



(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 I795381 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：106144535

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 19 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/14 (2006.01)**C07D405/14 (2006.01)**C07D413/14 (2006.01)**A61K31/438 (2006.01)**A61K31/4439(2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P37/02 (2006.01)*

(30)優先權：2016/12/21

美國

62/437,384

(71)申請人：比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)

比利時

(72)發明人：魯 天保 LU, TIANBAO (US)；艾里遜 布雷特 ALLISON, BRETT DOUGLAS

(US)；巴爾貝 約瑟夫 BARBAY, JOSEPH KENT (US)；康諾利 彼得

CONNOLLY, PETER J. (US)；卡明斯 麥克斯韋 CUMMINGS, MAXWELL DAVID

(CA)；迪爾斯 加斯頓 DIELS, GASTON (BE)；愛德華茲 詹姆士 EDWARDS,

JAMES PATRICK (US)；科特 凱文 KREUTTER, KEVIN D. (US)；菲莉帕 烏爾

里 PHILIPPAR, ULRIKE (DE)；沈 方 SHEN, FANG (US)；圖靈 喬漢斯

THURING, JOHANNES WILHELMUS JOHN FITZGE (NL)；吳 同飛 WU,

TONGFEI (BE)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

TW 201609740A

WO 2004/098515A2

審查人員：謝敏哲

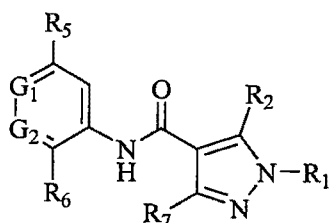
申請專利範圍項數：71 項 圖式數：0 共 527 頁

(54)名稱

作為 MALT1 抑制劑之吡唑衍生物

(57)摘要

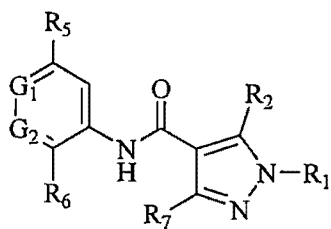
所揭示者為用於治療受到 MALT1 調節所影響之疾病、症候群、病況、及病症之化合物、組成物及方法。該等化合物係由以下式(I)表示：



式(I)

其中 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₅、G₁、及 G₂ 係如本文中所定義。

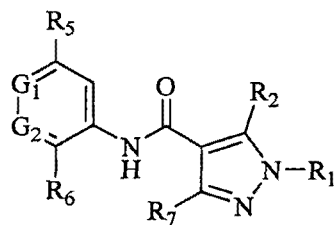
Disclosed are compounds, compositions and methods for treating of diseases, syndromes, conditions, and disorders that are affected by the modulation of MALT1. Such compounds are represented by Formula (I) as follows:



Formula (I)

wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₅, G₁, and G₂ are defined herein.

特徵化學式：



發明摘要

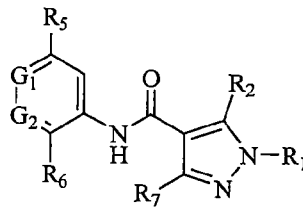
【發明名稱】（中文/英文）

作為MALT1抑制劑之吡唑衍生物

PYRAZOLE DERIVATIVES AS MALT1 INHIBITORS

【中文】

所揭示者為用於治療受到 MALT1 調節所影響之疾病、症候群、病況、及病症之化合物、組成物及方法。該等化合物係由以下式(I)表示：

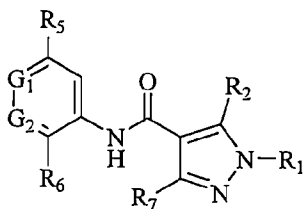


式(I)

其中 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₅、G₁、及 G₂ 係如本文中所定義。

【英文】

Disclosed are compounds, compositions and methods for treating of diseases, syndromes, conditions, and disorders that are affected by the modulation of MALT1. Such compounds are represented by Formula (I) as follows:



Formula (I)

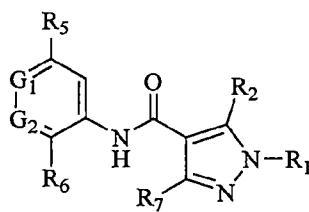
wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₅, G₁, and G₂ are defined herein.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

作為MALT1抑制劑之吡唑衍生物

PYRAZOLE DERIVATIVES AS MALT1 INHIBITORS

【相關申請案之交互參照】

【0001】本申請案主張美國臨時專利申請案第 62/437,384 號（於 2016 年 12 月 21 日申請）之優先權，其全部內容係在此藉由引用併入本文中。

【技術領域】

【0002】本發明關於新穎化合物，其係 MALT1（黏膜相關的淋巴組織淋巴瘤轉位蛋白 1 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1)）抑制劑。這些化合物可用於治療疾病、症候群、病況、或病症，特別是與 MALT1 相關的疾病、症候群、病況、或病症，包括但不限於癌症及免疫疾病。本發明亦關於包含一或多種此類化合物之醫藥組成物、製備此類化合物與組成物之方法，以及此類化合物或醫藥組成物用於治療與 MALT1 相關的癌症及自體免疫疾病、症候群、病症、或病況之用途。

【先前技術】

【0003】MALT1（黏膜相關的淋巴組織淋巴瘤轉位蛋白 1）係典型 NF κ B 傳訊路徑的關鍵介質。MALT1 係唯一的人類類凋亡蛋白酶 (paracaspase) 並轉導來自 B 細胞受體(BCR)及 T 細胞受體(TCR)的信

號。MALT1 是在受體活化後形成的 CBM 複合物的活性次單元。該 CBM 複合物由下列三種蛋白質的多個次單元所組成：CARD11（凋亡蛋白酶誘集域家族成員 11 (caspase recruitment domain family member 11)）、BCL10（B 細胞 CLL/淋巴瘤 10）及 MALT1。MALT1 透過兩種機制影響 NF κ B 傳訊：首先，MALT1 作為支架蛋白並誘集 NF κ B 傳訊蛋白（諸如 TRAF6、TAB-TAK1 或 NEMO-IKK α/β ）；其次，作為半胱氨酸蛋白酶的 MALT1 裂解並藉此去活化 NF κ B 傳訊的負調節子(negative regulator)（諸如 RelB、A20 或 CYLD）。MALT1 活性的最終終點係 NF κ B 轉錄因子複合物的核轉位(nuclear translocation)及 NF κ B 傳訊的活化(Jaworski et al., Cell Mol Life Science 2016.73, 459-473)。

【0004】 NF κ B 傳訊的組成性活化(constitutive activation)係 ABC-DLBCL（活化的 B 細胞樣亞型的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤）的標誌，ABC-DLBCL 係 DLBCL 更具侵略性的形式。DLBCL 係非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma (NHL))最常見的形式，約佔淋巴瘤病例的 25%，而 DLBCL 中約 40%為 ABC-DLBCL。NF κ B 路徑活化係由 ABC-DLBCL 患者中傳訊組分（諸如 CD79A/B、CARD11、MYD88 或 A20）的突變所驅動(Staudt, Cold Spring Harb Perspect Biol 2010, 2; Lim et al, Immunol Rev 2012, 246, 359-378)。

【0005】 BTK 抑制劑（例如依魯替尼(Ibrutinib)）的使用提供了臨床的概念性驗證(proof-of-concept)，即在 ABC-DLBCL 中抑制 NF κ B 傳訊是有效的。MALT1 在 NF κ B 傳訊路徑中係 BTK 的下游，

MALT1 抑制劑可靶向對依魯替尼(Ibrutinib)無反應的 ABC-DLBCL 患者（主要是具有 CARD11 突變的患者）以及治療對依魯替尼產生抗性的患者。

【0006】 MALT1 蛋白酶的小分子工具化合物抑制劑已經在 ABC-DLBCL 的臨床前模式中表現出功效(Fontan et al., Cancer Cell 2012, 22, 812-824; Nagel et al., Cancer Cell 2012, 22, 825-837)。有趣的是，MALT1 蛋白酶功能的共價催化位點及別位抑制劑(allosteric inhibitor)已被描述，暗示該蛋白酶的抑制劑可能可以用作藥劑(Demeyer et al., Trends Mol Med 2016, 22, 135-150)。

【0007】 產生 API2-MALT1 融合致癌蛋白的染色體轉位係 MALT（黏膜相關的淋巴組織(mucosa-associated lymphoid tissue)）淋巴瘤中所識別之最常見的突變。API2-MALT1 係 NF κ B 路徑的有效活化劑(Rosebeck et al., World J Biol Chem 2016, 7, 128-137)。API2-MALT1 模擬配體結合的 TNF 受體，促進 RIP1（作用為活化經典 NF κ B 傳訊的支架）的 TRAF2 依賴性泛蛋白化(ubiquitination)。此外，已顯示 API2-MALT1 會裂解並產生 NF κ B 誘導激酶(NIK)的穩定組成性活性片段，從而活化非經典 NF κ B 路徑(Rosebeck et al., Science, 2011, 331, 468-472)。

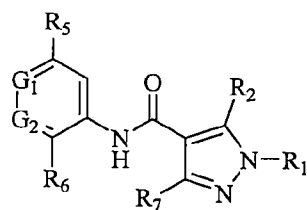
【0008】 除了淋巴瘤以外，MALT1 已被證明在先天性和適應性免疫中起關鍵作用(Jaworski M, et al., Cell Mol Life Sci. 2016)。MALT1 蛋白酶抑制劑可減少小鼠實驗性過敏腦脊髓炎（多發性硬化症的小鼠模式）的疾病發作及進展(Mc Guire et al., J.

Neuroinflammation 2014, 11, 124)。表現無催化活性(catalytically inactive)的 MALT1 突變體的小鼠顯示出邊緣區 B 細胞(marginal zone B cell)及 B1B 細胞的喪失，以及一般的免疫缺乏，其特徵為 T 細胞及 B 細胞活化及增生減少。然而，那些小鼠在 9 至 10 週齡時亦發展出自發性多器官自體免疫發炎(spontaneous multi-organ autoimmune inflammation)。目前仍不清楚為什麼 MALT1 蛋白酶死亡(protease dead)植入(knock-in)小鼠顯示出耐受性破壞(break of tolerance)，而傳統的 MALT1 剔除(KO)小鼠卻不會如此。有一假說表明，MALT1 蛋白酶死亡植入小鼠中不平衡的免疫穩態(unbalanced immune homeostasis)可能是由於不完全缺乏 T 細胞及 B 細胞但嚴重缺乏免疫調節細胞所造成(Jaworski et al., EMBO J. 2014; Gewies et al., Cell Reports 2014; Bornancin et al., J. Immunology 2015; Yu et al., PLOS One 2015)。同樣地，人類中的 MALT 缺乏已知與複合型免疫缺乏病症(combined immunodeficiency disorder)相關(McKinnon et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2014, 133, 1458-1462; Jabara et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2013, 132, 151-158; Punwani et al., J. Clin. Immunol. 2015, 35, 135-146)。鑑於基因突變與藥理學抑制之間的差異，MALT1 蛋白酶死亡植入小鼠的表型可能不像用 MALT1 蛋白酶抑制劑治療的患者那樣。藉由 MALT1 蛋白酶抑制作用減少免疫抑制性 T 細胞可能透過潛在地增加抗腫瘤免疫力而對癌症患者有益。

【0009】 因此，本發明之 MALT1 抑制劑可為患有癌症及/或免疫疾病的患者提供治療益處。

【發明內容】

【0010】 本發明係關於式(I)之化合物



式(I)

其中

R₁ 係選自由下列所組成之群組：

- i) 萘-1-基，其可選地經氟基或胺基取代基取代；
- 及
- ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N、及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：
 氘、甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟甲基、環丙基、甲氧基
 甲基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、羥甲基、1-羥乙基、1-乙氧
 基乙基、羥基、甲氧基、乙氧基、氟基、氯基、溴基、甲硫
 基、氰基、胺基、甲胺基、二甲胺基、4-側氧四氫呋喃-2-
 基、5-側氧吡咯啉-2-基、1,4-二噁烷基、胺羰基、甲羰基、甲
 胺羰基、側氧基、1-(三級丁氧羰基)吡啶-2-基、N-(甲基)甲醯
 胺基甲基、四氫呋喃-2-基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-
 基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基、或吡啶-2-基；

R_2 係選自由 C_{1-4} 烷基、1-甲氧基乙基、二氟甲基、氟基、氯基、溴基、氰基、及三氟甲基所組成之群組；

G_1 係 N 或 $C(R_4)$ ；

G_2 係 N 或 $C(R_3)$ ；使得在任何情況下 G_1 與 G_2 中只有一者為 N；

R_3 係獨立地選自由三氟甲基、氰基、 C_{1-4} 烷基、氟基、氯基、溴基、甲羰基、甲硫基、甲亞磺醯基、及甲磺醯基所組成之群組；或者，當 G_1 係 N 時， R_3 係進一步選自 C_{1-4} 烷氧羰基；

R_4 係選自由下列所組成之群組：

- i) 氫，當 G_2 係 N 時；
- ii) C_{1-4} 烷氧基；
- iii) 氟基；
- iv) 環丙氧基；
- v) 雜芳基，其選自由三唑基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、四唑基、噁二唑基、咪唑基、2-胺基嘧啶-4-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-2-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-1-基所組成之群組，其中該雜芳基係可選地經一或兩個獨立選自側氧基、 C_{1-4} 烷基、羧基、甲氧羰基、胺羰基、羥甲基、胺甲基、(二甲胺基)甲基、胺基、甲氧基甲基、三氟甲基、胺基(C_{2-4} 烷基)胺基、或氰基的取代基取代；
- vi) 1-甲基哌啶-4-基氧基；

- vii) 4-甲基哌啶-1-基羰基；
- viii) (4-胺丁基)胺羰基；
- ix) (4-胺基)丁氧基；
- x) 4-(4-胺丁基)-哌啶-1-基羰基；
- xi) 甲氧羰基；
- xii) 5-氯-6-(甲氧羰基)吡啶-3-基胺羰基；
- xiii) 1,1-二側氧-異四氫噻唑-2-基；
- xiv) 3-甲基-2-側氧-2,3-二氫-1H-咪唑-1-基；
- xv) 2-側氧吡咯啉-1-基；
- xvi) (*E*)- (4-胺基丁-1-烯-1-基)胺羰基；
- xvii) 二氟甲氧基；

及

- xviii) 嗎啉-4-基羰基；

R₅ 係獨立選自由氫、氯基、氟基、溴基、甲氧基、甲磺醯基、氰基、C₁₋₄ 烷基、乙炔基、嗎啉-4-基、三氟甲基、羥乙基、甲羰基、甲亞磺醯基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、甲硫基、及 1,1-二氟乙基所組成之群組；

或 R₄ 與 R₅ 可一起形成 8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、2-甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基、

2,3-二氫-[1,4]二噁吡并[2,3-b]吡啶-5-基、1,3-二氧雜環戊烯并[4,5]吡啶-5-基、1-側氧-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁辛-6-基、1-側氧異吲哚啉-5-基、或 2-甲基-1-側氧異吲哚啉-5-基、1*H*-吲唑-5-基；

R_6 係氫、 C_{1-4} 烷基、氟基、2-甲氧基乙氧基、氯基、氰基、或三氟甲基；

R_7 係氫或氟基；

其限制條件為式(I)化合物不是

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 2*H*-1,2,3-三唑-2-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氫的化合物；

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 1*H*-咪唑-1-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氯基的化合物；

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 1*H*-1,2,3-三唑-1-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氫的化合物；

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係氫、 G_2 係 N、且 R_5 係氟基的化合物；

其中 R_1 係喹啉-4-基、 R_2 係氫、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 (2*H*)-1,2,3-三唑-2-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氯基的化合物；

或其鏡像異構物、非鏡像異構物、或醫藥上可接受之鹽形式。

【0011】 本發明亦提供一種醫藥組成物，其包含下列、由下列所組成及/或主要由下列所組成：醫藥上可接受之載劑、醫藥上可接受之

賦形劑、及/或醫藥上可接受之稀釋劑與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽形式。

【0012】 亦提供用於製造醫藥組成物之方法，其包含下列、由下列所組成、及/或主要由下列所組成：混摻式(I)化合物與醫藥上可接受之載劑、醫藥上可接受之賦形劑、及/或醫藥上可接受之稀釋劑。

【0013】 本發明進一步提供使用式(I)化合物來治療或緩解個體（包括哺乳動物及/或人類）中之疾病、症候群、病況、或病症的方法，其中該疾病、症候群、或病況受到 MALT1 抑制之影響，包括但不限於癌症及/或免疫疾病。

【0014】 本發明亦關於任何本文中所述之化合物在製備藥物的用途，其中該藥物係經製備以用於治療受到 MALT1 抑制之影響之疾病、症候群、病況、或病症，諸如癌症及/或免疫疾病。

【0015】 本發明亦關於作為 MALT1 抑制劑的經取代吡唑衍生物的製備。

【0016】 本發明之示例係治療由 MALT1 介導的疾病、症候群、病況、或病症的方法，該疾病、症候群、病況、或病症係選自由淋巴瘤、白血病、癌、及肉瘤所組成之群組，例如非何杰金氏淋巴瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、外套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma (MCL))、濾泡性淋巴瘤(FL)、黏膜相關的淋巴組織(MALT)淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、Burkitt 氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、淋巴母細胞性 T 細胞白血病、慢性骨髓性白血病(CML)、毛細胞白血病(hairy-cell

leukemia)、急性淋巴母細胞性 T 細胞白血病、漿細胞瘤、免疫母細胞性大細胞白血病(immunoblastic large cell leukemia)、巨核母細胞性白血病(megakaryoblastic leukemia)、急性巨核細胞白血病(acute megakaryocytic leukemia)、前髓細胞白血病、紅白血病(erythroleukemia)、腦神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、乳癌、結腸直腸/結腸癌、前列腺癌、肺癌(包括非小細胞肺癌)、胃癌、子宮內膜癌、黑色素瘤、胰腺癌、肝癌、腎癌(kidney cancer)、鱗狀細胞癌、卵巢癌、肉瘤、骨肉瘤、甲狀腺癌、膀胱癌、頭頸癌、睪丸癌、Ewing 氏肉瘤、橫紋肌肉瘤、髓母細胞瘤(medulloblastoma)、神經母細胞瘤、子宮頸癌、腎癌(renal cancer)、泌尿上皮癌(urothelial cancer)、外陰癌(vulval cancer)、食道癌、唾液腺癌、鼻咽癌、頰癌、口腔癌、及 GIST (胃腸道基質瘤(gastrointestinal stromal tumor))，該方法包含下列步驟、由下列步驟所組成、及/或基本上由下列步驟所組成：向需要該治療之個體投予治療有效量的任何本發明中所述之化合物或醫藥組成物。

【0017】 在另一實施例中，本發明係關於一種式(I)化合物，其係用於治療受到 MALT1 抑制之影響之疾病、症候群、病況、或病症，該疾病、症候群、病況、或病症係選自由淋巴瘤、白血病、癌、及肉瘤所組成之群組，例如非何杰金氏淋巴瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、外套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma (MCL))、濾泡性淋巴瘤(FL)、黏膜相關的淋巴組織(MALT)淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、Burkitt 氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、慢性

淋巴球性白血病(CLL)、淋巴母細胞性 T 細胞白血病、慢性骨髓性白血病(CML)、毛細胞白血病(hairy-cell leukemia)、急性淋巴母細胞性 T 細胞白血病、漿細胞瘤、免疫母細胞性大細胞白血病(immunoblastic large cell leukemia)、巨核母細胞性白血病(megakaryoblastic leukemia)、急性巨核細胞白血病(acute megakaryocytic leukemia)、前髓細胞白血病、紅白血病(erythroleukemia)、腦神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、乳癌、結腸直腸/結腸癌、前列腺癌、肺癌（包括非小細胞肺癌）、胃癌、子宮內膜癌、黑色素瘤、胰腺癌、肝癌、腎癌(kidney cancer)、鱗狀細胞癌、卵巢癌、肉瘤、骨肉瘤、甲狀腺癌、膀胱癌、頭頸癌、睪丸癌、Ewing 氏肉瘤、橫紋肌肉瘤、髓母細胞瘤(medulloblastoma)、神經母細胞瘤、子宮頸癌、腎癌(renal cancer)、泌尿上皮癌(urothelial cancer)、外陰癌(vulval cancer)、食道癌、唾液腺癌、鼻咽癌、頰癌、口腔癌、及 GIST（胃腸道基質瘤(gastrointestinal stromal tumor)）。

【0018】 在另一實施例中，本發明係關於一種包含式(I)化合物之組成物，其係用於治療受到 MALT1 抑制之影響之疾病、症候群、病況、或病症，該疾病、症候群、病況、或病症係選自由淋巴瘤、白血病、癌、及肉瘤所組成之群組，例如非何杰金氏淋巴瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、外套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma (MCL))、濾泡性淋巴瘤(FL)、黏膜相關的淋巴組織(MALT)淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、Burkitt 氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、淋巴母細胞性 T 細胞白

血病、慢性骨髓性白血病(CML)、毛細胞白血病(hairy-cell leukemia)、急性淋巴母細胞性 T 細胞白血病、漿細胞瘤、免疫母細胞性大細胞白血病(immunoblastic large cell leukemia)、巨核母細胞性白血病(megakaryoblastic leukemia)、急性巨核細胞白血病(acute megakaryocytic leukemia)、前髓細胞白血病、紅白血病(erythroleukemia)、腦神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、乳癌、結腸直腸/結腸癌、前列腺癌、肺癌（包括非小細胞肺癌）、胃癌、子宮內膜癌、黑色素瘤、胰腺癌、肝癌、腎癌(kidney cancer)、鱗狀細胞癌、卵巢癌、肉瘤、骨肉瘤、甲狀腺癌、膀胱癌、頭頸癌、睪丸癌、Ewing 氏肉瘤、橫紋肌肉瘤、髓母細胞瘤(medulloblastoma)、神經母細胞瘤、子宮頸癌、腎癌(renal cancer)、泌尿上皮癌(urothelial cancer)、外陰癌(vulval cancer)、食道癌、唾液腺癌、鼻咽癌、頰癌、口腔癌、及 GIST（胃腸道基質瘤(gastrointestinal stromal tumor)）。

【0019】 在另一實施例中，本發明係關於一種包含式(I)化合物之組成物，其係用於治療受到 MALT1 抑制之影響之疾病、症候群、病況、或病症，該疾病、症候群、病況、或病症係選自由瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、及黏膜相關的淋巴組織(MALT)淋巴瘤所組成之群組。

【0020】 本發明之一實施例係關於一種包含式(I)化合物之組成物，其係用於治療受到 MALT1 抑制之影響之免疫疾病，包括但不限於自體免疫及發炎疾病，例如關節炎、發炎性腸病(inflammatory

bowel disease)、胃炎、僵直性脊椎炎、潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis)、胰腺炎、克隆氏症(Crohn's disease)、乳糜瀉(celiac disease)、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、風濕熱、痛風、器官或移植排斥、慢性同種異體移植排斥、急性或慢性移植物抗宿主病、皮膚炎(包括異位性皮膚炎)、皮肌炎、牛皮癬(psoriasis)、白塞病(Behcet's diseases)、葡萄膜炎(uveitis)、重症肌無力、葛瑞夫茲氏病(Grave's disease)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto thyroiditis)、修格連氏症候群(Sjoergen's syndrome)、水泡疾病(blistering disorders)、抗體介導的血管炎症候群、免疫複合物血管炎、過敏性疾病、氣喘、支氣管炎、慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)、囊腫纖維化、肺炎、肺部疾病(包括肺水腫、肺栓塞、肺纖維化、肺部類肉瘤病、肺性高血壓及肺氣腫)、矽肺病、呼吸衰竭、急性呼吸窘迫症候群、BENTA病、鉍中毒症、及多發性肌炎。

【0021】 在另一實施例中，本發明係關於一種包含式(I)化合物之組成物，其係用於治療受到 MALT1 抑制之影響之疾病、症候群、病況、或病症，該疾病、症候群、病況、或病症係選自由類風溼性關節炎(RA)、牛皮癬性關節炎(PsA)、牛皮癬(Pso)、潰瘍性結腸炎(UC)、克隆氏症、全身性紅斑狼瘡(SLE)、氣喘、及慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)所組成之群組。

【0022】 本發明之另一實施例係關於包含式(I)化合物之醫藥組成物。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0023】 在提及取代基時，用語「獨立地(independently)」係指其中當可能有超過一個取代基時，該等取代基彼此可為相同或不同的情況。

【0024】 用語「烷基(alkyl)」無論是單獨使用或作為取代基的部分使用，係指具有 1 至 8 個碳原子的直鏈和支鏈碳鏈。因此，碳原子之指定數目（例如 C₁₋₈）係獨立地指在烷基部分(moiety)中的碳原子數目或是在一較大含烷基取代基之烷基部分中的碳原子數目。在具有複數個烷基之取代基如(C₁₋₆ 烷基)₂ 胺基-中，該二烷基胺基之 C₁₋₆ 烷基可為相同或不同。

【0025】 用語「烷氧基(alkoxy)」係指-O-烷基，其中用語「烷基(alkyl)」係定義如上。

【0026】 用語「烯基(alkenyl)」與「炔基(alkynyl)」係指具有 2 至 8 個碳原子之直鏈與支鏈碳鏈，其中一烯基鏈含有至少一個雙鍵，而一炔基鏈含有至少一個三鍵。

【0027】 用語「環烷基(cycloalkyl)」係指 3 至 14 個碳原子之飽和或部分飽和的單環或多環烴環。此類環的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、與金剛烷基(adamantyl)。

【0028】 用語「雜環基(heterocyclyl)」係指具有 3 至 10 個環員之非芳族單環或雙環環系，該等環員包括至少 1 個碳原子與 1 至 4 個獨立地選自 N、O 與 S 之雜原子。用語雜環基(heterocyclyl)所包括的

有 5 至 7 個環員之非芳族環狀環，其中 1 至 2 個環員為 N，或者 5 至 7 個環員之非芳族環狀環，其中 0、1 或 2 個環員為 N 並且至多 2 個環員為 O 或 S 且至少一個環員必須為 N、O、或 S；其中，可選地，該環含有 0 至 1 個不飽和鍵，並且可選地，當該環係為 6 或 7 個環員者時，其含有至多 2 個不飽和鍵。形成雜環之碳原子環員可為完全飽和或部分飽和。用語「雜環基(heterocyclyl)」亦包括兩個橋接以形成一雙環之 5 員單環雜環烷基。不將此類基團視為完全芳族並且不將其稱為雜芳基。當雜環為雙環時，該雜環之兩個環為非芳族並且該兩環之至少一者含有一雜原子環員。雜環基團之實例包括但不限於吡咯啉基（包括 2H-吡咯、2-吡咯啉基或 3-吡咯啉基）、吡咯啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、吡唑啉基、哌啉基、嗎啉基(morpholinyl)、硫嗎啉基(thiomorpholinyl)、及哌嗪基(piperazinyl)。除非另有說明，雜環係將其側基連接至任何會導致穩定結構之雜原子或碳原子上。

【0029】 用語「芳基(aryl)」係指 6 至 10 個碳員之不飽和、芳族單環或雙環。芳環之實例包括苯基與萘基。

【0030】 用語「雜芳基(heteroaryl)」係指一具有 5 至 10 個環員之芳族單環或雙環芳環系，而且其含有碳原子及 1 至 4 個獨立地選自於由 N、O 及 S 所組成的群組之雜原子。包括於用語雜芳基(heteroaryl)內者為 5 或 6 員之芳環，其中該環由碳原子組成且具有至少一個雜原子員。合適的雜原子包括氮、氧和硫。於 5 員環的情況中，雜芳基環較佳地包含一個氮、氧或硫員，此外包含至多 3 個額外氮。在 6 員環的情況中，雜芳基環較佳地包含 1 至 3 個氮原子。當該

6 員環具有 3 個氮時，至多 2 個氮原子係相鄰。雜芳基之實例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基(oxazolyl)、噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基(oxazolyl)、噻唑基、噁二唑基(oxadiazolyl)、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒吡基(pyridazinyl)、嘧啶基、吡嗪基(pyrazinyl)、吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基(benzoxazolyl)、苯并異噁唑基(benzisoxazolyl)、苯并噻二唑基、苯并三唑基、喹啉基、異喹啉基及喹啉基。除非另有說明，雜芳基係將其側基連接至任何會導致穩定結構之雜原子或碳原子上。

【0031】 用語「鹵素(halogen)」或「鹵基(halo)」係指氟、氯、溴與碘原子。

【0032】 用語「羧基(carboxy)」係指基團 -C(=O)OH 。

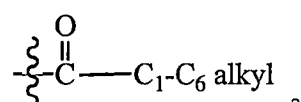
【0033】 用語「甲醯基(formyl)」係指基團 -C(=O)H 。

【0034】 用語「側氧基(oxo)」或「氧橋基(oxido)」係指基團 (=O) 。

【0035】 當用語「烷基(alkyl)」或「芳基(aryl)」或其任一前綴字根出現於取代基名稱中時（例如芳基烷基、烷基胺基），則該名稱應被解釋為包括前文針對「烷基(alkyl)」及「芳基(aryl)」所給予之限制。碳原子之指定數目（例如 $\text{C}_1\text{-C}_6$ ）係獨立地指在一烷基部分、一芳基部分或其中烷基以前綴字根出現的一較大取代基中之烷基部分的碳原子數。對於烷基與烷氧基取代基，碳原子之指定數目包括所有涵括於一給出指定範圍中的獨立成員。例如， C_{1-6} 烷基會包括甲基、乙

基、丙基、丁基、戊基及己基各者以及其子組合（例如 C₁₋₂、C₁₋₃、C₁₋₄、C₁₋₅、C₂₋₆、C₃₋₆、C₄₋₆、C₅₋₆、C₂₋₅ 等）。

【0036】 一般而言，本揭露全文中所使用之標準命名規則係由指定側鏈之末端部分先開始描述，之後朝連接點描述相鄰官能性。因此，舉例來說，「C₁-C₆ 烷基羰基」取代基係指具下式之基團：



在一立體中心上之標示「R」代表純為如所屬技術中所定義之 *R*-組態；同樣地，標示「S」意指該立體中心純為 *S*-組態。如本文中所使用，在一立體中心處之標示「*R」或「*S」係用以代表該立體中心為純粹但未知的絕對組態。如本文中所使用，標示「RS」係指存在為一 *R*-與 *S*-組態之混合的一立體中心。

【0037】 含有一個未繪出立體鍵結符號之立體中心的化合物為兩種鏡像異構物之一混合物。含有兩個皆未繪出立體鍵結符號之立體中心的化合物為四種非鏡像異構物之混合物。含有兩個皆標示「RS」之立體中心且繪出立體鍵結符號之化合物為一兩鏡像異構物之混合物，其相對立體化學如所繪示者。含有兩個皆標示「*RS」之立體中心且繪出立體鍵結符號之化合物為一兩鏡像異構物之混合物，其具有單一但未知之相對立體化學。

【0038】 未標示且未繪出立體鍵結符號的立體中心係一 *R*-與 *S*-組態之混合。對於未標示且繪出立體鍵結符號之立體中心，其相對及絕對立體化學係如所繪示者。

【0039】 除非另有說明，在分子中之特定位置上之任何取代基或變數的定義，係意欲為獨立於其在該分子其他位置上之定義。應理解的是，本發明化合物上之取代基與取代方式可由在該項技術領域中具有通常知識者來選用，以提供化學穩定之化合物，且該化合物可用該項技術領域中之習知技術或本文中所提出方法輕易合成。

【0040】 用語「個體(subject)」係指已成為治療、觀察或實驗標的之動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類。

【0041】 用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指能在組織系統、動物、或人類中引發生物或醫學反應之活性化合物或藥劑（包括本發明之化合物）的量，該反應由研究者、獸醫師、醫師、或其他臨床醫師所尋求，包括減少或抑制酶或蛋白質活性、或改善症狀、減輕病況、減緩或延遲疾病進展、或預防疾病。

【0042】 在一實施例中，用語「治療有效量」係指本發明之化合物的量且當將該量投予至個體時能有效地(1)至少部分減輕、抑制、預防、及/或改善病況、病症、或疾病，其中該病況、病症、或疾病(i)係由 MALT1 介導的；或(ii)與 MALT1 活性有關；或(iii)其特徵在於 MALT1 的活性（正常或異常）；或(2)減少或抑制 MALT1 的活性；或(3)減少或抑制 MALT1 的表現；或(4)修飾 MALT1 的蛋白質水平。

【0043】 用語「組成物(composition)」係指包括治療有效量之特定成分的產品，以及任何直接或間接由該特定量之特定成分的組合所導致之產品。

【0044】 用語「MALT1 介導的(MALT1-mediated)」係指任何可能在 MALT1 不存在下發生但可在 MALT1 存在下發生之疾病、症候群、病況、或病症。由 MALT1 介導的疾病、症候群、病況、或病症的合適實例包括但不限於淋巴瘤、白血病、癌、及肉瘤，例如非何杰金氏淋巴瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、外套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma (MCL))、濾泡性淋巴瘤(FL)、黏膜相關的淋巴組織(MALT)淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、Burkitt 氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、淋巴母細胞性 T 細胞白血病、慢性骨髓性白血病(CML)、毛細胞白血病(hairy-cell leukemia)、急性淋巴母細胞性 T 細胞白血病、漿細胞瘤、免疫母細胞性大細胞白血病(immunoblastic large cell leukemia)、巨核母細胞性白血病(megakaryoblastic leukemia)、急性巨核細胞白血病(acute megakaryocytic leukemia)、前髓細胞白血病、紅白血病(erythroleukemia)、腦神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、乳癌、結腸直腸/結腸癌、前列腺癌、肺癌（包括非小細胞肺癌）、胃癌、子宮內膜癌、黑色素瘤、胰腺癌、肝癌、腎癌(kidney cancer)、鱗狀細胞癌、卵巢癌、肉瘤、骨肉瘤、甲狀腺癌、膀胱癌、頭頸癌、睪丸癌、Ewing 氏肉瘤、橫紋肌肉瘤、髓母細胞瘤(medulloblastoma)、神經母細胞瘤、子宮頸癌、腎癌(renal cancer)、泌尿上皮癌(urothelial

cancer)、外陰癌(vulval cancer)、食道癌、唾液腺癌、鼻咽癌、頰癌、口腔癌、及 GIST (胃腸道基質瘤(gastrointestinal stromal tumor))。

【0045】 如本文中所使用，用語「MALT1 抑制劑」係指抑制或減少 MALT1 的至少一種病況、症狀、病症、及/或疾病的試劑。

【0046】 如本文中所使用，除非另有註明，用語「影響」或「受影響」(在指稱一受到 MALT1 抑制之影響的疾病、症候群、病況或病症時)包括該疾病、症候群、病況或病症之一或多種症狀或徵象在頻率及/或嚴重性上有所降低；及/或包括預防該疾病、症候群、病況或病症之一或多種症狀或徵象的發展或預防該疾病、病況、症候群或病症的發展。

【0047】 如本文中所使用，用語「治療(treating 或 treating)」任何疾病、病況、症候群或病症在一實施例中係指改善該疾病、病況、症候群或病症(即減緩或阻止或減少該疾病或其至少一種臨床症狀的發展)。在另一實施例中，「治療」係指減輕或改善至少一種身體參數，包括可能無法由患者辨別的身體參數。在一進一步的實施例中，「治療」係指在身體上(例如可識別症狀的穩定)、生理上(例如身體參數的穩定)、或在上述兩者上調節疾病、病況、症候群或病症。在又另一實施例中，「治療」係指預防或延緩疾病、病況、症候群或病症的發生或發展或進展。

【0048】 本發明之化合物在用於治療或改善受到 MALT1 抑制之影響的疾病、症候群、病況或病症的方法中是有用的。此類方法包含

下列、由下列組成及/或主要由下列組成：對有該治療、緩解及/或預防需要之個體（包括動物、哺乳動物、與人類）投予治療有效量的式(I)化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽。

【0049】 本發明之一實施例係關於在有需要之個體中治療 MALT1 依賴性或 MALT1 介導的疾病或病況的方法（該個體包括需要該治療之動物、哺乳動物、及人類），其包含向該個體投予治療有效量的式(I)化合物。

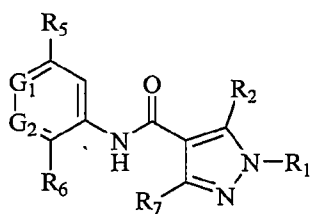
【0050】 在另一實施例中，該 MALT1 依賴性或 MALT1 介導的疾病或病況係選自造血起源的癌症或固態腫瘤，諸如慢性骨髓性白血病、骨髓性白血病、非何杰金氏淋巴瘤、及其他 B 細胞淋巴瘤。

【0051】 具體而言，式(I)化合物（或其鏡像異構物、非鏡像異構物、溶劑合物或醫藥上可接受的鹽形式）可用於治療或改善疾病、症候群、病況、或病症，諸如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、及黏膜相關的淋巴組織(MALT)淋巴瘤。

【0052】 更特定而言，式(I)化合物（或其鏡像異構物、非鏡像異構物、溶劑合物或醫藥上可接受的鹽形式）可用於治療或改善瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、及黏膜相關的淋巴組織(MALT)淋巴瘤，其包含向需要該治療或改善之個體投予治療有效量的式(I)化合物或其鏡像異構物、非鏡像異構物、溶劑合物或醫藥上可接受的鹽形式，如本文所定義者。

【0053】 此外，式(I)化合物（或其鏡像異構物、非鏡像異構物、溶劑合物或醫藥上可接受的鹽形式）可用於治療或改善選自由下列所組成之群組之免疫疾病、症候群、病症、或病況：類風溼性關節炎(RA)、牛皮癬性關節炎(PsA)、牛皮癬(Pso)、潰瘍性結腸炎(UC)、克隆氏症、全身性紅斑狼瘡(SLE)、氣喘、及慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)。

【0054】 本發明之實施例包括式(I)之化合物



式(I)

其中

AA) R_1 係

i) 萘-1-基，其可選地經氟基或胺基取代基取代；

或

ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N、及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：氘、甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟甲基、甲氧基甲基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、羥甲基、1-羥乙基、羥基、甲氧基、氟基、氯基、溴基、氰基、胺基、甲

胺基、4-側氧四氫呋喃-2-基、5-側氧吡咯啉-2-基、1,4-二
 噁烷基、胺羰基、甲胺羰基、側氧基、N-(甲基)甲醯胺甲
 基、四氫呋喃-2-基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-
 羥基吡啶基、吡啶-3-基、或吡啶-2-基；

BB) R_1 係

- i) 萘-1-基，其可選地經氟基或胺基取代基取代；
 或
- ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N、及 S 所組
 成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其
 中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取
 代基取代：氘、甲基、二氟甲基、羥甲基、1-羥乙基、羥
 基、氟基、氰基、胺基、胺羰基、甲胺羰基、側氧基、四
 氫呋喃-2-基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡
 啶基、吡啶-3-基、或吡啶-2-基；

CC) R_1 係

- i) 萘-1-基，其可選地經胺基或氟基取代基取代；
 或
- ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N、及 S 所組
 成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其
 中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取
 代基取代：羥甲基、1-羥乙基、羥基、氟基、氰基、胺基、
 3-羥基吡啶基、或側氧基；

DD) R₁ 係

- i) 萘-1-基、4-胺萘-1-基、4-氟萘-1-基、或 5-氟萘-1-基；
或
- ii) 雜芳基，其係選自由下列所組成之群組：異喹啉-1-基、異喹啉-4-基、異喹啉-5-基、異喹啉-8-基、喹啉-7-基、吡啶-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基、吡啶-1-基、噻吩-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基(thieno[3,2-c]pyridin-4-yl)、呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-7-基、喹啉-5-基、1*H*-呋喃基呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、1-胺基異喹啉-4-基、1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基、苯并[d]噻吩-7-基、1-羥基異喹啉-5-基、苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基、噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基、2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基、1-胺基-8-氟基異喹啉-4-基、8-氟基異喹啉-4-基、1-氟基異喹啉-5-基、吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-4-基、7-(1-羥乙基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、噻吩并[2,3-d]噻吩-4-基、噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基、1,7-噻吩-5-基、吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-胺羰基異喹啉-4-基、苯并[d]噻吩-4-基、8-氟-1-羥基異喹啉-4-基、噻吩并[3,2-d]噻吩-4-基、8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-側氧喹啉-4-基、8-胺基喹啉-5-基、苯并[d]噻吩-4-基、3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-

基、1-(羥甲基)異喹啉-4-基、(3*R*-羥基吡咯啉-1-基)異喹啉-4-基、(1-羥乙基)異喹啉-4-基、8-氟基異喹啉-4-基、2-(二氟甲基)喹啉-4-基、8-氟基喹啉-5-基、1-羥基異喹啉-4-基、1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、7-(二氟甲基)噻吩并[2,3-*c*]吡啶-4-基、1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基、1-氰基異喹啉-4-基、1-(1(*R*)-羥乙基)異喹啉-4-基、喹啉-4-基、2-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基、噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-7-基、6-*N*-氧橋-1*H*-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-*c*]吡啶-4-基(6-*N*-oxido-1*H*-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-*c*]pyridin-4-yl)、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基、呋喃并[2,3-*d*]嘧啶-4-基、2-氟基喹啉-5-基、異喹啉-5-基、苯并[*d*]異噻唑-3-基、7-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-基、1-(羥乙基)喹啉-4-基、1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基、1-氟基異喹啉-4-基、1-(二氟甲基)異喹啉-4-基、8-氟基喹啉-4-基、8-氟基喹啉-5-基、1-(四氫呋喃-2(*R*)-基)異喹啉-4-基、2-胺基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基、1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、2-(胺羰基)喹啉-4-基、1*H*-吡唑-7-基、1-(1,4-二噁咻-2-基)異喹啉-4-基、2-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基、1-氯基異喹啉-4-基、2-氰基喹啉-4-基、8-氟-1-(甲胺基)異喹啉-4-基、苯并[*d*]異噻唑-3-基、2-胺基苯并[*d*]噻唑-7-基、2-氟基喹啉-5-基、1,7-噻啉-4-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基、(N-(甲基)甲醯胺基)甲基)異喹啉-4-基、[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基、2-甲基苯并[*d*]噻唑-7-基、1,5-噻

啉-4-基、5-側氧吡咯啉-2-基異喹啉-4-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、1-(1,1-二氟乙基)異喹啉-4-基、1-(1(^{*} S)-羥乙基)異喹啉-4-基、1-(甲胺基)異喹啉-4-基、4-氟基異喹啉-1-基、1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基、5-氟基喹啉-8-基、6-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、2-甲基呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基、8-(二氟甲基)喹啉-5-基、1-(4-側氧四氫呋喃-2R-基)異喹啉-4-基、1-(二甲胺基)異喹啉-4-基、1-甲基-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基、2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、2-甲氧基喹啉-4-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-基、2-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、喹啉-5-基、1-(1-乙氧基乙基)異喹啉-4-基、2-(吡啶-2-基)喹啉-4-基、2-甲基苯并[d]噻唑-7-基、2-乙醯基喹啉-4-基、1-(甲硫基)異喹啉-4-基、2-胺基喹啉-5-基、1-甲氧基異喹啉-5-基、咪唑并[1,2-b]噻吩-6-基、1-(吡咯啉-2-基)異喹啉-4-基、4-(二氟甲基)喹啉-5-基、1-乙醯基異喹啉-5-基、2-胺基喹啉-5-基、1-(吡啶-2-基)異喹啉-4-基、1-乙氧基異喹啉-4-基、1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基、1-胺基異喹啉-5-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、2-胺基喹啉-4-基、2-側氧-1,2-二氫喹啉-5-基、1-(吡啶-3-基)異喹啉-4-基、2-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基、苯并[d][1,2,3]噻二唑-4-基、1-(1(S)-羥乙基)異喹啉-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基、2-甲

基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基、2-(四氫呋喃-2-基)喹啉-5-基、1-(1(*R*)-羥乙基)異喹啉-5-基、1,6-噻啉-4-基、1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基、2-胺羰基喹啉-5-基、2-氯喹啉-5-基、2-氯喹啉-4-基、2-氰基喹啉-5-基、1-胺基異喹啉-5-基、2-甲氧基喹啉-5-基、2-甲基苯并[*d*]嘧啶-4-基、2-(二氟甲基)喹啉-5-基、2-(吡啶-2-基)喹啉-5-基、1-(吡啶-2-基)異喹啉-5-基、1,5-雙(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基、2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基、1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、(*R*)-8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、(*S*)-8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-*c*]吡啶-4-基、8-(3-羥基吡啶-1-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基、7-(3-羥基吡啶-1-基)吡啶并[1,5-*a*]吡啶-4-基、1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-5-基、及 1-(1-三級丁氧羰基吡啶-2-基)異喹啉-5-基；

EE) R_1 係

- i) 萘-1-基或 4-氟萘-1-基、4-胺基萘-1-基或 5-氟萘-1-基；
或
- ii) 雜芳基，其係選自由下列所組成之群組：噻吩并[3,2-*c*]吡啶-4-基、異喹啉-4-基、8-氟基喹啉-4-基、呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基、喹啉-5-基、呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7-基、苯并呋喃-4-基、1,7-噻啉-5-基、吡咯并[1,2-*a*]吡啶-1-基、咪唑并[1,2-*a*]

吡啶-5-基、1-胺羰基異喹啉-4-基、吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基、苯并[d]噻唑-4-基、8-氟-1-羥基異喹啉-4-基、噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基、8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-胺基異喹啉-4-基、1-側氧喹啉-4-基、8-胺基喹啉-5-基、苯并[d]噁唑-4-基、3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基、1-(羥甲基)異喹啉-4-基、(3*R*-羥基吡咯啉-1-基)異喹啉-4-基、(1-羥乙基)異喹啉-4-基、8-氟基異喹啉-4-基、2-(二氟甲基)喹啉-4-基、8-氟基喹啉-5-基、1-羥基異喹啉-4-基、苯并[d]噻唑-4-基、1-胺基異喹啉-4-基、1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、7-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基、1-氟基異喹啉-4-基、1-(1(*R*)-羥乙基)異喹啉-4-基、噻唑啉-4-基、2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基、6-*N*-氧橋-1*H*-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基、2-氟基喹啉-5-基、異喹啉-5-基、苯并[d]異噻唑-3-基、7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基、1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基、2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基、1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、(*R*)-8-氟-1-(3-羥基吡咯啉-1-基)異喹啉-4-基、(*S*)-8-氟-1-(3-羥基吡咯啉-1-基)異喹啉-4-基、3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、8-(3-羥基吡啶-1-基)咪

唑并[1,2-a]吡啶-5-基、7-(3-羟基吡啶-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基、1-(3-羟基吡啶-1-基)異喹啉-5-基、及 1-(羟基)喹啉-4-基；

FF) R_2 係獨立選自由甲基、異丙基、氰基、溴基、氯基、及三氟甲基所組成之群組；

GG) R_2 係獨立選自由甲基、異丙基、氰基、及三氟甲基所組成之群組；

HH) R_2 係三氟甲基；

II) R_3 係獨立選自由三氟甲基、氰基、甲羰基、甲硫基、甲亞磺基、甲磺基、及氯基所組成之群組；或者，當 G_1 係 N 時， R_3 係進一步選自 C_{1-4} 烷氧羰基；

JJ) R_3 係獨立選自由三氟甲基、氰基、及氯基所組成之群組；

KK) G_2 係 N 或 $C(R_3)$ ，其中 R_3 係氯基；

LL) G_2 係 N；

MM) R_4 係選自由下列所組成之群組：

i) 氫，當 G_2 係 N 時；

ii) C_{1-4} 烷氧基；

iii) 氰基；

iv) 環丙氧基；

v) 羧基；

vi) 雜芳基，其係選自由三唑基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、噁二唑基、咪唑基、及嘧啶-4-基所組成之群組，其中該雜

芳基係可選地經一或兩個獨立選自由下列所組成之群組之
取代基取代： C_{1-4} 烷基、羧基、甲氧羰基、羥甲基、胺羰
基、(二甲胺基)甲基、胺基、甲氧基甲基、三氟甲基、胺基
(C_{2-4} 烷基)胺基、及氰基；

vii) 1-甲基哌啶-4-基氧基；

viii) 4-甲基哌啶-1-基羰基；

ix) (4-胺丁基)胺羰基；

x) (4-胺基)丁氧基；

xi) 甲氧羰基；

xii) 5-氯-6-(甲氧羰基)吡啶-3-基胺羰基；

xiii) 1,1-二側氧-異四氫噻唑-2-基；

及

xiv) 嗎啉-4-基羰基；

NN) R_4 係選自由下列所組成之群組：

i) 氫；

ii) C_{1-4} 烷氧基；

iii) 氰基；

iv) 環丙氧基；

v) 雜芳基，其係選自由三唑基、呋唑基、吡唑基、噻唑基、
噁二唑基、及咪唑基所組成之群組，其中該雜芳基係可選
地經一或兩個獨立選自由下列所組成之群組之取代基取

代：甲基、羧基、甲氧羰基、羥甲基、胺羰基、(二甲胺基)

甲基、及胺基、甲氧基甲基；

vi) (4-胺基)丁氧基；

vii) 甲氧羰基；

viii) 5-氯-6-(甲氧羰基)吡啶-3-基胺羰基；

及

ix) 1,1-二側氧-異四氫噻唑-2-基；

OO) R_4 係選自由下列所組成之群組：

i) 甲氧基；

ii) 雜芳基，其係獨立選自由下列所組成之群組：2H-1,2,3-三唑-2-基、4-羧-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基、噁唑-2-基、4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基、4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-((二甲胺基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-甲氧羰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-胺羰基-2H-1,2,3-三唑-2-基，1-甲基-1H-吡唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、2-甲基-2H-四唑-5-基、5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-3-基、4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基、4-氰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、5-胺基-1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、2H-四唑-5-基、4-(胺甲基)-1H-吡唑-1-基、4-(甲氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、2-甲基-2H-四唑-5-基、及 4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基；

及

iii) 甲氧羰基；

PP) R_4 係獨立選自由下列所組成之群組：2H-1,2,3-三唑-2-基、4-羧-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基、噁唑-2-基、1*H*-咪唑-2-基、4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-1*H*-吡唑-1-基、4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-((二甲胺基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-甲氧羰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-胺羰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、1-甲基-1*H*-吡唑-3-基、及 1,3,4-噁二唑-2-基；

QQ) R_5 係氫、氯基、氟基、溴基、氰基、甲基、乙基、或三氟甲基；或者 R_4 與 R_5 可一起形成 8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡啶-6-基或 8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡啶-6-基；

RR) R_5 係氫、氯基、溴基、氰基、或三氟甲基；或者 R_4 與 R_5 可一起形成 8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡啶-6-基或 8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡啶-6-基；

SS) R_5 係氫、氯基、溴基、或氰基；

TT) R_5 係氫、氯基、或氰基；

UU) R_6 係氫或甲基；

VV) R_7 係氫；

以及以上實施例 AA)至 VV)的任何組合，其限制條件是應理解將其中相同取代基之不同實施例會合併的組合排除；使得在任何情況下 G_1 與 G_2 中只有一者為 N；

其限制條件為式(I)化合物不是

其中 R_1 係異噻啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 2*H*-1,2,3-三唑-2-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氫的化合物；

其中 R_1 係異噻啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 1*H*-咪唑-1-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氯基的化合物；

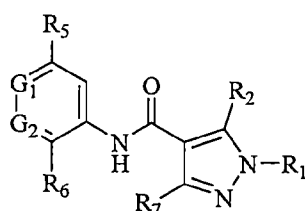
其中 R_1 係異噻啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 1*H*-1,2,3-三唑-1-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氫的化合物；

其中 R_1 係異噻啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係氫、 G_2 係 N、且 R_5 係氟基的化合物；

其中 R_1 係噻啉-4-基、 R_2 係氫、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 (2*H*)-1,2,3-三唑-2-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氯基的化合物；

或其鏡像異構物、非鏡像異構物、或醫藥上可接受之鹽形式。

【0055】 本發明之實施例包括式(I)之化合物



式(I)

其中

R_1 係選自由下列所組成之群組：

- i) 萘-1-基、4-胺萘-1-基、或 4-氟萘-1-基、5-氟萘-1-基；
及
- ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N、及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：氬、甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、羥甲基、1-羥乙基、羥基、甲氧基、氟基、氯基、溴基、氰基、胺基、甲胺基、4-側氧四氫呋喃-2-基、5-側氧吡咯啉-2-基、1,4-二噁烷基、胺羰基、甲胺羰基、側氧基、N-(甲基)甲醯胺甲基、四氫呋喃-2-基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基、或吡啶-2-基；

R_2 係獨立選自由甲基、異丙基、氰基、溴基、氯基、及三氟甲基所組成之群組；

G_1 係 N 或 C(R_4)；

G_2 係 N 或 C(R_3)；使得在任何情況下 G_1 與 G_2 中只有一者為 N；

R_3 係獨立選自由三氟甲基、氰基、甲羰基、甲硫基、甲亞磺醯基、甲磺醯基、及氯基所組成之群組；或者，當 G_1 係 N 時， R_3 係進一步選自 C_{1-4} 烷氧羰基；

R_4 係獨立選自由下列所組成之群組：

- i) 氫，當 G_2 係 N 時；

- ii) C₁₋₄ 烷氧基；
- iii) 氰基；
- iv) 環丙氧基；
- v) 羧基；
- vi) 雜芳基，其係選自由三唑基、呋唑基、吡唑基、噻唑基、噁二唑基、咪唑基、及嘧啶-4-基所組成之群組，其中該雜芳基係可選地經一或兩個獨立選自由下列所組成之群組之取代基取代：C₁₋₄ 烷基、羧基、甲氧羰基、羥甲基、胺羰基、(二甲胺基)甲基、胺基、甲氧基甲基、三氟甲基、胺基(C₂₋₄ 烷基)胺基、及氰基；
- vii) 1-甲基哌啶-4-基氧基；
- viii) 4-甲基哌啶-1-基羰基；
- ix) (4-胺丁基)胺羰基；
- x) (4-胺基)丁氧基；
- xi) 甲氧羰基；
- xii) 5-氯-6-(甲氧羰基)吡啶-3-基胺羰基；
- xiii) 1,1-二側氧-異四氫噻唑-2-基；

及

- xiv) 嗎啉-4-基羰基；

R₅ 係氫、氯基、氟基、溴基、氰基、甲基、乙基、或三氟甲基；

或者 R₄ 與 R₅ 可一起形成 8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]

噁吡啶-6-基或 8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡啶-6-基；

R₆ 係氫或甲基；

R₇ 係氫；

其限制條件為式(I)化合物不是

其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係 2*H*-1,2,3-三唑-2-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氫的化合物；

其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係 1*H*-咪唑-1-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氯基的化合物；

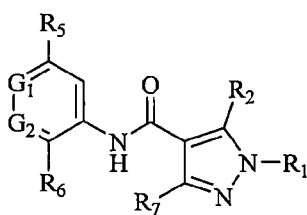
其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係 1*H*-1,2,3-三唑-1-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氫的化合物；

其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係 氫、G₂ 係 N、且 R₅ 係氟基的化合物；

其中 R₁ 係喹啉-4-基、R₂ 係氫、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係 (2*H*)-1,2,3-三唑-2-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氯基的化合物；

或其鏡像異構物、非鏡像異構物、或醫藥上可接受之鹽形式。

【0056】 本發明之實施例包括式(I)之化合物



式(I)

其中

R₁ 係選自由下列所組成之群組：

- i) 萘-1-基，其可選地經氟基或胺基取代基取代；
或
 - ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N、及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：氬、甲基、二氟甲基、羥甲基、1-羥乙基、羥基、氟基、氰基、胺基、胺羰基、甲胺羰基、側氧基、四氫呋喃-2-基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基、或吡啶-2-基；
- R₂ 係選自由甲基、異丙基、氟基、及三氟甲基所組成之群組；
- G₁ 係 N 或 C(R₄)；
- G₂ 係 N 或 C(R₃)；使得在任何情況下 G₁ 與 G₂ 中只有一者為 N；
- R₃ 係獨立選自由三氟甲基、氟基、及氯基所組成之群組；
- R₄ 係獨立選自由下列所組成之群組：
- i) 氫；
 - ii) C₁₋₄ 烷氧基；
 - iii) 氟基；
 - iv) 環丙氧基；
 - v) 雜芳基，其係選自由三唑基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、噁二唑基、及咪唑基所組成之群組，其中該雜芳基係可選地經一或兩個獨立選自由下列所組成之群組之取代基取代：甲

基、羧基、甲氧羰基、羧甲基、胺羰基、(二甲胺基)甲基、
及胺基、甲氧基甲基；

vi) (4-胺基)丁氧基；

vii) 甲氧羰基；

viii) 5-氯-6-(甲氧羰基)吡啶-3-基胺羰基；

及

ix) 1,1-二側氧-異四氫噻唑-2-基；

R₅ 係氫、氯基、溴基、或氰基；

R₆ 係氫或甲基；

R₇ 係氫；

其限制條件為式(I)化合物不是

其中 R₁ 係異噻啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係
2*H*-1,2,3-三唑-2-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氫的化合物；

其中 R₁ 係異噻啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係
1*H*-咪唑-1-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氯基的化合物；

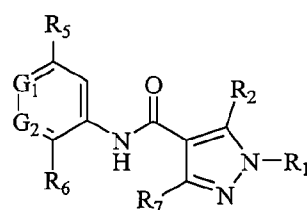
其中 R₁ 係異噻啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係
1*H*-1,2,3-三唑-1-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氫的化合物；

其中 R₁ 係異噻啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係
氫、G₂ 係 N、且 R₅ 係氟基的化合物；

其中 R₁ 係噻啉-4-基、R₂ 係氫、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係(2*H*)-
1,2,3-三唑-2-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氯基的化合物；

或其鏡像異構物、非鏡像異構物、或醫藥上可接受之鹽形式。

【0057】 本發明之實施例包括式(I)之化合物



式(I)

其中

R₁ 係選自由下列所組成之群組：

i) 萘-1-基，其可選地經氟基或胺基取代基取代；

及

ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N、及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：羥甲基、1-羥乙基、羥基、氟基、氰基、胺基、側氧基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基、或吡啶-2-基；

R₂ 係選自由甲基、異丙基、氰基、及三氟甲基所組成之群組；

G₁ 係 N 或 C(R₄)；

G₂ 係 N 或 C(R₃)；使得在任何情況下 G₁ 與 G₂ 中只有一者為 N；

R₃ 係獨立選自由三氟甲基、氰基、及氟基所組成之群組；

R₄ 係選自由下列所組成之群組：

i) 甲氧基；

- ii) 雜芳基，其係選自由下列所組成之群組：2H-1,2,3-三唑-2-基、4-羧-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基、噁唑-2-基、4-胺基-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基、4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-((二甲胺基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-甲氧羰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-胺羰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、2-甲基-2H-四唑-5-基、5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-3-基、4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基、4-氰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、5-胺基-1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、2H-四唑-5-基、4-(胺甲基)-1H-吡唑-1-基、4-(甲氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、2-甲基-2H-四唑-5-基、及 4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基；
- 及

iii) 甲氧羰基；

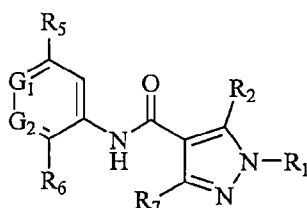
R₅ 係氫、氯基、或氰基；

R₆ 係氫或甲基；

R₇ 係氫；

或其鏡像異構物、非鏡像異構物、或醫藥上可接受之鹽形式。

【0058】 本發明之實施例包括式(I)之化合物



式(I)

其中

R₁ 係獨立選自由下列所組成之群組：

i) 萘-1-基、4-胺萘-1-基、4-氟萘-1-基、或 5-氟萘-1-基；

及

ii) 雜芳基，其係選自由下列所組成之群組：異喹啉-1-基、異喹啉-4-基、異喹啉-5-基、異喹啉-8-基、喹啉-7-基、吡啶-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基、吡啶-1-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-7-基、喹啉-5-基、1*H*-吡啶基呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、1-胺基異喹啉-4-基、1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基、苯并[d]噻吩-7-基、1-羟基異喹啉-5-基、苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基、噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基、2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基、1-胺基-8-氟基異喹啉-4-基、8-氟基異喹啉-4-基、1-氰基異喹啉-5-基、吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-4-基、7-(1-羟基乙基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、噻吩并[2,3-d]噻吩-4-基、噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基、1,7-噻吩-5-基、吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-胺羰基異喹啉-4-基、苯并[d]噻吩-4-基、8-氟-1-羟基異喹啉-4-基、噻吩并[3,2-d]噻吩-4-基、8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、3-

甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-側氧喹啉-4-基、8-胺基喹啉-5-基、苯并[d]噁唑-4-基、3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基、1-(羥甲基)異喹啉-4-基、(3*R*-羥基吡咯啉-1-基)異喹啉-4-基、(1-羥乙基)異喹啉-4-基、8-氟基異喹啉-4-基、2-(二氟甲基)喹啉-4-基、8-氟基喹啉-5-基、1-羥基異喹啉-4-基、1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、7-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基、1-氰基異喹啉-4-基、1-(1(*R*)-羥乙基)異喹啉-4-基、喹啉-4-基、2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基、6-*N*-氧橋-1*H*-吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基、2-氟基喹啉-5-基、異喹啉-5-基、苯并[d]異噻唑-3-基、7-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、1-(羥乙基)喹啉-4-基、1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基、1-氟基異喹啉-4-基、1-(二氟甲基)異喹啉-4-基、8-氟基喹啉-4-基、8-氟基喹啉-5-基、1-(四氫呋喃-2(*R*)-基)異喹啉-4-基、2-胺基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、2-(胺羰基)喹啉-4-基、1*H*-呔啶-7-基、1-(1,4-二噁咁-2-基)異喹啉-4-基、2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-氯基異喹啉-4-基、2-氰基喹啉-4-基、8-氟-1-(甲胺基)異喹啉-4-基、苯并[d]異噁唑-3-基、2-胺基苯并[d]噻唑-7-基、2-氟基喹啉-5-基、1,7-噻啶-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、(N-(甲基)甲醯胺基)甲基異喹啉-4-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、2-甲基苯并[d]

嘧啶-7-基、1,5-噻啶-4-基、5-側氧吡咯啶-2-基異喹啉-4-基、
 1-甲基-1H-呋啶-3-基、8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-(四
 氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-
 4-基、1-(1,1-二氟乙基)異喹啉-4-基、1-(1(^x S)-羥乙基)異喹
 啉-4-基、1-(甲胺基)異喹啉-4-基、4-氟基異喹啉-1-基、1H-
 吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基、5-氟基喹啉-8-基、6-氟基咪唑并
 [1,2-a]吡啶-5-基、2-甲基呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基、8-(二氟甲
 基)喹啉-5-基、1-(4-側氧四氫呋喃-2*R*-基)異喹啉-4-基、1-(二
 甲胺基)異喹啉-4-基、1-甲基-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基、2-
 甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、2-甲氧基喹啉-4-基、咪
 唑并[1,2-a]嘧啶-5-基、2-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-
 基、喹啉-5-基、1-(1-乙氧基乙基)異喹啉-4-基、2-(吡啶-2-基)
 喹啉-4-基、2-甲基苯并[d]噻唑-7-基、2-乙醯基喹啉-4-基、1-
 (甲硫基)異喹啉-4-基、2-胺基喹啉-5-基、1-甲氧基異喹啉-5-
 基、咪唑并[1,2-b]噻吩-6-基、1-(吡咯啶-2-基)異喹啉-4-基、
 4-(二氟甲基)喹啉-5-基、1-乙醯基異喹啉-5-基、2-胺基喹啉-
 5-基、1-(吡啶-2-基)異喹啉-4-基、1-乙氧基異喹啉-4-基、1-
 甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基、1-胺基異喹啉-5-基、1-甲
 基-1H-呋啶-4-基、2-胺基喹啉-4-基、2-側氧-1,2-二氫喹啉-5-
 基、1-(吡啶-3-基)異喹啉-4-基、2-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-
 基、苯并[d][1,2,3]噻二唑-4-基、1-(1(*S*)-羥乙基)異喹啉-5-
 基、咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基、2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-

5-基、2-(四氫呋喃-2-基)喹啉-5-基、1-(1(*R*)-羥乙基)異喹啉-5-基、1,6-噻啉-4-基、1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基、2-胺羰基喹啉-5-基、2-氯喹啉-5-基、2-氯喹啉-4-基、2-氰基喹啉-5-基、1-胺基異喹啉-5-基、2-甲氧基喹啉-5-基、2-甲基苯并[*d*]嘧啶-4-基、2-(二氟甲基)喹啉-5-基、2-(吡啶-2-基)喹啉-5-基、1-(吡啶-2-基)異喹啉-5-基、1,5-雙(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基、2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基、1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、(*R*)-8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、(*S*)-8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-*c*]吡啶-4-基、8-(3-羥基吡啶-1-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基、7-(3-羥基吡啶-1-基)吡啶并[1,5-*a*]吡啶-4-基、1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-5-基、及 1-(1-三級丁氧羰基吡啶-2-基)異喹啉-5-基；

R_2 係三氟甲基；

G_1 係 *N* 或 $C(R_4)$ ；

G_2 係 *N* 或 $C(R_3)$ ；使得在任何情況下 G_1 與 G_2 中只有一者為 *N*；

R_3 係獨立選自由三氟甲基、氰基、及氨基所組成之群組；

R_4 係獨立選自由下列所組成之群組：2*H*-1,2,3-三唑-2-基、4-羧-2*H*-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基、4-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基、噻唑-2-基、1*H*-咪唑-2-基、4-胺基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-1*H*-吡啶-1-基、4-(羥甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基、4-

((二甲胺基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-甲氧羰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-胺羰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、及 1,3,4-噁二唑-2-基；

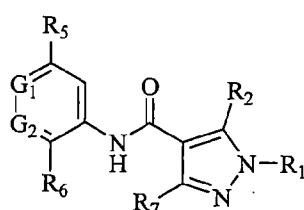
R₅ 係氫、氯基、溴基、或氰基；

R₆ 係氫或甲基；

R₇ 係氫；

或其鏡像異構物、非鏡像異構物、或醫藥上可接受之鹽形式。

【0059】 本發明之實施例包括式(I)之化合物



式(I)

其中

R₁ 係獨立選自由下列所組成之群組：

i) 萘-1-基、4-胺萘-1-基、4-氟萘-1-基、或 5-氟萘-1-基；

及

ii) 雜芳基，其係選自由下列所組成之群組：噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基、異喹啉-4-基、8-氟基喹啉-4-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基、喹啉-5-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-7-基、苯并呋喃-4-基、1,7-噻啉-5-基、吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-胺羰基異喹啉-4-基、吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基、苯并[d]

噻唑-4-基、8-氟-1-羥基異喹啉-4-基、噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基、8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-胺基異喹啉-4-基、1-側氧喹啉-4-基、8-胺基喹啉-5-基、苯并[d]噁唑-4-基、3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基、1-(羥甲基)異喹啉-4-基、(3*R*-羥基吡咯啉-1-基)異喹啉-4-基、(1-羥乙基)異喹啉-4-基、8-氟基異喹啉-4-基、2-(二氟甲基)噻啉-4-基、8-氟基喹啉-5-基、1-羥基異喹啉-4-基、苯并[d]噻唑-4-基、1-胺基異喹啉-4-基、1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、7-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基、1-氰基異喹啉-4-基、1-(1(*R*)-羥乙基)異喹啉-4-基、噻啉-4-基、2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基、6-*N*-氧橋-1*H*-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基、2-氟基喹啉-5-基、異喹啉-5-基、苯并[d]異噻唑-3-基、7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基、1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基、2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基、1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、(*R*)-8-氟-1-(3-羥基吡咯啉-1-基)異喹啉-4-基、(*S*)-8-氟-1-(3-羥基吡咯啉-1-基)異喹啉-4-基、3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、8-(3-羥基吡啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、7-(3-羥基吡啶-1-基)吡唑并[1,5-a]

吡啶-4-基、1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-5-基及 1-(羥乙基)喹啉-4-基；

R_2 係三氟甲基；

G_1 係 N 或 $C(R_4)$ ；

G_2 係 N 或 $C(R_3)$ ；使得在任何情況下 G_1 與 G_2 中只有一者為 N；

R_3 係獨立選自由三氟甲基、氰基、及氯基所組成之群組；

R_4 係獨立選自由下列所組成之群組：2H-1,2,3-三唑-2-基、4-羧-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基、噁唑-2-基、1H-咪唑-2-基、4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基、4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-((二甲胺基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-甲氧羰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-胺羰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、及 1,3,4-噁二唑-2-基；

R_5 係氫、氯基、或氰基；

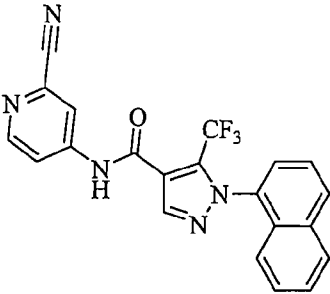
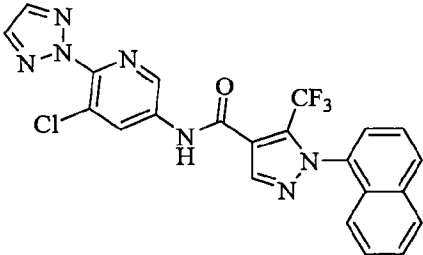
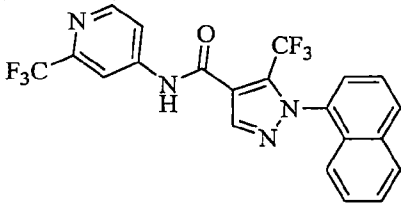
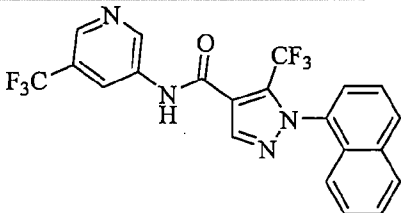
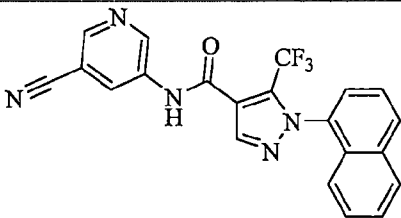
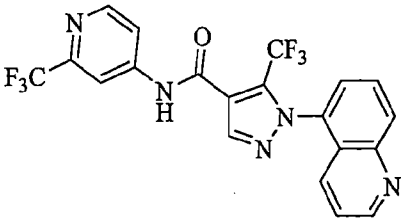
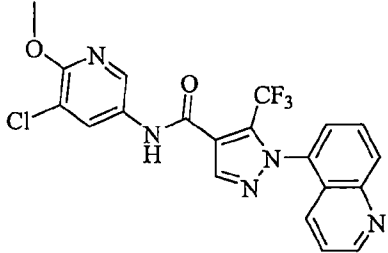
R_6 係氫或甲基；

R_7 係氫；

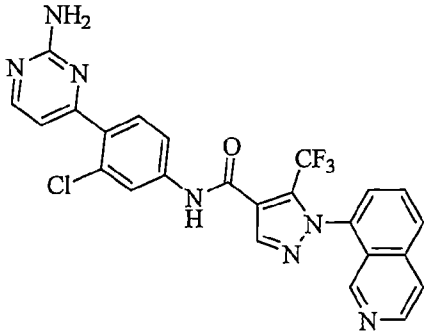
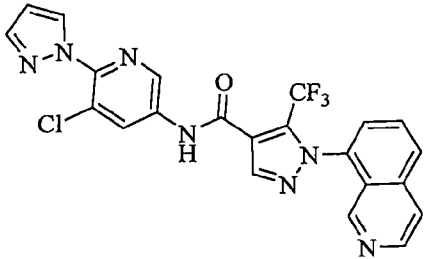
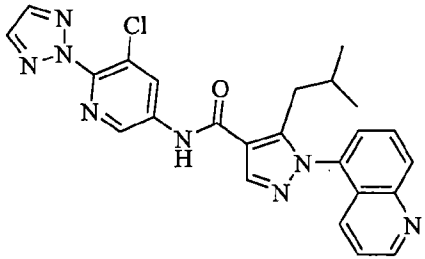
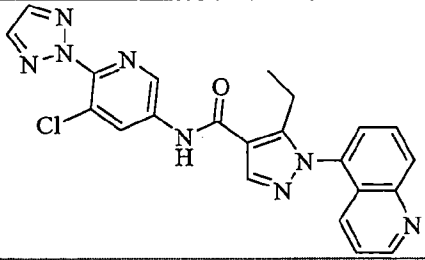
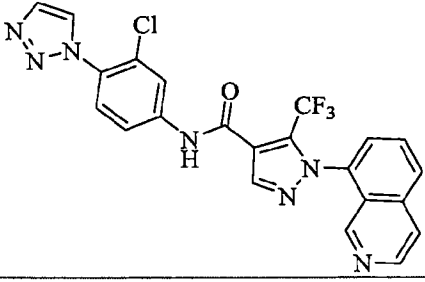
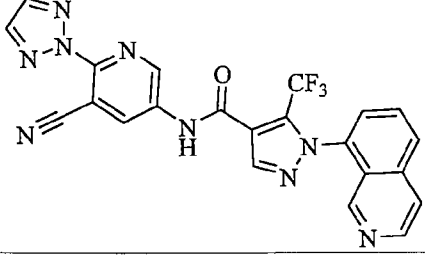
或其鏡像異構物、非鏡像異構物、或醫藥上可接受之鹽形式。

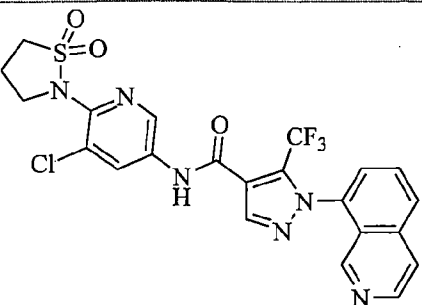
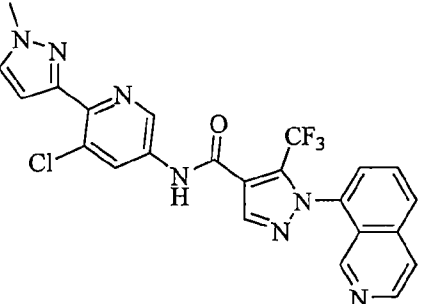
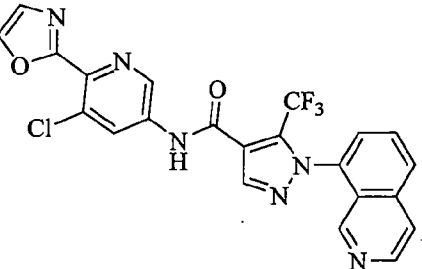
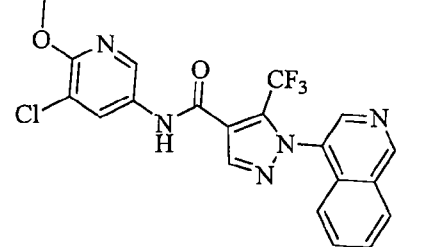
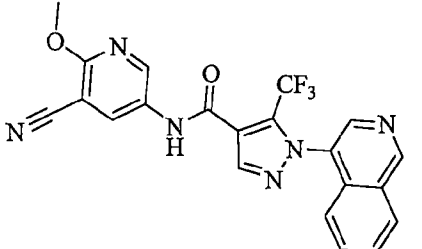
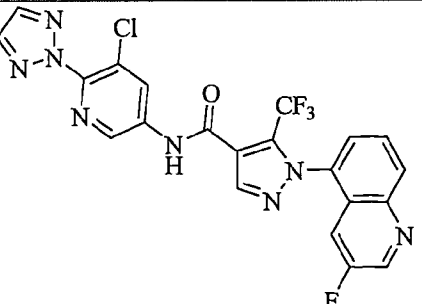
【0060】 本發明之額外實施例包括如本文所定義之式(I)之化合物，或其鏡像異構物、非鏡像異構物、溶劑合物、或醫藥上可接受之鹽形式，如以下表 1 中之列表中所例示。

表 1

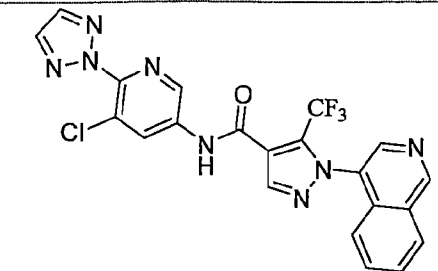
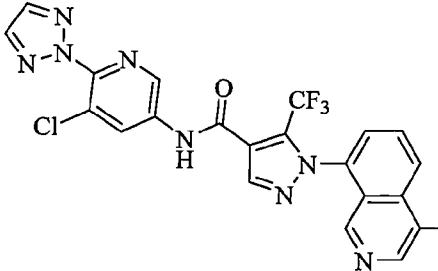
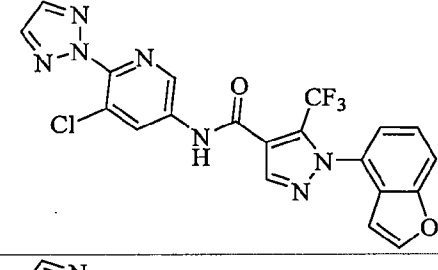
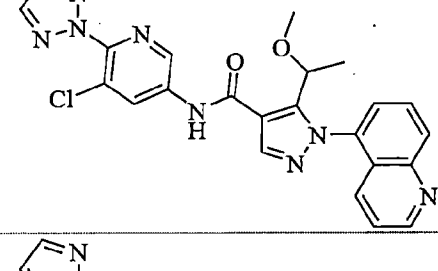
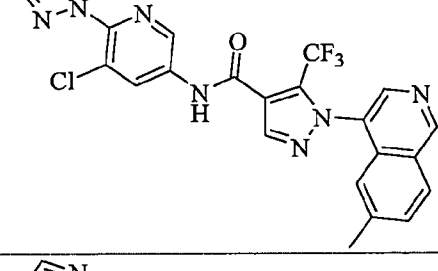
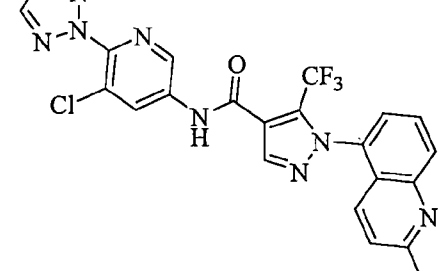
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	1	<i>N</i> -(2-氰吡啶-4-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	2	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	3	1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)- <i>N</i> -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	4	1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)- <i>N</i> -(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	5	<i>N</i> -(5-氰吡啶-3-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	6	1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)- <i>N</i> -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	7	<i>N</i> -(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	8	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	9	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲基異喹啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	10	<i>N</i> -(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	11	<i>N</i> -(3-氯-4-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	12	<i>N</i> -(3-氯-4-(1 <i>H</i> -吡唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	13	<i>N</i> -(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	14	<i>N</i> -(4-(2-胺基咪唑-4-基)-3-氯苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	15	<i>N</i> -(5-氯-6-(1 <i>H</i> -吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	16	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-異丁基-1-(喹啉-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	17	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-乙基-1-(喹啉-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	18	<i>N</i> -(3-氯-4-(1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	19	<i>N</i> -(5-氰基-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺

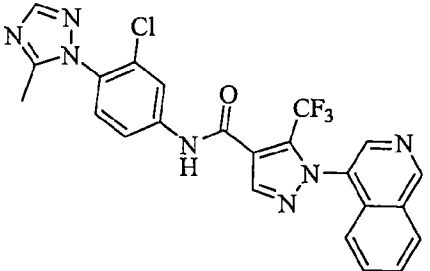
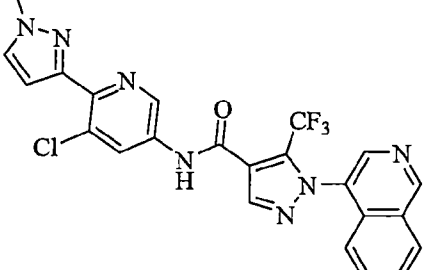
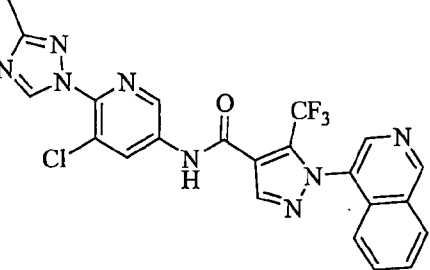
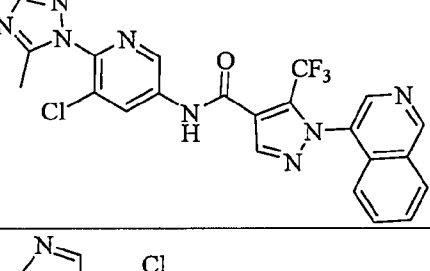
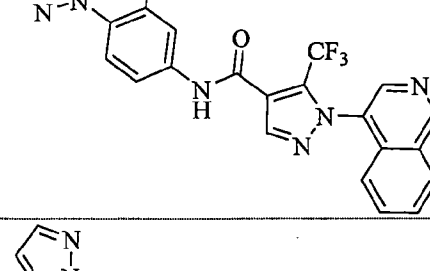
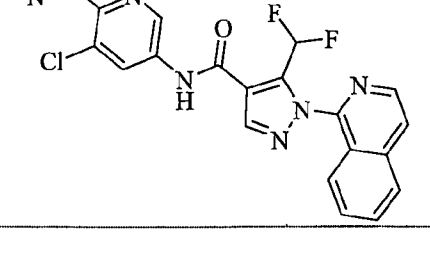
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	20	<i>N</i> -(5-氯-6-(1,1-二氧橋異四氫噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	21	<i>N</i> -(5-氯-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	22	<i>N</i> -(5-氯-6-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	23	<i>N</i> -(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	24	<i>N</i> -(5-氰基-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	25	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	26	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-異丙基-1-(喹啉-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	27	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	28	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	29	<i>N</i> -(3-氯-4-(3-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	30	<i>N</i> -(5-氯-6-(3-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	31	<i>N</i> -(3-氯-4-(5-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	32	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	33	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-甲基異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	34	1-(苯并呋喃-4-基)- <i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	35	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基乙基)-1-(喹啉-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	36	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-甲基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	37	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺

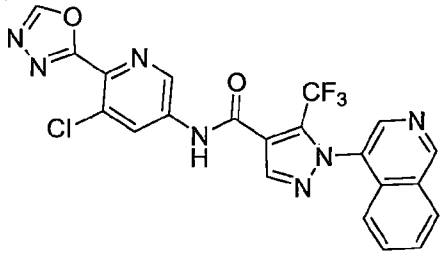
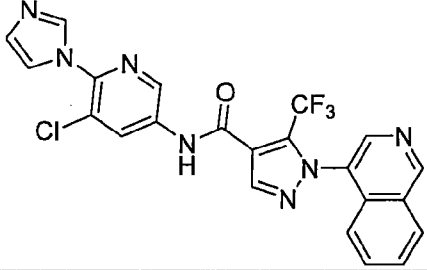
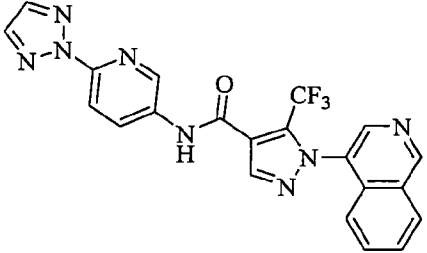
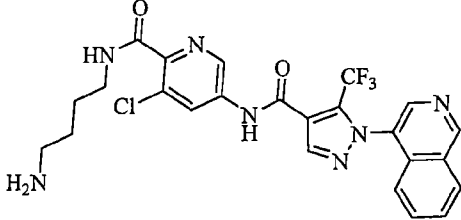
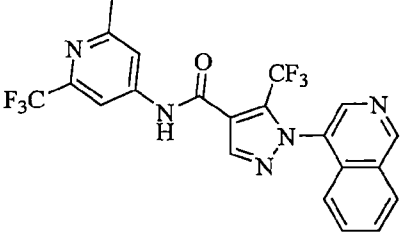
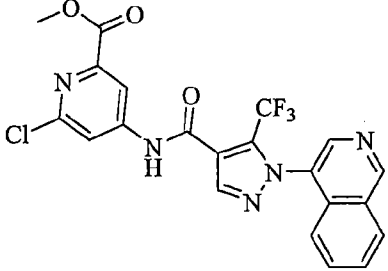
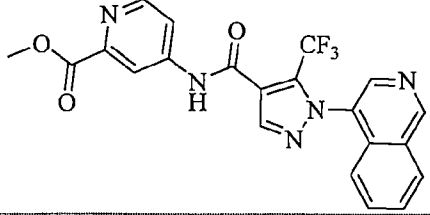
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	38	<i>N</i> -(3-氯-4-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	39	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-甲基-1-(喹啉-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	40	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	41	<i>N</i> -(6-氰基-5-氟基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	42	<i>N</i> -(5-氯-6-(1,1-二氧橋異四氫噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	43	<i>N</i> -(3-氯-4-(1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺

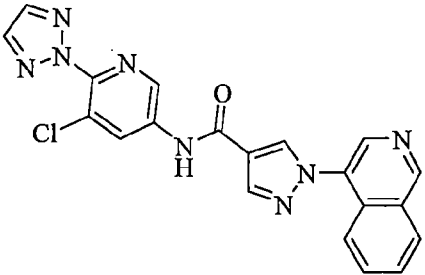
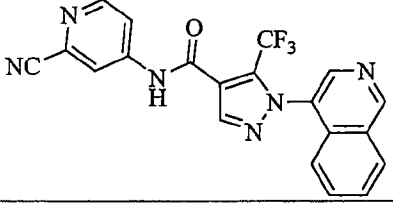
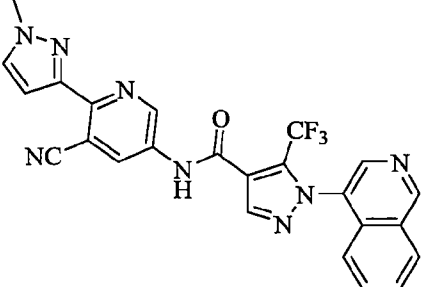
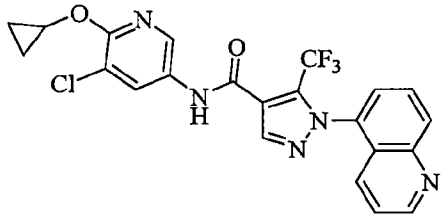
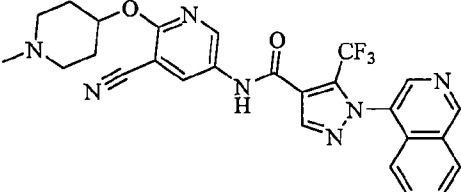
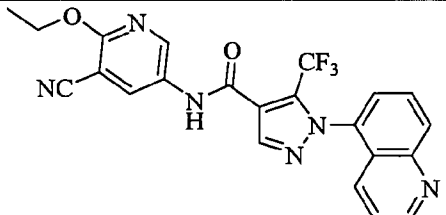
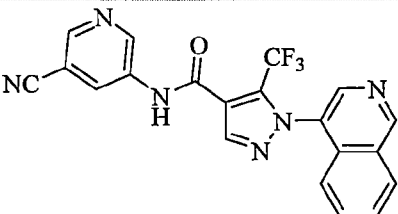
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	44	3-氯-5-(3-氯-5-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶醯胺基)吡啶甲酸甲酯
	45	N-(5-氯-6-((1-甲哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	46	N-(5-氯-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	47	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	48	N-(5-氯-6-(4-甲哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	49	N-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	50	N-(5-氯-6-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	51	<i>N</i> -(3-氯-4-(5-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	52	<i>N</i> -(5-氯-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	53	<i>N</i> -(5-氯-6-(3-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	54	<i>N</i> -(5-氯-6-(5-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	55	<i>N</i> -(3-氯-4-(3-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	56	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1-(異喹啉-1-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	57	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異噁嗪-1-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	58	<i>N</i> -(4-(2-胺基咪啶-4-基)-3-氯苯基)-1-(異噁嗪-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	59	<i>N</i> -(3-氰基-4-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異噁嗪-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	60	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噁嗪-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	61	<i>N</i> -(5-氟-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異噁嗪-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	62	<i>N</i> -(3-氰基-4-(1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(異噁嗪-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺

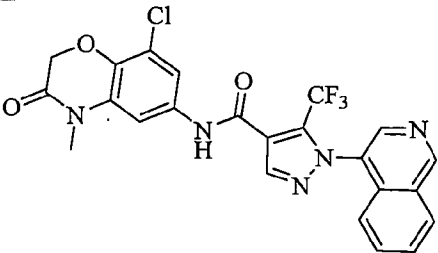
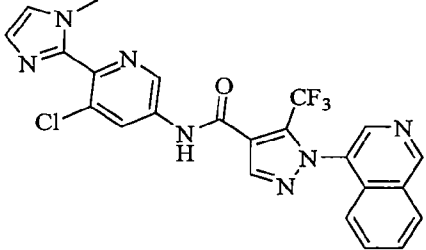
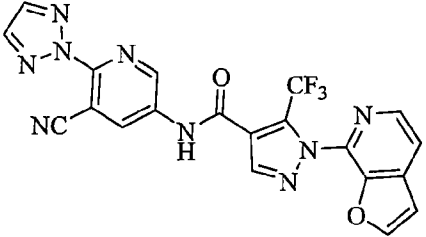
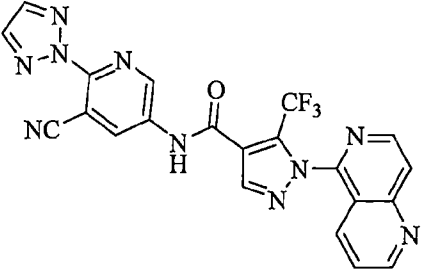
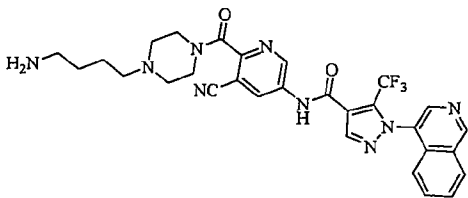
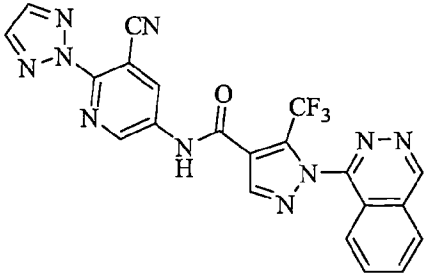
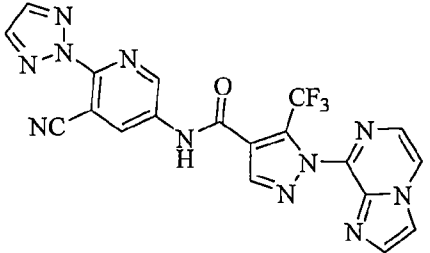
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	63	<i>N</i> -(5-氯-6-(噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	64	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-甲基-1-(喹啉-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	65	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	66	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	67	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-氟基喹啉-7-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	68	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1 <i>H</i> -吲唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	69	<i>N</i> -(5-氯-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	70	<i>N</i> -(5-氯-6-(1 <i>H</i> -咪唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	71	<i>N</i> -(6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	72	<i>N</i> -(4-胺丁基)-3-氯-5-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺基)吡啶醯胺
	73	1-(異喹啉-4-基)- <i>N</i> -(2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	74	6-氯-4-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯
	75	4-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯

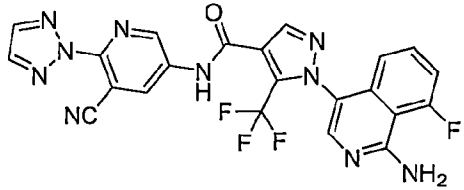
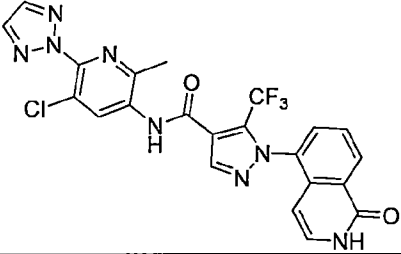
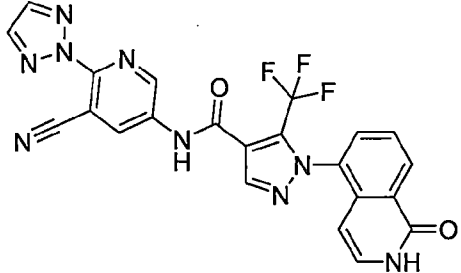
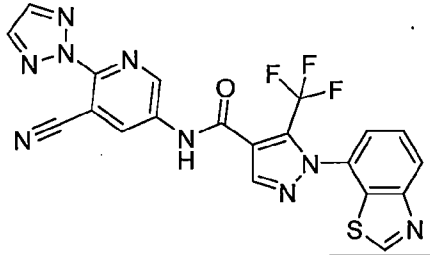
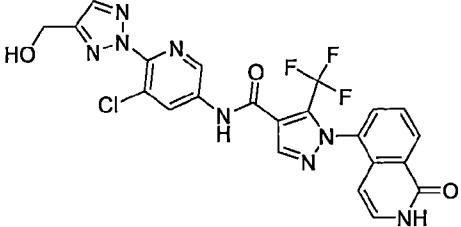
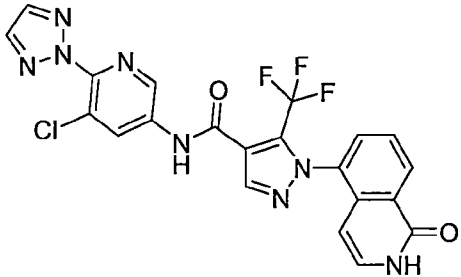
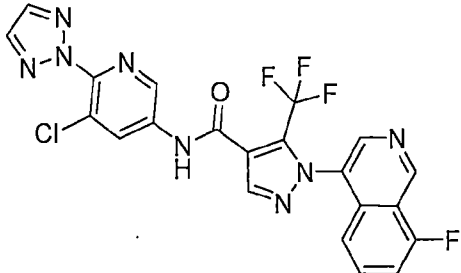
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	76	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異噁嗪啉-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	77	<i>N</i> -(2-氰吡啶-4-基)-1-(異噁嗪啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	78	<i>N</i> -(5-氰基-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(異噁嗪啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	79	<i>N</i> -(5-氯-6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-(噁嗪啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	80	<i>N</i> -(5-氰基-6-(((1-甲哌啶-4-基)氧基)氰基)吡啶-3-基)-1-(異噁嗪啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	81	<i>N</i> -(5-氰基-6-乙氧基吡啶-3-基)-1-(噁嗪啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	82	<i>N</i> -(5-氰吡啶-3-基)-1-(異噁嗪啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺

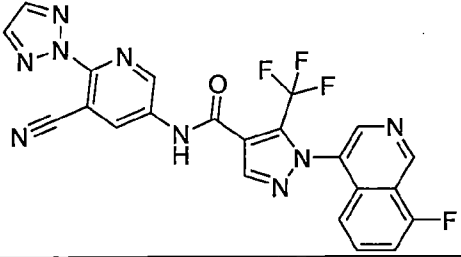
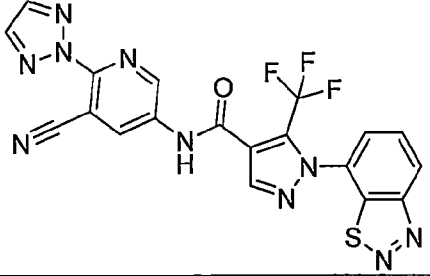
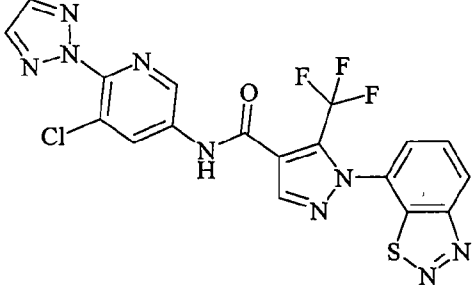
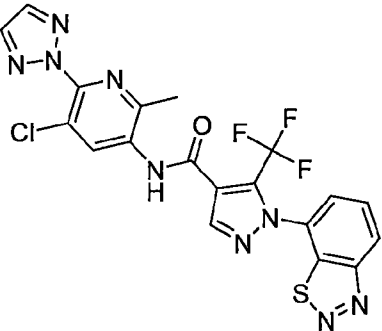
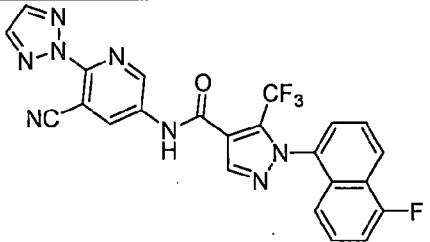
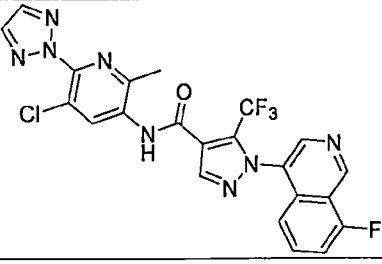
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	83	<i>N</i> -(5-氰基-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	84	<i>N</i> -(6-(4-胺基丁氧基)-5-氰吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	85	<i>N</i> -(5-氰基-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	86	<i>N</i> -(5-氰基-6-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	87	<i>N</i> -(8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	88	<i>N</i> -(5-氰基-6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	89	<i>N</i> -(5-氰基-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	90	<i>N</i> -(5-氰基-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2- <i>c</i>]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	91	<i>N</i> -(5-氯-6-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	92	<i>N</i> -(5-氰基-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	93	1-(吡啶-4-基)- <i>N</i> -(5-氰基-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	94	<i>N</i> -(5-氰基-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[3,2- <i>c</i>]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	95	<i>N</i> -(8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-6-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	96	<i>N</i> -(5-氰基-6-(4-甲哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺

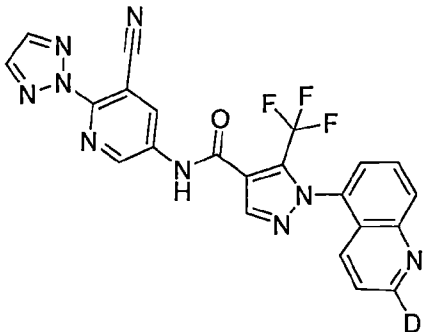
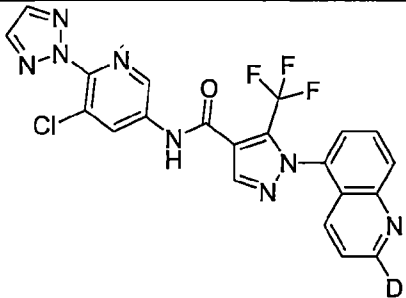
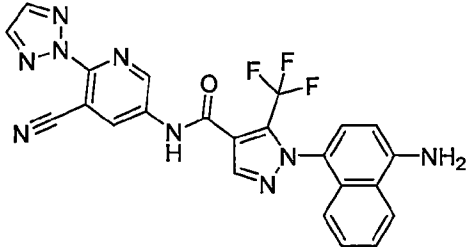
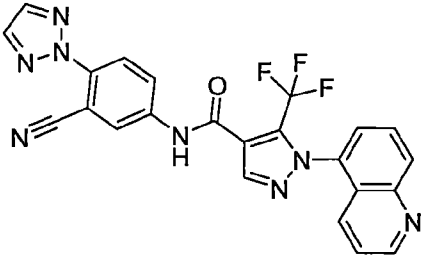
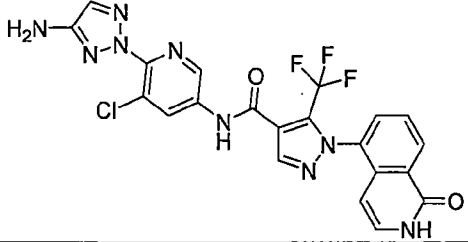
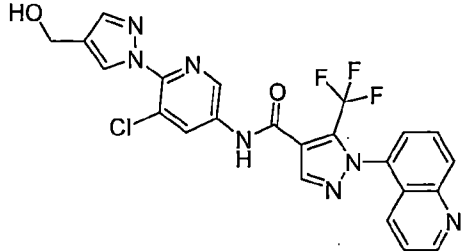
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	97	<i>N</i> -(8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]嘔啉-6-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	98	<i>N</i> -(5-氯-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	99	<i>N</i> -(5-氰基-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[2,3- <i>c</i>]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	100	<i>N</i> -(5-氰基-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,6-萘啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	101	<i>N</i> -(6-(4-(4-胺丁基)哌啶-1-羧基)-5-氰吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	102	<i>N</i> -(5-氰基-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃-1-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	103	<i>N</i> -(5-氰基-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-8-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	104	<i>N</i> -(5-氯-6-(1 <i>H</i> -咪唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	105	<i>N</i> -(5-氰基-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	106	<i>N</i> -(5-氯-6-(2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)吡啶-3-基)-1-(8-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	107	<i>N</i> -(5-氯-6-(2-(側氧吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶-3-基)-1-(8-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	108	2-(3-氯-5-(1-(8-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯
	109	2-(3-氯-5-(1-(8-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-羧酸
	110	1-(1-(8-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺

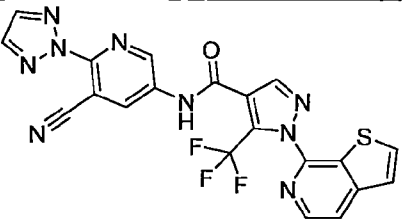
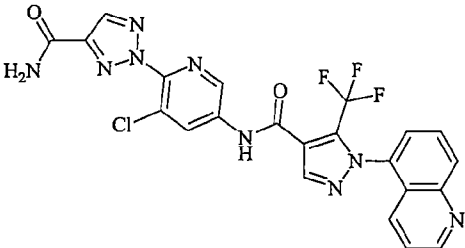
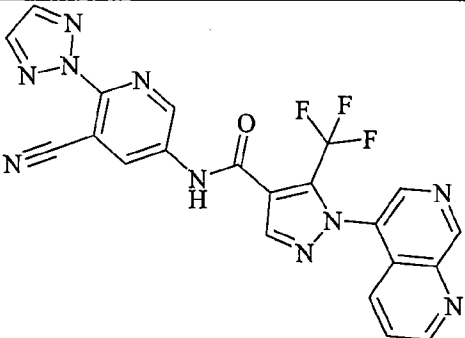
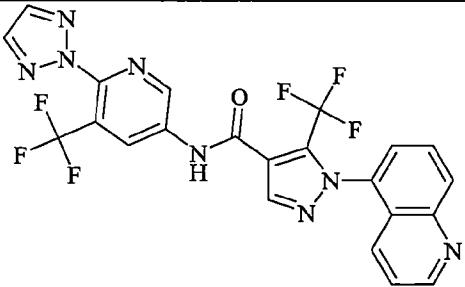
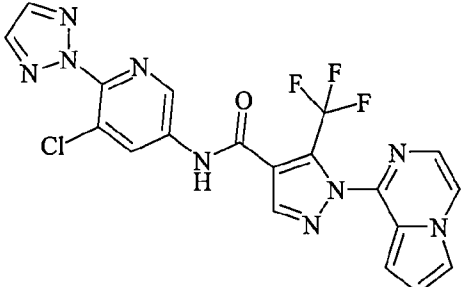
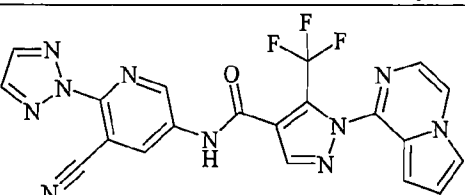
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	111	1-(1-胺基-8-氟基異喹啉-4-基)-N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	112	N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	113	N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	114	1-(苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	115	N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	116	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羥基異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	117	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	118	N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異噁啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	119	1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	120	1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	121	1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	122	N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(5-氟基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	123	N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異噁啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

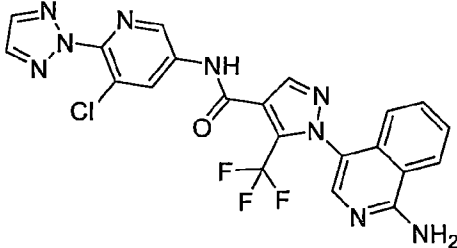
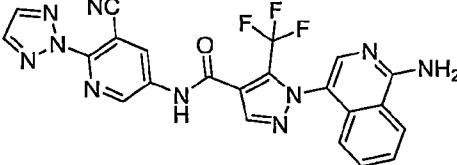
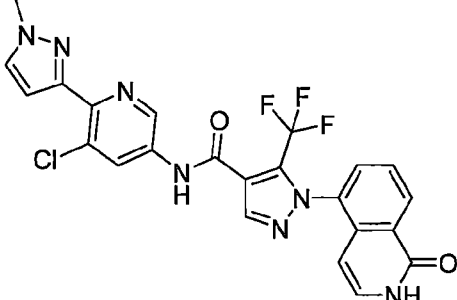
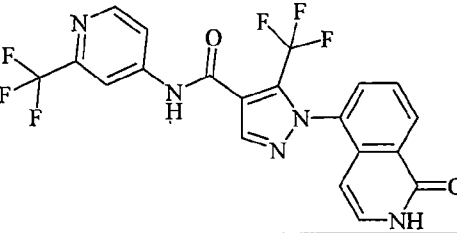
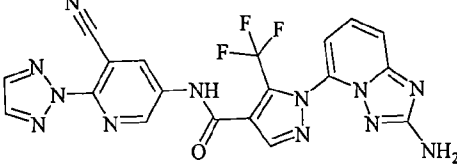
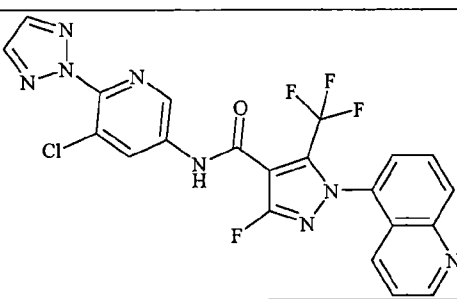
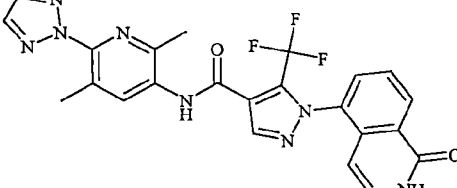
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	124	N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	125	N-(5-氯-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	126	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	127	N-(5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	128	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	129	N-(3-氯-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

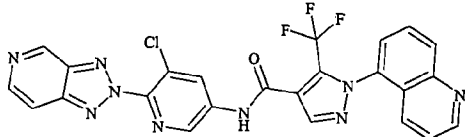
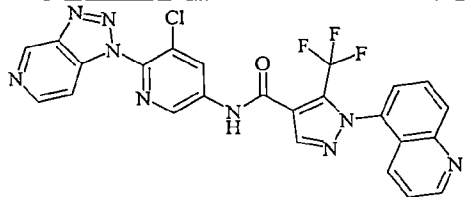
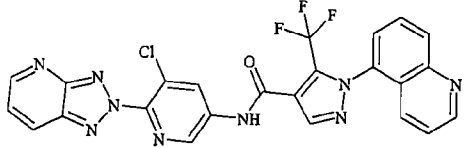
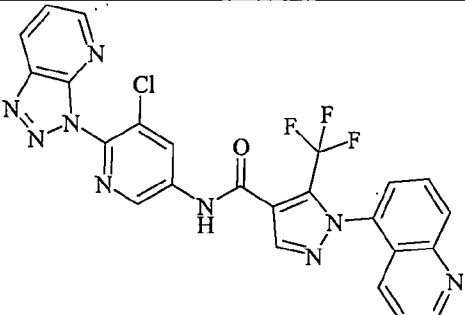
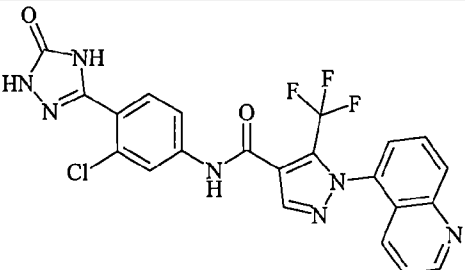
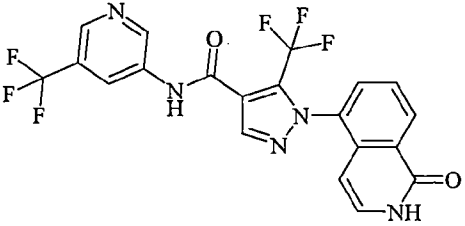
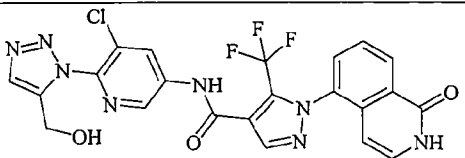
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	130	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-D-噻啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	131	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-D-噻啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	132	1-(4-胺萘-1-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	133	N-(3-氰基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(噻啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	134	N-(6-(4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異噻啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	135	N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(噻啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	136	N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	137	N-(5-氯-6-(4-((二甲胺基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	138	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	139	N-(5-溴-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	140	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	141	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	142	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

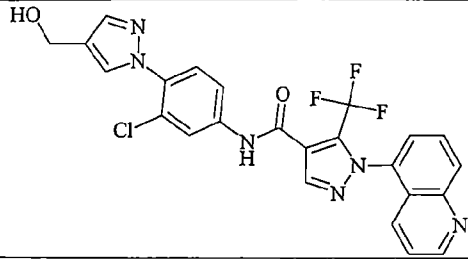
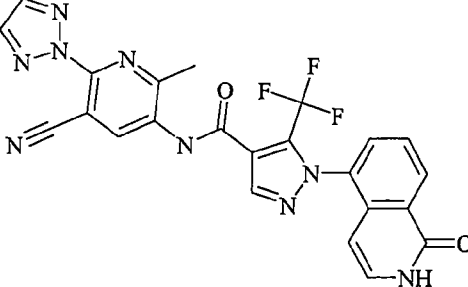
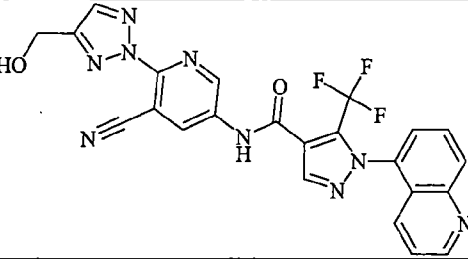
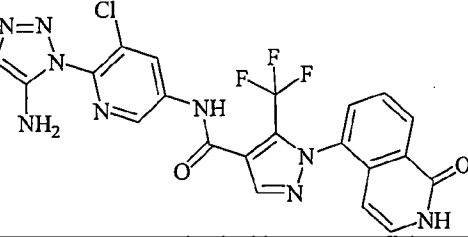
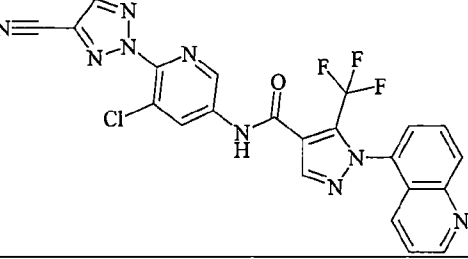
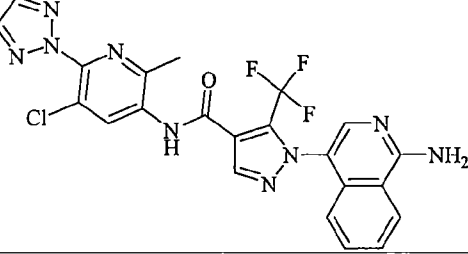
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	143	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	144	2-(3-氯-5-(1-(噻啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺
	145	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,7-萘啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	146	N-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(噻啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	147	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-1-(吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	148	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	149	N-(5-氰基-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	150	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	151	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	152	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	153	1-(苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	154	N-(6-(4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

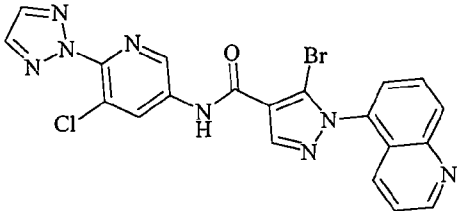
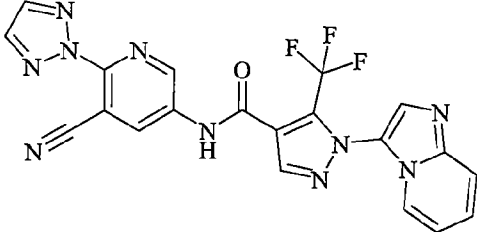
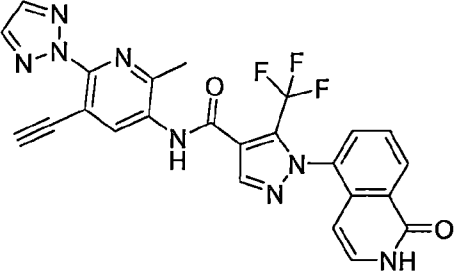
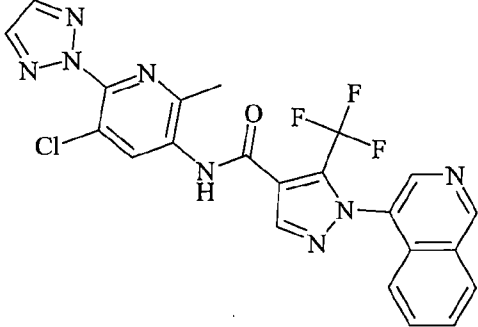
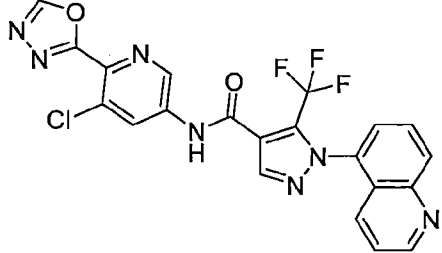
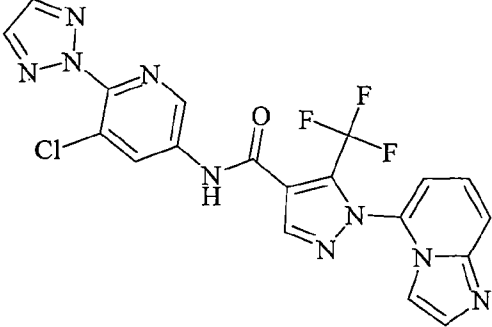
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	155	1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	156	1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	157	N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	158	1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	159	1-(2-胺基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	160	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-3-氟-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	161	N-(2,5-二甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

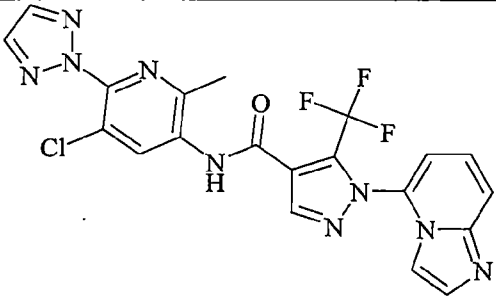
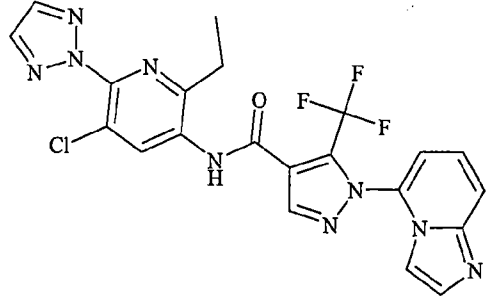
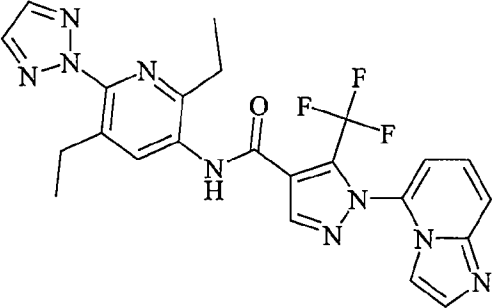
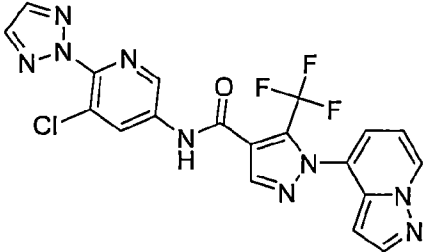
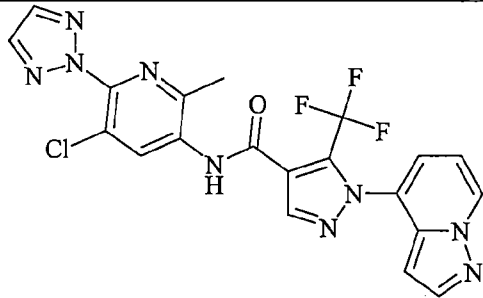
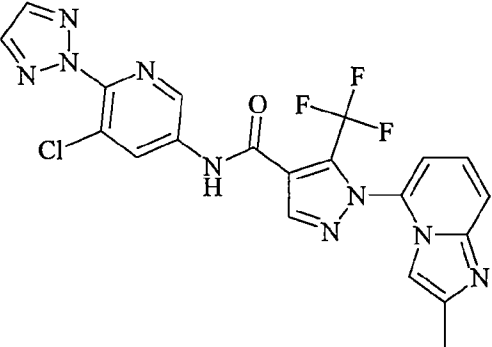
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	162	N-(6-(2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	163	N-(6-(1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	164	N-(6-(2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	165	N-(6-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	166	N-(3-氯-4-(5-側氧-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	167	1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	168	N-(5-氯-6-(5-(羥甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

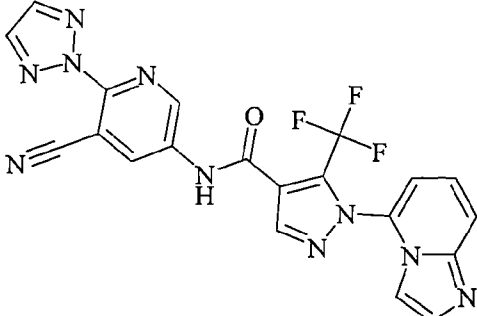
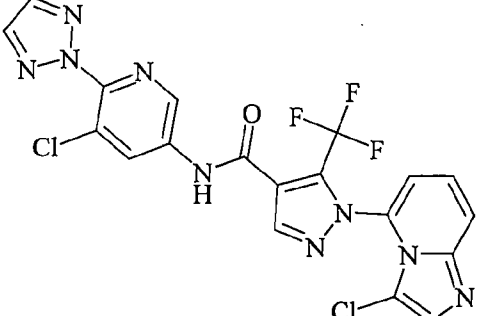
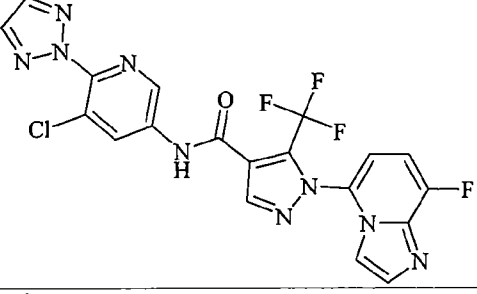
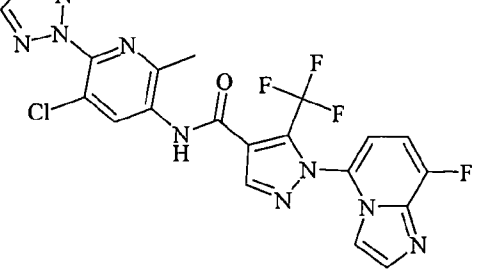
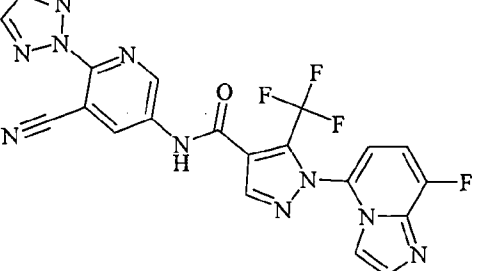
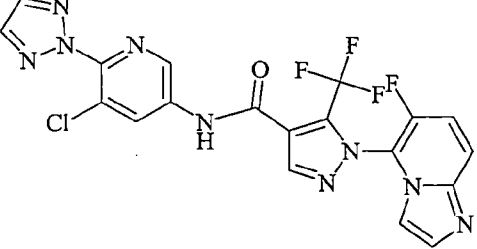
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	169	N-(5-氯-2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-(1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	170	N-(5-氯-2-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-(1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	171	N-(5-氯-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-(1-(1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	172	N-(5-氯-2-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-(1-(1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	173	N-(5-氯-6-(4-(甲氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-(1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	174	N-(4-(4-(胺甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氯苯基)-1-(1-(1-(1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	175	N-(3-氯-4-(4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	176	N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	177	N-(5-氰基-6-(4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	178	N-(6-(5-胺基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	179	N-(5-氯-6-(4-氰基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	180	1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

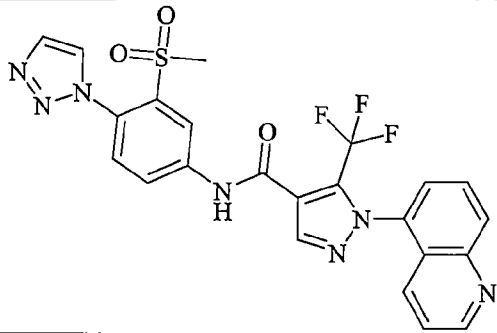
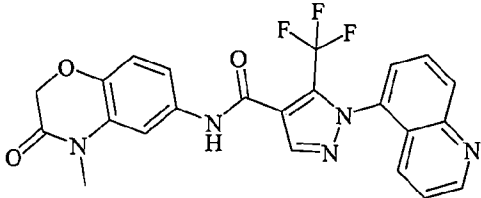
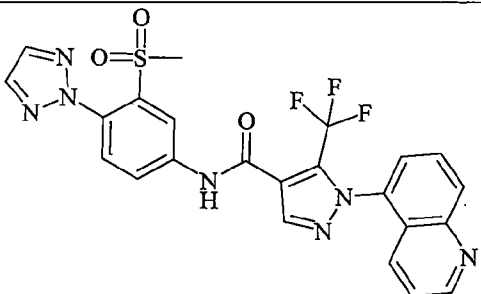
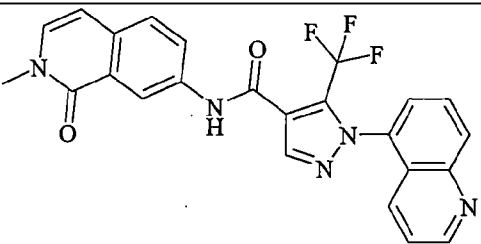
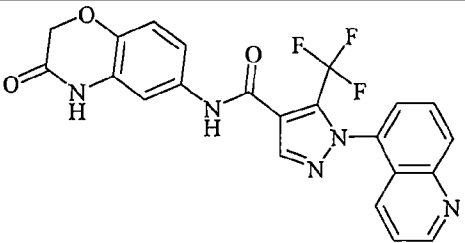
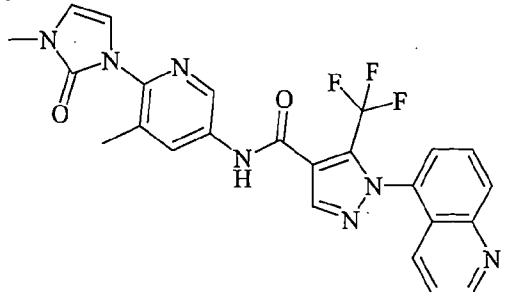
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	181	N-(6-(5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氰吡啶-3-基)-1-(1-(1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	182	N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	183	N-(6-(5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(1-(1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	184	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟-1-羥基異三唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	185	N-(5-溴-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	186	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-氰基-1-(1,2-二氫異喹啉-5-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	187	5-氯-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,2-二氫異喹啉-5-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

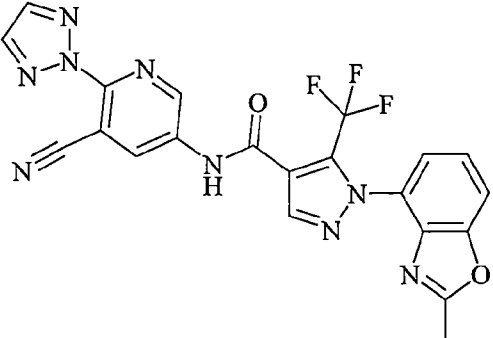
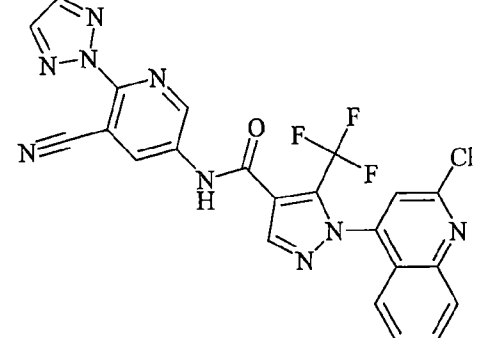
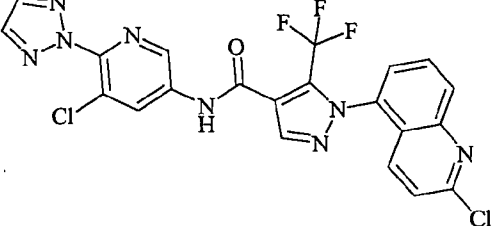
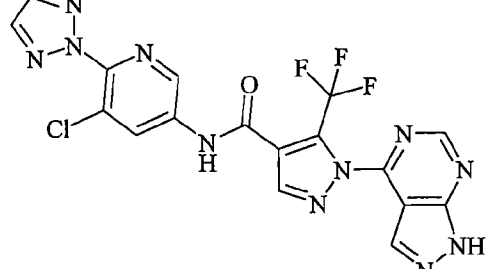
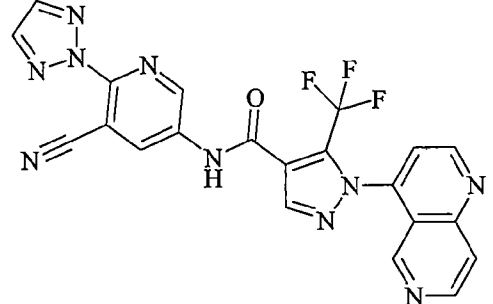
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	188	5-溴-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	189	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	190	N-(5-乙炔基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	191	N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	192	N-(5-氯-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	193	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	194	N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	195	N-(5-氯-2-乙基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	196	N-(2,5-二乙基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	197	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	198	N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	199	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-1-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

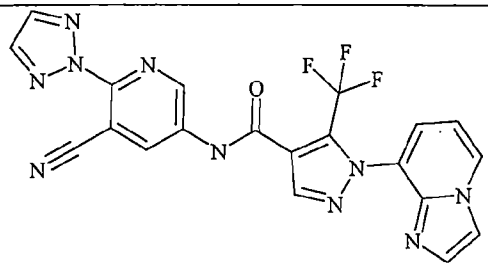
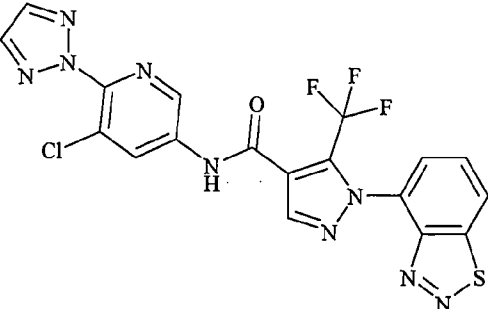
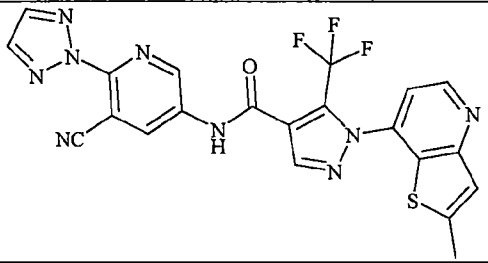
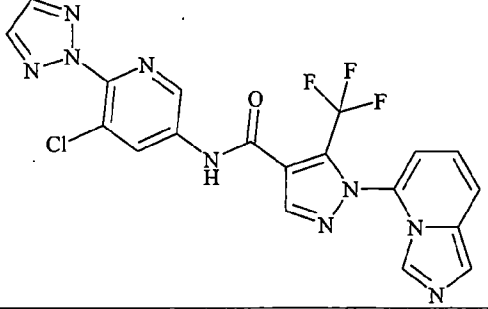
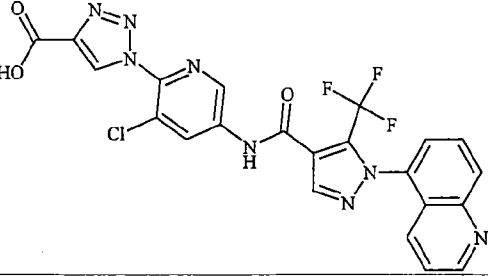
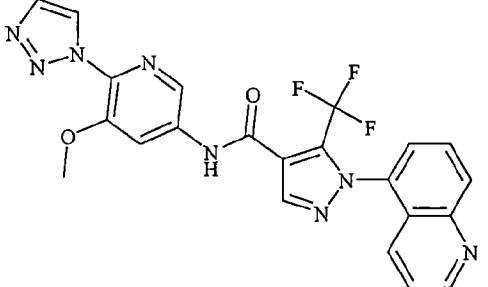
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	200	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	201	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-氯基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	202	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	203	N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	204	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	205	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

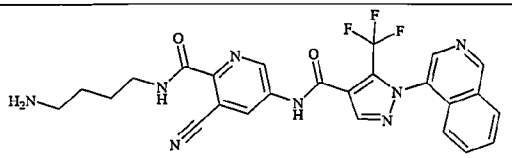
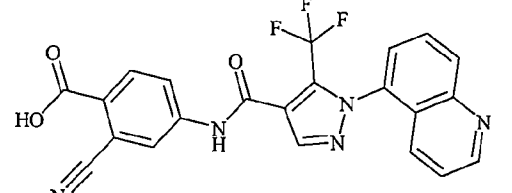
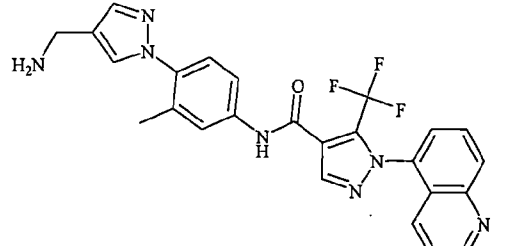
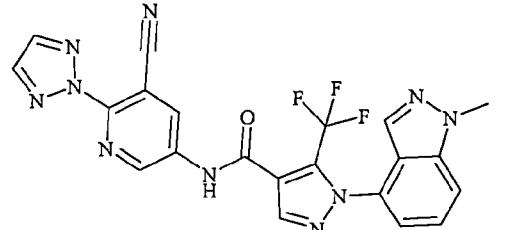
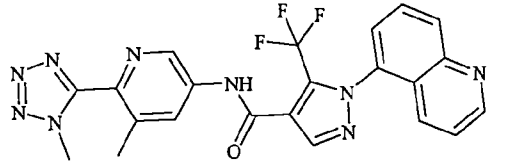
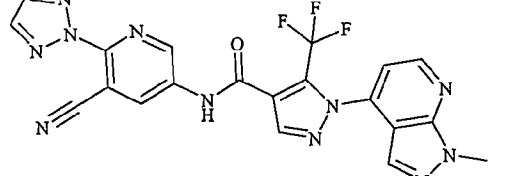
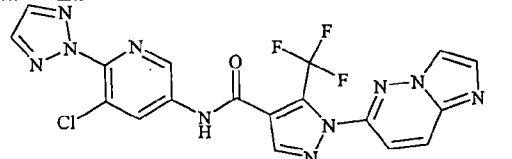
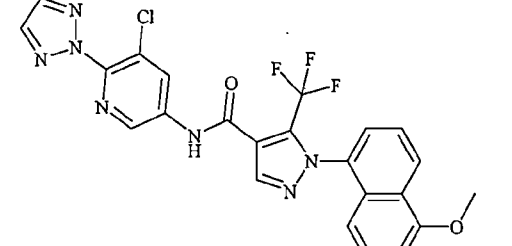
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	206	1-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	207	1-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	208	1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	209	1-(8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	210	1-(7-(3-羟基吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	211	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	212	N-(2-甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1-(噻啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	213	<i>N</i> -(3-(甲磺醯基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	214	<i>N</i> -(4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	215	<i>N</i> -(3-(甲磺醯基)-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	216	<i>N</i> -(2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-7-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	217	<i>N</i> -(3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	218	<i>N</i> -(5-甲基-6-(3-甲基-2-側氧-2,3-二氫-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	219	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	220	1-(2-氯喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	221	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氯喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	222	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	223	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,6-萘啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

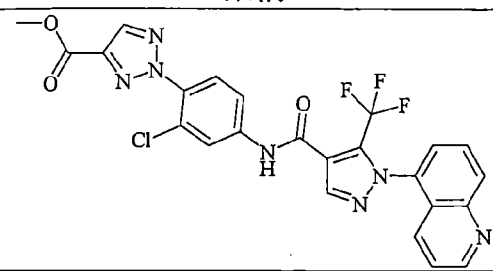
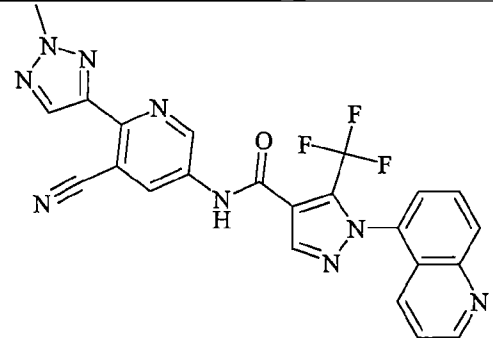
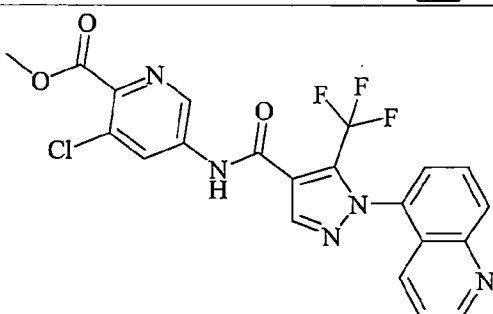
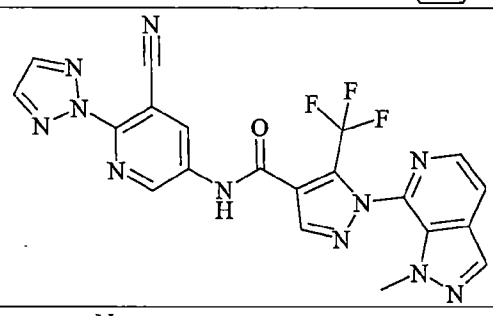
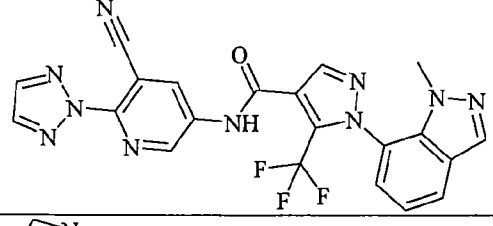
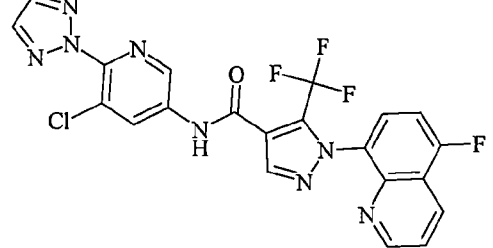
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	224	<i>N</i> -(5-氰基-6-(4-甲哌啶-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	225	<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	226	<i>N</i> -(5-氯-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	227	<i>N</i> -(5-氯-6-(5-氰基-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺
	228	2-(2-氯-4-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺基)苯基)-2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-羧酸
	229	<i>N</i> -(1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	230	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	231	1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	232	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	233	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	234	1-(3-氯-5-(1-(噻啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸
	235	N-(5-甲氧-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(噻啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	236	N-(4-胺丁基)-3-氟基-5-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)- 1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶 腈
	237	2-氟基-4-(1-(喹啉-5-基)-5- (三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯 胺基)苯甲酸
	238	N-(4-(4-(胺甲基)-1H-吡唑- 1-基)-3-甲基苯基)-1-(喹啉- 5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑 -4-羧醯胺
	239	N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑 -2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基- 1H-咪唑-4-基)-5-(三氟甲 基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	240	N-(5-甲基-6-(1-甲基-1H-四 唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉- 5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑 -4-羧醯胺
	241	N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑 -2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基- 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4- 基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑- 4-羧醯胺
	242	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑- 2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并 [1,2-b]嗒咩-6-基)-5-(三氟甲 基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	243	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑- 2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲氧 基異喹啉-5-基)-5-(三氟甲 基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	244	2-(2-氯-4-(1-(三唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺
	245	N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	246	1-(3-氯-5-(1-(三唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺
	247	N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	248	N-(6-(5-(胺甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(三唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	249	1-(3-氯-5-(1-(三唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	250	N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	251	N-(5-甲氧基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	252	1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	253	N-(5-氯-6-(5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	254	N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	255	3-(3-氟基-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	256	2-(2-氯-4-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺基)苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯
	257	N-(5-氟基-6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺
	258	3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺基)吡啶甲酸甲酯
	259	N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺
	260	N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺
	261	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(5-氟基喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	262	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	263	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-氟基異喹啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	264	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	265	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	266	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	267	3-(3-氰基-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯
	268	N-(5-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	269	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,5-啉啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	270	N-(5-氯-6-(5-((二甲胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	271	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基苯并[d]咪唑-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	272	N-(6-(4-(胺甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	273	N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	274	1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	275	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	276	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,7-啉啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	277	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	278	1-(2-胺基苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	279	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異噻唑并[5,4-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	280	N-(5-氰基-6-(1H-吡咯-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	281	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	282	1-(2-胺基苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	283	N-(6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	284	1-(苯并[d]異噁唑-3-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	285	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氯基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	286	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1H-吲唑-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	287	N-(5-溴-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	288	N-(5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	289	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	290	1-(苯并[d]異噁唑-3-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	291	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	292	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	293	1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	294	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	295	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	296	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	297	1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	298	1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氰基-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	299	N-(6-(4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(苯并[d]噻唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	300	1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(2,5-二甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	301	1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-2-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	302	N-(5-氯-2-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	303	1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

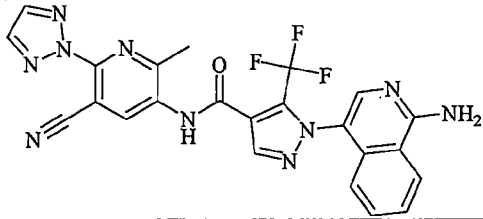
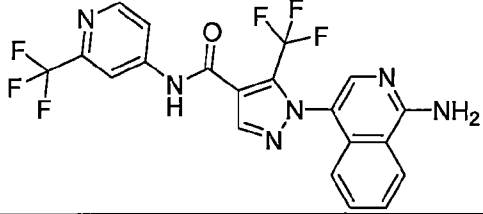
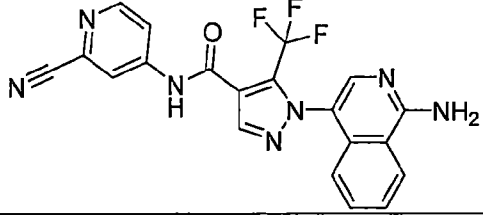
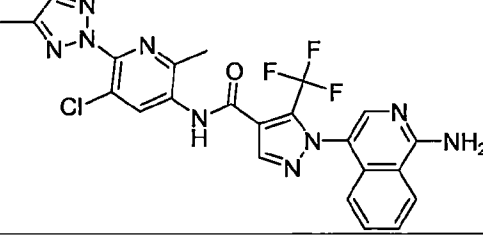
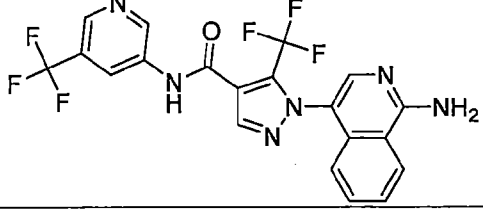
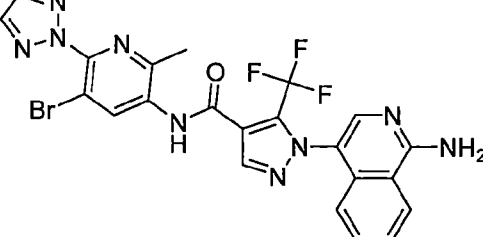
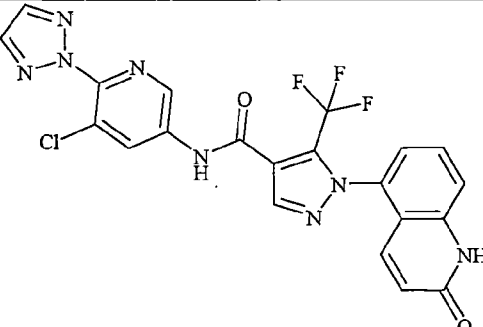
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	304	N-(5-氯-6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	305	N-(5-甲基-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	306	1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	307	N-(5-氯-6-(2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	308	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	309	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	310	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	311	1-(苯并[d]噁唑-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	312	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-氟苯-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	313	2-氰基-4-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)苯甲酸甲酯
	314	1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	315	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

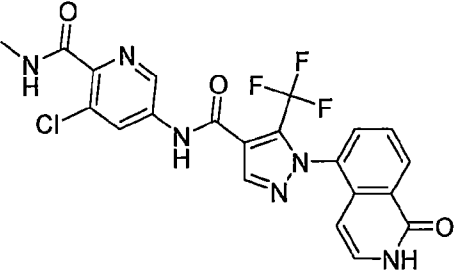
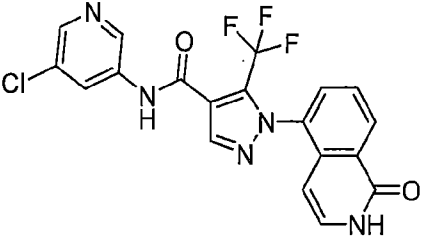
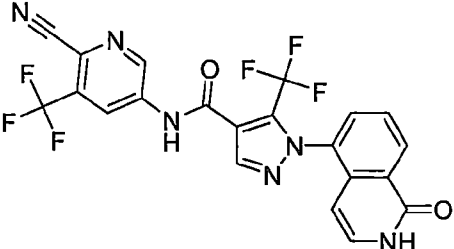
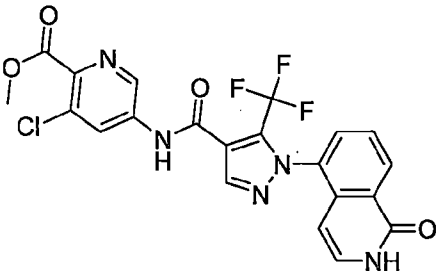
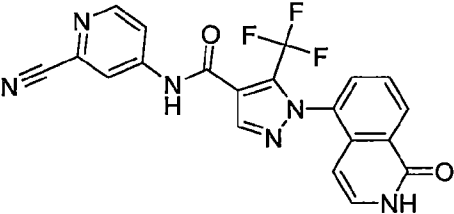
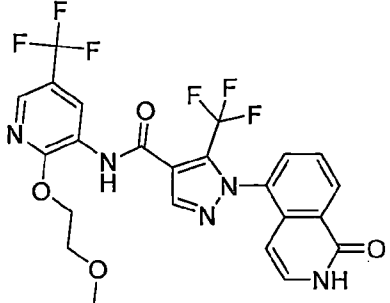
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	316	1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	317	N-(5-氯-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	318	N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	319	1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	320	1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	321	N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	322	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(二甲胺基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	323	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(甲胺基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	324	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟-1-(甲胺基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	325	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟-1-(甲胺基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	326	1-(8-胺基喹啉-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	327	1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	328	1-(1-胺基異喹啉-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	329	1-(2-胺基喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	330	1-(1-胺基異喹啉-5-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	331	1-(2-胺基喹啉-5-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	332	1-(2-胺基喹啉-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	333	1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	334	1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(2,5-二甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	335	1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	336	1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	337	1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

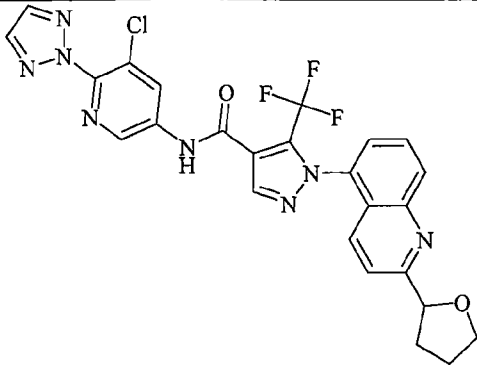
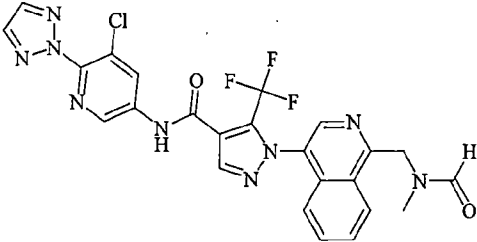
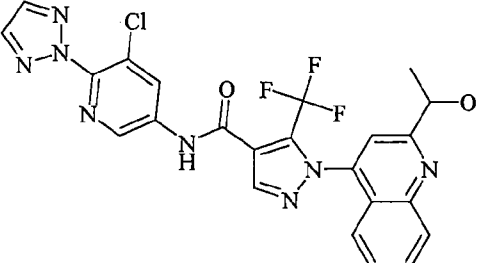
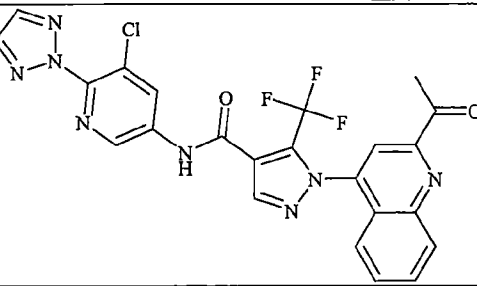
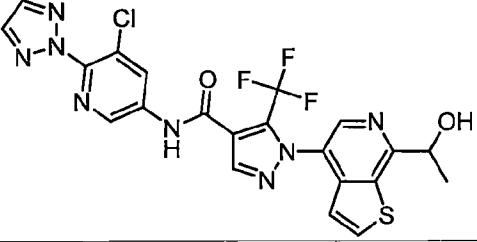
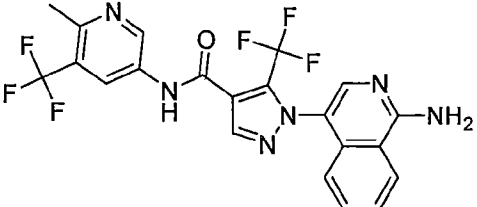
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	338	1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	339	1-(1-胺基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	340	1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(2-氰吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	341	1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	342	1-(1-胺基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	343	1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-溴-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	344	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	345	N-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺
	346	N-(5-氰吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺
	347	N-(2-甲吡啶-4-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺
	348	N-(6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺
	349	1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-N-(吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺
	350	N-(2-環丙基吡啶-4-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺
	351	3-氯-N,N-二甲基-5-(1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺基)吡啶-2-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	352	3-氯-N-甲基-5-(1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶醯胺
	353	N-(5-氯吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	354	N-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	355	3-氯-5-(1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯
	356	N-(2-氰吡啶-4-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	357	N-(2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

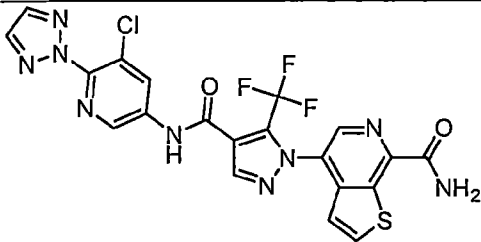
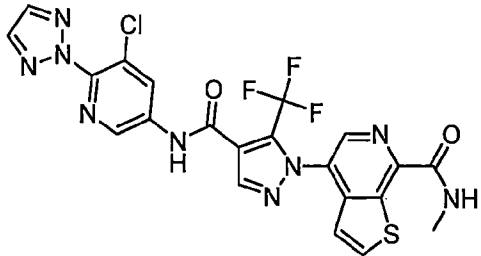
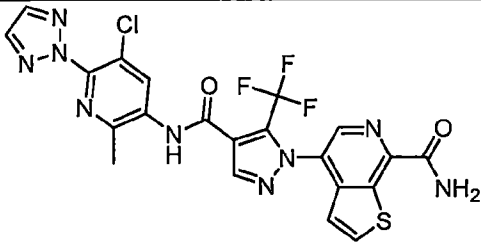
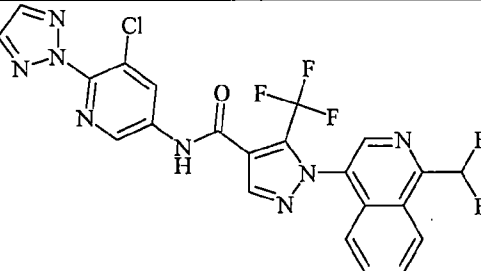
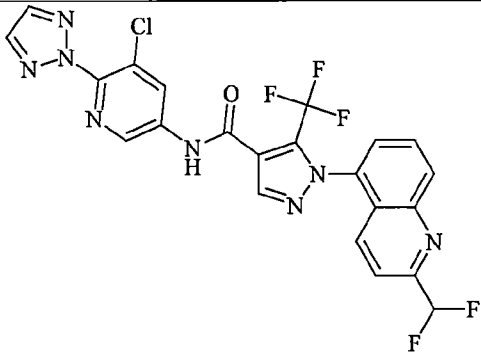
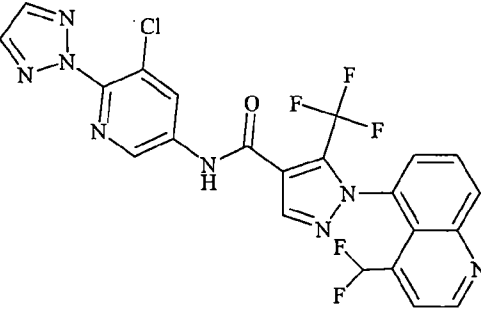
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	358	N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	359	N-(5-氯-2-甲基-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	360	N-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	361	N-(2-嗎啉基吡啶-4-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	362	N-(5-氯-2-甲基-6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	363	N-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	364	1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

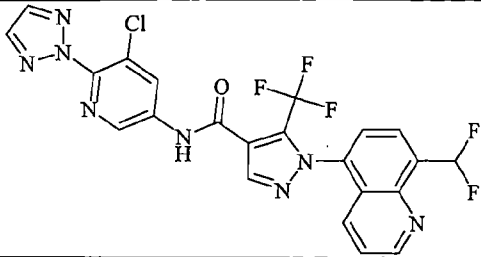
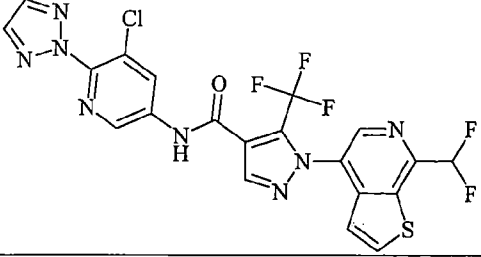
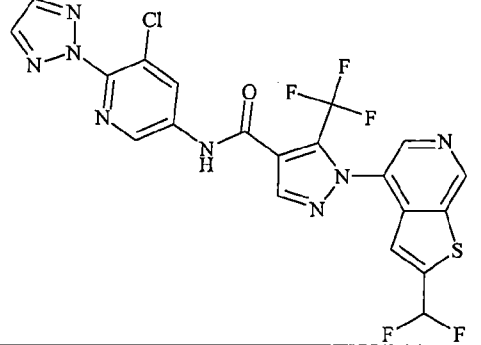
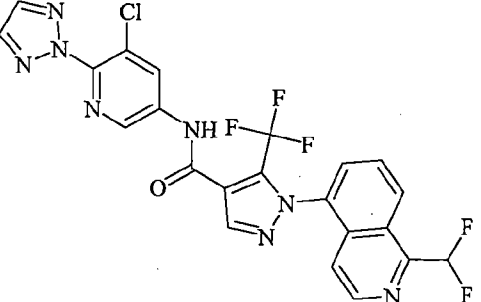
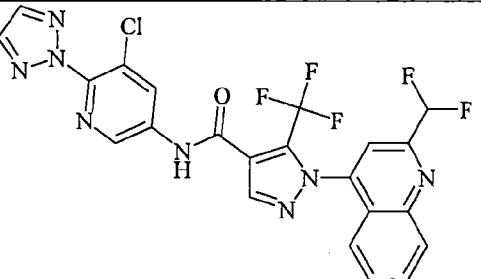
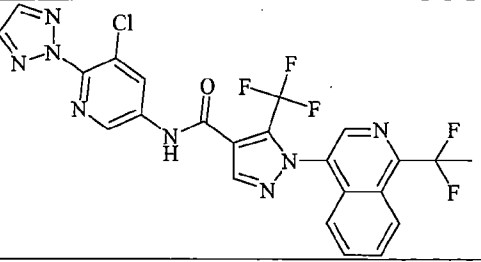
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	365	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(四氫咪喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	366	1-(1,5-雙(四氫咪喃-2-基)異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	367	1-(1-(1,4-二噁吡-2-基)異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	368	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-乙氧基乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	369	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(5-側氧吡咯啉-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	370	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(4-側氧四氫咪喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	371	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	372	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫咪喃-2-基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	373	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-((N-甲基甲醯胺基)甲基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	374	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(1-羥乙基)喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	375	1-(2-乙醯基喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	376	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(1-羥乙基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	377	1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

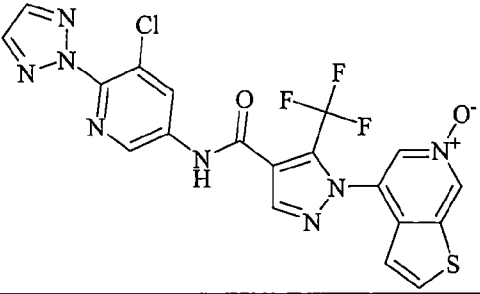
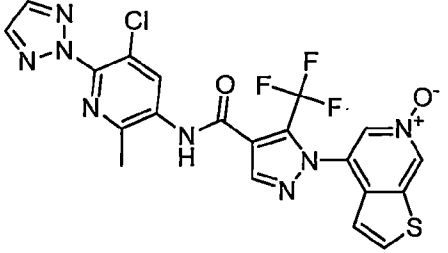
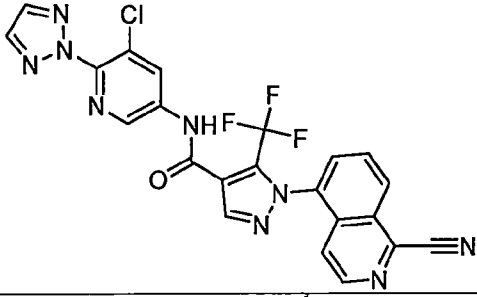
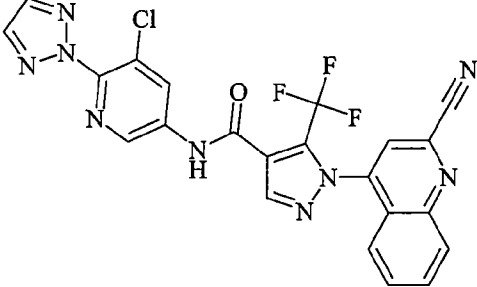
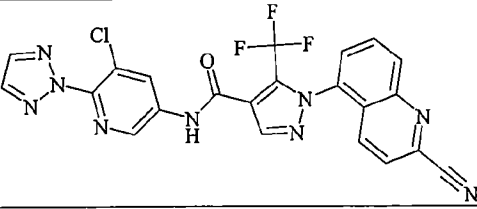
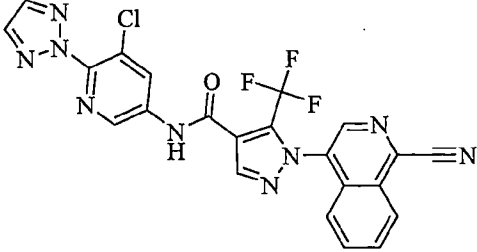
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	378	1-(1-乙硫基異噁嗪-5-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	379	1-(1-(吡唑-2-基)異噁嗪-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	380	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(吡唑-2-基)異噁嗪-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	381	1-(2-(吡唑-2-基)噁嗪-5-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	382	1-(2-(吡唑-2-基)噁嗪-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	383	2-(5-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噁嗪-1-基)吡唑-1-羧酸三級丁酯

