

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：95123240

※申請日期：95.6.8

※IPC 分類：C07C 15/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/424 (2006.01)

化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商史密斯克萊美占公司

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

代表人：(中文/英文)

紀彼得/GIDDINGS, PETER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國賓州費城郵政信箱 7929 號法蘭克林廣場 1 號

One Franklin Plaza, P O Box 7929, Philadelphia, PA 19101, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

三、發明人：(共 10 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 鄧建奇/DENG, JIANGHE

2. 傑佛瑞/KERNS, JEFFREY K

3. 金 齊/JIN, QI

4. 林國樑/LIN, GUOLIANG

5. 林熹晨/LIN, XICHEN

6. 米歇爾/LINDENMUTH, MICHAEL

7. 克利斯/NEIPP, CHRISTOPHER E

8. 聶 紅/NIE, HONG

9. 湯瑪士/THOMAS, SONIA M

10.凱薩琳/WIDDOWSON, KATHERINE LOUISA

國 籍：(中文/英文)

1.3.4.5.為中國大陸/CHINA

2.6.7.8.9.美國/U.S.A.

10.為加拿大/CANADA

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2005 年 06 月 30 日；60/695,256

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

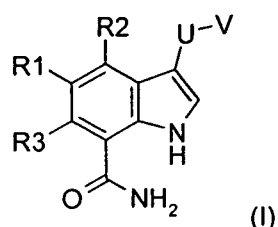
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係有關新穎之吲哚羧醯胺衍生物。明確言之，本發明係有關一種式 I 化合物：

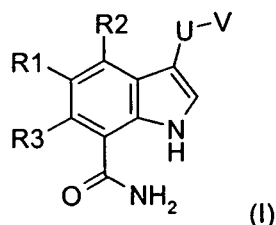


其中 R1、R2、R3、U 與 V 如下文中定義，與其醫藥上可接受之鹽。

本發明化合物為 IKK2 之抑制劑，適用於治療與 IKK2(亦稱為 IKK β)活性不當有關之病變，如：類風濕關節炎、氣喘與 COPD(慢性阻塞性肺病)。因此，本發明進一步有關包含本發明化合物之醫藥組合物。本發明進一步亦有關使用本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組合物於抑制 IKK2 活性及治療與其相關病變上之用途。

六、英文發明摘要：

The invention is directed to novel indole carboxamide derivatives. Specifically, the invention is directed to compounds according to formula I:



where R1, R2, R3, U and V are defined below and to pharmaceutically acceptable salts thereof.

The compounds of the invention are inhibitors of IKK2 and can be useful in the treatment of disorders associated with inappropriate IKK2 (also known as IKK β) activity, such as rheumatoid arthritis, asthma, and COPD (chronic obstructive pulmonary disease). Accordingly, the invention is further directed to pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention. The invention is still further directed to methods of inhibiting IKK2 activity and treatment of disorders associated therewith using a compound of the invention or a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention.

七、指定代表圖：

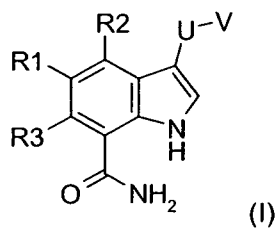
(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

5

10 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



15

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關某些吡啶羧醯胺化合物，其係激酶活性之抑制劑。更明確言之，該化合物為 IKK2 抑制劑。此等化合物適用於治療與 IKK2(亦稱為 IKK β)活性不當有關之病變，如：類風濕關節炎、氣喘與 COPD(慢性阻塞性肺病)。

【先前技術】

有一個重要之酵素家族為蛋白質激酶酵素家族。目前已知有約 500 種不同蛋白質激酶。然而，由於有 3 至 4%人類基因組會編碼形成蛋白質激酶，因此人體仍會出現數千種獨特之不同激酶。蛋白質激酶之作用在於藉由轉移 ATP-Mg²⁺複合物之 γ -磷酸根至不同蛋白質之胺基酸側鏈，來催化該胺基酸側鏈之磷酸化反應。此等酵素控制細胞內大多數訊號途徑，藉以透過蛋白質之絲胺酸、蘇胺酸與酪胺酸殘基之羥基之可逆性磷酸化反應，管控細胞功能、生長、分化與破壞(凋亡)。研究顯示，蛋白質激酶為許多細胞功能關鍵性調節劑，包括訊號轉導、轉錄性調節、細胞活動與細胞分化。已知有數種致癌基因會編碼蛋白質激酶，此表示激酶在致癌過程中扮演某種角色。此等過程受到複雜之交叉途徑調節，其中各激酶本身即受一種或多種激酶調節。因此，蛋白質激酶活性不當或異常均會造成與此等異常激酶活性有關之疾病。基於其生理相關性、變異性與普遍性，蛋白質激酶已成為生化與醫學研究之最重要且廣泛應用之酵素家族。

酵素之蛋白質激酶家族依據其所磷酸化之胺基酸殘基，典型地分成兩大次族群：蛋白質酪胺酸激酶與蛋白質絲胺酸/蘇胺酸激酶。絲胺酸/蘇胺酸激酶(PSTK)包括依賴環狀 AMP-與環狀 GMP-之蛋白質激酶、依賴鈣與磷脂之蛋白質激酶、依賴鈣-與攜鈣素之蛋白質激酶、酪蛋白激酶、細胞分化循環蛋白質激酶，等等。此等激酶通常在細胞質中，或與細胞之粒狀部份結合，可能利用蛋白質固定。蛋白質絲胺酸/蘇胺酸激酶活性異常涉及或疑似涉及許多種病理，如：類風濕關節炎、乾癬、敗血性休克、骨質流失、許多種癌症與其他增生性疾病。因此，絲胺酸/蘇胺酸激酶與其訊號轉導途徑即為藥物設計之重要目標。酪胺酸激酶磷酸化酪胺酸殘基。酪胺酸激酶同樣在細胞調節中扮演重要角色。此等激酶包括如：生長因子與激素之數種受體，包括上皮生長因子受體、胰島素受體、血小板衍生之生長因子受體，等等。研究顯示，許多種酪胺酸激酶為穿膜蛋白質，其受體功能部位位在細胞外面，而其激酶功能部位則在裏面。目前亦有許多工作在判別酪胺酸激酶之調節劑。

核因子 κB (NF- κB)屬於由多肽之 Rel/NF- κB 家族之不同組合組成之極相近之二聚體轉錄因子複合物家族。該家族包括哺乳動物之 5 種個別基因產物：RelA(p65)、NF- $\kappa B1$ (p50/p105)、NF- $\kappa B2$ (p49/p100)、c-Rel 與 RelB，其均可形成雜-或均二聚體。此等蛋白質之共通點為高度同質性之 300 個胺基酸“Rel 同質性功能部位”，其中包含 DNA 結合性與二聚化功能部位。在 Rel 同質功能部位之 C-末端為核轉位

序列，對 NF- κ B 自細胞質運送至細胞核之過程很重要。此外，p65 與 cRel 在其 C-末端具有強力轉活化功能部位。

NF- κ B 之活性受到其與蛋白質之抑制劑 I κ B 家族成員之一之交互作用之調節。此交互作用有效阻斷 NF- κ B 蛋白質上核定位序列，因此防止二聚體移動至核內。許多種刺激會透過似乎為多重訊號轉導途徑來活化 NF- κ B。包括細菌產物 (LPS)、有些病毒 (HIV-1、HTLV-1)、發炎細胞素 (TNF α 、IL-1)、環境與氧化壓力及 DNA 傷害劑。然而，所有刺激之共同點似乎為磷酸化反應及接續之 I κ B 降解。I κ B 利用近來判別出之 I κ B 激酶 (IKK- α 與 IKK- β) 對兩個 N-末端絲胺酸進行磷酸化。IKK- β 亦稱為 IKK2。定點誘變法研究顯示，此等磷酸化反應對接續之 NF- κ B 活化作用很重要，因為一旦磷酸化後，蛋白質即被貼上標記，會經由泛素-蛋白降解體途徑降解。沒有 I κ B 之活性 NF- κ B 複合物可以轉移至細胞核中，在此以選擇方式優先與基因專一性促進子序列結合。受 NF- κ B 調節之基因包括許多種細胞素與化學激動素、細胞附著分子、急性期蛋白質、免疫調節蛋白質、類花生酸代謝酵素與抗細胞凋亡基因。

已知 NF- κ B 在調節許多種促炎媒介物之表現上扮演重要角色，包括細胞素，如：TNF、IL-1 β 、IL-6 與 IL-8，細胞附著分子，如：ICAM 與 VCAM，與可誘發之氧化氮合成酶 (iNOS)。已知此等媒介物在發炎位置補充白血球與 iNOS 上扮演重要角色，可能造成某些發炎與自體免疫疾病之器官破壞。

NF- κ B 於炎症中之重要性進一步由呼吸道發炎(包括氣喘)研究中證實，其中顯示 NF- κ B 已活化。此活化作用造成此等疾病之細胞素生產增加與白血球浸潤之特性。此外，已知吸入性類固醇會降低呼吸道之過度反應，並壓抑氣喘之呼吸道之發炎反應。基於近來有關糖皮質激素抑制 NF- κ B 之發現，可推論此等效應係透過抑制 NF- κ B 所媒介。

進一步有關 NF- κ B 於炎症中角色之證據來自類風濕滑膜之研究。雖然 NF- κ B 通常呈無活性之細胞質複合物，但近來之免疫化學研究顯示，NF- κ B 出現在細胞核中，因此在包含類風濕滑膜之細胞中具有活性。此外，已知 NF- κ B 於人類滑液細胞中，因應 TNF- α 或 IL-1 β 之刺激而活化。此等分佈可能為此組織出現細胞素及類花生酸提高生產之特性之原因。參見 Roshak, A. K. 等人之 *J. Biol. Chem.*, 271, 31496-31501 (1996)。已知 IKK- β 之表現出現在類風濕關節炎患者之滑液細胞中，由基因轉移研究證實 IKK- β 於此等細胞中刺激發炎媒介物產生之中心角色。參見 Aupperle 等人之 *J. Immunology* 1999. 163:427-433 與 Aupperle 等人之 *J. Immunology* 2001;166:2705-11。更近來，在關節內投與野生型 IKK- β 腺病毒構築體時，顯示會造成足部腫大，而在關節內投與顯型-陰性 IKK- β 時，可抑制輔劑所誘發大鼠之關節炎。參見 Tak 等人之 *Arthritis and Rheumatism* 2001, 44:1897-1907。

NF- κ B/Rel 與 I κ B 蛋白質似乎亦在新生贅瘤轉形與癌轉移上扮演關鍵角色。該家族成員在活體內與活體外因過度表現、基因擴增、基因重組或移位而與細胞轉形相關。此外，編碼此

等蛋白質之基因之重組與/或擴增出現在 20-25%某些人類淋巴瘤腫瘤中。此外，NF- κ B 受致癌基因 ras 活化，其係人類腫瘤最常見之缺陷，且封阻 NF- κ B 活化可抑制 ras 所媒介細胞轉形作用。此外，NF- κ B 於調節細胞凋亡上已證實之角色加強此轉錄因子於調節腫瘤細胞增生上之角色。已知 TNF、離子化射線與 DNA 傷害劑均會活化 NF- κ B，進而向上調節數種抗細胞凋亡蛋白質之表現。反之，已知抑制 NF- κ B 可加強此等製劑在數種腫瘤細胞中細胞凋亡-消滅作用。此點似乎代表腫瘤細胞抗拒化療法之主要機轉，因此 NF- κ B 活化作用之抑制劑可能適用為化療劑，其可作為單一藥劑或作為輔助療法。近來之報告顯示，以 NF- κ B 作為骨骼細胞分化作用之抑制劑及作為細胞素所誘發肌肉耗弱之調節劑(Guttridge 等人之 *Science*; 2000; 289: 2363-2365.)，進一步支持 NF- κ B 抑制劑作為新穎之癌症化療劑之潛力。

數種 NF- κ B 抑制劑說明於 C. Wahl 等人之 *J. Clin. Invest.* 101(5), 1163-1174 (1998)、R. W. Sullivan 等人之 *J. Med. Chem.* 41, 413-419 (1998)、J. W. Pierce 等人之 *J. Biol. Chem.* 272, 21096-21103 (1997)。

已知海中天然產物海蒙辛(hymenialdisine)可抑制 NF- κ B。Roshak, A. 等人之 *JPET*, 283, 955-961 (1997)。Breton, J. J 與 Chabot-Fletcher, M. C., *JPET*, 282, 459-466 (1997)。

此外，專利申請案已提出 IKK2 之胺基噻吩抑制劑，參見 Callahan 等人之 WO 2002030353；Baxter 等人之 WO 2001058890；Faull 等人之 WO 2003010158；Griffiths 等人

之 WO2003010163 ; Fancelli 等人之 WO 200198290 ;
Granetto 等人之 WO 2003037886 ; IKK2 之咪唑抑制劑，參
見 Callahan 等人之 WO 200230423 ; IKK2 之苯胺基苯基噻
啉抑制劑，參見 Kois 等人之 WO 2002046171 ; IKK2 之 β -
5 咪唑抑制劑，參見 Ritzeler 等人之 WO 2001068648,
Ritzeler 等人之 EP 1134221 ; Nielsch 等人之 DE
19807993 ; Ritzeler 等人之 EP 1209158 ; IKK2 之吲哚抑制
劑，參見 Ritzeler 等人之 WO 2001030774 ; IKK2 之苯并咪
唑抑制劑，參見 Ritzeler 等人之 DE 19928424 ; Ritzeler 等
10 人之 WO 2001000610 ; Ritzeler 等人之 WO 2004022553 ;
IKK2 之胺基吡啶抑制劑，參見 Lowinger 等人之 WO
2002024679 ; Murata 等人之 WO 2002024693 ; Murata 等人
之 WO 2002044153 ; IKK2 之胺基噻啉抑制劑，參見
Bollbuck 等人之 WO 2004089913 ; IKK2 之吡啶抑制劑，參
15 見 Bergmanis 等人之 WO 2003024935 ; Metz 等人之 WO
2003024936 ; Geng 等人之 WO 2003027075 ; Stealey 等人
之 WO 2003035625 ; Xu 等人之 WO 200307076 ; Lennon 等
人之 WO 2003095430 ; IKK2 之吡啶酮抑制劑，參見 Boys
等人之 WO 2005035527 ; IKK2 之吡啶喹啉抑制劑，參見
20 Beaulieu 等人之 WO 2002028860 ; Burke 等人之 WO
2002060386 ; Burke 等人之 US 20030022898 ; IKK2 之噻吩
三環抑制劑，參見 Belema 等人之 WO 2003084959 ; IKK2
之吡啶并噻吩抑制劑，參見 Qiu 等人之 WO 2004075846 ;
IKK2 之噻吩并噻吩抑制劑，參見 Pitts 等人之 WO

2004106293 ; IKK2 之喹啉抑制劑 ; Browner 等人之 WO2002041843 ; Browner 等人之 US 20020161004 與 IKK2 之吡啶基氰基胍抑制劑 , 參見 Bjorkling 等人之 WO 2002094813 、 Binderup 等人之 WO 2002094322 與 Madsen 等人之 WO 200294265 ; IKK2 之噻吩并吡啶抑制劑 , 參見 Cywin 等人之 WO 2003103661 ; Liu 等人之 WO 2005035537 ; IKK2 之苯并噻吩抑制劑 , 參見 Chen 等人之 WO 2005012283 。 已知天然產物星形胞菌素、槲皮黃酮、 K252a 與 K252b 為 IKK2 抑制劑 , 參見 Peet, G. W. 與 Li 之 *J. Biol. Chem.*, 274, 32655-32661 (1999) 與 Wisniewski, D. 等人之 *Analytical Biochem.* 274, 220-228 (1999) 。 亦有文獻說明合成之 IKK2 之抑制劑 , 參見 Burke 等人之 *J. Biol. Chem.*, 278, 1450-1456 (2003) 、 Murata 等人之 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 913-198 (2003) 、 Murata 等人之 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 4013-4017 (2004) 與 Murata 等人之 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 4019-4022 (2004) 已說明之 IKK2 抑制劑 。

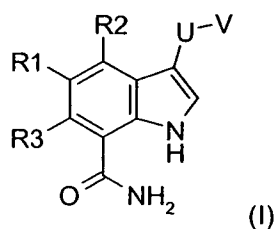
因此 , 已有人試圖製備可抑制 IKK2 活性之化合物且相關技藝已說明許多此等化合物 。 然而 , 由於 IKK2 媒介許多種病理反應 , 因此仍舊需要可用於治療多種疾病之 IKK2 之抑制劑 。

本發明者已發現新穎之吡啶羧醯胺化合物 , 其係激酶活性(特定言之不當 IKK2 活性)之抑制劑 。 此等吡啶羧醯胺衍生物因此適用於治療與不當激酶(特定言之不當 IKK2)活性有關之疾病 , 特定言之治療與預防由 IKK2 機轉所媒介之疾

病，包括發炎與組織修復病變，特定言之類風濕關節炎、發炎性腸部疾病、氣喘與 COPD(慢性阻塞性肺病)；骨關節炎、骨質疏鬆症與纖維變性疾病；皮膚病，包括乾癬、異位性皮膚炎與紫外線(UV)所誘發皮膚傷害；自體免疫疾病，包括全身紅斑性狼瘡、多發性硬化、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、組織與器官排斥、阿茲海默氏症、中風、動脈粥樣硬化、術後再狹窄、糖尿病、腎小球腎炎、癌症，包括霍金氏症、惡病質、與感染及某些病毒感染有關之發炎，包括後天免疫缺乏症候群(AIDS)、成人呼吸窘迫症候群與共濟失調-毛細血管擴張症(Ataxia Telangiectasia)。

【發明內容】

本發明係有關新穎之吡啶羧醯胺衍生物。明確言之，本發明係有關一種式(I)化合物：

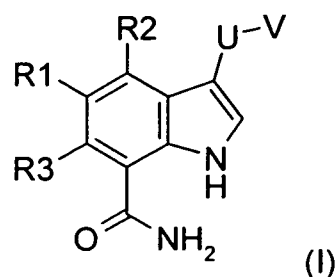


其中 R1、R2、R3、U 與 V 如下文中定義，及其醫藥上可接受之鹽。

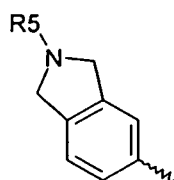
本發明化合物為 IKK2 之抑制劑，適用於治療與不當 IKK2(亦稱為 IKK β)活性有關之疾病，如：類風濕關節炎、氣喘與 COPD(慢性阻塞性肺病)。因此，本發明進一步有關一種包含本發明化合物之醫藥組合物。本發明進一步亦有關

一種抑制 IKK2 活性及使用本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組合物治療與其相關病變之方法。

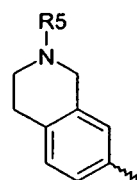
本發明係有關一種式(I)化合物：



其中 R1 為基團-XYZ 或



或



X 為苯基、雜芳基、1,2,3,4-四氫萘基或 2,3-二氫-1H-茚基，

其中該苯基、雜芳基、1,2,3,4-四氫萘基與 2,3-二氫-1H-茚基可視需要經 1 或 2 個分別獨立選自下列之取代基取代：

- 1) 鹵基，
- 2) 硝基，
- 3) 氰基，
- 4) -NR⁷R⁸，
- 5) C₁-C₆-烷基，
- 6) CHO，
- 7) CONH₂，與

8) $-OR_4$,

其中該 C_1-C_6 -烷基可視需要經一個 $-NR_4R_5$ 基團取代；

Y 為一鍵結或 C_1-C_6 伸烷基，

其中 C_1-C_6 伸烷基可視需要經 1 或 2 個分別獨立選自下列之取代基取代：

- 1) C_1-C_3 -烷基，其可視需要經一個 OR_4 基團取代，
- 2) C_3-C_7 -環烷基，
- 3) 甲氧基，
- 4) 羥基，與
- 5) 雜芳基；

Z 為 $-NR_4R_5$ 或雜環烷基，

其中該雜環烷基可視需要經 1 或 2 個分別獨立選自下列之取代基取代：

- 1) C_1-C_6 -烷基，其可視需要經一個 OR_4 或一個雜環烷基取代，
- 2) C_3-C_7 -環烷基，
- 3) 甲氧基，
- 4) $-CONH_2$ ，
- 5) 羥基，
- 6) 雜芳基，
- 7) CF_3 ，
- 8) 苯基，
- 9) 雜環烷基，與
- 10) $N(CH_3)_2$ ；

R2 係選自：

- 1) H，
- 2) 氟，與
- 3) 氯；

R3 係選自：

- 1) H，
- 2) 氟，與
- 3) 氯；

R4 係選自：

- 1) H，與
- 2) C₁-C₆-烷基，

其中該 C₁-C₆-烷基可視需要經一個羥基或一個甲氧基取代；

R5 係選自：

- 1) H，
- 2) C₅-C₆-雜環烷基，
- 3) -CO₂Et，
- 4) C₁-C₆-烷氧基，
- 5) C₃-C₇-環烷基，
- 6) C₁-C₆-烷基，
- 7) -SO₂R₁₀，與
- 8) -C(O)R₁₀，

其中該 C₃-C₇-環烷基與 C₁-C₆-烷基可視需要經 1 至 3 個選自 R₆ 之取代基取代；

各 R6 分別獨立選自：

- 1) $-\text{NR}_7\text{R}_8$ ，
- 2) $-\text{SO}_2\text{R}_7$ ，
- 3) $-\text{CONH}_2$ ，
- 4) $-\text{CF}_3$ ，
- 5) $-\text{CN}$ ，
- 6) $-\text{CO}_2\text{R}_7$ ，
- 7) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_7$ ，
- 8) $-\text{SR}_5$ ，
- 9) C3-C4 烯基，
- 10) OH，
- 11) C₁-C₆-烷氧基，
- 12) 雜芳基，
- 13) C₃-C₇-環烷基，
- 14) 苯基，
- 15) 雜環烷基，與
- 16) 鹵基，

其中該雜芳基、環烷基、苯基與雜環烷基可視需要經 1 至 2 個選自 R9 之取代基取代；

R7 係選自：

- 1) H，
- 2) C₁-C₃-烷基，與
- 3) 苯基；

R8 係選自：

- 1) H ,
- 2) C₁-C₃-烷基 , 與
- 3) -C(O)R₄ ;

各 R₉ 分別獨立選自 :

- 1) 羥基 ,
- 2) -OMe ,
- 3) 硝基 ,
- 4) C₁-C₆-烷基 ,
- 5) NH₂ ,
- 6) 鹵基 ,
- 7) CF₃ ,
- 8) C₁-C₆-烷氧基 , 與
- 9) CN ;

R₁₀ 係選自 :

- 1) H ,
- 2) C₁-C₆-烷基 ,
- 3) 苯基 ,
- 4) C₃-C₇-環烷基 ,
- 5) 雜芳基 ,
- 6) C₁-C₆-雜芳基 , 與
- 7) 雜環烷基 ,

其中該 C₁-C₆-烷基可視需要經 1 或 2 個分別獨立選自 C₃-C₇-環烷基與-S-R₇ 之取代基取代 ; 其中該雜環烷基可視

需要經一個 $-C(O)R_7$ 基團取代；及其中該苯基、雜芳基與 C_1-C_6 -雜芳基可視需要經 1 至 2 個選自 R_{11} 之取代基取代；各 R_{11} 分別獨立選自：

1) H，

2) C_1-C_6 -烷基，與

3) 鹵基；

U 為一鍵結， C_1-C_6 伸烷基或 C_2-C_6 伸烯基；

V 為苯基、5 或 6 員雜芳基、5-7 員雜環烷基、 C_5-C_7 環烷基，或 C_5-C_7 環烯基，其分別經 $-N(R_7)S(O)_mR_{12}$ 、 $-S(O)_mN(R_7)R_{12}$ 、 $-S(O)_mR_{12}$ ，或 $-C(O)R_{12}$ 取代；

m 為 1 或 2；及

R_{12} 為 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_7 環烷基、 C_1-C_6 -烷基- C_3-C_7 環烷基，或 C_1-C_6 -烷基-苯基；或其醫藥上可接受之鹽。

本發明一項具體實施例為式(I)化合物：

其中 R_1 為基團 $-XYZ$ ；

X 為苯基或雜芳基，

其中該苯基與雜芳基可視需要經 1 或 2 個分別獨立選自下列之取代基取代：

1) 鹵基，

2) 硝基，

3) 氰基，

4) $-NR_7R_8$ ，

5) C_1-C_6 -烷基，

- 6) CHO,
- 7) CONH₂, 與
- 8) -OR₄,

其中該 C₁-C₆-烷基可視需要經一個-NR₄R₅ 基團取代；

Y 為一鍵結或 C₁-C₆ 伸烷基，

其中 C₁-C₆ 伸烷基為可視需要經 1 或 2 個分別獨立選自下列之取代基取代：

- 1) C₁-C₃-烷基，其可視需要經一個 OR₄ 基團取代，
- 2) C₃-C₇-環烷基，
- 3) 甲氧基，
- 4) 羥基，與
- 5) 雜芳基；

Z 為-NR₄R₅ 或雜環烷基，

其中該雜環烷基為可視需要經 1 或 2 個分別獨立選自下列之取代基取代：

- 1) C₁-C₆-烷基，其可視需要經一個 OR₄ 基團取代，
- 2) C₃-C₇-環烷基，
- 3) 甲氧基，
- 4) 羥基，與
- 5) 雜芳基；

R₂ 係選自：

- 1) H,
- 2) 氟，與
- 3) 氯；

R3 係選自：

- 1) H，
- 2) 氟，與
- 3) 氯；

R4 係選自：

- 1) H，與
- 2) C₁-C₆-烷基，

其中該 C₁-C₆-烷基可視需要經一個羥基或一個甲氧基取代；

R5 係選自：

- 1) H，
- 2) C₁-C₆-烷氧基，
- 3) C₃-C₇-環烷基、
- 4) C₁-C₆-烷基，
- 5) -SO₂R₁₀，與
- 6) -C(O)R₁₀，

其中該 C₃-C₇-環烷基與 C₁-C₆-烷基可視需要經 1 至 3 個選自 R6 之取代基取代；

各 R6 分別獨立選自：

- 1) -NR₇R₈，
- 2) -SO₂R₇，
- 3) OH，
- 4) 甲氧基，
- 5) 雜芳基，

6) C₃-C₇-環烷基，

7) 苯基，

8) 雜環烷基，與

9) 鹵基，

5 其中該雜芳基、環烷基、苯基與雜環烷基可視需要經 1
至 2 個選自 R₉ 之取代基取代；

R₇ 係選自：

1) H，與

2) C₁-C₃-烷基；

10 R₈ 係選自：

1) H，與

2) C₁-C₃-烷基；

各 R₉ 分別獨立選自：

1) 羥基，

15 2) 硝基，

3) C₁-C₆-烷基，

4) NH₂，

5) 鹵基，

6) CF₃，

20 7) C₁-C₆-烷氧基，與

8) CN；

R₁₀ 係選自：

1) H，

2) C₁-C₆-烷基，

- 3) 苯基，
- 4) C₃-C₇-環烷基，與
- 5) 雜芳基，

其中該 C₁-C₆-烷基可視需要經 1 或 2 個分別獨立選自 C₃-C₇-環烷基與-S-R₇ 之取代基取代；其中該雜環烷基可視需要經一個-C(O)R₇ 基團取代；且其中該苯基與雜芳基可視需要經 1 至 2 個選自 R₁₁ 之取代基取代；

各 R₁₁ 分別獨立選自：

- 1) H，
- 2) C₁-C₆-烷基，與
- 3) 鹵基；

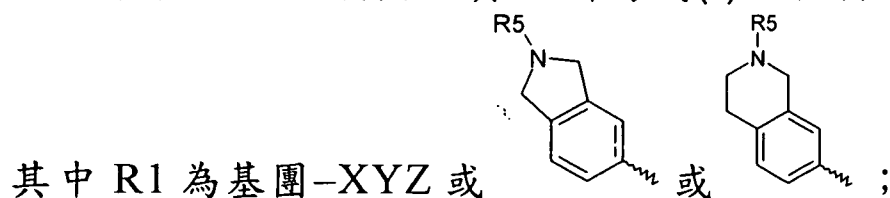
U 為一鍵結，C₁-C₆ 伸烷基或 C₂-C₆ 伸烯基；

V 為苯基、5 或 6 員雜芳基、5-7 員雜環烷基、C₅-C₇ 環烷基或 C₅-C₇ 環烯基，其分別經-N(R₇)S(O)_mR₁₂、-S(O)_mN(R₇)R₁₂、-S(O)_mR₁₂，或-C(O)R₁₂ 取代；

m 為 1 或 2；及

R₁₂ 為 C₁-C₆-烷基、C₃-C₇ 環烷基、C₁-C₆-烷基-C₃-C₇ 環烷基，或 C₁-C₆-烷基-苯基；或其醫藥上可接受之鹽。

本發明另一項具體實施例為式(I)化合物：



X 為苯基、雜芳基、1,2,3,4-四氫萘基，或 2,3-二氫-1*H*-茚基；

Y 為一鍵結或 C₁-C₆ 伸烷基；

Z 為-NR₄R₅ 或雜環烷基、

其中該雜環烷基為可視需要經 1 或 2 個分別獨立選自下列之取代基取代：

- 1) C₁-C₆-烷基，其可視需要經一個 OR₄ 或一個雜環烷基取代，
- 2) C₃-C₇-環烷基，
- 3) 甲氧基，
- 4) -CONH₂，
- 5) 羥基，
- 6) 雜芳基，
- 7) CF₃，
- 8) 苯基，
- 9) 雜環烷基，與
- 10) N(CH₃)₂；

R₂ 為 H；

R₃ 為 H；

R₄ 係選自：

- 1) H，與
- 2) C₁-C₆-烷基，

其中該 C₁-C₆-烷基可視需要經一個羥基或一個甲氧基取代；

R5 係選自：

- 1) H,
- 2) C₅-C₆-雜環烷基,
- 3) -CO₂Et,
- 4) C₁-C₆-烷氧基,
- 5) C₃-C₇-環烷基,
- 6) C₁-C₆-烷基,
- 7) -SO₂R₁₀, 與
- 8) -C(O)R₁₀,

其中該 C₃-C₇-環烷基與 C₁-C₆-烷基可視需要經 1 至 3 個選自 R₆ 之取代基取代；

各 R₆ 分別獨立選自：

- 1) -NR₇R₈,
- 2) -SO₂R₇,
- 3) -CONH₂,
- 4) -CF₃,
- 5) -CN,
- 6) -CO₂R₇,
- 7) -OCH₂CH₂OR₇,
- 8) -SR₅,
- 9) C₃-C₄ 烯基,
- 10) OH,
- 11) C₁-C₆-烷氧基,
- 12) 雜芳基,

13) C₃-C₇-環烷基，

14) 苯基，

15) 雜環烷基，與

16) 鹵基，

其中該雜芳基、環烷基、苯基與雜環烷基可視需要經 1
至 2 個選自 R₉ 之取代基取代；

R₇ 係選自：

1) H，

2) C₁-C₃-烷基，與

3) 苯基；

R₈ 係選自：

1) H，

2) C₁-C₃-烷基，與

3) -C(O)R₄；

各 R₉ 分別獨立選自：

1) 羥基，

2) -OMe，

3) 硝基，

4) C₁-C₆-烷基，

5) NH₂，

6) 鹵基，

7) CF₃，

8) C₁-C₆-烷氧基，與

9) CN；

R10 係選自：

- 1) H,
- 2) C₁-C₆-烷基,
- 3) 苯基,
- 4) C₃-C₇-環烷基,
- 5) 雜芳基,
- 6) C₁-C₆-雜芳基, 與
- 7) 雜環烷基,

其中該 C₁-C₆-烷基可視需要經 1 或 2 個分別獨立選自 C₃-C₇-環烷基與-S-R₇ 之取代基取代；其中該雜環烷基可視需要經一個-C(O)R₇ 基團取代；且其中該苯基、雜芳基與 C₁-C₆-雜芳基可視需要經 1 至 2 個選自 R₁₁ 之取代基取代；各 R₁₁ 分別獨立選自：

- 1) H,
- 2) C₁-C₆-烷基, 與
- 3) 鹵基；

U 為一鍵結；

V 為經-S(O)_mR₁₂ 取代之 5-7 員雜環烷基；

m 為 1 或 2；及

R₁₂ 為 C₁-C₆-烷基；或其醫藥上可接受之鹽。

本發明另一項具體實施例為式(I)化合物：

其中 R₁ 為基團-XYZ；

X 為苯基或雜芳基；

Y 為一鍵結或 C₁-C₆ 伸烷基；

Z 為-NR₄R₅ 或雜環烷基，

其中該雜環烷基為可視需要經 1 或 2 個分別獨立選自下列之取代基取代：

- 1) C₁-C₆-烷基，其可視需要經一個 OR₄ 基團取代，
- 2) C₃-C₇-環烷基，
- 3) 甲氧基，
- 4) 羥基，與
- 5) 雜芳基；

R₂ 為 H；

R₃ 為 H；

R₄ 係選自：

- 1) H，與
- 2) C₁-C₆-烷基，

其中該 C₁-C₆-烷基可視需要經一個羥基或一個甲氧基取代；

R₅ 係選自：

- 1) H，
- 2) C₁-C₆-烷氧基，
- 3) C₃-C₇-環烷基，
- 4) C₁-C₆-烷基，
- 5) -SO₂R₁₀，與
- 6) -C(O)R₁₀，

其中該 C₃-C₇-環烷基與 C₁-C₆-烷基可視需要經 1 至 3 個選自 R₆ 之取代基取代；

各 R6 分別獨立選自：

- 1) NR7R8，
- 2) SO₂R7，
- 3) OH，
- 4) 甲氧基，
- 5) 雜芳基，
- 6) C₃-C₇-環烷基，
- 7) 苯基，
- 8) 雜環烷基，與
- 9) 鹵基，

其中該雜芳基、環烷基、苯基與雜環烷基可視需要經 1 至 2 個選自 R9 之取代基取代；

R7 係選自：

- 1) H，與
- 2) C₁-C₃-烷基；

R8 係選自：

- 1) H 與
- 2) C₁-C₃-烷基；

各 R9 分別獨立選自：

- 1) 羥基，
- 2) 硝基，
- 3) C₁-C₆-烷基，
- 4) NH₂，
- 5) 鹵基，

- 6) CF_3 ,
- 7) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基，與
- 8) CN ;

R10 係選自：

- 1) H ,
- 2) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基，
- 3) 苯基，
- 4) $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基，與
- 5) 雜芳基，

其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基可視需要經 1 或 2 個分別獨立選自 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基與-S-R7 之取代基取代；其中該雜環烷基可視需要經一個-C(O)R7 基團取代；與其中該苯基與雜芳基可視需要經 1 至 2 個選自 R11 之取代基取代；
各 R11 分別獨立選自：

- 1) H ,
- 2) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基，與
- 3) 鹵基；

U 為一鍵結；

V 為經-S(O)_mR12 取代之 5-7 員雜環烷基；

m 為 1 或 2；及

R12 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基；或其醫藥上可接受之鹽。

本發明另一項具體實施例為式(I)化合物，其中：
其中 R1 為基團-XYZ；

X 為 2-或 3-硫苯基；

Y 為一鍵結或 C₁-C₄ 伸烷基；

Z 為-NR₄R₅ 或雜環烷基，

1) C₁-C₆-烷基，其可視需要經一個 OR₄ 或一個雜環
烷基取代，

2) C₃-C₇-環烷基，

3) 甲氧基，

4) -CONH₂，

5) 羥基，

6) 雜芳基；

7) CF₃，

8) 苯基，

9) 雜環烷基，與

10) N(CH₃)₂；

R₂ 為 H；

R₃ 為 H；

R₄ 係選自：

1) H 與

2) C₁-C₆-烷基，

其中該 C₁-C₆-烷基可視需要經一個羥基或一個甲氧基取
代；

R₅ 係選自：

1) C₃-C₇-環烷基，

2) C₁-C₆-烷基，

其中該 C₃-C₇-環烷基與 C₁-C₆-烷基可視需要經 1 至 3 個選自 R₆ 之取代基取代；

各 R₆ 分別獨立選自：

- 1) -NR₇R₈，
- 2) -CONH₂，
- 3) -CN，
- 4) -OCH₂CH₂OR₇，
- 5) C₃-C₄ 烯基，
- 6) OH，
- 7) C₁-C₆-烷氧基，
- 8) 雜芳基，
- 9) C₃-C₇-環烷基，
- 10) 苯基，
- 11) 雜環烷基，與
- 12) 鹵基，

其中該雜芳基、環烷基、苯基與雜環烷基可視需要經 1 至 2 個選自 R₉ 之取代基取代；

R₇ 係選自：

- 1) H，
- 2) C₁-C₃-烷基，與
- 3) 苯基；

R₈ 係選自：

- 1) H，
- 2) C₁-C₃-烷基，與

3) $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$;

各 R_9 分別獨立選自：

1) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基；

U 為一鍵結；

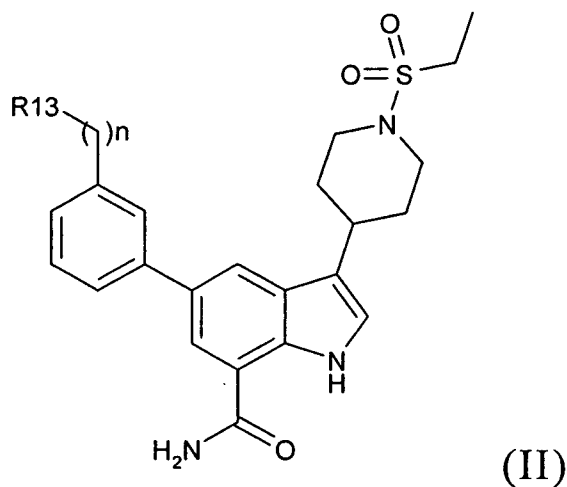
V 為經 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{12}$ 取代之 4-哌啶基；及

R_{12} 為乙基或異丙基；或其醫藥上可接受之鹽。

本發明另一項具體實施例為式(I)化合物，其中基團 U-V



本發明另一項具體實施例為式(II)化合物



其中 R_{13} 為 $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ 或雜環烷基

其中該雜環烷基可視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基取代：

- 1) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基，其可視需要經一個 OR_{14} 基團取代，
- 2) 羥基，

3) 甲氧基，與

4) 雜芳基；

R14 係選自：

1) H，與

2) C₁-C₆-烷基，

其中該 C₁-C₆-烷基可視需要經一個羥基或一個甲氧基取代；

R15 係選自：

1) H，

2) 甲氧基，

3) C₃-C₇ 環烷基，與

4) C₁-C₆-烷基，

其中該 C₃-C₇ 環烷基與 C₁-C₆-烷基可視需要經 1 至 3 個選自 R16 之取代基取代；

各 R16 分別獨立選自：

1) -NR₁₇R₁₈，

2) -SO₂R₁₇，

3) OH，

4) 甲氧基，

5) 雜芳基，

6) C₃-C₇ 環烷基，

7) 苯基，與

8) 雜環烷基，

其中該雜芳基、環烷基、苯基與雜環烷基可視需要經 1 至 3 個選自 R19 之取代基取代；

R17 係選自：

- 1) H，與
- 2) C₁-C₃-烷基；

R18 係選自：

- 1) H 與
- 2) C₁-C₃-烷基；

R19 係選自：

- 1) 羥基，
- 2) 硝基，
- 3) C₁-C₆-烷基，
- 4) NH₂，
- 5) 鹵基，
- 6) CF₃，與
- 7) C₁-C₆-烷氧基；及

n 為 1 至 3；或其醫藥上可接受之鹽。

本發明化合物之明確實例包括下列：

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(1-哌啶基甲基)苯基]-1*H*-
吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(1-哌啶基甲基)苯基]-1*H*-
吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(4-嗎啉基甲基)苯基]-1*H*-
吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({甲基[2-(甲基磺醯基)乙
基]胺基}甲基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

