200906802

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：97111155 C07D 239/28 (2006.01)

※ 申請日期：97.3.28 ※IPC 分類： C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/12

C07D 417/14

A61K 31/506

A61P 37/00

一、發明名稱：（中文/英文）

作為 PGDS 抑制劑之嘧啶醯肼化合物

PYRIMIDINE HYDRAZIDE COMPOUNDS AS PGDS INHIBITORS

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

賽諾菲阿凡提斯公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：（中文/英文）

桑瑞德/THOURET-LEMAITRE, ELISABETH

住居所或營業所地址：（中文/英文）

法國巴黎市法國大道 174 號

174, avenue de France, F-75013 Paris, France

國　籍：（中文/英文）

法國/France

三、發明人：（共 12 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 阿道司/ALDOUS, SUZANNE C.
2. 米迦勒/FENNIE, MICHAEL W.
3. 姜子奇/JIANG, JOHN Z.
4. 史丹利/JOHN, STANLY
5. 牟嵐/MU, LAN
6. 布萊恩/PEDGRIFT, BRIAN
7. 詹姆斯/PRIBISH, JAMES R.
8. 羅克曼/RAUCKMAN, BARBARA S.

9. 沙保斯/SABOL, JEFFREY S.

10.斯托克/STOKLOSA, GRZEGORZ T.

11.涂萊拉/THURAIRATNAM, SUKANTHINI

12.范迪生/VANDEUSEN, CHRISTOPHER L.

國　籍：(中文/英文)

1.、6.及 11.均為英國/United Kingdom

2.-4.、7.-9.及 12.均為美國/U.S.A.

5.為中國大陸/China

10.為加拿大/Canada

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2007 年 3 月 30 日；60/909,171

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

9. 沙保斯/SABOL, JEFFREY S.

10.斯托克/STOKLOSA, GRZEGORZ T.

11.涂萊拉/THURAIRATNAM, SUKANTHINI

12.范迪生/VANDEUSEN, CHRISTOPHER L.

國　籍：(中文/英文)

1.、6.及 11.均為英國/United Kingdom

2.-4.、7.-9.及 12.均為美國/U.S.A.

5.為中國大陸/China

10.為加拿大/Canada

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2007 年 3 月 30 日；60/909,171

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於嘧啶醯胼化合物，它們的製備，含有這類化合物的醫藥組合物，及其治療可藉由前列腺素 D 合成的抑制而獲調節的疾病狀況之醫藥用途。

【先前技術】

過敏性鼻炎是一種最普遍的特應性疾病，其發病率約佔總人口 5%至 22%，其特徵為打噴嚏、流鼻涕以及鼻塞等症狀。這些症狀據信是由肥大細胞和其它炎症細胞釋放的多種介質引發的。目前的治療劑如抗組胺能有效地對付打噴嚏和流鼻涕，但對於影響患者生活品質的主要症狀鼻塞卻效果不大。

對過敏性鼻炎、支氣管哮喘、過敏性結膜炎及遺傳過敏性皮炎患者進行局部變應原激發的結果顯示，在鼻腔及支氣管的灌洗液、眼淚及皮膚腔液中，前列腺素 D2 (PGD2)含量迅速升高。PGD2 有許多炎性作用，比如增加結膜和皮膚的血管滲透性，增加鼻腔氣道阻力、氣道收縮以及嗜酸細胞對結膜和氣管的浸潤。PGD2 是花生四烯酸的主要環氧化酶產物，是在免疫激發條件下從肥大細胞中產生的。[Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ II，prostaglandin D2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE（用抗 IgE 藥物激活大鼠及人類肥大細胞後前列腺素 D2 的產生），*J. Im*munol 129，

1627-1631，1982]。活化的肥大細胞是 PGD2 的主要來源，是在哮喘、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、過敏性皮炎等疾病中促動過敏反應的關鍵因素之一。[Brightling CE，Bradding P，Pavord ID，Wardlaw AJ，New Insights into the role of the mast cell in asthma（肥大細胞在哮喘中的作用新解），*Clin. Exp. Allergy* 33，550-556，2003]。

在氫硫基化合物存在條件下，由於前列腺素 D 合成酶(PGDS)的催化作用，普通的前列腺素前體 PGH2 可發生異構化而形成 PGD2。PGDS 酶有兩種異構形式：L-PGDS 和 H-PGDS。H-PGDS 是一種細胞質酶，分佈在外周組織中，位於抗原存在之細胞、肥大細胞、巨核細胞以及 Th2 淋巴細胞內。形成的 PGD2 所起的作用是由 G 蛋白耦合性受體介導的：D 前列腺素（DP）和 crTH2。參閱(1) Structure and Function（前列腺素 D 合酶：結構與功能）. T. Urade and O. Hayaishi, *Vitamin and Hormones*（維他命與激素）, 2000, 58, 89-120, (2) J. J. Murray, *N. Engl. J. Med.*, 1986 Sept. 25; 315(13):800，以及(3) Urade et. al， *J. Immunology*（免疫學雜誌）168: 443-449, 2002。

我們相信抑制 PGD2 的形成將對鼻塞產生影響，從而對過敏性鼻炎產生治療效果。此外，我們相信 PGDS 抑制劑對於其它許多病症例如支氣管哮喘也應具有治療效果。

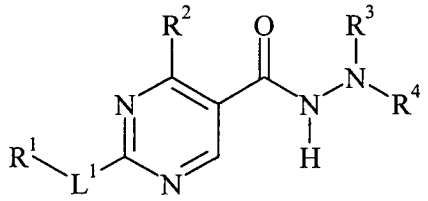
關於 PGDS 抑制劑已有報導。據報導，化合物 HQL-79 是一種弱的 PGDS 抑制劑，在豚鼠和大鼠模型中具有抗哮喘作用 (Matsusshita, et al., Jpn. J. Pharamcol(藥理學雜誌)

78:11, 1998)。化合物曲尼司特(Tranilast)被認為是一種PGDS抑制劑。(Inhibitory Effect of Tranilast on Prostaglandin D Synthesase(曲尼司特對前列腺素D合成酶的抑制效應) K. Ikai, M. Jihara, K. Fujii, and Y. Urade.Biochemical Pharmacology(生化藥理學), 1989, 28, 2773-2676)。

【發明內容】

本發明之概述

本發明係關於一種式(I)化合物：



(I)

其中：

R^1 是分別視情況被鹵基、羥基、$(C_1$-$C_6)$-烷氧基或$(C_1$-$C_4)$-鹵代烷氧基取代一次或多次的$(C_1$-$C_6)$-烷基，或
分別視情況被鹵基、$(C_1$-$C_6)$-烷基、羥基、$(C_1$-$C_6)$-烷氧基、$(C_1$-$C_4)$-鹵代烷基或$(C_1$-$C_4)$-鹵代烷氧基取代一次或多次的$(C_3$-$C_6)$-環烷基、芳基或雜芳基；

R^2 是氫或視情況被鹵基取代一次或多次的$(C_1$-$C_4)$-烷基；

R^3 是氫、烷基、芳基或雜芳基，

R^4 是氫、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、-C(=O)-NY^1Y^2、-C(=S)-NY^1Y^2、R^5、-C(=O)-R^5 或-C(=S)-R^5，其中的芳基、雜芳基或雜環基分別視情況被 R^6 取代一次或多次，或

R^3 和 R^4 與同它們連接的氮原子一起形成雜環基、雜環烯基、雜芳基、芳基雜環基、芳基雜環烯基、雜芳基雜環基、雜芳基雜環烯基、雜環基雜芳基或雜環烯基雜芳基，每個基團均分別視情況被 R^6 取代一次或多次；

R^5 是分別被 R^6 一次或多次可選地取代的環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、雜環烯基，或多環烷芳基；

L^1 是一鍵結、-O-、-C(=O)-、-NH-C(=O)-，或視情況被鹵基取代一次或多次的(C_1-C_2)-伸烷基；

R^6 是氰基、硝基、鹵基、羥基、羧基、Y^1Y^2N-、Y^1Y^2N-C(=O)-、Y^1Y^2N-SO_2-，

醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基硫基、烷基亞磺醯基，或烷基磺醯基，每個基團均分別視情況被下列基團取代一次或多次：

醯氧基、鹵基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基、羧基、烷氧基羰基、Y^1Y^2N-、Y^1Y^2N-C(=O)-、Y^1Y^2N-SO_2-，

芳基、芳氧基、芳醯基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳醯基、雜環基、雜環烯基、環烷基、環烯基，或多環烷芳基，每個基團均分別視情況被烷

基、鹵基、鹵代烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、羧基或烷氧基羰基取代一次或多次，或

芳基、雜芳基、芳醯基、雜芳醯基、芳氧基、雜芳氧基、雜環基、雜環烯基、環烷基、環烯基，或多環烷芳基，每個基團均分別視情況被烷基、鹵代烷基、鹵基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基、羧基、烷氧基羰基、Y^1Y^2N-或 Y^1Y^2N-SO_2-取代一次或多次，

其中 R^6 的雜環基、雜環烯基、環烷基、環烯基，或多環烷芳基也分別被氧基一次或多次可選地取代；

Y^1 和 Y^2 分別為：

氫，烷基磺醯基，芳醯基，雜芳醯基，或

烷基，其視情況分別被羥基，羧基，鹵基，胺基，烷基胺基，二烷基胺基，烷氧基，雜環基，芳基或雜芳基取代一次或多次，或

Y^1 和 Y^2 與同它們連接的氮原子一起形成雜環基；

或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明的另一方面是一種醫藥組合物，它含有一種療效量的結構式為(I)的化合物，或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽，與一種藥學上可接受的載體混合。

本發明的另一方面涉及一種治療過敏性和/或發炎性疾病尤其是過敏性鼻炎、哮喘和/或慢性阻塞性肺炎(COPD)之類疾病的方法，給需要治療的患者施用一種結構式為(I)的化合物，或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明之詳述

術語之定義

如上文所用及貫穿本發明的說明，下列術語應被理解為具有以下含義，除非另行說明。

「醯基」意為 H-CO-或(脂肪族或環基)-CO-。首選的醯基包括含有一個低碳烷基的低碳烷醯基。代表性的醯基包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、2-甲基丙醯基、丁醯基、棕櫚醯基、丙烯醯基、丙炔醯基，以及環己基醯基。

「醯氧基」意為醯基-O-。

「烯基」意為一個含有一個碳碳雙鍵和含有 2 至約 15 個碳原子的直鏈或支鏈的脂肪族烴基。首選的烯基含有 2 至約 12 個碳原子。更首選的烯基含有 2 至約 4 個碳原子。支鏈的烯基意為一個或一個以上低碳烷基例如甲基、乙基或丙基與一條線性的烯基鏈相連。「低級烯基」意為鏈上含有約 2 至約 4 個碳原子，它可以是直鏈或支鏈的。代表性的烯基包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、異丁烯基、3-甲基丁烯-2-基、正戊烯基、庚烯基、辛烯基、環己基丁烯基，以及癸烯基。

「烷氧基」意為烷基-O-。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基，正丁氧基以及庚氧基。

「烷氧基羰基」意為烷基-O-CO-。代表性的烷氧基羰基包括甲氧基羰基、乙氧基羰基，以及四丁氧基羰基。

「烷基」意為含有 1 至約 20 個碳原子的直鏈或支鏈的脂肪族烴。首選的烷基含有 1 至約 12 個碳原子。更首選的烷基是低碳烷基。支鏈的烷基意為一個或一個以上低碳烷基例如甲基、乙基或丙基與一個線性的烷基鏈相連。「低碳烷基」意為在線性的烷基鏈上有 1 至約 4 個碳原子，可以是直鏈或支鏈。

「烷基胺基」意為烷基-NH-。首選的烷基胺基是$(C_1$-$C_6)$-烷基胺基。代表性的烷基胺基包括甲基胺基和乙基胺基。

「烷基亞磺醯基」意為烷基-SO-。首選的烷基磺醯基是$(C_1$-$C_6)$-烷基亞磺醯基。代表性的烷基亞磺醯基包括 CH_3-SO-，以及 CH_3CH_2-SO-。

「烷基磺醯基」意為烷基-SO_2-。首選的烷基磺醯基是$(C_1$-$C_6)$-烷基磺醯基。代表性的烷基磺醯基包括 CH_3-SO_2-，以及 CH_3CH_2-SO_2-。

「烷基硫基」意為烷基-S-。代表性的烷基硫基包括 CH_3-S-。

「炔基」意為含有一個碳碳三鍵並含有 2 至約 15 個碳原子的直鏈或支鏈脂肪族烴。首選的炔基含有 2 至約 12 個碳原子。更首選的炔基含有 2 至約 6 個碳原子。支鏈的炔基

意為一個或一個以上低碳烷基例如甲基、乙基或丙基與一條線性的炔基鏈相連。「低碳炔基」意為含有 2 至約 4 個碳原子的線性炔基鏈，它可以是直鏈或支鏈的。代表性的炔基包括乙炔基，丙炔基，正丁炔基，2-丁炔基，3-甲基丁炔基，正戊炔基，庚炔基，辛炔基，以及癸炔基。

「芳醯基」意為芳基-CO-。代表性的芳醯基包括苯甲醯基，以及 1-和 2-萘甲醯基。

「芳基」意為一個含有約 6 至約 14 個碳原子的芳香族單環或多環體系。首選的芳基含有約 6 至約 10 個碳原子。代表性的芳基包括苯基和萘基。

「芳基環烯基」意為一個稠合的芳基和環烯基。首選的芳基環烯基其中的芳基是苯基且該環烯基由約 5 至約 7 個環原子組成。芳基環烯基是通過環烯基部分任何有能力結合的原子結合的。代表性的芳基環烯基包括 1,2-二氫化萘和茚。

「芳基環烷基」意為一個稠合的芳基和環烷基。首選的芳基環烷基其中的芳基是苯基且該環烷基由約 5 至約 6 個環原子組成。芳基環烷基是通過環烷基部分任何有能力結合的原子結合的。代表性的芳基環烷基包括 1,2,3,4-四氫化萘。

「芳基雜環烯基」意為一個稠合的芳基和雜環烯基。首選的芳基雜環烯基其中的芳基是苯基且該雜環烯基由約 5 至約 6 個環原子組成。芳基雜環烯基是通過雜環烯基部分任何有能力結合的原子結合的。作為芳基雜環烯基的雜環烯基部分之前的前綴，氮雜、氧雜或硫雜這一名稱分別定義了至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。芳基雜環烯基的

氮原子可以是一個鹼性氮原子。芳基雜環烯基的雜環烯基部分的氮原子或硫原子也可以任意地氧化為對應的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。代表性的芳基雜環烯基包括3H-吲哚滿基、1H-2-氧喹啉基、2H-l-氧異喹啉基、1,2-二氫喹啉基、3,4-二氫喹啉基、1,2-二氫異喹啉基，以及 3,4-二氫異喹啉基。

「芳基雜環基」意為一個稠合的芳基和雜環基。首選的雜環基芳基其中的芳基是苯基且該雜環基由約 5 至約 6 個環原子組成。芳基雜環基是通過雜環基部分任何有能力結合的原子結合的。作為芳基雜環基的雜環基部分之前的前綴，氮雜、氧雜或硫雜這一名稱分別定義了至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。芳基雜環基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。芳基雜環基的雜環基部分的氮原子或硫原子也可以任意地氧化為對應的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。代表性的芳基雜環基包括吲哚滿基、1,2,3,4-四氫異喹啉、1,2,3,4-四氫喹啉、1H-2,3-二氫異吲哚-2-基、2,3-二氫苯并[f]異吲哚-2-基，以及 1,2,3,4-四氫苯并[g]-異喹啉-2-基。

「芳氧基」意為一個芳基-O-。代表性的芳氧基包括苯氧基和萘氧基。

「本發明之化合物」以及相當的表述旨在包括如上所述的結構式為(I)的化合物，及其水合物、溶劑化物和 N-氧化物，及其藥學上可接受的鹽，視上下文而定。類似地，當提

及中間體時，無論它們是否包括在專利申請範圍內，均旨在包括它們的鹽、N-氧化物和溶劑化物，視上下文而定。

「環烯基」意為一個含有約 3 至約 10 個碳原子尤其是約 5 至約 10 個碳原子的非芳香族單環或多環體系，而且含有至少一個碳碳雙鍵。首選的環狀體系環上含有約 5 至約 6 個環原子；這類首選的環又被稱為「低級的」。代表性的單環環烯基包括環戊烯基、環己烯基，以及環庚烯基。一種代表性的多環環烯基是降冰片烯。

「環烯基芳基」意為一個稠合的芳基和環烯基。首選的環烯基芳基其中的芳基是苯基，而且該環烯基由約 5 至約 6 個環原子組成。環烯基芳基是通過其芳基部分有能力進行結合的任何原子結合的。代表性的環烯基芳基包括 1,2-二氫化萘和茚。

「環烯基雜芳基」意為一個稠合的雜芳基和環烯基。首選的環烯基雜芳基其中的雜芳基由約 5 至約 6 個環原子組成，而且該環烯基由約 5 至約 6 個環原子組成。環烯基雜芳基是通過雜芳基上有能力進行結合的任何原子結合的。作為環烯基雜芳基的雜芳基部分之前的前綴，氮雜、氧雜或硫雜這一名稱分別定義了至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。環烯基雜芳基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。環烯基雜芳基的雜芳基部分的氮原子也可以被任意地氧化為對應的 N-氧化物。代表性的環烯基雜芳基包括 5,6-二氫喹啉基、5,6-二氫異喹啉基、5,6-二氫喹噁啉基、5,6-二氫喹唑啉基、4,5-二氫-1H-苯并咪唑基，以及 4,5-二氫苯并噁唑基。

「環烷基」意為一個含有約 3 至約 10 個碳原子尤其是約 5 至約 10 個碳原子的非芳香族單環或多環飽和環狀體系。首選的環狀體系含有約 5 至約 7 個環原子；這類首選的環狀體系又被稱為「低級的」。代表性的單環環烷基包括環戊基、環己基，以及環庚基。代表性的多環環烷基包括 1-萘烷基、降冰片烷基，以及金剛烷-(1-或 2-)基。

「環烷基芳基」意為一個稠合的芳基和環烷基。首選的環烷基芳基其中的芳基是苯基，而且該環烷基由約 5 至約 6 個環原子組成。環烷基芳基是通過其環烷基部分有能力進行結合的任何原子結合的。代表性的環烷基芳基包括 1,2,3,4-四氫化萘。

「環烷基雜芳基」意為一個稠合的雜芳基和環烷基。首選的環烷基雜芳基其中的雜芳基由約 5 至約 6 個環原子組成，而且該環烷基由約 5 至約 6 個環原子組成。環烷基雜芳基是通過其雜芳基部分有能力進行結合的任何原子結合的。作為稠合的環烷基雜芳基的雜芳基部分之前的前綴，氮雜、氧雜或硫雜這一名稱分別定義了至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。環烷基雜芳基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。環烷基雜芳基的雜芳基部分的氮原子也可以被任意地氧化為對應的 N-氧化物。代表性的環烷基雜芳基包括 5,6,7,8-四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫喹噁啉基、5,6,7,8-四氫喹唑啉基、4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑基，以及 4,5,6,7-四氫苯并噁唑基。

「環基」意為環烷基、環烯基、雜環基或雜環烯基。

「二烷基胺基」意為(烷基)$_2$-N-。首選的二烷基胺基是(C_1-C_6 烷基)$_2$-N-。代表性的二烷基胺基包括二甲基胺基、二乙基胺基和甲基乙基胺基。

「鹵基」或「鹵素原子」意為氟、氯、溴，或碘。首選的鹵基或鹵素原子是氟或氯。

「鹵代烷氧基」意為被 1 至 3 個鹵基取代的烷氧基。首選的鹵代烷氧基是被 1 至 3 個鹵素原子取代的低碳烷氧基。最首選的鹵代烷氧基是被 1 個鹵素原子取代的低碳烷氧基。

「鹵代烷基」意為被 1 至 3 個鹵基取代的烷基。首選的鹵代烷基是被 1 至 3 個鹵素原子取代的低碳烷基。最首選的鹵代烷基是被 1 個鹵素原子取代的低碳烷基。

「雜芳醯基」意為雜芳基-CO-。代表性的雜芳醯基包括硫代苯醯基、煙醯基、吡咯-2-基醯基，以及吡啶甲醯基。

「雜芳基」意為一個含有約 5 至約 14 個碳原子的芳香族單環或多環體系，該環狀體系的一個或一個以上的環原子是碳以外的雜元素，例如氮、氧或硫。首選的芳香環體系含有約 5 至約 10 個碳原子，並含有 1 至 3 雜原子。更首選的環狀體系的環上含有約 5 至約 6 個環原子。作為雜芳基之前的前綴，氮雜、氧雜或硫雜這一名稱分別定義了至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。雜芳基的氮原子可以是一個鹼性氮原子，而且也可以被任意地氧化為對應的 N-氧化物。當雜芳基被一個羥基取代時，它也包括其對應的互變異構體。代表性的雜芳基包括哌嗪基、噻吩基、異噻唑基、噁唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、1,2,4-噻二唑基、噠嗪

基、喹噁啉基、酞嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋喃基、氮雜吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、噻嗯并吡啶基、噻嗯并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、苯并氮雜吲哚基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基、咪唑基、吲哚基、中氮茚、異噁唑基、異喹啉基、異噻唑基、噁二唑基、哌嗪基、噠嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、1,3,4-噻二唑基、噻唑基、噻吩基，以及三唑基。

「雜芳基烷基」意為雜芳基烷基-。首選的雜芳基烷基含有一個(C_1-C_4)-烷基部分。代表性的雜芳基烷基包括四唑-5-基甲基。

「雜芳基環烯基」意為一個稠合的雜芳基和環烯基。首選的雜芳基環烯基其中的雜芳基由約 5 至約 6 個環原子組成，而且該環烯基由約 5 至約 6 個環原子組成。雜芳基環烯基是通過其環烯基部分有能力進行結合的任何原子結合的。作為雜芳基環烯基的雜芳基部分之前的前綴，氮雜、氧雜或硫雜這一名稱分別定義了至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。雜芳基環烯基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。雜芳基環烯基的雜芳基部分的氮原子也可以被任意地氧化為對應的 N-氧化物。代表性的雜芳基環烯基包括 5,6-二氫喹啉基、5,6-二氫異喹啉基、5,6-二氫喹噁啉基、5,6-二氫喹唑啉基、4,5-二氫-1H-苯并咪唑基，以及 4,5-二氫苯并噁唑基。

「雜芳基環烷基」意為一個稠合的雜芳基和環烷基。首選的雜芳基環烷基其中的雜芳基由約 5 至約 6 個環原子組成，而且該環烷基由約 5 至約 6 個環原子組成。雜芳基環烷基是通過其環烷基部分有能力進行結合的任何原子結合的。作為稠合的雜芳基環烷基的雜芳基部分之前的前綴，氮雜、氧雜或硫雜這一名稱分別定義了至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。雜芳基環烷基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。雜芳基環烷基的雜芳基部分的氮原子也可以被任意地氧化為對應的 N-氧化物。代表性的雜芳基環烷基包括 5,6,7,8-四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫喹噁啉基、5,6,7,8-四氫喹唑啉基、4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑基，以及 4,5,6,7-四氫苯并噁唑基。

「雜芳基雜環烯基」意為一個稠合的雜芳基和雜環烯基。首選的雜芳基雜環烯基其中的雜芳基由約 5 至約 6 個環原子組成，而且該雜環烯基由約 5 至約 6 個環原子組成。雜芳基雜環烯基是通過其雜環烯基部分有能力進行結合的任何原子結合的。作為雜芳基雜環烯基的雜芳基或雜環烯基部分之前的前綴，氮雜、氧雜或硫雜這一名稱分別定義了至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。雜芳基氮雜環烯基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。雜芳基雜環烯基的雜芳基或雜環烯基部分的氮或硫原子也可以被任意地氧化為對應的 N-氧化物，S-氧化物或 S,S-二氧化物。代表性的雜芳基雜環烯基包括 7,8-二氫[1,7]萘啶基、1,2-二氫[2,7]-萘啶基、6,7-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、1,2-二氫-l,5-萘啶基、1,2-二

氫-1,6-萘啶基、1,2-二氫-1,7-萘啶基、1,2-二氫-1,8-萘啶基，以及 1,2-二氫-2,6-萘啶基。

「雜芳基雜環基」意為一個稠合的雜芳基和雜環基。首選的雜芳基雜環基其中的雜芳基由約 5 至約 6 個環原子組成，而且雜環基由約 5 至約 6 個環原子組成。雜芳基雜環基是通過其雜環基部分有能力進行結合的任何原子結合的。作為稠合的雜芳基雜環基的雜芳基或雜環基部分之前的前綴，氮雜、氧雜或硫雜這一名稱分別定義了至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。稠合的雜芳基雜環基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。雜芳基雜環基的雜芳基或雜環基部分的氮或硫原子也可以被任意地氧化為對應的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。代表性的雜芳基雜環基包括 2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]喹啉-2-基、1,2,3,4-四氫苯并[b][1,7]萘啶-2-基、1,2,3,4-四氫苯并[b][1,6]萘啶-2-基、1,2,3,4-四氫-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基、1,2,3,4-四氫-9H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-基、2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吲哚-2-基、1H-2,3,4,5-四氫吖庚因[3,4-b]吲哚-2-基、1H-2,3,4,5-四氫吖庚因[4,3-b]吲哚-3-基、1H-2,3,4,5-四氫吖庚因[4,5-b]吲哚-2-基、5,6,7,8-四氫[1,7]萘啶基、1,2,3,4-四氫[2,7]萘啶基，2,3-二氫[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫-2H-1-氧雜[4,6]二氮雜萘基、4,5,6,7-四氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、6,7-二氫[5,8]二氮雜萘基、1,2,3,4-四氫[1,5]-萘啶基、1,2,3,4-四氫[1,6]萘啶基、

1,2,3,4-四氫[1,7]萘啶基、1,2,3,4-四氫[1,8]萘啶基，以及1,2,3,4-四氫[2,6]萘啶基。

「雜芳氧基」意為雜芳基-O-。代表性的雜芳氧基包括吡啶基氧基。

「雜環烯基」意為一個含有約 3 至約 10 個碳原子非芳香族單環或多環煙環體系，該環狀體系的一個或一個以上的環原子是碳以外的雜元素，例如氮、氧或硫；該環狀體系並含有至少一個碳碳雙鍵或碳氮雙鍵。首選的非芳香環體系含有約 5 至約 10 個碳原子，以及 1 至 3 個雜原子。更首選的環狀體系的環上含有約 5 至約 6 個環原子；這些首選的環又被稱為「低級的」。作為雜環烯基之前的前綴，氮雜、氧雜或硫雜這一名稱分別定義了至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。雜環烯基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。雜環烯基的氮或硫原子也可以被任意地氧化為對應的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。代表性的單環氮雜環烯基包括 1,2,3,4-四氫氫化吡啶基、1,2-二氫吡啶基、1,4-二氫吡啶基、1,2,3,6-四氫吡啶基、1,4,5,6-四氫嘧啶、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、2-咪唑啉基，以及 2-吡唑啉基。代表性的氧雜環烯基包括 3,4-二氫-2H-吡喃、二氫呋喃基，以及氟二氫呋喃基。一個代表性的多環氧雜環烯基是 7-氧雜二環[2.2.1]庚烯基。代表性的單環硫雜環烯基包括二氫硫代苯基和二氫硫代吡喃基。

「雜環烯基芳基」意為一個稠合的芳基和雜環烯基。首選的雜環烯基芳基其中的芳基是苯基，而且該雜環烯基由約

5 至約 6 個環原子組成。雜環烯基芳基是通過其芳基部分有能力進行結合的任何原子結合的。作為稠合的雜環烯基芳基的雜環烯基部分之前的前綴，氮雜、氧雜或硫雜這一名稱分別定義了至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。雜環烯基芳基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。雜環烯基芳基的雜環烯基部分的氮或硫原子也可以被任意地氧化為對應的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。代表性的雜環烯基芳基包括 3H-吲哚滿基、IH-2-氧喹啉基、2H-l-氧異喹啉基、1,2-二氫喹啉基、3,4-二氫喹啉基、1,2-二氫異喹啉基，以及 3,4-二氫異喹啉基。

「雜環烯基雜芳基」意為一個稠合的雜芳基和雜環烯基。首選的雜環烯基雜芳基其中的雜芳基由約 5 至約 6 個環原子組成，而且該雜環烯基由約 5 至約 6 個環原子組成。雜環烯基雜芳基是通過其雜芳基部分有能力進行結合的任何原子結合的。作為雜環烯基雜芳基的雜芳基或雜環烯基部分之前的前綴，氮雜、氧雜或硫雜這一名稱分別定義了至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。氮雜環烯基雜芳基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。雜環烯基雜芳基的雜芳基或雜環烯基部分的氮或硫原子也可以被任意地氧化為對應的 N-氧化物，S-氧化物或 S,S-二氧化物。代表性的雜環烯基雜芳基包括 7,8-二氫[1,7]萘啶基、1,2-二氫[2,7]-萘啶基、6,7-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、1,2-二氫-l,5-萘啶基、1,2-二氫-l,6-萘啶基、1,2-二氫-l,7-萘啶基、1,2-二氫-1,8-萘啶基和 1,2-二氫-2,6-萘啶基。

「雜環基」意為一個含有約 3 至約 10 個碳原子的非芳香族飽和單環或多環體系，該環狀體系的一個或一個以上的環原子是碳以外的雜元素，例如氮、氧或硫。首選的環狀體系含有約 5 至約 10 個碳原子，以及 1 至 3 的雜原子。更首選的環狀體系的環上含有約 5 至約 6 個環原子；這些首選的環又被稱為「低級的」。作為雜環基之前的前綴，氮雜、氧雜或硫雜這一名稱分別定義了至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。雜環基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。雜環基的氮或硫原子也可以被任意地氧化為對應的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。代表性的單環雜環基包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噻唑烷基、1,3-二噁茂烷基、1,4-二噁烷基、四氫呋喃基、四氫硫代苯基，以及四氫硫代吡喃基。

「雜環基芳基」意為一個稠合的芳基和雜環基。首選的雜環基芳基其中的芳基是苯基，且該雜環基由約 5 至約 6 個環原子組成。雜環基芳基是通過其芳基部分有能力進行結合的任何原子結合的。作為雜環基芳基的雜環基部分之前的前綴，氮雜、氧雜或硫雜這一名稱分別定義了至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。雜環基芳基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。雜環基芳基的雜環基部分的氮或硫原子也可以被任意地氧化為對應的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。代表性的雜環基芳基包括吲哚滿基、1,2,3,4-四氫異喹啉、1,2,3,4-四氫喹啉、1H-2,3-二氫異吲哚-2-基、2,3-二

氫苯并[f]異吲哚-2-基，以及 1,2,3,4-四氫苯并[g]-異喹啉-2-基。

「雜環基雜芳基」意為一個稠合的雜芳基和雜環基。首選的雜環基雜芳基其中的芳基由約 5 至約 6 個環原子組成，且該雜環基由約 5 至約 6 個環原子組成。雜環基雜芳基是通過其雜芳基部分有能力進行結合的任何原子結合的。作為雜環基雜芳基的雜芳基或雜環基部分之前的前綴，氮雜、氧雜或硫雜這一名稱分別定義了至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。雜環基雜芳基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。雜環基雜芳基的雜芳基或雜環基部分的氮或硫原子也可以被任意地氧化為對應的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。代表性的雜環基雜芳基包括 2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]喹啉-2-基、1,2,3,4-四氫苯并[b][1,7]萘啶-2-基、1,2,3,4-四氫苯并[b][1,6]萘啶-2-基、1,2,3,4-四氫-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基、1,2,3,4-四氫-9H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-基、2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吲哚-2-基、1H-2,3,4,5-四氫吖庚因[3,4-b]吲哚-2-基、1H-2,3,4,5-四氫吖庚因[4,3-b]吲哚-3-基、1H-2,3,4,5-四氫吖庚因[4,5-b]吲哚-2-基、5,6,7,8-四氫[1,7]萘啶基、1,2,3,4-四氫[2,7]萘啶基、2,3-二氫[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫-2H-l-氧雜[4,6]二氮雜萘基、4,5,6,7-四氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、6,7-二氫[5,8]二氮雜萘基、1,2,3,4-四氫[1,5]-萘啶基、1,2,3,4-四氫[1,6]萘啶基、1,2,3,4-四氫[1,7]萘啶基、1,2,3,4-四氫[1,8]萘啶基，以及 1,2,3,4-四氫[2,6]萘啶基。

「多環烷芳基」意為一個多環體系，其含有至少一個與至少一個非芳香環稠合的芳香環，它可以是飽和的或非飽和的，且也可在其環狀體系內含有一個或一個以上的雜原子，例如氮、氧或硫。代表性的多環烷芳基包括芳基環烯基、芳基環烷基、芳基雜環烯基、芳基雜環基、環烯基芳基、環烷基芳基、環烯基雜芳基、環烷基雜芳基、雜芳基環烯基、雜芳基環烷基、雜芳基雜環烯基、雜芳基雜環基、雜環烯基芳基、雜環烯基雜芳基、雜環基芳基，以及雜環基雜芳基。首選的多環烷芳基是雙環體系，其含有至少一個與至少一個非芳香環稠合的芳香環，它可以是飽和的或非飽和的，且也可在其環狀體系內含有一個或一個以上的雜原子，例如氮、氧或硫。

「患者」包括人類和其它哺乳動物。

「藥學上可接受的鹽」系指本發明之化合物的無毒性的無機和有機酸式加成鹽，以及鹼式加成鹽。這些鹽可於該化合物的最終分離和純化階段就地製備，或讓以游離鹼形式存在的純化後化合物與適當的有機酸或無機酸分別反應、然後分離所形成的鹽來製備。在某些情況下，這些化合物本身能使分子的鹼性部位發生質子化，並形成一種兩性的內鹽。

代表性的酸式加成鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、萘酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚

酸鹽、乳糖酸鹽、胺基磺酸鹽、丙二酸鹽、水楊酸鹽、丙酸鹽、甲撐雙-β-羥基萘甲酸鹽、龍膽酸鹽、羥乙基磺酸鹽、二對甲苯醯基酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、環己基胺基磺酸鹽，以及月桂基磺酸鹽。參閱，例如 S.M. Berge, *et al.*, Pharmaceutical Salts, *J. Pharm*Sci., 66, 1-19 (1977)，此文系作為參考文獻引述在此。鹼式加成鹽也可通過讓以酸的形式存在的純化後化合物與適當的有機鹼或無機鹼分別反應，然後分離所形成的鹽來製備。鹼式加成鹽包括藥學上可接受的金屬鹽和胺鹽。適當的金屬鹽包括鈉、鉀、鈣、鋇、鋅、鎂以及鋁鹽。一種首選的鹼式加成鹽是鈉鹽或鉀鹽。適當的無機鹼式加成鹽是從金屬的鹼製備的，該金屬的鹼包括氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鋁、氫氧化鋰、氫氧化鎂，以及氫氧化鋅。適當的胺的鹼式加成鹽是從某些胺製得的，這些胺具有足夠的鹼性以形成一種穩定的鹽，首選的是醫藥化學中經常使用的那些胺，由於它們具有適合於醫學用途的低毒性和可接受性。代表性的胺包括胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、賴胺酸、精胺酸、鳥胺酸、膽鹼、N、N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、二乙醇胺、普魯卡因、N-苄基苯乙胺、二乙胺、哌嗪、三(羥基甲基)-胺基甲烷、四甲基氫氧化銨、三乙基胺、二苄胺、苯丙胺、脫氫松香胺、N-乙基哌啶、苄胺、四甲基銨、四乙基銨、甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、乙基胺、基本胺基酸如賴胺酸和精胺酸，以及二環己基胺。

「溶劑化物」意指本發明之化合物與一個或數個溶劑分子的物理性締合。這種物理性締合包括氫鍵鍵合。在某些情況下，例如當結晶固體的晶格內含有一個或數個溶劑分子時，溶劑化物可以被分離。「溶劑化物」包括溶液相和不溶性溶劑化物。首選的溶劑化物包括水合物、乙醇鹽和甲醇鹽。

「分別被取代一次或多次」意為被相同或不同的取代基取代一次或多次，尤其是被相同或不同的取代基取代 1 次、2 次或 3 次。

本發明首選的實施例

本發明一個首選的實施例是一種結構式為(I)的化合物（其中 R^1 是分別被鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$-烷基、羥基、$(C_1\text{-}C_6)$-烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$-鹵代烷基或$(C_1\text{-}C_4)$-鹵代烷氧基一次或多次可選地取代的芳基或雜芳基），或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明另一首選的實施例是一種結構式為(I)的化合物（其中 R^1 是分別被鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$-烷基、羥基或$(C_1\text{-}C_6)$-烷氧基一次或多次可選地取代的苯基或 5 元或 6 元的雜芳基），或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明另一首選的實施例是一種結構式為(I)的化合物（其中 R^1 是分別被鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$-烷基、羥基或$(C_1\text{-}C_6)$-烷氧基一次或多次可選地取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑

基，或噁二唑），或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明另一首選的實施例是一種結構式為(I)的化合物（其中 R^1 是分別在鄰位或間位被鹵基、(C_1-C_6)-烷基、羥基或(C_1-C_6)-烷氧基可選地取代的苯基、吡啶基或嘧啶基），或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明另一首選的實施例是一種結構式為(I)的化合物（其中 R^1 是分別在鄰位或間位被鹵基可選地取代的苯基），或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明另一首選的實施例是一種結構式為(I)的化合物（其中 R^1 是吡啶基），或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明另一首選的實施例是一種結構式為(I)的化合物（其中 R^2 是氫、甲基或三氟甲基），或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明另一首選的實施例是一種結構式為(I)的化合物（其中 R^2 是氫），或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明另一首選的實施例是一種結構式為(I)的化合物（其中 R^2 是甲基），或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明另一首選的實施例是一種結構式為(I)的化合物（其中 L^1 是一鍵結、-O-、-C(=O)-，或-NH-C(=O)-），或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明另一首選的實施例是一種結構式為(I)的化合物（其中 L^1 是一鍵結），或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明另一首選的實施例是一種結構式為(I)的化合物，其中：

R^3 和 R^4 與同它們連接的氮原子一起形成雜環基、雜環烯基、芳基雜環基，或雜芳基，每個基團分別視情況被 R^6 取代一次或多次；

R^6 是烷氧基、羥基、環烷基、羧基、環烷基、鹵基、氰基、烷基磺醯基、Y^1Y^2N-、Y^1Y^2N-SO_2-，

分別視情況被醯氧基、羥基、烷氧基羰基、烷氧基、羧基、芳基、鹵基、烷基磺醯基、氰基、Y^1Y^2N-或 Y^1Y^2N-C(=O)-取代一次或多次的烷基，

分別視情況被鹵基取代一次或多次的醯基或芳基，

分別視情況被芳基取代一次或多次的烷氧基羰基，

分別視情況被烷基取代一次或多次的雜芳醯基，

視情況被氧基取代一次或多次的雜環基，或

分別視情況被鹵代烷基取代一次或多次的芳氧基；以及

Y^1 和 Y^2 分別是氫、烷基磺醯基、芳醯基，或視情況被嗎啉基取代的烷基，或

Y^1和 Y^2與同它們連接的氮原子一起形成嗎啉基；

或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明另一首選的實施例是一種結構式為(I)的化合物，其中：

R^3和 R^4與同它們連接的氮原子一起形成[1,2,4]三唑基、吡咯基、吲哚基、吡咯并[2、3-b]吡啶基、吡咯并[3、2-b]吡啶基，或吡咯并[2,3-c]吡啶基，每個基團分別視情況被 R^6取代一次或多次；

R^6 是烷氧基、羧基、環烷基、鹵基、氰基、烷基磺醯基、Y^1Y^2N-SO_2-，

分別視情況被 Y^1Y^2N-C(=O)-、羥基、烷氧基羰基、烷氧基、羧基、芳基、鹵基、雜環基、環烷基、烷基磺醯基、氰基、雜環基羰基取代一次或多次的烷基，

分別視情況被鹵基取代一次或多次的醯基或芳基，

分別視情況被芳基取代一次或多次的烷氧基羰基，

分別視情況被烷基取代一次或多次的雜芳醯基，

視情況被氧基取代一次或多次的雜環基，或

分別視情況被鹵代烷基取代一次或多次的芳氧基；以及

Y^1和 Y^2分別是氫，或被視情況嗎啉基取代的烷基，或

Y^1和 Y^2與同它們連接的氮原子一起形成嗎啉基；

或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明另一首選的實施例是一種結構式為(I)的化合物，其中：

R^3 和 R^4 與同它們連接的氮原子一起形成咪唑啉基、[1,2,4]三嗪基、哌嗪基、嗎啉基、吡咯烷基、1,2,3,4-四氫嘧啶基、哌啶基、噁唑烷基、2,3-二氫吲哚基、八氫環戊[c]吡咯基，或 3,4-二氫苯并[1,4]噁嗪，每個基團分別視情況被 R^6 取代一次或多次；

R^6 是氧基、烷氧基、羧基、環烷基、鹵基、氰基、烷基磺醯基、$Y^1Y^2N\text{-}SO_2\text{-}$，

分別視情況被羥基、烷氧基羰基、烷氧基、羧基、芳基、鹵基、雜環基、環烷基、烷基磺醯基、氰基、雜環基羰基取代一次或多次的烷基，

分別視情況被鹵基取代一次或多次的醯基或芳基，

分別視情況被芳基取代一次或多次的烷氧基羰基，

分別視情況被烷基取代一次或多次的雜芳醯基，

視情況被氧基取代一次或多次的雜環基，或

分別視情況被鹵代烷基一次或多次取代的芳氧基；以及

Y^1 和 Y^2 分別是氫，或視情況被嗎啉基取代的烷基，或

Y^1 和 Y^2 與同它們連接的氮原子一起形成嗎啉基；

或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明另一首選的實施例是一種結構式為(I)的化合物，其中：

R^3和 R^4與同它們連接的氮原子一起形成分別視情況被 R^6取代一次或多次的吲哚基；

R^6 是分別被鹵基取代一次或多次的 $Y^1Y^2N\text{-}SO_2\text{-}$、烷氧基羰基、羧基烷基、氰基、鹵基、烷基磺醯基、烷氧基，或醯基；以及

Y^1和 Y^2分別是氫，或視情況被嗎啉基取代的烷基，或

Y^1和 Y^2與同它們連接的氮原子一起形成嗎啉基；

或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明另一首選的實施例是一種式(I)化合物，其中：

R^5 是分別視情況被 R^6取代一次或多次的苯基、吡啶基，或苯并[1,3]二噁茂基；

R^6 是 $Y^1Y^2N\text{-}SO_2\text{-}$、羥基、烷氧基、鹵基、烷基，或鹵代烷基；以及

Y^1和 Y^2分別是氫或烷基，

或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明另一首選的實施例是一種結構式為(I)的化合物，它是：

2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)醯胺，

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙醯基)-吲哚-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2,3-二甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氯-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-溴吲哚-1-基)-醯胺，

3-氧-4-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-哌嗪-1-羧酸苄基酯，

2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-(3-二甲基胺磺醯基-5-氟吲哚-1-基)醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-(3-二甲基胺磺醯基-5-氟吲哚-1-基)醯胺，

2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-(嗎啉-4-磺醯基)吲哚-1-基]醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-(嗎啉-4-磺醯基)吲哚-1-基]醯胺，

2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-胺磺醯基吲哚-1-基)醯胺，

2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-甲基胺磺醯基)吲哚-1-基)醯胺，

2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-(2-嗎啉-4-基乙基胺磺醯基)吲哚-1-基)醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-甲基胺磺醯基)吲哚-1-基)醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-{5-氟-[(3-四氫吡喃-4-基甲基)胺磺醯基]吲哚-1-基}醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-(2-嗎啉-4-基乙基胺磺醯基)吲哚-1-基)醯胺，

2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-(4-氟吲哚-1-基)醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-(4-氟吲哚-1-基)醯胺，

2-(吡啶-2-基)-嘧啶-5-羧酸-(4-氟吲哚-1-基)醯胺，

2-(吡啶-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-(4-氟吲哚-1-基)醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[6-(4-氟苯基)-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸-[4-(2-羥乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(2-羥基-2-甲基丙基)-吲哚-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(2-羥基-2-甲基丙基)-吲哚-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(2-羥基-2-甲基丙基)-吲哚-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-氰-5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(1H-四唑-5-基)-吲哚-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[1,2,4]三唑-4-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸哌啶-1-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-(2-氟苯基)-醯肼，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-乙基-N'-甲苯基醯肼，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(3-氧-嗎啉-4-基)-醯胺，

2-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺，

2-苯甲醯基嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺，

2-苯甲醯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-羥乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-甲基-N'-[5-三氟甲基-吡啶-2-基]-醯肼，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-甲基-N'-[4-三氟甲基-吡啶-2-基]-醯肼，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-吡啶-2-基醯肼，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-(2-氯-苯基)-醯肼，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-(2-氧-哌啶-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-環己基-N'-甲基醯肼，

2-苯氧基嘧啶-5-羧酸 N'-嗎啉-4-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,6-二甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-四丁基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-醯胺，

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-四丁基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-醯胺，

3-{2,4-二氧-3-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基}-丙酸甲酯，

3-{2,4-二氧-3-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基}-丙酸，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-甲基哌嗪-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-羥乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸((s)-2-甲氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸((R)-2-甲氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(5-溴-2，4-二氧-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(3-異丙基-5-氧-1,5-二氫-[1,2,4]三唑-4-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸吡咯-1-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(5-嗎啉-4-基甲基-2-氧噁唑烷-3-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-環戊基哌嗪-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(2-氧噁唑烷-3-基)-醯胺，

4-甲基-2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基]-醯胺，

[N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-肼基]-乙酸乙酯，

2-[N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-肼基]-乙醯胺，

4-[3-(4-嗎啉代)丙基]-1-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-3-硫代胺基脲，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

{4-[2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-哌嗪-1-基}-乙酸甲酯，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-氰基甲基哌嗪-1-基)-醯胺，

乙酸 2-{4-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-哌嗪-1-基}-乙酯，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-乙醯基哌嗪-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-氧-四氫呋喃-3-基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2,2,2-三氟乙醯基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-甲氧基乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-嗎啉-4-基-2-氧-乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸哌啶-1-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸哌啶-1-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(六氫化環戊[c]吡咯-2-基)-醯胺，

4-甲基-2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸吡咯烷-1-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,6-二甲基哌啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(4-環戊基哌嗪-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(2-甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(2-甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-甲基-N'-吡啶-2-基醯肼，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2-甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺，

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺，

2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基-4-甲基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氰-吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(4-氰-吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[4-(1H-四唑-5-基)-吲哚-1-基]-醯胺，

1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-4-羧酸甲酯，

1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-4-羧酸，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-氰基甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(1H-四唑-5-基甲基)-吲哚-1-基]-醯胺，

2-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-1-肼羧醯胺，

2-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-1-肼-1-羧硫代醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,4-二氧代咪唑啉-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-苯基醯肼，

吡啶-2-羧酸 N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-醯肼，

4-[N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-肼基]-苯磺醯胺，

3-羥基苯甲酸 N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-醯肼，

苯并[1,3]二氧-5-羧酸 N'-(苯基嘧啶-5-羰基)-醯肼，

3,4-二甲氧基苯甲酸 N'-(苯基嘧啶-5-羰基)-醯肼，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-甲基-N'-苯基醯肼，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺，

2-(2-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺，

2-(4-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺，

2-(3-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺，

2-(2-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺，

2-(4-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3 氯-5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-3-羧酸醯胺，

2-{5-氟-1-[(4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1H-吲哚-3-基}-2-甲基丙酸，

2-(5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-3-基)-2-甲基丙酸，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(3-羥基-3-甲基丁基)-吲哚-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(3-羥基-3-甲基丁基)-吲哚-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(2-吡啶-3-基乙基)-吲哚-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲醯基吲哚-1-基)-醯胺，

5-氟-1-[(4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1H-吲哚-3-羧酸，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-羥基甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[5-氟-3-(3-羥基-3-甲基丁基)-吲哚-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(3-羥基-3-甲基丁基)-吲哚-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(6-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(6-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(6-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(6-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸 *N',N'*-二苯基醯肼，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(7-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基吡咯并[2,3c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-硝基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-胺基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-(二甲磺醯基)-胺基吲哚-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-苯甲醯基胺基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-吲哚-1-基]-醯胺，

2-吡啶-2-基-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-氟-2,3-二氫-1,4-苯并噁嗪-4-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-氟-2,3-二氫-1,4-苯并噁嗪-4-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(2-環丙基-5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(2-環丙基-5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-嘧啶-2-基-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基 1-吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(5-氟-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(1-氧吡啶-2-基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-二氟甲基苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，或

2-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本發明另一首選的實施例是一種式(I)化合物，它是：

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-苄基哌嗪-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸哌嗪-1-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-甲磺醯基哌嗪-1-基)-醯胺，

2-(2-甲基噻唑-4-基)-嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(1-甲基-1H-咪唑-2-羰基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(1-甲基-1H-咪唑-4-羰基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

4-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-哌嗪-1-羧酸四丁酯，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(4-三氟甲基苯氧基)-哌啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸[4-(4-三氟甲基苯氧基)-哌啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-甲氧基哌啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-氟-2,3-二氫苯并[1,4]噁嗪-4-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-氟-2,3-二氫苯并[1,4]噁嗪-4-基)-醯胺，

1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-3-(2-嗎啉-4-基乙基)-1H-吲哚-6-羧酸甲酯，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(四氫-吡喃-4-基)-吲哚-1-基]-醯胺，

N-甲基-N-(5-氟)-吲哚-3-基磺醯基 N'-[2-(3-氟)-苯基嘧啶-5-羰基]-醯肼，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(四氫-吡喃-4-基)-吲哚-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(1-氧)-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基-1-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(4-甲基噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2-甲基-3-氧-2,3-二氫-吲唑-1-基)醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)醯胺)醯胺，

6-(4-氯噻唑-2-基)-2-甲基-N-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基-煙醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲基-4-氧-4,5-二氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(5-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(5-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(5-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-二氟甲基-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，或

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

應該理解，本發明涵蓋了所述及的首選實施例之所有的適當組合。

本發明在其範圍內還包括各種醫藥組合物，由至少一種本發明之化合物與一種藥學上可接受的載體混合組成。

本發明之化合物是 PGDS 抑制劑，因此可用於治療過敏性和/或發炎性疾病，尤其是過敏性鼻炎、哮喘和/或慢性阻塞性肺病(COPD)之類的疾病。相應地，此處的另一項發明涉及一種為患有過敏性鼻炎、哮喘和/或慢性阻塞性肺炎(COPD)的患者進行治療的方法，包括給患者施用療效量的結構式為(I)的化合物，或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

本文提及的治療應被理解為包括抑制 PGDS 的預防性治療，以及治療已確診的急性或慢性病症或與 PGDS 相關的生理狀況，以便從根本上治癒患有這些病症的患者，或改善與其相關的生理狀況。本文討論的生理狀況包括某些可能的有必要進行抗過敏鼻炎和/或哮喘治療的臨床情況，但並不包括所有情況。本領域有經驗人員很瞭解那些需要治療的情況。

實際上，本發明之化合物可以藥學上可接受的劑型，通過局部性或全身性給藥方式施用於人和其它哺乳動物，包括口服、吸入、直腸、鼻腔、口腔、舌下、陰道、結腸、注射（包括皮下、肌內、靜脈、皮內、鞘內和硬膜外）、腦池

內，以及腹腔內給藥。應該理解，首選的途徑可隨受藥者的生理狀況而改變。

「藥學上可接受的劑型」系指本發明之化合物的劑型，包括，例如錠劑、糖衣丸、粉劑、酏劑、糖漿、包括懸浮液在內的液體製劑、噴霧劑、吸入錠劑、錠劑、乳液、溶液、顆粒、膠囊和栓劑，以及用於注射的液體製劑，包括脂質體製劑。其技術和配方通常可在雷氏藥學大全（Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition）中找到。

本發明的一個首選的方面提供了一種以醫藥組合物形式給藥的本發明之化合物。

取決於給藥方式和劑型，藥學上可接受的載體包括至少一種以下的助劑：藥學上可接受的載體、稀釋劑、包衣、佐劑、賦形劑或媒介，如防腐劑、填充劑、崩散劑、潤濕劑、乳化劑、乳液穩定劑、懸浮劑、等滲劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、著色劑、抗菌劑、抗真菌劑、其它治療劑、潤滑劑、吸附延緩或促進劑、以及分配劑。

代表性的懸浮劑包括乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇酯和失水山梨糖醇酯、微晶纖維素，偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂和黃芪膠，或這些助劑的混合物。

代表性的預防微生物作用的抗菌劑和抗真菌劑包括對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。

代表性的等滲劑包括糖、氯化鈉等。

代表性的用於延緩吸收的吸附延緩劑包括單硬脂酸鋁和明膠。

代表性的用於增加吸收的吸附促進劑包括二甲基亞碸和相關類似物。

代表性的稀釋劑、溶劑、媒劑、增溶劑、乳化劑和乳液穩定劑包括水、氯仿、蔗糖、乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、四氫糠醇、苯甲酸苯甲酯、多元醇、丙二醇、1,3-丁二醇、甘油、聚乙二醇、二甲基甲醯胺、Tween® 60，Span® 60，鯨蠟醇/硬脂醇混合物、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯和月桂烷基硫酸鈉、失水山梨糖醇脂肪酸酯、植物油（如棉籽油、花生油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油）以及可注射的有機酯如油酸乙酯等，或這些助劑的適當混合物。

代表性的賦形劑包括乳糖、檸檬酸鈉、碳酸鈣和磷酸二鈣。

代表性的崩散劑包括澱粉、藻酸以及某些絡合的矽酸鹽類。

代表性的潤滑劑包括硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉、滑石粉，以及高分子量聚乙二醇。

藥學上可接受的載體的選擇通常取決於活性化合物的化學性質（如溶解渡）、給藥的特定方式及用藥過程中須遵守的規定。

適合於口服的本發明的醫藥組合物可製成獨立的單元如固體劑型，如每劑含有預定劑量活性成分的膠囊、扁囊劑或錠劑，或粉末或顆粒；也可製成液體劑型如溶液或水基或非

水基懸浮液，或者水包油乳液或油包水乳液。活性成分也可製成大丸劑、藥糖劑或糊劑。

「固體劑型」意指本發明之化合物的劑型是固態形式，例如膠囊、錠劑、丸劑、粉末、糖衣丸或顆粒。在這種固體劑型中，本發明之化合物與至少一種常用的惰性賦形劑（或載體）混合，如檸檬酸鈉或磷酸二鈣或：（a）填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和矽酸，（b）粘合劑，例如羧甲基纖維素、藻酸鹽類、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯樹膠，（c）保濕劑，例如甘油，（d）崩散劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯粉或木薯澱粉、藻酸、某些絡合的矽酸鹽類和碳酸鈉，（e）溶液阻滯劑，例如石蠟，（f）吸收促進劑，例如季銨化合物，（g）潤濕劑，例如鯨蠟醇和單硬脂酸甘油酯，（h）吸附劑，例如高嶺土和膨潤土，（i）潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，（j）遮光劑，（k）緩衝劑，以及可在腸道某一部分以緩釋方式釋放本發明之化合物的藥物。

錠劑可以壓制或模制的方式製備，還可含有一種或多種輔助成分。壓制錠劑可通過將活性成分以散粒形式如粉末或顆粒，任選地與粘合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合，再在適當的機器中壓制而成。賦形劑如乳糖、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣，崩散劑如澱粉、藻酸以及某些與硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石粉等潤滑劑相結合的複雜矽酸鹽類都可以使用。用惰性液體稀釋劑潤濕

的粉末狀化合物的混合物可在適當的機器中模制而製成模制錠劑。錠劑可任選地包覆或刻痕，也可配製成使所含活性成分得以緩慢或控制性釋放。

固體醫藥組合物也可作為軟膠囊和硬膠囊的填充劑，以乳糖、牛奶糖以及高分子量聚乙二醇等為賦形劑。

如果需要，並為了更均勻的分佈，化合物可用微膠囊密封或附著於一種緩釋或靶向給藥體系，例如生物相容的、可生物降解的聚合物基質（如聚 d,l-乳酸/聚甘醇酸共聚物）、脂質體和微球體，並通過一種被稱為皮下或肌內貯庫的技術進行皮下注射或肌內注射，使該化合物在 2 周或更長時間內得以持續地緩釋。該化合物可以各種方式消毒，例如，用除菌過濾器過濾，或將除菌劑加入無菌固體醫藥組合物，在使用時再溶於無菌水或其它無菌注射介質。

「液體劑型」意指欲給患者服用的活性化合物是處於液態，例如藥學上可接受的濁液、溶液、懸浮液、糖漿劑和酏劑。除活性化合物之外，液體劑型可含有本領域中常用的惰性稀釋劑，例如溶劑、增溶劑和乳化劑等。

當使用水基懸浮液時，它們可含有乳化劑或促進懸浮的試劑。

適合於局部給藥的醫藥組合物意指以適合於患者局部使用的形式而存在的藥劑。可將此藥劑配製成本領域內眾所周知的局部使用的軟膏、油膏、粉劑、噴霧劑和吸入劑、凝膠劑（水基或醇基）、乳膏；或者，加入一種基質以貼片形式敷用，使得化合物可經由皮膚障礙控制性釋放。當配製成軟

膏時，活性成分可與石蠟或水溶性軟膏基質一起使用。或者，活性成分可以水包油乳膏基質配製成乳膏。適合於在眼部局部給藥的藥劑包括滴眼劑，其中活性成分系溶解或懸浮於一種適當的載體中，尤其是該活性成分的水性溶劑。適合於在口腔局部給藥的藥劑包括調味基質中含有活性成分的錠劑，該基質通常是蔗糖和阿拉伯膠或黃芪膠；還包括惰性基質中含有活性成分的芳香錠劑，該惰性基質的例子為明膠和甘油，或蔗糖和阿拉伯膠；還包括在適當液體載體中含有活性成分的漱口劑。

乳液狀醫藥組合物的油相可以已知的方式由已知的成分組成。雖然該相可僅由乳化劑組成，但它最好含有由至少一種乳化劑與一種脂肪或油，或與脂肪和油兩者所組成的混合物。在一首選實施例中，親水乳化劑與作為穩定劑的親脂乳化劑一起使用。該乳化劑單獨或與穩定劑一起構成乳化蠟，與油和脂肪一起則構成乳化軟膏基質，後者形成乳膏藥劑的油性分散相。

如果需要，乳膏基質的水相可包括例如至少 30% w/w 的多元醇，即含有兩個或兩個以上羥基的醇，如丙二醇、丁二醇-1,3、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇（包括 PEG 400）及其混合物。可取的是，局部應用的藥劑應含有一種促進吸收或促進活性成分穿透皮膚或其它受影響部位的化合物。

適合於某醫藥組合物的油類或脂肪的選擇是基於能否獲得所需的性質。因此，首選的乳膏應是非油脂、不著色及容

易洗去的產品，並具有適當的稠度以避免從軟管或其它容器中滲漏出來。直鏈或支鏈、一元或二元的烷基酯如二豆蔻酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸-2-乙基己酯或被稱為 Crodamol CAP 的支鏈酯混合物均可以使用。取決於所需的性質，可以單獨使用或結合使用這些助劑。或者，也可使用高熔點脂質如白色軟石蠟和/或液體石蠟或其它礦物油。

適合於直腸或陰道給藥的醫藥組合物，意指以適合於患者經由直腸或陰道使用的形式而存在的藥劑，並且含有至少一種本發明之化合物。栓劑是這種藥劑的一種首選形式，可將本發明之化合物與適當的無刺激性賦形劑或載體如可可脂、聚乙二醇或某種栓劑用蠟混合的方式來製備。這些載體在常溫下是固體但在體溫時為液體，因此可在直腸或陰道腔中融化並釋放活性組分。

以注射方式給藥的醫藥組合物可經由肌肉、靜脈內、腹腔內和/或皮下進行注射。本發明的醫藥組合物可配製在液體溶液中，尤其是生理上相容的緩衝液如 Hank 溶液或 Ringer 溶液中。此外，該醫藥組合物可配製成固態形式並在使用之前再重新溶解或懸浮。凍乾的形式也包括在內。此藥劑是無菌的，且包括乳液、懸浮液、含水與無水注射溶液，可含有懸浮劑和增稠劑以及抗氧劑、緩衝液、抑菌劑，以及使該藥劑與預期受藥者的血液等滲，並調節至適當 pH 值的溶質。

適合於經鼻腔或吸入途徑給藥的本發明的醫藥組合物，意指以適合於患者經鼻腔或吸入途徑使用的形式而存在的醫

藥組合物。此醫藥組合物可含有粉末狀載體，其粒徑為例如1至500微米的範圍（包括20和500微米之間的範圍，以5微米為增量，例如30微米、35微米等）。其載體為液體的適當醫藥組合物，例如作為鼻腔噴劑或滴劑而給藥的醫藥組合物，包括活性成分的水溶液或油溶液。適合於以氣霧劑方式給藥的醫藥組合物可按照傳統的方法製備，並可與其它治療劑一起給藥。通過計量吸入器或任何適當的乾粉吸入器，例如 WO2004/026380 專利申請書和美國第 5,176,132 號專利所述的 Eclipse、Spinhaler®或 Ultrahaler®，很容易進行吸入治療。

