



(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 I816809 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：108119538

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)**C07D407/14 (2006.01)****C07D295/04 (2006.01)****C07D401/10 (2006.01)****A61K31/496 (2006.01)**

(30)優先權：2018/06/05

美國

62/681,011

2018/09/21

美國

62/734,873

(71)申請人：美商克林提克斯醫藥股份有限公司 (美國) CRINETICS PHARMACEUTICALS, INC.
(US)

美國

(72)發明人：韓相敦 HAN, SANGDON (KR)；朱 運飛 ZHU, YUNFEI (US)；金孫熙 KIM, SUN
HEE (KR)；趙建 ZHAO, JIAN (CN)；王 世苗 WANG, SHIMIAO (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2005/0192286A1

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 289 頁

(54)名稱

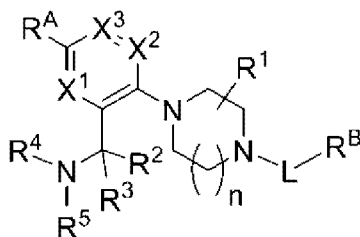
黑皮質素亞型-2 受體(MC2R)拮抗劑及其用途

(57)摘要

本文中描述了作為黑皮質素亞型-2 受體(MC2R)調節劑之化合物、製得此類化合物之方法、包含此類化合物之醫藥組合物及藥劑以及使用此類化合物治療將受益於調節 MC2R 活性之病狀、疾病或病症的方法。

Described herein are compounds that are melanocortin subtype-2 receptor (MC2R) modulators, methods of making such compounds, pharmaceutical compositions and medicaments comprising such compounds, and methods of using such compounds in the treatment of conditions, diseases, or disorders that would benefit from modulation of MC2R activity.

特徵化學式：





I816809

【發明摘要】

【中文發明名稱】

黑皮質素亞型-2受體(MC2R)拮抗劑及其用途

【英文發明名稱】

MELANOCORTIN SUBTYPE-2 RECEPTOR (MC2R)

ANTAGONISTS AND USES THEREOF

【中文】

本文中描述了作為黑皮質素亞型-2受體(MC2R)調節劑之化合物、製得此類化合物之方法、包含此類化合物之醫藥組合物及藥劑以及使用此類化合物治療將受益於調節MC2R活性之病狀、疾病或病症的方法。

【英文】

Described herein are compounds that are melanocortin subtype-2 receptor (MC2R) modulators, methods of making such compounds, pharmaceutical compositions and medicaments comprising such compounds, and methods of using such compounds in the treatment of conditions, diseases, or disorders that would benefit from modulation of MC2R activity.

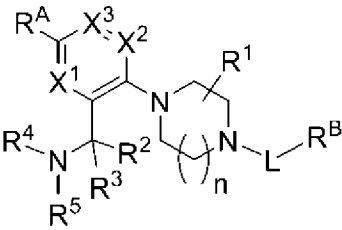
【指定代表圖】

無

【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】

黑皮質素亞型-2受體(MC2R)拮抗劑及其用途

【英文發明名稱】

MELANOCORTIN SUBTYPE-2 RECEPTOR (MC2R)

ANTAGONISTS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本文中描述了調節一或多種黑皮質素受體之活性的化合物、製得此類化合物之方法、包含此類化合物之醫藥組合物及藥劑以及使用此類化合物治療將受益於調節黑皮質素亞型-2受體(MC2R)活性之病狀、疾病或病症的方法。

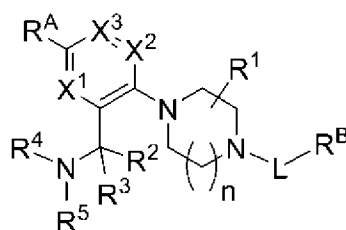
【先前技術】

【0002】 黑皮質素受體形成藉由不同黑皮質素肽促腎上腺皮質激素(ACTH)選擇性地活化之G蛋白偶聯受體家族(GPCR) (MC1R、MC2R、MC3R、MC4R及MC5R)及全部蛋白分解地衍生自原嗎啡黑皮質素激素或POMC的黑皮質素肽 α -黑色素細胞刺激激素、 β -黑色素細胞刺激激素及 γ -黑色素細胞刺激激素(α -MSH、 β -MSH及 γ -MSH)。ACTH為腎上腺糖皮質激素合成及分泌之原發性調節因子且僅對MC2R具有親和力的39個胺基酸肽。作為此下丘腦-垂體-腎上腺(HPA)軸線中之中心參與者(central actor)，ACTH藉由垂體回應於壓力刺激來分泌且在腎上腺腺體處起作用以刺激皮質醇的合成及分泌。MC2R調節對於治療將受益於調節黑皮質素受體活性之病狀、疾病或病症有吸引力。

【發明內容】

【0003】本文中所描述之化合物為黑皮質素受體調節劑化合物。在一些實施例中，本文中所描述之化合物調節亞型黑皮質素受體蛋白質中之一或多者。在一些實施例中，本文中所描述之化合物調節亞型黑皮質素受體蛋白質中之兩者或更多者。在一些實施例中，本文中所描述之化合物調節MC2R。

【0004】在一個態樣中，本文中描述了一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



式(I)

其中：

R^A 為未經取代或經取代之苯基、未經取代或經取代之單環雜芳基，其中若 R^A 經取代，則 R^A 經 R^a 、 R^b 及 R^c 取代；

R^a 、 R^b 及 R^c 係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^7)_2$ 、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基、未經取代或經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之單環雜芳基，其中 R^a 、 R^b 及 R^c 中之任何經取代基團經一或多個 R^9 基團取代；

L為不存在的、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 或 $-SO_2-$ ；

R^B 為未經取代或經取代之碳環、未經取代或經取代之雜環、未經取代或經取代之 C_1 - C_7 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_7 氟烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 雜烷基，其中若 R^B 經取代，則 R^B 經 R^d 、 R^e 及 R^f 取代；

第 2 頁(發明說明書)

或 R^B 及 R^7 與其所附接之氮原子一起形成未經取代或經取代之3至7員雜環，其中若3至7員雜環經取代，則3至7員雜環經 R^d 、 R^e 及 R^f 取代；

R^d 、 R^e 及 R^f 係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^7)_2$ 、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基、未經取代或經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之單環雜芳基，其中 R^d 、 R^e 及 R^f 中之任何經取代基團經一或多個 R^9 基團取代；

X^1 為 CR^6 或 N ；

X^2 為 CR^6 或 N ；

X^3 為 CR^6 或 N ；

R^1 為未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基或未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基，其中若 R^1 經取代，則 R^1 經氫、 $-OR^8$ 、鹵素、 $-N(R^7)_2$ 或 $-CN$ 取代；

R^2 及 R^3 獨立地為氫、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基或未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基，其中 R^2 及 R^3 中之任何經取代基團經氫、 $-OR^8$ 、 $-N(R^7)_2$ 、鹵素或 $-CN$ 取代；

或 R^2 及 R^3 與其所附接之碳原子一起形成 $-C(=O)-$ ；

或 R^2 及 R^3 與其所附接之碳原子一起形成未經取代或經取代之3至6員單環碳環；

R^4 及 R^5 係獨立地選自由以下組成之群：氫、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之單環碳環、未經取代或經取代之單環雜環、未經取代或經取代之 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ -碳環或未經取代或經取代之 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ -雜環，其中 R^4 及 R^5 中之任何經取代基團經一或多個鹵素、未經取代或

經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之單環雜環、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-NR^7C(=O)R^8$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 或 $-SO_2N(R^7)_2$ 取代；

或 R^4 及 R^5 與其所附接之氮原子一起形成經取代或未經取代之3至6員雜環，其中若3至6員雜環經取代，則3至6員雜環經一或多個鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之單環雜環、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-NR^7C(=O)R^8$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 或 $-SO_2N(R^7)_2$ 取代；

或 R^2 及 R^4 與其所附接之插入原子一起形成經取代或未經取代之5至6員含N雜環；

各 R^6 係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 或 $-N(R^7)_2$ ；

各 R^7 係獨立地選自由以下組成之群：氫、經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基；

或兩個 R^7 與其所附接之氮原子一起形成未經取代或經取代之3至6員單環雜環；

各 R^8 係獨立地選自由以下組成之群：氫、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、未經取代或經取代之芳基及未經取代或經取代之雜芳基；

各 R^9 獨立地為氫、鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 氟烷基、未經取代或

經取代之 C_1 - C_4 氟烷氧基、未經取代或經取代之單環碳環、未經取代或經取代之單環雜環、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CH_2CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)N(R^7)OR^8$ 、 $-CH_2C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CH_2N(R^7)_2$ 、 $-C(R^8)_2N(R^7)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^8$ 、 $-CH_2NR^7C(=O)R^8$ 、 $-NR^7C(=O)N(R^7)_2$ 、 $C(R^8)=N(R^7)-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 或 $-SO_2N(R^7)_2$ ；

各 R^{10} 係獨立地選自由以下組成之群：未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、未經取代或經取代之苯基及未經取代或經取代之雜芳基；

n 為1或2。

【0005】 本文中亦描述了醫藥組合物，其包含本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於藉由靜脈內投與、皮下投與、經口投與、吸入、經鼻投與、真皮投與或經眼投與來向哺乳動物投與。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於藉由經口投與向哺乳動物投與。在一些實施例中，醫藥組合物呈以下形式：錠劑、丸劑、膠囊、液體、懸浮液、凝膠、分散液、溶液、乳液、軟膏或洗劑。在一些實施例中，醫藥組合物呈錠劑、丸劑或膠囊之形式。

【0006】 前述態樣中之任一者為有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽進行以下的其他實施例：(a)向哺乳動物全身性投與；及/或(b)向哺乳動物經口投與；及/或(c)向哺乳動物靜脈內投與；及/或(d)藉由吸入投與；及/或(e)藉由鼻部投與來投與；及/或(f)藉由注射向哺乳動物投與；及/或(g)向哺乳動物局部投與；及/或(h)藉由經眼投與來投與；及/或

(i)向哺乳動物經直腸投與；及/或(j)向哺乳動物非全身性或局部投與。

【0007】 前述態樣中之任一者為包含單次投與有效量之化合物的其他實施例，其包括向哺乳動物投與化合物一日一次或在一天內向哺乳動物投與化合物多次的其他實施例。在一些實施例中，以連續給藥時程投與化合物。在一些實施例中，以連續每日給藥時程投與化合物。

【0008】 在本文中所揭示之實施例中之任一者中，哺乳動物為人類。

【0009】 在一些實施例中，向人類經口投與本文中所提供之化合物。

【0010】 提供了包括封裝材料、封裝材料內之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及標籤之製品，該標籤指示化合物或組合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、醫藥學上可接受之N-氧化物、醫藥活性代謝物、醫藥學上可接受之前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物用於調節一或多種亞型黑皮質素受體蛋白質或用於治療、預防或改善將受益於調節一或多種亞型黑皮質素受體蛋白質的疾病或病狀之一或多個症狀。

【0011】 本文中所描述之化合物、方法及組合物之其他目標、特徵及優勢將自以下實施方式變得顯而易見。然而，應理解，實施方式及特定實例儘管指示特定實施例，但僅以說明的方式給出，因為對於熟習此項技術者，本發明之精神及範疇內之各種變化及修改根據此實施方式將變得顯而易見。

【實施方式】

相關申請案

【0012】 本申請案主張2018年6月5日申請之美國臨時專利申請案第

62/681,011號及2018年9月21日申請之美國臨時專利申請案第62/734,873號之權益，該等申請案中之各者以全文引用的方式併入本文中。

關於聯邦贊助之研究之申明

【0013】 本發明受美國政府支持在由美國國家衛生研究院(National Institutes of Health)授予之SBIR授權號1R43DK115245-01下進行。在本發明中政府具有某些權利。

【0014】 促腎上腺皮質激素(ACTH)為藉由前部垂體促皮質激素細胞藉由原嗎啡黑色素皮質素激素(POMC)之蛋白水解分裂來合成的39個胺基酸肽。ACTH為腎上腺糖皮質激素(GC；人類及大部分其他物種中之皮質醇；嚙齒動物中之皮質固酮)合成及分泌的原發性調節因子。作為此下丘腦-垂體-腎上腺(HPA)軸線中之中心參與者，ACTH藉由垂體回應於壓力刺激來分泌且在腎上腺腺體處起作用以刺激皮質醇的合成及分泌。此刺激經由幾乎唯一地在腎上腺皮質中表現之高特異性G蛋白偶聯受體(GPCR)介導。受體為黑皮質素2受體(MC2R)，且連同ACTH一起為較大黑皮質素系統之部分。

【0015】 黑皮質素系統包含五種GPCR家族(MC1R、MC2R、MC3R、MC4R及MC5R)；其天然促效劑，黑皮質素肽 α -黑色素細胞刺激激素、 β -黑色素細胞刺激激素及 γ -黑色素細胞刺激激素(α -MSH、 β -MSH及 γ -MSH)以及ACTH；及內源性黑皮質素拮抗劑野鼠色及野鼠色相關之蛋白質(AGRP)。黑皮質素受體(MCR)對於內源性促效劑及拮抗劑肽具有不同選擇性且在該等黑皮質素受體起變化且精密之生理功能作用之不同組織中表現(Gantz, I.及T.M. Fong, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 284: E468-E474, 2003)。

【0016】 有可能選擇性地調節MCR中之任一者或其組合。在一些實施例中，相對於其他MCR選擇性地調節MCR中之任一者或其組合適用於各種臨床應用。在一些實施例中，相對於其他MCR選擇性地調節MCR中之任一者或其組合減少各種臨床應用中之非吾人所樂見的副作用。在一個態樣中，本文中所描述之化合物為MC2R拮抗劑。在一些實施例中，本文中所描述之化合物為相對於其他MCR之MC2R的選擇性拮抗劑。

【0017】 MC2R為ACTH之高選擇性受體。儘管ACTH可活化全部五種MCR，但在生理水準下，其他受體的敏感性不足以活化，且ACTH選擇性地活化MC2R。重要的係，其他天然存在之促效劑 α -MSH、 β -MSH及 γ -MSH對於MC2R不具親和力(Gantz, I.及T.M. Fong, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 284: E468-E474, 2003)。MC2R之主要功能為刺激腎上腺皮質之束狀細胞(fasciculata cell)以合成且分泌皮質醇。MC2R要求GPCR輔助蛋白MRAP (黑皮質素2受體蛋白)成功地分泌至細胞表面也起作用。MRAP為具有單一跨膜結構域的與MC2R在穩定錯合物中形成反向平行均二聚體之較小蛋白質且對於MC2R之細胞表面表現及其結合ACTH的能力兩者而言係必需的。MRAP可與MCR中之任一者結合且影響其活性，但僅對於MC2R活性而言係必需的。ACTH與腎上腺皮層細胞上之MC2R/MRAP錯合物的結合活化G_s以提高細胞內cAMP水準，此又藉由調節類固醇生成(steroidogenic)路徑中之多個步驟來刺激皮質醇合成及分泌。

【0018】 庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)為藉由慢性過量糖皮質激素曝露表徵之罕見病症。庫欣氏症候群之臨床症狀包括脂肪墊(鎖骨、後頸、面部及軀幹)的生長、過度出汗、毛細管擴張、皮膚變薄、肌

無力、多毛症、抑鬱症/焦慮症、高血壓、骨質疏鬆症、胰島素抗性、高血糖症、心臟病及引起較高發病率之一系列其他代謝紊亂。若不充分地控制其嚴重形式，則庫欣氏症候群與較高死亡率相關聯。儘管糖皮質激素過量有時可為例如與由機能亢進腎上腺瘤、癌瘤或類固醇濫用過度自主分泌皮質醇無關的ACTH，但所有情況之約60-80%為ACTH依賴型庫欣氏症候群，稱為庫欣氏疾病(Cushing's disease)。庫欣氏疾病由分泌過量ACTH之垂體促皮質素細胞的微腺瘤引起。促皮質素腺瘤為通常由於糖皮質激素過量作用而非由於膨脹腫瘤之物理作用而引起臨床注意之較小的通常正緩慢生長之良性腫瘤。庫欣氏疾病之一線治療為手術且涉及移除垂體中之ACTH分泌腫瘤或腎上腺自身。由於手術通常係不成功的、有禁忌的或延遲的，因此醫學療法對於此等患者而言變成了必需的。當前治療選擇方案包括可防止皮質醇產生且改善症狀之類固醇合成酶抑制劑，但此等治療由於其他類固醇產物之積聚亦誘導大量非吾人所樂見的副作用。在一個態樣中，MC2R拮抗劑用於治療庫欣氏症候群。在一些實施例中，MC2R拮抗劑用於治療庫欣氏疾病。在一些實施例中，糖皮質激素過量為ACTH非依賴性的。在一些實施例中，糖皮質激素過量為ACTH依賴性的。

【0019】 除了基礎腫瘤表現ACTH在腦下腺外部外，異位ACTH症候群或異位庫欣氏症候群或疾病基本上與庫欣氏疾病相同。在一些實施例中，腫瘤為在肺或胃腸道中之任何位置出現的較小類癌。在一些實施例中，MC2R拮抗劑用於治療異位ACTH症候群。

【0020】 先天性腎上腺增生(CAH)之特徵在於皮質醇合成之減少或損失及過量的ACTH及促皮質素釋放激素。CAH可由腎上腺類固醇生物合成路徑中之各種基因缺陷引起。在一些實施例中，CAH係由於21 β -羥化

酶中之突變所致。皮質醇缺乏移除引起過量ACTH分泌之對垂體的負回饋。所得過量腎上腺刺激造成亦具有負面結果(例如，雄激素過多症)之類固醇前驅體的過度產生。置換物糖皮質激素之投與在亦不造成庫欣氏類症狀之情況下通常不充分抑止ACTH。在一些實施例中，MC2R拮抗劑用於治療CAH。

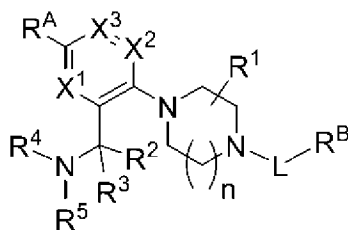
【0021】 除庫欣氏疾病及CAH之外，亦已假設，MC2R拮抗劑在治療抑鬱疾病及敗血性休克中可能起作用。在一些實施例中，MC2R拮抗劑用於治療抑鬱疾病。在一些實施例中，MC2R拮抗劑用於治療敗血性休克。

【0022】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物適合於向需要用MC2R拮抗劑治療之哺乳動物投與。

化合物

【0023】 式(I)化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽、前藥、活性代謝物及醫藥學上可接受之溶劑合物)為黑皮質素受體調節劑。在一些實施例中，式(I)化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽、前藥、活性代謝物及醫藥學上可接受之溶劑合物)為MC2R調節劑。在一些實施例中，MC2R調節劑為MC2R拮抗劑。

【0024】 在一個態樣中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



式(I)

其中：

R^A 為未經取代或經取代之苯基、未經取代或經取代之單環雜芳基，其中若 R^A 經取代，則 R^A 經 R^a 、 R^b 及 R^c 取代；

R^a 、 R^b 及 R^c 係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^7)_2$ 、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基、未經取代或經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之單環雜芳基，其中 R^a 、 R^b 及 R^c 中之任何經取代基團經一或多個 R^9 基團取代；

L 為不存在的、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 或 $-SO_2-$ ；

R^B 為未經取代或經取代之碳環、未經取代或經取代之雜環、未經取代或經取代之 C_1 - C_7 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_7 氟烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 雜烷基，其中若 R^B 經取代，則 R^B 經 R^d 、 R^e 及 R^f 取代；

或 R^B 及 R^7 與其所附接之氮原子一起形成未經取代或經取代之3至7員雜環，其中若3至7員雜環經取代，則3至7員雜環經 R^d 、 R^e 及 R^f 取代；

R^d 、 R^e 及 R^f 係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^7)_2$ 、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基、未經取代或經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之單環雜芳基，其中 R^d 、 R^e 及 R^f 中之任何經取代基團經一或多個 R^9 基團取代；

X^1 為 CR^6 或 N ；

X^2 為 CR^6 或 N ；

X^3 為 CR^6 或 N ；

R^1 為未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基或未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基，其中若 R^1 經取代，則 R^1 經氫、 $-OR^8$ 、鹵素、 $-N(R^7)_2$ 或 $-CN$ 取代；

R^2 及 R^3 獨立地為氫、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基或未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基，其中 R^2 及 R^3 中之任何經取代基團經氫、 $-OR^8$ 、 $-N(R^7)_2$ 、鹵素或 $-CN$ 取代；

或 R^2 及 R^3 與其所附接之碳原子一起形成 $-C(=O)-$ ；

或 R^2 及 R^3 與其所附接之碳原子一起形成未經取代或經取代之 3 至 6 員單環碳環；

R^4 及 R^5 係獨立地選自由以下組成之群：氫、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之單環碳環、未經取代或經取代之單環雜環、未經取代或經取代之 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ -碳環或未經取代或經取代之 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ -雜環，其中 R^4 及 R^5 中之任何經取代基團經一或多個鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之單環雜環、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-NR^7C(=O)R^8$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 或 $-SO_2N(R^7)_2$ 取代；

或 R^4 及 R^5 與其所附接之氮原子一起形成經取代或未經取代之 3 至 6 員雜環，其中若 3 至 6 員雜環經取代，則 3 至 6 員雜環經一或多個鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之單環雜環、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-NR^7C(=O)R^8$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 或 $-SO_2N(R^7)_2$ 取代；

或 R^2 及 R^4 與其所附接之插入原子一起形成經取代或未經取代之 5 至 6 員含 N 雜環；

各 R^6 係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 或 $-N(R^7)_2$ ；

各 R^7 係獨立地選自由以下組成之群：氫、經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基；

或兩個 R^7 與其所附接之氮原子一起形成未經取代或經取代之3至6員單環雜環；

各 R^8 係獨立地選自由以下組成之群：氫、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、未經取代或經取代之芳基及未經取代或經取代之雜芳基；

各 R^9 獨立地為氫、鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 氟烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 氟烷氧基、未經取代或經取代之單環碳環、未經取代或經取代之單環雜環、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CH_2CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)N(R^7)OR^8$ 、 $-CH_2C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CH_2N(R^7)_2$ 、 $-C(R^8)_2N(R^7)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^8$ 、 $-CH_2NR^7C(=O)R^8$ 、 $-NR^7C(=O)N(R^7)_2$ 、 $C(R^8)=N(R^7)-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 或 $-SO_2N(R^7)_2$ ；

各 R^{10} 係獨立地選自由以下組成之群：未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、未經取代或經取代之苯基及未經取代或經取代之雜芳基；

n 為1或2。

【0025】 在一些實施例中， L 為不存在的、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$

或-SO₂-。在一些實施例中，L為不存在的、-C(=O)-或-C(=O)NR⁷-。在一些實施例中，L為-C(=O)-或-C(=O)NR⁷-。在一些實施例中，L為-C(=O)-。在一些實施例中，L為-C(=O)NR⁷-。

【0026】 在一些實施例中，L為-C(=O)-；R²及R³獨立地為氫、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂OR⁸或-CH₂NHR⁷；或R²及R³與其所附接之碳原子一起形成-C(=O)-。在一些實施例中，R²及R³為氫；或R²及R³與其所附接之碳原子一起形成-C(=O)-。在一些實施例中，R²及R³為氫。在一些實施例中，R²及R³與其所附接之碳原子一起形成-C(=O)-。

【0027】 在一些實施例中，L為-C(=O)-；R²及R³獨立地為氫或-CH₃；或R²及R³與其所附接之碳原子一起形成-C(=O)-；或R²及R³與其所附接之碳原子一起形成環丙基。

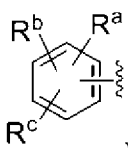
【0028】 在一些實施例中，R^A為未經取代或經取代之苯基、未經取代或經取代之單環6員雜芳基、未經取代或經取代之單環5員雜芳基，其中若R^A經取代，則R^A經R^a、R^b及R^c取代。

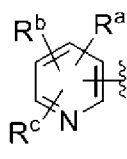
【0029】 在一些實施例中，R^A為未經取代或經取代之苯基、未經取代或經取代之吡啶基、未經取代或經取代之嘧啶基、未經取代或經取代之吡嗪基、未經取代或經取代之噻嗪基、未經取代或經取代之三嗪基、未經取代或經取代之呋喃基、未經取代或經取代之噻吩基、未經取代或經取代之吡咯基、未經取代或經取代之噁唑基、未經取代或經取代之噻唑基、未經取代或經取代之咪唑基、未經取代或經取代之吡唑基、未經取代或經取代之三唑基、未經取代或經取代之四唑基、未經取代或經取代之異噁唑基、未經取代或經取代之異噻唑基、未經取代或經取代之噁二唑基或未經取代或經取代之噻二唑基；其中若R^A經取代，則R^A經R^a、R^b及R^c取代。

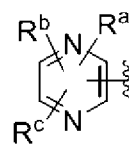
【0030】 在一些實施例中， R^A 為未經取代或經取代之苯基、未經取代或經取代之吡啶基、未經取代或經取代之嘧啶基、未經取代或經取代之吡嗪基或未經取代或經取代之噻嗪基；其中若 R^A 經取代，則 R^A 經 R^a 、 R^b 及 R^c 取代。

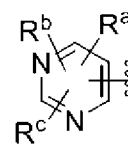
【0031】 在一些實施例中， R^A 為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之吡啶基，其中若 R^A 經取代，則 R^A 經 R^a 、 R^b 及 R^c 取代。

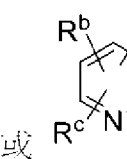
【0032】 在一些實施例中， R^A 為





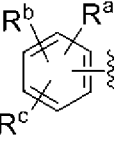


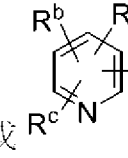




或

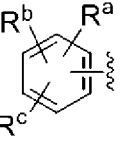
【0033】 在一些實施例中， R^A 為

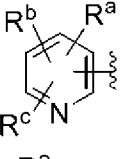




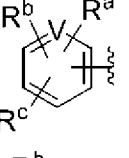
或

。在一些實施例中， R^A 為



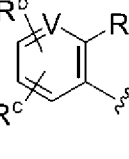


【0034】 在一些實施例中， R^A 為

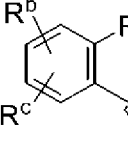


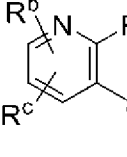
，其中V為CH或N。

【0035】 在一些實施例中， R^A 為



，其中V為CH或N。在一些實施例中， R^A 為





【0036】 在一些實施例中，n為1。在一些實施例中，n為2。

【0037】 在一些實施例中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有式(II)結構：

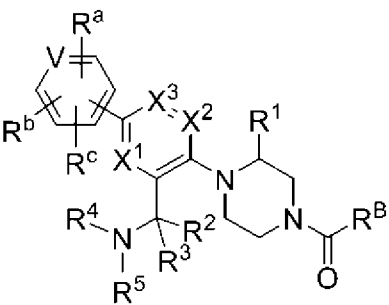
第 15 頁(發明說明書)

C221843A.docx

108119538

表單編號 A0202

1083292096-0



式(II)

其中，

V為CH或N。

【0038】 在一些實施例中，R^B為未經取代或經取代之單環碳環、未經取代或經取代之雙環碳環、未經取代或經取代之多環碳環、未經取代或經取代之單環雜環、未經取代或經取代之雙環雜環、未經取代或經取代之多環雜環，其中若R^B經取代，則R^B經R^d、R^e及R^f取代。

【0039】 在一些實施例中，R^B為未經取代或經取代之單環碳環、未經取代或經取代之橋連碳環、未經取代或經取代之螺碳環、未經取代或經取代之單環雜環、未經取代或經取代之橋連雜環、未經取代或經取代之螺雜環，其中若R^B經取代，則R^B經R^d、R^e及R^f取代。

【0040】 在一些實施例中，R^B為未經取代或經取代之苯基、未經取代或經取代之萘基、未經取代或經取代之單環6員雜芳基、未經取代或經取代之單環5員雜芳基、未經取代或經取代之雙環雜芳基、單環C₃-C₈環烷基、未經取代或經取代之橋連C₅-C₁₀環烷基、未經取代或經取代之螺C₅-C₁₀環烷基、未經取代或經取代之單環C₂-C₈雜環烷基、未經取代或經取代之橋連C₅-C₁₀雜環烷基或未經取代或經取代之螺C₅-C₁₀雜環烷基，其中若R^B經取代，則R^B經R^d、R^e及R^f取代。

【0041】 在一些實施例中，R^B為未經取代或經取代之碳環，該未經取代或經取代之碳環為未經取代或經取代之苯基、未經取代或經取代之萘

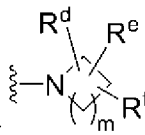
或經取代之氮雜吡啶基、未經取代或經取代之吡啶基、未經取代或經取代之氮雜吡啶基(azaindazolyl)、未經取代或經取代之苯并咪唑基、未經取代或經取代之氮雜苯并咪唑基、未經取代或經取代之苯并三唑基、未經取代或經取代之氮雜苯并三唑基(azabenzotriazolyl)、未經取代或經取代之苯并噁唑基、未經取代或經取代之氮雜苯并噁唑基(azabenzoxazolyl)、未經取代或經取代之苯并異噁唑基、未經取代或經取代之氮雜苯并異噁唑基、未經取代或經取代之苯并呋喃基、未經取代或經取代之氮雜苯并呋喃基、未經取代或經取代之苯并噻吩基、未經取代或經取代之氮雜苯并噻吩基、未經取代或經取代之苯并噻唑基、未經取代或經取代之氮雜苯并噻唑基或未經取代或經取代之嘌呤基。在一些實施例中， R^B 為未經取代或經取代之吡啶基，其中若 R^B 經取代，則 R^B 經 R^d 、 R^e 及 R^f 取代。

【0043】 在一些實施例中， R^B 為未經取代或經取代之氮雜環丙烷基(aziridinyl)、未經取代或經取代之氮雜環丁烷基(azetidinyI)、未經取代或經取代之氧雜環丁烷基(oxetanyl)、未經取代或經取代之硫雜環丁烷基、未經取代或經取代之吡咯啉基、未經取代或經取代之四氫呋喃基、未經取代或經取代之四氫噻吩基、未經取代或經取代之噁唑啉酮基、未經取代或經取代之四氫哌喃基、未經取代或經取代之哌啶基、未經取代或經取代之嗎啉基、未經取代或經取代之硫代嗎啉基、未經取代或經取代之哌嗪基、未經取代或經取代之高哌啶基、未經取代或經取代之氧雜環庚烷基、未經取代或經取代之硫雜環庚烷基、未經取代或經取代之氧氮雜環庚烷基、未經取代或經取代之二氮呋喃基、未經取代或經取代之氮噻呋喃基、未經取代或經取代之氮雜螺[3.3]庚基、未經取代或經取代之氮雜螺[3.4]辛基或未經取代或經取代之氮雜螺[4.4]壬基。

【0044】 在一些實施例中， R^B 為未經取代或經取代之苯基、未經取代或經取代之吡啶基、未經取代或經取代之嘧啶基、未經取代或經取代之吡嗪基或未經取代或經取代之噻嗪基；其中若 R^B 經取代，則 R^B 經 R^d 、 R^e 及 R^f 取代。

【0045】 在一些實施例中， R^B 為未經取代或經取代之環丙基、未經取代或經取代之環丁基、未經取代或經取代之環戊基、未經取代或經取代之環戊烯基或未經取代或經取代之環己基，其中若 R^B 經取代，則 R^B 經 R^d 、 R^e 及 R^f 取代。在一些實施例中， R^B 為未經取代或經取代之環丁基，其中若 R^B 經取代，則 R^B 經 R^d 、 R^e 及 R^f 取代。

【0046】 在一些實施例中， R^B 為未經取代或經取代之氮雜環丙烷基、未經取代或經取代之氮雜環丁烷基、未經取代或經取代之氧雜環丁烷基、未經取代或經取代之硫雜環丁烷基、未經取代或經取代之吡咯啶基、未經取代或經取代之四氫呋喃基、未經取代或經取代之四氫噻吩基、未經取代或經取代之噁唑啉酮基、未經取代或經取代之四氫哌喃基、未經取代或經取代之哌啶基、未經取代或經取代之嗎啉基、未經取代或經取代之硫代嗎啉基或未經取代或經取代之哌嗪基，其中若 R^B 經取代，則 R^B 經 R^d 、 R^e 及 R^f 取代。在一些實施例中， R^B 為未經取代或經取代之氮雜環丙烷基、未經取代或經取代之氮雜環丁烷基、未經取代或經取代之吡咯啶基、未經取代或經取代之哌啶基、未經取代或經取代之嗎啉基、未經取代或經取代之硫代嗎啉基或未經取代或經取代之哌嗪基，其中若 R^B 經取代，則 R^B 經 R^d 、 R^e 及 R^f 取代。在一些實施例中， R^B 為未經取代或經取代之吡咯啶基，其中若 R^B 經取代，則 R^B 經 R^d 、 R^e 及 R^f 取代。

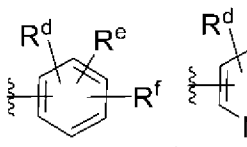
【0047】 在一些實施例中， R^B 為 ，其中 m 為0、1、2或3。

第 19 頁(發明說明書)

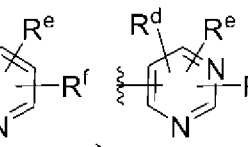
在一些實施例中，m為2或3。在一些實施例中，m為0。在一些實施例中，m為1。在一些實施例中，m為2。在一些實施例中，m為3。

【0048】 在一些實施例中，R^B為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之吡啶基，其中若R^B經取代，則R^B經R^d、R^e及R^f取代。

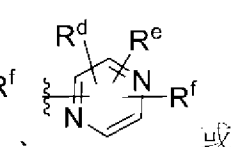
【0049】 在一些實施例中，R^B為


R^B為

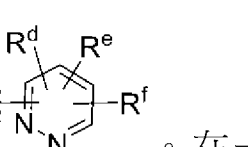
或


R^B為

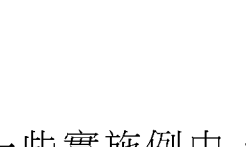
或


R^B為

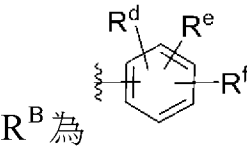
或


R^B為

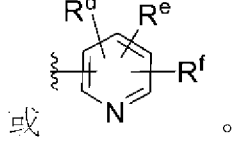
或


R^B為

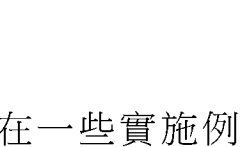
。在一些實施例中，


R^B為

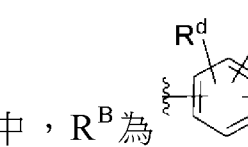
或


R^B為

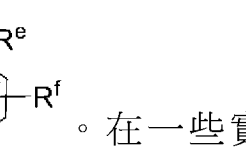
或


R^B為

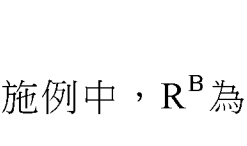
或


R^B為

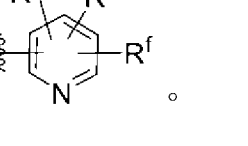
或


R^B為

。在一些實施例中，R^B為


R^B為

或


R^B為

或


R^B為

或

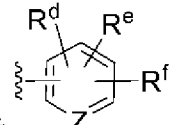

R^B為

或


R^B為

。在一些實施例中，R^B為

【0050】 在一些實施例中，R^B為


R^B為

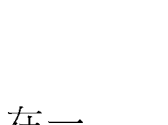
或


R^B為

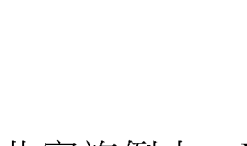
或


R^B為

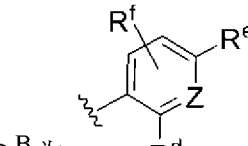
或


R^B為

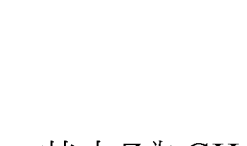
，其中Z為CH或N。在


R^B為

或


R^B為

或


R^B為

或

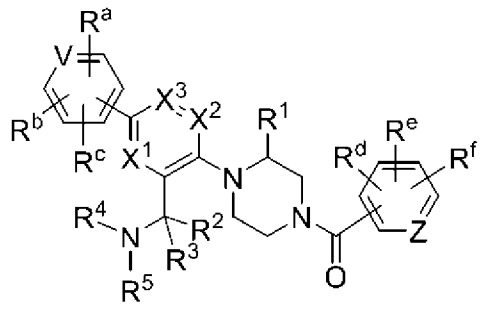

R^B為

或


R^B為

，其中Z為CH或N。

【0051】 在一些實施例中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化合物具有式(III)結構：



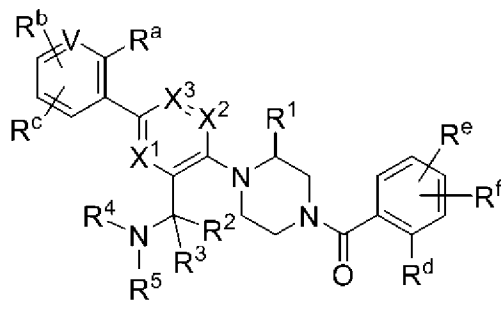
式(III)

其中

V為CH或N；

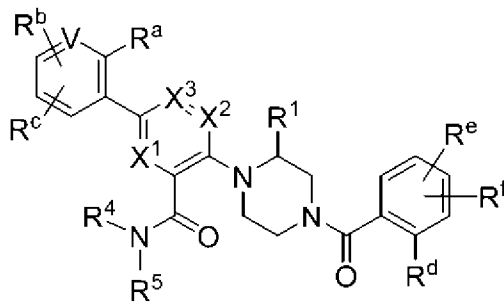
Z為CH或N。

【0052】 在一些實施例中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑
合物具有式(IV)結構：



式(IV)。

【0053】 在一些實施例中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑
合物具有式(V)結構：



式(V)。

【0054】 在一些實施例中，R¹為-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0055】 在一些實施例中，R¹為-CH₃、-CH₂CH₃或-CH₂CH₂CH₃。

【0056】 在一些實施例中， R^4 係選自由以下組成之群：氫、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之單環碳環、未經取代或經取代之單環雜環、未經取代或經取代之 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ -碳環或未經取代或經取代之 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ -雜環，其中 R^4 中之任何經取代基團經一或多個鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之單環雜環、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-NR^7C(=O)R^8$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 或 $-SO_2N(R^7)_2$ 取代； R^5 係選自由以下組成之群：氫及 C_1 - C_6 烷基；或 R^4 及 R^5 與其所附接之氮原子一起形成經取代或未經取代之3至6員雜環，其中若3至6員雜環經取代，則3至6員雜環經一或多個鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之單環雜環、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-NR^7C(=O)R^8$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 或 $-SO_2N(R^7)_2$ 取代。

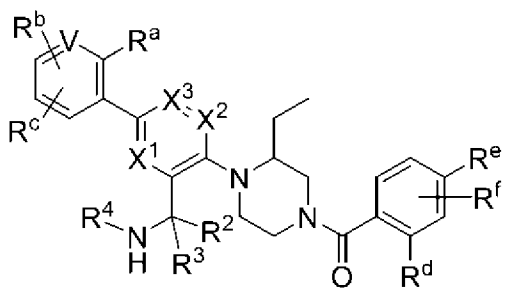
【0057】 在一些實施例中， R^4 係選自由以下組成之群：氫、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代的單環碳環或含有1至4個N原子及0或1個O或S原子之未經取代或經取代之單環4員、5員或6員雜環，其中 R^4 中之任何經取代基團經一或多個鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、含有1至4個N原子及0或1個O或S原子之未經取代或經取代之單環4員、5員或6員雜環、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-NR^7C(=O)R^8$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 或 $-SO_2N(R^7)_2$ 取代； R^5 係選自由以下組成之群：氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 及 $-CH_2CH_2CH_3$ 。

【0058】 在一些實施例中， R^4 係選自由以下組成之群：氫、未經取

代或經取代之C₁-C₆烷基、未經取代或經取代之單環碳環或含有1至4個N原子及0或1個O或S原子的未經取代或經取代之單環4員、5員或6員雜環，其中R⁴中之任何經取代基團經一或多個鹵素、未經取代或經雜環取代之C₁-C₆烷基、含有1至4個N原子及0或1個O或S原子之未經取代或經取代之單環4員、5員或6員雜環、-N(R⁷)₂、-OR⁸、-CN、-CO₂R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-SR⁸、-S(=O)R¹⁰、-S(=O)₂R¹⁰、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR⁷SO₂R¹⁰、-SO₂R¹⁰或-SO₂N(R⁷)₂取代；R⁵係選自由以下組成之群：氫、-CH₃、-CH₂CH₃及-CH₂CH₂CH₃。在一些實施例中，R⁴為含有1至4個N原子及0或1個O或S原子之未經取代或經取代的單環4員、5員或6員雜環，其中R⁴中之任何經取代基團經一或多個鹵素、未經取代或經雜環取代之C₁-C₆烷基、含有1至4個N原子及0或1個O或S原子之未經取代或經取代之單環4員、5員或6員雜環、-N(R⁷)₂、-OR⁸、-CN、-CO₂R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-SR⁸、-S(=O)R¹⁰、-S(=O)₂R¹⁰、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR⁷SO₂R¹⁰、-SO₂R¹⁰或-SO₂N(R⁷)₂取代；R⁵係選自由以下組成之群：氫、-CH₃、-CH₂CH₃及-CH₂CH₂CH₃。在一些實施例中，R⁴為含有1至4個N原子及0或1個O或S原子之未經取代或經取代的單環4員、5員或6員雜環，其中R⁴中之任何經取代基團經一或多個鹵素、未經取代或經1,3-間二氧雜環戊烯-2-酮基團取代之C₁-C₆烷基、含有1至4個N原子及0或1個O或S原子之未經取代或經取代之單環4員、5員或6員雜環、-N(R⁷)₂、-OR⁸、-CN、-CO₂R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-SR⁸、-S(=O)R¹⁰、-S(=O)₂R¹⁰、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR⁷SO₂R¹⁰、-SO₂R¹⁰或-SO₂N(R⁷)₂取代；R⁵係選自由以下組成之群：氫、-CH₃、-CH₂CH₃及-CH₂CH₂CH₃。

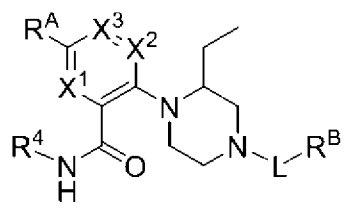
【0059】 在一些實施例中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑

化合物具有式(VI)結構：



式(VI)。

【0060】 在一些實施例中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化合物具有式(VII)結構：



式(VII)

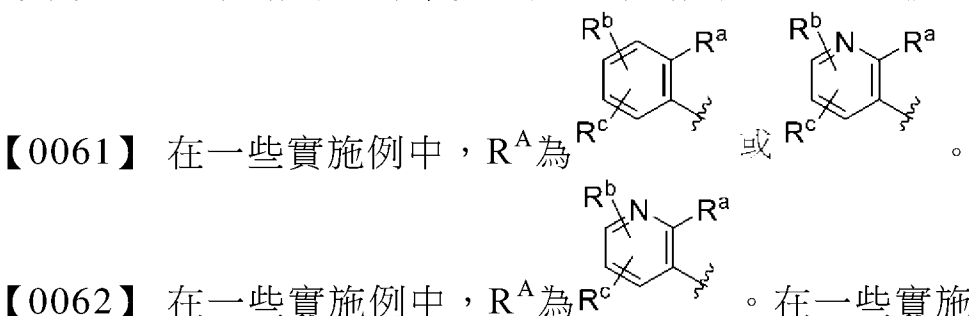
其中：

R^A 為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之吡啶基，其中若 R^A 經取代，則 R^A 經 R^a 、 R^b 及 R^c 取代；

L為不存在的、 $-C(=O)-$ 或 $-C(=O)NR^7-$ ；

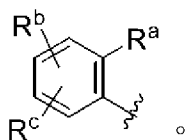
R^B 為未經取代或經取代之碳環、未經取代或經取代之雜環，其中若 R^B 經取代，則 R^B 經 R^d 、 R^e 及 R^f 取代；

或 R^B 及 R^7 與其所附接之氮原子一起形成未經取代或經取代的3至7員雜環，其中若3至7員雜環經取代，則3至7員雜環經 R^d 、 R^e 及 R^f 取代。



【0061】 在一些實施例中， R^A 為

【0062】 在一些實施例中， R^A 為



【0063】 在一些實施例中， X^1 為 CR^6 ； X^2 為 CR^6 ； X^3 為 CR^6 。

【0064】 在一些實施例中， X^1 為N； X^2 為 CR^6 ； X^3 為 CR^6 。

【0065】 在一些實施例中， X^1 為 CR^6 ； X^2 為N； X^3 為 CR^6 。

【0066】 在一些實施例中， X^1 為 CR^6 ； X^2 為 CR^6 ； X^3 為N。

【0067】 在一些實施例中，各 R^6 係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、-CN及-OR⁸。在一些實施例中，各 R^6 係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素及未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，各 R^6 係獨立地選自由以下組成之群：氫及鹵素。在一些實施例中，各 R^6 係獨立地選自由以下組成之群：氫及氟。

【0068】 在一些實施例中， X^1 為CH、CF或N； X^2 為CH、CF或N；且 X^3 為CH、CF或N。

【0069】 在一些實施例中， R^4 為未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基或含有1至2個N原子及0或1個O或S原子之未經取代或經取代的單環4員、5員或6員雜環，其中 R^4 中之任何經取代基團經一或多個鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基或含有1至4個N原子及0或1個O或S原子之未經取代或經取代之單環4員、5員或6員雜環、-N(R^7)₂、-OR⁸、-CN、-CO₂R⁸、-C(=O)N(R^7)₂、-SR⁸、-S(=O)R¹⁰、-S(=O)₂R¹⁰、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR⁷SO₂R¹⁰、-SO₂R¹⁰或-SO₂N(R^7)₂取代。

【0070】 在一些實施例中， R^4 為未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基，其中 R^4 中之任何經取代基團經一或多個鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_6

烷基或含有1至4個N原子及0或1個O或S原子之未經取代或經取代之單環4員、5員或6員雜環、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 或 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 取代。

【0071】 在一些實施例中， R^4 為含有1至2個N原子及0或1個O或S原子之未經取代或經取代的單環4員、5員或6員雜環，其中 R^4 中之任何經取代基團經一或多個鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 或 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 取代。在一些實施例中， R^4 為含有1至2個N原子及0或1個O或S原子之未經取代或經取代的單環4員、5員或6員雜環，其中 R^4 中之任何經取代基團經一或多個鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OR}^8$ 或 $-\text{CN}$ 取代。在一些實施例中， R^4 為含有1個N原子之未經取代或經取代的單環4員、5員或6員雜環，其中 R^4 中之任何經取代基團經一或多個鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OR}^8$ 或 $-\text{CN}$ 取代。

【0072】 在一些實施例中， R^a 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基，其中 R^a 中之任何經取代基團經一或多個 R^9 基團取代； R^b 及 R^c 係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 雜烷基，其中 R^b 及 R^c 中之任何經取代基團經一或多個 R^9 基團取代。

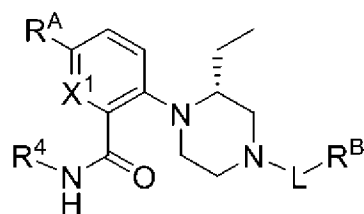
【0073】 在一些實施例中， R^a 為氫、Cl、Br、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、環丙基、環丁基、環戊基或環己基； R^b 及 R^c 係獨立地選自由以下組成之群：氫、Cl、Br、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHCH₃或-CH₂CH₂N(CH₃)₂。

【0074】 在一些實施例中， R^d 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、-OR⁸、-CN、-N(R⁷)₂、未經取代或經取代之C₁-C₆烷基、未經取代或經取代之C₁-C₆氟烷基、未經取代或經取代之C₁-C₆雜烷基、未經取代或經取代之C₃-C₆環烷基、未經取代或經取代之C₂-C₇雜環烷基、未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之單環雜芳基，其中 R^d 中之任何經取代基團經一或多個 R^9 基團取代； R^e 及 R^f 係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、-OR⁸、-CN、-N(R⁷)₂、未經取代或經取代之C₁-C₆烷基、未經取代或經取代之C₁-C₆氟烷基、未經取代或經取代之C₁-C₆雜烷基，其中 R^e 及 R^f 中之任何經取代基團經一或多個 R^9 基團取代。在一些實施例中， R^d 係選自由以下

組成之群：氫、鹵素、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、未經取代或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、未經取代或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基及未經取代或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基，其中 R^d 中之任何經取代基團經一或多個 R^9 基團取代；且 R^e 及 R^f 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 及未經取代或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中 R^e 及 R^f 中之任何經取代基團經一或多個 R^9 基團取代。

【0075】 在一些實施例中， R^d 係選自由以下組成之群：氫、 Cl 、 Br 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、未經取代或經取代之環丙基、未經取代或經取代之環丁基、未經取代或經取代之環戊基、未經取代或經取代之環己基、未經取代或經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 雜環烷基、未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之單環雜芳基，其中 R^d 中之任何經取代基團經一或多個 R^9 基團取代； R^e 及 R^f 係獨立地選自由以下組成之群： F 、 Cl 、 Br 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

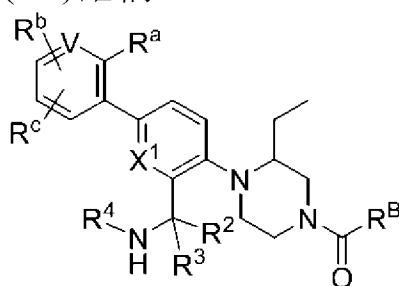
【0076】 在一些實施例中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有式(VIII)結構：



式(VIII)。

【0077】 在一些實施例中， R^A 、 R^B 、 R^4 及 X^1 如表1、表2或表3中所描述。

【0078】 在一些實施例中，式(I)或式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有式(IX)結構：



式(IX)

其中，

V為CH或N。

【0079】 在一些實施例中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有式(IX)結構，其中：

V為CH或N；

R^a 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^7)_2$ 、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基，其中 R^a 中之任何經取代基團經一或多個 R^9 基團取代；

R^b 及 R^c 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^7)_2$ 、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷

基、未經取代或經取代之 C_1-C_6 雜烷基，其中 R^b 及 R^c 中之任何經取代基團經一或多個 R^9 基團取代；

R^B 為未經取代或經取代之碳環、未經取代或經取代之雜環、未經取代或經取代之 C_1-C_7 烷基、未經取代或經取代之 C_1-C_7 氟烷基、未經取代或經取代之 C_1-C_6 雜烷基，其中若 R^B 經取代，則 R^B 經 R^d 、 R^e 及 R^f 取代；

R^d 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^7)_2$ 、未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1-C_6 氟烷基、未經取代或經取代之 C_1-C_6 雜烷基、未經取代或經取代之 C_3-C_6 環烷基、未經取代或經取代之 C_2-C_7 雜環烷基、未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之單環雜芳基，其中 R^d 中之任何經取代基團經一或多個 R^9 基團取代；

R^e 及 R^f 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^7)_2$ 、未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1-C_6 氟烷基、未經取代或經取代之 C_1-C_6 雜烷基，其中 R^e 及 R^f 中之任何經取代基團經一或多個 R^9 基團取代；

X^1 為 CR^6 或 N ；

R^2 及 R^3 為氫；

或 R^2 及 R^3 與其所附接之碳原子一起形成 $-C(=O)-$ ；

R^4 係選自由以下組成之群：氫、未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代之單環碳環、未經取代或經取代之單環雜環、未經取代或經取代之 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ -碳環或未經取代或經取代之 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ -雜環，其中 R^4 中之任何經取代基團經一或多個鹵素、未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代之單環雜環、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-NR^7C(=O)R^8$ 、-