5-3-{{[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基}甲基}苯基)-3-[1-(乙
基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(4-{2-[(2-羥基乙基)氧]
乙基}-1-哌啶基)甲基]苯基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[3-(羥基甲基)-1-哌啶基]
甲基}苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

5-[3-({雙[2-(甲基氧)乙基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯
基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

5-{3-[(2,6-二甲基-4-嗎啉基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-
4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[2-(1,3-噻唑-2-基)-1-吡
咯啶基]甲基}苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[2-(2-噻吩基)-1-吡咯啶
基]甲基}苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(2-羥基-2-苯基乙基)(甲
基)胺基]甲基}苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

5-(3-{[乙基(甲基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌
啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

5-[3-(胺基甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡
啶-7-羧醯胺；

5-{3-[(環戊基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

5-[3-({[(3,4-二羥基)甲基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

5 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(2-噻吩基)甲基]胺基}甲基)苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(2*S*)-2-(羥基)甲基]-3-甲基丁基]胺基}甲基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(2-羥基-1-甲基乙基)胺基]甲基}苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(反式-4-羥基環己基)胺基]甲基}苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(1-(1-哌啶基)環己基)甲基]胺基}甲基)苯基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

15 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(2*S*)-2-羥基丙基]胺基}甲基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

5-{3-[(乙基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(丙基胺基)甲基]苯基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(1-甲基乙基)胺基]甲基}苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

5-(3-{[(1-乙基丙基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(1-哌啶基甲基)苯基]-1*H*-
吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(1-哌啶基甲基)苯基]-1*H*-
吡啶-7-羧醯胺；

5 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(甲基胺基)甲基]苯基}-
1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(4-嗎啉基甲基)苯基]-1*H*-
吡啶-7-羧醯胺；

5-[4-(胺基甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡
10 啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(4-嗎啉基甲基)苯基]-1*H*-
吡啶-7-羧醯胺；

5-{3-[(環丙基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶
基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

15 5-{3-[(環丁基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶
基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

3-(1-{[3-(二甲基胺基)丙基]磺醯基}-4-哌啶基)-5-[4-(1-哌啶
基甲基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(2-甲基丙基)胺基]-2,3-
20 二氫-1*H*-茚-5-基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{8-[(2-甲基丙基)胺基]-
5,6,7,8-四氫-2-萘基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(2-氰基乙基)胺基]甲基}-2-氰苯基)-3-[1-(乙基磺醯
基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(2-氟-5-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(1,2,3,4-四氫-7-異喹啉基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(3-[(2-氨基-2-氧代乙基)(甲基)氨基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]甲基}-1,3-噻唑-4-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

10 5-(3-氟基-5-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(1-甲基-4-哌啶基)氨基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

15 5-(5-[(2-氟基乙基)(甲基)氨基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-[(2-氨基-2-氧代乙基)(甲基)氨基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({甲基[2-(苯基磺醯基)乙基]氨基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

20 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-苯基-1-吡咯啶基)甲基]-3-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[2-(1-哌啶基甲基)-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(2R)-2-(胺基羰基)-1-吡咯啉基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啉基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-(5-{[(2S)-2-(二甲基胺基)-1-吡咯啉基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啉基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-(1-{2-[4-(二甲基胺基)-1-哌啉基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啉基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-[3-[(二甲基胺基)甲基]-4,5-雙(甲基氧)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啉基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-[3,4-雙(甲基氧)-5-(4-嗎啉基甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啉基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啉基]-5-[3-{[(1-甲基乙基)胺基]甲基}-4,5-雙(甲基氧)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啉基]-5-[3-{[(1-甲基乙基)胺基]甲基}-4,5-雙(甲基氧)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-[3-{[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基}-4,5-雙(甲基氧)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啉基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啉基]-5-[3-{[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]甲基}-4,5-雙(甲基氧)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-[3,4-雙(甲基氧)-5-(1-吡咯啉基甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啉基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-{4-[(二甲基胺基)甲基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啉基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啉基]-5-(4-{[(1-甲基乙基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(4-嗎啉基甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[1-甲基-2-(甲基氧)乙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5 5-(5-{{[2-氰基乙基]胺基}甲基}-3-吡啶基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{{[2,2,2-三氟乙基]胺基}甲基}-3-吡啶基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

10 5-{3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{{[2-(二乙基胺基)乙基](甲基)胺基}甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

15 5-(5-{{[丁基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{{[甲基(丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

20 5-(5-{{[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基}甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{{[3-(二甲基胺基)丙基](甲基)胺基}甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{{[環戊基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(戊基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(2-甲基丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(苯基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({甲基[2-(2-吡啶基)乙基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2-呋喃基甲基)(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(4-吡啶基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(甲基{[1-(1-甲基乙基)-3-吡咯啶基]甲基}胺基)甲基]-3-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(2-噻吩基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({甲基[1-(2-噻吩基)乙基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(3-噻吩基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；三氟乙酸鹽

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(3-吡啶基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；三氟乙酸鹽

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(4-嘧啶基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({甲基[2-(甲基氧)乙基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-{3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(1-甲基乙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-丙基-1-吡咯啶基)甲基]-3-噻吩基}-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[2-(3-吡啶基)-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-(5-{[2-(1,1-二甲基乙基)-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-{5-[(2-乙基-1-吡咯啶基)甲基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[2-(2-甲基丙基)-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[2-(1-甲基乙基)-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({(2S)-2-[(甲基氧)甲基]-1-吡咯啶基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-(5-{[環己基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[2-(2-甲基丙基)-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-5-(5-{[甲基(丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-5-[5-({甲基[2-(甲基氧)乙基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(甲基胺基)甲基]-2-噻吩基}-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-甲基-1-吡咯啶基)甲基]-3-噻吩基}-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(丙基胺基)甲基]-3-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{5-[(二乙基胺基)甲基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{5-[(環丙基胺基)甲基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{5-[(環丁基胺基)甲基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{5-[(二甲基胺基)甲基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(環戊基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-[5-({[(1R)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{5-[(環戊基胺基)甲基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-[5-({[(1S)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(苯基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{5-[(丁基胺基)甲基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

10 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[(2R)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({(2S)-2-[(甲基氧)甲基]-1-吡咯啶基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({(2R)-2-[(甲基氧)甲基]-1-吡咯啶基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

15 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-[2-(甲基胺基)乙基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-[2-(丙基胺基)乙基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

20 5-{4-[2-(乙基胺基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{4-[(1-(1,1-二甲基乙基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基]羰基}胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-{[(4-吡啶基羰基)胺基]甲基}苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-(4-{[(環戊基羰基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-{[(2-呋喃基羰基)胺基]甲基}苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-{4-[2-(乙醯基胺基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-{2-[(甲基磺醯基)胺基]乙基}苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-(4-{2-[(環丁基羰基)胺基]乙基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-(4-{2-[(環己基羰基)胺基]乙基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

15 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{2-[(甲基磺醯基)胺基]乙基}苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-(3-{2-[(環己基羰基)胺基]乙基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[6-(1-哌啶基)-3-吡啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽；

5-[6-(4-乙基-1-哌啶基)-3-吡啶基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

20 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(1-哌啶基甲基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(1-哌啶基甲基)苯基]-1H-
吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-[(甲基胺基)甲基]苯基}-
1H-吡啶-7-羧醯胺；

5 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-{[(1-甲基乙基)胺基]甲基}
苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-[(丙基胺基)甲基]苯基}-
1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(4-{[(1-乙基丙基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-
10 哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{4-[(環戊基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶
基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{4-[(環丁基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶
基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

15 5-{4-[(乙基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-
1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶
基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{4-[(二乙基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶
20 基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(4-嗎啉基甲基)苯基]-1H-
吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(1-吡咯啶基甲基)苯基]-
1H-吡啶-7-羧醯胺；

- 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-({[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；
- 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-({[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；
- 5 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-({[(2R)-2-羥基丙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；
- 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-({[2-羥基-1-(羥基甲基)乙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；
- 10 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{{[(1-甲基丁基)胺基]甲基}苯基})-1H-吡啶-7-羧醯胺；
- 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(1R)-1-甲基丙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；
- 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}苯基})-1H-吡啶-7-羧醯胺；
- 15 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(1S)-1-甲基丙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；
- 5-{4-[(乙醯基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；
- 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-[(丙醯基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；
- 20 5-(4-{{[(環丙基羰基)胺基]甲基}苯基})-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；
- 5-(4-{{[(環丁基羰基)胺基]甲基}苯基})-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-{[(2-噻吩基乙醯基)胺基]甲基}苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-[4-({[(1S)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-{4-[(丁醯基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-{[(2-甲基丙醯基)胺基]甲基}苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-{[(3-甲基丁醯基)胺基]甲基}苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-{[(甲基磺醯基)胺基]甲基}苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-[3-({[(1R)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-(4-{[(乙基磺醯基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-(4-{[(丁基磺醯基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-({[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-(6-胺基-2-吡啶基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-[4-(二甲基胺基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(3-胺基苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-甲基-1-吡咯啶基)甲基]-2-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{5-[(乙基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

10 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(1-甲基乙基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{5-[(環丙基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

15 5-(5-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-3-吡啶基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

20 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[2-(甲基氧)乙基]胺基}甲基)-3-吡啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[3-(甲基氧)丙基]胺基}甲基)-3-吡啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(4-嗎啉基甲基)-3-吡啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{5-[(乙基氨基)甲基]-3-吡啶基}-3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧酰胺；

5-{5-[(二甲基氨基)甲基]-3-吡啶基}-3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧酰胺；

3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-甲基-1-吡咯啶基)甲基]-3-吡啶基}-1H-吡啶-7-羧酰胺；

3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2-甲基丙基)氨基]甲基}-3-吡啶基)-1H-吡啶-7-羧酰胺；

5-(5-{[(2,2-二甲基丙基)氨基]甲基}-3-吡啶基)-3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧酰胺；

3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2-甲基丁基)氨基]甲基}-2-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧酰胺；

5-[5-({[(1R)-1,2-二甲基丙基]氨基}甲基)-2-噻吩基]-3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧酰胺；

3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-5-{5-[(戊基氨基)甲基]-2-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧酰胺；

3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-5-[5-({[(2S)-2-甲基丁基]氨基}甲基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧酰胺；

3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(1-甲基丁基)氨基]甲基}-2-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧酰胺；

5-{5-[(丁基氨基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧酰胺；

3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-5-[5-({[2-(甲基氧)乙基]氨基}甲基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧酰胺；

5- {5-[(環戊基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(3-甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(1-甲基乙基)胺基]甲基}-3-吡啶基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-[5-({[3-(乙基氧)丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[3-(甲基氧)丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(環己基甲基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(3-[(1-甲基乙基)氧]丙基}胺基)甲基]-2-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-[5-({[2-(乙基氧)乙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[3-(丙基氧)丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(3,3-二甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[(1S)-1,2,2-三甲基丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(己基胺基)甲基]-2-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-5-[2-(二甲基胺基)-4-吡啶基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-吡咯啶基)-4-吡啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(4-嗎啉基)-4-吡啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{2-[(2-甲基丙基)胺基]-4-吡啶基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{2-[(2,2-二甲基丙基)胺基]-4-吡啶基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(丙基胺基)-4-吡啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-[(甲基胺基)甲基]-2-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(1-吡咯啶基甲基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{4-[(二甲基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(1S)-1-(1-吡咯啶基)乙基]-3-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(1R)-1-(1-吡咯啶基)乙基]-3-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-({[3-(甲基氧)丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-({(2S)-2-[(甲基氧)甲基]-1-吡咯啶基}甲基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

10 5-(4-{[(2R,5R)-2,5-二甲基-1-吡咯啶基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2S)-2-甲基-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2R)-2-甲基-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

15 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[1-(1-吡咯啶基)丙基]-3-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{5-[(二甲基胺基)甲基]-3-噻吩基}-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

20 5-[5-(胺基甲基)-3-噻吩基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{2-[(2-甲基丙基)胺基]乙基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{5-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[6-(1-吡咯啶基)-3-吡啶基]-
1H-吲哚-7-羧醯胺；

5-{6-[乙基(甲基)胺基]-3-吡啶基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶
基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

5 5-[6-(二甲基胺基)-3-吡啶基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-
1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[6-(丙基胺基)-3-吡啶基]-
1H-吲哚-7-羧醯胺；

10 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{6-[(1-甲基乙基)胺基]-3-吡
啶基}-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[6-(4-嗎啉基)-3-吡啶基]-1H-
吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(甲基胺基)甲基]-3-噻吩
基}-1H-吲哚-7-羧醯胺；

15 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(1-甲基乙基)胺基]甲
基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(1-吡咯啶基甲基)-3-噻吩
基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

20 5-{5-[(乙基胺基)甲基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶
基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[(1R)-2-羥基-1-甲基乙
基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(1-哌啶基甲基)-3-噻吩
基]-1H-吲哚-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(4-嗎啉基甲基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(甲基胺基)甲基]-3-呋喃基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[1-(1-吡咯啶基)乙基]-3-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(1-吡咯啶基甲基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

10 5-{5-[(二甲基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(丙基胺基)甲基]-2-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{5-[(二乙基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

15 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基}-3-呋喃基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

20 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-3-呋喃基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(環戊基甲基)胺基]甲基}-3-呋喃基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(1-吡咯啶基甲基)-3-呋喃基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{5-[(二乙基胺基)甲基]-3-呋喃基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(1-吡咯啶基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[2-甲基-1-(1-吡咯啶基)丙基]-3-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(1-吡咯啶基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

10 5-{1-[2-(二甲基胺基)乙基]-1H-吡啶-4-基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{1-[2-(1-吡咯啶基)乙基]-1H-吡啶-4-基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{1-[2-(4-嗎啉基)乙基]-1H-吡啶-4-基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

15 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(1-{2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{1-[2-(丁基胺基)乙基]-1H-吡啶-4-基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

20 5-{1-[2-(環丁基胺基)乙基]-1H-吡啶-4-基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-[1-(2-{[2-(二乙基胺基)乙基]胺基}乙基)-1H-吡啶-4-基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(1-{2-[(1-甲基乙基)胺基]乙基}-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(1-{2-[(2-甲基丙基)胺基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(1-{2-[(環戊基甲基)胺基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(甲基氧)-3-(1-吡咯啶基甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-[3-[(二甲基胺基)甲基]-4-(甲基氧)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(甲基氧)-3-(4-嗎啉基甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-[(1-甲基乙基)胺基]甲基]-4-(甲基氧)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-[(甲基胺基)甲基]-4-(甲基氧)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

15 5-[3-[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基]-4-(甲基氧)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(1-{2-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-氟-3-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{3,5-雙[(甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{3-[(乙基胺基)甲基]-4-氟苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-氟-3-({[2-羥基-1-(羥基甲基)乙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-氟-3-({[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-5-{3-[(環丙基胺基)甲基]-4-氟苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-5-{3-[(環丁基胺基)甲基]-4-氟苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(1-吡咯啶基甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-5-{3,5-雙[(乙基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-5-{3,5-雙[(二甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(2-哌啶基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-5-{3-[1-(乙基胺基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-5-{3-[1-(二甲基胺基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-氟-5-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-5-{3-[(乙基胺基)甲基]-5-氟苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-氟-5-[(丙基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-{[(1-甲基乙基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{3-[(環丁基胺基)甲基]-5-氟苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

10 5-{3-[(二甲基胺基)甲基]-5-氟苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-(1-吡咯啶基甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-(4-嗎啉基甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

15 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-(1-哌啶基甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[1-(甲基胺基)乙基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

20 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{1-[(1-甲基乙基)胺基]乙基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{1-[(2-甲基丙基)胺基]乙基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{3-[1-(環丁基胺基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[1-(1-吡咯啶基)乙基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(3-硫嗎啉基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(2-哌啶基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(2-哌啶基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

10 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(2-哌啶基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[6-(4-嗎啉基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[6-(1-吡咯啶基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

15 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{2-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(2-噻吩基甲基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

20 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(5-甲基-2-呋喃基)甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(2R)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(3-{[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(2-甲基丁基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(2S)-2-甲基丁基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(1R)-1,2,2-三甲基丙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(2R)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-[3-({[(1S)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)-5-氟苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-[3-({[(1R)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)-5-氟苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-{[(1-甲基丙基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(1S)-1,2,2-三甲基丙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(2S)-2-甲基丁基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-{[(2-甲基丁基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(1R)-1,2,2-三甲基丙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(3-({[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基}-5-氟苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(3-({[(環丙基甲基)胺基]甲基}-5-氟苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(3-({[(環戊基甲基)胺基]甲基}-5-氟苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-({[(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-({[(2-噻吩基甲基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[2-(甲基氧)乙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[3-(甲基氧)丙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-({[(2-呋喃基甲基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-({[(3-甲基丁基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(5-甲基-2-呋喃基)甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-({[(2-甲基丙基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(2-吡咯啶基)苯基]-1H-吡
啉-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{2-氟-5-[(甲基胺基)甲基]苯
基}-1H-吡啉-7-羧醯胺；

5 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{2-氟-5-[(丙基胺基)甲基]苯
基}-1H-吡啉-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(2-氟-5-{[(2-甲基丙基)胺基]
甲基}苯基)-1H-吡啉-7-羧醯胺；

10 5-(5-{[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基}-2-氟苯基)-3-[1-(乙基磺
醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啉-7-羧醯胺；

5-[5-({[(1S)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)-2-氟苯基]-3-[1-(乙
基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啉-7-羧醯胺；

5-[5-({[(1R)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)-2-氟苯基]-3-[1-(乙
基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啉-7-羧醯胺；

15 5-(5-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-2-氟苯基)-3-[1-(乙基磺醯
基)-4-哌啶基]-1H-吡啉-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-氟-5-(1-吡咯啶基甲基)苯
基]-1H-吡啉-7-羧醯胺；

20 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-氟-5-(4-嗎啉基甲基)苯
基]-1H-吡啉-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-氟-5-({[2-(甲基氧)乙基]
胺基}甲基)苯基]-1H-吡啉-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-氟-5-({[3-(甲基氧)丙基]
胺基}甲基)苯基]-1H-吡啉-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(1-甲基-2-吡咯啶基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{2-[(2-甲基丙基)胺基]乙基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-5-{3-[2-(乙基胺基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[2-(丙基胺基)乙基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-5-{3-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-5-{3-[2-(二丙基胺基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-5-[3-({[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(4-嗎啉基甲基)-1,3-噁唑-4-基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(2-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-1,3-噁唑-4-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-吡咯啶基甲基)-1,3-噁唑-4-基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-哌啶基甲基)-1,3-噁唑-4-基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-5-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1,3-噁唑-4-基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(2-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-1,3-噻唑-4-基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(3-氰基-5-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-5-{3-氰基-5-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

10 5-[4-(乙醯基胺基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-[3-(乙醯基胺基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(4-嗎啉基甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

15 5-{3-[(乙醯基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(甲基磺醯基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

20 5-{3-[(丁醯基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(4-氟苯基)羰基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(2-甲基丙醯基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(2-呋喃基羰基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(3-{[(環戊基羰基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺

5 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(戊醯基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(3-{[(2-乙基丁醯基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

10 5-(3-{[(1-苯并噻吩-2-基羰基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-[3-({[(1-乙醯基-4-哌啶基)羰基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

15 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(3-甲基-2-丁烯醯基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(庚醯基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

20 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(辛醯基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(2-甲基戊醯基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(3-甲基丁醯基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(2-噻吩基乙醯基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(己醯基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(2-甲基丁醯基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(3-{[(環丁基羰基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

10 5-(3-{[(環丙基羰基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(丙醯基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(3-{[(環戊基乙醯基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

15 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[3-(甲基硫)丙醯基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

20 5-(3-{[(環丙基磺醯基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-[3-({[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-[3-({[(4-溴苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

- 5-[3-({[(4-氯苯基)磺酰基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧酰胺；
- 3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(3-氟苯基)磺酰基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧酰胺；
- 5-[3-({[(2-氯苯基)磺酰基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧酰胺；
- 5-[3-({[(2,5-二氯-3-噁吩基)磺酰基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧酰胺；
- 5-[3-({[(2-氯-6-甲基苯基)磺酰基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧酰胺；
- 3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(5-氟-2-甲基苯基)磺酰基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧酰胺；
- 5-[3-({[(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧酰胺；
- 3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(丙基磺酰基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧酰胺；
- 5-(3-{[(丁基磺酰基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧酰胺；
- 3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(苯基磺酰基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧酰胺；
- 3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(4-氟苯基)磺酰基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧酰胺；
- 5-[3-({[(4-溴-2-乙基苯基)磺酰基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧酰胺；

5-(3-{[(1-苯并噻吩-3-基磺醯基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{3-[(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)磺醯基]胺基}甲基}苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-5-[3-((3,4-二氟苯基)磺醯基)胺基}甲基}苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(3-{[(乙基磺醯基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

10 5-(3-{[(2,1,3-苯并二噁唑-4-基磺醯基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(四氫-3-呋喃基羰基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-{4-[(環戊基磺醯基)胺基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

15 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(4-甲基-2-氧代-1-哌啶基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-[6-(4-乙醯基-1-哌啶基)-3-吡啶基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

20 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-{[(甲基氧)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(甲基氧)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[4-(1-吡咯啶基)-1-哌啶基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2S)-2-(三氟甲基)-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(2R)-2-(羥基甲基)-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(3S)-3-羥基-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[環戊基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(2-胺基-2-氧代乙基)(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(2-丙烯-1-基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[[3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基]甲基](甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(氰基甲基)(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(1-甲基丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[[2-(乙基氧)乙基](甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[環丁基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({2-[(甲基氧)甲基]-1-吡咯啶基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(1,1-二甲基乙基)(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[3-(三氟甲基)-1-哌啶基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基](甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(環丙基甲基)(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[[2-(乙醯基胺基)乙基](甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[[1R,2R)-2-羥基環戊基](甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

5-(5-{[(1,1-二甲基丙基)(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2S)-2-羥基丙基](甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({甲基[(2R)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[{2-[(2-羥基乙基)氧]乙基}(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(1-{甲基[2-(甲基氧)乙基]胺基}乙基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{1-[甲基(丙基)胺基]乙基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基](甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺；及

5-(5-{[(1,1-二氧撐基四氫-3-噻吩基)(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺；或其醫藥上可接受之鹽。

術語與定義

“烷基”係指具有指定組員原子數之飽和烴鏈。例如：

C₁-C₆ 烷基係指具有 1 至 6 個組員原子之烷基。烷基可視需要經一個或多個如本文定義之取代基取代。烷基可為直鏈或分支。代表性分支烷基具有 1、2 或 3 個分支。烷基包括甲基、乙基、丙基(正丙基與異丙基)、丁基(正丁基、異丁基與第三丁基)、戊基(正戊基、異戊基與新戊基)，與己基。

“伸烷基”當單獨使用或形成其他基團(如：C₁-C₆ 伸烷基-雜芳基、C₁-C₆ 伸烷基-雜環烷基、C₁-C₆ 伸烷基-C₄-C₇ 環烷基與 C₁-C₆ 伸烷基-C₅-C₇ 環烯基基團)時，係指具有指定組員原子數之飽和二價烴鏈。例如：C₁-C₆ 伸烷基係指具有 1 至 6 個組員原子之伸烷基。伸烷基可視需要經一個或多個如本文定義之取代基取代。伸烷基可為直鏈或分支。代表性分支伸烷基具有 1、2 或 3 個分支。伸烷基包括亞甲基、伸乙基、伸丙基(伸正丙基與伸異丙基)、伸丁基(伸正丁

基、伸異丁基，與伸第三丁基)、伸戊基(伸正戊基、伸異戊基與伸新戊基)，與伸己基。

“烯基”係指具有指定組員原子數且鏈中具有一個或多個碳-碳雙鍵之不飽和烴鏈。例如： C_2-C_6 烯基係指具有 2 至 6 個組員原子之烯基。某些具體實施例中，烯基之鏈中具有一個碳-碳雙鍵。其他具體實施例中，烯基之鏈中具有一個以上碳-碳雙鍵。烯基可視需要經一個或多個如本文定義之取代基取代。烯基可為直鏈或分支。代表性分支烯基具有 1、2 或 3 個分支。烯基包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基與己烯基。

“伸烯基”係指具有指定組員原子數且鏈中具有一個或多個碳-碳雙鍵之不飽和二價烴鏈。例如： C_2-C_6 伸烯基係指具有 2 至 6 個組員原子之伸烯基。某些具體實施例中，伸烯基之鏈中具有一個碳-碳雙鍵。其他具體實施例中，伸烯基之鏈中具有一個以上碳-碳雙鍵。伸烯基可視需要經一個或多個如本文定義之取代基取代。伸烯基可為直鏈或分支。代表性分支伸烯基具有 1、2 或 3 個分支。伸烯基包括伸乙烯基、伸丙烯基、伸丁烯基、伸戊烯基與伸己烯基。

“伸炔基”係指具有指定組員原子數且鏈中具有一個或多個碳-碳參鍵之不飽和二價烴鏈。例如： C_2-C_6 伸炔基係指具有 2 至 6 個組員原子之伸炔基。某些具體實施例中，伸炔基之鏈中具有一個碳-碳參鍵。其他具體實施例中，伸炔基之鏈中具有一個以上碳-碳參鍵。為了釐清，鏈中具有一個或多個碳-碳參鍵且鏈中具有一個或多個碳-碳雙鍵之不飽和

二價烴鏈亦為伸炔基。伸炔基可視需要經一個或多個如本文定義之取代基取代。伸炔基可為直鏈或分支。代表性分支伸炔基具有 1、2 或 3 個分支。伸炔基包括伸乙炔基、伸丙炔基、伸丁炔基、伸戊炔基與伸己炔基。

“芳基”係指芳香烴環。芳基為單環狀環系或雙環狀環系。單環狀芳基環係指苯基。雙環狀芳基環係指萘基及其中苯基與具有 5、6 或 7 個組員原子之環烷基或環烯基環稠合形成之環。芳基可視需要經一個或多個如本文定義之取代基取代。

“環烷基”係指具有指定組員原子數之飽和烴環。環烷基為單環狀環系。例如：C₃-C₆ 環烷基係指具有 3 至 6 個組員原子之環烷基。環烷基可視需要經一個或多個如本文定義之取代基取代。環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基與環己基。

“環烯基”係指具有指定組員原子數且環內具有碳-碳雙鍵之不飽和烴環。例如：C₃-C₆ 環烯基係指具有 3 至 6 個組員原子之環烯基。某些具體實施例中，環烯基之環內具有一個碳-碳雙鍵。其他具體實施例中，環烯基之環內具有一個以上碳-碳雙鍵。然而，環烯基環不為芳香系。環烯基為單環狀環系。環烯基可視需要經一個或多個如本文定義之取代基取代。環烯基包括環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基與環己烯基。

“高對映異構性”係指產物之對映異構性超量超過零。例如：高對映異構性係指產物之對映異構性超量超過 50%ee，超過 75%ee，與超過 90% ee。

“對映異構性超量”或 “ee” 為一種對映異構物之含量超過另一種對映異構物含量之百分比程度。結果消旋混合物中之兩種對映異構物呈等含量，因此對映異構性超量為零 (0%ee)。然而，若其中一種對映異構物之含量高達產物之 95%時，該對映異構性超量即為 90%ee(高量對映異構物之含量 95%減去另一種對映異構物之含量 5%)。

“純對映異構性”係指產物之對映異構性超量為 99% ee 或以上。

“半衰期”係指物質於活體內或活體外轉化一半量形成另一種不同化學物質時所需時間。

“鹵基”係指鹵素基團氟、氯、溴或碘。

“鹵烷基”係指烷基中至少一個附接烷基內組員原子之氫原子被鹵基置換。鹵烷基包括三氟甲基。

“雜芳基”係指包含 1 至 4 個雜原子作為環組員原子之芳香環。包含一個以上雜原子之雜芳基可能包含不同雜原子。雜芳基可視需要經一個或多個如本文定義之取代基取代。雜芳基為單環狀環系或稠合、螺形或橋連雙環狀環系。單環狀雜芳基環具有 5 或 6 個組員原子。雙環狀雜芳基環具有 7 至 11 個組員原子。雙環狀雜芳基環包括彼等環中，苯基與單環狀雜環烷基環附接形成之稠合、螺形或橋連雙環狀環系，與彼等環中，單環狀雜芳基環與附接之單環狀環烷基、環烯

“雜原子”係指氮、硫或氧原子。

"組員原子"係指形成鏈或環之組員。若鏈或環中出現一上組員原子時，各組員原子分別與鏈或環中相鄰組員原

子共價鍵結。構成鏈或環上取代基之原子則不為該鏈或環之組員原子。

"可視需要經取代"係指基團，如：烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜芳基可未經取代或經一個或多個如本文定義之取代基取代。基團中所提及"經取代"係指基團內附接組員原子之氫原子被置換。咸了解，術語"經取代"包括之限制條件為此等取代作用係依據經取代之原子與取代基容許之價數，且取代作用應產生安定化合物(亦即不會自發性進行轉形反應之化合物，如：重組、環化或消去反應)。某些具體實施例中，單一原子可能被一個以上取代基取代，只要原子之價數容許此等取代法即可。合適之取代基如本文中各經取代或可視需要經取代之基團之定義。

"醫藥上可接受"係指彼等化合物、材料、組合物與劑型在完整之醫學判斷下適合與人類及動物組織接觸，不會產生過度毒性、刺激、或其他問題或併發症，同時具有合理之效益/危險比例。

本文在此等製法、反應圖及實例中所採用代號均符合現行科學文獻所採用者，例如：美國化學會期刊(*Journal of the American Chemical Society*)或生物化學期刊(*Journal of Biological Chemistry*)。通常使用標準單一字母或三字母縮寫代表胺基酸殘基，除非本文中另有說明，否則係指 L-組態。除非本文中另有說明，否則所有起始物均得自商品，且未再純化即使用。明確言之，實例及本說明書全文中可使用下列縮寫：

	g(克)；	mg(毫克)；
	L(升)；	mL(毫升)；
	μ L(微升)；	psi(每平方吋磅數)；
	M(莫耳濃度)；	mM(毫莫耳濃度)；
5	i.v.(經靜脈內)；	Hz(赫茲)；
	MHz(百萬赫茲)；	mol(莫耳)；
	mmol(毫莫耳)；	rt(室溫)；
	min(分鐘)；	h(小時)；
	mp(熔點)；	TLC(薄層層析法)；
10	Tr(滯留時間)；	RP(逆向)；
	MeOH(甲醇)；	<i>i</i> -PrOH(異丙醇)；
	TEA(三乙基胺)；	TFA(三氟乙酸)；
	TFAA(三氟乙酸酐)；	THF(四氫呋喃)；
	DMSO(二甲亞砜)；	AcOEt(乙酸乙酯)；
15	DME(1,2-二甲氧乙烷)；	DCM(二氯甲烷)；
	DCE(二氯乙烷)；	DMF(<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺)；
	DMPU(<i>N,N'</i> -二甲基伸丙基脲)；	CDI(1,1-羰基二咪唑)；
	IBCF(氯甲酸異丁基酯)；	HOAc(乙酸)；
	HOSu(<i>N</i> -羥基琥珀醯亞胺)；	HOBt(1-羥基苯并三唑)；
20	mCPBA(間氯過苯甲酸)；	
	EDC(1-[3-二甲基胺基]丙基]-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽)；	
	BOC(第三丁基氧羰基)；	FMOC(9-芴基甲氧基羰基)；
	DCC(二環己基碳化二亞胺)；	CBZ(苯甲基氧羰基)；
	Ac(乙醯基)；	atm(大氣壓)；

TMSE(2-(三甲基矽烷基)乙基); TMS(三甲基矽烷基);
TIPS(三異丙基矽烷基);
TBS(第三丁基二甲基矽烷基);
DMAP(4-二甲基胺基吡啶); BSA(牛血清白蛋白);
5 ATP(腺苷三磷酸); HRP(辣根過氧化酶);
DMEM(杜氏改良伊格氏培養基(Dulbecco's modified Eagle
medium));
HPLC(高壓液相層析法);
BOP(雙(2-氧代-3-噁唑啉基)次膦鹽);
10 TBAF(四-正丁基銨化氟);
HBTU(O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽);
HEPES(4-(2-羥基乙基)-1-哌啶乙烷磺酸);
DPPA(二苯基膦基疊氮化物);
fHNO₃(發煙 HNO₃);
15 EDTA(乙二胺四乙酸);
TMEDA(N,N,N',N'-四甲基-1,2-乙二胺);
NBS(N-溴琥珀鹽亞胺);
HATU(O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎘六氟
磷酸鹽);
20 DIPEA(二異丙基乙基胺);
Imes(1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)咪唑鎘氯化物);
dppf(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵);
MDAP(質量導向式自動製備法(Mass Directed AutoPrep));
CH₃CN(乙腈);

EtOAc(乙酸乙酯)；

與 NIS(N-碘琥珀醯亞胺)。

所有提及之醚均指乙醚，鹽水係指飽和 NaCl 水溶液。

根據 I-II 化合物可能包含一個或多個不對稱中心(亦稱為對掌性中心)，因此可能出現個別對映異構物、非對映異構物或其他立體異構物，或出現其混合物。對掌性中心如：對掌性碳原子，亦可能出現在取代基中，如：烷基。若出現在式 I-II 或本文所示任何化學結構之對掌性中心之立體化學沒有明確說明時，該結構式係包括任何立體異構物與其所有混合物。因此，包含一個或多個對掌性中心之根據式 I-II 化合物可呈消旋混合物、高對映異構性混合物或純對映異構性之個別立體異構物使用。

包含一個或多個不對稱中心之根據式 I-II 化合物可利用習此相關技藝之人士習知之方法解析。例如：進行此等解析法時，可(1)形成非對映異構性鹽、錯化物或其他衍生物；(2)與立體異構物-專一性試劑進行選擇性反應，例如：酵素氧化法或還原法；或(3)於對掌性環境下進行氣相-液相或液相層析法，例如：於對掌性單體，如：矽石上，使用已結合之對掌性配位體或於對掌性溶劑之存在下進行。習此相關技藝之人士咸了解，若利用上述一種步驟轉化所需立體異構物形成另一種化學物質時，需要另一個步驟來釋出所需型式。或者，專一性立體異構物可利用不對稱合成法，使用光學活性試劑、受質、觸媒或溶劑合成，或利用不對稱轉形法，轉化一種對映異構物形成另一種。

根據式 I-II 化合物可能亦包含雙鍵或其他幾何不對稱性中心。若式 I-II 或本文所示任何化學結構式出現幾何不對稱性中心之立體化學性時，若未明確說明，該結構式仍包括反式(E)幾何異構物、順式(Z)幾何異構物與其所有混合物。同樣地，所有互變異構型亦包括在式 I-II 中，不論此等互變異構物是否呈平衡型式或其中一種型式占優勢之型式。

習此相關技藝之人士咸了解，可製備根據式 I-II 化合物之醫藥上可接受之鹽類。事實上，本發明某些具體實施例中，根據式 I-II 化合物之醫藥上可接受之鹽類由於可為分子提供較高安定性或溶解度，藉以促進調配物形成劑型，因此優於其各游離鹼或游離酸型。因此，本發明進一步有關根據式 I-II 化合物之醫藥上可接受之鹽類。

本文所採用術語"醫藥上可接受之鹽類"係指保留本化合物所需生物活性且具有最低不期望毒性之鹽類。此等醫藥上可接受之鹽類可在最後單離期間及純化化合物時，於原位製備，或另由呈其游離酸或游離鹼型之純化化合物分別與合適鹼或酸反應。

某些具體實施例中，根據式 I-II 化合物可能包含酸性官能基。合適之醫藥上可接受之鹽類包括此等酸性官能基之鹽類。代表性鹽類包括醫藥上可接受之金屬鹽，如：鈉、鉀、鋰、鈣、鎂、鋁與鋅鹽；醫藥上可接受之金屬陽離子(如：鈉、鉀、鋰、鈣、鎂、鋁與鋅)之碳酸鹽與碳酸氫鹽；醫藥上可接受之有機一級、二級與三級胺，包括脂系胺類、芳香系胺類、脂系二胺類與羥基烷基胺類，如：甲基胺、乙基

胺、2-羥基乙基胺、二乙基胺、三乙基胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺與環己基胺。

某些具體實施例中，根據式 I-II 化合物可包含鹼性官能基，因此可經合適酸處理形成醫藥上可接受之酸加成鹽。合適酸包括醫藥上可接受之無機酸與醫藥上可接受之有機酸。代表性醫藥上可接受之酸加成鹽包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、甲基硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、胺磺酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、羥基乙酸鹽、苯基乙酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、異丁酸鹽、戊酸鹽、馬來酸鹽、羥基馬來酸鹽、丙烯酸鹽、富馬酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、水楊酸鹽、對胺基水楊酸鹽、乙醇酸鹽、乳酸鹽、庚酸鹽、酞酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、鄰-乙醯氧基苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、扁桃酸鹽、丹寧酸鹽、甲酸鹽、硬脂酸鹽、抗壞血酸鹽、棕櫚酸鹽、油酸鹽、丙酮酸鹽、雙羥萆酸鹽、丙二酸鹽、月桂酸鹽、戊二酸鹽、麩胺酸鹽、伊托酸鹽(estolate)、甲磺酸鹽(mesylate)、乙磺酸鹽(esylate)、2-羥基乙磺酸鹽、苯磺酸鹽(besylate)、對胺基苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽(tosylate)與萆-2-磺酸鹽。

本文所採用術語"本發明化合物"係指根據式 I-II 化合物與其醫藥上可接受之鹽類。

本發明化合物可呈固態或液態型式。固態之本發明化合物可呈結晶或非結晶型，或呈其混合物。習此相關技藝之人士咸了解，結晶型之本發明化合物所形成之醫藥上可接受之

鹽類可在結晶過程中納入溶劑分子至晶格中。溶劑可涉及非水性溶劑，如：乙醇、異丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺與乙酸乙酯，或其可能涉及使用可納入晶格中之水作為溶劑。以納入晶格中之水作為溶劑之溶合物典型地稱為"水合物"。水合物包括化學計量之水合物及包含不同水量之組合物。本發明包括所有此等溶劑。

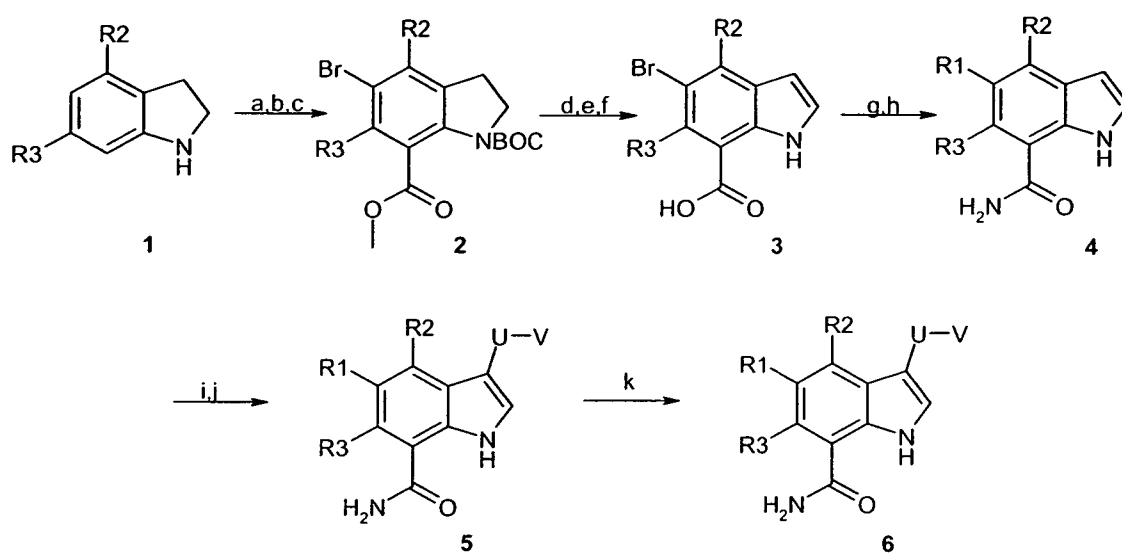
習此相關技藝之人士亦咸了解，某些呈結晶型(包括其不同溶合物型)之本發明化合物可能呈多晶型(亦即有能力出現不同結晶結構)。此等不同結晶型典型地稱為"多晶型"。本發明包括所有此等多晶型。多晶型具有相同化學組成，但結晶固體之填裝、幾何排列及其他敘述性質不同。因此多晶型可能具有不同物理性質，如：形狀、密度、硬度、變形性、安定性與溶解性質。多晶型典型地具有不同熔點、IR 光譜與X-光粉末繞射圖形，其可用於判別。習此相關技藝之人士咸了解，製備化合物時，例如：改變或調整反應條件或試劑，可能產生多晶型。例如：改變溫度、壓力或溶劑時，可能產生多晶型。此外，一種多晶型可能在某些條件轉化成另一種多晶型。