本發明的醫藥組合物所含活性成分的實際劑量水平可以改變，以便確定活性成分的療效量，使得患者對某種特定的醫藥組合物和給藥方法產生理想的治療反應。因此，為任何特定患者選擇的劑量水平取決於所希望的治療作用等各種因素，取決於給藥途徑，取決於所希望的治療持續時間、疾病的病因和嚴重性，患者的病情、體重、性別、飲食和年齡，每種活性成分的類型和效價、吸收、代謝和/或排泄的速率及其它因素。

患者每日單次或分次服用的本發明之化合物的日總劑量可以是，例如，每天按每公斤體重計約 0.001 至 100 mg/kg，首選的是 0.01 至 10 mg/kg。例如，一個成年人每日按每公斤體重計的吸入劑量通常是約 0.01 至 100 mg/kg，更佳的是約 0.01 至 10 mg/kg；每日按每公斤體重計的口服劑量是約 0.01 至 100 mg/kg，更佳的是約 0.1 至 70 mg/kg；尤

佳的是 0.5 至 10 mg/kg；每日按每公斤體重計的靜脈內給藥劑量是約 0.01 至 50 mg/kg，更佳的是 0.01 至 10 mg/kg。醫藥組合物中活性組分的百分比可以改變，但它仍應構成一定的比例，以獲得某一適當的劑量。單位劑量醫藥組合物的含量可以是每日劑量的一部分，由若干單位劑量組成每日劑量。顯然，幾種形式的單位劑量可以幾乎同時給藥。為了獲得理想的治療作用，可以根據需要而儘量頻繁地施用某一劑量。某些患者可能會對較高或較低的劑量迅速地作出反應，也可能會發現低得多的劑量已足以維持。對於另一些患者，按照每個具體患者的生理要求，可能有必要進行每日 1 至 4 劑的長期治療。自不待言，對於另一些患者，將有必要每日開不超過一劑或兩劑。

該藥劑可用藥劑學領域中眾所周知的任何方法製備成單位劑量形式。這些方法包括將醫藥活性成分與構成一種或多種輔助成分的載體相結合的步驟。通常，這些藥劑將活性組分與液體載體或磨得很細的固體載體或這兩者一起均勻和密切地結合，然後，若有必要，使產品成形。

這些藥劑可置於單位劑量或多劑量容器內，例如密封的安瓿劑和帶膠塞的管形瓶，並可在凍乾條件下保存，只需在使用之前加入無菌液體載體如注射用水。即時準備的注射溶液和懸浮液可從前述的那類無菌粉末、顆粒和錠劑製備。

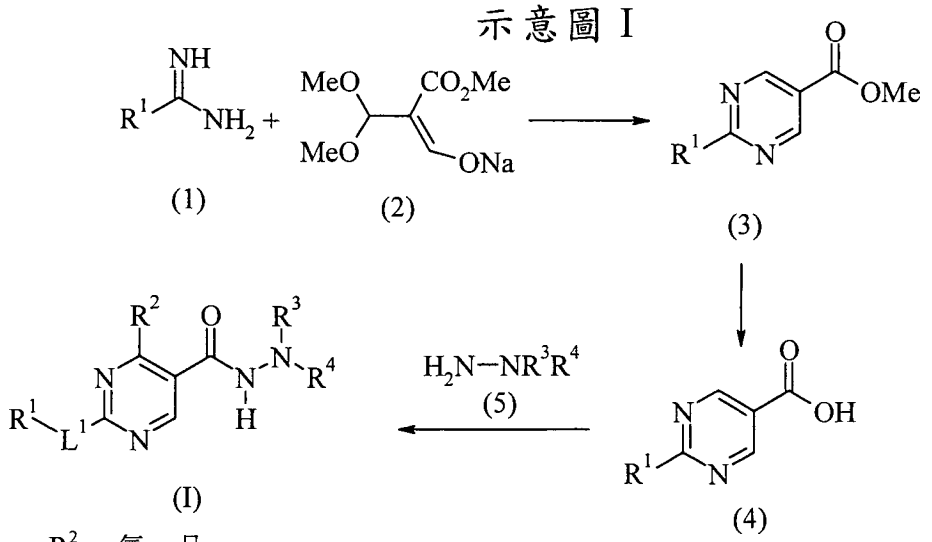
本發明之化合物可通過應用或改進已知的方法來製備，所謂已知的方法是指此前使用的方法或文獻中敘述的方法，例如 R.C. Larock 在 Comprehensive Organic

Transformations (VCH publishers, 1989)中所述的那些方法。

在以下所述的反應中，可能有必要保護最終產物中需要的某些反應性官能團，例如羥基、胺基、硫基或羧基，以免它們不必要地參加這些反應。傳統的保護基可按照標準的做法使用，例如，可參閱 T.W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*（有機合成中的保護基）, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999。

一種*結構*式為（I）且其中 R^2 是氫，L^1 是鍵結、–NH-C(=O)-或被鹵素任意取代一次或多次的$(C_1$-$C_2)$-亞烷基，R^1、R^3 和 R^4 如本文所定義的化合物可按照如示意圖 I 所示的流程製備，即(i)使對應的結構式為(1)的脒類化合物與結構式為(2)的試劑反應以獲得結構式為(3)的化合物，(ii)使結構式為(3)的化合物水解以獲得結構式為(4)的化合物，以及(iii)使結構式為(4)的化合物與對應的結構式為(5)的化合物偶合。

示意圖 I

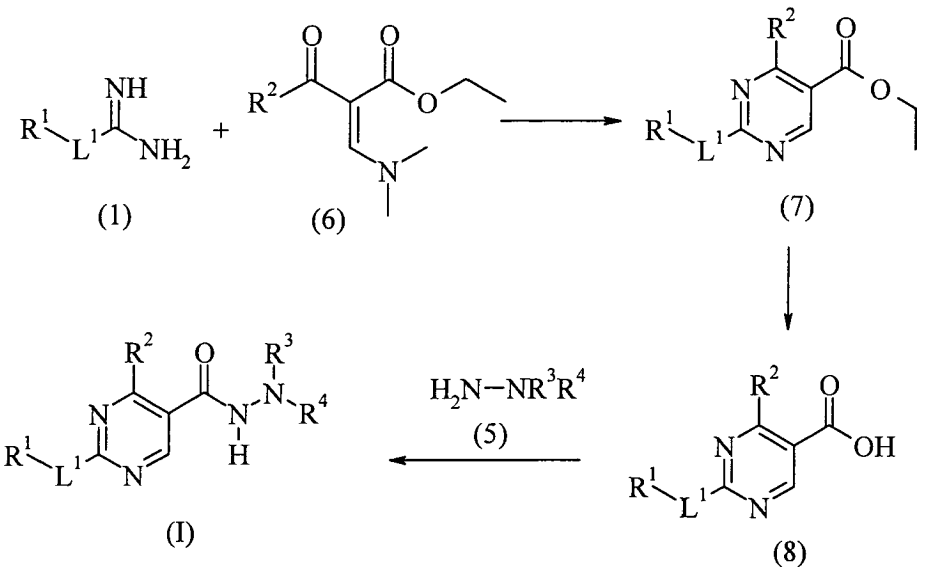


R^2 = 氫，且
L^1 是鍵結，-NH-C(=O)- 或視情況被鹵素取代一次或多次的$(C_1$-$C_2)$-伸烷基

第一步反應可很方便地進行，例如在約 100°C 的溫度下在一種惰性溶劑如 DMF 中進行。第二步反應可很方便地進行，例如在室溫下、在一種無機鹼如 LiOH、KOH 或 NaOH 存在條件下，在一種溶劑如 THF、MeOH、水或其混合物中進行。第三步反應可很方便地進行，例如在約室溫至 100°C 的溫度下，在一種偶合劑如 HCTU、HOTT、PyBrOP、DMTMM 或 HATU 與 HOAt 以及一種鹼如 DIPEA 或 Et_3N 存在條件下，在一種惰性溶劑如 DMF 中進行。第三步反應也可在例如約 0°C 至室溫的溫度下，先使結構式為(4)的化合物與草醯氯反應，然後在一種惰性溶劑如 DCM 或 DMF 中加入結構式為(5)的化合物和一種鹼如 DIPEA、Et_3N、K_2CO_3 或 Na_2CO_3，很方便地進行。

一種結構式為（I）且其中 R^2 是視情況被鹵素取代一次或多次的$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，L^1 是鍵結、-NH-C(=O)-或視情況被鹵素取代一次或多次的$(C_1\text{-}C_2)$-伸烷基，R^1、R^3 和 R^4 如本文所定義的化合物可按照如示意圖 II 所示的流程製備，即(i)使對應的結構式為(1)的胨類化合物與結構式為(6)的試劑反應以獲得結構式為(7)的化合物，(ii)使結構式為(7)的化合物水解以獲得結構式為(8)的化合物，以及(iii)使結構式為(8)的化合物與對應的結構式為(5)的化合物偶合。

示意圖 II

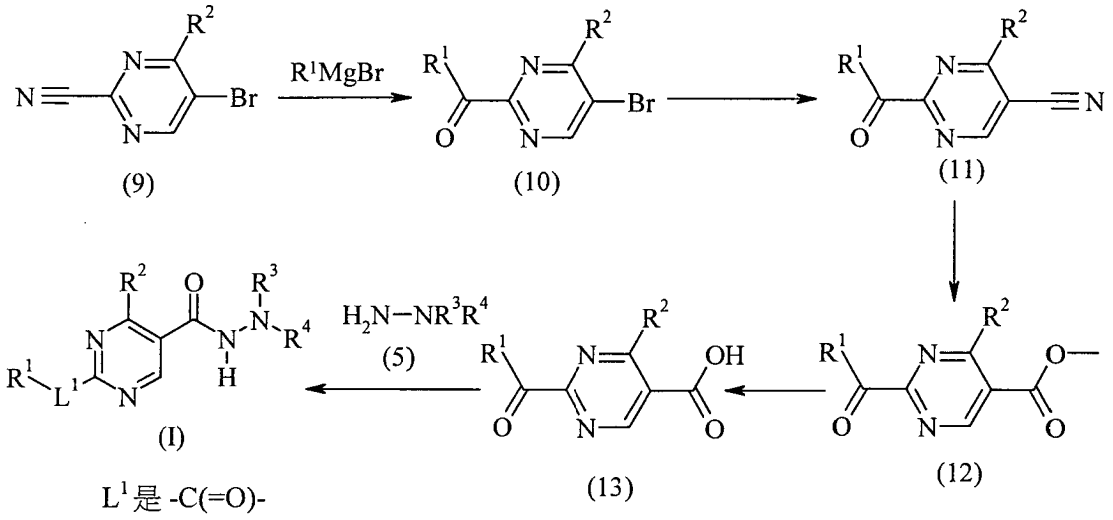


R^2 = 視情況被鹵素取代一次或多次的(C_1-C_4)-烷基，且
L^1 是鍵結，-NH-C(=O)- 或視情況被鹵素取代一次或多次的(C_1-C_2)-伸烷基

第一步反應可很方便地進行，例如在約 100°C 的溫度下在金屬鈉存在條件下，在一種溶劑如 EtOH 中進行。第二步反應可很方便地進行，例如在室溫下、在一種無機鹼如 LiOH、KOH 或 NaOH 存在條件下，在一種溶劑如 THF、MeOH、水或其混合物中進行。第三步反應可很方便地進行，例如在約室溫至 100°C 的溫度下，在一種偶合劑如 HCTU、HOTT、PyBrOP、DMTMM 或 HATU 與 HOAt 以及一種鹼如 DIPEA 或 Et_3N 存在條件下，在一種惰性溶劑如 DMF 中進行。第三步反應也可在例如約 0°C 至室溫的溫度下，先使結構式為(8)的化合物與草醯氯反應，然後在一種惰性溶劑如 DCM 或 DMF 中加入結構式為(5)的化合物和一種鹼如 DIPEA、Et_3N、K_2CO_3 或 Na_2CO_3，很方便地進行。

一種結構式為（I）且其中 L^1 是-C(=O)-，R^1、R^2、R^3 和 R^4 如本文所定義的化合物可按照如示意圖 III 所示的流程製備，即(i)使對應的結構式為(9)的化合物與一種結構式為 R^1MgBr 的格裏雅（Griguard）試劑反應以獲得結構式為(10)的化合物，(ii)使結構式為(10)的化合物轉化為結構式為(11)的化合物，(iii)使結構式為(11)的化合物水解為結構式為(12)的化合物，(iv)使結構式為(12)的化合物水解為結構式為(13)的化合物，以及(v)使結構式為(13)的化合物與對應的結構式為(5)的化合物偶合。

示意圖 III

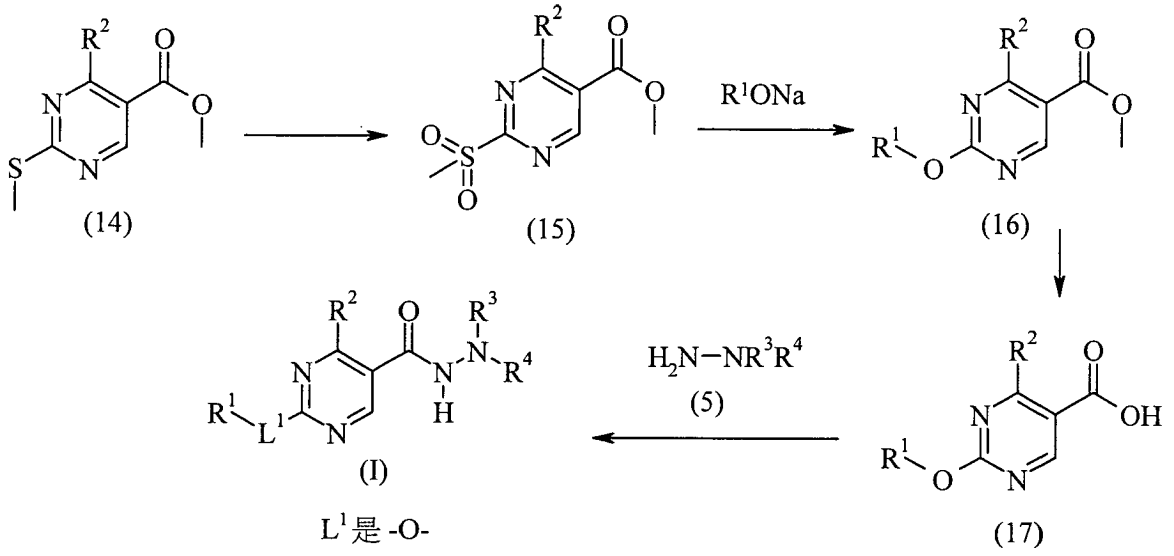


第一步反應可很方便地進行，例如在約室溫至 50°C 的溫度下在一種惰性溶劑如 Et_2O 中進行。第二步反應可很方便地進行，例如在約 150°C 的溫度下、在六氰基高鐵(II)酸鉀三水合物、乙酸鈀(II)以及一種鹼如 Na_2CO_3 或 K_2CO_3 存在條件下，在一種惰性溶劑如二甲基乙醯胺或 DMF 中進行。第三步反應可很方便地進行，例如在約 0°C 至室溫的溫

度下，在一種無機鹼如 KOH、NaOH 或 LiOH 存在條件下，在一種溶劑如 MeOH 或 MeOH 與水的混合物中進行。第四步反應可很方便地進行，例如在室溫下、在一種無機鹼如 LiOH、KOH 或 NaOH 存在條件下，在一種溶劑如 THF、MeOH、水或其混合物中進行。第四步反應可很方便地進行，例如在約室溫至 100°C 的溫度下，在一種偶合劑如 HCTU、HOTT、PyBrOP、DMTMM 或 HATU 與 HOAt 以及一種鹼如 DIPEA 或 Et_3N 存在條件下，在一種惰性溶劑如 DMF 中進行。第三步反應也可在例如約 0°C 至室溫的溫度下，先使結構式為(4)的化合物與草醯氯反應，然後在一種惰性溶劑如 DCM 或 DMF 中加入結構式為(5)的化合物和一種鹼如 DIPEA、Et_3N、K_2CO_3 或 Na_2CO_3，很方便地進行。

一種結構式為（I）且其中 L^1 是-O-，R^1、R^2、R^3 和 R^4 如本文所定義的化合物可按照如示意圖 IV 所示的流程製備，即(i)使結構式為(14)的化合物氧化為結構式為(15)的化合物，(ii)使結構式為(15)的化合物與對應的結構式為 R^1ONa 的化合物反應，以獲得結構式為(16)的化合物，(iii)使結構式為(16)的化合物水解為結構式為(17)的化合物，(iv)使結構式為(17)的化合物與對應的結構式為(5)的化合物偶合。

示意圖 IV



第一步氧化反應可很方便地進行，例如在室溫下在 MCPBA 和 $Na_2S_2O_3$ 存在條件下，在一種惰性溶劑如 DCM 中進行。第二步反應可很方便地進行，例如在約 100°C 溫度微波加熱條件下在一種惰性溶劑如 NMP 中進行。第三步反應可很方便地進行，例如在約 0°C 至室溫的溫度下，在一種無機鹼如 KOH、NaOH 或 LiOH 存在條件下，在一種溶劑如 THF、MeOH 或其混合物中進行。第四步反應可很方便地進行，例如在約室溫至 100°C 的溫度下，在一種偶合劑如 HCTU、HOTT、PyBrOP、DMTMM 或 HATU 與 HOAt 以及一種鹼如 DIPEA 或 Et_3N 存在條件下，在一種惰性溶劑如 DMF 中進行。第三步反應也可在例如約 0°C 至室溫的溫度下，先使結構式為(17)的化合物與草醯氯反應，然後在一種惰性溶劑如 DCM 或 DMF 中加入結構式為(5)的化合物和一種鹼如 DIPEA、Et_3N、K_2CO_3 或 Na_2CO_3，很方便地進行。

本發明之化合物也可通過本發明的其它化合物之互相轉化來製備。

應該理解，本發明之化合物可含有不對稱中心。這些不對稱中心可以分別是R構型或S構型。對於本領域專業人士顯而易見的是，本發明的某些化合物也可顯示幾何異構現象。應該理解，本發明的範圍包括上述結構式為(I)之化合物的各種幾何異構體和立體異構體及其混合物，包括外消旋混合物。這樣的異構體可通過應用或改進已知的方法如層析技術和再結晶技術，從它們的混合物中分離出來，或者也可從與其中間體對應的異構體分別製備。

通過審視以下實例，本發明之化合物、它們的製備方法以及它們的生物活性將顯得更加明顯。這些實例只是作為例證而提出的，而且不應被認為是限制本發明的範圍。本發明之化合物是通過以下分析方法鑒定的。

質譜(MS)是用 Micromass LCT 質譜儀記錄的。該方法的原理是正電噴灑離子化、掃描質量 m/z 為 100 至 1000。

300MHz ^{1}H 核磁共振光譜(NMR)系用配有 ASW 5mm 探頭的 Varian Mercury (300 MHz)型光譜儀於環境溫度下記錄。在 ^{1}H NMR 中，化學位移(δ)參照作為內標的四甲基矽烷(TMS)以 ppm 為單位表示。

在以下實例和製備方法中以及本申請書的其餘部分，所用的諸術語將具有以下含意：

“kg” = 千克，“g” = 克，“mg” = 毫克，“μg” = 微克，“mol” = 摩爾，“mmol” = 毫摩爾，“M” = 摩爾/升，“mM” =

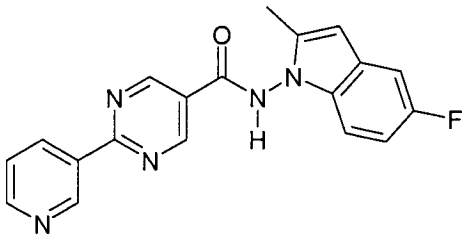
毫摩爾/升，“μM” = 微摩爾/升，“nM” = 摩爾/升，“L” = 升，“mL”或“ml” = 毫升，“μL” = 微升，“°C” = 攝氏度，“mp”或“m.p.” = 熔點，“bp”或“b.p.” = 沸點，“mm of Hg” = 以毫米汞柱計的壓力，“cm” = centi 米，“nm” = 納米，“abs.” = 絕對，“conc.” = 濃縮，“c” =以 g/mL 計濃度，“rt” = 室溫，“TLC” = 薄層層析法，“HPLC” = 高效液相層析法，“i.p.” = 腹腔內，“i.v.” = 靜脈內，“s” = 單峰，“d” = 雙峰；“t” =三重峰；“q” = 四重峰；“m” = 多重峰，“dd” = 雙重雙峰；“br” = 寬峰，“LC” = 液相層析，“MS” = 質譜，“ESI/MS” = 電噴霧電離/質譜，“R_T” = 保留時間，“M” =分子離子，“PSI” = 磅/平方英寸，“DMSO” = 二甲基亞碸，“DMF” = N,N-二甲基甲醯胺，“DCM” = 二氯甲烷，“HCl” = 鹽酸，“SPA” = 閃爍標記測定法，“EtOAc” =乙酸乙酯，“PBS”= 磷酸鹽緩衝鹽水，“IUPAC” = 國際純粹及應用化學聯合會，“MHz” = 兆赫，“MeOH “ =甲醇，“N” = 當量，“THF” = 四氫呋喃，“min” =分鐘，“N_2” = 氮氣，“MeCN”或“CH_3CN” =乙腈，“Et_2O” =乙醚，“TFA” =三氟乙酸，“~” = 大約，“$MgSO_4$” = 硫酸鎂，“Na_2SO_4” = 硫酸鈉，“$NaHCO_3$” = 碳酸氫鈉，“Na_2CO_3” = 碳酸鈉，“MCPBA” = 3-氯過氧苯甲酸，“NMP” = N-甲基吡咯烷酮，“PS-DCC” = 聚合物載二環己基碳二亞胺，“LiOH” =氫氧化鋰，“PS-三胺” = 聚合物載三胺，“PGH2” = 前列腺素 H2，“PGD2” = 前列腺素 D2；“PGE2” = 前列腺素 E2，“hPGDS” = 造血型 PGD2 合酶，“GSH” = 谷胱甘肽（還原型），“EIA” = 酶免

疫測定法，“KH_2PO_4” = 磷酸二氫鉀，“K_2HPO_4” = 磷酸氫鉀，“$FeCl_2$” =氯化亞鐵，“MOX” =甲氧基胺；“EtOH” =乙醇，“DMSO” = 二甲基亞碸，“Ag_2O” = 氧化銀(I)，“HATU” = *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸鹽，“HOAt” = 1-羥基-7-氮雜苯并三唑，“DIPEA” = *N*,*N*-二異丙基乙基胺，“HOTT” = *S*-(1-氧-2-吡啶基)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基硫脲鎓六氟磷酸鹽，“HCTU” = *N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基-*O*-(6-氯-1*H*-苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽，“PyBrOP” = 溴三吡咯烷酮膦鎓六氟磷酸鹽，“LiAlH4” =氫化鋰鋁，“PyAOP” = (7-氮雜苯并三唑-1-基氧)-三吡咯烷酮膦鎓六氟磷酸鹽，“TBTU” = O-苯并三唑-1-基-N,N,N,N,-四甲基脲四氟硼酸鹽，“NaHMDS” = 雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鈉，“NMP” = N-甲基-2-吡咯烷酮，“HOSA” = 羥基胺-O-磺酸，“DMTMM” = 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎啉鎓氯化物，“$TMSN_3$” =三甲基甲矽烷基疊氮化物，“TBAF” = 四丁基氟化銨，“TFAA” =三氟乙酐。

實例

實例 1

2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺



步驟 1：將第三丁醇鉀(1.84 g，16.43 mmol)和 5-氟-2-甲基吲哚(1.21 g，8.09 mmol)的 DMF (20 mL)溶液在 N_2 氣氛中於室溫攪拌 60 分鐘。通過一加料漏斗在 10 分鐘時間內將單氯胺乙醚溶液(65 mL，9.75 mmol)加入。將形成的混合物於 23°C 攪拌 2 小時，然後真空濃縮。將殘餘物在 EtOAc 和水之間分配。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 10% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 5-氟-2-甲基吲哚-1-基胺(290 mg，22%)，為一種固體。MS：165 (M+H)；^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$)：δ 7.24-7.19 (m，1H)，7.12 (dd，1H)，6.92 (dt，1H)，6.12 (s，1H)，4.23 (br s，2 H)，2.39 (s，3H)。

步驟 2：將一個 250 mL 配有磁性攪拌器和回流冷凝器的三頸圓底燒瓶用 N_2 置換。然後將 3,3-二甲氧基丙酸甲酯(5.22 g，35.3 mmol)、無水 1,2-二甲氧基乙烷(25 mL)、無水甲酸甲酯(5 mL)和 60%氫化鈉(1.7 g，42.5 mmol)依次加入該燒瓶，將該混合物加熱至 40 – 50°C 直至氫氣的釋放停止。將反應混合物在一冰/水浴中冷卻，並在攪拌過夜的同時任其緩慢地達到室溫。加入無水乙醚(25 mL)，將形成的懸浮液在 N_2 氣氛中過濾，用無水乙醚(10 mL)洗滌，並真空乾燥 2 小時，即得 2-二甲氧基甲基-3-羥基丙烯酸甲酯的鈉鹽(3.51 g，50%)，為一種粉末。^{1}H NMR (CD_3OD)：δ 3.33 (s，6H)，3.60 (s，3H)，5.31 (s，1H)，8.89 (s，1H)。（參閱：

P. Zhichkin，D.J. Fairfax，S.A. Eisenbeis，Synthesis，2002，720-722。）

步驟 3：在肼基吡啶鹽酸鹽(1 g，6.35 mmol)的無水 DMF (12 mL)溶液中加入 2-二甲氧基甲基-3-羥基丙烯酸甲酯的鈉鹽(1.46 g，7.36 mmol)，將反應混合物於 100°C 在 N_2 氣氛中加熱 3 小時。然後將反應物冷卻至室溫並加入水(48 mL)。以過濾收集沉澱，用水洗滌並真空乾燥，即得 2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸甲酯(0.7 g，51%)。MS：216 (M+H)。

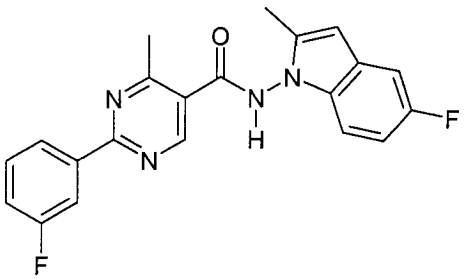
步驟 4：將 2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸甲酯(0.73 g，3.32 mmol)和 1M LiOH 水溶液(3.32 mL)在 MeOH (5 mL)中的溶液於室溫攪拌過夜。在真空中除去 MeOH，用 3 N HCl 水溶液處理該水溶液將 pH 調節至~ 2-3。濾出固體並用水洗滌，真空乾燥，即得 2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(0.2 g，30%)，為一種固體。MS：202 (M+H)。

步驟 5：將 2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(506 mg，2.13 mmol)、HCTU (970 mg，2.34 mmol)以及 DIPEA (1 mL，5.72 mmol)的 DMF 溶液(10 mL)於室溫在 N_2 氣氛中攪拌 10 分鐘。加入 5-氟-2-甲基吲哚-1-基胺(311 mg，1.89 mmol)。將形成的混合物於 75°C 攪拌過夜。冷卻該混合物並在 EtOAc 和水之間分配。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘

餘物，以 45% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺(300 mg，46%)，為一種固體。MS：348 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，DMSO-d_6)：δ 12.02 (s，1H)，9.60 (d，1H)，9.49 (s，2H)，8.82-8.76 (m，2H)，7.64 (dd，1H)，7.39 (dd，1H)，7.29 (dd，1H)，6.94 (dt，1H)，6.35 (s，1H)，2.33 (s，3H)。

實例 2

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)醯胺



步驟 1：將 Na^0 (0.66 g，28.6 mmol)加入無水 EtOH (100 mL)並於室溫攪拌 15 分鐘。加入 3-氟苄脒鹽酸鹽(4.87 g，27.8 mmol)並將該溶液攪拌 15 分鐘。加入 2-二甲基胺基甲撐-3-氧丁酸乙酯(5.3 g，28.6 mmol)，並將反應混合物在 N_2 氣氛中回流加熱 1 小時。冷卻反應物至室溫並真空濃縮。將殘餘物溶於 EtOAc (300 mL)，用鹽水洗滌(2x100 mL)，乾燥(Na_2SO_4)、過濾及濃縮，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸乙酯(6.8 g，99%)。MS：261 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 1.43 (t，J = 7.0 Hz，3H)，2.92 (s，3H)，4.42 (q，J = 7.0 Hz，2H)，7.24 (m，1H)，7.45 (m，1H)，8.27 (m，1H)，8.37 (m，1H)，9.21 (s，1H)。

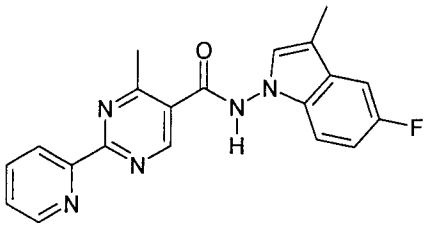
步驟 2：將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸乙酯(6.7 g，27.2 mmol)和 NaOH (2.1 g，54.4 mmol)在 1:1:1 的 THF、MeOH 和水(300 mL)中的溶液回流加熱 45 分鐘。蒸發掉 THF/MeOH，並用 3 N HCl 處理該水溶液以將 pH 值調節至 2 和 3 之間。濾出固體，用水洗滌並在真空中乾燥，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5.4 g，91%)，為一種固體。MS：233 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.85 (s，3H)，7.24 (m，1H)，7.50 (m，1H)，8.17 (m，1H)，8.32 (m，1H)，9.20 (s，1H)。

步驟 3：將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸（340 mg，1.46 mmol，按照實例 1 之步驟 3 和 4 所述的一般步驟製備）、HOAt (248 mg，1.82 mmol)以及 HATU (645 mg，1.70 mmol)的 DMF 溶液(15 mL)於室溫在 N_2 氣氛中攪拌 20 分鐘。加入 5-氟-2-甲基吲哚-1-基胺(237 mg，1.44 mmol)和 DIPEA (380 μL，2.18 mmol)。將形成的混合物於 80°C 攪拌過夜。冷卻該混合物並在 EtOAc 和水之間分配。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 20% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)醯胺(300 mg，55%)，為一種固體。MS：379 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，CD_3OD)：δ 9.14 (s，1H)，8.38-8.20 (m，3H)，7.56-7.52 (m，1H)，

7.30-7.27 (m，2H)，7.19-7.16 (m，1H)，6.96-6.90 (m，1H)，6.32 (s，1H)，2.83 (s，3H)，2.42 (s，3H)。

實例 3

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)醯胺



步驟 1：於 0°C 用 5-氟-3-甲基-1H-吲哚(500 mg，3.55 mmol)處理 NaH (2.01 g，50.3 mmol，60%礦物油溶液)在 DMF (45 mL)中的懸浮液，並將該混合物於 0°C 攪拌 1 小時。分批加入 NH_2OSO_3H (1.9 g，16.75 mmol)，然後將該混合物加熱至室溫並攪拌 2 小時。用 MeOH 終止該混合物的反應，用水稀釋，用 EtOAc 萃取，乾燥(Na_2SO_4)、過濾及濃縮，即得 5-氟-3-甲基吲哚-1-基胺。MS：165 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.22 (s，3H)，6.86 (m，1H)，6.99 (s，1H)，7.08 (m，1H)，7.36 (m，1H)。

步驟 2：將 Na^0 (31.7 mmol)加入無水 EtOH (100 mL)並於室溫攪拌 15 分鐘。加入吡啶-2-甲脒鹽酸鹽(31.7 mmol)並將該溶液攪拌 15 分鐘。加入 2-二甲基胺基甲撐-3-氧丁酸乙酯(31.7mmol)，並將反應混合物在 N_2 氣氛中回流加熱 1 小時。將反應物冷卻至室溫並真空濃縮。將殘餘物溶於 EtOAc (200

mL)，用鹽水洗滌(2x100 mL)，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，以及濃縮，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸乙酯(6.77 g，88%)。MS：261 (M+H)；^1H ^1H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 1.44 (t，3H)，2.97 (s，3H)，4.44 (q，2H)，7.44 (m，1H)，7.91 (m，1H)，8.60 (m，1H)，8.90 (m，1H)，9.31 (s，1H)。

步驟 3：將 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸乙酯(26.7 mmol)和 LiOH (53.4 mmol)在 1:1:1 的 THF、MeOH 和水(200 mL)中的溶液於室溫攪拌過夜。蒸發掉 THF/MeOH，並用 10% HCl 水溶液處理該水溶液以將 pH 值調節至 1.5 和 2.5 之間。濾出固體，用水洗滌並真空乾燥，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5.50 g，96%)，為一種固體。MS：233 (M+H)；^1H ^1H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ = 2.93(s，3H)，7.59 (m，1H)，8.05 (t，1H)，8.62 (d，1H)，8.76 (d，1H)，9.28 (s，1H)。

步驟 4，方法 A：

將 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(335 mg，1.56 mmol)、HOTT (638 mg，1.72 mmol)以及 DIPEA (700 μL，4.01 mmol)的 DMF 溶液(6 mL)於室溫在 N_2 氣氛中攪拌 20 分鐘。加入 5-氟-3-甲基吲哚-1-基胺(241 mg，1.47 mmol)。將形成的混合物於室溫攪拌過夜。在 EtOAc 和水之間分配該混合物。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗

滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 60% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)醯胺(193 mg，36%)，為一種固體。MS：362 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$)：δ 10.41 (s，1H)，8.84 (s，1H)，8.55 (s，1H)，8.48-8.45 (m，1H)，7.86 (t，1H)，7.40-7.36 (m，1H)，7.24-7.20 (m，2H)，7.05-7.01 (m，2H)，2.82 (s，3H)，2.32 (s，3H)。

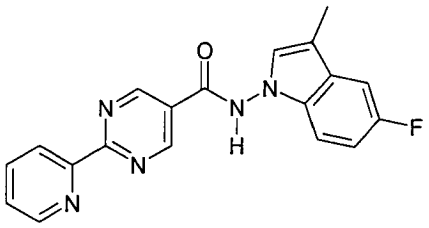
步驟 4，方法 B：

用 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(2.75 g，12.8 mmol)的 DMF 溶液(75 mL)處理 5-氟-3-甲基吲哚-1-基胺(10.6 mmol)，並將該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。然後用 2,4-二甲氧基-6-(4-甲基嗎啉-4-基)-[1,3,5]三嗪氯化物(3.82 g，13.85 mmol)處理該混合物並於 60°C 攪拌 1 小時。真空濃縮該混合物。用 Et_2O (50 mL)和 10% $NaHCO_3$ (50 mL)稀釋殘餘物，並將該混合物於室溫攪拌 20 分鐘。過濾形成的固體，洗滌，並乾燥，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)醯胺(3.2 g，83%)。用 MeOH:水(4:1)結晶該固體，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)醯胺，為一種結晶。MS：362 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 2.27 (s，3H)，2.78 (s，3H)，7.06 (m，1H)，7.34 (m，1H)，7.37 (s，1H)，7.44 (m，1H)，

7.59 (m，1H)，8.05 (m，1H)，8.45 (m，1H)，8.80 (m，1H)，9.25 (s，1H)。IC_{50} = 7 nM。

實例 4

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺



步驟 1：遵循與實例 1 之步驟 3 類似的步驟，但用吡啶-2-甲脒鹽酸鹽代替脒基吡啶鹽酸鹽，即製得 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸甲酯。

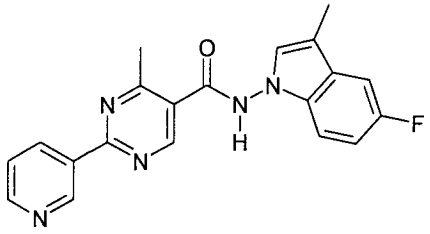
步驟 2：遵循與實例 2 之步驟 1 類似的步驟，但用 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸甲酯代替 2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸甲酯，即製得 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸。

步驟 3：於室溫將 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(209 mg，0.88 mmol)、HOTT (435 mg，1.17 mmol)以及 DIPEA (400 μL，2.29 mmol)的 DMF 溶液(10 mL)在 N_2 氣氛中攪拌 20 分鐘。加入 5-氟-3-甲基吲哚-1-基胺(125 mg，0.76 mmol)。將形成的混合物於室溫攪拌過夜。在 EtOAc 和水之間分配該混合物。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘

餘物，以 70% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺(180 mg，68%)，為一種固體。MS：348 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，DMSO-d_6)：δ 12.12 (s，1H)，9.47 (s，2H)，8.82 (d，1H)，8.51 (d，1H)，8.05 (td，1H)，7.62 (dd，1H)，7.42 (dd，1H)，7.35 (dd，1H)，7.33 (s，1H)，7.03 (td，1H)，2.27 (s，3H)。

實例 5

4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺



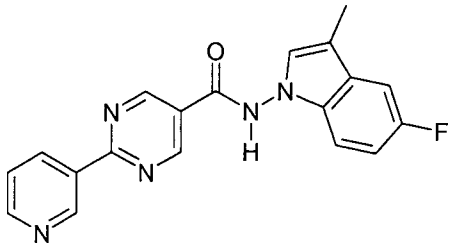
步驟 1：遵循與實例 2 之步驟 1 類似的步驟，但用胂基吡啶鹽酸鹽代替 3-氟苄胂鹽酸鹽，即製得 2-吡啶-3-基-4-甲基嘧啶-5-羧酸乙酯。

步驟 2：遵循與實例 2 之步驟 1 類似的步驟，但用 2-吡啶-3-基-4-甲基嘧啶-5-羧酸乙酯代替 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸乙酯，即製得 4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸。

步驟 3：於室溫將 4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(502 mg，2.33 mmol)、HCTU (1.054 g，2.55 mmol)以及 DIPEA (1.10 mL，6.30 mmol)的 DMF 溶液(10 mL)在 N_2 氣氛中攪拌 10 分鐘。加入 5-氟-3-甲基吲哚-1-基胺(341 mg，2.08 mmol)。將形成的混合物於室溫攪拌過夜。在 EtOAc 和水之間分配該混合物。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。在乙醚中研磨殘餘物（4 遍），即得 4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺(160 mg，21%)，為一種固體。MS：362 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，DMSO-d_6)：δ 11.86 (s，1H)，9.58 (s，1H)，9.24 (s，1H)，8.79-8.78 (m，1H)，8.74 (td，1H)，7.62 (dd，1H)，7.44 (dd，1H)，7.37-7.36 (m，2H)，7.06 (td，1H)，2.78 (s，3H)，2.27 (s，3H)。

實例 6

2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺

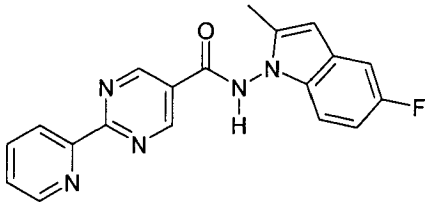


於室溫將 2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(664 mg，2.79 mmol)、HCTU (1.27 g，3.07 mmol)以及 DIPEA (1.4 mL，8.02 mmol)的 DMF 溶液(15 mL)在 N_2 氣氛中攪拌 10 分鐘。加入 5-氟-3-甲基吲哚-1-基胺(491 mg，2.55 mmol)。將形成

的混合物於室溫攪拌過夜。在 EtOAc 和水之間分配該混合物。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。在乙醚和甲醇中研磨殘餘物（3 遍），即得 2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺(375 mg，42%)，為一種固體。MS：348 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，DMSO-d_6)：δ 12.10 (s，1H)，9.61-9.60 (m，1H)，9.45 (s，2H)，8.81-8.80 (m，1H)，8.77 (dt，1H)，7.64 (dd，1H)，7.41 (dd，1H)，7.35 (dd，1H)，7.32 (s，1H)，7.03 (td，1H)，2.27 (s，3H)。IC_{50} = 10 nM。

實例 7

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺

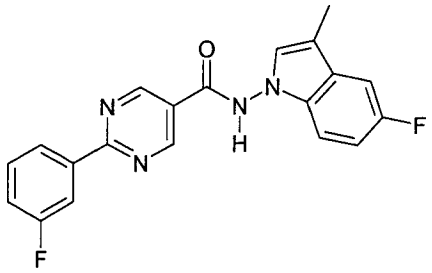


於室溫將 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(485 mg，2.04 mmol)、HCTU (909 mg，2.2 mmol)以及 DIPEA (1 mL，5.72 mmol)的 DMF 溶液(15 mL)在 N_2 氣氛中攪拌 10 分鐘。加入 5-氟-2-甲基吲哚-1-基胺(299 mg，1.82 mmol)。將形成的混合物於室溫攪拌過夜。在 EtOAc 和水之間分配該混合物。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘

餘物，以 70% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺(112 mg，18%)，為一種固體。MS：348 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，DMSO-d_6)：δ 12.03 (s，1H)，9.51 (s，2H)，8.83 (d，1H)，8.50 (d，1H)，8.05 (dt，1H)，7.62 (dd，1H)，7.39 (dd，1H)，7.28 (dd，1H)，6.94 (dt，1H)，6.35 (s，1H)，2.33 (s，3H)。

實例 8

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺



步驟 1：將 3-氟苄胼鹽酸鹽(4 g，22.6mmol)的無水 DMF 溶液(35 mL)加入 3,3-二甲氧基-2-甲氧甲醯基環氧丙烷鈉(4.99g，25.2mmol)。將該反應混合物於 100°C 在 N_2 氣氛中加熱 3 小時然後冷卻至室溫。加水(150 mL)並用 EtOAc 萃取該混合物。用鹽水洗滌有機層，乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，即得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯(1.76 g，34%)。MS：233 (M+H)。

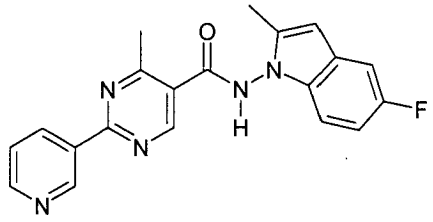
步驟 2：向 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯(1.76 g，7.58 mmol)的無水 MeOH 溶液(35 mL)加入 LiOH (0.38g，

15.9mmol)，並將反應混合物於室溫攪拌過夜。真空濃縮該混合物並將殘餘物在 EtOAc 和 3 N HCl 水溶液(7.6 mL)之間分配。用 EtOAc 萃取該混合物並用鹽水洗滌有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮，即得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(1.62 g，98%)，為一種固體。MS：219 (M+H)。

步驟 3：於室溫將 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(372 mg，1.7 mmol)、HCTU (757 mg，1.83 mmol)以及 DIPEA (780 μL，4.47 mmol)的 DMF 溶液(10 mL)在 N_2 氣氛中攪拌 10 分鐘。加入 5-氟-3-甲基吲哚-1-基胺(250 mg，1.52 mmol)。將形成的混合物於室溫攪拌過夜。在 EtOAc 和水之間分配該混合物。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。在乙醚中研磨殘餘物，即得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺(332 mg，60%)，為一種固體。MS：365 (M+H)。^1H NMR (300MHz，DMSO-d_6)：δ 12.08 (s，1H)，9.43 (s，2H)，8.36 (d，1H)，8.20 (dt，1H)，7.70-7.62 (m，1H)，7.48 (dt，1H)，7.40 (dd，1H)，7.35 (dd，1H)，7.32 (s，1H)，7.03 (dt，1H)，2.27 (s，3H)。

實例 9

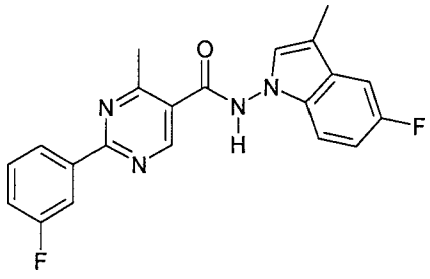
4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺



於室溫將 4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(504 mg，2.34 mmol)、HCTU (1.06 g，2.55 mmol)以及 DIPEA (1.1 mL，6.30 mmol)的 DMF 溶液(15 mL)在 N_2 氣氛中攪拌 10 分鐘。加入 5-氟-2-甲基吲哚-1-基胺(346 mg，2.11 mmol)。將形成的混合物於室溫攪拌過夜。在 EtOAc 和水之間分配該混合物。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 70% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺(82 mg，11%)，為一種固體。MS：362 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，DMSO-d_6)：δ 11.80 (s，1H)，9.59 (d，1H)，9.29 (s，1H)，8.80-8.73 (m，2H)，7.63 (dd，1H)，7.22 (dd，1H)，7.28 (dd，1H)，6.97 (dt，1H)，6.35 (s，1H)，2.79 (s，3H)，2.37 (s，3H)。

實例 10

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺

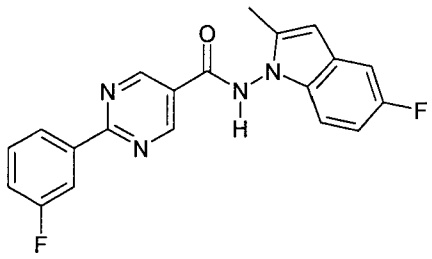


於室溫將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(645 mg，2.78 mmol)、HCTU (1.25 g，3.02 mmol)以及 DIPEA (1.35 mL，7.73 mmol)的 DMF 溶液(15 mL)在 N_2 氣氛中攪拌 10 分鐘。

加入 5-氟-3-甲基吲哚-1-基胺(380 mg，2.31 mmol)。將形成的混合物於室溫攪拌過夜。在 EtOAc 和水之間分配該混合物。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。在乙醚中研磨殘餘物，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺(533 mg，61%)，為一種固體。MS：379 (M+H)。^1H NMR (300MHz，DMSO-d_6)：δ 11.84 (s，1H)，9.21 (s，1H)，8.32 (d，1H)，8.17-8.15 (m，1H)，7.66-7.61 (m，1H)，7.47-41 (m，2H)，7.36-7.34 (m，2H)，7.05 (dt，1H)，2.76 (s，3H)，2.26 (s，3H)。IC_{50} = 6 nM。

實例 11

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)醯胺

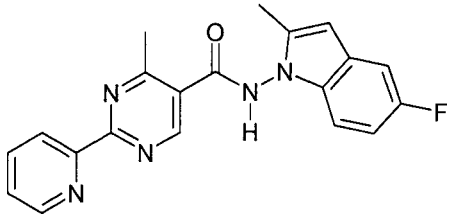


於室溫將 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(389 mg，1.78 mmol)、HOAt (290 mg，2.13 mmol)以及 HATU (811 mg，2.13 mmol)的 DMF 溶液(20 mL)在 N_2 氣氛中攪拌 20 分鐘。加入 5-氟-2-甲基吲哚-1-基胺(290 mg，1.77 mmol)和 DIPEA (450 μL，2.58 mmol)。將形成的混合物於 80°C 攪拌過夜。冷卻該混合物並在 EtOAc 和水之間分配。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾

並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 25% DCM 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)醯胺(300 mg，47%)，為一種固體。MS：365 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$)：δ 9.23 (s，1H)，8.76 (s，1H)，8.35-8.22 (m，2H)，7.54-7.45 (m，1H)，7.19-6.86 (m，5H)，6.25 (s，1H)，2.29 (s，3H)。

實例 12

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺

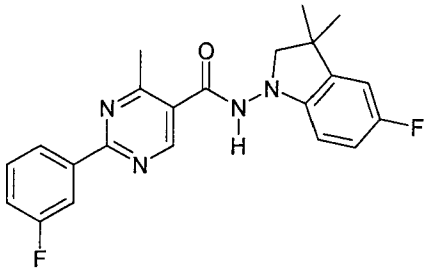


於室溫將 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(810 mg，3.76 mmol)、PyBrOP (1.76 g，3.78 mmol)以及 DIPEA (1.9 mL，10.89 mmol)的 DMF 溶液(15 mL)在 N_2 氣氛中攪拌 10 分鐘。加入 5-氟-2-甲基吲哚-1-基胺(560 mg，3.41 mmol)。將形成的混合物於室溫攪拌過夜。在 EtOAc 和水之間分配該混合物。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 3% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺(174 mg，14%)，為一種固體。MS：362 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，DMSO-d_6)：δ 11.82 (s，1H)，9.30 (d，1H)，8.81 (d，1H)，8.46 (d，1H)，8.03 (dt，1H)，7.59 (dd，1H)，7.43

(dd，1H)，7.29 (dd，1H)，6.98 (dt，1H)，6.35 (s，1H)，2.79 (s，3H)，2.38 (s，3H)。IC_{50} = 8 nM。

實例 13

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺



步驟 1：將亞硝酸異戊酯(3.4 mL，25.42 mmol)加入 5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚(3.75 g，22.69 mmol)的 DCM 溶液。將該混合物回流過夜。冷卻該混合物並在 DCM 和水之間分配。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮，即得 5-氟-3,3-二甲基-1-亞硝基-2,3-二氫-1H-吲哚(4.23 g，96%)，為一種固體。MS：195 (M+H)。^1H NMR (300MHz，CD_3Cl))：δ 7.77 (dd，1H)，7.08-6.98 (m，2H)，3.94 (s，2H)，1.39 (s，6H)。

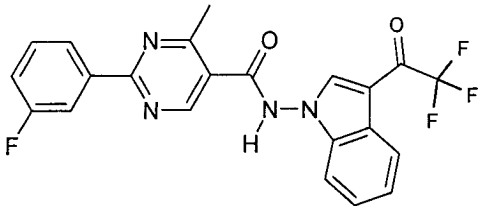
步驟 2：於 0°C 向 5-氟-3,3-二甲基-1-亞硝基-2,3-二氫-1H-吲哚(4.03 g，20.75 mmol)的 THF 溶液(70 mL)滴加 $LiAlH_4$ (40 mL，40 mmol)的 THF 溶液。任該混合物升溫至室溫並攪拌過夜。用羅謝爾鹽(Rochelle's salt)飽和水溶液終止該混合物

的反應。攪拌形成的混合物直至獲得一種漿料。分離出有機相，用 10% HCl 水溶液、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 25% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫吲哚-1-基胺(3.51 g，94%)，為一種油。MS：181 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，CD_3Cl))：δ 6.85-6.78 (m，1H)，6.75-6.68 (m，2H)，3.44 (br s，2H)，3.14 (s，2H)，1.28 (s，6H)。

步驟 3：將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(348 mg，1.5 mmol)、HOTT (618 mg，1.66 mmol)以及 DIPEA (700 μL，4.01 mmol)的 DMF 溶液(10 mL)於室溫在 N_2 氣氛中攪拌 10 分鐘。加入 5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫吲哚-1-基胺(239 mg，1.33 mmol)。將形成的混合物於 80°C 攪拌過夜。冷卻該混合物並在 EtOAc 和水之間分配。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 15% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺(416 mg，80%)，為一種固體。MS：395 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，DMSO-d_6)：δ 10.43 (s，1H)，8.99 (s，1H)，8.28 (d，1H)，8.15-8.11 (m，1H)，7.66-7.58 (m，1H)，7.46-7.39 (m，1H)，7.06 (dd，1H)，6.95-6.88 (m，1H)，6.75-6.71 (m，1H)，3.51 (s，2H)，2.68 (s，3H)，1.33 (s，6H)。

實例 14

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙醯基)-吲哚-1-基]-醯胺



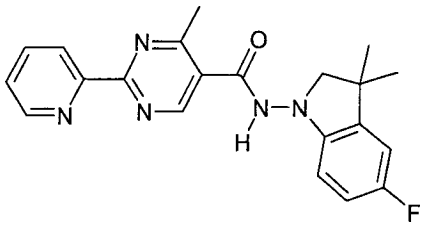
步驟 1：遵循與實例 1 之步驟 1 類似的步驟，但用 3-(2,2,2-三氟乙醯基)吲哚代替 5-氟-2-甲基吲哚，即製得 1-(1-胺基-1H-吲哚-3-基)-2,2,2-三氟乙酮。

步驟 2：於室溫將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(360 mg，1.55 mmol)、HOTT (628 mg，1.69 mmol)以及 DIPEA (740 μL，4.24 mmol)的 DMF 溶液(10 mL)在 N_2 氣氛中攪拌 10 分鐘。加入 1-(1-胺基-1H-吲哚-3-基)-2,2,2-三氟乙酮(322 mg，1.4 mmol)。將形成的混合物於 80°C 攪拌過夜。冷卻該混合物並在 EtOAc 和水之間分配。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以 HPLC 反相管柱層析法純化殘餘物，以在 30 分鐘時間內從 0.1% TFA/水改為 100% MeCN 的流動相洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙醯基)-吲哚-1-基]-醯胺(71 mg，11%)，為一種固體。MS：443 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，DMSO-d_6)：δ 12.56 (s，1H)，9.32 (s，1H)，8.90 (d，1H)，8.35 (d，1H)，8.30-8.27 (m，

1H)，8.22-8.17 (m，1H)，7.75-72 (m，1H)，7.69-7.62 (m，1H)，7.52-7.44 (m，3H)，2.81 (s，3H)。

實例 15

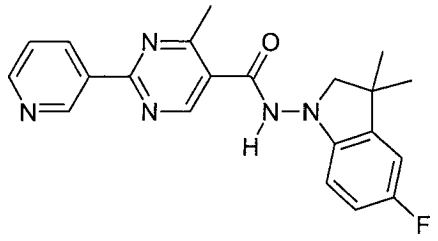
4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺



於室溫將 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(685 mg，3.18 mmol)、HOTT (1.29 g，3.48 mmol)以及 DIPEA (1.6 mL，9.16 mmol)的 DMF 溶液(15 mL)在 N_2 氣氛中攪拌 10 分鐘。加入 5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫吲哚-1-基胺(542 mg，3.01 mmol)。將形成的混合物於 80°C 攪拌過夜。冷卻該混合物並在 EtOAc 和水之間分配。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 2% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺(585 mg，52%)，為一種固體。MS：378 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，DMSO-d_6)：δ 10.46 (s，1H)，9.02 (s，1H)，8.78 (d，1H)，8.42 (d，1H)，8.00 (dt，1H)，7.56 (dd，1H)，7.06 (dd，1H)，6.92 (dt，1H)，6.76-6.72 (m，1H)，3.32 (s，2H)，2.70 (s，3H)，1.33 (s，6H)。

實例 16

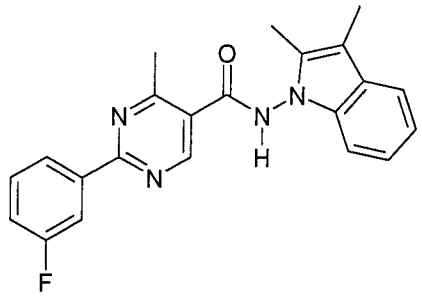
4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺



於室溫將 4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(706 mg，3.28 mmol)、HOTT (1.34 g，3.6 mmol)以及 DIPEA (1.65 mL，9.45 mmol)的 DMF 溶液(15 mL)在 N_2 氣氛中攪拌 10 分鐘。加入 5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫吲哚-1-基胺(560 mg，3.11 mmol)。將形成的混合物於 80°C 攪拌過夜。冷卻該混合物並在 EtOAc 和水之間分配。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 35% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺(617 mg，53%)，為一種固體。MS：378 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，DMSO-d_6)：δ 10.44 (s，1H)，9.55-9.54 (m，1H)，9.01 (s，1H)，8.77-8.75 (m，1H)，8.72-8.68 (m，1H)，7.60 (dd，1H)，7.06 (dd，1H)，6.96-6.88 (m，1H)，6.76-6.72 (m，1H)，3.51 (s，2H)，2.70 (s，3H)，1.33 (s，6H)。

實例 17

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2,3-二甲基吲哚-1-基)-醯胺



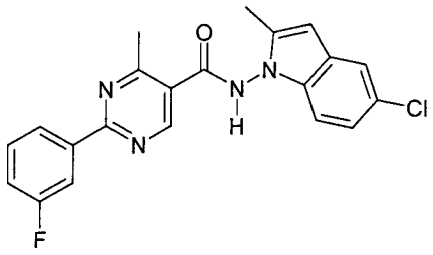
步驟 1：遵循與實例 1 之步驟 1 類似的步驟，但用 2,3-二甲基吲哚代替 5-氟-2-甲基吲哚，即製得 2,3-二甲基吲哚-1-基胺為一種固體。MS：161 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$)：δ 7.48-7.45 (m，1H)，7.33-7.30 (m，1H)，7.19-7.13 (m，1H)，7.10-7.05 (m，1 H)，4.40 (br s，2H)，2.37 (s，3H)，2.23 (s，3H)。

步驟 2：於室溫將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(764 mg，3.29 mmol)，HOTT (1.33 g，3.58 mmol)，以及 DIPEA (1.65 mL，9.45 mmol)的 DMF 溶液(15 mL)在 N_2 氣氛中攪拌 10 分鐘。加入 2,3-二甲基吲哚-1-基胺(497 mg，3.1 mmol)。將形成的混合物於 80°C 攪拌過夜。冷卻該混合物並在 EtOAc 和水之間分配。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 20% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2,3-二甲基吲哚-1-基)-醯胺(568 mg，49%)，為一種固體。MS：375 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，DMSO-d_6)：δ 11.68 (s，1H)，9.24 (s，1H)，8.33 (d，1H)，8.20-8.15 (m，1H)，7.69-7.61 (m，1H)，

7.50-7.43 (m，2H)，7.37 (d，1H)，7.17-7.05 (m，2H)，2.78 (s，3H)，2.30 (s，3H)，2.24 (s，3H)。

實例 18

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氯-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺



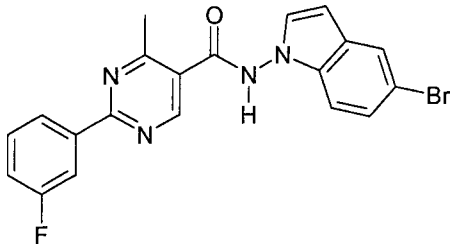
步驟 1：遵循與實例 1 之步驟 1 類似的步驟，但用 5-氯-2-甲基吲哚代替 5-氟-2-甲基吲哚，即製得 5-氯-2-甲基吲哚-1-基胺為一種固體。MS：181 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$)：δ 7.46-7.43 (m，1H)，7.27-7.24 (m，1H)，7.12-7.09 (m，1H)，6.10 (s，1 H)，4.44 (br s，2H)，2.44-2.43 (m，3H)。

步驟 2：於室溫將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(379 mg，1.63 mmol)、HOTT (662 mg，1.78 mmol)以及 DIPEA (800 μL，4.58 mmol)的 DMF 溶液(10 mL)在 N_2 氣氛中攪拌 10 分鐘。加入 5-氯-2-甲基吲哚-1-基胺(274 mg，1.52 mmol)。將形成的混合物於 80°C 攪拌過夜。冷卻該混合物並在 EtOAc 和水之間分配。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。在乙醚中研

磨殘餘物，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氯-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺(93 mg，16%)，為一種固體。MS：395 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，DMSO-d_6)：δ 11.83 (s，1H)，9.27 (s，1H)，8.33 (d，1H)，8.20-8.15 (m，1H)，7.69-7.61 (m，1H)，7.56 (d，1H)，7.50-7.43 (m，2H)，6.36 (s，1H)，2.78 (s，3H)，2.37 (s，3H)。

實例 19

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-溴吲哚-1-基)-醯胺



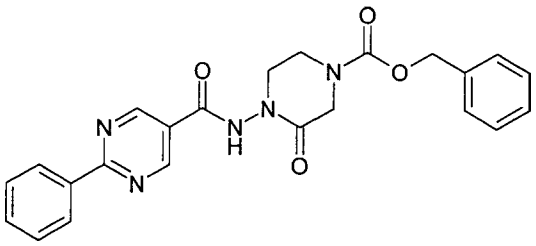
步驟 1：遵循與實例 1 之步驟 1 類似的步驟，但用 5-溴吲哚代替 5-氟-2-甲基吲哚，即製得 5-溴吲哚-1-基胺為一種固體。MS：211 (M+H)。^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$)：δ 7.71-7.70 (m，1H)，7.29-7.28 (m，2H)，7.13 (d，1H)，6.32-6.31 (m，1 H)，4.73 (br s，2H)。

步驟 2：於室溫將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(596 mg，2.57 mmol)、PyAOP (2.63 mmol)以及 DIPEA (830 μL，4.75 mmol)的 DCM 溶液(20 mL)在 N_2 氣氛中攪拌 10 分鐘。加入 5-溴吲哚-1-基胺(500 mg，2.37 mmol)。將形成的混合物於室

溫攪拌過夜。在 EtOAc 和水之間分配該混合物。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 2% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-溴吲哚-1-基)-醯胺(246 mg，24%)，為一種固體。MS：425 (M) & 427 (M+2)。^{1}H NMR (300MHz，DMSO-d_6)：δ 12.02 (s，1H)，9.24 (s，1H)，8.34 (d，1H)，8.20-8.15 (m，1H)，7.84 (d，1H)，7.68-7.61 (m，1H)，7.59 (d，1H)，7.50-7.43 (m，2H)，7.35 (dd，1H)，6.57 (dd，1H)，2.78 (s，3H)。

實例 20

3-氧-4-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-哌嗪-1-羧酸苄基酯



步驟 1：遵循此文獻中所述的步驟：M. A. Brook，T. H. Chan *Synthesis* **1983**，(3)，201-204，即製得苄氧基羰基胺基乙酸乙酯(95%)。MS：238 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.24-7.41 (m，5H)，5.20-5.37 (br s，1H)，5.13 (s，2H)，4.21 (q，J=7.0 Hz，2H)，3.96 (br d，J=5.3 Hz，2H)，1.27 (t，J=7.1 Hz，3H)。