$\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 或 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 取代；

R^6 為H或F；

各 R^7 係獨立地選自由以下組成之群：氫、經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基；

或兩個 R^7 與其所附接之氮原子一起形成未經取代或經取代之3至6員單環雜環；

各 R^8 係獨立地選自由以下組成之群：氫、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、未經取代或經取代之芳基及未經取代或經取代之雜芳基；

各 R^9 獨立地為氫、鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 氟烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 氟烷氧基、未經取代或經取代之單環碳環、未經取代或經取代之單環雜環、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{OR}^8$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{C}(\text{R}^8)=\text{N}(\text{R}^7)-\text{OR}^8$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 或 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ ；且

各 R^{10} 係獨立地選自由以下組成之群：未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、未經取代或經取代之苯基及未經取代或經取代之雜芳基。

【0080】 在一些實施例中，V為CH。在一些實施例中，V為N。

【0081】 在一些實施例中， R^a 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取

代之 C_1 - C_6 氟烷基及未經取代或經取代之 C_1 - C_6 雜烷基，其中 R^a 中之任何經取代基團經一或多個 R^9 基團取代；且 R^b 及 R^c 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-OR^8$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^7)_2$ 及未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基，其中 R^b 及 R^c 中之任何經取代基團經一或多個 R^9 基團取代。在一些實施例中， R^a 為氫、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、環丙基、環丁基、環戊基或環己基； R^b 及 R^c 為氫。在一些實施例中， R^a 為 $-OR^8$ ；且 R^b 及 R^c 為氫。在一些實施例中， R^a 為 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ ；且 R^b 及 R^c 為氫。

【0082】 在一些實施例中， X^1 為 CH 、 CF 或 N ； V 為 CH 或 N ； R^2 及 R^3 為氫；或 R^2 及 R^3 與其所附接之碳原子一起形成 $-C(=O)-$ ； R^a 為 $-OCH_2CH_3$ ； R^b 及 R^c 為氫。

【0083】 在一些實施例中， X^1 為 CH 、 CF 或 N ； V 為 CH 或 N ； R^2 及 R^3 為氫；或 R^2 及 R^3 與其所附接之碳原子一起形成 $-C(=O)-$ ； R^a 為 $-OCH_2CH_3$ ； R^b 及 R^c 為氫； R^B 如表1及/或表2中所描述。 R^4 如表1及/或表2中所描述。

【0084】 在一些實施例中，各 R^7 係獨立地選自由以下組成之群：氫、經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基及未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基；或兩個 R^7 與其所附接之氮原子一起形成未經取代

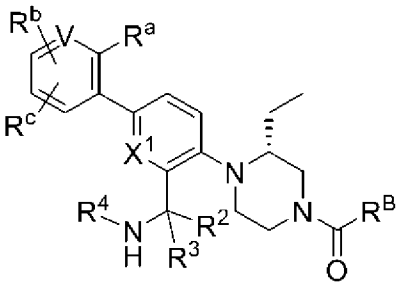
或經取代之3至6員單環雜環。在一些實施例中，各 R^7 係獨立地選自由以下組成之群：氫及經取代之 C_1 - C_6 烷基；或兩個 R^7 與其所附接之氮原子一起形成未經取代或經取代之3至6員單環雜環。

【0085】 在一些實施例中，各 R^8 係獨立地選自由以下組成之群：氫、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基及未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基。在一些實施例中，各 R^8 係獨立地選自由以下組成之群：氫、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基及未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中，各 R^8 係獨立地選自由以下組成之群：氫及未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0086】 在一些實施例中，各 R^9 獨立地為氫、鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 氟烷基、未經取代或經取代 C_1 - C_4 氟烷氧基、未經取代或經取代之單環碳環、未經取代或經取代之單環雜環、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CH_2CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-CH_2C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CH_2N(R^7)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^8$ 或 $-CH_2NR^7C(=O)R^8$ 。在一些實施例中，各 R^9 獨立地為氫、鹵素、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 氟烷基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 或 $-CH_2N(R^7)_2$ 。

【0087】 在一些實施例中，各 R^{10} 係獨立地選自由以下組成之群：未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_3 - C_6 環烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 氟烷基及未經取代或經取代之苯基。在一些實施例中，各 R^{10} 係獨立地選自由以下組成之群：未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基及未經取代或經取代之苯基。

【0088】 在一些實施例中，式(IX)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有式(IXa)結構：

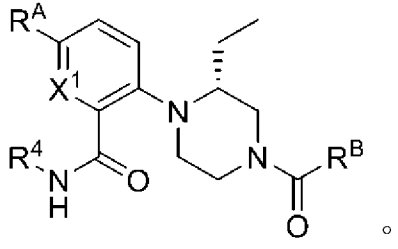


式(IXa)

其中，
V為CH或N。

【0089】 在一些實施例中，R^B、R⁴及X¹如表1及/或表2中所描述。

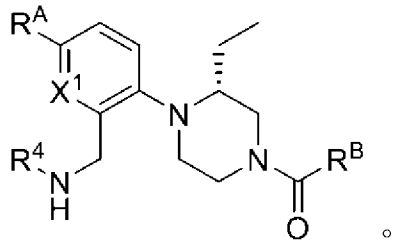
【0090】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物具有以下結構：



【0091】 在一些實施例中，R^A、R^B、R⁴及X¹如本文中所描述。

【0092】 在一些實施例中，R^A、R^B、R⁴及X¹如表1中所描述。

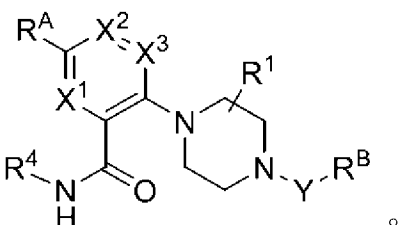
【0093】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物具有以下結構：



【0094】 在一些實施例中，R^A、R^B、R⁴及X¹如本文中所描述。

【0095】 在一些實施例中，R^A、R^B、R⁴及X¹如表2中所描述。

【0096】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物具有以下結構：



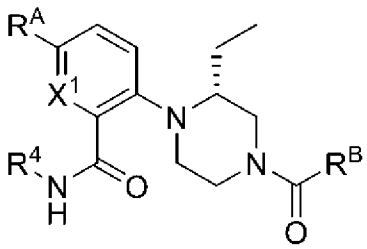
【0097】 在一些實施例中， R^A 、 R^B 、 R^1 、 R^4 及 X^1 、 X^2 、 X^3 如本文中所描述。

【0098】 在一些實施例中， R^A 、 R^B 、 R^1 、 R^4 及 X^1 、 X^2 、 X^3 如表3中所描述。

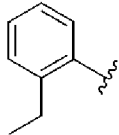
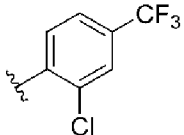
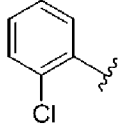
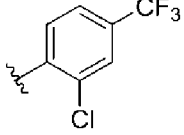
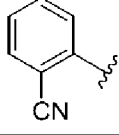
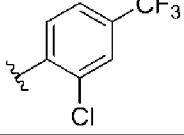
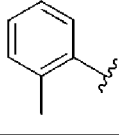
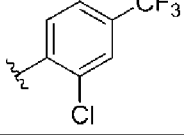
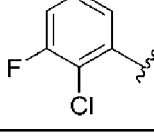
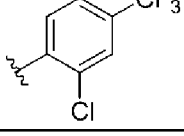
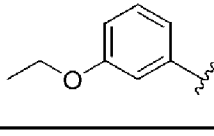
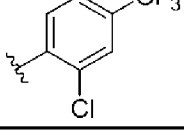
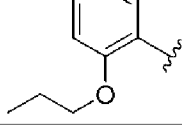
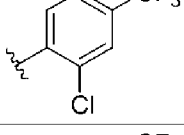
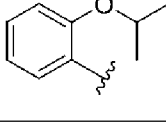
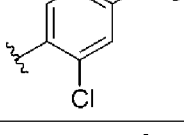
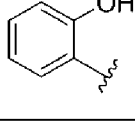
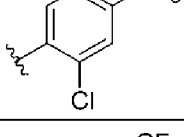
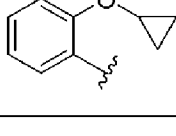
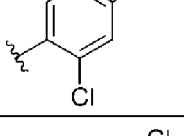
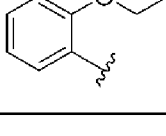
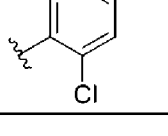
【0099】 上文針對各種變數所描述之基團的任何組合涵蓋於本文中。在整個說明書中，熟習此項技術者會選擇基團及其取代基以得到穩定部分及化合物。

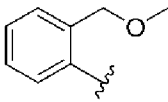
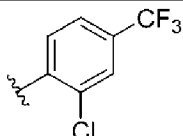
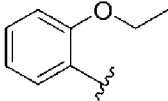
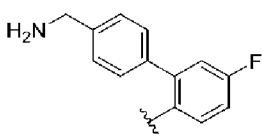
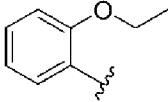
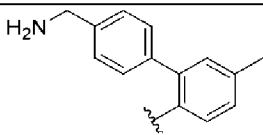
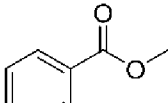
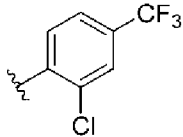
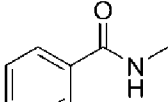
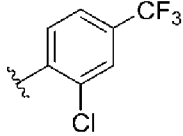
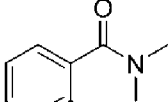
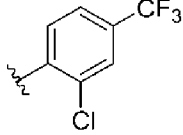
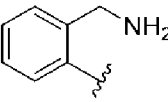
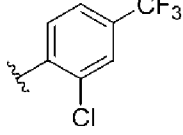
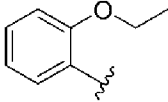
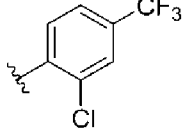
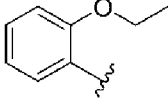
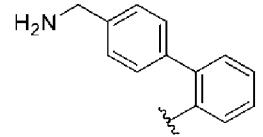
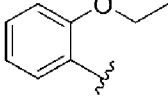
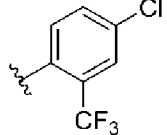
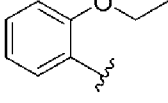
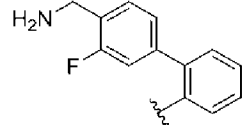
【0100】 例示性式(I)化合物包括以下表中所描述的化合物：

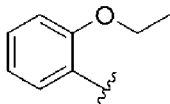
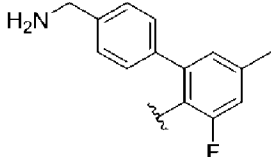
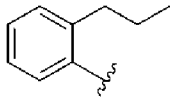
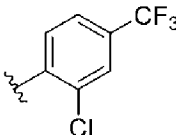
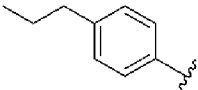
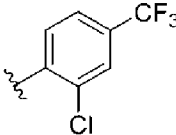
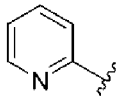
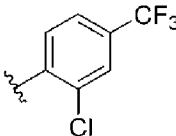
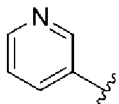
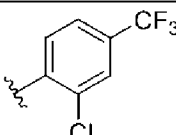
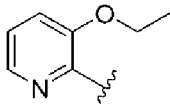
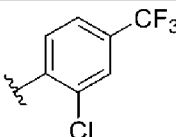
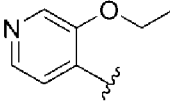
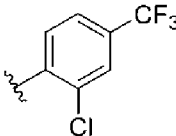
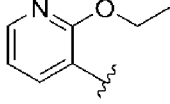
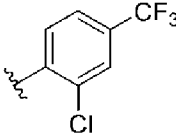
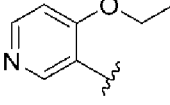
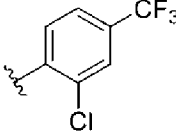
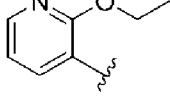
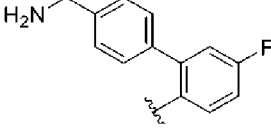
表1：

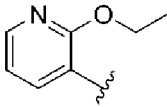
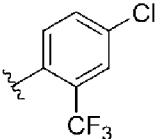
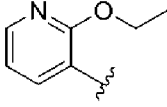
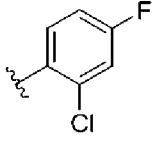
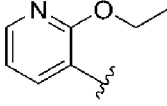
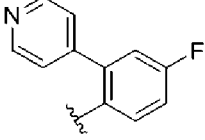
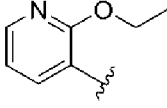
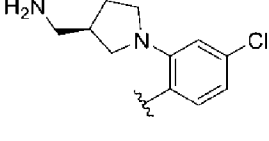
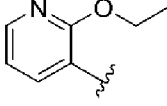
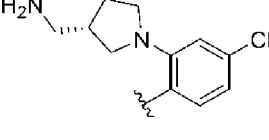
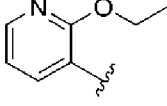
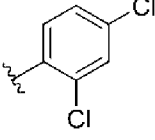
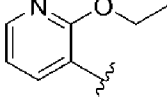
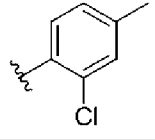
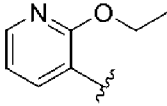
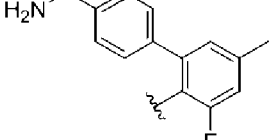
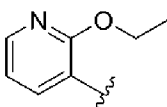
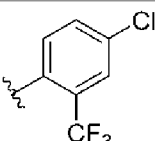
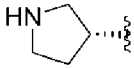
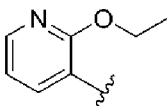
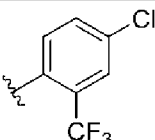
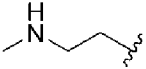


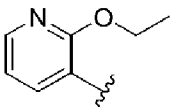
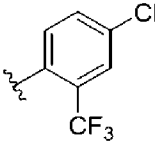
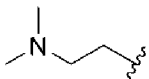
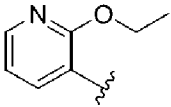
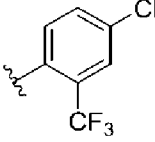
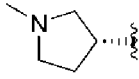
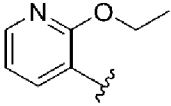
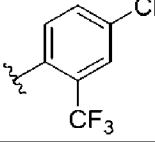
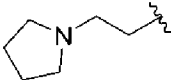
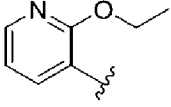
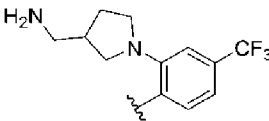
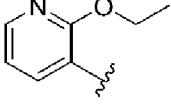
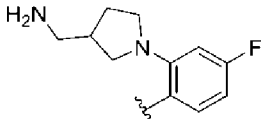
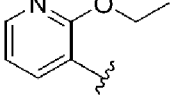
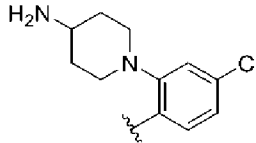
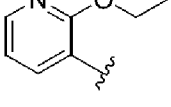
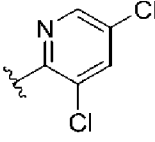
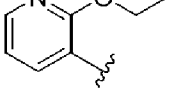
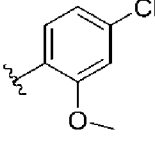
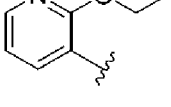
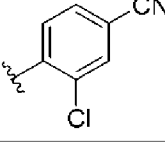
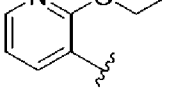
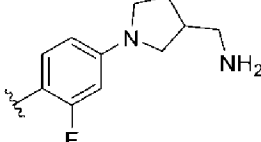
化合物編號	R^A	R^B	X^1	R^4
1-1			CH	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
1-2			CH	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
1-3			CH	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
1-4			CH	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

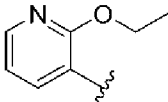
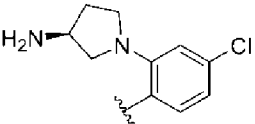
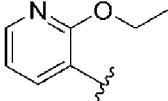
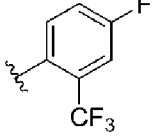
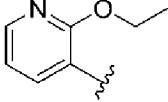
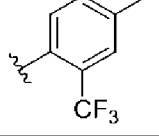
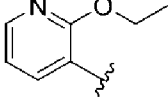
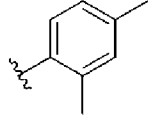
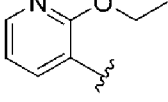
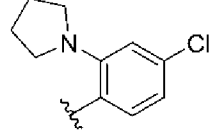
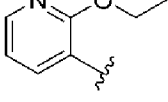
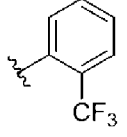
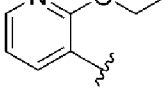
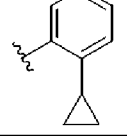
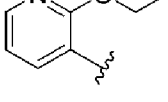
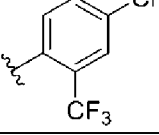
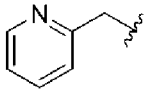
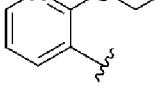
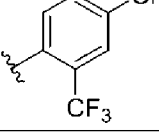
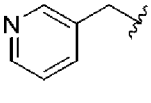
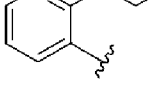
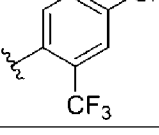
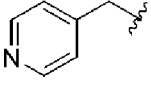
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-5			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-6			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-7			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-8			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-9			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-10			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-11			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-12			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-13			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-14			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-15			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂

化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-16			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-17			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-18			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-19			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-20			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-21			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-22			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-23			CH	-CH ₂ (CH ₂) ₂ NH ₂
1-24			CH	-CH ₂ (CH ₂) ₂ NH ₂
1-25			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-26			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂

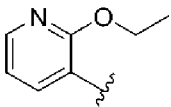
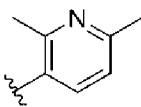
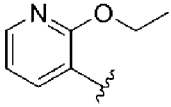
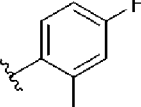
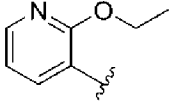
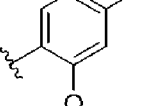
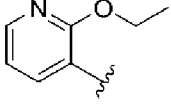
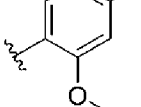
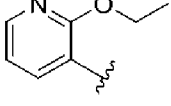
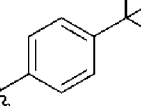
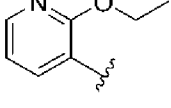
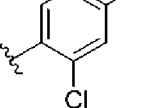
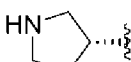
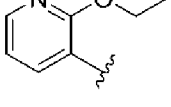
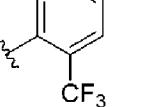
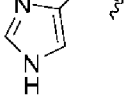
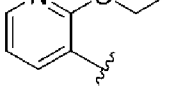
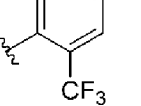
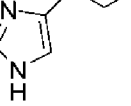
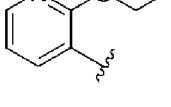
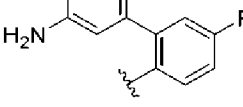
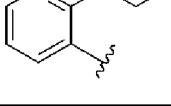
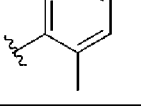
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-27			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-28			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-29			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-30			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-31			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-32			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-33			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-34			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-35			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-36			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂

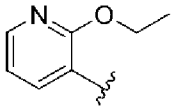
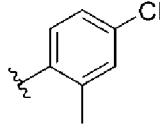
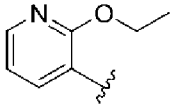
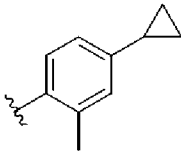
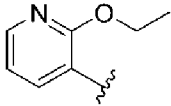
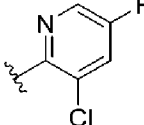
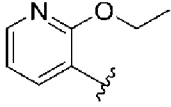
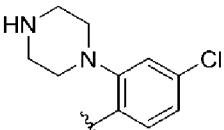
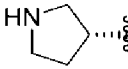
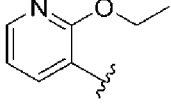
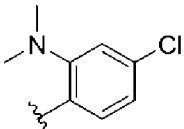
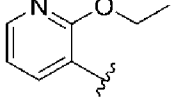
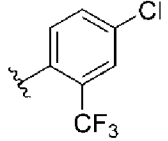
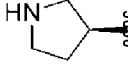
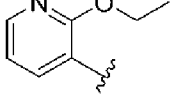
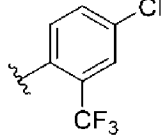
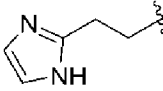
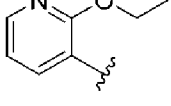
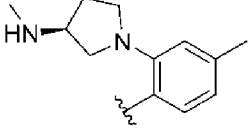
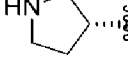
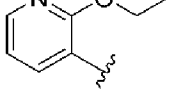
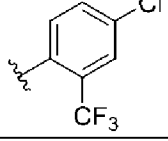
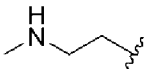
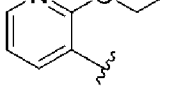
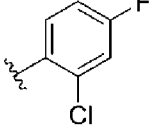
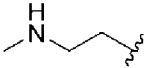
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-37			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-38			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-39			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-40			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-41			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-42			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-43			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-44			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-45			CH	
1-46			CH	

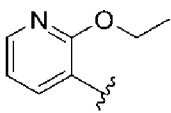
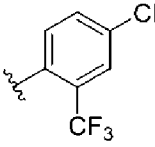
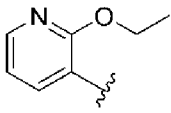
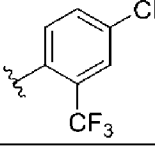
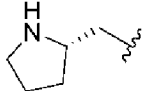
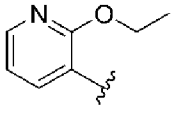
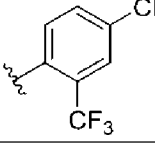
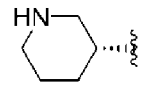
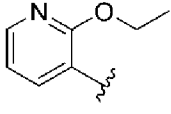
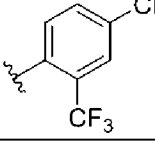
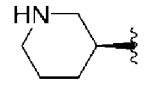
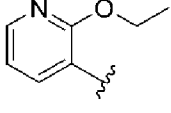
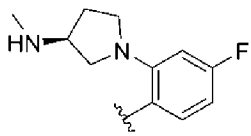
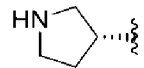
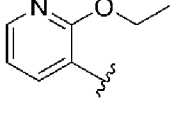
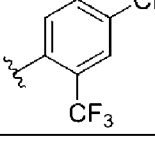
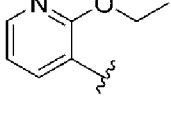
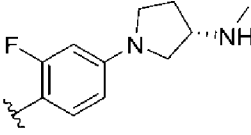
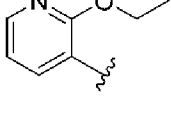
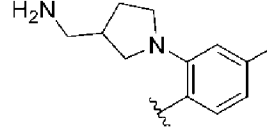
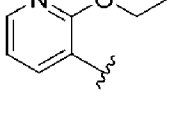
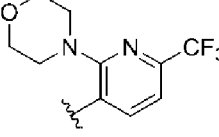
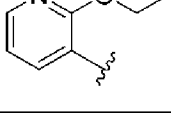
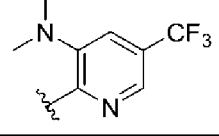
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-47			CH	
1-48			CH	
1-49			CH	
1-50			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-51			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-52			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-53			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-54			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-55			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-56			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂

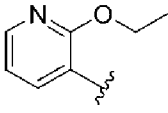
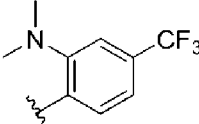
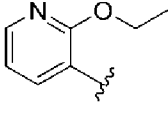
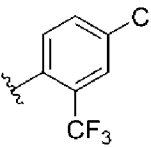
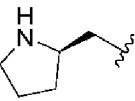
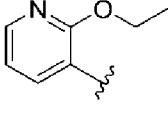
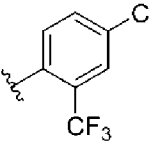
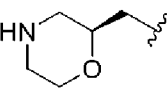
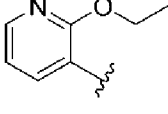
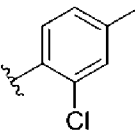
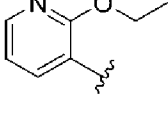
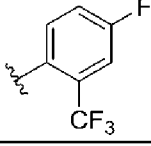
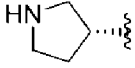
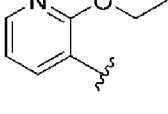
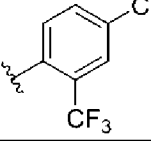
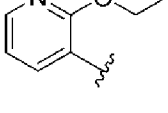
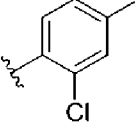
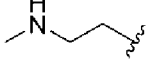
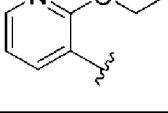
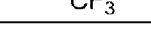
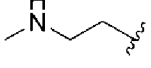
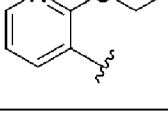
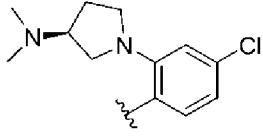
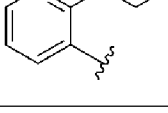
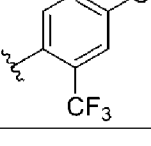
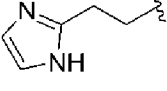
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-57			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-58			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-59			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-60			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-61			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-62			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-63			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-64			CH	
1-65			CH	
1-66			CH	

化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-67			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-68			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-69			CF	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-70			CH	
1-71			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-72			CF	
1-73			CF	
1-74			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-75			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-76			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂

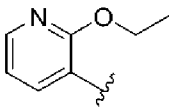
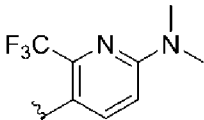
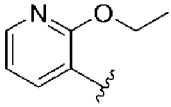
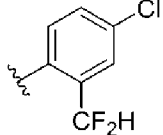
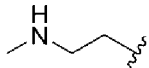
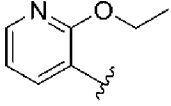
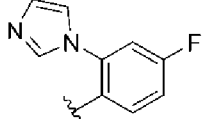
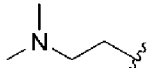
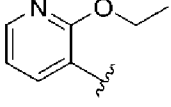
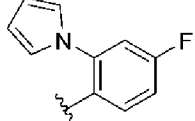
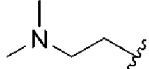
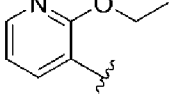
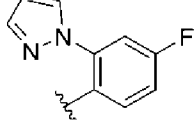
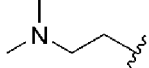
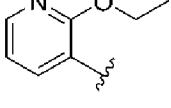
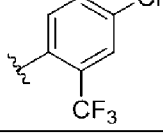
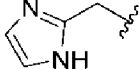
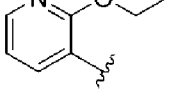
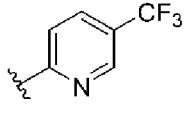
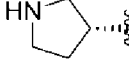
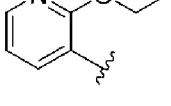
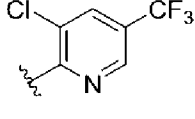
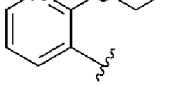
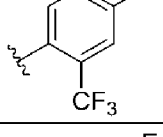
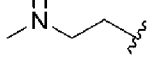
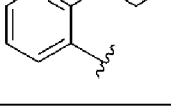
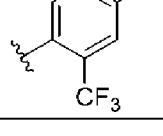
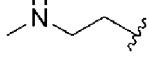
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-77			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-78			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-79			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-80			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-81			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-82			CH	
1-83			CH	
1-84			CH	
1-85			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-86			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂

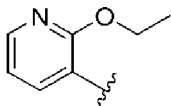
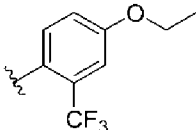
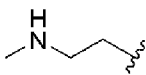
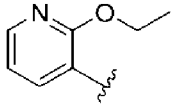
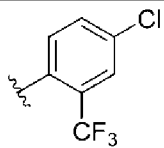
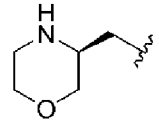
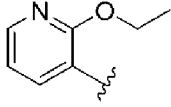
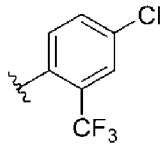
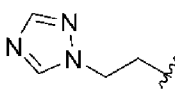
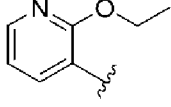
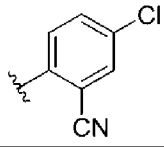
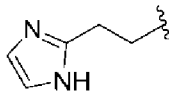
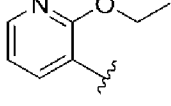
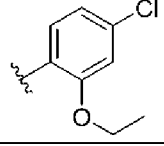
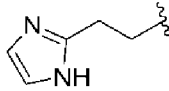
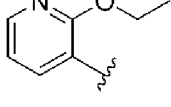
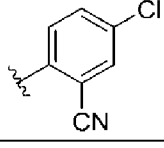
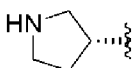
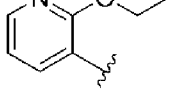
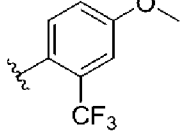
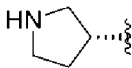
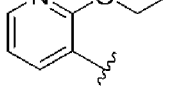
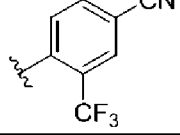
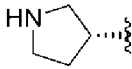
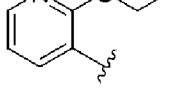
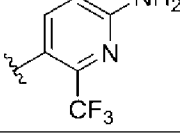
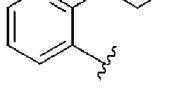
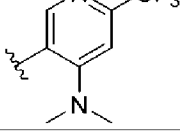
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-87			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-88			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-89			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-90			CH	
1-91			CH	
1-92			CH	
1-93			CH	
1-94			CH	
1-95			CF	
1-96			CF	

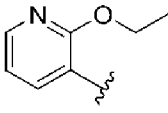
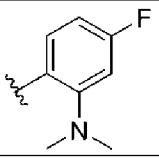
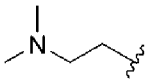
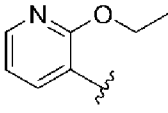
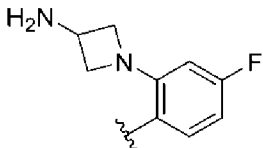
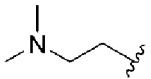
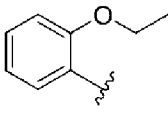
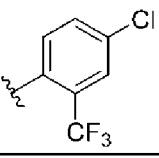
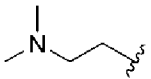
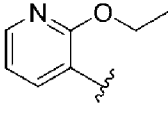
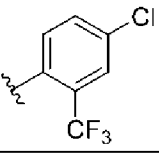
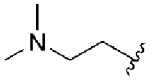
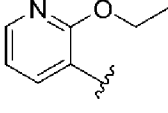
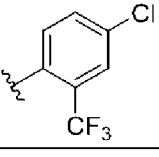
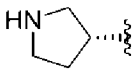
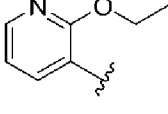
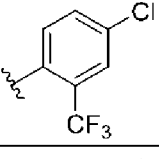
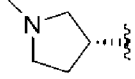
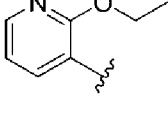
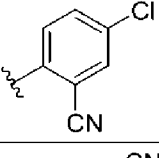
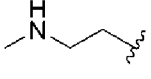
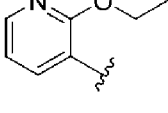
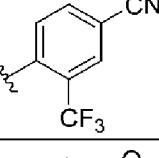
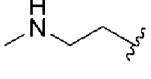
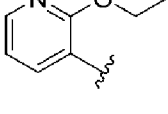
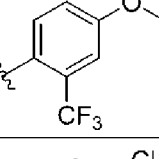
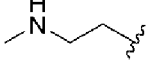
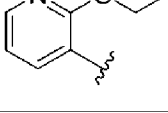
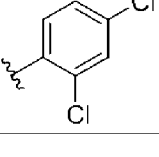
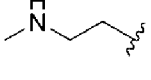
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-97			CH	
1-98			CH	
1-99			CH	
1-100			CH	
1-101			CH	
1-102			CH	
1-103			CH	
1-104			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-105			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-106			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂

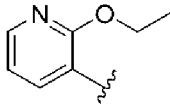
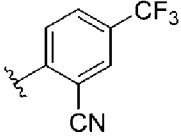
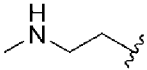
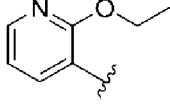
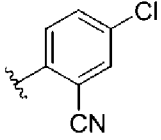
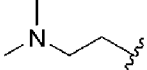
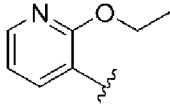
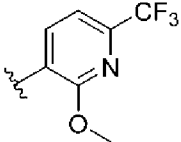
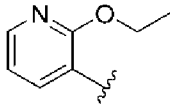
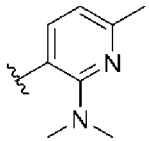
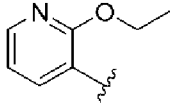
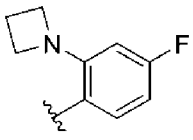
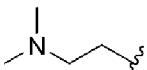
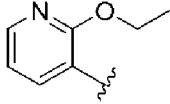
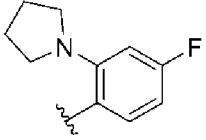
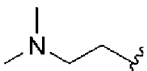
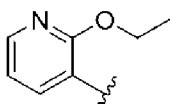
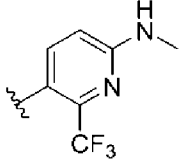
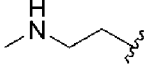
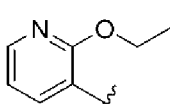
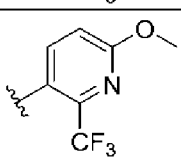
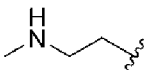
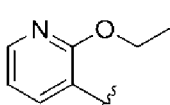
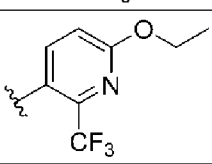
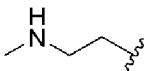
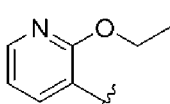
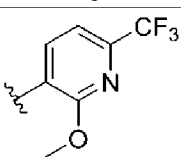
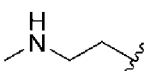
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-107			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-108			CH	
1-109			CH	
1-110			CF	
1-111			CF	
1-112			CF	
1-113			CF	
1-114			CF	
1-115			CH	
1-116			CF	

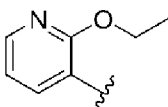
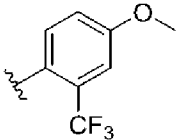
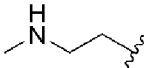
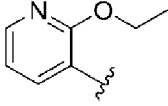
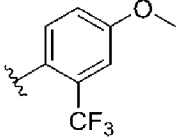
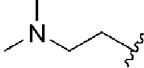
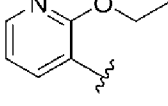
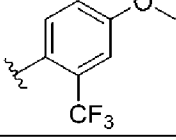
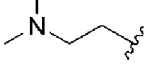
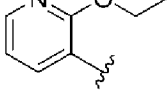
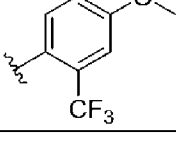
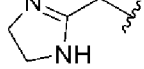
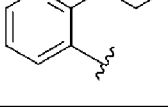
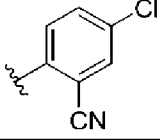
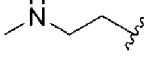
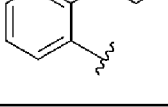
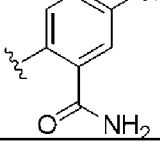
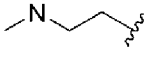
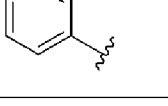
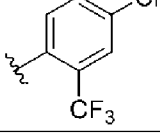
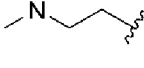
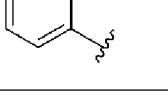
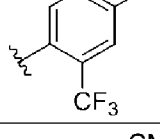
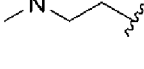
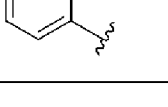
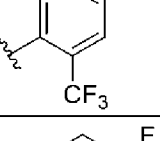
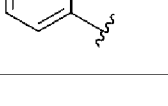
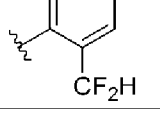
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-117			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-118			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-119			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-120			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-121			CF	
1-122			CF	
1-123			CF	
1-124			CF	
1-125			CH	
1-126			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂

化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-127			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-128			CH	
1-129			CH	
1-130			CH	
1-131			CH	
1-132			CH	
1-133			CH	
1-134			CH	
1-135			N	
1-136			N	

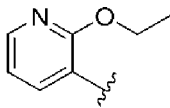
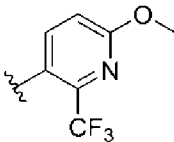
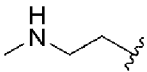
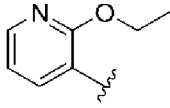
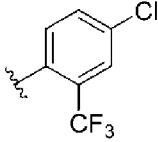
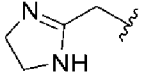
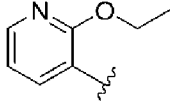
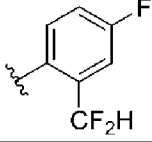
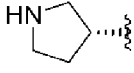
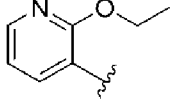
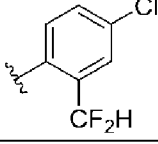
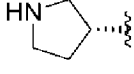
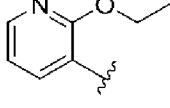
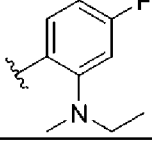
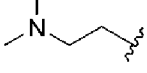
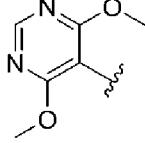
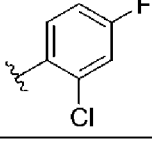
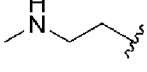
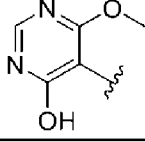
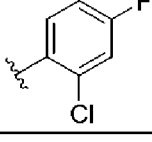
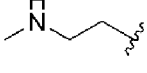
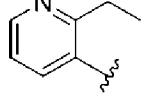
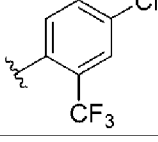
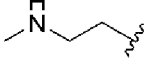
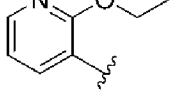
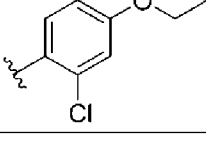
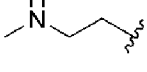
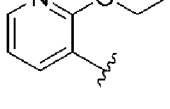
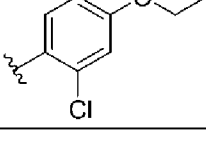
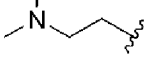
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-137			N	
1-138			CH	
1-139			CH	
1-140			CF	
1-141			CF	
1-142			CH	
1-143			CH	
1-144			CH	
1-145			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-146			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂

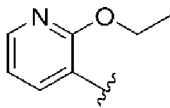
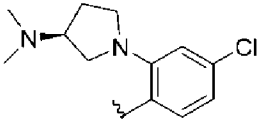
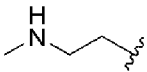
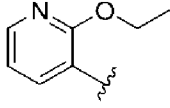
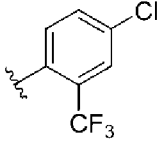
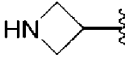
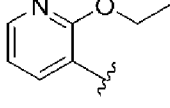
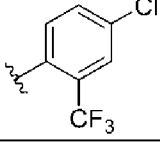
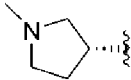
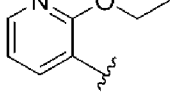
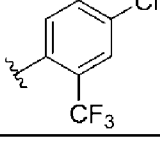
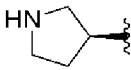
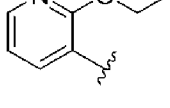
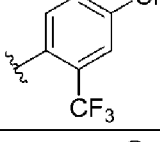
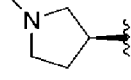
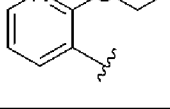
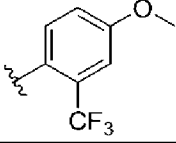
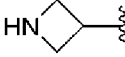
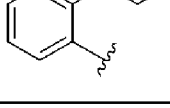
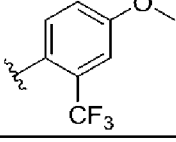
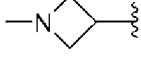
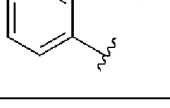
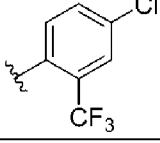
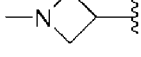
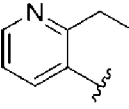
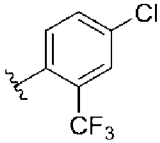
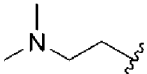
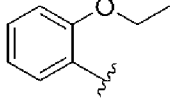
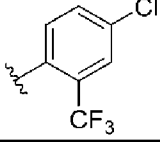
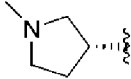
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-147			CH	
1-148			CH	
1-149			N	
1-150			N	
1-151			N	
1-152			N	
1-153			CF	
1-154			CF	
1-155			CF	
1-156			CF	

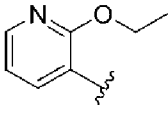
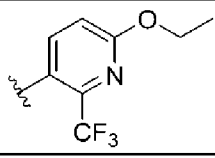
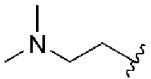
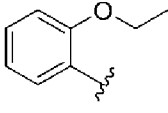
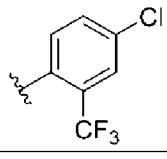
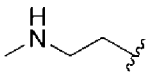
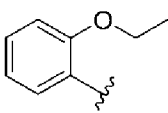
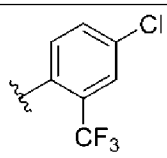
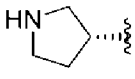
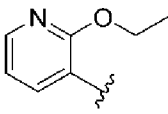
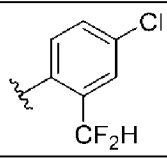
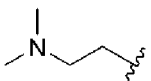
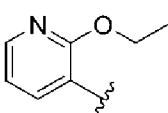
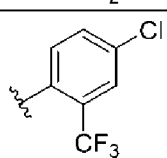
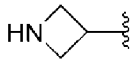
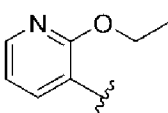
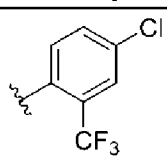
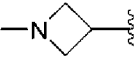
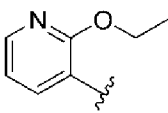
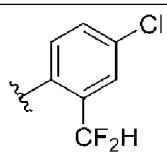
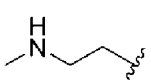
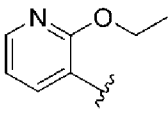
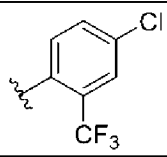
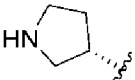
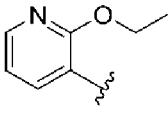
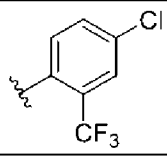
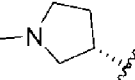
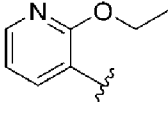
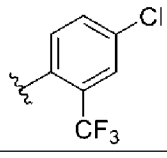
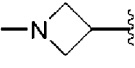
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-157			CF	
1-158			N	
1-159			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-160			CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-161			CH	
1-162			CH	
1-163			CF	
1-164			CF	
1-165			CF	
1-166			CF	

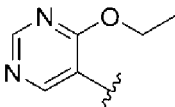
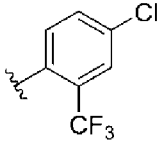
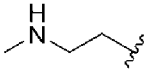
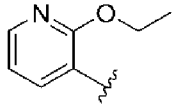
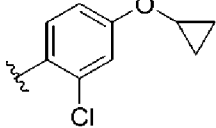
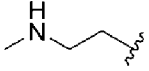
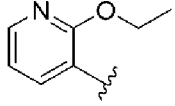
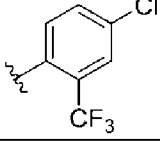
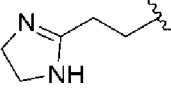
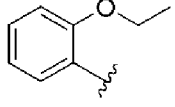
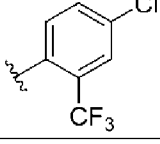
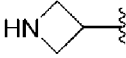
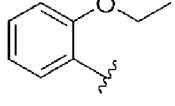
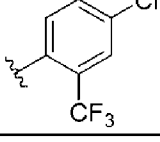
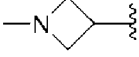
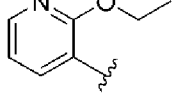
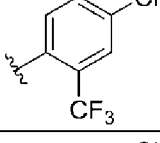
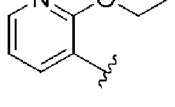
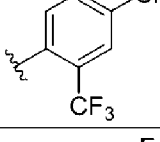
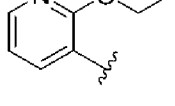
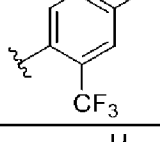
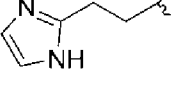
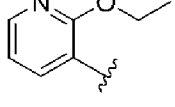
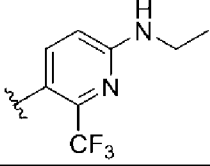
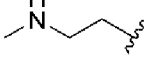
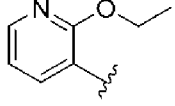
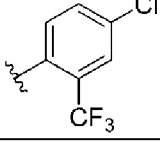
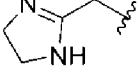
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-167			N	
1-168			CF	
1-169			N	
1-170			CF	
1-171			N	
1-172			N	
1-173			CF	
1-174			CF	
1-175			CF	
1-176			CF	

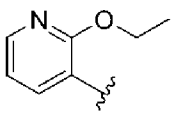
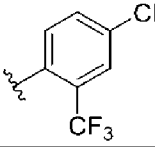
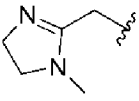
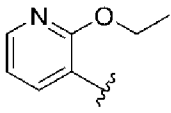
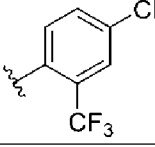
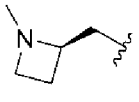
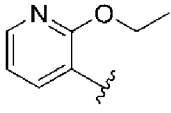
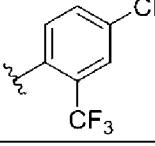
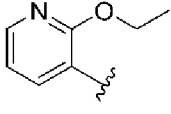
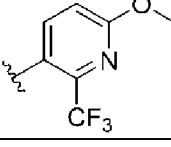
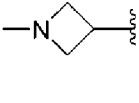
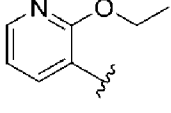
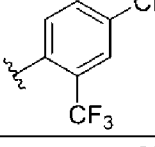
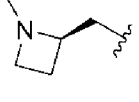
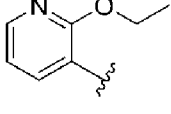
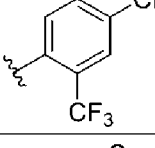
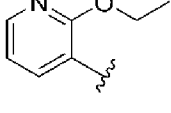
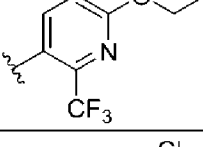
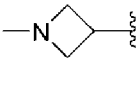
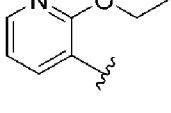
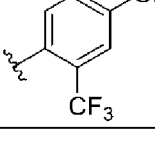
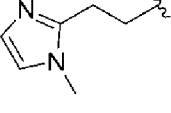
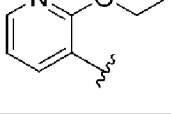
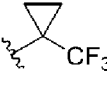
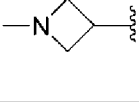
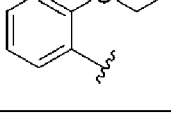
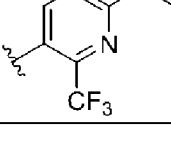
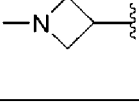
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-177			CF	
1-178			CF	
1-179			CF	
1-180			CF	
1-181			N	
1-182			CF	
1-183			CF	
1-184			CF	
1-185			N	
1-186			CF	

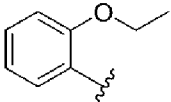
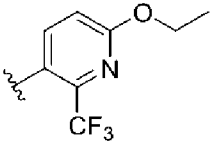
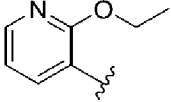
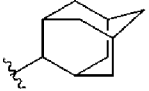
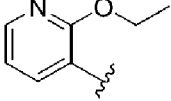
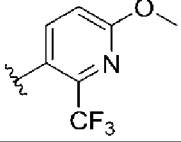
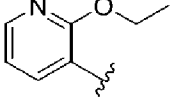
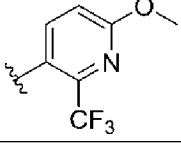
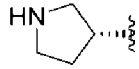
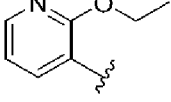
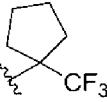
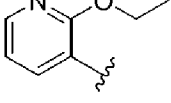
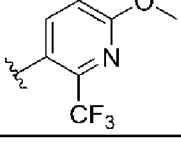
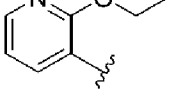
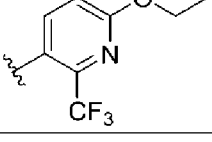
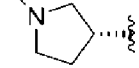
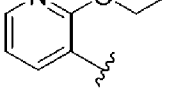
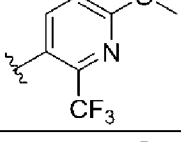
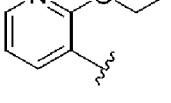
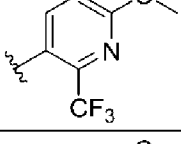
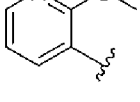
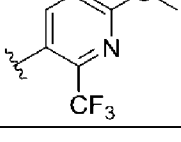
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-187			N	
1-188			CF	
1-189			CF	
1-190			CF	
1-191			CH	
1-192			CH	
1-193			CH	
1-194			N	
1-195			N	
1-196			N	