化合物製法

本發明化合物可依多種不同方法製備，包括標準化學法。任何前述代號均仍如前述定義，除非本文中另有說明。舉例說明之一般合成法如下示，本發明化合物則如實例一節之方法製備。

式 I 與 II 化合物可依據例如：下示反應圖 1、2 與 3 製備：

反應圖 1



條件；a)(BOC)₂O，THF；b)*s*-BuLi，ClCO₂Me，TMEDA，Et₂O；c)N-溴琥珀醯亞胺，二氯甲烷；d)TFA；e)MnO₂，THF；f)LiOH，MeOH，水；g)R¹B(OR)₂，Imes-HCl，Pd(OAc)₂，二噁烷 / 水；h)HATU，NH₃，DMF；i)RCHO(或)RC(O)R'，NaOMe，MeOH；j)Pd(OH)₂，H₂，HOAc，EtOH；k)R⁴Cl，TEA，二氯甲烷(或)(R⁴)₂O，DMAP，二氯甲烷

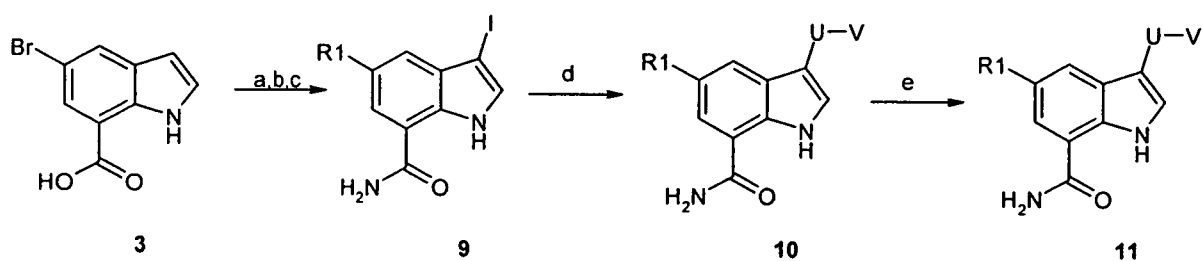
反應圖 1 代表製備根據式 I 與 II 中 R² 與 R³ 為 H、F 或 Cl，U 為一鍵結或 C₁-C₆ 伸烷基或 C₂-C₆ 伸烯基，V 為 C₅-C₇ 環烷基或 C₅-C₇ 環烯基或雜環烷基或雜環烯基之化合物之一般反應圖。反應圖 1 亦代表製備根據式 I 與 II 中 U 為 C₁-C₆ 伸烷基或 C₂-C₆ 伸烯基，V 為芳基或雜芳基之化合物之

之一般反應圖。反應圖 1 中，R1 如上述定義，除非本文中另有說明。作為起始物之吡啶 1 係自商品取得。反應條件如上述反應圖所示；然而，習此相關技藝之人士咸了解，可能在所採用之反應條件與/或試劑上進行某些修飾。

由吡啶 1 於合適溶劑如：THF 或二氯甲烷中，經二碳酸二-第三丁酯處理，產生所需 BOC 保護之產物。進一步轉形成所需溴化物 2 之方法為利用鋰化反應法，使用第二丁基鋰，於 TMEDA 之存在下反應，並以氯甲酸甲酯中止反應，然後與 N-溴琥珀醯亞胺進行溴化反應。溴化物 2 經三氟乙酸處理後，使用二氧化錳氧化所得之吡啶，產生吡啶，然後水解甲酯，產生酸，得到所需之羧酸 3。置入取代基 R1 之方法可利用過渡金屬所媒介之偶合法，使用適當觸媒與偶合對象進行。以反應圖 1 中條件“g”為此等轉形法實例之一，該鈴木交叉偶合反應 (Suzuki cross-coupling reaction) 可使用二羥硼酸酯或酸，於 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、Imes-HCl 與 Cs_2CO_3 之存在下，於 1,4-二噁烷與水中進行。一級羧醯胺 4 之製法可利用羧酸與氨，於 HATU 之存在下反應完成。由 4 引進基團 U-V 形成 5 之轉化法可利用適當醛或酮前體與 U-V 反應達成。此轉形反應可於鹼性或酸性條件下進行。若基團 U-V 為完全飽和時，接續還原中間產物後，產生所需產物 5。此等還原法實例為反應圖 1 條件“j”，其係於 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 之存在下進行氫化反應，完成轉形反應，產生 5。若 U-V 與/或 R1 包含合適保護基時，可於適當條件下脫除保護基，進一步轉形成其他產物。基團 U-V 之胺官能基

隨後轉形成 R4 之磺醯胺或醯胺之反應可使用 R4 之適當磺醯氯或醯基氯或酸酐進行。習此相關技藝之人士咸了解，當轉形成 R4 之磺醯胺或醯胺時，所得產物可能需要進行操作形成 R4。此作法可包括(但不限於)：操作合適之保護基與官能基，並與胺/醇 R5 反應。

反應圖 2



條件：a) $R_1B(OR)_2$ ，Imes-HCl， $Pd(OAc)_2$ ，二噁烷/水；
b) HATU， NH_3 ，DMF；c) N-碘琥珀醯亞胺，二氯甲烷；
d) $VUB(OR)_2$ ， $Pd(PPh_3)_4$ ， CS_2CO_3 ，1,4-二噁烷，水；
e) R_2Cl ，TEA，二氯甲烷(或) $(R_2)_2O$ ，DMAP，二氯甲烷

反應圖 2 代表製備根據式 I 與 II 中 U 為一鍵結與 V 為芳基或雜芳基之化合物之一般反應圖。反應圖 2 中，R1 如上述定義，除非本文中另有說明。作為起始物之吲哚羧酸 3 係依反應圖 1 之說明製得。反應條件如上述反應圖之說明；然而，習此相關技藝之人士咸了解，可能在所採用之反應條件與/或試劑上進行某些修飾。

習此相關技藝之人士咸了解，若本文所述取代基無法與本文所說明合成法相容時，取代基可能需要使用對反應條件

安定之合適保護基保護。保護基可在反應順序中合適時機脫除，產生所需中間物或目標化合物。合適保護基及不同取代基使用此等合適保護基進行保護與脫除保護之方法係習此相關技藝之人士習知者；其實例可參見 T. Greene 與 P. Wuts 之有機合成法之保護基 (Protecting Groups in Chemical Synthesis)(第 3 版)，John Wiley & Sons，NY(1999)。有些例子中，可專一性選擇使用對所使用反應條件有反應性之取代基。在此等環境下，反應條件可轉化所選用之取代基形成另一種適用為中間化合物或目標化合物所需取代基之取代基。

使用方法

本發明化合物為 IKK2 之抑制劑。此等化合物適用於治療(至少部份)因 IKK2(亦稱為 IKK β)活性不當所造成病變，如：類風濕關節炎、發炎性腸部疾病、氣喘與 COPD(慢性阻塞性肺病)。“不當之 IKK2 活性”係指特定患者之任何 IKK2 活性偏離正常 IKK2 活性。不當之 IKK2 活性可能呈例如：活性異常提高或 IKK2 活性之時間點與/或控制偏差。此等不當活性可能因例如：蛋白質激酶過度表現或突變，造成活化作用不當或無法控制。因此，本發明另一方面係有關治療此等病變之方法。

此等病變包括發炎與組織修復病變，特定言之類風濕關節炎、發炎性腸部疾病、氣喘與 COPD(慢性阻塞性肺病)；骨關節炎、骨質疏鬆症與纖維變性疾病；皮膚病，包括乾

癬、異位性皮膚炎與紫外線(UV)所誘發皮膚傷害；自體免疫疾病，包括全身紅斑性狼瘡、多發性硬化、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、組織與器官排斥、阿茲海默氏症、中風、動脈粥樣硬化、術後再狹窄、糖尿病、腎小球腎炎、癌症，包括霍金氏症、惡病質、與感染及某些病毒感染有關之發炎，包括後天免疫缺乏症候群(AIDS)、成人呼吸窘迫症候群與共濟失調-毛細血管擴張症(Ataxia Telangiectasia)。

本發明治療方法包括對有此需要之患者投與安全且有效量之根據式 I-II 化合物或其醫藥上可接受之鹽。本發明個別具體實施例包括治療如上述任一種疾病之方法，其包括對有此需要之患者投與安全且有效量之根據式 I-II 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本文在疾病中所提及"治療"係指：(1)緩和或預防病變或病變之一種或多種生物性表徵，(2)在造成或負責該病變之一連串生物反應中干擾(a)一個或多個點或(b)該病變之一種或多種生物性表徵，(3)減輕與病變有關之一種或多種症狀或效應，或(4)減緩病變或病變之一種或多種生物性表徵之發展。

如上述，病變之"治療"包括預防病變。習此相關技藝之人士咸了解，"預防"並非絕對名詞。醫學上咸了解，"預防"係指預防性投與藥物，以實質上消除病變或其生物性表徵之可能性或嚴重性，或延緩此等病變或其生物性表徵發作。

本文在本發明化合物或其他醫藥活性劑所採用"安全且有效量"係指在完整之醫學判斷下，該化合物用量足以治療

患者之病症，但仍夠低至足以避免嚴重副作用(合理之效益/危險比例)。化合物之安全且有效量將隨所選用特定化合物(例如：考量化合物之效力、有效性與半衰期)；所選用之投藥途徑；待治療之病變；所治療病變之嚴重性；所治療患者之體型、體重、與身體狀況；所治療患者之病史；治療期長短；併行療法之性質；所需之醫療效果；與類似因素變化，但照例仍需由習此相關技藝之人士決定。

本文所採用"患者"係指人類或其他動物。

本發明化合物可依任何合適之投藥途徑投藥，包括全身性或局部投藥。全身性投藥法包括經口投藥、非經腸式投藥、穿皮式投藥、經直腸投藥與經吸入投藥。非經腸式投藥法係指除了經腸式、穿皮式或吸入以外之投藥法，典型係經注射或輸液投藥。非經腸式投藥法包括靜脈內、肌內與皮下注射或輸液。吸入法係指不論經口或鼻通道吸入至患者肺部之投藥法。局部投藥法包括施藥至皮膚及眼內、耳部、陰道內與經鼻內投藥。

本發明化合物可投藥一次或依據投藥療程投藥，其中係在不同時間點或一段時間內投與許多劑量。例如：一天可投與1、2、3或4次劑量。劑量可投藥到達到所需醫療效果為止或無限制維持所需醫療效果。本發明化合物之投藥療程依化合物之藥物動力學性質決定，如：吸收性、分佈性與半衰期，其可由習此相關技藝之人士決定。此外，合適之劑量療程，包括此等投藥療程之期限，係依習此相關技藝之人士之知識與經驗範圍內，由所治療之病變、所治療病變之嚴重

性、所治療患者之年齡與身體狀況、所治療患者之病史、併行療法之性質、所需醫療效果，等等因素決定。習此相關技藝之人士亦咸了解，合適之投藥療程可能需要針對個別患者對投藥療程之反應或隨時間針對患者之個別需要變化來調整。

典型之每日療程可能隨所選用之特定投藥途徑變化。典型之每日口服劑量範圍為每公斤總體重 0.001 毫克至 50 毫克。

此外，本發明化合物可呈前藥投藥。本文所採用本發明化合物之"前藥"為化合物之功能衍生物，當投與患者時，最後會於活體內釋出本發明化合物。呈前藥投藥之本發明化合物可為習此相關技藝之人士提供下列一項或多項：(a)修飾化合物於活體內之作用起點；(b)修飾化合物於活體內之作用效期；(c)修飾化合物於活體內之運送與分佈；(d)修飾化合物於活體內之溶解度；與(e)克服化合物之副作用或其他困難。用於製備前藥之典型功能衍生物包括使之可於活體內經化學或酵素裂解之經修飾化合物。此等修飾法包括習此相關技藝之人士習知之磷酸酯、醯胺、酯類、硫酯類、碳酸酯與胺甲酸酯製法。

本發明亦提供一種用於醫療之本發明化合物，特定言之用於治療由 IKK2 活性所媒介之病變。因此，本發明另一方面係有關以根據式 I-II 化合物或其醫藥上可接受之鹽於製備醫藥，供治療出現不當 IKK2 活性之特性之病變上之用途。

出現不當 IKK2 活性之特性且可抑制其蛋白質激酶 IKK2 之特定病變包括發炎與組織修復病變，特定言之類風濕關節炎、發炎性腸部疾病、氣喘與 COPD(慢性阻塞性肺

病)；骨關節炎、骨質疏鬆症與纖維變性疾病；皮膚病，包括乾癬、異位性皮膚炎與紫外線(UV)所誘發皮膚傷害；自體免疫疾病，包括全身紅斑性狼瘡、多發性硬化、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、組織與器官排斥、阿茲海默氏症、中風、動脈粥樣硬化、術後再狹窄、糖尿病、腎小球腎炎、癌症，包括霍金氏症、惡病質、與感染及某些病毒感染有關之發炎，包括後天免疫缺乏症候群(AIDS)、成人呼吸窘迫症候群與共濟失調-毛細血管擴張症(Ataxia Telangiectasia)。

組合物

本發明化合物通常(但不一定)先調配成醫療組合物後才投與患者。因此，本發明另一方面係有關一種包含本發明化合物與一種或多種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

本發明醫藥組合物可呈散裝型式製備及包裝，其中係萃取安全且有效量本發明化合物並使用如：粉末或糖漿投藥給患者。或者，本發明醫藥組合物可呈單位劑型製備及包裝，其中各分離之物理單位包含安全且有效量之本發明化合物。當製備單位劑型時，本發明醫藥組合物可包含例如：0.5 毫克至 1 克，或 1 毫克至 700 毫克或 5 毫克至 100 毫克本發明化合物。

本發明醫藥組合物典型地包含一種本發明化合物。然而，某些具體實施例中，本發明醫藥組合物包含一種以上本發明化合物。例如：某些具體實施例中，本發明醫藥組合物

包含兩種本發明化合物。此外，本發明醫藥組合物可視需要再包含一種或多種其他醫藥活性化合物。

本文所採用"醫藥上可接受之賦形劑"係指涉及指定之醫藥型式或一致性之醫藥上可接受之材料、組合物或媒劑。當混合時，各賦形劑必需可與醫藥組合物中其他成份相容，以避免本發明化合物投與患者時可能大幅降低效力之交互作用及醫藥上不可接受之醫藥組合物可能產生之交互作用。此外，各賦形劑當然必需具有足夠高純度來達成醫藥上可接受性。

本發明化合物與醫藥上可接受之賦形劑(群)典型地係配合患者所需之投藥途徑調配成劑型。例如：劑型包括適合(1)經口投藥之劑型，如：錠劑、膠囊、膜衣錠、丸劑、糖錠、粉劑、糖漿、酏劑、懸浮液、溶液、乳液、藥包與扁囊錠；(2)非經腸式投藥之劑型，如：無菌溶液、懸浮液與供再組成之粉劑；(3)穿皮式投藥之劑型，如：穿皮式貼布；(4)經直腸投藥之劑型，如：栓劑；(5)經吸入投藥之劑型，如：氣霧劑、溶液與乾粉劑；與(6)局部投藥用劑型，如：乳霜、油膏、洗液、溶液、糊劑、噴液、泡沫劑與凝膠。

合適之醫藥上可接受之賦形劑將依所選用之特定劑型變化。此外，合適之醫藥上可接受之賦形劑可依其在組合物中之特定功能選擇。例如：某些醫藥上可接受之賦形劑可依據其促進製成均一單位劑型之能力選擇。某些醫藥上可接受之賦形劑可依據其促進製成安定單位劑型之能力選擇。某些醫藥上可接受之賦形劑可依據其一旦經患者服藥後，促進本發明化合物自一種器官或體內一部份攜帶或運送至另一種器官

或體內另一部份之能力來選擇。某些醫藥上可接受之賦形劑可依據其加強患者適應性之能力選擇。

合適之醫藥上可接受之賦形劑包括下列幾種賦形劑：稀釋劑、填料、結合劑、崩解劑、潤滑劑、滑動劑、製粒劑、包衣劑、濕化劑、溶劑、共溶劑、懸浮劑、乳化劑、甜味劑、調味劑、氣味遮敝劑、著色劑、抗結塊劑、保濕劑、螯合劑、增塑劑、黏度加強劑、抗氧化劑、防腐劑、安定劑、界面活性劑與緩衝劑。習此相關技藝之人士咸了解，某些醫藥上可接受之賦形劑可提供一種以上之功能，且亦可提供其他替代功能，端賴調配物中賦形劑含量及調配物中所包含其他成份而定。

習此相關技藝之人士有知識及能力來選擇適用於本發明之適量之合適之醫藥上可接受之賦形劑。此外，習此相關技藝之人士可以參考許多說明醫藥上可接受之賦形劑且適用於選擇合適醫藥上可接受之賦形劑之資料來源。其實例包括雷氏醫藥學(Remington's Pharmaceutical Sciences)(出版公司：Mack Publishing Company)、醫藥添加物手冊(The Handbook of Pharmaceutical Additives)(出版公司：Gower Publishing Limited)與醫藥賦型劑手冊(The Handbook of Pharmaceutical Excipients)(出版公司：the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

本發明醫藥組合物係採用習此相關技藝之人士習知之技術與方法製備。習此相關技藝之人士習知之有些方法已說明

於雷氏醫藥學(Remington's Pharmaceutical Sciences)(出版公司：Mack Publishing Company)。

本發明一方面係有關一種固態口服劑型，如：包含安全且有效量之本發明化合物與稀釋劑或填料之錠劑或膠囊。合適之稀釋劑與填料包括乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露糖醇、山梨糖醇、澱粉(例如：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉與預糊化澱粉)、纖維素與其衍生物(例如：微晶纖維素)、硫酸鈣與二鹼價磷酸鈣。固態口服劑型可再包含一種結合劑。合適之結合劑包括澱粉(例如：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉與預糊化澱粉)、明膠、金合歡膠、藻酸鈉、藻酸、黃耆膠、關華豆膠、聚乙烯吡咯烷酮及纖維素與其衍生物(例如：微晶纖維素)。固態口服劑型可另包含一種崩解劑。合適之崩解劑包括交聯聚乙烯吡咯烷酮、乙醇酸澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素、藻酸與羧甲基纖維素鈉。固態口服劑型可另包含一種潤滑劑。合適之潤滑劑包括硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣與滑石。

若適當時，口服用單位劑量調配物可微包埋化。該組合物亦可製成長期或持續釋放，例如：利用聚合物、蠟等等物質包覆或包埋粒狀材料。

本發明化合物亦可使用可溶性聚合物作為針對標靶之藥物載劑，進行偶合。此等聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯醯胺-苯酚、聚羥乙基天冬醯胺二苯酚或經棕櫚醯基取代之聚環氧乙烷聚離胺酸。此外，本發明化合物亦可與一類適用於控制釋放藥物之生物可降解性聚合物偶合，例如：聚乳酸、聚 ϵ -己內酯、聚羥基丁酸、

聚原酸酯類、聚縮醛類、聚二氫吡喃類、聚氰基丙烯酸酯類與水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物。

本發明另一方面係有關一種液態口服劑型。口服液，如：溶液、糖漿與酏劑可製成單位劑型，使指定量中包含預定量之本發明化合物。糖漿製法可由本發明化合物溶於適當調味之水溶液中，而酏劑則係利用無毒性醇類媒劑製備。懸浮液調配法為使本發明化合物勻散在無毒性媒劑中。亦可添加溶解劑與乳化劑，如：乙氧基化異硬脂基醇類與聚氧乙烯山梨糖醇醚類，防腐劑、調味劑，如：薄荷油或天然甜味劑或糖精或其他人工甜味劑，等等。

本發明另一方面係有關一種適合患者吸入投藥之劑型。例如：本發明化合物可呈乾粉劑、氣霧劑、懸浮液或溶液吸入肺部。

經吸入傳送至肺部之乾粉劑典型地包含呈細粉狀之本發明化合物，及一種或多種細粉狀之醫藥上可接受之賦形劑。特別適合用於乾粉劑中之醫藥上可接受之賦形劑係習此相關技藝之人士習知者，且包括乳糖、澱粉、甘露糖醇、及單糖、雙糖與多糖。

乾粉劑可利用儲積式乾粉吸藥器(RDPI)投與患者，該吸藥器具有適合存放多劑量(未定量)乾粉狀醫藥之儲積槽。RDPI 典型地包括自儲積槽量取各藥物劑量送至定點之裝置。例如：該定量裝置包括可自第一個位置取下之定量杯，其中可在杯內填裝自儲積槽送至第二個位置之藥物，在此提供藥物劑量給患者吸入。

或者，乾粉劑可呈膠囊型式(例如：明膠囊或塑膠膠囊)、卡管或發泡包，用於多劑量乾粉劑吸藥器(MDPI)。MDPI係一種在含(或攜帶)多重指定劑量(或其部份劑量)之藥物之多劑量包裝中包含藥物之吸藥器。當乾粉劑製成發泡包時，其包括包含粉劑型藥物之多重發泡包。發泡包典型排列成長方形，以方便釋放藥物。例如：發泡包通常可在盤形發泡包包裝上呈圓形排列，或發泡包可呈拉長形例如：包含長條或線帶。各膠囊、卡管或發泡包均可例如：包含 20 微克-10 毫克本發明化合物。

氣霧劑製法可由本發明化合物懸浮或溶解於液化推進劑中。合適之推進劑包括鹵化碳、烴類與其他液化氣體。代表性推進劑包括：三氯氟甲烷(推進劑 11)、二氯氟甲烷(推進劑 12)、二氯四氟乙烷(推進劑 114)、四氟乙烷(HFA-134a)、1,1-二氟乙烷(HFA-152a)、二氟甲烷(HFA-32)、五氟乙烷(HFA-12)、七氟丙烷(HFA-227a)、全氟丙烷、全氟丁烷、全氟戊烷、丁烷、異丁烷與戊烷。包含本發明化合物之氣霧劑典型地係利用定劑量吸藥器 (MDI)投與患者。此等裝置係習此相關技藝之人士習知者。

氣霧劑可包含典型用於 MDI 之其他醫藥上可接受之賦形劑，如：界面活性劑、潤滑劑、共溶劑與其他賦形劑，以改善調配物之物理安定性、改善開關性能、改善溶解性或改善口味。

包含本發明化合物之懸浮液與溶液亦可利用霧化器投與患者。霧化器所使用之溶劑或懸浮劑可為任何醫藥上可接受之液

體，如：水、食鹽水溶液、醇類或二醇類，例如：乙醇、異丙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇，等等或其混合物。食鹽溶液所使用之鹽在投藥後所展現之活性很低或幾乎沒有。此目的可使用有機鹽類，如：鹼金屬或銨鹵素鹽類，例如：氯化鈉、氯化鉀，或有機鹽類，如：有機酸，例如：抗壞血酸、檸檬酸、乙酸、酒石酸，等等之如：鉀、鈉與銨鹽類。

懸浮液或溶液中可添加其他醫藥上可接受之賦形劑。本發明化合物可因添加無機酸，例如：鹽酸、硝酸、硫酸與/或磷酸；有機酸，例如：抗壞血酸、檸檬酸、乙酸與酒石酸，等等，錯化劑，如：EDTA 或檸檬酸與其鹽類；或抗氧化劑，如：維生素 E 或抗壞血酸而安定化。此等物質可單獨使用或共同用於安定本發明化合物。可添加防腐劑，如：氯苄烷銨或苯甲酸與其鹽類。可特別添加界面活性劑來改善懸浮液之物理安定性。其包括卵磷脂、二辛基磺基琥珀酸二鈉、油酸與山梨糖醇酐酯類。

適合穿皮式投藥之醫藥組合物可呈獨立之貼布，以留在患者表皮上長期密切接觸。例如：貼布中之活性成份可利用一般說明於 Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986)之離子電滲透法傳送。

局部投藥用醫藥組合物可調配成油膏、乳霜、懸浮液、洗液、粉劑、溶液、糊劑、凝膠、噴液、氣霧劑或油劑。

處理眼睛或其他體外組織，例如：口與皮膚時，組合物可呈局部用油膏或乳霜施用。當調配成油膏時，本發明化合

物可使用與石蠟或水相容之油膏基質調配。或者，本發明化合物可使用水包油性或油包水性基質調配成乳霜。

適合鼻內投藥之醫藥組合物中之載劑為固體，包括粒度範圍在 20 至 500 微米之粗粒粉劑，其係由粉劑之容器接近鼻子經由鼻道快速吸入投藥。以液體為載劑形成鼻噴液或鼻滴液投藥之合適組合物包括本發明化合物之水性或油性溶液。

適合非經腸式投藥之醫藥組合物包括水性與非水性注射液，其可包含抗氧化劑、緩衝劑、制菌劑及使調配物與接受投藥者之血液呈等張性之溶質；與水性與非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑與增稠劑。組合物可製成單位劑量或多重劑量容器，例如：密封安瓶與小瓶，且可保存在冷凍乾燥狀態，僅需在臨用前添加無菌液態載體(例如：注射用水)。臨用前方組成之注射用溶液與懸浮液可由無菌粉劑、粒劑與錠劑製備。

【實施方式】

實例

下列實例說明本發明。此等實例無意限制本發明範圍，但可指示習此相關技藝之人士製備及使用本發明化合物、組合物之方法。本發明特別具體實施例中，習此相關技藝之人士咸了解，可在不偏離本發明本質與範圍下進行不同變化與修飾。

所有提及之醚均指乙醚；鹽水係指飽和 NaCl 水溶液。除非本文中另有說明，否則所有溫度均以 °C(攝氏溫度)表

示。所有反應均於惰性蒙氣及室溫下進行，除非本文中另有說明。

^1H NMR 光譜係於 Brucker DPX400、Brucker DPX250、Brucker AC400 或 Varian Inova 400 上記錄。化學遷移係以百萬分之一(ppm, δ 單位)表示。以分裂型態說明表觀多峰性，且以 s(單峰)、d(雙峰)、t(參峰)、q(四峰)、quint(五峰)、m(多峰)、br(寬峰)表示。

低解析質譜(MS)係於 JOEL JMS-AX505HA、JOEL SX-102 或 SCIEX-APIiii 分光計上測定；LC-MS 係於 Waters ZQ 或 PE Sciex Single Quadrupole LC/MS API-150 分光計上測定。

製備性 HPLC 係指該方法中之材料係利用高效液相層析法，於 HPLC ABZ+ 5 μm 管柱(10 cm x 21.2 mm i.d.)上，使用 0.1%甲酸之水溶液與 0.05%之乙腈溶液，利用流速 8 ml/min 之梯度溶離液純化，並於 UV 254nm 下檢測。

除非本文中另有說明，否則矽石急驟管柱層析法與組合急驟層析法(Combiflash)係指材料使用 RedisepTM 預填充矽石急驟管柱，於 ISCO sql6x 機器上，使用指定溶劑系統純化。

逆向 HPLC 方法 A 係指該方法中之材料係利用高效液相層析法，於 HPLC S-5 μm 管柱(75x30 mm i.d.)上，使用指定溶劑系統進行梯度溶離，並於 UV 254 nm 下檢測。

逆向 HPLC 方法 B 係指該方法中之材料係利用高效液相層析法，於 HPLC Luna C18(2)100A 管柱(50x21.2 mm

i.d.)上，使用指定溶劑系統進行梯度溶離，並於 UV 254 nm 下檢測。

PE Sciex Single Quadrupole LC/MS API-150 之 LC-MS
實驗條件：

液相層析法：

系統： Shimadzu LC 系統，使用 SCL-10A 控制器與雙
重 UV 檢測器

自動取樣器：具有 Valco 六孔注射器之 Leap CTC

管柱：Aquasil/Aquasil(C18 40x1 mm)

注射體積(微升)：2.0

溶劑 A：H₂O, 0.02% TFA

溶劑 B：MeCN, 0.018% TFA

梯度：線性

A 頻道：UV 214 nm

B 頻道：ELS

階段	時間(min)	持續時間 (min)	流 速 (μL/min)	溶劑 A	溶劑 B
0	0.00	0.00	300.00	95.00	5.00
1	0.00	0.01	300.00	95.00	5.00
2	0.01	3.20	300.00	10.00	90.00
3	3.21	1.00	300.00	10.00	90.00
4	4.21	0.10	300.00	95.00	5.00
5	4.31	0.40	300.00	95.00	5.00

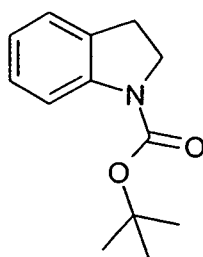
質譜：PE Sciex Single Quadrupole LC/MS API-150

極性：正

取得模式：圖形

中間物

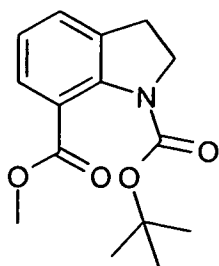
中間物 1：2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙基酯



取吲哚啉(10 克，84 毫莫耳)溶於四氫呋喃(100 毫升)，
 添加碳酸二-第三丁酯(22 克，0.1 莫耳)。於室溫與惰性氮蒙
 氣下攪拌混合物 16 小時。真空排除四氫呋喃，粗產物經真
 空蒸餾純化，產生標題化合物(15.1 克)之透明淺粉紅色油狀
 物，靜置時即結晶(溫度：160-162°C，壓力 1 - 0.1 mm Hg)。

¹H NMR(400 MHz,DMSO-D₆)δ ppm 1.50(s, 9 H)3.04(t,
 $J=8.7$ Hz, 2 H)3.89(t, $J=8.8$ Hz, 2 H)6.91(td, $J=7.3$, 0.8 Hz,
 1 H)7.13(t, $J=7.5$ Hz, 1 H)7.18(d, $J=7.3$ Hz, 1 H)7.5-7.8(bs,
 1 H) r.t. 3.44 分鐘。

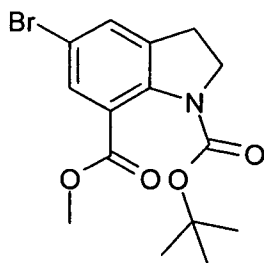
中間物 2：2,3-二氫-1H-吲哚-1,7-二羧酸 1-(1,1-二甲基乙基)7-甲基酯



取 2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙基酯(5 克，
22.8 毫莫耳)與 *N,N,N',N'*-四甲基-1,2-乙二胺(4.6 毫升，30.5
毫莫耳)溶於無水乙醚(300 毫升)，於乙腈/乾冰浴中冷卻至-
78°C。以 10 分鐘時間滴加第二丁基鋰(1.4M 環己烷溶液，
17.6 毫升，24.6 毫莫耳)，於此溫度下攪拌 90 分鐘。添加氯
甲酸甲酯(8.8 毫升，10.8 克，0.1 莫耳)至混合物中，使反應
以 1 小時時間回升至室溫。小心加水至混合物中，分離有機
層，再以水洗滌 3 次。有機層經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃
縮，產生標題化合物(4.91 克)之膠質狀黃色固體。

¹H NMR(400 MHz,DMSO-D₆)δ ppm 1.44(s, 9 H)3.06(t,
J=8.2 Hz, 2 H)3.69(s, 3 H)4.02(t, *J*=8.3 Hz, 2 H)7.06(t,
J=7.5 Hz, 1 H)7.35(d, *J*=7.5 Hz, 1 H)7.39(dd, *J*=7.4, 1.1 Hz,
1 H)MS *m/z* 278(*M*+1)⁺ r.t. 3.18 分鐘。

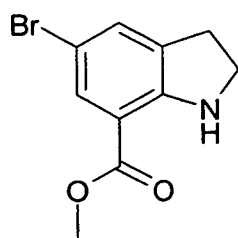
中間物 3：5-溴-2,3-二氫-1H-吲哚-1,7-二羧酸 1-(1,1-二甲
基乙基)7-甲基酯



取 2,3-二氫-1H-吲哚-1,7-二羧酸 1-(1,1-二甲基乙基)-7-
 甲基酯(3.1 克, 11.2 毫莫耳)與 N-溴琥珀醯亞胺(2.0 克,
 11.2 毫莫耳)溶於無水二氯甲烷(100 毫升), 於室溫與氮蒙氣
 下攪拌 16 小時。反應分溶於氫氧化鈉溶液(2 M), 分離, 再
 以氫氧化鈉溶液洗滌。有機層經硫酸鎂脫水, 與真空濃縮,
 產生標題化合物之膠質狀紅色固體(3.55 克)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.41(s, 9 H) 3.09(t, *J*=8.3 Hz, 2 H) 3.70(s, 3 H) 4.02(t, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.46(s, 1 H) 7.60(s, 1 H) MS *m/z* 356/358(1 : 1 比例)(*M*+1)⁺ r.t. 3.52 分鐘。

中間物 4 : 5-溴-2,3-二氫-1H-吲哚-7-羧酸甲酯

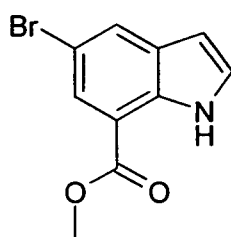


取 5-溴-2,3-二氫-1H-吲哚-1,7-二羧酸 1-(1,1-二甲基乙基)-7-
 甲基酯(9 克, 25 毫莫耳)溶於三氟乙酸(6 毫升), 於室
 溫下攪拌 16 小時。添加二氯甲烷與氫氧化鈉溶液(2M), 有
 機層經氫氧化鈉溶液洗滌至水層 pH > 7。有機層經真空濃
 縮, 產生標題化合物之褐色固體(6.5 克)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.99(t, *J*=8.5 Hz, 2 H) 3.61(t, *J*=8.4 Hz, 2 H) 3.78(s, 3 H) 6.72(s, 1 H) 7.28(d, *J*=1

Hz, 1 H)7.46(d, $J=2$ Hz, 1 H)MS m/z 256/258(1 : 1 比例)($M+1$)⁺ r.t. 3.32 分鐘。

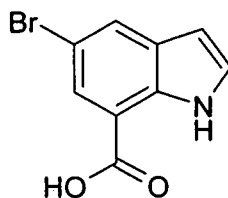
中間物 5：5-溴-1H-吲哚-7-羧酸甲酯



取 5-溴-2,3-二氫-1H-吲哚-7-羧酸甲酯(6.5 克，25 毫莫耳)溶於四氫呋喃(100 毫升)。添加活化之二氧化錳(粒度 5 微米，22 克，0.25 莫耳)。混合物於室溫下攪拌 16 小時。再加 22 克活化二氧化錳，攪拌反應 96 小時。反應經寅氏鹽過濾，與真空濃縮，產生標題化合物(5.1 克)之米色固體。

¹H NMR(400 MHz,DMSO-D₆) δ ppm 3.94(s, 3 H)6.58(d, $J=3$ Hz, 1 H)7.48(d, $J=3$ Hz, 1 H)7.8(d, $J=2$ Hz, 1 H)8.07(d, $J=1.8$ Hz, 1 H)11.39(bs, 1 H)MS m/z 252/254(1 : 1 比例)($M-1$)r.t. 3.41 分鐘。

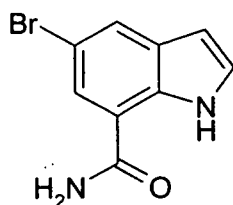
中間物 6：5-溴-1H-吲哚-7-羧酸



取 5-溴-1H-吲哚-7-羧酸酯(5 克, 19.7 毫莫耳)溶於甲醇(200 毫升), 添加含氫氧化鋰(0.99 克, 41 毫莫耳)之水溶液(10 毫升)。混合物回流加熱 50 小時。真空排除甲醇, 殘質經鹽酸水溶液(2M)稀釋。濾出所得沉澱, 以加熱之真空槍乾燥, 產生標題化合物之米色固體(4.7 克)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6.54(dd, $J=2.0, 3.2$ Hz, 1 H) 7.42(t, $J=2.8$ Hz, 1 H) 7.77(d, $J=2$ Hz, 1 H) 8.03(d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 11.27(s, 1 H) 13.1-13.7(bs, 1 H) MS m/z 238/240(1 : 1 比例)(M-1) r.t. 3.41 分鐘。

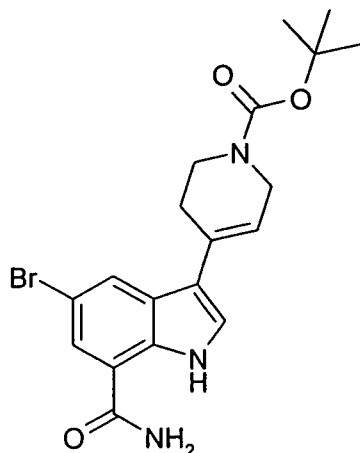
中間物 7 : 5-溴-1H-吲哚-7-羧醯胺



於室溫下, 在含 5-溴-1H-吲哚-7-羧酸(10.0 克, 42 毫莫耳)之 CH_2Cl_2 (100 毫升)溶液中添加 EDC(9.66 克, 50.4 毫莫耳)、HOBt(6.81 克, 50.4 毫莫耳)與 NH_3 (2.0M MeOH 溶液, 84 毫升, 168 毫莫耳)。反應混合物於室溫下攪拌 16 小時。蒸發溶劑, 殘質分溶於乙酸乙酯(100 毫升)與水(100 毫升)之間。水層經乙酸乙酯(100 毫升 x2)萃取, 合併之有機相經 MgSO_4 脫水, 濃縮, 產生粗產物(10 克, 98%)。此粗產物未再純化即直接用於下一個步驟。

LC/MS : m/z 240.0(M+H), 1.95 分鐘。

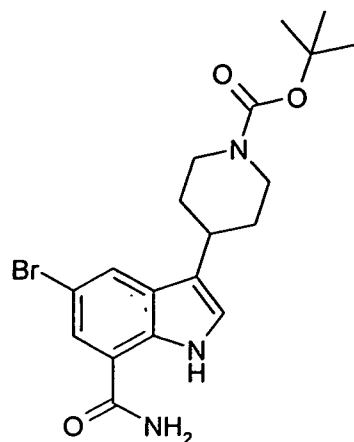
中間物 8 : 4-[7-(胺基羰基)-5-溴-1H-吡啶-3-基]-3,6-二氫-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯



在含 5-溴-1H-吡啶-7-羧醯胺(10 克, 41.84 毫莫耳)之甲醇(5 毫升)溶液中添加 4-氧代-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(684 毫克, 3.42 毫莫耳)與甲醇鈉(0.5 M THF 溶液, 13.7 毫升, 6.84 毫莫耳)。反應混合物於回流溫度下攪拌 16 小時。減壓蒸發所有溶劑。殘質分溶於乙酸乙酯(100 毫升)與水(100 毫升)之間。合併之有機相經 $MgSO_4$ 脫水, 減壓濃縮, 經急驟管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷, 1/1), 產生所需產物(7.4 克, 43 %)。

LC/MS : m/z 420.0(M+H), 2.35 分鐘。

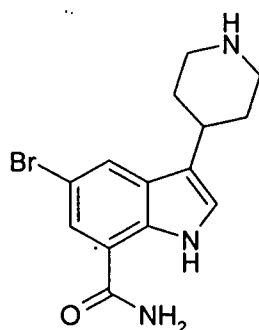
中間物 9 : 4-[7-(胺基羰基)-5-溴-1H-吡啶-3-基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯



在含 4-[7-(胺基羰基)-5-溴-1H-吲哚-3-基]-3,6-二氫-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(7.41 克, 17.64 毫莫耳)之乙醇(600 毫升)溶液中添加氧化鉬(200 毫克, 5%)。反應混合物於 H₂ 蒙氣下氫化 16 小時。所得混合物經寅氏鹽過濾, 濾液濃縮。所得殘質經急驟管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷, 1:4 至 2:1 v/v), 產生所需產物(3.6 克, 48%)。

LC-MS: m/z 422.0(M+H), 2.25 分鐘。

中間物 10: 5-溴-3-(4-哌啶基)-1H-吲哚-7-羧醯胺

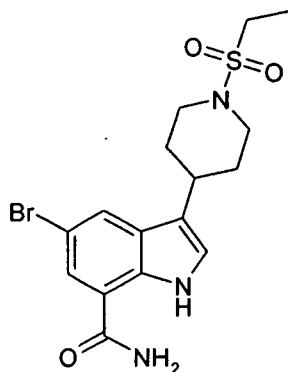


在含 4-[7-(胺基羰基)-5-溴-1H-吲哚-3-基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(1.56 克, 3.7 毫莫耳)之甲醇(10 毫升)溶液

中添加 HCl 之二噁烷溶液(4M, 35.5 毫升)。反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。減壓蒸發溶劑，所得殘質分溶於乙酸乙酯(50 毫升)與 5%NaOH 水溶液(50 毫升)之間。水層經乙酸乙酯(2x50 毫升)洗滌，合併之有機相經 MgSO₄ 脫水，減壓濃縮，產生所需產物(685 毫克，58%)，其未再純化即用於下一個步驟。

LC-MS: m/z 322.0(M+H), 1.45 分鐘。

中間物 11: 5-溴-3-[1-(乙磺基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧酰胺



滴加乙磺基氯(4.5 毫升，47.4 毫莫耳)至 0°C(槽溫)下含 5-溴-3-(4-哌啶基)-1H-吲哚-7-羧酰胺鹽酸鹽(8.49 克，23.7 毫莫耳)與三乙胺(13.2 毫升，94.7 毫莫耳)之 DMF(80 毫升)溶液中。反應混合物於 0°C 下攪拌 45 分鐘。倒至 2:1 EtOAc/H₂O 混合物(300 毫升)中。濾出所得沉澱，以 EtOAc(2 x 50 毫升)洗滌，置於一旁。分離 EtOAc/H₂O 雙層，水層經 EtOAc(2 x 100 毫升)萃取。合併之有機層經飽和 NaCl(1 x 100 毫升)洗滌，脫水(MgSO₄)，過濾，減壓濃

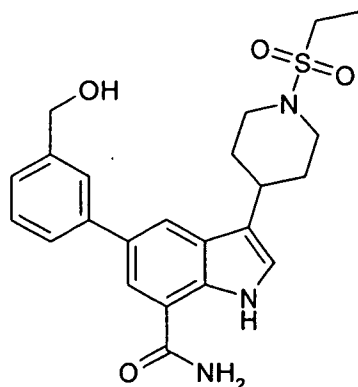
縮。粗產物與如上述單離之沉澱物合併，以 MeOH(1 x 10 毫升)洗滌，產生 8.19 克標題化合物(83%)。

或者，標題化合物可依下列方法製備：

5. 於 0°C 下，在含 5-溴-3-(4-哌啶基)-1H-吡啶-7-羧醯胺 (900 毫克，2.8 毫莫耳)之 CH₂Cl₂(100 毫升)溶液中添加乙磺醯氯(0.8 毫克，8.4 毫莫耳)與三乙胺(1.6 毫升，11.2 毫莫耳)。反應混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘。然後使混合物分溶於 CH₂Cl₂ 與水之間。水相經 CH₂Cl₂(50 毫升 x2)萃取，合併之有機相經 MgSO₄ 脫水，減壓濃縮。所得殘質經固相萃取法，於 500 毫克胺基丙基管柱(International Sorbent Technologies)上，使用氯仿(30 毫升 x 2)與乙酸乙酯(50 毫升)溶離純化，產生 800 毫克標題化合物(69%)。

LC/MS：m/z 414.0(M+H)，2.2 分鐘。

15 中間物 12：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(羥基甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺

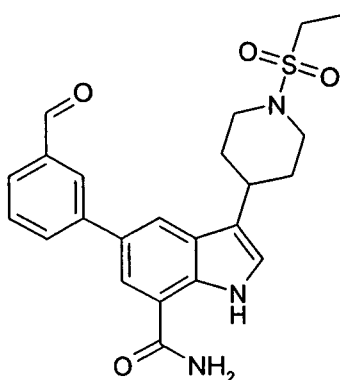


在含 5-溴-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧
 磺胺(20.0 毫克, 0.048 毫莫耳)、K₃PO₄(21.0 毫克, 0.096 毫
 莫耳)與[3-(羥基甲基)苯基]二羥硼酸(30.0 毫克, 0.193 毫莫
 耳)之二噁烷/H₂O(2 毫升/0.7 毫升)溶液中通入氫氣 5 分鐘
 後, 添加 Pd(PPh₃)₄(5.0 毫克, 0.0048 毫莫耳)。反應混合物
 於微波反應器 (Smith synthesizer)中, 於 160°C 下加熱 20 分
 鐘。蒸發溶劑, 殘質分溶於乙酸乙酯與水之間。有機層經鹽
 水(10 毫升)洗滌, 脫水(MgSO₄), 濃縮, 及經逆向 HPLC 方
 法 A 純化(水/CH₃CN, 0.1 %TFA10-90%), 產生標題化合物
 (9.7 毫克, 46%)。

¹H NMR(400 MHz,DMSO-D₆)δ ppm 1.25(t, *J*=7.2 Hz, 3H),
 1.65(m, 2H), 2.02(m, 2H), 2.99(m, 7H), 3.71(m, 2H), 7.16(s,
 1H), 7.42(m, 3H), 7.77(m, 2H), 8.02(m, 2H), 8.22(m, 1H),
 10.91(s, 1H)。

LC/MS : m/z 442.4(M+H), r.t : 1.73 分鐘。

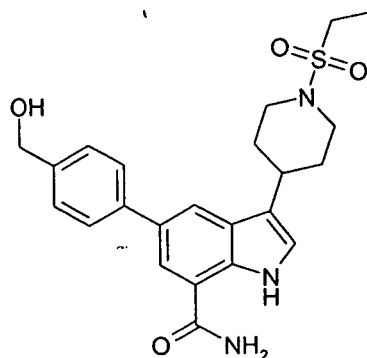
中間物 13 : 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(3-甲磺基苯基)-
 1*H*-吡啶-7-羧磺胺



於周溫下，在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(羥基甲基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(52.0 毫克，0.120 毫莫耳)之 THF(10 毫升)溶液中添加 MnO₂(360.0 毫克，3.5 毫莫耳)。所得懸浮液攪拌一夜，經寅氏鹽過濾，固體經 THF(3X10 毫升)潤洗。濾液濃縮，產生標題化合物(51.0 毫克，98%)，其未再純化即用於下一個步驟。

LC/MS：m/z 440.4(M+H)，r.t：1.97 分鐘。

中間物 14：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(羥基甲基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺

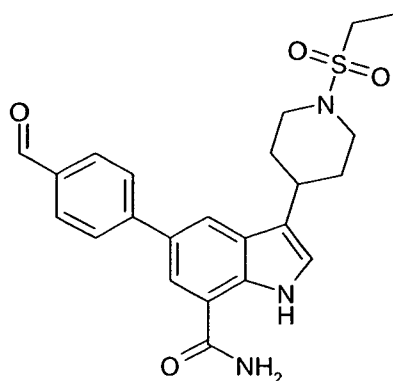


在含 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(20.0 毫克，0.048 毫莫耳)、K₃PO₄(21.0 毫克，0.096 毫莫耳)與[4-(羥基甲基)苯基]二羥硼酸(30.0 毫克，0.193 毫莫耳)之二噁烷/H₂O(2 毫升/0.7 毫升)溶液中通入氫氣 5 分鐘後，添加 Pd(PPh₃)₄(5.0 毫克，0.0048 毫莫耳)。反應混合物於微波反應器(Smith synthesizer)中，於 160°C 下加熱 20 分鐘。蒸發溶劑，殘質分溶於乙酸乙酯與水之間。有機層經鹽水(10 毫升)洗滌，脫水(MgSO₄)，過濾，濃縮，經逆向

HPLC 方法 A 純化(水/ CH₃CN, 0.1 % TFA 10-90%), 產生標題化合物(6.4 毫克, 30%)。

LC/MS : m/z 442.4(M+H), r.t : 1.78 分鐘。

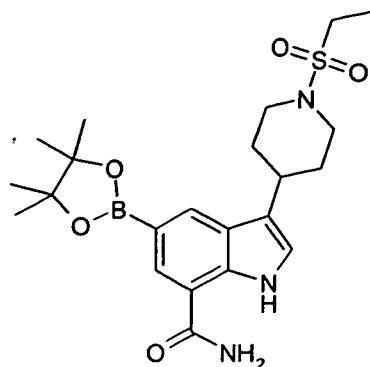
5 中間物 15 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-甲醯基苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺



10 於室溫下, 在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(羥基甲基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(25 毫克, 0.058 毫莫耳)之 THF(5 毫升)溶液中添加 MnO₂(160.0 毫克, 1.73 毫莫耳)。所得懸浮液攪拌一夜。經寅氏鹽過濾, 固體經 THF(3X10 毫升)潤洗。濾液濃縮, 產生標題化合物(15 毫克, 58%), 其未
15 再純化即用於下一個步驟。

LC/MS : m/z 440.4(M+H), r.t : 2.02 分鐘。

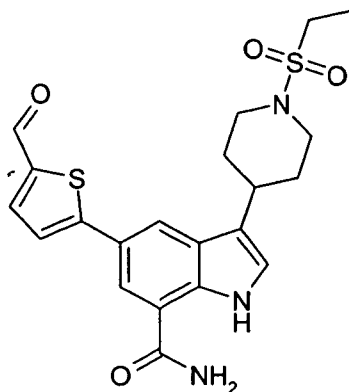
20 中間物 16 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吲哚-7-羧醯胺



取含 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(1.0 克, 2.42 毫莫耳)、雙(四甲基乙二醯)乙硼烷(2.45 克, 9.66 毫莫耳)與碳酸鉀(2.10 克, 21.8 毫莫耳)之 DME(15.0 毫升)溶液脫氣 5 分鐘後, 添加 Pd₂Cl₂(dppf)。混合物於微波爐中, 在 130°C 下加熱 11000 秒。反應混合物經 EtOAc(300 毫升)與 H₂O(100 毫升)稀釋, 過濾固體。有機層經 H₂O(3 x 80 毫升)與鹽水洗滌。有機層經 MgSO₄ 脫水, 濃縮。添加 DCM(40 毫升), 以排除任何副產物, 產生 2.4 克標題化合物。

LC/MS : m/z 462.3(M+H), r.t : 2.03 分鐘。

中間物 17 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-2-噻吩基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



在含 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(200 毫克，0.49 毫莫耳)之二噁烷(4.5 毫升)與 H₂O(1.5 毫升)溶液中添加[5-(羥基甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸(232 毫克，1.47 毫莫耳)、碳酸鉀(406 毫克，2.94 毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈰(0)(57 毫克，0.049 毫莫耳)。反應於微波爐中，於 150°C 下進行 20 分鐘。以 EtOAc/H₂O 處理水層後，產生 447 毫克 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(羥基甲基)-2-噻吩基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺。

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(羥基甲基)-2-噻吩基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(200 毫克，0.46 毫莫耳)之 THF(5.0 毫升)溶液中添加 MnO₂(1.21 克，13.9 毫莫耳)。混合物於室溫下攪拌 3 小時。經寅氏鹽過濾反應混合物，產生 100 毫克標題化合物(48.8%)

LC/MS：m/z 446.2(M+H)，r.t：2.27 分鐘。

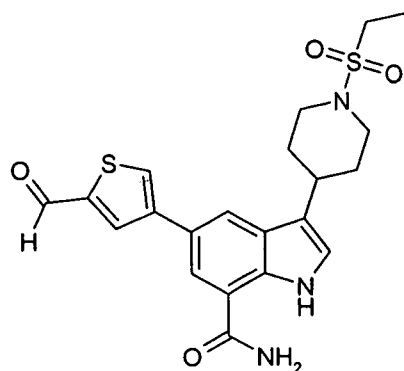
中間物 18：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-甲醯基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



於 0°C 下，在含 3-噻吩甲醛(3.0 克，26.8 毫莫耳)之 DCM(54 毫升)溶液中添加三氯化鋁(8.37 克，63 毫莫耳)。加熱反應至回流，滴加溴(1.6 毫升，30.28 毫莫耳)。添加後，於回流下攪拌反應混合物 4 小時。冷卻至室溫後，添加冷 H₂O(100 毫升)，以 DCM(2 x 100 毫升)萃取。合併之有機層經 NaHCO₃ 洗滌及乾燥。經急驟層析法純化，產生 3.62 克 5-溴-3-噻吩甲醛(71%)。

在含 5-溴-3-噻吩甲醛(250 毫克，1.29 毫莫耳)之二噁烷(4.5 毫升)與 H₂O(1.5 毫升)溶液中添加 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(200 毫克，0.43 毫莫耳)、碳酸鉀(250 毫克，2.58 毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈀(0)(56 毫克，0.049 毫莫耳)。反應於微波爐中，於 150°C 下進行 20 分鐘。然後以 EtOAc 與 H₂O 處理，得到粗產物。以 MeOH(10 毫升)處理，過濾固體，並收集，產生 310 毫克所需之標題化合物。
LC/MS: m/z 446.4(M+H), r.t: 1.94 分鐘。

中間物 19: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺

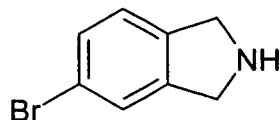


在含 4-溴-2-噻吩甲醛(1.0 克, 4.48 毫莫耳)之 DME(16 毫升)溶液中添加雙(四甲基乙二膦)乙硼烷(1.48 克, 5.82 毫莫耳)、KOAc(1.14 克, 5.11 毫莫耳)與 Pd₂Cl₂(dppf)(106 毫克, 4.48 毫莫耳)。反應於微波爐中, 於 150°C 下進行 20 分鐘。濃縮溶劑, 使用 EtOAc 與 H₂O 處理水相。化合物經急驟層析法, 使用己烷與 EtOAc 純化, 產生 1.8 克 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2-噻吩甲醛。

在含 5-溴-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧基(909 毫克, 2.2 毫莫耳)之二噁烷(7.5 毫升)與 H₂O(2.5 毫升)溶液中添加 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2-噻吩甲醛(1.57 克, 6.6 毫莫耳)、碳酸鉀(1.82 克, 13.2 毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈀(0)(30 毫克, 2.2 毫莫耳)。反應於微波爐中, 於 150°C 下加熱 20 分鐘。混合物濃縮至乾。添加 EtOAc(50 毫升)至殘質中, 以鹽水洗滌。過濾並收集水與有機層之間所形成沉澱之褐色固體, 產生 874 毫克標題化合物(89%)。

LC/MS: m/z 446.4(M+H), r.t: 1.93 分鐘。

中間物 20: 5-溴異吡啶啉



在加裝添加漏斗及 CaCl_2 乾燥管之乾燥之 50 毫升雙頸圓底燒瓶中添加 2.0 克(13.6 毫莫耳)酞醯亞胺。燒瓶於鹽/冰浴中冷卻至 0°C 。在持續攪拌下慢慢添加含濃硫酸與發煙硝酸之冰冷混合物(1:1 v/v, 8 毫升)。混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘, 攪拌 1 小時使之慢慢回升至室溫。反應混合物倒至冰中。所得固體產物過濾及乾燥, 產生 1.6 克(61.3%)5-硝基-1*H*-異吲哚-1,3(2*H*)-二酮之黃色固體。

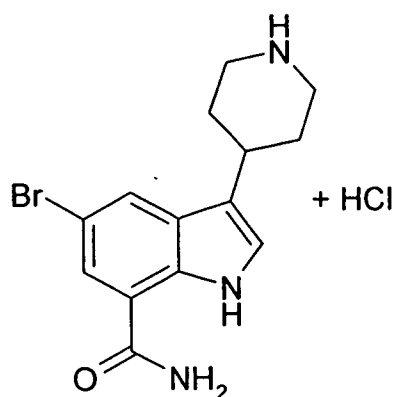
在含 5-硝基-1*H*-異吲哚-1,3(2*H*)-二酮(1.0 克, 5.2 毫莫耳)之無水 THF(15 毫升)溶液中添加 10% Pd/C(0.2 克)。混合物於 30-40psi 下氫化 17 小時。濾出觸媒, 濾液真空蒸發, 產生 0.5 克(59.3%)5-胺基-1*H*-異吲哚-1,3(2*H*)-二酮之黃色固體。

於 0°C 下, 在攪拌之含 5-胺基-1*H*-異吲哚-1,3(2*H*)-二酮(1.0 克, 6.2 毫莫耳)之硫酸溶液(2 毫升濃 H_2SO_4 含於 7.5 毫升 H_2O)中滴加冰冷之亞硝酸鈉溶液(0.8 克含於 2 毫升 H_2O 中)。於 0°C 下攪拌 45 分鐘後, 於相同溫度下添加 CuBr(3.4 克, 23.7 毫莫耳)與 HBr[48%](13.6 毫升, 4vol. w.r.t. CuBr)。所得混合物於 80°C 下攪拌 8 小時後, 倒至碎冰中。過濾固體, 以冰冷水洗滌, 徹底乾燥, 產生 0.6 克(43.0%)5-溴-1*H*-異吲哚-1,3(2*H*)-二酮之褐色固體。

在加裝回流冷凝器與添加漏斗之乾燥之 500 毫升三頸燒瓶中添加含 BH_3 -THF(160 毫升)之無水 THF(50 毫升)溶液。混合物冷卻至 0°C 。在此冷卻溶液中慢慢添加含 5-溴-1*H*-異吲哚-1,3(2*H*)-二酮(8.0 克, 35.4 毫莫耳)之無水 THF(100 毫

升)溶液，使之回升至室溫。於室溫下 10 分鐘後，混合物回流 16 小時。反應混合物冷卻至 0°C，以甲醇中止反應(注意：會出現激烈冒泡)。添加 20-30 毫升 2N HCL 並回流混合物 1 小時。冷卻混合物，以 NaOH 溶液鹼化，以乙酸乙酯萃取。合併之有機萃液經水、飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水與真空濃縮。在含粗產物之 MeOH(150 毫升)中
 5 添加 Et₃N(12 毫升)與二碳酸二-第三丁酯(13.8 克，63.23 毫莫耳)，於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物真空濃縮。粗產物經 CH₂Cl₂(200 毫升)稀釋，以水、飽和 NaCl 溶液洗滌，
 10 及經 Na₂SO₄ 脫水。粗產物經管柱層析法，使用 20%乙酸乙酯之己烷溶液為溶離液純化，產生無色固體。於室溫下添加二噁烷-HCl，攪拌 10 分鐘，過濾所得固體與乾燥，產生 3.0 克(42.8%)5-溴異吲哚啉鹽酸鹽之灰色固體。

15 中間物 21：5-溴-3-(4-哌啶基)-1H-吲哚-7-羧醯胺鹽酸鹽



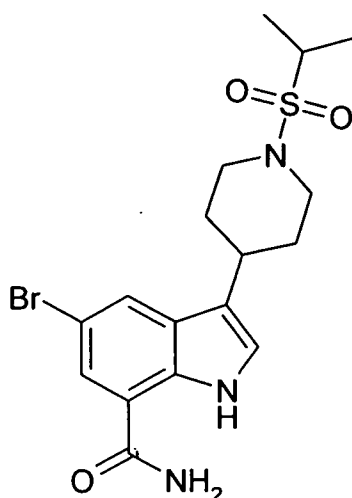
20 添加 4M HCl 之二噁烷溶液(194 毫升)至含 4-[7-(胺基羧基)-5-溴-1H-吲哚-3-基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(10

克，23.7 毫莫耳)之甲醇(50 毫升)溶液中。反應混合物於室溫下攪拌 4 小時，減壓蒸發溶劑，產生標題化合物(9.5 克)，其未再純化即用於下一個步驟。

LC-MS：m/z 322.4(M+H)，1.40 分鐘。

5.

中間物 22：5-溴-3-{1-[(1-甲基乙基)磺酰基]-4-哌啶基}-1H-吲哚-7-羧酰胺



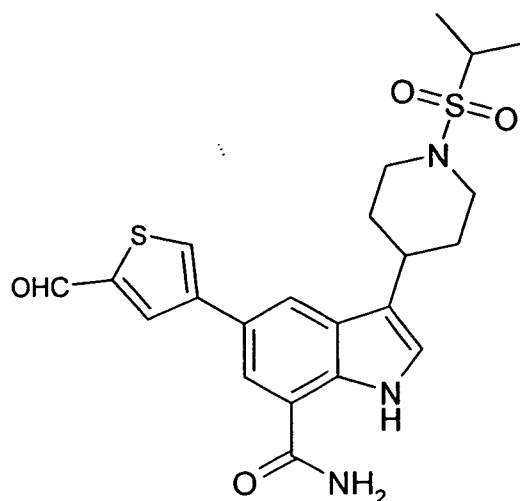
10

於 0°C 下添加三乙胺(2.6 毫升，18.7 毫莫耳)至含 5-溴-3-(4-哌啶基)-1H-吲哚-7-羧酰胺鹽酸鹽之 DMF(15 毫升)溶液中。混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 2-丙磺酰氯(1.04 毫升，9.32 毫莫耳)。續攪拌 30 分鐘，反應混合物經 1：1 EtOAc/H₂O(200 毫升)稀釋。分層，水層經 EtOAc(2 x 50 毫升)萃取。合併之有機層經飽和 NaCl(1 x 100 毫升)洗滌，脫水(MgSO₄)，減壓濃縮。粗產物經 MeOH(2 x 10 毫升)洗滌，產生標題化合物(1.5 克，75%)。

15

LC/MS：m/z 427.8(M+H)，1.98 分鐘。

中間物 23：5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吡啶-7-羧醯胺



5

用於製備標題化合物之二羥硼酸酯係依據下列製程，分成 6 等份製備：在含 4-溴-2-噻吩甲醛(1.0 克，4.48 毫莫耳)之 DME(20 毫升)溶液中添加雙(四甲基乙二醯)乙硼烷(1.48 克，5.82 毫莫耳)、KOAc(1.14 克，5.11 毫莫耳)與 Pd₂Cl₂(dppf)(106 毫克，0.448 毫莫耳)。反應於 Smith 微波爐中，於 150°C 下進行 20 分鐘。集合 6 次反應，減壓濃縮。殘質溶於 EtOAc(200 毫升)與 H₂O(50 毫升)。分層，有機層經飽和 NaCl(1 x 50 毫升)洗滌，脫水(Na₂SO₄)，與減壓濃縮。粗產物經急驟層析法，使用己烷/EtOAc 溶離純化，產生 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2-噻吩甲醛(5 克，78%)。

10

15

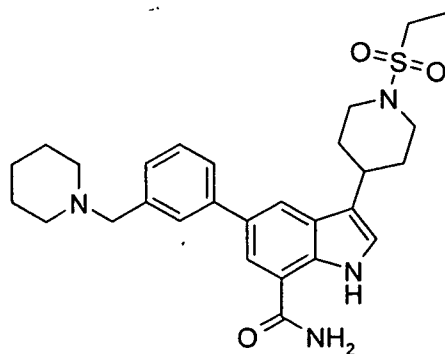
取含 5-溴-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吡啶-7-羧醯胺(428 毫克，1 毫莫耳)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二氧硼戊環-2-基)-2-噻吩甲醛(960 毫克, 4 毫莫耳)、
Cs₂CO₃ (800 毫克, 2.46 毫莫耳)與 Pd(PPh₃)₄(100 毫克,
0.0865 毫莫耳)之溶液於 Smith 微波爐中, 於 160°C 下加熱
20 分鐘。反應混合物過濾與減壓濃縮。粗產物經 MeOH(1 x
5 毫升)洗滌, 產生標題化合物(395 毫克, 86%)。

LC/MS: m/z 460.4(M+H), 1.98 分鐘。

實例

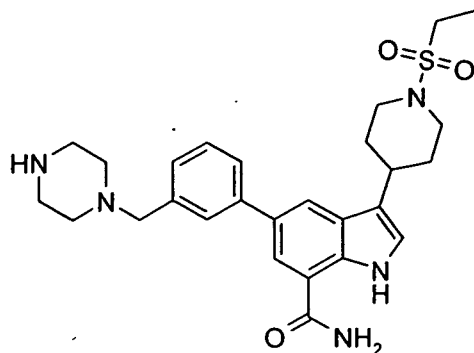
實例 1: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(1-哌啶基甲基) 苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-
1H-吲哚-7-羧醯胺(15.0 毫克, 0.034 毫莫耳)之 DCM(2 毫升)
溶液中添加哌啶(4.0 微升, 0.04 毫莫耳)。於周溫下攪拌反
應溶液 1 小時後, 添加 NaBH(OAc)₃(23.0 毫克, 0.109 毫莫
耳)。所得混合物於周溫下攪拌一夜後, 減壓排除溶劑。所
得殘質溶於 1.2 毫升 DMSO, 濾出所有未溶解之固體。此含
粗產物之 DMSO 溶液經逆向 HPLC 純化(H₂O/CH₃CN, 0.1
% TFA 10-90%), 產生標題化合物(8.8 毫克, 50.5%)。

LC/MS: m/z 509.4(M+H), r.t: 1.87 分鐘。

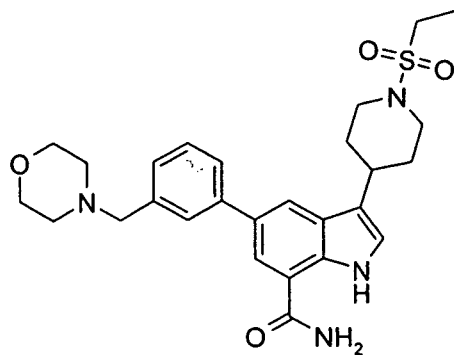
實例 2：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(1-哌啶基甲基)苯基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



依據實例 1 之一般製程，由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(15.0 毫克，0.034 毫莫耳)、哌啶(3.5 毫克，0.04 毫莫耳)與 NaBH(OAc)₃(23.0 毫克，0.102 毫莫耳)進行反應，產生標題化合物(3.4 毫克，19.7%)。

10 LC/MS：m/z 510.2(M+H)，r.t：1.43 分鐘。

實例 3：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(4-嗎啶基甲基)苯基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



15

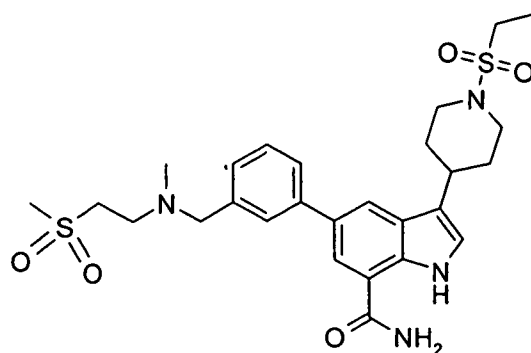
依據實例 1 之一般製程，由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(15.0 毫克，0.034 毫莫耳)、嗎啉(3.5 微升，0.04 毫莫耳)與 NaBH(OAc)₃(23.0 毫克，0.102 毫莫耳)進行反應，產生標題化合物(7.5 毫克，43%)。

5. LC/MS : m/z 511.2(M+H), r.t : 1.58 分鐘。

或者，實例 3 亦可依據下列方法製備：

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(20 毫克，0.046 毫莫耳)之二氯甲烷(1.5 毫升)與甲醇(1.5 毫升)溶液中添加嗎啉(0.070 毫升，0.276 毫莫耳)與 1 滴乙酸。於室溫下攪拌此混合物 2 小時後，添加氫硼化鈉(11 毫克，0.276 毫莫耳)。30 分鐘後，混合物倒至 SCX 卡管(5.0 克)上，使用 EtOAc(10.0 毫升)與 MeOH(10.0 毫升)沖刷卡管。使用 2 M NH₃/MeOH 溶液(10.0 毫升)溶離產物後，濃縮。殘質溶於二甲亞砜(1.0 毫升)，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生標題化合物(17.6 毫克，75%)。

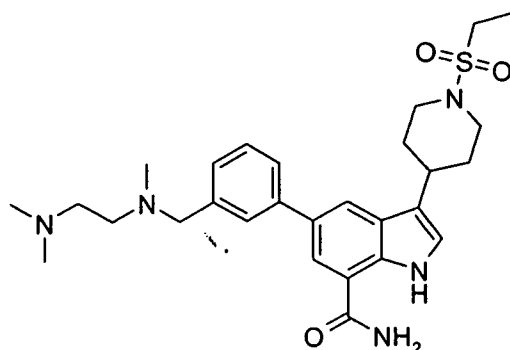
實例 4：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({甲基[2-(甲基磺醯基)乙基]胺基}甲基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



依據實例 1 之一般製程，由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(42.0 毫克，0.096 毫莫耳)、*N*-甲基-2-(甲基磺醯基)乙胺(12.0 毫克，0.087 毫莫耳)與 NaBH(OAc)₃(58.0 毫克，0.261 毫莫耳)進行反應，產生標題化合物(15.1 毫克，28.0%)。

LC/MS：m/z 561.2(M+H)，r.t：1.58 分鐘。

實例 5：5-(3-{[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基}甲基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺

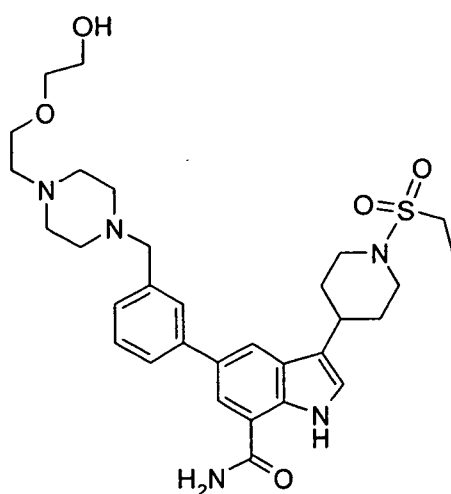


在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(45.0 毫克，0.101 毫莫耳)之 DCM(2 毫升)溶液中添加 *N,N,N'*-三甲基-1,2-乙二胺(116 微升，0.90 毫莫耳)。反應溶液於室溫下攪拌 1 小時後，添加 NaBH(OAc)₃(69 毫克，0.326 毫莫耳)。於室溫下攪拌所得混合物一夜，再加 NaBH(OAc)₃(128 毫克，0.606 毫莫耳)。再攪拌反應 2 小時後，減壓排除溶劑。粗產物經逆向 HPLC 純

化(水/CH₃CN, 0.1 % TFA 10-90%), 產生標題化合物(16.0 毫克, 29.6%)。

LC/MS : m/z 526.8(M+H), r.t : 1.28 分鐘。

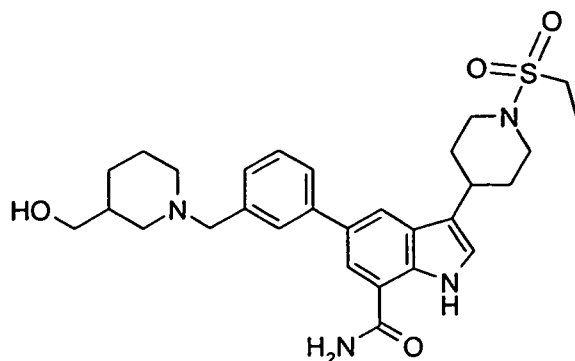
5. 實例 6 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(4-{2-[(2-羥基乙基)氧]乙基}-1-哌啶基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺



10 依據實例 1 之一般製程, 由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶
基]-5-(3-甲醯基苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(50.0 毫克, 0.112
毫莫耳)、2-{[2-(1-哌啶基)乙基]氧}乙醇(150 毫克, 0.87 毫
莫耳)與 NaBH(OAc)₃(58.0 毫克, 0.303 毫莫耳)進行反應,
產生標題化合物(16.7 毫克, 25%)。

15 LC/MS : m/z 598.4(M+H), r.t : 1.48 分鐘。

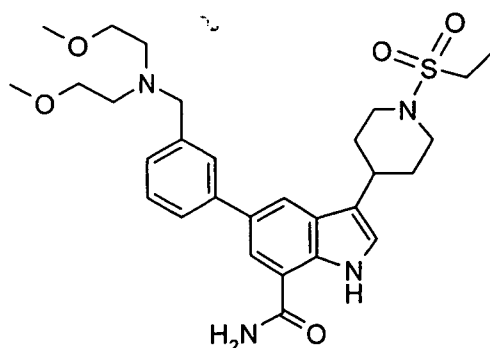
實例 7 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[3-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺



依據實例 1 之一般製程，由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(50.0 毫克，0.112 毫莫耳)、3-哌啶基甲醇(98.9 毫克，0.86 毫莫耳)與 NaBH(OAc)₃(58.0 毫克，0.303 毫莫耳)進行反應，產生標題化合物(10.2 毫克，17%)。

LC/MS：m/z 539.4(M+H)，r.t：1.52 分鐘。

實例 8：5-[3-({雙[2-(甲氧基)乙基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺

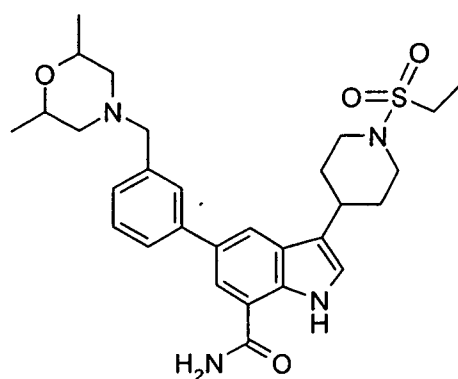


依據實例 1 之一般製程，由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(50.0 毫克，0.112 毫莫耳)、2-(甲氧基)-*N*-[2-(甲氧基)乙基]乙胺(114.3 毫克，

0.86 毫莫耳)與 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (58.0 毫克, 0.303 毫莫耳)進行反應, 產生標題化合物(10.5 毫克, 16%)。

LC/MS : m/z 557.6(M+H), r.t : 1.62 分鐘。

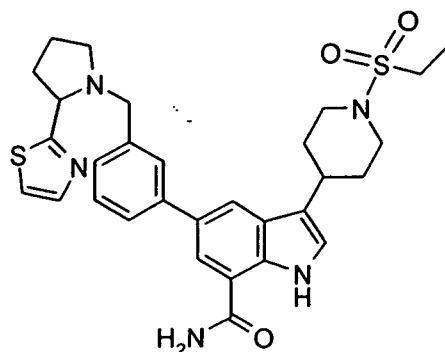
5. 實例 9 : 5-{3-[(2,6-二甲基-4-嗎啉基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



10 依據實例 1 之一般製程, 由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(50.0 毫克, 0.112 毫莫耳)、2,6-二甲基嗎啉(98.9 毫克, 0.86 毫莫耳)與 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (58.0 毫克, 0.303 毫莫耳)進行反應, 產生標題化合物(19.6 毫克, 32%)。

15 LC/MS : m/z 539.2(M+H), r.t : 1.75 分鐘。

實例 10 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[2-(1,3-噻唑-2-基)-1-吡咯啶基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺

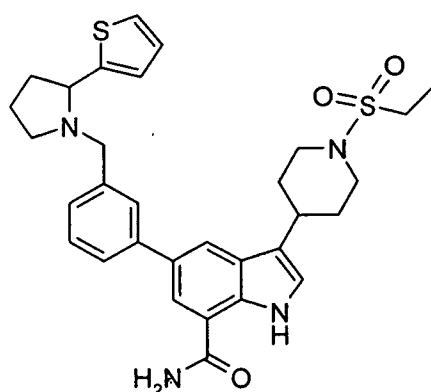


依據實例 1 之一般製程，由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(50.0 毫克，0.112 毫莫耳)、2-(2-吡咯啶基)-1,3-噻唑(132.4 毫克，0.86 毫莫耳)與 NaBH(OAc)₃(58.0 毫克，0.303 毫莫耳)進行反應，產生標題化合物(20.0 毫克，30.4 %)。

LC/MS：m/z 578.6(M+H)，r.t：1.57 分鐘。

10

實例 11： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[2-(2-噻吩基)-1-吡咯啶基]甲基}苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



15

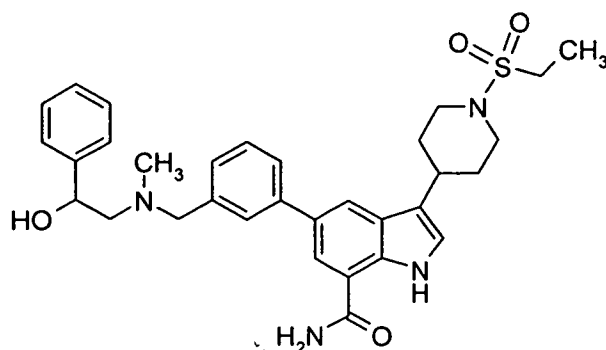
依據實例 1 之一般製程，由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(50.0 毫克，0.112

毫莫耳)、2-(2-噻吩基)吡咯啉 (132.4 毫克, 0.86 毫莫耳)與 NaBH(OAc)₃ (58.0 毫克, 0.303 毫莫耳)進行反應, 產生標題化合物 (20.0 毫克, 30.4 %)。

LC/MS: m/z 577.4(M+H), r.t: 1.78 分鐘。

5.