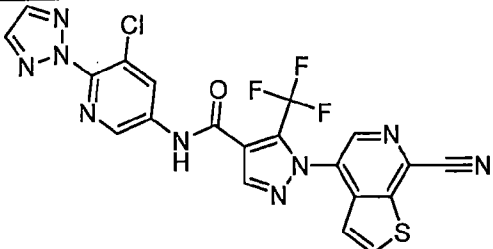
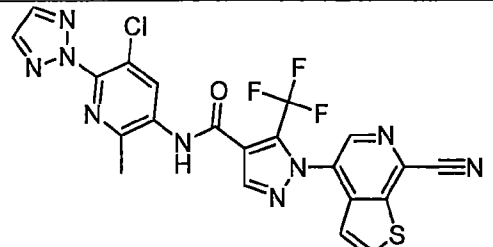
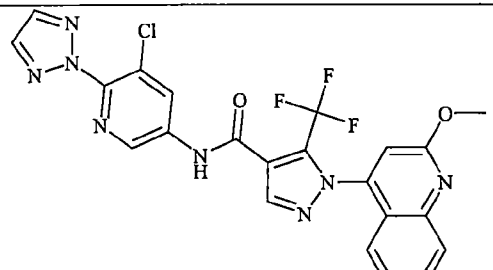
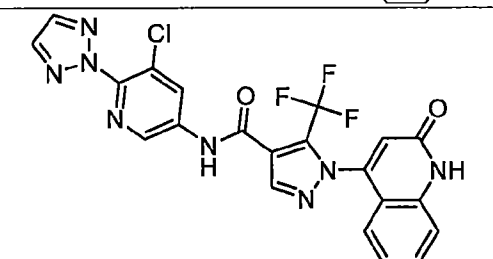
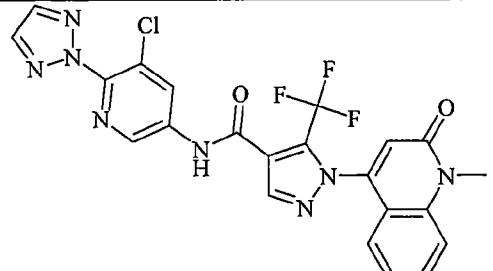
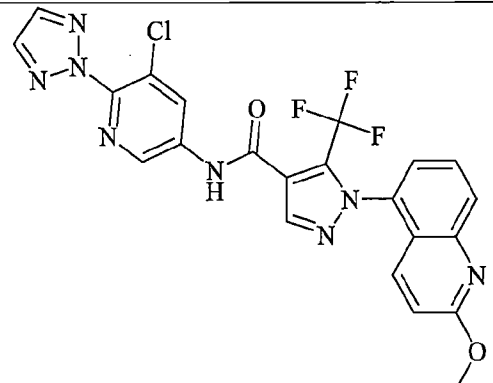
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	384	1-(1-(1H-吡啶-2-基)異噁嗪-5-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酰胺
	385	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(羥甲基)異噁嗪-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酰胺
	386	4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲酰胺基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)噁嗪-2-羧酰胺
	387	4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲酰胺基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)異噁嗪-1-羧酰胺
	388	5-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲酰胺基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)噁嗪-2-羧酰胺
	389	5-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲酰胺基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)異噁嗪-1-羧酰胺
	390	4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲酰胺基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-N-甲基異噁嗪-1-羧酰胺

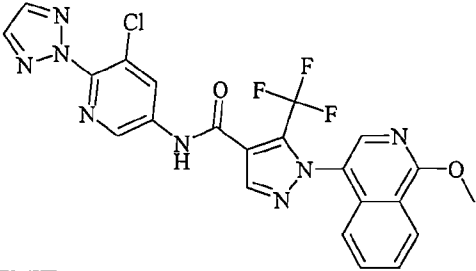
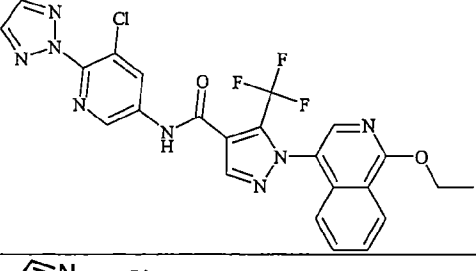
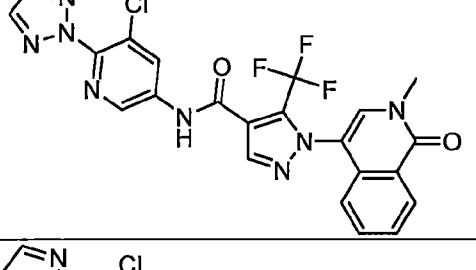
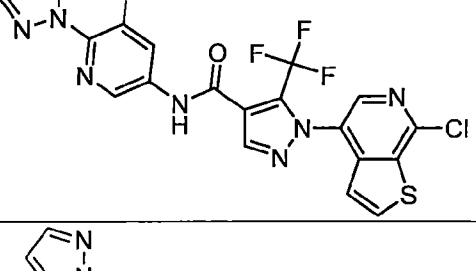
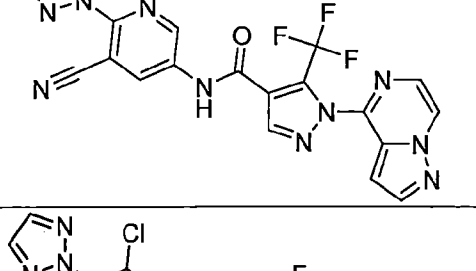
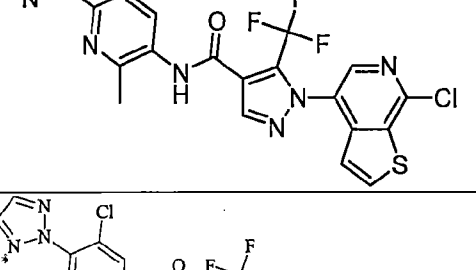
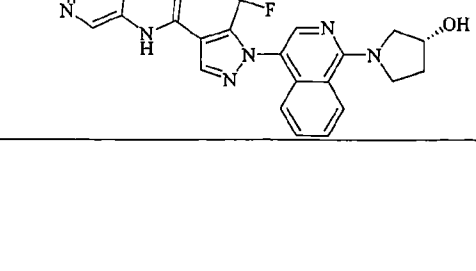
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	391	4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧醯胺
	392	4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧醯胺
	393	4-(4-((5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧醯胺
	394	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(二氟甲基)喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	395	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	396	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	397	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	398	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	399	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	400	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(二氟甲基)異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	401	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(二氟甲基)喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	402	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1,1-二氟乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

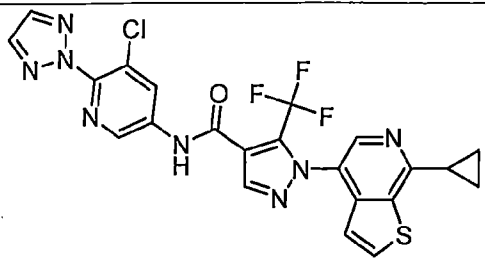
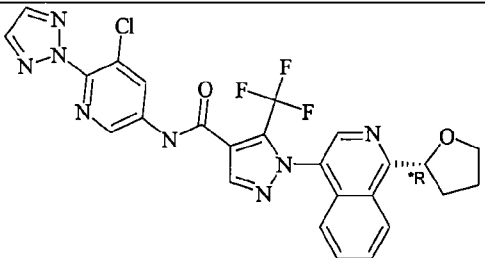
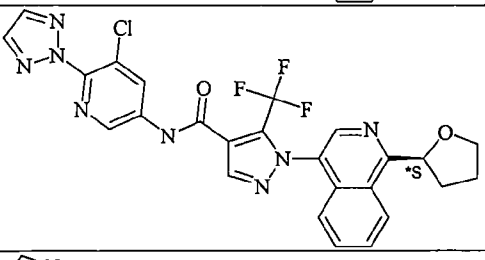
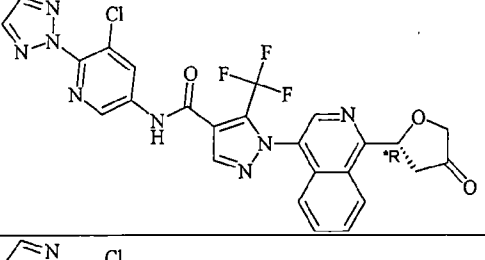
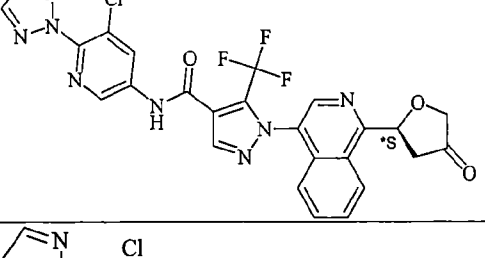
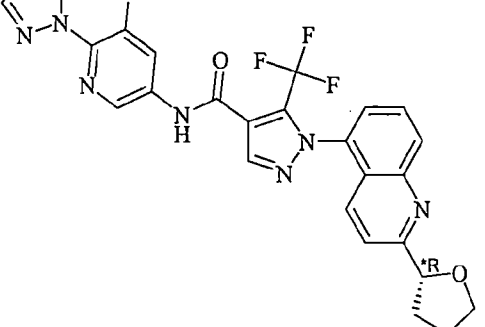
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	403	1-(1-(吡啶-3-基)異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	404	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	405	4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲鹽基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)喹啉 1-氧化物
	406	4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲鹽基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)異喹啉 2-氧化物
	407	5-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲鹽基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)異喹啉 2-氧化物
	408	5-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲鹽基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)喹啉 1-氧化物

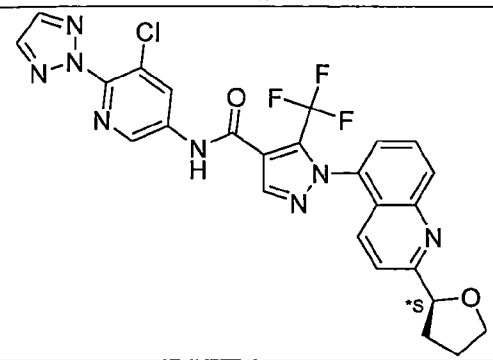
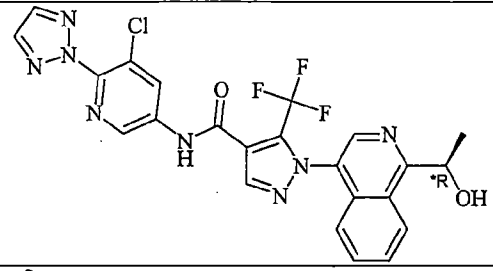
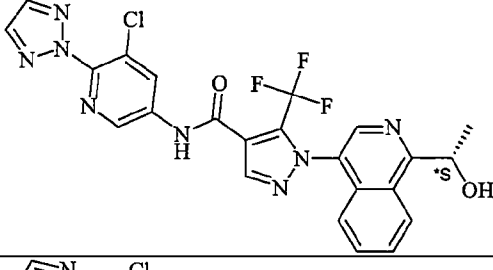
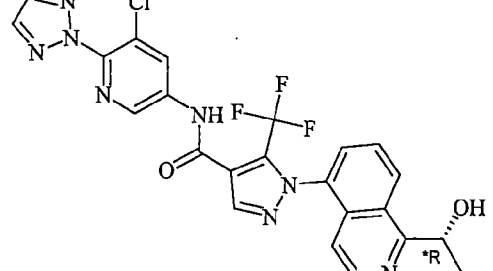
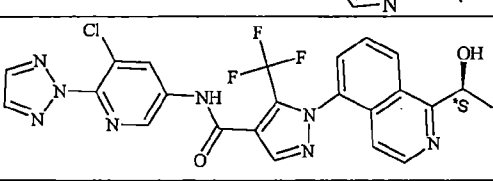
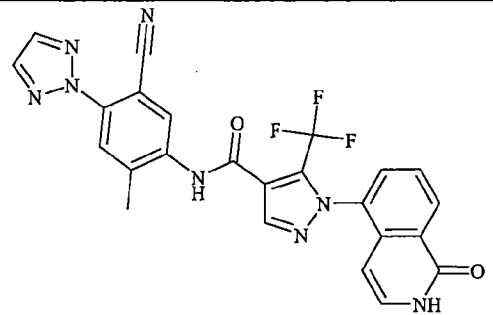
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	409	4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲酰基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶 6-氧化物
	410	4-(4-((5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲酰基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶 6-氧化物
	411	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氰基異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺
	412	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氰基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺
	413	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺
	414	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氰基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺

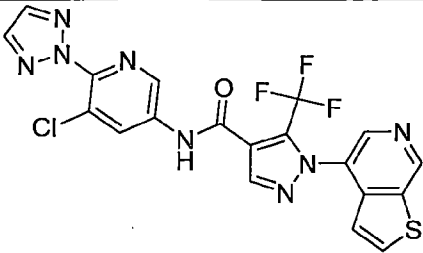
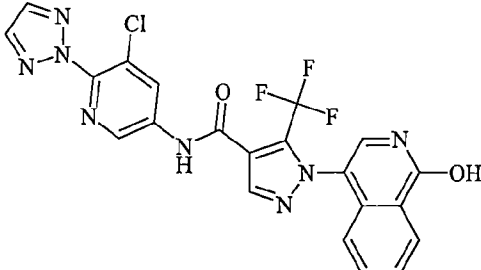
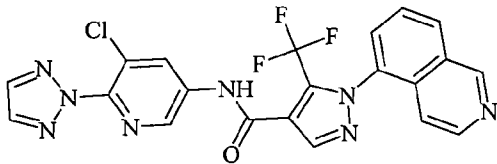
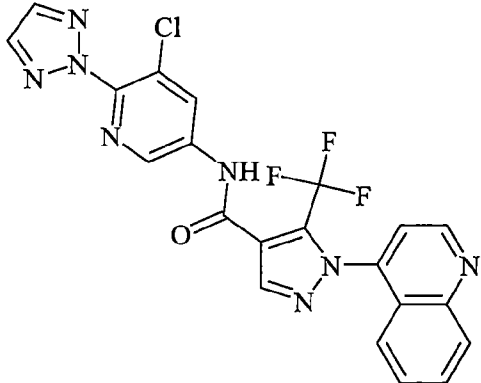
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	415	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氰基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	416	N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氰基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	417	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	418	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	419	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	420	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	421	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基異噁嗪-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	422	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙氧基異噁嗪-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	423	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異噁嗪-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	424	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氯基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	425	N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	426	N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氯基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	427	(R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(3-羟基吡咯啉-1-基)異噁嗪-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

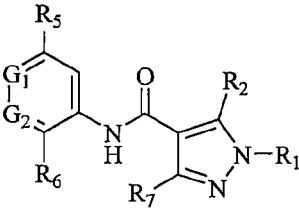
結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	428	N-(5-氟基-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	429	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(甲硫基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	430	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	431	(S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡咯啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	432	(R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡咯啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	433	N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	434	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-甲基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	435	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-環丙基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	436	(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	437	(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	438	(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	439	(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	440	(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫呋喃-2-基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	441	(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫呋喃-2-基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	442	(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異噁嗪-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	443	(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異噁嗪-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	444	(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異噁嗪-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	445	(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異噁嗪-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	446	N-(5-氰基-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異噁嗪-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

結構	Cpd No.	Cpd 名稱
	447	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	448	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羟基異噁啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	449	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異噁啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺
	450	N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噁啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺

【0061】 在另一實施例中，本發明有關式(I)之化合物



式(I)

其係選自由下列所組成之群組：

N-(2-氯吡啶-4-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰吡啶-3-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲基異喹啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-氟基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-*1H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(4-(2-胺基嘧啶-4-基)-3-氯苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-*1H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(*1H*-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-*1H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-異丁基-1-(喹啉-5-基)-*1H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-乙基-1-(喹啉-5-基)-*1H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(*1H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-*1H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氟基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-*1H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1,1-二氧橋異四氫噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-*1H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1-甲基-*1H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-*1H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-*1H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-*1H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氟基-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-異丙基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-甲基異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

1-(苯并呋喃-4-基)-*N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基乙基)-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-甲基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-甲基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-氰基-5-氟基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1,1-二氧橋異四氫噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

3-氯-5-(3-氯-5-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶醯胺基)吡啶甲酸甲酯；

N-(5-氯-6-((1-甲哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-甲哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1-(異喹啉-1-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(4-(2-胺基嘧啶-4-基)-3-氯苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氰基-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氟-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氰基-4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-甲基-1-(喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-氟基喹啉-7-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1*H*-呋唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(1*H*-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

N-(4-胺丁基)-3-氯-5-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺基)吡啶酰胺；

1-(異喹啉-4-基)-*N*-(2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

6-氯-4-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺基)吡啶甲酸甲酯；

4-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺基)吡啶甲酸甲酯

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

N-(2-氰吡啶-4-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-((1-甲哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-乙氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-胺基丁氧基)-5-氰吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡-6-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(呋喃-4-基)-*N*-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡-6-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(4-甲哌吡-1-羰基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡-6-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,6-噻啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-(4-胺丁基)哌啶-1-羰基)-5-氟吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氟基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氟基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1*H*-咪唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氟基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

N-(2-甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

2-(5-(4-((5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-1-基)異喹啉-1-基)吡啶-1-羧酸三級丁酯；

N-(3-(甲磺醯基)-4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

1-(1,5-雙(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-*N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

N-(4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]嘔啶-6-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

1-(1-(吡啶-2-基)異喹啉-5-基)-*N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；

N -(3-(甲磺醯基)-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N -(2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-7-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-(吡嗪-2-基)喹啉-5-基)- *N* -(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻吩-6-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-4-基)-*N*-(2,5-二甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N -(5-甲基-6-(3-甲基-2-側氧-2,3-二氫-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N -(2,5-二乙基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-5-基)-*N*-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

1-(2-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

1-(2-氯喹啉-4-基)-*N*-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氯喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢呋喃-2-基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

5-(4-((5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲酰基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)喹啉-2-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,6-噻啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(4-甲哌啶-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

(**R*)-*N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羟乙基)異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

1-(苯并[*d*]噻唑-4-基)-*N*-(5-氰基-2-甲基-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺；

(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫呋喃-2-基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2-側氧吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(5-氰基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-(2-氯-4-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸；

N-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2-甲吡啶-4-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(1-(吡啶-3-基)異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸；

N-(5-甲氧基-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(4-胺丁基)-3-氰基-5-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺基)吡啶酰胺；

2-氰基-4-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺基)苯甲酸

N-(4-(4-(胺甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-甲基苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(2-胺基喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-呋唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(1-胺基異喹啉-5-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-甲基-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙氧基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-(吡啶-2-基)異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-胺基喹啉-5-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-乙醯基異喹啉-5-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(吡咯啶-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吩-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(2,5-二甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-胺基喹啉-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-(2-氯-4-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(甲硫基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-3-氟-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基苯并[d]噁唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-氰基-1-(喹啉-5-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-乙醯基喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(5-(胺甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-(吡啶-2-基)喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-乙氧基乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯

1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-乙基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]噻啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-甲氧基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(2,5-二甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(6-(2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

3-(3-氰基-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸；

1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(6-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

甲基 2-(2-氯-4-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺基)苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸酯；

N-(5-氰基-6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(5-側氧-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯；

N-(6-(1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氰吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(二甲胺基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基咪唑并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(二氟甲基)異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-呋唑-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(5-氟基喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-氟基異喹啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

5-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲酰基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)異喹啉-1-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(甲胺基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1,1-二氟乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

5-氯-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(5-側氧吡咯啶-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

3-(3-氰基-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯；

N-(5-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,5-噻啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(5-((二甲胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基苯并[d]噁唑-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(6-(4-(胺甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-2-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-((N-甲基甲酰胺基)甲基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,7-噻啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-胺基苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異噻唑并[5,4-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(1H-吡咯-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-胺基苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]異噁唑-3-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟-1-(甲胺基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

5-溴-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氰基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氯基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-(1,4-二噁咄-2-基)異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1H-吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)喹啉-2-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(5-(羥甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(苯并[d]噻唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-胺基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-溴-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(二氟甲基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(1-羥乙基)喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(1-胺基異噻啉-4-基)-N-(5-氯-2-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(苯并[d]異噻唑-3-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氟基噻啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異噻啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲酰基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶 6-氧化物；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氰基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-甲基-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(四氢呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(4-(甲氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(4-(4-(胺甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氯苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(二氟甲基)喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟-1-(甲胺基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(3-羥基吡咯啶-1-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(羥甲基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]呋唑-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-氟萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(8-胺基喹啉-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)喹啉 1-氧化物；

N-(5-氰基-6-(4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-氰基-4-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)苯甲酸甲酯；

N-(6-(5-胺基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-氰基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氰吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟-1-羥基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噁二唑-7-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲酰基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)異喹啉-1-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,7-噻啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

2-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺基)吡啶-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(1-羟乙基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡咯并[2,1-f][1,2,4]三唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(1-侧氧-1,2-二氢异喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

2-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺基)吡啶-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯；

N-(5-氯-6-(4-((二甲胺基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-溴-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氰基異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基-8-氟基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氰基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(4-胺蔡-1-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-D 喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-D-喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-溴-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(喹唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氟基-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氟基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(5-氟基-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羥基異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氟基-6-(4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基-8-氟基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧醯胺；

1-(7-(3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-溴-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2-嗎啉基吡啶-4-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-乙炔基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡咯啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氯基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡咯啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氰基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-環丙基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-甲基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氰基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氯基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-N-(吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2-環丙基吡啶-4-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

3-氯-N,N-二甲基-5-(1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺基)吡啶醯胺

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(2-氟吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

3-氯-N-甲基-5-(1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺基)吡啶醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

N-(5-氯吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

1-(噁吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

1-(8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

N-(6-氟基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

3-氯-5-(1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯；

1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

N-(2-氟吡啶-4-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺；

N-(2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫呋喃-2-基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽形式。

【0062】 使用於醫藥中時，式(I)化合物之鹽係指無毒性「醫藥上可接受之鹽」。然而，其他鹽類可用於製備式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽形式。式(I)化合物之合適醫藥上可接受鹽包括酸加成鹽(acid addition salt)，其可藉由例如將化合物之溶液與醫藥上可接受酸溶液混合而形成，該酸諸如氫氯酸、硫酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。再者，當式(I)化合物帶有一酸性分子部分(moiety)時，其合適醫藥上可接受之鹽類可包括鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣或鎂鹽；以及用合適有機配位基形成之鹽，例如四級銨鹽。因此，代表性之醫藥上可接受的鹽類包括乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、依地酸鈣(calcium edetate)、樟腦

磺酸鹽(camsylate)、碳酸鹽、氯化物、棒酸鹽(clavulanate)、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、依地酸鹽(edetate)、乙二磺酸鹽(edisylate)、丙酸酯十二烷硫酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽(esylate)、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽(gluceptate)、葡萄糖酸鹽(gluconate)、麩胺酸鹽、對羥乙醯胺基苯砷酸鹽(glycollylarsanilate)、己基間苯二酚鹽(hexyl resorcinate)、海巴明鹽(hydrabamine)、氫溴酸鹽、氫氯酸鹽、羥基萘甲酸鹽(hydroxynaphthoate)、碘化物、2-羥乙磺酸(isothionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、溴甲烷、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、焦黏酸鹽、萘磺酸鹽(napsylate)、硝酸鹽、N-甲基還原葡萄糖胺(N-methylglucamine)銨鹽、油酸鹽、巴摩酸鹽(pamoate (embonate))、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(teoclate)、甲苯磺酸鹽、三乙碘化物(triethiodide)、及戊酸鹽。

【0063】 可用於製備醫藥上可接受鹽之代表性酸與鹼中，酸包括乙酸、2,2-二氯乙酸、乙醯化胺基酸、己二酸、藻酸、抗壞血酸、L-天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、(+)-樟腦酸(camphoric acid)、樟腦磺酸、(+)-(1S)-樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、桂皮酸、檸檬酸、環己基胺基磺酸(cyclamic acid)、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羥基-乙磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡萄糖庚酸(glucoheptonic acid)、D-葡萄糖酸(D-gluconic acid)、D-葡萄糖醛酸(D-glucuronic acid)、L-麩胺酸、

α -側氧-戊二酸、乙醇酸、馬尿酸(hippuric acid)、氫溴酸、氫氯酸、(+)-L-乳酸、($\pm$)-DL-乳酸、乳糖醛酸(lactobionic acid)、順丁烯二酸、(-)-L-蘋果酸、丙二酸、($\pm$)-DL-苦杏仁酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、巴摩酸(pamoic acid)、磷酸、L-焦麩胺酸(L-pyroglutamic acid)、柳酸、4-胺基-柳酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、丹寧酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸及十一烯酸；以及鹼包括氨、L-精胺酸、本沙明(benethamine)、本札辛(benzathine)、氫氧化鈣、膽鹼、二甲胺基乙醇(deanol)、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙胺基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基還原葡萄糖胺、海巴明(hydrabamine)、1*H*-咪唑、L-離胺酸、氫氧化鎂、4-(2-羥乙基)-嗎啉、哌啶、氫氧化鉀、1-(2-羥乙基)-吡咯啉、氫氧化鈉、三乙醇胺、胺丁三醇、及氫氧化鋅。

【0064】 本發明實施例包括式(I)之化合物的前藥。一般而言，此等前藥將為化合物的功能性衍生物，其可於體內輕易轉換為所需之化合物。因此，在本發明的治療或預防實施例方法中，用語「投予(administering)」涵括以該特定揭露的化合物，或是以一可能未被具體揭露，但在投予病患後可在體內轉換成該特定化合物的化合物，來治療或預防各種所述的疾病、病症、症候群與失調。選擇及製備合適前藥衍生物之習知程序係描述於例如「Design of Prodrugs」, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

【0065】 當根據本發明實施例之化合物具有至少一個掌性中心時，它們可因此存在為鏡像異構物。當化合物具有二或更多個掌性中心時，它們可額外存在為非鏡像異構物。應理解的是所有此類異構物以及其混合物皆涵括於本發明的範疇中。此外，化合物的某些結晶形式可存在為多形體，這些也意欲被包括在本發明中。此外，某些化合物可與水或一般有機溶劑形成溶劑合物（與水即水合物），而亦意欲將此類溶劑合物涵括於本發明之範疇中。熟習技藝人士會理解本文中所用之化合物用語，係意指包括式(I)之溶劑合化合物。

【0066】 若用於製備根據本發明某些實施例之化合物的方法產生立體異構物之混合物，則這些異構物可藉由習用技術諸如製備型層析法來分離。化合物可經製備為外消旋形式，或是個別之鏡像異構物可藉由鏡像特定合成(enantiospecific synthesis)或離析法(resolution)來製備。化合物可藉由例如標準技術來離析為其組分鏡像異構物，諸如藉由與光學活性酸（諸如(-)-二-對甲苯甲醯基-d-酒石酸及/或(+)-二-對甲苯甲醯基-l-酒石酸）進行鹽形成以形成非鏡像異構物對，接著進行分段結晶(fractional crystallization)與游離鹼再生。化合物亦可藉由形成非鏡像異構酯或醯胺，接著使用層析法分離並移除掌性助劑而離析。或者，化合物可使用掌性 HPLC 管柱來離析。

【0067】 本發明的一個實施例係關於組成物（包括一醫藥組成物），其包含下列、由下列所組成、及/或主要由下列所組成：一式(I)之化合物之(+)-鏡像異構物，其中該組成物實質上不含該化合物的(-)-異構物。在本上下文中，實質上不含意指小於約 25%，較佳為小於約

10%，更佳為小於約 5%，再更佳為小於約 2%，且再更佳為小於約 1%的(-)-異構物，其計算如下：

$$\% (+) - \text{鏡像異構物} = \frac{((+) - \text{鏡像異構物質量})}{((+) - \text{鏡像異構物質量}) + ((-) - \text{鏡像異構物質量})} \times 100$$

【0068】 本發明的另一實施例係關於組成物（包括一醫藥組成物），其包含下列、由下列所組成、及/或主要由下列所組成：一式(I)之化合物之(-)-鏡像異構物，其中該組成物實質上不含該化合物的(+)-異構物。在本上下文中，實質上不含意指小於約 25%，較佳為小於約 10%，更佳為小於約 5%，再更佳為小於約 2%，且再更佳為小於約 1%的(+)-異構物，其計算如下：

$$\% (-) - \text{鏡像異構物} = \frac{((-) - \text{鏡像異構物質量})}{((+) - \text{鏡像異構物質量}) + ((-) - \text{鏡像異構物質量})} \times 100$$

【0069】 所意欲者為在本發明之範疇中，任何一個或多個元素（尤其在涉及式(I)化合物而提及時）應包含該元素的所有同位素及同位素混合物，無論是天然存在或合成產生，無論是具有天然豐度或呈同位素富集形式。例如，提及氫時，其範疇包括 ^1H 、 ^2H (D)、及 ^3H (T)。同樣地，提及碳及氧時，其範疇分別包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C 及 ^{16}O 和 ^{18}O 。該等同位素可具放射性或不具放射性。式(I)之放射性標誌化合物可包含一或多個選自由 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、

^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 及 ^{82}Br 所組成之群組之放射性同位素。較佳地，該放射性同位素係選自由 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 及 ^{18}F 所組成之群組。

【0070】 在任何製備本發明之多個實施例化合物的方法中，對於任何相關分子上的敏感或反應性基團加以保護可能為必要及/或所欲的。此可以藉由現有的保護基來達成，諸如描述於 *Protective Groups in Organic Chemistry, Second Edition*, J.F.W.McOmie, Plenum Press, 1973; T.W.Greene & P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991; 及 T.W.Greene & P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons, 1999 中者。保護基可在便利的後續階段中利用該項技術習知的方法去除。

【0071】 即使本發明實施例的化合物（包括其醫藥上可接受的鹽類及醫藥上可接受的溶劑合物）可以被單獨投予，一般會根據擬給藥途徑及標準製藥或動物醫藥常規，將它們選擇與醫藥上可接受的載體、醫藥上可接受的賦形劑及/或醫藥上可接受的稀釋劑混合投予。因此，本發明的特定實施例係關於醫藥及動物醫藥組成物，其包含式(I)化合物及至少一種醫藥上可接受的載劑、醫藥上可接受的賦形劑及/或醫藥上可接受的稀釋劑。

【0072】 舉例而言，在本發明實施例的醫藥組成物中，式(I)之化合物可與任何合適的（多種）黏合劑、（多種）潤滑劑、（多種）懸浮劑、（多種）塗布劑、（多種）溶解化劑及上述者之組合混摻。

【0073】 含有本發明化合物的固體口服劑型，諸如錠劑或膠囊，可視適用情形一次投予至少一種劑型。也可能將化合物以緩釋配方投予。

【0074】 可用來投予本發明化合物的其他口服形式包括醃劑(elixir)、溶液、糖漿及懸浮液；各者可選地含有調味劑及著色劑。

【0075】 或者，式(I)之化合物可藉由吸入（氣管內或鼻內），或是以栓劑或子宮托(pessary)的形式投予，或者以乳液、溶液、乳膏、軟膏或塵粉的形式局部投予。例如，可將該等結合至包含下列、由下列所組成、及/或主要由下列所組成之乳膏中：聚乙二醇水性乳液或液體石蠟。該等亦可以約 1%至約 10%之濃度（以乳膏重量計）結合至軟膏中，該軟膏包含下列、由下列組成、及/或主要由下列組成：蠟或軟石蠟基底，連同任何可能需要的安定劑和防腐劑。替代性投予手段包括使用皮膚或經皮貼劑來經皮投予。

【0076】 本發明的醫藥組成物（以及單獨的本發明化合物）也可經由腸胃外注射，例如海綿體注射、靜脈注射、肌肉注射、皮下注射、皮內注射或脊髓內注射。在這種情況中，組成物也將包括適合的載劑、適合的賦形劑及適合的稀釋劑中的至少一者。

【0077】 對於非經腸投予，本發明的醫藥組成物最好是以可能含有其他物質的無菌水溶液形式使用，該其他物質例如足夠的鹽和單醣以使該溶液與血液等張。

【0078】 對於經頰或舌下投予，本發明的醫藥組成物可以錠劑或含錠(lozenge)的形式投予，其可用現有方式製成。

【0079】 以進一步的實例說明之，含有至少一種式(I)之化合物作為活性成分的醫藥組成物可根據現有製藥合成技術，藉由將（多種）化合物與醫藥上可接受的載劑、醫藥上可接受的稀釋劑及/或醫藥上可接受的賦形劑混合而製備。載劑、賦形劑與稀釋劑可有廣泛各式不同形式，取決於所欲的投予途徑（例如口服、非經腸等）。因此針對液體口服製劑如懸浮液、糖漿、酏劑與溶液而言，適合的載體、賦形劑與稀釋劑包括水、乙二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、穩定劑、著色劑與類似者；對於固體口服製劑如粉劑、膠囊與錠劑而言，合適載劑、賦形劑與稀釋劑包括澱粉類、糖類、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏結劑、崩散劑與類似者。固體口服製劑亦可選擇性地以物質如糖塗佈，或是經腸溶衣塗佈以調節吸收和崩解的主要位置。針對腸胃外投予，載劑、賦形劑及稀釋劑通常將包括無菌水，並且可加入其他成分以增加組成物的溶解度及保存性。可注射懸浮液或溶液也可利用水性載劑以及適當的添加劑（像是溶解化劑及防腐劑）製備。

【0080】 在一個平均（70 kg）人類之每日約 1 至約(4x)的治療方案中，治療有效量的式(I)化合物或其醫藥組成物所包括的活性成分的劑量範圍如下：約 0.1 mg 至約 3000 mg，或其中任何的特定量或範圍，特別是約 1 mg 至約 1000 mg，或其中任何的特定量或範圍，或更特別是約 10 mg 至約 500 mg，或其中任何的特定量或範圍；雖然對於本發明所屬技術領域中具有通常知識者而言，顯然式(I)之化合物的治療有效量將會隨著待治療的疾病、症候群、病況、及病症的變化而改變。

【0081】 關於口服投予，醫藥組成物較佳係以錠劑形式提供，該錠劑形式含有約 1.0、約 10、約 50、約 100、約 150、約 200、約 250、及約 500 毫克的式(I)化合物。

【0082】 本發明之一實施例係關於一種用於經口投予之醫藥組成物，其包含自約 25 mg 至約 500 mg 之量的式(I)之化合物。

【0083】 有利的是，式(I)化合物可以單一每日劑量投予，或可將每日總劑量分成每日兩次、三次及(4x)的分次劑量投予。

【0084】 可輕易決定待投予之式(I)化合物的最佳劑量，並會根據使用的特定化合物、投予模式、製劑強度及疾病、症候群、病況或病症的進展而改變。除此之外，與接受治療之特定個體相關的因素（包括個體性別、年齡、體重、飲食和投予時間）將使得劑量需要調整以達到適當的治療程度與所欲的治療效果。因此，上述劑量為平均情況的示例。當然，個別情況下需要較高或較低劑量範圍皆為可行的，該等範圍也包含於本發明之範疇中。

【0085】 當有式(I)之化合物使用需求的個體需要時，式(I)之化合物可用任何上述組成物及劑量療程，或藉由本發明所屬技術領域中所建立的那些組成物和劑量療程來投予。

【0086】 在一實施例中，可能受益於用本發明之 MALT1 抑制劑治療的癌症包括但不限於淋巴瘤、白血病、癌、及肉瘤，例如非何杰金氏淋巴瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、外套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma (MCL))、濾泡性淋巴瘤(FL)、黏膜相關的淋巴組織(MALT)淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴

瘤、Burkitt 氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、淋巴母細胞性 T 細胞白血病、慢性骨髓性白血病(CML)、毛細胞白血病(hairy-cell leukemia)、急性淋巴母細胞性 T 細胞白血病、漿細胞瘤、免疫母細胞性大細胞白血病(immunoblastic large cell leukemia)、巨核母細胞性白血病(megakaryoblastic leukemia)、急性巨核細胞白血病(acute megakaryocytic leukemia)、前髓細胞白血病、紅白血病(erythroleukemia)、腦神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、乳癌、結腸直腸/結腸癌、前列腺癌、肺癌（包括非小細胞肺癌）、胃癌、子宮內膜癌、黑色素瘤、胰腺癌、肝癌、腎癌(kidney cancer)、鱗狀細胞癌、卵巢癌、肉瘤、骨肉瘤、甲狀腺癌、膀胱癌、頭頸癌、睪丸癌、Ewing 氏肉瘤、橫紋肌肉瘤、髓母細胞瘤(medulloblastoma)、神經母細胞瘤、子宮頸癌、腎癌(renal cancer)、泌尿上皮癌(urothelial cancer)、外陰癌(vulval cancer)、食道癌、唾液腺癌、鼻咽癌、頰癌、口腔癌、及 GIST（胃腸道基質瘤(gastrointestinal stromal tumor)）。

【0087】 在另一實施例中，本發明之 MALT1 抑制劑可用於治療免疫疾病，包括但不限於自體免疫及發炎疾病，例如關節炎、發炎性腸病(inflammatory bowel disease)、胃炎、僵直性脊椎炎、潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis)、胰腺炎、克隆氏症(Crohn's disease)、乳糜瀉(celiac disease)、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、風濕熱、痛風、器官或移植排斥、慢性同種異體移植排斥、急性或慢性移植物抗宿主病、皮膚炎（包括異位性皮膚炎）、皮肌炎、牛皮癬

(psoriasis)、白塞病(Behcet's diseases)、葡萄膜炎(uveitis)、重症肌無力、葛瑞夫茲氏病(Grave's disease)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto thyroiditis)、修格連氏症候群(Sjoergen's syndrome)、水泡疾病(blistering disorders)、抗體介導的血管炎症候群、免疫複合物血管炎、過敏性疾病、氣喘、支氣管炎、慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)、囊腫纖維化、肺炎、肺部疾病(包括肺水腫、肺栓塞、肺纖維化、肺部類肉瘤病、肺性高血壓及肺氣腫)、矽肺病、呼吸衰竭、急性呼吸窘迫症候群、BENTA 病、鉍中毒症、及多發性肌炎。

【0088】 在本發明之另一實施例中，本發明之化合物可與一或多種其他藥劑組合使用，更具體地係與其它抗癌劑(例如化學治療劑、抗增殖劑或免疫調節劑)組合使用，或與癌症治療中的佐劑(例如免疫抑制劑或抗發炎劑)組合使用。

【0089】 本發明之化合物的可能組合可包括但不限於 BTK(布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase))抑制劑(諸如依魯替尼(Ibrutinib))、SYK 抑制劑、PKC 抑制劑、PI3K 路徑抑制劑、BCL 家族抑制劑、JAK 抑制劑、PIM 激酶抑制劑、利妥昔單抗(rituximab)或其他 B 細胞抗原結合抗體，以及免疫細胞重定向劑(redirection agent)(例如博納吐單抗(blinatumomab)或 CAR T 細胞)及免疫調節劑(諸如達雷木單抗(daratumumab)、抗 PD1 抗體、及抗 PD-L1 抗體)。

一般合成方法

【0090】 本發明的代表性化合物可依照下述之一般合成方式合成，並且以後續的方案與實例說明。由於該等方案係為說明範例，不應將本發明解讀為受該等方案與實例所述之化學反應與條件限制。類似於這些實例之目標化合物的化合物可根據相似路徑製造。所揭露之化合物可用於作為如本文中所述之藥劑。用於該等方案及實例中之各種起始材料係為市售可得或者可藉由本發明所屬技術領域中具有通常知識者熟知的方法來製備。

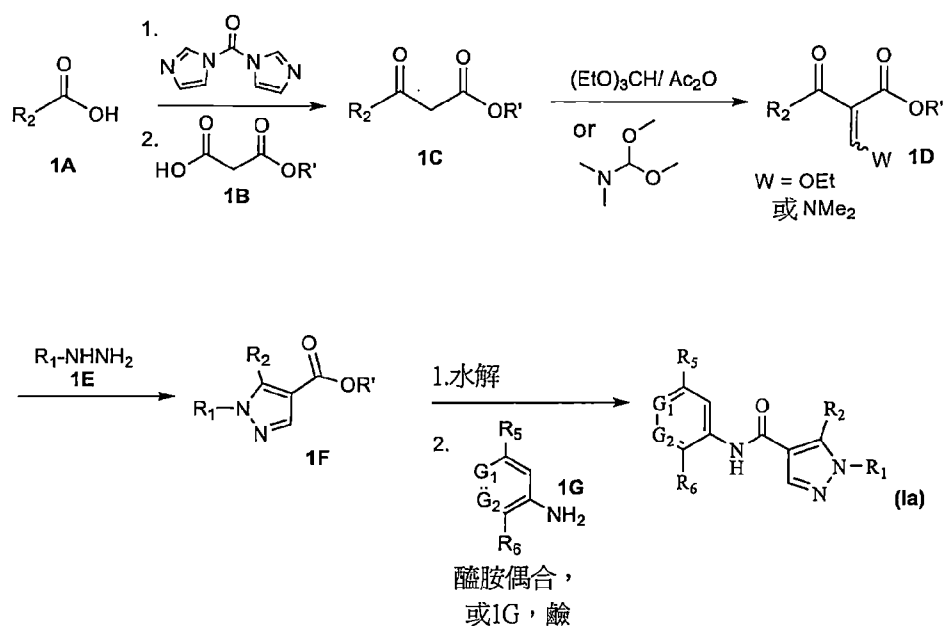
【0091】 本說明書中所使用之縮寫，特別是使用於方案與實例中者，係如下所示：

ACN	乙腈
AcOH	乙酸
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
Boc	胺甲酸三級丁酯
BuLi	丁基鋰
Cbz	胺甲酸苄酯
DCM	二氯甲烷
DMA	二甲基乙醯胺
DME	乙二醇二甲基醚
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EA	乙酸乙酯
Et	乙基
Et ₂ O	二乙基醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FCC	快速管柱層析法
h	小時
HATU	<i>O</i> -(7-氮苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲六氟磷酸鹽
HCHO	甲醛
HCl	鹽酸
HPLC	高效液相層析法
KCN	氰化鉀
LCMS	高壓液相層析串聯質譜儀
LDA	二異丙基醯胺鋰

LiOH	氫氧化鋰
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
mg	毫克
min	分鐘
NaCN	氰化鈉
NaOH	氫氧化鈉
NaOtBu	三級丁氧化鈉
NH ₄ Cl	氯化銨
Pd/C	炭上的鈀
Pd ₂ (dba) ₃	參(二亞苺基丙酮)二鈀
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀
Pd(OAc) ₂	二乙酸鈀
Pd(PPh ₃) ₄	肆(三苯基膦)鈀
PPh ₃	三苯基膦
p-TsOH	對甲苯磺酸
rt 或 RT	室溫
TBAF	四丁基氟化銨
TMSI	碘三甲基矽烷
<i>t</i> -Bu	三級丁基
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
Xantphos	4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呔啶
Xphos	2-二環己膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯

式(Ia)化合物（其中 R₇ 係氫）可根據方案 1 所概述之製程製備。

方案 1

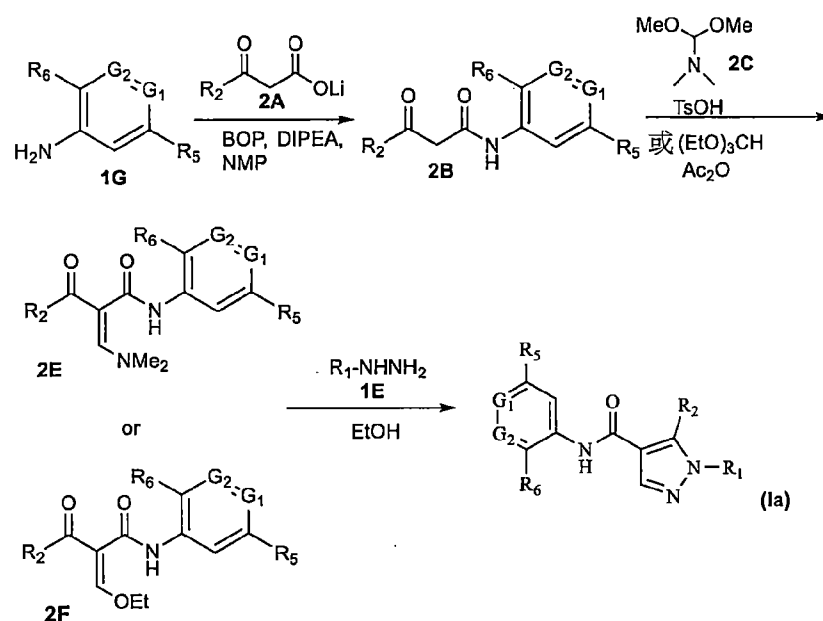


【0092】 可將式(1A)之羧酸用羰基二咪唑處理，接著再加入式(1B)之丙二酸之單酯（其中 R' 係 C_{1-4} 烷基）及鹼（諸如異丙基氯化鎂）以產出式(1C)之酮酯(ketoester)。與原甲酸三乙酯在乙酐中縮合(condensation)或與 1,1-二甲氧-N,N-二甲基甲胺縮合可產出式(1D)之 2-乙氧基亞甲基-3-側氧酯（或 2-((二甲胺基)亞甲基-3-側氧酯）。可將式(1D)化合物與式(1E)之肼反應以得出式(1F)之吡唑。酯基的水解可透過在醇共溶劑(alcohol co-solvent)存在下用氫氧化鈉水溶液處理來進行，以提供相應的羧酸中間體，隨後可將其與式(1G)化合物進行醯胺偶合而轉化成式(I)化合物。該醯胺偶合可在例如磷醯氯的存在下於吡啶中進行以得出相應的醯氯，接著用式(1G)化合物在鹼的存在下處理。在一實施例中，該醯胺偶合反應在適合的醯胺偶合劑（諸如 HATU）的存在下，在鹼（諸如但不限於二異丙基乙基胺）的存在下進行。

【0093】 或者，式(1F)之吡啶酯可透過用式(1G)化合物及鹼（諸如三級丁醇鉀）處理而直接轉化成式(I)化合物。

【0094】 方案 2 中描繪合成式(Ia)化合物的替代路徑（其中 R₇ 係氫）。

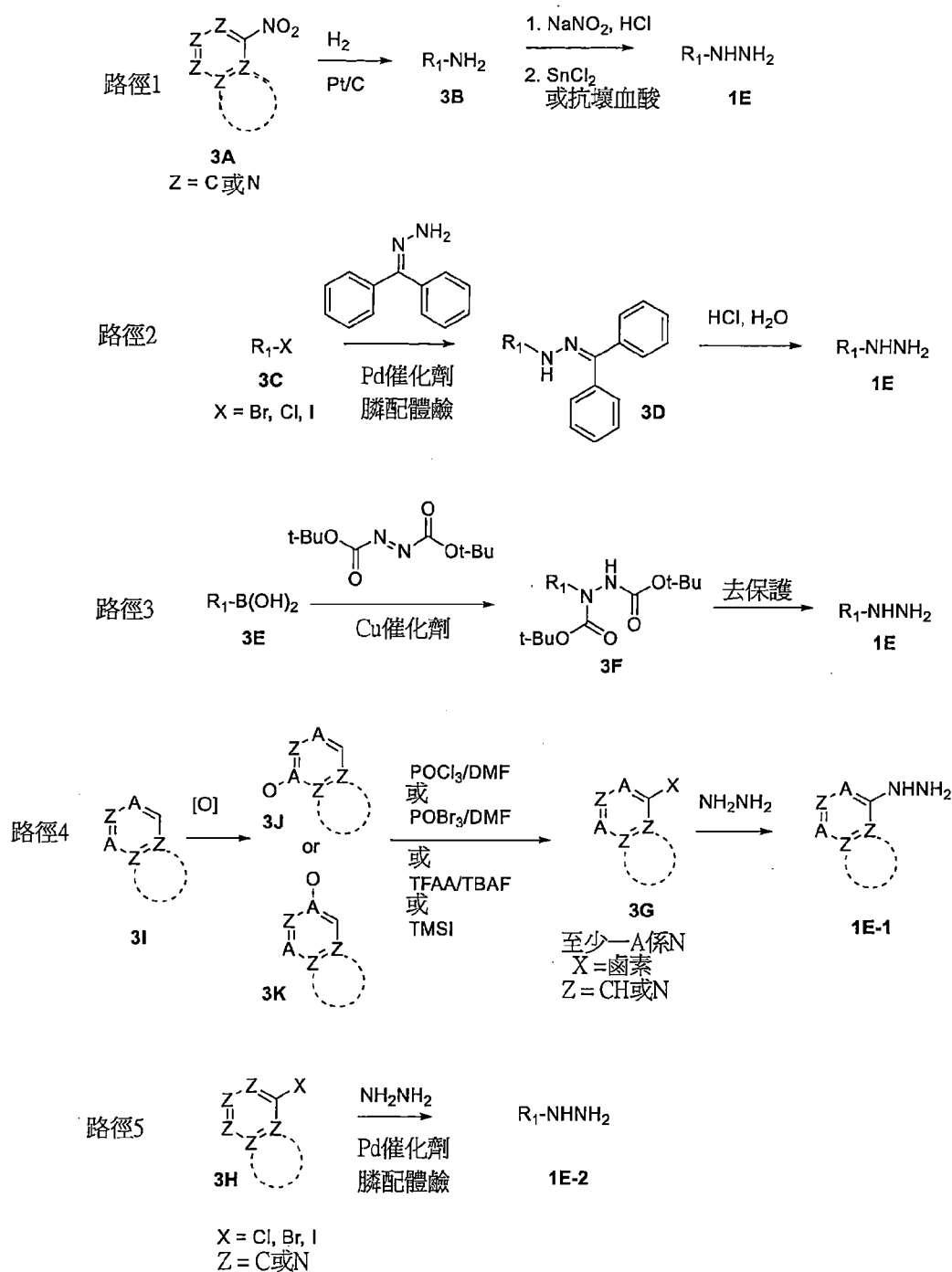
方案 2



【0095】 在偶合劑（諸如 BOP）、鹼（諸如 DIPEA）、及溶劑（諸如 NMP）的存在下，苯胺(1G)可與式(2A)之乙醯乙酸鋰(lithium acetoacetate)偶合以得出式(2B)化合物。式(2B)化合物可接著與 DMF-DMA (2C)在酸（諸如 TsOH）的存在下反應或與三乙氧甲烷(2D)在 AcOH 中反應以分別得出式(2E)或(2F)化合物。式(2E)或(2F)化合物可接著用式(1E)之肼處理以得出式(I)化合物。

【0096】 方案 3 描繪了某些式(1E)之肼中間體的製備，其可用於製備本發明之式(I)化合物。

方案 3



【0097】 式(3B)之雜芳基胺可透過在酸性條件下用亞硝酸鈉處理而轉化成雜芳基重氮鹽。可使用還原劑（諸如氯化錫(II)或抗壞血酸）將此中間體還原以形成式(1E)之肼。對於無法在市面上買到的式(3B)

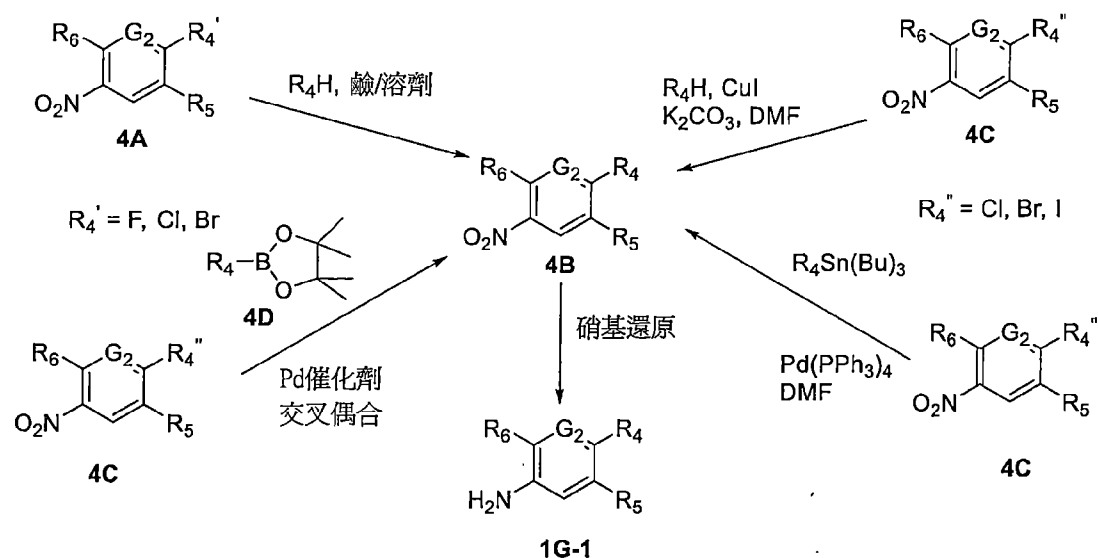
之雜芳基胺，可透過使用氫及 Pt/C 或其他常規的硝基還原條件還原雜硝基芳烴(**3A**)來獲得它們（路徑一）。

【0098】 經 R_1 取代的氯化物、溴化物、及碘化物可在配體（諸如 Xantphos）及鹼（諸如三級丁醇鈉）的存在下與二苯甲酮肼 (benzophenone hydrazine) 進行鈀催化的 Buchwald Hartwig 偶合以形成式(**3D**)之肼。酸性水解可得到式(**1E**)之肼（路徑二）。

【0099】 經 R_1 取代的硼酸亦可透過路徑三中所示的路線用作式(**1E**)化合物的前驅物。式(**3E**)之硼酸可在 Cu^{2+} 催化（例如 $Cu(OAc)_2$ 、TEA 於 CH_2Cl_2 中）的情況下加入偶氮二羧酸二三級丁酯(di-*tert*-butylazodicarboxylate)以得出式(**3F**)之中間體，其可在酸性條件下去保護以產出式(**1E**)化合物。式(**1E-1**)之雜芳基肼（在相對於肼官能團的鄰位或對位具有氮原子）可透過用肼或水合肼直接置換鹵素來製備。非市售可得的式(**3G**)之(雜)鹵代芳烴可從其相應的(雜)芳烴(**3I**)製備，使用諸如 mCPBA 的氧化劑以形成 N-氧化物(**3J**)（或(**3K**))，然後可透過用 $POCl_3$ 及 DMF、 $POBr_3$ /DMF、TFAA/TBAF、或 TMSI 處理將其轉化為(雜)鹵代芳烴 **3G**（路徑四）。或者，式(**3H**)之鹵化(雜)芳烴可與肼進行鈀催化的交叉偶合以直接提供中間體(**1E-2**)（路徑五）。

【0100】 方案 4 描繪了可用於合成中間體(**1G₁**)的多個路徑，其中 G_1 係 $C(R_4)$ 。

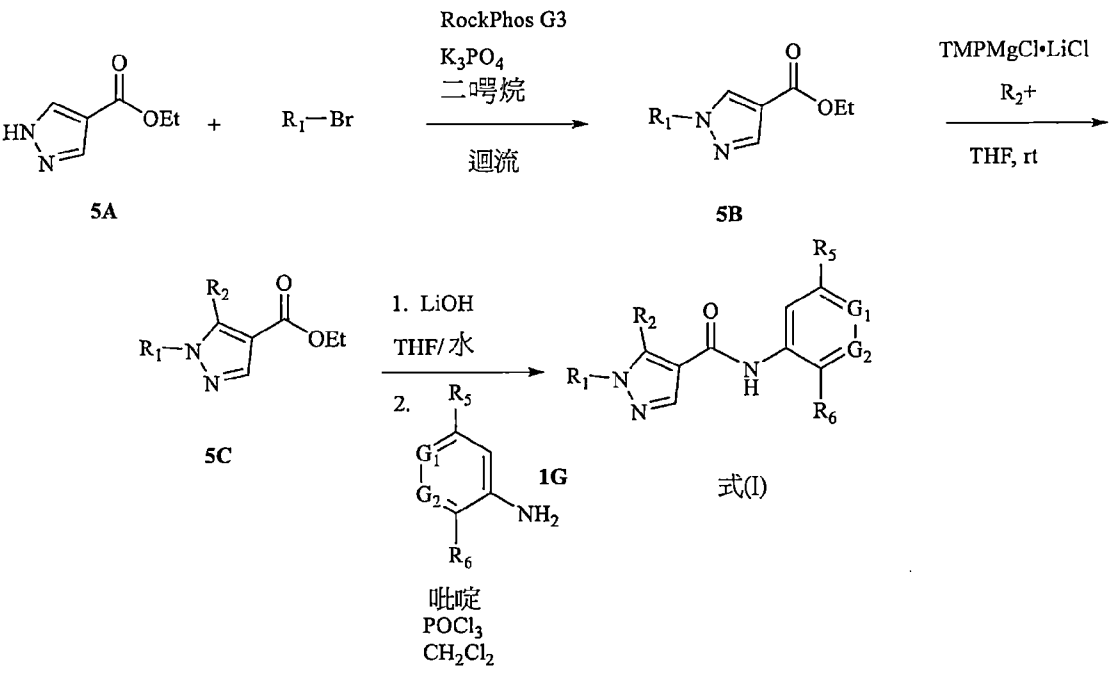
方案 4



【0101】 化合物(B-1)可與式 R_4H 化合物在鹼（諸如 Cs_2CO_3 ）的存在下於溶劑（諸如 DMF）中反應以產出式(4B)化合物。或者，式(4C)化合物可用交叉偶合劑（諸如式(4D)之硼試劑或式 $R_4Sn(Bu)_3$ 之錫試劑）處理；在鈀催化劑（包括但不限於 $Pd(dppf)Cl_2$ 或 $Pd(PPh_3)_4$ ）的存在下；於合適的溶劑或溶劑系統（諸如 DMF、二噁烷/水、或類似物）中；以產出式(4B)化合物。另一種合適的路徑包括將式(4C)化合物與式 R_4H 化合物反應，在偶合劑（諸如 CuI ）的存在下，使用鹼（諸如 Cs_2CO_3 ），以及於溶劑（諸如 DMF）中以得出式(4B)化合物。可使用還原劑（諸如 Zn 或 Fe ），在 NH_4Cl 的存在下於溶劑（諸如 $MeOH$ ）中將式(4B)化合物還原成式(1G₁)化合物。

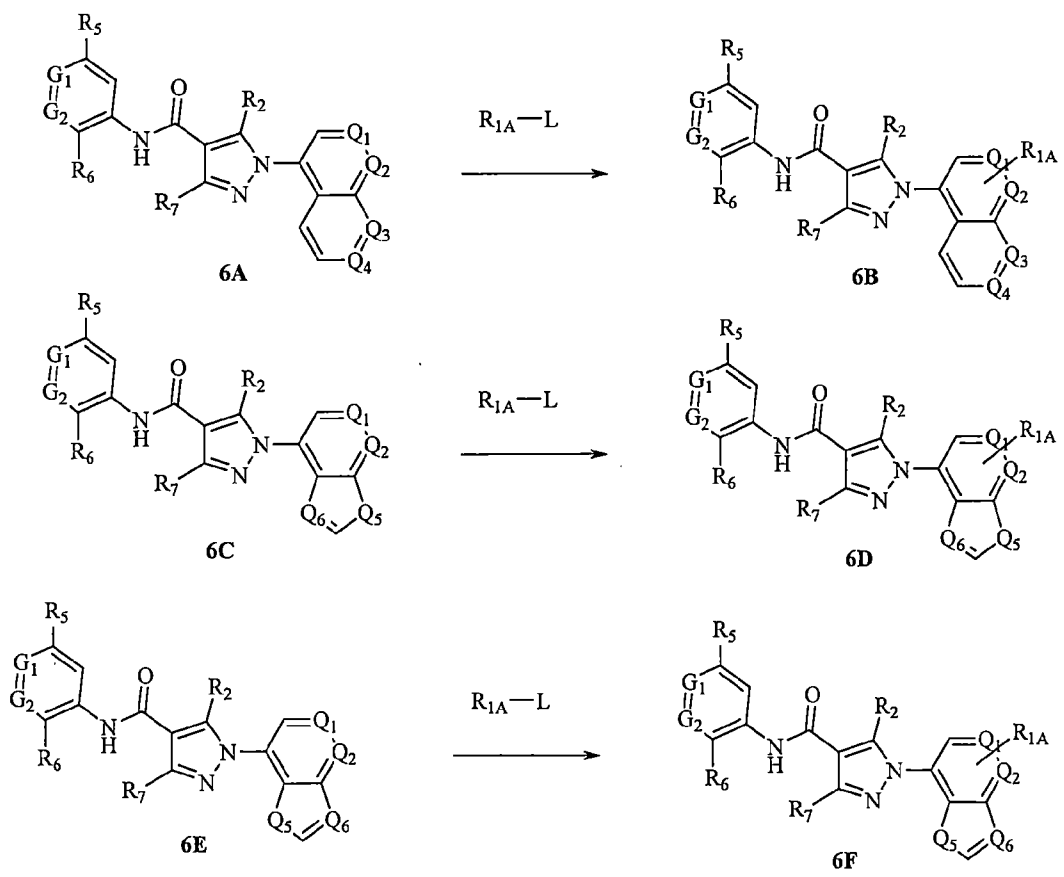
【0102】 方案 5 描繪了某些式(I)化合物的製備，其中 R_6 不為氫。

方案 5



【0103】 方案 6 描繪了某些本發明之式(I)化合物的製備。

方案 6



【0104】 在 L 係 H 的情況下，式 **6A**、**6C** 及 **6E** 化合物的烷基化可透過從 R_{1A} -L 形成自由基而發生，其係藉由在水與 CH_3CN 或 DMSO 與 TFA 的混合物中，在藍色 LED 照射下，使用過硫酸銨及 $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ 處理而產生。

【0105】 或者，在 L 係 H 的情況下，式 **6A**、**6C** 及 **6E** 化合物的烷基化可透過從 R_{1A} -L 形成自由基而發生，其係藉由在 MeOH 及 TFA 中，在藍色 LED 照射下，使用 BPO 及 $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ 處理而產生。

【0106】 當 L 係 H 時，式 **6A**、**6C** 及 **6E** 化合物的烷基化可透過從 R_{1A} -L 形成自由基而發生，其係藉由在水與 CH_3CN 或 DMSO 與 H_2SO_4 的混合物中，使用硫酸鐵(II)七水合物(iron(II)sulfate heptahydrate)及過氧化氫處理而產生。

【0107】 當 L 係磺酸鋅時，式 **6A**、**6C** 及 **6E** 化合物的烷基化可透過從 R_{1A} -L 形成自由基而發生，其係藉由在水與 DCM 及 TFA 的混合物中，使用三級丁基氫過氧化物處理而產生。

【0108】 同樣地，當 L 係-COOH 或 BF_3 -鹽時，式 **6A**、**6C** 及 **6E** 化合物的烷基化可透過從 R_{1A} -L 形成自由基而發生，其係藉由在水與 DCM 或 CH_3CN 或 DMSO 或二噁烷與 TFA 的混合物中，使用過硫酸銨及硝酸銀處理而產生。

【0109】 式 **6A**、**6C** 及 **6E** 化合物亦可透過使用氧化劑（諸如於 DCM 或 THF 中的 m-CPBA）處理而轉化成其相應的 N-氧化物。可選

地在溶劑（諸如 THF）中使用三甲基矽基氰化物(trimethylsilyl cyanide)及 DBU 將該等 N-氧化物轉化成其相應的鄰位-CN 衍生物。亦可藉由甲苯磺醯基酐、 Na_2CO_3 及經適當取代的烷基-OH 或環烷基-OH 試劑的作用，將該等 N-氧化物轉化成其烷氧基或環烷氧基衍生物。

【0110】 或者，式 6A、6C 及 6E 化合物的 N-氧化物可藉由 POCl_3 的作用可選地在溶劑（諸如 CHCl_3 ）中轉化成其相應的鄰氯(ortho-chloro)衍生物，其可用作製備本發明之 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 環烷硫基、及硫連接的雜環的中間體。同樣地，該鄰氯衍生物可與經適當取代的胺反應以得出本發明之 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 環烷基胺基、或 N 連接的雜環。或者，該鄰氯衍生物可在隨後的步驟中與經適當取代的相應的烷基硼酸或環烷基硼酸進行鈴木型(Suzuki-type)反應以形成式(I)化合物。

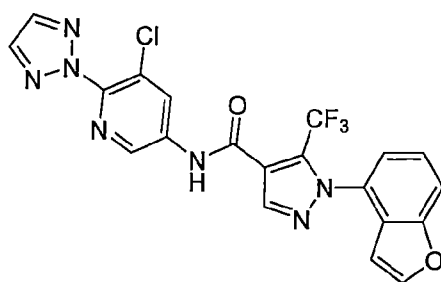
具體實例

【0111】 於下述實例中，一些合成產物係列出為已分離的殘餘物。所屬技術領域中具有通常知識者將可明瞭用語「殘餘物(residue)」並未限制該產物經分離時之物理狀態，其可能包括例如固體、油狀物、泡沫、膠體、漿體(syrup)、及類似者。

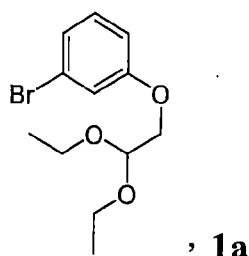
實例 1

1-(苯并呋喃-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟

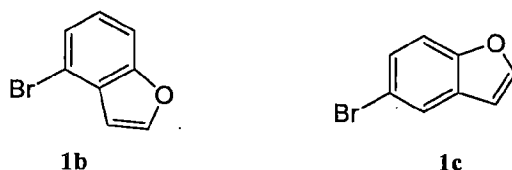
甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，Cpd 34



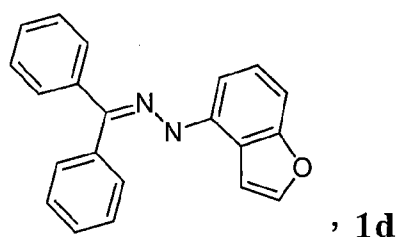
A. 1-溴-3-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯，1a



【0112】 將於礦油中的氫化鈉（7.6 g，60%純度，0.19 mol）分批加至由 3-溴化酚(30 g, 0.17 mmol)及 DMF (200 mL)所組成的 0℃（冰/水）溶液中，並將所得混合物於 0℃攪拌 10 分鐘。於 0℃向該混合物中加入 2-溴-1,1-二乙氧乙烷(31 mL, 0.21 mmol)，並將所得混合物於 120℃攪拌 16 小時，然後冷卻至室溫。將所得溶液倒入水中並用乙酸乙酯萃取。將該等有機萃取物用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC（石油醚：乙酸乙酯= 10:1）純化以得出呈無色油狀物之化合物 1a (50 g, 99%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.18 - 7.04 (m, 3H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 4.82 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

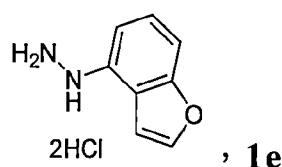
B. 4-溴苯并呋喃(**1b**)及 5-溴苯并呋喃(**1c**)

【0113】 於室溫在 $\text{Ar}_{(\text{g})}$ 氣氛下將多磷酸(PPA) (175 g, 519 mmol) 加至由 1-溴-3-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯(**1a**)(50.0 g, 173 mmol)及甲苯 (200 mL)所組成的溶液中。將所得混合物在 110°C 攪拌 4 小時，然後冷卻至室溫。將所得混合物用冷水淬熄終止反應並用乙酸乙酯萃取。將該等有機萃取物用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得出粗產物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 20:1) 純化以得出呈無色油狀物之化合物 **1b** 與 **1c** 之混合物(21 g, 62%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

C. 1-(苯并呋喃-4-基)-2-(二苯基亞甲基)肼，**1d**

【0114】 將由化合物 **1b** 與 **1c** (21 g, 53 mmol)、(二苯基亞甲基)肼(13 g, 64 mmol)、乙酸鈹(II) (1.2 g, 5.3 mmol)、Xphos (5.1 g, 11 mmol)、氫氧化鈉(4.3 g, 0.11 mol)、及 *t*-AmOH (150 mL)所組成之混合物於 100°C 攪拌 16 小時，然後冷卻至室溫。過濾懸浮液，並將墊子用乙酸乙酯洗滌。將濾液在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 10:1) 純化以得出呈棕色油狀物之化合物 **1d** (5.8 g, 17%)。LCMS (ESI) : C₂₁H₁₆N₂O 之計算質量為 312.13，*m/z* 測得為 313.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.77 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 4H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 5H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). LCMS (ESI) *m/z* M+1: 313.0.

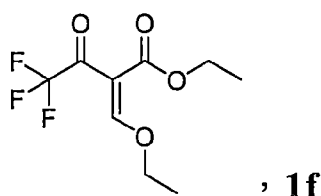
D. 苯并呋喃-4-基肼二鹽酸鹽，**1e**



【0115】 濃度將 HCl (50 mL)加至由 1-(苯并呋喃-4-基)-2-(二苯基亞甲基)肼(**1d**) (4.8 g, 15 mmol)及 EtOH (5 mL)所組成之溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌 16 小時，在減壓下濃縮至乾以得出殘餘物，將其加入水(10 mL)中。將所得混合物用 2 M NaOH 鹼化至 pH 13，並用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。將合併之有機萃取物以無水

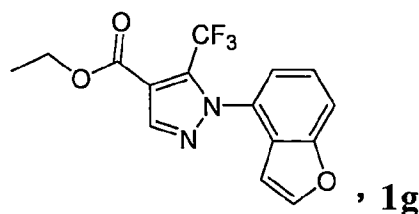
Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出粗產物 **1e** (1.1 g, 粗製的)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。

E. 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯，**1f**



【0116】 將 4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(30 g, 162.9 mmol)加至三乙氧甲烷(72.4 g, 488.8 mmol)於乙酐(50 mL)中的溶液中。將該混合物於 135℃ 攪拌 18 小時。濃縮該棕色混合物以得出呈棕色油狀物之 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (38 g, 97.1%)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.23 - 1.33 (m, 3 H) 1.40 (dt, J=14.18, 7.19 Hz, 3 H) 4.19 - 4.36 (m, 4 H) 7.66 - 7.87 (m, 1 H).

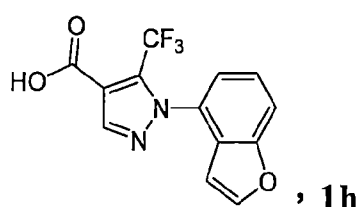
F. 1-(苯并呋喃-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**1g**



【0117】 將由 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (1.43 g, 5.97 mmol)、苯并呋喃-4-基肼二鹽酸鹽(**1e**) (1.10 g, 4.98

mmol)、三乙胺(1.39 mL, 9.95 mmol)、及乙醇(20 mL)所組成之溶液於 80°C 攪拌 16 小時，然後冷卻至室溫。將所得溶液在減壓下濃縮至乾，用水(15 mL)稀釋，並用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。將合併的有機萃取物用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 3:1) 純化以得出呈黃色油狀物之化合物 **1 g** (250 mg, 15%)。LCMS (ESI): C₁₅H₁₁F₃N₂O₃ 之計算質量為 324.07，m/z 測得為 324.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 2H), 1.42 - 1.38 (m, 3H). LCMS (ESI) m/z M+1: 324.9.

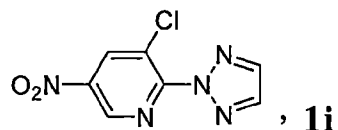
G. 1-(苯并呋喃-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸，**1h**



【0118】 將由氫氧化鋰水合物(97.1 mg, 2.31 mmol)及水(5 mL)所組成之溶液加至由 1-(苯并呋喃-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**1g**) (250 mg, 0.771 mmol)及乙醇(10 mL)所組成之溶液中。將該混合物在室溫下攪拌 16 小時。將所得之溶液在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其倒入水(5 mL)中並用 3N HCl 酸化至約 pH 5。將所得之混合物過濾並將濾餅用水(5 mL)洗滌，然後在減壓下乾燥以得出呈黃

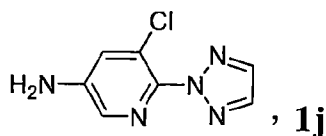
色固體之化合物 **1 h** (200 mg, 88%)。LCMS (ESI) : $C_{13}H_7F_3N_2O_3$ 之計算質量為 296.04 , m/z 測得為 337.9 $[M+H+CH_3CN]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 13.40 (br.s., 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 6.76 (dd, $J = 1.2, 2.4$ Hz, 1H).

H. 3-氯-5-硝-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶, **1i**



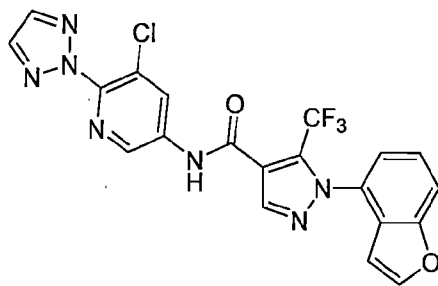
【0119】 將 2,3-二氯-5-硝基吡啶(50 g, 259.08 mmol)、1*H*-1,2,3-三唑(19.683 g, 284.99 mmol)、碳酸鉀(46.549 g, 336.81 mmol)與 CH_3CN (200 mL)的混合物加熱至 40°C 並攪拌整夜。加入乙酸乙酯(500 mL)。將該混合物用水(500 mL $\times$ 2)及鹽水(500 mL)洗滌,用無水 Na_2SO_4 乾燥,過濾並在減壓下濃縮至乾。將殘餘物用 DCM (100 mL)研磨(triturate),過濾並收集固體以得出呈灰白色固體之化合物 **1i** (40 g, 68%)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+$ 225.9. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9.40 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 9.15 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.33 (s, 2H).

I. 5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺, **1j**



【0120】 將 3-氯-5-硝-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶(**1i**) (20 g, 88.656 mmol)、MeOH (500 mL)及 Pt/C (2 g, 5%, 0.513 mmol)加至 1000 mL 的氫化瓶(hydrogenation bottle)中。將所得混合物在 H₂ 氣氛 (30 psi)下於 25℃ 攪拌 20 小時。將懸浮液透過矽藻土墊過濾並將濾餅用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由製備型逆相 HPLC (0%至 50% (v/v) CH₃CN 及具有 0.05% NH₃ 的水) 純化，隨後凍乾至乾以得出呈灰白色固體的化合物 **1j** (10.4 g, 60%)。LC-MS: (ES, *m/z*): [M+1]⁺ 196.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.05 (s, 2H), 7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H).

J. 1-(苯并呋喃-4-基)-*N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 34**

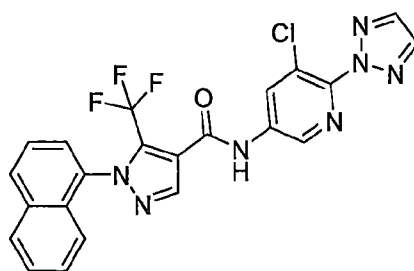


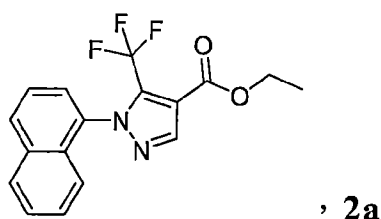
【0121】 於 0℃ 將 POCl₃ (112 mg, 0.729 mmol)滴加至由 1-(苯并呋喃-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**1h**) (180 mg, 0.608

mmol)、5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (131 mg, 0.668 mmol)、及吡啶(5 mL)所組成的溶液中。將該混合物於 0℃攪拌 1 小時。將所得混合物用飽和的 NaHCO₃ 水溶液(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取。將該等有機萃取物用無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出粗殘餘物, 將其藉由 FCC (石油醚: 乙酸乙酯= 1:1) 純化以得出粗化合物 **34** (180 mg)。藉由製備型逆相 HPLC (43%至 73% (v/v) CH₃CN 及具有 0.05% NH₃ 的水) 進一步純化以得出化合物 **34**, 接著將其懸浮於水(10 mL)中, 使用乾冰/丙酮冷凍, 然後凍乾至乾以得出化合物 **34** (166.10 mg, 57%)。LCMS (ESI): C₂₀H₁₁ClF₃N₇O₂ 之計算質量為 473.06, *m/z* 測得為 473.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).

實例 2

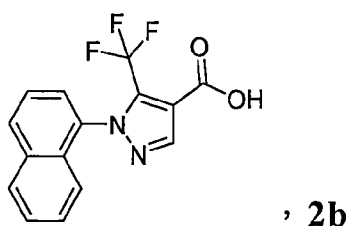
N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 2**



A. 1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**2a**

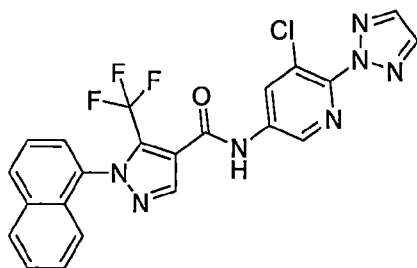
【0122】 將 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (200 mg, 0.833 mmol)加至由萘-1-基肼(162 mg, 0.833 mmol)、三乙胺 (168 mg, 1.67 mmol)及乙醇(5 mL)所組成的溶液中。將該混合物於 80 °C加熱至回流 16 小時。將所得混合物在減壓下濃縮至乾以得出粗殘餘物，將其藉由製備型高效液相層析術使用 Phenomenex Gemini 150 × 25 mm × 10 μm (50%至 80% (v/v) ACN 及具有 0.05% NH₃ 的水) 純化以得出化合物 **2a**。將化合物 **2a** 懸浮於水(10 mL)中，將該混合物使用乾冰/丙酮冷凍，並接著凍乾至乾以得出化合物 **2a** (129.80 mg, 47%)。LCMS (ESI): C₁₇H₁₃F₃N₂O₂ 之計算質量為 334.293, m/z 測得為 335.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).LCMS (ESI) m/z M+1: 335.0.