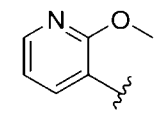
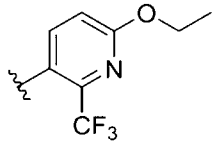
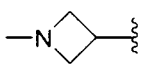
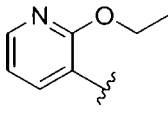
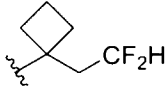
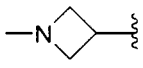
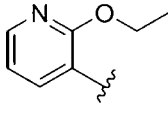
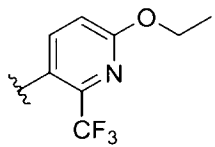
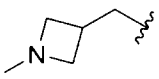
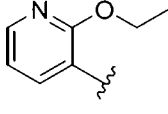
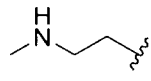
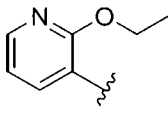
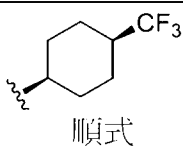
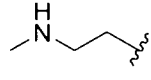
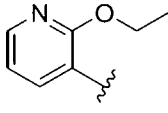
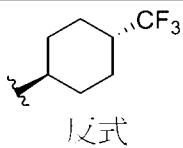
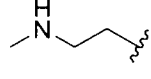
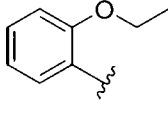
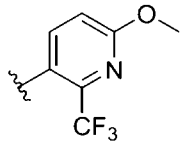
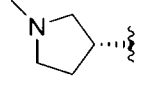
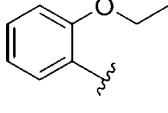
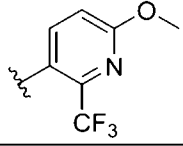
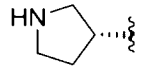
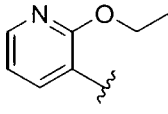
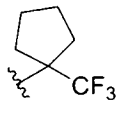
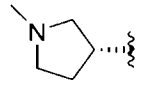
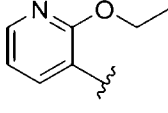
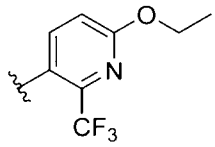
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-197			CF	
1-198			CF	
1-199			CF	
1-200			CF	
1-201			CF	
1-202			CF	
1-203			CF	
1-204			CF	
1-205			N	
1-206			N	

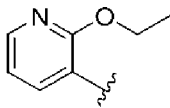
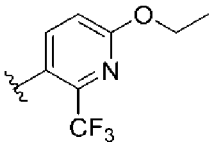
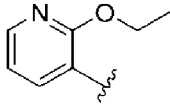
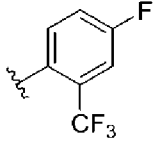
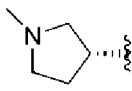
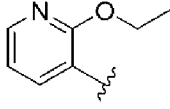
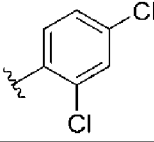
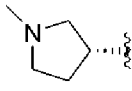
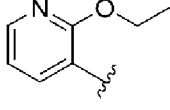
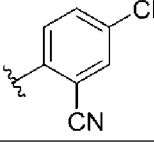
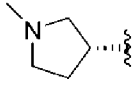
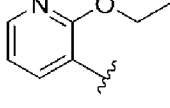
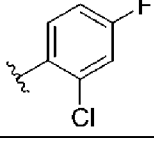
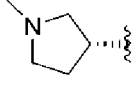
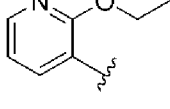
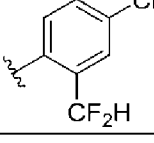
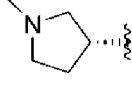
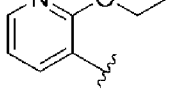
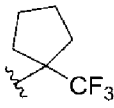
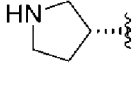
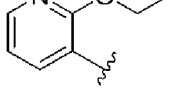
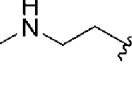
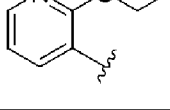
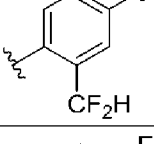
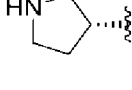
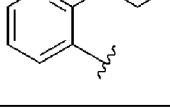
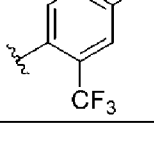
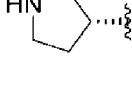
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-207			N	
1-208			N	
1-209			N	
1-210			N	
1-211			N	
1-212			N	
1-213			N	
1-214			N	
1-215			N	
1-216			CH	

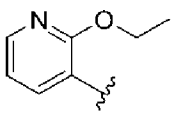
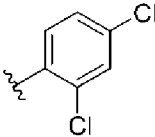
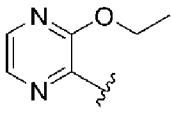
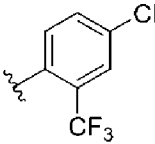
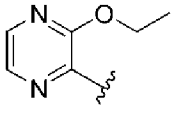
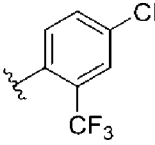
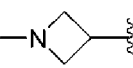
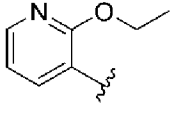
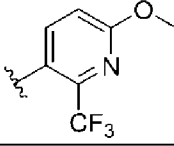
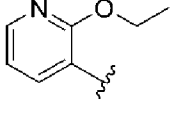
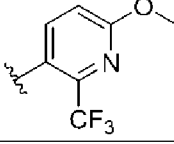
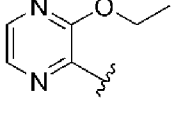
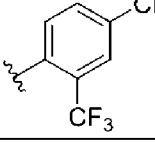
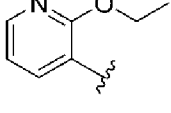
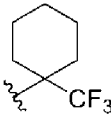
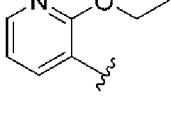
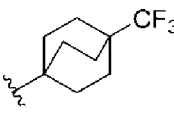
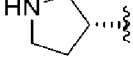
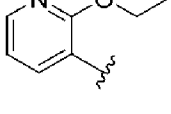
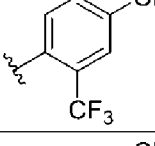
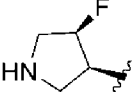
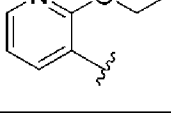
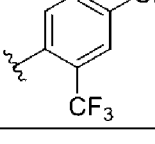
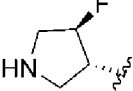
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-217			CF	
1-218			N	
1-219			CF	
1-220			N	
1-221			N	
1-222			N	
1-223			N	
1-224			N	
1-225			N	
1-226			N	

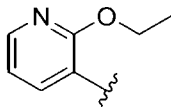
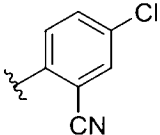
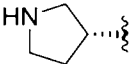
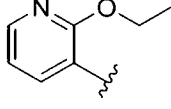
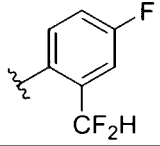
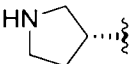
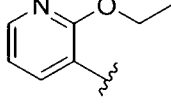
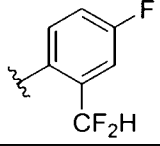
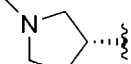
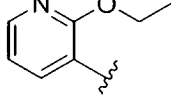
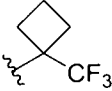
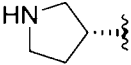
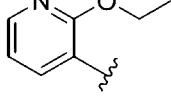
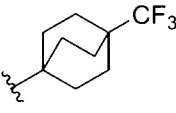
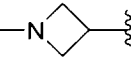
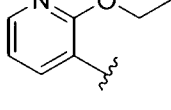
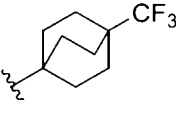
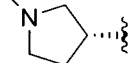
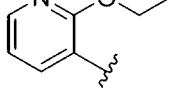
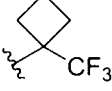
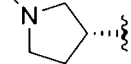
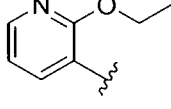
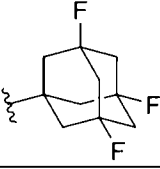
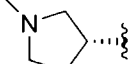
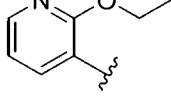
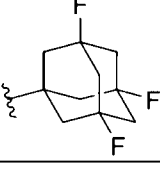
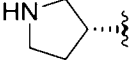
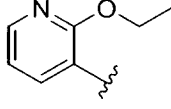
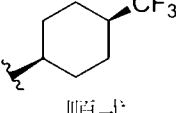
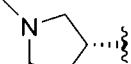
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-227			N	
1-228			CH	
1-229			CF	
1-230			N	
1-231			N	
1-232			N	
1-233			N	
1-234			N	
1-235			N	
1-236			N	

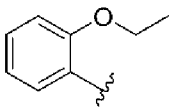
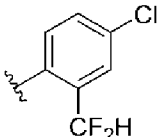
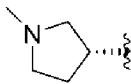
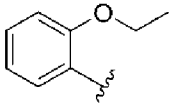
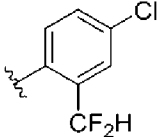
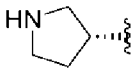
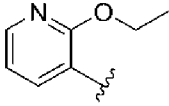
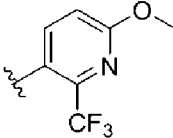
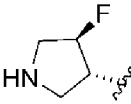
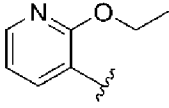
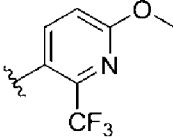
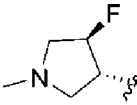
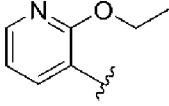
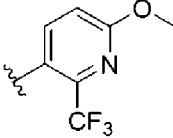
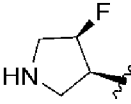
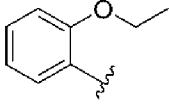
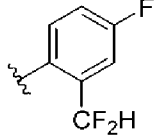
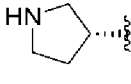
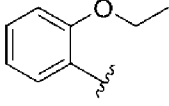
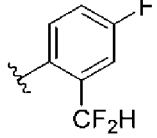
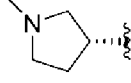
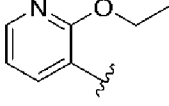
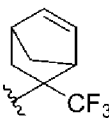
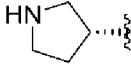
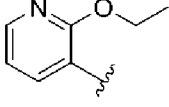
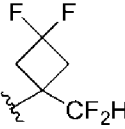
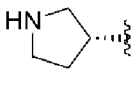
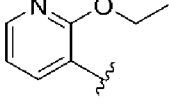
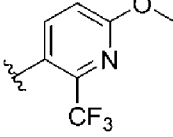
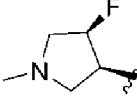
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-237			N	
1-238			N	
1-239			N	
1-240			N	
1-241			N	
1-242			N	
1-243			N	
1-244			N	
1-245			N	
1-246			N	

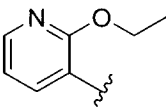
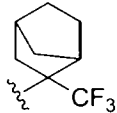
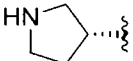
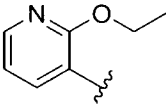
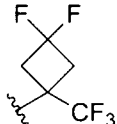
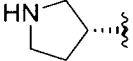
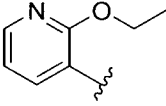
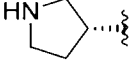
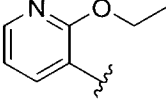
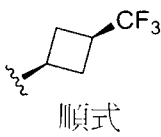
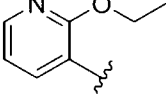
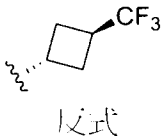
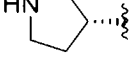
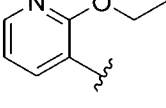
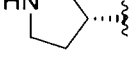
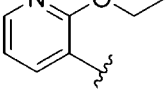
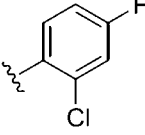
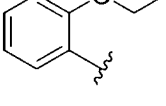
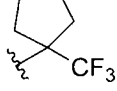
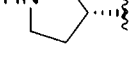
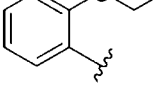
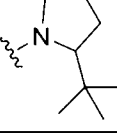
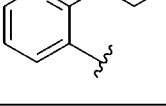
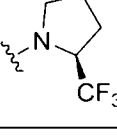
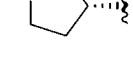
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ¹
1-247			N	
1-248			N	
1-249			N	
1-250			N	
1-251		 順式	CF	
1-252		 反式	CF	
1-253			N	
1-254			N	
1-255			N	
1-256			N	

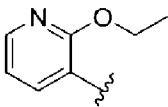
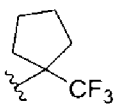
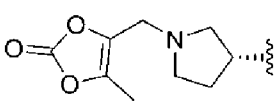
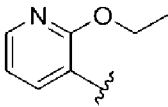
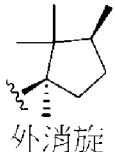
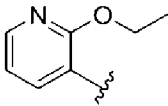
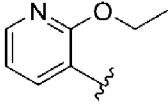
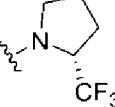
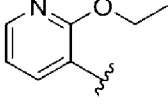
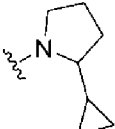
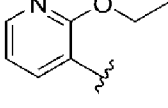
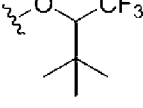
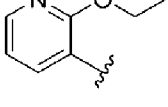
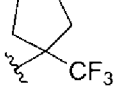
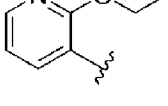
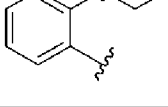
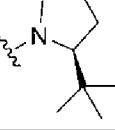
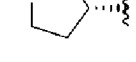
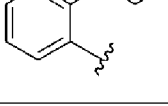
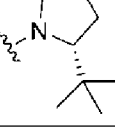
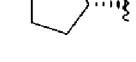
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-257			N	
1-258			N	
1-259			N	
1-260			N	
1-261			N	
1-262			N	
1-263			N	
1-264			N	
1-265			N	
1-266			N	

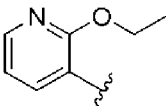
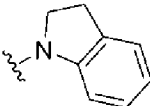
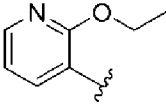
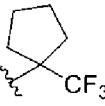
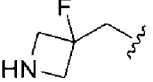
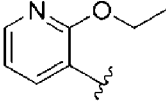
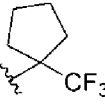
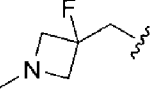
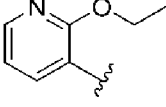
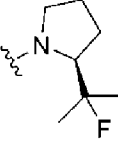
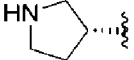
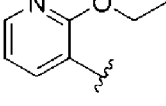
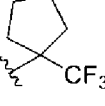
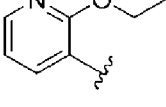
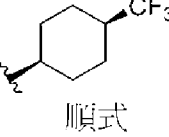
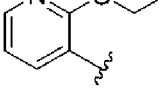
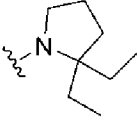
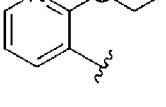
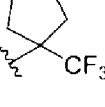
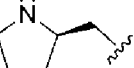
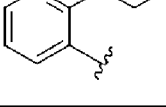
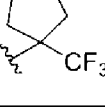
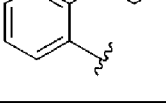
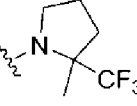
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-267			N	
1-268			N	
1-269			N	
1-270			CF	
1-271			CF	
1-272			N	
1-273			N	
1-274			N	
1-275			N	
1-276			N	

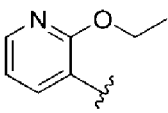
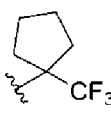
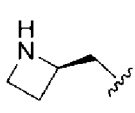
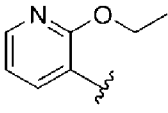
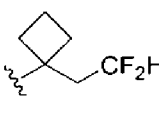
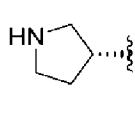
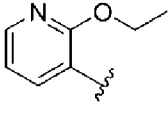
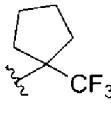
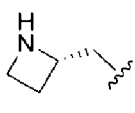
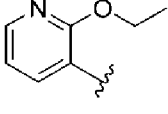
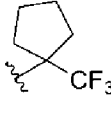
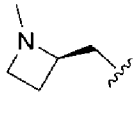
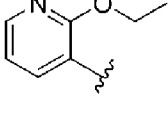
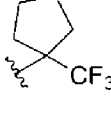
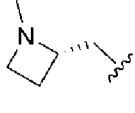
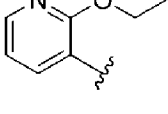
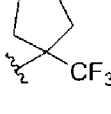
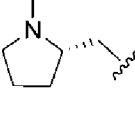
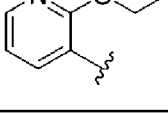
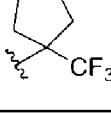
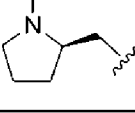
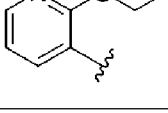
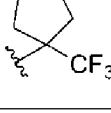
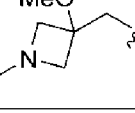
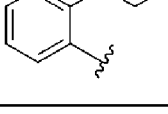
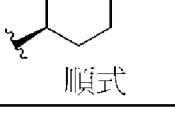
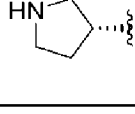
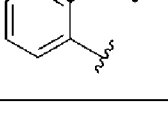
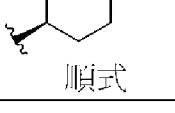
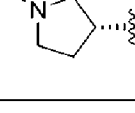
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
I-277			N	
I-278			N	
I-279			N	
I-280			N	
I-281			N	
I-282			N	
I-283			N	
I-284			N	
I-285			N	
I-286		 順式	N	

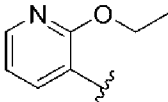
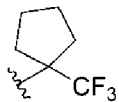
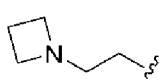
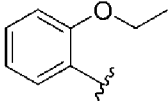
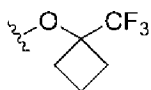
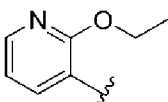
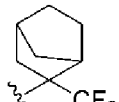
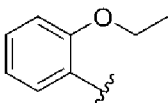
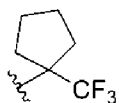
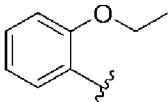
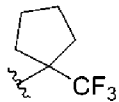
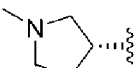
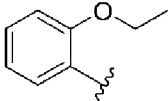
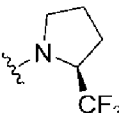
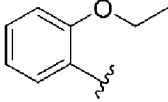
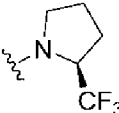
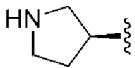
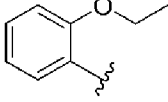
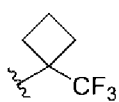
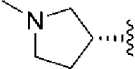
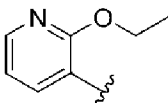
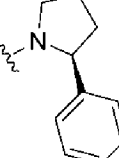
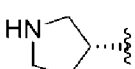
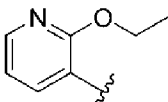
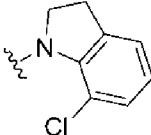
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-287			N	
1-288			N	
1-289			N	
1-290			N	
1-291			N	
1-292			N	
1-293			N	
1-294			N	
1-295			N	
1-296			N	

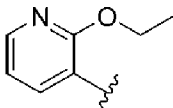
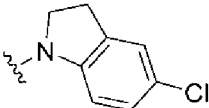
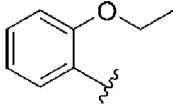
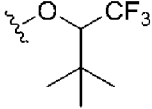
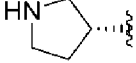
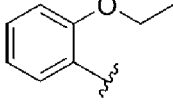
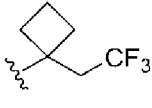
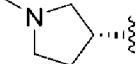
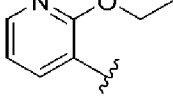
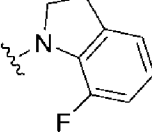
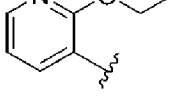
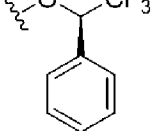
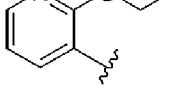
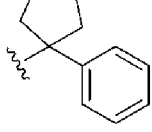
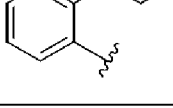
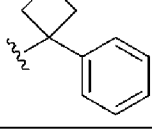
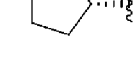
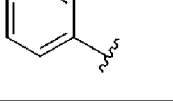
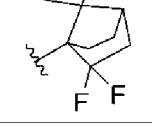
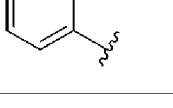
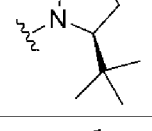
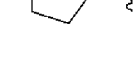
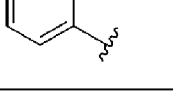
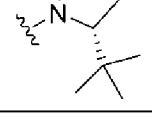
化合物編號	R ^A	R ^B	X ^I	R ^J
1-297			N	
1-298			N	
1-299		 順式	N	
1-300		 順式	N	
1-301		 反式	N	
1-302			N	
1-303			N	
1-304			N	
1-305			N	
1-306			N	

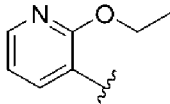
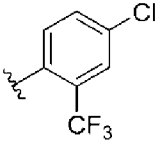
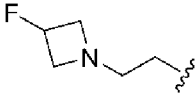
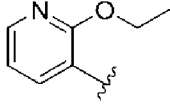
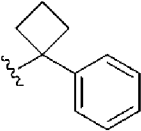
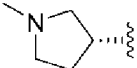
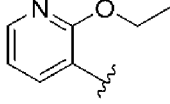
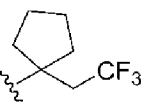
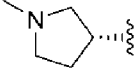
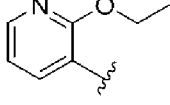
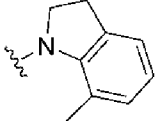
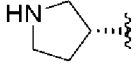
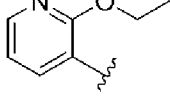
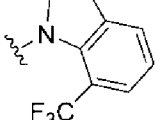
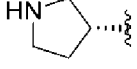
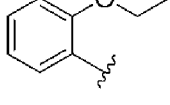
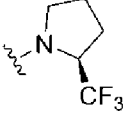
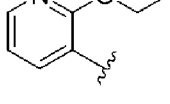
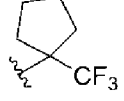
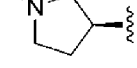
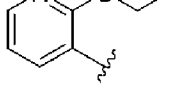
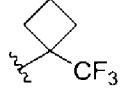
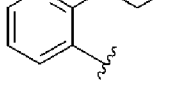
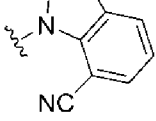
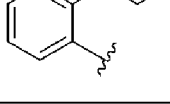
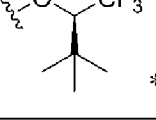
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-307			N	
1-308		 外消旋	N	
1-309			N	
1-310			N	
1-311			N	
1-312			N	
1-313			N	
1-314			N	
1-315			N	
1-316			N	

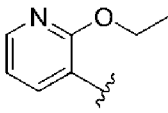
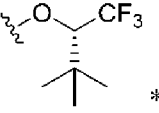
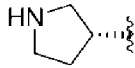
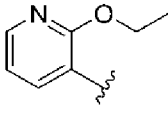
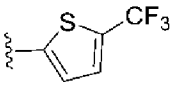
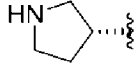
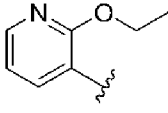
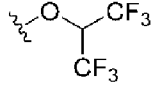
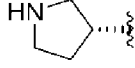
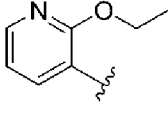
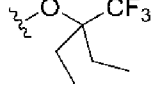
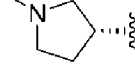
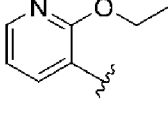
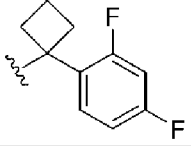
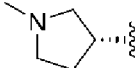
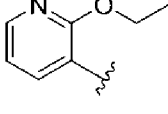
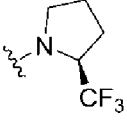
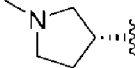
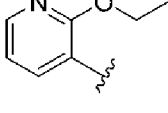
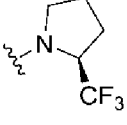
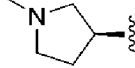
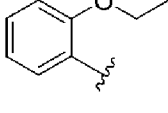
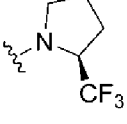
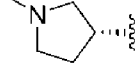
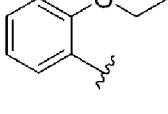
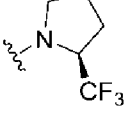
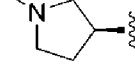
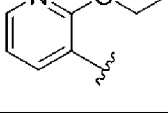
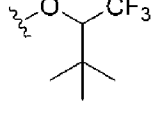
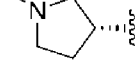
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-317			N	
1-318			N	
1-319			N	
1-320			N	
1-321			N	
1-322		 順式	N	
1-323			N	
1-324			N	
1-325			N	
1-326			N	

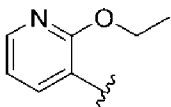
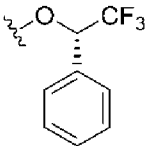
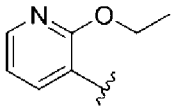
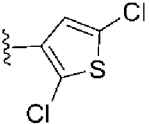
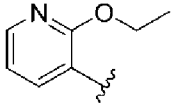
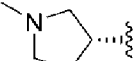
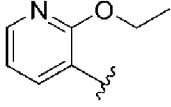
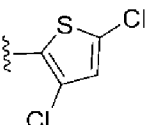
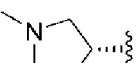
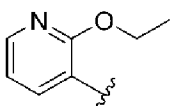
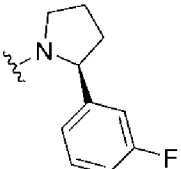
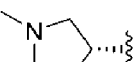
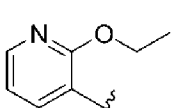
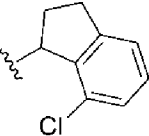
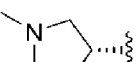
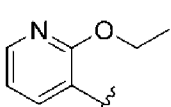
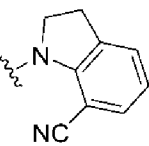
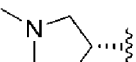
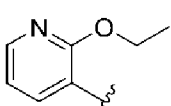
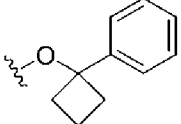
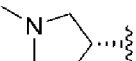
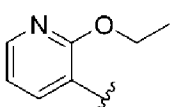
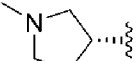
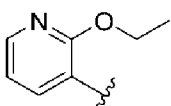
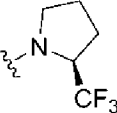
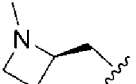
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-327			N	
1-328			N	
1-329			N	
1-330			N	
1-331			N	
1-332			N	
1-333			N	
1-334			N	
1-335		 順式	N	
1-336		 順式	N	

化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-337			N	
1-338			N	
1-339			N	
1-340			N	
1-341			N	
1-342			N	
1-343			N	
1-344			N	
1-345			N	
1-346			N	

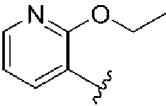
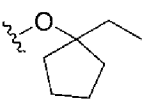
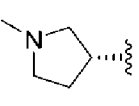
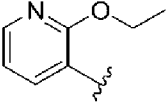
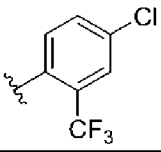
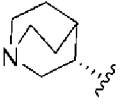
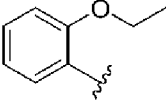
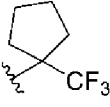
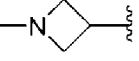
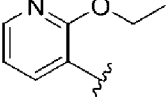
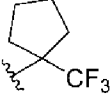
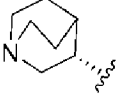
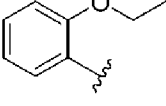
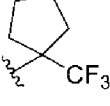
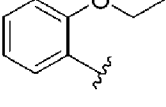
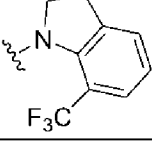
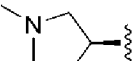
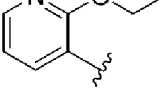
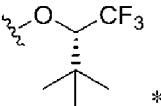
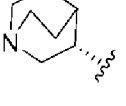
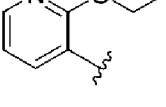
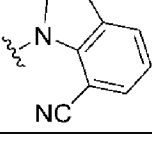
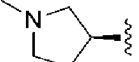
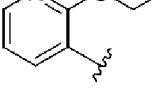
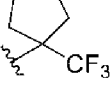
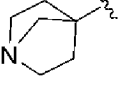
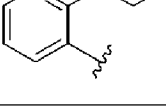
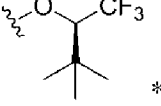
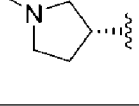
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ¹
1-347			N	
1-348			N	
1-349			N	
1-350			N	
1-351			N	
1-352			N	
1-353			N	
1-354			N	
1-355			N	
1-356			N	

化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-357			N	
1-358			N	
1-359			N	
1-360			N	
1-361			N	
1-362			N	
1-363			N	
1-364			N	
1-365			N	
1-366			N	

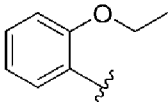
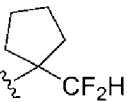
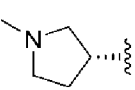
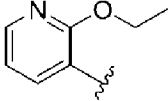
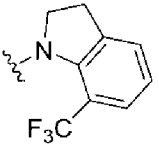
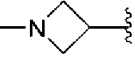
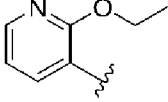
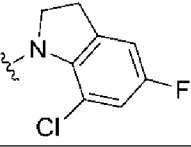
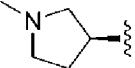
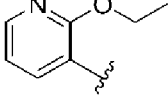
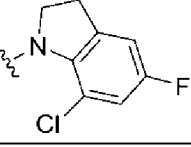
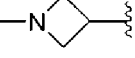
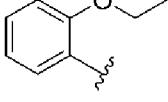
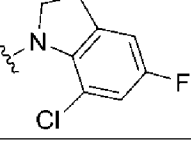
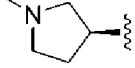
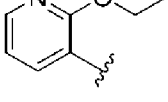
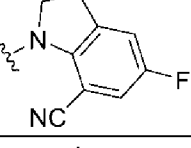
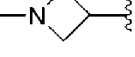
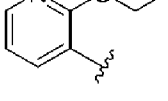
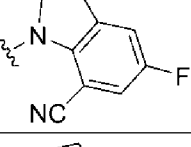
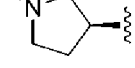
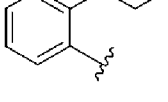
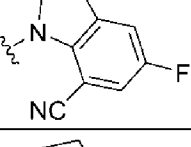
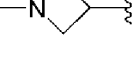
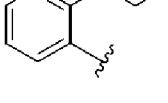
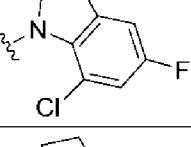
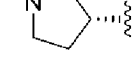
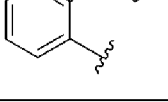
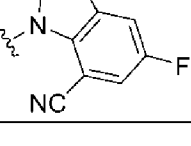
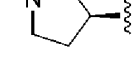
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-367			N	
1-368			N	
1-369			N	
1-370			N	
1-371			N	
1-372			N	
1-373			N	
1-374			N	
1-375			N	
1-376			N	

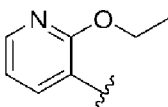
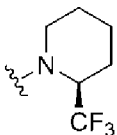
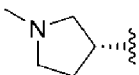
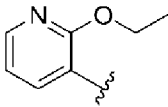
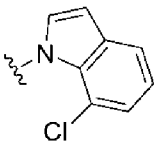
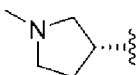
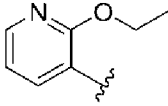
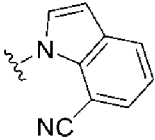
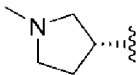
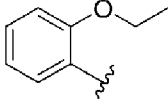
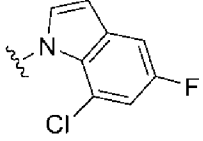
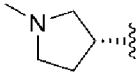
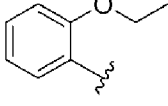
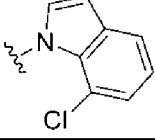
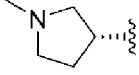
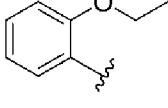
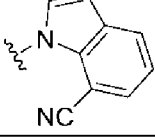
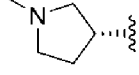
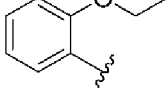
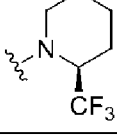
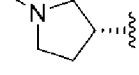
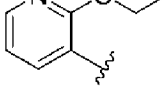
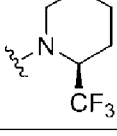
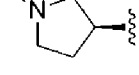
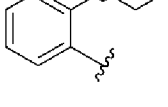
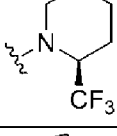
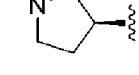
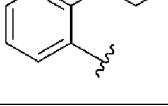
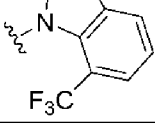
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-377			N	
1-378			N	
1-379			N	
1-380			N	
1-381			N	
1-382			N	
1-383			N	
1-384			N	
1-385			N	
1-386			N	

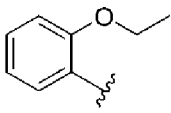
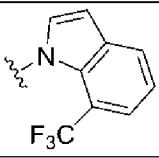
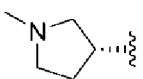
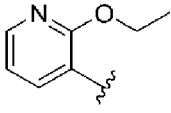
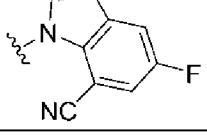
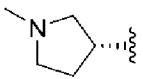
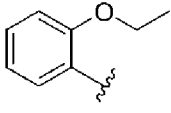
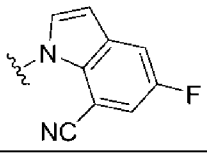
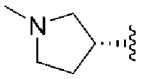
化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-387			N	
1-388			N	
1-389			N	
1-390			N	
1-391			N	
1-392			N	
1-393			N	
1-394			N	
1-395			N	
1-396			N	

化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-397			N	
1-398			N	
1-399			N	
1-400			N	
1-401			N	
1-402			N	
1-403			N	
1-404			N	
1-405			N	
1-406			N	

化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-407			N	
1-408			N	
1-409			N	
1-410			N	
1-411			N	
1-412			N	
1-413			N	
1-414			N	
1-415			N	
1-416			N	

化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
I-417			N	
I-418			N	
I-419			N	
I-420			N	
I-421			N	
I-422			N	
I-423			N	
I-424			N	
I-425			N	
I-426			N	

化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-427			N	
1-428			N	
1-429			N	
1-430			N	
1-431			N	
1-432			N	
1-433			N	
1-434			N	
1-435			N	
1-436			N	

化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
1-437			N	
1-438			N	
1-439			N	

*絕對立體化學未確定

【0101】 表1中之化合物名為：

1-1： N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2',3'-二氟-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-2： N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-3： N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-4： N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-氟-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-5： N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-6： N-(2-胺乙基)-2'-氯-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-7： N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-氰基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-8： N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基

哌嗪-1-基]-2'-甲基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-9：N-(2-胺乙基)-2'-氯-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3'-氟-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-10：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-11：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-丙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-12：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-(丙-2-基氧基)-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-13：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-羥基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-14：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-環丙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-15：(R)-N-(2-胺乙基)-4-(4-(2,4-二氯苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基)-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-16：(R)-N-(2-胺乙基)-4-(4-(2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基)-2'-(甲氧基甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-17：(R)-N-(2-胺乙基)-4-(4-(4'-(胺甲基)-5-氟-[1,1'-聯苯基]-2-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基)-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-18：(R)-N-(2-胺乙基)-4-(4-(4'-(胺甲基)-5-甲基-[1,1'-聯苯基]-2-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基)-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-19：(R)-3'-((2-胺乙基)胺甲醯基)-4'-(4-(2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基)-[1,1'-聯苯基]-2-甲酸甲酯；

1-20：(R)-N3'-(2-胺乙基)-4'-(4-(2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基)-N2-甲基-[1,1'-聯苯基]-2,3'-二甲醯胺；

1-21：(R)-N3'-(2-胺乙基)-4'-(4-(2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基)-N2,N2-二甲基-[1,1'-聯苯基]-2,3'-二甲醯胺；

1-22：N-(2-胺乙基)-2'-(胺甲基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-23：N-(3-胺丙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-24：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[4'-(胺甲基)-[1,1'-聯苯基]-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-25：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-26：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[4'-(胺甲基)-3'-氟-[1,1'-聯苯基]-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-27：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[4'-(胺甲基)-3-氟-5-甲基-[1,1'-聯苯基]-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-28：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-丙基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-29：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-4'-丙基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-30：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(吡啶-2-基)苯甲醯胺；

1-31：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基

哌嗪-1-基]-5-(吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-32：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基

哌嗪-1-基]-5-(3-乙氧基吡啶-2-基)苯甲醯胺；

1-33：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基

哌嗪-1-基]-5-(3-乙氧基吡啶-4-基)苯甲醯胺；

1-34：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基

哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-35：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基

哌嗪-1-基]-5-(4-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-36：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[4'-(胺甲基)-5-氟-[1,1'-聯苯基]-2-羰

基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-37：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基

哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-38：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-

基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-39：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟

-2-(吡啶-4-基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-40：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{2-[(3R)-3-(胺甲基)吡咯啶-1-基]-4-

氯苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-41：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-(胺甲基)吡咯啶-1-基]-4-

氯苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-42：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(2,4-二氯苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-

基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-43 : N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(2-氯-4-甲基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺 ;

1-44 : N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[4'-(胺甲基)-3-氟-5-甲基-[1,1'-聯苯基]-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺 ;

1-45 : 2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺 ;

1-46 : 2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺 ;

1-47 : 2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺 ;

1-48 : 2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]苯甲醯胺 ;

1-49 : 2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(吡咯啉-1-基)乙基]苯甲醯胺 ;

1-50 : N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{2-[3-(胺甲基)吡咯啉-1-基]-4-(三氟甲基)苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺 ;

1-51 : N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{2-[3-(胺甲基)吡咯啉-1-基]-4-氟苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺 ;

1-52 : N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-4-氯苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺 ;

1-53 : N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(3,5-二氯吡啶-2-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺 ;

1-54 : N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(4-氯-2-甲氧苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-

1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-55：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(2-氯-4-氰基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-56：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{4-[3-(胺甲基)吡咯啉-1-基]-2-氟苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-57：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-4-氯苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-58：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-59：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-60：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(2,4-二甲基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-61：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[4-氯-2-(吡咯啉-1-基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-62：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-63：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(2-環丙基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-64：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(吡啶-2-基)甲基]苯甲醯胺；

1-65：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(吡啶-3-基)甲基]苯甲醯胺；

1-66：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；

1-67：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-{4-甲基-2-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啉-1-基]苯甲醯基}哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-68：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基]-4-甲基苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-69：N-(2-胺乙基)-6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-70：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(吡啶-4-基)苯甲醯胺；

1-71：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-72：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-73：6-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-74：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(哌啶-4-基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-75：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-(6-胺基吡啶-3-基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-76：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-(二甲胺基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-77：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(2,6-二甲基吡啶-3-羰基)-2-乙基哌嗪

-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-78：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-(4-氟-2-甲基苯甲醯基)哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-79：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-(4-氟-2-甲氧基苯甲醯基)哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-80：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-(2-甲氧基-4-甲基苯甲醯基)哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-81：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(4-第三丁基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-82：2-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啶-3-基]苯甲醯胺；

1-83：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(1H-咪唑-5-基)甲基]苯甲醯胺；

1-84：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]苯甲醯胺；

1-85：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-(2-胺基吡啶-4-基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-86：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(4,6-二甲基吡啶-3-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-87：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(4-氯-2-甲基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-88：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(4-環丙基-2-甲基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-89 : N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(3-氯-5-氟吡啶-2-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺 ;

1-90 : 2-[(2R)-4-[4-氯-2-(哌嗪-1-基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺 ;

1-91 : 2-[(2R)-4-[4-氯-2-(二甲胺基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺 ;

1-92 : 2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3S)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺 ;

1-93 : 2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]苯甲醯胺 ;

1-94 : 5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-{4-甲基-2-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啉-1-基]苯甲醯基}哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺 ;

1-95 : 6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺 ;

1-96 : 6-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺 ;

1-97 : N-{[(2S)-氮雜環丁烷-2-基]甲基}-2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺 ;

1-98 : 2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-{[(2S)-吡咯啉-2-基]甲基}苯甲醯胺 ;

1-99 : 2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]苯甲醯胺 ;

1-100：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]苯甲醯胺；

1-101：5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-{4-氟-2-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啉-1-基]苯甲醯基}哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-102：N-{[(2R)-氮雜環丁烷-2-基]甲基}-2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-103：5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-{2-氟-4-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啉-1-基]苯甲醯基}哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-104：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{2-[3-(胺甲基)吡咯啉-1-基]-4-甲基苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-105：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[2-(嗎啉-4-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-106：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[3-(二甲胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-107：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-(二甲胺基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-108：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-{[(2R)-吡咯啉-2-基]甲基}苯甲醯胺；

1-109：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-{[(2S)-嗎啉-2-基]甲基}苯甲醯胺；

1-110：6-[(2R)-4-(2-氯-4-甲基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙

氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-111：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-112：N-{[(2S)-氮雜環丁烷-2-基]甲基}-6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-113：6-[(2R)-4-(2-氯-4-甲基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-114：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-115：2-[(2R)-4-{4-氯-2-[(3S)-3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基]苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-116：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]苯甲醯胺；

1-117：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(4-氯-2-氰基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-118：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[5-氟-3-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-119：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[2-(甲胺基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-120：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[2-(吡咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-121：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[2-(三氟甲基)苯甲

醯基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-122：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[(3R)-吡咯啶-3-基]苯甲醯胺；

1-123：N-{[(2R)-氮雜環丁烷-2-基]甲基}-6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-124：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-{[(2R)-吡咯啶-2-基]甲基}苯甲醯胺；

1-125：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-126：2-[(2R)-4-[2-胺基-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-127：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[6-(二甲胺基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-128：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-129：N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(1H-咪唑-1-基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-130：N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(1H-吡咯-1-基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-131：N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(1H-吡唑-1-基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-132：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(1H-咪唑-2-基)甲基]苯甲醯胺；

1-133：5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-134：2-[(2R)-4-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-135：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-136：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-137：2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[4-乙氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-138：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3S)-嗎啉-3-基]甲基}苯甲醯胺；

1-139：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基]苯甲醯胺；

1-140：6-[(2R)-4-(4-氯-2-氰基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]苯甲醯胺；

1-141：6-[(2R)-4-(4-氯-2-乙氧基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]苯甲醯胺；

1-142：2-[(2R)-4-(4-氯-2-氰基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-143：5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-144：2-[(2R)-4-[4-氰基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-145：2-[(2R)-4-[6-胺基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-146：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[4-(二甲胺基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-147：2-[(2R)-4-[2-(二甲胺基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-148：2-[(2R)-4-[2-(3-胺基氮雜環丁烷-1-基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-149：3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-甲醯胺；

1-150：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-151：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-152：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-153：6-[(2R)-4-(4-氯-2-氰基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-154：6-[(2R)-4-[4-氰基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-155：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲氧基-2-(三氟

甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-156：6-[(2R)-4-(2,4-二氯苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-157：6-[(2R)-4-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-158：5-[(2R)-4-(4-氯-2-氰基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-159：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-160：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-(二甲胺基)-6-甲基吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-161：2-[(2R)-4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-162：N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(吡咯啶-1-基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-163：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[6-(甲胺基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-164：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-165：6-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-166：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-167：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-168：N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟苯甲醯胺；

1-169：N-[2-(二甲胺基)乙基]-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-170：N-[(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟苯甲醯胺；

1-171：5-[(2R)-4-(4-氯-2-氰基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-172：5-[(2R)-4-(2-胺甲醯基-4-氯苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-173：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-174：N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟苯甲醯胺；

1-175：6-[(2R)-4-[4-氰基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-176：6-[(2R)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-177：6-[(2R)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-178：6-[(2R)-4-(2,4-二氯苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-179：6-[(2R)-4-(2,4-二氯苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-180：6-[(2R)-4-{4-氯-2-[(3S)-3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基]苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-181：2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-182：N-[(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟苯甲醯胺；

1-183：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-184：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-185：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-186：6-[(2R)-4-(4-氯-2-氰基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-187：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-188：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯

胺；

1-189：6-[(2R)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-190：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-191：N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-{2-[乙基(甲基)胺基]-4-氟苯甲醯基}哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-192：2-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-193：2-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(6-甲氧基-4-側氧基-1,4-二氫嘧啶-5-基)-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-194：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙基-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-195：5-[(2R)-4-(2-氯-4-乙氧基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-196：5-[(2R)-4-(2-氯-4-乙氧基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-197：6-[(2R)-4-{4-氯-2-[(3S)-3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基]苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-198：N-(氮雜環丁烷-3-基)-6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-199：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-200：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[(3S)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-201：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-202：N-(氮雜環丁烷-3-基)-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基

-4-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟苯甲醯胺；

1-203：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲氧基-2-(三氟

甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯甲醯胺；

1-204：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯甲醯胺；

1-205：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

N-[2-(二甲胺基)乙基]-2'-乙基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-206：3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-207：N-[2-(二甲胺基)乙基]-2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三

氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-208：3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

6-(2-乙氧基苯基)-N-[2-(甲胺基)乙基]吡啶-2-甲醯胺；

1-209：3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-210：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

N-[2-(二甲胺基)乙基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-211 : N-(氮雜環丁烷-3-基)-5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-212 : 5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-213 : 5-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-214 : 5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3S)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-215 : 5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-216 : 2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯甲醯胺 ;

1-217 : 6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(4-乙氧基嘧啶-5-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺 ;

1-218 : 5-[(2R)-4-(2-氯-4-環丙氧基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-219 : 6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺 ;

1-220 : N-(氮雜環丁烷-3-基)-3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-甲醯胺 ;

1-221 : 3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-甲醯胺 ;

1-222：N-[(氮雜環丁烷-3-基)甲基]-5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-223：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-224：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-225：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-(乙胺基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-226：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-227：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(1-甲基-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-228：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-{[(2R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}苯甲醯胺；

1-229：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-{[(2S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}苯甲醯胺；

1-230：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-231：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-{[(2R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯

胺；

1-232：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(2S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-233：2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-234：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-235：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丙烷羰基]哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-236：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-甲醯胺；

1-237：3-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-甲醯胺；

1-238：5-[(2R)-4-(金剛烷-2-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-239：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-240：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啶-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-241：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-242：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-

羰基]哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-243：2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-244：N-{[(2S)-氮雜環丁烷-2-基]甲基}-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-245：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-246：5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-2'-甲氧基-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-247：5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-甲氧基-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-248：5-[(2R)-4-[1-(2,2-二氟乙基)環丁烷羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-249：2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-250：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(1-乙基環丁烷羰基)哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-251：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[順式-4-(三氟甲基)環己烷羰基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-252：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[反式-4-(三氟甲基)環己烷羰基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-253：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-254：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-255：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-256：N-{[(2S)-氮雜環丁烷-2-基]甲基}-2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-257：2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-{[(2S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-258：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-259：5-[(2R)-4-(2,4-二氯苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-260：5-[(2R)-4-(4-氯-2-氰基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-261：5-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-262：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-263：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-264：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(1-乙基環戊烷羰基)哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-265：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-266：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-267：5-[(2R)-4-(2,4-二氯苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-268：3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(3-乙氧基吡嗪-2-基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-269：3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(3-乙氧基吡嗪-2-基)-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-甲醯胺；

1-270：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-271：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-272：3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(3-乙氧基吡嗪-2-基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-273：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環己烷羰基]哌嗪-

1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-274：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-(三氟甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-275：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3S,4R)-4-氟吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-276：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R,4R)-4-氟吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-277：5-[(2R)-4-(4-氯-2-氰基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-278：5-[(2R)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-279：5-[(2R)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-280：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-281：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-(三氟甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-282：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-(三氟甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-283：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-284：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(3,5,7-三氟金剛烷-1-羰基)哌嗪

-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-285：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(3,5,7-三氟金剛烷-1-羰基)哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-286：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[順式-4-(三氟甲基)環己烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-287：3-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-288：3-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-289：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R,4R)-4-氟吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-290：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-291：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S,4R)-4-氟吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-292：3-[(2R)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-293：3-[(2R)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-294：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[2-(三氟甲基)雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-295：5-[(2R)-4-[1-(二氟甲基)-3,3-二氟環丁烷羰基]-2-乙基哌嗪-

1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-296：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-297：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[2-(三氟甲基)雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-298：5-[(2R)-4-[3,3-二氟-1-(三氟甲基)環丁烷羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-299：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[順式-4-(三氟甲基)環己烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-300：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[順式-3-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-301：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[反式-3-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-302：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-303：5-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-304：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-305：3-[(2R)-4-(2-第三丁基吡咯啉-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-306：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]

基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-307：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-[(5-甲基-2-側氧基-2H-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基)甲基]吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-308：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1,2,2,3-四甲基環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-309：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-酯；

1-310：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2R)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-311：5-[(2R)-4-(2-環丙基吡咯啉-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-312：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-313：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-314：5-[(2R)-4-{7,7-二甲基雙環[2.2.1]庚烷-1-羰基}-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-315：3-[(2R)-4-[(2S)-2-第三丁基吡咯啉-1-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-甲氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-316：3-[(2R)-4-[(2R)-2-第三丁基吡咯啉-1-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-甲氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-317：5-[(2R)-4-(2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-

乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-318：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3-氟氮雜環丁-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-319：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3-氟-1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-320：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(2-氟丙-2-基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-321：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-322：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[順式-4-(三氟甲基)環己烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-323：5-[(2R)-4-(2,2-二乙基吡咯啉-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-324：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2R)-吡咯啉-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-325：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2S)-吡咯啉-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-326：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[2-甲基-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-327：N-{[(2R)-氮雜環丁烷-2-基]甲基}-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-328：5-[(2R)-4-[1-(2,2-二氟乙基)環丁烷羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-329 : N-{[(2S)-氮雜環丁烷-2-基]甲基}-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-330 : 2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-331 : 2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-332 : 2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2S)-1-甲基吡咯啉-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-333 : 2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2R)-1-甲基吡咯啉-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-334 : 2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3-甲氧基-1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-335 : 6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[順式-4-(三氟甲基)環己烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺 ;

1-336 : 6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[順式-4-(三氟甲基)環己烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺 ;

1-337 : N-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基]-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-338 : (3R)-4-[6-(2-乙氧基苯基)-2-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基}吡啶-3-基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸1-(三氟甲基)環丁酯 ;

1-339 : 2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[2-(三氟甲基)雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲

醯胺；

1-340：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]吡啶-2-甲醯胺；

1-341：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-342：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-343：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-344：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-345：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-苯基吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-346：5-[(2R)-4-(7-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-347：5-[(2R)-4-(5-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-348：(3R)-4-[6-(2-乙氧基苯基)-2-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基}吡啶-3-基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-349：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(2,2,2-三氟乙基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-350：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(7-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-351 : (3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(1R)-2,2,2-三氟-1-苯乙酯 ;

1-352 : 2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(1-苯基環戊烷羰基)哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-353 : 2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(1-苯基環丁烷羰基)哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-354 : 5-[(2R)-4-[2,2-二氟-7,7-二甲基雙環[2.2.1]庚烷-1-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-355 : 3-[(2R)-4-[(2S)-2-第三丁基吡咯啉-1-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺 ;

1-356 : 3-[(2R)-4-[(2R)-2-第三丁基吡咯啉-1-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺 ;

1-357 : 5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[2-(3-氟氮雜環丁-1-基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-358 : 2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(1-苯基環丁烷羰基)哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-359 : 2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(2,2,2-三氟乙基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-360 : 2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(7-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-361 : 2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺 ;

1-362：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]吡啶-2-甲醯胺；

1-363：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-364：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-365：5-[(2R)-4-(7-氰基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-366：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2R)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-367：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2S)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-368：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-369：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基酯；

1-370：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸3-(三氟甲基)戊-3-基酯；

1-371：5-[(2R)-4-[1-(2,4-二氟苯基)環丁烷羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-372：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-373：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]