步驟 2：遵循此文獻中所述的步驟：P. Shenbagamurthi，H. A. Smith，J. M. Becker，F. Naider *J. Med Chem*。**1986**，*29* (5)，802-809；R. K. Olsen *J. Org. Chem*。**1970**，*35* (6)，1912-1915，即製得(烯丙基苄氧基羰基胺基)-乙酸乙酯，為一種液體(92%)：MS：278 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.17-7.41 (m，5H)，5.70-5.88 (m，1H)，5.06-5.25 (m，4H)，4.02-4.23 (m，2H)，3.81-4.02 (m，4H)，1.10-1.30 (m，3H)。

步驟 3：向 0°C 的"AD-mix-β"試劑(2.54 g)在四丁醇(10 mL)和水(12 mL)混合溶劑中的溶液加入(烯丙基苄氧基羰基胺基)-乙酸乙酯(0.52 g，1.91 mmol)的四丁醇溶液(2.00 mL)。任該反應混合物在 2 小時內逐漸地升溫至環境溫度，並於室溫攪拌 20 小時。添加 Na_2SO_3 (2.58 g，20.44 mmol)使過量的氧化劑失效並將該混合物劇烈地攪拌 4 小時。用 EtOAc (50 mL)萃取該混合物並用飽和 NaCl 水溶液(2 x 30 mL)洗滌有機相。將有機溶液乾燥(MgSO4)，過濾，並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物（1:1:1 的 EtOAc:DCM :庚烷至 50:50 DCM:EtOAc 梯度洗脫)，即得[苄氧基羰基-(2,3-二羥基丙基)-胺基]-乙酸乙酯，為一種油(0.276 g，46%)。MS：312 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.20-7.40 (m，5H)，5.05-5.18 (m，2H)，3.95-4.25 (m，4H)，3.80-3.95 (m，1H)，3.20-3.80 (m，11H)，1.11-1.35 (m，3H)。（參閱

H. Takahata，H. Ouchi，M. Ichinose，H. Nemoto *Org. Lett.* **2002**，*4* (20)，3459-3462 及補充材料；J. Gonzalez，C. Aurigemma，L. Truesdale *Org. Synth.* **2002**，*79*，93-102）。

步驟 4：向[苄氧基羰基-(2,3-二羥基丙基)-胺基]-乙酸乙酯(1.98 g，6.37 mmol)的 DCM 溶液(30 mL)加入 $NaIO_4$ 浸漬的矽石(13.04 g)。將此漿料快速攪拌 4.5 小時，然後通過粗孔燒結玻璃漏斗過濾。濃縮濾液，即得[苄氧基羰基-(2-氧-乙基)-胺基]-乙酸乙酯(1.65 g，92%)。MS：280 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 9.60-9.68 (m，1H)，7.26-7.40 (m，5H)，510-5.19 (m，2H)，4.00-4.22 (m，6H)，1.18-1.30 (m，3H)。（參閱 Y.-L. Zhong，T. K. M. Shing *J. Org. Chem*。**1997**，*62* (8)，2622-2624）。

步驟 5：將 N-胺基酞醯亞胺(0.55 g，3.4 mmol)加入苄氧基羰基-(2-氧-乙基)-胺基]-乙酸乙酯(0.72，2.6 mmol)在 1,4-二噁烷(10 mL)中的溶液，並將該混合物在 N_2 氣氛中回流加熱 15 小時。將反應混合物冷卻至室溫並通過矽藻土過濾。濃縮濾液。將殘餘物再溶於 $CHCl_3$ (30 mL)並再次通過矽藻土過濾。濃縮濾液，即得(苄氧基羰基-{2-[(E)-1,3-二氧-1,3-二氫異吲哚-2-基亞胺基]乙基}-胺基)-乙酸乙酯(~ 100%)。MS：424 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 8.77-8.88 (n，1H)，7.80-7.93 (m，2H)，7.67-7.80 (m，2H)，7.23-7.40

(m，5H)，5.09-5.21 (m，2H)，4.25-4.45 (m，2H)，3.97-4.25 (m，4H)，1.12-1.32 (m，3H)。

步驟 6：用氰基氫硼化鈉(1.92 g，30.5 mmol)處理(苄氧基羰基-{2-[(E)-1,3-二氧-1,3-二氫異吲哚-2-基亞胺基]乙基}-胺基)-乙酸乙酯(7.7 mmol)的 CH_3CN 溶液(65 mL)，在 N_2 氣氛中邊攪拌邊加入乙酸(6.8 mL，118.8 mmol)。於 5.5 小時之後，用 EtOAc (150 mL)稀釋反應溶液並用飽和 KHCO3 水溶液(3 x 50 mL)和飽和 NaCl 水溶液(50 mL)洗滌。將有機相是乾燥(MgSO4)，過濾，並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物(75:25 至 50:50 庚烷:乙酸乙酯梯度洗脫)，即得{苄氧基羰基-[2-(1,3-二氧-1,3-二氫異吲哚-2-基胺基)-乙基]-胺基}-乙酸乙酯，為一種油(2.66 g，81%)。MS：426 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.79-7.91 (m，2H)，7.69-7.79 (m，2H)，7.17-7.39 (m，5H)，5.04-5.21 (m，2H)，4.87-5.04 (m，1H)，4.04-4.23 (m，4H)，3.48-3.59 (m，2H)，3.18-3.38 (m，2H)，1.10-1.30 (m，3H)。

步驟 7：將{苄氧基羰基-[2-(1,3-二氧-1,3-二氫異吲哚-2-基胺基)-乙基]-胺基}-乙酸乙酯(0.22 g，0.52 mmol)的二苯基乙醚溶液(3 mL)回流加熱 2 小時。以真空蒸餾除去二苯基乙醚並以快速矽膠層析法純化殘餘物（2:1:1 至 1:1:1 庚烷:DCM:EtOAc 梯度洗脫），即得 4-(1,3-二氧-1,3-二氫異吲哚-2-基)-3-氧-哌嗪-1-羧酸苄基酯，為一種固體(0.126 g，

64%)。MS：380 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.86-7.95 (m，2H)，7.75-7.86 (m，2H)，7.24-7.42 (m，5H)，5.20 (s，2H)，4.42 (s，2H)，3.90-4.05 (m，2H)，3.65-3.87 (m，2H)。

步驟 8：向苄胺鹽酸鹽水合物(2 mmol)的無水 DMF 溶液(4 mL)加入 2-二甲氧基甲基-3-羥基丙烯酸甲酯鈉鹽(0.46 g，2.32 mmol)，並將反應混合物於 100°C 在 N_2 氣氛中加熱 1 小時。將反應物冷卻至室溫並加水(15 mL)。加水之後，立即觀察到產物析出。以過濾收集固體，用水洗滌(2.5 mL)並真空乾燥，即得 2-苯基嘧啶-5-羧酸甲酯(0.32 g，74%)。（參閱：P. Zhichkin，D.J. Fairfax，S.A. Eisenbeis，Synthesis，2002，720-722。）

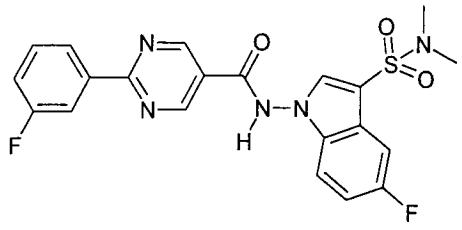
步驟 9：將 2-苯基嘧啶-5-羧酸甲酯(3.15 g)和 LiOH (0.71 g)在 MeOH、THF 和水（體積比 1:1:1，120 mL)中的溶液於室溫攪拌過夜。蒸發掉 MeOH 和 THF，即得一水溶液。用 5% 鹽酸酸化該水溶液以調節 pH 至 2.5 和 3 之間。濾出沉澱並用水洗滌，真空乾燥，即得 2.94 g (~100%)2-苯基嘧啶-5-羧酸，為一種固體。MS：201 (M+H)。

步驟 10：用無水肼(0.3 mL，9.56 mmol)處理 4-(1,3-二氧-1,3-二氫異吲哚-2-基)-3-氧-哌嗪-1-羧酸苄基酯(53 mg，0.14 mmol)的 MeOH 溶液(10 mL)。將該反應混合物於回流溫度在

N_2 氣氛中攪拌 3.5 小時。濃縮該反應混合物。將殘餘物溶於 DMF (2 mL)和 DCM (2 mL)的混合物，並用 2-苯基嘧啶-5-碳醯氯(32 mg，0.15 mmol)處理。將該混合物在 N_2 氣氛中攪拌 16 小時，然後用 EtOAc (35 mL)稀釋。依次用飽和 $KHCO_3$ 水溶液(15 mL)、水(2 x 15 mL)以及飽和 NaCl 水溶液(15 mL)洗滌該混合物，乾燥(MgSO4)，過濾，並真空濃縮。以快速矽膠層析法純化殘餘物(80:20 至 0:100 庚烷:EtOAc 梯度洗脫)，即得 3-氧-4-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-哌嗪-1-羧酸苄基酯，為一種油(111 mg，18%)。MS：432 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 9.70-10.10 (br，1H)，9.06 (s，2H)，8.46 (dd，J=7.8，1.7 Hz，2H)，7.44-7.60 (m，3H)，7.25-7.40 (m，5H)，5.18 (s，2H)，4.36 (s，2H)，3.93 (t，J=5.1 Hz，2H)，3.69-3.81 (br s，2H)。IC_{50} = 103.5 nM。

實例 21

2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-(3-二甲基胺磺醯基-5-氟吲哚-1-基)醯胺



步驟 1：用冷卻後的氫氧化鈉顆粒(23.2 g)在水(200 mL)中的溶液處理 5-氟吲哚(5.4 g)和甲苯-4-磺醯氯(9.12 g)甲苯溶液 300 mL)，再用四丁基硫酸氫銨催化劑 (400 mg)處理。將該

混合物於室溫攪拌 24 小時。分離出有機相，用水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮，即得 5-氟-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吲哚(10.7 g，78%)。MS：290 (M+H)。

步驟 2：將 5-氟-1-(甲苯-4-磺醯基)吲哚(5.2 g)在無水 CH_3CN (80 mL)中的溶液在冰浴中冷卻，並以滴加方式用氯磺酸(12 mL)處理。使反應混合物升溫至室溫並攪拌 24 小時。將反應混合物小心地倒在冰/水(300 mL)中。以過濾收集沉澱並用水洗滌，即得 5-氟-3-氯磺醯基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吲哚(6.8 g，98%)，為一種固體。MS：386 (M-H)。

步驟 3：將 5-氟-3-氯磺醯基-1-(甲苯-4-磺醯基)吲哚(2.52 g)的 DCM 溶液(75 mL)加入二甲基胺(40%，20 mL)的水溶液(50 mL)，並於室溫攪拌 20 小時。分離出有機相，用水、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮，即得 5-氟-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吲哚-3-磺酸二甲基醯胺(2.55 g，99%)，為一種固體。MS：397 (M+H)。

步驟 4：將 5-氟-1-(甲苯-4-磺醯基)吲哚-3-磺酸二甲基醯胺(2.55 g)在 MeOH (100 mL)和 5 N KOH (15mL)中的混合物回流加熱 1.5 小時。真空濃縮反應混合物。用水(50 mL)稀釋殘餘物並用 10 N HCl 水溶液酸化至 pH ~ 3。用 EtOAc 萃取該混合物。分離出有機層，用水、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，

過濾並真空濃縮，即得 5-氟-1H-吲哚-3-磺酸二甲基醯胺(1.35 g，87%)，為一種固體。MS：241 (M-H)。

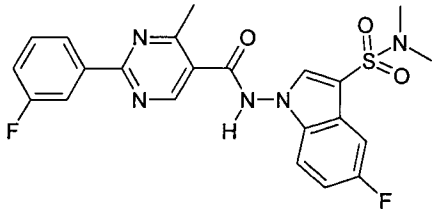
步驟 5：將 5-氟-1H-吲哚-3-磺酸二甲基醯胺(1.24 g)在無水 DMF (50 mL)中的溶液冷卻至 0°C，並用 60% MaH 油分散液(3.07 g)分批處理。將該混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。分批加入羥基胺-O-磺酸(2.9 g)，將該混合物加熱至室溫並攪拌 5 小時。將反應混合物倒入冰/水中並用 EtOAc 萃取。分離出有機層，用水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$) 過濾並真空濃縮。在乙醚中研磨殘餘物。以過濾收集固體，即得 1-胺基-5-氟-1H-吲哚-3-磺酸二甲基醯胺(0.53 g，41%)。MS：258 (M+H)。

步驟 6：用草醯氯(0.15mL)處理 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(76 mg)在無水 DCM (25mL)/無水 DMF（2 滴）中的懸浮液，並於室溫攪拌 3.5 小時。真空濃縮反應混合物。將殘餘物溶於甲苯(15 mL)，然後真空濃縮。將殘餘物在高度真空中乾燥，然後溶於 EtOAc (7 mL)。將該溶液加入 1-胺基-5-氟-1H-吲哚-3-磺酸二甲基醯胺(100 mg)和 Na_2CO_3 (106 mg)在 EtOAc (5mL)/水(5mL)中的混合物。將該混合物於室溫攪拌 24 小時。分離出有機相，用水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 50% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-(3-二甲基胺磺醯基-5-氟吲哚-1-基)醯胺(100 mg，62%)，為一種固體。MS：458 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 2.67

(s，6H)，7.20-7.3 (m，1H)，7.45-7.55 (m，1H)，7.57-7.6 (dd，1H)，7.65-7.75 (m，2H)，8.2 (d，1H)，8.38-8.4 (d，2H)，9.45 (s，2H)，12.6 (s，1H)。

實例 22

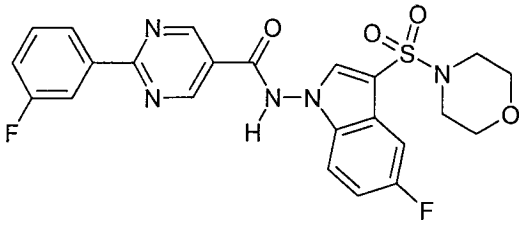
2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-(3-二甲基胺磺醯基-5-氟吲哚-1-基)醯胺



用 DIPEA (0.09 mL)處理 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(116 mg)和 HATU (190 mg)在無水 DMF 中的溶液，並於室溫攪拌 40 分鐘。加入 1-胺基-5-氟-1H-吲哚-3-磺酸二甲基醯胺(192 mg)並將該混合物於室溫攪拌 24 小時。真空濃縮該混合物。將殘餘物溶於 EtOAc，用 2 N NaOH 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 30% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-(3-二甲基胺磺醯基-5-氟吲哚-1-基)醯胺(85 mg，40%)，為一種固體。MS：472 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 2.68 (s，6H)，2.79 (s，3H)，7.25-7.35 (m，1H)，7.45-7.55 (m，1H)，7.57-7.80 (m，3H)，8.20 (d，1H)，8.35 (s，1H)，8.47 (s，2H)，9.28 (s，1H)，12.40 (s，1H)。

實例 23

2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-(嗎啉-4-磺醯基)吲哚-1-基]醯胺



步驟 1：將 5-氟-3-氯磺醯基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吲哚(1 g)的 DCM 溶液加入嗎啉(2.26 mL)的水溶液(50 mL)，並於室溫攪拌 5 小時。將有機相分離並用水、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮，即得 5-氟-3-(嗎啉-4-磺醯基)-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吲哚(1.3 g，~ 100%)。MS：439 (M+H)。

步驟 2：將 5-氟-3-(嗎啉-4-磺醯基)-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吲哚(1.3 g)在 MeOH (50 mL)/5 N KOH (3mL)中的溶液回流加熱 1 小時。真空濃縮反應混合物。將殘餘物用水(30 mL)稀釋並用 10 N HCl 水溶液酸化至 pH ~ 4。用 EtOAc 萃取該混合物。用水、鹽水洗滌有機層並乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮，即得 5-氟-3-(嗎啉-4-磺醯基)-1H-吲哚(0.8 g，95%)，為一種固體。MS：285 (M+H)。

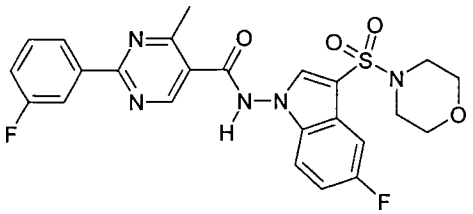
步驟 3：遵循與實例 21 之步驟 5 類似的步驟，但用 5-氟-3-(嗎啉-4-磺醯基)-1H-吲哚代替 5-氟-1H-吲哚-3-磺酸二甲基醯胺，並以矽膠層析法純化產物，以 20% EtOAc 溶液洗脫，即

製得 1-胺基-5-氟-3-(嗎啉-4-磺醯基)-1H-吲哚(16%)，為一種固體。MS：300 (M+H)。

步驟 4：遵循與實例 21 之步驟 6 類似的步驟，但用 1-胺基-5-氟-3-(嗎啉-4-磺醯基)-1H-吲哚代替 1-胺基-5-氟-1H-吲哚-3-磺酸二甲基醯胺，即製得 2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-(嗎啉-4-磺醯基)吲哚-1-基] 醯胺(27%)，為一種固體。MS：500 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 2.95 (m，4H)，3.67 (m，4H)，7.25-7.35 (m，1H)，7.45-7.55 (m，1H)，7.57-7.60 (dd，1H)，7.62-7.72 (q，1H)，7.75-7.80 (q，1H)，8.20 (d，1H)，8.35-8.40 (d，1H)，8.41 (s，1H)，9.45 (s，2H)，12.6 (s，1H)。

實例 24

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3- (嗎啉-4-磺醯基)吲哚-1-基] 醯胺

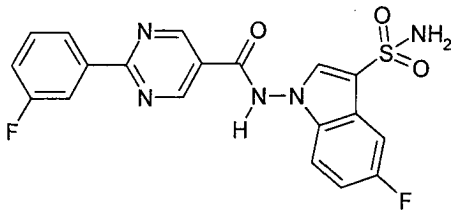


遵循與實例 22 類似的步驟，但用 1-胺基-5-氟-3-(嗎啉-4-磺醯基)-1H-吲哚代替 1-胺基-5-氟-1H-吲哚-3-磺酸二甲基醯胺，即製得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸- [5-氟-3-(嗎啉-4-磺醯基)吲哚-1-基] 醯胺(48%)，為一種固體。MS：512 (M-H)。^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ2.80 (s，3H)，

2.95 (m，4H)，3.67 (m，4H)，7.25-7.35 (m，1H)，7.45-7.55 (m，1H)，7.57-7.60 (m，1H)，7.62-7.72 (m，1H)，7.75-7.80 (m，1H)，8.15-8.20 (d，1H)，8.30-8.35 (d，1H)，8.45 (s，1H)，9.30 (s，1H)，12.4 (s，1H)。

實例 25

2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-(5-氟-3-胺磺醯基吲哚-1-基)醯胺



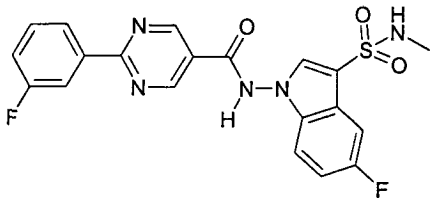
步驟 1：用氯磺酸(0.5 mL)處理 2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-(5-氟吲哚-1-基)醯胺(0.35 g)在無水 CH_3CN (20 mL)中的溶液並於室溫攪拌 24 小時。將反應混合物倒在冰/水(150 mL)上並用 EtOAc 萃取。用水、鹽水洗滌有機層並乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮，即得 5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羰基]胺基}-1H-吲哚-3-磺醯氯(0.43 g，95%)。MS：449 (M+H)。

步驟 2：用胺水(28%-5 mL)的水溶液(15 mL)處理 5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羰基]胺基}-1H-吲哚-3-磺醯氯(0.14 g)的 DCM 溶液(20 mL)，並於室溫攪拌 24 小時。用 10 N HCl 水溶液將反應混合物酸化至 pH ~ 3，並用 DCM 萃取。用水和鹽水洗滌有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 50% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-胺磺醯基吲哚-1-基)醯胺(10 mg，8%)，為一種固體。MS：430 (M+H)。^1H NMR (300 MHz，

DMSO-d_6)：δ 7.20-7.30 (m，1H)，7.40-7.50 (m，2H)，7.60-7.72 (m，2H)，8.10 (s，1H)，8.19-8.22 (d，1H)，8.33-8.37 (d，1H)，9.44 (s，1H)，12.45 (s，1H)。

實例 26

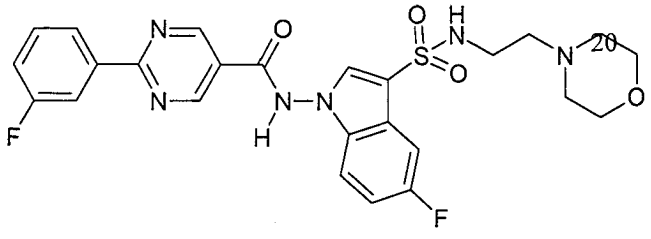
2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-甲基胺磺醯基)吲哚-1-基)醯胺



遵循與實例 25 類似的步驟，但用 40%甲基胺水溶液代替胺水溶液，即製得 2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-甲基胺磺醯基)吲哚-1-基)醯胺(60%)，為一種固體。MS：444 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 2.45 (d，3H)，7.20-7.30 (m，1H)，7.40-7.50 (m，2H)，7.60-7.70 (m，3H)，8.19-8.22 (d，1H)，8.24 (s，1H)，8.34-8.37 (d，1H)，9.44 (s，1H)，12.50 (s，1H)。

實例 27

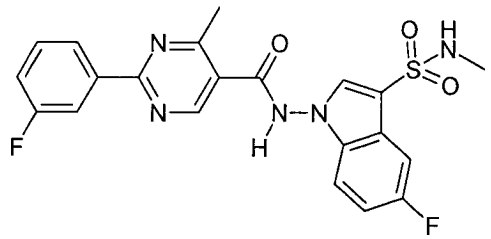
2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-(2-嗎啉-4-基乙基胺磺醯基)吲哚-1-基)醯胺



遵循與實例 25 類似的步驟，但用 2-(嗎啉-4-基)乙基胺水溶液代替胺水溶液，即製得 2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-(2-嗎啉-4-基乙基胺磺醯基)吲哚-1-基]醯胺(35%)。MS：543 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 2.20-2.38 (m，6H)，2.89-2.95 (q，2H)，3.40-3.50 (s，4H)，7.20-7.30 (m，1H)，7.42-7.55 (m，2H)，7.63-7.70(m，3H)，8.19-8.22 (d，1H)，8.26 (s，1H)，8.34-8.37 (d，1H)，9.44 (s，2H)，12.40-12.60 (s，1H)。

實例 28

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-甲基胺磺醯基)吲哚-1-基)醯胺



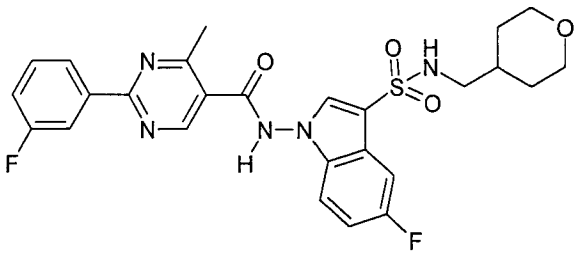
步驟 1：將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-(5-氟吲哚-1-基)醯胺(1 g，2.75 mmol)在無水 CH_3CN 中的溶液冷卻至 0°C，以滴加方式用氯磺酸(0.55 mL)處理並攪拌 2 小時。濾出析出的固體並用乙醚洗滌，即得 5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]胺基}-1H-吲哚-3-磺酸(1.06 g，87%)，為一灰白色固體。MS：443 (MH-)。

步驟 2：於 0°C 向 5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]胺基}-1H-吲哚-3-磺酸(1.06 g)在 DCM (60 mL)中的懸浮液加入無水 DMF（10 滴）。滴加草醯氯(1.05 mL)並將該混合物於 0°C 攪拌 3 小時。過濾該混合物並用乙醚洗滌收集的固體，即得 5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基] 胺基}-1H-吲哚-3-磺醯氯(0.94 g)。MS：461 (M-H)

步驟 3：遵循與實例 25 之步驟 2 類似的步驟，但用 40%甲基胺水溶液代替胺水溶液，用 5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基] 胺基}-1H-吲哚-3-磺醯氯代替 5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羰基]胺基}-1H-吲哚-3-磺醯氯，即製得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-甲基胺磺醯基)吲哚-1-基)醯胺(40 mg，35%)，為一種固體。MS：456 (M-H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ. 2.45 (d，3H)，2.80 (s，3H)，7.20-7.30 (m，1H)，7.40-7.50 (m，2H)，7.60-7.70 (m，3H)，8.17-8.20 (d，1H)，8.30-8.35 (d，2H)，9.28 (s，1H)，12.30 (s，1H)。

實例 29

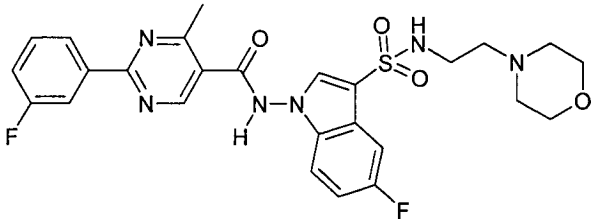
2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-{5-氟-[(3-四氫吡喃-4-基甲基)胺磺醯基]吲哚-1-基}醯胺



遵循與實例 25 之步驟 2 類似的步驟，但用水溶液 4-胺基甲基四氫吡喃代替胺水溶液，用 5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]胺基}-1H-吲哚-3-磺醯氯代替 5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羰基]胺基}-1H-吲哚-3-磺醯氯，即製得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-{5-氟-[(3-四氫吡喃-4-基甲基)胺磺醯基]吲哚-1-基}醯胺為一種固體。MS：542 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 1.00-1.15，(m，2H)，1.50-1.70，(m，3H)，2.60-2.70，(t，2H)，2.80，(s，1H)，3.1-3.2，(t，2H)，3.70-3.80，(dd，2H)，7.20-7.30，(m，1H)，7.40-7.50，(m，1H)，7.60-7.70，(m，4H)，8.16-8.20，(d，1H)，8.28-8.34 (d，2H)，9.28，(s，1H)，12.25，(s，1H)。

實例 30

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-(2-嗎啉-4-基乙基胺磺醯基)吲哚-1-基)醯胺

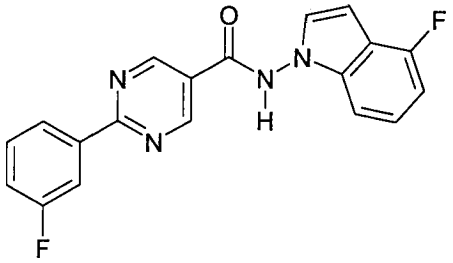


遵循與實例 25 之步驟 2 類似的步驟，但用 2-(嗎啉-4-基)乙基胺水溶液代替胺水溶液，用 5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基] 胺基}-1H-吲哚-3-磺醯氯代替 5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羰基]胺基}-1H-吲哚-3-磺醯氯，即製得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-(2-嗎啉-4-基乙基胺磺醯

基)吲哚-1-基)醯胺(58%) MS：557 (M+H)； ^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 2.20-2.30 (s，4H)，2.30-2.40 (t，2H)，2.80 (s，3H)，2.89-2.95 (q，2H)，3.40-3.50 (s，4H)，7.20-7.30 (m，1H)，7.42-7.55 (m，2H)，7.63-7.70(m，3H)，8.17-8.20 (d，1H)，8.32-8.35 (d，2H)，9.28 (s，2H)，12.25-12.30 (s，1H)。

實例 31

2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-(4-氟吲哚-1-基)醯胺



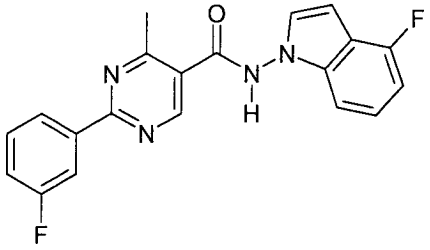
步驟 1：1-胺基-4-氟吲哚粗製產物是按照 J.Hymes et al.，J.O.C.，(2004)，69，1368-1371 一文所述步驟製備的。然後以矽膠層析法純化該粗製產物，以 30% DCM 的庚烷溶液洗脫，即得 1-胺基-4-氟吲哚(43%)。MS：151 (M+H)。

步驟 2：於室溫將 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(0.33 g)、HATU (0.67 g)和羥基氮雜苯并三唑(0.26 g)在無水 DMF (15 mL)中的溶液在 N_2 氣氛中攪拌 30 分鐘。添加 DIPEA (0.39 mL)之後，再加入 1-胺基-4-氟吲哚(0.24 g)在無水 DMF (5 mL)中的溶液。將該混合物於 80°C 攪拌 24 小時，冷卻至室溫，然後真空濃縮。將殘餘物溶於 EtOAc 並用水，鹽水洗滌，乾燥

($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以60% DCM 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-(4-氟吲哚-1-基)醯胺(0.24 g，53%)，為一種固體。MS：351 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 6.64 (d，1H)，6.89-6.92 (q，1H)，7.15-7.22 (m，1H)，7.31-7.33 (d，1H)，7.46-7.52 (m，1H)，7.56 (d，1H)，7.63-7.70 (q，1H)，8.18-8.23 (d，1H)，8.34-8.37 (d，1H)，9.45 (s，2H)，12.30 (s，1H)。IC_{50} = 11 nM。

實例 32

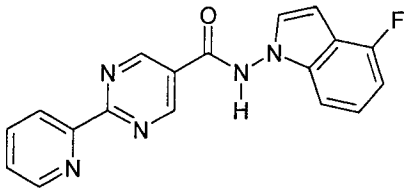
2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-(4-氟吲哚-1-基)醯胺



遵循與實例 31 之步驟 2 類似的步驟，但用 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸代替 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸，即製得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-(4-氟吲哚-1-基)醯胺 (63%)，為一種固體。MS：365 (M-H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 2.75 (σ，3H)，6.61 (d，1H)，6.86-6.92 (θ，1H)，7.15-7.22 (μ，1H)，7.30-7.32 (δ，1H)，7.40-7.46 (m，1H)，7.56-7.65 (m，2H)，8.13-8.16 (d，1H)，8.28-8.31 (d，1H)，9.21 (s，1H)，12.05 (s，1H)。

實例 33

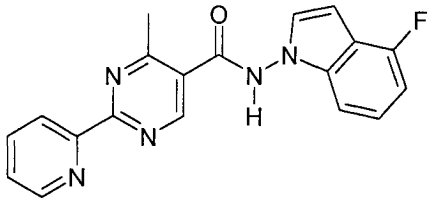
2-(吡啶-2-基)-嘧啶-5-羧酸-(4-氟吲哚-1-基)醯胺



將 2-(吡啶-2-基)-嘧啶-5-碳醯氯(0.44 g)在 EtOAc (20 mL)中的懸浮液分批加入 1-胺基-4-氟吲哚(0.30 g)和 K_2CO_3 (0.276 g)在 EtOAc (10 mL) / 水(20 mL)中的混合物，將形成的混合物於室溫攪拌 24 小時。分離出水相並用 EtOAc 萃取兩遍。將合併後的有機層用水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 EtOAc 洗脫，即得 2-(吡啶-2-基)嘧啶-5-羧酸-(4-氟吲哚-1-基)醯胺 (0.115 g，17%)，為一種固體。MS：334 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 6.65 (d，1H)，6.89-6.95 (q，1H)，7.16-7.23 (m，1H)，7.32-7.35 (d，1H)，7.57 (d，1H)，7.57-7.64 (m，1H)，8.02-8.08 (t，1H)，8.50-8.52 (d，1H)，8.82-8.83 (d，1H)，9.49 (s，2H)，12.30 (s，1H)。

實例 34

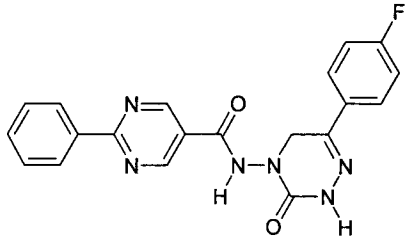
2-(吡啶-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-(4-氟吲哚-1-基)醯胺



用 DIPEA (0.09 mL)處理 2-(吡啶-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(0.11 g)和 HATU (0.19 g)在無水 DMF (7mL)中的溶液，並於室溫在 N_2 氣氛中攪拌 30 分鐘。加入 1-胺基-4-氟吲哚(0.112 g)並將該混合物於室溫攪拌 24 小時。真空濃縮該混合物。將殘餘物溶於 EtOAc，用水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 75% EtOAc 洗脫，即得 2-(吡啶-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-(4-氟吲哚-1-基)醯胺(0.085gms，50%)。MS：348 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 2.82 (s，3H)，6.65 (d，1H)，6.93-6.97 (q，1H)，7.19-7.26 (m，1H)，7.35-7.38 (d，1H)，7.62 (d，1H)，7.74-7.78 (m，1H)，8.20-8.25 (t，1H)，8.58-8.61 (d，1H)，8.85-8.86 (d，1H)，9.33 (s，1H)，12.15 (s，1H)。

實例 35

2-苯基嘧啶-5-羧酸[6-(4-氟苯基)-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基]-醯胺



步驟 1：遵循 F. Chau，J.-C. Malanda, and R. Milcent *J. Heterocyclic Chem.* **1997**，*34*，1603-1606 一文所述的步驟，即製得 5-甲基-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(24%)。MS：101

(M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 9.76 (br s，1H)，2.28 (s，3H)。

步驟 2：向 5-甲基-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(2.77 g，27.7 mmol)的 MeOH 溶液(25 mL)加入 25 wt % NaOMe 的甲醇溶液(6.4 mL，27.9 mmol)，並將該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。真空濃縮該混合物，並將殘餘物加入 2-氯-4'-氟苯乙酮(4.71 g，27.3 mmol)和四丁基銨溴化物(0.174 g，0.54 mmol)的 $CHCl_3$ 溶液(16 mL)。將該混合物在 N_2 氣氛中回流加熱 2.5 h。然後任反應混合物冷卻並於環境溫度攪拌過夜。通過定性濾紙過濾形成的漿料，並濃縮濾液即得一種液體。將此液體通過矽膠墊進一步過濾，以 1:1 EtOAc/DCM 洗脫。真空濃縮濾液，即得 3-[2-(4-氟苯基)-2-氧-乙基]-5-甲基-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(~ 100%)。MS：237 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.90-8.10 (m，2H)，7.10-7.22 (m，2H)，5.08 (s，2H)，2.29 (s，3H)。

步驟 3：向 3-[2-(4-氟苯基)-2-氧-乙基]-5-甲基-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(2.3 g，9.7 mmol)在 2-丙醇(12 mL)和水(0.3 mL)中的溶液加入肼單水合物(0.71 mL，14.6 mmol)。將反應混合物在 N_2 氣氛中回流加熱 14.5 小時，然後加入草酸(0.3 g，3.3 mmol)的 2-丙醇溶液(6 mL)。以過濾除去形成的沉澱。將濾液濃縮至~ 35 mL 然後冷卻，即得 N-[6-(4-氟苯基)-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基]-乙醯胺，為一種結晶，以過濾收集

(0.83 g，34%)。MS：251 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 10.37 (s，1H)，10.16 (s，1H)，7.65-7.79 (m，2H)，7.16-7.27 (m，2H)，4.57 (s，2H)，1.90 (s，3H)。

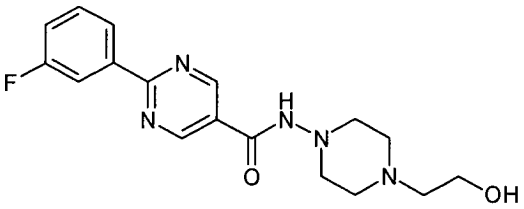
步驟 4：向 N-[6-(4-氟苯基)-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基]-乙醯胺(0.48 g，1.9 mmol)在 MeOH (5 mL)中形成的漿料加入 37% HCl 水溶液。將該混合物回流加熱 3 小時，然後冷卻至室溫。用 1 M NaOH 水溶液將該混合物鹼化至 pH ~ 12。以過濾收集形成的沉澱並乾燥，即得 4-胺基-6-(4-氟苯基)-4,5-二氫-2H-1,2,4-三嗪-3-酮(0.35 g，88%)。MS：209 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 10.17 (s，1H)，7.67-7.75 (m，2H)，7.18-7.29 (m，2H)，4.75 (s，2H)，4.45 (s，2H)。

步驟 5：在 N_2 氣氛中向 4-胺基-6-(4-氟苯基)-4,5-二氫-2H-1,2,4-三嗪-3-酮(0.26 g，1.23 mmol)、2-苯基嘧啶-5-羧酸(0.25 g，1.23 mmol)以及 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化醯亞胺鹽酸鹽(0.37 g，1.94 mmol)的 DMF 溶液(12 mL)中形成的漿料加入 Et_3N (0.2 mL，1.435 mmol)，將反應混合物於室溫攪拌 49 小時。用 EtOAc (120 mL)稀釋該混合物，並依次用飽和 NH_4Cl 水溶液(2 x 50 mL)、水(2 x 50 mL)以及飽和 NaCl 水溶液(50 mL)洗滌。將有機相乾燥($MgSO_4$)、過濾，並真空濃縮。在 EtOH (30 mL)中研磨殘餘物，即得 2-苯基嘧啶-5-羧酸[6-(4-氟苯基)-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基]-

醯胺(0.12 g，25%)。MS：391 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 11.25 (s，1H)，10.58 (s，1H)，9.31 (s，2H)，8.47 (dd，J=7.7，1.8 Hz，2 H)，7.70-7.86 (m，2 H)，7.49-7.67 (m，3H)，7.18-7.34 (m，2H)，4.77。

實例 36

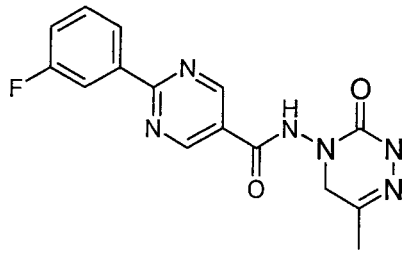
2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸-[4-(2-羥乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺



於 0°C 向 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(0.28 g，1.4 mmol)的無水 DCM 溶液(10 mL)加入草醯氯(0.18 mL，1.4 mmol)，再加入 DMF (0.11 mL)。將該混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘，然後任其升溫至室溫並攪拌 30 分鐘。真空濃縮該混合物。將殘餘物溶於無水 DCM (10 mL)。於室溫加入 2-(4-胺基哌嗪-1-基)-乙醇(0.145 g，1 mmol)，再加入 NMP (0.19 mL，2 mmol)。將該混合物於室溫攪拌 2 小時然後真空濃縮該混合物。用 Et_2O 研磨殘餘物並以過濾收集形成的固體，即得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸-[4-(2-羥乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺(0.16 g)。MS：346 (M+H)。

實例 37

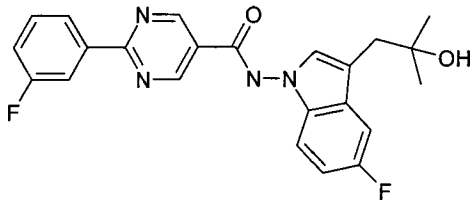
2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺



向 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(0.317 g，1.45 mmol)的無水 DMF 溶液(5 mL)加入 4-胺基-6-甲基-4,5-二氫-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮(0.206 g，1.45 mmol)，再加入 DMTMM (0.421 g，1.52 mmol)。將該混合物於室溫攪拌過夜，然後在飽和 $NaHCO_3$ 水溶液和 EtOAc 之間分配。分離出有機相，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮，即得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺(0.306 g)，為一種固體。MS：329 (M+H)。

實例 38

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(2-羥基-2-甲基丙基)-吲哚-1-基]-醯胺



步驟 1：用硫酸(20 μL)處理(5-氟-1H-吲哚-3-基)-乙酸(1 g，5.2 mmol)的 MeOH 溶液(20 mL)，並於室溫攪拌 1 小時。用 10% $NaHCO_3$ 水溶液(200 μL)處理此混合物，然後真空濃縮，即得(5-氟-1H-吲哚-3-基)-乙酸甲酯，未經進一步純化即用於下一步驟。MS：208 (M+H)；^1H NMR (300MHz，

CD_3OD)：δ 3.68 (s，3H)，3.72 (s，2H)，6.86 (m，1H)，7.16 (m，1H)，7.21 (s，1H)，7.28 (m，1H)。

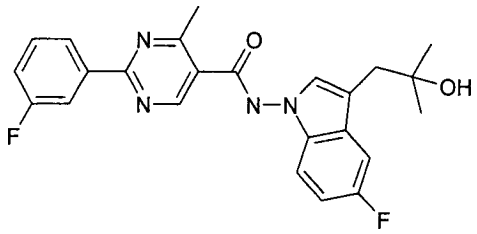
步驟 2：將上述(5-氟-1H-吲哚-3-基)-乙酸甲酯溶於 THF (40 mL)，冷卻至 0°C，並用 MeMgBr (18.5 mL，26 mmol，1.4 M PhMe/THF (3:1)溶液）處理。將該混合物於室溫攪拌 12 小時。再加入一部分 MeMgBr (5 mL，7 mmol)，並將該混合物於室溫攪拌 6 小時。將該混合物倒在冰/水中，用 EtOAc 萃取(100 mL)，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 20% - 70% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-2-甲基丙-2-醇(0.65 g，60%)。MS：208 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 1.28 (s，6H)，2.87 (s，2H)，6.94 (m，1H)，7.14 (m，1H)，7.26-7.30 (m，2H)。

步驟 3：將 1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-2-甲基丙-2-醇(207 mg，1 mmol)的 DMF 溶液(10 mL)冷卻至 0°C，用 NaH (600 mg，15 mmol，60%礦物油溶液）處理並攪拌 30 分鐘。分批加入 H_2NOSO_3H (565 mg，5 mmol)，並將該混合物在 2 小時內加熱至室溫。用 EtOAc (100 mL)稀釋該混合物，用水終止反應，用 EtOAc 萃取，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 1-(1-胺基-5-氟吲哚-3-基)-2-甲基丙-2-醇，未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 4：用 DMF (20 μL)和 ClCOCOCl (348 μL，4 mmol)處理 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(175 mg，0.8 mmol)的 DCM 溶液(5 mL)，並於室溫攪拌 3 小時。加入甲苯(10 mL)並真空濃縮該混合物。將殘餘物加入上述 1-(1-胺基-5-氟吲哚-3-基)-2-甲基丙-2-醇和 Na_2CO_3 (1 g)在 EtOAc/H_2O (20 mL，1:1)中的溶液。將該混合物於室溫攪拌 12 小時。然後用飽和 Na_2CO_3 水溶液稀釋該混合物，用 EtOAc 萃取。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 30% - 50% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(2-羥基-2-甲基丙基)-吲哚-1-基]-醯胺(160 mg，50%)。MS：423 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 1.14 (s，6H)，2.77 (s，2H)，7.03 (m，1H)，7.33 (s，1H)，7.35-7.55 (m，3H)，7.65 (m，1H)，8.21 (m，1H)，8.36 (m，1H)，9.43 (s，2H)。

實例 39

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(2-羥基-2-甲基丙基)-吲哚-1-基]-醯胺

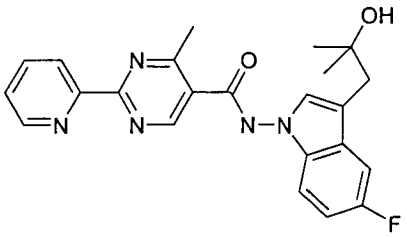


將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(250 mg，1.07 mmol)的 DCM 溶液(10 mL)冷卻至 0°C，用 DMF (20 μL)和

ClCOCOCl (280 μL，3.21 mmol)處理，並攪拌 20 分鐘。加入甲苯 (10 mL)並真空濃縮該混合物。將殘餘物溶於吡啶(10 mL)並用 DMAP (5 mg)和 1-(1-胺基-5-氟吲哚-3-基)-2-甲基丙-2-醇(0.72 mmol)處理。將該混合物於室溫攪拌 12 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液稀釋該混合物，用 EtOAc 萃取。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 20% - 60% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(2-羥基-2-甲基丙基)-吲哚-1-基]-醯胺(218 mg，70%)。MS：437 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 1.14 (s，6H)，2.77 (s，2H)，3.29 (s，3H)，7.03 (m，1H)，7.37 (s，1H)，7.35-7.55 (m，3H)，7.65 (m，1H)，8.19 (m，1H)，8.34 (m，1H)，9.22 (s，1H)。

實例 40

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(2-羥基-2-甲基丙基)-吲哚-1-基]-醯胺

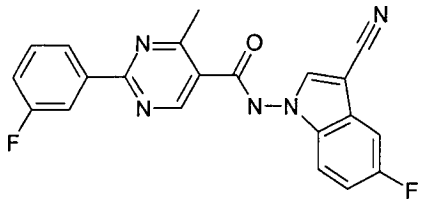


用 HATU (1.3 g，3.48 mmol)和 DIPEA (1.2 mL，6.96 mmol)處理 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(748 mg，3.48 mmol)的 DMF 溶液(30 mL)，並將該混合物於室溫攪拌 30 分

鐘。加入 1-(1-胺基-5-氟吲哚-3-基)-2-甲基丙-2-醇(2.9 mmol)，並將該混合物於 80°C 攪拌 12 小時。用 EtOAc 稀釋該混合物，用飽和 NH_4Cl 水溶液和飽和 Na_2CO_3 水溶液洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(2-羥基-2-甲基丙基)-吲哚-1-基]-醯胺(990 mg，81%)。MS：420 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 1.13 (s，6H)，2.75 (s，2H)，2.85 (s，3H)，6.84 (m，1H)，7.24 (m，1H)，7.37 (m，1H)，7.53 (m，1H)，7.95 (s，1H)，7.98 (m，1H)，8.44 (m，1H)，8.76 (m，1H)，9.15 (s，1H)。

實例 41

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-氰基-5-氟吲哚-1-基)-醯胺

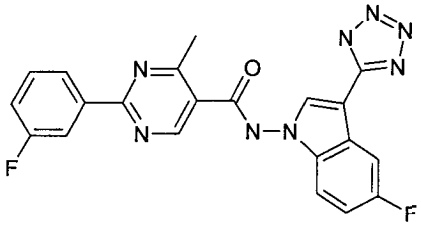


將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺(300 mg，0.82 mmol)的 THF 溶液(8 mL)冷卻至 0°C，用異氰酸氯磺醯酯(86 μL，0.99 mmol)處理，並將該混合物於室溫攪拌 1 小時。用 Et_3N (138 μL，0.99 mmol)處理該混合物並攪拌 1 小時。用鹽水稀釋該混合物，用 EtOAc 萃取。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 25% - 35% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-氰基-5-氟吲哚-1-基)-醯胺(120 mg，38%)。MS：390 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 2.78 (s，3H)，7.32 (m，1H)，7.46 (m，1H)，7.55 (m，1H)，7.66 (m，1H)，7.77 (m，1H)，8.20 (m，1H)，8.35 (m，1H)，8.65 (s，1H)，9.28 (s，1H)。

實例 42

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(1H-四唑-5-基)-吲哚-1-基]-醯胺

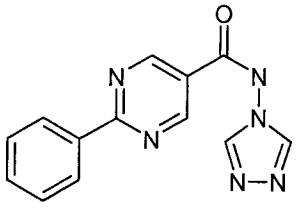


將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-氰-5-氟吲哚-1-基)-醯胺(120 mg，0.31 mmol)、$TMSN_3$ (62 μL，0.465 mmol)以及 TBAF (0.155 μL，0.155 mmol，1 M THF 溶液)的甲苯溶液(3 mL)於 80°C 加熱 18 小時。冷卻該混合物，用 EtOAc 稀釋，並用 1 M HCl 洗滌。用 Na_2CO_3 萃取有機層。用 3 N HCl 水溶液將水層酸化至 pH 值~ 3，用 EtOAc 萃取分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(1H-四唑-5-基)-吲哚-1-基]-醯胺(100 mg，75%)。MS：433 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 2.81 (s，3H)，7.28 (m，1H)，7.47 (m，1H)，7.67 (m，1H)，7.73 (m，1H)，8.01 (m，1H)，

8.21 (m，1H)，8.33 (m，1H)，8.36 (s，1H)，9.33 (s，1H)。IC_{50} = 5 nM。

實例 43

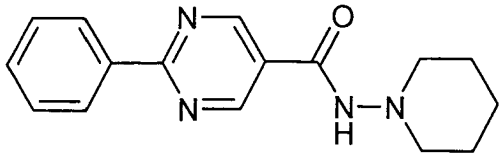
2-苯基嘧啶-5-羧酸[1,2,4]三唑-4-基醯胺



於室溫向 2-苯基嘧啶-5-羧酸(300 mg，1.5 mmol)的 DCM 溶液(10 mL)加入 1-[3-(二甲基胺基)丙基-3-乙基碳化醯亞胺(316mg，1.65 mmol)和 N-羥基苯并三唑(223 mg，1.65 mmol)，並將該混合物攪拌 10 分鐘。加入 4-胺基-4H-1,2,4-三唑(252 mg，3 mmol)並將該混合物於室溫攪拌 3 天。過濾形成的沉澱，用 DCM 和水洗滌，並在真空烘箱內於 40°C 乾燥過夜，即得 2-苯基嘧啶-5-羧酸[1,2,4]三唑-4-基醯胺(270 mg)，為一種固體。MS：267 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO)：δ = 7.59 (m，3H)，8.50 (d，2H)，8.84 (s，2H)，9.36 (s，2H)。IC_{50} = 262.5 nM。

實例 44

2-苯基嘧啶-5-羧酸哌啶-1-基醯胺

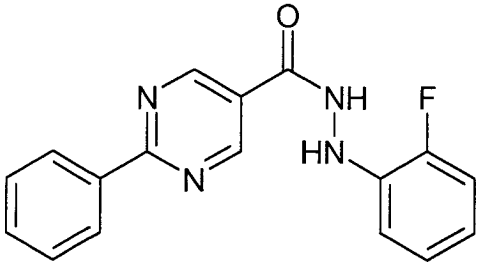


方法 A：於室溫向 2-苯基嘧啶-5-羧酸(150 mg，075 mmol)的 DCM 溶液(10 mL)加入 1-[3-(二甲基胺基)丙基-3-乙基碳化醯亞胺(158 mg，0.83 mmol)和 N-羥基苯并三唑(112 mg，0.83 mmol)，並將該混合物攪拌 10 分鐘。加入 1-胺基哌啶(150 mg，1.5 mmol)。將該混合物於室溫攪拌過夜。用 2 N HCl 水溶液(5 mL)、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(5 mL)以及水(5 mL)洗滌該混合物，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 10% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-苯基嘧啶-5-羧酸哌啶-1-基醯胺(125 mg)，為一種固體。MS：290 (M+H)。

方法 B：遵循與實例 127 類似的步驟，但用哌啶-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸哌啶-1-基醯胺(72%)，為一種固體。MS：283 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 1.35-1.98 (m，6H)，2.20-3.60 (m，4H)，6.60-7.17 (d，N-H)，7.52 (s，3H)，8.52 (s，2H)，9.07-9.39 (d，2H)。

實例 45

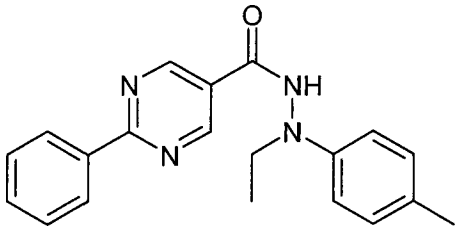
2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-(2-氟苯基)-醯肼



遵循與實例 44 類似的步驟，但用(2-氟苯基)-肼代替 1-胺基哌啶，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-(2-氟苯基)-醯肼為一種固體。MS：309 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 6.68 (br，1H)，6.87 (m，1H)，7.04 (m，3H)，7.51 (m，3H)，8.51 (m，2H)，9.36 (s，2H)，10.65 (br，1H)。IC_{50} = 12 nM。

實例 46

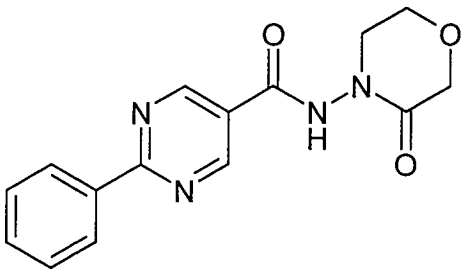
2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-乙基-N'-甲苯基醯肼



遵循與實例 44 類似的步驟，但用 N-乙基-N-對甲苯基肼代替 1-胺基哌啶，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-乙基-N'-甲苯基醯肼，為一種固體。MS：333 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ = 0.87 (t，1H)，1.11 (t，2H)，1.28 (t，3H)，2.28 (d，3H)，3.46 (q，1H)，3.65(q，1H)，6.84 (d，1H)，6.94(d，1H)，7.10(t，2H)，7.52 (m，3H)，8.47 (m， 2H)，9.12 (s，1H0，9.23 (s，1H)。

實例 47

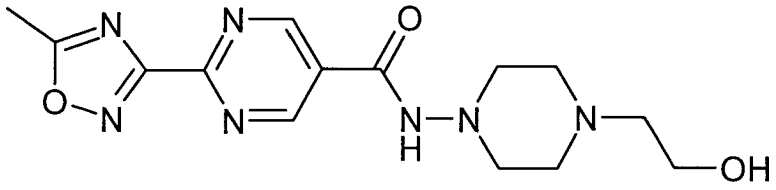
2-苯基嘧啶-5-羧酸(3-氧-嗎啉-4-基)-醯胺



遵循與實例 44 類似的步驟，但用 4-胺基嗎啉-3-酮代替 1-胺基哌啶，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(3-氧-嗎啉-4-基)-醯胺，為一種固體。MS：299 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO)：δ = 3.66 (m，2H)，4.00 (m，2H)，4.26 (s，2H)，7.60 (m，3H)，8.47 (m，2H)，9.29(s，2H)，11.27 (s，1H)。IC_{50} = 55 nM。

實例 48

2-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶-5-羧酸[4-(2-羥乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺



步驟 1：分批於室溫向 2-甲基硫烷基嘧啶-5-羧酸甲酯 1 (1 g，5.43 mmol)的 DCM 溶液(60 mL)加入 MCPBA (2.81 g，16.29 mmol)。將形成的溶液於室溫攪拌過夜。加入 $Na_2S_2O_3$ (1.6 g)的水溶液(60 mL)。將該混合物於室溫攪拌 20 分鐘。分層，用 DCM 萃取(2x20 mL)水層。用飽和 $NaHCO_3$ (3x20 mL)溶液洗滌合併的 DCM 層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 2-甲磺醯基嘧啶-5-羧酸甲酯，為一種固體(1.05

g，90%)。MS：217 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 3.41 (s，3H)，4.06 (s，3H)，9.44 (s，2H)。

步驟 2：於室溫向 2-甲磺醯基嘧啶-5-羧酸甲酯 2 (2.5 g，11.56 mmol)的 DCM 溶液(30 mL)緩慢地加入四丁基氯化銨(3.1 g，11.56 mmol)水溶液(30 mL)。將該混合物攪拌 80 分鐘。用水(2x20mL)洗滌該混合物，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以管柱層析法純化殘餘物，以 5-60% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-氰基-嘧啶-5-羧酸甲酯(1.16 g，61%)，為一種固體。MS：164 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 4.05 (s，3H)，9.37 (s，2H)。

步驟 3：於室溫向 2-氰-嘧啶-5-羧酸甲酯 3 (1 g，6.13 mmol)的 MeOH 溶液(20 mL)加入羥基胺鹽酸鹽(0.64g，9.2mmol)和乙酸鈉(0.76 g，9.2 mmol)。將形成的混合物回流加熱 2 小時。將該混合物冷卻至室溫並真空濃縮。將水(30 mL)加入該殘餘物，並過濾該固體，並用水洗滌兩次。將固體在真空烘箱內乾燥過夜，即得 2-(N-羥基甲脒基)-嘧啶-5-羧酸甲酯(1.09 g，91%)，為一種固體。MS：197 (M+H)。

步驟 4：以滴加方式向 2-(N-羥基甲脒基)-嘧啶-5-羧酸甲酯(900 mg，4.59 mmol)的吡啶溶液(15 mL)加入乙醯氯(432 mg，5.5 mmol)。將形成的溶液於室溫攪拌 1 小時，並回流加熱 3 小時。將該溶液冷卻至室溫並真空濃縮。將水(30 mL)加入該殘餘物，並用 EtOAc 萃取(3x20 mL)該混合物。用飽

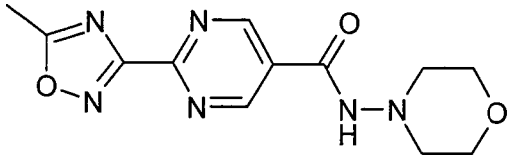
和 $NaHCO_3$ 溶液洗滌合併的有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 2-(5-甲基-[1,2,3]氧雜重氮基-3-基)-嘧啶-5-羧酸甲酯(900 mg，89%)，為一種固體。MS：221 (M+H)。

步驟 5：於 0°C 向 2-(5-甲基-[1,2,3]氧雜重氮基-3-基)-嘧啶-5-羧酸甲酯(900 mg)的 MeOH 溶液(20 mL)加入 LiOH (100 mg)水溶液(20 mL)。移去冰浴，並將該混合物再攪拌 10 分鐘。蒸發溶劑，並加水(20 mL)。用乙醚(2x20mL)洗滌該水溶液，並用 2 N HCl 酸化至 pH ~ 3。過濾形成的沉澱，用水洗滌並在真空烘箱內乾燥過夜，即得 2-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶-5-羧酸(350 mg，37%)，為一種固體。MS：207 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 2.73 (s，3H)，9.39 (s，2H)。

步驟 6：遵循與實例 44 類似的步驟，但用 2-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶-5-羧酸代替 2-苯基嘧啶-5-羧酸，用 2-(4-胺基哌嗪-1-基)-乙醇代替 1-胺基哌啶，即製得 2-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶-5-羧酸[4-(2-羥乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺為一種固體。MS：334 (M+H)。IC_{50} = 461 nM。

實例 49

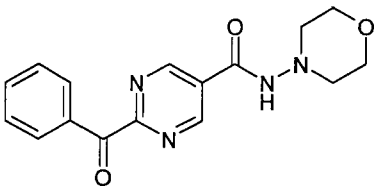
2-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺



遵循與實例 44 類似的步驟，但用 2-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶-5-羧酸代替 2-苯基嘧啶-5-羧酸，用嗎啉-4-基胺代替 1-胺基哌啶，即製得 2-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺，為一種固體。MS：291 (M+H)。

實例 50

2-苯甲醯基嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺



步驟 1：將 5-溴-2-氯嘧啶(7.51 g，38.83 mmol)的 DMSO 溶液(20 mL)加入 NaCN (1.9 g，38.83 mmol)和 1,4-二氮雜二環[2,2,2]辛烷(0.87 g，7.77 mmol)在 DMSO (10 mL)和水(20 mL)中的混合物。將該混合物於室溫攪拌過夜，然後加水(100 mL)。用乙醚萃取(3x100 mL)該混合物。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 5-溴-嘧啶-2-甲腈(6.28 g，88%)，為一種固體。MS：184 (M+H)。

步驟 2：將 5-溴-嘧啶-2-甲腈(2.5 g，13.59 mmol)溶於乙醚(30 mL)，並於室溫滴加 PhMgBr (3 的乙醚溶液，13.59 mmol，4.53 mL)。將該混合物在 N_2 氣氛中回流加熱 3 小時，然後冷卻至室溫。加入 THF (30 mL)之後，再加入 2 N HCl 水溶液(10 mL)。將形成的溶液於室溫攪拌 30 分鐘，並

加水(30 mL)。用 EtOAc 萃取(3x20 mL)水層。用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(15 mL)洗滌合併的有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 70% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得(5-溴-嘧啶-2-基)-苯甲酮(3.01 g，84%)，為一種固體。MS：264 (M+H)。

步驟 3：將(5-溴-嘧啶-2-基)-苯甲酮(1.6 g，6.08 mmol)溶於二甲基乙醯胺(20 mL)，並加入六氰基高鐵酸鉀(II)三水合物(0.57 g，1.34 mmol)，然後加入 Na_2CO_3 (0.64 g，6.08 mmol)和乙酸鈀(II) (68 mg，0.3 mmol)。將該混合物於 150°C 在 N_2 氣氛中加熱 3 小時，然後冷卻至室溫。加入 EtOAc (30 mL)並過濾該混合物。用水(2 x15 mL)和 5% NH_4OH (15 mL)水溶液洗滌濾液，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 70% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-苯甲醯基嘧啶-5-甲腈(0.53 g，42%)，為一種固體。MS：210 (M+H)。

步驟 4：將 2-苯甲醯基嘧啶-5-甲腈(500 mg，2.39 mmol)懸浮於 MeOH (5 mL)，於 0°C 一次性加入 KOH (148 mg，2.63 mmol)水溶液(5 mL)。將該混合物於 0°C 攪拌 25 分鐘，然後用 2 N HCl 水溶液酸化至 pH ~ 3。在真空中蒸發 MeOH 並用 DCM 萃取(2x 5 mL)殘餘物。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 2-苯甲醯基嘧啶-5-羧酸甲酯(500 mg，86%)，為一種油。MS：243 (M+H)；^1H

