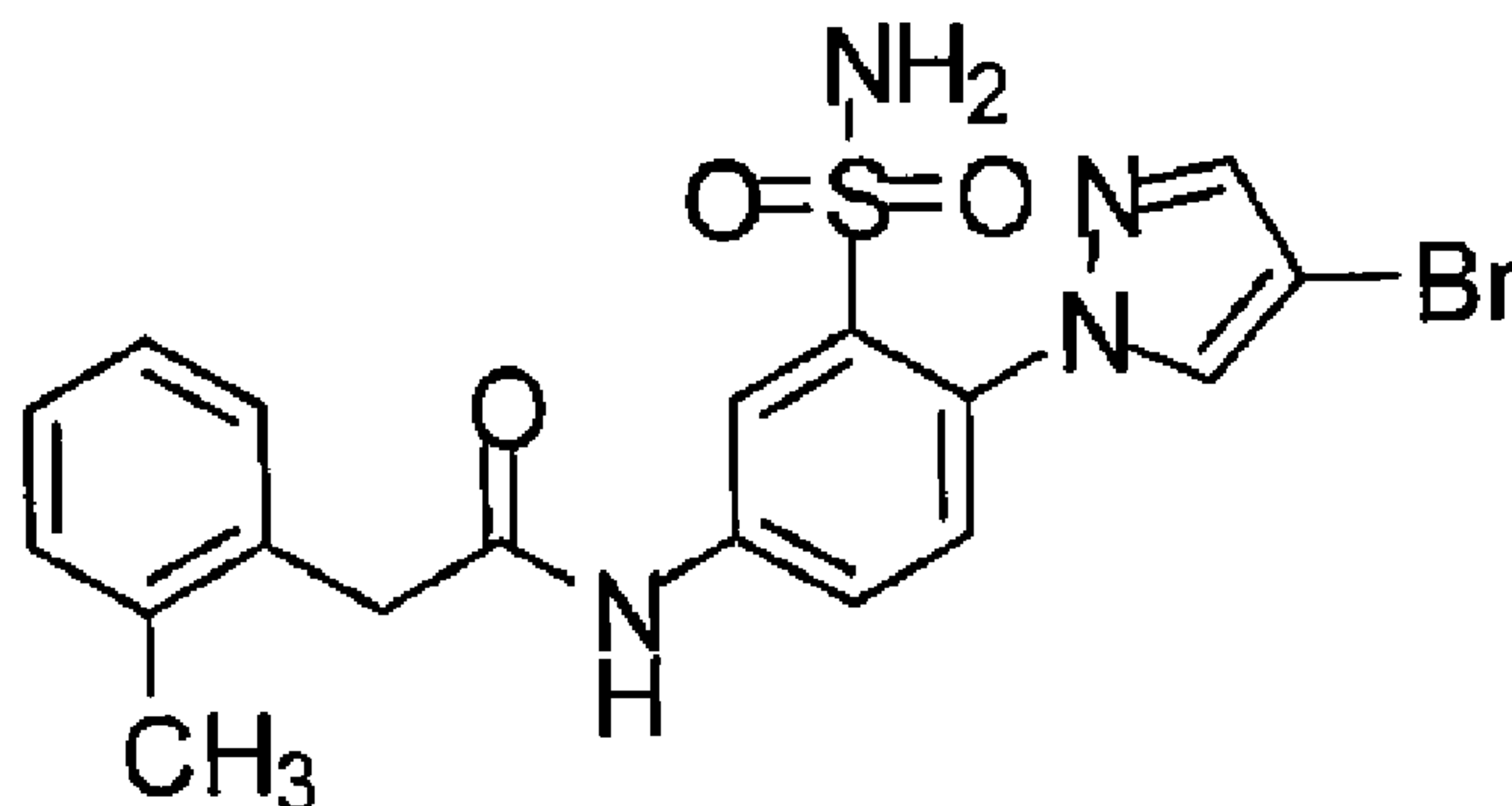


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(12.3 mg, 0.0271 mmol, 14%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.12$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 453$ $[M+H]^+$

實例66

N-[4-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-甲基苯基)乙醯胺

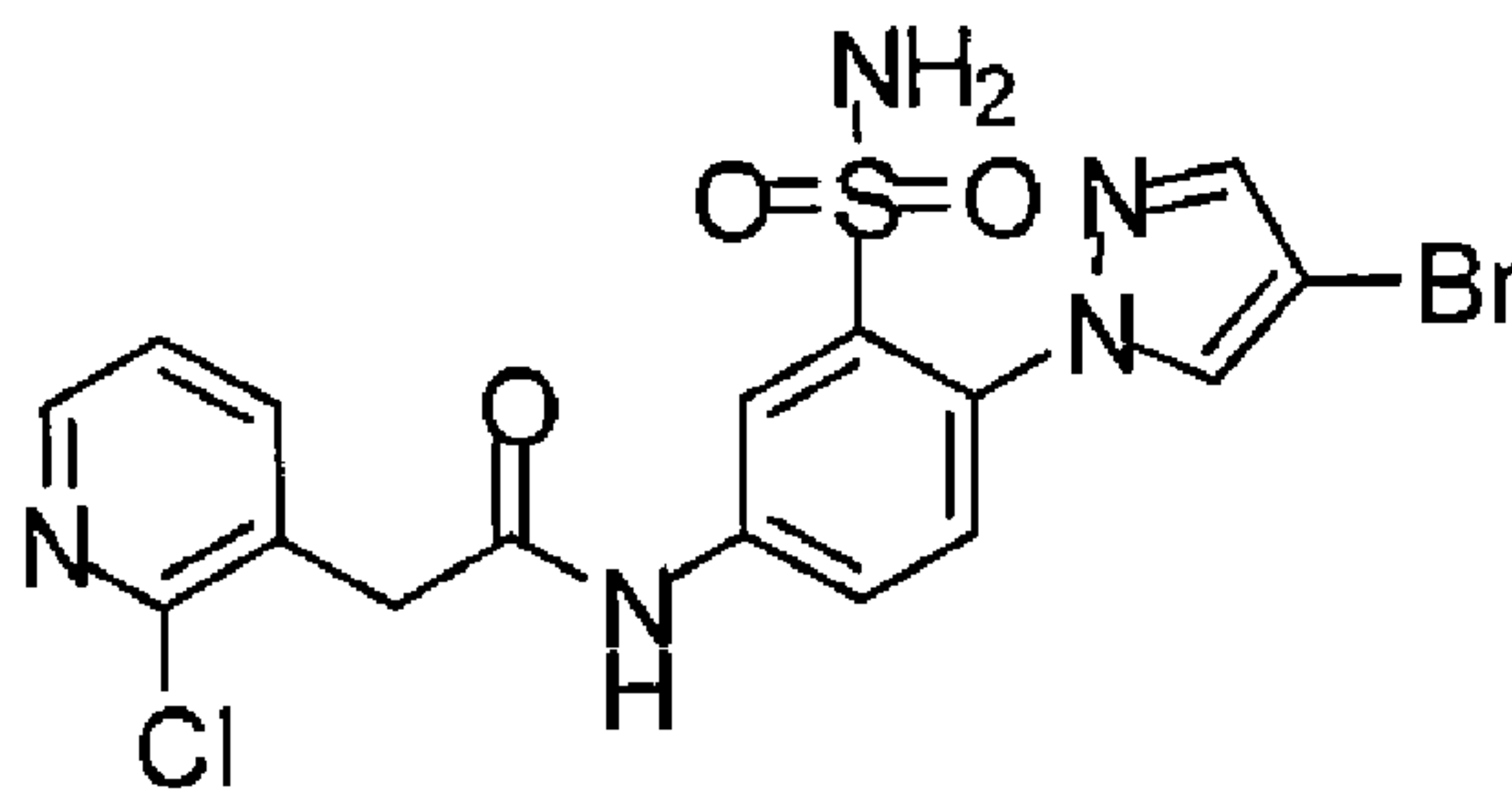


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(25.9 mg, 0.0576 mmol, 29%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.15$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 449$ $[M+H]^+$

實例67

N-[4-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯吡啶-3-基)乙醯胺

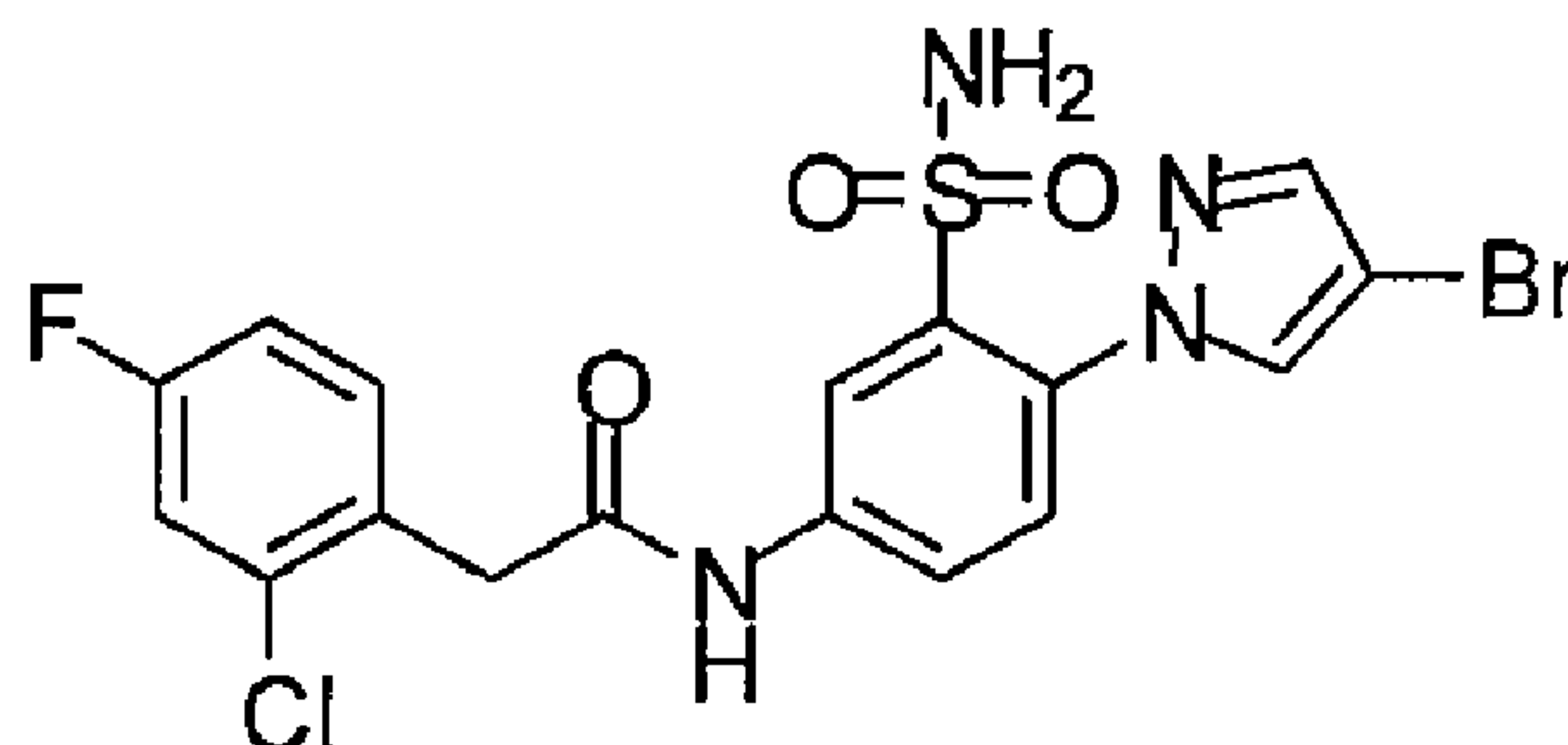


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯吡啶-3-基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(13.4 mg, 0.0285 mmol, 14%產率，79%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.98$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 470$ $[M+H]^+$

實例68

N-[4-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯-4-氟苯基)乙醯胺

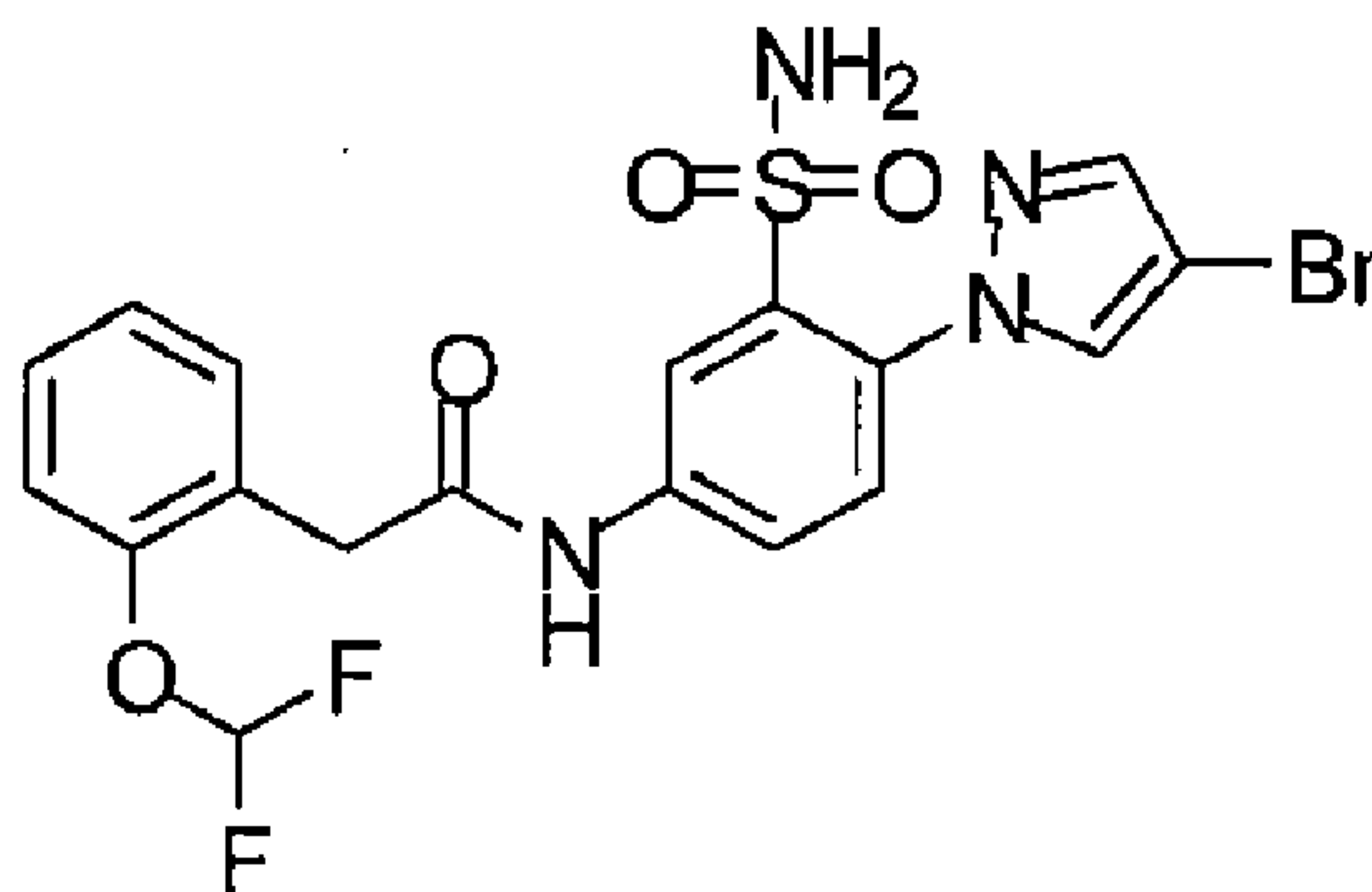


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-4-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(3.0 mg, 0.00615 mmol, 3%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.17$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 487$ $[M+H]^+$

實例69

N-[4-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙醯胺

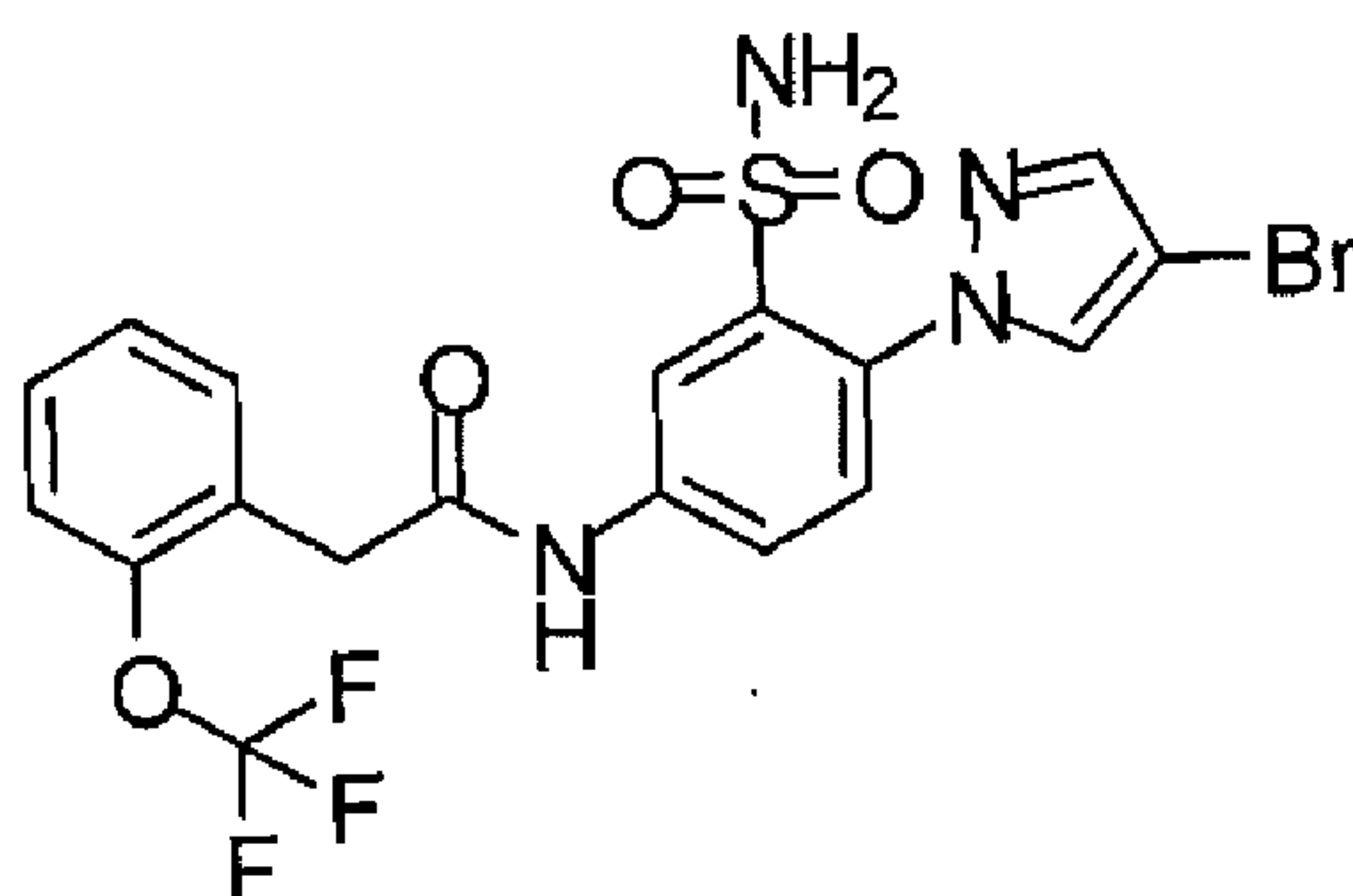


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(21.5 mg, 0.0429 mmol, 21%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.15$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 501$ $[M+H]^+$

實例70

***N*-[4-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺**

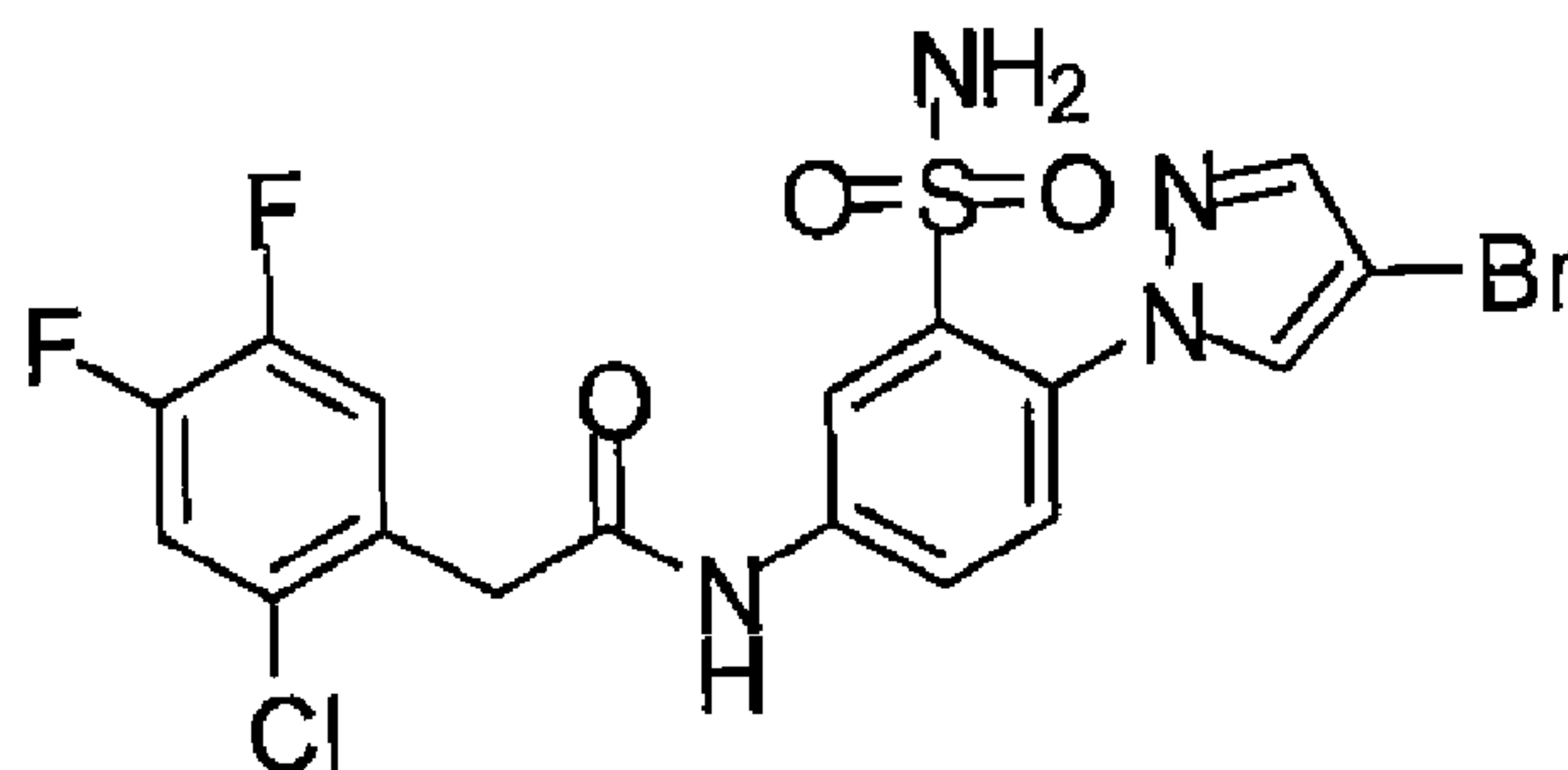


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(16.8 mg, 0.0324 mmol, 16%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.22$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 519$ $[M+H]^+$

實例71

***N*-[4-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯-4,5-二氟苯基)乙醯胺**

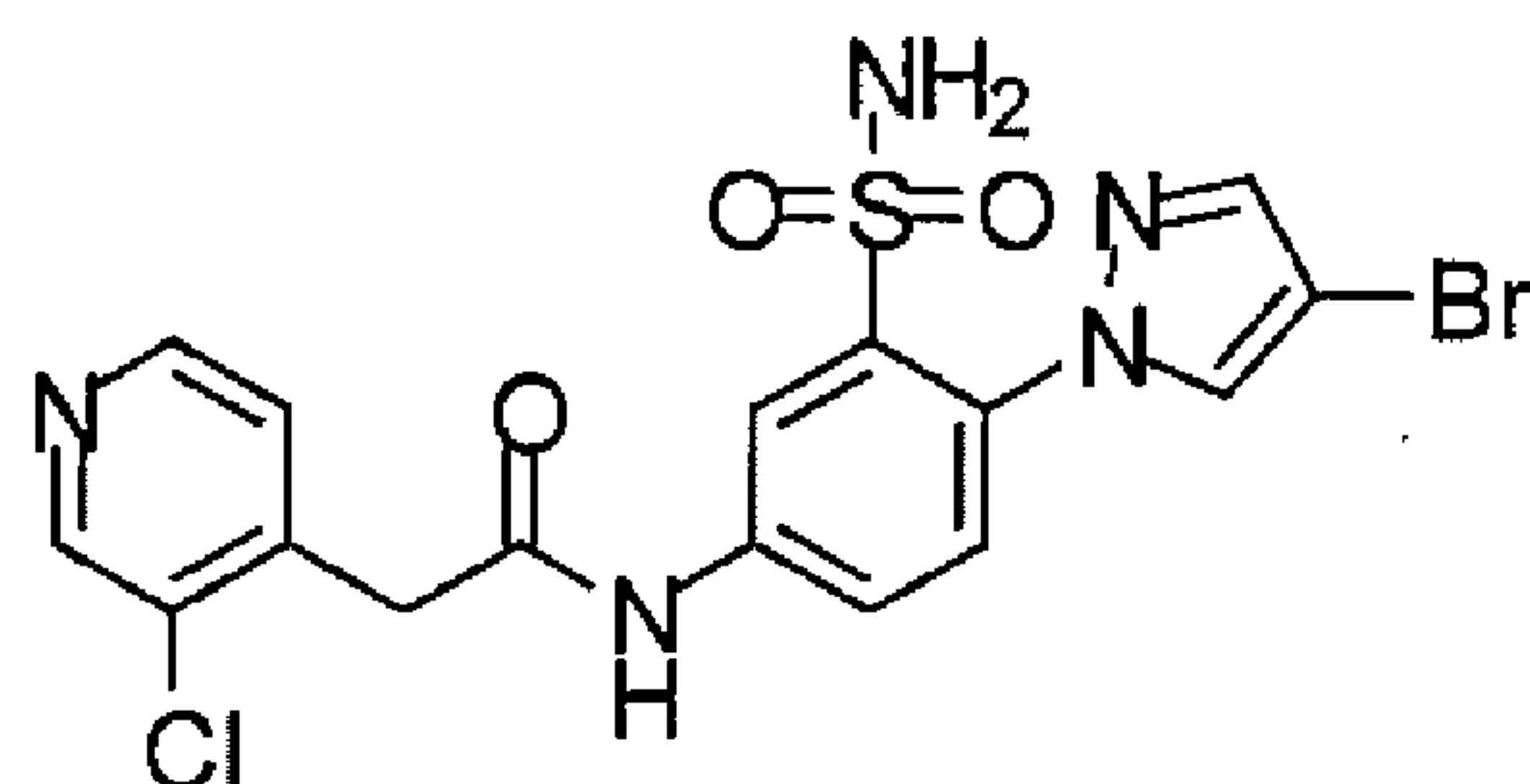


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-4,5-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(4.6 mg, 0.00910 mmol, 5%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.20$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 505$ $[M+H]^+$

實例72

***N*-[4-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3-氯吡啶-4-基)乙醯胺**

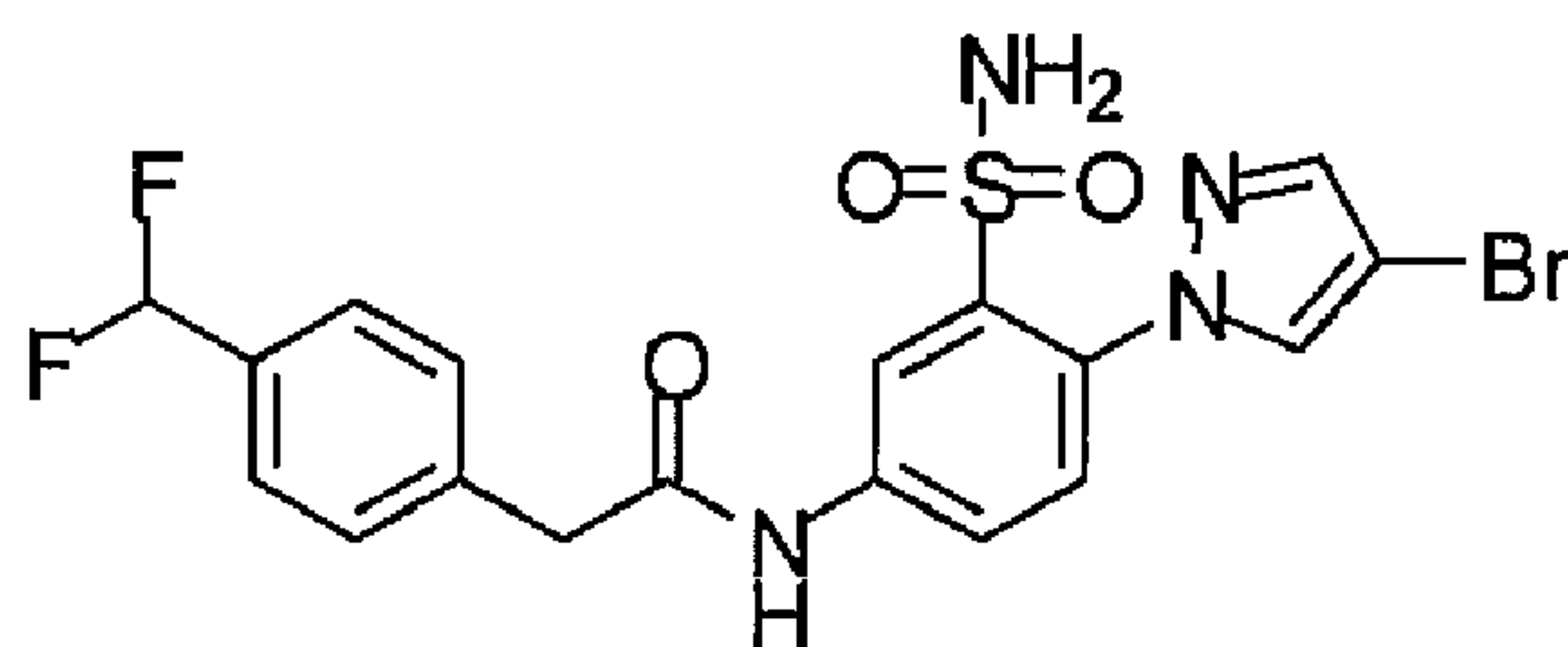


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3-氯吡啶-4-基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(5.9 mg, 0.0125 mmol, 6%產率，92%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.96$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 470$ $[M+H]^+$

實例73

N-[4-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[4-(二氟甲基)苯基]乙醯胺

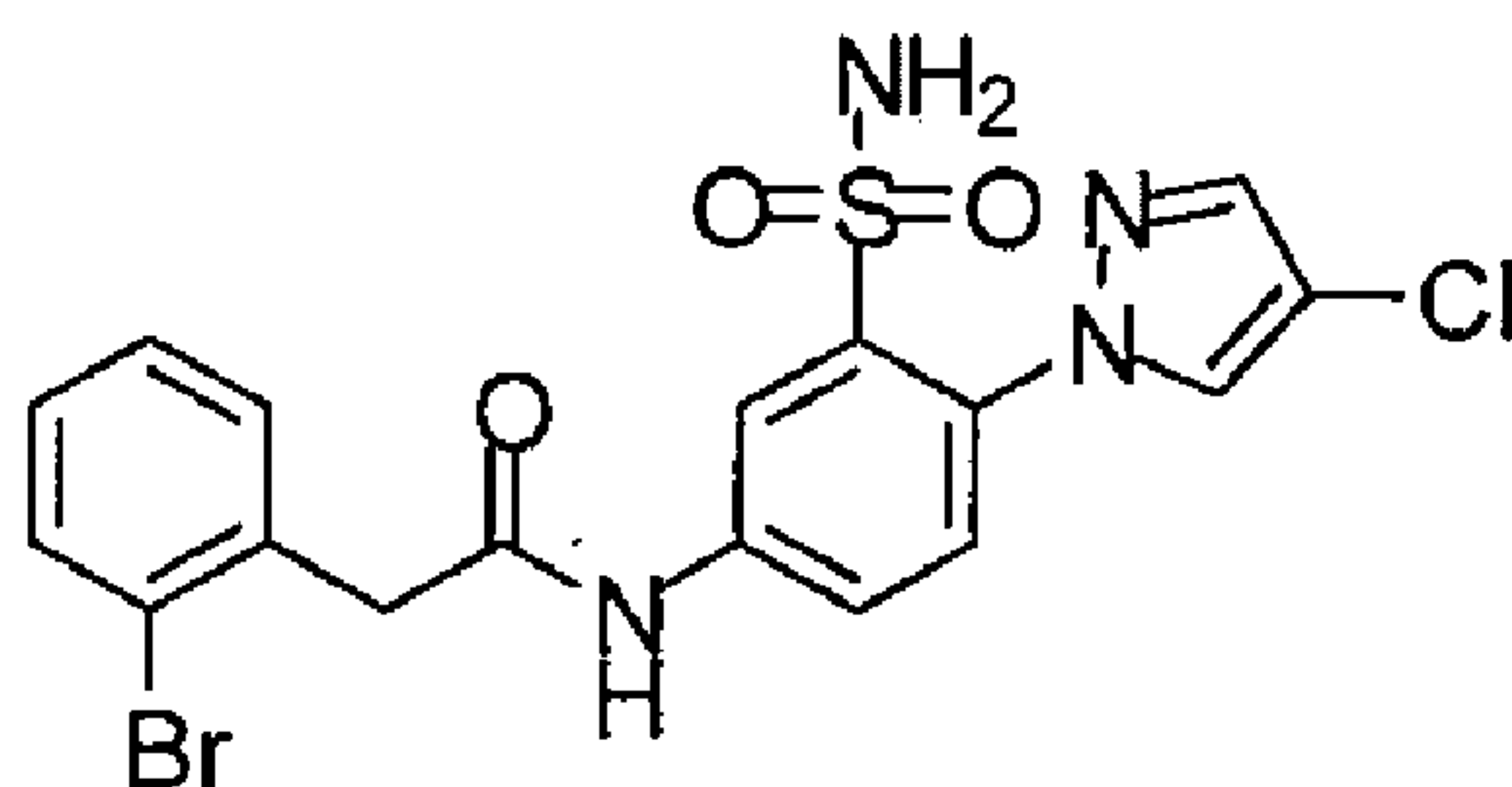


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[4-(二氟甲基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(15.7 mg, 0.0323 mmol, 16%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.14$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 485$ $[M+H]^+$

實例74

2-(2-溴苯基)-*N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



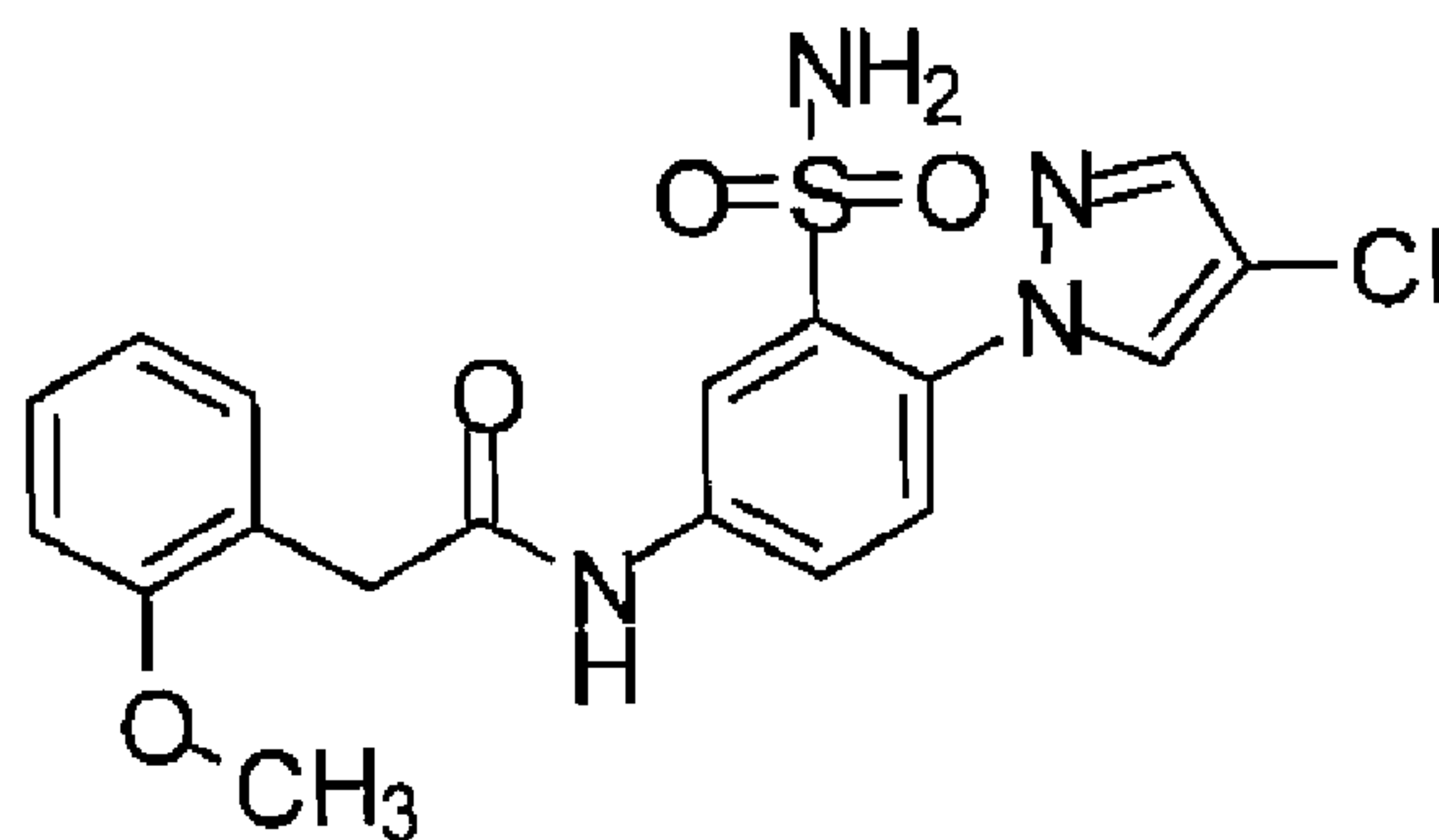
根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲

氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-溴苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(28.8 mg, 0.0613 mmol, 31%產率, 100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.14$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 469$ $[M+H]^+$

實例75

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-甲氧基苯基)乙醯胺

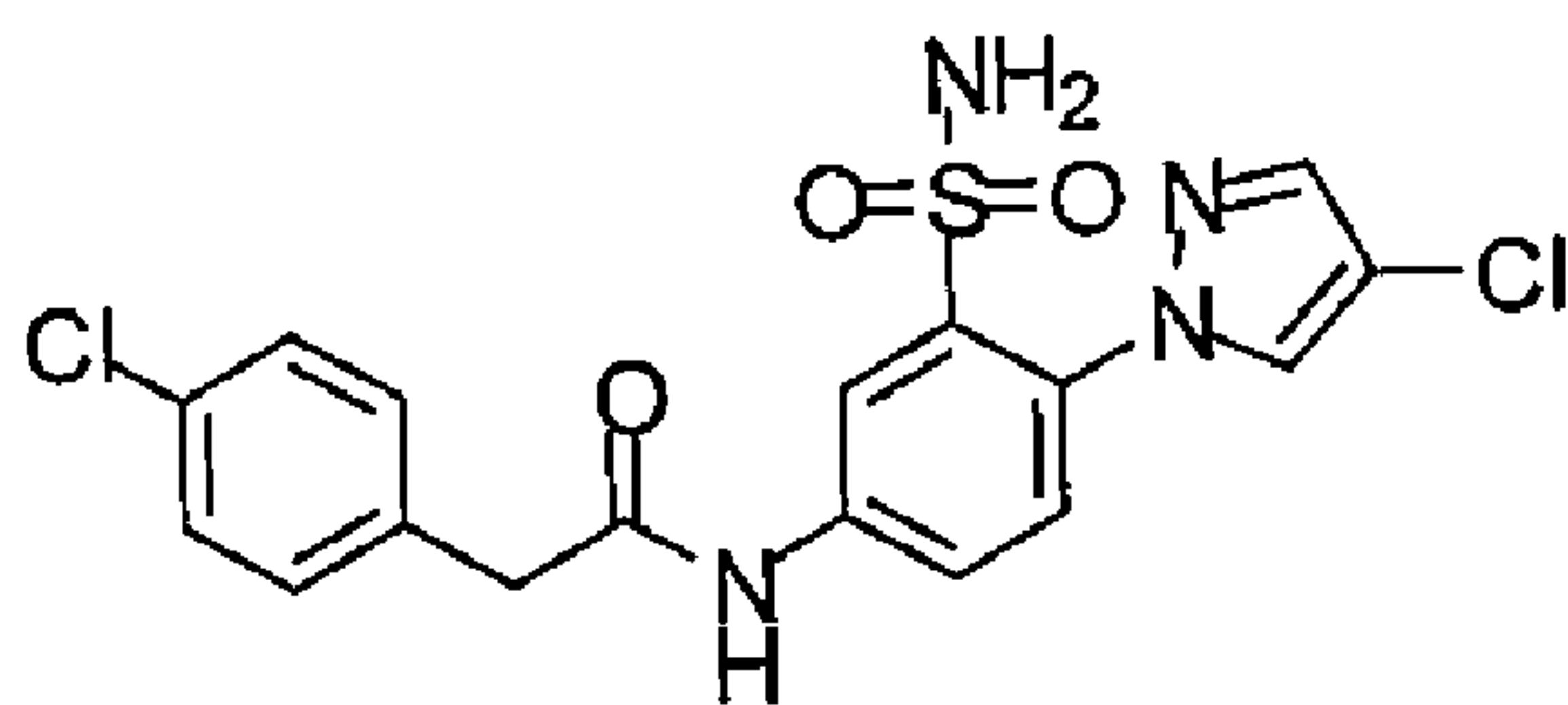


根據一般程序GP5.1, 將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-甲氧基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(2.7 mg, 0.0642 mmol, 3%產率, 100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.09$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 421$ $[M+H]^+$

實例76

2-(4-氯苯基)-*N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

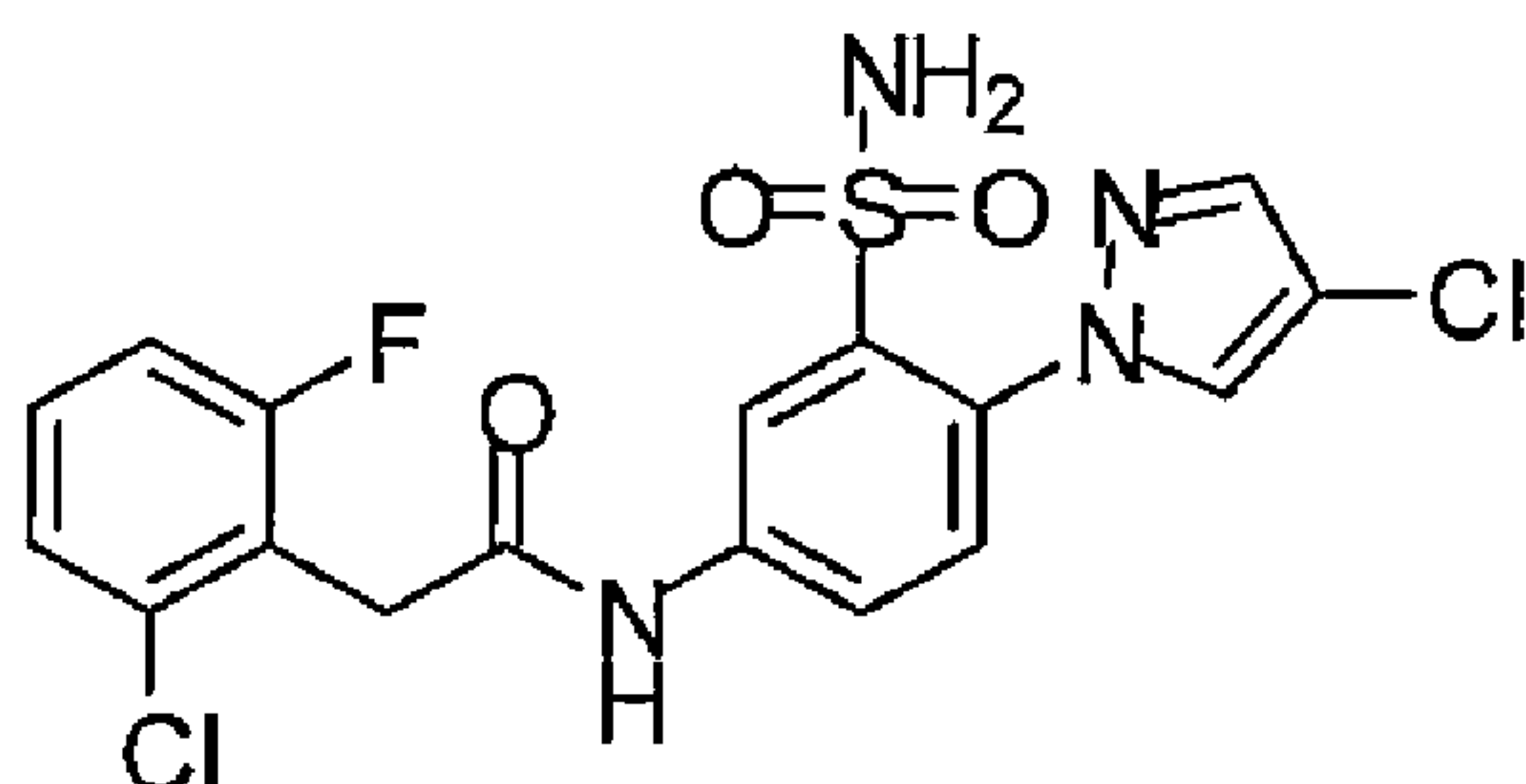


根據一般程序GP5.1, 將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(4-氯苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(5.8 mg, 0.0136 mmol, 7%產率, 100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.17$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 425$ $[M+H]^+$

實例77

2-(2-氯-6-氟苯基)-*N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

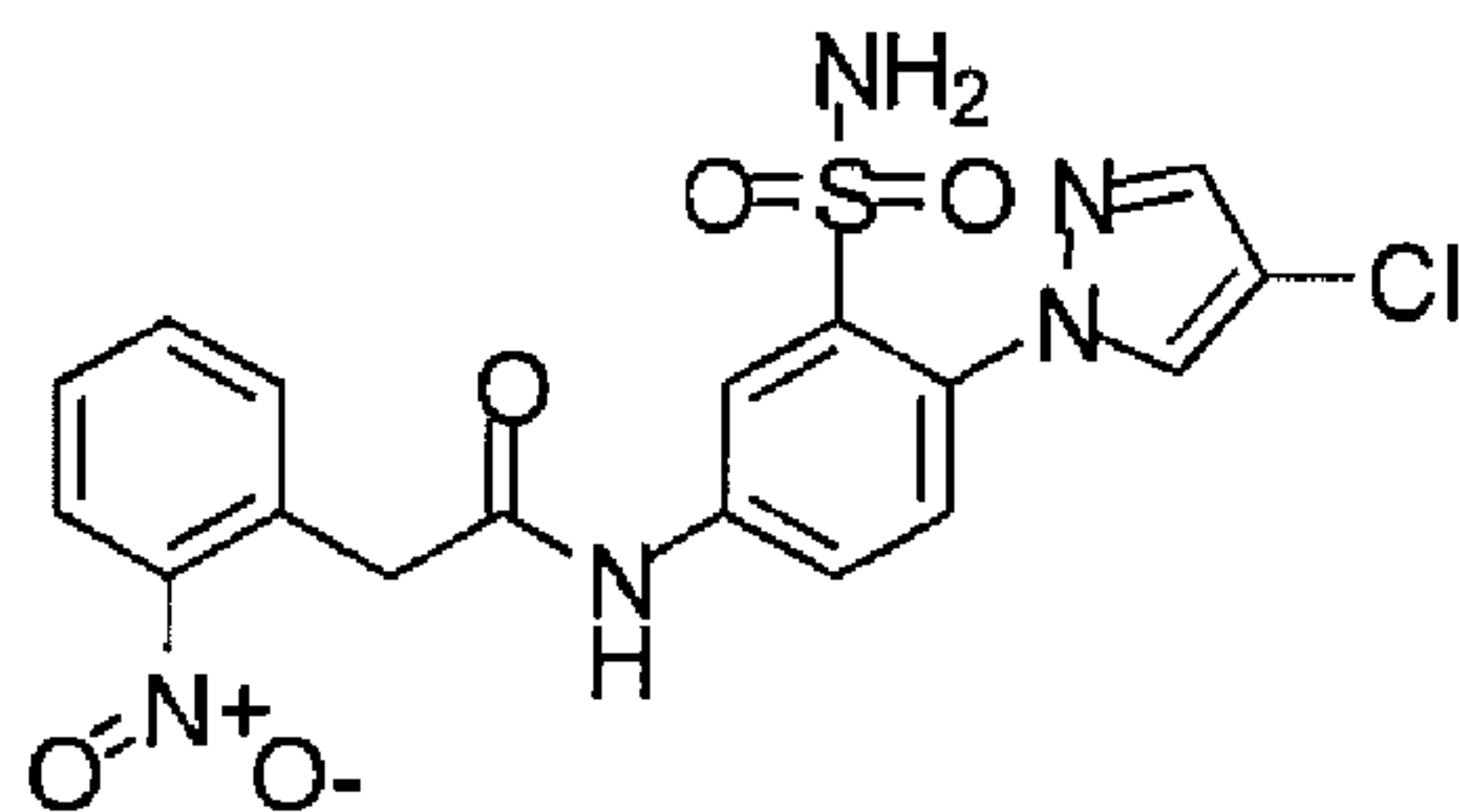


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-6-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(33.9 mg, 0.0765 mmol, 38%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.14$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 443$ $[M+H]^+$

實例78

***N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-硝基苯基)乙醯胺**

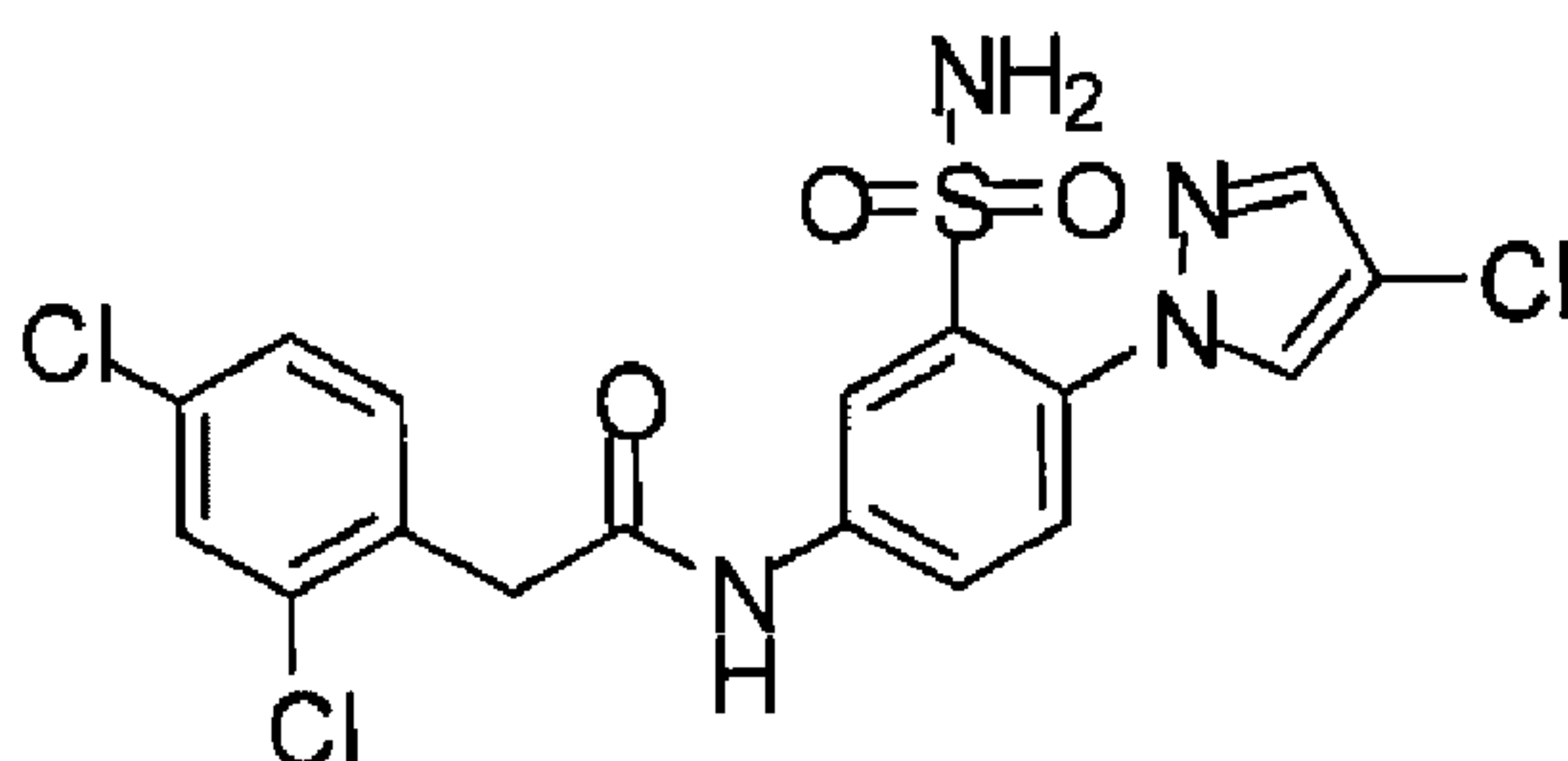


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-硝基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(8.3 mg, 0.0190 mmol, 10%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.07$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 436$ $[M+H]^+$

實例79

***N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,4-二氯苯基)乙醯胺**

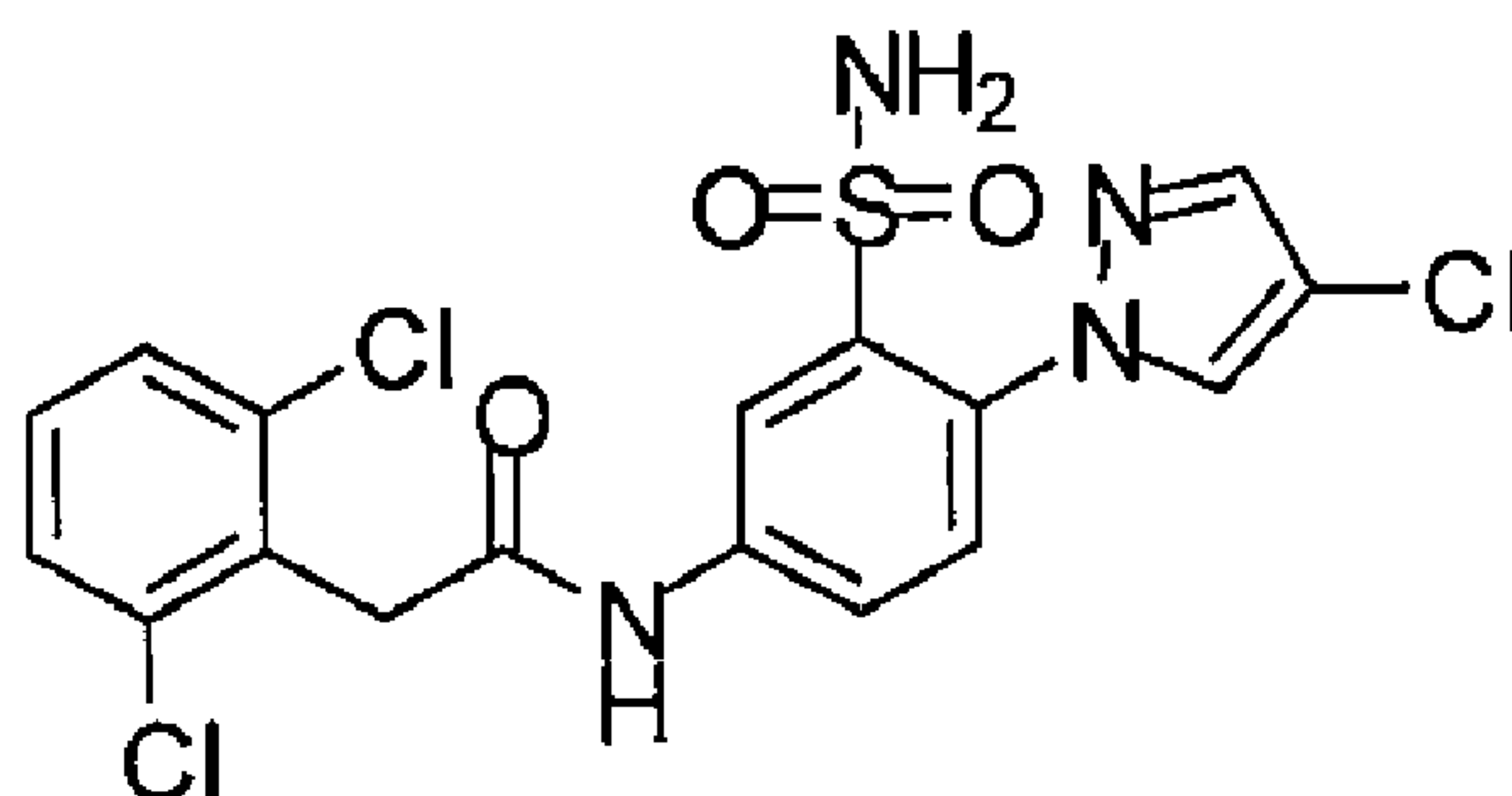


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2,4-二氯苄基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(4.2 mg, 0.00914 mmol, 5%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.23$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 459$ $[M+H]^+$

實例80

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,6-二氯苄基)乙醯胺

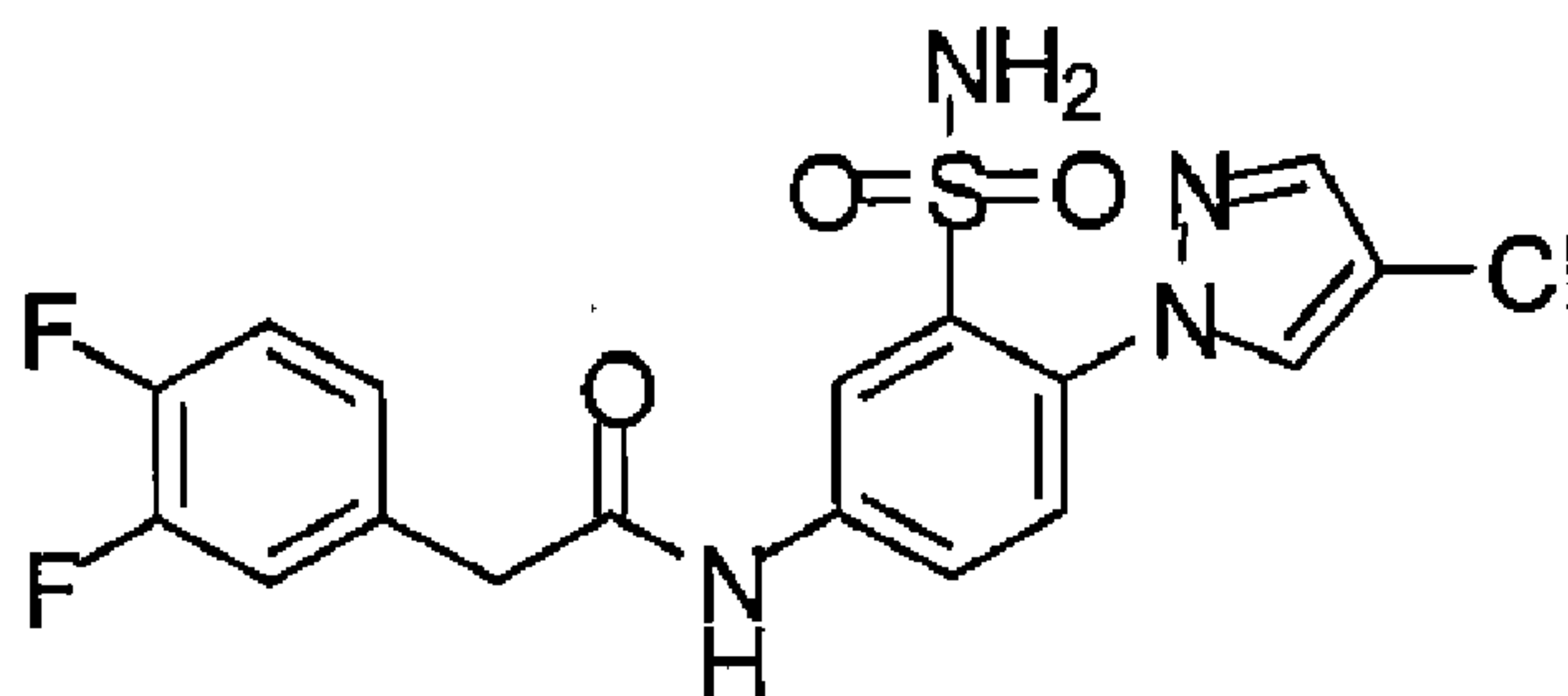


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2,6-二氯苄基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(43.4 mg, 0.0944 mmol, 47%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.18$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 459$ $[M+H]^+$

實例81

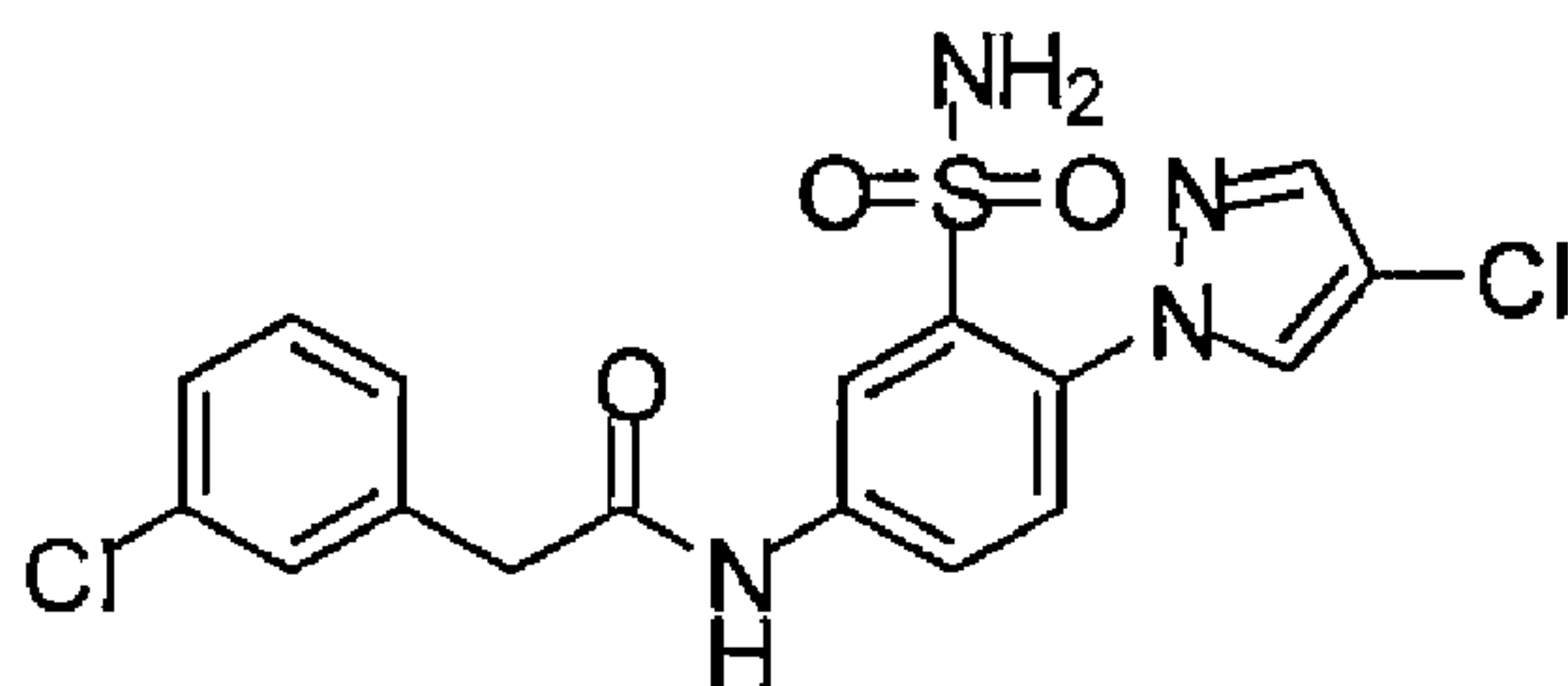
N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3,4-二氟苄基)乙醯胺



根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3,4-二氟苄基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(7.1 mg, 0.0166 mmol, 8%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.13$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 427$ $[M+H]^+$

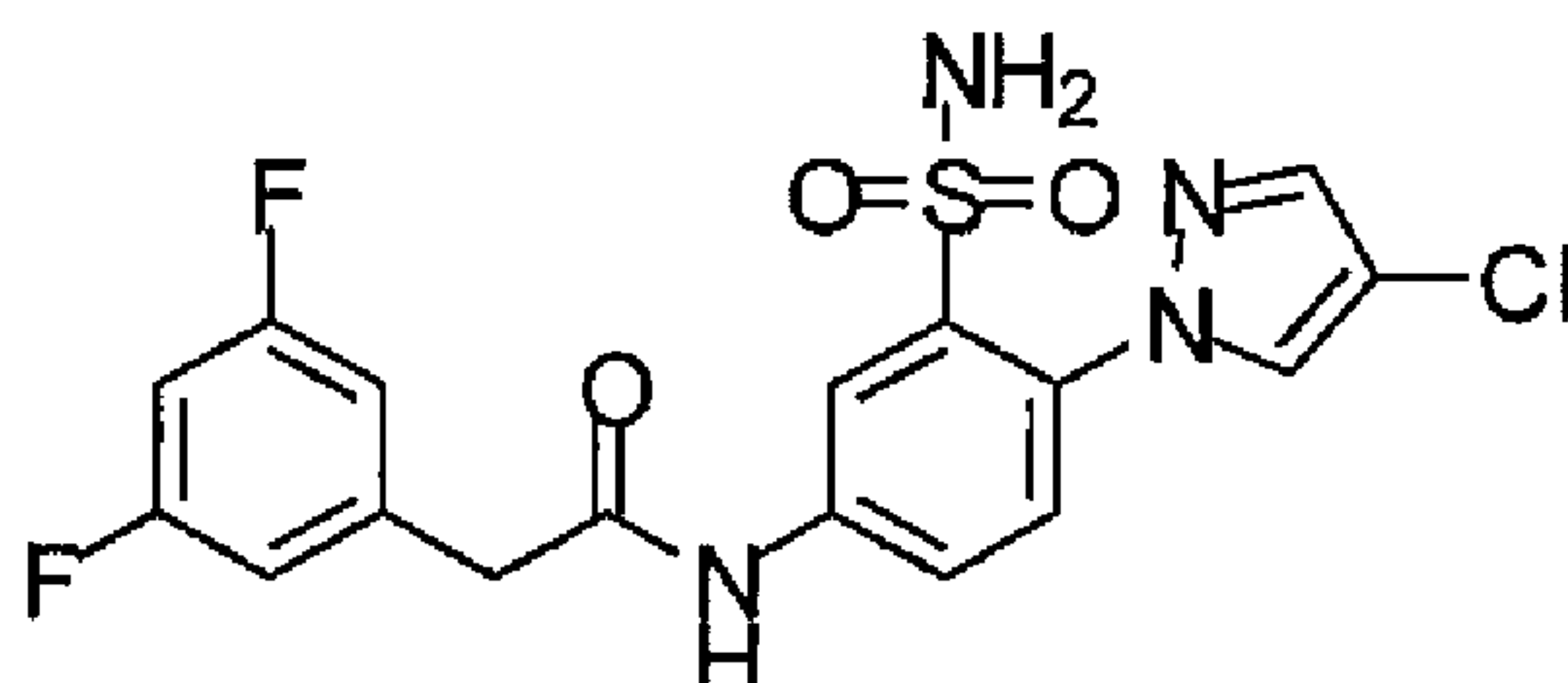
實例82

2-(3-氯苯基)-*N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3-氯苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(11.4 mg, 0.0268 mmol, 13%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.17$ min, MS (ESIpos): $m/z = 425$ $[M+H]^+$

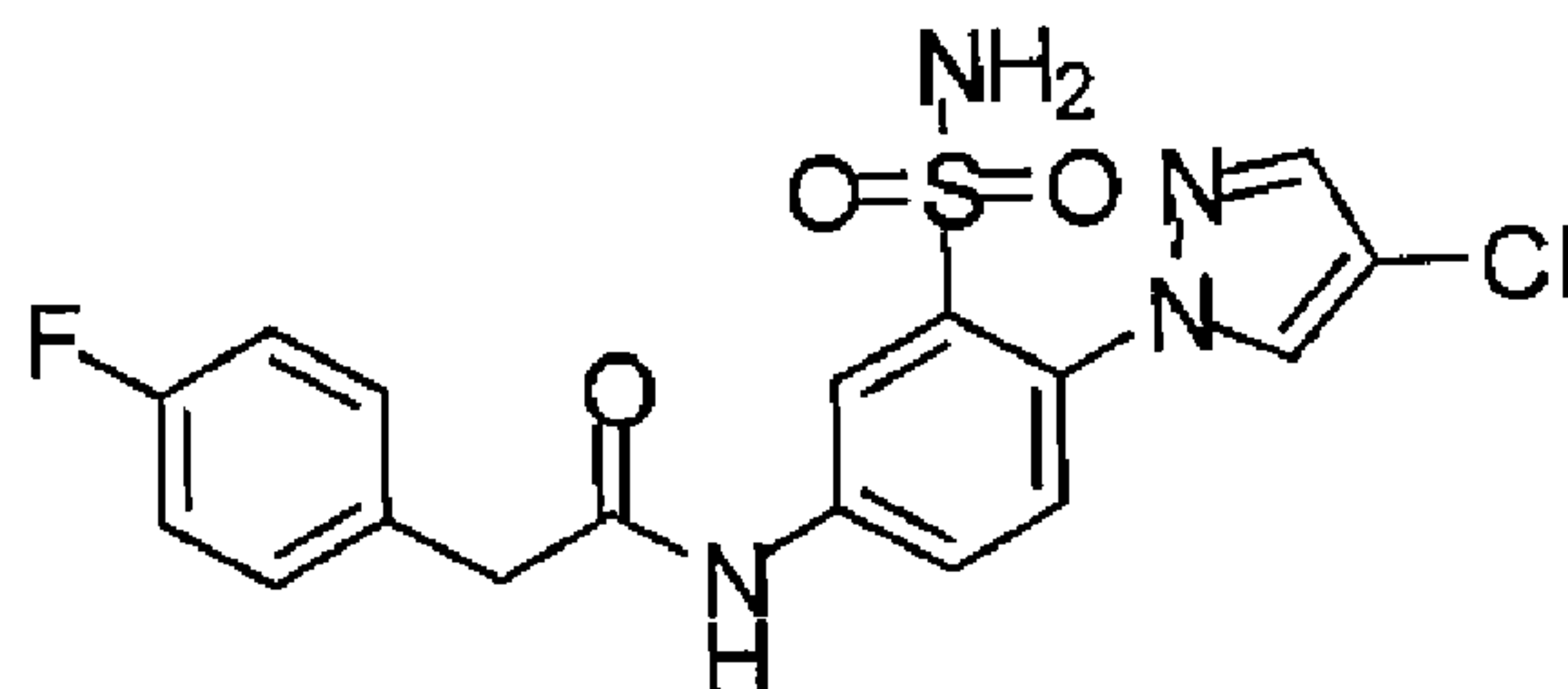
實例83

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3,5-二氟苯基)乙醯胺

根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3,5-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(6.3 mg, 0.0148 mmol, 7%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.14$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 427$ $[M+H]^+$

實例84

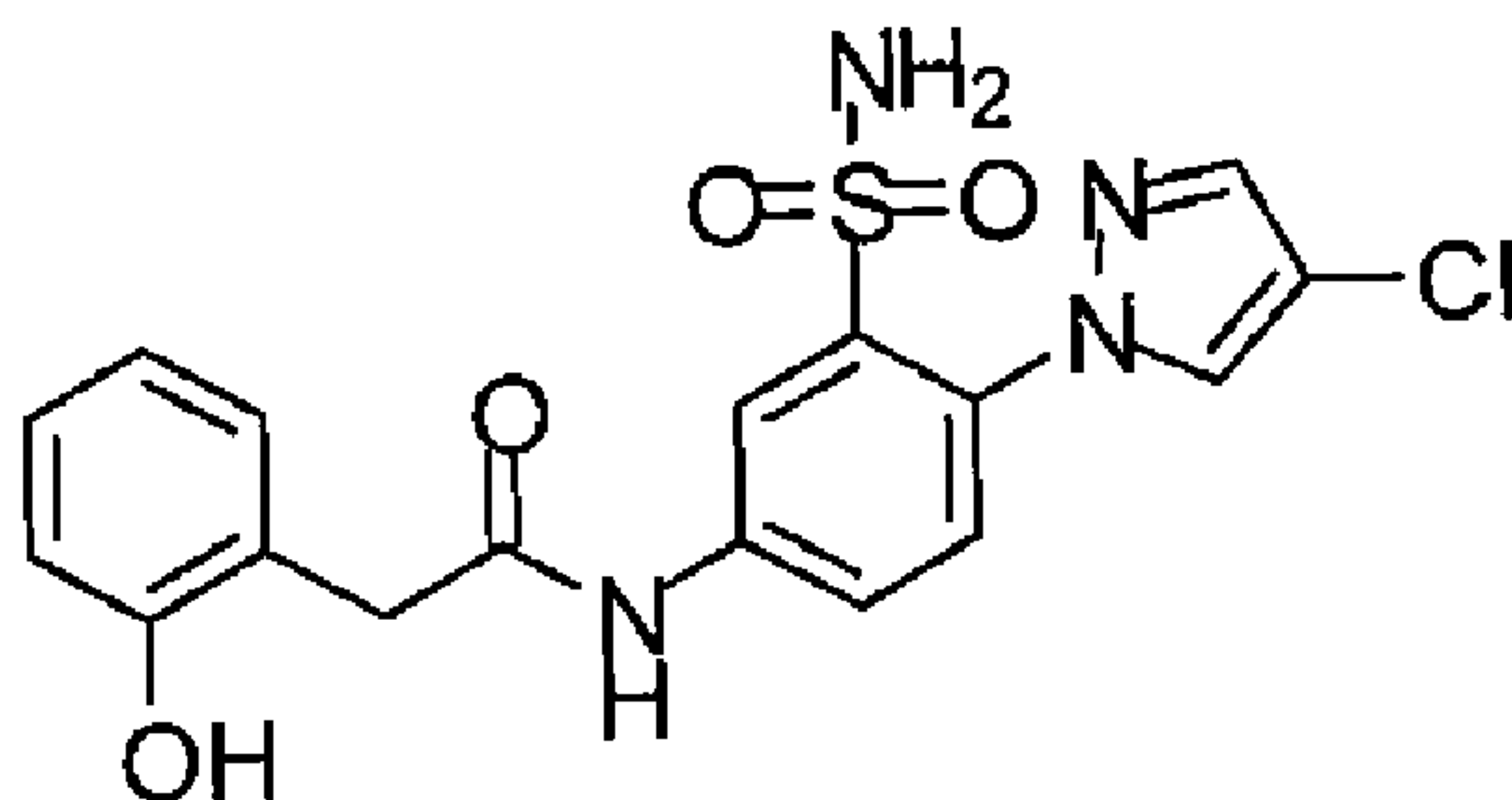
N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺

根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(4-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(8.2 mg, 0.0201 mmol, 10%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.10$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 409$ $[M+H]^+$

實例85

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-羥基苯基)乙醯胺

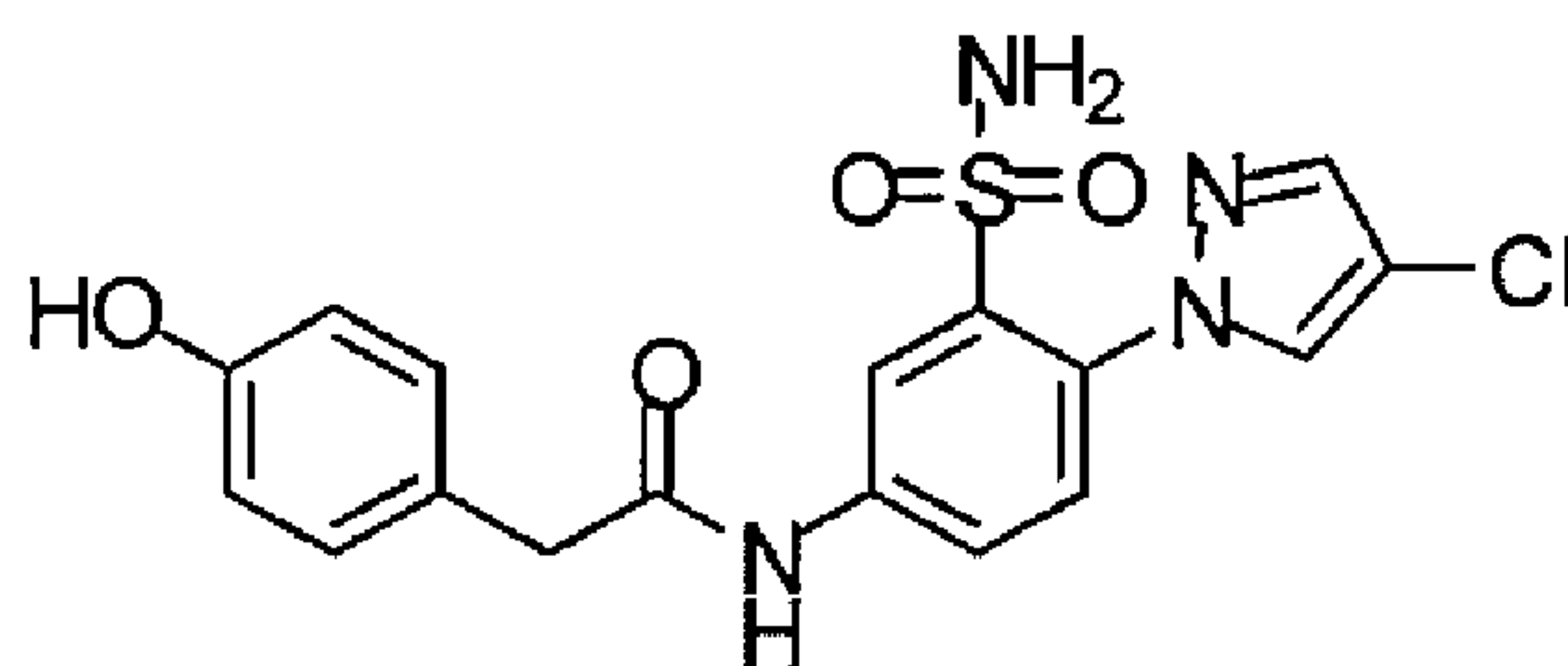


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-羥基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(12.5 mg, 0.0307 mmol, 15%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.00$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 407$ $[M+H]^+$

實例86

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-羥基苯基)乙醯胺

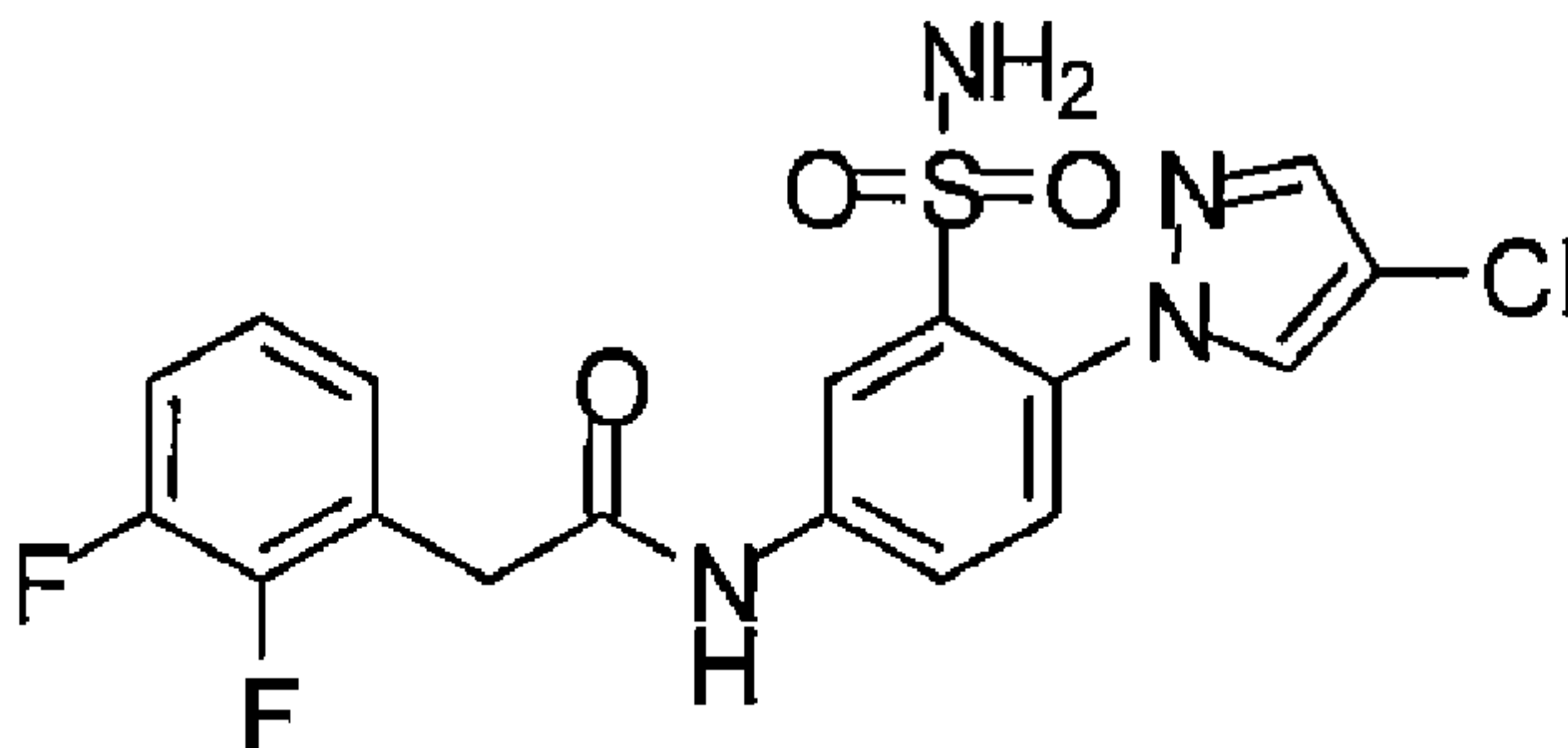


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(4-羥基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(5.5 mg, 0.0135 mmol, 7%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.93$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 407$ $[M+H]^+$

實例87

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,3-二氟苯基)乙醯胺

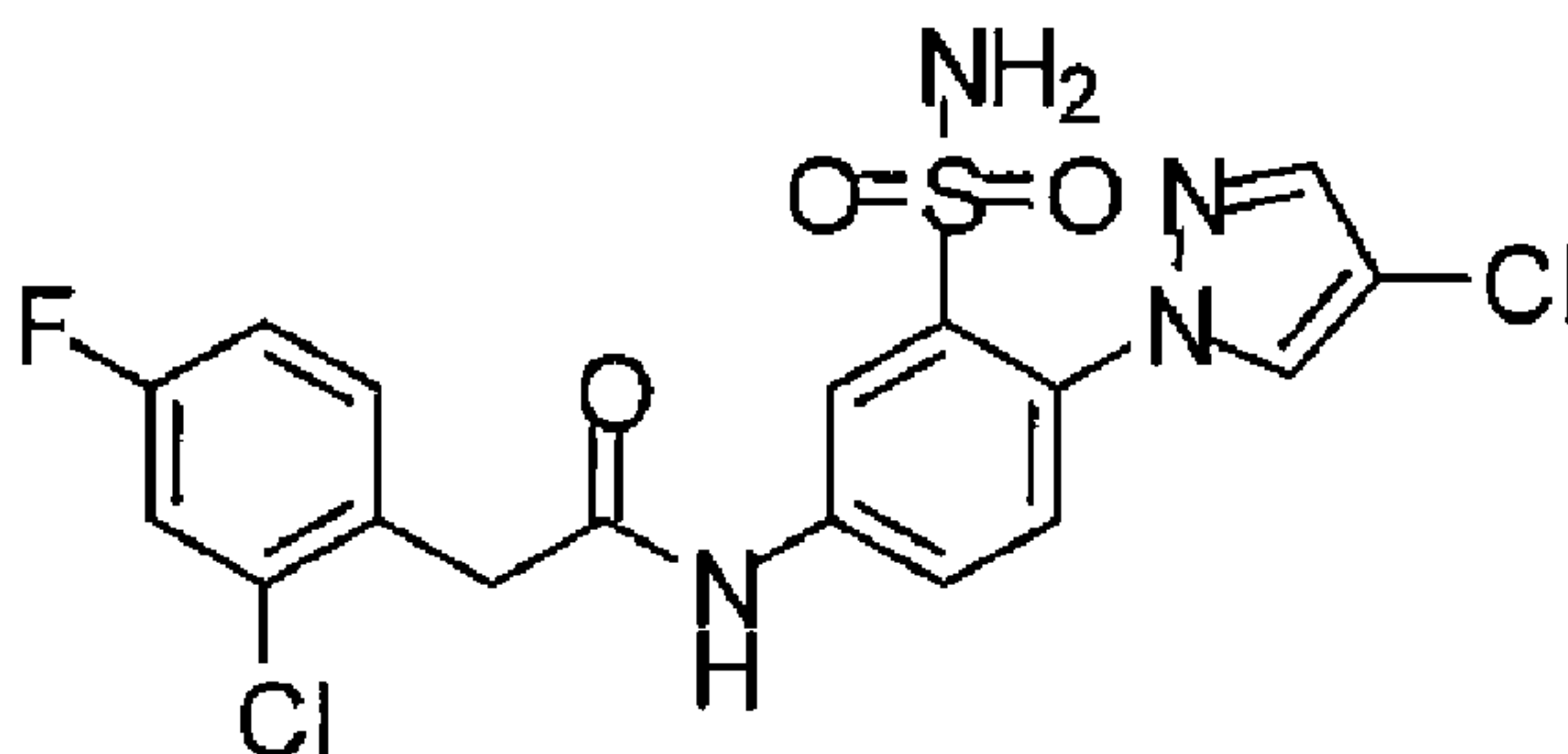


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2,3-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(18.4 mg, 0.0431 mmol, 22%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.12$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 427$ $[M+H]^+$

實例88

2-(2-氯-4-氟苯基)-*N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

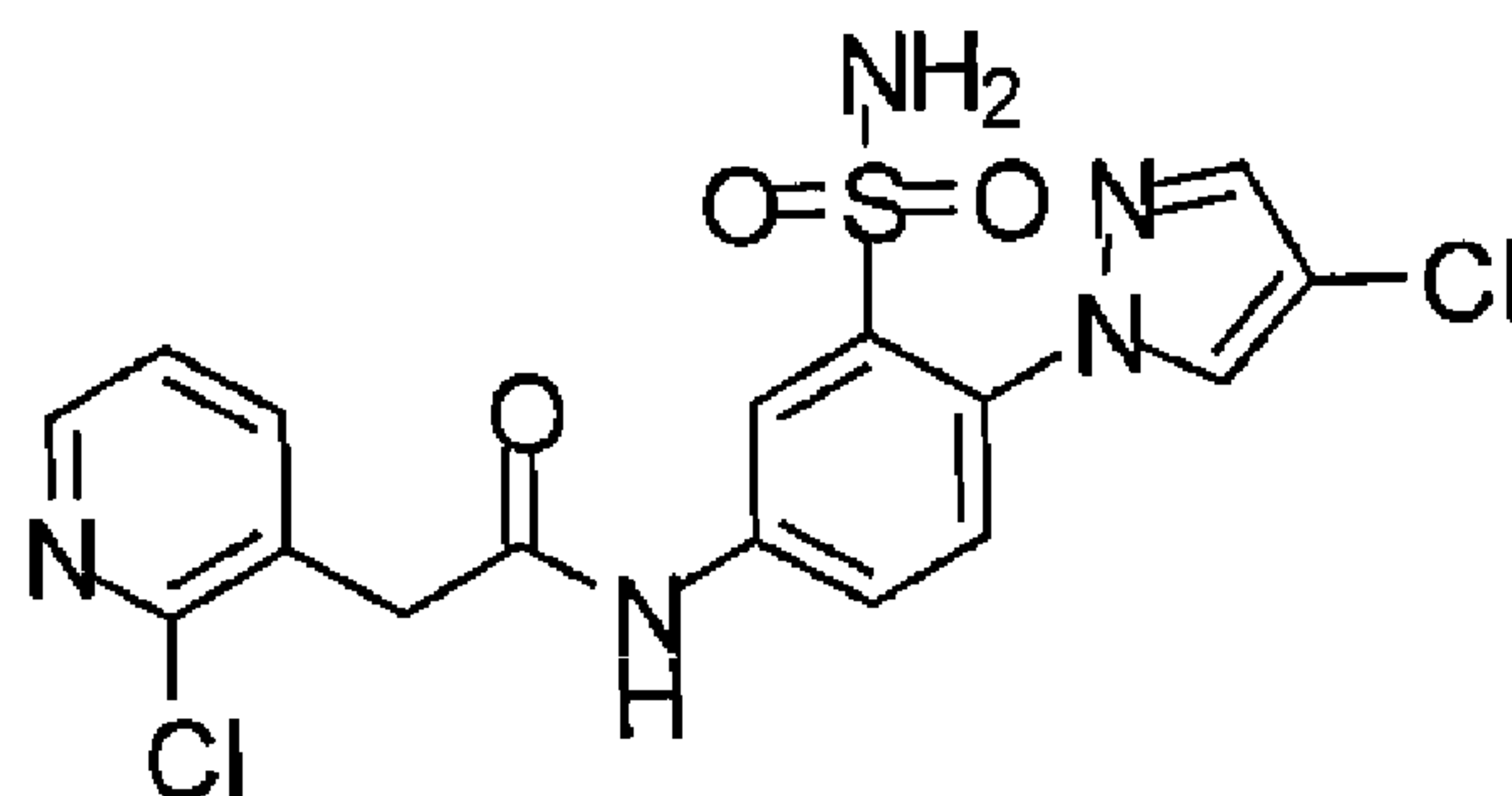


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-4-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(14.5 mg, 0.0327 mmol, 16%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.16$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 443$ $[M+H]^+$