實例 12: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{{(2-羥基-2-苯基乙基)-(甲基)胺基}甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺



10

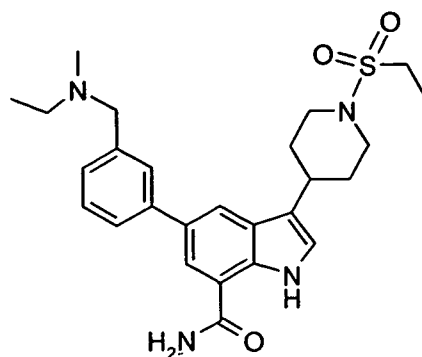
依據實例 1 之一般製程, 由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺 (50.0 毫克, 0.112 毫莫耳)、2-(甲基胺基)-1-苯基乙醇 (129.9 毫克, 0.86 毫莫耳)與 NaBH(OAc)₃ (58.0 毫克, 0.303 毫莫耳)進行反應, 產生標題化合物 (22.1 毫克, 36.6 %)。

15

LC/MS: m/z 575.4(M+H), r.t: 1.66 分鐘。

實例 13: 5-(3-{{乙基(甲基)胺基}甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺

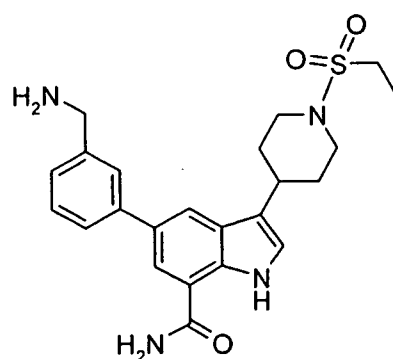
20



依據實例 1 之一般製程，由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(50.0 毫克，0.112 毫莫耳)、*N*-甲基乙胺(50.7 毫克，0.86 毫莫耳)與 NaBH(OAc)₃(58.0 毫克，0.303 毫莫耳)進行反應，產生標題化合物(11.5 毫克，21 %)。

LC/MS：m/z 483.4(M+H)，r.t：1.57 分鐘。

實例 14：5-[3-(胺基甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺

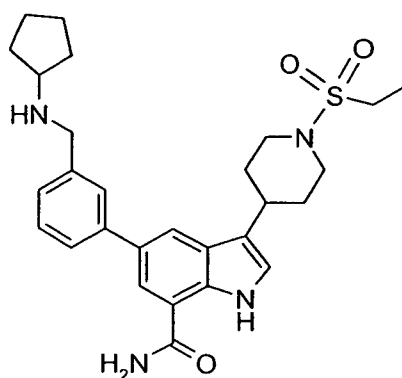


在含 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(30.0 毫克，0.072 毫莫耳)、Cs₂CO₃(95 毫克，0.290 毫莫耳)與 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]

甲胺(82 毫克, 0.350 毫莫耳)之二噁烷/ H_2O (2 毫升/0.7 毫升)溶液中通入氫氣 5 分鐘後, 添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.5 毫克, 0.0072 毫莫耳)。反應混合物於微波反應器(Smith synthesizer)中, 於 160°C 下加熱 20 分鐘。蒸發溶劑, 殘質分溶於乙酸乙酯與水之間。有機層經鹽水(10 毫升)洗滌, 經 MgSO_4 脫水, 過濾, 濃縮, 經逆向 HPLC 方法 A 純化(水/ CH_3CN , 0.1 % TFA 10-90%), 產生標題化合物(2.7 毫克, 8.5%)。

LC/MS: m/z 441.4($\text{M}+\text{H}$), r.t: 1.54 分鐘。

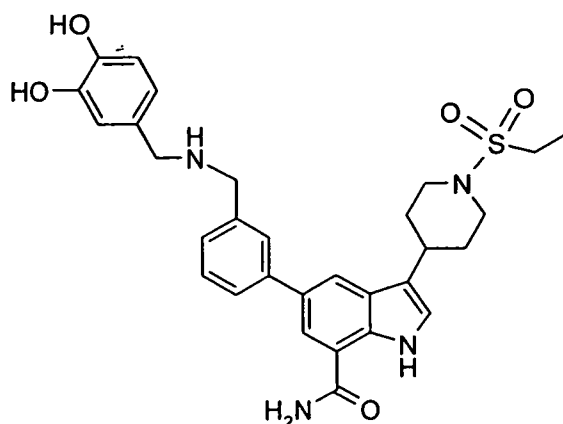
實例 15: 5-{3-[(環戊基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



依據實例 5 之一般製程, 由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(45 毫克, 0.101 毫莫耳)、環戊基胺(90 微升, 0.090 毫莫耳)與 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (197 毫克, 0.93 毫莫耳)進行反應, 產生標題化合物(33.0 毫克, 64%)。

LC/MS: m/z 509.4($\text{M}+\text{H}$), r.t: 1.64 分鐘。

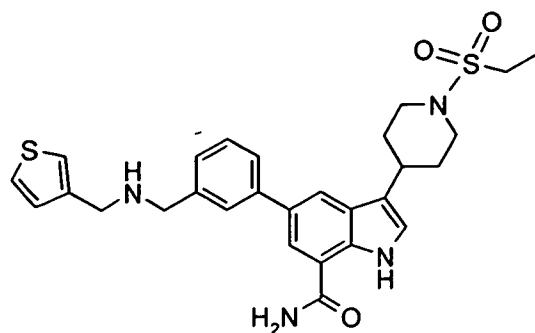
實例 16：5-[3-({[(3,4-二羥苯基)甲基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克，0.114 毫莫耳)之二氯乙烷(2 毫升)溶液中添加 4-(胺基甲基)-1,2-苯二醇(12.1 毫克，0.087 毫莫耳)。反應溶液於周溫下攪拌 10 分鐘後，添加 NaBH(OAc)₃(58 毫克，0.261 毫莫耳)。所得混合物於周溫下振盪一夜後，減壓排除溶劑。粗產物經逆向 HPLC 純化(水/CH₃CN，0.1 % TFA 10-90%)，產生標題化合物(7.4 毫克，12%)。

LC/MS：m/z 563.2(M+H)，r.t：1.67 分鐘。

實例 17：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{{[(3-噻吩基甲)胺基]甲基}苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺

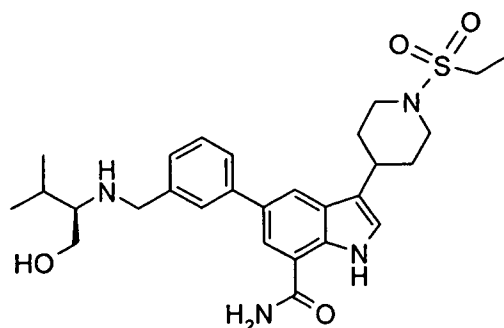


依據實例 16 之一般製程，由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克，0.114 毫莫耳)、1-(3-噻吩基)甲胺(9.83 毫克，0.087 毫莫耳)與 NaBH(OAc)₃(58 毫克，0.261 毫莫耳)進行反應，產生標題化合物(4.7 毫克，7.8 %)。

LC/MS：m/z 537.2(M+H)，r.t：1.62 分鐘。

10

實例 18：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(1*R*)-1-(羥基甲基)-2-甲基丙基]胺基}甲基)苯基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



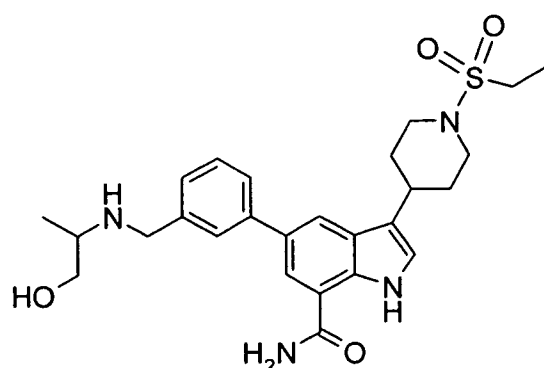
15

依據實例 16 之一般製程，由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克，0.114 毫莫耳)、(2*R*)-2-胺基-3-甲基-1-丁醇(10.2 毫克，0.087 毫莫耳)

與 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (58 毫克, 0.261 毫莫耳) 進行反應, 產生標題化合物 (14.9 毫克, 25 %)。

LC/MS : m/z 527.6 ($M+H$), $r.t$: 1.48 分鐘。

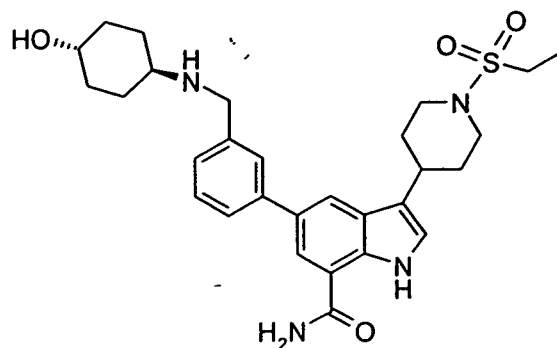
5. 實例 19 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-[(2-羥基-1-甲基乙基)胺基]甲基}苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺 :



10 依據實例 16 之一般製程, 由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺 (50 毫克, 0.114 毫莫耳)、2-胺基-1-丙醇 (6.5 毫克, 0.087 毫莫耳) 與 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (58 毫克, 0.261 毫莫耳) 進行反應, 產生標題化合物 (3.4 毫克, 6.0 %)。

15 LC/MS : m/z 499.6 ($M+H$), $r.t$: 1.46 分鐘。

實例 20 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-[(反式-4-羥基環己基)胺基]甲基}苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺

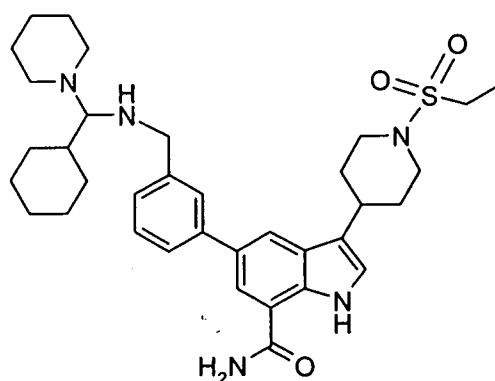


依據實例 16 之一般製程，由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克，0.114 毫莫耳)、反式-4-胺基環己醇(10 毫克，0.087 毫莫耳)與 NaBH(OAc)₃(58 毫克，0.261 毫莫耳)進行反應，產生標題化合物(6.0 毫克，9.8 %)。

LC/MS：m/z 539.2(M+H)，r.t：1.54 分鐘。

10

實例 21：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(1-(1-哌啶基)環己基]甲基}胺基)甲基}苯基}-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



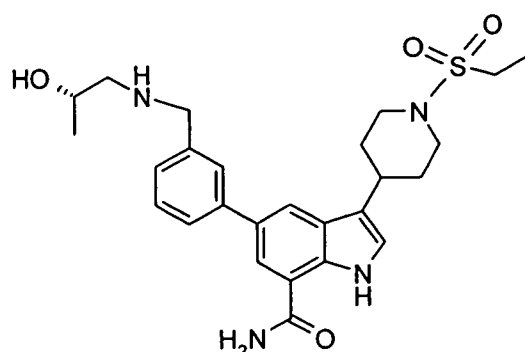
15

依據實例 16 之一般製程，由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克，0.114 毫莫耳)、1-[1-(1-哌啶基)環己基]甲胺(17 毫克，0.087 毫莫耳)

與 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (58 毫克, 0.261 毫莫耳) 進行反應, 產生標題化合物 (18.7 毫克, 27 %)。

LC/MS : m/z 620.6 ($M+H$), $r.t$: 1.6 分鐘。

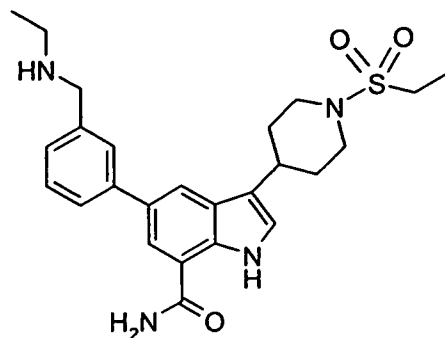
5. 實例 22 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(2*S*)-2-羥基丙基]胺基}甲基)苯基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



10 依據實例 16 之一般製程, 由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺 (50 毫克, 0.114 毫莫耳)、(2*S*)-1-胺基-2-丙醇 (6.5 毫克, 0.087 毫莫耳) 與 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (58 毫克, 0.261 毫莫耳) 進行反應, 產生標題化合物 (13.1 毫克, 23 %)。

15 LC/MS : m/z 499.6 ($M+H$), $r.t$: 1.46 分鐘。

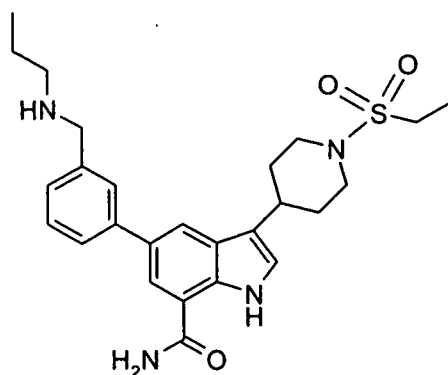
實例 23 : 5-{3-[(乙基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(20 毫克, 0.045 毫莫耳)之二氯甲烷(0.5 毫升)與甲醇(0.5 毫升)溶液中添加乙基胺(130 微升, 0.27 毫莫耳)。於室溫下攪拌此混合物 1 小時後, 添加氫硼化鈉(10 毫克, 0.27 毫莫耳)。反應於周溫下攪拌一夜, 減壓排除溶劑。粗產物經逆向 HPLC 純化(水/CH₃CN, 0.1 % TFA 10-90%), 產生標題化合物(13.2 毫克, 63 %)。

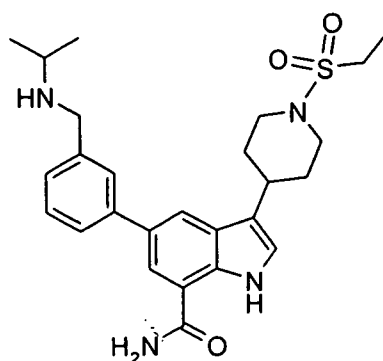
LC/MS: m/z 469.4(M+H), r.t: 1.54 分鐘。

實例 24: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(丙基胺基)甲基]苯基}-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



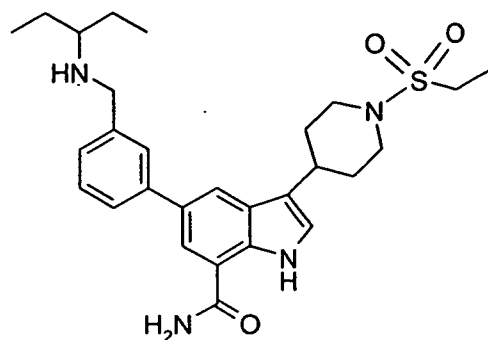
在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(3-甲磺基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧酸(20 毫克, 0.046 毫莫耳)之二氯甲烷(0.7 毫升)與甲醇(0.7 毫升)溶液中添加丙基胺(22 微升, 0.27 毫莫耳)與 1 滴乙酸。於室溫下攪拌此混合物 1 小時後, 添加氫硼化鈉(10 毫克, 0.27 毫莫耳)。於室溫下攪拌反應一夜, 減壓排除溶劑。粗產物經逆向 HPLC 純化(水/CH₃CN, 0.1 % TFA 10-90%), 產生標題化合物(22.1 毫克, 99 %)。
LC/MS: *m/z* 483.2(M+H), *r.t*: 1.58 分鐘。

實例 25: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(3-[(1-甲基乙基)胺基]甲基}苯基)-1*H*-吡啶-7-羧酸:



依據實例 24 之一般製程, 由 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(3-甲磺基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧酸(20 毫克, 0.045 毫莫耳)、異丙基胺(23 微升, 0.27 毫莫耳)與 NaBH₄(10 毫克, 0.27 毫莫耳)進行反應, 產生標題化合物(11.5 毫克, 53 %).
LC/MS: *m/z* 483.2(M+H), *r.t*: 1.52 分鐘。

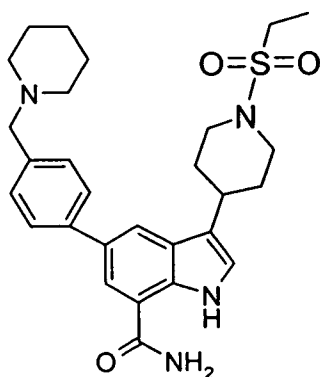
實例 26：5-(3-[[1-(2-乙基丙基)胺基]甲基]苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



依據實例 1 之一般製程，由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(20 毫克，0.045 毫莫耳)、3-戊胺(32 微升，0.27 毫莫耳)與 NaBH₄(10 毫克，0.27 毫莫耳)進行反應，產生標題化合物(18.5 毫克，80%)。

LC/MS：m/z 511.4(M+H)，r.t：1.66 分鐘。

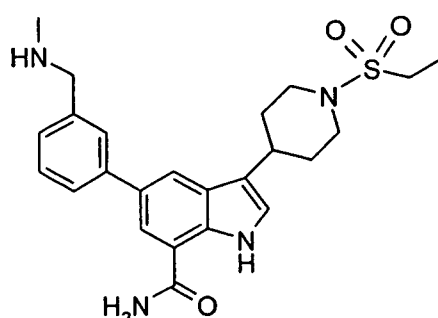
實例 27：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(1-哌啶基甲基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺：



依據實例 1 之一般製程，由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(40 毫克，0.09 毫莫耳)、哌啶(0.009 毫升，0.09 毫莫耳)與 NaBH(OAc)₃(58 毫克，0.27 毫莫耳)進行反應，產生標題化合物(8 毫克，17.5 %)。

5. LC/MS : m/z 509.4(M+H), r.t : 1.71 分鐘。

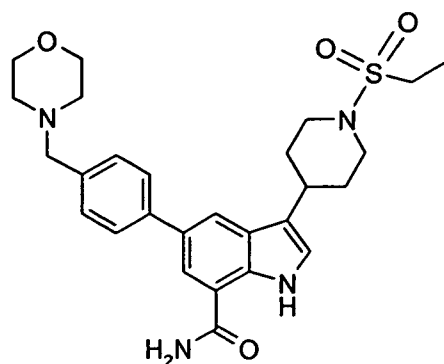
實例 28 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



依據實例 24 之一般製程，由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(20 毫克，0.045 毫莫耳)、甲基胺(130 微升，0.27 毫莫耳)與 NaBH₄(10 毫克，0.27 毫莫耳)進行反應，產生標題化合物(17.0 毫克，83 %)。

LC/MS : m/z 455.2(M+H), r.t : 1.48 分鐘。

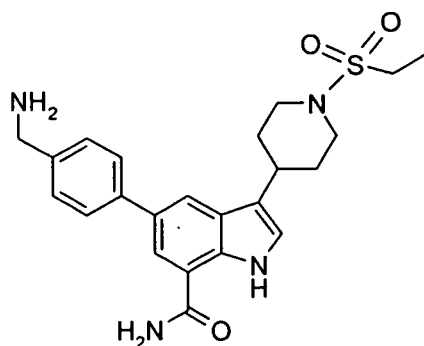
實例 29 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(4-嗎啉基甲基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



依據實例 1 之一般製程，由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-甲醯基苯基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克，0.114 毫莫耳)、嗎啉(18 微升，0.206 毫莫耳)與 NaBH(OAc)₃(290 毫克，1.37 毫莫耳)進行反應，產生標題化合物(2.1 毫克，13 %)。

LC/MS : m/z 511.4(M+H), r.t : 1.63 分鐘。

實例 30 : 5-[4-(胺基甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺

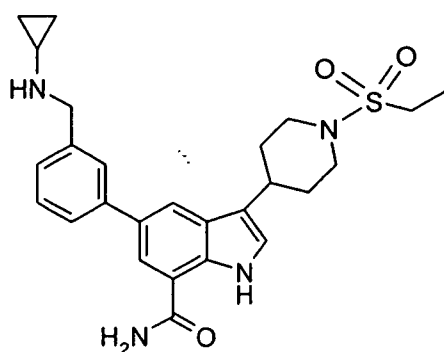


在含 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(30.0 毫克，0.072 毫莫耳)、Cs₂CO₃(95 毫克，0.290 毫莫耳)與[4-(胺基甲基)苯基二羥硼酸(55 毫克，0.290 毫莫耳)之二噁烷/H₂O(1.5 毫升/0.5 毫升)溶液中通入氫氣 5 分鐘後，

添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.5 毫克, 0.0072 毫莫耳)。反應混合物於微波反應器 (Smith synthesizer) 中, 在 160°C 下加熱 20 分鐘。蒸發溶劑, 殘質分溶於乙酸乙酯與水之間。有機層經鹽水 (10 毫升) 洗滌, 經 MgSO_4 脫水, 過濾, 濃縮, 經逆向 HPLC 純化 (水/ CH_3CN , 0.1% TFA 10-90%), 產生標題化合物 (9.8 毫克, 31%)。

LC/MS: m/z 424.4 ($\text{M}-\text{NH}_2$), r.t: 1.48 分鐘。

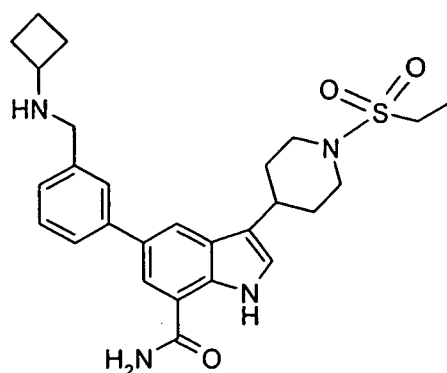
實例 31: 5-{3-[(環丙基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺 (50 毫克, 0.113 毫莫耳) 之 DCM (2 毫升) 溶液中添加環丙胺 (19.3 毫克, 0.339 毫莫耳)。反應溶液於周溫下攪拌 30 分鐘後, 添加 HOAc (1 滴) 與 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (75 毫克, 0.545 毫莫耳)。所得混合物於周溫下攪拌一夜後, 減壓排除溶劑。粗產物經逆向 HPLC 純化 (水/ CH_3CN , 0.1% TFA 10-90%), 產生標題化合物 (18.2 毫克, 34%)。

LC/MS : m/z 481.2(M+H), r.t : 1.52 分鐘。

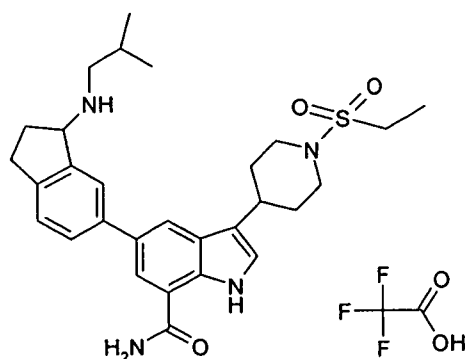
實例 32 : 5-{3-[(環丁基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



依據實例 31 之一般製程，由 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克，0.113 毫莫耳)、環丁胺(24.1 毫克，0.339 毫莫耳)與 NaBH(OAc)₃(75 毫克，0.545 毫莫耳)進行反應，產生標題化合物(19.3 毫克，35 %)。

LC/MS : m/z 495.6(M+H), r.t : 1.55 分鐘。

實例 33 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(2-甲基丙基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-5-基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

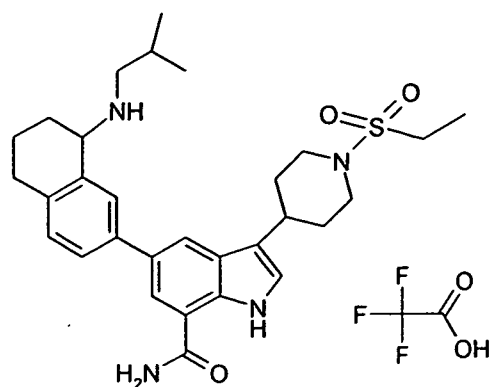


在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-7-羧基(200 毫克, 0.434 毫莫耳)之二噁烷(3.0 毫升)與 H₂O(1.0 毫升)溶液之微波反應管中添加 6-溴-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(274 毫克, 1.30 毫莫耳)與碳酸鉀(360 毫克, 2.60 毫莫耳)。反應混合物脫氣 5 分鐘後, 添加 4-(三苯基膦)鈾(0)(50 毫克, 0.043 毫莫耳)。反應於微波爐中, 在 160°C 下加熱 30 分鐘。反應過濾, 固體溶於 EtOAc 與 H₂O 中。分離有機層與濃縮。粗產物殘質經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(3-氧代-2,3-二氫-1*H*-茚-5-基)-1*H*-吡啶-7-羧基。

在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(3-氧代-2,3-二氫-1*H*-茚-5-基)-1*H*-吡啶-7-羧基(45 毫克, 0.097 毫莫耳)之 EtOH(2 毫升)與乙酸(200 微升)溶液中添加 2-甲基-1-丙胺(170 微升, 1.93 毫莫耳)與氰基氫硼化鈉(20 毫克, 0.291 毫莫耳)。所得混合物於 CEM 微波管中, 於 150°C 下反應 40 分鐘。然後經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 4.5 毫克標題化合物(8.9 %)。

LC/MS = *m/z* 523.4 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.72

實例 34: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-{8-[(2-甲基丙基)氨基]-5,6,7,8-四氫-2-萘基}-1*H*-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽

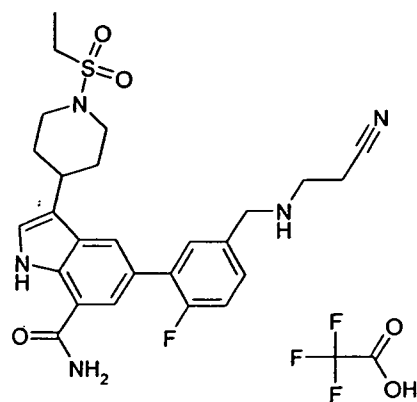


在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(200 毫克, 0.434 毫莫耳)之二噁烷(3.0 毫升)與 H₂O(1.0 毫升)溶液之微波管中
 添加 7-溴-3,4-二氫-1(2*H*)-萘酮(292 毫克, 1.30 毫莫耳)與碳酸鉀(360 毫克, 2.60 毫莫耳)。反應混合物脫氣 5 分鐘後, 添加肆(三苯基膦)鈰(0)(50 毫克, 0.043 毫莫耳)。反應於微波爐中, 於 160°C 下加熱 30 分鐘。反應過濾, 固體溶於 EtOAc 與 H₂O 中。分離有機層與濃縮。粗產物殘質經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(8-氧代-5,6,7,8-四氫-2-萘基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺。

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(8-氧代-5,6,7,8-四氫-2-萘基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(40 毫克, 0.08 毫莫耳)之 EtOH(2 毫升)與乙酸(0.2 毫升)溶液中添加 2-甲基-1-丙胺(140 微升, 1.6 毫莫耳)與氰基氫硼化鈉(15 毫克, 0.24 毫莫耳)。所得混合物於 CEM 微波管中, 於 150°C 下反應 40 分鐘。經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 3.2 毫克標題化合物(7.5%)。

LC/MS = *m/z* 537.4 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.71

實例 35：5-(5-[(2-氰基乙基)胺基]甲基)-2-氟苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



5

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(200 毫克，0.434 毫莫耳)之二噁烷(3.0 毫升)與 H₂O(1.0 毫升)溶液之微波管中添加 3-溴-4-氟苯甲醛(264 毫克，1.30 毫莫耳)與 K₂CO₃(360 毫克，2.60 毫莫耳)。反應混合物脫氣 5 分鐘後，添加肆(三苯基膦)鈦(0)(48 毫克，0.043 毫莫耳)。反應於微波爐中，於 160°C 下加熱 30 分鐘。分離有機層與濃縮。殘質溶於 MeOH 中，直到固體沉澱為止，產生 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(2-氟-5-甲醯基苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺。

10

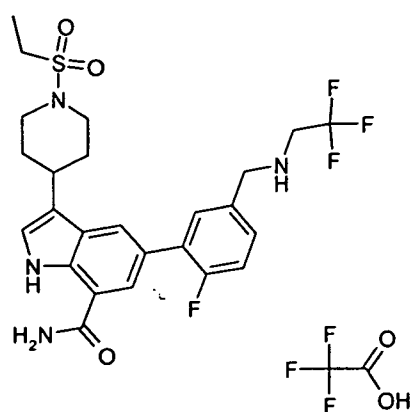
15

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(2-氟-5-甲醯基苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(40 毫克，0.087 毫莫耳)之二氯甲烷(2 毫升)與甲醇(1 毫升)溶液中添加 3-胺基丙腈(53 微升，0.524 毫莫耳)與 1 滴乙酸。反應混合物於室溫下攪拌 48 小時。添加氫硼化鈉(20 毫克，0.524 毫莫耳)，於室溫下反應 30 分

鐘。經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 14.4 毫克標題化合物(32.4 %)。

LC/MS = m/z 512.2 [M+H] 滯留時間：1.45

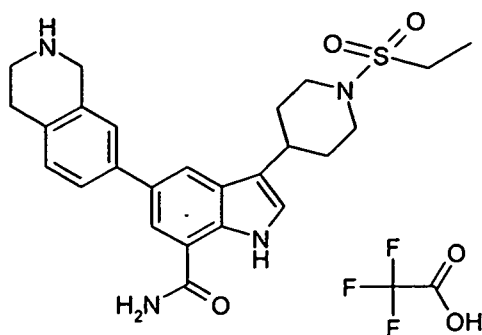
5. 實例 36：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(2-氟-5-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



10 在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(2-氟-5-甲醯基苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(20 毫克，0.04 毫莫耳)之二氯甲烷(4 毫升)與甲醇(2 毫升)溶液中添加 2 滴乙酸與 2,2,2-三氟乙胺(23 微升，0.26 毫莫耳)。所得混合物攪拌一夜。蒸發所有溶劑，溶於二甲亞碲(1 毫升)。經 Gilson 製備性 HPLC 純化，
15 產生 5.2 毫克標題化合物(24.0 %)。

LC/MS = m/z 541.4 [M+H] 滯留時間：1.67

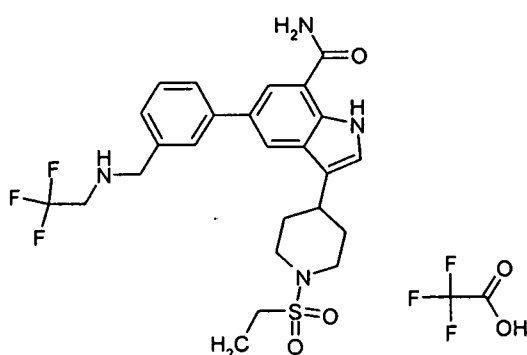
實例 37：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(1,2,3,4-四氫-7-異喹啉基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(60 毫克, 0.13 毫莫耳)之二噁烷(2 毫升)與水(1 毫升)溶液中添加 7-溴-1,2,3,4-四氫異喹啉(97 毫克, 0.39 毫莫耳)與碳酸鉀(108 毫克, 0.78 毫莫耳)。此混合物脫氣 5 分鐘後, 添加肆(三苯基膦)鈹(0)(15 毫克, 0.013 毫莫耳)。所得混合物於 CEM 微波管中, 於 160°C 下反應 30 分鐘。分離有機層與濃縮。所得殘質溶於二甲亞砜(1 毫升), 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 3.5 毫克標題化合物(5.7 %)。

LC/MS = m/z 467.2 [M+H] 滯留時間: 1.48

實例 38: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]甲基}苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

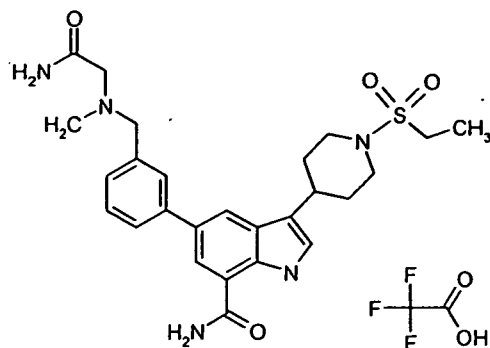


在含 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(200 毫克, 0.483 毫莫耳)之二噁烷(3.0 毫升)與 H₂O(1.0 毫升)溶液之微波管中添加(3-甲醯基苯基)二羥硼酸(317 毫克, 1.93 毫莫耳)與 Cs₂CO₃(315 毫克, 0.97 毫莫耳)。反應混合物脫氣 5 分鐘後, 添加肆(三苯基膦)鈀(0)(48 毫克, 0.043 毫莫耳)。反應於微波爐中, 於 160°C 下加熱 30 分鐘。分離有機層與濃縮。殘質溶於 MeOH 中, 至固體沉澱為止, 產生 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺。

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(40 毫克, 0.09 毫莫耳)與 2,2,2-三氟乙基胺(78 微升, 0.55 毫莫耳)之二氯甲烷(2 毫升)與甲醇(1 毫升)溶液中添加 2 滴乙酸。攪拌混合物一夜。添加氫硼化鈉(20.8 毫克, 0.55 毫莫耳)。攪拌混合物 30 分鐘。所得混合物濃縮, 溶於二甲亞碸中後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 29.4 毫克標題化合物(62.5%)。

LC/MS = m/z 523.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.66

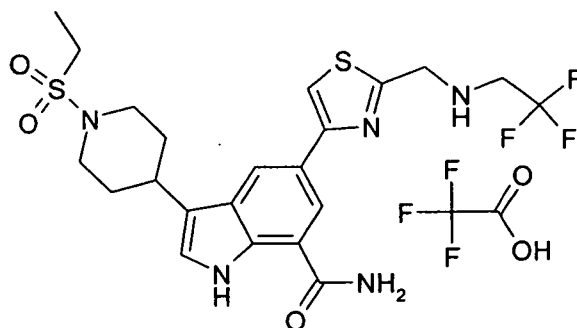
實例 39: 5-(3-[(2-胺基-2-氧代乙基)(甲基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(44 毫克, 0.1 毫莫耳)與 N^2 -甲基甘胺醯胺(76 毫克, 0.6 毫莫耳)之二氯甲烷(3 毫升)與甲醇(1.5 毫升)溶液中添加 3 滴乙酸。攪拌混合物一夜。添加三乙醯氧基氫硼化鈉(134 毫克, 0.6 毫莫耳), 攪拌一夜。所得反應經碳酸氫鈉(2 毫升)與鹽水(2 毫升)中止反應。收集有機層與濃縮。所得殘質經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 13 毫克標題化合物(25.4 %)。

LC/MS = m/z 512.6 $[M+H]$ 滯留時間: 1.20

實例 40: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]甲基}-1,3-噻唑-4-基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

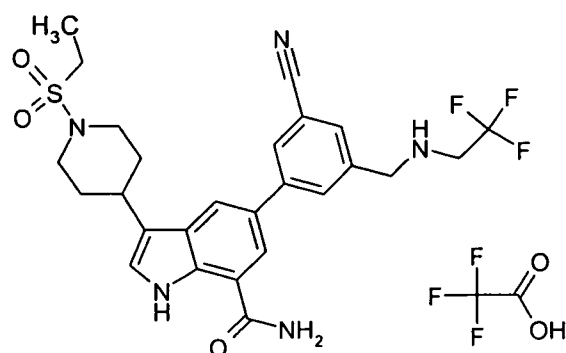


在含 4-溴-1,3-噻唑-2-甲醛(192 毫克, 1.0 毫莫耳)之 DCM(4.0 毫升)溶液中添加乙酸(3 滴)與 2,2,2-三氟乙胺(120 微升, 1.5 毫莫耳)。攪拌反應一夜。添加三乙醯氧基氫硼化鈉(335 毫克, 1.5 毫莫耳), 攪拌反應 6 小時。以碳酸氫鈉中止反應, 產生 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺。

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(46 毫克, 0.1 毫莫耳)之二噁烷(2 毫升)與水(0.7 毫升)溶液中添加 N-[(4-溴-1,3-噻唑-2-基)甲基]-2,2,2-三氟乙胺(30 毫克, 0.11 毫莫耳)與碳酸鉀(83 毫克, 0.6 毫莫耳)。所得混合物脫氣 5 分鐘後, 添加肆(三苯基膦)鉀(0)(11 毫克, 0.01 毫莫耳)。混合物於 CEM 微波管中, 於 160°C 下反應 20 分鐘。分離有機層, 與濃縮。所得殘質經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 25 毫克標題化合物(47.2%)。

LC/MS = m/z 530.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.94

實例 41: 5-(3-氟基-5-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

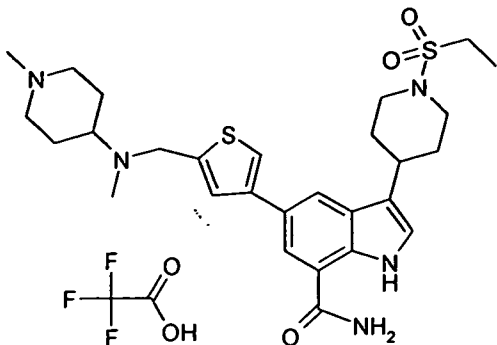


在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(46 毫克, 0.1 毫莫耳)之二噁烷(2.0 毫升, 0.7 毫升)溶液之微波管中添加 3-溴-5-甲醯基苯基氰(68 毫克, 0.3 毫莫耳)與 K_2CO_3 (83 毫克, 0.6 毫莫耳)。反應混合物脫氣 5 分鐘後, 添加肆(三苯基膦)鈾(0)(11 毫克, 0.01 毫莫耳)。反應於微波爐中, 於 160°C 下反應 20 分鐘。經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 5-(3-氰基-5-甲醯基苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺。

在含 5-(3-氰基-5-甲醯基苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(52 毫克, 0.11 毫莫耳)之二氯甲烷(3 毫升)與甲醇(1 毫升)溶液中添加 20 滴乙酸與 2,2,2-三氟乙胺(53 微升, 0.66 毫莫耳)。攪拌混合物 48 小時後, 添加三乙醯氧基氫硼化鈉(140 毫克, 0.66 毫莫耳)。攪拌混合物 48 小時。所得反應經碳酸氫鈉中止反應, 添加鹽水。分離有機層, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 3.6 毫克標題化合物(6.0 %)。

LC/MS = m/z 548.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.88

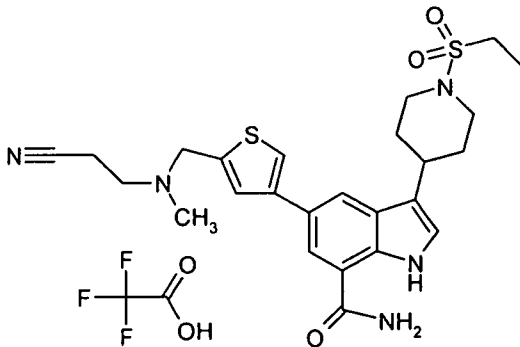
實例 42: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(1-甲基-4-哌啶基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克, 0.11 毫莫耳)之二甲亞砷(2 毫升)溶液中添加 *N*,1-二甲基-4-哌啶胺(128.22 毫克, 1.0 毫莫耳)、2 滴乙酸, 反應一夜。添加三乙醯氧基氫硼化鈉(212 毫克, 1 毫莫耳), 於室溫下反應一夜。經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 8 毫克標題化合物(13.0 %)。

LC/MS = *m/z* 558.4 [*M*+*H*] 滯留時間: 1.32 分鐘

實例 43：5-(5-[(2-氟基乙基)(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

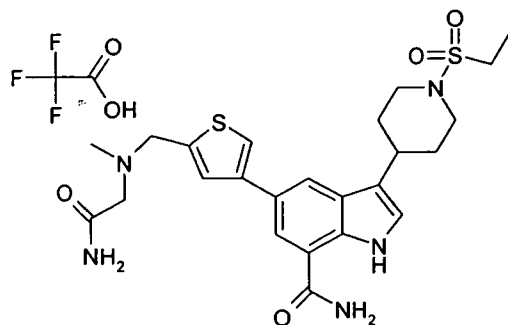


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(1-甲基-4-哌啶基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-

羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 3-(甲基胺基)丙腈 (84.12 毫克，1.0 毫莫耳) 替代 *N*,1-二甲基-4-哌啶胺製備，產生 24 毫克標題化合物(42.5 %)。

LC/MS = m/z 514.4 [M+H] 滯留時間：1.55 分鐘

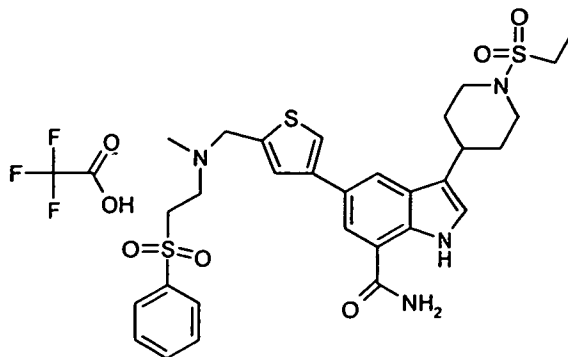
實例 44：5-(5-[(2-胺基-2-氧代乙基)(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[(甲基(1-甲基-4-哌啶基)胺基)甲基]-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 *N*²-甲基甘胺醯胺 (88.11 毫克，1.0 毫莫耳) 替代 *N*,1-二甲基-4-哌啶胺製備，產生 19 毫克標題化合物(33.3 %)。

LC/MS = m/z 518.2 [M+H] 滯留時間：1.43 分鐘

實例 45：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({甲基[2-(苯基磺醯基)乙基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

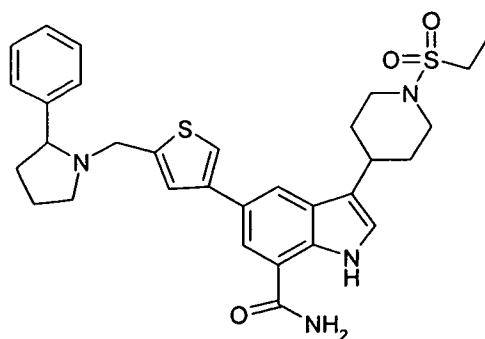


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[[甲基(1-甲基-4-哌啶基)胺基]甲基]-3-噻吩基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 *N*-甲基-2-(苯基磺醯基)乙胺(199.27 毫克，1.0 毫莫耳)替代 *N*,1-二甲基-4-哌啶胺製備，產生 30 毫克標題化合物(47.3 %)。

LC/MS = m/z 629.4 [M+H] 滯留時間：1.57 分鐘

10

實例 46：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-苯基-1-吡咯啶基)甲基]-3-噻吩基}-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



