



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201018683 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：098132530

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 25 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/09/26

美國

61/100,401

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：庫克 布萊恩 尼可拉斯 COOK, BRIAN NICHOLAS (US)；迪 索佛 達倫 DI SALVO, DARREN (US)；哈克肯 克利斯添 HARCKEN, CHRISTIAN (DE)；庫茲密齊 丹尼爾 KUZMICH, DANIEL (US)；李 湯瑪斯 偉 和 LEE, THOMAS WAI-HO (US)；劉苹蓉 LIU, PINGRONG (CN)；羅德 約翰 LORD, JOHN (US)；毛灿 MAO, CAN (CN)；羅登布斯 布萊恩 克里斯多夫 RAUDENBUSH, BRIAN CHRISTOPHER (US)；拉札維 賀斯因 RAZAVI, HOSSEIN (US)；紐 約肯 NEU, JOCHEN (DE)；利夫斯 強納森 T REEVES, JONATHAN T. (US)；史威納默 艾倫 D SWINAMER, ALAN D. (CA)；芬德瑞克 丹尼爾 FANDRICK, DANIEL (US)；宋 珍華 傑夫 SONG, JINHUA JEFF (US)；譚竹林 TAN, ZHULIN (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 314 頁

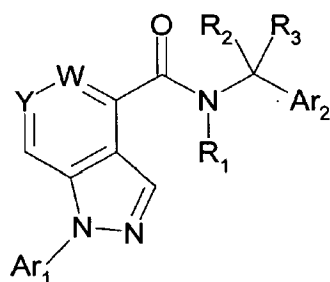
(54)名稱

作為 CCR1 受體拮抗劑之氮雜吡啶化合物

AZAINDAZOLE COMPOUNDS AS CCR1 RECEPTOR ANTAGONISTS

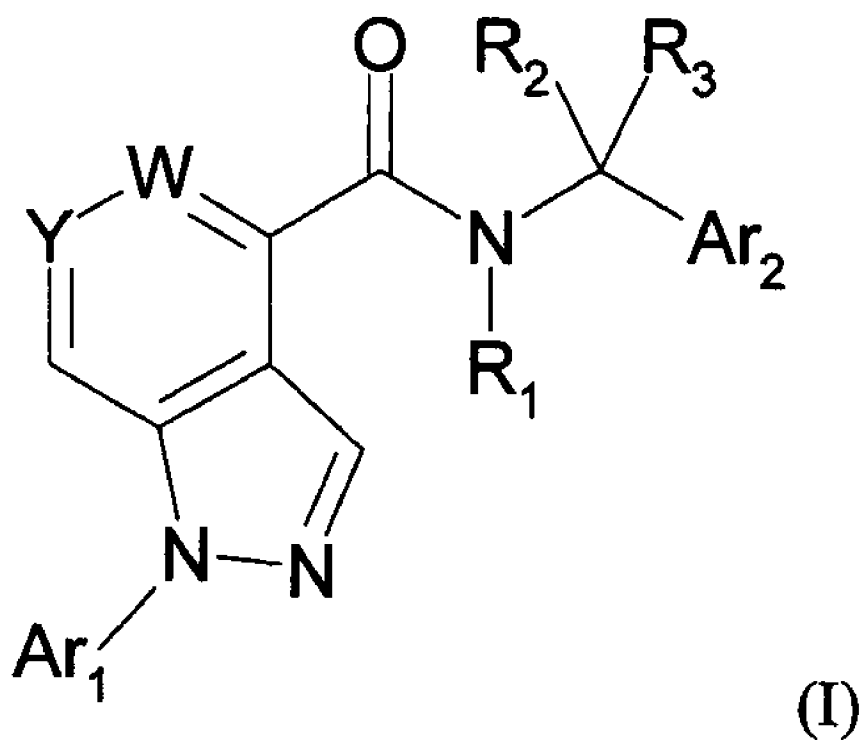
(57)摘要

本發明係揭示式(I)化合物，其可用於治療多種經過 CCR1 之活性所媒介或所維持之疾病與病症，包括自身免疫疾病，譬如風濕性關節炎與多發性硬化。



(I)

亦揭示製造彼等之方法與使用之方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201018683 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：098132530

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 25 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/09/26

美國

61/100,401

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：庫克 布萊恩 尼可拉斯 COOK, BRIAN NICHOLAS (US)；迪 索佛 達倫 DI SALVO, DARREN (US)；哈克肯 克利斯添 HARCKEN, CHRISTIAN (DE)；庫茲密齊 丹尼爾 KUZMICH, DANIEL (US)；李 湯瑪斯 偉 和 LEE, THOMAS WAI-HO (US)；劉苹蓉 LIU, PINGRONG (CN)；羅德 約翰 LORD, JOHN (US)；毛灿 MAO, CAN (CN)；羅登布斯 布萊恩 克里斯多夫 RAUDENBUSH, BRIAN CHRISTOPHER (US)；拉札維 賀斯因 RAZAVI, HOSSEIN (US)；紐 約肯 NEU, JOCHEN (DE)；利夫斯 強納森 T REEVES, JONATHAN T. (US)；史威納默 艾倫 D SWINAMER, ALAN D. (CA)；芬德瑞克 丹尼爾 FANDRICK, DANIEL (US)；宋 珍華 傑夫 SONG, JINHUA JEFF (US)；譚竹林 TAN, ZHULIN (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 314 頁

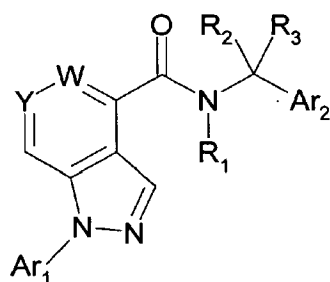
(54)名稱

作為 CCR1 受體拮抗劑之氮雜吡啶化合物

AZAINDAZOLE COMPOUNDS AS CCR1 RECEPTOR ANTAGONISTS

(57)摘要

本發明係揭示式(I)化合物，其可用於治療多種經過 CCR1 之活性所媒介或所維持之疾病與病症，包括自身免疫疾病，譬如風濕性關節炎與多發性硬化。



(I)

亦揭示製造彼等之方法與使用之方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於氮雜吡啶，其可作為CCR1活性之拮抗劑使用，且因此可用於治療多種經過CCR1之活性所媒介或所維持之疾病與病症，包括自身免疫疾病，譬如風濕性關節炎與多發性硬化。本發明亦關於包含此等化合物之醫藥組合物，在各種疾病與病症之治療上使用此等化合物之方法，製備此等化合物之方法，及可使用於此等方法中之中間物。

本申請案係主張關於2008年9月26日提出申請之美國臨時申請案序號61/100,401之權益。

【先前技術】

趨化性細胞活素受體1 (CCR1) 係歸屬於趨化性細胞活素 (化學細胞活素) 受體之大族群 (>20)，其係與專一化學細胞活素 (>50) 交互作用，以媒介白血球通行、顆粒胞裂外排、基因轉錄、有絲分裂原作用及細胞凋零。化學細胞活素係因其媒介基底與炎性白血球通行之能力而最為所知。至少三種化學細胞活素 (MIP-1 α /CCL3、MCP3/CCL7 及 RANTES/CCL5) 對CCR1之結合係負責單細胞、巨噬細胞及TH1細胞之通行至風濕性關節炎 (RA) 與多發性硬化 (MS) 病患之發炎組織 (Trebst 等人 (2001) *American J of Pathology* **159** 第 1701 頁)。巨噬細胞炎性蛋白質 1 α (MIP-1 α)、巨噬細胞化學吸引劑蛋白質 3 (MCP-3) 及於正常 T-細胞表現與分泌之活化作用上調節 (RANTES) 全部均在 MS 病患之 CNS 中被發現，然而 MIP-1 α 與 RANTES 係於 MS 之實驗自身免疫腦脊髓炎 (EAE) 模式中，在

CNS 中被發現(回顧: Gerard 與 Rollins (2001) *Nature Immunology*)。在 RA 病患發炎滑膜中之巨噬細胞與 Th1 細胞亦為 MIP-1 α 與 RANTES 之主要生產者, 其係連續地添補白血球至 RA 病患之滑膜組織, 以傳播慢性發炎 (Volin 等人 (1998) *Clin. Immunol. Immunopathology*; Koch 等人 (1994) *J. Clin. Investigation*; Conlon 等人 (1995) *Eur. J. Immunology*)。假設拮抗 CCR1 與其化學細胞活素配位體間之交互作用會阻斷單細胞、巨噬細胞及 Th1 細胞對發炎組織之趨化性, 藉以改善與自身免疫疾病 (譬如 RA 與 MS) 有關聯之慢性發炎。

關於 CCR1 在與實驗自身免疫腦炎 (EAE) 有關聯慢性發炎之發展與進展上之角色之證據, 一種多發性硬化之模式, 係以 CCR1 之基因缺失與小分子拮抗劑為基礎。CCR1 缺乏老鼠係經証實會顯示活性 EAE 之經降低易感染性 (55% 對 100%) 與經降低之嚴重性 (1.2 對 2.5) (Rottman 等人 (2000) *Eur. J. Immunology*)。再者, 當以靜脈內方式投藥時, 投予具有對於大白鼠 CCR1 之適度親和力 ($K_i = 120$ nM) 之 CCR1 小分子拮抗劑, 係經証實會延遲 EAE 之展開且降低其嚴重性 (Liang 等人 (2000) *J. Biol. Chemistry*)。以對 CCR1 配位體 MIP-1 α 專一之抗體治療老鼠, 亦已被証實在藉由減少被添補至 CNS 之 T 細胞與巨噬細胞之數目, 而防止急性與復發 EAE 之發展上為有效 (Karpus 等人 (1995) *J. Immunology*; Karpus 與 Kennedy (1997) *J. Leukocyte Biology*)。因此, 至少一種 CCR1 配位體已被証實會添補白血球至 CNS, 且在 EAE 中傳播慢性發炎, 進一步提供關於 CCR1 在 EAE 與 MS 中之角色之活體內有效確認。

在與 RA 有關聯之慢性發炎之發展與傳播上之 CCR1 活體內有效確認亦為重要的。例如，於 DBA/1 老鼠中，在膠原所引致之關節炎模式 (CIA) 中，CCR1 拮抗劑之投藥已被証實在降低滑膜發炎與關節破壞上為有效 (Plater-Zyberk 等人 (1997) *Immunology Letters*)。另一件刊物係描述當經口投予時，會降低 LPS-加速膠原所引致關節炎 (CIA) 中之嚴重性 (58%) 之老鼠 CCR1 有效拮抗劑 (*Biorganic and Medicinal Chemistry Letters* 15, 2005, 5160-5164)。已發表之得自使用口服 CCR1 拮抗劑之階段 Ib 臨床試驗之結果係証實朝向於不利副作用不存在下之臨床改善之趨勢 (Haringman 等人 (2003) *Ann. Rheum. Dis.*)。三分之一病患係於第 18 天達成在風濕性關節炎徵候與病徵上之 20% 改善 (ACR20)，且 CCR1 陽性細胞係於經治療病患之滑膜中被降低達 70%，伴隨著在特定細胞類型上之顯著降低，包括在 CD4⁺T 細胞上之 50% 降低，在 CD8⁺T 細胞上之 50% 降低，及在巨噬細胞上之 34% 降低。

一些研究，譬如上文所引述者，係支持 CCR1 在 MS 與 RA 上之角色，且係提供關於 CCR1 拮抗劑發展之治療理論基礎。

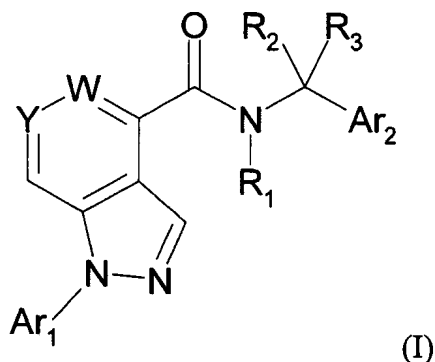
【發明內容】

本發明係提供新穎化合物，其會阻斷 CCR1 與其配位體之交互作用，且因此可用於治療多種經過 CCR1 之活性所媒介或所維持之疾病與病症，包括自身免疫疾病，譬如風濕性關節炎與多發性硬化。本發明亦關於包含此等化合物之醫藥組合物，在各種疾病與病症之治療上使用此等化合物之

方法，製備此等化合物之方法，及可使用於此等方法中之中間物。

發明詳述

在本發明之最寬廣一般方面，其係提供式(I)化合物



其中

W為碳，且Y為氮，或W為氮，且Y為碳；

Ar₁為碳環、雜芳基或雜環基，各視情況被一至三個R_a取代；

Ar₂為碳環、雜芳基或雜環基，各視情況被一至三個R_b取代；

R₁為氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基；

R₂、R₃係各獨立為氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烯基，其中C₁₋₆烷基或烯基係視情況部份或完全被鹵化，或被一至三個基團取代，取代基獨立選自氰基、C₁₋₆烷氧基、羥基、-CO₂C₁₋₆烷基、-C(O)N(R_e)(R_f)、-N(R_e)(R_f)及視情況被酮基取代之雜環基；

R_a為C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷氧羰基、胺基、單-或二-C₁₋₆烷胺基、C₃₋₆環烷胺基、C₁₋₆烷胺基羰基、C₁₋₆醯基、C₁₋₆醯基胺基、C₁₋₆二烷胺基羰基、羥基、鹵素、氰基、硝基、酮基、R₄-S(O)_m-NH-、R₄-NH-S(O)_m-、芳基或羧基；

R_b為羥基、羧基、鹵素、-(CH₂)_n-CN、-(CH₂)_n-CO₂C₁₋₆烷基、

硝基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{R}_4-\text{S}(\text{O})_m(\text{CH}_2)_{0-1}-$ 、 $\text{R}_4-\text{S}(\text{O})_m-\text{NR}_e-$ 、 $\text{R}_4-\text{NR}_e-\text{S}(\text{O})_m(\text{CH}_2)_{0-1}-$ 、 $-\text{NR}_f-\text{C}(\text{O})-\text{R}_e$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_c\text{R}_d$ 、雜環基、芳基或雜芳基，各 R_b ，在可能之情況下，係視情況被鹵化，或被 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基 $-\text{S}(\text{O})_m-$ 、芳基或羧基取代；

各 R_c 、 R_d 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 醯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、氰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{0-3} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_e\text{R}_f$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_e\text{R}_f$ ；

各 R_e 、 R_f 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、單-或二 C_{1-6} 烷胺基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 醯基；

R_4 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、雜環基 $(\text{CH}_2)_{0-1}$ 、單-或二 $-\text{C}_{1-6}$ 烷胺基、單-或二 $-\text{C}_{1-6}$ 烷胺基 $(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{R}_e)-$ 、芳基或雜芳基，各視情況被 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、羥基、酮基、羧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_f$ 、胺基、單-或二 $-\text{C}_{1-6}$ 烷胺基、 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 醯基胺基取代；

各 n 、 x 係獨立為 0-3；

各 m 係獨立為 0-2；

或其藥學上可接受之鹽。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供如就在上文所提供之式 (I) 化合物，且其中

R_2 、 R_3 係各獨立為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烯基，其中 C_{1-6} 烷基或烯基係視情況部份或完全被鹵化，或被一至三個基團取代，取代基獨立選自羥基、 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)N(R_e)(R_f)$ 、 $-N(R_e)(R_f)$ 及雜環基；

各 R_c 、 R_d 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 醯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{0-3} 烷基或 $-(CH_2)_n-NR_eR_f$ 。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供如就在上文所提供之式(I)化合物，且其中

W 為碳，且 Y 為氮；

Ar_1 為苯基、環己基或四氫吡喃基，各視情況被一至三個 R_a 取代；

Ar_2 為苯基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、硫苯基、噻唑基、環己基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡嗪基，各視情況被一至三個 R_b 取代；

R_1 為氫；

R_2 為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烯基，其中 C_{1-6} 烷基或烯基係視情況部份或完全被鹵化，或被一至三個基團取代，取代基獨立選自羥基、 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)N(R_e)(R_f)$ 、 $-N(R_e)(R_f)$ 、嗎福啉基、硫代嗎福啉基及六氫吡啶基；

R_3 為氫；

R_a 為 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、甲磺醯基、單-或二- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 醯基、 C_{1-3} 醯基胺基、 C_{1-3} 二烷基胺基羰基、鹵素、氰基或硝基；

R_b 為羥基、羧基、鹵素、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}$ 烷基、硝基、 $-SO_3H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-NR_cR_d$ 、 $R_4-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ 、 $R_4-S(O)_m-NR_e-$ 、 $R_4-NR_e-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ 、 $-NR_f-C(O)-R_e$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)-(CH_2)_n-NR_cR_d$ 、雜環基、芳基或雜芳基，各 R_b ，在可能之情況下，係視情況被鹵化，或被 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m-$ 、芳基或羧基取代；

各 R_c 、 R_d 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 醯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{0-3} 烷基或 $-(CH_2)_n-NR_eR_f$ ；

各 R_e 、 R_f 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、單-或二 C_{1-6} 烷基胺基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 醯基；

R_4 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、雜環基 $(CH_2)_{0-1}$ 、單-或二 $-C_{1-6}$ 烷基胺基、單-或二 $-C_{1-6}$ 烷基胺基 $(CH_2)_{2-3}N(C_{1-6} \text{ 烷基})-$ 、芳基或雜芳基，各視情況被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、羥基、酮基、羧基、 $-C(O)NR_eR_f$ 、胺基、單-或二 $-C_{1-6}$ 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 醯基胺基取代。

於本發明之進一步具體實施例中，係提供如就在上文所提供之式 (I) 化合物，且其中

Ar_1 為苯基，其係被一至兩個 R_a 取代；

Ar_2 為苯基、吡啶基、吡唑基、硫苯基、噻唑基、環己基或六氫吡啶基，各視情況被一或兩個 R_b 取代；

R_2 為氫、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ ，其中 C_{1-3} 烷基係視情況被一至三個基團取代，取代基獨立選自羥基、 $-\text{CO}_2 C_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_e)(\text{R}_f)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)(\text{R}_f)$ 及嗎福啉基；

R_a 為單-或二- C_{1-3} 烷基、鹵素或硝基；

R_b 為羥基、羧基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2 C_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{R}_4-\text{S}(\text{O})_m(\text{CH}_2)_{0-1}-$ 、 $\text{R}_4-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}_e-$ 、 $\text{R}_4-\text{NR}_e-\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_{0-1}-$ 、 $-\text{NR}_f-\text{C}(\text{O})-\text{R}_e$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、嗎福啉基或四唑基；

各 R_c 、 R_d 係獨立為氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹽基或 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{0-3} 烷基；

各 R_e 、 R_f 係獨立為氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基或單-或二 C_{1-3} 烷基 C_{1-3} 烷基；

R_4 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 或雜環基 $(\text{CH}_2)_{0-1}$ ，其中雜環基係選自六氫吡啶基、嗎福啉基、六氫吡啶基、四氫吡喃基、四氫吡咯基及 1,1-二酮基-全氫-1,2-噻吩-2-基，各 R_4 視情況被 $-\text{OCH}_3$ 、羥基、酮基、羧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、胺基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 C_{1-2} 烷氧羰基取代。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供如就在上文所提供之式 (I) 化合物，且其中

R_2 為氫、 C_1 烷基、 C_2 烷基、 C_3 烷基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ ，其中 C_1 烷基、 C_2 烷基或 C_3 烷基係視情況被一至三個獨立選自羥基與 $-\text{CO}_2 C_{1-3}$ 烷基之基團取代；

R_a 為 $-\text{F}$ 或 $-\text{Cl}$ ；

R_b 為 羥基、-F、-Cl、-Br、-CF₃、-CN、-SO₃H、-OCH₃、CH₃C(O)-、
-(CH₂)_n-CO₂C₁₋₆ 烷基、-NR_cR_d、R₄-S(O)_m-、R₄-S(O)₂-NR_e-、
R₄-NR_e-S(O)₂(CH₂)₀₋₁-、-C(O)₂NH₂ 嗎福啉基或四唑基；

各 R_c、R_d 係獨立為 氫、CH₃ 或 CH₃C(O)-；

各 R_e、R_f 係獨立為 氫、-CH₃ 或 -CH₂CH₂OCH₃；

R₄ 為 氫、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、-N(CH₃)₂、
(CH₃)₂NCH₂CH₂N(CH₃)- 或 雜環基，其中雜環基係選自六氫吡
啶基、嗎福啉基、六氫吡啶基、四氫吡喃基、四氫吡咯基
及 1,1-二酮基-全氫-1,2-噻吩-2-基，各 R₄ 視情況被 -OCH₃、羥
基、酮基、胺基、-N(CH₃)₂ 或 C₁₋₂ 烷氧羰基取代。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供如在最寬廣一
般具體實施例且併用上文任何其他具體實施例中所提供之
式 (I) 化合物，且其中

R₂、R₃ 係各獨立為 氫，或 C₁₋₆ 烷基，視情況部份或完全被
鹵化，或被一至三個基團取代，取代基選自 氫基、C₁₋₆ 烷
氧基及視情況被酮基取代之雜環基。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供如就在上文所
提供之式 (I) 化合物，且其中

R₂、R₃ 係各獨立為 氫，或 C₁₋₃ 烷基，視情況部份或完全被
鹵化，或被一個基團取代，取代基選自 氫基、C₁₋₃ 烷氧基
及雜環基，雜環基選自二氧五元基、四氫吡喃基、二氧陸
元基、四氫呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡喃基及苯并二氧
五元烯基，各視情況被酮基取代。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供如就在上文所

提供之式(I)化合物，且其中

R_2 、 R_3 係各獨立為氫，或 C_{1-3} 烷基，視情況部份或完全被鹵化，或被一個基團取代，取代基選自氰基、 C_{1-3} 烷氧基及視情況被酮基取代之二氧伍園基。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供如在最寬廣一般具體實施例且併用上文任何其他具體實施例中所提供之式(I)化合物，且其中

R_c 為 氫 或 C_{1-6} 烷基，且 R_d 為 氰基 - C_{1-6} 烷基 或 $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$ ；

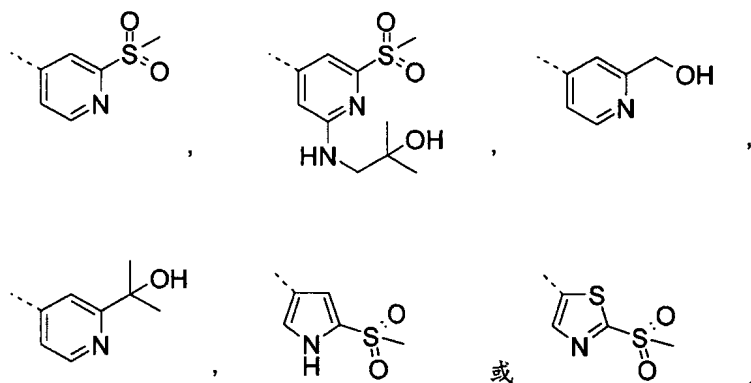
各 R_e 、 R_f 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供如在最寬廣一般具體實施例且併用上文任何其他具體實施例中所提供之式(I)化合物，且其中

Ar_2 為吡啶基；

R_b 為視情況被羥基取代之 C_{1-6} 烷基。

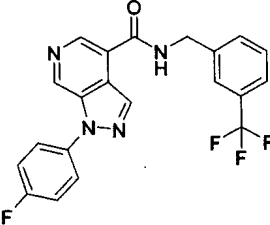
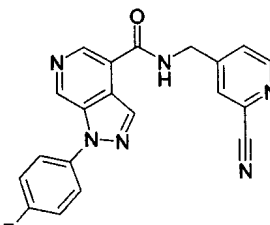
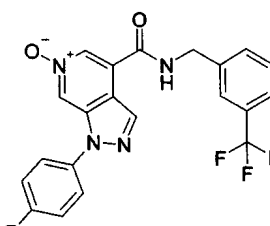
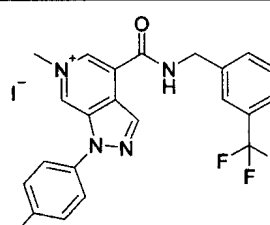
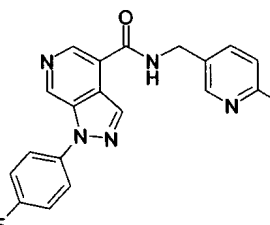
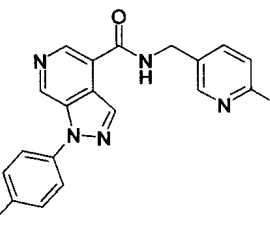
於本發明之另一項具體實施例中，係提供如在最寬廣一般具體實施例且併用上文任何其他具體實施例中所提供之式(I)化合物，且其中 Ar_2 為

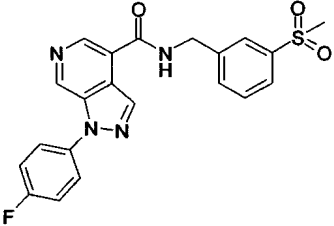
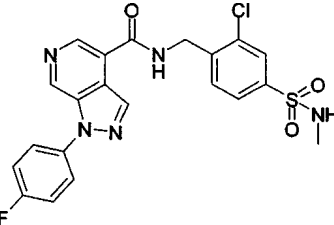
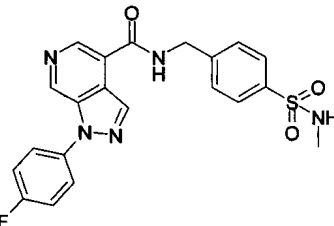
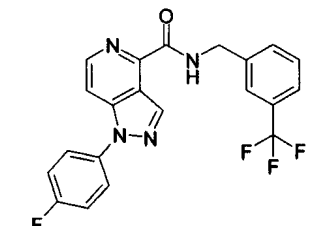
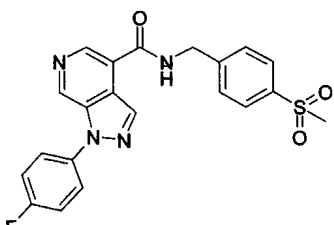
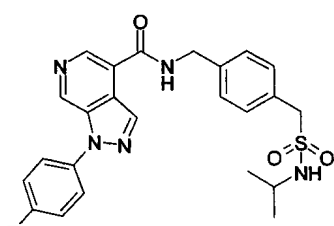
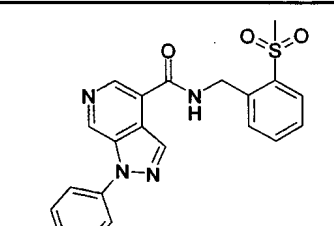


下列為本發明之代表性化合物，其可藉由一般合成圖

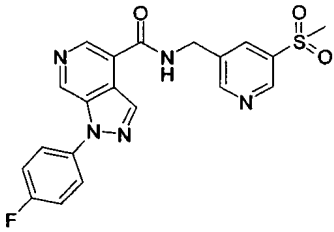
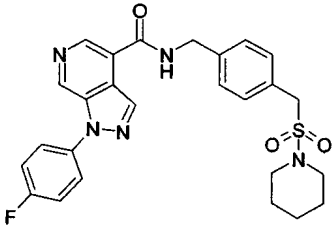
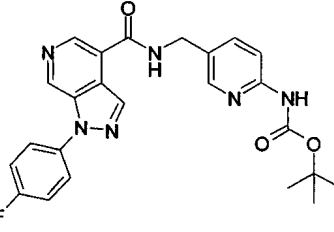
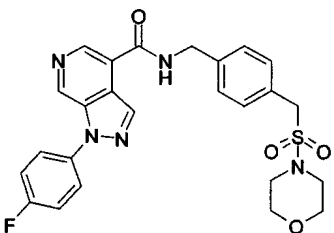
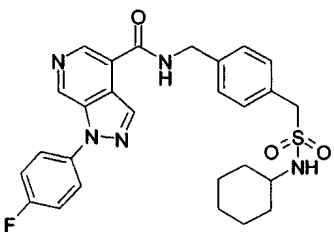
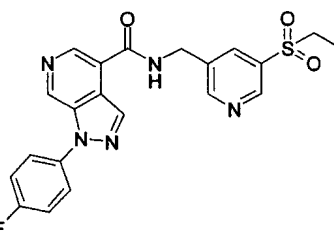
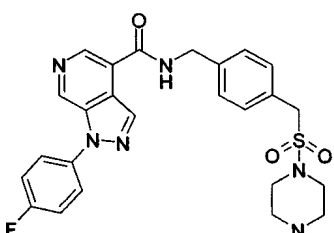
式、實例及此項技藝中已知之方法製成。

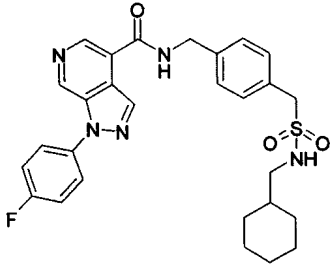
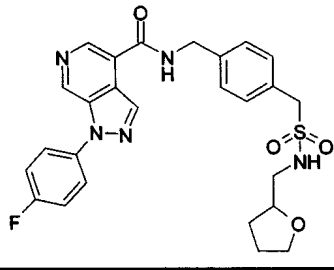
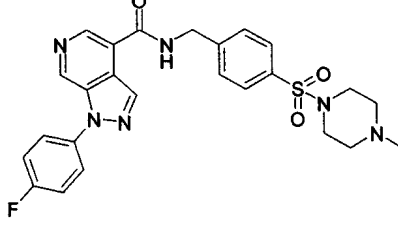
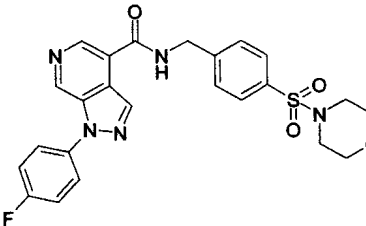
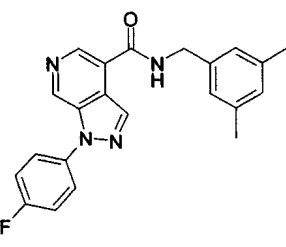
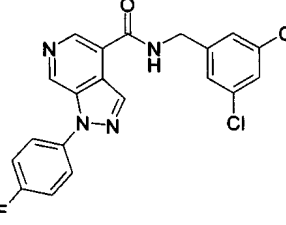
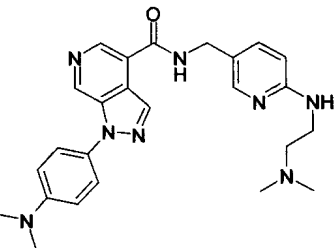
表 I

結構	名稱	HPLC-MS ^{a, b}	
		[M+H] +	RT (分鐘)
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-三氟甲基-苄基醯胺	415.4	1.74
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-氰基-吡啶-4-基甲基)-醯胺	373.6	1.42
	1-(4-氟苯基)-6-氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-三氟甲基-苄基醯胺	431.6	1.58
	1-(4-氟苯基)-6-甲基-4-(3-三氟甲基-苄基胺甲醯基)-1H-吡唑并[3,4-c]-6-吡啶；碘化物	429.6	1.77
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-溴基吡啶-3-基甲基)-醯胺	428.4	1.52
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-甲烷磺醯基-吡啶-3-基甲基)-醯胺	426.6	1.34

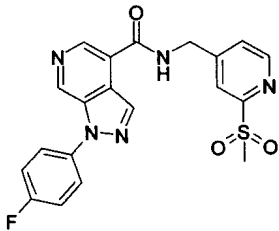
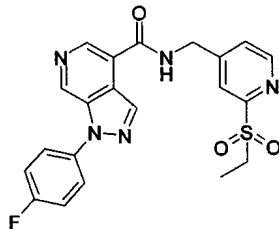
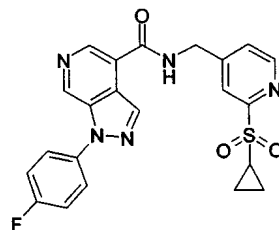
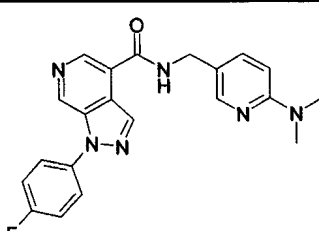
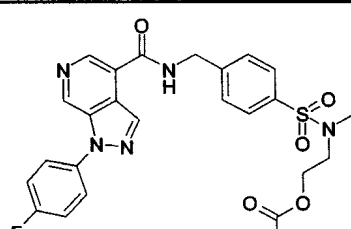
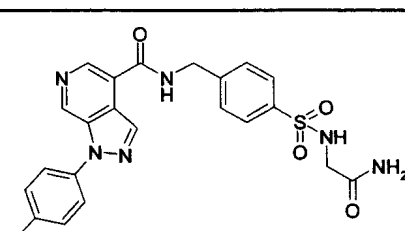
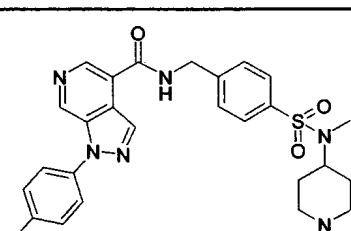
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-甲烷磺酰基-苄基酰胺	425.4	1.39
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 2-氯基-4-甲基胺磺酰基-苄基酰胺	474.5	1.54
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-甲基胺磺酰基-苄基酰胺	440.6	1.43
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-羧酸 3-三氟甲基-苄基酰胺	415.5	1.08
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-甲烷磺酰基-苄基酰胺	425.6	1.42
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(异丙基胺磺酰基-甲基)-苄基酰胺	482.7	1.55
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 2-甲烷磺酰基-苄基酰胺	425.7	1.49

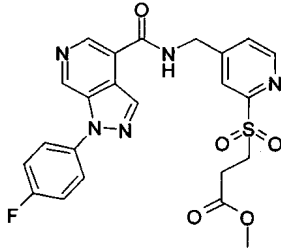
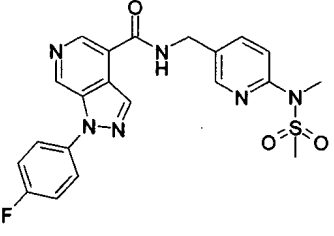
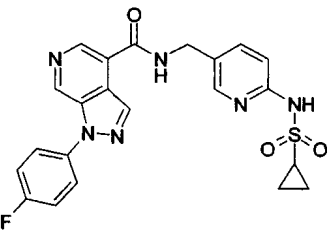
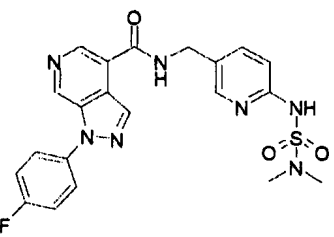
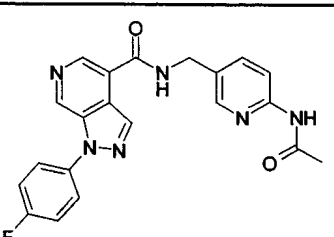
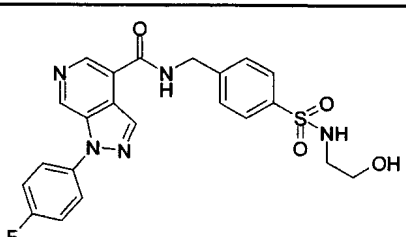
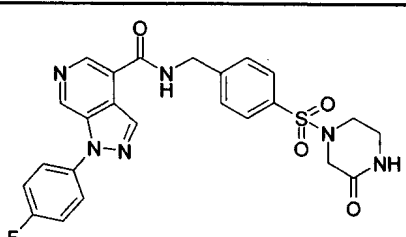
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-甲基胺磺酰基甲基-苄基磺胺	454.7	1.42
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(2-二甲胺基-乙基胺磺酰基)-苄基磺胺	497.7	2.29
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-甲烷磺酰基胺基-吡啶-3-基甲基)-磺胺	441.6	1.25
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-乙烷磺酰基-吡啶-3-基甲基)-磺胺	440.7	1.37
	3-[5-({[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-甲基)-吡啶-2-磺酰基]-丙酸甲酯	498.7	1.42
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (5-溴基吡啶-3-基甲基)-磺胺	426.6/ 428.6	1.49
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-環丙烷磺酰基-吡啶-3-基甲基)-磺胺	452.6	1.40

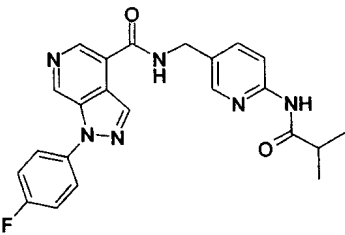
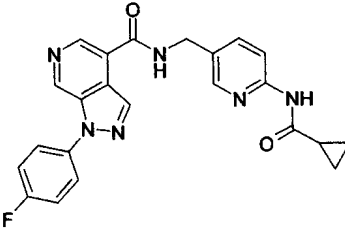
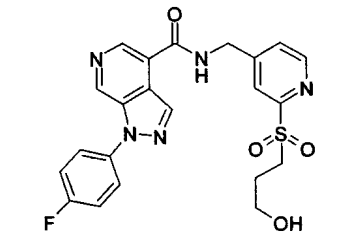
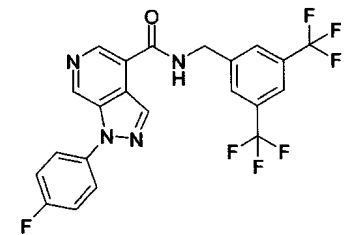
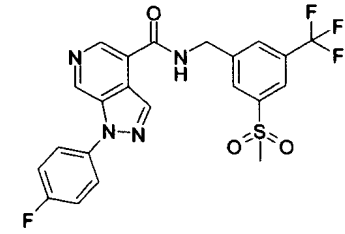
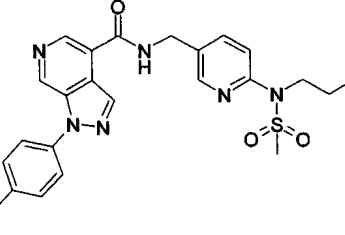
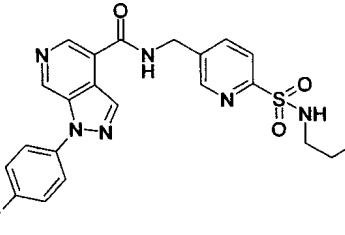
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(5-甲烷磺酰基-吡啶-3-基甲基)-醯胺	426.7	1.28
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(六氢吡啶-1-磺酰基甲基)-苄基醯胺	508.8	1.64
	[5-({[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-甲基)-吡啶-2-基]-胺甲基羧酸第三-丁酯	463.7	1.52
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(嗎福啉-4-磺酰基甲基)-苄基醯胺	510.8	1.46
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-環己基胺磺酰基甲基-苄基醯胺	522.8	1.66
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(5-乙烷磺酰基-吡啶-3-基甲基)-醯胺	440.7	1.33
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(4-甲基-六氫吡啶-1-磺酰基甲基)-苄基醯胺	522.1	1.22

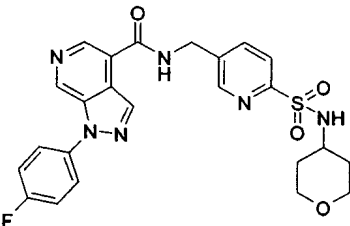
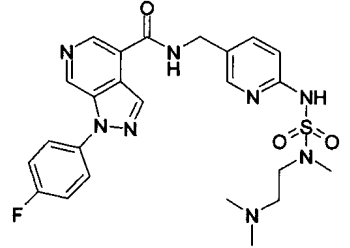
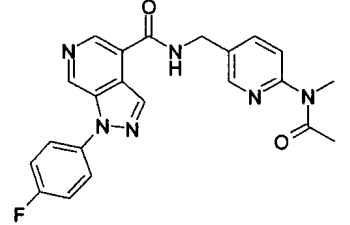
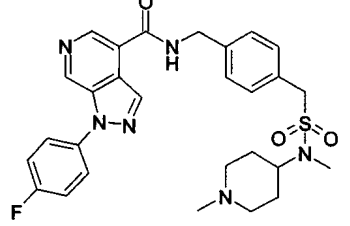
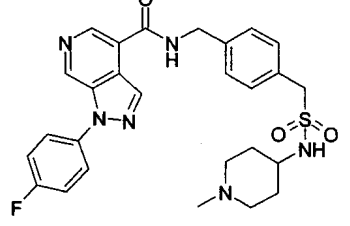
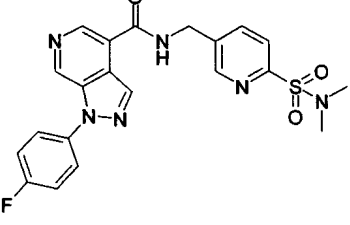
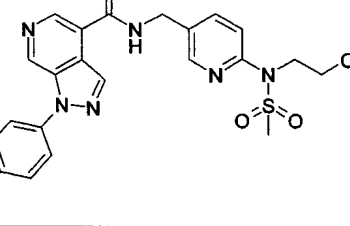
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-[(環己基甲基-胺磺醯基)-甲基]-苄基醯胺	536.9	1.75
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-[[[(四氫-呋喃-2-基甲基)-胺磺醯基]-甲基]-苄基醯胺	524.8	1.46
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(4-甲基-六氫吡啶-1-磺醯基)-苄基醯胺	509.7	1.35
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(嗎福啉-4-磺醯基)-苄基醯胺	496.3	1.51
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸3,5-二甲基-苄基醯胺	375.8	1.74
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸3,5-二氯-苄基醯胺	415.7	1.82
	1-(4-二甲胺基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[6-(2-二甲胺基-乙胺基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	459.6	5.15

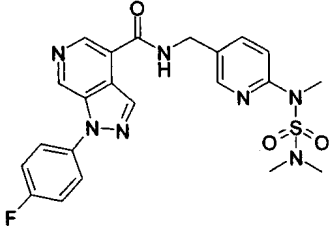
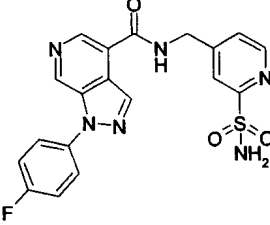
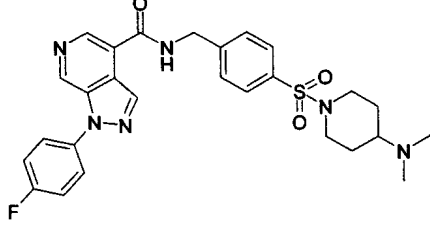
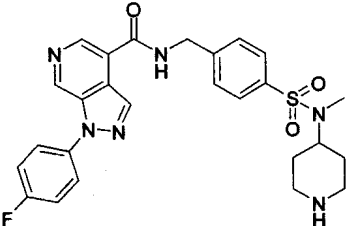
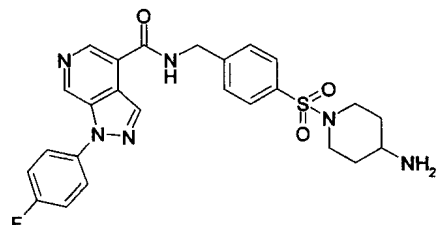
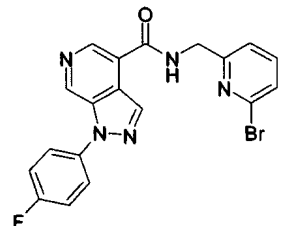
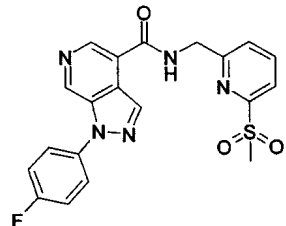
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-[(2-羟基-乙基)-甲基-胺磺酰基]-苄基酰胺	484.7	1.33
	[4-({[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-甲基)-苯磺酰胺基]-醋酸甲酯	498.7	1.39
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-酰胺	378.7	1.38
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{6-[(2-二甲胺基-乙基)-甲基-胺基]-吡啶-3-基甲基}-酰胺	448.8	1.06
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-羧酸4-(4-甲基-六氢吡啶-1-磺酰基甲基)-苄基酰胺	523.8	1.40
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸3-甲烷磺酰基甲基-苄基酰胺	439.6	1.38
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-溴基吡啶-4-基甲基)-酰胺	426.7/ 428.6	1.46

	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基甲基)-醯胺	426.7	1.30
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-乙烷磺酰基-吡啶-4-基甲基)-醯胺	440.7	1.35
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-環丙烷磺酰基-吡啶-4-基甲基)-醯胺	452.7	1.37
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-二甲胺基-吡啶-3-基甲基)-醯胺	391.7	1.17
	醋酸 2-{[4-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基)-甲基]-苯磺酰基}-N-甲基-胺基}-乙酯	526.7	1.47
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(胺甲磺酰基甲基-胺磺酰基)-苄基醯胺	483.7	1.24
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-[甲基-(1-甲基-六氢吡啶-4-基)-胺磺酰基]-苄基醯胺	537.7	1.25

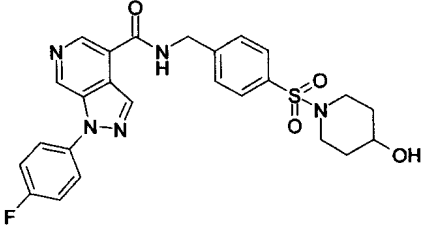
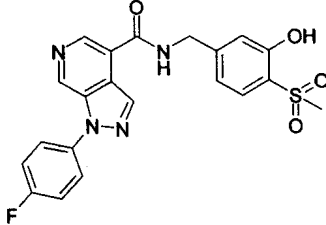
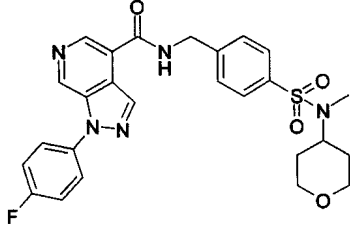
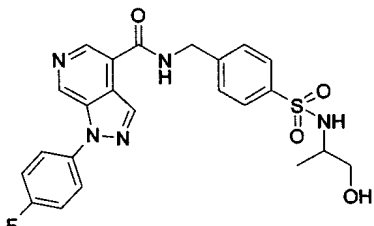
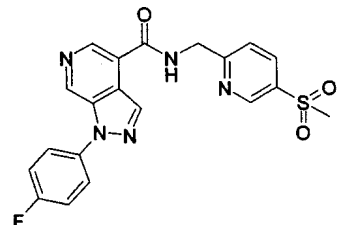
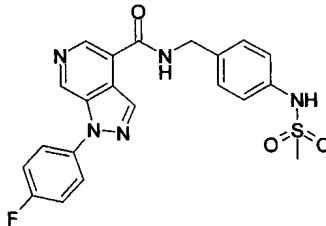
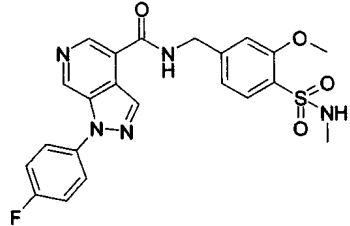
	3-[4-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基)-甲基]-吡啶-2-磺酰基]-丙酸甲酯	498.7	1.38
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[6-(甲烷磺酰基-甲基-胺基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	455.7	1.38
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(6-環丙烷磺酰基胺基-吡啶-3-基甲基)-醯胺	467.7	1.27
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[6-(二甲胺基-磺酰基胺基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	470.5	1.30
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(6-乙醯胺基-吡啶-3-基甲基)-醯胺	405.7	1.21
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(2-羥基-乙基胺磺酰基)-苄基醯胺	470.7	1.28
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(3-酮基-六氫吡啶-1-磺酰基)-苄基醯胺	509.7	1.31

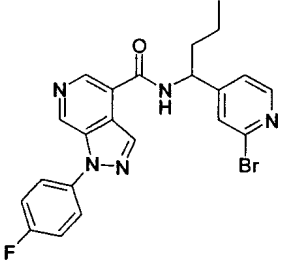
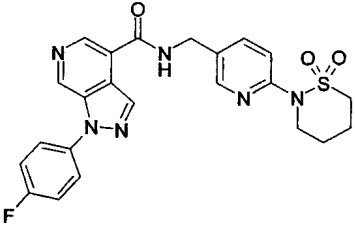
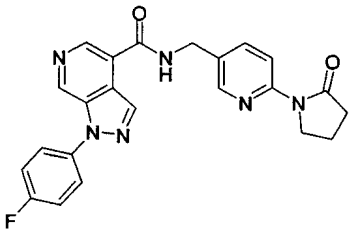
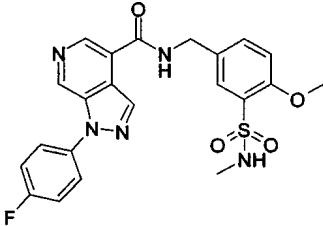
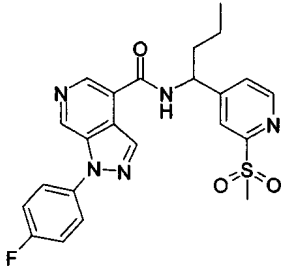
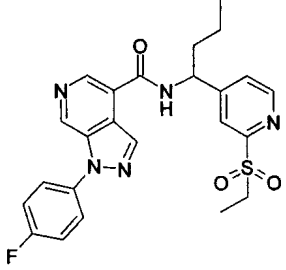
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-異丁醯基氨基-吡啶-3-基甲基)-醯胺	433.7	1.34
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(環丙烷羰基-胺基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	431.7	1.31
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [2-(3-羥基-丙烷-1-磺醯基)-吡啶-4-基甲基]-醯胺	470.6	1.22
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3,5-雙-三氟甲基-苄基醯胺	483.7	1.86
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3- 甲烷磺醯基-5-三氟 甲基-苄基醯胺	493.5	1.77
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {6-[(2-二甲胺基-乙基)- 甲烷磺醯基-胺基]-吡啶-3-基甲基}- 醯胺	512.7	1.19
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(2-甲氧基-乙基胺 磺醯基)-吡啶-3-基甲 基]-醯胺	485.5	1.34

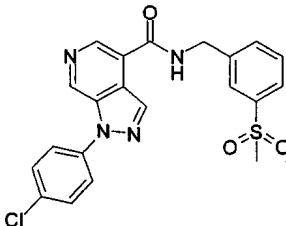
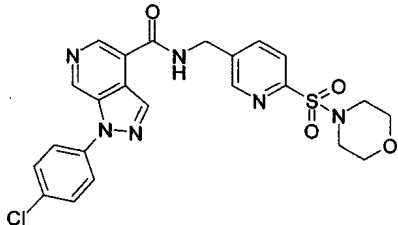
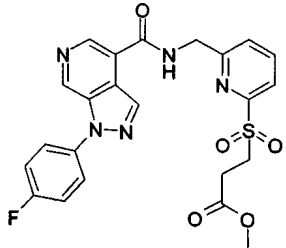
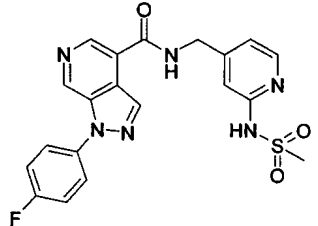
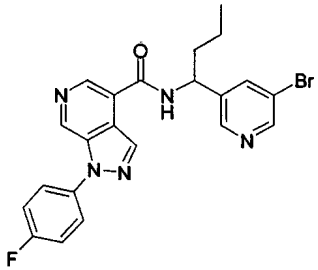
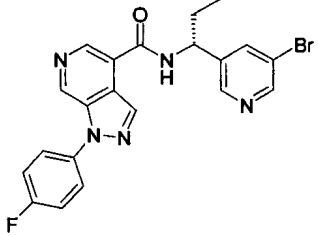
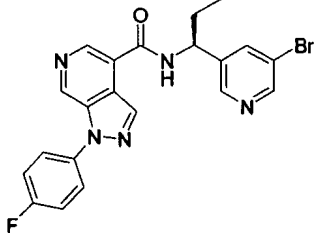
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(四氢吡喃-4-基胺磺酰基)-吡啶-3-基甲基]-酯胺	511.6	1.34
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(2-二甲胺基乙基-1-甲胺基-磺酰基胺基)-吡啶-3-基甲基]-酯胺	527.7	1.08
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(乙酯基-甲基-胺基)-吡啶-3-基甲基]-酯胺	419.7	1.23
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-[[甲基-(1-甲基-六氢吡啶-4-基)-胺磺酰基]-甲基]-苄基酯胺	551.8	1.20
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-[(1-甲基-六氢吡啶-4-基胺磺酰基)-甲基]-苄基酯胺	537.8	1.17
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-二甲基胺磺酰基-吡啶-3-基甲基)-酯胺	455.6	1.42
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {6-[甲烷磺酰基-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-酯胺	499.6	1.40

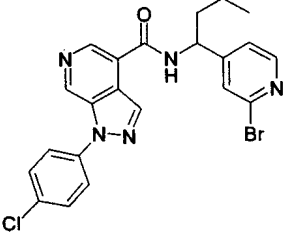
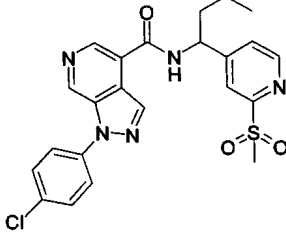
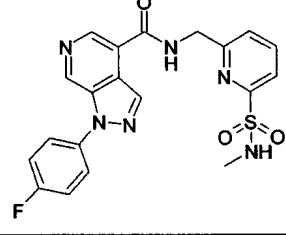
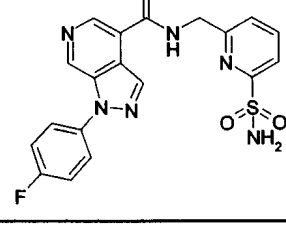
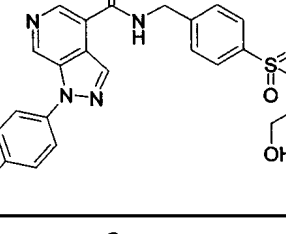
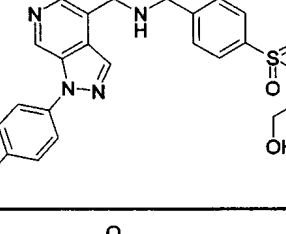
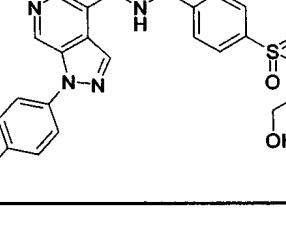
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(二甲胺基-磺酰基 甲胺基)-吡啶-3-基甲 基]-醯胺	484.6	1.44
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-胺磺酰基-吡啶-4- 基甲基)-醯胺	427.7	1.38
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(4-二甲胺基-六氢 吡啶-1-磺酰基)-苄基 醯胺	537.7	1.16
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(甲基-六氢吡啶-4- 基-胺磺酰基)-苄基 醯胺	523.7	1.29
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(4-胺基-六氢吡啶 -1-磺酰基)-苄基醯胺	509.7	1.15
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-溴基吡啶-2-基甲 基)-醯胺	426.5/ 428.4	1.73
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-甲磺酰基-吡啶 -2-基甲基)-醯胺	426.7	1.50

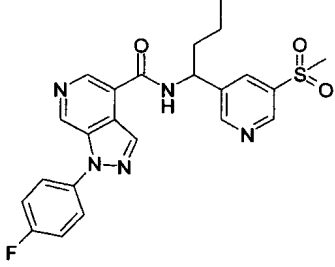
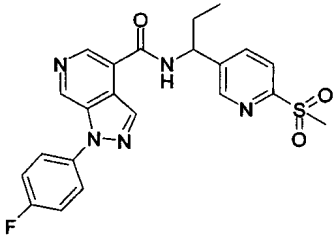
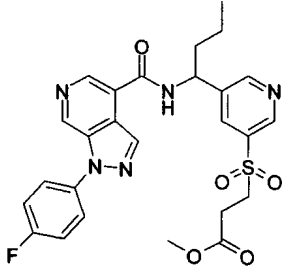
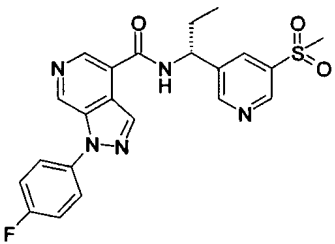
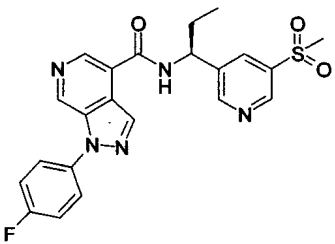
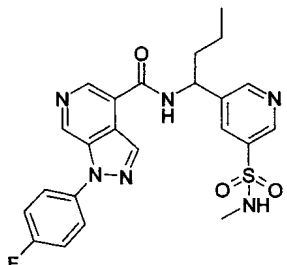
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-甲烷磺酰基-2-甲氧基-苄基酯胺	454.0	1.40
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-甲烷磺酰基-3-甲氧基-苄基酯胺	455.7	1.44
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[6-(吗福啉-4-磺酰基)-吡啶-3-基甲基]-酯胺	497.6	1.40
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(4-甲氧基-六氢吡啶-1-磺酰基)-苄基酯胺	524.6	1.56
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(6-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-丁基]-酯胺	468.6	1.53
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸2-羟基-4-甲烷磺酰基-苄基酯胺	441.4	1.36
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(3-羟基-四氢吡咯-1-磺酰基)-苄基酯胺	496.7	1.43

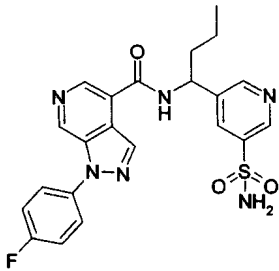
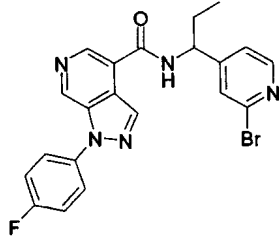
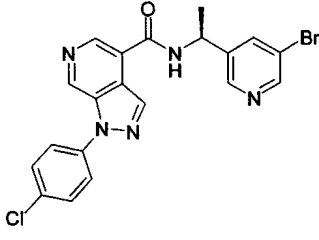
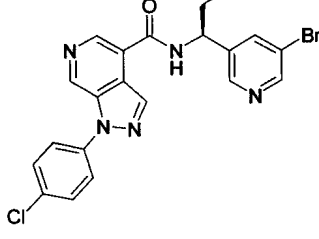
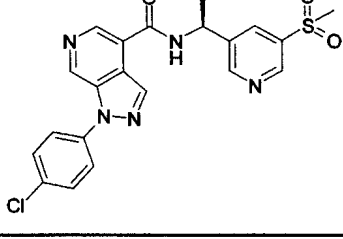
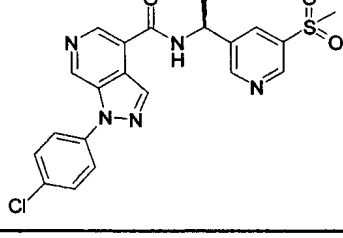
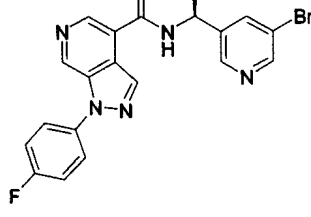
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(4-羟基-六氢吡啶-1-磺酰基)-苄基磺胺	510.8	1.45
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-羟基-4-甲烷磺酰基-苄基磺胺	441.4	1.39
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-[甲基-(四氢吡喃-4-基)-胺磺酰基]-苄基磺胺	524.9	1.60
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(2-羟基-1-甲基-乙基胺磺酰基)-苄基磺胺	484.8	1.42
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (5-甲烷磺酰基-吡啶-2-基甲基)-磺胺	426.7	1.29
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-甲烷磺酰基胺基-苄基磺胺	440.7	1.44
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-甲氧基-4-甲基胺磺酰基-苄基磺胺	470.7	1.45

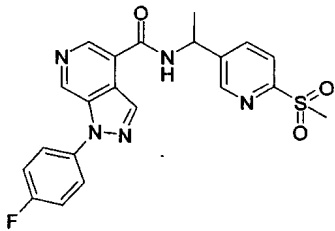
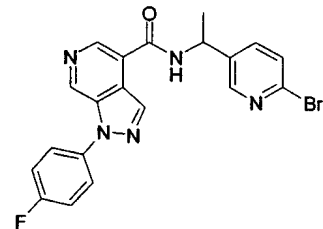
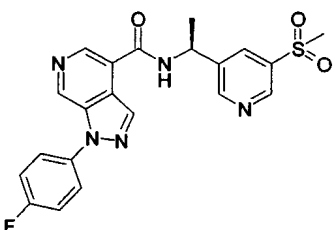
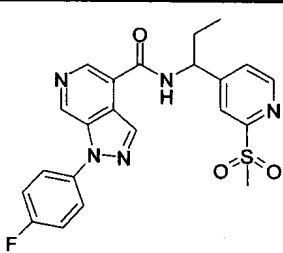
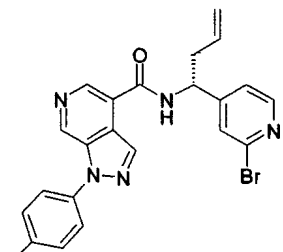
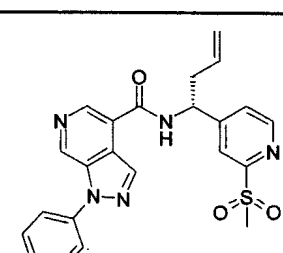
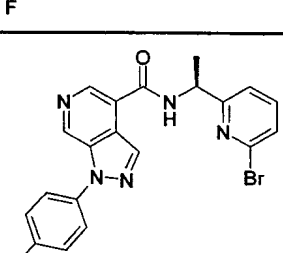
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-溴基吡啶-4-基)- 丁基]-醯胺	468.6/ 470.6	1.77
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(1,1-二酮基-1 λ^6 -全 氫-1,2-噻吡-2-基)-吡 啶-3-基甲基]-醯胺	481.6	1.46
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(2-酮基-四氫吡咯 -1-基)-吡啶-3-基甲 基]-醯胺	431.6	1.36
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4- 甲氧基-3-甲基胺磺 醯基-苄基醯胺	470.6	1.42
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-甲烷磺醯基-吡 啶-4-基)-丁基]-醯胺	468.6	1.59
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-乙烷磺醯基-吡 啶-4-基)-丁基]-醯胺	482.6	1.58

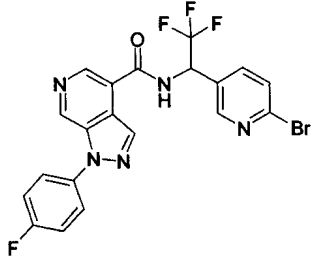
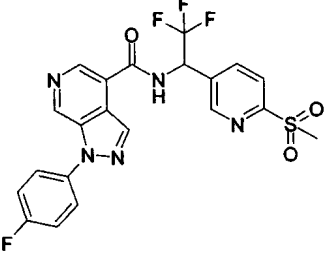
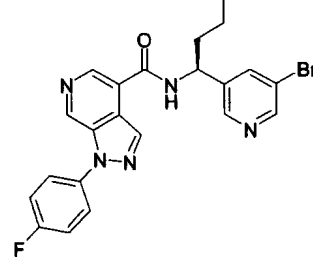
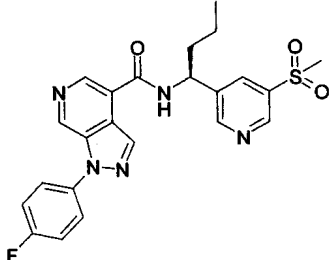
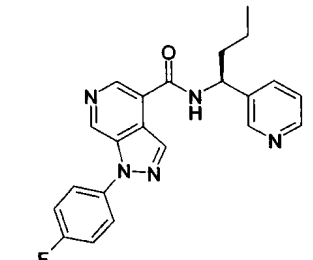
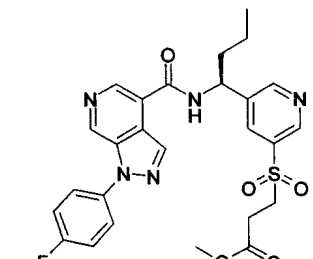
	1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-甲烷磺酰基-苄基磺胺	439.0	1.24
	1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(吗福啉-4-磺酰基)-吡啶-3-基甲基]-磺胺	512.5	1.70
	3-[6-({[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-甲基)-吡啶-2-磺酰基]-丙酸甲酯	498.6	1.42
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-甲烷磺酰基胺基-吡啶-4-基甲基)-磺胺	441.6	1.33
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(5-溴基吡啶-3-基)-丁基]-磺胺	470.3	1.72
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(5-溴基吡啶-3-基)-丙基]-磺胺	454.6/ 456.6	1.69
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-溴基吡啶-3-基)-丙基]-磺胺	454.6/ 456.6	1.61

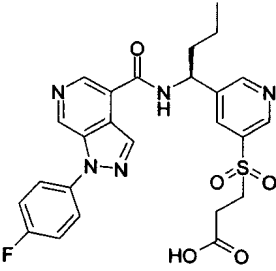
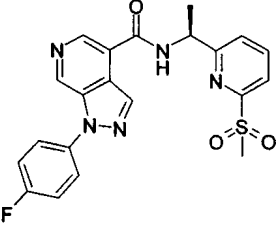
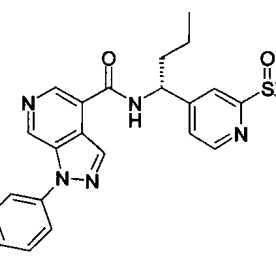
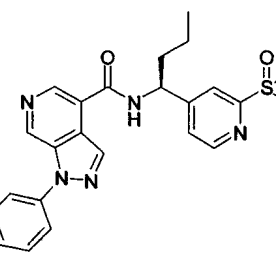
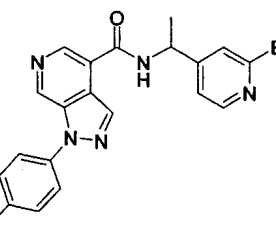
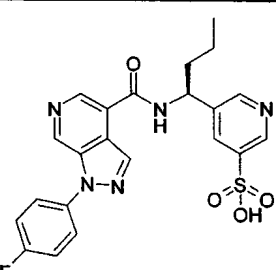
	1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-溴基吡啶-4-基)- 丁基]-醯胺	484.7	1.97
	1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-甲烷磺醯基-吡 啶-4-基)-丁基]-醯胺	484.8	1.64
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-甲基胺磺醯基-吡 啶-2-基甲基)-醯胺	441.5	1.34
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-胺磺醯基-吡啶-2- 基甲基)-醯胺	427.5	1.26
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-((R)-2-羥基-1-甲基- 乙基胺磺醯基)-苄基 醯胺	484.6	1.49
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-((S)-2-羥基-1-甲基- 乙基胺磺醯基)-苄基 醯胺	484.6	1.49
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(2-羥基-1,1-二甲基- 乙基胺磺醯基)-苄基 醯胺	498.6	1.37

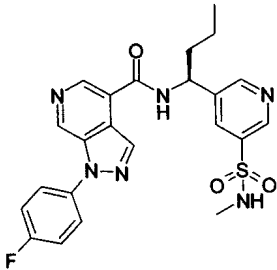
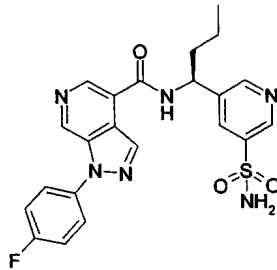
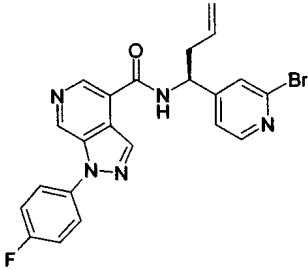
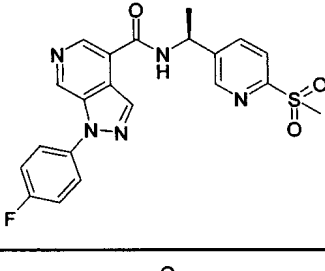
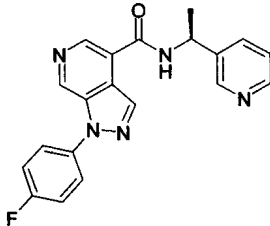
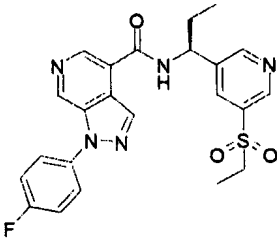
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(5-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-丁基]-醯胺	468.3	1.50
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(6-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺	454.6	1.45
	3-[5-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丁基)-吡啶-3-磺酰基]-丙酸甲酯	540.3	1.57
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(5-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺	454.6	1.41
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺	454.6	1.41
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(5-甲基胺磺酰基-吡啶-3-基)-丁基]-醯胺	483.3	1.50

	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(5-胺磺酰基-吡啶-3-基)-丁基]-酯胺	469.3	1.42
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-溴基吡啶-4-基)-丙基]-酯胺	454.5/ 456.5	1.62
	1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-溴基吡啶-3-基)-乙基]-酯胺	456.7/ 458.5	1.69
	1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-溴基吡啶-3-基)-丙基]-酯胺	471.2	1.70
	1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-乙基]-酯胺	456.1	1.54
	1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-丙基]-酯胺	470.6	1.51
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-溴基吡啶-3-基)-乙基]-酯胺	440.6/ 442.6	1.54

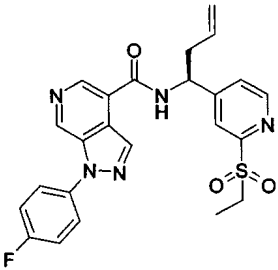
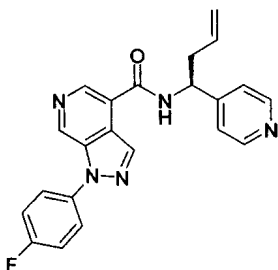
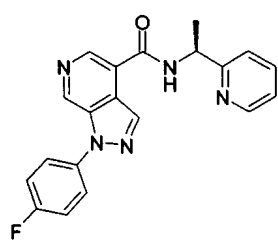
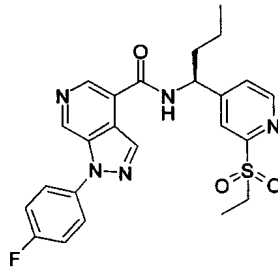
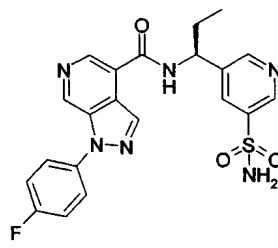
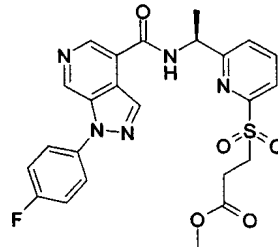
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(6-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺	440.6	1.37
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(6-溴基吡啶-3-基)-乙基]-醯胺	442.5/ 443.5	1.55
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺	440.3	1.33
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	454.6	1.44
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(2-溴基吡啶-4-基)-丁-3-烯基]-醯胺	468.5	1.66
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丁-3-烯基]-醯胺	467.2	1.45
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-溴基吡啶-2-基)-乙基]-醯胺	440.6/ 442.6	1.64

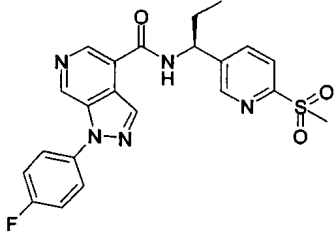
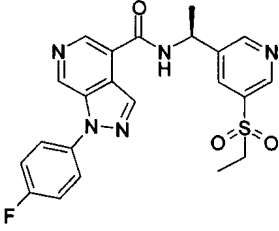
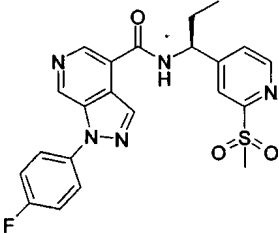
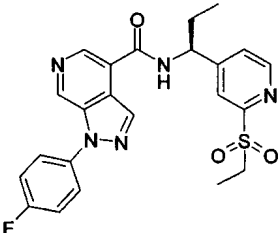
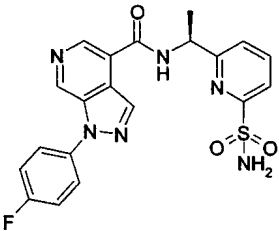
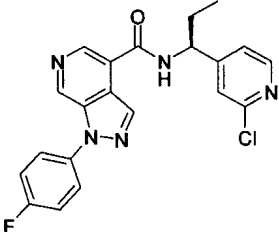
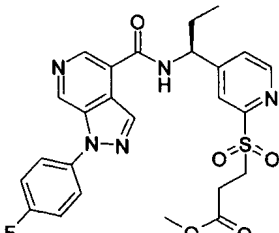
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(6-溴基吡啶-3-基)- 2,2,2-三氟-乙基]-醯胺	494.5/ 496.5	1.73
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [2,2,2-三氟-1-(6-甲烷 磺醯基-吡啶-3-基)-乙 基]-醯胺	494.6	1.56
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-溴基吡啶-3- 基)-丁基]-醯胺	470.5	1.74
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲烷磺醯基- 吡啶-3-基)-丁基]- 醯胺	468.3	1.49
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-吡啶-3-基- 丁基)-醯胺	390.3	1.32
	3-[5-((S)-1-[[1-(4-氟苯 基)-1H-吡唑并[3,4-c] 吡啶-4-羧基]-胺基]- 丁基)-吡啶-3-磺醯 基]-丙酸甲酯	540.3	1.57

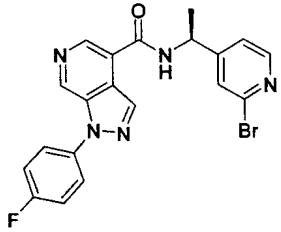
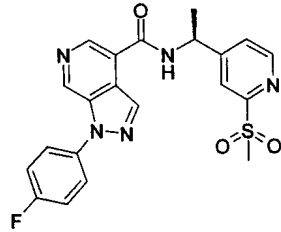
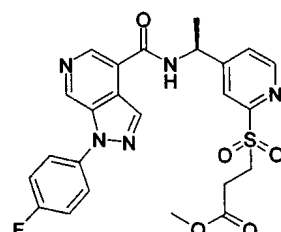
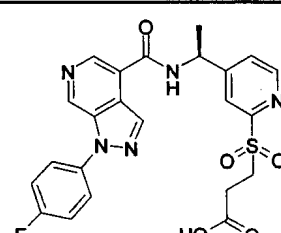
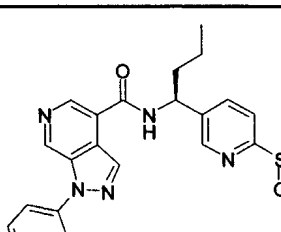
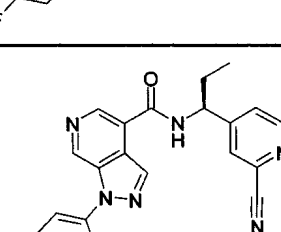
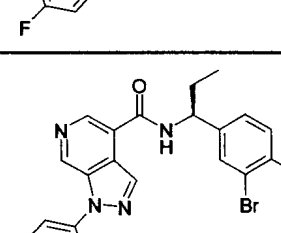
	3-[5-((S)-1-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-氨基)-4-基)-吡啶-3-磺酰基]-丙酸	526.3	1.44
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-甲磺酰基)-吡啶-2-基)-乙基]-酰胺	440.6	1.40
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(2-甲磺酰基)-吡啶-4-基)-丁基]-酰胺	468.6	1.53
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲磺酰基)-吡啶-4-基)-丁基]-酰胺	468.6	1.53
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(2-溴基吡啶-4-基)-乙基]-酰胺	440.5/ 442.5	1.53
	5-((S)-1-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-氨基)-4-基)-吡啶-3-磺酸	470.3	1.17

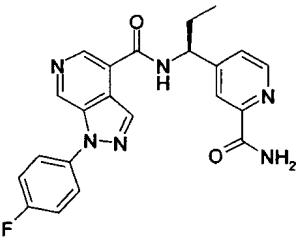
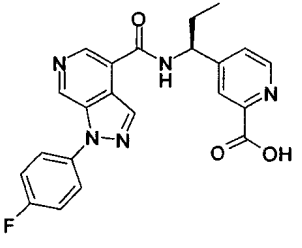
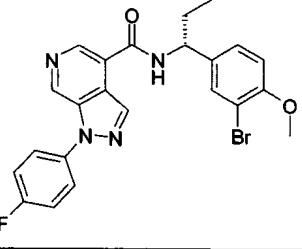
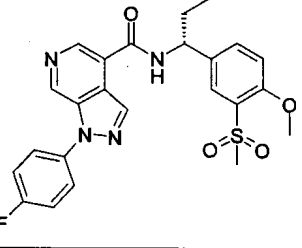
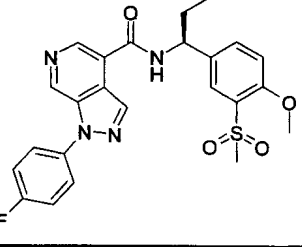
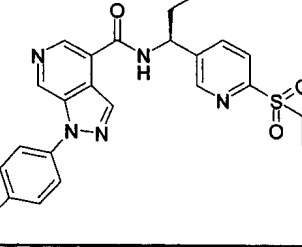
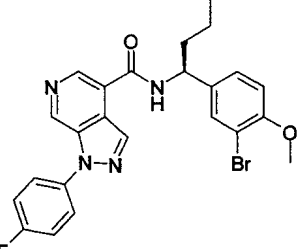
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲基磺酰基-吡啶-3-基)-丁基]- 酯胺	483.3	1.50
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-胺磺酰基-吡啶-3-基)-丁基]- 酯胺	469.3	1.42
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-溴基吡啶-4-基)-丁-3-烯基]- 酯胺	466.5/ 468.6	1.66
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-乙基]- 酯胺	440.6	1.37
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-吡啶-3-基-乙基)- 酯胺	362.7	1.12
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-乙烷磺酰基-吡啶-3-基)-丙基]- 酯胺	466.8	1.46

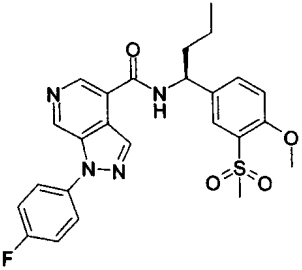
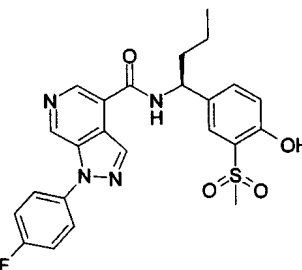
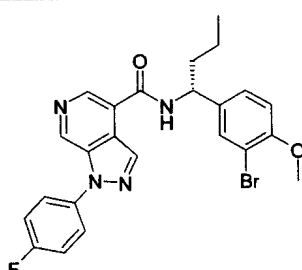
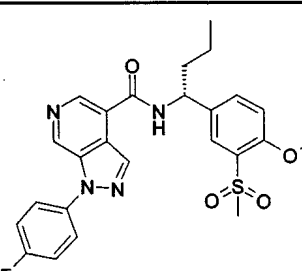
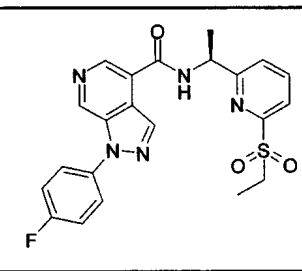
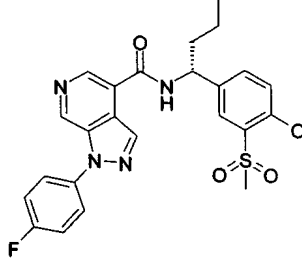
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-胺磺酰基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺	441.6	1.28
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺	440.6	1.38
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-((R)-2-羥基-丙基胺磺酰基)-苄基醯胺	484.6	1.34
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-((S)-2-羥基-丙基胺磺酰基)-苄基醯胺	484.6	1.35
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸((S)-1-吡啶-3-基-丙基)-醯胺	376.6	1.18
	3-[5-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-吡啶-3-磺酰基]-丙酸	512.6	1.37
	3-[5-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-吡啶-3-磺酰基]-丙酸甲酯	526.6	1.48

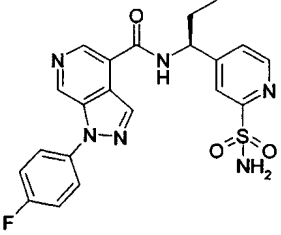
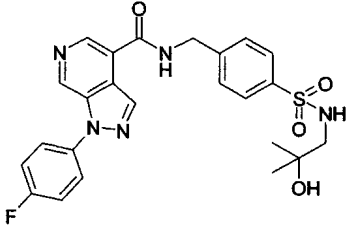
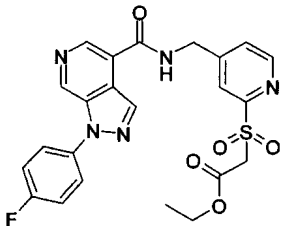
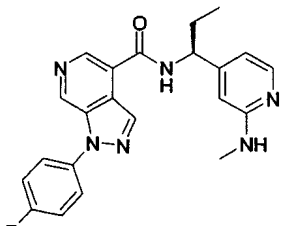
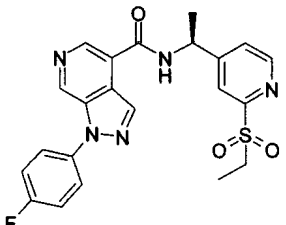
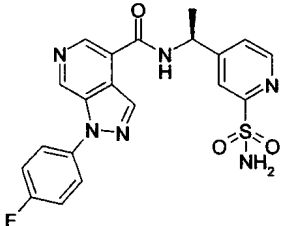
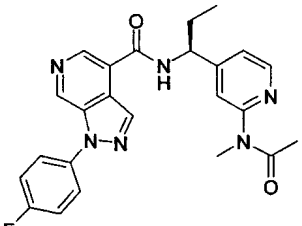
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-乙烷磺基-吡啶-4-基)-丁-3-烯基]-酰胺	480.6	1.53
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-吡啶-4-基-丁-3-烯基)-酰胺	388.7	1.24
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-吡啶-2-基-乙基)-酰胺	362.7	1.22
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-乙烷磺基-吡啶-4-基)-丁基]-酰胺	482.6	1.58
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-胺磺基-吡啶-3-基)-丙基]-酰胺	455.6	1.35
	3-[6-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-氨基}-乙基)-吡啶-2-磺基]-丙酸甲酯	512.6	1.48

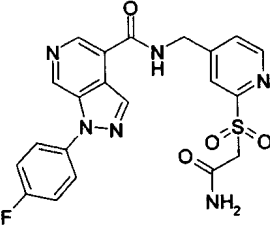
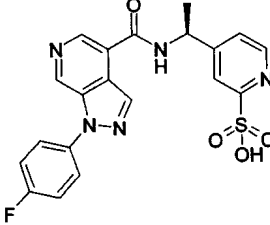
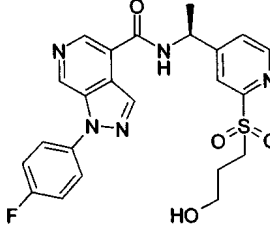
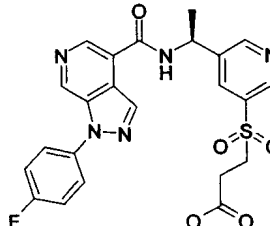
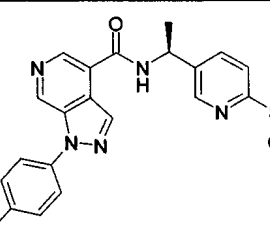
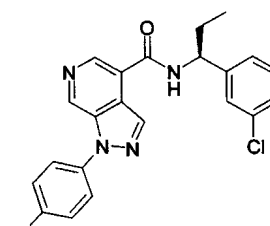
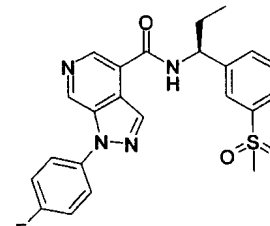
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-丙基]- 磺胺	454.6	1.44
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-乙烷磺酰基-吡啶-3-基)-乙基]- 磺胺	454.6	1.39
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]- 磺胺	454.7	1.44
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-乙烷磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]- 磺胺	468.6	1.49
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-胺磺酰基-吡啶-2-基)-乙基]-磺胺	441.3	1.33
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-氯基吡啶-4-基)-丙基]-磺胺	410.6	1.59
	3-[4-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-吡啶-2-磺酰基]-丙酸甲酯	526.6	1.51

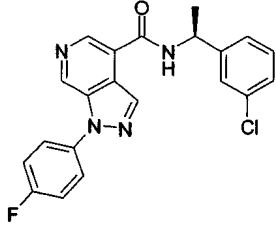
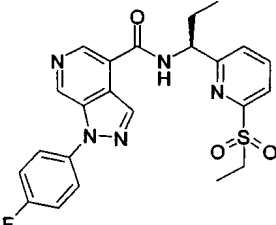
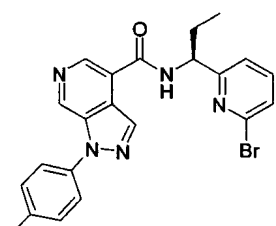
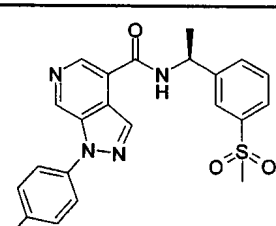
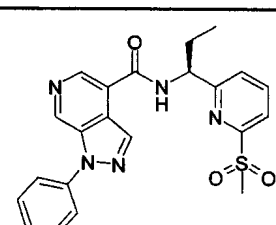
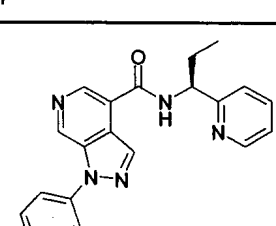
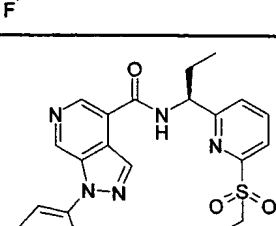
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-溴基吡啶-4-基)-乙基]-酯胺	440.0	1.28
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-乙基]-酯胺	420.0	1.15
	3-[4-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-乙基)-吡啶-2-磺酰基]-丙酸甲酯	512.3	1.43
	3-[4-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-乙基)-吡啶-2-磺酰基]-丙酸	498.3	1.30
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-丁基]-酯胺	468.6	1.53
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-氰基-吡啶-4-基)-丙基]-酯胺	401.6	1.51
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(3-溴基-4-甲氧基-苯基)-丙基]-酯胺	484.7	1.80

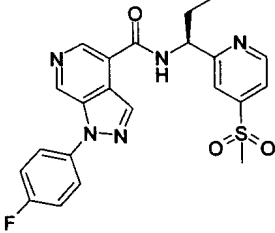
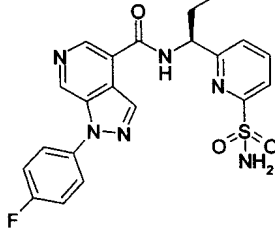
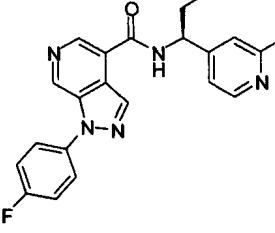
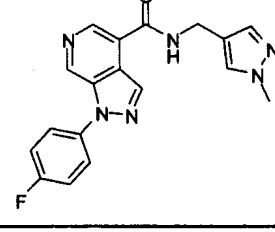
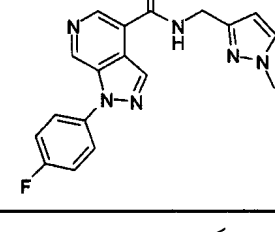
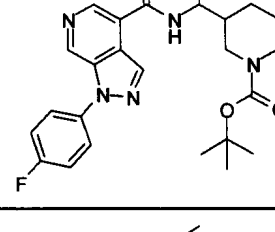
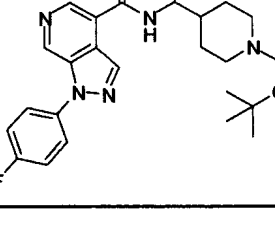
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-胺甲酰基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	419.7	1.36
	4-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-吡啶-2-羧酸	420.6	1.18
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(3-溴基-4-甲氧基-苯基)-丙基]-醯胺	485.6/ 485.6	1.81
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(3-甲烷磺酰基-4-甲氧基-苯基)-丙基]-醯胺	483.3	1.51
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(3-甲烷磺酰基-4-甲氧基-苯基)-丙基]-醯胺	481.8	1.49
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-乙烷磺酰基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺	468.6	1.49
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(3-溴基-4-甲氧基-苯基)-丁基]-醯胺	497.7	1.98