實例89

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯吡啶-3-基)乙醯胺

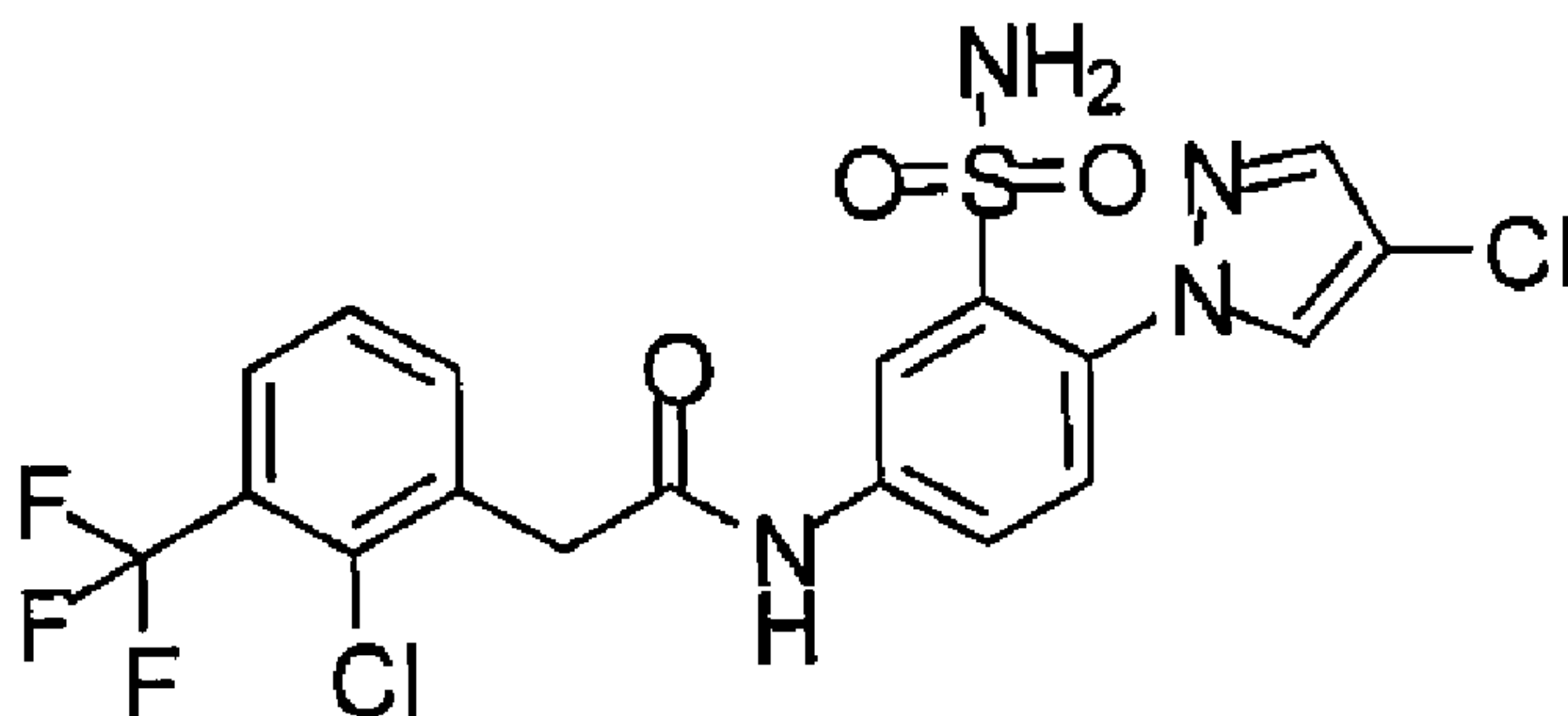


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯吡啶-3-基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(21.3 mg, 0.0500 mmol, 25%產率，81%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.96$ min, MS (ESIpos): $m/z = 426$ $[M+H]^+$

實例90

N-[4-(4-氯-1*H*-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

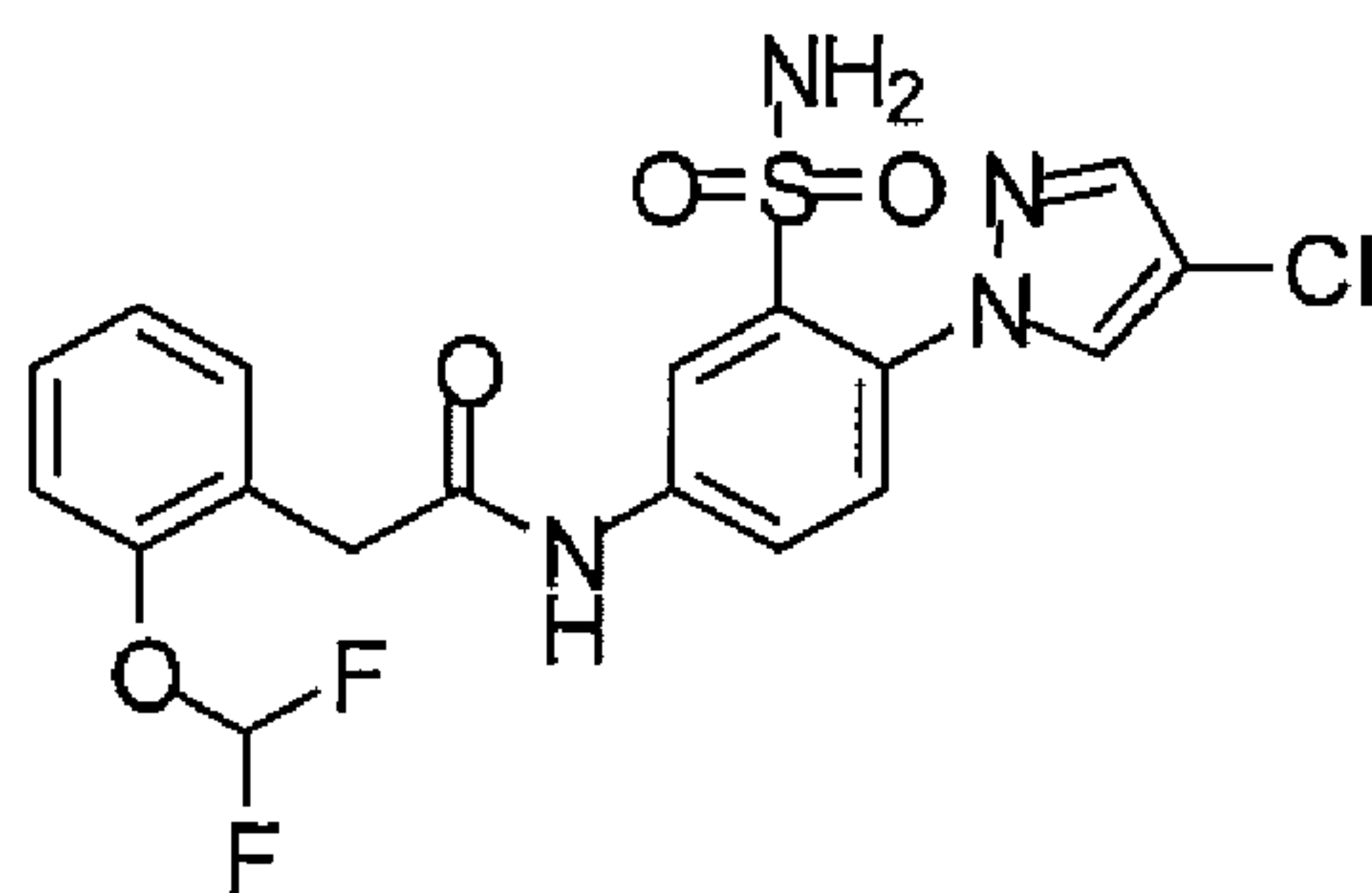


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(30.4 mg, 0.0616 mmol, 31%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.24$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 493$ $[M+H]^+$

實例91

N-[4-(4-氯-1*H*-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙醯胺

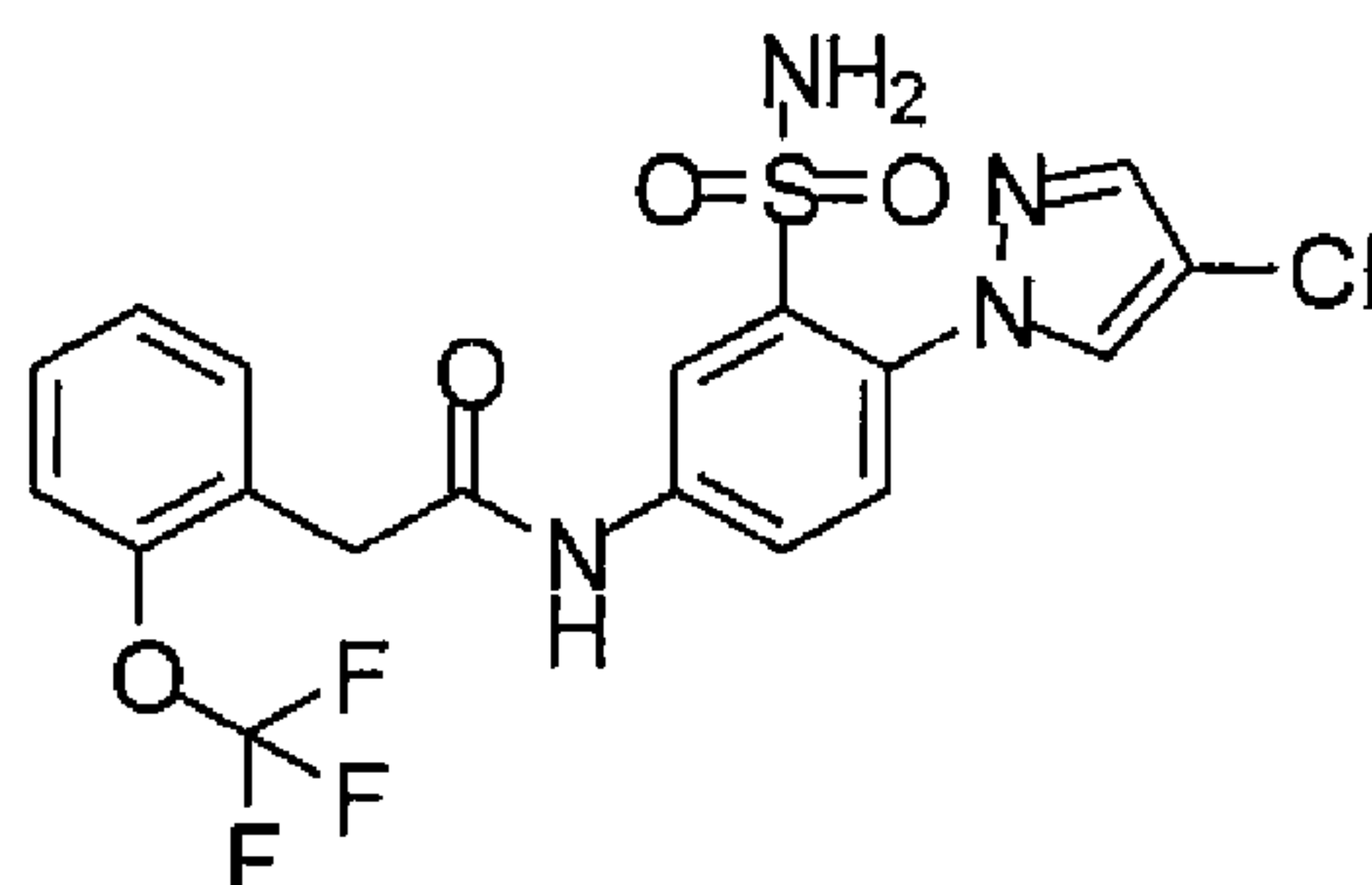


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(20.7 mg, 0.0453 mmol, 23%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.14$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 457$ $[M+H]^+$

實例92

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺

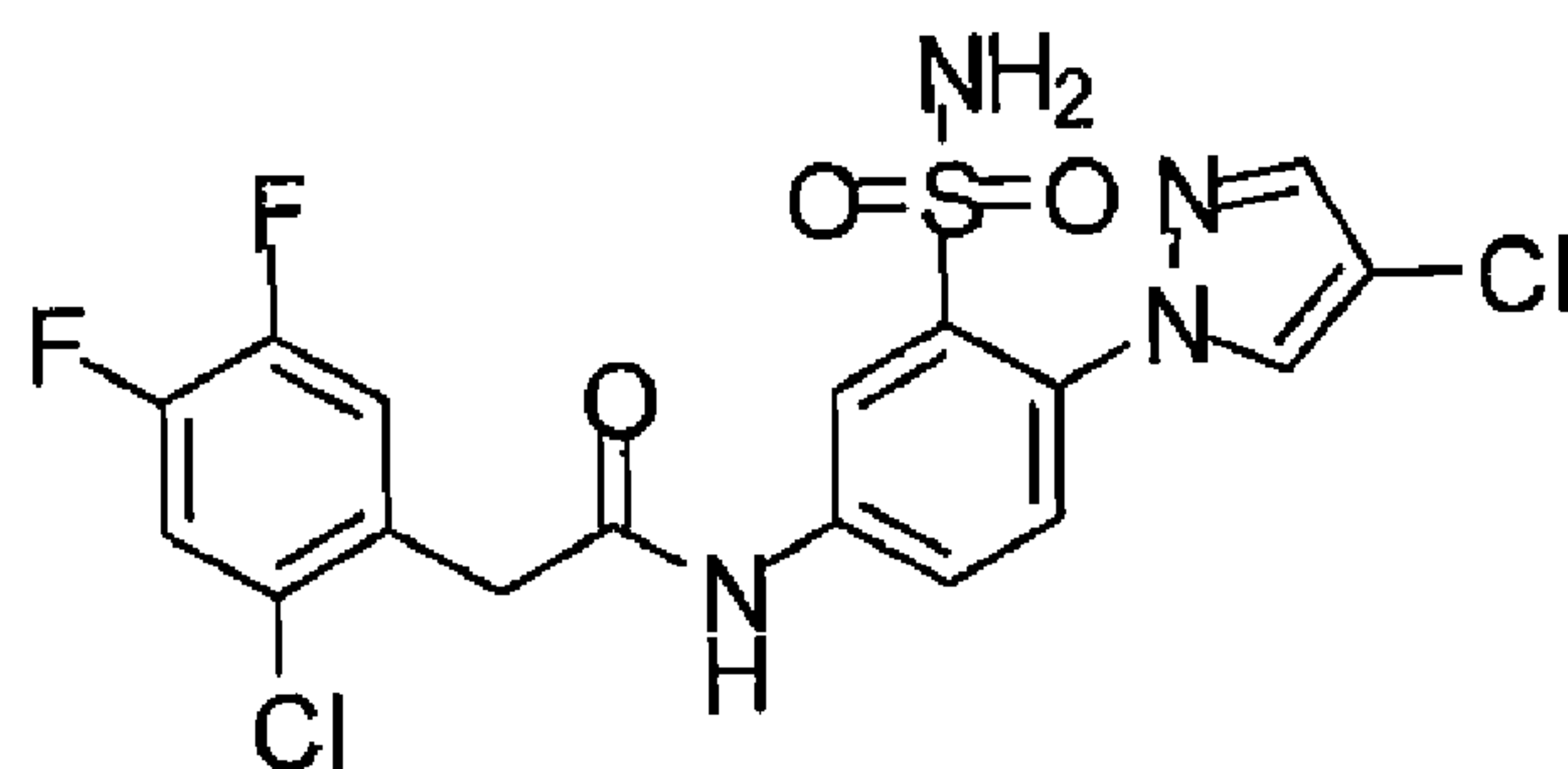


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(14.1 mg, 0.0297 mmol, 15%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.21$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 475$ $[M+H]^+$

實例93

2-(2-氯-4,5-二氟苯基)-*N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

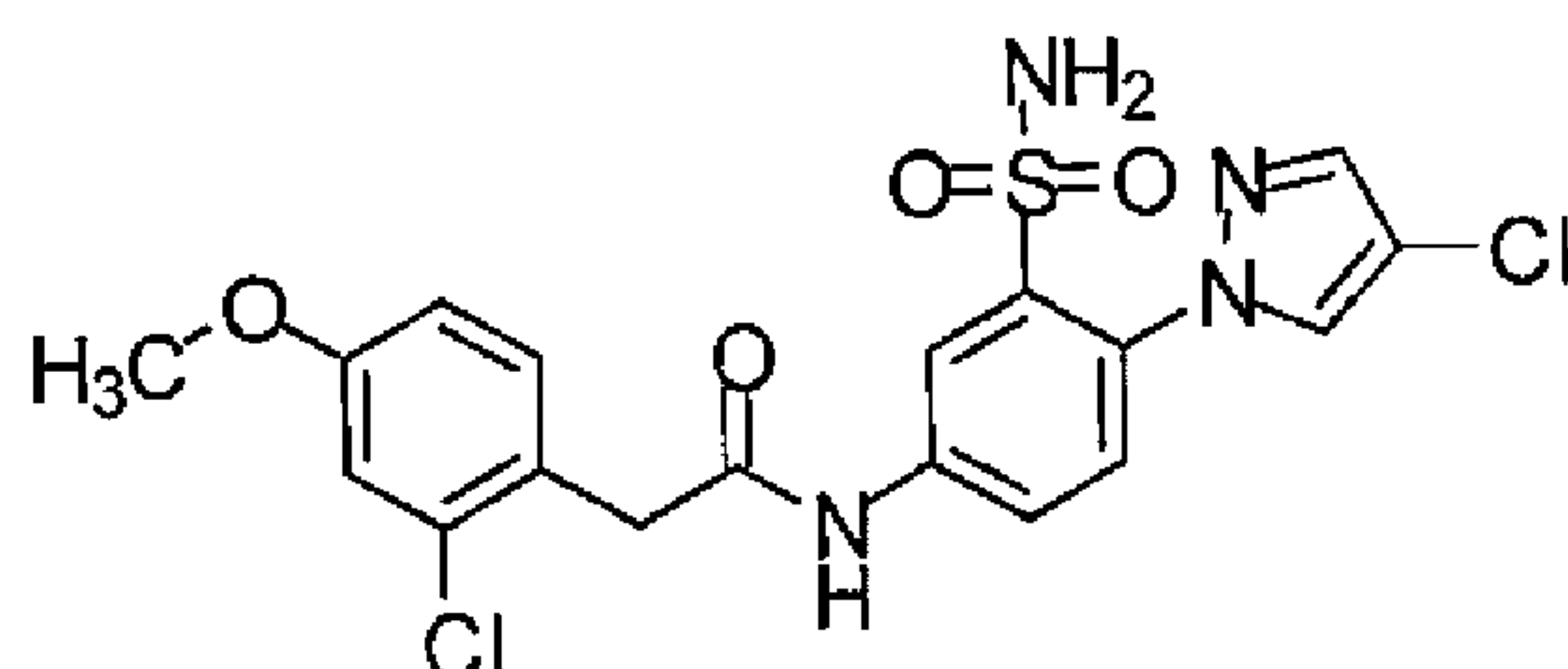


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-4,5-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(9.8 mg, 0.0212 mmol, 11%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.19$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 461$ $[M+H]^+$

實例94

2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-*N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

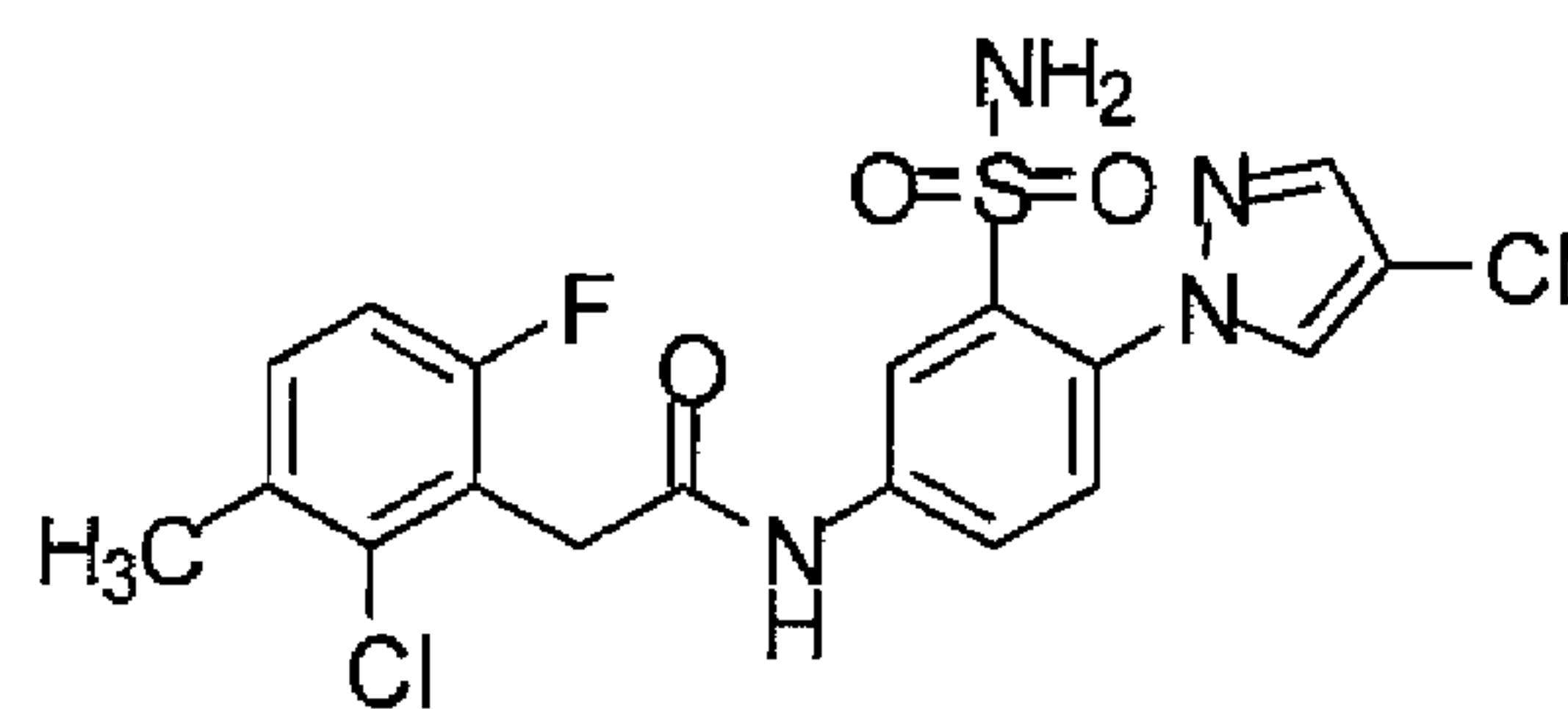


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-4-甲氧基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(16.4 mg, 0.0360 mmol, 18%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.14$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 455$ $[M+H]^+$

實例95

2-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)-*N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

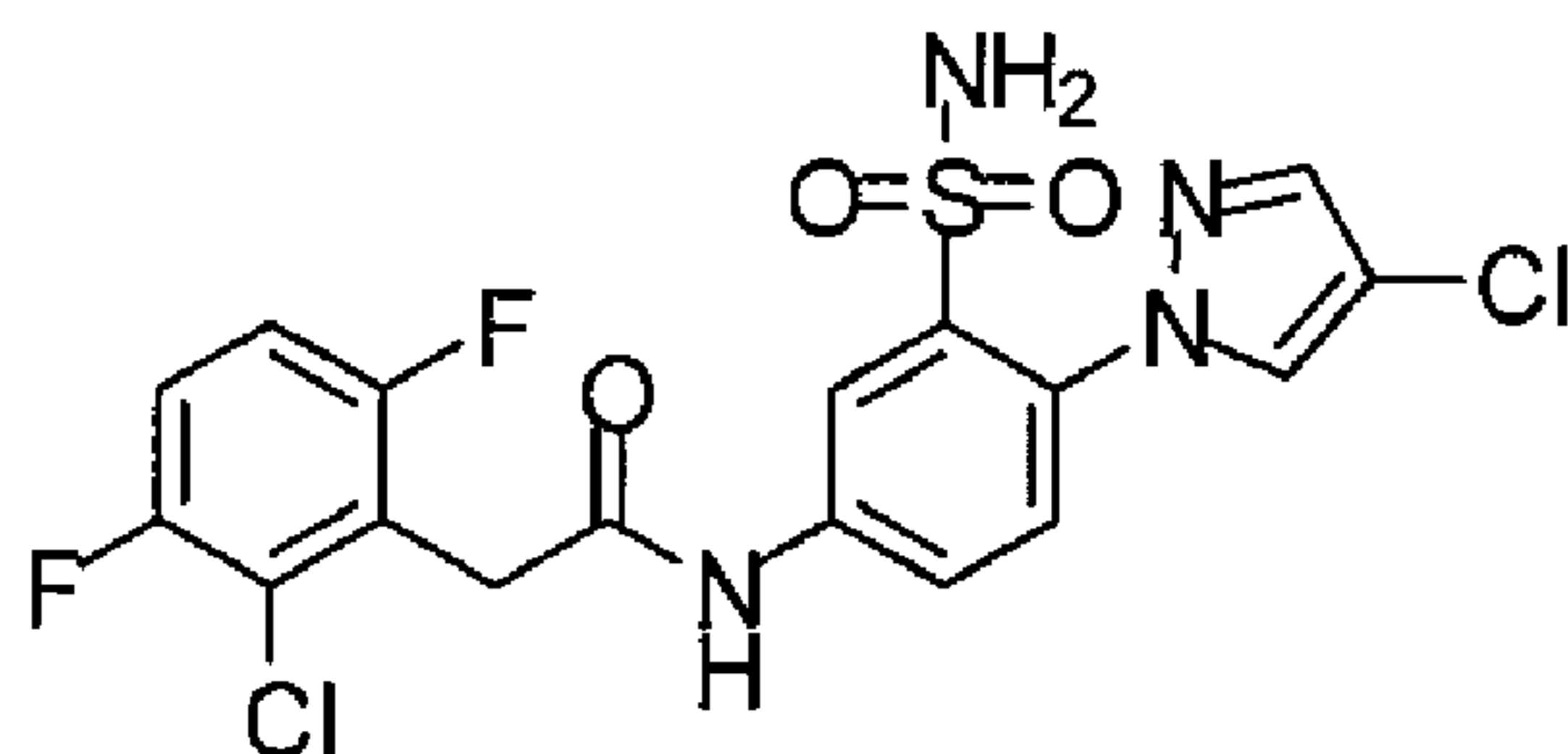


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(18.3 mg, 0.0400 mmol, 20%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.21$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 457$ $[M+H]^+$

實例96

2-(2-氯-3,6-二氟苯基)-*N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

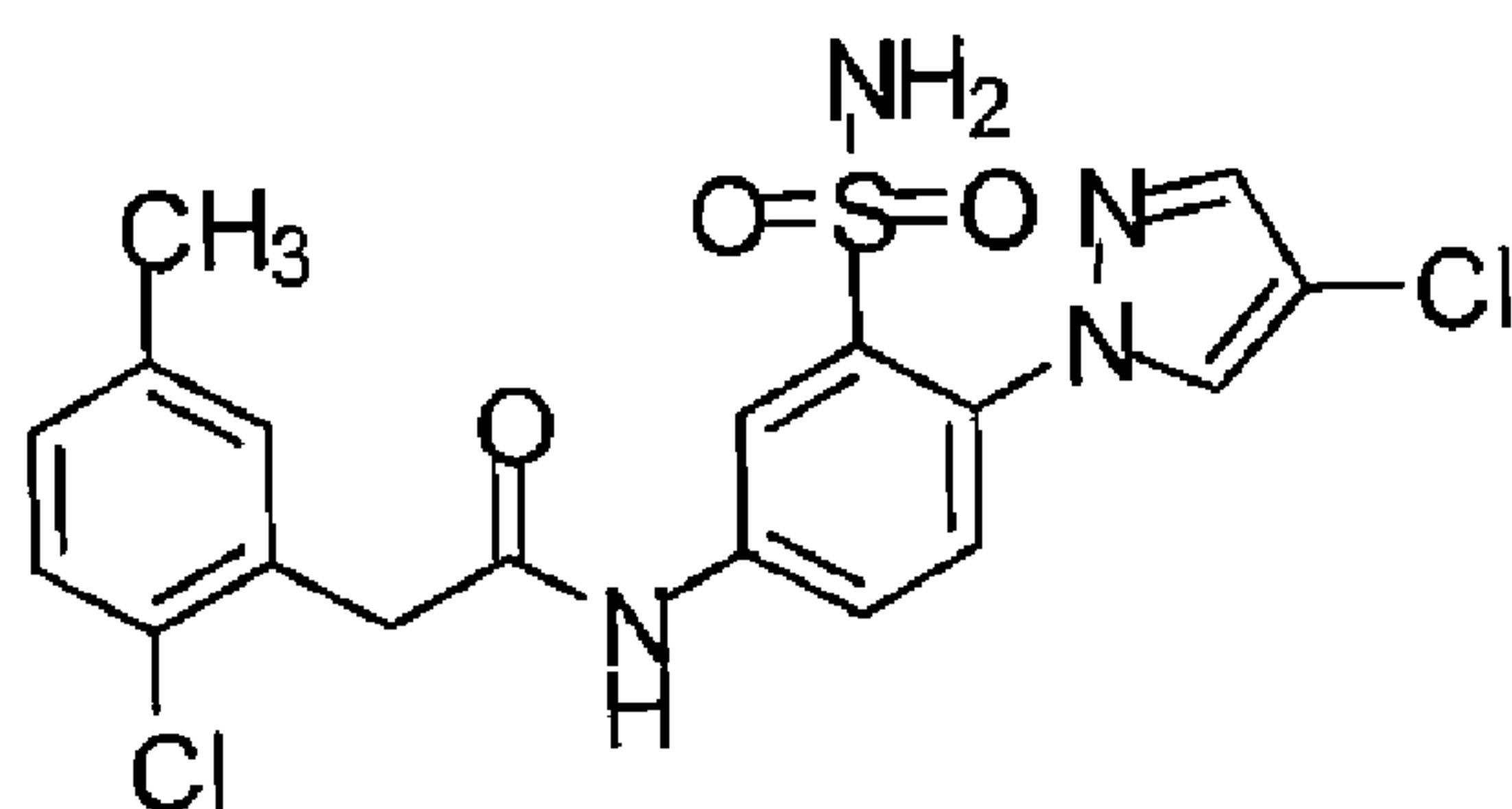


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-3,6-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(20.1 mg, 0.0436 mmol, 22%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.16$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 461$ $[M+H]^+$

實例97

2-(2-氯-5-甲基苯基)-*N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

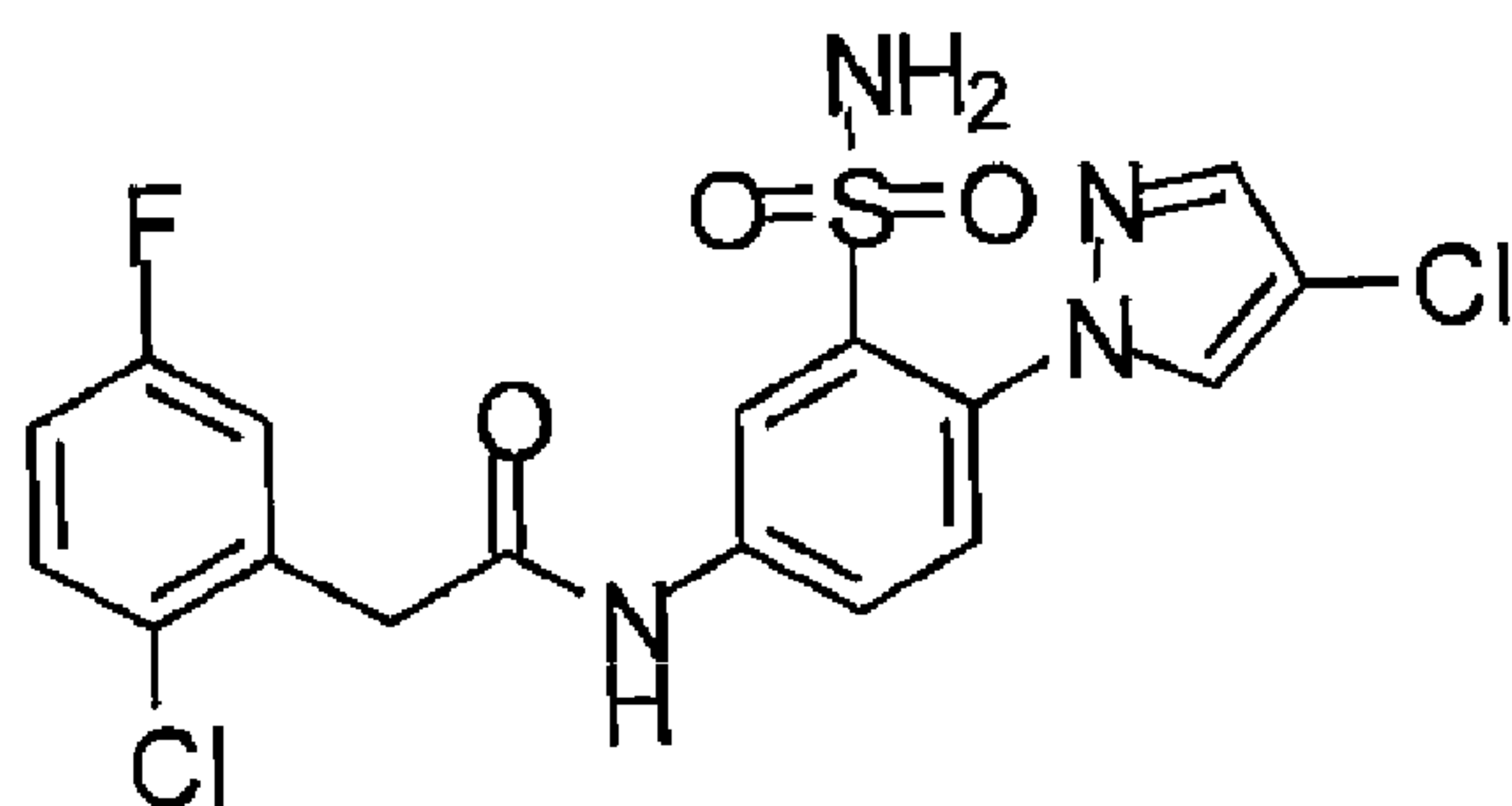


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-5-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(29.6 mg, 0.0674 mmol, 34%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.20$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 439$ $[M+H]^+$

實例98

2-(2-氯-5-氟苯基)-*N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

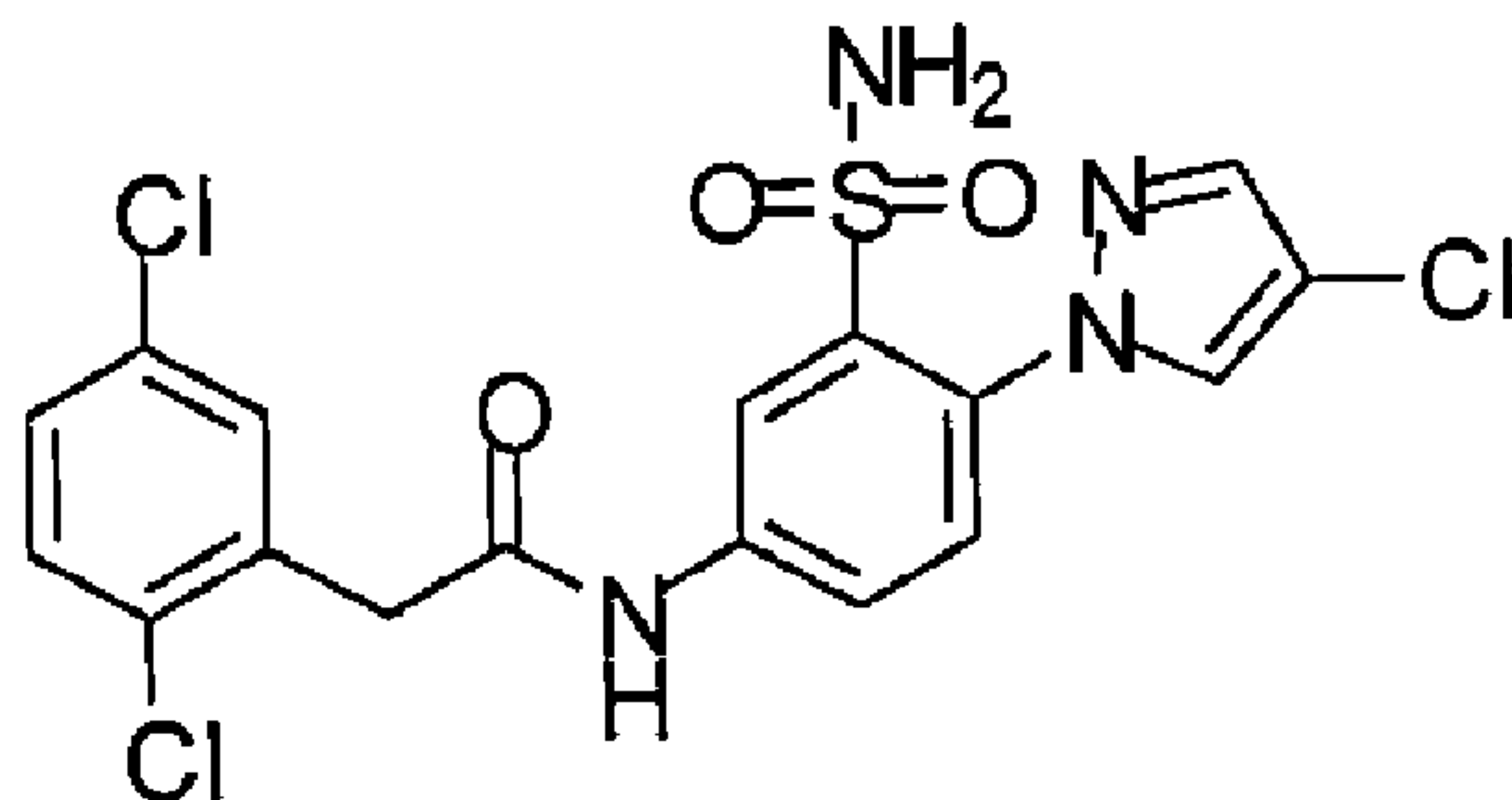


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-5-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(17.2 mg, 0.0388 mmol, 19%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.15$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 443$ $[M+H]^+$

實例99

***N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,5-二氯苯基)乙醯胺**

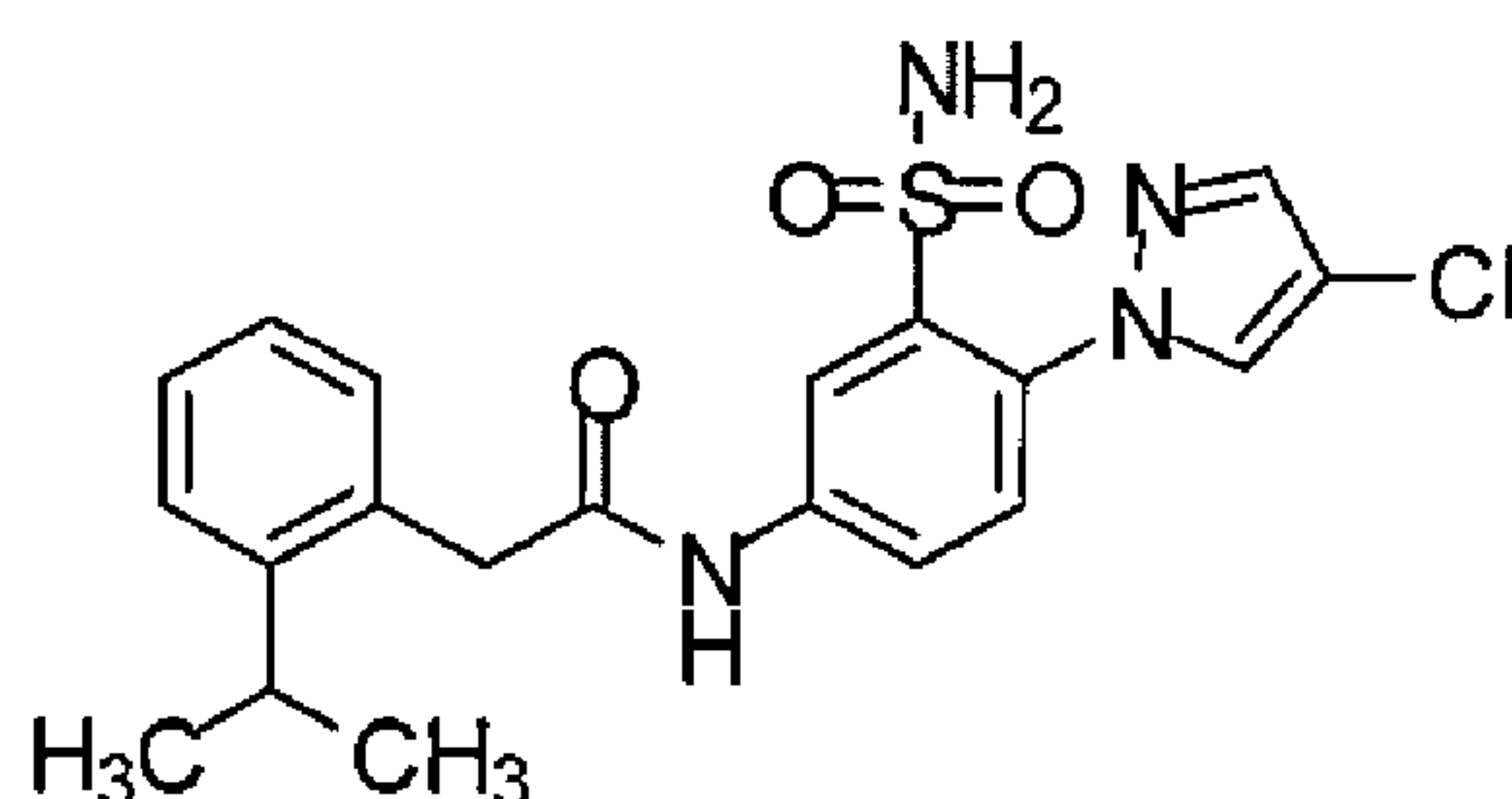


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2,5-二氯苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(26.1 mg, 0.0568 mmol, 28%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.22$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 459$ $[M+H]^+$

實例100

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-異丙基苯基)乙醯胺

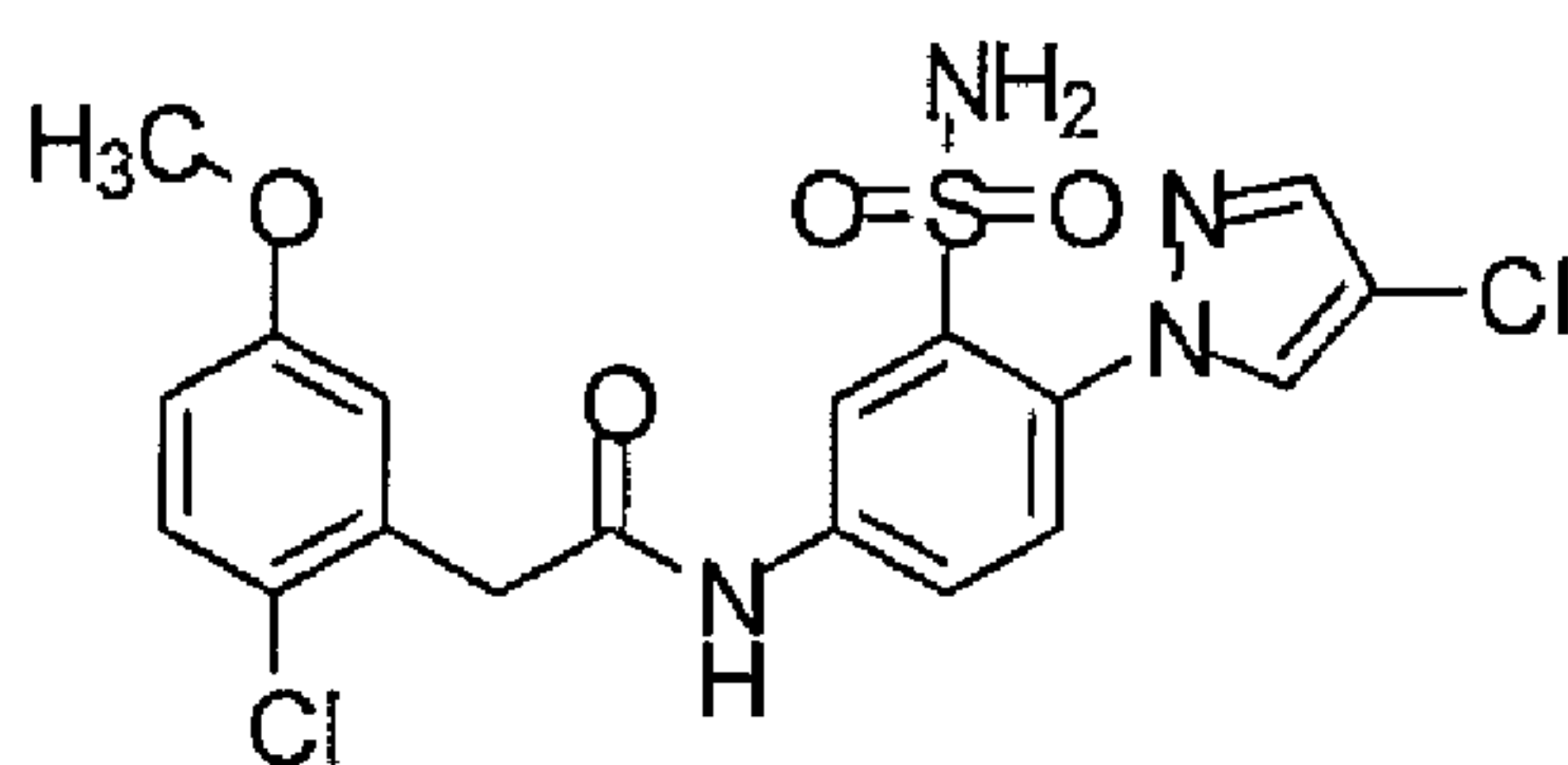


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-異丙基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(24.2 mg, 0.0559 mmol, 28%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.25$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 433$ $[M+H]^+$

實例101

2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-*N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

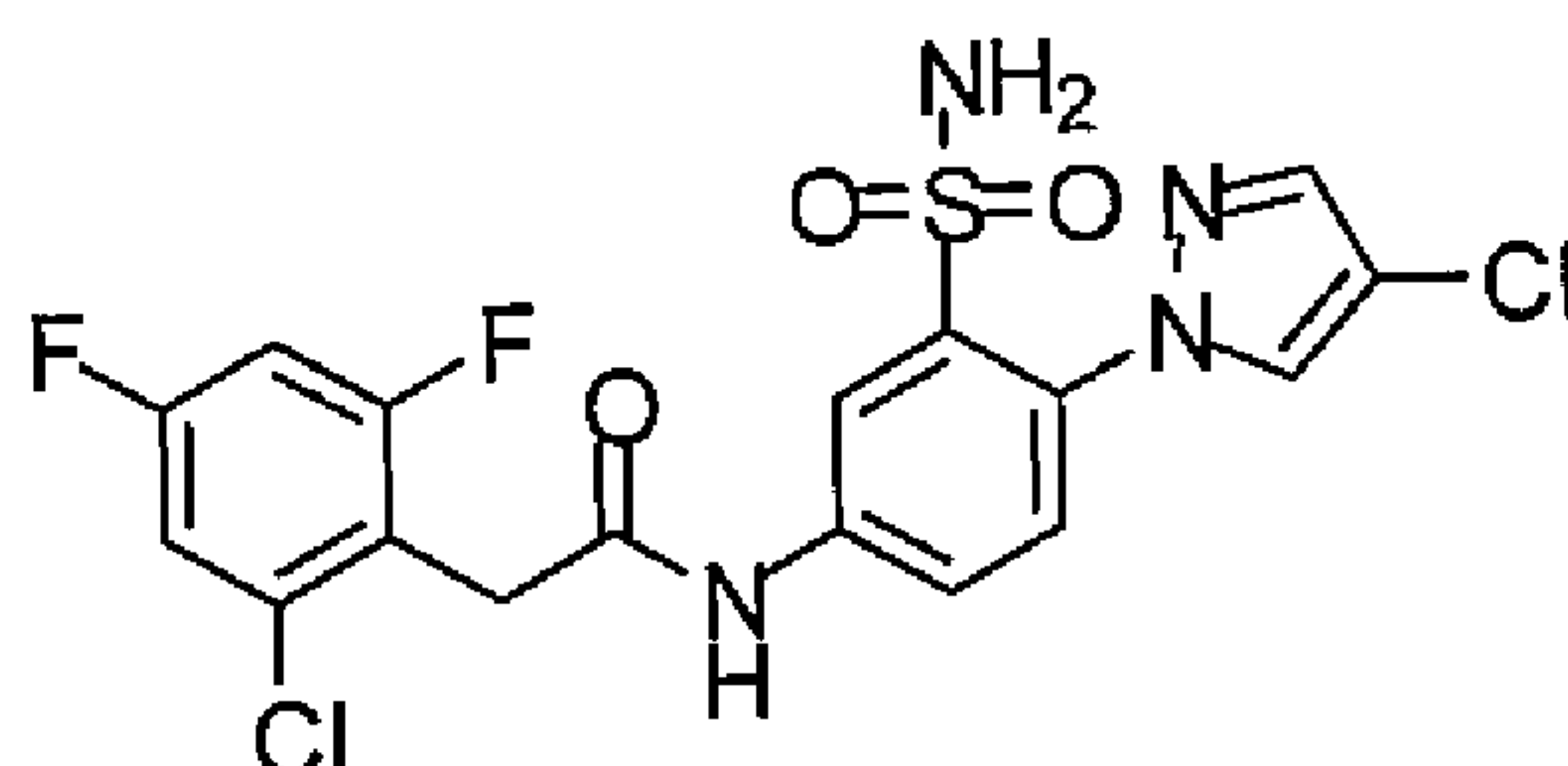


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-5-甲氧基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(8.0 mg, 0.0176 mmol, 9%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.15$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 455$ $[M+H]^+$

實例102

2-(2-氯-4,6-二氟苯基)-*N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

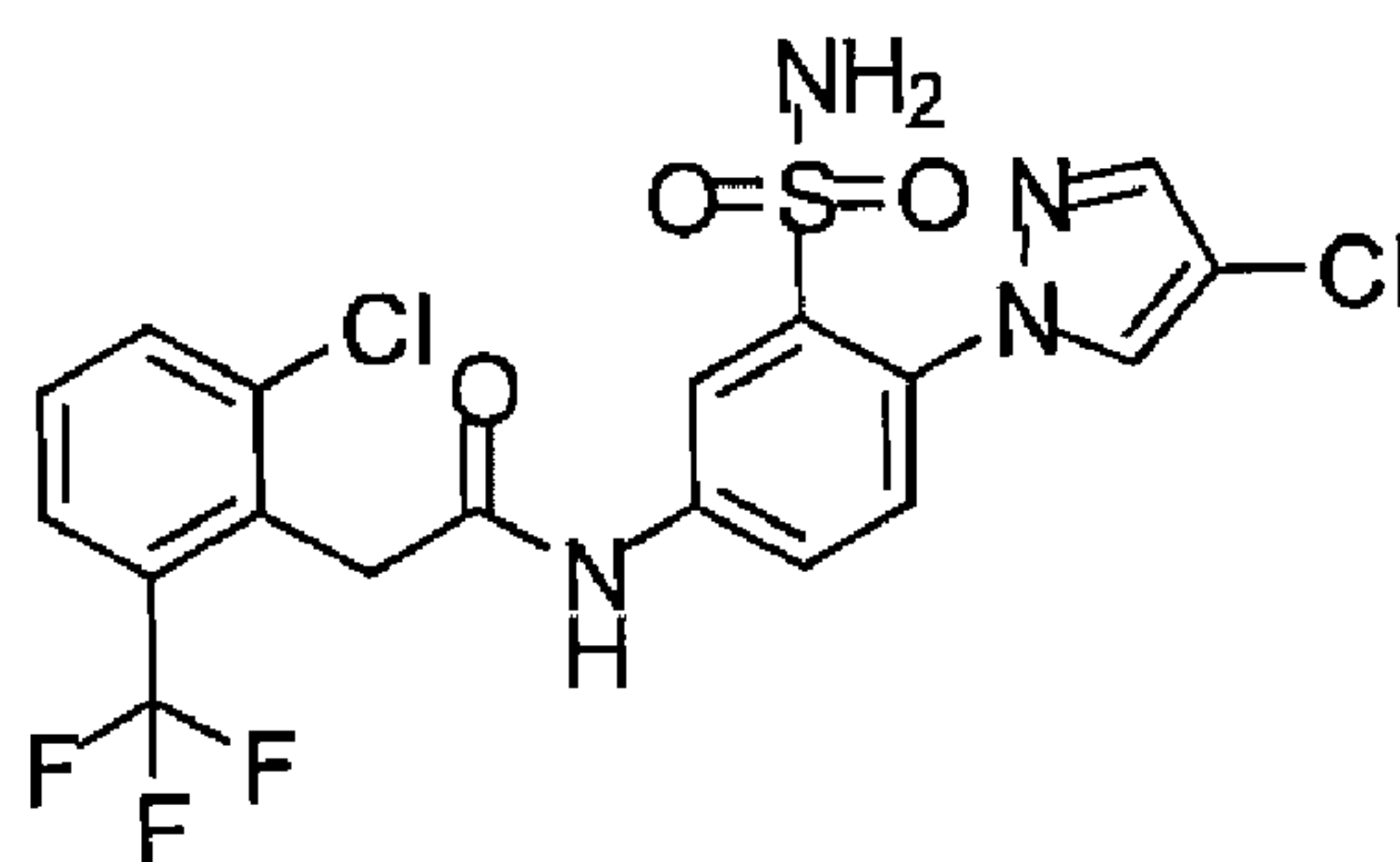


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-4,6-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(25.8 mg, 0.0559 mmol, 28%產率，92%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.18$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 461$ $[M+H]^+$

實例103

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

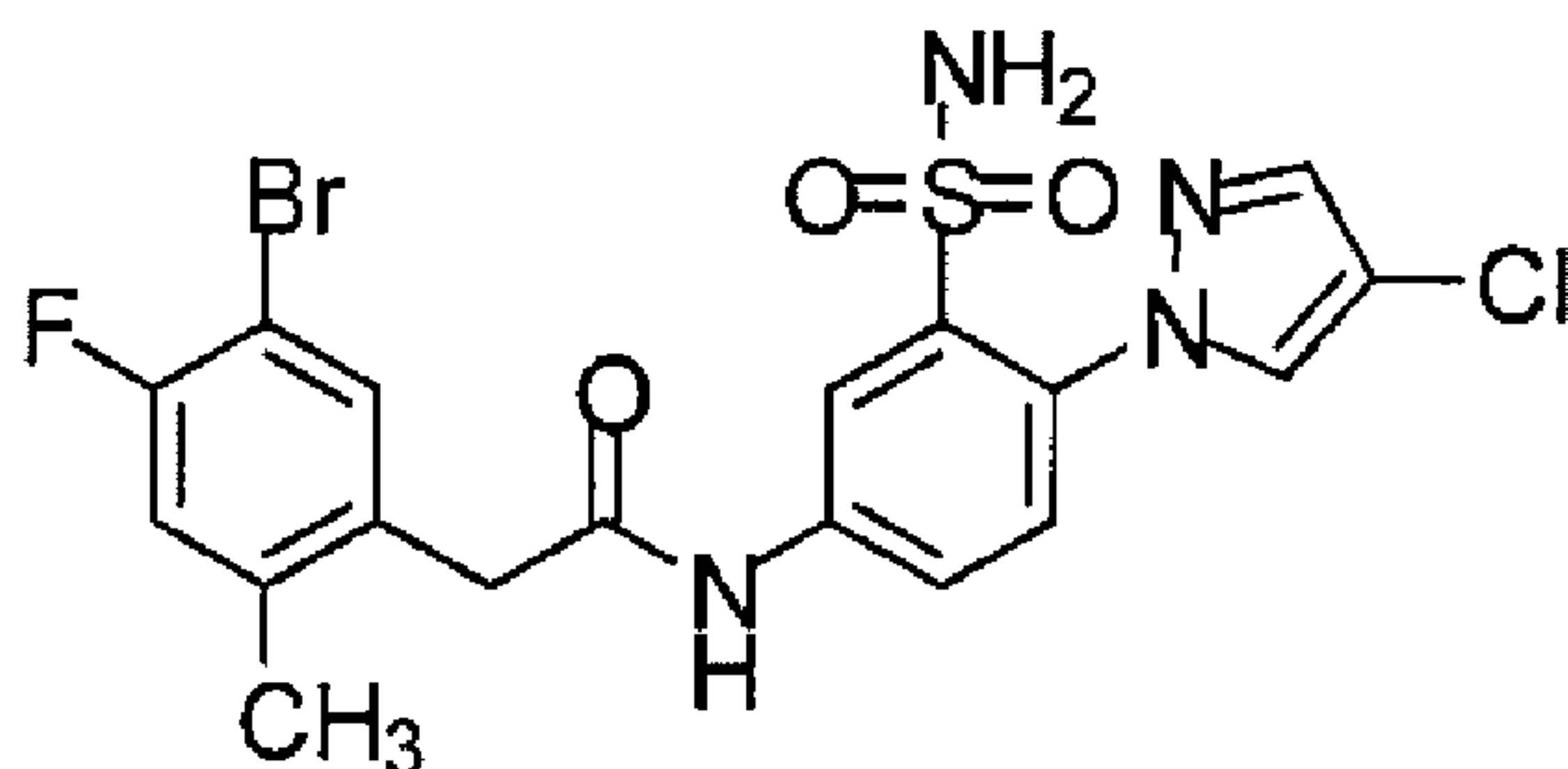


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(26.7 mg, 0.0541 mmol, 27%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.22$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 493$ $[M+H]^+$

實例104

2-(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)-*N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

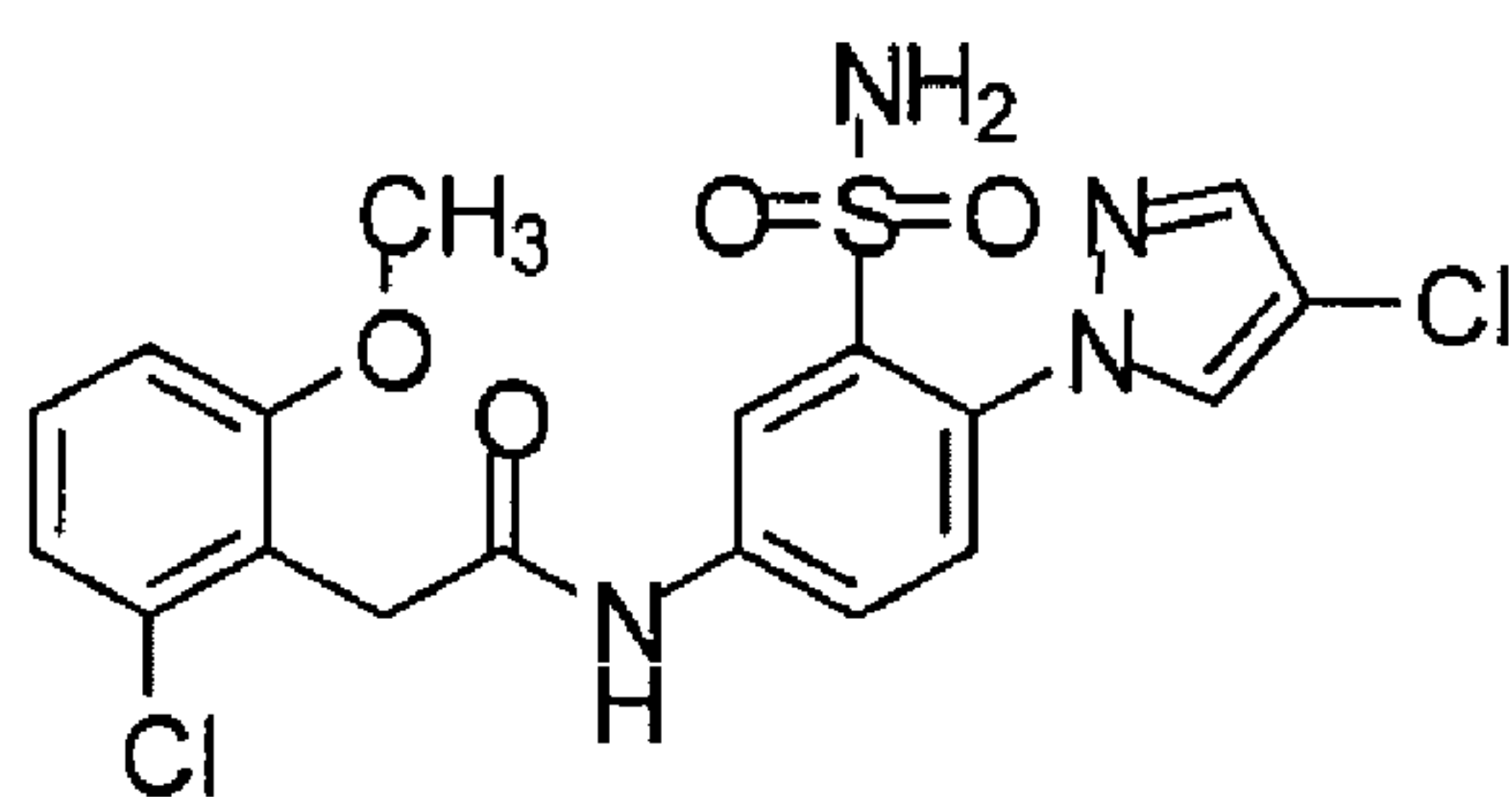


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(11.2 mg, 0.0223 mmol, 11%產率，83%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.24$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 501$ $[M+H]^+$

實例105

2-(2-氯-6-甲氧基苯基)-*N*-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

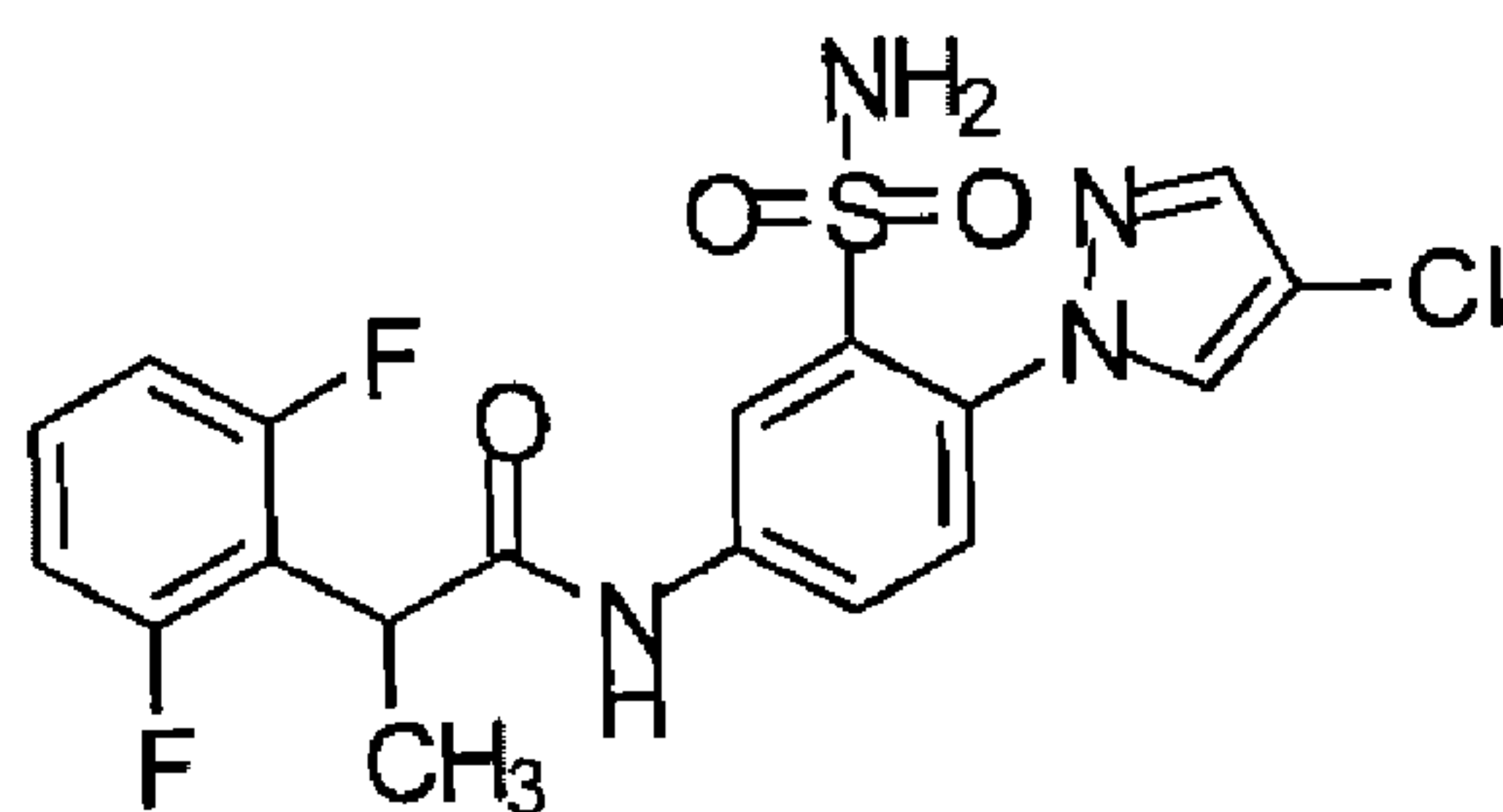


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-6-甲氧基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(23.6 mg, 0.0518 mmol, 26%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.16$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 455$ $[M+H]^+$

實例106

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,6-二氟苯基)丙醯胺

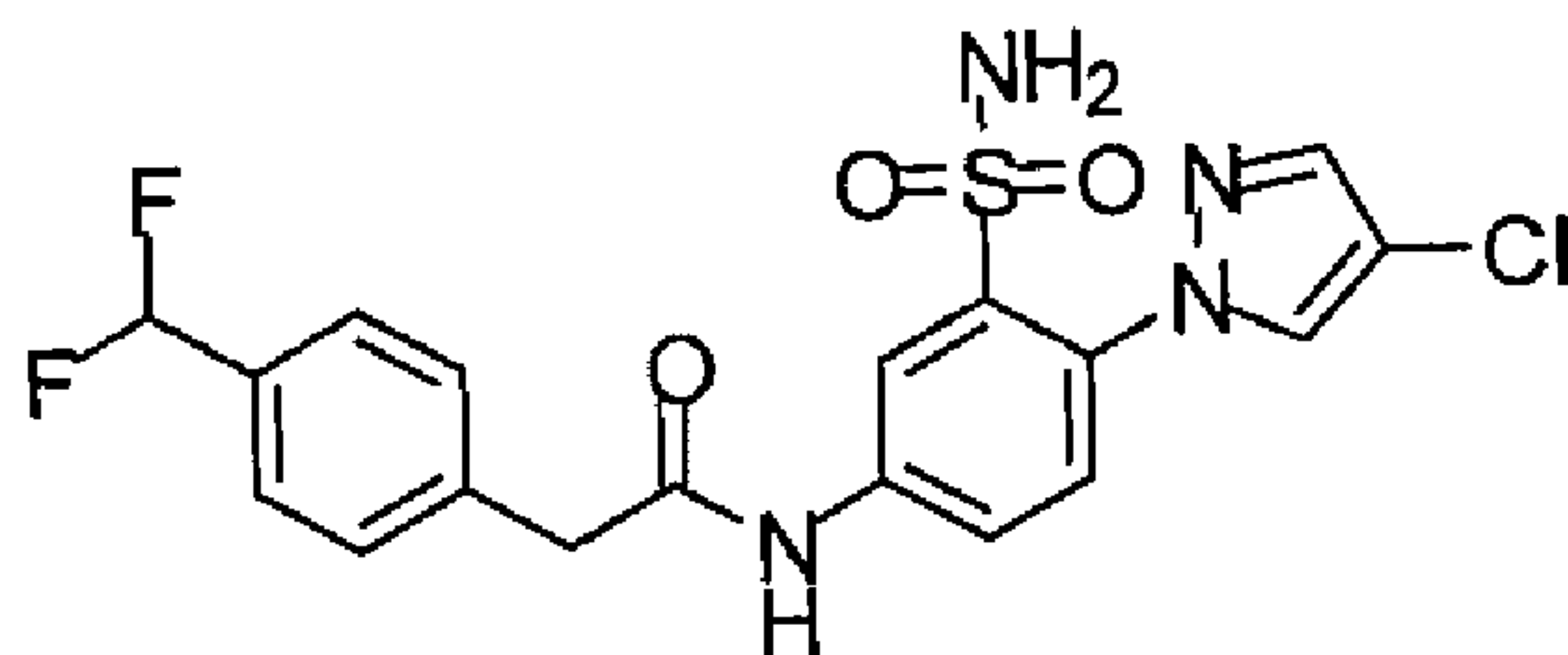


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及2-(2,6-二氟苯基)丙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(21.1 mg, 0.0479 mmol, 24%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.17$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 441$ $[M+H]^+$

實例107

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[4-(二氟甲基)苯基]乙醯胺

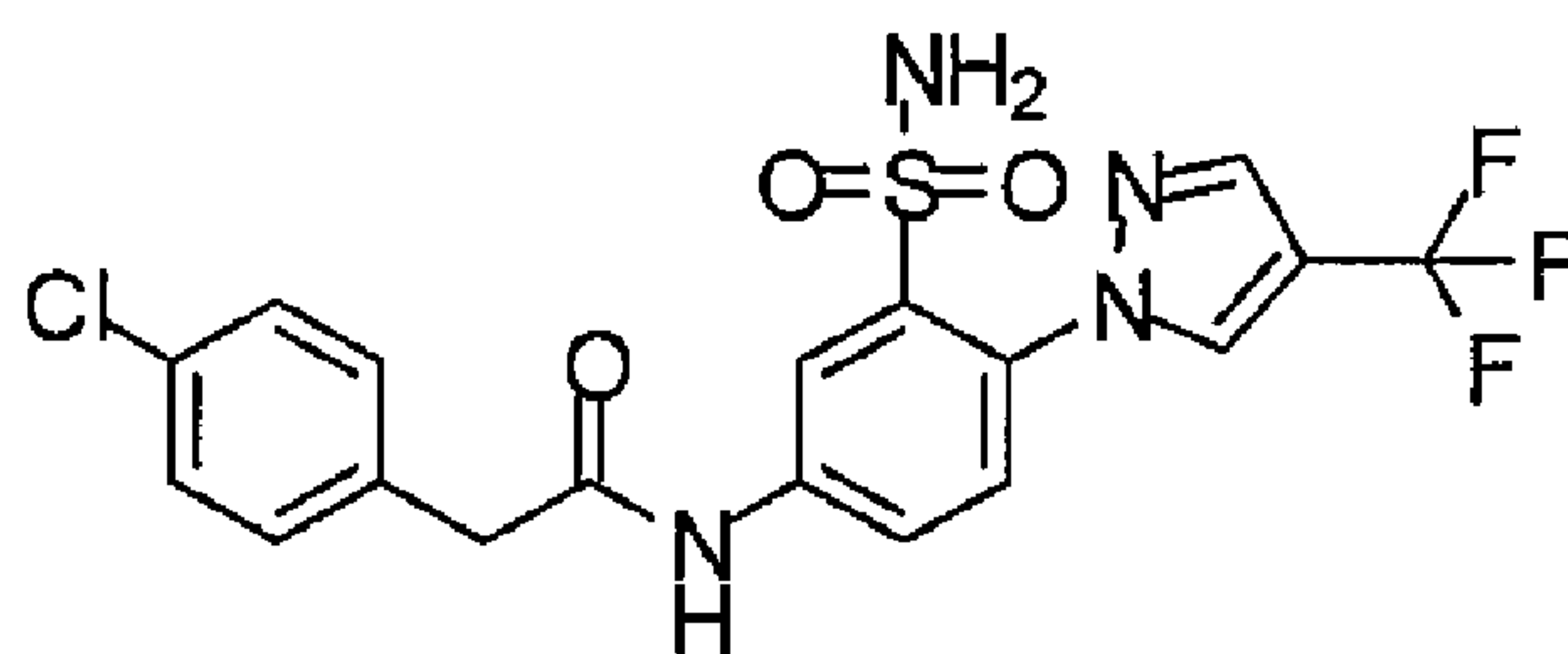


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[4-(二氟甲基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(20.0 mg, 0.0454 mmol, 23%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.13$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 441$ $[M+H]^+$

實例108

2-(4-氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺



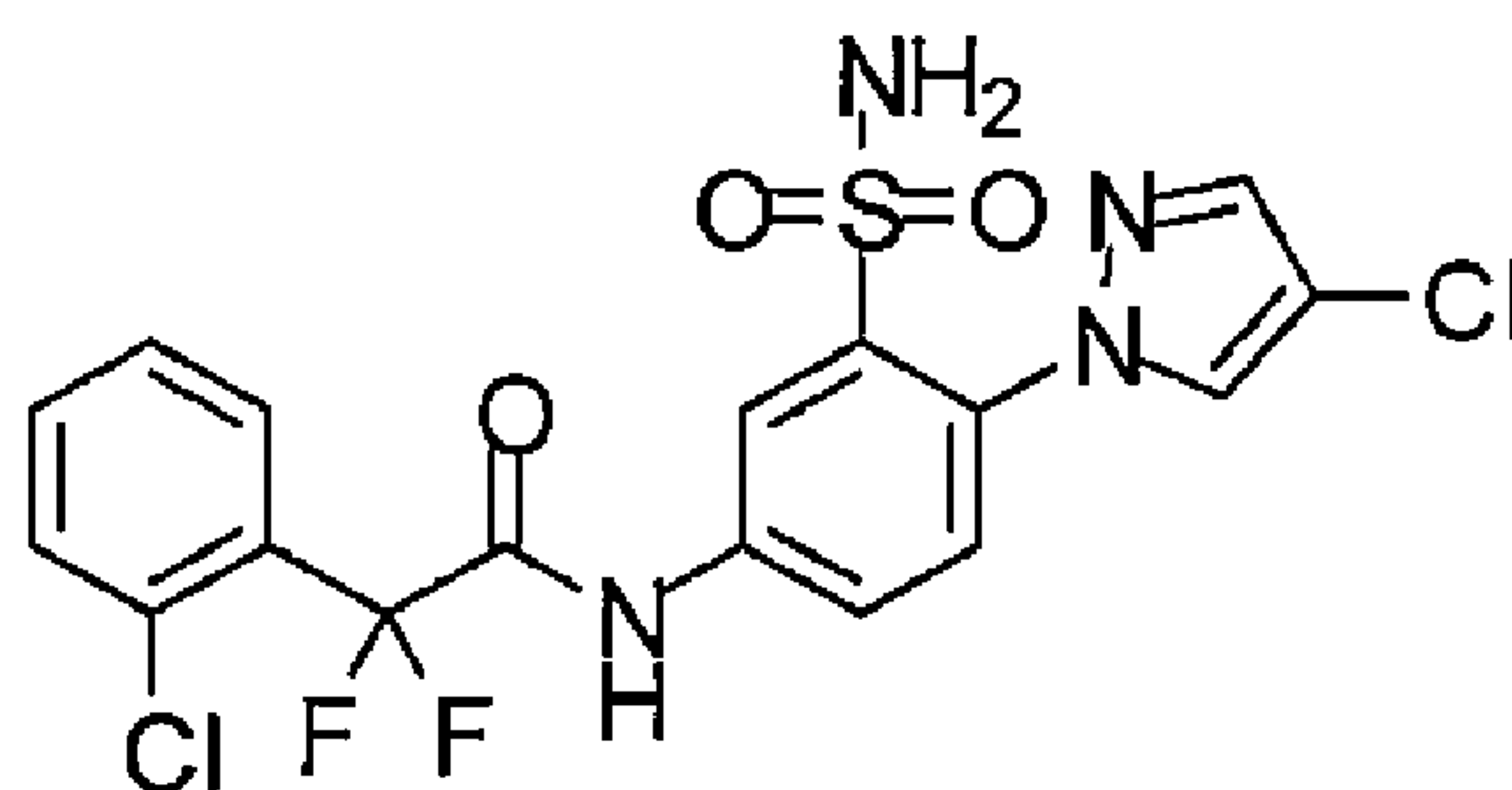
根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲

基)-1*H*-吡啶-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(4-氯苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(18.5 mg, 0.0403 mmol, 23%產率, 100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.22$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 459$ $[M+H]^+$

實例109

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-氯-1*H*-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2,2-二氟乙醯胺

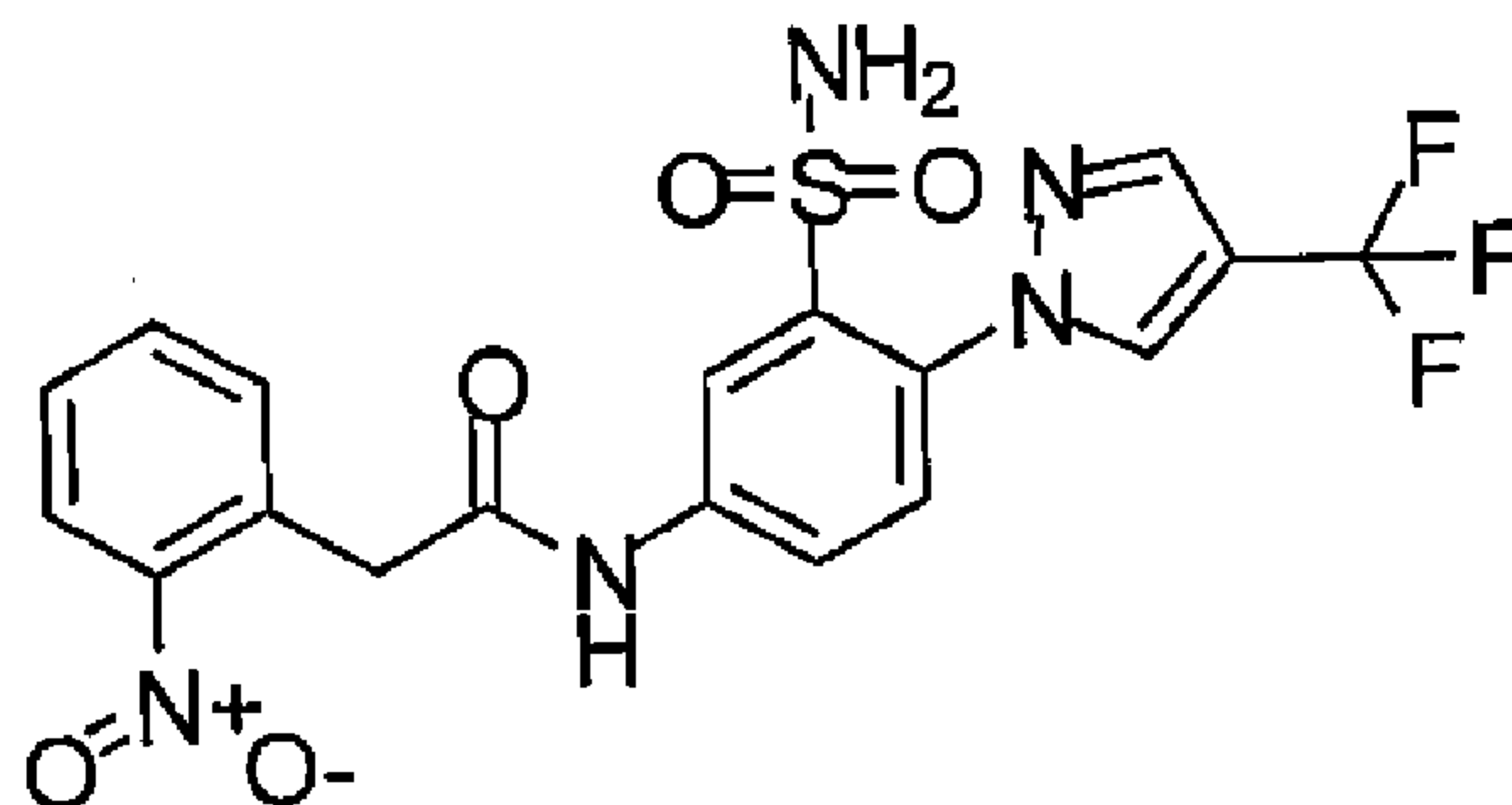


根據一般程序GP5.1, 將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯苯基)(二氟)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(3.4 mg, 0.00737 mmol, 4%產率, 81%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.20$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 461$ $[M+H]^+$

實例110

2-(2-硝基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-1-基]苯基}乙醯胺



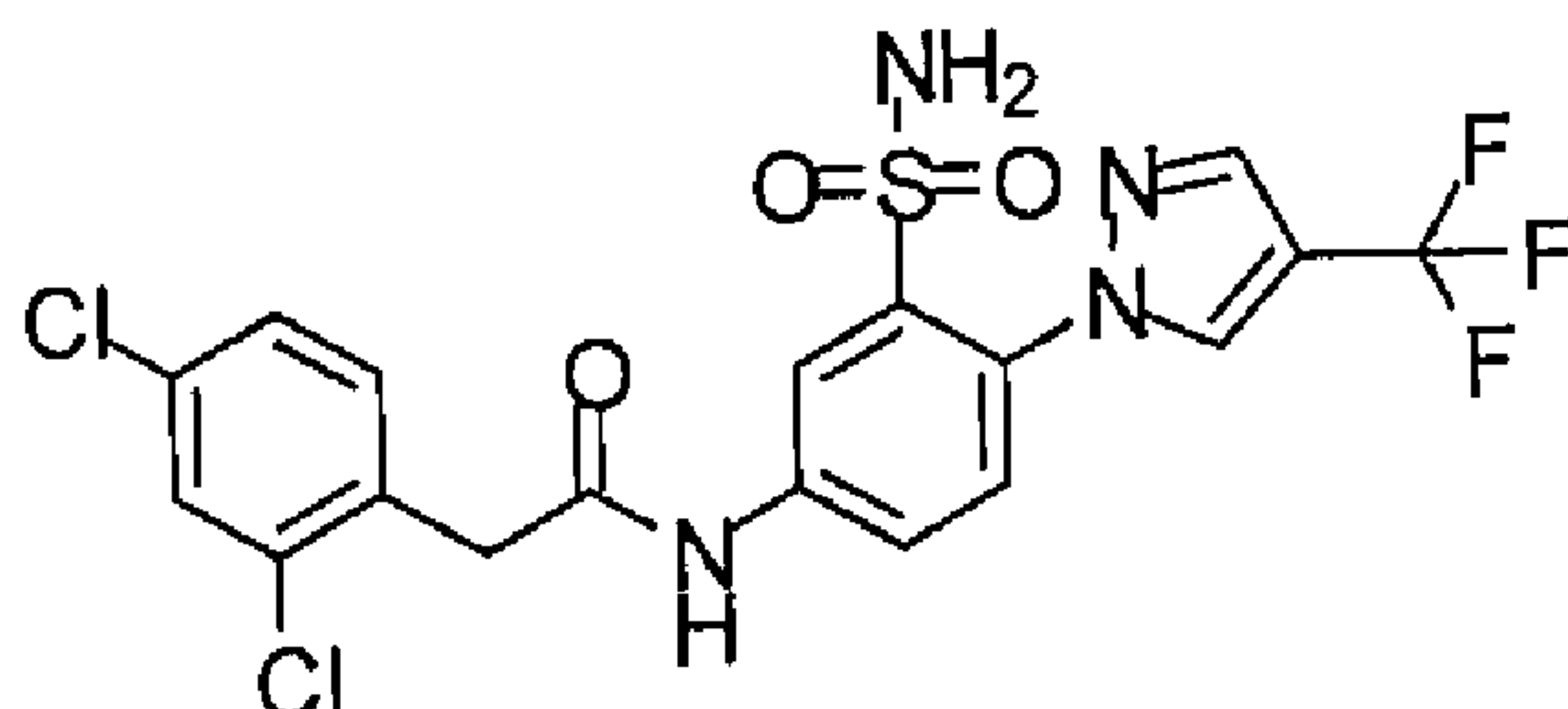
根據一般程序GP5.1, 將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-硝基苯基)乙酸(0.40 mmol)

轉化成標題化合物(14.0 mg, 0.0298 mmol, 15%產率, 91%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.13$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 470$ $[M+H]^+$

實例111

2-(2,4-二氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

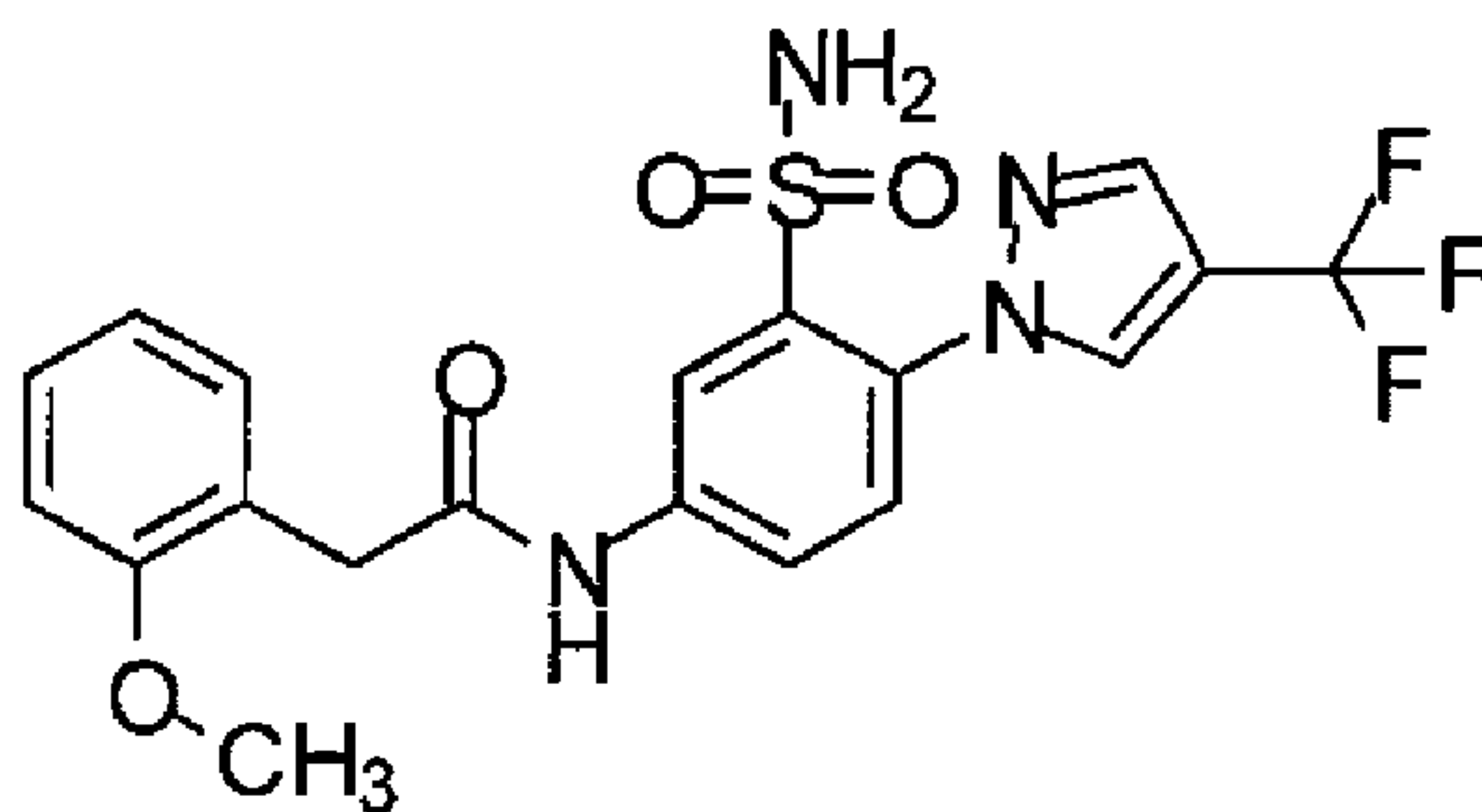


根據一般程序GP5.1, 將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2,4-二氯苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(16.4 mg, 0.0332 mmol, 17%產率, 100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.28$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 493$ $[M+H]^+$

實例112

2-(2-甲氧基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺



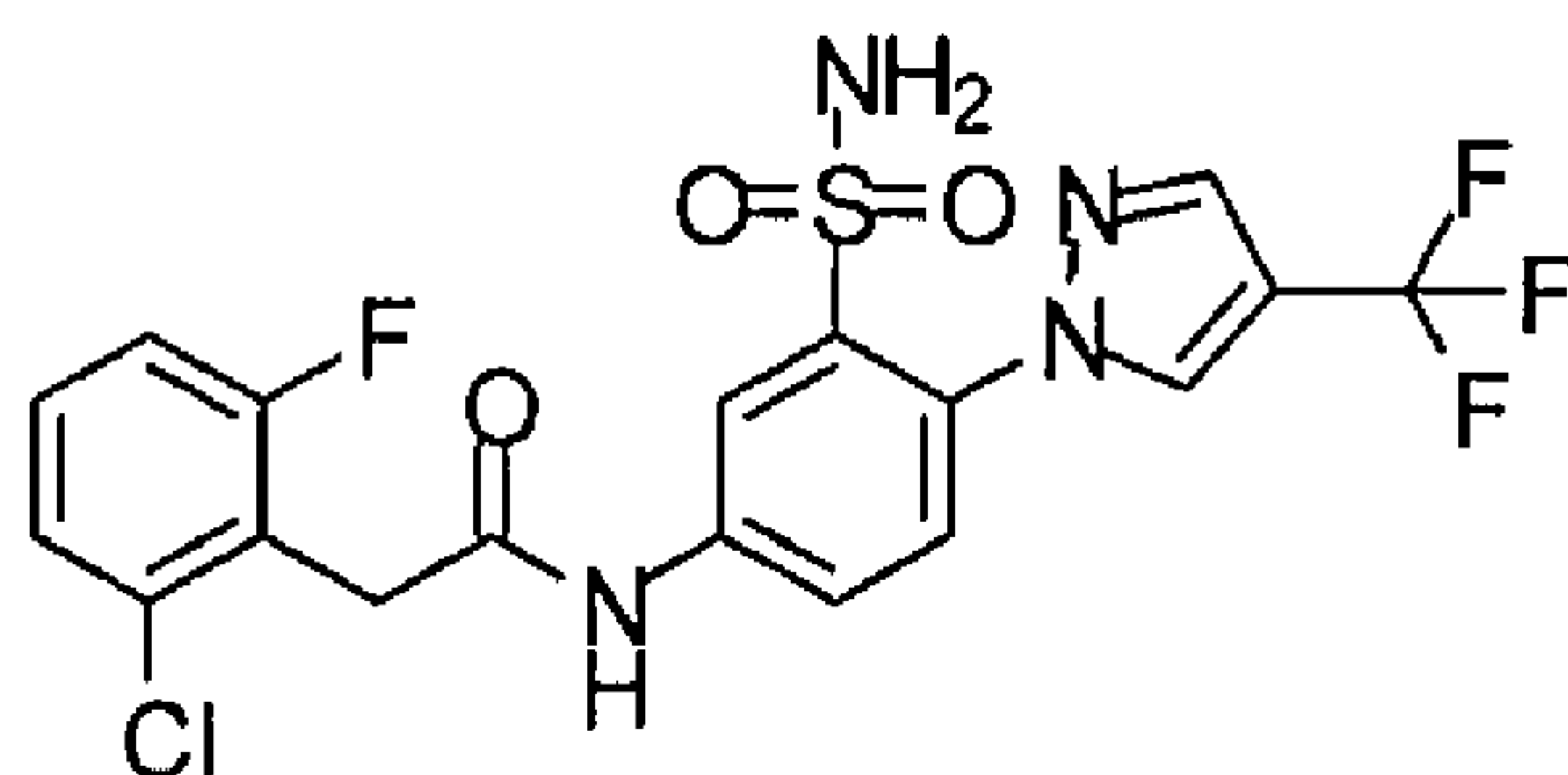
根據一般程序GP5.1, 將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-甲氧基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(13.8 mg, 0.0304 mmol, 15%產率, 100%純度)。