基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-374：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-375：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-376：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-377：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(1S)-2,2,2-三氟-1-苯乙酯；

1-378：5-[(2R)-4-(2,5-二氯噁吩-3-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-379：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-380：5-[(2R)-4-(3,5-二氯噁吩-2-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-381：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-382：5-[(2R)-4-(7-氯-2,3-二氫-1H-茛-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-383：5-[(2R)-4-(7-氰基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-384：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-

[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸1-苯基環丁酯；

1-385：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-(三氟甲基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-386：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-387：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}吡啶-2-甲醯胺；

1-388：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[4-(三氟甲基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-389：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-390：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-391：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-392：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2S)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-

基酯；

1-392：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2R)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-393：3-[(2R)-4-(7-氰基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-394：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-(三氟甲基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-395：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-(三氟甲基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-396：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]胺甲醯基}-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2S)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-396：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]胺甲醯基}-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2R)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-397：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸1-乙基環戊酯；

1-398：N-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-399：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-甲醯胺；

1-400：N-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-401：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-402：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-403：(3R)-4-(6-{[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]胺甲醯基}-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2S)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-403：(3R)-4-(6-{[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]胺甲醯基}-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2R)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-404：5-[(2R)-4-(7-氰基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-405：N-{1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基}-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-406：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2R)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-407：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2S)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-408：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-

[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸2,2-二甲基-1-苯丙酯；

1-409：5-[(2R)-4-(7-氰基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-410：N-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-411：N-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-412：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(2-氟丙-2-基)吡咯啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-413：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(2-氟丙-2-基)吡咯啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-414：3-[(2R)-4-(7-氰基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-甲醯胺；

1-415：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-416：5-[(2R)-4-[1-(二氟甲基)環戊烷羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-417：3-[(2R)-4-[1-(二氟甲基)環戊烷羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-418：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-419：5-[(2R)-4-(7-氯-5-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪

-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-420：5-[(2R)-4-(7-氯-5-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪

-1-基]-2'-乙氧基-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-421：3-[(2R)-4-(7-氯-5-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪

-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-422：5-[(2R)-4-(7-氟基-5-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌

嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-423：5-[(2R)-4-(7-氟基-5-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌

嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-424：3-[(2R)-4-(7-氟基-5-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌

嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-甲醯胺；

1-425：5-[(2R)-4-(7-氯-5-氟-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-

乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-426：3-[(2R)-4-(7-氟基-5-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌

嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-427：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)哌啶-1-羰基]

哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-428：5-[(2R)-4-(7-氯-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧

基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-429：5-[(2R)-4-(7-氟基-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙

氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-430：3-[(2R)-4-(7-氯-5-氟-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-6-

(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-431：3-[(2R)-4-(7-氯-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-432：3-[(2R)-4-(7-氟基-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-433：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)哌啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-434：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)哌啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-435：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)哌啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

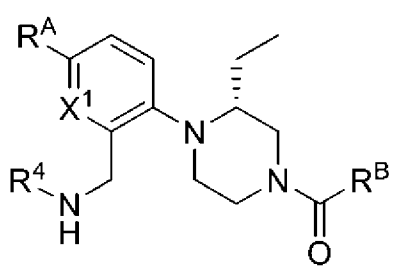
1-436：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[7-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-437：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[7-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

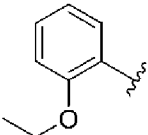
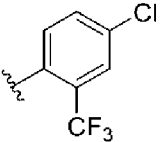
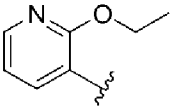
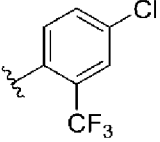
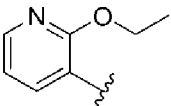
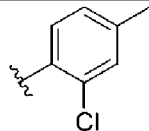
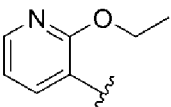
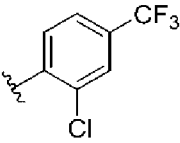
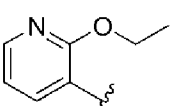
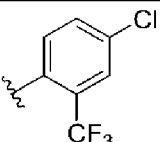
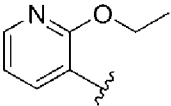
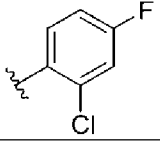
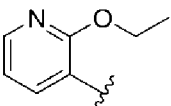
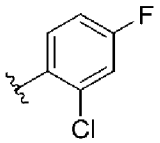
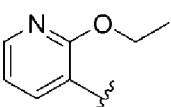
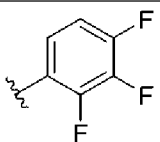
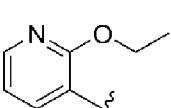
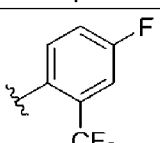
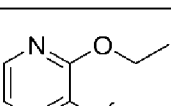
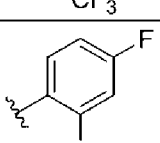
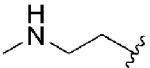
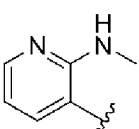
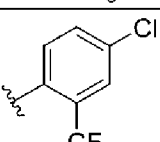
1-438：5-[(2R)-4-(7-氟基-5-氟-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-439：3-[(2R)-4-(7-氟基-5-氟-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

表2：



化合物編號	R ^A	R ^B	X ^I	R ^d
2-1			CH	
2-2			CH	
2-3			CH	H
2-4			CH	H
2-5			CH	H
2-6			CH	H
2-7			CH	H
2-8			CH	H
2-9			CH	H
2-10			CH	H
2-11			CF	H

化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
2-12			N	H
2-13			N	H
2-14			N	H
2-15			N	H
2-16			N	-CH ₃
2-17			N	H
2-18			CF	H
2-19			N	H
2-20			N	H
2-21			CH	
2-22			CH	H

化合物編號	R ^A	R ^B	X ¹	R ⁴
2-23			CH	H
2-24			CH	H
2-25			N	H
2-26			CH	H
2-27			CH	H
2-28			CH	H
2-29			CH	H
2-30			N	H
2-31			N	H

【0102】 表2中之化合物名為：

2-1：2-[(4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯]-3-基}甲基)胺基]乙-1-醇；

2-2：(2S)-1-[(4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯]-3-基}甲基)胺基]丙-2-醇；

2-3：1-{4-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

2'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基}甲胺；

2-4：1-{4-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

2'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基}甲胺；

2-5：1-{4-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

2'-丙氧基-[1,1'-聯苯]-3-基}甲胺；

2-6：2-{[3'-(胺甲基)-4'-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙

基哌嗪-1-基]-[1,1'-聯苯]-2-基]氧基}乙-1-醇；

2-7：2-{[3'-(胺甲基)-4'-[(2R)-2-乙基-4-[2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌

嗪-1-基]-[1,1'-聯苯]-2-基]氧基}乙-1-醇；

2-8：[3'-(胺甲基)-4'-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基

哌嗪-1-基]-[1,1'-聯苯]-2-基]甲醇；

2-9：1-{2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯基}甲胺；

2-10：1-{2-[(2R)-4-[4'-(胺甲基)-5-氟-[1,1'-聯苯]-2-羰基]-2-乙基哌

嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯基}甲胺；

2-11：1-{6-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙

氧基吡啶-3-基)-2-氟苯基}甲胺；

2-12：1-{3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-

基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-基}甲胺；

2-13：1-{5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-

基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺；

2-14：1-{5-[(2R)-4-(2-氯-4-甲基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙

氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺；

2-15：1-{5-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺；

2-16：({5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲基)(甲基)胺；

2-17：1-{5-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺；

2-18：1-{6-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯基}甲胺；

2-19：1-{2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(2,3,4-三氟苯甲醯基)哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺；

2-20：1-{2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺；

2-21：{[5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯基]甲基}[2-(甲胺基)乙基]胺；

2-22：13-[3-(胺甲基)-4-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基吡啶-2-胺；

2-23：3-[3-(胺甲基)-4-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-胺；

2-24：1-{2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-[2-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]苯基}甲胺；

2-25：1-{2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[4-乙氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺；

2-26：1-{2'-乙氧基-4-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲基-2-(三氟甲基)苯甲醯

基]哌嗪-1-基]-3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基}甲胺；

2-27：1-{2'-乙氧基-4-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-[1,1'-聯苯]-3-基}甲胺；

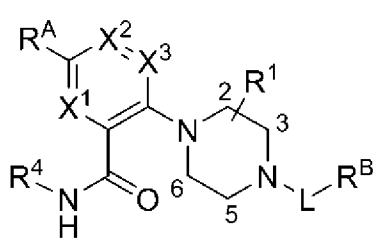
2-28：1-{2'-乙氧基-4-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基}甲胺；

2-29：1-{2'-乙氧基-4-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-5'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基}甲胺；

2-30：1-{2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺；

2-31：1-{2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺。

表3：



化合物編號	R ^A	-L-R ^B	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ⁴
3-1			CH	CH	CH	H	
3-2			CH	CH	CH	H	
3-3			CF	CH	CH	(2 <i>R</i>)-CH ₂ CH ₃	
3-4			CF	CH	CH	(2 <i>R</i>)-CH ₂ CH ₃	
3-5			CH	CH	CH	(3 <i>R</i>)-CH ₂ CH ₃	
3-6			CH	CH	CH	(3 <i>R</i>)-CH ₃	
3-7			N	CH	N	(2 <i>R</i>)-CH ₂ CH ₃	
3-8			N	CH	N	(2 <i>R</i>)-CH ₂ CH ₃	
3-9			CH	N	CH	(2 <i>R</i>)-CH ₂ CH ₃	

【0103】 表3中之化合物名為：

3-1：N-(3-胺丙基)-4-{4-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}-2',3'-二氟-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

3-2：N-(3-胺丙基)-4-{4-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

3-3：6-[(2*R*)-4-(2,4-二氯苯磺醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

3-4 : (3R)-N-(2,4-二氯苯基)-4-[4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-3-氟-2-{[2-(甲胺基)乙基]胺甲醯基}苯基]-3-乙基哌嗪-1-甲醯胺 ;

3-5 : N-(2-胺乙基)-2-[(3R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-3-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺 ;

3-6 : 2-[(3R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-3-甲基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺 ;

3-7 : 3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-甲醯胺 ;

3-8 : 3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(甲胺基)乙基]吡嗪-2-甲醯胺 ;

3-9 : N-(2-胺乙基)-5-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2-(2-乙氧基苯基)吡啶-4-甲醯胺。

【0104】 在一個態樣中，本文中所描述之化合物呈醫藥學上可接受之鹽形式。同樣，具有相同類型的活性之此等化合物之活性代謝物包括在本發明之範疇內。另外，本文中所描述之化合物可以非溶劑化形式以及與諸如水、乙醇及其類似者的醫藥學上可接受之溶劑之溶劑化形式存在。亦認為本文中所呈現之化合物之溶劑化形式揭示於本文中。

【0105】 如本文中所使用，「醫藥學上可接受」係指不消除化合物之生物活性或特性且相對無毒之材料，諸如載劑或稀釋劑，亦即向個體投與該材料而不造成非所需生物作用或不以有害方式與其所含有之組合物的組分中之任一者相互作用。

【0106】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指由治療活性劑之陽離子形式與適合陰離子組合而組成的治療活性劑之形式，或在替代實施例中，

由治療活性劑之陰離子形式與適合陽離子組合而組成的治療活性劑之形式。Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002。S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。P. H. Stahl及C. G. Wermuth, 編, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002。與非離子性物種相比, 醫藥鹽通常更可溶且可更快溶於胃及腸道汁液中且因此適用於固體劑型。此外, 因為其可溶性通常為pH之功能, 所以選擇性溶解於消化道之一部分或另一部分中係可能的, 且此能力可作為延遲及持續釋放行為之一個態樣來操控。又, 因為成鹽分子可以中性形式平衡, 所以可調節經由生物膜之傳遞。

【0107】 在一些實施例中, 醫藥學上可接受之鹽藉由使式(I)化合物與酸反應來獲得。在一些實施例中, 式(I)化合物(亦即游離鹼形式)為鹼性的, 且與有機酸或無機酸反應。無機酸包括(但不限於)氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸及偏磷酸。有機酸包括(但不限於) 1-羥基-2-萘羧酸; 2,2-二氯乙酸; 2-羥基乙磺酸; 2-氧代戊二酸; 4-乙醯胺基苯甲酸; 4-胺基水楊酸; 乙酸; 己二酸; 抗壞血酸(L); 天冬胺酸(L); 苯磺酸; 苯甲酸; 樟腦酸(+); 樟腦-10-磺酸(+); 羊脂酸(capric acid) (癸酸); 羊油酸(caproic acid) (己酸); 羊羶酸(caprylic acid) (辛酸); 碳酸; 肉桂酸; 檸檬酸; 環己胺磺酸; 十二基硫酸; 乙烷-1,2-二磺酸; 乙磺酸; 甲酸; 反丁烯二酸; 半乳糖二酸; 龍膽酸; 葡糖庚酸(D); 葡糖酸(D); 葡糖醛酸(D); 麩胺酸; 戊二酸; 甘油磷酸; 乙醇酸; 馬尿酸; 異丁酸; 乳酸(DL); 乳糖酸; 十二酸; 順丁烯二酸; 蘋果酸(-L); 丙二酸; 杏仁酸

(DL)；甲磺酸；萘-1,5-二磺酸；萘-2-磺酸；菸鹼酸；油酸；草酸；棕櫚酸；雙羥萘酸；磷酸；丙酸；焦麩胺酸(-L)；水楊酸；癸二酸；硬脂酸；丁二酸；硫酸；酒石酸(+L)；硫氰酸；甲苯磺酸(p)；及十一碳烯酸。

【0108】 在一些實施例中，式(I)化合物經製備為氯鹽、硫酸鹽、溴鹽、甲磺酸鹽、順丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽。

【0109】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽藉由使式(I)化合物與鹼反應來獲得。在一些實施例中，式(I)化合物為酸性的且與鹼反應。在此等情形下式(I)化合物之酸性質子經金屬離子置換，該金屬離子例如鋰、鈉、鉀、鎂、鈣或鋁離子。在一些情況下，本文中所描述之化合物與諸如(但不限於)乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、葡甲胺、N-甲基葡萄糖胺、二環己胺、參(羥基甲基)甲胺之有機鹼配位。在其他情況下，本文中所描述之化合物與諸如(但不限於)精胺酸、離胺酸及其類似者之胺基酸形成鹽。用於與包括酸性質子之化合物形成鹽的可接受之無機鹼包括(但不限於)氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰及其類似者。在一些實施例中，本文中所提供之化合物經製備為鈉鹽、鈣鹽、鉀鹽、鎂鹽、葡甲胺鹽、N-甲基葡萄糖胺鹽或銨鹽。

【0110】 應理解，對醫藥學上可接受之鹽的參考包括溶劑加成形式。在一些實施例中，溶劑合物含有化學計量或非化學計量之溶劑，且在與諸如水、乙醇及其類似者的醫藥學上可接受之溶劑結晶的製程期間形成。在溶劑為水時形成水合物，或在溶劑為醇時形成醇化物。本文中所描述之化合物的溶劑合物宜在本文中所描述之製程期間製備或形成。另外，本文中所提供之化合物視情況以非溶劑化以及溶劑化形式存在。

【0111】 本文中所描述之方法及調配物包括N-氧化物(若適宜)或具

有式(I)結構的化合物之醫藥學上可接受之鹽以及此等化合物的具有相同類型之活性的活性代謝物的用途。

【0112】 在一些實施例中，式(I)化合物之有機基團(例如烷基、芳環)上的位點易受各種代謝反應影響。將適當取代基併入有機基團上將減少、最小化或消除此代謝路徑。在特定實施例中，降低或消除芳族環對代謝反應之易感性的適當取代基僅舉例而言為鹵素、氖、烷基、鹵烷基或氖烷基。

【0113】 在另一實施例中，本文中所描述之化合物以同位素(例如用放射性同位素)標記或藉由其他手段標記，包括(但不限於)使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記。

【0114】 本文中所描述之化合物包括經同位素標記之化合物，其與本文所呈現之多種式及結構所列舉的彼等化合物一致，但實際上一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中常見之原子質量或質量數之原子置換。可併入至本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、硫、氟、氯、碘、磷之同位素，諸如(例如) ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{32}P 及 ^{33}P 。在一個態樣中，本文中所描述之經同位素標記之化合物(例如其中併入諸如 ^3H 及 ^{14}C 的放射性同位素之彼等化合物)適用於藥物及/或受質組織分佈分析。在一個態樣中，用諸如氖之同位素取代得到由較大代謝穩定性產生的某些治療優勢，諸如(例如)增加之活體內半衰期或降低之劑量需求。

【0115】 在一些實施例中，式(I)化合物具有一或多個立構中心，且各立構中心以R或S構形獨立存在。在一些實施例中，式(I)化合物以R構形存在。在一些實施例中，式(I)化合物以S構形存在。本文中所呈現之化合

物包括所有非對映異構體、單個對映異構體、滯轉異構體及差向異構體形式以及其適當混合物。本文中所提供之化合物及方法包括所有順式、反式、同側、對側、異側(entgegen, E)及同側(zusammen, Z)異構體以及其適當混合物。

【0116】 視需要，藉由諸如以下之方法獲得個別立體異構體：立體選擇性合成及/或藉由對掌性層析管柱分離立體異構體，或藉由非對掌性或對掌性層析管柱分離非對映異構體或於恰當溶劑或溶劑之混合物中結晶及再結晶。在某些實施例中，式(I)化合物藉由以下製備為其個別立體異構體：使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成一對非對映異構化合物/鹽，分離非對映異構體且回收光學上純淨的個別對映異構體。在一些實施例中，使用本文中所描述之化合物之共價非對映異構衍生物進行個別對映異構體的離析。在另一實施例中，基於可溶性差異藉由分離/解析技術分離非對映異構體。在其他實施例中，藉由層析或藉由形成非對映異構鹽及藉由再結晶或層析或其任何組合之分離來進行立體異構體之分離。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, 「Enantiomers, Racemates and Resolutions」, John Wiley And Sons, Inc., 1981。在一些實施例中，立體異構體藉由立體選擇性合成來獲得。

【0117】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物經製備為前藥。「前藥」係指活體內轉化成親本藥物之試劑。前藥通常適用，此係因為在一些情況下其比親本藥物更易於投與。其例如藉由經口投與而為生物可用的，而親本藥物則不然。另外或可替代地，相比於親本藥物，前藥亦具有在醫藥組合物中之經改良之可溶性。在一些實施例中，前藥之設計增加有效水溶性。前藥之實例(但不限於)為本文中所描述之化合物，其以酯

(「前藥」)形式投與，但隨後以代謝方式經水解以得到活性實體。前藥之另一實例為鍵結至酸基之短肽(聚胺基酸)，其中肽經代謝以展示活性部分。在某些實施例中，在活體內投與時，前藥化學轉化成化合物之生物、醫藥或治療活性形式。在某些實施例中，前藥由一或多個步驟或製程經酶促代謝為化合物之生物、醫藥或治療活性形式。

【0118】本文中所描述之化合物之前藥包括(但不限於)酯、醚、碳酸酯、硫碳酸酯、N-醯基衍生物、N-醯氧基烷基衍生物、N-烷氧基醯基衍生物、三級胺之四級衍生物、N-曼尼希(Mannich)鹼、希夫(Schiff)鹼、胺基酸結合物、磷酸酯及磺酸酯。參見例如Design of Prodrugs, Bundgaard, A.編，Elsevier, 1985及Method in Enzymology, Widder, K.等人，編；Academic, 1985，第42卷，第309-396頁；A Textbook of Drug Design and Development中之Bundgaard, H. 「Design and Application of Prodrugs」，Krosgaard-Larsen及H. Bundgaard編，1991，第5章，第113-191頁；及Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38，其中之各者以引用的方式併入本文中。在一些實施例中，本文中所揭示之化合物中之羥基用於形成前藥，其中該羥基併入至醯氧基烷基酯、烷氧基羧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、糖酯、醚及其類似者中。在一些實施例中，本文中所揭示之化合物中之羥基為前藥，其中羥基隨後經活體內代謝以得到羧酸基。在一些實施例中，羧基用於提供酯或醯胺(亦即前藥)，其隨後經活體內代謝以得到羧酸基。在一些實施例中，本文中所描述之化合物經製備為烷基酯前藥。

【0119】本文中所描述之化合物的前藥形式包括在申請專利範圍之範疇內，其中前藥經活體內代謝以產生如本文中所闡述之式(I)化合物。

在一些情況下，本文中所描述之化合物中之一些為另一衍生物或活性化合物之前藥。

【0120】 在一些實施例中，羥基、胺基及/或羧酸基中之任一者以合適之方式經官能化以提供前藥部分。在一些實施例中，前藥部分如上文所描述。

【0121】 在額外或其他實施例中，本文中所描述之化合物在投與至有需要之生物體後發生代謝以產生代謝物，隨後該代謝物用於產生所需作用，包括所需治療作用。

【0122】 本文中所揭示之化合物的「代謝物」為在化合物發生代謝時所形成之彼化合物的衍生物。術語「活性代謝物」係指在化合物發生代謝時所形成之化合物的生物活性衍生物。如本文中所使用，術語「代謝」係指生物體改變特定物質之製程總和(包括但不限於水解反應及酶催化之反應)。因此，酶可使化合物產生特定結構變化。舉例而言，細胞色素P450催化各種氧化及還原反應，而二磷酸尿苷葡萄糖醛酸轉移酶催化經活化葡萄糖醛酸分子向芳族醇、脂族醇、羧酸、胺及游離硫氫基轉移。本文中所揭示之化合物之代謝物視情況藉由以下來鑑別：向主體投與化合物並分析來自主體之組織樣品，或將化合物與肝細胞一起活體外培育並分析所得化合物。

化合物之合成

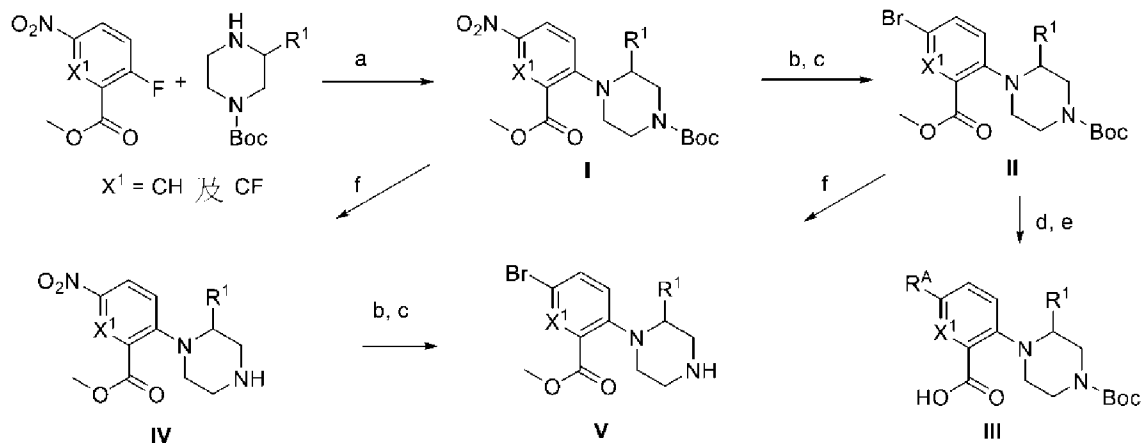
【0123】 本文中所描述之式(I)化合物使用標準合成技術或使用此項技術中已知之方法與本文中所描述之方法組合來合成。

【0124】 除非另外指示，否則採用習知之質譜分析、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學方法。

【0125】 使用諸如例如March's Advanced Organic Chemistry，第6版，John Wiley and Sons, Inc.中所描述之彼等標準有機化學技術之標準有機化學技術來製備化合物。可採用用於本文中所描述之合成性轉化的替代反應條件，諸如溶劑、反應溫度、反應時間之變化以及不同化學試劑及其他反應條件。

【0126】 在一些實施例中，如流程A中所描述來製備本文中所描述之化合物。

流程A



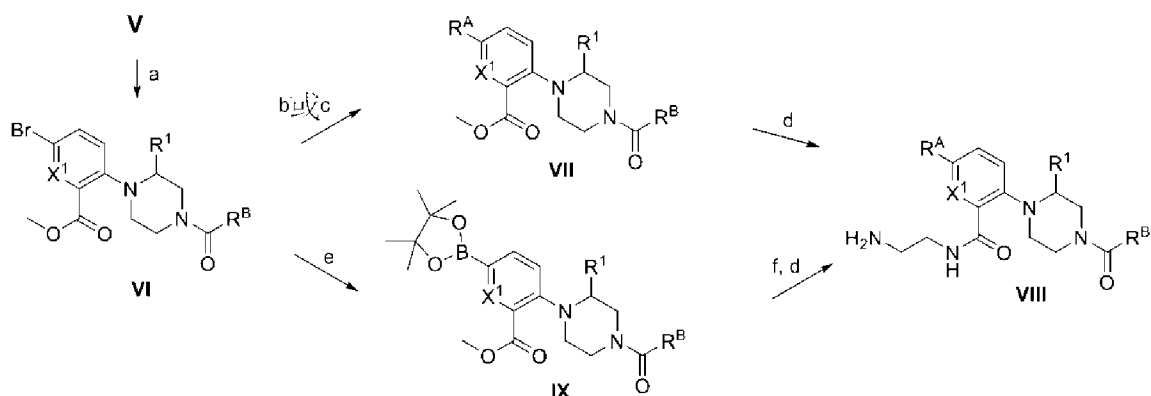
a) DMSO、Et₃N，100 °C；b) Fe、NH₄Cl、EtOH/H₂O，70 °C；c) 亞硝酸正丁酯、CuBr₂、ACN，70 °C；d) R^AB(OH)₂、Pd₂(dba)₃HCl₃、P(t-Bu)₃HBF₄、K₃PO₄、甲苯，70 °C；e) LiOH.H₂O、H₂O/MeOH/THF；f) TFA、DCM。

【0127】 藉由在諸如N,N-二異丙基乙胺之有機鹼存在之情況下加熱2-氟-5-硝基苯甲酸甲酯或2,6-二氟-3-硝基苯甲酸甲酯與單保護的經取代之哌嗪來獲得化合物I。硝基之經鐵催化還原產生芳基胺，該芳基胺隨後經由重氮(diazonium)鹽之製備及在銅(I)催化下經Br陰離子的後續置換轉化成芳基溴(II)。化合物II經歷有機金屬偶合反應，諸如與R^AB(OH)₂或其相應酯之鈴木-宮浦反應(Suzuki-Miyaura reaction)，且之後為標準水解，以

產生化合物III。化合物IV經由經鐵催化之硝基還原及苯胺的後續山德邁耳反應(Sandmeyer reaction)轉化成中間物V。可替代地，化合物V亦可獲自II之標準去除保護基。

【0128】 在一些實施例中，如流程B中所描述來製備本文中所描述之化合物。

流程B



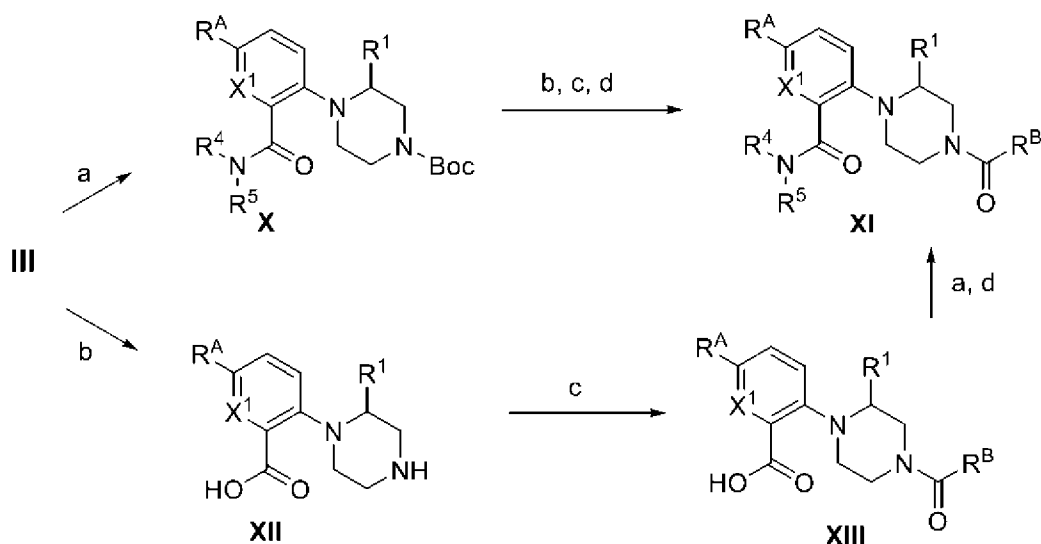
a) $R^B\text{-CO}_2\text{H}$ HATU、 Et_3N 或 $R^B\text{COCl}$ 、 Et_3N ；b) $R^A\text{B(OH)}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{HCl}_3$ 、 $\text{P}(\text{t-Bu})_3\text{HBF}_4$ 、 K_3PO_4 、甲苯， 70°C ；c) 芳基三丁基錫、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、 CuO 、DMF， 100°C ；d) IPA、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 70°C ，e) 雙(頻哪醇根基)二硼(Bis(pinacolato)diboron)、 $\text{Pd}(\text{DTBPF})\text{Cl}_2$ 、 KOAc 、二噁烷、 H_2O ， 90°C ；f) $R^A\text{-Br}$ 、 $\text{Pd}(\text{DTBPF})\text{Cl}_2$ 、 K_2CO_3 、二噁烷、 H_2O ， 80°C 。

【0129】 化合物V藉由在三乙胺或其他鹼存在之情況下使用HATU及三乙胺或醯基氯化物用活化羧酸處理來轉化成中間物VI。藉由諸如與醯酸 $R^A\text{B(OH)}_2$ 或其酯之鈴木-宮浦反應或與 $R^A\text{SnBu}_3$ 之施蒂勒(Stille)偶合的有機金屬偶合反應自芳基溴(VI)來製備化合物VII。羧酸酯(VII)至醯胺(VIII)之直接轉化藉由於極性質子溶劑中將其與二胺一起加熱來達成。可替代地，化合物VI轉化成相應醯酸酯中間物(IX)，該相應醯酸酯中間物隨

後經歷諸如與諸如 R^A -Br之芳基鹵化物之鈴木-宮浦反應的偶合反應及之後為酯轉化成醯胺以產生VIII。

【0130】 在一些實施例中，如流程C中所描述來製備本文中所描述之化合物。

流程C

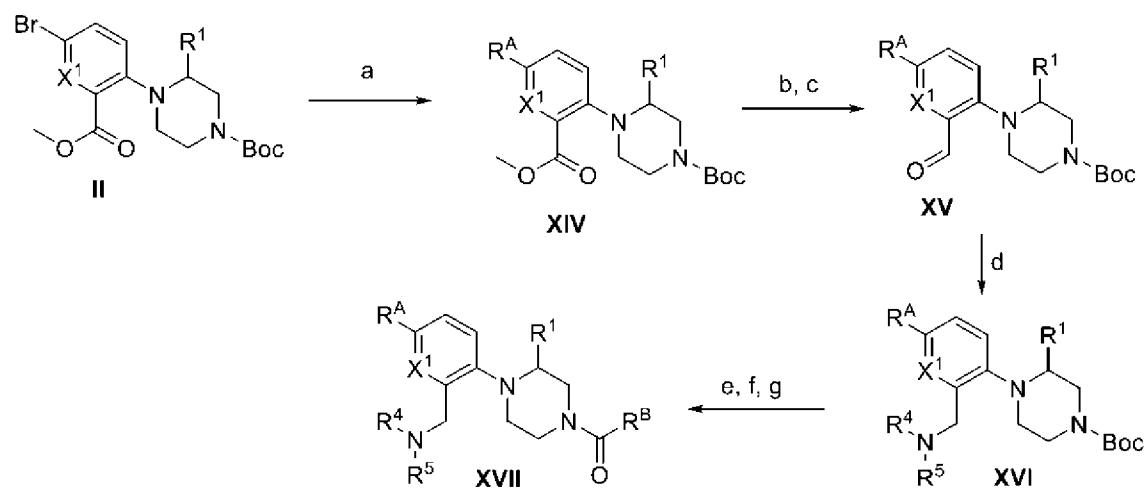


a) R^4R^5NH 、HATU、 Et_3N ；b) TFA、DCM；c) R^BCO_2H 、HATU、 Et_3N 或 R^BCOCl 、 Et_3N ；d) 去除保護基(以光學方式)。

【0131】 化合物III在HATU及三乙胺存在之情況下與胺(R^4R^5NH)反應以產生中間物X。化合物X經歷用TFA或其他酸移除Boc基團且隨後與 R^ACO_2H 或 R^ACOCl 一起形成醯胺以得到XI。若 R^4 或 R^5 含有保護基，則進行額外去除保護基步驟以產生XI。可替代地，藉由TFA進行III之去除保護基獲得的中間物XII藉由用預活化 R^BCO_2H 處理來轉化成XIII。類似地利用化合物XIII產生相應醯胺(XI)。

【0132】 在一些實施例中，如流程D中所描述來製備本文中所描述之化合物。

流程D

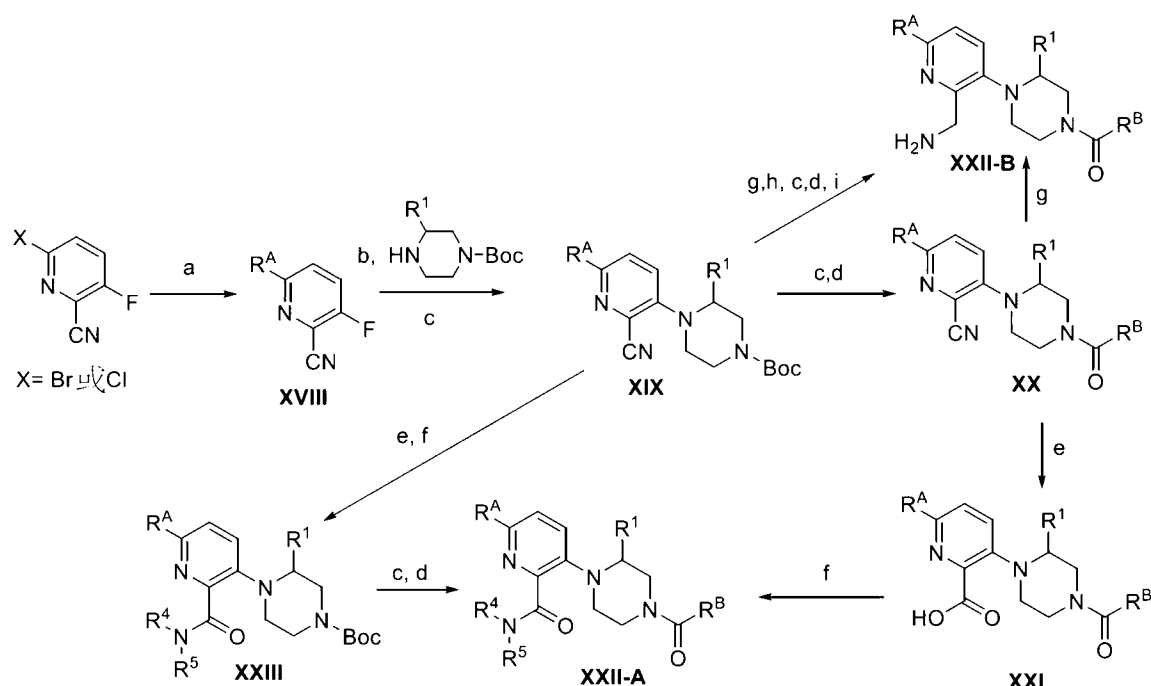


a) $R^A B(OH)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3 HCl_3$ 、 $P(t-Bu)_3 HBF_4$ 、 $K_3 PO_4$ 、甲苯， $70^\circ C$ ；b) $NaBH_4$ 、 $MeOH$ ， $50^\circ C$ ；c) IBX ；d) $R^4 R^5 NH$ 、 $NaBH(OAc)_3$ ；e) TFA 、 DCM ；f) $R^B CO_2 H$ 、 $HATU$ 、 $Et_3 N$ ；g) 去除保護基(視需要)

【0133】 化合物**II**經歷在過渡金屬催化劑存在之情況下與硼酸 $R^B B(OH)_2$ 鈴木偶合，產生中間物(**XIV**)。**XIV**上之羧酸酯使用 $NaBH_4$ 還原成醇，隨後用2-碘氧基苯甲酸氧化以得到苯甲醛**XV**，該苯甲醛與適當胺 ($R^4 R^5 NH$)及諸如 $NaBH(OAc)_3$ 之還原劑經歷還原胺化反應以得到**XVI**。後續Boc去除保護基及隨後與 $R^B CO_2 H$ 之醯胺形成產生化合物**XVII**。若 R^4 含有保護基，則進行額外去除保護基步驟以產生**XVII**。

【0134】 在一些實施例中，如流程E中所描述來製備本文中所描述之化合物。

流程E



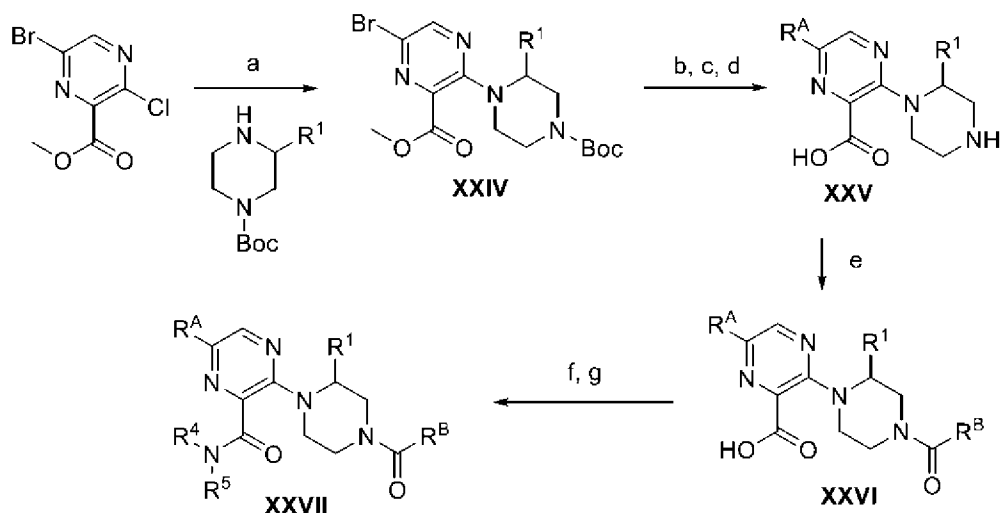
a) $R^A-B(OH)_2$ 、 $PdCl_2(t-Bu_2PPhNMe_2)_2$ 、 K_2CO_3 、二噁烷/ H_2O ；b) DMSO、DIEA， $140\text{ }^\circ\text{C}$ ；c) TFA或HCl；d) R^B-CO_2H 、HATU、 Et_3N 或 R^B-COCl 、 Et_3N ；e) KOH、 $EtOH/H_2O$ ， $100\text{ }^\circ\text{C}$ ；f) R^4R^5NH 、HATU、 Et_3N ；g) $NiCl_2$ 、 $NaBH_4$ ；h) Cbz-Cl、DIPEA DCM或CbzOSu、DCM；i) TFA， $70\text{ }^\circ\text{C}$ 。

【0135】化合物XVIII藉由與酮酸 $R^A-B(OH)_2$ 之鈴木-宮浦偶合反應或與 R^ASnBu_3 之施蒂勒偶合來製備，該化合物在諸如DIEA的有機鹼存在之情況下與單保護之經取代哌嗪反應以得到XIX。隨後，Boc基團藉由酸移除，且相應醯胺經由與 R^B-CO_2H 之標準醯胺形成反應形成以得到XX。甲腈之經鎳(II)催化還原產生苯甲胺類似物(XXII-B)。XX上之-CN用諸如KOH之較強無機鹼水解得到羧酸中間物(XXI)，該羧酸中間物藉由與 R^4R^5NH 之偶合反應轉化成化合物XXII-A。若 R^4 含有保護基，則進行額外去除保護基步驟以產生XXII。可替代地，XXII-A自XIX開始經由4步合成來製備：首先藉由將氰基水解成羧酸，隨後與 R^4R^5NH 之醯胺形成以形成XXIII，隨後移除Boc基團，且使用 R^B-CO_2H 或 R^B-COCl 以獲得XXII-

A。若 R^4 含有保護基，則實施適當的去除保護基步驟以移除保護基來產生XXII。在一些實施例中，化合物XXII-B經由自XIX之如下替代路徑來製備：在 $NiCl_2$ 存在之情況下藉由 $NaBH_4$ 還原氰基。新形成的胺隨後受Cbz基團保護。隨後移除Boc基團，之後與 $R^B CO_2H$ 進行醯胺形成。最後，藉由在熱TFA中攪拌移除Cbz基團以得到XXXII-B。

【0136】 在一些實施例中，如流程F中所描述來製備本文中所描述之化合物。

流程F



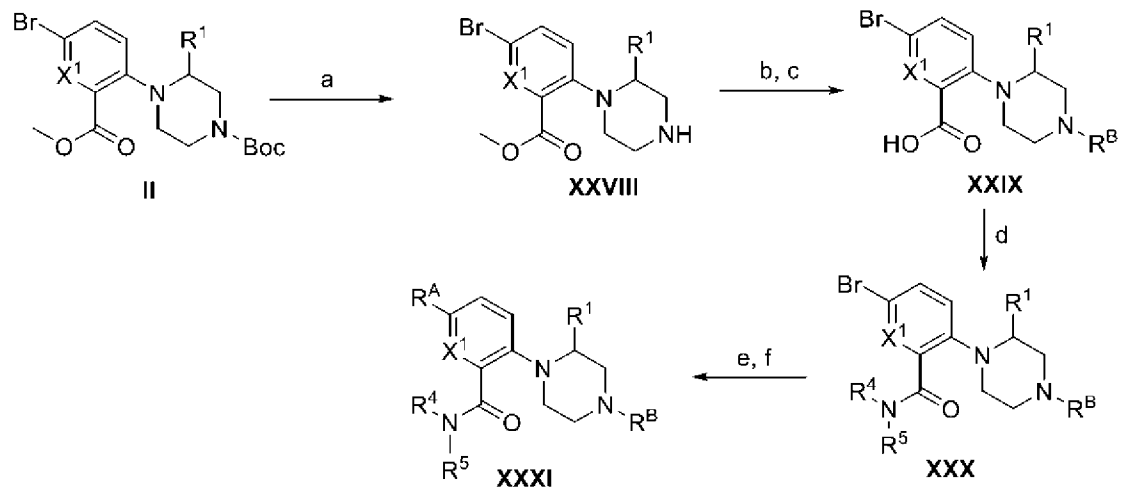
a) DMSO、DIEA， $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ ；b) $R^A B(OH)_2$ 、 $PdCl_2(t-Bu_2PPhNMe_2)_2$ 、 K_2CO_3 、二噁烷/ H_2O ， $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ；c) $LiOH \cdot H_2O$ 、 $MeOH/H_2O/THF$ ；d) TFA、DCM；e) $R^B CO_2H$ 、HATU、 Et_3N ；f) HATU、 $R^4 R^5 NH$ ；g) 去除保護基(必要時)

【0137】 加熱6-溴-3-氯吡嗪-2-甲酸甲酯及單保護之經取代哌嗪產生化合物XXIV，該化合物隨後與 $R^A B(OH)_2$ 經歷鈴木-宮浦偶合反應，且之後為酯水解成酸及標準去Boc程序以產生XXV。藉由與預活化 $R^B CO_2H$ 之偶合反應獲得XXVI，且在HATU存在之情況下與 $R^4 R^5 NH$ 之其他反應得到XXVII。若 R^4 或 R^5 含有保護基，則進行額外去除保護基步驟以產生

XXII。

【0138】 在一些實施例中，如流程G中所描述來製備本文中所描述之化合物。

流程G

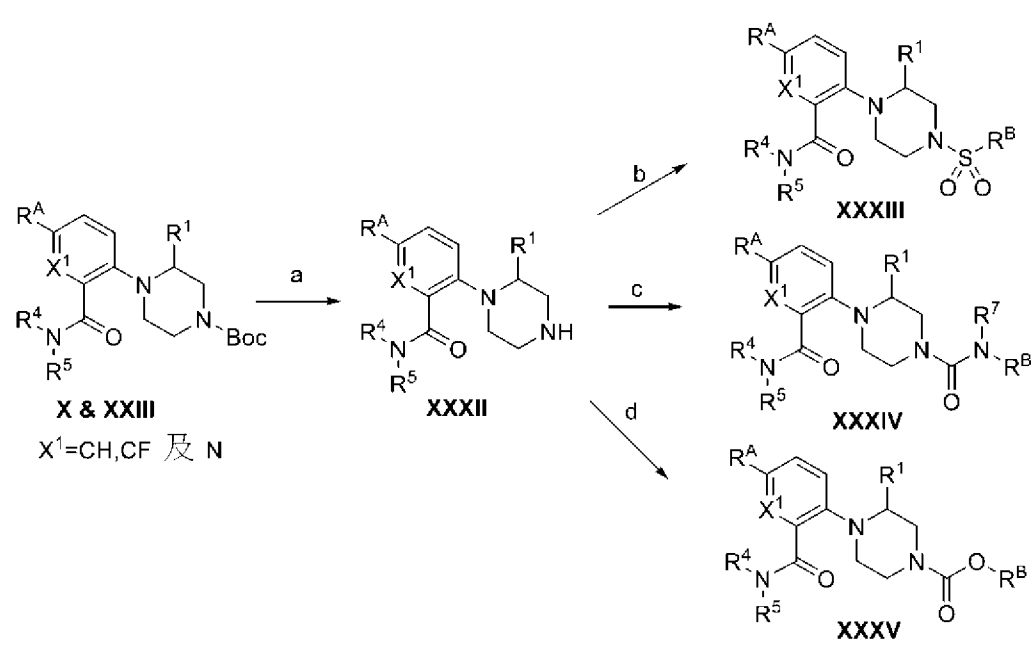


a) TFA、DCM；b) R^B-Cl (或F)、DIEA、DMSO；c) LiOH.H₂O、H₂O/MeOH/THF；d) R⁴R⁵NH、HATU、Et₃N；e) R^AB(OH)₂、Pd (II)、K₂CO₃、二噁烷/H₂O；f) 去除保護基

【0139】 移除**II**上之Boc基團以產生**XXVIII**，其用R^B-Cl或R^B-F處理且之後為酯皂化以形成**XXIX**。**XXIX**與R⁴R⁵NH之偶合反應產生**XXX**，其與硼酸R^AB(OH)₂經歷鈴木-宮浦反應以得到**XXXI**。若R⁴或R⁵在**XXXI**上含有保護基，則進行額外保護基移除。

【0140】 在一些實施例中，如流程H中所描述來製備本文中所描述之化合物。

流程H



- a) TFA ; b) $R^B SO^2 Cl$ 、 $Et_3 N$;
- c) $R^b NCO$ 或 $R^B R^7 NCO_2 Ph$ ， $Et_3 N$ 或三光氣， $Et_3 N$ ，隨後 $R^B R^7 NH$.
 $Et_3 N$ 。
- d) CDI、 $R^b OH$ 、DIEA、 Δ

【0141】 移除**X**上之Boc基團以形成**XXXII**，其在有機鹼存在之情況下與芳基磺醯氯反應以得到**XXXIII**。以類似方式，脲類似物(**XXXIV**)藉由與異氰酸酯($R^B NCO$)或反應物 $R^B R^7 CO_2 Ph$ 之反應或使**XXXII**與三光氣及隨後 $R^B R^7 NH$ 反應來製備。另外，胺基甲酸酯衍生物(**XXXV**)之高效合成藉由使**XXXII**與CDI活化醇反應來達成。若 R^4 含有保護基，則隨後在適當條件之情況下在**XXXIII**、**XXXIV**或**XXXV**上移除保護基。

【0142】 在一些實施例中，如實例中所概述來合成本文中所描述之化合物。

某些術語

【0143】 除非另外說明，否則本申請中所使用之以下術語具有下文給出之定義。術語「包括(including)」以及諸如「包括(include/includes/included)」之其他形式的使用不具限制性。本文中所使

第 141 頁(發明說明書)

用之各部分標題僅出於組織目的而不應理解為限制所描述之主題。

【0144】如本文中所使用， C_1-C_x 包括 C_1-C_2 、 C_1-C_3 C_1-C_x 。僅舉例而言，指定為「 C_1-C_6 」之基團指示部分中存在一至六個碳原子，亦即含有1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子或4個碳原子之基團。因此，僅舉例而言，「 C_1-C_4 烷基」指示在烷基中存在一至四個碳原子，亦即該烷基係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。

【0145】「烷基」係指脂族烴基。烷基為分支鏈或直鏈。在一些實施例中，「烷基」具有1至10個碳原子，亦即 C_1-C_{10} 烷基。每當出現在本文中時，諸如「1至10」之數值範圍係指所給出範圍中之各整數；例如，「1至10個碳原子」意謂烷基由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等至多且包括10個碳原子組成，但本定義亦覆蓋未指定數值範圍的術語「烷基」之存在。在一些實施例中，烷基為 C_1-C_6 烷基。在一個態樣中，烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基。典型烷基包括(但絕不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、新戊基或己基。

【0146】「伸烷基」係指二價烷基。以上提及之單價烷基中之任一者可藉由自烷基提取第二氫原子而為伸烷基。在一些實施例中，伸烷基為 C_1-C_6 伸烷基。在其他實施例中，伸烷基為 C_1-C_4 伸烷基。典型伸烷基包括(但不限於) $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 及其類似者。在一些實施例中，伸烷基為 $-CH_2-$ 。

【0147】「烷氧基」係指(烷基)O-基團，其中烷基如本文中所定義。

【0148】術語「烷基胺」係指-N(烷基)_xH_y基團，其中x為0且y為2，或其中x為1且y為1，或其中x為2且y為0。

【0149】「羧烷基」係指一個氫原子經羧基置換之烷基。在一些實施例中，羧烷基為C₁-C₄羧烷基。典型羧烷基包括(但不限於) -CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂CH₂OH及其類似者。

【0150】「胺基烷基」係指一個氫原子經胺基置換之烷基。在一些實施例中，胺基烷基為C₁-C₄胺基烷基。典型胺基烷基包括(但不限於) -CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂及其類似者。

【0151】術語「烯基」係指存在至少一個碳-碳雙鍵之烷基類型。在一個實施例中，烯基具有式-C(R)=CR₂，其中R係指烯基之剩餘部分，其可相同或不同。在一些實施例中，R為H或烷基。在一些實施例中，烯基係選自乙烯基(ethenyl) (亦即，乙烯基(vinyl))、丙烯基(亦即烯丙基)、丁烯基、戊烯基、戊二烯基及其類似者。烯基之非限制性實例包括-CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH=CHCH₃、-C(CH₃)=CHCH₃及-CH₂CH=CH₂。

【0152】術語「炔基」係指存在至少一個碳-碳參鍵之烷基類型。在一個實施例中，炔基具有式-C≡C-R，其中R係指炔基之剩餘部分。在一些實施例中，R為H或烷基。在一些實施例中，炔基係選自乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似者。炔基之非限制性實例包括-C≡CH、-C≡CCH₃、-C≡CCH₂CH₃、-CH₂C≡CH。

【0153】術語「雜烷基」係指烷基之一或多個骨架原子係選自除碳外之例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫或其組合的原子之烷基。雜

烷基在雜烷基之碳原子處附接至分子之其餘部分。在一個態樣中，雜烷基為C₁-C₆雜烷基。

【0154】 術語「芳族」係指具有非定域 π 電子系統之平面環，該系統含有 $4n+2$ π 個電子，其中 n 為整數。術語「芳族」包括碳環芳基(「芳基」，例如苯基)及雜環芳基(或「雜芳基」或「雜芳族」)(例如吡啶)兩者。該術語包括單環或稠合環多環(亦即，共用相鄰碳原子對之環)基團。