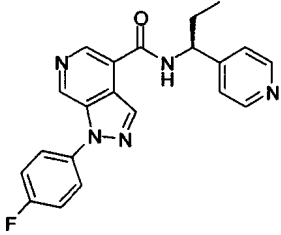
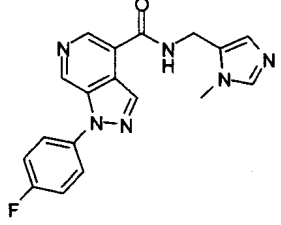
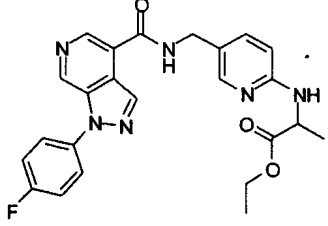
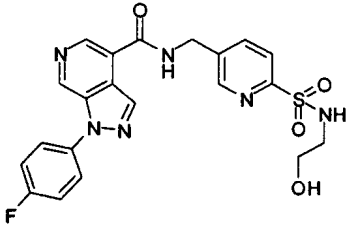
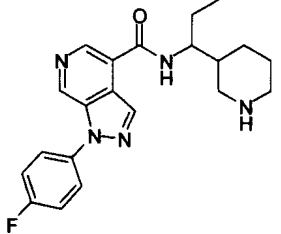
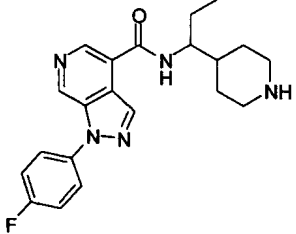
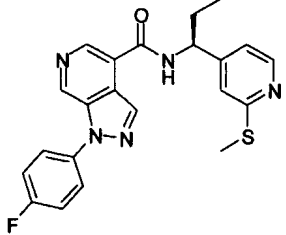
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(3-甲烷磺酰基-4-甲氧基-苯基)-丁基]-醯胺	497.3	1.62
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(4-羟基-3-甲烷磺酰基-苯基)-丁基]-醯胺	493.6	1.53
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(3-溴基-4-甲氧基-苯基)-丁基]-醯胺	497.8/ 499.6	1.97
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(3-甲烷磺酰基-4-甲氧基-苯基)-丁基]-醯胺	496.8	1.61
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-乙烷磺酰基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺	454.6	1.46
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(4-羟基-3-甲烷磺酰基-苯基)-丁基]-醯胺	483.7	1.52

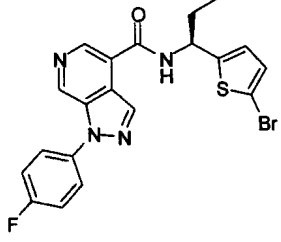
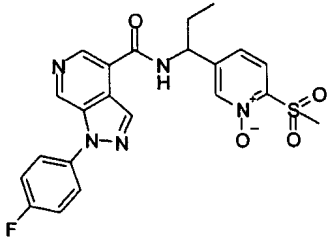
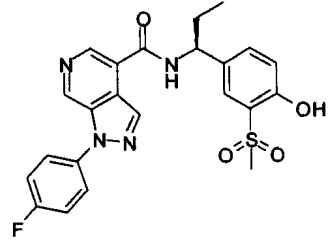
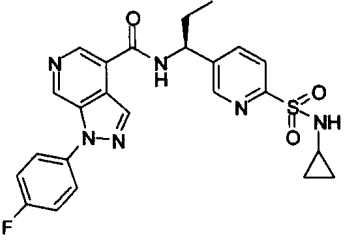
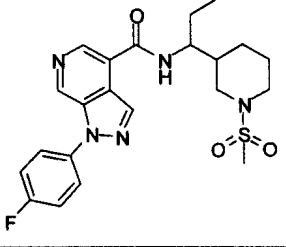
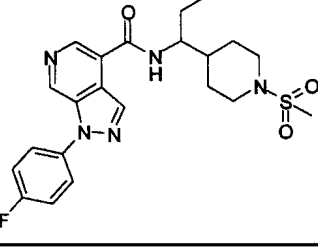
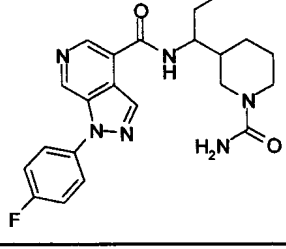
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-胺磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	455.3	1.34
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(2-羟基-2-甲基-丙基胺磺酰基)-苄基醯胺	498.7	1.37
	[4-({[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-甲基)-吡啶-2-磺酰基]-醋酸乙酯	498.6	1.48
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲胺基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	405.4	1.18
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-乙烷磺酰基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺	454.3	1.40
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-胺磺酰基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺	441.3	1.27
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(S)-1-[2-(乙磺基-甲基-胺基)-吡啶-4-基]-丙基}-醯胺	447.8	1.36

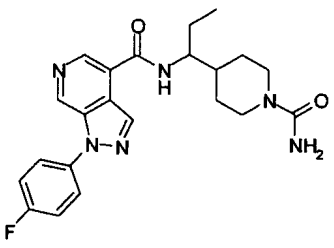
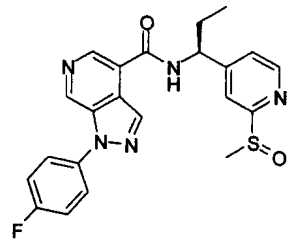
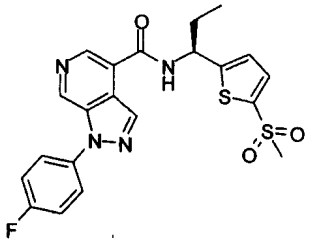
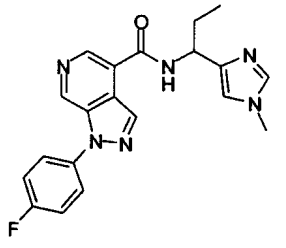
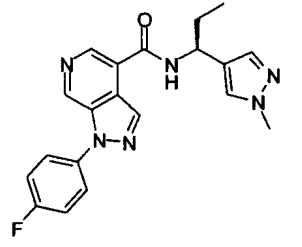
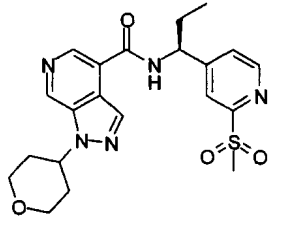
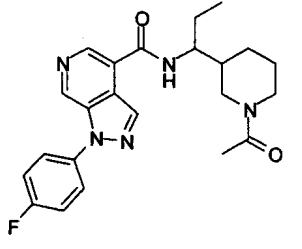
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-胺甲磺基甲烷磺 基-吡啶-4-基甲基)- 磺胺	469.6	1.23
	4-((S)-1-{[1-(4-氟苯 基)-1H-吡唑并[3,4-c] 吡啶-4-羧基]-胺基}- 乙基)-吡啶-2-磺酸	442.3	1.06
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑 并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(3-羟基-丙烷 -1-磺基)-吡啶-4- 基]-乙基}-磺胺	484.4	1.28
	3-[5-((S)-1-{[1-(4-氟苯 基)-1H-吡唑并[3,4-c] 吡啶-4-羧基]-胺基}- 乙基)-吡啶-3-磺基 基]-丙酸甲酯	512.6	1.40
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑 并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-乙烷磺基- 吡啶-3-基)-乙基]- 磺胺	454.6	1.40
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑 并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(3-氯苯基)- 丙基]-磺胺	409.7	1.82
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑 并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(3-甲烷磺基- 苯基)-丙基]-磺胺	453.7	1.52

	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(3-氯苯基)-乙基]-醯胺	395.7	1.75
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-乙烷磺醯基-吡啶-2-基)-丙基]-醯胺	468.7	1.53
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-溴基吡啶-2-基)-丙基]-醯胺	454.6/ 456.6	1.72
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(3-甲烷磺醯基-苯基)-乙基]-醯胺	439.7	1.46
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-甲烷磺醯基-吡啶-2-基)-丙基]-醯胺	454.7	1.48
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸((S)-1-吡啶-2-基-丙基)-醯胺	376.7	1.34
	3-[6-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-吡啶-2-磺醯基]-丙酸甲酯	526.7	1.55

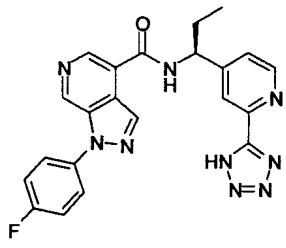
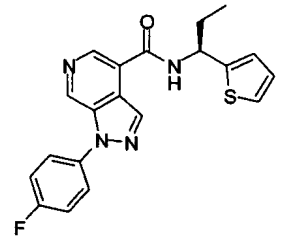
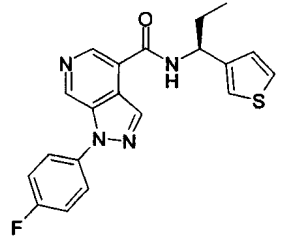
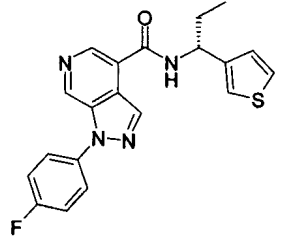
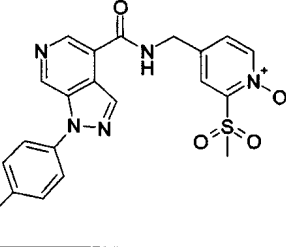
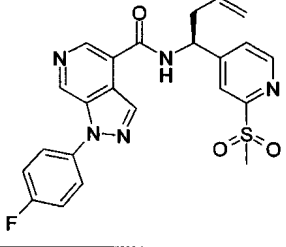
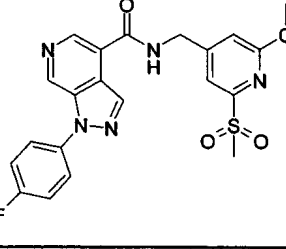
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲磺酰基-吡啶-2-基)-丙基]- 酰胺	454.6	1.45
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-胺磺酰基-吡啶-2-基)-丙基]-酰胺	455.7	1.40
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙基]-酰胺	390.7	1.27
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (1-甲基-1H-吡唑-4-基)- 甲基)-酰胺	351.7	1.25
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (1-甲基-1H-吡唑-3-基- 甲基)-酰胺	351.7	1.28
	3-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H- 吡唑并[3,4-c]吡啶-4- 羧基]-胺基}-丙基)-六 氢吡啶-1-羧酸第三- 丁酯	482.5	1.78
	4-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H- 吡唑并[3,4-c]吡啶-4- 羧基]-胺基}-丙基)-六 氢吡啶-1-羧酸第三- 丁酯	482.5	1.76

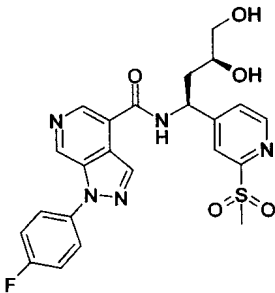
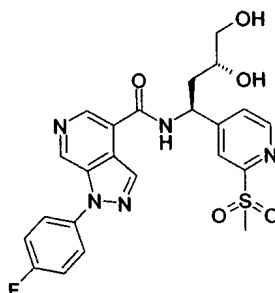
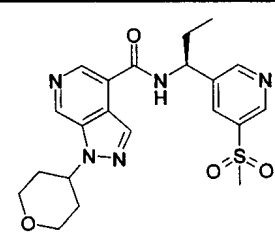
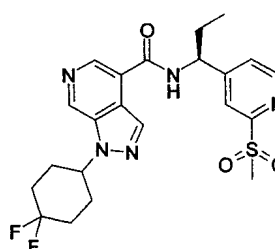
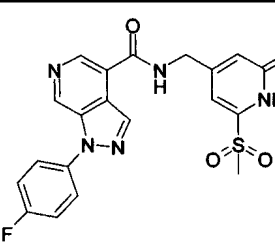
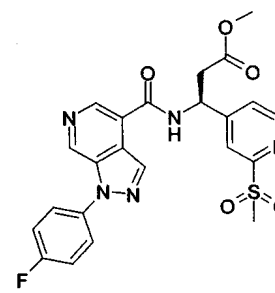
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-吡啶-4-基-丙基)-醯胺	376.7	1.15
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (3-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-醯胺	351.7	1.12
	2-[5-({[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-甲基)-吡啶-2-基胺基]-丙酸乙酯	463.6	1.34
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(2-羟基-乙基胺磺基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	471.5	1.23
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (1-六氢吡啶-3-基-丙基)-醯胺	382.4	1.11
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (1-六氢吡啶-3-基-丙基)-醯胺	382.7	1.11
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲基硫基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	422.4	1.56

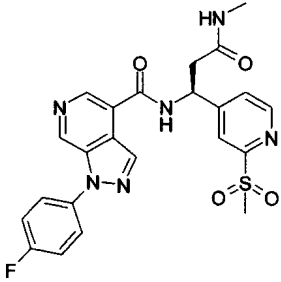
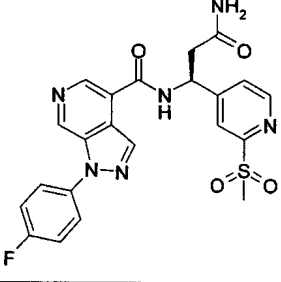
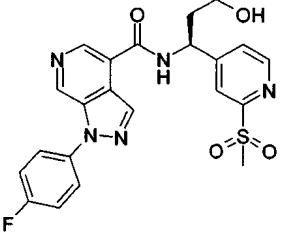
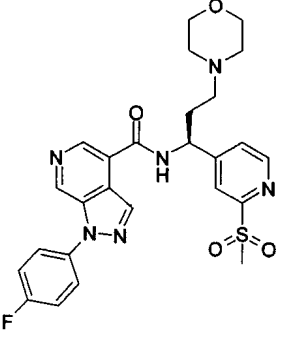
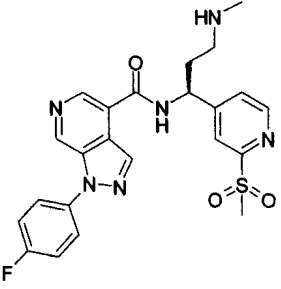
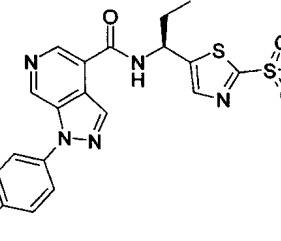
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-溴-噻吩-2-基)-丙基]-酯胺	459.6/ 461.6	1.86
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(6-甲烷磺酰基-1-氧基-吡啶-3-基)-丙基]-酯胺	470.7	1.34
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-羟基-3-甲烷磺酰基-苯基)-丙基]-酯胺	469.7	1.44
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-环丙基胺磺酰基-吡啶-3-基)-丙基]-酯胺	495.7	1.50
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-甲烷磺酰基-六氢吡啶-3-基)-丙基]-酯胺	460.4	1.48
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-甲烷磺酰基-六氢吡啶-4-基)-丙基]-酯胺	460.4	1.44
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-胺基-六氢吡啶-3-基)-丙基]-酯胺	425.4	1.29

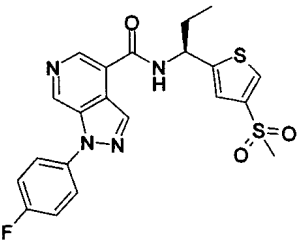
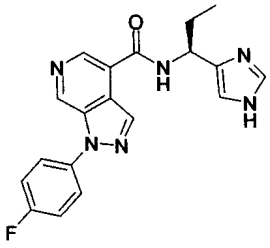
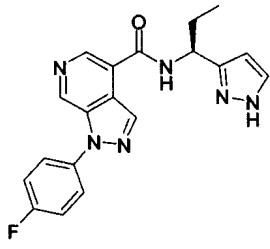
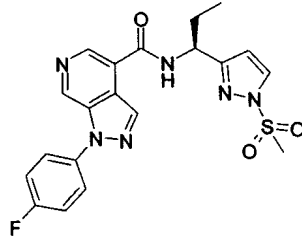
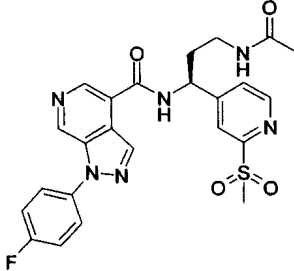
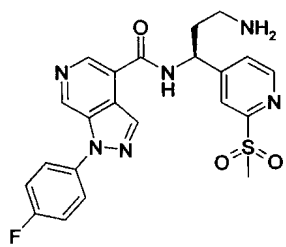
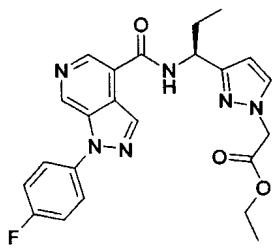
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-胺甲磺基-六氢吡啶-4-基)-丙基]- 酯胺	425.8	1.45
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]- 酯胺	438.9	1.52
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲烷磺酰基-噻吩-2-基)-丙基]- 酯胺	459.7	1.54
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-丙基]-酯胺	379.7	1.18
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-丙基]-酯胺	379.7	1.38
	1-(四氢呋喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]-酯胺	444.8	1.16
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-乙磺基-六氢吡啶-3-基)-丙基]-酯胺	425.7	1.35

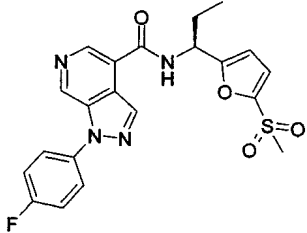
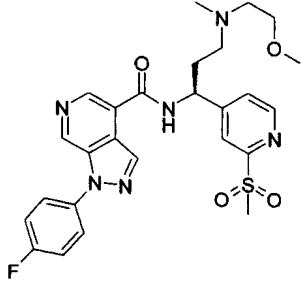
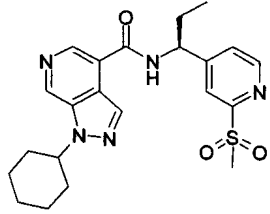
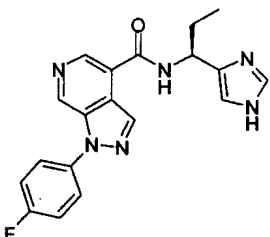
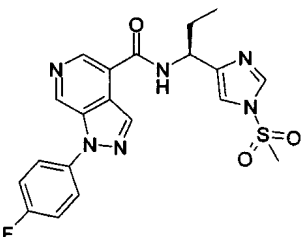
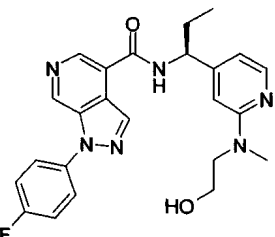
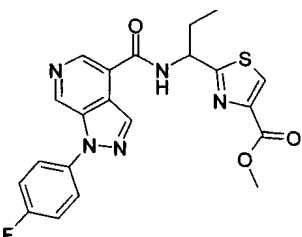
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-乙基-六氢吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	425.7	1.33
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-甲基-六氢吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	396.4	1.00
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-溴基-3-甲氧基-苯基)-丙基]-醯胺	483.5/ 485.7	1.83
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲烷磺基-3-甲氧基-苯基)-丙基]-醯胺	483.7	1.57
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(3-羟基-4-甲烷磺基-苯基)-丙基]-醯胺	469.7	1.44
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-甲基-六氢吡啶-3-基)-丙基]-醯胺	396.4	1.10
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-吗福啉-4-基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	461.8	1.28

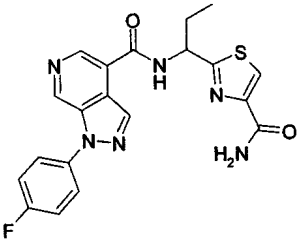
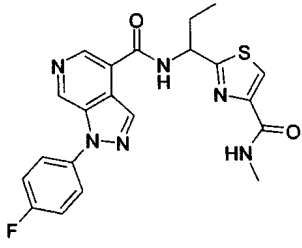
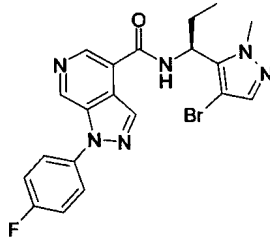
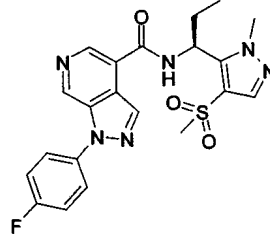
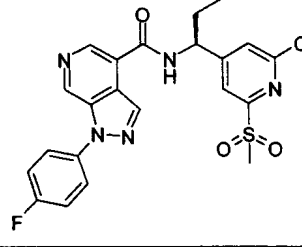
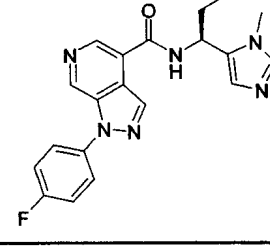
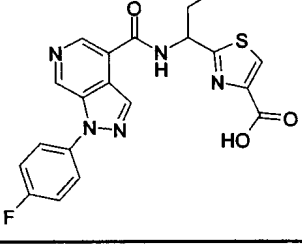
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-丙基}- 醯胺	444.8	1.38
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-噻吩-2-基-丙 基)-醯胺	381.6	1.68
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-噻吩-3-基-丙 基)-醯胺	381.7	1.69
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((R)-1-噻吩-3-基-丙 基)-醯胺	381.6	1.67
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-甲烷磺醯基-1-氧 基-吡啶-4-基甲基)-醯 胺	442.6	1.34
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺醯基- 吡啶-4-基)-丁-3-烯 基]-醯胺	466.8	1.49
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-甲烷磺醯基-6-甲 氧基-吡啶-4-基甲基)- 醯胺	456.6	1.46

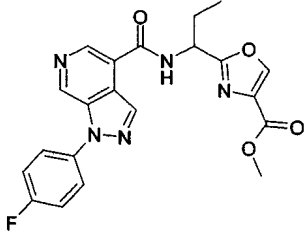
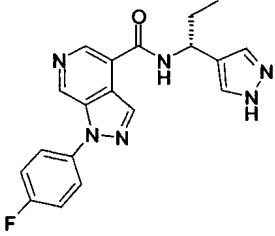
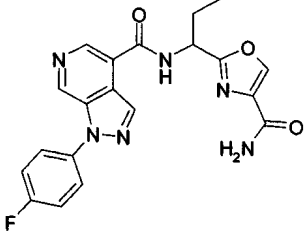
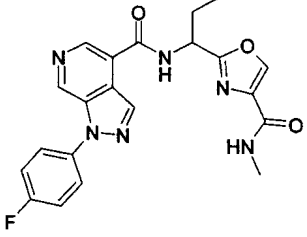
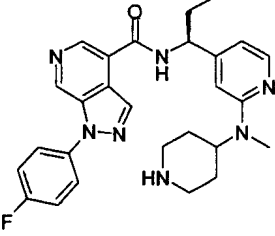
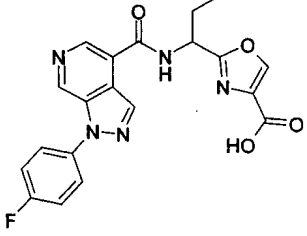
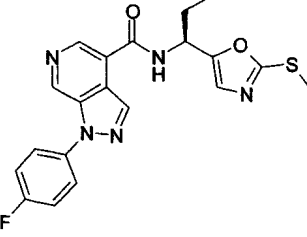
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(1S,3S)-3,4-二羟基-1-(2-甲磺酰基-吡啶-4-基)-丁基]-醯胺	500.8	1.20
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(1S,3R)-3,4-二羟基-1-(2-甲磺酰基-吡啶-4-基)-丁基]-醯胺	500.8	1.19
	1-(四氢哌喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺	444.8	1.14
	1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	478.8	1.43
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(6-甲磺酰基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-4-基甲基)-醯胺	442.7	1.28
	(S)-3-{{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-3-(2-甲磺酰基-吡啶-4-基)-丙酸甲酯	498.7	1.39

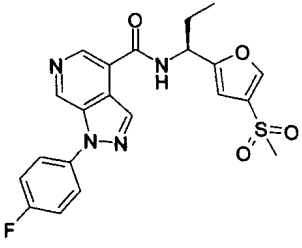
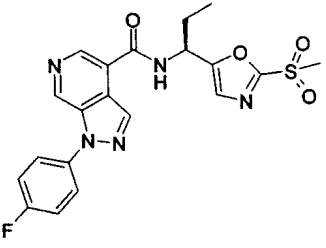
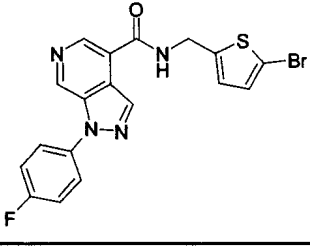
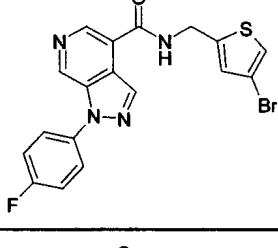
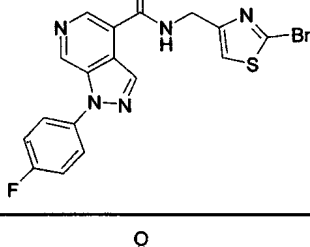
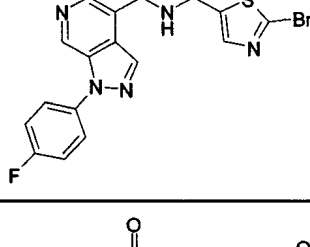
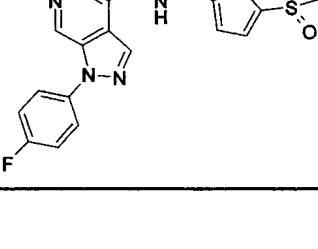
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-2-甲基胺 甲磺基-乙基]-酯胺	497.7	1.24
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-2-胺甲磺基-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-乙基]-酯胺	483.7	1.21
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-3-羟基-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]-酯胺	470.7	1.25
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-3-吗福啉-4-基-丙基]-酯胺	539.8	1.20
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-3-甲胺基-丙基]-酯胺	483.8	1.18
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-噻唑-5-基)-丙基]-酯胺	460.6	1.50

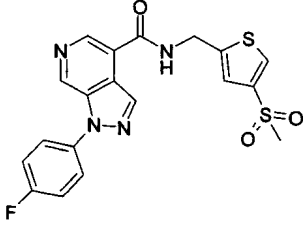
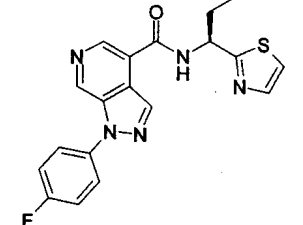
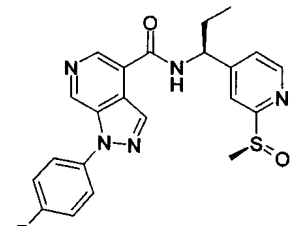
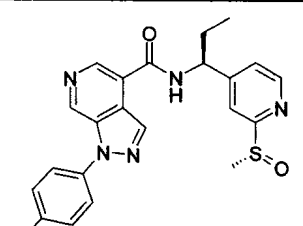
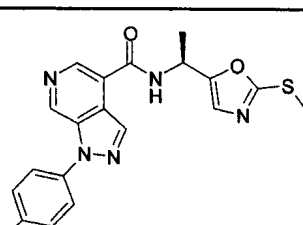
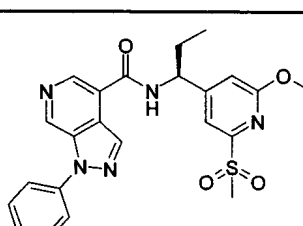
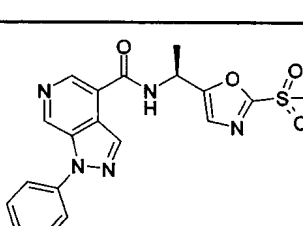
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲烷磺酰基-噻吩-2-基)-丙基]- 酰胺	459.6	1.49
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(1H-咪唑-4-基)- 丙基]-酰胺	365.7	1.11
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(1H-吡唑-3-基)- 丙基]-酰胺	365.7	1.35
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(1-甲烷磺酰基-1H-吡唑-3-基)-丙基]- 酰胺	443.7	1.54
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-3-乙酰胺基-1-(2- 甲烷磺酰基-吡啶-4- 基)-丙基]-酰胺	511.7	1.22
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-3-氨基-1-(2-甲烷 磺酰基-吡啶-4-基)-丙 基]-酰胺	469.8	1.14
	[3-((S)-1-([1-(4-氟苯 基)-1H-吡唑并[3,4-c] 吡啶-4-羧基]-氨基)- 丙基)-吡唑-1-基]-醋 酸乙酯	452.1	1.84

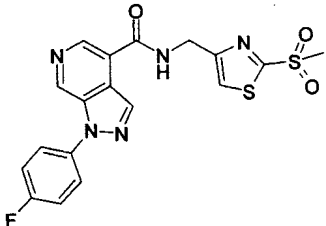
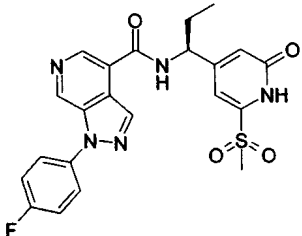
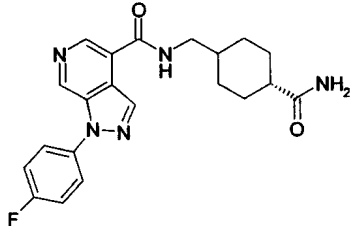
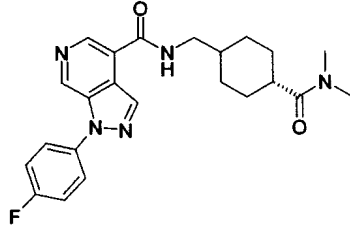
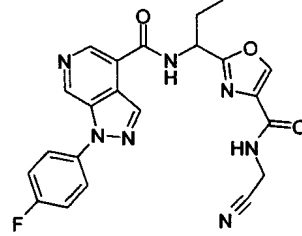
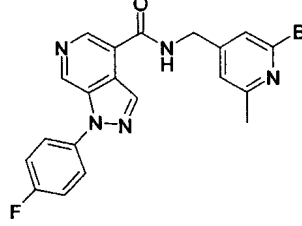
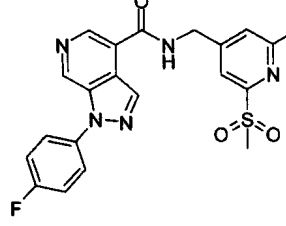
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲磺酰基-咪唑-2-基)-丙基]- 酰胺	443.7	1.50
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-(2-甲磺酰基-吡啶-4-基)-3-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]- 丙基}-酰胺	541.8	1.19
	1-環己基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]- 酰胺	442.8	1.46
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(1H-咪唑-4-基)- 丙基]-酰胺	365.7	1.11
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(1-甲磺酰基-1H-咪唑-4-基)-丙基]- 酰胺	443.7	1.42
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-{2-[(2-羥基-乙基)-甲基-氨基]-吡啶-4-基}- 丙基)-酰胺	449.8	1.20
	2-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4- 羰基]-氨基}-丙基)-噻唑-4-羧酸甲酯	440.7	1.54

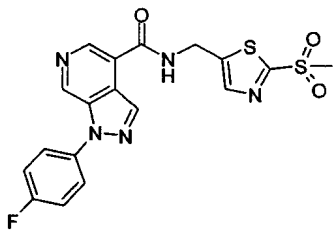
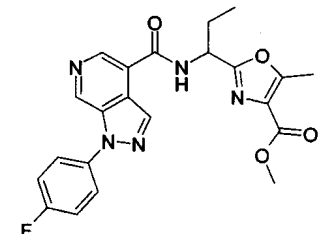
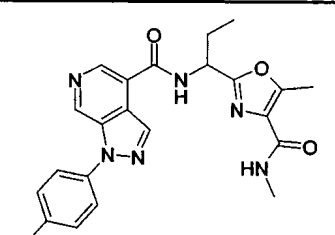
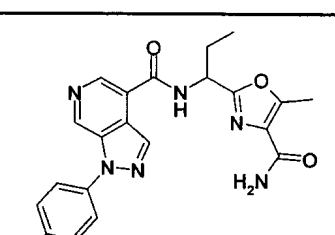
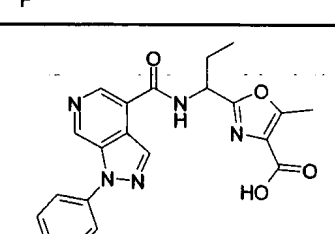
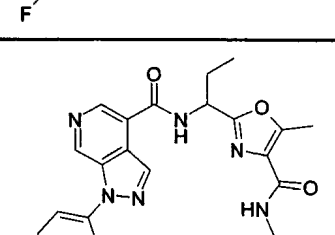
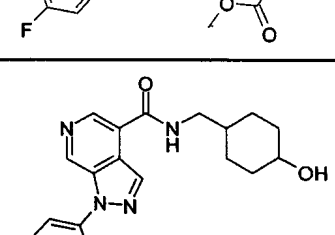
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-胺噻唑基-噻唑-2-基)-丙基]-醯胺	425.7	1.37
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲基胺噻唑基-噻唑-2-基)-丙基]-醯胺	439.7	1.43
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-溴基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-丙基]-醯胺	457.3/ 459.6	1.59
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲烷磺基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-丙基]-醯胺	455.9	1.47
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-氯基-6-甲烷磺基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	488.7	1.63
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-丙基]-醯胺	379.8	1.15
	2-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-噻唑-4-羧酸	426.6	1.36

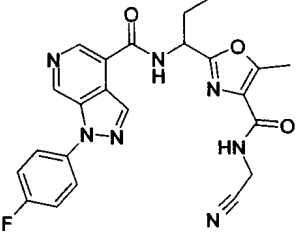
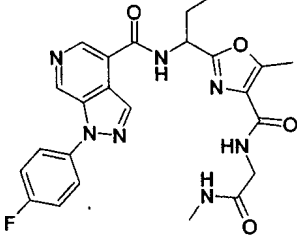
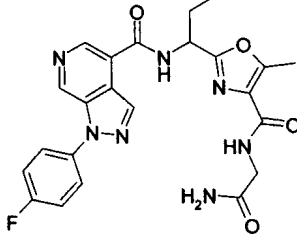
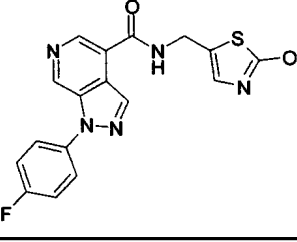
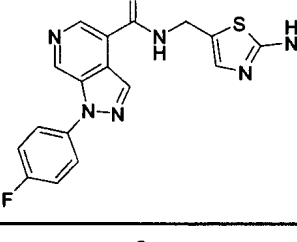
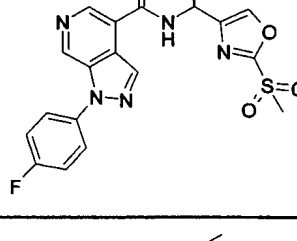
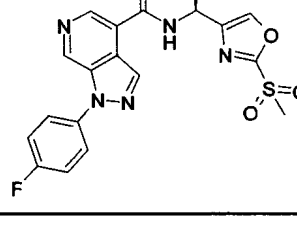
	2-((S)-1-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-氨基)-丙基)-噁唑-4-羧酸甲酯	424.7	1.50
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(1H-吡唑-4-基)-丙基]-酯胺	365.8	1.32
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(4-胺甲酯基-噁唑-2-基)-丙基]-酯胺	409.7	1.32
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(4-甲基胺甲酯基-噁唑-2-基)-丙基]-酯胺	423.7	1.37
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(S)-1-[2-(甲基-六氢吡啶-4-基)-胺基]-吡啶-4-基]-丙基}-酯胺	488.7	1.05
	2-(1-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-氨基)-丙基)-噁唑-4-羧酸	410.7	1.35
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲硫基-噁唑-5-基)-丙基]-酯胺	412.7	1.59

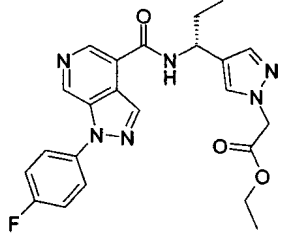
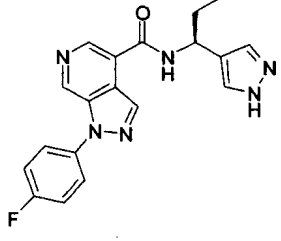
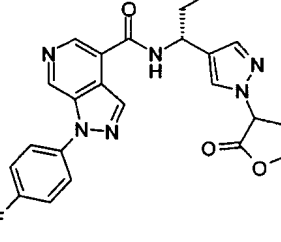
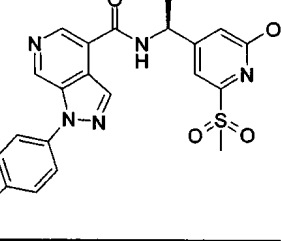
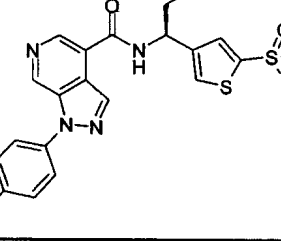
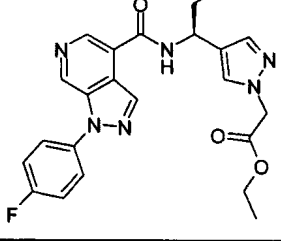
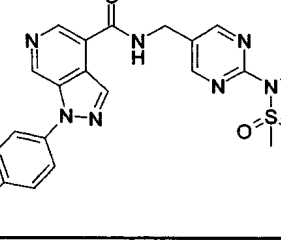
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲烷磺酰基- 呋喃-2-基)-丙基]- 酯胺	443.7	1.51
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基- 噻唑-5-基)-丙基]- 酯胺	444.6	1.51
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (5-溴-噻吩-2-基甲基)- 酯胺	431.5/ 433.5	1.74
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (4-溴-噻吩-2-基甲基)- 酯胺	431.5/ 433.5	1.71
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-溴-噻唑-4-基甲基)- 酯胺	432.5/ 434.5	1.55
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-溴-噻唑-5-基甲基)- 酯胺	432.5/ 434.5	1.56
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (5-甲烷磺酰基-噻吩 -2-基甲基)-酯胺	431.6	1.44

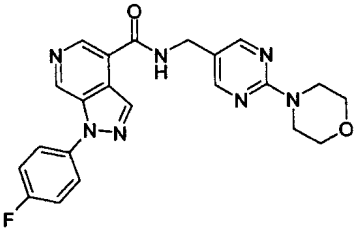
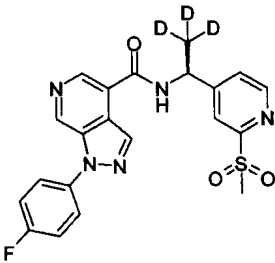
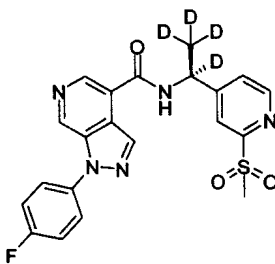
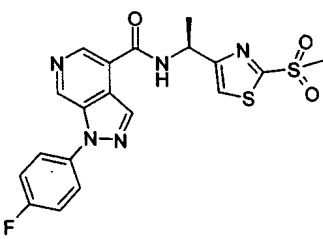
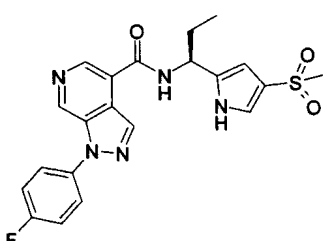
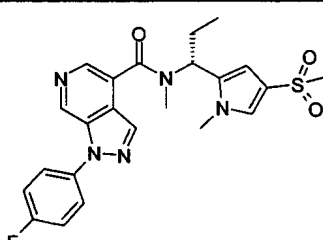
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (4-甲烷磺酰基-噻吩-2-基甲基)-醯胺	431.6	1.41
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-噻唑-2-基-丙基)-醯胺	382.6	1.50
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-((S)-甲烷亞磺酰基)-吡啶-4-基]-丙基}-醯胺	438.3	1.40
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-((R)-甲烷亞磺酰基)-吡啶-4-基]-丙基}-醯胺	438.4	1.41
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲硫基-噁唑-5-基)-乙基]-醯胺	398.6	1.50
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	484.6	1.60
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-噁唑-5-基)-乙基]-醯胺	430.6	1.43

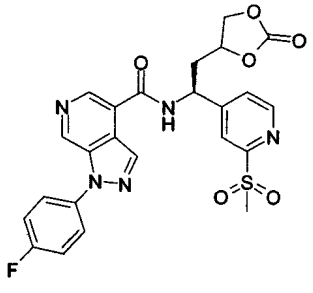
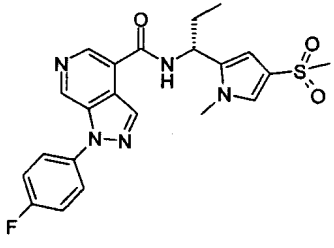
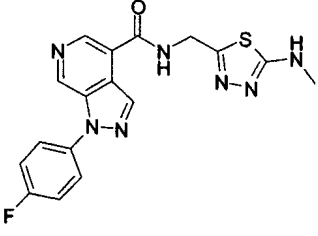
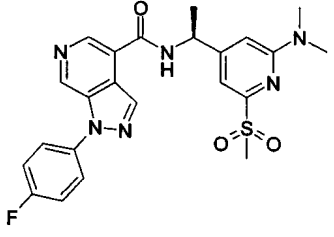
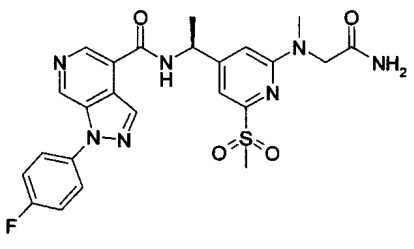
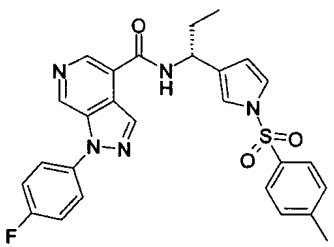
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-甲烷磺酰基-噻唑-4-基甲基)-醯胺	432.6	1.39
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-甲烷磺酰基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	470.7	1.41
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (4-胺甲酰基-環己基甲基)-醯胺	396.3	1.32
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (4-二甲基胺甲酰基-環己基甲基)-醯胺	424.4	1.42
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {1-[4-(氰基甲基-胺甲酰基)-噁唑-2-基]-丙基}-醯胺	448.7	1.43
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-溴基-6-甲基-吡啶-4-基甲基)-醯胺	440.6/ 442.6	1.55
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-甲烷磺酰基-6-甲基-吡啶-4-基甲基)-醯胺	440.7	1.40

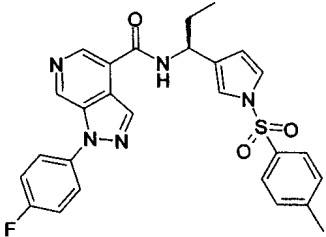
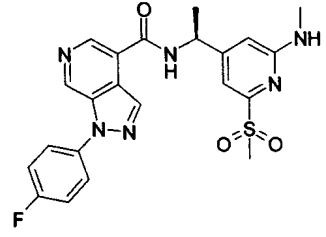
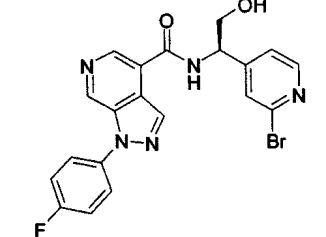
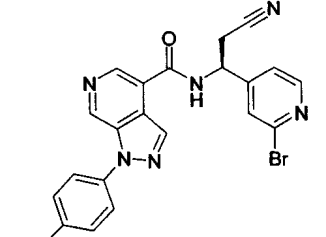
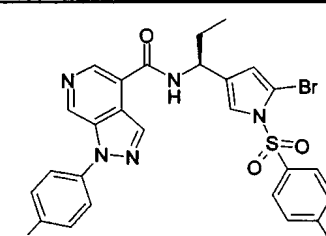
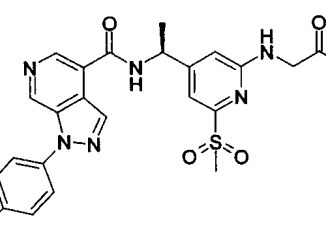
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-甲磺酰基-噻唑-5-基甲基)-醯胺	432.5	1.40
	2-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-5-甲基-噁唑-4-羧酸 甲酯	438.7	1.56
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(5-甲基-4-甲基胺 甲酰基-噁唑-2-基)-丙 基]-醯胺	437.6	1.58
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(4-胺甲酰基-5-甲 基-噁唑-2-基)-丙基]- 醯胺	423.8	1.51
	2-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-5-甲基-噁唑-4-羧酸	424.7	1.41
	{[2-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-5-甲基-噁唑-4-羧基]-胺基}-醋酸甲酯	495.7	1.53
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (4-羟基-環己基甲基)- 醯胺	369.6	1.27

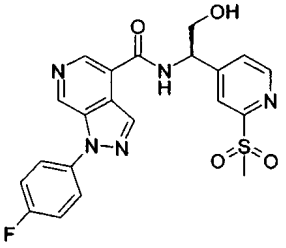
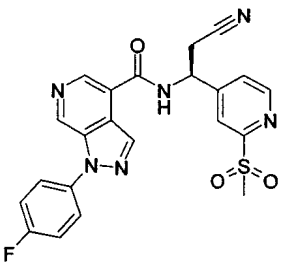
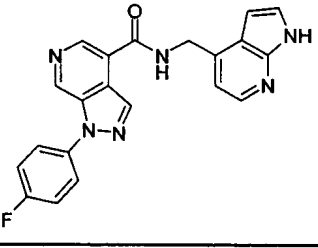
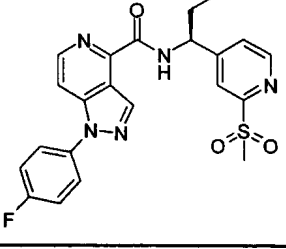
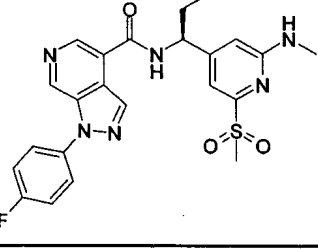
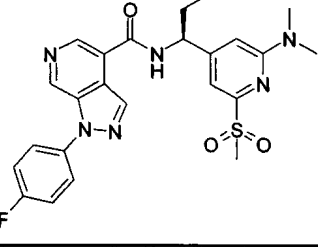
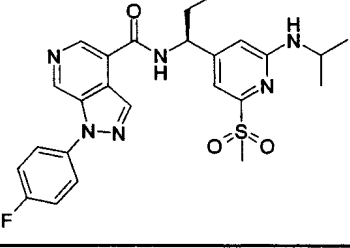
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {1-[4-(氰基甲基-胺甲 酯基)-5-甲基-噁唑-2- 基]-丙基}-酯胺	462.7	1.49
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {1-[5-甲基-4-(甲基胺 甲酯基甲基-胺甲酯 基)-噁唑-2-基]-丙基}- 酯胺	494.7	1.33
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {1-[4-(胺甲酯基甲基- 胺甲酯基)-5-甲基-噁 唑-2-基]-丙基}-酯胺	480.7	1.61
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-甲氧基-噻唑-5-基 甲基)-酯胺	384.7	1.73
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-甲胺基-噻唑-5-基 甲基)-酯胺	383.6	1.22
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酯基- 噁唑-4-基)-乙基]- 酯胺	430.6	1.44
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酯基- 噁唑-4-基)-丙基]- 酯胺	444.6	1.79

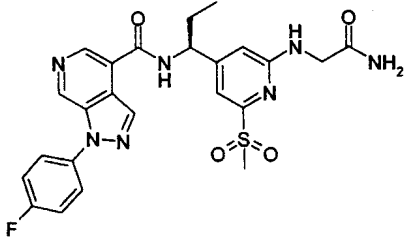
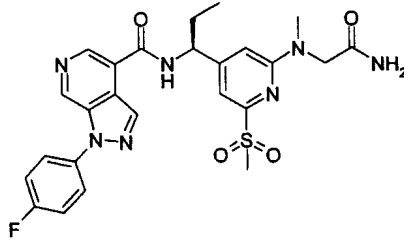
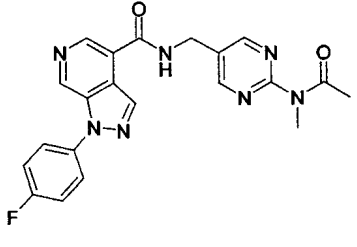
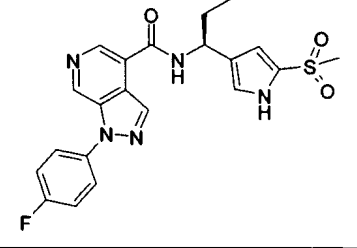
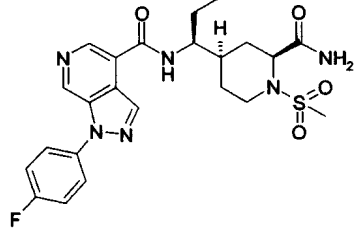
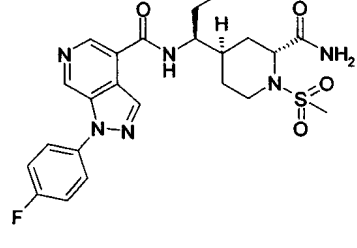
	[4-((R)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-丙基)-吡唑-1-基]-醋酸乙酯	451.8	1.56
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸	365.4	1.34
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(R)-1-[1-(2-酮基-四氢-咪喃-3-基)-1H-吡唑-4-基]-丙基}-醯胺	449.7	1.43
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺醯基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺	470.6	1.53
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-甲烷磺醯基-噻吩-3-基)-丙基]-醯胺	459.6	1.55
	[4-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-丙基)-吡唑-1-基]-醋酸乙酯	451.8	1.56
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[2-(甲烷磺醯基-甲基-胺基)-咪唑-5-基甲基]-醯胺	456.3	1.39

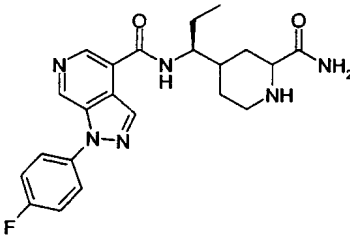
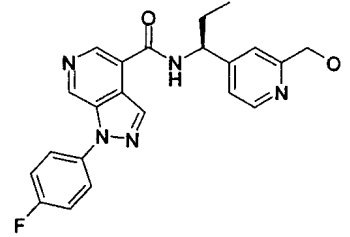
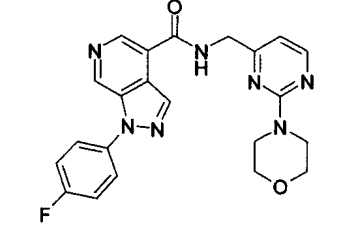
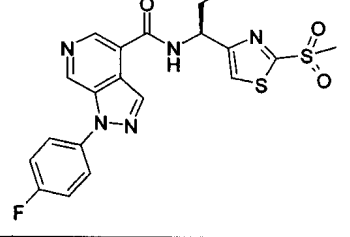
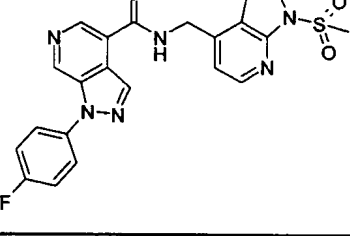
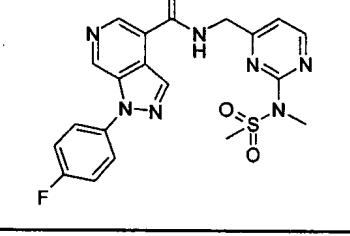
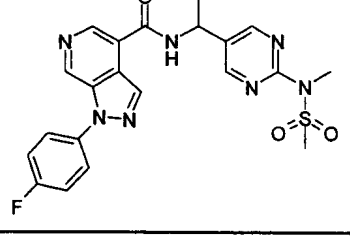
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-嗎福啉-4-基-嘧啶-5-基甲基)-醯胺	434.7	1.41
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲磺酰基-吡啶-4-基)-乙基-2,2,2-D3]-醯胺	443.7	1.39
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲磺酰基-吡啶-4-基)-乙基-1,2,2,2-D4]-醯胺	444.7	1.38
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲磺酰基-噻唑-4-基)-乙基]-醯胺	446.5	2.20
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲磺酰基-1H-吡咯-2-基)-丙基]-醯胺	442.4	1.37
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(4-甲磺酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-丙基]-甲基-醯胺	470.2	1.47

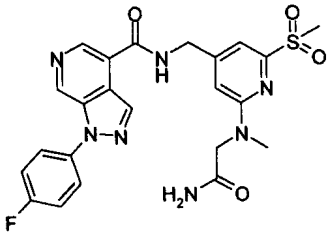
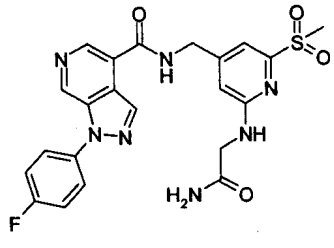
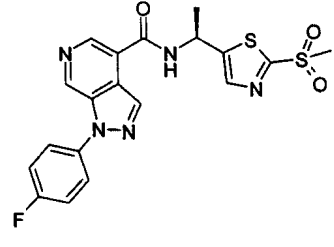
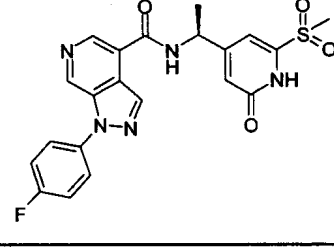
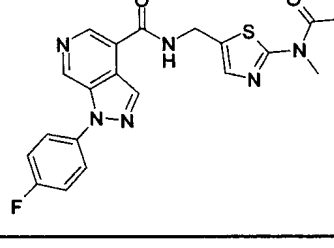
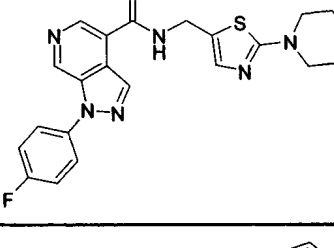
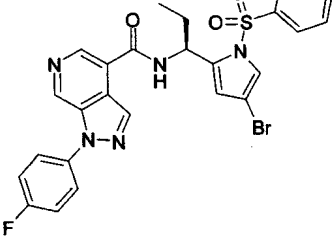
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-2-(2-酮基-1,3-二氧伍圈-4-基)-乙基]-醯胺	526.6	1.39
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(4-甲烷磺酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-丙基]-醯胺	456.7	1.46
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(5-甲胺基-1,3,4-噻二唑-2-基甲基)-醯胺	384.7	1.25
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-二甲胺基-6-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺	483.7	1.56
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(S)-1-[2-(胺甲基)-6-甲烷磺酰基-吡啶-4-基]-乙基}-醯胺	526.7	1.32
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(R)-1-[1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙基}-醯胺	518.7	1.95

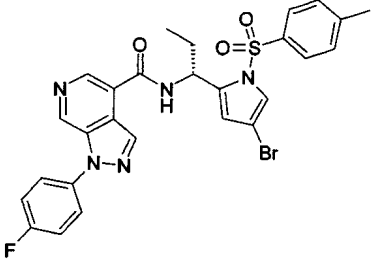
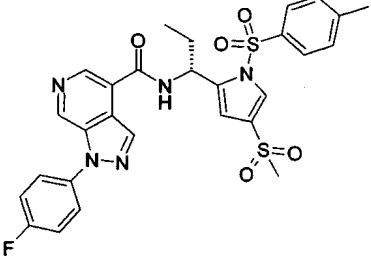
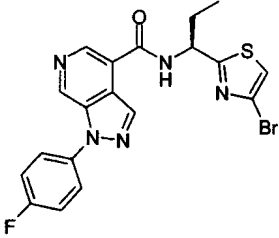
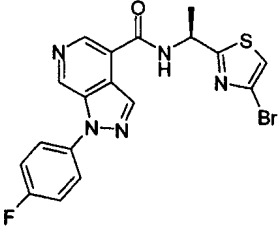
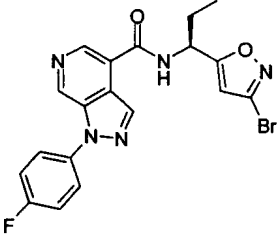
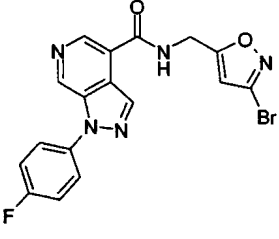
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙基}-酯胺	518.7	1.74
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-6-甲胺基-吡啶-4-基)-乙基]-酯胺	469.6	1.46
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-2-羟基-乙基]-酯胺	456.5/ 458.5	1.35
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-2-氰基-乙基]-酯胺	465.6/ 467.6	1.52
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[5-溴基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙基}-酯胺	596.6/ 598.4	1.98
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(胺甲酰基甲基-胺基)-6-甲烷磺酰基-吡啶-4-基]-乙基}-酯胺	510.9	1.26

	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-2-羟基-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺	456.6	1.26
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-2-氰基-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺	465.6	1.39
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基甲基)-醯胺	387.7	1.24
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	454.7	1.64
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺酰基-6-甲胺基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	483.7	1.51
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-二甲胺基-6-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	497.7	1.56
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-異丙基胺基-6-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	511.7	1.59

	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(胺甲磺基甲基-胺基)-6-甲烷磺基-吡啶-4-基]-丙基}- 磺胺	526.7	1.32
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(胺甲磺基甲基-甲基-胺基)-6-甲烷磺基-吡啶-4-基]-丙基}- 磺胺	540.6	1.35
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [2-(乙磺基-甲基-胺基)-嘧啶-5-基甲基]- 磺胺	420.7	1.33
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲烷磺基-1H-吡咯-3-基)-丙基]- 磺胺	440.9	1.43
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-((2S,4R)-2-胺甲磺基-1-甲烷磺基-六氢吡啶-4-基)-丙基]- 磺胺	503.6	1.33
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-((2R,4R)-2-胺甲磺基-1-甲烷磺基-六氢吡啶-4-基)-丙基]- 磺胺	503.6	1.30

	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-胺甲基)-六氢吡啶-4-基]-丙基]-醯胺	425.5	1.13
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-羥甲基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	406.6	1.15
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-嗎福啉-4-基-嘓啶-4-基甲基)-醯胺	434.8	1.42
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺醯基-噻唑-4-基)-丙基]-醯胺	460.7	1.52
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(1-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基甲基)-醯胺	465.6	1.49
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[2-(甲烷磺醯基-甲基-胺基)-嘓啶-4-基甲基]-醯胺	456.7	1.42
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{1-[2-(甲烷磺醯基-甲基-胺基)-嘓啶-5-基]-丙基}-醯胺	484.6	1.52

	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [2-(胺甲磺基甲基-甲基-胺基)-6-甲烷磺酰基-吡啶-4-基甲基]- 磺胺	512.7	1.28
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [2-(胺甲磺基甲基-胺基)-6-甲烷磺酰基-吡啶-4-基甲基]- 磺胺	498.7	1.24
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-噻唑-5-基)-乙基]- 磺胺	446.5	1.45
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-甲烷磺酰基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-4-基)-乙基]- 磺胺	456.6	1.35
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [2-(乙磺基-甲基-胺基)-噻唑-5-基甲基]- 磺胺	425.7	1.39
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-吗福啉-4-基-噻唑-5-基甲基)- 磺胺	439.7	1.32
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[4-溴基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-基]-丙基}- 磺胺	596.6/ 598.6	2.03

	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(R)-1-[4-溴基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-基]-丙基}-酯胺	596.6/ 598.6	2.04
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(R)-1-[4-甲烷磺酰基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-基]-丙基}-酯胺	596.5	1.65
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-溴-噻唑-2-基)-丙基]-酯胺	460.0/ 462.1	1.64
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-溴-噻唑-2-基)-乙基]-酯胺	446.1/ 448.1	1.58
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(3-溴-异𪗇唑-5-基)-丙基]-酯胺	444.0/ 446.0	1.63
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (3-溴-异𪗇唑-5-基甲基)-酯胺	416.0/ 417.9	1.51

	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-2-甲氧基-乙基]-醯胺	470.0/ 472.0	1.52
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(2-甲磺醯基-吡啶-4-基)-2-甲氧基-乙基]-醯胺	470.1	1.41
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲磺醯基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶-4'-基)-丙基]-醯胺	537.1	0.63
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-4-基]-丙基}-醯胺	474.1	0.58
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4,4-二氟-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶-4'-基)-丙基]-醯胺	495.9	0.80
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-{2-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-吡啶-4-基}-丙基)-醯胺	463.0	0.64

	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(4-乙酯基-六 氢吡啶-1-基)-吡啶-4- 基]-丙基}-酯胺	502.2	0.61
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(1,1-二酮基- 1 λ^6 -硫代嗎福啉-4- 基)-吡啶-4-基]-丙基}- 酯胺	509.1	0.77
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲烷磺酯基- 噻唑-2-基)-丙基]- 酯胺	460.1	1.46
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(1-羟基-1-甲 基-乙基)-吡啶-4-基]- 丙基}-酯胺	434.0	1.18
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-溴-吡啶-4-基)-1- 甲基-乙基]-酯胺	454.1/ 456.0	1.54
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-甲烷磺酯基-吡 啶-4-基)-1-甲基-乙 基]-酯胺	454.6	1.41

	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-溴-吡啶-4-基)-1-甲基-丙基]-醯胺	468.1/ 470.0	1.64
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-甲磺醯基-吡啶-4-基)-1-甲基-丙基]-醯胺	468.2	1.46
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-溴-吡啶-4-基)-1-乙基-丙基]-醯胺	482.1/ 484.0	1.67
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-乙基-1-(2-甲磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	482.2	1.50
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-乙基-1-(2-甲磺醯基-噻唑-5-基)-丙基]-醯胺	488.6	1.61
	1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [2-(2-羥基-2-甲基-丙胺基)-6-甲磺醯基-吡啶-4-基甲基]-醯胺	513.2	1.37

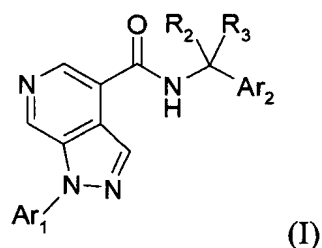
^a 參閱 HPLC-MS 方法之合成實例段落。

^b 關於含有溴基之化合物之所發現之質量係於表 I 中以 M+ 與 M+2 報告。

或其藥學上可接受之鹽。

關於上文在本申請案中所揭示之所有化合物，於命名法係與結構衝突之情況中，應明瞭的是，化合物係藉由結構定義。

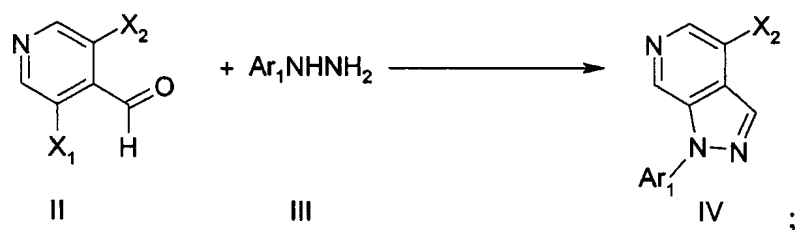
本發明之另一方面係提供一種製造式(I)化合物之方法：



其中 Ar_1 、 Ar_2 、 R_3 及 R_2 係定義於個別具體實施例中，如其在關於上文式(I)之各個別具體實施例中所定義；

此方法包括：

i) 使式(II)化合物(其中 X_1 與 X_2 係各獨立為選自 Br 與 I 之鹵素)與式(III)化合物(自由態鹼或適當鹽形式，譬如鹽酸鹽)反應，以提供式(IV)化合物：



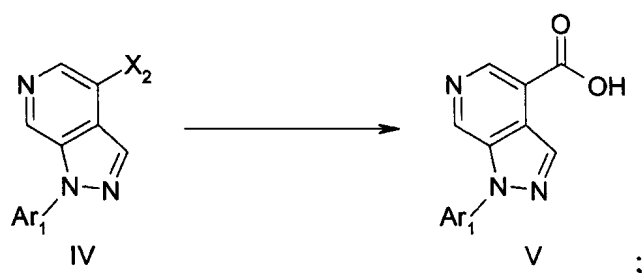
其中反應係在適當極性非質子性溶劑中進行，譬如 NMP、DMF、DMAC 或 DMPU，較佳為 NMP；使用適當鹼，譬如含水氫氧化物鹼，譬如 KOH、NaOH、LiOH 或 CsOH，或烷氧化物鹼，譬如 NaOMe、NaOEt、KOt-Bu 或 KOt-戊基，較佳為 KOH；在 20-100°C 之溫度範圍下，較佳、最佳為約 80°C；

ii) 使 IV 以適當試劑，譬如 Grignard 試劑 R-MgCl 與 CO₂，在極性非質子性溶劑譬如 THF、MTBE、Et₂O、DME 或二氧陸園中

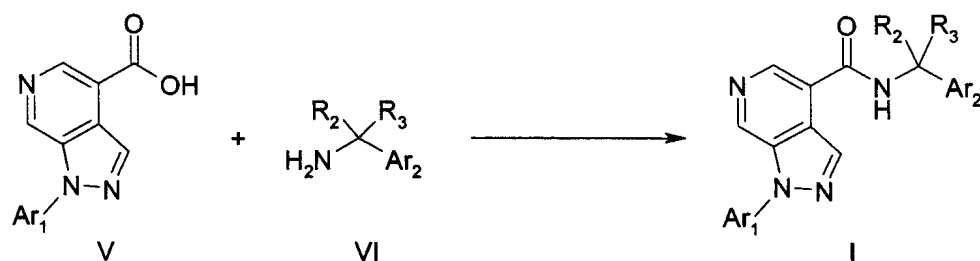
進行羧基化作用；

其中R係選自異丙基、正-丁基、第二-丁基及環己基，較佳為異丙基；

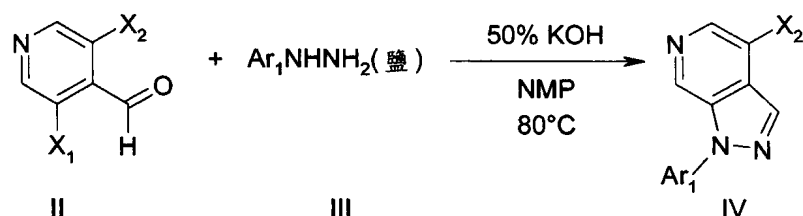
其中反應係在-70至30℃之溫度範圍下進行，最佳為約-20℃；



iii) 使(V)與活化劑，譬如丙基膦酸酐或CDI(N,N-羰基二咪唑)(較佳為丙基膦酸酐)，及式(VI)胺，於胺鹼存在下，譬如N-甲基嗎福啉、三乙胺或二異丙基乙胺，在適當極性非質子性溶劑譬如DMF或NMP、DMAC、DMPU中反應，以提供(I)，且接著單離(I)，



於本發明之另一方面，係提供一種製造式(IV)化合物之方法：



其中

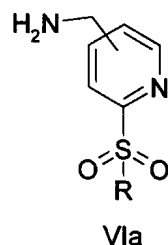
X₁與X₂係各獨立為選自Br與I之鹵素；

Ar_1 係如上文定義；

其中反應係在適當極性非質子性溶劑中進行，譬如 NMP、DMF、DMAC 或 DMPU，較佳為 NMP；使用適當鹼，譬如含水氫氧化物鹼，譬如 KOH、NaOH、LiOH 或 CsOH，或烷氧化物鹼，譬如 NaOMe、NaOEt、KOt-Bu 或 KOt-戊基，較佳、最佳為 KOH；在 20-100°C 之溫度範圍下，最佳為約 80°C；

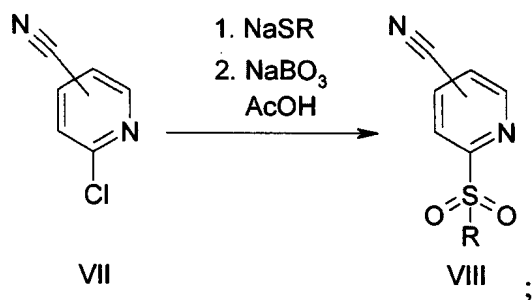
以提供式 (IV) 化合物，且視情況接著單離 (IV)。

於本發明之另一方面，係提供一種製造式 (VIa) 化合物之方法：



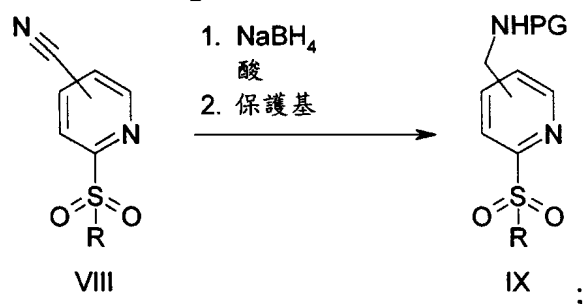
呈鹽形式，較佳為 HCl 鹽，此方法包括

i) 使化合物 (VII) 與 NaS-R，其中 R 係選自 C1-10 烷基與芳基，於極性溶劑存在下，譬如 THF、乙醚、1,4-二氧陸園、甲基第三-丁基醚、NMP、DMF、DMAC，較佳為 THF，在 0 至 100°C，較佳為 55°C 下反應，且接著以 NaBO₃，在 AcOH 中氧化，以提供式 (VIII) 磺；

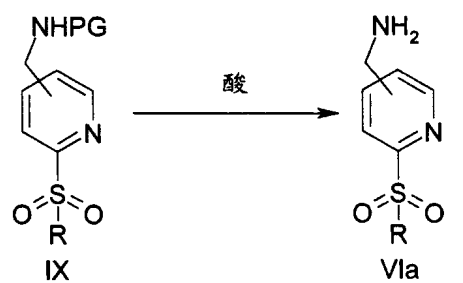


ii) 使化合物 VIII 與 NaBH₄，於酸存在下，譬如 TFA (三氟醋酸)、氯基三甲基矽烷、溴化鋅及硫酸，較佳為 TFA 與溴化

鋅，在極性溶劑中，較佳為醚為基礎之溶劑，更佳係選自 THF、乙醚、1,4-二氧陸園、甲基第三-丁基醚及 1,2-二甲氧基乙烷，最佳為 THF，於 0-40°C，較佳為 20-25°C 下反應，且接著添加保護基，譬如 Boc_2O (第三-丁氧羰基酐) 或醋酸酐或三氟醋酸酐，較佳為 Boc_2O ，以提供經保護之胺 IX：



iii) 以酸，譬如 HCl 或 TFA，較佳為 HCl，於極性溶劑中，譬如異丙醇、甲醇、乙醇、正-丙醇及正-丁醇，較佳為異丙醇，在 20 至 80°C，較佳為 65°C 下移除保護基 (PG)，以提供所要之式 VIa 化合物：



DMF = 二甲基甲醯胺

NMP = N-甲基四氫吡咯酮

DMAC = N,N-二甲基乙醯胺

DMPU = N,N'-二甲基伸丙脲

MTBE = 甲基第三-丁基醚

DME = 1,2-二甲氧基乙烷

本發明亦關於醫藥製劑，其含有一或多種本發明化合物

或其藥學上可接受之衍生物作為活性物質，視情況與習用賦形劑及/或載劑合併。

本發明化合物亦包括其以同位素方式標識之形式。本發明組合之活性劑之以同位素方式標識形式係與該活性劑相同，惟以下事實除外，該活性劑之一或多個原子已被具有原子質量或質量數不同於通常在天然上所發現原子之原子質量或質量數之一或多個原子所置換。易於市購取得且可根據經良好建立之程序併入本發明組合之活性劑中之同位素，其實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如個別為 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 及 ^{36}Cl 。本發明組合之活性劑，其前體藥物，或任一種之藥學上可接受鹽，其含有一或多種上文所提及之同位素及/或其他原子之其他同位素，係意欲被涵蓋在本發明之範圍內。

本發明包括使用含有一或多個不對稱碳原子之任何上述化合物，其可以外消旋物與外消旋混合物、單一對掌異構物、非對映異構混合物及個別非對映異構物存在。異構物將被定義為對掌異構物與非對映異構物。此等化合物之所有此種異構形式，均明確地被包含在本發明中。各立體原碳可呈R或S組態，或組態之組合。

一些本發明化合物可以超過一種互變異構形式存在。本發明包括使用所有此種互變異構物之方法。

除非另有述及，否則應明瞭在本專利說明書中，於本文中所有術語係呈其一般意義，如此項技藝中所已知

者。例如，" C_{1-4} 烷氧基"為具有末端氧之 C_{1-4} 烷基，譬如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。在結構上可能之情況下，且除非另有指明，否則應明瞭所有烷基、烯基及炔基均為分枝或未分枝。其他更特殊定義如下：

碳環包括含有三至十二個碳原子之烴環。此等碳環可為芳族或非芳族環系統。非芳族環系統可為單-或多不飽和。較佳碳環包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚烷基、環庚烯基、苯基、氫茛基、茛基、苯并環丁基、二氫萘基、四氫萘基、萘基、十氫萘基、苯并環庚烷基及苯并環庚烯基。某些關於環烷基之術語，譬如環丁烷基(cyclobutanyl)與環丁基(cyclobutyl)將可交換地使用。

"雜環"一詞係指安定非芳族4-8員(但較佳為5或6員)單環狀或非芳族8-11員雙環狀或螺環狀雜環基團，其可為飽和或不飽和。各雜環係包含碳原子，及一或多個，較佳為1至4個選自氮、氧及硫之雜原子。雜環可藉該環之任何原子連接，其會造成安定結構之產生。

應明瞭"雜芳基"一詞係意謂芳族5-8員單環狀或8-11員雙環狀環，含有1-4個雜原子，譬如N、O及S。

除非另有述及，否則雜環與雜芳基包括但不限於例如呋喃基、哌喃基、苯并呋唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、四氫哌喃基、二氧陸園基、二氧伍園基、四氫呋喃基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、噻二唑基、硫代嗎福啉基、1,1-二酮基-1 λ^6 -硫代嗎福

啉基、嗎福啉基、吡啶基、嘧啶基、嗒咭基、吡咭基、三咭基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡咭基、嘌呤基、喹啉基、二氫-2H-喹啉基、異喹啉基、喹啉基、吲哚基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并吡喃基及苯并二氧五環烯基。

應明瞭於本文中使用的"雜原子"一詞係意謂碳以外之原子，譬如O、N、S及P。

在所有烷基或碳鏈中，一或多個碳原子可視情況被雜原子：O、S或N置換，應明瞭的是，若N為未經取代，則其係為NH，亦應明瞭的是，雜原子可替代分枝或未分枝碳鏈內之末端碳原子或內部碳原子。此種基團可如前文所述被一些基團譬如酮基取代，以造成譬如但不限於：烷氧羰基、酯基、酯胺基及硫酮基之定義。

應明瞭於本文中使用的"芳基"一詞係意謂如本文定義之芳族碳環或雜芳基。除非另有指明，否則各芳基或雜芳基包括其經部份或完全氫化之衍生物。例如，喹啉基可包括十氫喹啉基與四氫喹啉基，萘基可包括其氫化衍生物，譬如四氫萘基。本文中所述芳基與雜芳基化合物之其他經部份或完全氫化之衍生物將為一般熟諳此藝者所明瞭。

於本文中使用的"氮"與"硫"包括氮與硫之任何氧化形式及任何鹼性氮之四級化形式。例如，關於-S-C₁₋₆烷基，除非另有指明，否則應明瞭其係包括-S(O)-C₁₋₆烷基與-S(O)₂-C₁₋₆烷基。

"烷基"一詞係指含有一至十個碳原子之飽和脂族基團或

含有二至十二個碳原子之單-或多不飽和脂族烴基。單-或多不飽和脂族烴基必須個別含有至少一個雙鍵或參鍵。"烷基"係指分枝狀與未分枝烷基兩者。應明瞭的是，使用"烷"或"烷基"字首之任何組合術語係指根據上文"烷基"定義之類似物。例如，一些術語，譬如"烷氧基"、"烷硫基"，係指經由氧或硫原子連結至第二個基團之烷基。"烷醯基"係指經連結至羰基($C=O$)之烷基。

應明瞭當於本專利說明書中使用時，"鹵素"一詞係意謂溴、氯、氟或碘，較佳為氟。"經鹵化"、"經部份或完全鹵化"；經部份或完全氟化；"被一或多個鹵原子取代"之定義，係包括例如單、二或三鹵基衍生物在一或多個碳原子上。關於烷基，非限制性實例為 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_3$ 等。

應明瞭本文中所述之各烷基、碳環、雜環或雜芳基或其類似基團係視情況經部份或完全鹵化。

本發明化合物係僅為被涵蓋為"化學上安定"者，如熟諳此藝者所明瞭。例如，具有"懸垂價鍵"或"碳陰離子"之化合物不為被本文中所揭示本發明方法所意欲涵蓋之化合物。

本發明包括式(I)化合物之藥學上可接受之衍生物。"藥學上可接受之衍生物"係指任何藥學上可接受之鹽或酯，或在投予病患時能夠提供(直接或間接)可用於本發明之化合物之任何其他化合物，或其具藥理學活性之新陳代謝產物或具藥理學活性之殘基。應明瞭具藥理學活性之新陳代謝產物係意謂能夠以酵素方式或化學方式被生物代謝之任何本

發明化合物。其包括例如本發明之經羥基化或氧化之衍生化合物。

藥學上可接受之鹽係包括衍生自藥學上可接受之無機與有機酸及鹼者。適當酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、過氯酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、柳酸、琥珀酸、甲苯-對-硫酸、酒石酸、醋酸、檸檬酸、甲烷磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-硫酸及苯磺酸。其他酸類，譬如草酸，雖然本身不為藥學上可接受，但可被採用於製備可作為中間物使用之鹽，以獲得化合物及其藥學上可接受之酸加成鹽類。衍生自適當鹼之鹽，包括鹼金屬（例如鈉）、鹼土金屬（例如鎂）、銨及 $N-(C_1-C_4 \text{ 烷基})_4^+$ 鹽。

此外，在本發明之範圍內者為使用本發明化合物之前體藥物。前體藥物包括於簡單化學轉變時經改質以產生本發明化合物之化合物。簡單化學轉變包括水解作用、氧化作用及還原作用。明確言之，當前體藥物係被投予病患時，該前體藥物可被轉變成上文所揭示之化合物，藉以賦予所要之藥理學效果。

式I化合物可使用下文所述之一般合成方法製成，其亦構成本發明之一部份。

一般合成方法

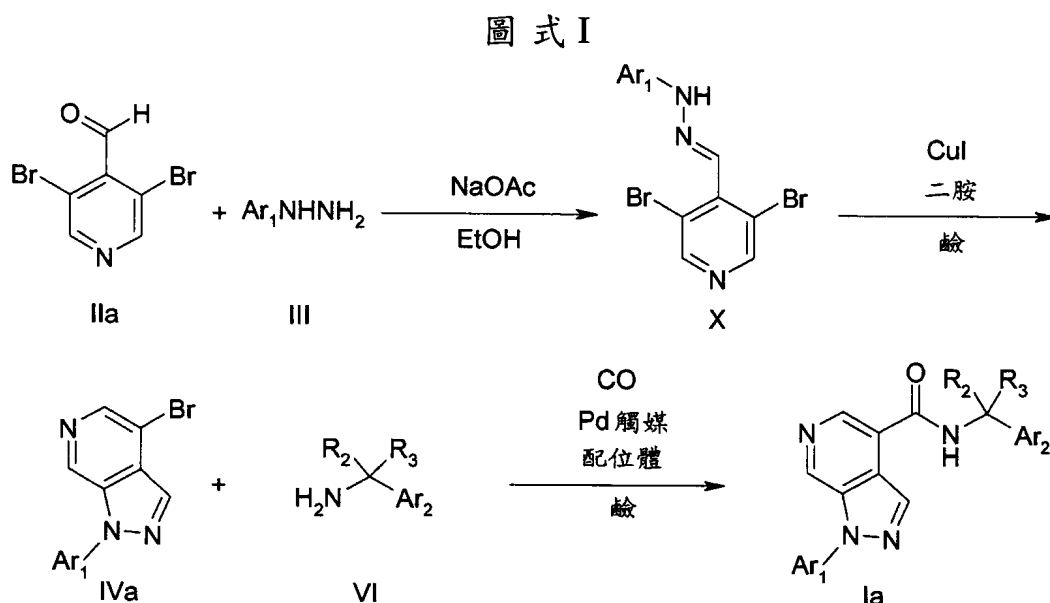
本發明係另外提供製造式I化合物之方法。本發明化合物可藉由下文所提出之一般方法與實例，及一般熟諳此藝者所已知且化學文獻中所報告之方法製成。除非另有指明，

否則溶劑、溫度、壓力及其他反應條件可容易地由一般熟諳此藝者選擇。特定程序係被提供於合成實例段落中。中間物苄基胺類係為市購可得，或可經由其相應之芳基腈類以 Pd/C (Van Rompaey, K. 等人 *Tetrahedron*, **2003**, 59 (24), 4421) 或阮尼 Ni (Gould, F. 等人 *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 1658) 之催化還原作用，或經過溴化苄以疊氮化鈉之置換，及還原作用合成而得。中間物胺基甲基吡啶類亦可市購取得，或藉熟諳此藝者已知之方法製成。例如，自醛類或酮類製備 1-取代-1-(吡啶基)甲基胺類之方法係為已知(參閱 Kuduk, S. D. 等人 *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6641 與 Chelucci, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **2006**, 17, 3163)，且製備高烯丙基性一級胺類之方法係為已知(參閱 Kobayashi, S. 等人 *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11038)。製備 2,2,2-三氟-1-吡啶基-乙胺之方法係為已知(參閱 Olah, G. A. 等人 *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 589)。中間物碳環基或雜環基胍類亦可市購取得，或藉熟諳此藝者已知之方法製成(參閱，例如 Nishino, S. 等人(2006) EP1661894 與 Inoue, H. 等人(2004) EP1454897)。醯胺鍵結形成可藉由此項技藝中所習知之標準偶合條件進行(參閱，例如 M. Bodanszky, 肽合成之實務 (Springer-Verlag: **1984**)，其係據此以其全文併入供參考)，例如經由使羧酸與胺，於 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺 (EDC) 與 1-羥基苯并三唑存在下反應。反應進展可藉習用方法譬如薄層層析法 (TLC) 監測。中間物與產物可藉此項技藝中已知之方法純化，包括管柱層析、HPLC 或再結晶作用。

下文及合成實例段落中所述之方法可用以製備式 Ia 化合

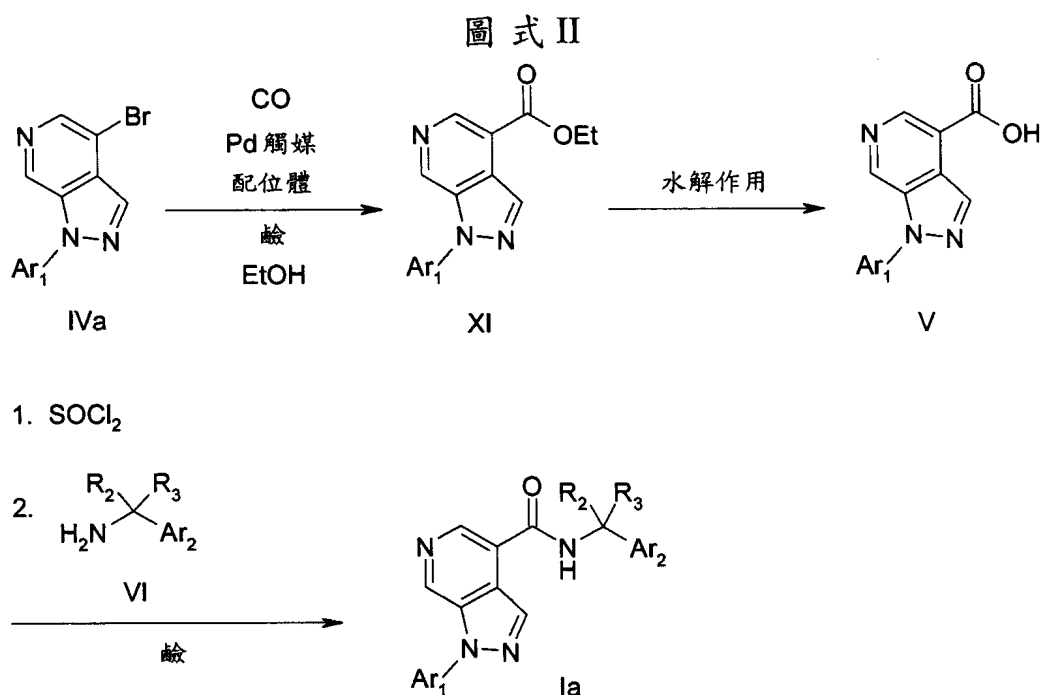
物，其中W為碳，且Y為氮(圖式I與II)，與式Ib化合物，其中W為氮，且Y為碳(圖式III與IV)。在下文圖式中， Ar_1 、 Ar_2 及 R_1 - R_3 均具有式I之詳細說明中所定義之意義。

式Ia化合物，其中W為碳，且Y為氮，可按圖式I中所示製成。



如上文所示，使帶有 Ar_1 之式(III)肼(自由態鹼或適當鹽形式，譬如鹽酸鹽)與3,5-二溴基-4-吡啶羧醛(IIa)，於醋酸鈉存在下，在適當溶劑譬如EtOH中反應，以提供肼X。X與適當二胺觸媒，譬如反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺，於銅鹽譬如CuI與適當鹼譬如 K_2CO_3 存在下，及在適當溶劑譬如N-甲基-2-四氫吡咯酮(NMP)中之反應，係提供1-取代-4-溴-氮雜吡啶IVa。在密封壓力容器中，以視情況經取代之中間物VI，於適當Pd觸媒譬如 $Pd[PhCN]_2Cl_2$ 、適當配位體譬如1,1-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵(dppf)及鹼譬如 Et_3N 存在下，在溶劑譬如甲苯中，於約15巴下加壓之CO大氣中加熱IVa，係提供所要之式Ia化合物。