B. 1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸，**2b**



【0123】 將由 1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**2a**) (1.20 g, 3.59 mmol)、LiOH (452 mg, 10.8 mmol)及水：EtOH 混合物 (12 mL, 1:2)所組成的溶液於室溫攪拌 16 小時。將該溶液用 4 M HCl 中和至約 pH 7，用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取，並用無水 Na₂SO₄ 乾燥。將該等萃取物在減壓下濃縮至乾以得出化合物 **2b** (1.00 g, 78%)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。LCMS (ESI)：C₁₅H₉F₃N₂O₂ 之計算質量為 306.239，*m/z* 測得為 306.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.43 (br.s., 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.55 (m, 4H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

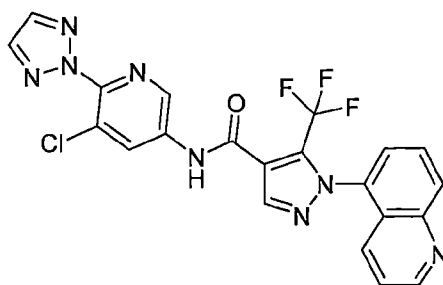
C. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 2**

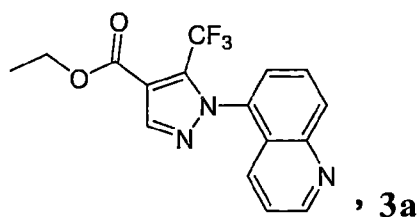


【0124】 將 POCl_3 (90.1 mg, 0.588 mmol) 滴加至由 1-(蔡-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧酸(**2b**) (150 mg, 0.490 mmol)、5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (105 mg, 0.539 mmol) 及吡啶 (2 mL) 所組成的溶液中。將該混合物於 0℃ 攪拌 1 小時。將所得混合物在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由製備型逆相 HPLC (46% 至 76% (v/v) ACN 及具有 0.05% NH_3 的水) 純化以得出化合物 **2**，接著將其懸浮於水 (10 mL) 中，將該混合物使用乾冰/丙酮冷凍，然後凍乾至乾以得出化合物 **2** (102.30 mg, 43%)。LCMS (ESI)： $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}$ 之計算質量為 483.833， m/z 測得為 484.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.08 (br.s., 1H), 8.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H). LCMS (ESI) m/z $\text{M}+1$: 483.9.

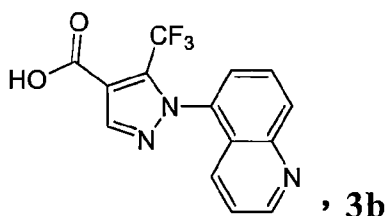
實例 3

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺，**Cpd 8**



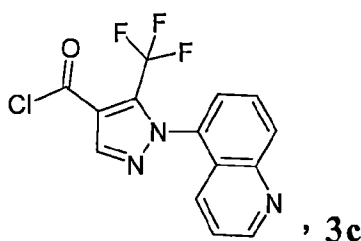
A. 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯, **3a**

【0125】 將由 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (905 mg, 3.77 mmol)、5-胼基喹啉(500 mg, 3.14 mmol)、及乙醇(20 mL)所組成之溶液於 80℃ 攪拌 16 小時，然後冷卻至室溫。將所得溶液在減壓下濃縮至乾，並接著藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 1:1) 純化以得出呈棕色固體之化合物 **3a** (530 mg, 84%)。LC-MS (ESI)：C₁₆H₁₂F₃N₃O₂ 之計算質量為 335.09，*m/z* 測得為 335.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.02 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI) *m/z* M+1: 335.8.

B. 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸, **3b**

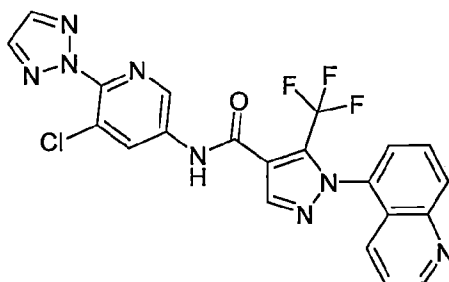
【0126】 將由水(5 mL)中的氫氧化鋰水合物(375 mg, 8.95 mmol)所組成之溶液加至由乙醇(10 mL)中的 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**3a**) (1.00 g, 2.98 mmol)所組成之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 16 小時，在減壓下濃縮至乾，並將所得混合物倒入水(2 mL)中。將該含水混合物用 3 N HCl 酸化至約 pH 5，過濾並將濾餅用水(10 mL)洗滌，在減壓下乾燥以得出呈黃色固體之化合物 **3b** (910 mg, 99%)。LC-MS (ESI): $C_{14}H_8F_3N_3O_2$ 之計算質量為 307.06， m/z 測得為 308.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.00 - 7.82 (m, 2H), 7.69 - 7.54 (m, 2H). LCMS (ESI) m/z $M+1$: 308.0.

C. 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-碳基氯，**3c**



【0127】 將草醯二氯(0.0830 mL, 0.976 mmol)加至由 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**3b**) (200 mg, 0.651 mmol)、二氯甲烷(15 mL)、及 DMF (催化量) 所組成之溶液中。將該溶液在室溫下攪拌 1 小時。將所得溶液濃縮至乾以得出化合物 **3c** (200 mg, 粗製的)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。

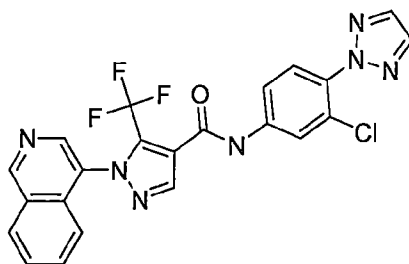
D. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 8**



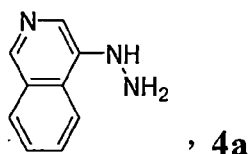
【0128】 將由 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧基氯(**3c**) (200 mg, 0.614 mmol)、5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (144 mg, 0.737 mmol)、及吡啶(10 mL)所組成之溶液於 90℃ 攪拌 1 小時，然後冷卻至室溫。將該混合物在減壓下濃縮至乾，然後藉由製備型 HPLC 使用 Kromasil 150 × 25 mm × 10 μm 管柱 (32%至 62% (v/v) CH₃CN 及具有 0.05% NH₃ 的水) 純化以得出呈白色固體之化合物 **8** (149.20 mg, 50%)。LCMS (ESI)：C₂₁H₁₂ClF₃N₈O 之計算質量為 484.08，*m/z* 測得為 485.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.05 - 9.02 (m, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 1H)。LCMS (ESI) *m/z* M+1: 485.0.

實例 4

N-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 38**

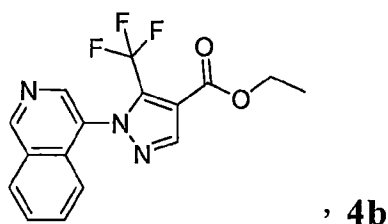


A. 4-肼基異喹啉，**4a**



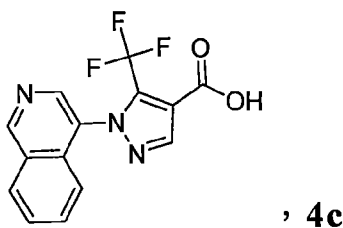
【0129】 在攪拌的異喹啉-4-胺(5.0 g, 34.68 mmol)於 HCl (50 mL, 5N)中的 0°C 溶液中加入亞硝酸鈉(NaNO_2 , 3.59 g, 52.02 mmol)於水中的 0°C 溶液。將該反應混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘並滴加入氯化錫(II)二水合物($\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 19.56 g, 86.70 mmol)於濃鹽酸(5 mL)中的溶液。將該混合物在室溫下攪拌 2 小時。將該混合物用 20%氫氧化鈉水溶液調整至約 pH 12 至 pH 14。在那時，將該混合物用乙酸乙酯(200 mL $\times$ 3)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水(300 mL)洗滌。將有機部分用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮。將所得粗產物藉由快速層析法(flash chromatography) (石油醚/乙酸乙酯= 100:0 至乙酸乙酯/甲醇= 90:10) 純化以得出呈棕色固體之化合物 **4a** (1.15 g, 20.8%)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。

B. 1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**4b**

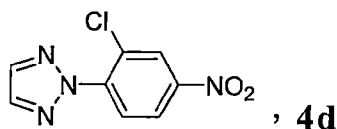


【0130】 將 4-胼基異喹啉(**4a**) (1.15 g, 7.224 mmol)及(Z)-2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (2.08 g, 8.669 mmol)於 EtOH (30 mL)中的混合物於 80℃攪拌 16 小時。將所得溶液冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出粗產物。將該粗產物藉由管柱層析法在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯=100:0 至 70:30)純化以得出呈黃色固體之化合物 **4b** (1.77 g, 72.98%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 335.9; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.41 (t, $J=7.06$ Hz, 3 H) 4.42 (q, $J=7.06$ Hz, 2 H) 7.31 (d, $J=8.38$ Hz, 1 H) 7.70 - 7.80 (m, 1 H) 8.12 (dd, $J=7.28$, 1.10 Hz, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 9.41 (s, 1 H).

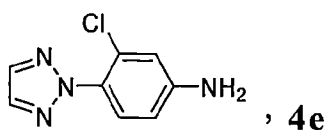
C. 1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸, **4c**



【0131】 將 1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**4b**) (500 mg, 1.49 mmol)於濃鹽酸(5 mL)中的溶液於 130℃攪拌 3 小時。將溶劑在減壓下濃縮以得出呈黃色固體之化合物 **4c** (465.61 mg, 100%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 307.9.

D. 2-(2-氯-4-硝苯基)-2*H*-1,2,3-三唑, **4d**

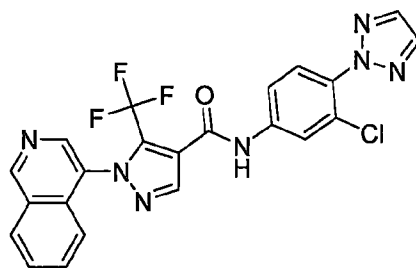
【0132】 在 3-氯-4-氟硝苯(1.2 g, 6.836 mmol)及 2*H*-1,2,3-三唑(0.567 g, 8.203 mmol)於無水 DMA (5 mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (1.89 g, 13.7 mmol)。將反應混合物在 55°C 下攪拌整夜。將該反應物濃縮以得出粗製的油狀物。將該粗產物藉由快速管柱層析法在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯為 100/0 至 20/80)純化以得出呈黃色固體之化合物 **4d** (1 g, 65.1%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.88 - 8.02 (m, 3H), 8.28 (dd, $J=8.93, 2.54$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=2.21$ Hz, 1H).

E. 3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯胺, **4e**

【0133】 在 2-(2-氯-4-硝苯基)-2*H*-1,2,3-三唑(**4d**) (1 g, 4.45 mmol)於 MeOH/THF/水(5 mL/10 mL/5 mL)中的溶液中加入 $Fe(0)$ (1.243 g, 22.26 mmol)及氯化銨(1.191 g, 22.26 mmol)。將該反應混合物於 60°C 攪拌 2 小時。過濾反應物並在減壓下濃縮有機溶劑。加入水(10 mL)並將該混合物用乙酸乙酯(15 mL $\times$ 3)萃取。將有機萃取物用

MgSO₄ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液以得出粗產物，將其藉由快速管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯為 100/0 至 0/100）純化以得出呈黃色固體之 3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯胺 (**4e**) (0.7 g, 80.8%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.96 (br. s., 2H) 6.63 (d, *J*=8.41 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=1.96 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=8.61 Hz, 1H), 7.84 (s, 2H).

F. *N*-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異噁啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 38**

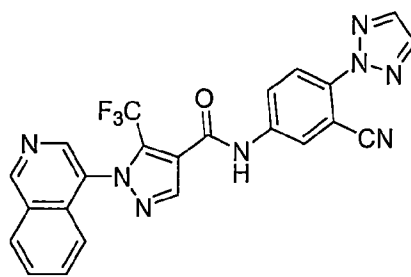


【0134】 在 1-(異噁啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**4c**) (60 mg, 0.195 mmol)、3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯胺(**4e**) (45.6 mg, 0.234 mmol)及吡啶(77.2 mg, 0.98 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中的溶液中滴加入 POCl₃ (89.8 mg, 0.59 mmol)。將該反應混合物於 20℃ 攪拌 1 小時。加入飽和的 NaHCO₃ 水溶液(20 mL)並將該混合物用二氯甲烷 (20 mL × 2)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出黃色油狀物。將該黃色油狀物藉由管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯= 10:1 至石油醚/乙酸乙酯 = 0:1）純化以得出呈白色固體之化合物 **38** (35 mg, 35.8%)。¹H NMR

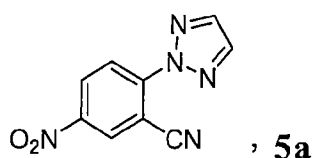
(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.34 (d, $J=8.41$ Hz, 1 H), 7.58 - 7.68 (m, 2 H), 7.72 - 7.84 (m, 2 H), 7.89 (s, 2 H), 7.96 - 8.06 (m, 2 H), 8.15 (d, $J=7.43$ Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.44 (s, 1 H) ; LCMS (ESI) m/z $M+1$: 483.9.

實例 5

N-(3-氰基-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 59**



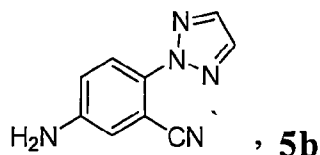
A. 5-硝-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苄腈，**5a**



【0135】 將 2-氟-5-硝苯甲腈(500 mg, 3.01 mmol)、2*H*-1,2,3-三唑(228.68 mg, 3.311 mmol)及 K₂CO₃ (832.02 mg, 6.02 mmol)加至 THF (10 mL)中並於 25℃攪拌 16 小時。過濾該反應混合物，並將收集的固體用乙酸乙酯(30 mL × 3)洗滌。將合併的有機層在減壓下濃縮以得出呈黃色固體之粗殘餘物，將其藉由快速管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯為 100:0 至 50:50）純化以得出呈白色固體之 5-硝-2-

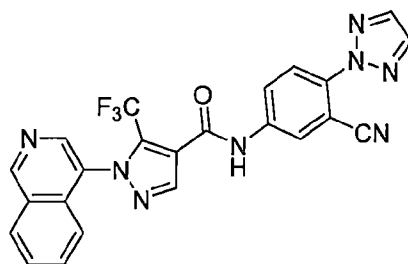
(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苄腈(**5a**) (140 mg, 21.6%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.72 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J*=2.5, 9.2 Hz, 1H), 8.42 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H).

B. 5-胺基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苄腈, **5b**



【0136】 將 5-硝-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苄腈(**5a**) (140 mg, 0.651 mmol)溶解於 THF (8 mL)中，在其中加入 Fe(0) (363.36 mg, 6.507 mmol)、NH₄Cl (348.04 mg, 6.507 mmol)及水(8 mL)。將該反應混合物於 80℃攪拌 4 小時。將該反應混合物透過矽藻土墊過濾，並將該墊用乙酸乙酯(20 mL × 3)洗滌。加入水(50 mL)並將有機層分離，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液濃縮至乾以得出呈黃色固體之粗化合物 **5b** (140 mg)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。LCMS (ESI) *m/z* M+1: 186.1.

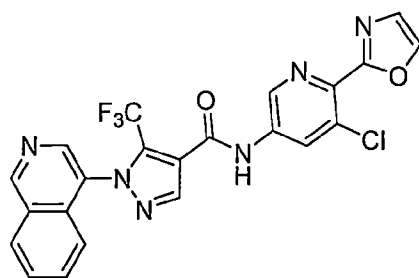
C. *N*-(3-氰基-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異噁啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 59**



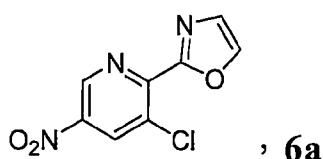
【0137】 將 5-胺基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苺腈(**5b**) (67.03 mg, 0.21 mmol)、1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**4c**) (66.95 mg, 0.315 mmol)、及吡啶(74.84 mg, 0.946 mmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)中，並在該混合物中加入 POCl₃ (48.36 mg, 0.315 mmol)。將該混合物於 25°C 攪拌 16 小時。加入飽和的 NH₄Cl 水溶液(20 mL)並將該混合物用二氯甲烷(20 mL × 2)萃取。將合併的有機萃取物用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出黃色油狀物。將該油狀物藉由快速管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯為 100:0 至 40/60）純化以得出呈白色固體之化合物 **59** (38 mg, 36.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.11 (br s, 1H), 9.59 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.38 (br s, 2H), 8.29 - 8.04 (m, 4H), 8.01 - 7.69 (m, 2H), 7.27 (br d, *J*=5.5 Hz, 1H). LCMS (ESI) *m/z* *M*+1: 475.0.

實例 6

N-(5-氯-6-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 50**

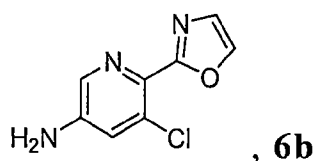


A. 2-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基) 噁唑，**6a**



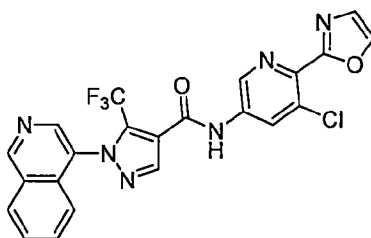
【0138】 將 2,3-二氯-5-硝基吡啶(216 mg, 1.119 mmol)及 2-(三丁基錫烷基)噁唑(400.1 mg, 1.119 mmol)溶解於 DMF (3 mL)中並用 N_2 沖洗。加入 $Pd(PPh_3)_4$ (129 mg, 0.112 mmol)並將該反應物於 $110^\circ C$ 攪拌 16 小時。將合併的反應混合物在減壓下濃縮以得出粗製的黑色油狀物。將該油狀物藉由快速管柱層析法在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯為 100/0 至 70/30)純化以得出呈黃色固體之 2-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)噁唑(**6a**) (150 mg, 59.4%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.49 - 7.55 (m, 1H) 7.93 - 7.99 (m, 1H) 8.66 - 8.72 (m, 1H) 9.40 - 9.47 (m, 1H); LCMS (ESI) m/z $M+1$: 225.9.

B. 5-氯-6-(噁唑-2-基)吡啶-3-胺，**6b**



【0139】 將 2-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)噁唑(6a) (88 mg, 0.39 mmol)、Fe(0) (217.8 mg, 3.90 mmol)、及 NH₄Cl (208.6 mg, 3.90 mmol)加至 THF (5 mL)與水(1 mL)的混合物中。將該反應混合物於 80 °C 攪拌 3 小時。將該反應混合物透過矽藻土墊過濾，並將該墊用乙酸乙酯(20 mL × 3)洗滌。將合併的濾液濃縮至乾以得出粗製的黃色油狀物作為產物。將該粗產物藉由快速管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯為 50/50 至 0/100）純化以得出呈黃色油狀物之 5-氯-6-(噁唑-2-基)吡啶-3-胺(6b) (50 mg, 65.5%)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。

C. N-(5-氯-6-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺，Cpd 50

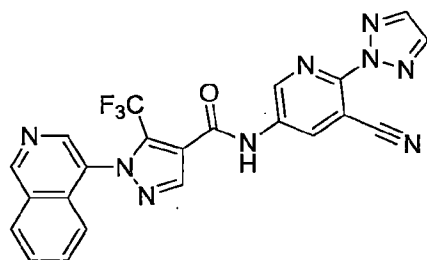


【0140】 將 POCl₃ (78.4 mg, 0.511 mmol)加至 5-氯-6-(噁唑-2-基)吡啶-3-胺(6b) (50 mg, 0.256 mmol)、1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(4c) (62.8 mg, 0.204 mmol)、及吡啶(101 mg, 1.278 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中的混合物中。將該反應混合物於 20 °C 攪拌 16 小時。將水(20 mL)加至該混合物中。將該混合物用二氯甲烷(30 mL)萃取。將有機層在減壓下濃縮以得出粗產物，將其藉由製備型逆

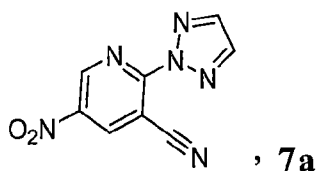
相 HPLC (水(0.05% HCl) : MeCN 為 76%至 46%) 純化並凍乾以得出呈白色固體之 *N*-(5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺 (化合物 **50**) (28 mg, 22.6%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 7.50 (s, 1 H), 7.65 (d, *J*=8.38 Hz, 1 H), 8.11 - 8.21 (m, 2 H), 8.27 (t, *J*=7.20 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.60 - 8.70 (m, 2 H), 8.97 (br s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H); LCMS (ESI) *m/z* *M*+1: 484.9.

實例 7

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 47**



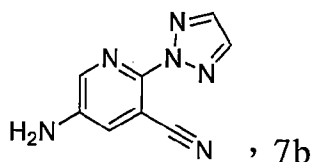
A. 5-硝-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼甲腈, **7a**



【0141】 將 2-氯-5-硝基菸鹼甲腈(600 mg, 3.27 mmol)、1,2,3-三唑(270 mg, 3.92 mmol)及 K₂CO₃ (1.35 g, 9.8 mmol)於 CH₃CN (10 mL)

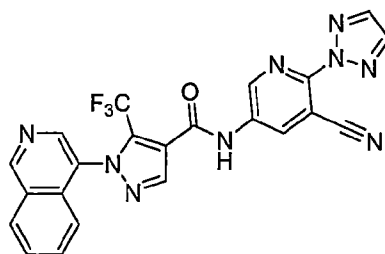
中的混合物於 30°C 攪拌 2 小時。藉由過濾收集黃色固體並用乙酸乙酯 (100 mL) 洗滌。將濾液在減壓下濃縮以得出粗產物，將其用二氯甲烷 (10 mL) 洗滌。將該固體在減壓下乾燥以得出呈白色固體之 5-硝-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼甲腈(**7a**) (0.4 g, 56.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.44 (s, 2 H), 9.43 (d, *J*=2.35 Hz, 1 H), 9.59 (d, *J*=2.35 Hz, 1 H).

B. 5-胺基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼甲腈，**7b**



【0142】 將 5-硝-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼甲腈(**7a**) (353 mg 1.6 mmol)、Fe(0) (456 mg, 8.2 mmol)、及 NH₄Cl (437 mg, 8.2 mmol) 於 THF/MeOH/水(4:2:1, 35 mL)中的溶液於 60°C 攪拌 1 小時。過濾該反應混合物並將濾液在減壓下濃縮以得出呈黃色油狀物之粗產物。將水(20 mL)加至該黃色油狀物中。將該混合物用乙酸乙酯(30 × 3 mL)萃取，用 MgSO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出呈白色固體之 5-胺基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼甲腈(**7b**) (200 mg, 65.7%)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 7.46 (d, *J*=3.09 Hz, 1 H), 8.00 (s, 2 H), 8.10 (d, *J*=3.09 Hz, 1 H).

C. *N*-(5-氟基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異噁啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 47**

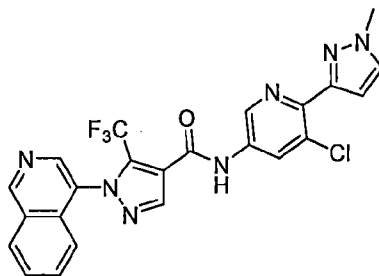


【0143】 將 POCl_3 (82.36 mg, 0.537 mmol) 加至 5-胺基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼甲腈(**7b**) (50 mg, 0.269 mmol)、1-(異噁啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**4c**) (66 mg, 0.215 mmol)、及吡啶 (106 mg, 1.343 mmol) 於二氯甲烷(5 mL)中的混合物中，並將該混合物於 20°C 攪拌 2 小時。加入水(20 mL)並將該混合物用二氯甲烷(30 mL)萃取。將有機層在減壓下濃縮以得出粗產物。將該粗產物藉由製備型高效液相層析術 (水(0.05% HCl) : MeCN 為 84:16 至 66:44) 純化。收集純流份，在減壓下濃縮有機溶劑並將該混合物冷凍乾燥至乾以得出呈黃色固體之化合物 **47** (29 mg, 22.7%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.51 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 7.97 - 8.03 (m, 1 H), 8.07 - 8.16 (m, 3 H), 8.47 - 8.51 (m, 2 H), 8.85 (s, 1 H), 8.91 (d, $J=2.43$ Hz, 1 H), 9.08 (br s, 1 H), 9.75 (s, 1 H); LCMS (ESI) m/z $M+1$: 476.0.

實例 8

N-(5-氟基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(異噁啉-4-基)-5-(三氟

(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺，Cpd 52

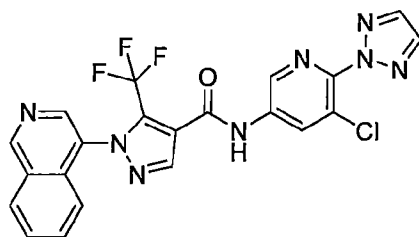


【0145】 在 1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧酸乙酯 (**4b**) (106.95 mg, 0.335 mmol)、5-氯-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)吡啶-3-胺(**8a**) (70 mg, 0.335 mmol)及吡啶(132.69 mg, 1.677 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中的溶液中滴加入 POCl₃ (102.88 mg, 0.671 mmol)。將該反應混合物於 20°C 攪拌 1 小時。加入飽和的 NaHCO₃ 水溶液(20 mL)並將該混合物用二氯甲烷(20 mL × 2)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌並用 Na₂SO₄ 乾燥。過濾該混合物並將濾液在減壓下濃縮以得出呈黃色油狀物之粗產物。將該粗產物藉由快速管柱層析法在矽膠上(二氯甲烷: MeOH = 100:0 至 80:20)純化以得出殘餘物，將其進一步藉由製備型逆相 HPLC 純化。收集純流份，在減壓下濃縮有機溶劑並將該混合物冷凍乾燥至乾以得出呈黃色固體之 *N*-(5-氯-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺 (化合物 **52**) (45 mg, 26.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.03 (br s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.83 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m,

1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.77 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z $M+1$: 497.9.

實例 9

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異噁嗪-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 32**

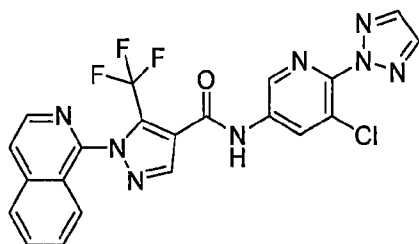


【0146】 向裝有攪拌棒的 20 mL 小瓶中加入 1-(異噁嗪-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**4b**) (67 mg, 0.2 mmol)、5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (39.9 mg, 0.204 mmol)、及 THF (0.67 mL, 0.3 M, 0.201 mmol)。將所得溶液在室溫下一次用 1.01 M KOtBu/THF (0.32 mL, 1.01 M, 0.323 mmol)處理然後攪拌 25 分鐘。接著將該反應物分配在 5 M NH₄Cl (1 mL)與乙酸乙酯(2 mL)之間，將有機層用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液濃縮至乾以得出米色泡沫(78 mg)。將該泡沫藉由快速管柱層析法在 12 g Silicycle HP 管柱 (10 至 100% EtOAc 於庚烷中，超過 25 CV，然後是等度 EtOAc) 上純化以得出呈泡沫之化合物 **32** (27.4 mg, 28%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.45 (s, 1H), 8.80 (d, $J=2.53$ Hz, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.49-8.59

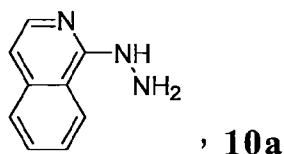
(m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (dd, $J=1.52, 7.07$ Hz, 1H), 7.92-8.00 (m, 2H), 7.71-7.83 (m, 2H); MS m/e 485.0 (M+H).

實例 10

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 57**

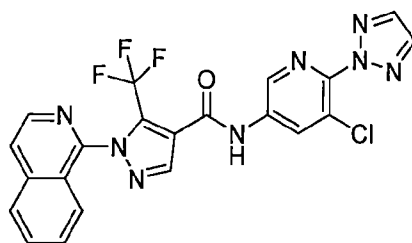


A. 1-胼基異喹啉，**10a**



【0147】 在裝有攪拌棒的 2 至 5 mL Biotage 微波小瓶中於室溫加入 1-氯基異喹啉(341.8 mg, 2.089 mmol)及胼(0.66 mL, 1.021 g/mL, 21.028 mmol)，將該小瓶用氬氣(4x)抽真空/沖洗並將該反應物於 150 °C 攪拌 20 分鐘。使所得之深黃色均勻溶液冷卻至室溫，此時會形成沉澱。將其溶解於 3:1 水/CH₃CN 混合物(2 mL)中並藉由過濾收集固體。將黃色濾餅用水(2 mL × 3)洗滌然後溶解於 DCM (6 mL)中。將該 DCM 混合物用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液濃縮以得出呈黃色固體之化合物 **10a** (189 mg, 57%)。

B. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異噁啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 57**

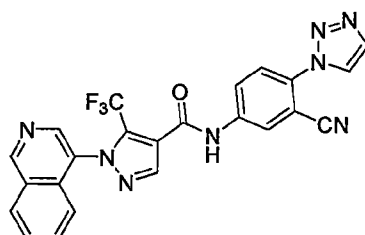


【0148】 在裝有攪拌棒的 4 mL 小瓶中裝入 1-胼基異噁啉(**10a**) (45.5 mg, 0.286 mmol)、THF (0.41 mL, 0.7 M, 0.287 mmol)、及 0.5 M 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**)/THF (0.57 mL, 0.5 M, 0.285 mmol)，將該反應物於室溫攪拌 10 分鐘，然後於 70℃ 攪拌 90 分鐘。接著向該反應物中加入硫酸鈣(183 mg, 1.34 mmol)並於 70℃ 攪拌 10 分鐘。接著將該反應物冷卻至室溫，在室溫下一次用 5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (56.6 mg, 0.288 mmol)及 1.01 M KOtBu/THF (0.42 mL, 1.01 M, 0.424 mmol)處理，並將所得之黑色反應物在室溫下攪拌 30 分鐘。接著將該黑色反應物分配在 5 M NH₄Cl (1 mL)與乙酸乙酯(1 mL)之間，並將有機層用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由快速管柱層析法 (50 至 100% EtOAc 於庚烷中，超過 10 CV，接著是等度的 1:1 丙酮/庚烷) 純化以得出化合物 **57** (21.3 mg, 15%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.77 (d, *J*=2.02 Hz, 1H), 8.50-8.53 (m, 2H), 8.26 (s,

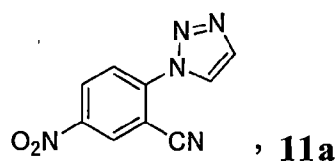
1H), 7.91-8.02 (m, 4H), 7.83 (ddd, $J=2.78, 5.56, 8.34$ Hz, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H); MS m/e 485.1 (M+H).

實例 11

N-(3-氰基-4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 62**



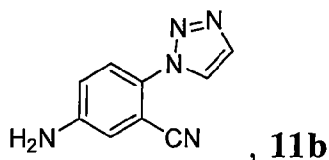
A. 5-硝-2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苄腈，**11a**



【0149】 將 2-氟-5-硝苯甲腈(500 mg, 3.01 mmol)、三唑(228.7 mg, 3.31 mmol)及 K_2CO_3 (832.0 mg, 6.02 mmol)加至 THF (10 mL)中並於 25°C 攪拌 16 小時。過濾該反應混合物並將殘餘物用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)洗滌。將合併之有機層在減壓下濃縮以得出粗製的黃色固體。將該粗製固體藉由快速管柱層析法在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯為 100:0 至 50:50)純化以得出呈黃色固體之 5-硝-2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苄腈(**11a**) (500 mg, 77.2%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.74

(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J=2.4, 9.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=0.9$ Hz, 1H).

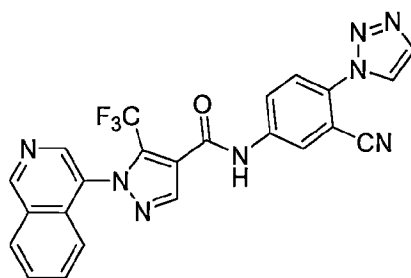
B. 5-胺基-2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苄腈，**11b**



【0150】 將 5-硝-2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苄腈(**11a**) (500 mg, 2.32 mmol)溶解於 THF (10 mL)中，在其中加入 Fe(0) (1297.7 mg, 23.24 mmol)、NH₄Cl (1243.0 mg, 23.24 mmol)及水(10 mL)。將該反應混合物於 80℃攪拌 4 小時。將該反應混合物透過矽藻土墊過濾，並將該墊用乙酸乙酯(20 mL × 3)洗滌。加入水(30 mL)並將有機層分離，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液濃縮至乾以得出粗製的呈黃色固體之 5-胺基-2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苄腈(**11b**) (460 mg, 104.4%，粗製的)。

LCMS (ESI) m/z $M+1$: 185.9.

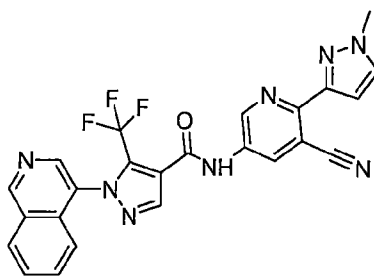
C. *N*-(3-氰基-4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 62**



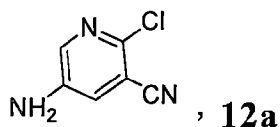
【0151】 將 1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧酸(**4c**) (75.1 mg, 0.23 mmol)、5-胺基-2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苻腈(**11b**) (66.4 mg, 0.35 mmol)、及吡啶(83.1 mg, 1.05 mmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)中並加入 POCl₃ (53.7 mg, 0.35 mmol)。該混合物於 25°C 攪拌 16 小時。加入飽和的 NH₄Cl 水溶液(20 mL)並將該混合物用二氯甲烷(20 mL × 2)萃取。將合併的有機層用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗製的黃色油狀物。將該粗製的油狀物藉由逆相 HPLC (A：水(0.05% HCl)，B：MeCN，則：A (62%)及 B (38%)在最後：A(32%)及 B (68%)) 純化。收集純流份，在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈白色固體之化合物 **62** (35 mg, 29%)。LCMS (ESI) *m/z* *M*+1: 185.9；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.48 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.77 (br d, *J*=4.0 Hz, 2H), 8.53 (br d, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.43 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.31 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.35 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H).

實例 12

N-(5-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺，**Cpd 78**

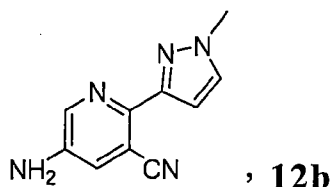


A. 5-胺基-2-氯基菸鹼甲腈，**12a**



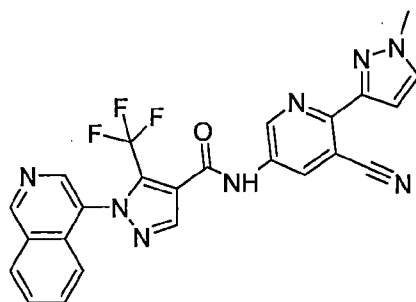
【0152】 將 2-氯-5-硝基菸鹼甲腈(500 mg, 2.72 mmol)溶解於 THF (10 mL)中，在其中加入 Fe (0) (1521.2 mg, 27.24 mmol)、NH₄Cl (1457.1 mg, 27.24 mmol)及水(10 mL)。將該反應混合物於 80 °C 攪拌 4 小時。將該反應混合物透過矽藻土墊過濾，並將該墊用乙酸乙酯(20 mL × 3)洗滌。加入水(50 mL)並將有機層分離，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液濃縮至乾以得出粗製的黃色固體。將該粗製固體藉由快速管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯為 100/0 至 80/20）純化以得出呈黃色固體之 5-胺基-2-氯基菸鹼甲腈(**12a**) (270 mg, 64.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.73 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.96 (br s, 2H).

B. 5-胺基-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)菸鹼甲腈，**12b**



【0153】 將 5-胺基-2-氯基菸鹼甲腈(**12a**) (100 mg, 0.65 mmol)、1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑(135.5 mg, 0.65 mmol)及 Na₂CO₃ (138.0 mg, 1.30 mmol)加至二噁烷/水混合物(9:1, 6 mL)中並將該反應物用 N₂ 沖洗。加入 Pd(dppf)Cl₂ (47.6, 0.065 mmol)並將該反應物於 100℃ 攪拌 16 小時。將該反應混合物濃縮至乾以得出粗製的黑色油狀物。將該粗製的油狀物藉由快速管柱層析法在矽膠上(二氯甲烷/ MeOH 為 100/0 至 90/10)純化以得出呈黑色固體之 5-胺基-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)菸鹼甲腈(**12b**) (100 mg, 51.3%)。LCMS (ESI) *m/z* *M*+1: 200.1.

C. *N*-(5-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 78**

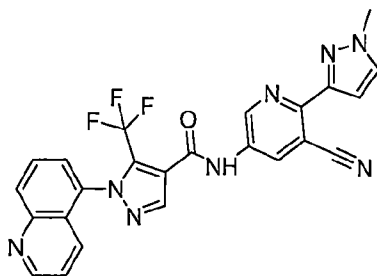


【0154】 將 1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**4c**) (70 mg, 0.22 mmol)、5-胺基-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)菸鹼甲腈(**12b**)

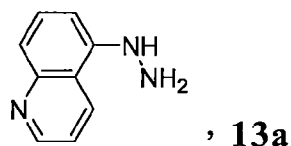
(97.8 mg, 0.33 mmol)、及吡啶(74.5 mg, 0.98 mmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)中並加入 POCl₃ (50.0 mg, 0.32 mmol)。將該混合物於 25℃ 攪拌 16 小時。加入飽和的 NaHCO₃ 水溶液(20 mL)並將該混合物用二氯甲烷(20 mL × 2)萃取。將合併的有機層用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗製的黃色油狀物。將該油狀物藉由逆相 HPLC (A : 水(0.05% HCl), B : MeCN ; 則 : A/B 為 75%/25%至 48%/52%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈黃色固體之化合物 **78** (50 mg, 46%)。LCMS (ESI) *m/z* *M*+1: 489.0.¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.33 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.13 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (br s, 2H), 8.39 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.29 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

實例 13

N-(5-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 89**

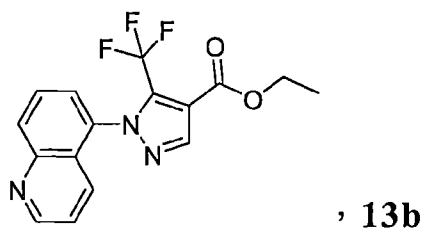


A. 5-胍基喹啉，**13a**



【0155】 在攪拌的異喹啉-4-胺(3.5 g, 24.28 mmol)於 HCl (35 mL, 5 N)中的 0℃ 溶液中加入亞硝酸鈉(NaNO_2 , 2.51 g, 36.42 mmol)於水中的 0℃ 溶液。將該反應混合物於 0℃ 攪拌 30 分鐘並滴加入氯化錫(II)二水合物($\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 13.695 g, 60.69 mmol)溶於濃鹽酸(6.5 mL)中的溶液。將該混合物在室溫下攪拌 2 小時。將該混合物用 20% 氫氧化鈉水溶液調整至 pH 12 至 pH 14。將該混合物用乙酸乙酯(200 mL $\times$ 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(300 mL)洗滌。將有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮。將所得粗產物藉由快速層析法(石油醚/乙酸乙酯=100:0 至乙酸乙酯/甲醇=90:10)純化以得出呈棕色固體之化合物 **13a** (1.5 g, 39%)。

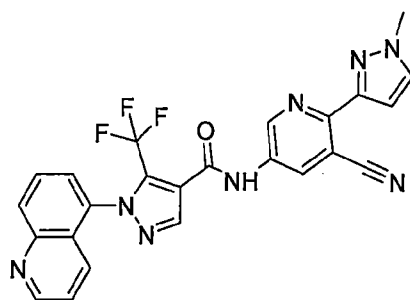
B. 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯，**13b**



【0156】 將 5-胼基喹啉(**13a**) (1.5 g, 9.42 mmol)及 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (2.716 g, 11.31 mmol)於 EtOH (40 mL)中的溶液於 80℃ 攪拌 16 小時。將所得溶液冷卻至室溫並在減

壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯為 100:0 至 70:30）純化以得出呈黃色固體之粗化合物 **13b** (2.56 g, 80.9%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 336.4. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.34 - 1.47 (m, 3 H), 4.36 - 4.48 (m, 2 H), 7.41 - 7.50 (m, 1 H), 7.55 - 7.67 (m, 2 H), 7.77 - 7.86 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.29 - 8.38 (m, 1 H), 8.96 - 9.06 (m, 1 H).

C. *N*-(5-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 89**



【0157】 將 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**3b**) (102.2 mg, 0.33 mmol)、5-胺基-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)菸鹼甲腈(**12b**) (150 mg, 0.50 mmol)、及吡啶(118.47 mg, 1.50 mmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)中並加入 POCl_3 (76.496 mg, 0.499 mmol)。將該混合物於 25°C 攪拌 16 小時。加入飽和的 NaHCO_3 水溶液(20 mL)並將該混合物用二氯甲烷(20 mL $\times$ 2)萃取。將合併的有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗製的黃色油狀物。將該油狀物藉由逆相 HPLC (A: 水(0.05% HCl), B: MeCN ; 則: A/B 為 75%/25% 至 45%/55%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈

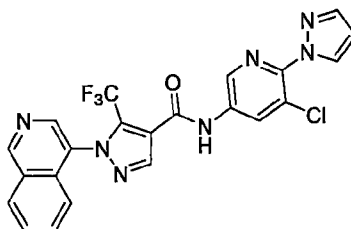
黃色固體之化合物 **89** (85 mg, 52%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 489.1 ;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.42 (s, 1H), 9.14 (dd, $J=2.4, 11.9$ Hz, 2H), 8.74 - 8.61 (m, 2H), 8.39 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.86 - 7.73 (m, 3H), 6.84 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

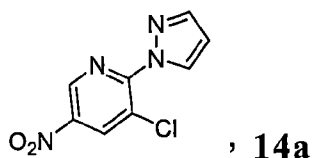
實例 14

N-(5-氯-6-(1*H*-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-

1*H*-吡啶-4-羧醯胺，**Cpd 46**



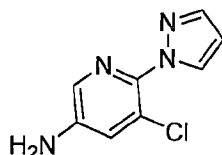
A. 3-氯-5-硝-2-(1*H*-吡啶-1-基)吡啶，**14a**



【0158】 將 2,3-二氯-5-硝基吡啶(1 g, 5.18 mmol)、吡啶(529 mg, 7.77 mmol)、及 Cs_2CO_3 (5.06 g, 15.50 mmol)加至 DMF (15 mL)中並於 20℃攪拌 16 小時。過濾該反應混合物並將濾液在減壓下濃縮以得出粗製的黃色油狀物。將該黃色油狀物藉由管柱層析法在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯=1:0 至石油醚/乙酸乙酯=10:1)純化以得出呈黃色固體之化合物 **14a** (511 mg, 43.907%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 224.8 ; ^1H

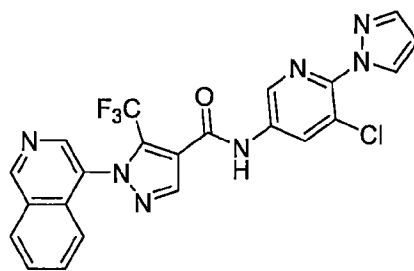
NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.57 (d, J =1.76 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.37 - 8.46 (m, 1 H), 8.42 (d, J =2.65 Hz, 1 H), 8.71 (d, J =2.21 Hz, 1 H), 9.21 (d, J =2.21 Hz, 1 H).

B. 5-氯-6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-胺，**14b**



【0159】 將 3-氯-5-硝-2-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶(**14a**) (500 mg, 2.26 mmol)加至 Fe (0) (621.6 mg, 11.13 mmol)、NH₄Cl (595.4 mg, 11.13 mmol) (於 MeOH (10 mL)中)、水(5 mL)、與 THF (20 mL)的混合物中。將該反應物於 60°C 攪拌 1 小時。將該反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗製的黃色油狀物。將該粗製的油狀物藉由管柱層析法在矽膠上 (石油醚/乙酸乙酯=1:0 至石油醚/乙酸乙酯=0:1) 純化以得出呈黃色固體之化合物 **14b** (300 mg, 69.2%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.44 (s, 1 H), 7.15 (d, J =2.35 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.85 - 7.91 (m, 2 H).

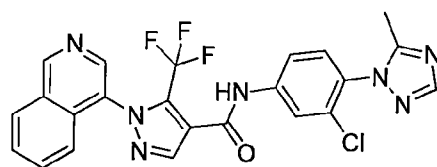
C. *N*-(5-氯-6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 46**



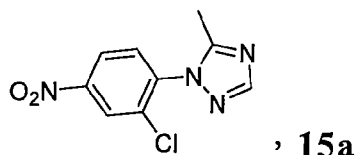
【0160】 將 POCl_3 (78.8 mg, 0.514 mmol) 加至 5-氯-6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-胺(**14b**)(50 mg, 0.26 mmol)、1-(異噁啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**4c**) (63.1 mg, 0.21 mmol)、及吡啶(101.6 mg, 1.3 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中的混合物中。將該反應混合物於 20℃ 攪拌 16 小時。將水(20 mL)加至該混合物中。將該混合物用二氯甲烷(30 mL)萃取。將有機層在減壓下濃縮以得出粗產物，將其藉由逆相 HPLC (A：水(0.05% HCl)，B：MeCN；則：A/B 為 57%/43%至 27%/73%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈灰白色固體之化合物 **46** (55 mg, 44%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 483.9； ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 6.57 (t, $J=2.09$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J=8.60$ Hz, 1 H), 7.78 - 7.95 (m, 3 H), 8.16 (d, $J=2.43$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J=8.16$ Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.61 - 8.66 (m, 2 H), 8.77 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H).

實例 15

N-(3-氯-4-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異噁啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 51**

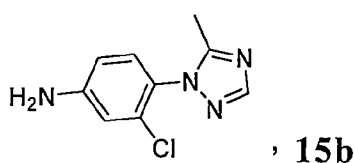


A. 1-(2-氯-4-硝苯基)-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑，**15a**



【0161】 將 2-氯-1-氟-4-硝苯(1.6 g, 9.11 mmol)、5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑(1.14 g, 13.7 mmol)及 Cs₂CO₃ (8.9 g, 27.3 mmol)加至 DMF (15 mL)中。將該混合物於 20℃ 攪拌 16 小時。將該反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗製的黃色油狀物。將該粗製的油狀物藉由管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯=7:3 至石油醚/乙酸乙酯=3:7）純化以得出呈黃色固體之化合物 **15a** (1.5 g, 69%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.38 - 2.56 (m, 1 H), 2.39 - 2.44 (m, 1 H), 2.51 (s, 2 H), 7.60 - 7.67 (m, 1 H), 7.90 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.23 - 8.33 (m, 1 H), 8.43 - 8.50 (m, 1 H), 8.69 (s, 1 H).

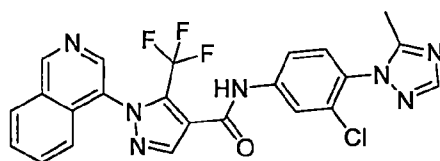
B. 3-氯-4-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯胺，**15b**



【0162】 將 1-(2-氯-4-硝苯基)-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑(**15a**) (1500 mg, 2.26 mmol)加至 Fe (0) (877 mg, 15.71 mmol)、NH₄Cl (840 mg,

15.71 mmol) (於 MeOH (10 mL)中)、水(5 mL)、與 THF (20 mL)的混合物中。將該反應物於 60°C 攪拌 1 小時。將該反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗製的黃色油狀物。將該粗製的油狀物藉由管柱層析法在矽膠上 (石油醚/乙酸乙酯=1:1 至石油醚/乙酸乙酯=0:1) 純化以得出呈黃色固體之化合物 **15b** (1200 mg, 91.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.90 (s, 3 H), 6.52 - 6.61 (m, 1 H), 6.69 - 6.77 (m, 1 H), 7.06 (d, J=8.61 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.61 Hz, 1H), 7.87 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H).

C. *N*-(3-氯-4-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異噁啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 51**

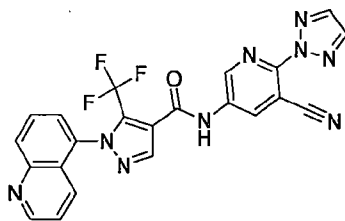


【0163】 將 POCl₃ (110.23 mg, 0.719 mmol)加至 3-氯-4-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯胺(**15b**) (150 mg, 0.36 mmol)、1-(異噁啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**4c**) (88.3 mg, 0.29 mmol)、及吡啶 (142.2 mg, 1.8 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中的混合物中。將該反應混合物於 20°C 攪拌 16 小時。將水(20 mL)加至該混合物中。將該混合物用二氯甲烷(30 mL)萃取。將有機層在減壓下濃縮以得出粗產物, 將其藉由逆相 HPLC (A : 水(0.05% HCl), B : MeCN ; 則 : A/B 為 62%/38%至 32%/68%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾

以得出呈灰白色固體之化合物 **51** (31 mg, 17%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 497.9; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 2.50 (s, 3 H), 7.48 (d, $J=8.38$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 7.84 (dd, $J=8.60$, 2.20 Hz, 1 H), 7.92 - 7.98 (m, 1H), 8.00 - 8.06 (m, 1 H), 8.22 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H), 8.39 - 8.48 (m, 2 H), 8.67 (br s, 1 H), 8.82 (br s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 9.53 - 9.91 (m, 1 H), 9.72 (br s, 1 H).

實例 16

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 83**

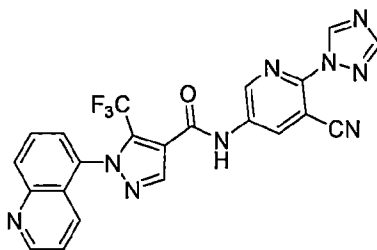


【0164】 將 POCl_3 (49.4 mg, 0.32 mmol) 加至 5-胺基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼甲腈(**7b**) (30 mg, 0.161 mmol)、1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**3b**) (49.5 mg, 0.16 mmol)、及吡啶(63.7 mg, 0.81 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。將該反應混合物於 20°C 攪拌 2 小時。將水(20 mL)加至該混合物中。將該混合物用二氯甲烷(30 mL)萃取。將有機層在減壓下濃縮以得出粗產物，將其藉由逆相 HPLC (A: 水(0.05% HCl), B: MeCN; 則: A/B 為 67%/33% 至 37%/63%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈白

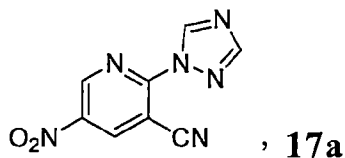
色固體之化合物 **83** (33 mg, 42%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 475.9. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.07 - 8.21 (m, 4 H), 8.32 (t, $J=8.03$ Hz, 1 H), 8.48 - 8.57 (m, 3 H), 8.94 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H), 9.10 - 9.18 (m, 1 H), 9.35 (d, $J=4.02$ Hz, 1 H).

實例 17

N-(5-氟基-6-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 86**



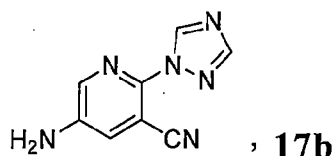
A. 5-硝-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)菸鹼甲腈, **17a**



【0165】 將 K_2CO_3 (564.7 mg, 4.09 mmol) 加至 2-氯-5-硝基菸鹼甲腈 (250 mg, 1.36 mmol)、1,2,4-三唑 (141.1 mg, 2.04 mmol) 於 MeCN (5 mL) 中的溶液中。將該反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗製的黃色油狀物。將該粗製的油狀物藉由管柱層析法在矽膠上 (石油醚/乙酸乙酯=10:1 至石油醚/乙酸乙酯=1:2) 純化以得出呈黃色固體之化合物 **17a** (200 mg, 67.9%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

ppm 8.31 (s, 1 H), 9.02 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 9.48 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H).

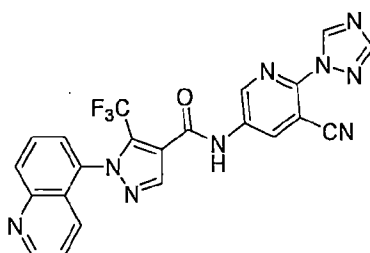
B. 5-胺基-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)菸鹼甲腈，**17b**



【0166】 將 5-硝-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)菸鹼甲腈(**17a**) (100 mg, 0.46 mmol)加至 Fe(0) (206.7 mg, 3.7 mmol)、NH₄Cl (198.0 mg, 3.70 mmol) (於 THF (4 mL)中)、與水(1 mL)的混合物中。將該反應物於 60°C 攪拌 1 小時。將該反應混合物透過矽藻土墊過濾並將該墊用乙酸乙酯(20 mL × 3)洗滌。將合併的濾液濃縮至乾以得出粗製的黃色固體。將該粗製固體藉由快速管柱層析法在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯為 50/50 至 0/100)純化以得出呈黃色固體之化合物 **17b** (55 mg, 64%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.08 - 4.17 (m, 2 H), 7.35 - 7.42 (m, 1 H), 7.39 (d, $J=2.65$ Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H).

C. *N*-(5-氟基-6-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺，**Cpd 86**

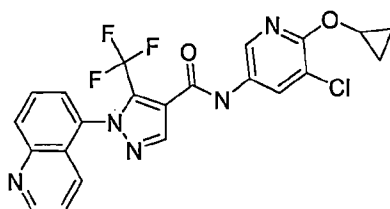


【0167】 將 POCl_3 (82.4 mg, 0.54 mmol) 加至 5-胺基-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)菸鹼甲腈(**17b**) (50 mg, 0.269 mmol)、1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**3b**) (82.5 mg, 0.27 mmol)、及吡啶 (106.2 mg, 1.34 mmol) 於二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。將該反應混合物於 20℃ 攪拌 2 小時。將水(20 mL)加至該混合物中。將該混合物用二氯甲烷(30 mL)萃取。將有機層在減壓下濃縮以得出粗產物，將其藉由逆相 HPLC (A：水(0.05% HCl)，B：MeCN；則：A/B 為 65%/35%至 35%/65%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈白色固體之化合物 **86** (84 mg, 66%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 475.9； ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.16 - 8.24 (m, 2 H), 8.31 - 8.39 (m, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 8.55 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 8.64 (d, $J=8.60$ Hz, 1 H), 8.88 (d, $J=2.43$ Hz, 1 H), 9.09 (d, $J=2.65$ Hz, 1 H), 9.35 - 9.43 (m, 2 H).

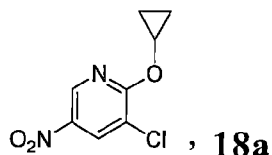
實例 18

N-(5-氯-6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-

4-羧醯胺，**Cpd 79**

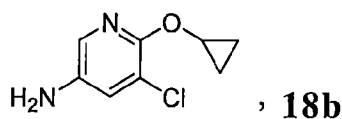


A. 3-氯-2-環丙氧基-5-硝基吡啶，**18a**



【0168】 在室溫下將環丙醇(4.304 g, 74.10 mmol)緩慢加至 NaH (4.042 g, 101.0 mmol)於 THF (30 mL)中的混合物中。將該混合物於 40°C 攪拌 1 小時。將於 THF (20 mL)中的 2,3-二氯-5-硝基吡啶於 0°C 加至該混合物中。將該混合物在室溫下攪拌 1 小時。將該反應混合物用水(50 mL)淬熄終止反應。將該混合物用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。將有機層用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯為 100/0 至 90/10）純化以得出呈黃色固體之 3-氯-2-環丙氧基-5-硝基吡啶(**18a**) (9 g, 53%)。

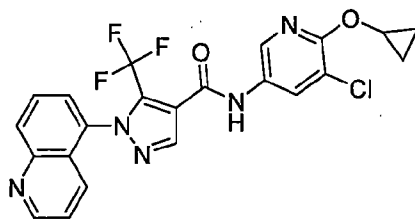
B. 5-氯-6-環丙氧基吡啶-3-胺，**18b**



【0169】 將 3-氯-2-環丙氧基-5-硝基吡啶(**18a**) (18 g, 76.79 mmol)溶解於 MeOH/THF/水(2:4:1, 100 mL)的混合物中。加入 Fe(0) (21.47 g, 384 mmol)及 NH₄Cl (20.54 g, 384 mmol)。將該反應混合物於 60°C 攪拌 2 小時。在該混合物中加入乙酸乙酯(200 mL)。藉由過濾除去沈澱物。將該沈澱物用乙酸乙酯(100 mL)洗滌並將濾液在減壓下

濃縮。將 10% NaHCO₃ 溶液(100 mL)加至該混合物中並將該混合物用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。將有機部分用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗製的黃色油狀物。將該粗產物藉由管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯=10:1 至石油醚/乙酸乙酯=1:2）純化以得出呈黃色油狀物之化合物 **18b** (12 g, 78.3%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.78 (d, J=4.52 Hz, 4 H), 3.43 (br. s., 2 H), 4.22 (quin, J=4.58 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=2.76 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=2.51 Hz, 1 H).

C. *N*-(5-氯-6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 79**

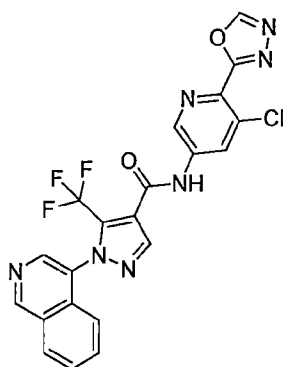


【0170】 將 HATU (111.6 mg, 0.294 mmol)加至 5-氯-6-環丙氧基吡啶-3-胺(**18b**) (58.7 mg, 0.29 mmol)、1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**3b**) (75.1 mg, 0.245 mmol)及 DIEA (94.85 mg, 0.73 mmol)於 DMF (3 mL)中的混合物中。將該混合物在室溫下攪拌 2 小時。將水(10 mL)加至該混合物中並將該混合物用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。將有機層分離，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液濃縮至乾以得出粗製的黃色固體。將該粗製的固體藉由管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯=10:1 至石油醚/乙酸乙酯=0:1）純化以得出呈白色固體之化

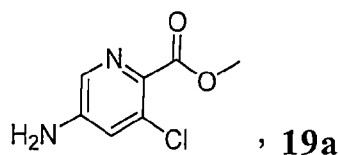
合物 **79** (90 mg, 76%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 473.9. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.73 (br s, 2 H), 0.77 - 0.83 (m, 2 H), 4.33 (dt, $J=6.21, 3.04$ Hz, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 1 H), 7.87 - 7.93 (m, 1 H), 7.95 - 8.00 (m, 1 H), 8.29 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H), 8.45 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 9.06 (dd, $J=4.39, 1.38$ Hz, 1 H), 10.80 (s, 1 H).

實例 19

N-(5-氯-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 69**



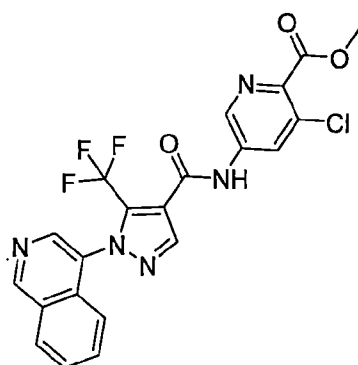
A. 5-胺基-3-氯基吡啶甲酸甲酯，**19a**



【0171】 將攪拌的 5-胺基-2-溴-3-氯吡啶 (800 mg, 3.856 mmol)、dppf (213.8 mg, 0.386 mmol) 及 NEt_3 (1.17 g, 11.6 mmol) 於 MeOH (4 mL) 及甲苯 (20 mL) 中的溶液於 70°C (35 psi) 羰基化，使用

$\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (314.9 mg, 0.386 mmol)作為催化劑反應 16 小時。吸收 CO (1 當量) 後，藉由過濾除去該催化劑，並將濾液濃縮以得出粗產物。將該粗產物藉由快速管柱層析法在矽膠上 (石油醚/乙酸乙酯為 100/0 至 70/30) 純化以得出呈紅色固體之 5-胺基-3-氯基吡啶甲酸甲酯(**19a**) (400 mg, 56%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.95 (s, 3 H), 4.20 (br s, 2 H), 7.02 (d, $J=2.43$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=2.43$ Hz, 1 H).

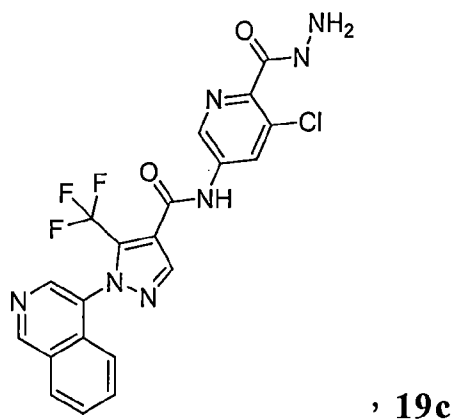
B. 3-氯-5-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯，**19b**



【0172】 在 5-胺基-3-氯基吡啶甲酸甲酯(**19a**) (270 mg, 1.45 mmol)、1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**4c**) (387.9 mg, 1.206 mmol)及吡啶(388 μL , 4.82 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中的溶液中滴加入 POCl_3 (221 μL , 2.41 mmol)。將該反應混合物於 20°C 攪拌 1 小時。加入飽和的 NaHCO_3 水溶液(20 mL)並將該混合物用二氯甲烷(20 mL $\times$ 2)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌並用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗製的黃色油狀物。將該粗產物藉由

管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯=10:1 至石油醚/乙酸乙酯=0:1）純化以得出呈黃色固體之 3-氯-5-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯(**19b**) (190 mg, 33%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 475.9.

C. *N*-(5-氯-6-(肼羰基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**19c**



【0173】 在 3-氯-5-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯(**19b**) (170 mg, 0.36 mmol)於 EtOH (5 mL)中的溶液中在室溫下加入 85% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 mL)。將該混合物加熱至 80°C 並攪拌 4 小時。在減壓下濃縮該溶劑以得出紅色固體。將該紅色固體用石油醚(5 mL)與乙酸乙酯(1 mL)的混合物洗滌以得出呈紅色固體之化合物 **19c** (160 mg, 83%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 476.0.

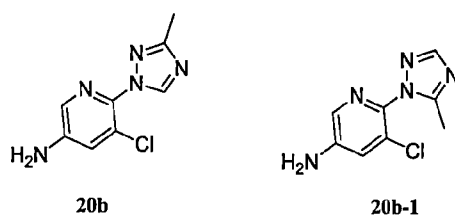
D. *N*-(5-氯-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 69**

實例 20

及

232

B. 5-氯-6-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-胺(**20b**)及 5-氯-6-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-胺(**20b-1**)

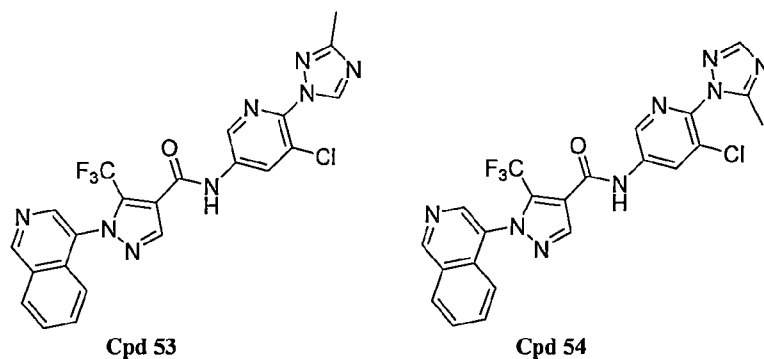


【0176】 將 3-氯-2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基吡啶(**20a**)與 3-氯-2-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基吡啶(**20a-1**) (780 mg, 1.63 mmol)的混合物溶解於 MeOH (20 mL)中，並加入 Zn (0) (1.058 g, 16.28 mmol)及 NH₄Cl (20 mL)水溶液。將該反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。將該反應混合物透過矽藻土墊過濾並將該墊用乙酸乙酯 (20 mL × 3)洗滌。加入水(50 mL)並將有機層分離，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液濃縮至乾以得出粗製的呈黃色固體之化合物 **20b** 與 **20b-1** (400 mg, 59%)之混合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 2.43 (s, 3 H), 2.85 (d, *J*=0.66 Hz, 1 H), 2.99 (s, 1 H), 7.21 - 7.23 (m, 1 H), 7.82 (d, *J*=2.65 Hz, 1 H), 7.86 (dd, *J*=4.85, 2.43 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.61 - 8.65 (m, 1 H), 8.63 (s, 1 H).

C. *N*-(5-氯-6-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 53**

及

N-(5-氯-6-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 54**



【0177】 將化合物 5-氯-6-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-胺 (**20b**)及 5-氯-6-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-胺(**20b-1**) (100 mg, 0.31 mmol)、1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**4c**) (263.0 mg, 0.63 mmol)、與吡啶(62.0 mg, 0.78 mmol)的混合物溶解於二氯甲烷(10 mL)中並加入 POCl₃ (96.2 mg, 0.63 mmol)。將該混合物在室溫下攪拌 2.5 小時。加入飽和的 NH₄Cl 水溶液(20 mL)並將該混合物用二氯甲烷(20 mL × 2)萃取。將合併的有機層用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗製的黃色油狀物。將該粗製的油狀物藉由逆相 HPLC (A : 水(0.05%*HCl*)-CAN, B : MeCN, A/B 為 48%/52%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出化合物 **53** 與 **54** 的混合物(90 mg)。將該混合物藉由超臨界流體層析法 (0.1% NH₃H₂O : MeOH, 流動相 : A : CO₂ B : 0.1%NH₃H₂O : MeOH ; A/B 75/25) 分離。

Cpd 53 : 呈白色固體之 *N*-(5-氯-6-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺(37.8 mg, 24.1%)。LCMS (ESI) *m/z* *M*+1: 498.9.¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

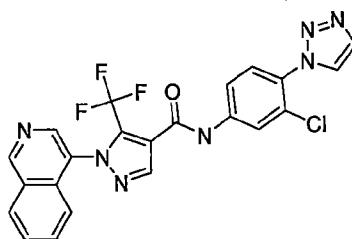
δ ppm 2.34 - 2.40 (m, 3 H), 7.27 - 7.30 (m, 1 H), 7.81 - 7.90 (m, 1 H), 7.90 - 7.97 (m, 1 H), 8.33 - 8.41 (m, 1 H), 8.66 - 8.72 (m, 1 H), 8.74 - 8.82 (m, 2 H), 8.86 - 8.98 (m, 2 H), 9.60 (s, 1 H).

Cpd 54 : 呈白色固體之 *N*-(5-氯-6-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異噁啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺(18.4 mg, 11.7%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 499.0. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

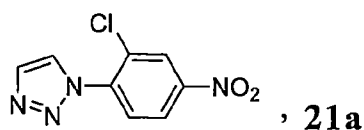
δ ppm 2.34 - 2.37 (m, 3 H), 7.23 - 7.32 (m, 1 H), 7.82 - 7.90 (m, 1 H), 7.91 - 7.98 (m, 1 H), 8.06 - 8.12 (m, 1 H), 8.33 - 8.41 (m, 1 H), 8.59 - 8.64 (m, 1 H), 8.65 - 8.70 (m, 1 H), 8.75 - 8.81 (m, 1 H), 8.85 - 8.90 (m, 1 H), 9.58 - 9.64 (m, 1 H).

實例 21

N-(3-氯-4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(異噁啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 18**

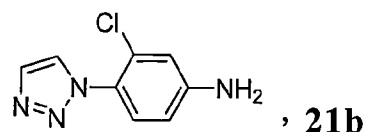


A. 1-(2-氯-4-硝苯基)-1*H*-1,2,3-三唑，**21a**



【0178】 在 3-氯-4-氟硝苯(1.2 g, 6.836 mmol)及 2*H*-1,2,3-三唑(0.567 g, 8.203 mmol)於無水 DMA (5 mL)中的溶液中加入 K₂CO₃ (1.89 g, 13.672 mmol)。將反應混合物在 55°C 下攪拌整夜。將該反應物濃縮以得出呈油狀物之粗產物。將該粗產物藉由快速管柱層析法在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯為 100/0 至 20/80)純化以得出呈黃色固體之 1-(2-氯-4-硝苯基)-1*H*-1,2,3-三唑(**21a**) (400 mg, 26.1%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.92 - 8.00 (m, 2 H), 8.20 (s, 1 H), 8.35 (dd, *J*=8.71, 2.32 Hz, 1 H), 8.51 (d, *J*=2.43 Hz, 1 H)

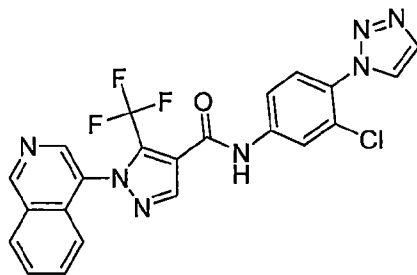
B. 3-氯-4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯胺, **21b**



【0179】 在 1-(2-氯-4-硝苯基)-1*H*-1,2,3-三唑(**21a**) (400 mg, 1.781 mmol)於 MeOH/THF/水(5 mL/10 mL/5 mL)中的溶液中加入 Fe (0) (497 mg, 8.905 mmol)及氯化銨(476 mg, 8.905 mmol)。將該反應混合物於 60°C 攪拌 2 小時。過濾反應物並濃縮有機溶劑。加入水(10 mL)並將該混合物用乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取。將分離的有機層用 MgSO₄ 乾燥, 過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗製的固體。將該粗製固體藉由快速管柱層析法在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯為 100/0 至 0/100)純化以得出呈黃色固體之 3-氯-4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯胺(**21b**) (300 mg, 86.6%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.03 (br.

s., 2 H), 6.66 (dd, $J=8.41, 2.15$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J=14.09$ Hz, 2 H)

C. *N*-(3-氯-4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(異噁啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 18**

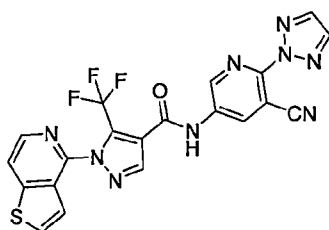


【0180】 在 1-(異噁啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(50 mg, 0.16 mmol)、3-氯-4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯胺(**21b**) (37 mg, 0.19 mmol)及吡啶(63 mg, 0.8 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中的溶液中，將 POCl_3 (49.4 mg, 0.32 mmol)滴加至該混合物中。將該反應混合物於 20℃ 攪拌 1 小時。加入水(5 mL)並將該反應混合物用二氯甲烷(5 mL $\times$ 3)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌並用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗製的黃色油狀物。將該粗製的油狀物藉由逆相 HPLC (A：水 (0.05% 氫氧化銨 v/v)，B：MeCN；則：A/B 為 60%/40% 至 70%/30%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈白色固體之化合物 **18** (30 mg, 39%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 483.9； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.37 (d, $J=8.38$ Hz, 1 H), 7.61 - 7.69 (m, 2 H), 7.75 - 7.85 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H),

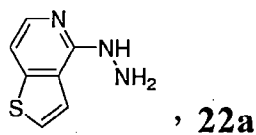
8.03 (s, 1 H), 8.12 - 8.20 (m, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 9.46 (s, 1 H).

實例 22

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 90**

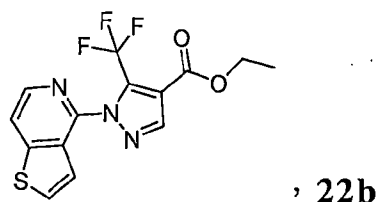


A. 4-肼基噻吩并[3,2-*c*]吡啶，**22a**



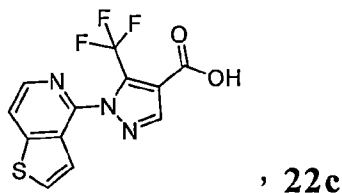
【0181】 將 4-氯基噻吩并[3,2-*c*]吡啶(150 mg, 0.88 mmol)於水合肼(4 mL)中的混合物於 80°C 攪拌 12 小時。將該混合物用二氯甲烷(30 mL × 2)萃取。將有機部分在減壓下濃縮以得出呈黃色固體之粗產物(120 mg, 82%)。

B. 1-(噻吩并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**22b**



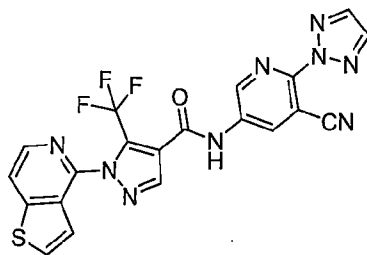
【0182】 將 4-胼基噻吩并[3,2-*c*]吡啶(**22a**) (120 mg, 7.26 mmol) 及 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (227 mg, 0.944 mmol)於 EtOH (50 mL)中的溶液於 80°C 攪拌 16 小時。將所得溶液冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯=100:0 至 70:30）純化以得出呈黃色固體之化合物 **22b** (120 mg, 48%)。LCMS (ESI) *m/z* *M*+1: 341.9.

C. 1-(噻吩并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸，**22c**



【0183】 將 1-(噻吩并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**22b**) (120 mg, 0.352 mmol)於濃鹽酸(3 mL)中的溶液於 130°C 攪拌 3 小時。在減壓下濃縮溶劑以得出呈黃色固體之粗產物(110 mg, 100%)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中.LCMS (ESI) *m/z* *M*+1: 313.8.

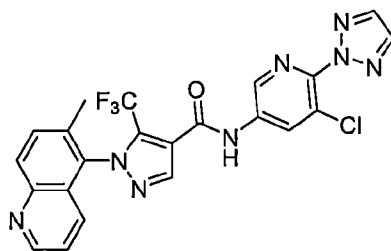
D. *N*-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 90**



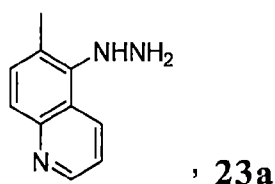
【0184】 在 1-(噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**22c**) (90 mg, 0.29 mmol)、5-胺基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼甲腈(**7b**) (45.6 mg, 0.23 mmol)及吡啶(115.9 μ L, 1.44 mmol)於二氯甲烷(5 mL)的溶液中，將 POCl_3 (52.6 μ L, 0.575 mmol)滴加至該混合物中。將該反應混合物於 20°C 攪拌 1 小時。加入飽和的 NaHCO_3 水溶液 (20 mL)並將該混合物用二氯甲烷(20 mL $\times$ 2)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗製的黃色油狀物。將該粗製的油狀物藉由管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯=10:1 至石油醚/乙酸乙酯=0:1）純化以得出呈白色固體之化合物 **90** (71.2 mg, 51%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 481.9. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.45 (d, $J=5.51$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J=5.51$ Hz, 1 H), 8.30 (s, 2 H), 8.39 (d, $J=5.51$ Hz, 1 H), 8.46 (d, $J=5.51$ Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.88 (d, $J=2.43$ Hz, 1 H), 9.11 (d, $J=2.43$ Hz, 1 H), 11.46 (s, 1 H).

實例 23

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 27**

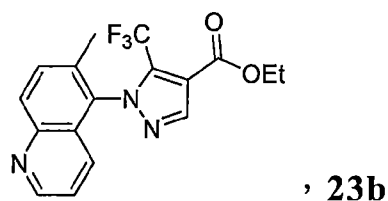


A. 5-胼基-6-甲喹啉，**23a**



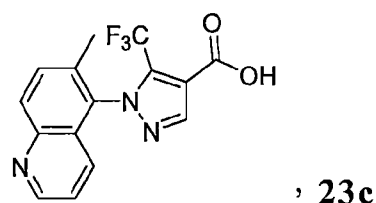
【0185】 將 6-甲喹啉-5-胺(800 mg, 5.06 mmol)於濃鹽酸(5 mL)中的溶液於 0℃攪拌 10 分鐘。緩慢加入亞硝酸鈉(419 mg, 6.07 mmol)及水(0.5 mL)的溶液，然後於 0℃攪拌 1 小時。接著在 10 分鐘內向該反應混合物中加入 *L*-抗壞血酸(935 mg, 5.31 mmol)。將該混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時，然後於 80℃加熱 30 分鐘。加入水(4 mL)。將該懸浮液冷卻至 0℃並攪拌 2 小時。用 4 M NaOH 水溶液將所得混合物鹼化至 pH 10，用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取，並用無水 Na₂SO₄ 乾燥。過濾該混合物並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 100:0 至 30:70) 純化以得出化合物 **23a** (150 mg, 17%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.93 - 8.89 (m, 1H), 8.75 - 8.72 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 1H), 2.52 - 2.50 (m, 2 H), 2.42 (s, 3H).