【0155】 術語「碳環(carbocyclic)」或「碳環(carbocycle)」係指形成環之主鏈之原子全部為碳原子的環或環系統。該術語由此將碳環與環主鏈含有至少一個與碳不同之原子的「雜環」環或「雜環」區分開。在一些實施例中，碳環為單環碳環或雙環碳環。在一些實施例中，碳環為單環碳環。碳環為非芳族或芳族。非芳族碳環為飽和或部分不飽和的。在一些實施例中，碳環為雙環碳環。在一些實施例中，雙環碳環之兩個環中之至少一者為芳族的。在一些實施例中，雙環碳環之兩個環均為芳族的。碳環包括芳基及環烷基。

【0156】 如本文中所使用，術語「芳基」係指形成環之原子中之各者為碳原子的芳環。在一個態樣中，芳基為苯基或萘基。在一些實施例中，芳基為苯基。在一些實施例中，芳基為苯基、萘基、茛烷基、茛基或四氫萘基。在一些實施例中，芳基為C₆-C₁₀芳基。取決於結構，芳基為單價基或二價基(亦即，伸芳基)。

【0157】 術語「環烷基」係指單環、雙環或多環脂族、非芳族基團，其中形成環之原子(亦即骨架原子)中之各者為碳原子。在一些實施例中，環烷基為螺環或橋連化合物。在一些實施例中，環烷基視情況與芳環稠合，且附接點處於並非芳環碳原子之碳處。環烷基包括具有3至10個環

原子之基團。在一些實施例中，環烷基係選自環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、螺[2.2]戊基、降萘基、降萘烯基、雙環[1.1.1]戊基、金剛烷基、十氫萘基或7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基。在一些實施例中，環烷基為C₃-C₆環烷基。在一些實施例中，環烷基為單環環烷基。單環環烷基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環環烷基包括例如金剛烷基、降萘基(亦即，雙環[2.2.1]庚基)、降萘烯基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基及其類似者。

【0158】 術語「鹵基」，或替代地，「鹵素」或「鹵化物」意謂氟、氯、溴或碘。在一些實施例中，鹵基為氟、氯或溴。

【0159】 術語「氟烷基」係指一或多個氫原子經氟原子置換之烷基。在一個態樣中，氟烷基為C₁-C₆氟烷基。

【0160】 術語「雜環(heterocycle)」或「雜環(heterocyclic)」係指在環中含有一至四個雜原子之雜芳環(亦稱為雜芳基)及雜環烷基環，其中環中之各雜原子係選自O、S及N，其中各雜環基在其環系統中具有3至10個原子，且其限制條件為任何環不含兩個相鄰O或S原子。非芳族雜環基(亦稱為雜環烷基)包括在其環系統中具有3至10個原子之環，且芳族雜環基包括在其環系統中具有5至10個原子之環。雜環基包括苯并稠合環系統。非芳族雜環基之實例為吡咯啉基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、噁唑啉酮基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、吡啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、硫氧雜環己烷基、哌嗪基、氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、高哌啶基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、二氮呋基、氮噻呋基、1,2,3,6-四氫吡

啖基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、吲哚啉基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊環基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫噻基、二氫噻吩基、吡唑啖基、咪唑啉基、咪唑啖基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、3H-吲哚基、吲哚啉-2-酮基、異吲哚啉-1-酮基、異吲哚啉-1,3-二酮基、3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮基、3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮基、異吲哚啉-1,3-二亞硫醯基(dithionyl)、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮基及喹嗪基。芳族雜環基之實例為吡啖基、咪唑基、嘧啖基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吡啉基、吲唑基、吲哚嗪基、酞嗪基、噻嗪基、三嗪基、異吲哚基、喋啖基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咕基、苯并呋咕基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基及呋喃并吡啖基。前述基團在可能之情況下為C-附接(或C-鍵聯的)或N-附接的。舉例而言，衍生自吡咯之基團包括吡咯-1-基(N-附接)或吡咯-3-基(C-附接)兩者。另外，衍生自咪唑之基團包括咪唑-1-基或咪唑-3-基(皆為N-附接)或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(均為C-附接)。雜環基包括苯并稠合環系統。非芳族雜環視情況經一個或兩個側氧基(=O)部分取代，諸如吡咯啖-2-酮。在一些實施例中，雙環雜環之兩個環中之至少一者為芳族的。在一些實施例中，雙環雜環之兩個環均為芳族的。

【0161】 術語「雜芳基」或替代地「雜芳族」係指包括選自氮、氧及硫之一或多個環雜原子之芳基。雜芳基之說明性實例包括單環雜芳基及雙環雜芳基。單環雜芳基包括吡啖基、咪唑基、嘧啖基、吡唑基、三唑

基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、噻嗪基、三嗪基、噁二唑基、噻二唑基及呋咕基。單環雜芳基包括吡啶、吡咯、苯并呋喃、苯并噻吩、吲唑、苯并咪唑、嘌呤、喹啉、喹啶、異喹啶、吡啶、酞嗪、喹啶、喹啶、1,8-噻啶及噻啶。在一些實施例中，雜芳基在環中含有0至4個N原子。在一些實施例中，雜芳基在環中含有1至4個N原子。在一些實施例中，雜芳基在環中含有0至4個N原子、0至1個O原子及0至1個S原子。在一些實施例中，雜芳基在環中含有1至4個N原子、0至1個O原子及0至1個S原子。在一些實施例中，雜芳基為C₁-C₉雜芳基。在一些實施例中，單環雜芳基為C₁-C₅雜芳基。在一些實施例中，單環雜芳基為5員或6員雜芳基。在一些實施例中，雙環雜芳基為C₆-C₉雜芳基。

【0162】 「雜環烷基」係指包括選自氮、氧及硫之至少一個雜原子的環烷基。在一些實施例中，雜環烷基與芳基或雜芳基稠合。在一些實施例中，雜環烷基為噁唑啉酮基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、哌啶基、嗎啶基、硫代嗎啶基、哌嗪基、哌啶-2-酮基、吡咯啉-2,5-二亞硫醯基、吡咯啉-2,5-二酮基、吡咯啉酮基、咪唑啉基、咪唑啉-2-酮基或噻唑啉-2-酮基。術語雜環烷基亦包括碳水化合物之所有環形式，其包括(但不限於)單醣、雙醣及寡醣。在一個態樣中，雜環烷基為C₂-C₁₀雜環烷基。在另一個態樣中，雜環烷基為C₄-C₁₀雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基在環中含有0至2個N原子。在一些實施例中，雜環烷基在環中含有0至2個N原子、0至2個O原子及0至1個S原子。

【0163】 術語「鍵」或「單鍵」係指在藉由鍵接合之原子視為較大

子結構之一部分時兩個原子或兩個部分之間的化學鍵。在一個態樣中，在本文中所描述的基團為一鍵時，所參考基團不存在，由此使得在剩餘經鑑別之基團之間形成一鍵。

【0164】術語「部分」係指分子之特定片段或官能基。化學部分為嵌入或附加至分子之通常公認之化學實體。

【0165】術語「視情況經取代」或「經取代」意謂所參考基團視情況經單獨且獨立地選自以下之一或多個額外基團取代：鹵素、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)N(烷基)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(烷基)、-S(=O)₂N(烷基)₂、烷基、環烷基、氟烷基、雜烷基、烷氧基、氟烷氧基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷及芳基砷。在一些其他實施例中，視情況選用之取代基係獨立地選自：鹵素、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)N(烷基)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(烷基)、-S(=O)₂N(烷基)₂、烷基、環烷基、氟烷基、雜烷基、烷氧基、氟烷氧基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷及芳基砷。在一些其他實施例中，視情況選用之取代基係獨立地選自：鹵素、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₄烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₄烷基)、-C(=O)N(C₁-C₄烷基)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(C₁-C₄烷基)、-S(=O)₂N(C₁-C₄烷基)₂、C₁-C₄烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₄氟烷基、C₁-C₄雜烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄氟烷氧基、-SC₁-C₄烷基、-S(=O)C₁-C₄烷基及-S(=O)₂C₁-C₄烷基。在一些其他實施例中，

視情況選用之取代基係獨立地選自：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{環烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{雜環烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{氟烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{雜烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{氟烷氧基}$ 、 $-\text{SC}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 及 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 。在一些實施例中，視情況選用之取代基係獨立地選自：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{OCF}_3$ 。在一些實施例中，經取代之基團經前述基團中之一或兩者取代。在一些實施例中，脂族碳原子(非環狀或環狀)上的視情況選用之取代基包括側氧基($=\text{O}$)。

【0166】 如本文中所使用，相對於調配物、組合物或成分之術語「可接受」意謂對所治療之個體的整體健康不具有持續有害作用。

【0167】 如本文中所使用，術語「調節」意謂與目標直接地或間接地相互作用以便改變目標之活性，僅舉例而言，包括增強目標之活性、抑制目標之活性、限制目標之活性或延伸目標之活性。

【0168】 如本文中所使用，術語「調節劑」係指與目標直接地或間接地相互作用之分子。相互作用包括(但不限於)促效劑、部分促效劑、反向促效劑、拮抗劑、降解劑或其組合之相互作用。在一些實施例中，調節劑為促效劑。

【0169】 如本文中所使用，術語「投與(administer/administering/administration)」及其類似術語係指可用於實現將化合物或組合物遞送至所需生物作用位點的方法。此等方法包括(但不限於)經口途徑、十二指腸

內途徑、腸胃外注射(包括靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內、血管內或輸注)、局部及直腸投與。熟習此項技術者熟悉本文中所描述之化合物及方法可採用之投與技術。在一些實施例中，經口投與本文中所描述之化合物及組合物。

【0170】 如本文中所使用，術語「共同投與」或其類似者意謂涵蓋向單個患者投與所選擇的治療劑且意欲包括以相同或不同投與途徑或同時或不同時投與試劑之治療方案。

【0171】 如本文中所使用，術語「有效量」或「治療有效量」係指將在一定程度上減輕所治療之疾病或病狀的症狀中之一或多者的所投與之試劑或化合物之有效量。結果包括減輕及/或緩解疾病之病徵、症狀或病因或生物系統之任何其他所需改變。舉例而言，用於治療用途之「有效量」為使疾病症狀在臨床上顯著減少所需之包含如本文中所揭示的化合物之組合物的量。使用諸如劑量遞增研究之技術來視情況確定任何個體情況之適當「有效」量。

【0172】 如本文中所使用，術語「增強(enhance/enhancing)」意謂增加或延長所需作用之效能或持續時間。因此，關於增強治療劑之作用，術語「增強」係指增加或延長其他治療劑對系統之作用的效能或持續時間之能力。如本文中所使用，「增強有效量」係指足以增強另一治療劑在所需系統中之作用的量。

【0173】 如本文中所使用，術語「醫藥組合」意謂由混合或組合多於一種活性成分所產生之產物且包括活性成分之固定及不固定組合兩者。術語「固定組合」意謂例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的活性成分及輔劑以單一實體或劑量之形式同時向患者投與。術語「非固定組

合」意謂例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的活性成分及輔劑以單獨實體同時、並行或依序向患者投與，無特定間隔時間限制，其中此投與在患者體內提供兩種化合物之有效含量。後者亦適用於混合物療法，例如投與三種或更多種活性成分。

【0174】 術語「製品」及「套組」作為同義語使用。

【0175】 術語「個體」或「患者」涵蓋哺乳動物。哺乳動物之實例包括(但不限於)哺乳動物類別之任何成員：人類、非人類靈長類動物(諸如黑猩猩及其他猿類及猴類物種)；農畜，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，諸如兔、狗及貓；實驗室動物，包括嚙齒動物，諸如大鼠、小鼠及天竺鼠，及其類似者。在一個態樣中，哺乳動物為人類。

【0176】 如本文中所使用，術語「治療(treat/treating/treatment)」包括預防性及/或治療性地緩解、緩和或改善疾病或病狀之至少一種症狀；預防額外症狀；抑制疾病或病狀，例如遏制疾病或病狀之發展；減輕疾病或病狀；致使疾病或病症消退；減輕由疾病或病狀引起的病狀；或使疾病或病狀之症狀停止。

醫藥組合物

【0177】 在一些實施例中，將本文中所描述之化合物調配成醫藥組合物。以習知方式使用便於加工活性化合物之一或多種醫藥學上可接受之非活性成分將醫藥組合物調配成醫藥學上所使用的製劑。恰當調配物視所選擇之投與途徑而定。本文中所描述之醫藥組合物之概述可見於例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania

1975；Lieberman, H.A.及Lachman, L.編，Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版(Lippincott Williams & Wilkins 1999)，此揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0178】 在一些實施例中，單獨或以醫藥組合物形式與醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑組合投與本文中所描述之化合物。本文中所描述之化合物及組合物之投與可藉由使得化合物能夠遞送至作用位點之任何方法來實現。此等方法包括(但不限於)經由以下進行遞送：腸胃途徑(包括經口、胃或十二指腸飼管、直腸栓劑及直腸灌腸劑)、腸胃外途徑(注射或輸注，包括動脈內、心內、皮內、十二指腸內、髓內、肌肉內、骨內、腹膜內、鞘內、血管內、靜脈內、玻璃體內、硬膜外及皮下)、吸入、經皮、經黏膜、舌下、經頰及局部(包括上表皮、真皮、灌腸劑、滴眼劑、滴耳劑、鼻內、經陰道)投與，但最適合之途徑可視例如接受者之病狀及病症而定。僅舉例而言，本文中所描述之化合物可藉由例如在手術期間局部輸注、局部施用諸如乳膏或軟膏、注射、導管或植入來局部投與至需要治療之區域。亦可藉由在患病組織或器官之位點處直接注射來進行投與。

【0179】 在一些實施例中，適用於經口投與之醫藥組合物如下呈現：以離散單位形式，諸如膠囊、扁囊劑或錠劑，各自含有預定量之活性成分；以粉末或顆粒形式；以水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液形式；或呈水包油液體乳液或油包水液體乳液形式。在一些實施例中，活性成分以大丸劑、舐劑或糊劑形式呈現。

【0180】 可經口使用之醫藥組合物包括錠劑、由明膠製成之配合插

入型膠囊(push-fit capsule)以及由明膠及諸如甘油或山梨糖醇的塑化劑製成之軟密封膠囊。錠劑可藉由視情況與一或多種輔助成分一起壓縮或模製來製得。經壓縮錠劑可藉由在適合機器中壓縮呈自由流動形式(諸如粉末或顆粒)之視情況與黏合劑、惰性稀釋劑或潤滑劑、表面活性劑或分散劑混合的活性成分來製備。經模製錠劑可藉由使經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物在適合機器中模製來製得。在一些實施例中，錠劑經包覆包衣或刻痕且經調配以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。用於經口投與之所有調配物均應呈適用於此投與之劑量。配合插入型膠囊可含有與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石或硬脂酸鎂的潤滑劑以及視情況選用之穩定劑混合的活性成分。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇之適合液體中。在一些實施例中，添加穩定劑。糖衣藥丸芯具有適合包衣。出於此目的，可使用濃縮糖溶液，其可視情況含有阿拉伯膠、滑石、聚乙炔基吡咯啉酮、卡波莫凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液及適合有機溶劑或溶劑混合物。染料或顏料可添加至錠劑或糖衣藥丸包衣中以用於標識或表徵活性化合物劑量之不同組合。

【0181】 在一些實施例中，醫藥組合物經調配以藉由注射(例如藉由快速注射或連續輸注)進行腸胃外投與。注射用調配物可以單位劑型與添加的防腐劑呈現於例如安瓿或多劑量容器中。組合物可採取諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式，且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑的調配劑。組合物可存在於例如密封之安瓿及小瓶之單位劑量或多劑量容器中，且在即將使用之前可以粉末形式或在僅需要添加無菌液體載劑(例如生理鹽水或無菌無熱原質之水)的冷凍乾燥(凍乾)條件下儲

存。即用型注射溶液及懸浮液可由先前已描述種類之無菌散劑、顆粒及錠劑製備。

【0182】 用於腸胃外投與之醫藥組合物包括可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預期接受者之血液等張之溶質的活性化合物之水性及非水性(油性)無菌注射溶液；及可包括懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。適合親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油，諸如芝麻油；或合成性脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或三酸甘油酯；或脂質體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液的黏度之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或聚葡萄糖。視情況，懸浮液亦可含有適合穩定劑或增加化合物之溶解性以允許製備高度濃縮溶液之試劑。

【0183】 醫藥組合物亦可調配為儲槽式製劑。此類長效調配物可藉由植入(例如皮下或肌肉內植入)或藉由肌肉內注射來投與。因此，舉例而言，化合物可與適合聚合或疏水性材料(例如調配成於可接受之油中的乳液)或離子交換樹脂調配，或調配成微溶性衍生物，例如調配成微溶性鹽。

【0184】 對於經頰或舌下投與，組合物可採取以習知方式調配之錠劑、口含錠、片劑或凝膠形式。此類組合物可包含在可口基質(諸如蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍)中之活性成分。

【0185】 醫藥組合物可局部投與，亦即藉由非全身性投與。此包括將本發明化合物外部應用至表皮或頰腔且將此化合物滴入耳、眼及鼻中，以使得該化合物不顯著進入血流。相比而言，全身性投與係指經口、靜脈內、腹膜內及肌肉內投與。

【0186】 適用於局部投與之醫藥組合物包括適用於穿透皮膚至發炎

位點之液體或半液體製劑，諸如凝膠、搽劑、洗劑、乳膏、軟膏或糊劑及適用於投與至眼、耳或鼻之滴劑。對於局部投與而言，按調配物之重量計，活性成分可佔0.001%至10% w/w，例如1%至2%。

【0187】 用於藉由吸入投與之醫藥組合物宜藉由吹藥器、噴霧器加壓封裝或遞送氣溶膠噴霧之其他適宜手段來遞送。加壓封裝可包含適合之推進劑，諸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合之氣體。在加壓氣溶膠之情況下，劑量單位可藉由設置遞送所計量之量的閥來確定。可替代地，對於藉由吸入或吹入之投與，醫藥製劑可採取乾粉組合物形式，例如化合物與適合粉末基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。粉末組合物可以單位劑型呈現於例如膠囊、藥筒、明膠或泡殼封裝中，粉末可憑藉吸入器或吹藥器自其投與。

【0188】 應理解，除上文所特別提及之成分之外，本文中所描述之化合物及組合物可包括考慮到所論述之調配物類型之此項技術中習知的其他試劑，例如適用於經口投與之彼等化合物及組合物可包括調味劑。

給藥方法及治療方案

【0189】 在一個實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製備治療將受益於調節黑皮質素受體活性的哺乳動物之疾病或病狀的藥劑。用於治療需要此治療之哺乳動物之本文中所描述的疾病或病狀中之任一者的方法涉及向該哺乳動物以治療有效量投與包括至少一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、活性代謝物、前藥或醫藥學上可接受之溶劑化合物的醫藥組合物。

【0190】 在某些實施例中，投與含有本文中所描述之化合物之組合物以用於防治性及/或治療性治療。在某些治療應用中，組合物以足以治

癒或至少部分遏制疾病或病狀之症狀中之至少一者的量投與至已經患有疾病或病狀之患者。對此用途有效之量將取決於疾病或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之反應以及治療醫師之判斷。治療有效量視情況藉由包括(但不限於)劑量遞增及/或劑量範圍臨床試驗之方法來確定。

【0191】 在防治性應用中，含有本文中所描述之化合物的組合物投與至對特定疾病、病症或病狀敏感或以其他方式處於特定疾病、病症或病狀風險之患者。此量定義為「防治有效量或劑量」。在此用途中，確切量亦取決於患者之健康狀況、體重及其類似者。在用於患者時，針對此用途之有效量將取決於疾病、病症或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況及對藥物之反應以及治療醫師之判斷。在一個態樣中，防治性治療包括向先前經歷待治療疾病之至少一種症狀且當前處於緩解中之哺乳動物投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物，以便預防疾病或病狀的症狀之反覆。

【0192】 在其中病患之病狀並未改善之某些實施例中，根據醫生的判斷，化合物之投與為長期投與，亦即持續較長時段，包括患者生命之整個持續時間，以便改善或以其他方式控制或限制患者之疾病或病狀的症狀。

【0193】 一旦患者之病狀出現改善，則在必要時投與維持劑量。隨後，在特定實施例中，根據症狀減少投與之劑量或頻率或兩者，達至保持改善之疾病、病症或病狀的程度。然而，在某些實施例中，患者需要長期間歇性治療以防任何症狀復發。

【0194】 對應於此量之給定試劑的量視諸如特定化合物、疾病病狀

及其嚴重程度、需要治療之個體或宿主之屬性(例如體重、性別)的因素而變化，但仍根據圍繞包括以下之情況的特定情形來確定：例如所投與之特定試劑、投與途徑、所治療的病狀及所治療之個體或宿主。

【0195】 然而，一般而言，用於成人治療之劑量通常介於每天0.01 mg至2000 mg之範圍內。在一個實施例中，所需劑量宜以單次劑量或同時或以適當間隔投與之分次劑量(例如以每天兩次、三次、四次或更多次子劑量)呈現。

【0196】 在一個實施例中，適合於本文中所描述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的每日劑量為每公斤體重約0.01至約50 mg。在一些實施例中，基於關於個體治療方案之許多變數，劑型中活性物的每日劑量或量低於或高於本文中所指示之範圍。在各種實施例中，每日劑量及單位劑量取決於許多變數而改變，該等變數包括(但不限於)所使用的化合物之活性、待治療之疾病或病狀、投與模式、個別個體的需求、所治療之疾病或病狀之嚴重程度及醫師之判斷。

【0197】 此類治療方案之毒性及治療作用藉由標準醫藥程序在細胞培養物或實驗動物中來確定，包括(但不限於) LD₅₀及ED₅₀之確定。毒性與治療作用之間的劑量比為治療指數且其表示為LD₅₀與ED₅₀之間的比率。在某些實施例中，在調配用於包括人類之哺乳動物的治療學上有效之每日劑量範圍及/或治療學上有效的單位劑量中使用獲自細胞培養分析及動物研究之資料。在一些實施例中，本文中所描述之化合物之每日劑量處於包括具有最小毒性的ED₅₀之循環濃度的範圍內。在某些實施例中，視所用劑型及所採用之投與途徑而定，每日劑量範圍及/或單位劑量在此範圍內變化。

【0198】 前述態樣中之任一者為將有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽進行以下的其他實施例：(a)向哺乳動物全身性投與；及/或(b)向哺乳動物經口投與；及/或(c)向哺乳動物經靜脈內投與；及/或(d)藉由注射向哺乳動物投與；及/或(e)向哺乳動物局部投與；及/或(f)向哺乳動物非全身性或局部投與。

【0199】 前述態樣中之任一者為包含單次投與有效量之化合物的其他實施例，其包括(i)一日一次投與化合物；或(ii)在一天內向哺乳動物投與化合物多次的其他實施例。

【0200】 前述態樣中之任一者為包含多次投與有效量之化合物的其他實施例，其包括(i)連續地或間歇地投與呈單次劑量之化合物；(ii)多次投與之間的時間為每6小時；(iii)每8小時向哺乳動物投與化合物；(iv)每12小時向哺乳動物投與化合物；(v)每24小時向哺乳動物投與化合物之其他實施例。在其他或替代實施例中，該方法包含藥物假期，其中將化合物之投與暫時暫停或將所投與之化合物的劑量暫時降低；在藥物假期結束時，恢復化合物之投予。在一個實施例中，藥物假期之長度在2天至1年間變化。

組合治療

【0201】 在某些情況下，適合投與至少一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種其他治療劑。

【0202】 在一個實施例中，本文中所描述之化合物中之一者的治療效果藉由投與佐劑來增強(亦即佐劑本身具有最小治療效益，但與另一治療劑組合，增強了對患者之整體治療效益)。或者，在一些實施例中，患者所經歷之效益藉由投與本文中所描述的化合物中之一者與亦具有治療效

益之另一試劑(其亦包括治療方案)而增加。

【0203】 在一個特定實施例中，將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與第二治療劑共同投與，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及第二治療劑調節所治療的疾病、病症或病狀之不同態樣，由此提供與單獨投與任一治療劑相比更佳之整體效益。

【0204】 在任何情況下，不論所治療之疾病、病症或病狀如何，患者所經歷之整體效益均簡單地為兩種治療劑相加，或患者經歷協同效益。

【0205】 對於本文中所描述之組合療法，共同投與化合物之劑量視所用的共同藥物之類型、所用之特定藥物、所治療的疾病或病狀等等而變化。在額外實施例中，在與一或多種其他治療劑共同投與時，本文中所提供之化合物與一或多種其他治療劑同時或連續投與。

【0206】 在組合療法中，多種治療劑(其中之一者為本文中所描述的化合物中之一者)以任何次序或甚至同時投與。若同時投與，則多種治療劑僅舉例而言以單一統一形式或以多種形式(例如以單一丸劑或以兩種單獨丸劑)提供。

【0207】 式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及組合療法在疾病或病狀出現之前、期間或之後投與，且投與含有化合物之組合物的時序不同。因此，在一個實施例中，將本文中所描述之化合物用作防治性的，且向傾向於顯現病狀或疾病之個體連續投與以便預防疾病或病狀出現。在另一個實施例中，在症狀發作期間或在症狀發作之後儘快向個體投與化合物及組合物。在特定實施例中，在偵測到或懷疑疾病或病狀發作之後在可行之情況下儘快投與本文中所描述之化合物，且持續治療疾病所需之時長。在一些實施例中，治療所需之時長不同，且治療時長經調節以適合各個體

之特定需求。

【0208】 縮寫：

DIEA：N,N-二異丙基乙胺；

DMSO：二甲亞砜；

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ：肆(三苯基膦)鈀(0)

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ：[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)；

CuI ：碘化銅(I)；

TBAF：氟化四正丁基銨；

$\text{P}(\text{t-Bu})_3$ ：三-第三丁基膦；

HBF_4 ：四氟硼酸；

DBU：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯；

Prep-HPLC：製備型高效液相層析；

TFA：三氟乙酸；

CH_3CN 、 MeCN 或 ACN ：乙腈；

MeOD ：氘化甲醇；

CDCl_3 ：氘化氯仿；

DME：1,2-二甲氧基乙烷；

DMF：N,N-二甲基甲酰胺；

DCM：二氯甲烷；

H_2O ：水；

KOAc：乙酸鉀；

NaOAc：乙酸鈉；

Cs_2CO_3 ：碳酸銨；

P-TsOH：對甲苯磺酸；

NaNO₂：亞硝酸鈉；

THF：四氫呋喃；

NBS：N-溴代丁二醯亞胺；

Br₂：溴；

AgF：氟化銀；

LiAlH₄：氫化鋁鋸；

IBX：2-碘氧基苯甲酸；

TEA：三甲胺；

DMAP：N,N-二甲基吡啶-4-胺；

HOBt：羥基苯并三唑；

EDCI：1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺；

Pd(PPh₃)₂Cl₂：雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)；

PdAMphos或Pd(amphos)Cl₂或：雙(二-第三丁基(4-二甲胺基苯基)膦)二氯化鈀(II)；

Pd(DTBPF)Cl₂：[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)；

cc：管柱層析；

rt：室溫；

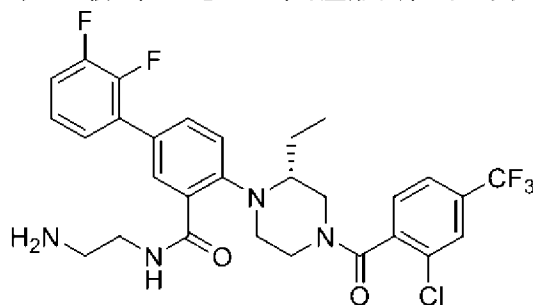
h：一或多個小時。

實例

【0209】 以下實例僅出於說明之目的而提供，且不限制本文中所提供的申請專利範圍之範疇。

化合物之合成

實例1：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2',3'-二氟-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺(化合物1-1)



【0210】 步驟1-1，(3R)-3-乙基-4-[2-(甲氧基羰基)-4-硝苯基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備：在40 mL圓底燒瓶中置放2-氟-5-硝基苯甲酸甲酯(2.2 g，0.01 mmol，1.2當量)、(3R)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.0 g，9.33 mmol)、TEA (2.8 g，0.03 mmol，3.0當量)及DMSO (20 mL)。將所得溶液在100℃下攪拌2 h且冷卻至rt。反應物用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱用乙酸乙酯/石油醚(1:3)溶離來純化。獲得3.3 g (90%)標題化合物呈棕色油狀。LCMS (M+H)⁺: 394.2。

【0211】 步驟1-2，2-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-硝基苯甲酸甲酯之製備：(3R)-3-乙基-4-[2-(甲氧基羰基)-4-硝苯基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.3 g，8.39 mmol)於TFA (3 mL)/DCM (6 mL)中之溶液在30℃下攪拌2小時。所得混合物在真空下濃縮。如此產生3.3 g (97%)呈褐色油狀物之標題化合物。LCMS (M+H)⁺: 294.1。

【0212】 步驟1-3，(3R)-4-[4-溴-2-(甲氧基羰基)苯基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備：將2-氯-4-(三氟甲基)苯甲酸(860 mg，3.83 mmol，1.2當量)及HATU (1.46 g，3.83 mmol，1.2當量)溶解於DMF (20 mL)中。在rt下攪拌5 min之後，所得溶液用2-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-

硝基苯甲酸甲酯三氟乙酸鹽(1.3 g, 3.19 mmol)及DIEA (1.23 g, 9.57 mmol, 3.0當量)處理。反應物在室溫下攪拌1 h, 用水(50 mL)稀釋, 且用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2 × 50 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離來純化。獲得呈黃色油狀之1.8 g (83%)標題化合物。LCMS (M+H)⁺: 500.1。

【0213】 步驟1-4, 5-胺基-2-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]苯甲酸酯之製備: 在40 mL圓底燒瓶中置放2-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-硝基苯甲酸甲酯(1.8 g, 3.60 mmol)、Fe (1 g, 18.00 mmol, 5.0當量)、NH₄Cl (963 mg, 18.00 mmol, 5.0當量)及EtOH (20 mL)/H₂O (4 mL)。將所得溶液在70°C下攪拌1 h且冷卻至rt。反應物用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 × 60 mL)萃取。經合併之有機層經乾燥且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離來純化。分離呈黃色油狀之1.1 g (65%)標題化合物。LCMS (M+H)⁺: 470.1。

【0214】 步驟1-5, 5-溴-2-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]苯甲酸甲酯之製備: 在40 mL圓底燒瓶中置放CuBr₂ (1.31 g, 5.85 mmol, 2.5當量)、亞硝酸正丁酯(482 mg, 4.68 mmol, 2.0當量)及ACN (20 mL)。所得溶液在0°C下攪拌5 min且在0°C下逐滴用5-胺基-2-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]苯甲酸甲酯(1.1 g, 2.34 mmol)於ACN (5 mL)中之溶液處理。所得溶液在50°C下攪拌1 h。反應混合物冷卻至rt且用水(50 mL)稀釋。將所得溶液用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。經合併之有機層經乾燥且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠

管柱用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離來純化。分離呈淺黃色油狀之520 mg (42%)標題化合物。LCMS (M+H)⁺: 533.0。

【0215】 步驟1-6，4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2',3'-二氟-[1,1'-聯苯基]-3-甲酸甲酯之製備：在8 mL壓力管容器中置放5-溴-2-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]苯甲酸甲酯(30 mg, 0.06 mmol)、2,3-二氟苯基硼酸(13.3 mg, 0.08 mmol)、Pd₂(dba)₃CHCl₃ (5.8 mg, 0.01 mmol)、P(t-Bu)₃.HBF₄ (1.6 mg, 0.01 mmol)、K₃PO₄ (35.8 mg, 0.17 mmol)及甲苯/H₂O (1 mL/0.1 mL)。將所得溶液用N₂脫氣5 min，密封，且在70°C下於油浴中攪拌2小時。所得混合物冷卻至rt且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上用乙酸乙酯/石油醚(1:3)溶離，產生20 mg (63%)標題化合物。LCMS (M+H)⁺: 567.1。

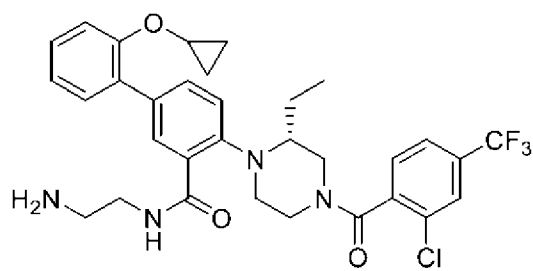
【0216】 步驟1-7，N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2',3'-二氟-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺之製備：在8 mL壓力管容器中置放4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2',3'-二氟-[1,1'-聯苯基]-3-甲酸甲酯 (20 mg, 0.04 mmol)、乙烷-1,2-二胺(0.5 mL)及IPA (0.5 mL)。將所得溶液密封且在70°C下攪拌16小時。所得混合物冷卻至rt且在真空下濃縮。殘餘物藉由Prep-HPLC在以下條件下純化：SunFire Prep C18 OBD管柱；移動相，相A：水(0.05% TFA)；相B：ACN (在6 min內30%至多45%)；流動速率：20 mL/min；偵測器，220及254 nm，產生7.4 mg (30%)標題化合物。LCMS (M+H)⁺: 595.2。

【0217】 以下化合物類似於**實例1**用適當取代反應劑及受質在不同

步驟下來製備。一些實例可能需要額外官能基轉化以在芳基環上引入適當取代基。

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-2	589.1
1-3	603.1
1-4	577.2
1-5	593.2
1-6	593.2
1-7	584.2
1-8	573.2
1-9	611.1
1-10	603.2
1-11	617.2
1-12	617.3
1-13	575.2
1-16	603.2
1-22	588.2
1-23	617.3
1-28	601.2
1-29	601.2
1-30	560.2
1-31	560.2
1-34	604.3

實例2：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-環丙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺(化合物1-14)



【0218】 步驟2-1，2-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯之製備：在用氮氣之惰性氛圍淨化且維持的8 mL壓力管容器中置放來自實例1步驟1-5之5-溴-2-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]苯甲酸甲酯(250 mg，0.47 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二

氧硼啉-2-基)-1,3,2-二氧硼啉(178 mg, 0.70 mmol)、Pd(DTBPF)Cl₂ (25 mg, 0.04 mmol)、KOAc (138 mg, 1.4 mmol)及二噁烷(5 mL)。將所得溶液用N₂脫氣10 min, 密封, 且在90°C下於油浴中攪拌3 h。所得混合物冷卻至rt且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上用乙酸乙酯/石油醚(1:3)溶離。此產生120 mg (44%)標題化合物。LCMS (M+H)⁺: 581.2。

【0219】 步驟2-2, 4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-環丙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲酸甲酯之製備: 在8 mL壓力管容器中置放2-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸酯(43 mg, 0.07 mmol)、1-溴-2-環丙氧基苯(28 mg, 0.13 mmol)、Pd(DTBPF)Cl₂ (2 mg, 0.003 mmol)、K₂CO₃ (20 mg, 0.14 mmol)及二噁烷/H₂O (2 mL/0.2 mL)。將所得溶液用N₂脫氣10 min, 密封, 且在90°C下於油浴中攪拌2 h。反應混合物冷卻至rt且在真空下濃縮。殘餘物藉由prep-TLC用乙酸乙酯/石油醚(1:3)來純化, 產生25 mg (57%)標題化合物。LCMS (M+H)⁺: 587.0。

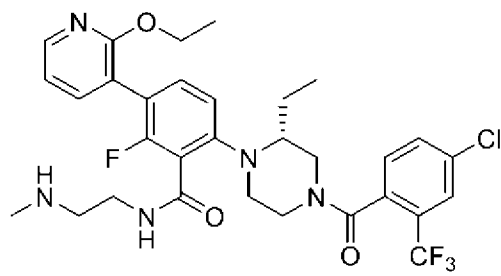
【0220】 步驟2-3, N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-環丙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺之製備: 在8 mL壓力管容器中置放4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-環丙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲酸甲酯(25 mg, 0.04 mmol)、乙烷-1,2-二胺(2 mL)及IPA (2 mL)。將所得溶液密封且在70°C下攪拌16 h。所得混合物冷卻至rt且在真空下濃縮。殘餘物藉由Prep-HPLC在以下條件下純化: SunFire Prep C18 OBD管柱; 移動相, 相A: 水(0.05% TFA); 相B: ACN (在6 min內21%至多38%); 流動速率: 20 mL/min; 偵測器, 220及254 nm, 產生10.7 mg (34%)標題化合物。LCMS

(M+H)⁺: 615.2。

【0221】 以下化合物類似於**實例2**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備：

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-32	604.2
1-33	604.2
1-35	604.2

實例3：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺(化合物**1-95**)



【0222】 步驟3-1，(3R)-3-乙基-4-[3-氟-2-(甲氧基羰基)-4-硝苯基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備：向第三丁基-(3R)-3-乙基哌嗪-1-甲酸酯(555 mg，2.59 mmol)及2,6-二氟-3-硝基苯甲酸甲酯(843 mg，3.89 mmol)於DMSO (2 mL)中之溶液中添加DIEA (0.90 mL，5.2 mmol)。混合物在130℃下加熱1 h。混合物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈淡棕黃色膠狀之標題化合物(813 mg，76%產率)。LCMS (M+H)⁺: 412.3。

【0223】 步驟3-2，(3R)-4-[4-胺基-3-氟-2-(甲氧基羰基)苯基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備：向(3R)-3-乙基-4-[3-氟-2-(甲氧基羰基)-4-硝苯基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(813 mg，1.98 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (213 mg，0.0941 mmol)及NH₄Cl (1.188 g，18.83 mmol)。混合物在80℃加熱20 min。經由矽藻土過濾混合物，且濾液經濃縮且藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈紅棕色膠狀之標題化合物(612 mg，81%產率)。LCMS (M+H)⁺: 382.3。

【0224】 步驟3-3，(3*R*)-4-[4-溴-3-氟-2-(甲氧基羰基)苯基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備：在氮氣下向(3*R*)-4-[4-胺基-3-氟-2-(甲氧基羰基)苯基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(612 mg，1.60 mmol)於MeCN (10 mL)中之溶液中添加CuBr₂ (197 mg，0.882 mmol)及90%亞硝酸第三丁酯(0.24 mL，1.8 mmol)。混合物在70℃加熱30 min。混合物用冰水淬滅且用 DCM(3×)萃取。經合併之有機層用飽和NaHCO₃ (水溶液)洗滌，濃縮，且藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈棕色膠狀之標題化合物(267 mg，0.600 mmol，38%產率)。LCMS (M+H)⁺: 445.2。

【0225】 步驟3-4，(3*R*)-4-[4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-3-氟-2-(甲氧基羰基)苯基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備：向(3*R*)-4-[4-溴-3-氟-2-(甲氧基羰基)苯基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(267 mg，0.600 mmol)、(2-乙氧基吡啶-3-基)酮酸(150 mg，0.900 mmol)、Pd[*t*-Bu₂P(4-NMe₂C₆H₄)]₂Cl₂) (42.5 mg，0.0600 mmol)及K₂CO₃ (249 mg，1.80 mmol)於密封管中之混合物中添加二噁烷(4 mL)及H₂O (0.4 mL)。所得溶液用N₂ (g)脫氣10 min，密封，且在100℃下攪拌30 min。反應物用額外(2-乙氧基吡啶-3-基)酮酸(37.8 mg，0.226 mmol)、Pd[*t*-Bu₂P(4-NMe₂C₆H₄)]₂Cl₂) (13.4 mg，0.0189 mmol)及K₂CO₃ (78.3 mg，0.567 mmol)處理且在100℃下攪拌額外30 min。混合物經濃縮且藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈棕色膠狀之標題化合物(255 mg，87%產率)。LCMS (M+H)⁺: 488.4。

【0226】 步驟3-5，6-[(2*R*)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲酸之製備：向(3*R*)-4-[4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-3-氟-2-(甲氧基羰基)苯基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(255

mg, 0.523 mmol)於THF/MeOH/H₂O (4.5/1.5/1.5 mL)中之溶液中添加LiOH·H₂O (220 mg, 5.24 mmol)。混合物在60°C下加熱隔夜。完成約50%的反應。在添加額外LiOH·H₂O (220 mg, 5.24 mmol)之後，混合物在70°C下繼續加熱2天。在移除揮發性溶劑之後，水性殘餘物用冰水稀釋且用1N HCl (水溶液)酸化至pH為4。固體藉由真空過濾收集且乾燥，得到呈褐色固體狀之標題化合物(239 mg, 97%產率)。LCMS (M+H)⁺: 474.2。

【0227】 步驟3-6，3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2*R*)-2-乙基哌嗪-1-基]-2-氟苯甲酸二鹽酸鹽之製備：向6-[(2*R*)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲酸(100 mg, 0.211 mmol)於DCM (0.3 mL)中之溶液中添加含4N HCl之二噁烷(0.30 mL, 1.2 mmol)。混合物在rt下攪拌1小時。傾析溶液，且殘餘物用DCM (3×)沖洗且在真空下乾燥，得到呈中等棕色固體狀之標題化合物。LCMS (M+H)⁺: 374.3。

【0228】 步驟3-7，6-[(2*R*)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲酸之製備：向4-氯-2-(三氟甲基)苯甲酸(94.9 mg, 0.423 mmol)及HATU (145 mg, 0.381 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加DIEA (0.073 mL, 0.42 mmol)。在rt下攪拌5 min之後，將所得溶液添加至3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2*R*)-2-乙基哌嗪-1-基]-2-氟苯甲酸二鹽酸鹽(0.211 mmol)及DIEA (0.11 mL, 0.42mmol)於DMF (0.2 mL)中之溶液。混合物在RT下攪拌10 min。反應物直接藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(69.8 mg, 57%產率)。LCMS (M+H)⁺: 580.3。

【0229】 步驟3-8，*N*-[2-({6-[(2*R*)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯基}甲醯胺基)乙基]-*N*-甲基胺基甲酸第三丁酯之製備：向6-[(2*R*)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲酸(35.0 mg，0.06 mmol)及HATU (34.4 mg，0.091 mmol)於DMF (0.2 mL)中之溶液中添加DIEA (0.021 mL，0.12 mmol)。在rt下攪拌5 min之後，反應物用*N*-(2-胺乙基)-*N*-甲基胺基甲酸第三丁酯(21.0 mg，0.121 mmol)處理且在rt下攪拌5 min。混合物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(35.6 mg，80%產率)。LCMS (M+H)⁺: 736.4。

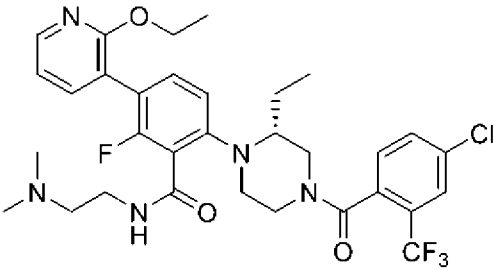
【0230】 步驟3-9，6-[(2*R*)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-*N*-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺之製備：向*N*-[2-({6-[(2*R*)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯基}甲醯胺基)乙基]-*N*-甲基胺基甲酸第三丁酯(35.6 mg，0.0484 mmol)於DCM (0.1 mL)中之溶液中添加含4*N* HCl之二噁烷中(0.10 mL，0.40 mmol)。混合物在rt下攪拌10 min。傾析溶液，且殘餘物用DCM (3×)沖洗且在真空下乾燥。產物之HCl鹽用飽和NaHCO₃ (水溶液)濕磨且乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(24.6 mg，80%產率)。LCMS (M+H)⁺: 636.3。

【0231】 以下化合物類似於**實例3**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備。一些實例可能需要額外官能基轉化以在芳基環上引入適當取代基。在一些實例中，可能不需要最終去除保護基步驟：

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-15	569.2
1-19	617.2
1-20	616.2
1-21	630.2

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-25	603.3
1-45	630.4
1-46	618.3
1-48	644.5
1-49	658.5
1-69	622.3
1-92	630.5
1-97	630.5
1-98	644.5
1-99	644.5
1-100	644.4
1-102	630.6
1-108	644.4
1-109	660.2
1-112	648.3
1-123	648.4
1-124	662.3
1-138	660.3
1-198	634.3
1-199	662.3
1-200	648.4
1-201	662.3
1-202	630.4
1-203	644.5
1-204	648.5
3-5	604.2
3-6	590.3
1-216	630.5
1-217	659.2

實例4：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺(化合物1-173)



【0232】 步驟4-1，(3R)-4-(2-{[2-(二甲胺基)乙基]胺甲醯基}-4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-3-氟苯基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備：向來自實例3步驟3-5的6-[(2R)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲酸(1.000 g，2.111 mmol)及HATU (963 mg，

2.53 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加DIEA (0.92 mL, 5.3 mmol)。在RT下攪拌5 min之後，所得溶液用(2-胺乙基)二甲胺(0.35 mL, 3.1 mmol)處理且在rt下攪拌10 min。反應物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(973.7 mg, 85%產率)。LCMS (M+H)⁺: 544.4。

【0233】 步驟4-2，*N*-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2*R*)-2-乙基哌嗪-1-基]-2-氟苯甲醯胺三鹽酸鹽之製備：向(3*R*)-4-(2-{[2-(二甲胺基)乙基]胺甲醯基}-4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-3-氟苯基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(973.7 mg, 1.791 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加含4N HCl之二噁烷(2.3 mL, 9.2 mmol)。混合物在rt下攪拌2小時。反應物用額外含4N HCl之二噁烷(2.0 mL, 8.0 mmol)處理且繼續攪拌2小時。傾析溶液，且殘餘物用DCM (3×)沖洗且在真空下乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物。LCMS (M+H)⁺: 444.3。

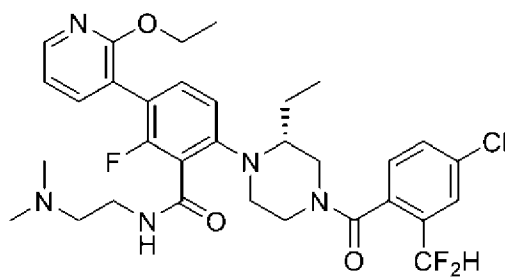
【0234】 步驟4-3，6-[(2*R*)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-*N*-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺之製備：向4-氯-2-(三氟甲基)苯甲酸(40.6 mg, 0.181 mmol)及HATU (61.9 mg, 0.163 mmol)於DMF (0.2 mL)中之溶液中添加DIEA (0.047 mL, 0.27 mmol)。在rt下攪拌5 min之後，將所得溶液添加至*N*-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2*R*)-2-乙基哌嗪-1-基]-2-氟苯甲醯胺三鹽酸鹽(40.0 mg, 0.0723 mmol)及DIEA (0.110 mL, 0.631 mmol)於DMF (0.2 mL)中之溶液中。在rt下攪拌10 min之後，反應物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(35.3 mg, 75%產率)。LCMS (M+H)⁺: 650.3。

【0235】 以下化合物類似於**實例4**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備。一些實例可能需要額外官能基轉化以在芳基環上引入適當取代基。在一些實例中，在最終步驟中需要額外去除保護基：

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-37	604.4
1-38	554.2
1-39	597.3
1-42	570.2
1-43	550.2
1-47	632.4
1-53	571.2
1-54	566.3
1-55	561.2
1-58	588.3
1-59	584.0
1-60	530.3
1-61	605.3
1-62	570.4
1-63	542.4
1-71	590.3
1-72	648.3
1-73	598.2
1-74	603.4
1-76	614.4
1-77	531.5
1-78	534.3
1-79	550.3
1-80	546.3
1-81	558.4
1-82	580.3
1-86	531.4
1-87	550.3
1-88	556.4
1-89	555.5
1-91	605.4
1-96	586.2
1-105	656.4
1-106	614.4
1-107	613.4
1-110	594.3
1-111	632.3
1-113	582.2
1-114	620.4
1-117	561.3
1-118	589.4
1-119	600.2

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-120	640.4
1-121	602.5
1-122	614.4
1-126	586.3
1-127	614.3
1-129	614.3
1-130	613.3
1-131	614.3
1-133	597.4
1-134	631.5
1-142	587.3
1-143	626.5
1-144	621.5
1-145	586.3
1-146	614.3
1-147	591.4
1-153	593.2
1-154	627.2
1-155	632.4
1-156	602.4
1-157	627.4
1-159	601.3
1-160	560.4
1-161	603.3
1-162	617.4
1-163	632.3
1-164	633.3
1-165	647.3
1-166	633.3
1-168	646.4
1-174	634.4
1-175	641.4
1-179	616.3
1-186	607.1
1-191	605.3
1-192	585.2
1-193	571.2
1-228	644.5
1-229	662.2
1-270	659.4
1-271	645.5

實例5：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺(化合物1-184)



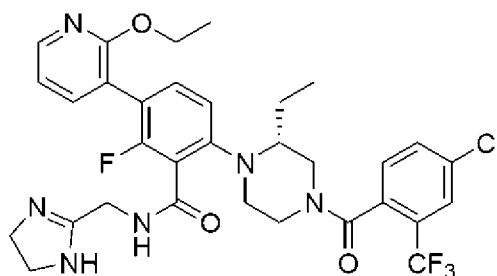
【0236】 步驟5-1，4-氯-2-(二氟甲基)苯甲酸之製備：向4-氯-2-甲基苯甲酸(0.460 g，2.70 mmol)、選擇性氟試劑(Selectfluor) (2.697 g，7.612 mmol)及 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0.365 g，1.53 mmol)於密封管中之混合物中添加MeCN (2 mL)及水(2 mL)。使 N_2 (g)鼓泡，且隨後在氮氣下將混合物冷卻至 -78°C ，且添加 AgNO_3 (51.8 mg，0.305 mmol)。在添加之後，混合物在氮氣下升溫至室溫且隨後在 80°C 下加熱3小時，經由矽藻土過濾且用EtOAc沖洗。濾液用飽和 NaHCO_3 (水溶液) (3×25 mL)洗滌。經合併之鹼性水溶液用1N HCl (水溶液)酸化至pH為2-3且用EtOAc (2 $\times$)萃取。經合併之有機層經濃縮且藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(128.8 mg，23%產率)。

【0237】 步驟5-2，6-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺之製備：向4-氯-2-(二氟甲基)苯甲酸(37.3 mg，0.181 mmol)及HATU (61.9 mg，0.163 mmol)於DMF (0.2 mL)中之溶液中添加DIEA (0.047 mL，0.27 mmol)。在rt下攪拌5 min之後，將所得溶液添加至來自**實例4**步驟4-2的N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-2-氟苯甲醯胺三鹽酸鹽(43.0 mg，0.0778 mmol)及DIEA (0.110 mL，0.631 mmol)於DMF (0.2 mL)中之溶液中。混合物在rt下攪拌10 min。混合物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(20.6 mg，0.0326 mmol，41.9%產率)。LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 632.3。

【0238】 以下化合物類似於**實例5**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備。在一些實例中，在最終步驟中需要額外去除保護基：

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-128	600.4
1-176	616.5
1-177	602.5
1-183	618.6
1-189	614.4
1-190	630.6
1-210	615.4
1-213	601.4

實例6：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺(化合物**1-188**)

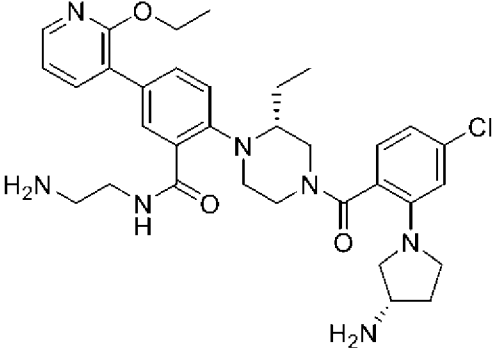


【0239】 步驟6-1，6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺之製備：向來自**實例3**步驟3-7的6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲酸(48 mg，0.082 mmol)於ACN (1 mL)中之溶液中添加HATU (31 mg，0.082 mmol)及Et₃N (17 μL，0.12 mmol)。在rt下攪拌5 min之後，所得溶液用使用含Et₃N (34 μL，0.24 mmol)之ACN (1 mL)預中和之(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲胺二鹽酸鹽(14 mg，0.081 mmol)處理。反應物在rt下攪拌20 min，用DCM稀釋，且用H₂O及鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥並濃縮。殘餘物根據用DCM/MeOH (100/0至85/15)溶離之矽膠管柱層析純化以得到標題化合物(21 mg，39%)。LCMS (M+H)⁺: 661.2。