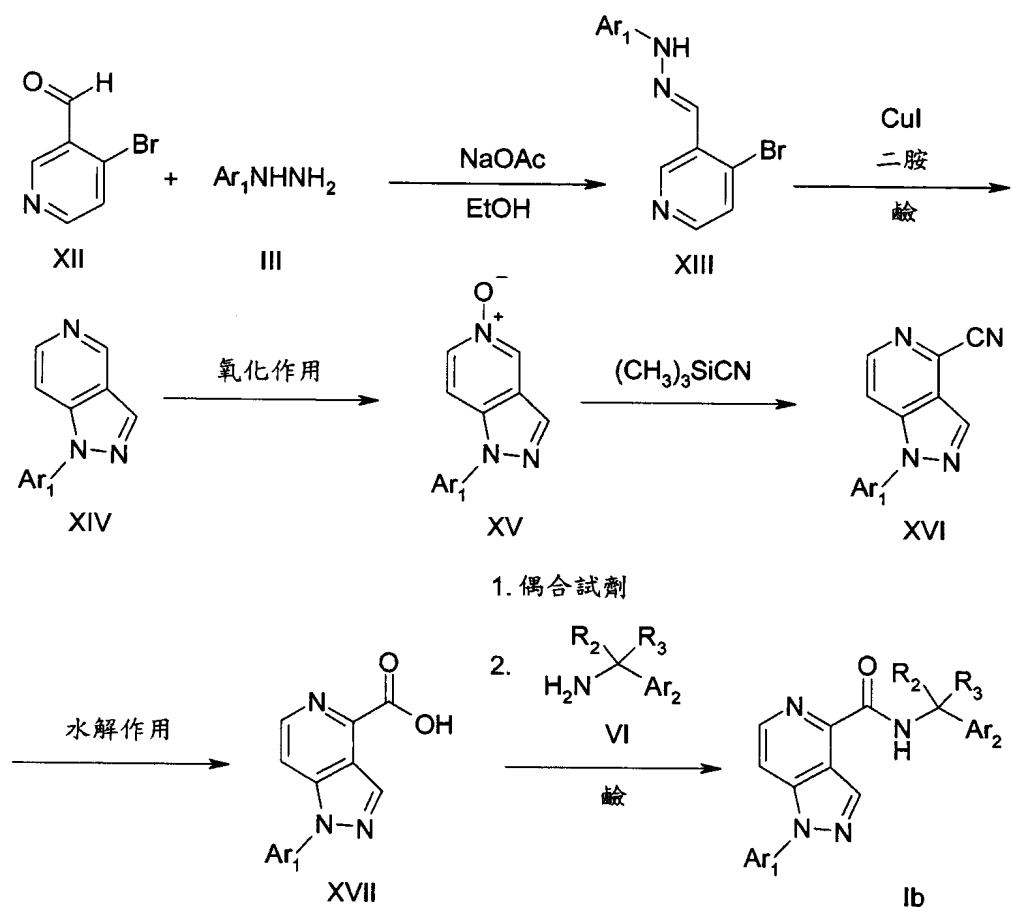
可用以獲得式I化合物之替代途徑，其中W為碳，且Y為氮，係示於圖式II中。



如圖式II中所示，中間物IVa可以加壓CO，於如上文所述之適當鹼與觸媒存在下，在無水乙醇中加熱，以提供乙酯XI。然後，使酯水解，例如經由以適當鹼，譬如KOH，在水性條件下處理，以提供羧酸V。接著，可使其與式VI胺，在此項技藝中所習知之偶合條件下反應，譬如經由以 SOCl_2 處理，以形成中間物氯化醯，接著與中間物VI，於鹼譬如 Et_3N 或 K_2CO_3 存在下反應，以提供所要之式Ia化合物。若需要，則可使中間物氯化醯當場反應或首先單離。

式Ib化合物，其中W為氮，且Y為碳，可按圖式III中所示製成。在下文圖式中， Ar_1 、 Ar_2 及 R_1 - R_3 均具有式I之詳細說明中所定義之意義。

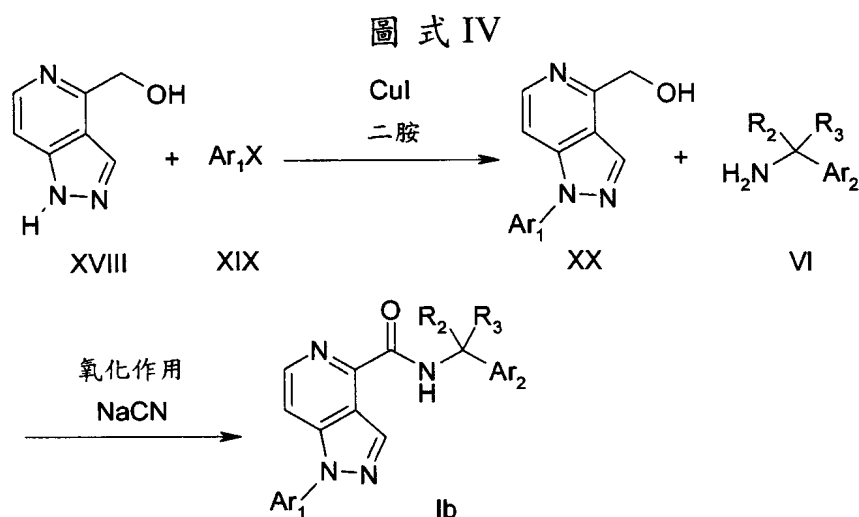
圖式 III



如上文所示，使帶有 Ar_1 之式 (III) 肼 (自由態鹼或適當鹽形式，譬如鹽酸鹽) 與 4-溴基-3-吡啶羧醛 XII，於醋酸鈉存在下，在適當溶劑譬如 EtOH 中反應，以提供肼 XIII。XIII 與適當二胺觸媒，譬如反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺，於銅鹽譬如 CuI 與適當鹼譬如 K_2CO_3 存在下，及在適當溶劑譬如 N-甲基-2-四氫吡咯酮 (NMP) 中之反應，係提供 1-取代-5-氮雜吡啶 XIV。氮雜吡啶 XIV 以適當氧化劑，譬如間-氯過苯甲酸或過氧化氫，在適當溶劑譬如二氯甲烷 (DCM) 或 EtOAc 中之氧化作用，係提供 N-氧化物 XV。XV 以氰化三甲基矽烷，在適當溶劑譬如乙腈中，於適當鹼譬如 Et_3N 存在下之處理，係提供 1-取代-4-氰基-5-氮雜吡啶 XVI。使氰基氮雜吡啶 XVI 經由

以適當鹼，譬如 KOH，在水性條件下處理而水解，以提供羧酸 XVII。然後，可使其與式 XVII 胺，在此項技藝中所習知之偶合條件下反應，譬如經由以 SOCl_2 或六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉基磷(PyBOP)或六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲(HATU)或六氟磷酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲(HBTU)，於鹼譬如 Et_3N 或 N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)存在下，在適當溶劑譬如 DMF 中處理，以提供所要之式 Ib 化合物。

可用以獲得式 Ib 化合物之替代途徑，其中 W 為氮，且 Y 為碳，係示於圖式 IV 中。



如上文所示，使 5-氮雜吡啶 XVIII 與 Ar_1X (XIX)，其中 X 為鹵素(Br 或 I)，於適當二胺觸媒譬如反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺存在下，於銅鹽譬如 CuI 與適當鹼譬如 K_2CO_3 存在下，在適當溶劑譬如 DMF 中反應，以提供 1-取代-5-氮雜吡啶 XX。然後，可將醇 XX 以氧化錳(IV)，於氰化鈉與式 VI 胺存在下，在適當溶劑譬如 THF 中處理，以提供所要之式 Ib 化合物。

藉由上述方法製成之式I化合物(其包括Ia與Ib)可藉此項技藝中所已知且下文合成實例段落中所舉例之方法被進一步轉化成其他式I化合物。

【實施方式】

合成實例

一般方法：除非另有指出，否則所有反應係在室溫下操作。所有化合物均藉由下述方法之一或全部作特徵鑒定：¹H NMR、HPLC、HPLC-MS及熔點。

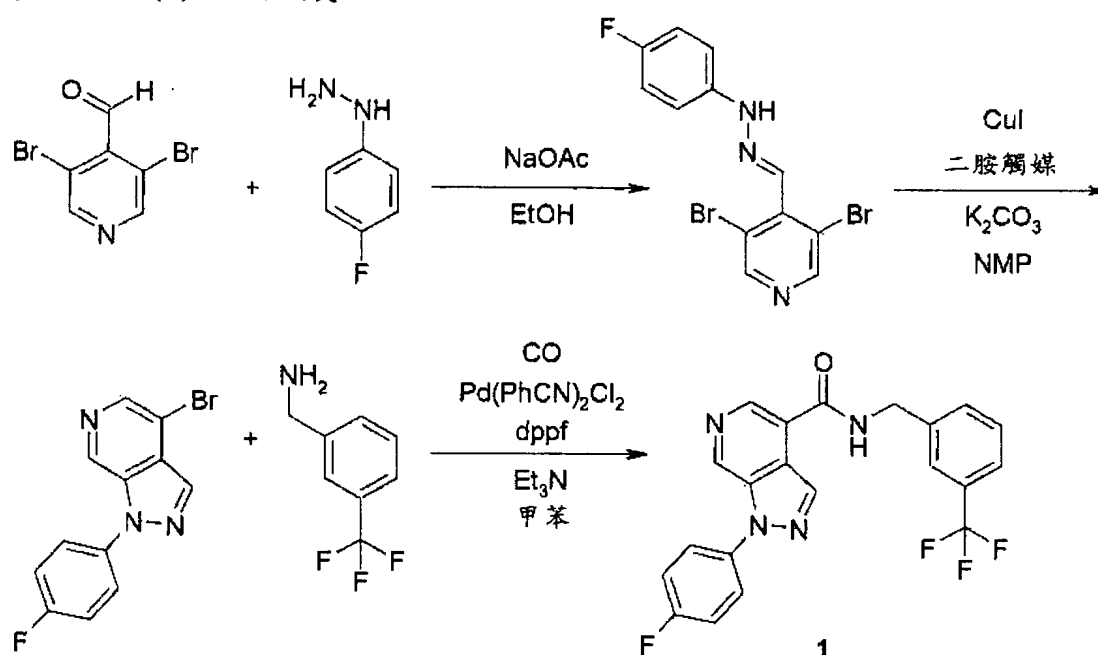
滯留時間(RT)係使用下述方法之一被報告於表I中：

HPLC 方法	時間 (分鐘)	流動相		流量 (毫升/ 分鐘)	管柱
		H ₂ O (0.1% FA)	CH ₃ CN (0.1% FA)		
A1	0	95	5	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5 微米 4.6x30 毫米 藥筒
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	95	5	2.5	
	2.3	95	5	2.5	
B1	0	70	30	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5 微米 4.6x30 毫米 藥筒
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	70	30	2.5	
	2.3	70	30	2.5	
C1	0	99	1	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5 微米 4.6x30 毫米 藥筒
	1.7	50	50	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	5	95	2.5	
	2.3	99	1	2.5	
D1	0	95	5	1.5	Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 5 微米 4.6x150 毫米
	7	5	95	1.5	

	9	5	95	1.5	
	9.3	95	5	1.5	
	10	95	5	1.5	
C2	0	99	1	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5 微米 4.6x30 毫米 藥筒
	1.6	80	20	2.5	
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	99	1	2.5	
	2.3	99	1	2.5	
D2	0	99	1	1.5	Agilent Zorbax Eclipse XDB- C8 5 微米 4.6x150 毫米 管柱
	2	80	20	1.5	
	7	5	95	1.5	
	9	5	95	1.5	
	9.3	99	1	1.5	
	10	99	1	1.5	
A3	0	88	12	1.5	Agilent SB-C18 1.8 微米 3x50 毫米 管柱
	0.25	70	30	1.5	
	0.3	60	40	1.5	
	1.19	5	95	1.5	
	1.75	0	100	1.5	
B3	0	60	40	1.5	Agilent Eclipse C8 1.8 微米 3x50 毫米 管柱
	1.19	15	85	1.5	
	1.75	0	100	1.5	
C3	0	95	5	1.5	Agilent SB-AQ 1.8 微米 3x50 毫米 管柱
	0.25	50	50	1.5	
	0.3	70	30	1.5	
	1.3	10	90	1.5	
	1.7	0	100	1.5	
D3	0	95	5	1.5	Agilent SB-C18 1.8 微米 3x50 毫米 管柱
	3.8	10	90	1.5	
	4.5	0	100	1.5	

HPLC 方法	時間 (分鐘)	流動相		流量 (毫升/ 分鐘)	管柱
		95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN (0.05% 甲酸)	CH ₃ CN (0.05% 甲酸)		
E	0	90	10	0.8	BEH 2.1x50 毫米 C18, 1.7 微米粒子直徑
	1.19	5	95	0.8	
	1.7	5	95	0.8	

實例 1：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-三氟甲基-苄基醯胺 (1) 之合成



於 3,5-二溴基-4-吡啶羧醛 (30.0 克，113 毫莫耳) 在乙醇 (1200 毫升) 中之溶液內，在回流下，以數份添加 4-氟苯基肼鹽酸鹽 (20.0 克，123 毫莫耳)，接著為醋酸鈉 (31.0 克，228 毫莫耳) 在水 (200 毫升) 中之溶液。混合物係從深紅色轉變成鮮明黃色，且隨著時間，黃色固體沉澱。20 分鐘後，使混合物冷卻，以水 (1000 毫升) 稀釋，並藉過濾收集黃色固體。將固體以水洗滌，且乾燥，而得 N-[1-(3,5-二溴基吡啶-4-基)-亞甲-(E)-基]-N'-(4-氟苯基)-肼。

使 N-[1-(3,5-二溴基吡啶-4-基)-亞甲-(E)-基]-N'-(4-氟苯基)-胍 (2.0 克, 5.4 毫莫耳)、CuI (50.0 毫克, 0.260 毫莫耳)、反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺 (0.200 毫升, 1.27 毫莫耳) 及 K_2CO_3 (1.4 克, 0.010 莫耳) 在 NMP (10 毫升) 中之混合物, 於 120°C 下溫熱 30 分鐘。藉 HPLC-MS 監測反應, 顯示所要之物質。將混合物以氯化銨水溶液 (100 毫升) 稀釋, 並藉過濾收集所形成之固體。使固體溶於熱醋酸乙酯 (EtOAc) 中, 以硫酸鎂脫水乾燥, 以活性碳處理, 經過矽藻土過濾, 及濃縮。使殘留物通過矽膠墊, 以二氯甲烷溶離, 而得 4-溴基-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶。

下列中間物經 4-溴基-1-取代之 6-氮雜吡啶類亦藉由實例 1 中所述之方法製成：

4-溴基-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶,

4-溴基-1-(四氫呋喃-4-基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶及

4-溴基-1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶。

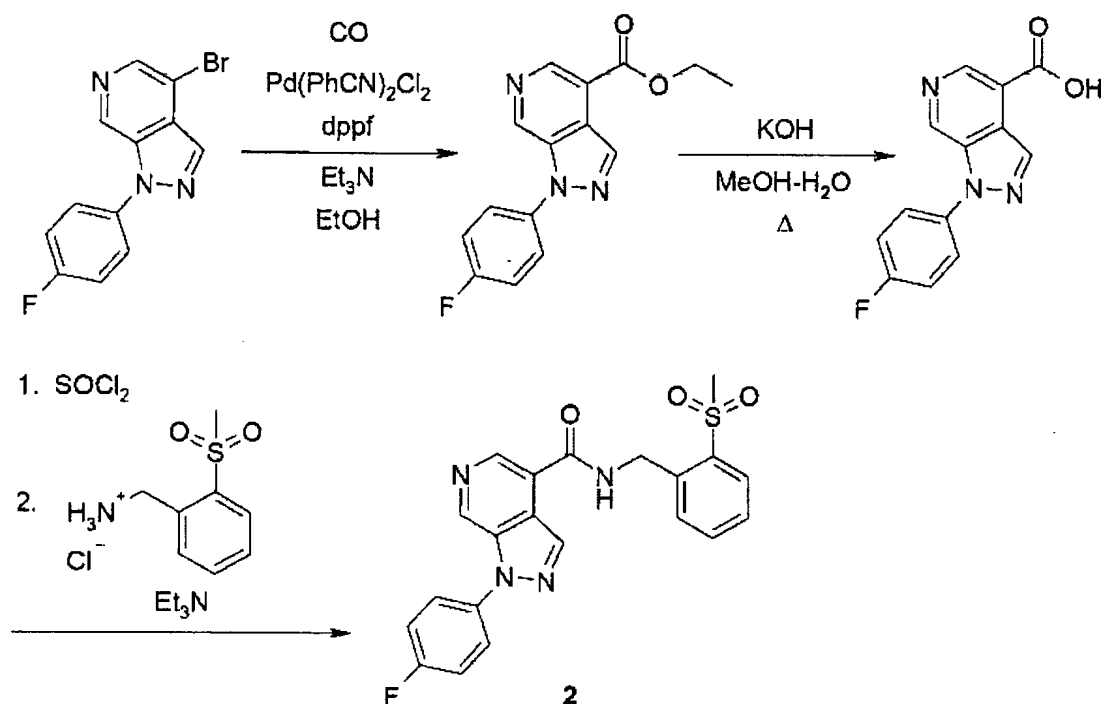
將 4-溴基-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶 (340 毫克, 1.2 毫莫耳)、 Et_3N (320 微升, 2.3 毫莫耳)、3-三氟甲基苄胺 (250 微升, 1.7 毫莫耳)、 $Pd[PhCN]_2Cl_2$ (10 毫克, 0.03 毫莫耳) 及 1,1-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵 (dppf) (0.04 克, 0.07 毫莫耳) 在甲苯 (15 毫升) 中之混合物密封於彈形容器中, 並攪拌, 置於 15 巴之一氧化碳下, 且於 140°C 下溫熱。3 小時後, 使混合物冷卻至室溫, 回復至大氣壓力, 並打開。藉 HPLC-MS 監測反應, 顯示所要之物質 $M^+ = 415.43$ 。將反應物以飽和氯化銨水溶液 (50 毫升) 稀釋, 且以 EtOAc (3 x 20 毫升) 萃取。將合

併之有機層以飽和氯化銨水溶液(3 x 20 毫升)、鹽水(20 毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質溶於二氯甲烷中，並藉矽膠層析，使用 0-30% EtOAc 在二氯甲烷中之梯度液純化，獲得經部份純化之物質。將得自管柱之物質以醚-己烷研製，而得灰白色固體。使此物質溶於二氯甲烷中，且通過矽膠墊(15 毫升漏斗)，以 0-40% 二氯甲烷在 EtOAc 中之梯度液溶離。將得自墊片之物質以醚研製，獲得標題化合物，熔點 172-173°C。

下列化合物亦藉由實例 1 中所述之方法製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-甲磺基-苄基醯胺。

實例 2：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 2-甲磺基-苄基醯胺(2)之合成



將 4-溴基-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(3.5 克，12 毫莫耳)、 Et_3N (3.5 毫升，25 毫莫耳)、 $\text{Pd}[\text{PhCN}]_2\text{Cl}_2$ (105 毫克，0.273

毫莫耳)及 dppf (418 毫克, 0.754 毫莫耳)在無水乙醇(90 毫升)中之混合物, 置於經密封之彈形容器中, 並攪拌, 且置於 15 巴之一氧化碳下, 及溫熱至 140°C, 歷經 4 小時。然後, 使混合物冷卻至室溫, 回復至大氣壓力, 並打開。藉 TLC (EtOAc-己烷 4:6 與 EtOAc) 監測反應, 顯示起始物質已消耗。以水(300 毫升)稀釋反應物, 且將固體藉過濾收集, 以水洗滌。以水(200 毫升)稀釋濾液, 並以 EtOAc (2 x 100 毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(2 x 100 毫升)洗滌。使仍然潮濕之濾餅溶於 EtOAc 中, 且與經萃取之有機層合併, 以硫酸鎂脫水乾燥, 以活性碳處理, 並經過矽藻土墊與矽膠層過濾。使得自墊片之物質溶於二氯甲烷中, 且通過矽膠墊, 以二氯甲烷溶離, 而得 1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸乙酯。

使 1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸乙酯(2.75 克, 9.64 毫莫耳)與 85% 氫氧化鉀丸粒(6.4 克, 84 毫莫耳)在甲醇-水中之混合物, 於回流下溫熱 15 分鐘, 然後攪拌過夜。接著, 將混合物以水(300 毫升)稀釋, 然後, 以數份添加稀 HCl 水溶液(1 當量, 以 KOH 之質量為基礎)(最後 pH=5)。藉過濾收集所形成之固體, 並藉由經過濾餅抽取真空而乾燥, 而得 1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸。

下列中間物羧酸類亦藉由實例 2 中所述之方法製成:

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸,

1-(四氫吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸及

1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸。

使 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶 -4-羧酸 (75 毫克, 0.29 毫莫耳) 在 3 毫升二氯化亞硫醯中之懸浮液於回流下溫熱 1 小時。大約 30 分鐘後, 黃色懸浮液溶解。然後, 使混合物在氮氣流下濃縮至乾涸。於黃色固體中, 添加二氯甲烷 (15 毫升), 接著為 2-(甲磺醯基) 苄胺鹽酸鹽 (70 毫克, 0.3 毫莫耳) 與 Et₃N (0.600 毫升, 4.31 毫莫耳)。30 分鐘後, 使混合物濃縮, 以飽和氯化銨水溶液稀釋, 並以 EtOAc (3 x 10 毫升) 萃取。將合併之有機層以飽和氯化銨水溶液 (3 x 10 毫升) 洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗製固體溶於二氯甲烷中, 且通過矽膠墊, 以 EtOAc-二氯甲烷 (0:100, 接著 1:1) 溶離, 將得自管柱之物質以醚研製, 而得標題化合物, 為白色固體。

下列化合物亦藉由實例 2 中所述之方法製成:

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶 -4-羧酸 (2-氟基-吡啶-4-基甲基)-醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶 -4-羧酸 (6-溴基吡啶-3-基甲基)-醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶 -4-羧酸 2-氟基-4-甲基胺磺醯基-苄基醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶 -4-羧酸 4-甲基胺磺醯基-苄基醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶 -4-羧酸 4-甲磺醯基-苄基醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶 -4-羧酸 4-(異丙基胺磺醯

基甲基)-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-甲基胺磺醯基
甲基-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(2-二甲胺基乙基
胺磺醯基)-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(5-溴基吡啶-3-基
甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-溴基吡啶-4-基
甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(六氫吡啶-1-磺
醯基甲基)-苄基醯胺，

15-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基)-甲基)-
吡啶-2-基]-胺甲基酸第三-丁酯，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(嗎福啉-4-磺醯
基甲基)-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-環己基胺磺醯
基甲基-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(4-甲基六氫吡
啶-1-磺醯基甲基)-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-[(環己基甲基-胺
磺醯基)-甲基]-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-[[4-氫-呋喃-2-
基甲基]-胺磺醯基]-甲基]-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸3-甲烷磺醯基甲

基-苄基鹽胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(6-二甲胺基-吡啶-3-基甲基)-鹽胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-[甲基-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-胺磺鹽基]-苄基鹽胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[6-(甲烷磺鹽基-甲基-胺基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(6-環丙烷磺鹽基胺基-吡啶-3-基甲基)-鹽胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[6-(二甲胺基-磺鹽基胺基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(2-羥基-乙基胺磺鹽基)-苄基鹽胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(3-酮基-六氫吡啶-1-磺鹽基)-苄基鹽胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸3-甲烷磺鹽基-5-三氟甲基-苄基鹽胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{6-[(2-二甲胺基-乙基)-甲烷磺鹽基-胺基]-吡啶-3-基甲基}-鹽胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[6-(2-二甲胺基乙基-1-甲胺基-磺鹽基胺基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(6-二甲基胺磺鹽基-吡啶-3-基甲基)-鹽胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{6-[甲烷磺鹽基-(2-

甲氧基-乙基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(2-溴基吡啶-4-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-溴基吡啶-3-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(6-溴基吡啶-3-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(2-甲磺基)-吡啶-4-基)-丁-3-烯基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-溴基吡啶-2-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-溴基吡啶-3-基)-丁基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(2-溴基吡啶-4-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-溴基吡啶-4-基)-丁-3-烯基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-溴基吡啶-4-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(3-溴苯基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-溴基吡啶-2-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲基-吡啶

-4-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(1-甲基-1H-吡唑-4-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(1-甲基-1H-吡唑-3-基甲基)-醯胺，

3-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，

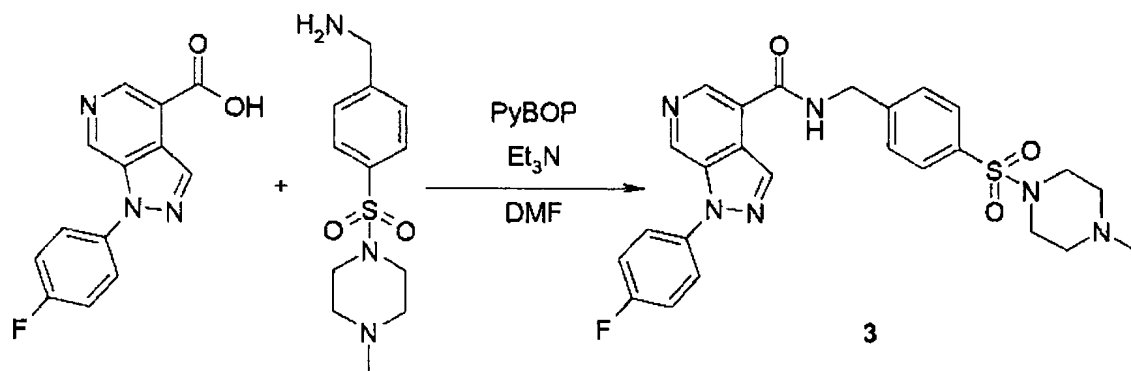
4-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(3-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-溴-噻吩-2-基)-丙基]-醯胺及

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(2-羥基-1-甲基-乙基胺磺醯基)-苄基醯胺。

實例3：1-(4-氟苯基)-6-氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸3-三氟甲基-苄基醯胺(3)之合成



於1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(0.070克，0.27毫莫耳)在DMF(3毫升)中之混合物內，添加Et₃N(110微升，0.79

毫莫耳)，接著為六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參四氫吡咯基磷(PyBOP) (170 毫克，0.33 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 5 分鐘，然後，添加 4-(4-甲基-六氫吡啶-1-磺醯基)-苄胺 (80 毫克，0.3 毫莫耳)。3 小時後，將混合物以飽和氯化銨水溶液稀釋，並以 EtOAc 萃取。將 EtOAc 層以 NaHCO₃ 水溶液、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以 0-25% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離，而得標題化合物，為無色粉末。

下列化合物亦藉由實例 3 中所述之方法製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 4-(四氫吡喃-4-基胺磺醯基)-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 4-(4-甲基-六氫吡啶-1-磺醯基)-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 4-(嗎福啉-4-磺醯基)-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 3,5-二甲基-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 3,5-二氯-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 4-[(2-羥基-乙基)-甲基-胺磺醯基]-苄基醯胺，

[4-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧基]-胺基)-甲基)-苯磺醯胺基]-醋酸甲酯，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 3,5-雙-三氟甲基-

苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-[[甲基-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-胺磺醯基]-甲基]-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-[(1-甲基-六氫吡啶-4-基胺磺醯基)-甲基]-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-甲氧基-4-甲基胺磺醯基-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-溴基吡啶-3-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-溴基吡啶-3-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(2-溴基吡啶-4-基)-丁-3-烯基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-((R)-2-羥基-丙基胺磺醯基)-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-((S)-2-羥基-丙基胺磺醯基)-苄基醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(3-溴基-4-甲氧基-苯基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(3-溴基-4-甲氧基-苯基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(3-溴基-4-甲氧基-苯基)-丁基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(3-溴基-4-甲

氧基-苯基)-丁基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-(2-羥基-2-甲基-丙基胺磺醯基)-苄基醯胺，

2-[5-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基)-甲基)-吡啶-2-基胺基]-丙酸乙酯，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(4-溴基-3-甲氧基-苯基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲硫基-噁唑-5-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(4-溴基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(1H-吡唑-4-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(1H-吡唑-4-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[2-(甲烷磺醯基-甲基-胺基)-嘧啶-5-基甲基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-嗎福啉-4-基-嘧啶-5-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(4-甲烷磺醯基-1H-吡咯-2-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(R)-1-[1-(甲苯-4-磺

醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙基}-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(S)-1-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙基}-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(S)-1-[5-溴基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙基}-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[2-(乙醯基-甲基-胺基)-嘧啶-5-基甲基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[2-(甲烷磺醯基-甲基-胺基)-嘧啶-4-基甲基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{1-[2-(甲烷磺醯基-甲基-胺基)-嘧啶-5-基]-丙基}-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(S)-1-[4-溴基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-2-基]-丙基}-醯胺及

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(R)-1-[4-溴基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-2-基]-丙基}-醯胺。

下列化合物亦藉由實例3中所述之方法，使用下述修正製成。將偶合試劑六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基)參四氫吡咯基磷(PyBOP)以六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄(HATU)置換：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲硫基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(6-甲烷磺醯基

-1-氧基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-丙基]-醯胺，

1-(四氫吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸((S)-1-噻吩-3-基-丙基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸((R)-1-噻吩-3-基-丙基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-甲烷磺醯基-1-氧基-吡啶-4-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺醯基-噻唑-5-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(4-甲烷磺醯基-噻吩-2-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-溴基吡啶-4-基)-丁-3-烯基]-醯胺，

1-(四氫吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺，

1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺醯

基-噻唑-4-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(4-溴-噻唑-2-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(4-溴-噻唑-2-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-2-氟基-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-2-羥基-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-溴基-6-甲基-吡啶-4-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(1-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-乙基-2,2,2-D₃]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-乙基-1,2,2,2-D₄]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(3-溴-異噁唑-5-基)-丙基]-醯胺及

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(3-溴-異噁唑-5-基甲基)-醯胺。

下列化合物亦藉由實例3中所述之方法，使用下述修正

製成。將偶合試劑六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基)參四氫吡咯基磷(PyBOP)以六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鏽(HBTU)置換：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-甲烷磺酰基-6-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-甲烷磺酰基-呋喃-2-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-氯基-6-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(5-溴-噻吩-2-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(4-溴-噻吩-2-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-溴-噻唑-4-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-溴-噻唑-5-基甲基)-醯胺，

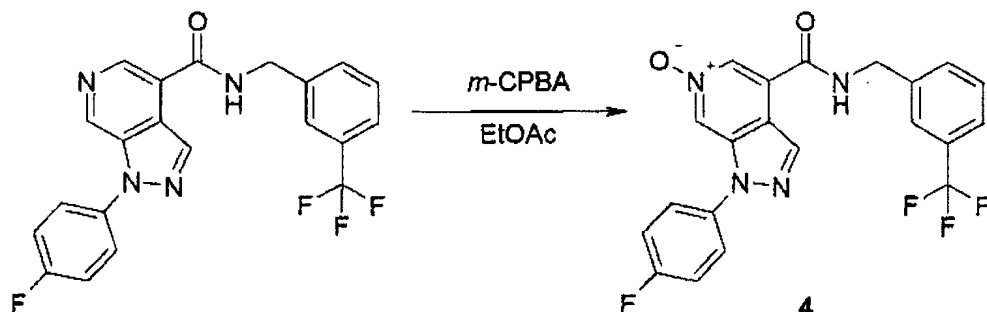
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-乙基-1-(2-甲烷磺酰基-噻唑-5-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸((S)-1-噻唑-2-基-丙基)-醯胺及

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-甲烷磺酰

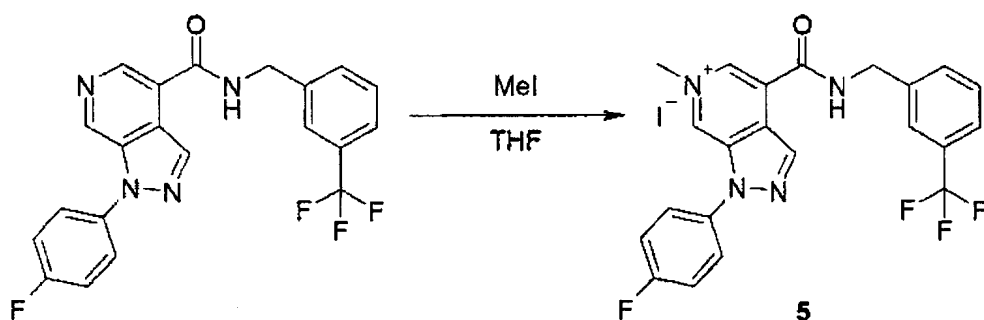
基-噻吩-3-基)-丙基]-鹽胺。

實例 4：1-(4-氟苯基)-6-氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-三氟甲基-苄基鹽胺(4)之合成



於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-三氟甲基-苄基鹽胺(0.060 克，0.14 毫莫耳)在 EtOAc (2 毫升)中之溶液內，添加 77% 間-氯過苯甲酸(m-CPBA) (50 毫克，0.2 毫莫耳)。18 小時後，沉澱物形成，並將混合物以醚(5 毫升)稀釋，且藉過濾收集沉澱物，以醚洗滌，而得標題化合物。

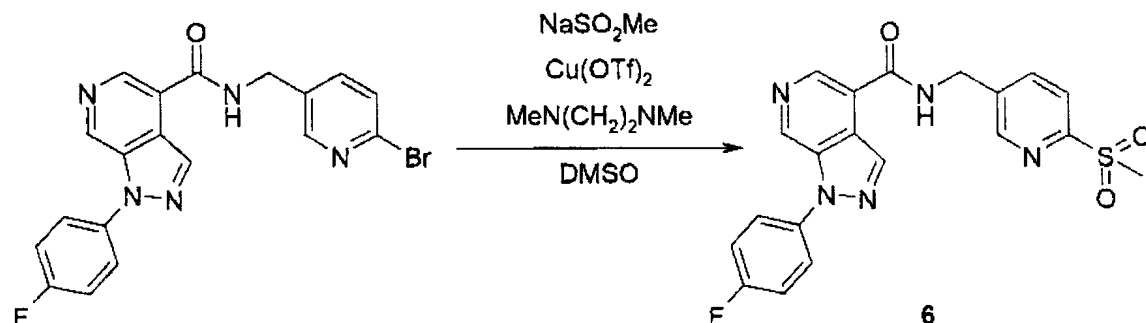
實例 5：碘化 1-(4-氟苯基)-6-甲基-4-(3-三氟甲基-苄基胺甲鹽基)-1H-吡唑并[3,4-c]-6-吡啶(5)之合成



於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-三氟甲基-苄基鹽胺(0.060 克，0.14 毫莫耳)在 THF (2 毫升)中之溶液內，添加碘甲烷(0.50 毫升，4.0 毫莫耳)。藉 TLC (EtOAc-己烷 4:6) 監測反應。11 天後，此反應獲得白色沉澱物。使混合物在氮氣流下濃縮，並將殘留物以醚研製，伴隨著數滴甲醇，然後，添加己烷。藉過濾收集固體，獲得標題化合物，為黃色固

體。

實例 6：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(6-甲磺基吡啶-3-基甲基)-醯胺(6)之合成



於裝有 DMSO (1 毫升) 中之 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(6-溴基吡啶-3-基甲基)-醯胺(62 毫克, 0.15 毫莫耳)之微波管件內, 添加三氟甲磺酸銅(II)(53 毫克, 0.15 毫莫耳)、甲磺亞硫酸鈉(24 毫克, 0.24 毫莫耳)及 N,N'-二甲基乙二胺(47 微升, 0.44 毫莫耳)。使混合物在微波中於 110°C 下溫熱 45 分鐘。藉 TLC (EtOAc) 監測反應。將反應物以飽和氯化銨水溶液(10 毫升)稀釋, 並以 EtOAc (4 x 7 毫升) 萃取。將合併之有機層以飽和氯化銨水溶液(3 x 7 毫升)、鹽水(7 毫升)、 K_2CO_3 水溶液(7 毫升)、鹽水(7 毫升)洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。將固體以醚研製, 而得標題化合物。

下列化合物亦藉由實例 6 中所述之方法製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(5-甲磺基吡啶-3-基甲基)-醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-甲磺基吡啶-3-基)-乙基]-醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-甲磺基吡啶-3-基)-丙基]-醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]-酰胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丁-3-烯基]-酰胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[2,2,2-三氟-1-(6-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-乙基]-酰胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-丙基]-酰胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-丁基]-酰胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(3-甲烷磺酰基-4-甲氧基-苯基)-丙基]-酰胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(3-甲烷磺酰基-4-甲氧基-苯基)-丙基]-酰胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(3-甲烷磺酰基-4-甲氧基-苯基)-丁基]-酰胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(3-甲烷磺酰基-4-甲氧基-苯基)-丁基]-酰胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(3-甲烷磺酰基-苯基)-丙基]-酰胺，

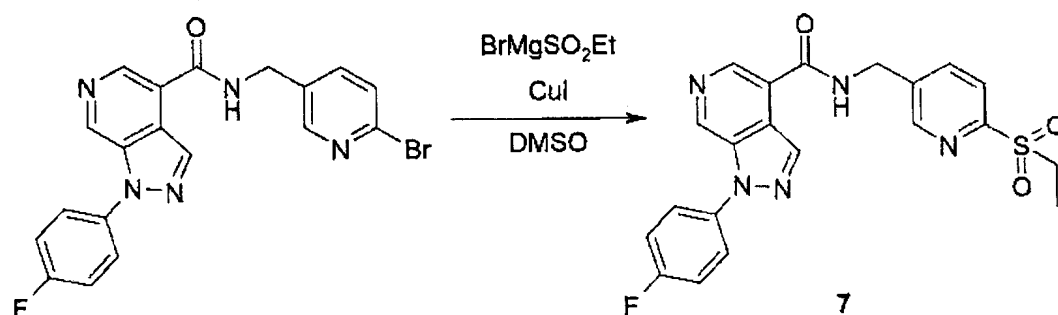
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(3-甲烷磺酰基-苯基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(4-甲烷磺酰基-吡啶-2-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-甲烷磺酰基-噻吩-2-基)-丙基]-醯胺及

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺。

實例 7：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(6-乙烷磺酰基-吡啶-3-基甲基)-醯胺(7)之合成



於裝有 DMSO (3 毫升) 中之 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(6-溴基吡啶-3-基甲基)-醯胺(80 毫克，0.2 毫莫耳)之微波管件內，添加溴化鎂乙烷亞磺酸鹽(122 毫克，0.618 毫莫耳)(藉由將 Grignard 試劑，溴化乙基鎂以 SO_2 處理而製成)，接著為碘化銅(210 毫克，1.1 毫莫耳)。使混合物在微波中於 130°C 下溫熱 1 小時。藉 TLC (EtOAc) 監測反應，顯示相較於起始溴化物之主要新的較具極性產物。將反應物首先以飽和碳酸鉀水溶液(5 毫升)，然後以飽和氯化銨水溶液(10 毫升)稀釋，並以 EtOAc (5 x 10 毫升)萃取。將合併之有機層以飽和氯化銨水溶液(3 x 10 毫升)、鹽水(3 x 10 毫升)洗滌，

以硫酸鎂脫水乾燥，以活性碳處理，經過矽藻土過濾，及濃縮。使固體溶於二氯甲烷中，並藉矽膠層析純化，以 EtOAc-二氯甲烷 (25:75，接著 1:1，然後 66:34，接著 75:25) 溶離。將得自管柱之物質以醚研製，而得標題化合物，為白色固體。

下列化合物亦藉由實例 7 中所述之方法製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 (6-環丙烷磺醯基-吡啶-3-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 (5-乙烷磺醯基-吡啶-3-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 (2-乙烷磺醯基-吡啶-4-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 (2-環丙烷磺醯基-吡啶-4-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-乙烷磺醯基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-乙烷磺醯基-吡啶-4-基)-丁-3-烯基]-醯胺，

下列化合物係亦自實例 7 中所述方法，在 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-乙烷磺醯基-吡啶-4-基)-丁-3-烯基]-醯胺之製備期間單離：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 ((S)-1-吡啶-4-基-丁-3-烯基)-醯胺。

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-乙烷磺醯基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-乙烷磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-乙烷磺酰基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-乙烷磺酰基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-乙烷磺酰基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-乙烷磺酰基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-乙烷磺酰基-吡啶-2-基)-丙基]-醯胺。

下列甲基磺類亦藉由實例7中所述之方法，使用甲烷亞磺酸鈉與CuI，在DMSO中製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(5-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(6-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-丁基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-甲磺酰基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲磺酰基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-甲磺酰基-吡啶-2-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(4-甲磺酰基-3-甲氧基-苯基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲磺酰基-吡啶-4-基)-丁-3-烯基]-醯胺，

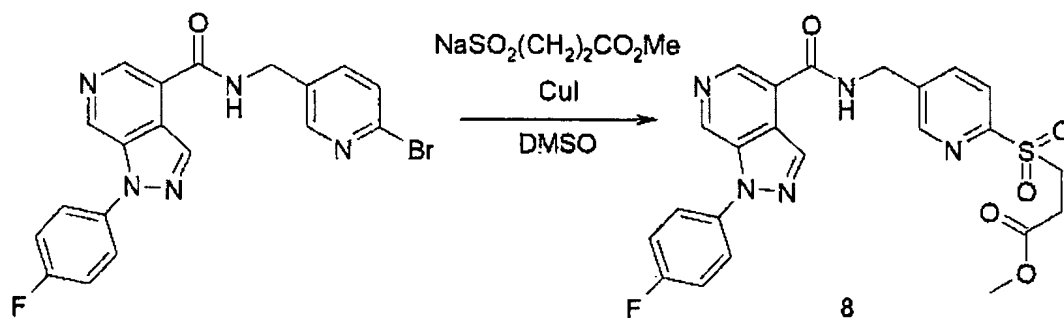
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(5-甲磺酰基-噻吩-2-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(4-甲磺酰基-噻吩-2-基甲基)-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-甲磺酰基-噻唑-4-基甲基)-醯胺及

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-甲磺酰基-噻唑-5-基甲基)-醯胺。

實例 8：3-[5-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基)-甲基]-吡啶-2-磺酰基]-丙酸甲酯(8)之合成



於 1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-溴基吡啶-3-基甲基)-醯胺 (150 毫克, 0.35 毫莫耳) 在 DMSO (2 毫升) 中之溶液內, 添加 3-甲氧基-3-酮基丙烷-1-亞磺酸鈉 (125 毫克, 0.717 毫莫耳), 接著為碘化銅(I) (135 毫克, 0.708 毫莫耳)。然後, 使混合物在微波中於 110°C 下溫熱 35 分鐘。藉 TLC (EtOAc) 監測反應, 顯示相較於起始溴化物之新的稍微較具極性產物。接著, 將反應物以鹽水 (10 毫升) 稀釋, 並以 EtOAc (4 x 10 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水 (5 x 10 毫升) 洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使固體溶於二氯甲烷中, 且藉矽膠層析純化, 以 EtOAc-二氯甲烷 (25:75, 接著 1:1, 然後 75:25) 溶離。將得自管柱之物質以醚研製, 而得標題化合物。

下列化合物亦藉由實例 8 中所述之方法製成:

3-[4-([1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并 [3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基)-甲基]-吡啶-2-磺醯基]-丙酸甲酯,

3-[5-(1-([1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并 [3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基)-丁基)-吡啶-3-磺醯基]-丙酸甲酯,

3-[5-((S)-1-([1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并 [3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基)-丁基)-吡啶-3-磺醯基]-丙酸甲酯,

下列兩種化合物亦自實例 8 中所述方法, 在 3-[5-((S)-1-([1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并 [3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基)-丁基)-吡啶-3-磺醯基]-丙酸甲酯之製備期間單離:

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-吡啶-3-基-丁基)-醯胺與

3-[5-((S)-1-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-丁基)-吡啶-3-磺醯基]-丙酸，

3-[5-((S)-1-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基]-丙基)-吡啶-3-磺醯基]-丙酸甲酯，

下列兩種化合物亦自實例8中所述之方法，在3-[5-((S)-1-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基]-丙基)-吡啶-3-磺醯基]-丙酸甲酯之製備期間被單離成產物：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸((S)-1-吡啶-3-基-丙基)-醯胺與

3-[5-((S)-1-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基]-丙基)-吡啶-3-磺醯基]-丙酸，

3-[6-((S)-1-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基]-乙基)-吡啶-2-磺醯基]-丙酸甲酯，

下列化合物亦自實例8中所述之方法，在3-[6-((S)-1-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基]-乙基)-吡啶-2-磺醯基]-丙酸甲酯之製備期間被單離成產物：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸((S)-1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺，

3-[4-((S)-1-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基]-丙基)-吡啶-2-磺醯基]-丙酸甲酯，

3-[4-((S)-1-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基]-乙基)-吡啶-2-磺醯基]-丙酸甲酯，

下列化合物亦自實例8中所述之方法，在3-[4-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-乙基)-吡啶-2-磺醯基]-丙酸甲酯之製備期間單離：

3-[4-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-乙基)-吡啶-2-磺醯基]-丙酸，

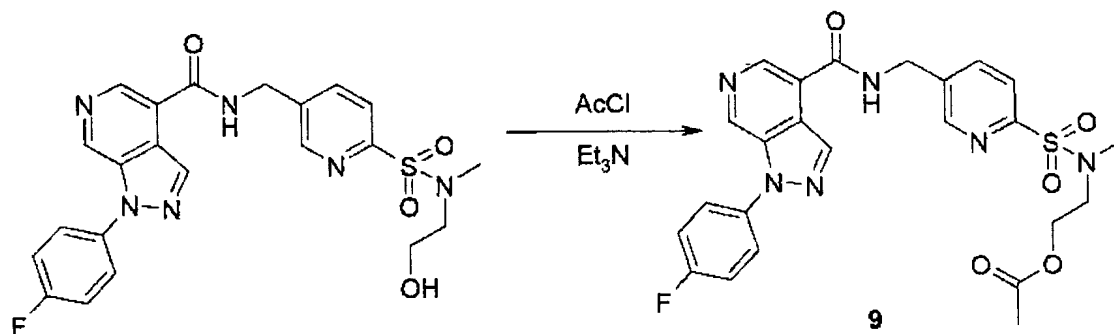
3-[5-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-乙基)-吡啶-3-磺醯基]-丙酸甲酯及

3-[6-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-丙基)-吡啶-2-磺醯基]-丙酸甲酯，

下列化合物亦自實例8中所述之方法，在3-[6-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-丙基)-吡啶-2-磺醯基]-丙酸甲酯之製備期間單離：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸((S)-1-吡啶-2-基-丙基)-醯胺。

實例9：醋酸2-[[4-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基)-甲基]-苯磺醯基]-甲基-胺基]-乙酯(9)之合成



於1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-[(2-羥基-乙基)-甲基-胺磺醯基]-苄基醯胺(50毫克，0.1毫莫耳)、 Et_3N (16微升，0.14毫莫耳)在二氯甲烷中之室溫溶液內，添加氯化乙醯(0.010毫升，0.11毫莫耳)。4小時後，將混合物以 EtOAc

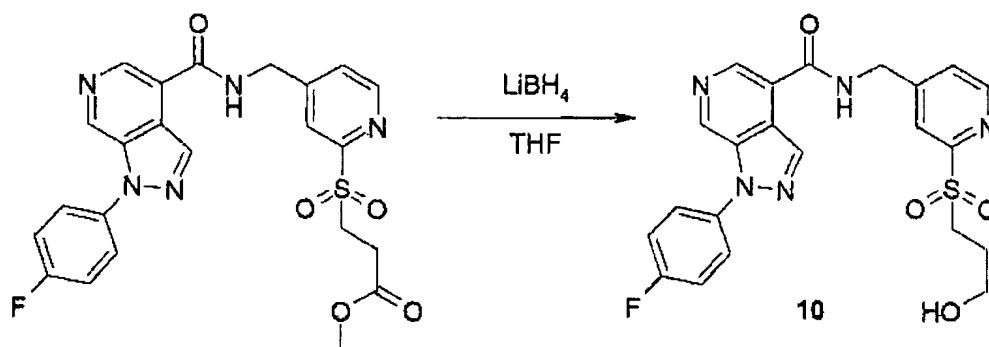
稀釋，並以飽和碳酸氫鈉水溶液、1N HCl 水溶液、水、鹽水洗滌有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物。

下列化合物亦藉由實例9中所述之方法製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(1-乙醯基-六氫吡啶-3-基)-丙基]-醯胺與

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(1-乙醯基-六氫吡啶-4-基)-丙基]-醯胺。

實例 10：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[2-(3-羥基-丙烷-1-磺醯基)-吡啶-4-基甲基]-醯胺(10)之合成



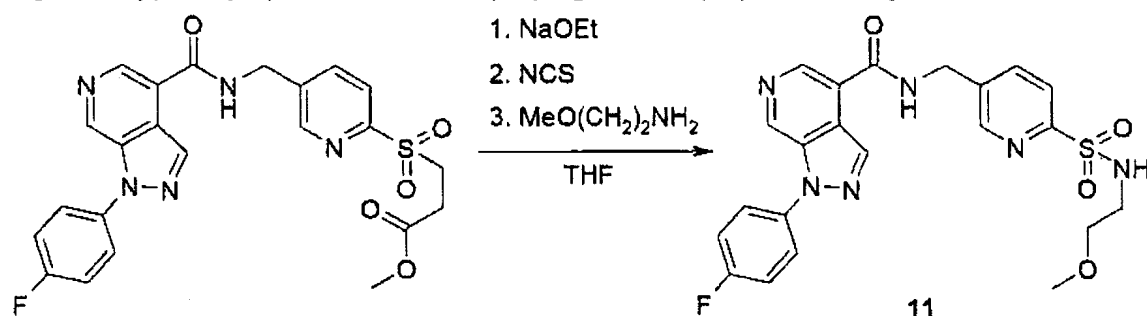
於 3-[4-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基)-甲基]-吡啶-2-磺醯基]-丙酸甲酯(33 毫克，0.066 毫莫耳)在 THF (5 毫升)中之室溫溶液內，添加硼氫化鋰(8.6 毫克，0.40 毫莫耳)。然後，使混合物在回流下溫熱。1 小時後，使反應物冷卻至室溫，以水(50 毫升)使反應淬滅，並以 EtOAc (50 毫升)稀釋。分離有機層，且以 EtOAc (2 x 25 毫升)萃取水層。將合併之有機層以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以 0-10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中之梯度液溶離。使殘留物藉逆相 HPLC 進一步純化。合併所要之溶

離份，及凍乾，而得標題化合物，為黃色固體。

下列化合物亦藉由實例 10 中所述之方法製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(S)-1-[2-(3-羥基-丙烷-1-磺基)-吡啶-4-基]-乙基}-醯胺。

實例 11：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[6-(2-甲氧基-乙基胺磺基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺(11)之合成



於 3-[5-((1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基)-甲基)-吡啶-2-磺基]-丙酸甲酯(100 毫克，0.2 毫莫耳)在 THF (5 毫升)中之溶液內，添加剛製成之乙醇鈉(200 微升，0.2 毫莫耳)在乙醇中之 8% 溶液。將混合物攪拌 15 分鐘，並藉 TLC (EtOAc) 監測起始物質之消失。然後，使混合物在氮氣流下濃縮至乾涸。將混合物再一次以 THF 稀釋，接著，添加 N-氯基琥珀醯亞胺(55 毫克，0.41 毫莫耳)。15 分鐘後，以一份添加 2-甲氧基乙胺(0.100 毫升，1.15 毫莫耳)。15 分鐘後，將混合物以飽和氯化銨稀釋，且以 EtOAc (3 x 10 毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(2 x 10 毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化，以甲醇-EtOAc (0:100，接著 0.5:99.5，然後 1:99，接著 2:98)溶離。使得自管柱之物質利用製備型矽膠 TLC 純化第二次，以甲醇-EtOAc (1:9)溶離。將得自此板之物質以 EtOAc-醚-己烷研製，而得標

題化合物。

下列化合物亦藉由實例 11 中所述之方法製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-環丙基胺磺醯基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺與

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(四氫吡喃-4-基胺磺醯基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺。

下列化合物亦藉由實例 11 中所述之方法，使用下述修正製成：將 N-氯基琥珀醯亞胺以氯胺 T 置換：

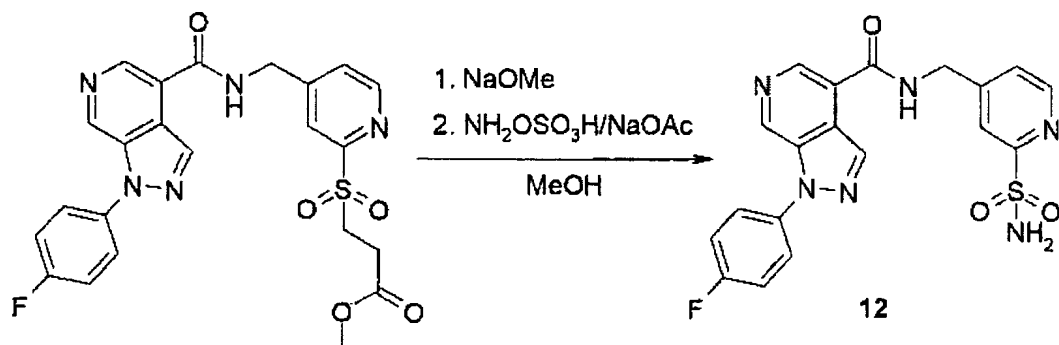
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(5-甲基胺磺醯基-吡啶-3-基)-丁基]-醯胺與

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲基胺磺醯基-吡啶-3-基)-丁基]-醯胺。

下列化合物亦自實例 11 中所述之方法，在 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲基胺磺醯基-吡啶-3-基)-丁基]-醯胺之製備期間單離：

5-((S)-1-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基]-吡啶-3-磺酸。

實例 12：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-胺磺醯基-吡啶-4-基甲基)-醯胺 (12) 之合成



於 3-[4-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基)-甲基]-吡啶-2-磺醯基]-丙酸甲酯(37 毫克, 0.07 毫莫耳)在 DMSO (1 毫升)中之溶液內, 添加剛製成之甲醇鈉(28 微升, 0.08 毫莫耳)在甲醇中之 15% 溶液。15 分鐘後, 將混合物置於水浴中, 並添加 N-羥胺-O-磺酸(168 毫克, 1.49 毫莫耳)與醋酸鈉(97 毫克, 1.2 毫莫耳)在水(4 毫升)中之溶液。然後, 移除水浴。60 小時後, 將混合物以 EtOAc (20 毫升)與水(20 毫升)稀釋, 且以 EtOAc (3 x 20 毫升)萃取水層。將合併之有機層以水(4 x 20 毫升, 直到 pH 值=5 為止)洗滌, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化, 以 0-10% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離。將得自管柱之物質以醚研製(3 次), 過濾, 及在真空下乾燥, 而得標題化合物, 為白色固體。

下列化合物亦藉由實例 12 中所述之方法製成:

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(5-胺磺醯基-吡啶-3-基)-丁基]-醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-胺磺醯基-吡啶-3-基)-丁基]-醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-胺磺醯基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-胺磺醯基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺,

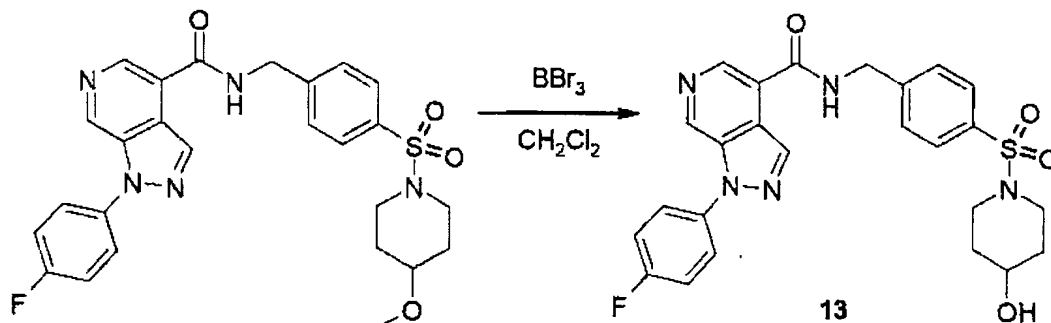
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-胺磺醯基-吡啶-2-基)-丙基]-醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-胺磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-胺磺醯基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-胺磺醯基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺。

實例 13：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(4-羥基-六氫吡啶-1-磺醯基)-苄基醯胺 (13) 之合成



於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-磺醯基)-苄基醯胺 (0.080 克，0.15 毫莫耳) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中之已冷卻 (-78°C) 溶液內，添加三溴化硼 (0.2 毫升，0.2 毫莫耳) 在二氯甲烷中之 1M 溶液。使混合物溫熱至室溫。藉 TLC 與 LC-MS 監測反應，顯示部份轉化。添加另外之三溴化硼 (0.4 毫升，0.4 毫莫耳)。30 分鐘後，以飽和碳酸氫鈉水溶液使混合物淬滅，然後以 EtOAc (3 x 10 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水 (3 x 5 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。將粗製物質藉矽膠層析，使用 0-30% 乙腈在 EtOAc 中之梯度液純化，而得標題化合物，為無色固體。

下列化合物亦藉由實例 13 中所述之方法製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(4-羥基-3-甲

烷磺醯基-苯基)-丁基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(4-羥基-3-甲
烷磺醯基-苯基)-丁基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[6-(2-羥基-乙基胺
磺醯基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺，

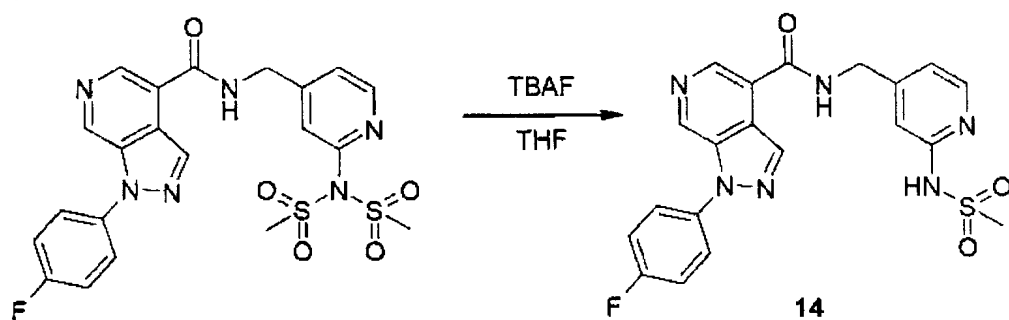
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(4-羥基-3-甲
烷磺醯基-苯基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(3-羥基-4-甲
烷磺醯基-苯基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸3-羥基-4-甲烷磺醯
基-苄基醯胺及

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸2-羥基-4-甲烷磺醯
基-苄基醯胺。

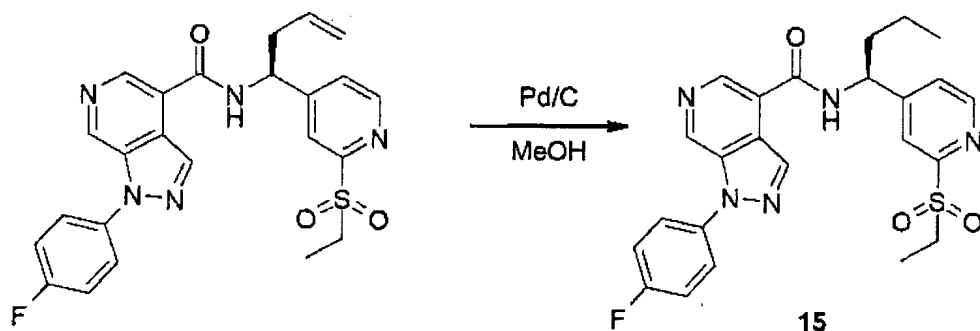
實例 14：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-甲烷磺醯
基胺基-吡啶-4-基甲基)-醯胺(14)之合成



於1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2,2-雙甲烷磺醯
基胺基-吡啶-4-基甲基)-醯胺(36毫克，0.069毫莫耳)在THF(1
毫升)中之溶液內，添加氟化四-正-丁基銨(347微升，0.347
毫莫耳)在THF中之1M溶液，並使混合物於回流下溫熱。1
小時後，以飽和氯化銨水溶液(15毫升)使混合物淬滅，且

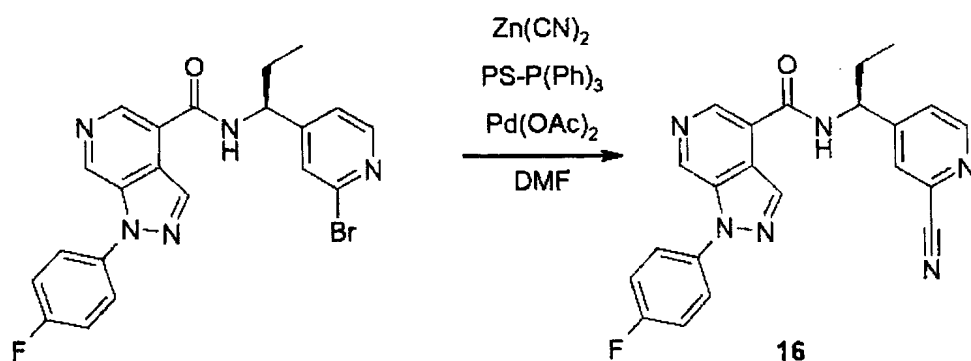
以 EtOAc (15 毫升) 稀釋。分離有機相，並以 NaHCO_3 (10 毫升)、鹽水 (10 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以 0-10% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離，而得標題化合物，為固體。

實例 15：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-乙烷磺基-吡啶-4-基)-丁基]-醯胺 (15) 之合成



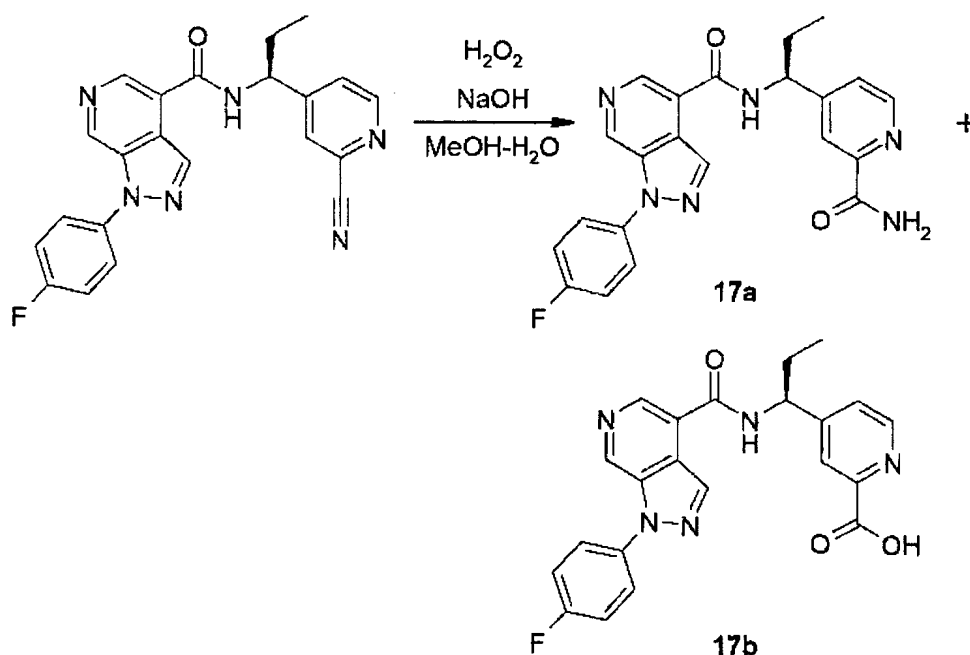
使 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-乙烷磺基-吡啶-4-基)-丁-3-烯基]-醯胺 (136 毫克，0.284 毫莫耳) 在 MeOH (30 毫升) 中之溶液，於 10% Pd/C 上，使用連續流動氫化作用裝置 (條件：全 H_2 模式，流率 1 毫升/分鐘， 30°C ，1 大氣壓) 氫化。使溶液在真空中濃縮，並藉逆相 HPLC，使用 5-95% 乙腈 (0.1% TFA) 在水 (0.1% TFA) 中之 20 分鐘梯度液 (流率 = 25 毫升/分鐘) 純化。將所要之溶離份合併，以飽和碳酸氫鈉水溶液中和，並以二氯甲烷 (3 x 20 毫升) 萃取。使合併之有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物，為灰白色固體。

實例 16：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-氟基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (16) 之合成



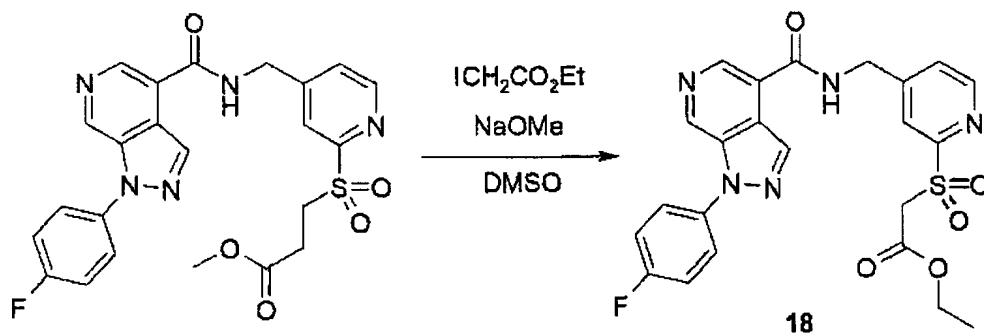
使裝有 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-溴基吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (0.10 克，0.22 毫莫耳)、PS-三苯膦 (20 毫克，0.04 毫莫耳)、醋酸鈮 (II) (5 毫克，0.02 毫莫耳)、氰化鋅 (26 毫克，0.22 毫莫耳) 及 DMF (2 毫升) 之微波小玻璃瓶，於微波中在 140°C 下溫熱。30 分鐘後，添加另外之氰化鋅 (25 毫克，0.22 毫莫耳)，並使混合物於微波中在 140°C 下溫熱。30 分鐘後，將混合物過濾，以乙醚洗滌。將濾液以醚稀釋，且以水 (2 x 40 毫升) 與鹽水 (40 毫升) 洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。使粗製物質藉逆相 HPLC 純化。使得自管柱之所要溶離份濃縮，以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以二氯甲烷 (2 x 25 毫升) 萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得標題化合物。

實例 17：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-胺基醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (17a) 與 4-((S)-1-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基]-丙基)-吡啶-2-羧酸 (17b) 之合成



於 30% 過氧化氫水溶液 (1 毫升)、1N NaOH 水溶液 (3 毫升) 及 甲醇 (1 毫升) 溶液之混合物中，添加 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-氰基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (40 毫克，0.1 毫莫耳)。4 小時後，使反應物濃縮，並溶於 DMSO (0.5 毫升)、乙腈-水 (1 毫升) 中，過濾，且藉逆相 HPLC 純化。使含有醯胺之所要溶離份濃縮，以二氯甲烷稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使含有羧酸之所要溶離份濃縮，而得標題化合物。

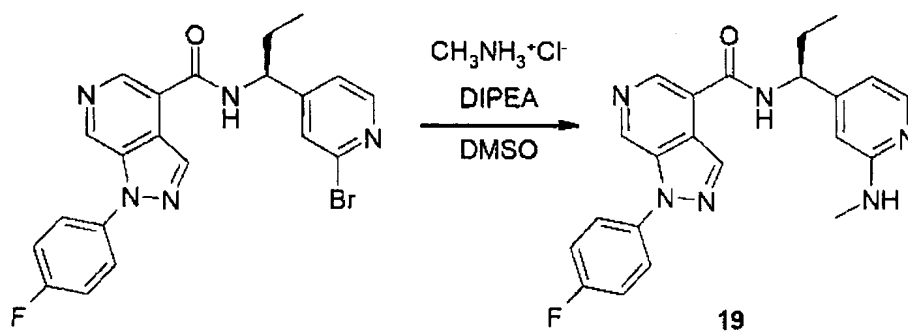
實例 18：[4-({[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧基]-胺基}-甲基)-吡啶-2-磺醯基]-醋酸乙酯 (18) 之合成



將 3-[4-({[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧基]-胺基}-

甲基)-吡啶-2-磺醯基]-丙酸甲酯(200毫克, 0.4毫莫耳)在DMSO(5毫升)中之溶液, 以甲醇鈉在甲醇中之15%溶液(150微升, 0.42毫莫耳)處理。15分鐘後, 使混合物冷卻(水浴), 並添加碘醋酸乙酯(50微升, 0.42毫莫耳), 接著移除水浴。18小時後, 將混合物以EtOAc(30毫升)與水(30毫升)稀釋, 且分離有機層。以EtOAc(3 x 20毫升)萃取水層。將合併之有機層以水(20毫升)洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。將殘留物藉矽膠層析, 使用0-6%甲醇在二氯甲烷中之梯度液純化。將得自管柱之物質以醚兩次研製, 過濾, 及在真空下乾燥, 而得標題化合物, 為黃褐色固體。

實例 19: 1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲胺基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (19) 之合成

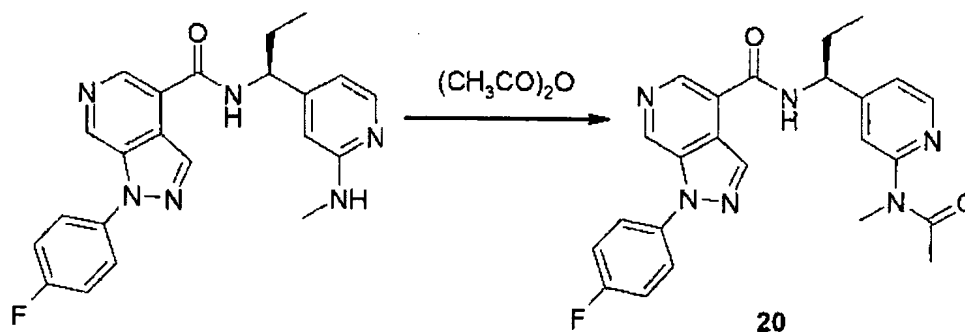


使裝有DMSO(2毫升)中之1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-溴基吡啶-4-基)-丙基]-醯胺(0.10克, 0.22毫莫耳)、甲胺鹽酸鹽(45毫克, 0.67毫莫耳)及DIPEA(203微升, 1.17毫莫耳)之密封管於160°C下溫熱。16小時後, 將反應物以飽和碳酸氫鈉水溶液(50毫升)稀釋, 並以二氯甲烷(5 x 10毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化, 以二氯甲烷中之10%甲醇溶離, 而得標題化合物。

下列化合物亦藉由實例 19 中所述之方法，使用下述修正製成。於 DIPEA 不存在下，使氯吡啶與嗎福啉反應：

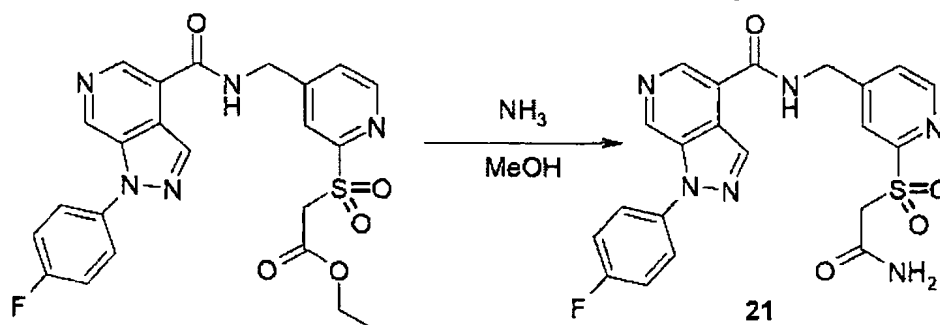
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-嗎福啉-4-基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺。

實例 20：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(乙醯基-甲基-胺基)-吡啶-4-基]-丙基}-醯胺 (20) 之合成



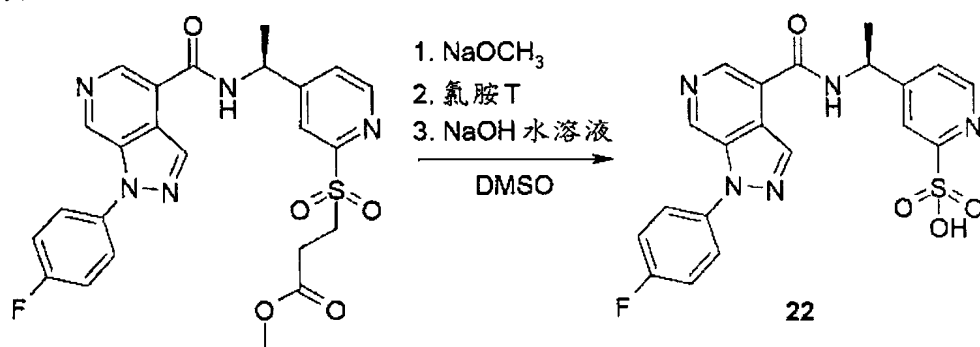
使 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲胺基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (20 毫克，0.05 毫莫耳) 與醋酸酐 (2.0 毫升，21 毫莫耳) 之混合物於 60°C 下溫熱。4 小時後，將混合物以 1N NaOH 水溶液稀釋。20 分鐘後，將混合物以二氯甲烷萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。將此物質藉矽膠層析，使用 0-10% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液純化，而得標題化合物。

實例 21：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-胺甲醯基甲磺基-吡啶-4-基-甲基)-醯胺 (21) 之合成



於密封管中，使[4-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基)-甲基]-吡啶-2-磺醯基]-醋酸乙酯(40毫克，0.08毫莫耳)在氬於甲醇中之7N溶液(345微升，2.41毫莫耳)中之溶液，於100°C下溫熱。6小時後，使混合物冷卻至室溫，並藉過濾收集所形成之沉澱物。將固體藉逆相HPLC(C18管柱，流率=25毫升/分鐘)，使用5-95%乙腈(0.1% TFA)在水(0.1% TFA)中之20分鐘梯度液純化。將得自管柱之所要溶離份合併，且以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和，濃縮，並以甲醇在二氯甲烷中之10%溶液(3 x 30毫升)萃取。使合併之有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。將固體以甲醇(3 x 1毫升)研製，過濾，並乾燥，而得標題化合物。

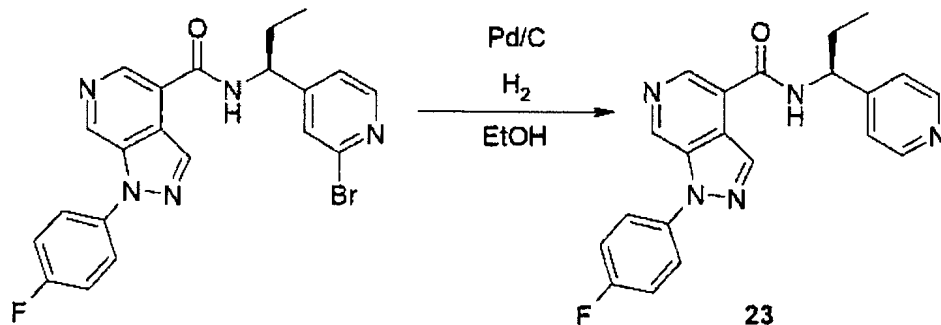
實例 22：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-胺甲磺基甲烷磺醯基-吡啶-4-基甲基)-醯胺(22)之合成



於3-[4-((S)-1-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基)-乙基)-吡啶-2-磺醯基]-丙酸甲酯(120毫克，0.23毫莫耳)在DMSO(1.7毫升)中之室溫溶液內，添加剛製成之14%甲醇鈉在甲醇中之溶液(90微升，0.23毫莫耳)。藉TLC監測反應。10分鐘後，添加N-氯-對-甲苯磺醯胺鈉鹽(氯胺T)(106毫克，0.465毫莫耳)。將混合物攪拌20分鐘，然後添加1N氫氧化

鈉水溶液(0.3 毫升)。將混合物攪拌過夜，HPLC-MS 顯示所要產物與氯化磺醯之形成。添加另外之 1N NaOH 水溶液(0.2 毫升)。1 小時後，使混合物在真空中濃縮，溶於 DMSO (2.3 毫升)中，接著以水(0.3 毫升)稀釋，及過濾。將濾液藉逆相 HPLC (Sunfire Prep C18 OBD 5 mM，30 x 150 毫米管柱)，使用 15-85% 乙腈在水(0.1% TFA)中之梯度液純化。將得自管柱之固體以醚與己烷洗滌，並藉過濾收集，而得標題化合物。

實例 23：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸((S)-1-吡啶-4-基-丙基)-醯胺 (23) 之合成

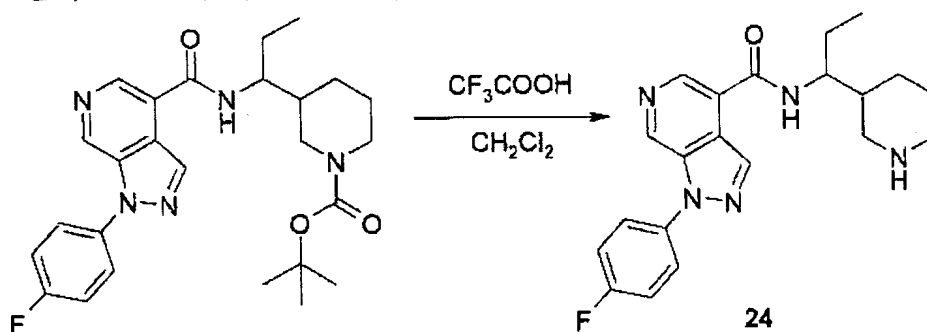


將 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-溴基吡啶-4-基)-丙基]-醯胺(165 毫克，0.363 毫莫耳)與 10% 鈀 / 碳(77 毫克)在乙醇(10 毫升)中之混合物置於 1 大氣壓之氫(氣瓶)下。16 小時後，添加矽藻土(300 毫克)，並使此溶液混合物經過矽藻土過濾，及濃縮，而得油狀物。使此粗製物質溶於乙腈在水中之 4:1 混合物內，且藉逆相 HPLC 純化。使得自管柱之所要溶離份濃縮，以移除乙腈，以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以二氯甲烷萃取。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得標題化合物。

下列化合物亦藉由實例 23 中所述之方法，使用乙醇作為反應溶劑而製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸((S)-1-噻吩-2-基-丙基)-醯胺。

實例 24：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(1-六氫吡啶-3-基-丙基)-醯胺 (24) 之合成

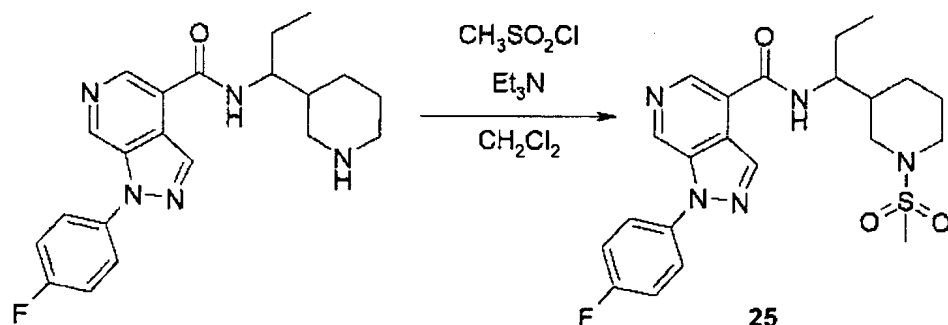


於 3-(1-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基]-丙基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.1 克，2.3 毫莫耳)中，添加三氟醋酸在二氯甲烷中之 10% 溶液(10 毫升)。將混合物在室溫下攪拌過夜，並藉 HPLC-MS 監測反應，顯示不完全轉化。添加另外之三氟醋酸(1 毫升)。將混合物攪拌，直到 HPLC-MS 顯示起始物質消耗為止。使混合物於真空中濃縮，且以 EtOAc(100 毫升)稀釋殘留物，以飽和碳酸氫鈉水溶液使其呈鹼性(pH = 10)，以鹽水洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使一部份粗製物質藉逆相 HPLC (Sunfire PrepC18 OBD 5 mM 30 x 150 毫米管柱)純化，以 15-85% 乙腈在水(0.1% TFA)中之梯度液溶離。使得自管柱之溶離份濃縮，以移除乙腈，以飽和碳酸氫鈉水溶液使其呈鹼性，並以 EtOAc 萃取。使有機層脫水乾燥，及濃縮，而得標題化合物，為白色泡沫物。

下列化合物亦藉由實例 24 中所述之方法製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(1-六氫吡啶-4-基-丙基)-醯胺。

實例 25：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-甲磺醯基-六氫吡啶-3-基)-丙基]-醯胺 (25) 之合成

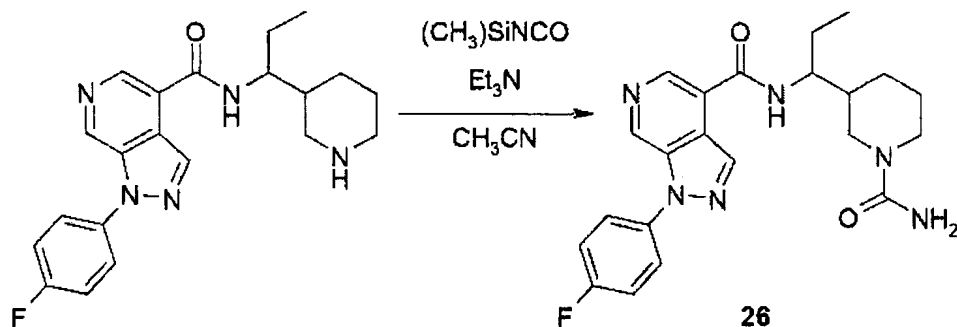


於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (1-六氫吡啶-3-基-丙基)-醯胺 (0.10 克，0.26 毫莫耳) 與 Et_3N (58 微升，0.42 毫莫耳) 在二氯甲烷 (3 毫升) 中之溶液內，添加氯化甲磺醯 (31 微升，0.39 毫莫耳)。18 小時後，以飽和氯化銨水溶液使混濁混合物淬滅，並以二氯甲烷萃取。使有機相脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以 0-95% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，而得標題化合物，為白色固體。

下列化合物亦藉由實例 25 中所述之方法製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-甲磺醯基-六氫吡啶-4-基)-丙基]-醯胺。

實例 26：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-胺甲醯基-六氫吡啶-3-基)-丙基]-醯胺 (26) 之合成



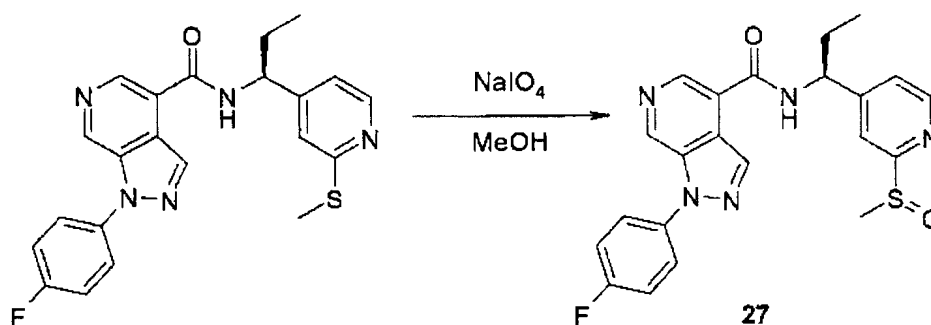
於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (1-六氫吡啶-3-

基-丙基)-醯胺 (0.10 克, 0.26 毫莫耳) 在乙腈 (1 毫升) 中之溶液內, 添加 Et_3N (79 微升, 0.79 毫莫耳), 接著為 85% 異氰酸三甲基矽烷酯 (125 微升, 0.784 毫莫耳)。4 小時後, 將混濁混合物過濾, 且企圖使固體結晶係証實不成功。將固體與濾液合併, 並以水稀釋, 且以 EtOAc 萃取。使合併之有機層脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化, 以 0-10% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 而得標題化合物, 為白色固體。

下列化合物亦藉由實例 26 中所述之方法製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [1-(1-胺甲醯基-六氫吡啶-4-基)-丙基]-醯胺。

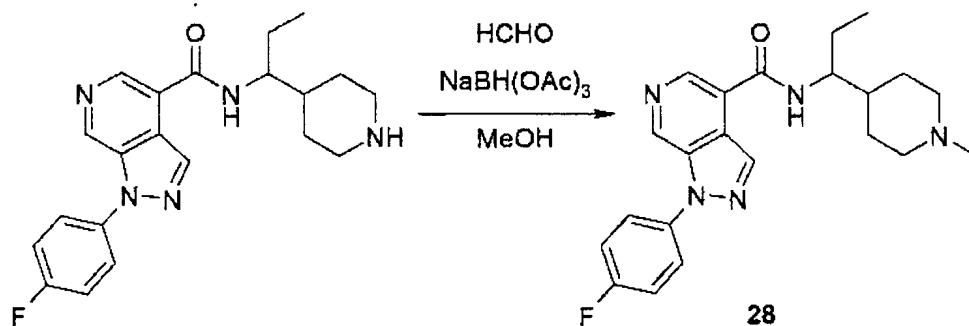
實例 27: 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲硫亞磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (27) 之合成



於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲硫基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (0.10 毫克, 0.24 毫莫耳) 在 MeOH (5 毫升) 中之溶液內, 添加過碘酸鈉水溶液 (51 毫克, 0.24 毫莫耳)。1.5 小時後, 固體沉澱, 並添加另外之 MeOH (3 毫升)。5 天後, 使混合物濃縮, 且在水 (5 毫升) 與 EtOAc (50 毫升) 之間作分液處理。分離有機相, 並以 EtOAc (20 毫升) 萃取水層。將合併之有機層以鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及

濃縮。使殘留物藉逆相 HPLC (Sunfire PrepC18 OBD 5 mM 30 x 150 毫米管柱) 純化，以 15-75% 乙腈在水 (0.1% TFA) 中之梯度液溶離。使得自管柱之溶離份濃縮，以移除乙腈，以飽和碳酸氫鈉水溶液使其呈鹼性，並以 EtOAc 萃取。將有機相以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得標題化合物，為白色固體。

實例 28：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (28) 之合成

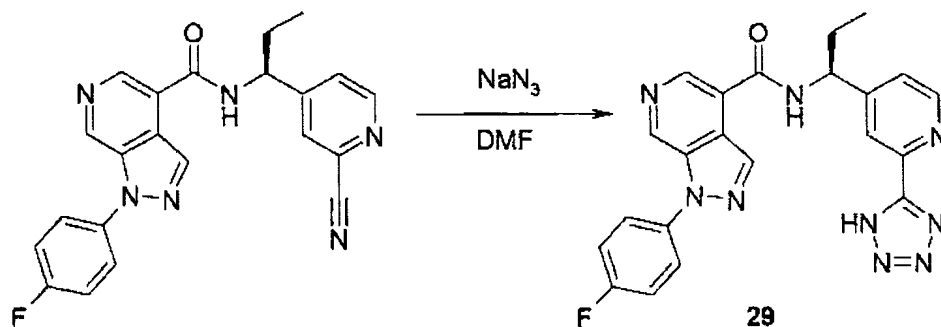


於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-六氫吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (0.10 毫克，0.26 毫莫耳) 與 37% 甲醛水溶液 (157 微升，2.1 毫莫耳) 在 MeOH (3 毫升) 中之溶液內，添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (83 毫克，0.39 毫莫耳)。2 小時後，以飽和碳酸氫鈉水溶液 (5 毫升) 使反應淬滅，並以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉逆相 HPLC 層析 (Sunfire PrepC18 OBD 5 mM 30 x 150 毫米管柱) 純化，以 5-75% 乙腈在水 (0.1% TFA) 中之梯度液溶離。使得自管柱之溶離份濃縮，以移除乙腈，以飽和碳酸鈉水溶液使其呈鹼性，並以 EtOAc 萃取。使有機層脫水乾燥，及濃縮，而得標題化合物。