度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.15$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 455$ $[M+H]^+$

實例113

2-(2-氯-6-氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

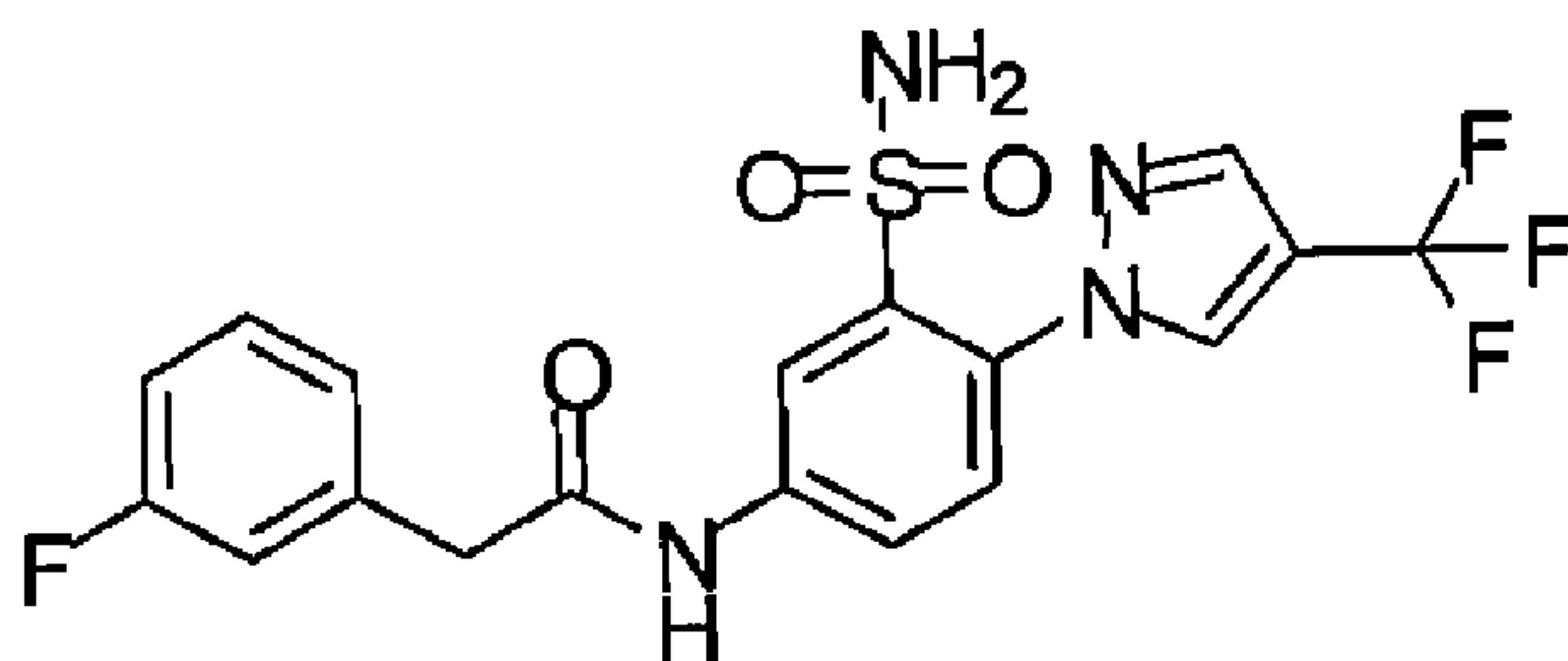


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-6-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(10.0 mg, 0.0210 mmol, 10%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.20$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 477$ $[M+H]^+$

實例114

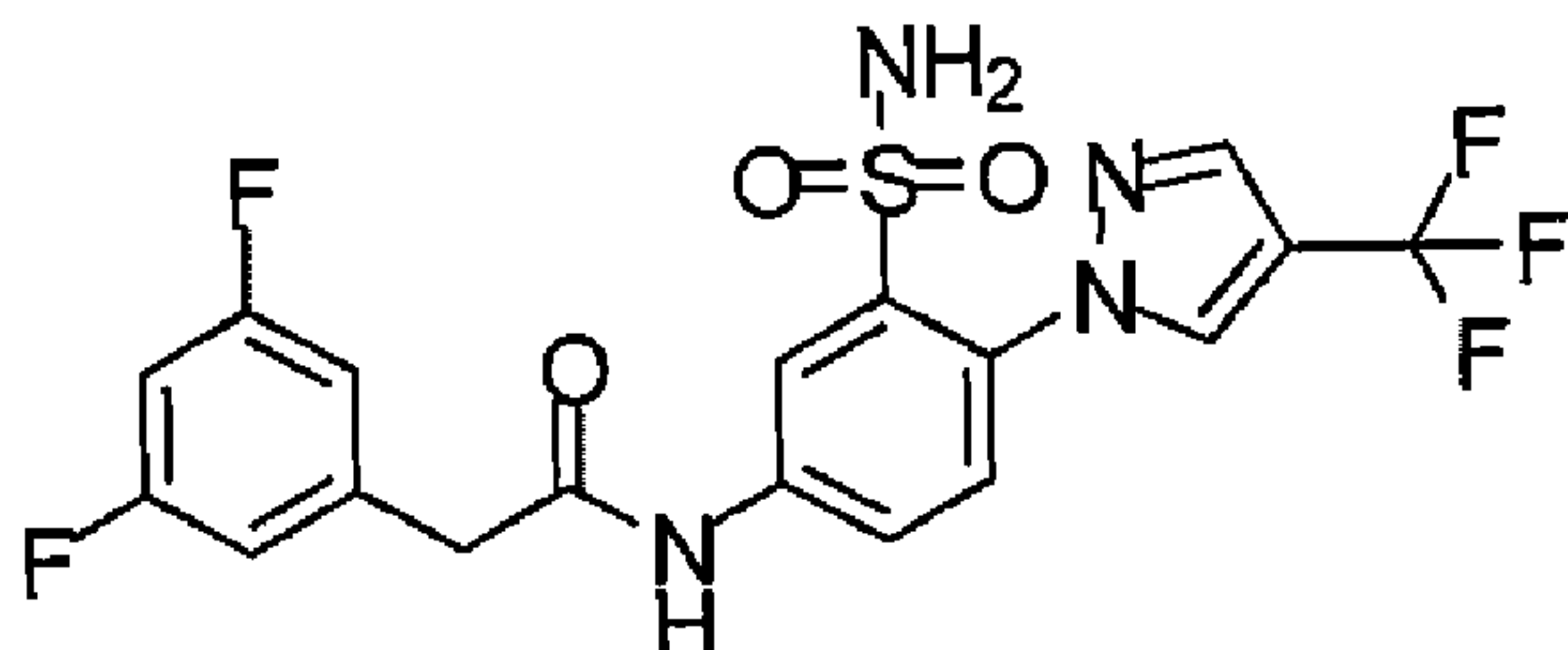
2-(3-氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺



根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(13.5 mg, 0.0305 mmol, 15%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.16$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 443$ $[M+H]^+$

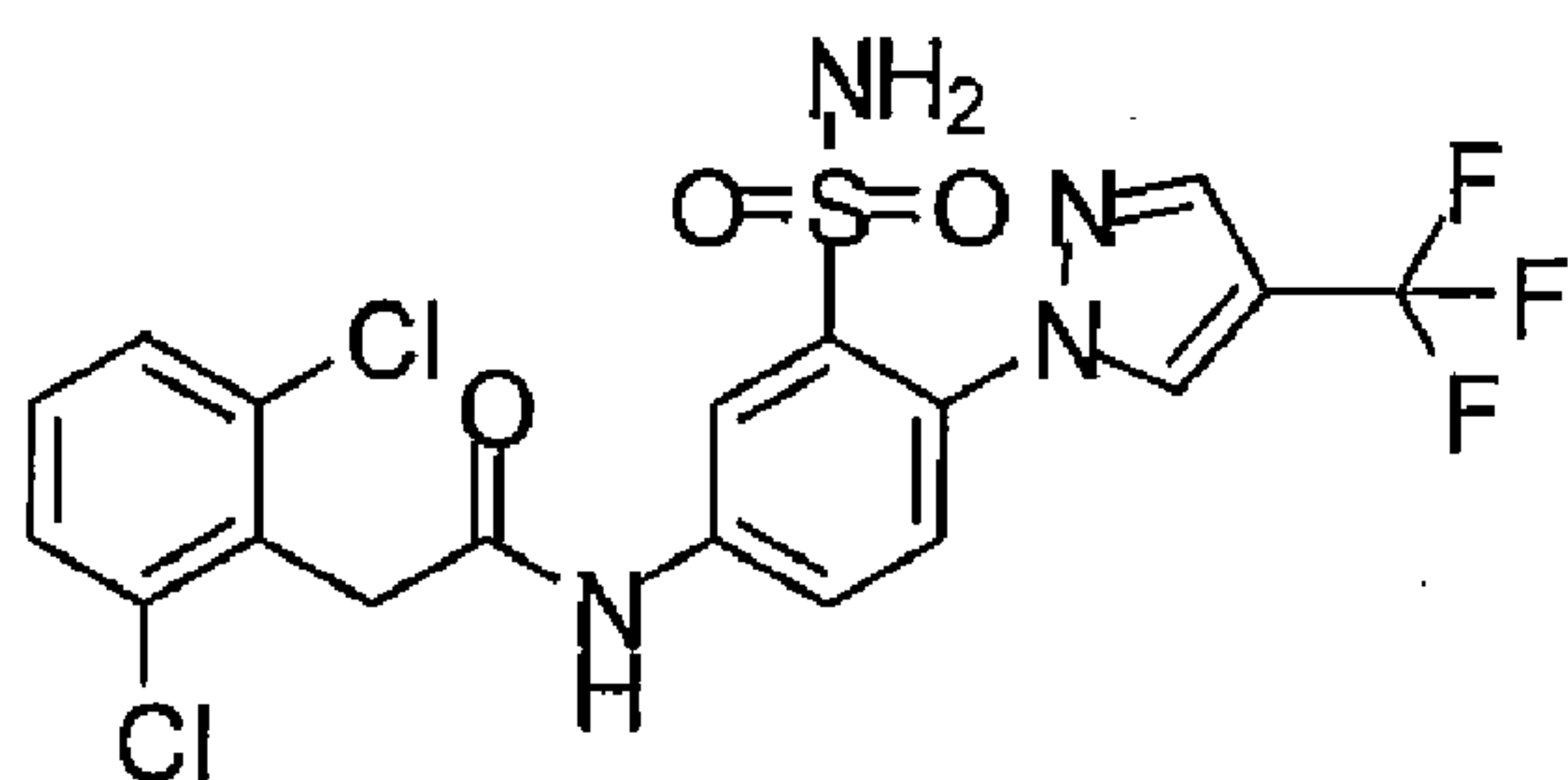
實例115

2-(3,5-二氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3,5-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(16.4 mg, 0.0356 mmol, 18%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.19$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 461$ $[M+H]^+$

實例116

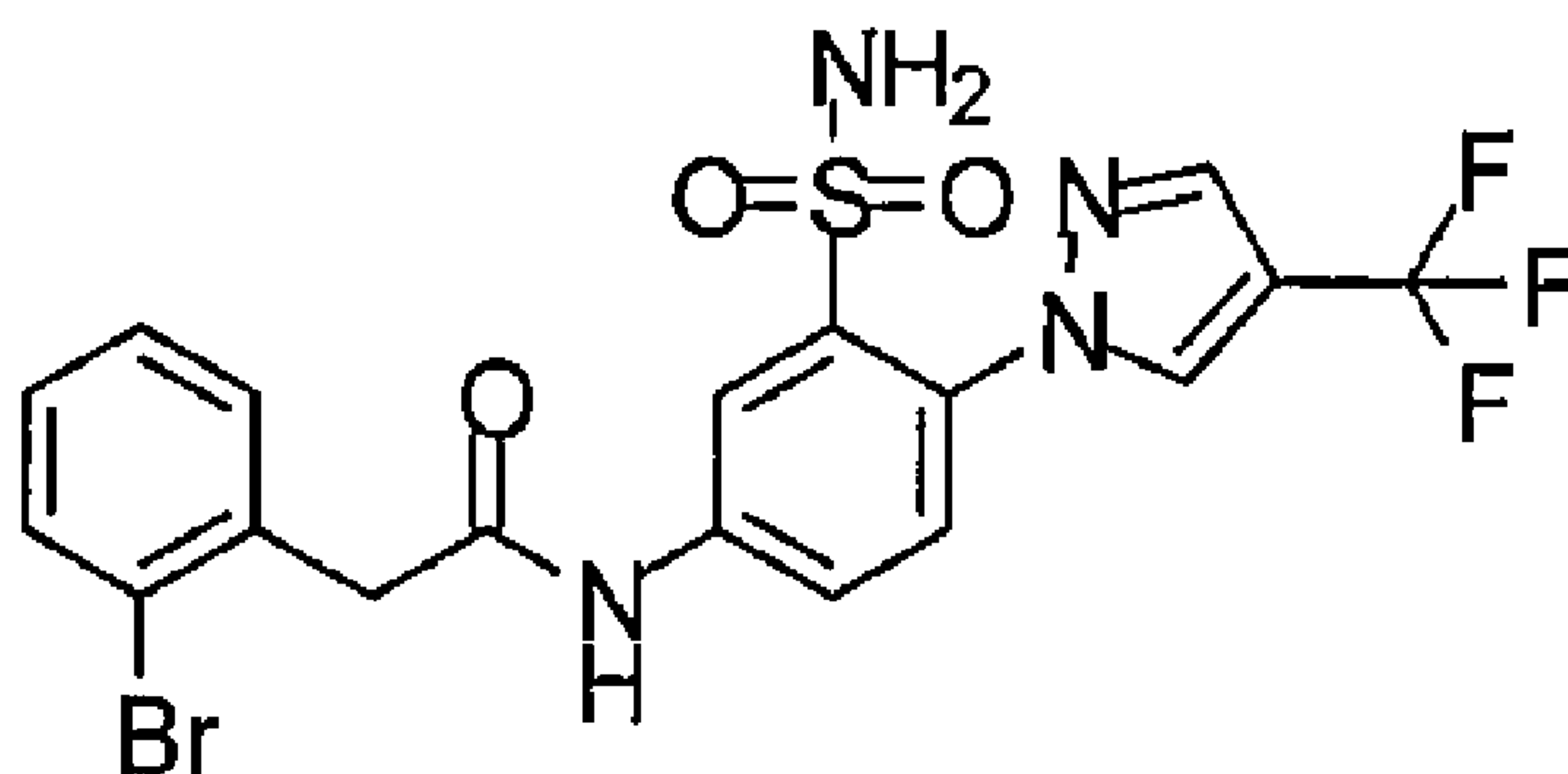
2-(2,6-二氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2,6-二氯苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(15.8 mg, 0.0320 mmol, 16%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.23$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 493$ $[M+H]^+$

實例117

2-(2-溴苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

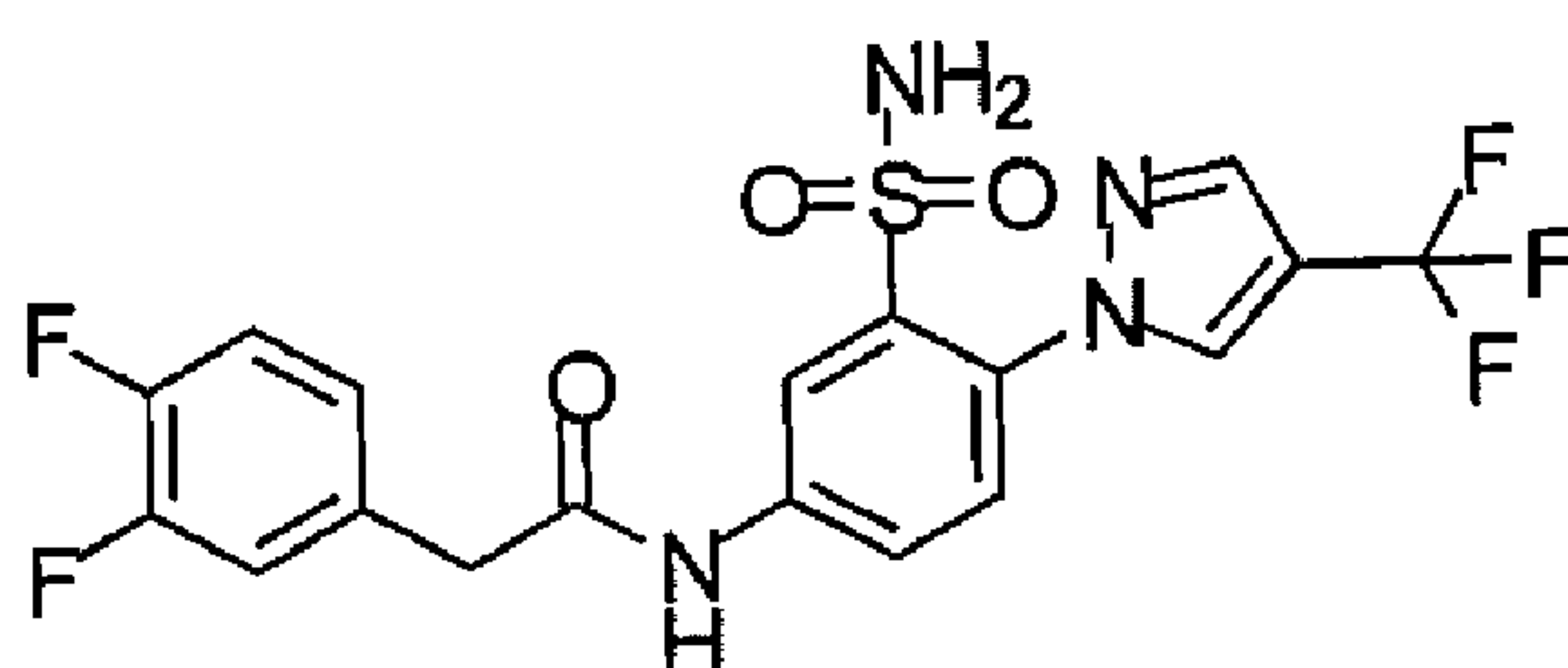


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-溴苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(7.4 mg, 0.0147 mmol, 7%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.20$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 503$ $[M+H]^+$

實例118

2-(3,4-二氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

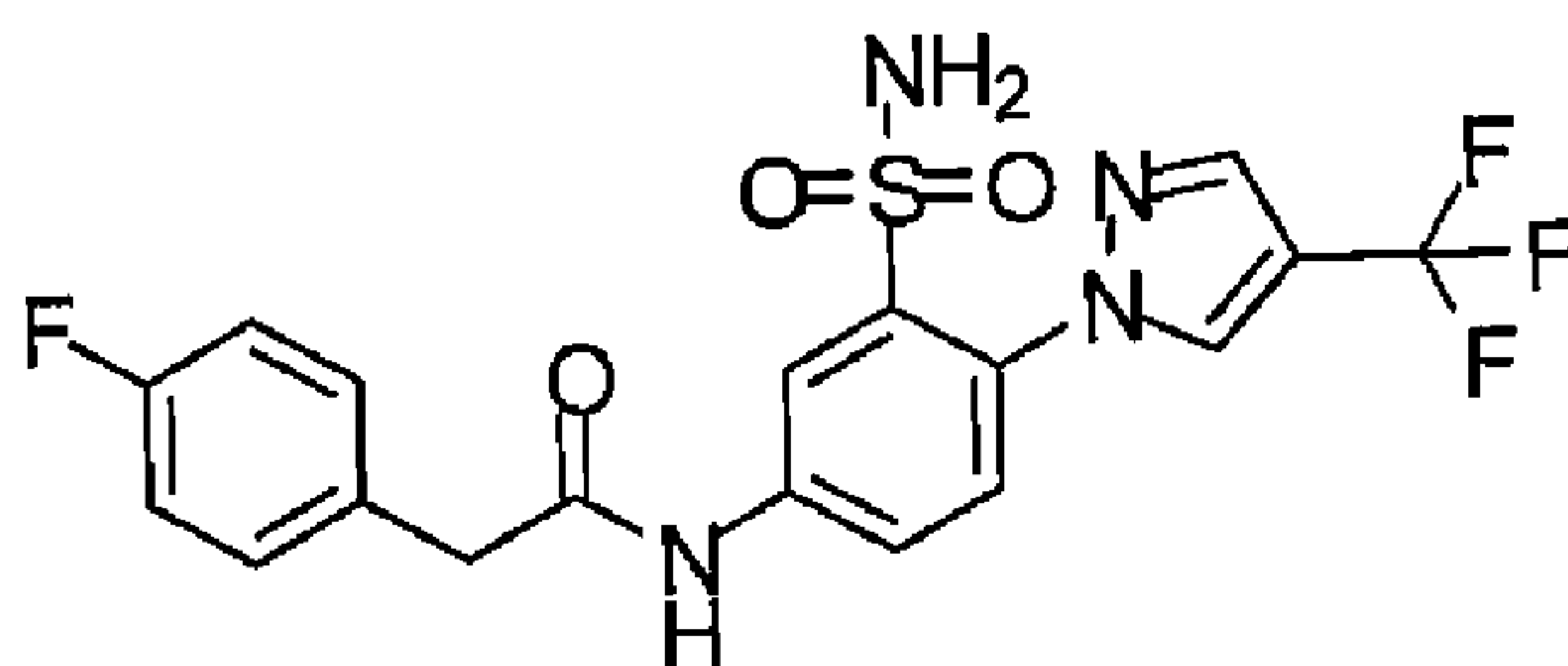


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3,4-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(13.3 mg, 0.0289 mmol, 14%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.18$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 461$ $[M+H]^+$

實例119

2-(4-氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

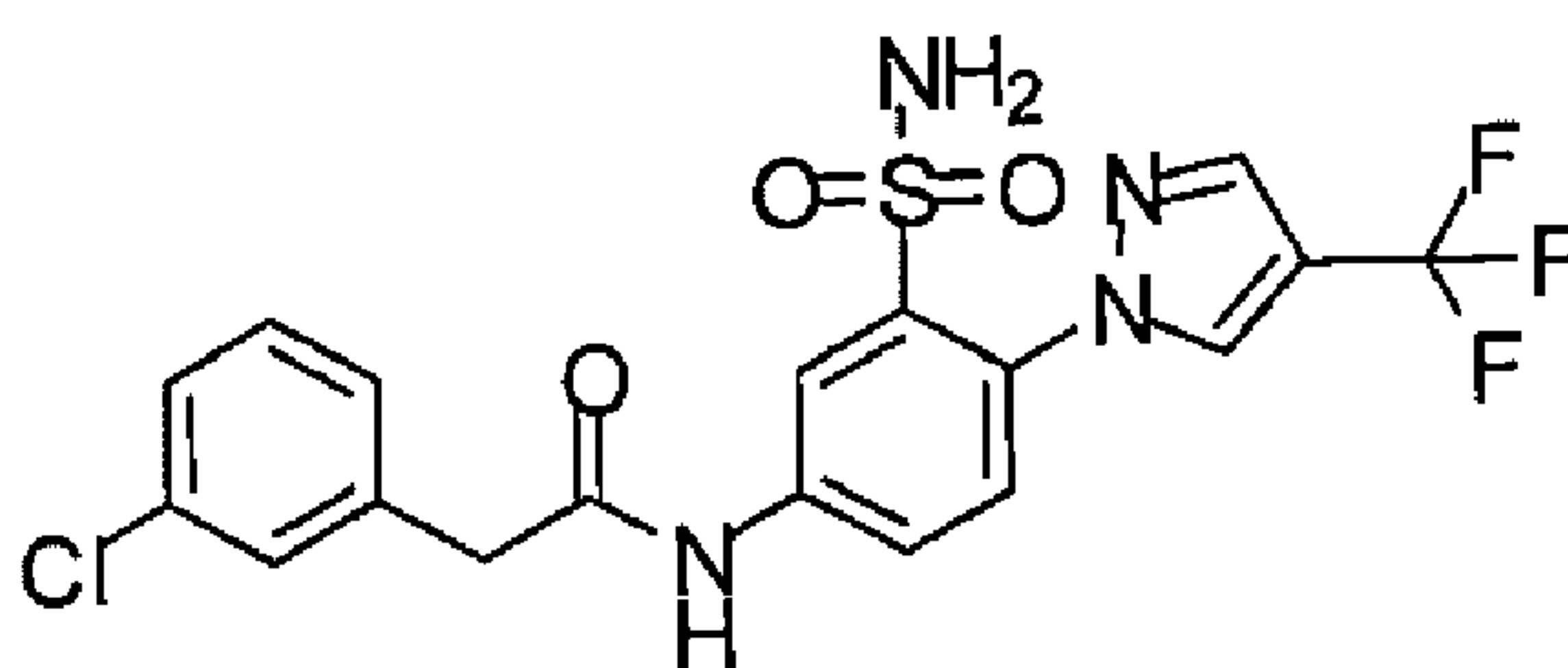


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(4-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(20.9 mg, 0.0472 mmol, 24%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.16$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 443$ $[M+H]^+$

實例120

2-(3-氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

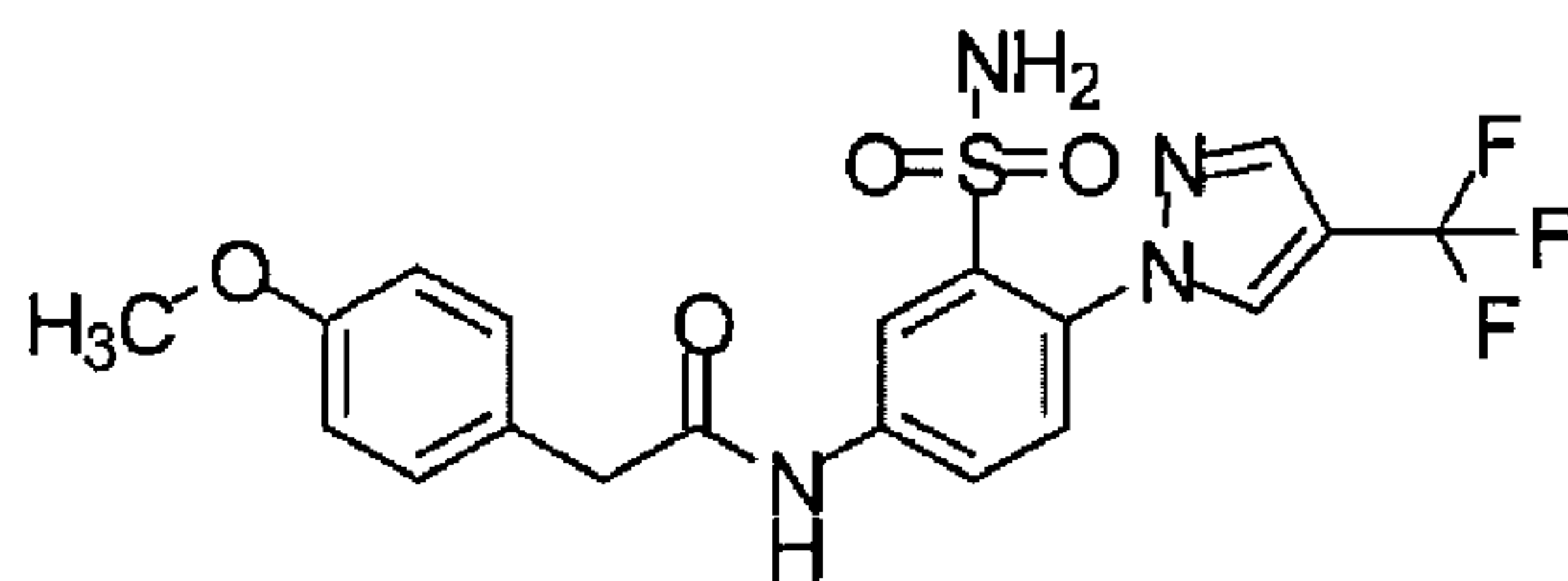


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3-氯苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(12.6 mg, 0.0275 mmol, 14%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.22$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 459$ $[M+H]^+$

實例121

2-(4-甲氧基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

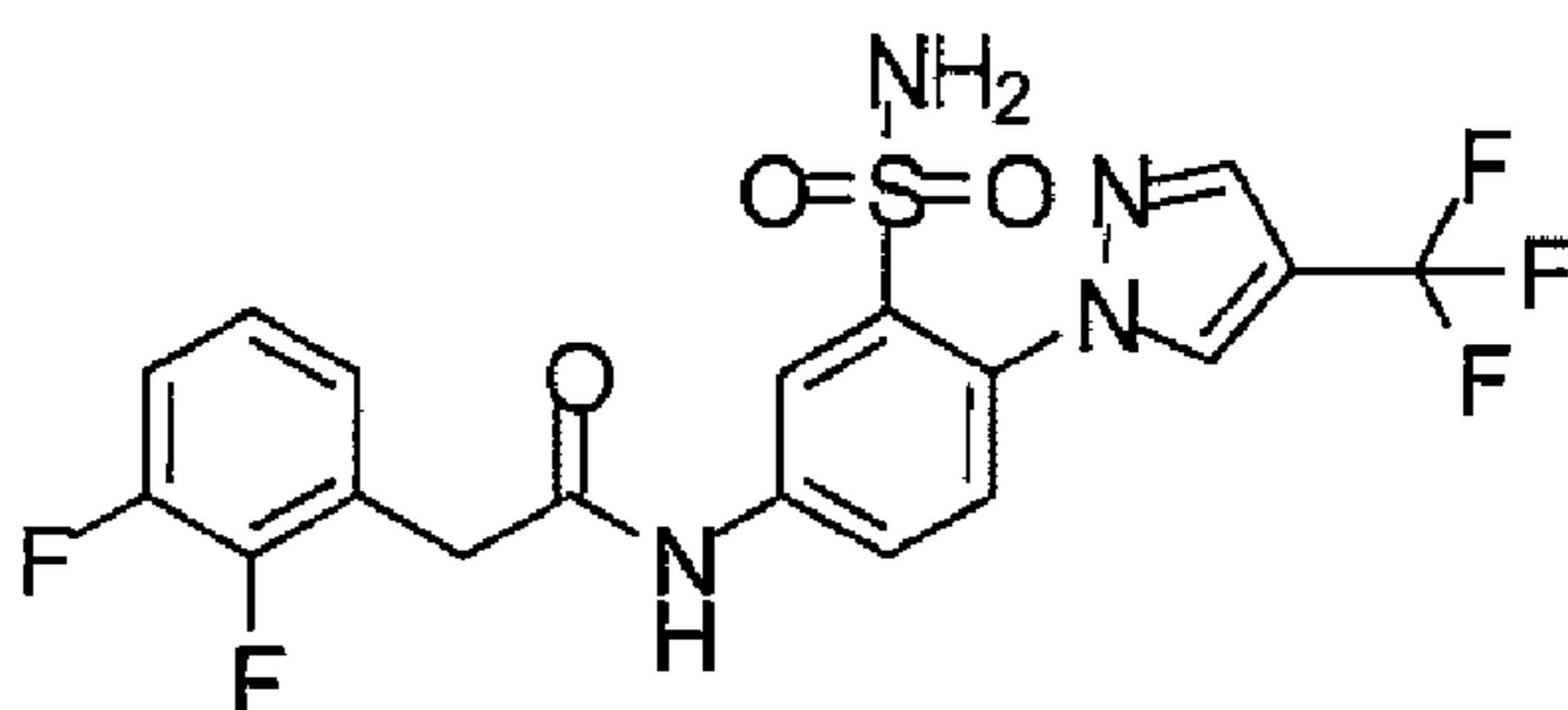


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(4-甲氧基苄基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(14.3 mg, 0.0315 mmol, 16%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): Rt = 1.13 min ; MS (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺

實例122

2-(2,3-二氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙
醯胺

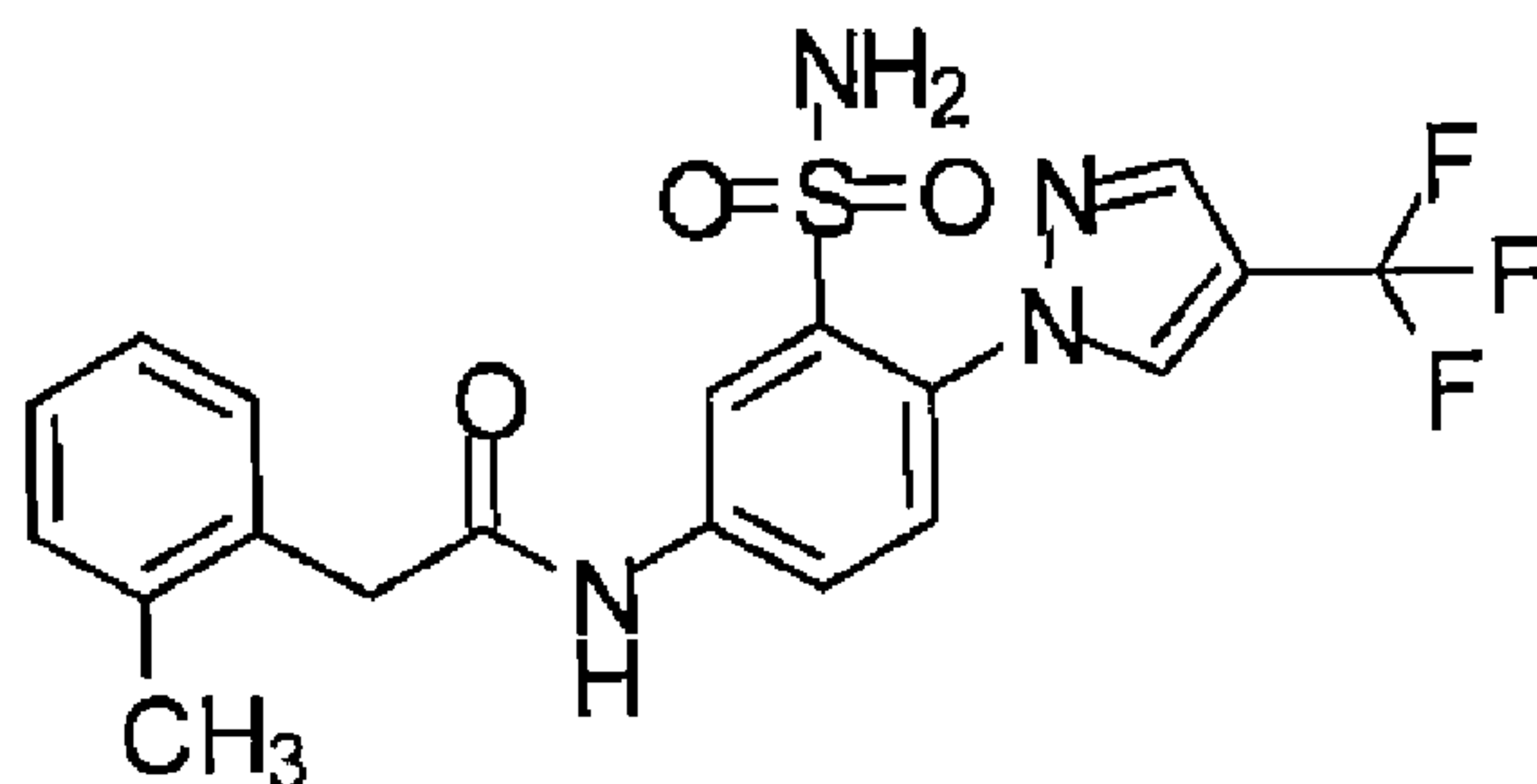


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2,3-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(8.0 mg, 0.0174 mmol, 92%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): Rt = 1.17 min ; MS (ESIpos): m/z = 461 [M+H]⁺

實例123

**2-(2-甲基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯
胺**

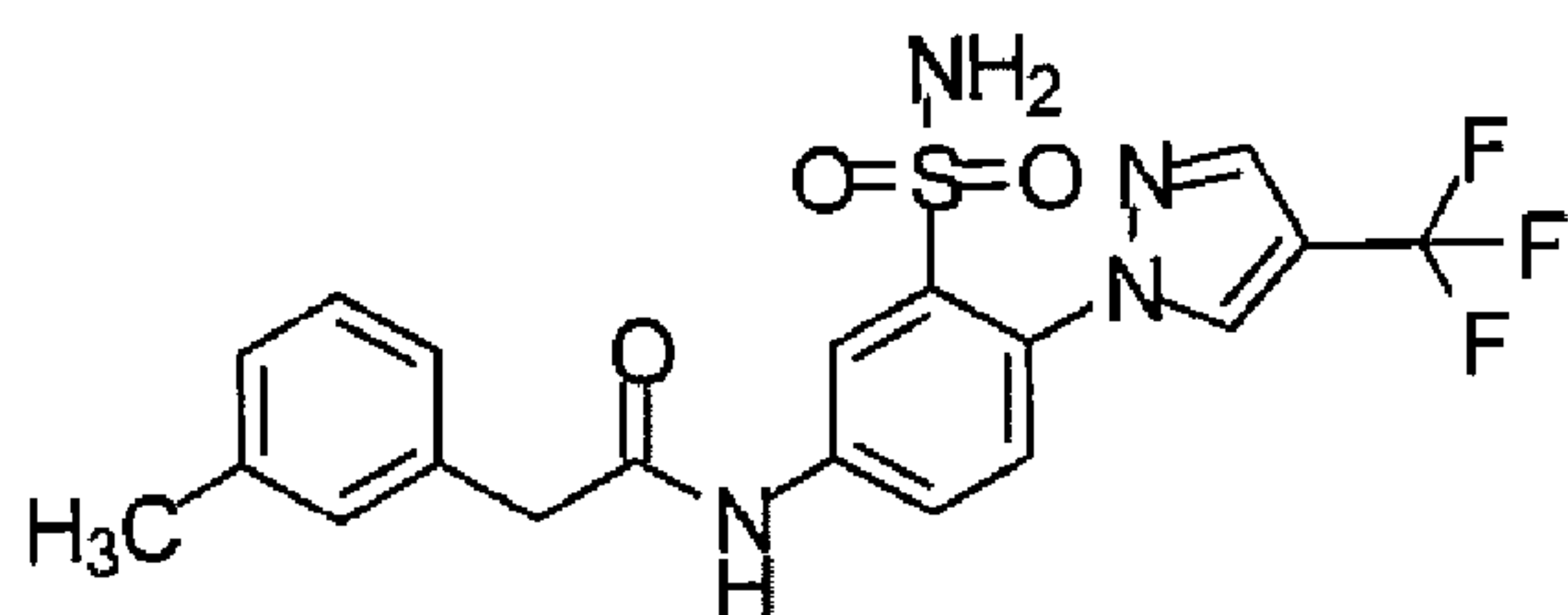


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(21.4 mg, 0.0488 mmol, 24%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.19$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 439$ $[M+H]^+$

實例124

2-(3-甲基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

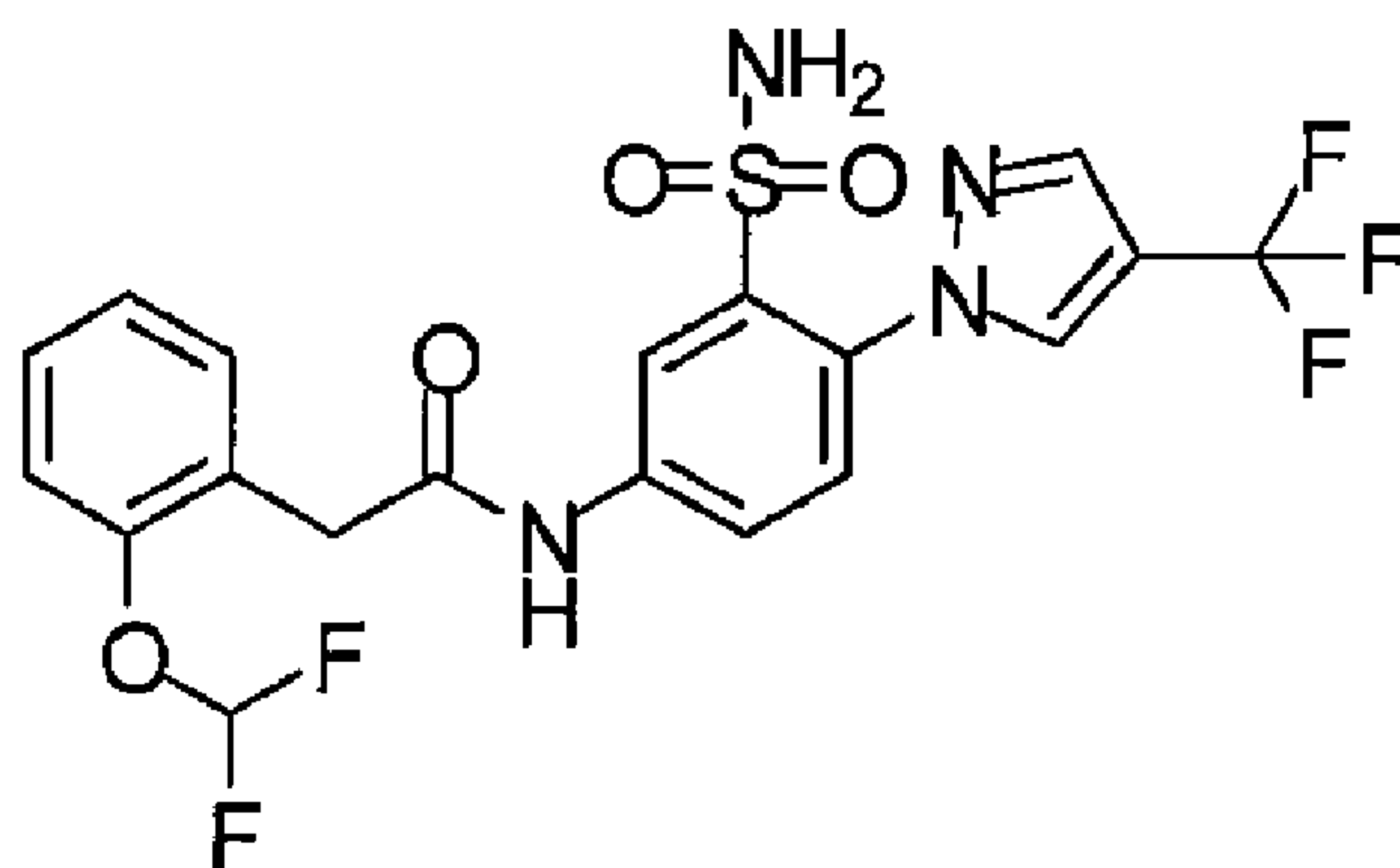


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(15.8 mg, 0.0360 mmol, 18%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.20$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 439$ $[M+H]^+$

實例125

2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

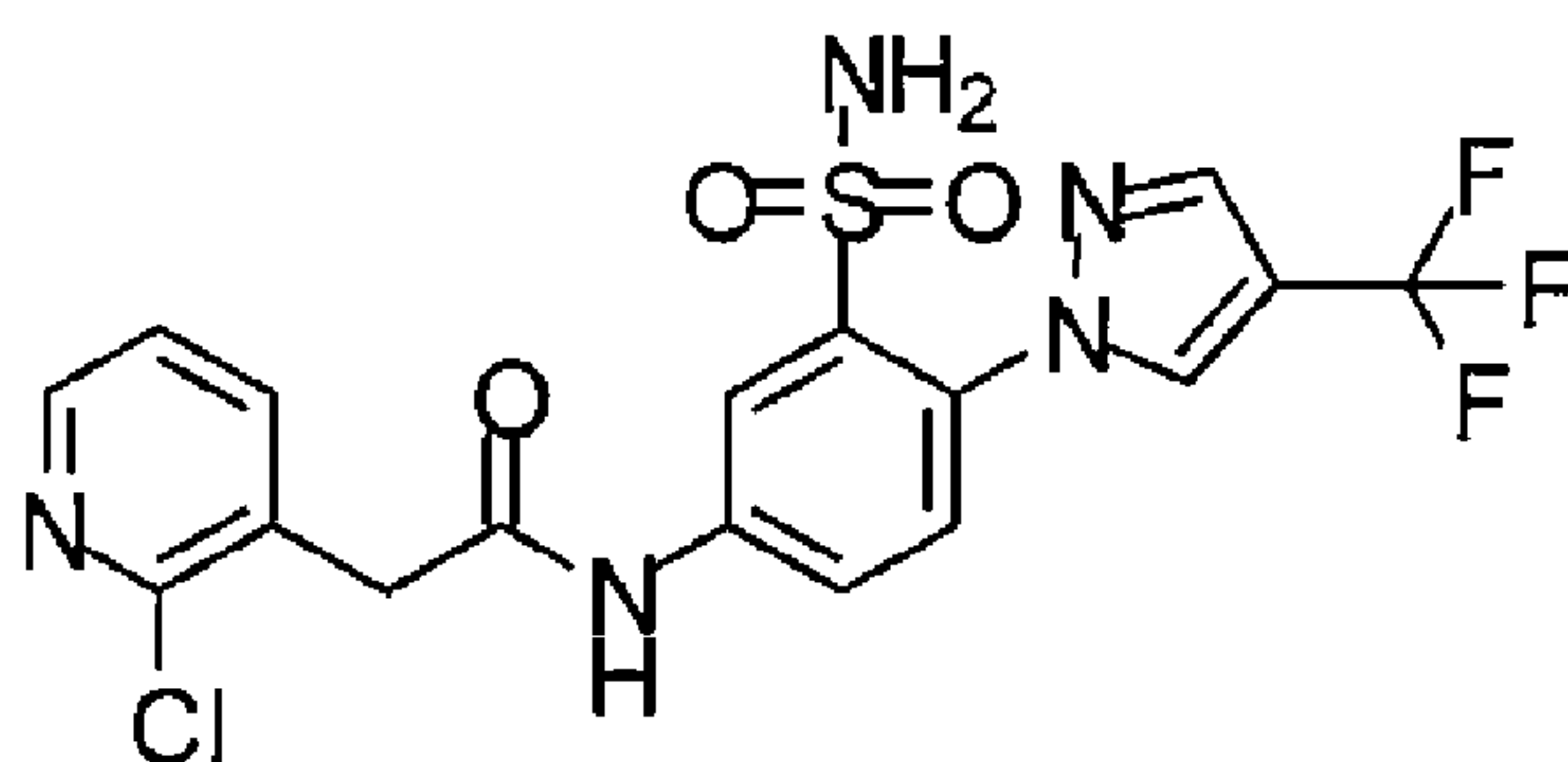


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(5.3 mg, 0.0108 mmol, 5%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.19$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 491$ $[M+H]^+$

實例126

2-(2-氯吡啶-3-基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺



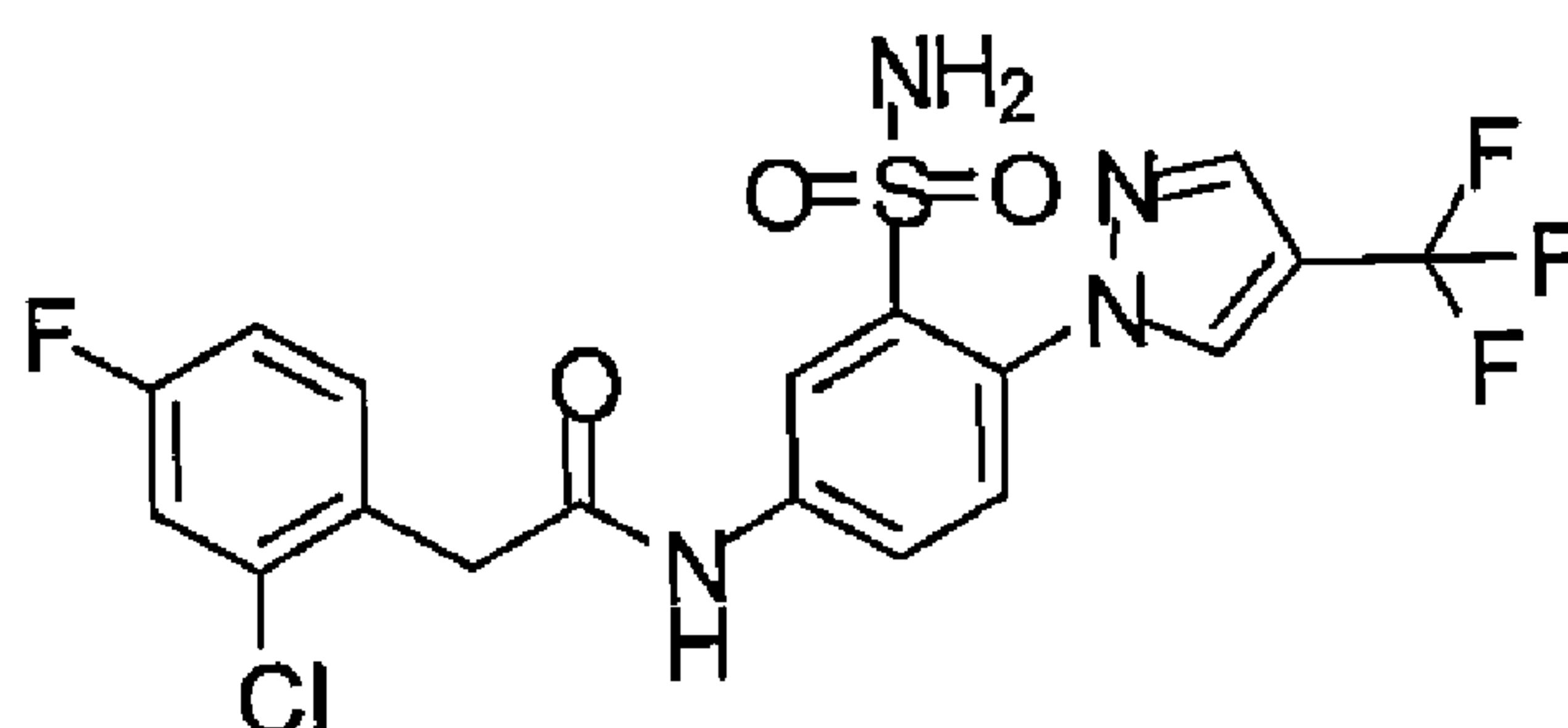
根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯吡啶-3-基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(12.7 mg, 0.0276 mmol, 14%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.03$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 460$ $[M+H]^+$

實例127

2-(2-氯-4-氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

乙醯胺

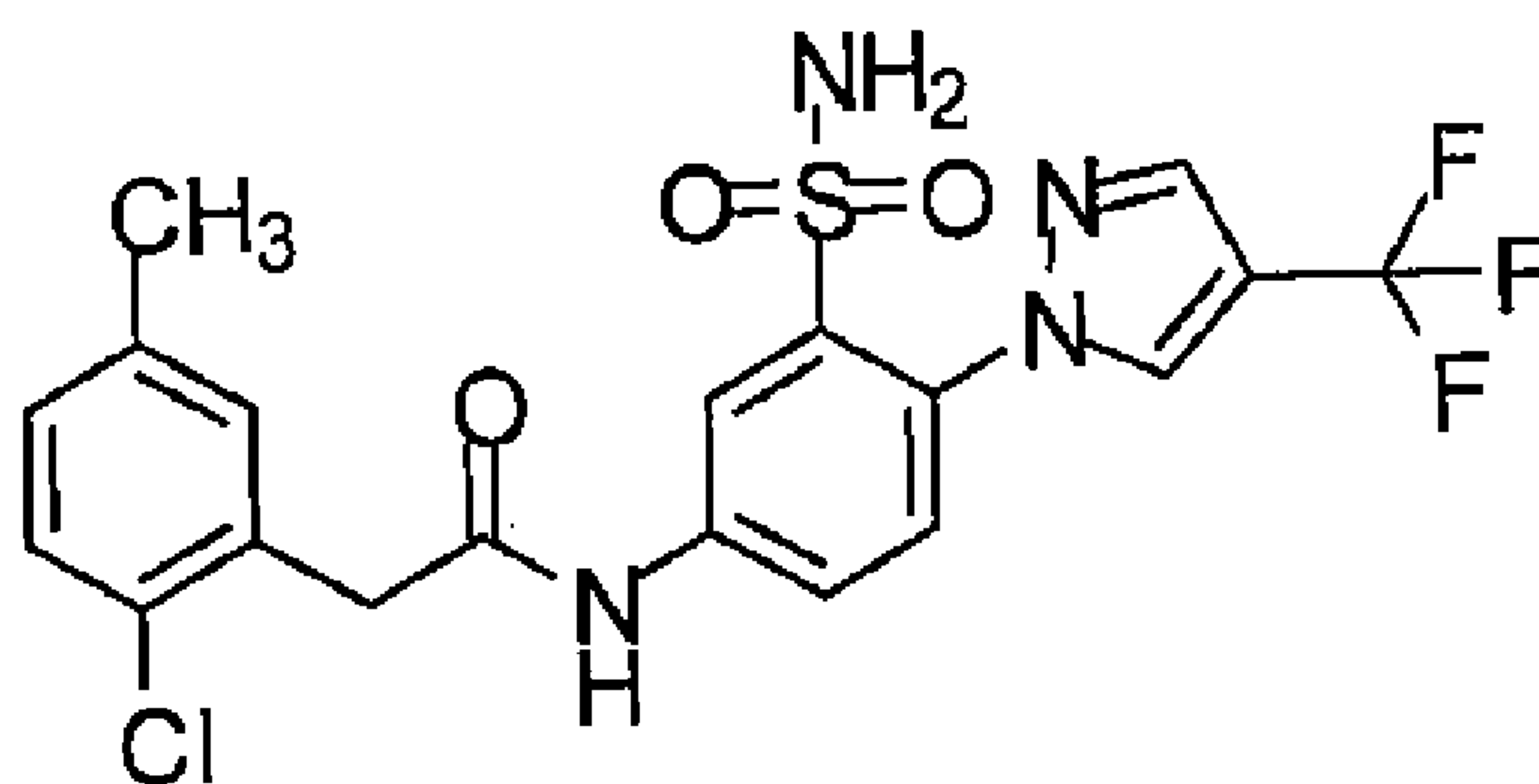


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-4-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(9.1 mg, 0.0191 mmol, 10%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.21$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 477$ $[M+H]^+$

實例128

2-(2-氯-5-甲基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺



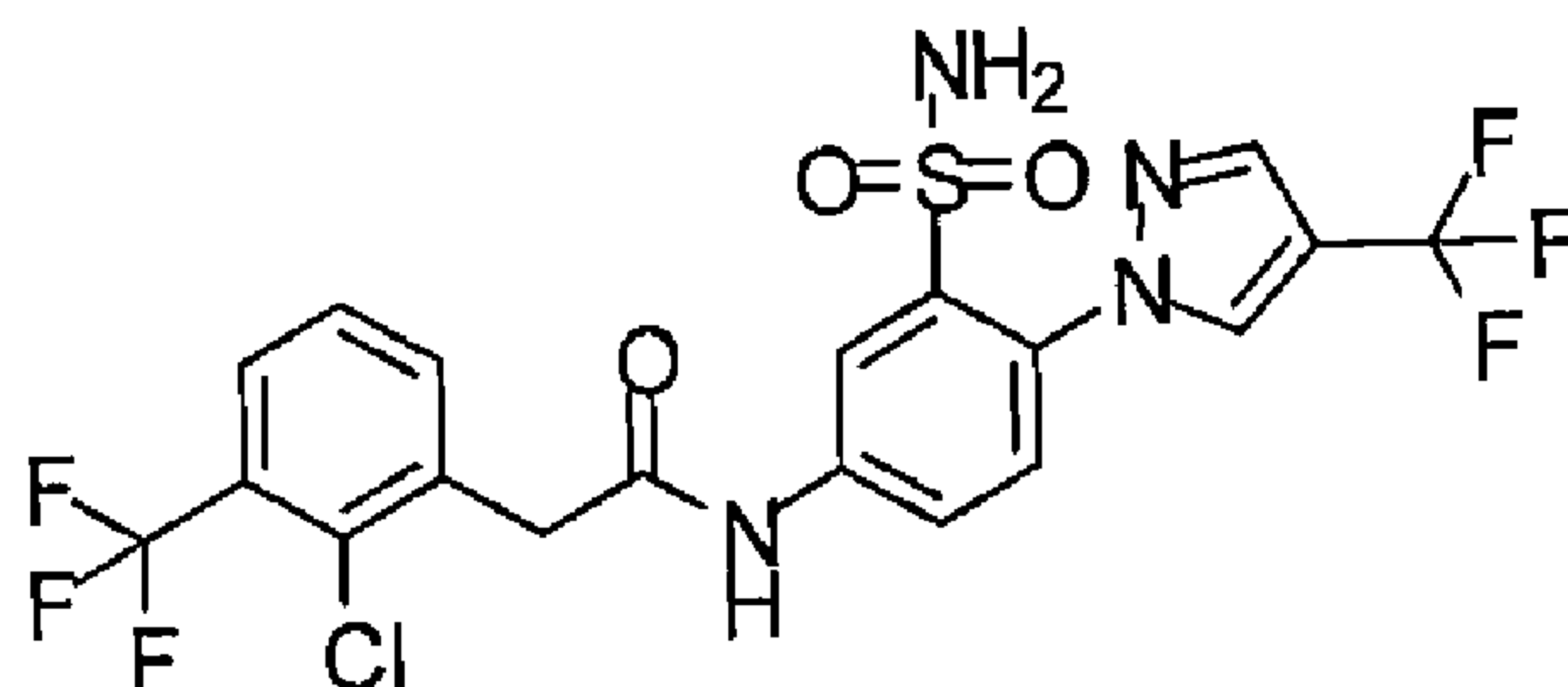
根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-5-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(13.7 mg, 0.0290 mmol, 14%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.25$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 473$ $[M+H]^+$

實例129

N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}-2-[2-(三氟甲氧基)

2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

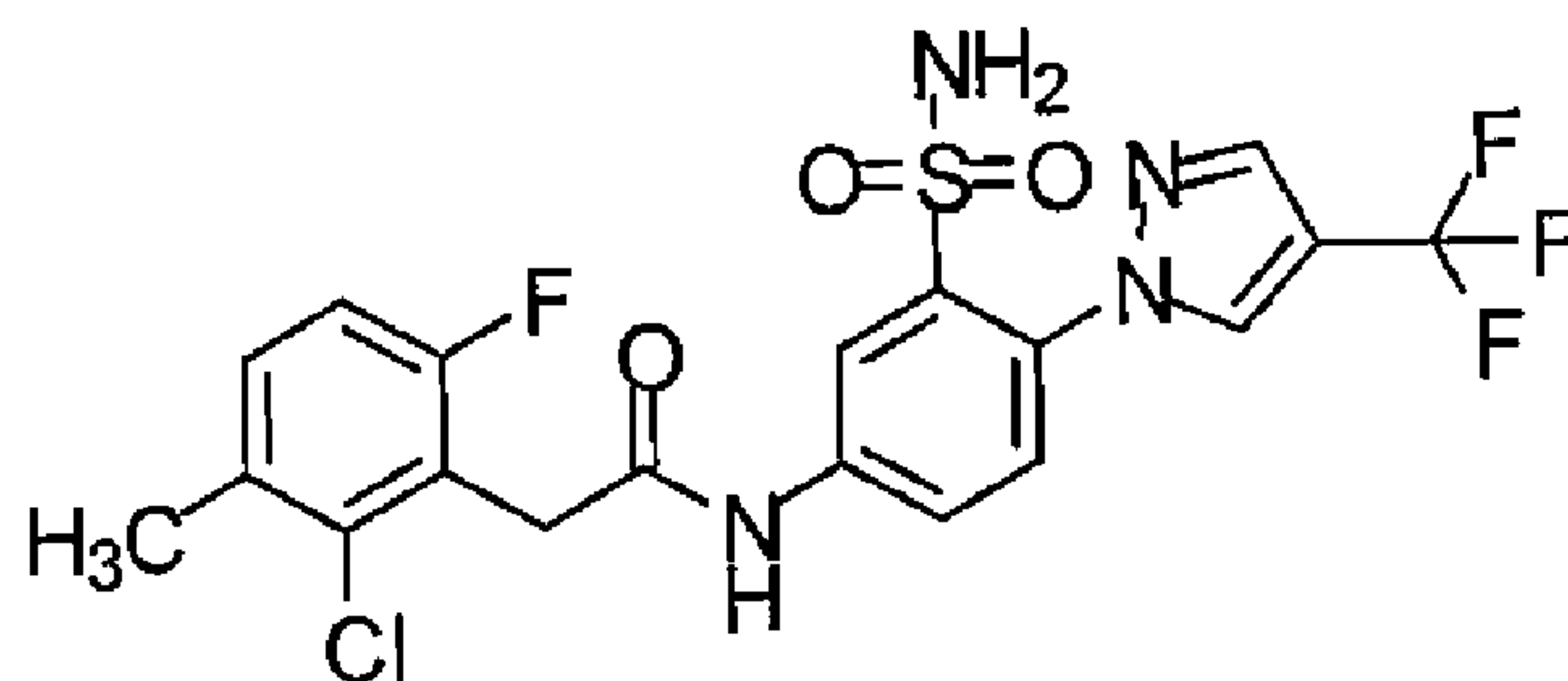


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(15.3 mg, 0.0290 mmol, 15%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.28$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 527$ $[M+H]^+$

實例132

2-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

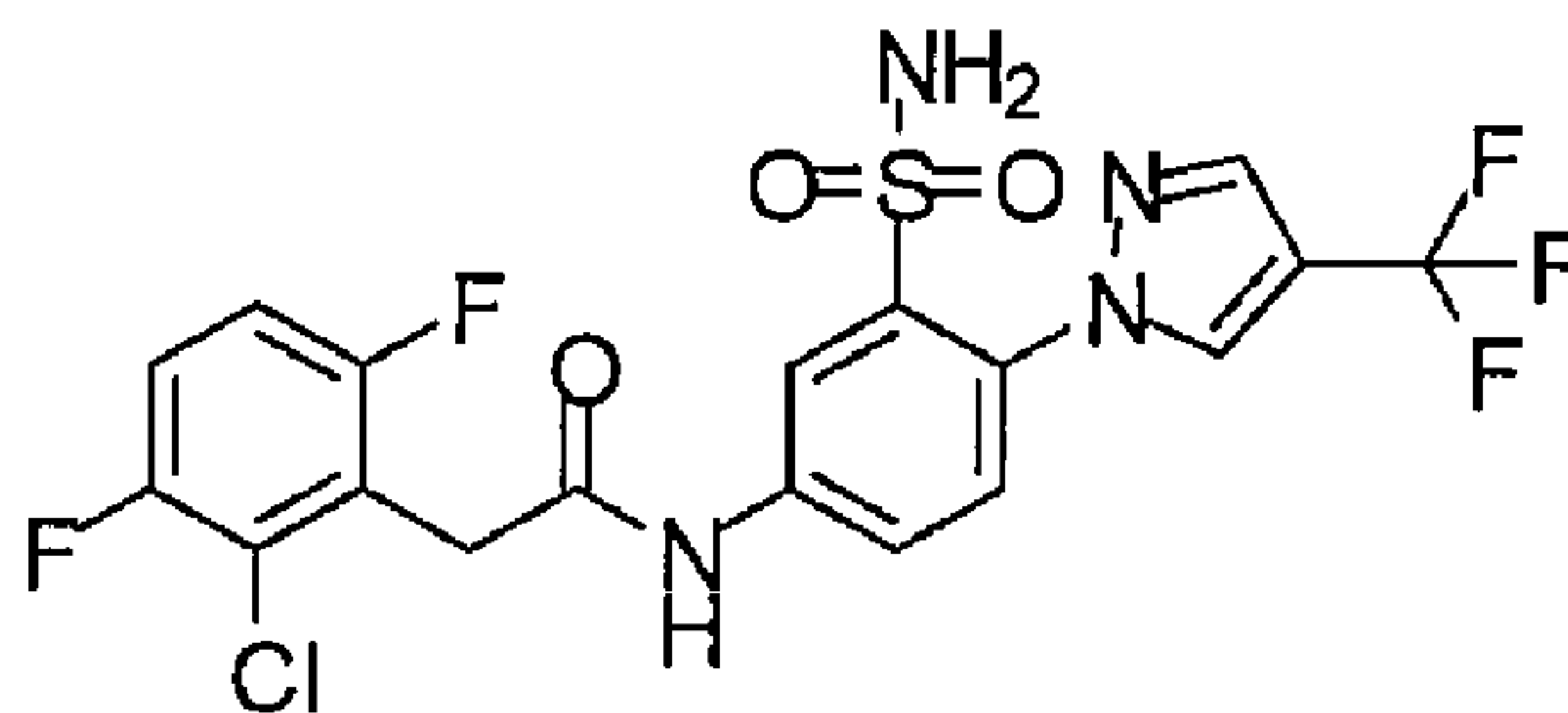


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(10.9 mg, 0.0222 mmol, 11%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.25$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 491$ $[M+H]^+$

實例133

2-(2-氯-3,6-二氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

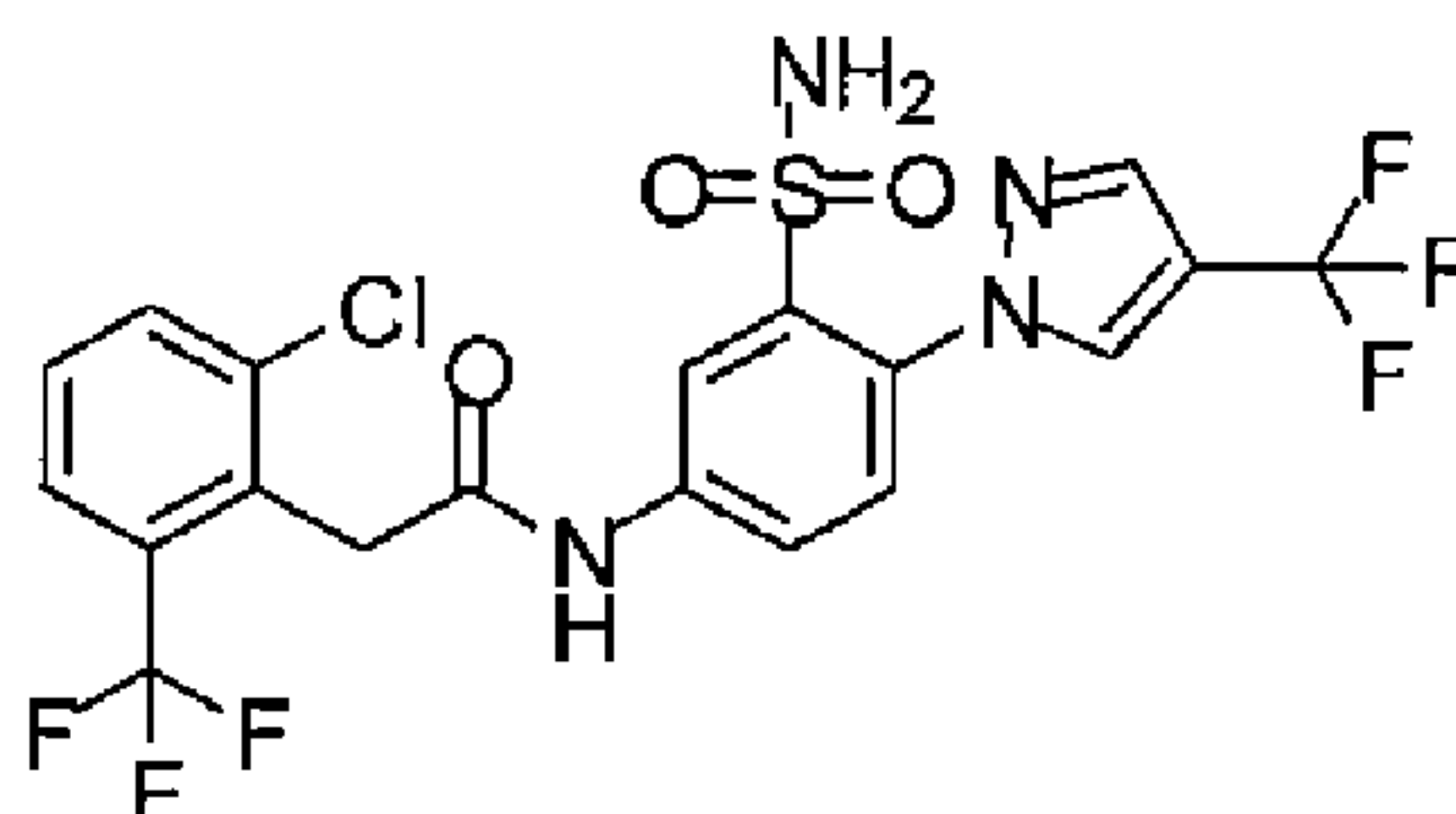


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-3,6-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(16.4 mg, 0.0331 mmol, 17%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.21$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 495$ $[M+H]^+$

實例134

2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

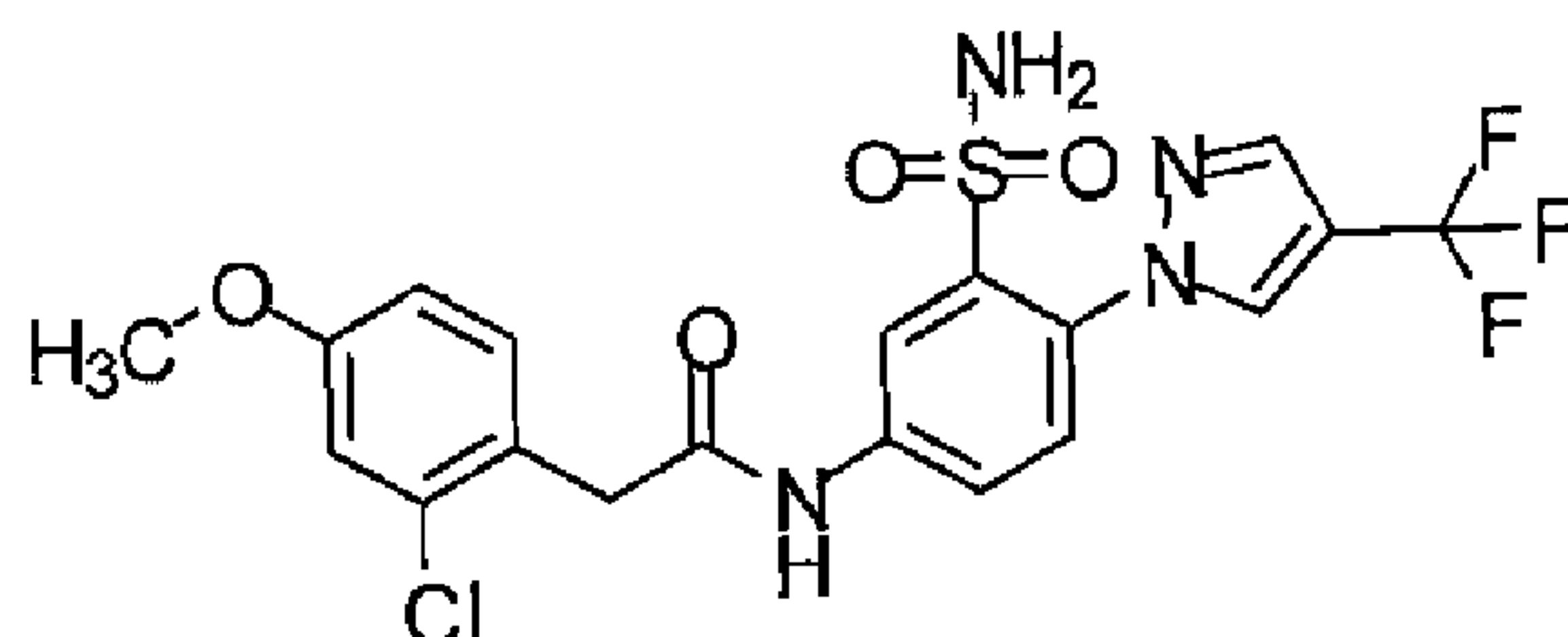


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(11.2 mg, 0.0213 mmol, 11%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.26$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 527$ $[M+H]^+$

實例135

2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

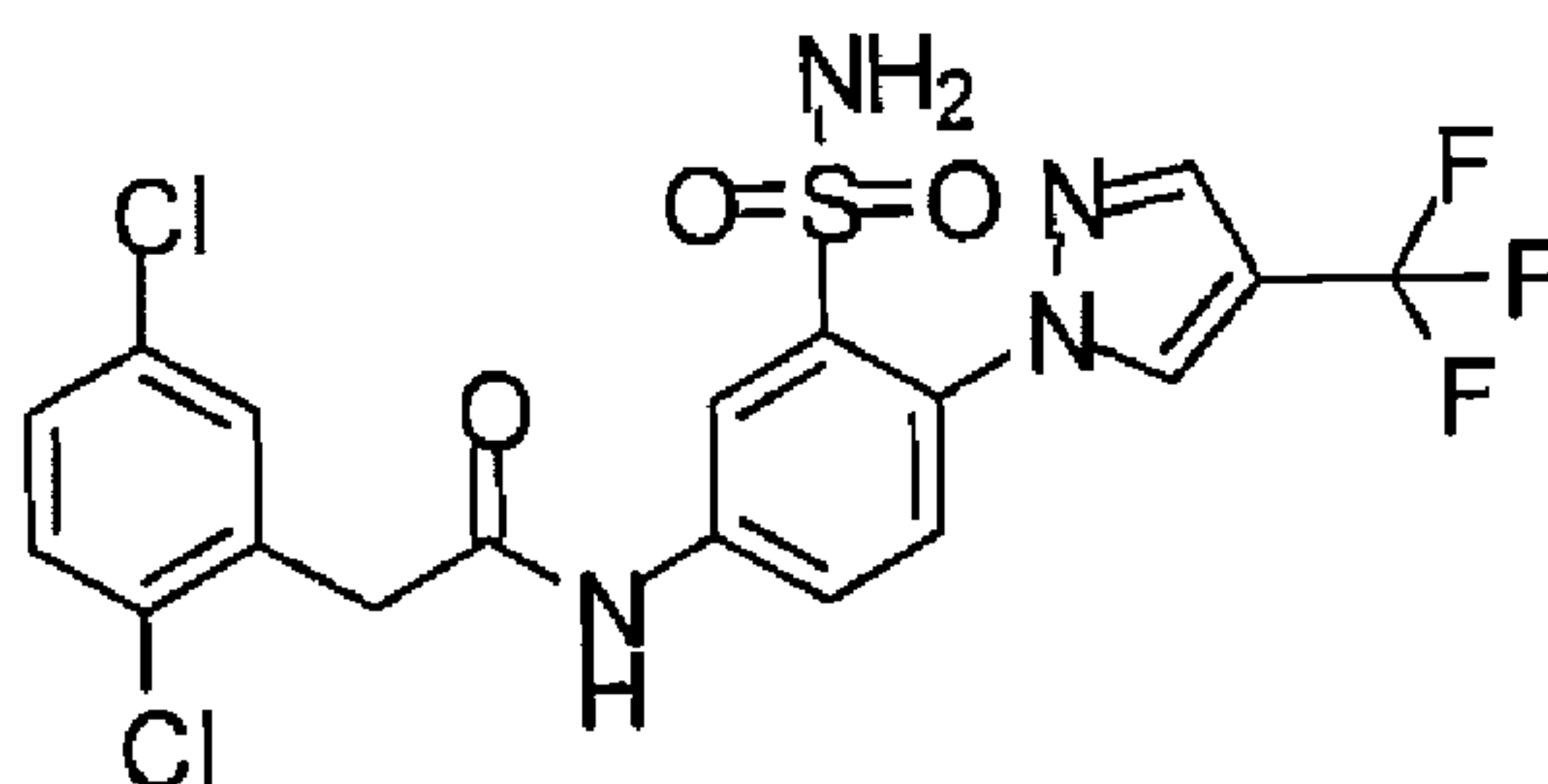


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-4-甲氧基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(17.9 mg, 0.0366 mmol, 18%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.19$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 489$ $[M+H]^+$

實例136

2-(2,5-二氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺



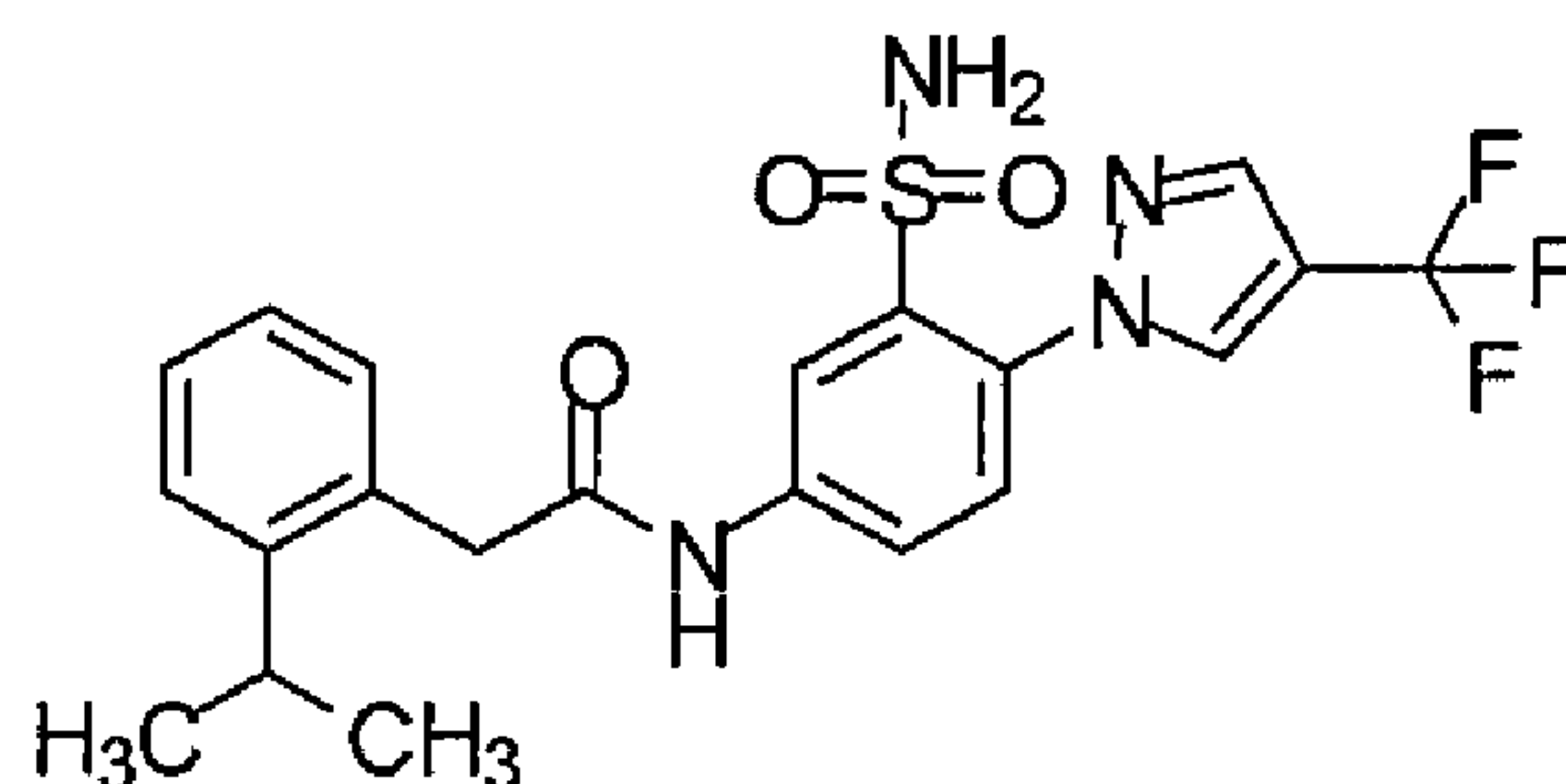
根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2,5-二氯苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(10.3 mg, 0.0209 mmol, 10%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.26$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 493$ $[M+H]^+$

實例137

2-(2-異丙基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

醯胺

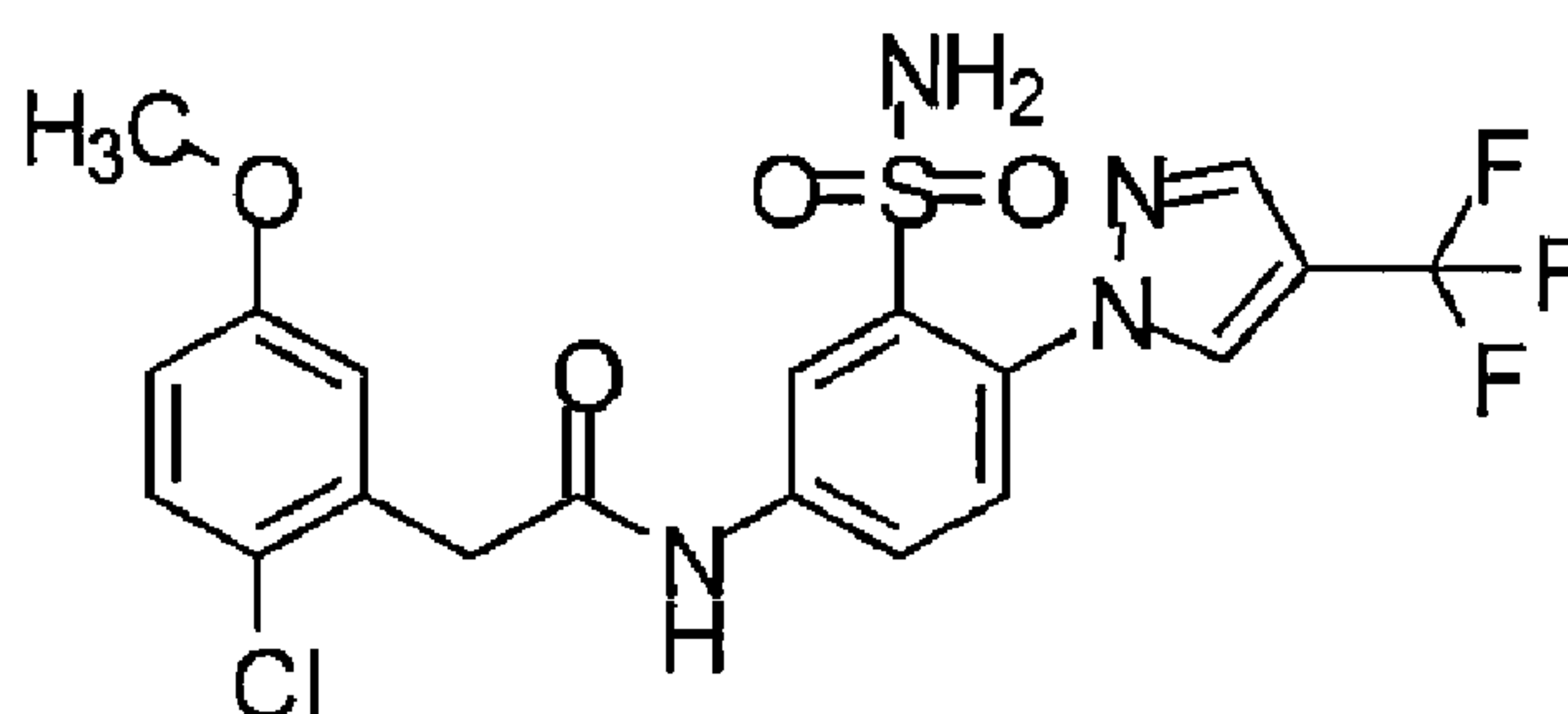


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-異丙基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(19.8 mg, 0.0424 mmol, 21%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.30$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 467$ $[M+H]^+$

實例138

2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

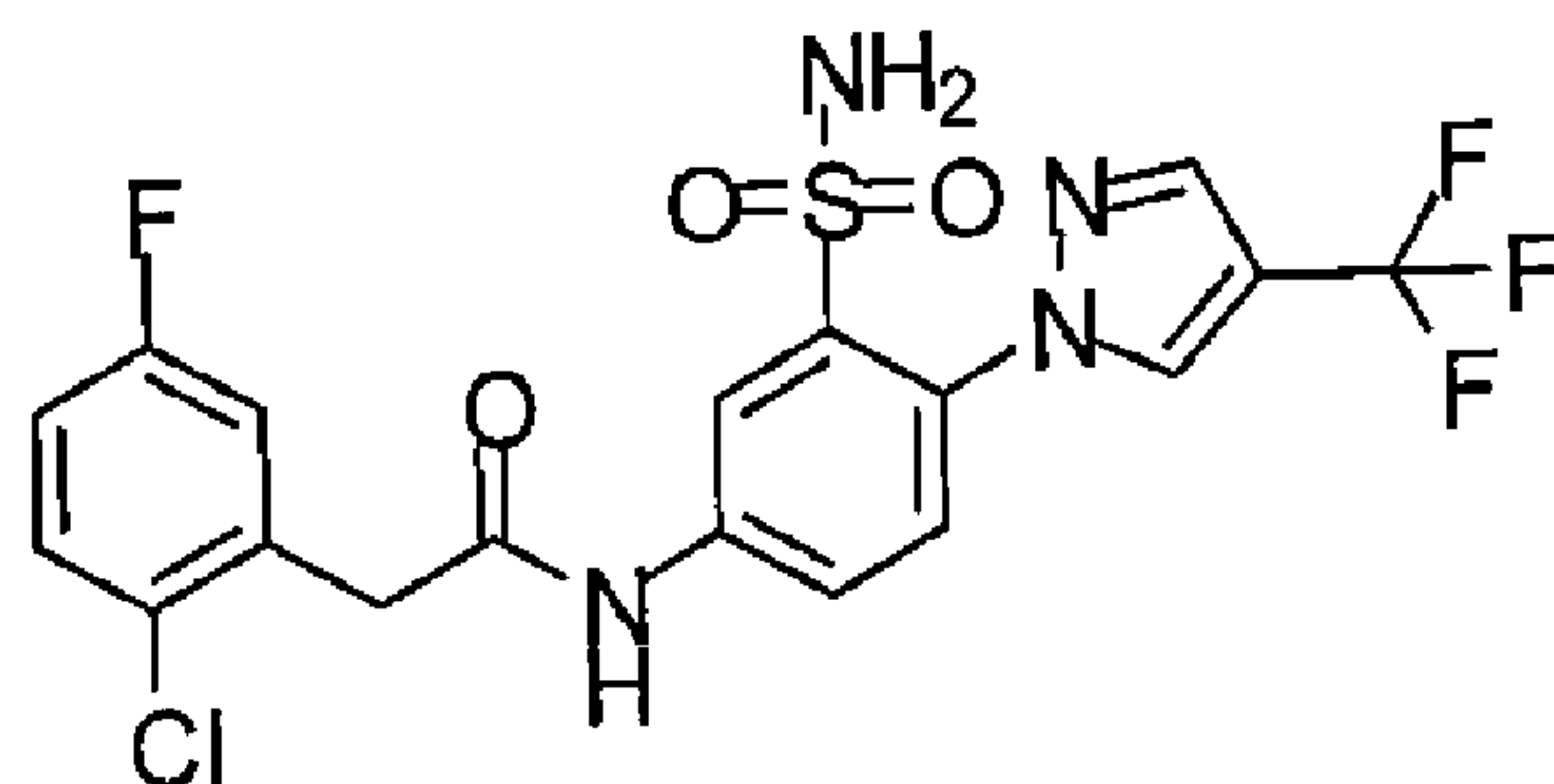


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-5-甲氧基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(6.7 mg, 0.0137 mmol, 7%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.20$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 489$ $[M+H]^+$

實例139

2-(2-氯-5-氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

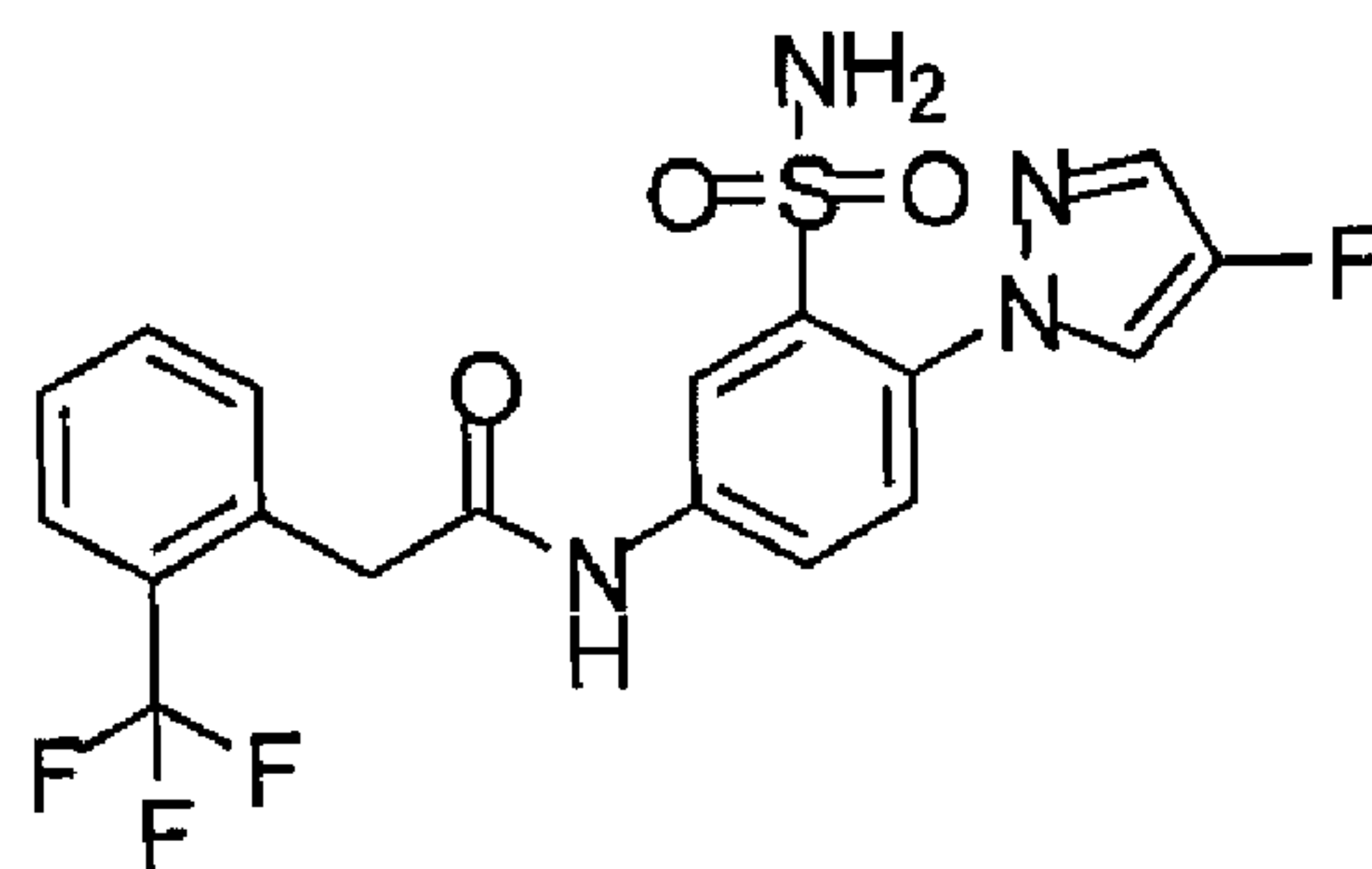


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-5-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(12.6 mg, 0.0264 mmol, 13%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.21$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 477$ $[M+H]^+$