【0240】 以下化合物類似於**實例6**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備：

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-64	652.4
1-65	652.4
1-66	652.4
1-70	638.2
1-83	641.4
1-84	655.6
1-93	655.1
1-116	673.4
1-125	643.4
1-132	641.3
1-139	656.6
1-140	630.6
1-141	649.5
1-170	657.5
1-178	627.3
1-182	645.4
1-219	675.2
1-224	640.3
1-226	644.5
1-227	658.4
1-234	670.4

實例7： N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-4-氯苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺(化合物1-57)



【0241】 步驟7-1，2-[(3S)-3-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}吡咯啉-1-基]-4-氯苯甲酸之製備：在15 mL壓力管容器中置放4-氯-2-氟苯甲酸甲酯(80 mg，0.42 mmol)、吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯(118 mg，0.63 mmol)及DIEA (0.11 mL，0.63 mmol)於DMSO (2 mL)中之溶液。所得溶液在140℃下於油浴中攪拌2.5小時。藉由LCMS監測反應進展。所得混合

物冷卻至rt且根據用0.1% TFA-ACN/0.1% TFA-H₂O之C18逆相管柱層析純化以得到2-[(3S)-3-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}吡咯啉-1-基]-4-氯苯甲酸甲酯(150 mg, 100%)。LCMS (M+H)⁺: 355.3。

在25 mL圓底燒瓶中置放2-[(3S)-3-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}吡咯啉-1-基]-4-氯苯甲酸甲酯(150 mg, 0.42 mmol)於H₂O/MeOH/THF (0.6/0.6/1.8 mL)中之溶液。所得溶液用LiOH單水合物(170 mg, 4.2 mmol)處理且在70°C下攪拌隔夜。反應物冷卻至rt, 濃縮且隨後用H₂O(約2 mL)稀釋。所得溶液用1N-HCl酸化, 且隨後用EtOAc (2×)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌, 乾燥, 並濃縮, 得到2-[(3S)-3-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}吡咯啉-1-基]-4-氯苯甲酸(110 mg, 82%)。LCMS (M+H)⁺: 341.1。

【0242】 步驟7-2, N-[2-({2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}吡咯啉-1-基]-4-氯苯甲酰基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯基}甲酰胺基)乙基]胺基甲酸苯甲酯之製備: 在10 mL圓底燒瓶中置放2-[(3S)-3-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}吡咯啉-1-基]-4-氯苯甲酸(25 mg, 0.073 mmol)於ACN (1.0 mL)中之溶液。溶液用HATU (30 mg, 0.079 mmol)及Et₃N (11 µL, 0.079 mmol)處理。在攪拌5 min之後, 所得溶液用N-(2-{[5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]苯基]甲酰胺基}乙基)胺基甲酸苯甲酯(40 mg, 0.073 mmol)處理且在rt下攪拌20 min。所得混合物直接根據用0.1% TFA-ACN/0.1% TFA-H₂O之C18逆相管柱層析純化以得到N-[2-({2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}吡咯啉-1-基]-4-氯苯甲酰基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯基}甲酰胺基)乙基]胺基甲酸苯甲酯(30 mg, 48%)。LCMS (M+H)⁺:

854.5。

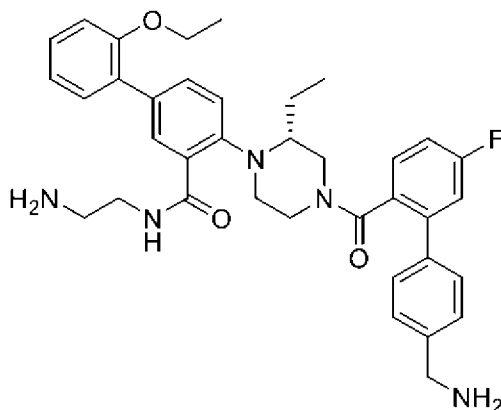
【0243】 步驟7-3，N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-4-氯苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺之製備：N-[2-({2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-[(第三丁氧基)羰基]胺基}吡咯啉-1-基]-4-氯苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯基}甲醯胺基)乙基]胺基甲酸苯甲酯(28 mg，0.032 mmol)及催化量之苯硫基甲烷(1至2滴)於TFA (0.5 mL)中之溶液在60℃下攪拌30 min。反應物冷卻至rt並濃縮。殘餘物根據用0.1% TFA-ACN/0.1% TFA-H₂O之C18逆相管柱層析純化以得到N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-4-氯苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺(13 mg，65%)。LCMS (M+H)⁺: 620.5。

【0244】 以下化合物類似於實例7用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備。一些實例可能需要額外官能基轉化以在芳基環上引入適當取代基。在一些實例中，在最終步驟中不需要酸催化之去除保護基：

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-40	634.3
1-41	634.2
1-50	668.3
1-51	618.3
1-52	634.3
1-56	618.4
1-67	614.4
1-68	628.6
1-90	646.5
1-94	640.3
1-101	644.6
1-103	644.7
1-104	614.4
1-115	674.4
1-148	618.6
1-180	694.5
1-197	680.4

實例8：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[4'-(胺甲基)-5-氟-[1,1'-聯苯基]-2-羰

基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺(化合物1-17)



【0245】 步驟8-1，N-[2-({4-[(2R)-4-(2-溴-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基}甲醯胺基)乙基]胺基甲酸苯甲酯之製備：在10 mL圓底燒瓶中置放2-溴-4-氟苯甲酸(40 mg，0.18 mmol)於ACN (2.0 mL)中之溶液。溶液用HATU (76 mg，0.2 mmol)及Et₃N (36 μL，0.27 mmol)處理。在攪拌5 min之後，所得溶液用N-[2-({2'-乙氧基-4-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-[1,1'-聯苯基]-3-基}甲醯胺基)乙基]胺基甲酸苯甲酯三氟乙酸鹽(120 mg，0.18 mmol)處理且在rt下攪拌20 min。所得混合物直接根據用0.1% TFA-ACN/0.1% TFA-H₂O溶離之C18逆相管柱層析純化以得到N-[2-({4-[(2R)-4-(2-溴-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基}甲醯胺基)乙基]胺基甲酸苯甲酯(54 mg，41%)。LCMS (M+H)⁺: 731.5。

【0246】 步驟8-2，N-[2-({4-[(2R)-4-[4'-({[(第三丁氧基)羰基]胺基}甲基)-5-氟-[1,1'-聯苯基]-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基}甲醯胺基)乙基]胺基甲酸苯甲酯之製備：在15 mL壓力管容器中置放N-[2-({4-[(2R)-4-(2-溴-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基}甲醯胺基)乙基]胺基甲酸苯甲酯(50 mg，0.068 mmol)、[4-({[(第三丁氧基)羰基]胺基}甲基)苯基]酮酸(35 mg，0.14 mmol)、PdCl₂(t-Bu₂PPhNMe₂)₂ (5 mg，0.007 mmol)、K₂CO₃ (19 mg，

0.14 mmol)及二噁烷/H₂O (2 mL/0.2 mL)。所得溶液用N₂脫氣5 min且隨後用蓋帽密封。反應物在85℃下於油浴中攪拌2小時。所得混合物冷卻至rt，用EtOAc稀釋，且用1N-HCl及鹽水洗滌。有機層經無水MgSO₄乾燥並濃縮。殘餘物根據用0.1% TFA-ACN/0.1% TFA-H₂O溶離之C18逆相管柱層析純化以得到N-[2-({4-[(2R)-4-[4'-({[(第三丁氧基)羰基]胺基}甲基)-5-氟-[1,1'-聯苯基]-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基}甲醯胺基)乙基]胺基甲酸苯甲酯(43 mg，74%)。LCMS (M+H)⁺: 858.8。

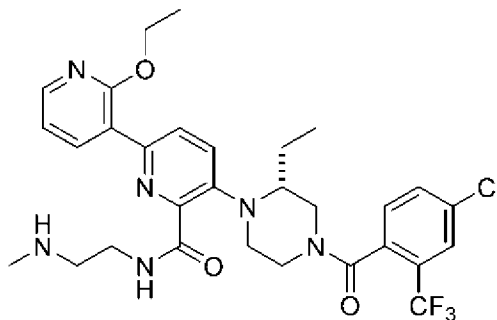
【0247】 步驟8-3，N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[4'-(胺甲基)-5-氟-[1,1'-聯苯基]-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺之製備：N-[2-({4-[(2R)-4-[4'-({[(第三丁氧基)羰基]胺基}甲基)-5-氟-[1,1'-聯苯基]-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基}甲醯胺基)乙基]胺基甲酸苯甲酯(43 mg，0.050 mmol)及催化量之苯硫基甲烷(1至2滴)於TFA (0.5 mL)中之溶液在60℃下攪拌30 min。反應物冷卻至rt並濃縮。殘餘物根據用0.1% TFA-ACN/0.1% TFA-H₂O溶離之C18逆相管柱層析純化以得到N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[4'-(胺甲基)-5-氟-[1,1'-聯苯基]-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺(22 mg，71%)。LCMS (M+H)⁺: 624.4。

【0248】 以下化合物類似於**實例8**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備。一些實例可能需要-CN還原以在最終步驟中引入苯甲胺：

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-18	620.5
1-24	606.3
1-26	624.4
1-27	638.5
1-36	625.6
1-44	639.4

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-75	612.3
1-85	612.4

實例9. 5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺(化合物1-135)



【0249】 步驟9-1，2'-乙氧基-5-氟-[2,3'-聯吡啶]-6-甲腈之製備：
向6-溴-3-氟吡啶-2-甲腈及6-氯-3-氟吡啶-2-甲腈之混合物(4:1比率，1.0當量，1.0 mmol，200 mg)於二噁烷(4 mL)中之溶液中添加Pd(Amphos)Cl₂ (0.025當量，0.025 mmol，18 mg)、2-乙氧基吡啶-3-基胺(2.0當量，2.0 mmol，334mg)、K₂CO₃ (2.2當量，2.2 mmol，304 mg)及水(0.4 mL)。所得溶液用氮氣淨化且在100℃下加熱1 h。LCMS展示起始材料之完全消耗及所需產物之形成。此反應在類似條件下以5.0 mmol規模重複。此等兩個批次之反應混合物經合併，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。剩餘殘餘物藉由用EtOAc/己烷(0-50%)溶離之矽膠層析純化以得到1.7 g (> 100%)含有未鑑別的雜質之所需產物。LCMS (M+H)⁺ = 244.1。

【0250】 步驟9-2，(3R)-4-{6-氟基-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-基}-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備：向2'-乙氧基-5-氟-[2,3'-聯吡啶]-6-甲腈(1.0當量，6.0 mmol，1.7 g)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加(3R)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.5當量，9.0 mmol，1.9 g)及DIEA (2.0當

量，12 mmol，2.0 mL)。所得溶液用氮氣淨化且在140℃下加熱2天。LCMS展示所需產物形成但Boc保護基經部分損耗。因此，反應物冷卻至rt且隨後添加DIPEA (2.0當量，12 mmol，2.0 mL)及二碳酸二第三丁酯(2.0當量，12 mmol，2.75 mmol)且攪拌1 h。隨後反應溶液用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由用MeCN/水(5-100%)溶離之C18逆相管柱層析純化。純溶離份經合併，用飽和NaHCO₃中和，且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層經MgSO₄乾燥，濃縮，且在高真空下乾燥以得到1.20 g (46%)所需產物。LCMS (M+H)⁺ = 438.3。

【0251】 步驟9-3，2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲腈三氟乙酸鹽之製備：向(3R)-4-{6-氰基-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-基}-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.0當量，0.73 mmol，320 mg)於DCM (3.0 mL)中之溶液中添加TFA (1.0 mL)。所得混合物在環境溫度下攪拌1 h。反應物在真空下濃縮以得到呈TFA鹽形式之粗產物(560 mg)。此材料不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (M+H)⁺ = 338.4。

【0252】 步驟9-4，5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲腈之製備：向2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲腈三氟乙酸鹽(560 mg粗物質，0.73 mmol)於DMF (3.0 mL)中之溶液中添加DIEA (1.06 mL，4.38 mmol，6.0當量)、HATU (570 mg，1.5 mmol，2.0當量)及2-三氟甲基-4-氯苯甲酸(224 mg，1.0 mmol，1.35當量)。所得混合物在rt下攪拌10 min，且LCMS展示起始材料之完全消耗。反應溶液用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由用EtOAc/

己烷(0-50%)溶離之矽膠層析純化以得到230 mg (58%)所需產物。LCMS $(M+H)^+ = 544.3$ 。

【0253】 步驟9-5，5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲酸之製備：向5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲腈(27 mg, 0.05 mmol)於EtOH (0.25 mL)中之溶液中添加KOH (85%, 28 mg, 0.50 mmol, 10當量)及水(0.25 mL)。所得混合物在100°C下加熱隔夜。反應混合物冷卻至rt，用乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和NaHSO₄ (5.0 mL)及鹽水洗滌，乾燥並濃縮以得到26 mg粗標題化合物。此材料不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS $(M+H)^+ = 563.3$ 。

【0254】 步驟9-6，N-[2-({5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲醯胺基)乙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁酯之製備：向5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲酸(26 mg, 0.05 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加DIEA (0.10 mL, 0.55 mmol, 11當量)、HATU (38 mg, 0.10 mmol, 2.0當量)及1-boc-1-甲基乙二胺(19 mg, 0.10 mmol, 2.0當量)。所得混合物在環境溫度下攪拌0.5 h。粗反應溶液藉由用MeCN/水(5-100%)溶離之C18逆相管柱層析純化。純溶離份經合併，用飽和NaHCO₃及NaCl中和，用乙酸乙酯萃取且經MgSO₄乾燥。有機層經濃縮且在高真空下乾燥以得到15 mg (47%)所需產物。LCMS $(M+H)^+ = 719.3$ 。

【0255】 步驟9-7，5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺之製

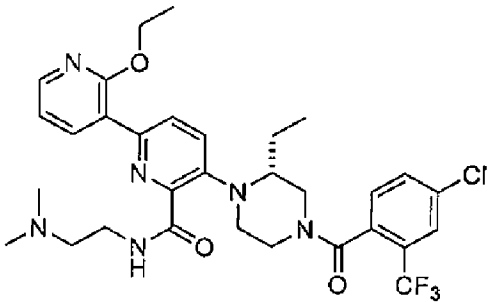
備：向N-[2-({5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲醯胺基)乙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁酯 (15 mg，0.021 mmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加TFA (0.2 mL)。所得混合物在環境溫度下攪拌0.5 h。反應物經濃縮且藉由用MeCN/水(5-60%)溶離之C18逆相管柱層析純化。純溶離份經合併，用飽和NaHCO₃及NaCl中和，用乙酸乙酯萃取且經MgSO₄乾燥。有機層經濃縮且在高真空下乾燥以得到9 mg (70%)所需產物。LCMS (M+H)⁺ = 619.4。

【0256】 以下化合物類似於**實例9**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備。一些實例可能需要額外官能基轉化以在芳基環上引入適當取代基。在一些實例中，在最終步驟中不需要額外去除保護基。

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-136	602.6
1-137	629.6
1-149	632.3
1-151	631.4
1-167	615.4
1-171	576.4
1-172	594.5
1-181	630.6
1-185	600.4
1-187	616.6
1-194	603.4
1-195	595.3
1-205	617.4
1-206	644.4
1-208	618.6
1-209	630.5
1-211	617.5
1-214	631.4
1-215	645.5
1-218	607.3
1-220	616.3
1-221	630.5
1-222	631.3
1-223	645.4
1-230	628.4
1-231	645.3
1-232	645.5

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-233	642.4
1-236	627.4
1-237	641.4
1-239	642.5
1-240	628.5
1-242	642.5
1-243	656.5
1-244	628.4
1-245	642.4
1-246	614.3
1-247	628.4
1-249	656.6
1-256	642.4
1-257	656.6
1-268	646.3
1-269	632.3
1-272	632.1
1-275	649.3
1-276	649.5
1-289	646.4
1-290	660.5
1-291	646.5
1-296	660.3
1-303	581.2

實例10. 5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺乙酸酯(化合物1-150)



【0257】 步驟10-1，5-[(2R)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-羧酸之製備：向來自實例9步驟9-2的(3R)-4-{6-氰基-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-基}-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯 (271 mg，0.62 mmol)於EtOH (3 mL)中之溶液中添加KOH (85%，409 mg，6.2 mmol，10當量)及水(3.0 mL)。所得混合物在100℃下加熱隔

夜。反應混合物冷卻至rt，用乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和NaHSO₄ (10 mL)及鹽水洗滌，乾燥並濃縮以得到283 mg粗標題化合物。此材料不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (M+H)⁺ = 457.3。

【0258】 步驟10-2，(3R)-4-(6-{[2-(二甲胺基)乙基]胺甲醯基}-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備：向5-[(2R)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-羧酸(283 mg, 0.619 mmol)於DMF (5.0 mL)中之溶液中添加HATU (353 mg, 0.93 mmol, 1.5當量)、DIEA (0.31 mL, 1.86 mmol, 3.0當量)及N,N-二甲基乙二胺(84 mg, 0.93 mmol, 1.5當量)。所得混合物在50°C下攪拌0.5 h。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由用MeOH/DCM (0-15%)溶離之矽膠層析純化以得到呈褐色油狀之396 mg所需產物。LCMS (M+H)⁺ = 527.4。

【0259】 步驟10-3，N-[2-(二甲胺基)乙基]-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺之製備：向(3R)-4-(6-{[2-(二甲胺基)乙基]胺甲醯基}-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(396 mg, 0.75 mmol)於DCM (4.0 mL)中之溶液中添加TFA (2.0 mL)。所得混合物在環境溫度下攪拌0.5 h且在真空下濃縮。殘餘物用飽和NaHCO₃中和，用乙酸乙酯萃取，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由用MeOH/DCM (0-20%)溶離之矽膠層析純化以得到呈褐色油狀之201 mg (64%)所需產物。LCMS (M+H)⁺ = 427.4。

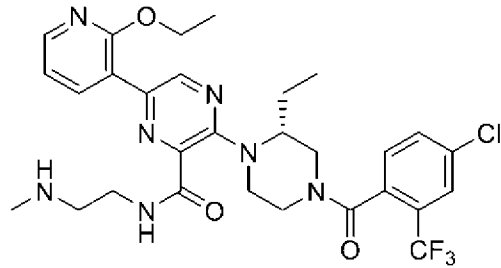
【0260】 步驟10-4，5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺乙酸酯之製備：向N-[2-(二甲胺基)乙基]-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-

基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺(89 mg, 0.20 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (91 mg, 0.24 mmol, 1.2當量)、DIEA (0.092 mL, 0.50 mmol, 2.5當量)及2-三氟甲基-4-氯苯甲酸(45 mg, 0.20 mmol, 1.0當量)。所得混合物在50°C下加熱0.5 h。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由用MeOH/DCM (0-9%)溶離之矽膠層析來純化。純溶離份經合併並用HOAc (0.1 mL)濃縮以得到90 mg (64%)所需產物。LCMS (M+H)⁺ = 633.4。

【0261】 以下化合物類似於**實例10**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備。在一些實例中，在最終步驟中需要額外去除保護基。

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-158	590.1
1-169	629.5
1-196	609.3
1-207	644.5
1-225	629.3
1-253	641.1
1-254	627.4
1-258	629.4
1-259	611.2
1-260	602.4
1-266	615.2
1-267	597.2
1-277	588.2

實例11：3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(甲胺基)乙基]吡嗪-2-甲醯胺(化合物3-8)



【0262】 步驟11-1，6-溴-3-[(2R)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]吡嗪-2-甲酸甲酯之製備：在15 mL壓力管容器中置放6-溴-3-氯吡

嗪-2-甲酸甲酯(300 mg, 1.19 mmol)、(3R)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(370 mg, 1.72 mmol, 1.4當量)、DIEA (0.3 mL, 1.78 mmol, 1.5當量)及DMSO (6 mL)。所得溶液在140°C下攪拌1 h, 冷卻至rt, 且用EtOAc (約15 mL)稀釋。有機層用1N HCl (2×)及鹽水(1×)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 並濃縮。殘餘物根據用0.1% TFA-ACN/0.1% TFA-H₂O溶離之C18逆相管柱層析純化。分離140 mg (27%)6-溴-3-[(2R)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]吡嗪-2-甲酸甲酯。LCMS (M+H)⁺: 429.3。

【0263】 步驟11-2, 3-[(2R)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酸甲酯之製備: 在15 mL壓力管容器中置放6-溴-3-[(2R)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]吡嗪-2-羧酸甲酯(100 mg, 0.23 mmol)、2-乙氧基吡啶-3-酮(78 mg, 0.46 mmol)、PdCl₂(t-Bu₂PPhNMe₂)₂ (24 mg, 0.033 mmol)、K₂CO₃ (64 mg, 0.46 mmol)及二噁烷/H₂O(2.5 mL/0.25 mL)。所得溶液用N₂脫氣5 min且隨後用蓋帽密封。反應物在100°C下於油浴中攪拌1 h。所得混合物冷卻至rt, 用EtOAc稀釋, 且用1N-HCl及鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥並濃縮。殘餘物根據用0.1% TFA-ACN/0.1% TFA-H₂O溶離之C18逆相管柱層析純化以得到3-[(2R)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(85 mg, 77%)。LCMS (M+H)⁺: 472.3。

【0264】 步驟11-3, 3-[(2R)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-羧酸之製備: 向3-[(2R)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(85 mg, 0.18 mmol)於MeOH/H₂O/THF (1/1/3 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰水合物(108 mg, 15當量)。所得溶液在rt下攪拌3小時。在移除揮發性溶

劑之後，水性殘餘物用H₂O (約3 mL)稀釋，且隨後用1N HCl酸化。所得水層用DCM (3×)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，且在真空下濃縮以得到3-[(2R)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-羧酸(75 mg, 91%)。LCMS (M+H)⁺: 458.3。

【0265】 步驟11-4，6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-3-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]吡嗪-2-羧酸之製備：3-[(2R)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-羧酸(75 mg, 0.16 mmol)於TFA (0.2 mL)/DCM (0.6 mL)中之溶液在rt下攪拌1.5 h。所得混合物在真空下濃縮。殘餘物(約100%)用ACN (1 mL)稀釋且用Et₃N中和，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (M+H)⁺: 358.2。

【0266】 步驟11-5，3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-羧酸之製備：向4-氯-2-(三氟甲基)苯甲酸(45 mg, 0.2 mmol, 1.33當量)於ACN (1 mL)中之溶液中添加HATU (75mg, 0.2 mmol)且隨後添加Et₃N (40 μL, 0.35 mmol)。所得溶液在rt下攪拌5 min且用由前一步驟製備之6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-3-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]吡嗪-2-羧酸(約55 mg, 0.15 mmol, 1當量)處理。所得溶液在室溫下攪拌20 min且在真空下濃縮。殘餘物根據用0.1% TFA-ACN/0.1% TFA-H₂O溶離之C18逆相管柱層析純化以得到3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-羧酸(55 mg, 64%)。LCMS (M+H)⁺: 564.5。

【0267】 步驟11-6，N-[2-({3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-基}甲醯胺基)乙基]-

N-甲基胺基甲酸第三丁酯之製備：在10 mL瓶中置放3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-羧酸(30 mg, 0.053 mmol, 1.00當量)、HATU (21 mg, 0.056 mmol)、Et₃N (11 μL, 0.08 mmol)及ACN (1 mL)。所得溶液在rt下攪拌5 min且用N-(2-胺乙基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(11 mg, 0.063 mmol, 1.2當量)處理。反應物在室溫下攪拌20 min且在真空下濃縮。殘餘物根據用0.1% TFA-ACN/0.1% TFA-H₂O溶離之C18逆相管柱層析純化以得到N-[2-({3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-基}甲醯胺基)乙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(18 mg, 47%)。LCMS (M+H)⁺: 720.3。

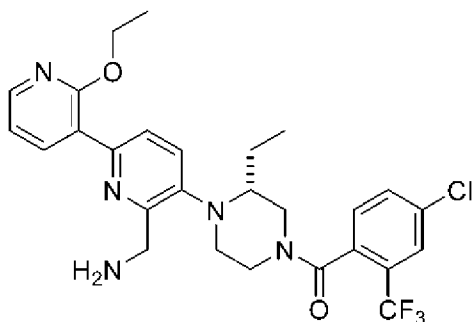
【0268】 步驟11-7, 3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(甲胺基)乙基]吡嗪-2-甲醯胺之製備：N-[2-({3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-基}甲醯胺基)乙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(18 mg, 0.025 mmol)於TFA (0.2 mL)/DCM (0.6 mL)中之溶液在rt下攪拌1.5 h。所得混合物在真空下濃縮。殘餘物根據用0.1% TFA-ACN/0.1% TFA-H₂O溶離之C18逆相管柱層析純化以得到3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(甲胺基)乙基]吡嗪-2-甲醯胺(10 mg, 67%)。LCMS (M+H)⁺: 620.4。

【0269】 以下化合物類似於**實例11**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備。在一些實例中，在最終步驟中不需要額外去除保護基。

化合物編號	MS (M+H) ⁺
3-7	634.2

實例12：1-{5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺(化合物2-13)



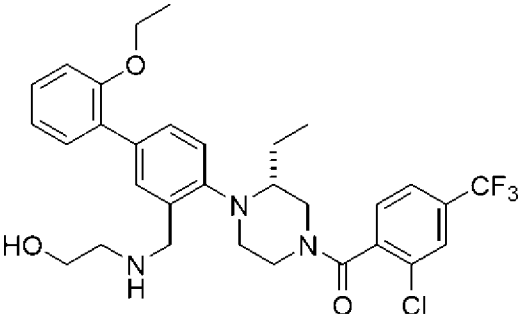
【0270】 步驟12-1，1-{5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺之製備：在0℃下向來自實例9步驟9-4的5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲腈(65 mg，0.12 mmol)於MeOH (1.0 mL)中之溶液中添加NiCl₂ (8.0 mg，0.06 mmol，0.5當量)及NaBH₄ (36 mg，0.96 mmol，8.0當量)。將所得混合物在相同溫度下攪拌15 min，且LCMS分析展示約40%轉化成所需產物。在0℃下，添加額外NiCl₂ (0.5當量，0.06 mmol，8.0 mg)及NaBH₄ (8.0當量，0.96 mmol，36 mg)，且將所得混合物再攪拌15 min。反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用飽和NH₄Cl洗滌。乾燥並濃縮有機層。殘餘物藉由用MeCN/水(5-60%)溶離之C18逆相管柱層析純化。純溶離份經合併，用飽和NaHCO₃及NaCl中和，用乙酸乙酯萃取且經MgSO₄乾燥。有機層經濃縮且在高真空下乾燥以得到8 mg (12%)所需產物。LCMS (M+H)⁺ = 548.3。

【0271】 以下化合物類似於實例12用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備。一些實例可能需要額外官能基轉化以在芳基環上引入適當取代基。

化合物編號	MS (M+H) ⁺
2-3	532.2
2-4	576.4
2-5	560.2
2-6	562.4

化合物編號	MS (M+H) ⁺
2-7	528.2
2-8	532.2
2-9	547.3
2-10	568.5
2-11	515.3
2-12	547.3
2-14	494.3
2-15	548.2
2-16	562.3
2-17	498.2
2-18	515.3
2-19	500.3
2-20	531.9
2-22	532.1
2-23	546.3
2-24	572.3
2-25	558.1
2-26	544.3
2-27	526.3
2-28	544.3
2-29	544.4

實例13：2-[(4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲酰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基}甲基)胺基]乙-1-醇(化合物2-1)



【0272】 步驟13-1，(3R)-4-[2'-乙氧基-3-(甲氧羰基)-[1,1'-聯苯基]-4-基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備：在8 mL壓力管容器中置放來自實例1步驟1.3的(3R)-4-[4-溴-2-(甲氧羰基)苯基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(80 mg，0.19 mmol)、(2-乙氧基苯基) 酞酸(46.6 mg，0.28 mmol)、Pd₂(dba)₃CHCl₃ (19.4 mg，0.02 mmol)、P(t-Bu)₃.HBF₄ (5.4 mg，0.02 mmol)、K₃PO₄ (119.2 mg，0.56 mmol)及甲苯/H₂O (1 mL/0.1 mL)。將所得溶液用N₂脫氣5 min，密封，且在70℃下於油浴中攪拌2小

時。反應物冷卻至rt且在真空下濃縮。殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離之矽膠管柱上。分離80 mg (91%)所需產物。LCMS (M+H)⁺ = 469.1。

【0273】 步驟13-2，(3R)-4-[2'-乙氧基-3-(羥甲基)-[1,1'-聯苯基]-4-基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備：在rt下向(3R)-4-[2'-乙氧基-3-(羥甲基)-[1,1'-聯苯基]-4-基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(60 mg，0.13 mmol)及NiCl₂ (16.6 mg，0.13 mmol)於MeOH (1.0 mL)中之非均一溶液中添加NaBH₄ (48.4 mg，1.28 mmol，10當量)。所得混合物在50°C下攪拌1 h。反應混合物冷卻至rt，用H₂O稀釋，且用乙酸乙酯(3×)萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥並濃縮以得到60 mg (約100%)所需產物。LCMS (M+H)⁺ = 441.3。

【0274】 步驟13-3，(3R)-4-{2'-乙氧基-3-甲醯基-[1,1'-聯苯基]-4-基}-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備：(3R)-4-[2'-乙氧基-3-(羥甲基)-[1,1'-聯苯基]-4-基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(90 mg，0.2 mmol)及IBX (171.6 mg，0.62 mmol)於ACN (2 mL)中之溶液在rt下攪拌1 h。在藉由過濾移除固體之後，在真空下濃縮濾液以得到所需粗產物(90 mg，約100%)，該所需粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (M+H)⁺ = 439.3。

【0275】 步驟13-4，(3R)-4-[3-({[2-(苯甲氧基)乙基]胺基}甲基)-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-4-基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備：向(3R)-4-{2'-乙氧基-3-甲醯基-[1,1'-聯苯基]-4-基}-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(30 mg，0.07 mmol)及2-(苯甲氧基)乙-1-胺(21 mg，0.14 mmol)於DCM (2.0 mL)中之溶液中添加NaBH(OAc)₃ (44 mg，0.21 mmol，3當量)。所

得混合物在rt下攪拌30 min且用H₂O (20 mL)稀釋。所得溶液用EtOAc (3×)萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥並濃縮以得到所需產物(25 mg, 64%)。LCMS (M+H)⁺ = 574.4。

【0276】 步驟13-5, [2-(苯甲氧基)乙基]({2'-乙氧基-4-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-[1,1'-聯苯基]-3-基}甲基)胺三氟乙酸鹽之製備：向(3R)-4-[3-({[2-(苯甲氧基)乙基]胺基}甲基)-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-4-基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(25 mg, 0.04 mmol)於DCM (2.0 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。所得混合物在rt下攪拌1 h且在真空下濃縮。此產生呈TFA鹽形式之所需產物(25 mg, 98%)。LCMS (M+H)⁺ = 474.3。

【0277】 步驟13-6, [2-(苯甲氧基)乙基]({4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基}甲基)胺之製備：向2-氯-4-(三氟甲基)苯甲酸(2 mg, 0.01 mmol, 0.3當量)、HATU (5.7 mg, 0.01 mmol, 0.3當量)及[2-(苯甲氧基)乙基]({2'-乙氧基-4-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-[1,1'-聯苯基]-3-基}甲基)胺三氟乙酸鹽(17.5 mg, 0.03 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加DIEA (11.6 mg, 0.09 mmol, 3當量)。所得混合物在rt下攪拌1 h且用H₂O (20 mL)稀釋。所得溶液用EtOAc (3×)萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥並濃縮。殘餘物藉由用DCM/MeOH (10/1)溶離之矽膠管柱層析純化以得到所需產物(20 mg, 38%)。LCMS (M+H)⁺ = 680.2。

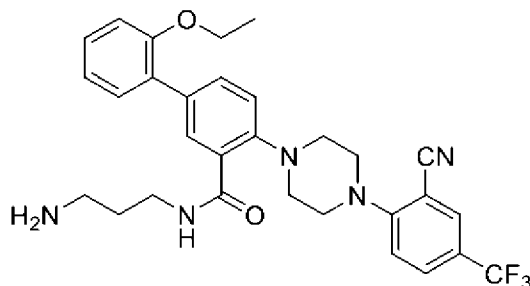
【0278】 步驟13-7, 2-[(4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基}甲基)胺基]乙-1-醇三氟乙酸鹽之製備：[2-(苯甲氧基)乙基]({4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基}甲基)胺(20 mg,

0.03 mmol)於TFA (1.0 mL)中之溶液在80℃下攪拌3小時。所得混合物冷卻至rt且在真空下濃縮。殘餘物藉由Prep-HPLC在以下條件下純化：SunFire Prep C18 OBD管柱；移動相，相A：水(0.05% TFA)；相B：ACN (在6 min內31%至多45%)；流動速率：20 mL/min；偵測器，220及254 nm。分離呈TFA鹽形式之3.9 mg (19%)所需產物。LCMS (M+H)⁺ = 590.2。

【0279】 以下化合物類似於**實例13**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備。在一些實例中，在最終步驟中不需要額外去除保護基。

化合物編號	MS (M+H) ⁺
2-2	604.3
2-21	588.4

實例14：*N*-(3-胺丙基)-4-{4-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺(化合物3-2)



【0280】 步驟14-1，4-[4-溴-2-(甲氧基羰基)苯基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備：向哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.600 g，8.588 mmol)及4-溴-2-氟苯甲酸甲酯(1.000 g，4.292 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加DIEA (2.20 mL，12.6 mmol)。混合物在130℃下加熱1天。混合物分佈在水與DCM之間，且分離並濃縮有機層。殘餘物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈中等棕色固體狀之標題化合物(0.5088 g，30%產率)。MS (M+H)⁺: 399.2。亦分離呈淺棕色固體狀之水解酸(0.7537 g，46%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 385.3。

【0281】 步驟14-2，5-溴-2-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽之製備：

向4-[4-溴-2-(甲氧基羰基)苯基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(508.8 mg, 1.274 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加含4N HCl之二噁烷(2.0 mL, 8.0 mmol)。混合物在rt下攪拌2小時。將混合物濃縮至乾燥以得到呈淡黃色固體狀之標題化合物。LCMS (M+H)⁺ = 299.2。

【0282】 步驟14-3，5-溴-2-{4-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}苯甲酸甲酯之製備：

向5-溴-2-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(0.4538 g, 1.352 mmol)及2-氰-5-(三氟甲基)苯甲腈(353.0 mg, 1.867 mmol)於DMSO (3 mL)中之溶液中添加DIEA (0.81 mL, 4.7 mmol)。混合物在130 °C下加熱隔夜。混合物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(453 mg, 72%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 468.3。

【0283】 步驟14-4，5-溴-2-{4-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}苯甲酸之製備：

向5-溴-2-{4-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}苯甲酸甲酯(453 mg, 0.967 mmol)於THF:MeOH:H₂O(6:2:2 mL)的混合溶劑中之溶液中添加LiOH·H₂O (406 mg, 9.67 mmol)。混合物在rt下攪拌4小時。在移除揮發性溶劑之後，水性殘餘物用水稀釋且用1N HCl (水溶液)酸化至pH為2-3。固體藉由真空過濾收集且用水洗滌並乾燥以得到呈黃色固體狀之標題化合物(421 mg, 96%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 454.1。

【0284】 步驟14-5，N-{3-[(5-溴-2-{4-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}苯基)甲醯胺基]丙基}胺基甲酸第三丁酯之製備：

向5-溴-2-{4-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}苯甲酸(201.9 mg, 0.4444 mmol)及HATU (220 mg, 0.579 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加DIEA (0.15 mL, 0.86 mmol)。在RT下攪拌5 min之後，所得溶液用N-(3-胺丙基)胺基

甲酸第三丁酯(126.5 mg , 0.7262 mmol)處理且在rt下攪拌5 min。反應物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(198.7 mg , 73%產率)。LCMS (M+H)⁺= 610.3。

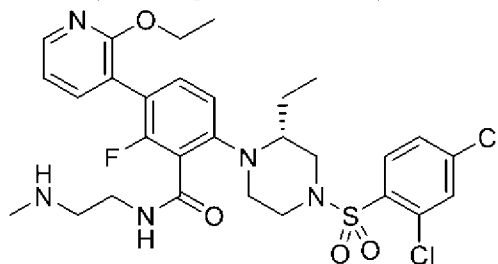
【0285】 步驟14-6，*N*-{3-[(4-{4-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基)甲醯胺基]丙基}胺基甲酸第三丁酯之製備：向*N*-{3-[(5-溴-2-{4-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}苯基)甲醯胺基]丙基}胺基甲酸第三丁酯(20.0 mg , 0.0328 mmol)、2-乙氧基苯基酮酸(10.9 mg , 0.0657 mmol)、Pd[t-Bu₂P(4-NMe₂C₆H₄)]₂Cl₂) (9.2 mg , 0.013 mmol)及K₂CO₃ (27.2 mg , 0.197 mmol)於密封管中之混合物中添加二噁烷(2 mL)及H₂O (0.2 mL)。所得混合物用N₂脫氣10 min且在100℃下攪拌30 min。混合物經濃縮且藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(18.5 mg , 87%產率)。LCMS (M+H)⁺= 652.5。

【0286】 步驟14-7，*N*-(3-胺丙基)-4-{4-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺之製備：向*N*-{3-[(4-{4-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基)甲醯胺基]丙基}胺基甲酸第三丁酯(18.5 mg , 0.0284 mmol)於DCM (0.1 mL)中之溶液中添加含4N HCl之二噁烷(0.1 mL , 0.4 mmol)。混合物在rt下攪拌30 min。混合物濃縮至乾燥以得到標題化合物之1HCl鹽，其用飽和NaHCO₃ (水溶液)濕磨，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(12.9 mg , 82%產率)。LCMS (M+H)⁺= 552.2。

【0287】 以下化合物類似於**實例14**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備：

化合物編號	MS (M+H) ⁺
3-1	544.3

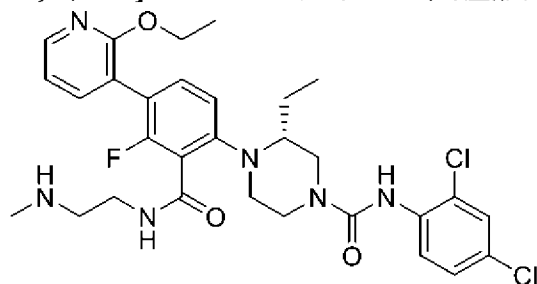
實例15：6-[(2R)-4-(2,4-二氯苯磺醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺(化合物3-3)



【0288】 步驟15-1，N-[2-([6-[(2R)-4-(2,4-二氯苯磺醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯基]甲醯胺基)乙基]-N-甲基胺基甲酸苯甲酯之製備：在8 mL瓶中置放藉由實例4步驟1及2中所描述之類似方式製備的N-(2-[[3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-2-氟苯基]甲醯胺基]乙基)-N-甲基胺基甲酸苯甲酯三氟乙酸鹽(30 mg, 0.027 mmol)、TEA (8 mg, 0.079 mmol, 2.98當量)、2,4-二氯苯-1-磺醯氯(8 mg, 0.033 mmol, 1.23當量)及DCM (2 mL)。所得溶液在25°C下攪拌2小時。反應物用DCM (10 mL)稀釋且用H₂O (2 × 20 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此產生20 mg (粗物質)呈灰白色油狀之標題化合物。LCMS (M+H)⁺ = 772.2。

【0289】 步驟15-2，6-[(2R)-4-(2,4-二氯苯磺醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺之製備：在8 mL瓶中置放N-[2-([6-[(2R)-4-(2,4-二氯苯磺醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯基]甲醯胺基)乙基]-N-甲基胺基甲酸苯甲酯(20 mg, 0.021 mmol)及三氟乙酸(2 mL)。所得溶液在60°C下攪拌3小時，冷卻至rt，且在真空下濃縮。殘餘物溶解於DMF (4 mL)中且藉由逆相HPLC純化，產生7.9 mg (56%)呈甲酸鹽形式之標題化合物。LCMS (M+H)⁺ = 638.2。

實例16：(3R)-N-(2,4-二氯苯基)-4-[4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-3-氟-2-{[2-(甲胺基)乙基]胺甲醯基}苯基]-3-乙基哌嗪-1-甲醯胺(化合物3-4)



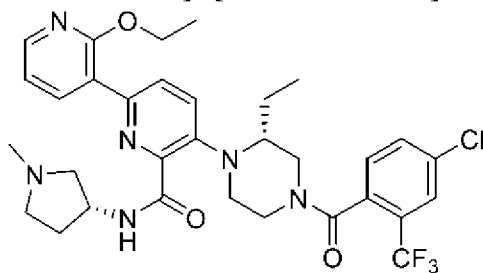
【0290】 步驟16-1，N-(2,4-二氯苯基)胺基甲酸苯酯之製備：在8 mL瓶中置放2,4-二氯苯胺(200 mg，1.23 mmol)及THF (5 mL)。所得溶液用NaH (59 mg，1.47 mmol，1.19當量，60%純度)處理且在0℃下攪拌20 min。反應物用氯甲酸苯酯(232 mg，1.48 mmol，1.2當量)處理，在0℃下攪拌額外3小時，且在真空下濃縮。殘餘物自用乙酸乙酯/石油醚(1:5)溶離之矽膠管柱層析純化。此產生120 mg (34%)呈黃色油狀之標題化合物。LCMS (M+H)⁺ = 282.0。

【0291】 步驟16-2，N-[2-([6-[(2R)-4-[(2,4-二氯苯基)胺甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯基]甲醯胺基)乙基]-N-甲基胺基甲酸苯甲酯之製備：在8 mL瓶中置放N-(2-[[3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-2-氟苯基]甲醯胺基]乙基)-N-甲基胺基甲酸苯甲酯三氟乙酸鹽(36 mg，0.053 mmol)、DCM (2 mL)、TEA (16 mg，0.158 mmol，2.97當量)及N-(2,4-二氯苯基)胺基甲酸苯酯(15 mg，0.053 mmol)。所得溶液在25℃下攪拌2小時，用DCM (10 mL)稀釋，且用水(2 × 20 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此產生30 mg (粗物質)呈黃色油狀之標題化合物。LCMS (M+H)⁺ = 751.2。

【0292】 步驟16-3，(3R)-N-(2,4-二氯苯基)-4-[4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-3-氟-2-[[2-(甲胺基)乙基]胺甲醯基]苯基]-3-乙基哌嗪-1-甲醯胺之製

備：在8 mL瓶中置放N-[2-([6-[(2R)-4-[(2,4-二氯苯基)胺甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯基]甲醯胺基)乙基]-N-甲基胺基甲苯甲酯(30 mg, 0.04 mmol)及TFA (2 mL)。所得溶液在60°C下攪拌2小時，冷卻至rt，且在真空下濃縮。殘餘物溶解於DMF (4 mL)中且藉由Prep-HPLC在以下條件(Prep-HPLC-013)下純化：管柱，Atlantis Prep T3 OBD管柱，19*150 mm 5 μ m；移動相，水(0.1% FA)及ACN (在6分鐘內24%相B至多53%)；20 mL/min。偵測器，UV 220、254 nm。此產生5.6 mg (21%)呈甲酸鹽形式之標題化合物。LCMS (M+H)⁺ = 617.2。

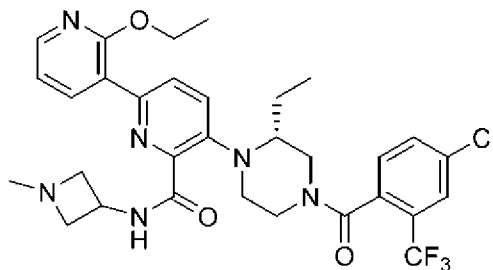
實例17：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺(化合物1-152)



【0293】 步驟17-1，5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺之製備：向來自實例9步驟5的5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-羧酸(40 mg, 0.071 mmol)於ACN (0.5 mL)中之溶液中添加HATU (30 mg, 0.078 mmol, 1.1當量)及Et₃N (19 μ L, 2.0當量)。所得溶液在rt下攪拌5 min且用(R)-1-甲基吡咯啶-3-基胺(10.6 mg, 0.106 mmol, 1.5當量)處理。反應物在rt下攪拌0.5 h。粗反應溶液藉由用MeCN/水(5-100%)溶離之C18逆相管柱層析純化。經合併之純溶離份用飽和NaHCO₃中和，移除揮發性溶劑，且用DCM (3 $\times$)萃取。經合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，濃縮且在高真空下

乾燥，以得到25 mg (55%)標題化合物。LCMS (M+H)⁺ = 645.5。

實例18：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺(化合物1-212)

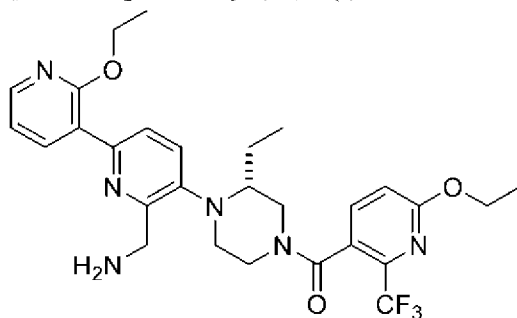


【0294】 步驟18-1，5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺之製備：標題化合物藉由**實例17**中所描述的類似方式以40 mg (0.071 mmol) 5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-羧酸開始製備。分離20 mg (45%)標題化合物。LCMS (M+H)⁺ = 631.4。

【0295】 以下化合物類似於**實例18**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備：

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-359	663.3
1-398	671.4

實例19：1-{2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺(化合物2-30)



【0296】 步驟19-1，5-[(2R)-4-[6-氯-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-

乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲腈之製備：向2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲腈(步驟9-3，1.0當量，0.26 mmol，87 mg)之DMF (3.0 mL)中添加DIPEA (2.5當量，0.65 mmol，0.1 mL)、HATU (1.2當量，0.39 mmol，118 mg)及6-氯-2-(三氟甲基)吡啶-3-羧酸(1.0當量，0.26 mmol，61 mg)。所得混合物在rt下攪拌0.5 h，且LCMS展示起始材料之完全消耗。反應溶液用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。剩餘殘餘物藉由用EtOAc/己烷(0-50%)溶離之矽膠層析純化以得到104 mg標題化合物。LCMS (M+H)⁺ = 545.3。

【0297】 步驟19-2，2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羧基]-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲腈之製備：向5-[(2R)-4-[6-氯-2-(三氟甲基)吡啶-3-羧基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲腈(1.0當量，0.05 mmol，28 mg)之EtOH (0.5 mL)溶液中添加NaOEt (21% w/w於EtOH中，2.5當量，0.13 mmol，0.05 mL)。所得混合物在70℃下加熱0.5 h。反應溶液用乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和NH₄Cl及鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，以得到25 mg粗產物。此材料不經純化即用於下一步驟。LCMS (M+H)⁺ = 555.2。

【0298】 步驟19-3，N-({2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羧基]-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲基)胺基甲酸第三丁酯之製備：向2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羧基]-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲腈(1.0當量，0.05 mmol，25 mg)之MeOH (1.0 mL)溶液中添加NiCl₂ (0.5當量，0.025 mmol，3.3 mg)及二碳酸二第三丁酯(2.0當量，0.10 mmol，0.023 mL)。在0℃下，逐份

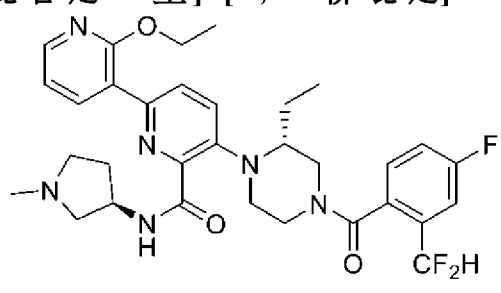
添加NaBH₄ (7.0當量，0.35 mmol，13.5 mg)，且所得混合物在相同溫度下攪拌0.5 h。過濾反應混合物，且濃縮濾液。剩餘殘餘物藉由用EtOAc/己烷(0-50%)溶離之矽膠層析純化以得到24 mg標題化合物。LCMS (M+H)⁺ = 659.4。

【0299】 步驟19-4，1-{2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺之製備：向N-({2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲基)胺基甲酸第三丁酯(1.0當量，0.036 mmol，24 mg)之DCM (0.5 mL)中添加TFA (0.10 mL)。所得混合物在環境溫度下攪拌0.5 h。濃縮反應溶液，所獲得的殘餘物藉由用MeCN/水(5-50%)溶離之C18逆相層析純化。純溶離份經合併，用飽和NaHCO₃及NaCl中和，用乙酸乙酯萃取且經MgSO₄乾燥。有機層經濃縮且在高真空下乾燥以得到6 mg標題化合物。LCMS (M+H)⁺ = 559.2。

【0300】 以下化合物類似於實例19用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備：

化合物編號	MS (M+H) ⁺
2-31	545.4

實例20：5-[(2R)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺(化合物1-279)



【0301】 步驟20-1，2-(二氟甲基)-4-氟苯甲酸之製備：在氮氣下向4-氟-2-甲基苯甲酸(1.000 g，6.49 mmol)、選擇性氟試劑(6.895 g，19.46

mmol)及過硫酸鈉(0.772 g, 3.24 mmol)之混合物中添加MeCN (3.2 mL)及水(3.2 mL)。混合物在氮氣下冷卻至-78°C，且添加硝酸銀(110.2 mg, 0.649 mmol)。冷凍混合物於真空下脫氣且充有氮氣(重複3×)。混合物在氮氣下升溫至rt且隨後在80°C下加熱7小時。反應不完全，且由此在氮氣下添加更多選擇性氟試劑(2.298 g, 6.49 mmol)、過硫酸鈉(0.257 g, 1.08 mmol)及硝酸銀(36.7 mg, 0.216 mmol)，且反應物在80°C下繼續加熱6小時。混合物經由矽藻土過濾且用EtOAc沖洗。濾液用飽和NaHCO₃ (水溶液) (5 × 25 mL)洗滌。經合併之鹼性水溶液用1N HCl (水溶液)酸化至pH為2-3以形成固體。固體藉由真空過濾來收集，用水洗滌，且在真空下乾燥，得到標題化合物(484.1 mg)。濾液用EtOAc (1×)萃取，且有機層經濃縮且藉由C18逆相管柱層析純化以得到更多產物(314.4 mg)。整個反應得到呈灰白色固體狀之標題化合物(798.5 mg, 4.20 mmol, 64.7%產率)。

【0302】 步驟20-2，(3*R*)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3*R*)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備：向來自步驟10-1的5-[(2*R*)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-羧酸(400 mg, 0.876 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液中添加HATU (500 mg, 1.31 mmol)、DIEA (0.46 mL, 2.63 mmol)。在rt下攪拌5 min之後，添加(3*R*)-1-甲基吡咯啉-3-胺(176 mg, 1.75 mmol)。所得混合物在rt下攪拌10 min。反應混合物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(284.6 mg, 0.53 mmol, 60.3%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 539.5。

【0303】 步驟20-3，2'-乙氧基-5-[(2*R*)-2-乙基哌嗪-1-基]-*N*-[(3*R*)-

1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啉]-6-甲醯胺參(2,2,2-三氟乙酸鹽)之製備：向(3*R*)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3*R*)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-[2,3'-聯吡啉]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(268.8 mg，0.50 mmol)於DCM (1.5 mL)中之溶液中添加TFA (0.76 mL)。所得混合物在rt下攪拌30 min並在真空中濃縮至乾燥，得到不經進一步純化即用於下一步驟中的呈棕色膠狀之標題化合物(389.5 mg，0.50 mmol，100%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 439.1。