下列化合物亦藉由實例 27 中所述之方法製成：

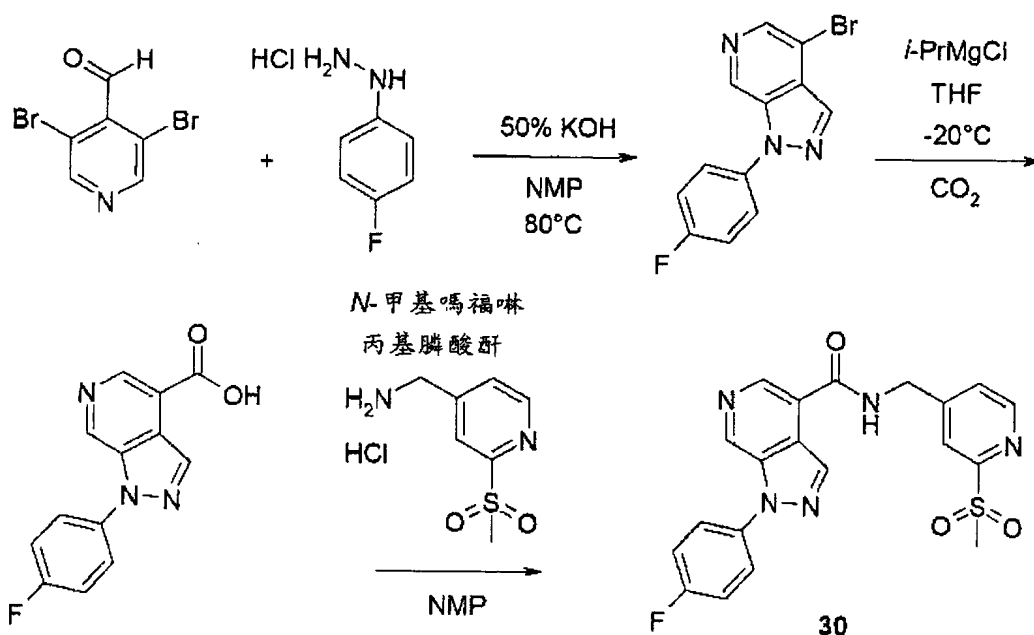
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(1-甲基-六氫吡啶-3-基)-丙基]-醯胺。

實例 29：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(S)-1-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-丙基}-醯胺(29)之合成



於密封管中，添加 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-氟基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺(75 毫克，0.19 毫莫耳)、疊氮化鈉(37 毫克，0.58 毫莫耳)及 DMF (1 毫升)，並在 120°C 下溫熱。16 小時後，將反應物以乙腈在水中之 4:1 混合物稀釋，過濾，且藉逆相層析純化。使得自管柱之所要溶離份濃縮，並溶於二氯甲烷中。將有機相以水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物。

實例 30：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-甲磺醯基-吡啶-4-基甲基)-醯胺(30)之合成



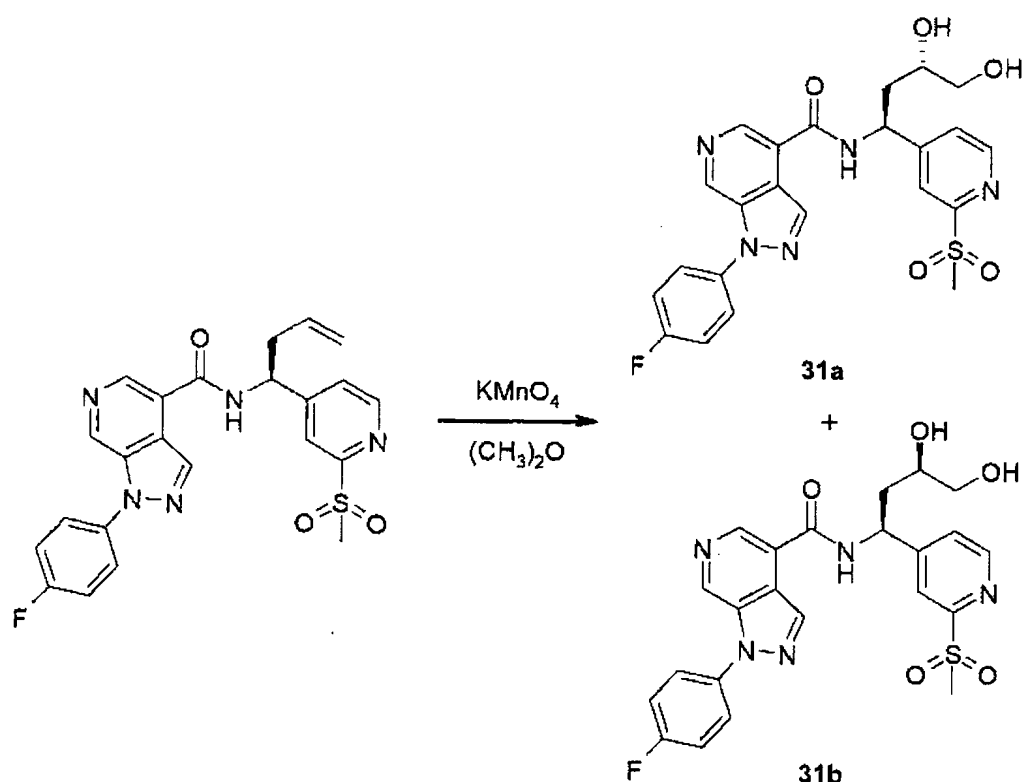
於1升燒瓶中，添加3,5-二溴基吡啶-4-羧醛(50.0克，188.7毫莫耳，1.0當量)與4-氟苯基肼鹽酸鹽(31.0克，190.7毫莫耳，1.01當量)。添加NMP(250毫升)，並將所形成之漿液在環境溫度下攪拌2小時。KOH水溶液係製自85% KOH丸粒(27.4克，415.2毫莫耳，2.2當量)與水(27.4毫升)，且將此KOH溶液添加至反應混合物中。將此批料加熱至80°C，並在此溫度下保持30-60分鐘。然後於80°C下添加水(250毫升)，且使所形成之漿液冷卻至環境溫度，歷經4-16小時。將漿液過濾，以水洗滌固體，並在真空下經烘箱乾燥，而得4-溴基-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶，為黃褐色固體，51.5克，藉HPLC，99.3面積%純度，93%產率。

於1升燒瓶中，添加4-溴基-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(50.0克，171.1毫莫耳，1當量)與THF(300毫升)。使漿液冷卻至-20°C。在保持溫度低於-10°C之速率下，添加*i*-PrMgCl溶液(128.2毫升，256.4毫莫耳，2.0M，在THF中，1.5當量)。使此批料在-10°C下保持3小時。然後，使CO₂氣體起泡進入

反應混合物中，直到溫度達到最高峰為止，且溫度開始下降。將溫度調整至 22°C，且添加 i-PrOAc (325 毫升)。HCl 水溶液係製自濃 HCl (55 毫升) 與水 (195 毫升)。將大約 10 毫升之此 HCl 溶液添加至反應混合物中，以達成 pH 6-7。接著，將此批料加熱至 55°C，並添加殘留之 ~240 毫升 HCl 溶液。使此批料冷卻至環境溫度，歷經 1 小時，且在此溫度下保持 1 小時。然後，過濾此批料，並將固體以水與 i-PrOAc 洗滌。使固體於真空下經烘箱乾燥，而得 1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸，為黃色固體，38.4 克，90 重量%純度，79% 產率。

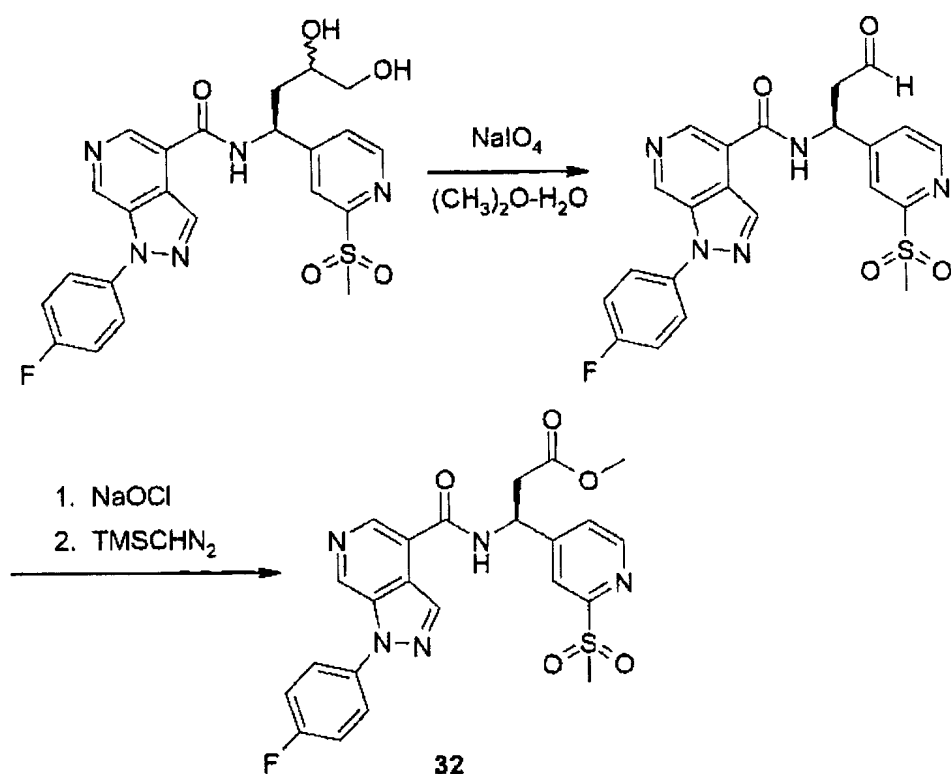
於 250 毫升燒瓶中，添加 1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 (10.0 克，33.9 毫莫耳，87.2 重量%，1.0 當量)、(2-(甲磺醯基)吡啶-4-基)甲胺鹽酸鹽 (8.54 克，37.3 毫莫耳，97.3 重量%，1.10 當量)、NMP (30 毫升) 及最後 N-甲基嗎福啉 (18.6 毫升，169.5 毫莫耳，5.0 當量)。在漿液中添加丙基膦酸酐 (23.97 毫升，40.68 毫莫耳，在 EtOAc 中之 50 重量%溶液，1.2 當量)。然後，將此批料加熱至 60°C，並於此溫度下保持 1 小時。添加水 (80 毫升)，且使此批料冷卻至環境溫度，及保持 1 小時。過濾此批料，將固體以水洗滌，接著在真空下經烘箱乾燥，而得標題化合物，為淡黃色固體，12.7 克，藉 HPLC，>99.5 面積%純度，88% 產率。

實例 31： 1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(1S,3S)-3,4-二羥基-1-(2-甲磺醯基-吡啶-4-基)-丁基]-醯胺 (31a) 與 1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(1S,3R)-3,4-二羥基-1-(2-甲磺醯基-吡啶-4-基)-丁基]-醯胺 (31b) 之合成



於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲磺基-吡啶-4-基)-丁-3-烯基]-醯胺 (1.07 克，2.30 毫莫耳) 在丙酮 (20 毫升) 與水 (7 毫升) 中之室溫溶液內，添加 $KMnO_4$ (472 毫克，2.99 毫莫耳)。28 小時後，將混合物以丙酮稀釋，並經過矽藻土過濾，及濃縮。然後，使混合物溶於 EtOAc (50 毫升) 中，且經過 0.45 微米尼龍 Acrodisc 過濾，及濃縮。將粗製混合物藉矽膠層析，使用 0-10% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液純化，而得標題化合物，為單一非對映異構物。C(3) 組態係暫時性指定。

實例 32： (S)-3-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基)-3-(2-甲磺基-吡啶-4-基)-丙酸甲酯 (32) 之合成



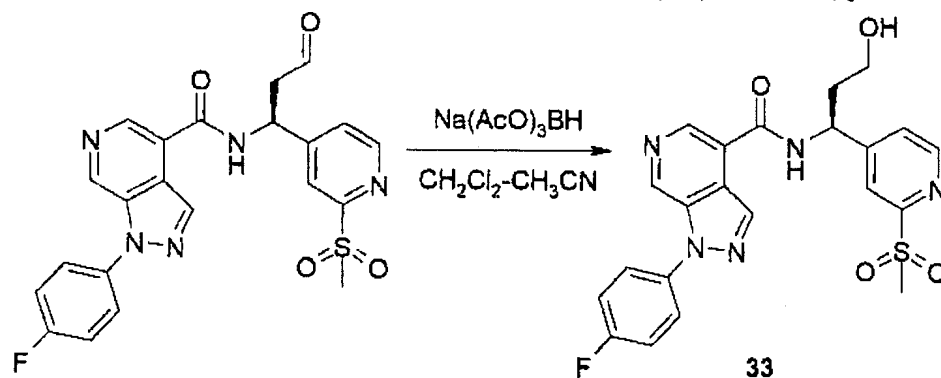
於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶 -4-羧酸 [(S)-3,4-二羥基 -1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-丁基]-醯胺 (0.710 克，1.42 毫莫耳) 在丙酮 (18 毫升) 與水 (9 毫升) 中之室溫溶液內，添加 NaIO_4 (608 毫克，2.84 毫莫耳)。18 小時後，使混合物經過矽藻土過濾，以丙酮 (3 x 20 毫升) 洗滌。在真空中移除丙酮，並將水層以鹽水 (50 毫升) 稀釋，且以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取。使合併之有機物質層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶 -4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-3-酮基-丙基]-醯胺，為白色固體，使用之而無需純化。

於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶 -4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-3-酮基-丙基]-醯胺 (0.10 克，0.21 毫莫耳) 與 2-甲基-2-丁烯 (147 微升，1.39 毫莫耳) 在第三-丁醇 (1 毫升) 中之室溫溶液內，添加 80% 亞氯酸鈉 (31 毫克，0.28 毫莫耳) 與磷

酸二氫鈉單水合物(38毫克, 0.28毫莫耳)在水(400微升)中之溶液(添加係為放熱)。將混合物攪拌過夜, 然後在真空中濃縮, 以1N HCl水溶液酸化(pH=2), 以鹽水(25毫升)稀釋, 並以EtOAc(3 x 50毫升)萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得(S)-3-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-3-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙酸, 使用之而無需進一步純化。

於(S)-3-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-3-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙酸在甲醇(1毫升)與苯(4毫升)中之漿液內, 添加(三甲基矽烷基)重氮甲烷在己烷中之2M溶液(126微升, 0.252毫莫耳)。10分鐘後, 混合物變得均勻, 並將所形成之反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。使反應物於真空中濃縮, 且將殘留物藉矽膠層析, 使用0-8%甲醇在二氯甲烷中之梯度液純化, 而得標題化合物, 為白色固體。

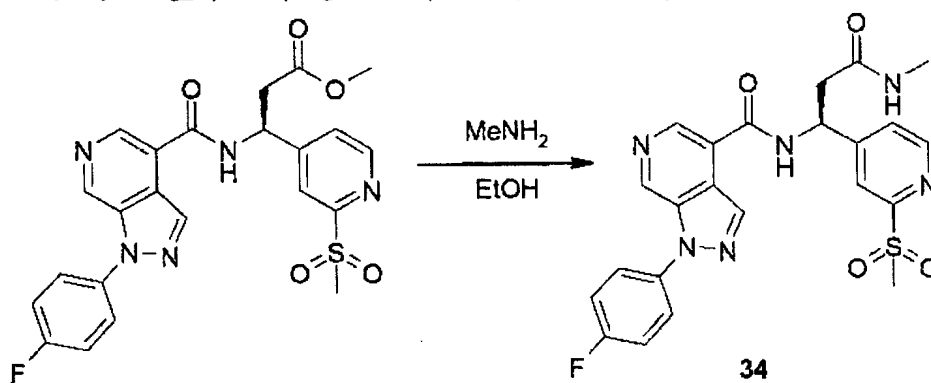
實例 33: 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-3-羥基-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺(33)之合成



於1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-3-酮基-丙基]-醯胺(0.10毫克, 0.21毫莫耳)在

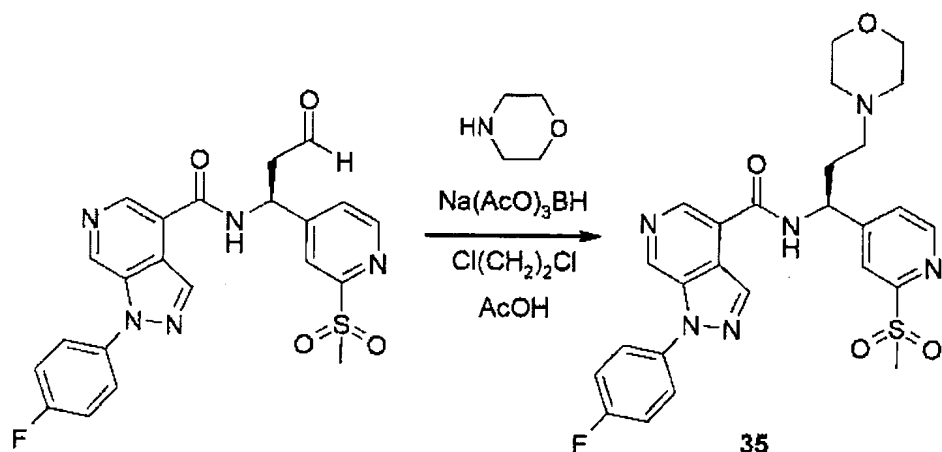
二氯乙烷於 CH_3CN 中之9:1混合物(5毫升)內之室溫溶液中，添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(181毫克，0.854毫莫耳)。36小時後，以飽和碳酸氫鈉水溶液(10毫升)使反應混合物淬滅，並以二氯甲烷(3×10 毫升)萃取水層。使合併之有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。將油狀殘留物藉矽膠層析，使用0-8%甲醇在二氯甲烷中之梯度液純化，而得標題化合物，為白色固體。

實例 34：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-2-甲基胺甲磺基-乙基]-醯胺(34)之合成



使(S)-3-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基]-3-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙酸甲酯(40毫克，0.08毫莫耳)在乙醇中之33%甲胺(0.300毫升，2.41毫莫耳)內之溶液，於密封管中，在 80°C 下溫熱。16小時後，使混合物冷卻至 0°C ，並過濾。將固體以冷MeOH(3×0.5 毫升)洗滌，且乾燥成標題化合物，為白色固體。

實例 35：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-3-嗎福啉-4-基-丙基]-醯胺(35)之合成

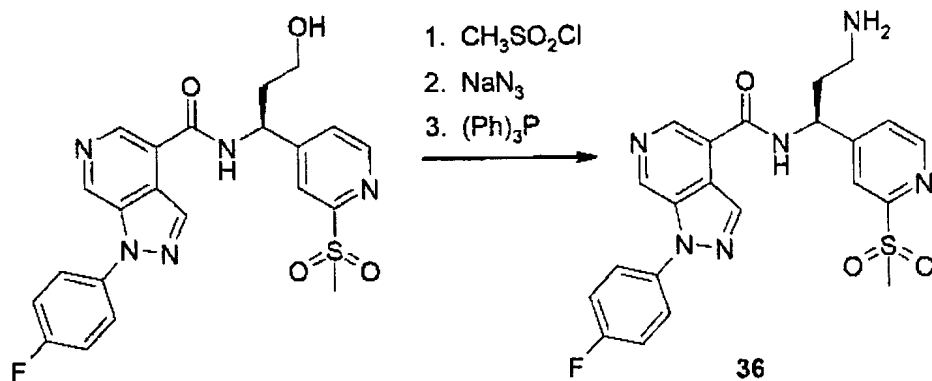


將 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲磺酰基-吡啶-4-基)-3-酮基-丙基]-醯胺 (40 毫克, 0.09 毫莫耳) 與嗎福啉 (15 微升, 0.17 毫莫耳) 在二氯乙烷 (2 毫升) 中之溶液攪拌 30 分鐘。然後, 以醋酸 (9 微升, 0.2 毫莫耳) 使混合物酸化 ($\text{pH} = 4$), 接著, 添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (36 毫克, 0.17 毫莫耳)。2 小時後, 以飽和碳酸氫鈉水溶液 (20 毫升) 使反應淬滅, 並以二氯甲烷 (3 x 20 毫升) 萃取。使合併之有機層以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。將油狀殘留物藉矽膠層析, 使用 0-10% 甲醇在 EtOAc 中之梯度液純化。將得自管柱之固體物質藉逆相 HPLC, 使用 5-95% MeCN (0.1% TFA) 在 H_2O (0.1% TFA) 中之 20 分鐘梯度液 (流率 = 25 毫升/分鐘) 純化第二次。以飽和碳酸氫鈉水溶液 (2 毫升) 使得自管柱之所要溶離份呈鹼性, 濃縮至原先體積之一半, 並以 EtOAc (3 x 10 毫升) 萃取。使合併之有機層以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得標題化合物, 為白色固體。

下列化合物亦藉由實例 35 中所述之方法製成:

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-(2-甲磺酰基-吡啶-4-基)-3-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-丙基}-醯胺

實例 36：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-3-氨基-1-(2-甲磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺(36)之合成



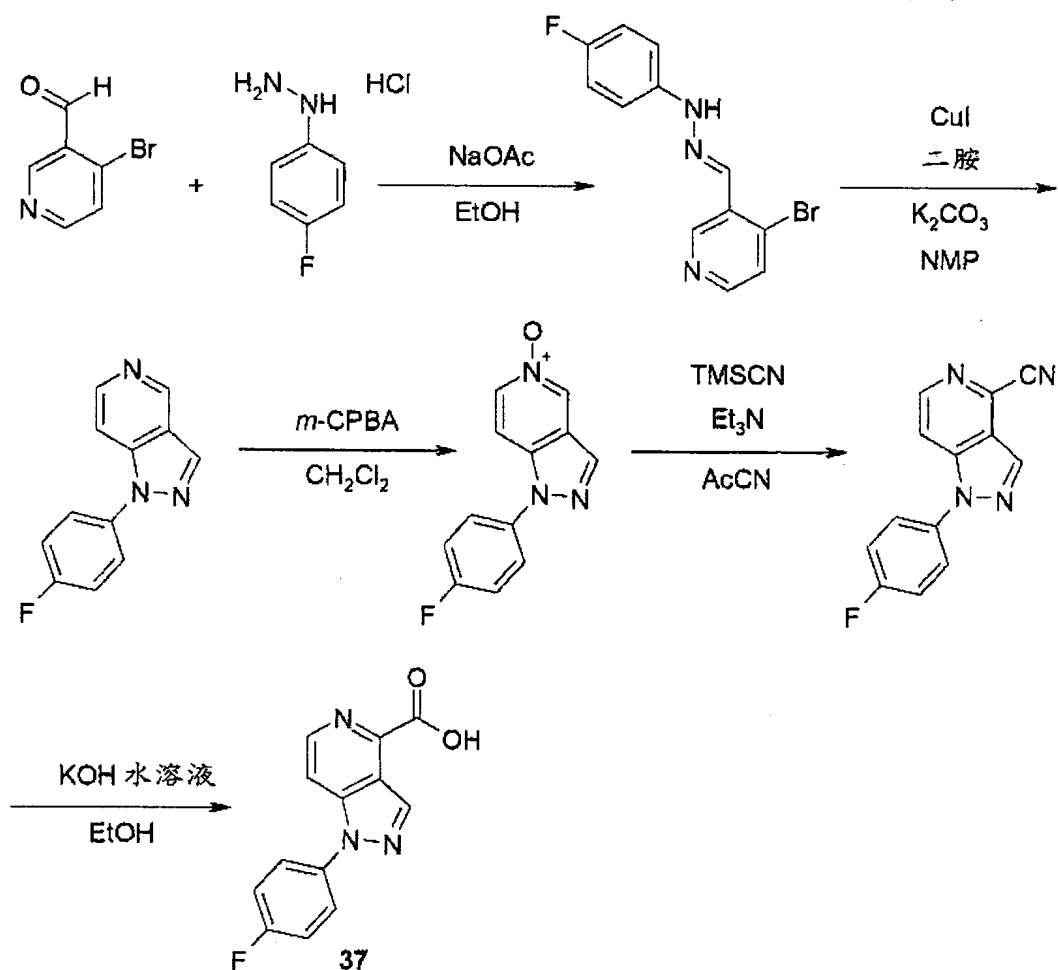
使 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-3-羥基-1-(2-甲磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺(0.10 克，0.21 毫莫耳)與 N,N-二異丙基乙胺(167 微升，0.957 毫莫耳)在二氯甲烷(20 毫升)中之溶液，於冰水-鹽水浴中冷卻。5 分鐘後，添加氯化甲磺酰(25 微升，0.32 毫莫耳)，並移除冷浴，直到混合物變得均勻為止。使混合物再一次於冰浴中冷卻。30 分鐘後，以飽和氯化銨水溶液(10 毫升)使混合物淬滅，以鹽水(10 毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得甲磺酸(S)-3-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基]-3-(2-甲磺酰基吡啶-4-基)-丙酯，使用之而無需進一步純化。

於甲磺酸(S)-3-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基]-3-(2-甲磺酰基-吡啶-4-基)-丙酯(122 毫克，0.223 毫莫耳)在 DMF (2 毫升)中之室溫溶液內，添加疊氮化鈉(19 毫克，0.29 毫莫耳)。72 小時後，以水(20 毫升)使反應淬滅，並以 EtOAc (3 x 20 毫升)萃取。將合併之有機層以水(20 毫升)、鹽水(20 毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使混合物通過矽膠充填柱，以 0-5% 甲醇在二氯甲烷中之梯

度液溶離，而得 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-3-疊氮基-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺，使用之而無需進一步純化。

於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-3-疊氮基-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (86 毫克, 0.17 毫莫耳) 在 THF (7 毫升) 中之室溫溶液內，添加三苯膦 (57 毫克, 0.22 毫莫耳) (氣體釋出)，接著為水 (700 微升)。75 小時後，使混合物濃縮，添加乙腈，並使溶液經過 0.45 微米尼龍 Acrodisc 過濾，且藉逆相 HPLC，使用 5-95% MeCN (0.1% TFA) 在 H₂O (0.1% TFA) 中之 20 分鐘梯度液 (流率 = 25 毫升/分鐘) 純化。使所要之溶離份凍乾，而得標題化合物，為黃色固體。

實例 37：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [4,3-c]吡啶-4-羧酸 (37) 之合成



於4-溴基吡啶-3-羧甲醛(2.50克，13.4毫莫耳)在乙醇(25毫升)與水(5毫升)中之溶液內，添加4-氟基苯基胼鹽酸鹽(2.38克，14.6毫莫耳)(混合物轉變成深紅色)，接著為5毫升水中之醋酸鈉(3.7克，27毫莫耳)(混合物轉變成鮮明黃色)。使混合物在50°C下溫熱30分鐘，獲得橘色沉澱物。使混合物冷卻，並以水(50毫升)稀釋，且藉過濾收集固體。將濾餅以水洗滌，及乾燥，而得N-[1-(4-溴基吡啶-3-基)-亞甲-(E)-基]-N'-(4-氟苯基)-胼。

使N-[1-(4-溴基吡啶-3-基)-亞甲-(E)-基]-N'-(4-氟苯基)-胼(3.0克，0.010莫耳)、CuI(97毫克，0.51毫莫耳)、反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(595毫升，3.77毫莫耳)及K₂CO₃(2.8克，0.020莫耳)在NMP(100毫升)中之混合物於120°C下溫熱。在攪拌過夜後，將混合物以氯化銨水溶液(400毫升)稀釋，並藉過濾收集所形成之固體。使固體溶於EtOAc中，且將水層以EtOAc萃取。使合併之有機物質層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉矽膠層析純化，而得1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶，為橘色固體。

於1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶(0.920克，4.31毫莫耳)在二氯甲烷(50毫升)中之溶液內，添加65%間-氯過苯甲酸(1.26克，4.75毫莫耳)。2小時後，將混合物以EtOAc與水稀釋。將有機層以飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶5-氧化物。

於1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶5-氧化物(0.300克，1.31

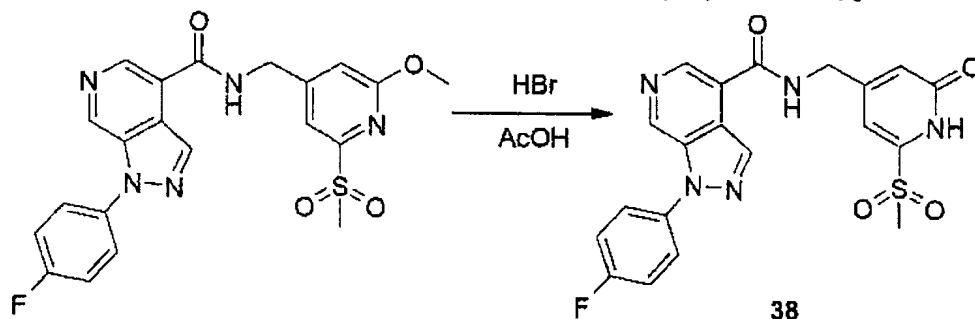
毫莫耳)在乙腈(10毫升)中之溶液內，添加氰化三甲基矽烷(TMSCN)(931微升，6.99毫莫耳)，接著為Et₃N(0.930毫升，6.69毫莫耳)，並使混合物在回流下溫熱。3小時後，將混合物以水稀釋，且藉過濾收集固體，以水洗滌。然後，使薄片固體溶於甲醇中，及濃縮，而得1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-甲腈。

使1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-甲腈(140毫克，0.59毫莫耳)在EtOH(10毫升)與6N KOH水溶液(1.5毫升)中之混合物於80°C下溫熱。在攪拌過夜後，使混合物冷卻至室溫，並以水稀釋，及濃縮。添加另外之水，接著為醋酸，且藉過濾收集固體，而得標題化合物。

使用實例3中所述之方法，下列化合物係製自1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-羧酸。

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-羧酸4-(4-甲基-六氫吡啶-1-磺醯基甲基)-苄基醯胺。

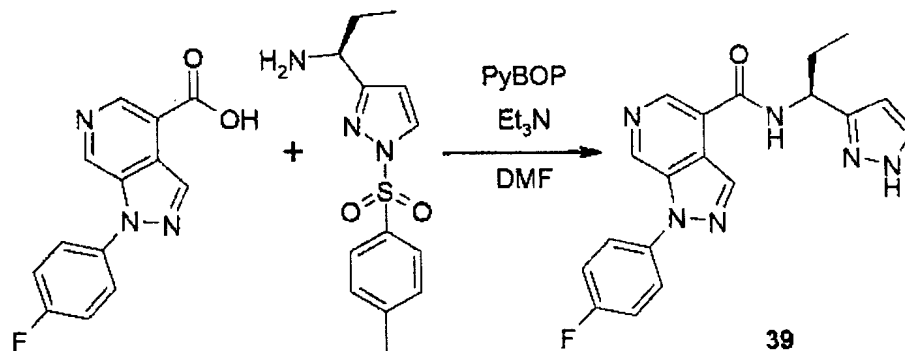
實例 38：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(6-甲烷磺醯基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-基甲基)-醯胺(38)之合成



於1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-甲烷磺醯基-6-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-醯胺(58毫克，0.13毫莫耳)在醋酸(5毫升)中之溶液內，添加48% HBr水溶液(3毫升)。16小時

後，HPLC-MS 顯示部份轉化成所要之產物。然後，使混合物在 60°C 下溫熱。5 小時後，使混合物冷卻至室溫，以水 (25 毫升) 稀釋，並以 EtOAc (3 x 20 毫升) 萃取。將合併之有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液 (4 x 20 毫升)、鹽水 (20 毫升) 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉矽膠層析，使用 0-20% MeOH 在 EtOAc 中之梯度液純化，而得標題化合物，為淡黃色結晶性固體。

實例 39：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶 -4-羧酸 [(S)-1-(1H-吡唑-3-基)-丙基]-醯胺 (39) 之合成

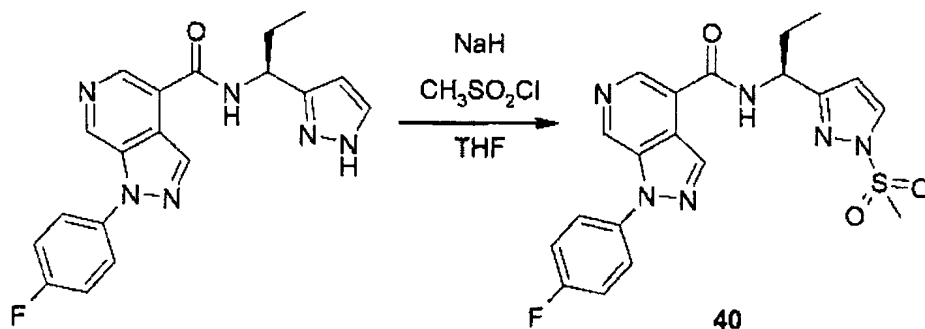


於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶 -4-羧酸 (185 毫克，0.800 毫莫耳) 在 DMF 中之室溫溶液內，添加 PyBOP (360 毫克，0.72 毫莫耳) 與 Et₃N (152 毫克，1.50 毫莫耳)。30 分鐘後，添加 (S)-1-[1-(甲 苯 -4-磺 醯 基)-1H-吡 唑 -3-基]-丙 胺 (201 毫克，0.720 毫莫耳)。3 小時後，將反應物以水稀釋，並以 EtOAc 萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉逆相 HPLC 純化。合併主要溶離份，且於真空中移除溶劑，而得標題化合物。

下列化合物亦藉由實例 38 中所述之方法，使用 (S)-1-[1-(甲 苯 -4-磺 醯 基)-1H-咪 唑 -4-基]-丙 胺製成：

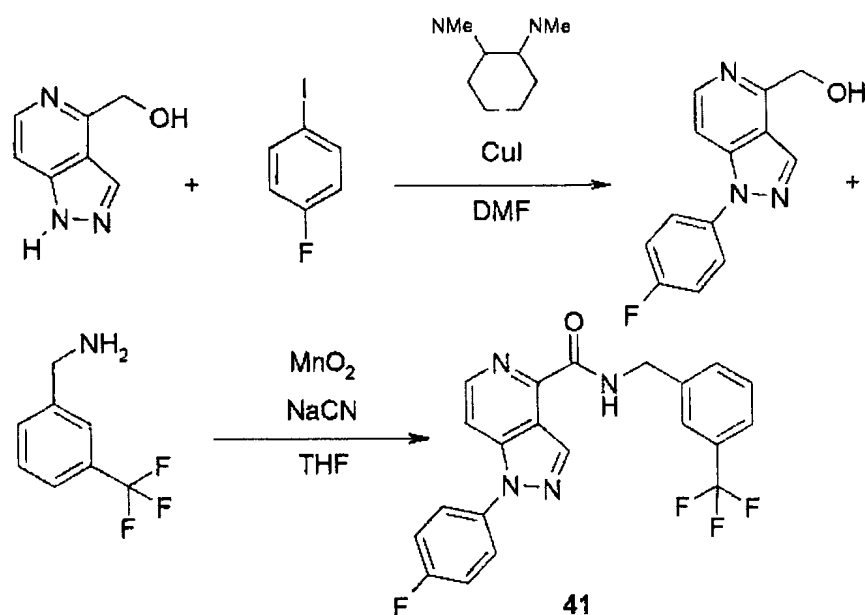
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(1H-吡唑-3-基)-丙基]-醯胺。

實例 40：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(1-甲烷磺醯基-1H-吡唑-3-基)-丙基]-醯胺 (40) 之合成



於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(1H-吡唑-3-基)-丙基]-醯胺 (0.040 克，0.11 毫莫耳) 在 THF 中之室溫溶液內，添加礦油中之 60% 氫化鈉 (9 毫克，0.2 毫莫耳)。20 分鐘後，添加氯化甲烷磺醯 (25 毫克，0.22 毫莫耳)。3 小時後，以飽和氯化銨水溶液使反應淬滅，並以 EtOAc 萃取混合物。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析 (管柱係以二氯甲烷-Et₃N 達成平衡) 純化，以二氯甲烷中之 5% 甲醇溶離。使得自管柱之物質在醚中結晶，而得標題化合物。

實例 41：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-羧酸 3-三氟甲基-苄基醯胺 (41) 之合成

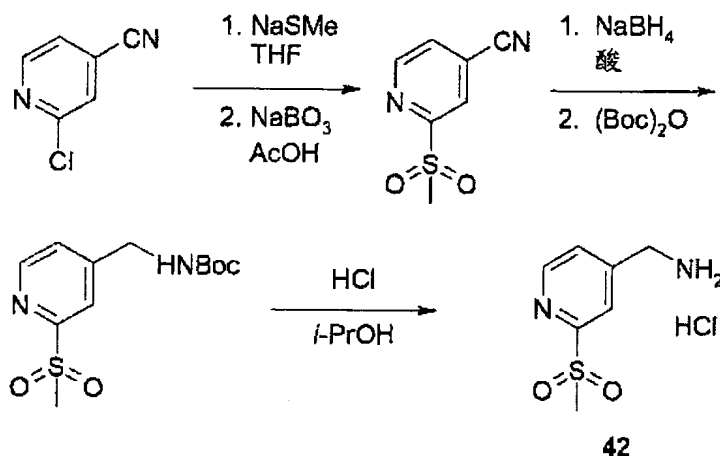


將(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)-甲醇(45毫克，0.30毫莫耳) (參閱 Michaely, W.J. 等人，專利編號 US5300478)、碘化銅(I)(6毫克，0.03毫莫耳)、碳酸鉀(40毫克)之混合物以氮滌氣10分鐘，然後，添加碘苯(87毫克，0.39毫莫耳)與N,N'-二甲基環己基-1,2-二胺(8.6毫克，0.06毫莫耳)在DMF(5毫升)中之溶液。使混合物於120°C下溫熱3小時。接著，使反應物冷卻至室溫，以1N HCl稀釋，直到酸性為止，並以EtOAc萃取(3次)。使合併之有機物質層以硫酸鎂脫水乾燥，且在真空中濃縮，而得黃色固體，藉質子NMR，其為經N-1與N-2取代之氮雜吡啶之4:1混合物。將粗製物質藉矽膠層析，使用0.5-10% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液純化，而得[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-甲醇。

於[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-甲醇(20毫克，0.08毫莫耳)、3-三氟甲基苄胺(71毫克，0.41毫莫耳)及氰化鈉(4毫克，0.08毫莫耳)在THF(2毫升)中之混合物內，添加氧化錳(IV)(107毫克，1.23毫莫耳)。30分鐘後，添加另外之

氧化錳(IV) (107 毫克, 1.23 毫莫耳)。18 小時後, 使反應物經過矽藻土墊過濾, 及在真空中濃縮。使混合物藉矽膠層析純化, 以 0-5% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 而得標題化合物, 為黃色固體。

實例 42: (2-(甲磺醯基)吡啶-4-基)甲胺鹽酸鹽 (42) 之合成



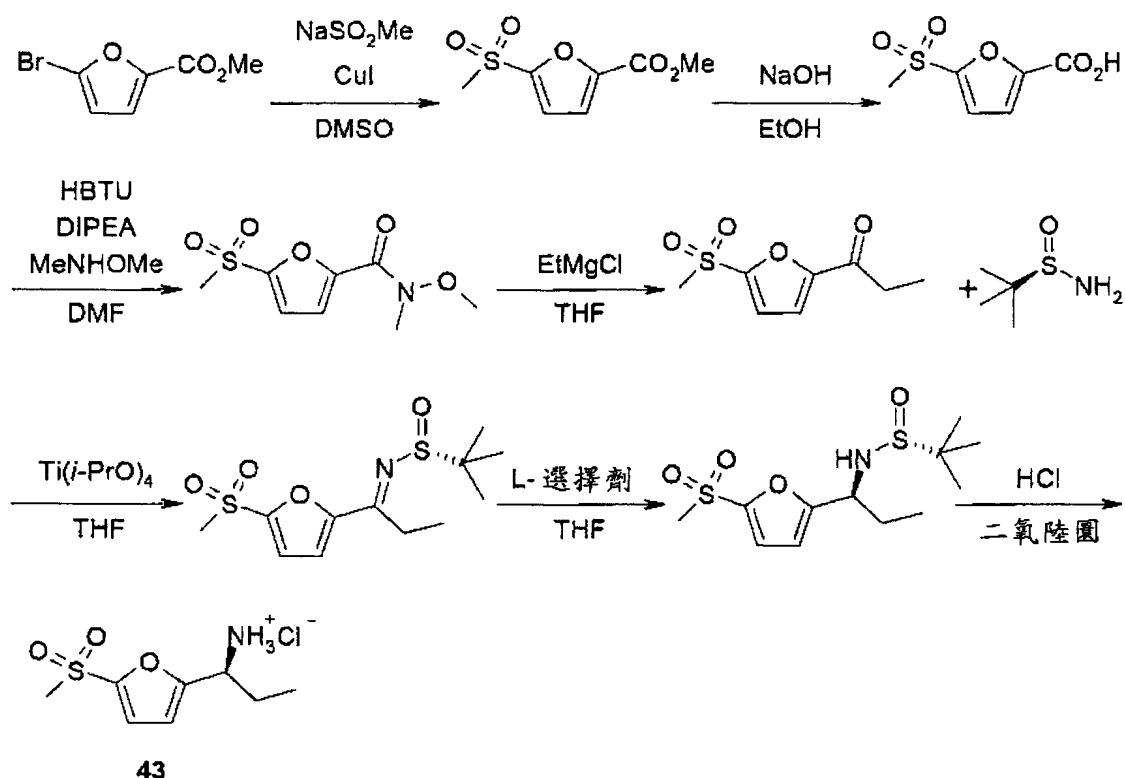
將 NaSMe (6.74 克, 90 重量%, 1.2 當量) 添加至燒瓶中, 接著為 THF (10 毫升)。於此漿液中, 添加 2-氯基-4-氰基吡啶 (10.0 克, 72.2 毫莫耳, 1.0 當量) 在 THF (20 毫升) 中之溶液。將反應混合物在 50°C 下加熱 2 小時。然後, 將此批料以 NaBO₃ · 4H₂O (33.31 克, 3.0 當量), 接著以 AcOH (50 毫升) 處理。將反應混合物於 55°C 下加熱 16 小時。在稍微真空及 55°C 下蒸餾出 THF, 並將所形成之白色漿液以水 (120 毫升) 處理, 且冷卻至環境溫度, 及保持 1 小時。過濾此批料, 將固體以水充分洗滌, 然後於真空下經烘箱乾燥, 而得 2-(甲磺醯基)異菸鹼脒, 為白色固體, 7.65 克, 藉 HPLC, >99.5 面積% 純度, 58% 產率。

將 2-(甲磺醯基)異菸鹼脒 (10.93 克, 60.0 毫莫耳, 1.0 當量)、NaBH₄ (3.41 克, 90.0 毫莫耳, 1.5 當量) 及溴化鋅 (1.35 克, 6.0

毫莫耳，0.1 當量) 添加至 250 毫升燒瓶中。添加 THF (60 毫升)，並使漿液冷卻至 0-5°C。在保持溫度低於 20°C 之速率下，添加 TFA (6.69 毫升，90.0 毫莫耳，1.5 當量)，且控制氫釋出。於添加後，將此批料在環境溫度下攪拌 1-2 小時。然後，使反應混合物冷卻至 0-5°C，並以甲醇 (10 毫升)，接著以水 (40 毫升)，及最後以二碳酸二-第三-丁酯 (15.06 克，69.0 毫莫耳，1.15 當量) 在 THF (10 毫升) 中之溶液處理。將此批料於環境溫度下攪拌 2 小時，然後，在真空及 55°C 下藉蒸餾移除 THF 與 MeOH。於所形成之漿液中添加水 (40 毫升)、甲苯 (20 毫升) 及庚烷 (40 毫升)。將漿液於環境溫度下攪拌 1 小時，並過濾。將固體以水與庚烷洗滌，接著在真空下經烘箱乾燥，而得 (2-(甲磺醯基)吡啶-4-基)甲基胺基甲酸第三-丁酯，為灰白色固體，13.25 克，97.9 重量%純度，76%產率。

於 500 毫升反應器中，添加 (2-(甲磺醯基)吡啶-4-基)甲基胺基甲酸第三-丁酯 (20.0 克，65.65 毫莫耳，94.0 重量%)，接著為 i-PrOH (140 毫升)。將漿液攪拌，並以濃 HCl (16.4 毫升，196.96 毫莫耳，3.0 當量) 處理，然後，加熱至 65°C，且在此溫度下保持 3 小時。使此批料冷卻至 20-25°C，於此溫度下保持至少 2 小時，接著過濾。將固體以 i-PrOH 洗滌，然後在真空下經烘箱乾燥，而得標題化合物，為白色固體，13.45 克，>99 重量%純度，92%產率。

實例 43: (S)-1-(5-甲磺醯基-吡喃-2-基)-丙胺鹽酸鹽 (43) 之合成



於5-溴-呋喃-2-羧酸甲酯(4.7克，23毫莫耳)在DMSO(25毫升)中之溶液內，添加甲烷亞磺酸鈉(5.5克，46毫莫耳)，接著為碘化銅(I)(4.4克，23毫莫耳)。然後，將混合物加熱至110°C，歷經2小時。將反應物以水(100毫升)與醋酸乙酯(100毫升)稀釋，並經過矽藻土過濾。分離水層，且以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(2 x 50毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得5-甲磺基-呋喃-2-羧酸甲酯。

於5-甲磺基-呋喃-2-羧酸甲酯(2.94克，14.4毫莫耳)在EtOH(100毫升)中之溶液內，添加2N氫氧化鈉水溶液(40毫升，80毫莫耳)。使混合物在80°C下溫熱4小時，然後於真空中濃縮，以移除乙醇。接著，以1N HCl水溶液使混合物酸化，並以醋酸乙酯(4 x 30毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(2 x 100毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，

而得 5-甲烷磺醯基-呋喃-2-羧酸。

於 5-甲烷磺醯基-呋喃-2-羧酸 (1.1 克, 5.8 毫莫耳) 在 DMF (20 毫升) 中之溶液內, 添加 HBTU (2.8 克, 8.7 毫莫耳) 與 DIPEA (3.2 毫升, 17.4 毫莫耳)。在攪拌 10 分鐘後, 添加 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽 (0.85 克, 0.71 毫莫耳)。18 小時後, 將混合物以飽和重碳酸鈉水溶液 (50 毫升) 稀釋, 並以醋酸乙酯 (4 x 25 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水 (30 毫升) 洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得 5-甲烷磺醯基-呋喃-2-羧酸甲氧基-甲基-醯胺。

於 5-甲烷磺醯基-呋喃-2-羧酸甲氧基-甲基-醯胺 (1.48 克, 6.36 毫莫耳) 在 THF (30 毫升) 中之已冷卻 (0°C) 溶液內, 添加乙基氯化鎂在 THF 中之 2M 溶液 (7.0 毫升, 14 毫莫耳)。然後, 使混合物慢慢地溫熱, 並攪拌。18 小時後, 以飽和氯化銨水溶液 (50 毫升) 使混合物淬滅, 接著以醋酸乙酯 (50 毫升) 稀釋。分離水相, 且以醋酸乙酯 (3 x 30 毫升) 萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得 1-(5-甲烷磺醯基-呋喃-2-基)-丙-1-酮。

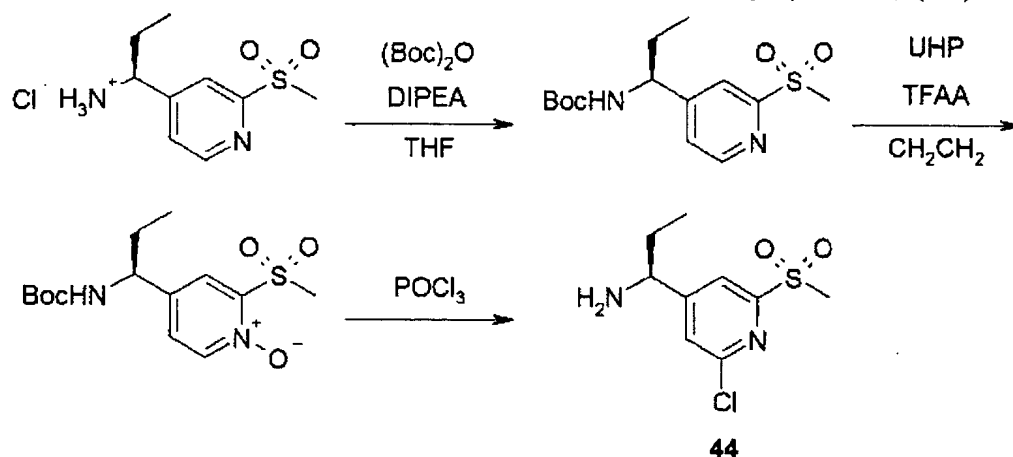
於 1-(5-甲烷磺醯基-呋喃-2-基)-丙-1-酮 (1.1 克, 5.5 毫莫耳) 在 THF (30 毫升) 中之溶液內, 添加 (R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯基醯胺 (0.750 克, 6.06 毫莫耳) 與異丙醇鈦 (IV) (6 毫升, 25 毫莫耳), 並使混合物在回流下溫熱。18 小時後, 使混合物冷卻至室溫, 且以乙醚 (100 毫升) 與水 (6 毫升) 稀釋。將混合物攪拌 10 分鐘, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗產物藉矽膠層析純化, 以 0-80% EtOAc-己烷之梯度液溶離,

而得(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[1-(5-甲烷磺醯基-呋喃-2-基)-亞丙-(E)-基]-醯胺。

於(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[1-(5-甲烷磺醯基-呋喃-2-基)-亞丙-(E)-基]-醯胺(0.360克, 1.18毫莫耳)在THF(15毫升)中之已冷卻(-78°C)溶液內, 以數份添加L-選擇劑(2.4毫升, 2.4毫莫耳)在THF中之1M溶液。在攪拌2小時後, 以飽和氯化銨水溶液(100毫升)使混合物淬滅, 並以醋酸乙酯(3 x 20毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(10毫升)洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗製殘留物藉矽膠層析純化, 以0-100%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離, 而得(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(S)-1-(5-甲烷磺醯基-呋喃-2-基)-丙基]-醯胺。

於(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(S)-1-(5-甲烷磺醯基-呋喃-2-基)-丙基]-醯胺(0.530克, 1.72毫莫耳)在甲醇(5毫升)中之溶液內, 添加二氧陸園中之4NHCl(2毫升, 8毫莫耳)。1小時後, 使混合物在真空中濃縮, 而得(S)-1-(5-甲烷磺醯基-呋喃-2-基)-丙胺鹽酸鹽。

實例 44: (S)-1-(2-氯基-6-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙胺(44)之合成



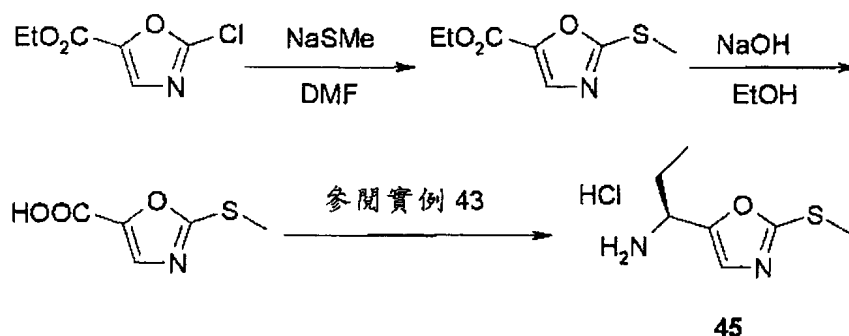
於(S)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙胺鹽酸鹽(3.47克, 13.9

毫莫耳)在THF(50毫升)中之懸浮液內，添加DIPEA(7.3毫升，42毫莫耳)與二碳酸二-第三-丁酯(3.2克，15毫莫耳)。然後，將混合物以飽和氯化銨水溶液(50毫升)、鹽水(50毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得[(S)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-胺甲基酸第三-丁酯。

於[(S)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-胺甲基酸第三-丁酯(2克，6毫莫耳)在二氯甲烷(50毫升)中之溶液內，添加尿素過氧化氫(UHP)(1.26克，13.4毫莫耳)。然後，使混合物冷卻至0°C，並慢慢添加三氟醋酸酐(1.8毫升，13毫莫耳)。使混合物慢慢溫熱至室溫，及攪拌16小時。以飽和亞硫酸鈉水溶液(20毫升)使反應淬滅，並攪拌15分鐘。接著，將混合物以醋酸乙酯(3 x 30毫升)萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得[(S)-1-(2-甲烷磺醯基-1-氧基-吡啶-4-基)-丙基]-胺甲基酸第三-丁酯。

使[(S)-1-(2-甲烷磺醯基-1-氧基-吡啶-4-基)-丙基]-胺甲基酸第三-丁酯(1.7克，5.2毫莫耳)在氯化磷醯(10毫升)中之溶液於回流下溫熱10分鐘。然後，將混合物分次添加至冰水(100毫升)中，並激烈攪拌30分鐘。接著，以飽和碳酸鈉使溶液呈鹼性，然後，以醋酸乙酯(4 x 30毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(2 x 50毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物。

實例 45: (S)-1-(2-甲烷磺醯基-𪗇唑-5-基)-丙胺鹽酸鹽(45)之合成



於2-氯-噁唑-5-羧酸乙酯(4克，22毫莫耳)在DMF(75毫升)中之溶液內，添加硫代甲醇鈉(1.8克，25.7毫莫耳)。將混合物加熱至50℃，獲得黃色溶液。18小時後，將混合物以飽和氯化銨水溶液(50毫升)稀釋，並以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(50毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得2-乙基硫基-噁唑-5-羧酸乙酯。

於2-乙基硫基-噁唑-5-羧酸乙酯(4.6克，24.57毫莫耳)在乙醇(100毫升)中之溶液內，添加氫氧化鈉(37毫升，74毫莫耳)在水中之2N溶液。將混合物在80℃下加熱4小時，然後於真空中濃縮，以移除乙醇。接著，以1N HCl使殘留之水溶液酸化，並以醋酸乙酯(4 x 30毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(2 x 100毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得2-甲硫基-噁唑-5-羧酸。

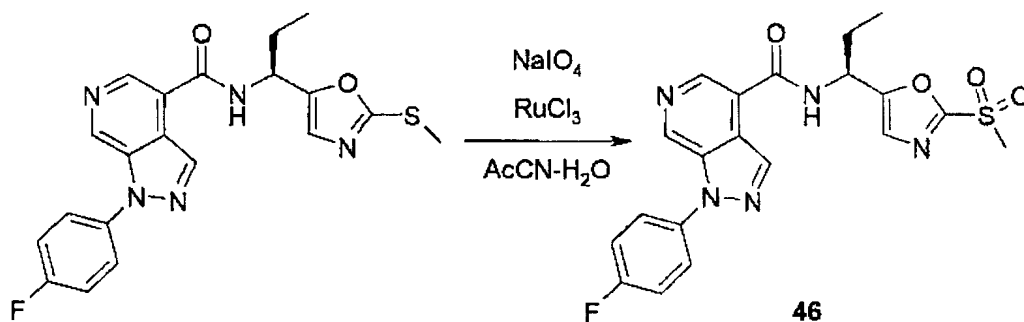
使用如實例43中所述之相同方法，使2-甲硫基-噁唑-5-羧酸經由Weinreb醯胺轉化成(S)-1-(2-甲硫基-噁唑-5-基)-丙胺鹽酸鹽(45)。

使用如實例43中所述之相同方法，使2-甲硫基-噁唑-5-羧酸經由Weinreb醯胺轉化成(S)-1-(2-甲硫基噁唑-5-基)-乙胺鹽酸鹽，惟溴化甲基鎂係用以取代乙基氯化鎂。

使用如實例 43 中所述之相同方法，使 2-甲硫基-噁唑-4-羧酸經由 Weinreb 醯胺轉化成 (S)-1-(2-甲硫基-噁唑-4-基)-丙胺鹽酸鹽。

使用如實例 43 中所述之相同方法，使 2-甲硫基-噁唑-4-羧酸經由 Weinreb 醯胺轉化成 (S)-1-(2-甲硫基-噁唑-4-基)-乙胺鹽酸鹽，惟溴化甲基鎂係用以取代乙基氯化鎂。

實例 46：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲硫基噻唑-5-基)-丙基]-醯胺 (46) 之合成



於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲硫基-噁唑-5-基)-丙基]-醯胺 (0.1 克，0.2 毫莫耳) 在乙腈 (25 毫升) 與水 (5 毫升) 之混合物中之溶液內，添加過碘酸鈉 (0.155 克，0.725 毫莫耳)，接著為三氯化釕 (5 毫克，0.02 毫莫耳)。6 小時後，過濾混合物，並將濾液以水 (50 毫升) 稀釋，且以醋酸乙酯 (3 x 50 毫升) 萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質溶於醋酸乙酯中，並通過矽膠墊。使得自墊片之物質自醋酸乙酯-己烷結晶，而得標題化合物。

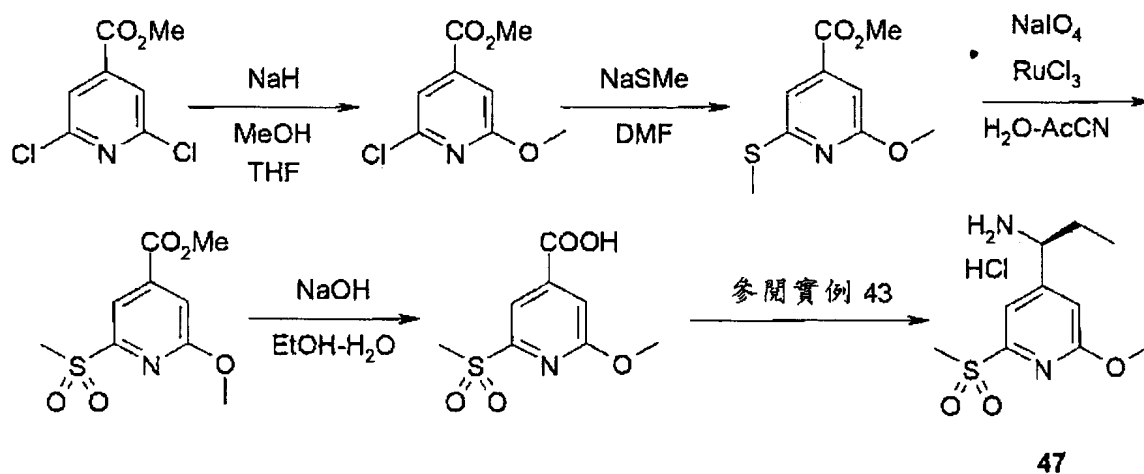
使用如實例 46 中所述之相同方法，使 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲硫基噻唑-5-基)-乙基]-醯胺轉化成 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲硫基噻唑-5-基)-乙基]-醯胺。

磺基-噁唑-5-基)-乙基]-鹽胺。

使用如實例 46 中所述之相同方法，使 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲硫基-噁唑-4-基)-丙基]-鹽胺轉化成 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲磺基-噁唑-4-基)-丙基]-鹽胺。

使用如實例 46 中所述之相同方法，使 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲硫基-噁唑-4-基)-乙基]-鹽胺轉化成 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲磺基-噁唑-4-基)-乙基]-鹽胺。

實例 47：(S)-1-(2-甲磺基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-丙胺鹽酸鹽之合成



於無水甲醇 (2.2 毫升，53 毫莫耳) 在 THF (200 毫升) 中之溶液內，在氮氣流下，分次添加氫化鈉 (2.12 克，53 毫莫耳)。當氣體釋出停止時，添加 2,6-二氯-異菸鹼酸甲酯 (10.0 克，48.5 毫莫耳)。於攪拌 2 小時後，將反應物以飽和氯化銨水溶液 (100 毫升) 稀釋，並以醋酸乙酯 (4 x 50 毫升) 萃取。將合併之有機物質以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得 2-氯基-6-甲氧基-異菸鹼酸甲酯。

於2-氯基-6-甲氧基-異菸鹼酸甲酯(8.5克, 42毫莫耳)在DMF(100毫升)中之經攪拌溶液內, 添加硫代甲醇鈉(3.22克, 41.6毫莫耳), 造成黃色溶液。18小時後, 以飽和氯化銨水溶液(100毫升)使混合物淬滅, 並以醋酸乙酯(4 x 50毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(50毫升)洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 而得2-甲氧基-6-甲硫基-異菸鹼酸甲酯。

於2-甲氧基-6-甲硫基-異菸鹼酸甲酯(4.7克, 22毫莫耳)在乙腈(180毫升)與水(40毫升)中之溶液內, 添加過碘酸鈉(14.15克, 16.16毫莫耳), 接著為三氯化釕(20毫克, 0.1毫莫耳)。6小時後, 過濾混合物, 並將濾液以水(50毫升)稀釋, 且以醋酸乙酯(4 x 50毫升)萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得2-甲烷磺醯基-6-甲氧基-異菸鹼酸甲酯。

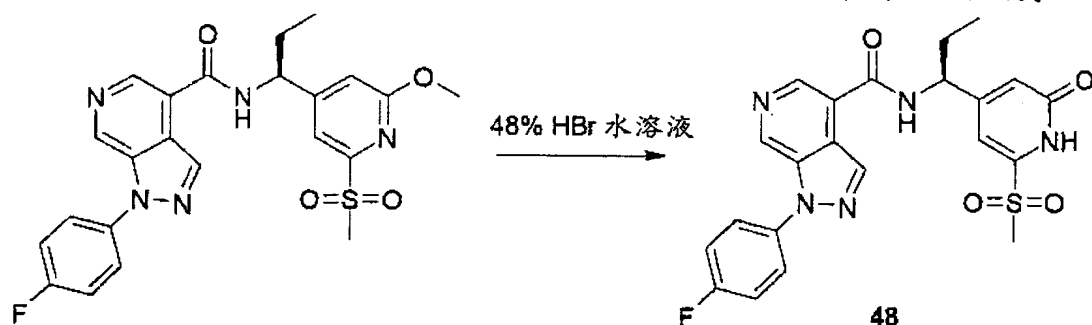
於2-甲烷磺醯基-6-甲氧基-異菸鹼酸甲酯(4.3克, 17.5毫莫耳)在乙醇(75毫升)中之溶液內, 添加2N氫氧化鈉水溶液(35毫升, 70毫莫耳)。使混合物在80°C下溫熱4小時, 然後於真空中濃縮, 以移除乙醇。以1N HCl水溶液使殘留之水溶液酸化, 並以醋酸乙酯(4 x 30毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(2 x 100毫升)洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及濃縮, 而得2-甲烷磺醯基-6-乙氧基異菸鹼酸。

使用如實例43中所述之相同方法, 使2-甲烷磺醯基-6-乙氧基異菸鹼酸經由Weinreb醯胺轉化成(S)-1-(2-甲烷磺醯基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-丙胺鹽酸鹽(47)。

根據實例43中所述之方法, 亦使2-甲烷磺醯基-6-乙氧基

異菸鹼酸之 Weinreb 醯胺轉化成 (S)-1-(2-甲烷磺醯基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-乙胺鹽酸鹽，惟在 Grignard 添加期間，將溴化甲基鎂代替乙基氯化鎂添加至 Weinreb 醯胺中，獲得其相應之甲基酮。

實例 48：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-甲烷磺醯基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (48) 之合成

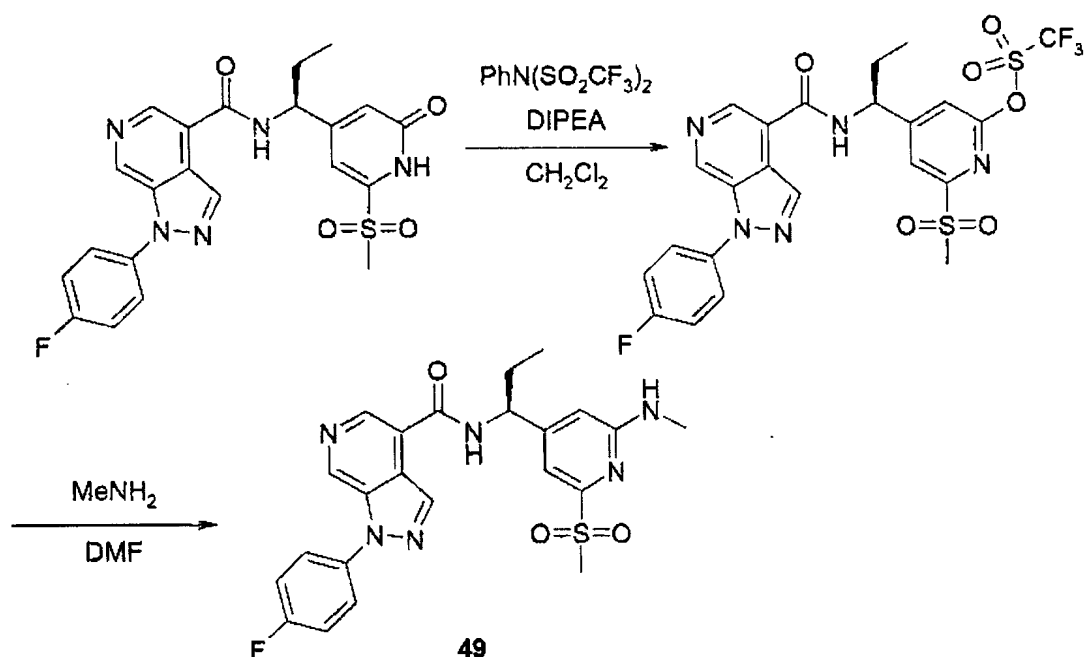


使 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺醯基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (0.150 克，310 毫莫耳) 在 48% 氫溴酸水溶液 (7.0 毫升，42 毫莫耳) 中之溶液，於 60°C 下溫熱。5 小時後，使混合物冷卻至室溫，以水 (25 毫升) 稀釋，並以醋酸乙酯 (4 x 20 毫升) 萃取。將合併之有機層以飽和碳酸氫鈉 (4 x 20 毫升)、鹽水 (20 毫升) 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將粗製物質以醋酸乙酯-醚研製，而得標題化合物。

下列化合物亦藉由實例 48 中所述之方法製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-甲烷磺醯基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-基)-乙基]-醯胺

實例 49：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺醯基-6-甲胺基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (49) 之合成



於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-甲磺基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (0.800 克, 1.70 毫莫耳) 在二氯甲烷 (30 毫升) 中之溶液內, 添加 N-苯基三氟甲磺醯亞胺 (0.930, 2.57 毫莫耳), 接著為 DIPEA (0.45 毫升, 2.6 毫莫耳)。將混合物攪拌過夜。LC-MS 顯示大約 70% 之起始物質已經轉化。添加另外之 N-苯基三氟甲磺醯亞胺 (0.5 當量) 與 DIPEA (0.5 當量)。6 小時後, 將混合物以飽和氯化銨水溶液 (30 毫升) 稀釋, 並以醋酸乙酯 (4 x 15 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水 (30 毫升) 洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化, 以 0-100% 醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離, 而得三氟甲磺酸 4-((S)-1-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基]-丙基)-6-甲磺基-吡啶-2-基酯。

於三氟甲磺酸 4-((S)-1-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基]-丙基)-6-甲磺基-吡啶-2-基酯 (0.08 克, 0.13 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之經攪拌溶液內, 添加甲胺在 THF

中之 2.0M 溶液 (0.150 毫升, 0.30 毫莫耳), 接著為 DIPEA (0.05 毫升, 0.3 毫莫耳)。16 小時後, 將混合物以飽和氯化銨水溶液 (5 毫升) 稀釋, 並以醋酸乙酯 (3 x 5 毫升) 萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 且濃縮至矽膠上。使粗製物質藉矽膠層析純化, 以 0-100% 醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離, 而得標題化合物。

下列化合物亦藉由實例 49 中所述之方法, 製自中間物甲
 烷磺酸 4-((S)-1-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧基]-胺基)-丙基)-6-甲
 烷磺醯基-吡啶-2-基酯:

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲
 烷磺醯基-6-甲
 胺基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-二
 甲
 胺基-6-甲
 烷磺醯基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-二
 甲
 胺基-6-甲
 烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-異
 丙
 基
 胺基-6-甲
 烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(胺
 甲
 醯基
 甲
 基-胺基)-6-甲
 烷磺醯基-吡啶-4-基]-丙基]-醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(胺
 甲
 醯基
 甲
 基-甲
 基-胺基)-6-甲
 烷磺醯基-吡啶-4-基]-丙基]-醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [2-(胺
 甲
 醯基
 甲
 基-胺基)-6-甲
 烷磺醯基-吡啶-4-基
 甲
 基]-醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [2-(胺
 甲
 醯基
 甲
 胺

基)-6-甲烷磺醯基-吡啶-4-基甲基]-醯胺，

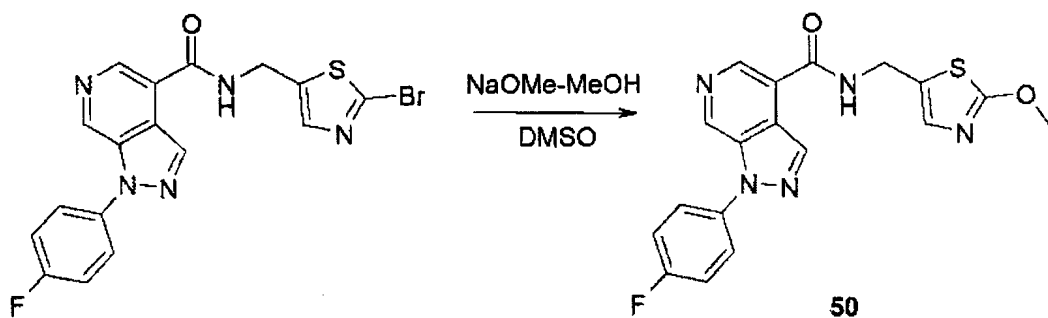
1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(S)-1-[2-(胺甲磺基甲基-甲基-胺基)-6-甲烷磺醯基-吡啶-4-基]-乙基}-醯胺及

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(S)-1-[2-(胺甲磺基甲基-胺基)-6-甲烷磺醯基-吡啶-4-基]-乙基}-醯胺。

下列化合物亦根據實例49中之程序製成：

使1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(6-甲烷磺醯基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-基甲基)-醯胺轉化成1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[2-(2-羥基-2-甲基-丙胺基)-6-甲烷磺醯基-吡啶-4-基甲基]-醯胺，在最後步驟中，使用胺基-2-甲基-丙-2-醇代替甲胺。

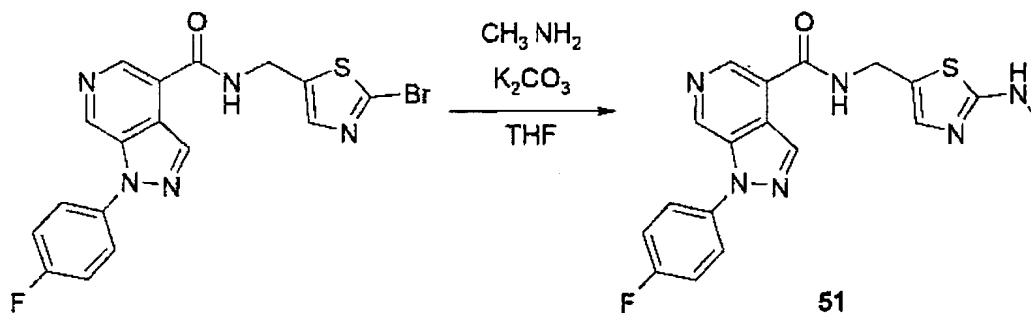
實例 50：1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-甲氧基-噻唑-5-基甲基)-醯胺(50)之合成



於1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-溴-噻唑-5-基甲基)-醯胺(30毫克，0.07毫莫耳)在DMSO(5毫升)中之溶液內，添加NaOMe在MeOH中之0.5M溶液(2.0毫升，1.0毫莫耳)。使溶液在50°C下溫熱，並於48小時後，在飽和碳酸氫鈉水溶液(50毫升)與EtOAc(50毫升)之間作分液處理。分離有機相，且以鹽水(50毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化，以0-10%甲醇在二氯

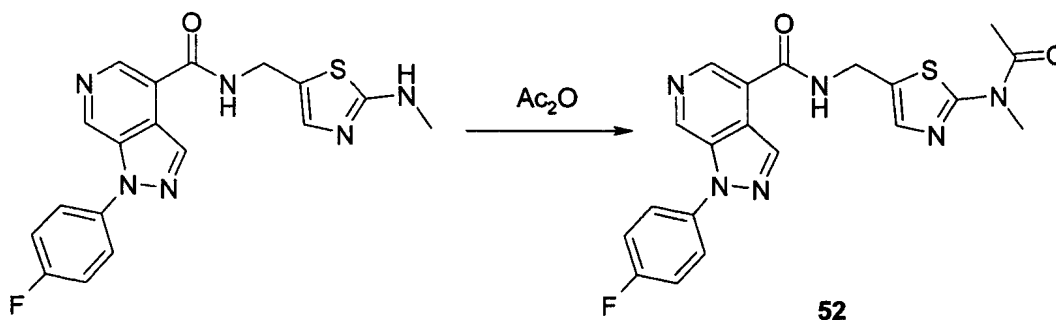
甲烷中之梯度液溶離。使此物質藉製備型薄層矽膠層析進一步純化，以甲醇-二氯甲烷(2:98)溶離，而得標題化合物。

實例 51：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-甲氨基-噻唑-5-基甲基)-醯胺(51)之合成



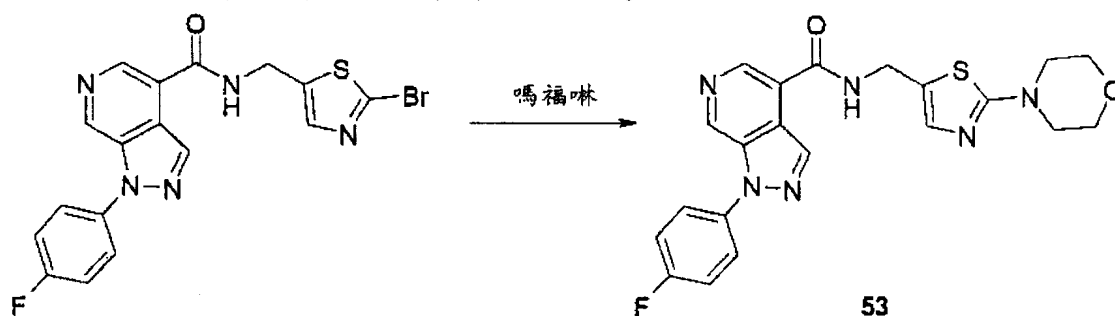
於微波管件中，將1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-溴-噻唑-5-基甲基)-醯胺(50毫克，0.10毫莫耳)以甲胺在THF中之2M溶液(2.0毫升，4.0毫莫耳)處理。在此溶液中，添加固體 K_2CO_3 (19毫克，0.14毫莫耳)，並將微波管件密封，且於 $100^\circ C$ 下在微波中加熱1小時。然後，將混合物於 $160^\circ C$ 下在微波中加熱4小時，並將混合物以飽和氯化銨水溶液(40毫升)與EtOAc(20毫升)稀釋。分離液層，且將有機物質層以鹽水(50毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化，以0-10%甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離，而得標題化合物。

實例 52：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[2-(乙醯基-甲基-胺基)-噻唑-5-基甲基]-醯胺(52)之合成



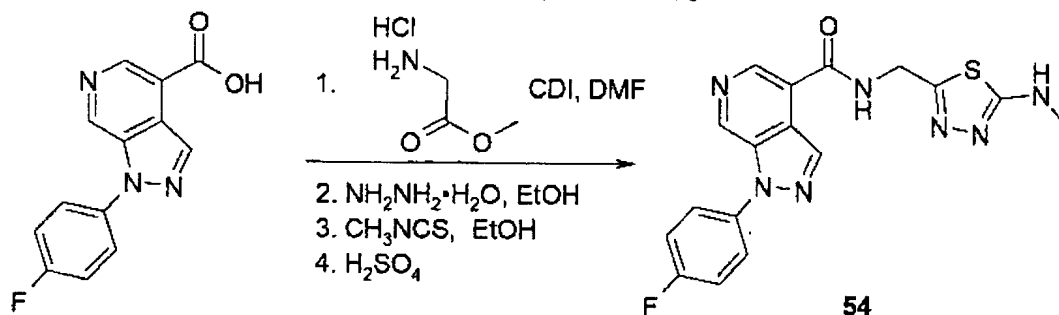
將 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 (2-溴-噻唑-5-基甲基)-醯胺 (80 毫克, 0.2 毫莫耳) 在醋酸酐 (2 毫升) 中之溶液, 於 60°C 下加熱 18 小時。將溶液以 10 毫升含水 NaOH 之 1N 溶液稀釋, 並攪拌 10 分鐘。然後, 將溶液以二氯甲烷 (20 毫升) 萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化, 以 0-10% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離。重複純化, 以 0-7% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離。將得自純化之物質以二氯甲烷 (1 毫升), 接著以己烷 (5 毫升) 稀釋。藉由過濾收集固體, 而得標題化合物。

實例 53: 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 (2-嗎福啉-4-基-噻唑-5-基甲基)-醯胺 (53) 之合成



於密封管中, 將 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 (2-溴-噻唑-5-基甲基)-醯胺 (80 毫克, 0.21 毫莫耳) 在嗎福啉 (2 毫升) 中之溶液, 於 140°C 下加熱 72 小時。使混合物於 EtOAc (20 毫升) 與飽和氯化銨水溶液 (20 毫升) 之間作分液處理。分離有機層, 並以鹽水 (20 毫升) 洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化, 以 0-10% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離。使用上文列示之相同條件重複純化。將得自純化之物質以二氯甲烷 (1 毫升), 接著以己烷 (5 毫升) 稀釋, 並過濾, 而得標題化合物。

實例 54：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(5-甲胺基-1,3,4-噻二唑-2-基甲基)-醯胺(54)之合成



將 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2.95 克，11.5 毫莫耳)在 DMF (25 毫升)中之懸浮液，以 CDI (1.51 克，12.0 毫莫耳)處理。混合物係在 5 分鐘內轉變成暗褐色透明溶液，然後，固體沉澱物形成。添加另外之 DMF (10 毫升)，以幫助攪拌。將混合物攪拌 1 小時。添加甘胺酸甲酯鹽酸鹽(2.42 克，14.9 毫莫耳)在 DMF (5 毫升)中之溶液。18 小時後，將混合物倒入水(200 毫升)中，並以飽和碳酸氫銨水溶液(50 毫升)稀釋。藉過濾收集固體，而得{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-醋酸甲酯，為淡褐色固體。

於{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-醋酸甲酯(0.50 克，1.5 毫莫耳)在 EtOH (6 毫升)中之溶液內，添加胍水合物(2 毫升)，並使混合物在 60°C 下溫熱。18 小時後，使混合物冷卻至室溫，且倒入水(100 毫升)中。藉過濾收集固體，而得 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸胍基羧基甲基-醯胺(純度 90%)。

於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸胍基羧基甲基-醯胺(104 毫克，0.32 毫莫耳)在 EtOH (4 毫升)中之混合物內，添加異硫氰酸甲酯(50 毫克，0.7 毫莫耳)。使混合物在回流

下溫熱6天，然後冷卻至室溫，並藉過濾收集產物。使粗製物質懸浮於濃硫酸(1毫升)中，且攪拌10分鐘。在靜置10分鐘後，將混合物倒入冰水中。藉由添加氨水，接著為最少量之飽和碳酸氫鈉水溶液，使溶液呈鹼性至pH=8，並藉過濾收集固體，而得標題化合物。

下列化合物係使用實例54中所述之CDI偶合方法製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(4-甲烷磺醯基-呋喃-2-基)-丙基]-醯胺，

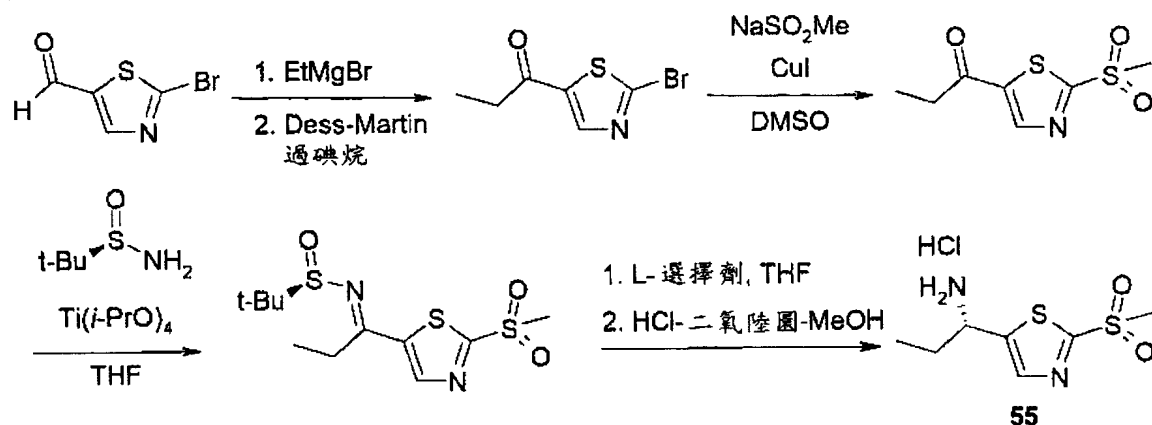
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲硫基-呋喃-5-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺醯基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺醯基-噻唑-4-基)-乙基]-醯胺及

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺醯基-噻唑-5-基)-乙基]-醯胺。

實例 55: (S)-1-(2-甲烷磺醯基-噻唑-5-基)-丙胺鹽酸鹽(55)之合成



於2-溴-噻唑-5-羧甲醛(1.00克，5.21毫莫耳)在THF(10毫升)

中之溶液內，添加溴化乙基鎂(5.00 毫升，15.0 毫莫耳)在乙醚中之3M溶液。將混合物攪拌18小時。將反應物倒入含有碎冰之飽和氯化銨水溶液(100 毫升)中，並以EtOAc (100 毫升)稀釋。分離有機相，以飽和碳酸氫鈉水溶液(100 毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使化合物藉矽膠層析純化，以0-100%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離，提供1-(2-溴-噻唑-5-基)-丙-1-醇。

於1-(2-溴-噻唑-5-基)-丙-1-醇(180 毫克，0.79 毫莫耳)在二氯甲烷(10 毫升)中之溶液內，添加Dess-Martin過碘烷(DMP)(330 毫克，0.79 毫莫耳)。將反應物攪拌2小時，然後，以二氯甲烷(50 毫升)稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液(50 毫升)與鹽水(50 毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使化合物藉矽膠層析純化，以0-100%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離，而得1-(2-溴-噻唑-5-基)-丙-1-酮。

於1-(2-溴-噻唑-5-基)-丙-1-酮(75 毫克，0.34 毫莫耳)在二甲亞砜(3 毫升)中之溶液內，添加甲烷磺酸鈉(41 毫克，0.34 毫莫耳)，接著為碘化銅(I)(65 毫克，0.34 毫莫耳)。將混合物在微波中於120°C下加熱1小時。將反應物以EtOAc (20 毫升)稀釋，並以飽和碳酸氫鈉水溶液(50 毫升)與鹽水(10 毫升)洗滌。以EtOAc (2 x 10 毫升)萃取水相。使合併之有機萃液以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得1-(2-甲烷磺醯基噻唑-5-基)-丙-1-酮，使用之而無需進一步純化。

使1-(2-甲烷磺醯基-噻唑-5-基)-丙-1-酮(110 毫克，0.50 毫莫耳)、(R)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯基醯胺(70 毫克，0.6 毫莫耳)及

異丙醇鈦(IV) (0.29 毫升, 1.0 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之混合物, 於回流下溫熱 18 小時。使混合物冷卻至室溫, 並以乙醚 (100 毫升) 與水 (6 毫升) 稀釋。在攪拌 10 分鐘後, 使溶液以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗產物藉矽膠層析純化, 以 0-100% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離, 而得 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [1-(2-甲烷磺醯基-噻唑-5-基)-亞丙-(Z)-基]-醯胺。

於 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [1-(2-甲烷磺醯基噻唑-5-基)-亞丙-(Z)-基]-醯胺 (93 毫克, 0.29 毫莫耳) 在 THF (5 毫升) 中之已冷卻 (-78°C) 溶液內, 逐滴添加三-第二-丁基硼氫化鋰 (L-選擇劑) (0.58 毫升, 0.58 毫莫耳) 在 THF 中之 1M 溶液。2.5 小時後, 以飽和氯化銨水溶液 (100 毫升) 使反應混合物淬滅, 並分離水層。將水層以醋酸乙酯 (2 x 10 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水 (10 毫升) 洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化, 以 0-100% 醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離, 而得 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(2-甲烷磺醯基-噻唑-5-基)-丙基]-醯胺。

於 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(2-甲烷磺醯基-噻唑-5-基)-丙基]-醯胺 (80 毫克, 0.3 毫莫耳) 在甲醇 (5 毫升) 中之溶液內, 添加鹽酸 (1 毫升, 4 毫莫耳) 在二氧陸圓中之 4N 溶液。1 小時後, 使混合物濃縮, 並以二氯甲烷 (2 毫升), 接著以己烷 (10 毫升) 稀釋, 且濃縮, 而得 (S)-1-(2-甲烷磺醯基-噻唑-5-基)-丙胺鹽酸鹽。

下列中間物係根據實例 55 中所述之方法製成:

(S)-1-(2-甲烷磺醯基-噻唑-4-基)-乙胺與

(S)-1-(2-甲磺醯基-噻唑-4-基)-丙胺。

下列中間物係以類似方式合成，惟甲基磺官能基係經由以硫代甲醇鈉置換鹵化物，接著為如實例 47 (實例 47 步驟 2 與 3) 中所述之氧化作用而被引進：

(S)-1-(2-甲磺醯基-噻唑-5-基)-乙胺。

下列中間物係按上述合成，惟中間物酮係經由乙基 Grignard 添加至適當 Weinreb 醯胺中取得 (方法係於實例 43 步驟 3 與 4 中描述)。其相應之起始物質 2-溴基噻吩-4-羧酸係如 *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 2445 中所述而合成。

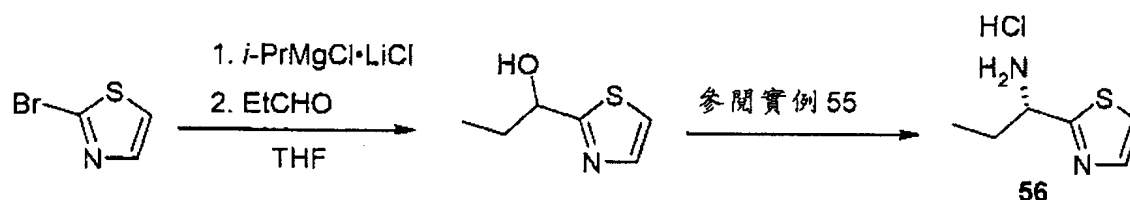
(S)-1-(5-甲磺醯基-噻吩-3-基)-丙胺。

下列中間物係按上述合成，惟使中間物 4-溴基噻唑類繼續進行，無需引進甲基磺官能基。4-溴基-2-甲磺醯基噻唑起始物質係如 *Bioorg. Med. Chem.*, 1999, 7, 665-697 中所述，合成自 2,4-二溴基噻唑。