B. 1-(6-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**23b**



【0186】 將由 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (130 mg, 0.541 mmol)、5-胼基-6-甲喹啉(**23a**) (113 mg, 0.541 mmol) 及乙醇(5 mL)所組成之溶液於 80℃回流 16 小時，然後冷卻至室溫。將該混合物在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 100:0 至 50:50) 純化以得出化合物 **23b** (130 mg, 60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz 1H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 4.41 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

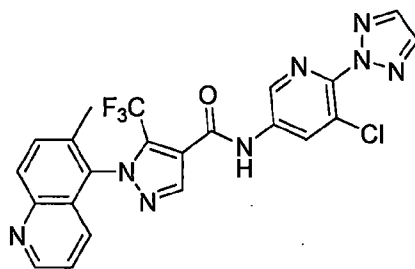
C. 1-(6-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸，**23c**



【0187】 將由 1-(6-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**23b**) (100 mg, 0.286 mmol)、NaOH (34.4 mg, 0.859 mmol)及

水：EtOH (3 mL, 1:2)所組成之溶液在室溫下攪拌 16 小時。將該溶液在減壓下濃縮，用 4 N HCl 水溶液中中和至 pH 7，並藉由過濾收集固體之化合物 **23** (90 mg，粗製的)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。LCMS (ESI): $R_T = 0.65$ 分鐘， $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ 之計算質量為 321.254， m/z 測得為 322.0 $[M+H]^+$ 。

D. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 27**



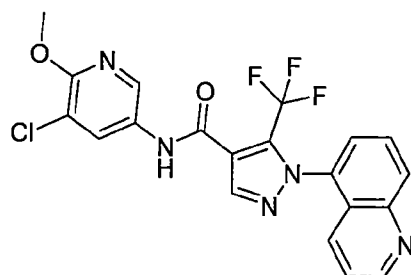
【0188】 將 $POCl_3$ (45.8 mg, 0.299 mmol)滴加至由 1-(6-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**23c**) (80.0 mg, 0.249 mmol)、5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (97.4 mg, 0.498 mmol)及吡啶 (5 mL)所組成的溶液中。將該混合物於 0℃攪拌 1 小時。將所得混合物倒入飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液(10 mL)中，用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取，用無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮以得出粗產物，將其藉由製備型高效液相層析術使用 Boston Green ODS 150 × 30 mm × 5 μ m (27%至 57% (v/v) ACN 及具有 0.05% HCl 的水) 純化以得出化合物 **27**。將該產物懸浮於水(10 mL)中，將該混合物使用乾冰/丙酮冷凍，

並接著凍乾至乾以得出化合物 **27** (23.5 mg, 18%)。LCMS (ESI) : $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 之計算質量為 498.848, m/z 測得為 499.0 $[M+H]^+$ 。

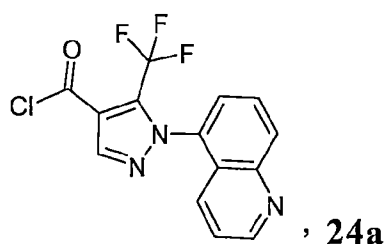
^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 11.50 (s, 1H), 9.08 (dd, $J = 1.2$, 4.0 Hz, 1H), 8.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.79 - 8.73 (m, 2H), 8.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 4.4$, 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H).

實例 24

N-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 7**



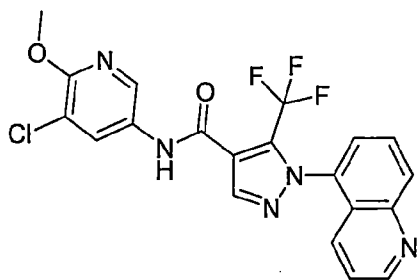
A. 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-碳基氯, **24a**



【0189】 將草醯二氯(0.0830 mL, 0.976 mmol)加至由 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**3b**) (200 mg, 0.651 mmol)、二氯甲烷(15 mL)、及 DMF (催化量) 所組成之溶液中。將所得溶液在室溫

下攪拌 1 小時。將所得溶液濃縮至乾以得出化合物 **24a** (200 mg, 粗製的), 其未經進一步純化即使用於下面的反應中。

B. *N*-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 7**

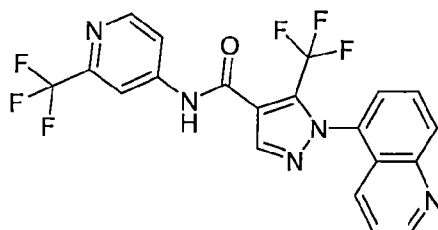


【0190】 將由 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-碳基氯 (**24a**) (200 mg, 0.614 mmol)、5-氯-6-甲氧基吡啶-3-胺(117 mg, 0.737 mmol)、及吡啶(10 mL)所組成之溶液於 90°C 攪拌 1 小時, 然後冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮至乾以得出粗產物, 將其藉由逆相 HPLC (38%至 68% (v/v) CH₃CN 及具有 0.05% NH₃ 的水) 純化以得出呈棕色固體之化合物 **7** (74.80 mg, 27%)。LCMS (ESI): C₂₀H₁₃ClF₃N₅O₂ 之計算質量為 447.07, *m/z* 測得為 448.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.03 (dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.28 - 8.10 (m, 3H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)。

實例 25

1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧

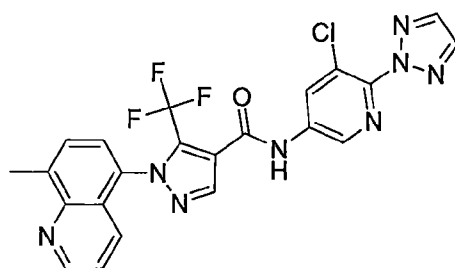
醯胺，Cpd 6



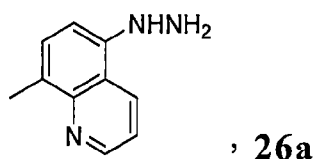
【0191】 將由 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-碳基氯 (24a) (200 mg, 0.614 mmol)、2-(三氟甲基)吡啶-4-胺(119 mg, 0.737 mmol)、及吡啶(10 mL)所組成之溶液於 90℃攪拌 1 小時，然後冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由逆相 HPLC (43%至 63% (v/v) CH₃CN 及具有 0.05% NH₃ 的水) 純化以得出呈白色固體之化合物 **6** (107.30 mg, 39%)。LCMS (ESI) : C₂₀H₁₁F₆N₅O 之計算質量為 451.09，*m/z* 測得為 452.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.04 (dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H).

實例 26

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，Cpd 28

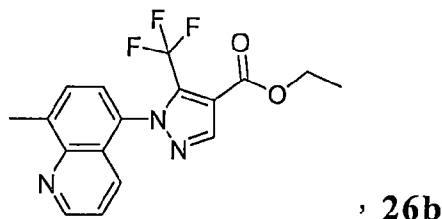


A. 5-胼基-8-甲喹啉，**26a**



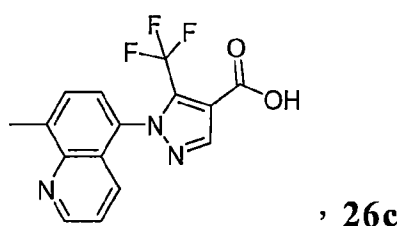
【0192】 在 -10°C 與 0°C 之間的溫度下將亞硝酸鈉(65.4 mg, 0.948 mmol)及水(0.5 mL)的溶液滴加至由 8-甲喹啉-5-胺(100 mg, 0.632 mmol)及濃鹽酸(4 mL)所組成之溶液中。將該混合物在 -10°C 與 0°C 之間的溫度下攪拌 1.5 小時。在 -10°C 與 0°C 之間的溫度下滴加入由 SnCl_2 (285 mg, 1.26 mmol)及濃鹽酸(0.5 mL)所組成的溶液，接著將該混合物在室溫下攪拌 16 小時，然後過濾。將收集的固體用 MeOH (2 mL $\times$ 2)洗滌以得出化合物 **26a** (90 mg，粗製的)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。LCMS (ESI)： $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3$ 之計算質量為 173.214， m/z 測得為 174.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.72 (br. s., 2H), 9.82 - 9.31 (m, 1H), 9.14 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 9.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H).

B. 1-(8-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯，**26b**



【0193】 將由 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (87.8 mg, 0.366 mmol)、5-胼基-8-甲喹啉(**26a**) (90.0 mg, 0.366 mmol) 及乙醇(3 mL)所組成之溶液於 80℃回流 16 小時，然後冷卻至室溫。將該混合物在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 100:0 至 70:30) 純化以得出化合物 **26b** (90 mg, 70%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δδppm 9.06 - 8.98 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 3H), 4.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

C. 1-(8-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸，**26c**

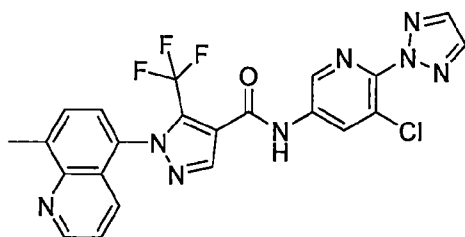


【0194】 將 1-(8-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**26b**) (70 mg, 0.20 mmol)、NaOH (24.0 mg, 0.601 mmol)及水：EtOH (3 mL, 1:2)之溶液在室溫下攪拌 16 小時。將該反應混合物用 4 M HCl 水溶液中和至 pH 7，然後在減壓下濃縮至乾以得出粗化合物

26c (110 mg, 粗製的), 其未經進一步純化即使用於下面的反應中。

LCMS (ESI): $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ 之計算質量為 321.254, m/z 測得為 322.0 $[M+H]^+$ 。

D. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 28**

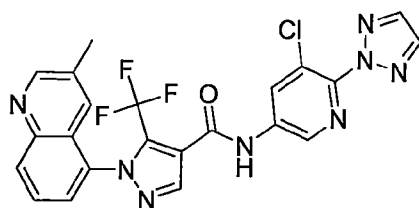


【0195】 將 $POCl_3$ (52.7 mg, 0.344 mmol) 滴加至 1-(8-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**26c**) (100 mg, 0.286 mmol)、5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (112 mg, 0.573 mmol) 及吡啶(3 mL)之溶液中。將該混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將所得混合物倒入飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液(10 mL)中, 用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取, 用無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗產物, 將其藉由逆相 HPLC (48%至 78% (v/v) ACN 及具有 0.05% NH_3 的水) 純化以得出純化合物 **28**。將該化合物懸浮於水(10 mL)中, 將該混合物使用乾冰/丙酮冷凍, 並接著凍乾至乾以得出化合物 **28** (39.20 mg, 27%)。LCMS (ESI): $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 之計算質量為 498.848, m/z 測得為 498.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9.08 (dd, $J = 1.6, 4.0$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H),

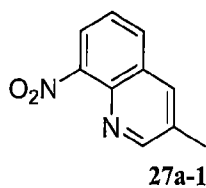
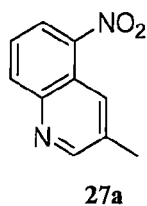
8.57 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.68 (dd, $J = 4.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H), 2.85 (s, 3H).

實例 27

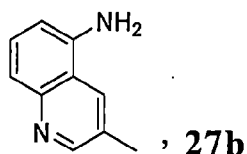
N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 65**



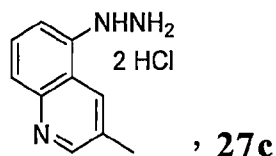
A. 3-甲基-5-硝喹啉(**27a**)及 3-甲基-8-硝喹啉(**27a-1**)



【0196】 於 0℃ 將 HNO_3 (4.72 mL, 105 mmol) 滴加至由 3-甲喹啉(5.0 g, 35 mmol)及 H_2SO_4 (5 mL) 所組成的混合物中，並將該反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。將所得混合物用 1 M NaOH 水溶液中和至 pH 7，用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)萃取，並將萃取物在減壓下濃縮並藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 100:0 至 50:50) 純化以得出化合物 **27a** 與 **27a-1** 之混合物(4 g, 30%)。LCMS (ESI)： $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ 之計算質量為 188.18， m/z 測得為 189.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

B. 3-甲喹啉-5-胺, **27b**

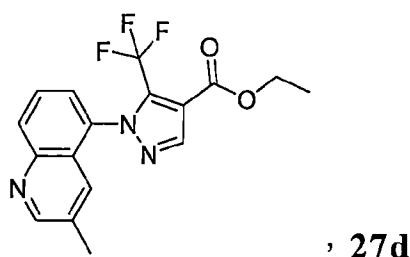
【0197】 將 3-甲基-5-硝喹啉(**27a**)與 3-甲基-8-硝喹啉(**27a-1**) (3.50 g, 9.30 mmol)、MeOH (30 mL)及乾 Pd/C (350 mg, 5%)之混合物加至 500 mL 的氫化瓶中。將該混合物在 H₂ (30 psi)氣氛下於室溫攪拌 16 小時。將該懸浮液透過矽藻土墊過濾並將該墊用 MeOH (100 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮至乾以得出粗化合物 **27b**，將其藉由 FCC (乙酸乙酯：甲醇= 100:0 至 95:5) 純化以得出化合物 **27b** (300 mg, 20%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm 8.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

C. 5-肼基-3-甲喹啉, **27c**

【0198】 在-10℃與 0℃之間的溫度下將亞硝酸鈉(131 mg, 1.90 mmol)及水(1 mL)的溶液滴加至 3-甲喹啉-5-胺(**27b**) (200 mg, 1.26 mmol)及濃鹽酸(1 mL)之溶液中。將該混合物於在-10℃與 0℃之間的溫度下攪拌 1.5 小時。在-10℃與 0℃之間的溫度下滴加入由 SnCl₂

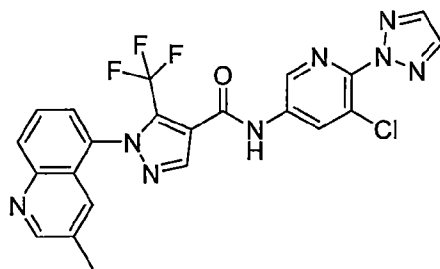
(571 mg, 2.53 mmol)及濃鹽酸(1 mL)所組成的溶液，接著將該混合物在室溫下攪拌 16 小時。過濾該懸浮液以得出化合物 **27c** (200 mg，粗製的)，其未經純化即使用於下一步驟中。LCMS (ESI) : $C_{10}H_{11}N_3$ 之計算質量為 173.214， m/z 測得為 174.0 $[M+H]^+$ 。

D. 1-(3-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**27d**



【0199】 將由 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (195 mg, 0.813 mmol)、5-胼基-3-甲喹啉(**27c**) (200 mg, 0.813 mmol)、三乙胺(164 mg, 1.63 mmol)、及乙醇(2 mL)所組成之溶液於 80°C 攪拌 16 小時，然後冷卻至室溫。將該反應物在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 100:0 至 60:40) 純化以得出化合物 **27d** (100 mg, 35%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 4.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

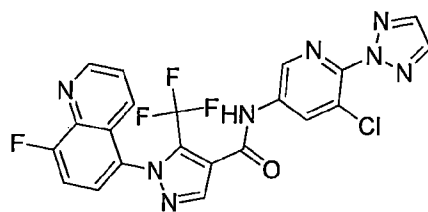
E. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 65**



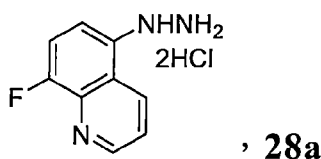
【0200】 將由 5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (44.8 mg, 0.229 mmol)及 THF (0.5 mL)所組成之溶液於 0℃加至於 THF 中的三級丁醇鉀(0.687 mL, 0.687 mmol, 1 M)，接著加入由 1-(3-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**27d**) (60.0 mg, 0.229 mmol)及 THF (0.5 mL)所組成之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌 16 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮以得出粗產物，將其藉由逆相 HPLC (41%至 71% (v/v) ACN 及具有 0.05% NH₃ 的水) 純化以得出純化合物 **65**。將該產物懸浮於水(10 mL)中，將該混合物使用乾冰/丙酮冷凍，並接著凍乾至乾以得出化合物 **65** (45.40 mg, 40%)。LCMS (ESI)：C₂₂H₁₄ClF₃N₈O 之計算質量為 498.848，*m/z* 測得為 499.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.28 (br.s., 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

實例 28

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 40**

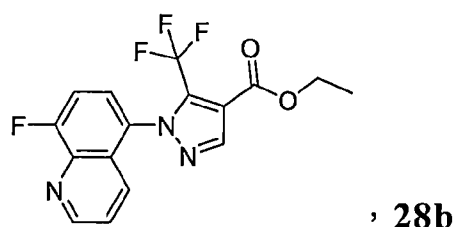


A. 8-氟-5-肼基喹啉，**28a**



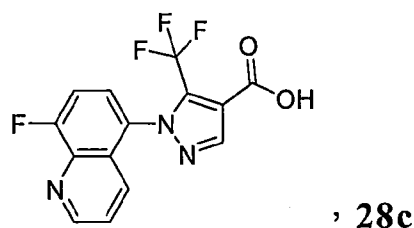
【0201】 在-10℃與 0℃之間的溫度下將亞硝酸鈉(95.7 mg, 1.39 mmol)及水(0.5 mL)的溶液滴加至由 8-氟基喹啉-5-胺(150 mg, 0.925 mmol)及濃鹽酸(4 mL, 36%)所組成之溶液中。將該混合物在-10℃與 0℃之間的溫度下攪拌 1.5 小時。在-10℃與 0℃之間的溫度下滴加入 SnCl_2 (417 mg, 1.85 mmol)及濃鹽酸(1 mL)之溶液並將該反應物在室溫下攪拌 16 小時。過濾該混合物。將所得固體用 MeOH (1 mL $\times$ 2)洗滌並在減壓下乾燥以得出呈黃色固體之化合物 **28a** (220 mg, 粗製的)，其未經進一步純化即使用於下一步驟中。LCMS (ESI)： $\text{C}_9\text{H}_8\text{FN}_3$ 之計算質量為 177.178， m/z 測得為 178.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

B. 1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**28b**



【0202】 將由 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (207 mg, 0.864 mmol)、8-氟-5-胍基喹啉 HCl 鹽(**28a**) (360 mg, 0.864 mmol)、三乙胺(175 mg, 1.73 mmol)、及乙醇(5 mL)所組成之溶液於 80°C 回流 16 小時，然後冷卻至室溫。將該反應物在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 100:0 至 70:30) 純化以得出化合物 **28b** (100 mg, 33%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δδppm 9.06 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 4H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

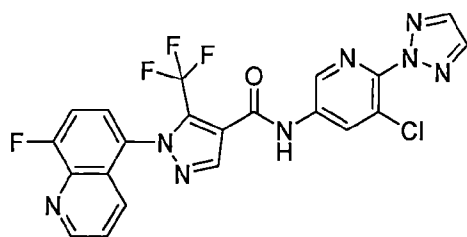
C. 1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸，**28c**



【0203】 將 1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**28b**) (100 mg, 0.283 mmol)、NaOH (34.0 mg, 0.849 mmol)及水：EtOH (3 mL, 1:2)之溶液在室溫下攪拌 16 小時。將該溶液用 4 M HCl 水溶液中中和至 pH 7，然後在減壓下濃縮至乾以得出化合物 **28c** (120 mg, 粗製的)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。

LCMS (ESI): $C_{14}H_7F_4N_3O_2$ 之計算質量為 325.218, m/z 測得為 325.9 $[M+H]^+$ 。

D. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 40**

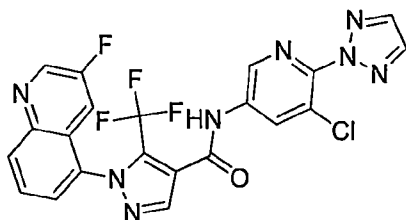
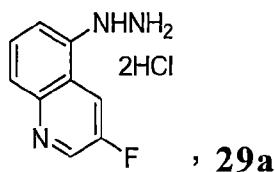


【0204】 於 0℃ 將 $POCl_3$ (56.6 mg, 0.369 mmol) 滴加至 1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**28c**) (100 mg, 0.307 mmol)、5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (120 mg, 0.615 mmol) 及吡啶 (5 mL) 之溶液中。將該混合物於 0℃ 攪拌 1 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮以得出粗產物，將其藉由逆相 HPLC (38% 至 68% (v/v) ACN 及具有 0.05% NH_3 的水) 純化以得出純化合物 **40**。將化合物懸浮於水 (10 mL) 中，將該混合物使用乾冰/丙酮冷凍，並接著凍乾至乾以得出化合物 **40** (20.10 mg, 13%)。LCMS (ESI): $C_{21}H_{11}ClF_4N_8O$ 之計算質量為 502.812, m/z 測得為 502.9 $[M+H]^+$ 。

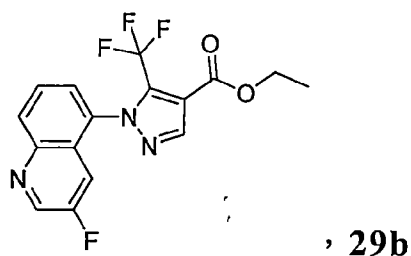
^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 11.28 (br.s., 1H), 9.13 (dd, $J = 1.6, 4.0$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.00 (dd, $J = 4.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

實例 29

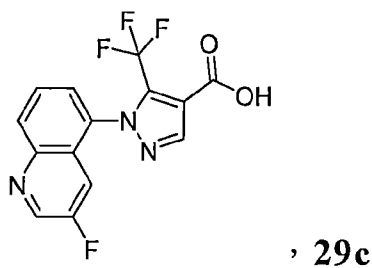
N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-氟基喹啉-5-基)-5-(三
 氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 25**

A. 3-氟-5-胼基喹啉，**29a**

【0205】 在-10℃與 0℃之間的溫度下將亞硝酸鈉(95.7 mg, 1.39 mmol)及水(0.5 mL)的溶液滴加至由 3-氟基喹啉-5-胺(150 mg, 0.925 mmol)及濃鹽酸(4 mL, 36%)所組成之溶液中。將該混合物在-10℃與 0℃之間的溫度下攪拌 1.5 小時。在-10℃與 0℃之間的溫度下滴加入 SnCl₂ (417 mg, 1.85 mmol)及濃鹽酸(1 mL)之溶液。將該混合物在室溫下攪拌 16 小時。過濾該混合物。將所得固體用 MeOH (1 mL × 2)洗滌並在減壓下乾燥以得出化合物 **29a** (220 mg, 粗製的)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。LCMS (ESI): C₉H₈FN₃ 之計算質量為 177.178, m/z 測得為 178.1 [M+H]⁺。

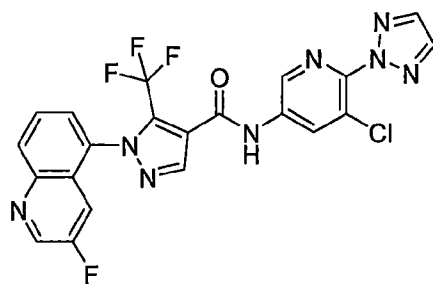
B. 1-(3-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯, **29b**

【0206】 將由 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (211 mg, 0.880 mmol)、3-氟-5-胼基喹啉(**29a**) (220 mg, 0.880 mmol)、三乙胺(178 mg, 1.76 mmol)、及乙醇(5 mL)所組成之溶液於 80°C 回流 16 小時，然後冷卻至室溫。將該反應混合物在減壓下濃縮至乾以得出粗化合物 **29b**，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 100:0 至 70:30) 純化以得出化合物 **29b** (160 mg, 51%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm 8.94 - 8.89 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

C. 1-(3-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸, **29c**

【0207】 將由 1-(3-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**29b**) (160 mg, 0.453 mmol)、NaOH (54.3 mg, 1.54 mmol)及水：EtOH (3 mL, 1:2)所組成之溶液在室溫下攪拌 16 小時。將該溶液用 4 M HCl 水溶液中中和至 pH 7，將所得固體藉由過濾收集以得出化合物 **29c** (150 mg，粗製的)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。LCMS (ESI)：C₁₄H₇F₄N₃O₂ 之計算質量為 325.218，*m/z* 測得為 325.9 [M+H]⁺。

D. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 25**

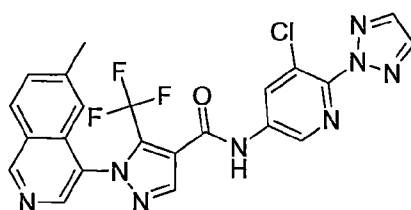


【0208】 將 POCl₃ (5.7 mg, 0.037 mmol)滴加至 1-(3-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**29c**) (160 mg, 0.492 mmol)、5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (192 mg, 0.984 mmol)及吡啶(5 mL)之溶液中。將該混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將所得混合物倒入飽和的 NaHCO₃ 水溶液(10 mL)中，用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗化合物 **25**，將其藉由逆相 HPLC (42%至 72% (v/v) ACN 及具有 0.05% NH₃ 的 H₂O)

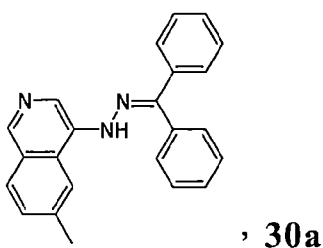
純化以得出純化合物 **25**。將該產物懸浮於水(10 mL)中，將該混合物使用乾冰/丙酮冷凍，並接著凍乾至乾以得出化合物 **25** (53.60 mg, 21%)。LCMS (ESI) : $C_{21}H_{11}ClF_4N_8O$ 之計算質量為 502.812， m/z 測得為 502.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 11.24 (br.s., 1H), 9.14 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.52 - 7.49 (m, 1H).

實例 30

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-甲基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 36**



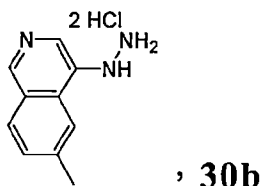
A. 4-(2-(二苯基亞甲基)胼基)-6-甲基異喹啉，**30a**



【0209】 將 4-溴-6-甲基異喹啉(500 mg, 2.25 mmol)、二苯基酮肟(442 mg, 2.25 mmol)、BINAP (140 mg, 0.225 mmol)、乙酸鈣(II) (50.5 mg, 0.225 mmol)、三級丁醇鈉(325 mg, 3.38 mmol)、及甲苯(3

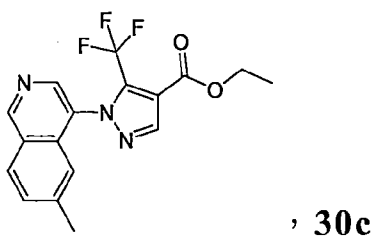
mL)之混合物加熱至 100°C 並在 N₂ 氣氛下攪拌 20 小時，然後冷卻至室溫。將該混合物過濾並濃縮以得出黑色油狀物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 30 :70) 純化以得出呈黃色固體之化合物 **30a** (280 mg, 37%)。LCMS (ESI)：C₂₃H₁₉N₃ 之計算質量為 337.4，m/z 測得為 338.0 [M+H]⁺。

B. 4-胍基-6-甲基異喹啉鹽酸鹽，**30b**



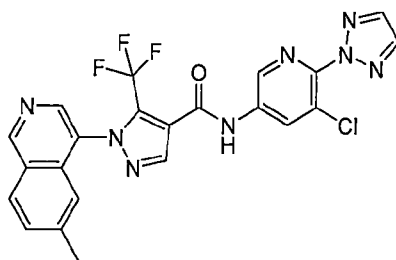
【0210】 將 4-(2-(二苯基亞甲基)胍基)-6-甲基異喹啉(**30a**) (260 mg, 0.771 mmol)、濃鹽酸 (10 mL, 12 M 於水中, 43 mmol)、及 EtOH (1 mL)之混合物在室溫下攪拌 20 小時。藉由過濾收集固體，用 DCM (3 mL × 2)洗滌並在減壓下乾燥以得出呈黃色固體之化合物 **30b** (145 mg, 76%)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。LCMS (ESI)：C₁₀H₁₁N₃ 之計算質量為 173.2，m/z 測得為 174.1 [M+H]⁺。

C. 1-(6-甲基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**30c**



【0211】 將 4-胼基-6-甲基異喹啉鹽酸鹽(**30b**) (145 mg, 0.589 mmol)、2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (200 mg, 0.707 mmol)、三乙胺(0.246 mL, 1.77 mmol)、及 EtOH (5 mL)之混合物加熱至 90°C 並攪拌 20 小時，然後冷卻至室溫。將該混合物在減壓下濃縮以得出黃色油狀物，將其藉由 FCC (乙酸乙酯：石油醚= 40:60) 純化以得出呈黃色固體之化合物 **30c** (96 mg, 47%)。LCMS (ESI) : $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ 之計算質量為 349.3， m/z 測得為 350.1 $[M+H]^+$ 。

D. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-甲基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 36**

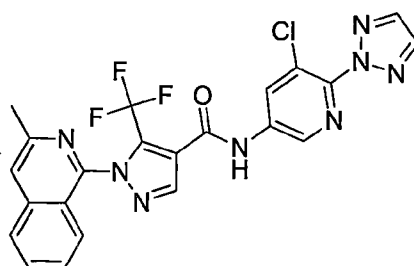


【0212】 將於 THF (0.5 mL)中的 1-(6-甲基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**30c**) (90.0 mg, 0.258 mmol)及於 THF (0.5 mL)中的 5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (50.4 mg, 0.258 mmol)於 0°C 加入到三級丁醇鉀(43.4 mg, 0.386 mmol)於 THF (2 mL)中的懸浮液中。將該混合物在室溫下攪拌 20 小時然後在減壓下蒸發以得出黃色固體，將其藉由逆相 HPLC (CH_3CN 於鹼性水(0.05%

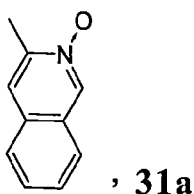
$\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)中，45%至 75%，v/v) 純化。將所得殘餘物重新懸浮於水 (50 mL)中並將所得混合物冷凍乾燥至乾以完全除去溶劑殘餘物。獲得呈灰白色固體之化合物 **36** (40.40 mg, 31%)。LCMS (ESI) : $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}$ 之計算質量為 498.8， m/z 測得為 498.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.28 (br s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.72 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.53 - 2.52 (m, 3H).

實例 31

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲基異噻啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 9**

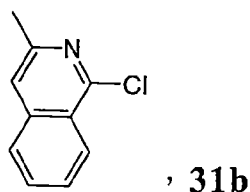


A. 3-甲基異噻啉 2-氧化物，**31a**



【0213】 將 3-氯過氧苯甲酸(2.53 g, 14.7 mmol)分批加入由 3-甲基異喹啉(1.91 g, 13.3 mmol)及 DCM (10 mL)所組成之混合物中。將所得混合物在室溫下攪拌 2 天，然後用 DCM (100 mL)稀釋，用 NaHCO_3 水溶液(70 mL $\times$ 2)及鹽水(70 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出呈黃色固體之化合物 **31a** (1.4 g, 66%)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。LCMS (ESI)： $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$ 之計算質量為 159.2， m/z 測得為 160.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

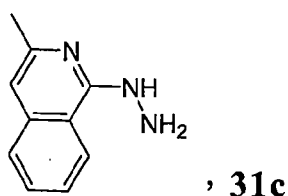
B. 1-氯-3-甲基異喹啉，**31b**



【0214】 在 3-甲基異喹啉 2-氧化物(**31a**) (1.40 g, 8.80 mmol)於無水 CH_2Cl_2 (5 mL)中的攪拌溶液中於 0°C 加入磷醯氯(0.902 mL, 9.67 mmol)，然後在氬氣氣氛下滴加入 DMF (0.338 mL, 4.40 mmol)。將所得反應混合物溫熱至室溫並攪拌 20 小時。將飽和的碳酸鈉水溶液緩慢加入到該反應混合物中以將 pH 調整至 7 至 8。將所得混合物分離並將水相用二氯甲烷萃取。將有機萃取物合併並用鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗化合物 **31b**，將其藉由快速管柱層析法（乙酸乙酯：石油醚= 20: 80）純化以得出呈黃色油狀物之

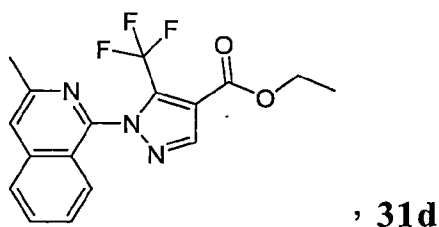
化合物 **31b** (670 mg, 43%)。LCMS (ESI) : $C_{10}H_8ClN$ 之計算質量為 177.6， m/z 測得為 177.9 $[M+H]^+$ 。

C. 1-肼基-3-甲基異喹啉，**31c**



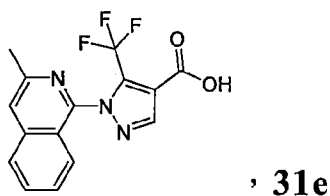
【0215】 將 1-氯-3-甲基異喹啉(**31b**) (670 mg, 3.77 mmol)、水合肼(4.44 g, 75.4 mmol)、及 EtOH (5 mL)之混合物加熱至 90°C 並攪拌 20 小時，然後冷卻至室溫。濃縮該混合物以得出黃色固體，將其溶解於乙酸乙酯(100 mL)中，用水(100 mL × 2)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出呈黃色固體之化合物 **31c** (715 mg, 98%)。直接使用該粗產物而不再進一步純化。LCMS (ESI) : $C_{10}H_{11}N_3$ 之計算質量為 173.2， m/z 測得為 174.0 $[M+H]^+$ 。

D. 1-(3-甲基異喹啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**31d**



【0216】 將 1-胼基-3-甲基異喹啉(**31c**) (710 mg, 4.10 mmol)、2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (1.27 g, 4.51 mmol)、及 EtOH (15 mL)之混合物加熱至 90°C 並攪拌 20 小時，然後冷卻至室溫。將該混合物在減壓下濃縮以得出黃色固體，將其用 MeOH (5 mL)處理並攪拌 15 分鐘。藉由過濾收集該固體，用 MeOH (3 mL × 2)洗滌，並於室溫在減壓下乾燥以得出化合物 **31d** (823.2 mg, 56%)。LCMS (ESI) : C₁₇H₁₄F₃N₃O₂ 之計算質量為 349.3，m/z 測得為 350.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

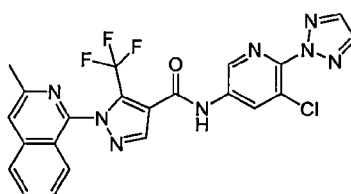
E. 1-(3-甲基異喹啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸，**31e**



【0217】 將 1-(3-甲基異喹啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**31d**) (220 mg, 0.630 mmol)、氫氧化鋰 (45.2 mg, 1.89 mmol)、MeOH (1 mL)、THF (1 mL)、及水(1 mL)之混合物在室溫下攪拌 20 小時。用 6 N HCl 水溶液將該混合物之 pH 調整至 2。在減壓下除去有機溶劑。將殘餘物用水(30 mL)稀釋並用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。將有機層合併並用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃

縮以得出呈黃色固體之化合物 **31e** (140 mg, 69%)。LCMS (ESI) : $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ 之計算質量為 321.2, m/z 測得為 322.0 $[M+H]^+$ 。

F. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲基異噁啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 9**



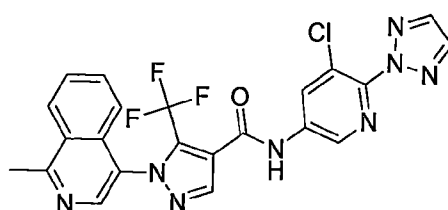
【0218】 將磷醯氯(0.049 mL, 0.52 mmol)滴加至由 1-(3-甲基異噁啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**31e**) (140 mg, 0.436 mmol)、5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (93.8 mg, 0.479 mmol)、及吡啶(2 mL)所組成的溶液中。將該混合物於 0°C 攪拌 1 小時, 然後在減壓下濃縮至乾以得出粗產物, 將其藉由製備型 HPLC 使用 Phenomenex Gemini C18 150 × 25 mm × 5 μm 管柱 (50%至 80% (v/v) CH_3CN 及具有 0.05% NH_3 的水) 純化以得出純化合物 **9**。將化合物懸浮於水(10 mL)中, 將該混合物使用乾冰/丙酮冷凍, 並接著凍乾至乾以得出呈白色固體之化合物 **9** (96.10 mg, 44%)。LCMS (ESI) : $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 之計算質量為 498.8, m/z 測得為 498.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 11.28 (br. s., 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.11 (d, $J = 8.4$

Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H).

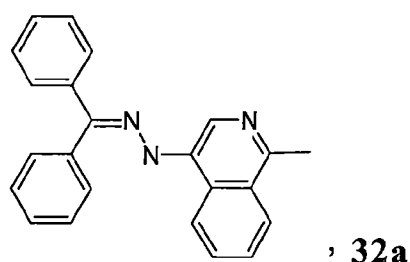
實例 32

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基異噁啉-4-基)-5-

(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 66**



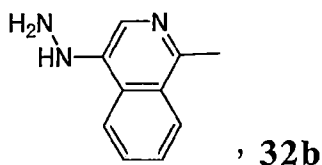
A. 4-(2-(二苯基亞甲基)胼基)-1-甲基異噁啉，**32a**



【0219】 將由 4-溴-1-甲基異噁啉(800 mg, 3.60 mmol)、(二苯基亞甲基)胼(707 mg, 3.60 mmol)、BINAP (224 mg, 0.360 mmol)、乙酸鈹(II) (80.9 mg, 0.360 mmol)、*t*-BuONa (1.04 g, 10.8 mmol)、及 1,4-二噁烷(20 mL)所組成之混合物於 100℃ 攪拌 16 小時，然後冷卻至室溫。將該懸浮液透過矽藻土墊過濾並將該墊用乙酸乙酯(30 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其加入水(15 mL)中。將所得混合物用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。將合併的有機萃取物用無水

Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出粗化合物 **32a**，將其藉由 FCC（石油醚：乙酸乙酯= 4:1）純化以得出呈棕色油狀物之化合物 **32a** (500 mg, 41%)。LCMS (ESI)：C₂₃H₁₉N₃ 之計算質量為 337.16，m/z 測得為 337.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 4H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 4H), 2.91 (s, 3H).

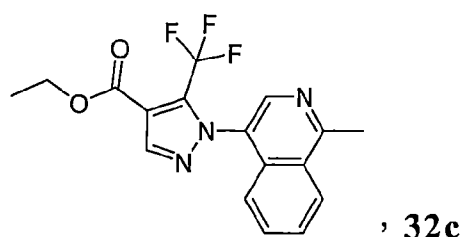
B. 4-胍基-1-甲基異喹啉，**32b**



【0220】 濃度將 HCl (5 mL)加至由 4-(2-(二苯基亞甲基)胍基)-1-甲基異喹啉(**32a**) (500 mg, 1.48 mmol)及 EtOH (2 mL)所組成之溶液中。

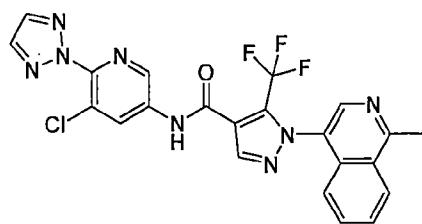
【0221】 將所得溶液在室溫下攪拌 16 小時。將所得混合物加進二氯甲烷(20 mL)中，過濾並將過濾墊用二氯甲烷(10 mL)洗滌。將有機溶液在減壓下濃縮至乾以得出化合物 **32b** (940 mg，粗製的)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。LCMS (ESI)：C₁₀H₁₁N₃ 之計算質量為 173.10，m/z 測得為 174.1 [M+H]⁺。

C. 1-(1-甲基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**32c**



【0222】 將由 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (984 mg, 4.10 mmol)、4-胼基-1-甲基異喹啉(**32b**) (840 mg, 3.41 mmol)、三乙胺(0.950 mL, 6.83 mmol)、及乙醇(20 mL)所組成之溶液於 80℃攪拌 16 小時，然後冷卻至室溫。將所得溶液在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其加入水(10 mL)中。將所得混合物用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。將合併的有機萃取物用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出化合物 **32c**，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 4:1) 純化以得出呈棕色固體之化合物 **32c** (250 mg, 21%)。LCMS (ESI)：C₁₇H₁₄F₃N₃O₂ 之計算質量為 349.10，m/z 測得為 349.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

D. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 66**

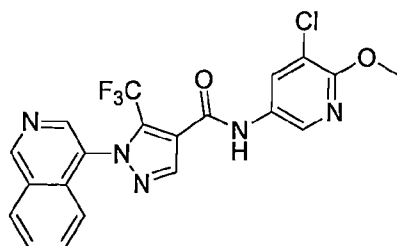
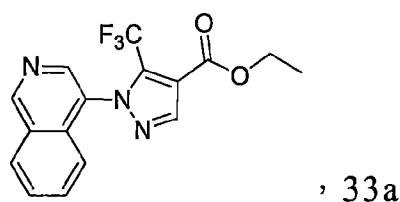


【0223】 將由 5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (193 mg, 0.988 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液、及由 1-(1-甲基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**32c**) (230 mg, 0.658 mmol) 及 THF (1 mL)所組成之溶液於 0°C 加至由三級丁醇鉀 (1.98 mL, 1.98 mmol, 1 M 於 THF 中) 所組成之溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌 16 小時。在所得混合物中加入水(5 mL)並用乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取。將合併的有機萃取物用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由製備型 HPLC 使用 Kromasil 150 × 25 mm × 10 μm 管柱 (35%至 65% (v/v) CH₃CN 及具有 0.05% NH₃ 的水) 純化以得出純化合物 **66**。將該產物懸浮於水(10 mL)中，將該混合物使用乾冰/丙酮冷凍，並接著凍乾至乾以得出化合物 **66** (126.40 mg, 38%)。LCMS (ESI) : C₂₂H₁₇ClN₈O 之計算質量為 444.12, *m/z* 測得為 449.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.29 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H).

實例 33

N-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-

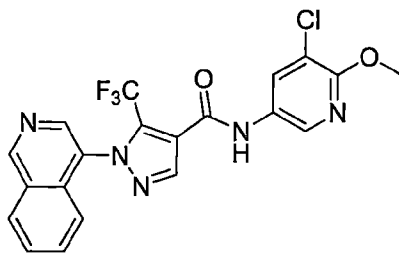
4-羧醯胺，Cpd 23

A. 1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**33a**

【0224】 在具有攪拌棒的 20 mL 小瓶中在室溫下空氣中裝入 4-氯基異喹啉(103.6 mg, 0.633 mmol)、氯化鈮(II)(π -肉桂基)二聚物(9.1 mg, 0.0176 mmol)、*n*-[2-(二-1-金剛烷基膦基)苯基]嗎啉(22 mg, 0.0475 mmol)、三級丁醇鈉(110 mg, 1.145 mmol)、水合肼(0.0614 mL, 1.032 g/mL, 1.266 mmol)、及甲苯(6.3 mL)。迅速將該深黃色的混合物用氬氣鼓泡 1 分鐘，然後將該小瓶密封並在氬氣氣氛下於 100℃ 攪拌整夜 (14 小時)。接著將該反應物冷卻至室溫，用 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (0.123 mL, 1.235 g/mL, 0.633 mmol)處理並在空氣下於 100℃ 攪拌 (密封的)。在 100℃ 20 分鐘後，將該反應物在減壓下於 46℃ 濃縮以得出淺綠色殘餘物。將其溶解於 THF (3 mL)中並於 60℃ 攪拌 5 分鐘以最大限度地使化合物 **33a** 從該反應混合物中溶出，然後將該反應混合物冷卻至室溫。將於 THF 中的琥

珀色溶液（假定為 0.2 M）分成兩個(4 mL)小瓶並立即使用於下一步驟而不再進一步純化或表徵。

B. *N*-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 23**

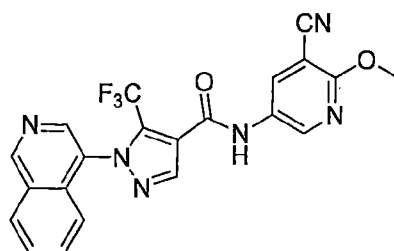


【0225】 將粗製的 1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**33a**)於 THF 中的溶液（步驟 A，假定為 106 mg，0.316 mmol）用 5-氯-6-甲氧基吡啶-3-胺(52.7 mg, 0.332 mmol)處理並攪拌該混合物直至均勻。接著將該混合物一次用 KOtBu (56 mg, 0.499 mmol)處理並將所得之暗紅色反應在室溫下空氣中（密封的）攪拌 45 分鐘。接著加入約 100 mg 的硫醇官能化矽膠(thiol-functionalized silica gel) (1.2 mmol/g, ~3 eq)，並將該反應物在室溫下再攪拌 45 分鐘。接著將該混合物過濾並濃縮以得出深色殘餘物(136 mg)，將其溶解於共溶劑(0.14 mL DMSO / 0.2 mL DCM)中並藉由快速管柱層析法（10 至 100% EtOAc 於庚烷中，超過 24 CV）純化。自 MeOH 濃縮得出呈白色泡沫之化合物 **23**（3 步驟所得總計 11.6 mg，8%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.08-8.26 (m, 5H),

7.77 (quind, 2H), 7.34 (br d, $J=7.58$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H); MS m/e 448.0 (M+H).

實例 34

N-(5-氰基-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑
-4-羧醯胺，**Cpd 24**

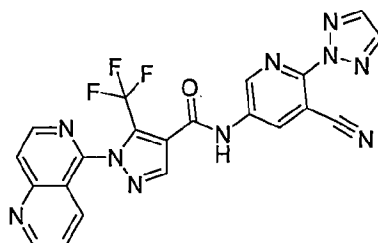


【0226】 將粗製的 1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**33a**)於 THF 中的溶液 (假定 106 mg, 0.316 mmol) 如實例 33 步驟 B 中所述進行處理，用 5-胺基-2-甲氧基菸鹼甲腈(47.4 mg, 0.318 mmol)替換 5-氯-6-甲氧基吡啶-3-胺，並用固體 NH_4Cl 而非硫醇官能化矽膠使該反應淬熄終止。藉由快速管柱層析法純化，然後自 MeOH 濃縮得出化合物 **24** (3 步驟所得總計 18 mg, 13%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.45 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, $J=7.58$ Hz, 1H), 7.74-7.83 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.28-7.37 (m, 1H), 4.08 (s, 3H). MS m/e 439.2 (M+H).

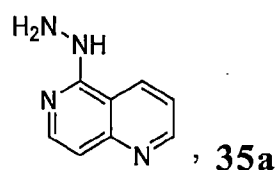
實例 35

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,6-吡啶-5-基)-5-(三

氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 100**

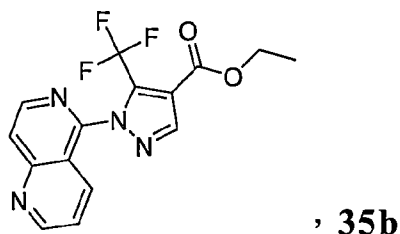


A. 5-肼基-1,6-萘啶，**35a**



【0227】 將 5-氯-1,6-萘啶(150 mg, 0.91 mmol)之溶液加入水合肼(3 mL)中，將該混合物加熱至 80℃並攪拌 16 小時。過濾該混合物以得出呈固體之化合物 **35a**。(100 mg, 42%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 161.1.

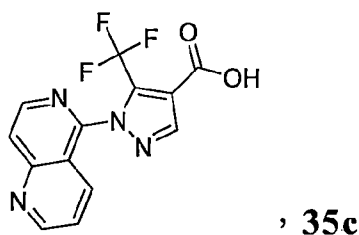
B. 1-(1,6-萘啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**35b**



【0228】 將由 5-肼基-1,6-萘啶(**35a**) (100 mg, 0.38 mmol)及 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (119.5 mg, 0.50 mmol)

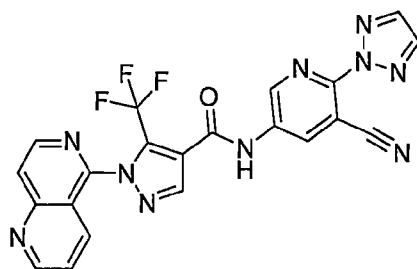
於乙醇(5 mL)中所組成之溶液於 80℃ 攪拌 4 小時。將所得溶液冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出粗化合物 **35b**。將該粗產物藉由管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯=100:0 至 70:30）純化以得出呈黃色固體之化合物 **35b** (100 mg, 85.5%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 337.1.

C. 1-(1,6-噻啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸，**35c**



【0229】 在 1-(1,6-噻啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯，**35b** (90 mg, 0.27 mmol)於水(1 mL)及乙醇(1 mL)中之溶液中在室溫下加入 NaOH (12.85 mg, 0.32 mmol)。將該混合物攪拌 3 小時。將 2N HCl (aq)加至該混合物中直到將該溶液調整成 pH 2。在減壓下除去溶劑以得出呈白色固體之粗化合物 **35c** (82.5 mg, 100%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 308.8.

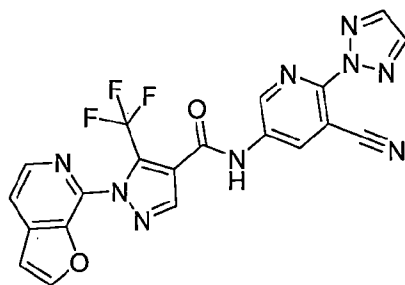
D. N-(5-氟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,6-噻啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧醯胺，**Cpd 100**



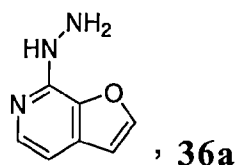
【0230】 在室溫下將三氯化磷醯(49.4 mg, 0.32 mmol)加至 1-(1,6-噻啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**35c**) (82 mg, 0.27 mmol)、5-胺基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼甲腈(**7b**) (59.4 mg, 0.32 mmol)、及吡啶(107 μ L, 1.33 mmol)於二氯甲烷中之混合物中。將該反應物在室溫下攪拌 2 小時。在該混合物中加入飽和的 NH_4Cl 水溶液(aq) (10 mL)。將該混合物用二氯甲烷(30 mL)萃取。將有機萃取物用水(5 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮。將該粗產物藉由管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯=100:0 至乙酸乙酯/甲醇=90:10）純化。在減壓下除去溶劑以得出呈白色固體之化合物 **100** (56.4 mg, 43%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 447.0.¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.63 (dd, $J=8.60, 4.19$ Hz, 1 H), 8.03 (s, 2 H), 8.15 (s, 1 H), 8.16 - 8.22 (m, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 8.73 (d, $J=5.73$ Hz, 1 H), 8.83 (d, $J=2.65$ Hz, 1 H), 8.96 (d, $J=2.65$ Hz, 1 H), 9.21 (dd, $J=4.30, 1.65$ Hz, 1 H).

實例 36

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 99**



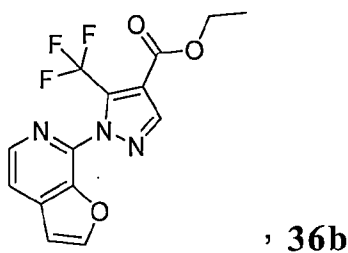
A. 7-肼基呋喃并[2,3-*c*]吡啶，**36a**



【0231】 將 7-氨基呋喃并[2,3-*c*]吡啶(300 mg, 1.95 mmol)溶解於乙醇(5 mL)中，加入水合肼(345 mg, 5.86 mmol)，並將該反應混合物於 110℃ 攪拌 16 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮以得出呈黃色固體之粗化合物 **36a**。將化合物 **36a** 藉由快速管柱層析法在矽膠上（二氯甲烷/MeOH 為 100/0 至 80/20）純化以得出呈黃色固體之化合物 **36a** (250 mg, 83.9%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 150.1.

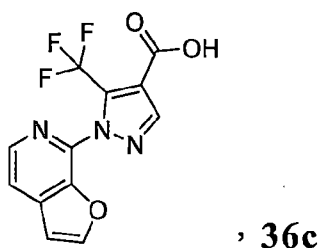
B. 1-(呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧酸乙酯，

36b



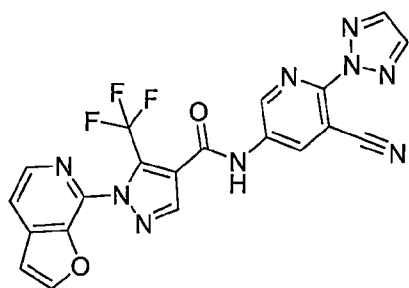
【0232】 將 7-胼基呋喃并[2,3-*c*]吡啶(**36a**) (250 mg, 1.64 mmol) 溶解於乙醇(10 mL)中，加入 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (788 mg, 3.28 mmol)並將該反應混合物於 80°C 攪拌 16 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮以得出粗製的黃色油狀物。將該油狀物藉由快速管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯為 100/0 至 80/20）純化以得出呈黃色油狀物之化合物 **36b** (360 mg, 68%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 325.9.

C. 1-(呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸，**36c**



【0233】 將濃 HCl (4.7 mL)加至 1-(呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**36b**) (170 mg, 0.52 mmol)並將該反應混合物於 130°C 攪拌 2 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮以得出呈黃色固體之化合物 **36c** (160 mg, 98%)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 297.9.

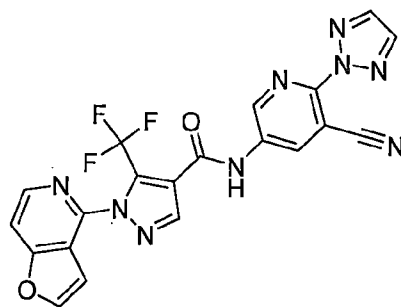
D. *N*-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 99**



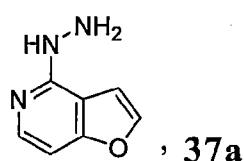
【0234】 將 1-(呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**36c**) (160 mg, 0.51 mmol)、5-胺基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼甲腈(**7b**) (63.8 mg, 0.34 mmol)、及吡啶(122 mg, 1.54 mmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)中，並加入三氯化磷鹽(78.8 mg, 0.51 mmol)。將該混合物於 25°C 攪拌 16 小時。加入飽和的 NaHCO₃ 水溶液(20 mL)並將該混合物用二氯甲烷(30 mL × 2)萃取。將合併的有機層用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出呈黃色油狀物之粗化合物 **99**。將該油狀物藉由逆相 HPLC (A：水(0.05% HCl)，B：MeCN；則：A/B 為 65%/35%至 40%/60%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈黃色固體之化合物 **99** (65 mg, 41%)。LCMS (ESI) *m/z* M+1: 465.9；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.41 (s, 1H), 9.06 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 8.32 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.95 (dd, *J*=0.9, 5.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*=0.9, 2.2 Hz, 1H).

實例 37

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 94**

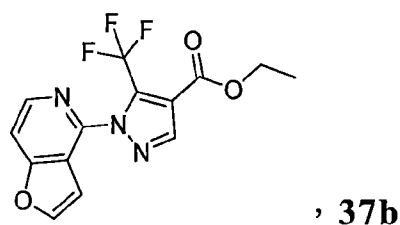


A. 4-肼基呋喃并[3,2-c]吡啶，**37a**



【0235】 將 4-氯基呋喃并[3,2-c]吡啶(200 mg, 1.30 mmol)於肼(6.52 g, 130 mmol)中的混合物於 80℃攪拌 12 小時。將該反應混合物用二氯甲烷(30 mL × 2)萃取。將有機層分配並濃縮以得出呈黃色固體之化合物 **37a** (0.15 g, 77%)。

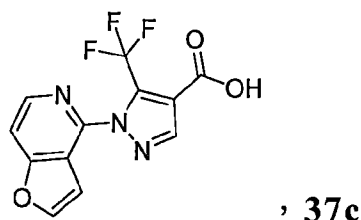
B. 1-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯，
37b



【0236】 將由 4-肼基呋喃并[3,2-c]吡啶(**37a**) (150 mg, 1.01 mmol)及 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (314 mg,

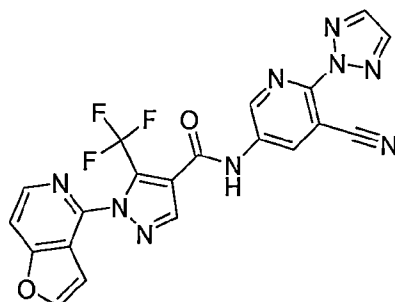
1.31 mmol)於乙醇(5 mL)中所組成之溶液於 80℃ 攪拌 3 小時。將所得溶液冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出粗產物。將該粗產物藉由管柱層析法在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯=100:0 至 70:30)純化以得出呈黃色固體之粗化合物 **37b** (170 mg, 51%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 325.9.

C. 1-(呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸, **37c**



【0237】 將 1-(呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**37b**) (170 mg, 0.52 mmol)於濃 HCl (4.4 mL)中之混合物於 110℃ 攪拌 5 小時。在減壓下除去溶劑以得出呈黃色固體之化合物 **37c** (155 mg, 100%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 297.9.

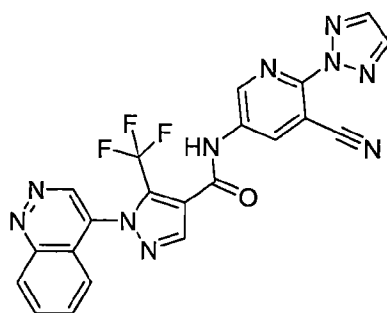
D. *N*-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 94**



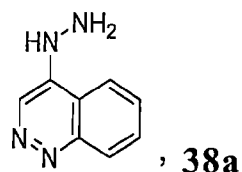
【0238】 於 0°C 將三氯化磷醯(61.6 μ L, 0.67 mmol)加至 1-(呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**37c**) (100 mg, 0.34 mmol)、5-胺基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼甲腈(**7b**) (75.2 mg, 0.40 mmol)、及吡啶(135 μ L, 1.68 mmol)於二氯甲烷中之混合物中。將該反應物在室溫下攪拌 2 小時。在該混合物中加入飽和的 NH_4Cl 水溶液(aq) (10 mL)。將該混合物用二氯甲烷(30 mL)萃取。將有機萃取物用水(5 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮。將該粗產物藉由逆相 HPLC (A：水(0.05% HCl)，B：MeCN；則：A/B 為 65%/35%至 35%/65%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈白色固體之化合物 **94** (73.6 mg, 46%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 447.0； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.13 (d, $J=1.32$ Hz, 1 H), 7.94 - 7.99 (m, 1 H), 8.30 (s, 2 H), 8.33 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H), 8.49 (d, $J=5.73$ Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.85 (d, $J=2.43$ Hz, 1 H), 9.07 (d, $J=2.43$ Hz, 1 H), 11.45 (s, 1 H).

實例 38

1-(呋喃-4-基)-*N*-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 93**

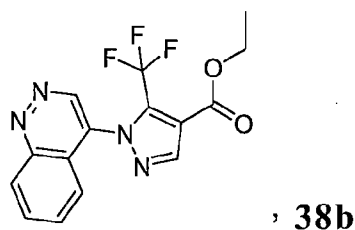


A. 4-胼基吡啶，**38a**



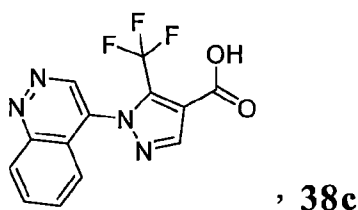
【0239】 在帶有攪拌棒的小瓶中裝入 4-氯基吡啶(212 mg, 1.288 mmol)及胼(0.4 mL, 1.021 g/mL, 12.745 mmol)，將該混合物抽真空並用氫氣沖洗(4x)。在室溫下於 1 至 2 分鐘內，該反應混合物會變成均勻的琥珀色溶液並自發加熱，變成橙色糊狀物。接著將該反應物於 110°C 加熱 5 分鐘。使該反應物冷卻至室溫，在所得糊狀物中加入水(8 mL)並過濾該混合物。將濾餅用水(4 mL × 2)洗滌並在減壓下乾燥以得出呈黃色粉末之化合物 **38a** (142.1 mg, 69%)。

B. 1-(吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**38b**



【0240】 將由 4-胼基吡啶(**38a**) (100 mg, 0.51 mmol)及 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (244 mg, 1.02 mmol)於乙醇 (5 mL)中所組成之溶液於 80°C 攪拌 3 小時。將所得溶液冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出粗化合物 **38b**。將該粗產物藉由管柱層析法在矽膠上 (石油醚/乙酸乙酯=100:0 至 70:30) 純化以得出呈黃色固體之粗化合物 **38b** (90 mg, 53%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$:336.9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42 (t, $J=7.17$ Hz, 3 H), 4.43 (q, $J=7.28$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J=8.60$ Hz, 1 H), 7.87 (t, $J=7.61$ Hz, 1 H), 7.99 (td, $J=7.72, 1.10$ Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.74 (d, $J=8.60$ Hz, 1 H), 9.33 (s, 1 H).

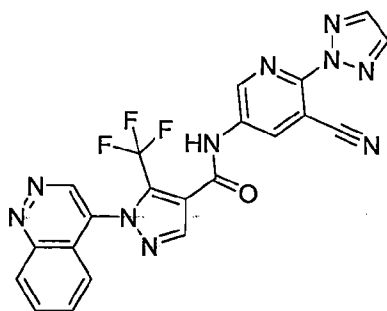
C. 1-(吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸, **38c**



【0241】 將 1-(吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯 (**38b**) (90 mg, 0.27 mmol)於濃 HCl (2.23 mL)中之混合物於 110°C 攪拌 5 小時。在減壓下除去溶劑以得出呈黃色固體之化合物 **38c** (82 mg, 100%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$:308.9.

D. 1-(吡啶-4-基)-*N*-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三

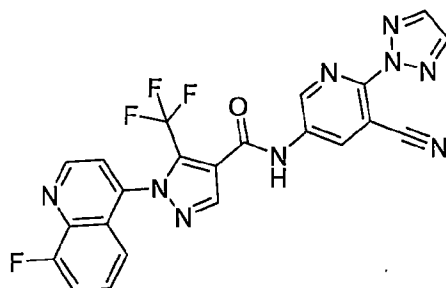
氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 93**



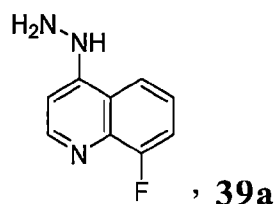
【0242】 於 0℃ 將三氯化磷醯(163.2 mg, 1.01 mmol)加至 1-(吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**38c**) (82 mg, 0.27 mmol)、5-胺基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼甲腈(**7b**) (59.4 mg, 0.32 mmol)、及吡啶(126 mg, 1.60 mmol)於二氯甲烷中之混合物中。將該反應物在室溫下攪拌 2 小時。在該混合物中加入飽和的 NH_4Cl (aq) (10 mL)。將該混合物用二氯甲烷(30 mL $\times$ 2)萃取。將有機萃取物用水(5 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮。將該粗產物藉由逆相 HPLC (A：水(0.05% HCl)，B：MeCN；則：A/B 為 62%/38%至 32%/68%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈淺黃色固體之化合物 **93** (20 mg, 16%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 477.0； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.58 (d, $J=8.38$ Hz, 1 H), 8.01 - 8.10 (m, 1 H), 8.15 (t, $J=7.50$ Hz, 1 H), 8.29 (s, 2 H), 8.71 (s, 1 H), 8.74 (d, $J=8.60$ Hz, 1 H), 8.87 (d, $J=2.65$ Hz, 1 H), 9.09 (d, $J=2.65$ Hz, 1 H), 9.77 (s, 1 H), 11.37 (s, 1 H).

實例 39

N-(5-氟基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 92**

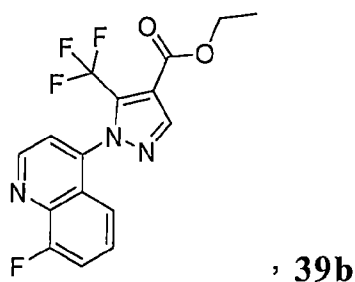


A. 8-氟-4-胼基喹啉，**39a**



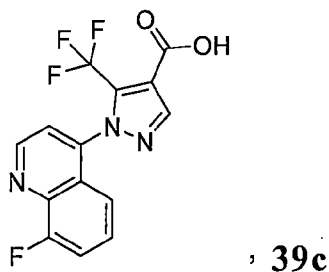
【0243】 將 4-氯-8-氟基喹啉(300 mg, 1.65 mmol)溶解於乙醇(5 mL)中，加入水合胼(292 mg, 5.0 mmol)並將該反應物於 80℃ 攪拌 16 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮以得出呈黃色固體之粗化合物 **39a**。將該固體藉由快速管柱層析法在矽膠上（二氯甲烷/MeOH 為 100/0 至 80/20）純化以得出呈黃色固體之化合物 **39a** (350 mg, 82%)。LCMS (ESI) *m/z* *M*+1: 178.1.

B. 1-(8-氟基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**39b**



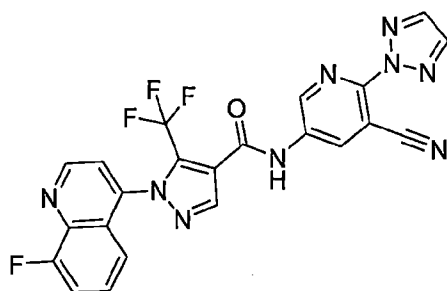
【0244】 將由 8-氟-4-胥基喹啉(**39a**) (350 mg, 1.35 mmol)及 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (648 mg, 2.70 mmol) 於乙醇(10 mL)中所組成之溶液於 80℃攪拌 16 小時。將所得溶液冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出粗產物。將該粗產物藉由管柱層析法在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯=100:0 至 80:20)純化。在減壓下除去溶劑以得出呈黃色固體之化合物 **39b** (780 mg, 61%)。

C. 1-(8-氟基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸, **39c**



【0245】 將 1-(8-氟基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**39b**) (150 mg, 0.43 mmol)於濃 HCl (10 mL)中之混合物於 130℃攪拌 4 小時。在減壓下濃縮溶劑以得出呈黃色固體之化合物 **39c** (140 mg, 100%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 325.9.

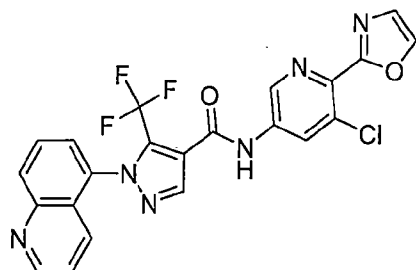
D. *N*-(5-氟基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 92**



【0246】 於 0°C 將三氯化磷醯(81.2 mg, 0.53 mmol)加至 1-(8-氟基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**39c**) (150 mg, 0.46 mmol)、5-胺基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼甲腈(**7b**) (65.7 mg, 0.35 mmol)、及吡啶(126 mg, 1.60 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物中。將該反應物在室溫下攪拌 2 小時。在該混合物中加入飽和的 NH₄Cl (aq) (10 mL)。將該混合物用二氯甲烷(30 mL × 2)萃取。將有機層用水(5 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由逆相 HPLC (A：水(0.05% HCl)，B：MeCN；則：A/B 為 57%/43%至 27%/73%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈黃色固體之化合物 **92** (54 mg, 31%)。LCMS (ESI) *m/z* *M*+1: 493.9；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δδppm 11.41 (s, 1H), 9.21 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 9.10 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.87 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.01 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 2H), 7.14 (d, *J*=8.4 Hz, 1H).

實例 40

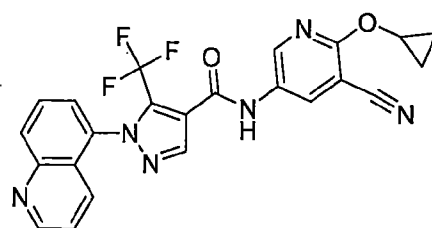
N-(5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 91**



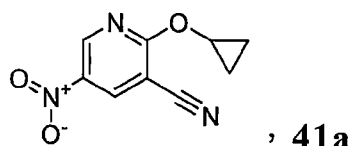
【0247】 於 0°C 將三氯化磷醯(38.5 mg, 0.25 mmol)加至 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**3b**) (51.4 mg, 0.17 mmol)、5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-胺(**6b**) (60 mg, 0.25 mmol)、及吡啶(60 mg, 0.75 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物中。將該反應物在室溫下攪拌 16 小時。在該混合物中加入飽和 NaHCO₃ (aq) (20 mL)。將該混合物用二氯甲烷(20 mL × 2)萃取。將有機層用水(5 mL)洗滌，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由逆相 HPLC (A：水(0.05% HCl)，B：MeCN；則：A/B 為 64%/36%至 34%/66%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈黃色固體之化合物 **91** (40 mg, 49%)。LCMS (ESI) *m/z* *M*+1: 484.9；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.40 (s, 1H), 9.11 (dd, *J*=2.1, 3.6 Hz, 1H), 9.01 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.49 (s, 1H).

實例 41

N-(5-氰基-6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑
-4-羧醯胺，**Cpd 88**

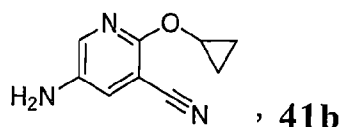


A. 2-環丙氧基-5-硝基菸鹼甲腈，**41a**



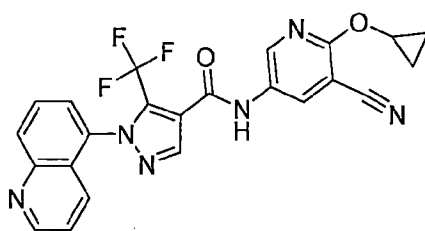
【0248】 將 2-氯-5-硝基菸鹼甲腈(300 mg, 1.64 mmol)及環丙醇(380 mg, 6.54 mmol)加至碳酸鉀(339 mg, 2.45 mmol)中，並將該混合物在室溫下攪拌整夜。將該混合物濃縮至乾並溶解於乙酸乙酯(5 mL)中。在該反應混合物中加入水(10 mL)。將該混合物用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。將合併的有機萃取物用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液濃縮至乾以得出粗化合物 **41a**。將該粗產物藉由快速管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯為 100/0 至 60/40）純化以得出呈黃色固體之化合物 **41a** (310 mg, 92%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 0.85 - 0.90 (m, 4 H), 4.52 - 4.58 (m, 1 H), 9.18 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H), 9.35 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H).

B. 5-胺基-2-環丙氧基菸鹼甲腈，**41b**



【0249】 將 Fe (0) (422 mg, 7.56 mmol)及 NH₄Cl (404 mg, 7.56 mmol)加至 2-環丙氧基-5-硝基菸鹼甲腈(**41a**) (310 mg, 1.51 mmol)於 THF (10 mL)、甲醇(10 mL)及水(10 mL)中之溶液中。將該反應混合物於 65℃攪拌 2 小時。過濾該混合物。加入飽和的 NaHCO₃ 水溶液以將該反應混合物之 pH 調整至 7 至 8。將該混合物用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。將有機萃取物用 MgSO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出呈黃色固體之化合物 **41b** (280 mg, 87%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 175.8.

C. *N*-(5-氟基-6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 88**

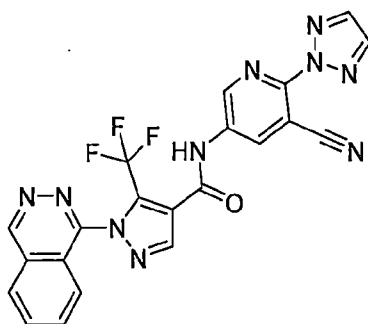


【0250】 將 2-(7-氮雜-1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯(186 mg, 0.49 mmol)加至 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**3b**) (100 mg, 0.325 mmol)、5-胺基-2-環丙氧基菸鹼甲腈(**41b**) (97.1 mg, 0.46 mmol)及三乙胺(142 μL, 0.81 mmol)於 DMF (2 mL)中

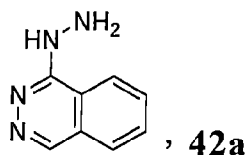
之溶液中。將該反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。將水(5 mL)加至該混合物中。將水相部分用二氯甲烷(5 mL × 3)萃取。將分離的有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗產物。將該粗產物藉由逆相 HPLC (A : 水(0.05% HCl), B : MeCN ; 則 : A/B 為 74%/26%至 44%/56%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈白色固體之化合物 **88** (90 mg, 43%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 465.0 ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.75 - 0.80 (m, 2 H), 0.81 - 0.87 (m, 2 H), 4.39 (tt, $J=6.12, 3.14$ Hz, 1 H), 7.63 - 7.73 (m, 2 H), 7.91 - 7.95 (m, 1 H), 7.96 - 8.02 (m, 1 H), 8.34 (d, $J=8.38$ Hz, 1 H), 8.52 - 8.58 (m, 2 H), 8.75 (d, $J=2.43$ Hz, 1 H), 9.08 (dd, $J=4.08, 1.65$ Hz, 1 H), 11.01 (br s, 1 H).

實例 42

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 102**

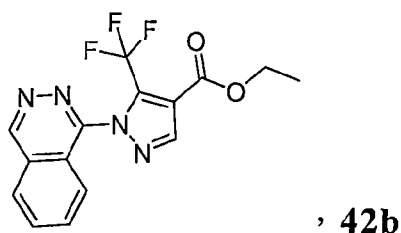


A. 1-呋喃基呋喃，**42a**



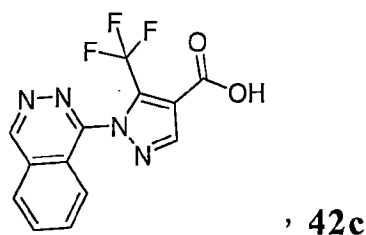
【0251】 將 1-氨基吡啶(350 mg, 2.13 mmol)於肼(5.32 g, 106.3 mmol)中之混合物於 80°C 攪拌 4 小時。將該混合物用二氯甲烷(50 mL × 2)萃取。將有機層在減壓下濃縮以得出粗產物。將該粗產物藉由管柱層析法在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯=100:0 至 0:100)純化以得出呈黃色固體之粗化合物 **42a** (0.25 g, 73.3%)。

B. 1-(吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**42b**



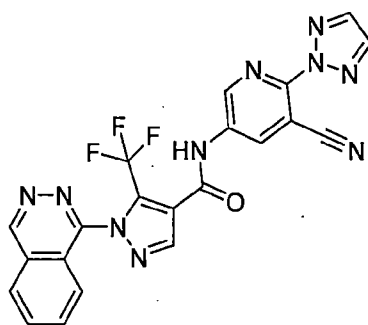
【0252】 將由 1-吡基吡啶(**42a**) (250 mg, 1.56 mmol)及 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (750 mg, 3.12 mmol)於乙醇(5 mL)中所組成之溶液於 80°C 攪拌 3 小時。將所得溶液冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出粗產物。將該粗產物藉由管柱層析法在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯=100:0 至 70:30)純化以得出呈黃色固體之粗化合物 **42b** (160 mg, 27.4%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 336.9.

C. 1-(吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸，**42c**



【0253】 將 1-(吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯 (**42b**) (160 mg, 0.43 mmol) 於濃 HCl (3.5 mL) 中之混合物於 110℃ 攪拌 5 小時。在減壓下除去溶劑以得出呈黃色固體之化合物 **42c** (140 mg, 100%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 308.9.

D. *N*-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 102**

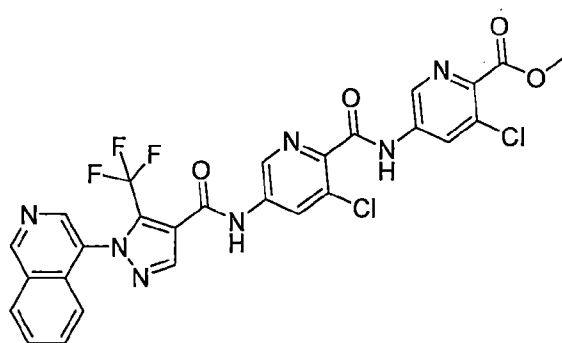


【0254】 於 0℃ 將三氯化磷醯(218.2 mg, 1.42 mmol) 加至 1-(吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**42c**) (130 mg, 0.36 mmol)、5-胺基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼甲腈(**7b**) (79.5 mg, 0.43 mmol)、吡啶(170 mg, 2.14 mmol) 於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中。將該反應物在室溫下攪拌 2 小時。在該混合物中加入水(20 mL)。將該混合物用二氯甲烷(20 mL × 2)萃取。將有機部分在減壓下濃縮以得出粗產物。將

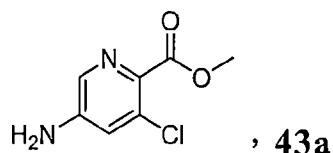
該粗產物藉由逆相 HPLC (A : 水(0.05% HCl), B : MeCN ; 則 : A/B 為 65%/35%至 35%/65%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈白色固體之化合物 **102** (15 mg, 9%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 477.0 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.81 (d, $J=8.38$ Hz, 1 H), 8.14 - 8.25 (m, 2 H), 8.44 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.89 (d, $J=2.43$ Hz, 1 H), 9.12 (d, $J=2.43$ Hz, 1 H), 9.98 (s, 1 H), 11.45 (s, 1 H).

實例 43

3-氯-5-(3-氯-5-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯，**Cpd 44**



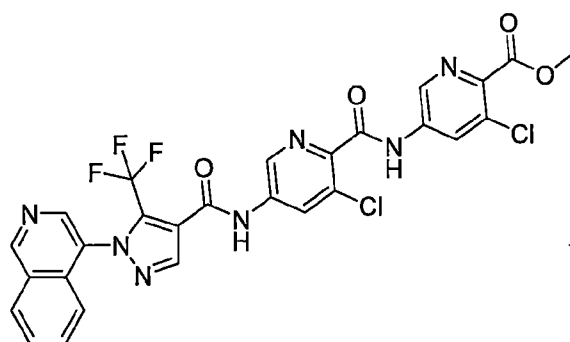
A. 5-胺基-3-氯基吡啶甲酸甲酯，**43a**



【0255】 將 6-溴-5-氯吡啶-3-胺(500 mg, 2.41 mmol)、1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵(134 mg, 0.24 mmol)及三乙胺(732 mg, 7.23 mmol)於

MeOH (3 mL)及甲苯(15 mL)中之混合物與二氯基[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(催化劑, 197 mg, 0.24 mmol)在 CO (35 psi)氣氛下於 70°C 加熱, 並將該混合物攪拌整夜。吸收 CO (1 當量)後, 藉由過濾除去催化劑並將濾液在減壓下濃縮以得出粗產物。將該粗產物藉由快速管柱層析法在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯為 100/0 至 50/50)純化以得出呈紅色固體之化合物 **43a** (300 mg, 67%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.96 (s, 3 H), 4.14 - 4.24 (m, 2 H), 7.03 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=2.51 Hz, 1 H).