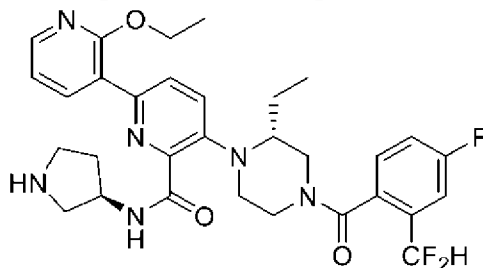
【0304】 步驟20-4，5-[(2*R*)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3*R*)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啉]-6-甲醯胺之製備：向2-(二氟甲基)-4-氟苯甲酸(142.3 mg，0.75 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加HATU (265.6 mg，0.70 mmol)及DIEA (0.26 mL，1.50 mmol)。在rt下攪拌5 min之後，此經HATU活化之溶液添加至2'-乙氧基-5-[(2*R*)-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[(3*R*)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啉]-6-甲醯胺參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (389.5 mg，0.50 mmol)及DIEA (0.52 mL，3.00 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中。所得混合物在rt下攪拌10 min。反應混合物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(245.0 mg，0.40 mmol，80.4%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 611.3。

【0305】 以下化合物類似於**實例20**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備：

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-262	627.3
1-287	626.5
1-293	610.4

實例21：5-[(2*R*)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙

氧基-N-[(3*R*)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺(化合物1-278)



【0306】 步驟21-1，(3*R*)-4-(6-{[(3*R*)-1-[(苯甲氧基)羰基]吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲第三丁酯之製備：向來自步驟10-1的5-[(2*R*)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-羧酸(300 mg，0.657 mmol)於DMF (1.0 mL)中之溶液中添加HATU (325 mg，0.854 mmol)、DIEA (0.23 mL，1.3 mmol)。在rt下攪拌5 min之後，添加(3*R*)-3-胺基吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(217 mg，0.986 mmol)。所得混合物在rt下攪拌10 min。反應混合物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈棕色固體狀之標題化合物(270.8 mg，0.411 mmol，62.6%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 659.5。

【0307】 步驟21-2，(3*R*)-3-{2'-乙氧基-5-[(2*R*)-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-醯胺基}吡咯啉-1-甲酸苯甲酯雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)之製備：向(3*R*)-4-(6-{[(3*R*)-1-[(苯甲氧基)羰基]吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(90.0 mg，0.137 mmol)於DCM (0.4 mL)中之溶液中添加TFA (0.2 mL)。所得混合物在rt下攪拌30 min並在真空中濃縮至乾燥，得到不經進一步純化即用於下一步驟中的呈棕色膠狀之標題化合物(107 mg，0.137 mmol，100%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 559.4。

【0308】 步驟21-3，(3*R*)-3{5-[(2*R*)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-醯胺基}吡咯啉-1-甲酸

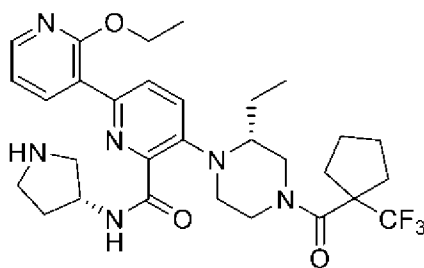
苯甲酯之製備：向來自步驟20-1的2-(二氟甲基)-4-氟苯甲酸(38.8 mg，0.204 mmol)於DMF (0.2 mL)中之溶液中添加HATU (72.4 mg，0.190 mmol)及DIEA (0.071 mL，0.41 mmol)。在rt下攪拌5 min之後，此經HATU活化之溶液添加至(3*R*)-3-{2'-乙氧基-5-[(2*R*)-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-醯胺基}吡咯啉-1-甲酸苯甲酯雙(2,2,2-三氟乙酸鹽) (107 mg，0.136 mmol)及DIEA (0.14 mL，0.80 mmol)於DMF (0.2 mL)中之溶液中。所得混合物在rt下攪拌10 min。反應混合物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(63.0 mg，0.0862 mmol，63.4%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 731.3。

【0309】 步驟21-4，5-[(2*R*)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3*R*)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺之製備：向(3*R*)-3{5-[(2*R*)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-醯胺基}吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(63.0 mg，0.0862 mmol)中添加(甲基磺醯基)苯(0.050 mL)及TFA (0.25 mL)。所得混合物在60℃下加熱30 min。反應混合物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(39.9 mg，0.0669 mmol，77.6%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 597.4。

【0310】 以下化合物類似於**實例21**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備：

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-265	613.3
1-288	612.1
1-292	596.4

實例22：2'-乙氧基-5-[(2*R*)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3*R*)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺(化合物1-263)



【0311】 步驟22-1，(3R)-3-{2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-醯胺基}吡咯啉-1-甲酸苯甲酯之製備：向來自實例21步驟1的(3R)-4-(6-{[(3R)-1-[(苯甲氧基)羰基]吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(27 mg, 0.041 mmol)於DCM (0.4 mL)中之溶液中添加TFA (0.1 mL)。所得溶液在rt下攪拌1 h且在真空下濃縮以移除揮發性溶劑。殘餘物溶解於ACN (0.3 mL)中且用TEA (16 μ L, 約3當量)中和，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (M+H)⁺ = 559.3。

【0312】 步驟22-2，(3R)-3-{2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-醯胺基}吡咯啉-1-甲酸苯甲酯之製備：向1-(三氟甲基)環戊烷-1-羧酸(11 mg, 0.06 mmol)於ACN (0.5 mL)中之溶液中添加HATU (22 mg, 0.06 mmol)及TEA (11 μ L, 0.08 mmol)。在rt下攪拌5 min之後，所得溶液用來自步驟1的(3R)-3-{2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-醯胺基}吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(22 mg, 0.039 mmol)處理。反應物在rt下攪拌30 min且直接藉由C18逆相管柱層析純化，得到標題化合物(21 mg, 74%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 723.8。

【0313】 步驟22-3，2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺之製備：向(3R)-3-{2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌

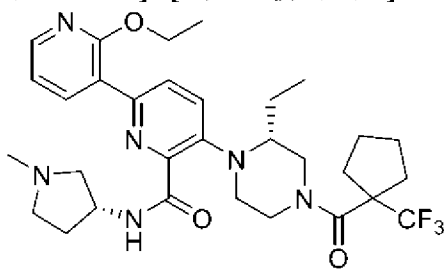
噻-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-醯胺基}吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(21 mg，0.029 mmol)於TFA (0.5 mL)中之溶液中添加一滴甲基(苯基)硫烷。所得混合物在60°C下攪拌1小時且冷卻至rt。在移除揮發性溶劑之後，殘餘物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈白色粉末狀之標題化合物(14 mg，82%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 589.4。

【0314】 以下化合物類似於**實例22**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備：

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-250	523.6
1-251	608.3
1-252	608.3
1-264	537.6
1-273	603.5
1-274	629.5
1-280	575.5
1-285	641.4
1-294	613.4
1-295	593.4
1-297	615.5
1-298	611.3
1-299	603.3
1-300	575.3
1-301	575.3
1-302	563.3
1-304	588.4
1-308	577.6
1-314	575.5
1-318	607.5
1-321	589.3
1-324	603.5
1-325	603.5
1-327	589.3
1-328	571.4
1-329	589.4
1-335	602.5
1-352	597.4
1-353	583.4
1-354	611.4
1-368	603.3

實例23：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-

基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺(化合物1-255)



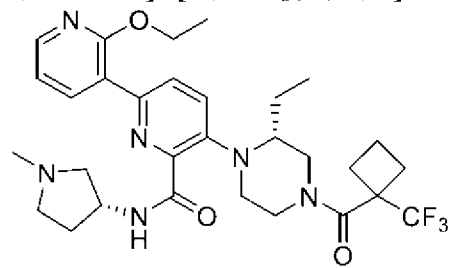
【0315】 步驟23-1，2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]吡啶-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺之製備：向1-(三氟甲基)環戊烷-1-羧酸(13 mg，0.071 mmol)於ACN (0.5 mL)中之溶液中添加HATU (27 mg，0.071 mmol)及TEA (19 μ L，0.14 mmol)。在rt下攪拌5 min之後，所得溶液用來自**實例20**步驟3的中性2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基吡啶-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺(20 mg，0.045 mmol)處理。反應物在rt下攪拌30 min且直接藉由C18逆相管柱層析純化，得到標題化合物(19 mg，70%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 603.6。

【0316】 以下化合物類似於**實例23**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備。一些實例可能需要還原胺化以在最終步驟中引入第三胺部分：

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-235	561.4
1-238	587.3
1-241	589.5
1-248	571.5
1-281	629.5
1-282	643.5
1-284	655.4
1-286	617.6
1-313	603.6
1-319	621.5
1-322	617.4
1-330	603.5
1-331	603.5
1-332	617.5

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-333	617.6
1-334	633.4
1-336	616.6
1-337	603.6
1-339	629.4
1-340	602.6
1-341	602.4
1-359	617.4
1-363	603.4
1-378	617.2
1-379	601.4
1-380	617.3
1-382	617.5
1-385	629.5
1-388	628.5
1-394	615.4
1-395	629.5
1-399	588.4
1-400	629.5
1-401	602.4
1-405	615.5
1-415	616.4
1-416	585.3
1-417	584.4

實例24：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺(化合物1-283)



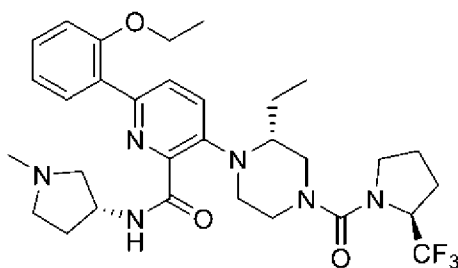
【0317】 步驟24-1，2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺之製備：向1-(三氟甲基)環丁烷-1-羧酸(632 mg 3.76 mmol)於DMF (5.0 mL)中之溶液中添加HATU (1.43 g，3.76 mmol)及TEA (0.67 mL，5.02 mmol)。在rt下攪拌5 min之後，所得溶液用來自實例20步驟3的2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡

啉]-6-甲醯胺(1.10 g, 2.51 mmol)處理。反應物在rt下攪拌30 min且直接藉由C18逆相管柱層析純化，得到標題化合物(0.85 g, 58%產率)。LCMS $(M+H)^+ = 589.4$ 。

【0318】 以下化合物類似於**實例24**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備。一些實例可能需要還原胺化以在最終步驟中引入第三胺部分：

化合物編號	MS $(M+H)^+$
1-344	588.4
1-349	602.5
1-358	597.2
1-364	589.4
1-371	633.4
1-390	589.4
1-411	615.4

實例25：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺(化合物1-374)



【0319】 **步驟25-1，(3R)-4-(6-溴-2-氟吡啶-3-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備**：在1000 mL圓底燒瓶中置放6-溴-3-氟吡啶(nitrile) (50.0 g, 249 mmol)、(R)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(59 g, 275 mmol)、DIEA (97 g, 750 mmol)及DMSO (500 mL)。所得反應混合物在90℃下攪拌24小時。反應混合物冷卻至室溫且用水(1000 mL)淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯(3 × 1000 mL)萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此產生呈黃色油狀之標題化合物(100 g，

66%)。LCMS (M+H)⁺ = 395.1。

【0320】 步驟25-2，(3R)-4-[2-氰基-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-3-基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備：在用氮氣之惰性氛圍淨化且維持的250 mL圓底燒瓶中置放(3R)-4-(6-溴-2-氰吡啶-3-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(5.0 g，13 mmol)、(2-乙氧基苯基)硼酸(4.0 g，26 mmol)、碳酸鉀(5.0 g，36 mmol)、Pd(DtBPF)Cl₂ (0.4 g，0.62 mmol)及二噁烷/水(50 mL/5 mL)。所得溶液在80℃下攪拌1小時且冷卻至rt。濾出無機固體，且濃縮濾液。殘餘物自用乙酸乙酯/石油醚(1:3)溶離之矽膠管柱純化。此產生呈淡黃色油狀之標題化合物(4.0 g，67%)。LCMS (M+H)⁺ = 437.2。

【0321】 步驟25-3，3-[(2R)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-羧酸之製備：在經淨化的250 mL圓底燒瓶中置放(3R)-4-[2-氰基-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-3-基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(4.0 g，9.2 mmol)、EtOH (40 mL)及水(40 mL)。此所得溶液在rt下用KOH (5.3 g，94 mmol)處理且隨後在100℃下攪拌50小時。反應物冷卻至rt並濃縮以移除EtOH。水層之pH用3N-HCl調節至6-7。將所得溶液用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮以得到呈黃色固體狀之標題化合物(2.3 g，55%)。LCMS (M+H)⁺ = 456.2。

【0322】 步驟25-4，6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酸乙酯之製備：在50 mL圓底燒瓶中置放3-[(2R)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-羧酸(1.0 g，2.2 mmol)、EtOH (10 mL)及硫酸(0.5 mL)。所得反應混合物在80℃下攪拌3小時且冷卻至rt。反應物用水(50 mL)稀釋且隨後用碳酸氫鈉調節至pH為6

至7。所得溶液用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮以得到呈黃色油狀之標題化合物(400 mg，48%)。LCMS (M+H)⁺ = 384.2。

【0323】 步驟25-5，6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酸乙酯之製備：在8 mL瓶中置放(S)-2-(三氟甲基)吡咯啉(75 mg，0.54 mmol)、DIEA (210 mg，1.62 mmol)及DCM (1 mL)。反應混合物冷卻至0℃且用雙(三氯甲基)碳酸酯(64 mg，0.22 mmol)處理。所得混合物在0℃下攪拌3小時，用水(20 mL)淬滅，且用DCM (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。經活化之吡咯啉不經進一步純化即直接用於下一步驟中。6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酸乙酯(210 mg，5.43 mmol)、上文所描述的經活化之吡咯啉及碳酸鉀(750 mg，5.43 mmol)及ACN (2 mL)置放於8 mL瓶中。所得反應混合物在30℃下攪拌2小時且冷卻至室溫。粗產物藉由逆相C18管柱層析純化以得到呈黃色油狀之標題化合物(200 mg，68%)。LCMS (M+H)⁺ = 549.4。

【0324】 步驟25-6，6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]吡啶-2-羧酸之製備：在8 mL瓶中置放6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酸乙酯(200 mg，0.365 mmol)、LiOH (88 mg，3.7 mmol)、EtOH (2 mL)及水(1 mL)。所得反應混合物在60℃下攪拌1 h且冷卻至rt。反應物用水(10 mL)稀釋且隨後用3N-HCl調節至pH為6至7。所得溶液用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮以得到呈黃色油狀之標題化合物(170 mg，90%)。

LCMS (M+H)⁺ = 521.6 。

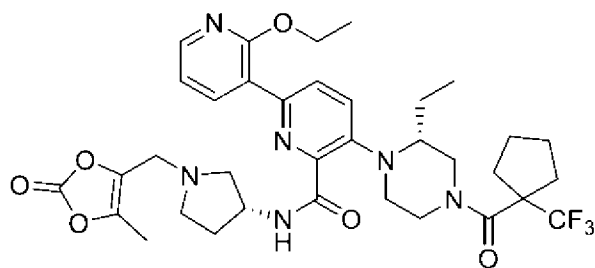
【0325】 步驟25-7，6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺甲酸鹽之製備：在50 mL圓底燒瓶中置放6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]吡啶-2-羧酸 (80 mg，0.15 mmol)、HATU (58 mg，0.15 mmol)、DIEA (40 mg，0.30 mmol)及DMF (1 mL)。所得反應混合物在rt下攪拌10 min，且隨後用(R)-1-甲基吡咯啉-3-胺(20 mg，0.20 mmol)處理。將所得反應混合物在rt下攪拌1 h。粗產物藉由Prep-HPLC在以下條件(Prep-HPLC-013)下純化：管柱，Atlantis Prep T3 OBD管柱，19*150 mm 5 μm；移動相，水 (0.1%FA)及ACN (在8 min內30%相B至多90%)；總流速20 mL/min。偵測器，UV 220 nm。此產生呈白色固體狀之標題化合物(62 mg，62%)。LCMS (M+H)⁺ = 603.4 。

【0326】 以下化合物類似於**實例25**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備。一些實例可能需要對掌性分離，得到光學上純化合物，但其絕對立體化學未確定。在一些實例中，在最終步驟中需要額外去除保護基：

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-305	577.4
1-306	590.3
1-310	590.4
1-311	562.4
1-315	563.4
1-316	563.4
1-317	570.5
1-320	582.2
1-323	578.4
1-326	604.4
1-342	589.4
1-343	589.4
1-345	598.4

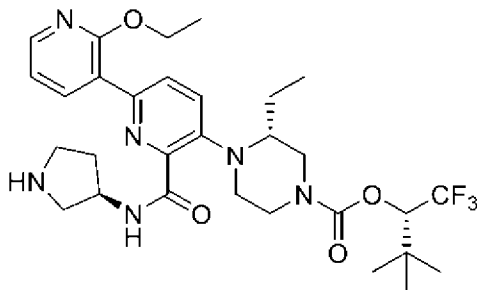
化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-346	604.5
1-347	604.4
1-350	588.4
1-355	577.4
1-356	577.4
1-360	584.3
1-361	638.3
1-362	603.3
1-365	595.3
1-372	604.4
1-373	604.3
1-375	603.4
1-381	630.6
1-383	609.3
1-386	604.4
1-387	603.4
1-389	652.5
1-391	604.4
1-393	608.2
1-402	651.5
1-404	609.3
1-409	595.5
1-412	595.6
1-413	596.6
1-414	594.5
1-418	638.5
1-419	636.4
1-420	622.3
1-421	635.3
1-422	613.4
1-423	627.4
1-424	612.3
1-426	626.4
1-427	618.4
1-433	617.4
1-434	618.4
1-435	617.3

實例26：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-[(5-甲基-2-側氧基-2H-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基)甲基]吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺(化合物1-307)



【0327】 步驟26-1，2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-[(5-甲基-2-側氧基-2H-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基)甲基]吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺之製備：在rt下向實例22 (50 mg, 0.085 mmol)及碳酸氫鉀(10 mg, 0.10 mmol)於DMF (1.5 mL)中之非均質溶液中緩慢添加4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-間二氧雜環戊烯-2-酮(20 mg, 0.10 mmol)。所得反應物在rt下攪拌16小時。濾出無機固體，且濾液隨後根據逆相C18管柱層析純化以得到標題化合物(18 mg, 30%)。LCMS (M+H)⁺ = 701.4。

實例27：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2S*)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯(化合物1-367)[*絕對立體化學未確定]



【0328】 步驟27-1，1H-咪唑-1-甲酸(2S*)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯之製備：向1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-醇(100 mg, 0.640 mmol)於THF (3.0 mL)中之溶液中添加1-(1H-咪唑-1-羰基)-1H-咪唑(156 mg, 0.961 mmol)。混合物在rt下攪拌2.5天。混合物濃縮至乾燥，且殘餘物藉由矽膠管柱層析純化以得到呈白色固體狀之標題化合物的外消旋混合

物(145 mg, 0.578 mmol, 90.3%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 251.1。外消旋混合物藉由以下條件純化以得到對映異構性純標題化合物(第2對映異構體：臨時指配)。

對掌性解析條件：

管柱：正相Daicel Chiralpak ID管柱，20 mm ID X 250 mm L，5 μm粒度

梯度：等濃度5% EtOH/己烷

流動速率：20 mL/min

滯留時間：第1對映異構體：1.22 min (絕對立體化學未確定；臨時指配為化合物1-366)；第2對映異構體：1.52 min (絕對立體化學未確定；臨時指配為化合物1-367)。

【0329】 步驟27-2，(3R)-3-{2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-醯胺基}吡咯啉-1-甲酸苯甲酯之製備：向來自步驟21-1的(3R)-4-(6-{[(3R)-1-[(苯甲氧基)羰基]吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(181 mg, 0.274 mmol)於DCM (0.7 mL)中之溶液中添加TFA (0.38 mL, 4.9 mmol)。所得混合物在rt下攪拌30 min並在真空中濃縮至乾燥。粗TFA鹽用飽和NaHCO₃ (水溶液)中和，得到呈棕色固體狀之標題化合物(153 mg, 0.274 mmol, 100%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 559.3。

【0330】 步驟27-3，(3R)-4-(6-{[(3R)-1-[(苯甲氧基)羰基]吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸苯甲酯(2S*)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯之製備：於密封管中向(3R)-3-{2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-醯胺基}吡咯啉-1-甲酸

苯甲酯(110 mg, 0.197 mmol)於THF (5.0 mL)中之溶液中添加DIEA (0.270 mL, 1.55 mmol)及1H-咪唑-1-甲酸(2*S*)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁烷-2-基酯(75 mg, 0.30 mmol)。混合物在100℃下加熱24 h。混合物濃縮至乾燥，且殘餘物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(120 mg, 0.162 mmol, 82.2%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 741.4。

【0331】 步驟27-4，(3*R*)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3*R*)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2*S*^{*})-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁烷-2-基酯甲酸鹽之製備：向(3*R*)-4-(6-{[(3*R*)-1-[(苯甲氧基)羰基]吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸苯甲酯(2*S*^{*})-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁烷-2-基酯(120 mg, 0.162 mmol)中添加TFA (2.0 mL)。所得混合物在60℃下加熱2 h。反應混合物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(72.0 mg, 0.110 mmol, 67.9%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 597.4。

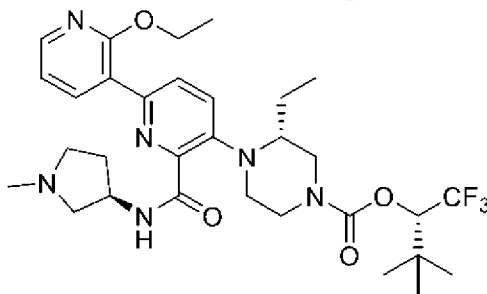
【0332】 以下化合物類似於**實例27**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備。一些實例之絕對立體化學未確定。在一些實例中，在最終步驟中不需要額外去除保護基：

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-309	579.4
1-312	607.3
1-338	590.4
1-348	606.3
1-351	627.3
1-366*	607.4
1-369	619.3
1-377	627.2
1-396*	621.4
1-403*	647.4
1-407*	606.3

*絕對立體化學未確定

實例28：(3*R*)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3*R*)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-

[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2*S**)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯(化合物1-392) [*絕對立體化學未確定]



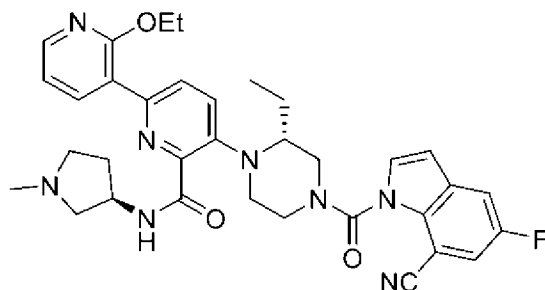
【0333】 步驟28-1，(3*R*)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3*R*)-1-甲基吡咯啶-3-基]胺甲醯基}-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2*S**)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯之製備：向(3*R*)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3*R*)-吡咯啶-3-基]胺甲醯基}-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2*S*)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁烷-2-基酯甲酸鹽(40.0 mg，0.0613 mmol)於MeOH (3.0 mL)中之溶液中添加多聚甲醛(38.5 mg)及氰基硼氫化鈉(38.5 mg，0.613 mmol)。所得混合物在rt下攪拌1 h。反應混合物藉由TFA (0.1 mL)淬滅且用飽和NaHCO₃ (水溶液)再次鹼化。混合物用DCM萃取，且有機層在真空中濃縮至乾燥。殘餘物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (26.1 mg，0.0420 mmol，68.5%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 621.5。

【0334】 以下化合物類似於**實例28**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備。一些實例之絕對立體化學未確定：

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-370	621.4
1-376	621.5
1-384	613.3
1-397	579.4
1-406*	621.5
1-408	629.6

*絕對立體化學未確定

實例29：5-[(2R)-4-(7-氟基-5-氟-1*H*-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-*N*-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺(化合物1-438)



【0335】 步驟29-1，5-氟-1*H*-吡啶-7-甲腈之製備：向7-溴-5-氟-1*H*-吡啶(920 mg, 4.30 mmol)、二氰基鋅(1.514 g, 12.89 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (993 mg, 0.860 mmol)於密封管中之混合物中添加DMF (10 mL)。使氮氣(g)鼓泡通過反應混合物。所得混合物在120℃下加熱16 h。混合物用水淬滅且用DCM (3×)萃取。經合併之有機物濃縮至乾燥，且殘餘物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(676 mg, 4.22 mmol, 98%產率)。

【0336】 步驟29-2，7-氟基-5-氟-1*H*-吡啶-1-甲酸4-硝基苯酯之製備：向5-氟-1*H*-吡啶-7-甲腈(306 mg, 1.91 mmol)及氯甲酸4-硝基苯酯(463 mg, 2.30 mmol)於THF (20 mL)中之懸浮液中添加TEA (0.80 mL, 5.74 mmol)及DMAP (23.4 mg, 0.191 mmol)。所得混合物在rt下攪拌2 h，但反應不完全。添加更多氯甲酸4-硝基苯酯(463 mg, 2.30 mmol)及三乙胺(0.80 mL, 5.73 mmol)，且繼續反應2 h。混合物濃縮至乾燥，且殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(411 mg, 1.26 mmol, 66%產率)。

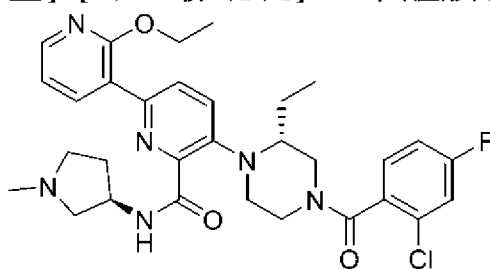
【0337】 步驟29-3，5-[(2R)-4-(7-氟基-5-氟-1*H*-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-*N*-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲

醯胺之製備：向來自**實例20**步驟3的2'-乙氧基-5-[(2*R*)-2-乙基哌嗪-1-基]-*N*-[(3*R*)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺(50.0 mg, 0.114 mmol)及7-氰基-5-氟-1*H*-吡啶-1-甲酸4-硝基苯酯(44.5 mg, 0.137 mmol)於MeCN (1 mL)中之溶液中添加DMAP (34.8 mg, 0.285 mmol)。混合物在50°C下加熱1 h。混合物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(14.5 mg, 0.023 mmol, 20%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 625.4。

【0338】 以下化合物類似於**實例29**用適當取代反應劑及受質在不同步驟下來製備。

化合物編號	MS (M+H) ⁺
1-425	634.1
1-428	616.2
1-429	607.4
1-430	633.3
1-431	615.2
1-432	606.3
1-436	650.5
1-437	649.4
1-439	624.3

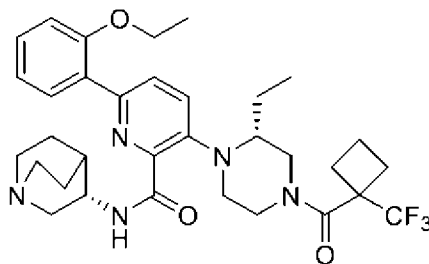
實例30：5-[(2*R*)-4-[2-氯-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-*N*-[(3*R*)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺(化合物1-261)



【0339】 步驟30-1，5-[(2*R*)-4-[2-氯-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-*N*-[(3*R*)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺之製備：向2-氯-4-氟苯甲酸(35.9 mg, 0.206 mmol)及HATU (73.0 mg, 0.192 mmol)於DMF (0.2 mL)中之溶液中添加DIEA (0.072 mL, 0.41 mmol)。

在rt下攪拌5 min之後，此經HATU活化之溶液添加至來自**實例20**步驟3的2'-乙氧基-5-[(2*R*)-2-乙基哌嗪-1-基]-*N*-[(3*R*)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (107 mg, 0.137 mmol)及DIEA (0.072 mL, 0.41 mmol)於DMF (0.2 mL)中之溶液中。所得混合物在rt下攪拌10 min。反應混合物藉由C18逆相管柱層析純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(39.4 mg, 0.0645 mmol, 47%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 595.5。

實例31：N-[(3*S*)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2*R*)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲醯胺(化合物1-410)



【0340】 步驟31-1，6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2*R*)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]吡啶-2-羧酸之製備：在rt下向來自**實例25**步驟3的3-[(2*R*)-4-[(第三丁氧基)羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-羧酸(450 mg, 0.98 mmol)於DCM (5.0 mL)中之溶液中添加TFA (1.14 mL, 14.8 mmol)。所得溶液在rt下攪拌1 h且在真空下濃縮以得到6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2*R*)-2-乙基哌嗪-1-基]吡啶-2-羧酸。此殘餘物溶解於ACN (2 mL)中且用Et₃N (約0.3 mL)中和。溶液不經進一步純化即用於下一HATU偶合步驟。

在rt下向1-(三氟甲基)環丁烷-1-羧酸(332 mg, 1.98 mmol)於ACN (5 mL)中之溶液中添加HATU (751 mg, 1.98 mmol)且隨後添加Et₃N (0.26

mL, 1.98 mmol)。在rt下攪拌5 min之後，此經HATU活化之溶液用上文所描述的6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]吡啶-2-羧酸之溶液處理。所得混合物在rt下攪拌30 min且在真空下濃縮。殘餘物藉由C18逆相管柱層析純化，得到標題化合物(290 mg, 58%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 506.3。

【0341】 步驟31-2，N-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲醯胺之製備：向6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]吡啶-2-羧酸(70 mg, 0.14 mmol)及HATU (58.0 mg, 0.15 mmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液中添加Et₃N (0.074 mL, 0.55 mmol)。在rt下攪拌5 min之後，所得溶液用(S)-吡啶-3-胺二鹽酸鹽(33 mg, 0.17 mmol)處理。所得混合物在rt下攪拌1小時且直接藉由C18逆相管柱層析純化，得到標題化合物(40 mg, 47%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 614.3。

實例A-1：腸胃外醫藥組合物

【0342】 為了製備適用於藉由注射(皮下、靜脈內)投與之腸胃外醫藥組合物，將1至100 mg式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的水溶性鹽溶解於無菌水中且隨後與10 mL 0.9%無菌鹽水混合。視情況添加適合緩衝液以及視情況選用之酸或鹼來調節pH。將混合物併入至適用於藉由注射投與之單位劑型中。

實例A-2：經口溶液

【0343】 為了製備經口遞送之醫藥組合物，將足夠量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽添加至水(以及視情況選用之增溶劑、視情況選

用之緩衝液及味覺掩蔽賦形劑)中以提供20 mg/mL溶液。

實例A-3：經口錠劑

【0344】錠劑藉由混合20至50重量%之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、20至50重量%的微晶纖維素、1至10重量%之低取代羥丙基纖維素及1至10重量%的硬脂酸鎂或其他適當賦形劑來製備。藉由直接壓縮來製備錠劑。壓縮錠劑之總重量維持在100至500 mg。

實例A-4：經口膠囊

【0345】為了製備經口遞送之醫藥組合物，將10至500 mg式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與澱粉或其他適合的粉末摻合物混合。將混合物併入諸如硬明膠膠囊之經口劑量單位中，其適用於經口投與。

【0346】在另一實施例中，將10至500 mg式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽置放於4號膠囊或1號膠囊(羥丙甲纖維素或硬明膠)中且使膠囊閉合。

實例A-5：局部凝膠組合物

【0347】為了製備醫藥局部凝膠組合物，將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與羥丙基纖維素、丙二醇、十四烷酸異丙酯及純化醇USP混合。隨後將所得凝膠混合物併入至適用於局部投與之諸如管之容器中。

實例B-1：MC2R分析

隔膜製備：

粗製膜溶離份藉由穩定表現hMC2受體及hMRAP輔助蛋白(Thermo Fisher)之CRE-bla-CHO-K1細胞製備。細胞在標準組織培養皿上在具有以下添加劑之GlutaMax DMEM生長介質(Gibco)中生長至85至100%融合：10% 滲析FBS (Gemini)，0.1 mM NEAA (Gibco)，25 mM HEPES

(Gibco)，5 $\mu\text{g/mL}$ 殺稻瘟菌素(blasticidin) (Goldbio)，100 $\mu\text{g/mL}$ 吉歐黴素(Invitrogen)，600 $\mu\text{g/mL}$ 濕黴素(hygromycin) (Goldbio)。為了製備膜，刮下細胞且收集在1×杜爾貝科氏(Dulbecco's)磷酸鹽緩衝鹽水(Corning)中且隨後在1000 RPM下沈澱。細胞沈澱物在膜製備緩衝液(20 mM HEPES、6 mM MgCl_2 及1 mM EGTA，調節至pH為7.4之蛋白酶抑制劑錠劑(Pierce))中復原，使用杜恩斯均質器(dounce homogenizer)均質化，且所得膜溶離份藉由在12,000 RPM下離心來沈澱。膜沈澱物再懸浮於膜製備緩衝液中，快速冷凍且儲存在 -80°C 下以便後續使用。

hMC2拮抗劑方案之結合分析：

hMC2膜結合分析利用以下組分：放射性標記 $[^{125}\text{I}]\text{ACTH}$ (1-39) Tyr23 (PerkinElmer)、經小麥胚芽凝集素塗佈之PVT SPA珠粒(PerkinElmer)、粗製hMC2R膜及化合物。簡要地，在分析開始之前將hMC2R膜與SPA珠粒一起培育在結合分析緩衝液(50 mM HEPES、5 mM MgCl_2 、1 mM CaCl_2 、0.2% BSA、調節至pH為7.4之蛋白酶抑制劑錠劑(Pierce))中。劑量回應之化合物(化合物之最終濃度通常為0至10,000 nM)、SPA膜及 $[^{125}\text{I}]\text{ACTH}$ (1-39) Tyr23在0.2 nM之最終濃度下接種於96孔分析盤中且允許在室溫下培育1.5小時。使用Top Count NXT 讀取分析盤，及使用GraphPad Prism 6非線性回歸分析測定化合物之 K_i 值。

【0348】選擇性化合物之說明性結合親和力描述於表A中。效能分成四個指標：+意謂 K_i 介於1,000 nM與10,000 nM之間；++意謂 K_i 介於100 nM與1,000 nM之間；+++意謂 K_i 介於10 nM與100 nM之間；++++意謂 K_i 低於10 nM。

表A

化合物編號	MC2R結合效能
1-1	+++
1-2	++++
1-3	++++
1-4	+++
1-5	+++
1-6	+++
1-7	+++
1-8	+++
1-9	+++
1-11	+++
1-15	++++
1-16	+++
1-17	++++
1-18	++++
1-19	+++
1-20	+++
1-23	+++
1-24	++++
1-25	++++
1-26	++++
1-27	++++
1-32	+++
1-33	+++
1-34	++++
1-35	++++
1-36	++++
1-37	++++
1-38	++++
1-40	++++
1-41	++++
1-42	++++
1-43	++++
1-44	++++
1-45	++++
1-46	++++
1-47	++++
1-48	++++
1-49	++++
1-50	++++
1-51	++++
1-52	++++
1-54	++++
1-57	++++
1-58	++++
1-59	++++
1-60	++++
1-62	++++

化合物編號	MC2R結合效能
1-67	++++
1-68	++++
1-69	++++
1-71	++++
1-72	++++
1-73	++++
1-76	++++
1-82	++++
1-84	++++
1-87	++++
1-88	++++
1-90	++++
1-91	++++
1-92	++++
1-93	++++
1-94	++++
1-95	++++
1-96	++++
1-97	++++
1-98	++++
1-99	++++
1-100	++++
1-101	++++
1-102	++++
1-104	++++
1-107	++++
1-108	++++
1-109	++++
1-110	++++
1-111	++++
1-112	++++
1-113	++++
1-114	++++
1-115	++++
1-116	++++
1-117	++++
1-123	++++
1-124	++++
1-125	++++
1-136	++++
1-137	++++
1-138	++++
1-142	++++
1-143	++++
1-148	++++
1-149	++++
1-150	++++

化合物編號	MC2R結合效能
1-151	++++
1-152	++++
1-155	++++
1-156	++++
1-163	++++
1-164	++++
1-165	++++
1-167	++++
1-168	++++
1-169	++++
1-170	++++
1-171	++++
1-173	++++
1-174	++++
1-176	++++
1-177	++++
1-178	++++
1-181	++++
1-182	++++
1-183	++++
1-184	++++
1-187	++++
1-188	++++
1-189	++++
1-190	++++
1-198	++++
1-199	++++
1-200	++++
1-201	++++
1-202	++++
1-203	++++
1-206	++++
1-207	++++
1-208	++++
1-209	++++
1-210	++++
1-211	++++
1-212	++++
1-213	++++
1-214	++++
1-215	++++
1-216	++++
1-219	++++
1-220	++++
1-221	++++
1-222	++++
1-223	++++

化合物編號	MC2R結合效能
1-224	++++
1-225	++++
1-226	++++
1-227	++++
1-228	++++
1-229	++++
1-230	++++
1-231	++++
1-232	++++
1-233	++++
1-234	++++
1-236	++++
1-237	++++
1-238	++++
1-239	++++
1-240	++++
1-241	++++
1-242	++++
1-243	++++
1-244	++++
1-245	++++
1-246	++++
1-247	++++
1-249	++++
1-253	++++
1-254	++++
1-255	++++
1-256	++++
1-257	++++
1-258	++++
1-259	++++
1-260	++++
1-261	++++
1-262	++++
1-263	++++
1-264	++++
1-265	++++
1-266	++++
1-267	++++
1-270	++++
1-271	++++
1-273	++++
1-274	++++
1-275	++++
1-276	++++
1-277	++++
1-278	++++

化合物編號	MC2R結合效能
1-279	++++
1-280	++++
1-282	++++
1-283	++++
1-286	++++
1-287	++++
1-288	++++
1-289	++++
1-290	++++
1-291	++++
1-292	++++
1-293	++++
1-296	++++
1-297	++++
1-298	++++
1-299	++++
1-304	++++
1-305	++++
1-306	++++
1-312	++++
1-313	++++
1-314	++++
1-315	++++
1-320	++++
1-321	++++
1-324	++++
1-325	++++
1-326	++++
1-327	++++
1-328	++++
1-329	++++
1-330	++++
1-331	++++
1-332	++++
1-333	++++
1-334	++++
1-335	++++
1-336	++++
1-337	++++
1-338	++++
1-339	++++
1-340	++++
1-341	++++
1-342	++++
1-343	++++
1-344	++++
1-345	++++

化合物編號	MC2R結合效能
1-346	++++
1-348	++++
1-349	++++
1-350	++++
1-351	++++
1-352	++++
1-353	++++
1-354	++++
1-356	++++
1-357	++++
1-358	++++
1-360	++++
1-361	++++
1-362	++++
1-363	++++
1-365	++++
1-367*	++++
1-368	++++
1-371	++++
1-372	++++
1-373	++++
1-374	++++
1-375	++++
1-376	++++
1-377	++++
1-378	++++
1-380	++++
1-381	++++
1-382	++++
1-383	++++
1-385	++++
1-386	+++
1-387	++++
1-388	++++
1-389	++++
1-390	+++
1-391	++++
1-392*	++++
1-393	++++
1-394	++++
1-395	++++
1-396*	++++
1-397	++++
1-398	++++
1-399	++++
1-400	++++
1-401	++++

化合物編號	MC2R結合效能
1-402	++++
1-403*	++++
1-404	++++
1-405	++++
1-406*	++++
1-407*	++++
1-408	++++
1-409	++++
1-410	++++
1-411	++++
1-412	++++
1-413	++++
1-414	++++
1-415	++++
1-416	++++
1-417	++++
1-418	++++
1-419	++++
1-420	++++
1-421	++++
1-422	++++
1-423	++++
1-424	++++
1-425	++++
1-426	++++
1-427	++++
1-428	++++
1-429	++++
1-430	++++
1-431	++++
1-432	++++
1-433	++++
1-434	++++
1-435	++++
1-436	++++
1-437	++++
1-438	++++
1-439	++++
2-2	++++
2-3	+++
2-13	++++
2-16	++++
2-20	++++
2-21	++++
2-25	++++
2-30	++++
2-31	++++

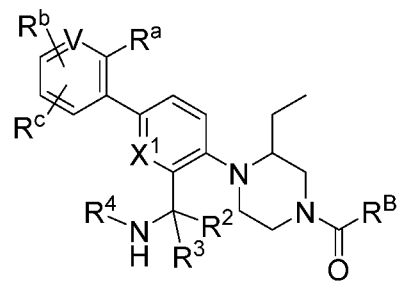
*絕對立體化學未確定

【0349】 本文中所描述之實例及實施例僅出於說明之目的且熟習此項技術者所提出之各種修改或變化將包括在本申請的精神及範圍及隨附申請專利範圍之範疇內。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(IX)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，



式(IX)

其中：

V為CH或N；

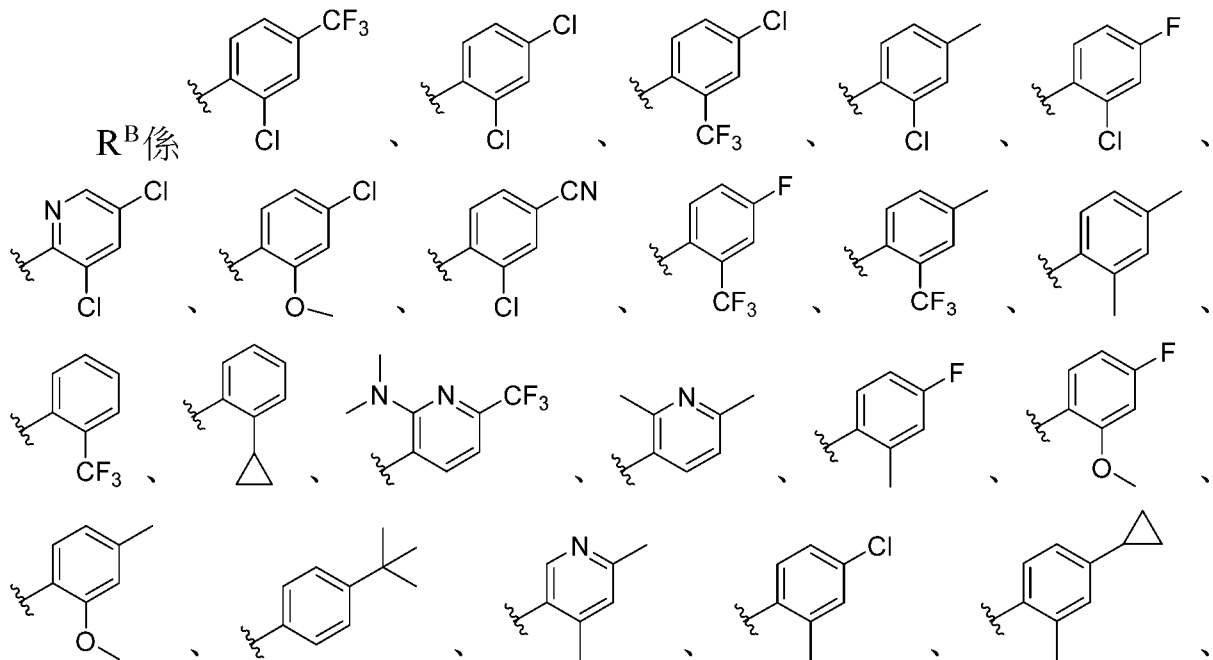
X¹為CH、CF或N；

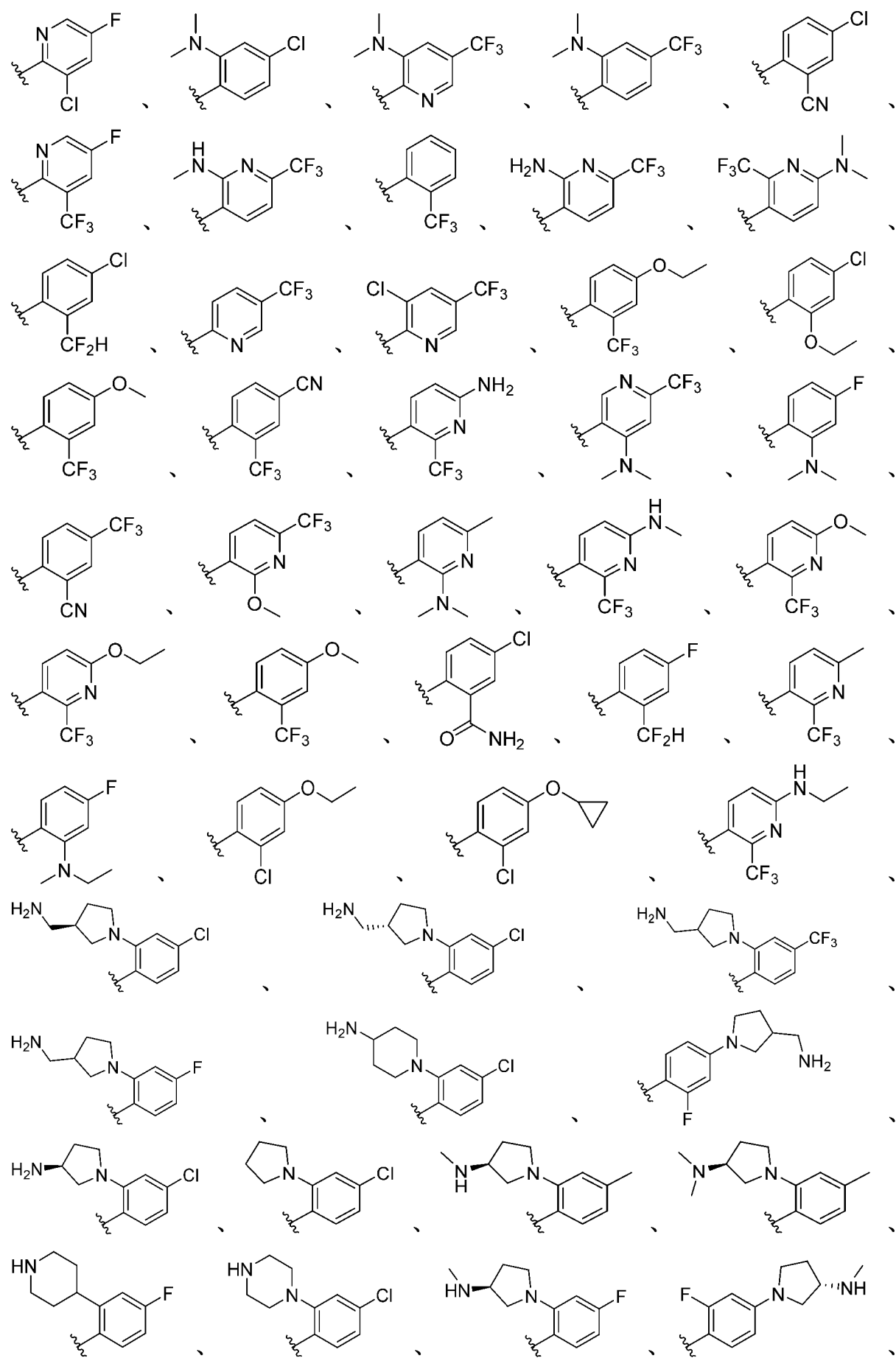
R²及R³為氫；

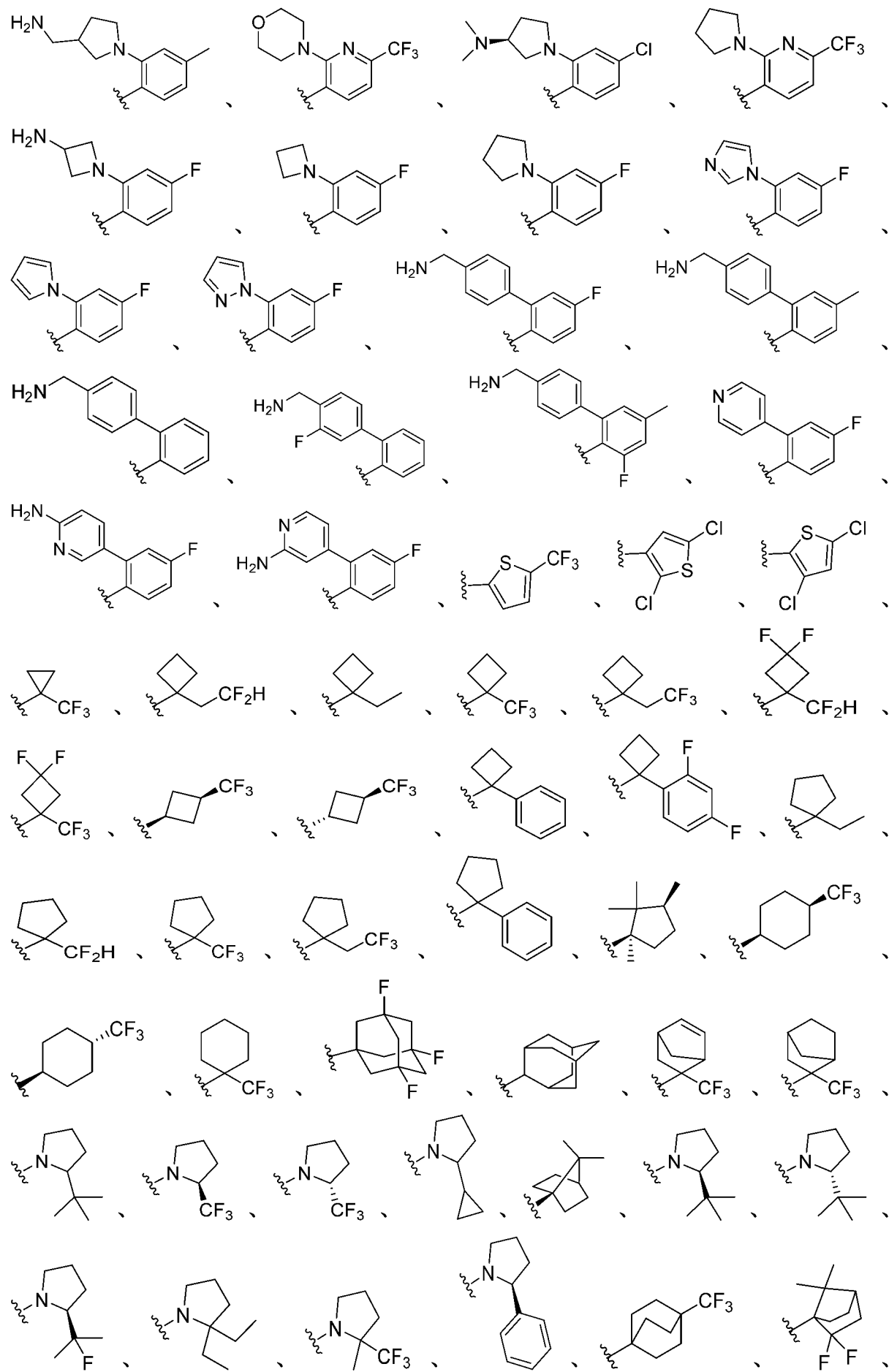
或R²及R³與其所附接之碳原子一起形成-C(=O)-；

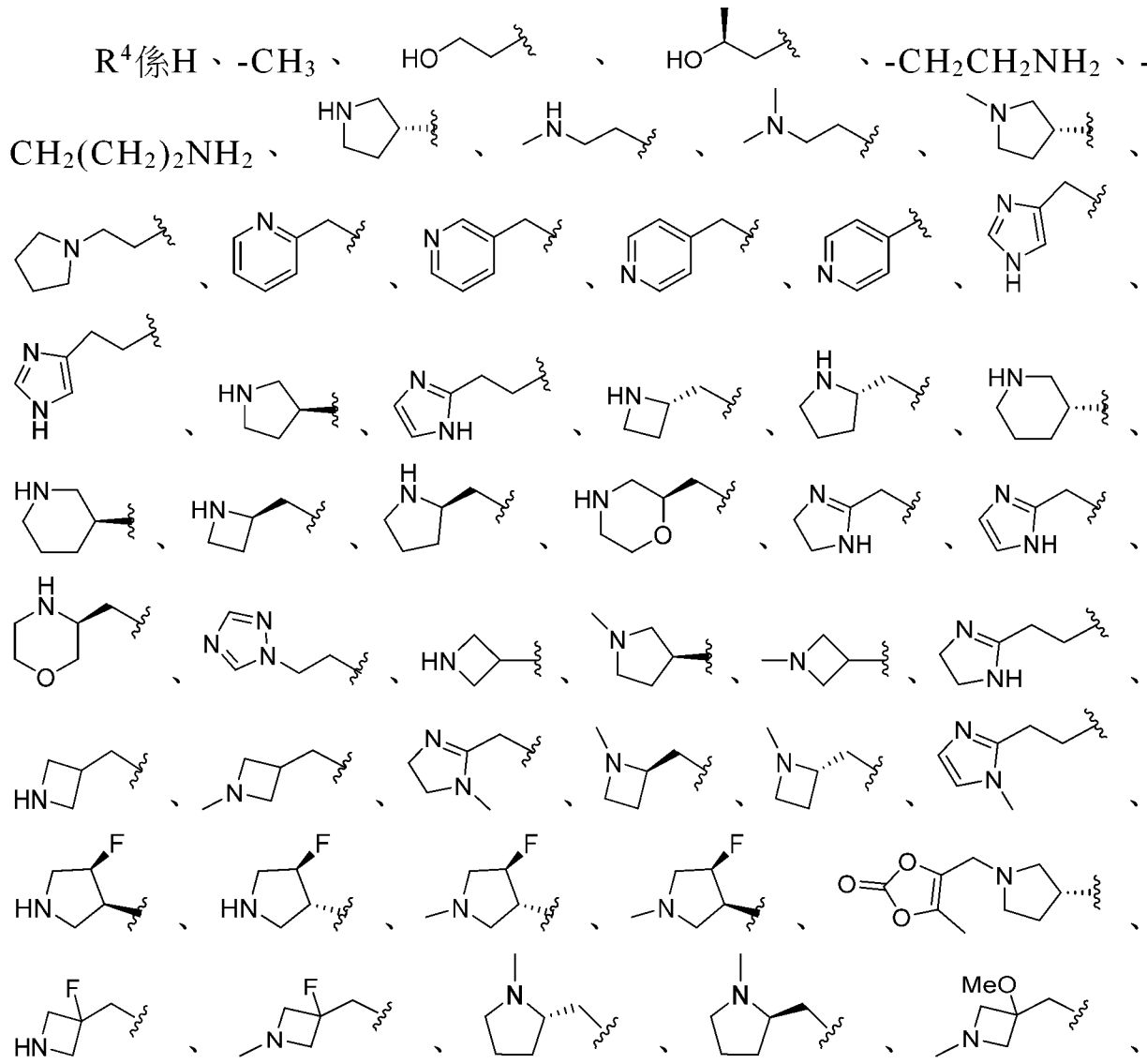
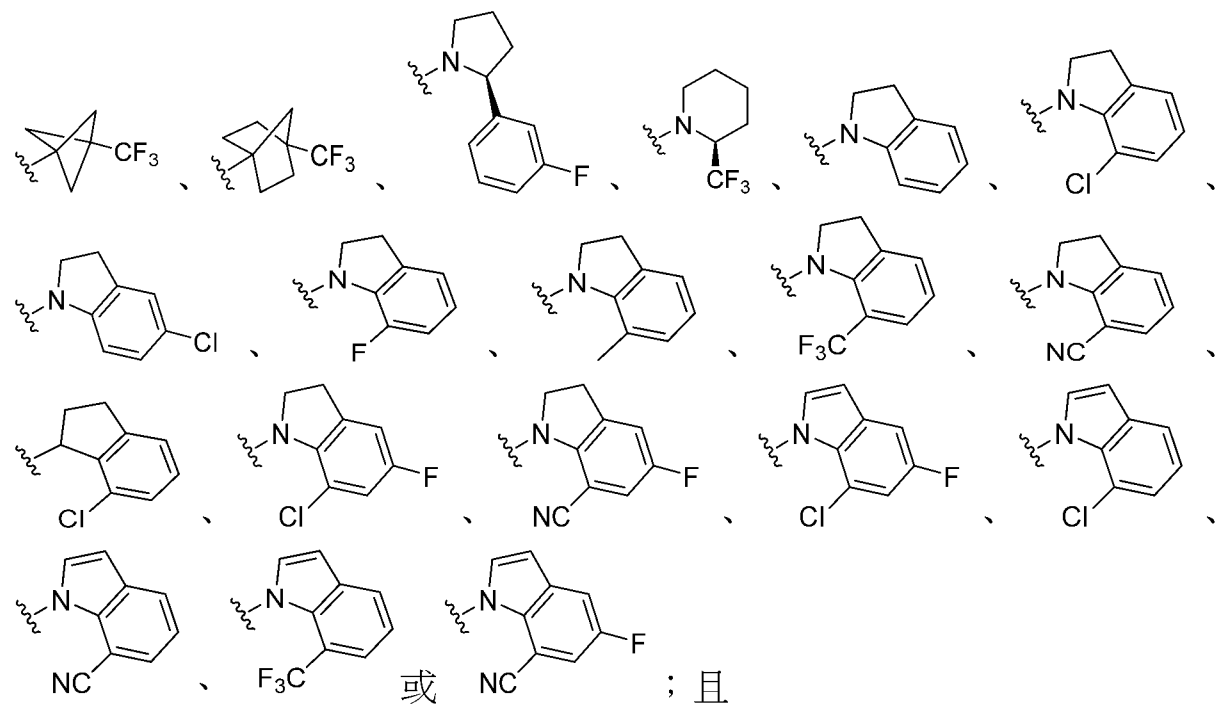
R^a為-OCH₂CH₃；