(S)-1-(4-溴-噻唑-2-基)-丙胺與

(S)-1-(4-溴-噻唑-2-基)-乙胺。

實例 56：(S)-1-噻唑-2-基-丙胺 (56) 之合成

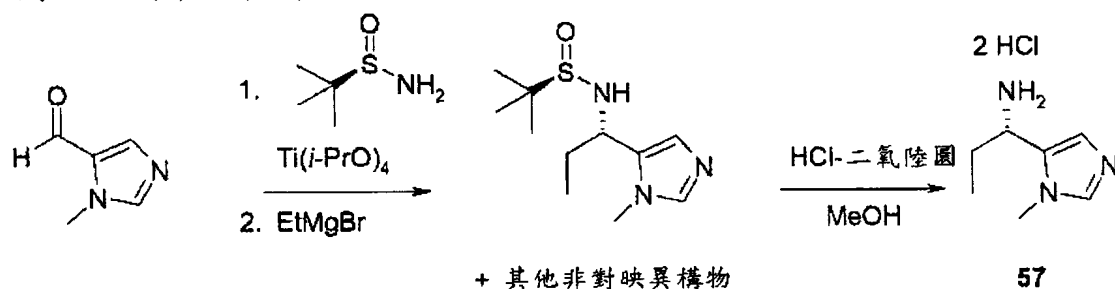


於氬大氣下，使 *i*-PrMgCl·LiCl 之 1.3M 溶液 (2.65 毫升，3.44 毫莫耳) 冷卻至 -15°C，並以 2-溴基噻唑 (0.56 克，3.4 毫莫耳) 在無水 THF (1 毫升) 中之溶液處理。然後，使反應混合物溫熱至 0°C，歷經 15 分鐘。添加丙醛 (0.25 毫升，3.4 毫莫耳)，

並使溶液溫熱至室溫，歷經18小時。將溶液倒入含有碎冰之飽和氯化銨水溶液(50毫升)中。以EtOAc(50毫升)萃取水層，且以飽和碳酸氫鈉水溶液(100毫升)洗滌。以EtOAc(50毫升)再一次萃取水層。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使此物質藉矽膠層析純化，以0-10%甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離，而得1-噻唑-2-基-丙-1-醇。

根據實例55中所述之方法，使1-噻唑-2-基-丙-1-醇轉化成標題化合物。

實例57：(S)-1-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-丙胺(57)之合成



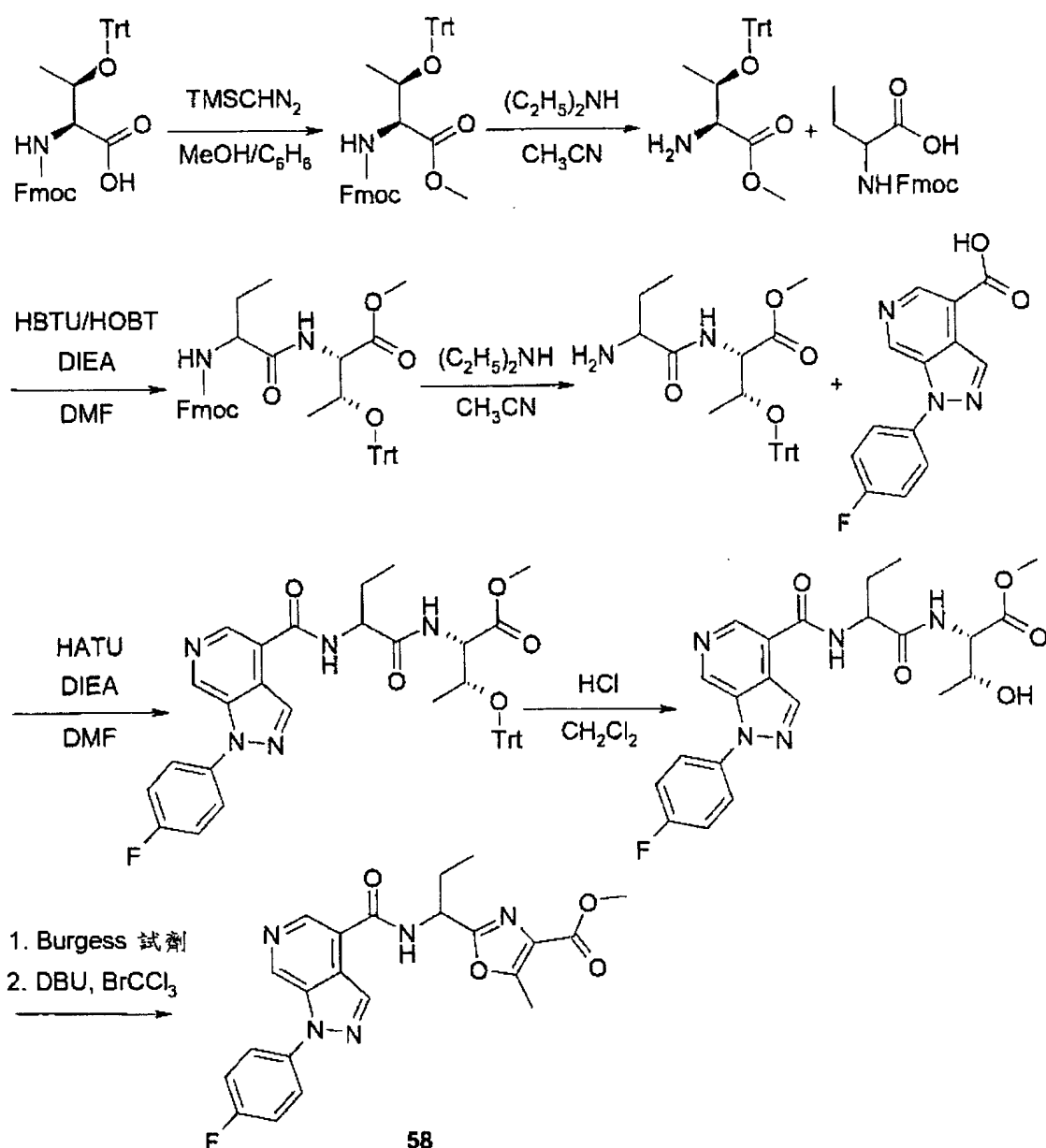
使3-甲基-3H-咪唑-4-羧甲醛(1.40克，12.7毫莫耳)、(R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯基醯胺(2.36克，19.1毫莫耳)及異丙醇鈦(IV)(11.2毫升，38.1毫莫耳)在THF(10毫升)中之混合物，於回流下溫熱18小時。使混合物冷卻至室溫，並以醚(100毫升)與水(6毫升)稀釋。將混合物攪拌10分鐘，然後，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉矽膠層析純化，以0-100% EtOAc在己烷中之梯度液溶離，且濃縮，而得2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[1-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-亞丙-(E)-基]-醯胺，為黃色固體。

於2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[1-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-亞丙-(E)-基]-醯胺(1.22克，5.72毫莫耳)在10毫升THF中之已冷卻(-78

°C) 溶液內，添加溴化乙基鎂在醚中之 1M 溶液 (11.4 毫升，11.4 毫莫耳)。當逐漸溫熱至室溫時，將反應混合物攪拌 18 小時。將混合物倒入冰上之飽和氯化銨水溶液 (100 毫升) 中，並以 EtOAc (100 毫升) 稀釋。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液 (100 毫升) 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使此物質藉矽膠層析純化，以 0-10% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離。獲得兩種溶離份，藉質量，該兩者皆符合所要，顯示兩種非對映異構物。第一個溶離之非對映異構物係相應於 R,S-非對映異構物，而第二個溶離之非對映異構物係相應於 R,R-非對映異構物，個別呈 1:3 比例。使各非對映異構物個別繼續進行，無需進一步純化。

於 R,S-非對映異構物在甲醇中之溶液 (5 毫升) 內，添加 HCl 在二氧陸園中之 4N 溶液 (1 毫升，4 毫莫耳)。18 小時後，使混合物濃縮，並以乙醚稀釋。藉過濾收集固體，而得標題化合物。

實例 58: 2-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羰基]-胺基}-丙基)-5-甲基-噁唑-4-羧酸甲酯 (58) 之合成



於 Fmoc-L-Thr(Trt)-OH (2.33 克，4.00 毫莫耳) 在甲醇 (4.0 毫升) 與苯 (16 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 TMS-重氮甲烷 (2.40 毫升，4.80 毫莫耳)。1 小時後，使混合物在真空中濃縮，而得 Fmoc-L-Thr(Trt)-OMe，使用之而無需純化。

於 Fmoc-L-Thr(Trt)-OMe (2.40 克，4.00 毫莫耳) 在乙腈 (20.0 毫升) 中之溶液內，添加二乙胺 (20.0 毫升)。30 分鐘後，使混合物在真空中濃縮，並將殘留物以乙腈 (3 x 10 毫升) 稀釋，且在真空中共沸，而得 L-Thr(Trt)-OMe，使用之而無需進一步

純化。

於 Fmoc-DL-2-胺基丁酸 (Fmoc-DL-ABU-OH) (1.30 克，4.00 毫莫耳) 在 DMF (15.0 毫升) 中之溶液內，添加 HOBt (0.594 克，4.40 毫莫耳) 與 HBTU (1.67 克，4.40 毫莫耳)。10 分鐘後，添加 L-Thr(Trt)-OMe (2.48 克，65% 純，4.30 毫莫耳) 與 DIPEA (1.46 毫升，8.39 毫莫耳) 在 DMF (5 毫升) 中之溶液。20 小時後，使混合物在真空中濃縮，於醋酸乙酯 (100 毫升) 中重製，並以飽和碳酸氫鈉水溶液 (100 毫升) 與鹽水 (100 毫升) 洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使所形成之殘留物藉矽膠層析純化，以 0-50% 醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離，而得 Fmoc-DL-ABU-L-Thr(Trt)-OMe，為白色固體。

於 Fmoc-DL-ABU-L-Thr(Trt)-OMe (1.80 克，2.64 毫莫耳) 在乙腈 (15.0 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加二乙胺 (13.8 毫升)。30 分鐘後，使混合物在真空中濃縮，並將殘留物以乙腈 (3 x 20 毫升) 稀釋，且於真空中共沸，而得 DL-ABU-L-Thr(Trt)-OMe，使用之而無需進一步純化。

將 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 (0.600 克，2.33 毫莫耳) 在 DMF (10 毫升) 中之懸浮液攪拌 10 分鐘 (直到其變成微細漿液為止)，然後添加 HATU (0.976 克，2.56 毫莫耳)。30 分鐘後，添加 DIPEA (0.850 毫升，4.90 毫莫耳) 與 DL-ABU-L-Thr(Trt)-OMe (1.84 克，65% 純度，2.59 毫莫耳) 在 DMF (5 毫升) 中之溶液。18 小時後，使混合物在真空中濃縮，並溶於醋酸乙酯 (100 毫升) 中。將溶液以飽和碳酸氫鈉水溶液 (2 x 100 毫升) 與鹽水 (50 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及

濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以 0-70% 醋酸乙酯在庚烷中之梯度液溶離，而得 (2S,3R)-2-(2-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基)-丁醯基胺基)-3-三苯甲基氧基-丁酸甲酯。MS m/z 700.82 (MH⁺)。

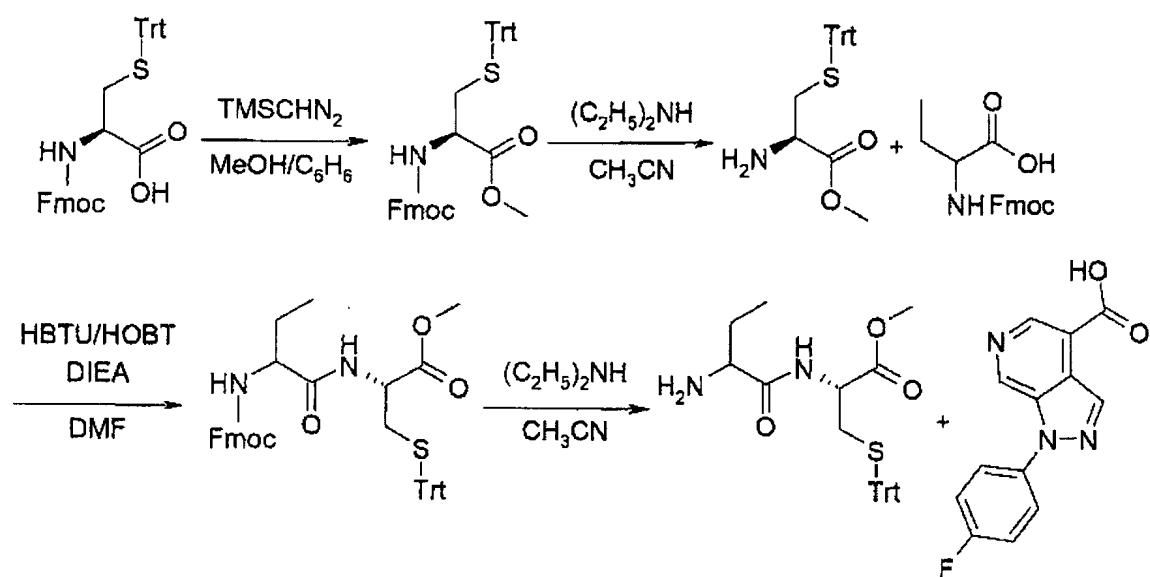
於 (2S,3R)-2-(2-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基)-丁醯基胺基)-3-三苯甲基氧基-丁酸甲酯 (1.47 克，2.10 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (100 毫升) 中之已冷卻 (0°C) 溶液內，添加 HCl (6.30 毫升，6.30 毫莫耳) 在醚中之 1M 溶液。30 分鐘後，以飽和碳酸氫鈉水溶液 (100 毫升) 使反應淬滅，並溫熱至室溫。30 分鐘後，以 CH₂Cl₂ (2 x 50 毫升) 萃取水層。使合併之有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及通過矽膠墊，以 0-10% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離，而得 (2S,3R)-2-(2-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基)-丁醯基胺基)-3-羥基-丁酸甲酯，為白色固體。MS m/z 458.76 (MH⁺)。

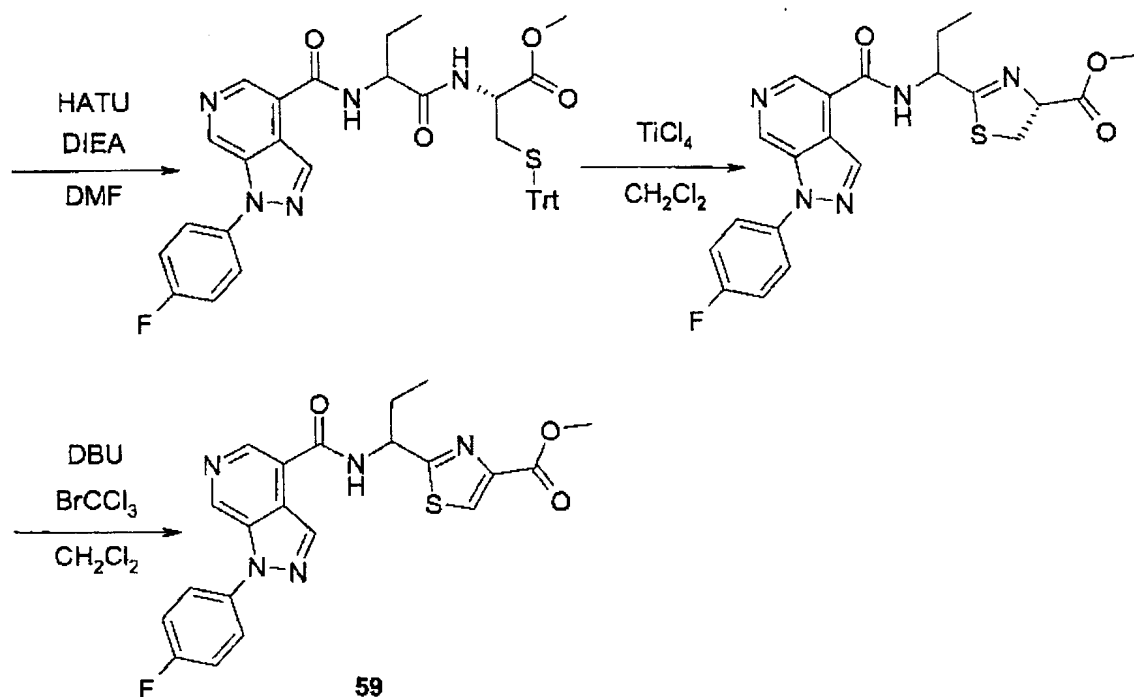
於 (2S,3R)-2-(2-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基)-丁醯基胺基)-3-羥基-丁酸甲酯 (0.900 克，1.96 毫莫耳) 在 THF (20.0 毫升) 中之溶液內，添加 Burgess 試劑 (0.586 克，2.46 毫莫耳)。使混合物在回流下溫熱 23 小時。然後，使混合物在真空中濃縮，溶於醋酸乙酯 (100 毫升) 中，並以飽和碳酸氫鈉水溶液 (50 毫升) 與鹽水 (50 毫升) 洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以 0-10% 甲醇在醋酸乙酯中之梯度液溶離，而得 (4S,5S)-2-(1-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基)-丙基)-5-甲基-4,5-二氫-噁唑-4-羧酸甲酯，為白色泡沫物。

於 (4S,5S)-2-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-丙基)-5-甲基-4,5-二氫-噁唑-4-羧酸甲酯 (0.529 克, 1.20 毫莫耳) 與 DBU (360 微升, 2.40 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (10.0 毫升) 中之已冷卻 (0°C) 溶液內, 添加 BrCCl_3 (125 微升, 1.26 毫莫耳)。然後, 使混合物溫熱至室溫。18 小時後, 將混合物以 CH_2Cl_2 (50 毫升) 稀釋, 並以飽和氯化銨水溶液 (2 x 50 毫升) 萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液 (50 毫升) 與鹽水 (50 毫升) 洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化, 以 0-100% 醋酸乙酯在庚烷中之梯度液溶離, 而得標題化合物, 為白色固體。MS m/z 438.74 (MH^+)。

2-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-丙基)-噁唑-4-羧酸甲酯亦根據上述方法, 製自 Fmoc-L-Ser(Trt)-OH。MS m/z 424.74 (MH^+)。

實例 59: 2-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-丙基)-噁唑-4-羧酸甲酯 (59) 之合成





於 Fmoc-L-Cys(Trt)-OH (2.34 克，4.00 毫莫耳) 在甲醇 (4.0 毫升) 與苯 (16 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 TMS-重氮甲烷 (2.40 毫升，4.80 毫莫耳)。1 小時後，使混合物在真空中濃縮，而得 Fmoc-L-Cys(Trt)-OMe，將其使用於下一步驟，無需純化。

於 Fmoc-L-Cys(Trt)-OMe (2.58 克，4.30 毫莫耳) 在乙腈 (20.0 毫升) 中之溶液內，添加二乙胺 (20.0 毫升)。30 分鐘後，使混合物在真空中濃縮。使殘留物溶於乙腈 (3 x 10 毫升) 中，並在真空中濃縮，而得 L-Cys(Trt)-OMe，為粗產物，使用之而無需純化。

於 Fmoc-DL-2-胺基丁酸 (Fmoc-DL-ABU-OH) (1.30 克，4.00 毫莫耳) 在 DMF (15.0 毫升) 中之溶液內，添加 HOBt (0.594 克，4.40 毫莫耳) 與 HBTU (1.67 克，4.40 毫莫耳)。10 分鐘後，添加粗製 L-Cys(Trt)-OMe (2.63 克，65% 純度，4.53 毫莫耳) 與 DIPEA (1.46 毫升，8.39 毫莫耳) 在 DMF (5 毫升) 中之溶液。18 小時後，使混合物在真空中濃縮，溶於醋酸乙酯 (100 毫升) 中，並以飽

和碳酸氫鈉水溶液(100毫升)與鹽水(100毫升)洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使所形成之殘留物藉矽膠層析純化，以0-50%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離，而得Fmoc-DL-ABU-L-Cys(Trt)-OMe，為白色泡沫物。

將Fmoc-DL-ABU-L-Cys(Trt)-OMe (2.60克，3.80毫莫耳)在乙腈(20毫升)中之經攪拌溶液以二乙胺(20毫升)處理。30分鐘後，使混合物在真空中濃縮，並使殘留物溶於乙腈(10毫升)中，且在真空中濃縮(重複此程序三次)，而得DL-ABU-L-Cys(Trt)-OMe，為粗產物，使用之而無需純化。

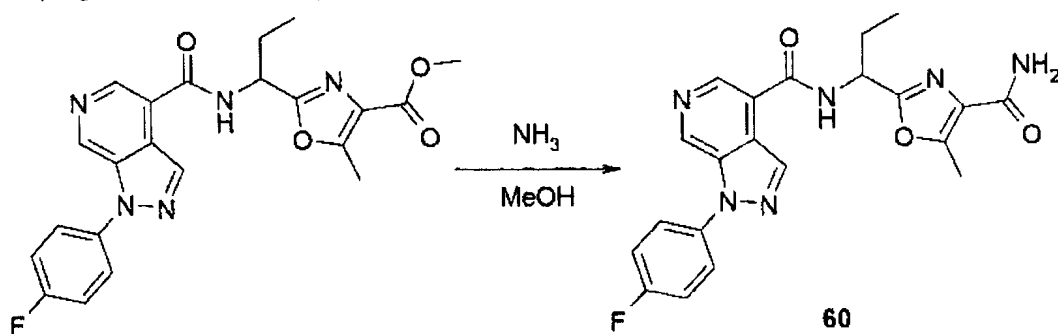
將1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(0.905克，3.52毫莫耳)在DMF(15毫升)中之懸浮液攪拌10分鐘(直到其變成微細漿液為止)，並以HATU(1.47克，3.87毫莫耳)處理。30分鐘後，將所形成之混合物以DIPEA(1.29毫升，7.39毫莫耳)與DL-ABU-L-Cys(Trt)-OMe (2.76克，65%純度，3.87毫莫耳)在DMF(5毫升)中之溶液處理。18小時後，使混合物在真空中濃縮，且溶於醋酸乙酯(100毫升)中。將溶液以飽和碳酸氫鈉水溶液(2 x 100毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以0-80%醋酸乙酯在庚烷中之梯度液溶離，而得(R)-2-(2-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基)-丁醯基胺基)-3-三苯甲基硫基-丙酸甲酯。

於(R)-2-(2-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基)-丁醯基胺基)-3-三苯甲基硫基-丙酸甲酯(0.560克，0.798毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (24.0毫升)中之溶液內，添加 TiCl_4 (2.40毫升，

2.40 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 中之 1M 溶液。2 小時後，以飽和碳酸氫鈉水溶液 (10 毫升) 使所形成之混合物淬滅。分離水層，並以 CH_2Cl_2 (2 x 10 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水 (10 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使混合物藉矽膠層析純化，以 0-80% 醋酸乙酯在庚烷中之梯度液溶離，而得 (R)-2-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羰基]-胺基}-丙基)-4,5-二氫-噻唑-4-羧酸甲酯。

於 (R)-2-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羰基]-胺基}-丙基)-4,5-二氫-噻唑-4-羧酸甲酯 (0.296 克，0.670 毫莫耳) 與 DBU (200 微升，1.34 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (8.0 毫升) 中之已冷卻 (0°C) 溶液內，添加 BrCCl_3 (69.0 微升，0.700 毫莫耳)。然後，使混合物溫熱至室溫。18 小時後，將反應混合物以 CH_2Cl_2 (20 毫升) 稀釋，並以飽和氯化銨水溶液 (3 x 10 毫升) 洗滌。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液 (10 毫升) 與鹽水 (10 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使混合物藉矽膠層析純化，以 0-80% 醋酸乙酯在庚烷中之梯度液溶離，而得標題化合物。MS m/z 440.77 (MH^+)。

實例 60：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [1-(4-胺甲酰基-5-甲基-噁唑-2-基)-丙基]-醯胺 (60) 之合成



於密封管中，將 2-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-

羰基]-胺基]-丙基)-5-甲基-噁唑-4-羧酸甲酯(40毫克，0.091毫莫耳)在氯於甲醇中之7M溶液(525微升，3.66毫莫耳)內之混合物，在90°C下攪拌。34小時後，使反應物冷卻至室溫，抽氣，打開，及濃縮。使所形成之殘留物藉矽膠層析純化，以0-10%甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離，而得標題化合物，為白色固體。MS m/z 423.89 (MH⁺)。

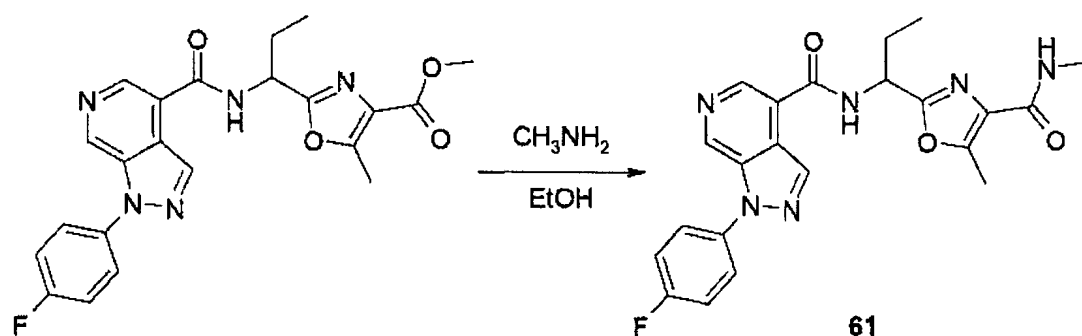
下列化合物亦藉由實例60中所述之方法製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(4-胺甲醯基-噁唑-2-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(4-胺甲醯基-噁唑-2-基)-丙基]-醯胺及

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{1-[4-(胺甲醯基甲基-胺甲醯基)-5-甲基-噁唑-2-基]-丙基}-醯胺。

實例 61：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(5-甲基-4-甲基胺甲醯基-噁唑-2-基)-丙基]-醯胺(61)之合成



於密封管中，將2-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基]-丙基)-5-甲基-噁唑-4-羧酸甲酯(40毫克，0.091毫莫耳)在甲胺於乙醇中之溶液(455毫升，33%溶液，3.66毫莫耳)內之混合物，在100°C下攪拌。16小時後，使反應物冷卻至室溫，抽氣，打開，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，

以 0-8% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離，而得標題化合物，為白色固體。MS m/z 437.63 (MH^+)。

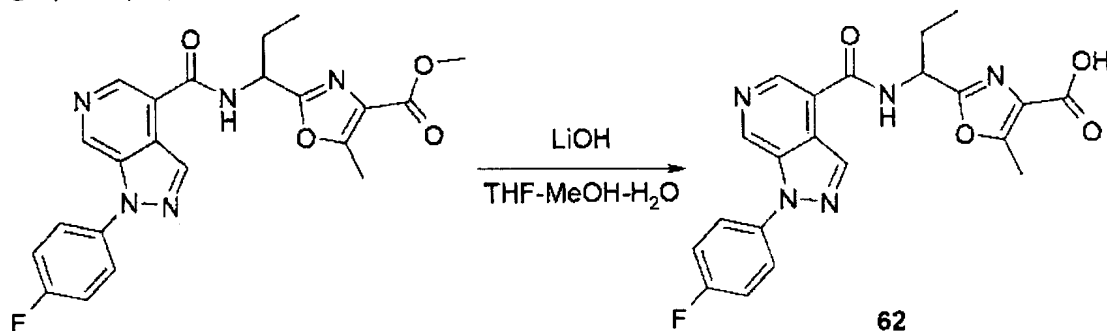
下列化合物亦藉由實例 61 中所述之方法製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲基胺甲醯基-噁唑-2-基)-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [1-(4-甲基胺甲醯基-噁唑-2-基)-丙基]-醯胺及

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 {1-[5-甲基-4-(甲基胺甲醯基甲基-胺甲醯基)-噁唑-2-基]-丙基}-醯胺。

實例 62: 2-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-5-甲基-噁唑-4-羧酸 (62) 之合成



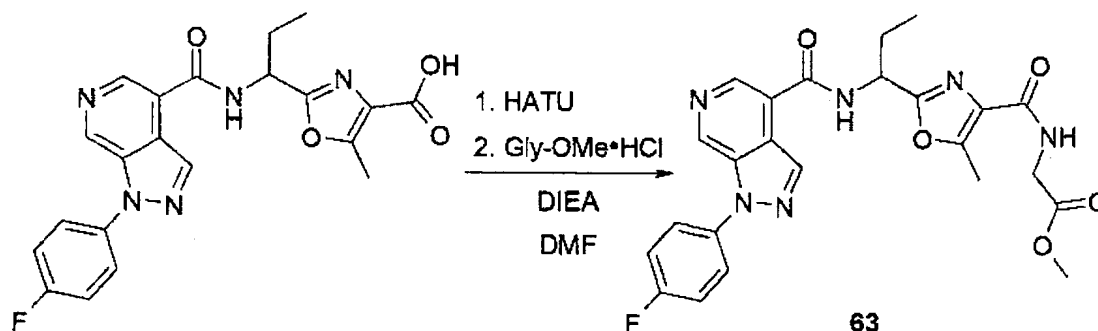
於 2-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-5-甲基-噁唑-4-羧酸甲酯 (95.0 毫克，0.217 毫莫耳) 在 THF/ 甲醇/ 水之混合物 (3 毫升，3:1:1) 中之溶液內，添加 $LiOH \cdot H_2O$ (36.5 毫克，0.869 毫莫耳)。3 小時後，以 2M 鹽酸水溶液使反應混合物酸化至 pH 3-4，並濃縮。將混合物以醋酸乙酯 (25 毫升) 與水 (25 毫升) 稀釋，且激烈攪拌。5 小時後，過濾不均勻混合物，並將固體以水 (直到濾液之 pH 值為 5 止)、醋酸乙酯 (3 x 10 毫升) 洗滌，及風乾，而得標題化合物，為白色固體。MS m/z 424.74 (MH^+)。

下列化合物亦藉由實例 62 中所述之方法製成：

2-(1-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基)-丙基)-噻唑-4-羧酸與

2-(1-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基)-丙基)-噁唑-4-羧酸。

實例 63：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{1-[4-(胺甲鹽基甲基-胺甲鹽基)-5-甲基-噁唑-2-基]-丙基}-鹽胺(63)之合成



於 2-(1-([1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基)-丙基)-5-甲基-噁唑-4-羧酸 (0.130 克, 0.307 毫莫耳) 在 DMF (3 毫升) 中之溶液內，添加 HATU (0.140 克, 0.368 毫莫耳)。10 分鐘後，添加 DIPEA (215 微升, 1.22 毫莫耳) 與 Gly-OMe·HCl (46.2 毫克, 0.368 毫莫耳)。18 小時後，使混合物在真空中濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯 (30 毫升) 中，並以 2N 氫氧化鈉 (3 x 10 毫升)、飽和氯化銨水溶液 (2 x 10 毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液 (10 毫升) 及鹽水 (10 毫升) 洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使所形成之殘留物藉矽膠層析純化，以 0-4% 甲醇在醋酸乙酯中之梯度液溶離，而得標題化合物。MS m/z 495.71 (MH^+)。

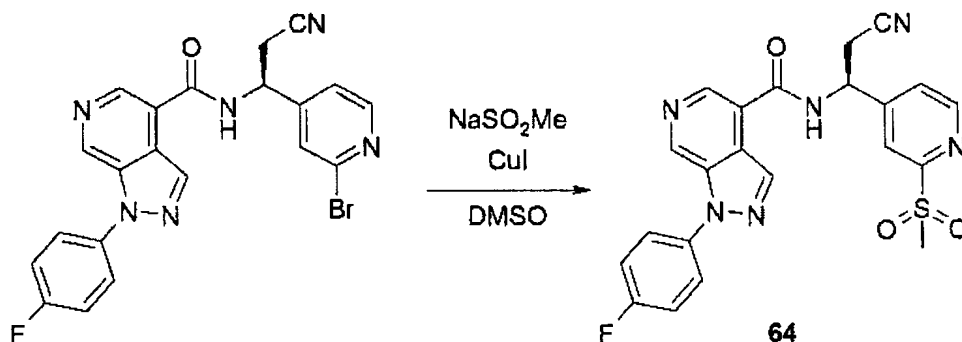
下列化合物亦藉由實例 63 中所述之方法製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{1-[4-(氟基甲基胺

甲 醯基)- 嘓 唑 -2-基]- 丙 基 }- 醯 胺 與

1-(4- 氟 苯 基)-1H- 吡 唑 并 [3,4-c] 吡 啶 -4- 羧 酸 {1-[4-(氰 基 甲 基 胺 甲 醯 基)-5- 甲 基 - 嘓 唑 -2-基]- 丙 基 }- 醯 胺 。

實例 64：1-(4- 氟 苯 基)-1H- 吡 唑 并 [3,4-c] 吡 啶 -4- 羧 酸 [(S)-2- 氟 基 -1-(2- 甲 烷 磺 醯 基 - 吡 啶 -4-基)- 乙 基]- 醯 胺 (64) 之 合 成



將 1-(4- 氟 苯 基)-1H- 吡 唑 并 [3,4-c] 吡 啶 -4- 羧 酸 [(S)-1-(2- 溴 - 吡 啶 -4-基)-2- 氟 基 - 乙 基]- 醯 胺 (122 毫 克 , 0.262 毫 莫 耳)、 甲 烷 亞 磺 酸 鈉 (53.5 毫 克 , 0.524 毫 莫 耳) 及 銅 (I) 碘 (99.8 毫 克 , 0.524 毫 莫 耳) 在 DMSO (2.5 毫 升) 中 之 溶 液 抽 氣 , 並 以 氬 滌 氣 三 次 , 且 於 130°C 下 溫 熱 。 45 分 鐘 後 , 使 反 應 物 冷 卻 至 室 溫 , 並 添 加 N,N'- 二 甲 基 乙 二 胺 (112 微 升 , 1.05 毫 莫 耳)。 將 混 合 物 攪 拌 30 分 鐘 , 然 後 以 醋 酸 乙 酯 (20 毫 升) 稀 釋 , 攪 拌 15 分 鐘 , 且 添 加 飽 和 氯 化 銨 水 溶 液 (20 毫 升)。 使 混 合 物 音 振 30 分 鐘 , 接 著 以 醋 酸 乙 酯 (100 毫 升) 稀 釋 。 分 離 水 層 , 並 以 醋 酸 乙 酯 (2 x 20 毫 升) 萃 取 。 將 合 併 之 有 機 層 以 飽 和 氯 化 銨 水 溶 液 (2 x 50 毫 升)、 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 (50 毫 升)、 鹽 水 (50 毫 升) 洗 滌 , 以 MgSO₄ 脫 水 乾 燥 , 過 濾 , 及 濃 縮 。 使 所 形 成 之 殘 留 物 藉 矽 膠 層 析 純 化 , 以 0-8% 甲 醇 在 CH₂Cl₂ 中 之 梯 度 液 溶 離 。 將 固 體 藉 HPLC , 使 用 C18 管 柱 與 5-95% 乙 腈 + 0.1% TFA 及 水 + 0.1% TFA 之 梯 度 液 進 一 步 純 化 , 而 得 標 題 化 合 物 。 MS m/z 465.68

(MH⁺)。

下列化合物亦藉由實例 64 中所述之方法製成：

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-2-羥基-1-(2-甲
烷磺醯基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(2-甲烷磺醯基-6-
甲基-吡啶-4-基)-醯胺，

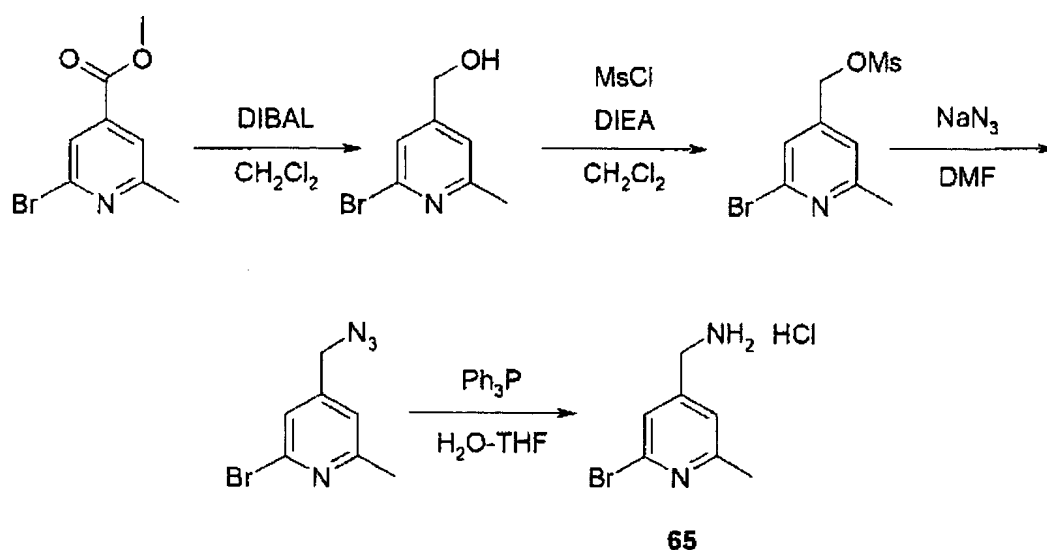
1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(2-甲烷磺醯基-
吡啶-4-基)-1-甲基-乙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(2-甲烷磺醯基-
吡啶-4-基)-1-甲基-丙基]-醯胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-乙基-1-(2-甲
烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺及

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(2-甲烷磺醯
基-吡啶-4-基)-2-甲氧基-乙基]-醯胺。

實例 65：C-(2-溴基-6-甲基-吡啶-4-基)-甲胺鹽酸鹽(65)之合成



於 2-溴基-6-甲基-異菸鹼酸甲酯(1.90 克，8.26 毫莫耳)在
CH₂Cl₂(200 毫升)中之已冷卻(-78°C)溶液內，添加 DIBAH(24.8

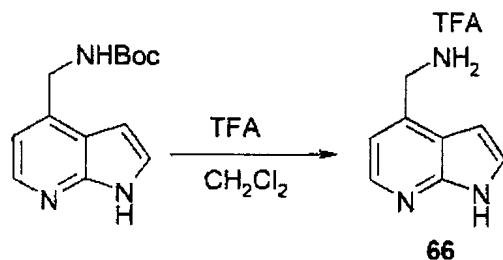
毫升，24.8 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 中之 1M 溶液。使混合物溫熱至室溫。12 小時後，以飽和碳酸氫鈉水溶液(100 毫升)使反應淬滅。5 小時後，分離液相，並以 CH_2Cl_2 (3 x 100 毫升) 萃取水層。將合併之有機層以鹽水(100 毫升)洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使所形成之殘留物藉矽膠層析純化，以 0-100% 醋酸乙酯在庚烷中之梯度液溶離，而得 (2-溴基-6-甲基-吡啶-4-基)-甲醇，為白色固體。MS m/z 202.45 (M^+), 204.44 ($M+2$)。

於 (2-溴基-6-甲基-吡啶-4-基)-甲醇 (0.300 克，1.48 毫莫耳) 在二氯甲烷 (2.0 毫升) 中之溶液內，添加 DIPEA (776 微升，4.45 毫莫耳)。使所形成之混合物冷卻至 0°C ，並添加氯化甲烷磺醯 (120 微升，1.56 毫莫耳)。1 小時後，將反應混合物以 CH_2Cl_2 (20 毫升) 稀釋，並以飽和氯化銨水溶液 (3 x 10 毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液 (10 毫升) 及鹽水 (10 毫升) 洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得甲烷磺酸 2-溴基-6-甲基-吡啶-4-基甲酯，為粗產物，將其使用於下一步驟，無需純化。

於甲烷磺酸 2-溴基-6-甲基-吡啶-4-基甲酯 (410 毫克，1.46 毫莫耳) 在 DMF (2.0 毫升) 中之溶液內，添加疊氮化鈉 (238 毫克，3.66 毫莫耳)。15 小時後，以水 (10 毫升) 使反應淬滅，並以醋酸乙酯 (3 x 10 毫升) 萃取。將合併之有機層以水 (10 毫升) 與鹽水 (10 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物通過矽膠墊，以庚烷中之 30% 醋酸乙酯溶離，而得 4-疊氮基甲基-2-溴基-6-甲基-吡啶。

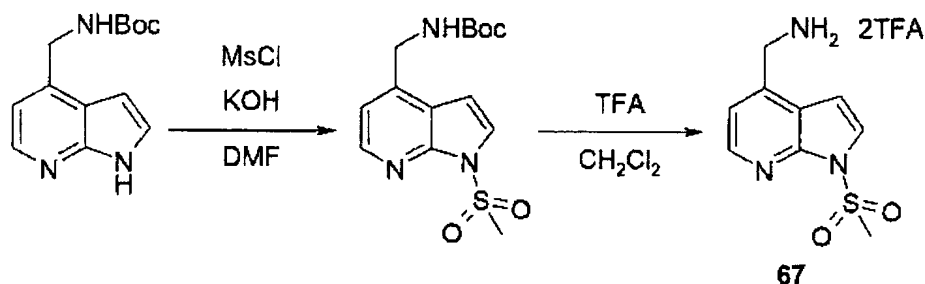
於4-疊氮基甲基-2-溴基-6-甲基-吡啶(309毫克, 1.36毫莫耳)在THF (4.0毫升)中之溶液內, 添加三苯膦(446毫克, 1.70毫莫耳), 接著為水(400微升)。17小時後, 使反應混合物濃縮。使殘留物在1M鹽酸(50毫升)與CH₂Cl₂(50毫升)之間作分液處理。分離水相, 並以CH₂Cl₂(3 x 50毫升)萃取。於高真空下蒸發水層, 而得標題化合物, 為灰白色固體。MS m/z 201.40 (M⁺), 203.38 (M+2)。

實例 66: C-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-甲胺三氟醋酸鹽 (66) 之合成



於(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基甲基)-胺甲基酸第三-丁酯(200毫克, 0.809毫莫耳)在CH₂Cl₂(6毫升)中之溶液內, 添加三氟醋酸(1.58毫升, 20.6毫莫耳)。14小時後, 使反應物在真空中濃縮, 而得標題化合物, 將其使用於下一步驟, 無需純化。

實例 67: C-(1-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-甲基胺二(三氟醋酸)鹽 (67) 之合成

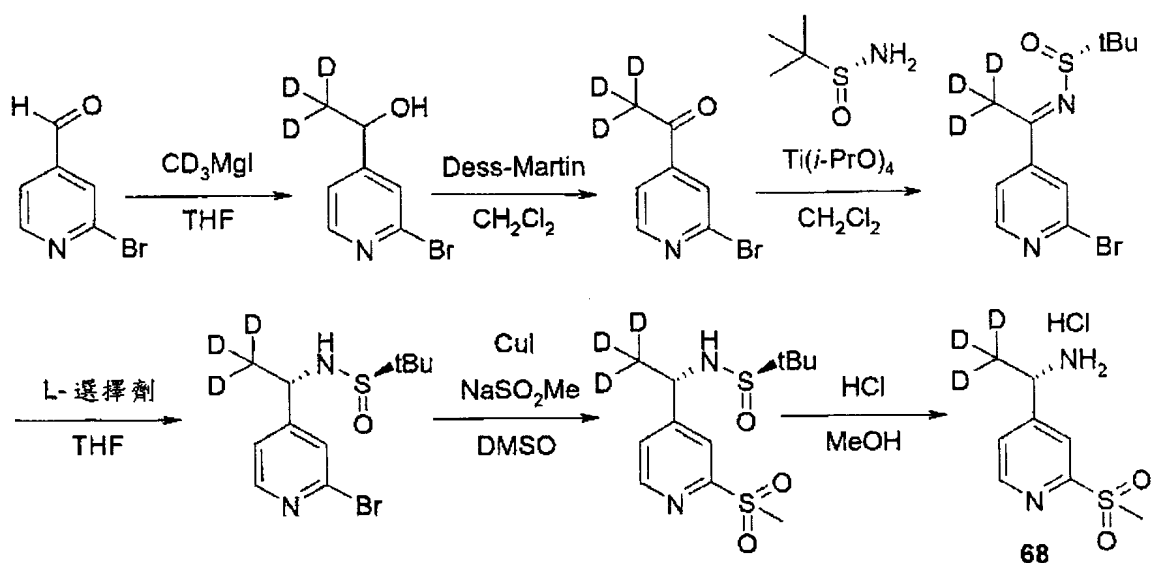


於(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基甲基)-胺甲基酸第三-丁酯

(400 毫克, 1.62 毫莫耳) 在 DMF (10.0 毫升) 中之經攪拌溶液內, 添加粉末狀 KOH (143 毫克, 1.88 毫莫耳)。15 分鐘後, 添加氯化甲烷磺醯 (137 微升, 1.78 毫莫耳)。15 小時後, 將混合物以水 (30 毫升) 稀釋, 並以醋酸乙酯 (3 x 50 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水 (25 毫升) 洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化, 以 0-50% 醋酸乙酯在庚烷中之梯度液溶離, 而得 (1-甲烷磺醯基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基甲基)-胺甲基酸第三-丁酯。

於 (1-甲烷磺醯基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基甲基)-胺甲基酸第三-丁酯 (100 毫克, 0.307 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (2 毫升) 中之溶液內, 添加三氟醋酸 (0.600 毫升, 7.80 毫莫耳)。14 小時後, 使反應物在真空中濃縮, 而得標題化合物, 使用之而無需純化。MS m/z 226.42 (MH^+)。

實例 68: (S)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-乙基-2,2,2-D3-胺鹽酸鹽 (68) 之合成



將甲基 (D3) 碘化鎂在醚中之 1.0M 溶液 (30.0 毫升, 30.0 毫莫耳), 添加至 2-溴-吡啶-4-羧甲醛 (5.00 克, 26.8 毫莫耳) 在無水

THF (50.0 毫升) 中之已冷卻 (-78°C) 溶液內，歷經 20 分鐘。1 小時後，使混合物溫熱至室溫，歷經 3 小時期間。以飽和氯化銨水溶液 (200 毫升) 使反應淬滅。分離水層，並以醋酸乙酯 (200 毫升) 萃取。將合併之有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液 (200 毫升) 與鹽水 (200 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以 0-50% 醋酸乙酯在庚烷中之梯度液溶離，而得 1-(2-溴-吡啶-4-基)-乙-2,2,2-D₃-醇，為無色油。

於 1-(2-溴-吡啶-4-基)-乙-2,2,2-D₃-醇 (5.50 克，26.8 毫莫耳) 在無水 CH_2Cl_2 (50.0 毫升) 中之已冷卻 (0°C) 溶液內，添加 Dess-Martin 過碘烷 (11.4 克，26.8 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，然後，以飽和碳酸氫鈉水溶液 (100 毫升) 使反應淬滅。30 分鐘後，使所形成之混合物經過矽藻土墊過濾，並以醋酸乙酯 (3 x 100 毫升) 洗滌。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液 (100 毫升) 與鹽水 (100 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以 0-25% 醋酸乙酯在庚烷中之梯度液溶離，而得 1-(2-溴-吡啶-4-基)-乙-2,2,2-D₃-酮，為白色固體。

使 1-(2-溴-吡啶-4-基)-乙-2,2,2-D₃-酮 (3.00 克，14.8 毫莫耳) 與 R-(+)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基醯胺 (2.14 克，17.7 毫莫耳) 及 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (4.62 克，16.3 毫莫耳) 在無水二氯甲烷 (30 毫升) 中之溶液，於 40°C 下溫熱。18 小時後，使混合物冷卻至室溫，在真空中濃縮，並溶於醋酸乙酯 (50 毫升) 中。將經攪拌溶液以水 (50 毫升) 慢慢地處理。45 分鐘後，使混合物經過矽

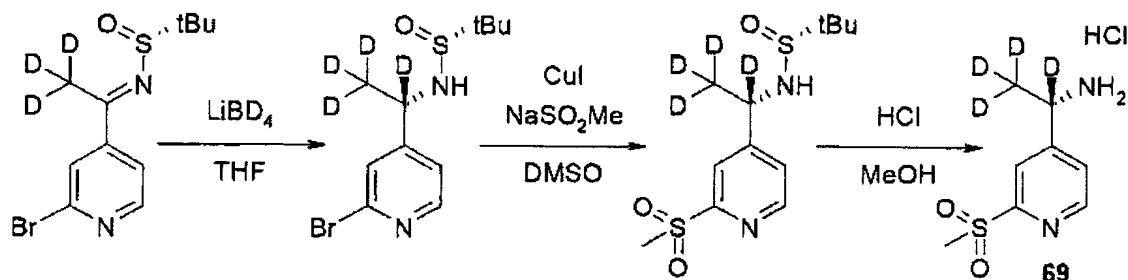
藻土墊過濾，且將墊片以醋酸乙酯(3 x 50 毫升)洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以30-50%醋酸乙酯在庚烷中之梯度液溶離，而得(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[1-(2-溴-吡啶-4-基)-亞乙-2,2,2-D₃-基]-醯胺，為黃色油。

於(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[1-(2-溴-吡啶-4-基)-亞乙-2,2,2-D₃-基]-醯胺(1.00 克，3.26 毫莫耳)在THF (30.0 毫升)中之已冷卻(-78°C)溶液內，添加L-選擇劑在THF中之1M溶液(6.53 毫升，6.53 毫莫耳)。3小時後，以氯化銨水溶液(10 毫升)使混合物淬滅。分離水相，並以醋酸乙酯(2 x 30 毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(50 毫升)洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以0-5%甲醇在 CH_2Cl_2 中之梯度液溶離，而得(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(S)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-乙基-2,2,2-D₃]-醯胺，為透明油。

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(S)-1-(2-甲磺醯基-吡啶-4-基)-乙基-2,2,2-D₃]-醯胺係根據實例64中所述之程序，製自(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(S)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-乙基-2,2,2-D₃]-醯胺(200 毫克，0.649 毫莫耳)。

於(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(S)-1-(2-甲磺醯基-吡啶-4-基)-乙基-2,2,2-D₃]-醯胺(82.0 毫克，0.267 毫莫耳)在甲醇(1.0 毫升)中之溶液內，添加4N HCl在二氧陸園中之溶液(70.0 微升，0.280 毫莫耳)。1小時後，使混合物在真空中濃縮至一半體積，以甲苯(4 毫升)稀釋，及濃縮至乾涸(重複此程序三次)，而得標題化合物，為灰白色固體，使用之而無需純化。

實例 69：(S)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-乙基-1,2,2,2-D₄-胺鹽酸鹽 (69) 之合成



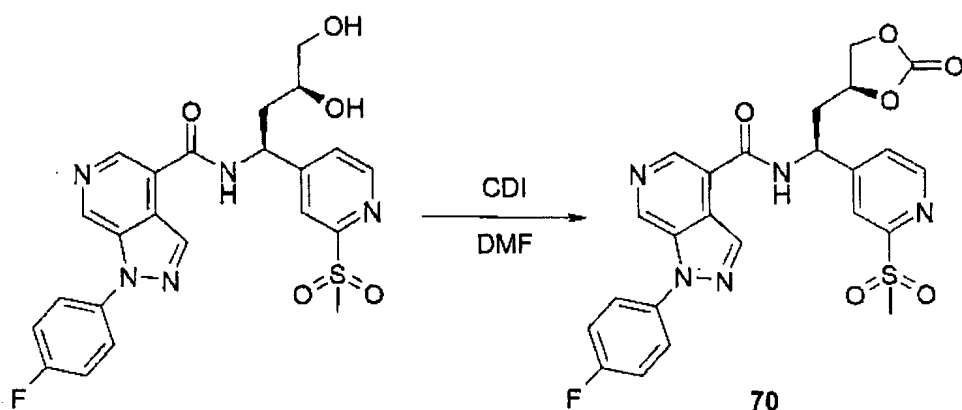
於 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [1-(2-溴基吡啶-4-基)-亞乙-2,2,2-D₃-基]-醯胺 (1.00 克，3.26 毫莫耳) 在 THF (30 毫升) 中之已冷卻 (-78°C) 溶液內，添加 (D₄)-硼氫化鋰 (168 毫克，6.53 毫莫耳)。1 小時後，使混合物溫熱至室溫，歷經 2 小時，然後，以氯化銨水溶液 (30 毫升) 使反應淬滅。分離水層，並以醋酸乙酯 (2 x 50 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水 (50 毫升) 洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以 0-5% 甲醇在 CH₂Cl₂ 中之梯度液溶離，而得 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-乙基-1,2,2,2-D₄]-醯胺，為透明油。

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-乙基-1,2,2,2-D₄]-醯胺係根據實例 64 中所述之程序，製自 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-乙基-1,2,2,2-D₄]-醯胺 (175 毫克，0.566 毫莫耳)。

於 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-乙基-1,2,2,2-D₄]-醯胺 (93.6 毫克，0.303 毫莫耳) 在甲醇 (1.0 毫升) 中之溶液內，添加 4N HCl 在二氧陸園中之溶液 (79.6 微升，0.319 毫莫耳)。1 小時後，使混合物在真空中濃縮至一半體

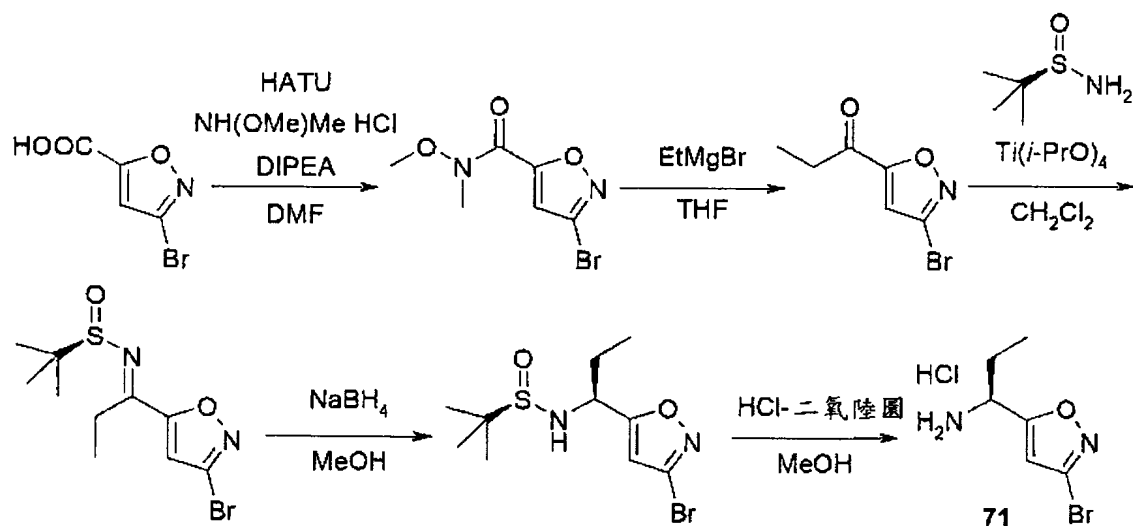
積，以甲苯(4毫升)稀釋，並濃縮至乾涸(重複此程序三次)，而得標題化合物，為灰白色固體，使用之而無需進一步處理。

實例 70：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲磺醯基-吡啶-4-基)-2-(2-酮基-1,3-二氧伍圓-4-基)-乙基]-醯胺 (70) 之合成



於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(1S,3S)-3,4-二羥基-1-(2-甲磺醯基-吡啶-4-基)-丁基]-醯胺 (50.0 毫克，0.100 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之已冷卻 (0°C) 溶液內，添加 CDI (32.4 毫克，0.200 毫莫耳)。然後，使混合物溫熱至室溫。12 小時後，將反應物倒入水 (10 毫升) 中，並以醋酸乙酯 (3 x 10 毫升) 萃取。將合併之有機層以氯化銨水溶液 (3 x 10 毫升) 與鹽水 (10 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以 0-6% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離。使得自管柱層析之固體自二氯甲烷結晶，而得標題化合物，為白色針形結晶。MS m/z 526.64 (MH^+)。

實例 71：(S)-1-(3-溴-異呋唑-5-基)-丙胺鹽酸鹽 (71) 之合成



於3-溴基異𪗇唑-5-羧酸(2.85克，14.8毫莫耳)在DMF(74毫升)中之溶液內，添加六氟磷酸2-(7-氯-1H-苯并三𪗇-1-基)-1,1,3,3-四甲基𪗇(HATU)(6.89克，18.1毫莫耳)。使溶液冷卻(0℃)，並添加DIPEA(10.5毫升，60.3毫莫耳)，接著為N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(1.81克，18.6毫莫耳)，且使反應物保持在室溫下。25小時後，添加DMAP(183毫克，1.50毫莫耳)。38小時後，將混合物以EtOAc稀釋，並以飽和NaHCO₃水溶液、飽和NH₄Cl水溶液、水、鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化，以0%-100% EtOAc在庚烷中之梯度液溶離，而得3-溴-異𪗇唑-5-羧酸甲氧基-甲基-醯胺，為淡黃色固體。MS m/z 235 (M), 237 (M+2)。

於3-溴-異𪗇唑-5-羧酸甲氧基-甲基-醯胺(1.20克，5.11毫莫耳)在THF(56毫升)中之已冷卻(-78℃)溶液內，逐滴添加溴化乙基鎂(13.0毫升，13.0毫莫耳)在THF中之1M溶液，歷經5分鐘期間。藉TLC(己烷-EtOAc 4:1)監測反應。5小時後，將反應物經由16規格套管轉移至飽和含水NH₄Cl之0℃溶液

(75 毫升)。使所形成之不均勻混合物溫熱至室溫，並在此溫度下保持 15 小時。然後，將水相以 Et₂O (2 x) 與 EtOAc (2 x) 萃取。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 1-(3-溴-異噁唑-5-基)-丙-1-酮，為橘色固體，使用之而無需進一步純化。

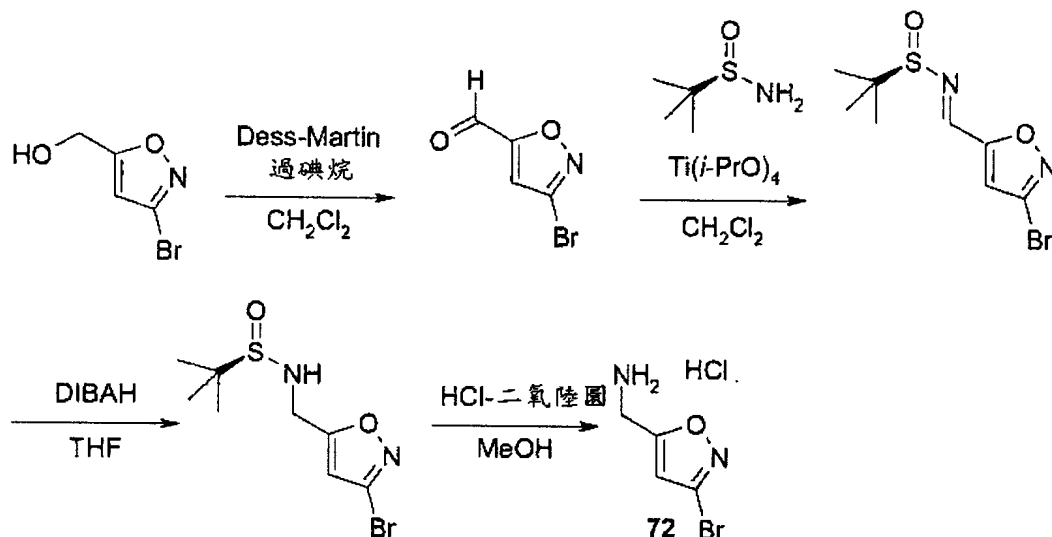
於 1-(3-溴-異噁唑-5-基)-丙-1-酮 (452 毫克，2.22 毫莫耳) 與 (R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亞磺基磺胺 (342 毫克，2.82 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (5 毫升) 中之溶液內，添加異丙醇鈦 (IV) (1.4 毫升，4.9 毫莫耳)，並使混合物在 45°C 下溫熱。24 小時後，藉 LC-MS 監測反應，且使溶劑於真空中濃縮，並將其餘殘留物以 EtOAc (32 毫升) 稀釋，且添加飽和 NaCl 水溶液 (8 毫升)。使不均勻混合物經過矽藻土墊過濾。使 EtOAc 層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化，以 0-100% EtOAc 在庚烷中之梯度液溶離，而得 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [1-(3-溴-異噁唑-5-基)-亞丙-(E)-基]-磺胺。MS m/z 307 (M), 309 (M+2)。

於 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [1-(3-溴-異噁唑-5-基)-亞丙-(E)-基]-磺胺 (208 毫克，0.677 毫莫耳) 在 MeOH (11 毫升) 中之已冷卻 (0 °C) 溶液內，以三份添加硼氫化鈉 (9.1 毫克，0.24 毫莫耳)。2 小時後，使混合物溫熱至室溫，歷經 1 小時期間。然後，以飽和 NH₄Cl 水溶液 (21 毫升) 使混合物淬滅，並以 EtOAc 萃取 (3 x)。使合併之有機萃液以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。粗製物質之 ¹H NMR 顯示 7:3 比例之非對映異構物，個別為 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(3-溴-異噁唑-5-基)-丙

基]-醯胺與2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(R)-1-(3-溴-異噁唑-5-基)-丙基]-醯胺。使混合物藉矽膠層析純化，以20-100% EtOAc在庚烷中之梯度液溶離。MS m/z 309.41 (M), 311.38 (M+2)。

於2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(S)-1-(3-溴-異噁唑-5-基)-丙基]-醯胺(17.5毫克，0.0566毫莫耳)在MeOH(1毫升)中之溶液內，逐滴添加HCl在二氧陸園中之4M溶液(0.70毫升，0.28毫莫耳)。2.5小時後，使混合物在真空中濃縮，而得標題化合物，使用之而無需純化。MS m/z 188.24 (M - 53), 190.20 (M+2 - 53)。

實例 72：C-(3-溴-異噁唑-5-基)-甲胺鹽酸鹽(72)之合成



於3-溴-異噁唑-5-基)-甲醇(560毫克，3.15毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (31毫升)中之已冷卻(0°C)溶液內，以3份添加Dess-Martin過碘烷(2.00克，4.72毫莫耳)，並使混合物溫熱至室溫。4小時後，將混合物以 Et_2O (40毫升)稀釋，且添加飽和 NaHCO_3 水溶液(20毫升)與飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(20毫升)之1:1混合物水溶液。15小時後，分離水層，且以 Et_2O (2 x)與EtOAc(2 x)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得3-溴-異噁唑-5-羧甲醛，為帶黃

色 / 橘色固體。MS m/z 194.00 ($M + H_2O$) ; 195.97 ($M+2$)。

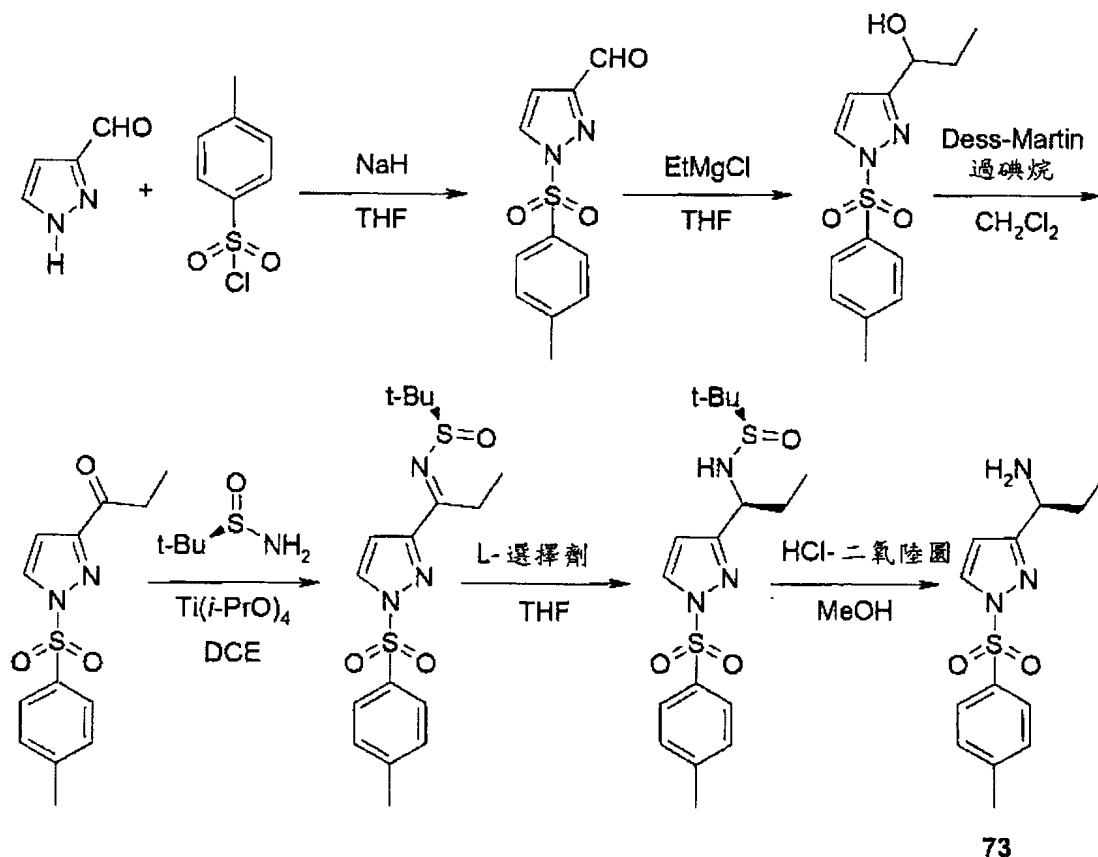
於 3-溴-異噁唑-5-羧甲醛 (182 毫克, 1.03 毫莫耳) 與 (R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯基醯胺 (150 毫克, 121 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (2 毫升) 中之溶液內, 添加異丙醇鈦 (IV) (0.667 毫升, 2.28 毫莫耳), 並使混合物在回流下溫熱。22 小時後, 使溶劑於真空中濃縮, 且將殘留溶液以 EtOAc (33 毫升) 稀釋, 及添加飽和 NaCl 水溶液 (6 毫升)。將所形成之不均勻混合物在室溫下攪拌。30 分鐘後, 使混合物經過矽藻土墊過濾。使 EtOAc 層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 且於真空中濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化, 以 0-100% EtOAc 在庚烷中之梯度液溶離, 而得 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 1-(3-溴-異噁唑-5-基)-亞甲-(E)-基醯胺。

於 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 1-(3-溴基異噁唑-5-基)-亞甲-(E)-基醯胺 (129 毫克, 0.462 毫莫耳) 在 THF (7 毫升) 中之已冷卻 ($-78^\circ C$) 黃色溶液內, 逐滴添加 DIBAH (1.2 毫升, 1.2 毫莫耳) 在己烷中之 1M 溶液。1.5 小時後, 以 MeOH (4 毫升) 使反應淬滅, 並移除冷浴。使混合物在真空中濃縮, 且將殘留物以 1N NaOH 水溶液 (10 毫升) 處理, 並以 EtOAc 萃取 (3 x)。將合併之有機層以鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 且於真空中濃縮, 而得 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 (3-溴-異噁唑-5-基甲基)-醯胺, 使用之而無需進一步純化。MS m/z 281.35 (M), 283.32 ($M+2$)。

於 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 (3-溴-異噁唑-5-基甲基)-醯胺 (128 毫克, 0.455 毫莫耳) 在 MeOH (5 毫升) 中之溶液內, 逐滴添加

HCl 在二氧陸園中之 4M 溶液 (0.350 毫升, 1.40 毫莫耳)。於 2 小時又 10 分鐘後, 使反應混合物在真空中濃縮, 而得標題化合物, 使用之而無需進一步純化。

實例 73: (S)-1-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡唑-3-基]-丙胺 (73)



於 1H-吡唑-3-羧甲醛 (3.00 克, 31.22 毫莫耳) 在 THF 中之溶液內, 添加礦油中之 60% NaH (1.64 克, 41.00 毫莫耳)。20 分鐘後, 添加氯化對-甲苯磺醯 (7.82 克, 41.00 毫莫耳)。2 小時後, 將反應物以水稀釋, 並以 EtOAc 萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化, 以 10-50% EtOAc 在庚烷中之梯度液溶離。合併主要溶離份, 且使溶劑於真空中濃縮, 而得 (1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡唑-3-羧甲醛), 為白色固體。

於 1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡唑-3-羧甲醛 (1.50 克, 5.99 毫莫耳)

在 THF 中之已冷卻 (-40°C) 溶液內，添加乙基氯化鎂 (3.00 毫升，6.00 毫莫耳) 在 THF 中之 2M 溶液。3 小時後，將混合物以飽和氯化銨水溶液稀釋，並以 EtOAc 萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉逆相 HPLC 純化。合併主要溶離份，且使溶劑於真空中濃縮，而得 1-[1-(甲 苯 -4-磺 基)-1H-吡 啶 -3-基]-丙 -1-醇。

於 1-[1-(甲 苯 -4-磺 基)-1H-吡 啶 -3-基]-丙 -1-醇 (2.20 克，7.85 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 中之溶液內，添加 Dess-Martin 過碘烷 (4.24 克，10.00 毫莫耳)。12 小時後，以飽和碳酸氫鈉水溶液使反應淬滅，並經過矽藻土過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以庚烷中之 30% EtOAc 溶離。合併主要溶離份，且使溶劑於真空中濃縮，而得 1-[1-(甲 苯 -4-磺 基)-1H-吡 啶 -3-基]-丙 -1-酮。

於 1-[1-(甲 苯 -4-磺 基)-1H-吡 啶 -3-基]-丙 -1-酮 (2.10 克，7.55 毫莫耳) 在二氯乙烷中之溶液內，添加 (R)-(+)-2-甲 基 -2-丙 烷 亞 磺 基 磺 胺 (1.45 克，12.00 毫莫耳) 與 異 丙 醇 鈦 (IV) (4.26 克，15.00 毫莫耳)，並使混合物在回流下溫熱過夜。於冷卻後，使溶劑在真空中濃縮。將殘留物以 EtOAc 稀釋，且逐滴添加飽和 NaCl 水溶液。20 分鐘後，使溶液通過矽藻土。將合併之有機物質以鹽水洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥。使溶劑於真空中濃縮，而得 2-甲 基 -丙 烷 -2-亞 磺 酸 [1-[1-(甲 苯 -4-磺 基)-1H-吡 啶 -3-基]-亞 丙 -(E)-基]-磺 胺。

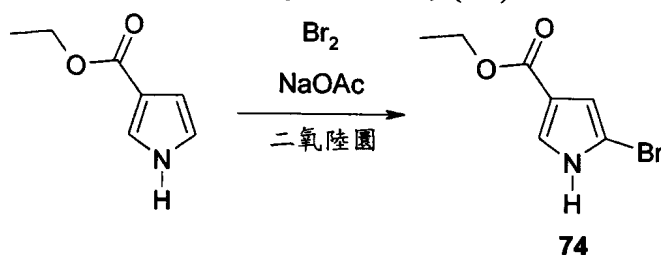
於 2-甲 基 -丙 烷 -2-亞 磺 酸 [1-[1-(甲 苯 -4-磺 基)-1H-吡 啶 -3-基]-亞 丙 -(E)-基]-磺 胺 (2.00 克，5.24 毫莫耳) 在 THF 中之已冷卻

(-78°C) 溶液內，添加 L-選擇劑 (5.27 毫升，5.27 毫莫耳) 在 THF 中之 1M 溶液。6 小時後，以飽和 NH_4Cl 水溶液使反應淬滅，並以 EtOAc 萃取。將合併之有機層以飽和 NH_4Cl 水溶液、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以庚烷中之 20-40% 醋酸乙酯溶離。合併主要溶離份 (具有一種非對映異構物)，且於真空中移除溶劑，而得 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 {(S)-1-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡唑-3-基]-丙基}-醯胺。

於 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 {(S)-1-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡唑-3-基]-丙基}-醯胺 (1.00 克，2.61 毫莫耳) 在 MeOH 中之溶液內，添加 HCl 在二氧陸園中之 4M 溶液 (1 毫升，4 毫莫耳)。2 小時後，使溶劑在真空中濃縮。以飽和 NaHCO_3 水溶液使殘留物呈鹼性，並以 EtOAc 萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，且於真空中濃縮，而得標題化合物。

(S)-1-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡唑-4-基]-丙胺亦根據實驗 73 中所述之方法，製自 1H-吡唑-4-羧甲醛，且 (S)-1-(4-溴基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-丙胺係製自 4-溴基-2-甲基-2H-吡唑-3-羧甲醛。

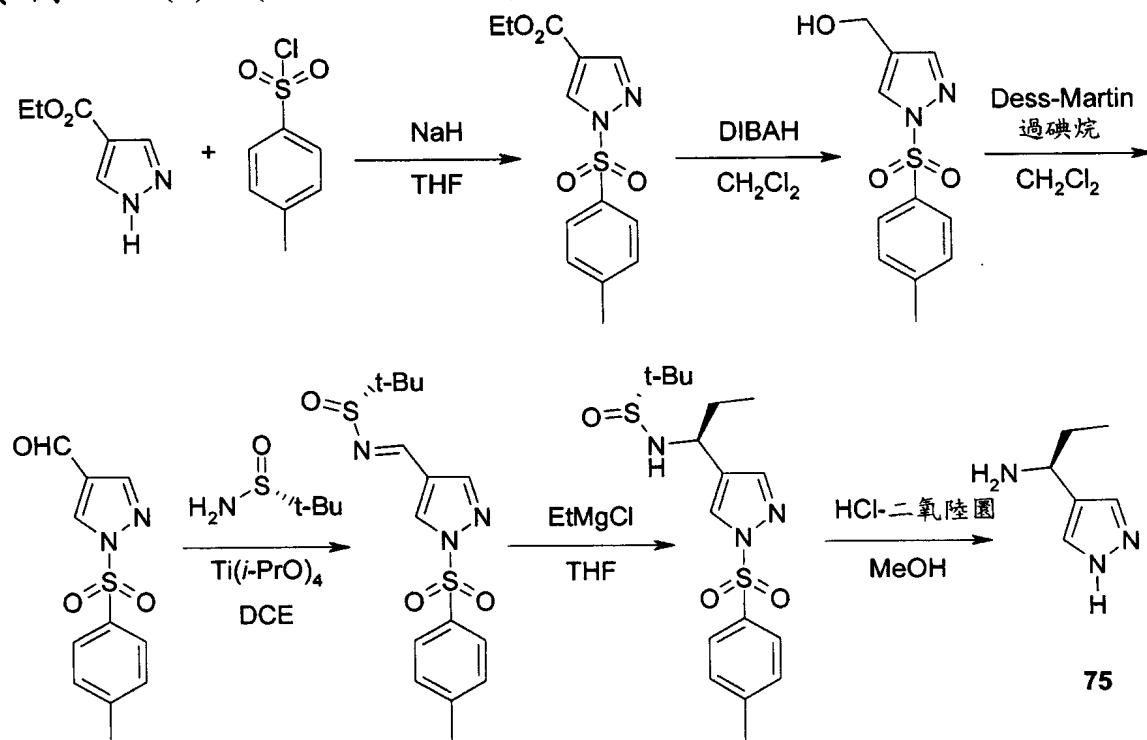
實例 74：5-溴基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 (74)



於 1H-吡咯羧酸甲酯 (4.00 克，32.00 毫莫耳) 在二氧陸園中之溶液內，添加無水醋酸鈉 (4.92 克，60.00 毫莫耳)，接著逐滴

添加溴 (32.00 毫莫耳) 在二氧陸園 (150 毫升) 中之溶液。4 小時後，使溶劑在真空中濃縮，並將殘留物倒入 5% 含水碳酸鈉之冰冷溶液 (100 毫升) 中，且以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以庚烷中之 10-40% 醋酸乙酯溶離。合併主要溶離份，且使溶劑在真空中濃縮，而得標題化合物。

實例 75：(S)-1-(1H-吡唑-4-基)-丙胺 (75)



於 1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (4.50 克，32.11 毫莫耳) 在 THF 中之溶液內，添加礦油中之 60% NaH (1.60 克，40.00 毫莫耳)。20 分鐘後，添加氯化對-甲苯磺醯。3 小時後，將混合物以飽和 NH_4Cl 水溶液稀釋，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以庚烷中之 30-50% 醋酸乙酯溶離。合

併主要溶離份，且使溶劑於真空中濃縮，而得1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯。

於1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(0.90克，3.06毫莫耳)在 CH_2Cl_2 中之已冷卻(-78°C)溶液內，逐滴添加DIBAH(11.00毫升，11.00毫莫耳)在 CH_2Cl_2 中之1M溶液。4小時後，使反應物溫熱至室溫。8小時後，將混合物以飽和 NaHCO_3 水溶液稀釋。2小時後，使溶液通過矽藻土。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡唑-4-基]-甲醇。

於[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡唑-4-基]-甲醇(5.20克，20.61毫莫耳)在THF中之溶液內，添加Dess-Martin過碘烷(15.00克，35.37毫莫耳)。3小時後，將混合物以飽和 NaHCO_3 水溶液稀釋，並經過矽藻土過濾。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以20-50%醋酸乙酯在庚烷中之梯度液溶離。合併主要溶離份，且使溶劑於真空中濃縮，而得1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡唑-4-羧甲醛。

於1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡唑-4-羧甲醛(5.20克，20.78毫莫耳)在二氯乙烷中之溶液內，添加(R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯基醯胺(4.24克，35.00毫莫耳)與異丙醇鈦(IV)(12.00克，42.00毫莫耳)，並使混合物在回流下溫熱。12小時後，使混合物冷卻，於真空中濃縮，以醋酸乙酯稀釋，且逐滴添加飽和 NaCl 水溶液。20分鐘後，使溶液經過矽藻土過濾。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，

而得 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 1-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡唑-4-基]-亞甲-(E)-基醯胺。

於 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 1-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡唑-4-基]-亞甲-(E)-基醯胺 (7.00 克, 19.80 毫莫耳) 在 THF 中之已冷卻 (-40 °C) 溶液內, 逐滴添加乙基氯化鎂 (12.50 毫升, 25.00 毫莫耳) 在 THF 中之 2M 溶液。3 小時後, 以飽和 NH_4Cl 水溶液使反應淬滅, 並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化, 以庚烷中之 10-40% 醋酸乙酯溶離。合併主要溶離份, 且使溶劑於真空中濃縮, 而得 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 {(S)-1-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡唑-4-基]-丙基}-醯胺。

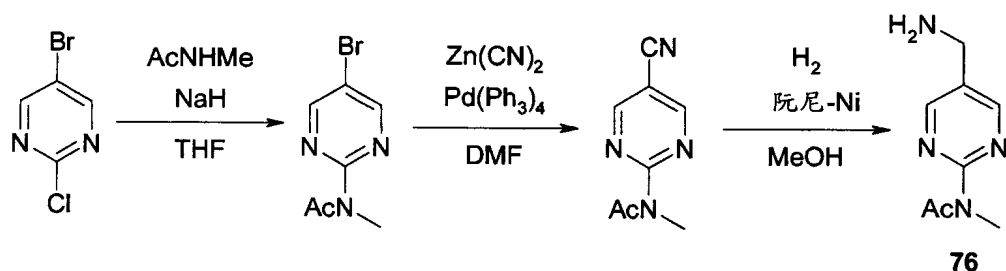
於 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 {(S)-1-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡唑-4-基]-丙基}-醯胺 (2.00 克, 5.22 毫莫耳) 在 MeOH 中之溶液內, 添加 HCl (5.0 毫升, 20 毫莫耳) 在二氧陸園中之 4M 溶液。12 小時後, 使溶劑在真空中濃縮。以飽和 NaHCO_3 水溶液使殘留物呈鹼性, 並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 且於真空中濃縮, 而得標題化合物。

下列對掌性中間物亦藉由實例 75 中所述之方法製成。

(S)-1-[4-溴基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-2-基]-丙胺與

(S)-1-[5-溴基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-2-基]-丙胺。

實例 76: N-(5-胺基甲基-嘓啶-2-基)-N-甲基-乙醯胺 (76)



於5-溴基-2-氯基嘧啶(2.00克，10.34毫莫耳)在THF中之溶液內，添加礦油中之60% NaH (0.34克，14.00毫莫耳)。20分鐘後，逐滴添加N-甲基乙醯胺(0.80克，11.00毫莫耳)。2小時後，將反應物以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以庚烷中之30%醋酸乙酯溶離。合併主要溶離份，且使溶劑於真空中濃縮，而得N-(5-溴基嘧啶-2-基)-N-甲基-乙醯胺。

於密封管中，添加N-(5-溴-嘧啶-2-基)-N-甲基-乙醯胺(0.70克，3.04毫莫耳)，使無水DMF中之Zn(CN)₂(0.59克，5.00毫莫耳)與肆(三苯膦)鈀(0)(0.35克，0.30毫莫耳)以氫脫氣5分鐘，然後在120℃下溫熱。5小時後，使混合物冷卻，並以飽和NH₄Cl水溶液稀釋，且以EtOAc萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，且於真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以庚烷中之20%醋酸乙酯溶離。合併主要溶離份，且使溶劑在真空中濃縮，而得N-(5-氰基-嘧啶-2-基)-N-甲基-乙醯胺。

使N-(5-氰基-嘧啶-2-基)-N-甲基-乙醯胺(0.08克，0.45毫莫耳)在MeOH與28%氫氧化銨水溶液(0.80毫升，0.45毫莫耳)中之溶液，於阮尼-Ni觸媒上，使用連續流動氫化作用裝置(條

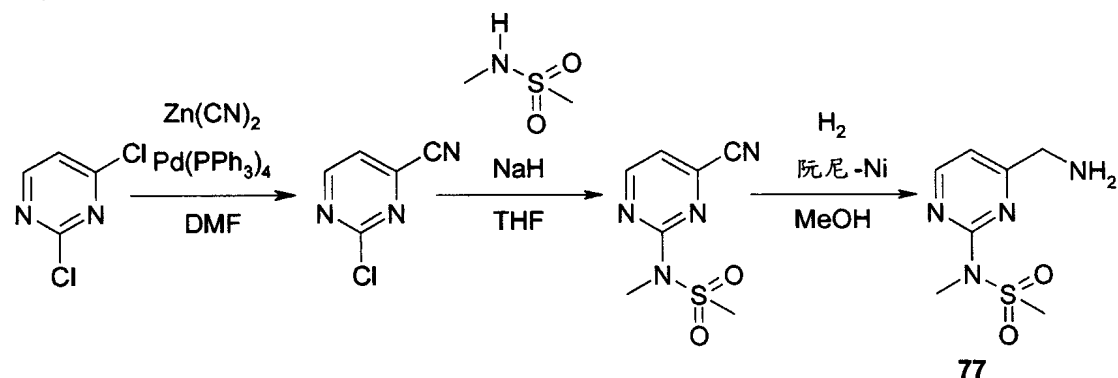
件：流率1毫升/分鐘，25°C，10巴)氫化。2小時後，使溶劑在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以CH₂Cl₂中之5% MeOH溶離。合併主要溶離份，且使溶劑於真空中濃縮，而得標題化合物。

下列中間物亦藉由實例76中所述之方法製成：

N-(5-氨基甲基-嘓啶-2-基)-N-甲基-甲烷磺醯胺與

C-(2-嗎福啉-4-基-嘓啶-5-基)-甲胺。

實例 77：N-(4-氨基甲基-嘓啶-2-基)-N-甲基-甲烷磺醯胺 (77)



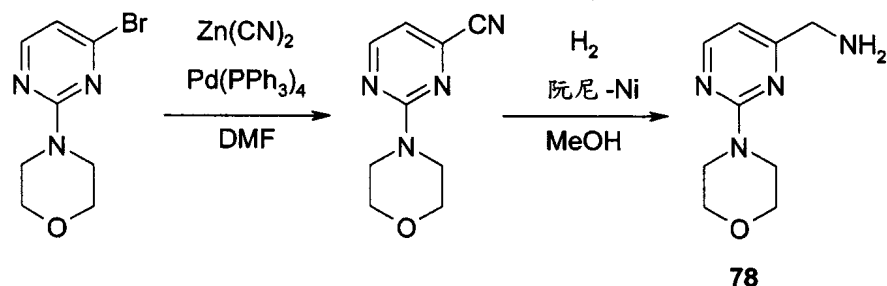
於密封管中，使2,4-二氯嘓啶(3.00克，20.14毫莫耳)、Zn(CN)₂(2.46克，21.00毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(2.32克，2.00毫莫耳)在無水DMF中之混合物以氫脫氣10分鐘，然後在120°C下溫熱2小時。於冷卻後，將反應物以飽和NH₄Cl水溶液稀釋，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以庚烷中之20%醋酸乙酯溶離。合併主要溶離份，且使溶劑於真空中濃縮，而得2-氯基嘓啶-4-甲腈。

於2-氯基嘓啶-4-甲腈(0.20克，1.43毫莫耳)在THF中之溶液內，添加礦油中之60% NaH(0.05克，2.00毫莫耳)。20分鐘後，添加N-甲基甲烷磺醯胺(0.22克，2.00毫莫耳)。3小時後，將

反應物以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以庚烷中之30%醋酸乙酯溶離。合併主要溶離份，且使溶劑於真空中濃縮，而得N-(4-氟基-嘓啶-2-基)-N-甲基-甲烷磺醯胺。

使N-(4-氟基-嘓啶-2-基)-N-甲基-甲烷磺醯胺(0.15克，0.71毫莫耳)在MeOH與28%氫氧化銨水溶液(1.2毫升，0.70毫莫耳)中之溶液，於阮尼-Ni觸媒上，使用連續流動氫化作用裝置(條件：1毫升/分鐘，25°C，10巴)氫化。2小時後，使溶劑在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以CH₂Cl₂中之5% MeOH溶離。合併主要溶離份，且使溶劑於真空中濃縮，而得標題化合物。

實例 78：C-(2-嗎福啉-4-基-嘓啶-4-基)-甲胺 (78)

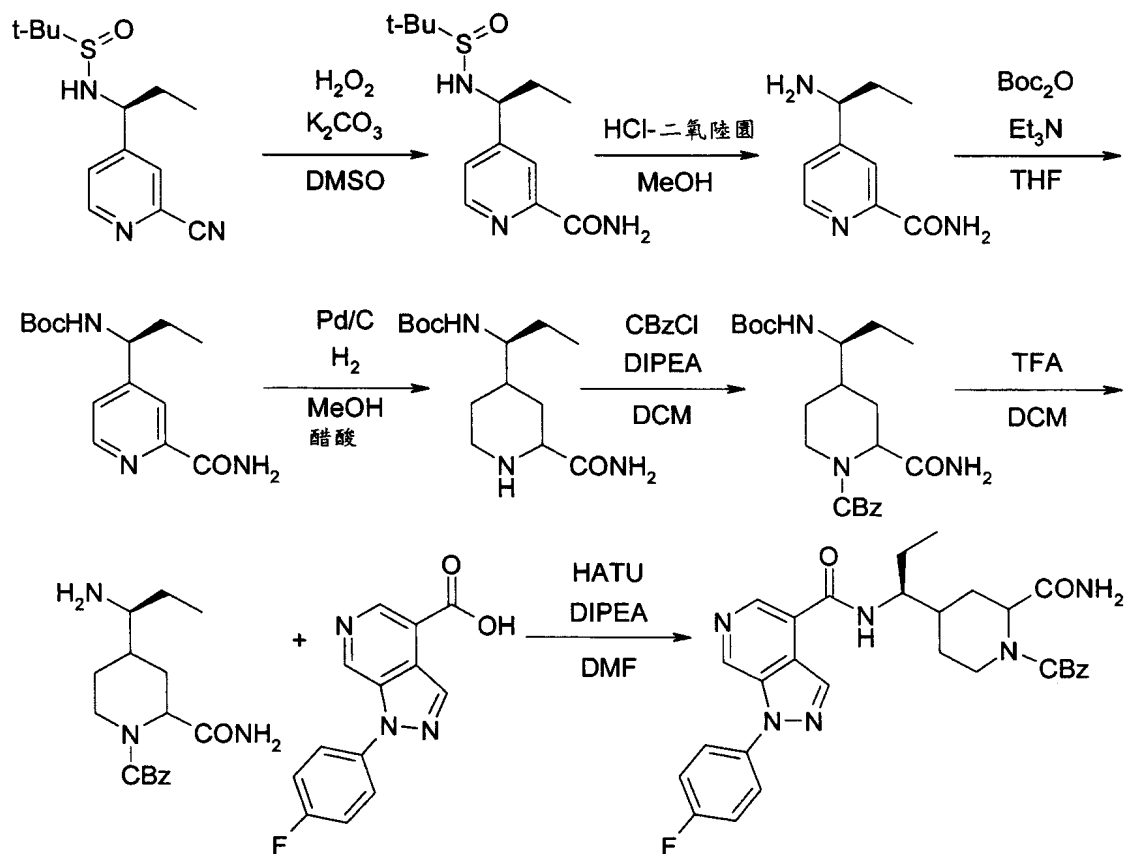


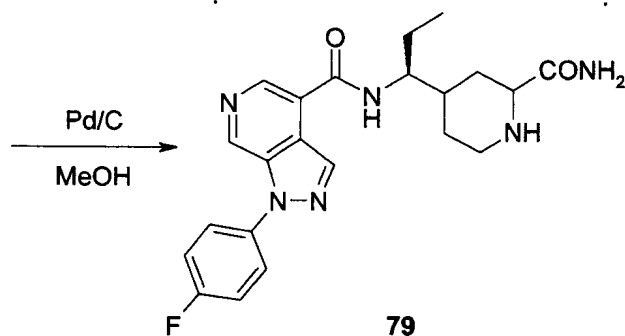
於密封管中，使4-(4-溴基嘓啶-2-基)嗎福啉(0.40克，1.64毫莫耳)、Zn(CN)₂(0.35克，3.00毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(0.23克，0.20毫莫耳)在無水DMF中之混合物，以氫脫氣10分鐘，然後在120°C下溫熱。2小時後，使混合物冷卻，並以飽和NH₄Cl水溶液稀釋，且以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，且於真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以庚烷中之20%醋酸乙酯溶離。合併