實例140

N-[4-(4-氟-1*H*-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

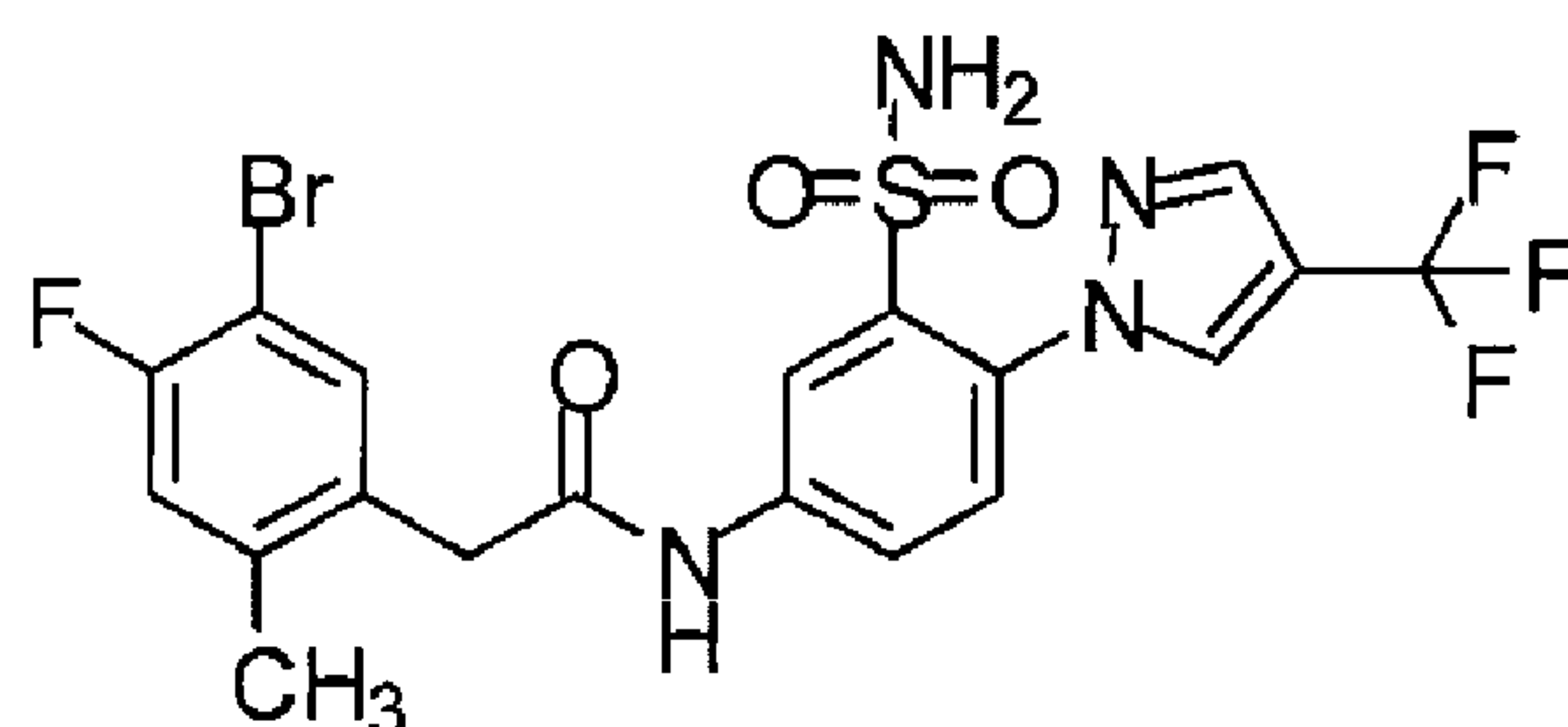


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡啶-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(11.8 mg, 0.0267 mmol, 13%產率，92%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.12$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 443$ $[M+H]^+$

實例141

2-(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-1-基]苯基}乙醯胺

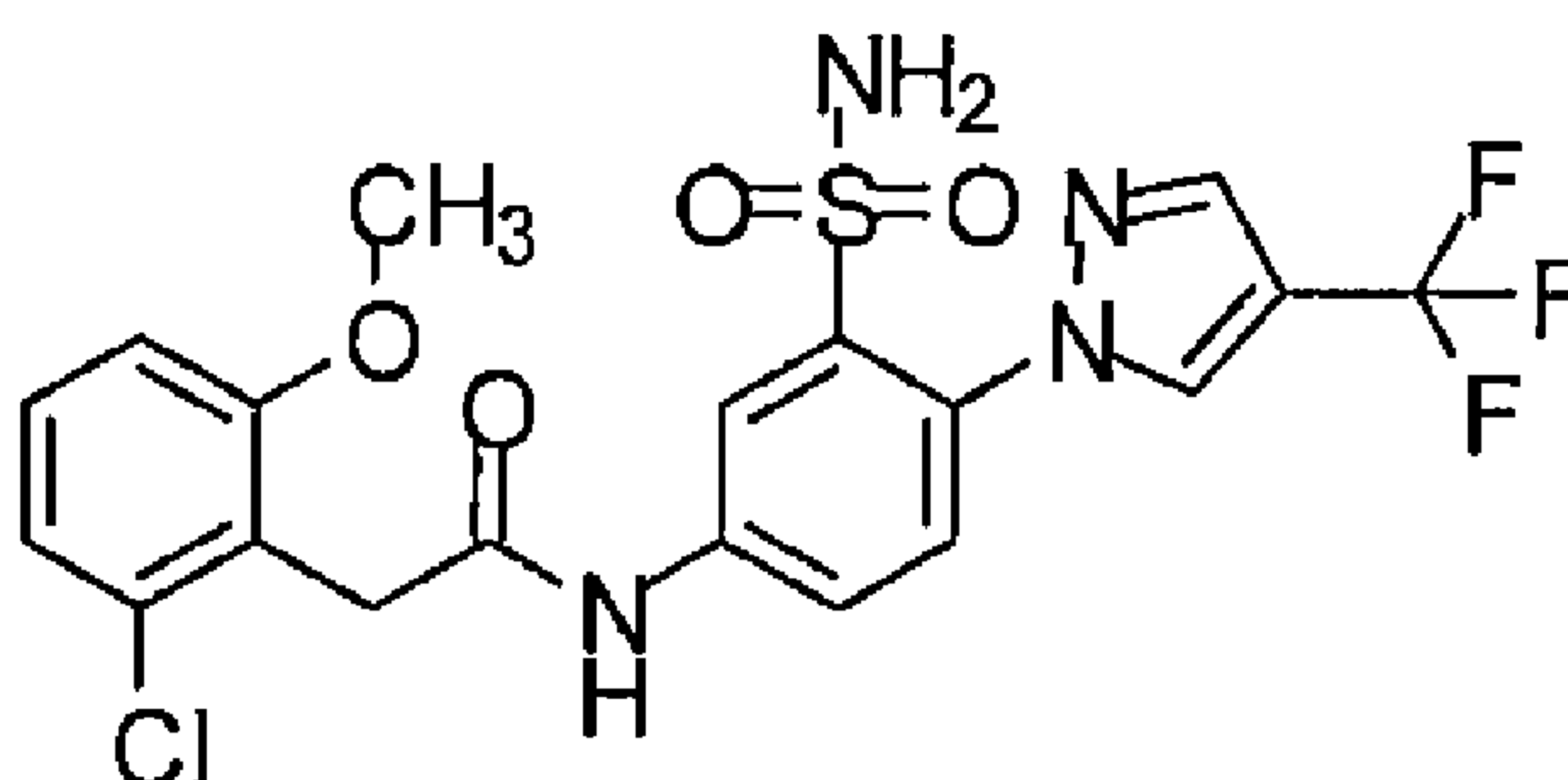


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(19.5 mg, 0.0364 mmol, 18%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.29$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 535$ $[M+H]^+$

實例142

2-(2-氯-6-甲氧基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

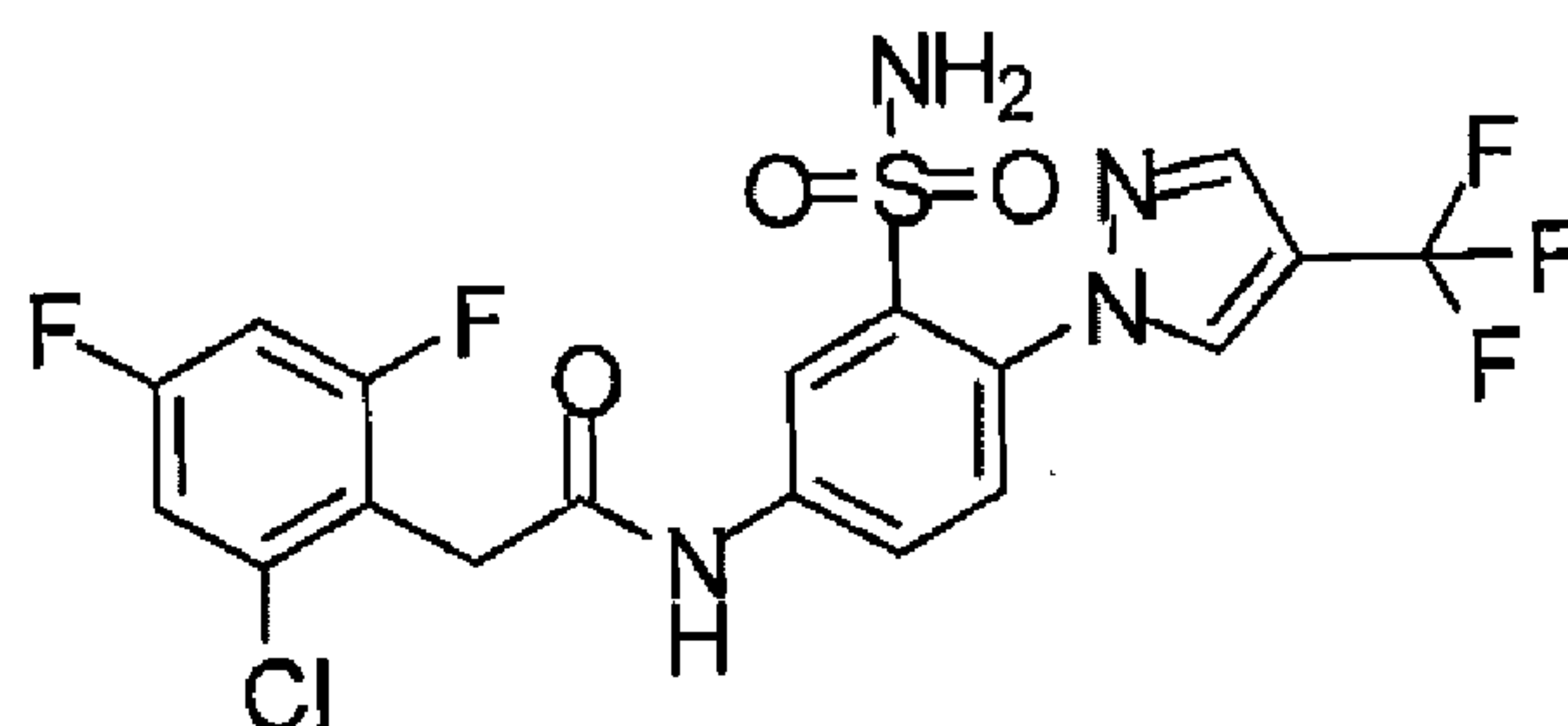


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-6-甲氧基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(23.8 mg, 0.0487 mmol, 24%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.21$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 489$ $[M+H]^+$

實例143

2-(2-氯-4,6-二氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

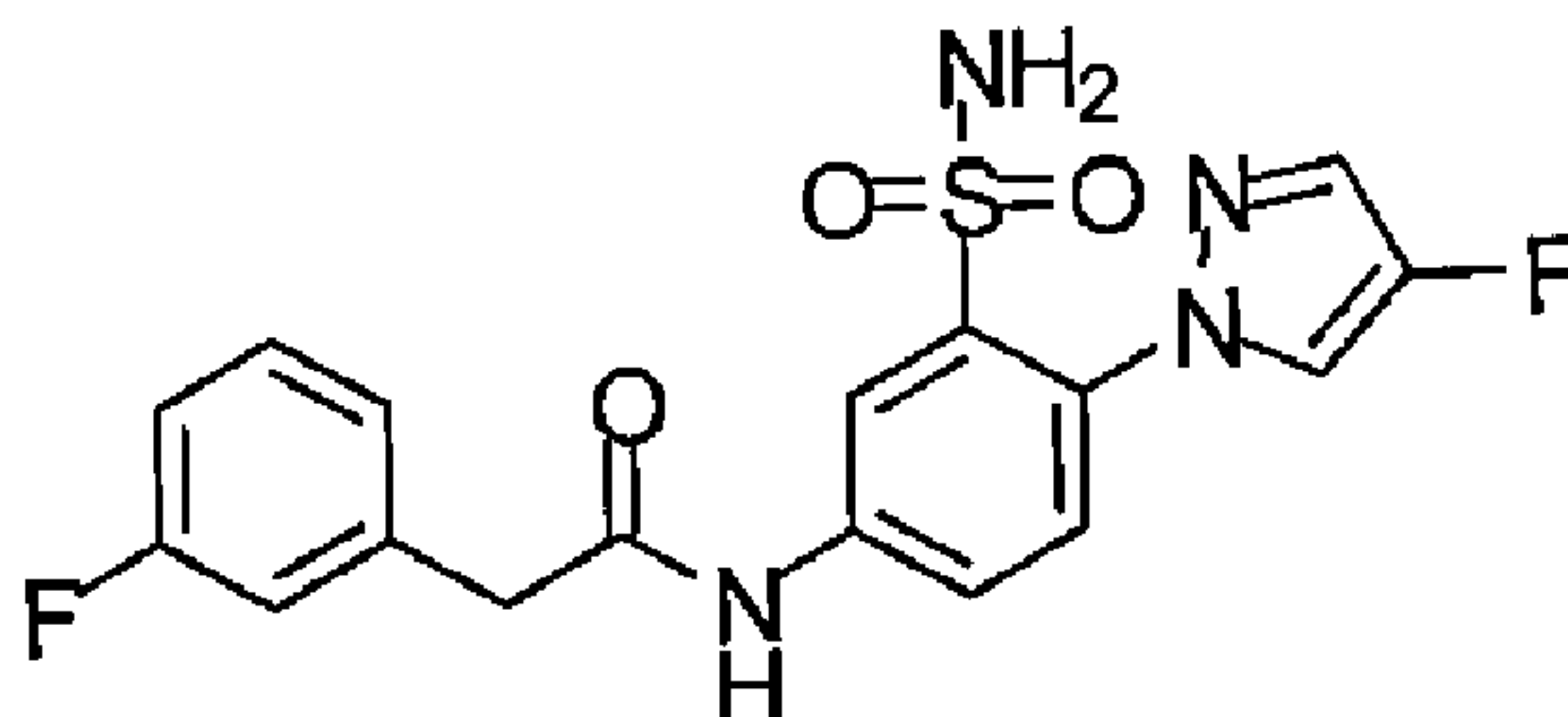


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-4,6-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(7.7 mg, 0.0156 mmol, 8%產率，91%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.23$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 495$ $[M+H]^+$

實例144

2-(3-氟苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

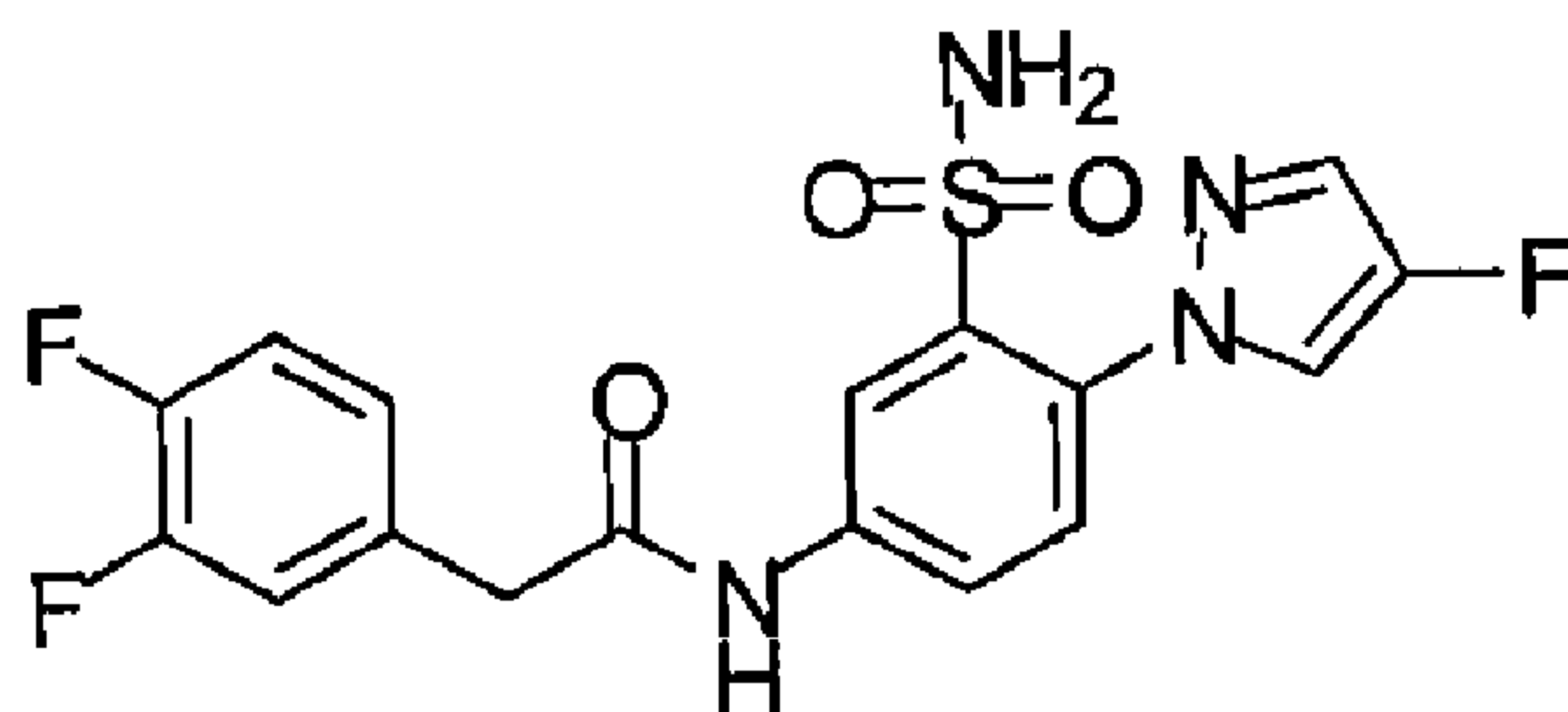


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(12.9 mg, 0.0328 mmol, 16%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.04$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 393$ $[M+H]^+$

實例145

2-(3,4-二氟苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺



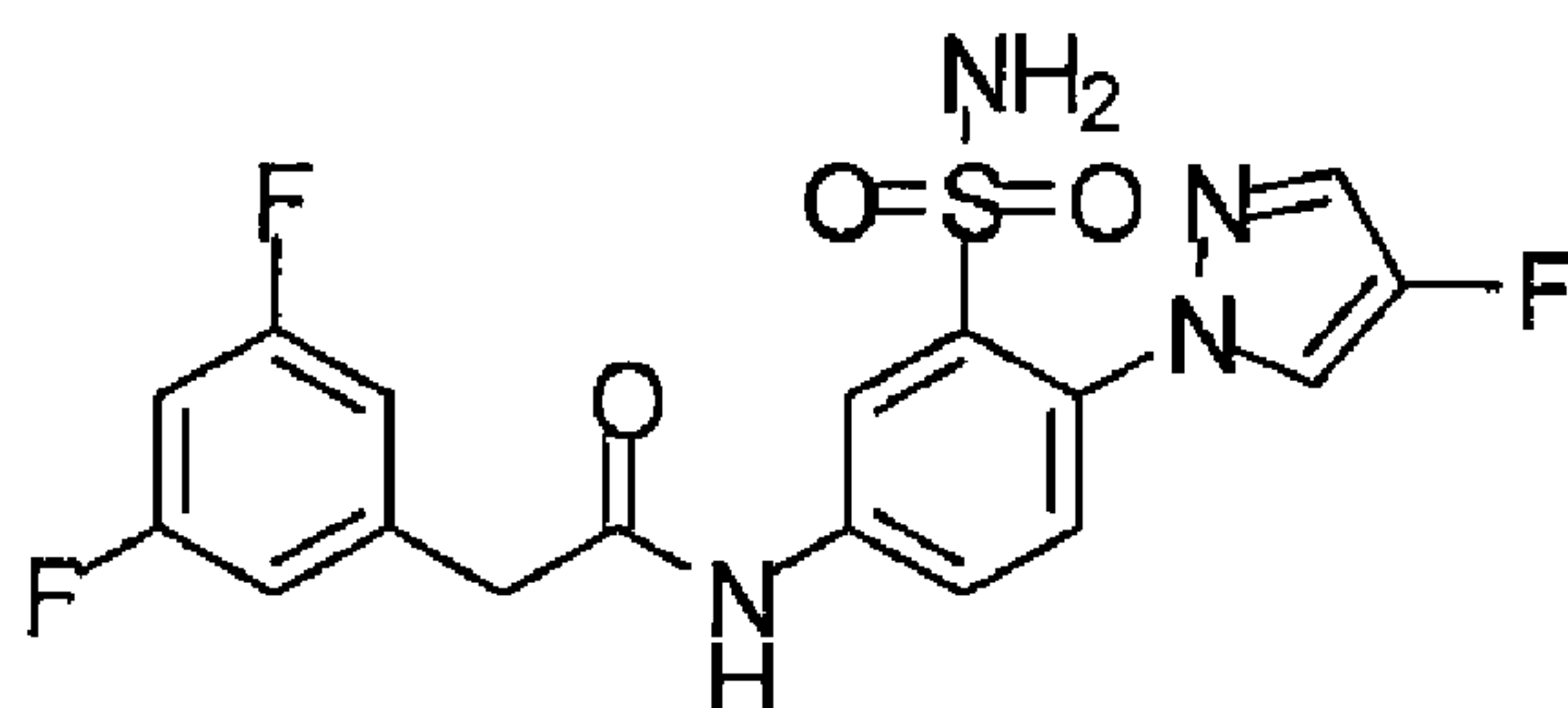
根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-

吡啶-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3,4-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(16.0 mg, 0.0390 mmol, 19%產率, 100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.07$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 411$ $[M+H]^+$

實例146

2-(3,5-二氟苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

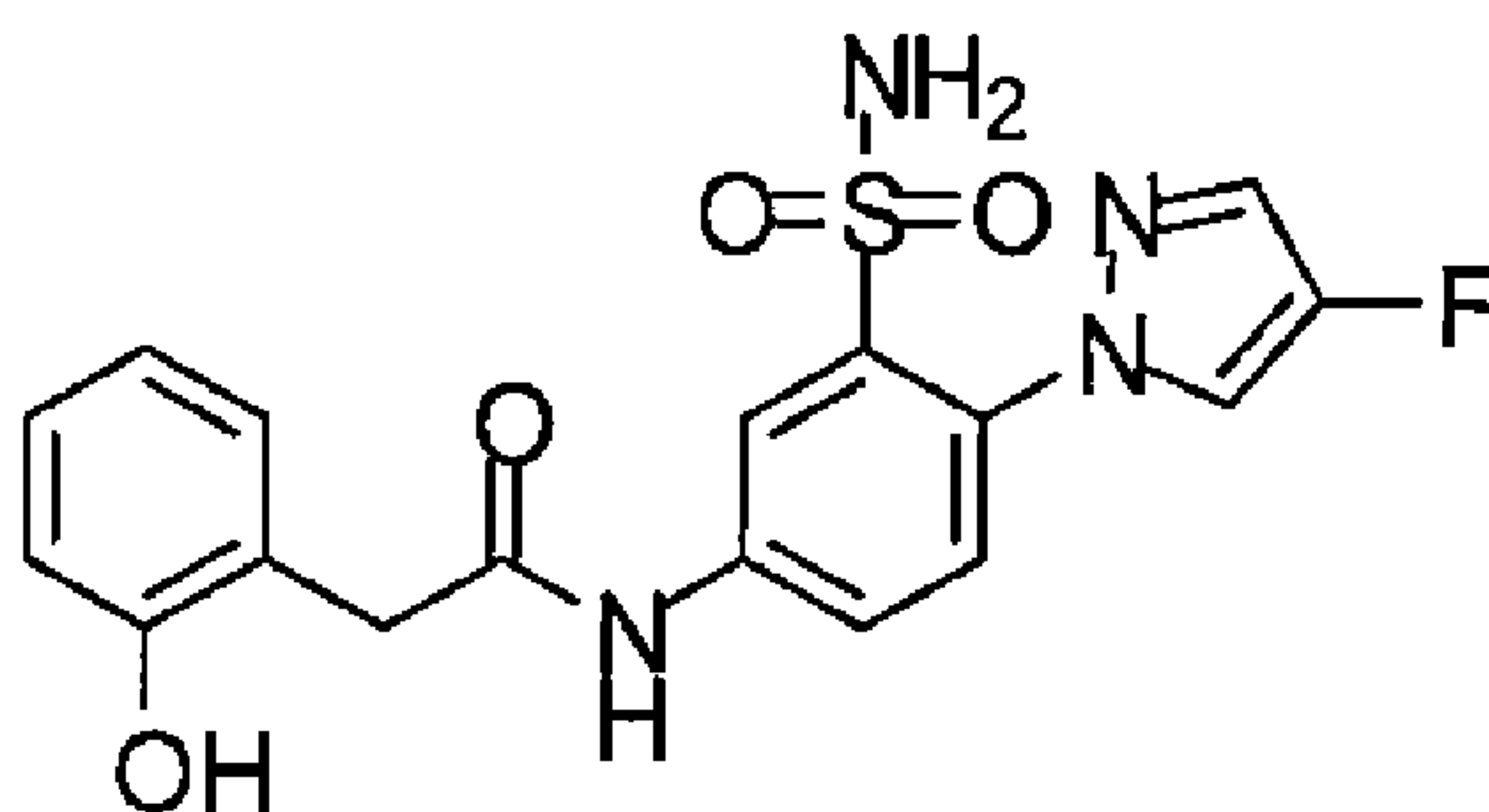


根據一般程序GP5.1, 將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡啶-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3,5-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(11.4 mg, 0.0278 mmol, 14%產率, 81%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.08$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 411$ $[M+H]^+$

實例147

N-[4-(4-氟-1*H*-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-羥基苯基)乙醯胺

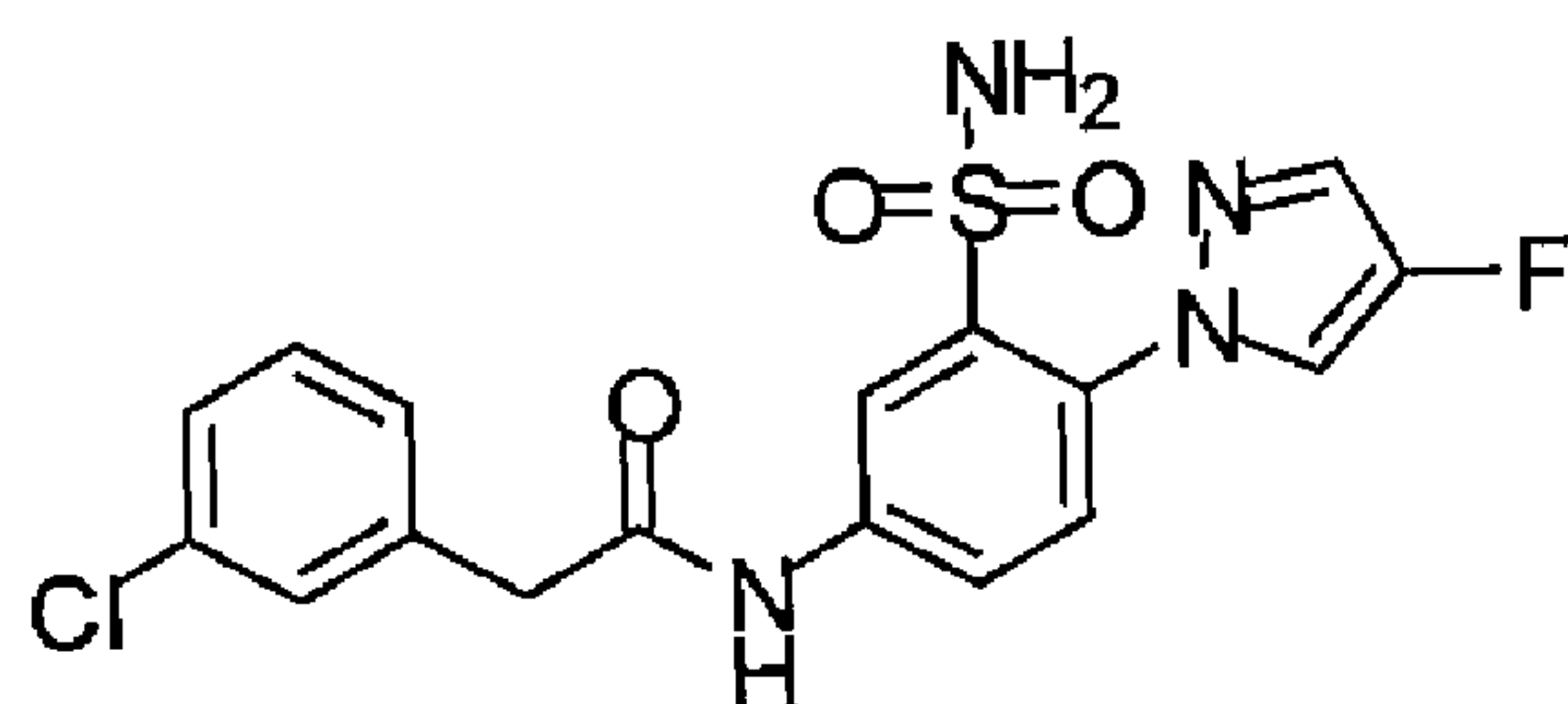


根據一般程序GP5.1, 將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡啶-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-羥基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(8.8 mg, 0.0225 mmol, 11%產率, 100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.93$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M+H]^+$

實例148

2-(3-氯苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

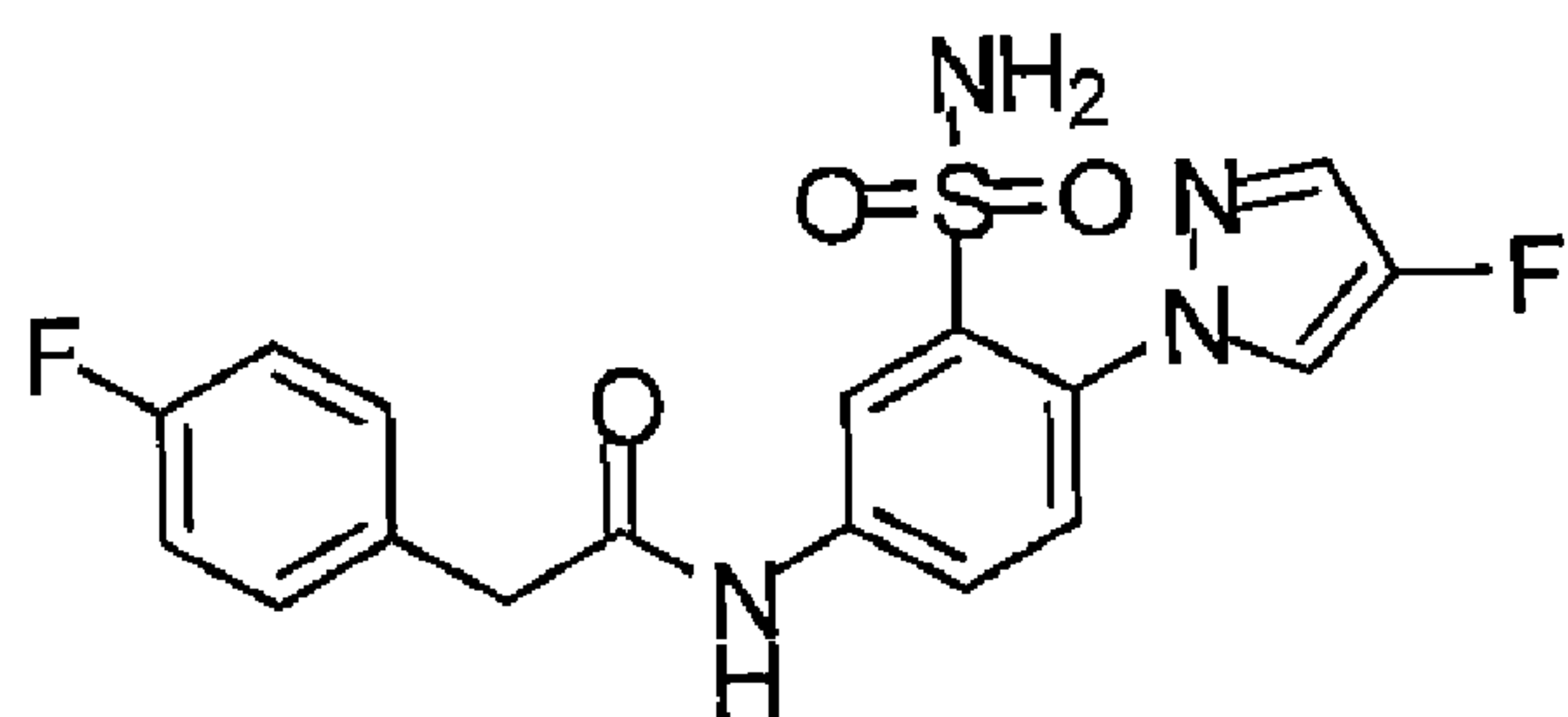


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3-氯苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(15.2 mg, 0.0372 mmol, 19%產率，86%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.11$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 409$ $[M+H]^+$

實例149

2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

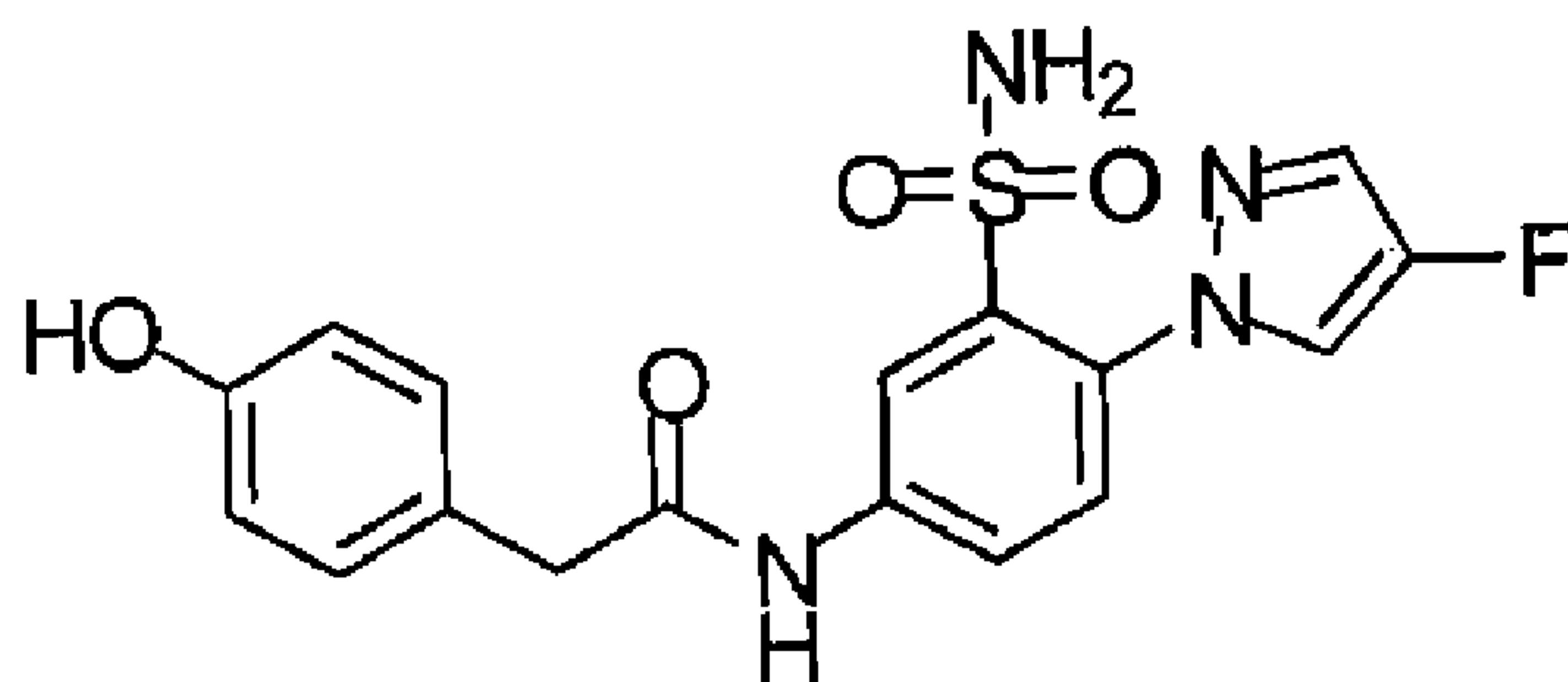


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(4-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(20.3 mg, 0.0517 mmol, 26%產率，92%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.04$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 393$ $[M+H]^+$

實例150

***N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-羥基苯基)乙醯胺**

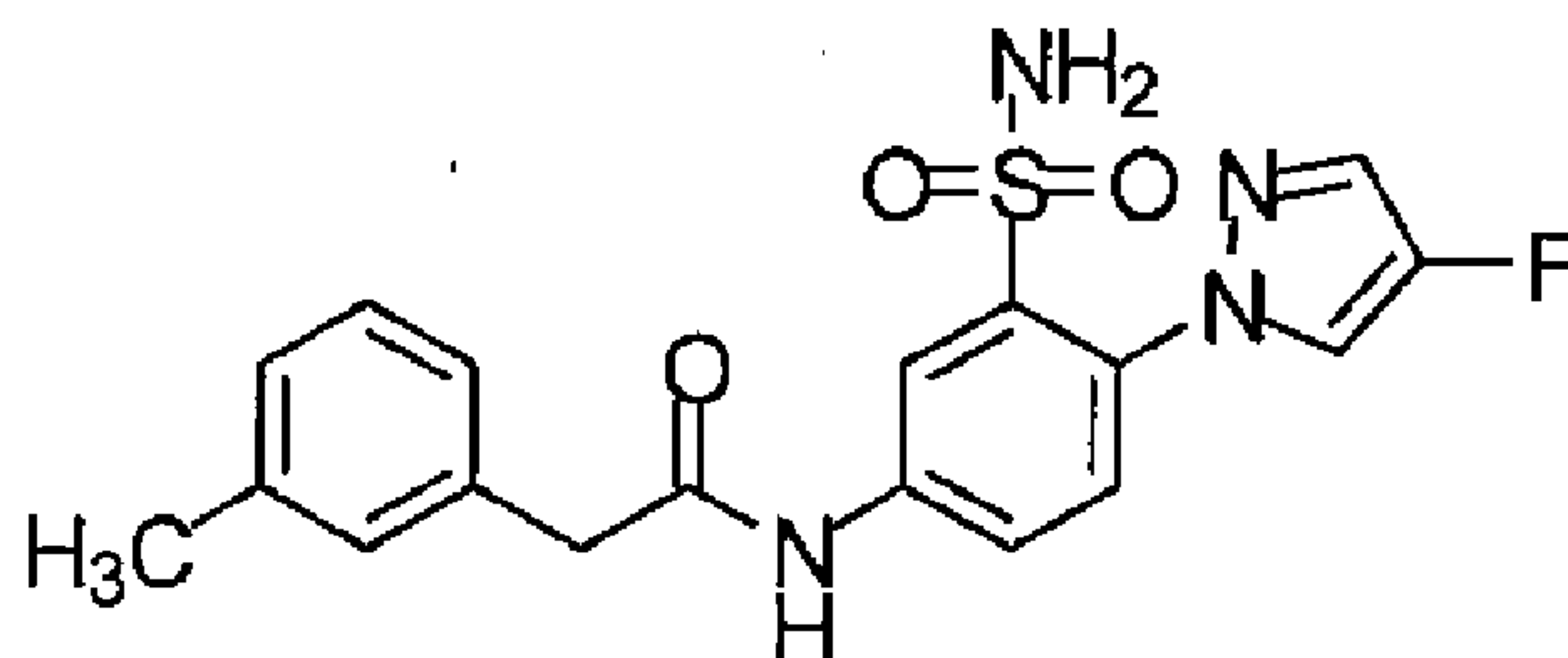


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(4-羥基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(13.9 mg, 0.0356 mmol, 18%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.85$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M+H]^+$

實例151

N-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3-甲基苯基)乙醯胺

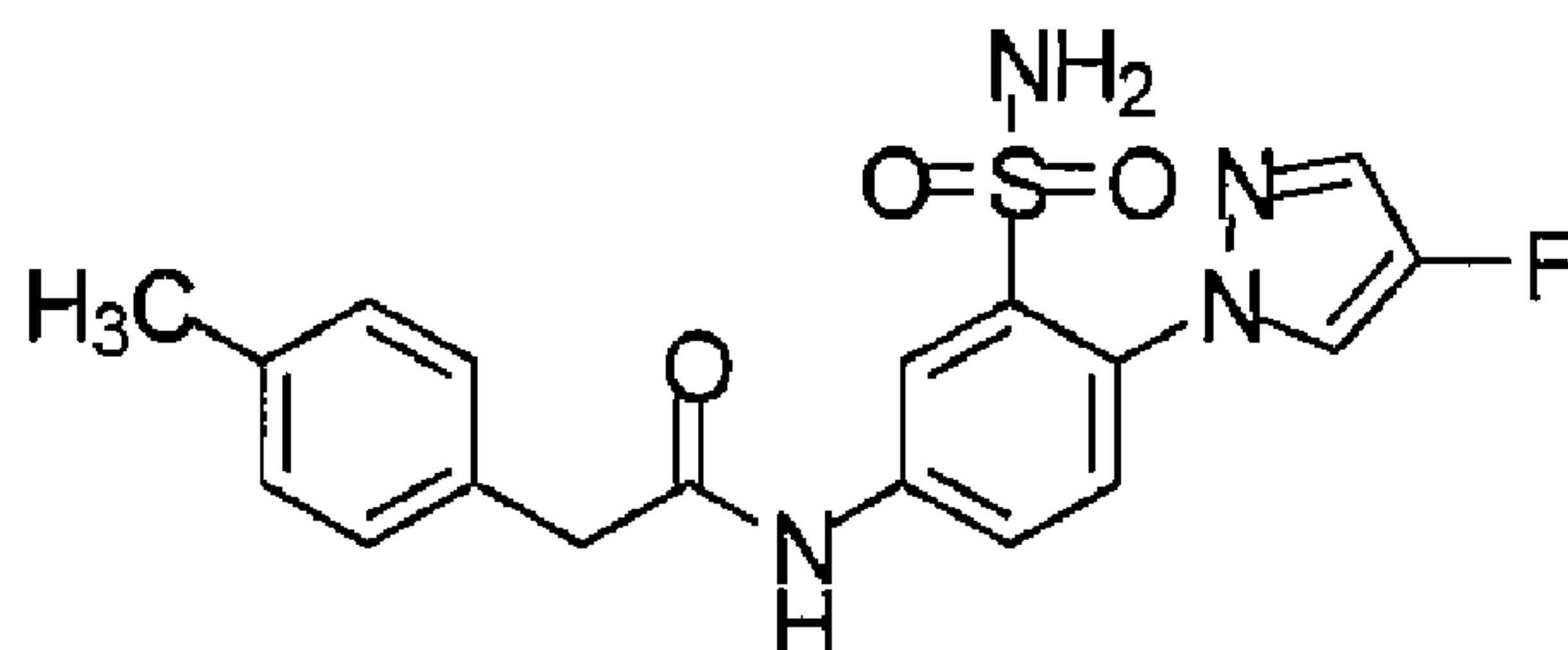


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(6.1 mg, 0.0157 mmol, 8%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.09$ min, MS (ESIpos): $m/z = 389$ $[M+H]^+$

實例152

N-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-甲基苯基)乙醯胺

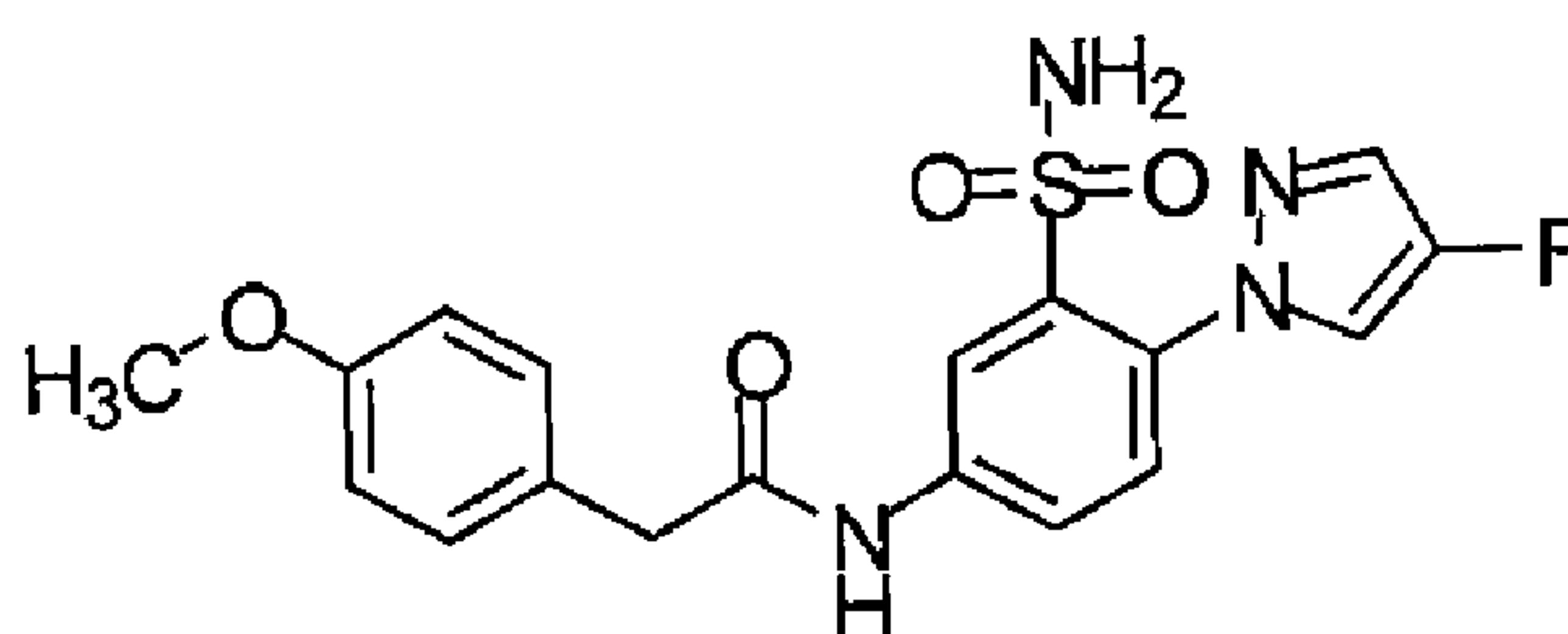


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(4-甲基苄基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(11.4 mg, 0.0293 mmol, 15%產率，91%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.09$ min; MS (ESIpos): $m/z = 389$ $[M+H]^+$

實例153

N-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-甲氧基苄基)乙醯胺

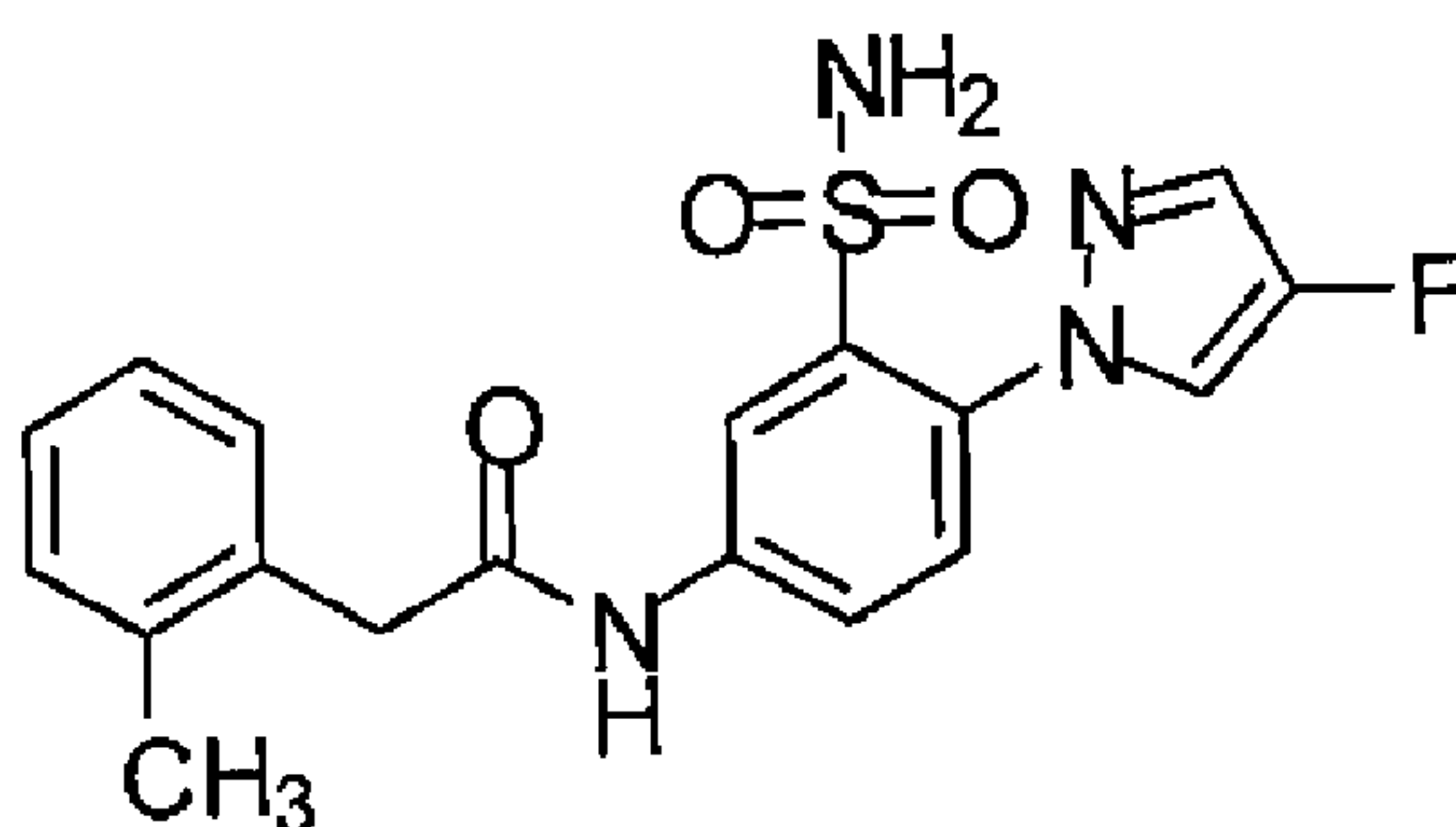


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(4-甲氧基苄基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(21.8 mg, 0.0539mmol, 27%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.01$ min, MS (ESIpos): $m/z = 405$ $[M+H]^+$

實例154

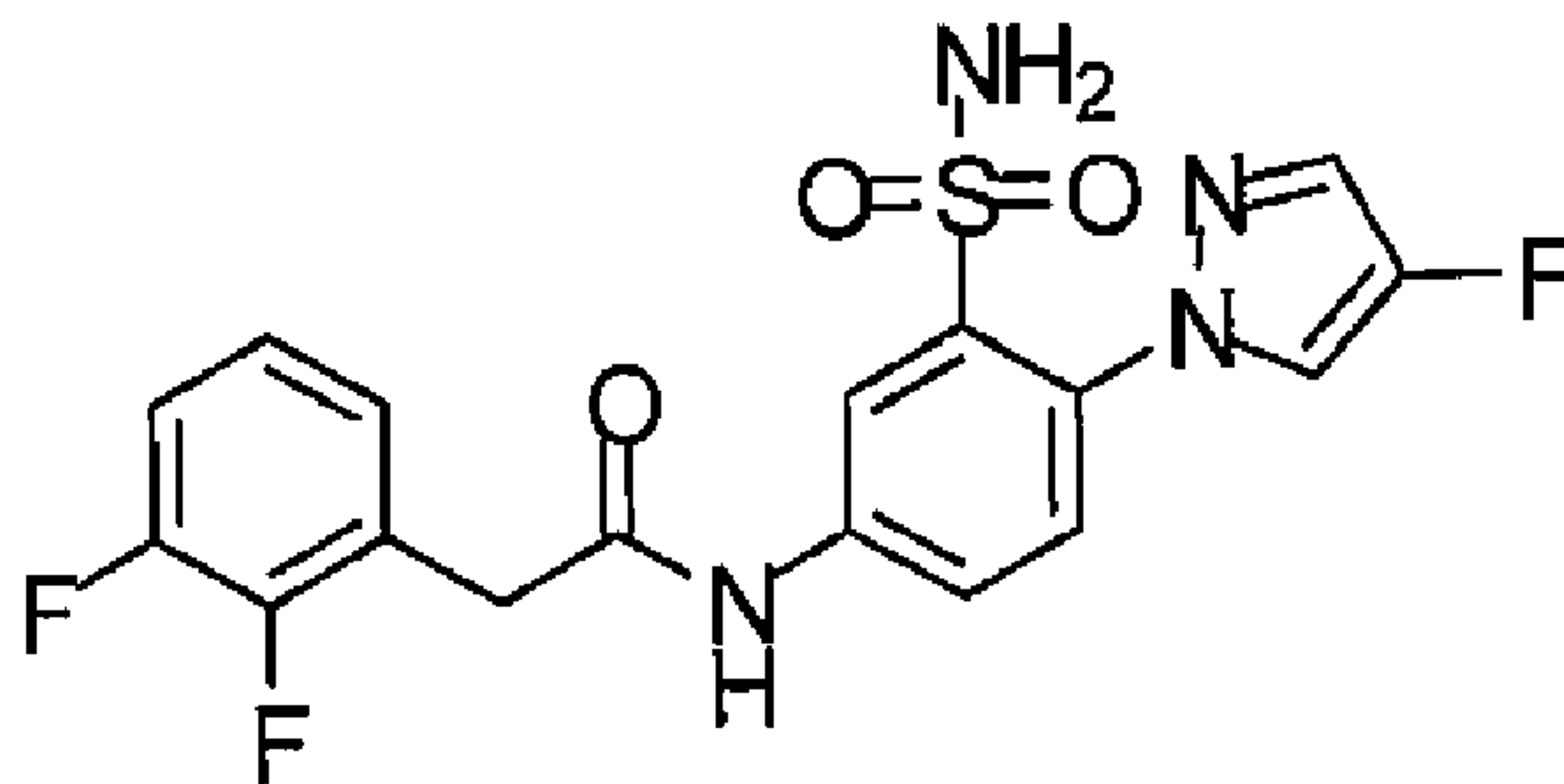
N-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-甲基苄基)乙醯胺



根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-甲基苄基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(18.9 mg, 0.0487 mmol, 24%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.07$ min, MS (ESIpos): $m/z = 389$ $[M+H]^+$

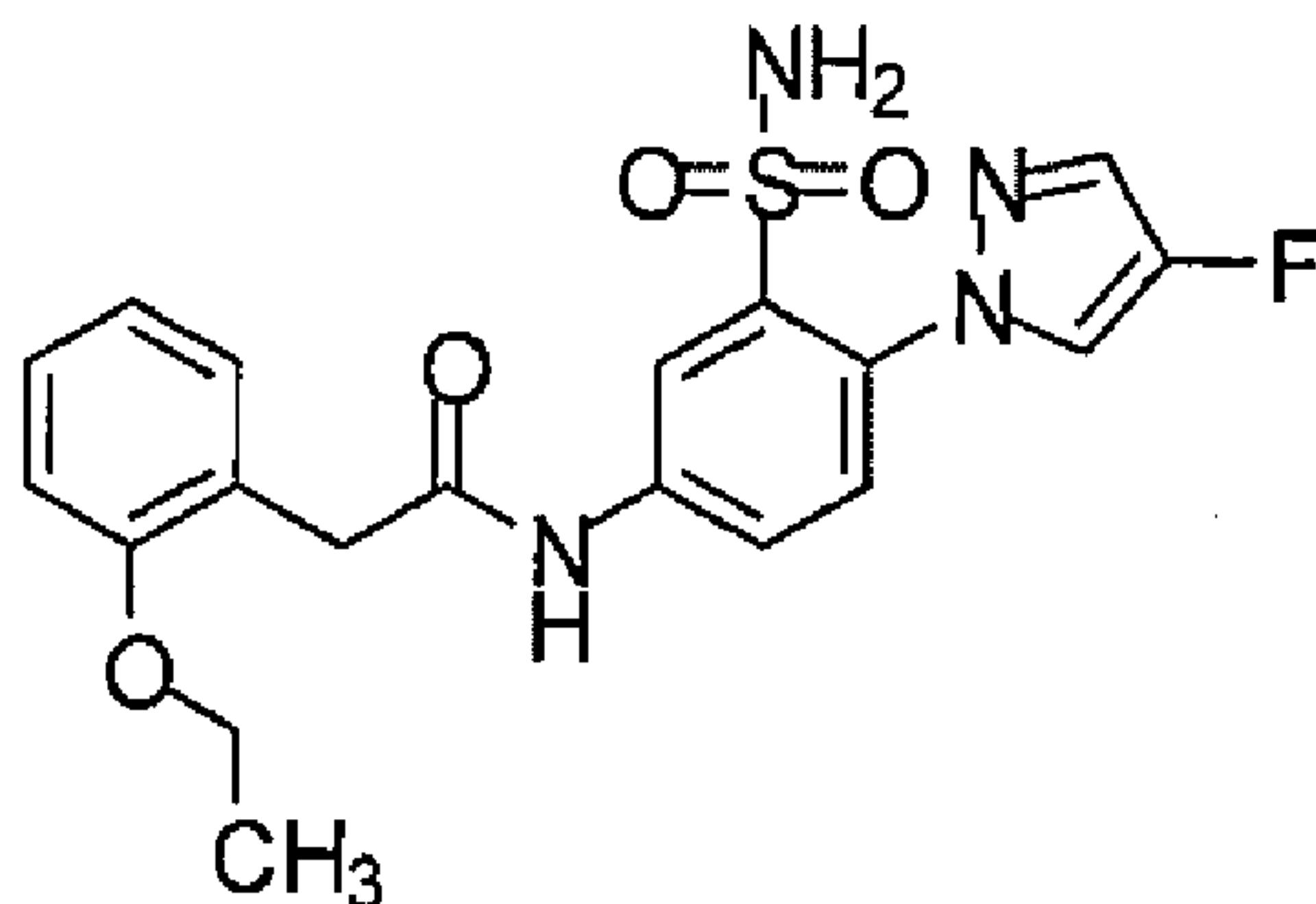
實例155

2-(2,3-二氟苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2,3-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(10.4 mg, 0.0253 mmol, 13%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.05$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 411$ $[M+H]^+$

實例156

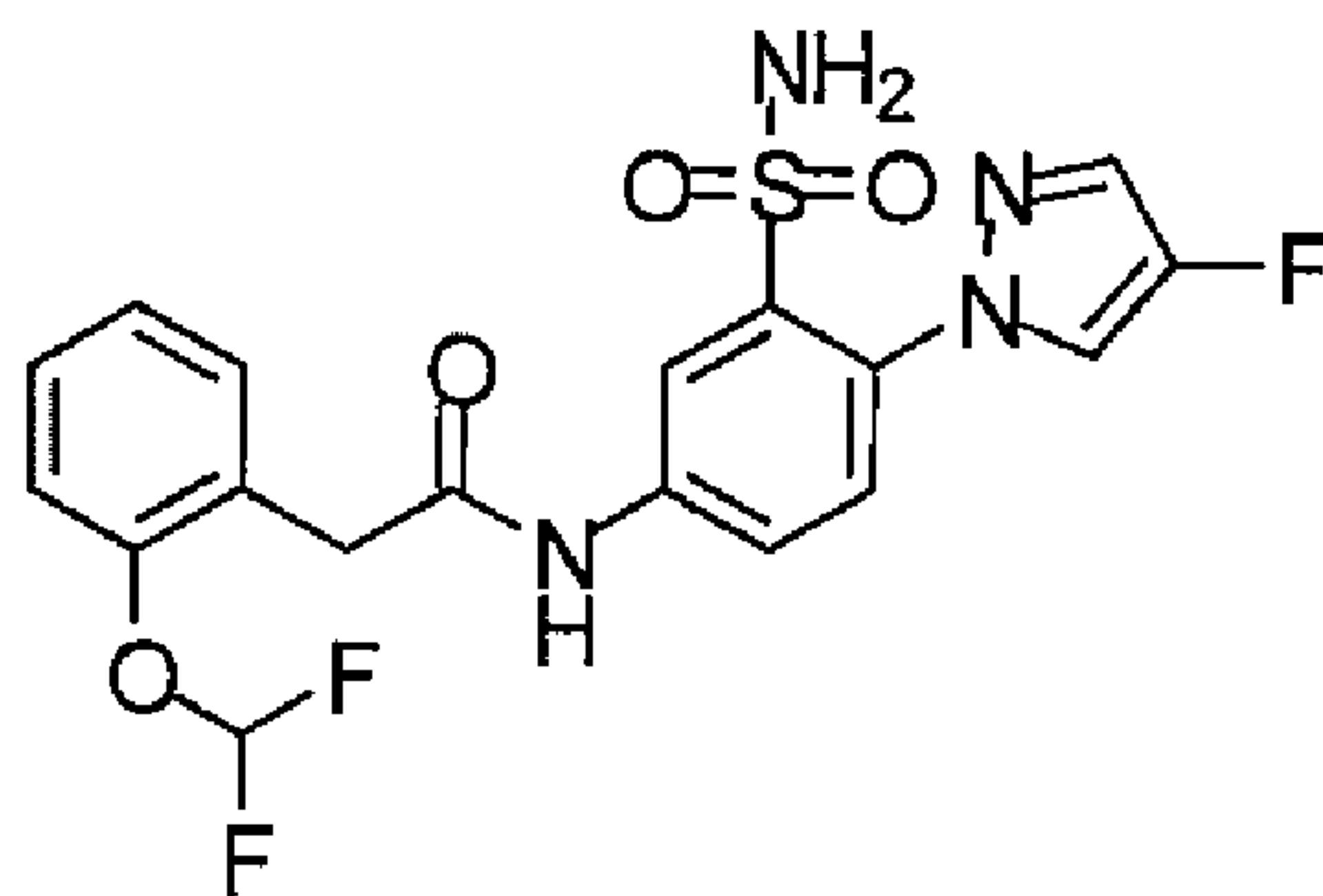
2-(2-乙氧基苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-乙氧基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(20.2 mg, 0.0483 mmol, 24%產率，92%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.10$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 419$ $[M+H]^+$

實例157

2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

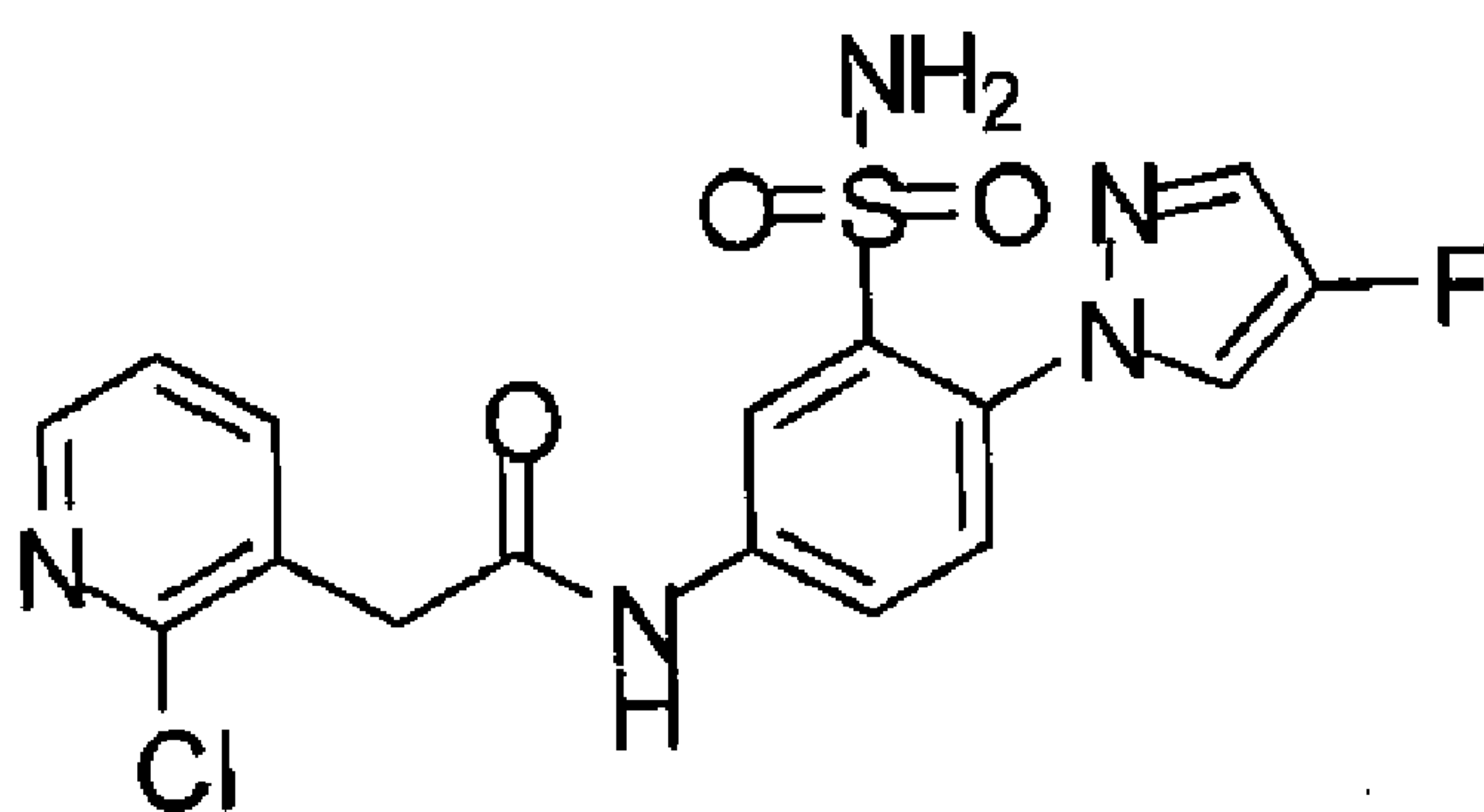


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(14.9 mg, 0.0338 mmol, 17%產率，88%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.08$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 441$ $[M+H]^+$

實例158

2-(2-氯吡啶-3-基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

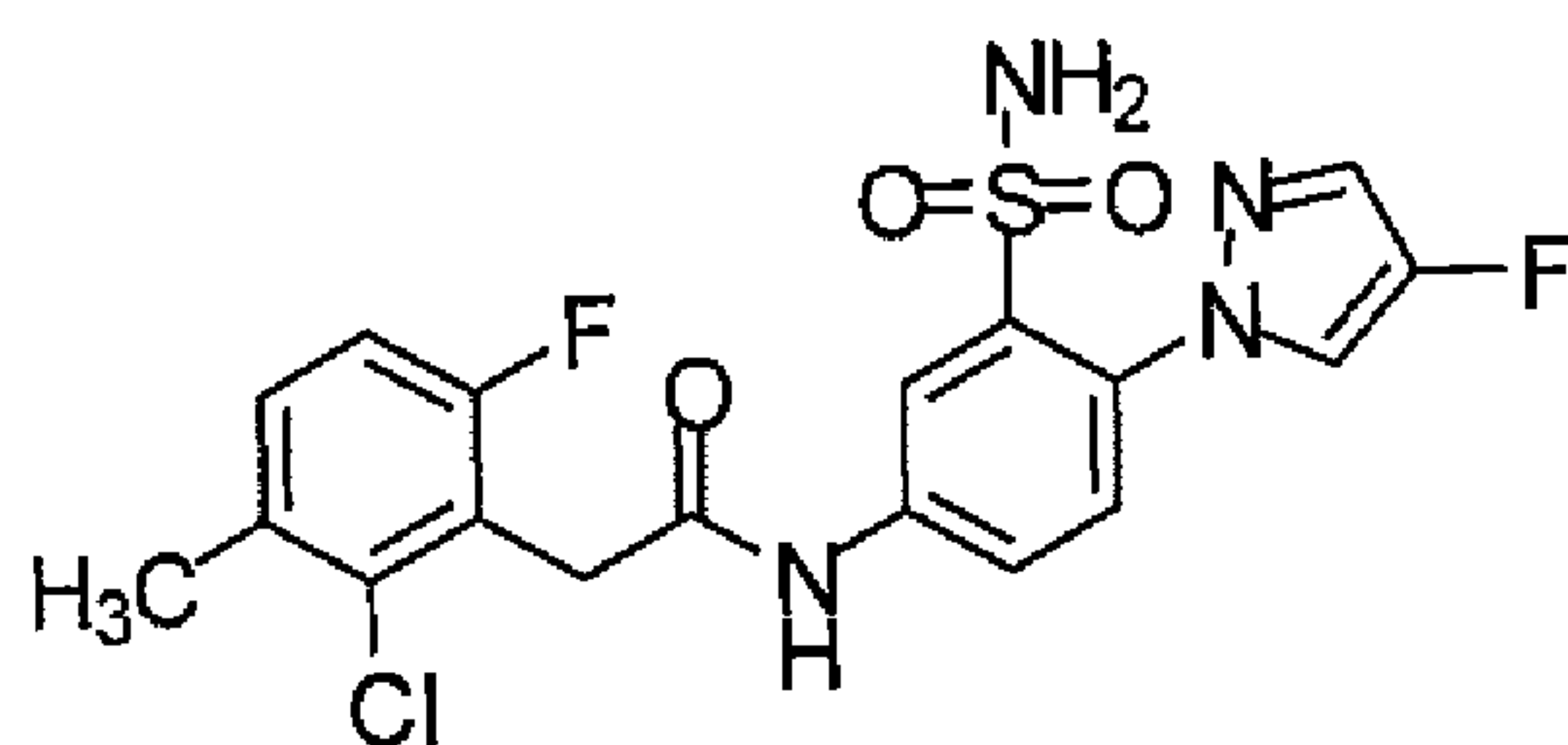


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯吡啶-3-基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(7.1 mg, 0.0173 mmol, 9%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.88$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 410$ $[M+H]^+$

實例159

2-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

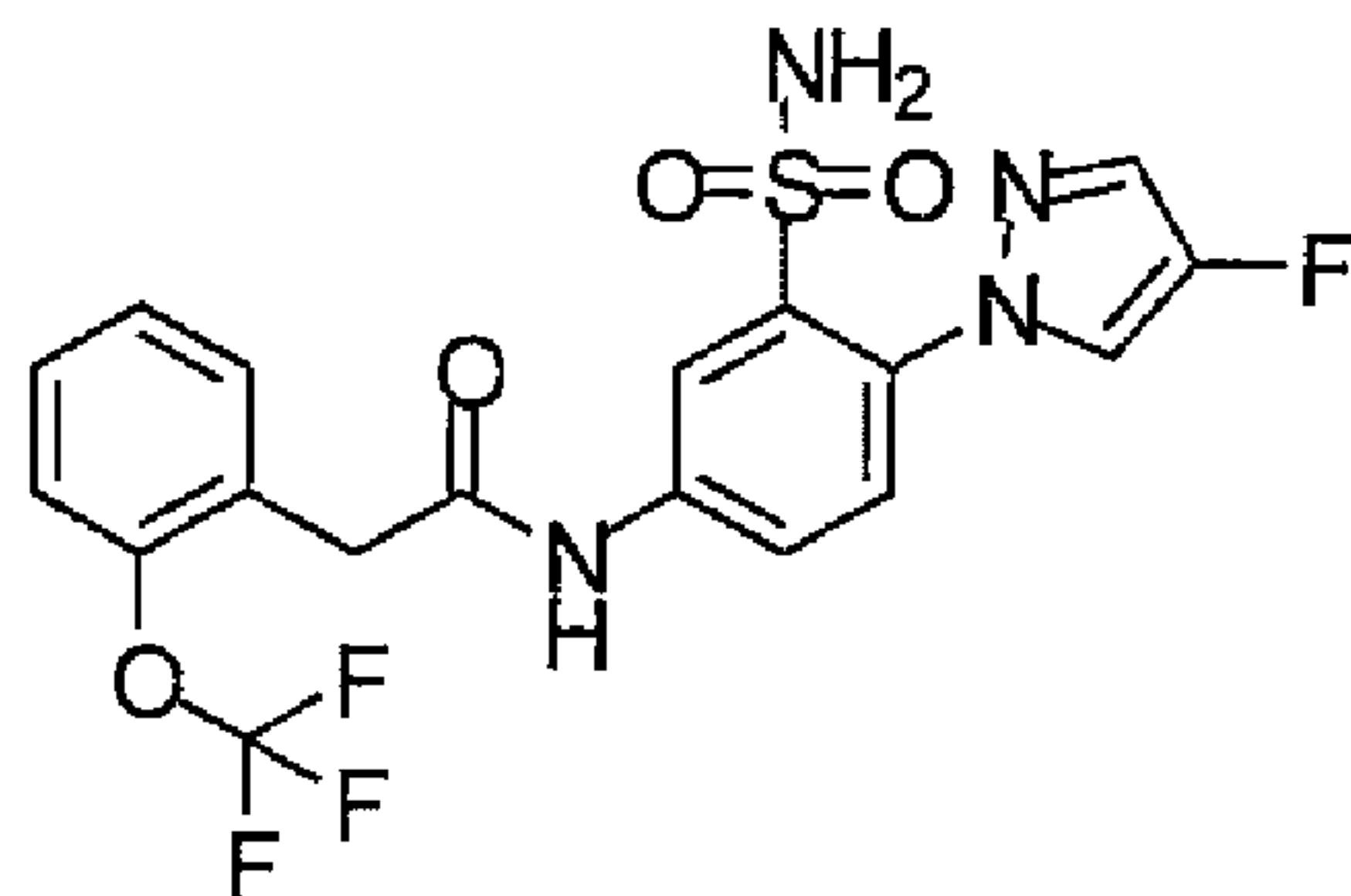


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡啶-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(17.7 mg, 0.0401 mmol, 20%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.15$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 441$ $[M+H]^+$

實例160

N-[4-(4-氟-1*H*-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺

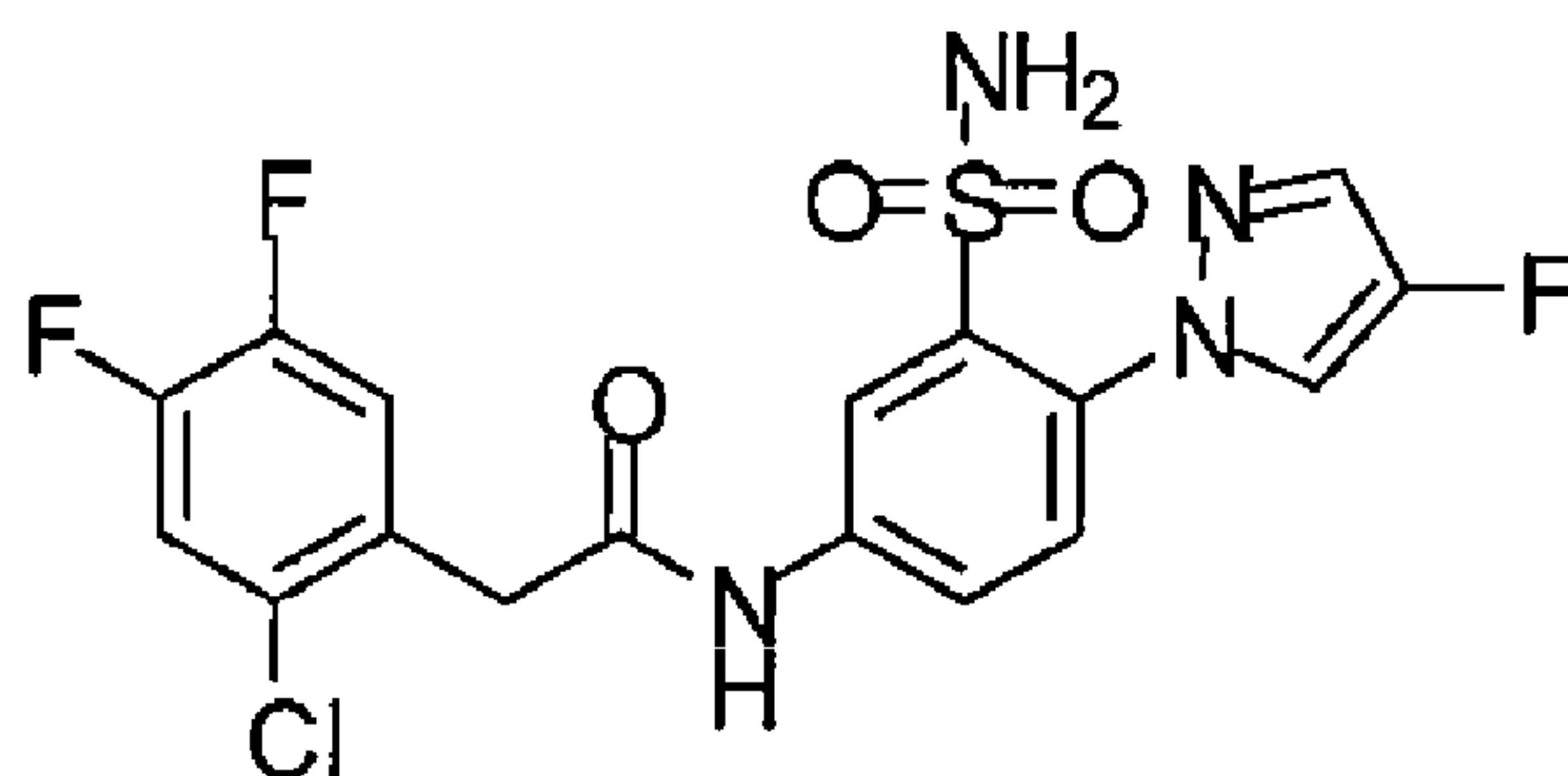


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡啶-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(16.4 mg, 0.0358 mmol, 18%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.15$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 459$ $[M+H]^+$

實例161

2-(2-氯-4,5-二氟苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]

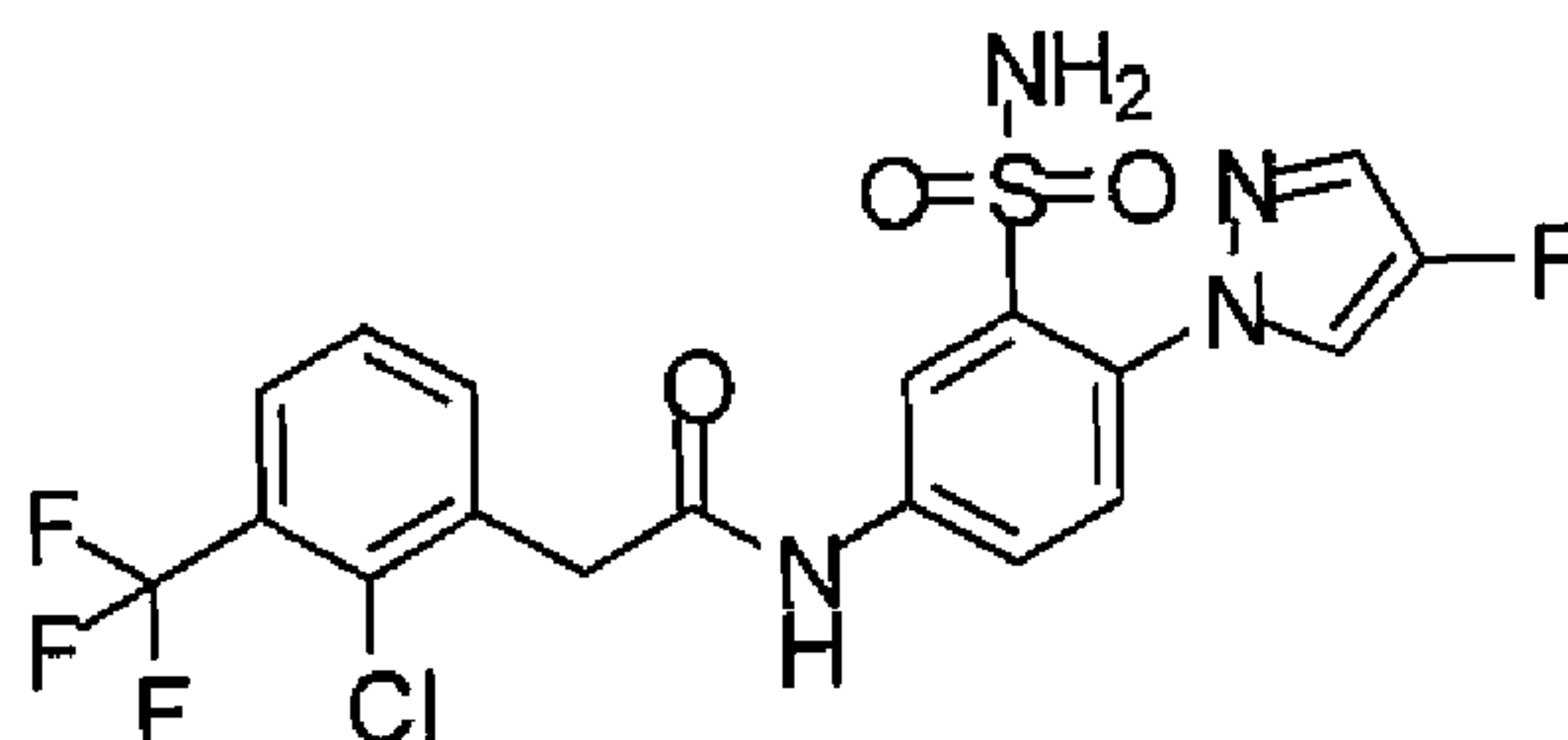


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-4,5-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(6.4 mg, 0.0144 mmol, 7%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.13$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 445$ $[M+H]^+$

實例162

2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

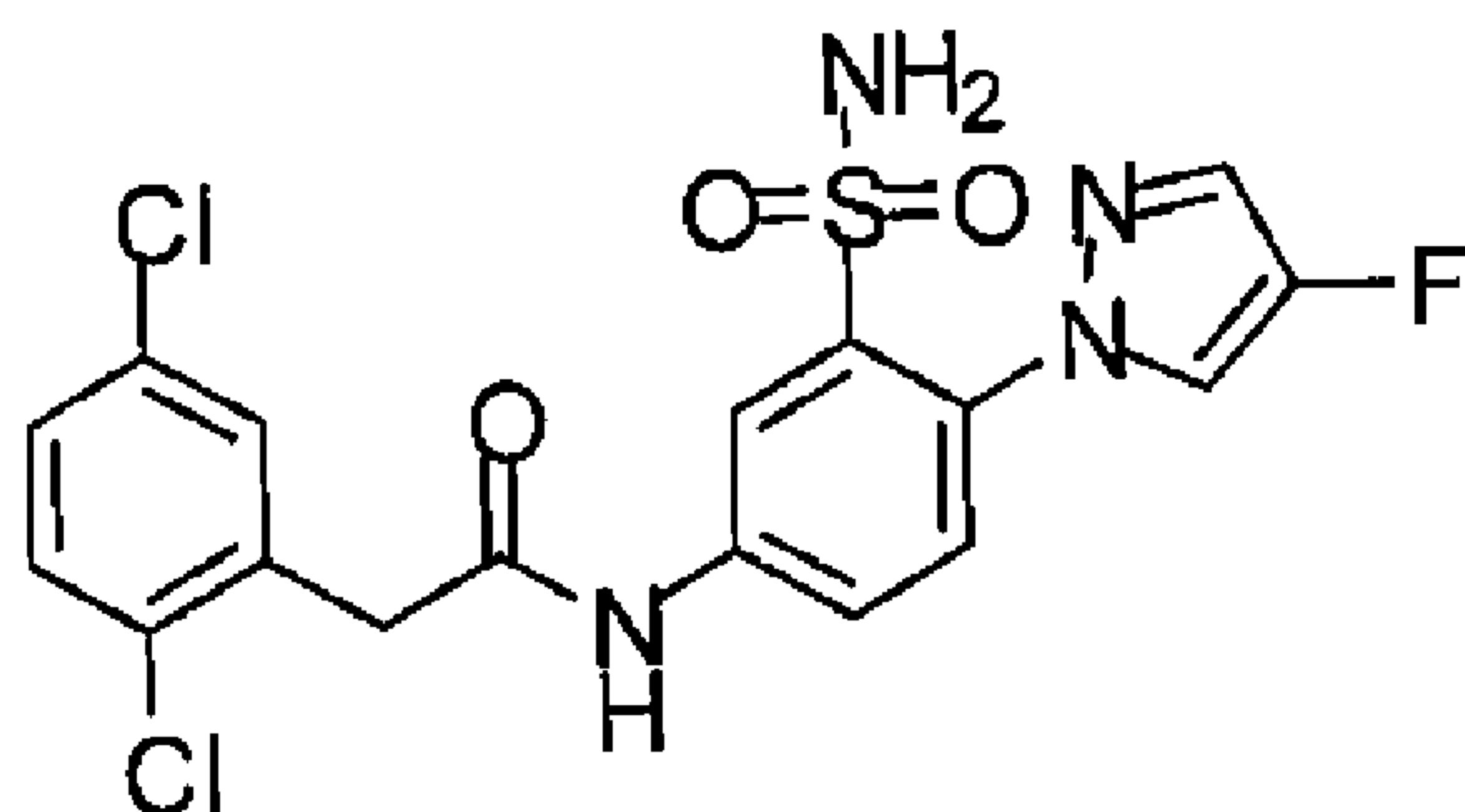


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(13.6 mg, 0.0285 mmol, 14%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.19$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 477$ $[M+H]^+$

實例163

2-(2,5-二氯苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

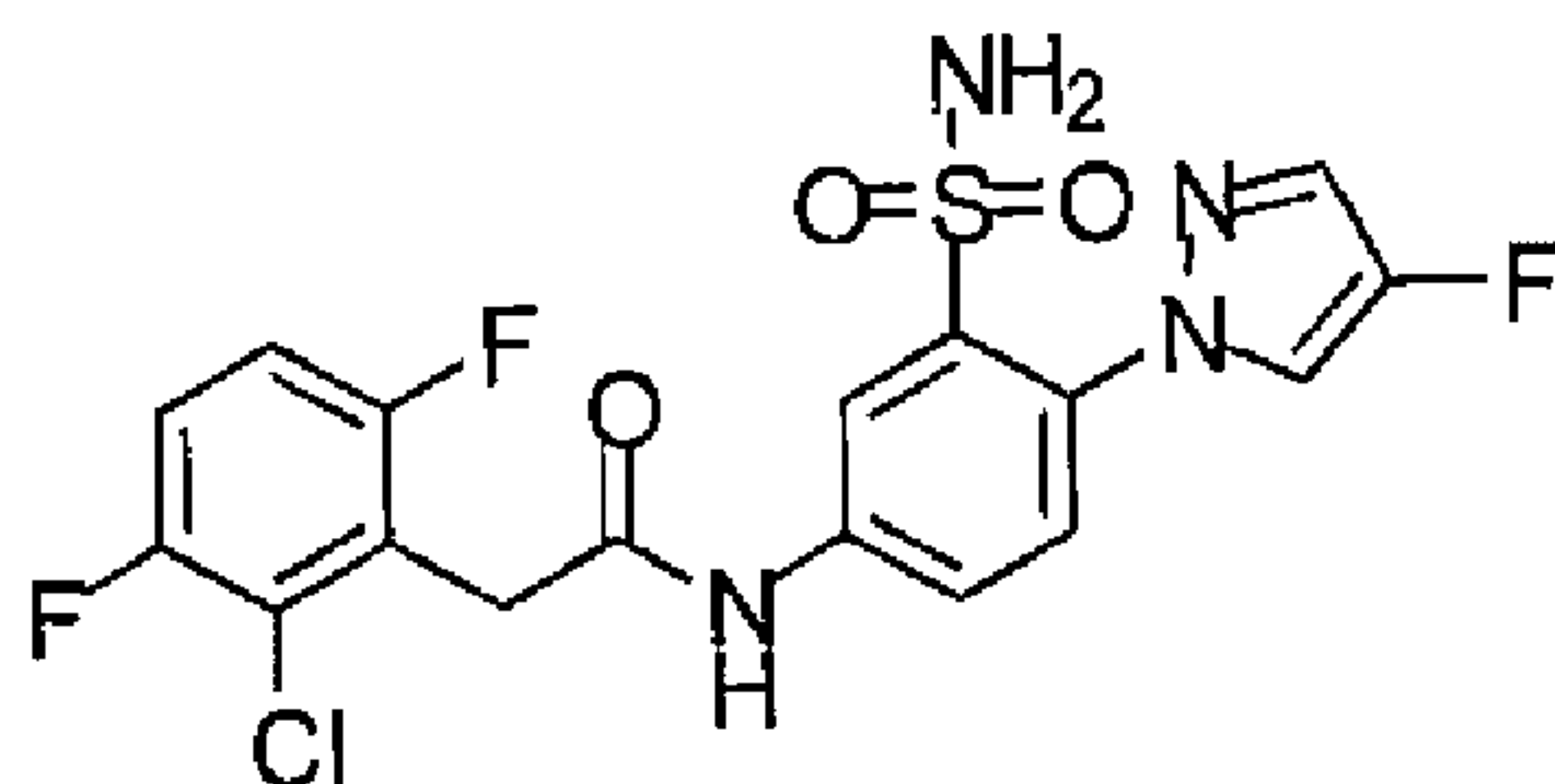


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2,5-二氯苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(13.8 mg, 0.0311 mmol, 16%產率，92%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.16$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 443$ $[M+H]^+$