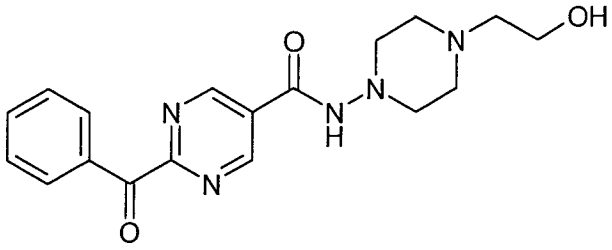
NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 4.05 (s，3H)，7.50 (m，2H)，7.65 (m，1H)，8.01 (m，2H)，9.46 (s，2H)。

步驟 5：將 2-苯甲醯基嘧啶-5-羧酸甲酯(420 mg，1.73 mmol)溶於 THF (5 mL)，並於 0°C 一次性加入 LiOH (46 mg，1.91 mmol)水溶液(5 mL)。將該混合物於 0°C 攪拌 60 分鐘。在真空中蒸發掉 THF，用水(5 mL)稀釋殘餘物並用乙醚洗滌(10 mL)。將水層用 2 N HCl 水溶液酸化至 pH ~ 3。以過濾收集形成的沉澱，用水洗滌 3 次，並在真空烘箱內乾燥過夜，即得 2-苯甲醯基嘧啶-5-羧酸(260 mg，66%)。MS：229 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO)：δ 7.60 (m，3H)，7.73 (m，1H)，7.85 (m，2H)，9.4 (s，1H)。

步驟 6：將 2-苯甲醯基嘧啶-5-羧酸(50 mg，0.22 mmol)溶於無水 DCM (5 mL)，並於室溫加入 2 M 草醯氯(0.26 mmol，0.13 mL)的 DCM 溶液，然後再加入 1 滴 DMF。將該混合物於室溫攪拌 2 小時，然後真空濃縮。將殘餘物溶於 DCM (5 mL)，並加入嗎啉-4-基胺(0.24 mmol，25 mg)，然後再加入 DIPEA (0.44 mmol，57 mg)。將反應混合物於室溫攪拌過夜，然後真空濃縮。以矽膠管柱層析法純化殘餘物，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 2-苯甲醯基嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺(42 mg)，為一種固體。MS：313 (M+H)。IC_{50} = 342 nM。

實例 51

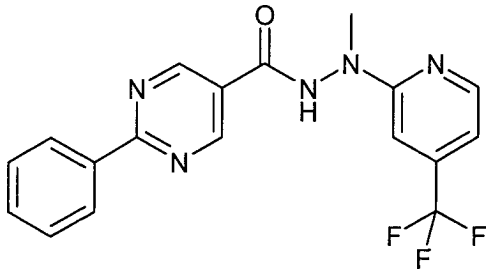
2-苯甲醯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-羥乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺



遵循與實例 49 之步驟 6 類似的步驟，但用 2-(4-胺基哌嗪-1-基)-乙醇代替嗎啉-4-基胺，即製得 2-苯甲醯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-羥乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺，為一種固體。MS：356 (M+H)。IC_{50} = 665 nM。

實例 52

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-甲基-N'-[5-三氟甲基-吡啶-2-基]-醯肼

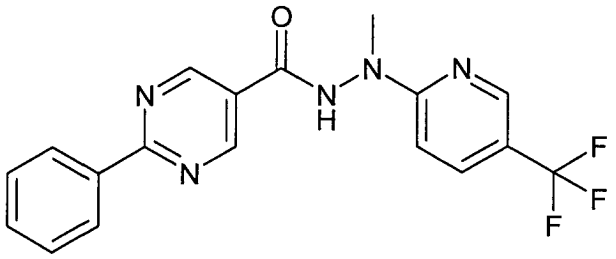


向 2-苯基嘧啶-5-羧酸(100 mg，0.52 mmol)、1-羥基苯并三唑(77 mg，0.57 mmol)、1-[3-(二甲基胺基)丙基-3-乙基碳化醯亞胺(111 mg，0.57mmol)和 DIPEA (0.57 mmol)的 DCM 溶液(5 mL)加入 N-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-肼(109 mg，0.57 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 18 小時，然後濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 10-75% EtOAc 的

庚烷溶液洗脫，即得 2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-甲基-N'-[5-三氟甲基-吡啶-2-基]-醯肼為一種固體(189mg)。MS：374 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 3.54 (s，3H)，6.82 (d，1H)，7.53-7.59 (m，3H)，7.74 (d，1H)，8.45 (d，2H)，8.53 (d，2H)，9.25 (s，2H)。IC_{50} = 100 nM。

實例 53

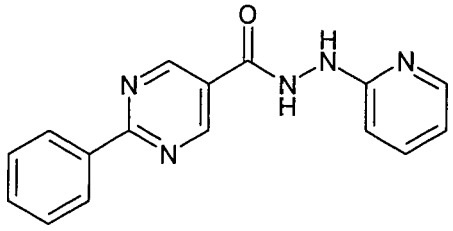
2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-甲基-N'-[4-三氟甲基-吡啶-2-基]-醯肼



遵循與實例 52 類似的步驟，但用 N-甲基-N-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-肼(109mg，0.57 mmol)代替 N-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-肼，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-甲基-N'-[4-三氟甲基-吡啶-2-基]-醯肼為一種固體。MS：374 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 3.54 (s，3H)，6.95 (m，2H)，7.50-7.68 (m，3H)，8.35 (d，1H)，8.4 (s，1H)，8.52 (d，2H)，9.26 (s，2H)。

實例 54

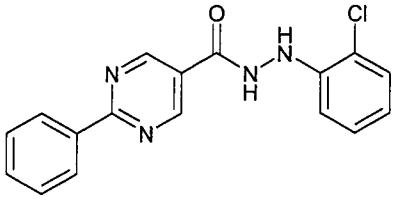
2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-吡啶-2-基醯肼



遵循與實例 52 類似的步驟，但用 2-肼基吡啶(54 mg，0.52 mmol)代替 N-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-肼，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-吡啶-2-基醯肼，為一種固體(56 mg)。MS：292 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 6.72-6.8 (m，2H)，7.53-7.62 (m，4H)，8.09 (m，2H)，8.48 (d，2H)，8.62 (s，1H)，9.34 (s，2H)。

實例 55

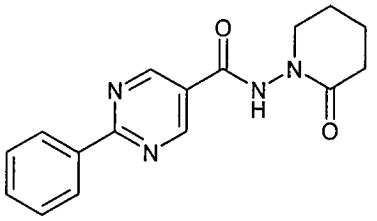
2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-(2-氯-苯基)-醯肼



遵循與實例 52 類似的步驟，但用 2-氯苯基肼鹽酸鹽(93mg，0.52mmol)代替 N-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-肼，並使用 1.14 mmol 的 DIPEA，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-(2-氯-苯基)-醯肼，為一種固體(65mg)。MS：325 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 6.65-6.75 (m，2H)，6.90-7.05 (m，2H)，7.25 (t，1H)，7.39 (d，1H)，7.58 (m，3H)，8 (s，1H)，8.55 (d，2H)，9.25 (s，2H)。

實例 56

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-(2-氧-哌啶-1-基)-醯胺



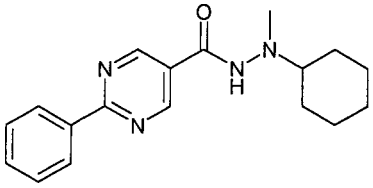
步驟 1：將甲基-5-溴戊酸鹽(3 g，15.4 mmol)和肼水合物(55%，15.4 mmol)在 MeOH (50 mL)中的混合物於室溫攪拌 18 小時。加入 NaOMe (15.4 mmol)的 MeOH (10 mL)溶液並將該反應混合物於室溫攪拌 18 小時。真空濃縮反應混合物。在冷的 MeOH 中研磨殘餘物，然後過濾。真空濃縮濾液。將該殘餘物置於 SCX 柱(10 g)上並用 MeOH (3x20 mL 洗滌。以 7 M 胺的 MeOH 溶液洗脫產物，即得 1-胺基哌啶-2-酮，為一種油。MS：137 (M+Na)。

步驟 2：向 2-苯基嘧啶-5-羧酸(100 mg，0.52 mmol)、1-羥基苯并三唑(77 mg，0.57 mmol)、1-[3-(二甲基胺基)丙基-3-乙基碳化醯亞胺(111 mg，0.57 mmol)以及 DIPEA (0.57 mmol)的 DCM 溶液(5 mL)加入 1-胺基哌啶-2-酮(64 mg，0.57 mmol)，並將該混合物於室溫攪拌 18 小時。加入 DCM (15 mL)並用 0.5 N HCl 水溶液(25 mL)和鹽水洗滌該混合物，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 50-100% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-(2-氧-哌啶-1-基)-醯胺(20 mg)，為一種固體。MS：297 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 1.96-

2.10 (m，4H)，2.60 (t，2H)，3.77 (t，2H)，7.51-7.56 (m，3H)，8.51 (d，2H)，9.02 (bs，1H)，9.16 (s，2H)。IC_{50} = 55 nM。

實例 57

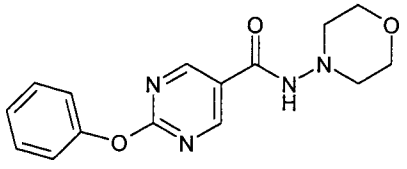
2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-環己基-N'-甲基醯肼



遵循與實例 52 類似的步驟，但用 N-甲基-N-環己基肼鹽酸鹽(72 mg，0.44 mmol)代替 N-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-肼，並使用 0.88 mmol of DIPEA，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-環己基-N'-甲基醯肼為一種固體(40 mg)。MS：311 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 0.9-1.35 (m，5H)，1.60-1.95 (m，6H)，3.25 (s，3H) 7.53-7.62 (m，3H)，8.09 (m，2H)，9.09 (s，2H)。IC_{50} = 146.5 nM。

實例 58

2-苯氧基嘧啶-5-羧酸 N'-嗎啉-4-基醯胺



步驟 1：於室溫向 2-甲基硫烷基嘧啶-5-羧酸甲酯(1 g，5.43 mmol)的 DCM 溶液(60 mL)分批加入 MCPBA (2.81 g，

16.29 mmol)。將形成的溶液於室溫攪拌過夜。加入 $Na_2S_2O_3$ (1.6 g)的水溶液(60 mL)。將該混合物於室溫攪拌 20 分鐘。分離有機層和水層，用 DCM 萃取(2x20 mL)水層。用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(3x20 mL)洗滌合併的有機層，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 2-甲磺醯基嘧啶-5-羧酸甲酯(1.05 g，90%)，為一種固體。MS：217 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 3.41 (s，3H)，4.06 (s，3H)，9.44 (s，2H)。

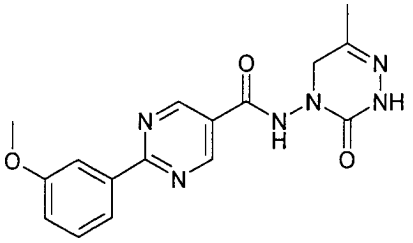
步驟 2：向 2-甲磺醯基嘧啶-5-羧酸甲酯(0.8 g，3.7 mmol)的 NMP 溶液(3 mL)加入苯酚鈉三水合物(0.68 g，4 mmol)。將該混合物在 Biotage 微波爐內於 100°C 加熱 60 秒鐘。將反應物倒入水中並以過濾收集沉澱並乾燥，即得 2-苯氧基嘧啶-5-羧酸甲酯(0.56g，66%)，為一種固體。MS：231 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 4.75 (s，3H)，7.19-7.33 (m，3H)，7.46 (t，2H) 9.10 (s，2H)。

步驟 3：向 2-苯氧基嘧啶-5-羧酸甲酯(0.5 g，2.17 mmol)在 THF (10 mL)和水(5 mL)中的溶液加入 LiOH (105 mg，4.35 mmol)。將該反應物於 0°C 攪拌 1 小時。蒸發掉 THF 並用乙醚洗滌剩餘的水溶液，用 2 M HCl 水溶液酸化。過濾並乾燥形成的沉澱，即得 2-苯氧基嘧啶-5-羧酸(0.34g，73%)，為一種固體。MS：217 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 7.20-7.35 (m，3H)，7.47 (t，2H) 9.16 (s，2H)。

步驟 4：向 2-苯氧基嘧啶-5-羧酸(60 mg，0.28 mmol)的 DCM 溶液(5 mL)加入草醯氯(2M DCM 溶液，0.15 mL，0.29 mmol)和 1 滴 DMF。將反物應於室溫攪拌 1 小時並真空濃縮。將殘餘物溶於 DCM (3 mL)，並加入 DIPEA (53 μL，0.3 mmol)和 4-胺基嗎啉(30 μL，0.3 mmol)。將反應物於室溫攪拌 18 小時，然後加入水和 DCM。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 20-100% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-苯氧基嘧啶-5-羧酸 N'-嗎啉-4-基醯胺(20 mg)，為一種固體。MS：301 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.85-3.05 (m，4H)，3.75-3.95 (m，4H)，7.18-7.35 (m，3H)，7.45 (t，2H)，8.95 (s，2H)。IC_{50} = 227 nM。

實例 59

2-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺



步驟 1：將 2-甲基硫烷基嘧啶-5-羧酸甲酯(323 mg，1.75 mmol)、噻吩-2-羧酸銅(I) (501 mg，2.63 mmol)、四(三苯基膦) 鈀(0) (202 mg，0.175 mmol)以及 3-甲氧基苯基硼酸(400

mg，2.63 mmol)加入玻璃試管，抽出空氣後再充 N_2，加入無水 THF (6 mL)，並在加蓋後於 85°C 加熱過夜。將反應物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋並加入氫氧化銨。分離出有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以快速矽膠層析法純化殘餘物，即得 2-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯(152 mg)，為一種粉末. MS，245 (M+H)；^{1}H NMR ($CDCl_3$)：δ 4.00 (s，3H)，4.82 (d，2H)，7.55 (m，2H)，8.46 (m，1H)，8.53 (s，1H)，9.33 (s，2H)。

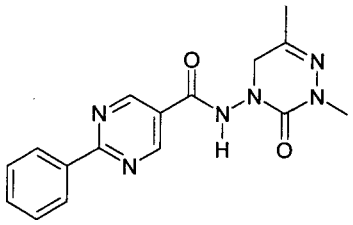
步驟 2：將 2-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯(145 mg，0.59 mmol)、氫氧化鋰單水合物(49.5 mg，1.18 mmol)、MeOH (1.5 mL)、(1.5 mL)以及 THF (1.5 ml)的混合物於室溫攪拌 3.5 小時。濃縮反應混合物，並加入水(1 mL)和 1 N HCl 水溶液(1.2 mL)。過濾並乾燥析出的產物，即得 2-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸(140 mg)。MS：231 (M+H)；^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 4.62 (s，3H)，7.54 (m，2H)，8.14 (s，1H)，8.34 (m，1H)，8.46 (s，1H)，9.30 (s，2H)。

步驟 3：將 2-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸(135 mg，0.58 mmol)、4-胺基-6-甲基-4,5-二氫-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮(76 mg，0.58 mmol)，DMTMM (171 mg，0.6 mmol)和 DMF (3 mL)的混合物於室溫攪拌 2 天。加水(3 ml)，並過濾析出的產物，用水和乾燥洗滌，即得 2-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺(127

mg)。MS：341 (M+H)；^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 1.91 (s，3H)，4.23 (s，3H)，4.62 (s，2H)，7.53 (m，2H)，8.34 (m，1H)，8.46 (s，1H)，9.27 (s，2H)，9.97 (s，1H)，11.08 (s，1H)。IC_{50} = 174.5 nM。

實例 60

2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,6-二甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-醯胺



步驟 1：向 5-甲基-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(5.509 g，55.0 mmol)的 MeOH 溶液(40 mL)加入 25wt % NaOMe 的甲醇溶液(12.7 mL，58.8 mmol)。將該混合物於室溫攪拌 15 分鐘，然後真空濃縮。將殘餘物加入四丁基溴化銨(0.358 g，1.08 mmol)和氯丙酮(4.6 ml，54.9 mmol)的 $CHCl_3$ 溶液(33 mL)，並將該混合物在 N_2 氣氛中回流加熱 5 小時。將該混合物冷卻至室溫並攪拌過夜。過濾形成的漿料，以及真空濃縮濾液。將殘餘物在矽膠墊上純化，以 2:1:1 / 庚烷:EtOAc:DCM 洗脫，即得 5-甲基-3-(2-氧-丙基)-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(7.32 g，86%)，為一種結晶狀固體。MS：157 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 4.46 (s，2H)，2.27 (s，3H)，2.21 (s，3H)。

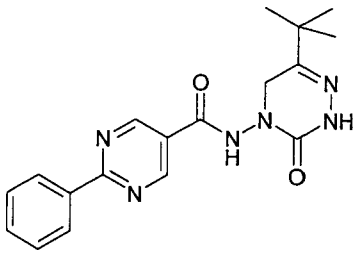
步驟 2：向 5-甲基-3-(2-氧-丙基)-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(1.518 g，9.72 mmol)在 2-丙醇(8.8 mL)和水(0.22 mL)中的溶液加入甲基肼(0.79 mL，14.6 mmol)。將反應混合物在 N_2 氣氛中回流加熱 4 小時，然後加入草酸(0.273 g，2.92 mmol)的 2-丙醇(4 mL)溶液。以過濾除去形成的沉澱。真空濃縮濾液並將殘餘物溶於 2-丙醇(25 mL)。冷卻該溶液並加入 Et_2O。以過濾收集沉澱並乾燥，即得 N-(2,6-二甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-乙醯胺(0.96 g，54%)，為一種結晶狀固體。MS：185 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 8.28 (s，1H)，4.18 (s，2H)，3.28 (s，3H)，2.02 (s，3H)，1.95 (s，2H)。

步驟 3：向 N-(2,6-二甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-乙醯胺(0.34 g，1.846 mmol)在 MeOH (3 mL)中形成的漿料加入濃縮 HCl (0.25 mL，2.9 mmol)。將該混合物回流加熱 3 小時。然後將該混合物冷卻至 0°C，用 1 M NaOH 水溶液(2.9 mL)調節至 pH ~ 12 並真空濃縮。在攪拌中將 CH_3CN 加入殘餘物並過濾該混合物。真空濃縮濾液。在攪拌中將 CH_3CN 加入殘餘物並過濾該混合物。真空濃縮濾液，即得 4-胺基-2,6-二甲基-4,5-二氫-2H-1,2,4-三嗪-3-酮(~100%))。MS：143 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 4.6-3.6 (br peak，2H)，4.02 (s，2H)，3.29 (s，3H)，1.95 (s，3H)。

步驟 4：在 N_2 氣氛中向 4-胺基-2,6-二甲基-4,5-二氫-2H-1,2,4-三嗪-3-酮(0.219g，1.58 mmol)和 2-苯基嘧啶-5-羧酸(0.317 g，1.58 mmol)在無水 DMF (10 mL)中的溶液加入 DMTMM (0.46 g，1.66 mmol)。將該混合物於室溫攪拌 22 小時，然後用 EtOAc (70 mL)稀釋，並依次用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(2x10 mL)和鹽水(10 mL)洗滌。將有機相乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以庚烷:EtOAc 梯度洗脫，即得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,6-二甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-醯胺為一種固體(0.28 g，55%)。MS：325 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 9.24 (s，2H)，8.45 (dd，J=7.7，2.0 Hz，2 H)，7.52-7.62 (m，3H)，4.25 (s，2H)，3.18 (s，3H)，1.95 (s，3H)。

實例 61

2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-第三丁基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-醯胺



步驟 1：向 5-甲基-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(1.01 g，10.09 mmol)的 MeOH 溶液(8 mL)加入 25 wt % NaOMe 的甲醇溶液(2.32 mL，10.8 mmol)。將該混合物於室溫攪拌 15 分鐘，

然後真空濃縮。將殘餘物加入四丁基溴化銨(0.07 g，0.22 mmol)和 1-氯頻那酮(1.35 mL，10.07 mmol)的 $CHCl_3$ 溶液(7 mL)，並在 N_2 氣氛中將該混合物回流加熱 5 小時。將該混合物冷卻至室溫並於室溫攪拌過週末。過濾形成的漿料，以及真空濃縮濾液，即得 3-(3,3-二甲基-2-氧-丁基)-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(1.876 g，94%)，為一種油。MS：199 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 4.62 (s，2H)，2.26 (s，3H)，1.23 (s，9H)。

步驟 2：向 3-(3,3-二甲基-2-氧-丁基)-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(0.91 g，4.59 mmol)在 2-丙醇(4 mL)和水(0.1 mL)之混合物中的溶液加入肼單水合物(0.34 mL，6.89 mmol)。將反應混合物在氮氣氣氛中回流加熱 5 小時，然後將草酸(0.13 g，1.38 mmol)的 2-丙醇溶液(5 mL)加入該熱溶液。以過濾趁熱除去形成的沉澱。真空濃縮濾液並在矽膠墊上純化殘餘物，以庚烷:EtOAc 梯度洗脫，即得 N-(6-第三丁基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-乙醯胺(0.546 g，56%)，為一種固體。MS：213 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 8.29 (s，1H)，7.64 (s，1H)，4.22 (s，2H)，2.04 (s，3H)，1.15 (s，9H)。

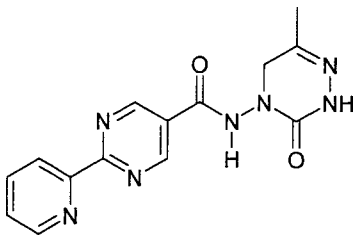
步驟 3：向 N-(6-第三丁基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-乙醯胺(0.51 g，2.40 mmol)在 MeOH (5 mL)中形成的漿料加入濃縮 HCl (0.33 mL，3.84 mmol)。將該混合物回流加

熱 3 小時。然後將該混合物冷卻至 0°C，用 1 M NaOH 水溶液(2.9 mL)鹼化至 pH ~ 12，並真空濃縮。在攪拌中將 EtOH 加入殘餘物並過濾該混合物。真空濃縮濾液。在攪拌中將 CH_3CN 加入殘餘物並過濾該混合物。真空濃縮濾液，即得 4-胺基-6-第三丁基-4,5-二氫-2H-1,2,4-三嗪-3-酮(0.354 g，84%)，為一種固體。MS：171 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 7.49 (br s，1H)，4.22 (br s，2H)，4.06 (s，2H)，1.15 (s，9H)。

步驟 4：遵循與實例 60 之步驟 4 類似的步驟，但用 4-胺基-6-第三丁基-4,5-二氫-2H-1,2,4-三嗪-3-酮代替 4-胺基-2,6-二甲基-4,5-二氫-2H-1,2,4-三嗪-3-酮，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-第三丁基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-醯胺(74%)，為一種固體。MS：353 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 11.09 (s，1H)，10.03 (s，1H)，9.27 (s，2H)，8.45 (dd，J=7.7，2.0 Hz，2 H)，7.52-7.60 (m，3H)，4.29 (s，2H)，1.13 (s，9H)。

實例 62

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-醯胺



步驟 1：向 5-甲基-3-(2-氧-丙基)-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(2.052 g，13.14 mmol)在 2-丙醇(12 mL)和水(0.3 mL)之混合物中的溶液加入肼單水合物(0.96 mL，19.8 mmol)。將該混合物於室溫在 N_2 氣氛中攪拌 15 小時，然後回流加熱 7 小時。將草酸(0.363 g，4.032 mmol)的 2-丙醇(6 mL)溶液加入熱的反應溶液。用一粗孔燒結玻璃漏斗過濾掉形成的沉澱，並真空濃縮濾液至總體積為約 10 mL。將濃縮的溶液冷卻至-12°C，以過濾收集生成的結晶並乾燥，即得 N-(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-乙醯胺(1.562 g，70%)。MS：171 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 8.10 (br s，1H)，7.57 (br s，1H)，4.20 (s，2H)，2.04 (s，3H)，1.95 (s，3H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 9.98 (s，1)，9.74 (s，1)，4.04 (s，2)，1.84 (s，6)。

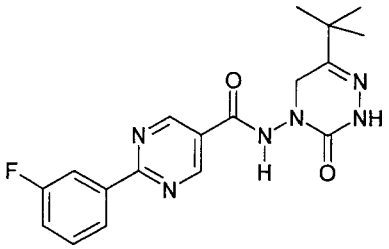
步驟 2：遵循與實例 35 之步驟 4 類似的步驟，但用 N-(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-乙醯胺代替 N-[6-(4-氟苯基)-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基]-乙醯胺，即製得 4-胺基-6-甲基-4,5-二氫-2H-1,2,4-三嗪-3-酮(92%)，為一種固體。MS：129 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3CN) δ 8.25 (br s，1H)，4.26 (br s，2H)，3.96 (s，2H)，1.85 (s，3H)。

步驟 3：在 N_2 氣氛中向乾燥燒瓶中 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(0.152 g，0.75 mmol)在無水 DCM (3 mL)和 DMF (0.9 μL)中的溶液加入草醯氯(74 μL，0.86 mmol)。將反應混合物於

室溫攪拌 1 小時。蒸發溶劑並加入甲苯，蒸發 3 次。將殘餘物溶於無水 DCM (3 mL)，加入 4-胺基-6-甲基-4,5-二氫-2H-1,2,4-三嗪-3-酮(0.77 g，0.6 mmol)的 DCM 溶液(5 mL)，再加入 DIPEA (0.14 mL，0.79 mmol)。將該混合物於室溫攪拌過夜，然後真空濃縮。用水稀釋殘餘物並用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液調節 pH 值至~ 8.5。過濾形成的沉澱，即得 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)醯胺(0.043 g，23%)。MS：312 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 11.11 (s，1H)，9.95 (s，1H)，9.31 (s，2H)，8.78 (d，1H)，8.45 (d，1H)，8.01 (tr，1H)，7.58 (dd，1H)，4.22 (2，2H)，1.91 (s，3H)。

實例 63

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-四丁基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-醯胺

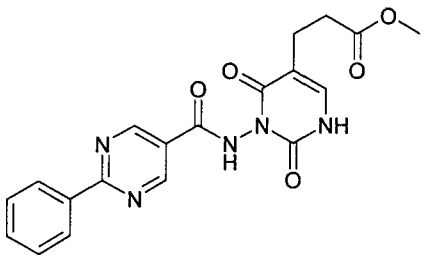


遵循與實例 62 之步驟 3 類似的步驟，但用 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-碳醯氯代替 2-吡啶-2-基嘧啶-5-碳醯氯，用 4-胺基-6-第三丁基-4,5-二氫-2H-1,2,4-三嗪-3-酮代替 4-胺基-6-甲基-4,5-二氫-2H-1,2,4-三嗪-3-酮，用 Et_3N 代替 DIPEA，即製得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-第三丁基-3-氧-2,5-二氫-

3H-1,2,4-三嗪-4-基)-醯胺(0.067 g，61%)。MS：371 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD) δ 9.26 (s，2H)，8.35 (d，J=8.1 Hz，1H)，8.21 (d，J=10.3 Hz)，7.55 (q，J=10.3 Hz，1 H)，7.30 (tr，J=8.2 Hz，1H)，4.37 (s，2H)，1.19 (s，9H)。

實例 64

3-{2,4-二氧-3-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基}-丙酸甲酯

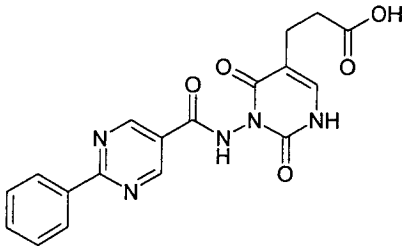


將 2-苯基嘧啶-5-羧酸(1.17 mmol)、1-羥基苯并三唑(1.99 mmol)以及 PS-DCC (1.21 mmol/g，2.34 mmol)在 DMF (8 mL)中的混合物於室溫振搖 60 分鐘。加入 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯(1.17 mmol)，並將該混合物於室溫振搖 2-4 天。加入聚合物載三胺(PS-三胺) (4.08 mmol/g，3.51 mmol)，並於室溫將該混合物不斷地振搖 18 小時。過濾該固體並用 MeOH 洗滌。濃縮濾液。以矽膠層析法純化殘餘物，以 10-60% EtOAc 的己烷溶液洗脫，即得 3-{2,4-二氧-3-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基丙酸甲酯(115 mg，25%)，為一種固體。MS：397 (M+H) 397；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.57-2.76

(m，2H)，2.80-3.00 (m，2H)，3.64 (s，3H)，5.30 (br. N-H)，7.37-7.55 (m，3H)，8.35 (d，2H)，9.26 (s，2H)。

實例 65

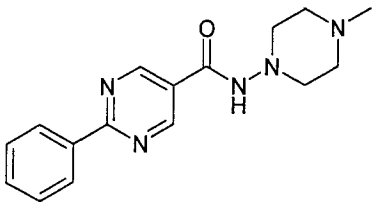
3-{2,4-二氧-3-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基}-丙酸



用 LiOH (0.88 mol)在 MeOH/水/THF (1:1:1)中的溶液水解 3-{2,4-二氧-3-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基}-丙酸甲酯(0.22 mol)，於室溫反應過夜。真空蒸發 MeOH 和 THF。用 5% HCl 水溶液酸化殘餘物。收集形成的沉澱並乾燥，即得 3-{2,4-二氧-3-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基}-丙酸(40 mg，48%)。MS：383 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.68-2.77 (m，2H)，2.98-2.90 (m，2H)，5.49 (s. N-H)，7.48-7.60 (m，3H)，8.41-8.56 (m，2H)，9.32 (s，2H)。

實例 66

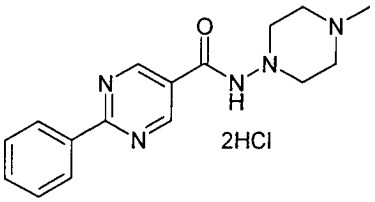
2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-甲基哌嗪-1-基)-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 4-甲基哌嗪-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-甲基哌嗪-1-基)-醯胺。

實例 67

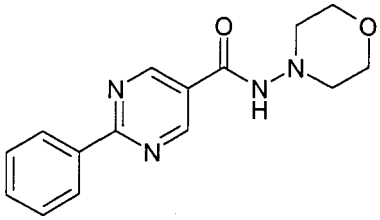
2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-甲基哌嗪-1-基)-醯胺二鹽酸鹽



將 2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-甲基哌嗪-1-基)-醯胺溶於 HCl 的甲醇溶液並蒸發甲醇至乾，即得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-甲基哌嗪-1-基)-醯胺二鹽酸鹽為一種固體。MS：298 (M+H)。

實例 68

2-苯基嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺

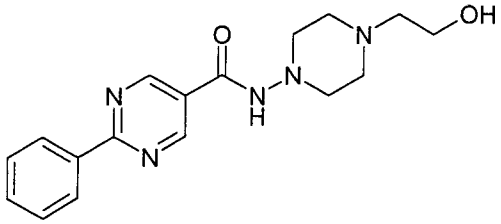


遵循與實例 64 類似的步驟，但用 4-胺基嗎啉代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基

嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺(71%)，為一種固體。MS：285 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.90-3.00 (m，2H)，3.80-3.85 (m，2H)，7.44-7.58 (m，3H)，8.45-8.53 (m，2H)，9.18 (s，2H)。

實例 69

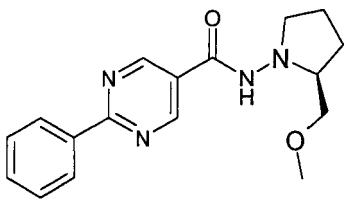
2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-羥乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 2-(4-胺基哌嗪-1-基)-乙醇代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-羥乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺(25%)，為一種固體。MS：328 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.65 (t，2H)，2.80 (br，2H)，3.04 (br，2H)，3.73 (t，2H)，7.24-7.34 (m，H)，7.47-7.57 (m，3H)，7.62-7.73 (m，H)，8.43-8.52 (m，2H)，9.18 (s，2H)。

實例 70

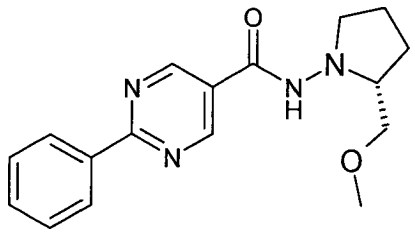
2-苯基嘧啶-5-羧酸[((s)-2-甲氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用(S)-2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2 -苯基嘧啶-5-羧酸[((s)-2-甲氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-醯胺(63%)，為一種固體。MS：313 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 1.57-2.15 (m，4H)，2.70-3.70 (m，8H)，6.93 (br，0.4N-H)，7.81 (br，0.6N-H)，7.50 (m，3H)，8.48 (m，2H)，9.10-9.38 (d，2H)。

實例 71

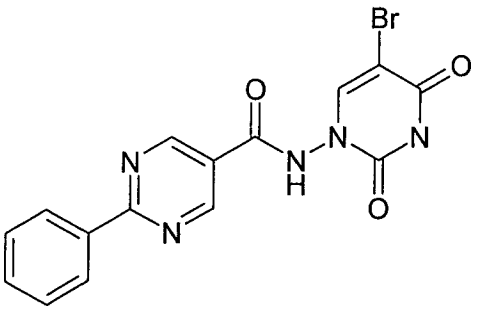
2-苯基嘧啶-5-羧酸((R)-2-甲氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用(R)-2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸[((R)-2-甲氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-醯胺(66%)，為一種固體。MS：313 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 1.57-2.15 (m，4H)，2.71-3.63 (m，8H)，6.93 (br，0.4N-H)，7.71 (br，0.6N-H)，7.50 (m，3H)，8.50 (m，2H)，9.10-9.38 (d，2H)。

實例 72

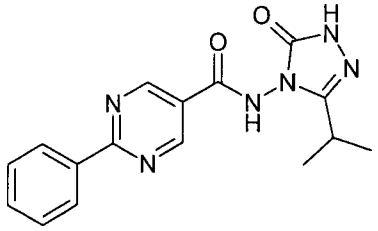
2-苯基嘧啶-5-羧酸(5-溴-2,4-二氧-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 5-溴-2，4-二氧-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(5-溴-2,4-二氧-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-醯胺(34%)，為一種固體。MS：389 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 7.49-7.62 (m，3H)，7.98 (br，3H)，8.23 (s，H)，8.54 (d，2H)，9.29 (s，2H)。IC_{50} = 107.5 nM。

實例 73

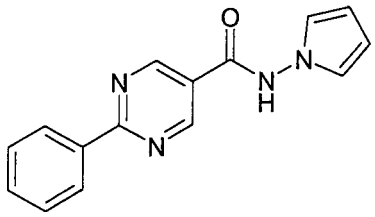
2-苯基嘧啶-5-羧酸(3-異丙基-5-氧-1,5-二氫-[1,2,4]三唑-4-基)-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 3-異丙基-5-氧-1,5-二氫(1,2,4)-三唑-4-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(3-異丙基-5-氧-1,5-二氫-[1,2,4]三唑-4-基)-醯胺(25%)，為一種固體。MS：325 (M+H)。

實例 74

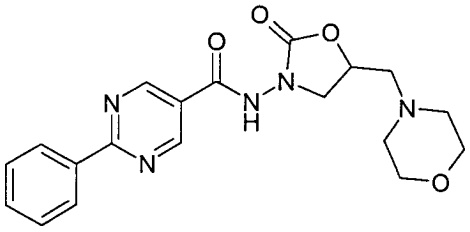
2-苯基嘧啶-5-羧酸吡咯-1-基醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用吡咯-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸吡咯-1-基醯胺(62%)，為一種固體。MS：265 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 6.25 (d，2H)，6.76 (d，2H)，7.48-7.63 (m，3H)，8.52 (d，2H)，8.95-9.60 (br，2H)。

實例 75

2-苯基嘧啶-5-羧酸(5-嗎啉-4-基甲基-2-氧噁唑烷-3-基)-醯胺

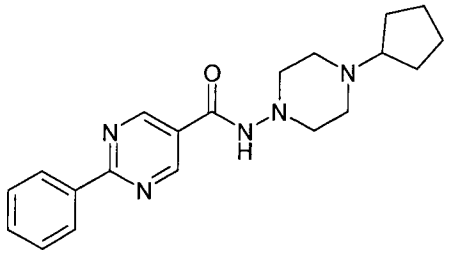


遵循與實例 64 類似的步驟，但用 5-嗎啉-4-基甲基-2-氧噁唑烷-3-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(5-嗎啉-4-基甲基-2-氧噁唑烷-3-基)-醯胺(51%)，為一種固體。MS：384 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.50-2.95 (m，6H)，3.64-

3.85 (m，5H)，3.98 (t，H)，4.88 (m，H)，7.48-7.60 (m，3H)，8.49 (d，2H)，9.16 (s，2H)，9.37 (br. N-H)。IC_{50} = 20 nM。

實例 76

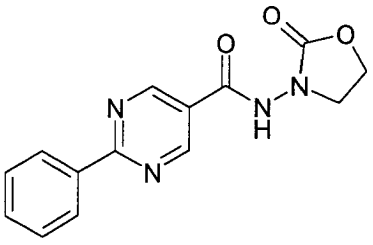
2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-環戊基哌嗪-1-基]-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 4-環戊基哌嗪-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-環戊基哌嗪-1-基)-醯胺(67%)，為一種固體。MS：352 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 1.25-2.00 (m，8H)，2.00-3.35 (m，9H)，6.70-7.40 (m，N-H)，7.40-7.60 (m，3H)，8.50 (s，2H)，8.86-9.38 (m，2H)。

實例 77

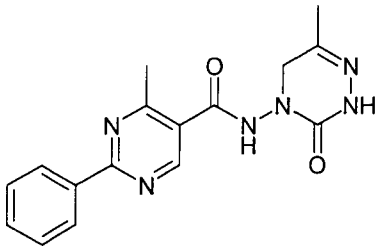
2-苯基嘧啶-5-羧酸(2-氧噁唑烷-3-基)-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 2-氧噁唑烷-3-基胺鹽酸鹽代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(2-氧噁唑烷-3-基)-醯胺(18%)，為一種固體。MS：285 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 3.94 (t，2H)，4.55 (t，2H)，7.46-7.62 (m，3H)，8.53 (d，2H)，9.30 (d，2H)。IC_{50} = 49 nM。

實例 78

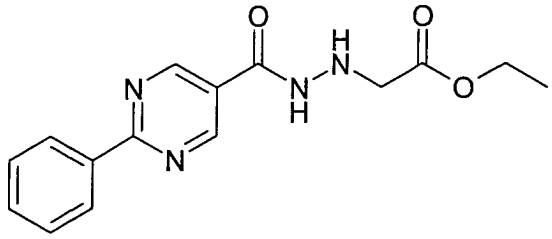
4-甲基-2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基]-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 4-甲基-2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基]-醯胺(87%)，為一種固體。MS：325 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 1.95 (s，3H)，3.72 (s，3H)，4.30 (s，2H)，7.34-7.58 (m，4H)，7.72 (br，H)，8.92 (br，H)，8.43 (d，2H)，8.87 (s，H)，9.46 (br，H)。

實例 79

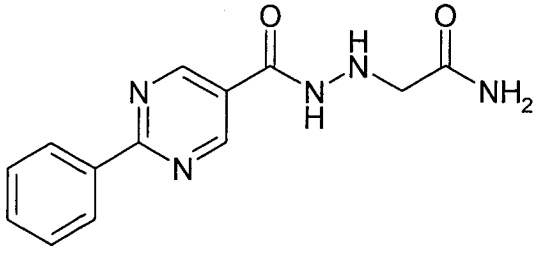
[N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-肼基]-乙酸乙酯



於室溫將 Et_3N (13.15 mmol)加入攪拌中的 2-苯基嘧啶-5-羧醯氯(5.26 mmol)和肼-乙酸乙酯鹽酸鹽(5 mmol)的 DCM (30 mL)溶液，並將該混合物於室溫攪拌 5 小時。將混合物用水終止反應並用 EtOAc 萃取(60 mL)。將有機層用水(20 mL)和鹽水(15 mL)洗滌，乾燥，過濾並真空濃縮。將殘餘物以矽膠層析法純化，以 5-50% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得[N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-肼基]-乙酸乙酯(256 mg，16%)，為一種固體。MS：301 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 1.35 (s，3H)，4.20-4.40 (m，4H)，4.56 (s，2H)，7.54 (m，3H)，8.53 (m，2H)，9.24 (s，2H)。

實例 80

2-[N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-肼基]-乙醯胺

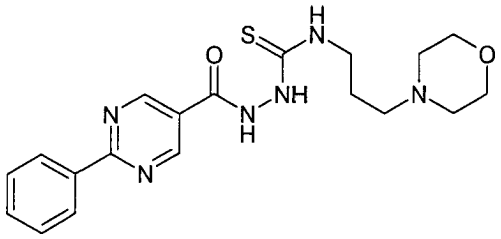


將[N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-肼基]-乙酸乙酯(0.37 mmol)與 25% 胺溶液(25 mL)的混合物於室溫攪拌過夜。以過濾收集固體並乾燥，即得 2-[N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-肼基]-乙醯

胺(46%)。MS：272 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 4.45 (s，2H)，7.45-7.56 (m，3H)，8.40-8.50 (m，2H)，9.18 (s，2H)。

實例 81

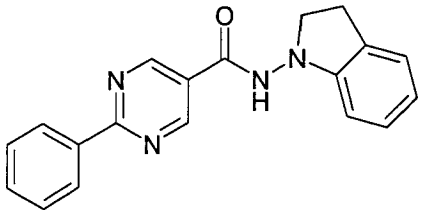
4-[3-(4-嗎啉代)丙基]-1-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-3-硫代胺基脲



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 4-[3-(4-嗎啉代)-丙基]-3-硫代胺基脲代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 4-[3-(4-嗎啉代)丙基]-1-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-3-硫代胺基脲(32%)，為一種固體。MS：401 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 1.67-1.97 (m，2H)，2.27-2.84 (m，6H)，3.40-3.86 (m，6H)，7.34-7.59 (m，3H)，8.33-8.57 (m，2H)，9.24 (s，2H)。

實例 82

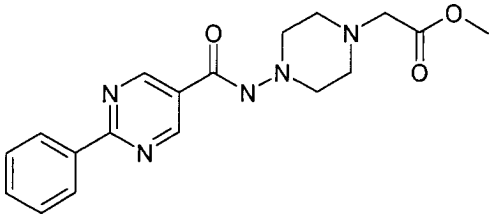
2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺



將草醯氯的 DCM 溶液(2 M，1.5 mL)加入 2-苯基嘧啶-5-羧酸(200 mg，2 mmol)的 DCM (20 mL)溶液並於室溫攪拌 2 小時。真空濃縮反應溶液。將殘餘物溶於 DCM (20 mL)。加入 N-胺基吲哚啉(268 mg，2 mmol)和三乙基胺(404 mg，4 mmol)並於室溫攪拌過夜。真空濃縮該混合物並以矽膠管柱層析法純化殘餘物，以 0-40% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺(195 mg，31%)，為一種固體。MS：317 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 3.07 (t，2H)，3.77 (t，2H)，6.76 (m，H)，6.82-6.95 (m，H) 7.09-7.24 (m，2H)，7.54-7.63 (m，3H)，8.52 (d，2H)，9.28 (s，2H)和 2-苯基嘧啶-5-羧酸(吲哚-1-基)-醯胺(10 mg，2%)。MS：315 (M+H)。IC_{50} = 2 nM。

實例 83

{4-[2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-哌嗪-1-基}-乙酸甲酯



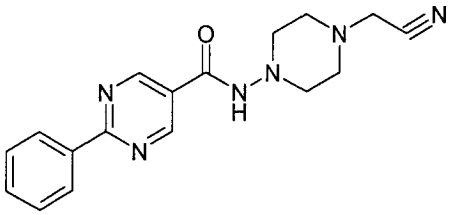
步驟 1：遵循與實例 64 類似的步驟，但用哌嗪-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸哌嗪-1-基醯胺.

步驟 2：將苯基嘧啶-5-羧酸哌嗪-1-基醯胺溶於 HCl 的甲醇溶液並蒸發甲醇至乾，即得 2-苯基嘧啶-5-羧酸哌嗪-1-基)-醯胺二鹽酸鹽，為一種固體。

步驟 3：將 2-苯基嘧啶-5-羧酸哌嗪-1-基醯胺二鹽酸鹽(0.5 mmol)、溴乙酸甲酯(0.5 mmol)和 Na_2CO_3 (2.5 mmol)在濕 THF (20 mL)中形成的懸浮液於室溫攪拌 20 小時。真空濃縮該混合物。以矽膠層析法純化殘餘物，以 1-5%甲醇的 DCM 溶液洗脫，即得{4-[2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-哌嗪-1-基}-乙酸甲酯(135 mg，76%)，為一種固體。MS：356 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.60-3.18 (m，8H)，3.18-3.35 (d，2H)，3.74 (s，3H)，6.67 (br，0.5 N-H) 7.03 (br，0.5 N-H)，7.46-7.60 (m，3H)，8.50 (d，2H)，9.21 (d，2H)。

實例 84

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-氰基甲基哌嗪-1-基)-醯胺

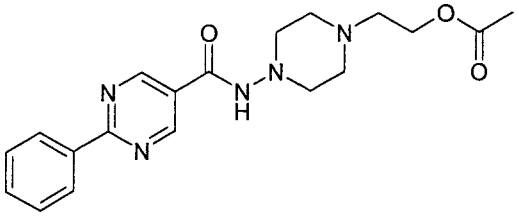


將 2-苯基嘧啶-5-羧酸哌嗪-1-基醯胺二鹽酸鹽(0.29 mmol)、溴乙腈(0.29 mmol)和 Na_2CO_3 (1.46 mmol)在濕的 THF (8 mL)中的溶液於室溫攪拌過夜。過濾反應混合物並真空濃縮濾液。以矽膠層析法純化殘餘物，以 1-2%甲醇的

DCM 溶液洗脫，即得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-氰基甲基哌嗪-1-基)-醯胺(38 mg，40%)，為一種固體。MS：323 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.60-3.30 (m，8H)，3.55 (s，2H)，6.63 (br，0.5 N-H)，7.14 (br，0.5 N-H)，7.52 (s，3H)，8.53 (d，2H)，9.06-9.38 (m，2H)。

實例 85

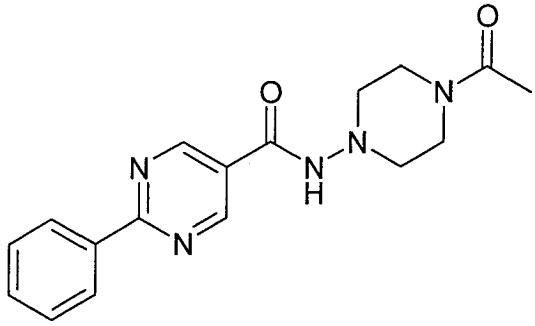
乙酸 2-{4-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-哌嗪-1-基}-乙酯



將 2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-羥乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺(0.21 mmol)、乙醯氯(1.06 mmol)的吡啶溶液(4 mL)於 80°C 攪拌過夜。過濾反應混合物並真空濃縮濾液。將殘餘物溶於 EtOAc (10 mL)，用水(10 mL)、10% Na_2CO_3 (10 mL)和鹽水(10mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-5%甲醇的 DCM 溶液洗脫，即得 2-{4-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-哌嗪-1-基)-乙酯(12 mg，15%)，為一種固體。MS：370 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.08 (s，3H)，2.42-3.20 (m，8H)，3.20-3.80 (m，3H)，4.10-4.52 (m，2H) 7.42-7.65 (m，3H)，8.52 (m，2H)，9.07-9.38 (d，2H)。

實例 86

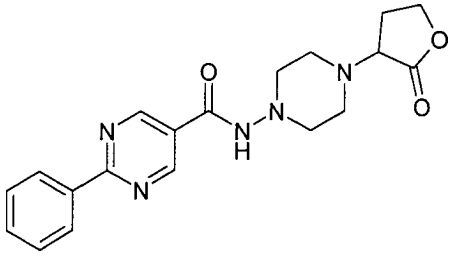
2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-乙醯基哌嗪-1-基)-醯胺



將 2-苯基嘧啶-5-羧酸哌嗪-1-基醯胺二鹽酸鹽(0.43 mmol)、乙醯氯(1.28 mmol)和 Et_3N (1.72 mmol)的 DMF 溶液(8 mL)於室溫攪拌過夜。真空濃縮該混合物。將殘餘物溶於 EtOAc (15 mL)，用水和鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。在乙醚中研磨殘餘物，即得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-乙醯基哌嗪-1-基)-醯胺(98 mg，71%)，為一種固體。MS：326 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.12 (s，3H)，2.92-3.10 (m，4H)，3.40-4.10 (m，4H)，7.43-7.60 (m，3H)，7.75 (br，N-H)，8.52 (m，2H)，9.11-9.38 (br，2H)。

實例 87

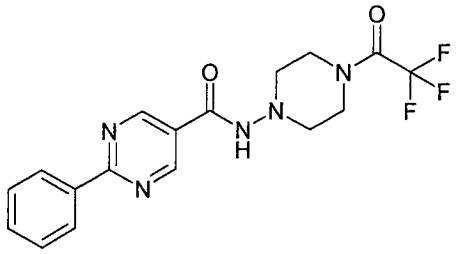
2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-氧-四氫呋喃-3-基)-哌嗪-1-基]-醯胺



將 2-苯基嘧啶-5-羧酸哌嗪-1-基醯胺二鹽酸鹽(0.45 mmol)和溴-二氫呋喃-2-酮(1.8 mmol)的 DMF 溶液(10 mL)於 0°C 在 N_2 氣氛中攪拌 15 分鐘，然後加入 NaH (60%，1.8 mmol)，將該混合物加熱至室溫並攪拌過夜。用水終止該混合物的反應，並用 EtOAc 萃取。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-2%甲醇的 DCM 溶液洗脫，即得 2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-氧-四氫呋喃-3-基)-哌嗪-1-基]-醯胺(120 mg，73%)，為一種固體。MS：368 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.34 (s，2H)，2.50-3.30 (m，8H)，3.42-3.70 (m，H)，4.17-4.50 (m，2H)，7.34-7.68 (m，3H)，8.50 (d，2H)，9.06-9.38 (d，2H)。IC_{50} = 26 nM。

實例 88

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2,2,2-三氟乙醯基)-哌嗪-1-基]-醯胺

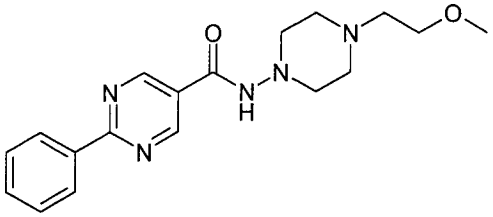


將 2-苯基嘧啶-5-羧酸哌嗪-1-基醯胺二鹽酸鹽(0.36 mmol)、三氟乙酐(1.08 mmol)和 Et_3N (1.44 mmol)的 DMF 溶液(8 mL)於室溫在 N_2 氣氛中攪拌過夜。真空濃縮反應混合物。將殘餘物溶於 EtOAc (15 mL)，用水(10 ml)和鹽水(15 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。在乙醚中

研磨殘餘物，即得 2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2,2,2-三氟乙醯基)-哌嗪-1-基]-醯胺(136 mg，~ 100%)，為一種固體。MS：380 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.95-3.40 (s，4H)，3.60-4.10 (m，4H)，7.41-7.68 (m，3H)，8.52 (d，2H)，9.03-9.40 (br，2H)。IC_{50} = 57 nM。

實例 89

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-甲氧基乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺



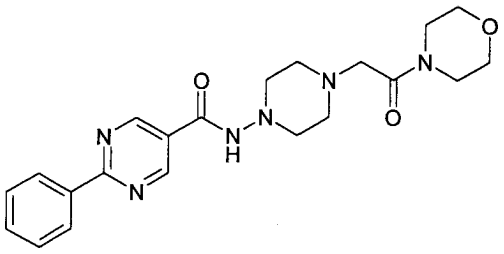
步驟 1：於室溫在 N_2 氣氛中向 2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-羥乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺(0.83 mmol)在 DCM (8 mL)中形成的懸浮液加入 Et_3N (2.67 mmol)的 DCM (1 mL)溶液、N,N-二甲基-4-胺基吡啶(0.2 mmol)的 DCM (1 mL)溶液以及重碳酸二第三丁酯(1.48 mmol)的 DCM (1 mL)溶液。將形成的混合物於室溫攪拌 3 小時，然後真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 6%乙醇的 EtOAc 溶液洗脫，即得[4-(2-甲氧基乙基)-哌嗪-1-基]-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基甲酸第三丁酯(70 mg，20%)，為一種固體。MS：428 (M+H)。

步驟 2：將[4-(2-甲氧基乙基)-哌嗪-1-基]-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基甲酸第三丁酯(0.21 mmol)、NaH (60%，0.66 mmol)以及碘甲烷(0.63 mmol)的 DMF 溶液(8 mL)在 N_2 氣氛中於

室溫攪拌過夜。用水終止反應混合物的反應，並用 EtOAc 萃取。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-2%甲醇的 DCM 溶液洗脫，即得 2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-甲氧基乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺(32 mg，44%)，為一種固體。MS：342 (M+H)。

實例 90

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-嗎啉-4-基-2-氧-乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺

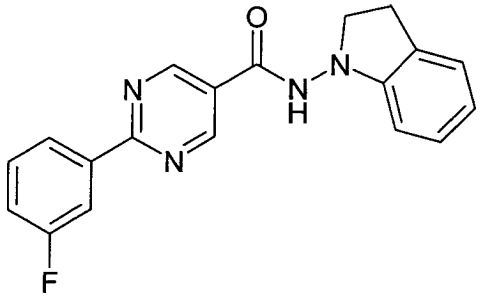


將 2-苯基嘧啶-5-羧酸哌嗪-1-基醯胺二鹽酸鹽(0.43 mmol)和 NaH (60%，2.15 mmol)的 DMF 溶液(10 mL)在 N_2 氣氛中於室溫攪拌 20 分鐘。加入 2-氯-1-嗎啉-4-基乙酮(0.65 mmol))，並將反應混合物於室溫攪拌過夜。用水終止反應混合物的反應，並用 EtOAc 萃取。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-4%甲醇的 DCM 溶液洗脫，即得 2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-嗎啉-4-基-2-氧-乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺(24 mg，14%)，為一種固體。MS：411 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.85-3.10 (m，2H)，3.60-4.00 (m，12H)，4.46

(d，2H)，4.84 (s，2H)，7.44-7.62 (m，3H)，8.34-8.58 (m，2H)，9.20-9.38 (d，2H)。IC_{50} = 831.5 nM。

實例 91

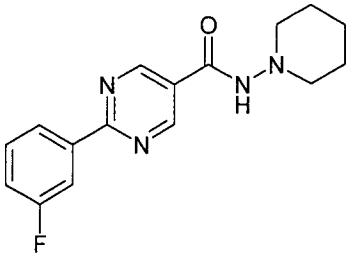
2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸代替 2-苯基-4-基嘧啶-5-羧酸，並用 2,3-二氫吲哚-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺 (83%)，為一種固體。MS：335 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 3.00 (s，2H)，3.70 (s，2H)，6.53-7.34 (m，5H)，7.45 (s，H)，8.00-8.38 (m，2H)，9.20 (s，2H)。IC_{50} = 3 nM。

實例 92

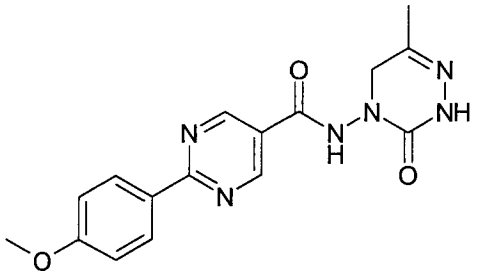
2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸哌啶-1-基醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸代替 2-苯基-4-基嘧啶-5-羧酸，並用哌啶-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸哌啶-1-基醯胺(71%)，為一種固體。MS：301 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 1.20-2.00 (m，6H)，2.20-3.60 (m，4H)，6.97-7.30 (m，H)，7.34-7.56 (m，H)，8.06-8.38 (m，2H)，9.00-9.38 (d，2H)。IC_{50} = 19.5 nM。

實例 93

2-(4-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺



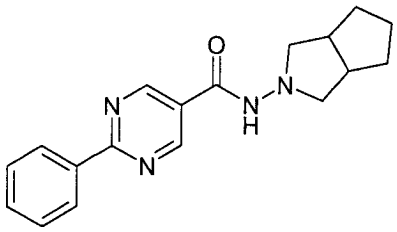
步驟 1：遵循與實例 59 之步驟 1 類似的步驟，但用 4-甲氧基苯基硼酸代替 3-甲氧基苯基硼酸，即製得 2-(4-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯。

步驟 2：遵循與實例 59 之步驟 2 類似的步驟，但用 2-(4-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯代替 2-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯，即製得 2-(4-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸。

步驟 3：遵循與實例 59 之步驟 3 類似的步驟，但用 2-(4-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸代替 2-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸，即製得 2-(4-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺。MS：341 (M+H)；^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 1.91 (s，3H)，3.86 (s，3H)，4.22 (s，2H)，7.12 (d，J = 8.5 Hz，1H)，7.95 (s， 1H)，8.42 (d，J = 8.6 Hz，1H)，9.21 (s，2H)，9.95 (s，1H)，11.02 (s，1H)。

實例 94

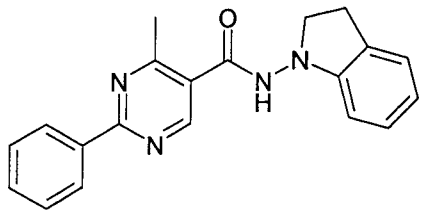
2-苯基嘧啶-5-羧酸(六氫化環戊[c]吡咯-2-基)-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用六氫化環戊[c]吡咯-2-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(六氫化環戊[c]吡咯-2-基)-醯胺(39%)，為一種固體。MS：309 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 1.20-1.90 (m，6H)，2.40-3.50 (m，6H)，6.94 (s，N-H)，7.52 (s，3H)，8.50 (s，2H)，9.08-9.38 (d，2H)。

實例 95

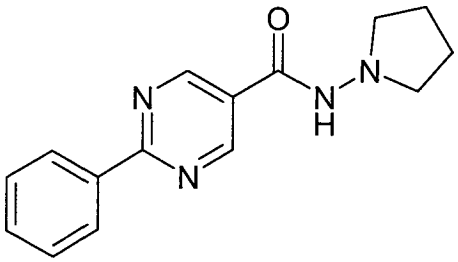
4-甲基-2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 4-甲基-2-苯基嘧啶-5-羧醯氯代替 2-苯基-4-基嘧啶-5-羧酸，並用 2,3-二氫吲哚-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得即製得 4-甲基-2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺(80%)，為一種固體。MS：331 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.69 (s，3H)，2.74-3.10 (m，2H)，3.64 (t，2H)，6.58-6.97 (m，2H)，7.03-7.30 (m，2H)，7.49 (s，3H)，7.96 (s，N-H)，8.44 (s，2H)，8.72 (d，2H)。IC_{50} = 5.5 nM。

實例 96

2-苯基嘧啶-5-羧酸吡咯烷-1-基醯胺

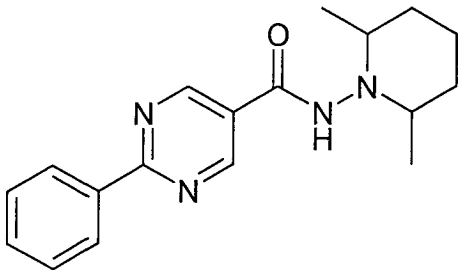


遵循與實例 64 類似的步驟，但用吡咯烷-1-基胺鹽酸鹽代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸吡咯烷-1-基醯胺(67%)，為一種固體。MS：269 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ

1.70-2.20 (m，4H)，2.70-3.46 (m，4H)，7.55 (s，3H)，8.42-8.67(m，2H)，9.14-9.49(t，2H)。

實例 97

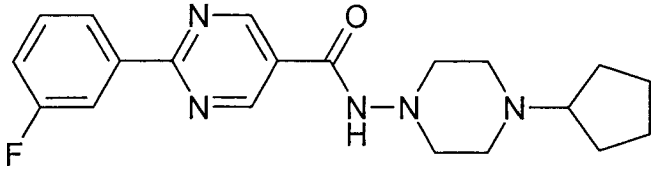
2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,6-二甲基哌啶-1-基)-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 2,6-二甲基哌啶-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,6-二甲基哌啶-1-基)-醯胺 (69%)，為一種固體。MS：311 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 0.95-1.24 (m，6H)，1.24-1.87 (m，6H)，1.88-3.60 (m，2H)，6.35 (br，N-H)，7.53 (s，3H)，8.52 (s，2H)，9.10-9.73 (m，2H)。

實例 98

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(4-環戊基哌嗪-1-基)-醯胺

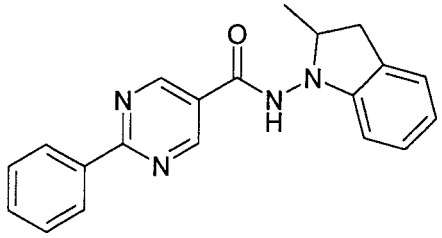


遵循與實例 64 類似的步驟，但用 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸代替 2-苯基-4-基嘧啶-5-羧酸，並用 4-環戊基哌嗪-1-基

胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(4-環戊基哌嗪-1-基醯胺(64%)，為一種固體。MS：370 (M+H)。