B. 3-氯-5-(3-氯-5-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶醯胺基)吡啶甲酸甲酯, **Cpd 44**

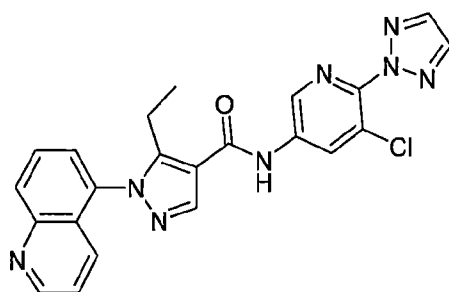


【0256】 將三氯化磷醯(29.8 mg, 0.32 mmol)滴加至 1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(**4c**) (50 mg, 0.16 mmol)、5-胺基-3-氯基吡啶甲酸甲酯(**43a**) (38.8 mg, 0.21 mmol)及吡啶(64.7 mg, 0.80 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中。將該反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。將水(5 mL)加至該混合物中。將水相部分用二氯甲烷(5 mL × 3)萃取。將分離的有機萃取物用 MgSO₄ 乾燥, 過濾並將濾液在減壓下濃

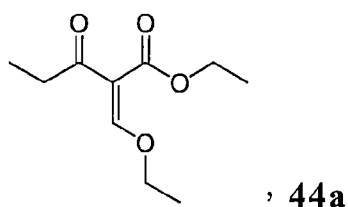
縮以得出粗產物。將該粗產物藉由逆相 HPLC (A: 水(0.05% HCl), B: MeCN; 則: A/B 為 55%/45%至 25%/75%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈白色固體之化合物 **44** (22 mg, 21%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 629.8; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.90 (s, 3 H), 7.30 (d, $J=8.38$ Hz, 1 H), 7.84 - 8.00 (m, 2 H), 8.39 (d, $J=8.16$ Hz, 1 H), 8.58 (dd, $J=10.69, 1.87$ Hz, 2 H), 8.68 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 9.01 (dd, $J=10.03, 1.87$ Hz, 2 H), 9.64 (s, 1 H), 11.36 (d, $J=19.40$ Hz, 2 H).

實例 44

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-乙基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 17**



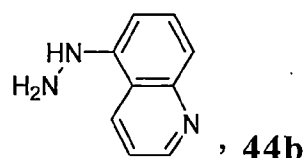
A. 3-(乙氧基亞甲基)-1-甲氧基己烷-2,4-二酮, **44a**



【0257】 將由 3-側氧戊酸乙酯(1.0 g, 6.9 mmol)、三乙氧甲烷(3.1 g, 21 mmol)、及乙酐(20 mL)所組成之溶液於 135°C 攪拌 16 小時，然後冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮至乾以得出粗化合物 **44a** (1.8 g, 粗製的)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。

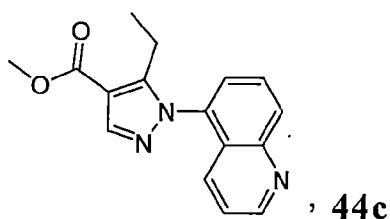
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.69 - 7.54 (m, 1H), 4.33 - 4.15 (m, 4H), 2.70 (dd, $J = 7.6, 13.2$ Hz, 2H), 1.41 - 1.26 (m, 6H), 1.13 - 1.05 (m, 3H).

B. 5-胍基喹啉，**44b**



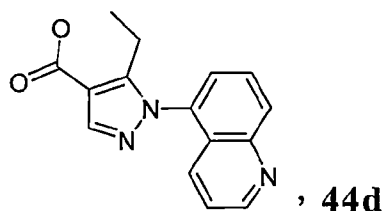
【0258】 將由 5-胍基喹啉(1.0 g, 6.9 mmol)及濃鹽酸(5 mL)所組成之溶液於 0°C (冰/水) 攪拌 10 分鐘。將由亞硝酸鈉(0.57 g, 8.3 mmol)及水(0.5 mL)所組成之溶液於 10 分鐘內加至該冷反應混合物中並於 0°C (冰/水) 攪拌 1 小時。在 10 分鐘內將 *L*-抗壞血酸(1.3 g, 7.3 mmol)加至該反應混合物中。將所得混合物溫熱至室溫並攪拌 50 分鐘。接著將該反應混合物於 80°C 加熱 20 分鐘並加入水(4 mL)。將該懸浮液再次冷卻至 0°C (冰/水) 並攪拌 2 小時。藉由過濾收集固體並用甲醇洗滌以得出化合物 **44b** (870 mg, 79%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.01 (br. s., 1H), 9.28 - 9.13 (m, 2H), 8.06 - 7.86 (m, 3H), 7.33 - 7.20 (m, 1H).

C. 5-乙基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**44c**



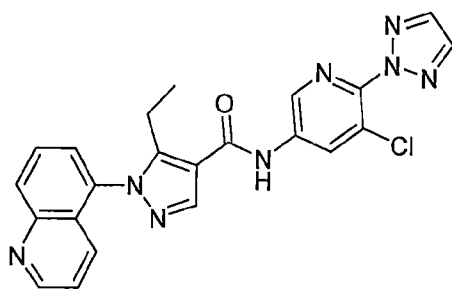
【0259】 將由 3-(乙氧基亞甲基)-1-甲氧基己烷-2,4-二酮(**44a**) (755 mg, 3.77 mmol)、5-胥基喹啉(**44b**) (500 mg, 3.14 mmol)、及乙醇(15 mL)所組成之溶液於 80℃ 攪拌 16 小時，然後冷卻至室溫。將所得溶液在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC (二氯甲烷：甲醇= 10:1) 純化以得出呈棕色固體之化合物 **44c** (700 mg, 75%)。將該固體藉由逆相 HPLC (95%水 (含有 0.038% TFA (溶劑 A)) 及 5% 乙腈 (含有 0.02% TFA (溶劑 B)))，然後梯度直到 5%溶劑 A 及 95% 溶劑 B) 純化。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.17 - 9.11 (m, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

D. 5-乙基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸，**44d**



【0260】 將由氫氧化鋰水合物(298 mg, 7.11 mmol)及水(5 mL)所組成之溶液加至由 5-乙基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**44c**) (700 mg, 2.37 mmol)及乙醇(10 mL)所組成之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 16 小時。將所得溶液在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其倒入水(3 mL)中並用 3N HCl 酸化至 pH 5。藉由過濾除去沉澱物，將濾餅用水(3 mL)洗滌，並接著在減壓下乾燥以得出呈棕色固體之化合物 **44d** (400 mg, 63%)。LCMS (ESI): $R_T = 0.54$ 分鐘， $C_{15}H_{13}N_3O_2$ 之計算質量為 267.10， m/z 測得為 268.0 $[M+H]^+$ 。藉由逆相 HPLC (95%水 (含有 0.038% TFA (溶劑 A)) 及 5%乙腈 (含有 0.02% TFA (溶劑 B)))，然後梯度直到 5%溶劑 A 及 95%溶劑 B) 純化得出化合物 **44d**。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.55 (br. s., 1H), 9.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

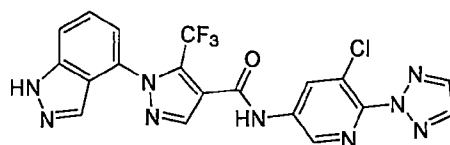
E. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-乙基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 17**



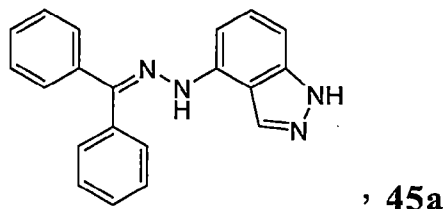
【0261】 於 0℃ 將 POCl_3 (172 mg, 1.12 mmol) 滴加至由 5-乙基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**44d**) (250 mg, 0.935 mmol)、5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (201 mg, 1.03 mmol)、及吡啶(5 mL)所組成的溶液中。將所得混合物於 0℃ 攪拌 1 小時。在所得混合物中加入飽和的 NaHCO_3 水溶液(10 mL)並將該混合物用乙酸乙酯(15 mL $\times$ 3)萃取。將有機萃取物用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出粗產物。將該粗原料藉由逆相 HPLC (40%至 50% (v/v) CH_3CN 及具有 0.05% NH_3 的水) 純化以得出化合物 **17** (100 mg)。將化合物 **17** 進一步藉由逆相 HPLC (30%至 60% (v/v) CH_3CN 及具有 10 mM NH_4HCO_3 的水) 純化以得出純化合物 **17**，將其懸浮於水(10 mL)中，使用乾冰/丙酮冷凍，然後凍乾至乾以得出化合物 **17** (56.50 mg, 13%)。LCMS (ESI): $R_T = 4.51$ 分鐘， $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_8\text{O}$ 之計算質量為 444.12， m/z 測得為 445.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.02 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.46 (dd, $J = 4.4, 8.4$ Hz, 1H), 2.88 (br.s., 2H), 1.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

實例 45

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1*H*-呋唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 68**

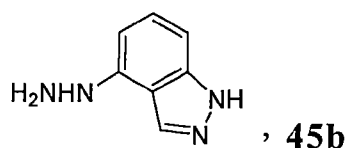


A. 4-(2-(二苯基亞甲基)肼基)-1*H*-呋唑，**45a**



【0262】 將由 4-溴-1*H*-呋唑(1.50 g, 0.760 mmol)、(二苯基亞甲基)肼(1.49 g, 7.61 mmol)、*t*-BuONa (2.19 g, 22.8 mmol)、Pd₂(dba)₃ (697 mg, 0.760 mmol)、Xantphos (440 mg, 0.760 mmol)、及 1,4-二噁烷(20 mL)所組成之混合物在 N₂ 氣氛下於 110°C 攪拌 24 小時。將該混合物冷卻至室溫，過濾並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出殘餘物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 1:2) 純化以得出化合物 **45a** (1 g, 42%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.37 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 5H), 7.42 - 7.33 (m, 5H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

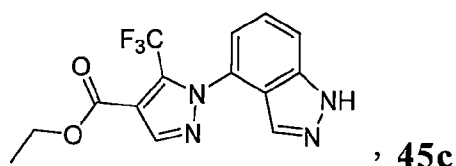
B. 4-胍基-1*H*-吡唑，**45b**



【0263】 將由 4-(2-(二苯基亞甲基)胍基)-1*H*-吡唑(**45a**) (800 mg, 2.56 mmol)、濃 HCl (10 mL)、及乙醇(5 mL)所組成之混合物在室溫下攪拌 16 小時。在減壓下除去乙醇並將水相用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。將萃取物在減壓下濃縮至乾以得出化合物 **45b** (450 mg, 95%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.50 (br s, 3H), 8.17 (s, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H).

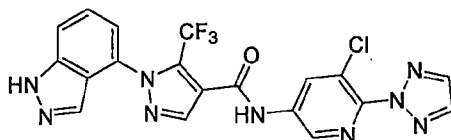
C. 1-(1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**45c**



【0264】 將由 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(cpd **1f**) (39.0 mg, 0.160 mmol)、4-胍基-1*H*-吡唑(**45b**) (30.0 mg, 0.160 mmol)、三乙胺(18.0 mg, 0.180 mmol)、及乙醇(3 mL)所組成之混合物於 80°C 攪拌 16 小時。將該混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出殘餘物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 2:1) 純化以得出不純的化合物 **45c** (550 mg)。將該層析後產物(550 mg)進一步藉由製備型 HPLC (32%至 62% (v/v) CH₃CN 及具有 0.05% NH₃ 的水) 純化

以得出化合物 **45c**，將其懸浮於水(10 mL)中，使用乾冰/丙酮冷凍該混合物，並接著冷凍乾燥至乾以得出化合物 **45c** (260 mg, 33%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.01 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

D. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1*H*-呋唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 68**



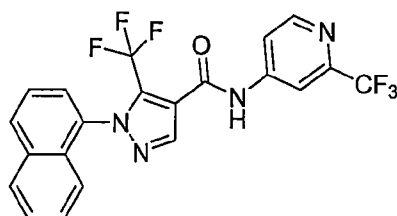
【0265】 將由 5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (79.6 mg, 0.410 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液於 0°C 滴加至 *t*-BuOK (1.02 mL, 1.02 mmol, 1 M 於 THF 中) 之溶液中。接著滴加入由 1-(1*H*-呋唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**45c**) (20.0 mg, 0.0600 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液。將該混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時，然後用水淬熄終止反應並用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取。將合併的萃取物用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出殘餘物，將其藉由逆相 HPLC (26%至 56% (v/v) CH₃CN 及具有 0.05% NH₃ 的水) 純化以得出純化合物 **68**。將該產物懸浮於水 (10 mL)中，將該混合物使用乾冰/丙酮冷凍，並接著凍乾至乾以得出化合物 **68** (70 mg, 44%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.63

(br s, 1H), 11.29 (br s, 1H), 8.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

實例 46

1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸

胺, Cpd 3



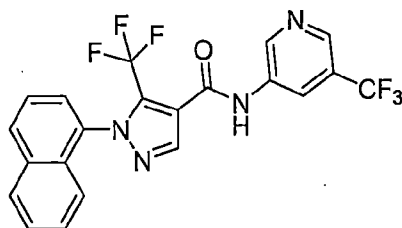
【0266】 將 POCl_3 (90.1 mg, 0.588 mmol) 滴加至由 1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(2b) (150 mg, 0.490 mmol)、2-(三氟甲基)吡啶-4-胺(87.3 mg, 0.539 mmol)及吡啶(3 mL)所組成的溶液中。將該混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將所得混合物在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由製備型高效液相層析術使用 Kromasil 150×25 mm $\times 10$ μm (55%至 55% (v/v) ACN 及具有 0.05% NH_3 的水) 純化以得出純化合物 3。將該產物懸浮於水(10 mL)中，將該混合物使用乾冰/丙酮冷凍，並接著凍乾以得出化合物 3 (76.90 mg, 35%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.28 (br.s., 1H), 8.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.99

(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

實例 47

1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯

胺，Cpd 4

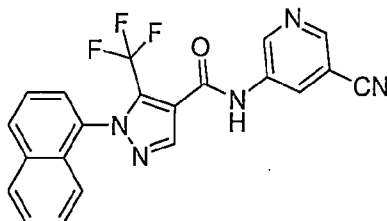


【0267】 將 POCl_3 (120 mg, 0.784 mmol) 滴加至由 1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**2b**) (200 mg, 0.653 mmol)、5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(116 mg, 0.718 mmol)及吡啶(3 mL)所組成的溶液中。將該混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將所得混合物在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由逆相 HPLC (54%至 84% (v/v) ACN 及具有 0.05% NH_3 的水) 純化以得出純化合物 **4**。將該產物懸浮於水(10 mL)中，將該混合物使用乾冰/丙酮冷凍，並接著凍乾至乾以得出化合物 **4** (81.70 mg, 28%)。LCMS (ESI): $R_T = 4.32$ 分鐘， $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ 之計算質量為 450.337， m/z 測得為 451.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.15 (br.s., 1H), 9.14 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

實例 48

N-(5-氰吡啶-3-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd**

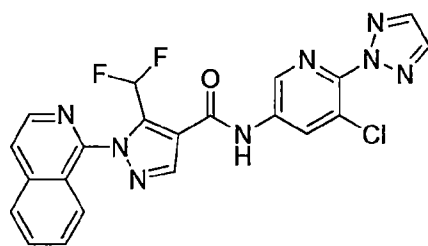
5



【0268】 將 POCl_3 (22.9 mg, 0.149 mmol) 滴加至由 1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**48b**) (200 mg, 0.653 mmol)、5-胺基菸鹼甲腈(85.6 mg, 0.718 mmol)及吡啶(5 mL)所組成的溶液中。將該混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將所得混合物用水(20 mL)洗滌，用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗產物。將該粗產物藉由逆相 HPLC (46%至 76% (v/v) ACN 及具有 0.05% NH_3 的水) 純化以得出純化合物 **5** (74.90 mg, 28%)。LCMS (ESI): $R_T = 5.12$ 分鐘， $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ 之計算質量為 407.348， m/z 測得為 $408.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.15 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.65 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

實例 49

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1-(異噁啉-1-基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺，**Cpd 56**



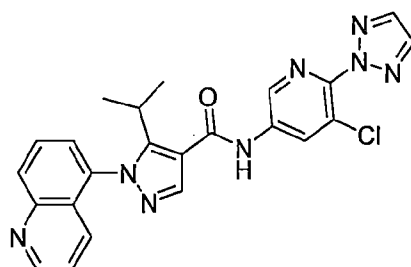
【0269】 在具有攪拌棒的 4 mL 小瓶中裝入 1-胼基異噁啉(**10a**) (44.9 mg, 0.282 mmol)、THF (0.56 mL, 0.5 M, 0.28 mmol)、2-(乙氧基亞甲基)-4,4-二氟-3-側氧側氧丁酸乙酯/THF (0.56 mL, 0.5 M, 0.28 mmol)，並將所得的琥珀色均勻溶液在室溫下攪拌（加蓋）10 分鐘，然後於 70℃ 攪拌 1 小時。接著將該反應物冷卻至室溫，用硫酸鈣(184 mg, 1.352 mmol)處理並攪拌（加蓋）10 分鐘。接著將該反應物冷卻至室溫，用 5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (55.7 mg, 0.284 mmol)及 1.01 M KOtBu/THF (0.42 mL, 0.424 mmol)處理，並將所得的深色反應物在室溫下攪拌 3 小時。將該混合物用 5 M NH₄Cl (1 mL)及乙酸乙酯(1 mL)分配。將有機層用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液濃縮以得出澄清的紅色/琥珀色油狀物(119 mg)。將該油狀物藉由快速管柱層析法在 12 g Silicycle HP 管柱（50 至 100%於庚烷中的 EtOAc，超過 10 CV，然後是等度）上純化以得出呈米色固體之不純的化合物 **56** (43 mg)。將其自 MeOH (1 mL)結晶，用 MeOH (2 × 0.5 mL)洗滌該些晶體後得出呈灰白色粉末之化合物(31.3 mg, 24%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.72-8.75 (m, 1H), 8.55-8.57 (m, 1H), 8.51 (d,

$J=5.56$ Hz, 1H), 8.39-8.44 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.97-8.02 (m, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.80-7.87 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.40 (t, $J=53.1$ Hz, 1H); MS m/e 467.1 (M+H).

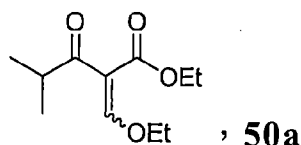
實例 50

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-異丙基-1-(喹啉-5-基)-

1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 26**

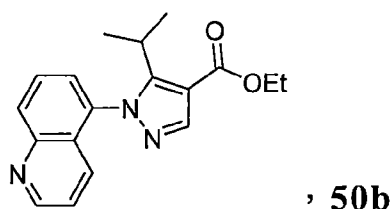


A. 2-(乙氧基亞甲基)-4-甲基-3-側氧戊酸乙酯，**50a**



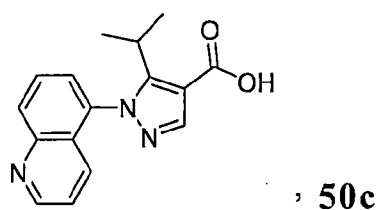
【0270】 將由 4-甲基-3-側氧戊酸乙酯(500 mg, 3.16 mmol)、三乙氧甲烷(1.41 mg, 9.48 mmol)及 Ac_2O (5 mL)所組成之溶液於 130°C 攪拌 16 小時，然後冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出化合物 **50a** (550 mg，粗製的)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。

B. 5-異丙基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**50b**



【0271】 將由 2-(乙氧基亞甲基)-4-甲基-3-側氧戊酸乙酯(**50a**) (550 mg, 2.57 mmol)、5-胥基喹啉(**13a**) (408 mg, 2.57 mmol)及乙醇(5 mL)所組成之溶液於 80℃ 攪拌 16 小時，然後冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC (二氯甲烷：甲醇= 100:0 至 90:10) 純化以得出化合物 **50b** (450 mg, 57%)。LCMS (ESI): R_T = 0.75 分鐘， $C_{18}H_{19}N_3O_2$ 之計算質量為 309.362， m/z 測得為 310.0 $[M+H]^+$ 。將該化合物進一步藉由逆相 HPLC (95%水 (含有 0.038% TFA (溶劑 A)) 及 5%乙腈 (含有 0.02% TFA (溶劑 B)))，然後梯度直到 5%溶劑 A 及 95%溶劑 B) 純化。

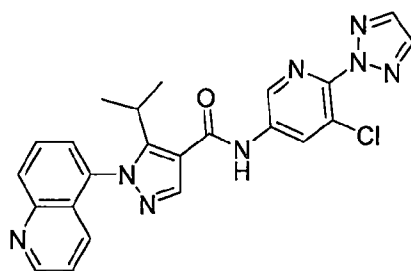
C. 5-異丙基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸，**50c**



【0272】 將由 5-異丙基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**50b**) (450 mg, 1.46 mmol)、LiOH (183 mg, 4.36 mmol)及水：EtOH (6 mL, 1:2)所組成之溶液在室溫下攪拌 16 小時。將該溶液用 4 M HCl 水溶液中和至 pH 7，藉由過濾收集固體以得出化合物 **50c** (280 mg，粗製

的)，其未經純化即使用於下一步驟中。LCMS (ESI): $R_T = 0.62$ 分鐘， $C_{16}H_{15}N_3O_2$ 之計算質量為 281.309， m/z 測得為 282.0 $[M+H]^+$ 。

D. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-異丙基-1-(噁啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 26**

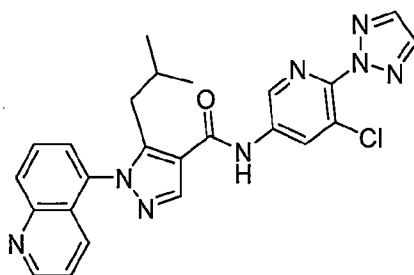


【0273】 將 $POCl_3$ (183 mg, 1.19 mmol) 滴加至由 5-異丙基-1-(噁啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**50c**) (280 mg, 0.995 mmol)、5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (389 mg, 1.99 mmol) 及吡啶(5 mL) 所組成的溶液中。將該混合物於 0℃ 攪拌 1 小時。將所得混合物倒入飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液(10 mL)中，用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗產物，將其藉由逆相 HPLC (40%至 70% (v/v) ACN 及具有 0.05% NH_3 的 H_2O) 純化以得出純化合物 **26**。將化合物 **26** 懸浮於水(10 mL)中，將該混合物使用乾冰/丙酮冷凍，並接著凍乾至乾以得出化合物 **26** (48.60 mg, 10%)。LCMS (ESI): $R_T = 4.79$ 分鐘， $C_{23}H_{19}ClN_8O$ 之計算質量為 458.903， m/z 測得為 459.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.70 (s, 1H), 9.04 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H),

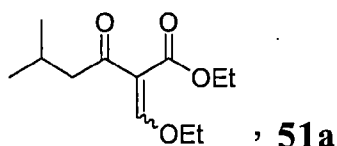
8.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.83 - 7.82 (m, 1H), 7.64 (dd, $J = 4.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 1.28 - 1.13 (m, 6H).

實例 51

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-異丁基-1-(喹啉-5-基)-
1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 16**

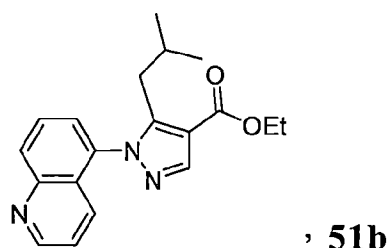


A. 2-(乙氧基亞甲基)-5-甲基-3-側氧己酸乙酯，**51a**



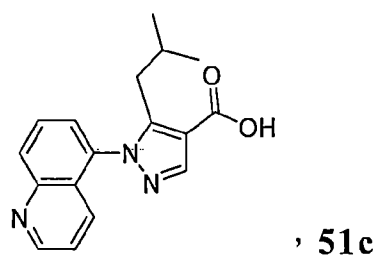
【0274】 將由 5-甲基-3-側氧己酸乙酯(500 mg, 2.90 mmol)、三乙氧甲烷(1.29 mg, 8.71 mmol)及 Ac_2O (5 mL)所組成之溶液於 130°C 攪拌 16 小時。將該反應物冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出粗化合物 **51a** (580 mg, 88%)，其未經純化即使用於下面的步驟中。

B. 5-異丁基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**51b**



【0275】 將由 2-(乙氧基亞甲基)-5-甲基-3-側氧己酸乙酯(**51a**) (430 mg, 1.89 mmol)、5-胥基喹啉(**13a**) (300 mg, 1.89 mmol)及乙醇 (10 mL)所組成之溶液於 80℃回流 16 小時，然後冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出粗化合物 **51b**，將其藉由 FCC (二氯甲烷：甲醇= 100:0 至 95:5) 純化以得出化合物 **51b** (330 mg, 54%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.22 - 9.15 (m, 1H), 8.49 - 8.41 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.70 - 0.50 (m, 6H).

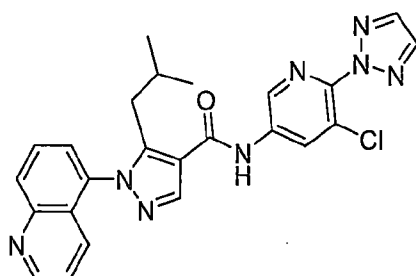
C. 5-異丁基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸，**51c**



【0276】 將由 5-異丁基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**51b**) (200 mg, 0.618 mmol)、LiOH (77.9 mg, 1.86 mmol)及水：EtOH (6 mL, 1:2)所組成之溶液在室溫下攪拌 16 小時。將該反應混合物用 4 N

HCl 水溶液中中和至 pH 7，用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取，用無水 Na₂SO₄ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮至乾以得出粗化合物 **51c** (160 mg)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。

D. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-異丁基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 16**



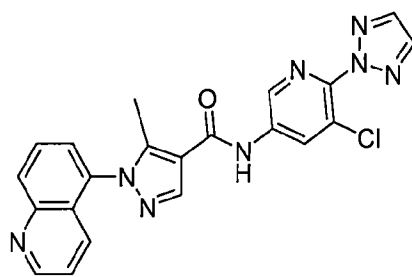
【0277】 將 POCl₃ (74.8 mg, 0.488 mmol)滴加至由 5-異丁基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**51c**) (140 mg, 0.474 mmol)、5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (87.4 mg, 0.447 mmol)及吡啶(5 mL)所組成的溶液中。將該混合物於 0℃ 攪拌 1 小時。將所得混合物用水(20 mL)洗滌，用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗產物，將其藉由逆相 HPLC (40%至 70% (v/v) ACN 及具有 0.05% NH₃ 的水) 純化以得出純化合物 **16**。將化合物 **16** 懸浮於水(10 mL)中，將該混合物使用乾冰/丙酮冷凍，並接著凍乾至乾以得出化合物 **16** (24.30 mg, 11%)。LCMS (ESI): R_T = 3.66 分鐘，C₂₄H₂₁ClN₈O 之計算質量為 472.93，m/z 測得為 473.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δδppm 10.63 (br.s., 1H),

9.05 - 9.02 (m, 1H), 8.91 - 8.89 (m, 1H), 8.72 - 8.71 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 - 8.26 (m, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 0.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).

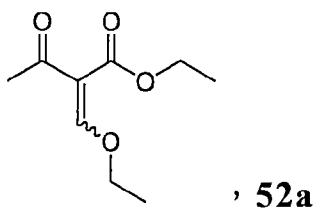
實例 52

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-甲基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-

吡唑-4-羧醯胺， **Cpd 39**



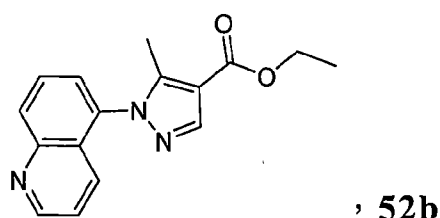
A. 2-(乙氧基亞甲基)-3-側氧丁酸乙酯， **52a**



【0278】 將由 3-側氧丁酸乙酯(10.0 g, 76.8 mmol)、原甲酸三乙酯(38.3 g, 230 mmol)、及乙酐(100 mL)所組成之溶液於 135℃攪拌 18 小時。將該混合物在減壓下濃縮至乾以得出化合物 **52a** (21 g, 粗製的)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 7.64, 7.61 (s, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 4H), 2.32, 3.38 (s, 3H), 1.40 - 1.27 (m, 6H).

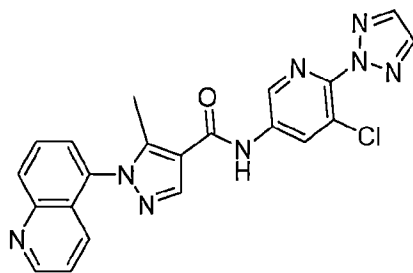
B. 5-甲基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**52b**



【0279】 將由 2-(乙氧基亞甲基)-3-側氧丁酸乙酯(**52a**) (1.50 g, 8.06 mmol)、5-胼基喹啉(**13a**) (1.28 g, 8.06 mmol)、三乙胺(0.89 g, 8.86 mmol)、及乙醇(15 mL)所組成之混合物於 80°C 攪拌 16 小時。將該混合物在減壓下濃縮至乾以得出粗殘餘物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 2:1 至 1:2) 純化以得出化合物 **52b** (520 mg, 23%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.02 - 8.97 (m, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 4.0, 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.43 - 1.39 (m, 3H).

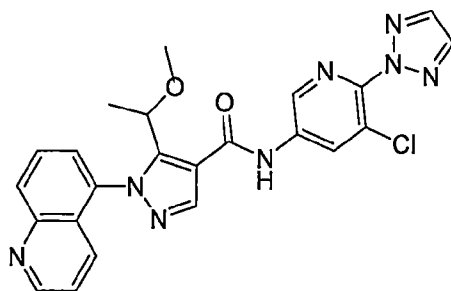
C. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)三甲-3-基)-5-甲基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，Cpd 39



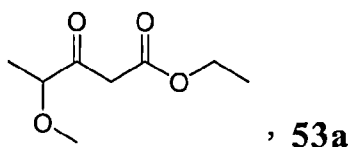
【0280】 將由 5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (194 mg, 0.990 mmol)及 THF (2 mL)所組成之溶液於 0°C 滴加至 *t*-BuOK (3.3 mL, 3.3 mmol, 1 M 於 THF 中) 之溶液中。滴加入由 5-甲基-1-(噁啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**52b**) (186 mg, 0.660 mmol)及 THF (2 mL)所組成之溶液。將該混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時，然後用水淬熄終止反應並用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。將合併的有機萃取物用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出粗化合物 **39**，將其藉由逆相層析術 (33%至 43% (v/v) CH₃CN 及具有 0.05% NH₃ 的水) 純化以得出純化合物 **39**。將該產物懸浮於水(10 mL)中，將該混合物使用乾冰/丙酮冷凍，並接著凍乾至乾以得出化合物 **39** (61.3 mg, 22%)。LCMS (ESI): R_T = 4.16 分鐘，C₂₁H₁₅ClN₈O 之計算質量為 430.850，*m/z* 測得為 431.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.02 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).

實例 53

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基乙基)-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 35**



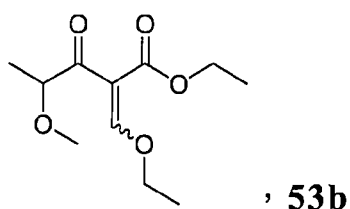
A. 4-甲氧基-3-側氧戊酸乙酯，**53a**



【0281】 於 0℃ 將雙(1*H*-咪唑-1-基)甲酮(8.57 g, 52.8 mmol)加至由 2-甲氧基丙酸(5.00 g, 48.0 mmol)及 THF (100 mL)所組成之溶液中。將該反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。在分開的燒瓶中，於 0℃ 將異丙基氯化鎂 (110 mL, 144 mmol, 1.3 M 於 THF 中) 滴加至由 3-乙氧基-3-側氧丙酸(9.52 g, 72.0 mmol)及 THF (90 mL)所組成之溶液中。將該混合物在室溫下攪拌 3 小時。於 0℃ 將此溶液滴加至醯基咪唑溶液並將所得混合物在室溫下攪拌 1 小時。將該反應混合物用檸檬酸水溶液(25 mL, 10 wt.%)淬熄終止反應並用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。將合併的有機萃取物用飽和的 NaHCO₃ 水溶液洗滌，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮至乾以得出殘餘物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 10 :1) 純化以得出化合物 **53a** (3.6 g,

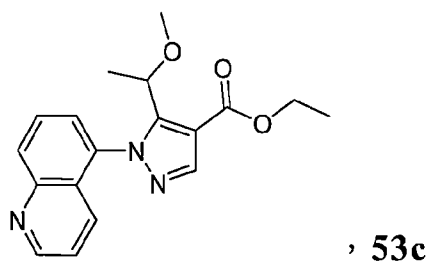
43%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.21 - 4.19 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.39 - 3.38 (m, 3H), 3.36 (s, 2H), 1.29 - 1.26 (m, 6H).

B. 2-(乙氧基亞甲基)-4-甲氧-3-側氧戊酸乙酯，**53b**



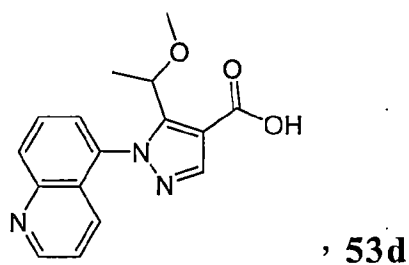
【0282】 將由 4-甲氧-3-側氧戊酸乙酯(**53a**) (3.60 g, 20.6 mmol)、原甲酸三乙酯(9.19 g, 1.72 mmol)、及乙酐(30 mL)所組成之溶液於 135°C 攪拌 18 小時。將該混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出化合物 **53b** (5.4 g)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.70(s, 0.5H), 7.58 (s, 0.5H), 4.30 - 4.21 (m, 4H), 3.60 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.35, 3.32 (s, 3H), 1.38 - 1.29 (m, 9H).

C. 5-(1-甲氧基乙基)-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**53c**



【0283】 將由 2-(乙氧基亞甲基)-4-甲氧-3-側氧戊酸乙酯(**53b**) (600 mg, 2.61 mmol)、5-胍基喹啉(**13a**) (414 mg, 2.61 mmol)、三乙胺(290 mg, 2.87 mmol)、及乙醇(12 mL)所組成之混合物於 80°C 攪拌 16 小時。將該混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出殘餘物，將其藉由 FCC (二氯甲烷：甲醇= 10:1) 純化以得出化合物 **53c** (300 mg, 35%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.00 - 8.93 (m, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.41 (dd, *J* = 4.0, 8.4 Hz, 1H), 5.29 - 5.14 (m, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 2H), 3.33 - 2.91 (m, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.36 - 1.27 (m, 3H).

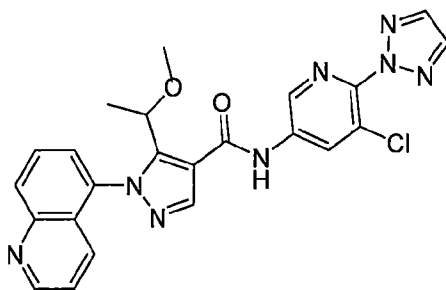
D. 5-(1-甲氧基乙基)-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸，**53d**



【0284】 將由 5-(1-甲氧基乙基)-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**53c**) (265 mg, 0.840 mmol)、NaOH 水溶液(2.44 mL, 2.44 mmol, 1 M)、及乙醇(3 mL)所組成之混合物在室溫下攪拌 16 小時。將該混合物用 1 M HCl 中和並用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。將合併的有機萃取物無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出化合物

53d (120 mg, 50%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.97 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 4.4, 8.4$ Hz, 1H), 5.36 - 5.24 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.37 - 1.29 (m, 3H).

E. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基乙基)-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 35**

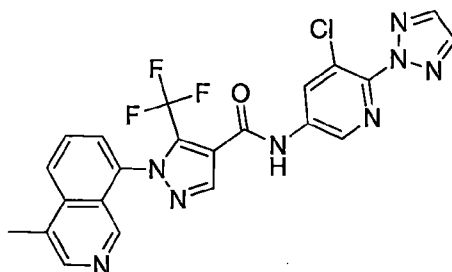


【0285】 於 0°C 將 POCl_3 (0.1 mL) 加至由 5-(1-甲氧基乙基)-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**53d**) (120 mg, 0.40 mmol)、5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (78.95 mg, 0.40 mmol)、及吡啶(3 mL)所組成的混合物中。將該混合物於 0°C 攪拌 1 小時然後用 NaHCO_3 水溶液淬熄終止反應。將該混合物用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取，並將合併的有機萃取物用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出殘餘物，將其藉由逆相 HPLC (16%至 46% (v/v) CH_3CN 及具有 0.05% NH_4HCO_3 的水) 純化以得出純化合物 **35**。將化合物 **35** 懸浮於水(10 mL)中，將該混合物使用乾冰/丙酮冷凍，並接著凍乾至乾以得出化合物 **35** (29.1 mg, 15%)。LCMS (ESI): $R_T = 4.61$ 分鐘，

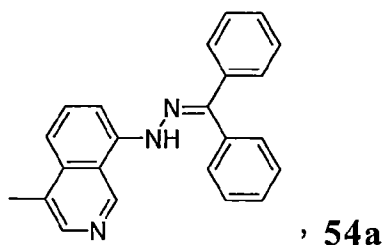
$C_{23}H_{19}ClN_8O_2$ 之計算質量為 474.902， m/z 測得為 475.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.72(s, 0.5H), 10.68(s, 0.5H), 9.08 - 9.01 (m, 1H), 8.79 - 8.78 (m, 1H), 8.50 (dd, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 0.5H), 8.37 (s, 0.5H), 7.94 (s, 2H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 7.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.5H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 4.41 (q, $J = 6.4$ Hz, 0.5H), 4.30 (q, $J = 6.4$ Hz, 0.6H), 3.54 (s, 1.4H), 3.25 (s, 1.7H), 1.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.6H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.4H).

實例 54

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-甲基異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺， **Cpd 33**

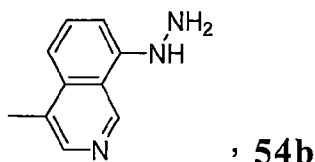


A. 8-(2-(二苯基亞甲基)胼基)-4-甲基異喹啉， **54a**

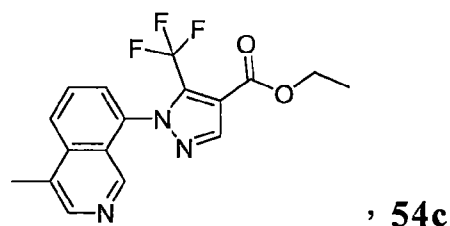


【0286】 將二乙酸鈮(30.3 mg, 0.135 mmol)及 Binap (84.1 mg, 0.135 mmol)加至由 8-溴-4-甲基異喹啉(300 mg, 1.35 mmol)、(二苯基亞甲基)胼(265 mg, 1.35 mmol)、三級丁醇鈉(389 mg, 4.05 mmol)、及 1,4-二噁烷(5 mL)所組成之溶液中。將該混合物於 100°C 加熱 16 小時然後冷卻至室溫。將所得混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗化合物 **54a**，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 100:0 至 70:30) 純化以得出化合物 **54a** (250 mg, 55%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.99 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 4H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.42 (m, 3H), 2.67 (s, 3H).

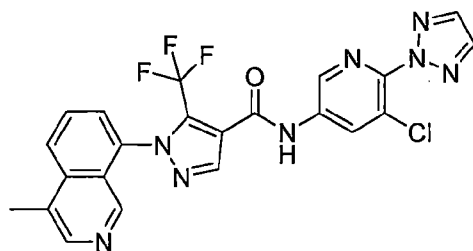
B. 8-胼基-4-甲基異喹啉，**54b**



【0287】 將由 8-(2-(二苯基亞甲基)胼基)-4-甲基異喹啉(**54a**) (250 mg, 0.741 mmol)、濃 HCl (4 mL)及 EtOH (2 mL)所組成之溶液在室溫下攪拌 16 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮，用水(10 mL)稀釋，並用二氯甲烷(20 mL)洗滌。將該混合物在減壓下濃縮以得出粗化合物 **54b** (180 mg，粗製的)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。

C. 1-(4-甲基異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**54c**

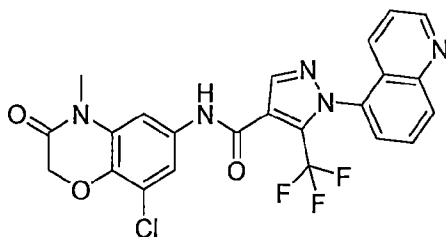
【0288】 將由 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (150 mg, 0.650 mmol)、8-胼基-4-甲基異喹啉(**54b**) (160 mg, 0.650 mmol)、三乙胺(132 mg, 1.30 mmol)、及乙醇(5 mL)所組成之溶液於 80°C 攪拌 16 小時，然後冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出粗化合物 **54c**，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 100:0 至 70:30) 純化以得出化合物 **54c** (110 mg, 48%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

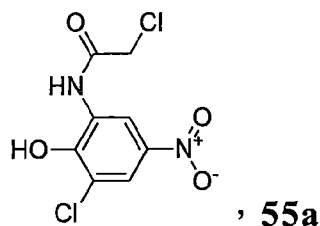
D. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-甲基異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 33**

【0289】 將由 5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (56.0 mg, 0.286 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液於 0℃加至三級丁醇鉀 (0.8 mL, 0.8 mmol, 1 M 於 THF 中), 然後加入由 1-(4-甲基異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**54c**) (100 mg, 0.286 mmol) 及 THF (1 mL)所組成之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌 16 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮以得出粗產物, 將其藉由製備型高效液相層析術使用 Phenomenex Gemini 150 × 25 mm × 5 μm (45%至 75% (v/v) ACN 及具有 0.05% NH₃的水) 純化以得出純化合物 **33**。將該產物懸浮於水(10 mL)中, 將該混合物使用乾冰/丙酮冷凍, 並接著凍乾至乾以得出化合物 **33** (31.50 mg, 22%)。LCMS (ESI): $R_T = 4.46$ 分鐘, C₂₂H₁₄ClF₃N₈O 之計算質量為 498.848, m/z 測得為 499.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 2.71 (s, 3H).

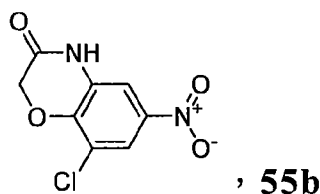
實例 55

N-(8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁吡-6-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 95**



A. 2-氯-*N*-(3-氯-2-羥-5-硝苯基)乙醯胺, **55a**

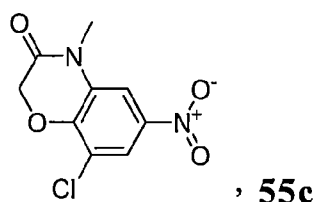
【0290】 將氯乙醯氯(1.98 g, 17.5 mmol)加至 2-氨基-6-氯-4-硝苯酚(3.0 g, 15.9 mmol)、三乙胺(3.2 g, 31.8 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中。將該混合物在室溫下攪拌 3 小時。在該混合物中加入水(50 mL)及二氯甲烷(50 mL)。將有機層分配並用鹽水(50 mL)洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出呈黃色油狀物之化合物 **55a** (4.0 g, 94.9%)，其未經進一步純化即使用於下面的反應中。

B. 8-氯-6-硝-2*H*-苯并[b][1,4]嘔咩-3(4*H*)-酮, **55b**

【0291】 將甲醇鈉(896.8 mg, 16.6 mmol)加至 2-氯-*N*-(3-氯-2-羥-5-硝苯基)乙醯胺(**55a**) (4.0 g, 15.1 mmol)於甲醇(40 mL)中之溶液中。將該混合物於 80℃ 攪拌 16 小時。在該混合物中加入水(150 mL)及二氯甲烷(100 mL)。將有機層分配，用鹽水(100 mL)洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出呈黃色油狀物之化合物

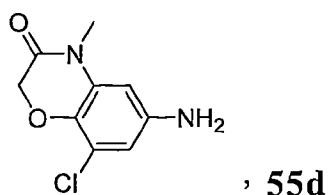
物 **55b**。將該粗產物藉由管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯=10:1 至石油醚/乙酸乙酯=1:1）純化以得出呈黃色固體之化合物 **55b** (2.5 g, 73%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 4.84 (s, 2 H), 7.72 (d, J=2.65 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=2.65 Hz, 1 H).

C. 8-氯-4-甲基-6-硝-2*H*-苯并[b][1,4]噁吡-3(4*H*)-酮，**55c**



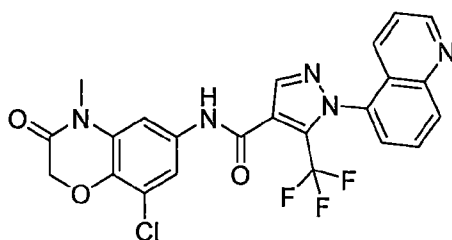
【0292】 將碘甲烷(931 mg, 6.56 mmol)加至 8-氯-6-硝-2*H*-苯并[b][1,4]噁吡-3(4*H*)-酮(**55b**) (500 mg, 2.19 mmol)及碳酸鉀(1.51 g, 10.94 mmol)於 DMF (5 mL)中之混合物中。將該混合物於 25℃ 攪拌 18 小時。在減壓下濃縮溶劑。將粗產物藉由管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯=10:1 至石油醚/乙酸乙酯=1:1）純化以得出呈白色固體之化合物 **55c** (0.3 g, 56.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.44 (s, 3 H), 4.85 (s, 2 H), 7.78 (d, J=2.51 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=2.51 Hz, 1 H).

D. 6-胺基-8-氯-4-甲基-2*H*-苯并[b][1,4]噁吡-3(4*H*)-酮，**55d**



【0293】 將鋅(804 mg, 12.37 mmol)加至 8-氯-4-甲基-6-硝-2H-苯并[b][1,4]嘔咩-3(4*H*)-酮(**55c**) (300 mg, 1.24 mmol)於 NH₄Cl 水溶液 (2 mL)及甲醇(2 mL)中之溶液中。將該混合物在室溫下攪拌 16 小時。在該懸浮液中加入 NaHCO₃ 水溶液以將 pH 調整至 9 至 10，並將該混合物透過矽藻土墊過濾。將濾餅用二氯甲烷(30 mL × 3)洗滌。將合併的濾液用鹽水(100 mL)洗滌，用 MgSO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出呈棕色固體之化合物 **55d**。將該粗產物藉由管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯=2:1 至石油醚/乙酸乙酯=0:1）純化以得出呈黃色固體之化合物 **55d** (200 mg, 76.1%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.31 (s, 3 H), 4.61 (s, 2 H), 6.23 (d, J=2.43 Hz, 1 H), 6.42 (d, J=2.43 Hz, 1 H).

E. *N*-(8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]嘔咩-6-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺，**Cpd 95**



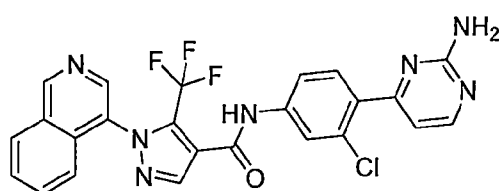
【0294】 將 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧酸(**3b**) (120 mg, 0.39 mmol)、6-胺基-8-氯-4-甲基-2*H*-苯并[b][1,4]嘔咩-3(4*H*)-酮(**55d**) (100 mg, 0.47 mmol)、及 HATU (223 mg, 0.59 mmol) 溶解於 DIPEA (253 mg, 1.96 mmol)及 DMF (2 mL)中。該混合物於

25°C 攪拌 3 小時。加入飽和的 NH_4Cl 水溶液(20 mL)並將該混合物用二氯甲烷(20 mL $\times$ 2)萃取。將合併的有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出呈粗製的棕色油狀物之化合物 **95**。將該粗產物藉由逆相 HPLC (A：水(0.05% HCl)，B：MeCN；則：A/B 為 70%/30%至 40%/60%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈灰白色固體之化合物 **95** (139 mg, 71%)。LCMS (ESI): m/z 501.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.27 (s, 3 H), 4.77 (s, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 1 H), 7.64 - 7.70 (m, 2 H), 7.87 - 7.92 (m, 1 H), 7.93 - 7.99 (m, 1 H), 8.31 (d, $J=8.60$ Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 9.04 (d, $J=2.65$ Hz, 1 H), 10.74 (s, 1 H).

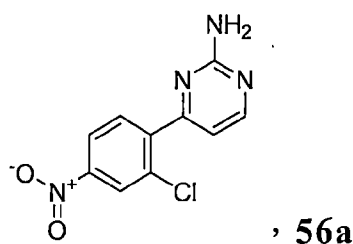
實例 56

N-(4-(2-胺基嘧啶-4-基)-3-氯苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-

吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 58**

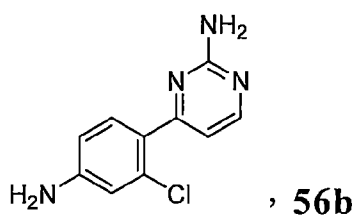


A. 4-(2-氯-4-硝基)嘧啶-2-胺，**56a**



【0295】 將 2-(2-氯-4-硝苯基)-4,4,5,5-四甲-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(250 mg, 0.882 mmol)、2-胺基-4-氯基嘧啶(126 mg, 0.97 mmol)及碳酸銨(862 mg, 2.65 mmol)於二噁烷/水(4:1)中之混合物在室溫下攪拌。在 N₂ 下於室溫加入 Pd(PPh₃)₂Cl₂。將反應混合物在 80°C 下攪拌整夜。將該混合物透過矽藻土墊過濾並將濾餅用乙酸乙酯(50 mL)洗滌。將濾液用水(10 mL)洗滌。將有機層分離並在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯為 100/0 至 0/100)純化以得出呈黃色固體之化合物 **56a** (155 mg, 70%)。LCMS (ESI): m/z 250.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.17 (br s, 2 H), 6.99 (d, J=5.07 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=8.49, 2.09 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=5.07 Hz, 1 H).

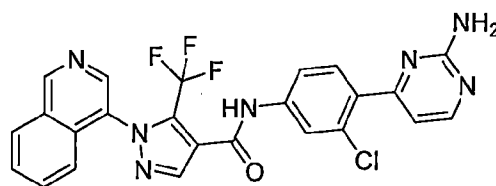
B. 4-(4-胺基-2-氯苯基)嘧啶-2-胺, **56b**



【0296】 將 4-(2-氯-4-硝苯基)嘧啶-2-胺(**56a**) (132 mg, 0.53 mmol)、Fe(0) (294 mg, 5.27 mmol)、及 NH₄Cl (282, 5.27 mmol)加至混合物 THF (5 mL)與水(1 mL)的混合物中。將該反應混合物於 80°C 攪拌 3 小時。將該反應混合物透過矽藻土墊過濾,並將該墊用乙酸乙

酯(20 mL × 3)洗滌。將合併的濾液濃縮至乾以得出呈黃色固體之粗化合物 **56b**。將該粗化合物藉由快速管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯為 50/50 至 0/100）純化以得出呈黃色固體之化合物 **56b** (85 mg, 73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.76 - 3.88 (m, 2 H), 4.98 (br s, 2 H), 6.57 (dd, J=8.27, 2.32 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=2.21 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=5.07 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=5.29 Hz, 1 H).

C. *N*-(4-(2-胺基嘧啶-4-基)-3-氯苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 58**

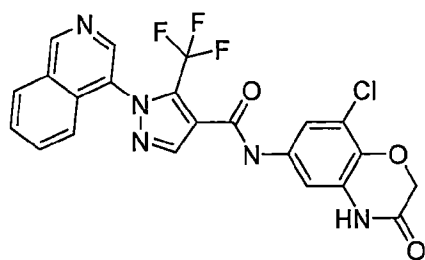


【0297】 將 4-(4-胺基-2-氯苯基)嘧啶-2-胺(**56b**) (80 mg, 0.36 mmol)、1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**4c**) (111 mg, 0.36 mmol)、及 HATU (207 mg, 0.54 mmol)溶解於三乙胺(234 mg, 1.81 mmol)及 DMF (2 mL)中。該混合物於 25°C 攪拌 3 小時。加入飽和的 NH₄Cl 水溶液(20 mL)並將該混合物用二氯甲烷(20 mL × 2)萃取。將合併的有機層用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出呈黃色油狀物之粗化合物 **58**。將該粗產物藉由逆相 HPLC (A：水 (0.05% HCl)，B：MeCN；則：A/B 為 82%/18%至 52%/48%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈灰白色固體之化合物

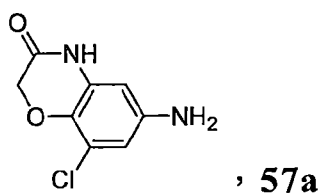
58 (20.1 mg, 11%)。LCMS (ESI): m/z 510.0 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 7.46 (d, $J=6.61$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=8.60$ Hz, 1 H), 7.83 - 7.89 (m, 2 H), 8.02 - 8.07 (m, 1 H), 8.12 - 8.19 (m, 2 H), 8.39 (d, $J=6.62$ Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.55 (d, $J=8.38$ Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 9.83 (s, 1 H).

實例 57

N-(8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]嘓咩-6-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 87**



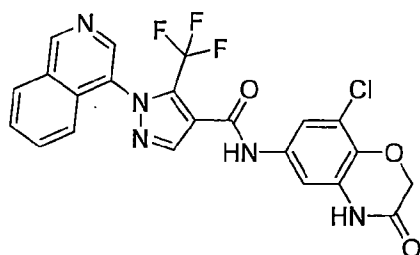
A. 6-胺基-8-氯-2*H*-苯并[b][1,4]嘓咩-3(4*H*)-酮, **57a**



【0298】 將鋅(0) (426.5 mg, 6.56 mmol)加至 8-氯-6-硝-2*H*-苯并[b][1,4]嘓咩-3(4*H*)-酮(**55b**) (150 mg, 0.66 mmol)於 NH₄Cl 水溶液(2 mL)及 MeOH (2 mL)中之溶液中。將該混合物在室溫下攪拌 16 小時。在該懸浮液中加入 NaHCO₃ 水溶液以將 pH 調整至 9 至 10, 並將

該混合物透過矽藻土墊過濾。將濾餅用二氯甲烷(30 mL × 3)洗滌。將合併的濾液用鹽水(100 mL)洗滌，用 MgSO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出呈棕色固體之化合物 **57a**。將該粗產物藉由管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯=2:1 至石油醚/乙酸乙酯=0:1）純化以得出呈黃色固體之化合物 **57a** (90 mg, 69.1%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.57 (br s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 6.05 (d, J=2.43 Hz, 1 H), 6.39 (d, J=2.43 Hz, 1 H), 7.90 - 8.05 (m, 1 H).

B. *N*-(8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]嘔咩-6-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 87**

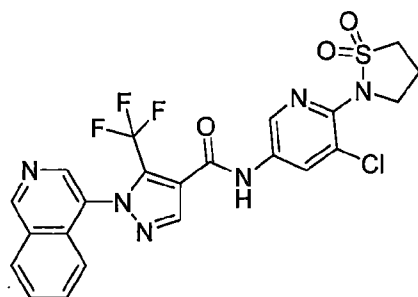


【0299】 將 1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**4c**) (100 mg, 0.29 mmol)、6-胺基-8-氯-2*H*-苯并[b][1,4]嘔咩-3(4*H*)-酮 (**57a**) (57.1 mg, 0.29 mmol)、HATU (164.1 mg, 0.43 mmol)及 DIEA (185.9 mg, 1.44 mmol)溶解於 DMF (2 mL)中。該混合物於 25°C 攪拌 3 小時。加入飽和的 NH₄Cl 水溶液(20 mL)並將該混合物用二氯甲烷 (20 mL × 2)萃取。將合併的有機層用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出呈黃色油狀物之粗化合物 **87**。將該粗產物藉由逆相 HPLC (A : 水(0.05% HCl), B : MeCN ; 則 : A/B 為 95%/5%至

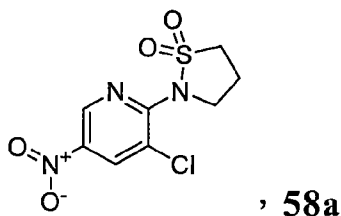
65%/35%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈灰白色固體之化合物 **87** (54 mg, 38%)。LCMS (ESI): m/z 487.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 4.68 (s, 2 H), 7.36 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J=2.43$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J=8.38$ Hz, 1 H), 8.00 - 8.08 (m, 1 H), 8.11 - 8.19 (m, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.54 (d, $J=8.16$ Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 9.82 (s, 1 H).

實例 58

N-(5-氯-6-(1,1-二氧橋異四氫噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 42**



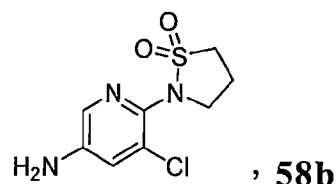
A. 2-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)異四氫噻唑 1,1-二氧化物, **58a**



【0300】 在 N₂ 下將(1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-二甲基環己烷-1,2-二胺(46.1 mg, 0.30 mmol)及碘化銅(56.3 mg, 0.30 mmol)加至 2,3-二氯-5-硝基吡啶(571 mg, 2.96 mmol)、異四氫噻唑 1,1-二氧化物(430 mg, 3.55

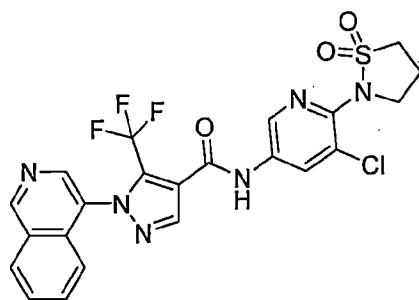
mmol)及碳酸鉀(817.5 mg, 5.92 mmol)於二噁烷(6 mL)中之混合物中。將該反應混合物於 100℃ 攪拌 16 小時。將該混合物過濾並將濾液用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮。將所得粗產物藉由快速層析法（石油醚/乙酸乙酯=100:0 至石油醚/乙酸乙酯=50:50）純化以得出呈白色固體之化合物 **58a** (600 mg, 73%)。

B. 2-(5-胺基-3-氯吡啶-2-基)異四氫噻唑 1,1-二氧化物，**58b**



【0301】 將 2-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)異四氫噻唑 1,1-二氧化物 (**58a**) (600 mg, 2.12 mmol)、Fe(0) (967 mg, 17.29 mmol)、及 NH₄Cl (925 mg, 17.29 mmol)加至 THF (6 mL)、MeOH (3 mL)、及水(1.5 mL)之混合物中。將該反應混合物於 60℃ 攪拌 2 小時。將該反應混合物透過矽藻土墊過濾，並將該墊用乙酸乙酯(20 mL × 3)洗滌。將合併的濾液濃縮至乾以得出呈黃色油狀物之粗化合物 **58b** (530 mg, 99%)。

C. *N*-(5-氯-6-(1,1-二氧橋異四氫噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 42**

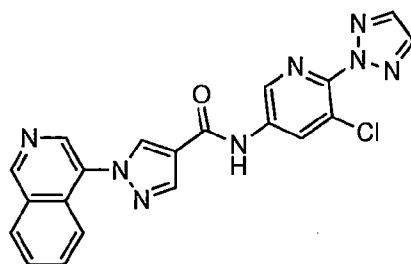
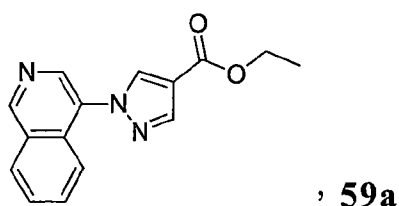


【0302】 在室溫下將三氯化磷醯(0.052 mL, 0.57 mmol)加至 1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**4c**) (60 mg, 0.19 mmol)、2-(5-胺基-3-氯吡啶-2-基)異四氫噻唑 1,1-二氧化物(**58b**) (60.6 mg, 0.245 mmol)、及吡啶(0.091 mL, 1.13 mmol)於二氯甲烷中之溶液中。將該混合物攪拌 2 小時。將該混合物倒入水(10 mL)中並將該混合物用二氯甲烷(20 mL × 2)萃取。將分離的有機層用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出粗產物。將該粗產物藉由逆相 HPLC (0.05% 氫氧化銨 v/v ; B : MeCN ; 則 : A/B 為 65%/35% 至 35%/65%) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出呈白色固體之化合物 **42** (35.6 mg, 35%)。LCMS (ESI): *m/z* 536.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.53 - 2.60 (m, 2 H), 3.19 (br t, *J*=7.50 Hz, 2 H), 4.05 (br t, *J*=6.84 Hz, 2 H), 7.29 (br d, *J*=7.94 Hz, 1 H), 7.73 (dt, *J*=13.40, 6.64 Hz, 2 H), 7.94 (br s, 1 H), 8.09 (br d, *J*=8.16 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.29 (br s, 1 H), 8.44 (br s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H).

實例 59

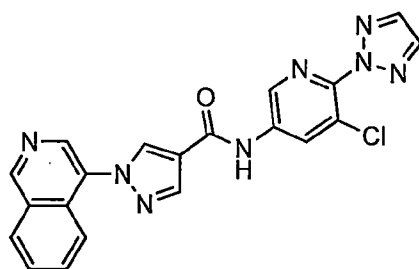
N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-

4-羧醯胺，Cpd 76

A. 1-(異喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**59a**

【0303】 將由 2-甲醯-3-側氧丙酸乙酯(90.5 mg, 0.628 mmol)、4-胼基異喹啉(**4a**) (100 mg, 0.628 mmol)及 2-丙醇(2 mL)所組成之溶液於 80°C 攪拌整夜，然後冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 100:0 至 80:20) 純化以得出化合物 **59a** (140 mg, 84%)。LCMS (ESI): $R_T = 0.70$ 分鐘， $C_{15}H_{13}N_3O_2$ 之計算質量為 267.283， m/z 測得為 268.0 $[M+H]^+$ 。

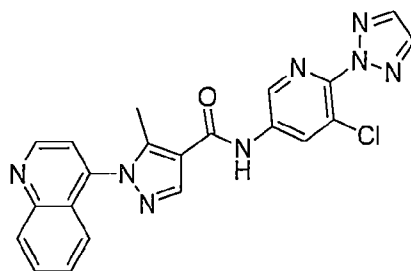
B. N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，Cpd 76



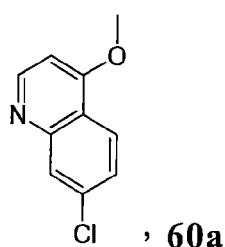
【0304】 將由 5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (87.8 mg, 0.449 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液於 0℃加至於 THF 中的 1 M 三級丁醇鉀(1.35 mL, 1.35 mmol)中，接著加入由 1-(異喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**59a**) (120 mg, 0.449 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌 16 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮以得出粗產物，將其藉由製備型逆相 HPLC (30%至 60% (v/v) ACN 及具有 0.05% NH₃ 的 H₂O) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出化合物 **76** (69.3 mg, 36%)。LCMS (ESI): R_T = 4.36 分鐘，C₂₀H₁₃ClN₈O 之計算質量為 416.823， m/z 測得為 416.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.74 (br.s., 1H), 9.52 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.89 - 7.84 (m, 1H).

實例 60

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-甲基-1-(喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 64**

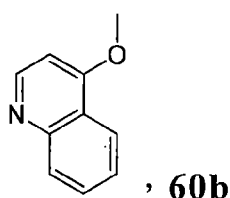


A. 7-氯-4-甲氧基喹啉，**60a**



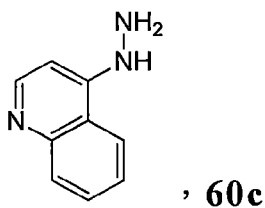
【0305】 在室溫下將 4,7-二氯基喹啉(6.00 g, 30.3 mmol)分批加入到由甲醇鈉(1.80 g, 33.3 mmol)及甲醇(60 mL)所組成之溶液中。將該混合物於 80℃攪拌 12 小時，之後用水淬熄終止反應並用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。將合併的有機萃取物用無水 Na₂SO₄乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出殘餘物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 2:1 至 1:2) 純化以得出化合物 **60a** (4.1 g, 70%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.73 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

B. 4-甲氧基喹啉，**60b**



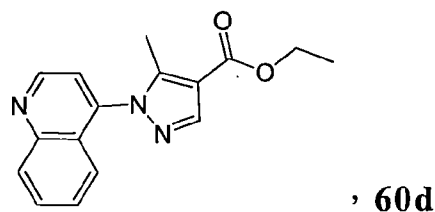
【0306】 將由 7-氯-4-甲氧基喹啉(**60a**) (4.10 g, 21.1 mmol)、乾 Pd/C (400 mg, 10 wt.%, 0.377 mmol)、及甲醇(100 mL)所組成之混合物在 H₂ (15 psi)下於室溫攪拌 16 小時。將該混合物透過矽藻土墊過濾並將該墊用甲醇(50 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮至乾以得出殘餘物，將其溶解於 NaHCO₃ 水溶液(80 mL)中並用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。將合併的有機萃取物用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 1:3) 純化並進一步藉由逆相 HPLC (10%至 40% (v/v) CH₃CN 及具有 0.05% NH₃ 的 H₂O) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出化合物 **60b** (1.1 g, 33%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

C. 4-胍基喹啉，**60c**



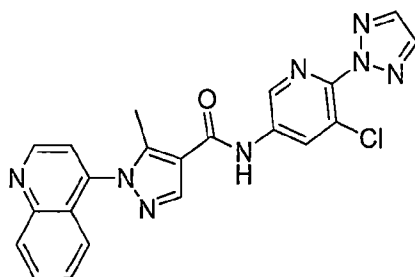
【0307】 將由 4-甲氧基喹啉(**60b**) (1.00 g, 6.28 mmol)、水合肼 (10 mL, 85 wt.%)、及乙醇(5 mL)所組成之混合物回流 16 小時。接著在減壓下除去乙醇並將所得之水性混合物過濾以得出化合物 **60c** (713 mg, 71%)，將其在減壓下乾燥。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H).

D. 5-甲基-1-(喹啉-4-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯，**60d**



【0308】 將由 2-(乙氧基亞甲基)-3-側氧丁酸乙酯(**52a**) (418 mg, 2.25 mmol)、4-肼基喹啉(**60c**) (220 mg, 1.12 mmol)、及乙醇(8 mL)所組成之混合物於 80°C 攪拌 16 小時。將該混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出殘餘物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 2:1) 純化以得出化合物 **60d** (320 mg, 51%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.08 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

E. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-甲基-1-(喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 64**

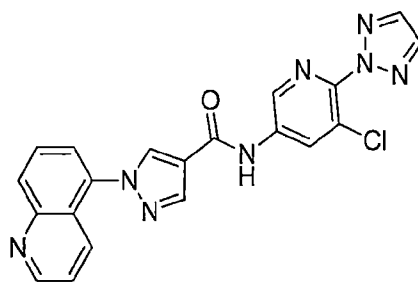


【0309】 將由 5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (229 mg, 1.17 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液於 0°C 滴加至 *t*-BuOK (3.2 mL, 3.2 mmol, 1 M 於 THF 中) 之溶液中。接著滴加入由 5-甲基-1-(喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**60d**) (300 mg, 1.07 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液。將所得混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時，然後用水淬熄終止反應並用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。將合併的萃取物用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出殘餘物，將其藉由製備型逆相 HPLC (30%至 60% (v/v) CH₃CN 及具有 0.05% NH₃ 的 H₂O) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出化合物 **64** (153 mg, 33%)。LCMS (ESI): *R*_T = 4.52 分鐘，C₂₁H₁₅ClN₈O 之計算質量為 430.850，*m/z* 測得為 431.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.66 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.23

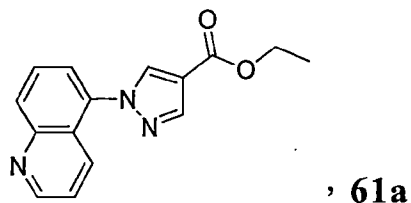
(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

實例 61

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 60**



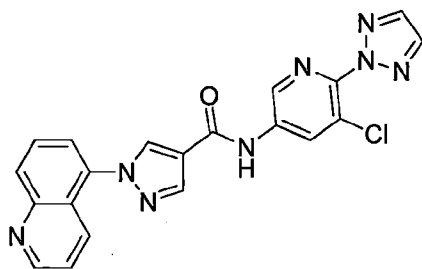
A. 1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**61a**



【0310】 將乙酸銅(II) (1.43 g, 7.88 mmol)加至由 1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(368 mg, 2.63 mmol)、喹啉-5-基硼酸(500 mg, 2.89 mmol)、分子篩(4 Å, 30 mg)、吡啶(624 mg, 7.88 mmol)、吡啶 1-氧化物(750 mg, 7.88 mmol)、及 DMF (10 mL)所組成之混合物中。將該反應混合物在 O₂ (1 atm., 氣球) 下於室溫攪拌 16 小時。將該懸浮液透過矽藻土墊過濾並將該墊用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。將濾液用水(100 mL × 2)洗滌，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出粗產

物，將其藉由 FCC（石油醚：乙酸乙酯= 100:0 至 70:30）純化以得出化合物 **61a** (160 mg, 23%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 4H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

B. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 60**



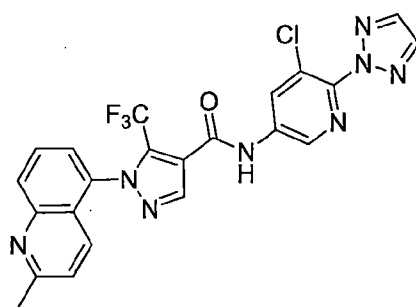
, **Cpd 60**

【0311】 將由 5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (102 mg, 0.524 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液於 0°C 加至於 THF 中的 1 M 三級丁醇鉀(1.57 mL, 1.57 mmol)中，接著加入由 1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**61a**) (140 mg, 0.524 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌 16 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮以得出粗產物，將其藉由製備型逆相 HPLC (30%至 60% (v/v) ACN 及具有 0.05% NH₃ 的 H₂O) 純化。將純流份在減壓下濃縮並冷凍乾燥至乾以得出化合物 **60** (104.50 mg, 49%)。LCMS (ESI): *R*_T = 4.01 分鐘，C₂₀H₁₃ClN₈O 之計算質量為 416.823，*m/z* 測得為 417.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.04 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz,

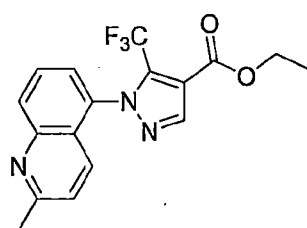
1H), 8.96 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 4.0, 8.4$ Hz, 1H).

實例 61

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲嗪啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 37**



A. 1-(2-甲嗪啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**61a**

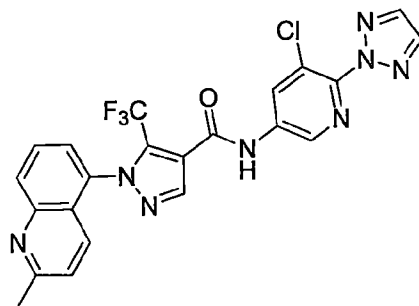


， **61a**

【0312】 將 5-氯-2-甲嗪啉(200 mg, 1.12 mmol)、水合肼(0.111 mL, 98%, 2.25 mmol)、氯化鈹(II)(π -肉桂基)二聚物(16 mg, 0.030 mmol)、*N*-[2-(二-1-金剛烷基膦基)苯基]嗎啉(42 mg, 0.090 mmol)、三級丁醇鈉(216 mg, 2.25 mmol)、及甲苯(11 mL, 0.1 M, 1.1 mmol)之混

合物用氬氣鼓泡 1 分鐘，密封並於 100°C 攪拌 2.5 小時，然後冷卻至室溫並在空氣下一次用 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯 (270 mg, 1.13 mmol) 處理。接著將該反應物在空氣下密封並於 100°C 攪拌 40 分鐘，然後於 90°C 再攪拌 20 小時，然後冷卻至室溫。將該混合物過濾並在減壓下濃縮以得出黃色油狀物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯 = 40: 60) 純化以得出化合物 **61a** (210 mg, 16%)。LCMS (ESI): $R_T = 0.75$ 分鐘， $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ 之計算質量為 349.3， m/z 測得為 350.0 $[M+H]^+$ 。

B. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲嗪啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 37**

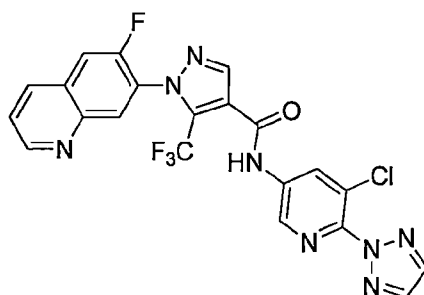


【0313】 將於 THF (1 mL) 中的 1-(2-甲嗪啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**61a**) (210 mg, 0.180 mmol) 及於 THF (1 mL) 中的 5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (117 mg, 0.601 mmol) 於 0 °C 加入到三級丁醇鉀(101 mg, 0.902 mmol) 於 THF (3 mL) 中的懸浮液中。將該混合物在室溫下攪拌 20 小時然後在減壓下濃縮以得出黃色固體，將其藉由製備型逆相 HPLC (42%至 72% (v/v) CH_3CN 及具有

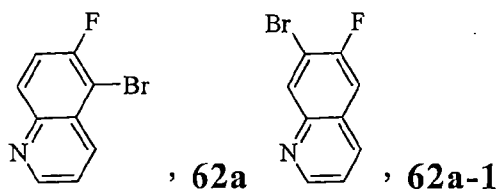
0.05% NH₃ 的水，從 42%至 72%，v/v) 純化並凍乾以得出化合物 **37** (12.0 mg, 13%)。LCMS (ESI): R_T = 4.34 分鐘，C₂₂H₁₄ClF₃N₈O 之計算質量為 498.093，m/z 測得為 499.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.30 (br s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.92 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 2.72 (s, 3H).

實例 62

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-氟基喹啉-7-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 67**



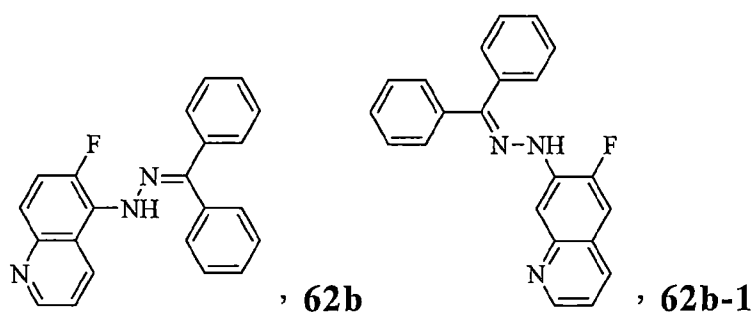
A. 5-溴-6-氟基喹啉(**62a**)及 7-溴-6-氟基喹啉(**62a-1**)



【0314】 將水(11.38 mL)加至由 3-溴-4-氟基苯胺(10 g, 53 mmol)、3-硝基苯磺酸鈉(21 g, 95 mmol)、及丙烷-1,2,3-三醇(14 g,

0.15 mol)所組成之溶液中。將所得混合物用濃 H_2SO_4 (21.1 mL)小心處理，並接著在攪拌下加熱至 150°C 持續 2 小時，然後冷卻至室溫。將所得混合物小心地用 5 N 氫氧化鈉中和，透過矽藻土墊過濾並將該墊用二氯甲烷(50 mL)洗滌。將所得混合物用二氯甲烷(100 mL $\times$ 3)萃取並將合併的有機萃取物用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液濃縮以得出粗產物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯 = 3:1) 純化以得出化合物 **62a** 及 **62a-1** (9.5 g, 80%)。LCMS (ESI): $R_T = 0.64, 0.68$ 分鐘， $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrFN}$ 之計算質量為 224.96， m/z 測得為 227.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 - 8.87 (m, 2H), 8.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 7.60 - 7.42 (m, 4H).