實例164

2-(2-氯-3,6-二氟苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

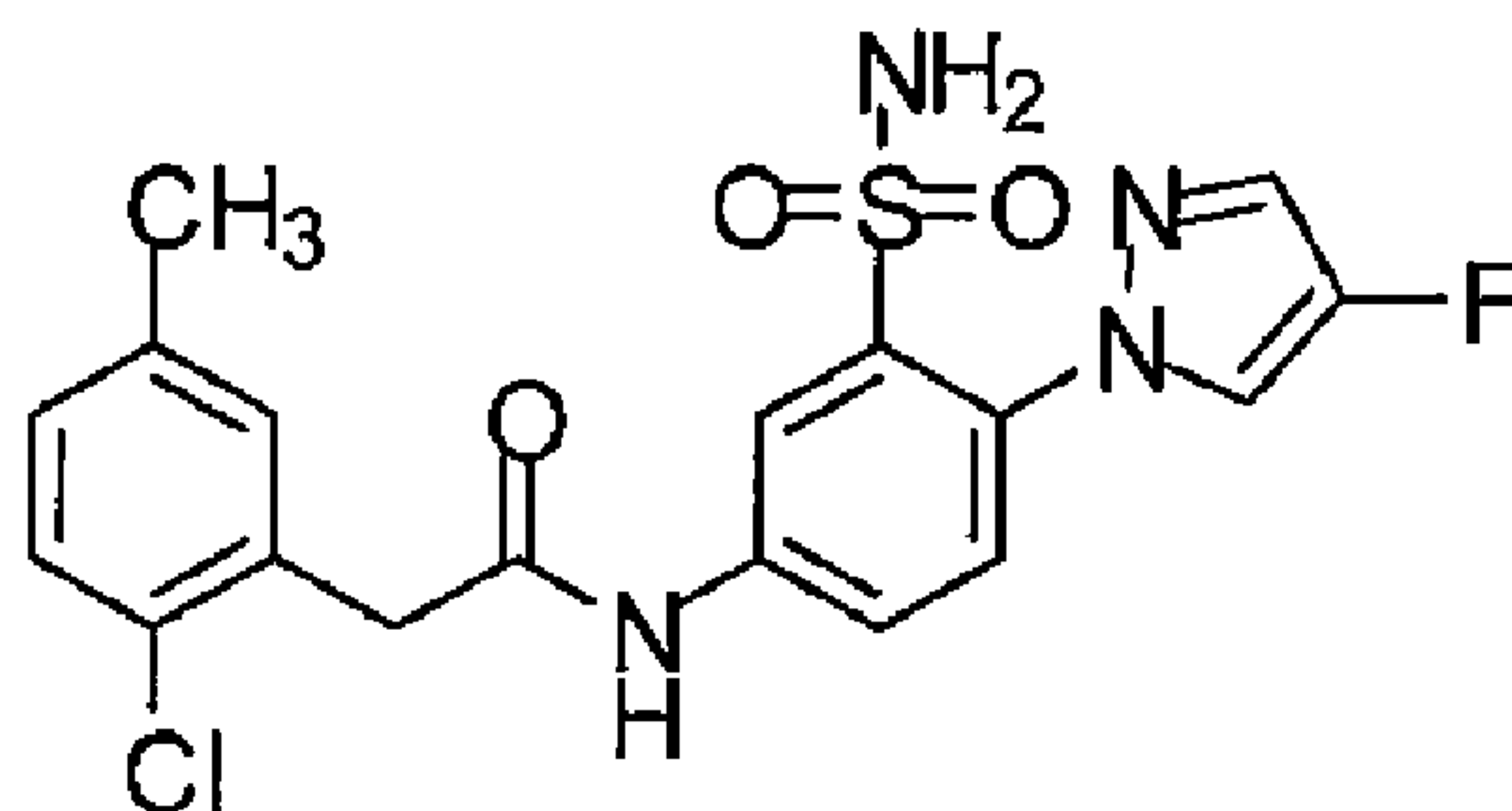


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-3,6-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(19.1 mg, 0.0429 mmol, 22%產率，90%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.10$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 445$ $[M+H]^+$

實例165

2-(2-氯-5-甲基苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

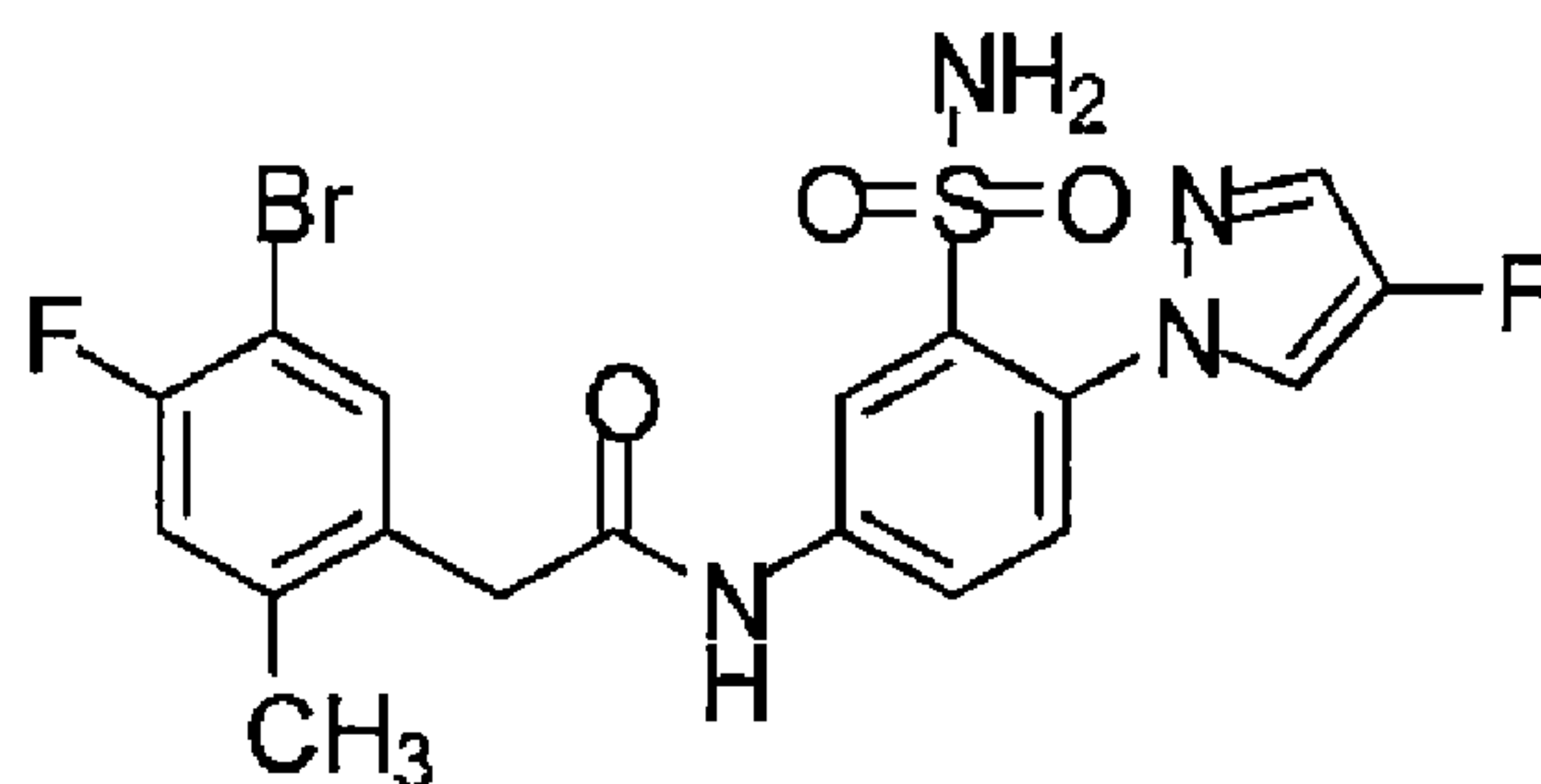


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-5-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(20.6 mg, 0.0487 mmol, 24%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.14$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 423$ $[M+H]^+$

實例166

2-(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

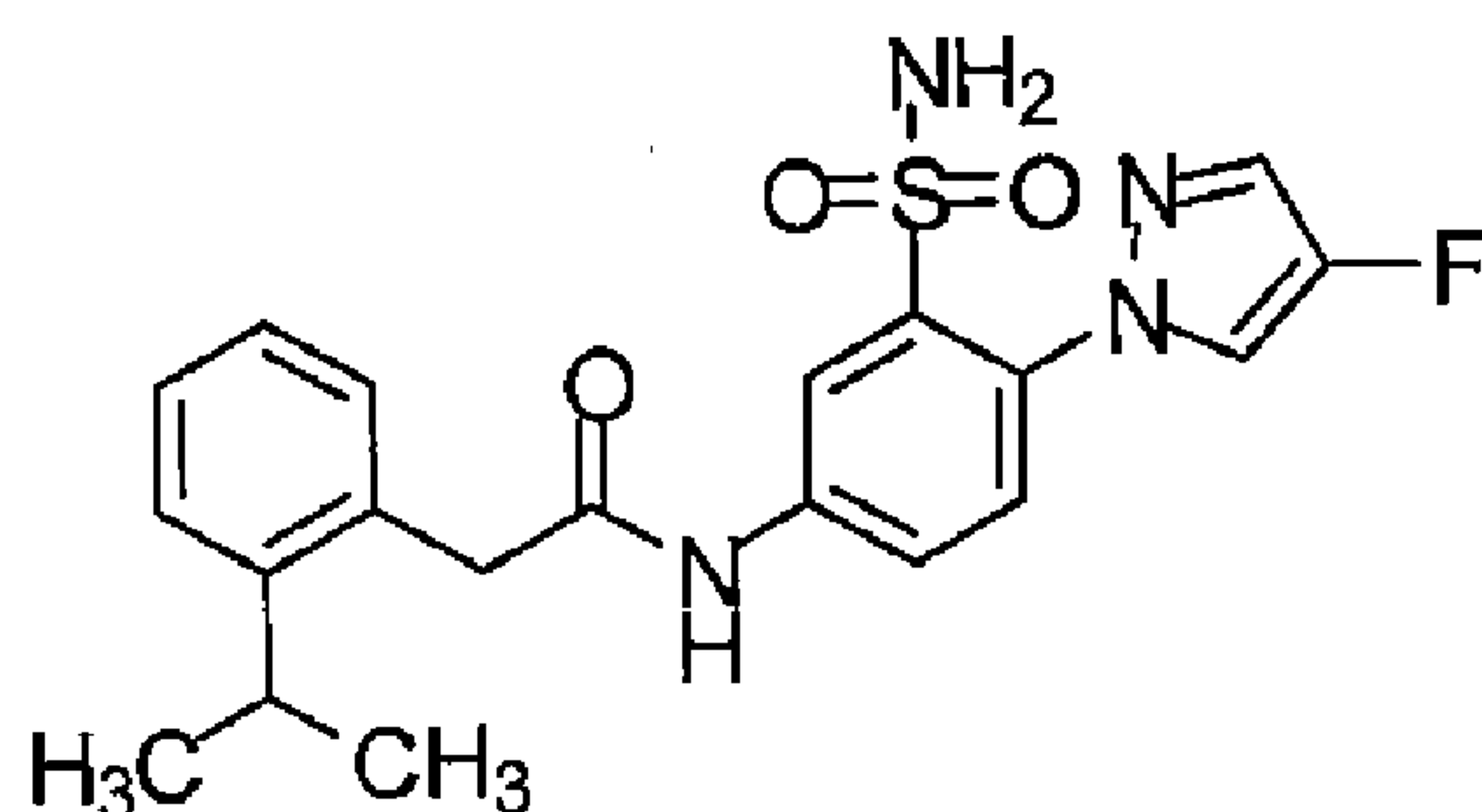


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(13.7 mg, 0.0282 mmol, 14%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.19$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 485$ $[M+H]^+$

實例167

N-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-異丙基苯基)乙醯胺

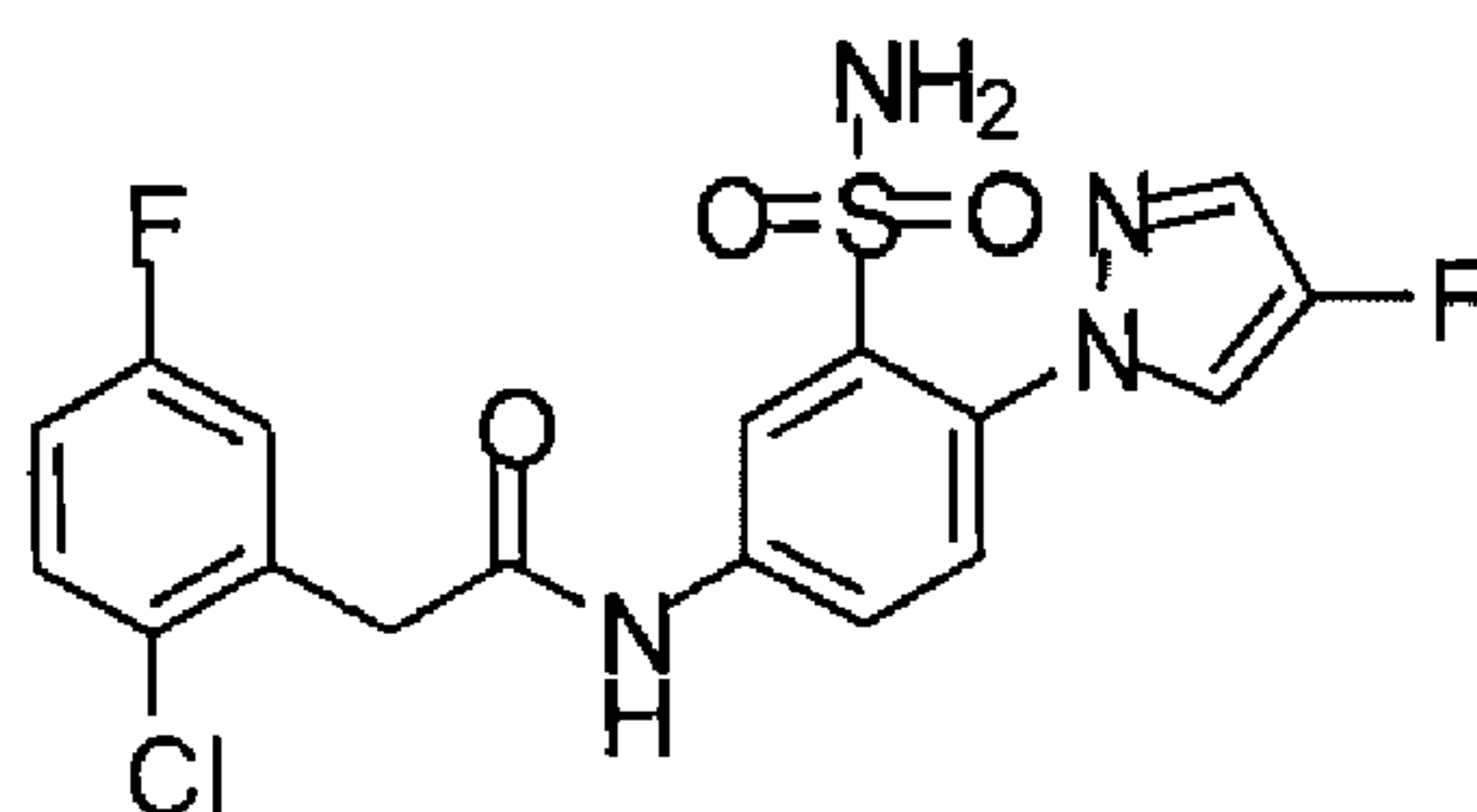


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-異丙基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(21.3 mg, 0.0511 mmol, 26%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.20$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 417$ $[M+H]^+$

實例168

2-(2-氯-5-氟苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

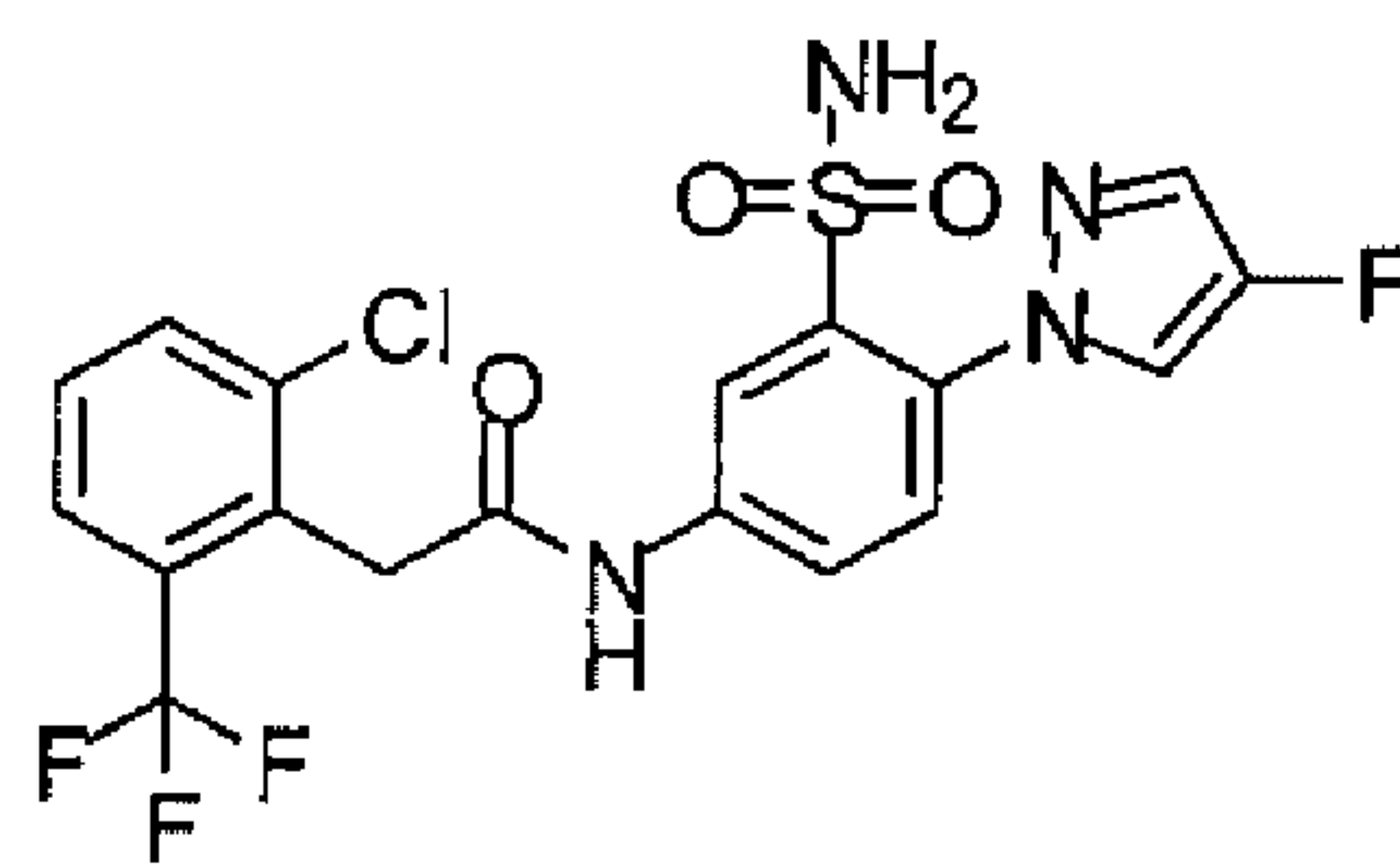


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-5-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(16.7 mg, 0.0391 mmol, 20%產率，84%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.09$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 427$ $[M+H]^+$

實例169

2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

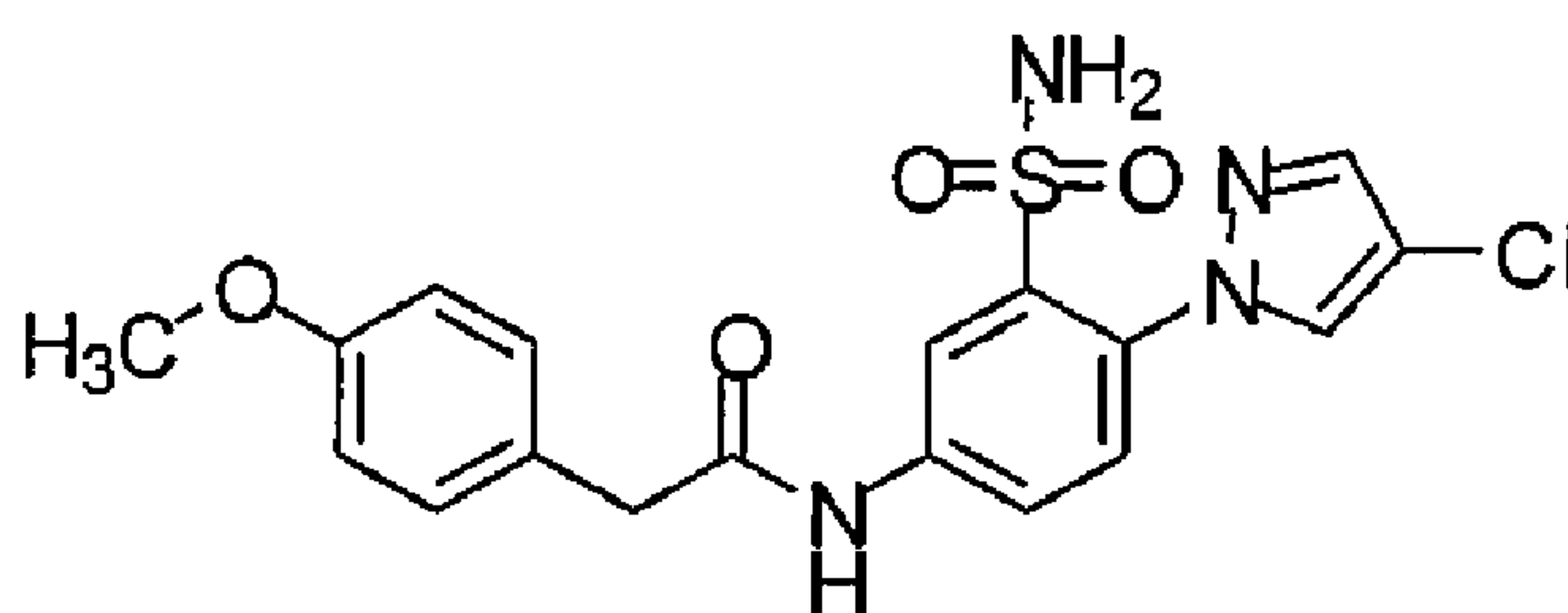


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(10.8 mg, 0.0226 mmol, 11%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.16$ min, MS (ESIpos): $m/z = 477$ $[M+H]^+$

實例170

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-甲氧基苯基)乙醯胺

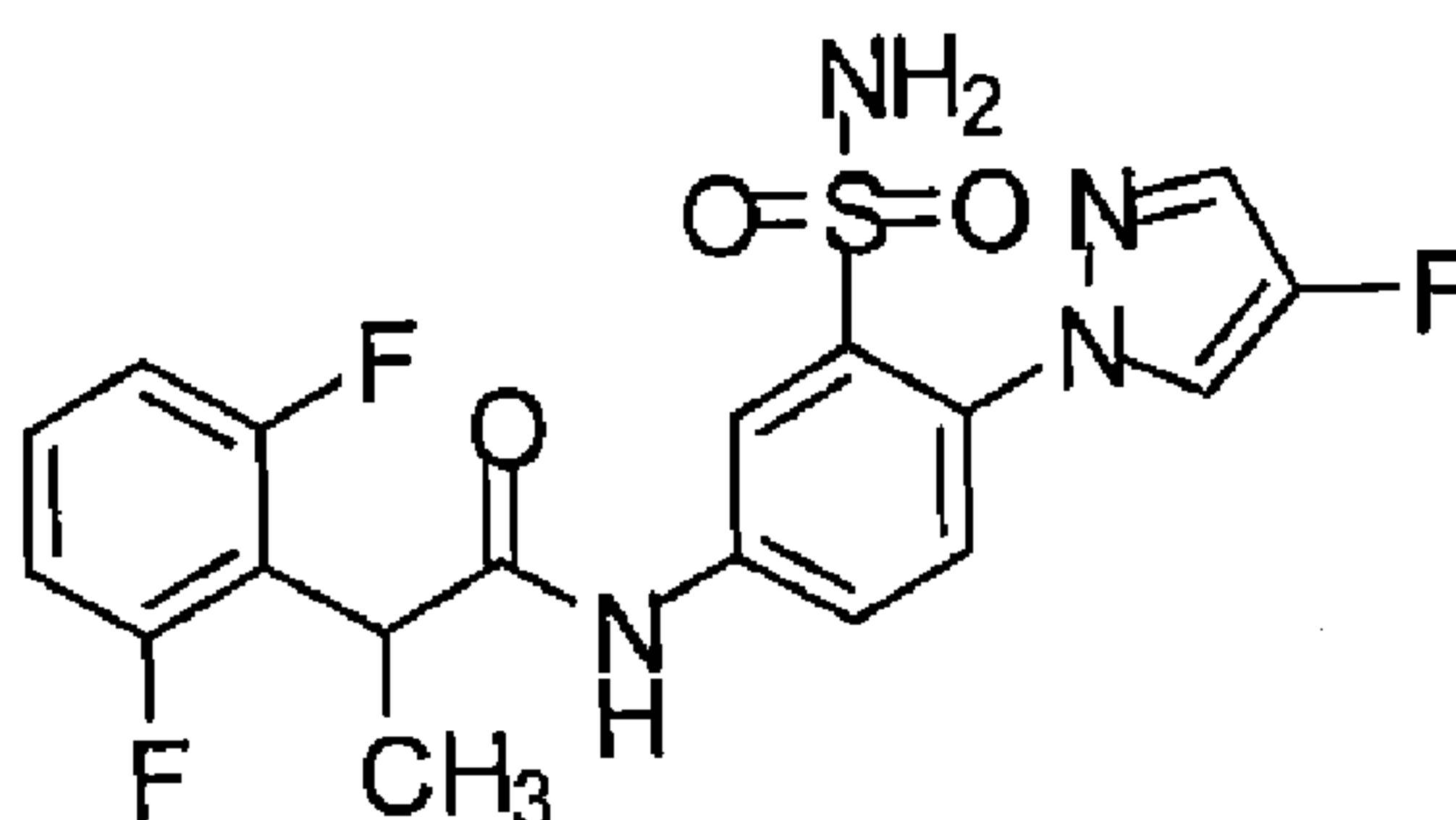


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(4-甲氧基苄基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(12.2 mg, 0.0290 mmol, 14%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.07$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 421$ $[M+H]^+$

實例171

2-(2,6-二氟苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]丙醯胺

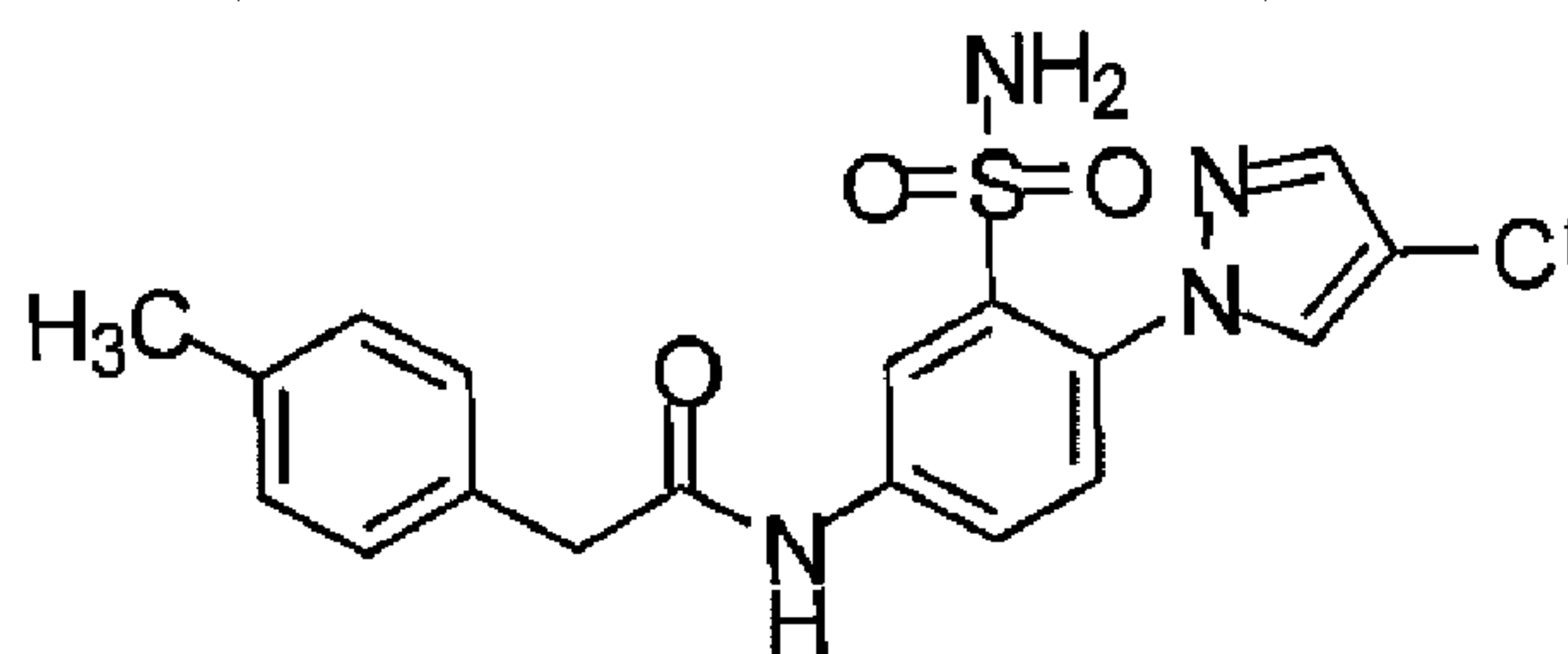


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2,6-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(12.2 mg, 0.0287 mmol, 14%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.11$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 425$ $[M+H]^+$

實例172

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-甲基苯基)乙醯胺

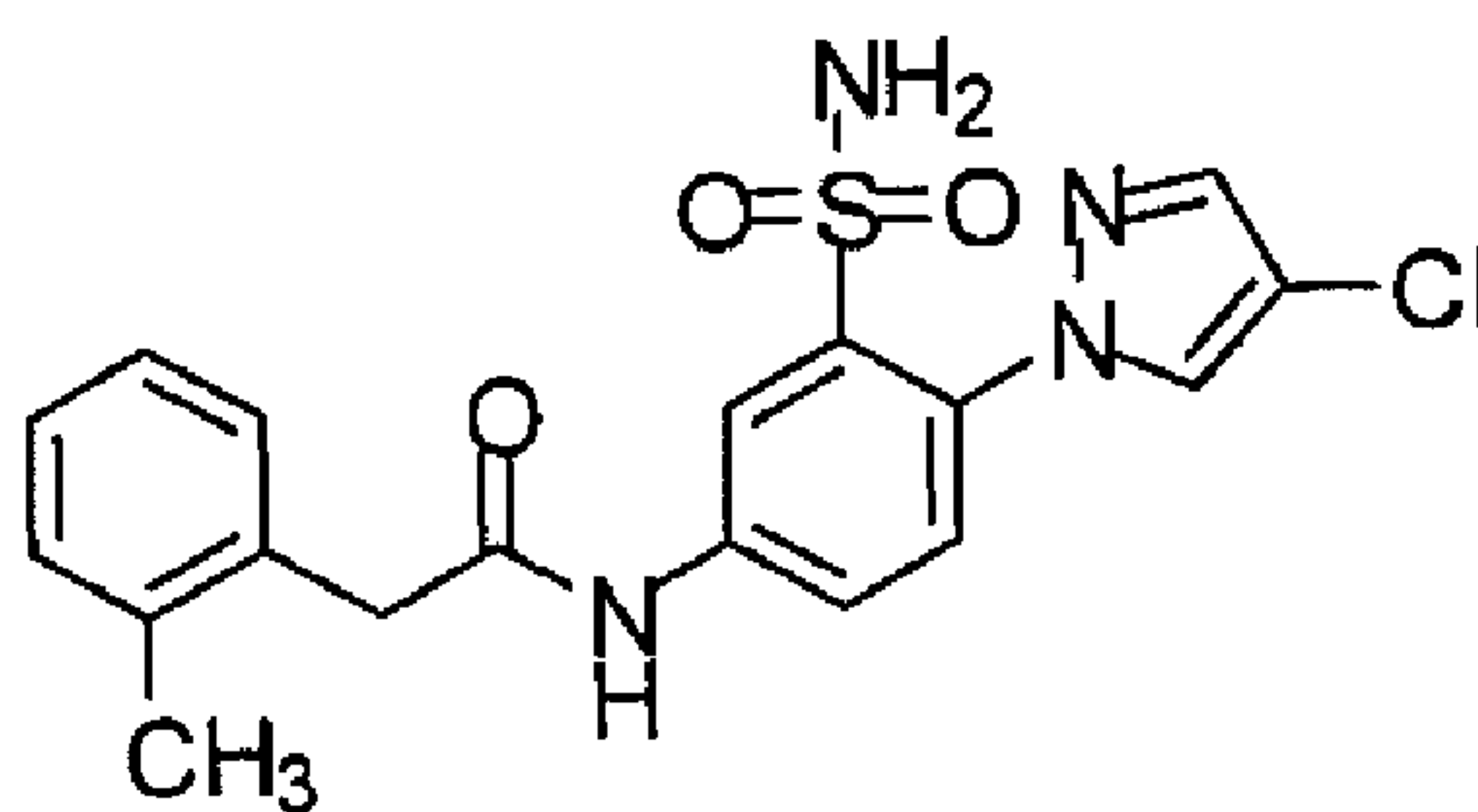


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(4-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(8.8 mg, 0.0217 mmol, 11%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.15$ min, MS (ESIpos): $m/z = 405$ $[M+H]^+$

實例173

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-甲基苯基)乙醯胺

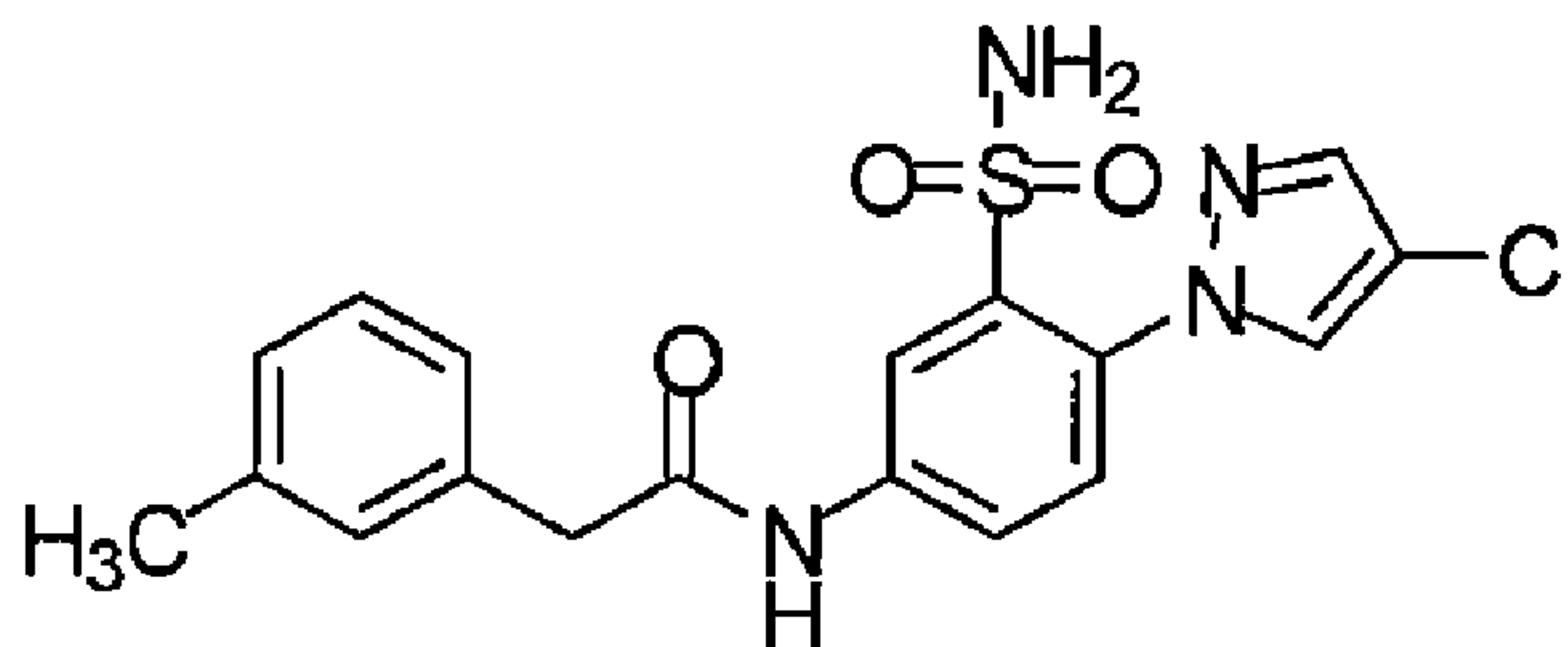


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(13.7 mg, 0.0338 mmol, 17%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.13$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 405$ $[M+H]^+$

實例174

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3-甲基苯基)乙醯胺

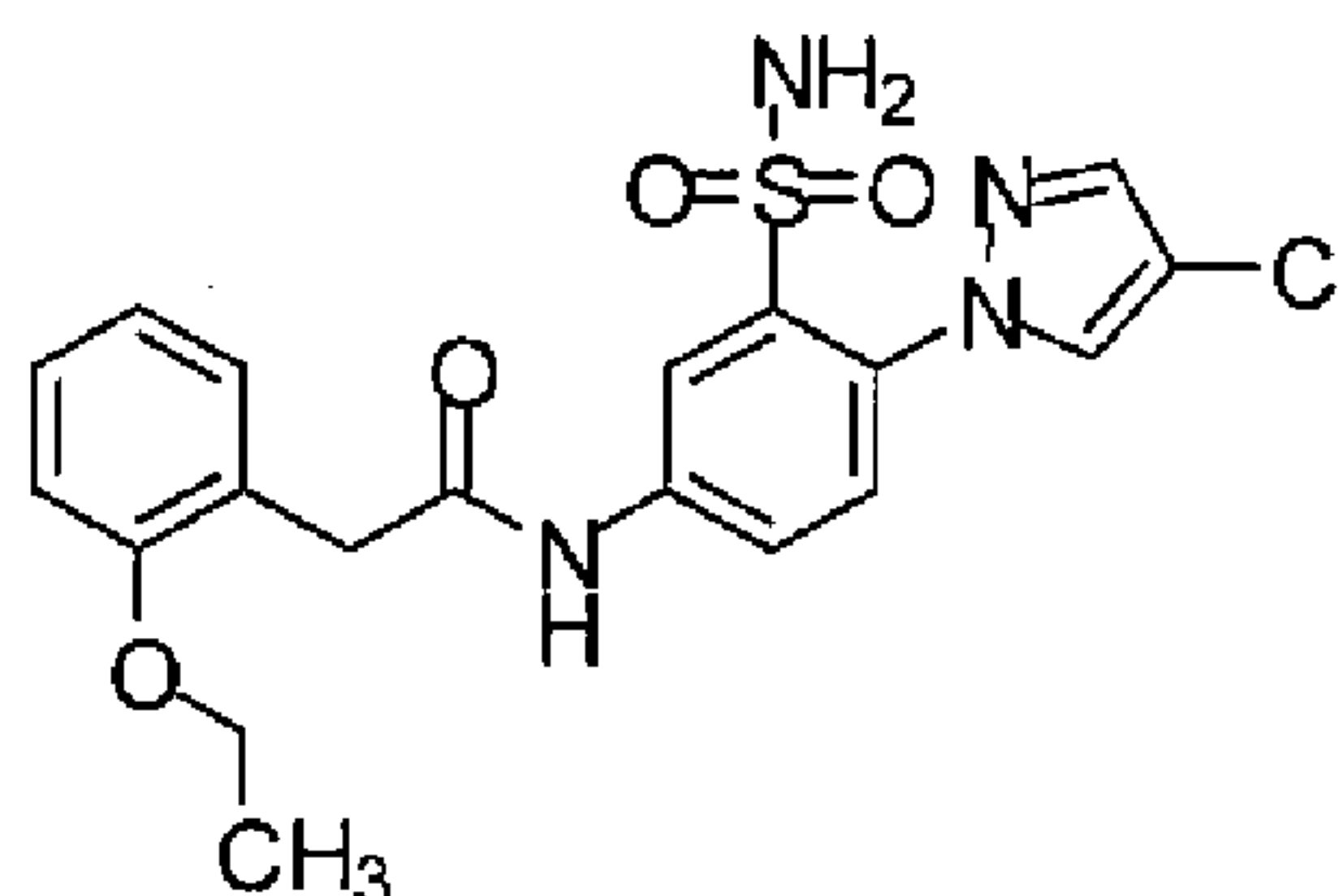


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(27.3 mg, 0.0674 mmol, 34%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.15$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 405$ $[M+H]^+$

實例175

N-[4-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-乙氧基苯基)乙醯胺

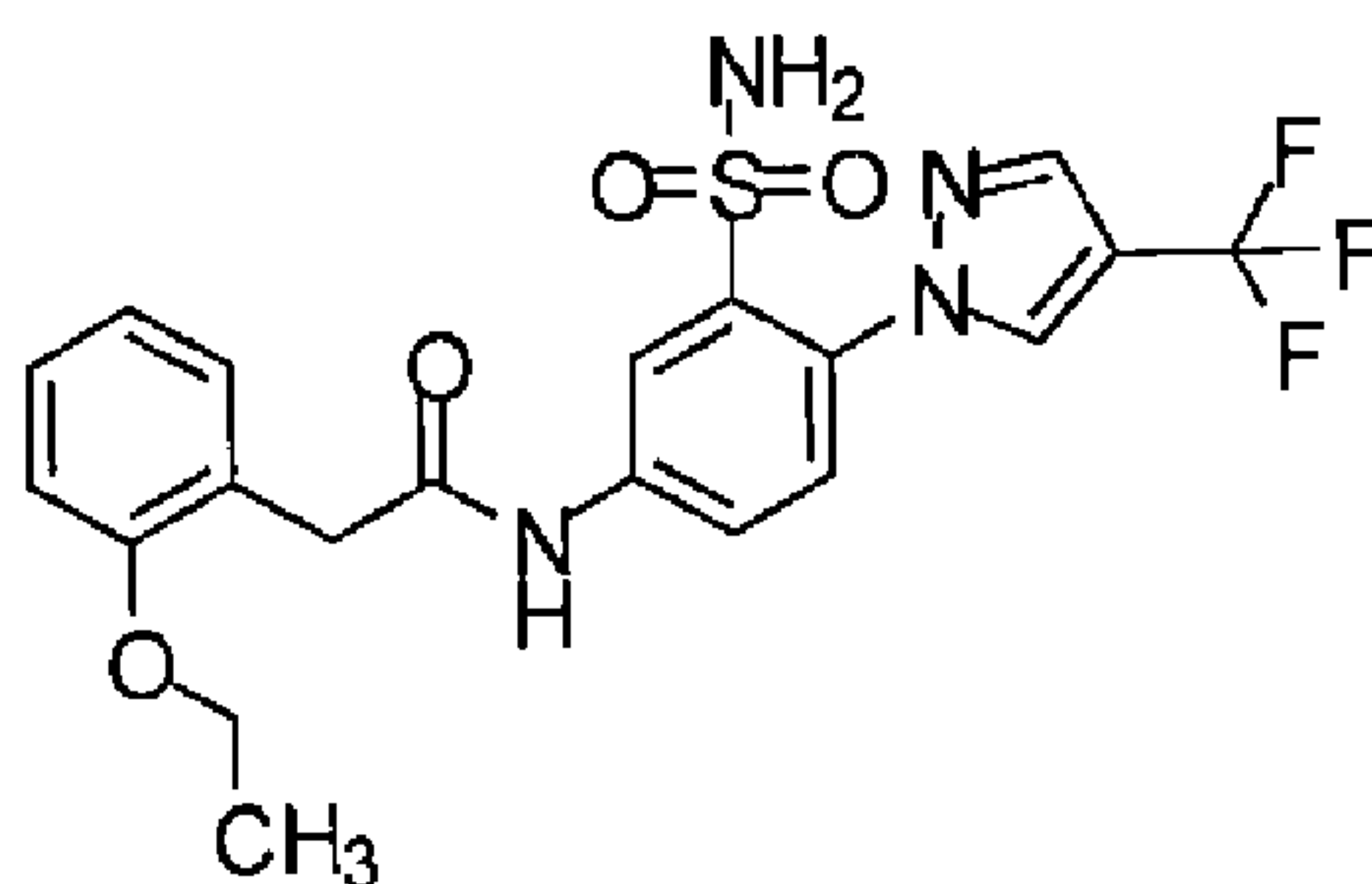


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-乙氧基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(28.3 mg, 0.0651 mmol, 33%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.15$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 435$ $[M+H]^+$

實例176

2-(2-乙氧基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

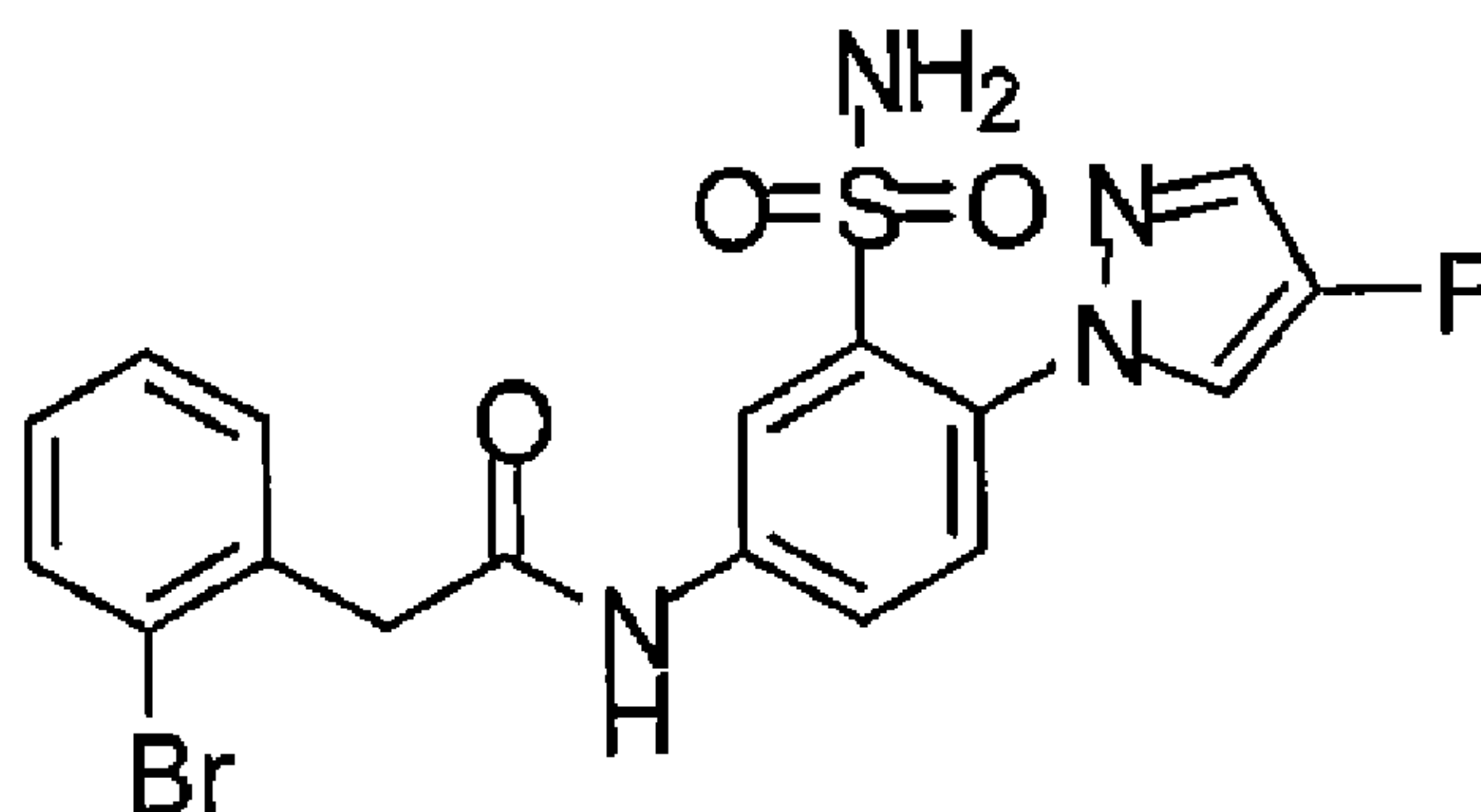


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-乙氧基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(4.9 mg, 0.0105 mmol, 5%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.21$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 469$ $[M+H]^+$

實例177

2-(2-溴苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

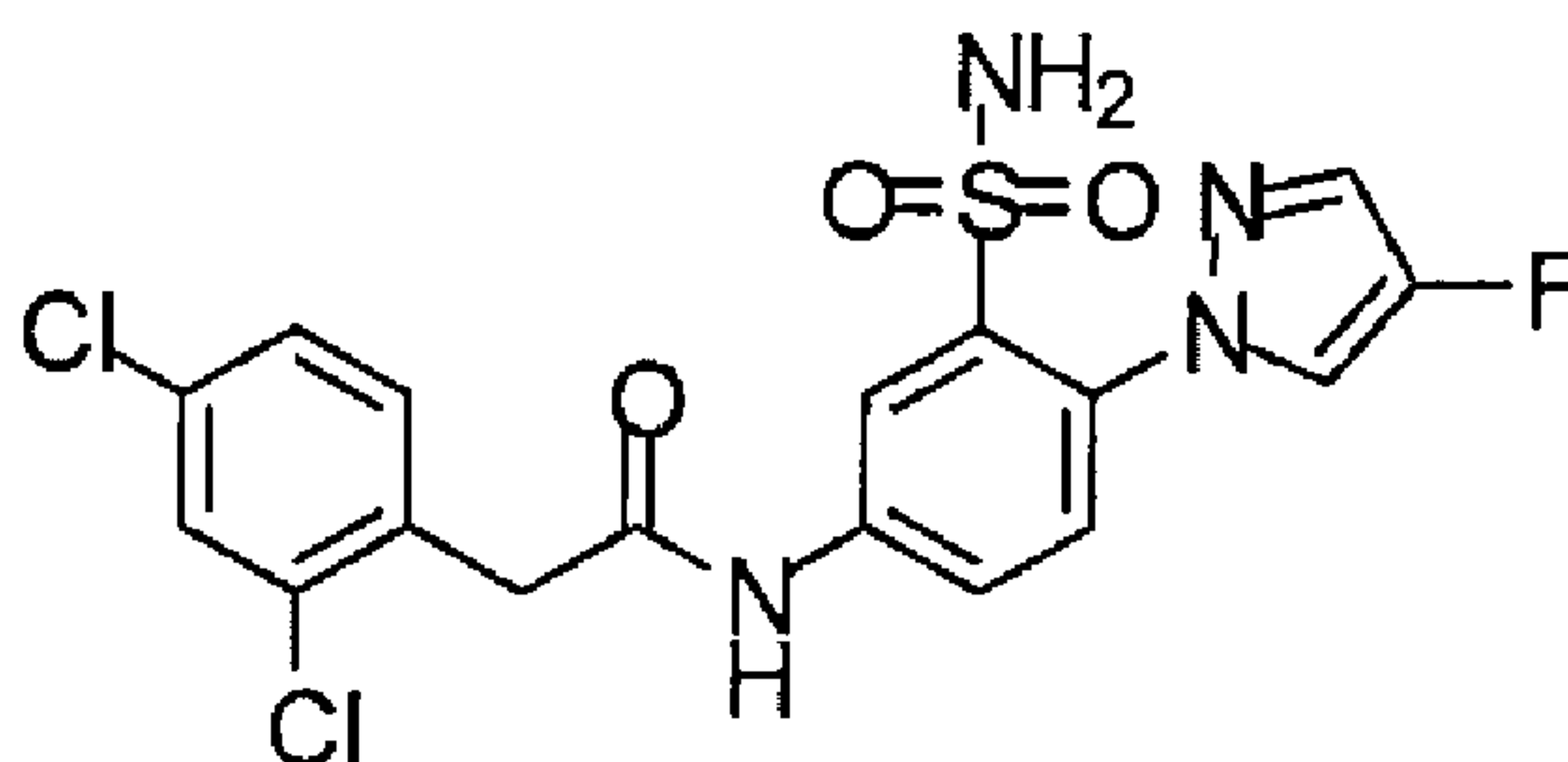


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-溴苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(17.9 mg, 0.0395 mmol, 20%產率，91%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.09$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 453$ $[M+H]^+$

實例178

2-(2,4-二氯苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

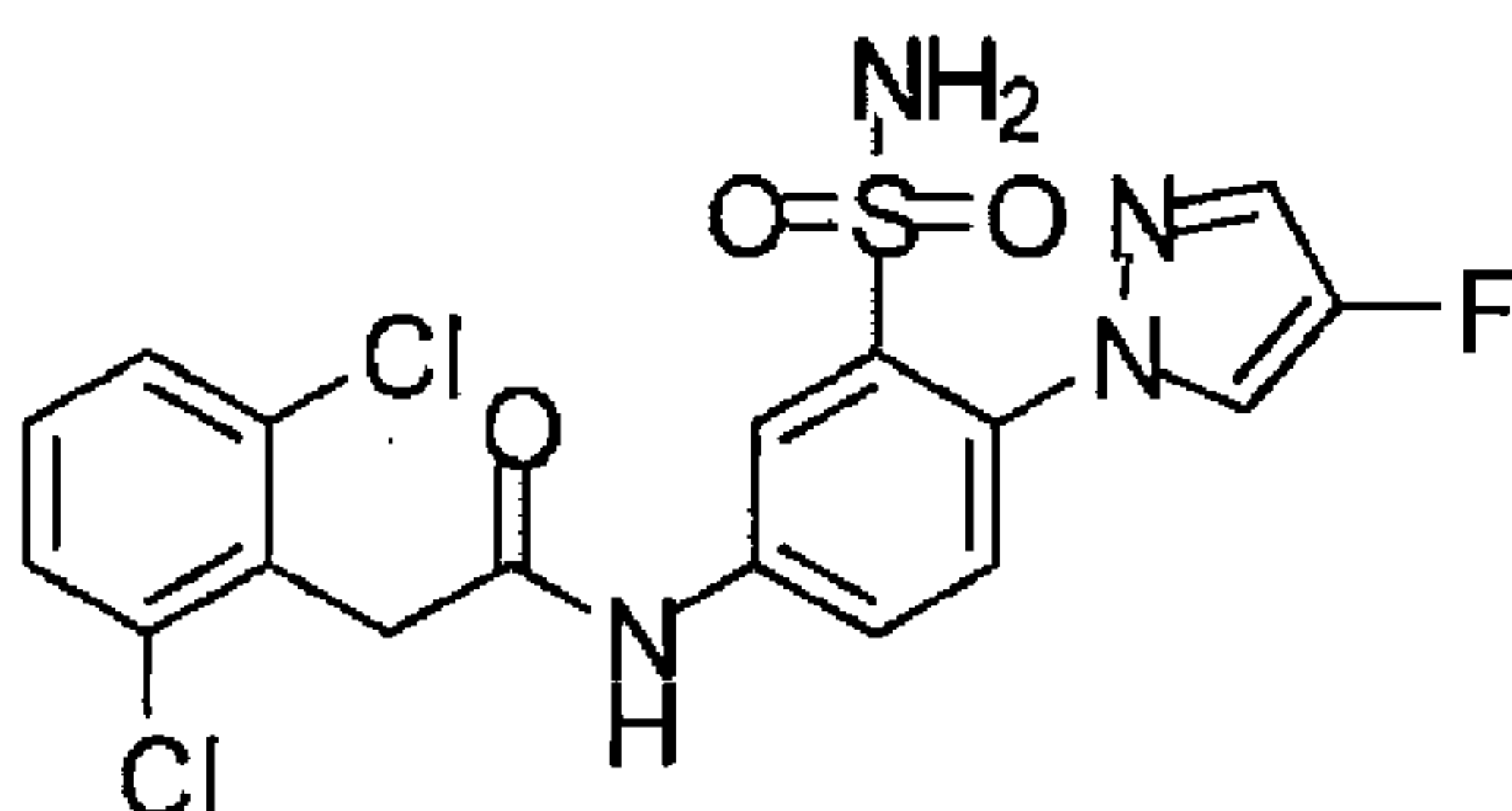


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2,4-二氯苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(8.3 mg, 0.0187 mmol, 9%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.18$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 443$ $[M+H]^+$

實例179

2-(2,6-二氯苯基)-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

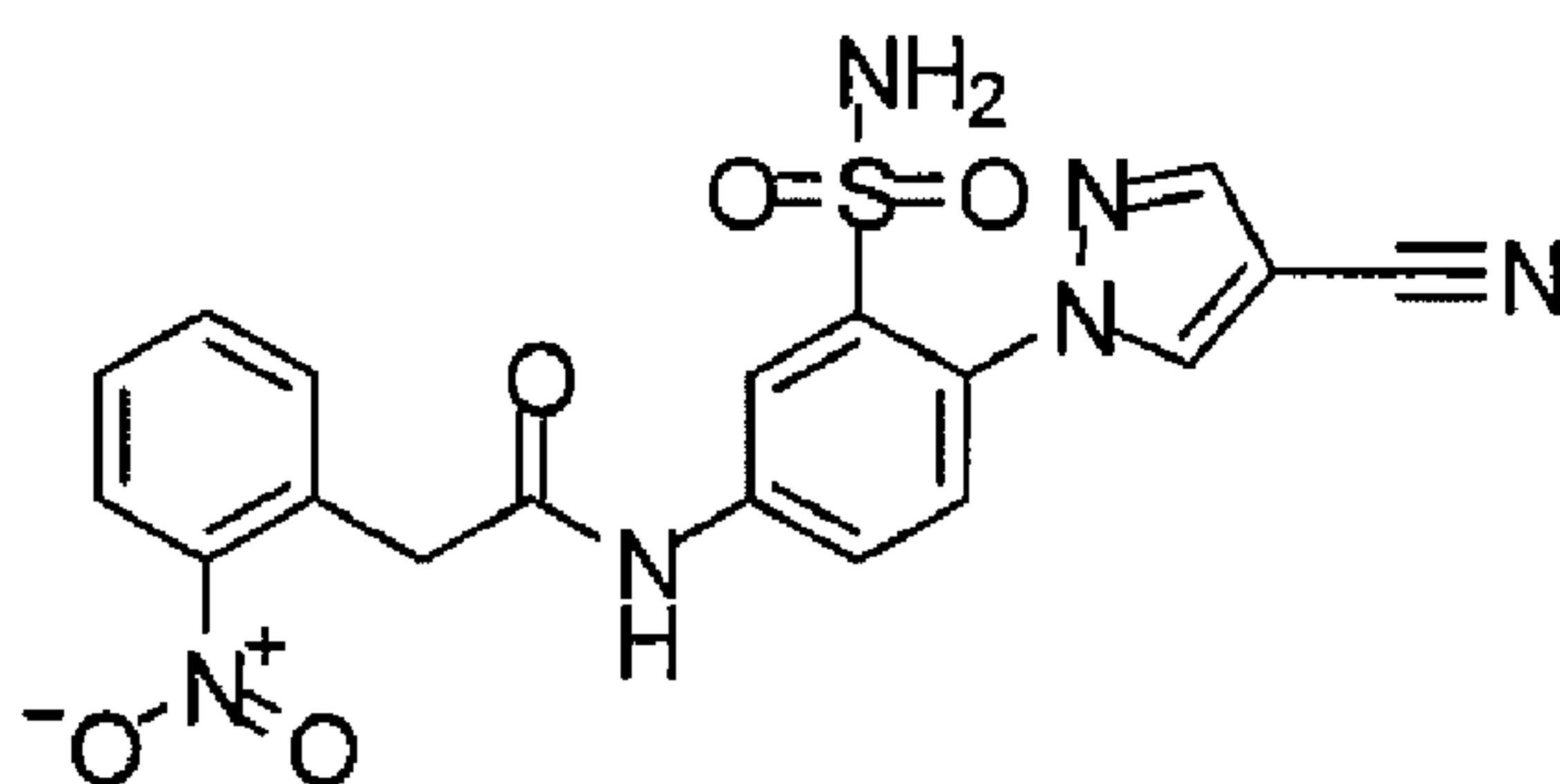


根據一般程序GP5.1，將5-胺基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2,6-二氯苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(20.0 mg, 0.0451 mmol, 23%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.13$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 443$ $[M+H]^+$

實例180

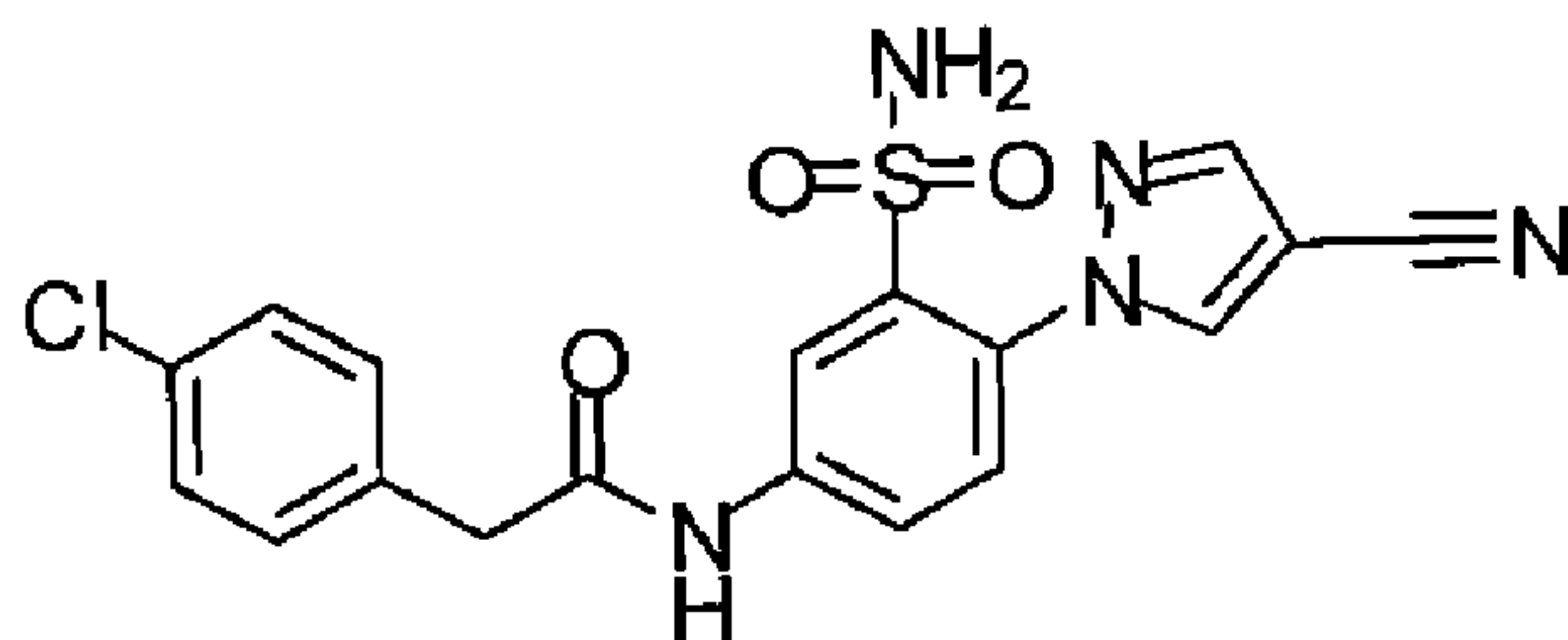
N-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-硝基苯基)乙醯胺



根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-硝基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(19.0 mg, 0.0446 mmol, 22%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.95$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 427$ $[M+H]^+$

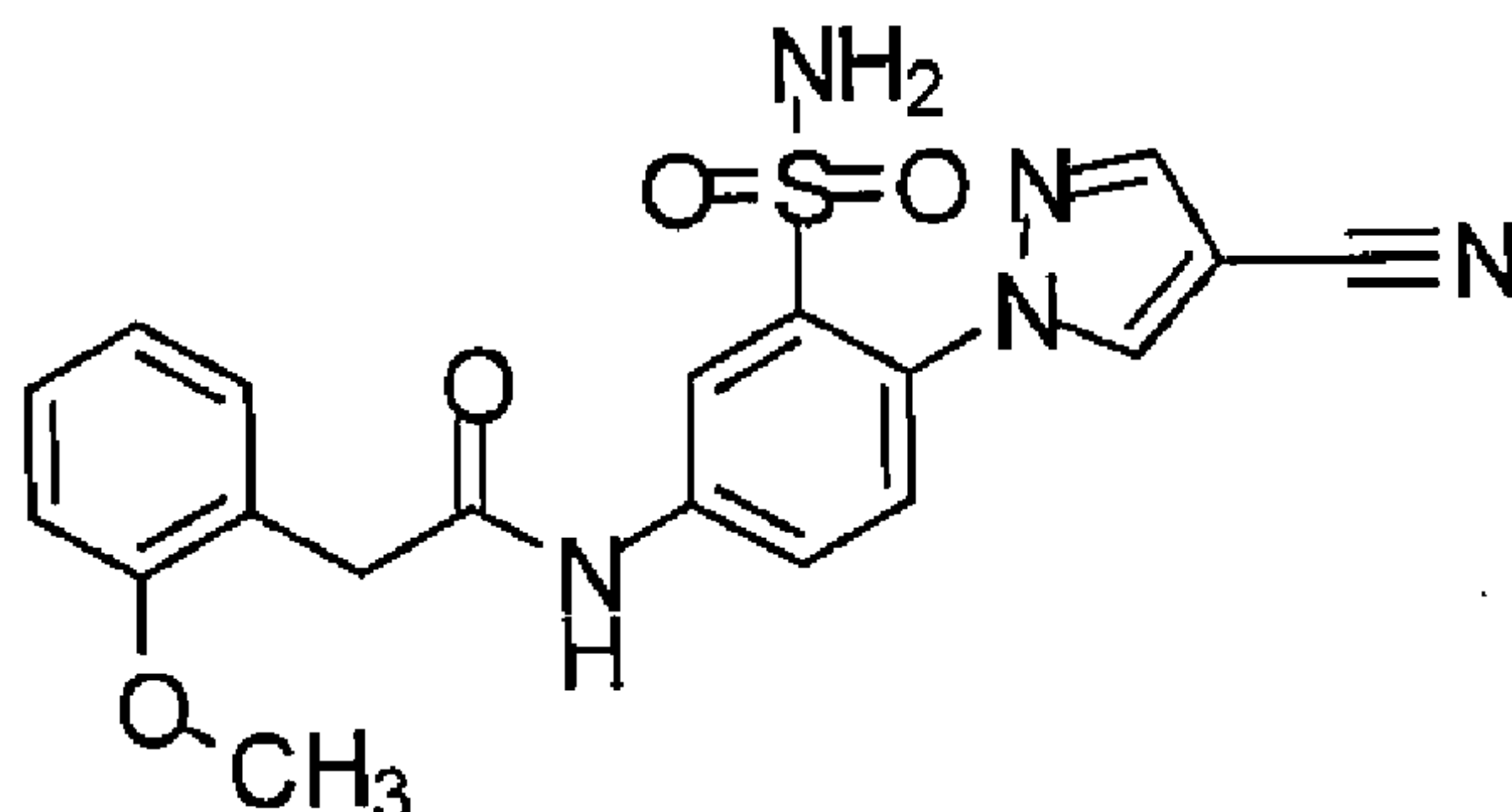
實例181

2-(4-氯苄基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苄基]乙醯胺

根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及4-氯苄基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(17.8 mg, 0.0428 mmol, 21%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.07$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 416$ $[M+H]^+$

實例182

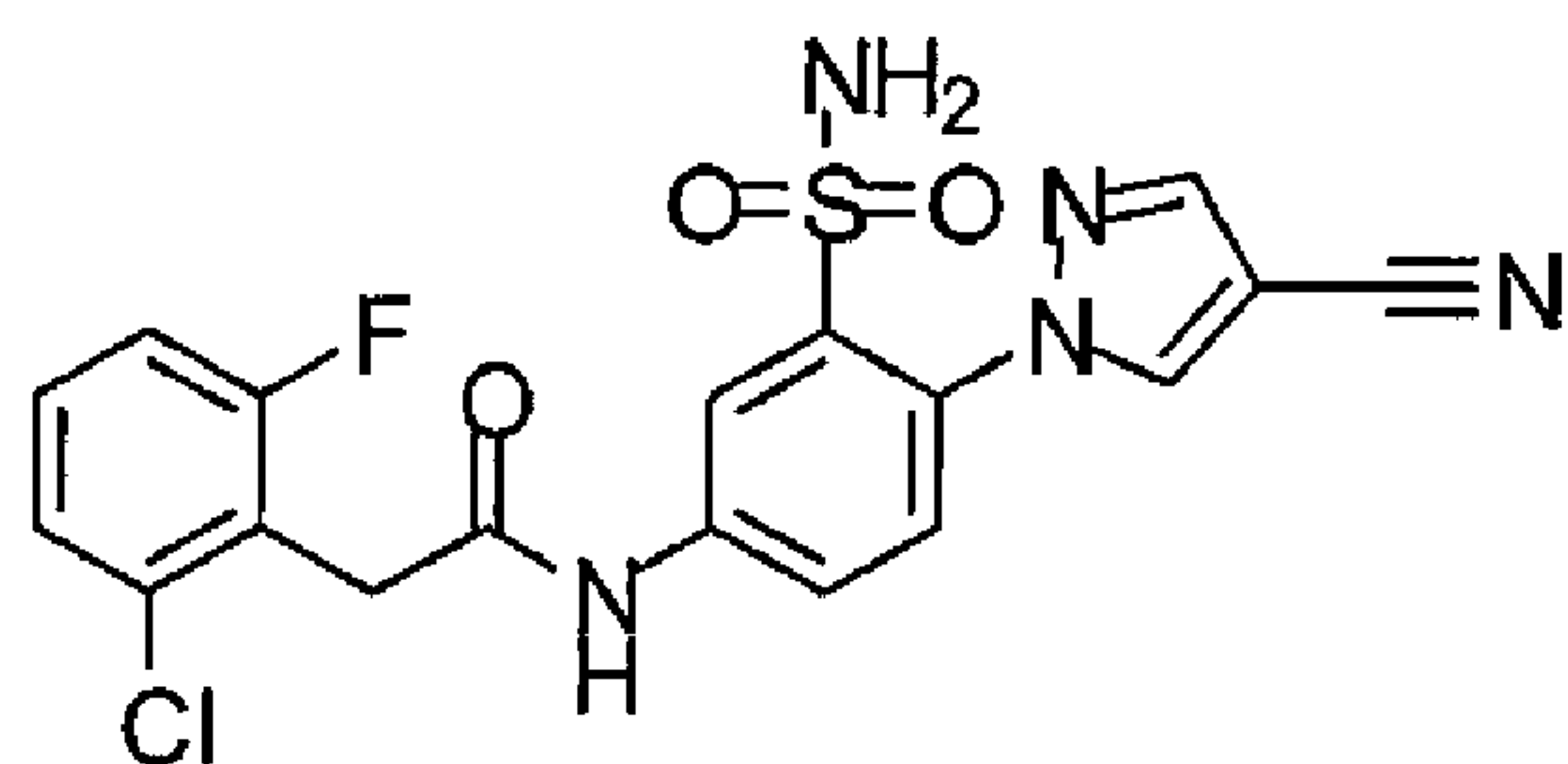
N-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苄基]-2-(2-甲氧基苄基)乙醯胺

根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-甲氧基苄基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(24.1 mg, 0.0586 mmol, 29%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.99$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 412$ $[M+H]^+$

實例183

2-(2-氯-6-氟苄基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苄基]乙醯胺

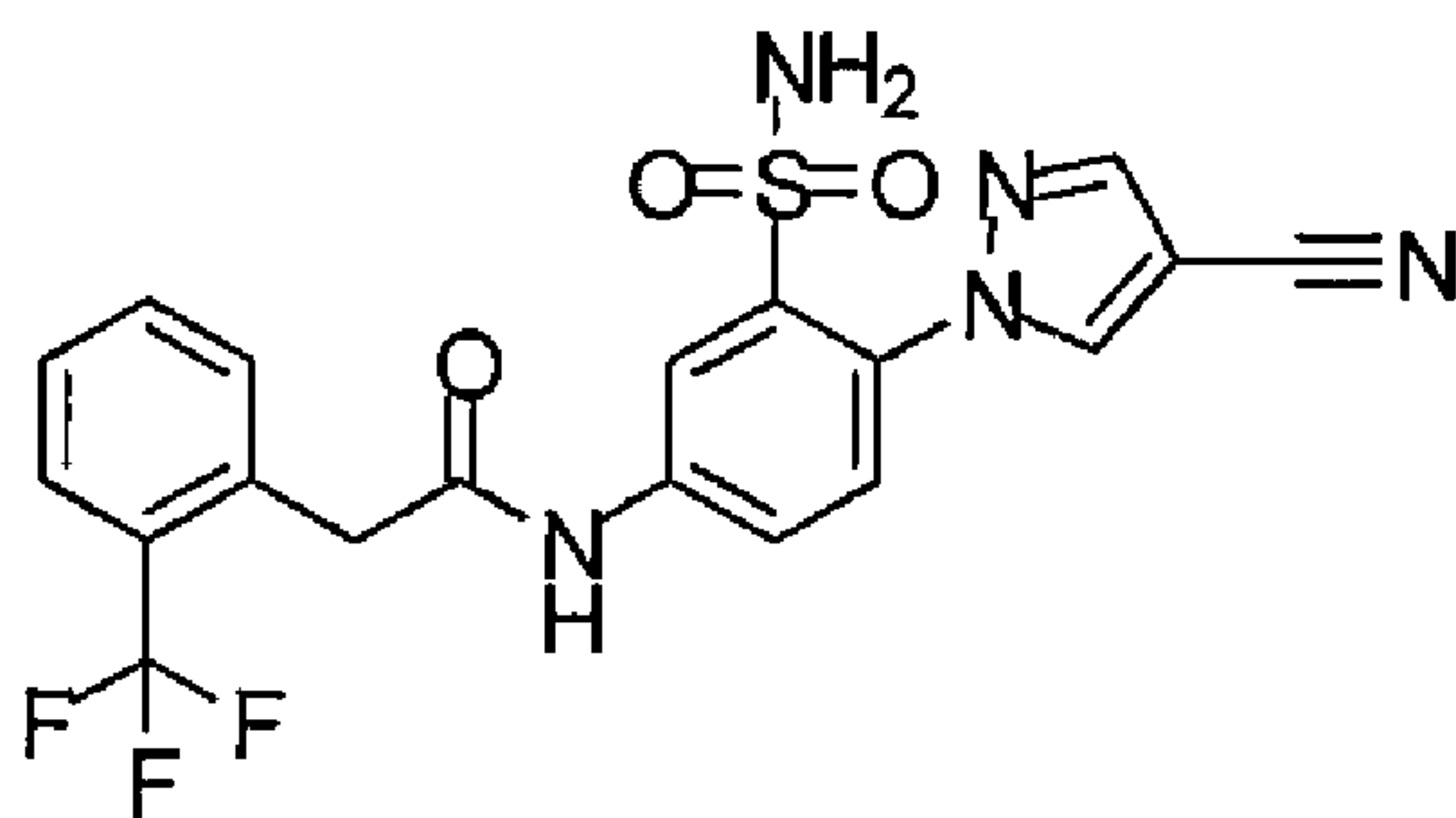


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-6-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(37.3 mg, 0.0860 mmol, 43%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.04$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 434$ $[M+H]^+$

實例184

N-[4-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

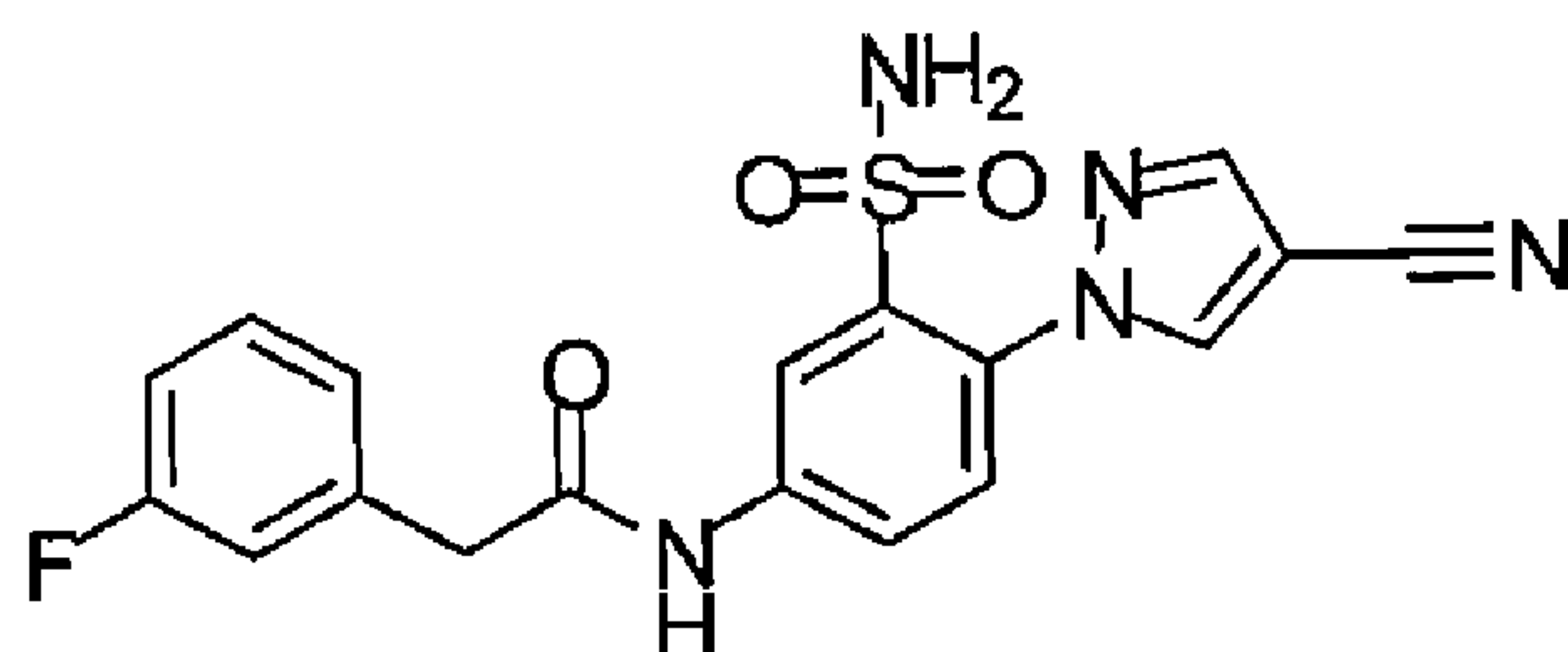


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(28.1 mg, 0.0625 mmol, 31%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.08$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 450$ $[M+H]^+$

實例185

N-[4-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺

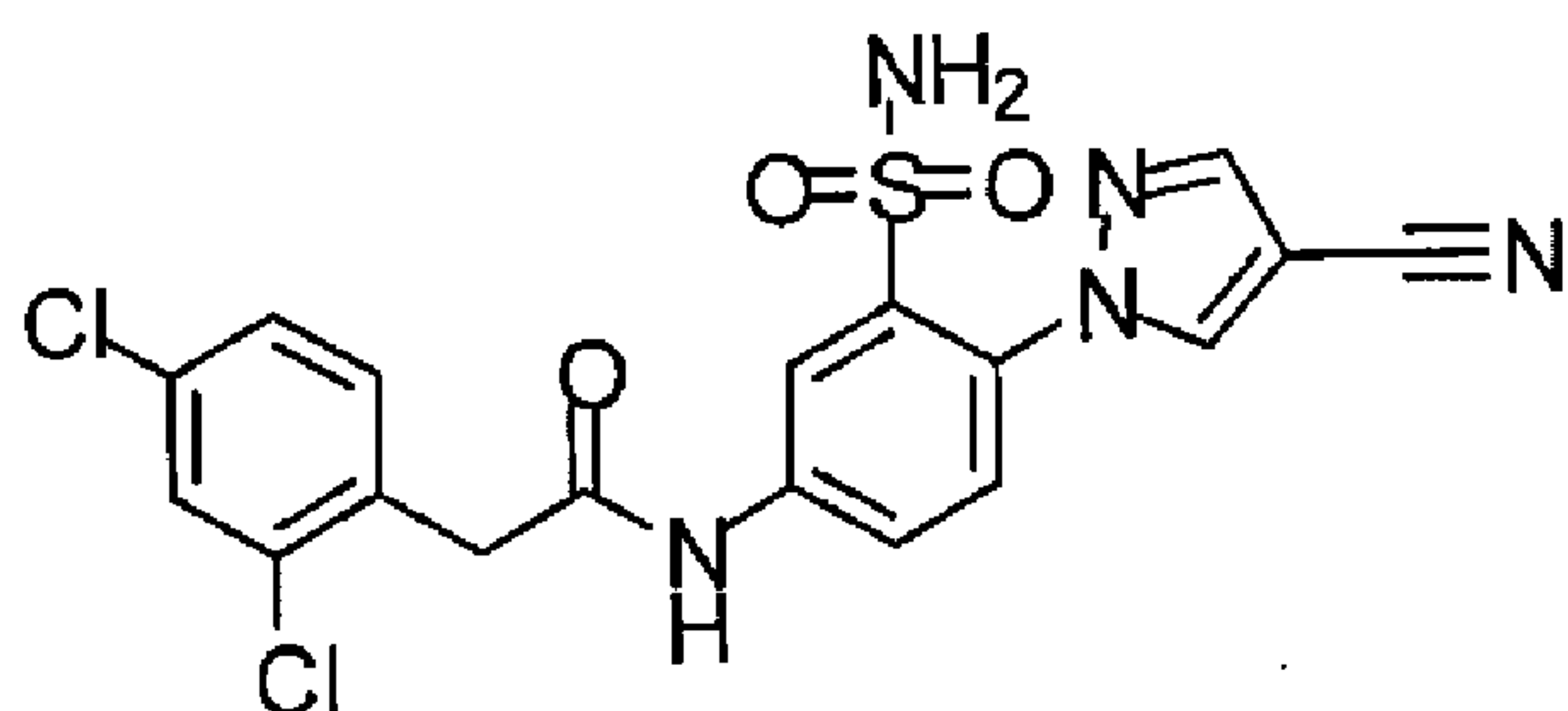


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(24.7 mg, 0.0618 mmol, 31%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.99$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 400$ $[M+H]^+$

實例186

N-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,4-二氯苯基)乙醯胺

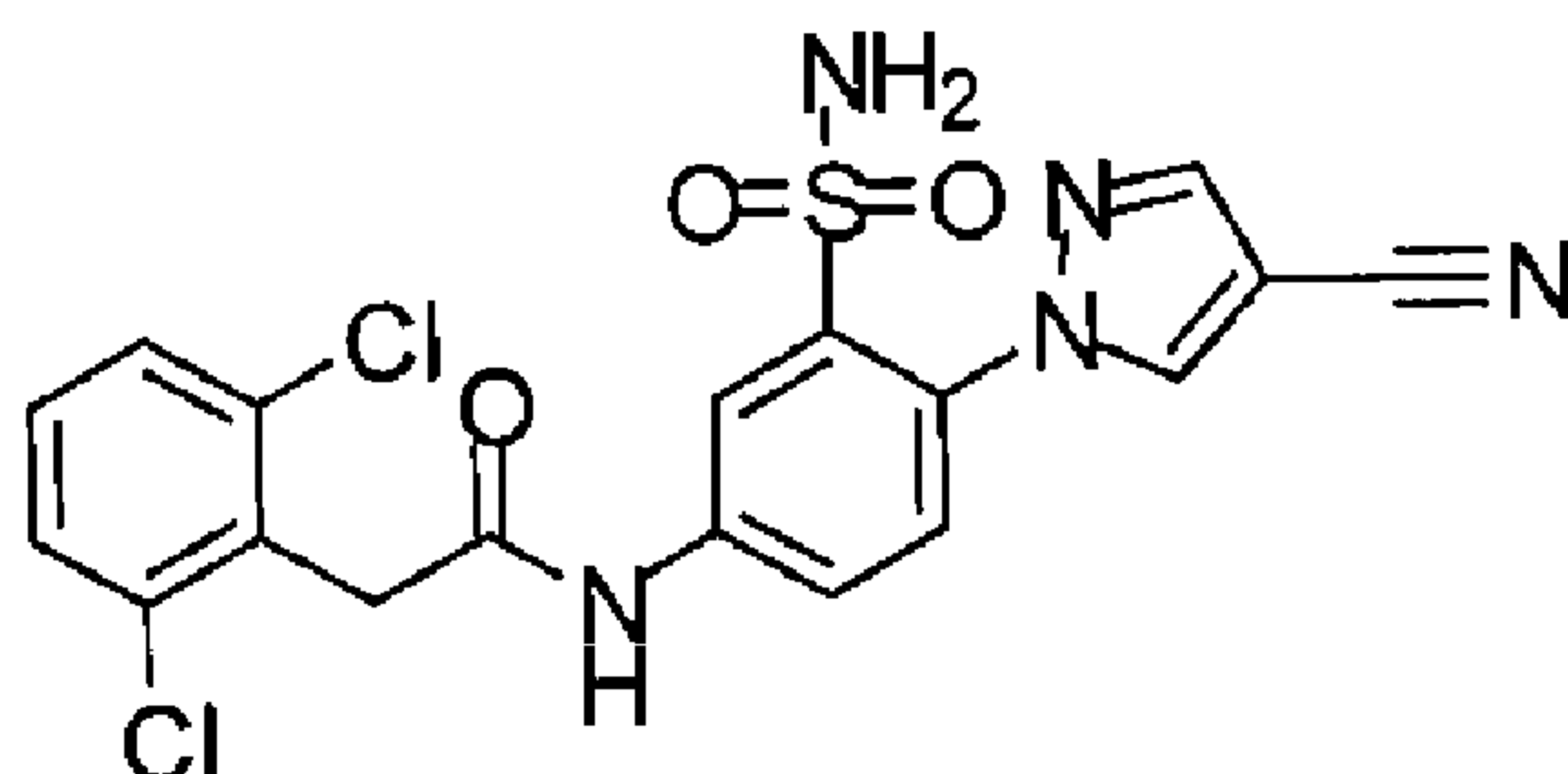


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2,4-二氯苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(25.9 mg, 0.0575 mmol, 29%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.13$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 450$ $[M+H]^+$

實例187

N-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,6-二氯苯基)乙醯胺

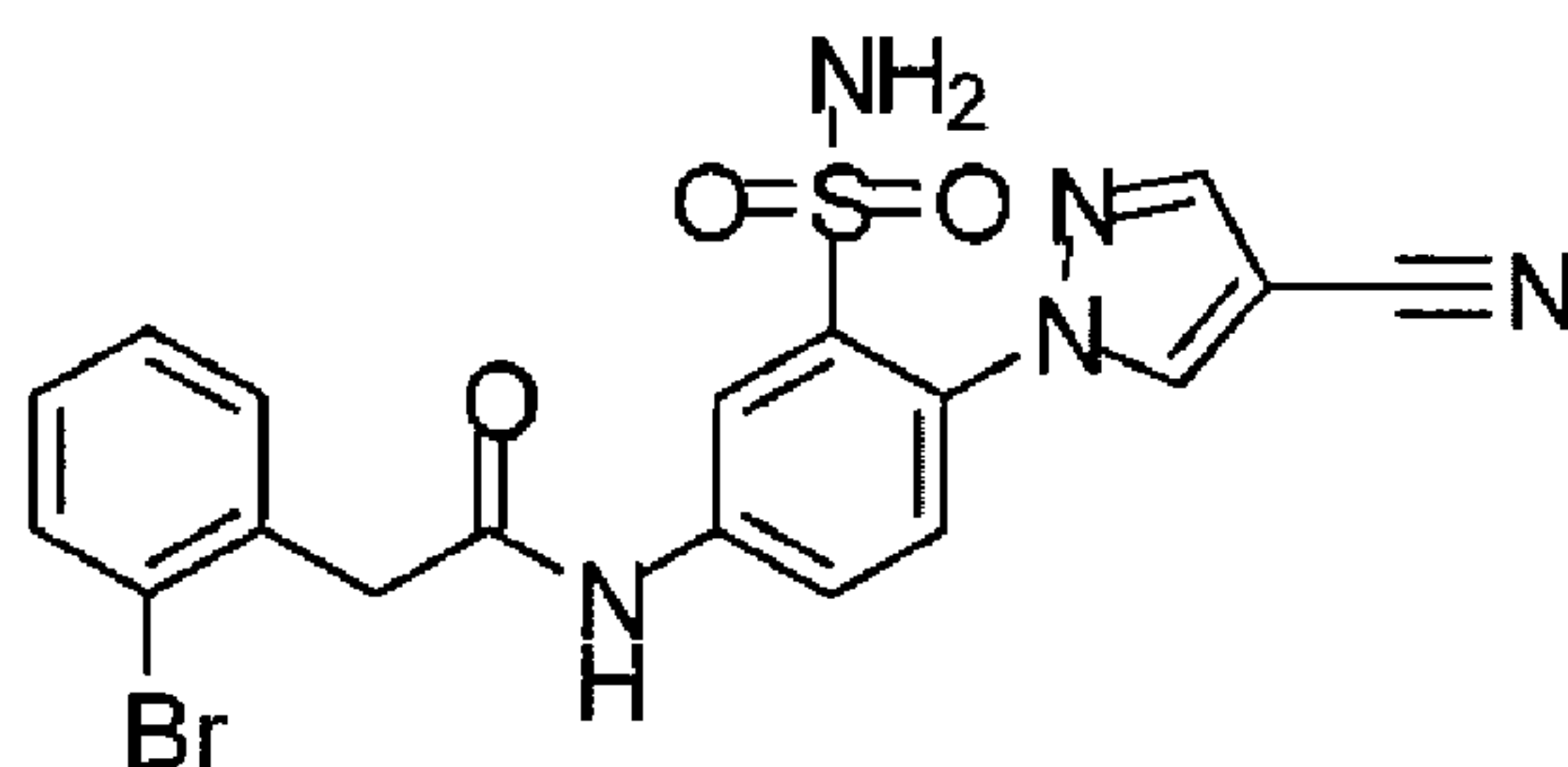


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2,6-二氯苄基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(27.8 mg, 0.0617 mmol, 31%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.08$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 450$ $[M+H]^+$