實例 99

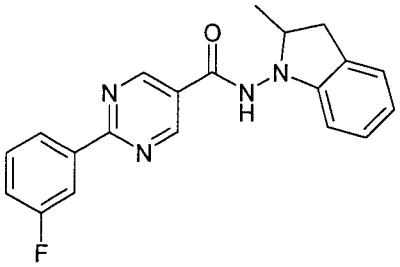
2-苯基嘧啶-5-羧酸(2-甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 2-甲基-2,3-二氫吲哚-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(2-甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺(32%)，為一種固體。MS：331 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 1.05 (m，3H)，2.50-2.79 (m，H)，3.03-3.24 (m，H)，3.40-3.58 (m，0.5H)，3.92 (br，0.5H)，6.67 (d，0.5N-H)，6.77-7.33 (m，4H)，7.51 (m，3H)，7.98 (s，0.5N-H)，8.52 (m，2H)，9.23 (d，2H)。IC_{50} = 4 nM。

實例 100

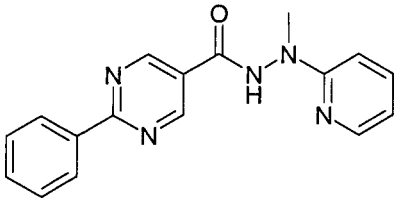
2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(2-甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸代替 2-苯基-4-基嘧啶-5-羧酸，並用 2-甲基-2,3-二氫吲哚-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(2-甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺(31%)，為一種固體。MS：349 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 1.00-1.48 (m，3H)，2.43-2.78 (m，2H)，3.32-4.06 (m，H)，6.50-6.93 (m，1.5H)，6.93-7.34 (m，4H)，7.34-7.54 (d，H)，8.05-8.32 (m，2H)，8.56 (s，0.5N-H)，9.17 (d，2H)。IC_{50} = 4 nM。

實例 101

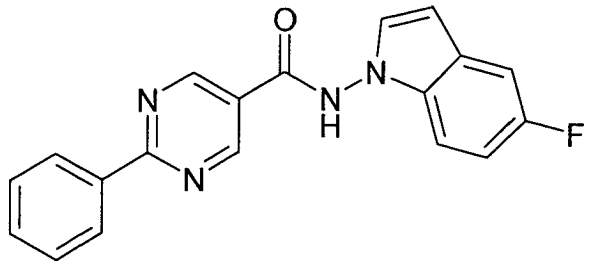
2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-甲基-N'-吡啶-2-基醯肼



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 N'-甲基-N'-吡啶-2-基肼代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-甲基-N'-吡啶-2-基醯肼(31%)，為一種固體。MS：306 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 3.48 (s，3H)，6.88 (m，2H)，7.40-7.70 (m，4H)，8.23 (s，H)，8.52 (m，2H)，9.13 (br，N-H)，9.28 (s，2H)。

實例 102

2-苯基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺



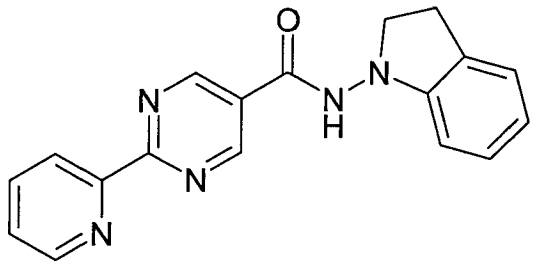
步驟 1：將 5-氟-1H-吲哚(16.9 mmol)和四丁醇鉀(33.8 mmol)的 DMF 溶液(76 mL)於室溫在 N_2 氣氛中攪拌 2 小時。於室溫滴加 0.15 M NH_2Cl 的乙醚溶液(169.2 mL)達 15 分鐘。將反應混合物於室溫攪拌 2 小時，然後用 10 % $Na_2S_2O_3$ 水溶液終止反應並用乙醚萃取。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 60-80% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 5-氟吲哚-1-基胺(751 mg，30%)，為一種固體。^1H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 4.80 (br，2N-H)，6.38 (d，H)，7.00 (m，H)，7.19-7.43 (m，3H)。

步驟 2：於室溫將二乙基異丙基胺(2.30 mmol)加入攪拌中的 2-苯基嘧啶-5-羧醯氯(1.15 mmol)和 5-氟吲哚-1-基胺(1.15 mmol)的 DCM 溶液(20 mL)。將反應混合物於室溫攪拌過夜並真空濃縮。將殘餘物溶於 EtOAc (30 mL)，然後用 5% HCl (10 mL)、水(10 mL)和鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 10-40% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺(185 mg，49%)，為一種固體。MS：333

(M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 6.56 (s，H) 7.02 (m，H)，7.10-7.38 (m，4H)，7.55 (s，3H)，8.53 (s，2H)，8.70-9.40 (br，2H)。IC_{50} = 3 nM。

實例 103

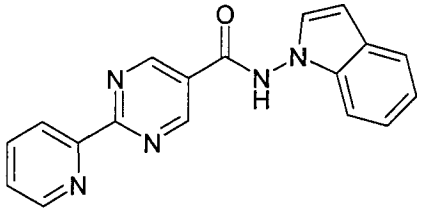
2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸代替 2-苯基-4-基嘧啶-5-羧酸，並用 2,3-二氫吲哚-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺 (98%)，為一種固體。MS：318 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.85-3.20 (m，2H)，3.77 (t，2H)，6.76 (d，0.5N-H)，6.82-7.49 (m，4H)，7.46 (d，H)，7.89 (d，H)，8.07 (br，0.5N-H)，8.57 (m，H)，8.84 (d，H)，9.30 (s，2H)。IC_{50} = 3 nM。

實例 104

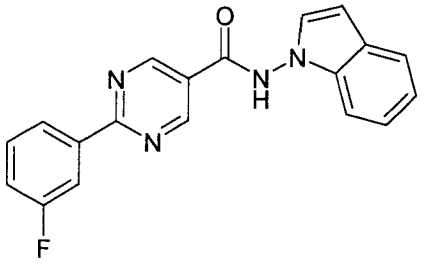
2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺



將 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺(0.28 mmol)和 MnO2 (1.42 mmol)在 DCM (8 mL)中形成的懸浮液於室溫攪拌 2 小時。過濾反應混合物並真空濃縮濾液。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-5%甲醇的 DCM 溶液洗脫，即得 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺(45 mg，50%)，為一種固體。MS：316 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 6.48 (s，H)，6.72-7.48 (m，5H)，7.56 (s，H)，7.88 (s，H)，8.52 (br，2H)，9.08 (br，2H)，11.56 (br，N-H)。IC_{50} = 4.5 nM。

實例 105

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺

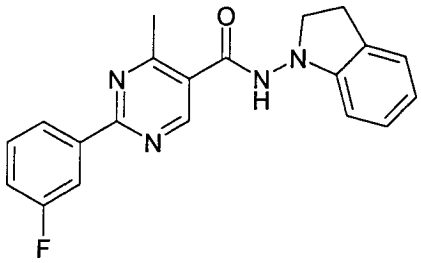


將 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺(0.39 mmol)和 MnO2 (1.95 mmol)在 DCM (10 mL)中形成的懸浮液於室溫攪拌 40 分鐘。過濾反應混合物並真空濃縮濾液。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-40% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺(70 mg，54%)，為一種固體。MS：333 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 6.60 (s，H)，7.10 (d，H)，7.14-7.46

(m，4H)，7.50 (br，H)，7.64 (d，H)，8.37 (d，2H)，8.60-9.40 (br，3H)。IC_{50} = 5 nM。

實例 106

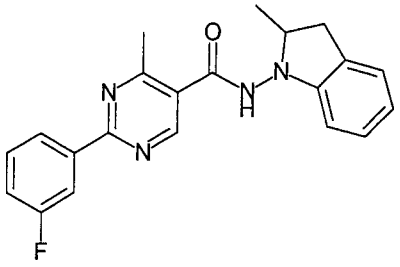
2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸代替 2-苯基-4-基嘧啶-5-羧酸，並用 2,3-二氫吲哚-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺(91%)，為一種固體。MS：349 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.77-3.08 (m，2H)，3.09-3.80 (m，2H)，6.75-7.00 (m，2H)，7.04-7.32 (m，3H)，7.44 (q，H)，8.06-8.31 (m，2H)，8.51 (d，2H)。IC_{50} = 23 nM。

實例 107

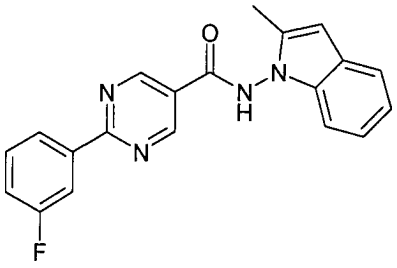
2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2-甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸代替 2-苯基-4-基嘧啶-5-羧酸，並用 2-甲基-2,3-二氫吲哚-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2-甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺(94%)，為一種固體。MS：363 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 1.00-1.50 (d，3H)， 2.30-2.80 (m，4H)，3.01 (m，H)，3.26-3.96 (m，H)，6.45-7.00 (m，2H)，7.00-7.30 (m，3H)，7.41 (q，H)，7.97-8.28 (m，2H)，8.68 (d，H)。

實例 108

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(2-甲基吲哚-1-基)-醯胺

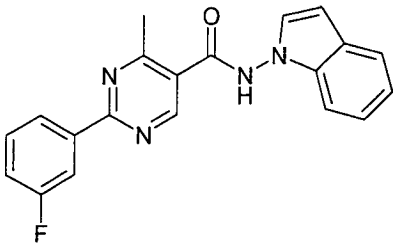


將 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(2-甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺(0.98 mmol)和 MnO2 (4.88 mmol)在 DCM (15 mL)中形成的懸浮液於室溫攪拌 2 小時。過濾反應混合物並真空濃縮濾液。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-40% EtOAc 的庚

烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(2-甲基-吲哚-1-基)-醯胺(230 mg，97%)，為一種固體。MS：347 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.08-2.40 (m，3H)，6.27 (s，H)，6.95-7.35 (m，4H)，7.36-7.65 (m，2H)，8.20-8.44 (m，2H)，8.49-9.20 (d，2H)。IC_{50} = 6 nM。

實例 109

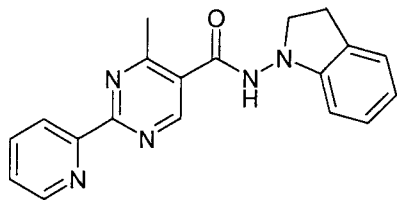
2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺



將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺(0.72 mmol)和 MnO2 (3.60 mmol)在 DCM (10 mL)中形成的懸浮液於室溫攪拌 40 分鐘。過濾反應混合物並真空濃縮濾液。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-40% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺(185 mg，75%)，為一種固體。MS：347 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.73 (s，3H)，6.53 (s，H)，7.03 (d，H)，7.08-7.36 (m，4H)，7.37-7.75 (m，2H)，8.04-8.40 (m，2H)，8.56 (br，H)，8.81 (br，H)。IC_{50} = 10 nM。

實例 110

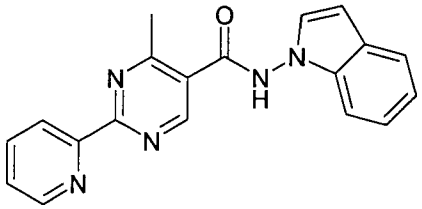
4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸代替 2-苯基-4-基嘧啶-5-羧酸，並用 2,3-二氫吲哚-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺(96%)，為一種固體。MS：332 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.78 (s，3H)，3.09 (t，2H)，3.77 (t，2H)，6.70-7.01 (m，2H)，7.09-7.23 (m，2H)，7.36-7.46 (m，H)，7.85 (t，H)，8.43-8.64 (m，2H)，8.80 (d，H)。IC_{50} = 3 nM。

實例 111

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺

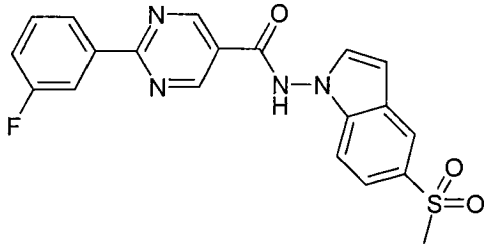


將 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺(1.00 mmol)和 MnO2 (5.00 mmol)在 DCM (10 mL)中形成的懸浮液於室溫攪拌 60 分鐘。過濾反應混合物並真空濃縮濾液。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-5%甲醇的 DCM 溶液洗脫，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺

(196 mg，60%)，為一種固體。MS：330 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.77 (s，3H)，6.58 (s，H)，7.15 (s，2H)，7.26 (m，3H)，7.84 (d，H)，8.44 (s，2H)，8.73 (s，H)，10.94 (br，N-H)。IC_{50} = 5 nM。

實例 112

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺



步驟 1：將 5-甲磺醯基吲哚啉(4.11 mmol)和 MnO_2 (20.55 mmol)的 DCM 溶液(20 mL)於室溫攪拌過夜。過濾反應混合物並真空濃縮濾液，即得 5-甲磺醯基-1H-吲哚(782 mg，100%)，為一種固體。MS：196 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 3.09 (s，3H)，6.71 (s，H)，7.39 (s，H)，7.53 (d，H)，7.74 (m，H)，8.30 (s，H)，8.66 (br，N-H)。

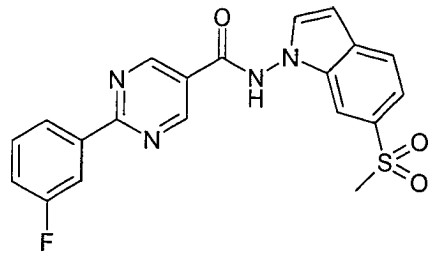
步驟 2：將 5-甲磺醯基-1H-吲哚(4.1 mmol)和第三丁醇鉀(8.2 mmol)的 DMF 溶液(20 mL)於室溫在 N_2 氣氛中攪拌 2 小時。於室溫滴加 0.15 M NH_2Cl 的乙醚溶液(41 mL)達 15 分鐘，並將反應混合物於室溫攪拌 2 小時。用 10 % $Na_2S_2O_3$ 水溶液終止反應混合物的反應，並用乙醚萃取(3x40 mL)。

用水(2x30 mL)和鹽水(20 mL)洗滌合併的有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 5-甲磺醯基吲哚-1-基胺(230 mg，32%)，為一種固體。MS：211 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 3.08 (s，3H)，4.94 (br，2N-H)，6.55 (d，H)，7.34 (m，H)，7.57 (d，H)，7.73 (m，H)，8.21 (m，H)。

步驟 3：將 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧醯氯(0.62 mmol)的 EtOAc 溶液(10 mL)於 0°C 加入攪拌中的 5-甲磺醯基吲哚-1-基胺(0.62 mmol)和 K_2CO_3 (3.08 mmol)在 EtOAc (10 mL)和 H_2O (10 mL)中溶液，將該反應混合物加熱至室溫並攪拌過夜。在真空中蒸發 EtOAc，並以過濾收集形成的固體。在 DCM 中研磨該固體，即得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺(85 mg，34%)，為一種固體。MS：411 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 3.13 (s，3H)，6.81 (m，H) 7.25-7.39 (m，H)，7.49-7.67 (m，3H)，7.72-7.84 (m，H)，8.21-8.32 (m，2H)，8.39 (d，H)，9.41 (s，2H)。

實例 113

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺



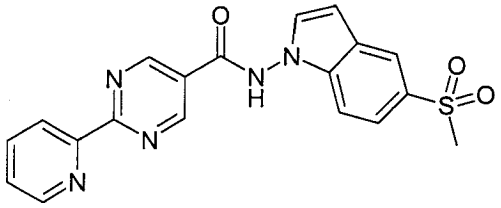
步驟 1：將 6-甲磺醯基-1H-吲哚(2.66 mmol)和第三丁醇鉀(5.32 mmol)的 DMF 溶液(15 mL)於室溫在 N_2 氣氛中攪拌 2 小時。於室溫滴加 0.15 M NH_2Cl 的乙醚溶液(26.6 mL)達 15 分鐘，並將反應混合物於室溫攪拌 2 小時。用 10 % $Na_2S_2O_3$ 水溶液終止反應混合物的反應，並用乙醚萃取(3x20 mL)。用鹽水洗滌(20 mL)合併的有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。在 EtOAc 中研磨殘餘物，即得 6-甲磺醯基吲哚-1-基胺(270 mg，51%)，為一種固體。MS：211 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 3.09 (s，3H)，6.49 (d，H)，7.41 (m，H)，7.61 (d，H)，7.71 (d，H)，8.12 (s，H)。

步驟 2：將 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧醯氯(0.65 mmol)的 EtOAc 溶液(15 mL)於 0°C 加入攪拌中的 5-甲磺醯基吲哚-1-基胺(0.65 mmol)和碳酸鉀(2.60 mmol)在 EtOAc (10 mL)和 H_2O (10 mL)中的溶液，將反應混合物加熱至室溫並攪拌過夜。在真空中蒸發 EtOAc，並以過濾收集形成的固體，以矽膠層析法純化，以 20-60% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺(85 mg，33%)，為一種固體。MS：411 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 3.08 (s，3H)，6.62 (d，H) 7.33-7.44

(m，2H)，7.46-7.59 (m，2H)，7.75 (s，H)，8.29 (d，2H)，8.39 (d，H)，9.42 (s，2H)，10.80 (br，H)。IC_{50} = 8 nM。

實例 114

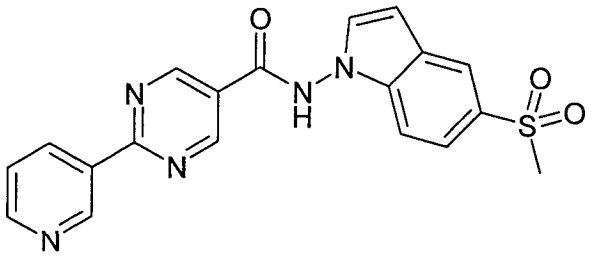
2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺



將二乙基異丙基胺(3.54 mmol)於室溫加入 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸 HCl (1.18 mmol)、5-甲磺醯基吲哚-1-基胺(1.18 mmol)和 TBTU (1.77 mmol)的無水 DMF 溶液(16 mL)。於 90°C 將反應混合物攪拌過夜，然後真空濃縮。將殘餘物溶於 EtOAc (50 mL)和水(50 mL)。分離出有機層，用水(2x20 mL)和鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。在 EtOAc 和 DCM 中研磨殘餘物，即得 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺(125 mg，27%)，為一種固體。MS：394 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 3.14 (s，3H)，6.82 (m，H) 7.50-7.72 (m，3H)，7.80 (m，H)，8.07 (m，H)，8.30 (m，2H)，8.70(d，H)，8.80 (s，H)，9.51 (s，2H)。

實例 115

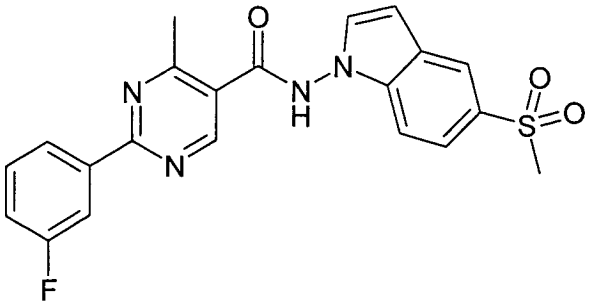
2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺



將二乙基異丙基胺(3.84 mmol)於室溫加入 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸鹽酸鹽(1.28 mmol)、5-甲磺醯基吲哚-1-基胺(1.28 mmol)和 TBTU (1.92 mmol)的無水 DMF 溶液(16 mL)。於 90°C 將反應混合物攪拌過夜，然後真空濃縮。將殘餘物溶於 EtOAc (60 mL)，並用水(2x30 mL)和鹽水(20 mL)洗滌，分離出有機層，用水(2x20 mL)和鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-5% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺(125 mg，25%)，為一種固體。MS：394 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 3.10 (s，3H)，6.61 (m，H) 6.98 (m，H)，7.34 (s，H)，7.51 (m，H)，7.91 (s，H)，8.83 (m，2H)，9.49 (s，H)，9.77 (s，H)，10.10 (s，N-H)。

實例 116

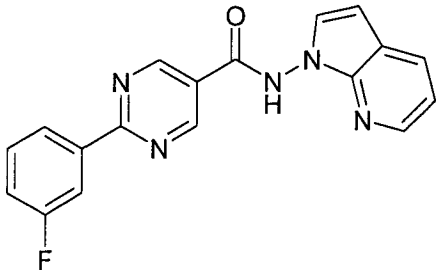
2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺



將 2.0 M NaHMDS（雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鈉）的 THF 溶液於室溫加入攪拌中的 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧醯氯(0.72 mmol)和 5-甲磺醯基吲哚-1-基胺(0.72 mmol)在無水吡啶(10 mL)中的溶液。於 90°C 將反應混合物攪拌過夜，然後真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 1.5% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺(50 mg，8%)，為一種固體。MS：425 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.86 (s，3H)，3.02 (s，3H)，6.55 (s，H) 6.92 (d，H)，7.17-7.38 (m，3H)，7.53 (m，H)，7.78 (s，H)，8.27 (d，H)，8.38 (d，H)，9.16 (s，H)。

實例 117

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺



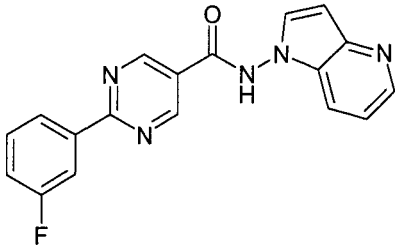
步驟 1：將吡咯并[2,3-b]吡啶(16.9 mmol)和第三丁醇鉀(33.8 mmol)的 DMF 溶液(76 mL)於室溫在 N_2 氣氛中攪拌 2 小時。於室溫滴加 0.15 M NH_2Cl 的乙醚溶液(169.2 mL)達 15 分鐘，並將反應混合物於室溫攪拌 2 小時。用 5 % $Na_2S_2O_3$ 水溶液(100 mL)終止反應混合物的反應，並用乙醚萃取 3 次。用鹽水洗滌(20 mL)合併的有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過

濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 60-80% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基胺(703 mg，31%)，為一種固體。MS：134 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 5.04 (br，2N-H)，6.35 (d，H)，7.09 (m，H)，7.35 (m，H)，7.91 (m，H)，8.34 (d，H)。

步驟 2：將 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧醯氯(1.13 mmol)的 EtOAc 溶液(20 mL)於室溫加入攪拌中的吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基胺(1.13 mmol)和 K_2CO_3 (1.13 mmol)在 EtOAc (10 mL)和 H_2O (20 mL)中的溶液，並將反應混合物於室溫攪拌過夜。在真空中蒸發 EtOAc，以過濾收集形成的固體，即得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺(305 mg，81%)，為一種固體。MS：334 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 6.57 (d，H) 7.13-7.55 (m，4H)，7.99 (m，H)，8.10-8.40 (m，3H)，9.27 (s，2H)，12.57 (br，N-H)。

實例 118

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基醯胺

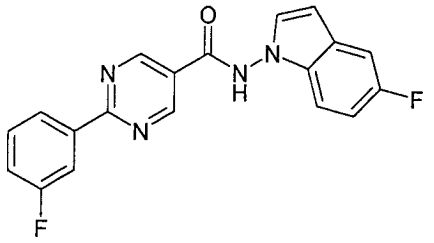


步驟 1：將吡咯并[3,2-b]吡啶(1.64 mmol)和第三丁醇鉀(3.29 mmol)的 DMF 溶液(7.3 mL)於室溫在 N_2 氣氛中攪拌 2 小時。於室溫滴加 0.15 M NH_2Cl 的乙醚溶液(16.3 mL)達 15 分鐘，並將反應混合物於室溫攪拌 3 小時。用 5 % $Na_2S_2O_3$ 水溶液(10 mL)終止反應混合物的反應，並用乙醚萃取。用鹽水洗滌合併的有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 EtOAc 洗脫，即得吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺(136 mg，62%)，為一種固體。MS：134 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 4.89 (br，2N-H)，6.61 (d，H)，7.16 (m，H)，7.38 (d，H)，7.76 (d，H)，8.47 (d，H)。

步驟 2：將 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧醯氯(0.45 mmol)的 EtOAc 溶液(8 mL)於室溫加入攪拌中的吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺(0.45 mmol)和 K_2CO_3 (0.45 mmol)在 EtOAc (4 mL)和 H_2O (8 mL)中的溶液，並將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。在真空中蒸發 EtOAc，以過濾收集形成的固體，即得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基醯胺(116 mg，77%)，為一種固體。MS：334 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 6.60 (d，H) 7.15-7.60 (m，4H)，8.01 (m，H)，8.10-8.41 (m，3H)，9.27 (s，2H)，12.45 (br，N-H)。IC_{50} = 18 nM。

實例 119

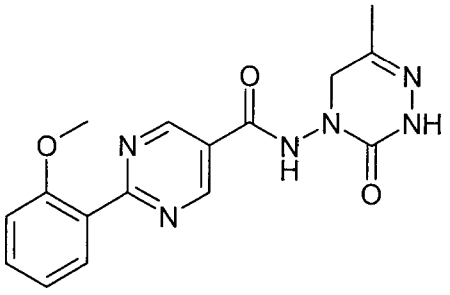
2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺



將 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧醯氯(1 mmol)的 EtOAc 溶液(20 mL)於室溫加入攪拌中的 5-氟吲哚-1-基胺(1 mmol)和碳酸鉀(1 mmol)在 EtOAc (10 mL)和 H_2O (20 mL)中的溶液，並將反應混合物於室溫攪拌過夜。在真空中蒸發 EtOAc，並以過濾收集形成的固體，即得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺(148 mg，42%)，為一種固體。MS：351 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 6.56 (m，H) 7.02 (m，H)，7.12-7.34 (m，3H)，7.51 (m，H)，8.24 (d，H)，8.34 (s，H)，8.92 (br，H)，9.24 (br，2H)。

實例 120

2-(2-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺



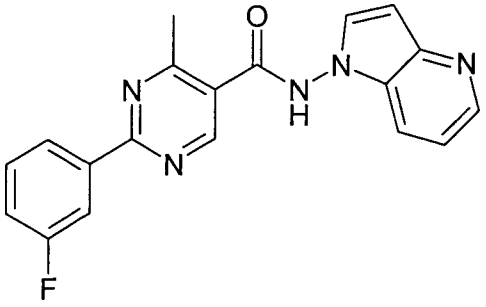
步驟 1：遵循與實例 59 之步驟 1 類似的步驟，但用 2-甲氧基苯基硼酸代替 3-甲氧基苯基硼酸，即製得 2-(2-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯。

步驟 2：遵循與實例 59 之步驟 2 類似的步驟，但用 2-(2-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯代替 2-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯，即製得 2-(2-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸。

步驟 3：遵循與實例 59 之步驟 3 類似的步驟，但用 2-(2-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸代替 2-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸，即製得 2-(2-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺。MS：341 (M+H)；^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 1.91 (s，3H)，3.79 (s，2H)，4.22 (s，2H)，7.09 (m，1H)，7.19 (d，J = 8.2 Hz，1H)，7.52 (m，1H)，7.65 (m，1H)，9.24 (s，2H)，9.96 (s，1H)，11.06 (s，1H)。IC_{50} = 199 nM。

實例 121

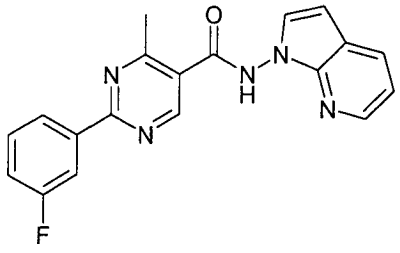
2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基醯胺



將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧醯氯(0.45 mmol)的 EtOAc 溶液(8 mL)於室溫加入攪拌中的吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺(0.45 mmol)和碳酸鉀(0.45 mmol)在 EtOAc (4 mL)和 H_2O(8 mL)中的溶液，並將反應混合物於室溫攪拌過夜。在真空中蒸發 EtOAc，並以過濾收集形成的固體。以矽膠層析法純化固體，以 20-80% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基醯胺(38 mg，24%)，為一種固體。MS：348 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.76 (s，3H)，6.59 (m，H) 7.07-7.64 (m，4H)，7.96 (m，H)，8.23 (m，H)，8.32 (m，2H)，9.12 (s，H)，10.01 (br，N-H)。

實例 122

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺

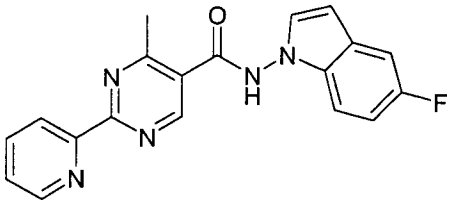


將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧醯氯(1 mmol)的 EtOAc 溶液(10 mL)於室溫加入攪拌中的吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基胺(1 mmol)和 K_2CO_3 (1 mmol)在 EtOAc (20 mL)和 H_2O (20 mL)中的溶液，然後於室溫攪拌過夜。在真空中蒸發 EtOAc，並以過濾收集形成的固體。以矽膠層析法純化固體，以 20-80% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-

4-甲基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺(162 mg，47%)，為一種固體。MS：348 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.78 (s，3H)，6.59 (m，H) 7.09-7.58 (m，4H)，7.96 (m，H)，8.22 (m，H)，8.31 (d，2H)，9.14 (s，2H)。IC_{50} = 12 nM。

實例 123

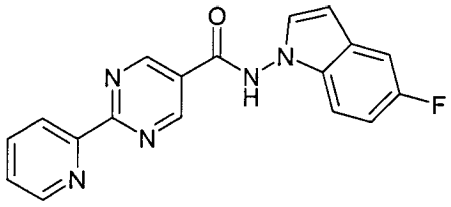
4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺



將 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧醯氯(1 mmol)的 EtOAc 溶液(20 mL)於室溫加入攪拌中的 5-氟吲哚-1-基胺(1.20 mmol)和 K_2CO_3 (2 mmol)在 EtOAc (10 mL)和 H_2O (20 mL)中的溶液，並將反應混合物於室溫攪拌過夜。用 EtOAc 萃取反應混合物。用鹽水洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得一種固體。在 EtOAc/庚烷中研磨該固體，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺(122 mg，35%)，為一種固體。MS：348 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.77 (s，3H)，6.55 (m，H) 7.06 (m，H)，7.32-7.66 (m，4H)，8.02 (m，H)，8.45 (d，H)，8.79 (s，H)，9.26 (s，H)，12.00 (s，N-H)。IC_{50} = 17 nM。

實例 124

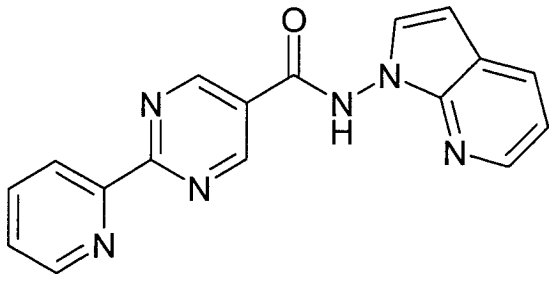
2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺



將 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧醯氯(1 mmol)的 EtOAc 溶液(20 mL)於室溫加入攪拌中的 5-氟吲哚-1-基胺(1 mmol)和 K_2CO_3 (2 mmol)在 EtOAc (10 mL)和 H_2O (20 mL)中的溶液，並將反應混合物於室溫攪拌過夜。在真空中蒸發 EtOAc，並以過濾收集形成的固體。以矽膠層析法純化固體，以 0-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺(65 mg，20%)，為一種固體。MS：334 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 6.56 (m，H) 7.04 (m，H)，7.28-7.79 (m，3H)，8.04 (m，H)，8.49 (m，H)，8.81 (m，H)，9.48 (s，2H)，12.22 (s，N-H)。IC_{50} = 18 nM。

實例 125

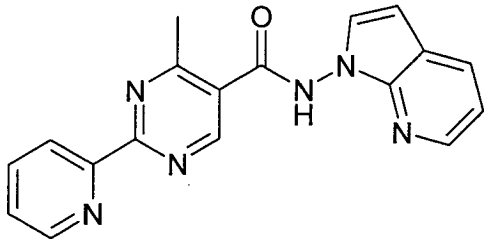
2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺



將二乙基異丙基胺(1.13 mmol)於室溫加入 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(0.75 mmol)、吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基胺(0.75 mmol)和 TBTU 的無水 DMF 溶液(7 mL)，並於 80°C 將反應混合物攪拌過夜。真空濃縮反應混合物。將殘餘物溶於 EtOAc，用水洗滌兩遍，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得一粗製產物。從 EtOAc 結晶出產物，即得 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺(78 mg，25%)，為一種固體。MS：317 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 6.56 (m，H) 7.24 (m，H)，7.53 (m，H)，7.61 (m，H)，8.01-8.17 (m，2H)，8.27 (d，H)，8.69 (m，H)，8.78(m，H)，9.51 (s，2H)。

實例 126

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺

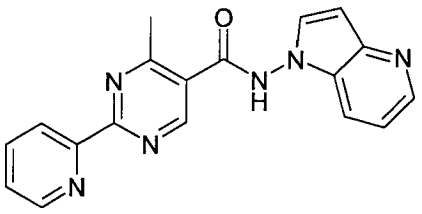


將二乙基異丙基胺(1.13 mmol)於室溫加入 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(0.75 mmol)、吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基胺(0.75 mmol)和 TBTU (0.9 mmol)的無水 DMF 溶液(7 mL)，並將反應混合物於 80°C 攪拌過夜。真空濃縮反應混合物。將殘餘物溶於 EtOAc，用飽和 Na_2CO_3 水溶液和水洗滌，乾

燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 10% CH_3CN 的 DCM 溶液洗脫，即得一粗製產物。從 EtOAc 結晶出粗製產物，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺(95 mg，38%)，為一種固體。MS：331 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.89 (s，3H)，6.65 (d，H)，7.23 (m，H)，7.48-7.66 (m，2H)，8.01-8.15 (m，2H)，8.29 (m，H)，8.64 (d，H)，8.77 (d，H)，9.33 (s，2H)。

實例 127

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基醯胺

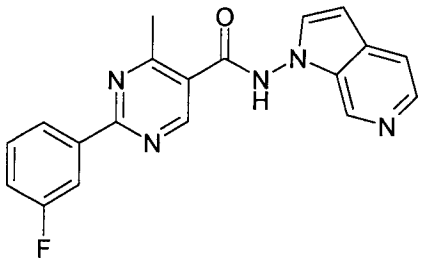


將二乙基異丙基胺(1.88 mmol)於室溫加入 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(0.75 mmol)、吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺(0.75 mmol)和 TBTU (0.9 mmol)的無水 DMF 溶液(7 mL)，並將反應混合物於 80°C 攪拌 8 小時。真空濃縮反應混合物。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基醯胺(155 mg，63%)，為一種固體。MS：331 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.89 (s，3H)，7.01 (d，H)，7.64-7.77 (m，2H)，8.15 (m，H)，8.25 (m，

H)，8.59-8.76 (m，3H)，8.82 (d，H)，9.31 (s，2H)。IC_{50} = 13 nM。

實例 128

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺



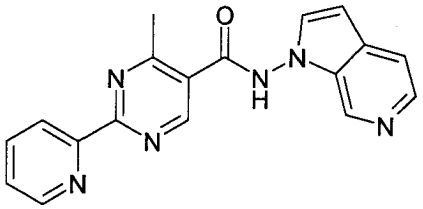
步驟 1：將吡咯并[2,3-c]吡啶(8.47 mmol)和第三丁醇鉀(16.9 mmol)的 DMF 溶液(38 mL)於室溫在 N_2 氣氛中攪拌 2 小時。於室溫滴加 0.15 M NH_2Cl 的乙醚溶液(84.6 mL)，並將反應混合物於室溫攪拌 2 小時。用 5 % $Na_2S_2O_3$ 水溶液(10 mL)終止反應，並用乙醚萃取。分離出有機層，用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基胺(226 mg，11%)，為一種固體。MS：134 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 4.96 (br，2N-H)，6.43 (d，H)，7.29 (m，H)，7.50 (d，H)，8.29 (d，H)，8.89 (s，H)。

步驟 2：將二乙基異丙基胺(1.13 mmol)於室溫加入 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(0.75 mmol)、吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基胺(0.75 mmol)和 TBTU (0.9 mmol)的無水 DMF 溶液(7

mL)，並將反應混合物於 80°C 攪拌過夜。加水並用 EtOAc 萃取該混合物。分離出有機層，用水和鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 40-100% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺(117 mg，45%)，為一種固體。MS：348 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.84 (s，3H)，6.72 (d，H)，7.29 (m，H)，7.55 (m，H)，7.71 (m，H)，8.14-8.29 (m，2H)，8.36 (d，3)，8.75 (s，H)，9.17 (s，H)。IC_{50} = 28.5 nM。

實例 129

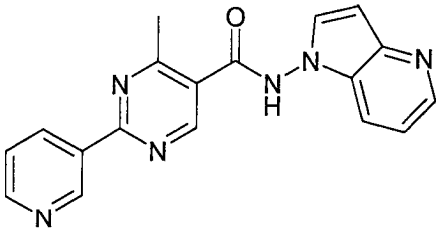
4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺



遵循與實例 127 類似的步驟，但用吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基胺代替吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺，即製得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺(46%)，為一種固體。MS：331 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.79 (s，3H)，6.64 (d，H)，7.53-7.65 (m，2H)，7.78 (d，H)，8.02 (m，H)，8.22 (m，H)，8.46 (m，H)，8.80 (d，H)，8.87 (s，H)，9.30 (s，H)。

實例 130

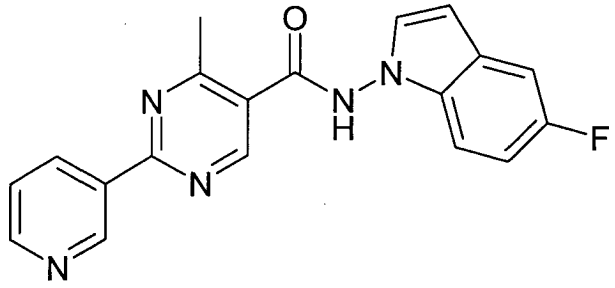
4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基醯胺



遵循與實例 127 類似的步驟，但用 4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸代替 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸，即製得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基醯胺(40%)，為一種固體。MS：331 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.86 (s，3H)，6.74 (m，H)，7.31 (m，H)，7.61 (m，H)，7.71 (d，H)，7.92 (d，H)，8.41 (d，H)，8.71 (d，H)，8.91 (d，H)，9.20 (s，H)，9.64 (s，H)。IC_{50} = 14 nM。

實例 131

4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺

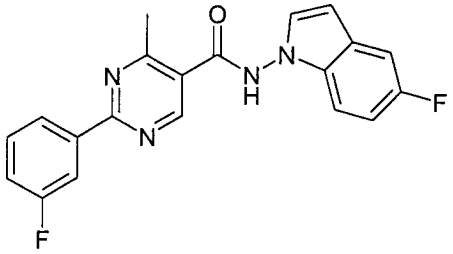


遵循與實例 127 類似的步驟，但用 4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸代替 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸，並用 5-氟吲哚-1-基胺代替吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺，即製得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺(34%)，為一種

固體。MS：348 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.85 (s，3H)，6.57 (m，H)，7.02 (m，H)，7.23-7.46 (m，2H)，7.62 (m，H)，8.70 (d，H)，8.91 (d，H)，9.17 (s，H)，9.63 (s，H)。

實例 132

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺



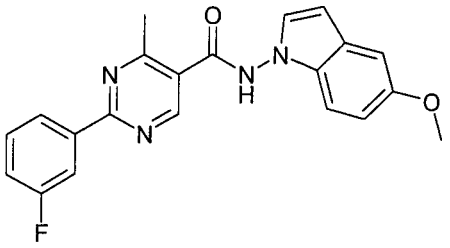
方法 A：遵循與實例 127 類似的步驟，但用 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸代替 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸，並用 5-氟吲哚-1-基胺代替吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺，即製得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺(17%)，為一種固體。MS：365 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 6.56 (d，H)，7.02 (m，H)，7.22-7.44 (m，4H)，7.55 (m，H)，8.22 (d，H)，8.36 (d，H)，9.13 (s，H)。

方法 B：將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧醯氯(1 mmol)的 EtOAc 溶液(20 mL)於室溫加入攪拌中的 5-氟吲哚-1-基胺(1 mmol)和 K_2CO_3 (1 mmol)在 EtOAc (10 mL)和 H_2O (20 mL)中的溶液，然後於室溫攪拌過夜。在真空中蒸發 EtOAc，並

以過濾收集形成的固體。從 EtOAc/庚烷結晶出固體，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺(62 mg，17%)，為一種固體。MS：365 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.82 (s，H)，6.55 (s，H) 6.90-7.41 (m，4H)，7.49 (m，H)，8.26 (d，2H)，8.57 (br，H)，8.96 (br，H)。IC_{50} = 19 nM。

實例 133

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基吲哚-1-基)-醯胺

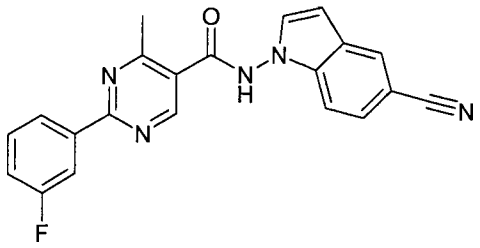


步驟 1：將 5-甲氧基-1H-吲哚(16.9 mmol)和第三丁醇鉀(33.8 mmol)的 DMF 溶液(76 mL)於室溫在 N_2 氣氛中攪拌 2 小時。於室溫滴加 0.15 M NH_2Cl 的乙醚溶液(169.2 mL)達 15 分鐘，並將反應混合物於室溫攪拌 2 小時。用 5 % $Na_2S_2O_3$ 水溶液(100 mL)終止反應混合物的反應，並於室溫攪拌過夜。用乙醚萃取該混合物。分離出有機層，用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-20% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 5-甲氧基吲哚-1-基胺(388 mg，14%)，為一種固體。^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 4.78 (br，2N-H)，6.35 (d，H)，6.94 (d，H)，7.08 (d，H)，7.17 (d，H)，7.30-7.39 (d，H)。

步驟 2：遵循與實例 127 類似的步驟，但用 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸代替 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸，並用 5-甲氧基吲哚-1-基胺代替吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺，即製得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基吲哚-1-基)-醯胺 (43%)，為一種固體。MS：377 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.83 (s，3H)，3.84 (s，3H)，6.50 (d，H)，6.90 (m，H)，7.12 (d，H)，7.22-7.36 (m，3H)，7.55 (m，H)，8.22 (d，H)，8.36 (d，H)，9.11 (s，H)。IC_{50} = 6 nM。

實例 134

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氰基-吲哚-1-基)-醯胺



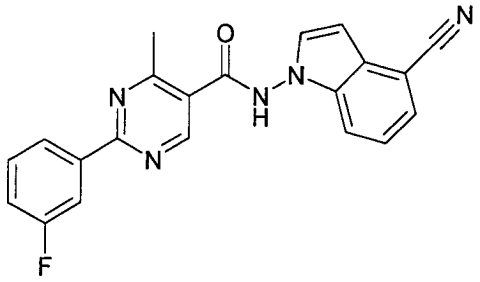
步驟 1：將 NaH (60%，60 mmol)分批加入 5-氰基-1H-吲哚 (20 mmol)的 NMP 溶液(35 mL)，並將反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時。0°C 滴加 HOSA (60 mmol)的 NMP 溶液(14 mL)。將反應混合物加熱至室溫並攪拌過夜，然後用水並終止反應，用 EtOAc 萃取。分離出有機層，用水洗滌 3 遍再用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 20-40% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 5-氰

基-吲哚-1-基胺(531 mg，16%)，為一種固體。^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 4.88 (br，2N-H)，6.53 (d，H)，7.32 (d，H)，7.54 (q，2H)，7.98 (d，H)。

步驟 2：遵循與實例 127 類似的步驟，但用 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸代替 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸，並用 5-氰基-吲哚-1-基胺代替吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺，即製得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氰基-吲哚-1-基)-醯胺 (39%)，為一種固體。MS：372 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d^6)：δ 2.77 (s，3H)，6.73 (d，H)，7.45 (m，H)，7.53-7.82 (m，4H)，8.08-8.23 (m，2H)，8.32 (d，H)，9.27 (s，H)，12.15 (br，N-H)。

實例 135

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(4-氰基-吲哚-1-基)-醯胺

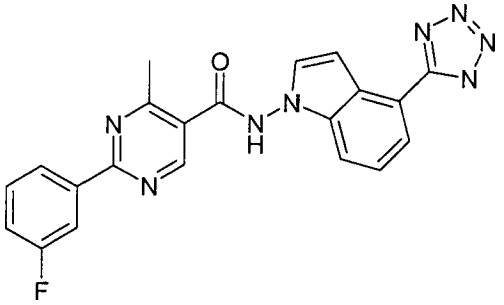


步驟 1：遵循與實例 134 之步驟 1 類似的步驟，但用 4-氰基-1H-吲哚代替 5-氰-1H-吲哚，即製得 4-氰基-吲哚-1-基胺 (33%)，為一種固體。^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 4.1 (br，2N-H)，6.88 (d，H)，7.22-7.40 (m，2H)，7.51 (d，H)，7.72 (d，H)。

步驟 2：遵循與實例 127 類似的步驟，但用 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸代替 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸，並用 4-氰-吲哚-1-基胺代替吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺，即製得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(4-氰基-吲哚-1-基)-醯胺 (29%)，為一種固體。MS：372 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d^6)：δ 2.77 (s，3H)，6.71 (s，H)，7.32-7.51 (m，2H)，7.57-7.69 (m，2H)，7.88 (m，2H)，8.16 (d，H)，8.31 (d，H)，9.25 (s，H)。

實例 136

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[4-(1H-四唑-5-基)-吲哚-1-基]-醯胺

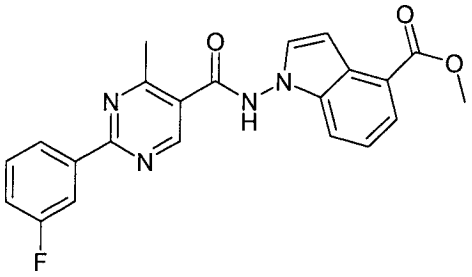


將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(4-氰基吲哚-1-基)-醯胺(0.5 mmol)、氯化銨(6 mmol)和疊氮化鈉(6 mmol)的無水 DMF 溶液(6 mL)在微波爐內於 200°C 加熱 1 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液終止反應混合物的反應，並用 EtOAc 洗滌。分離出水層，用濃縮 HCl 水溶液酸化將 pH 值調節至~1，並用 EtOAc 萃取。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾

並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 3% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[4-(1H-四唑-5-基)-吲哚-1-基]-醯胺(18 mg，9%)，為一種固體。MS：415 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.85 (s，3H)，7.20-7.35 (m，2H)，7.44 (m，H)，7.52-7.59 (m，2H)，7.65 (m，H)，7.77 (d，H)，8.23 (d，H)，8.37 (d，H)，9.18 (s，H)。

實例 137

1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-4-羧酸甲酯



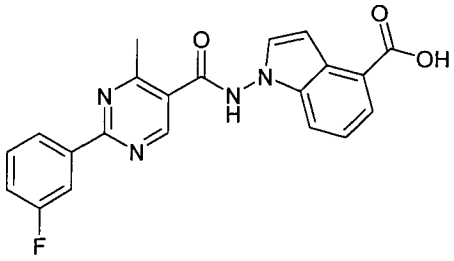
步驟 1：遵循與實例 133 之步驟 1 類似的步驟，但用 1H-吲哚-4-羧酸甲酯代替 5-甲氧基-1H-吲哚，即製得 1-胺基-1H-吲哚-4-羧酸甲酯(10%)，為一種固體。^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 4.88 (br，2N-H)，7.03 (d，H)，7.33 (m，2H)，7.49 (d，H)，7.94 (d，H)。

步驟 2：遵循與實例 127 類似的步驟，但用 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸代替 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸，用 1-胺基-1H-吲哚-4-羧酸甲酯代替吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺，

並將反應物於 150°C 攪拌 45 分鐘，即製得 1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-4-羧酸甲酯(33%)，為一種固體。MS：405 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d^6)：δ 2.77 (s，3H)，3.92 (s，3H)，7.44 (m，H)，7.63 (m，H)，7.72 (m，H)，7.76-7.88 (m，2H)，8.17 (d，H)，8.31 (d，H)，9.26(s，H)，12.06 (br，N-H)。

實例 138

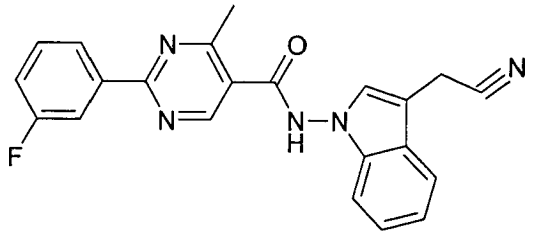
1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-4-羧酸



將 1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-4-羧酸甲酯(0.48 mmol)和 LiOH (1.91 mmol)在甲醇/THF/H2O (1:1:1，6 mL)中的溶液於室溫攪拌過夜。用水稀釋反應混合物並用 DCM 洗滌。分離出水層並用 10% HCl 水溶液酸化以調節 pH 至~1。用乙醚萃取該混合物兩遍。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-4-羧酸(186 mg，99%)，為一種固體。MS：391 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.85 (s，3H)，7.20 (m，H)，7.24-7.40 (m，2H)，7.46-7.61 (m，2H)，7.66 (d，H)，7.92 (d，H)，8.23 (d，H)，8.37 (d，H)，9.16 (s，H)。

實例 139

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-氰基甲基吲哚-1-基)-醯胺

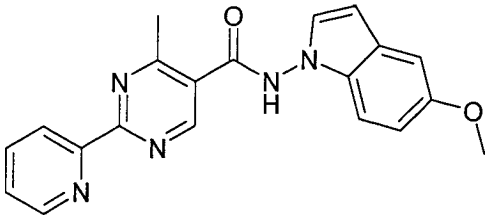


步驟 1：遵循與實例 133 之步驟 1 類似的步驟，但用 1H-吲哚-3-基乙腈代替 5-甲氧基-1H-吲哚，即製得(1-胺基-1H-吲哚-3-基)-乙腈(17%)，為一種固體。^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 3.83 (s，2H)，4.80 (br，2N-H)，7.17-7.25 (m，2H)，7.33 (t，H)，7.46 (d，H)，7.59 (d，H)。

步驟 2：遵循與實例 127 類似的步驟，但用 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸代替 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸，用 3-氰基甲基吲哚-1-基胺代替吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺，並將反應物於 150°C 攪拌 1 小時，即製得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-氰基甲基吲哚-1-基)-醯胺(42%)，為一種固體。MS：386 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.84 (s，3H)，4.03 (s，2H)，7.15-7.48 (m，5H)，7.55 (m，H)，7.70 (d，H)，8.23 (d，H)，8.37 (d，H)，9.14 (s，H)。

實例 140

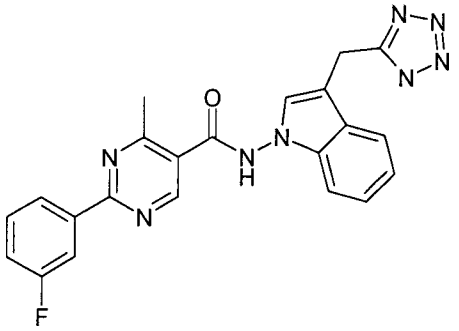
4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基吲哚-1-基)-醯胺



遵循與實例 127 類似的步驟，但用 5-甲氧基吲哚-1-基胺代替吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺，並將該反應物於 150°C 攪拌 1 小時，即製得 2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基吲哚-1-基)-醯胺(22%)，為一種固體。MS：360 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.88 (s，3H)，3.84 (s，3H)，6.50 (d，H) 6.90 (m，H)，7.13 (d，H)，7.25-7.34 (m，2H)，7.60 (m，H)，8.05 (m，H)，8.65 (d，H)，8.79 (d，H)，9.20 (s，2H)。

實例 141

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(1H-四唑-5-基甲基)-吲哚-1-基]-醯胺

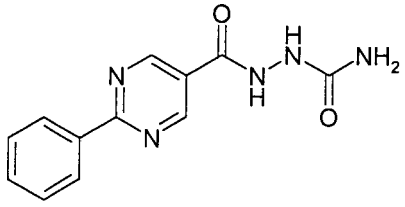


遵循與實例 136 類似的步驟，但用 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-氰基甲基吲哚-1-基)-醯胺代替 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(4-氰基-吲哚-1-基)-醯胺，即製得 2-(3-氟

苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(1H-四唑-5-基甲基)-吲哚-1-基]-醯胺(12%)，為一種固體。MS：429 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.85 (s，3H)，4.52 (s，2H)，7.15 (m，H)，7.24-7.35 (m，2H)，7.36-7.50 (m，2H)，7.55 (m，H)，8.23 (d，H)，8.37 (d，H)，9.15 (s，H)。

實例 142

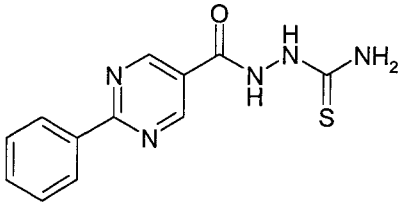
2-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-1-肼羧醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用半卡巴肼鹽酸鹽代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-1-肼羧醯亞胺(62%)，為一種固體。MS：258 (M+H)。

實例 143

2-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-1-肼-1-羧硫代醯胺

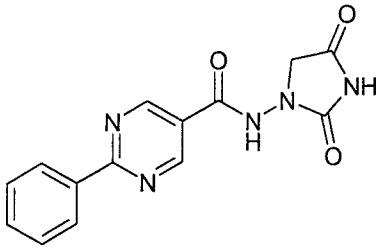


遵循與實例 64 類似的步驟，但用硫代胺基脲代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-(2-

苯基嘧啶-5-羰基)-1-肼-1-羧硫代醯胺(27%)，為一種固體。MS：274 (M+H)。

實例 144

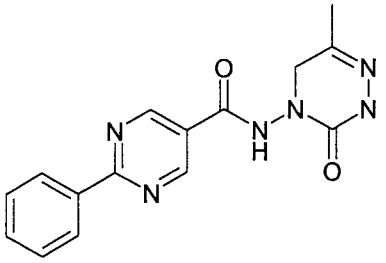
2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,4-二氧代咪唑啉-1-基)-醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 2,4-二氧代咪唑啉-1-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,4-二氧代咪唑啉-1-基)-醯胺(8%)，為一種固體。MS：298 (M+H)。

實例 145

2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺

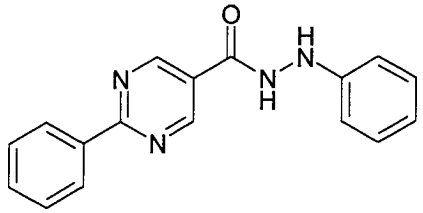


遵循與實例 64 類似的步驟，但用 6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺(39%)，為一種固體。

MS：311 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 1.98 (s，3H)，4.32 (s，2H)，7.45-7.63 (m，3H)，8.50 (d，2H)，9.24 (s，2H)。

實例 146

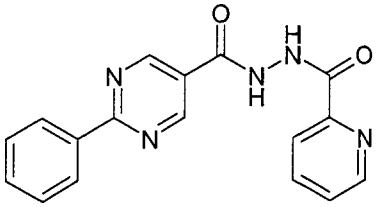
2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-苯基醯肼



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 N'-苯基肼代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-苯基醯肼(18%)，為一種固體。MS：291 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 6.34 (s，N-H)，6.82-7.04 (m，2H)，7.15-7.39 (m，3H)，7.40-7.63 (m，3H)，7.94 (s，N-H)，8.51 (d，2H)，9.20 (s，2H)。

實例 147

吡啶-2-羧酸 N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-醯肼

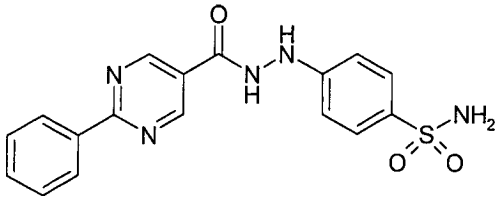


遵循與實例 64 類似的步驟，但用 2-吡啶-2-羧酸醯肼代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得吡啶-2-羧酸 N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-醯肼(52%)，為一種

固體。MS：320 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 7.75(m，4H)，7.98-8.14 (m，2H)，8.46 (d，2H)，8.73 (d，H)，9.32 (s，2H)，10.81 (s，N-H)，10.96 (br，N-H)。

實例 148

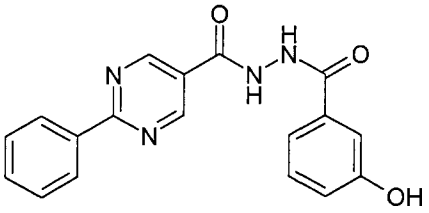
4-[N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-肼基]-苯磺醯胺



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 4-肼基苯磺醯胺代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 4-[N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-肼基]-苯磺醯胺(36%)，為一種固體。MS：370 (M+H)。

實例 149

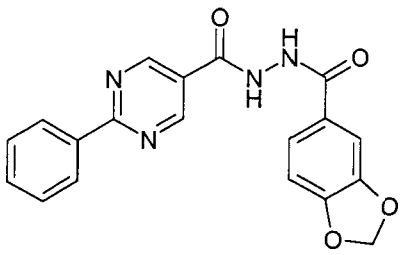
3-羥基苯甲酸 N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-醯肼



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 3-羥基苯甲酸醯肼代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 3-羥基苯甲酸 N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-醯肼(56%)，為一種固體。MS：335 (M+H)。

實例 150

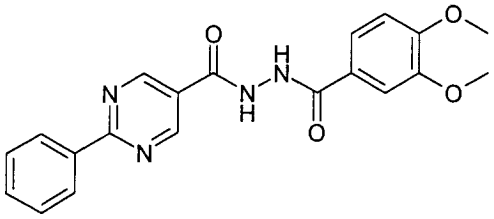
苯并[1,3]二氧-5-羧酸 N'-(苯基嘧啶-5-羰基)-醯肼



遵循與實例 64 類似的步驟，但用苯并[1,3]二氧-5-羧酸醯肼代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得苯并[1,3]二氧-5-羧酸 N'-(苯基嘧啶-5-羰基)-醯肼(83%)，為一種固體。MS：363 (M+H)。

實例 151

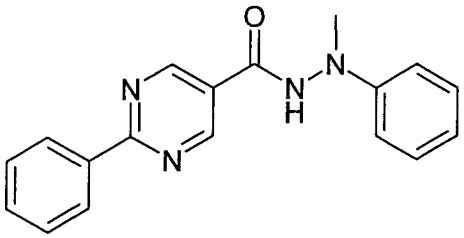
3,4-二甲氧基苯甲酸 N'-(苯基嘧啶-5-羰基)-醯肼



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 3,4-二甲氧基苯甲酸醯肼代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 3,4-二甲氧基苯甲酸 N'-(苯基嘧啶-5-羰基)-醯肼(76%)，為一種固體。MS：379 (M+H)。

實例 152

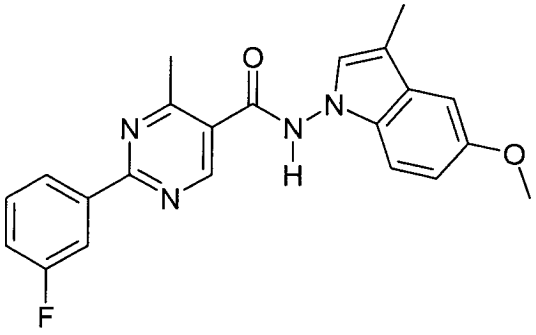
2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-甲基-N'-苯基醯肼



遵循與實例 64 類似的步驟，但用 N'-甲基-N'-苯基肼代替 3-{3-胺基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-丙酸甲酯，即製得 2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-甲基-N'-苯基醯肼(80 mg，88%)，為一種固體。MS：305 (M+H)。

實例 153

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺



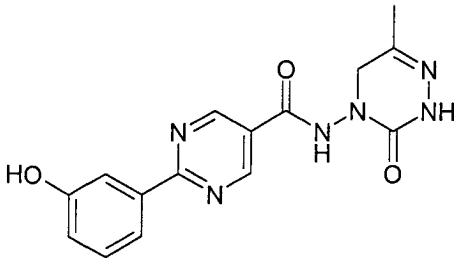
步驟 1：將第三丁醇鉀(5.23 g，46.62 mmol)和 5-甲氧基-3-甲基吲哚(3.41 g，21.15 mmol)的 DMF 溶液(20 mL)於室溫攪拌 45 分鐘。在 15 分鐘時間內通過一加料漏斗加入單氯胺於乙醚之溶液(400 mL，60 mmol)。將形成的混合物攪拌 2 小時。除去溶劑並將殘餘物在 EtOAc 和水之間分配。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以管柱層析法純化殘餘物，以

10% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 5-甲氧基-3-甲基吲哚-1-基胺(1.42 g，38%)，為一種固體。MS：176 (M+H)；^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$)：δ 7.26-7.23 (m，1H)，6.98-6.97 (m，1H)，6.91-6.87 (m，2H)，4.64 (br s，2 H)，3.86 (s，3H)，2.26-2.25 (m，3H)。