B. 5-(2-(二苯基亞甲基)胼基)-6-氟基喹啉(**62b**)及 7-(2-(二苯基亞甲基)胼基)-6-氟基喹啉(**62b-1**)

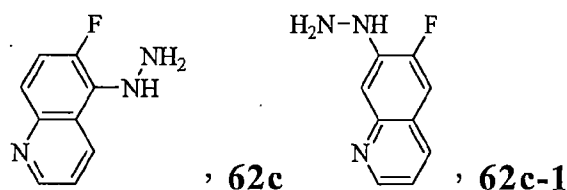


【0315】 將 5-溴-6-氟基喹啉(**62a**)及 7-溴-6-氟基喹啉(**62a-1**) (10 g, 22 mmol)、(二苯基亞甲基)胼(4.3 g, 22 mmol)、2,2'-雙(二苯基胼基)-1,1'-聯萘(1.4 g, 2.2 mmol)、乙酸鈣(II) (0.50 g, 2.2 mmol)、*t*-BuONa (6.4 g, 66 mmol)、及 1,4-二噁烷(150 mL)之混合物於 100°C 攪

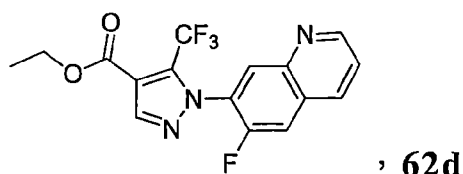
拌 16 小時。將該懸浮液透過矽藻土墊過濾並將該墊用乙酸乙酯(30 mL)洗滌。

【0316】 將濾液在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其加入水(30 mL)中。將所得混合物用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。將合併的有機萃取物用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC (石油醚：乙酸乙酯= 3:1) 純化以得出化合物 **62b** 及 **62b-1** (5 g, 33%)。LCMS (ESI): $R_T = 0.68$ 分鐘， $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_3$ 之計算質量為 341.13， m/z 測得為 341.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

C. 6-氟-5-胍基喹啉(**62c**)及 6-氟-7-胍基喹啉(**62c-1**)

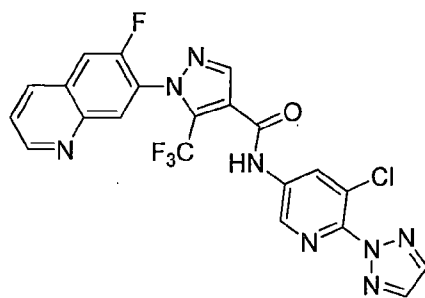


【0317】 將濃 HCl (10 mL)加至由 5-(2-(二苯基亞甲基)胍基)-6-氟基喹啉(**62b**)與 7-(2-(二苯基亞甲基)胍基)-6-氟基喹啉(**62b-1**) (5.0 g, 7.3 mmol)及 EtOH (3 mL)所組成之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 16 小時。將所得混合物用水(30 mL)處理並用二氯甲烷(30 mL × 3)萃取。將水相用 5 M NaOH 鹼化至 pH 12。過濾該懸浮液並將收集的固體用水(20 mL)洗滌並在減壓下乾燥以得出化合物 **62c** 及 **62c-1** (1.2 g, 46%)。LCMS (ESI): $R_T = 1.24$ 分鐘， $\text{C}_9\text{H}_8\text{FN}_3$ 之計算質量為 177.07， m/z 測得為 178.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

D. 1-(6-氟基喹啉-7-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**62d**

【0318】 將由 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (1.79 g, 7.45 mmol)、6-氟-5-胼基喹啉與 6-氟-7-胼基喹啉(**62c** 及 **62c-1**) (1.10 g, 6.21 mmol)、及乙醇(20 mL)所組成之溶液於 80°C 攪拌 16 小時，然後冷卻至室溫。將所得溶液在減壓下濃縮至乾以得出粗產物。將其藉由 FCC (洗提液：石油醚：乙酸乙酯= 3:1) 純化以得出標題化合物(1.3 g, 59%)。LCMS (ESI): R_T = 3.90 分鐘， $C_{16}H_{11}F_4N_3O_2$ 之計算質量為 353.08， m/z 測得為 353.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.30 - 8.18 (m, 3H), 7.65 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 4.2, 8.4 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

E. *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-氟基喹啉-7-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 67**

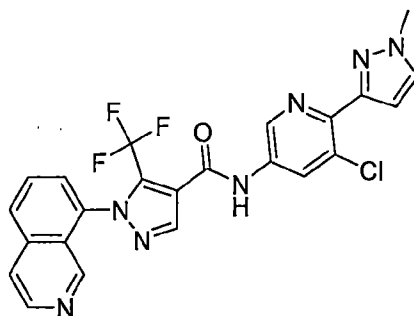


【0319】 於 0°C 將由 5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (249 mg, 1.27 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液以及由 1-(6-氟基喹啉-7-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**62d**) (300 mg, 0.849 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液加至由三級丁醇鉀 (2.55 mL, 2.55 mmol, 1 M 於 THF 中) 所組成之溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌 16 小時。在所得混合物中加入水(5 mL)並用乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取。將合併的有機萃取物用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由製備型逆相 HPLC (35%至 55% (v/v) CH₃CN 及具有 10 mM NH₄HCO₃ 的 H₂O) 純化並凍乾以得出化合物 **67** (70.7 mg, 17%)。LCMS (ESI): *R*_T = 5.05 分鐘，C₂₁H₁₁ClF₄N₈O 之計算質量為 502.07，*m/z* 測得為 502.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (br.s., 1H), 9.06 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 3H), 7.76 (dd, *J* = 4.2, 8.4 Hz, 1H).

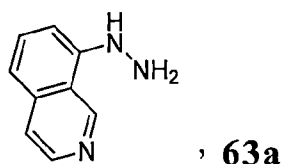
實例 63

N-(5-氯-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟

甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 21**

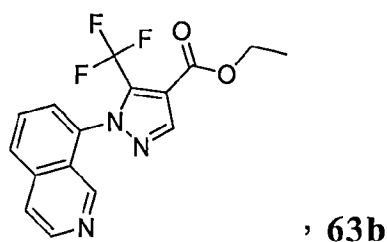


A. 8-肼基異喹啉，**63a**



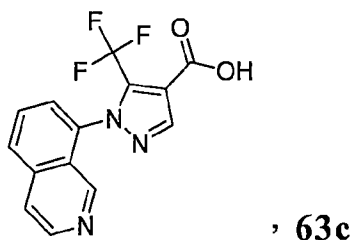
【0320】 在攪拌的異喹啉-8-胺(4.3 g, 29.8 mmol)於濃 HCl (43 mL, 215 mmol)中的 0℃ 溶液中加入亞硝酸鈉(3.1 g, 44.7 mmol)於水(5 mL)中的低於 0℃ 的溶液。將該反應混合物於 0℃ 攪拌 30 分鐘並滴加入氯化錫(16.8 g, 74.6 mmol)於濃 HCl (8 mL)中之溶液。將該混合物在室溫下攪拌 2 小時。將該混合物用 20%氫氧化鈉水溶液調整至 pH 12 至 pH 14。將該混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮。將所得粗產物藉由快速層析法（石油醚/乙酸乙酯=100:0 至乙酸乙酯/甲醇=90:10）純化以得出呈棕色固體之化合物 **63a** (2.83 g, 60%)。

B. 1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**63b**



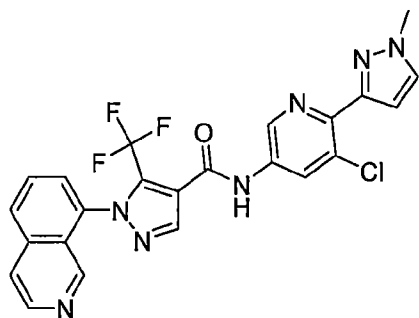
【0321】 將由 8-胼基異喹啉(**63a**) (2.83 g, 17.8 mmol)及 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (5.12 g, 21.3 mmol)於乙醇 (42 mL)中之溶液於 80℃攪拌 16 小時。將所得溶液冷卻至室溫並在減壓下濃縮至乾以得出粗產物，接著將其藉由管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯=100:0 至 70:30）純化以得出呈黃色固體之化合物 **63b** (3.14 g, 53%)。MS m/e 335.9 ($M+H$)。

C. 1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸，**63c**



【0322】 在室溫下將 NaOH (375 mg, 9.4 mmol)加至 1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**63b**) (3.14 g, 9.4 mmol)於甲醇(5 mL)及水(15 mL)中之溶液中。將該混合物攪拌 4 小時。在減壓下濃縮溶劑以得出呈黃色固體之化合物 **63c** (3.093 g 100%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.77 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.53 - 8.37 (m, 3H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 8.11 (d, $J=7.1$ Hz, 1H).

D. *N*-(5-氯-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 21**

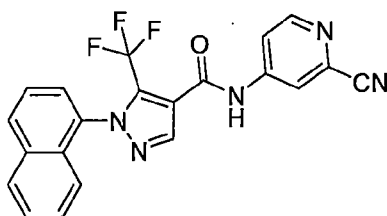


【0323】 在 1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**63c**) (95 mg, 0.29 mmol)、5-氯-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-胺(**8a**) (60 mg, 0.29 mmol)及吡啶(132.7 mg, 1.7 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中滴加入 POCl₃ (102.9 mg, 0.67 mmol)。將該反應混合物於 20℃ 攪拌 1 小時。加入飽和的 NaHCO₃ 水溶液(20 mL)並將該混合物用二氯甲烷(20 mL × 2)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌並用 Na₂SO₄ 乾燥。過濾該混合物並將濾液在減壓下濃縮以得出呈黃色油狀物之粗產物。將該粗產物藉由製備型 HPLC 純化以得出呈白色固體之化合物 **21** (55 mg, 38%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.02 (s, 1H), 8.82 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.77 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H). MS *m/e* 498.1 (M+H).

實例 64

N-(2-氰吡啶-4-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd**

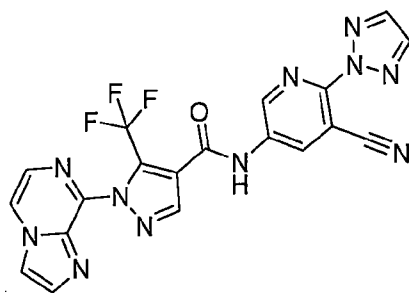
1



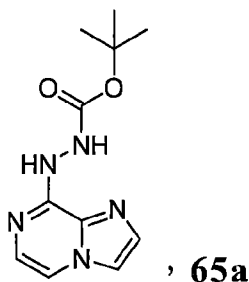
【0324】 將 POCl_3 (0.3 mL)滴加至由 1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**2b**) (150 mg, 0.490 mmol)、4-胺基-2-氰吡啶(4-aminopicolinonitrile) (64.2 mg, 0.539 mmol)及吡啶(5 mL)所組成之溶液中。將該混合物於 0℃攪拌 1 小時。將所得混合物在減壓下濃縮以得出粗產物，將其藉由製備型 HPLC (40%至 70% (v/v) ACN 及具有 0.05% NH_3 的 H_2O) 純化以得出化合物 **1**。將化合物 **1** 在減壓下濃縮至乾(101.30 mg, 51%)。LCMS (ESI): $R_T = 5.45$ 分鐘， $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ 之計算質量為 407.348， m/z 測得為 408.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.31 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

實例 65

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-*a*]吡啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 103**

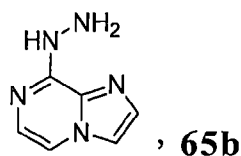


A. 2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)肼-1-羧酸三級丁酯，**65a**



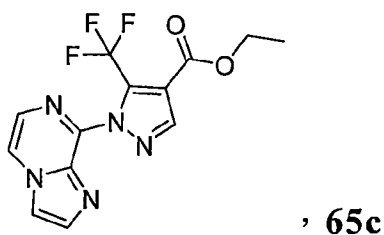
【0325】 將 8-氯基咪唑并[1,2-a]吡啶(400 mg, 2.6 mmol)及肼羧酸三級丁酯(516.4 g, 3.9 mmol)溶解於 THF (8 mL)中，加入氫化鈉(312.5 mg, 7.8 mmol)並將該混合物於 30℃攪拌 16 小時。加入飽和的 NH_4Cl 水溶液(10 mL)並將該混合物用 EtOAc (10 mL $\times$ 2)萃取。將合併的有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以得出呈黑色油狀物之粗產物。將該粗產物藉由快速管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯為 100/0 至 30/70）純化。在減壓下濃縮溶劑以得出呈黃色固體之化合物 **65a** (220 mg, 28%)。LCMS (ESI): m/z 250.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B. 8-肼基咪唑并[1,2-a]吡啶，**65b**



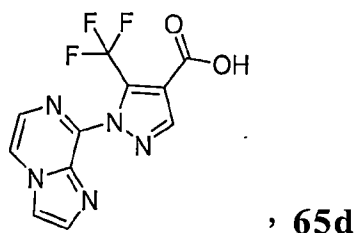
【0326】 將 2-(咪唑并[1,2-a]吡啉-8-基)肼-1-羧酸三級丁酯(**65a**) (220 mg, 0.72 mmol)懸浮於二氯甲烷(5 mL)中並加入 HCl/二噁烷(10 mL)。將該反應混合物於 30℃攪拌 1 小時，接著在減壓下濃縮以得出呈黃色固體之化合物 **65b**。該固體不經進一步純化即用於下一步驟。

C. 1-(咪唑并[1,2-a]吡啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，
65c



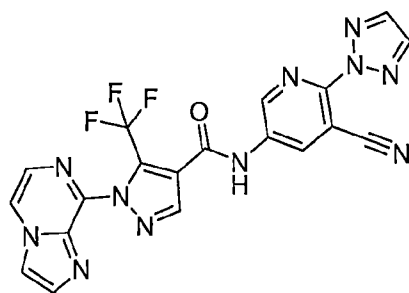
【0327】 將 8-肼基咪唑并[1,2-a]吡啉(**65b**) (160 mg, 1.1 mmol) 及三乙胺(325.6 mg, 3.2 mmol)溶解於乙醇(3 mL)中，加入 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (515.3 mg, 2.15 mmol)並將該混合物於 80℃攪拌 16 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮以得出粗製的棕色固體。將該固體藉由快速管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯為 100/0 至 20/80）純化。在減壓下濃縮溶劑以得出呈黃色油狀物之化合物 **65c** (160 mg, 41%)。LCMS (ESI): m/z 326.0 $[M+H]^+$ 。

D. 1-(咪唑并[1,2-a]吡啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸，**65d**



【0328】 將氫氧化鋰單水合物(183.4 mg, 4.4 mmol)加至 1-(咪唑并[1,2-a]吡啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**65c**) (160 mg, 0.44 mmol)中並將該混合物於 30℃攪拌 16 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮以得出粗製的黃色固體，其未經進一步純化即使用於下一步驟中(160 mg)。

E. *N*-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 103**

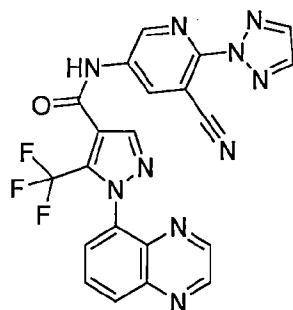


【0329】 在 1-(咪唑并[1,2-a]吡啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**65d**) (115 mg, 0.39 mmol)、5-胺基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼甲腈(**7b**) (47.9 mg, 0.26 mmol)及吡啶(91.5 mg, 1.2 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中的溶液中滴加入 POCl₃ (59.1 mg, 0.39 mmol)。將該反應混合物於 20℃攪拌 16 小時。加入飽和的 NaHCO₃ 水溶液(20 mL)並將該

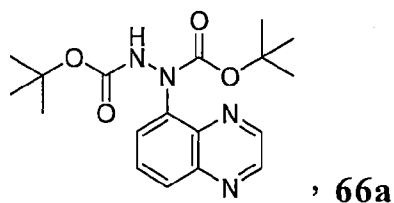
混合物用二氯甲烷(20 mL × 2)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌並用 Na₂SO₄ 乾燥。過濾該混合物並將濾液在減壓下濃縮以得出呈黃色油狀物之粗產物。將該粗產物藉由製備型 HPLC 純化以得出呈白色固體之化合物 **103** (5 mg, 4%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 9.04 (br s, 1H), 8.89 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.86 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 2H), 8.19 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (s, 2H). LCMS (ESI): m/z 465.9 [M+H]⁺.

實例 66

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺, **Cpd 105**



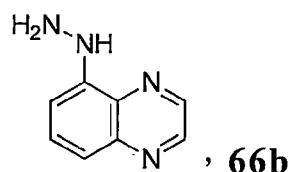
A. 1-(喹啉-5-基)胼-1,2-二羧酸二(三級丁酯), **66a**



【0330】 將 5-溴喹啉(300 mg, 1.44 mmol)及胼-1,2-二羧酸二(三級丁酯) (500 mg, 2.15 mmol)溶解於 DMF (5 mL)中。加入 CuI

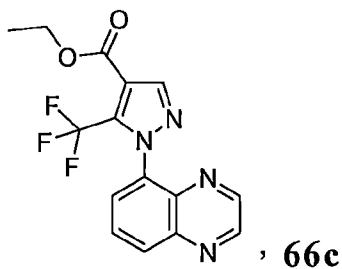
(27.5 mg, 0.14 mmol)及 K_3PO_4 (609.3 mg, 2.87 mmol)並用 N_2 沖洗，加入環己烷-1,3-二胺(32.8 mg, 0.29 mmol)並將該反應混合物於 $110^\circ C$ 攪拌 16 小時。將該反應混合物透過矽藻土墊過濾並將該墊用 EtOAc (20 mL $\times$ 3)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以得出呈棕色油狀物之粗產物。將該粗產物藉由管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯=100:0 至石油醚/乙酸乙酯=50:50）純化，並在減壓下除去溶劑以得出呈棕色油狀物之化合物 **66a** (0.3 g, 58%)。LCMS (ESI): m/z 383.0 $[M+H]^+$ 。

B. 5-胼基喹啉，**66b**



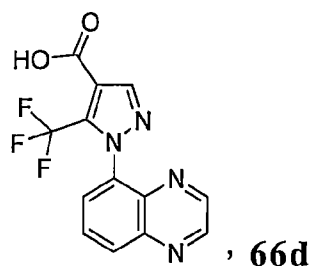
【0331】 將於 HCl 中的 1-(喹啉-5-基)胼-1,2-二羧酸二(三級丁酯) (**66a**) (300 mg, 0.48 mmol)於二噁烷(10 mL)中於 $28^\circ C$ 混合 2 小時。在減壓下濃縮溶劑以得出化合物 **66b**。

C. 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯，**66c**



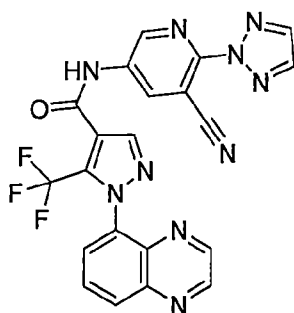
【0332】 將 5-胼基喹啉(**66b**) (200 mg, 1.0 mmol)溶解於乙醇 (5 mL)中，加入 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯(**1f**) (336.4 mg, 1.53 mmol)並將該混合物於 80℃攪拌 3 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮以得出呈棕色固體之粗產物。將該固體藉由快速管柱層析法在矽膠上（石油醚/乙酸乙酯為 100/0 至 50/50）純化，並在減壓下濃縮溶劑以得出呈黃色油狀物之化合物 **66c** (155 mg, 26%)。LCMS (ESI): m/z 336.9 $[M+H]^+$ 。

D. 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸，**66d**



【0333】 將氫氧化鋰單水合物(92 mg, 2.2 mmol)加至 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**66c**) (125 mg, 0.37 mmol)中並於 30℃攪拌 16 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮以得出呈黃色固體之粗產物。該粗產物不經進一步純化即用於下一步驟(95 mg)。

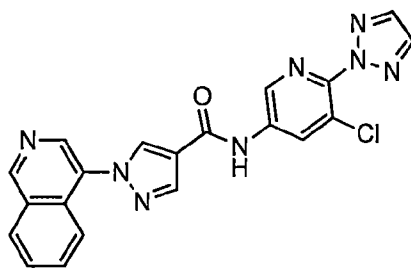
E. *N*-(5-氨基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 105**



【0334】 在 1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(**66d**) (56.2 mg, 0.30 mmol)、5-胺基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼甲腈(**7b**) (100 mg, 0.30 mmol)及吡啶(119 mg, 1.5 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中的溶液中滴加入 POCl₃ (92.5 mg, 0.60 mmol)。將該反應混合物於 20℃ 攪拌 16 小時。加入飽和的 NaHCO₃ 水溶液(20 mL)並將該混合物用二氯甲烷(20 mL × 2)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌並用 Na₂SO₄ 乾燥。過濾該混合物並將濾液在減壓下濃縮以得出呈黃色油狀物之粗產物。將該粗產物藉由製備型 HPLC 純化以得出呈白色固體之化合物 **105** (21 mg, 15%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.04 - 8.11 (m, 1 H), 8.19 - 8.23 (m, 1 H), 8.29 (s, 2 H), 8.39 (d, *J*=8.38 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.87 (d, *J*=2.43 Hz, 1 H), 8.97 (d, *J*=1.54 Hz, 1 H), 9.05 - 9.12 (m, 2 H), 11.29 (s, 1 H). LCMS (ESI): *m/z* 477.0 [M+H]⁺.

實例 67

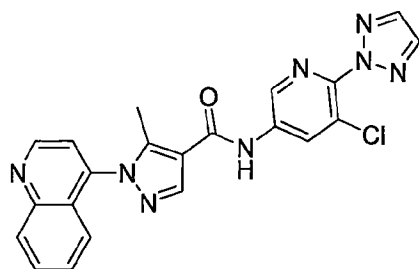
N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 76**



【0335】 將由 5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (87.8 mg, 0.449 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液於 0°C 加至於 THF 中的 1 M 三級丁醇鉀(1.35 mL, 1.35 mmol)中，接著加入由 1-(異喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**59a**) (120 mg, 0.449 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌 16 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮以得出粗產物，將其藉由製備型逆相 HPLC (30%至 60% (v/v) ACN 及具有 0.05% NH₃ 的 H₂O) 純化並凍乾以得出化合物 **76** (69.3 mg, 36%)。LCMS (ESI): R_T = 4.36 分鐘，C₂₀H₁₃ClN₈O 之計算質量為 416.823， m/z 測得為 416.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.74 (br.s., 1H), 9.52 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.89 - 7.84 (m, 1H)

實例 68

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-甲基-1-(喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺，**Cpd 64**

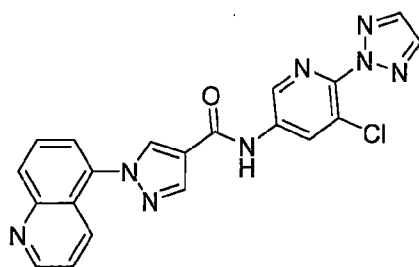


【0336】 將由 5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (229 mg, 1.17 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液於 0℃ 滴加至 *t*-BuOK (3.2 mL, 3.2 mmol, 1 M 於 THF 中) 之溶液中。接著滴加入由 5-甲基-1-(喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**60d**) (300 mg, 1.07 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液。將所得混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時，然後用水淬熄終止反應並用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。將合併的萃取物用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮至乾以得出殘餘物，將其藉由製備型逆相 HPLC (30%至 60% (v/v) CH₃CN 及具有 0.05% NH₃ 的 H₂O) 純化並凍乾以得出化合物 **64** (153 mg, 33%)。LCMS (ESI): *R*_T = 4.52 分鐘，C₂₁H₁₅ClN₈O 之計算質量為 430.850，*m/z* 測得為 431.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.66 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H)。

實例 69

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-

羧醯胺，Cpd 60



【0337】 將由 5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(**1j**) (102 mg, 0.524 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液於 0℃加至於 THF 中的 1 M 三級丁醇鉀(1.57 mL, 1.57 mmol)中，接著加入由 1-(噁啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(**61a**) (140 mg, 0.524 mmol)及 THF (1 mL)所組成之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌 16 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮以得出粗產物，將其藉由製備型逆相 HPLC (30%至 60% (v/v) ACN 及具有 0.05% NH₃ 的 H₂O) 純化以得出化合物 **60** (104.50 mg, 49%)。LCMS (ESI): R_T = 4.01 分鐘，C₂₀H₁₃ClN₈O 之計算質量為 416.823， m/z 測得為 417.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.04 (dd, J = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 4.0, 8.4 Hz, 1H).

【0338】 表 1 中列出的實例 70 至 450 係藉由修改上述的一般及具體實例來製備。

生物實例

【0339】 試管內測定包括判定細胞形態、蛋白質表現、及/或細胞毒性、酶抑制劑活性、及/或用本發明之化合物處理細胞之後續功能後果之測定。替代或額外的試管內測定可用於定量抑制劑結合至細胞內之蛋白質或核酸分子之能力。

【0340】 抑制劑結合可藉由在結合前放射標示抑制劑、單離抑制劑/目標分子複合體及判定經結合之放射標示的量加以測量。替代或額外地，抑制劑結合可藉由進行競爭實驗加以判定，其中新的抑制劑係與結合至已知放射配體之經純化蛋白質或核酸一起培養。用於測定本發明之式(I)化合物作為 MALT1 抑制劑的例示性系統之詳細條件係闡述於以下之生物實例中。

【0341】 該等測定係例示性，並非用以限制本發明之範圍。所屬技術領域中具有通常知識者可了解可對習知測定進行修改，以發展可用來可相比地評估活性或以其他方式表徵本文所述之化合物及/或組成物之均等或其他測定。

試管試驗

生物實例 1

MALT1 生化蛋白酶測定

【0342】 在使用四肽作為受質及從桿狀病毒感染的昆蟲細胞純化的全長 MALT1 蛋白(Strep-MALT1(1-824)-His)的體外(*in vitro*)測定中評估 MALT1 蛋白酶活性。將四肽 LRSR 耦合至 AMC (7-胺基-4-甲基香豆素)以作為 MALT1 蛋白酶(SM Biochemicals)的淬滅螢光受質。

從精胺酸殘基切割 AMC 導致在 460 nm 測量的香豆素螢光增加（激發 355 nm）。最終的測定緩衝液係由 10 nM FL MALT1 蛋白、200 μ M Ac-LRSR-AMC、50 mM Tris pH 7.5、0.6 M 檸檬酸鹽、1 mM DTT、1 mM EDTA、0.05% BSA 及 1.5% DMSO 所組成。將於 100% DMSO 中的測試化合物以每孔 50 nL 在黑色 384-Proxiplate (Perkin Elmer) 中點樣。使用 11 個稀釋步驟(1:3)，使測試化合物的濃度範圍為 30 μ M 至 0.5 nM。從含有測定緩衝液但不含酶的對照孔測量背景信號，其功能係作為低對照(LC)。利用具有酶但沒有經化合物處理的反應產生高對照(HC)值。將化合物在室溫下與 MALT1 酶一起預培養 50 分鐘。隨後加入受質，並在激發 355 nm 及發射 460 nm 的 Labsystems fluoroskan 中測量螢光以判定時間 0。隨後將該反應物在室溫下培養 4 小時並測量螢光。對於 IC₅₀ 計算，從 4 小時時間點減去時間點 0 以校正該等化合物的任何潛在自體螢光。在 4 小時的培養期間酶反應是線性的。受質 Ac-LRSR-AMC 的表徵決定了 200 μ M 的米氏常數 (Michaelis constant) K_M。

【0343】 使用下列公式計算 IC₅₀ 值（Z 質數應 > 0.5）：

LC=低對照值的中位數

=低對照：無細胞的反應

HC=高對照值的中位數

=高對照：有細胞但沒有化合物的反應

%效應 = $100 - [(樣本 - LC) / (HC - LC) \times 100]$

%對照 = $(樣本 / HC) \times 100$

%最小對照(Controlmin)= (樣本-LC) / (HC-LC) × 100

【0344】 藉由最小平方和方法將最佳擬合曲線擬合到%最小對照對化合物濃度的圖中。由此可以獲得 IC₅₀ 值（引起 50%抑制的抑制濃度）。也獲得了以希爾係數(Hill coefficient)表示的該圖斜率的估計值。

【0345】 IC₅₀ 計算：

$$DATA_i = LB + \frac{UB - LB}{1 + \exp(HILL * (LCONC_i - IC_{50}))} + \epsilon_i$$

其中

UB =上界

LB =下界

【0346】 用於「Lexis 劑量反應曲線擬合」版本 1.0。所得數據係示於表 2。

表 2

Cpd No.	MALT1_生化活性(Ac-LRSR-ame) IC50 (μM)	Cpd No.	MALT1_生化活性(Ac-LRSR-ame) IC50 (μM)
1	0.389	227	1.148
2	0.012	228	1.122
3	0.191	229	1.122
4	0.200	230	1.072
5	0.214	231	0.891
6	0.091	232	0.891
7	0.041	233	0.871
8	0.013	234	0.851
9	0.065	235	0.776
11	0.977	236	0.724
12	4.073	237	0.676

Cpd No.	MALT1_生化活性(Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)	Cpd No.	MALT1_生化活性(Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
13	6.026	238	0.676
14	4.571	239	0.661
15	4.169	240	0.631
16	0.724	241	0.562
17	0.141	242	0.437
18	2.291	243	0.417
19	0.229	244	0.398
20	9.550	245	0.389
21	1.445	246	0.380
22	0.661	247	0.347
23	0.089	248	0.331
24	0.074	249	0.331
25	0.072	250	0.316
26	0.631	251	0.302
27	0.035	252	0.282
28	0.068	253	0.282
29	2.455	254	0.282
30	5.012	255	0.275
31	8.913	256	0.240
32	0.019	257	0.234
33	1.096	258	0.229
34	0.009	259	0.219
35	0.813	260	0.204
36	0.063	261	0.195
37	1.445	262	0.191
38	0.020	263	0.191
39	0.759	264	0.166
40	0.048	265	0.166
41	0.891	266	0.158
42	0.162	267	0.155
43	0.060	268	0.155
44	0.083	269	0.155
45	0.398	270	0.145
46	0.056	271	0.145
47	0.011	272	0.145
48	0.631	273	0.145
49	0.155	274	0.141
50	0.020	275	0.138
51	0.045	276	0.138
52	0.035	277	0.132
53	0.100	278	0.129
54	0.275	279	0.126
55	0.182	280	0.126
56	0.257	281	0.123
57	0.043	282	0.123
58	0.141	283	0.123
59	0.031	284	0.120
60	11.482	285	0.112

Cpd No.	MALT1_生化活性(Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)	Cpd No.	MALT1_生化活性(Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
61	0.102	286	0.110
62	0.059	287	0.095
63	0.295	288	0.095
64	1.148	289	0.091
65	0.060	290	0.081
66	0.069	291	0.081
67	2.042	292	0.079
68	0.151	293	0.076
69	0.060	294	0.076
70	0.479	295	0.074
71	1.585	296	0.072
72	0.407	297	0.251
73	0.724	298	1.349
74	0.372	299	0.105
75	27.542	300	4.169
76	8.318	301	0.141
77	0.417	302	0.054
78	0.055	303	0.282
79	0.098	304	0.062
80	0.724	305	0.062
81	0.123	306	0.058
82	0.676	307	0.058
83	0.034	308	0.058
84	0.214	309	0.055
85	0.132	310	0.052
86	0.071	311	0.050
87	0.141	312	0.049
88	0.107	313	0.043
89	0.041	314	0.039
90	0.021	315	0.033
91	0.015	316	0.037
92	0.019	317	0.065
93	0.060	318	0.083
94	0.019	319	0.107
95	0.117	320	0.069
96	0.759	321	0.021
97	0.209	322	0.214
98	0.200	323	0.174
99	0.011	324	0.117
100	0.037	325	0.055
101	2.692	326	0.045
102	0.042	327	0.079
103	1.514	328	2.570
104	0.204	329	0.661
105	0.058	330	0.646
106	0.447	331	0.501
107	1.288	332	0.417
108	0.023	333	0.245

Cpd No.	MALT1_生化活性(Ac-LRSR-ame) IC50 (μM)	Cpd No.	MALT1_生化活性(Ac-LRSR-ame) IC50 (μM)
109	0.010	334	0.417
110	0.019	335	0.174
111	0.010	336	0.214
112	0.017	337	0.141
113	0.011	338	0.058
114	0.011	339	0.117
115	0.012	340	0.209
116	0.015	341	0.025
117	0.013	342	0.115
118	0.015	343	0.020
119	0.013	344	1.230
120	0.030	345	0.093
121	0.022	346	0.275
122	0.013	347	0.933
123	0.013	348	0.195
124	0.020	349	13.490
125	0.013	350	1.259
126	0.015	351	0.068
127	0.015	352	0.044
128	0.016	353	0.115
129	0.016	354	0.052
130	0.017	355	0.010
131	0.017	356	0.123
132	0.019	357	0.977
133	0.019	358	0.019
134	0.020	359	0.028
135	0.021	360	2.692
136	0.021	361	12.303
137	0.023	362	0.138
138	0.023	363	26.303
139	0.023	364	0.098
140	0.024	365	0.060
141	0.025	366	8.913
142	0.026	367	0.110
143	0.026	368	0.331
144	0.028	369	0.155
145	0.028	370	0.107
146	0.032	371	0.069
147	0.030	372	1.995
148	0.032	373	0.138
149	0.029	374	0.087
150	0.008	375	0.355
151	0.214	376	0.024
152	0.018	377	0.457
153	0.012	378	0.447
154	0.019	379	0.501
155	0.019	380	0.447
156	0.022	381	4.898

Cpd No.	MALT1_生化活性(Ac-LRSR-ame) IC50 (μM)	Cpd No.	MALT1_生化活性(Ac-LRSR-ame) IC50 (μM)
157	0.023	382	0.331
158	0.074	383	10.000
159	0.105	384	5.888
160	0.389	385	0.054
161	0.282	386	0.107
162	0.363	387	0.030
163	0.224	388	1.995
164	0.282	389	0.186
165	0.245	390	0.102
166	0.229	391	0.007
167	0.110	392	0.026
168	0.107	393	0.012
169	0.072	394	0.095
170	0.135	395	3.467
171	0.071	396	0.447
172	0.069	397	0.214
173	0.059	398	0.060
174	0.059	399	0.316
175	0.047	400	0.209
176	0.045	401	0.056
177	0.044	402	0.178
178	0.042	403	0.871
179	0.042	404	0.091
180	0.026	405	0.044
181	0.038	406	0.076
182	0.035	407	0.021
183	0.035	408	0.112
184	0.032	409	2.291
185	0.018	410	0.071
186	0.380	411	0.033
187	0.178	412	0.022
188	0.115	413	0.288
189	0.078	414	0.019
190	0.170	415	0.054
191	0.036	416	2.570
192	0.025	417	0.174
193	0.041	418	0.550
194	0.076	419	0.015
195	0.324	420	0.010
196	3.162	421	0.020
197	0.015	422	0.011
198	0.026	423	0.054
199	0.110	424	0.072
200	0.040	425	0.389
201	0.028	426	0.013
202	0.051	427	0.009
203	0.162	428	0.011
204	0.035	429	0.030

Cpd No.	MALT1_生化活性(Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)	Cpd No.	MALT1_生化活性(Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
205	0.195	430	0.013
206	1.738	431	0.017
207	0.331	432	0.098
208	0.316	433	0.170
209	0.224	434	0.214
210	0.072	435	0.170
211	0.035	436	1.318
212	10.965	437	1.778
213	10.000	438	0.071
214	6.026	439	0.178
215	5.754	440	1.585
216	5.370	441	0.977
217	4.898	442	0.062
218	3.467	443	0.013
219	2.692	444	0.058
220	2.138	445	0.079
221	2.042	446	0.032
222	1.698	447	0.447
223	1.698	448	1.288
224	1.660	449	0.023
225	1.230	450	0.010
226	1.202		

生物實例 2

PMA 在 *Jurkat* 細胞中誘導 IL2 產生

【0347】 將 *Jurkat* 細胞維持在含有 10%胎牛血清、10 mM HEPES、100 單位/mL 青黴素及 100 μg/mL 鏈黴素的完全 RPMI 1640 培養基中。在測定之前，將化合物在 DMSO 中製備 2 至 4 倍連續稀釋液。將每孔中 10 μL 體積的 DMSO 稀釋的化合物進一步稀釋到 240 μL 的 RPMI1640 完全培養基中。藉由以 1200RPM 離心 5 分鐘來收集 *Jurkat* 細胞，用 RPMI 1640 培養基洗滌一次，並以每毫升 1.25×10^6 個細胞的濃度懸浮於新鮮的完全 RPMI 1640 培養基中。將 160 uL 體積的 *Jurkat* 細胞 (2×10^5 個細胞) 接種在 96 孔盤底盤的每個孔中。

將 20 μ L 體積的在 RPMI 1640 完全培養基中的稀釋化合物加入到每個孔中，並與 Jurkat 細胞在 5% CO₂ 培養箱中於 37°C 培養 30 分鐘。在每個孔中加入 20 μ L 體積的稀釋於 RPMI 1640 完全培養基中的 PMA / 離子黴素(Ionomycin) (分別為 81 nM / 1.3 μ M, ebioscience, 目錄號 00-4970-93)。在 5% CO₂ 培養箱中於 37°C 培養 20 小時後，收集上清液。藉由 ELISA (IL2 Duoset, R&D Systems, 目錄號 DY202) 評估 IL-2 濃度。藉由 Spectramax 盤式分析儀讀取 450 nm 的比色強度並用 Softmax Pro 軟體分析。使用 Victor 冷光分析儀 (Perkin Elmer 的 Victor 3V 4202938) 藉由 Cell Titer Glo 套組 (Promega, 目錄號 G7571) 評估細胞活力。

【0348】 所得數據係示於表 3。

生物實例 3

人類 IL6/IL10 中尺度(Mesoscale)測定

【0349】 NF κ B 傳訊調節多種細胞介素 (包括 IL6 及 IL10) 的分泌。使用中尺度測定來測量 TMD8 或 OCI-LY3 ABC-DLBCL 細胞分泌的細胞介素 IL6 及 IL10。藉由 MALT1 或 BTK 抑制劑抑制 NF κ B 傳訊導致 IL6/10 分泌的減少。

【0350】 使 TMD8 或 OCI-LY3 細胞在補充有 10%胎牛血清 (HyClone)、1 mM 丙酮酸鈉(Invitrogen)、2 mM L-麩醯胺酸(Sigma Aldrich) 及 1% PenStrep (Sigma Aldrich) 的 RPMI-1640 (Sigma Aldrich)中增殖。細胞繼代次數不應超過 30。培養過程中細胞應保持

在每毫升 50 萬至 250 萬個細胞之間，且細胞應每 2 至 3 天補充新鮮的 50 μ M β -巰基乙醇。在中尺度測定期間沒有使用 β -巰基乙醇。

【0351】 關於中尺度測定，將 100,000 個 TMD8 或 OCI-LY3 細胞接種到底部透明的黑色 96 孔盤(Corning #3904)的每孔中，並且以 9 個稀釋步驟(1:2)添加範圍為 15 μ M 至 58.6 nM 的測試化合物（最終 DMSO 濃度為 0.3%）。DMSO 對照孔係用於判定最大信號（高對照 (HC)）。使用劑量範圍為 30 nM 至 131 pM（1：2 稀釋 9 次）的 BTK 抑制劑 RN486 的處理係作為 NF κ B 路徑抑制的陽性對照，並用於判定最大抑制（低對照(LC)）。將化合物和細胞在 5% CO₂ 下於 37°C 培養 24 小時（測定體積為 150 μ L）。培養 24 小時後，將 50 μ L 上清液轉移至 MSD 盤（V-Plex Proinflammation Panel 1（人類）套組，Mesoscale (MSD)）中，並在劇烈振盪(600 rpm)下於室溫培養 2 小時。培養後，將盤用 PBS + 0.05% Tween-20 洗滌 3 次並在每孔中加入 25 μ L 檢測抗體溶液（IL6 與 IL10 抗體於稀釋劑 3 (MSD)中），隨後在劇烈振盪(600 rpm)下於室溫培養 2 小時。用 PBS + 0.05% Tween-20 洗滌 3 次後，將盤以 150 μ L 2x 讀取緩衝液 T 培養並在 SECTOR 成像儀上讀數。所得數據係示於表 3。

表 3

Cpd No.	人類 IL6 中 尺度測定 (TMD-8) IC50 (μ M)	人類 IL10 中尺度測定 (TMD-8) IC50 (μ M)	人類 IL6 中 尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μ M)	人類 IL10 中尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μ M)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (μ M)
1					0.31
2	0.052	0.028			0.059

Cpd No.	人類 IL6 中 尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL6 中 尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (μM)
3	0.219	0.138			0.16
4	0.339	0.214			0.36
5	0.282				0.14
6	0.112				0.023
7	0.166				0.13
8	0.032				0.0052
9	0.195				0.039
11	~13.5				0.68
16	1.479				
17	0.794				0.17
19	1.950				0.41
21	>15				
22	>15				1.86
23	0.107				0.81
24	0.093	0.129			0.74
25	0.174				0.21
26	0.575				0.79
27	0.105				
28	0.141				0.2
32	0.017	0.014			0.002
33	7.413	1.047			
34	~0.011	0.007			0.016
35	6.026	2.884			3.24
36	0.135	0.141			0.27
38	0.046	0.014			0.021
39	1.950	0.955			1.97
40	0.030	0.035			0.095
41	~2.09	0.851			0.30
42	0.117	~0.11			0.011
43	0.102	0.081			0.054
45	0.355	0.204			0.073
46	~0.046	0.032			0.022
47	~0.048	~0.01			0.009
48	~0.83	~2.14			0.45
49	~0.083	0.076			0.018
50	0.107	0.047			0.031
51	0.062	0.126			0.096
52	0.079	0.091			0.13
53	0.200	0.240			0.38
54	0.110	0.269			0.37
55	~0.093	0.195			0.13
56	0.490	0.275			
57	0.081	0.085			
58	0.331	0.288			
59	0.068	0.074			
61	0.263	0.224			

Cpd No.	人類 IL6 中 尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL6 中 尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (μM)
62	0.112	0.085			
63	2.042	1.445			
65	0.282	0.120			
66	0.331	0.132			
68	0.417	0.257			
69	0.058	0.063			
70	1.096	0.891			
72	0.851	1.380			
73	0.417	0.339			
74	1.380	1.380			
78	0.081	0.112			
79	~0.34	0.251			
81	0.135	0.138			
82	0.240	0.295			
83	0.032	0.043			
84	0.148	0.355			
85	0.095	0.120			
86	0.037	0.148			
87	0.251	0.324			
88	0.331	0.209			
89	0.074	0.095			
90	0.098	0.135			
91	0.151	0.155			
92	0.102	0.132			
93	0.447	0.501			
94	0.089	0.105			
95	0.646	0.302			
96	1.047	0.676			
97	0.575	0.257			
98	0.468	0.417			
99	0.068	0.047			
100	0.251	0.155			
102	0.110	0.186			
103	>15	>15			
104	>15	>15			
105	0.851	0.813			
106	1.259	0.617			
107	3.467	1.175			
108	>0.302	>0.302			
109			0.028	0.031	
110			0.025	0.024	
111			0.107	0.089	
112			0.115	0.098	
113			0.170	0.079	
114			0.034	0.029	
115	0.054	0.046	0.013	0.010	

Cpd No.	人類 IL6 中 尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL6 中 尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (μM)
116	0.013	0.025	0.018	0.018	
117			0.012	0.012	
118			0.017	0.012	
119			0.072	0.040	
120	0.102	0.085			
121			0.058	0.050	
122			0.052	0.056	
123	0.389	0.182			
124	0.021	0.015			
125			0.046	0.024	
126	0.021	0.043			
127			0.029	0.026	
128	0.095	0.105	0.027	0.036	
129	0.120	0.123	0.018	0.014	
130	0.214	0.166			
131	0.056	0.021			
132			0.141	0.095	
133	0.126	0.054			
134	0.058	0.046			
135			0.098	0.083	
136	0.045	0.031			
137	0.170	0.200	0.026	0.017	
138	0.245	0.126			
139			0.050	0.036	
140	0.072	0.028			
141	0.051	0.039			
142	0.107	0.017			
143	0.098	0.056			
144	0.052	0.049			
145	0.126	0.047			
146	0.331	0.132			
147	0.200	0.085			
148	0.105	0.112			
149	0.912	2.630			
150	0.457	0.178			
151	0.224	0.200			
152	0.110	0.100	0.034	0.040	
153	0.141	0.162	0.054	0.081	
154			0.098	0.095	
155			0.093	0.068	
156	2.512	2.344			
157			1.778	0.912	
158	>1.514	0.380			
159	>15.136	0.955			
160	0.095	0.093			
161	>15.136	>15.136			

Cpd No.	人類 IL6 中 尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL6 中 尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (μM)
162			0.437	0.309	
163			0.095	0.071	
164			1.660		
165			0.447	0.339	
166			0.457	0.479	
167			0.191	0.174	
168			0.123	0.044	
169			0.166	0.182	
170	0.339	0.112			
171	0.091	0.060			
172			0.204	0.158	
173	0.550	0.240			
174			0.251	0.112	
175	>3.02	0.204			
176			0.117	0.095	
177	0.933	0.363			
178			0.589	0.427	
179			0.288	0.174	
180			0.079	0.081	
181			0.141	0.110	
182	7.586	2.512			
183	6.607	2.138			
184	4.266	1.000			
185	0.186	0.162			
186			1.122	0.891	
187			0.162	0.112	
188	0.046	0.050			
189	0.107	0.063	0.039	0.027	
190			0.186	0.093	
191			0.022	0.013	
192			0.046	0.042	
193			0.117	0.079	
194	0.078	0.098	0.100	0.068	
195			0.107	0.071	
196			0.083	0.041	
197			0.123	0.085	
198			0.115	0.091	
199			0.295		
200			0.380	0.282	
201			0.117	0.120	
202	5.012	2.951			
203	5.623	2.692			
204	0.525	1.148			
205	>15.136	1.905			
206	6.166	3.890			
207			0.525	0.513	

Cpd No.	人類 IL6 中 尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL6 中 尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (μM)
208	>15.136	8.710			
209	1.479	1.122			
210			0.417	0.380	
211	1.660	2.291			
212	1.023	0.513			
213	>15.136	>15.136			
214	2.042	2.239			
215	12.303	2.089			
216	0.912	0.339			
217	0.537	0.269			
218	0.174	0.087			
219			0.102	0.126	
220	0.851	0.468			
221	0.331	0.331			
222	3.311	0.575			
223	0.759	1.175			
224	0.575	0.832			
225	0.407	0.794			
226	0.257	0.093			
227	6.457	0.550			
228	0.692	0.813			
229	0.912	0.331			
230	1.413	0.759			
231	0.724	0.851			
232			0.145	0.182	
233			0.331	0.240	
234	0.263	0.141			
235	0.708	1.122			
236	1.380	0.427	0.380	0.309	
237	0.275	0.182			
238	0.032	0.050	0.044	0.035	
239	0.324	0.562			
240	0.398	0.135			
241	0.049	0.069	0.051	0.037	
242			0.065	0.054	
243	0.363	0.339	0.120	0.129	
244	0.741	0.245	0.174	0.155	
245	0.708	0.141			
246			0.135	0.063	
247	>1.5136	1.778			
248	1.514	0.468			
249	0.148	0.148			
250			0.269	0.407	
251			2.188	2.239	
252			0.158	0.123	
253			>15.136	12.589	

Cpd No.	人類 IL6 中 尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL6 中 尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (μM)
254			0.081	0.079	
255			0.059	0.041	
256			0.257	0.240	
257	>3.2	0.646			
258	0.589	0.316			
259			0.145	0.151	
260	>3.02	>3.02	>3.02	>3.02	
261	0.794	0.479			
262			0.182	0.129	
263	>0.302	>0.302			
264	0.123	0.036			
265	>1.5136	0.120			
266			0.186	0.178	
267	0.035	0.056			
268	0.158	0.229	0.095	0.063	
269			0.083	0.085	
270			0.170	0.098	
271			0.112	0.095	
272			0.126	0.087	
273			0.085	0.066	
274			2.754	3.162	
275			0.240	0.234	
276			0.186	0.117	
277	0.170	0.095	0.089	0.087	
278			0.141	0.219	
279	3.715	2.754			
280	5.495	2.399			
281	2.570	3.020			
282			0.741	0.417	
283			0.851	0.550	
284			0.589	0.724	
285			0.229	0.204	
286			0.200	0.200	
287			0.229	0.234	
288			0.251	0.091	
289			0.132	0.123	
290			0.186	0.110	
291			0.110	0.100	
292			0.151	0.115	
293			0.447	0.251	
294			1.585	0.871	
295			1.259	0.724	
296			0.182	0.069	
297			0.135	0.115	
298			0.050	0.025	
299			0.537	0.309	

Cpd No.	人類 IL6 中 尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL6 中 尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (μM)
300			0.525	0.339	
301			0.501	0.417	
302			0.102	0.059	
303	0.234	0.174	0.251	0.275	
304	3.311	3.236			
305	>15.136	7.943			
306	>3.02	>3.02	>3.02	2.630	
307			0.447	0.427	
308			0.219	0.166	
309			0.151	0.117	
310			0.646	0.490	
311			0.034	0.037	
312	8.318	2.455			
313	7.244	4.169			
314			1.023	0.692	
315	0.447	0.339	0.095	0.132	
316			0.251	0.182	
317			0.072	0.066	
318			0.162	0.138	
319			0.020	0.018	
320			0.182	0.093	
321			0.066	0.049	
322	0.562	0.708	0.148	0.135	
323			0.195	0.141	
324			0.040	0.016	
325			0.646	0.794	
326			0.105	0.089	
327			0.129	0.100	
328			0.741	0.589	
329	1.660	1.445			
330			0.021	0.025	
331			0.309	0.339	
332			0.048	0.044	
333			0.155	0.123	
334			0.186	0.251	
335			0.132	0.060	
336			0.209	0.117	
337			0.209	0.182	
338			0.045	0.031	
339			0.107	0.087	
340			0.295	0.229	
341			0.479	0.389	
342			0.162	0.132	
343			0.069	0.037	
344			0.052	0.052	
345			0.079	0.058	

Cpd No.	人類 IL6 中 尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL6 中 尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (μM)
346			0.457	0.224	
347			0.043	0.031	
348			0.100	0.068	
349			0.079	0.060	
350			0.204	0.182	
351			0.078	0.046	
352			0.129	0.087	
353			0.692	0.537	
354			0.457	0.437	
355			0.912	0.407	
356			0.295	0.209	
357			0.015	0.015	
358			0.123	0.126	
359			0.098	0.091	
360			0.020	0.020	
361	1.259	0.617			
362	3.467	1.175			
363	>0.302	>0.302			
364			0.028	0.031	
365			0.025	0.024	
366			0.107	0.089	
367			0.115	0.098	
368			0.170	0.079	
369			0.034	0.029	
370	0.054	0.046	0.013	0.010	
371	0.013	0.025	0.018	0.018	
372			0.012	0.012	
373			0.017	0.012	
374			0.072	0.040	
375	0.102	0.085			
376			0.058	0.050	
377			0.052	0.056	
378	0.389	0.182			
379	0.021	0.015			
380			0.046	0.024	
381	0.021	0.043			
382			0.029	0.026	
383	0.095	0.105	0.027	0.036	
384	0.120	0.123	0.018	0.014	
385	0.214	0.166			
386	0.056	0.021			
387			0.141	0.095	
388	0.126	0.054			
389	0.058	0.046			
390			0.098	0.083	
391	0.045	0.031			

Cpd No.	人類 IL6 中 尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL6 中 尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (μM)
392	0.170	0.200	0.026	0.017	
393	0.245	0.126			
394			0.050	0.036	
395	0.072	0.028			
396	0.051	0.039			
397	0.107	0.017			
398	0.098	0.056			
399	0.052	0.049			
400	0.126	0.047			
401	0.331	0.132			
402	0.200	0.085			
403	0.105	0.112			
404	0.912	2.630			
405	0.457	0.178			
406	0.224	0.200			
407	0.110	0.100	0.034	0.040	
408	0.141	0.162	0.054	0.081	
409			0.098	0.095	
410			0.093	0.068	
411	2.512	2.344			
412			1.778	0.912	
413	>1.514	0.380			
414	>15.136	0.955			
415	0.095	0.093			
416	>15.136	>15.136			
417			0.437	0.309	
418			0.095	0.071	
419			1.660		
420			0.447	0.339	
421			0.457	0.479	
422			0.191	0.174	
423			0.123	0.044	
424			0.166	0.182	
425	0.339	0.112			
426	0.091	0.060			
427			0.204	0.158	
428	0.550	0.240			
429			0.251	0.112	
430	>3.02	0.204			
431			0.117	0.095	
432	0.933	0.363			
433			0.589	0.427	
434			0.288	0.174	
435			0.079	0.081	
436			0.141	0.110	
437	7.586	2.512			

Cpd No.	人類 IL6 中 尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (TMD-8) IC50 (μM)	人類 IL6 中 尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	人類 IL10 中尺度測定 (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (μM)
438	6.607	2.138			
439	4.266	1.000			
440	0.186	0.162			
441			1.122	0.891	
442			0.162	0.112	
443	0.046	0.050			
444	0.107	0.063	0.039	0.027	
445			0.186	0.093	
446			0.022	0.013	
447			0.046	0.042	
448			0.117	0.079	
449	0.078	0.098	0.100	0.068	
450			0.107	0.071	

生物實例 4

增生測定

【0352】 為了評估抗增生作用，使用三種不同的 DLBCL 細胞株在 4 天增生測定中測試 MALT1 抑制劑測試化合物。評估在典型 NF_κB 路徑中具有活化突變(activating mutation)的兩種 ABC-DLBCL 細胞株 (OCI-Ly3 (CARD11、MYD88 及 A20 突變)，TMD8 (CD79B 及 MYD88 突變))，其通常對 NF_κB 路徑抑制敏感。尚未顯示出具有活性 NF_κB 傳訊的 GCB-DLBCL 細胞株(OCI-Ly7)係用作陰性對照以排除具有一般細胞毒性作用的化合物。

【0353】 使 OCI-Ly3 細胞在補充有 10%胎牛血清(HyClone)、2 mM L-麩醯胺酸(Sigma Aldrich)及 1% PenStrep (Sigma Aldrich)的 RPMI-1640 (Sigma Aldrich)中增殖。使 TMD8 細胞在補充有 10%胎牛血清(HyClone)、1 mM 丙酮酸鈉(Invitrogen)、2 mM L-麩醯胺酸

(Sigma Aldrich)及 1% PenStrep (Sigma Aldrich)的 RPMI-1640 (Sigma Aldrich)中增殖。培養過程中細胞應保持在每毫升 50 萬至 250 萬個細胞之間，且細胞應每 2 至 3 天補充新鮮的 50 μ M β -巰基乙醇。在增生測定期間沒有使用 β -巰基乙醇。使 OCI-Ly7 細胞在補充有 10%胎牛血清(HyClone)、2 mM L-麩醯胺酸(Sigma Aldrich)及 50 μ g/mL 健他黴素的 IMDM (ThermoFisher)中增殖。細胞繼代次數不應超過 30 (使用繼代次數低於 10 的 OCI-Ly3 細胞)。

【0354】 為了評估抗增生作用，在 96 孔盤 (Costar，目錄號 3904) 的每孔中點樣 400 nL 測試化合物。將於 100 μ L 培養基中的 10,000 個 TMD8、10,000 個 OCI-Ly3 或 2,000 個 OCI-Ly7 細胞接種於每孔中並在 37°C 及 5% CO₂ 下培養 4 天。根據生長曲線選擇細胞鋪盤數以確保線性細胞生長。培養 4 天後，向每孔中加入 50 μ L CellTiterGLO 試劑(Promega)，並在室溫下培養 10 分鐘後在 Envision 上測量冷光。

【0355】 使用下列公式計算 IC₅₀ 值 (Z 質數應 > 0.5)：

LC=低對照值的中位數

=低對照：無細胞的反應

HC=高對照值的中位數

=高對照：有細胞但沒有化合物的反應

%效應 = $100 - (\text{樣本} - \text{LC}) / (\text{HC} - \text{LC}) \times 100$

%對照 = $(\text{樣本} / \text{HC}) \times 100$

%最小對照(Controlmin) = $(\text{樣本} - \text{LC}) / (\text{HC} - \text{LC}) \times 100$

【0356】 藉由最小平方和方法將最佳擬合曲線擬合到%對照對化合物濃度的圖中。由此可以獲得 IC₅₀ 值（引起 50%細胞毒性的抑制濃度）。也獲得了以希爾係數(Hill coefficient)表示的該圖斜率的估計值。

【0357】 IC₅₀計算：

$$DATA_i = LB + \frac{UB-LB}{1 + \exp(HILL*(LCONC_i-IC50))} + \varepsilon_i$$

其中

UB =上界

LB =下界

【0358】 所得數據係示於表 4。

表 4

Cpd No.	抗增生：OCI-LY-3 IC50 (μM)	抗增生：TMD-8 IC50 (μM)
2	0.42	13.80
3	~2.88	9.55
4	~0.50	~15.85
5	~0.78	>20
6	0.62	9.33
7	0.43	~14.13
8	0.11	~7.59
9	~2.40	10.72
11	~9.55	12.59
16	0.58	10.72
17	~4.37	9.33

Cpd No.	抗增生：OCI-LY-3 IC50 (μM)	抗增生：TMD-8 IC50 (μM)
19	1.10	>20
21	~12.88	>20
22	~0.31	16.98
23	3.39	8.32
24	~1.95	~10
25	3.31	~14.13
26	4.79	8.71
27	1.95	13.80
28	1.51	6.61
32	0.11	4.90
33	>20	>20
34	~0.22	~12.02
35	10.72	10.96
36	1.91	7.94
38	1.15	3.80
39	~1.12	14.45
40	0.15	6.17
41	1.58	>20
42	0.56	6.17
43	~0.26	4.68
45	0.34	~9.33
46	0.63	9.33
47	~0.19	8.13
48	0.30	16.22
49	0.41	5.01
50	0.09	7.08
51	0.20	~6.61
52	0.21	5.01
53	1.07	~13.49
54	0.46	8.71
55	0.54	5.25

Cpd No.	抗增生：OCI-LY-3 IC50 (μM)	抗增生：TMD-8 IC50 (μM)
56	0.54	>20
57	0.22	~8.91
58	0.50	4.47
59	0.14	6.76
61	1.26	~14.12
62	0.23	10.00
63	~1.15	>7.94
65	0.26	10.23
66	0.81	~8.71
68	0.37	~19.05
69	0.43	~16.22
70	~1.35	~13.81
72	1.66	>20
73	1.95	~11.48
74	2.45	>20
78	~0.49	7.59
79	~2.34	8.32
81	~1.35	11.48
82	~1.58	6.31
83	0.51	~8.32
84	1.7	>20
85	1.66	>20
86	0.78	~11.22
87	1.7	~13.80
88	1.35	~12.02
89	0.74	>20
90	0.52	~3.89
95	3.8	~7.94
96	7.08	~15.49
97	3.47	~5.89
98	5.75	~10.96

Cpd No.	抗增生：OCI-LY-3 IC50 (μM)	抗增生：TMD-8 IC50 (μM)
99	0.65	~3.24
100	1.95	~5.25
108	1.122	1.660
109	>19.953	>19.953
110	0.220	1.445
111	0.284	3.311
112	0.966	6.310
113	0.912	13.804
114	0.193	2.692
115	1.212	19.953
116	0.344	6.918
117	0.211	1.585
118	0.158	0.832
119	0.193	0.355
120	0.325	1.950
121	0.692	1.905
122	0.132	0.162
123	0.395	0.501
124	0.593	0.977
125	0.285	1.023
126	0.135	0.794
127	0.432	11.220
128	0.188	
129	0.179	2.455
130	0.417	3.467
131	0.265	2.630
132	0.571	7.762
133	0.273	3.311
134	1.015	19.953
135	1.308	3.090
136	0.414	2.291

Cpd No.	抗增生：OCI-LY-3 IC50 (μM)	抗增生：TMD-8 IC50 (μM)
137	0.819	2.399
138	0.447	2.512
139	0.275	1.413
140	1.166	5.370
141	0.505	6.026
142	0.380	0.832
143	0.423	9.550
144	0.482	2.570
145	0.626	4.571
146	0.337	1.023
147	0.966	11.482
148	0.692	3.802
149	0.759	4.365
150	0.282	>7.943
152	0.411	3.802
153	0.265	3.802
154	0.395	2.239
155	0.302	1.380
156	0.776	5.248
157	1.269	7.079
158	0.567	4.571
167	1.023	4.571
169	1.751	8.913
172	0.504	4.786
173	1.728	2.692
174	0.804	1.698
175	1.084	1.230
176	1.594	>19.953
177	1.711	6.607
178	2.802	>19.953
179	0.763	1.950

Cpd No.	抗增生：OCI-LY-3 IC50 (μM)	抗增生：TMD-8 IC50 (μM)
181	1.496	>7.943
182	3.144	5.248
183	3.569	>19.953
184	0.585	6.026
191	0.866	0.912
192	0.593	4.571
193	0.521	3.631
197	0.295	7.413
198	0.641	3.020
200	1.388	7.413
201	0.782	3.631
202	1.357	2.344
204	1.718	5.888
221	0.912	2.570
302	0.692	0.955
306	0.540	1.514
308	0.617	4.571
310	1.269	
311	2.317	3.548
312	0.516	0.501
313	0.939	7.943
314	0.631	1.862
315	1.084	6.761
316	1.454	3.090
326	0.881	3.236
338	1.148	1.445
376	1.072	1.445
385	0.837	1.514
387	0.692	2.188
391	0.505	0.676
405	0.513	4.365

Cpd No.	抗增生：OCI-LY-3 IC50 (μM)	抗增生：TMD-8 IC50 (μM)
411	0.486	0.871
418	0.464	3.631
419	1.116	5.754
425	0.905	10.965
446	1.065	>19.953
447	0.313	2.188
448	0.550	5.623
450	0.295	2.818

生物實例 5

腫瘤功效研究

【0359】 於 37°C 在 5% CO₂ 於空氣中之氣氛下，可將 OCI-Ly3 (DSMZ，目錄號 ACC761) 人類瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤腫瘤細胞體外(in vitro)維持於補充有熱滅活胎牛血清(10% v/v)及 2 mM L-麩醯胺酸 200 mM 的 RPMI 培養基中。可將該等細胞每周常規地繼代培養一次。可收穫並計數處於指數生長期的細胞，並將細胞懸浮液以 1:1 稀釋於 Matrigel™ (Corning Matrigel™ Matrix Basement Membrane Growth Factor Reduced)中以用於腫瘤細胞接種。

【0360】 可將雄性 NSG (NOD.Cg-*Prkdc*^{scid} *Il2rg*^{tm1Wjl}/SzJ)小鼠在每隻動物的鼠蹊區域皮下接種 OCI-Ly3 細胞 (10×10⁶ 個細胞於 1:1 培養基：Matrigel™ 中，體積為 200 μL)。可將腫瘤細胞接種當天表示為第 0 天。可在植入後七天開始每週兩次監測腫瘤的測量值，直到平均腫瘤體積為 169±42 mm³，此時可依腫瘤體積將小鼠隨機分成治療

組。可根據體重(5 mL/kg)每日口服投予一次或兩次化合物或媒劑直至研究終止。可每周兩次記錄腫瘤測量結果及體重。

【0361】 研究終點為腫瘤生長抑制、最大腫瘤負荷（個體腫瘤大小等於 10%的體重）、及體重減輕超過 20%的治療初始體重。體重變化百分比可使用下式計算：體重變化= $[(C-I)/I] \times 100$ ，其中 C 為目前體重而 I 為治療初始體重。腫瘤大小可使用卡尺每周測量兩個方向兩次，其體積可使用下式以 mm^3 表示： $V=0.5a \times b^2$ ，其中 a 及 b 分別為腫瘤之長徑和短徑。腫瘤完全消退(CR)係定義為腫瘤縮小到低於觸診極限(20 mm^3)。部分腫瘤消退(PR)係定義為腫瘤從最初的腫瘤體積縮小至少一半。最少需要在三或更多次連續腫瘤測量期間中有 CR 或 PR 才可將 CR 或 PR 視為持久反應。

【0362】 摘要統計數據（包括平均值及平均值之標準誤(SEM)）係針對腫瘤體積差異提供，而各組中各時間點之腫瘤體積係示於對應研究表格中。各組之腫瘤體積差異的統計分析可使用雙向 ANOVA 重複測量測試、接著使用 Tukey 後測試（利用 GraphPad Prism 版本 6）來評估。

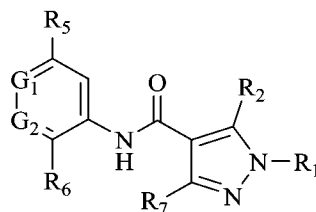
【0363】 雖然上述說明書教示本發明的理論並提供實例以作說明之用，但應理解本發明之實際運用涵蓋所有通常之變化、改變及/或修改，上述皆落入於下列申請專利範圍及其均等物之範疇內。

【符號說明】

無

【申請專利範圍】

【請求項1】 一種式(I)之化合物，



式(I)

其中

R₁係選自由下列所組成之群組：

i) 蔡-1-基，其可選地經氟基或胺基取代基取代；

及

ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N、及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：
 氬、甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟甲基、環丙基、甲氧基、
 甲基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、羥甲基、1-羥乙基、1-乙氧
 基乙基、羥基、甲氧基、乙氧基、氟基、氯基、溴基、甲硫基、
 氰基、胺基、甲胺基、二甲胺基、4-側氧四氫呋喃-2-基、5-側
 氧吡咯啉-2-基、1,4-二噁烷基、胺羰基、甲羰基、甲胺羰基、
 側氧基、1-(三級丁氧羰基)吡啶-2-基、N-(甲基)甲醯胺甲基、
 四氫呋喃-2-基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡
 啶基、吡啶-3-基或吡啶-2-基；

R₂ 係選自由 C₁₋₄ 烷基、1-甲氧基乙基、二氟甲基、氟基、氯基、溴
 基、氰基及三氟甲基所組成之群組；

G₁ 係 N 或 C(R₄)；

G₂ 係 N 或 C(R₃)；使得在任何情況下 G₁ 與 G₂ 中只有一者為 N；

R_3 係獨立地選自由三氟甲基、氰基、 C_{1-4} 烷基、氟基、氯基、溴基、甲羰基、甲硫基、甲亞磺醯基及甲磺醯基所組成之群組；或者，當 G_1 係 N 時， R_3 係進一步選自 C_{1-4} 烷氧羰基；

R_4 係選自由下列所組成之群組：

- i) 氫，當 G_2 係 N 時；
- ii) C_{1-4} 烷氧基；
- iii) 氰基；
- iv) 環丙氧基；
- v) 雜芳基，其選自由三唑基、呋唑基、異呋唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、四唑基、呋二唑基、咪唑基、2-胺基嘧啶-4-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-2-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-1-基所組成之群組，其中該雜芳基係可選地經一或兩個獨立選自側氧基、 C_{1-4} 烷基、羧基、甲氧羰基、胺羰基、羥甲基、胺甲基、(二甲胺基)甲基、胺基、甲氧基甲基、三氟甲基、胺基(C_{2-4} 烷基)胺基或氰基的取代基取代；
- vi) 1-甲基哌啶-4-基氧基；
- vii) 4-甲基哌啶-1-基羰基；
- viii) (4-胺丁基)胺羰基；
- ix) (4-胺基)丁氧基；
- x) 4-(4-胺丁基)-哌啶-1-基羰基；
- xi) 甲氧羰基；
- xii) 5-氯-6-(甲氧羰基)吡啶-3-基胺羰基；
- xiii) 1,1-二側氧-異四氫噻唑-2-基；
- xiv) 3-甲基-2-側氧-2,3-二氫-1H-咪唑-1-基；
- xv) 2-側氧吡咯啶-1-基；

xvi) (*E*)-(4-胺基丁-1-烯-1-基)胺羰基；

xvii) 二氟甲氧基；

及

xviii) 嗎啉-4-基羰基；

R₅ 係獨立選自由氫、氯基、氟基、溴基、甲氧基、甲磺醯基、氰基、C₁₋₄ 烷基、乙炔基、嗎啉-4-基、三氟甲基、羥乙基、甲羰基、甲亞磺醯基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啉基、吡啉-3-基、吡啉-2-基、甲硫基及 1,1-二氟乙基所組成之群組；

或 R₄ 與 R₅ 可一起形成 8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡-6-基、8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡-6-基、2-甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡-6-基、3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡-6-基、1-甲基-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啉-5-基、1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啉-5-基、2,3-二氫-[1,4]二噁吡并[2,3-*b*]吡啉-5-基、1,3-二氧雜環戊烯并[4,5]吡啉-5-基、1-側氧-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基、2,2-二甲基苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基、2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二噁辛-6-基、1-側氧異吲哚啉-5-基、或 2-甲基-1-側氧異吲哚啉-5-基、1*H*-吲哚-5-基；

R₆ 係氫、C₁₋₄ 烷基、氟基、2-甲氧基乙氧基、氯基、氰基或三氟甲基；

R₇ 係氫或氟基；

其限制條件為式(I)化合物不是

其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係 2*H*-1,2,3-三唑-2-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氫的化合物；

其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係 1*H*-咪唑-1-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氯基的化合物；

其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係

1*H*-1,2,3-三唑-1-基、G₂係 N、且 R₅係氫的化合物；以及

其中 R₁係異喹啉-8-基、R₂係三氟甲基、G₁係 C(R₄)且其中 R₄係氫、G₂係 N、且 R₅係氟基的化合物；

或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中下列化合物被排除：

N-(2-氯-3-吡啶基)-5-甲基-1-(2-喹啉基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-甲基-1-(2-喹啉基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；及

5-甲基-N-3-吡啶基-1-(2-喹啉基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺。

【請求項2】 一種化合物，其選自由下列所組成之群組：

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-7-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(4-甲哌啶-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

2-氰基-4-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺基)苯甲酸；

N-(2-嗎啉基吡啶-4-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三

氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-N-(吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2-環丙基吡啶-4-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

3-氯-N,N-二甲基-5-(1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶醯胺；

3-氯-N-甲基-5-(1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁咩-6-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

或其水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

【請求項3】 如請求項 1 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中 R_1 係選自由下列所組成之群組：

i) 萘-1-基，其可選地經胺基或氟基取代基取代；

及

ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N 及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：氘、甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟甲基、甲氧基甲基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、羥甲基、1-羥乙基、羥基、甲氧基、氟基、氯基、溴基、氰基、胺

基、甲胺基、4-側氧四氫呋喃-2-基、5-側氧吡咯啉-2-基、1,4-二噁烷基、胺羰基、甲胺羰基、側氧基、N-(甲基)甲醯胺甲基、四氫呋喃-2-基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基、或吡啶-2-基。

【請求項4】 如請求項 1 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中 R_1 係選自由下列所組成之群組：

- i) 萘-1-基，其可選地經胺基或氟基取代基取代；
及
- ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N 及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：氘、甲基、二氟甲基、羥甲基、1-羥乙基、羥基、氟基、氰基、胺基、胺羰基、甲胺羰基、側氧基、四氫呋喃-2-基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基、或吡啶-2-基。

【請求項5】 如請求項 1 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中 R_1 係選自由下列所組成之群組：

- i) 萘-1-基，其可選地經胺基或氟基取代基取代；
及
- ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N 及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：羥甲基、1-羥乙基、羥基、氟基、氰基、胺基或側氧基。

【請求項6】 如請求項 1 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中 R_1 係選自由下列所組成之群組：

- i) 萘-1-基、4-胺基-萘-1-基、4-氟萘-1-基或 5-氟萘-1-基；
及

- ii) 九至十員雜芳基，其選自由下列所組成之群組：異喹啉-1-基、異喹啉-4-基、異喹啉-5-基、異喹啉-8-基、喹啉-7-基、吡啶-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基、吡啶-1-基、噻吩-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-7-基、喹啉-5-基、1*H*-吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、1-胺基異喹啉-4-基、1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基、苯并[d]噻吩-7-基、1-羥基異喹啉-5-基、苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基、噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基、2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基、1-胺基-8-氟基異喹啉-4-基、8-氟基異喹啉-4-基、1-氰基異喹啉-5-基、吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-4-基、7-(1-羥乙基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、噻吩并[2,3-d]噻啶-4-基、噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基、1,7-噻吩-5-基、吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-胺羰基異喹啉-4-基、苯并[d]噻吩-4-基、8-氟-1-羥基異喹啉-4-基、噻吩并[3,2-d]噻啶-4-基、8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-側氧-喹啉-4-基、8-胺基喹啉-5-基、苯并[d]噻吩-4-基、3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基、1-(羥甲基)異喹啉-4-基、(3*R*-羥基吡咯啶-1-基)異喹啉-4-基、(1-羥乙基)異喹啉-4-基、2-(二氟甲基)喹啉-4-基、8-氟基喹啉-5-基、1-羥基異喹啉-4-基、1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、7-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基、1-氰基異喹啉-4-基、1-(1(*R*))-羥乙基)異喹啉-4-基、喹啉-4-基、2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、噻吩并[5,4-d]噻啶-7-基、6-*N*-氧橋-噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、呋喃并[2,3-d]噻啶-4-基、2-氟基喹啉-5-基、苯并[d]異噻吩-3-基、7-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、1-(羥乙基)喹啉-4-基、1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基、1-氟基異喹啉-4-基、1-(二氟甲基)異喹啉-4-基、8-氟基喹啉-4-基、1-(四氫呋喃

-2(R)-基)異喹啉-4-基、2-胺基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、2-(胺羰基)喹啉-4-基、1H-呋唑-7-基、1-(1,4-二噁呋-2-基)異喹啉-4-基、2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-氯基異喹啉-4-基、2-氟基喹啉-4-基、8-氟-1-(甲胺基)異喹啉-4-基、苯并[d]異噁唑-3-基、2-胺基苯并[d]噻唑-7-基、1,7-噻啶-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、(N-(甲基)甲醯胺基)甲基異喹啉-4-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、2-甲基苯并[d]噁唑-7-基、1,5-噻啶-4-基、5-側氧吡咯啶-2-基異喹啉-4-基、1-甲基-1H-呋唑-3-基、1-(1(S)-羥乙基)異喹啉-4-基、1-(甲胺基)異喹啉-4-基、4-氟基異喹啉-1-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基、5-氟基喹啉-8-基、6-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、2-甲基呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基、8-(二氟甲基)喹啉-5-基、1-(4-側氧四氫呋喃-2R-基)異喹啉-4-基、1-(二甲胺基)異喹啉-4-基、1-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基、2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、2-甲氧基喹啉-4-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-基、2-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、喹啉-5-基、1-(1-乙氧基乙基)異喹啉-4-基、2-(吡啶-2-基)喹啉-4-基、2-甲基苯并[d]噻唑-7-基、2-乙醯基喹啉-4-基、1-(甲硫基)異喹啉-4-基、2-胺基喹啉-5-基、1-甲氧基異喹啉-5-基、咪唑并[1,2-b]噻吩-6-基、1-(吡咯啶-2-基)異喹啉-4-基、4-(二氟甲基)喹啉-5-基、1-乙醯基異喹啉-5-基、1-(吡啶-2-基)異喹啉-4-基、1-乙氧基異喹啉-4-基、1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基、1-胺基異喹啉-5-基、1-甲基-1H-呋唑-4-基、2-胺基喹啉-4-基、2-側氧-1,2-二氫喹啉-5-基、1-(吡啶-3-基)異喹啉-4-基、2-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基、苯并[d][1,2,3]噻二唑-4-基、1-(1(S)-羥乙基)異喹啉-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基、2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基、2-(四氫呋喃-2-基)喹啉-5-基、1-(1(R)-羥乙基)異喹啉-5-基、1,6-噻啶-4-基、1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基、2-胺羰基喹啉-5-基、2-

氯喹啉-5-基、2-氯喹啉-4-基、2-氰基喹啉-5-基、2-甲氧基喹啉-5-基、2-甲基苯并[d]呋唑-4-基、2-(二氟甲基)喹啉-5-基、2-(吡啶-2-基)喹啉-5-基、1-(吡啶-2-基)異喹啉-5-基、1,5-雙(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基、2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基、1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、(R)-8-氟-1-(3-羥基吡咯啉-1-基)異喹啉-4-基、(S)-8-氟-1-(3-羥基吡咯啉-1-基)異喹啉-4-基、3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、8-(3-羥基吡啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、7-(3-羥基吡啶-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基、1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-5-基及 1-(1-三級丁氧羰基吡啶-2-基)異喹啉-5-基。

【請求項7】 如請求項 1 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中 R_2 係選自由甲基、異丙基、氰基、溴基、氯基及三氟甲基所組成之群組。

【請求項8】 如請求項 7 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中 R_2 係三氟甲基。

【請求項9】 如請求項 1 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中 R_3 係獨立選自由三氟甲基、氰基、甲羰基、甲硫基、甲亞磺基、甲磺基及氯基所組成之群組；或者，當 G_1 係 N 時， R_3 係進一步選自 C_{1-4} 烷氧羰基。

【請求項10】 如請求項 1 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中 R_3 係獨立選自由三氟甲基、氰基及氯基所組成之群組。

【請求項11】 如請求項 1 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中 G_2 係 N。

【請求項12】 如請求項 1 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中 R_5 係氫、氯基、氟基、溴基、

氰基、甲基、乙基、或三氟甲基；或者 R_4 與 R_5 可一起形成 8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡-6-基或 8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡-6-基。

【請求項13】如請求項 12 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中 R_5 係氫、氯基或氰基。

【請求項14】如請求項 1 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中 R_6 係氫或甲基。

【請求項15】如請求項 1 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中 R_7 係氫。

【請求項16】如請求項 1 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中：

R_1 係選自由下列所組成之群組：

i) 萘-1-基、4-氟萘-1-基、5-氟萘-1-基、或 4-胺萘-1-基；

及

ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N 及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟甲基、甲氧基甲基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、羥甲基、1-羥乙基、羥基、甲氧基、氟基、氯基、溴基、氰基、胺基、甲胺基、4-側氧四氫呋喃-2-基、5-側氧吡咯啉-2-基、1,4-二噁烷基、胺羰基、甲胺羰基、側氧基、N-(甲基)甲醯胺甲基、四氫呋喃-2-基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基或吡啶-2-基；

R_2 係獨立選自由甲基、異丙基、氰基、溴基、氯基及三氟甲基所組成之群組；

G_1 係 N 或 $C(R_4)$ ；

G_2 係 N 或 $C(R_3)$ ；使得在任何情況下 G_1 與 G_2 中只有一者為 N；

R_3 係獨立選自由三氟甲基、氰基、甲羰基、甲硫基、甲亞磺醯基、甲磺醯基、及氯基所組成之群組；或者，當 G_1 係 N 時， R_3 係進一步選自 C_{1-4} 烷氧羰基；

R_4 係獨立選自由下列所組成之群組：

- i) 氫，當 G_2 係 N 時；
 - ii) C_{1-4} 烷氧基；
 - iii) 氰基；
 - iv) 環丙氧基；
 - v) 羧基；
 - vi) 雜芳基，其係選自由三唑基、呋唑基、吡唑基、噻唑基、噁二唑基、咪唑基、及 2-胺基-嘧啶-4-基所組成之群組，其中該雜芳基係可選地經一或兩個獨立選自由下列所組成之群組之取代基取代： C_{1-4} 烷基、羧基、甲氧羰基、羥甲基、胺羰基、(二甲胺基)甲基、胺基、甲氧基甲基、三氟甲基、胺基(C_{2-4} 烷基)胺基、及氰基；
 - vii) 1-甲基哌啶-4-基氧基；
 - viii) 4-甲基哌啶-1-基羰基；
 - ix) (4-胺丁基)胺羰基；
 - x) (4-胺基)丁氧基；
 - xi) 甲氧羰基；
 - xii) 5-氯-6-(甲氧羰基)吡啶-3-基胺羰基；
 - xiii) 1,1-二側氧-異四氫噻唑-2-基；
- 及
- xiv) 嗎啉-4-基羰基；