主要溶離份，且使溶劑在真空中濃縮，而得2-嗎福啉-4-基-嘓啶-4-甲腈。

使2-嗎福啉-4-基-嘓啶-4-甲腈(0.28克，1.47毫莫耳)在MeOH與28%氫氧化銨水溶液(2.0毫升，1.40毫莫耳)中之溶液，於阮尼-Ni觸媒上，使用連續流動裝置(條件：1毫升/分鐘，25°C，10巴)氫化。2小時後，使溶劑在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以CH₂Cl₂中之5% MeOH溶離。合併主要溶離份，且使溶劑於真空中濃縮，而得標題化合物。

實例 79：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-胺甲
鹽基-六氫吡啶-4-基)-丙基]-鹽胺 (79)





於 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(2-氟基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (4.4 克, 16.58 毫莫耳) 在 DMSO (70 毫升) 中之經冷卻 (10°C) 且快速攪拌之溶液內, 分次添加碳酸鉀 (3 克, 21.72 毫莫耳), 接著逐滴添加過氧化氫之 30% 水溶液 (6.16 毫升, 54.38 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 3.5 小時。使反應物冷卻至 5°C, 以 EtOAc (100 毫升) 稀釋, 以 10% 硫代硫酸鈉水溶液 (25 毫升) 使反應淬滅, 並攪拌 1 小時。分離有機層, 且以 EtOAc (4 x 100 毫升) 萃取水層。將合併之有機層以水 (3 x 50 毫升)、鹽水 (20 毫升) 洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得 4-[(S)-1-(2-甲基-丙烷-2-亞磺醯基胺基)-丙基]-吡啶-2-羧酸醯胺, 為濃稠無色油。

於 85% 4-[(S)-1-(2-甲基-丙烷-2-亞磺醯基胺基)-丙基]-吡啶-2-羧酸醯胺 (5.5 克, 16.5 毫莫耳) 在甲醇 (50 毫升) 中之溶液內, 添加 HCl 在二氧陸圓中之 4N 溶液 (4.33 毫升, 17.32 毫莫耳)。2 小時後, 添加另外之在二氧陸圓中之 4N HCl (0.5 毫升)。藉 TLC (以 EtOAc 溶離) 監測反應。1.5 小時後, 使混合物在真空中濃縮, 以移除 MeOH, 並添加 EtOAc (400 毫升)。將混合物以飽和碳酸鈉溶液 (100 毫升) 洗滌, 且以 EtOAc (4 x 100 毫升) 萃取水層。將合併之有機層以鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾

燥，過濾，及濃縮，而得 4-((S)-1-胺基-丙基)-吡啶-2-羧酸醯胺。

於 4-((S)-1-胺基-丙基)-吡啶-2-羧酸醯胺 (1 克，5.58 毫莫耳) 在 THF (30 毫升) 中之溶液內，添加三乙胺 (2.33 毫升，16.74 毫莫耳)，接著為二碳酸二-第三-丁酯 (1.34 克，6.14 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之溶液。將反應物攪拌過夜，然後以 EtOAc (100 毫升) 稀釋。將有機層以飽和 NH_4Cl 水溶液 (20 毫升)、鹽水 (20 毫升) 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以 0-75% EtOAc 在庚烷中之梯度液溶離，而得 [(S)-1-(2-胺甲醯基-吡啶-4-基)-丙基]-胺甲羧酸第三-丁酯，為白色泡沫物。

於氮氣下，將 [(S)-1-(2-胺甲醯基-吡啶-4-基)-丙基]-胺甲羧酸第三-丁酯 (1 克，3.58 毫莫耳) 在 MeOH (16.6 毫升) 與冰醋酸 (3.3 毫升) 中之溶液，添加至含有 10% 鈀/碳 (0.38 克，0.36 毫莫耳) 之燒瓶中。將反應物在 60°C 及氮下，於 400 psi 下，使用 Biotage Endeavour Argonaut 儀器攪拌。20 小時後，過濾反應物，並濃縮。將粗製物質以 EtOAc (100 毫升) 稀釋，以飽和碳酸鈉溶液 (20 毫升)、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得 [(S)-1-(2-胺甲醯基-六氫吡啶-4-基)-丙基]-胺甲羧酸第三-丁酯，為白色固體。

於 [(S)-1-(2-胺甲醯基-六氫吡啶-4-基)-丙基]-胺甲羧酸第三-丁酯 (780 毫克，2.73 毫莫耳) 在二氯甲烷 (25 毫升) 中之已冷卻 (0°C) 溶液內，添加 DIPEA (0.41 毫升，2.9 毫莫耳)，接著為氯甲酸苄酯 (723 微升，4.1 毫莫耳)。1 小時後，將反應物以二氯甲烷 (200 毫升) 稀釋，以飽和氯化銨、鹽水洗滌，以硫酸

鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得4-((S)-1-第三-丁氧羰基胺基-丙基)-2-胺甲醯基-六氫吡啶-1-羧酸苄基酯。

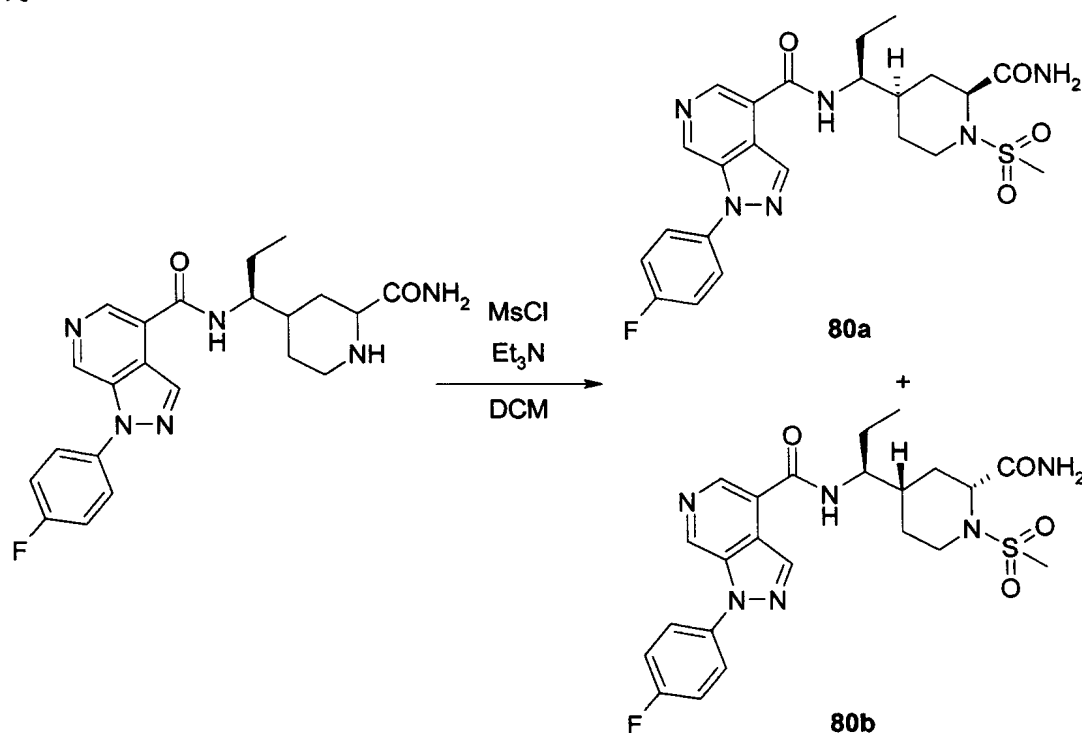
於84% 4-((S)-1-第三-丁氧羰基胺基-丙基)-2-胺甲醯基-六氫吡啶-1-羧酸苄基酯(0.7克，1.4毫莫耳)在二氯甲烷(20毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸(2毫升)。1小時後，藉HPLC-MS監測反應。添加另外之TFA(1毫升)。30分鐘後，使反應物濃縮，而得4-((S)-1-胺基-丙基)-2-胺甲醯基-六氫吡啶-1-羧酸苄基酯。

於1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(360毫克，1.4毫莫耳)在DMF(4毫升)中之懸浮液內，添加DIPEA(487微升，2.8毫莫耳)。10分鐘後，將HATU(638毫克，1.68毫莫耳)添加至褐色溶液中。10分鐘後，添加4-((S)-1-胺基-丙基)-2-胺甲醯基-六氫吡啶-1-羧酸苄基酯(0.45克，1.4毫莫耳)在DMF(4毫升)與DIPEA(244微升，1.4毫莫耳)中之溶液，造成透明溶液。18小時後，將反應物以EtOAc(200毫升)稀釋，以NH₄Cl(50毫升)、水(50毫升)、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以0-6% MeOH在DCM中之梯度液溶離，而得2-胺甲醯基-4-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-丙基)-六氫吡啶-1-羧酸苄基酯，為淡褐色泡沫物。

於氮氣下，將2-胺甲醯基-4-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-丙基)-六氫吡啶-1-羧酸苄基酯(340毫克，0.61毫莫耳)在MeOH(10毫升)中之溶液，添加至含有10% 鈦/碳(52毫克，0.05毫莫耳)之燒瓶中，然後，將混合物

置於1大氣壓之氫下。藉HPLC-MS監測反應，顯示50%轉化率。於攪拌過夜後，過濾混合物，並濃縮。使反應物再接受上述條件，歷經另外5小時，此時，使混合物經過矽藻土過濾，以MeOH沖洗，過濾，及濃縮。使粗製物質藉逆相HPLC (Sunfire PrepC18 OBD 5 μ M 30 x 150 毫米管柱，以水中之15-85% 乙腈溶離，具有0.1% TFA) 純化。使含有所要產物之溶離份在真空中濃縮，以數滴飽和碳酸氫鈉溶液使其呈鹼性，並以EtOAc萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物，為白色固體。

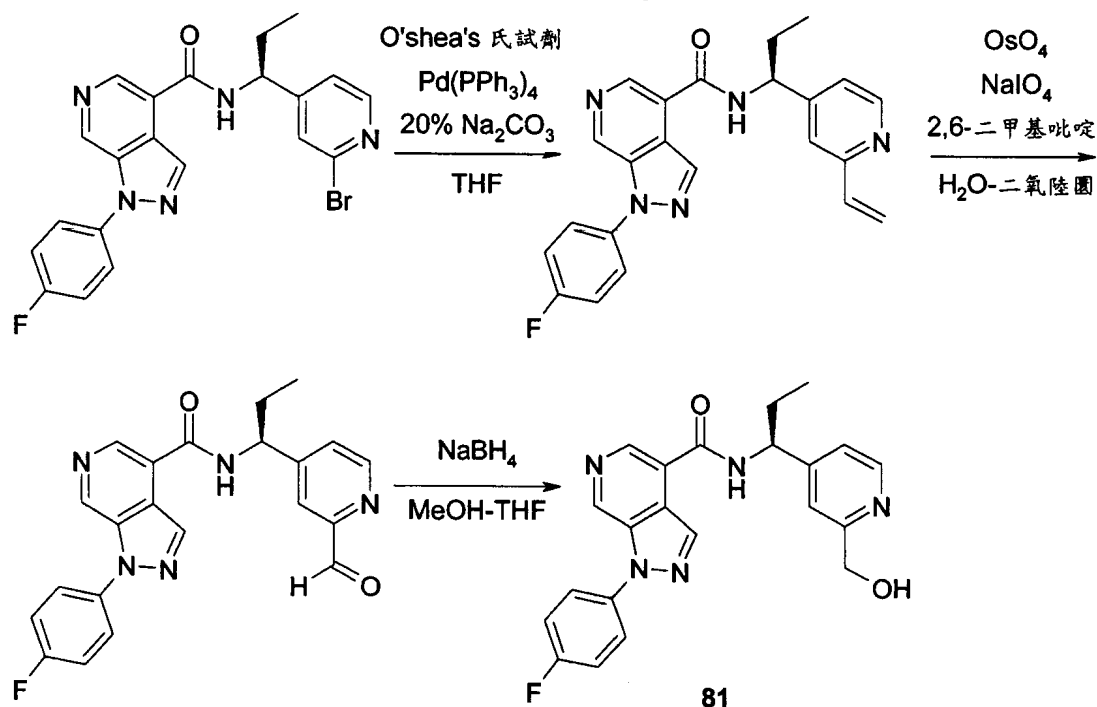
實例 80： 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-((2S,4R)-2-胺甲磺基-1-甲烷磺基-六氫吡啶-4-基)-丙基]-噻胺 (80a) 與 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-((2R,4S)-2-胺甲磺基-1-甲烷磺基-六氫吡啶-4-基)-丙基]-噻胺 (80b) 之合成



於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-胺甲磺

基-六氫吡啶-4-基)-丙基]-醯胺(150毫克, 0.35毫莫耳)與三乙胺(78.8微升, 0.57毫莫耳)在二氯甲烷(8毫升)中之溶液內, 添加氯化甲烷磺醯(42.6微升, 0.53毫莫耳)。3小時後, 以飽和氯化銨水溶液(10毫升)使反應淬滅, 並以二氯甲烷(2 x 30毫升)萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使混合物(含有兩種主要順式異構物與兩種較少反式異構物)藉矽膠層析純化, 以0-5%甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 而得標題化合物, 為白色固體。在六氫吡啶環上之絕對立體中心係暫時性地指定。

實例 81: 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-羥甲基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (81) 之合成



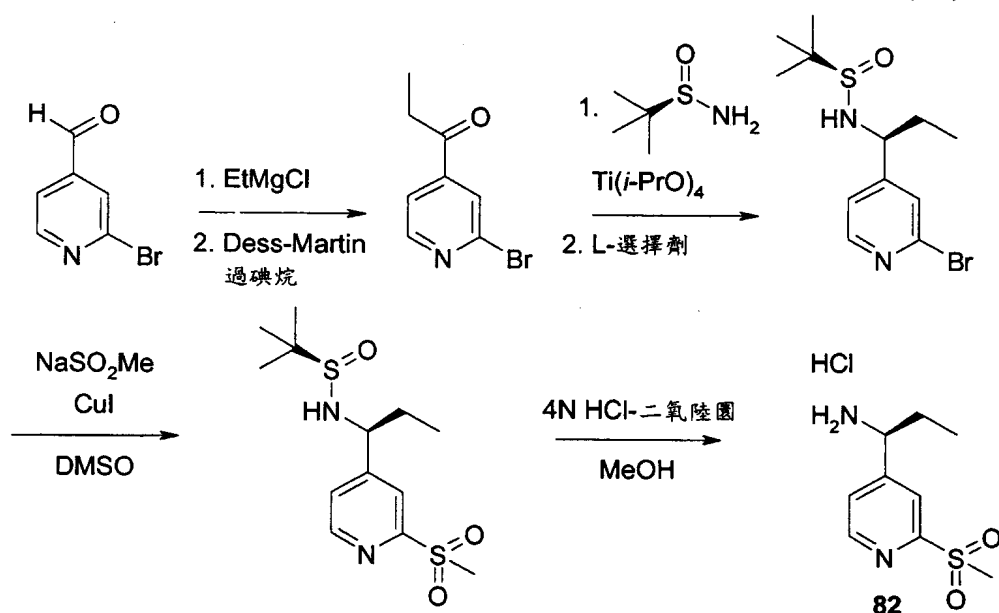
使 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺(1.1克, 2.42毫莫耳)、乙烯基硼酸酐吡啶複合物(O'shea氏試劑)(582毫克, 2.42毫莫耳)及肆三苯基膦鈰(0)(279毫克, 0.24毫莫耳)在THF(7毫升)與20%碳酸鈉水溶液

(2.5 毫升) 中之溶液於 70°C 下溫熱。18 小時後，使混合物冷卻至室溫，以 EtOAc (200 毫升) 稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液 (2 x 100 毫升) 洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使混合物藉矽膠層析純化，以 70-100% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，而得 1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-乙基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺。

將 1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-乙基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (200 毫克，0.5 毫莫耳) 在二氧陸園 (10 毫升) 與水 (3.3 毫升) 中之溶液，以 2,6-二甲基吡啶 (116 微升，1 毫莫耳)、第三-丁醇中之 2.5% 四氧化鐵 (125 微升，0.01 毫莫耳) 及過碘酸鈉 (426 毫克，2 毫莫耳) 處理。5 小時後，將反應混合物以水 (5 毫升) 與 EtOAc (20 毫升) 稀釋，並過濾。分離有機層，且以鹽水洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使混合物藉矽膠層析純化，以 0-100% EtOAc 在庚烷中之梯度液溶離，而得 1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲醯基吡啶-4-基)-丙基]-醯胺，為白色固體。

於 1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲醯基吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (95 毫克，0.24 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 與甲醇 (2 毫升) 中之已冷卻 (0°C) 溶液內，添加硼氫化鈉 (17.8 毫克，0.47 毫莫耳)。然後，使混合物溫熱至室溫。1.5 小時後，以水 (5 毫升) 使混合物淬滅，並以 EtOAc (20 毫升) 萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使混合物藉矽膠層析純化，以 0-10% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離，而得標題化合物，為白色固體。

實例 82: (S)-1-(2-甲磺醯基-吡啶-4-基)-丙胺鹽酸鹽 (82) 之合成



於 2-溴 -吡 啶 -4-羧 甲 醛 (7.0 克，38 毫 莫 耳) 在 THF (200 毫 升) 中 之 已 冷 卻 (-78°C) 溶 液 內，添 加 乙 基 氯 化 鎂 在 醚 中 之 2M 溶 液 (23.5 毫 升，47.0 毫 莫 耳)，歷 經 10 分 鐘 期 間。15 分 鐘 後，使 混 合 物 逐 漸 溫 熱 至 室 溫，歷 經 1 小 時。藉 由 緩 慢 添 加 飽 和 NH₄Cl 水 溶 液 (100 毫 升) 使 反 應 淬 滅，並 以 EtOAc (2 x 200 毫 升) 萃 取。將 合 併 之 有 機 層 以 鹽 水 洗 滌，以 硫 酸 鈉 脫 水 乾 燥，及 濃 縮，而 得 褐 色 油。使 粗 製 物 質 藉 矽 膠 層 析 純 化，以 20-40% EtOAc 在 己 烷 中 之 梯 度 液 溶 離，而 得 1-(2-溴 -吡 啶 -4-基) -丙 -1-醇。

於 1-(2-溴 -吡 啶 -4-基) -丙 -1-醇 (2.20 克，10.2 毫 莫 耳) 在 二 氯 甲 烷 (55 毫 升) 中 之 溶 液 內，添 加 Dess-Martin 過 碘 烷 (5.6 克，13 毫 莫 耳)。30 小 時 後，以 飽 和 碳 酸 鈉 水 溶 液 (40 毫 升) 稀 釋，並 部 份 濃 縮，以 移 除 二 氯 甲 烷。使 粗 製 物 質 經 過 矽 藻 土 過 濾，且 以 EtOAc (100 毫 升) 洗 滌。分 離 水 層，並 以 EtOAc (40 毫 升) 萃 取。將 合 併 之 有 機 層 以 飽 和 碳 酸 鈉 水 溶 液 (40 毫 升) 與 鹽

水(40 毫升)洗滌。使此物質以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得1-(2-溴-吡啶-4-基)-丙-1-酮，為透明油，使用之而無需進一步純化。

或者，中間物酮1-(2-溴-吡啶-4-基)-丙-1-酮可經由 Grignard 添加至衍生自市購可得之2-溴-異菸鹼酸之 Weinreb 醯胺中而製成。

將1-(2-溴-吡啶-4-基)-丙-1-酮(8.9 克，42 毫莫耳)、R-(+)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基醯胺(6 克，50 毫莫耳)及異丙醇鈦(IV)(26 克，91 毫莫耳)在無水二氯甲烷(50 毫升)中之溶液加熱至 40 °C，歷經 18 小時。在冷卻後，使溶液濃縮，並使殘留物溶於 EtOAc (100 毫升)中。將溶液攪拌，且慢慢添加鹽水(100 毫升)。15 分鐘後，使混合物經過矽藻土墊過濾，並以 EtOAc (100 毫升)洗滌。分離有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。使產物藉矽膠層析純化，以 0-50% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，而得2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[1-(2-溴-吡啶-4-基)-亞丙-(E)-基]-醯胺。

於2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[1-(2-溴-吡啶-4-基)-亞丙-(E)-基]-醯胺(6.0 克，19 毫莫耳)在 THF (280 毫升)中之已冷卻(-78°C)溶液，逐滴添加 L-選擇劑在 THF 中之 1M 溶液(37.8 毫升，37.8 毫莫耳)。2.5 小時後，以飽和 NH₄Cl 水溶液(100 毫升)使反應混合物淬滅。分離液層，並將水層以 EtOAc (2 x 400 毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以 0-100% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，而得油性固體，於進一步乾燥後，其係提供2-甲基-丙烷-2-亞磺酸

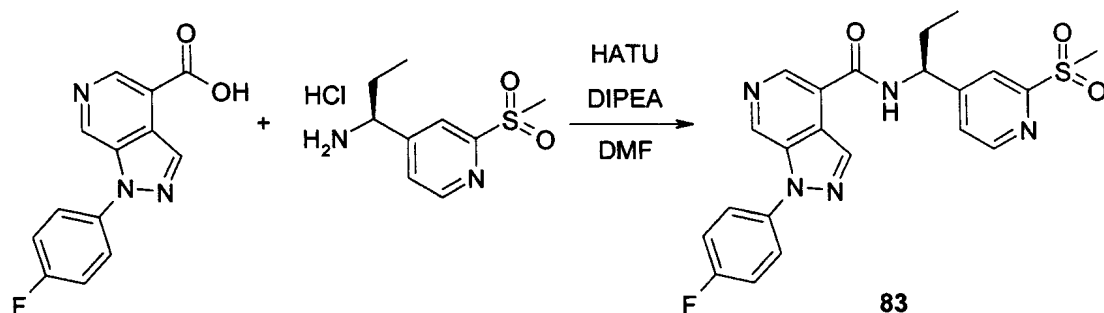
[(R)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺，為結晶性固體。

於2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(R)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (6.00 克，18.8 毫莫耳) 在 DMSO (240 毫升) 中之溶液內，添加甲烷亞磺酸鈉 (6.77 克，56.4 毫莫耳) 與碘化銅(I) (10.7 克，56.4 毫莫耳)。然後，將混合物在 130°C 下加熱 45 分鐘。將反應物以飽和 NH_4Cl 水溶液 (90 毫升)、飽和 NaHCO_3 (10 毫升) 及 EtOAc (150 毫升) 稀釋，並振盪 10 分鐘，以溶解所有固體。分離液相，且將有機層以飽和 NH_4Cl -飽和 NaHCO_3 之 9:1 混合物 (100 毫升) 洗滌。以 EtOAc (150 毫升) 萃取合併之水相。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化，以 0-100% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，而得 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(2-甲磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺，為透明濃稠油。

或者，(1-(2-溴-吡啶-4-基)-丙-1-酮) 可經由上述程序轉化成其相應之甲基磺，而得 1-(2-甲磺醯基吡啶-4-基)-丙-1-酮。1-(2-甲磺醯基-吡啶-4-基)-丙-1-酮可藉由實例 82 中所述之方法轉化成標題化合物。

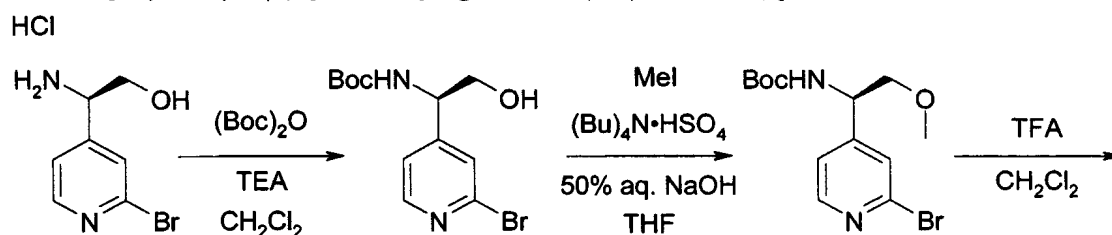
於 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(2-甲磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (26 克，82 毫莫耳) 在甲醇 (150 毫升) 中之溶液內，添加 4N HCl 在二氧陸園中之溶液 (22.5 毫升，89.8 毫莫耳)，並攪拌 1 小時。使溶液濃縮至原先體積之一半，且以甲苯 (100 毫升) 稀釋，及濃縮。使粗製物質自甲苯 (3 x 100 毫升) 共蒸發，並在真空中乾燥 18 小時，而得標題化合物，為灰白色固體。

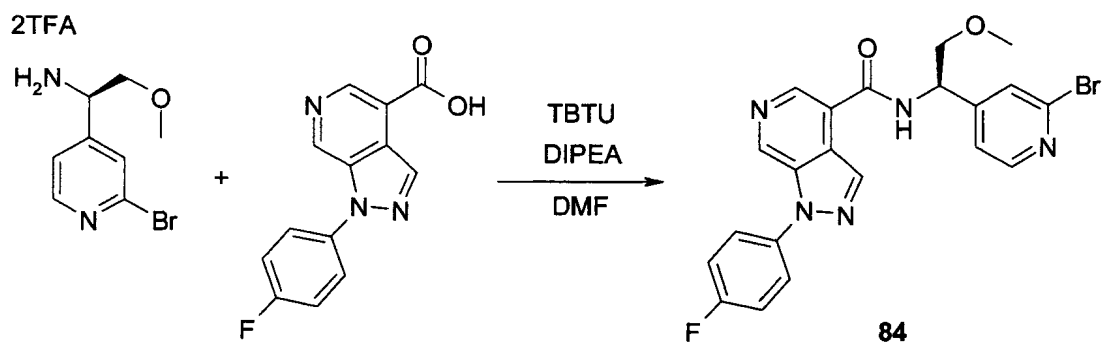
實例 83：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲磺基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺 (83) 之合成



於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (1.08 克，4.20 毫莫耳) 與 DIPEA (2.19 毫升，12.6 毫莫耳) 在 DMF (20 毫升) 中之混合物內，添加 HATU (3.19 克，8.39 毫莫耳)。30 分鐘後，添加 (S)-1-(2-甲磺基-吡啶-4-基)-丙胺鹽酸鹽 (0.90 克，4.2 毫莫耳) 在 DCM (1 毫升) 中之溶液，且反應混合物變得均勻。16 小時後，將混合物倒入飽和 NaHCO_3 水溶液中，並以二氯甲烷 (3 x 100 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，且以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化兩次，以 0-100% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，而得黃色固體。使此固體溶於最少量之二氯甲烷中，並以己烷稀釋，且藉過濾收集，以乙醚洗滌，而得標題化合物，為灰白色固體。

實例 84：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-2-甲氧基-乙基]-醯胺 (84) 之合成





於(R)-2-胺基-2-(2-溴-吡啶-4-基)-乙醇鹽酸鹽(180毫克, 0.710毫莫耳)在二氯甲烷(5毫升)中之懸浮液內, 添加三乙胺(370微升, 2.13毫莫耳)與二碳酸二-第三-丁酯(186毫克, 0.852毫莫耳)。16小時後, 將混合物以二氯甲烷(20毫升)稀釋, 以飽和氯化銨水溶液(20毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液(20毫升)及鹽水(20毫升)洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使所形成之殘留物藉矽膠層析純化, 以0-10%甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 而得[(R)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-2-羥基-乙基]-胺甲基酸第三-丁酯, 為泡沫物。MS m/z 317.1 (M^+), 319.0 ($M+2$)。

於[(R)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-2-羥基-乙基]-胺甲基酸第三-丁酯(180毫克, 0.568毫莫耳)、碘化甲烷(177微升, 2.84毫莫耳)及四丁基銨氫硫酸鹽(192毫克, 0.568毫莫耳)在THF(4.0毫升)中之溶液內, 添加50%氫氧化鈉水溶液(2.5毫升)。1小時後, 將反應混合物以水(50毫升)稀釋, 並以乙醚(3 x 50毫升)萃取。使合併之有機層以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化, 以0-30%醋酸乙酯在庚烷中之梯度液溶離, 而得[(R)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-2-甲氧基-乙基]-胺甲基酸第三-丁酯, 為油狀物, 其係於靜置時固化。

於[(R)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-2-甲氧基-乙基]-胺甲羧酸第三-丁基酯(150毫克, 0.453毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (3毫升)中之溶液內, 添加三氟醋酸(872微升, 11.3毫莫耳)。14小時後, 使混合物在真空中濃縮, 而得(R)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-2-甲氧基-乙胺二(三氟醋酸)鹽, 使用之而無需純化。MS m/z 231.01 (M^+), 232.99 ($M+2$)。

於1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(110毫克, 0.428毫莫耳)、(R)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-2-甲氧基-乙胺二(三氟醋酸)鹽(205毫克, 0.447毫莫耳)及DIPEA(380微升, 2.14毫莫耳)在DMF(4.0毫升)中之溶液內, 添加TBTU(172毫克, 0.535毫莫耳)。2小時後, 使混合物在真空中濃縮, 溶於醋酸乙酯(100毫升)中, 並以2N氫氧化鈉(100毫升)、飽和氯化銨水溶液(2 x 100毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液(100毫升)及鹽水(100毫升)洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使粗製殘留物藉矽膠層析純化, 以0-4%甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 而得標題化合物, 為灰白色固體。

下列化合物亦使用上述偶合程序製成:

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(2-溴-吡啶-4-基)-1-甲基-乙基]-醯胺,

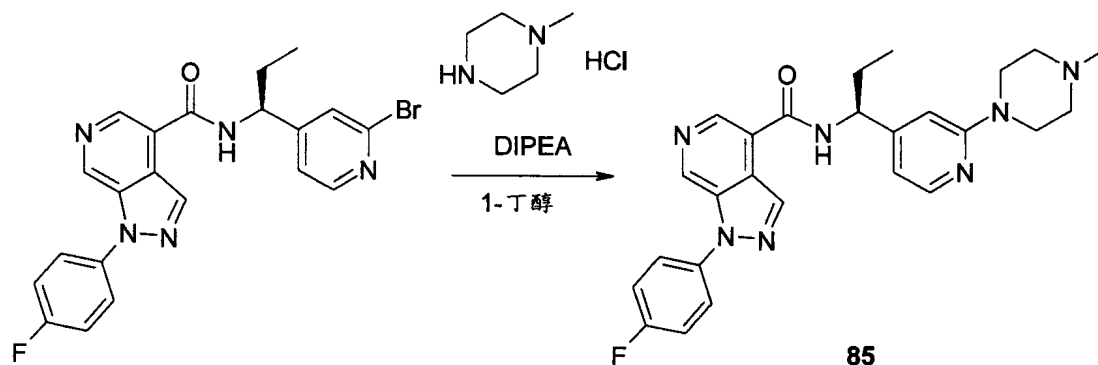
1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(2-溴-吡啶-4-基)-1-甲基-丙基]-醯胺,

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(2-溴-吡啶-4-基)-1-乙基-丙基]-醯胺及

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲氧基)-1-丙基]-醯胺

基-吡啶-4-基)-丙基]-鹽胺。

實例 85：1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(S)-1-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-4-基]-丙基]-鹽胺(85)}



將裝有 1-丁醇(1.5 毫升)中之 1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-溴基吡啶-4-基)-丙基]-鹽胺(0.05 克，0.11 毫莫耳)、1-甲基六氫吡啶(33.1 毫克，0.33 毫莫耳)及 DIPEA(115 毫升，0.66 毫莫耳)之微波容器於 200℃ 下照射。4 小時後，使反應物冷卻，蒸發至乾涸，並使殘留物以逆相液相層析法純化，而得標題化合物。

下列化合物亦藉由實例 85 中所述之方法，利用適當胺(0.33 毫莫耳)製成。

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(4-甲烷磺醯基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶-4'-基)-丙基]-鹽胺，

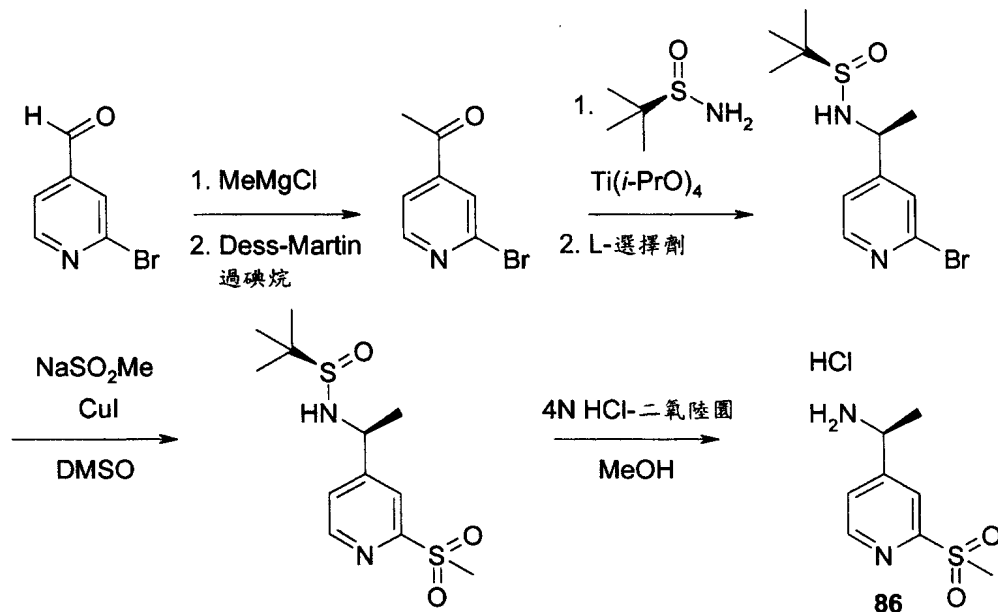
1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(4,4-二氟-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶-4'-基)-丙基]-鹽胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸((S)-1-{2-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-吡啶-4-基}-丙基)-鹽胺，

1-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(S)-1-[2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-吡啶-4-基]-丙基]-鹽胺及

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(1,1-二酮基-1 λ^6 -硫代嗎福啉-4-基)-吡啶-4-基]-丙基}-醯胺。

實例 86: (S)-1-(2-甲磺基-吡啶-4-基)-乙胺鹽酸鹽 (86) 之合成



於 2-溴 -吡啶 -4-羧 甲 醛 (10.0 克， 53.8 毫 莫 耳) 在 THF (100 毫 升) 中 之 已 冷 卻 (-78°C) 溶 液 內， 添 加 氯 化 甲 基 鎂 在 THF 中 之 3M 溶 液 (18 毫 升， 54 毫 莫 耳)， 歷 經 10 分 鐘 期 間。 1 小 時 後， 使 黃 色 溶 液 逐 漸 溫 熱 至 室 溫， 歷 經 3 小 時 期 間。 藉 由 緩 慢 添 加 飽 和 NH₄Cl 水 溶 液 (50 毫 升) 使 反 應 淬 滅， 並 以 EtOAc (2 x 200 毫 升) 萃 取。 將 合 併 之 有 機 層 以 鹽 水 洗 滌， 以 硫 酸 鈉 脫 水 乾 燥， 及 濃 縮， 而 得 褐 色 油。 使 粗 製 物 質 藉 矽 膠 層 析 純 化， 以 10-45% EtOAc 在 己 烷 中 之 梯 度 液 溶 離， 而 得 1-(2-溴 -吡 啶 -4-基)-乙 醇。

於 1-(2-溴 -吡 啶 -4-基)-乙 醇 (27.5 克， 132 毫 莫 耳) 在 二 氯 甲 烷 (200 毫 升) 中 之 已 冷 卻 (冰 水 浴) 溶 液 內， 添 加 Dess-Martin 過 碘 烷 (56.0 克， 132 毫 莫 耳)。 然 後， 移 除 冷 浴， 並 將 混 合 物 在 室 溫 下 攪 拌。 2 小 時 後， 將 混 合 物 以 飽 和 碳 酸 鈉 (100 毫 升)

稀釋，且部份濃縮，以移除二氯甲烷。使粗製物質經過矽藻土過濾，並以 EtOAc (200 毫升) 洗滌。分離水層，且以 EtOAc (100 毫升) 萃取。將合併之有機層以飽和碳酸鈉水溶液 (100 毫升)、鹽水 (100 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化，以 5-30% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，而得 1-(2-溴-吡啶-4-基)-乙酮，為白色針狀物。

或者，中間物酮 (1-(2-溴-吡啶-4-基)-乙酮) 可經由 Grignard 添加至衍生自市購可得之 2-溴-異菸鹼酸之 Weinreb 醯胺中而獲得。

將 1-(2-溴-吡啶-4-基)-乙酮 (8.0 克，40 毫莫耳)、R-(+)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基醯胺 (5.8 克，48 毫莫耳) 及異丙醇鈦 (IV) (25.7 毫升，87.8 毫莫耳) 在無水二氯甲烷 (10 毫升) 中之溶液於 60 °C 下加熱。18 小時後，使混合物冷卻，並濃縮。將殘留物以 EtOAc (300 毫升) 稀釋，且將鹽水 (50 毫升) 慢慢添加至此經攪拌混合物中。15 分鐘後，使混合物經過矽藻土過濾，並以 EtOAc (100 毫升) 洗滌。分離有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。使產物藉矽膠層析純化，以 0-50% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，而得 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [1-(2-溴-吡啶-4-基)-亞乙-(E)-基]-醯胺。

於 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [1-(2-溴-吡啶-4-基)-亞乙-(E)-基]-醯胺 (9.3 克，31 毫莫耳) 在 THF (280 毫升) 中之已冷卻 (-78°C) 溶液內，逐滴添加 L-選擇劑在 THF 中之 1M 溶液 (61.3 毫升，61.3 毫莫耳)。2.5 小時後，以飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 毫升) 使已冷卻

之混合物淬滅。分離液層，並將水層以 EtOAc (2 x 400 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以 50-90% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，而得 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺，為淡黃色油，其含有 5% 相對非對映異構物。

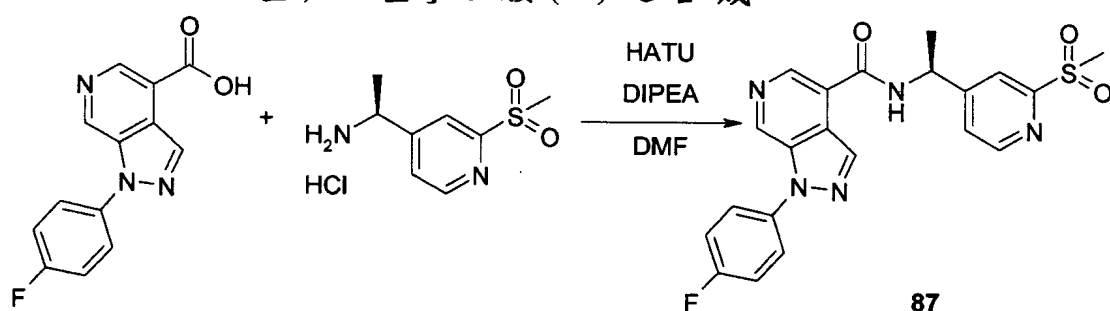
於 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺 (3.10 克，10.2 毫莫耳) (含有 5 重量% 之另一種非對映異構物) 在 DMSO (120 毫升) 中之溶液內，添加甲烷亞磺酸鈉 (3.7 克，31 毫莫耳) 與碘化銅 (I) (5.8 克，31 毫莫耳)。使混合物在 130 °C 下溫熱 45 分鐘。將反應物以飽和 NH₄Cl 水溶液 (90 毫升)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 毫升) 及 EtOAc (150 毫升) 稀釋，並音振 10 分鐘，以溶解所有固體。分離水相，且將有機層以飽和 NH₄Cl 水溶液 (90 毫升) 在飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 毫升) 中之混合物洗滌。以 EtOAc (150 毫升) 萃取合併之水層。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化，以 75-100% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，而得 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(2-甲磺基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺，為透明濃稠油，為單一非對映異構物。

或者，(1-(2-溴-吡啶-4-基)-乙酮) 可經由上述程序轉化成其相應之甲基磺，而得 1-(2-甲磺基-吡啶-4-基)-乙酮。1-(2-甲磺基-吡啶-4-基)-乙酮可藉由實例 86 中所述之方法轉化成標題化合物。

於 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(2-甲磺基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺 (29.9 克，98.2 毫莫耳) 在甲醇 (160 毫升) 中之溶液內，

添加 4N HCl 在二氧陸園中之溶液 (25.8 毫升, 103 毫莫耳)。1 小時後, 使溶液濃縮至原先體積之一半, 並以甲苯 (100 毫升) 稀釋, 且濃縮。將粗製物質以甲苯 (3 x 100 毫升) 稀釋, 及在真空中濃縮, 並於真空中乾燥 18 小時, 而得標題化合物, 為灰白色固體, 使用之而無需進一步純化。

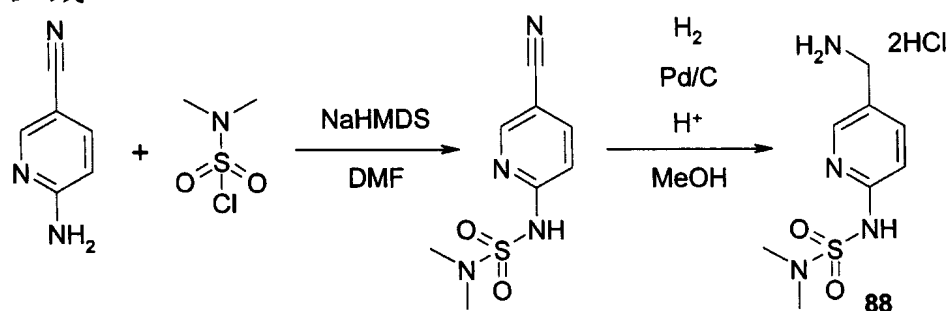
實例 87: 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲磺基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺 (87) 之合成



於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 (17.74 克, 68.98 毫莫耳) 在 DMF (200 毫升) 中之懸浮液內, 添加 DIPEA (30 毫升, 170 毫莫耳), 接著為 HATU (27.37 克, 71.98 毫莫耳)。5 分鐘後, 淡褐色沉澱物形成, 並添加另外之 DMF (50 毫升), 以幫助攪拌。1.5 小時後, 添加 (S)-1-(2-甲磺基-吡啶-4-基)-乙胺鹽酸鹽 (14.20 克, 59.99 毫莫耳), 接著為另外之 DIPEA (10 毫升, 55 毫莫耳)。18 小時後, 將混合物倒入含有碳酸氫鈉 (25 克) 之水 (1.5 升) 中。藉過濾收集固體, 且以碳酸鈉水溶液 (1 升)、水 (1 升) 洗滌, 及經過濾餅藉由抽取真空而乾燥。使粗產物通過矽膠墊, 以二氯甲烷中之 EtOAc (1:9, 接著 2:8, 然後 5:5, 接著 100:0) 溶離, 使得自墊片之物質濃縮, 並以乙醚研製, 而得標題化合物, 為灰白色固體。

實例 88: 6-(二甲胺基磺基胺基)-吡啶-3-基甲胺二鹽酸鹽

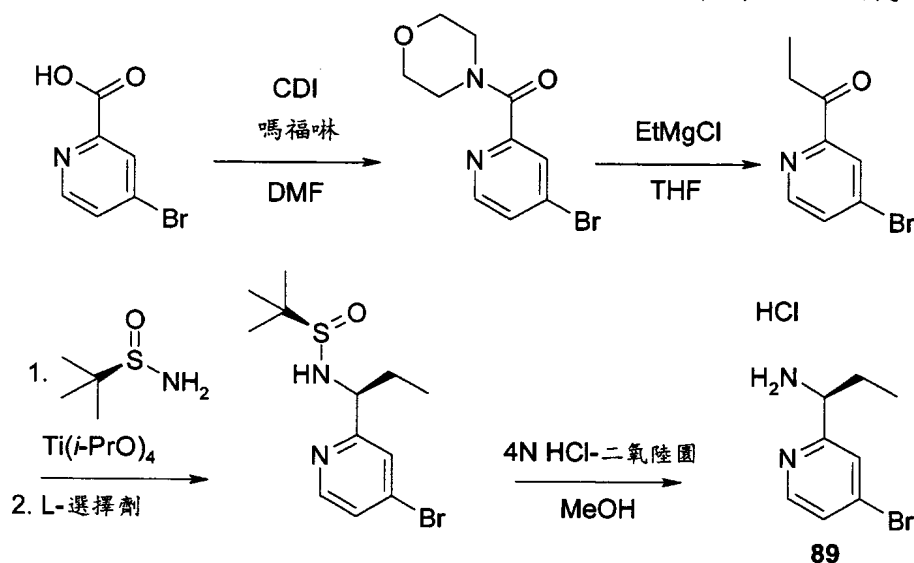
(88) 之合成



於6-氨基-菸鹼腈(2.4克，20.15毫莫耳)在DMF(40毫升)中之溶液內，添加NaHMDS(22.0毫升，22.0毫莫耳)在THF中之1M溶液，接著為氯化胺磺鹽(3.0毫升，27.9毫莫耳)。將混合物攪拌過夜，然後以1N氫氧化鈉水溶液與醚-己烷之混合物稀釋。分離水層。以1N氫氧化鈉水溶液(2 x 30毫升)萃取有機層。將合併之水層以醚(3 x 30毫升)洗滌，以1N HCl水溶液使其呈酸性，並以醋酸乙酯(3 x 40毫升)萃取。將合併之有機相以鹽水(3 x 30毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，以活性碳處理，經過矽藻土過濾，及在真空中濃縮。使固體吸附至矽膠上，並藉矽膠層析純化，以10-50%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離(化合物係沉澱於管柱上，但隨著時間，在高醋酸乙酯濃度下溶解)，而得6-(二甲胺基磺鹽基氨基)-3-氰基吡啶，為白色固體。

使6-(二甲胺基磺鹽基氨基)-3-氰基吡啶(250毫克，1.1毫莫耳)在MeOH(25毫升)與二氧陸園中之4N HCl(1毫升)之混合物內之溶液，於10% Pd/C觸媒上，使用連續流動氫化作用裝置(條件：流率1.0毫升/分鐘，25°C，1大氣壓)氫化。藉TLC(醋酸乙酯)監測反應。使甲醇在真空中濃縮，而得標題化合物。

實例 89：(S)-1-(4-溴-吡啶-2-基)-丙胺鹽酸鹽 (89) 之合成



於 4-溴-吡啶-2-羧酸 (2.0 克，9.9 毫莫耳) 在 DMF (15 毫升) 中之溶液內，添加 CDI。15 分鐘後，添加嗎福啉 (3.0 毫升，34.4 毫莫耳)。藉 HPLC-MS 監測反應，顯示具有所要物質之單一吸收峰，並將混合物以飽和氯化銨水溶液 (60 毫升) 稀釋，且以醋酸乙酯 (5 x 50 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水 (2 x 30 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使用二氯甲烷，使粗製混合物通過矽膠管柱，以裝填試樣，然後以 10-100% 醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離，而得 4-溴基吡啶-2-基)-嗎福啉-4-基-甲酮。

於 4-溴-吡啶-2-基)-嗎福啉-4-基-甲酮 (1.5 克，5.53 毫莫耳) 在 THF (30 毫升) 中之已冷卻 (-78°C) 溶液內，逐滴添加乙基氯化鎂 (3.5 毫升，7.0 毫莫耳) 在 THF 中之 2M 溶液。藉 TLC (醋酸乙酯-己烷 2:8) 監測反應。將混合物以飽和氯化銨水溶液 (40 毫升) 稀釋，並以醋酸乙酯 (3 x 50 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水 (2 x 30 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質通過矽膠墊，以己烷中之 5% 醋酸乙酯溶離，

而得 1-(4-溴-吡啶-2-基)-丙-1-酮。

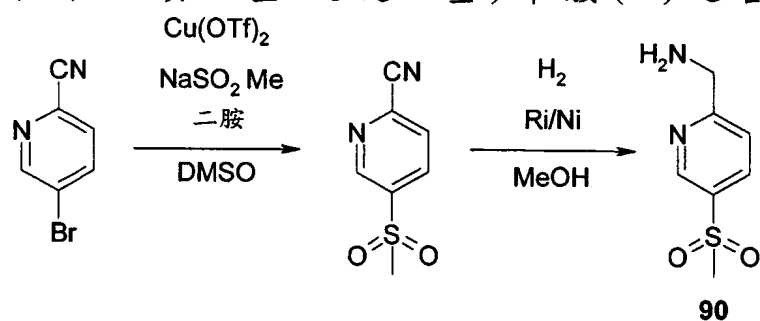
使 1-(4-溴-吡啶-2-基)-丙-1-酮 (1.0 克, 4.67 毫莫耳)、R-(+)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基醯胺 (711 毫克, 5.87 毫莫耳) 及異丙醇鈦 (IV) (2 毫升, 6.8 毫莫耳) 在二氯乙烷 (10 毫升) 中之混合物, 於回流下溫熱。1 小時後, 使混合物冷卻至室溫, 並攪拌 2 天。藉 TLC (醋酸乙酯-己烷 2:8) 監測反應。然後, 將混合物以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋, 且添加水 (2 毫升)。將混合物攪拌 10 分鐘, 接著, 以硫酸鎂脫水乾燥, 經過矽藻土過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化, 以己烷中之醋酸乙酯 (1:99, 接著 5:95) 溶離, 而得 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(4-溴-吡啶-2-基)-丙基]-醯胺。

於 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(4-溴基吡啶-2-基)-丙基]-醯胺 (985 毫克, 3.10 毫莫耳) 在 THF (25 毫升) 中之已冷卻 (-78°C) 溶液內, 添加 L-選擇劑 (3.2 毫升, 3.2 毫莫耳) 在 THF 中之 1M 溶液。藉 TLC (醋酸乙酯-醚 3:7) 監測反應, 顯示單一非對映異構物, 當與藉由 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(4-溴-吡啶-2-基)-丙基]-醯胺以硼氫化鋰在 THF 中之還原作用所製成非對映異構物之混合物比較時。3 小時後, 以飽和氯化銨水溶液 (30 毫升) 使混合物淬滅, 並以醋酸乙酯 (3 x 25 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水 (3 x 30 毫升) 洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化, 以 0-100% 醋酸乙酯在二氯甲烷中之梯度液溶離。使得自管柱之物質自己烷結晶, 而得 (S)-1-(4-溴-吡啶-2-基)-丙胺。

將 (S)-1-(4-溴-吡啶-2-基)-丙胺 (600 毫克, 1.88 毫莫耳) 在 3N

HCl 水溶液中之混合物攪拌 16 小時。關於起始物質之消失，反應係藉 TLC (醋酸乙酯-醚 3:7) 監測。然後，將混合物添加至飽和碳酸氫鈉水溶液 (15 毫升) 中，並以醋酸乙酯 (5 x 15 毫升) 萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物，使用之而無需純化。

實例 90：C-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基)-甲胺 (90) 之合成

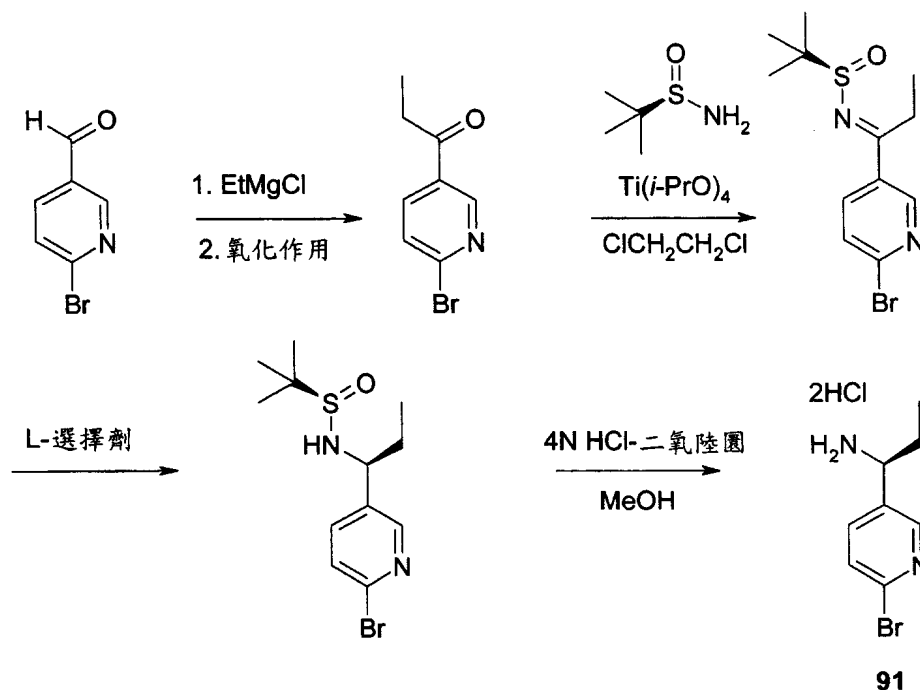


在微波管件中，於 5-溴-吡啶-2-甲腈 (500 毫克，2.73 毫莫耳) 在 DMSO (10 毫升) 中之溶液內，添加 85% 甲烷亞磺酸鈉 (525 毫克，4.37 毫莫耳)，接著為三氟甲烷磺酸銅 (II) (990 毫克，2.74 毫莫耳) 與二甲基乙二胺 (890 毫升，8.36 毫莫耳)。使混合物在微波反應器中於 115°C 下溫熱。30 分鐘後，將混合物以飽和氯化銨水溶液 (100 毫升) 稀釋，並以醋酸乙酯 (3 x 20 毫升) 萃取。將合併之有機層以飽和氯化銨水溶液 (2 x 15 毫升)、鹽水 (3 x 15 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。將粗製物質以醚研製，而得 5-甲烷磺醯基-吡啶-2-甲腈。

使 5-甲烷磺醯基-吡啶-2-甲腈 (120 毫克，0.66 毫莫耳) 在甲醇中之溶液，於 10% Pd/C 觸媒上，使用連續流動氫化作用裝置 (條件：流率 1 毫升/分鐘，10 巴，25°C) 氫化。藉 HPLC-MS 與 TLC (醋酸乙酯) 監測反應，顯示起始物質之消失。使混

合物在真空中濃縮，然後以醚-己烷稀釋兩次，及濃縮，而得標題化合物。

實例 91：(S)-1-(6-溴-吡啶-3-基)-丙胺二鹽酸鹽(91)之合成



於6-溴-吡啶-3-羧甲醛(15.0克，80.64毫莫耳)在醚：甲苯之1:1混合物(400毫升)中之已冷卻(冰浴)溶液內，添加乙基氯化鎂(40.0毫升，80.0毫莫耳)在THF中之2M溶液，歷經15分鐘期間。藉TLC(醋酸乙酯-己烷3:7)監測反應。4小時後，將混合物以飽和氯化銨水溶液(300毫升)稀釋，並分離有機相。以醋酸乙酯(2 x 100毫升)萃取水層。將合併之有機層以鹽水(2 x 50毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質通過矽膠墊，以二氯甲烷-己烷(0-100%)溶離。使得自墊片之物質藉矽膠層析純化，以醋酸乙酯-己烷(2:98，接著4:96，然後6:94，接著8:92，然後1:9，接著12:88，然後15:85)溶離，而得1-(6-溴-吡啶-3-基)-丙-1-醇，為透明油。

根據上述方法，使6-溴-吡啶-3-羧甲醛與丙基氯化鎂反

應，獲得下列類似物：

1-(6-溴-吡啶-3-基)-丁-1-醇。

於 1-(6-溴-吡啶-3-基)-丙-1-醇 (12.9 克，59.93 毫莫耳) 在 THF (200 毫升) 中之溶液內，添加 85% 經活化 MnO_2 (6.4 克，62.57 毫莫耳)，並將混合物攪拌過夜。藉 TLC (醋酸乙酯-己烷 4:6) 監測反應，顯示起始物質與新的較不具極性產物。在混合物中，添加另外之 85% 經活化 MnO_2 (6.0 克，58.66 毫莫耳)，且將混合物攪拌 2 天。藉 TLC (醋酸乙酯-己烷 3:7) 監測反應，顯示起始物質仍然存在。使混合物於回流下溫熱 6 小時。使混合物經過矽藻土過濾，及濃縮。將殘留物以二氯甲烷稀釋，並添加 Dess-Martin 過碘烷 (19 克，44.8 毫莫耳)。1 小時後，將混合物以飽和碳酸鉀水溶液 (200 毫升) 稀釋，及濃縮。藉過濾收集所形成之固體，以水洗滌，並經過濾餅藉由抽取真空而乾燥。然後，使固體懸浮於二氯甲烷中，及過濾，且使濾液通過矽膠墊，以醚溶離，而得 1-(6-溴-吡啶-3-基)-丙-1-酮，為白色固體。

根據上述方法，使 1-(6-溴-吡啶-3-基)-丁-1-醇反應，獲得下列類似物：

1-(6-溴-吡啶-3-基)-丁-1-酮。

使 1-(6-溴-吡啶-3-基)-丙-1-酮 (11.8 克，55.12 毫莫耳)、R-(+)-2-甲基丙烷-2-亞磺基磺胺 (8.0 克，66.01 毫莫耳) 及異丙醇鈦 (IV) (18.0 毫升，61.43 毫莫耳) 在二氯乙烷 (65 毫升) 中之混合物，於回流下溫熱。藉 TLC (醋酸乙酯-己烷 2:8) 監測反應。2 天後，將混合物以二氯甲烷 (600 毫升) 稀釋，並添加水 (15 毫

升)。在攪拌10分鐘後，使混合物以硫酸鎂脫水乾燥，經過矽藻土過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以0-40%醋酸乙酯在己烷中之梯度液，接著以0-40%醋酸乙酯在二氯甲烷中之梯度液溶離，而得2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[1-(6-溴基吡啶-3-基)-亞丙-(E)-基]-醯胺。

根據上述方法，使1-(6-溴-吡啶-3-基)-丁-1-酮反應，獲得下列類似物：

2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[1-(6-溴-吡啶-3-基)-亞丁-(E)-基]-醯胺。

於2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[1-(6-溴-吡啶-3-基)-亞丙-(E)-基]-醯胺(10.4克，32.78毫莫耳)在THF(150毫升)中之已冷卻(-78°C)溶液內，添加L-選擇劑(33.0毫升，33.0毫莫耳)在THF中之1M溶液。藉TLC(醋酸乙酯-醚3:7)監測反應，顯示單一非對映異構物(當與藉由2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[1-(6-溴-吡啶-3-基)-亞丙-(E)-基]-醯胺以硼氫化鋰在THF中之還原作用所製成非對映異構物之混合物比較時)。6小時後，以飽和氯化銨水溶液(100毫升)使混合物淬滅，並以醋酸乙酯(3 x 100毫升)萃取。將合併之有機層以飽和氯化銨水溶液(2 x 50毫升)、鹽水(50毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化，以醚-二氯甲烷(0:100，接著5:95，然後1:9，接著2:8)溶離。將得自層析之物質以醚研製，以兩份收取產物獲得物質，藉¹H NMR，其係與單一非對映異構物一致，但是，藉TLC(醋酸乙酯-醚3:7)，不純物係存在。將此物質與濾液藉矽膠層析，使用醋酸乙酯-二氯甲烷(0:100，接著4:96，然後8:98，接著12:88，然後2:8，接著3:7，

然後 4:6) 個別純化。合併得自兩次純化之物質，且自二氯甲烷-己烷-醚結晶，以 3 份收取產物獲得 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(6-溴-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺。

根據上述方法，使 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [1-(6-溴-吡啶-3-基)-亞丁-(E)-基]-醯胺反應，獲得下列類似物：

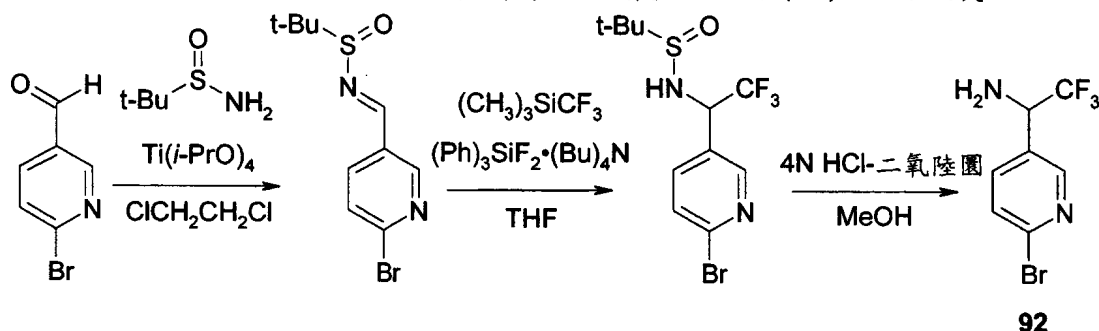
2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(6-溴-吡啶-3-基)-丁基]-醯胺。

於 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(6-溴-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺 (5.35 克，16.76 毫莫耳) 在甲醇 (25 毫升) 中之混合物內，添加 4N HCl 在二氧陸園中之溶液 (10 毫升，40.0 毫莫耳)。藉 TLC (醋酸乙酯-己烷 3:7) 監測混合物。2 小時後，使混合物濃縮至幾乎乾涸，獲得白色固體。將固體以醚稀釋，並藉過濾收集，而得標題化合物。

根據上述方法，使 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(6-溴-吡啶-3-基)-丁基]-醯胺反應，獲得下列類似物：

(S)-1-(6-溴-吡啶-3-基)-丁胺。

實例 92：1-(6-溴-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-乙胺 (92) 之合成



使 6-溴-吡啶-3-羧甲醛 (1.0 克，5.38 毫莫耳)、2-甲基丙烷-2-亞磺醯基醯胺 (715 毫克，5.90 毫莫耳) 及異丙醇鈦 (IV) (2.5 毫升，8.53 毫莫耳) 在二氯乙烷 (10 毫升) 中之混合物，於 110°C 下在微波中溫熱 15 分鐘。藉 TLC (醋酸乙酯-己烷 2:8) 監測反

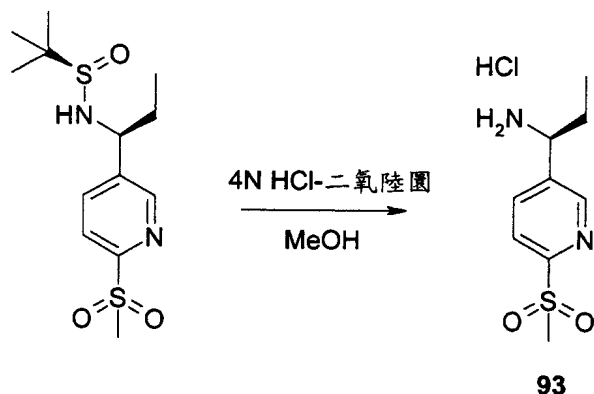
應。將混合物以二氯甲烷(100毫升)稀釋，並添加水(5毫升)。將混合物攪拌10分鐘，然後，以硫酸鎂脫水乾燥。使粗製物質藉矽膠層析純化，以0-20%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離，而得2-甲基-丙烷-2-亞磺酸1-(6-溴-吡啶-3-基)-亞甲-(E)-基鹽胺。

於2-甲基-丙烷-2-亞磺酸1-(6-溴-吡啶-3-基)-亞甲-(E)-基鹽胺(1.25克，4.32毫莫耳)與四丁基銨三苯基二氟矽酸鹽(2.6克，4.82毫莫耳)在THF(20毫升)中之已冷卻(-20°C)溶液內，以數份添加三甲基(三氟甲基)矽烷(1克，7.0毫莫耳)在THF(10毫升)中之溶液。30分鐘後，使混合物溫熱至室溫。藉TLC(醋酸乙酯-己烷2:8)監測反應。將混合物以飽和氯化銨水溶液(30毫升)稀釋，並以醋酸乙酯(3 x 25毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(2 x 20毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製殘留物藉矽膠層析純化，以0-20%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離。將得自管柱之物質以醚-己烷研製，而得2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[1-(6-溴-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-乙基]-鹽胺。

於2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[1-(6-溴-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-乙基]-鹽胺(1.17克，3.26毫莫耳)在甲醇(15毫升)中之溶液內，添加HCl在二氧陸園中之4N溶液(2毫升，8.0毫莫耳)。藉TLC(醋酸乙酯-己烷3:7)監測反應。將混合物以飽和碳酸鉀水溶液稀釋，並以醋酸乙酯(3 x 25毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(3 x 15毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化，以醋酸乙酯-己烷(1:9，

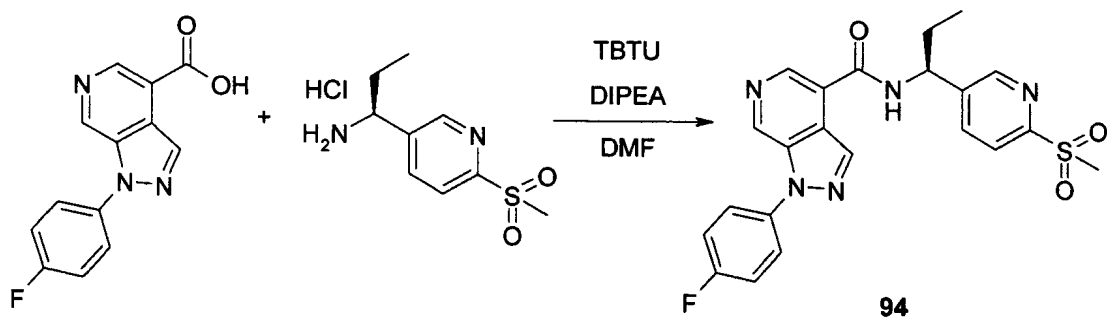
接著 2:8) 溶離，而得標題化合物，為透明油。

實例 93: (S)-1-(6-甲磺醯基-吡啶-3-基)-丙胺鹽酸鹽 (93) 之合成



於 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S)-1-(6-甲磺醯基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺 (50.0 克，157.0 毫莫耳) 在甲醇 (500 毫升) 中之溶液內，添加 HCl 在二氧陸園中之 4N 溶液 (40.0 毫升，160.0 毫莫耳)。1 小時後，使混合物濃縮至幾乎乾涸 (約 40 毫升)，並將所形成之混合物以醚 (500 毫升) 稀釋，而得標題化合物。

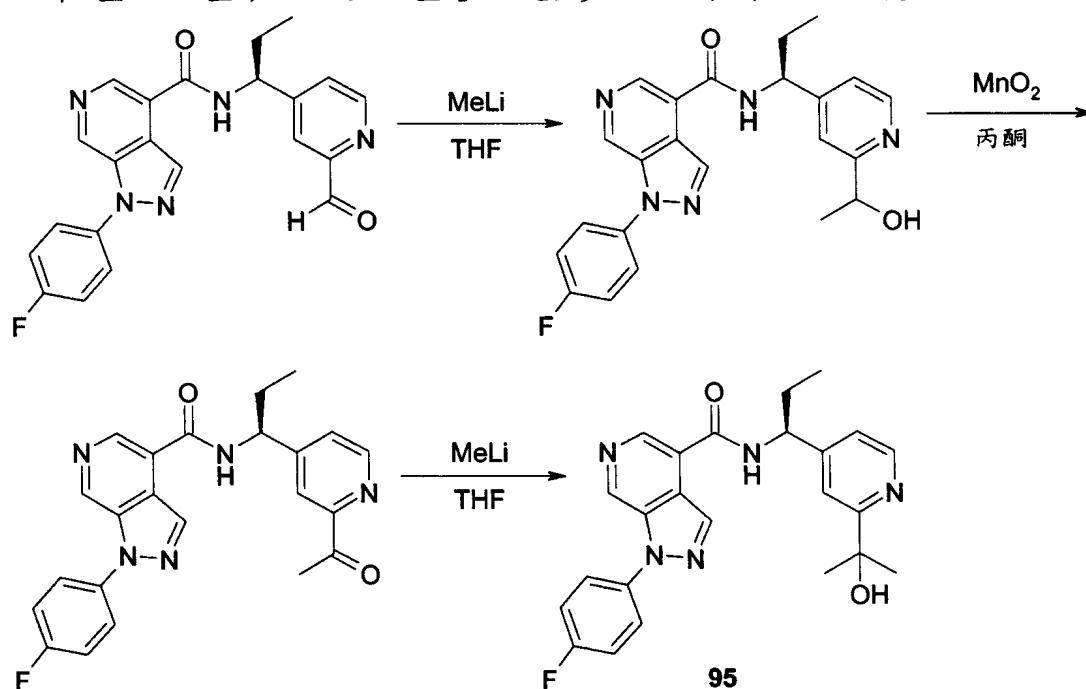
實例 94: 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-甲磺醯基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺 (94) 之合成



於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-4-羧酸 (37.8 克，146.9 毫莫耳) 在 DMF (400 毫升) 中之懸浮液內，添加 DIPEA (50 毫升，287.0 毫莫耳)，接著為 TBTU (49.5 克，154.1 毫莫耳)。將混合物攪拌 1 小時，獲得沉澱物。在混合物中，添加 (S)-1-(6-甲磺醯基-吡啶-3-基)-丙胺鹽酸鹽 (32.0 克，127.6 毫莫耳)，接著為 DIPEA (30 毫升，172.2 毫莫耳)。將混合物攪拌過夜，然後

倒入水(2.5 升)中，並添加碳酸氫鈉(50 克)。藉過濾收集固體，以碳酸鈉水溶液(2 升)，接著以水(3 升)洗滌。使固體經過濾餅藉由抽取真空而乾燥。使粗製物質溶於二氯甲烷中，且使用醋酸乙酯/氯甲烷(1:9，接著 2:8，然後 100:0)，通過矽膠墊(2000 毫升漏斗)。將得自墊片之物質以醚研製，並藉過濾收集固體。然後，使固體溶於熱乙腈(1 升)中，且以水(1 升)稀釋。在冷卻過夜時，使產物自淡黃色溶液結晶。藉過濾收集固體，以乙腈-水之 1:1 混合物洗滌，接著，經過濾餅藉由抽取真空乾燥 4 小時，然後，於 90°C 下在罩框真空下大約 11 小時(直到恒重為止)，而得標題化合物，為結晶性固體。

實例 95：1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-吡啶-4-基]-丙基}-醯胺 (95) 之合成



於 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲醯基吡啶-4-基)-丙基]-醯胺(368 毫克，0.91 毫莫耳)在無水 THF(8 毫

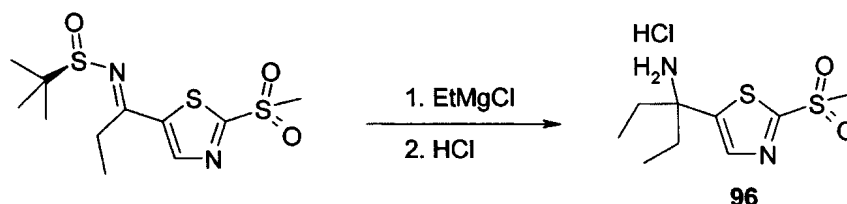
升)中之已冷卻(-78°C)溶液內，添加1.6N甲基鋰(2.28毫升，3.65毫莫耳)在乙醚中之溶液，並使混合物慢慢溫熱至室溫。3.5小時後，使反應混合物冷卻至-78°C，以飽和氯化銨水溶液使反應淬滅，並以EtOAc(4 x 60毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以0-10% MeOH在DCM中之梯度液溶離，而得1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(S)-1-[2-(1-羥基-乙基)-吡啶-4-基]-丙基}-醯胺，為淡黃色泡沫物。

於1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸{(S)-1-[2-(1-羥基-乙基)-吡啶-4-基]-丙基}-醯胺(71毫克，0.17毫莫耳)在丙酮(4毫升)中之溶液內，添加MnO₂(147毫克，1.69毫莫耳)。18小時後，藉HPLC-MS監測反應，顯示產物對起始物質之1:3混合物。使混合物經過矽藻土過濾，以丙酮(200毫升)沖洗，並使濾液在真空中濃縮。將殘留物以丙酮(4毫升)稀釋，且添加MnO₂(147毫克，1.69毫莫耳)。5小時後，使反應物經過矽藻土過濾，以丙酮沖洗，並使濾液於真空中濃縮。將殘留物藉矽膠層析純化，使用10-100% EtOAc在庚烷中之梯度液溶離，而得1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-乙醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺，為白色固體。

於1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-乙醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺(32毫克，0.08毫莫耳)在無水THF(2毫升)中之已冷卻(-78°C)溶液內，添加1.6N甲基鋰(0.29毫升，0.46毫莫耳)在乙醚中之溶液。使反應混合物慢慢溫熱至室溫。18小時後，使混合物冷卻至-78°C，以飽和氯化銨水溶液使

反應淬滅，並以 EtOAc (4 x 60 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉逆相 HPLC (Sunfire PrepC18 OBD 5 μ M 30 x 150 毫米管柱)，使用 15-65% 乙腈在具有 0.1% TFA 之水中之梯度液純化。使得自層析之溶離份濃縮，藉由飽和 NaHCO₃ 水溶液使其呈鹼性，且以 EtOAc 萃取。將有機層以鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。將固體以 EtOAc-己烷研製，而得標題物。

實例 96：1-乙基-1-(2-甲烷磺醯基-噻唑-5-基)-丙胺鹽酸鹽 (96) 之合成



於 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [1-(2-甲烷磺醯基噻唑-5-基)-亞丙-(Z)-基]-醯胺 (100 毫克，0.3 毫莫耳) 在 THF (5 毫升) 中之已冷卻 (0°C) 溶液內，添加乙基氯化鎂 (0.19 毫升，0.38 毫莫耳) 在乙醚中之 2M 溶液。2.5 小時後，以飽和氯化銨水溶液 (10 毫升) 使反應混合物淬滅，並以 EtOAc (2 x 10 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水 (10 毫升) 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以 0-10% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離，產生油狀物。使此油溶於甲醇 (5 毫升) 中，且添加 HCl 在二氧陸圓中之 4N 溶液 (0.5 毫升，2 毫莫耳)。1 小時後，使溶液濃縮，獲得標題化合物。

下列化合物係根據實例 96 中所述之方法製成：

1-(2-溴-吡啶-4-基)-1-甲基-乙胺係使用溴化甲基鎂作為 Grignard

試劑及甲苯作為溶劑，製自 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [1-(2-溴-吡啶-4-基)-亞乙-(E)-基]-醯胺；

1-(2-溴-吡啶-4-基)-1-甲基-丙胺係使用甲苯作為溶劑，製自 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [1-(2-溴-吡啶-4-基)-亞乙-(E)-基]-醯胺；及 1-(2-溴-吡啶-4-基)-1-乙基-丙胺係使用甲苯作為溶劑，製自 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [1-(2-溴-吡啶-4-基)-亞丙-(E)-基]-醯胺。

生物學性質之評估

化合物係在度量 CCR1 轉染細胞中之鈣通量之功能性細胞檢測中，評估阻斷 CCR1 與 MIP-1 α 之交互作用之能力。

方法 A: 使會安定地表現重組 CCR1 與 G- α -16 之購自 Chemicon 公司之非黏連細胞 (HTS005C) 在經補充 10% 熱失活 FBS、0.4 毫克/毫升基因素及青黴素/鏈黴素之 RPMI 1640 培養基 (Mediatech 10-080-CM) 中生長。於檢測當天，將細胞轉移至燒杯，並在室溫下，於 0.8E6 個細胞/毫升下，使用具有羧苯磺胺 (probenecid) (Invitrogen F36205) 之 Fluo-4 NW 鈣檢測套件大量染料裝填 1 小時。於 1 小時後，將其在 20,000 個細胞/井之密度下，接種於 384-井經組織培養物處理之板中。將經適當地稀釋之待測化合物添加至井中，以達成頂部濃度為 3,000 nM (以總共 10 種劑量稀釋 4 倍)。DMSO 之最後濃度為 1%。緩衝劑為具有 20 mM HEPES，在 pH 7.4 下之 HBSS (Invitrogen 14025)。將細胞在黑暗中，於室溫下培養 1 小時。將板轉移至 FLIPR TETRA，於此處在 EC80 最後濃度下添加 1% BSA 中之 MIP-1 α 。含有經稀釋 DMSO 代替化合物之井 +/- MIP-1 α 係充作對照組。胞內鈣通量係使用在 470/495 毫微米下之激發及在 515/

575 毫微米下之發射，被記錄於 FLIPR TETRA 上。數據係使用 Acticity Base 軟體分析。

方法 B：使會安定地表現重組 CCR1 與 G- α -16 之購自 Chemicon 公司之非黏連細胞 (HTS005C) 在經補充 10% FBS、0.4 毫克/毫升基因素及青黴素/鏈黴素之 RPMI 1640 培養基 (Mediatech 10-080-CM) 中生長。於檢測當天，在室溫下，在 8E5 個細胞/毫升下，於細胞中裝填具有羧苄磺胺 (Probenecid) (Invitrogen P346400) 之鈣 4 染料 (分子裝置 R7448)，歷經 1 小時。於 1 小時後，將其在 20,000 個細胞/井之密度下，接種於 384-井經組織培養物處理之板中。將經適當地稀釋之待測化合物添加至井中，以達成頂部濃度為 3,000 nM (以總共 10 種劑量稀釋 4 倍)。DMSO 之最後濃度為 1%。緩衝劑為具有 20 mM HEPES，在 pH 7.4 下之 HBSS (Invitrogen 14025)。將細胞在 37°C 下培養 30 分鐘，然後於室溫下 30 分鐘。將板轉移至 HAMAMATSU FDSS6000，於此處在 EC80 最後濃度下添加 1% BSA 中之 MIP-1 α 。所有板必須在染料裝填開始之 4 小時內被讀取。含有經稀釋 DMSO 代替化合物之井 +/- MIP-1 α 係充作對照組。數據係使用 Acticity Base 軟體分析。

一般而言，在上述檢測之一或兩者中之化合物，其較佳功效範圍 (IC₅₀) 係在 0.1 nM 至 3 μ M 之間，且最佳功效範圍為 0.1 nM 至 50 nM。得自兩種檢測之結果為可比較，如藉由經選擇之化合物所示。

本發明之代表性化合物已在上述檢測變型之一或兩者中被測試，且已証實作為 CCR1 拮抗劑之活性，這表示本發明

之另一項具體實施例。

表 II

名稱	方法 A IC ₅₀ (nM)	方法 B IC ₅₀ (nM)
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-三氟甲基-苄基醯胺	1	
1-(4-氟苯基)-6-氧基-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶 -4-羧酸 3-三氟甲基-苄基醯胺	6	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-甲烷磺醯基-吡啶-3-基甲基)-醯胺	26	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-甲烷磺醯基-苄基醯胺	7	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 2-氯基-4-甲基胺磺醯基-苄基醯胺	0.2	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-甲基胺磺醯基-苄基醯胺	1	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-甲烷磺醯基-苄基醯胺	14	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(異丙基胺磺醯基-甲基)-苄基醯胺	3	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-甲烷磺醯基胺基-吡啶-3-基甲基)-醯胺	25	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-乙烷磺醯基-吡啶-3-基甲基)-醯胺	31	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 (5-溴基吡啶-3-基甲基)-醯胺	13	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(六氫吡啶-1-磺醯基甲基)-苄基醯胺	6	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(嗎福啉-4-磺醯基甲基)-苄基醯胺	20	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-環己基胺磺醯基甲基-苄基醯胺	11	

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(4-甲基-六氢吡啶-1-磺酰基甲基)-苄基 磺胺	39	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(4-甲基-六氢吡啶-1-磺酰基)-苄基磺胺	1	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(嗎福啉-4-磺酰基)-苄基磺胺	2	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3,5-二氯-苄基磺胺	7	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-[(2-羥基-乙基)-甲基-胺磺酰基]-苄基磺胺	1	
[4-({[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4- 羧基]-胺基}-甲基)-苯磺酰基]-醋酸甲酯	3	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-磺胺	2	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-溴基吡啶-4-基甲基)-磺胺	2	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基甲基)-磺胺	7	5
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-乙烷磺酰基-吡啶-4-基甲基)-磺胺	19	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-環丙烷磺酰基-吡啶-4-基甲基)-磺胺	41	
醋酸 2-{{[4-({[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c] 吡啶-4-羧基]-胺基}-甲基)-苯磺酰基]-甲 基-胺基}-乙酯	2	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(胺甲磺酰基甲基-胺磺酰基)-苄基磺胺	22	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-[甲基-(1-甲基-六氢吡啶-4-基)-胺磺酰 基]-苄基磺胺	5	

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(甲烷磺酰基-甲基-胺基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	5	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(二甲胺基-磺酰基胺基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	24	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(2-羥基-乙基胺磺酰基)-苄基醯胺	1	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(3-酮基-六氫吡啶-1-磺酰基)-苄基醯胺	3	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3,5-雙-三氟甲基-苄基醯胺	3	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-甲烷磺酰基-5-三氟甲基-苄基醯胺	1	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {6-[(2-二甲胺基-乙基)-甲烷磺酰基-胺基]- 吡啶-3-基甲基}-醯胺	22	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(2-甲氧基-乙基胺磺酰基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	9	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(四氫吡喃-4-基胺磺酰基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	17	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-[[甲基-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-胺磺酰基]- 甲基]-苄基醯胺	33	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-二甲基胺磺酰基-吡啶-3-基甲基)-醯胺	1	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {6-[甲烷磺酰基-(2-甲氧基-乙基)-胺基]- 吡啶-3-基甲基}-醯胺	1	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(二甲胺基-磺酰基甲胺基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	1	

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-胺磺酰基-吡啶-4-基甲基)-醯胺	13	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-磺酰基)-苄基 醯胺	3	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(甲基-六氫吡啶-4-基-胺磺酰基)-苄基醯胺	2	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(4-胺基-六氫吡啶-1-磺酰基)-苄基醯胺	0.3	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-甲烷磺酰基-吡啶-2-基甲基)-醯胺	39	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(2-羥基-1-甲基-乙基胺磺酰基)-苄基醯胺	2	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-甲烷磺酰基-2-甲氧基-苄基醯胺	10	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-甲烷磺酰基-3-甲氧基-苄基醯胺	4	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(嗎福啉-4-磺酰基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	18	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-磺酰基)-苄基醯胺	0.7	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(6-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-丁基]-醯胺	0.8	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(3-羥基-四氫吡咯-1-磺酰基)-苄基醯胺	0.9	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(4-羥基-六氫吡啶-1-磺酰基)-苄基醯胺	2	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-羥基-4-甲烷磺酰基-苄基醯胺	24	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-[甲基-(四氫吡喃-4-基)-胺磺酰基]-苄基 醯胺	2	

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(2-羟基-丙基胺磺酰基)-苄基酰胺	2	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-甲烷磺酰基氨基-苄基酰胺	7	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-甲氧基-4-甲基胺磺酰基-苄基酰胺	3	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-溴基吡啶-4-基)-丁基]-酰胺	0.4	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(1,1-二酮基-1,6-全氢-1,2-噻吡-2-基)-吡 啶-3-基甲基]-酰胺	9	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-甲氧基-3-甲基胺磺酰基-苄基酰胺	12	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丁基]-酰胺	0.3	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-乙烷磺酰基-吡啶-4-基)-丁基]-酰胺	0.8	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-氟基-4-甲基胺磺酰基-苄基酰胺	1	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-甲烷磺酰基-吡啶-3-基甲基)-酰胺	34	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {6-[甲烷磺酰基-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-吡 啶-3-基甲基}-酰胺	5	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(6-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-丁基]-酰胺	1	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(3-羟基-四氢吡咯-1-磺酰基)-苄基酰胺	2	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 3-甲烷磺酰基-苄基酰胺	7	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [6-(吗福林-4-磺酰基)-吡啶-3-基甲基]-酰胺	3	

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(5-溴基吡啶-3-基)-丁基]-醯胺	0.4	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-溴基吡啶-3-基)-丙基]-醯胺	0.2	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-溴基吡啶-4-基)-丁基]-醯胺	2	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-丁基]-醯胺	0.4	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基胺磺醯基)-苄基 醯胺	2	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基胺磺醯基)-苄基 醯胺	2	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基胺磺醯基)-苄基 醯胺	0.9	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(5-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-丁基]-醯胺	0.6	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(6-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺	3	
3-[5-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丁基)-吡啶-3-磺醯基]-丙酸 甲酯	3	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺	0.5	0.2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(5-甲基胺磺醯基-吡啶-3-基)-丁基]-醯胺	0.5	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(5-胺磺醯基-吡啶-3-基)-丁基]-醯胺	0.4	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-溴基吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	0.4	

1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-溴基吡啶-3-基)-乙基]-醯胺	2	
1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-溴基吡啶-3-基)-丙基]-醯胺	0.6	
1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺	4	
1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺	0.4	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-溴基吡啶-3-基)-乙基]-醯胺	1	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(6-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺	9	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(6-溴基吡啶-3-基)-乙基]-醯胺	30	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺	3	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺	0.2	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(2-溴基吡啶-4-基)-丁-3-烯基]-醯胺	17	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-丁-3-烯基]-醯胺	1	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-溴基吡啶-2-基)-乙基]-醯胺	5	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-溴基吡啶-3-基)-丁基]-醯胺	0.2	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-丁基]-醯胺	0.3	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-吡啶-3-基-丁基)-醯胺	5	

3-[5-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丁基)-吡啶-3-磺酰基]-丙酸甲酯	2	
3-[5-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丁基)-吡啶-3-磺酰基]-丙酸	17	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-甲烷磺酰基-吡啶-2-基)-乙基]-酰胺	6	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丁基]-酰胺	0.2	0.1
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(2-溴基吡啶-4-基)-乙基]-酰胺	1	
5-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丁基)-吡啶-3-磺酸	4	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-甲基胺磺酰基-吡啶-3-基)-丁基]-酰胺	0.2	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-胺磺酰基-吡啶-3-基)-丁基]-酰胺	0.3	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-溴基吡啶-4-基)-丁-3-烯基]-酰胺	0.3	
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺	9	3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-乙烷磺酰基-吡啶-3-基)-丙基]-酰胺	0.4	0.3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(5-胺磺酰基-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺	2	0.9
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-乙基]-酰胺	2	1
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-((R)-2-羟基-丙基胺磺酰基)-苄基酰胺	2	1
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸4-((S)-2-羟基-丙基胺磺酰基)-苄基酰胺	1	0.8