實例188

2-(2-溴苄基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苄基]乙醯胺

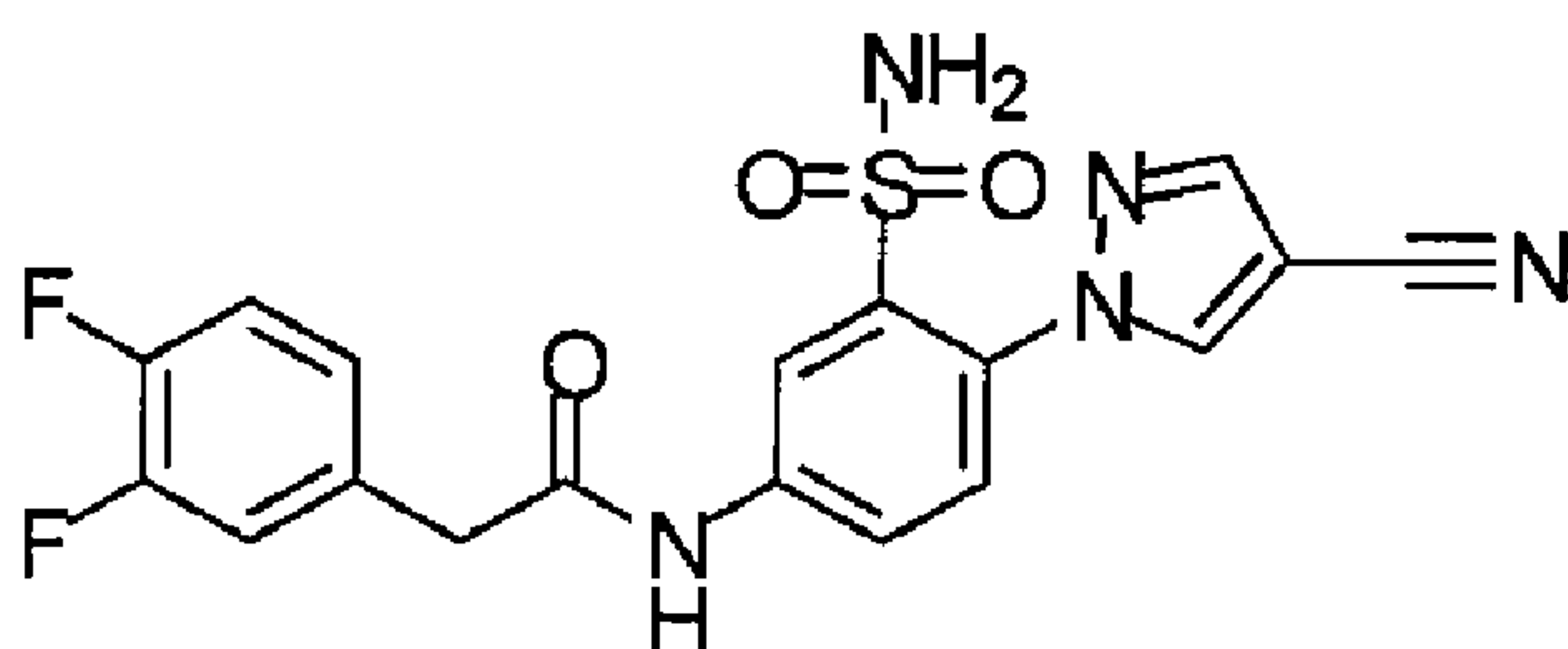


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-溴苄基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(32.0 mg, 0.0695 mmol, 35%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.04$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 460$ $[M+H]^+$

實例189

N-[4-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苄基]-2-(3,4-二氟苄基)乙醯胺

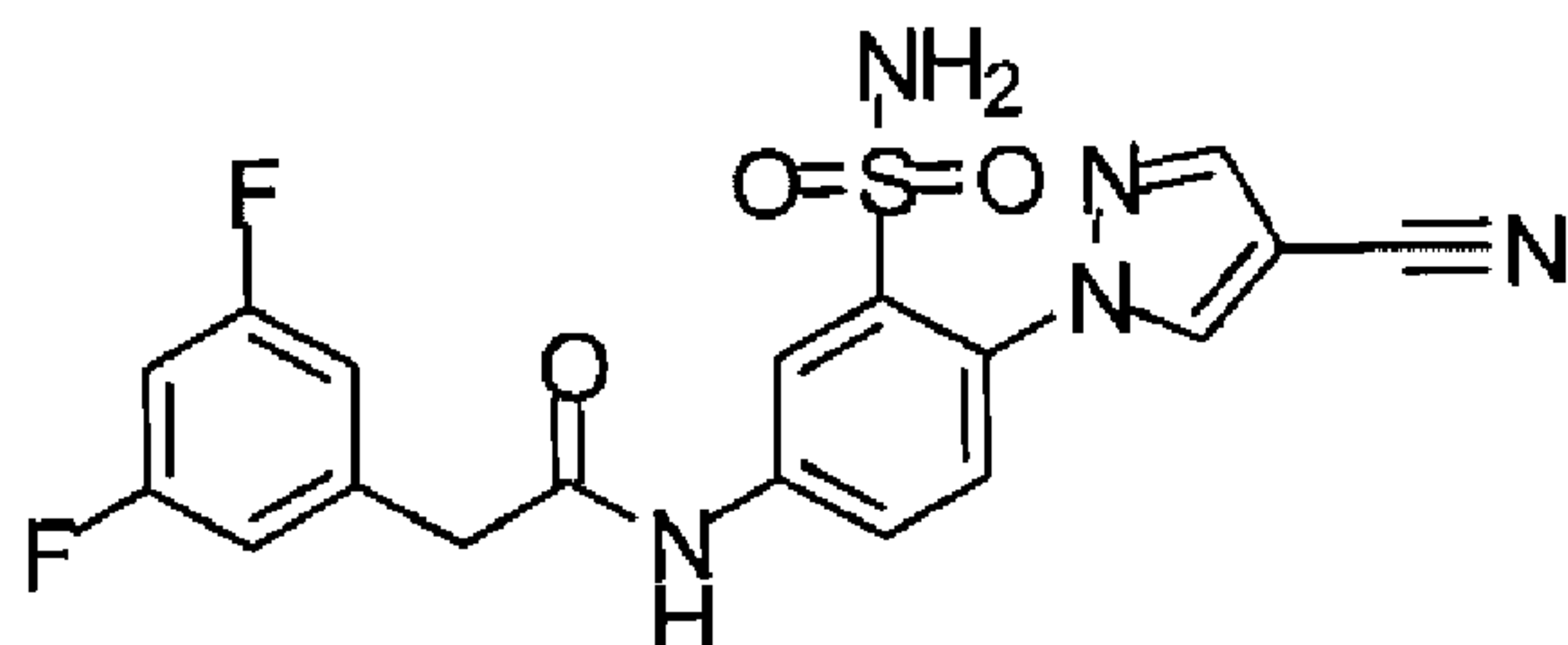


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3,4-二氟苄基)acetic (0.40 mmol)轉化成標題化合物(4.0 mg, 0.00958 mmol, 5%產率，86%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.03$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 418$ $[M+H]^+$

實例190

***N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3,5-二氟苯基)乙醯胺**

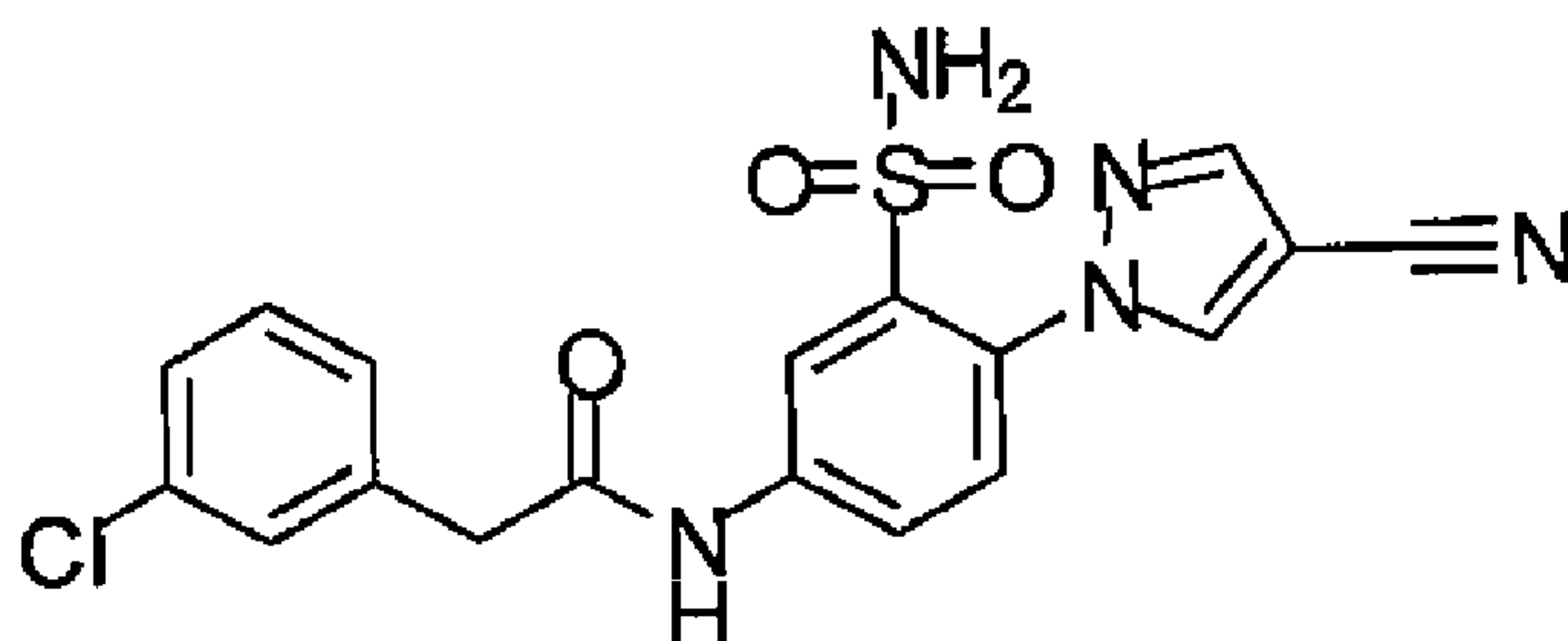


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3,5-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(6.2 mg, 0.0149 mmol, 7%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.03$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 418$ $[M+H]^+$

實例191

2-(3-氯苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

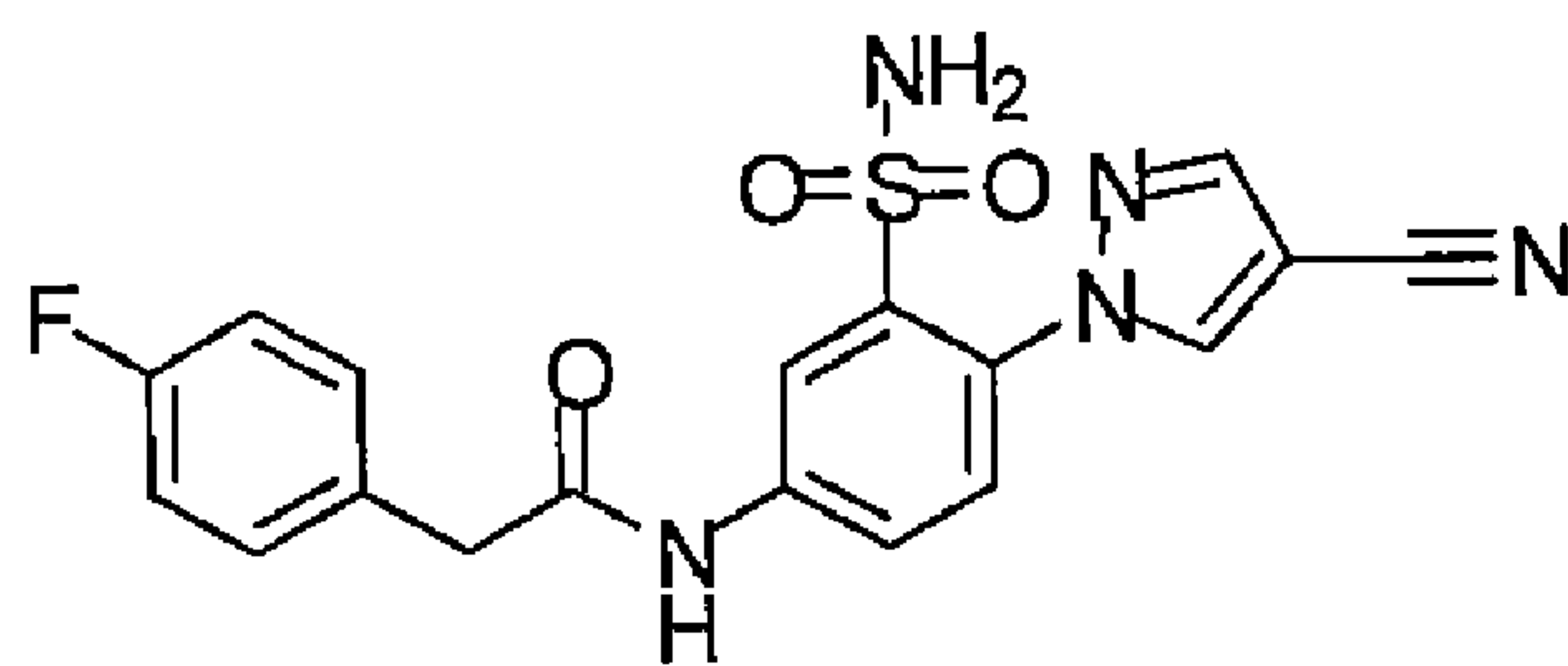


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3-氯苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(28.6 mg, 0.0688 mmol, 34%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.07$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 416$ $[M+H]^+$

實例192

***N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺**

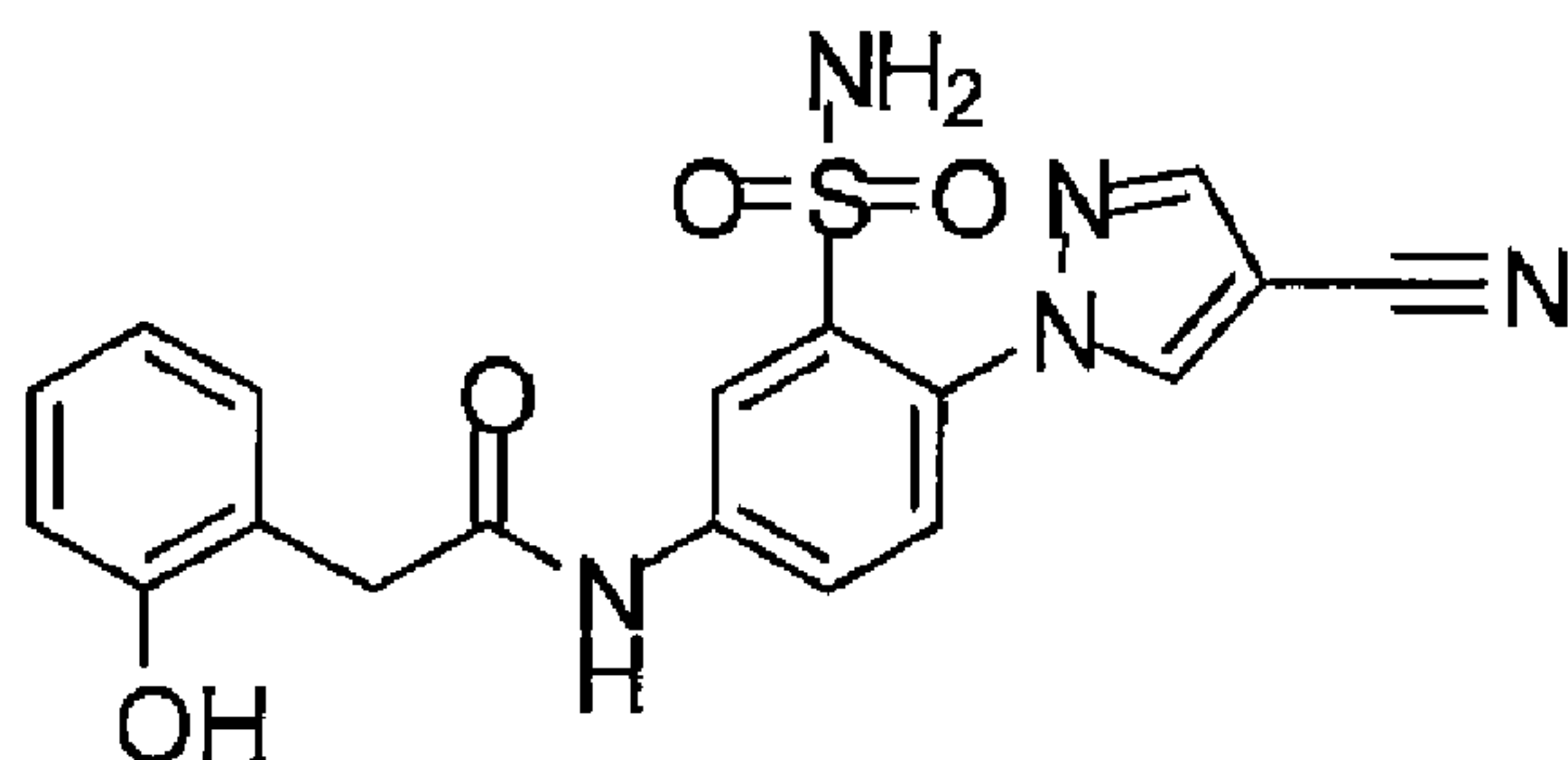


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(4-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(8:7 mg, 0.0218 mmol, 11%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0:99$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 400$ $[M+H]^+$

實例193

N-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-羥基苯基)乙醯胺

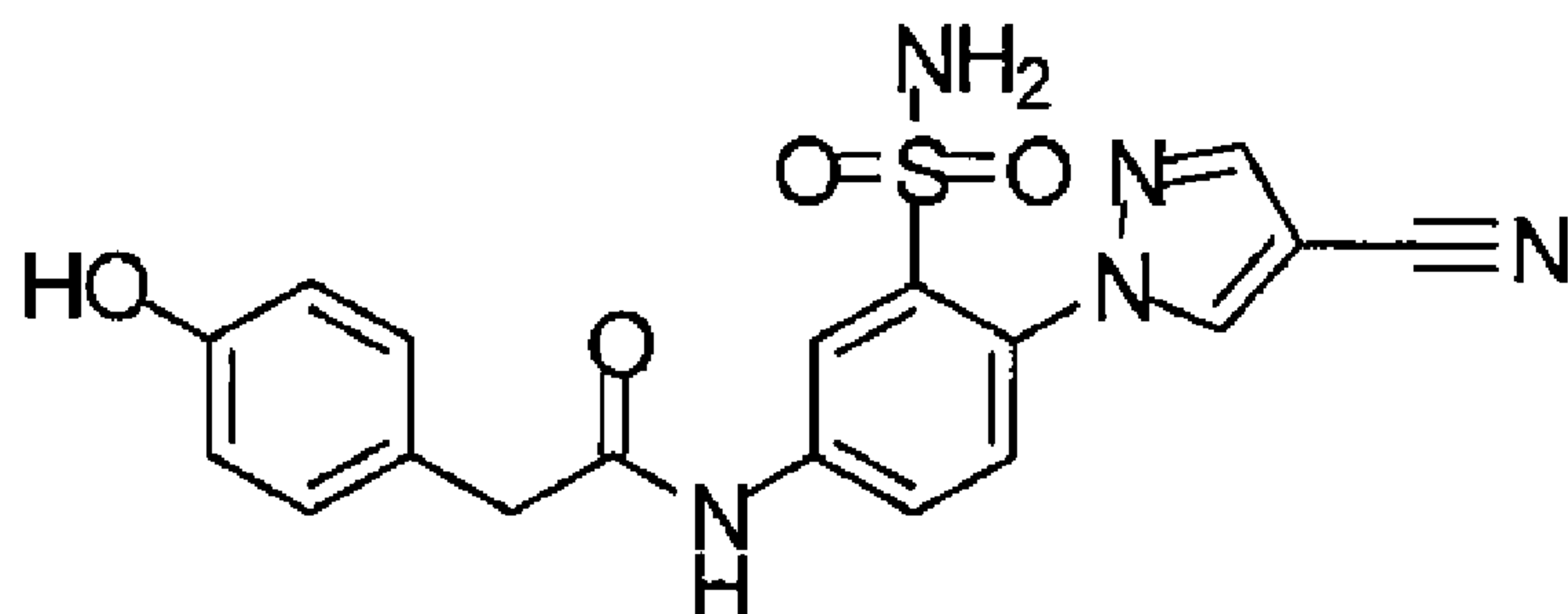


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-羥基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(18:5 mg, 0.0466 mmol, 23%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0:88$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 398$ $[M+H]^+$

實例194

N-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-羥基苯基)乙醯胺

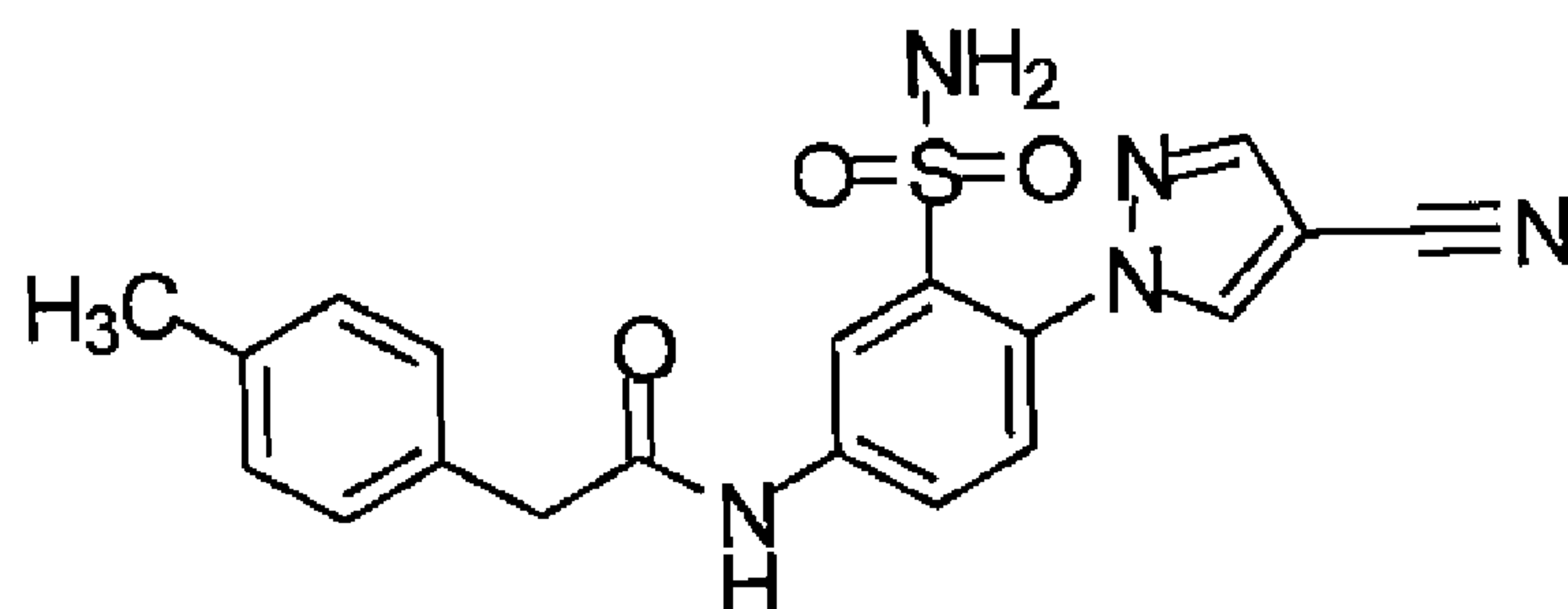


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(4-羥基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(14.4 mg, 0.0362 mmol, 18%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.79$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 398$ $[M+H]^+$

實例195

N-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-甲基苯基)乙醯胺

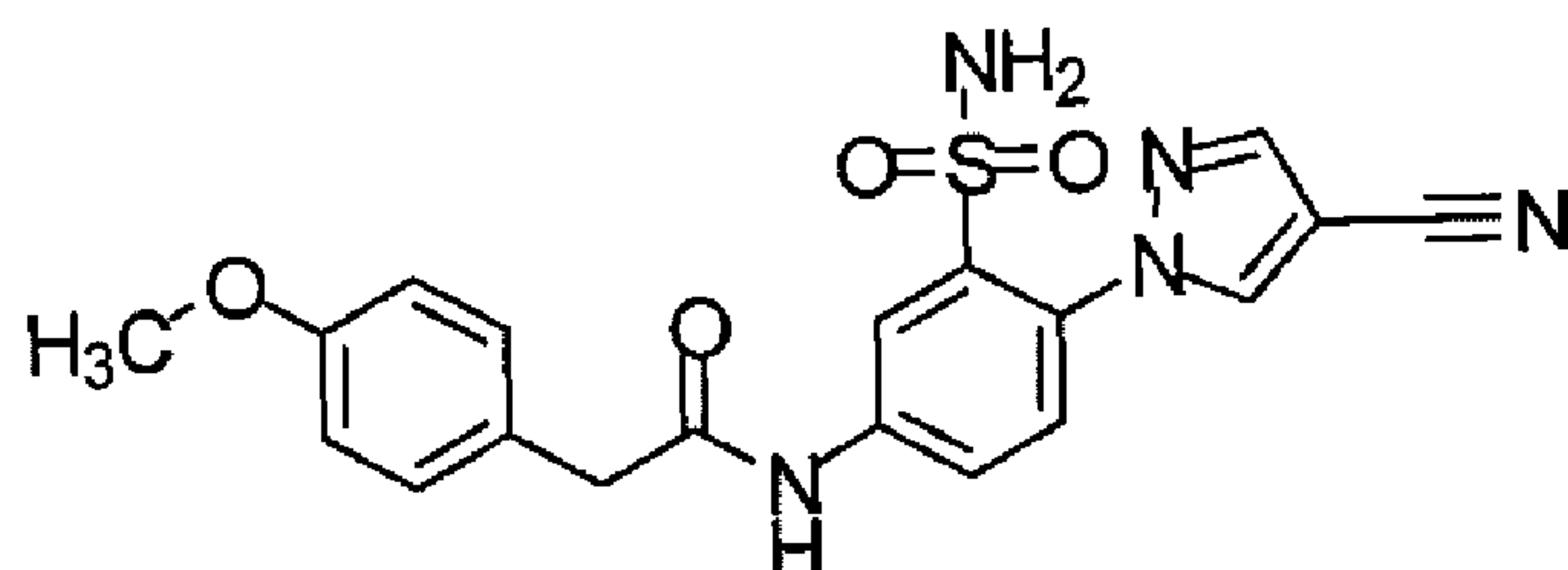


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(4-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(27.2 mg, 0.0688 mmol, 34%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.04$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 396$ $[M+H]^+$

實例196

N-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-甲氧基苯基)乙醯胺

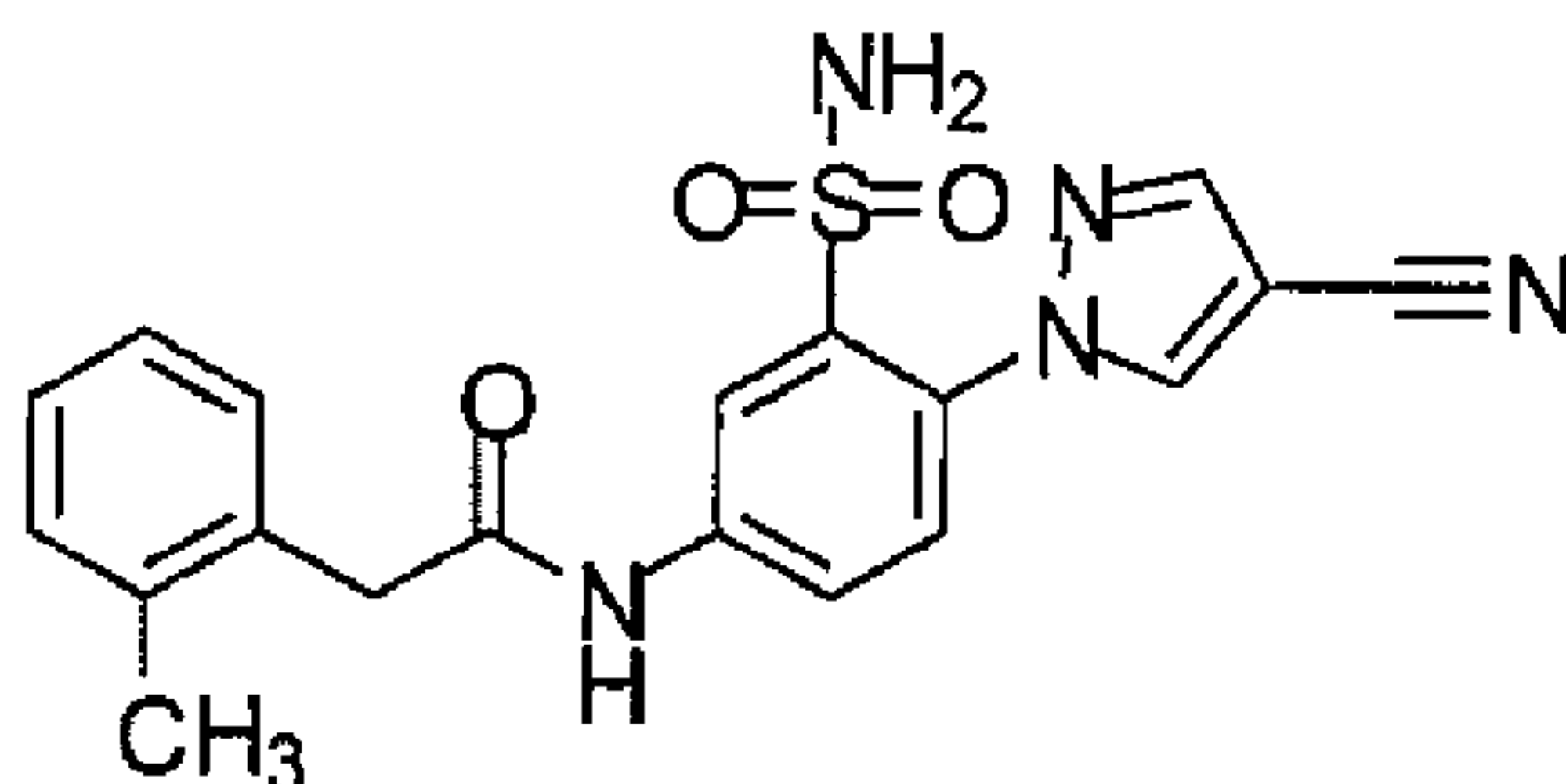


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(4-甲氧基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(25.9 mg, 0.0629 mmol, 31%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.96$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 412$ $[M+H]^+$

實例197

***N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-甲基苯基)乙醯胺**

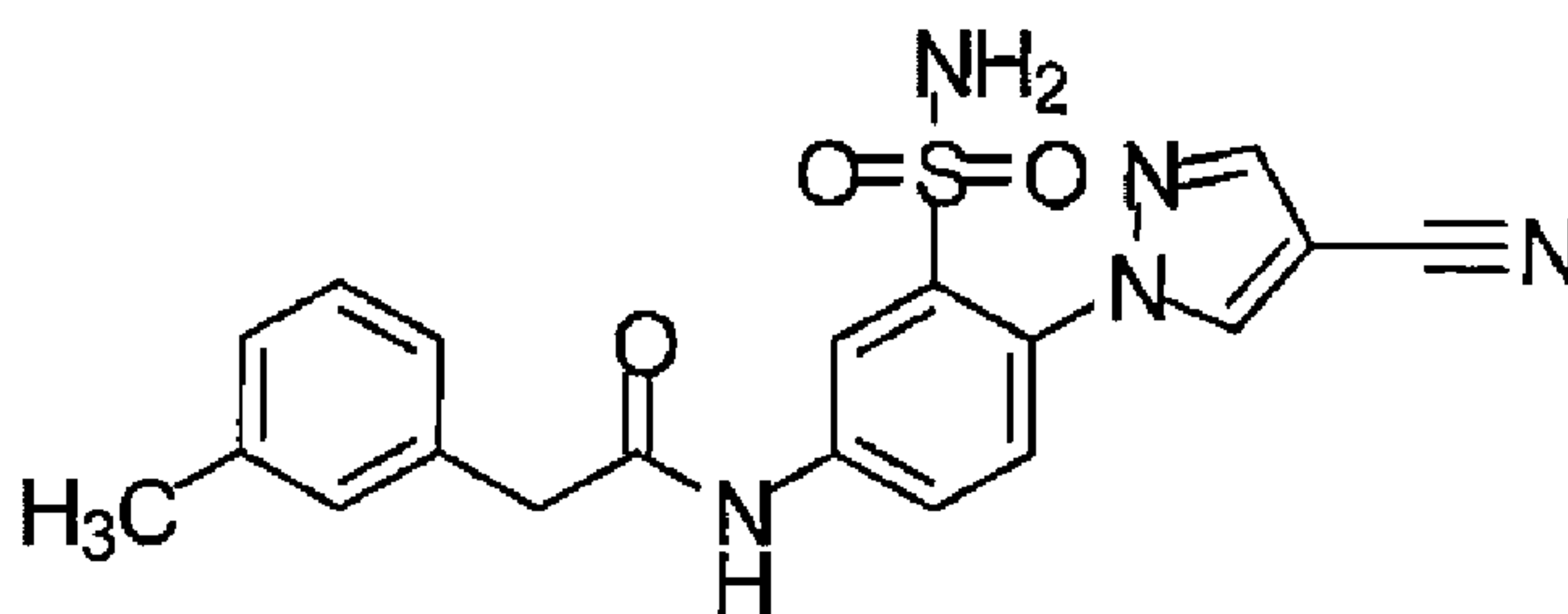


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(14.9 mg, 0.0377 mmol, 19%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.03$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 396$ $[M+H]^+$

實例198

***N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3-甲基苯基)乙醯胺**

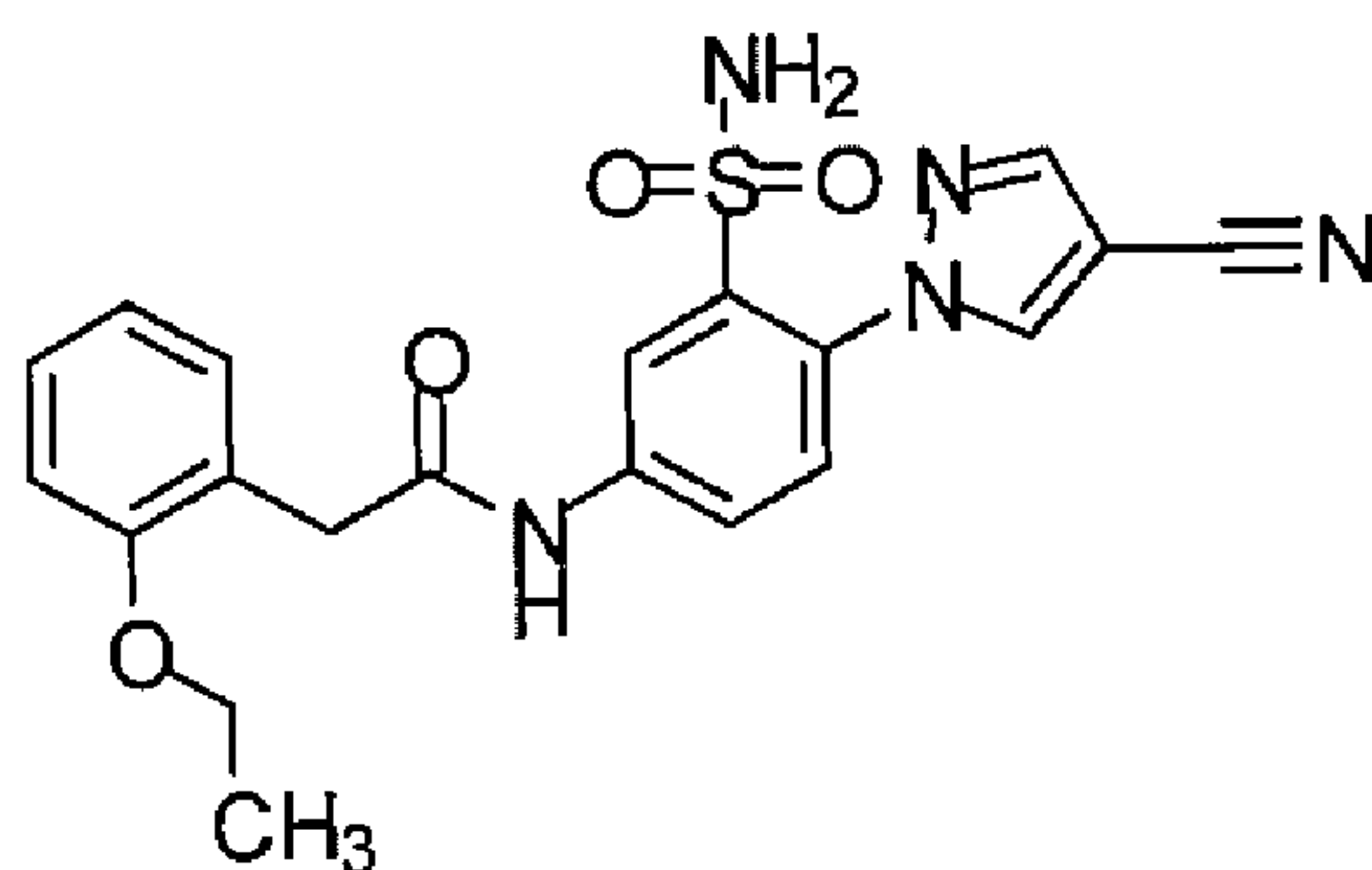


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(22.0 mg, 0.0556 mmol, 28%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.04$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 396$ $[M+H]^+$

實例199

***N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-乙氧基苯基)乙醯胺**

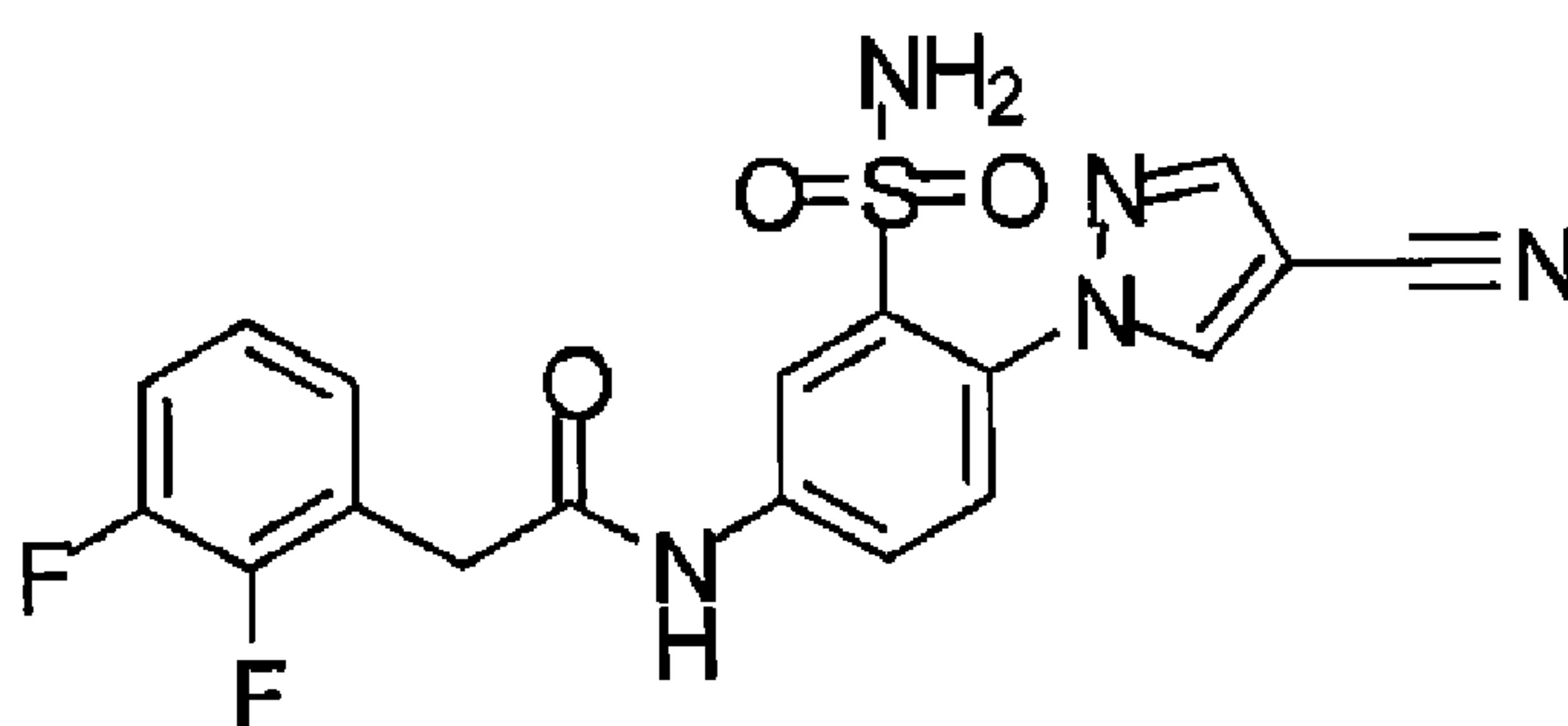


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-乙氧基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(27.6 mg, 0.0649 mmol, 32%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.05$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 426$ $[M+H]^+$

實例200

N-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,3-二氟苯基)乙醯胺

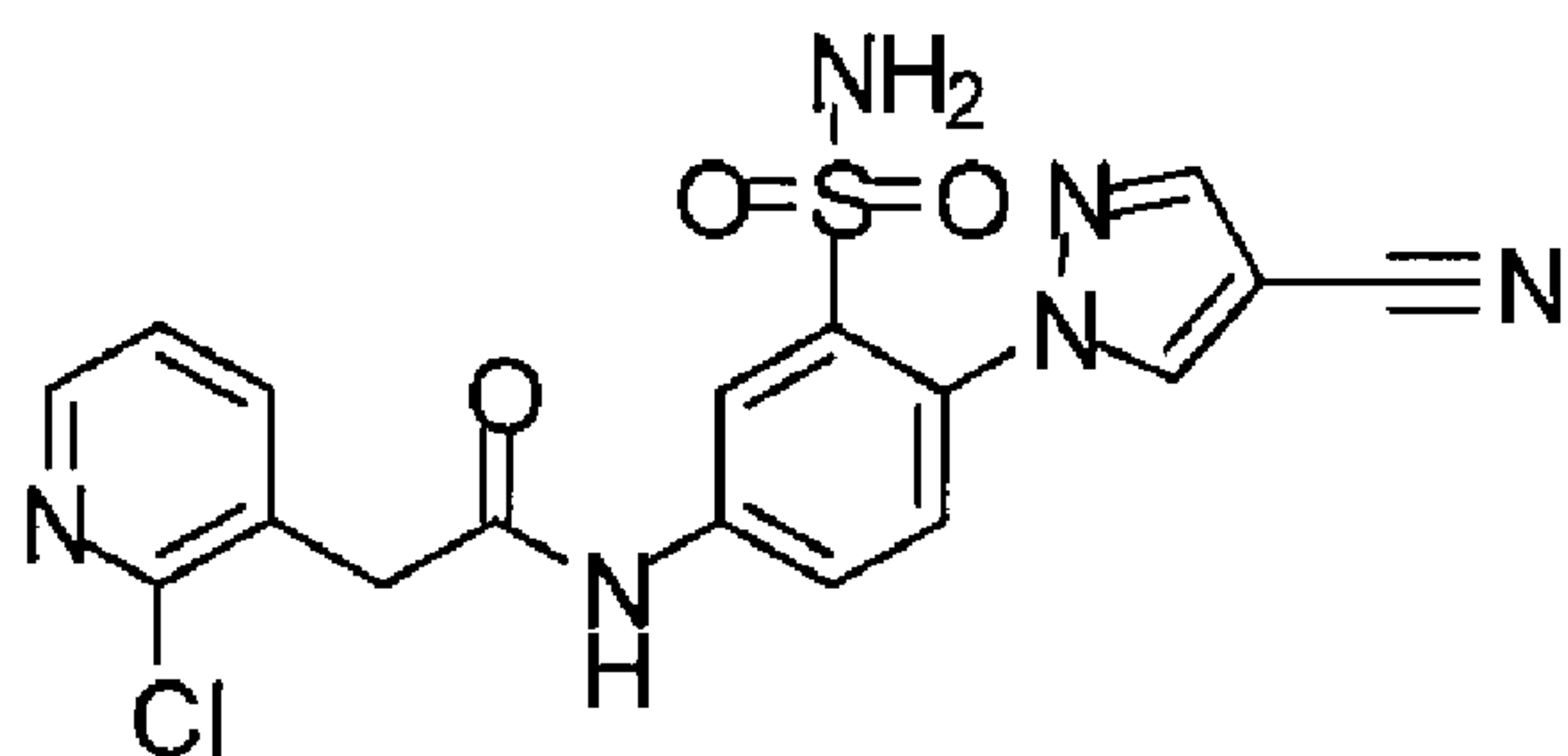


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2,3-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(28.0 mg, 0.0671 mmol, 34%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.01$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 418$ $[M+H]^+$

實例201

2-(2-氯吡啶-3-基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

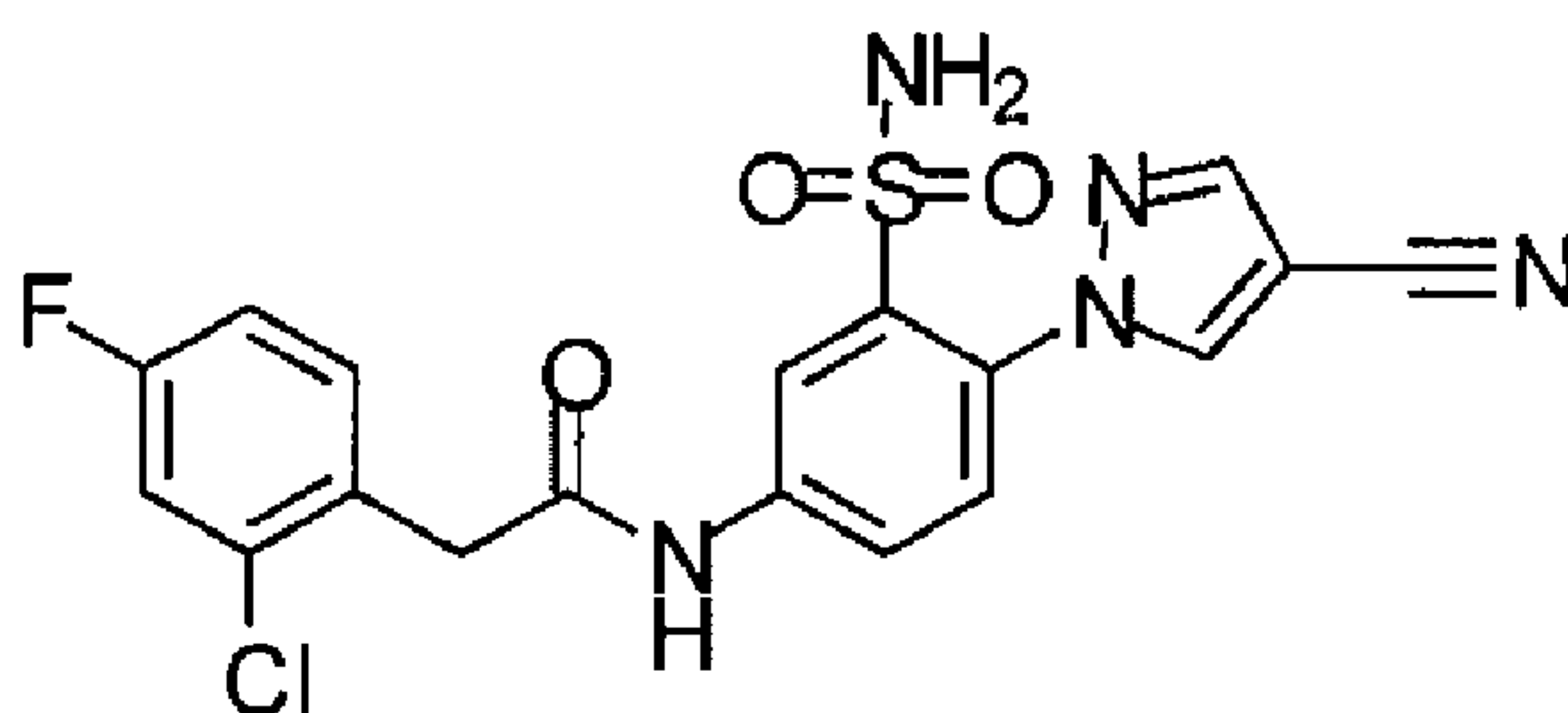


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯吡啶-3-基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(20.7 mg, 0.0497 mmol, 25%產率，92%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.83$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 417$ $[M+H]^+$

實例202

2-(2-氯-4-氟苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

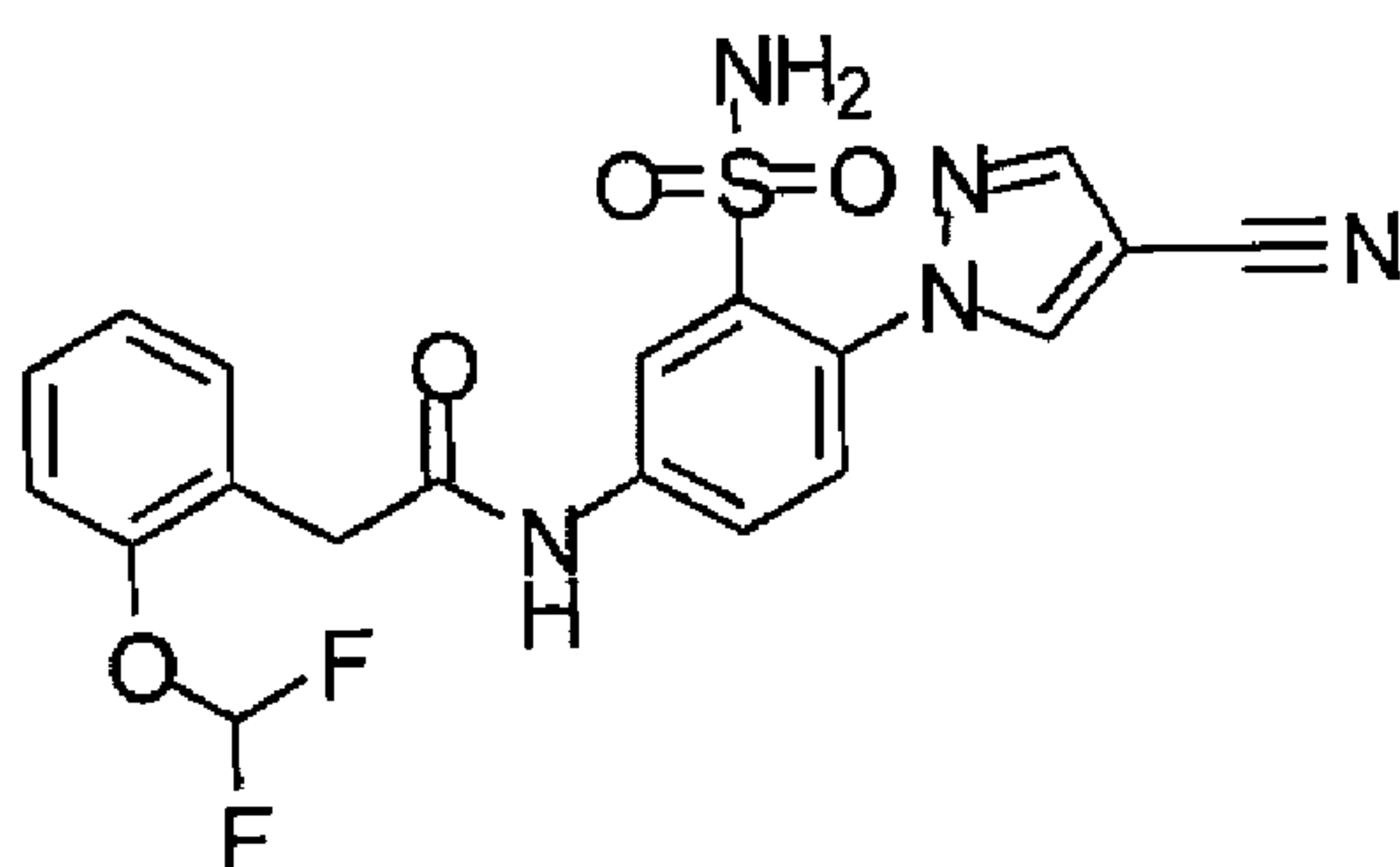


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-4-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(23.4 mg, 0.0539 mmol, 27%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.06$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 434$ $[M+H]^+$

實例203

N-[4-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙醯胺

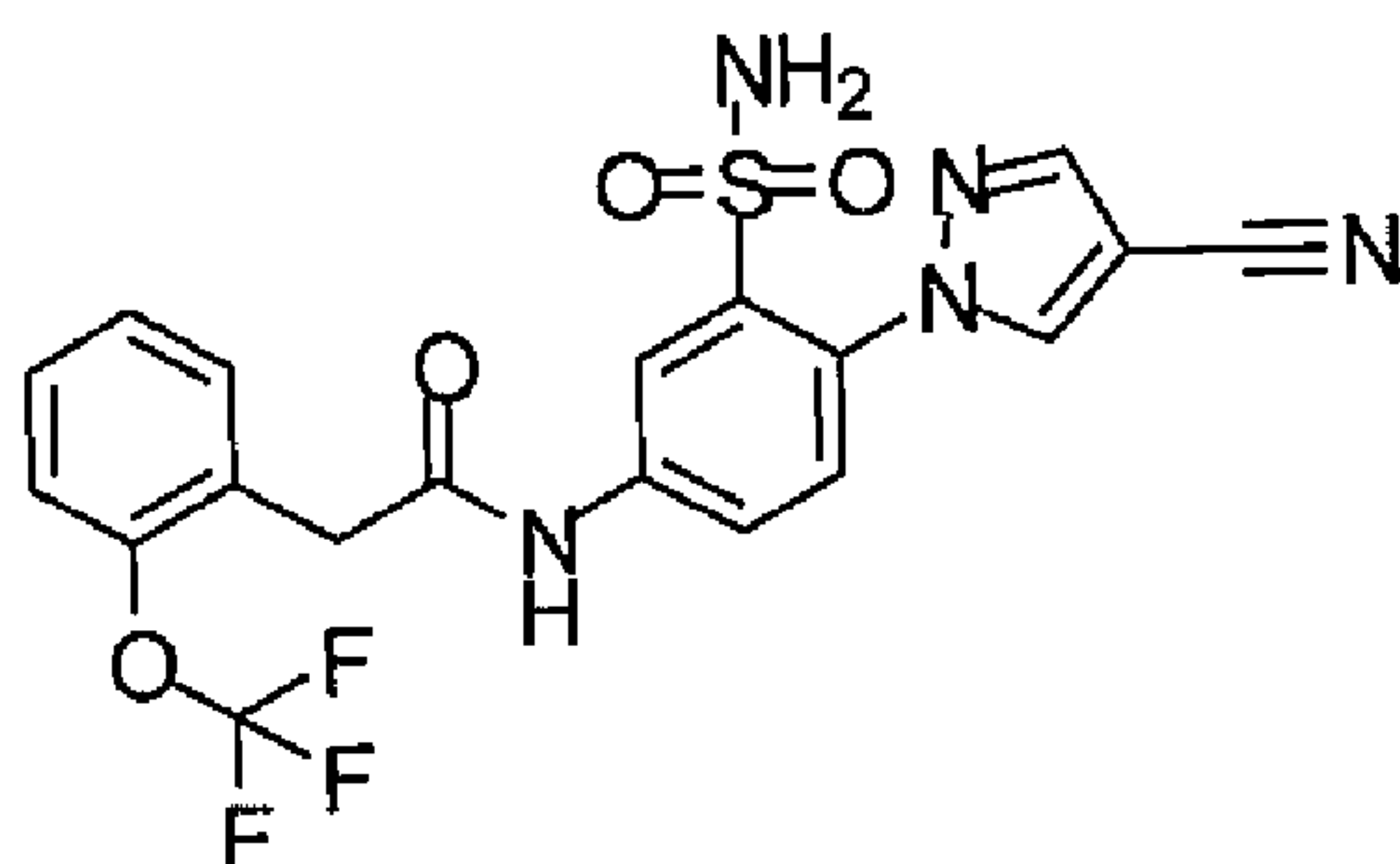


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(28.4 mg, 0.0635 mmol, 32%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.03$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 448$ $[M+H]^+$

實例204

N-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺



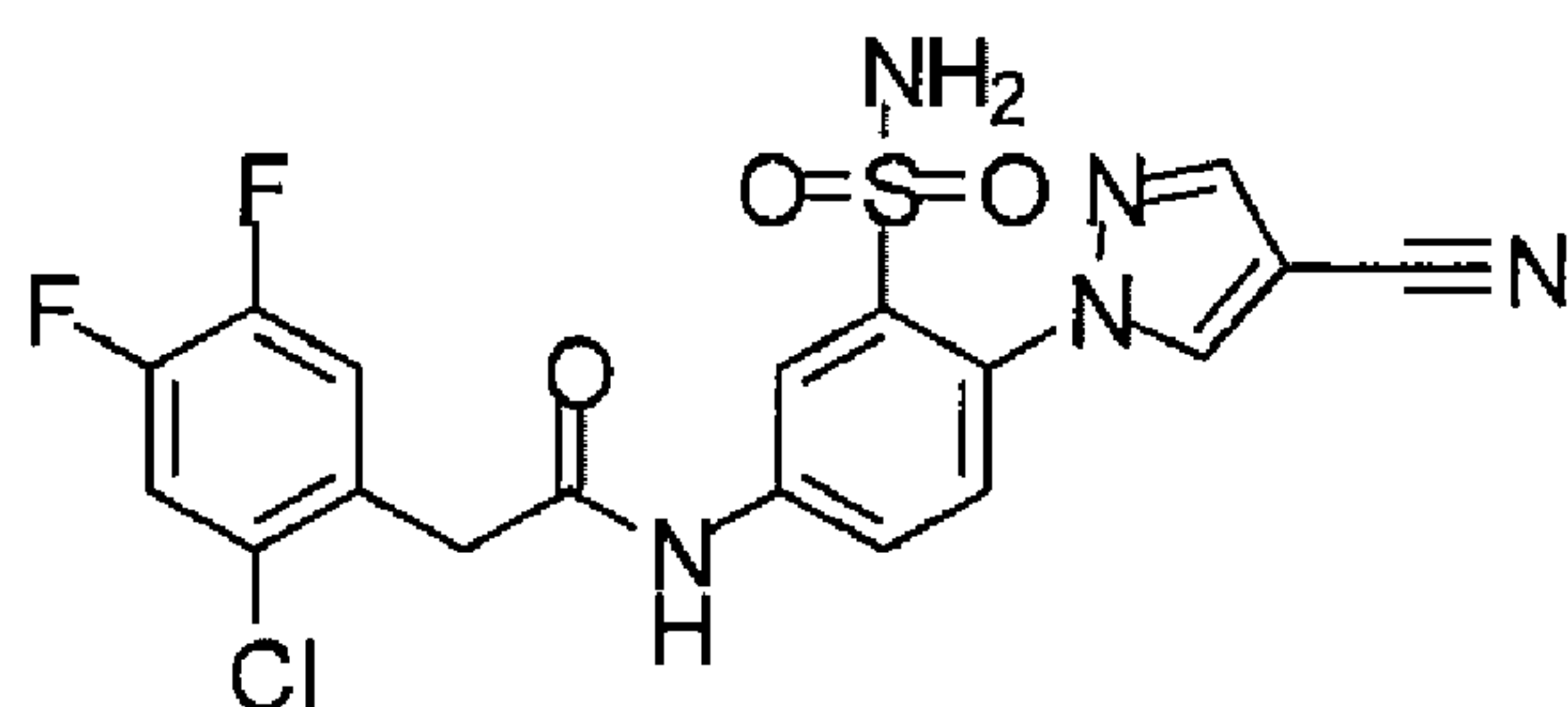
根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(25.1 mg, 0.0539 mmol, 27%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.11$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 466$ $[M+H]^+$

實例205

2-(2-氯-4,5-二氟苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙

醯胺

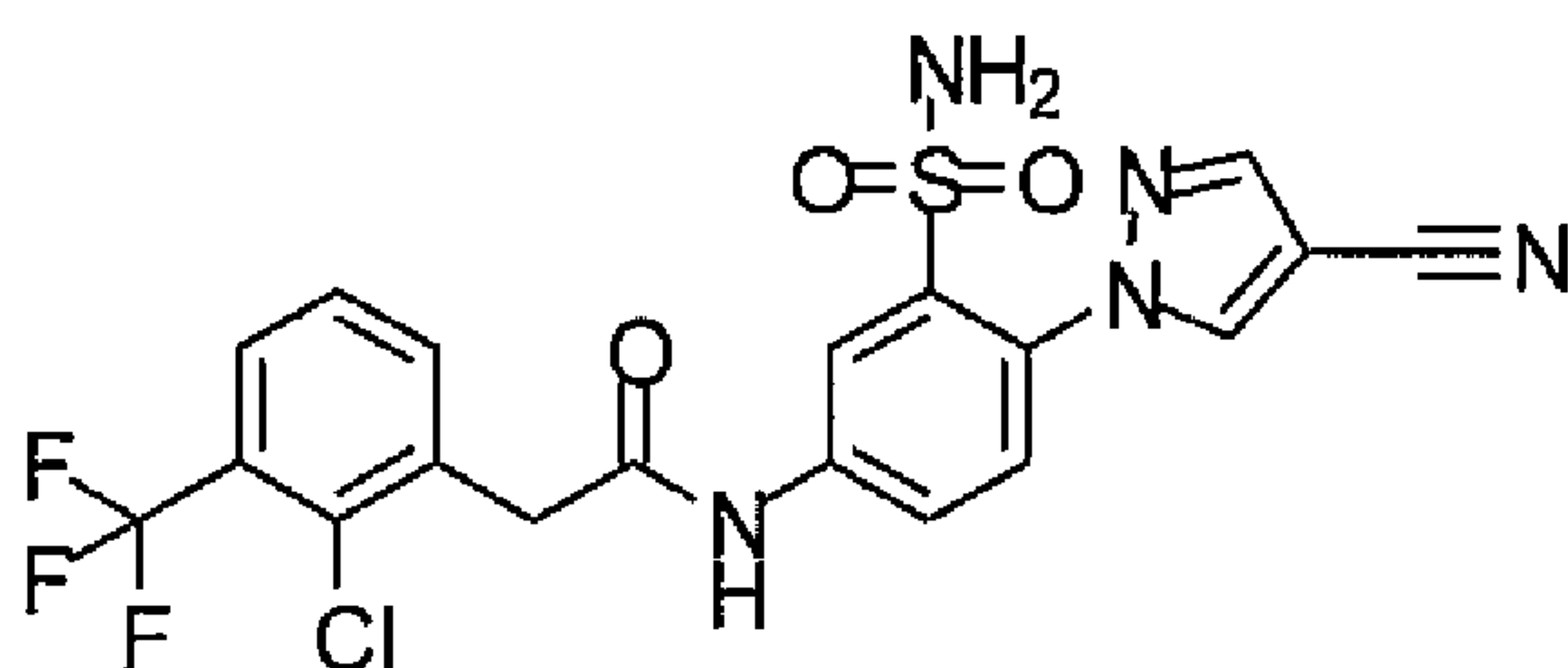


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-4,5-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(16.5 mg, 0.0365 mmol, 18%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.09$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$

實例206

2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

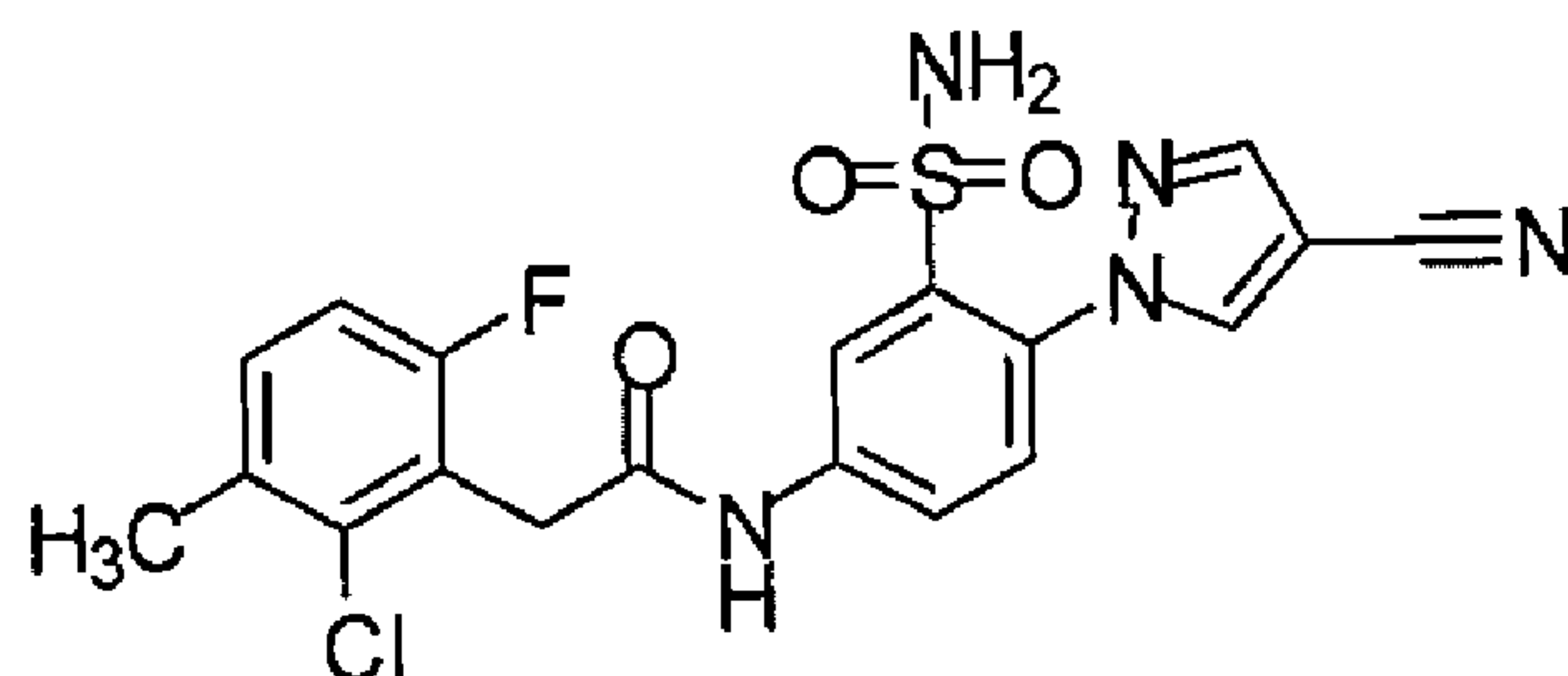


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(14.4 mg, 0.0298 mmol, 15%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.15$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 484$ $[M+H]^+$

實例207

2-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

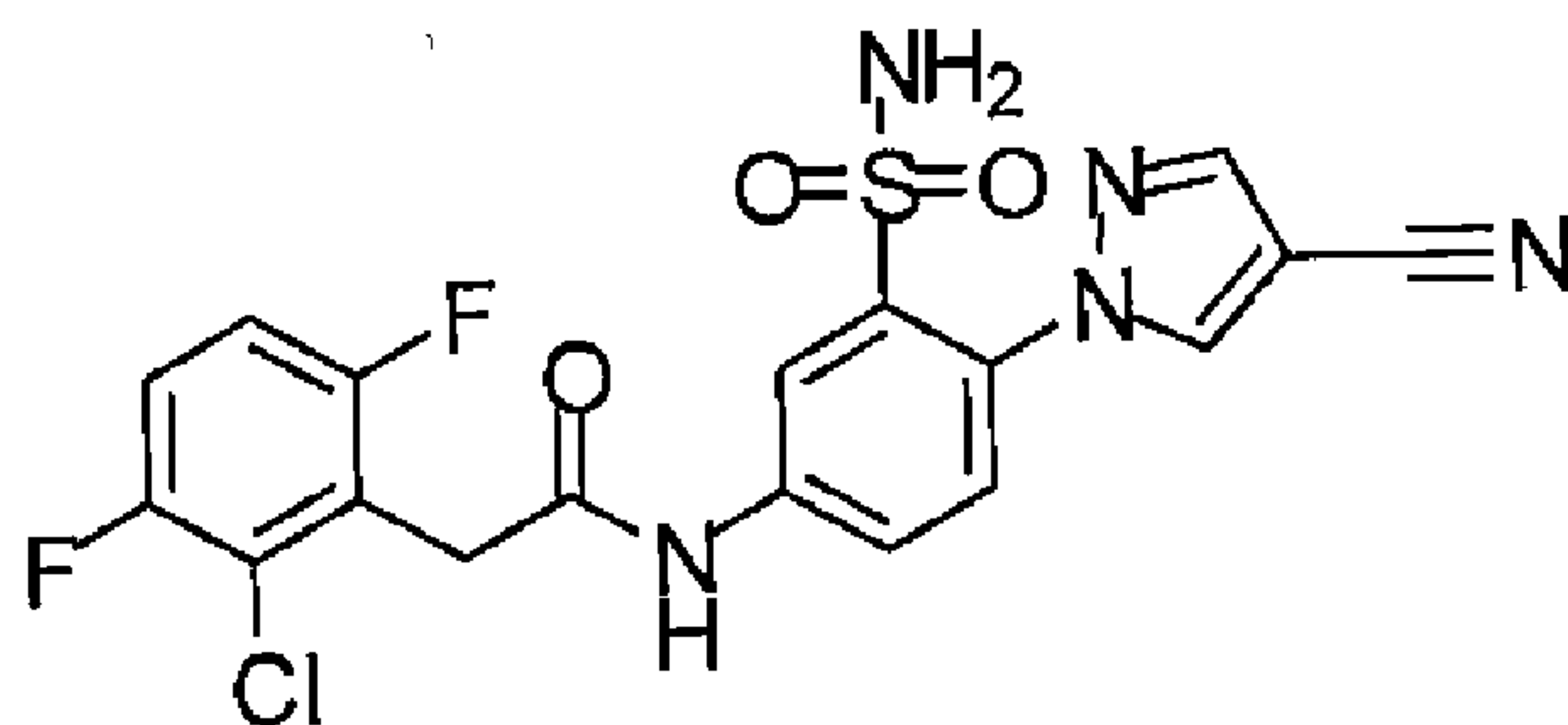


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(28.1 mg, 0.0627 mmol, 31%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.11$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 448$ $[M+H]^+$

實例208

2-(2-氯-3,6-二氟苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

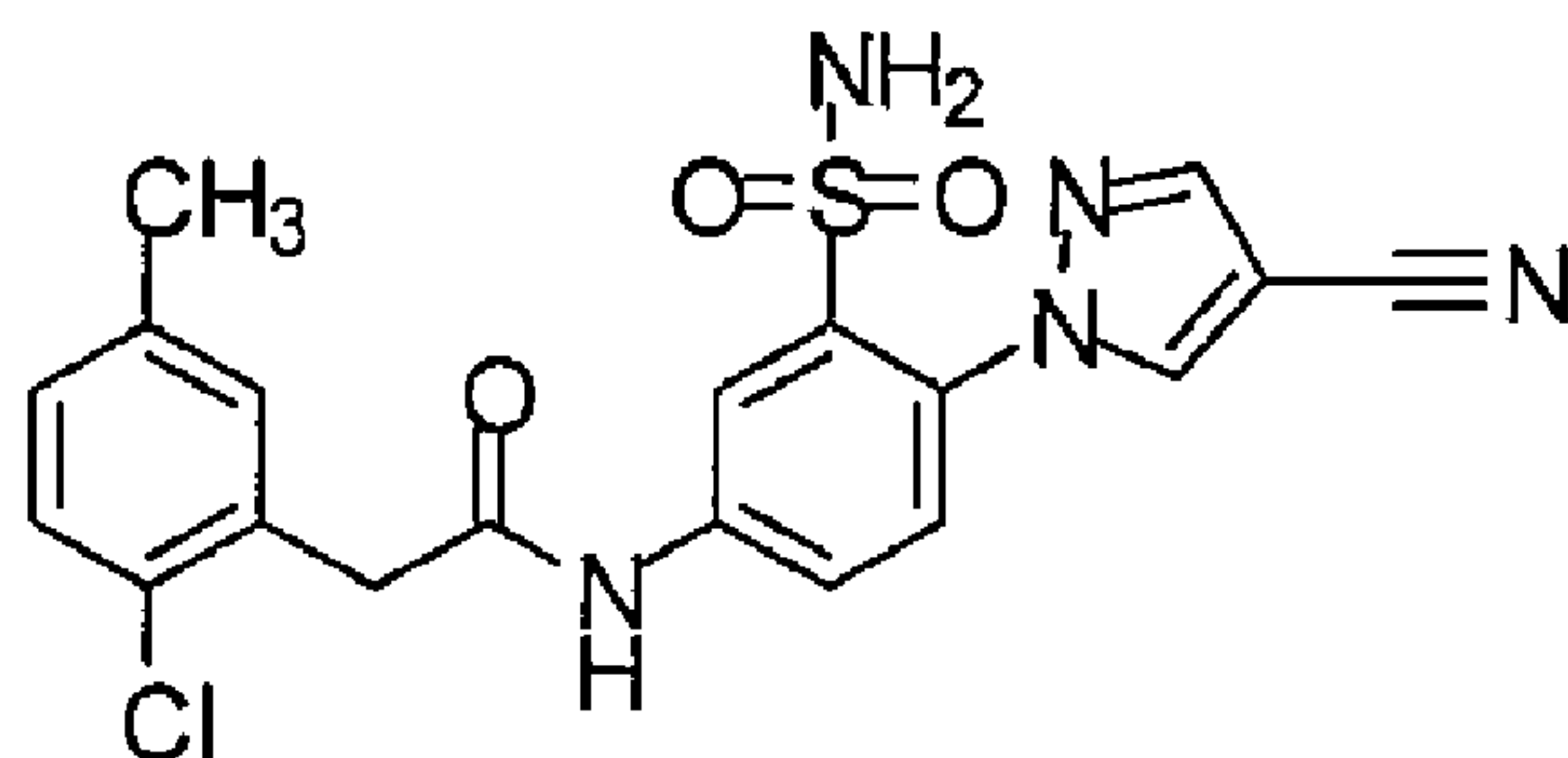


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-3,6-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(6.5 mg, 0.0144 mmol, 7%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.05$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$

實例209

2-(2-氯-5-甲基苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

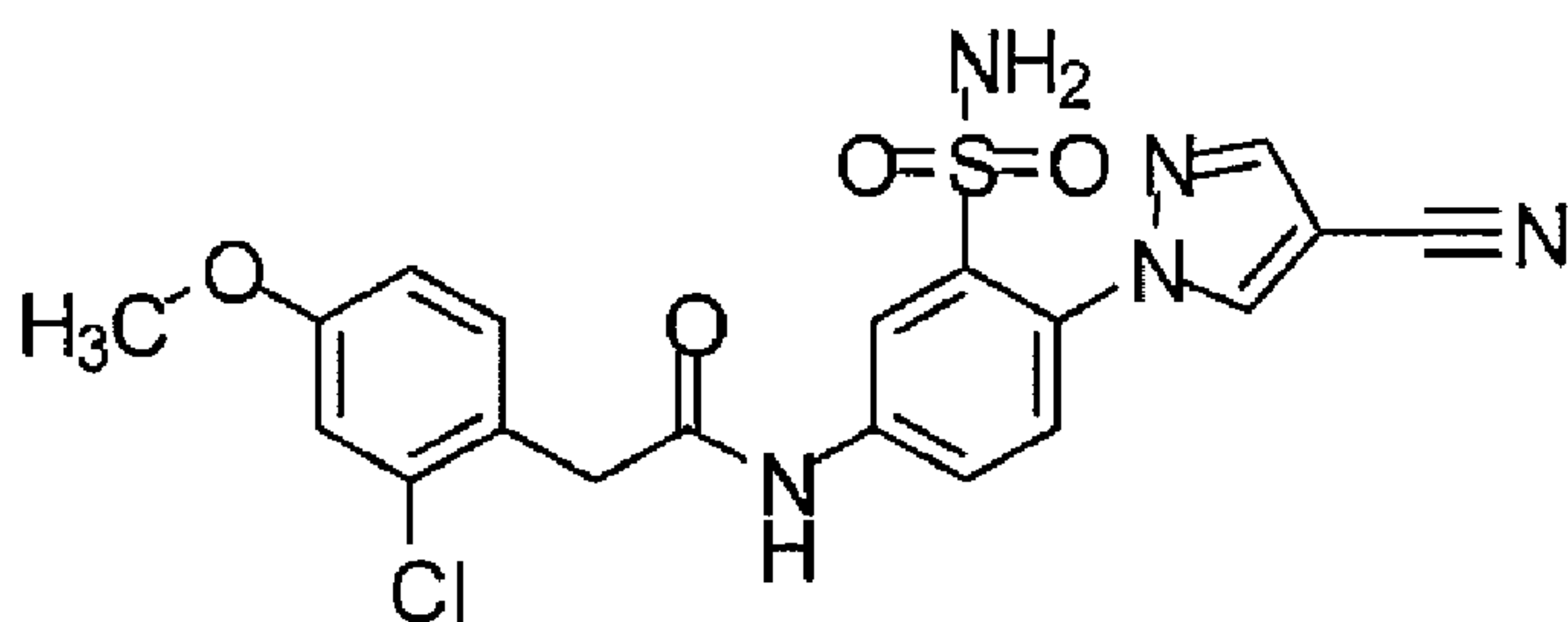


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-5-甲基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(19.4 mg, 0.0451 mmol, 23%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.10$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 430$ $[M+H]^+$

實例210

2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

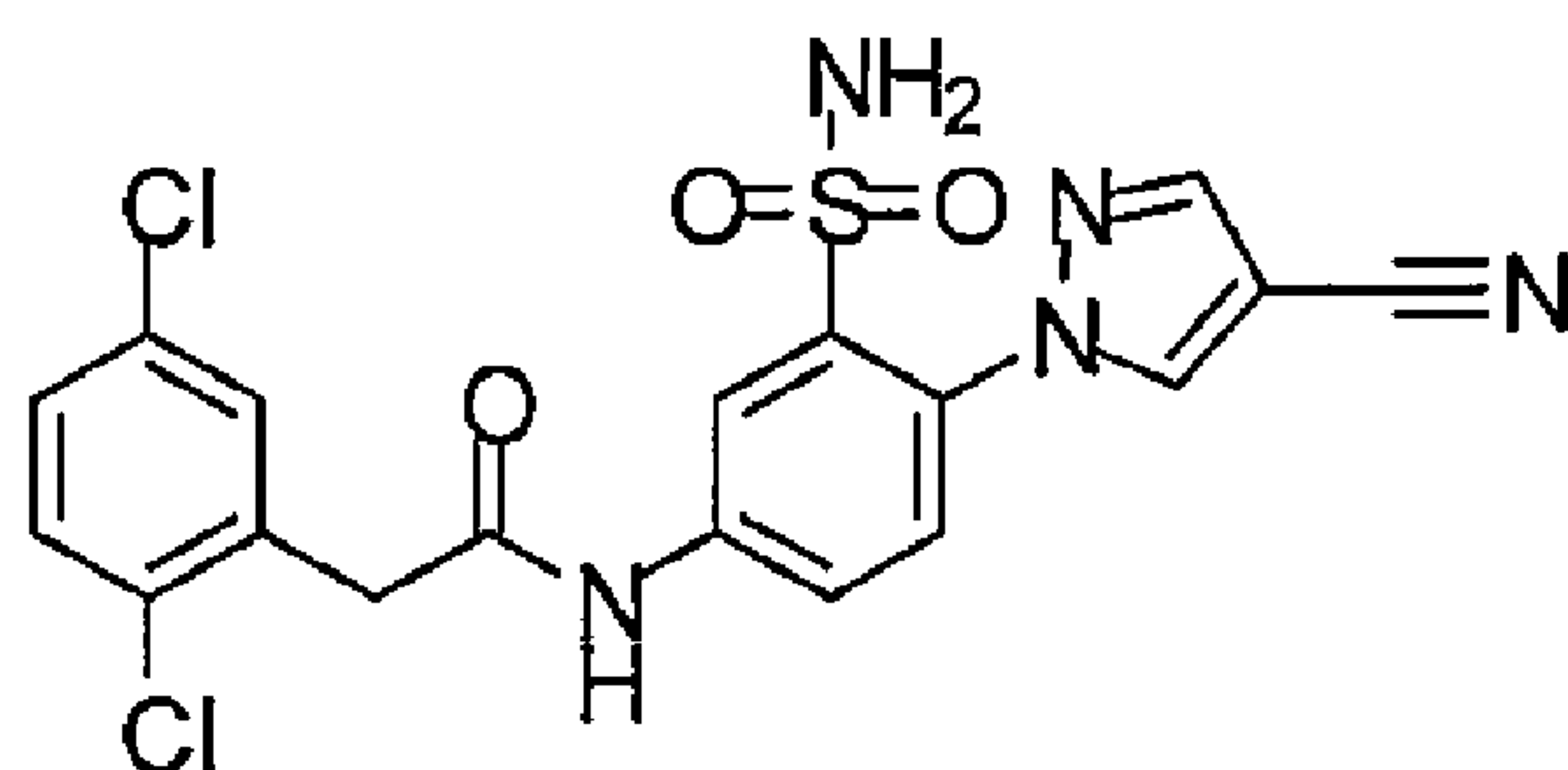


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-4-甲氧基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(14.9 mg, 0.0334 mmol, 17%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.04$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 446$ $[M+H]^+$

實例211

N-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,5-二氯苯基)乙醯胺

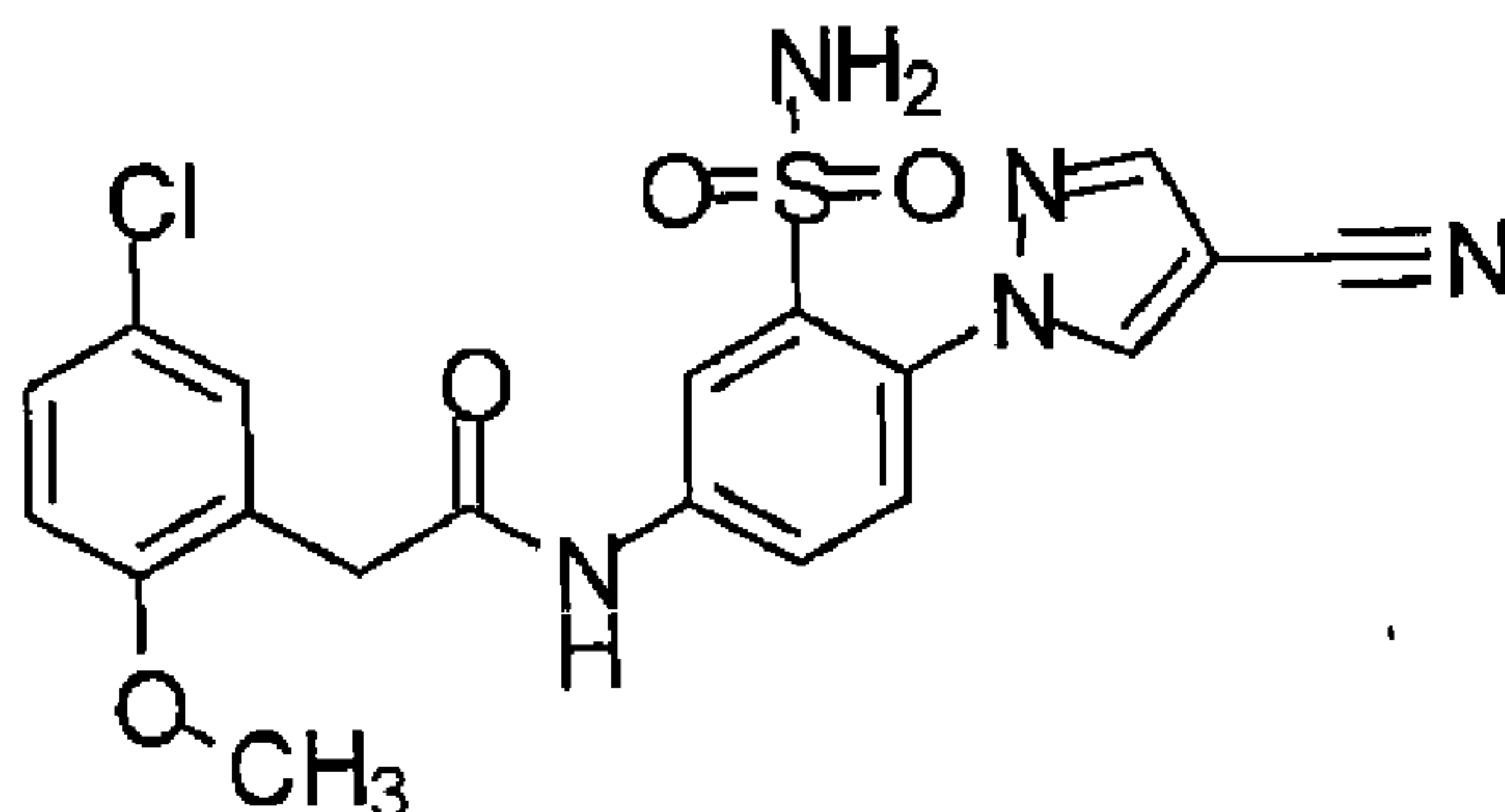


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2,5-二氯苄基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(17.1 mg, 0.0380 mmol, 19%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.12$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 450$ $[M+H]^+$

實例212

2-(5-氯-2-甲氧基苄基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苄基]乙醯胺

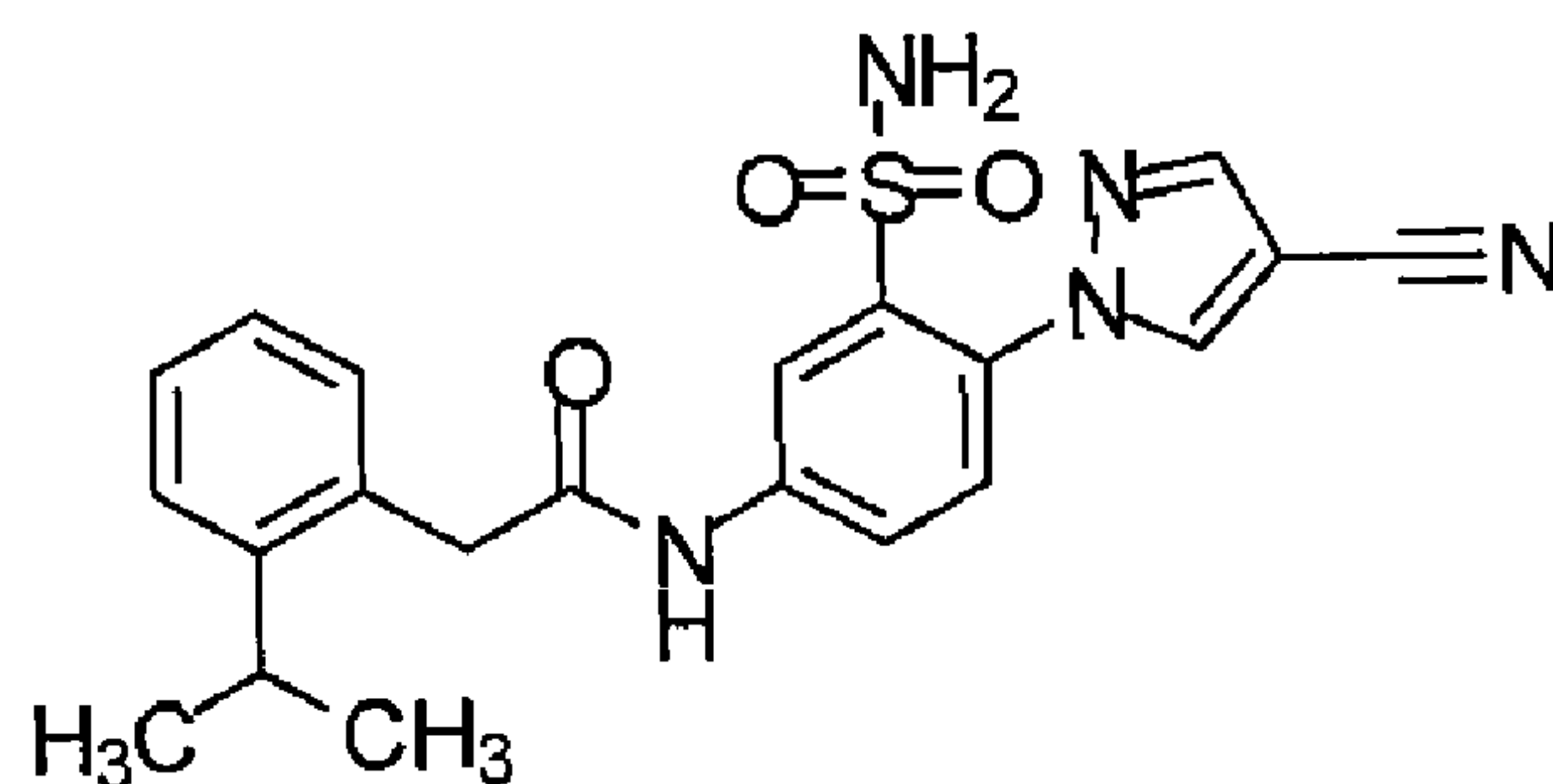


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(5-氯-2-甲氧基苄基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(26.8 mg, 0.0601 mmol, 30%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.08$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 446$ $[M+H]^+$