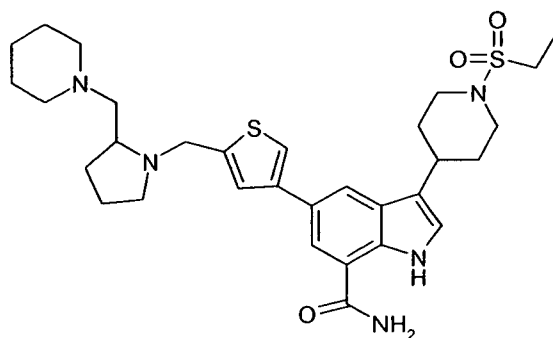
15

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克，0.11 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中添加 2-苯基吡咯啶(147 毫克，1.0 毫莫耳)。反應混合物於

微波爐中，於 120°C 下反應 10 分鐘。添加三乙醯氧基氫硼化鈉 (220 毫克，1.0 毫莫耳)，於室溫下反應一夜。經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 14.0 毫克標題化合物(22 %)。

LC/MS = m/z 577.2 [M+H] 滯留時間：1.65 分鐘。

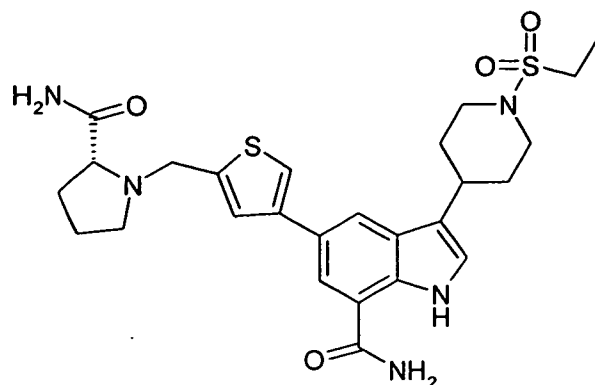
實例 47：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[2-(1-哌啶基甲基)-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[2-苯基-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基}-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用 1-(2-吡咯啶基甲基)哌啶(168.3 毫克，1.0 毫莫耳)替代 2-苯基吡咯啶製備，產生 21 毫克標題化合物 (32 %)。

LC/MS = m/z 598.4 [M+H] 滯留時間：1.34

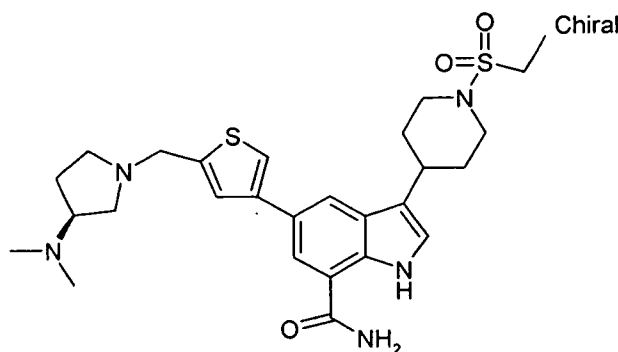
實例 48：5-(5-{[(2R)-2-(胺基羧基)-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-苯基-1-吡咯啶基)甲基]-3-噻吩基}-1*H*-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用 D-脯胺醯胺(114 毫克，1.0 毫莫耳)替代 2-苯基吡咯啶製備，產生 14 毫克標題化合物(23 %)。

LC/MS = m/z 544.2 [M+H] 滯留時間：1.39

實例 49：5-(5-{[(3*S*)-3-(二甲基胺基)-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺

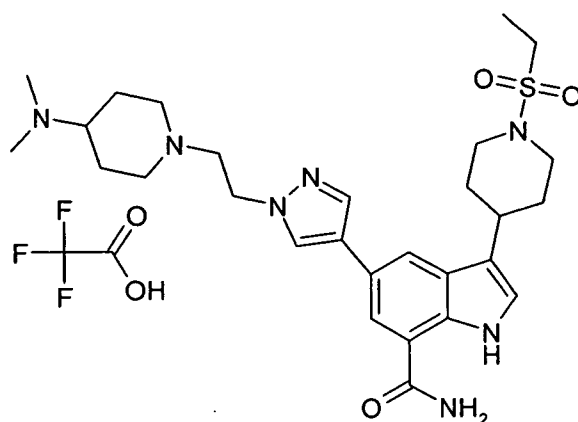


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-苯基-1-吡咯啶基)甲基]-3-噻吩基}-1*H*-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用 (2*R*)-*N,N*-二甲基-2-吡咯啶胺(114 毫克，

1.0 毫莫耳)替代 2-苯基吡咯啉製備，產生 11 毫克標題化合物(18 %)。

LC/MS = m/z 544.2 [M+H] 滯留時間：1.36

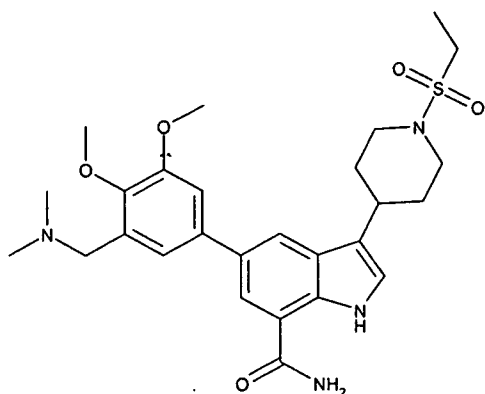
實例 50：5-(1-{2-[4-(二甲基氨基)-1-哌啶基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(40 毫克，0.090 毫莫耳)之二噁烷(750 微升)與 H₂O(250 微升)溶液中添加碳酸鈉(53 毫克，0.50 毫莫耳)與 4-溴-1-(2-氯乙基)-1H-吡啶(26 毫克，0.126 毫莫耳)。反應混合物經氫氣沖刷 10 分鐘後，添加肆(三苯基膦)鈀(0)(5 毫克，0.004 毫莫耳)。反應於微波爐中，於 120°C 下加熱 20 分鐘。以 EtOAc(10 毫升)稀釋，經寅氏鹽過濾後，操作水相。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 10 毫克 5-[1-(2-氯乙基)-1H-吡啶-4-基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(24%)。

在含 5-[1-(2-氯乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(33 毫克, 0.071 毫莫耳)之四氫呋喃(500 微升)溶液中添加 *N,N*-二甲基-4-哌啶胺(100 微升, 0.71 毫莫耳)與碘化鈉(5 毫克, 0.018 毫莫耳)。所得混合物於微波管中, 於 130°C 下反應 2 小時。以 EtOAc 與水洗滌水相, 分離有機層, 排除所有溶劑。經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 7.0 毫克標題化合物(14.7%)。LC/MS = *m/z* 556 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.23 分鐘。

實例 51: 5-[3-[(二甲基胺基)甲基]-4,5-雙(甲基氧)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



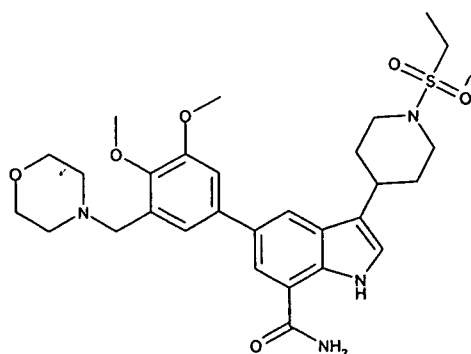
在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(500 毫克, 1.09 毫莫耳)之二噁烷(9.0 毫升)與 H₂O(3.0 毫升)溶液中添加碳酸鈉(690 毫克, 6.51 毫莫耳)與 5-溴-2,3-雙(甲基氧)苯甲醛(7.95 毫克, 3.25 毫莫耳)。反應混合物經氫氣沖刷 10 分鐘後, 添加肆(三苯基膦)鈰(0)(63 毫克, 0.054 毫莫耳)。反應

於微波爐中，於 120°C 下加熱 30 分鐘。濃縮所有溶劑，以 EtOAc 與 H₂O 洗滌水相。使所需化合物沉澱，過濾，產生 322 毫克 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-甲醯基-4,5-雙(甲基氧)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(59%)。

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-甲醯基-4,5-雙(甲基氧)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(30 毫克，0.06 毫莫耳)之甲醇(2 毫升)溶液中添加氯化鋅(5 毫克，0.03 毫莫耳)、氰基氫硼化鈉(5 毫克，0.06 毫莫耳)與二甲基胺(100 微升，0.30 毫莫耳)。混合物於室溫下攪拌 2 小時後，於微波爐中，於 100°C 下反應 30 分鐘。所得混合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 11 毫克標題化合物(34.7 %)。

LC/MS = *m/z* 529 [M+H]⁺ 滯留時間：1.67 分鐘。

實例 52：5-[3,4-雙(甲基氧)-5-(4-嗎啉基甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺

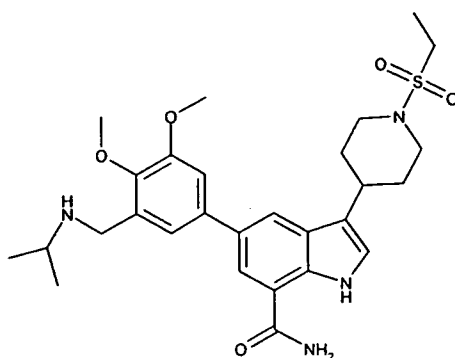


標題化合物係依據 5-[3-[(二甲基胺基)甲基]-4,5-雙(甲基氧)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺

之一般製程，但改用嗎啉(20 微升，0.30 毫莫耳)替代二甲基胺製備，產生 8.0 毫克標題化合物(23.4 %)。

LC/MS = m/z 571 [M+H] 滯留時間：1.59 分鐘。

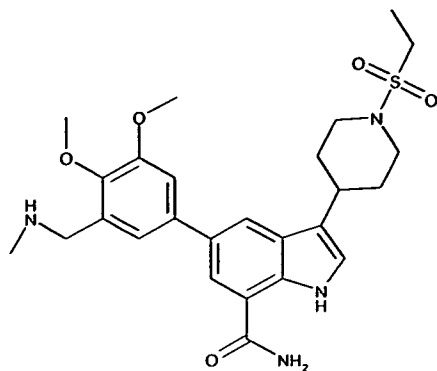
實例 53：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-[(1-甲基乙基)胺基]甲基]-4,5-雙(甲基氧)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-[3-[(二甲基胺基)甲基]-4,5-雙(甲基氧)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 2-丙胺(20 微升，0.30 毫莫耳)替代二甲基胺製備，產生 15 毫克標題化合物(46.1 %)。

LC/MS = m/z 543 [M+H] 滯留時間：1.59 分鐘。

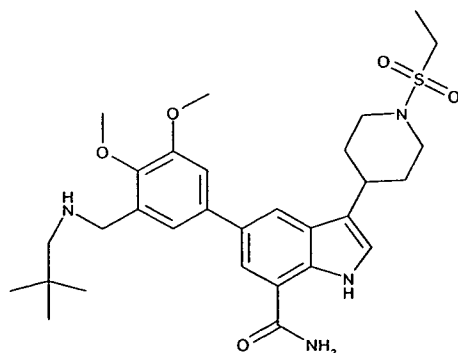
實例 54：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-[(1-甲基乙基)胺基]甲基]-4,5-雙(甲基氧)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-[3-[(二甲基胺基)甲基]-4,5-雙(甲
基氧)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺
之一般製程，但改用 40 wt. % 甲基胺(50 微升，0.30 毫莫耳)
替代二甲基胺製備，產生 6 毫克標題化合物(19.4 %)。

LC/MS = m/z 515 [M+H] 滯留時間：1.46 分鐘。

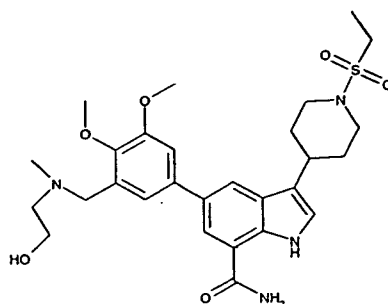
實例 55：5-[3-[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基]-4,5-雙(甲氧基)
苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-[3-[(二甲基胺基)甲基]-4,5-雙(甲
基氧)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺
之製程，但改用(2,2-二甲基丙基)胺(20 微升，0.30 毫莫耳)
替代二甲基胺製備，產生 10 毫克標題化合物(29.2 %)。

LC/MS = m/z 571 [M+H] 滯留時間：1.75 分鐘。

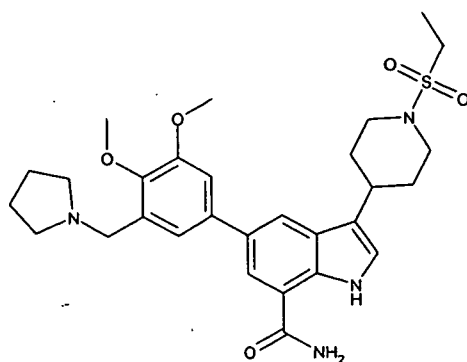
實例 56：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]甲基]-4,5-雙(甲基氧)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-[3-[(二甲基胺基)甲基]-4,5-雙(甲基氧)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 2-(甲基胺基)乙醇(20 微升，0.30 毫莫耳)替代二甲基胺製備，產生 10 毫克標題化合物(29.8%)。

LC/MS = m/z 559 [M+H] 滯留時間：1.54 分鐘。

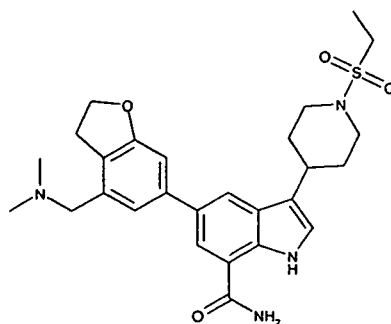
實例 57：5-[3,4-雙(甲基氧)-5-(1-吡咯啶基甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-[3-[(二甲基胺基)甲基]-4,5-雙(甲基氧)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用吡咯啉(50 微升，0.30 毫莫耳)替代二甲基胺製備，產生 13 毫克標題化合物(39.1 %)。

LC/MS = m/z 555 [M+H] 滯留時間：1.61 分鐘。

實例 58：5-{4-[(二甲基胺基)甲基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺

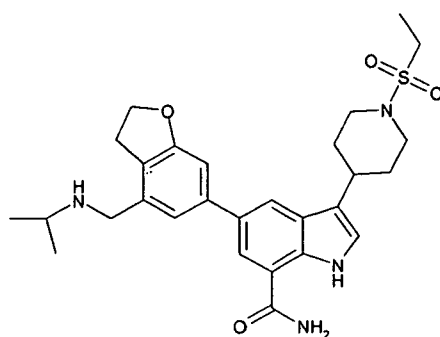


在含 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(113 毫克，0.274 毫莫耳)之二噁烷(9.0 毫升)與 H₂O(3.0 毫升)溶液中添加碳酸鈉(174 毫克，1.64 毫莫耳)與 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-甲醛(150 毫克，0.547 毫莫耳)。反應混合物經氫氣沖刷 10 分鐘後，添加肆(三苯基膦)鈀(0)(16 毫克，0.014 毫莫耳)。反應於微波爐中，於 120°C 下反應 30 分鐘。濃縮所有溶劑，經急驟層析法，使用 DCM 與 MeOH 純化，產生 120 毫克 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-甲醯基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(91%)。

在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4-甲磺基-2,3-二
 氫-1-苯并呋喃-6-基)-1H-吡啶-7-羧基(20 毫克, 0.042 毫
 莫耳)之甲醇(2 毫升)溶液中添加二甲基胺(3 微升, 0.050 毫
 莫耳)、氯化鋅(3 毫克, 0.021 毫莫耳)與氰基氫硼化鈉(4 毫
 克, 0.062 毫莫耳)。此混合物於微波爐中, 於 100°C 下反應
 1 小時後, 排除所有溶劑。殘質經 EtOAc 與水洗滌。排除所
 有溶劑, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 6.0 毫克標題化
 合物(19.6 %)。

LC/MS = m/z 525 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.56 分鐘。

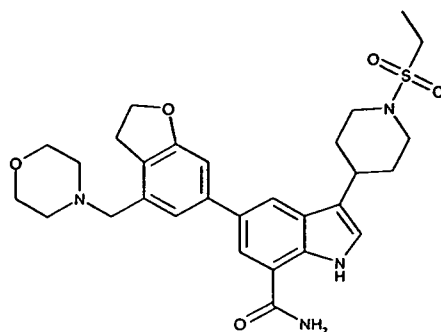
實例 59: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4-[(1-甲基乙基)
 胺基]甲基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基)-1H-吡啶-7-羧基



標題化合物係依據 5-{4-[(二甲基胺基)甲基]-2,3-二氫-
 1-苯并呋喃-6-基}-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-
 羧基之一般製程, 但改用 2-丙胺(3 毫克, 0.050 毫莫耳)替
 代二甲基胺製備, 產生 9.0 毫克標題化合物(28.6 %)。

LC/MS = m/z 511 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.58 分鐘。

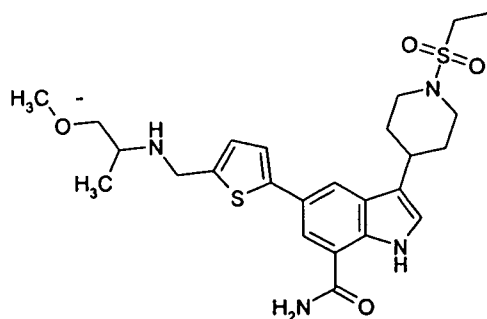
實例 60：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(4-嗎啉基甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-{4-[(二甲基胺基)甲基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 2,2-二甲基-1-丙胺(4 毫克，0.050 毫莫耳)替代二甲基胺製備，產生 8.0 毫克標題化合物 (24.1 %)。

LC/MS = m/z 554 [M+H] 滯留時間：1.71 分鐘。

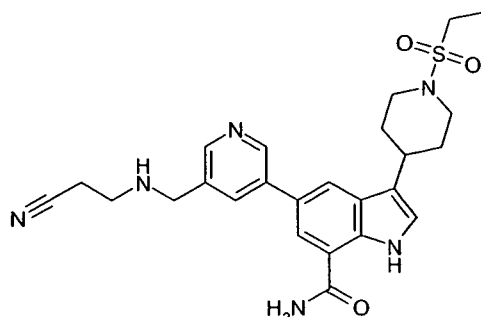
實例 61：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[1-甲基-2-(甲基氧)乙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



使用甲醇轉移[5-({[1-甲基-2-(甲基氧)乙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸(60 毫克, 0.262 毫莫耳)至 CEM 微波管中。於氮氣流下蒸發甲醇。添加 5-溴-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧基胺(80 毫克, 0.19 毫莫耳)、碳酸鉀(160 毫克, 1.16 毫莫耳)、肆(三苯基膦)鈰(0)(5 毫克, 0.004 毫莫耳)、二噁烷(1.5 毫升)與水(0.5 毫升)。反應瓶加蓋, 於 CEM 微波爐中, 於 150°C 下反應 30 分鐘。添加此溶液至先添加 3 毫升甲醇之 2 克 SCX SPE 卡管中。卡管依序經水(3 毫升)、甲醇(9 毫升)與 2M NH₃ 之 MeOH 溶液(6 毫升)溶離。取 NH₃ 之 MeOH 溶液部份於氮氣流與 40°C 下乾燥。粗產物溶於二甲亞砜(1 毫升), 經 Agilent MDAP 純化, 使用 UV(230 nm)與 MS 檢測。取所需溶離份連續通過兩個先添加 1 毫升甲醇與 1 毫升水之 500 毫克 Pharmasil CHQAX 卡管。於氮氣流與 60°C 下蒸發排除溶劑, 產生 34.7 毫克標題化合物(34%)。

LC/MS = m/z 430 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.32 分鐘。

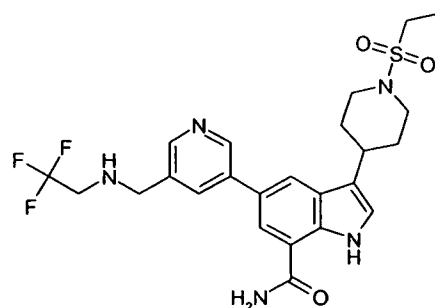
實例 62: 5-(5-({[(2-氰基乙基)胺基]甲基}-3-吡啶基)-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧基胺



在 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(30 毫克, 0.072 毫莫耳)中添加 3-([5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基)胺基)丙腈(24.8 毫克, 0.086 毫莫耳)。在此混合物中添加二噁烷(0.75 毫升)後, 添加含碳酸鉀(60 毫克, 0.434 毫莫耳)之水溶液(0.25 毫升)與 SK-CC02-A(4.4 毫克, 0.007 毫莫耳)。反應瓶加蓋, 於 CEM 微波爐中, 於 150°C 下反應 30 分鐘。添加此溶液至先添加 3 毫升甲醇之 2 克 SCX SPE 卡管中。卡管依序經水(3 毫升)、甲醇(9 毫升)與 2M NH₃ 之 MeOH 溶液(6 毫升)溶離。取 NH₃ 之 MeOH 溶液部份於氮氣流與 40°C 下乾燥。粗產物經 Agilent MDAP 純化, 使用 UV(230 nm)與 MS 檢測。取所需溶離份通過先添加 4 毫升甲醇與 4 毫升水之 5 克 CHQAX 卡管。於氮氣流與 65°C 下蒸發排除溶劑, 產生 6.2 毫克標題化合物(17.4%)。

LC/MS = m/z 495 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.29 分鐘。

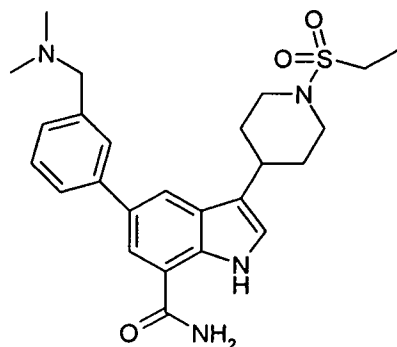
實例 63: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]甲基)-3-吡啶基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-(5-{[(2-氰基乙基)胺基]甲基}-3-吡啶基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 2,2,2-三氟-*N*-{[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基}乙胺(24.3 毫克，0.077 毫莫耳)替代 3-({[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基}胺基)丙腈製備，產生 8.3 毫克標題化合物(22.0 %)。

LC/MS = m/z 524 [M+H] 滯留時間：1.55 分鐘。

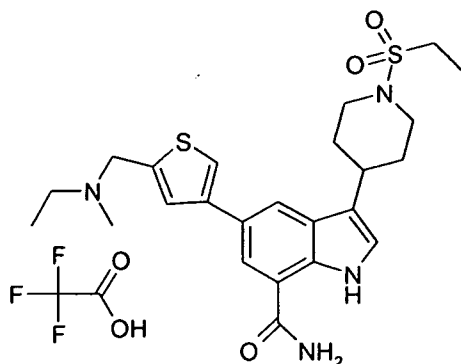
實例 64：5-{3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(45 毫克，0.10 毫莫耳)之 DMSO(2 毫升)溶液中添加 2 M 二甲基胺之 THF 溶液(500 微升，1.0 毫莫耳)。反應混合物於室溫下攪拌 5 小時後，添加三乙醯氧基氫硼化鈉(220 毫克，1.04 毫莫耳)。攪拌反應一夜。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 9.0 毫克標題化合物(19.2 %)。

LC/MS = m/z 469 [M+H] 滯留時間：1.55 分鐘

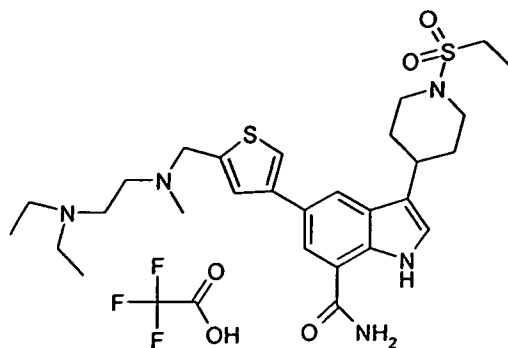
實例 65：5-(5-[[乙基(甲基)胺基]甲基]-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧基(50 毫克，0.11 毫莫耳)之二甲亞砷(2 毫升)溶液中添加 N-甲基乙胺(59.1 毫克，1.0 毫莫耳)、2 滴乙酸，並反應一夜。添加三乙基氧基氫硼化鈉(212 毫克，1 毫莫耳)，於室溫下反應一夜。然後經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 20.0 毫克標題化合物(33.2 %)。

LC/MS = m/z 489 [M+H] 滯留時間：1.50 分鐘

實例 66：5-(5-[[2-(二乙基胺基)乙基](甲基)胺基]甲基)-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽

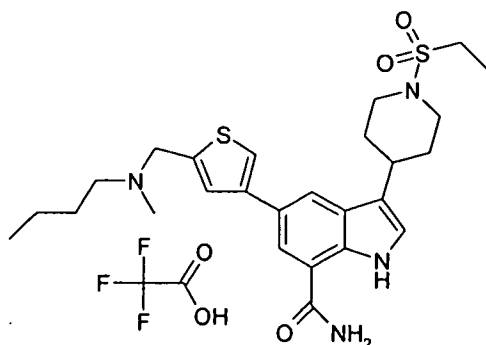


標題化合物係依據 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 *N,N*-二乙基-*N'*-甲基-1,2-乙二胺 (130 毫克，1.0 毫莫耳) 替代 *N*-甲基乙胺製備，產生 30.0 毫克標題化合物(44.5 %)。

LC/MS = m/z 560 [M+H]⁺ 滯留時間：1.41 分鐘。

10

實例 67：5-(5-{[丁基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

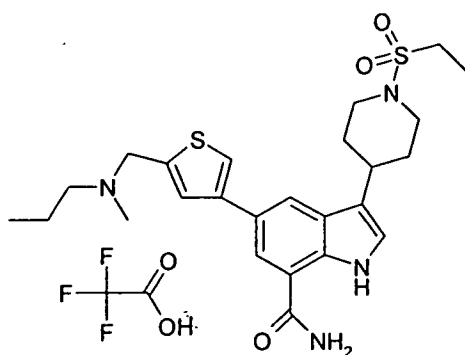


15

標題化合物係依據 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙

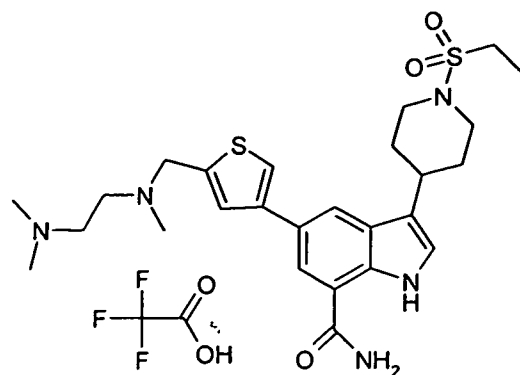
酸鹽之一般製程，但改用丁基(甲基)胺(87 毫克，1.0 毫莫耳)替代 *N*-甲基乙胺製備，產生 10 毫克標題化合物(15.8 %)。
LC/MS = m/z 517 [M+H] 滯留時間：1.61 分鐘。

實例 68：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用甲基(丙基)胺(73 毫克，1.0 毫莫耳)替代 *N*-甲基乙胺製備，產生 20.0 毫克標題化合物(32.4 %)。
LC/MS = m/z 503 [M+H] 滯留時間：1.54 分鐘。

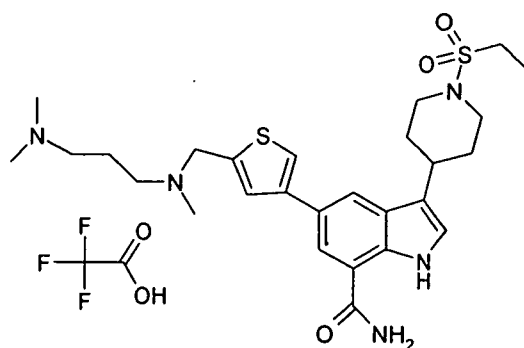
實例 69：5-(5-{[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺(102 毫克，1.0 毫莫耳)替代 *N*-甲基乙胺製備，產生 26.0 毫克標題化合物(40.3 %)。

LC/MS = m/z 532 [M+H]⁺ 滯留時間：1.48 分鐘。

實例 70：5-(5-{[3-(二甲基胺基)丙基](甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



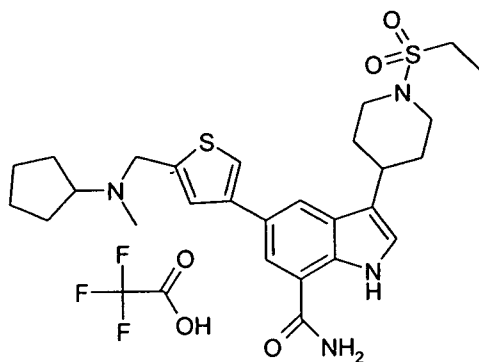
標題化合物係依據 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟

乙酸鹽之一般製程，但改用[3-(二甲基胺基)丙基]甲基胺(116 毫克，1.0 毫莫耳)替代 *N*-甲基乙胺製備，產生 21.0 毫克標題化合物(31.8 %)。

LC/MS = m/z 546 [M+H] 滯留時間：1.49 分鐘。

5

實例 71：5-(5-[[環戊基(甲基)胺基]甲基]-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



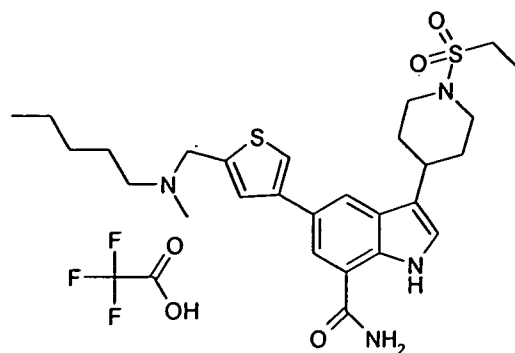
10

標題化合物係依據 5-(5-[[乙基(甲基)胺基]甲基]-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用環戊基(甲基)胺(99 毫克，1.0 毫莫耳)替代 *N*-甲基乙胺製備，產生 5.0 毫克標題化合物(7.78 %)。

15

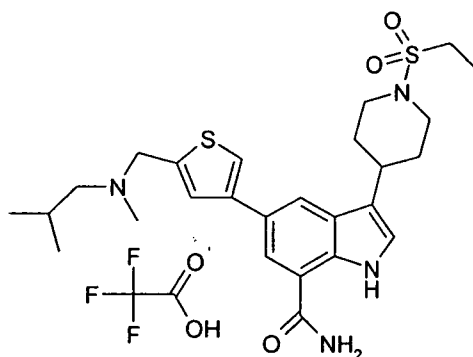
LC/MS = m/z 529 [M+H] 滯留時間：1.65 分鐘。

實例 72：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[[甲基(戊基)胺基]甲基]-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用甲基(戊基)胺(101 毫克，1.0 毫莫耳)替代 *N*-甲基乙胺製備，產生 19.0 毫克標題化合物(29.5 %)。
LC/MS = m/z 531 [M+H] 滯留時間：161 分鐘。

實例 73：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(2-甲基丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

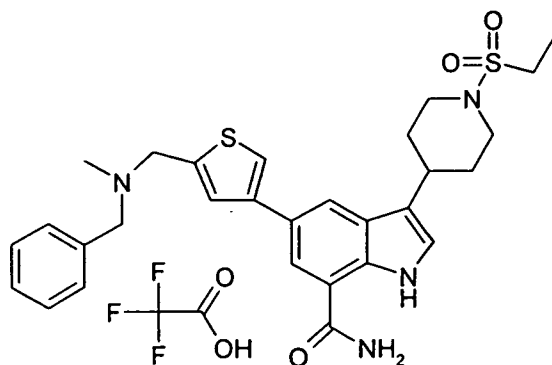


標題化合物係依據 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用甲基(2-甲基丙基)胺(87 毫克，

1.0 毫莫耳)替代 *N*-甲基乙胺製備，產生 3.0 毫克標題化合物 (4.8 %)。

LC/MS = m/z 517 [M+H] 滯留時間：1.61 分鐘。

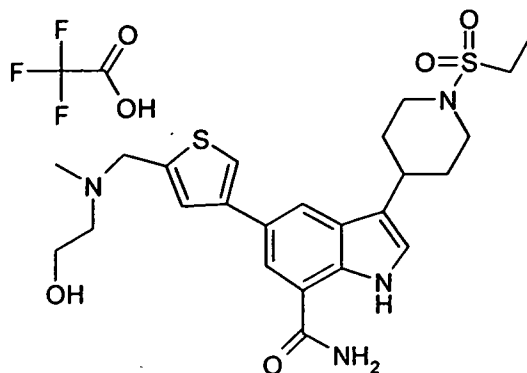
實例 74：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(苯基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用甲基(苯基甲基)胺(121 毫克，1.0 毫莫耳)替代 *N*-甲基乙胺製備，產生 15 毫克標題化合物 (22.6 %)。

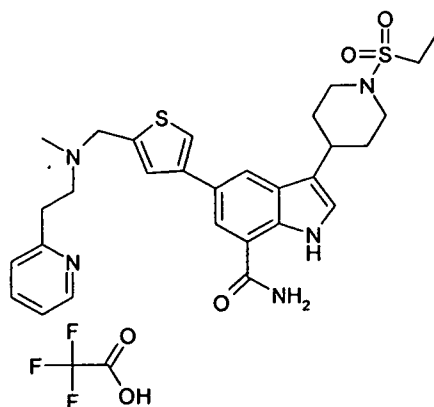
LC/MS = m/z 551 [M+H] 滯留時間：1.67 分鐘。

實例 75：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



10

實例 76 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({甲基[2-(2-吡啶基)乙基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙
酸鹽

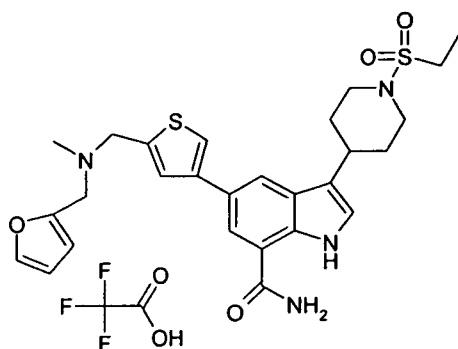


15

乙酸鹽之一般製程，但改用甲基[2-(2-吡啶基)乙基]胺(75 毫克，1.0 毫莫耳)替代 *N*-甲基乙胺製備，產生 5.0 毫克標題化合物(7.36 %)。

LC/MS = m/z 566 [M+H] 滯留時間：1.59 分鐘。

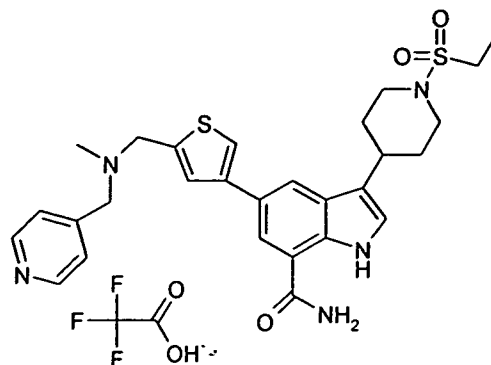
實例 77：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[(2-呋喃基甲基)(甲基)胺基]甲基)-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 1-(2-呋喃基)-*N*-甲基甲胺(111 毫克，1.0 毫莫耳)替代 *N*-甲基乙胺製備，產生 19.0 毫克標題化合物(29.0 %)。

LC/MS = m/z 541 [M+H] 滯留時間：1.59 分鐘。

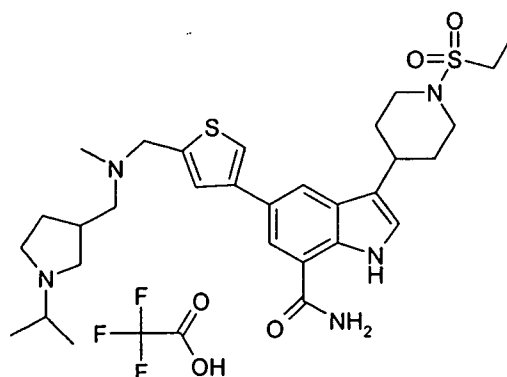
實例 78：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[[甲基(4-吡啶基甲基)胺基]甲基]-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用甲基(4-吡啶基甲基)胺(122 毫克，1.0 毫莫耳)替代 *N*-甲基乙胺製備，產生 31.0 毫克標題化合物(46.6 %)。

LC/MS = *m/z* 552 [M+H]⁺ 滯留時間：1.37 分鐘。

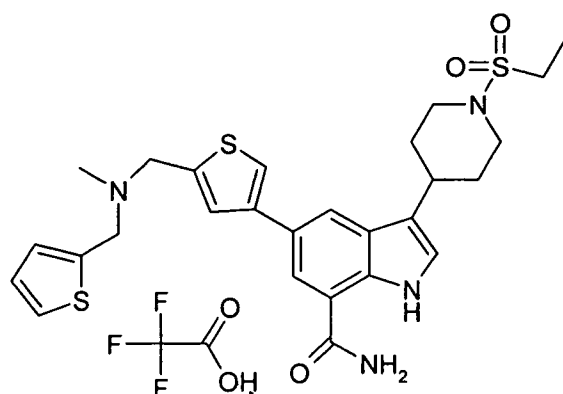
實例 79：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(甲基{1-(1-甲基乙基)-3-吡咯啶基]甲基}胺基)甲基]-3-噻吩基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用甲基{[1-(1-甲基乙基)-3-吡咯啶基]甲基}胺(156 毫克，1.0 毫莫耳)替代 *N*-甲基乙胺製備，產生 21.0 毫克標題化合物(30.0 %)。

LC/MS = m/z 586 [M+H]⁺ 滯留時間：1.43 分鐘。

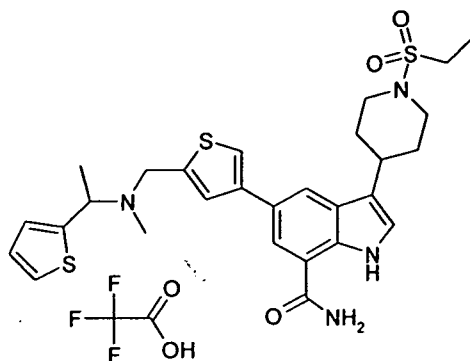
實例 80：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(2-噻吩基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用甲基(2-噻吩基甲基)胺(127 毫克，1.0 毫莫耳)替代 *N*-甲基乙胺製備，產生 26.0 毫克標題化合物(38.8 %)。

LC/MS = m/z 557 [M+H]⁺ 滯留時間：1.72 分鐘。

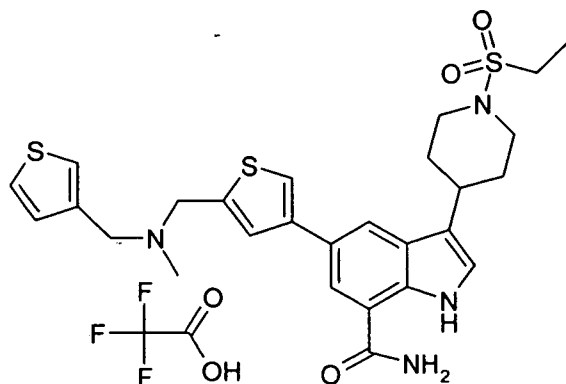
實例 81：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({甲基[1-(2-噻吩基)乙基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-(5-{{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用甲基[1-(2-噻吩基)乙基]胺(141 毫克，1.0 毫莫耳)替代 *N*-甲基乙胺製備，產生 6.0 毫克標題化合物(8.76 %)。