步驟 2：在一微波瓶(20 mL)內加入 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(657 mg，2.83 mmol)、HOTT (1.16 g，3.11 mmol)、DIPEA (1.35 mL，7.73 mmol)和 DMF (6 mL)。將該混合物於 23°C 在 N_2 氣氛中攪拌 15 分鐘。在該瓶內加入 5-甲氧基-3-甲基吲哚-1-基胺(456 mg，2.59 mmol)並加蓋。將形成的混合物在微波爐(Biotage-Initiator)內於 150°C 加熱 6 秒鐘。在 EtOAc 和水之間分配該混合物。分離出有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。以管柱層析法純化殘餘物，以 45% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺(327 mg，32%)，為一種固體。MS：391 (M+H)；^{1}H NMR (300MHz，d_6-DMSO)：δ 11.75 (s，1H)，9.19 (s，1H)，8.32 (d，1H)，8.18-8.16 (m，1H)，7.66-7.62 (m，1H)，7.45 (td，1H)，7.30 (d，1H)，7.22 (s，1H)，7.05 (d，1H)，6.85 (dd，1H)，3.81 (s，3H)，2.76 (s，3H)，2.27 (s，3H)。

實例 154

2-(3-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺



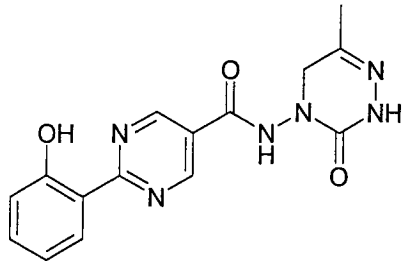
步驟 1：遵循與實例 59 之步驟 1 類似的步驟，但用 3-羥基苯基硼酸代替 3-甲氧基苯基硼酸，即製得 2-(3-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯。

步驟 2：遵循與實例 59 之步驟 2 類似的步驟，但用 2-(3-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯代替 2-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯，即製得 2-(3-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸。

步驟 3：遵循與實例 59 之步驟 3 類似的步驟，但用 2-(3-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸代替 2-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸，即製得 2-(3-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺。MS：327 (M+H)；^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 1.91 (s，3H)，4.22(s，2H)，5.75 (s，1H)，6.98 (m，1H)，7.36 (m， 1H)，7.90 (m，1H)，9.25 (s，2H)，9.71 (s，1H)，9.95 (s，1H)，11.05 (s，1H)。IC_{50} = 21 nM。

實例 155

2-(2-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺



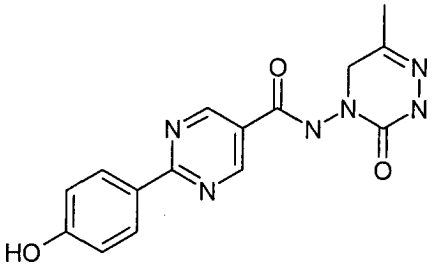
步驟 1：遵循與實例 59 之步驟 1 類似的步驟，但用 2-羥基苯基硼酸代替 3-甲氧基苯基硼酸，即製得 2-(2-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯。

步驟 2：遵循與實例 59 之步驟 2 類似的步驟，但用 2-(2-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯代替 2-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯，即製得 2-(2-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸。

步驟 3：遵循與實例 59 之步驟 3 類似的步驟，但用 2-(2-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸代替 2-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸，即製得 2-(2-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺。MS：327 (M+H)；H1 NMR (DMSO-d_6)：δ = 1.91 (s，3H)，4.22(s，2H)，7.02 (m，2H)，7.50 (m，1H)，8.46 (m，1H)，9.32 (s，2H)，9.97 (s，1H)，11.12 (s，1H)，12.95 (s，1H)。

實例 156

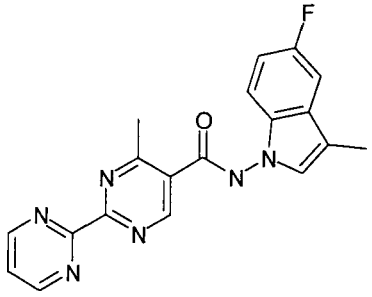
2-(4-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺



將 2-(4-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺(100 mg，0.29 mmol)、甲硫醇鈉(206 mg，2.9 mmol)和 DMF (2 mL)的混合物於 110°C 攪拌 6 小時，然後冷卻至室溫。真空濃縮反應混合物，在一反相 HPLC 層析儀上純化殘餘物，即得 2-(4-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺(32 mg)。MS：327 (M+H)；^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 1.87 (s，3H)，4.17 (s，2H)，6.74 (m，2H)，8.21 (d，J = 6.9 Hz，2H)，9.08 (s，2H)，9.53 (s，1H)。

實例 157

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺



步驟 1：將盛有 2-氰基嘧啶(16.6 g，158 mmol)、乙酸銨(14.6 g，189.6 mmol)、N-乙醯基胱胺酸(2.58 g，15.8 mmol)以及乙醇(160 mL)的燒瓶回流加熱。於 1.25 小時之後，任反應物稍微冷卻（至大約 50°C），並加入第三丁醇鈉(15.18 g，158 mmol)和乙醇(160 mL)。攪拌 10 分鐘之後，加入 2-二甲基胺基亞甲基-3-氧丁酸乙酯(33.6 g，181.7 mmol)。將反應物再回流加熱 2 小時。然後任反應物冷卻至室溫，並加入氫氧化鈉(12.6 g，316 mmol)水溶液(50 mL)。於 2 小時之後，將反應物在冰水浴中冷卻並用約 12M HCl 水溶液將反應物 pH 值調節至~ 3。然後將反應混合物在真空中濃縮至約 100 mL。再加水(100 mL)並將懸浮液在冰水浴中冷卻，過濾並用極少量的冷水洗滌該固體。然後將固體在真空中乾燥，即得 4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(85%)。

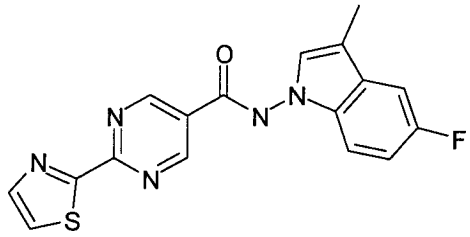
MS：217 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ = 2.80 (s，3H)，7.66 (t，1H)，9.01 (d，2H)，9.14 (s，1H)。

步驟 2：將 4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(0.5 g，2.31 mmol)與 5-氟-3-甲基吲哚-1-基氯化銨(464 mg，2.31 mmol)、N-甲基嗎啉(233 mg，2.31 mmol)和 DMF (10 mL)混合。於室溫將懸浮液攪拌 5 分鐘，然後加入 4-(4,6-二甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-4-甲基嗎啉-4-鎓氯化物(640 mg，2.31 mmol)。將反應物於 50°C 加熱 4 小時，然後倒入水中(50 mL)。在冰箱內將懸浮液冷卻 2 小時，然後過濾。將固體物懸浮在乙腈內於 50°C 加熱 4 小時，再冷卻，然後過濾，即得 4-甲基-[2,2']

聯嘧啶基-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺(60%)。MS：363 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ = 2.27 (s，3H)，2.77 (s，3H)，7.07 (dt，1H)，7.36 (dd，1H)，7.38 (s，1H)，7.44-7.48 (m，1H)，7.70 (t，1H)，9.05 (d，2H)，9.29 (s，1H)，11.9 (s，1H)。IC_{50} = 4.5 nM。

實例 158

2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺



步驟 1：在燒瓶中加入 2-氰基噻唑(6.7 g，60.9 mmol)、乙酸銨(5.63 g，73 mmol)、N-乙醯基胱胺酸(993 mg，6.09 mmol)以及甲醇(60mL)。然後將反應物回流加熱過夜。將反應物在真空中濃縮，即得殘餘物，未經進一步處理即用於下一步驟。

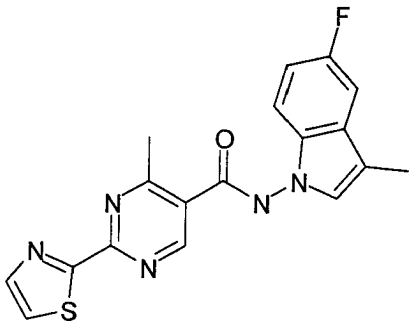
步驟 2：將步驟 1 所得粗製殘餘物懸浮在 DMF 溶液(100 mL)中。再加入 2-乙氧基羰基-3-氧丁-1-烯-1-醇鈉(13.86 g，70 mmol)。然後將反應物於 100°C 加熱 1.5 小時，再任其冷卻至室溫。然後將反應物倒入冰水(1 L)。過濾該懸浮液並先後用 DCM (100 mL)和 EtOAc (200 mL)萃取濾液。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮，即得殘餘物(10.31 g)。

步驟 3：將步驟 2 所得殘餘物(6.26 g，28.32 mmol)與氫氧化鈉(2.26 g，56.65 mmol)在水(90 mL)和甲醇(90 mL)中的溶液合併，並於室溫攪拌過夜。將溶液的體積在真空中縮小一半並用 HCl 水溶液(大約 12 M)將 pH 值調節至 3。以過濾收集固體並真空乾燥，即得 2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸（3 步驟達 56%）。MS：208 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ = 8.11 (d，1H)，8.16 (d，1H)，9.32 (s，2H)。

步驟 4：將 2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(50 mg，0.244 mmol)、5-氟-3-甲基吲哚-1-基氯化銨(49 mg，0.244 mmol)、二異丙基乙基胺(31.5 mg，0.244 mmol)在 DMF (1 mL)中的混合物於室溫攪拌 5 分鐘。加入 4-(4,6-二甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-4-甲基嗎啉-4-鎓氯化物(37 mg，0.244 mmol)。將反應物在 1.5 小時內加熱至 50°C，然後真空濃縮。將殘餘物溶於 DMSO-d^6，再以反相 C18 HPLC 層析法純化，用含 0.1% TFA 緩衝液的水和乙腈洗脫，即得 2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺(58%)。MS：354 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ = 2.27 (s，3H)，7.05 (dt，1H)，7.32 (s，1H)，7.32-7.44 (m，2H)，8.11 (d，1H)，8.19 (d，1H)，9.42 (s，2H)，12.12 (s，1H)。

實例 159

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺



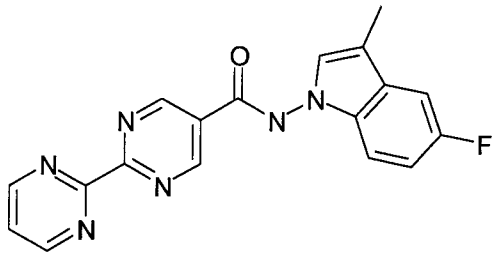
步驟 1：將 2-氰基噻唑(1.55 g，14.2 mmol)的 MeOH 溶液(12 mL)用 *N*-乙醯基胱胺酸(234 mg，1.42 mmol)和乙酸銨(1.5 g，18.5 mmol)處理，並在微波爐內於 120°C 加熱 15 分鐘。然後用 2-二甲基胺基亞甲基-3-氧丁酸乙酯(3.2 g，17.0 mmol)和 KO*t*-Bu (2.2 g，20 mmol)處理該混合物，並在微波爐內於 120°C 再加熱 15 分鐘。然後用 KOH (1.2 g，20 mmol)的 H_2O 溶液(5 mL)處理該混合物並回流加熱 1 小時。用濃 HCl 水溶液處理該混合物。以過濾收集沉澱並乾燥，即得 4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(1.95 g，62%)。MS：222 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 13.77 (s. OH，1H)，9.18 (s，1H)，8.13 (d，1H)，8.07 (d，1H)，2.81 (s，3H)。

步驟 2：將 4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(221 mg，1 mmol)、5-氟-3-甲基吲哚-1-基氯化銨(200 mg，1 mmol)和 N-甲基嗎啉(101 mg，1 mmol)在 DMF (5 mL)中的混合物於室溫攪拌 5 分鐘。加入 4-(4,6-二甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-4-甲基嗎啉-4-鎓氯化物(277 mg，1 mmol)，並將反應物於 50°C 加熱 4 小時。然後將反應混合物倒入水中(50 mL)。以

過濾收集沉澱並真空乾燥，即得 4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺(68%)。MS：368 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ = 2.27 (s，3H)，2.76 (s，3H)，7.06 (dt，1H)，7.35-7.38 (m，2H)，7.42-7.47 (m，1H)，8.07 (d，1H)，8.14 (d，1H)，9.22 (s，1H)，11.9 (s，1H)。

實例 160

[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺



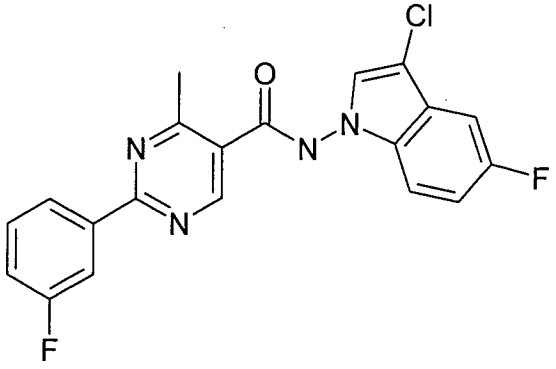
步驟 1：向壓力容器充入 2-氰基嘧啶(7.88 g，75 mmol)、N-乙醯基胱胺酸(1.22g，7.5 mmol)、乙酸銨(6.93 g，90 mmol)以及 MeOH (75 mL)。將該容器密封並於 110°C 加熱 1.5 小時，然後冷卻至室溫。向反應混合物加入 2-乙氧基羰基-3-氧丁-1-烯-1-醇鈉(17 g，86.25 mmol)和 MeOH (75 mL)。將該混合物回流加熱 1.5 小時，然後冷卻至室溫。加入 NaOH (6 g，150 mmol)和水(80 mL)。將該混合物攪拌 30 分鐘或攪拌至 LC-MS 表明酯中間產物完全水解。用濃(~12 M) HCl 水溶液將反應混合物 pH 值調節至~ 3。在真空中蒸發 MeOH，以過濾收集形成的沉澱並用少量冷水洗滌，即得[2,2']聯嘧啶

基-5-羧酸(59%)。MS：203 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ = 7.71 (t，1H)，9.06 (d，2H)，9.40 (s，2H)。

步驟 2：將[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(166 mg，0.82 mmol)、5-氟-3-甲基吲哚-1-基氯化銨(164 mg，0.82 mmol)和 DIPEA (106 mg，0.82 mmol)在 DMF (5 mL)中的混合物於室溫攪拌 5 分鐘。加入 4-(4,6-二甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-4-甲基嗎啉-4-鎓氯化物(226 mg，0.82 mmol)。將反應混合物於 50°C 加熱 1.5 小時，然後真空濃縮。將殘餘物溶於 DMSO-d^6，然後以反相 C18 HPLC 層析法純化，以含有 0.1% TFA 緩衝液的水和乙腈洗脫，即得[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺(56%)。MS：349 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ = 2.27 (s，3H)，7.05 (dt，1H)，7.33 (s，1H)，7.36 (dd，1H)，7.42-7.46 (m，1H)，7.72 (t，1H)，9.07 (d，2H)，9.51 (s，2H)，12.17 (s，1H)。

實例 161

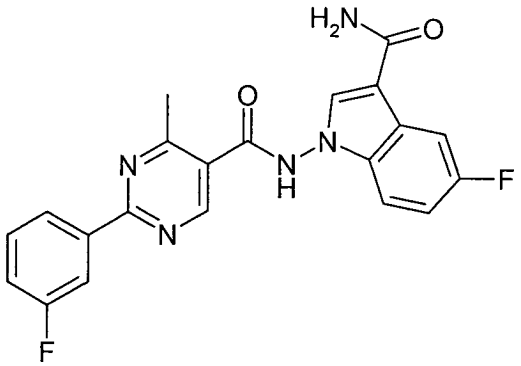
2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3 氯-5-氟吲哚-1-基)-醯胺



用 NCS (185 mg，1.42 mmol)處理 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺(300 mg，0.824 mmol)的 MeCN 溶液(20 mL)，並將該混合物於 60°C 在密封燒瓶內攪拌 2 小時。然後濃縮該混合物，用 10% $Na_2S_2O_8$ 水溶液(20 mL)稀釋，並用 EtOAc 萃取(3 x 20 mL)。分離出合併的有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 10% - 20% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3 氯-5-氟吲哚-1-基)-醯胺(160 mg，49%)。MS：399 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 8.79 (s，1H)，8.04 (d，1H)，7.92 (d，1H)，7.18 (m，1H)，7.04 (s，1H)，7.00 (m，3)，6.76 (m，1)，2.52 (s，3H)。

實例 162

5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-3-羧酸醯胺

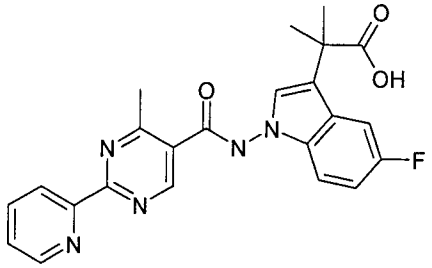


用異氰酸氯磺醯酯(CSI) (85 uL，2.0 mmol)於 0°C 處理 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺(300

mg，0.82 mmol)的 2-Me-THF 溶液(7 mL)，並將該混合物加熱 2 小時至室溫。然後將該混合物冷卻至 0°C，用 1 M NaOH (1 mL)處理，用鹽水(20 mL)稀釋，並用 EtOAc 萃取(3 x 20 mL)。分離出合併的有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-3-羧酸醯胺(275 mg，83%)。MS：408 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.27 (s，1H)，8.35 (d，1H)，8.26 (s，1H)，8.20 (d，1H)，7.95 (d，1H)，7.59 (m，3H)，7.15 (m，1H)，2.78 (s，3H)。IC_{50} = 8 nM。

實例 163

2-{5-氟-1-[(4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1H-吲哚-3-基}-2-甲基丙酸



步驟 1：用 Boc_2O (4.3 g，16.3 mmol)和 DMAP (200 mg，1.63 mmol)處理(5-氟-1H-吲哚-3-基)-乙酸甲酯(3 g，14.8 mmol)的 MeCN 溶液(25 mL)，並將該混合物於室溫攪拌 1 小時。用飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL)稀釋該混合物，並用 DCM 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 8% EtOAc 的庚

烷溶液洗脫，即得 5-氟-3-甲氧基羰基甲基吲哚-1-羧酸第三丁酯(1.6 g，35%)。MS：371 (M+Na+ACN)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 8.09 (m，1H)，7.59 (s，1H)，7.17 (m，1H)，7.04 (m，1H)，3.72 (s，3H)，3.67 (s，2H)，1.55 (s，9H)。

步驟 2：用 LDA (5.7 mL 1.8 M THF 溶液，10.4 mmol)於–78°C 處理 5-氟-3-甲氧基羰基甲基吲哚-1-羧酸第三丁酯(1.6 g，5.2 mmol)的 2-Me-THF 溶液(50 mL)，並攪拌 0.5 小時。加入 MeI (1.02 mL，15.6 mmol)並將該混合物加熱 2 小時至 0°C。用飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL)稀釋該混合物，並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。分離出合併的有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 5-氟-3-(1-甲氧基羰基-1-甲基乙基)-吲哚-1-羧酸第三丁酯，未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 3：用 K_2CO_3 (720 mg，5.2 mmol)處理 5-氟-3-(1-甲氧基羰基-1-甲基乙基)-吲哚-1-羧酸第三丁酯(5.2 mmol)的 MeOH 溶液(25 mL)，並回流加熱 2 小時。用鹽水(50 mL)稀釋該混合物並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 2-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-2-甲基丙酸甲酯(650 mg，53%，2 步驟)，未經進一步純化即用於下一步驟。MS：236 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，

DMSO-d_6)：δ 7.35 (m，1H)，7.30 (m，1H)，7.14 (m，1H)，6.91 (m，1H)，3.54 (s，3H)，1.57 (s，6H)。

步驟 4：於 0°C 用 2-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-2-甲基丙酸甲酯(400 mg，1.7 mmol)處理 NaH (1.02 g，25.5 mmol，60%礦物油溶液)在 DMF (25 mL)中的懸浮液，並於 0°C 攪拌 0.5 小時。用 HOSA (960 mg，8.5 mmol)分批處理該混合物並回溫 2 小時至室溫。然後將該混合物倒在冰上，通過一矽藻土墊過濾，並用 EtOAc 萃取(3 x 100 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 2-(1-胺基-5-氟-1H-吲哚-3-基)- 2-甲基丙酸甲酯，未經進一步純化即用於下一步驟。

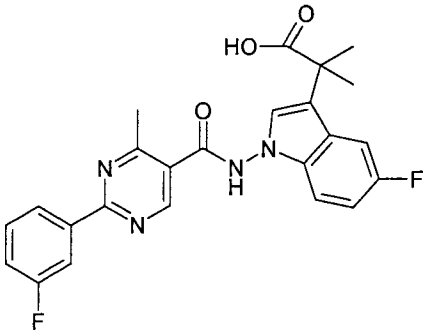
步驟 5：將 2-(1-胺基-5-氟-1H-吲哚-3-基)- 2-甲基丙酸甲酯(0.85 mmol)和 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(201 mg，0.935 mmol)的 DMF 溶液(8.5 mL)於 40°C 攪拌 0.5 小時。用 DMTMM (246 mg，0.89 mmol)處理該混合物並於 60°C 攪拌 1 小時。真空濃縮該混合物，用飽和 Na_2CO_3 水溶液(20 mL)稀釋，並用 EtOAc 萃取(3 x 20 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 2-{5-氟-1-[(4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1H-吲哚-3-基}-2-甲基丙酸甲酯，未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 6：用 10% NaOH 水溶液(2 mL)處理 2-{5-氟-1-[(4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1H-吲哚-3-基}-2-甲基丙

酸甲酯(0.85 mmol)的 MeOH 溶液(5 mL)，並於室溫攪拌過夜。然後濃縮該混合物，用 EtOAc (50 mL)稀釋，並用 10% NaOH 水溶液萃取(3 x 50 mL)。用 12 M HCl 水溶液酸化水層，用 DCM 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。在 Et_2O 中研磨殘餘物，即得 2-{5-氟-1-[(4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1H-吲哚-3-基}-2-甲基丙酸(100 mg，27%，3 步驟)。MS：434 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.26 (s，1H)，8.79 (m，1H)，8.44 (d，1H)，8.03 (t，1H)，7.59 (m，1H)，7.53 (s，1H)，7.49 (m，1H)，7.35 (d，1H)，7.08 (t，1H)，2.79 (s，3H)，1.59 (s，6H)。

實例 164

2-(5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-3-基)-2-甲基丙酸



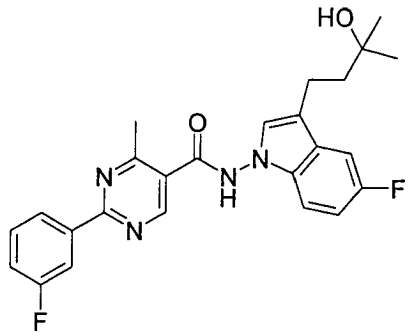
步驟 1：將 2-(1-胺基-5-氟-1H-吲哚-3-基)- 2-甲基丙酸甲酯(0.85 mmol)和 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(217 mg，0.935 mmol)的 DMF 溶液(8.5 mL)於 40°C 攪拌 0.5 小時。用 DMTMM (246 mg，0.89 mmol)處理該混合物並於 60°C 攪

拌 1 小時。真空濃縮該混合物，用飽和 Na_2CO_3 水溶液(20 mL)稀釋，並用 EtOAc 萃取(3 x 20 mL)。分離出合併的有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 2-(5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-3-基)-2-甲基丙酸甲酯，未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 2：用 10% NaOH 水溶液(2 mL)處理 2-(5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-3-基)-2-甲基丙酸甲酯(0.85 mmol)的 MeOH 溶液(5 mL)，並於室溫攪拌過夜。然後濃縮該混合物，用 EtOAc (50 mL)稀釋，並用 10% NaOH 水溶液萃取(3 x 50 mL)。用 12 M HCl 酸化水層，並用 DCM 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。在 Et_2O 中研磨殘餘物，即得 2-(5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-3-基)-2-甲基丙酸 (139 mg)。MS：451 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.22 (s，1H)，8.33 (d，1H)，8.18 (d，1H)，7.63 (m，1H)，7.50 (m，3H)，7.33 (m，1H)，7.07 (m，1H)，2.78 (s，3H)，1.59 (s，6H)。IC_{50} = 7 nM。

實例 165

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3- (3-羥基-3-甲基丁基)-吲哚-1-基]-醯胺



步驟 1：於 0°C 用甲基乙烯基酮(9.5 mL，117 mmol)和 $Sc(OTf)_3$ (383 mg，0.78 mmol)處理 5-氟吲哚(10.5 g，78 mmol)的 MeCN 溶液(150 mL)，並攪拌 1 小時。然後將該混合物於室溫再攪拌 6 小時。真空濃縮該混合物。以矽膠層析法純化殘餘物，以 10% - 50% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 4-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-丁-2-酮(11.1 g，70%)。

步驟 2：於 0°C 用 MeMgBr (54.1 mL，3 M THF 溶液，162.3 mmol)處理 4-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-丁-2-酮(11.1 g，54.1 mmol)的 THF 溶液(200 mL)，並於 0°C 攪拌 2 小時，並於室溫加熱過夜。然後將該混合物倒在冰上，用固體 NH_4Cl (3 g)處理，並用 EtOAc 萃取(3 x 120 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 10% - 60% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 4-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-2-甲基丁-2-醇(3.07 g，26%)。MS：222 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 7.94 (s，NH，1H)，7.22 (m，2H)，7.03 (s，1H)，6.93 (m，1H)，2.81 (m，2H)，1.90 (m，2H)，1.33 (s，6H)。

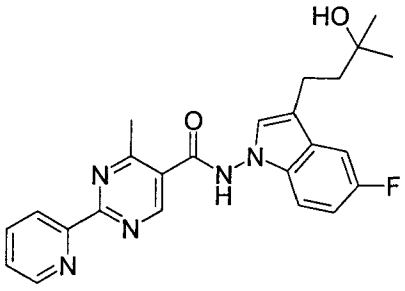
步驟 3：於 0°C 用 4-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-2-甲基丁-2-醇(3 g，13.6 mmol)處理 NaH (8.1 g，204 mmol，60%礦物油溶液)在 DMF (100 mL)中的懸浮液，並於 0°C 攪拌 0.5 小時。用 HOSA (7.7 g，68 mmol)分批處理該混合物並加熱 2 小時至室溫。然後將該混合物倒在冰上，通過一矽藻土墊過濾，並用 EtOAc 萃取(3 x 100 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。通過一矽膠短柱過濾以純化殘餘物，即得 4-(1-胺基-5-氟-1H-吲哚-3-基)- 2-甲基丁-2-醇，未經進一步純化即用於下一步驟。MS：237 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 7.30 (m，1H)，7.22 (m，1H)，6.98 (m，2H)，4.71 (s，NH_2，2H)，2.75 (m，2H)，1.86 (m，2H)，1.31 (s，6H)。

步驟 4：將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(278 mg，1.2 mmol)和 4-(1-胺基-5-氟-1H-吲哚-3-基)- 2-甲基丁-2-醇(1.2 mmol)的 DMF 溶液(10 mL)於 50°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (331 mg，1.2 mmol)處理該混合物並於 50°C 攪拌 1 小時。真空濃縮該混合物，用飽和 Na_2CO_3 水溶液(50 mL)稀釋，並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 50% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3- (3-羥基-3-甲基丁基)-吲哚-1-基]-醯胺(330 mg，61%)。MS：451 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 9.10 (s，1H)，8.36 (d，1H)，8.23 (d，1H)，

7.55 (m，1H)，7.32 (m，3H)，7.18 (s，1H)，7.03 (m，1H)，3.91 (s，OH，1H)，2.84 (s，3H)，2.82 (m，2H)，1.91 (m，2H)，1.31 (s，6H)。

實例 166

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(3-羥基-3-甲基丁基)-吲哚-1-基]-醯胺

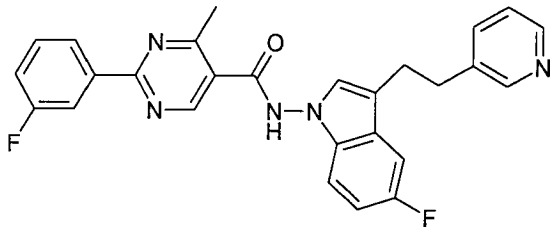


將 2-(2-吡啶基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(516 mg，4 mmol)和 4-(1-胺基-5-氟-1H-吲哚-3-基)- 2-甲基丁-2-醇(566 mg，4 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (662 mg，4 mmol)處理該混合物並於 50°C 攪拌 1 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(50 mL)稀釋該混合物，並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 4% - 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(3-羥基-3-甲基丁基)-吲哚-1-基]-醯胺(450 mg，44%)。MS：434 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.25 (s，1H)，8.81 (d，1H)，8.47 (d，1H)，8.02 (m，1H)，7.58 (m，1H)，7.43 (m，3H)，7.06 (m，1H)，4.29 (s，OH，

1H)，2.78 (s，3H)，2.72 (m，2H)，1.77 (m，2H)，120 (s，6H)。

實例 167

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3- (2-吡啶-3-基乙基)-吲哚-1-基]-醯胺



步驟 1：用 Bu_3P (1.12 mL，4.5 mmol)處理 5-氟克胺(fluorogramine)(576 mg，3 mmol)和吡啶-3-甲醛(531 mg，3 mmol)的 MeCN 溶液(6 mL)，並於 90°C 攪拌 24 小時。濃縮該混合物，通過一矽膠墊過濾，以 30% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 5-氟-3-(2-吡啶-3-基乙烯基)-1H-吲哚，為一烯烴異構體混合物，未經進一步純化即用於下一步驟。

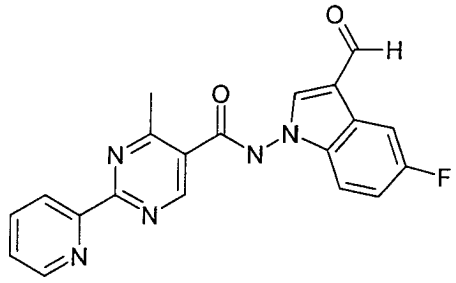
步驟 2：在 Parr 反應器內於 40 atm H_2 壓下，將 5-氟-3-(2-吡啶-3-基乙烯基)-1H-吲哚(3 mmol)的 MeOH 溶液(10 mL)用 Pd/C (200 mg)處理並振搖 18 小時。通過矽藻土過濾該混合物並真空濃縮濾液。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0% - 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 5-氟-3-(2-吡啶-3-基乙基)-1H-吲哚(360 mg，50%，2 步)。

步驟 3：於 0°C 用 5-氟-3-(2-吡啶-3-基乙基)-1H-吲哚(240 mg，1 mmol)處理 NaH（600 mg，15 mmol，60%礦物油溶液）在 DMF (10 mL)中的懸浮液，並於 0°C 攪拌 0.5 小時。用 HOSA (565 mg，5 mmol)分批處理該混合物並加熱 2 小時至室溫。然後將該混合物倒在冰上，通過一矽藻土墊過濾，並用 EtOAc 萃取(3 x 1050 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 5-氟-3-(2-吡啶-3-基乙基)-吲哚-1-基胺，未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 4：將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(232 mg，1 mmol)和 5-氟-3-(2-吡啶-3-基乙基)-吲哚-1-基胺(255 mmol)的 DMF 溶液(10 mL)於 50°C 攪拌 10 分鐘。用 DMTMM (276 mg，1 mmol)處理該混合物，並於 50°C 攪拌 0.5 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(50 mL)稀釋該混合物，並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。在 MeOH:H_2O (2:1)中研磨以純化殘餘物，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(2-吡啶-3-基乙基)-吲哚-1-基]-醯胺(6 mg，1%)。MS：470 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.21 (s，1H)，8.51 (m，1H)，8.40 (m，1H)，8.33 (d，1H)，8.19 (d，1H)，7.74 (d，1H)，7.63 (m，1H)，7.45 (m，4H)，7.33 (m，1H)，7.06 (m，1H)，3.29 (s，2H)，3.01 (s，2H)，2.77 (s，3H)。

實例 168

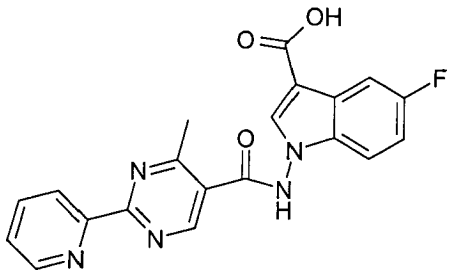
4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲醯基吲哚-1-基)-醯胺



用 DDQ (369 mg，1.6 mmol)的 EtOAc 溶液(0.5 mL)處理 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺(250 mg，0.55 mmol)的 H_2O 溶液(5.5 mL)，並於室溫攪拌 2 小時。用 EtOAc (50 mL)稀釋該混合物，用鹽水洗滌(50 mL)，並用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液萃取(3 x 50 mL)。用 HCl（濃）將水層酸化至 pH 2，並用 Et_2O (50 mL)洗滌。用 10% NaOH 水溶液中和水層並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。在 Et_2O 中研磨以純化殘餘物，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲醯基吲哚-1-基)-醯胺(87 mg，43%)。MS：376 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 12.53 (s，NH，1H)，10.00 (s，1H)，9.34 (m，1H)，8.81 (m，1H)，8.66 (s，1H)，8.48 (m，1H)，8.04 (m，1H)，7.86 (m，1H)，7.72 (m，1H)，7.61 (m，1H)，7.27 (m，1H)，2.80 (s，3H)。

實例 169

5-氟-1-[(4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1H-吲哚-3-羧酸



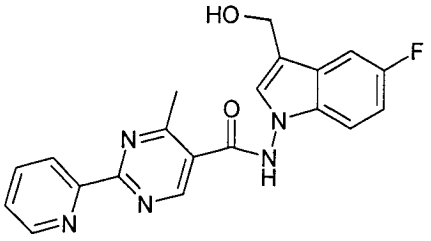
步驟 1：於室溫用 KO*t*-Bu (342 mg，2.9 mmol)處理 5-氟-1H-吲哚-3-羧酸甲酯(510 mg，2.6 mmol)的 NMP 溶液(6.5 mL)，並於室溫攪拌 0.5 小時。加入 *O*-胺基-4-硝基苯甲酸(558 mg，3.0 mmol)的 NMP 溶液(2.5 mL)並將該混合物攪拌 3 小時。用 EtOAc (50 mL)稀釋該混合物並用 10% $NaHCO_3$ 水溶液(50 mL)洗滌。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 1-胺基-5-氟-1H-吲哚-3-羧酸甲酯，未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 2：將 2-(2-吡啶基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(559 mg，2.6 mmol)和 1-胺基-5-氟-1H-吲哚-3-羧酸甲酯(540 mg，2.6 mmol)的 DMF 溶液(25 mL)於 50°C 攪拌 0.5 小時。用 DMTMM (718 mg，2.6 mmol)處理該混合物並於 50°C 攪拌 1 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(50 mL)稀釋該混合物，並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 1% - 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 5-氟-1-[(4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1H-吲哚-3-羧酸甲酯。

步驟 3：用 KOH (500 mg，8.9 mmol)的 H_2O 溶液(200 mL)處理 5-氟-1-[(4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1H-吲哚-3-羧酸甲酯(2.6 mmol)的 MeOH 溶液(10 mL)，並回流加熱 2 小時。用 EtOAc (50 mL)稀釋該混合物並用 1% KOH 水溶液萃取(3 x 50 mL)。用 HCl（濃）中和合併的水層，並以過濾收集沉澱並真空乾燥，即得 5-氟-1-[(4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1H-吲哚-3-羧酸(195 mg，19%，3 步)。MS：392 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 12.44 (s，OH，1H)，12.31 (s，NH，1H)，9.31 (s，1H)，8.81 (d，1H)，8.48 (d，1H)，8.35 (s，1H)，8.03 (m，1H)，7.77 (m，1H)，7.62 (m，2H)，7.19 (m，1H)，2.79 (s，3H)。

實例 170

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-羥基甲基吲哚-1-基)-醯胺

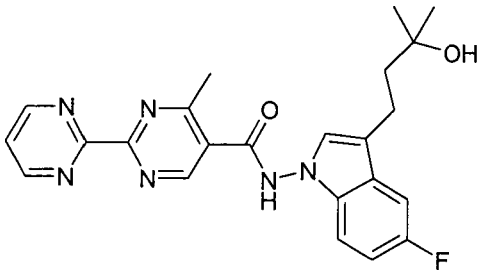


用 $NaBH_4$ (233 mg，6.14 mmol)處理 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲醯基吲哚-1-基)-醯胺(230 mg，0.614 mmol)的 MeOH 溶液(10 mL)，並於室溫攪拌 1 小時。用 EtOAc (50 mL)和 H_2O 稀釋該混合物，用 HCl（濃）中

和，並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以製備型反相 HPLC 純化殘餘物，以 20% - 100% MeCN 的 H_2O 溶液洗脫，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-羥基甲基吲哚-1-基)-醯胺(90 mg，8%)。MS：378 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 11.92 (s，NH，1H)，9.27 (s，1H)，8.81 (d，1H)，8.47 (d，1H)，8.05 (m，1H)，7.61 (m，1H)，7.44 (m，3H)，7.10 (m，1H)，5.00 (t，OH，1H)，4.66 (d，2H)，2.78 (s，3H)。

實例 171

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[5-氟-3-(3-羥基-3-甲基丁基)-吲哚-1-基]-醯胺

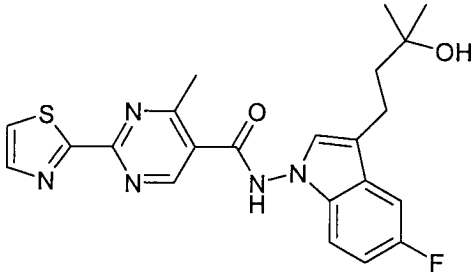


將 4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(300 mg，1.38 mmol)和 4-(1-胺基-5-氟-1H-吲哚-3-基)-2-甲基丁-2-醇(325 mg，1.38 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (380 mg，1.38 mmol)處理該混合物，並於 50°C 攪拌 2 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(50 mL)稀釋該混合物，並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以

0% - 7% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[5-氟-3-(3-羥基-3-甲基丁基)-吲哚-1-基]-醯胺 (200 mg，33%)。MS：435 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 9.26 (s，1H)，9.09 (d，2H)，7.70 (t，1H)，7.29 (m，2H)，7.22 (s，1H)，7.01 (m，1H)，2.90 (s，3H)，2.82 (m，2H)，1.91 (m，2H)，1.31 (s，6H)。

實例 172

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(3-羥基-3-甲基丁基)-吲哚-1-基]-醯胺

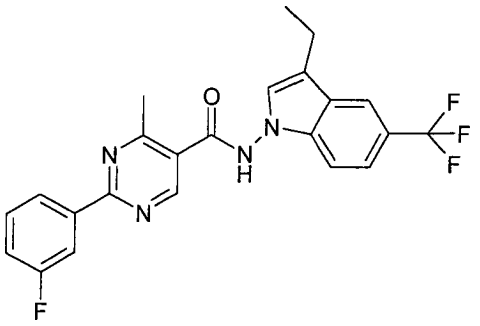


將 4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(300 mg，1.36 mmol)和 4-(1-胺基-5-氟-1H-吲哚-3-基)-2-甲基丁-2-醇(325 mg，1.38 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (380 mg，1.38 mmol)處理該混合物，並於 50°C 攪拌 2 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(50 mL)稀釋該混合物，並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0% - 7% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(3-羥基-3-甲基丁基)-吲哚-1-基]-醯胺 (155 mg，26%)。MS：440 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，

DMSO-d_6)：δ 9.22 (s，1H)，8.14 (d，1H)，8.08 (d，1H)，7.40 (m，3H)，7.06 (m，1H)，4.31 (s，OH，1H)，2.76 (s，3H)，2.71 (m，2H)，1.77 (m，2H)，1.20 (s，6H)。IC_{50} = 5 nM。

實例 173

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺



步驟 1：用 TFAA (5.55 mL，41.8 mmol)和吡啶(3.4 mL，41.8 mmol)處理 2-碘-4-三氟甲基苯基胺(10 g，34.8 mmol)的 DCM 溶液(100 mL)，並於室溫攪拌 1 小時。用 H_2O (150 mL)稀釋該混合物，並用 DCM 萃取(3 x 150 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。用 MeCN (100 mL)稀釋殘餘物，用反式巴豆基溴(5.4 mL，52.2 mmol)和 K_2CO_3 (9.6 g，69.6 mmol)處理，並回流回溫 2 小時。冷卻該混合物，通過一矽藻土墊過濾及濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0% - 10% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 *N*-丁-2-烯基-2,2,2-三氟-*N*-(2-碘-4-三氟甲基苯基)-乙醯胺(12.7 g，84%)。MS：438 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ

8.18 (s，1H)，7.67 (s，1H)，7.26 (m，1H)，5.52 (m，2H)，4.88 (m，1H)，3.51 (m，1H)，1.68 (d，3H)。

步驟 2：用四丁基季銨鹽酸鹽(8.8 g，32 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (131 mg，0.58 mmol)處理 *N*-丁-2-烯基-2,2,2-三氟-*N*-(2-碘-4-三氟甲基苯基)-乙醯胺(12.7 g，29 mmol)的 DMF 溶液(60 mL)，並於 100°C 攪拌 2 小時。將該混合物冷卻至室溫，用 EtOAc (150 mL)稀釋，通過一矽膠墊過濾，並用 1 M HCl (150 mL)洗滌。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 10% - 30% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 3-乙基-5-三氟甲基-1H-吲哚(2.6 g，42%)。MS：214 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 8.08 (s，NH，1H)，7.89 (s，1H)，7.41 (m，2H)，7.07 (m，1H)，2.81 (q，2H)，1.34 (t，3H)。

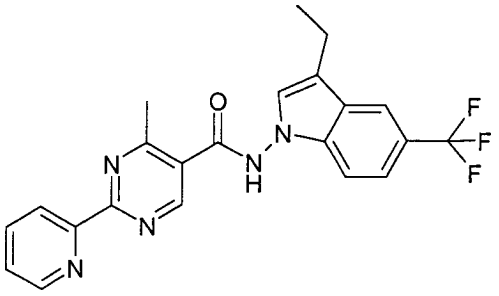
步驟 3：於 0°C 用 3-乙基-5-三氟甲基-1H-吲哚(2.4 g，11.3 mmol)處理 NaH (7 g，176 mmol，60%礦物油溶液)在 DMF (50 mL)中的懸浮液，並於 0°C 攪拌 1 小時。用 HOSA (6.6 g，59 mmol)分批處理該混合物並回溫 2 小時至室溫。然後將該混合物倒在冰上，通過一矽藻土墊過濾，並用 EtOAc 萃取(3 x 150 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 10% - 50% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基胺(1.3 g，50%)。MS：229 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ

7.84 (s，1H)，7.45 (s，2H)，7.02 (s，1H)，4.74 (s，NH_2，2H)，2.77 (q，2H)，1.31 (t，3H)。

步驟 4：將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(232 mg，1.0 mmol)和 3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基胺(228 mg，1 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (276 mg，1 mmol)處理該混合物，並於 50°C 攪拌 2 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並攪拌 5 分鐘。以過濾收集沉澱並真空乾燥，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺(240 mg，54%)。MS：443 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.24 (s，1H)，8.34 (d，1H)，8.26 (d，1H)，8.19 (s，1H)，7.58 (m，2H)，7.42 (m，3H)，2.84 (q，2H)，2.78 (s，3H)，1.31 (t，3H)。

實例 174

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺

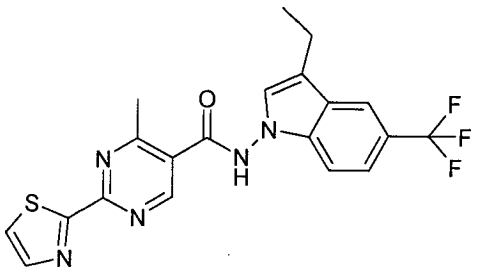


將 2-(2-吡啶基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(215 mg，1 mmol)和 3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基胺(228 mg，1 mmol)的 DMF 溶

液(5 mL)於 50°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (276 mg，1 mmol)處理該混合物，並於 50°C 攪拌 2 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並攪拌 5 分鐘。以過濾收集沉澱並真空乾燥，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺(235 mg，55%)。MS：426 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.28 (s，1H)，8.81 (d，1H)，8.48 (d，1H)，8.03 (m，1H)，7.99 (s，1H)，7.60 (m，4H)，2.82 (q，2H)，2.79 (s，3H)，1.31 (t，3H)。

實例 175

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺

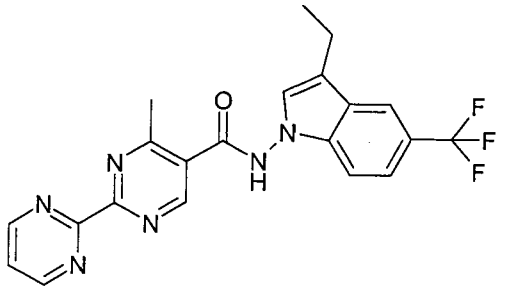


將 4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(221 mg，1 mmol)和 3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基胺(228 mg，1 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (276 mg，1 mmol)處理該混合物並於 50°C 攪拌 2 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並攪拌 5 分鐘。以過濾收集沉澱並真空乾燥，即得 4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺(250 mg，58%)。MS：432

(M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 12.07 (s，NH，1H)，9.25 (s，1H)，8.15 (d，1H)，8.09 (d，1H)，7.99 (s，1H)，7.68 (d，1H)，7.51 (m，2H)，2.77 (s，3H)，2.74 (q，2H)，1.29 (t，3H)。

實例 176

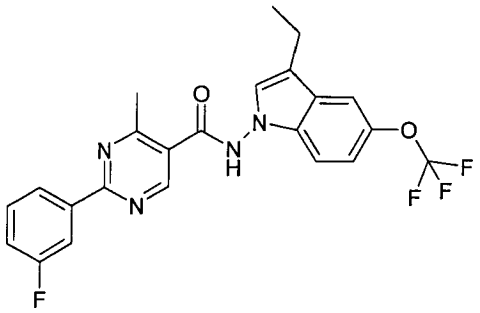
4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺



將 4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(216 mg，1 mmol)和 3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基胺(228 mg，1 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (276 mg，1 mmol)處理該混合物，並於 50°C 攪拌 2 小時。使用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物，並攪拌 5 分鐘。以過濾收集沉澱並真空乾燥。在 Et_2O 中研磨該固體，即得 4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺(100 mg，23%)。MS：427 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 12.11 (s，NH，1H)，9.32 (s，1H)，9.07 (d，2H)，8.00 (s，1H)，7.69 (m，2H)，7.53 (m，2H)，2.80 (q，2H)，2.79 (s，3H)，1.31 (t，3H)。IC_{50} = 8 nM。

實例 177

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基)-醯胺



步驟 1：用 TFAA (5 mL，35.6 mmol)和吡啶(2.87 mL，35.6 mmol)處理 2-溴-4-三氟甲氧基苯基胺(7.6 g，29.7 mmol)的 DCM 溶液(60 mL)，並於室溫攪拌過夜。用 H_2O (150 mL)稀釋該混合物，並用 DCM 萃取(3 x 150 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。用 MeCN (60 mL)稀釋殘餘物，用反式巴豆基溴(4.6 mL，44.5 mmol)和 K_2CO_3 (8.1 g，59 mmol)處理，回流加熱 1 小時，然後於室溫攪拌 2 小時。通過一矽藻土墊過濾該混合物並濃縮濾液。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0% - 15% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 *N*-(2-溴-4-三氟甲氧基苯基)-*N*-丁-2-烯基-2,2,2-三氟-乙醯胺(10.5 g，87%)。MS：406 (M+)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 7.56 (s，1H)，7.22 (m，2H)，5.52 (m，2H)，4.86 (m，1H)，3.57 (m，1H)，1.65 (d，3H)。

步驟 2：用四正丁基季銨鹽酸鹽(7.5 g，27.2 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (221 mg，0.98 mmol)處理 *N*-(2-溴-4-三氟甲氧基

苯基)-*N*-丁-2-烯基-2,2,2-三氟-乙醯胺(10 g，24.7 mmol)的DMF溶液(50 mL)，並於100°C攪拌1小時。加入H_2O (10 mL)，並將該混合物冷卻至室溫，通過一矽膠墊過濾。用庚烷萃取(3 x 50 mL)濾液。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以0% - 25% EtOAc的庚烷溶液洗脫，即得3-乙基-5-三氟甲氧基-1H-吲哚(3.1 g，55%)。MS：230 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 7.97 (s，NH，1H)，7.44 (s，1H)，7.29 (m，1H)，7.07 (m，2H)，2.77 (q，2H)，1.32 (t，3H)。

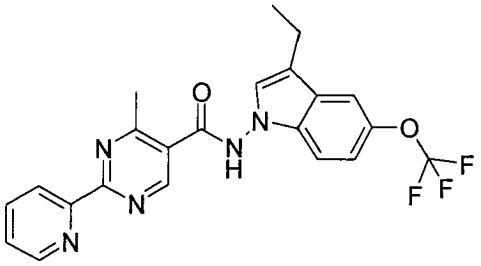
步驟3：於0°C用3-乙基-5-三氟甲氧基-1H-吲哚(3 g，13.1 mmol)處理NaH (7.9 g，197 mmol，60%礦物油溶液)在DMF (60 mL)中的懸浮液，並於0°C攪拌1小時。用HOSA (7.4 g，65.5 mmol)分批處理該混合物，並加熱2小時至室溫。然後將該混合物倒在冰上並通過一矽藻土墊過濾。用庚烷萃取濾液(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以10% - 30% EtOAc的庚烷溶液洗脫，即得3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基胺(2.05 g，64%)。MS：245 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 7.37 (m，2H)，7.11 (m，1H)，7.00 (s，1H)，4.72 (s，NH_2，2H)，2.73 (q，2H)，1.29 (t，3H)。

步驟4：將2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(250 mg，1.1 mmol)和3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基胺(244 mg，1 mmol)

的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (276 mg，1 mmol)處理該混合物，並於 50°C 攪拌 1 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並攪拌 10 分鐘。以過濾收集沉澱，用 H_2O (50 mL)和庚烷(50 mL)洗滌，並真空乾燥，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基)-醯胺(270 mg，59%)。MS：459 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 11.51 (s，NH，1H)，9.08 (s，1H)，8.35 (d，1H)，8.24 (d，1H)，7.48 (m，2H)，7.22 (m，2H)，7.11 (m，2H)，2.85 (s，3H)，2.80 (q，2H)，1.35 (t，3H)。

實例 178

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基)-醯胺

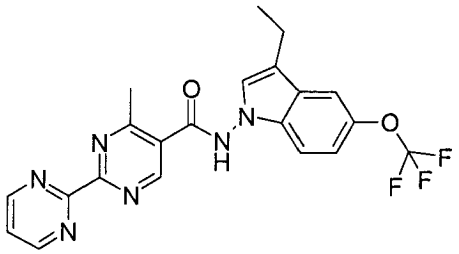


將 2-(2-吡啶基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(250 mg，1.1 mmol)和 3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基胺(244 mg，1.0 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (276 mg，1.0 mmol)處理該混合物並於 50°C 攪拌 1 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並攪拌 10 分鐘。以過濾收集沉澱，使用 H_2O (50 mL)和庚烷(50 mL)洗滌，並真空乾

燥，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基)-醯胺(300 mg，68%)。MS：442 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.27 (s，1H)，8.81 (d，1H)，8.47 (d，1H)，8.03 (m，1H)，7.57 (m，3H)，7.47 (s，1H)，7.21 (d，1H)，2.78 (s，3H)，2.74 (q，2H)，1.29 (t，3H)。

實例 179

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基)-醯胺

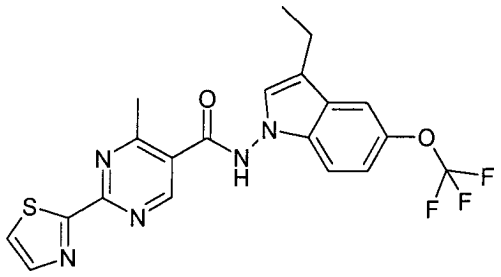


將 4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(250 mg，1.1 mmol)和 3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基胺(244 mg，1 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (276 mg，1.0 mmol)處理該混合物並於 50°C 攪拌 1 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並攪拌 10 分鐘。以過濾收集沉澱，用 H_2O (50 mL)和庚烷(50 mL)洗滌，並真空乾燥，即得 4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基)-醯胺(130 mg，29%)。MS：443 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.25 (s，1H)，9.05 (d，2H)，7.69

(t，1H)，7.64 (s，1H)，7.54 (m，2H)，7.14 (d，1H)，2.80 (s，3H)，2.76 (q，2H)，1.29 (t，3H)。

實例 180

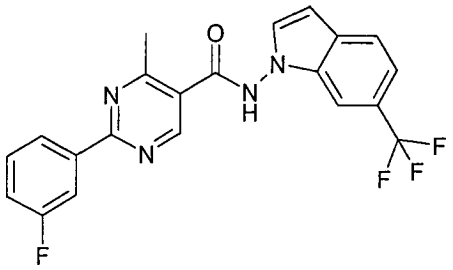
4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基)-醯胺



將 4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(250 mg，1.1 mmol)和 3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基胺(244 mg，1.0 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (276 mg，1.0 mmol)處理該混合物並於 50°C 攪拌 1 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並攪拌 10 分鐘。以過濾收集沉澱，用 H_2O (50 mL)和庚烷(50 mL)洗滌，並真空乾燥，即得 4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基)-醯胺(250 mg，56%)。MS：448 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.23 (s，1H)，8.15 (m，1H)，8.09 (m，1H)，7.55 (m，2H)，7.48 (s，1H)，7.19 (d，1H)，2.78 (s，3H)，2.71 (m，2H)，1.29 (t，3H)。

實例 181

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(6-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺



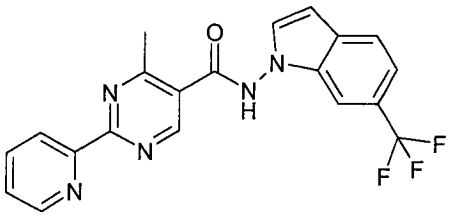
步驟 1：於 0°C 用 6-三氟甲基吲哚(2.0 g，10.8 mmol)處理 NaH（6.5 g，162 mmol，60%礦物油溶液）在 DMF (54 mL)中的懸浮液，並於 0°C 攪拌 0.5 小時。用 HOSA (6.1 g，54 mmol)分批處理該混合物，並加熱 2 小時至室溫。然後將該混合物倒在冰上，並通過一矽藻土墊過濾。用 Et_2O 萃取濾液(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 10% - 30% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 6-三氟甲基吲哚-1-基胺(1.79 g，83%)。MS：201 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 7.74 (s，1H)，7.67 (d，1H)，7.35 (d，1H)，7.30 (m，1H)，6.45 (d，1H)，4.83 (s，NH_2，2H)。

步驟 2：將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(278 mg，1.2 mmol)和 6-三氟甲基吲哚-1-基胺(200 mg，1 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 0.5 小時。用 DMTMM (290 mg，1.05 mmol)處理該混合物，並於 50°C 攪拌 1 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物，並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。在 Et_2O/庚烷中研磨殘餘物過夜。以過濾收集沉澱，用 H_2O (50 mL)和庚烷(50 mL)洗滌，並真空乾燥，即得 2-(3-氟苯基)-4-

甲基嘧啶-5-羧酸(6-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺(180 mg，44%)。MS：415 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 12.09 (s，NH，1H)，9.33 (s，1H)，8.35 (d，1H)，8.20 (d，1H)，7.90 (s，1H)，7.79 (m，2H)，7.65 (m，1H)，7.46 (m，2H)，6.74 (d，1H)，2.79 (s，3H)。

實例 182

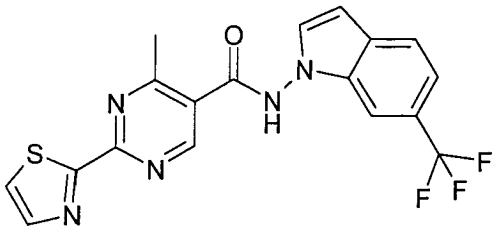
4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(6-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺



將 2-(2-吡啶基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(258 mg，1.2 mmol)和 6-三氟甲基吲哚-1-基胺(200 mg，1 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 0.5 小時。用 DMTMM (290 mg，1.05 mmol)處理該混合物並於 50°C 攪拌 1 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。將殘餘物在 Et_2O/庚烷中研磨過夜。以過濾收集沉澱，用 H_2O (50 mL)和庚烷(50 mL)洗滌，並真空乾燥，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(6-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺(160 mg，40%)。MS：398 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 12.13 (s，NH，1H)，9.36 (s，1H)，8.82 (d，1H)，8.48 (d，1H)，8.04 (m，1H)，7.83 (m，3H)，7.60 (m，1H)，7.44 (d，1H)，6.74 (d，1H)，2.80 (s，3H)。

實例 183

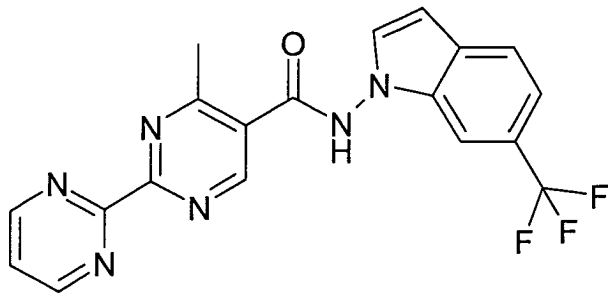
4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(6-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺



將 4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(265 mg，1.2 mmol)和 6-三氟甲基吲哚-1-基胺(200 mg，1 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 0.5 小時。用 DMTMM (290 mg，1.05 mmol)處理該混合物並於 50°C 攪拌 1 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。將殘餘物在 Et_2O/庚烷中研磨過夜。以過濾收集沉澱，用 H_2O (50 mL)和庚烷(50 mL)洗滌，並真空乾燥，即得 4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(6-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺(160 mg，40%)。MS：404 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 12.12 (s，NH，1H)，9.33 (s，1H)，8.15 (d，1H)，8.05 (d，1H)，7.91 (s，1H)，7.79 (m，2H)，7.44 (m，1H)，6.73 (d，1H)，2.77 (s，3H)。

實例 184

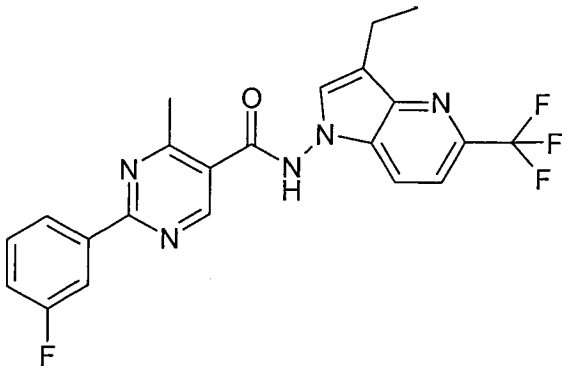
4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(6-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺



將 4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(259 mg，1.2 mmol)和 6-三氟甲基吲哚-1-基胺(200 mg，1 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 0.5 小時。用 DMTMM (290 mg，1.05 mmol)處理該混合物並於 50°C 攪拌 1 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。將殘餘物在 Et_2O/庚烷中研磨過夜。以過濾收集沉澱，用 H_2O (50 mL)和庚烷(50 mL)洗滌，並真空乾燥，即得 4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(6-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺(100 mg，25%)。MS：399 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 12.16 (s，NH，1H)，9.39 (s，1H)，9.06 (d，2H)，7.92 (s，1H)，7.81 (m，2H)，7.70 (t，1H)，7.44 (d，1H)，6.74 (d，1H)，2.79 (s，3H)。

實例 185

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺



步驟 1：將 2-碘-6-三氟甲基-吡啶-3-基胺(5.09 g，17.7 mmol)的 DCM 溶液(50 mL)用 TFAA (3 mL，21.2 mmol)和吡啶(1.7 mL，21.2 mmol)處理，並於室溫攪拌 1 小時。用 H_2O (150 mL)稀釋該混合物，並用 DCM 萃取(3 x 150 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。用 MeCN (50 mL)稀釋殘餘物，用反式巴豆基溴(2.8 mL，26.6 mmol)和 K_2CO_3 (4.7 g，34.4 mmol)處理，並回流加熱 2 小時。通過一矽藻土墊過濾該混合物。真空濃縮濾液。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0% - 25% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 *N*-丁-2-烯基-2,2,2-三氟-*N*-(2-碘-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙醯胺(5.5 g，71%)。MS：439 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 7.71 (d，1H)，7.53 (d，1H)，5.52 (m，2H)，4.98 (m，1H)，3.58 (m，1H)，1.68 (d，3H)。

步驟 2：將 *N*-丁-2-烯基-2,2,2-三氟-*N*-(2-碘-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙醯胺(5.2 g，11.9 mmol)的 DMF 溶液(24 mL)用四丁基季銨鹽酸鹽(3.6 g，13.1 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (107 mg，0.48 mmol)處理，並於 100°C 攪拌 1 小時。加入 H_2O (10 mL)，將該混合物冷卻至室溫並通過一矽膠墊過濾。用

EtOAc/庚烷(3 x 50 mL) (1:1)萃取濾液。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以5% - 50% EtOAc的庚烷溶液洗脫，即得3-乙基-5-三氟甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(2.2 g，86%)。MS：215 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 8.24 (s，NH，1H)，7.73 (d，1H)，7.50 (d，1H)，7.34 (d，1H)，2.93 (q，2H)，1.36 (t，3H)。