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-吡啶-3-基-丙基)-醯胺	15	8
3-[5-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-吡啶-3-磺醯基]- 丙酸	35	14
3-[5-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-吡啶-3-磺醯基]- 丙酸甲酯		6.3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-乙烷磺醯基-吡啶-4-基)-丁-3- 烯基]-醯胺	0.6	0.4
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-吡啶-4-基-丁-3-烯基)-醯胺		32
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-乙烷磺醯基-吡啶-4-基)-丁基]- 醯胺		0.1
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-胺磺醯基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺		0.3
3-[6-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-乙基)-吡啶-2-磺醯基]- 丙酸甲酯		35
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺		1
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-乙烷磺醯基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺		4
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺		0.2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-乙烷磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺		0.2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-胺磺醯基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺		15
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-氯基吡啶-4-基)-丙基]-醯胺		0.2

3-[4-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-丙基)-吡啶-2-磺酰基]-丙酸甲酯		1
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-溴基吡啶-4-基)-乙基]-醯胺		0.4
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺		0.9
3-[4-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-乙基)-吡啶-2-磺酰基]-丙酸甲酯		37
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-丁基]-醯胺		0.4
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-氟基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺		0.3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(3-溴基-4-甲氧基-苯基)-丙基]-醯胺		7
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2-胺甲酰基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺		1
4-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羰基]-胺基}-丙基)-吡啶-2-羧酸		12
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(3-溴基-4-甲氧基-苯基)-丙基]-醯胺		0.2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(3-甲烷磺酰基-4-甲氧基-苯基)-丙基]-醯胺		0.2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(3-甲烷磺酰基-4-甲氧基-苯基)-丙基]-醯胺		6
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(6-乙烷磺酰基-吡啶-3-基)-丙基]-醯胺		0.3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸[(R)-1-(3-溴基-4-甲氧基-苯基)-丁基]-醯胺		0.3

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(3-甲磺酰基-4-甲氧基-苯基)-丁基]-醯胺		0.2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-乙磺酰基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺		14
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(4-羟基-3-甲磺酰基-苯基)-丁基]-醯胺		0.2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-胺磺酰基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺		0.4
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 4-(2-羟基-2-甲基-丙基胺磺酰基)-苄基醯胺		1
[4-({[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-甲基)-吡啶-2-磺酰基]-醋酸乙酯		4
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲胺基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺		4
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-乙磺酰基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺		2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-胺磺酰基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺		3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(乙磺基-甲基-胺基)-吡啶-4-基]-丙基}-醯胺		5
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(3-羟基-丙烷-1-磺酰基)-吡啶-4-基]-乙基}-醯胺		38
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-乙磺酰基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺		6
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(3-氟苯基)-丙基]-醯胺		0.4

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(3-甲磺酰基-苯基)-丙基]-醯胺		0.3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(3-氯苯基)-乙基]-醯胺		5
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-乙磺酰基-吡啶-2-基)-丙基]-醯胺		0.5
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-溴基吡啶-2-基)-丙基]-醯胺		0.2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(3-甲磺酰基-苯基)-乙基]-醯胺		1
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-甲磺酰基-吡啶-2-基)-丙基]-醯胺		0.2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-吡啶-2-基-丙基)-醯胺		23
3-[6-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-吡啶-2-磺酰基]-丙酸甲酯		3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲磺酰基-吡啶-2-基)-丙基]-醯胺		0.8
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-胺磺酰基-吡啶-2-基)-丙基]-醯胺		0.3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺		0.9
3-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-六氢吡啶-1-羧酸第三-丁酯		26
4-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-六氢吡啶-1-羧酸第三-丁酯		4
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-吡啶-4-基-丙基)-醯胺		6

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲硫基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺		0.2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-溴-噻吩-2-基)-丙基]-醯胺		0.6
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(6-甲烷磺醯基-1-氧基-吡啶-3-基)-丙基]- 醯胺		9
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-羥基-3-甲烷磺醯基-苯基)-丙基]- 醯胺		0.2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-環丙基胺磺醯基-吡啶-3-基)-丙 基]-醯胺		0.2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-3-基)-丙基]- 醯胺		2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-4-基)-丙基]- 醯胺		2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-胺甲醯基-六氫吡啶-4-基)-丙基]-醯 胺		16
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷亞磺醯基-吡啶-4-基)-丙基]- 醯胺		0.5
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲烷磺醯基-噻吩-2-基)-丙基]-醯胺		0.2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-丙基]-醯胺		11
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(1-乙醯基-六氫吡啶-4-基)-丙基]-醯胺		10
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-溴基-3-甲氧基-苯基)-丙基]-醯胺		0.5

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲烷磺酰基-3-甲氧基-苯基)-丙基]- 醯胺		0.2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(3-羟基-4-甲烷磺酰基-苯基)-丙基]- 醯胺		0.6
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-嗎福啉-4-基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺		0.7
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-丙基}- 醯胺		3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丁-3-烯 基]-醯胺		0.3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-甲烷磺酰基-6-甲氧基-吡啶-4-基甲基)- 醯胺		1
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(1S)-3,4-二羟基-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4- 基)-丁基]-醯胺(單一非對映異構物)		11
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (6-甲烷磺酰基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-基 甲基)-醯胺		17
(S)-3-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4- 羧基]-胺基}-3-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)- 丙酸甲酯		4
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-3-羟基-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丙 基]-醯胺		12
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-噻唑-5-基)-丙基]-醯胺		0.6
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲烷磺酰基-噻吩-2-基)-丙基]-醯 胺		0.1

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(1-甲烷磺酰基-1H-吡唑-3-基)-丙基]- 酰胺		3
[3-((S)-1-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡 啶-4-羧基]-胺基]-丙基)-吡唑-1-基]-醋酸乙酯		11
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲烷磺酰基-呋喃-2-基)-丙基]- 酰胺		0.4
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-{2-[(2-羟基-乙基)-甲基-胺基]-吡啶-4- 基}-丙基)-酰胺		2
2-((S)-1-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 -4-羧基]-胺基]-丙基)-噻唑-4-羧酸甲酯		5
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-胺甲磺基-噻唑-2-基)-丙基]-酰胺		8
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲基胺甲磺基-噻唑-2-基)-丙基]- 酰胺		3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-氟基-6-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-丙 基]-酰胺		0.3
2-((S)-1-[[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 -4-羧基]-胺基]-丙基)-噁唑-4-羧酸甲酯		38
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(4-胺甲磺基-噁唑-2-基)-丙基]-酰胺		36
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(4-甲基胺甲磺基-噁唑-2-基)-丙基]-酰胺		16
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(甲基-六氢吡啶-4-基-胺基)-吡啶 -4-基]-丙基}-酰胺		11
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲硫基-噁唑-5-基)-丙基]-酰胺		1

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲烷磺酰基-呋喃-2-基)-丙基]- 酰胺		6
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-呋唑-5-基)-丙基]- 酰胺		3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (5-溴-噻吩-2-基甲基)-酰胺		19
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (4-溴-噻吩-2-基甲基)-酰胺		7
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-溴-噻唑-5-基甲基)-酰胺		25
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (5-甲烷磺酰基-噻吩-2-基甲基)-酰胺		5
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (4-甲烷磺酰基-噻吩-2-基甲基)-酰胺		5
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-((S)-甲烷亚磺酰基)-吡啶-4-基]- 丙基}-酰胺		0.5
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-((R)-甲烷亚磺酰基)-吡啶-4-基]- 丙基}-酰胺		0.6
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲硫基-呋唑-5-基)-乙基]- 酰胺		6
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-6-甲氧基-吡啶-4-基)- 丙基]-酰胺		0.1
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-呋唑-5-基)-乙基]- 酰胺		19
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-甲烷磺酰基-噻唑-4-基甲基)-酰胺		29

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-甲烷磺酰基-2-酮基-1,2-二氢吡啶 -4-基)-丙基]-醯胺		0.3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {1-[4-(氟基甲基-胺甲酰基)-呋唑-2-基]-丙 基}-醯胺		25
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-溴基-6-甲烷磺酰基-吡啶-4-基甲基)-醯胺		1
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-甲烷磺酰基-6-甲基-吡啶-4-基甲基)-醯胺		5
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-甲烷磺酰基-噻唑-5-基甲基)-醯胺		17
2-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4- 羧基]-胺基}-丙基)-5-甲基-呋唑-4-羧酸甲酯		27
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(5-甲基-4-甲基胺甲酰基-呋唑-2-基)-丙 基]-醯胺		9
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(4-胺甲酰基-5-甲基-呋唑-2-基)-丙基]- 醯胺		26
{[2-(1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 -4-羧基]-胺基}-丙基)-5-甲基-呋唑-4-羧基]- 胺基]-醋酸甲酯		26
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {1-[4-(氟基甲基-胺甲酰基)-5-甲基-呋唑-2- 基]-丙基}-醯胺		18
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {1-[4-(胺甲酰基甲基-胺甲酰基)-5-甲基-呋 唑-2-基]-丙基}-醯胺		25
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-呋唑-4-基)-丙基]- 醯胺		4
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(1H-吡唑-4-基)-丙基]-醯胺		36

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-6-甲氧基-吡啶-4-基)- 乙基]-醯胺		0.4
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲烷磺酰基-噻吩-3-基)-丙基]- 醯胺		0.3
[4-((S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡 啶-4-羧基]-胺基}-丙基)-吡唑-1-基]-醋酸乙酯		25
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [2-(甲烷磺酰基-甲基-胺基)-嘧啶-5-基甲 基]-醯胺		2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-嗎福啉-4-基-嘧啶-5-基甲基)-醯胺		8
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-乙基 -2,2,2-D3]-醯胺		1
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-乙基 -1,2,2,2-D4]-醯胺		1
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-噻唑-4-基)-乙基]- 醯胺		4
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲烷磺酰基-1H-吡咯-2-基)-丙基]- 醯胺		1
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺酰基-吡啶-4-基)-2-(2-酮基 -1,3-二氧五環-4-基)-乙基]-醯胺		6
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(4-甲烷磺酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)- 丙基]-醯胺		7
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-二甲胺基-6-甲烷磺酰基-吡啶-4- 基)-乙基]-醯胺		0.2

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(胺甲磺基甲基-甲基-胺基)-6-甲 烷磺基-吡啶-4-基]-乙基}-醯胺		1
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(R)-1-[1-(甲苯-4-磺基)-1H-吡咯-3-基]-丙 基}-醯胺		23
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[1-(甲苯-4-磺基)-1H-吡咯-3-基]-丙 基}-醯胺		3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺基-6-甲胺基-吡啶-4-基)- 乙基]-醯胺		0.4
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(2-溴-吡啶-4-基)-2-羥基-乙基]-醯胺		2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(胺甲磺基甲基-胺基)-6-甲烷磺 基-吡啶-4-基]-乙基}-醯胺		0.6
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-2-羥基-1-(2-甲烷磺基-吡啶-4-基)-乙 基]-醯胺		6
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺基-吡啶-4-基)-丙基]- 醯胺		3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺基-6-甲胺基-吡啶-4-基)- 丙基]-醯胺		0.3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-二甲胺基-6-甲烷磺基-吡啶-4- 基)-丙基]-醯胺		0.2
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-異丙基胺基-6-甲烷磺基-吡啶 -4-基)-丙基]-醯胺		0.2

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(胺甲磺基甲基-胺基)-6-甲烷磺磺基-吡啶-4-基]-丙基}-醯胺		0.4
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(胺甲磺基甲基-甲基-胺基)-6-甲 烷磺磺基-吡啶-4-基]-丙基}-醯胺		0.3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [2-(乙磺基-甲基-胺基)-嘧啶-5-基甲基]- 醯胺		24
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(5-甲烷磺磺基-1H-吡咯-3-基)-丙基]- 醯胺		0.9
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-((2S,4R)-2-胺甲磺基-1-甲烷磺磺基-六 氫吡啶-4-基)-丙基]-醯胺		12
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-((2R,4R)-2-胺甲磺基-1-甲烷磺磺基- 六氫吡啶-4-基)-丙基]-醯胺		10
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-羥甲基-吡啶-4-基)-丙基]-醯胺		3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺磺基-噻唑-4-基)-丙基]- 醯胺		0.4
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (1-甲烷磺磺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基 甲基)-醯胺		3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {1-[2-(甲烷磺磺基-甲基-胺基)-嘧啶-5-基]- 丙基}-醯胺		7
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [2-(胺甲磺基甲基-甲基-胺基)-6-甲烷磺磺 基-吡啶-4-基甲基]-醯胺		3

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [2-(胺甲磺基甲基-胺基)-6-甲烷磺基-吡 啶-4-基甲基]-醯胺		11
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(2-甲烷磺基-噻唑-5-基)-乙基]- 醯胺		6
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(6-甲烷磺基-2-酮基-1,2-二氫吡啶 -4-基)-乙基]-醯胺		3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 (2-嗎福啉-4-基-噻唑-5-基甲基)-醯胺		16
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(R)-1-[4-甲烷磺基-1-(甲苯-4-磺基 基)-1H-吡咯-2-基]-丙基}-醯胺		16
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-溴-噻唑-2-基)-丙基]-醯胺		0.8
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-溴-噻唑-2-基)-乙基]-醯胺		24
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(3-溴-異噁唑-5-基)-丙基]-醯胺		28
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲烷磺基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯 吡啶-4'-基)-丙基]-醯胺		13
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-4- 基]-丙基}-醯胺		8
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4,4-二氟-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶 -4'-基)-丙基]-醯胺		3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 ((S)-1-{2-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-吡啶 -4-基}-丙基)-醯胺		1

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(4-乙酯基-六氢吡啶-1-基)-吡啶-4-基]-丙基}-酯胺		5
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(1,1-二酮基-1 λ 6-硫代嗎福啉-4-基)-吡啶-4-基]-丙基}-酯胺		12
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(2-溴基吡啶-4-基)-2-甲氧基-乙基]- 酯胺		0.5
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(R)-1-(2-甲烷磺酯基-吡啶-4-基)-2-甲氧基- 乙基]-酯胺		1
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [(S)-1-(4-甲烷磺酯基-噻唑-2-基)-丙基]- 酯胺		0.3
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 {(S)-1-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-吡啶-4-基]- 丙基}-酯胺		0.5
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-溴-吡啶-4-基)-1-甲基-乙基]-酯胺		14
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-甲烷磺酯基-吡啶-4-基)-1-甲基-乙基]- 酯胺		12
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-溴-吡啶-4-基)-1-甲基-丙基]-酯胺		11
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-甲烷磺酯基-吡啶-4-基)-1-甲基-丙基]- 酯胺		6
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-(2-溴-吡啶-4-基)-1-乙基-丙基]-酯胺		29
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-乙基-1-(2-甲烷磺酯基-吡啶-4-基)-丙基]- 酯胺		16

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [2-(2-羥基-2-甲基-丙胺基)-6-甲烷磺醯基- 吡啶-4-基甲基]-醯胺		0.7
1-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-羧酸 [1-乙基-1-(2-甲烷磺醯基-噻唑-5-基)-丙基]- 醯胺		28

使用方法

本發明化合物為CCR1與其化學細胞活素配位體間之交互作用之有效拮抗劑，且因此會抑制CCR1-所媒介之活性。因此，於本發明之一項具體實施例中，係提供使用本發明化合物治療自身免疫病症之方法。於另一項具體實施例中，係提供使用本發明化合物治療炎症病症之方法。

不希望被理論所束縛，藉由拮抗CCR1與其化學細胞活素配位體間之交互作用，該化合物會阻斷預發炎細胞(包括單細胞、巨噬細胞、樹突細胞、嗜伊紅細胞及T細胞(TH1)，以及其他CCR1陽性細胞)對發炎組織之趨化性，藉以改善與自身免疫疾病有關聯之慢性發炎。因此，CCR1活性之抑制係為一種預防與治療多種自身免疫病症之吸引人方式，包括炎症疾病、自身免疫疾病、器官(Horuk等人(2001) *JBC* 276第4199頁)與骨髓移植排斥及其他與預發炎細胞流入有關聯之病症。例如，本發明化合物可用以預防或治療急性或慢性發炎、過敏反應、接觸性皮膚炎、牛皮癬、風濕性關節炎、多發性硬化、第1型糖尿病、炎症腸疾病、Guillain-Barre徵候簇、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、移植物對宿主疾病(及器官或骨髓移植排斥之其他形式)、阿耳滋海默氏病(Halks-Miller等人(2003) *Ann Neurol* 54第638頁)、氣喘(Jouber等人

(2008) *J. Immun* **180** 第 1268 頁)、慢性腎臟病(Topham 等人(1999) *J. Clin. Invest.* **104** 第 1549 頁)、敗血病(He 等人(2007) *Am J. Physio* **292** 第 G1173 頁)、自身免疫心肌炎(Futamats 等人(2006) *J Mol Cell Cardiology* **40** 第 853 頁)及系統性紅斑狼瘡。特定言之，該化合物可用以預防或治療風濕性關節炎與多發性硬化。其他與預發炎細胞之通行有關聯之病症係為一般熟諳此項技藝者所明白，且亦可以本發明之化合物與組合物治療。

關於上述疾病與症狀之治療，治療上有效劑量係通常在每劑量約 0.01 毫克/公斤至約 100 毫克/公斤體重之本發明化合物之範圍內；較佳為每劑量約 0.1 毫克/公斤至約 20 毫克/公斤體重。例如，對於投予 70 公斤者，劑量範圍為每劑量約 0.7 毫克至約 7000 毫克本發明化合物，較佳為每劑量約 7.0 毫克至約 1400 毫克。可能需要某種程度之例行劑量最佳化，以決定最適宜服藥含量與型式。活性成份可一天投予 1 至 6 次。

一般投藥與醫藥組合物

當作為醫藥使用時，本發明化合物典型上係以醫藥組合物之形式投予。此種組合物可使用醫藥技藝上所習知之程序製成，且包含至少一種本發明之化合物。本發明化合物亦可單獨或併用佐劑投藥，該佐劑會增強本發明化合物之安定性，幫助含有彼等之醫藥組合物在某些具體實施例中之投藥，提供增加之溶解或分散，增加拮抗劑活性，提供附加療法等。根據本發明之化合物可獨自使用或搭配其他根據本發明之活性物質，視情況亦搭配其他具藥理學活性之物質。一般而言，本發明化合物係以治療上或藥學上有

效量投予，但對於診斷或其他目的可以較低量投予。

本發明化合物，呈純形式或在適當醫藥組合物中之投藥，可使用醫藥組合物之任何所接受之投藥模式進行。因此，投藥可為例如以經口方式、面頰方式(例如舌下方式)、經鼻方式、非經腸方式、局部方式、經皮方式、陰道方式或直腸方式，呈固體、半固體、經凍乾粉末或液體劑型形式，例如片劑、栓劑、丸劑、柔軟彈性與硬明膠膠囊、粉末、溶液、懸浮液或氣溶膠或其類似物，較佳係呈適合正確劑量之簡單投藥之單位劑型。醫藥組合物一般係包含習用醫藥載劑或賦形劑及作為該/一種活性劑之本發明化合物，且另外可包含其他藥用劑、藥劑、載劑、佐劑、稀釋劑、媒劑或其組合。此種藥學上可接受之賦形劑、載劑或添加劑，以及製造關於各種模式或投藥之醫藥組合物之方法，係為熟諳此藝者所習知。此項技藝之目前狀態係由例如 *Remington: 製藥科學與實務*，第 20 版，A. Gennaro (編著)，Lippincott Williams & Wilkins, 2000；*醫藥添加劑手冊*，Michael 與 Irene Ash (編著)，Gower, 1995；*醫藥賦形劑手冊*，A.H. Kibbe (編著)，美國醫藥協會，2000；H.C. Ansel 與 N.G. Popovich, *醫藥劑型與藥物傳輸系統*，第 5 版，Lea 與 Febiger, 1990 所証實；其每一件均以其全文併於本文供參考，以更良好地說明此項技藝之目前狀態。

正如熟諳此藝者所預期，在特定醫藥配方中所利用之本發明化合物之形式係經選擇(例如鹽)，其具有成為有效之配方所需要之適當物理特徵(例如水溶解度)。

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：98132530

※申請日：98.9.25

※IPC 分類：~~C07D~~;

C07D 471/64 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

作為CCR1受體拮抗劑之氮雜吡唑化合物

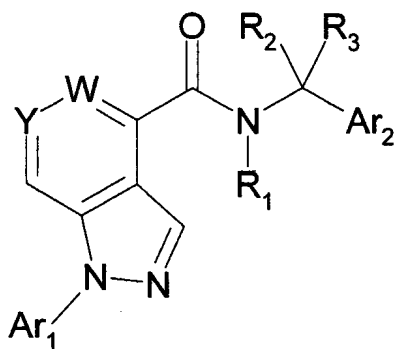
AZAINDAZOLE COMPOUNDS AS CCR1 RECEPTOR ANTAGONISTS

二、中文發明摘要：

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

本發明係揭示式(I)化合物，其可用於治療多種經過CCR1之活性所媒介或所維持之疾病與病症，包括自身免疫疾病，譬如風濕性關節炎與多發性硬化。

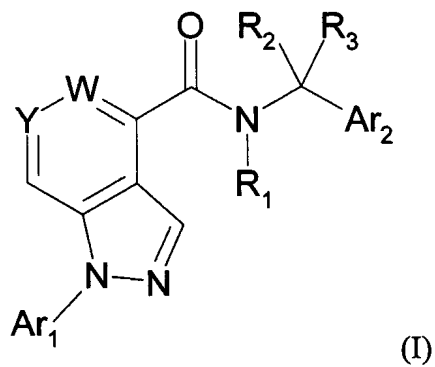


(I)

亦揭示製造彼等之方法與使用之方法。

三、英文發明摘要：

Disclosed are compounds of the formula (I), useful for treating a variety of diseases and disorders that are mediated or sustained through the activity of CCR1 including autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis and multiple sclerosis.

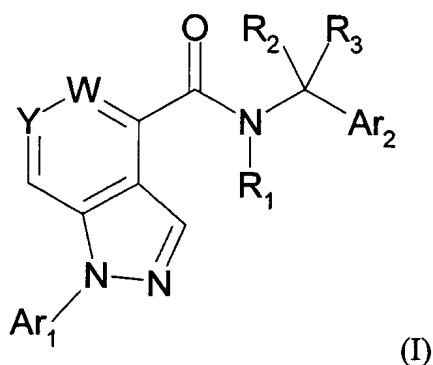


(I)

Also disclosed are methods of making and methods of using same.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物



其中

W為碳，且Y為氮，或W為氮，且Y為碳；

Ar₁為碳環、雜芳基或雜環基，各視情況被一至三個R_a取代；

Ar₂為碳環、雜芳基或雜環基，各視情況被一至三個R_b取代；

R₁為氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基；

R₂、R₃係各獨立為氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烯基，其中C₁₋₆烷基或烯基係視情況部份或完全被鹵化，或被一至三個基團取代，取代基獨立選自氰基、C₁₋₆烷氧基、羥基、-CO₂C₁₋₆烷基、-C(O)N(R_e)(R_f)、-N(R_e)(R_f)及視情況被酮基取代之雜環基；

R_a為C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷氧羰基、胺基、單-或二-C₁₋₆烷胺基、C₃₋₆環烷胺基、C₁₋₆烷胺基羰基、C₁₋₆醯基、C₁₋₆醯基胺基、C₁₋₆二烷胺基羰基、羥基、鹵素、氰基、硝基、酮基、R₄-S(O)_m-NH-、R₄-NH-S(O)_m-、芳基或羧基；

R_b 為羥基、羧基、鹵素、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}$ 烷基、硝基、 $-SO_3H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-NR_cR_d$ 、 $R_4-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ 、 $R_4-S(O)_m-NR_e-$ 、 $R_4-NR_e-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ 、 $-NR_f-C(O)-R_e$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)-(CH_2)_n-NR_cR_d$ 、雜環基、芳基或雜芳基，各 R_b ，在可能之情況下，係視情況被鹵化，或被 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m-$ 、芳基或羧基取代；

各 R_c 、 R_d 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 醯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、氰基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{0-3} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$ 或 $-(CH_2)_n-NR_eR_f$ ；

各 R_e 、 R_f 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、單-或二 C_{1-6} 烷基胺基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 醯基；

R_4 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、雜環基 $(CH_2)_{0-1}$ 、單-或二 $-C_{1-6}$ 烷基胺基、單-或二 $-C_{1-6}$ 烷基胺基 $(CH_2)_{2-3}N(R_e)-$ 、芳基或雜芳基，各視情況被 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、羥基、酮基、羧基、 $-C(O)NR_eR_f$ 、胺基、單-或二 $-C_{1-6}$ 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 醯基胺基取代；

各 n 、 x 係獨立為 0-3；

各 m 係獨立為 0-2；

或其藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項 1 之化合物，且其中

R_2 、 R_3 係各獨立為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烯基，其中 C_{1-6} 烷基或烯基係視情況部份或完全被鹵化，或被一至三個基團取代，取代基獨立選自羥基、 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)N(R_e)(R_f)$ 、 $-N(R_e)(R_f)$ 及雜環基；

各 R_c 、 R_d 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹼基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺鹼基、 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{0-3} 烷基或 $-(CH_2)_n-NR_eR_f$ 。

3. 如請求項2之化合物，且其中

W 為碳，且 Y 為氮；

Ar_1 為苯基、環己基或四氫吡喃基，各視情況被一至三個 R_a 取代；

Ar_2 為苯基、吡啶基、吡啶基、咪啶基、硫苯基、噻啶基、環己基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡啶基，各視情況被一至三個 R_b 取代；

R_1 為氫；

R_2 為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烯基，其中 C_{1-6} 烷基或烯基係視情況部份或完全被鹵化，或被一至三個基團取代，取代基獨立選自羥基、 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)N(R_e)(R_f)$ 、 $-N(R_e)(R_f)$ 、嗎福啉基、硫代嗎福啉基及六氫吡啶基；

R_3 為氫；

R_a 為 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、甲磺鹼基、單-或二- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹼基、 C_{1-3} 鹼基胺基、 C_{1-3} 二烷基胺基羰基、鹵素、氰基或硝基；

R_b 為羥基、羧基、鹵素、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}$ 烷基、

硝基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{R}_4-\text{S}(\text{O})_m(\text{CH}_2)_{0-1}-$ 、 $\text{R}_4-\text{S}(\text{O})_m-\text{NR}_e-$ 、 $\text{R}_4-\text{NR}_e-\text{S}(\text{O})_m(\text{CH}_2)_{0-1}-$ 、 $-\text{NR}_f-\text{C}(\text{O})-\text{R}_e$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_c\text{R}_d$ 、雜環基、芳基或雜芳基，各 R_b ，在可能之情況下，係視情況被鹵化，或被1至3個 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基 $-\text{S}(\text{O})_m-$ 、芳基或羧基取代；

各 R_c 、 R_d 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 醯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{0-3} 烷基或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_e\text{R}_f$ ；

各 R_e 、 R_f 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、單-或二 C_{1-6} 烷胺基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 醯基；

R_4 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、雜環基 $(\text{CH}_2)_{0-1}$ 、單-或二 $-\text{C}_{1-6}$ 烷胺基、單-或二 $-\text{C}_{1-6}$ 烷胺基 $(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})-$ 、芳基或雜芳基，各視情況被1至2個 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、羥基、酮基、羧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_f$ 、胺基、單-或二 $-\text{C}_{1-6}$ 烷胺基、 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 醯基胺基取代。

4. 如請求項3之化合物，且其中

Ar_1 為苯基，其係被一至二個 R_a 取代；

Ar_2 為苯基、吡啶基、吡唑基、硫苯基、噻唑基、環己基或六氫吡啶基，各視情況被一或兩個 R_b 取代；

R_2 為氫、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ ，其中 C_{1-3} 烷基係視情況被一至三個基團取代，取代基獨立選自羥基、

$-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_e)(\text{R}_f)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)(\text{R}_f)$ 及嗎福啉基；

R_a 為單-或二- C_{1-3} 烷基胺基、鹵素或硝基；

R_b 為羥基、羧基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{R}_4-\text{S}(\text{O})_m$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-1}-$ 、 $\text{R}_4-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}_e-$ 、 $\text{R}_4-\text{NR}_e-\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_{0-1}-$ 、 $-\text{NR}_f-\text{C}(\text{O})-\text{R}_e$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、嗎福啉基或四唑基；

各 R_c 、 R_d 係獨立為氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 酯基或 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{0-3} 烷基；

各 R_e 、 R_f 係獨立為氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基或單-或二- C_{1-3} 烷基胺基 C_{1-3} 烷基；

R_4 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 或雜環基 $(\text{CH}_2)_{0-1}$ ，其中雜環基係選自六氫吡啶基、嗎福啉基、六氫吡啶基、四氫吡喃基、四氫吡咯基及 1,1-二酮基-全氫-1,2-噻吩-2-基，各 R_4 視情況被 $-\text{OCH}_3$ 、羥基、酮基、羧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、胺基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 C_{1-2} 烷氧羰基取代。

5. 如請求項 4 之化合物，且其中

R_2 為氫、 C_1 烷基、 C_2 烷基、 C_3 烷基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ ，其中 C_1 烷基、 C_2 烷基或 C_3 烷基係視情況被一至三個獨立選自羥基與 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基之基團取代；

R_a 為 $-\text{F}$ 或 $-\text{Cl}$ ；

R_b 為羥基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{R}_4-\text{S}(\text{O})_m-$ 、 $\text{R}_4-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}_e-$ 、 $\text{R}_4-\text{NR}_e-\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_{0-1}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 嗎福啉基或四唑基；

各 R_c 、 R_d 係獨立為氫、 CH_3 或 $CH_3C(O)-$ ；

各 R_e 、 R_f 係獨立為氫、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_2OCH_3$ ；

R_4 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 $-N(CH_3)_2$ 、 $(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)-$ 或雜環基，其中雜環基係選自六氫吡啶基、嗎福啉基、六氫吡啶基、四氫吡喃基、四氫吡咯基及 1,1-二酮基-全氫-1,2-噻吡-2-基，各 R_4 視情況被 $-OCH_3$ 、羥基、酮基、胺基、 $-N(CH_3)_2$ 或 C_{1-2} 烷氧羰基取代。

6. 如請求項 1 之化合物，且其中

R_2 、 R_3 係各獨立為氫，或 C_{1-6} 烷基，視情況部份或完全被鹵化，或被一至三個基團取代，取代基選自氟基、 C_{1-6} 烷氧基及視情況被酮基取代之雜環基。

7. 如請求項 6 之化合物，且其中

R_2 、 R_3 係各獨立為氫，或 C_{1-3} 烷基，視情況部份或完全被鹵化，或被一個基團取代，取代基選自氟基、 C_{1-3} 烷氧基及雜環基，雜環基選自二氧伍圓基、四氫吡喃基、二氧陸圓基、四氫呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡喃基及苯并二氧伍圓烯基，各視情況被酮基取代。

8. 如請求項 7 之化合物，且其中

R_2 、 R_3 係各獨立為氫，或 C_{1-3} 烷基，視情況部份或完全被鹵化，或被一個基團取代，取代基選自氟基、 C_{1-3} 烷氧基及視情況被酮基取代之二氧伍圓基。

9. 如請求項 1 之化合物，且其中

R_c 為氫或 C_{1-6} 烷基，且 R_d 為氟基- C_{1-6} 烷基或 $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$ ；

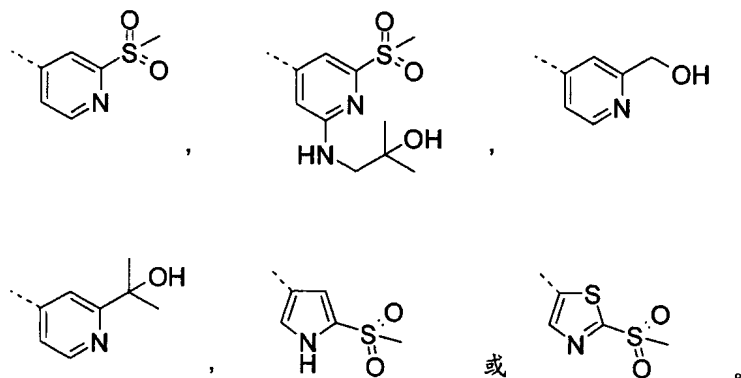
各 R_e 、 R_f 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基。

10. 如請求項 1 之化合物，且其中

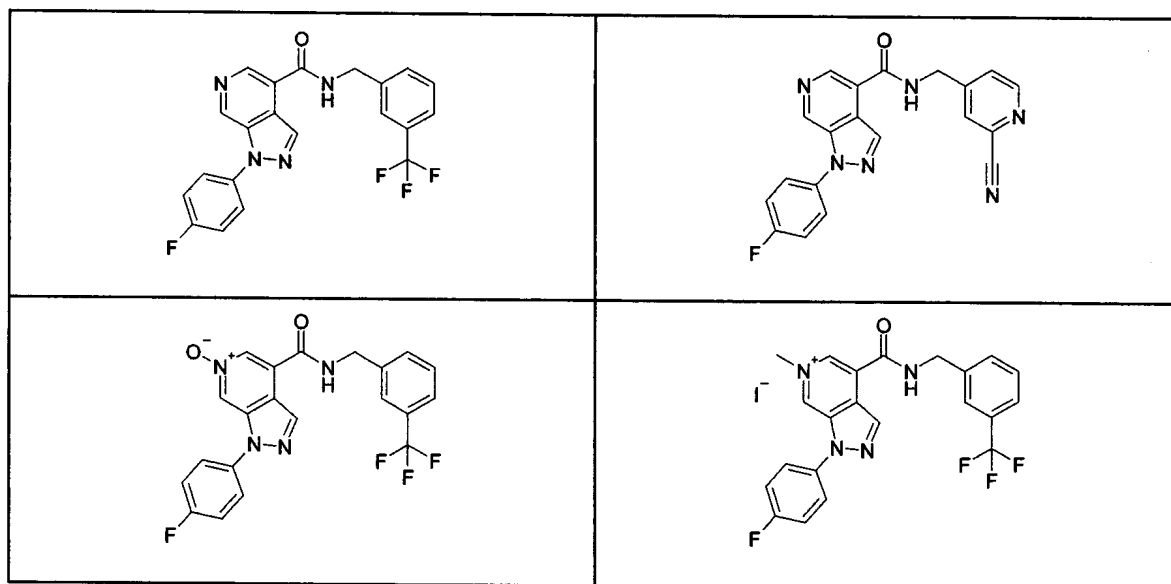
Ar_2 為吡啶基；

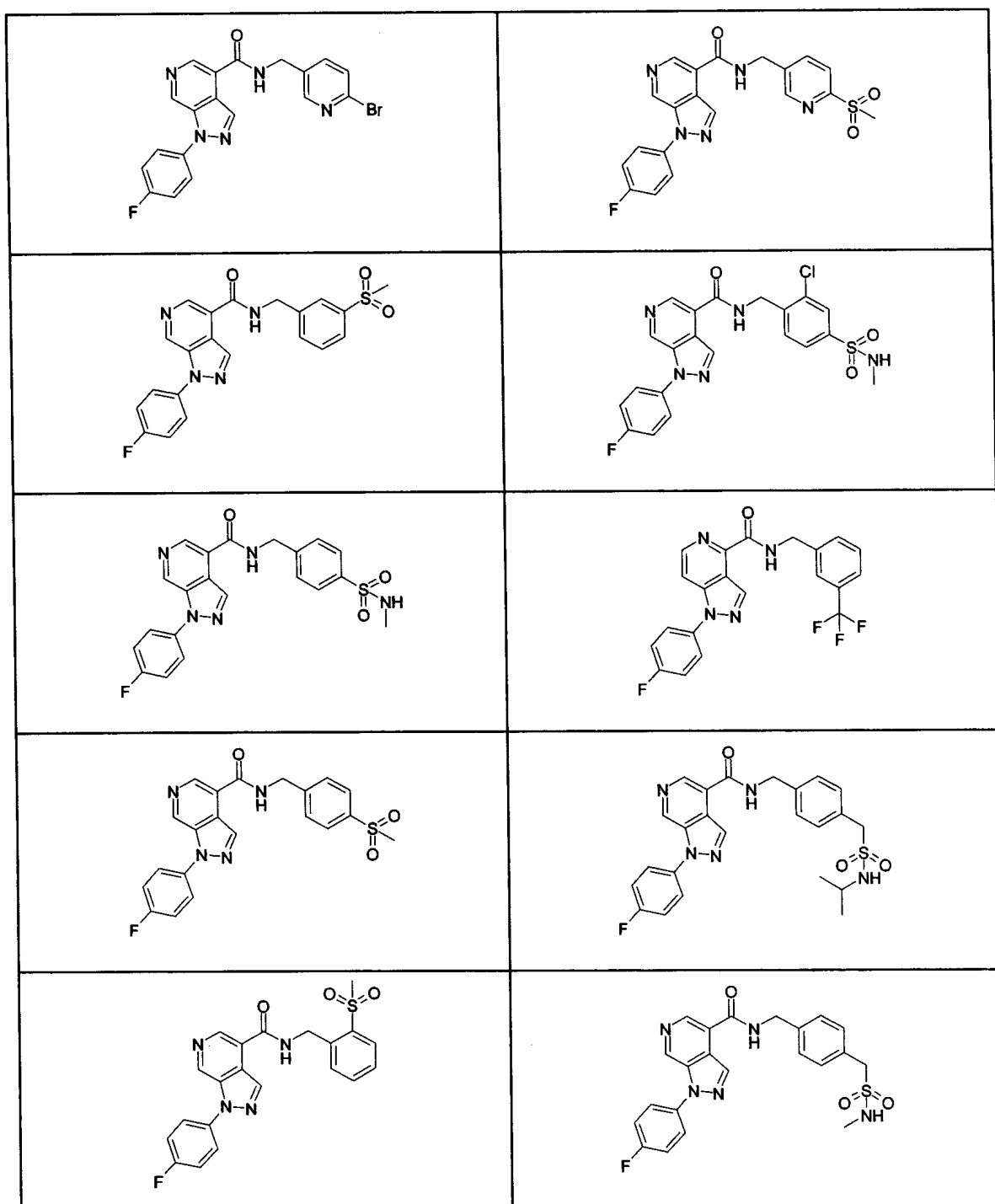
R_b 為視情況被羥基取代之 C_{1-6} 烷基。

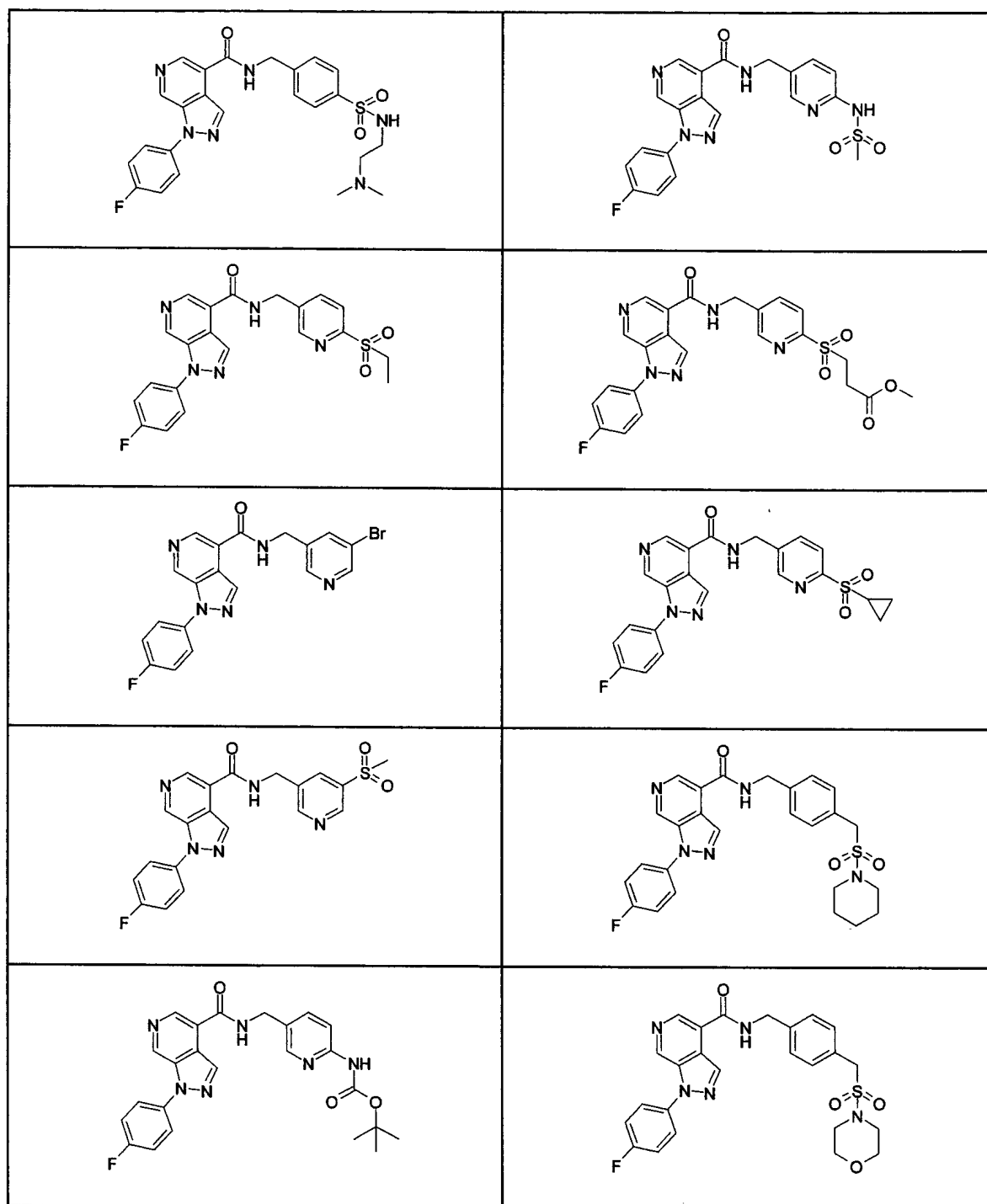
11. 如請求項 1 之化合物，其中 Ar_2 為

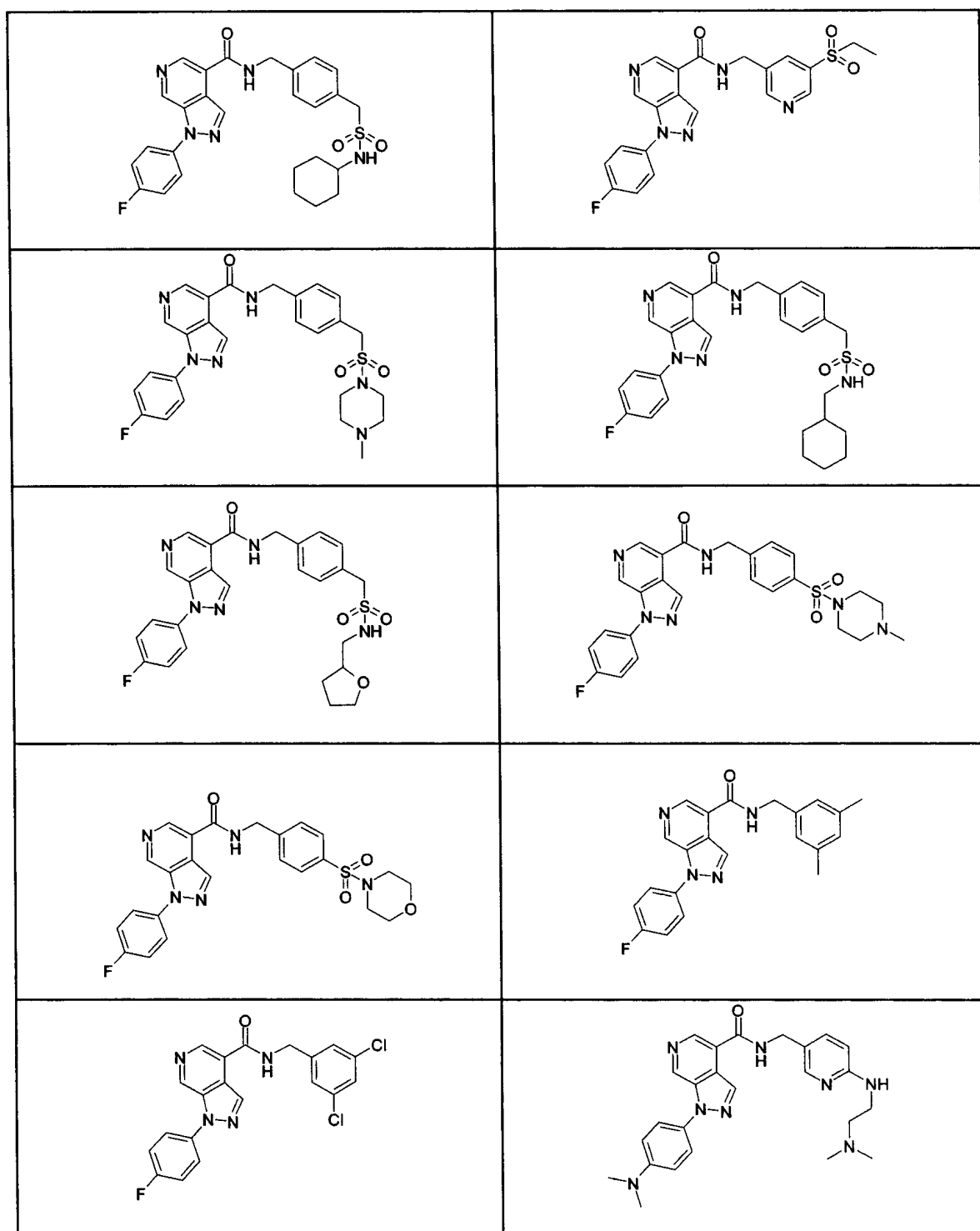


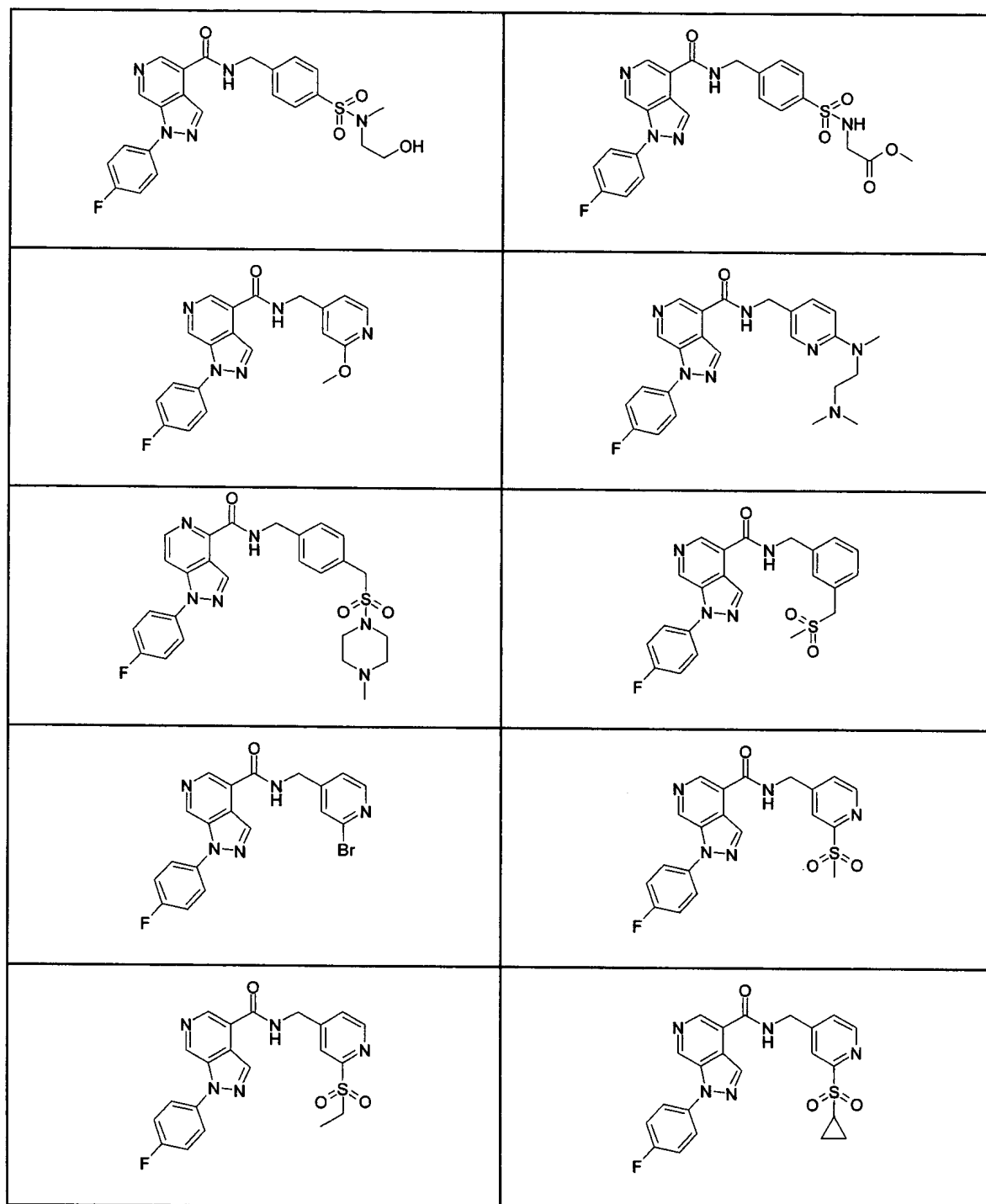
12. 一種化合物，其係選自：

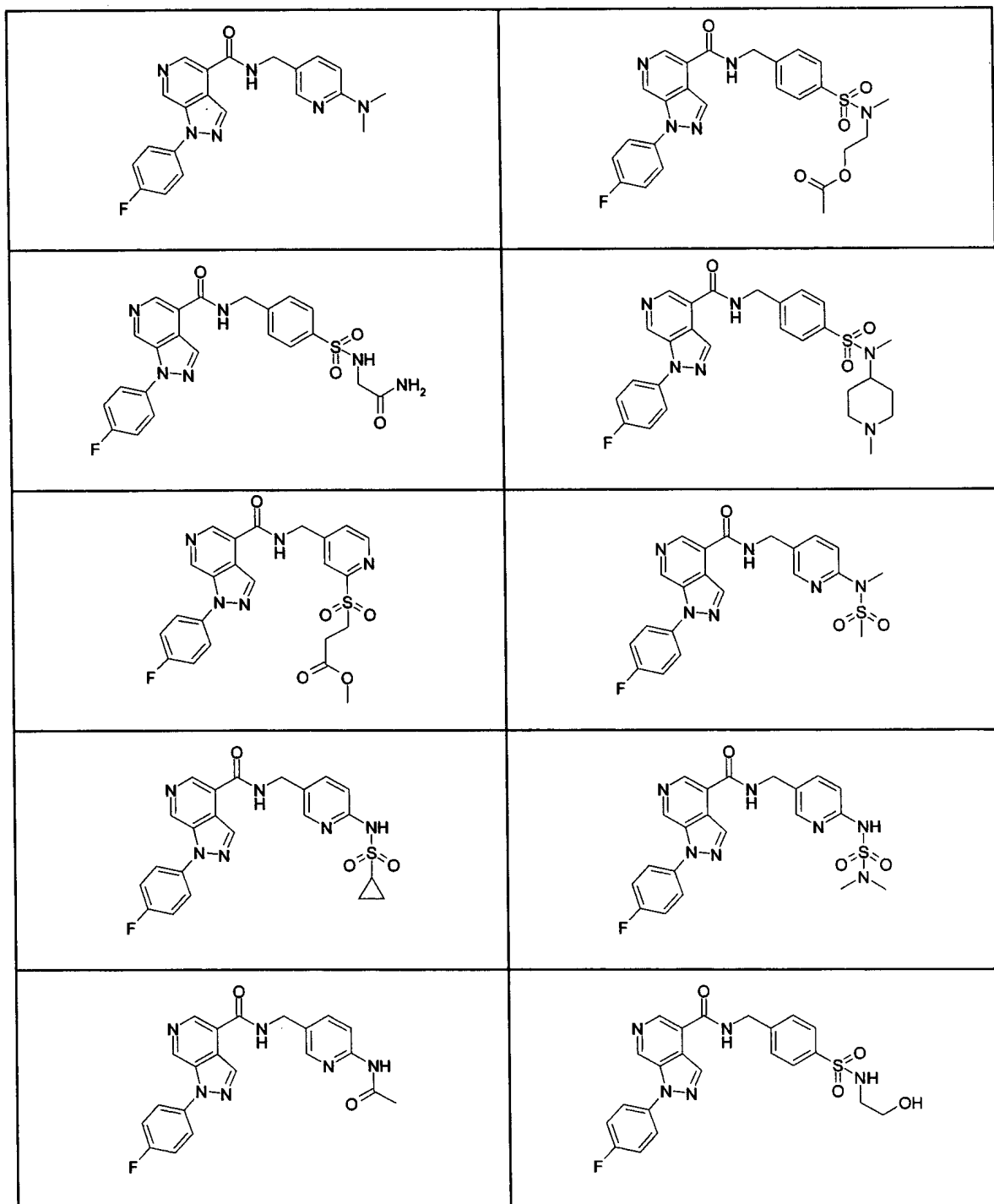


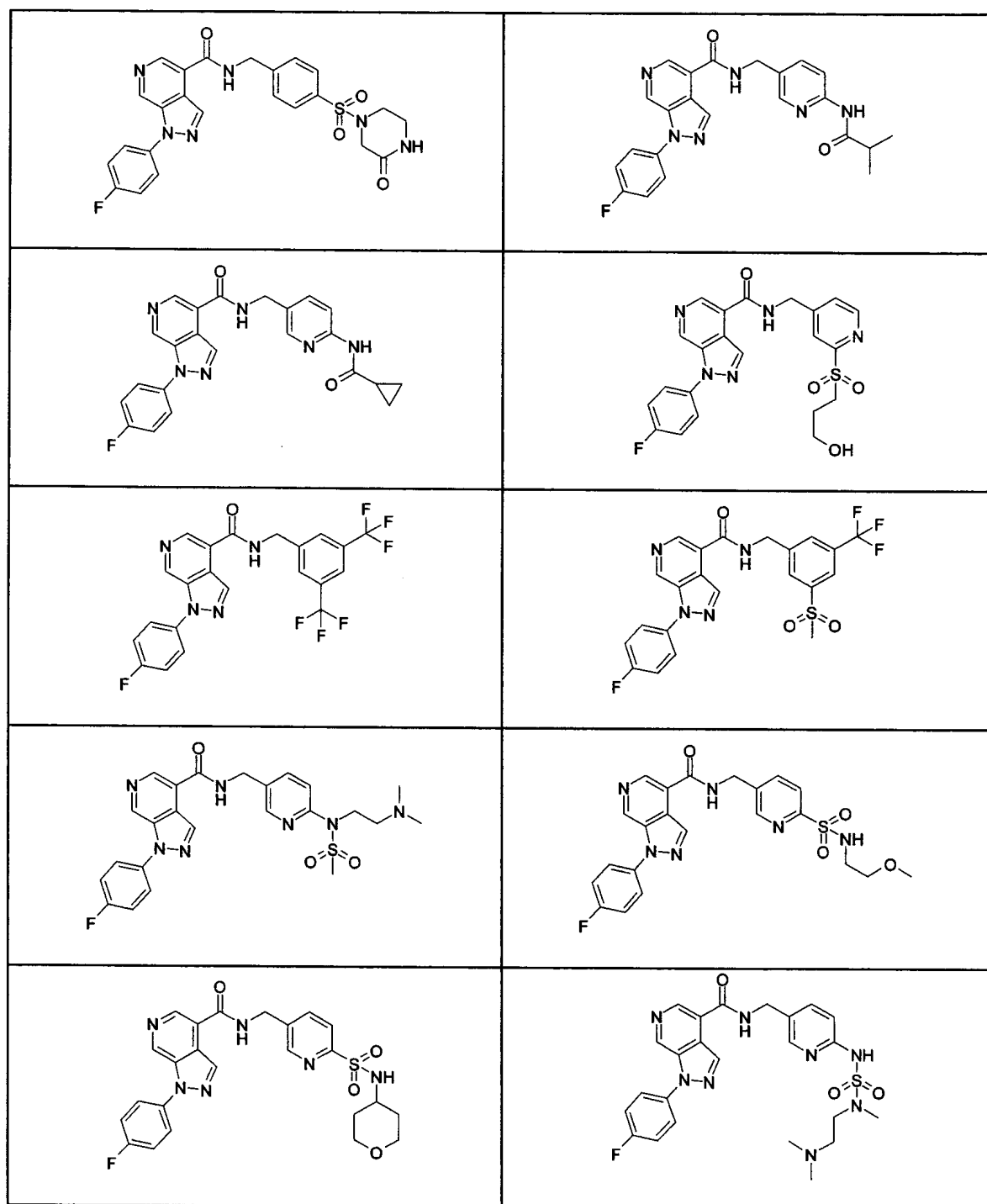


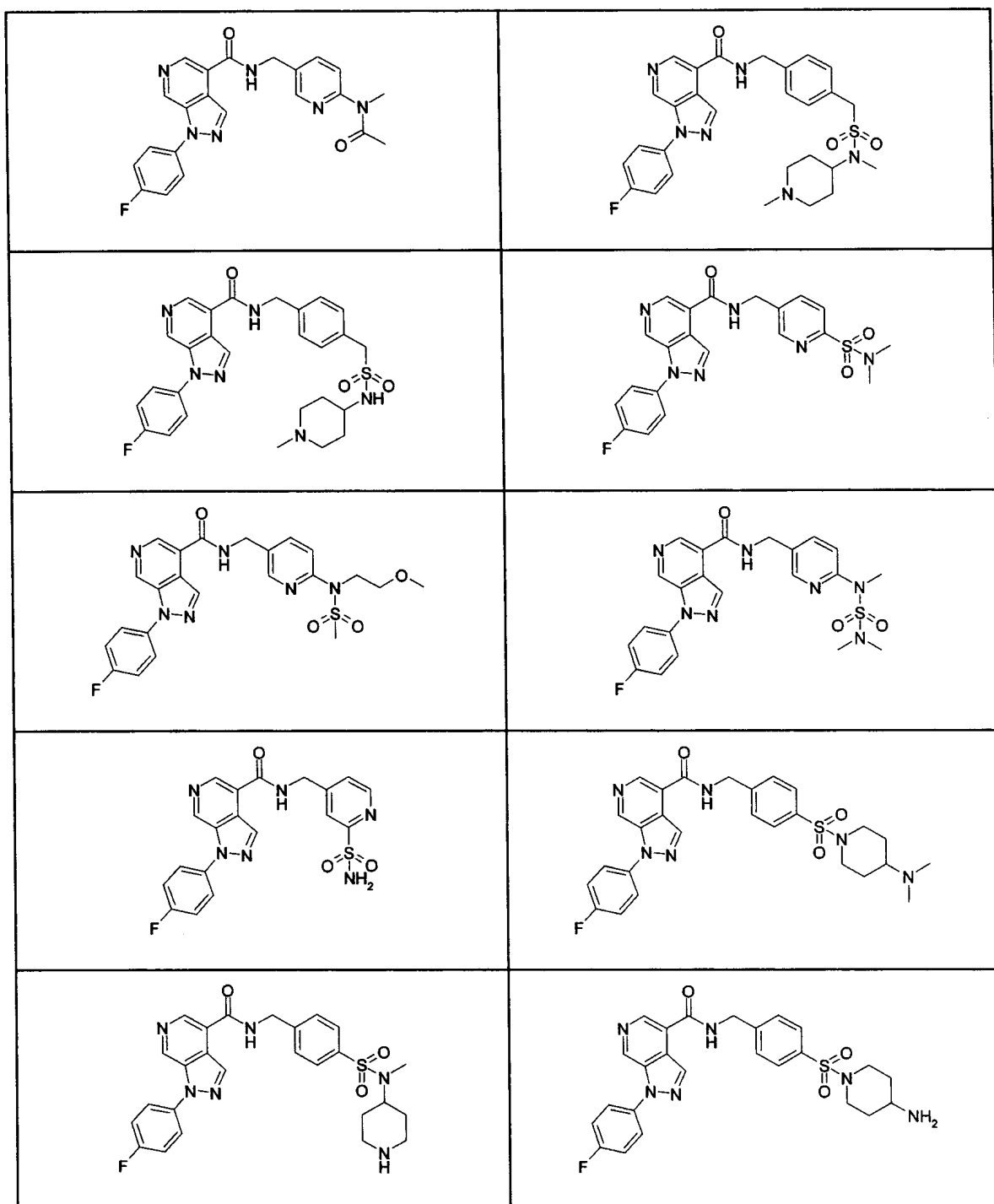


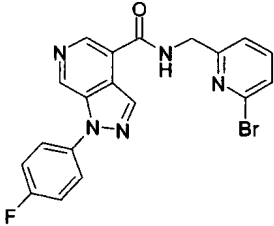
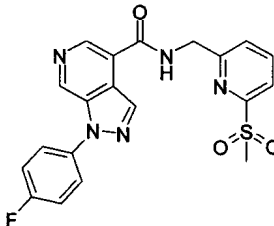
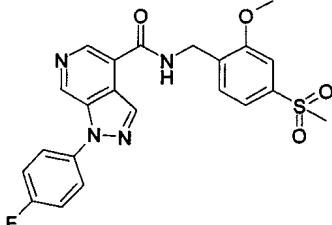
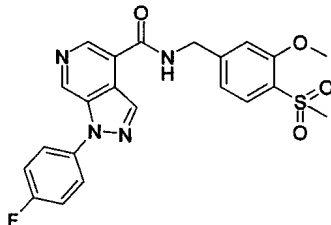
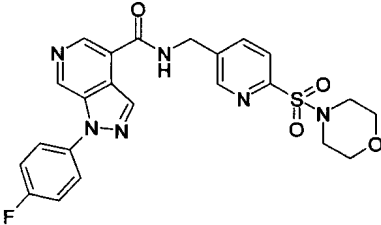
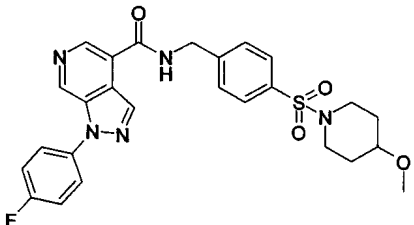
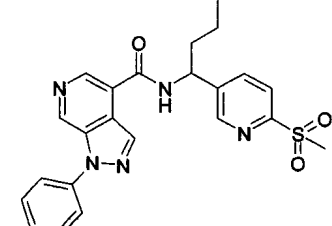
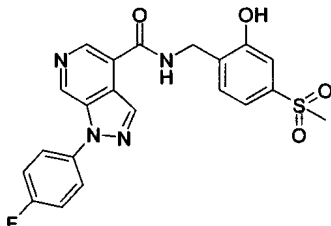
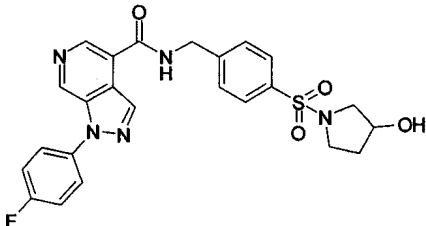
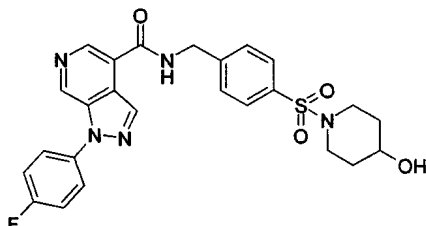


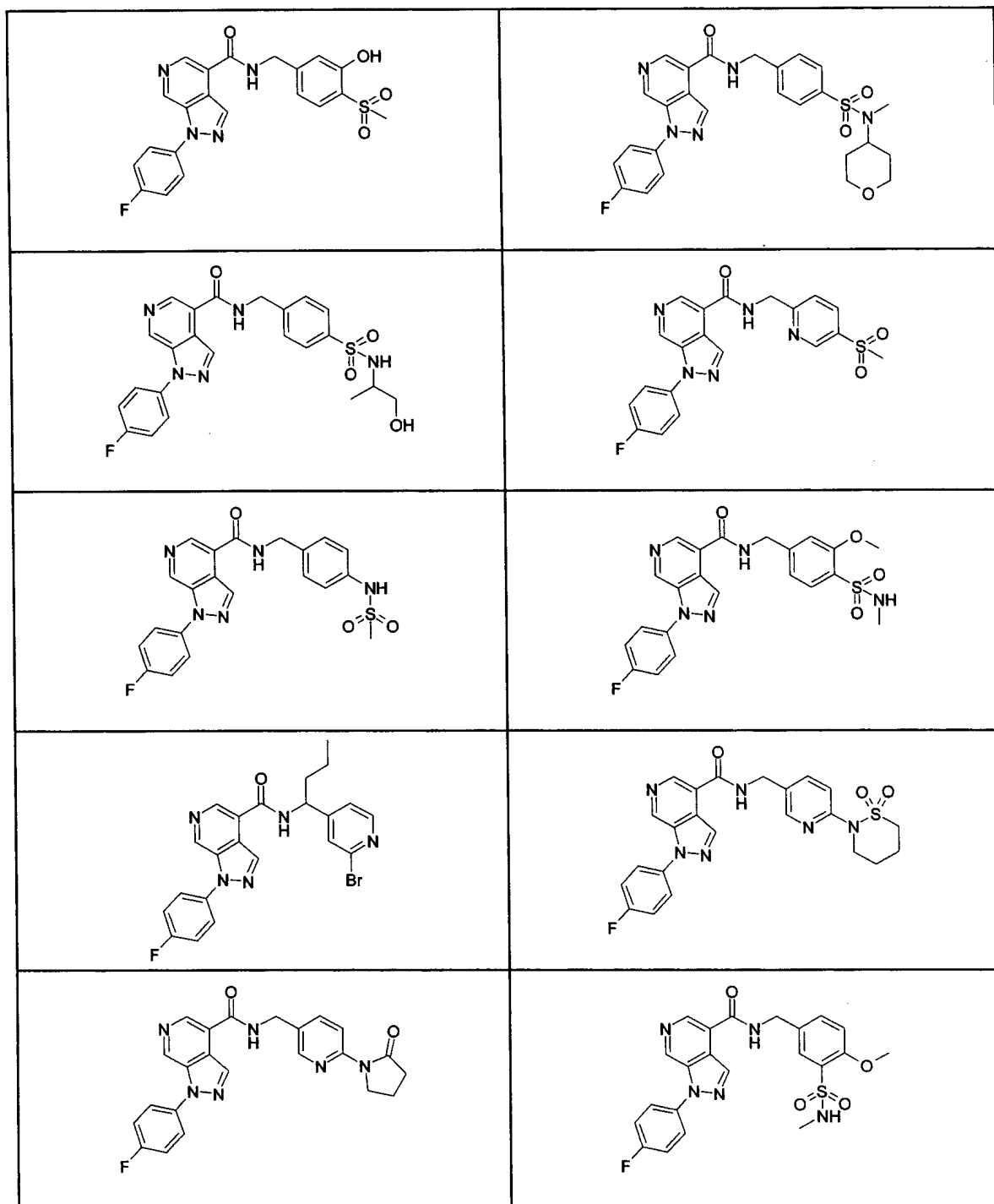


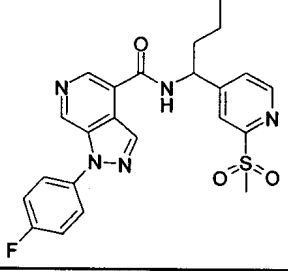
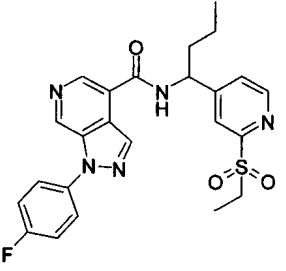
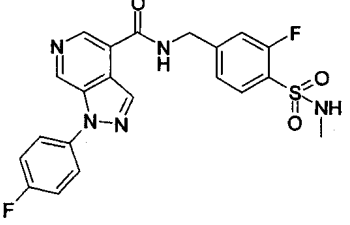
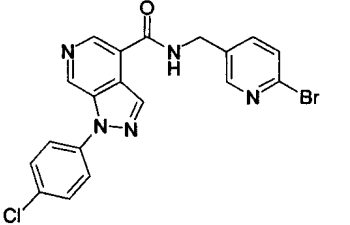
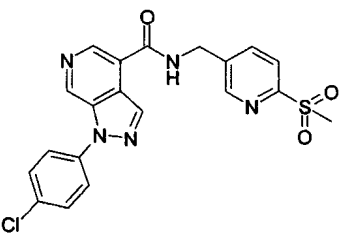
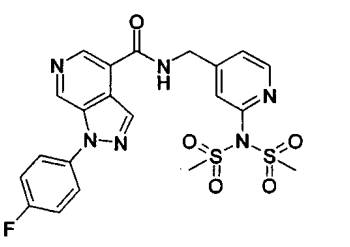
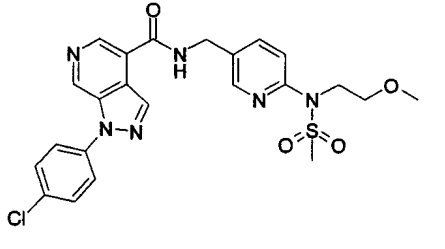
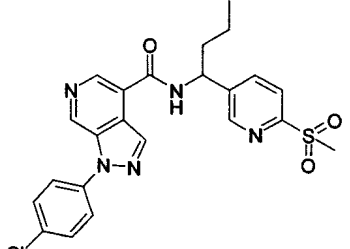
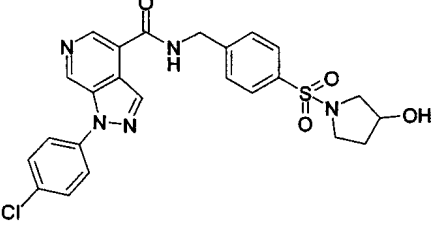
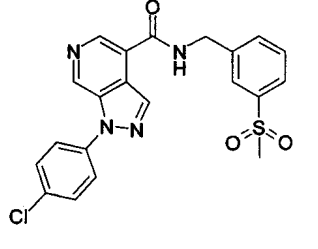


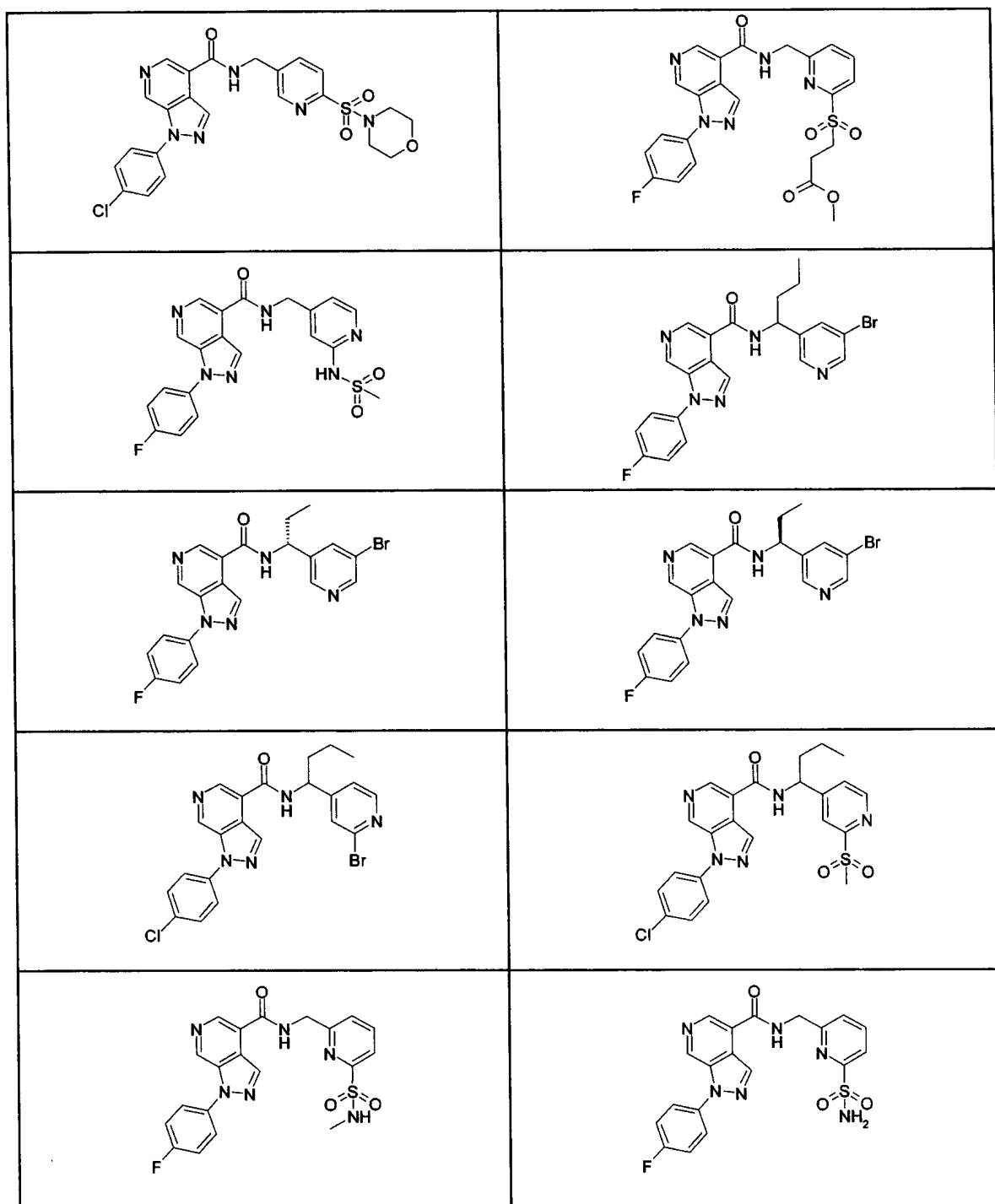


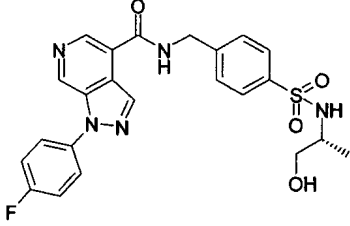
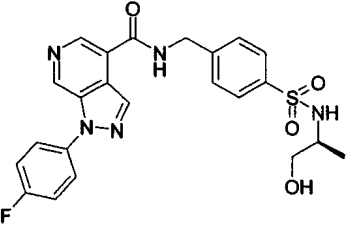
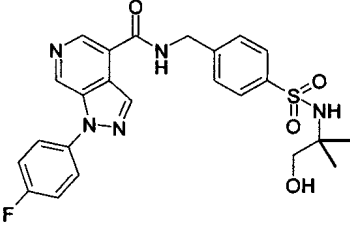
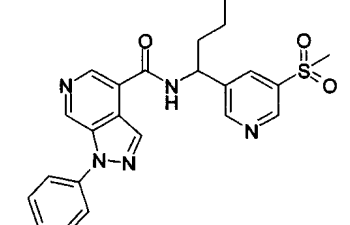
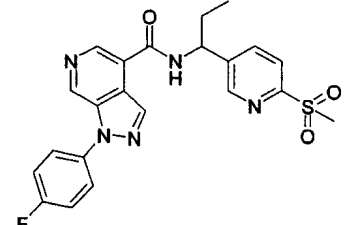
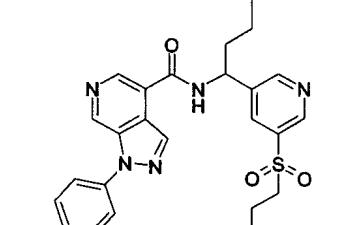
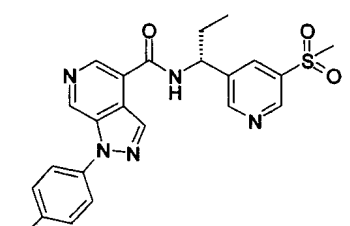
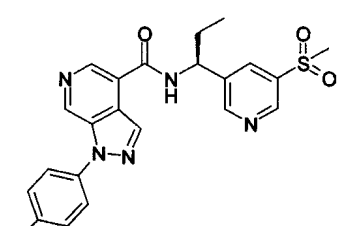
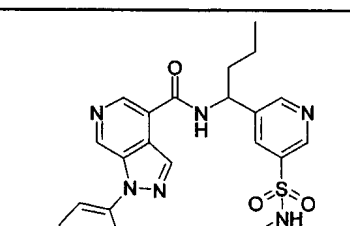
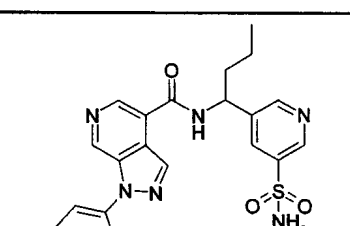


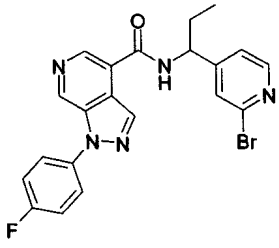
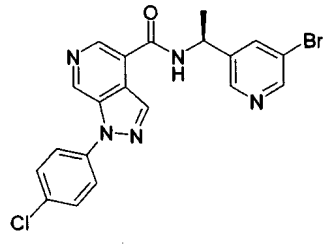
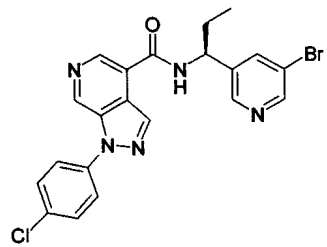
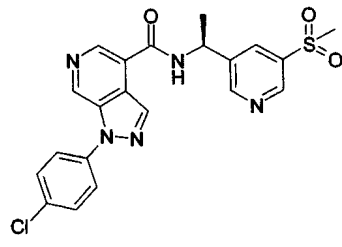
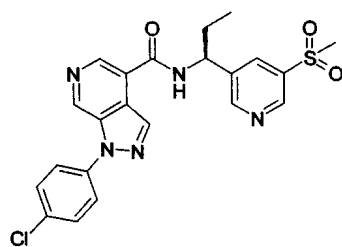
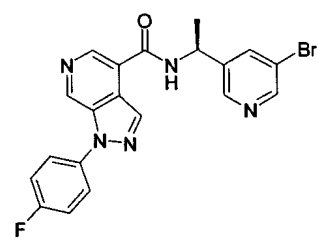
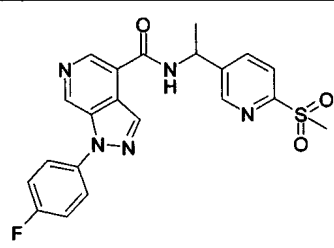
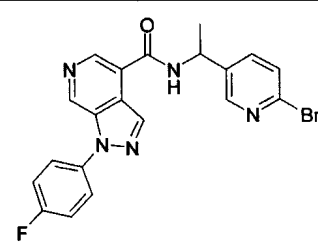
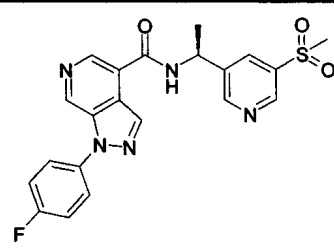
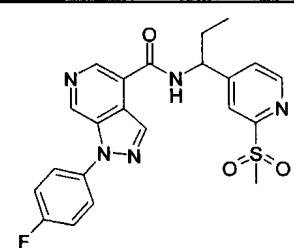
	
	
	
	
	

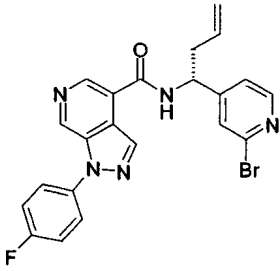
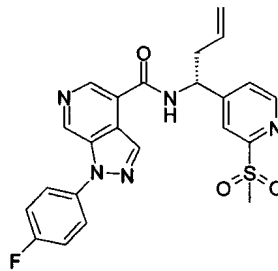
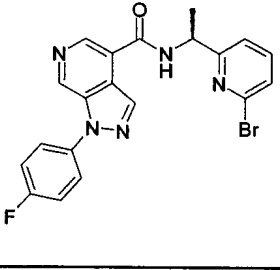
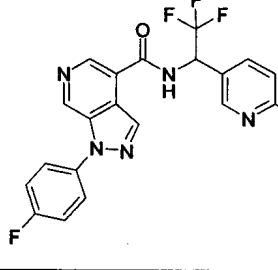
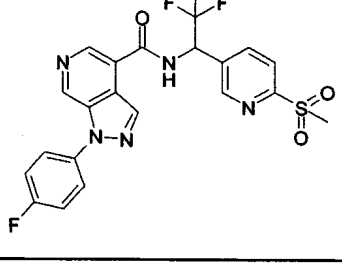
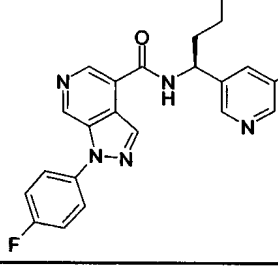
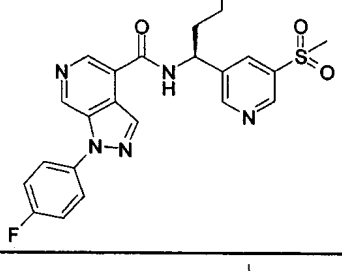
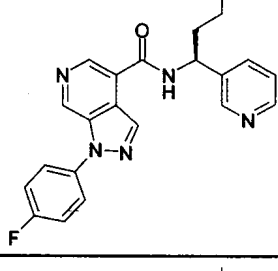
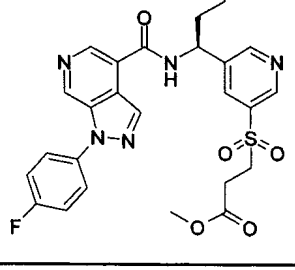
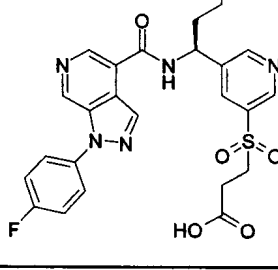


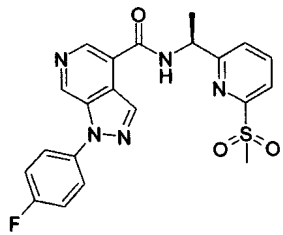
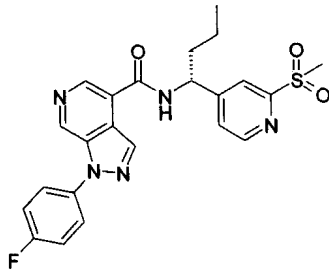
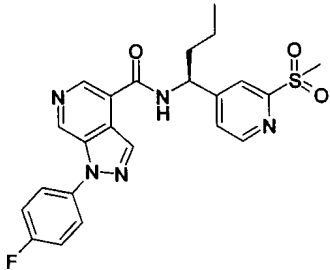
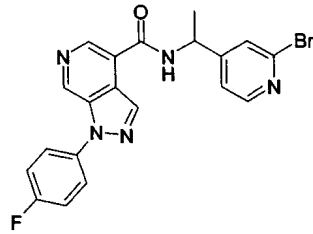
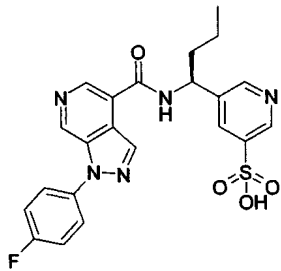
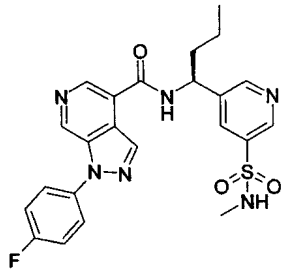
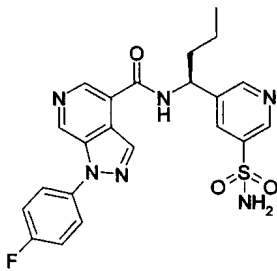
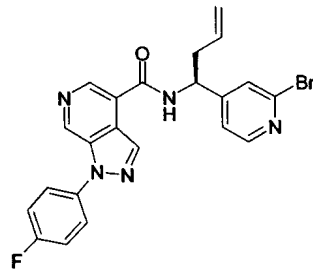
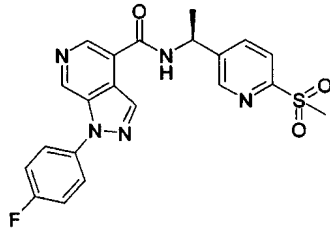
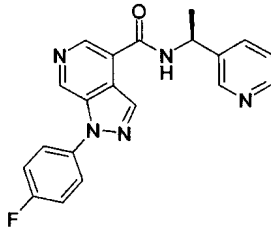
	
	
	
	
	

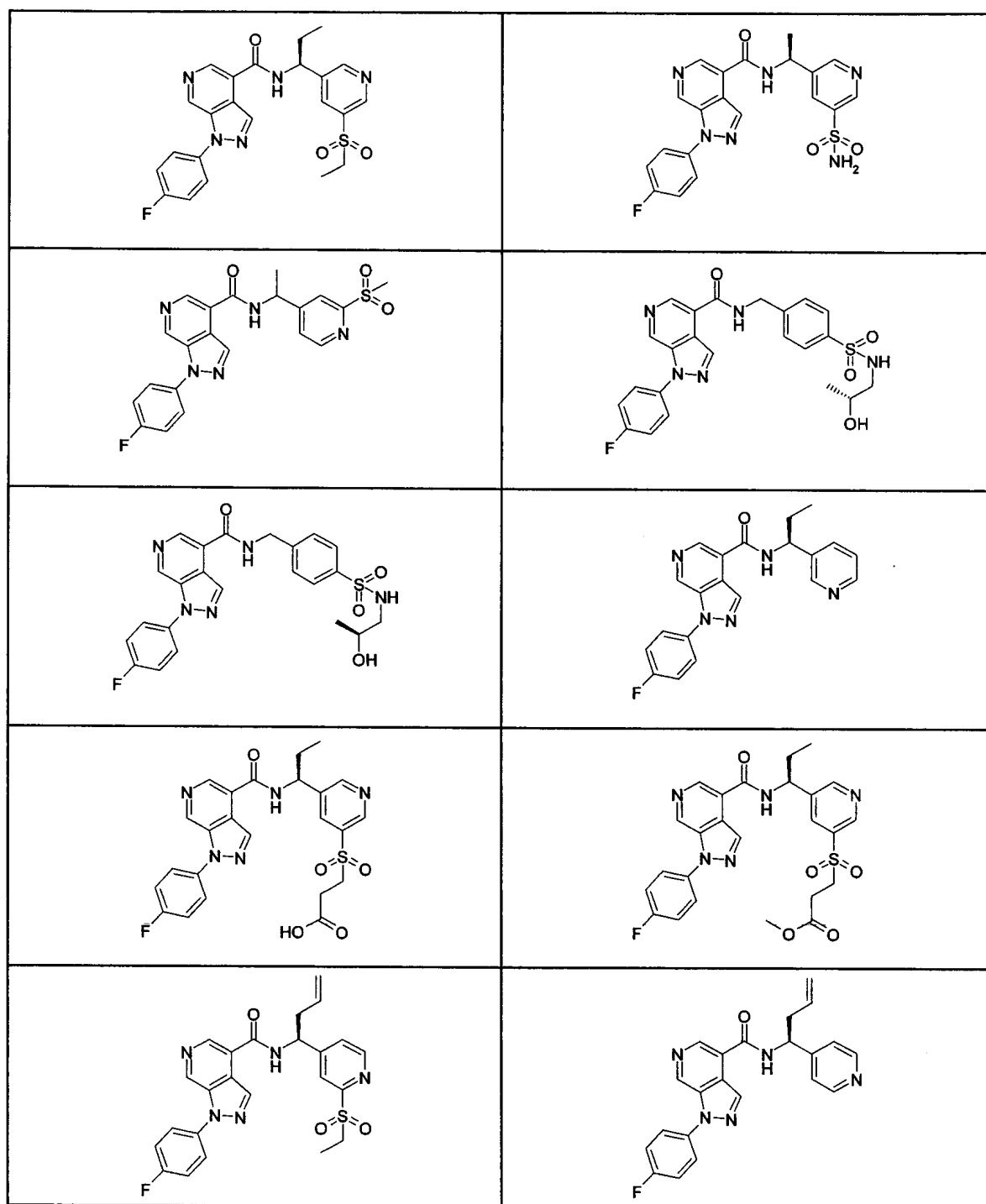


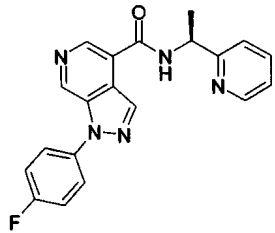
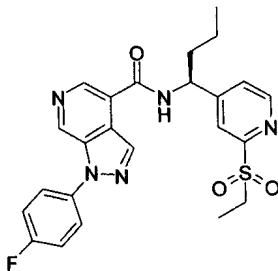
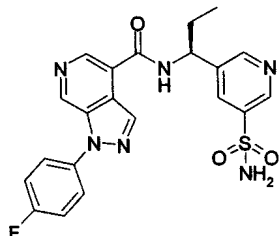
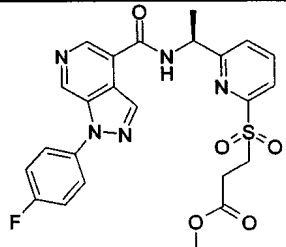
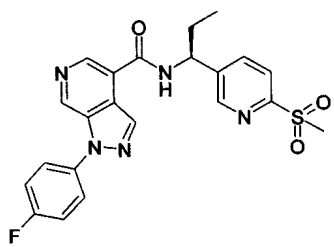
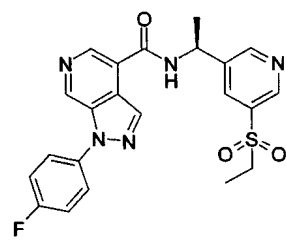
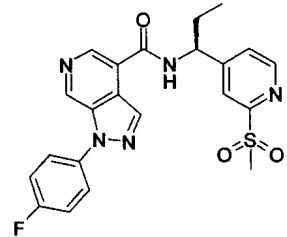
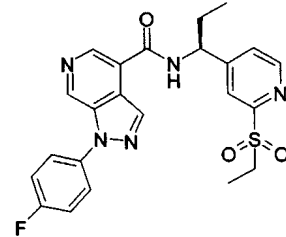
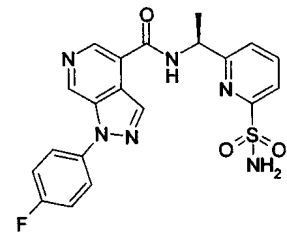
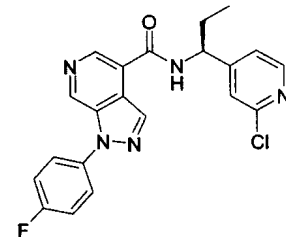
	