實例213

N-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苄基]-2-[2-(丙烷-2-基)苄基]乙醯胺

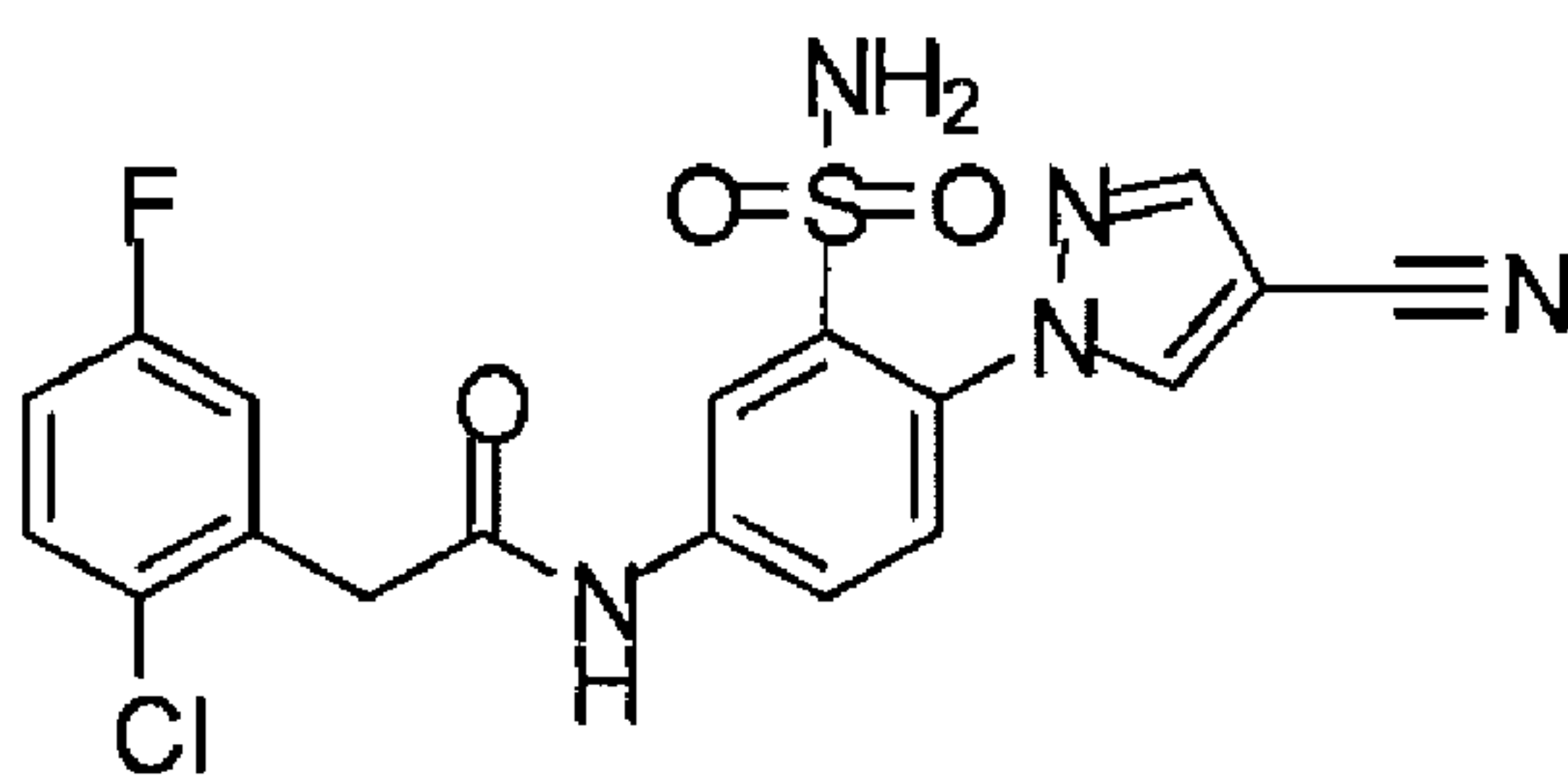


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-異丙基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(33.3 mg, 0.0786 mmol, 39%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.15$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 424$ $[M+H]^+$

實例214

2-(2-氯-5-氟苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

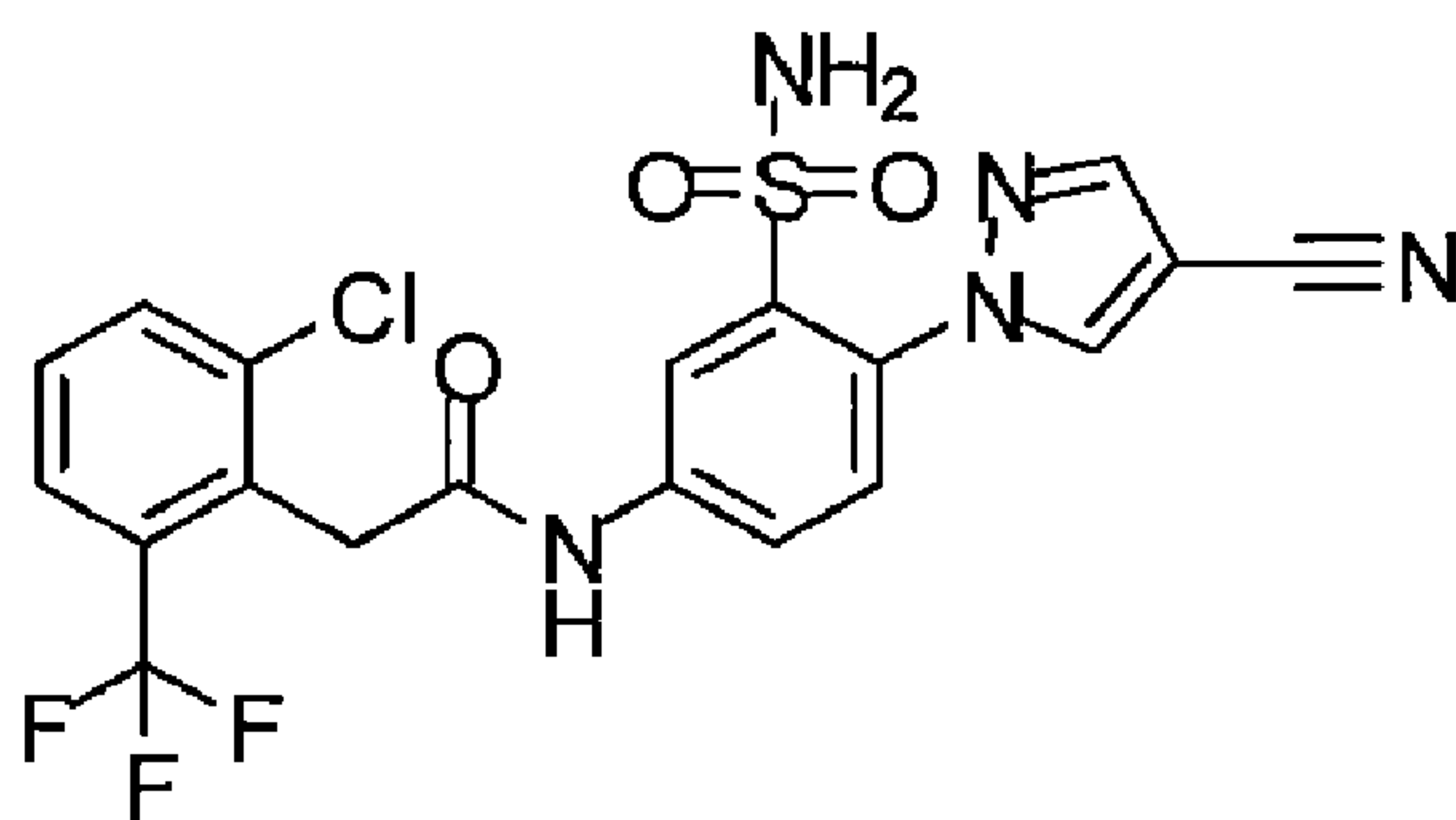


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-5-氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(23.0 mg, 0.0530 mmol, 27%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.04$ min, MS (ESIpos): $m/z = 434$ $[M+H]^+$

實例215

2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

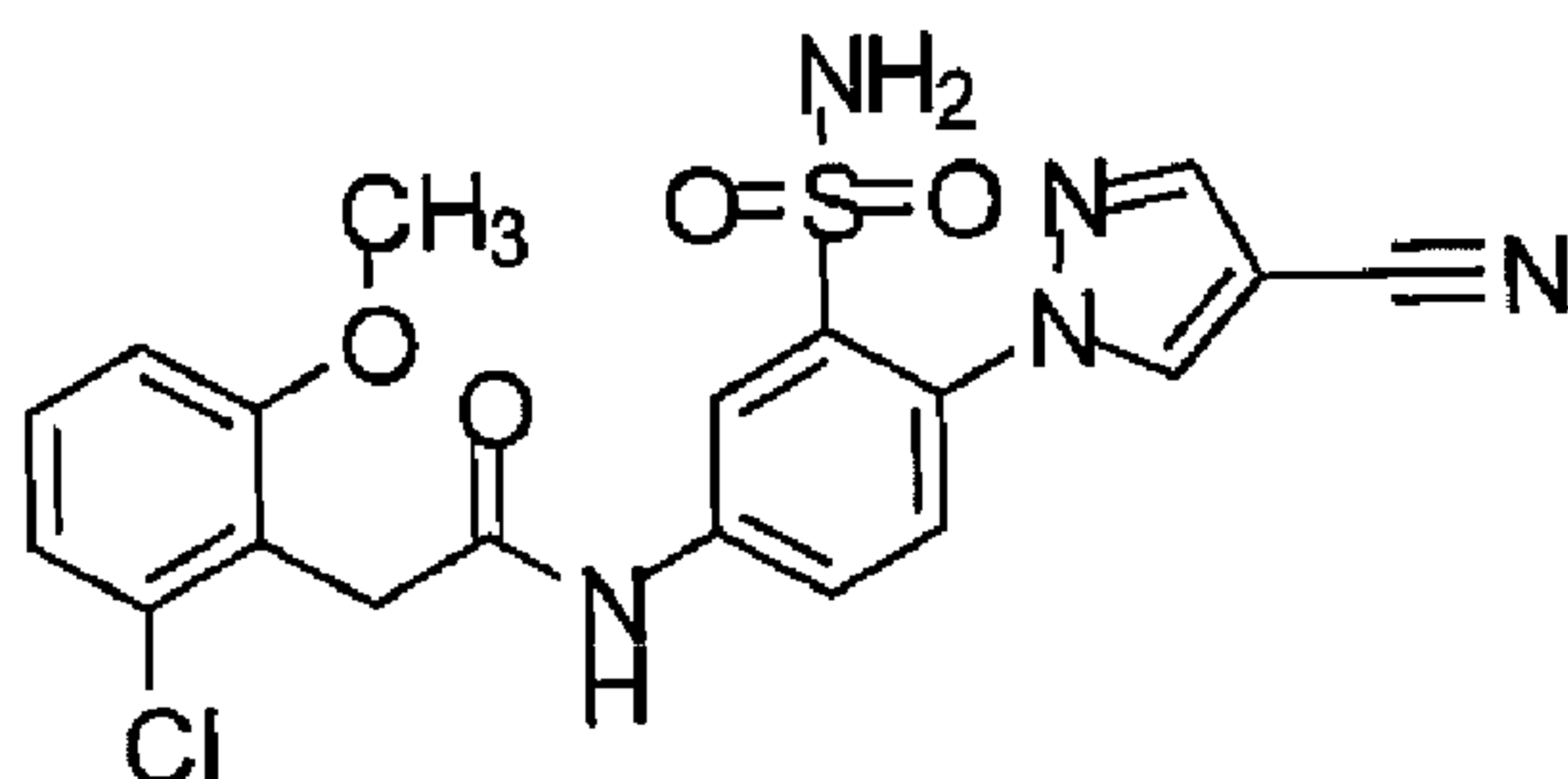


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(25.0 mg, 0.0517 mmol, 26%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.12$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 484$ $[M+H]^+$

實例216

2-(2-氯-6-甲氧基苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

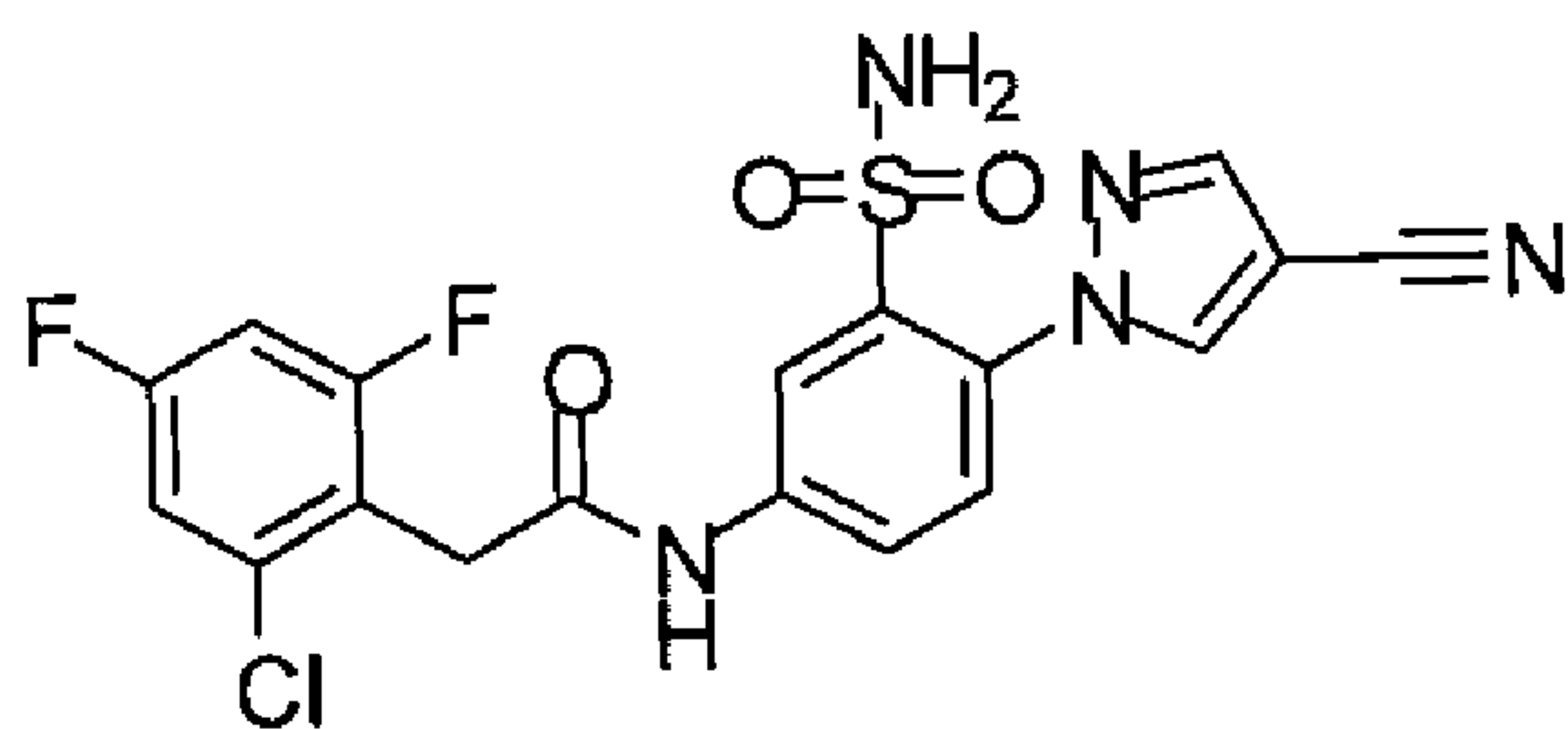


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-6-甲氧基苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(7.8 mg, 0.0175 mmol, 9%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.06$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 446$ $[M+H]^+$

實例217

2-(2-氯-4,6-二氟苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

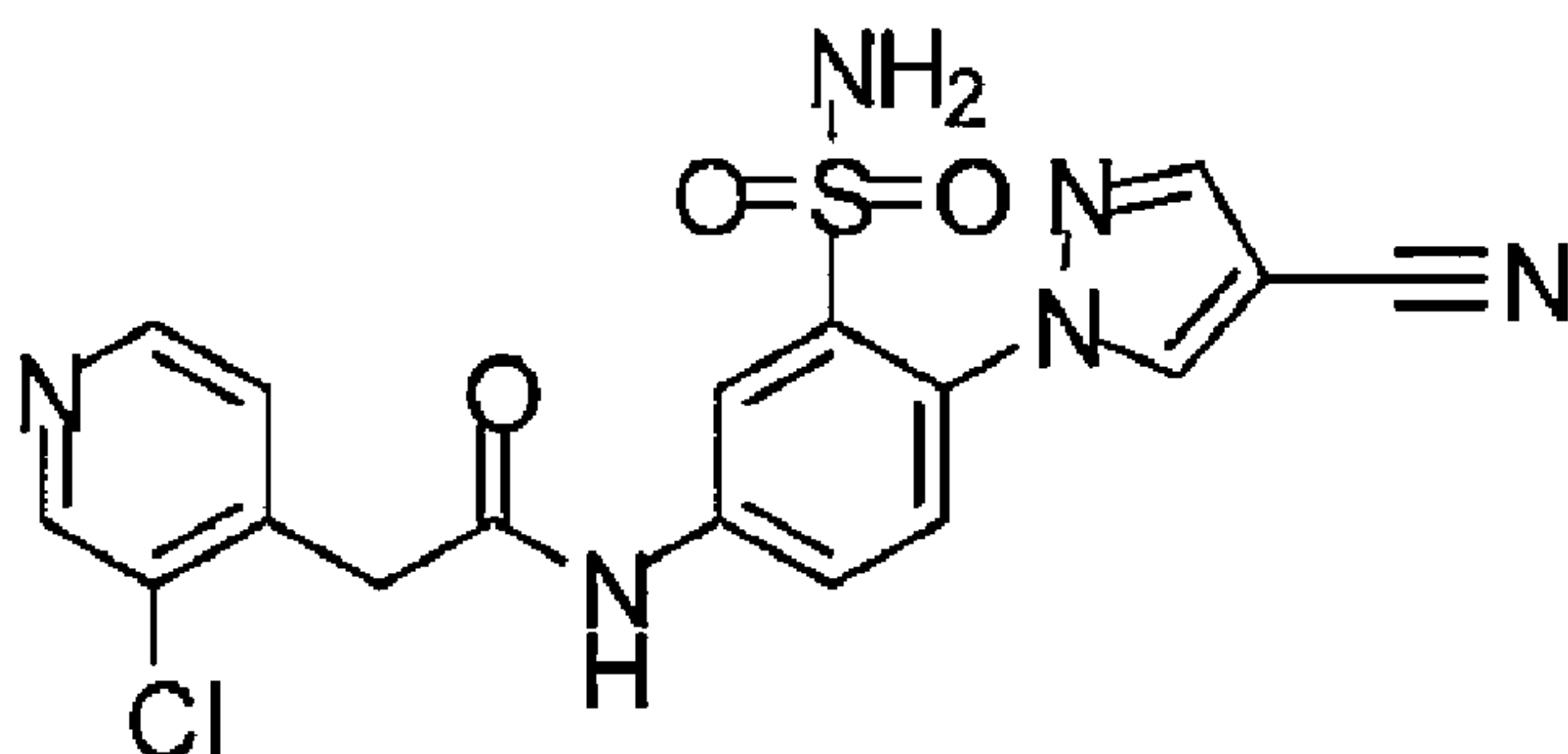


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯-4,6-二氟苯基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(18.0 mg, 0.0398 mmol, 20%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.07$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$

實例218

2-(3-氯吡啶-4-基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

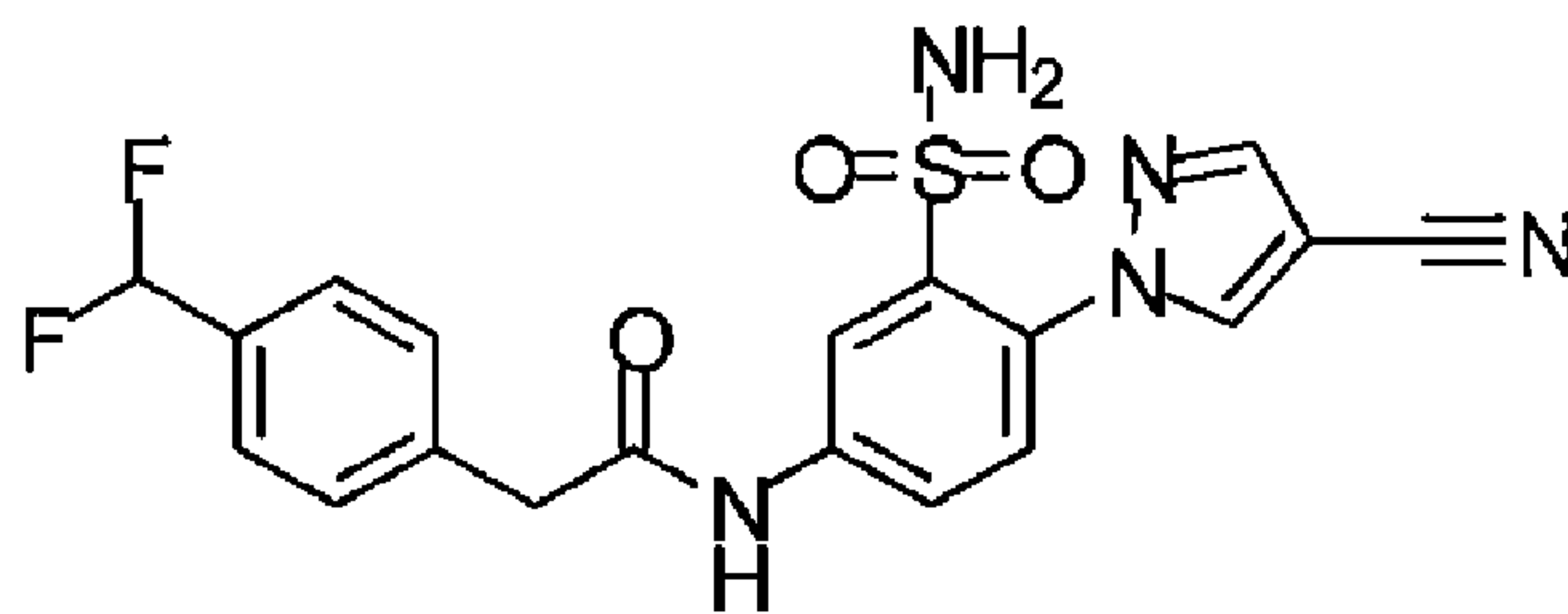


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(3-氯吡啶-4-基)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(31.2 mg, 0.0748 mmol, 37%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.81$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 417$ $[M+H]^+$

實例219

N-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[4-(二氟甲基)苯基]乙醯胺

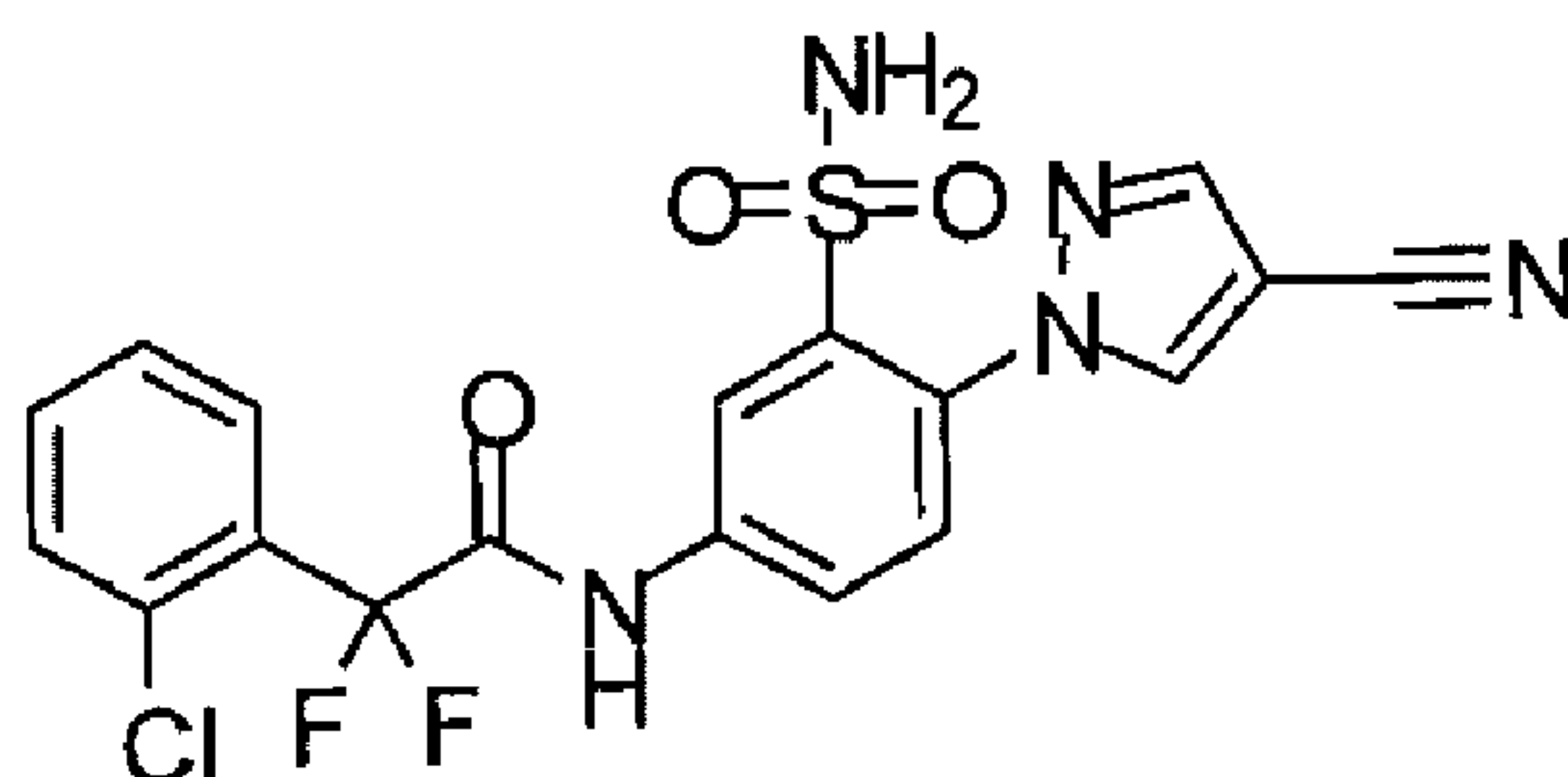


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及[4-(二氟甲基)苯基]乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(21.8 mg, 0.0505 mmol, 25%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.02$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 432$ $[M+H]^+$

實例220

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2,2-二氟乙醯胺

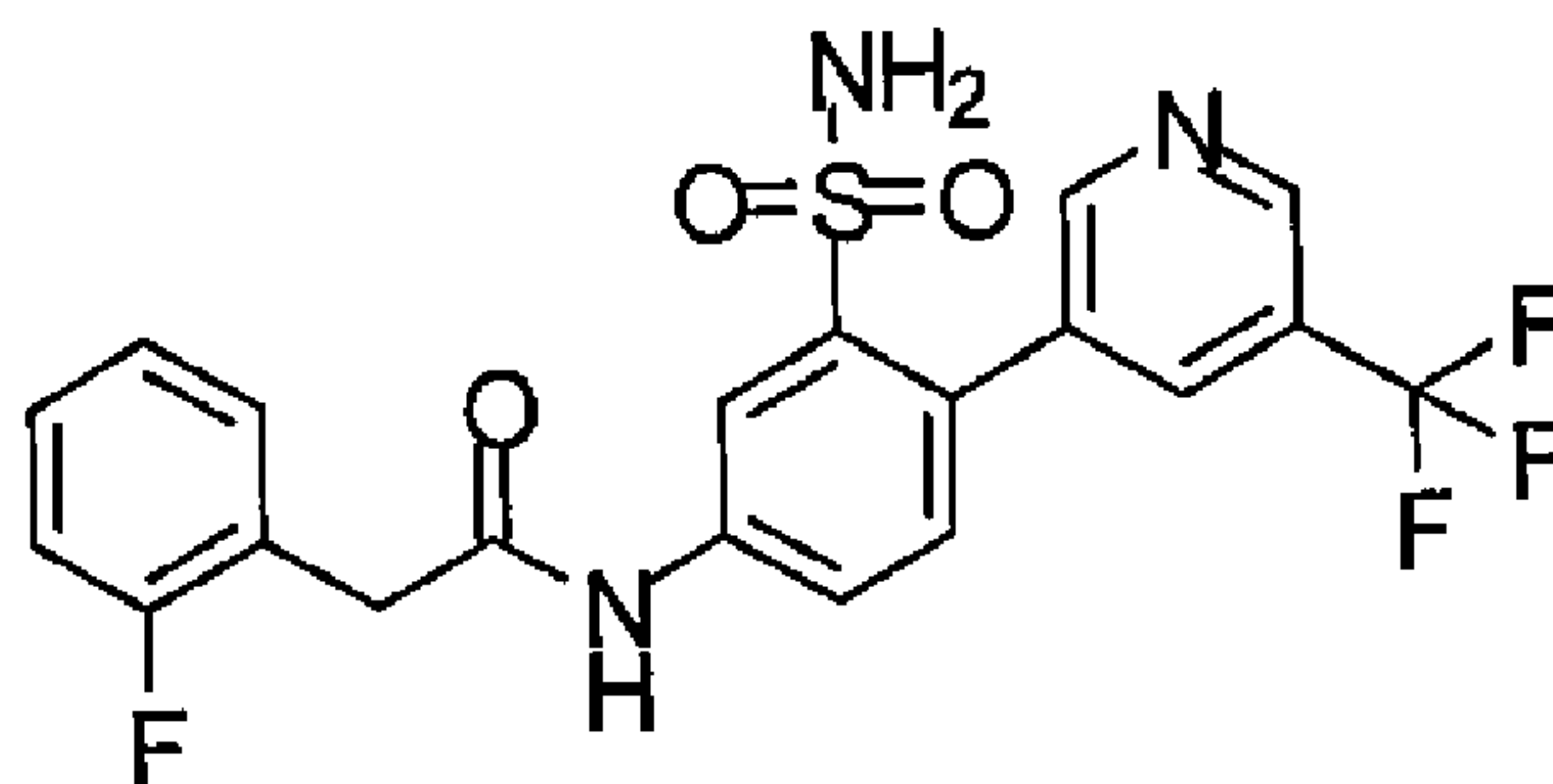


根據一般程序GP5.2，將5-胺基-2-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺醯胺(0.20 mmol)及(2-氯苯基)(二氟)乙酸(0.40 mmol)轉化成標題化合物(10.9 mg, 0.0241 mmol, 12%產率，100%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 1.09$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$

實例221

2-(2-氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙醯胺



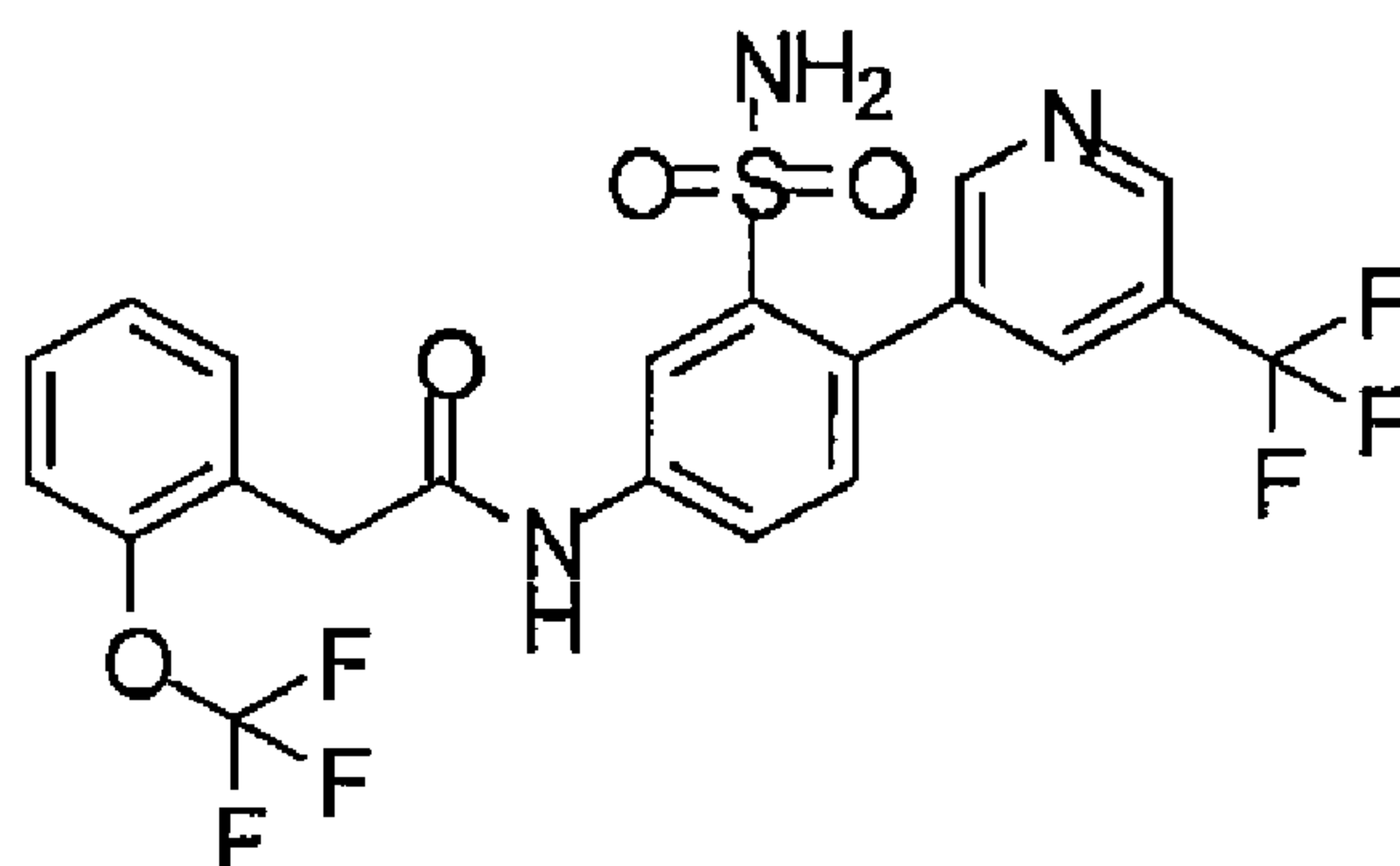
根據一般程序GP6，將5-胺基-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺醯胺(47.0 mg, 0.126 mmol)及(2-氟苯基)乙酸(29.2 mg, 0.189 mmol)轉化成標題化合物且藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(14 mg, 0.0309 mmol，經2個步驟之產率為25%，97%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.97$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 454$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.80 (s, 2H), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 7.30 - 7.52 (m, 5H), 7.87 (dd, 1H), 8.12 - 8.15 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 10.71 (s, 1H)。

實例222

N-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺



根據一般程序GP6，將5-胺基-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺醯胺(47.0 mg, 0.126 mmol)及[2-(三氟甲氧基)苯基]乙

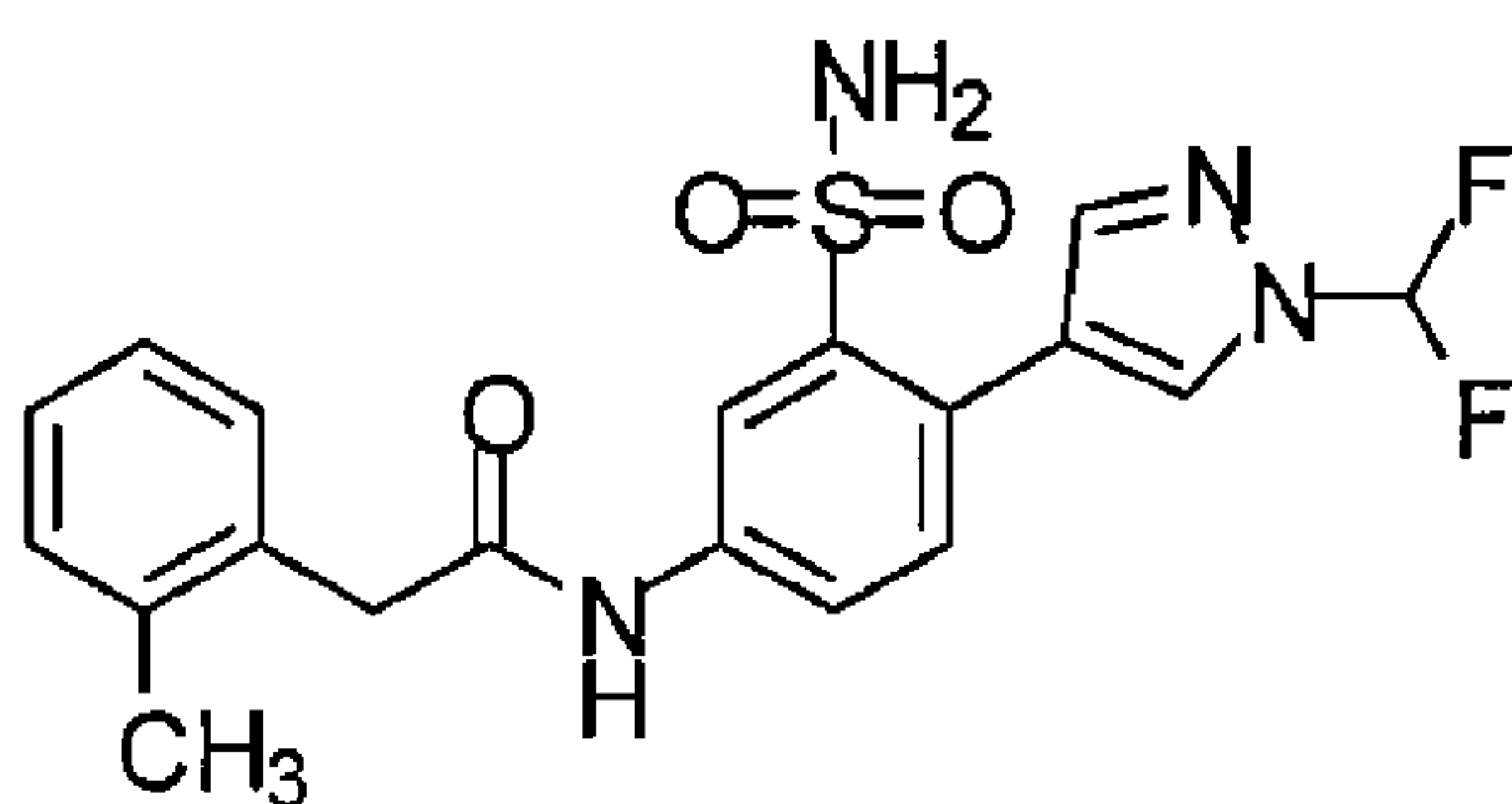
酸(41.7 mg, 0.189 mmol)轉化成標題化合物且藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(14 mg, 0.0270 mmol, 經2個步驟之產率為21%, 98%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 520$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.85 (s, 2H), 7.34 - 7.49 (m, 6H), 7.51 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.12 - 8.15 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 10.72 (s, 1H)。

實例223

N-{4-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}-2-(2-甲基苯基)乙醯胺



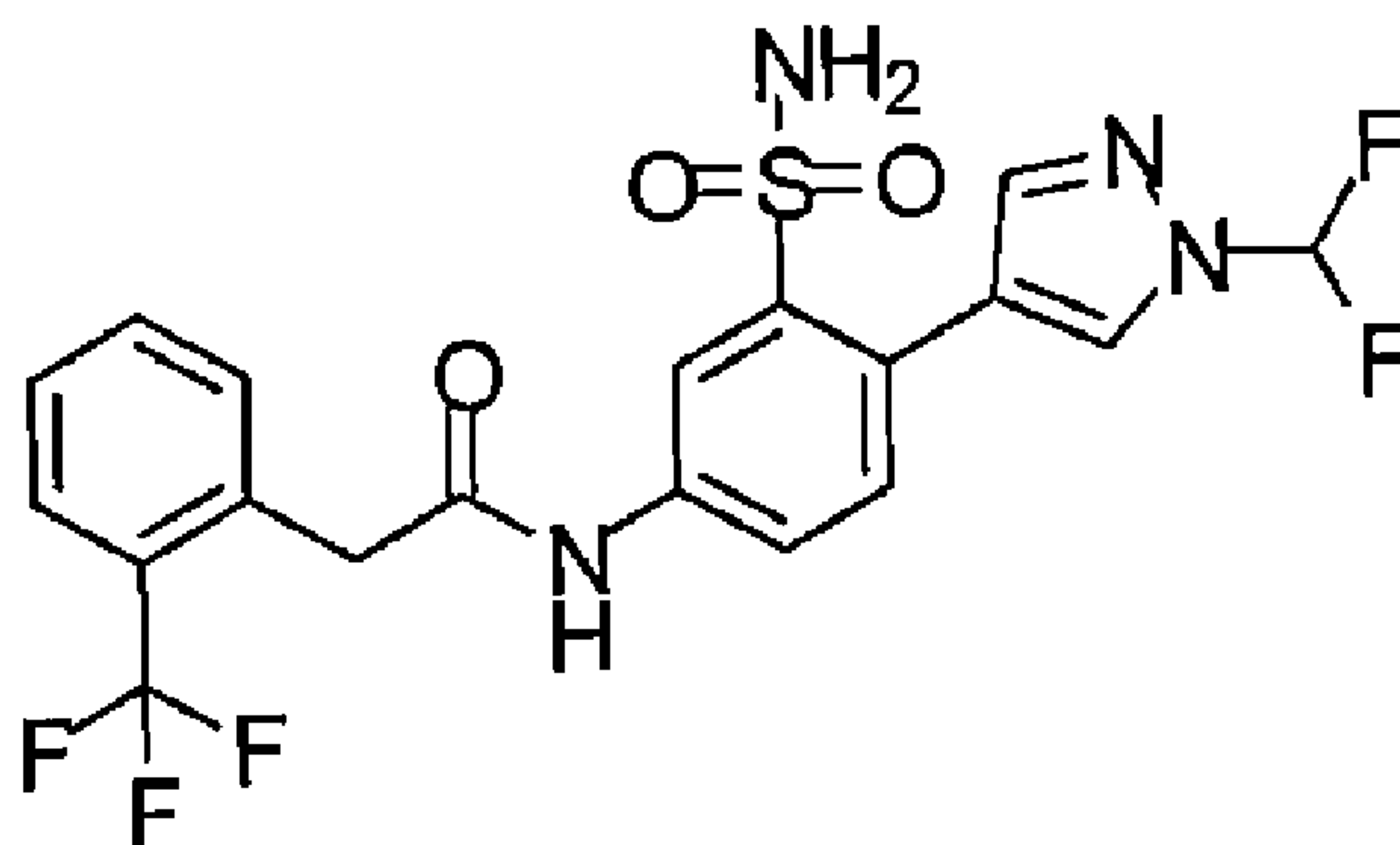
根據一般程序GP6, 將5-胺基-2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺(47.0 mg, 0.137 mmol)及(2-甲基苯基)乙酸(30.8 mg, 0.205 mmol)轉化成標題化合物且藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(13 mg, 0.0309 mmol, 經2個步驟之產率為23%, 97%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.93$ min; MS (ESIpos): $m/z = 421$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.72 (s, 2H), 7.12 - 7.20 (m, 3H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.57 (s, 1H)。

實例224

N-{4-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺



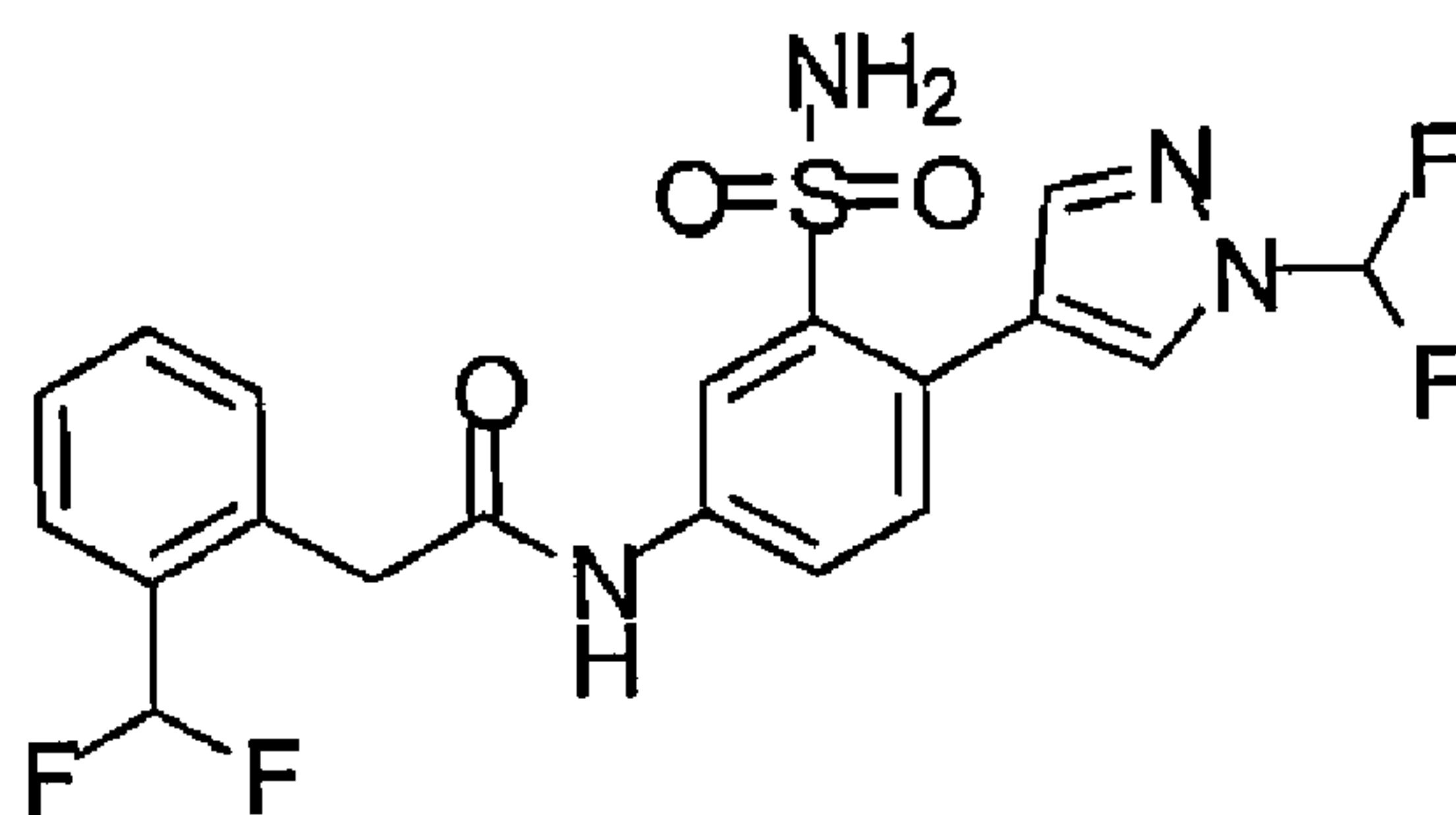
根據一般程序GP6，將5-胺基-2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺(47.0 mg, 0.137 mmol)及[2-(三氟甲基)苯基]乙酸(42.0 mg, 0.205 mmol)轉化成標題化合物且藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(14 mg, 0.0295 mmol，經2個步驟之產率為22%，97%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.00$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 475$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.97 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.45 - 7.57 (m, 3H), 7.63 - 7.74 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.62 (s, 1H)。

實例225

2-[2-(二氟甲基)苯基]-*N*-{4-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺



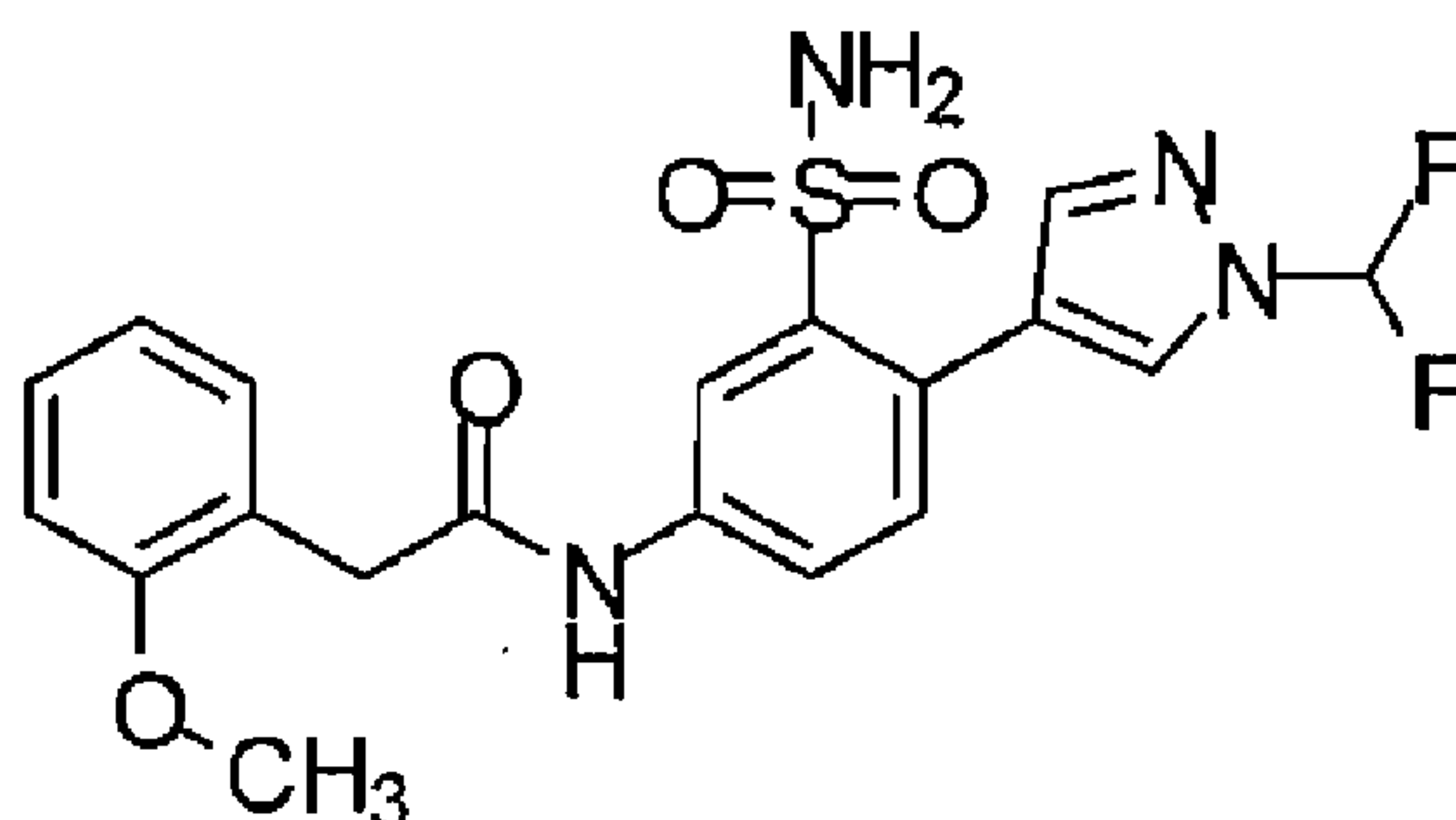
根據一般程序GP6，將5-胺基-2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺(47.0 mg, 0.137 mmol)及[2-(二氟甲基)苯基]乙酸(38.2 mg, 0.205 mmol)轉化成標題化合物且藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(14 mg, 0.0307 mmol，經2個步驟之產率為22%，99%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.94$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 457$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.92 (s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.30 - 7.56 (m, 6H), 7.60 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.62 (s, 1H)。

實例226

N-{4-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}-2-(2-甲氧基苯基)乙醯胺



根據一般程序GP6.1，將5-胺基-2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺(47.0 mg, 0.137 mmol)及(2-甲氧基苯基)乙酸(34.1 mg, 0.205 mmol)轉化成標題化合物且藉由製備型HPLC

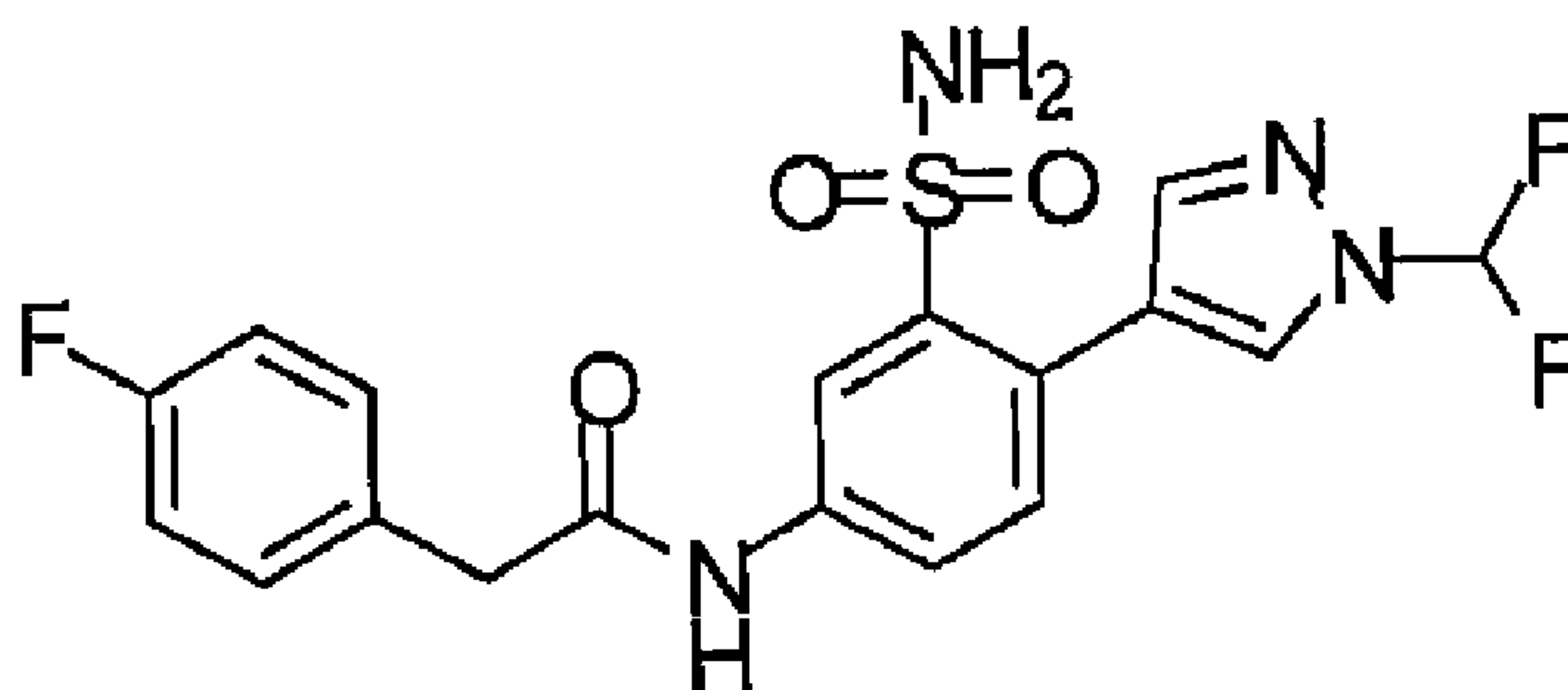
(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(15 mg, 0.0344 mmol，經2個步驟之產率為25%，98%純度)。

LC-MS (方法B): Rt = 0.89 min ; MS (ESIpos): m/z = 437 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.67 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.91 (td, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.47 (s, 1H)。

實例227

N-{4-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基]-3-胺磺醯基苯基}-2-(4-氟苯基)乙醯胺



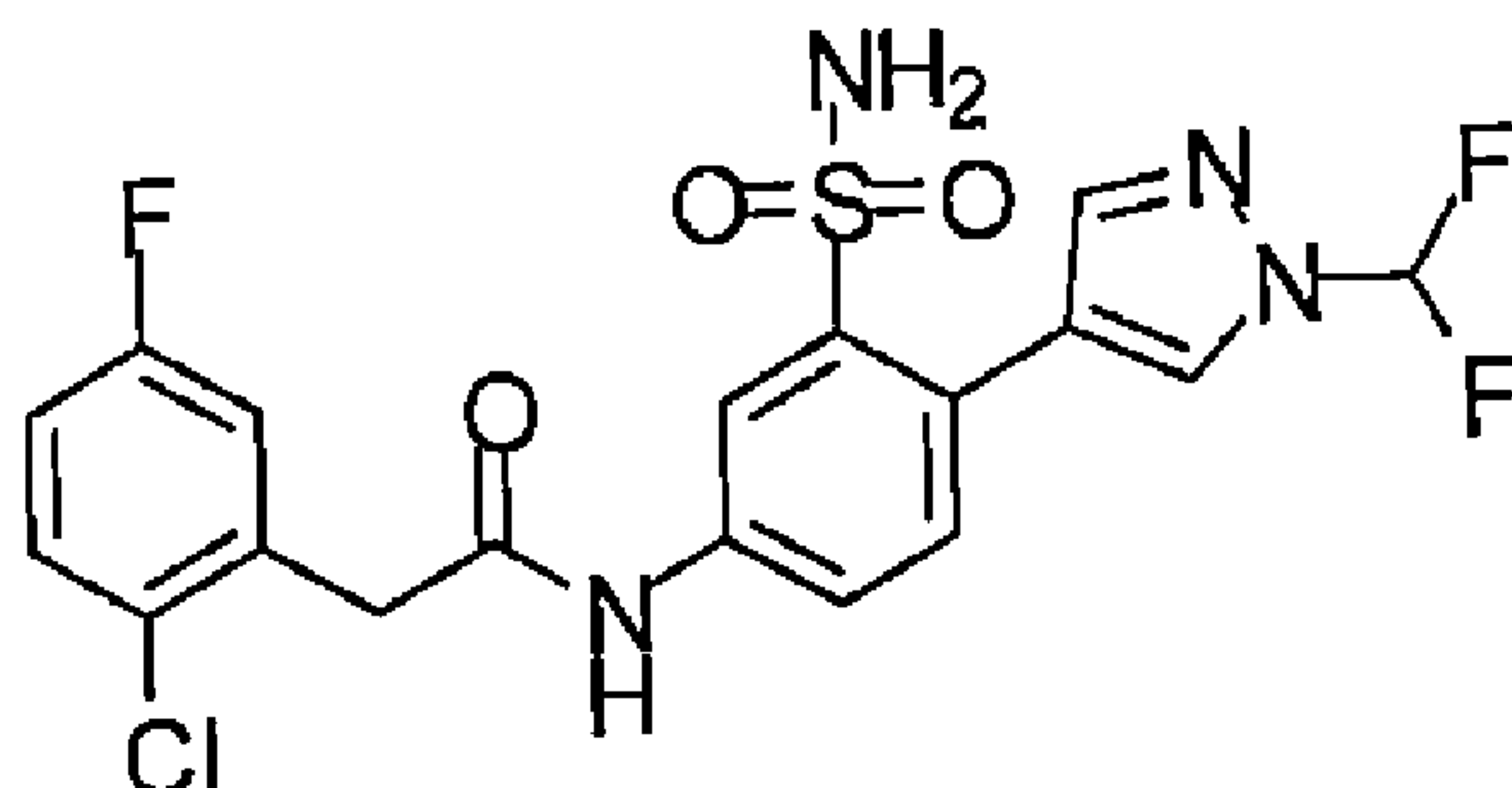
根據一般程序GP6.1，將5-胺基-2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基]-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺(47.0 mg, 0.137 mmol)及(4-氟苯基)乙酸(31.6 mg, 0.205 mmol)轉化成標題化合物且藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(14 mg, 0.0330 mmol，經2個步驟之產率為24%，98%純度)。

LC-MS (方法B): Rt = 0.89 min ; MS (ESIpos): m/z = 425 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.68 (s, 2H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.32 - 7.44 (m, 4H), 7.46 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.57 (s, 1H)。

實例228

2-(2-氯-5-氟苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺



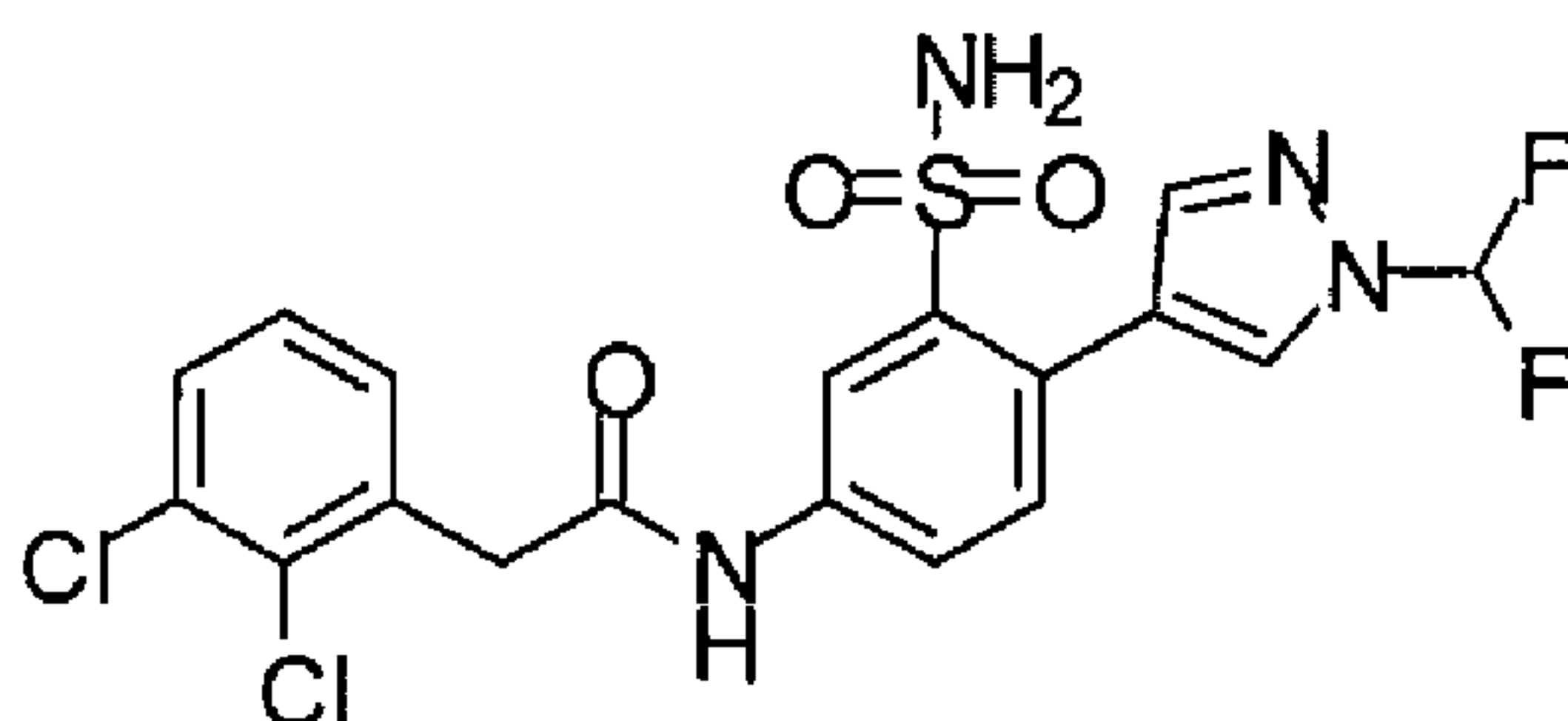
根據一般程序GP6.1，將5-胺基-2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺(47.0 mg, 0.137 mmol)及(2-氯-5-氟苯基)乙酸(38.7 mg, 0.205 mmol)轉化成標題化合物且藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(13 mg, 0.0283 mmol，經2個步驟之產率為21%，99%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.95$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 459$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 3.90 (s, 2H), 7.20 (td, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.46 - 7.53 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.66 (s, 1H)。

實例229

2-(2,3-二氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺



根據一般程序GP6.1，將5-胺基-2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺(47.0 mg, 0.137 mmol)及(2,3-二氯苯基)乙

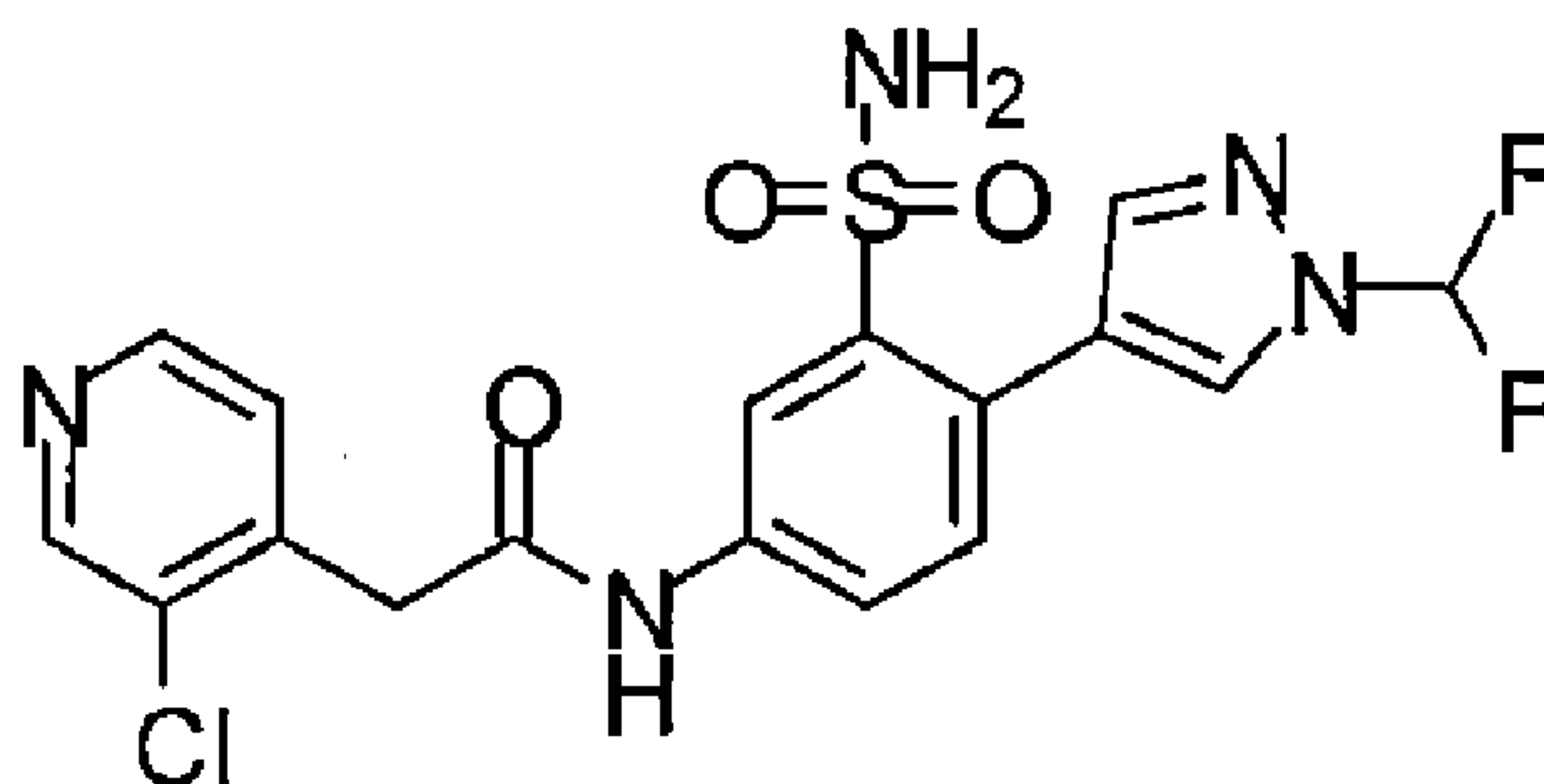
酸(42.1 mg, 0.205 mmol)轉化成標題化合物且藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(14 mg, 0.0295 mmol, 經2個步驟之產率為22%, 98%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.02$ min; MS (ESIpos): $m/z = 475$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.97 (s, 2H), 7.33 - 7.45 (m, 4H), 7.48 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.67 (s, 1H)。

實例230

2-(3-氯吡啶-4-基)-*N*-{4-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

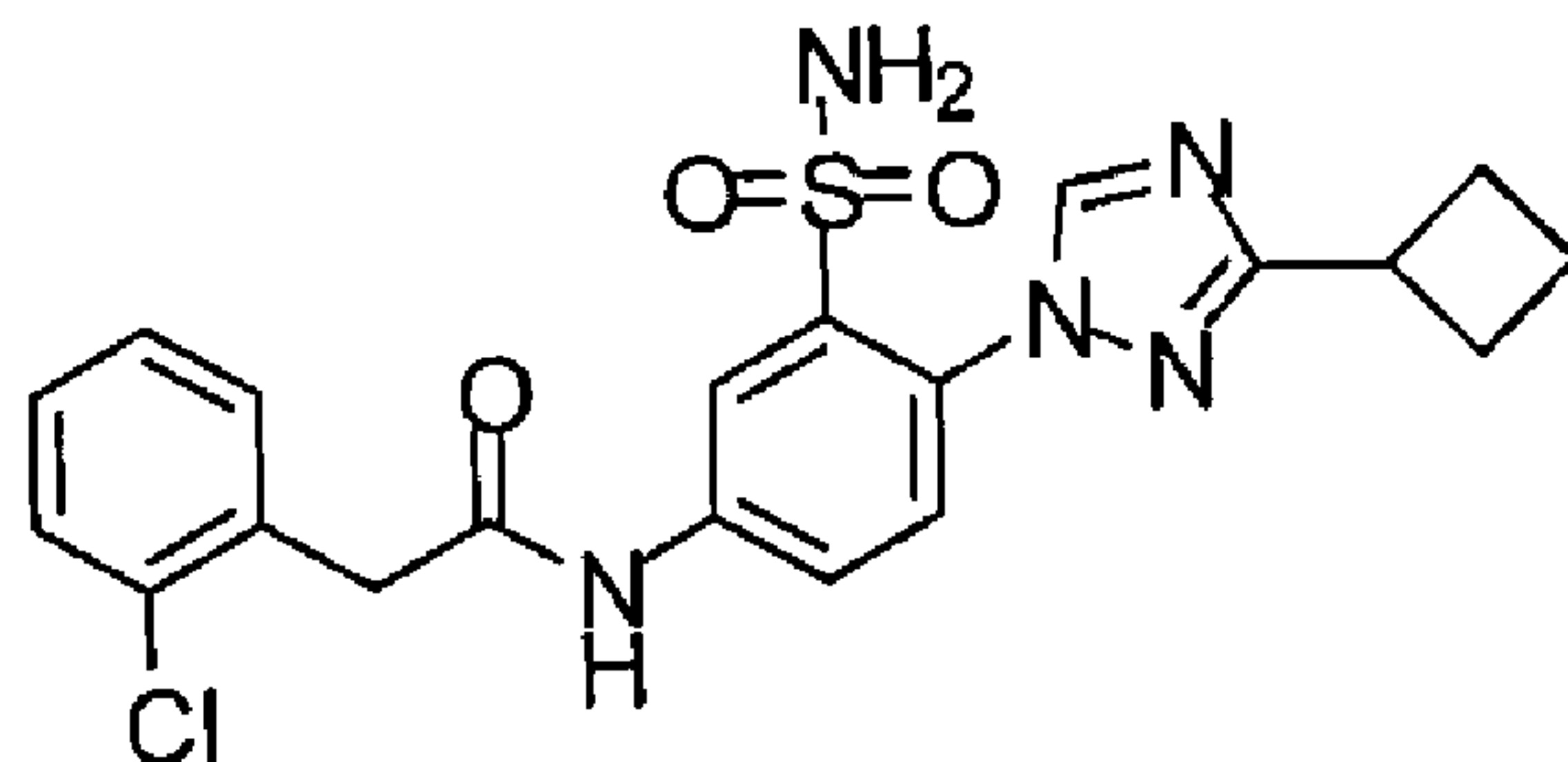


根據一般程序GP6.1, 將5-胺基-2-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺(47.0 mg, 0.137 mmol)及(3-氯吡啶-4-基)乙酸(35.2 mg, 0.205 mmol)轉化成標題化合物且藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm, 乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(11 mg, 0.0249 mmol, 經2個步驟之產率為18%, 98%純度)。

LC-MS (方法B): $R_t = 0.72$ min; MS (ESIpos): $m/z = 442$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.96 (s, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.73 (s, 1H)。

實例231

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(3-環丁基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

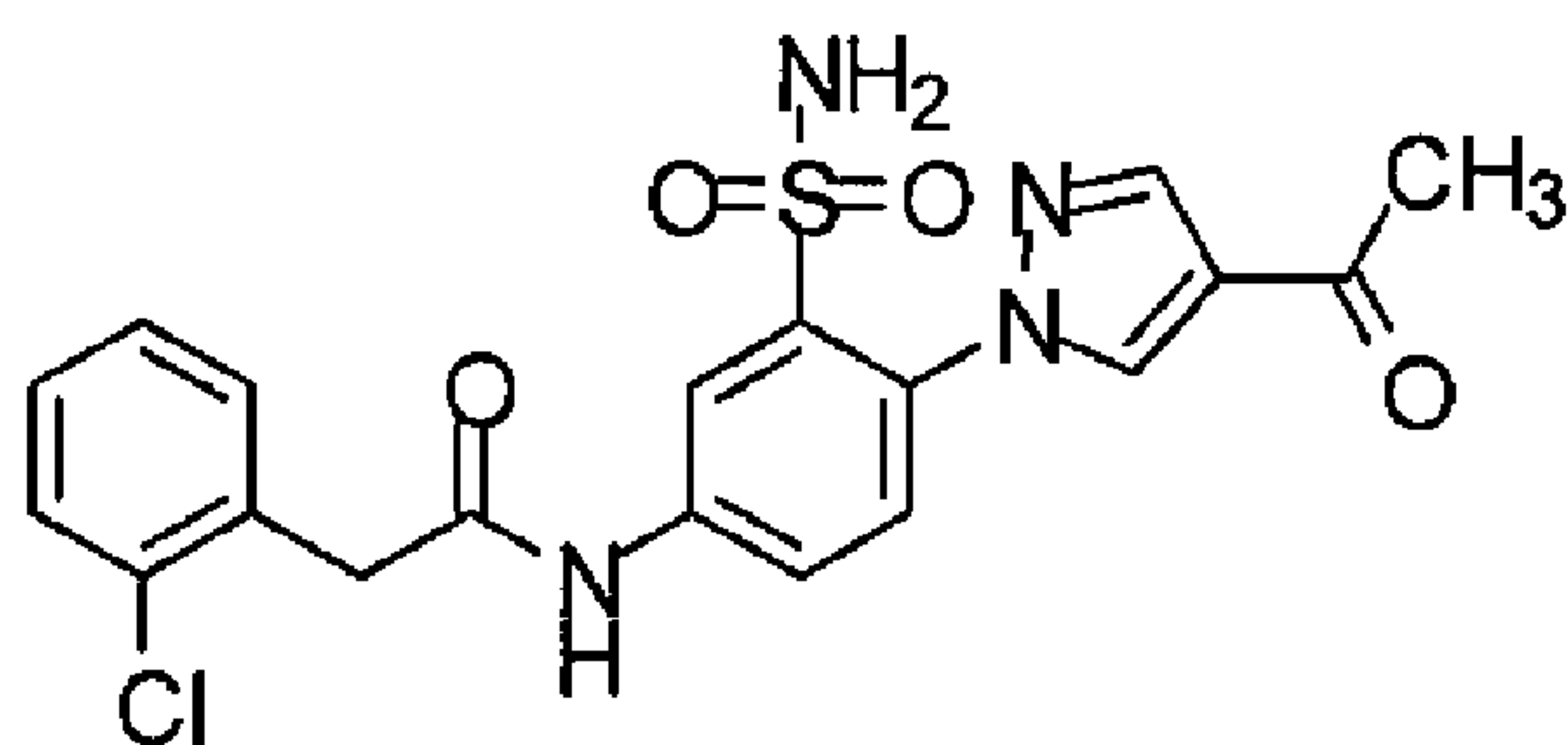
根據一般程序GP1.2、GP2.2、GP3.3及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(350 mg, 0.904 mmol)、3-環丁基-1*H*-1,2,4-三唑(167 mg, 1.36 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(231 mg, 1.36 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化，隨後藉由另一製備型HPLC (YMC Triart 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(8.8 mg, 0.0197 mmol，經4個步驟之產率為2%，97%純度)。

LC-MS (方法A): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.85 - 1.97 (m, 1H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 2.22 - 2.32 (m, 4H), 3.63 (quin, 1H), 3.91 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.38 - 7.50 (m, 4H), 7.59 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.82 (s, 1H)。

實例232

N-[4-(4-乙醯基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺



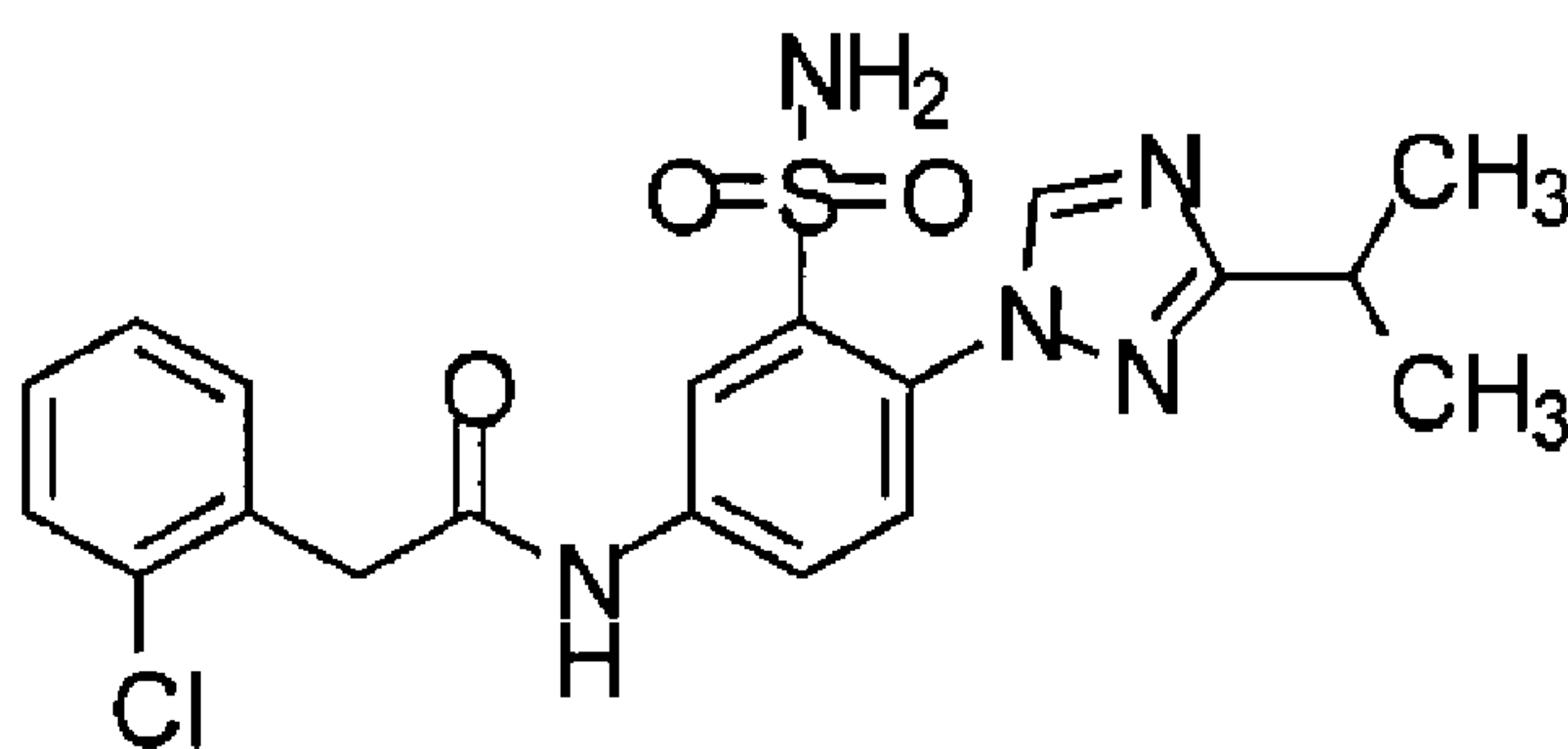
根據一般程序GP1.2、GP2.2、GP3.3及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺醯胺(350 mg, 0.904 mmol)、1-(1*H*-吡唑-4-基)乙酮(149 mg, 1.36 mmol)及(2-氯苯基)乙酸(231 mg, 1.36 mmol)轉化(未純化中間體)成標題化合物且最後藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.1%甲酸)純化，隨後藉由另一製備型HPLC (YMC Triart 5 μ 100 $\times$ 30mm，乙腈/水+ 0.2%氨水(32%))純化(5.4 mg, 0.0125 mmol，經4個步驟之產率為1%，97%純度)。

LC-MS (方法A): $R_t = 0.94$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 433$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.44 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.38 - 7.49 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 10.82 (s, 1H)。

實例233

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(3-異丙基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

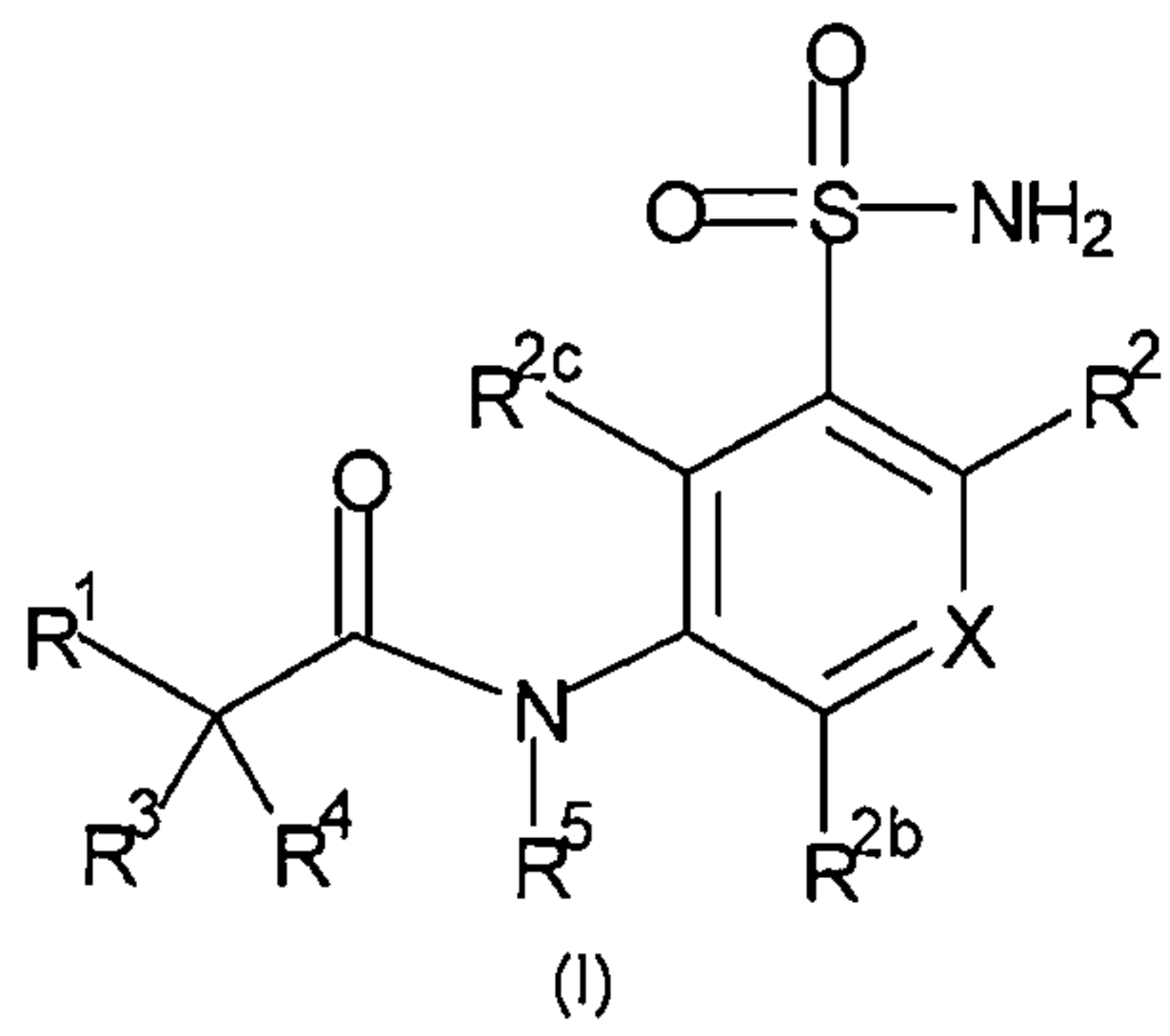


根據一般程序GP1.2、GP2.2、GP3.3及GP4.1，將2-氯-*N*-(2,4-二甲

【發明申請專利範圍】

【第1項】

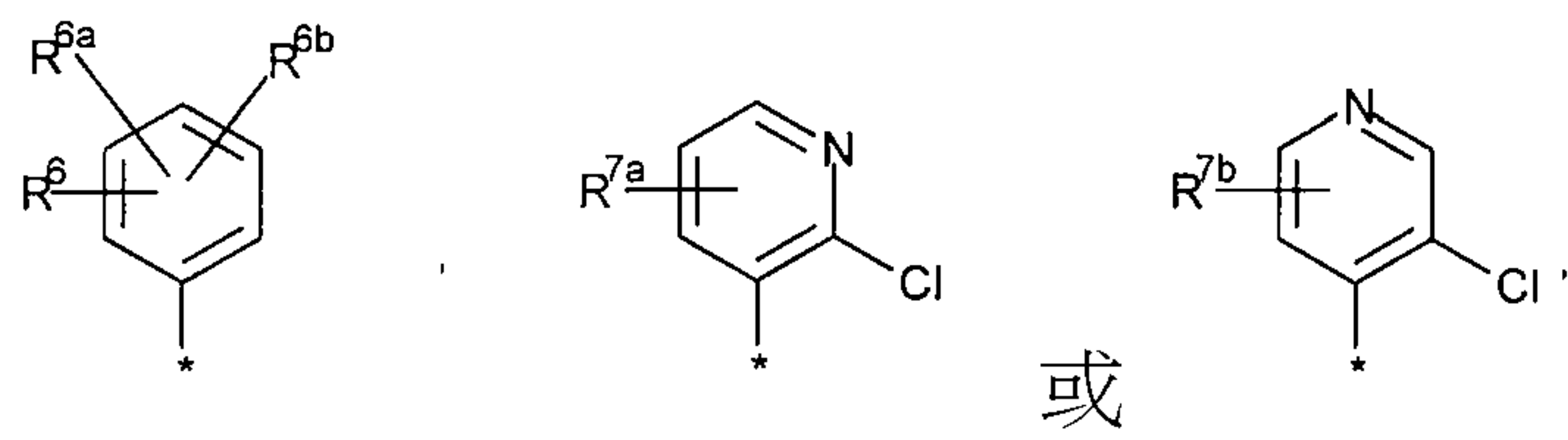
一種式(I)化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體、或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽，



其特徵在於：

X 代表C-R^{2a}或N；

R¹ 代表選自以下之基團：



其中*指示該基團與該分子之其餘部分之連接點；

R² 代表苯基，

其中該苯基視情況經彼此獨立地、相同或不同之R¹¹取代一至三次，或經R^{11a}取代一次且視情況經R¹¹取代一至兩次，或經兩個一起代表亞甲基二氧基之毗鄰取代基R¹¹取代以形成5員環；或
代表5員單環雜芳基、或6員單環雜芳基、或[5,6]-稠合(annellated)雙環雜芳基，

其中該雜芳基包含至少一個選自由氧、氮及硫所組成之群的雜原子；且

其中該雜芳基視情況經彼此獨立地、相同或不同之 R^{11} 取代一至三次，或經 R^{11a} 取代一次且視情況經 R^{11} 取代一至兩次，或經兩個一起代表亞甲基二氧基之毗鄰取代基 R^{11} 取代以形成5員環；

R^{2a} 代表氫、氰基、硝基、鹵素、 C_1 - C_2 -烷基或 C_1 - C_2 -鹵烷基；

R^{2b} 代表氫、鹵素、 C_1 - C_2 -烷基或 C_1 - C_2 -鹵烷基；

R^{2c} 代表氫、鹵素、 C_1 - C_2 -烷基或 C_1 - C_2 -鹵烷基，

其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中不少於一者代表氫；

R^3 代表氫或氟；

R^4 代表氫、氟、甲基或OH；

R^5 代表氫或 C_1 - C_3 -烷基；

R^6 代表鹵素、氰基、硝基、OH、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基或 F_3CS- ；

R^{6a} 及 R^{6b} 相同或不同且彼此獨立地分別代表

R^{6a} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、HO- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1$ - C_4 -烷基)- SO_2- ；

R^{6b} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、HO- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、

$R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1-C_4\text{-烷基})-SO_2-$ ；或

彼此毗鄰之 R^{6a} 及 R^{6b} 一起代表選自 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 之基團；

R^{7a} 及 R^{7b} 相同或不同且彼此獨立地代表氫、羥基、鹵素、 C_1-C_4 -烷基或 C_1-C_4 -鹵烷基；

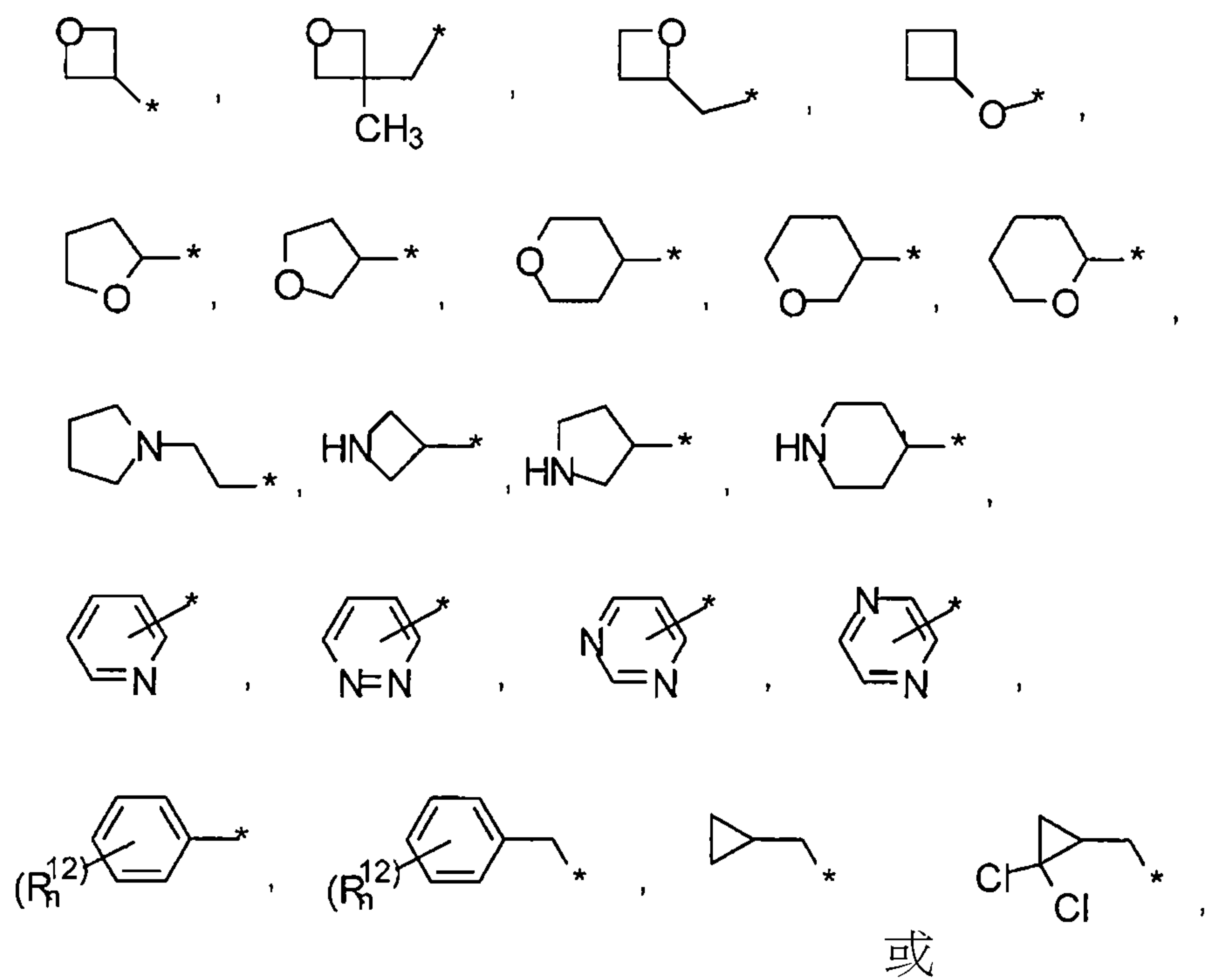
R^8 在每次各別出現時獨立地代表 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -環烷基或 C_1-C_4 -鹵烷基；