R_5 係氫、氯基、氟基、溴基、氰基、甲基、乙基、或三氟甲基；
或者 R_4 與 R_5 可一起形成 8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡啶-6-基或 8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡啶-6-基；

R_6 係氫或甲基；

R_7 係氫；

及其限制條件為式(I)化合物不是

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 2*H*-1,2,3-三唑-2-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氫的化合物；

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 1*H*-咪唑-1-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氯基的化合物；

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 1*H*-1,2,3-三唑-1-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氫的化合物；以及

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係氫、 G_2 係 N、且 R_5 係氟基的化合物，

其中下列化合物被排除：

N-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-甲基-1-(2-喹啉基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺；及

5-甲基-N-3-吡啶基-1-(2-喹啉基)-1*H*-吡啶-4-羧醯胺。

【請求項17】 如請求項 1 所述之之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中：

R_1 係選自由下列所組成之群組：

i) 萘-1-基，其可選地經胺基或氟基取代基取代；

及

ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N 及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該

ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：氘、甲基、二氟甲基、羥甲基、1-羥乙基、羥基、氟基、

氰基、胺基、胺羰基、甲胺羰基、側氧基、四氫呋喃-2-基、
3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基
或吡啶-2-基；

R₂係選自由甲基、異丙基、氰基及三氟甲基所組成之群組；

G₁係 N 或 C(R₄)；

G₂係 N 或 C(R₃)；使得在任何情況下 G₁ 與 G₂ 中只有一者為 N；

R₃係獨立選自由三氟甲基、氰基及氯基所組成之群組；

R₄係獨立選自由下列所組成之群組：

- i) 氫，當 G₂ 係 N 時；
- ii) C₁₋₄ 烷氧基；
- iii) 氰基；
- iv) 環丙氧基；
- v) 雜芳基，其係選自由三唑基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、噁二唑基及咪唑基所組成之群組，其中該雜芳基係可選地經一或兩個獨立選自由下列所組成之群組之取代基取代：甲基、羧基、甲氧羰基、羥甲基、胺羰基、(二甲胺基)甲基及胺基、甲氧基甲基；
- vi) (4-胺基)丁氧基；
- vii) 甲氧羰基；
- viii) 5-氯-6-(甲氧羰基)吡啶-3-基胺羰基；

及

- ix) 1,1-二側氧-異四氫噻唑-2-基；

R₅係氫、氯基、溴基或氰基；

R₆係氫或甲基；

R₇係氫；

其限制條件為式(I)化合物不是

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 2H-1,2,3-三唑-2-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氫的化合物；

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 1H-咪唑-1-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氨基的化合物；

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 1H-1,2,3-三唑-1-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氫的化合物；以及

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係氫、 G_2 係 N、且 R_5 係氟基的化合物，

其中下列化合物被排除：

N-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-甲基-1-(2-喹啉基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；及

5-甲基-N-3-吡啶基-1-(2-喹啉基)-1H-吡唑-4-羧醯胺。

【請求項18】如請求項 1 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中：

R_1 係選自由下列所組成之群組：

i) 萘-1-基，其可選地經胺基或氟基取代基取代；

及

ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N 及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：羥甲基、1-羥乙基、羥基、氟基、氰基、胺基、側氧基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基或吡啶-2-基；

R_2 係選自由甲基、異丙基、氰基及三氟甲基所組成之群組；

G_1 係 N 或 $C(R_4)$ ；

G_2 係 N 或 $C(R_3)$ ；使得在任何情況下 G_1 與 G_2 中只有一者為 N；

R_3 係獨立選自由三氟甲基、氰基及氨基所組成之群組；

R₄係選自由下列所組成之群組：

i) 甲氧基；

ii) 雜芳基，其係選自由下列所組成之群組：2H-1,2,3-三唑-2-基、4-羥基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基、噁唑-2-基、4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基、4-((二甲胺基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-甲氧羰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-胺羰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、2-甲基-2H-四唑-5-基、5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-3-基、4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基、4-氰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、5-胺基-1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、2H-四唑-5-基、4-(胺甲基)-1H-吡唑-1-基、4-(甲氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、2-甲基-2H-四唑-5-基及 4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基；

及

iii) 甲氧羰基；

R₅係氫、氨基或氰基；

R₆係氫或甲基；

R₇係氫；

其限制條件為式(I)化合物不是其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係 2H-1,2,3-三唑-2-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氫的化合物，

其中下列化合物被排除：

5-甲基-N-3-吡啶基-1-(2-喹啉基)-1H-吡唑-4-羧醯胺。

【請求項19】如請求項 1 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中：

R₁ 係獨立選自由下列所組成之群組：

- i) 萘-1-基、4-胺萘-1-基、4-氟萘-1-基或 5-氟萘-1-基；
及
- ii) 雜芳基，其係選自由下列所組成之群組：異喹啉-1-基、異喹啉-4-基、異喹啉-5-基、異喹啉-8-基、喹啉-7-基、吡啶-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基、吡啶-1-基、噻吩-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-7-基、喹啉-5-基、1*H*-吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、1-胺基異喹啉-4-基、1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基、苯并[d]噻吩-7-基、1-羥基異喹啉-5-基、苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基、噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基、2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基、1-胺基-8-氟基異喹啉-4-基、8-氟基異喹啉-4-基、1-氟基異喹啉-5-基、吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-4-基、7-(1-羥乙基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、噻吩并[2,3-d]噻吩-4-基、噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基、1,7-噻吩-5-基、吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-胺羰基異喹啉-4-基、苯并[d]噻吩-4-基、8-氟-1-羥基異喹啉-4-基、噻吩并[3,2-d]噻吩-4-基、8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-側氧喹啉-4-基、8-胺基喹啉-5-基、苯并[d]噻吩-4-基、3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基、1-(羥甲基)異喹啉-4-基、(3*R*-羥基吡咯啉-1-基)異喹啉-4-基、(1-羥乙基)異喹啉-4-基、2-(二氟甲基)喹啉-4-基、8-氟基喹啉-5-基、1-羥基異喹啉-4-基、1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、7-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基、1-氟基異喹啉-4-基、1-(1(*R*))-羥乙基)異喹啉-4-基、喹啉-4-基、2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、噻吩并[5,4-d]噻吩-7-基、6-*N*-氧橋-噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、

咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基、2-氟基喹啉-5-基、苯并[d]異噻唑-3-基、7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基、1-(羥乙基)喹啉-4-基、1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基、1-氟基異喹啉-4-基、1-(二氟甲基)異喹啉-4-基、8-氟基喹啉-4-基、8-氟基喹啉-5-基、1-(四氫呋喃-2(*R*)-基)異喹啉-4-基、2-胺基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、2-(胺羰基)喹啉-4-基、1*H*-呔唑-7-基、1-(1,4-二噁咁-2-基)異喹啉-4-基、2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-氯基異喹啉-4-基、2-氰基喹啉-4-基、8-氟-1-(甲胺基)異喹啉-4-基、苯并[d]異噻唑-3-基、2-胺基苯并[d]噻唑-7-基、1,7-噻啶-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、(N-(甲基)甲醯胺基)甲基)異喹啉-4-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、2-甲基苯并[d]噻唑-7-基、1,5-噻啶-4-基、5-側氧吡咯啶-2-基異喹啉-4-基、1-甲基-1*H*-呔唑-3-基、1-(1,1-二氟乙基)異喹啉-4-基、1-(1(*S*)-羥乙基)異喹啉-4-基、1-(甲胺基)異喹啉-4-基、4-氟基異喹啉-1-基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基、5-氟基喹啉-8-基、6-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、2-甲基呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基、8-(二氟甲基)喹啉-5-基、1-(4-側氧四氫呋喃-2*R*-基)異喹啉-4-基、1-(二甲胺基)異喹啉-4-基、1-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基、2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、2-甲氧基喹啉-4-基、咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-基、2-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、1-(1-乙氧基乙基)異喹啉-4-基、2-(吡啶-2-基)喹啉-4-基、2-甲基苯并[d]噻唑-7-基、2-乙醯基喹啉-4-基、1-(甲硫基)異喹啉-4-基、2-胺基喹啉-5-基、1-甲氧基異喹啉-5-基、咪唑并[1,2-b]噻吩-6-基、1-(吡咯啶-2-基)異喹啉-4-基、4-(二氟甲基)喹啉-5-基、1-乙醯基異喹啉-5-基、1-(吡啶-2-基)異喹啉-4-基、1-乙氧基異

喹啉-4-基、1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基、1-胺基異喹啉-5-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、2-胺基喹啉-4-基、2-側氧-1,2-二氫喹啉-5-基、1-(吡啶-3-基)異喹啉-4-基、2-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基、苯并[d][1,2,3]噻二唑-4-基、1-(1(*S*)-羥乙基)異喹啉-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基、2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基、2-(四氫呋喃-2-基)喹啉-5-基、1-(1(*R*)-羥乙基)異喹啉-5-基、1,6-噻啶-4-基、1H-吡啶并[3,4-d]噻啶-4-基、2-胺羰基喹啉-5-基、2-氯喹啉-5-基、2-氯喹啉-4-基、2-氰基喹啉-5-基、2-甲氧基喹啉-5-基、2-甲基苯并[d]噻啶-4-基、2-(二氟甲基)喹啉-5-基、2-(吡啶-2-基)喹啉-5-基、1-(吡啶-2-基)異喹啉-5-基、1,5-雙(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基、2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基、1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、(R)-8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、(S)-8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、8-(3-羥基吡啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、7-(3-羥基吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-5-基及 1-(1-三級丁氧羰基吡啶-2-基)異喹啉-5-基；

R₂ 係三氟甲基；

G₁ 係 N 或 C(R₄)；

G₂ 係 N 或 C(R₃)；使得在任何情況下 G₁ 與 G₂ 中只有一者為 N；

R₃ 係獨立選自由三氟甲基、氰基及氯基所組成之群組；

R₄ 係獨立選自由下列所組成之群組：2H-1,2,3-三唑-2-基、4-羧基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基、噻吩-2-基、1H-咪唑-2-基、4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-1H-吡啶-1-基、4-((二甲胺基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-甲

氧羰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-胺羰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基及 1,3,4-噁二唑-2-基；

R₅ 係氫、氨基、溴基或氰基；

R₆ 係氫或甲基；

R₇ 係氫；

其限制條件為式(I)化合物不是其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係 2H-1,2,3-三唑-2-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氫的化合物。

【請求項20】如請求項 1 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中該化合物係選自由下列所組成之群組：

N-(2-氰吡啶-4-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰吡啶-3-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲基異喹啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(4-(2-胺基嘧啶-4-基)-3-氯苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-異丁基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-乙基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1,1-二氧橋異四氫噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-異丙基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-甲基異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并呋喃-4-基)-*N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基乙基)-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-甲基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-甲基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-氰基-5-氟基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1,1-二氧橋異四氫噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

3-氯-5-(3-氯-5-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶醯胺基)吡啶甲酸甲酯；

N-(5-氯-6-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-甲基哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1-(異喹啉-1-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(4-(2-胺基嘧啶-4-基)-3-氯苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氰基-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氟-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氰基-4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-甲基-1-(喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-氟基喹啉-7-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1*H*-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(4-胺丁基)-3-氯-5-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶醯胺；

1-(異喹啉-4-基)-*N*-(2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

6-氯-4-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯；

4-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯；

N-(2-氰基吡啶-4-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-乙氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-胺基丁氧基)-5-氰基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁吡-6-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(啉-4-基)-*N*-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]嘔咭-6-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(4-甲哌咭-1-羰基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]嘔咭-6-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,6-噻啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-(4-胺丁基)哌咭-1-羰基)-5-氰吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡咭-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-*a*]吡咭-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1*H*-咪唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2-甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

2-(5-(4-((5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)異喹啉-1-基)吡啶-1-羧酸三級丁酯；

N-(3-(甲磺醯基)-4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1,5-雙(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-*N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁吡-6-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-(吡啶-2-基)異喹啉-5-基)-*N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-(甲磺醯基)-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-(吡啶-2-基)喹啉-5-基)-*N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-4-基)-*N*-(2,5-二甲基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-甲基-6-(3-甲基-2-側氧-2,3-二氫-1*H*-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2,5-二乙基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基苯并[d]噁唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(1-胺基異喹啉-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(2-氯喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氯喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫呋喃-2-基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 5-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)喹啉-2-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,6-噪啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- (**R*)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氰基-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(^{*}R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫呋喃-2-基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2-側氧吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(5-氰基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-(2-氯-4-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸；

N-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(^{*}S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2-甲基吡啶-4-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-(吡啶-3-基)異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸；

N-(5-甲氧基-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(4-胺丁基)-3-氰基-5-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶醯胺；

N-(4-(4-(胺甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-甲基苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-胺基喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-5-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-甲基-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙氧基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-(吡啶-2-基)異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

- 1-(2-胺基喹啉-5-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(1-乙醯基異喹啉-5-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(吡咯啉-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吩-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(2,5-二甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(2-胺基喹啉-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 2-(2-氯-4-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(甲硫基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-3-氟-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

- 1-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-氰基-1-(喹啉-5-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(6-(2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(2-乙醯基喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(6-(5-(胺甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(2-(吡啶-2-基)喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-乙氧基乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯；
- 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-2-乙基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-甲氧基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2,5-二甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

3-(3-氰基-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸；

1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-(2-氯-4-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯；

N-(5-氰基-6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(5-側氧-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯；

N-(6-(1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(二甲胺基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(二氟甲基)異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(5-氟基喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-氟基異喹啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

5-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)異喹啉-1-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(甲胺基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1,1-二氟乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

5-氯-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(5-側氧吡咯啶-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

3-(3-氰基-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯；

N-(5-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,5-噻啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(5-((二甲胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基苯并[d]噁唑-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-(胺甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

- 1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-2-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-((N-甲基甲醯胺基)甲基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,7-噻啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-2-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(2-胺基苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異噻唑并[5,4-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(1H-吡咯-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(2-胺基苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]異噁唑-3-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟-1-(甲胺基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

5-溴-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氰基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氯基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-(1,4-二噁咁-2-基)異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1H-呋唑-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)喹啉-2-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(5-(羥甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(苯并[d]噻唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-胺基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-溴-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(呔唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(二氟甲基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(1-羥乙基)喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

- 1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(苯并[d]異噻唑-3-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶 6-氧化物；
- 1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- (*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氰基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-2-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-甲基-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(4-(甲氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(4-(4-(胺甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氯苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羥基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(二氟甲基)喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟-1-(甲胺基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(3-羥基吡咯啶-1-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(羥甲基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噁唑-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-氟基萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(8-胺基喹啉-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)喹啉 1-氧化物；

N-(5-氰基-6-(4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-氰基-4-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)苯甲酸甲酯；

N-(6-(5-胺基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-氰基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氰吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟-1-羥基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)異喹啉-1-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,7-噻啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(1-羥乙基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯；

N-(5-氯-6-(4-((二甲胺基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-溴-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氰基異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基-8-氟基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氰基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(4-胺基萘-1-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-D 喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-D-喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-溴-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(5-氟萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羟基异喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-6-(4-(羟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-侧氧-1,2-二氢异喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-侧氧-1,2-二氢异喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(1-胺基-8-氟基异喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

2-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺基)吡啶-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲酰基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧酰胺；

1-(7-(3-羟基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(1-胺基异喹啉-4-基)-N-(5-溴-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-侧氧-1,2-二氢异喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(1-胺基异喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧酰胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-乙炔基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡咯啉-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氯基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡咯啉-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氰基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-環丙基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-甲基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氰基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氯基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(2-氰吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

3-氯-5-(1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯；

1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2-氰吡啶-4-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫呋喃-2-基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

或其鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

【請求項21】 如請求項 20 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其係選自由下列所組成之群組：

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并呋喃-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-

5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[2,3-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯；

2-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸；

1-(1-胺基-8-氟基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基-8-氟基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羥基異喹啉-5-基)-5-(三

氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三
氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-
(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-
基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-
5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡
啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(5-氟萘-1-基-1-基)-5-(三
氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-
基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-
基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟
甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)-
5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三
氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-
5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-

(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-D-喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-D 喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(4-胺基萘-1-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氰基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-((二甲胺基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-溴-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-

5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,7-噻啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-

基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-溴-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-溴-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

3-氯-5-(1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(1-羥乙基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-

1H-吡唑-1-基)異喹啉-1-羧醯胺；
4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-
1H-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧醯胺；
4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-
1H-吡唑-1-基)-N-甲基噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧醯胺；
4-(4-((5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟
甲基)-1H-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧醯胺；
5-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-
1H-吡唑-1-基)異喹啉-2-氧化物；
N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氰基喹啉-4-基)-5-(三氟
甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氰基異喹啉-4-基)-5-(三
氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-2-側氧-1,2-二氫喹
啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基喹啉-5-基)-5-(三
氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-5-
(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙氧基異喹啉-4-基)-5-
(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氯噻吩并[2,3-c]吡
啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
(R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(3-羥基吡咯啉-1-基)
異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氰基-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟

甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(甲硫基)異喹啉-4-基)-5-

(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡啶-1-基)噻吩并

[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡咯啶-1-基)

噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異喹啉-4-

基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-

1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-

1H-吡唑-4-羧醯胺；

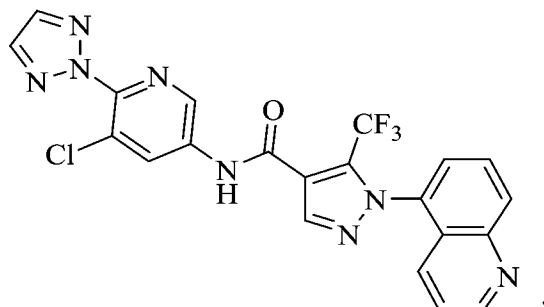
及

1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-

基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

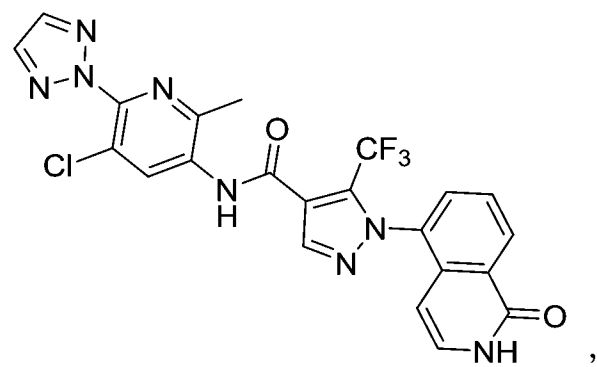
或其鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

【請求項22】如請求項 21 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其係為



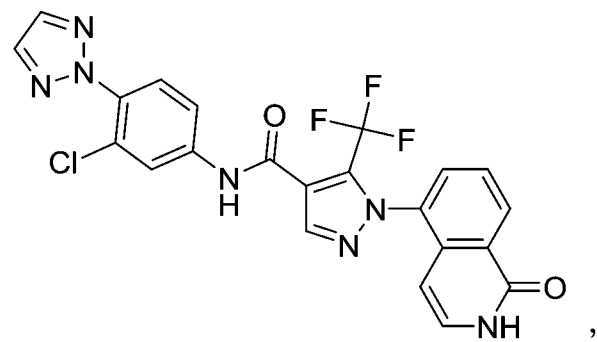
或其水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

【請求項23】如請求項 21 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其係為



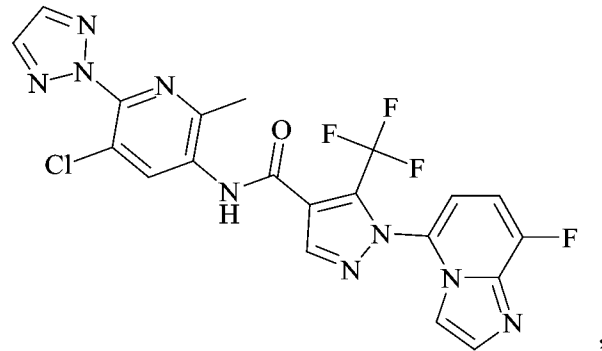
或其水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

【請求項24】如請求項 21 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其係為



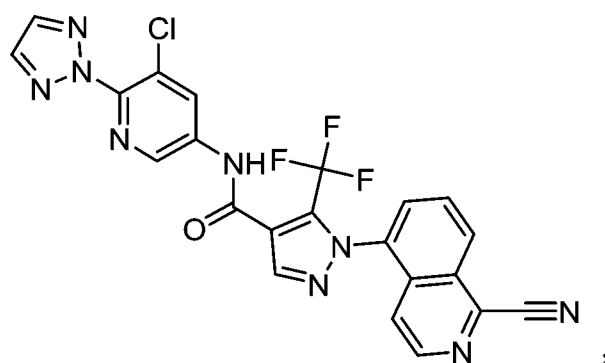
或其水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

【請求項25】如請求項 20 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其係為



或其水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

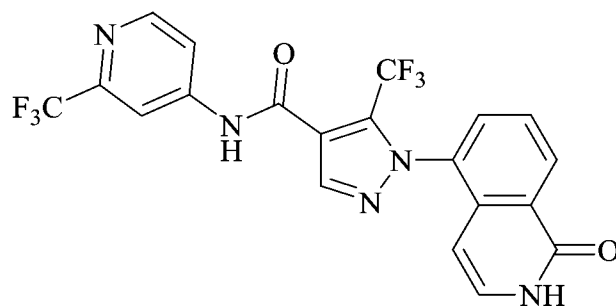
【請求項26】如請求項 20 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其係為



或其水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

【請求項27】如請求項 21 至 26 中任一項所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中該化合物係為水合物。

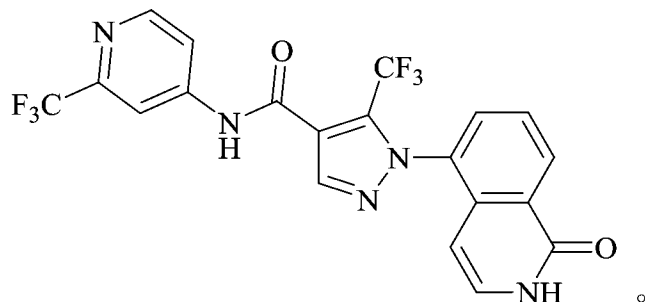
【請求項28】如請求項 1 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其係為



或其水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

【請求項29】如請求項 28 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中該化合物係為水合物。

【請求項30】如請求項 28 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中該化合物係為：

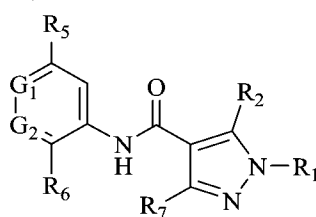


【請求項31】如請求項 1 所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，其中 R_1 係選自由 1-側氧-1,2-二氫異

喹啉-5-基及 1-羥基異喹啉-5-基所組成之群組。

【請求項32】一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 31 中任一項所述之化合物、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式，以及醫藥上可接受之載劑、醫藥上可接受之賦形劑與醫藥上可接受之稀釋劑中之至少一者。

【請求項33】一種醫藥組成物，其包含式(I)之化合物以及醫藥上可接受之載劑、醫藥上可接受之賦形劑與醫藥上可接受之稀釋劑中之至少一者，



式(I)

其中

R₁係選自由下列所組成之群組：

- i) 蔡-1-基，其可選地經氟基或胺基取代基取代；
及
- ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N、及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：
氬、甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟甲基、環丙基、甲氧基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、羥甲基、1-羥乙基、1-乙氧基、二氧基、羥基、甲氧基、乙氧基、氟基、氯基、溴基、甲硫基、氰基、胺基、甲胺基、二甲胺基、4-側氧四氫呋喃-2-基、5-側氧吡咯啉-2-基、1,4-二噁烷基、胺羰基、甲羰基、甲胺羰基、側氧基、1-(三級丁氧羰基)吡啶-2-基、N-(甲基)甲醯胺基、四氫呋喃-2-基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基或吡啶-2-基；

R_2 係選自由 C_{1-4} 烷基、1-甲氧基乙基、二氟甲基、氟基、氯基、溴基、氰基及三氟甲基所組成之群組；

G_1 係 N 或 $C(R_4)$ ；

G_2 係 N 或 $C(R_3)$ ；使得在任何情況下 G_1 與 G_2 中只有一者為 N；

R_3 係獨立地選自由三氟甲基、氰基、 C_{1-4} 烷基、氟基、氯基、溴基、甲羰基、甲硫基、甲亞磺醯基及甲磺醯基所組成之群組；或者，當 G_1 係 N 時， R_3 係進一步選自 C_{1-4} 烷氧羰基；

R_4 係選自由下列所組成之群組：

- i) 氫，當 G_2 係 N 時；
- ii) C_{1-4} 烷氧基；
- iii) 氰基；
- iv) 環丙氧基；
- v) 雜芳基，其選自由三唑基、呋唑基、異呋唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、四唑基、呋二唑基、咪唑基、2-胺基嘧啶-4-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-2-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-1-基所組成之群組，其中該雜芳基係可選地經一或兩個獨立選自側氧基、 C_{1-4} 烷基、羧基、甲氧羰基、胺羰基、羥甲基、胺甲基、(二甲胺基)甲基、胺基、甲氧基甲基、三氟甲基、胺基(C_{2-4} 烷基)胺基或氰基的取代基取代；
- vi) 1-甲基哌啶-4-基氧基；
- vii) 4-甲基哌啶-1-基羰基；
- viii) (4-胺丁基)胺羰基；
- ix) (4-胺基)丁氧基；
- x) 4-(4-胺丁基)-哌啶-1-基羰基；
- xi) 甲氧羰基；

- xii) 5-氯-6-(甲氧羰基)吡啶-3-基胺羰基；
- xiii) 1,1-二側氧-異四氫噻唑-2-基；
- xiv) 3-甲基-2-側氧-2,3-二氫-1H-咪唑-1-基；
- xv) 2-側氧吡咯啉-1-基；
- xvi) (*E*)-(4-胺基丁-1-烯-1-基)胺羰基；
- xvii) 二氟甲氧基；及
- xviii) 嗎啉-4-基羰基；

R_5 係獨立選自由氫、氯基、氟基、溴基、甲氧基、甲磺醯基、氰基、 C_{1-4} 烷基、乙炔基、嗎啉-4-基、三氟甲基、羥乙基、甲羰基、甲亞磺醯基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、甲硫基及 1,1-二氟乙基所組成之群組；

或 R_4 與 R_5 可一起形成 8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-6-基、8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-6-基、2-甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-6-基、3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-6-基、1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基、2,3-二氫-[1,4]二噁吡并[2,3-b]吡啶-5-基、1,3-二氧雜環戊烯并[4,5]吡啶-5-基、1-側氧-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁辛-6-基、1-側氧異吲哚啉-5-基、或 2-甲基-1-側氧異吲哚啉-5-基、1H-吲哚啉-5-基；

R_6 係氫、 C_{1-4} 烷基、氟基、2-甲氧基乙氧基、氯基、氰基或三氟甲基；

R_7 係氫或氟基；

其限制條件為式(I)化合物不是

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 2H-1,2,3-三唑-2-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氫的化合物；

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 *1H*-咪唑-1-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氯基的化合物；

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 *1H*-1,2,3-三唑-1-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氫的化合物；以及

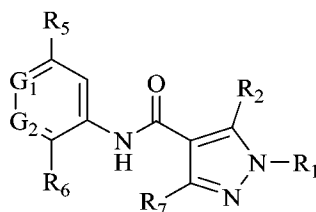
其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係氫、 G_2 係 N、且 R_5 係氟基的化合物；

或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

【請求項34】如請求項 32 或 33 所述之醫藥組成物，其中該組成物為固體口服劑型。

【請求項35】如請求項 32 或 33 所述之醫藥組成物，其中該組成物為糖漿、酏劑或懸浮液。

【請求項36】一種式(I)化合物用於製造治療疾病、症候群、病況或病症的藥物之用途，其中該疾病、症候群、病況或病症受到 MALT1 抑制之影響，



式(I)

其中

R_1 係選自由下列所組成之群組：

i) 萘-1-基，其可選地經氟基或胺基取代基取代；

及

ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N、及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：
氬、甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟甲基、環丙基、甲氧基

甲基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、羥甲基、1-羥乙基、1-乙氧基乙基、羥基、甲氧基、乙氧基、氟基、氯基、溴基、甲硫基、氰基、胺基、甲胺基、二甲胺基、4-側氧四氫呋喃-2-基、5-側氧吡咯啉-2-基、1,4-二噁烷基、胺羰基、甲羰基、甲胺羰基、側氧基、1-(三級丁氧羰基)吡啶-2-基、N-(甲基)甲醯胺甲基、四氫呋喃-2-基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基或吡啶-2-基；

R_2 係選自由 C_{1-4} 烷基、1-甲氧基乙基、二氟甲基、氟基、氯基、溴基、氰基及三氟甲基所組成之群組；

G_1 係 N 或 $C(R_4)$ ；

G_2 係 N 或 $C(R_3)$ ；使得在任何情況下 G_1 與 G_2 中只有一者為 N；

R_3 係獨立地選自由三氟甲基、氰基、 C_{1-4} 烷基、氟基、氯基、溴基、甲羰基、甲硫基、甲亞磺醯基及甲磺醯基所組成之群組；或者，當 G_1 係 N 時， R_3 係進一步選自 C_{1-4} 烷氧羰基；

R_4 係選自由下列所組成之群組：

- i) 氫，當 G_2 係 N 時；
- ii) C_{1-4} 烷氧基；
- iii) 氰基；
- iv) 環丙氧基；
- v) 雜芳基，其選自由三唑基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、四唑基、噁二唑基、咪唑基、2-胺基嘧啶-4-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-2-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-1-基所組成之群組，其中該雜芳基係可選地經一或兩個獨立選自側氧基、 C_{1-4} 烷基、羧基、甲氧羰基、胺羰基、羥甲基、胺甲基、(二甲胺基)甲基、胺基、甲氧基甲基、三氟

甲基、胺基(C₂₋₄烷基)胺基或氰基的取代基取代；

- vi) 1-甲基哌啶-4-基氧基；
- vii) 4-甲基哌啶-1-基羰基；
- viii) (4-胺基)胺羰基；
- ix) (4-胺基)丁氧基；
- x) 4-(4-胺基)-哌啶-1-基羰基；
- xi) 甲氧羰基；
- xii) 5-氯-6-(甲氧羰基)吡啶-3-基胺羰基；
- xiii) 1,1-二側氧-異四氫噻唑-2-基；
- xiv) 3-甲基-2-側氧-2,3-二氫-1H-咪唑-1-基；
- xv) 2-側氧吡咯啶-1-基；
- xvi) (*E*)- (4-胺基丁-1-烯-1-基)胺羰基；
- xvii) 二氟甲氧基；及
- xviii) 嗎啉-4-基羰基；

R₅ 係獨立選自由氫、氯基、氟基、溴基、甲氧基、甲磺醯基、氰基、C₁₋₄ 烷基、乙炔基、嗎啉-4-基、三氟甲基、羥乙基、甲羰基、甲亞磺醯基、3-羥基吡咯啶-1-基、吡咯啶-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、甲硫基及 1,1-二氟乙基所組成之群組；

或 R₄ 與 R₅ 可一起形成 8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4] 嘔吩-6-基、8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4] 嘔吩-6-基、2-甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4] 嘔吩-6-基、3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4] 嘔吩-6-基、1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基、2,3-二氫-[1,4]二嘔吩并[2,3-b]吡啶-5-基、1,3-二氧雜環戊烯并[4,5]吡啶-5-基、1-側氧-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二嘔吩-6-基、1-側氧異吲哚啉-5-基、或 2-甲基-1-側氧異

吡啶-5-基、1*H*-吡啶-5-基；

R_6 係氫、 C_{1-4} 烷基、氟基、2-甲氧基乙氧基、氯基、氰基或三氟甲基；

R_7 係氫或氟基；

其限制條件為式(I)化合物不是

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 2*H*-1,2,3-三唑-2-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氫的化合物；

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 1*H*-咪唑-1-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氯基的化合物；

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 1*H*-1,2,3-三唑-1-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氫的化合物；以及

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係氫、 G_2 係 N、且 R_5 係氟基的化合物；

或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

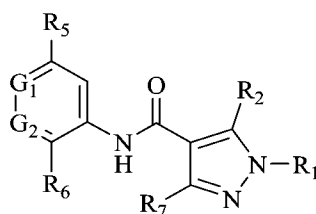
【請求項37】一種如請求項 2 所述之化合物、或其水合物或醫藥上可接受之鹽形式用於製造治療疾病、症候群、病況或病症的藥物之用途，其中該疾病、症候群、病況或病症受到 MALT1 抑制之影響。

【請求項38】如請求項 36 或 37 所述之用途，其中該疾病、症候群、病況或病症係選自由瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、及黏膜相關的淋巴組織(MALT)淋巴瘤、類風溼性關節炎(RA)、牛皮癬性關節炎(PsA)、牛皮癬(Pso)、潰瘍性結腸炎(UC)、克隆氏症、全身性紅斑狼瘡(SLE)、氣喘及慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)所組成之群組。

【請求項39】一種如請求項 32 或 33 所述之醫藥組成物用於製造藥物之用途，該藥物係用於治療選自由瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、及黏膜相關的淋巴組織(MALT)

淋巴瘤、類風溼性關節炎(RA)、牛皮癬性關節炎(PsA)、牛皮癬(Pso)、潰瘍性結腸炎(UC)、克隆氏症、全身性紅斑狼瘡(SLE)、氣喘及慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)所組成之群組之疾病、症候群、病況或病症。

【請求項40】一種式(I)化合物用於製造藥物之用途，該藥物係用於治療選自由瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、及黏膜相關的淋巴組織(MALT)淋巴瘤、類風溼性關節炎(RA)、牛皮癬性關節炎(PsA)、牛皮癬(Pso)、潰瘍性結腸炎(UC)、克隆氏症、全身性紅斑狼瘡(SLE)、氣喘及慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)所組成之群組之病症，



式(I)

其中

R₁係選自由下列所組成之群組：

- i) 蔡-1-基，其可選地經氟基或胺基取代基取代；
及
- ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N、及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：
氬、甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟甲基、環丙基、甲氧基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、羥甲基、1-羥乙基、1-乙氧基、羥基、甲氧基、乙氧基、氟基、氯基、溴基、甲硫基、氰基、胺基、甲胺基、二甲胺基、4-側氧四氫呋喃-2-基、5-側氧吡咯啉-2-基、1,4-二噁烷基、胺羰基、甲羰基、甲胺羰基、側氧基、1-(三級丁氧羰基)吡啶-2-基、N-(甲基)甲醯胺甲基、

四氫呋喃-2-基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡
咂基、吡咂-3-基或吡咂-2-基；

R₂ 係選自由 C₁₋₄ 烷基、1-甲氧基乙基、二氟甲基、氟基、氯基、溴
基、氰基及三氟甲基所組成之群組；

G₁ 係 N 或 C(R₄)；

G₂ 係 N 或 C(R₃)；使得在任何情況下 G₁ 與 G₂ 中只有一者為 N；

R₃ 係獨立地選自由三氟甲基、氰基、C₁₋₄ 烷基、氟基、氯基、溴基、
甲羰基、甲硫基、甲亞磺醯基及甲磺醯基所組成之群組；或者，當 G₁
係 N 時，R₃ 係進一步選自 C₁₋₄ 烷氧羰基；

R₄ 係選自由下列所組成之群組：

- i) 氫，當 G₂ 係 N 時；
- ii) C₁₋₄ 烷氧基；
- iii) 氰基；
- iv) 環丙氧基；
- v) 雜芳基，其選自由三唑基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、吡
咯基、噻唑基、四唑基、噁二唑基、咪唑基、2-胺基嘧啶-4-
基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啉-2-基、2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]
吡啉-2-基、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啉-3-基、1H-[1,2,3]三唑
并[4,5-c]吡啉-1-基所組成之群組，其中該雜芳基係可選地經一
或兩個獨立選自側氧基、C₁₋₄ 烷基、羧基、甲氧羰基、胺羰基、
羥甲基、胺甲基、(二甲胺基)甲基、胺基、甲氧基甲基、三氟
甲基、胺基(C₂₋₄ 烷基)胺基或氰基的取代基取代；
- vi) 1-甲基哌啶-4-基氧基；
- vii) 4-甲基哌啶-1-基羰基；
- viii) (4-胺丁基)胺羰基；
- ix) (4-胺基)丁氧基；

- x) 4-(4-胺丁基)-哌啶-1-基羰基；
- xi) 甲氧羰基；
- xii) 5-氯-6-(甲氧羰基)吡啶-3-基胺羰基；
- xiii) 1,1-二側氧-異四氫噻唑-2-基；
- xiv) 3-甲基-2-側氧-2,3-二氫-1H-咪唑-1-基；
- xv) 2-側氧吡咯啶-1-基；
- xvi) (*E*)- (4-胺基丁-1-烯-1-基)胺羰基；
- xvii) 二氟甲氧基；及
- xviii) 嗎啉-4-基羰基；

R₅ 係獨立選自由氫、氯基、氟基、溴基、甲氧基、甲磺醯基、氰基、C₁₋₄ 烷基、乙炔基、嗎啉-4-基、三氟甲基、羥乙基、甲羰基、甲亞磺醯基、3-羥基吡咯啶-1-基、吡咯啶-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、甲硫基及 1,1-二氟乙基所組成之群組；

或 R₄ 與 R₅ 可一起形成 8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡啶-6-基、8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡啶-6-基、2-甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡啶-6-基、3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡啶-6-基、1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基、2,3-二氫-[1,4]二噁吡啶并[2,3-b]吡啶-5-基、1,3-二氧雜環戊烯并[4,5]吡啶-5-基、1-側氧-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁辛-6-基、1-側氧異吲哚啉-5-基、或 2-甲基-1-側氧異吲哚啉-5-基、1H-吲哚啉-5-基；

R₆ 係氫、C₁₋₄ 烷基、氟基、2-甲氧基乙氧基、氯基、氰基或三氟甲基；

R₇ 係氫或氟基；

其限制條件為式(I)化合物不是

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 2H-1,2,3-三唑-2-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氫的化合物；

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 1H-咪唑-1-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氯基的化合物；

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係 1H-1,2,3-三唑-1-基、 G_2 係 N、且 R_5 係氫的化合物；以及

其中 R_1 係異喹啉-8-基、 R_2 係三氟甲基、 G_1 係 $C(R_4)$ 且其中 R_4 係氫、 G_2 係 N、且 R_5 係氟基的化合物；

或其鏡像異構物、非鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

【請求項41】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中 R_1 係選自由下列所組成之群組：

- i) 萘-1-基，其可選地經胺基或氟基取代基取代；
及
- ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N 及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：氘、甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟甲基、甲氧基甲基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、羥甲基、1-羥乙基、羥基、甲氧基、氟基、氯基、溴基、氰基、胺基、甲胺基、4-側氧四氫呋喃-2-基、5-側氧吡咯啉-2-基、1,4-二噁烷基、胺羰基、甲胺羰基、側氧基、N-(甲基)甲醯胺甲基、四氫呋喃-2-基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基、或吡啶-2-基。

【請求項42】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中 R_1 係選自由下列所組成之群組：

- i) 萘-1-基，其可選地經胺基或氟基取代基取代；
及

- ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N 及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：氕、甲基、二氟甲基、羥甲基、1-羥乙基、羥基、氟基、氰基、胺基、胺羰基、甲胺羰基、側氧基、四氫呋喃-2-基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基、或吡啶-2-基。

【請求項43】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中 R₁ 係選自由下列所組成之群組：

- i) 萘-1-基，其可選地經胺基或氟基取代基取代；
及
- ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N 及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：羥甲基、1-羥乙基、羥基、氟基、氰基、胺基或側氧基。

【請求項44】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中 R₁ 係選自由下列所組成之群組：

- i) 萘-1-基、4-胺基-萘-1-基、4-氟萘-1-基或 5-氟萘-1-基；
及
- ii) 九至十員雜芳基，其選自由下列所組成之群組：異喹啉-1-基、異喹啉-4-基、異喹啉-5-基、異喹啉-8-基、喹啉-7-基、吡啶-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基、吡啶-1-基、噻吩-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-7-基、喹啉-5-基、1H-吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、1-胺基異喹啉-4-基、1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基、苯并[d]噻吩-7-基、1-羥基異喹啉-5-基、苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基、噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、噻吩并

[3,2-b]吡啶-7-基、2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基、1-胺基-8-氟基異喹啉-4-基、8-氟基異喹啉-4-基、1-氰基異喹啉-5-基、吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-4-基、7-(1-羥乙基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基、噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基、1,7-噻啶-5-基、吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-胺羰基異喹啉-4-基、苯并[d]噻唑-4-基、8-氟-1-羥基異喹啉-4-基、噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基、8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-側氧-喹啉-4-基、8-胺基喹啉-5-基、苯并[d]噻唑-4-基、3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基、1-(羥甲基)異喹啉-4-基、(3*R*-羥基吡咯啶-1-基)異喹啉-4-基、(1-羥乙基)異喹啉-4-基、2-(二氟甲基)喹啉-4-基、8-氟基喹啉-5-基、1-羥基異喹啉-4-基、1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、7-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基、1-氰基異喹啉-4-基、1-(1(*R*))-羥乙基)異喹啉-4-基、喹啉-4-基、2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基、6-*N*-氧橋-噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基、2-氟基喹啉-5-基、苯并[d]異噻唑-3-基、7-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、1-(羥乙基)喹啉-4-基、1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基、1-氟基異喹啉-4-基、1-(二氟甲基)異喹啉-4-基、8-氟基喹啉-4-基、1-(四氫呋喃-2(*R*))-基)異喹啉-4-基、2-胺基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、2-(胺羰基)喹啉-4-基、1*H*-吡啶-7-基、1-(1,4-二噻唑-2-基)異喹啉-4-基、2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-氯基異喹啉-4-基、2-氰基喹啉-4-基、8-氟-1-(甲胺基)異喹啉-4-基、苯并[d]異噻唑-3-基、2-胺基苯并[d]噻唑-7-基、1,7-噻啶-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、(N-(甲基)甲醯胺基)甲基)異喹啉-4-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、2-甲基苯并[d]噻唑-7-基、1,5-噻啶-4-基、5-側氧吡咯啶-2-基異喹啉-4-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基、1-

(1(*S*)-羥乙基)異喹啉-4-基、1-(甲胺基)異喹啉-4-基、4-氟基異喹啉-1-基、1H-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-基、5-氟基喹啉-8-基、6-氟基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基、2-甲基呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-基、8-(二氟甲基)喹啉-5-基、1-(4-側氧四氫呋喃-2*R*-基)異喹啉-4-基、1-(二甲胺基)異喹啉-4-基、1-甲基-1H-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-7-基、2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基、2-甲氧基喹啉-4-基、咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-5-基、2-(二氟甲基)噻吩并[2,3-*c*]吡啶-4-基、喹啉-5-基、1-(1-乙氧基乙基)異喹啉-4-基、2-(吡啶-2-基)喹啉-4-基、2-甲基苯并[*d*]噻唑-7-基、2-乙醯基喹啉-4-基、1-(甲硫基)異喹啉-4-基、2-胺基喹啉-5-基、1-甲氧基異喹啉-5-基、咪唑并[1,2-*b*]噻吩-6-基、1-(吡咯啶-2-基)異喹啉-4-基、4-(二氟甲基)喹啉-5-基、1-乙醯基異喹啉-5-基、1-(吡啶-2-基)異喹啉-4-基、1-乙氧基異喹啉-4-基、1-甲基-1H-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-4-基、1-胺基異喹啉-5-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、2-胺基喹啉-4-基、2-側氧-1,2-二氫喹啉-5-基、1-(吡啶-3-基)異喹啉-4-基、2-甲基噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基、苯并[*d*][1,2,3]噻二唑-4-基、1-(1(*S*)-羥乙基)異喹啉-5-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基、2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基、2-(四氫呋喃-2-基)喹啉-5-基、1-(1(*R*)-羥乙基)異喹啉-5-基、1,6-嘧啶-4-基、1H-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基、2-胺羰基喹啉-5-基、2-氯喹啉-5-基、2-氯喹啉-4-基、2-氰基喹啉-5-基、2-甲氧基喹啉-5-基、2-甲基苯并[*d*]噻唑-4-基、2-(二氟甲基)喹啉-5-基、2-(吡啶-2-基)喹啉-5-基、1-(吡啶-2-基)異喹啉-5-基、1,5-雙(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基、2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基、1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、(R)-8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、(S)-8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-*c*]吡啶-4-基、8-(3-羥基吡啶-1-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基、7-(3-羥基

吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-5-基及 1-(1-三級丁氧羰基吡啶-2-基)異喹啉-5-基。

【請求項45】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中 R_2 係獨立選自由甲基、異丙基、氰基、溴基、氯基及三氟甲基所組成之群組。

【請求項46】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中 R_2 係三氟甲基。

【請求項47】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中 R_3 係獨立選自由三氟甲基、氰基、甲羰基、甲硫基、甲亞磺醯基、甲磺醯基及氯基所組成之群組；或者，當 G_1 係 N 時， R_3 係進一步選自 C_{1-4} 烷氧羰基。

【請求項48】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中 R_3 係獨立選自由三氟甲基、氰基及氯基所組成之群組。

【請求項49】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中 G_2 係 N。

【請求項50】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中 R_5 係氫、氯基、氟基、溴基、氰基、甲基、乙基、或三氟甲基；或者 R_4 與 R_5 可一起形成 8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-6-基或 8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-6-基。

【請求項51】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中 R_5 係氫、氯基或氟基。

【請求項52】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中 R_6 係氫或甲基。

【請求項53】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中 R_7 係氫。

【請求項54】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中：

R_1 係選自由下列所組成之群組：

i) 萘-1-基、4-氟萘-1-基、5-氟萘-1-基、或 4-胺萘-1-基；

及

ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N 及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自由下列的取代基取代：氬、甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟甲基、甲氧基甲

基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、羥甲基、1-羥乙基、羥基、甲氧基、氟基、氯基、溴基、氰基、胺基、甲胺基、4-側氧四氫呋喃-2-基、5-側氧吡咯啉-2-基、1,4-二噁烷基、胺羰基、甲胺羰基、側氧基、N-(甲基)甲醯胺甲基、四氫呋喃-2-基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基或吡啶-2-基；

R_2 係獨立選自由甲基、異丙基、氰基、溴基、氯基及三氟甲基所組成之群組；

G_1 係 N 或 $C(R_4)$ ；

G_2 係 N 或 $C(R_3)$ ；使得在任何情況下 G_1 與 G_2 中只有一者為 N；

R_3 係獨立選自由三氟甲基、氰基、甲羰基、甲硫基、甲亞磺醯基、甲磺醯基、及氯基所組成之群組；或者，當 G_1 係 N 時， R_3 係進一步選自 C_{1-4} 烷氧羰基；

R_4 係獨立選自由下列所組成之群組：

- i) 氫，當 G_2 係 N 時；
- ii) C_{1-4} 烷氧基；
- iii) 氰基；
- iv) 環丙氧基；
- v) 羧基；
- vi) 雜芳基，其係選自由三唑基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、噁二唑基、咪唑基、及 2-胺基-嘧啶-4-基所組成之群組，其中該雜芳基係可選地經一或兩個獨立選自由下列所組成之群組之取代基取代： C_{1-4} 烷基、羧基、甲氧羰基、羥甲基、胺羰基、(二甲胺基)甲基、胺基、甲氧基甲基、三氟甲基、胺基(C_{2-4} 烷基)胺基、及氰基；
- vii) 1-甲基哌啶-4-基氧基；

- viii) 4-甲基哌啶-1-基羰基；
- ix) (4-胺丁基)胺羰基；
- x) (4-胺基)丁氧基；
- xi) 甲氧羰基；
- xii) 5-氯-6-(甲氧羰基)吡啶-3-基胺羰基；
- xiii) 1,1-二側氧-異四氫噻唑-2-基；

及

- xiv) 嗎啉-4-基羰基；

R₅ 係氫、氯基、氟基、溴基、氰基、甲基、乙基、或三氟甲基；
或者 R₄ 與 R₅ 可一起形成 8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]哌啶-6-基或 8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]哌啶-6-基；

R₆ 係氫或甲基；

R₇ 係氫；

及其限制條件為式(I)化合物不是

其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係 2*H*-1,2,3-三唑-2-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氫的化合物；

其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係 1*H*-咪唑-1-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氯基的化合物；

其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係 1*H*-1,2,3-三唑-1-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氫的化合物；以及

其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係氫、G₂ 係 N、且 R₅ 係氟基的化合物。

【請求項55】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中：

R₁ 係選自由下列所組成之群組：

- i) 萘-1-基，其可選地經胺基或氟基取代基取代；

及

- ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N 及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：氫、甲基、二氟甲基、羥甲基、1-羥乙基、羥基、氟基、氰基、胺基、胺羰基、甲胺羰基、側氧基、四氫呋喃-2-基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基或吡啶-2-基；

R₂ 係選自由甲基、異丙基、氰基及三氟甲基所組成之群組；

G₁ 係 N 或 C(R₄)；

G₂ 係 N 或 C(R₃)；使得在任何情況下 G₁ 與 G₂ 中只有一者為 N；

R₃ 係獨立選自由三氟甲基、氰基及氯基所組成之群組；

R₄ 係獨立選自由下列所組成之群組：

- i) 氫，當 G₂ 係 N 時；
 - ii) C₁₋₄ 烷氧基；
 - iii) 氰基；
 - iv) 環丙氧基；
 - v) 雜芳基，其係選自由三唑基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、噁二唑基及咪唑基所組成之群組，其中該雜芳基係可選地經一或兩個獨立選自由下列所組成之群組之取代基取代：甲基、羧基、甲氧羰基、羥甲基、胺羰基、(二甲胺基)甲基及胺基、甲氧基甲基；
 - vi) (4-胺基)丁氧基；
 - vii) 甲氧羰基；
 - viii) 5-氯-6-(甲氧羰基)吡啶-3-基胺羰基；
- 及
- ix) 1,1-二側氧-異四氫噻唑-2-基；

R₅係氫、氨基、溴基或氰基；

R₆係氫或甲基；

R₇係氫；

其限制條件為式(I)化合物不是

其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係 2H-1,2,3-三唑-2-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氫的化合物；

其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係 1H-咪唑-1-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氨基的化合物；

其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係 1H-1,2,3-三唑-1-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氫的化合物；以及

其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係氫、G₂ 係 N、且 R₅ 係氟基的化合物。

【請求項56】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中：

R₁ 係選自由下列所組成之群組：

i) 萘-1-基，其可選地經胺基或氟基取代基取代；

及

ii) 九至十員雜芳基，其含有一至四個選自由 O、N 及 S 所組成之群組的雜原子；使得不多於一個雜原子係 O 或 S；其中該 ii) 的雜芳基係可選地獨立地經一或兩個選自下列的取代基取代：羥甲基、1-羥乙基、羥基、氟基、氰基、胺基、側氧基、3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、3-羥基吡啶基、吡啶-3-基或吡啶-2-基；

R₂ 係選自由甲基、異丙基、氰基及三氟甲基所組成之群組；

G₁ 係 N 或 C(R₄)；

G₂ 係 N 或 C(R₃)；使得在任何情況下 G₁ 與 G₂ 中只有一者為 N；

R₃ 係獨立選自由三氟甲基、氰基及氨基所組成之群組；

R₄係選自由下列所組成之群組：

i) 甲氧基；

ii) 雜芳基，其係選自由下列所組成之群組：2H-1,2,3-三唑-2-基、4-羥基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基、噁唑-2-基、4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基、4-((二甲胺基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-甲氧羰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-胺羰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、2-甲基-2H-四唑-5-基、5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-3-基、4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基、4-氰基-2H-1,2,3-三唑-2-基、5-胺基-1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、2H-四唑-5-基、4-(胺甲基)-1H-吡唑-1-基、4-(甲氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、2-甲基-2H-四唑-5-基及 4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基；

及

iii) 甲氧羰基；

R₅係氫、氨基或氰基；

R₆係氫或甲基；

R₇係氫；

其限制條件為式(I)化合物不是其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係 2H-1,2,3-三唑-2-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氫的化合物。

【請求項57】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中：

R₁ 係獨立選自由下列所組成之群組：

i) 萘-1-基、4-胺萘-1-基、4-氟萘-1-基或 5-氟萘-1-基；

及

ii) 雜芳基，其係選自由下列所組成之群組：異喹啉-1-基、異喹

啉-4-基、異喹啉-5-基、異喹啉-8-基、喹啉-7-基、吡啉-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基、吡啶-1-基、噻啉-5-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-7-基、喹啉-5-基、1*H*-呋喃基、呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、1-胺基異喹啉-4-基、1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基、苯并[d]噻啉-7-基、1-羥基異喹啉-5-基、苯并[d][1,2,3]噻二啉-7-基、噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基、2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基、1-胺基-8-氟基異喹啉-4-基、8-氟基異喹啉-4-基、1-氟基異喹啉-5-基、吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-4-基、7-(1-羥乙基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、噻吩并[2,3-d]噻啉-4-基、噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基、1,7-噻啉-5-基、吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-胺羰基異喹啉-4-基、苯并[d]噻啉-4-基、8-氟-1-羥基異喹啉-4-基、噻吩并[3,2-d]噻啉-4-基、8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、1-側氧喹啉-4-基、8-胺基喹啉-5-基、苯并[d]噻啉-4-基、3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基、1-(羥甲基)異喹啉-4-基、(3*R*-羥基吡咯啉-1-基)異喹啉-4-基、(1-羥乙基)異喹啉-4-基、2-(二氟甲基)喹啉-4-基、8-氟基喹啉-5-基、1-羥基異喹啉-4-基、1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、7-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基、1-氟基異喹啉-4-基、1-(1(*R*)-羥乙基)異喹啉-4-基、喹啉-4-基、2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、噻啉并[5,4-d]噻啉-7-基、6-*N*-氧橋-噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、呋喃并[2,3-d]噻啉-4-基、2-氟基喹啉-5-基、苯并[d]異噻啉-3-基、7-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基、1-(羥乙基)喹啉-4-基、1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基、1-氟基異

喹啉-4-基、1-(二氟甲基)異喹啉-4-基、8-氟基喹啉-4-基、8-氟基喹啉-5-基、1-(四氫呋喃-2(*R*)-基)異喹啉-4-基、2-胺基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基、1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、2-(胺羰基)喹啉-4-基、1*H*-呔啉-7-基、1-(1,4-二噁呔-2-基)異喹啉-4-基、2-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基、1-氯基異喹啉-4-基、2-氰基喹啉-4-基、8-氟-1-(甲胺基)異喹啉-4-基、苯并[*d*]異噁唑-3-基、2-胺基苯并[*d*]噻唑-7-基、1,7-噻啉-4-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基、(*N*-(甲基)甲醯胺基)甲基異喹啉-4-基、[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基、2-甲基苯并[*d*]噁唑-7-基、1,5-噻啉-4-基、5-側氧吡咯啉-2-基異喹啉-4-基、1-甲基-1*H*-呔啉-3-基、1-(1,1-二氟乙基)異喹啉-4-基、1-(1(^{*x*}*S*)-羥乙基)異喹啉-4-基、1-(甲胺基)異喹啉-4-基、4-氟基異喹啉-1-基、1*H*-吡啉并[4,3-*b*]吡啶-7-基、5-氟基喹啉-8-基、6-氟基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基、2-甲基呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-基、8-(二氟甲基)喹啉-5-基、1-(4-側氧四氫呋喃-2(*R*)-基)異喹啉-4-基、1-(二甲胺基)異喹啉-4-基、1-甲基-1*H*-吡啉并[3,4-*c*]吡啶-7-基、2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基、2-甲氧基喹啉-4-基、咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-5-基、2-(二氟甲基)噻吩并[2,3-*c*]吡啶-4-基、1-(1-乙氧基乙基)異喹啉-4-基、2-(吡啶-2-基)喹啉-4-基、2-甲基苯并[*d*]噻唑-7-基、2-乙醯基喹啉-4-基、1-(甲硫基)異喹啉-4-基、2-胺基喹啉-5-基、1-甲氧基異喹啉-5-基、咪唑并[1,2-*b*]噻吩-6-基、1-(吡咯啉-2-基)異喹啉-4-基、4-(二氟甲基)喹啉-5-基、1-乙醯基異喹啉-5-基、1-(吡啶-2-基)異喹啉-4-基、1-乙氧基異喹啉-4-基、1-甲基-1*H*-吡啉并[3,4-*b*]吡啶-4-基、1-胺基異喹啉-5-基、1-甲基-1*H*-呔啉-4-基、2-胺基喹啉-4-基、2-側氧-1,2-二氫喹啉-5-基、1-(吡啶-3-基)異喹啉-4-基、2-甲基噻吩并

[3,2-b]吡啶-7-基、苯并[d][1,2,3]噻二唑-4-基、1-(1(*S*)-羥乙基)異喹啉-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基、2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基、2-(四氫呋喃-2-基)喹啉-5-基、1-(1(*R*)-羥乙基)異喹啉-5-基、1,6-噻啶-4-基、1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基、2-胺羰基喹啉-5-基、2-氯喹啉-5-基、2-氯喹啉-4-基、2-氰基喹啉-5-基、2-甲氧基喹啉-5-基、2-甲基苯并[d]呋唑-4-基、2-(二氟甲基)喹啉-5-基、2-(吡啶-2-基)喹啉-5-基、1-(吡啶-2-基)異喹啉-5-基、1,5-雙(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基、1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基、2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-4-基、1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、(*R*)-8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、(*S*)-8-氟-1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-4-基、3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基、8-(3-羥基吡啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、7-(3-羥基吡啶-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基、1-(3-羥基吡啶-1-基)異喹啉-5-基及 1-(1-三級丁氧羰基吡啶-2-基)異喹啉-5-基；

R_2 係三氟甲基；

G_1 係 N 或 $C(R_4)$ ；

G_2 係 N 或 $C(R_3)$ ；使得在任何情況下 G_1 與 G_2 中只有一者為 N；

R_3 係獨立選自由三氟甲基、氰基及氯基所組成之群組；

R_4 係獨立選自由下列所組成之群組：2*H*-1,2,3-三唑-2-基、4-羧基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基、4-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基、呋唑-2-基、1*H*-咪唑-2-基、4-胺基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基、4-(羥甲基)-1*H*-吡唑-1-基、4-((二甲胺基)甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基、4-甲氧羰基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基、4-胺羰基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基、1-甲基-1*H*-吡唑-3-基及 1,3,4-呋二唑-2-基；

R_5 係氫、氯基、溴基或氰基；

R₆係氫或甲基；

R₇係氫；

其限制條件為式(I)化合物不是其中 R₁ 係異喹啉-8-基、R₂ 係三氟甲基、G₁ 係 C(R₄)且其中 R₄ 係 2*H*-1,2,3-三唑-2-基、G₂ 係 N、且 R₅ 係氫的化合物。

【請求項58】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中該化合物係選自由下列所組成之群組：

N-(2-氰吡啶-4-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰吡啶-3-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲基異喹啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(4-(2-胺基嘧啶-4-基)-3-氯苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-異丁基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-乙基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1,1-二氧橋異四氫噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-異丙基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-甲喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-甲基異喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并呋喃-4-基)-*N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基乙基)-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-甲基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-甲基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-氰基-5-氟基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1,1-二氧橋異四氫噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

3-氯-5-(3-氯-5-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶醯胺基)吡啶甲酸甲酯；

N-(5-氯-6-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-甲基哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1-(異喹啉-1-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(4-(2-胺基嘧啶-4-基)-3-氯苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氰基-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氟-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氰基-4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-甲基-1-(喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-氟基喹啉-7-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1*H*-呔唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1*H*-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(4-胺丁基)-3-氯-5-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶醯胺；

1-(異喹啉-4-基)-*N*-(2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

6-氯-4-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯；

4-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯；

N-(2-氰基吡啶-4-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-乙氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-胺基丁氧基)-5-氰基吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(8-氯-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁咩-6-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

1-(吡啶-4-基)-*N*-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-

5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁吡-6-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(4-甲哌吡-1-羰基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(8-氯-4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁吡-6-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,6-噻啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-(4-胺丁基)哌吡-1-羰基)-5-氰吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡嗪-1-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1*H*-咪唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2-甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧醯胺；

2-(5-(4-((5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-

1H-吡唑-1-基)異喹啉-1-基)吡啶-1-羧酸三級丁酯；

N-(3-(甲磺醯基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1,5-雙(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-*N*-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(4-甲基-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁咩-6-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-(吡啶-2-基)異喹啉-5-基)-*N*-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-(甲磺醯基)-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-(吡啶-2-基)喹啉-5-基)-*N*-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-4-基)-*N*-(2,5-二甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-甲基-6-(3-甲基-2-側氧-2,3-二氫-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2,5-二乙基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基苯并[d]噁咩-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-5-基)-*N*-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-

(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-氯喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氯喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫呋喃-2-基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

5-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)喹啉-2-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,6-噪啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氰基-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫呋喃-2-基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2-側氧吡咯啉-1-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-

吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(5-氰基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-(2-氯-4-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸；

N-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2-甲基吡啶-4-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-(吡啶-3-基)異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸；

N-(5-甲氧基-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲

基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(4-胺丁基)-3-氰基-5-(1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶醯胺；

N-(4-(4-(胺甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-甲基苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-胺基喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-5-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-甲基-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙氧基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-(吡啶-2-基)異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-胺基喹啉-5-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-乙醯基異喹啉-5-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-

(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(吡咯啉-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吩-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(2,5-二甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-胺基喹啉-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-(2-氯-4-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(甲硫基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-3-氟-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-氰基-1-(喹啉-5-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-

基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(2H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-乙醯基喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(5-(胺甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-(吡嗪-2-基)喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-乙氧基乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯；

1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-乙基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-甲氧基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基喹啉-4-基)-5-(三

氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2,5-二甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

3-(3-氰基-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸；

1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-(2-氯-4-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯；

N-(5-氰基-6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(5-側氧-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-

(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯；
N-(6-(1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氰吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(二甲胺基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(二氟甲基)異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-呋唑-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(6-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(5-氟基喹啉-8-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-氟基異喹啉-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

5-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)異喹啉-1-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(甲胺基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1,1-二氟乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

5-氯-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(5-側氧吡咯啶-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

3-(3-氰基-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯；

N-(5-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,5-噻啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(5-((二甲胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基苯并[d]噁唑-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-(胺甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-2-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-((N-甲基甲醯胺基)甲基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,7-噻啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-胺基苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異噻唑并[5,4-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(1H-吡咯-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-胺基苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]異噁唑-3-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟-1-(甲胺基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

5-溴-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氰基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氯基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-(1,4-二噁咻-2-基)異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1H-呋唑-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)喹啉-2-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(5-(羥甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(4-側氧四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(苯并[d]噻唑-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(2-胺基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-溴-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(二氟甲基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(1-羥乙基)喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]異噻唑-3-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶 6-氧化物；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氰基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-2-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-甲基-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(二氟甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(四氫呋喃-2-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-(甲氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(4-(4-(胺甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氯苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羥基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(二氟甲基)喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟-1-(甲胺基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-2-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- (*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(3-羥基吡咯啉-1-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(羥甲基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(苯并[d]呋唑-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-氟基萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(8-胺基喹啉-5-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)喹啉 1-氧化物；

N-(5-氰基-6-(4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-氰基-4-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)苯甲酸甲酯；

N-(6-(5-胺基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-氰基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氰吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三

氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟-1-羥基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)異喹啉-1-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-

(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氰基-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,7-噻啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
2-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；
N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氯-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(1-羥乙基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-

基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯；

N-(5-氯-6-(4-((二甲胺基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-溴-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氰基異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-(4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基-8-氟基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-

基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氰基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(4-胺基苯-1-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-D 喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-D-喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-溴-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-

(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(5-氟萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羥基異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三

氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基-8-氟基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧醯胺；

1-(7-(3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-溴-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-乙炔基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲基-1-側氧-1,2-二氫異

喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡咯啉-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氯基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡咯啉-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氰基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-環丙基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-甲基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氰基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氯基噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡

唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(2-氰吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(8-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

3-氯-5-(1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯；

1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2-氰吡啶-4-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫呋喃-2-基)喹啉

-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

或其鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

【請求項59】 如請求項 58 所述之用途，其中該化合物係選自由下列所組成之群組：

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(萘-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并呋喃-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[2,3-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

2-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯；

2-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸；

1-(1-胺基-8-氟基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基-8-氟基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羥基異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(5-氟萘-1-基-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(8-氟基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(呋唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-氯-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-D-喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-D 喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(4-胺基萘-1-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

- N-(3-氰基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(6-(4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(4-(羥甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(4-((二甲胺基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-溴-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 2-(3-氯-5-(1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1,7-噻啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(苯并[d]噻唑-7-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(6-(4-胺基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氰基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- 1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-溴-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；
- N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-氯-2-甲基-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

1-(1-胺基異喹啉-4-基)-N-(5-溴-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

3-氯-5-(1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺基)吡啶甲酸甲酯；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(1-羥乙基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)異喹啉-1-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧醯胺；

4-(4-((5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-7-羧醯胺；

5-(4-((5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)異喹啉-2-氧化物；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氰基喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-氰基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基-2-側氧-1,2-二氫喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙氧基異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-氯噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(R)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(3-羥基吡咯啶-1-基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氰基-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(甲硫基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(7-(3-羥基吡咯啶-1-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

(*S)-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(1-羥乙基)異喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

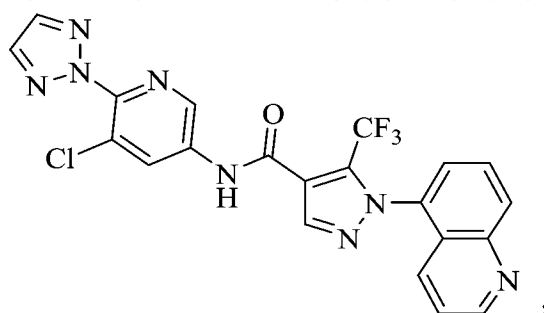
N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(喹啉-4-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

及

1-(1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

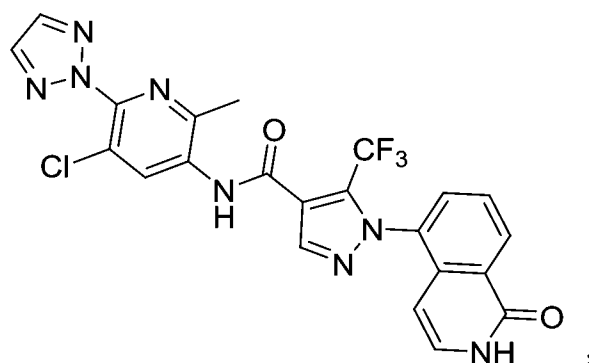
或其鏡像異構物、水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

【請求項60】如請求項 59 所述之用途，其中該化合物係為



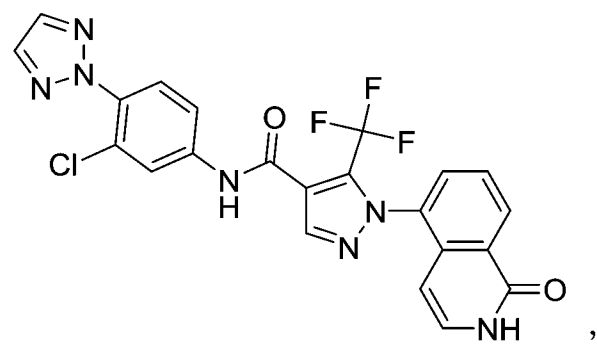
或其水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

【請求項61】如請求項 59 所述之用途，其中該化合物係為



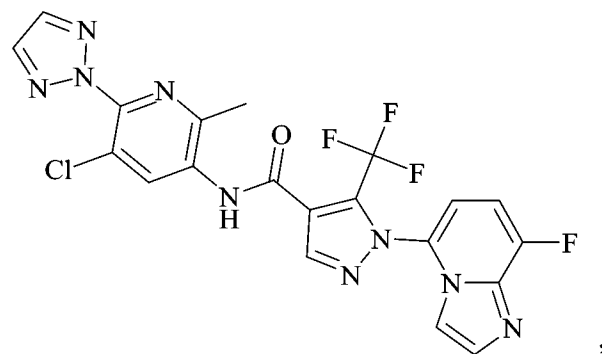
或其水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

【請求項62】如請求項 59 所述之用途，其中該化合物係為



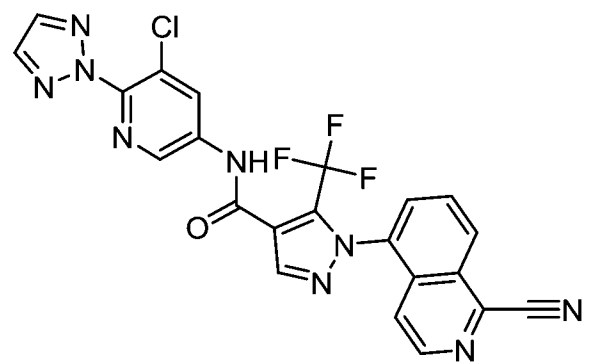
或其水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

【請求項63】如請求項 58 所述之用途，其中該化合物係為



或其水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

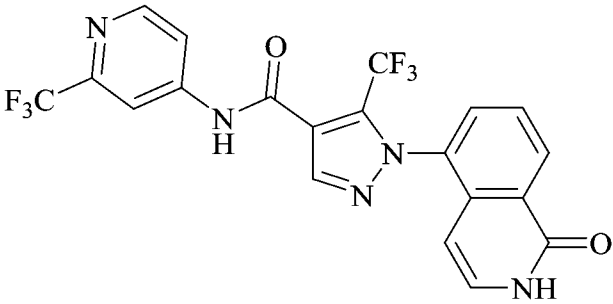
【請求項64】如請求項 58 所述之用途，其中該化合物係為



或其水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

【請求項65】如請求項 59 至 64 中任一項所述之用途，其中該化合物係為水合物。

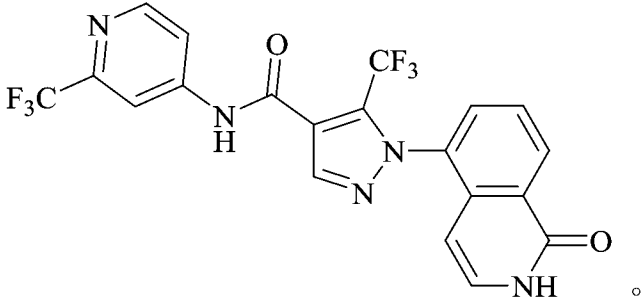
【請求項66】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中該化合物係為



或其水合物或醫藥上可接受之鹽形式。

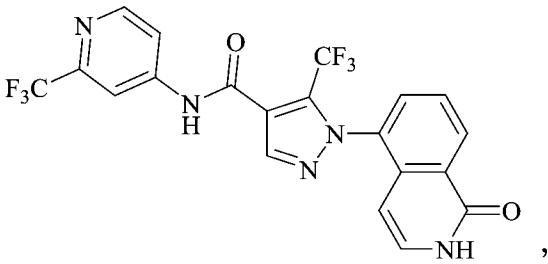
【請求項67】如請求項 66 所述之用途，其中該化合物係為水合物。

【請求項68】如請求項 66 所述之用途，其中該化合物係為：



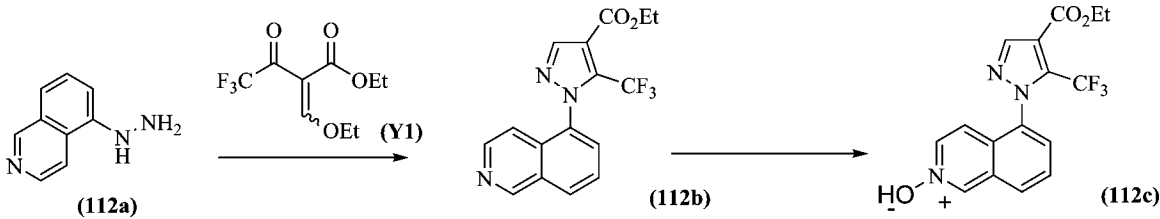
【請求項69】如請求項 36 或 40 所述之用途，其中 R₁係選自由 1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基及 1-羥基異喹啉-5-基所組成之群組。

【請求項70】一種製備化合物之方法，該化合物為



該方法包含以下步驟：

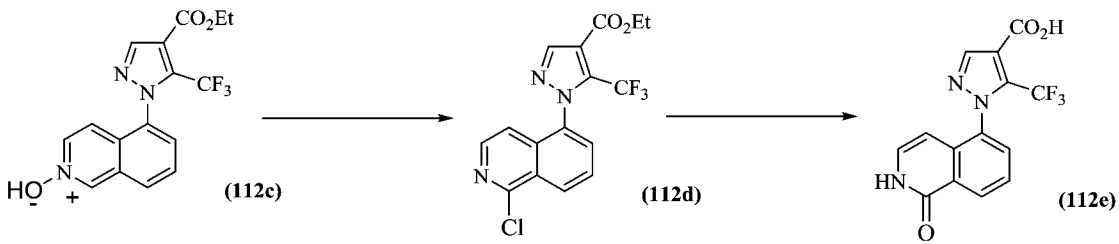
(i)



將(112a)與中間物(Y1)反應以得到(112b)；接著以 mCPBA 將(112b)氧

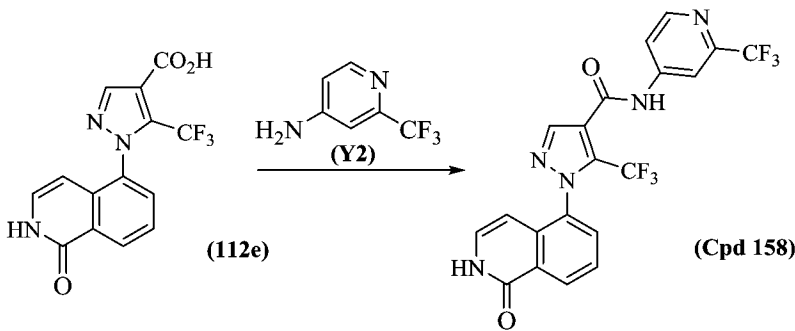
化以得到(112c)；

(ii)



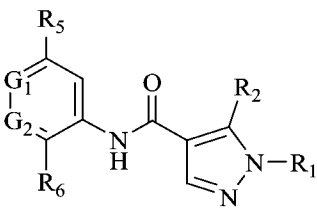
將(112c)在 POCl₃ 的存在下轉化為(112d)；隨後以濃縮鹽酸處理(112d)；
得到(112e)；

(iii)



將(112e)在 POCl₃ 及有機溶劑的存在下與(Y2)反應；得到化合物 158。

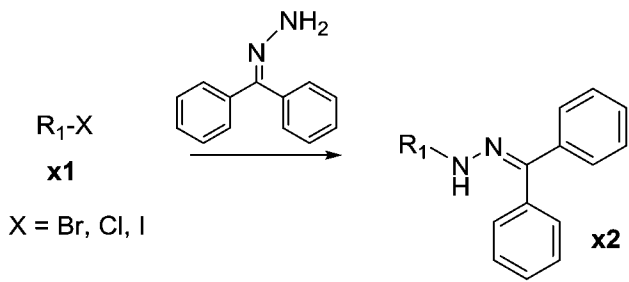
【請求項71】 一種製備式(Ia)之化合物之方法，



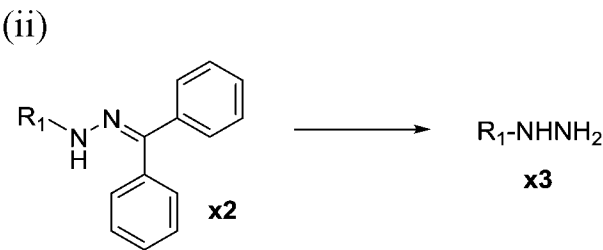
式(Ia)

其中 R₁ 為 1-側氧-1,2-二氫異喹啉-5-基；R₂ 為 CF₃；G₁ 為 N；G₂ 為 C(R₃)，其中 R₃ 為三氟甲基；且 R₅ 及 R₆ 為氫；
係藉由包含以下步驟之方法製備：

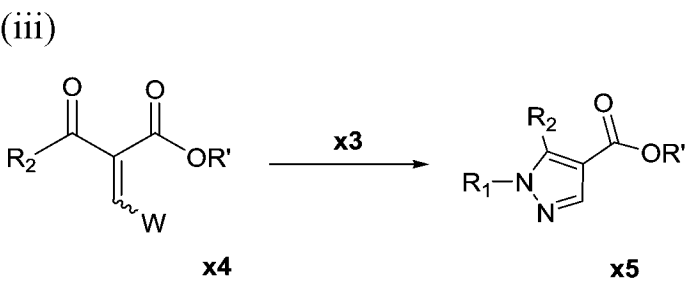
(i)



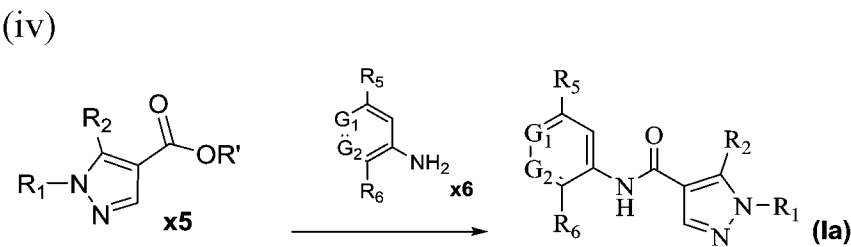
將式 x1 中間物(其中 X 為溴基、氯基或碘基)在鈀催化劑、配體及鹼的存在下與二苯甲酮肼反應，得到式 x2 之肼；



使式 x2 之肼進行酸性水解，得到式 x3 之肼；



將式 x4 之中間物(其中 R' 為 C₁₋₄ 烷基及 W 為 OEt 或 NMe₂)與式 x3 之肼反應，得到式 x5 之吡唑；



使 x5 之吡唑進行水解；接著經由以式 x6 之中間物進行偶合而轉化為式(Ia)之化合物。