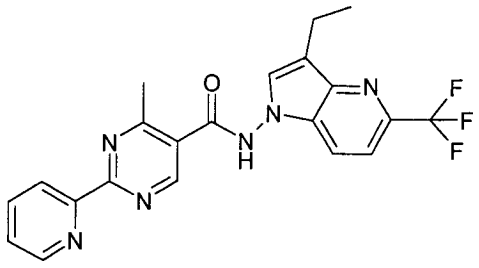
步驟 3：將 NaH (4.65 g，116 mmol，60%礦物油溶液)在DMF (40 mL)中的懸浮液於 0°C 用 3-乙基-5-三氟甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(2 g，7.75 mmol)處理，並於 0°C 攪拌 1小時。用 HOSA (4.4 g，38.8 mmol)分批處理該混合物並加熱 2 小時至室溫。然後將該混合物倒在冰上，用固體 NH_4Cl (3 g)處理，並通過一矽藻土墊過濾。用 Et_2O 萃取(3 x 150 mL)濾液。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 30% - 50% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺(1.5 g，84%)。MS：230 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 7.97 (d，1H)，7.59 (d，1H)，7.54 (s，1H)，6.12 (s，NH_2，2H)，2.78 (q，2H)，1.28 (t，3H)。

步驟 4：將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(278 mg，1.1 mmol)和 3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺(230 mg，1 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 1 小時。用

DMTMM (290 mg，1.05 mmol)處理該混合物並於 50°C 攪拌過夜。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並攪拌 10 分鐘。以過濾收集沉澱，用 H_2O (50 mL)和庚烷(50 mL)洗滌，並真空乾燥，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺(195 mg，44%)。MS：444 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 12.16 (s，NH，1H)，9.28 (s，1H)，8.34 (d，1H)，8.18 (m，2H)，7.86 (s，1H)，7.65 (m，2H)，7.45 (m，1H)，2.83 (q，2H)，2.78 (s，3H)，1.35 (t，3H)。

實例 186

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺

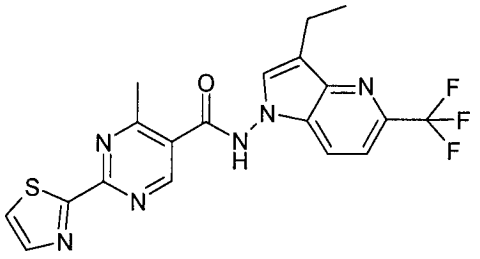


將 2-(2-吡啶基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(258 mg，1.1 mmol)和 3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺(230 mg，1.0 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (290 mg，1.05 mmol)處理該混合物，並於 50°C 攪拌過夜。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並攪拌 10 分鐘。以過濾收集沉澱，用 H_2O (50 mL)和庚烷(50 mL)洗滌，並真空乾燥，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧

酸(3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺(175 mg，41%)。MS：427 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 12.18 (s，NH，1H)，9.31 (s，1H)，8.80 (d，1H)，8.45 (d，1H)，8.16 (d，1H)，8.01 (m，1H)，7.88 (s，1H)，7.72 (d，1H)，7.59 (m，1H)，2.81 (q，2H)，2.79 (s，3H)，1.35 (t，3H)。

實例 187

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺

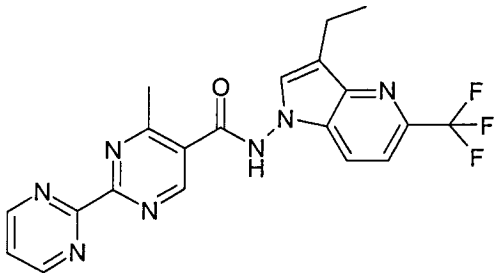


將 4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(88 mg，0.40 mmol)和 3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺(89 mg，0.40 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (113 mg，0.41 mmol)處理該混合物，並於 50°C 攪拌過夜。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並攪拌 10 分鐘。以過濾收集沉澱，用 H_2O (50 mL)和庚烷(50 mL)洗滌，並真空乾燥，即得 4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺(75 mg，40%)。MS：433 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 12.19 (s，NH，1H)，9.28 (s，1H)，8.15

(m，2H)，8.08 (d，1H)，7.87 (s，1H)，7.72 (d，1H)，2.83 (q，2H)，2.77 (s，3H)，1.35 (t，3H)。

實例 188

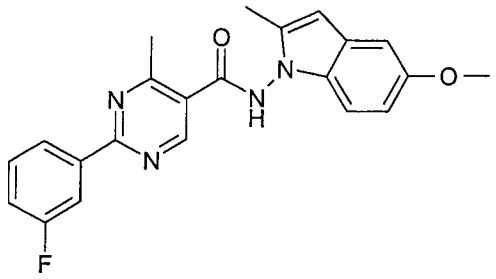
4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺



將 4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(259 mg，1.2 mmol)和 3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺(230 mg，1.0 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)於 50°C 攪拌 0.5 小時。用 DMTMM (290 mg，1.05 mmol)處理該混合物，並於 50°C 攪拌過夜。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以製備型反相 HPLC 純化殘餘物，以 20% - 100% MeCN 的 H_2O 溶液洗脫，即得 4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺(230 mg，54%)。MS：428 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.28 (s，1H)，9.05 (d，2H)，8.11 (d，1H)，7.98 (s，1H)，7.69 (t，1H)，7.64 (d，1H)，2.83 (q，2H)，2.80 (s，3H)，1.34 (t，3H)。

實例 189

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺



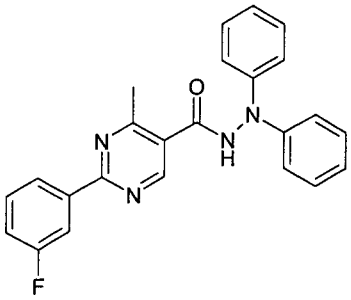
步驟 1：於 0°C 用 5-甲氧基-2-甲基吲哚(500 mg，3.1 mmol)處理 NaH (1.25 g，51 mmol，60%礦物油溶液)在 DMF (47 mL)中的懸浮液，並於 0°C 攪拌 0.5 小時。用 HOSA (1.92 g，17.0 mmol)分批處理該混合物並加熱 2 小時至室溫。然後將該混合物倒在冰上，並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 5-甲氧基-2-甲基吲哚-1-基胺，未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 2：將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(719 mg，3.1 mmol)和 5-甲氧基-2-甲基吲哚-1-基胺(550 mg，3.1 mmol)的 DMF 溶液(4 mL)於 50°C 攪拌 15 分鐘。用 DMTMM (856 mg，3.1 mmol)處理該混合物並於 50°C 攪拌 1 小時。真空濃縮該混合物，用 EtOAc (50 mL)稀釋，並用飽和 Na_2CO_3 水溶液(50 mL)洗滌。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 30% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺(180 mg，15%，2 步)。MS：391

(M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.23 (s，1H)，8.34 (d，1H)，8.18 (d，1H)，7.63 (m，1H)，7.46 (m，1H)，7.31 (d，1H)，7.02 (d，1H)，6.77 (m，1H)，6.25 (s，1H)，3.76 (s，3H)，2.77 (s，3H)，2.34 (s，3H)。

實例 190

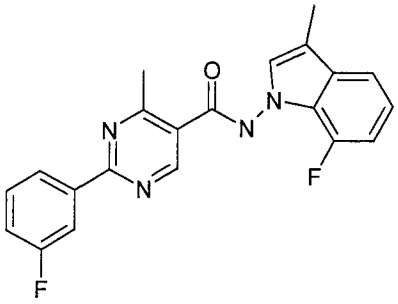
2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸 *N',N'*-二苯基醯肼



將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(500 mg，2.2 mmol)和 *N,N*-二苯基肼(422 mg，2.2 mmol)的 DMF 溶液(3 mL)於 50°C 攪拌 15 分鐘。用 DMTMM (633 mg，2.2 mmol)處理該混合物，並於 50°C 攪拌 3 小時。用 EtOAc (50 mL)稀釋該混合物，並用飽和 Na_2CO_3 水溶液(50 mL)洗滌。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 75% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸 *N',N'*-二苯基醯肼(60 mg，7%)。MS：399 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.04 (s，1H)，8.30 (d，1H)，8.15 (m，1H)，7.61 (m，1H)，7.44 (m，1H)，7.35 (m，4H)，7.22 (m，4H)，7.04 (m，2H)，2.64 (s，3H)。IC_{50} = 16 nM。

實例 191

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(7-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺



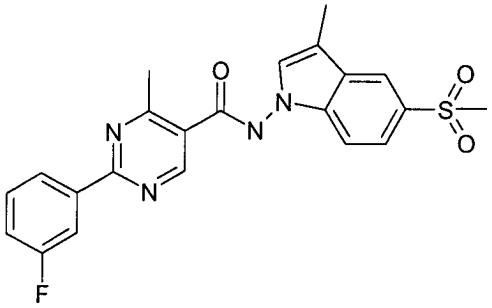
步驟 1：於 0°C 用 7-氟-3-甲基吲哚(200 mg，1.34 mmol)處理 NaH (805 mg，20.1 mmol，60%礦物油溶液)在 DMF (5 mL)中的懸浮液，並於 0°C 攪拌 1 小時。用 HOSA (757 mg，6.7 mmol)分批處理該混合物，並加熱 2 小時至室溫。然後將該混合物倒在冰上，並用 EtOAc 萃取(3 x 100 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 7-氟-3-甲基吲哚-1-基胺，未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 2：將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(1.34 mmol)和 7-氟-3-甲基吲哚-1-基胺(342 mg，1.47 mmol)的 DMF 溶液(15 mL)於 50°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (407 mg，1.47 mmol)處理該混合物，並於 50°C 攪拌 4 小時。真空濃縮該混合物，用 Et_2O (50 mL)稀釋，並用飽和 Na_2CO_3 水溶液(50 mL)洗滌。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0% -100% DCM 的 EtOAc 溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(7-

氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺(241 mg，48%)。MS：379 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.05 (s，1H)，8.32 (d，1H)，8.18 (d，1H)，7.64 (m，1H)，7.45 (m，1H)，7.40 (m，1H)，7.31 (s，1H)，7.05 (m，2H)，2.74 (s，3H)，2.29 (s，3H)。

實例 192

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺



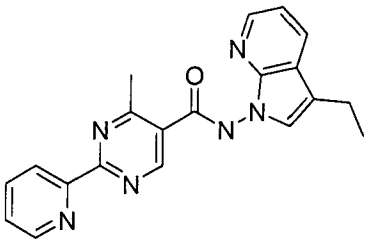
步驟 1：用四正丁基季銨鹽酸鹽(1.47 g，5.32 mmol)，$Pd(OAc)_2$ (56.6 mg，0.2 mmol)處理烯丙基-(2-碘-4-甲磺醯基苯基)-胺(1.43 g，4.1 mmol)的 DMF 溶液(20 mL)，並於 100°C 攪拌 1 小時。加入 HCl (5.3 mL，3 M)，並將該混合物冷卻至室溫，通過一矽藻土墊過濾，並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 60% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 5-甲磺醯基-3-甲基-1H-吲哚(370 mg，43%)。

步驟 2：於 0°C 用 5-甲磺醯基-3-甲基-1H-吲哚(370 mg，1.77 mmol)處理 NaH (1.06 g，26.6 mmol，60%礦物油溶液)在 DMF (15 mL)中的懸浮液，並於 0°C 攪拌 1 小時。用 HOSA (1 g，8.85 mmol)分批處理該混合物並於室溫加熱過夜。然後將該混合物倒在冰上，並用 EtOAc 萃取(3 x 100 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，即得 5-甲磺醯基-3-甲基吲哚-1-基胺，未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 3：將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(1.77 mmol)和 5-甲磺醯基-3-甲基吲哚-1-基胺(452 mg，1.95 mmol)的 DMF 溶液(15 mL)於室溫攪拌 1 小時。用 DMTMM (538 mg，1.95 mmol)處理該混合物，並於 60°C 攪拌 1.5 小時。用 EtOAc (50 mL)稀釋該混合物，並用飽和 Na_2CO_3 水溶液(50 mL)洗滌。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0% -100% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，然後在 Et_2O 中研磨，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺(106 mg，14%)。MS：439 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.15 (s，1H)，8.37 (d，1H)，8.24 (m，2H)，7.82 (m，1H)，7.59 (d，1H)，7.54 (m，1H)，7.34 (s，1H)，7.29 (m，1H)，3.13 (s，3H)，2.83 (s，3H)，2.42 (s，3H)。

實例 193

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺三氟乙酸鹽



步驟 1：（參閱：J. Org. Chem. 2002，67，6226-6227）將7-氮雜吲哚(5 g，42.3 mmol)加入攪拌中的 $AlCl_3$ (22.6 g，169 mmol)在 DCM (300 mL)中的懸浮液。於室溫攪拌 1 小時之後，以滴加方式加入乙醯氯(13.3g，169 mmol)並將形成的混合物攪拌 18 小時。將該混合物冷卻至 0°C，用 MeOH (150 mL)終止反應並攪拌 1 小時。將矽膠加入該混合物，在真空中除去溶劑，並以矽膠層析法純化殘餘物，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 1-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基)乙酮(1.6g)。^1H NMR (300 MHz，CH_3OD)：δ 8.93(d，1H)，8.45(s，2H)，7.50(t，1H)，3.30(s，3H)。

步驟 2：向 1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙酮(1.34 g，8.38 mmol)的 TFA 溶液(25 mL)加入三乙基矽烷(6.09 g，52.4 mmol)，並於室溫攪拌 18 小時。濃縮該混合物，用 2 N 酮 KOH 水溶液稀釋並用 DCM 萃取 3 次。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾和蒸發。以矽膠層析法純化生成的殘餘物，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 3-乙基-1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶(0.91 g)。MS：147 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 9.23 (br s，1H)，8.32 (d，1H)，7.94 (s,1H)，7.05-7.14 (m，2H)，2.80 (q，2H)，1.35 (t,3H)。

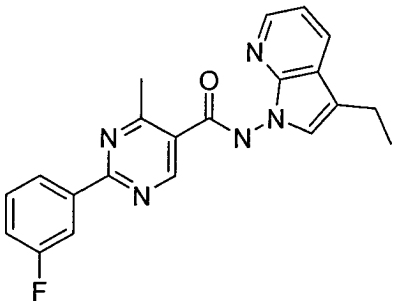
步驟 3：將 3-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.91 g，6.2 mmol)和 KO*t*Bu (1.39 g，12.4 mmol)溶於 DMF (28 mL)並於室溫攪拌 2 小時。在用氮氣劇烈地鼓泡的同時，分批加入 NH_2Cl (92 ml 0.15 M 乙醚溶液)。將反應混合物於室溫攪拌 2 小時。將該混合物冷卻至 0°C，然後用 $Na_2S_2O_3$ (2.7 g)水溶液(50 mL)終止反應。於室溫靜置 18 小時後，濃縮該混合物，在 DCM 中研磨並過濾。將濾液濃縮並通過矽膠層析，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 3-乙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基-胺(380 mg)。MS：162 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 8.32 (d，1H)，7.90 (d，1H)，7.04-7.13(m，2H)，4.96 (br s，2H)，2.76 (q，2H)，1.33 (t，3H)。

步驟 4：將 3-乙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基胺(126 mg，0.78 mmol)、4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(168 mg，0.78 mmol)、HATU (356 mg，0.936 mmol)和 DIPEA (302 mg，2.34 mmol)在 DMF (4 mL)中的混合物於 150°C 加熱 1 小時。用水終止反應並用 EtOAc 萃取。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。先使殘餘物通過矽膠層析，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫。將生成的產物用反相 HPLC 再次層析，以

含 0.1% TFA 的水和乙腈洗脫，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺三氟乙酸鹽 (29 mg)。MS：359 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 9.45 (s，1H)，9.04 (d，1H)，8.93 (d，1H)，8.67 (t，1H)，8.31 (d，1H)，8.19-8.08 (m，2H)，7.34 (s，1H)，7.27 (dd，1H)，2.96 (s，3H)，2.85 (q，2H)，1.39 (t，3H)。

實例 194

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺

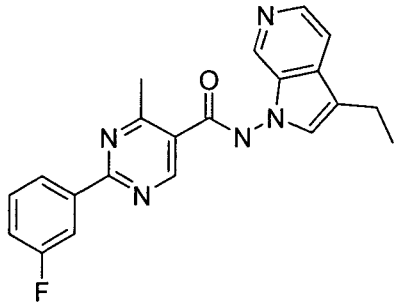


將 3-乙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基胺(126 mg，0.78 mmol)、2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(180 mg，0.78 mmol)、HATU (356 mg，0.036 mmol)和 DIPEA (302 mg，2.34 mmol)在 DMF (4 mL)中的混合物於 150°C 加熱 1 小時。用水終止反應並用 EtOAc 萃取。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。使殘餘物通過矽膠層析，以 0-100%乙酸乙酯庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺(128 mg)。MS：376

(M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.10 (s，1H)，8.25-8.33 (m，2H)，8.16 (d，1H)，8.05 (d，1H)，7.62 (q，1H)，7.39-7.48 (m，2H)，7.16 (dd，1H)，2.78 (s，3H)，2.75 (q，2H)，1.29(t，3H)。

實例 195

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基吡咯并[2,3c]吡啶-1-基)-醯胺

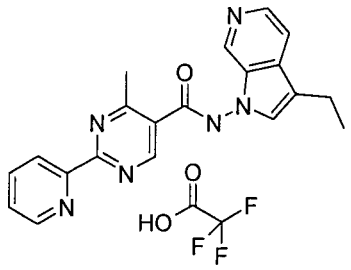


將 3-乙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基胺(93 mg，0.577 mmol)、2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(134 mg，0.757 mmol)、HATU (263 mg，0.692 mmol)和 DIPEA (223 mg，1.73 mmol)在 DMF (3 mL)中的混合物於 150°C 加熱 1 小時。用水終止反應並用 EtOAc 萃取。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以矽膠管柱層析法純化殘餘物，以 0-100%乙酸乙酯庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺(86 mg)。MS：376 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 9.15 (s，1H)，8.69 (s，1H)，8.37 (d，1H)，8.15-8.26 (m，2H)，7.70

(d，1H)，7.55 (q，1H)，7.49 (s，1H)，7.29 (t，1H)，2.80-2.90 (m，5 H)，1.38 (t，3H)。IC_{50} = 7 nM。

實例 196

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺三氟乙酸鹽



步驟 1：（參閱：J. Org. Chem. 2002，67，6226-6227）將 6-氮雜吲哚(2.5 g，21.25 mmol)加入攪拌中的 $AlCl_3$ (11.3 g，84.5 mmol)在 CH_2Cl_2 (150 mL)中的懸浮液。於室溫攪拌 1 小時之後，以滴加方式加入乙醯氯(6.65g，84.5 mmol)並將形成的混合物攪拌 18 小時。將該混合物冷卻至 0°C，用 MeOH (75 mL)終止反應並攪拌 1 小時。將矽膠(40 mL)、MeOH 和 DCM 加入該混合物，在真空中除去溶劑並以矽膠層析法純化殘餘物，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)乙酮(1.52g，45%)。MS：161 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 9.20 (s，1H)，8.95 (s，H)，7.82(d，1H)，8.72 (d，1H)，8.43 (d，1-H)，2.64(s，3H)。

步驟 2：向 1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)乙酮(1.53 g，9.55 mmol)的 TFA 溶液(29 mL)加入三乙基矽烷(6.88g，59.21

mmol)並於室溫攪拌 18 小時。濃縮該混合物並用 EtOAc 萃取。用 2 N KOH 水溶液洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾和蒸發。使殘餘物通過矽膠層析，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 3-乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(1.35 g，97%)。MS：147 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 13.3 (br，N-H) 9.46 (s，1H)，8.04 (s，1H)，7.71-7.88 (m，2H)，2.88 (q，2H)，1.39 (t，3H)。

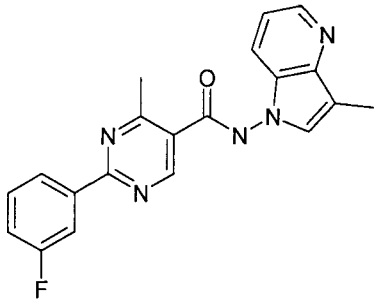
步驟 3：將 3-乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(1.21 g，8.29 mmol)和 KO*t*Bu (1.86 g，16.57 mmol)溶於 DMF (47 mL)並於室溫攪拌 2 小時。在用氮氣劇烈地鼓泡的同時，分批加入 NH_2Cl (101 mL 0.15 M 乙醚溶液)。將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。然後將該混合物冷卻至 0°C 並用 $Na_2S_2O_3$ (4.3 g) 水溶液(80 mL)終止反應。於室溫靜置 2 天之後，該混合物分層。將鹽水加入水層，然後用 EtOAc 萃取。合併有機層並乾燥(Na_2SO_4)，即得 3-乙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基胺和初始材料的混合物。以層析法通過矽膠純化該混合物，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 3-乙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基胺(93 mg)。收集剩餘的初始材料和產物的混合物，並溶於 DCM。將此溶液冷卻至 0°C 並加入 BOC_2O (164 mg，0.75 mmol)。以矽膠層析法純化形成的混合物，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得另一部分 3-乙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基胺(145 mg)。^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ

8.85 (s，1H)，8.25 (d，1H)，7.48 (d，1H)，7.10 (s，1H)，4.88 (s，2H)，2.75 (q，2H)，1.35(t，3H)。

步驟 4：將 3-乙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基胺(122 mg，0.757 mmol)、4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(163 mg，0.757 mmol)、HATU (356 mg，0.936 mmol)和 DIPEA (294 mg，2.27 mmol)在 DMF (4 mL)中的混合物於 150°C 加熱 1 小時。用水終止反應並用 EtOAc 萃取。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。使殘餘物通過矽膠層析，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫。將生成的產物用反相 HPLC 再次層析，以含 0.1% TFA 的水和乙腈洗脫，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺三氟乙酸鹽 (42 mg，9.5%)。MS：359 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d^6)：δ 9.43 (s，1H)，9.37 (s，1H)，8.80 (d，1H)，8.45 (t，2H)，8.26 (s，1H)，8.22 (d，1H)，8.03 (t，1H)，7.59 (t，1H)，2.86 (q，2H)，2.80 (s，3H)，1.32 (t，3H)。

實例 197

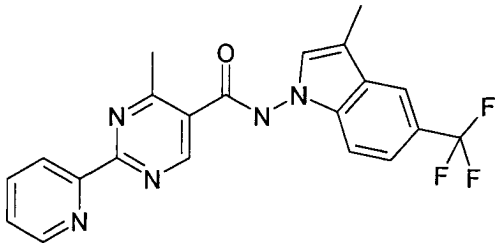
2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺



將 3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺（75%純）(240 mg，<1.63 mmol)、2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(379 mg，1.63 mmol)、HATU (744 mg，1.96 mmol)和 DIPEA (388 mg，4.89 mmol)在 DMF (5 mL)中的混合物於 150°C 加熱 1 小時。用水終止反應，用 EtOAc 萃取。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。使殘餘物通過矽膠層析，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫。從乙醚再結晶生成的產物，即得2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺(197 mg，44%)。MS：362 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 9.14 (s，1H)，8.40 (d，1H)，8.36 (d，1H)，8.22 (d，1H)，7.85(d，1H)，7.55 (q 1H)，7.47 (s，1H)，7.25-7.34 (m，2H)，2.83 (s，3H)，2.42(s，3H)。IC_{50} = 2 nM。

實例 198

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺



步驟 1：於-78°C 向 2-碘-4-三氟甲基苯胺(5 g，17.4 mmol)、KO*t*-Bu (2.05 g，18.3 mmol)和 THF (200 mL)的混合物加入烯丙基溴(2.21 g，18.3 mmol)。將形成的混合物加

熱至室溫並攪拌 18 小時。加水，並用 EtOAc 萃取該混合物。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。使殘餘物通過矽膠層析，以 0-50% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得烯丙基-(2-碘-4-三氟甲基苯基)-胺(1.9 g，33%)。MS 328 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 7.90 (s，1H)，7.45 (d，1 H)，5.88-6.02 (m，1H)，5.33 (d，1 H)，5.25 (d，1H)，4.72(br s，1H)，3.90 (s，2H)。

步驟 2：將烯丙基-(2-碘-4-三氟甲基苯基)-胺(1.75 g，5.35 mmol)、四丁基銨鹽酸鹽(1.68 g，5.35 mmol)、乙酸鈀(120 mg，0.54 mmol)和碳酸鉀(2.22 g，16.0 mmol)在 DMF (50 mL)中的混合物於 80°C 加熱 1.5 小時。用水終止反應並用 DCM 萃取 3 次。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。使殘餘物通過矽膠層析，以 0-40% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 3-甲基-5-三氟甲基-1H-吲哚(401 mg)。^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ = 8.09 (br s，1H)，7.90 (s，1 H)，7.44 (s，1H)，7.10 (s，1H)，2.38 (s，3H)。

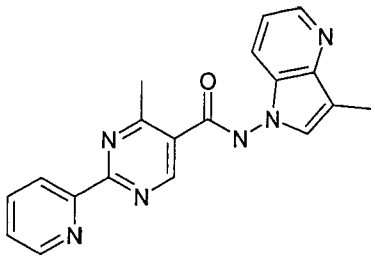
步驟 3：將 60% NaH (1.21 g，30.2 mmol)於 0°C 分批加入攪拌中的 3-甲基-5-三氟甲基-1H-吲哚(400 mg，2.01 mmol)的 DMF 溶液(6 mL)。將該混合物於 0°C 攪拌 1 小時。於 0°C 分批加入 HOSA (1.14g，10.0 mmol)，並任該混合物於 2 小時內升溫至室溫。用飽和氯化銨水溶液終止反應，用 DCM 萃取 3 次。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃

縮。使殘餘物通過矽膠層析，以 0-40% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 3-甲基-5-三氟甲基吲哚-1-基胺(223 mg，52%)。MS：215 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ = 7.84 (s，1H)，7.48 (s，2H)，7.04 (s，1H)，4.77 (s，2H)，2.34 (s，3H)。

步驟 4：將 3-甲基-5-三氟甲基吲哚-1-基胺(223 mg，1.04 mmol)、4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(224 g，1.04 mmol)、HATU (475 mg，1.25 mmol)、DIPEA (404 mg 3.13 mmol)混合物的 DMF 溶液中於 150°C 攪拌 1 小時。用水終止反應，用 EtOAc 萃取。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。使殘餘物通過矽膠層析，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺(122 mg，28%)。MS：412 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 9.22 (s，1H)，8.79 (d，1H)，8.66 (d，1H)，8.06 (t，1H)，7.91 (s，1H)，7.60 (dd，1H)，7.51 (s，2H)，7.29 (s，3H)，2.88 (s，3H)，2.40 (s，3H)。

實例 199

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺



步驟 1：向 3-胺基-2-氯吡啶(5 g 38.9 mmol)的 THF 溶液(35 mL)加入 2 M NaHMDS 的 THF 溶液(38.9 mL，77.8 mmol)。於室溫攪拌 15 分鐘之後，一次性加入 BOC_2O (7.7g，35.6 mmol)的 THF 溶液(20 mL)，然後於室溫攪拌 5 小時。加入 0.1% HCl 水溶液。用 EtOAc 萃取該混合物。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。使殘餘物通過矽膠層析，以 0-50% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得(2-氯-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(7.18g，89%)。MS：229 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 8.52 (d，1H)，8.05 (dd，1H)，7.23 (dd，1H)，7.02 (br s，1H)，1.55 (s，9H))。

步驟 2：將(2-氯-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(7 g，30.7 mmol)、烯丙基溴(5.26g，40.8 mmol)和碳酸銫(20.8g，63.8 mmol)在 DMF (280 mL)中的混合物於 60°C 加熱 1 小時。用水終止反應，用 EtOAc 萃取。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮，即得烯丙基-(2-氯-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(8.03g，98%)，未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 3：將烯丙基-(2-氯-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(8.03 g，30 mmol)、第三丁基銨鹽酸鹽(9.4 g，30 mmol)、乙酸鈀

(673 mg，3 mmol)和碳酸鉀(12.4 g，3 mmol)在 DMF (300 mL)中的混合物於 80°C 加熱 1.5 小時。用 DCM 終止反應並用水洗滌。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。使殘餘物通過矽膠層析，以 0-40% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸第三丁酯和 3-亞甲基-2,3-二氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸第三丁酯(1.58 g)。

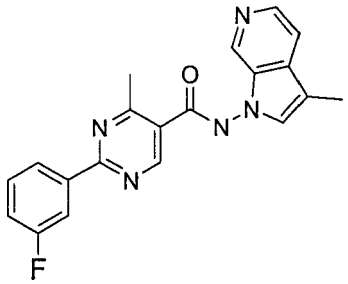
步驟 4：然後於室溫在 DCM (10 mL)和 TFA (10 mL)中將上述混合物攪拌 3 小時。濃縮反應物，並加入 2 M KOH 水溶液和 DCM。以過濾收集沉澱，即得 3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶鉀鹽(1 g，20%)。MS：133 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 8.26(d，1H)，7.75(d，1H)，7.33(s，1H)，7.12(dd，1H)，2.36 (s，3H)。

步驟 5：將 3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶鉀鹽(1 g，5.88 mmol)、KOtBu (660mg，5.88 mmol)在 DMF (26 mL)中的混合物用 N_2 鼓泡，並於室溫攪拌 2 小時。加入氯胺的乙醚溶液(0.15 M，29 mL)，並將該混合物攪拌 45 分鐘。將反應物冷卻至 0°C，加入 $Na_2S_2O_3$ (3.4 g)水溶液(70 mL)，並將該混合物攪拌 15 分鐘。真空濃縮該混合物。在 DCM 中研磨殘餘物，然後過濾。用 2 M KOH 水溶液洗滌濾液，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。使殘餘物通過矽膠層析，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得初始材料和 3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺（839 mg,~ 64%，~66 mol%純）的混合物，未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 6：將 3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺(839 mg，< 5.71 mmol)、4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(1.32 g，6.13 mmol)、HATU (2.6 g，6.85 mmol)、DIPEA (2.21 g 17.1 mmol)在 DMF (17 mL)中的混合物於 150°C 攪拌 1 小時。用水和乙醚終止反應。真空濃縮水層。使殘餘物通過矽膠層析，以 DCM、MeOH 和三乙基胺(9.5：0.5：0.05)混合物洗脫，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺(134 mg)。MS：345 345 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 9.22 (s，1H)，8.79 (d，1H)，8.64 (d，1H)，8.40(d，1H)，8.05 (t，1H)，7.87 (d，1H)，7.60 (t，1H)，7.49 (s，1H) 7.30 (dd，1H)，2.87 (s，3H)，2.42 (s，3H)。

實例 200

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3c]吡啶-1-基)-醯胺



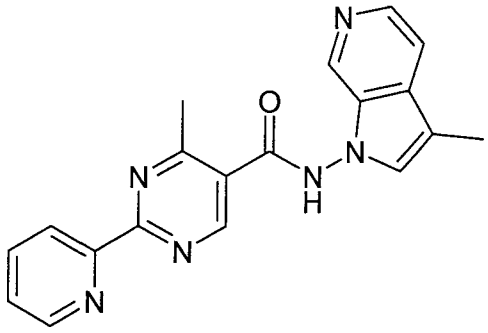
步驟 1：將 60%氫化鈉(6.69 g，167 mmol)於 0°C 分批加入攪拌中的 3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(1.47 g，11.2 mmol)的 DMF 溶液(33 mL)，攪拌 1 小時。於 0°C 分批加入羥基

胺-O-磺酸(6.3 g，55.8 mmol)，並於 0°C 攪拌 2 小時。於 0°C 用水終止反應混合物的反應，真空濃縮以除去 DMF。在 DCM 中研磨殘餘物。濾出固體並真空濃縮濾液。以矽膠層析法純化殘餘物，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基胺(1 g，61%)。MS：148 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 8.85 (s，1H)，8.27 (d，1H)，7.46 (d，1H)，7.09 (s，1H)，2.30 (s，3H)。

步驟 2：將 3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基胺(224 mg，1.53 mmol)、2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(354 mg，1.53 mmol)、HATU (693 mg，1.82 mmol)和 DIPEA (593 mg，4.59 mmol)在 DMF (8 mL)中的混合物於 150°C 攪拌 1 小時。用水終止反應，用 EtOAc 萃取。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-100% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺(55 mg)。MS：362 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 9.15 (s，1H)，8.69 (s，1H)，8.37 (d，1H)，8.24 (s，1H)，8.20 (d，1H)，7.68 (d，1H)，7.55 (q，1H)，7.47 (s，1H)，7.29 (t，1H)，2.84(s，3H)，2.39 (s，3H)。

實例 201

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺



步驟 1：向 3-胺基-4-氯吡啶(6.56 g，51 mmol)的 THF 溶液(46 mL)加入 2 M NaHMDS 的 THF 溶液(50 mL，100 mmol)。於室溫攪拌 15 分鐘之後，一次性加入 BOC_2O (10.1 g，46.4 mmol)的 THF 溶液(26 mL)，並於室溫將該混合物攪拌 3 小時。加入 0.1% HCl 水溶液(590 mL)。用 EtOAc 萃取該混合物。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-50% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得(4-氯-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(6.78g，76 %)。MS：229 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 9.38 (ms 1H)，8.23 (d，1H)，7.30 (dd，1H)，6.85 (br s，1H)，1.57 (s，9H)。

步驟 2：將(4-氯-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(6.78 g，29.7 mmol)、烯丙基溴(5.1 g，40.8 mmol)和碳酸銫(20.1 g，61.8 mmol)在 DMF (200 mL)中的混合物於 60°C 加熱小時。用水終止反應，用 EtOAc 萃取。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以矽膠管柱層析法純化殘餘物，以 0-40% EtOAc 的庚

烷溶液洗脫，即得烯丙基-(4-氯-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(5.66 g，71%)。MS：269 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 8.42(d，1H)，7.40 (d，1H)，5.80-5.98 (m，1H)，4.35-4.51 (m，1H)，3.90-4.07 (m，1H)。

步驟 3：將烯丙基-(4-氯-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(7.68 g，28.7 mmol)、第三丁基銨鹽酸鹽(9.0g，28.7 mmol)、乙酸鈀(643 mg，2.87 mmol)和碳酸鉀(11.9 g，86.0 mmol)在DMF (200 mL)中的混合物於 80°C 加熱 1.5 小時。用 DCM 稀釋反應混合物並用水洗滌 3 次。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以矽膠管柱層析法純化殘餘物，以 0-40% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸第三丁酯和 3-亞甲基-2,3-二氫-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸第三丁酯的混合物（總共 3.1 g）。

步驟 4：將上述混合物在 DCM (10 mL)和 TFA (10 mL)中於室溫攪拌 18 小時，然後真空濃縮。加入 2 M KOH 水溶液。用 EtOAc 萃取該混合物。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以矽膠管柱層析法純化殘餘物，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(1.98 g，69%)。MS：133 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 9.10 (br s，1H)，8.79 (s，1H)，8.28 (d，1H)，7.52 (d，1H)，7.20 (s，1H) 2.36 (s，2H)。

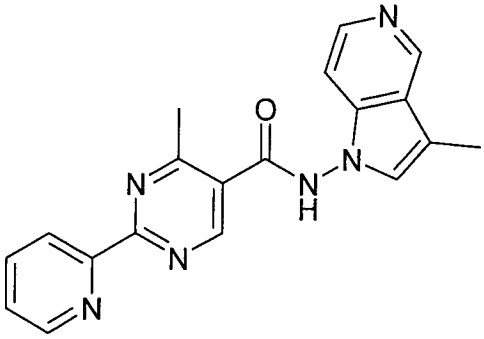
步驟 5：將 3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(1.21 g，9.16 mmol)、KOtBu (2.05 g，18.3 mmol)在 DMF (41 mL) 中的混合物用 N_2 氣鼓泡並於室溫攪拌 2 小時。加入氯胺的乙醚溶液(0.15 M，92 mL)，並將該混合物攪拌 20 分鐘。將反應物冷卻至 0°C 並加入 $Na_2S_2O_3$ (5 g)水溶液(80 mL)。將該混合物攪拌 10 分鐘，然後真空濃縮。將殘餘物在 DCM 中研磨並過濾。加入 DCM，冷卻至 0°C 並加入 BOC_2O (541 mg，2.48 mmol)。以矽膠層析法分離形成的混合物，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基胺(468 mg，35 %)。MS：148 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 8.85 (s，1H)，8.27 (d，1H)，7.46 (d，1H)，7.09 (s，1H)，2.30 (s，3H)。

步驟 6：將 3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基胺(467 mg，3.18 mmol)、4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(683 g，3.18 mmol)、HATU (1.45 g，3.81 mmol)、DIPEA (1.23 g 9.54 mmol)在 DMF (10 mL)中的混合物於 150°C 攪拌 1 小時。用水終止反應，並加入 $NaHCO_3$ (320 mg，3.81 mmol)和 EtOAC。以過濾收集形成的固體，然後在熱水中研磨。再次過濾該混合物，並在真空中乾燥固體，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺(484 mg)。MS：345 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 9.24 (s，1H)，8.79 (d，2H)，8.65 (d，1H)，8.21 (d，

1H)，8.05 (t，1H)，7.72 (d，1H)，7.60 (s，1H)，7.57 (s，1H)，2.88 (s，3H)，2.40 (s，3H)。

實例 202

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺



步驟 1：向 4-胺基-3-氯吡啶(15 g，116.7 mmol)的 THF 溶液(60 mL)加入 NaHMDS 的 THF 溶液(1 M，233. mL，233 mmol)。於室溫攪拌 30 分鐘之後，一次性加入 BOC_2O (23.2 g，106 mmol)的 THF 溶液(45 mL)，並於室溫將該混合物攪拌 3 小時。再加入部分 BOC_2O (2 g，9.0 mmol)的 THF 溶液(40 mL)，並將該反應物於室溫攪拌 18 小時。加入 0.1% HCl 水溶液(1.35 L)。用 EtOAc 萃取該混合物。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。從乙醚再結晶殘餘物，即得(3-氯-吡啶-4-基)-胺基甲酸第三丁酯(4 g)。以矽膠管柱層析法純化母液，以 0-50% EtOAc 的庚烷溶液洗脫。從乙醚結晶收集的產物，又得 4.5 g (3-氯-吡啶-4-基)-胺基甲酸第三丁酯（總共 8.5 g）。MS：229 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，

$CDCl_3$)：δ 8.48 (s，1H)，8.38 (d，1H)，8.17 (d，1H)，7.18 (br s，1H) 1.57 (s，9H)。

步驟 2：將(3-氯-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(8.4 g，36.8 mmol)、烯丙基溴(7.46 g，39.1 mmol)和碳酸銫(24.9 g，76.4 mmol)在 DMF (100 mL)中的混合物於 60°C 加熱 1 小時。用水終止反應，用 EtOAc 萃取。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾，並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-40% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得烯丙基-(3-氯-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(8.4 g，85%)。MS：269 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ = 8.66 (s，1H)，8.49 (d，1H)，7.18 (d，1H)，5.80-5.96 (m，1H) 5.15 (s，1H)，5.10(d，1H)，4.2 (br s，1H)，1.43 (s，9H)。

步驟 3：將烯丙基-(3-氯-吡啶-4-基)-胺基甲酸第三丁酯(8.25 g，30.8 mmol)、第三丁基銨鹽酸鹽(9.67g，30.8 mmol)、乙酸鈀(691 mg，3.08 mmol)和碳酸鉀(12.8 g，92.3 mmol)在 DMF (100 mL)中的混合物於 80°C 加熱 1.5 小時。用 DCM 稀釋反應物並用水洗滌 3 次。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。使殘餘物通過矽膠層析，以 0-40% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸第三丁酯和 3-亞甲基-2,3-二氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸第三丁酯的混合物（總共 4.21 g）。

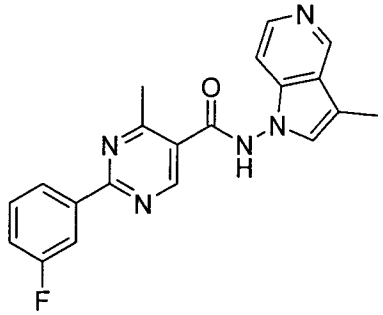
步驟 4：將步驟 3 所得混合物在 DCM (10 mL)和 TFA (10 mL)中於室溫攪拌 18 小時。濃縮反應物。加入 2 M KOH 水溶液溶液，並用 EtOAc 萃取該混合物。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。使殘餘物通過矽膠層析，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(1.91g，47%)。MS：133 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 8.89 (s，1H)，8.24 (d，1H)，7.37 (d，1H)，7.11 (s，1H) 2.40 (s，3H)。

步驟 5：將 3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(1.91 g，14.47 mmol)和 KO*t*Bu (3.25 g，28.9 mmol)在 DMF (65 mL)中的混合物用 N_2 氣鼓泡並於室溫攪拌 2 小時。加入氯胺的乙醚溶液(0.15 M，145 mL)並將該混合物攪拌 20 分鐘。將反應物冷卻至 0°C 並加入 $Na_2S_2O_3$ (800 mg)水溶液(130 mL)。將該混合物於 0°C 攪拌 10 分鐘，然後真空濃縮。在 DCM 中研磨殘餘物並過濾。將 DCM 加入濾液，冷卻至 0°C 並用 BOC_2O (793 mg，3.6 mmol)處理。真空濃縮該混合物，並以矽膠層析法純化殘餘物，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基胺(842 mg，35 %)。MS：148 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 8.85 (s，1H)，8.36 (d，1H)，7.32 (d，1H)，6.95 (s，1H) 4.77 (s，2H)，2.37 (s，3H)。

步驟 6：將 3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基胺(223 mg，1.52 mmol)、4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(329 mg，1.52 mmol)、HATU (693 mg，1.82 mmol)和 DIPEA (593 mg，4.59 mmol)在 DMF (8 mL)中的混合物於 150°C 攪拌 1 小時。用水和 $NaHCO_3$ (168 mg，2 mmol)終止反應。真空濃縮該混合物。以矽膠層析法純化殘餘物，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺(91 mg，17%)。MS：345 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ = 9.34 (s，2H)，8.79 (d，1H)，8.53 (d，1H)，8.45 (d，1H)，8.13 (d，1H)，8.02 (t，1H)，7.86 (s，1H)，7.59 (t，1H)，2.77 (s，3H)，2.43 (s，3H)。

實例 203

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺

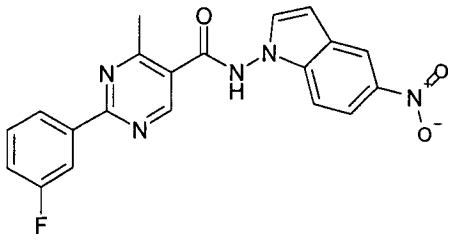


將 3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基胺(224 mg，1.52 mmol)、2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(354 mg，1.52 mmol)、HATU (693 mg，1.82 mmol)和 DIPEA (593 mg，

4.59 mmol)在 DMF (8 mL)中的混合物於 150°C 加熱 1 小時。用水終止反應，加入 $NaHCO_3$ (168 mg，2 mmol)並用 EtOAc 萃取該混合物。將有機層分離，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。先以矽膠管柱層析法純化殘餘物，以 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，然後從 EtOAc 再結晶，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺 (198 mg)。MS：362 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 9.12 (s，1H)，8.86 (s，1H)，8.35 (d，1H)，8.15-8.31 (m，2H)，7.47-7.60 (m，2H)，7.35 (s，1H)，7.29 (t，1H)，2.84 (s，3H)，2.44 (s，3H)。

實例 204

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-硝基吲哚-1-基)-醯胺



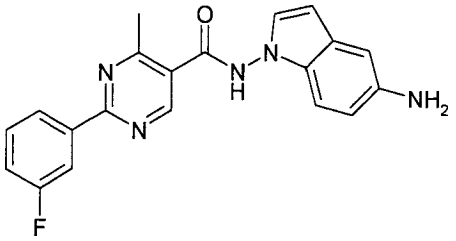
步驟 1：將 NaH (60%，421.5 mmol)於 0°C 分批加入 5-硝基-1H-吲哚(28.1 mmol)的無水 DMF 溶液(80 mL)，並將該混合物於 0°C 在 N_2 氣氛中攪拌 10 分鐘。在 30 分鐘內分批加入 HOSA (140.5 mmol)，並將該混合物於 0°C 攪拌 2 小時。用水終止反應。再加入額外之水(250 mL)，用 EtOAc 萃取該混合物(3x 100 mL)。用水和鹽水(30 mL)洗滌合併的有機層(2x30 mL)，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。用庚烷洗滌

殘餘物(2x20 mL)並從 EtOAc 再結晶，即得 5-硝基吲哚-1-基胺(4.84 g，97%)，為一種固體。MS：178 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 4.93(br，2N-H)，6.62(d，H)，7.30(d，H)，7.52(d，H)，8.17(d，H)，8.58 (s，H)。

步驟 2：將 DIPEA (12.65 mmol)加入 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(4.22 mmol)、5-硝基吲哚-1-基胺(4.22 mmol)和 HOTT (S-(1-氧-2-吡啶基)-硫代-N,N,N',N'-四甲基硫脲鎓六氟磷酸鹽) (7.6 mmol)的無水 DMF 溶液(15 mL)，並將該混合物於 80-90°C 加熱過夜。在溶劑蒸發之後，將殘餘物溶於 EtOAc (150 mL)，用水(20 mL)、5% 硫酸鈉(20 mL)、水(mL)和鹽水(20 mL)洗滌。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將殘餘物保持在室溫過夜，即得 4-甲基-2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-硝基吲哚-1-基)-醯胺(730 mg，44%)，為一種固體。MS：392 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d^6)：δ 2.78(s，3H)，6.88(d，H)，7.38-7.53(m，H)，7.57-7.76(m，2H)，7.81(d，H)，8.06-8.32(m，2H)，8.34(d，H)，8.65(d，H)，9.27(s，2H)。

實例 205

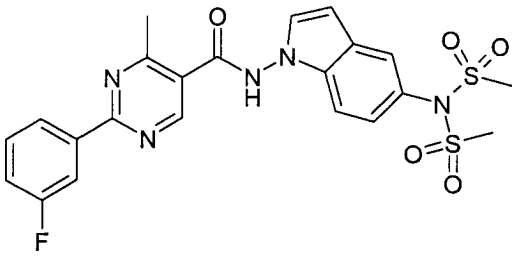
2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-胺基吲哚-1-基)-醯胺



在一個 500 mL 的 Parr 釜內，於 50 psi 壓力和室溫條件下，用 10% Pd/C (0.16 mmol)使 4-甲基-2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-硝基吲哚-1-基)-醯胺(1.64 mmol)的 MeOH 溶液(45 mL)反應過夜。濾出 Pd/C。濃縮濾液，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-胺基吲哚-1-基)-醯胺(545 mg，92%)，為一種固體。MS：362 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 3.84(s，H)，6.37(d，H)，6.81(dd，H)，7.01(d，H)，7.16-7.36(m，3H)，7.55(m，H)，8.23(d，H)，8.36(d，H)，9.50 (s，H)。

實例 206

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-(二甲磺醯基)-胺基吲哚-1-基]-醯胺

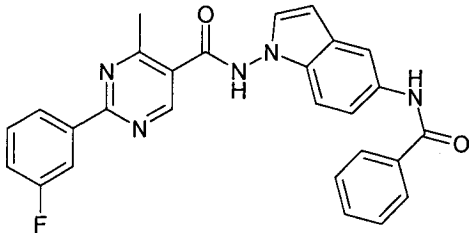


將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-胺基吲哚-1-基)-醯胺(0.43 mmol)和甲磺醯氯(0.52 mmol)在無水 DCM (10 mL)中的混合物於 0°C 攪拌，並加入三乙基胺(1.29 mmol)。將反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時，然後加熱至室溫並攪拌 30 分鐘。加入 DCM (20 mL)，並用 4% HCl (15 mL)、水(10 mL)和鹽水(15 mL)洗滌該混合物。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-

60% EtOAC 的 DCM 溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-(二甲磺醯基)-胺基吲哚-1-基]-醯胺(85 mg，38%)，為一種固體。MS：518 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.75(s，3H)，2.90(s，3H)，3.66(s，3H)，6.51(s，H)，7.04-7.53(m，6H)，8.03(d，H)，8.12(d，H)，8.60(s，H)。

實例 207

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-苯甲醯基胺基吲哚-1-基)-醯胺

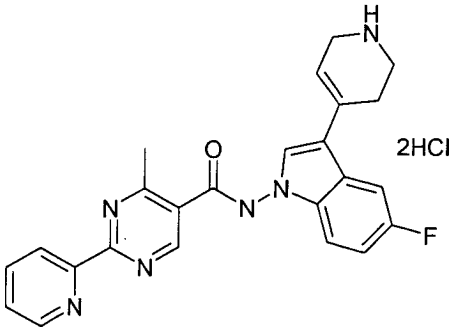


向 4-甲基-2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-胺基吲哚-1-基)-醯胺(0.47 mmol)和三乙基胺(1.41 mmol)的無水 DCM 溶液(16 mL)滴加苯甲醯氯(0.85 mmol)的無水 DCM 溶液(2 mL)，並將該混合物於室溫攪拌過夜。真空濃縮反應混合物。將殘餘物溶於 EtOAc (25 mL)，並用水(2X20 mL)和鹽水(10 mL)洗滌。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。在 EtOAc 中研磨殘餘物，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-苯甲醯基胺基吲哚-1-基)-醯胺(95 mg，43%)，為一種固體。MS：466 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d^6)：δ 2.99(s，3H)，6.72(d，H)，7.38-7.48(m，H)，7.48-

7.80(m，6H)，7.83-8.016(m，3H)，8.07-8.20(m，H)，8.23-8.35(m，2H)，9.24(s，H)，10.25(br，H)。

實例 208

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-吲哚-1-基]-醯胺二鹽酸鹽



步驟 1：將 5-氟吲哚(6.65 g，49.2 mmol)和 4-哌啶酮水合物鹽酸鹽(18.9 g，123 mmol)在 2 N KOH 甲醇溶液(90 mL)中的混合物回流加熱 6 小時。冷卻至室溫之後，加水(150 mL)並於室溫攪拌 30 分鐘。過濾形成的沉澱，用水(10 mL)和乙醚(15 mL)洗滌，並真空乾燥，即得 5-氟-3-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-吲哚(6.34 g，60%)。MS：217 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 8.40 (br，H)，7.57 (dd，H)，7.24-7.37 (m，H)，7.23 (s，H)，6.98 (t，H)，6.20 (s，H)，3.62 (m，2H)，3.16 (m，2H)，2.50 (s，2H)。

步驟 2：將二碳酸二第三丁酯(504 mg，2.31 mmol)的 DCM 溶液(10 mL)於室溫加入攪拌中的 5-氟-3-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-吲哚(500 mg，2.31 mmol)的 DCM 溶液(20 mL)，並於

室溫攪拌過夜。真空濃縮反應混合物，即得 4-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(730 mg)。MS：317 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 8.17 (br，H)，7.56 (d，H)，7.31 (m，H)，7.26 (s，H)，6.99 (t，H)，6.13 (s，H)，4.17(m，2H)，3.70 (m，2H)，2.57 (s，2H)，1.54 (s，9H)。

步驟 3：將 4-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(730 mg，2.31 mmol)的無水 DMF 溶液於 0°C 在 N_2 氣氛中緩慢地加入攪拌中的 60 % NaH (1108 mg，27.72 mmol)的無水 DMF 溶液(20 mL)，並於室溫攪拌 1 小時。於 0°C 分批加入 HOSA (1305 mg，11.55 mmol)，並於 0°C 攪拌 5 小時，再倒入冰/水中(350 mL)並用乙醚萃取(3 x 35 mL)。用水(2 x 20 mL)和鹽水(20 mL)洗滌合併的有機萃取液，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。用庚烷(3 x 5 mL)洗滌殘餘物，即得 4-(1-胺基-5-氟-1H-吲哚-3-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(715 mg，94%)，為一種固體。MS：332 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 7.52 (d，H)，7.36 (m，H)，7.20 (s，H)，7.04 (t，H)，6.06 (s，H)，4.78 (s，2H)，4.15(m，2H)，3.69 (t，2H)，2.54 (s，2H)，1.55 (s，9H)。

步驟 4：將三乙基胺(2.6 mmol)於室溫在 N_2 氣氛中加入攪拌中的 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(1.30 mmol)和氯甲酸異丁酯(1.95 mmol)的無水 DCM 溶液(20 mL)，並於室溫攪拌 2

小時。真空濃縮反應混合物。將殘餘物在真空中乾燥並加入 THF (30 mL)。過濾該混合物並濃縮濾液，即得[1-(4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-基)]-碳酸異丁酯(350mg，85%)。

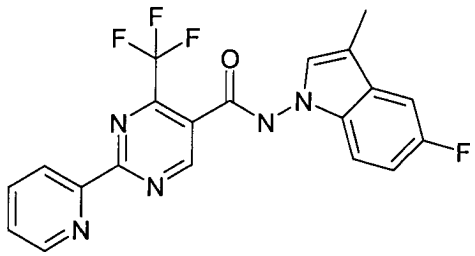
步驟 5：將雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鈉(2 N)的 THF 溶液(0.83 mL)於室溫在 N_2 氣氛中加入攪拌中的 4-(1-胺基-5-氟-1H-吲哚-3-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(367 mg,1.11 mmol)的無水 DMF 溶液(20 mL)，然後於室溫攪拌 15 分鐘。於室溫緩慢地加入[1-(4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-基)]-碳酸異丁酯(350mg，1.11 mmol)的無水 DMF 溶液(5 mL)，並於 60°C 在 N_2 氣氛中攪拌 18 小時。蒸發掉 DMF。將殘餘物溶於 EtOAc (60 mL)，用水(3x20 mL)和鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-20% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 4-{5-氟-1-[(4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1H-吲哚-3-基}-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(158 mg，28%)。

步驟 6：將 4-{5-氟-1-[(4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1H-吲哚-3-基}-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(158 mg)的 DCM 溶液(15 ml)於室溫用 HCl 氣鼓泡 10 分鐘，然後於室溫攪拌 18 小時。蒸發掉 DMF 並在 MeOH 中研磨殘餘物(2 mL)。以過濾收集固體並乾燥，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-吲哚-1-基]-醯胺二鹽酸鹽(81 mg，54%)。MS：429 (M+H)；^{1}H NMR

(300 MHz，CD_3OD)：δ =2.89(m，2H)，2.96(s，3H)，3.53(t，2H)，3.94(m，H)，6.27(s，H)，7.12(t，H)，7.46(q，H)，7.59-7.71(m，H)，8.28 (t，H)，8.85 (t，H)，8.99(d，H)，9.15(d，H)，9.41(s，H)。

實例 209

2-吡啶-2-基-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺

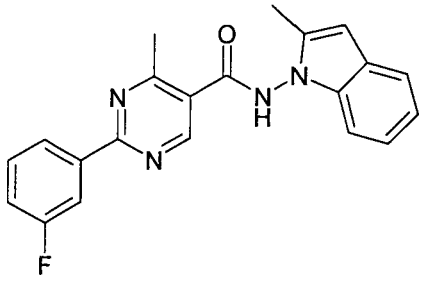


將 2-吡啶-2-基-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(219 mg，0.81 mmol)、5-氟-3-甲基吲哚-1-基胺(0.98 mmol)、DIPEA (158 mg，1.23 mmol)和 HATU (1.06 mmol)的無水 DMF 溶液(8 mL)於 80°C 攪拌過夜。用 EtOAc (40 mL)稀釋反應混合物並用水(4x20 mL)和鹽水(20 mL)洗滌。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 1%-50% EtOAc 的 DCM 溶液洗脫。從 DCM 再結晶收集的產物，即得 2-吡啶-2-基-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺(105 mg，31%)，為一種固體。MS：416 (M+H)；^1H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ =2.32(s，3H)，7.04(t，H)，7.16(s，H)，7.25(dd，H)，7.34(q，H)，7.67(dd，

H)，8.11 (t，H)，8.70 (d，H)，8.82(d，H)，9.57(s，H)。IC_{50} = 8 nM。

實例 210

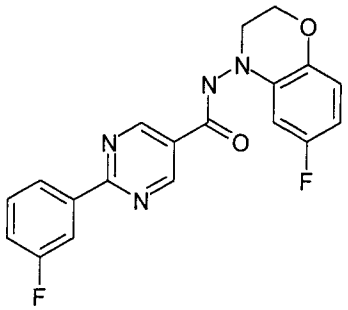
2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2-甲基吲哚-1-基)-醯胺



將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2-甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺(246 mg，0.68 mmol)和 MnO_2 (296 mg，3.4 mmol)在 DCM (10 mL)中的混合物於室溫攪拌 1.5 小時。過濾反應混合物並真空濃縮濾液。在乙醚中研磨殘餘物，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2-甲基吲哚-1-基)-醯胺(158，65%)。MS：361 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.39 (s，3H)，2.83 (s，3H)，6.36 (s，H)，7.10-7.29 (m，3H)，7.44-7.62 (m，H)，8.17 (s，H)，8.25 (d，H)，8.35 (d，H)，8.97 (s，H)。

實例 211

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-氟-2,3-二氫-1,4-苯并噁嗪-4-基)-醯胺



步驟 1：將 $LiAlH_4$（14.7 mmol，1 M 的 THF 溶液）於室溫加入 6-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(1.23 g，7.35 mmol)的 THF 溶液，並回流加熱 2 小時。用幾滴水終止反應混合物的反應，然後緩慢地加入乙酸乙酯(10 mL)。濾出固體，並用 EtOAc 洗滌。真空濃縮濾液，即得 6-氟-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪 (1 g)。MS：154 (M+H)。

步驟 2：將亞硝酸異戊酯加入 6-氟-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(1g)的 DCM 溶液(15 mL)並回流加熱過夜。真空濃縮反應混合物並以矽膠層析法純化殘餘物，以 10% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 6-氟-4-亞硝基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪 (0.83 g)。

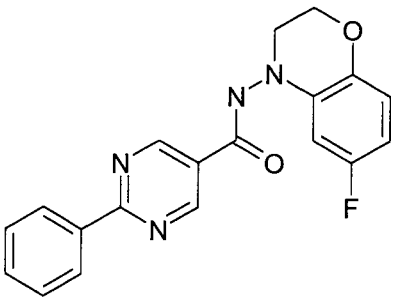
步驟 3：將 $LiAlH_{-4}$ 的 THF 溶液(1 M，6.58 mL)於 0°C 加入 6-氟-4-亞硝基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(0.8 g)的 THF 溶液(10 mL)，然後於室溫攪拌過夜。用幾滴水終止反應混合物的反應，然後緩慢地加入 EtOAc (10 mL)。濾出固體，並用 EtOAc (15 mL)洗滌。真空濃縮濾液並以矽膠管柱層析法

純化殘餘物，以 15% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 6-氟-2,3-二氫苯并[1,4]噁嗪-4-基胺(0.44 mg)。

步驟 4：將 DIPEA (174 μL)加入 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(218 mg)、HATU (380 mg)和 6-氟-2,3-二氫苯并[1,4]噁嗪-4-基胺(220 mg)在 DMF (15 mL)中的混合物，然後於 80 °C 加熱過夜。真空濃縮反應混合物並以矽膠管柱層析法純化殘餘物，以 30% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-氟-2,3-二氫-1,4-苯并噁嗪-4-基)-醯胺(81 mg)。MS：369 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-D_6)：δ 11.05 (s, 1H)，9.35 (s，2H)，8.32 (dd，1H)，8.18 (dd，1H)，7.65 (m，1H)，7.5 (m，1H)，6.8-6.7 (m，2H)，6.52-6.45 (m，1H)，4.36 - 4.33 (m，2H)，3.65 (m，2H)。IC_{50} = 12 nM。

實例 212

2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-氟-2,3-二氫-1,4-苯并噁嗪-4-基)-醯胺

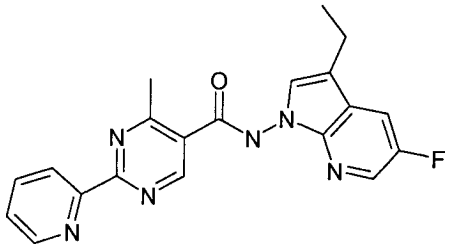


遵循與實例 211 之步驟 4 類似的步驟，但用 2-苯基嘧啶-5-羧酸代替 2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸，即製得 2-苯基嘧

啶-5-羧酸(6-氟-2,3-二氫-1,4-苯并噁嗪-4-基)-醯胺，為一種固體。MS：351 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-D_6)：δ 11.03 (s, 1H)，9.33 (s，2H)，8.49-8.46 (m，2H)，7.61-7.55 (m，3H)，6.8-6.7 (m，2H)，6.52-6.45 (m，1H)，4.36 - 4.33 (m，2H)，3.65-3.25 (m，2H)。IC_{50} = 21 nM。

實例 213

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺



步驟 1：用 TFAA (2.1 mL，15.1 mmol)和吡啶(1.2 mL，15.1 mmol)處理 5-氟-3-碘-吡啶-2-基胺(3 g，12.6 mmol)的 DCM 溶液(40 mL)，並於室溫攪拌 2 小時。用 H_2O (150 mL)稀釋該混合物，並用 DCM 萃取(3 x 150 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。用 MeCN (40 mL)稀釋殘餘物，用反式巴豆基溴(2 mL，18.9 mmol)和 K_2CO_3 (3.5 g，25.2 mmol)處理，並回流加熱 2 小時。冷卻該混合物，通過一矽藻土墊過濾及濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 5% - 30% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 *N*-丁-2-烯基-2,2,2-三氟-*N*-(5-氟-3-碘-吡啶-2-基)-乙醯胺(2.5 g，51%)。MS：389 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 8.36 (m，