LC/MS = m/z 571 [M+H] 滯留時間：1.78 分鐘。

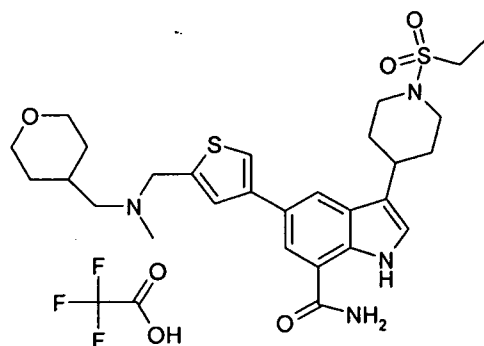
實例 82：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-{{[甲基(3-噻吩基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用甲基(3-噻吩基甲基)胺(127 毫克，1.0 毫莫耳)替代 *N*-甲基乙胺製備，產生 7.0 毫克標題化合物(10.4 %)。

LC/MS = m/z 557 [M+H]⁺ 滯留時間：1.78 分鐘。

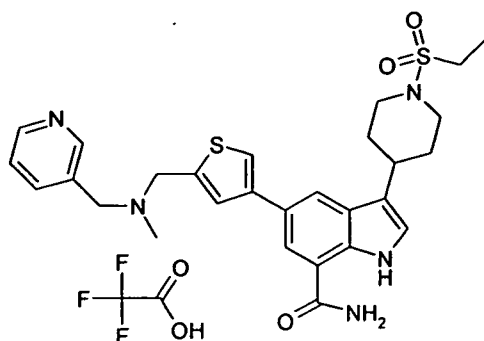
實例 83：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(四氫-2*H*-吡喃-4-基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用甲基(四氫-2*H*-吡喃-4-基甲基)胺(129 毫克，1.0 毫莫耳)替代 *N*-甲基乙胺製備，產生 11.0 毫克標題化合物(16.4 %)。

LC/MS = m/z 559 [M+H]⁺ 滯留時間：1.63 分鐘。

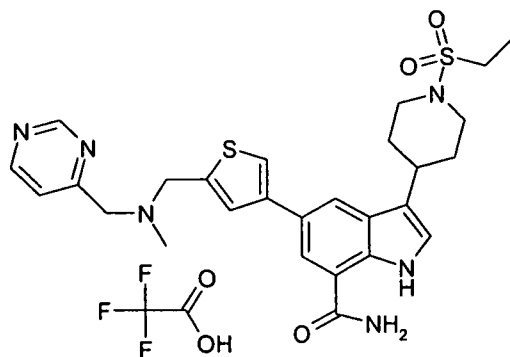
實例 84：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(3-吡啶基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用甲基(3-吡啶基甲基)胺(122 毫克，1.0 毫莫耳)替代 N-甲基乙胺製備，產生 9.5 毫克標題化合物(14.3%)。

LC/MS = m/z 552 [M+H]⁺ 滯留時間：1.56 分鐘。

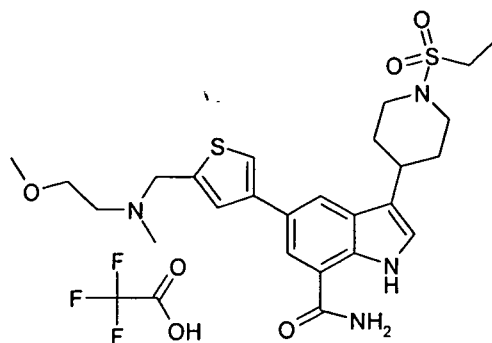
實例 85：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(4-嘓啶基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用甲基(4-噻吩基甲基)胺(123 毫克，1.0 毫莫耳)替代 N-甲基乙胺製備，產生 4.0 毫克標題化合物(6.0 %)。

LC/MS = m/z 555 [M+H]⁺ 滯留時間：1.65 分鐘。

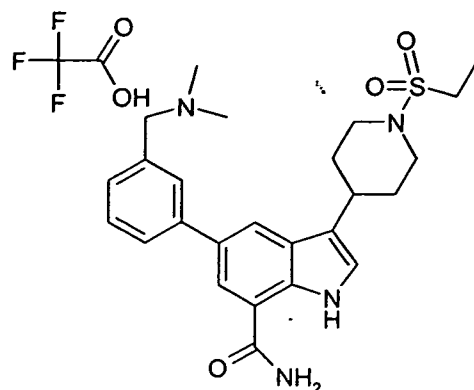
實例 86：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({甲基[2-(甲基氧)乙基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(884 毫克，1.98 毫莫耳)之二甲亞砷(5 毫升)溶液中添加甲基[2-(甲基氧)乙基]胺(1.86 克，21 毫莫耳)與 HOAc(2 毫升，35 毫莫耳)。於室溫下攪拌反應一夜，添加三乙醯氧基氫硼化鈉(212 毫克，1 毫莫耳)。續攪拌 1 小時，添加 CHCl₃(50 毫升)。混合物過濾，減壓濃縮 CHCl₃，粗產物/DMSO 溶液經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生標題化合物(590 毫克，47%)。

LC/MS = m/z 519 [M+H]⁺ 滯留時間：1.50 分鐘。

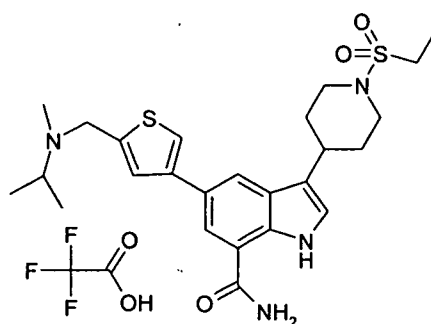
實例 87：5-{3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(45 毫克，0.1 毫莫耳)之 DMSO(2 毫升)溶液中添加 2 M 甲基胺之 THF 溶液(500 微升，1.0 毫莫耳)，於室溫下攪拌 5 小時。在混合物中添加三乙醯氧基氫硼化鈉(220 毫克，1.0 毫莫耳)，攪拌一夜。經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 9.0 毫克標題化合物(15.4 %)。

LC/MS = m/z 469 [M+H]⁺ 滯留時間：1.55 分鐘。

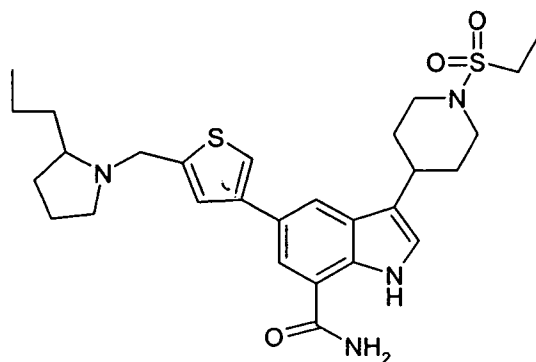
實例 88：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(1-甲基乙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧基(46.0 毫克, 0.1 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中添加 N-甲基-2-丙胺(73.1 毫克, 1.0 毫莫耳)。反應混合物於微波爐中, 於 160°C 下反應 10 分鐘。添加三乙基氧基氫硼化鈉(220 毫克, 1.0 毫莫耳), 於室溫下反應一夜。經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 24.0 毫克標題化合物(44.2 %)。

LC/MS = m/z 543 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.70 分鐘。

實例 89: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-丙基-1-吡咯啶基)甲基]-3-噻吩基}-1*H*-吡啶-7-羧基

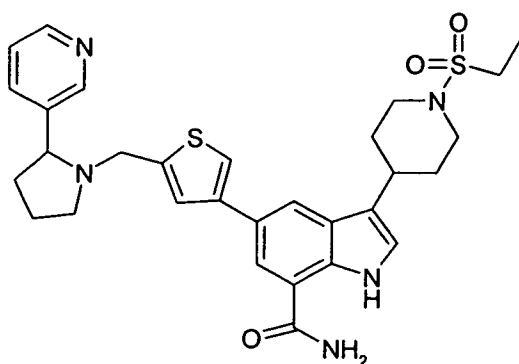


在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧基(50 毫克, 0.11 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中添加 2-丙基吡咯啶(113 毫克, 1.0 毫莫耳)。反應混合物於微波爐中, 於 120°C 下反應 10 分鐘。添加三乙基氧基氫硼化鈉(220 毫克, 1.0 毫莫耳), 於室溫下反應一

夜。經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 21.0 毫克標題化合物(38.7 %)。

LC/MS = m/z 543 [M+H] 滯留時間：1.70 分鐘。

5 實例 90：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[2-(3-吡啶基)-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺

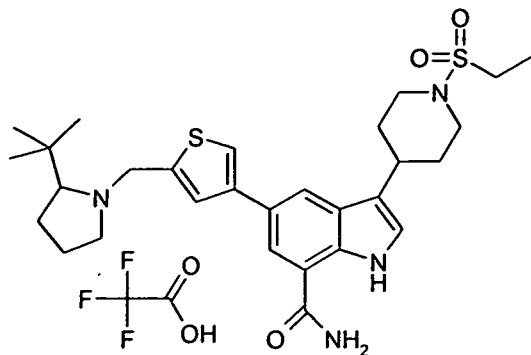


10 標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-丙基-1-吡咯啶基)甲基]-3-噻吩基}-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用 3-(2-吡咯啶基)吡啶(148 毫克，1.0 毫莫耳)替代 2-丙基吡咯啶製備，產生 13.0 毫克標題化合物(22.5 %)。

LC/MS = m/z 578 [M+H] 滯留時間：1.52 分鐘。

15

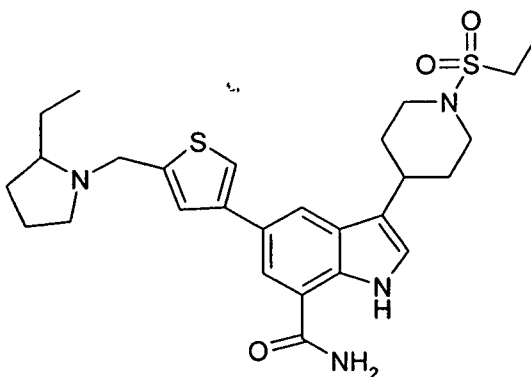
實例 91：5-(5-{[2-(1,1-二甲基乙基)-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



10



15

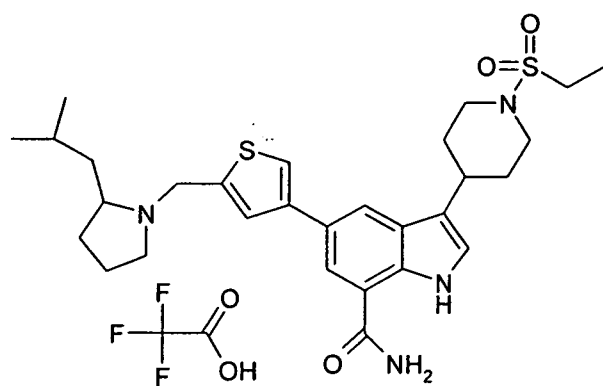


- 190 -

一般製程，但改用 2-乙基吡咯啉(99.0 毫克，1.0 毫莫耳)替代 2-丙基吡咯啉製備，產生 15.0 毫克標題化合物(28.4 %)。
LC/MS = m/z 529 [M+H]滯留時間：1.66 分鐘。

5

實例 93：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[2-(2-甲基丙基)-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



10

標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-丙基-1-吡咯啶基)甲基]-3-噻吩基}-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用 2-(2-甲基丙基)吡咯啉(127 毫克，1.0 毫莫耳)替代 2-丙基吡咯啉製備，產生 7.0 毫克標題化合物(10.4 %)。

15

LC/MS = m/z 557 [M+H]滯留時間：1.74 分鐘。

實例 94：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[2-(1-甲基乙基)-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺



10



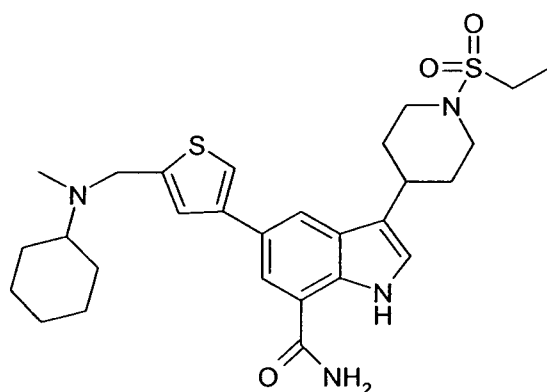
15



一般製程，但改用(2*S*)-2-[(甲基氧)甲基]吡咯啉(115 毫克，1.0 毫莫耳)替代 2-丙基吡咯啉製備，產生 22.0 毫克標題化合物(40.4 %)。

LC/MS = m/z 544 [M+H] 滯留時間：1.44 分鐘。

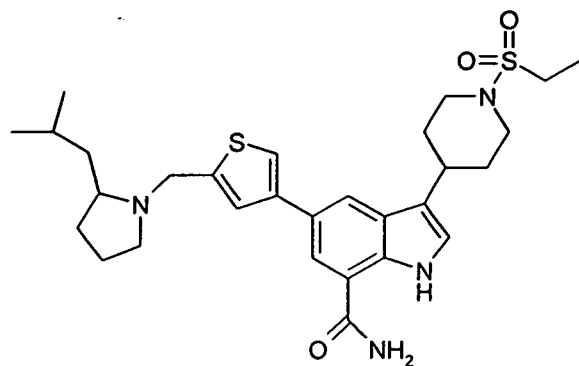
實例 96：5-(5-[[環己基(甲基)胺基]甲基]-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-丙基-1-吡咯啉基)甲基]-3-噻吩基}-1*H*-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用環己基(甲基)胺(113 毫克，1.0 毫莫耳)替代 2-丙基吡咯啉製備，產生 15.0 毫克標題化合物(27.6 %)。

LC/MS = m/z 543 [M+H] 滯留時間：1.64 分鐘。

實例 97：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[[2-(2-甲基丙基)-1-吡咯啉基]甲基]-3-噻吩基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺

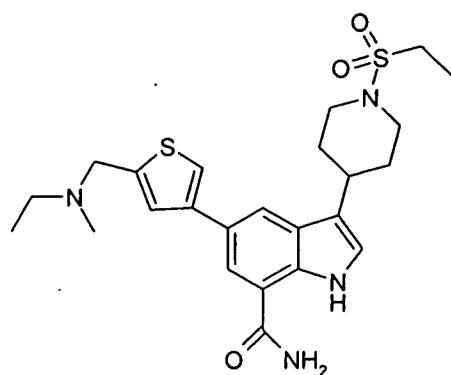


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-丙基-1-吡咯啶基)甲基]-3-噻吩基}-1*H*-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用 2-(2-甲基丙基)吡咯啶(127 毫克，1.0 毫莫耳)替代 2-丙基吡咯啶製備，產生 12.0 毫克標題化合物(21.6 %)。

LC/MS = m/z 557 [M+H] 滯留時間：1.74 分鐘。

10

實例 98：5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



15

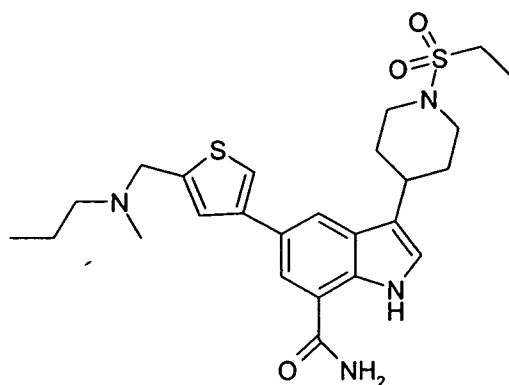
在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克，0.11 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中添加 2 滴乙酸、乙基(甲基)胺(59 毫克，1.0 毫莫耳)

耳)，於室溫下攪拌 5 小時。然後添加三乙醯氧基氫硼化鈉 (212 毫克，1.0 毫莫耳)並反應一夜。經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 30.0 毫克標題化合物(61.4 %)。

LC/MS = m/z 489 [M+H]滯留時間：1.50 分鐘。

5

實例 99：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺



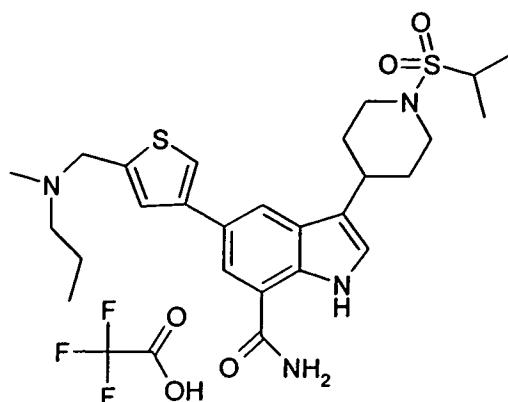
10

標題化合物係依據 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用甲基(丙基)胺(73 毫克，1.0 毫莫耳)替代 2-丙基吡咯啶製備，產生 32.0 毫克標題化合物(63.7 %)。

15

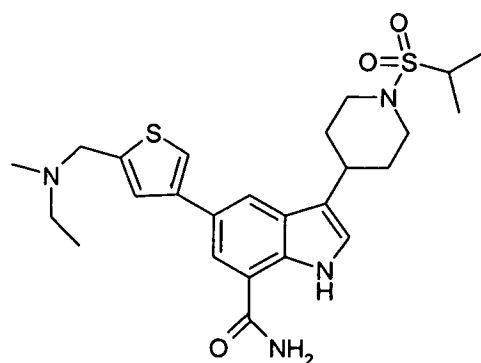
LC/MS = m/z 503 [M+H]滯留時間：1.54 分鐘。

實例 100：3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-5-(5-{[甲基(丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(46 毫克, 0.10 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中添加 2 滴乙酸、甲基(丙基)胺(73 毫克, 1.0 毫莫耳), 於室溫下攪拌 5 小時。添加三乙醯氧基氫硼化鈉(212 毫克, 1.0 毫莫耳), 並反應一夜。經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 25.0 毫克標題化合物(39.6 %)。
LC/MS = m/z 517 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.61 分鐘。

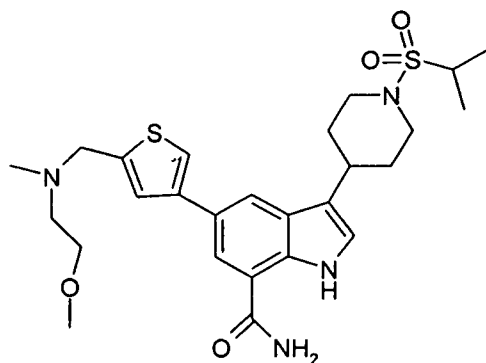
實例 101: 5-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-5-(5-{[甲基(丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用乙基(甲基)胺(59 毫克，1.0 毫莫耳)替代甲基(丙基)胺製備，產生 8.0 毫克標題化合物(15.9 %)。

LC/MS = m/z 503 [M+H]⁺ 滯留時間：1.59 分鐘。

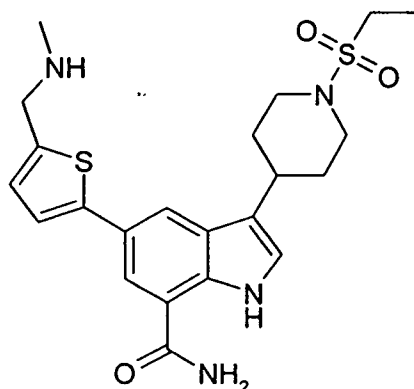
實例 102：3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-5-[5-({甲基[2-(甲基氧)乙基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-5-(5-{[甲基(丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用甲基[2-(甲基氧)乙基]胺(89 毫克，1.0 毫莫耳)替代甲基(丙基)胺製備，產生 37.0 毫克標題化合物(69.4 %)。

LC/MS = m/z 533 [M+H]⁺ 滯留時間：1.58 分鐘。

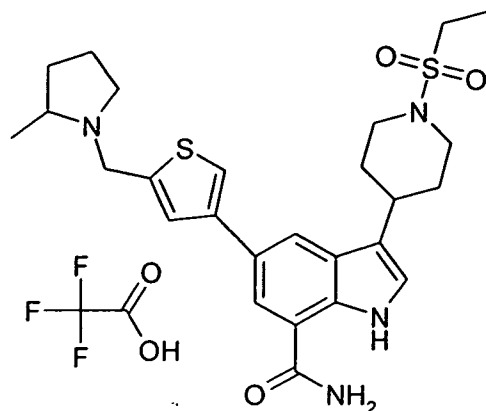
實例 103：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(甲基胺基)甲基]-2-噻吩基}-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-2-噻吩基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(35 毫克，0.078 毫莫耳)之 DMSO(1.0 毫升)溶液中添加乙酸(3 滴)、2 M 甲基胺之 THF 溶液(0.24 毫升，0.471 毫莫耳)，反應 3 小時。添加三乙醯氧基氫硼化鈉(100 毫克，0.471 毫莫耳)，攪拌反應一夜。真空排除所有溶劑，經 Gilson 製備性 HPLC 純化。取不純之所需溶離份減壓濃縮，加至先添加 10 毫升甲醇之 500 毫克 SCX SPE 卡管上。卡管經 2M NH₃ 之 MeOH 溶液(10 毫升 x 2)溶離。取 NH₃ 之 MeOH 溶液溶離份濃縮，產生 7.3 毫克標題化合物(20%)。

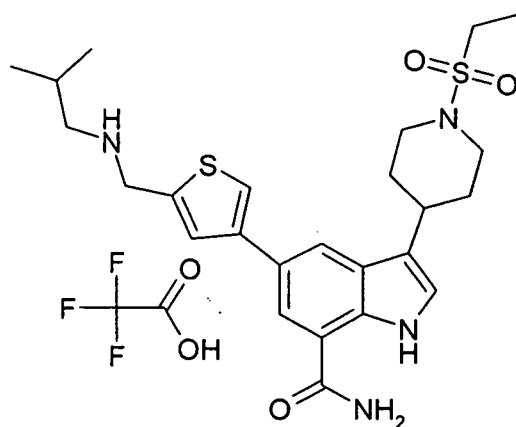
LC/MS = m/z 459.6 [M+H]⁺ 滯留時間：1.25 分鐘。

實例 104：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-甲基-1-吡咯啶基)甲基]-3-噻吩基}-1*H*-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-2-噻吩基)-1*H*-吡咯-7-羧醯胺(50 毫克，0.112 毫莫耳)之 DMSO(3.0 毫升)溶液中添加乙酸(3 滴)、2-甲基吡咯啉(0.12 毫升，1.12 毫莫耳)，反應 4 小時。添加三乙醯氧基氫硼化鈉(238 毫克，1.12 毫莫耳)，攪拌反應一夜。反應混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 17 毫克標題化合物(30%)。LCMS：515.4(M+H)，Rt 1.60 分鐘

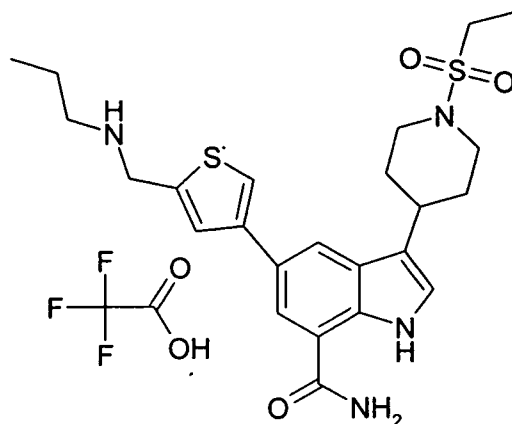
實例 105：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1*H*-吡咯-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧基(50 毫克, 0.112 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中添加乙酸(4 滴)、(2-甲基丙基)胺(0.17 毫升, 1.68 毫莫耳), 與三乙基氧基氫硼化鈉(356 毫克, 1.68 毫莫耳)進行反應。反應混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 15 毫克標題化合物(27%)。

LCMS: 503.4(M+H), Rt 1.60 分鐘

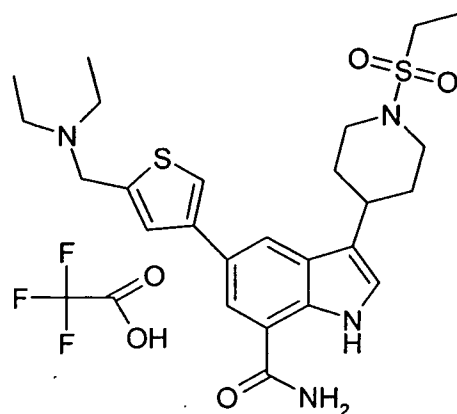
實例 106: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-{5-[(丙基胺基)甲基]-3-噻吩基}-1*H*-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧基(50 毫克, 0.112 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中添加乙酸(3 滴)、(2-甲基丙基)胺(0.17 毫升, 1.68 毫莫耳), 與三乙基氧基氫硼化鈉(356 毫克, 1.68 毫莫耳)進行反應。反應混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 15 毫克標題化合物(27%)。

LCMS : 489(M+H), Rt 1.61 分鐘

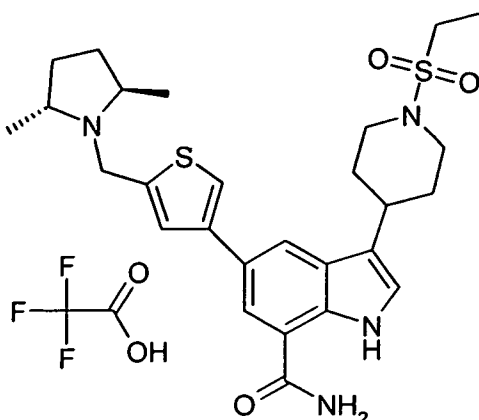
實例 107 : 5-{5-[(二乙基胺基)甲基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺
醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-
1H-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克, 0.11 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶
液中添加乙酸(3 滴)、二乙基胺(0.12 毫升, 1.12 毫莫耳), 於室
溫下攪拌 4 小時。添加三乙醯氧基氫硼化鈉(238 毫克, 1.12 毫
莫耳), 攪拌反應一夜。反應混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC
純化, 產生 7.0 毫克標題化合物(13%)。

LCMS : 501.4(M+H), Rt 1.51 分鐘

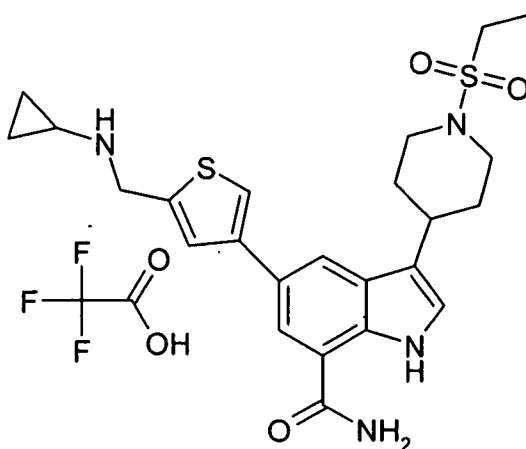
實例 108 : 5-(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基-1-吡咯啶基]甲基}-3-
噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三
氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧酰胺(50 毫克, 0.112 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中添加乙酸(3 滴)、(2*R*,5*R*)-2,5-二甲基吡咯啉(151 毫克, 1.123 毫莫耳), 反應 4 小時。添加三乙基氧基氫硼化鈉(238 毫克, 1.123 毫莫耳)。反應混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 27 毫克標題化合物(46%)。

LCMS: 529.4(M+H), Rt 1.64 分鐘

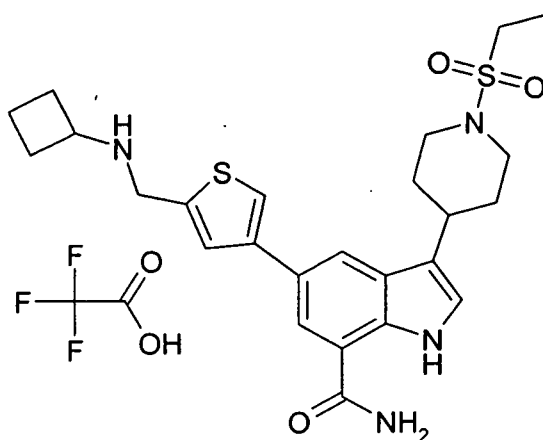
實例 109: 5-{5-[(環丙基胺基)甲基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧酰胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧基(50 毫克, 0.11 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中添加乙酸(5 滴), 與環丙基胺(0.12 毫升, 1.68 毫莫耳)反應 6 小時。添加三乙基氧基氫硼化鈉(356 毫克, 1.68 毫莫耳), 攪拌反應一夜。反應混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 8.0 毫克標題化合物(10%)。

LCMS: 487.2(M+H), Rt 1.64 分鐘與 1.68 分鐘

實例 110: 5-{5-[(環丁基胺基)甲基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧基三氟乙酸鹽

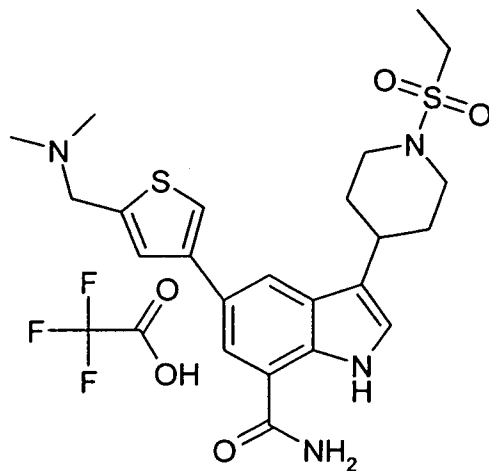


在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧基(50 毫克, 0.11 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中添加乙酸(4 滴), 與環丁基胺(0.15 毫升, 1.68 毫莫耳)反應 4 小時。添加三乙基氧基氫硼化鈉(356 毫克, 1.68 毫莫耳), 攪拌反應一夜。反應混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 5.0 毫克標題化合物(10%)。

LCMS : 501.4(M+H), Rt 1.51 分鐘

實例 111 : 5-{5-[(二甲基胺基)甲基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺
醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

5



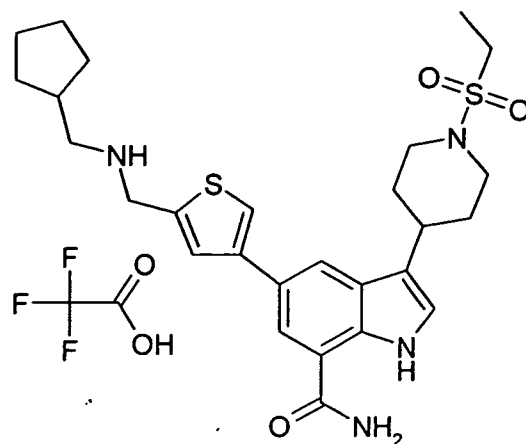
在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-甲醯基-2-噻吩
基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(300 毫克, 0.67 毫莫耳)之 DMSO(4
毫升)溶液中添加 2 M 二甲基胺之 THF 溶液(3.36 毫升, 6.7
毫莫耳)。反應於室溫下攪拌 7 小時, 添加三乙醯氧基氫硼
化鈉(1.42 克, 6.7 毫莫耳)。續於室溫下攪拌一夜。反應混
合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC, 產生標題化合物(205 毫
克, 64%)。

10

15

LCMS : 475.2(M+H), Rt 1.51 分鐘

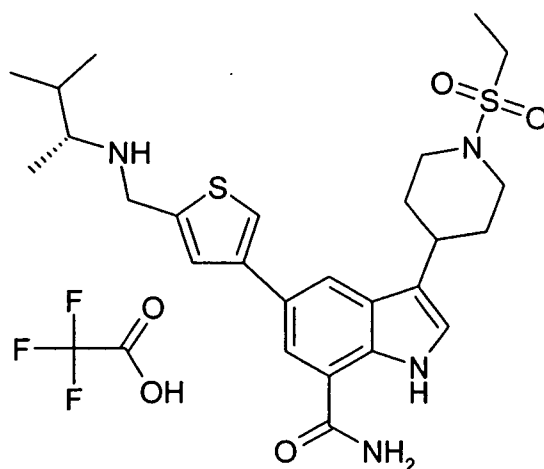
實例 112 : 5-(5-[(環戊基甲基)胺基]甲基)-3-噻吩基)-3-[1-
(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧基胺(50 毫克，0.112 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中，與乙酸(3 滴)、(環戊基甲基)胺(112 毫克，1.123 毫莫耳)反應 4 小時。添加三乙基氧基氫硼化鈉(238 毫克，1.123 毫莫耳)，攪拌反應一夜。反應混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 8.0 毫克標題化合物(14%)。

LCMS：529.4(M+H)，Rt 1.61 分鐘與 1.64 分鐘

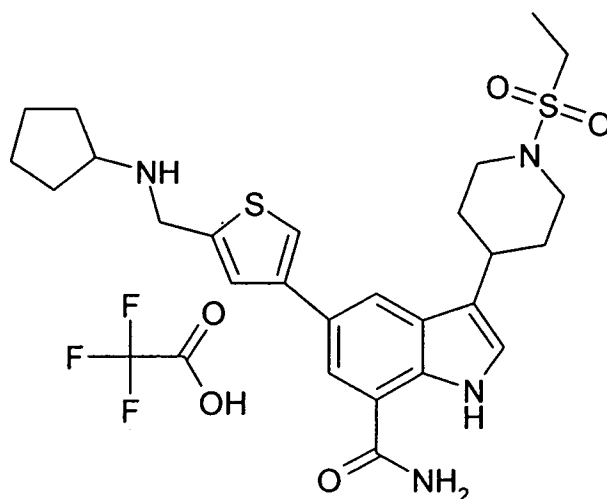
實例 113：5-[5-({[(1R)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧基胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧酸(50 毫克, 0.112 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中添加乙酸(3 滴)、(2R)-3-甲基-2-丁胺(98 毫克, 1.123 毫莫耳), 反應 4 小時。添加三乙基氧基氫硼化鈉(238 毫克, 1.123 毫莫耳), 攪拌反應一夜。反應混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 5.0 毫克標題化合物(10%)。

LCMS: 517.2(M+H), Rt 1.65 分鐘

實例 114: 5-{5-[(環戊基胺基)甲基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧酸三氟乙酸鹽

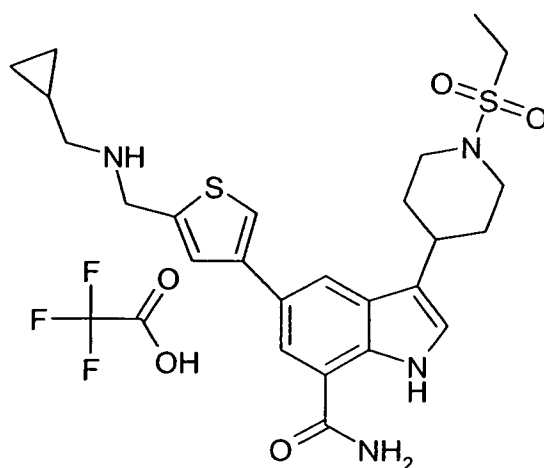


在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧酸(50 毫克, 0.112 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中添加乙酸(3 滴)、環戊胺(0.11 毫升, 1.123 毫莫耳), 反應 4 小時。添加三乙基氧基氫硼化鈉(238 毫克,

1.123 毫莫耳)，反應一夜。反應混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 5.0 毫克標題化合物(6.0%)。

LCMS：515.6(M+H)，Rt 1.38 分鐘

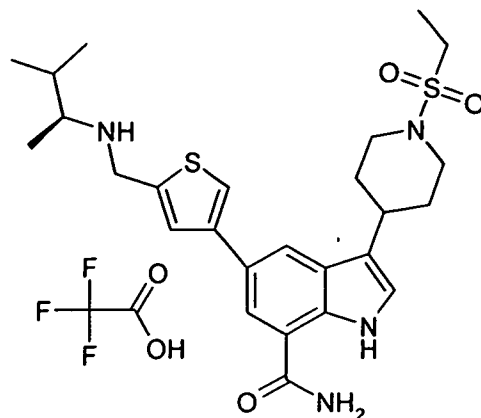
5 實例 115：5-(5-[(環丙基甲基)胺基]甲基)-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



10 在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩
 基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克，0.112 毫莫耳)之 DMSO(2.0
 毫升)溶液中，與乙酸(3 滴)、1-環丙基甲胺(0.10 毫升，
 1.123 毫莫耳)反應 6 小時。添加三乙醯氧基氫硼化鈉(238 毫
 克，1.123 毫莫耳)，反應一夜。反應混合物經逆向 Gilson 製
 15 備性 HPLC 純化，產生 5.0 毫克標題化合物(10%)。

LCMS：501.4(M+H)，Rt 1.53 分鐘

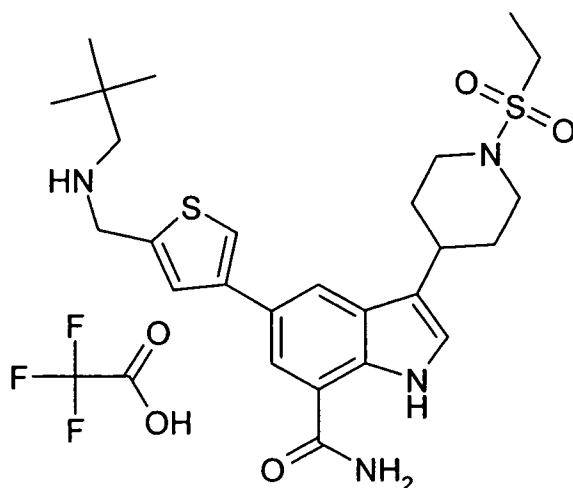
實例 116：5-[5-([(1S)-1,2-二甲基丙基]胺基]甲基)-3-噻吩基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧酰胺(50 毫克, 0.112 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中, 與乙酸(3 滴)、(2S)-3-甲基-2-丁胺(98 毫克, 1.123 毫莫耳)反應 6 小時。添加三乙基氧基氫硼化鈉(238 毫克, 1.123 毫莫耳), 攪拌反應一夜。反應混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 8.0 毫克標題化合物(15%)。

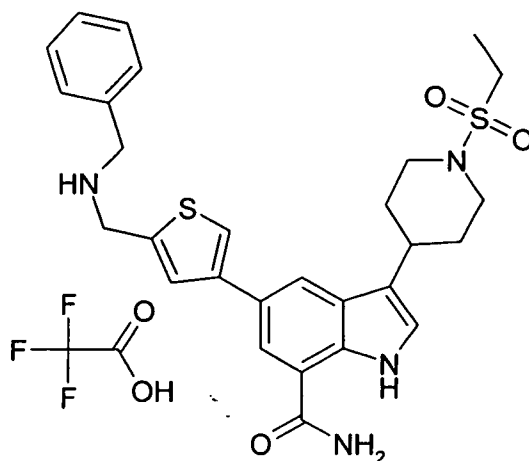
LCMS: 517.2(M+H), Rt 1.65 分鐘

實例 117: 5-(5-[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧酰胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克, 0.112 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中添加乙酸(3 滴)、(2,2-二甲基丙基)胺(0.13 毫升, 1.123 毫莫耳), 反應 6 小時。添加三乙醯氧基氫硼化鈉(238 毫克, 1.123 毫莫耳), 攪拌一夜。反應混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 4.0 毫克標題化合物(7%)。LCMS: 517.2(M+H), Rt 1.68 分鐘與 1.71 分鐘

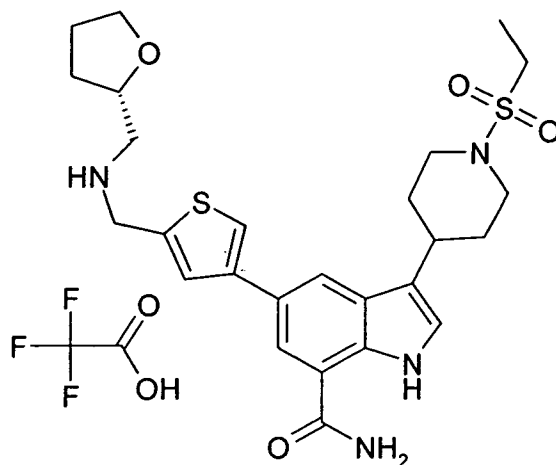
實例 118: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[(苯基甲基)胺基]甲基)-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克, 0.112 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中添加乙酸(5 滴)、(苯基甲基)胺(0.14 毫升, 1.123 毫莫耳), 反應 6 小時。添加三乙醯氧基氫硼化鈉(238 毫克, 1.123 毫莫耳), 攪拌一夜。反應混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 5.0 毫克標題化合物(8%)。