R^9 及 R^{10} 相同或不同且彼此獨立地代表氫、 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -環烷基、 C_1-C_4 -鹵烷基或 $(CH_3)_2N-C_1-C_4$ -烷基或

與其所連接之氮原子一起形成4至6員含氮雜環，該環視情況含有一個選自O、S、NH、 NR^a 之另外雜原子，其中 R^a 代表 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -鹵烷基且視情況彼此獨立地經鹵素或 C_1-C_4 -烷基取代一至三次；

R^{11} 彼此獨立地代表鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_1-C_4 -鹵烷基、 C_1-C_6 -羥基烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -鹵烷氧基、 $(C_1-C_4\text{-烷氧基})-(C_1-C_4\text{-烷基})-$ 、 $(C_1-C_4\text{-鹵烷氧基})-(C_1-C_4\text{-烷基})-$ 、 $R^9R^{10}N-(C_1-C_4\text{-烷基})-$ 、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 、 $(C_1-C_4\text{-烷基})-S-$ 或 $(C_1-C_4\text{-烷基})-SO_2-$ ；

R^{11a} 代表選自以下之基團： C_3-C_6 -環烷基、嗎啉基、



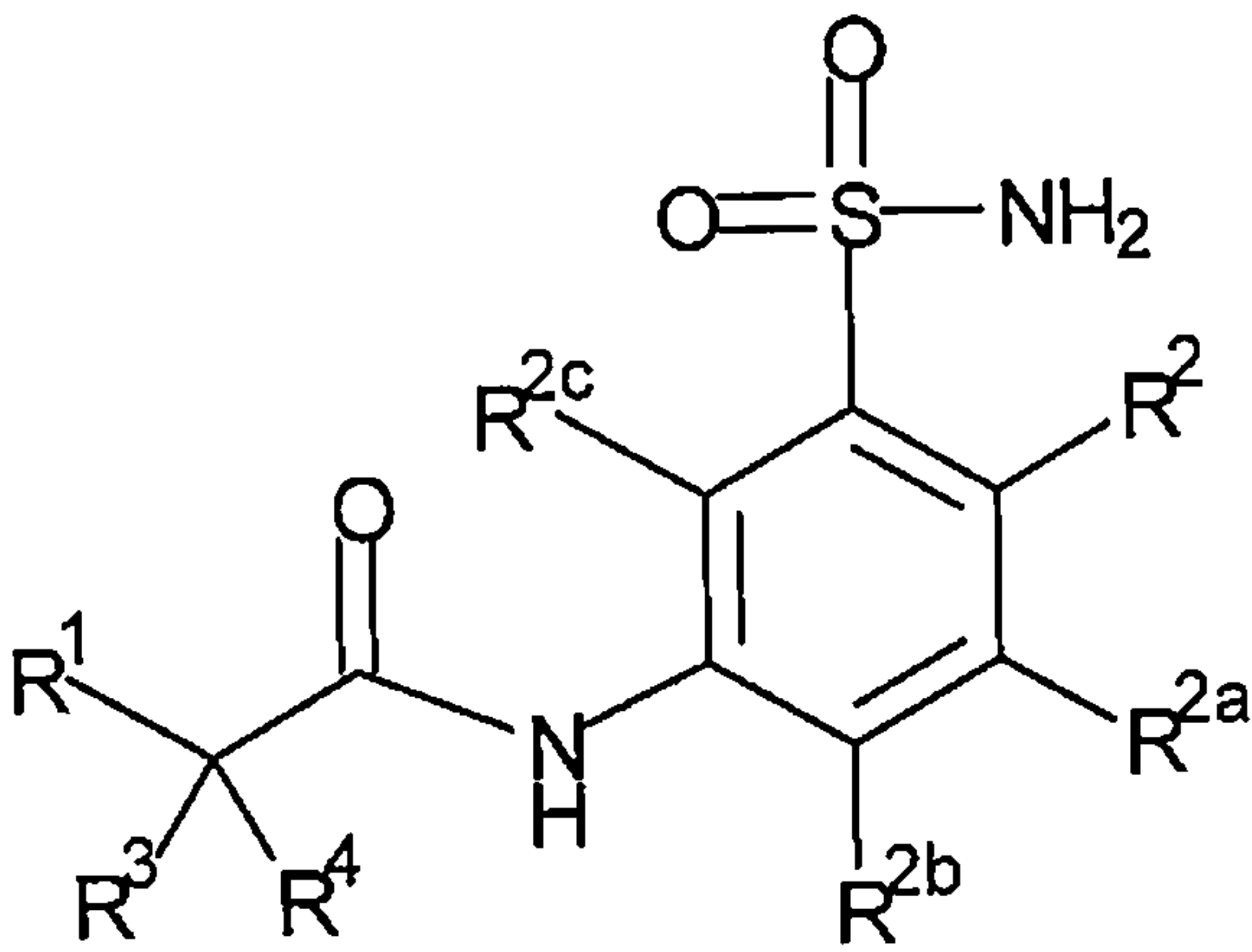
其中*指示該基團與該分子之其餘部分之連接點；

R^{12} 彼此獨立地代表鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -羥基烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷基)-、 $(C_1$ - C_4 -鹵烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷基)-、 $R^9R^{10}N$ -、 $R^8-C(O)-NH$ -、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1$ - C_4 -烷基)- SO_2 -；

n 代表0、1、2或3。

【第2項】

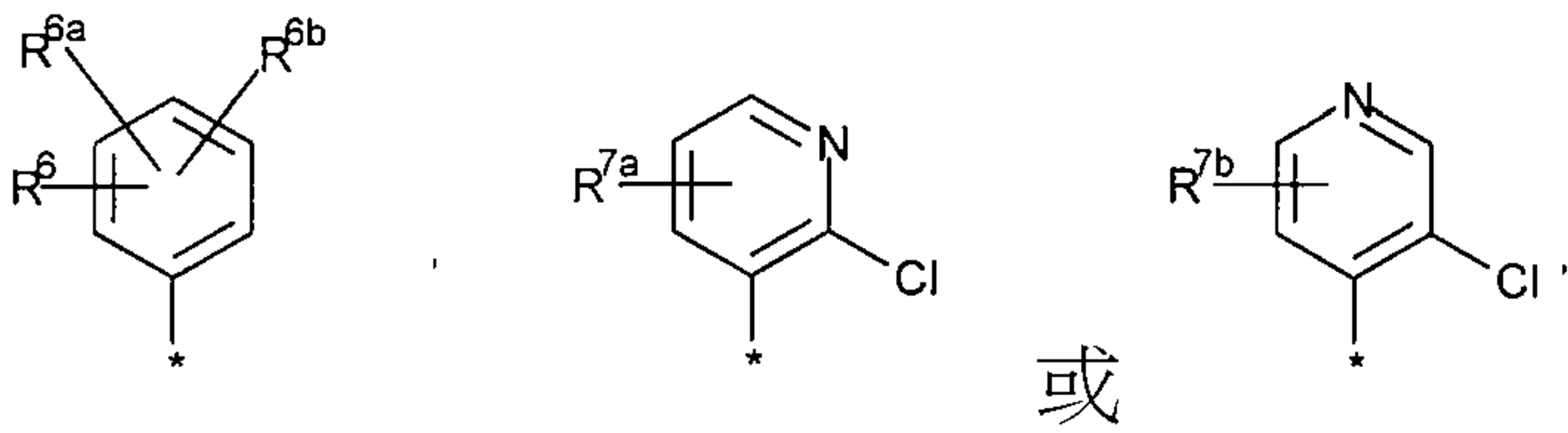
如請求項1之化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體、或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽，其中該化合物具有式(Ia)，



(Ia)

其中

R^1 代表選自以下之基團：



或

其中*指示該基團與該分子之其餘部分之連接點；

R^2 代表苯基、5員單環雜芳基、6員單環雜芳基、或[5,6]-稠合雙環雜芳基，

其中該雜芳基包含至少一個選自由氧、氮及硫所組成之群的雜原子；且

其中該苯基、5員單環雜芳基、6員單環雜芳基、或[5,6]-稠合雙環雜芳基視情況經 R^{11} 取代一至三次，或經 R^{11a} 取代一次且視情況經 R^{11} 取代一至兩次，或經兩個一起代表亞甲基二氧基之毗鄰取代基 R^{11} 取代以形成5員環；

R^{2a} 代表氫、氰基、硝基、鹵素、 C_1 - C_2 -烷基或 C_1 - C_2 -鹵烷基；

R^{2b} 代表氫或鹵素；

R^{2c} 代表氫或鹵素；

其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中不少於一者代表氫；

R^3 代表氫或氟；

R^4 代表氫、氟、甲基或OH；

R^6 代表鹵素、氰基、硝基、OH、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基或 F_3CS- ；

R^{6a} 及 R^{6b} 相同或不同且彼此獨立地分別代表

R^{6a} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、HO- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1$ - C_4 -烷基)- SO_2- ；

R^{6b} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、HO- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1$ - C_4 -烷基)- SO_2- ；或

彼此毗鄰之 R^{6a} 及 R^{6b} 一起代表選自 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 之基團；

R^{7a} 及 R^{7b} 相同或不同且彼此獨立地代表氫、羥基、鹵素、 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -鹵烷基；

R^8 在每次各別出現時獨立地代表 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基或 C_1 - C_4 -鹵烷基；

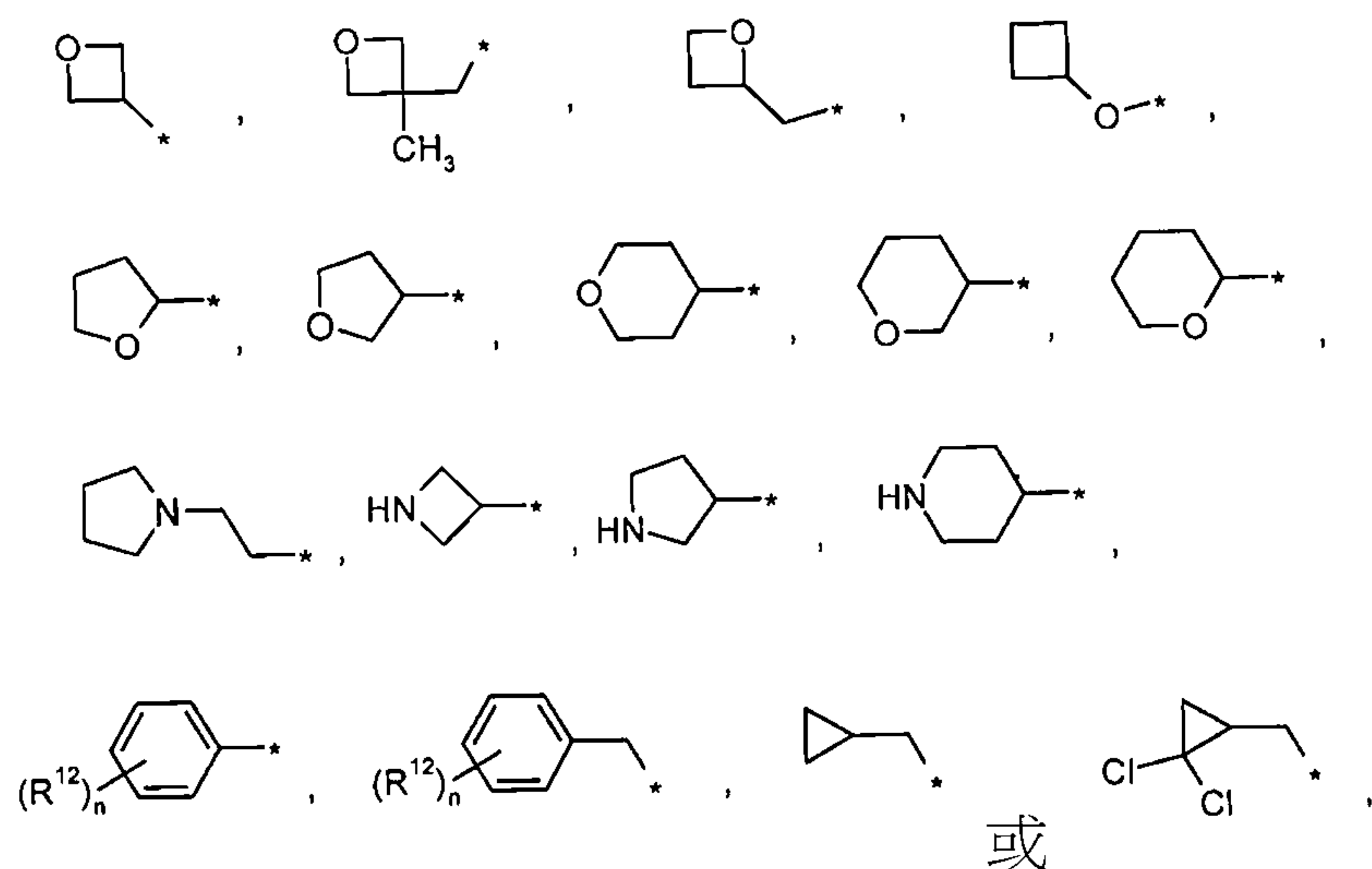
R^9 及 R^{10} 相同或不同且彼此獨立地代表氫、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基或 $(CH_3)_2N-C_1-C_4$ -烷基或

與其所連接之氮原子一起形成4至6員含氮雜環，該環視情況含有一

個選自O、S、NH、NR^a之另外雜原子，其中R^a代表C₁-C₆-烷基或C₁-C₆-
 鹵烷基且視情況彼此獨立地經鹵素或C₁-C₄-烷基取代一至三次；

R^{11} 彼此獨立地代表鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_6 -羥基烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)- $(C_1$ - C_4 -烷基)-、 $(C_1$ - C_4 -鹵烷氧基)- $(C_1$ - C_4 -烷基)-、 $R^9R^{10}N$ -(C_1 - C_4 -烷基)-、 $R^9R^{10}N$ -、 $R^8-C(O)-NH$ -、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 、 $(C_1$ - C_4 -烷基)-S-或 $(C_1$ - C_4 -烷基)- SO_2 -；

R^{11a} 代表選自以下之基團：C₃-C₆-環烷基、嗎啉基、



其中*指示該基團與該分子之其餘部分之連接點；

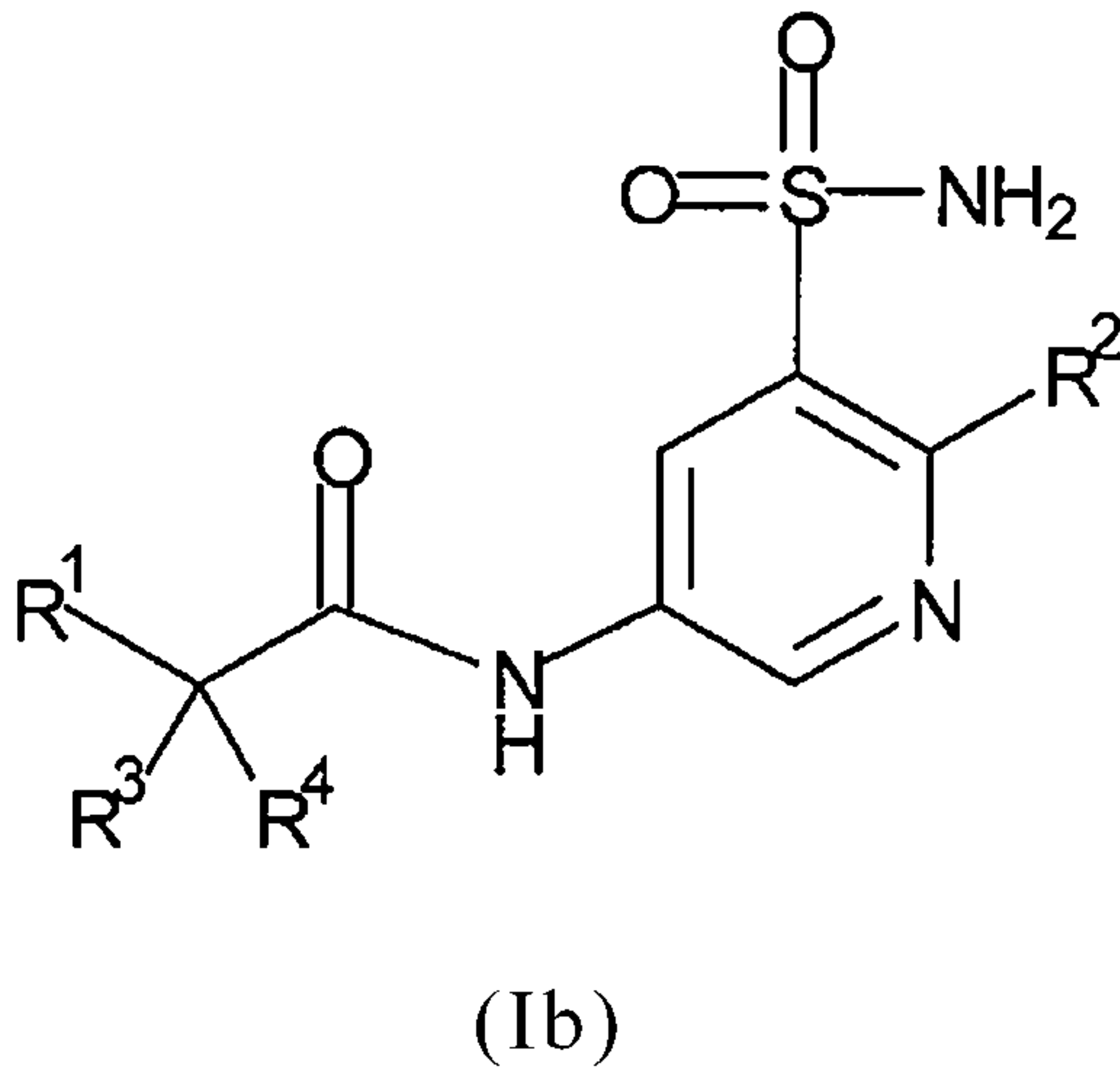
R^{12} 彼此獨立地代表鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -羥基烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷基)-、 $(C_1$ - C_4 -鹵烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷基)-、 $R^9R^{10}N$ -、 $R^8-C(O)-NH$ -、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1$ - C_4 -烷基)- SO_2- ；

n 代表0、1、2或3。

【第3項】

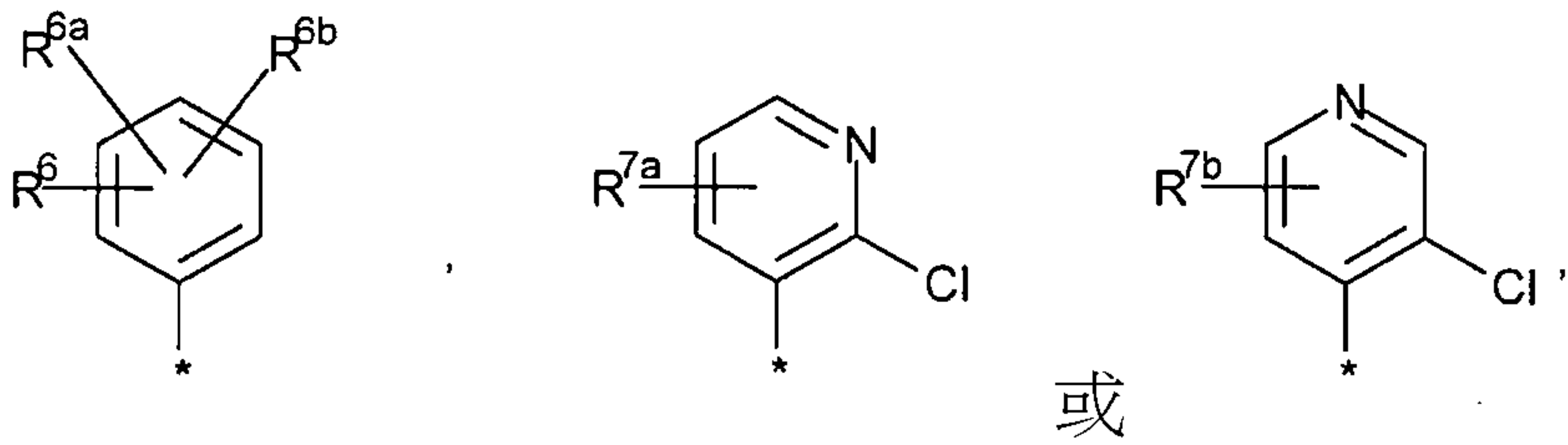
如請求項1之化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合

物、互變異構體或立體異構體、或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽，其中該化合物具有式(Ib)



其中

R¹ 代表選自以下之基團：



其中*指示該基團與該分子之其餘部分之連接點；

R² 代表苯基、5員單環雜芳基、6員單環雜芳基、或[5,6]-稠合雙環雜芳基，

其中該雜芳基包含至少一個選自由氧、氮及硫所組成之群的雜原子；且

其中該苯基、5員單環雜芳基、6員單環雜芳基、或[5,6]-稠合雙環雜芳基視情況經R¹¹取代一至三次，或經R^{11a}取代一次且視情況經R¹¹取代一至兩次，或經兩個一起代表亞甲基二氧基之毗鄰取代基R¹¹取代以形成5員環；

R³ 代表氫或氟；

R^4 代表氫、氟、甲基或OH；

R^6 代表鹵素、氰基、硝基、OH、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基或 F_3CS- ；

R^{6a} 及 R^{6b} 相同或不同且彼此獨立地分別代表

R^{6a} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、HO- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1$ - C_4 -烷基)- SO_2- ；

R^{6b} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、HO- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)- $(C_2$ - C_4 -烷氧基)-、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 或 $(C_1$ - C_4 -烷基)- SO_2- ；或

彼此毗鄰之 R^{6a} 及 R^{6b} 一起代表選自 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 之基團；

R^{7a} 及 R^{7b} 相同或不同且彼此獨立地代表氫、羥基、鹵素、 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -鹵烷基；

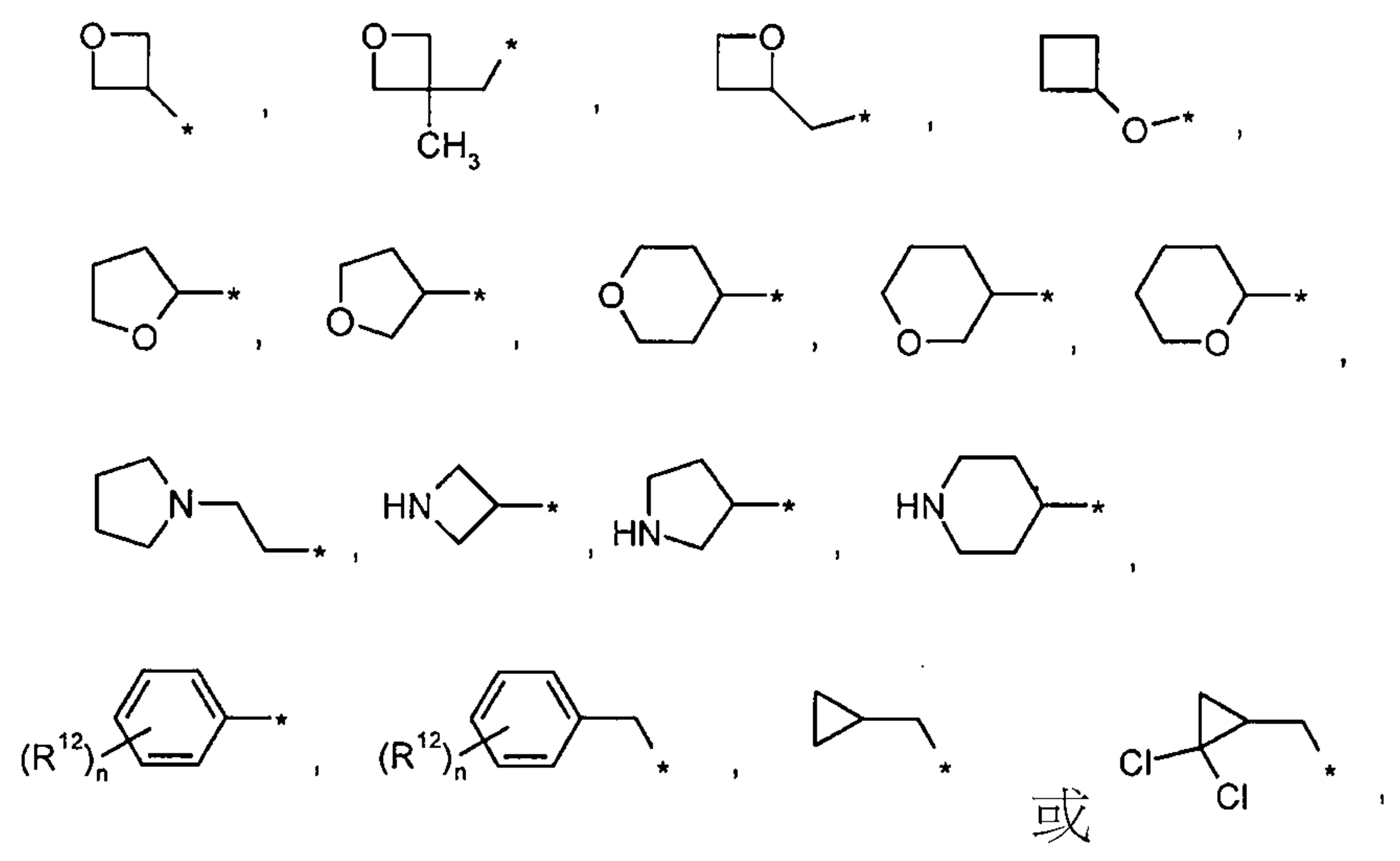
R^8 在每次各別出現時獨立地代表 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基或 C_1 - C_4 -鹵烷基；

R^9 及 R^{10} 相同或不同且彼此獨立地代表氫、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基或 $(CH_3)_2N-C_1-C_4$ -烷基或

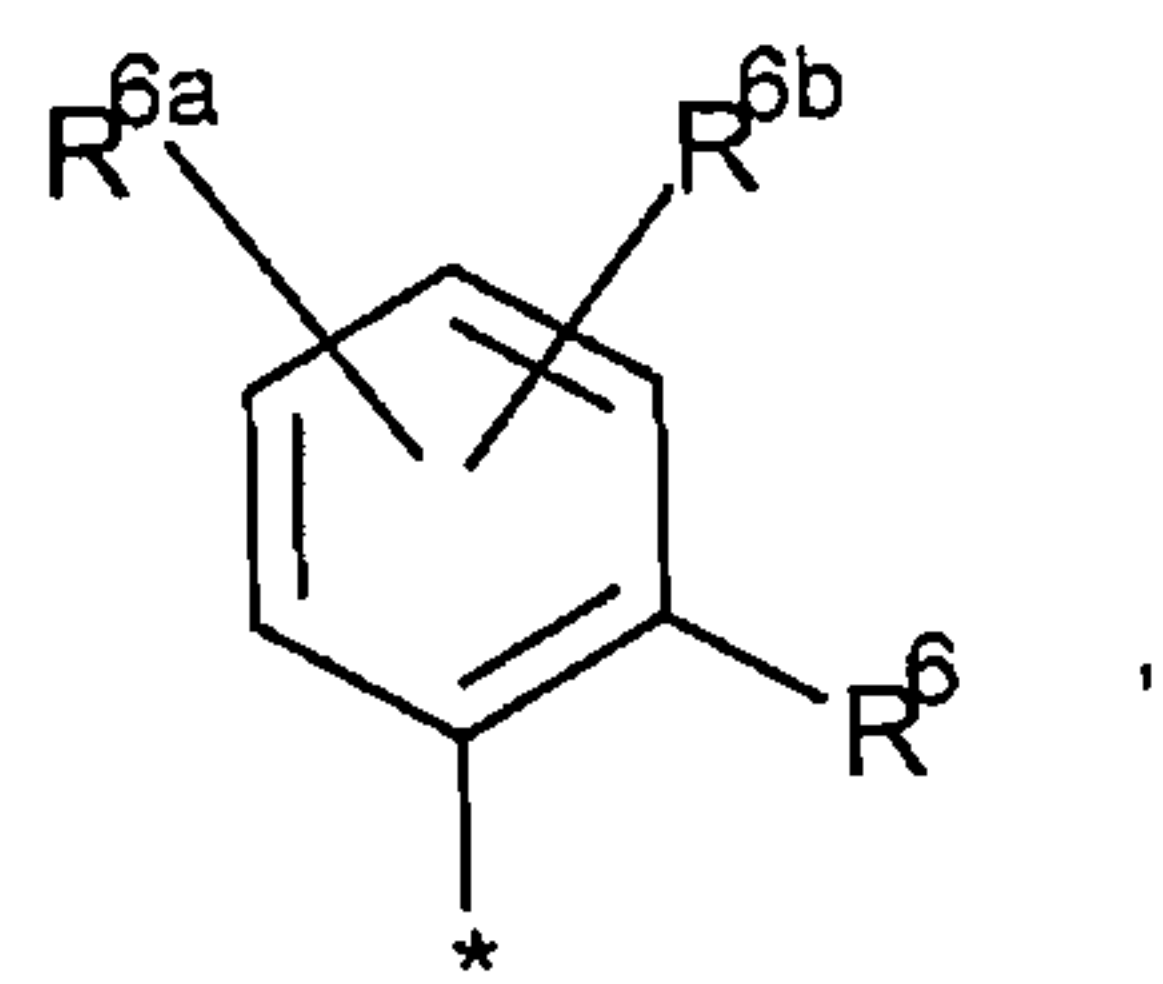
與其所連接之氮原子一起形成4至6員含氮雜環，該環視情況含有一個選自O、S、NH、 NR^a 之另外雜原子，其中 R^a 代表 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -鹵烷基且視情況彼此獨立地經鹵素或 C_1 - C_4 -烷基取代一至三次；

R^{11} 彼此獨立地代表鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_6 -羥基烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 $(C_1$ - C_4 -烷氧基)- $(C_1$ - C_4 -烷基)-、 $(C_1$ - C_4 -鹵烷氧基)- $(C_1$ - C_4 -烷基)-、 $R^9R^{10}N$ -(C_1 - C_4 -烷基)-、 $R^9R^{10}N$ -、 $R^8-C(O)-NH$ -、 $R^8-C(O)$ -、 $R^8-O-C(O)$ -、 $R^9R^{10}N-C(O)$ -、 $(C_1$ - C_4 -烷基)-S-或 $(C_1$ - C_4 -烷基)- SO_2 -；

R^{11a} 代表選自以下之基團： C_3 - C_6 -環烷基、嗎啉基、



R¹ 代表



其中*指示該基團與該分子之其餘部分之連接點；

R⁶ 代表鹵素、氰基、硝基、OH、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-鹵烷基、C₁-C₄-烷氧基或C₁-C₄-鹵烷氧基；

R^{6a}及R^{6b}相同或不同且彼此獨立地分別代表

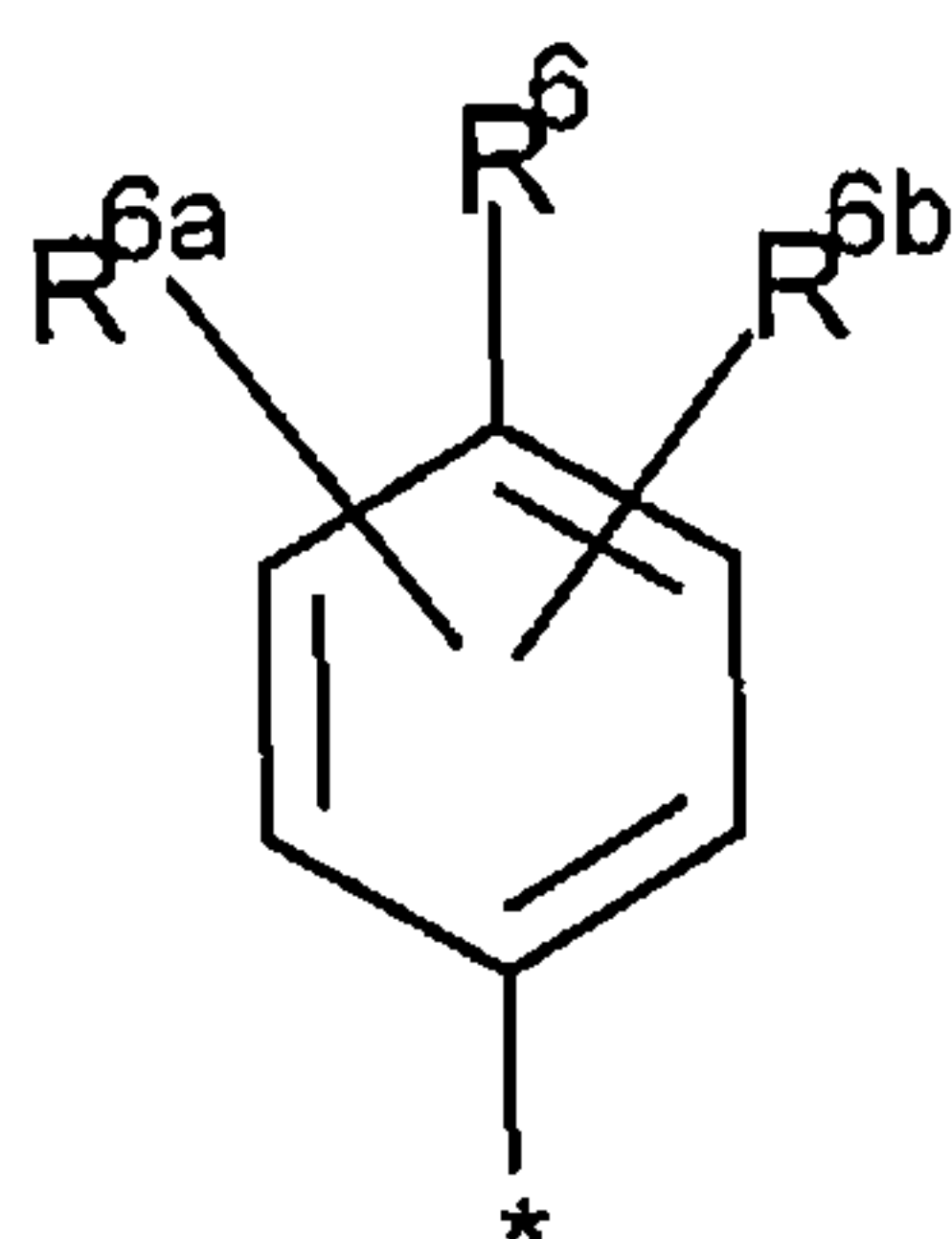
R^{6a}：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-環烷基、C₁-C₄-鹵烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-鹵烷氧基、HO-(C₂-C₄-烷氧基)-、(C₁-C₄-烷氧基)-(C₂-C₄-烷氧基)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、R⁹R¹⁰N-C(O)-或(C₁-C₄-烷基)-SO₂-；

R^{6b}：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-環烷基、C₁-C₄-鹵烷基、C₁-C₄-鹵烷氧基、HO-(C₂-C₄-烷氧基)-、(C₁-C₄-烷氧基)-(C₂-C₄-烷氧基)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、R⁹R¹⁰N-C(O)-或(C₁-C₄-烷基)-SO₂-。

【第5項】

如請求項1之化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體、或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽，其中：

R¹ 代表



其中*指示該基團與該分子之其餘部分之連接點；

R^6 代表鹵素、氰基、硝基、OH、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基或 C_1 - C_4 -鹵烷氧基；

R^{6a} 及 R^{6b} 相同或不同且彼此獨立地分別代表

R^{6a} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、HO-(C_2 - C_4 -烷氧基)-、(C_1 - C_4 -烷氧基)-(C₂-C₄-烷氧基)-、 $R^9R^{10}N$ -、 $R^8-C(O)-NH$ -、 $R^8-C(O)$ -、 $R^8-O-C(O)$ -、 $R^9R^{10}N-C(O)$ -或(C_1 - C_4 -烷基)-SO₂-；

R^{6b} ：氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、HO-(C_2 - C_4 -烷氧基)-、(C_1 - C_4 -烷氧基)-(C₂-C₄-烷氧基)-、 $R^9R^{10}N$ -、 $R^8-C(O)-NH$ -、 $R^8-C(O)$ -、 $R^8-O-C(O)$ -、 $R^9R^{10}N-C(O)$ -或(C_1 - C_4 -烷基)-SO₂-。

【第6項】

如請求項1之化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體、或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽，其中：

R^1 代表選自以下之基團：



R^{7a} 及 R^{7b} 相同或不同且彼此獨立地代表氫、羥基、氟、氯、C₁-C₄-烷二氟甲基或三氟甲基。

如請求項1至6中任一項之化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體、或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽，其中：









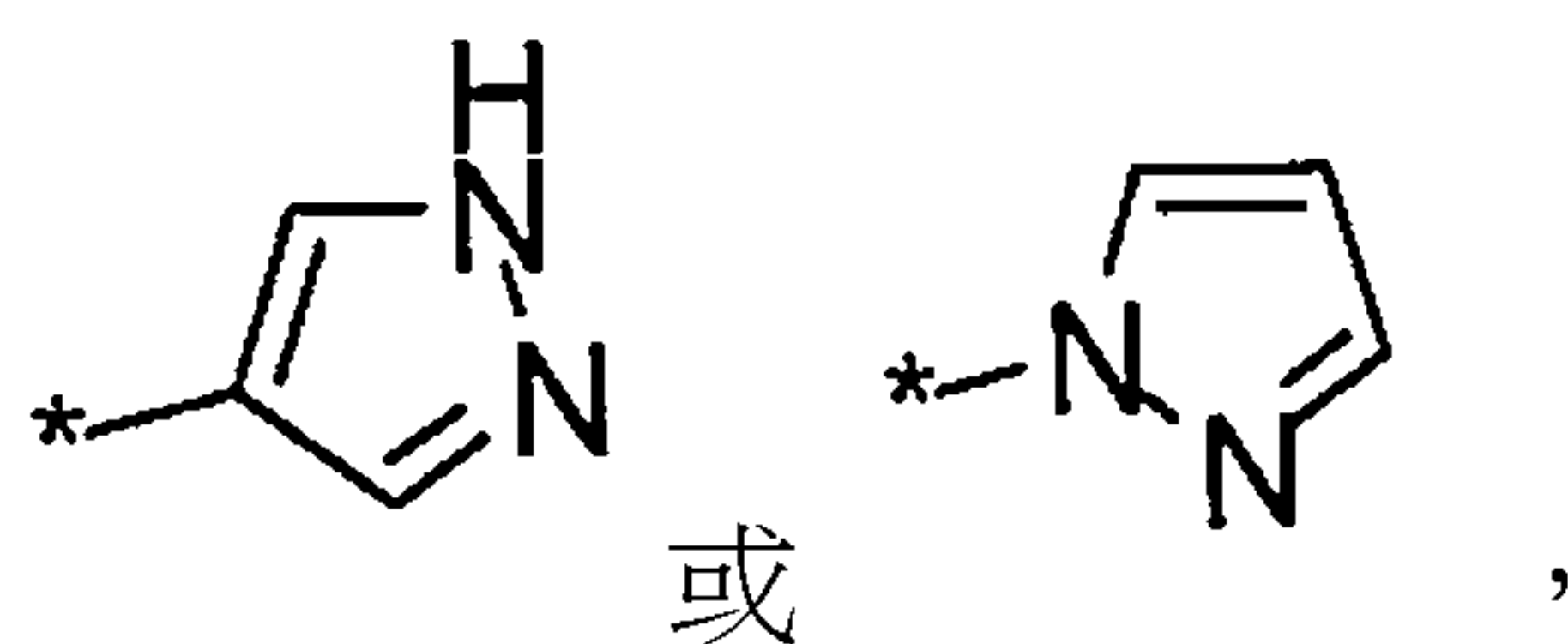


或

其中*指示該基團與分子之其餘部分之連接點且該等基團視情況經R¹¹取代一至兩次，或經R^{11a}取代一次且視情況經R¹¹取代一次。

如請求項1至6中任一項之化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體、或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽，其中：

R^2 代表選自以下之基團：



其中*指示該基團與該分子之其餘部分之連接點且該等基團視情況經 R^{11} 取代一至兩次，或經 R^{11a} 取代一次且視情況經 R^{11} 取代一次。

【第9項】

如請求項1至6中任一項之化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體、或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽，其中：

R^3 代表氫；且

R^4 代表氫、甲基或OH。

【第10項】

如請求項1至6中任一項之化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體、或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽，其中：

R^8 代表 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基或 C_1 - C_4 -鹵烷基。

【第11項】

如請求項1至6中任一項之化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體、或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽，其中：

R^9 彼此獨立地代表 C_1 - C_4 -烷基或 C_3 - C_6 -環烷基；

R^{10} 彼此獨立地代表氫或 C_1 - C_4 -烷基。

【第12項】

如請求項1至6中任一項之化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體、或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽，其中該化合物選自下列：

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-側氧基(oxo)吡啶-1(2H)-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氯-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3,5-二氯-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(3-氯-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-咪唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-環丙基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-胺磺醯

基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基

苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基

苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[3-胺磺醯基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-胺磺醯基

苯基}乙醯胺

N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}-2-(2-氟

苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}

乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}

乙醯胺

2-[2-(二氟甲基)苯基]-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-

基]苯基}乙醯胺

N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-2-[2-(三氟甲

基)苯基]乙醯胺

N-[4-(3-第三丁基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯

基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-氯-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-異丙氧基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙

醯胺

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-異丁基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(甲基硫基(sulfanyl))-1H-吡唑-1-基]-3-胺磺醯

基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(1H-苯并咪唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(二甲基胺基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-胺磺醯

基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-乙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙

醯胺

(2-氯苯基)-N-[4-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙

醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-胺磺醯

基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-第三丁基-1H-咪唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-氰基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-溴-1H-咪唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(二氟甲基)苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺

2-[2-(二氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺

2-(2-甲氧基苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(3-氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯-4-氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-N-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯-5-氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(3-氯吡啶-4-基)-N-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-[4-(二氟甲基)苯基]-N-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-2,2-二氟-N-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)-2,2-二氟乙醯胺

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-甲基苯基)乙醯胺

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯吡啶-3-基)乙醯胺

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯-4-氟苯基)乙醯胺

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]

乙醯胺

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]

乙醯胺

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯-4,5-二氟苯基)

乙醯胺

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3-氯吡啶-4-基)乙醯胺

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[4-(二氟甲基)苯基]乙

醯胺

2-(2-溴苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-甲氧基苯基)乙醯胺

2-(4-氯苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯-6-氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-硝基苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,4-二氯苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,6-二氯苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3,4-二氟苯基)乙醯胺

2-(3-氯苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3,5-二氟苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-羟基苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-羟基苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,3-二氟苯基)乙醯胺

2-(2-氯-4-氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯吡啶-3-基)乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺

2-(2-氯-4,5-二氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯-3,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯-5-甲基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯-5-氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,5-二氯苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-異丙基苯基)乙醯胺

2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]

乙醯胺

2-(2-氯-4,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]

乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯

基]乙醯胺

2-(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯

基]乙醯胺

2-(2-氯-6-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]

乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,6-二氟苯基)丙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[4-(二氟甲基)苯基]乙

醯胺

2-(4-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2,2-二氯

乙醯胺

2-(2-硝基苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯

基}乙醯胺

2-(2,4-二氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯

基}乙醯胺

2-(2-甲氧基苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯-6-氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(3-氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(3,5-二氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2,6-二氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-溴苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(3,4-二氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(4-氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(3-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(4-甲氧基苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2,3-二氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-甲基苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}

基}乙醯胺

2-(3-甲基苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯

基}乙醯胺

2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-

1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯吡啶-3-基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯

基}乙醯胺

2-(2-氯-4-氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯

基}乙醯胺

2-(2-氯-5-甲基苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]

苯基}乙醯胺

N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-2-[2-(三氟甲

氧基)苯基]乙醯胺

2-(2-氯-4,5-二氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-

基]苯基}乙醯胺

2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡

唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-

1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯-3,6-二氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-

基]苯基}乙醯胺

2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡

唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2,5-二氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-異丙基苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯-5-氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

2-(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯-6-甲氧基苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯-4,6-二氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(3-氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(3,4-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(3,5-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-羥基苯基)乙醯胺

2-(3-氯苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(4-氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-羥基苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3-甲基苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-甲基苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-甲氧基苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-甲基苯基)乙醯胺

2-(2,3-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-乙氧基苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]

乙醯胺

2-(2-氯吡啶-3-基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]

乙醯胺

2-(2-氯-4,5-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]

乙醯胺

2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]

乙醯胺

2-(2,5-二氯苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯-3,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]

乙醯胺

2-(2-氯-5-甲基苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙

醯胺

2-(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-異丙基苯基)乙醯胺

2-(2-氯-5-氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-甲氧基苯基)乙醯胺

2-(2,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]丙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-甲基苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-甲基苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3-甲基苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-乙氧基苯基)乙醯胺

2-(2-乙氧基苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-溴苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2,4-二氯苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2,6-二氯苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-硝基苯基)乙醯胺

2-(4-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-甲氧基苯基)乙醯胺

2-(2-氯-6-氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙

醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]

乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,4-二氯苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,6-二氯苯基)乙醯胺

2-(2-溴苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3,4-二氟苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3,5-二氟苯基)乙醯胺

2-(3-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-羟基苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-羟基苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-甲基苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-甲氧基苯基)乙

醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-甲基苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3-甲基苯基)乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-乙氧基苯基)乙

醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,3-二氟苯基)乙醯胺

2-(2-氯吡啶-3-基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙

醯胺

2-(2-氯-4-氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺

2-(2-氯-4,5-二氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯-3,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯-5-甲基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,5-二氯苯基)乙醯胺

2-(5-氯-2-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(丙烷-2-基)苯基]乙醯胺

2-(2-氯-5-氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯-6-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯-4,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(3-氯吡啶-4-基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[4-(二氟甲基)苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2,2-二氟乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙醯胺

N-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺

N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}-2-(2-甲基苯基)乙醯胺

N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

2-[2-(二氟甲基)苯基]-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}-2-(2-甲氧基苯基)乙醯胺

N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}-2-(4-氟苯基)乙醯胺

2-(2-氯-5-氟苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2,3-二氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(3-氯吡啶-4-基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-環丁基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-乙醯基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-異丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-胺磺醯基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

1-(4-{[(2-氟苯基)乙醯基]胺基}-2-胺磺醯基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

2-(2-氟苯基)-N-{4-[4-(2-羥基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(2-羥基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯吡啶-3-基)-N-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-甲基-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯-5-氰基苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{3-氰基-5-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(5-溴-2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

N-[4-(3-氯-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[3-氰基-4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-環丙基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-胺磺醯基苯基]乙
醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)-3-胺磺醯基苯基]乙
醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)-3-胺磺醯基苯基]乙
醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基苯
基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-氟-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)胺基]-1H-吡唑-1-基}-3-胺磺
醯基苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基苯
基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-{[(2,2-二氟乙基)胺基]甲基}-1H-吡唑-1-基)-
3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯
基}乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-[4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺

N-[4-(3-環丙基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-{4-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基苯
基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-(2-胺磺醯基聯苯-4-基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-{4-[1-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

N-{4-[1-(氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(3-氯苯基)-N-(2-胺磺醯基聯苯-4-基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-(4-{1-[(3-甲基氧雜環丁(oxetan)-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-3-胺磺醯基苯基)乙醯胺

2-(2-氯-4-氟苯基)-N-{4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯-4-氟苯基)-N-[4-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-(3-胺磺醯基-4-{1-[2-(三氟甲氧基)乙基]-1H-吡唑-4-基}苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-環丁基-1H-吡唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-(4-{1-[2-(吡咯啉-1-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-3-胺磺醯基苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氰基吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-(4-{1-[氧雜環丁-2-基甲基]-1H-吡唑-4-基}-3-胺磺醯基苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-(4-{1-[2-(丙烷-2-基氧基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-3-胺磺醯基苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(2-羥基丙烷-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

N-[4-(2-氯-5-甲氧基吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2-羥乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

N-[4-(5-第三丁基-1H-吡唑-3-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

N-[4-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(6-甲基噻嗪-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}乙醯胺

N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}-2-(2-氟苯基)

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{6-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-胺磺醯基吡啶-3-

基}乙醯胺

N-[4-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基]-3-胺磺醯基苯基}乙

醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯

基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(甲基胺基)嘧啶-5-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-胺磺醯基吡啶-3-基]乙

醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯

基}乙醯胺

N-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-2-[2-(三氟甲基)苯

基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[3-胺磺醯基-5'-(三氟甲基)-2,3'-聯吡啶-5-基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲氧基)吡啶-3-基]苯基}乙

醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(丙烷-2-基胺基)嘧啶-5-基]-3-胺磺醯基苯基}

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-5-基]-3-胺磺醯基苯基}

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(乙基胺基)嘧啶-5-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(丙基胺基)嘧啶-5-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-(3-胺磺醯基-4-{2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-5-基}苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(環丁基氧基)嘧啶-5-基]-3-胺磺醯基苯基}乙

醯胺

N-[4-(2-氯-4-甲基嘧啶-5-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氯吡啶-2-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-{6-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-5-胺磺醯基吡啶-3-基}-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]-3-胺磺醯基苯基}乙

醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-羥

基乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-胺磺醯基苯基}-

2-羥基乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-胺磺醯基苯基}

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氟吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-環戊基-1H-吡啶-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[2'-氟-3'-(丙烷-2-基氧基)-2-胺磺醯基聯苯-4-基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙醯胺

N-[4-(6-氯-5-甲氧基吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氯-6-氟苯基)-N-[4-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-3-胺磺醯基苯基]

乙醯胺

2-(2-氯-3-氟苯基)-N-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙

醯胺

N-[4-(1-第三丁基-1H-吡啶-4-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙

醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(丙烷-2-基氧基)吡啶-3-基]-3-胺磺醯基苯基}

乙醯胺

2-(2-氯-3-氟苯基)-N-[4-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-3-胺磺醯基苯基]

乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-[4-(吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯-6-氟苯基)-N-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙
醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[3'-氟-5'-(2-羥基丙烷-2-基)-2-胺磺醯基聯苯-4-基]
乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[3'-(2-羥基丙烷-2-基)-2-胺磺醯基聯苯-4-基]乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-{4-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}
乙醯胺

N-[4-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-
基]苯基}乙醯胺

N-[4-(1-第三丁基-1H-吡唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟苯基)乙
醯胺

N-[3'-氟-5'-(2-羥基丙烷-2-基)-2-胺磺醯基聯苯-4-基]-2-(2-氟苯基)
乙醯胺

N-[4-(1-環戊基-1H-吡唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯-6-氟苯基)-N-{4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯
基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-(4'-氯-2-胺磺醯基聯苯-4-基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-3-胺磺醯基
苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基
苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-(3'-氯-2-胺磺醯基聯苯-4-基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-(4-{1-[(2,2-二氯環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-3-胺
磺醯基苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}
乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2-羥基-3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺
磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-[4-(5-氟吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]
乙醯胺

4'-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-2'-胺磺醯基
聯苯-3-甲醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(吡咯啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-3-胺磺醯基苯
基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-吡唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-{4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-3-胺磺醯基
苯基}乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-{4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(5-氯-2-氟苯基)-N-[4-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺

N-[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-{4-[4-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{5-胺磺醯基-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-基}乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-{5-胺磺醯基-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-基}乙醯胺

N-[6-(4-氰基-1H-吡啶-1-基)-5-胺磺醯基吡啶-3-基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[6-(4-氰基-1H-吡啶-1-基)-5-胺磺醯基吡啶-3-基]乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-[6-(4-氟-1H-吡啶-1-基)-5-胺磺醯基吡啶-3-基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[6-(4-氟-1H-吡啶-1-基)-5-胺磺醯基吡啶-3-基]乙醯胺

N-[6-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-5-胺磺醯基吡啶-3-基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[6-(4-氯-1H-吡啶-1-基)-5-胺磺醯基吡啶-3-基]乙醯胺

N-[6-(4-氯-1H-吡啶-1-基)-5-胺磺醯基吡啶-3-基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺

N-[6-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-5-胺磺醯基吡啶-3-基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(吡啶-3-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-[4-(1H-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-第三丁基-1H-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2H-吡啶-2-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-[4-(2H-吡啶-2-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氟苯基)-N-[4-(1H-吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-胺磺醯基苯基)-N,N-二甲基-1*H*-吡
啶-4-甲醯胺

N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-胺磺醯基苯基)-1*H*-吡啶-4-基]
環丙烷甲醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[4-(吡嗪-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]-3-胺磺醯基苯基}
乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[4-(吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]-3-胺磺醯基苯基}
乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[4-(吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基]-3-胺磺醯基苯基}
乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[4-(嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基]-3-胺磺醯基苯基}
乙醯胺

2-(2-氟苯基)-*N*-{4-[4-(嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基]-3-胺磺醯基苯基}
乙醯胺

2-(4-甲氧基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-
基]苯基}乙醯胺

2-(4-甲氧基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-
基]苯基}乙醯胺

2-(4-甲基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-
基]苯基}乙醯胺

2-(4-甲基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-
基]苯基}乙醯胺

2-[4-(二氟甲基)苯基]-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-2*H*-1,2,3-三

唑-2-基]苯基}乙醯胺

2-[4-(二氟甲基)苯基]-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三

唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基]

苯基}乙醯胺

2-(2-氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]

苯基}乙醯胺

2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-2*H*-

1,2,3-三唑-2-基]苯基}乙醯胺

2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-

1,2,3-三唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2,4-二氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-

基]苯基}乙醯胺

2-(2,4-二氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-

基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[3-胺磺醯基-4-(1,3-噁唑-5-基)苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[3-胺磺醯基-4-(1,2-噁唑-3-基)苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(2-甲氧基-1,3-噁唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(2-甲氧基-1,3-噁唑-5-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[3-胺磺醯基-4-(1,2-噻唑-4-基)苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[3-胺磺醯基-4-(1,3-噻唑-2-基)苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[2-(二氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]-3-胺磺醯基苯基}

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(2-環丙基-1,3-噻唑-5-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(2-環丙基-1,3-噻唑-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[2-(2-羥基丙烷-2-基)-1,3-噻唑-5-基]-3-胺磺醯基

苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[2-(2-羥基丙烷-2-基)-1,3-噻唑-4-基]-3-胺磺醯基

苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[3-胺磺醯基-4-(1,3-噻唑-4-基)苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(5-環丙基-1,2-噁唑-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(2-環丙基-1,3-噁唑-5-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-(4-{4-[(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)羰基]-1*H*-吡唑-1-

基}-3-胺磺醯基苯基)乙醯胺

N-{4-[4-(氮雜環丁-1-基羰基)-1*H*-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}-2-

(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[4-(吡咯啉-1-基羰基)-1*H*-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基
苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-(4-{4-[(3,3-二氟吡咯啉-1-基)羰基]-1*H*-吡唑-1-基}-
3-胺磺醯基苯基)乙醯胺

2-(4-氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯-6-氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}
乙醯胺

N-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-2-[4-(三氟甲基)苯
基]乙醯胺

2-(3-氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙醯胺

2-(2,4-二氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙
醯胺

2-(2-溴苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙醯胺

2-(2,4-二氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙
醯胺

2-(3,4-二氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙
醯胺

2-(3,5-二氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙
醯胺

2-(3-氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙醯胺

2-(4-甲基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙
醯胺

2-(4-甲氧基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}

乙醯胺

2-(2-氟-4-甲基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙醯胺

2-[4-(二氟甲基)苯基]-*N*-{3-胺磺醯基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙醯胺

2-(4-氯苯基)-*N*-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺

2-(2-氯-6-氟苯基)-*N*-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,4-二氯苯基)乙醯胺

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2,4-二氟苯基)乙醯胺

2-(2-溴苯基)-*N*-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(3,4-二氟苯基)乙醯胺

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-甲基苯基)乙醯胺

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-甲氧基苯基)乙醯胺

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟-4-甲基苯基)乙醯胺

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙醯胺

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[4-(二氟甲基)苯基]乙醯胺

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]

乙醯胺

2-(2,4-二氯苯基)-*N*-[4-(5-氟吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氟-4-甲基苯基)-*N*-[4-(5-氟吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-[4-(二氟甲基)苯基]-*N*-[4-(5-氟吡啶-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-環丙基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4,6-二氟-2*H*-苯并三唑-2-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟苯基)乙

醯胺

N-[4-(4,6-二氟-1*H*-苯并三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氟苯基)乙

醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4,6-二氟-1*H*-苯并三唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙

醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4,6-二氟-2*H*-苯并三唑-2-基)-3-胺磺醯基苯基]乙

醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-基]苯基}

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-5-胺磺醯基-2-(三氟甲基)

苯基]乙醯胺

2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基

苯基]乙醯胺

2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-5-胺磺醯基

-2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基-2-(三氟甲基)

苯基]乙醯胺

2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-5-胺磺醯基-2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基-2-(三氟甲基)苯基}乙醯胺

2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-*N*-{4-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-5-胺磺醯基-2-(三氟甲基)苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[1-(二氟甲基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-2-氟-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-2-氟-5-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[2-(二甲基胺基)-1,3-噁唑-4-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[3-胺磺醯基-4-(1,2-噁唑-5-基)苯基]乙醯胺

1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-胺磺醯基苯基)-*N*-環丙基-*N*-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

2-(2-氯苯基)-2-羥基-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-氯-5-胺磺醯基-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-氰基-3-羥基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-{4-(4-胺基-1*H*-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙醯胺

N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-胺磺醯基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-2,2-二氟乙醯胺

N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-胺磺醯基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟丙醯胺

N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-胺磺醯基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟-2-甲基丙醯胺(外消旋)

N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-胺磺醯基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟-2-甲基丙醯胺(對映異構體A)

N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-胺磺醯基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟-2-甲基丙醯胺(對映異構體B)

2-(2-氯苯基)-*N*-(4-{4-[(順式)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基]-1*H*-吡唑-1-基}-3-胺磺醯基苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-(4-{4-[(反式)-2,5-二甲基吡咯啉-1-基]-1*H*-吡唑-1-基}-3-胺磺醯基苯基)乙醯胺(對映異構體A)

2-(2-氯苯基)-*N*-(4-{4-[(反式)-2,5-二甲基吡咯啉-1-基]-1*H*-吡唑-1-基}-3-胺磺醯基苯基)乙醯胺(對映異構體B)

N-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)胺基]-1*H*-吡唑-1-基}-3-胺磺醯基苯基)-2-(2-氟苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-(3-胺磺醯基-4-{4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]-1*H*-吡唑-1-基}苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-異丙基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氟苯基)-*N*-[4-(4-異丙基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氟苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-4-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

N-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-胺磺醯基苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-胺磺醯基苯基]乙

醯胺

2-(2-氟苯基)-*N*-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-胺磺醯基苯基]乙

醯胺

N-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(4-甲基苯基)

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(1*H*-吡咯-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[5-(二氟乙醯基)-1*H*-吡咯-3-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(1-甲基-1*H*-吡咯-3-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(5-氰基-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-3-胺磺醯基苯基]

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{3-胺磺醯基-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{5-胺磺醯基-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-*N*-{5-胺磺醯基-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-*N*-{5-胺磺醯基-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-5-胺磺醯基-2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-5-胺磺醯基-2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-5-胺磺醯基-2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-*N*-[4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-5-胺磺醯基-2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

N-[4-(3-第三丁基-4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

N-[4-(3-溴-4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[4-氯-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]-3-胺磺醯基苯基}乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(3,4-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

N-[4-(4-氯-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-(2-氯苯基)乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(3-氰基-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(3-羥基-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-氰基-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-氰基-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[4-(嗎啉-4-基)-1,3-噻唑-2-基]-3-胺磺醯基苯基}

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-{4-[5-(嗎啉-4-基)-1,3-噻唑-2-基]-3-胺磺醯基苯基}

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(吡啶-4-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯胺

1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-胺磺醯基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

2-(2-氯-3-羥基苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]

乙醯胺

2-(2-氯-4-羥基苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]

乙醯胺

2-(2-氯-5-羥基苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]

乙醯胺

2-(2-氯-6-羥基苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]

乙醯胺

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]-2-羥基

乙醯胺。

【第13項】

如請求項1之化合物或該化合物之*N*-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體、或該*N*-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽，其中該化合物具有下式：

2-(2-氯苯基)-*N*-[4-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-3-胺磺醯基苯基]乙醯

胺。

【第14項】

一種如請求項1至13中任一項之通式I化合物或其立體異構體、互變異構體、N氧化物、水合物、溶劑合物或鹽之用途，其係用以製備用於預防或治療P2X4介導之疾病之藥劑。

【第15項】

如請求項14之用途，其中該疾病係生殖泌尿道、胃腸道、增殖或疼痛相關之疾病、病狀或病症；纖維化疾病；帕金森氏病(Parkinson's disease)；阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)；心肌梗塞；動脈粥樣硬化；或脂質病症。

【第16項】

如請求項14之用途，其中該疾病係癌症；婦科疾病；膽道病症、腎絞痛、腹瀉型腸躁症候群(IRS)、胃食道逆流、胃腸膨脹(distension)、克羅恩氏病(Crohn's disease)；功能性腸病症、關節炎、搔癢症；受損之傷口癒合或骨骼疾病。

【第17項】

如請求項14之用途，其中該疾病係肺纖維化、心臟纖維化或腎纖維化。

【第18項】

如請求項14之用途，其中該疾病係痛經、性交困難、子宮內膜異位症、排尿困難或排便困難；骨盆過敏症；尿道炎；前列腺炎；前列腺痛；膀胱炎；特發性膀胱過敏症；或膽道絞痛。

【第19項】

如請求項14之用途，其中該疾病係腸躁症候群(IRS)、發炎性腸病(IRD)、骨關節炎及類風濕性關節炎、關節退化、或關節黏連性脊椎炎。

【第20項】

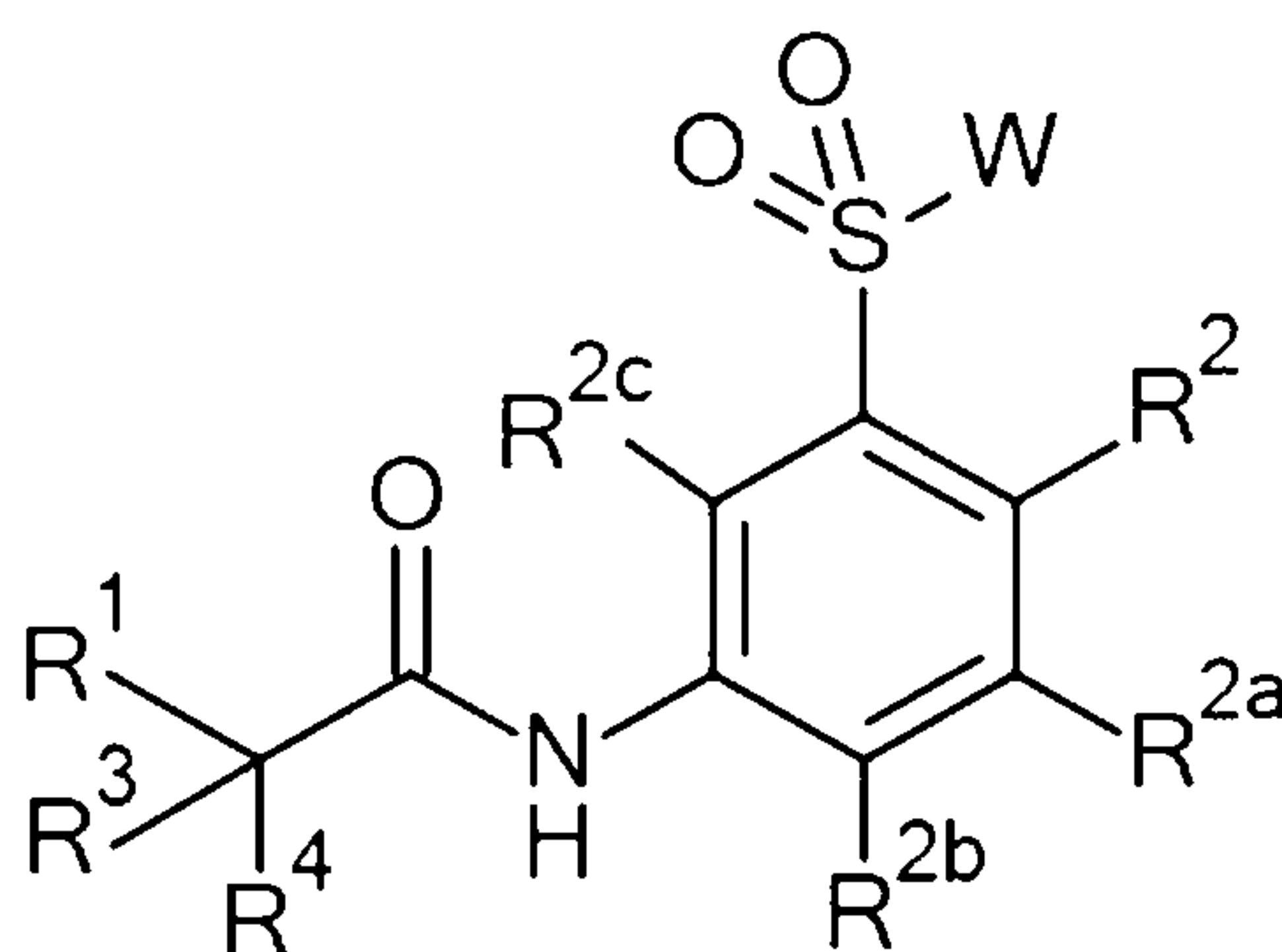
如請求項14之用途，其中該疾病係下背疼痛、手術性疼痛、內臟疼痛、牙痛、經前疼痛、子宮內膜異位症相關疼痛、與纖維化疾病相關之疼痛、中樞性疼痛、因口腔灼痛症候群所致之疼痛、因燒傷所致之疼痛、因偏頭痛所致之疼痛、頭痛群、痛覺過敏、觸感痛、因創傷性神經損傷所致之疼痛、因創傷後損傷所致之疼痛、因骨折及運動損傷所致之疼痛、因三叉神經痛所致之疼痛、與小纖維神經病變相關之疼痛、與糖尿病性神經病變相關之疼痛、慢性下背疼痛、幻肢疼痛、骨盆疼痛症候群、慢性骨盆疼痛、神經瘤疼痛、複雜性區域疼痛症候群、與胃腸膨脹相關之疼痛、慢性關節炎疼痛及相關神經痛，以及與癌症相關之疼痛、與化學療法有關之疼痛、HIV及HIV治療誘導之神經病變，急性、慢性、發炎性疼痛及神經性疼痛。

【第21項】

一種醫藥組合物，其包括至少一種如請求項1至13中任一項之化合物或該化合物之N-氧化物、鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或立體異構體、或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽，以及至少一種醫藥上可接受之輔助劑。

【第22項】

一種下式之中間體，



第 56 頁(發明申請專利範圍)

其中

R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 及 R^4 具有如請求項2之定義；

W代表經(二甲基胺基)亞甲基或2,4-二甲氧基苄基之保護基團取代之胺基。

【第23項】

一種化合物，其具有下列各式：

15 2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基-苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺

16 N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

22 2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}-4-[4-(三氟-甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基)乙醯胺

23 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}-4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基]乙醯胺

39 2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基-苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺

44 {[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}(2,2-二氟乙基)胺基甲酸第三丁基酯

49 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基}乙醯胺

50 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基}乙醯胺

51 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(3-甲氧

基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基}乙醯胺

52 2-(2-氯苯基)-N-{4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基-苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺

53 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基}乙醯胺

54 2-(2-氯苯基)-N-{4-(3-環丙基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基-苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺

55 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基)苯基}乙醯胺

56 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)苯基}乙醯胺

57 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)苯基}乙醯胺

58 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

59 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(3-氟-1H-吡唑-1-基)苯基}乙醯胺

60 2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)胺基]-1H-吡唑-1-基}-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)乙醯胺

61 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

62 2-(2-氟苯基)-N-{4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)-胺磺醯基]苯基}乙醯胺

63 N-{4-(3-環丙基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

64 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]-苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

70 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}乙醯胺

71 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

81 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]乙醯胺

113 1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-胺磺醯基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯

123 [1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-1H-吡唑-4-基]胺基甲酸2-(三甲基矽基)乙基酯

124 N-{4-(4-胺基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙醯胺

125 N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-1H-吡唑-4-基]-2,2-二氟乙醯胺

126 N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟丙醯胺

127 (±)-N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟-2-甲基丙醯胺

128 2-(2-氯苯基)-N-(3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-{4-(2,5-

二甲基-吡咯啉-1-基)-1H-吡唑-1-基}苯基)乙醯胺(立體異構體混合物)

129 N-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)胺基]-1H-吡唑-1-基}-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基)-2-(2-氟苯基)乙醯胺

132 2-(2-氯苯基)-N-(3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-{4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]-1H-吡唑-1-基}苯基)乙醯胺

134 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(4-異丙基-1H-吡唑-1-基)苯基}乙醯胺

135 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(4-異丙基-1H-吡唑-1-基)苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

139 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙醯胺

140 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

142 2-(2-氯苯基)-N-{4-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺

145 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯基}乙醯胺

149 2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}乙醯胺

150 N-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

153 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}乙醯胺

154 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}-2-(2-氟苯基)乙醯胺

155 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)胺磺醯基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}-2-(4-甲基苯基)乙醯胺

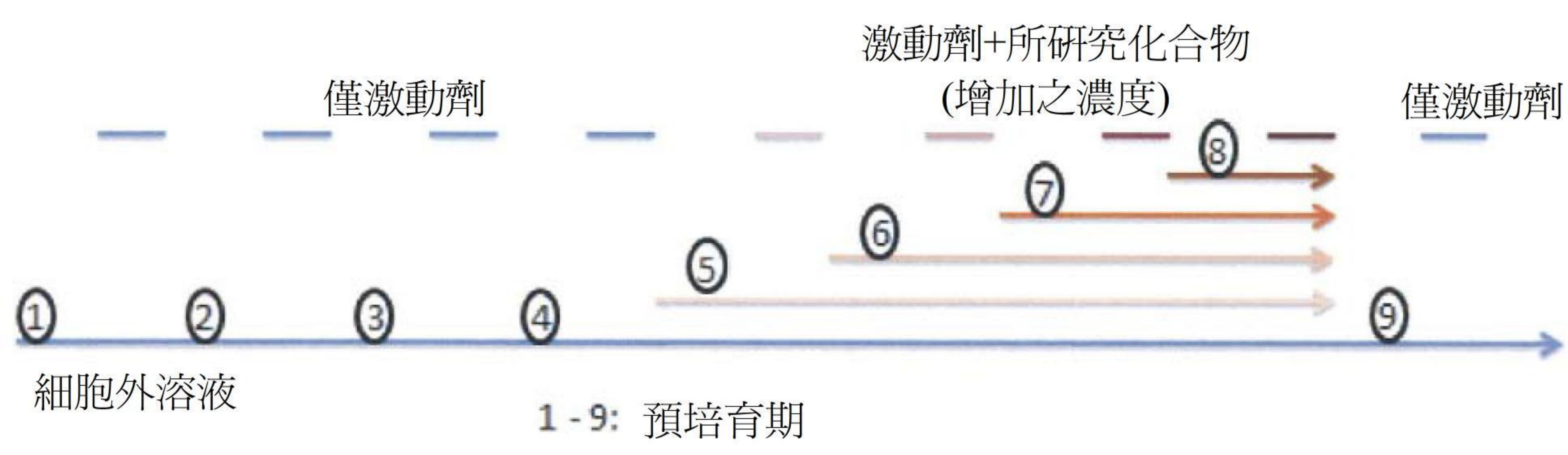
156 3-(4-{[(2-氯苯基)乙醯基]胺基}-2-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-1H-吡咯-1-甲酸第三丁基酯

157 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}-4-(1H-吡咯-3-基)苯基]乙醯胺

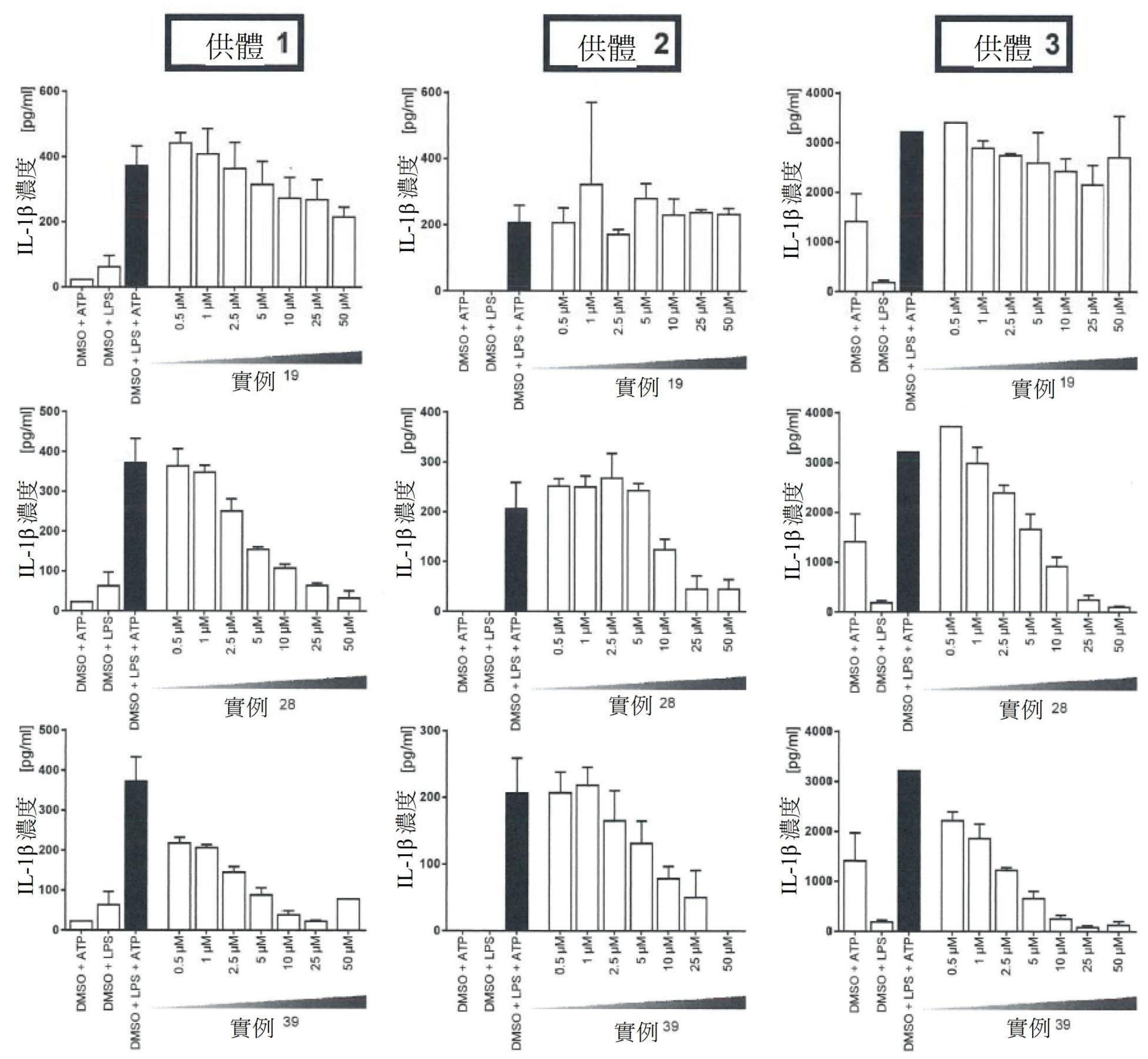
158 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}-4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)苯基]乙醯胺

159 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-3-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基]乙醯胺。

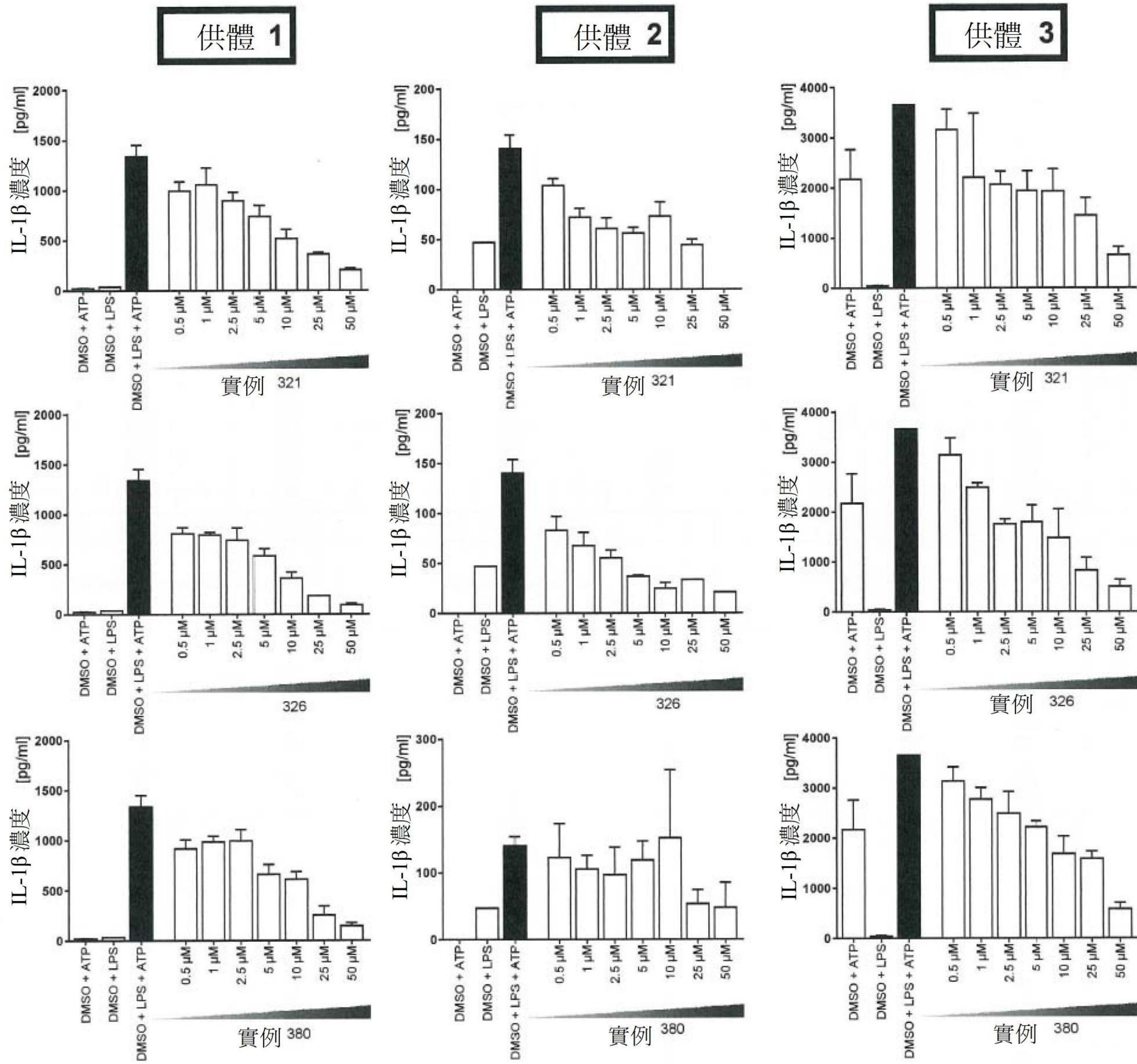
【發明圖式】



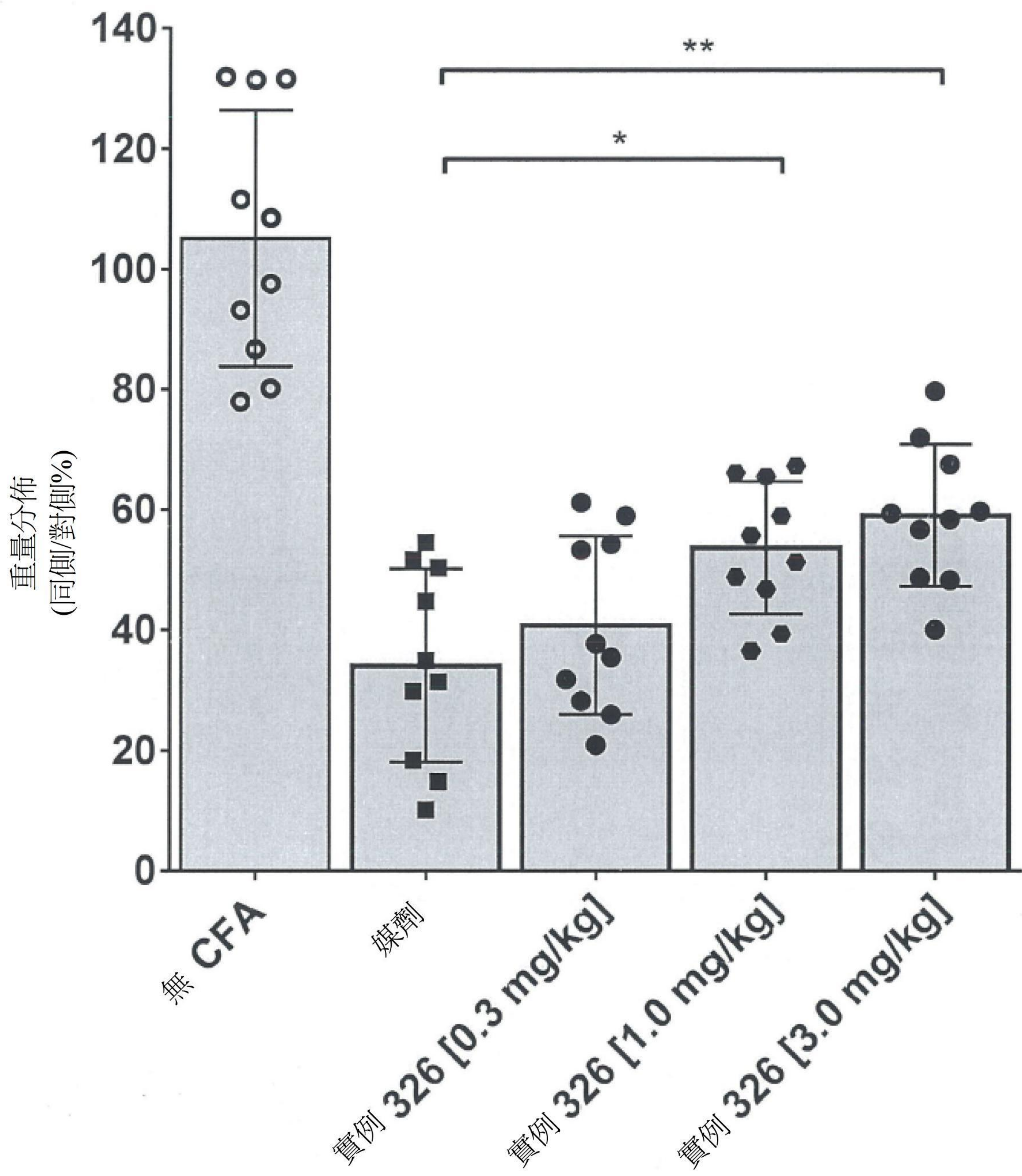
【圖 1】



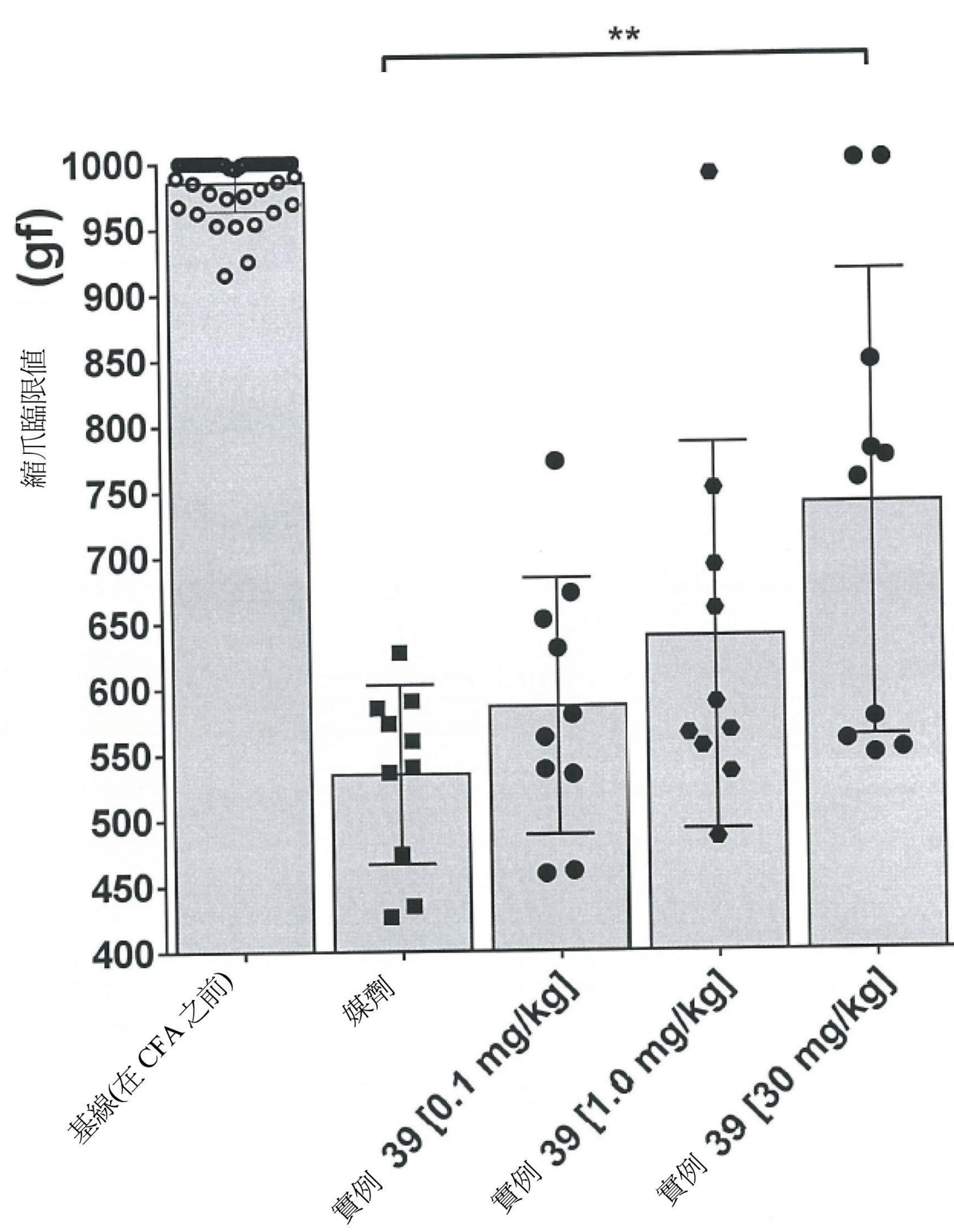
【圖 2a】



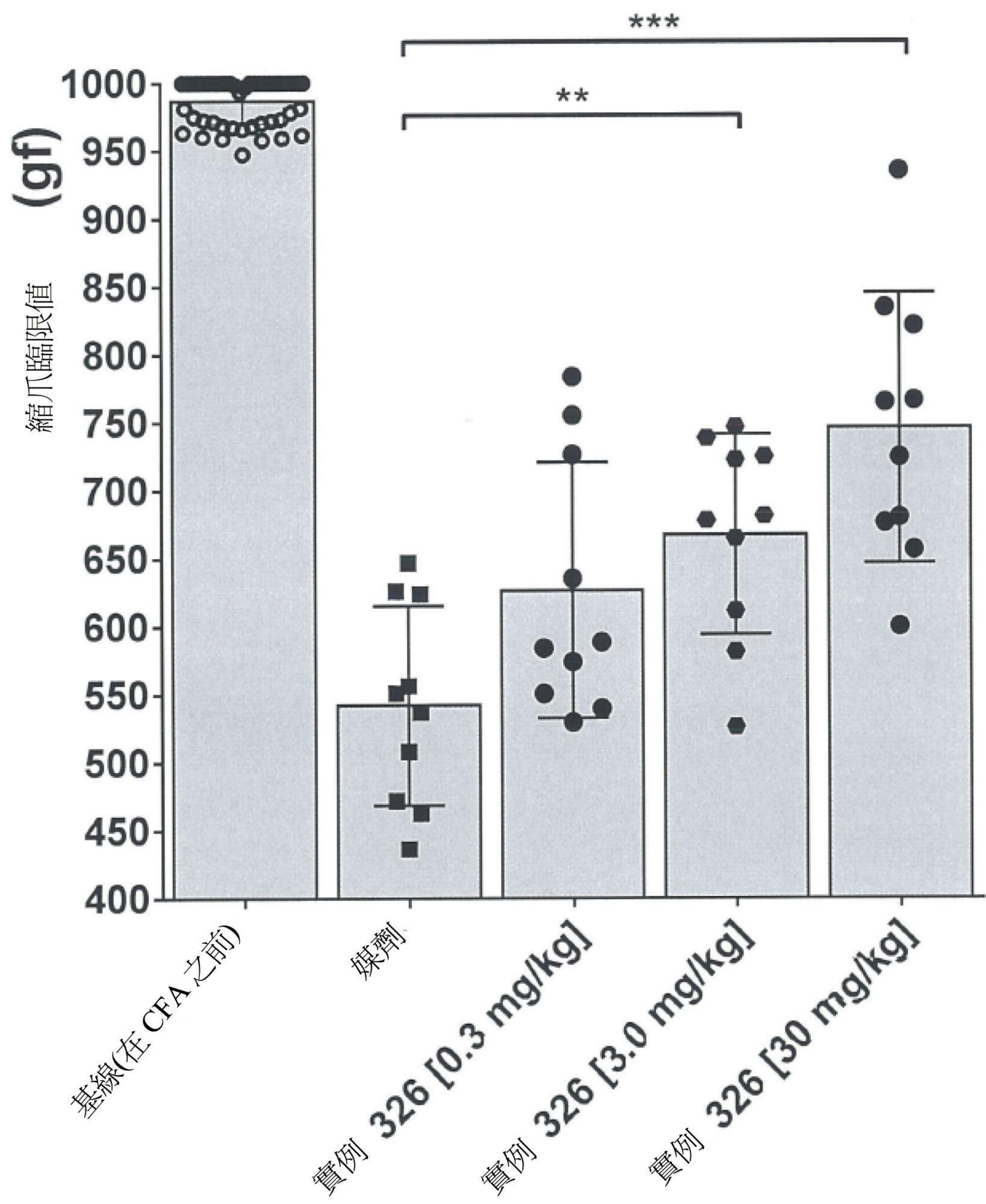
【圖2b】



【圖3】



【圖4a】



【圖4b】