1H)，7.98 (s，1H)，5.55 (m，2H)，4.62 (m，1H)，3.96 (m，1H)，1.61 (m，3H)。

步驟 2：用四正丁基季銨鹽酸鹽(2 g，7.15 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (59 mg，0.26 mmol)處理 *N*-丁-2-烯基-2,2,2-三氟-*N*-(5-氟-3-碘-吡啶-2-基)-乙醯胺(2.57 g，6.5 mmol)的 DMF 溶液(10 mL)，並於 100°C 攪拌 2 小時。將該混合物冷卻至室溫，用 EtOAc (50 mL)稀釋，通過一矽膠墊過濾，並用 1 M HCl (50 mL)洗滌。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 25% - 70% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 3-乙基-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.75 g，70%)。MS：165 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 9.62 (s，NH，1H)，8.17 (m，1H)，7.60 (m，1H)，7.16 (s，1H)，2.74 (q，2H)，1.31 (t，3H)。

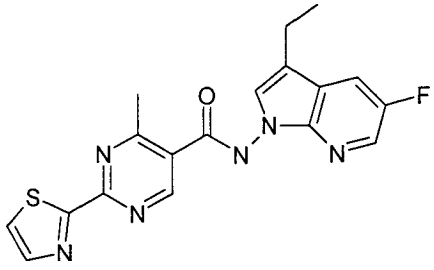
步驟 3：於 0°C 用 3-乙基-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(745 mg，4.5 mmol)處理 NaH (2.7 g，68 mmol，60%礦物油溶液)在 DMF (20 mL)中的懸浮液，並於 0°C 攪拌 1 小時。用 HOSA (2.5 g，22.5 mmol)分批處理該混合物，並加熱 2 小時至室溫。然後將該混合物倒在冰上，通過一矽藻土墊過濾，並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 30% - 50% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 3-乙基-5-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基胺(685 mg，84%)。MS：180 (M+H)；^{1}H

NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 8.16 (s，1H)，7.56 (m，1H)，7.14 (s，1H)，4.93 (s，NH_2，2H)，2.697 (q，2H)，1.28 (t，3H)。

步驟 4：將 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(490 mg，2.28 mmol)和 3-乙基-5-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基胺(340 mg，1.9 mmol)的 DMF 溶液(6 mL)於 40°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (524 mg，1.9 mmol)處理該混合物，並於 40°C 攪拌 1 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並攪拌 5 分鐘。以過濾收集沉澱並真空乾燥，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺(427 mg，60%)。MS：377 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 11.94 (s，NH，1H)，9.14 (s，1H)，8.81 (d，1H)，8.47 (d，1H)，8.30 (s，1H)，8.03 (m，2H)，7.61 (m，2H)，2.81 (s，3H)，2.75 (q，2H)，1.29 (t，3H)。

實例 214

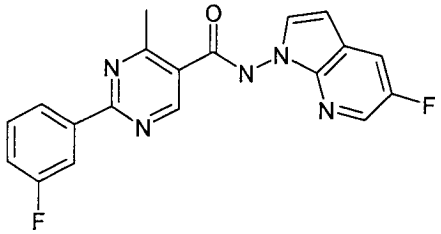
4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺



將 4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(509 mg，2.28 mmol)和 3-乙基-5-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基胺(340 mg，1.9 mmol)的 DMF 溶液(6 mL)於 40°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (524 mg，1.9 mmol)處理該混合物並於 40°C 攪拌 1 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並攪拌 5 分鐘。以過濾收集沉澱並真空乾燥，即得 4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺(481 mg，66%)。MS：383 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 11.95 (s，NH，1H)，9.10 (s，1H)，8.29 (s，1H)，8.14 (d，1H)，8.08 (d，1H)，8.00 (m，1H)，7.57 (s，1H)，2.79 (s，3H)，2.75 (q，2H)，1.29 (t，3H)。

實例 215

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺



步驟 1：用 $PdCl_2(PPh_3)_4$ (353 mg，0.5 mmol)、CuI (96 mg，0.5 mmol)和三乙基胺(7 mL，50.4 mmol)處理 5-氟-3-碘-吡啶-2-基胺(4 g，16.8 mmol)在 THF (50 mL)和三甲基甲矽烷基乙炔 (4.7 mL，33.6 mmol)中的溶液，並於室溫攪拌 2 小時。通過矽藻土過濾該混合物並濃縮。以矽膠層析法純

化殘餘物，以 10% - 35% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 5-氟-3-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2-基胺(3.3 g，94%)。MS：209 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 7.90 (d，1H)，7.30 (m，1H)，4.89 (s，NH_2，2H)，0.25 (s，9H)。

步驟 2：將 5-氟-3-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2-基胺(3.2 g，15.4 mmol)在 MeOH (77 mL)和 K_2CO_3 (1.1 g，7.7 mmol)中的溶液於室溫攪拌 0.5 小時。通過矽藻土過濾該混合物並濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 15% - 55% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 3-乙炔基-5-氟-吡啶-2-基胺(1.55 g，74%)。MS：137 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 7.94 (d，1H)，7.35 (m，1H)，4.91 (s，NH_2，2H)，3.44 (s，1H)。

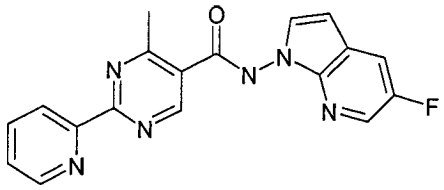
步驟 3：用$(Rh(cod)_2Cl)_2$ (23 mg，0.023 mmol)和三(4-氟苯基)-膦(115 mg，0.368 mmol)處理 3-乙炔基-5-氟-吡啶-2-基胺(1.25 g，9.2 mmol)的 DMF 溶液(20 mL)，並於 85°C 攪拌 0.5 小時。然後將該混合物倒入鹽水(50 mL)，並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 35% - 75% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.05 g，84%)。MS：137 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 9.15 (s，NH，1H)，7.99 (s，1H)，7.44 (d，1H)，7.18 (s，1H)，6.28 (s，1H)。

步驟 4：於 0°C 用 5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.0 g，7.4 mmol)處理 NaH (4.4 g，110 mmol，60%礦物油溶液)在 DMF (37 mL)中的懸浮液，並於 0°C 攪拌 1 小時。用 HOSA (4.2 g，37 mmol)分批處理該混合物並加熱 2 小時至室溫。然後將該混合物倒在冰上，通過一矽藻土墊過濾，並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 30% - 70% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基胺(980 mg，88%)。MS：152 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 8.20 (s，1H)，7.60 (m，1H)，7.42 (m，1H)，6.36 (s，1H)，5.01 (s，NH_2，2H)。

步驟 5：將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(529 mg，2.28 mmol)和 5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基胺(288 mg，1.9 mmol)的 DMF 溶液(6 mL)於 40°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (524 mg，1.9 mmol)處理該混合物並於 40°C 攪拌 1 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並攪拌 5 分鐘。以過濾收集沉澱並真空乾燥，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺(475 mg，68%)。MS：366 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.12 (s，1H)，8.30 (m，2H)，8.18 (d，1H)，7.97 (d，1H)，7.82 (d，1H)，7.59 (m，1H)，7.44 (m，1H)，6.59 (d，1H)，2.80 (s，3H)。

實例 216

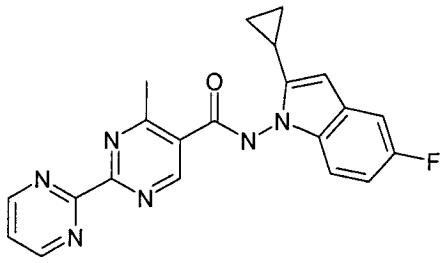
4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺



將 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(440 mg，2.28 mmol)和 5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基胺(288 mg，1.9 mmol)的 DMF 溶液(6 mL)於 40°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (524 mg，1.9 mmol)處理該混合物並於 40°C 攪拌 1 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並攪拌 5 分鐘。以過濾收集沉澱並真空乾燥，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺(343 mg，52%)。MS：349 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.17 (s，1H)，8.81 (d，1H)，8.53 (d，1H)，8.27 (s，1H)，8.01 (m，1H)，7.90 (m，1H)，7.77 (d，1H)，7.57 (m，1H)，6.60 (d. 1H)，2.84 (s，3H)。

實例 217

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(2-環丙基-5-氟吲哚-1-基)-醯胺



步驟 1：用 $PdCl_2(PPh_3)_4$ (177 mg，0.25 mmol)、CuI (48 mg，0.25 mmol)和三乙基胺(3.5 mL，25.2 mmol)處理 4-氟-2-碘苯胺(2 g，8.4 mmol)在 THF (15 mL)和環丙基乙炔(1.4 mL，16.9 mmol)中的溶液，並於室溫攪拌 2 小時。通過矽藻土過濾該混合物並濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0% - 35% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-環丙基乙炔基-4-氟苯基胺(1.1 g，74%)。MS：176 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 6.93 (m，1H)，6.81 (m，1H)，6.59 (m，1H)，4.00 (s，NH_2，2H)，1.49 (m，1H)，0.82 (m，4H)。

步驟 2：用 $InBr_3$ (80 mg，0.23 mmol)處理 2-環丙基乙炔基-4-氟苯基胺(0.80 g，4.5 mmol)的 PhMe 溶液(16 mL)並於 110°C 攪拌 0.5 小時。然後將該混合物倒入鹽水(20 mL)，並用 EtOAc 萃取(3 x 20 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0% - 25% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-環丙基-5-氟-1H-吲哚(610 mg，78%)。MS：176 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 7.88 (s，NH，1H)，7.12 (m，2H)，6.83 (m，1H)，6.09 (s，1H)，1.90 (m，1H)，0.95 (m，2H)，0.77 (m，2H)。

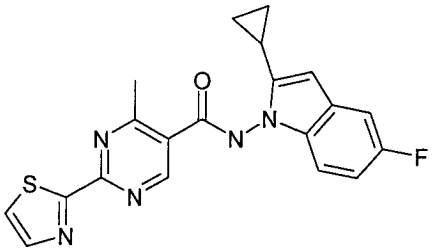
步驟 3：於 0°C 用 2-環丙基-5-氟-1H-吲哚(550 mg，3.14 mmol)處理 NaH (1.9 g，47 mmol，60%礦物油溶液)在 DMF (20 mL)中的懸浮液，並於 0°C 攪拌 1 小時。用 HOSA (1.8 g，15.7 mmol)分批處理該混合物並加熱 2 小時至室溫。然後將該混合物倒在冰上，通過一矽藻土墊過濾，並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 5% - 35% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-環丙基-5-氟吲哚-1-基胺(420 mg，70%)。MS：191 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 7.30 (m，1H)，7.11 (m，1H)，6.92 (m，1H)，5.90 (s，1H)，4.57 (s，NH_2，2H)，2.07 (m，1H)，1.02 (m，2H)，0.75 (m，2H)。

步驟 4：將 4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(184 mg，0.85 mmol)和 2-環丙基-5-氟吲哚-1-基胺(135 mg，0.71 mmol)的 DMF 溶液(3 mL)於 40°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (235 mg，0.71 mmol)處理該混合物，並於 40°C 攪拌 1 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並攪拌 5 分鐘。以過濾收集沉澱並真空乾燥，即得 4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(2-環丙基-5-氟吲哚-1-基)-醯胺(35 mg，13%)。MS：389 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 11.93 (s，NH，1H)，9.31 (s，1H)，9.06 (d，2H)，7.70 (m，1H)，7.42 (m，1H)，7.26 (m，1H)，6.97 (m，1H)，6.16 (s，

1H)，2.79 (s，3H)，1.97 (m，1H)，1.01 (m，2H)，0.74 (m，2H)。

實例 218

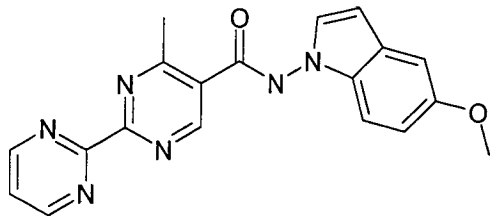
4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(2-環丙基-5-氟吲哚-1-基)-醯胺



將 4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(188 mg，0.85 mmol)和 2-環丙基-5-氟吲哚-1-基胺(135 mg，0.71 mmol)的 DMF 溶液(3 mL)於 40°C 攪拌 1 小時。用 DMTMM (235 mg，0.71 mmol)處理該混合物，並於 40°C 攪拌 1 小時。用飽和 Na_2CO_3 水溶液(5 mL)稀釋該混合物並攪拌 5 分鐘。以過濾收集沉澱並真空乾燥，即得 4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(2-環丙基-5-氟吲哚-1-基)-醯胺(60 mg)。MS：394 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 9.26 (s，1H)，8.15 (d，1H)，8.08 (d，1H)，7.43 (m，1H)，7.24 (m，1H)，6.97 (m，1H)，6.18 (s，1H)，2.77 (s，3H)，1.95 (m，1H)，1.01 (m，2H)，0.73 (m，2H)。

實例 219

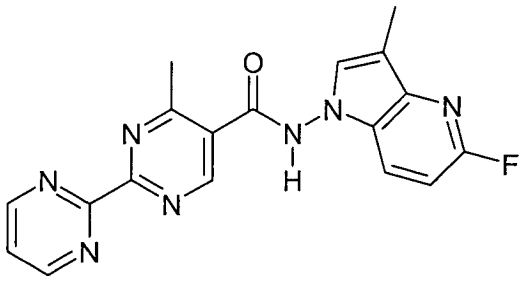
2-嘧啶-2-基-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基 l-吲哚-1-基)-醯胺



將 2-嘧啶-2-基-4-甲基嘧啶-5-羧酸(496 mg，2.30 mmol)和 5-甲氧基吲哚-1-基胺(0.98 mmol)的無水 DMF 溶液(10 mL)於 50°C 攪拌 30 分鐘。加入 DMTMM (555 mg，2.01 mmol)，並於 50°C 攪拌 1 小時。蒸發掉 DMF。將殘餘物與水混合(40 mL)並於室溫攪拌 20 分鐘。以過濾收集固體，用水洗滌(3x 5 mL)並真空乾燥，即得 2-嘧啶-2-基-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基 1-吲哚-1-基)-醯胺(410 mg)，為一種固體。MS：361 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.93(s，3H)，4.84(s，3H)，7.04(t，H)，6.50(d，H)，6.92(d，H)，7.14(s，H)，7.26-7.37(m，2H)，7.72 (t，H)，9.09 (d，2H)，9.27(s，H)。

實例 220

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(5-氟-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺



步驟 1：將溴(1.96 g，12.2 mmol)加入 2-氟-5-胺基吡啶(1.37 g，12.2 mmol)和乙酸鈉(2 mg，24.4 mmol)在乙酸(30 mL)中的混合物，並於室溫攪拌 4 小時。在真空中蒸發掉乙酸。將殘餘物溶於 EtOAc (50 mL)，用飽和 Na_2CO_3 (10 mL)水溶液、水(20 mL)和鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並真空濃縮，即得 2-溴-3-胺基-6-氟吡啶(2.1 g)，為一種固體。MS：190 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 4.04 (br，2H)，6.77(dd，H)，7.17(dd，H)。

步驟 2：於室溫向攪拌中的 2-溴-3-胺基-6-氟吡啶(6.30 g，33.0 mmol)和吡啶(3.91 g，49.46 mmol)的 DCM 溶液(80 mL)滴加 TFAA (8.31 g，39.57 mmol)，並於室溫攪拌 1 小時。加水(40 mL)。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並真空濃縮，即得 N-(2-溴-6-氟吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺(9.37 g，>99%)，為一種固體。^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 7.06(m，H)，8.40 (br，N-H)，9.75(dd，H)。

步驟 3：將 N-(2-溴-6-氟吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺(9.16 g，31.9 mmol)、烯丙基溴(6.18 g，47.9 mmol)和碳酸鈉(8.82 g，63.8 mmol)的 CH_3CN 溶液(80 mL)於 80°C 攪拌 2 小時。真空濃縮反應混合物並以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-60% DCM 的庚烷溶液洗脫，即得 N-烯丙基-N-(2-溴-6-氟-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺(9.05 g)，為一種油。^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 3.68 (q，H)，5.01 (q，H)，5.17 (d，

H)，5.29 (d，H)，6.85(m，H)，7.00 (dd，H)，7.64(t，H)。

步驟 4：於 100°C 將 N-烯丙基-N-(2-溴-6-氟-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺(3.41 g，10.43 mmol)、乙酸鈀(94 mg，0.42 mmol)、四(正丁基銨)氯化物(3.19 g，11.47 mmol)和三乙基胺(2.37 g，23.4 mmol)的無水 DMF 溶液(20 mL)在 N_2 氣氛中攪拌 1 小時。蒸發掉 DMF，將殘餘物與水混合(12 mL)並於室溫攪拌 1 小時。加入 EtOAc (15 mL)並於室溫攪拌過夜。分離出有機層並用 EtOAc 萃取(35 mL)水層。乾燥合併的有機層(Na_2SO_4)，過濾，並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 10-60% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 5-氟-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.5 g)，為一種固體。MS：151 (M+ H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 2.38(s，3H)，6.77(d，H)，7.28(s，H)，7.74(dd，H)。

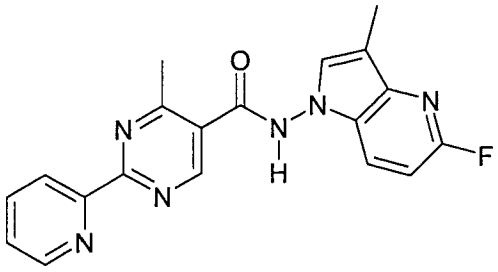
步驟 5：在 N_2 氣氛中於 0°C 向攪拌中的 NaH (60%，160 mmol)的無水 DMF 溶液(25 mL)滴加 5-氟-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(10.7 mmol)的無水 DMF 溶液(15 mL)，滴加 20 分鐘，並於 0°C 在 N_2 氣氛中攪拌 30 分鐘。在 30 分鐘內於 0° 分批加入 HOSA (53.5 mmol)，並於 0°C 攪拌 1.5 小時。用冰水(400 mL)終止反應後，用乙醚萃取該混合物(3x 60 mL)。用水(2x30 mL)和鹽水(20 mL)洗滌合併的有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並真空濃縮。以矽膠管柱層析法純化殘

餘物，以 0-60% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 5-氟-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺(570 mg)。MS：166 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 2.32 (s，3H)，4.82 (br，2N-H)，6.76 (d，H)，7.17 (s，H)，7.77 (dd，H)。

步驟 6：將 2-嘧啶-2-基-4-甲基嘧啶-5-羧酸(1.41 mmol)、5-氟-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺(1.41 mmol)、DIPEA (158 mg，4.22 mmol)和 HATU (1.69 mmol)的無水 DMF 溶液(8 mL)於 90°C 攪拌 16 小時。在真空中蒸發掉 DMF。將殘餘物溶於 EtOAc (40 mL)，用水(3x10 mL)和鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 1-20% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(5-氟-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺(125 mg)，為一種固體。MS：364 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.31 (s，3H)，2.87 (s，3H)，6.87 (d，H)，7.50 (s，H)，7.66 (t，H)，7.96 (t，H)，9.04 (d，2H)，9.27 (s，H)。

實例 221

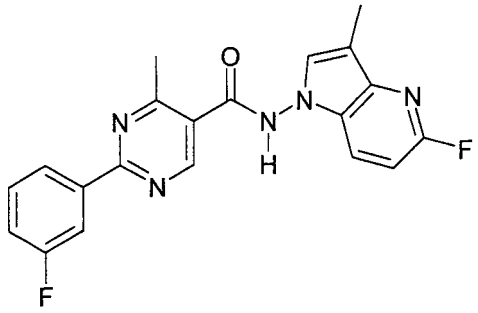
4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺



將 2-吡啶-2-基-4-甲基嘧啶-5-羧酸(1.36 mmol)、5-氟-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺(1.36 mmol)、DIPEA (158 mg，4.07 mmol)和 HATU (1.63 mmol)的無水 DMF 溶液(8 mL)於 90°C 攪拌 15 小時。在真空中蒸發掉 DMF。將殘餘物溶於 EtOAc (40 mL)，用水(3x15 mL)和鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並真空濃縮。從 EtOAc 再結晶殘餘物，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺(285 mg)，為一種固體。MS：363 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.35 (s，3H)，2.87 (s，3H)，6.92 (d，H)，7.51 (s，H)，7.60 (t，H)，7.97 (t，H)，8.05 (t，H)，8.65 (d，H)，8.78 (d，H)，9.23 (s，H)。

實例 222

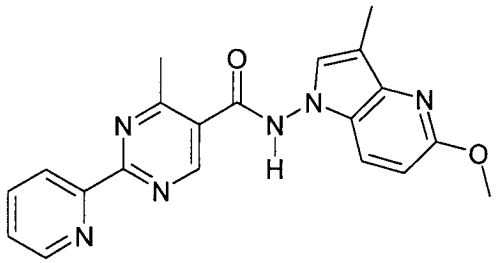
2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺



將 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(1.34 mmol)、5-氟-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺(1.34 mmol)、DIPEA (158 mg，4.02 mmol)和 HATU (1.60 mmol)的無水 DMF 溶液(8 mL)於 90°C 攪拌 16 小時。在真空中蒸發掉 DMF。將殘餘物溶於 EtOAc (40 mL)，並用水(3x20 mL)和鹽水(10 mL)洗滌。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾，並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-60% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺(340 mg)，為一種固體。MS：380 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.36 (s，3H)，2.86 (s，3H)，6.84 (d，H)，7.12-7.35 (m，2H)，7.52 (q，H)，7.63 (t，H)，8.10-8.43 (m，2H)，8.98 (br，N-H)。

實例 223

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺



步驟 1：將溴(4.72 g，29.5 mmol)加入 2-甲氧基-5-胺基吡啶(3.66 g，29.5 mmol)和乙酸鈉(4.84 g，7.32 mmol)在乙酸(50 mL)中的混合物，並於室溫攪拌 20 分鐘。在真空中蒸發掉乙酸。將殘餘物溶於 EtOAc (40 mL)，並依次用水(40 mL)、

飽和碳酸鈉水溶液(20 mL)、水(20 mL)和鹽水(20 mL)洗滌。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾，並真空濃縮。以矽膠層析法純化殘餘物，以 0-40% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-溴-3-胺基-6-甲氧基吡啶(4.35 g)，為一種油。MS：202 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 3.89 (s，3H)，6.60(d，H)，7.07(d，H)。

步驟 2：於室溫向攪拌中的 2-溴-3-胺基-6-甲氧基吡啶(4.15 g，20.5 mmol)和吡啶(1.94 g，24.5 mmol)的 DCM 溶液(60 mL)滴加 TFAA (5.15 g，24.5 mmol)，並於室溫攪拌 2.5 小時。加水(40 mL)。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並真空濃縮，即得 N-(2-溴-6-甲氧基-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺(5.68 g)，為一種固體。^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 3.96 (s,H)，6.80(s，H)，8.23 (br，N-H)，8.42(d，H)。

步驟 3：將 N-(2-溴-6-甲氧基-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺(5.52 g，18.5 mmol)、烯丙基溴(3.57 g，27.7 mmol)和碳酸鈉(5.1 g，11 mmol)在 CH_3CN (60 mL)中的混合物於 80°C 攪拌 3 小時。過濾該混合物並真空濃縮濾液。以矽膠管柱層析法純化殘餘物，以 0-60% DCM 的庚烷溶液洗脫，即得 N-烯丙基-N-(2-溴-6-甲氧基-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺(5.55 g)，為一種油。^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 3.66

(q，H)，4.00 (s，H)，5.95 (q，H)，5.08-5.30 (q，2H)，5.75-5.94 (m，H)，6.74 (d，H)，7.38 (d，H)。

步驟 4：將 N-烯丙基-N-(2-溴-6-甲氧基-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺(5.54 g，16.3 mmol)、乙酸鈀(147 mg，0.65 mmol)、四(正丁基銨)氯化物(4.99 g，17.9 mmol)和三乙基胺(3.72 g，26.8 mmol)的無水 DMF 溶液(35 mL)於 100°C 在 N_2 氣氛中攪拌 1 小時。蒸發掉 DMF，將殘餘物與水混合(20 mL)並於室溫攪拌過夜。加入 EtOAc (50 mL)。分離出有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並真空濃縮。以矽膠管柱層析法純化殘餘物，以 30-70% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 5-甲氧基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(2.62 g)，為一種固體。^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.38 (s，3H)，4.05 (s，3H)，6.62 (s，H)，7.12 (s，H)，7.54 (d，H)，7.94 (br，N-H)。

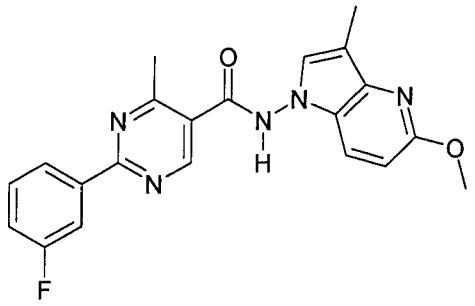
步驟 5：在 N_2 氣氛中於 0°C 向攪拌中的 NaH (60%，260 mmol)的無水 DMF 溶液(35 mL) 滴加 5-甲氧基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(17.3 mmol)的無水 DMF 溶液(20 mL)，滴加 40 分鐘，然後在氮氣氣氛中於 0°C 攪拌 30 分鐘。於 0°C 在 45 分鐘內分批加入 HOSA，然後於 0°C 攪拌 2 小時。用冰水(500 mL)終止反應後，用乙醚萃取反應混合物(3 x 40 mL)。用水(20 mL)和鹽水(20 mL)洗滌合併的有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並真空濃縮。以矽膠管柱層析法純化

殘餘物，以 5-60% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 5-甲氧基-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺(1.73 g)，為一種固體。MS：178 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 2.34 (s，3H)，4.04(s，3H)，4.75(br，2N-H)，6.63(d，H)，7.04(s，H)，7.60(d，H)。

步驟 6：將 2-吡啶-2-基-4-甲基嘧啶-5-羧酸(1.69 mmol)、5-甲氧基-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺(1.69 mmol)、DIPEA (5.01 mmol)和 HATU (2.03 mmol)的無水 DMF 溶液(8 mL)於 90°C 攪拌 16 小時。在真空中蒸發掉 DMF。將殘餘物溶於 EtOAc (40 mL)，用水(3x10 mL)和鹽水(10 mL)洗滌。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾，並真空濃縮。以矽膠管柱層析法純化殘餘物，以 0-15% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺(295 mg)，為一種固體。MS：375 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.40 (s，3H)，2.84 (s，3H)，4.02 (s，3H)，6.70 (d，H)，7.13 (s，H)，7.41 (m，H)，7.50 (d，H)，7.85 (t，H)，8.51 (m，2H)，8.78 (s,2H)，10.57 (br，N-H)。

實例 224

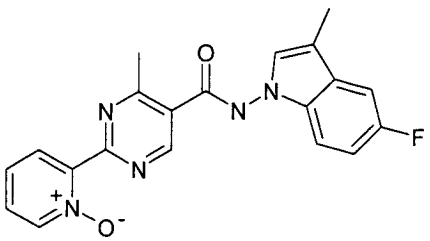
2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺



將 2-(3-苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(1.13mmol)、5-甲氧基-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基胺(1.13 mmol)、DIPEA (3.39mmol)和 HATU (1.36 mmol)的無水 DMF 溶液(8 mL)於 90°C 攪拌 16 小時。在真空中蒸發掉 DMF。將殘餘物溶於 EtOAc (45 mL)，並用水(3x20 mL)和鹽水(10 mL)洗滌。乾燥有機層(Na_2SO_4)，過濾，並真空濃縮。在 DCM 中研磨殘餘物，即得 2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺(265 mg)，為一種固體。MS：392 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 2.33 (s，3H)，2.79 (s，3H)，3.97 (s，3H)，6.67 (d，H)，7.20-7.60 (m，2H)，7.53 (m，H)，7.64 (d，H)，8.17 (t，H)，8.34 (t，2H)，9.05-9.20 (d，H)。

實例 225

4-甲基-2-(1-氧吡啶-2-基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺



步驟 1：將 2-氰基吡啶(1.67 g，16 mmol)、30% H_2O_2 (3.2 mL)和甲基三氧化銸(0.2 g，0.8 mmol)的 DCM 溶液(6.4 mL)於室溫攪拌過夜。真空濃縮反應混合物並以矽膠層析法純化殘餘物，以 3-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 1-氧吡啶-2-甲腈(0.69 g)，為一種固體。^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 7.34 (t，H)，7.49(t，H)，7.67(d，H)，8.30 (d，H)。

步驟 2：將 1-氧吡啶-2-甲腈(532 mg，4.43 mmol)和甲醇鈉(0.5 M MeOH 溶液，0.88 mL)的 MeOH 溶液(1.8 mL)於室溫攪拌過夜。加入氯化銨(261 mg，4.87 mmol)並於 56°C 攪拌小時，然後加入 7 N 胺的 MeOH 溶液(1.5 mL)。將反應混合物密封在試管內並於 40°C 攪拌 1 小時，然後冷卻至 0°C。加入甲醇鈉(0.5 M MeOH 溶液，8.86 mL)。過濾該混合物並真空濃縮濾液。從乙醇再結晶殘餘物，即得 1-氧吡啶-2-甲脒(370 mg)，為一種固體。^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ 7.52-7.68(m，2H)，7.96(dd，H)，8.35 (d，H)。

步驟 3：將 1-氧吡啶-2-甲脒(366 mg，2.67 mmol)和 N,N-二甲基胺基甲撐乙醯基乙酸酯(495 mg，2.76 mmol)在乙醇(3 mL)和 DMF (3 ml)中的溶液於 90°C 攪拌 16 小時。真空濃縮反應混合物並以矽膠管柱層析法純化殘餘物，以 2.5 % MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 4-甲基-2-(1-氧吡啶-2-基)-

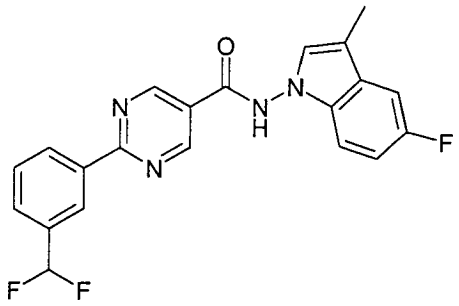
嘧啶-5-羧酸乙酯(127 mg)，為一種固體。^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：δ 1.47 (t，3H)，2.95 (s，3H)，4.50 (q，2H)，7.39 (m，H)，7.70(q，H)，8.36(q，H)，9.37 (s，H)。

步驟 4：將 4-甲基-2-(-1 氧吡啶-2-基)-嘧啶-5-羧酸乙酯(123 mg，0.48 mmol)和氫氧化鈉(123 mg，3.07 mmol)在 MeOH/THF/H_2O 混合物(3 mL，1:1:1)中的溶液於 65°C 攪拌 5 分鐘，然後於室溫攪拌過夜(16 小時)。加入 1 N HCl 水溶液(3.07 mL)。濃縮形成的溶液，即得 4-甲基-2-(1-氧吡啶-2-基)-嘧啶-5-羧酸和氯化鈉(313 mg)，未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 5：將 4-甲基-2-(1-氧吡啶-2-基)-嘧啶-5-羧酸和氯化鈉(313 mg)、3-甲基-5-氟吲哚-1-基胺(78 mg，0.48 mmol)、DIEA (92 mg，0.71 mmol)和 HATU (217 mg，0.57 mmol)的無水 DMF 溶液(2.4 mL)於 150°C 攪拌 1 小時。蒸發掉 DMF。以矽膠管柱層析法純化殘餘物，以 2.5-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 4-甲基-2-(1-氧吡啶-2-基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺(169 mg)，為一種固體。MS：378 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD)：δ =1.52(s，3H)，2.84(s，3H)，7.02(t，H)，7.18(s，H)，7.25 (d，H)，7.35(q，H)，7.62-7.80 (m，2H)，7.85 (dd，H)，8.48 (d，H)，9.21(s，H)。IC_{50} = 851.5 nM。

實例 226

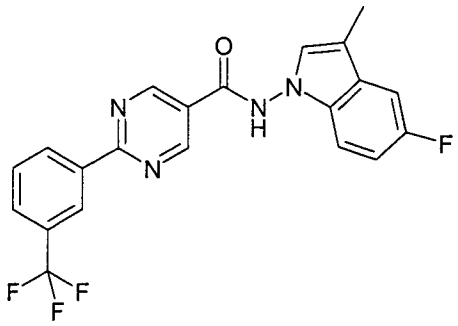
2-(3-二氟甲基苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺



遵循與實例 158 之步驟 4 類似的步驟，但用 2-(3-二氟甲基苯基)-2-基嘧啶-5-羧酸代替 2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸，即製得 2-(3-二氟甲基苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺。MS：397 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 2.27 (s，3H)，7.04 (dt，1H)，7.13 (d，1H)，7.32 (s，1H)，7.34-7.44 (m，2H)，7.73-7.85 (m，2H)，8.66 (d，1H)，8.69 (s，1H)，9.45 (s，2H)。IC_{50} = 17 nM。

實例 227

2-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺



遵循與實例 158 之步驟 4 類似的步驟，但用 2-(3-三氟甲基苯基)-2-基嘧啶-5-羧酸代替 2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸，即製得 2-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺。MS：415 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 2.27 (s，3H)，7.04 (dt，1H)，7.33 (s，1H)，7.34-7.44 (m，2H)，7.86 (t，1H)，8.00-8.02 (m，1H)，8.75-8.79 (m，2H)，9.47 (s，2H)。IC_{50} = 262 nM。

遵循與上述實例類似的步驟，製備了下列化合物：

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-苄基哌嗪-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸哌嗪-1-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-甲磺醯基哌嗪-1-基)-醯胺，

2-(2-甲基噻唑-4-基)-嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(1-甲基-1H-咪唑-2-羰基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(1-甲基-1H-咪唑-4-羰基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

4-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-哌嗪-1-羧酸四丁酯，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(4-三氟甲基苯氧基)-哌啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸[4-(4-三氟甲基苯氧基)-哌啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-甲氧基哌啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-氟-2,3-二氫苯并[1,4]噁嗪-4-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-氟-2,3-二氫苯并[1,4]噁嗪-4-基)-醯胺，

1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-3-(2-嗎啉-4-基乙基)-1H-吲哚-6-羧酸甲酯，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(四氫-吡喃-4-基)-吲哚-1-基]-醯胺，

N-甲基-N-(5-氟)-吲哚-3-基磺醯基 N'-[2-(3-氟)-苯基嘧啶-5-羰基]-醯肼，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(四氫-吡喃-4-基)-吲哚-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基-1-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(4-甲基噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2-甲基-3-氧-2,3-二氫-吲唑-1-基)醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)醯胺)醯胺，

6-(4-氯噻唑-2-基)-2-甲基-N-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基-煙醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲基-4-氧-4,5-二氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(5-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(5-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(5-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，以及

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吲哚-1-基)-醯胺。

鑑別造血型 PGD2 合成酶抑制劑的體外分析

本發明之化合物對於 PGD2 合成酶的抑制活性可按照以下任一分析方法測定。

分析方法 1：螢光偏振分析

如 PCT 公開書 WO 2004/016223 實例 II 所述。

分析方法 2：酶免疫測定法(EIA)

I．分析溶液

a. 0.1M K_2HPO_4/KH_2PO_4 緩衝液(pH 7.4)的製備

從 1M KH_2PO_4（Sigma，目錄號 P-8709）製備 0.1 M KH_2PO_4

從 K_2HPO_4 粉末(Fisher，BP363-500)製備 0.1 M K_2HPO_4

使 0.1 M K_2HPO_4 與 0.1 M KH_2PO_4 混合，將 pH 值調節至 7.4。

b. 0.5% γ-球蛋白的製備

將 0.1 g γ-球蛋白（Sigma，目錄號 G-5009）加入 20 mL 0.1 M K_2HPO_4/KH_2PO_4 緩衝液(pH 7.4)，按每瓶 1-mL 等量分裝於小瓶內並於-80°C 儲存。

c. 100mM GSH 的製備

將 307 mg GSH（Sigma，目錄號 G-6529）加入 10 mL 0.1 M K_2HPO_4/KH_2PO_4 緩衝液(pH 7.4)並於-80°C 儲存。

d. 反應緩衝液的製備：

198 mL 0.1M K_2HPO_4/KH_2PO_4 緩衝液(pH 7.4)

2 mM GSH – 從 100 mM GSH 製備

0.4 g 甘油

2mL 0.5% γ-球蛋白

將 0.4 g 甘油和 2 mL 0.5% γ-球蛋白加入 198 mL 0.1 M K2HPO4/ KH2PO4 緩衝液(pH 7.4)。

於分析前將 0.4 mL 100 mM GSH 加入 19.6 mL 反應緩衝液（足夠兩個 96 孔培養盤使用）。

e. $FeCl_2$/檸檬酸終止液的製備：（8 mg/mL $FeCl_2$，0.1 M 檸檬酸）

將 40 mg 新配 $FeCl_2$（IGN，目錄號 158046）加入 5 mL 0.1 M 檸檬酸（Sigma，目錄號）。

f. MOX 試劑的製備：

10% EtOH –將 1 mL EtOH 加入 9 mL 超純 H_2O

將 0.1 g 甲氧基胺（Cayman，目錄號 400036）溶於 10% EtOH (10 mL)。

將 0.82 g 乙酸鈉（Cayman，目錄號 400037）加入 MOX 溶液並溶解。

II. 材料和方法

二甲基亞碸（DMSO；Sigma，目錄號 D2650）

前列腺素 D2-MOX express EIA 試劑套組（Caymen Chemical，目錄號）

在分析前，在冰上冷卻盛有 10 mL 丙酮的聚丙烯試管和空的 96 孔培養盤。除化合物稀釋以外，所有步驟均在冰上完成。

III. 化合物稀釋

1. 在 DMSO 中稀釋化合物

DMSO 儲備液體積 (μL)	DMSO (μL)	化合物濃度(mM)
10 mM，4 μL	6 μL	4
4 mM，3 μL	6 μL	1.3333
1.33 mM，3 μL	6 μL	0.4444
0.44 mM，3 μL	6 μL	0.1481
0.148 mM，3 μL	6 μL	0.0494
0.049 mM，3 μL	6 μL	0.0165
0.016 mM，3 μL	6 μL	0.0055

2. 將 2 μL 上述各種濃度的化合物在 96 孔培養盤內稀釋成 38 μL 反應緩衝液並混合。

IV. 酶與受質溶液製備

1. 0.39 ng/μL 酶溶液的製備（加入化合物後最終濃度為 0.35 ng/μL）。

將 4 μL（4 mg/mL）人的 h-PGDS 與 396 μL 反應緩衝液混合（最終酶濃度為 40 μg/mL）。將 46.8 μL（40 μg/mL）h-PGDS 加入 4.753 mL 反應緩衝液使總體積為 4.8 mL。

2. 受質溶液的製備（PGH2）：將 0.375 mL 0.1 mg/mL PGH2 加入 1.625mL 丙酮。

V. 酶反應：

1. 在冰上將 60 μL 酶溶液加入 U 形聚丙烯培養盤的化合物孔和陽性對照孔內（不含化合物）。
2. 將 60 μL 反應緩衝液和 6.6 μL 5% DMSO 反應緩衝液加入培養盤的陰性對照孔內。
3. 將 6.6 μL 在反應緩衝液中稀釋的化合物溶液加入化合物孔內並混合。
4. 將 6.6 μL 5% DMSO 反應緩衝液加入陽性對照孔內。
5. 將培養盤在冰上培育至少 30 分鐘。
6. 在冰上將 20 μL 底物(PGH2)溶液加入 U 形聚丙烯培養盤的化合物孔、陰性對照孔以及陽性對照孔內。
7. 在冷室內將培養盤乾燥約 25-28 分鐘。
8. 吸取上述酶溶液 45μL，加入盛有乾 PGH2 的 96 孔培養盤。在冰上培育 1 分鐘。
9. 在每孔內加入 45 μL $FeCl_2$ 溶液並混合。
10. 加入 90 μL MOX 溶液並混合。
11. 於 60°C 培育 30 分鐘。
12. 用 EIA 緩衝液將試樣稀釋 2500 倍。

VI. EIA 分析

按照 Cayman 試劑套組內提供的步驟進行分析。用 EIA 試劑套組（Caymen Chemical，目錄號 500151）測定試樣內 PGD2 總濃度(pg/mL)。

計算 PGD2 的量如下：

按照以下公式計算陽性對照百分比%；

陽性對照% ＝ （化合物值 － 陰性對照值）/（陽性值 － 陰性對照值）x 100

$$\text{陽性對照\%} = \frac{\text{（化合物值 － 陰性對照值）}}{\text{（陽性值 － 陰性對照值）}} \times 100$$

化合物值 = 從含化合物的試樣之 EIA 分析標準曲線獲得的 PGD2 濃度(pg/mL)

陰性對照值 = 從不含酶的試樣之 EIA 分析標準曲線獲得的 PGD2 濃度(pg/mL)

陽性對照值 = 從含酶但不含化合物的試樣之 EIA 分析標準曲線獲得的 PGD2 濃度(pg/mL)

IC_{50} 值是採用 IC_{50} 曲線的 4 參數邏輯曲線模型，通過 excel 配適方法測定的，以得到當 y=1/2Y 最高值時的 x 值。

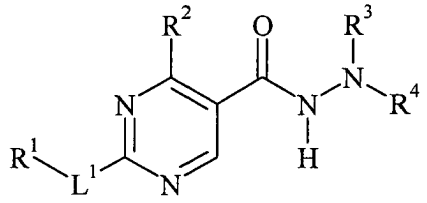
結果

本發明範圍內的化合物在螢光偏振分析或 EIA 分析中，在約 1 奈摩爾至約 30 微摩爾的濃度範圍內產生了 50%抑制率，較佳的是約 1 奈摩爾至約 1 微摩爾，更佳的是約 1 納摩爾至約 100 奈摩爾。某些實例的 EIA 分析所得的 IC_{50} 值分別列於這些實例的末處。

本發明也可以其它特定形式實施而不背離其精神或基本屬性。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種式(I)化合物，

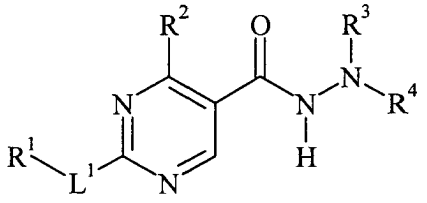


(I)

其中的 R^1、R^2、R^3、R^3 和 L^1 如本文所定義，一種含有該化合物的醫藥組合物，以及將該化合物用於治療過敏性和/或發炎性疾病，尤其是過敏性鼻炎、哮喘和/或慢性阻塞性肺炎(COPD)之類的疾病。

六、英文發明摘要：

This invention is directed to a compound of formula (I)：

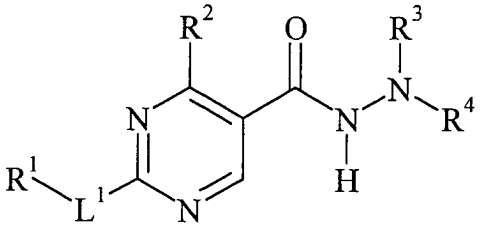


(I)

wherein R^1, R^2, R^3, R^3 and L^1 are as defined herein,a pharmaceutical composition comprising the compound, and the use of the compound to treat allergic and/or inflammatory disorders, particularly disorders such as allergic rhinitis, asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

十、專利申請範圍

1. 一種結構式為(I)的化合物：



(I)

其中：

R^1 是視情況分別被鹵基、羥基、$(C_1$-$C_6)$-烷氧基或$(C_1$-$C_4)$-鹵代烷氧基取代一次或多次的$(C_1$-$C_6)$-烷基，或分別視情況被鹵基、$(C_1$-$C_6)$-烷基、羥基、$(C_1$-$C_6)$-烷氧基、$(C_1$-$C_4)$-鹵代烷基或$(C_1$-$C_4)$-鹵代烷氧基取代一次或多次的$(C_3$-$C_6)$-環烷基、芳基或雜芳基；

R^2 是氫或視情況被鹵基取代一次或多次的$(C_1$-$C_4)$-烷基；

R^3 是氫、烷基、芳基或雜芳基，

R^4 是氫、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、-C(=O)-NY^1Y^2、-C(=S)-NY^1Y^2、R^5、-C(=O)-R^5 或–C(=S)-R^5，其中的芳基、雜芳基或雜環基視情況分別被 R^6 取代一次或多次，或

R^3 和 R^4 與同它們連接的氮原子一起形成雜環基、雜環烯基、雜芳基、芳基雜環基、芳基雜環烯基、雜芳

基雜環基、雜芳基雜環烯基、雜環基雜芳基或雜環烯基雜芳基，每個基團均分別視情況被 R^6 取代一次或多次；

R^5 是視情況分別被 R^6 取代一次或多次的環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、雜環烯基，或多環烷芳基；

L^1 是鍵結、-O-、-C(=O)-、-NH-C(=O)-，或視情況被鹵基取代一次或多次的$(C_1$-$C_2)$-伸烷基；

R^6 是氰基、硝基、鹵基、羥基、羧基、Y^1Y^2N-、Y^1Y^2N-C(=O)-、Y^1Y^2N-SO_2-，

醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基硫基、烷基亞磺醯基，或烷基磺醯基，每個基團均視情況分別被下列基團取代一次或多次：

醯氧基、鹵基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基、羧基、烷氧基羰基，

Y^1Y^2N-、Y^1Y^2N-C(=O)-、Y^1Y^2N-SO_2-，

芳基、芳氧基、芳醯基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳醯基、雜環基、雜環烯基、環烷基、環烯基，或多環烷芳基，每個基團均視情況分別被烷基、鹵基、鹵代烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、羧基，或烷氧基羰基取代一次或多次，或

芳基、雜芳基、芳醯基、雜芳醯基、芳氧基、雜芳氧基、雜環基、雜環烯基、環烷基、環烯基，或多環烷芳基，每個基團均視情況分別被烷基、鹵代烷基、鹵基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基、羧基、烷氧基羰基、Y^1Y^2N-，或Y^1Y^2N-SO_2-取代一次或多次，

其中 R^6 的雜環基、雜環烯基、環烷基、環烯基，或多環烷芳基也視情況分別被氧基取代一次或多次；

Y^1 和 Y^2 分別為：

氫，烷基磺醯基，芳醯基，雜芳醯基，或

烷基一次或多次可選地取代的分別被羥基，羧基，鹵基，胺基，烷基胺基，二烷基胺基，烷氧基，雜環基，芳基或雜芳基，或

Y^1 和 Y^2 與同它們連接的氮原子一起形成雜環基；

或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 是視情況分別被鹵基、$(C_1$-$C_6)$-烷基、羥基、$(C_1$-$C_6)$-烷氧基、$(C_1$-$C_4)$-鹵代烷基或$(C_1$-$C_4)$-鹵代烷氧基取代一次或多次的芳基或雜芳基，或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 是視情況分別被鹵基、$(C_1$-$C_6)$-烷基、羥基，或$(C_1$-$C_6)$-烷氧基取代一

次或多次的苯基或 5 員或 6 員雜芳基，或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 是視情況分別被鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$-烷基、羥基，或$(C_1\text{-}C_6)$-烷氧基取代一次或多次的苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基，或噁二唑，或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 是視情況分別在鄰位或間位被鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$-烷基、羥基或$(C_1\text{-}C_6)$-烷氧基取代的苯基、吡啶基或嘧啶基，或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 是視情況分別在鄰位或間位被鹵基取代的苯基，或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 是吡啶基，或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 是氫、甲基或三氟甲基，或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 是氫，或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 是甲基，或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 L^1 是鍵結、-O-、-C(=O)-，或-NH-C(=O)-，或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 L^1 是鍵結，或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^3 和 R^4 與同它們連接的氮原子一起形成雜環基、雜環烯基、芳基雜環基，或雜芳基，每個基團視情況分別被 R^6 取代一次或多次；

R^6 是烷氧基、羥基、環烷基、羧基、環烷基、鹵基、氰基、烷基磺醯基、Y^1Y^2N-、Y^1Y^2N-SO_2-，

視情況分別被醯氧基、羥基、烷氧基羰基、烷氧基、羧基、芳基、鹵基、烷基磺醯基、氰基、Y^1Y^2N-、或 Y^1Y^2N-C(=O)-取代一次或多次的烷基，

視情況分別被鹵基取代一次或多次的醯基或芳基，

視情況分別被芳基取代一次或多次的烷氧基羰基，

視情況分別被烷基取代一次或多次的雜芳醯基，

視情況被氧基取代一次或多次的雜環基，或

視情況分別被鹵代烷基取代一次或多次的芳氧基；

以及

Y^1 和 Y^2 分別是氫、烷基磺醯基、芳醯基，或視情況被嗎啉基取代的烷基，或

Y^1 和 Y^2 與同它們連接的氮原子一起形成嗎啉基；

或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^3 和 R^4 與同它們連接的氮原子一起形成[1,2,4]三唑基、吡咯基、吲哚基、吡咯并[2、3-b]吡啶基、吡咯并[3、2-b]吡啶基，或吡咯并[2,3-c]吡啶基，每個基團視情況分別被 R^6 取代一次或多次；

R^6 是烷氧基、羧基、環烷基、鹵基、氰基、烷基磺醯基、$Y^1Y^2N\text{-}SO_2\text{-}$，

視情況分別被 $Y^1Y^2N\text{-}C(=O)\text{-}$、羥基、烷氧基羰基、烷氧基、羧基、芳基、鹵基、雜環基、環烷基、烷基磺醯基、氰基、雜環基羰基取代一次或多次的烷基，

視情況分別被鹵基取代一次或多次的醯基或芳基，

視情況分別被芳基取代一次或多次的烷氧基羰基，

視情況分別被烷基取代一次或多次的雜芳醯基，

視情況被氧基取代一次或多次的雜環基，或

視情況分別被鹵代烷基取代一次或多次的芳氧基；

以及

Y^1和 Y^2分別是氫，或視情況被嗎啉基取代的烷基，或 Y^1和 Y^2與同它們連接的氮原子一起形成嗎啉基；

或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

15. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^3和 R^4與同它們連接的氮原子一起形成咪唑啉基、[1,2,4]三嗪基、噠嗪基、嗎啉基、吡咯烷基、1,2,3,4-四氫嘧啶基、哌啶基、噁唑烷基、2,3-二氫吲哚基、八氫環戊[c]吡咯基，或 3,4-二氫苯并[1,4]噁嗪，每個基團視情況分別被 R^6取代一次或多次；

R^6 是氧基、烷氧基、羧基、環烷基、鹵基、氰基、烷基磺醯基、$Y^1Y^2N\text{-}SO_2\text{-}$，

視情況分別被羥基、烷氧基羰基、烷氧基、羧基、芳基、鹵基、雜環基、環烷基、烷基磺醯基、氰基、雜環基羰基取代一次或多次的烷基，

視情況分別被鹵基取代一次或多次的醯基或芳基，

視情況分別被芳基取代一次或多次的烷氧基羰基，

視情況分別被烷基取代一次或多次的雜芳醯基，

視情況被氧基取代一次或多次的雜環基，或

視情況分別被鹵代烷基取代一次或多次的芳氧基；

以及

Y^1和 Y^2分別是氫，或視情況被嗎啉基取代的烷基，或 Y^1和 Y^2與同它們連接的氮原子一起形成嗎啉基；

或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

16. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^3 和 R^4 與同它們連接的氮原子一起形成視情況分別被 R^6 取代一次或多次的吲哚基；

R^6 是 $Y^1Y^2N\text{-}SO_2\text{-}$、烷氧基羰基、羧基烷基、氰基、鹵基、烷基磺醯基、烷氧基，或視情況分別被鹵基取代一次或多次的醯基；以及

Y^1 和 Y^2 分別是氫，或視情況被嗎啉基取代的烷基，或 Y^1 和 Y^2 與同它們連接的氮原子一起形成嗎啉基；

或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^5 是分別被 R^6 取代一次或多次的苯基、吡啶基，或苯并[1,3]二噁茂基；

R^6 是 $Y^1Y^2N\text{-}SO_2\text{-}$、羥基、烷氧基、鹵基、烷基，或鹵代烷基；以及

Y^1 和 Y^2 分別是氫或烷基，

或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

18. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，它是：

2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)醯胺，

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙醯基)-吲哚-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2,3-二甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氯-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-溴吲哚-1-基)-醯胺，

3-氧-4-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-哌嗪-1-羧酸苄基酯，

2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-(3-二甲基胺磺醯基-5-氟吲哚-1-基)醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-(3-二甲基胺磺醯基-5-氟吲哚-1-基)醯胺，

2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-(嗎啉-4-磺醯基)吲哚-1-基]醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-(嗎啉-4-磺醯基)吲哚-1-基]醯胺，

2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-胺磺醯基吲哚-1-基)醯胺，

2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-甲基胺磺醯基)吲哚-1-基)醯胺，

2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-(2-嗎啉-4-基乙基胺磺醯基)吲哚-1-基]醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-甲基胺磺醯基)吲哚-1-基)醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-{5-氟-[(3-四氫吡喃-4-基甲基)胺磺醯基]吲哚-1-基}醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-[5-氟-3-(2-嗎啉-4-基乙基胺磺醯基)吲哚-1-基)醯胺，

2-(3-氟苯基)嘧啶-5-羧酸-(4-氟吲哚-1-基)醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-(4-氟吲哚-1-基)醯胺，

2-(吡啶-2-基)-嘧啶-5-羧酸-(4-氟吲哚-1-基)醯胺，

2-(吡啶-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸-(4-氟吲哚-1-基)醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[6-(4-氟苯基)-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸-[4-(2-羥乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(2-羥基-2-甲基丙基)-吲哚-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(2-羥基-2-甲基丙基)-吲哚-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(2-羥基-2-甲基丙基)-吲哚-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-氰-5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(1H-四唑-5-基)-吲哚-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[1,2,4]三唑-4-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸哌啶-1-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-(2-氟苯基)-醯肼，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-乙基-N'-甲苯基醯肼，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(3-氧-嗎啉-4-基)-醯胺，

2-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺，

2-苯甲醯基嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺，

2-苯甲醯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-羥乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-甲基-N'-[5-三氟甲基-吡啶-2-基]-醯肼，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-甲基-N'-[4-三氟甲基-吡啶-2-基]-醯肼，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-吡啶-2-基醯肼，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-(2-氯-苯基)-醯肼，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-(2-氧-哌啶-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-環己基-N'-甲基醯肼，

2-苯氧基嘧啶-5-羧酸 N'-嗎啉-4-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,6-二甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-四丁基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-醯胺，

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-四丁基-3-氧-2,5-二氫-3H-1,2,4-三嗪-4-基)-醯胺，

3-{2,4-二氧-3-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基}-丙酸甲酯，

3-{2,4-二氧-3-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基}-丙酸，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-甲基哌嗪-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-羥乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸((s)-2-甲氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸((R)-2-甲氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(5-溴-2，4-二氧-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(3-異丙基-5-氧-1,5-二氫-[1,2,4]三唑-4-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸吡咯-1-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(5-嗎啉-4-基甲基-2-氧噁唑烷-3-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-環戊基哌嗪-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(2-氧噁唑烷-3-基)-醯胺，

4-甲基-2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基]-醯胺，

[N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-肼基]-乙酸乙酯，

2-[N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-肼基]-乙醯胺，

4-[3-(4-嗎啉代)丙基]-1-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-3-硫代胺基脲，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

{4-[2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-哌嗪-1-基}-乙酸甲酯，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-氰基甲基哌嗪-1-基)-醯胺，

乙酸 2-{4-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-哌嗪-1-基}-乙酯，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-乙醯基哌嗪-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-氧-四氫呋喃-3-基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2,2,2-三氟乙醯基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-甲氧基乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(2-嗎啉-4-基-2-氧-乙基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸哌啶-1-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸哌啶-1-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(六氫化環戊[c]吡咯-2-基)-醯胺，

4-甲基-2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸吡咯烷-1-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,6-二甲基哌啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(4-環戊基哌嗪-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(2-甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(2-甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-甲基-N'-吡啶-2-基醯肼，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2-甲基-2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(2,3-二氫吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺，

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺，

2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基-4-甲基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-吡啶-3-基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氰-吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(4-氰-吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[4-(1H-四唑-5-基)-吲哚-1-基]-醯胺，

1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-4-羧酸甲酯，

1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-4-羧酸，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-氰基甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(1H-四唑-5-基甲基)-吲哚-1-基]-醯胺，

2-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-1-肼羧醯胺，

2-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-1-肼-1-羧硫代醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(2,4-二氧代咪唑啉-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-苯基醯肼，

吡啶-2-羧酸 N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-醯肼，

4-[N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-肼基]-苯磺醯胺，

3-羥基苯甲酸 N'-(2-苯基嘧啶-5-羰基)-醯肼，

苯并[1,3]二氧-5-羧酸 N'-(苯基嘧啶-5-羰基)-醯肼，

3,4-二甲氧基苯甲酸 N'-(苯基嘧啶-5-羰基)-醯肼，

2-苯基嘧啶-5-羧酸 N'-甲基-N'-苯基醯肼，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺，

2-(2-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺，

2-(4-甲氧基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺，

2-(3-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺，

2-(2-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺，

2-(4-羥基苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-甲基-3-氧-2,5-二氫-3H-[1,2,4]三嗪-4-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3 氯-5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-3-羧酸醯胺，

2-{5-氟-1-[(4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1H-吲哚-3-基}-2-甲基丙酸，

2-(5-氟-1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-1H-吲哚-3-基)-2-甲基丙酸，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(3-羥基-3-甲基丁基)-吲哚-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(3-羥基-3-甲基丁基)-吲哚-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(2-吡啶-3-基乙基)-吲哚-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲醯基吲哚-1-基)-醯胺，

5-氟-1-[(4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羰基)-胺基]-1H-吲哚-3-羧酸，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-羥基甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[5-氟-3-(3-羥基-3-甲基丁基)-吲哚-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(3-羥基-3-甲基丁基)-吲哚-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲氧基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(6-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(6-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(6-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(6-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-乙基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基-2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸 *N',N'*-二苯基醯肼，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(7-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲磺醯基-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-乙基吡咯并[2,3c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基-5-三氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-硝基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-胺基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-(二甲磺醯基)-胺基吲哚-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-苯甲醯基胺基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-吲哚-1-基]-醯胺，

2-吡啶-2-基-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-氟-2,3-二氫-1,4-苯并噁嗪-4-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-氟-2,3-二氫-1,4-苯并噁嗪-4-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-乙基-5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(2-環丙基-5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(2-環丙基-5-氟吲哚-1-基)-醯胺，

2-嘧啶-2-基-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基 1-吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(5-氟-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲氧基-3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(1-氧吡啶-2-基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-二氟甲基苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，或

2-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

19. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為：

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-苄基哌嗪-1-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸哌嗪-1-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-甲磺醯基哌嗪-1-基)-醯胺，

2-(2-甲基噻唑-4-基)-嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(1-甲基-1H-咪唑-2-羰基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(1-甲基-1H-咪唑-4-羰基)-哌嗪-1-基]-醯胺，

4-[(2-苯基嘧啶-5-羰基)-胺基]-哌嗪-1-羧酸四丁酯，

2-苯基嘧啶-5-羧酸[4-(4-三氟甲基苯氧基)-哌啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸[4-(4-三氟甲基苯氧基)-哌啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸嗎啉-4-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸吲哚-1-基醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(4-甲氧基哌啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-嘧啶-5-羧酸(6-氟-2,3-二氫苯并[1,4]噁嗪-4-基)-醯胺，

2-苯基嘧啶-5-羧酸(6-氟-2,3-二氫苯并[1,4]噁嗪-4-基)-醯胺，

1-{[2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羰基]-胺基}-3-(2-嗎啉-4-基乙基)-1H-吲哚-6-羧酸甲酯，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(四氫-吡喃-4-基)-吲哚-1-基]-醯胺，

N-甲基-N-(5-氟)-吲哚-3-基磺醯基 N'-[2-(3-氟)-苯基嘧啶-5-羰基]-醯肼，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸[5-氟-3-(四氫-吡喃-4-基)-吲哚-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基-1-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-異丙基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-氯噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(4-甲基噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟-3-甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(2-甲基-3-氧-2,3-二氫-吲唑-1-基)醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-氟吲哚-1-基)醯胺)醯胺，

6-(4-氯噻唑-2-基)-2-甲基-N-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基-煙醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-甲基-4-氧-4,5-二氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(5-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(5-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(5-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸(3-二氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-[2,2']聯嘧啶基-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(5-二氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-三氟甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2-二氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-醯胺，

2-(3-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸[3-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-醯胺，

4-甲基-2-吡啶-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

2-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，或

4-甲基-2-噻唑-2-基嘧啶-5-羧酸(3-二氟甲基吲哚-1-基)-醯胺，

或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽。

20. 一種醫藥組合物，其含有如申請專利範圍第 1 項之化合物或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽，以及一種藥學上可接受的載體。

21. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物、或其水合物、溶劑化物或 N-氧化物或其藥學上可接受的鹽於製造供需要治療的患者治療過敏性或發炎性疾病用之醫藥品的用途。

22. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中的過敏性或發炎性疾病是過敏性鼻炎。

23. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中的過敏性或發炎性疾病是哮喘。

24. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中的過敏性或發炎性疾病是慢性阻塞性肺炎。