	
	
	
	

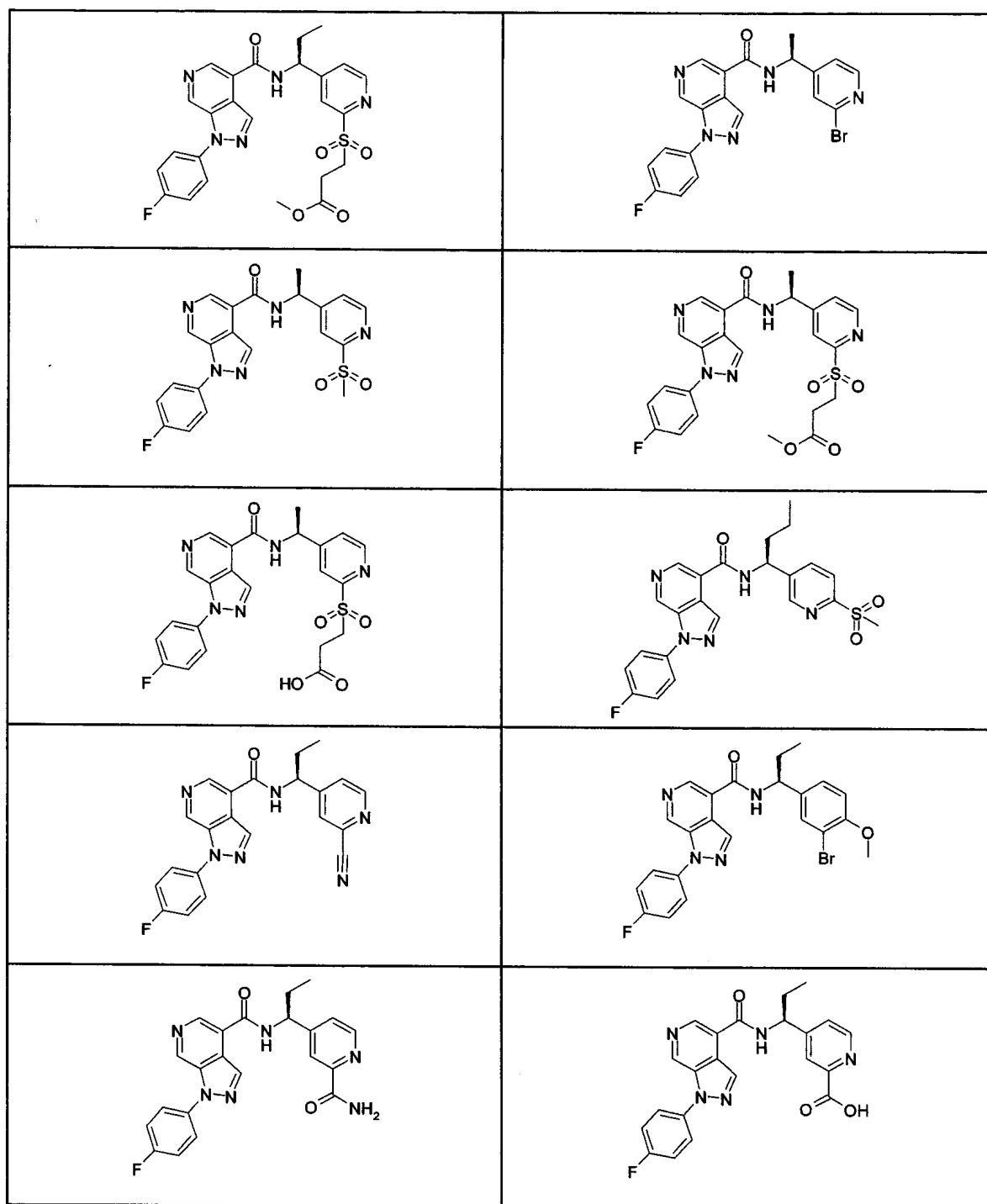
	
	
	
	
	

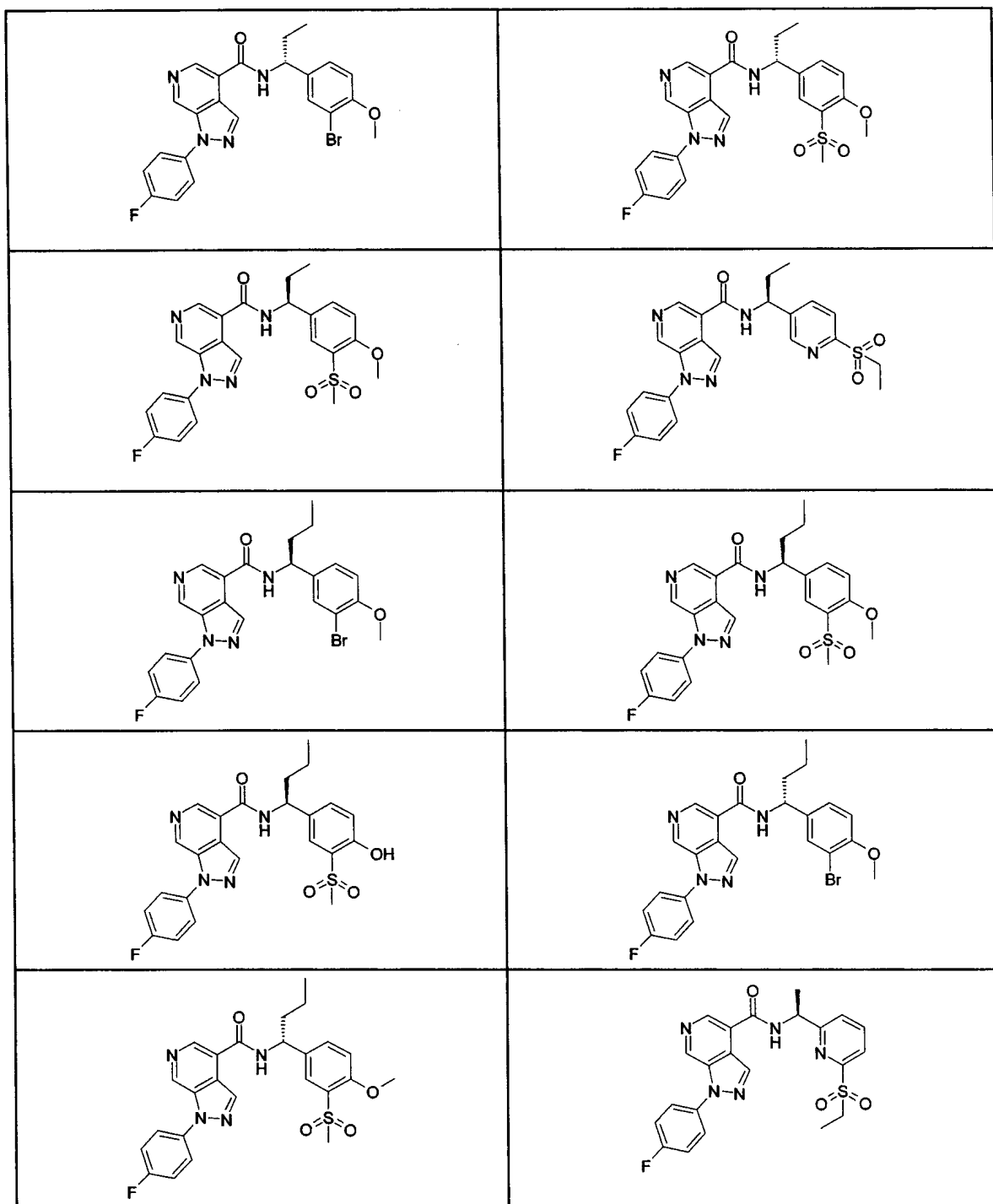
	
	
	
	
	

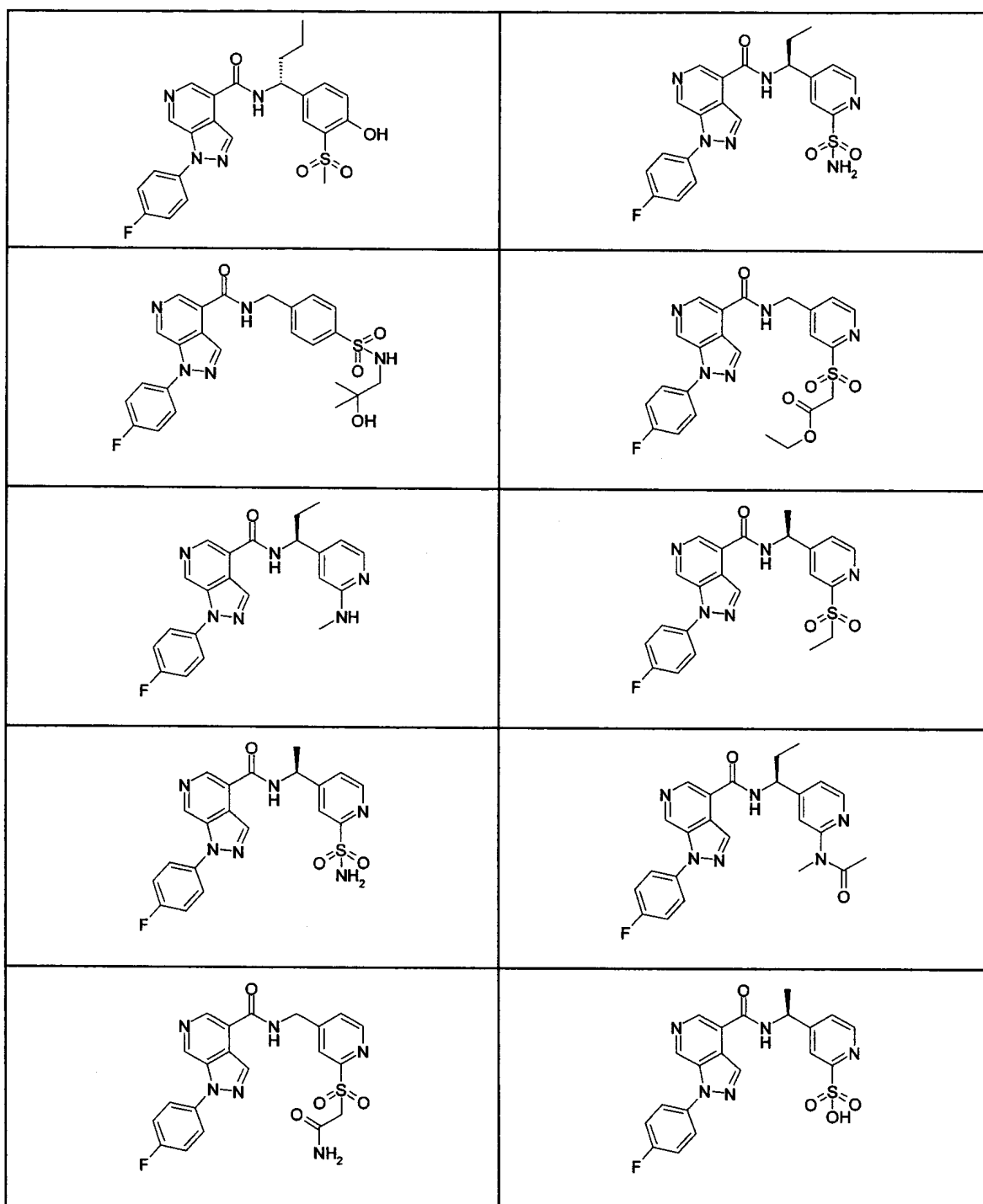
	
	
	
	
	

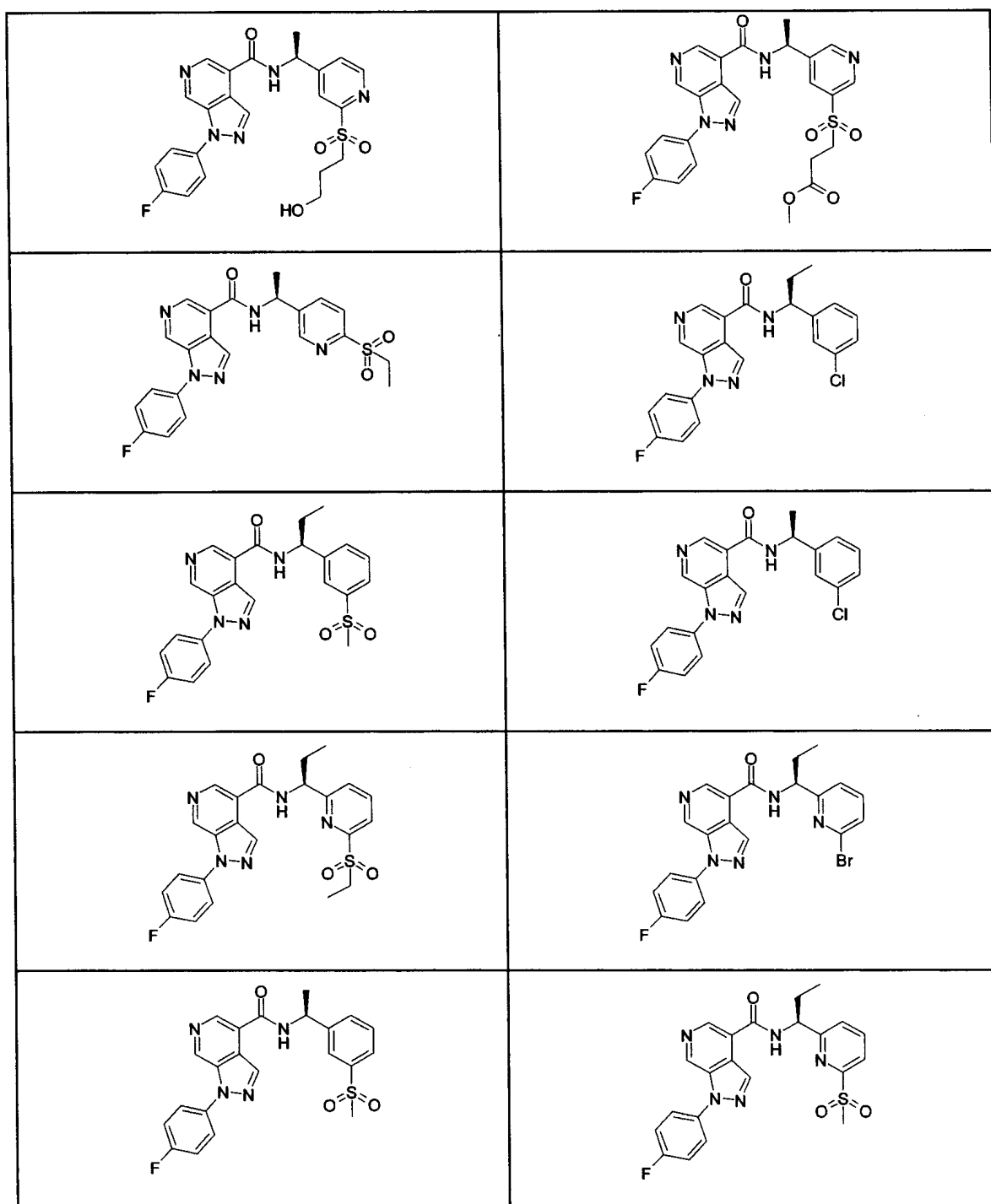


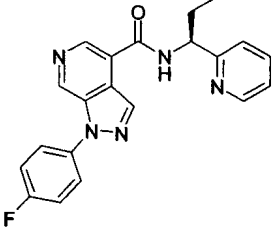
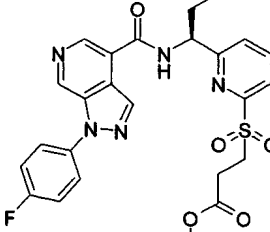
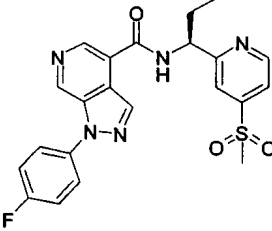
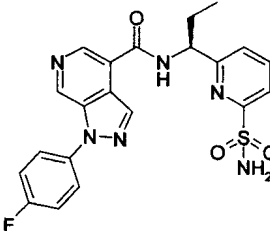
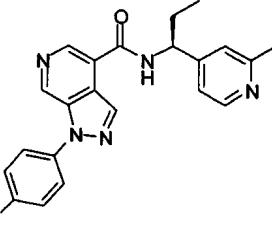
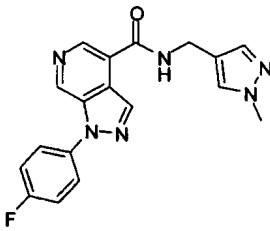
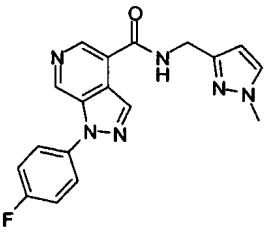
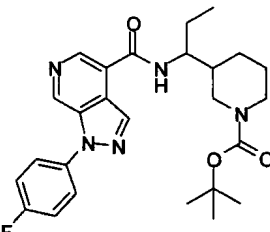
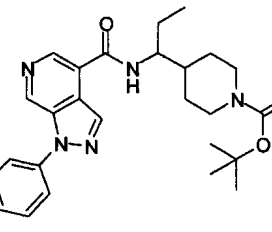
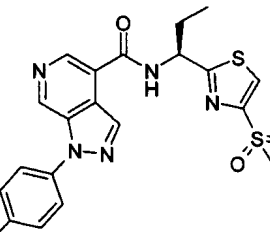
	
	
	
	
	

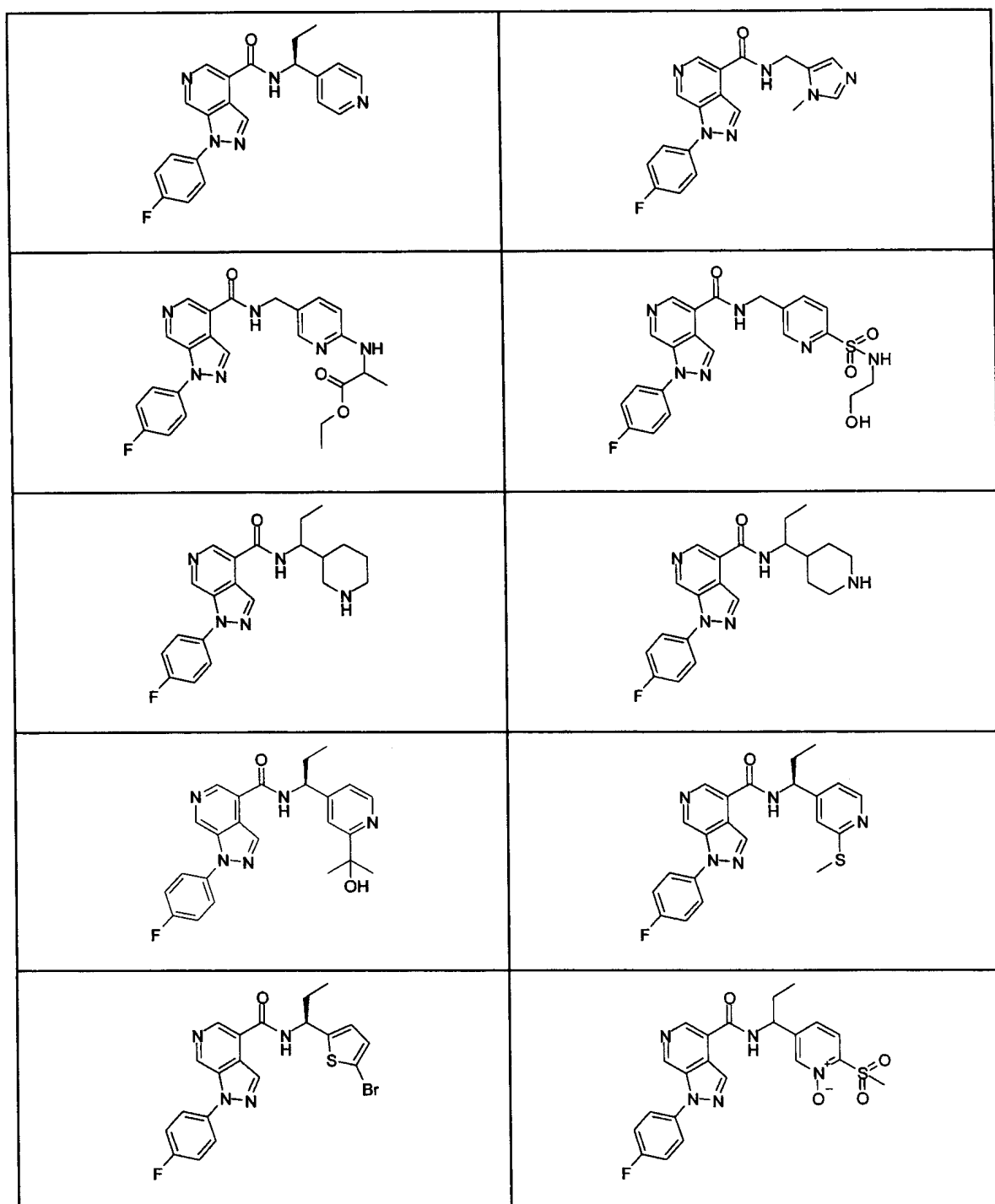


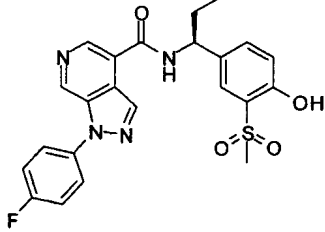
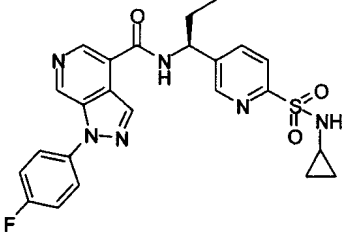
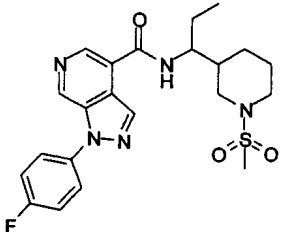
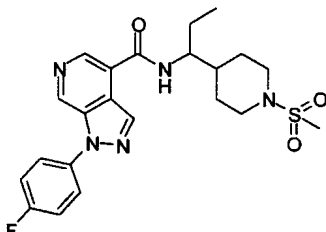
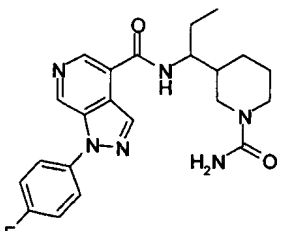
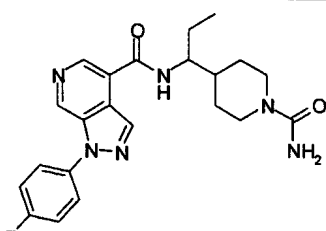
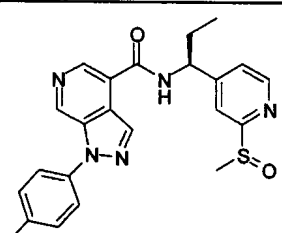
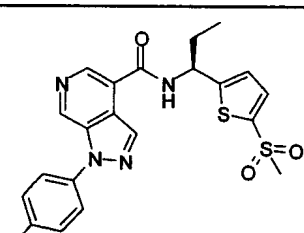
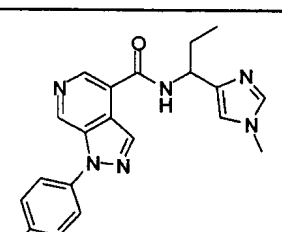
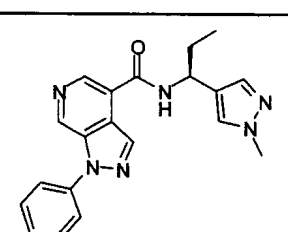


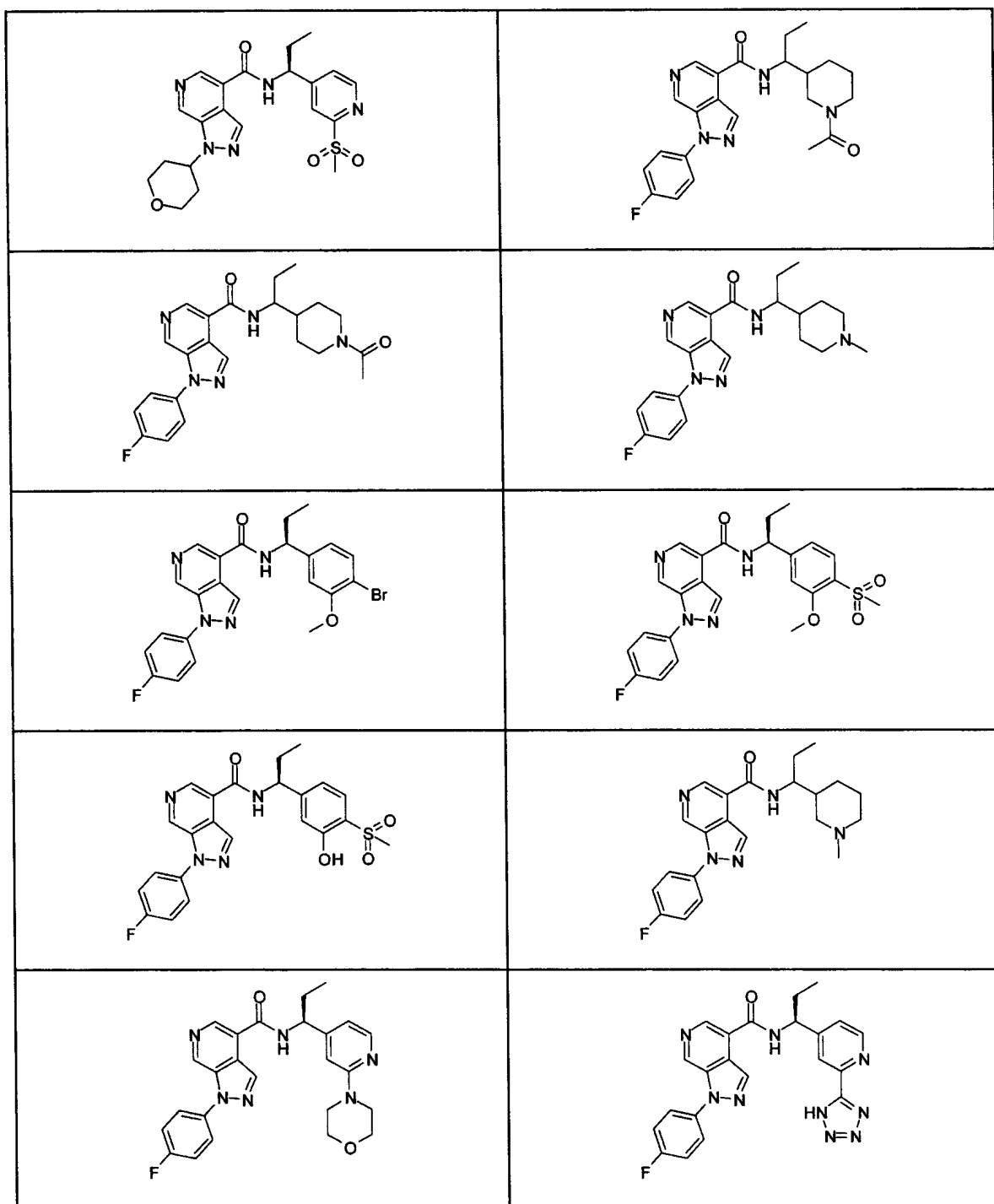


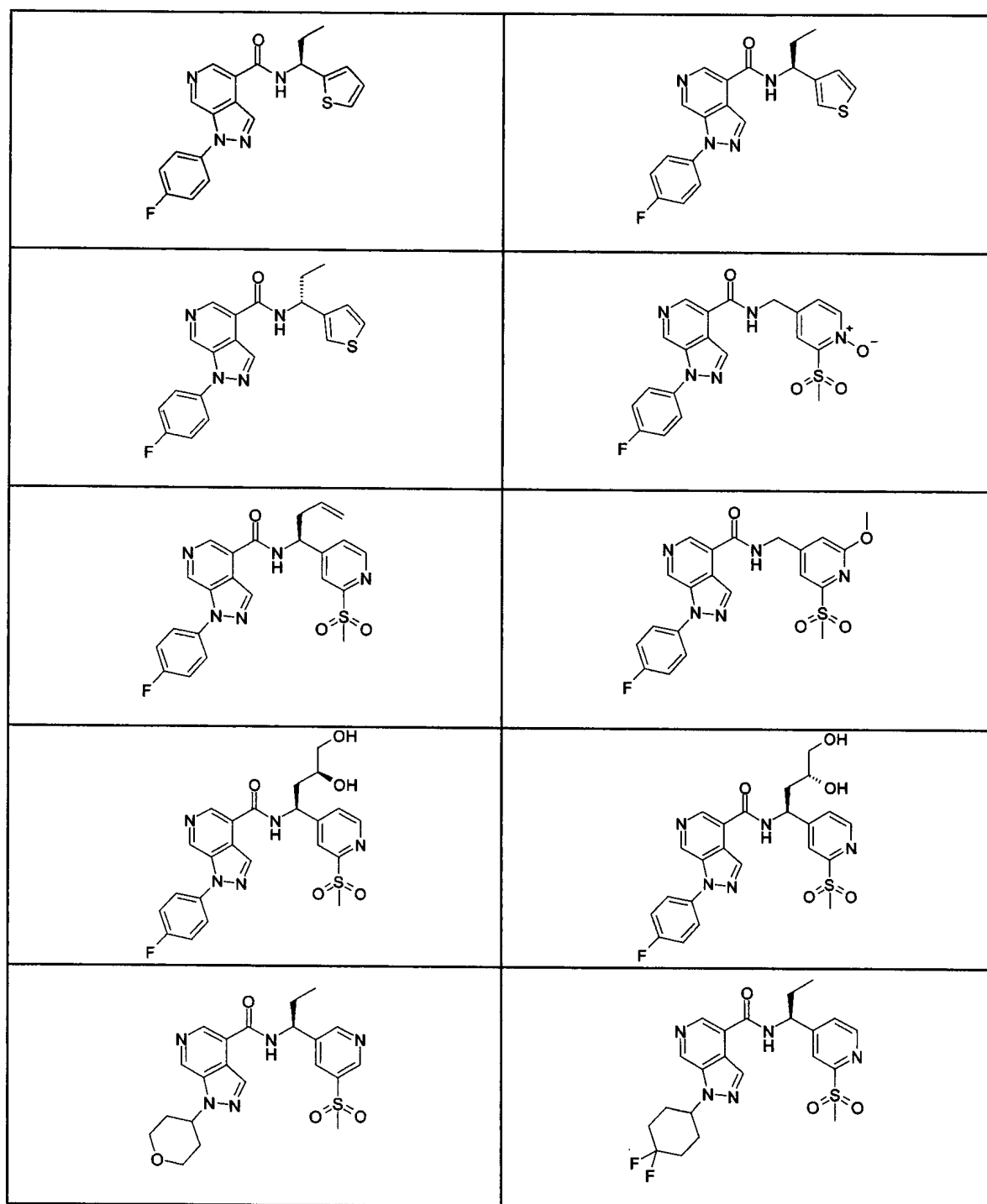


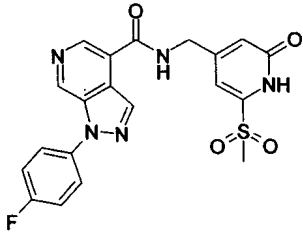
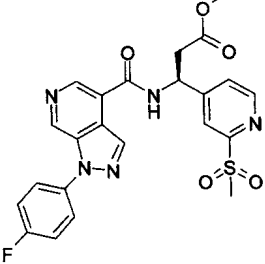
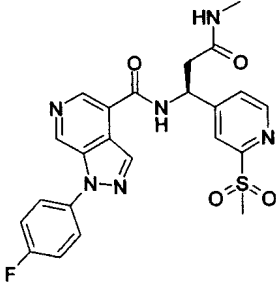
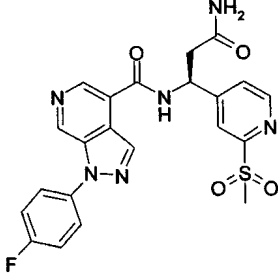
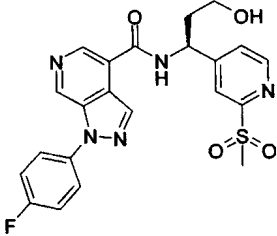
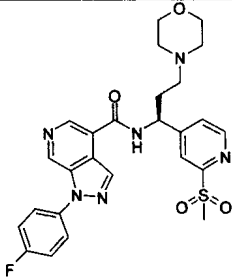
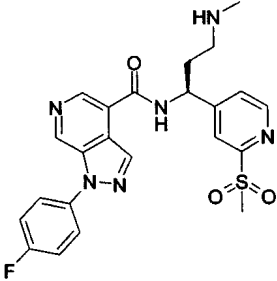
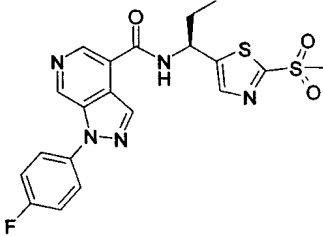
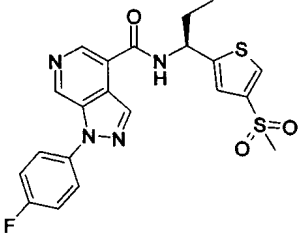
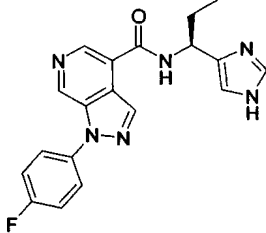
	
	
	
	
	

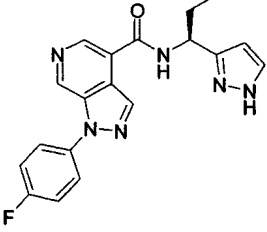
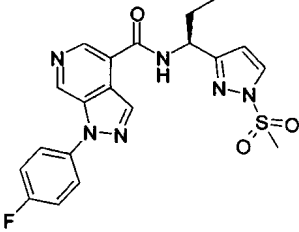
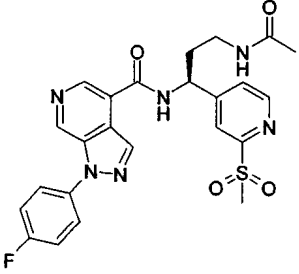
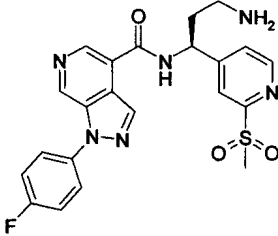
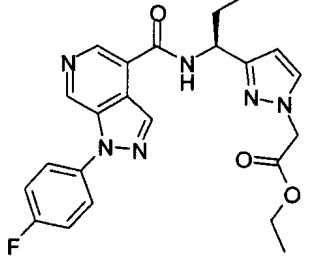
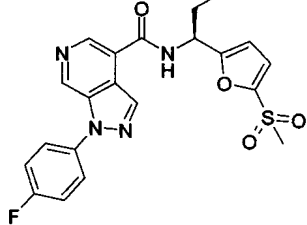
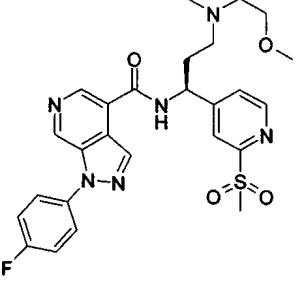
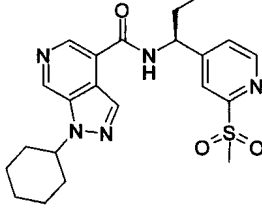
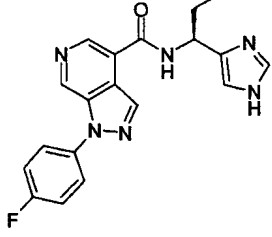
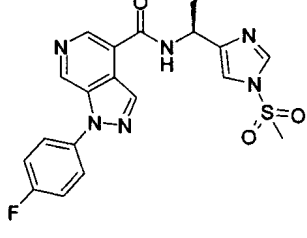


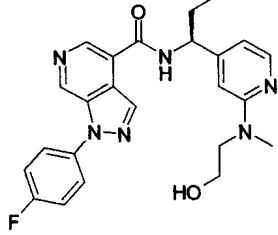
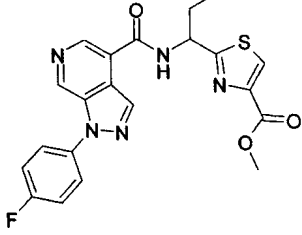
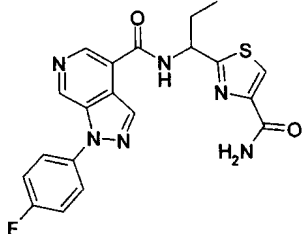
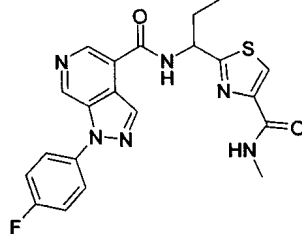
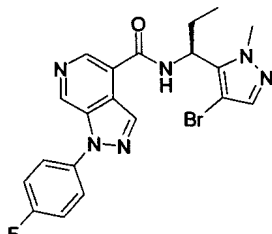
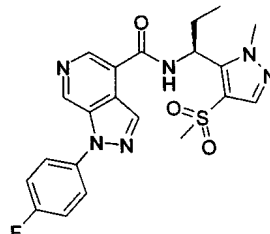
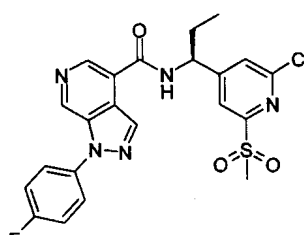
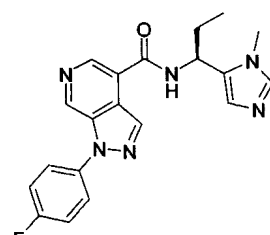
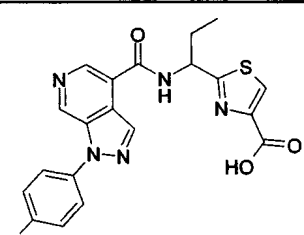
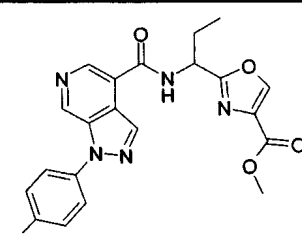
	
	
	
	
	

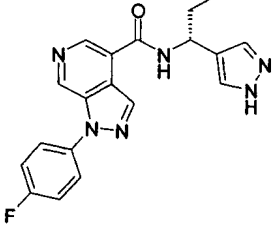
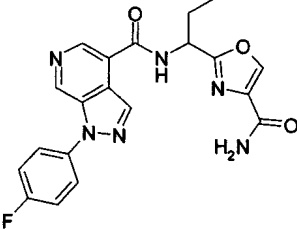
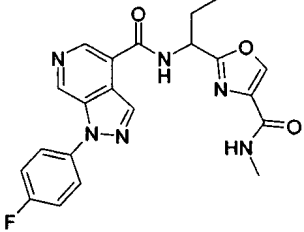
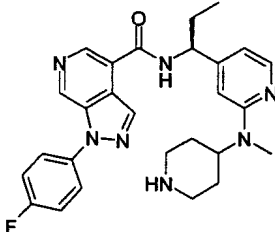
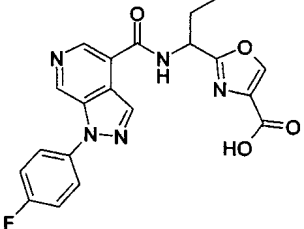
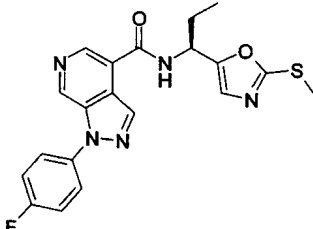
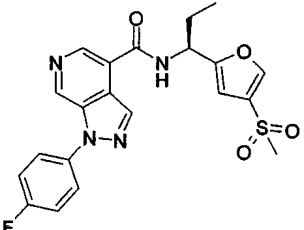
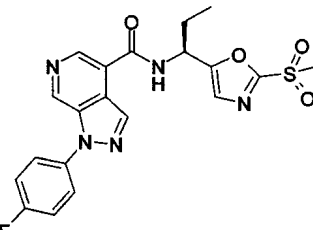
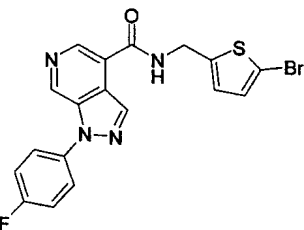
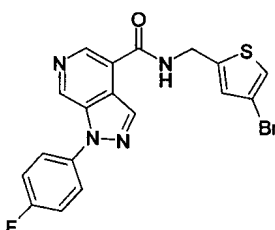


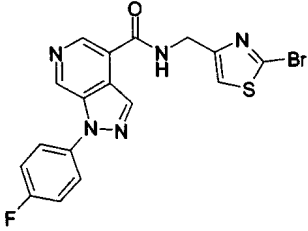
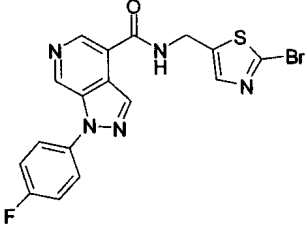
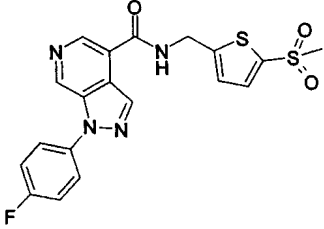
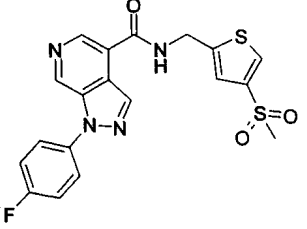
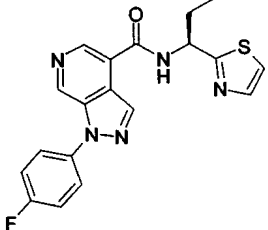
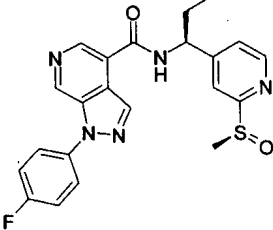
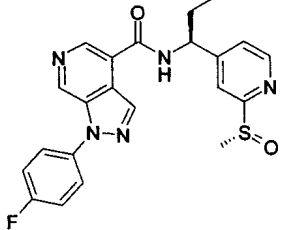
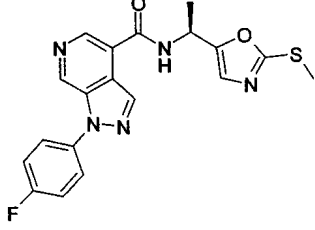
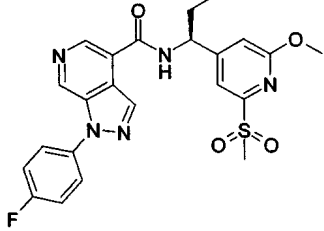
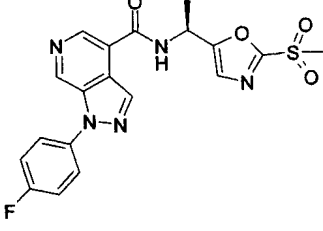


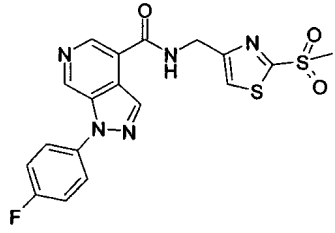
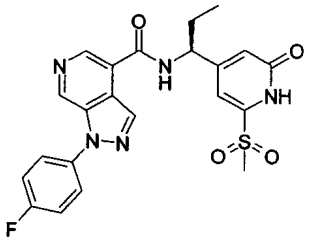
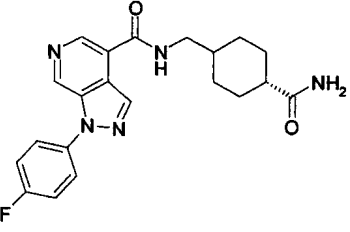
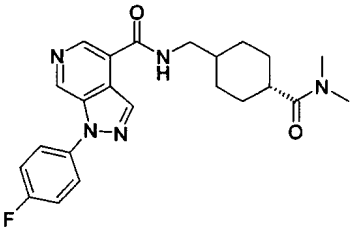
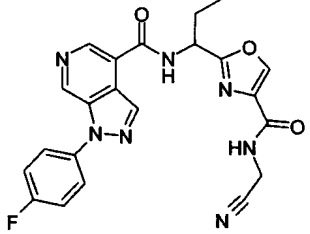
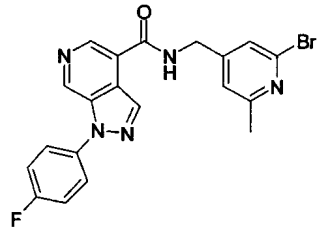
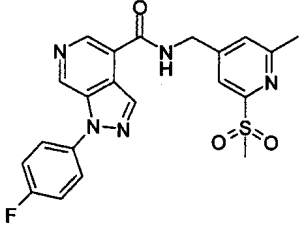
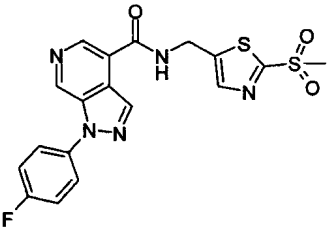
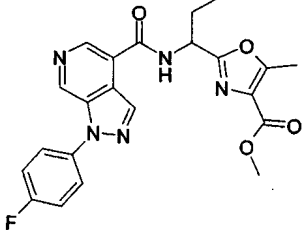
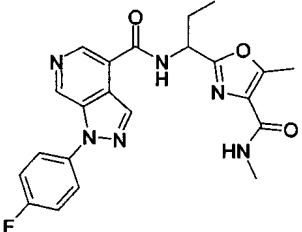
	
	
	
	
	

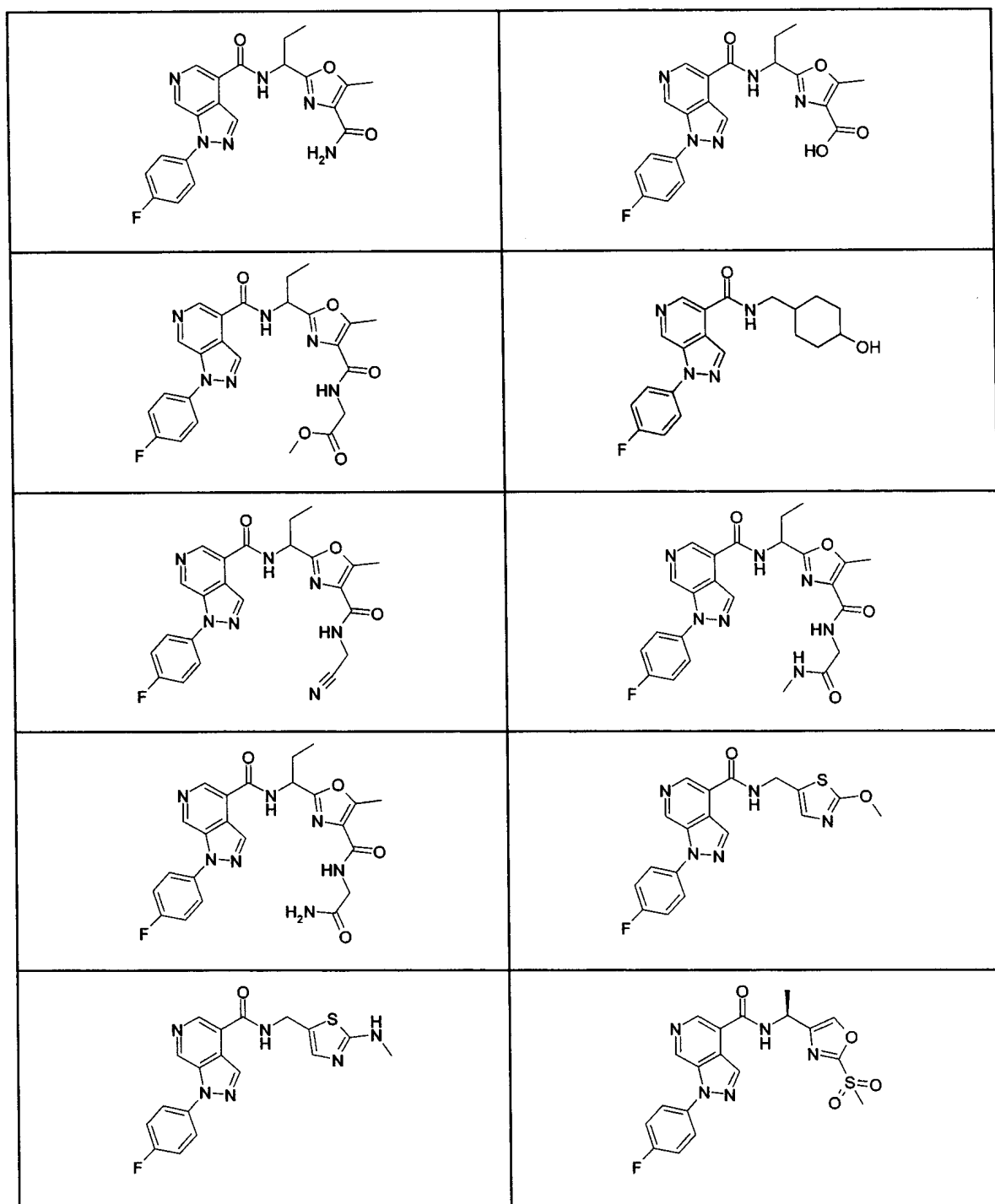
	
	
	
	
	

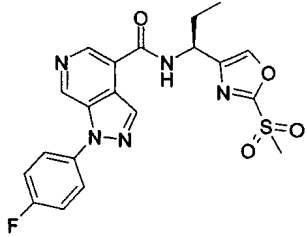
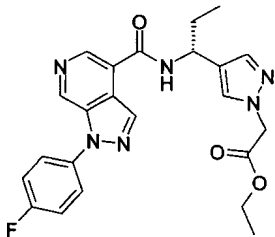
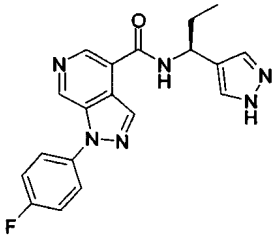
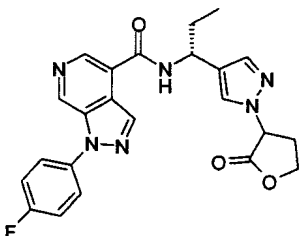
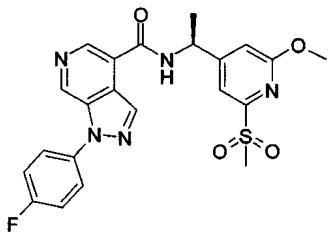
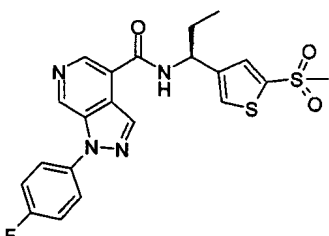
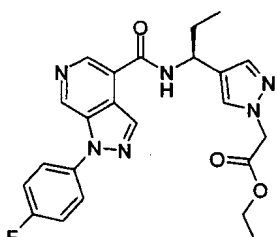
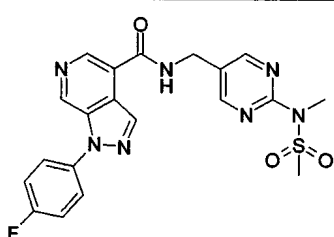
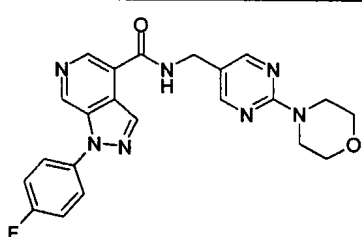
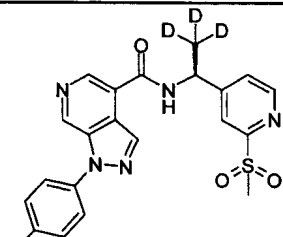
	
	
	
	
	

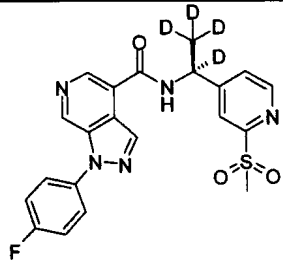
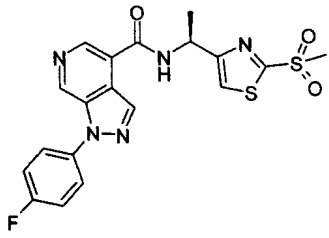
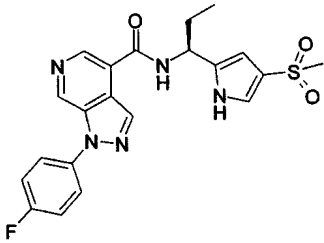
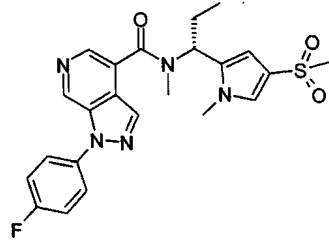
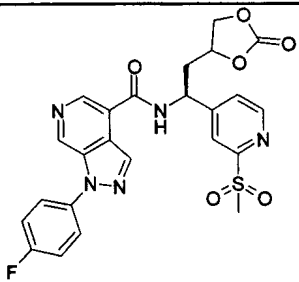
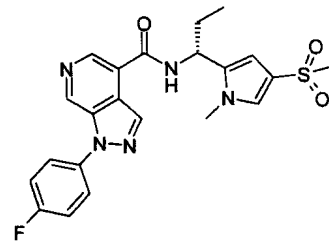
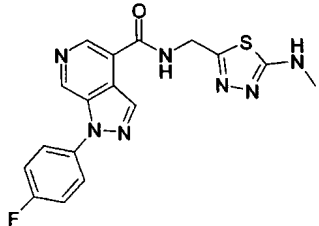
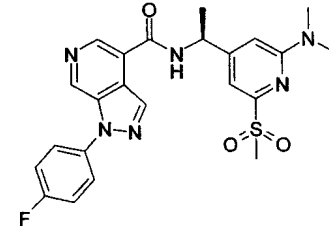
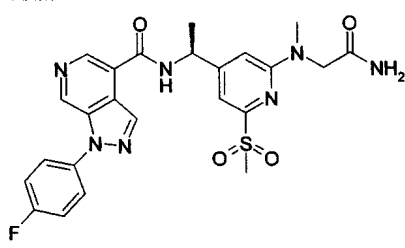
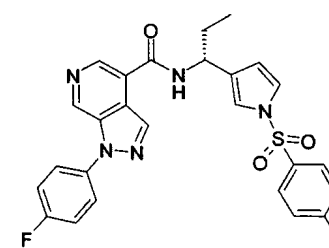
	
	
	
	
	

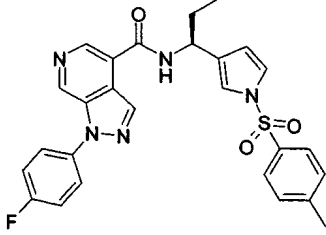
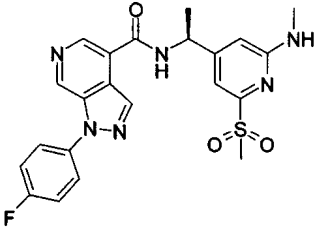
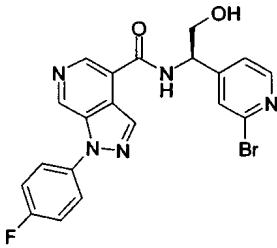
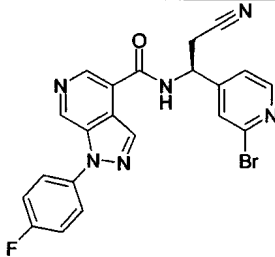
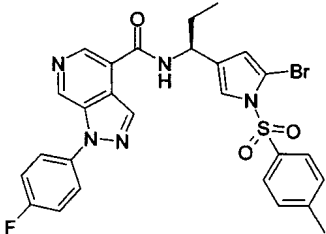
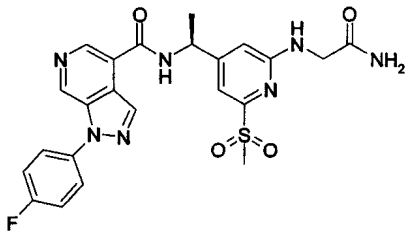
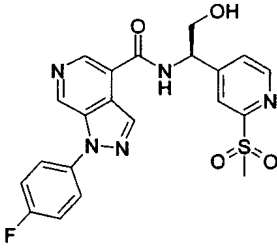
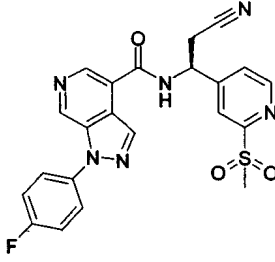
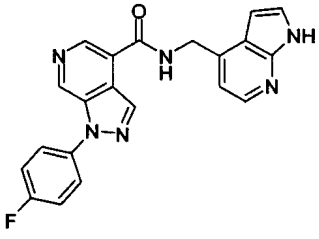
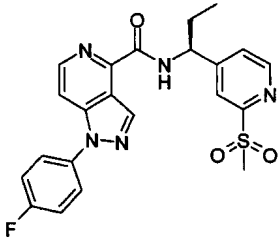
	
	
	
	
	

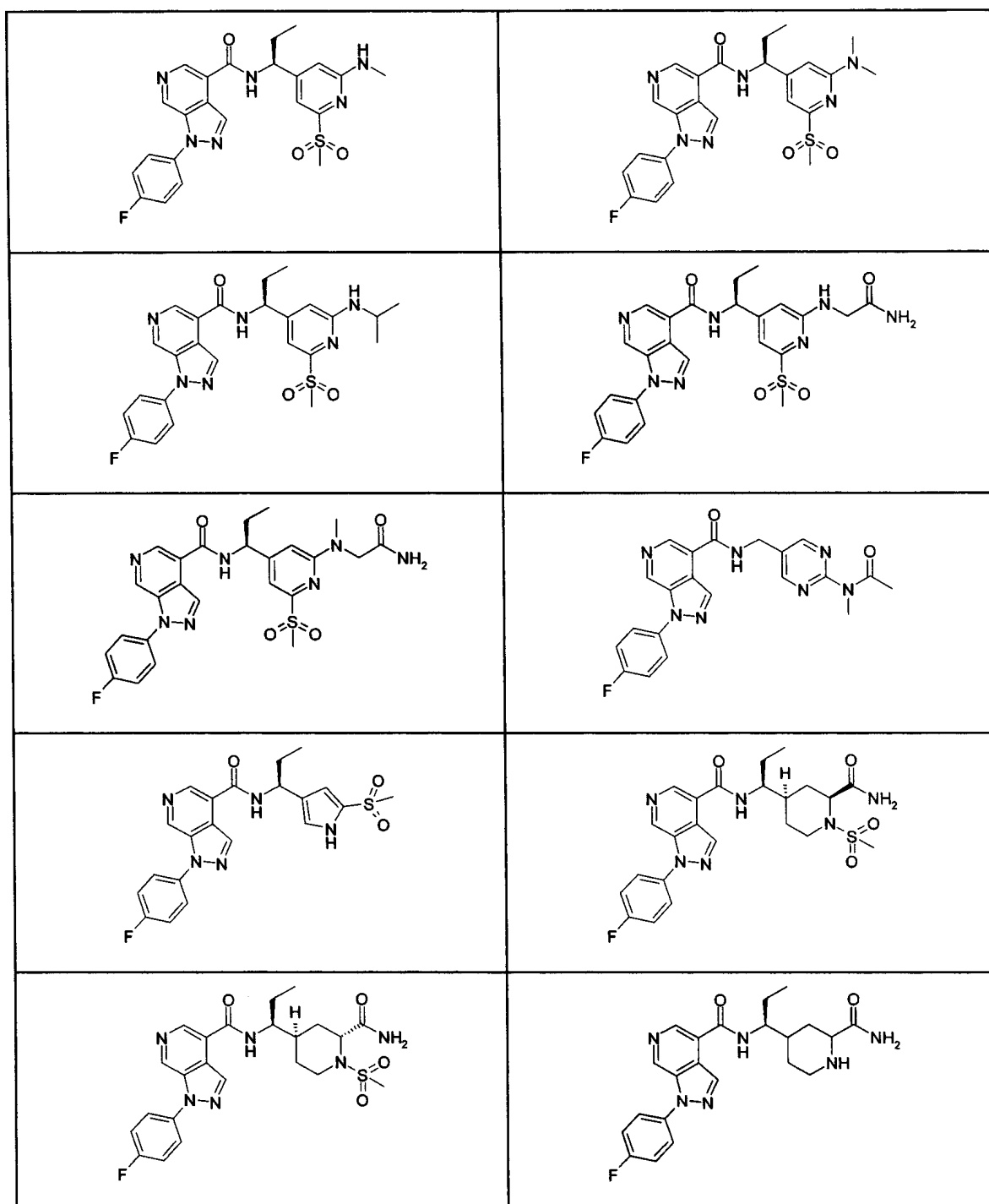
 <chem>O=C(NCc1nc(s1)S(=O)(=O)c2ccccc2)c3nc4c(ncn4c3-c5ccc(F)cc5)C(=O)N</chem>	 <chem>O=C(NCc1nc(s1)S(=O)(=O)c2ccccc2)c3nc4c(ncn4c3-c5ccc(F)cc5)C(=O)N</chem>
 <chem>O=C(NCc1nc(s1)S(=O)(=O)c2ccccc2)c3nc4c(ncn4c3-c5ccc(F)cc5)C(=O)N</chem>	 <chem>O=C(NCc1nc(s1)S(=O)(=O)c2ccccc2)c3nc4c(ncn4c3-c5ccc(F)cc5)C(=O)N</chem>
 <chem>O=C(NCc1nc(s1)S(=O)(=O)c2ccccc2)c3nc4c(ncn4c3-c5ccc(F)cc5)C(=O)N</chem>	 <chem>O=C(NCc1nc(s1)S(=O)(=O)c2ccccc2)c3nc4c(ncn4c3-c5ccc(F)cc5)C(=O)N</chem>
 <chem>O=C(NCc1nc(s1)S(=O)(=O)c2ccccc2)c3nc4c(ncn4c3-c5ccc(F)cc5)C(=O)N</chem>	 <chem>O=C(NCc1nc(s1)S(=O)(=O)c2ccccc2)c3nc4c(ncn4c3-c5ccc(F)cc5)C(=O)N</chem>
 <chem>O=C(NCc1nc(s1)S(=O)(=O)c2ccccc2)c3nc4c(ncn4c3-c5ccc(F)cc5)C(=O)N</chem>	 <chem>O=C(NCc1nc(s1)S(=O)(=O)c2ccccc2)c3nc4c(ncn4c3-c5ccc(F)cc5)C(=O)N</chem>

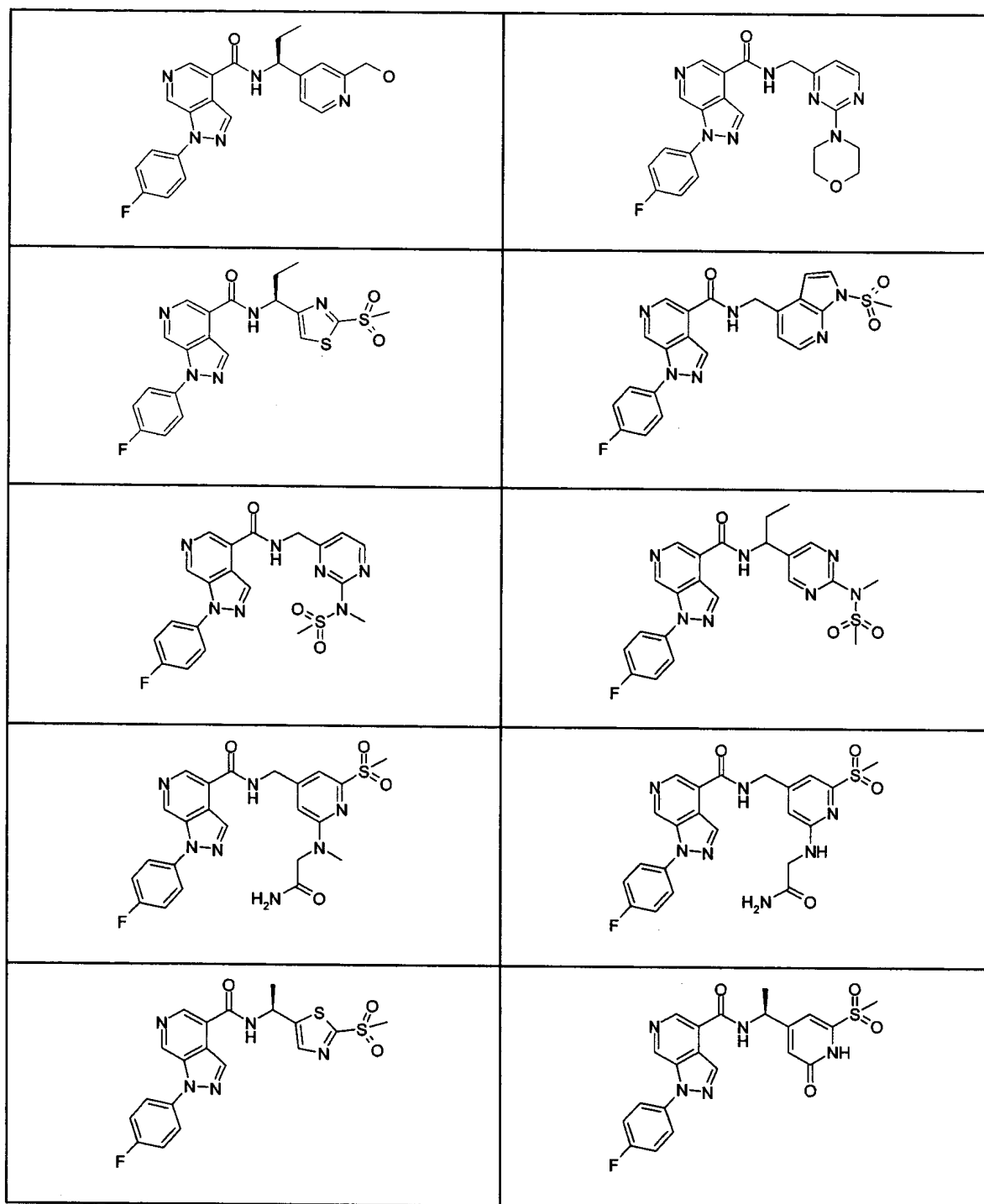


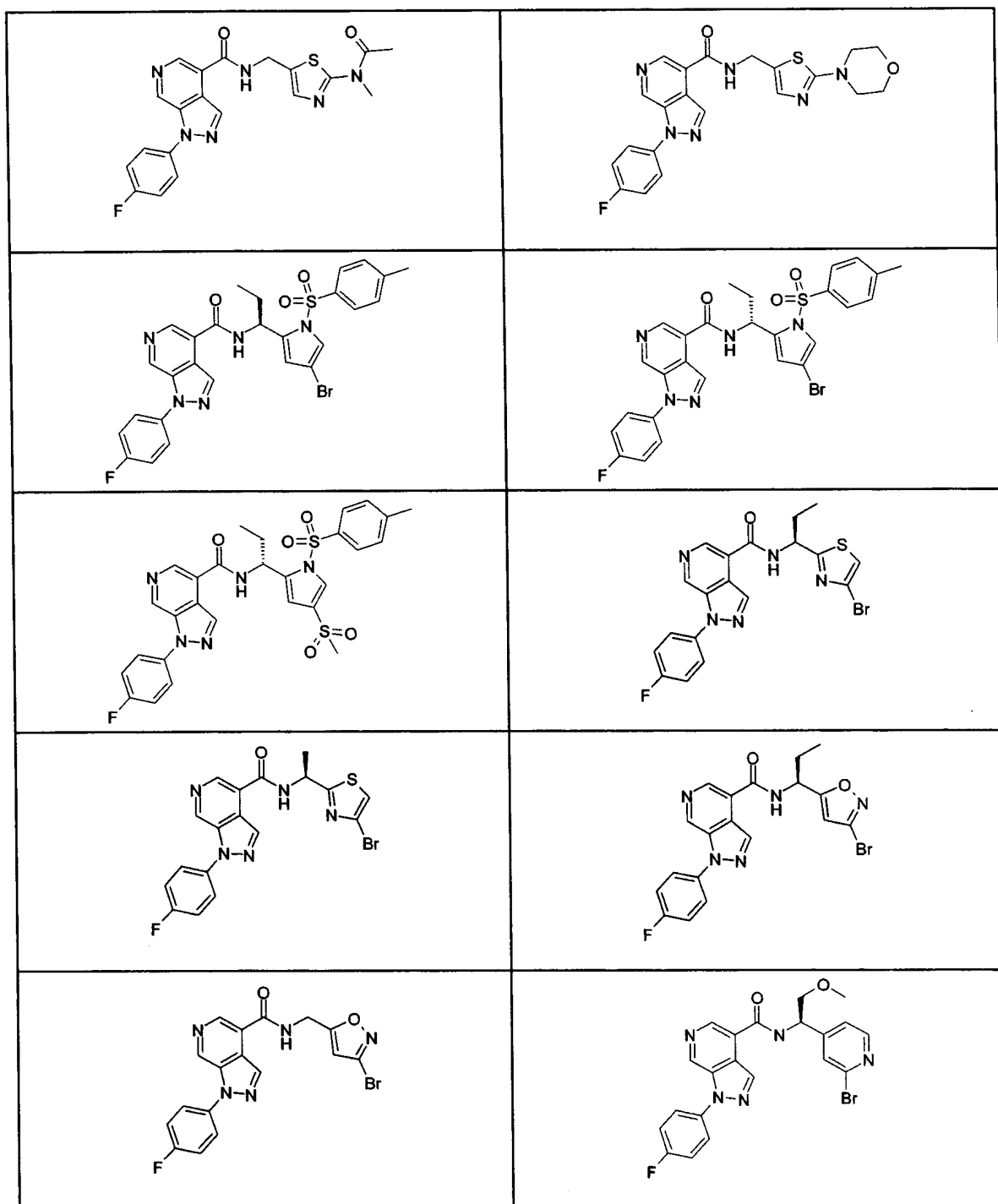
	
	
	
	
	

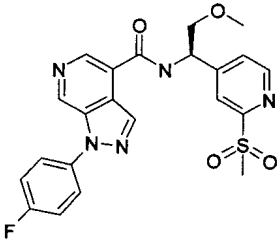
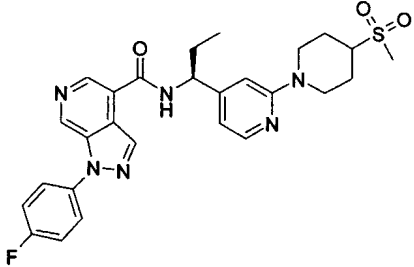
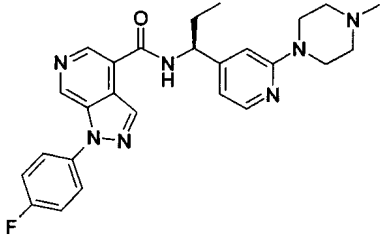
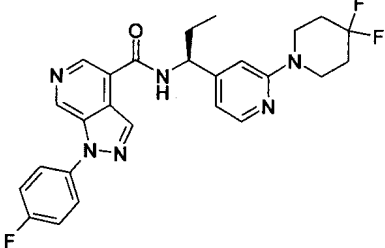
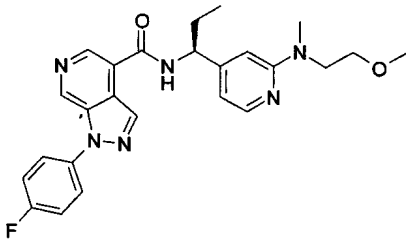
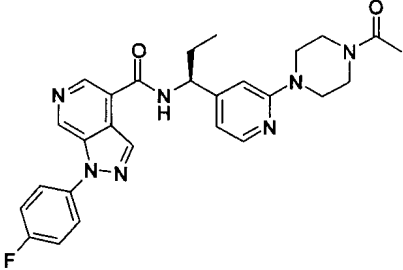
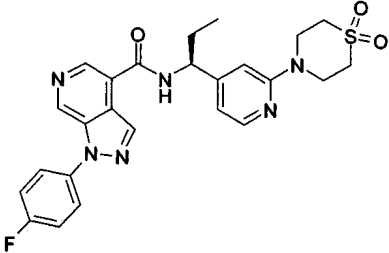
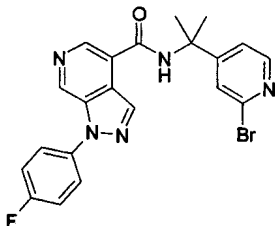
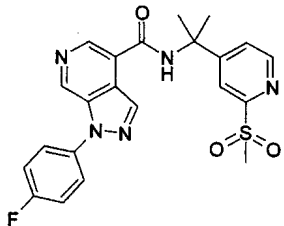
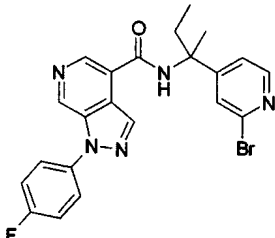
	
	
	
	
	

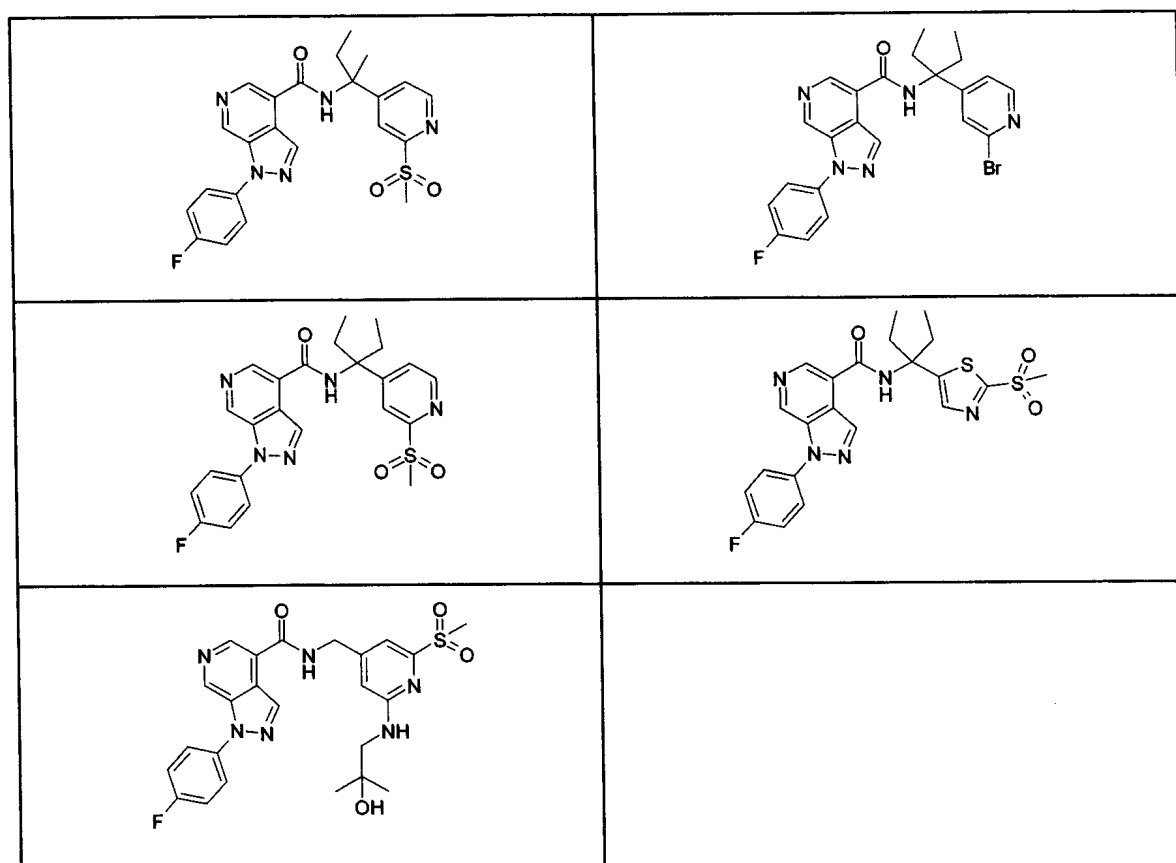
	
	
	
	
	







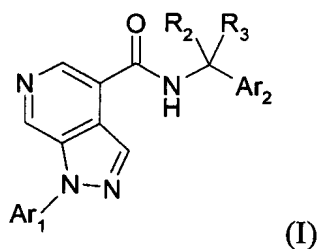
	
	
	
	
	



或其藥學上可接受之鹽。

13. 一種醫藥組合物，其包含藥學上有效量之如請求項1之化合物及一或多種藥學上之載劑及/或佐劑。
14. 一種如請求項1之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係治療慢性發炎、過敏反應、接觸性皮膚炎、牛皮癬、風濕性關節炎、多發性硬化、第1型糖尿病、炎性腸疾病、Guillain-Barre徵候簇、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、移植物對宿主疾病、阿耳滋海默氏病、氣喘、慢性腎臟病、敗血病、自身免疫心肌炎及系統性紅斑狼瘡。
15. 如請求項14之用途，其中治療係針對風濕性關節炎與多發性硬化。
16. 如請求項14之用途，其中治療係針對風濕性關節炎。
17. 如請求項15之用途，其中治療係針對多發性硬化。

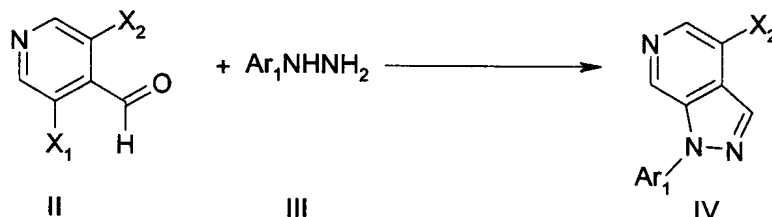
18. 一種製造式(I)化合物之方法：



其中 Ar₁、Ar₂、R₃ 及 R₂ 均如請求項 1 至 10 中關於上文式 (I) 所定義；

此方法包括：

i) 使式 (II) 化合物 (其中 X₁ 與 X₂ 係各獨立為選自 Br 與 I 之鹵素) 與式 (III) 化合物 (自由態鹼或適當鹽形式，譬如鹽酸鹽) 反應，以提供式 (IV) 化合物：



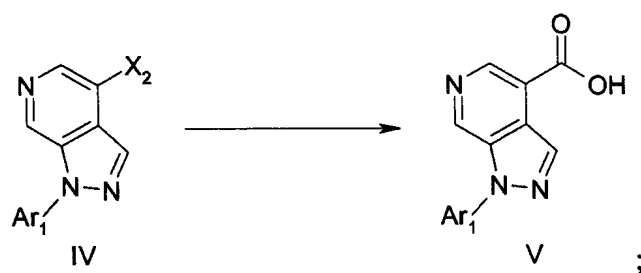
其中反應係在適當極性非質子性溶劑中進行，譬如 NMP、DMF、DMAC 或 DMPU，較佳為 NMP；使用適當鹼，譬如含水氫氧化物鹼，譬如 KOH、NaOH、LiOH 或 CsOH，或烷氧化物鹼，譬如 NaOMe、NaOEt、KOt-Bu 或 KOt-戊基，較佳為 KOH；在 20-100°C 之溫度範圍下，較佳、最佳為約 80°C；

ii) 使 IV 以適當試劑，譬如 Grignard 試劑 R-MgCl 與 CO₂，在極性非質子性溶劑譬如 THF、MTBE、Et₂O、DME 或二氧陸園中進行羧基化作用，

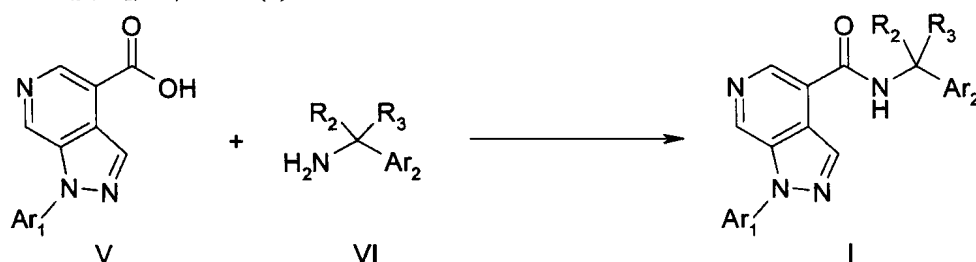
其中 R 係選自異丙基、正-丁基、第二-丁基及環己基，較佳為異丙基；

其中反應係在 -70 至 30°C 之溫度範圍下進行，最佳為約 -20

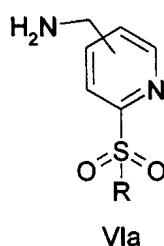
°C ;



iii) 使 (V) 與活化劑，譬如丙基膦酸酐或 CDI (N,N-羰基二咪唑) (較佳為丙基膦酸酐)，及式 (VI) 胺，於胺鹼存在下，譬如 N-甲基嗎福啉、三乙胺或二異丙基乙胺，在適當極性非質子性溶劑譬如 DMF 或 NMP、DMAC、DMPU 中反應，以提供 (I)，且接著單離 (I)，

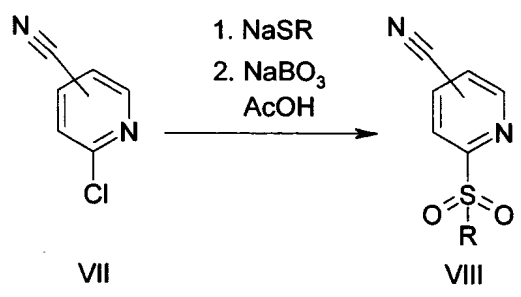


19. 一種製造式 (VIa) 化合物之方法：

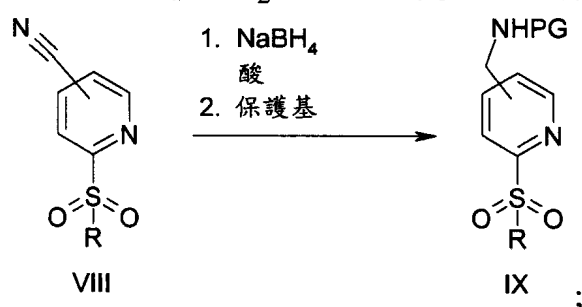


呈鹽形式，較佳為 HCl 鹽，此方法包括

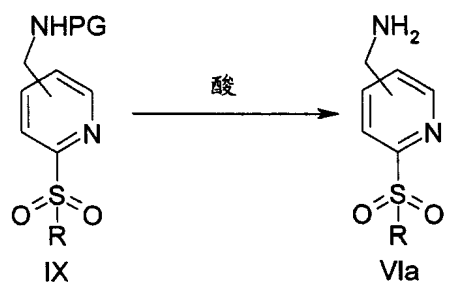
i) 使化合物 (VII) 與 NaS-R，其中 R 係選自 C1-10 烷基與芳基，於極性溶劑存在下，譬如 THF、乙醚、1,4-二氧陸園、甲基第三-丁基醚、NMP、DMF、DMAC，較佳為 THF，在 0 至 100 °C，較佳為 55°C 下反應，且接著以 NaBO₃，在 AcOH 中氧化，以提供式 (VIII) 硯；



ii) 使化合物 VIII 與 NaBH_4 ，於酸譬如 TFA (三氟醋酸)、氯基三甲基矽烷、溴化鋅及硫酸存在下，較佳為 TFA 與溴化鋅，在極性溶劑中，較佳為醚為基礎之溶劑，更佳係選自 THF、乙醚、1,4-二氧陸園、甲基第三-丁基醚及 1,2-二甲氧基乙烷，最佳為 THF，於 $0-40^\circ\text{C}$ ，較佳為 $20-25^\circ\text{C}$ 下反應，且接著添加保護基，譬如 Boc_2O (第三-丁氧羰基酐) 或醋酸酐或三氟醋酸酐，較佳為 Boc_2O ，以提供經保護之胺 IX：



iii) 以酸，譬如 HCl 或 TFA，較佳為 HCl，於極性溶劑中，譬如異丙醇、甲醇、乙醇、正-丙醇及正-丁醇，較佳為異丙醇，在 20 至 80°C ，較佳為 65°C 下移除保護基 (PG)，以提供所要之式 VIa 化合物：



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