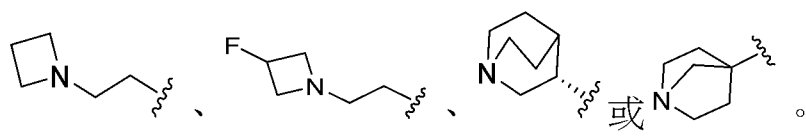
R^b及R^c為氫；





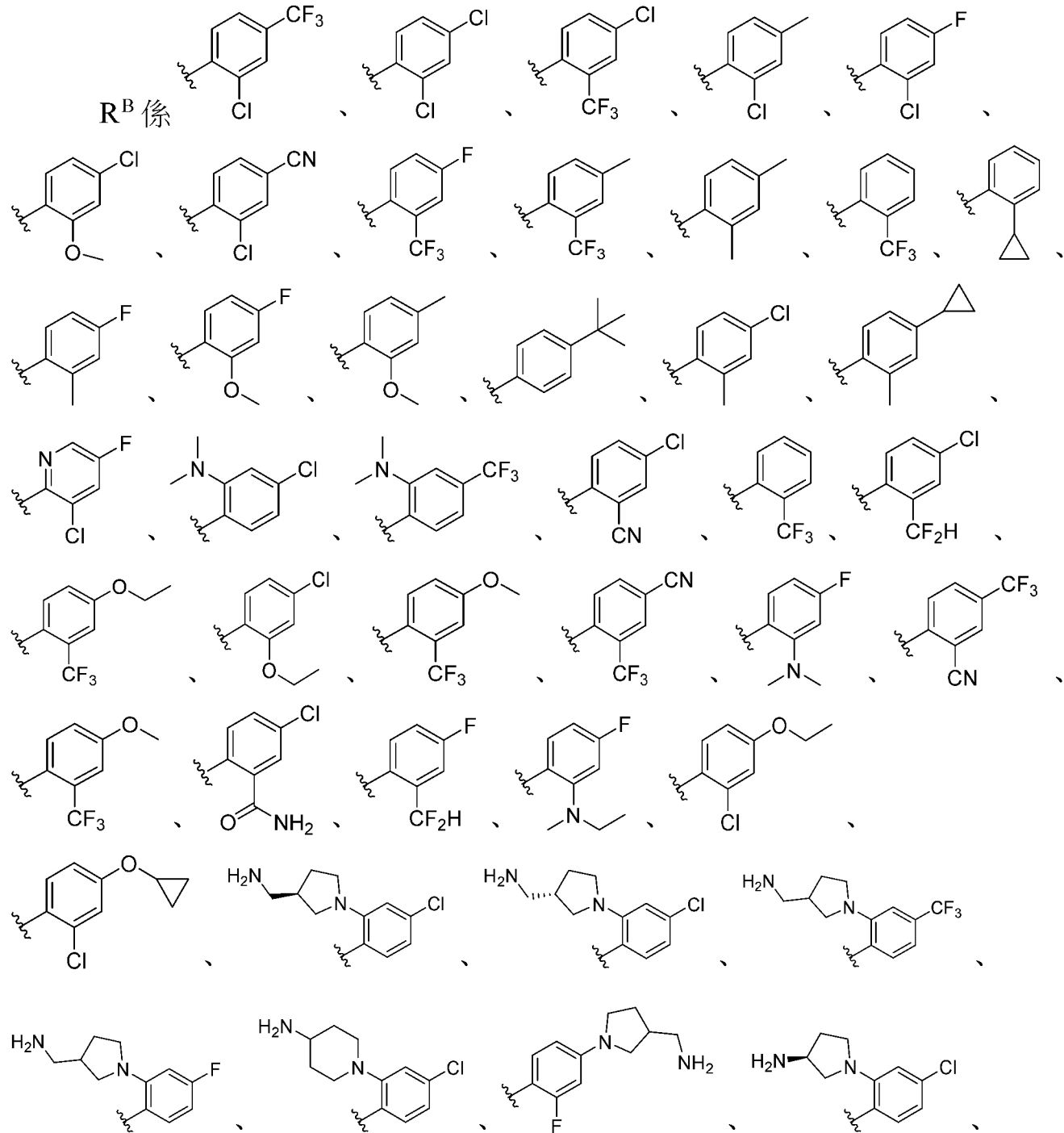


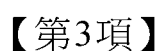




【第2項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

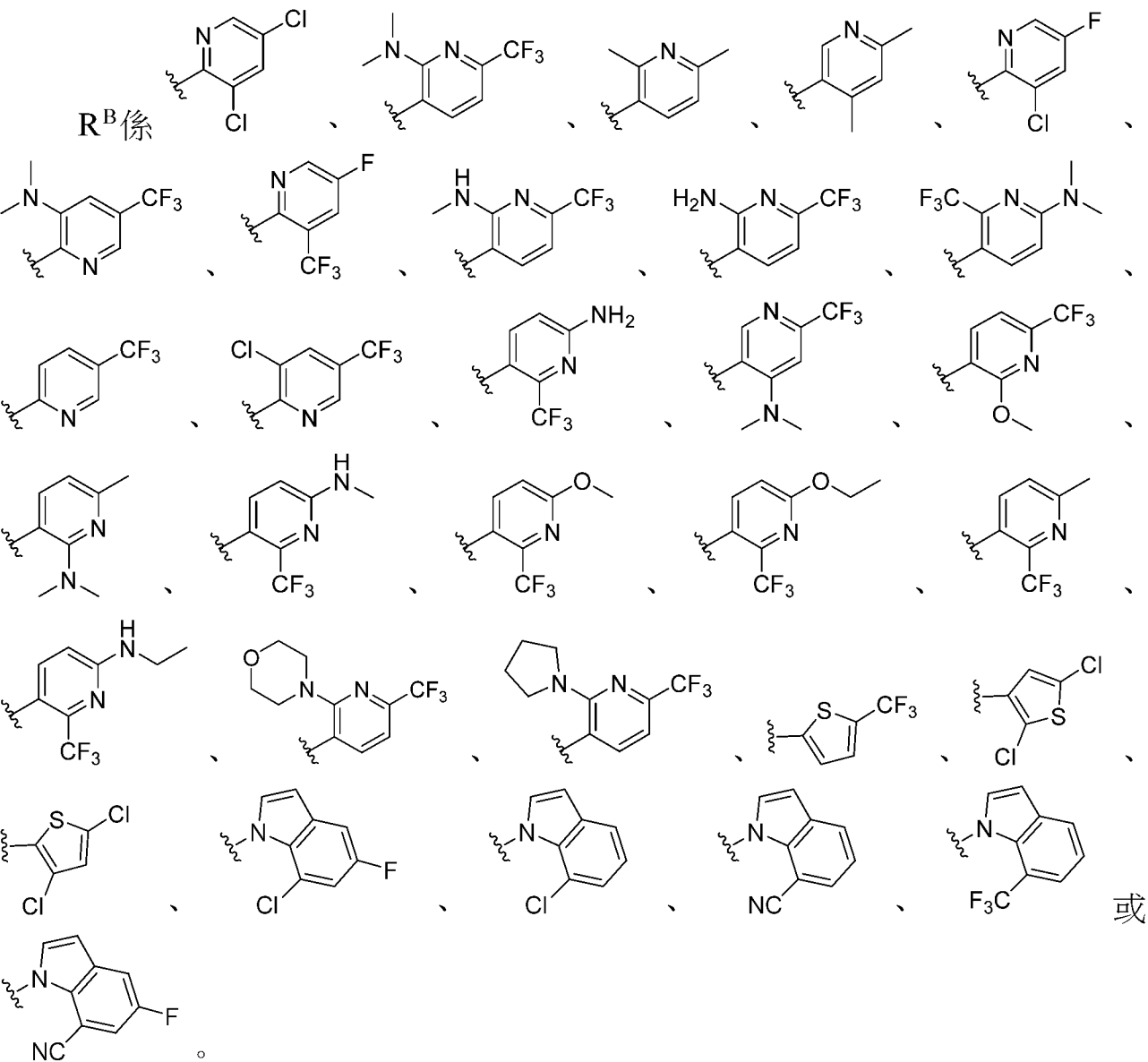




R^B 係 CF₃、CF₂H、、CF₃、CF₃、CF₂H、
CF₃、CF₃、、F、、
CF₂H、CF₃、CF₃、、、CF₃、
CF₃、
 或 CF₃。

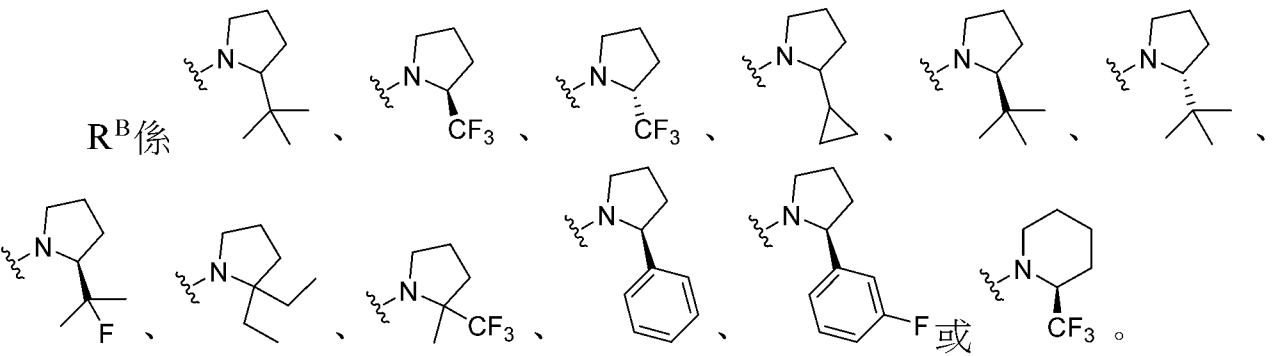
【第4項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：



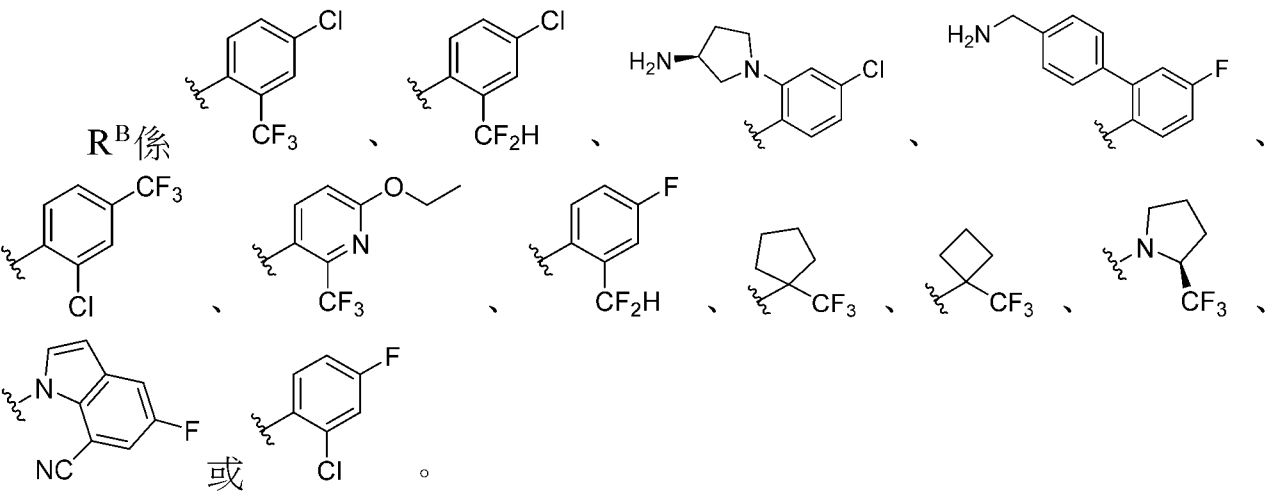
【第5項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：



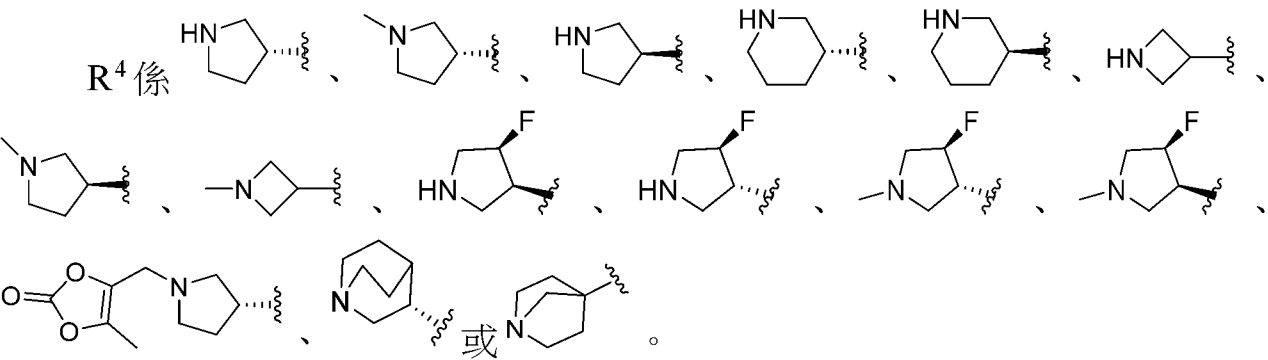
【第6項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：



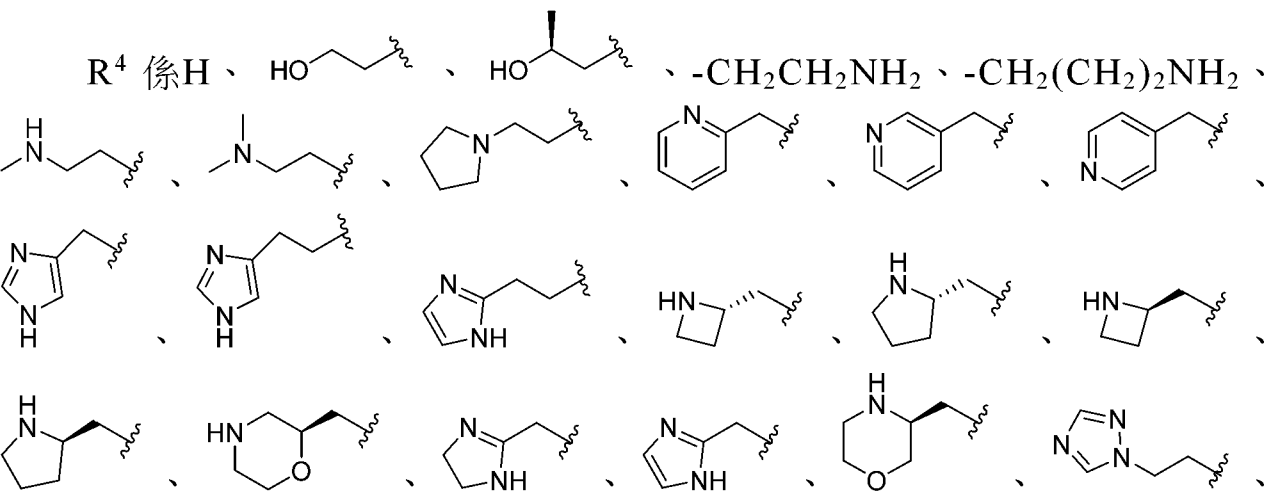
【第7項】

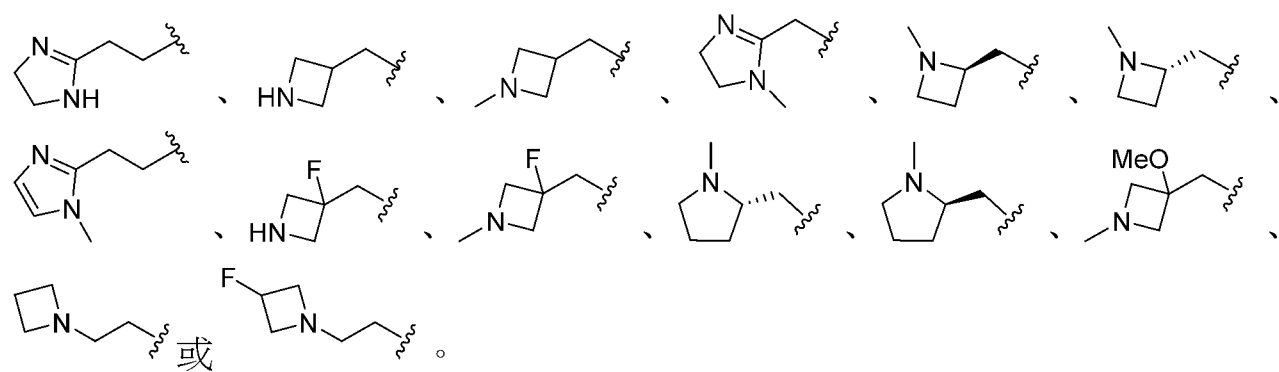
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：



【第8項】

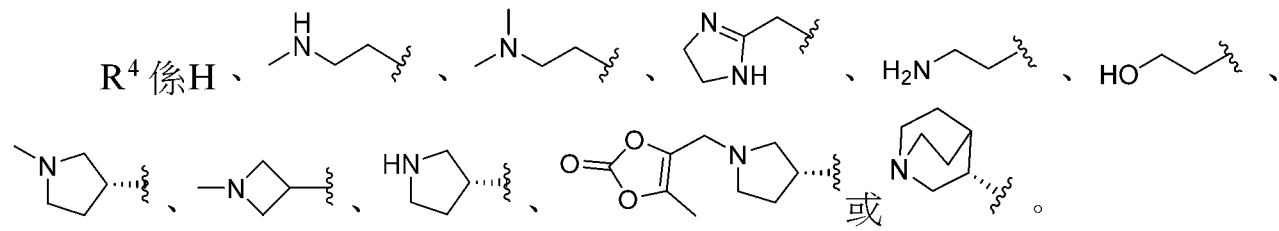
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：





【第9項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：



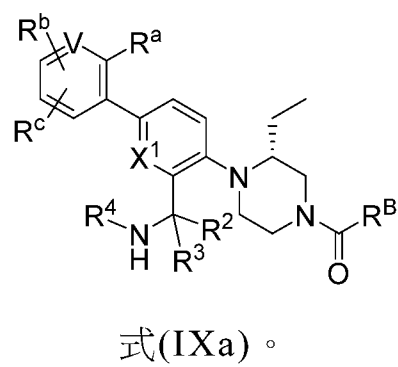
【第10項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^2 及 R^3 與其所附接之碳原子一起形成-C(=O)-。

【第11項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該式(IX)化合物具有式(IXa)之結構：



【第12項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：

1-3：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-10：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-23：N-(3-胺丙基)-4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-24：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[4'-(胺甲基)-[1,1'-聯苯基]-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-25：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-26：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[4'-(胺甲基)-3'-氟-[1,1'-聯苯基]-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-27：N-(2-胺乙基)-4-[(2R)-4-[4'-(胺甲基)-3-氟-5-甲基-[1,1'-聯苯基]-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

1-34：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-36：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[4'-(胺甲基)-5-氟-[1,1'-聯苯基]-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-37：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-38：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-39：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟

-2-(吡啶-4-基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-40：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{2-[(3R)-3-(胺甲基)吡咯啉-1-基]-4-氯苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-41：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-(胺甲基)吡咯啉-1-基]-4-氯苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-42：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(2,4-二氯苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-43：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(2-氯-4-甲基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-44：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[4'-(胺甲基)-3-氟-5-甲基-[1,1'-聯苯基]-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-45：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-46：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-47：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-48：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-49：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(吡咯啉-1-基)乙基]苯甲醯胺；

1-50：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{2-[3-(胺甲基)吡咯啉-1-基]-4-(三氟甲基)苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-51：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{2-[3-(胺甲基)吡咯啉-1-基]-4-氟苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-52：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-4-氯苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-53：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(3,5-二氯吡啶-2-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-54：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(4-氯-2-甲氧苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-55：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(2-氯-4-氰基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-56：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{4-[3-(胺甲基)吡咯啉-1-基]-2-氟苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-57：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-4-氯苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-58：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-59：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-60：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(2,4-二甲基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-61：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[4-氯-2-(吡咯啉-1-基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-62：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[2-

(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-63：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(2-環丙基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-64：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(吡啶-2-基)甲基]苯甲醯胺；

1-65：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(吡啶-3-基)甲基]苯甲醯胺；

1-66：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；

1-67：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-{4-甲基-2-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]苯甲醯基}哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-68：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{2-[(3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]-4-甲基苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-69：N-(2-胺乙基)-6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-70：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(吡啶-4-基)苯甲醯胺；

1-72：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[(3R)-吡咯啶-3-基]苯甲醯胺；

1-73：6-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[(3R)-吡咯啶-3-基]苯甲醯胺；

1-74：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(哌啶-4-基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-75：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-(6-胺基吡啶-3-基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-76：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-(二甲胺基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-77：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(2,6-二甲基吡啶-3-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-78：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-(4-氟-2-甲基苯甲醯基)哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-79：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-(4-氟-2-甲氧基苯甲醯基)哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-80：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-(2-甲氧基-4-甲基苯甲醯基)哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-81：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(4-第三丁基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-82：2-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啶-3-基]苯甲醯胺；

1-83：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(1H-咪唑-5-基)甲基]苯甲醯胺；

1-84：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]苯甲醯胺；

1-85：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-(2-胺基吡啶-4-基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-86：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(4,6-二甲基吡啶-3-羰基)-2-乙基哌嗪

-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-87：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(4-氯-2-甲基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-88：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(4-環丙基-2-甲基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-89：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(3-氯-5-氟吡啶-2-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-90：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(哌嗪-1-基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啶-3-基]苯甲醯胺；

1-91：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(二甲胺基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啶-3-基]苯甲醯胺；

1-92：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3S)-吡咯啶-3-基]苯甲醯胺；

1-93：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]苯甲醯胺；

1-94：5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-{4-甲基-2-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]苯甲醯基}哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啶-3-基]苯甲醯胺；

1-95：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-96：6-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-97：N-{[(2S)-氮雜環丁烷-2-基]甲基}-2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲

基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-98：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(2S)-吡咯啉-2-基]甲基}苯甲醯胺；

1-99：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]苯甲醯胺；

1-100：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]苯甲醯胺；

1-101：5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-{4-氟-2-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啉-1-基]苯甲醯基}哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-102：N-[(2R)-氮雜環丁烷-2-基]甲基}-2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-103：5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-{2-氟-4-[(3S)-3-(甲胺基)吡咯啉-1-基]苯甲醯基}哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-104：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-{2-[3-(胺甲基)吡咯啉-1-基]-4-甲基苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-105：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[2-(嗎啉-4-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-106：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[3-(二甲胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-107：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-(二甲胺基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-108：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-{[(2R)-吡咯啉-2-基]甲基}苯甲醯胺；

1-109：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-{[(2S)-嗎啉-2-基]甲基}苯甲醯胺；

1-110：6-[(2R)-4-(2-氯-4-甲基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-111：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-112：N-{[(2S)-氮雜環丁烷-2-基]甲基}-6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-113：6-[(2R)-4-(2-氯-4-甲基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-114：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-115：2-[(2R)-4-{4-氯-2-[(3S)-3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基]苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-116：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]苯甲醯胺；

1-117：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-(4-氯-2-氟基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-118：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[5-氟-3-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-119：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[2-(甲胺基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-120：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[2-(吡咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-121：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-122：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-123：N-{[(2R)-氮雜環丁烷-2-基]甲基}-6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-124：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-{[(2R)-吡咯啉-2-基]甲基}苯甲醯胺；

1-125：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-126：2-[(2R)-4-[2-胺基-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-127：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[6-(二甲胺基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-128：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-129：N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(1H-咪唑-1-基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-130：N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(1H-吡咯-1-基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-131：N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(1H-吡啶-1-基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-132：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(1H-咪唑-2-基)甲基]苯甲醯胺；

1-133：5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啶-3-基]苯甲醯胺；

1-134：2-[(2R)-4-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啶-3-基]苯甲醯胺；

1-135：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-136：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-137：2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[4-乙氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-138：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-{[(3S)-嗎啉-3-基]甲基}苯甲醯胺；

1-139：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基]苯甲醯胺；

1-140：6-[(2R)-4-(4-氯-2-氟基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]苯甲醯胺；

1-141：6-[(2R)-4-(4-氯-2-乙氧基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-

乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]苯甲醯胺；

1-142：2-[(2R)-4-(4-氯-2-氟基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-143：5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-144：2-[(2R)-4-[4-氟基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-145：2-[(2R)-4-[6-胺基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-146：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[4-(二甲胺基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-147：2-[(2R)-4-[2-(二甲胺基)-4-氟基苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-148：2-[(2R)-4-[2-(3-胺基氮雜環丁烷-1-基)-4-氟基苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-149：3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-甲醯胺；

1-150：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-151：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-152：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-153：6-[(2R)-4-(4-氯-2-氰基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-154：6-[(2R)-4-[4-氰基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-155：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-156：6-[(2R)-4-(2,4-二氯苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-157：6-[(2R)-4-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-158：5-[(2R)-4-(4-氯-2-氰基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-159：N-(2-胺乙基)-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-160：N-(2-胺乙基)-2-[(2R)-4-[2-(二甲胺基)-6-甲基吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-161：2-[(2R)-4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯甲醯胺；

1-162：N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(吡咯啶-1-基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-163：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[6-(甲胺基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-164：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟

甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-165：6-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-166：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-167：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-168：N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟苯甲醯胺；

1-169：N-[2-(二甲胺基)乙基]-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-170：N-[(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟苯甲醯胺；

1-171：5-[(2R)-4-(4-氯-2-氟基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-173：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-174：N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟苯甲醯胺；

1-175：6-[(2R)-4-[4-氟基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-176：6-[(2R)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟基苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-177：6-[(2R)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-178：6-[(2R)-4-(2,4-二氯苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-179：6-[(2R)-4-(2,4-二氯苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-180：6-[(2R)-4-{4-氯-2-[(3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-181：2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-182：N-[(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟苯甲醯胺；

1-183：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-184：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-185：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-186：6-[(2R)-4-(4-氯-2-氟基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-187：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-

羰基]哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-188：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-189：6-[(2R)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[(3R)-吡咯啶-3-基]苯甲醯胺；

1-190：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[(3R)-吡咯啶-3-基]苯甲醯胺；

1-191：N-[2-(二甲胺基)乙基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-{2-[乙基(甲基)胺基]-4-氟苯甲醯基}哌嗪-1-基]苯甲醯胺；

1-195：5-[(2R)-4-(2-氯-4-乙氧基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-196：5-[(2R)-4-(2-氯-4-乙氧基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-197：6-[(2R)-4-{4-氯-2-[(3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]苯甲醯基}-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-198：N-(氮雜環丁烷-3-基)-6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-199：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]苯甲醯胺；

1-200：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[(3S)-吡咯啶-3-基]苯甲醯胺；

1-201：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-202：N-(氮雜環丁烷-3-基)-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟苯甲醯胺；

1-203：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯甲醯胺；

1-204：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯甲醯胺；

1-206：3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-207：N-[2-(二甲胺基)乙基]-2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-208：3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[2-(甲胺基)乙基]吡啶-2-甲醯胺；

1-209：3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-210：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-211：N-(氮雜環丁烷-3-基)-5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-212：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-213：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

2'-乙氧基-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-214：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

2'-乙氧基-N-[(3S)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-215：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

2'-乙氧基-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-216：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯甲醯胺；

1-218：5-[(2R)-4-(2-氯-4-環丙氧基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-

乙氧基-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-219：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

N-[2-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)乙基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-220：N-(氮雜環丁烷-3-基)-3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯

基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-甲醯胺；

1-221：3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

6-(2-乙氧基苯基)-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-甲醯胺；

1-222：N-[(氮雜環丁烷-3-基)甲基]-5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯

甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-223：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

2'-乙氧基-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-224：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌

嗪-1-基]-N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-225：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-(乙胺基)-2-(三氟甲基)吡啶-

3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-226：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-227：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(1-甲基-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-228：2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-N-{[(2R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}苯甲醯胺；

1-229：6-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟-N-{[(2S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}苯甲醯胺；

1-230：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-231：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-{[(2R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-232：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-{[(2S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-233：2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-234：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

2'-乙氧基-N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-235：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丙烷羰基]哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-236：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-甲醯胺；

1-237：3-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-甲醯胺；

1-238：5-[(2R)-4-(金剛烷-2-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-239：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-240：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-241：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-242：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-243：2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-244：N-{[(2S)-氮雜環丁烷-2-基]甲基}-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-245：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-248：5-[(2R)-4-[1-(2,2-二氟乙基)環丁烷羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-249：2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-250：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(1-乙基環丁烷羰基)哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-251：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[順式-4-(三氟甲基)環己烷羰基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-252：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[反式-4-(三氟甲基)環己烷羰基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺；

1-253：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-254：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-255：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-256：N-{[(2S)-氮雜環丁烷-2-基]甲基}-2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-257：2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-N-{[(2S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-258：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-259：5-[(2R)-4-(2,4-二氯苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-260：5-[(2R)-4-(4-氯-2-氰基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-261：5-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-262：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-263：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-264：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(1-乙基環戊烷羰基)哌嗪-1-基]-N-[2-(甲胺基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-265：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-266：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-267：5-[(2R)-4-(2,4-二氯苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-270：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-271：3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-6-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-2-氟-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]苯甲醯胺；

1-273：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環己烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-274：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-(三氟甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-275：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3S,4R)-4-氟吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-276：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R,4R)-4-氟吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-277：5-[(2R)-4-(4-氯-2-氰基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-278：5-[(2R)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-279：5-[(2R)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-280：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-281：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-(三氟甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-282：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-(三氟甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-283：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-284：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(3,5,7-三氟金剛烷-1-羰基)哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-285：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(3,5,7-三氟金剛烷-1-羰基)哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-286：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[順式-4-(三氟甲基)環己烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-287：3-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-288：3-[(2R)-4-[4-氯-2-(二氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-289：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R,4R)-4-氟吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-290：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-291：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S,4R)-4-氟吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-292：3-[(2R)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-293：3-[(2R)-4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-294：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[2-(三氟甲基)雙環[2.2.1]庚-5-

烯-2-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-295：5-[(2R)-4-[1-(二氟甲基)-3,3-二氟環丁烷羰基]-2-乙基哌嗪-

1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-296：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-

羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-297：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[2-(三氟甲基)雙環[2.2.1]庚烷-

2-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-298：5-[(2R)-4-[3,3-二氟-1-(三氟甲基)環丁烷羰基]-2-乙基哌嗪-

1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-299：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[順式-4-(三氟甲基)環己烷羰基]

哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-300：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[順式-3-(三氟甲基)環丁烷羰基]

哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-301：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[反式-3-(三氟甲基)環丁烷羰基]

哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-302：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯基)

哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-303：5-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基

-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-304：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-305：3-[(2R)-4-(2-第三丁基吡咯啉-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-306：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-307：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-[(5-甲基-2-側氧基-2H-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基)甲基]吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-309：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

1-310：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2R)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-311：5-[(2R)-4-(2-環丙基吡咯啉-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-312：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-313：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-314：5-[(2R)-4-{7,7-二甲基雙環[2.2.1]庚烷-1-羰基}-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-315：3-[(2R)-4-[(2S)-2-第三丁基吡咯啉-1-羰基]-2-乙基哌嗪-1-

基]-6-(2-甲氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-316：3-[(2R)-4-[(2R)-2-第三丁基吡咯啉-1-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-甲氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-317：5-[(2R)-4-(2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-318：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3-氟氮雜環丁-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-319：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3-氟-1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-320：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(2-氟丙-2-基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-321：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-322：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[順式-4-(三氟甲基)環己烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-323：5-[(2R)-4-(2,2-二乙基吡咯啉-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-324：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2R)-吡咯啉-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-325：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2S)-吡咯啉-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-326：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[2-甲基-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-327：N-{[(2R)-氮雜環丁烷-2-基]甲基}-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-328：5-[(2R)-4-[1-(2,2-二氟乙基)環丁烷羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-329：N-{[(2S)-氮雜環丁烷-2-基]甲基}-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-330：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-331：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-332：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2S)-1-甲基吡咯啉-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-333：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2R)-1-甲基吡咯啉-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-334：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3-甲氧基-1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-335：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[順式-4-(三氟甲基)環己烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-336：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[順式-4-(三氟甲基)環己烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-337：N-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基]-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-338：(3R)-4-[6-(2-乙氧基苯基)-2-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基}吡啶-3-基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸1-(三氟甲基)環丁酯；

1-339：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[2-(三氟甲基)雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-340：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]吡啶-2-甲醯胺；

1-341：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-342：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-343：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-344：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-345：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-苯基吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-346：5-[(2R)-4-(7-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-347：5-[(2R)-4-(5-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-348：(3R)-4-[6-(2-乙氧基苯基)-2-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基}吡啶-3-基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-349：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(2,2,2-三氟乙基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-350：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(7-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-351：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(1R)-2,2,2-三氟-1-苯乙酯；

1-352：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(1-苯基環戊烷羰基)哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-353：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(1-苯基環丁烷羰基)哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-354：5-[(2R)-4-[2,2-二氟-7,7-二甲基雙環[2.2.1]庚烷-1-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-355：3-[(2R)-4-[(2S)-2-第三丁基吡咯啉-1-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-356：3-[(2R)-4-[(2R)-2-第三丁基吡咯啉-1-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-357：5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[2-(3-氟氮雜環丁-1-基)乙基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-358：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(1-苯基環丁烷羰基)哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-359：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(2,2,2-三氟乙基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-360：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(7-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-361：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-362：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]吡啶-2-甲醯胺；

1-363：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-364：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-365：5-[(2R)-4-(7-氟基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-366：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2R)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-367：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2S)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-368：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-369：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基酯；

1-370：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸3-(三氟甲基)戊-3-基酯；

1-371：5-[(2R)-4-[1-(2,4-二氟苯基)環丁烷羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-

2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-372：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-373：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-374：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-375：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-376：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-377：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(1S)-2,2,2-三氟-1-苯乙酯；

1-378：5-[(2R)-4-(2,5-二氯噁吩-3-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-379：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-380：5-[(2R)-4-(3,5-二氯噁吩-2-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-381：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-382：5-[(2R)-4-(7-氯-2,3-二氫-1H-茛-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-

2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-383：5-[(2R)-4-(7-氰基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-384：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基})-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸1-苯基環丁酯；

1-385：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-(三氟甲基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-386：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-387：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}吡啶-2-甲醯胺；

1-388：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[4-(三氟甲基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-389：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-390：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-N-{[(2S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-391：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-羰基]

基]哌嗪-1-基]-N-{[(2S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基]甲基}-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-392：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2S)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-392：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2R)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-393：3-[(2R)-4-(7-氰基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-394：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-(三氟甲基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-395：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-(三氟甲基)雙環[2.2.1]庚烷-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-396：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]胺甲醯基}-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2S)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-396：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲基]胺甲醯基}-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2R)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-397：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸1-乙基環戊酯；

1-398：N-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-399：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-甲醯胺；

1-400：N-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-401：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-402：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-403：(3R)-4-(6-{[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]胺甲醯基}-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2S)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-403：(3R)-4-(6-{[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]胺甲醯基}-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2R)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-404：5-[(2R)-4-(7-氰基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-405：N-{1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基}-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-406：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]胺甲醯基}-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2R)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-407：(3R)-4-[6-(2-乙氧基苯基)-2-{(3R)-吡咯啉-3-基}胺甲醯基]吡啶-3-基]-3-乙基哌嗪-1-甲酸(2S)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯；

1-408：(3R)-4-(2'-乙氧基-6-{(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基}胺甲醯基)-[2,3'-聯吡啶]-5-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸2,2-二甲基-1-苯丙酯；

1-409：5-[(2R)-4-(7-氟基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-410：N-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-411：N-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-412：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(2-氟丙-2-基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-413：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(2-氟丙-2-基)吡咯啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-414：3-[(2R)-4-(7-氟基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-甲醯胺；

1-415：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[1-(三氟甲基)環戊烷羰基]哌嗪-1-基]-N-[(1-甲基-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-416：5-[(2R)-4-[1-(二氟甲基)環戊烷羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-417：3-[(2R)-4-[1-(二氟甲基)環戊烷羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-418：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡

啉-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-419：5-[(2R)-4-(7-氯-5-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-420：5-[(2R)-4-(7-氯-5-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-421：3-[(2R)-4-(7-氯-5-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-422：5-[(2R)-4-(7-氟-5-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-423：5-[(2R)-4-(7-氟-5-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-424：3-[(2R)-4-(7-氟-5-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-甲醯胺；

1-425：5-[(2R)-4-(7-氯-5-氟-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-426：3-[(2R)-4-(7-氟-5-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-427：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)哌啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-428：5-[(2R)-4-(7-氯-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-429：5-[(2R)-4-(7-氰基-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-430：3-[(2R)-4-(7-氯-5-氟-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-431：3-[(2R)-4-(7-氯-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-432：3-[(2R)-4-(7-氰基-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-433：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)哌啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-434：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)哌啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-435：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[(2S)-2-(三氟甲基)哌啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-436：2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[7-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-437：6-(2-乙氧基苯基)-3-[(2R)-2-乙基-4-[7-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-羰基]哌嗪-1-基]-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

1-438：5-[(2R)-4-(7-氰基-5-氟-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-甲醯胺；

1-439：3-[(2R)-4-(7-氰基-5-氟-1H-吡啶-1-羰基)-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯啉-3-基]吡啶-2-甲醯胺；

2-1：2-[(4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-

基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯]-3-基}甲基)胺基]乙-1-醇；

2-2：(2S)-1-[(4-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[1,1'-聯苯]-3-基}甲基)胺基]丙-2-醇；

2-9：1-{2-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯基}甲胺；

2-10：1-{2-[(2R)-4-[4'-(胺甲基)-5-氟-[1,1'-聯苯]-2-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)苯基}甲胺；

2-11：1-{6-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯基}甲胺；

2-12：1-{3-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-6-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-基}甲胺；

2-13：1-{5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺；

2-14：1-{5-[(2R)-4-(2-氯-4-甲基苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺；

2-15：1-{5-[(2R)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺；

2-16：({5-[(2R)-4-[4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲基)(甲基)胺；

2-17：1-{5-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺；

2-18：1-{6-[(2R)-4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)-2-乙基哌嗪-1-基]-3-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-氟苯基}甲胺；

2-19：1-{2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-(2,3,4-三氟苯甲醯基)哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺；

2-20：1-{2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺；

2-21：{[5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-2-[(2R)-2-乙基-4-[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]苯基]甲基}[2-(甲胺基)乙基]胺；

2-25：1-{2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[4-乙氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺；

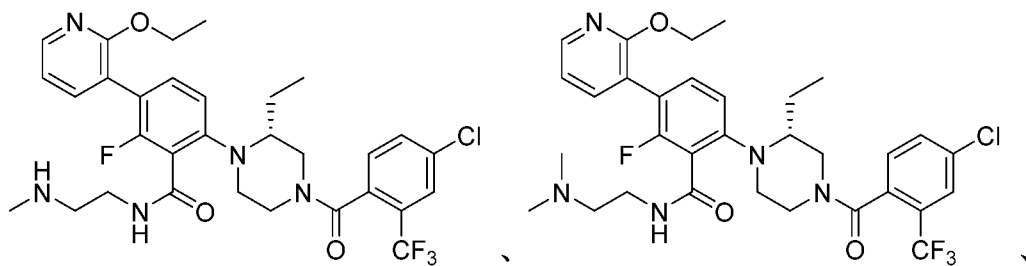
2-27：1-{2'-乙氧基-4-[(2R)-2-乙基-4-[4-甲基-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌嗪-1-基]-[1,1'-聯苯]-3-基}甲胺；

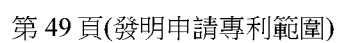
2-30：1-{2'-乙氧基-5-[(2R)-4-[6-乙氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-乙基哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺；及

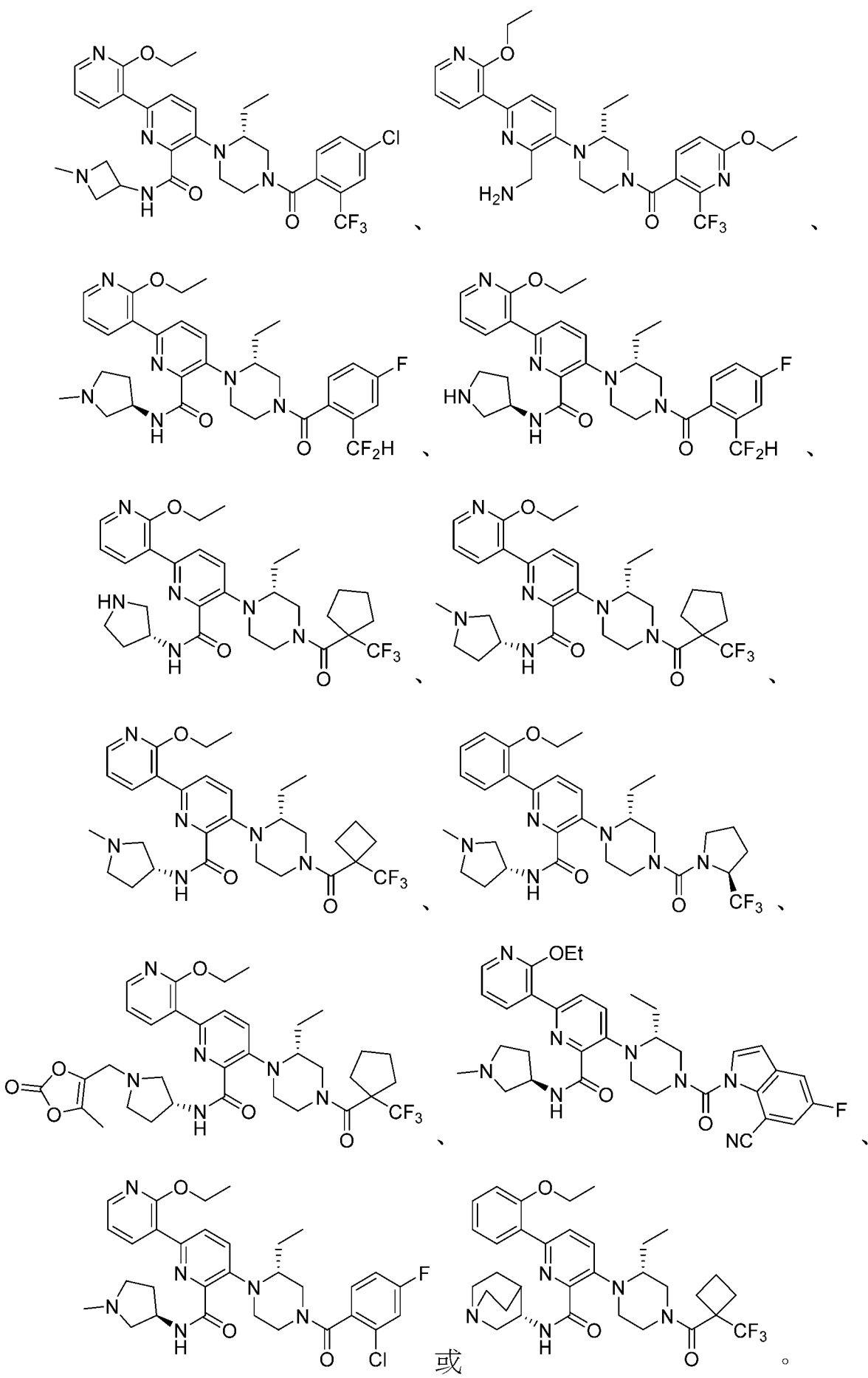
2-31：1-{2'-乙氧基-5-[(2R)-2-乙基-4-[6-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]-[2,3'-聯吡啶]-6-基}甲胺。

【第13項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有以下結構之一：

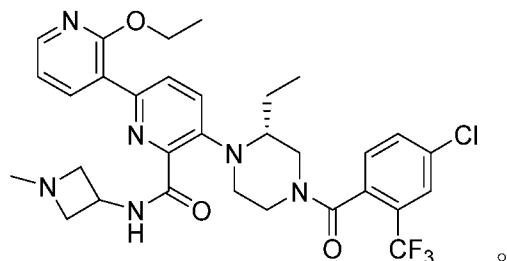






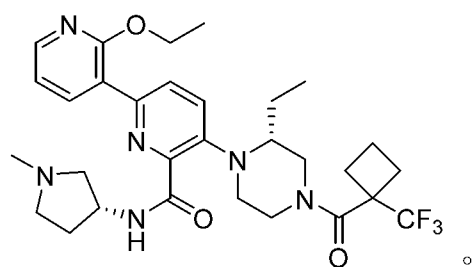
【第14項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有以下結構：



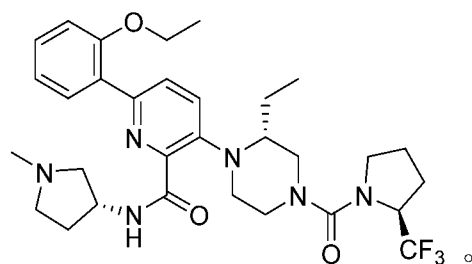
【第15項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有以下結構：



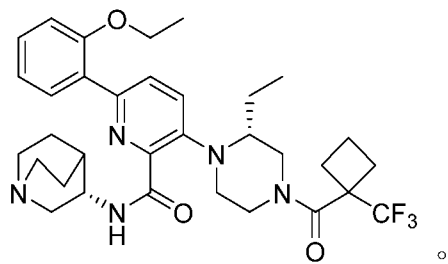
【第16項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有以下結構：



【第17項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物：

**【第18項】**

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【第19項】

一種如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其係用以製備用於治療將受益於黑皮質素亞型-2受體(MC2R)活性之調節的哺乳動物之疾病或病狀之藥物。

【第20項】

如請求項19之用途，其中該疾病或病狀包含鎖骨、後頸、面部及軀幹中之脂肪墊的生長、過度出汗、毛細管擴張、皮膚變薄、肌無力、多毛症、抑鬱症/焦慮症、高血壓、骨質疏鬆症、胰島素抗性、高血糖症及心臟病。

【第21項】

如請求項19之用途，其中該疾病或病狀係庫欣氏疾病(Cushing's disease)、異位ACTH症候群或先天性腎上腺增生。