LCMS : 537.2(M+H), Rt 1.68 分鐘

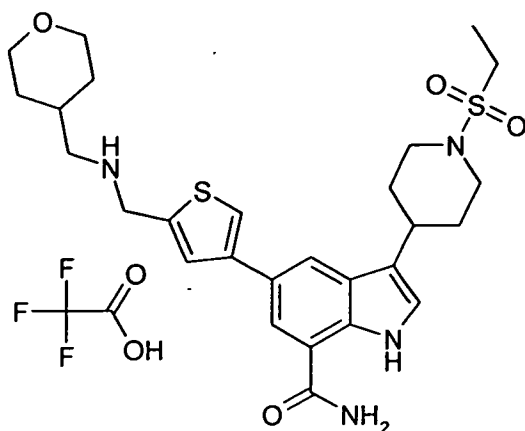
實例 119 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克, 0.112 毫莫耳)之二氯甲烷(3.0 毫升)與甲醇(1.5 毫升)溶液中添加乙酸(5 滴)、1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺(0.12 毫升, 1.123 毫莫耳), 反應 6 小時。添加三乙醯氧基氫硼化鈉(238 毫克, 1.123 毫莫耳), 於室溫下攪拌反應混合物一夜。反應混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 23 毫克標題化合物(8%)。

LCMS : 531.4(M+H), Rt 1.58 分鐘

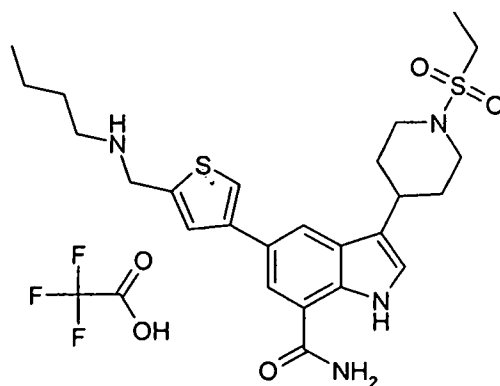
實例 120 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧基胺(50 毫克, 0.112 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中, 與乙酸(5 滴)及(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)胺(130 毫克, 1.123 毫莫耳)反應 6 小時。添加三乙基氧基氫硼化鈉(238 毫克, 1.123 毫莫耳), 攪拌反應一夜。反應混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 7.0 毫克標題化合物(11%)。

LCMS: 545.4(M+H), Rt 1.52 分鐘

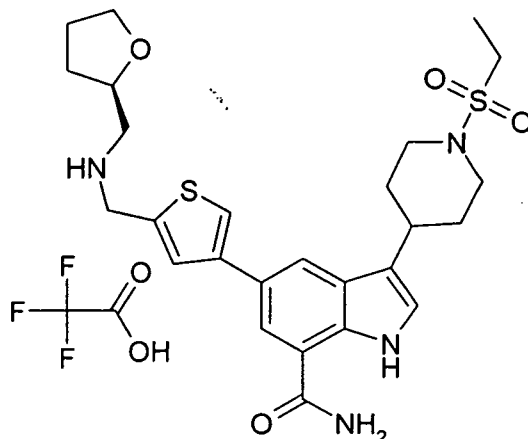
實例 121: 5-{5-[(丁基胺基)甲基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧基胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧基(50 毫克, 0.112 毫莫耳)之二氯甲烷(3.0 毫升)與甲醇(1.5 毫升)溶液中添加 5 滴乙酸、丁基胺(0.11 毫升, 1.123 毫莫耳), 反應 6 小時。添加氫硼化鈉(43 毫克, 1.123 毫莫耳), 於室溫下攪拌一夜。真空排除所有溶劑, 溶於 DMSO(1.0 毫升)。經逆向 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 5.0 毫克標題化合物(10%)。

LCMS: 503.4(M+H), Rt 1.63 分鐘

實例 122: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[5-({[(2R)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽

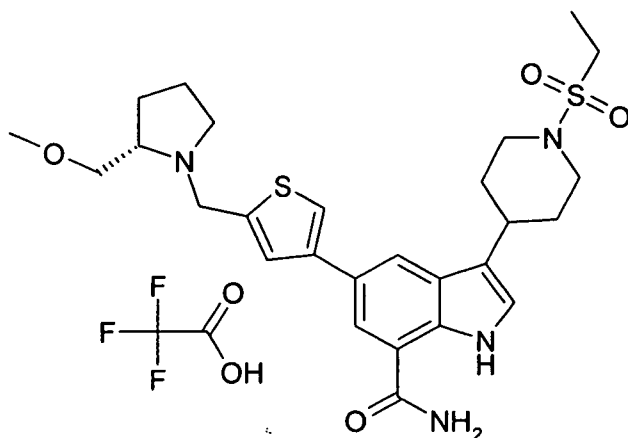


在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧基(50 毫克, 0.112 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中添加乙酸(5 滴)、1-[(2R)-四氫-2-呋喃基]甲胺(130 毫克, 1.123 毫莫耳), 反應混合物反應 6 小時。添加三乙基氧基氫硼化鈉(238 毫克, 1.123 毫莫耳), 攪拌反應一

夜。再加 1-[(2*R*)-四氫-2-呋喃基]甲胺(130 毫克，1.123 毫莫耳)，6 小時後，添加三乙醯氧基氫硼化鈉。反應混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 5.0 毫克標題化合物 (8.0%)。

5 LCMS：531.4(M+H)，Rt 1.50 分鐘

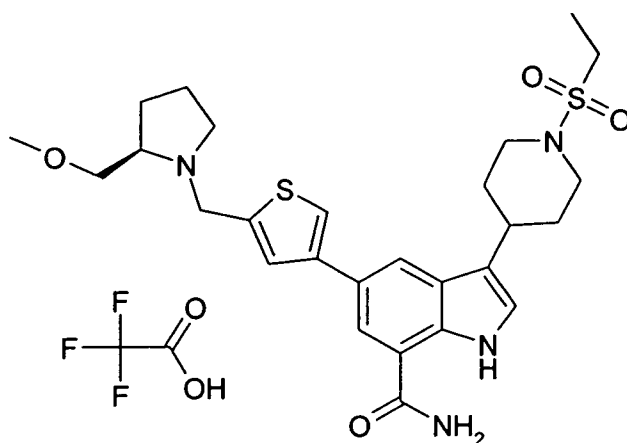
實例 123：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-((2*S*)-2-[(甲
基氧)甲基]-1-吡咯啶基}甲基)-3-噻吩基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺
三氟乙酸鹽



15 在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩
基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克，0.112 毫莫耳)之[^]二氯甲烷
(3.0 毫升)與甲醇(1.5 毫升)溶液中添加 5 滴乙酸、(2*S*)-2-
[(甲基氧)甲基]吡咯啶(129 毫克，1.123 毫莫耳)，於室溫下
反應 6 小時。添加氫硼化鈉(43 毫克，1.123 毫莫耳)，於室
溫下攪拌反應一夜。反應混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC
純化，產生 8.0 毫克標題化合物 the(13%)。

LCMS : 545.2(M+H), Rt 1.62 分鐘與 1.66 分鐘。

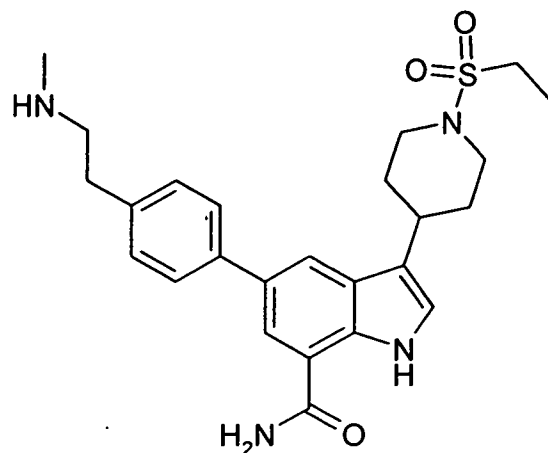
實例 124 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({(2R)-2-[(甲
基氧)甲基]-1-吡咯啶基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吲哚-7-羧醯胺
三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩
基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克, 0.112 毫莫耳)之二氯甲烷
(3.0 毫升)與甲醇(1.5 毫升)溶液中添加乙酸(5 滴)、(2R)-2-
[(甲基氧)甲基]吡咯啶(129 毫克, 1.123 毫莫耳), 於室溫下
攪拌 6 小時。添加氫硼化鈉(43 毫克, 1.123 毫莫耳), 於室
溫下攪拌反應一夜。混合物經逆向 Gilson 製備性 HPLC 純
化, 產生 5.0 毫克標題化合物(13%)。

LCMS : 545.2(M+H), Rt 1.62 分鐘與 1.66 分鐘。

實例 125 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-[2-(甲基胺基)
乙基]苯基}-1H-吲哚-7-羧醯胺



在含 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧
醯胺(200 毫克, 0.48 毫莫耳)之二噁烷與 H₂O 之溶液中添加
[4-(氰基甲基)苯基]二羥硼酸(232 毫克, 0.144 毫莫耳)、碳
酸鉀(400 毫克, 2.88 毫莫耳), 與肆(三苯基膦)鈀(0)(30 毫
克, 0.048 毫莫耳)。攪拌溶液, 於微波爐中, 於 160°C 下加
熱 40 分鐘。反應經 EtOAc 與 H₂O 稀釋, 過濾得到黃色晶體
之所需產物。溶液經鹽水與 H₂O 洗滌後, 以 EtOAc 洗滌,
濃縮。在殘質中添加 MeOH, 使所需產物沉澱後, 再以
MeOH 洗滌一次, 產生 5-[4-(氰基甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺
醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺。

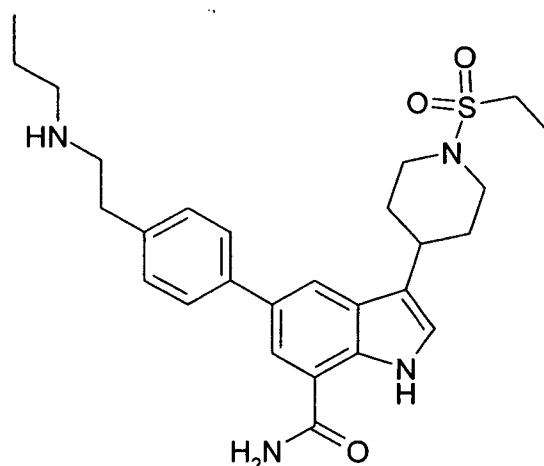
於 0°C 下, 在含 5-[4-(氰基甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯
基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(78 毫克, 0.173 毫莫耳)之
DCM 中添加 1.5 M 二異丁基氫化鋁之甲苯溶液(240 毫升,
0.346 毫莫耳)。反應於 0°C 下攪拌 20 分鐘。以飽和酒石酸
鉀鈉溶液中止反應。過濾雙層, 固體為所需產物。此外, 有
機層濃縮, 產生所需化合物: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-

5-[4-(2-氧代乙基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺，其未再純化即使用。

於室溫下，在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(2-氧代乙基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克，0.11 毫莫耳)之
 5 甲醇(5 毫升)與二氯甲烷(5 毫升)溶液中添加 2 M 甲基胺之四氫呋喃溶液(0.4 毫升)後，添加 1 滴乙酸。反應於室溫下攪拌 2 小時後，添加三乙醯氧基氫硼化鈉(200 毫克，0.94 毫莫耳)。攪拌此反應一夜。經急驟層析法純化，產生 10 毫克標題化合物(19.4%)。

10 LC/MS = m/z 469.4 [M+H]⁺ 滯留時間：1.63 分鐘。

實例 126：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-[2-(丙基胺基)乙基]苯基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺

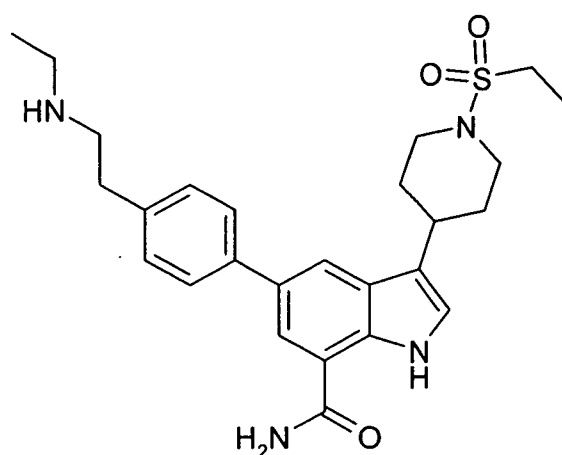


15 標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-[2-(丙基胺基)乙基]苯基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但

改用 2 M 丙基胺之四氫呋喃溶液(0.4 毫升)替代甲基胺製備，產生 15 毫克標題化合物(27.5%)。

LC/MS = m/z 497.6 [M+H] 滯留時間： 1.63 分鐘。

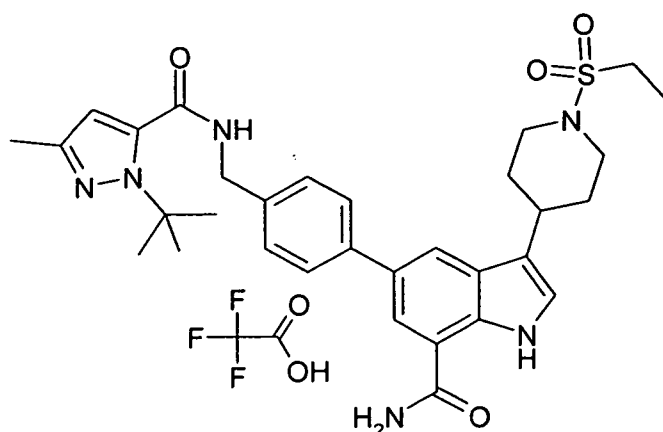
實例 127： 5-{4-[2-(乙基胺基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



於室溫下，在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(2-氧代乙基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克，0.11 毫莫耳)之甲醇(5 毫升)與二氯甲烷(5 毫升)溶液中添加 2 M 乙基胺之四氫呋喃溶液(0.4 毫升)後，添加 1 滴乙酸。反應於室溫下攪拌 2 小時後，添加三乙醯氧基氫硼化鈉(200 毫克，0.94 毫莫耳)。攪拌此反應一夜。經急驟層析法純化，產生 15 毫克標題化合物(28.3%)。

LC/MS = m/z 483.2 [M+H] 滯留時間： 1.57 分鐘。

實例 128： 5-{4-[(1-(1,1-二甲基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]羰基}胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含[4-(胺基甲基)苯基]二羥硼酸(145 毫克，0.966 毫莫耳)之 DMF(2 毫升)溶液中添加 1-(1,1-二甲基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基氯(290 毫克，1.45 毫莫耳)與三乙胺(403 微升，2.90 毫莫耳)。攪拌反應 2 小時。然後中止反應，分溶於 EtOAc 與 H₂O 之間，有機層濃縮，產生{4-[(1-(1,1-二甲基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]羰基}胺基)甲基]苯基}二羥硼酸。

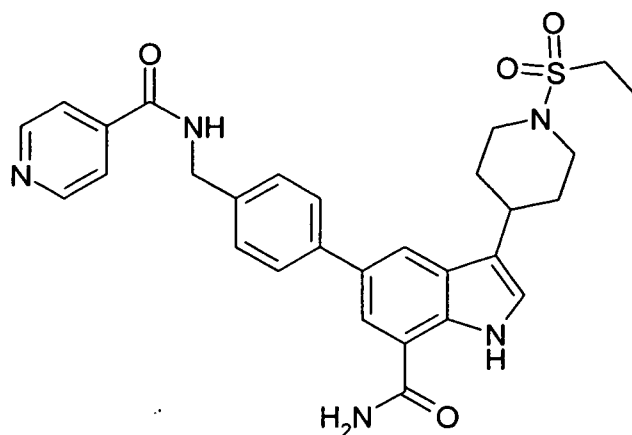
在含 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克，0.120 毫莫耳)之二噁烷(1 毫升)與水(0.4 毫升)溶液中添加碳酸鉀(74 毫克，0.484 毫莫耳)與{4-[(1-(1,1-二甲基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]羰基}胺基)甲基]苯基}二羥硼酸(153 毫克，0.483 毫莫耳)。攪拌反應混合物，通入氫氣 5 分鐘後，添加氯(二-2-原冰片基磷基)(2-二甲基胺基甲基

二茂絡鐵-1-基)鈹(II)(7 毫克, 0.012 毫莫耳)。攪拌反應 10 分鐘後, 加熱至 150°C。反應蒸發, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 5 毫克標題化合物(5.8%)。

LC/MS = m/z 605.4 [M+H] 滯留時間: 2.14 分鐘。

-5

實例 129: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-{[(4-吡啶基羰基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺



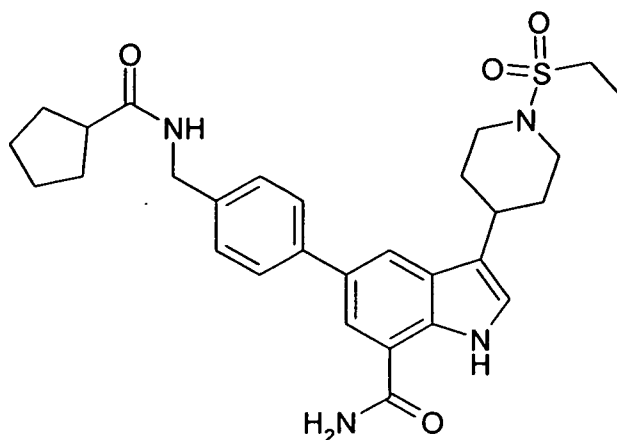
10

標題化合物係依據 5-{4-[(1-(1,1-二甲基乙基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)羰基]胺基)甲基}苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程, 但改用 (4-{[(4-吡啶基羰基)胺基]甲基}苯基)二羥硼酸(124 毫克, .480 毫莫耳)替代{4-[(1-(1,1-二甲基乙基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)羰基]胺基)甲基}苯基}二羥硼酸製備, 產生 30 毫克標題化合物(45.8%)。

15

LC/MS = m/z 537 [M+H] 滯留時間: 2.04 分鐘。

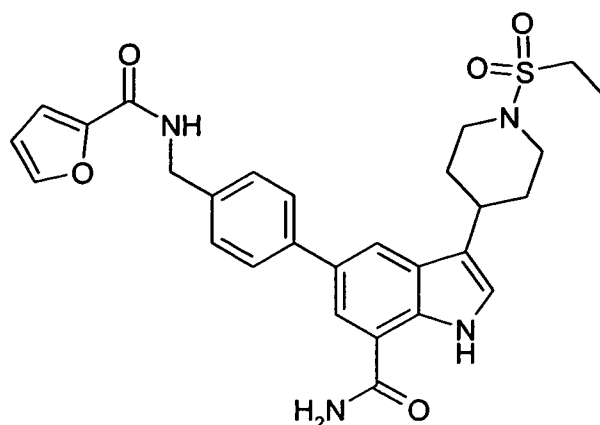
實例 130： 5-(4-{[(環戊基羰基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-{4-[(1-(1,1-二甲基乙基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)羰基]胺基}甲基}苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 (4-{[(環戊基羰基)胺基]甲基}苯基)二羥硼酸(119 毫克，0.480 毫莫耳)替代{4-[(1-(1,1-二甲基乙基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)羰基]胺基}甲基}苯基}二羥硼酸製備，產生 30 毫克標題化合物(47%)。

LC/MS = m/z 537 [M+H] 滯留時間：2.04 分鐘。

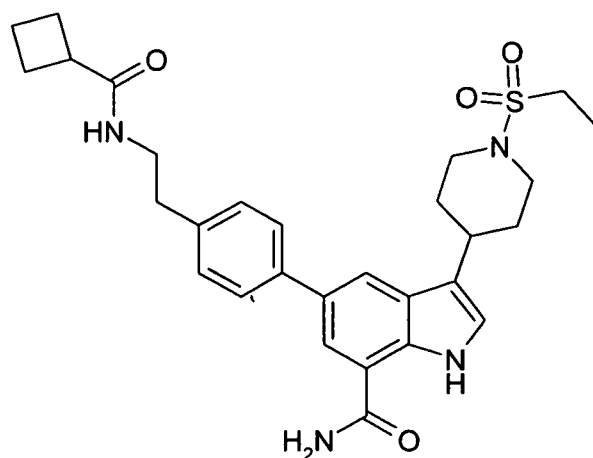
實例 131： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-{[(2-呋喃基羰基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-{4-[(1-(1,1-二甲基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]羰基}胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 (4-{[(2-呋喃基羰基)胺基]甲基}苯基)二羥硼酸(118 毫克，0.480 毫莫耳)替代{4-[(1-(1,1-二甲基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]羰基}胺基)甲基]苯基}二羥硼酸製備，產生 16 毫克標題化合物(25%)。

LC/MS = m/z 535.5 [M+H] 滯留時間：1.99 分鐘。

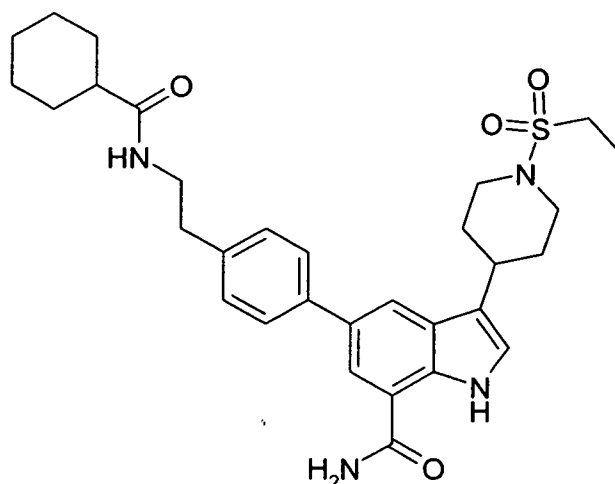
實例 132：5-(4-{2-[(環丁基羰基)胺基]乙基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-{4-[2-(乙醯基氨基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 *N*-[2-(4-溴苯基)乙基]環丁烷羧醯胺(100 毫克，0.324 毫莫耳)替代 *N*-[2-(4-溴苯基)乙基]乙醯胺製備。經急驟層析法純化，產生 28 毫克標題化合物(48.3%)。

LC/MS = m/z 537.2 [M+H] 滯留時間：1.99 分鐘。

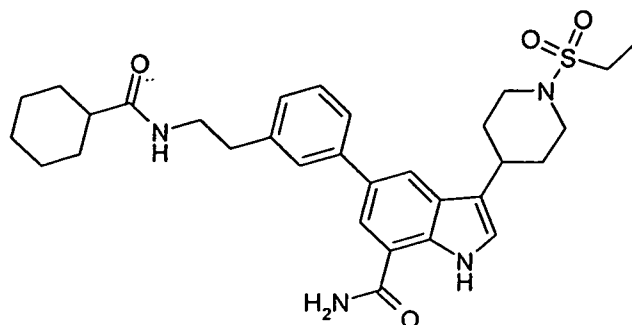
實例 133：5-(4-{2-[(環己基羧基)氨基]乙基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-{4-[2-(乙醯基氨基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 *N*-[2-(4-溴苯基)乙基]環己烷羧醯胺(100 毫克，0.324 毫莫耳)替代 *N*-[2-(4-溴苯基)乙基]乙醯胺製備。經急驟層析法純化，產生 32 毫克標題化合物(52.5%)。

LC/MS = m/z 565.4 [M+H] 滯留時間：2.14 分鐘。

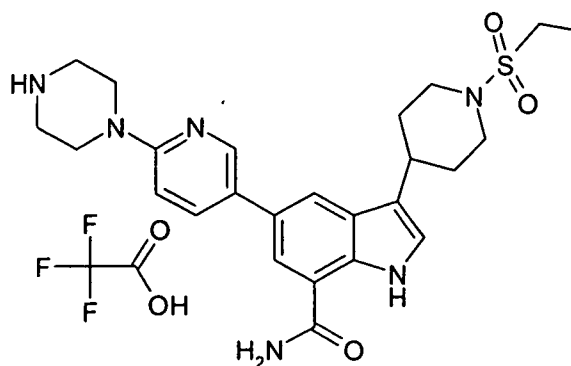
實例 134：5-(3-{2-[(環己基羰基)胺基]乙基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-{4-[2-(乙醯基胺基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 *N*-[2-(3-溴苯基)乙基]環己烷羧醯胺(100 毫克，0.324 毫莫耳)替代 *N*-[2-(4-溴苯基)乙基]乙醯胺製備。濃縮之反應混合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化後，再經急驟層析法純化，產生標題化合物。

LC/MS = m/z 565.2 [M+H]⁺ 滯留時間：2.16 分鐘。

實例 135：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[6-(1-哌啶基)-3-吡啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

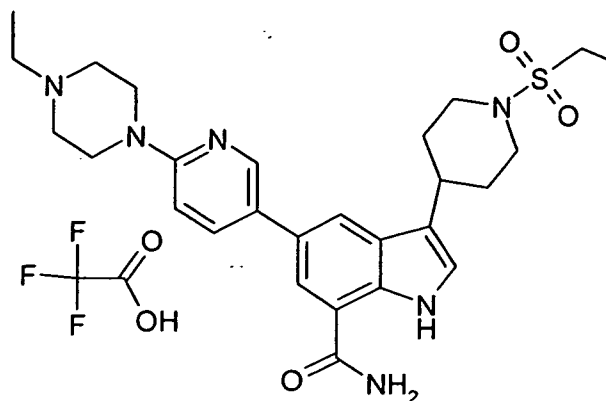


在含 5-溴-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧
 基(100 毫克, 0.241 毫莫耳)之二噁烷(1.0 毫升)與 H₂O(0.8
 毫升)之溶液中添加碳酸鉀(314 毫克, 0.964 毫莫耳)與[6-(4-
 5 {[(1,1-二甲基乙基)氧]羰基}-1-哌啶基)-3-吡啶基]二羧酸
 (297 毫克, 0.964 毫莫耳)。攪拌反應混合物後, 添加三
 苯基膦)鉀(0)(28 毫克, 0.024 毫莫耳)。反應於微波爐中, 於
 160°C 下加熱 20 分鐘。混合物濃縮, 溶於 EtOAc(10 毫升)
 與 H₂O(5.0 毫升)中。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化,
 產生 129 毫克 4-(5-{7-(胺基羰基)-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶
 10 基]-1*H*-吡啶-5-基}-2-吡啶基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯
 與 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[6-(1-哌啶基)-3-吡啶基]-
 1*H*-吡啶-7-羧基(44%)。

在含 4-(5-{7-(胺基羰基)-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1*H*-
 吡啶-5-基}-2-吡啶基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(130 毫克,
 15 0.218 毫莫耳)之甲醇(0.3 毫升)溶液中添加 4 M HCl 之二噁烷溶
 液(0.3 毫升)。反應於 50°C 下加熱及攪拌 3 小時。反應混合物濃
 縮, 於先後添加 CH₂Cl₂ 與 MeOH 之 SCX 卡管上中和, 使用氨
 之 MeOH 溶液收集。取 20 毫克所需溶離份濃縮, 使用 MDAP
 HPLC 純化, 產生 9.4 毫克標題化合物(7%)。

20 LC/MS = m/z 497.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.45 分鐘

實例 136: 5-[6-(4-乙基-1-哌啶基)-3-吡啶基]-3-[1-(乙基磺
 基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽

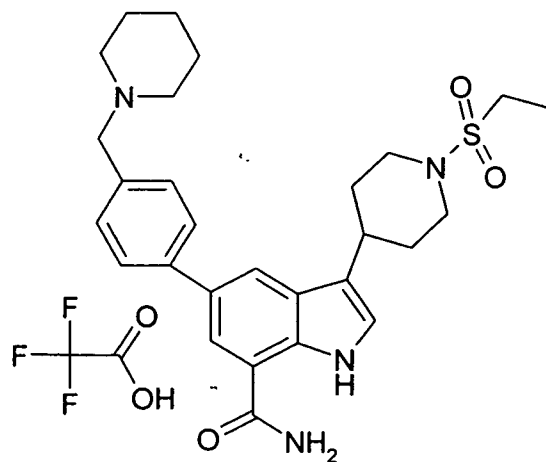


在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[6-(1-哌啶基)-3-吡啶基]-1*H*-吲哚-7-羧酰胺(40 毫克, 0.081 毫莫耳)之二氯甲烷溶液中添加乙醛(7 毫克, 0.162 毫莫耳)與三乙基氧基氫硼化鈉(100 毫克, 0.472 毫莫耳)。於室溫下攪拌反應一夜。反應混合物濃縮, 溶於 EtOAc 與 H₂O 中。濾出鹽, 有機層濃縮與經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 39 毫克標題化合物(92%)。

LC/MS = m/z 525.6 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.44 分鐘

10

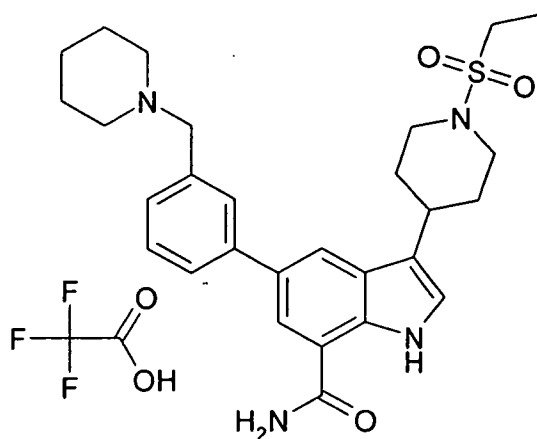
實例 137: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[4-(1-哌啶基甲基)苯基]-1*H*-吲哚-7-羧酰胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4-甲磺基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧基(40 毫克, 0.09 毫莫耳)之二氯甲烷溶液中添加哌啶(9 微升, 0.09 毫莫耳)。攪拌反應 1 小時後, 添加三乙基氧基氫硼化鈉(58 毫克, 0.27 毫莫耳)。於室溫下攪拌反應混合物一夜。混合物濃縮後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 8.0 毫克標題化合物(14%)。

LC/MS = m/z 509.4 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.71 分鐘

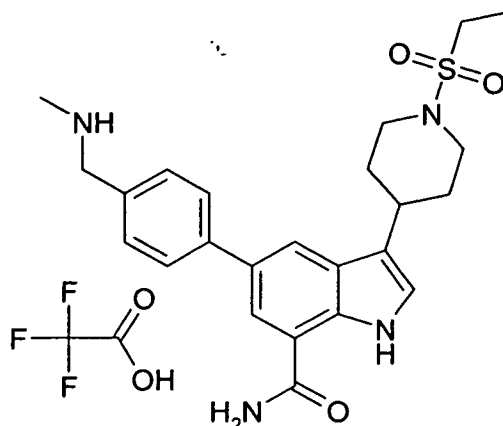
實例 138: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[3-(1-哌啶基甲基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(3-甲磺基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧基(50 毫克, 0.114 毫莫耳)之二氯甲烷(2 毫升)與乙酸(1 滴)溶液中添加哌啶(46 微升, 0.456 毫莫耳)。於室溫下攪拌反應 2 小時後, 添加三乙基氧基氫硼化鈉(75 毫克, 0.342 毫莫耳)。再攪拌反應 3 小時。混合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 36 毫克標題化合物(61%)。

LC/MS = m/z 509.4 [M+H] 滯留時間：1.80 分鐘

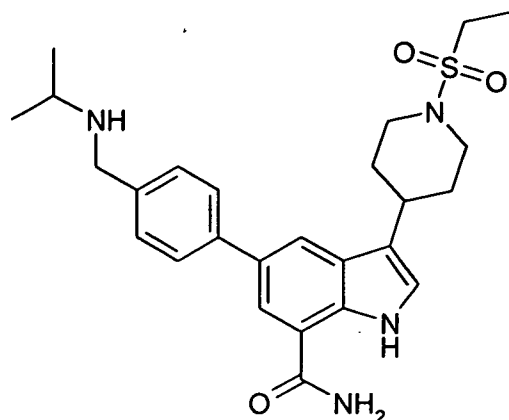
實例 139：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-甲醯基苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(20 毫克，0.045 毫莫耳)之二氯甲烷(12 毫升)、甲醇(2 毫升)與乙酸溶液中添加甲基胺之 THF 溶液(20 微升，0.54 毫莫耳)。反應混合物於室溫下攪拌 2 小時後，添加三乙醯氧基氫硼化鈉(10.3 毫克，0.270 毫莫耳)。混合物再攪拌 3 小時後，混合物濃縮後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 6 毫克標題化合物(10%)。

LC/MS = m/z 454.6 [M+H] 滯留時間：1.23 分鐘

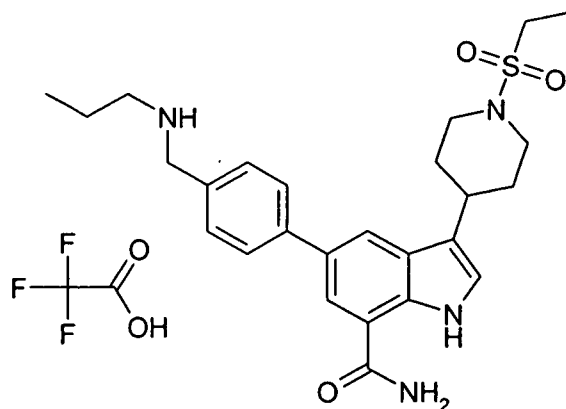
實例 140：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-{[(1-甲基乙基)胺基]甲基}苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-甲醯基苯基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(40 毫克，0.09 毫莫耳)之 DMSO(900 微升)與乙酸(2 滴)溶液中添加 2-丙胺(93 微升，1.08 毫莫耳)。2 小時後，添加三乙醯氧基氫硼化鈉(172 毫克，0.81 毫莫耳)。攪拌反應混合物一夜。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 30 毫克標題化合物(69%)。

LC/MS = m/z 483.2 [M+H]⁺ 滯留時間：1.56 分鐘

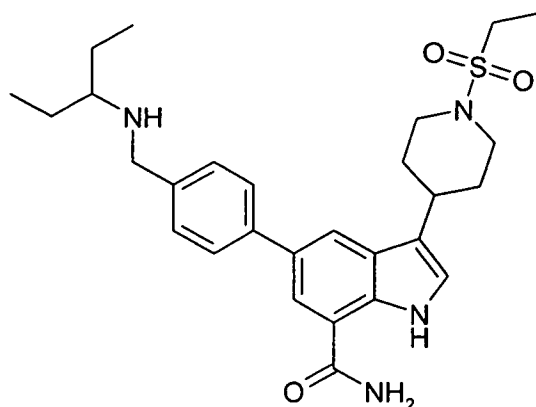
實例 141：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-[(丙基胺基)甲基]苯基}-1*H*-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(20 毫克, 0.045 毫莫耳)之 DMSO(900 微升)與乙酸(2 滴)溶液中添加丙基胺(45 微升, 1.08 毫莫耳)。2 小時後, 添加三乙醯氧基氫硼化鈉(172 毫克, 0.81 毫莫耳)。攪拌反應混合物一夜。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 21.1 毫克標題化合物(74%)。

LC/MS = m/z 483.2 [M+H] 滯留時間: 1.54 分鐘。

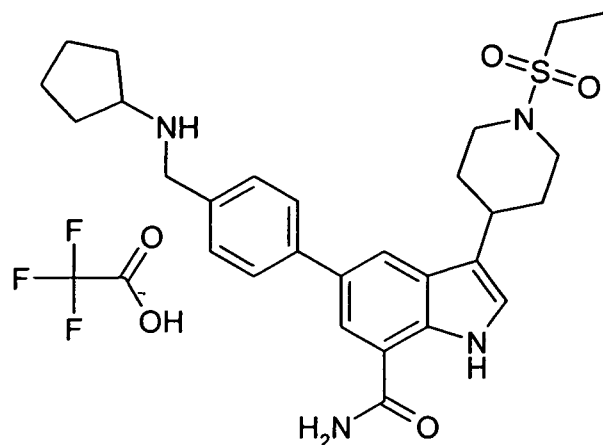
實例 142: 5-(4-[(1-乙基丙基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(40 毫克, 0.09 毫莫耳)之 DMSO(900 微升)與乙酸(2 滴)溶液中添加 3-戊胺(108 微升, 1.08 毫莫耳)。2 小時後, 添加三乙醯氧基氫硼化鈉(172 毫克, 0.81 毫莫耳)。攪拌反應混合物一夜。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 34.5 毫克標題化合物(74%)。

LC/MS = m/z 511.4 [M+H] 滯留時間: 1.69 分鐘

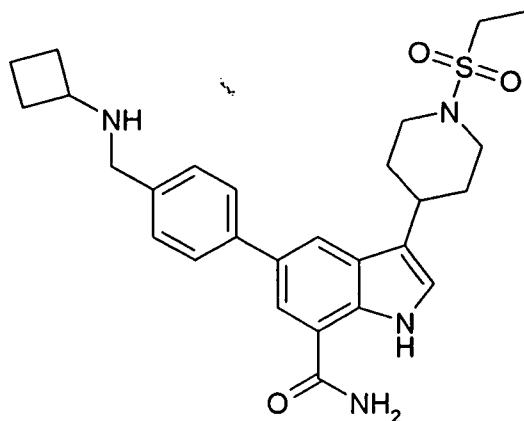
實例 143：5-{4-[(環戊基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-甲醯基苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(40 毫克，0.09 毫莫耳)之 DMSO(900 微升)與乙酸(2 滴)溶液中添加環戊基胺(108 微升，1.08 毫莫耳)。2 小時後，添加三乙醯氧基氫硼化鈉(172 毫克，0.81 毫莫耳)。攪拌反應混合物一夜。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 11.1 毫克標題化合物(20%)。

LC/MS = m/z 509.4 [M+H] 滯留時間：1.66 分鐘。

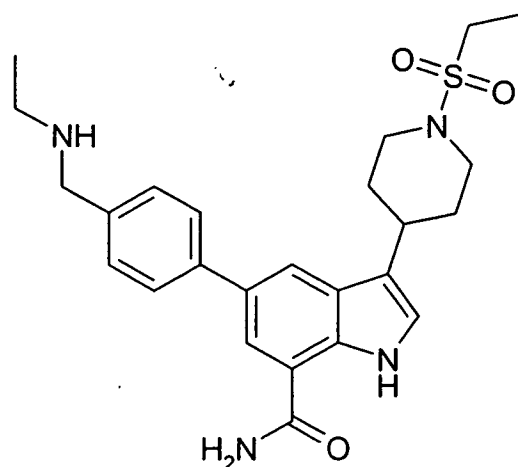
實例 144：5-{4-[(環丁基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4-甲磺基苯基)-
1*H*-吲哚-7-羧酰胺(40 毫克, 0.091 毫莫耳)之 DMSO(900 微
升)與乙酸(2 滴)溶液中添加環丁基胺(94 微升, 1.08 毫莫
耳)。2 小時後, 添加三乙基氧基氫硼化鈉(120 毫克, 1.10
毫莫耳)。攪拌反應混合物一夜。化合物經 Gilson 製備性
HPLC 純化, 產生 26.3 毫克標題化合物(59%)。

LC/MS = m/z 495.4 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.37 分鐘

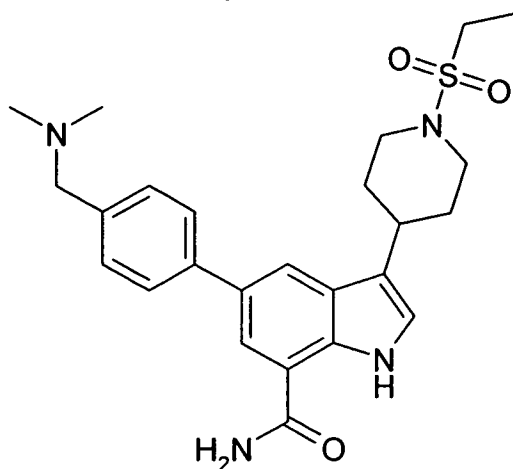
實例 145: 5-{4-[(乙基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺基)-
4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧酰胺



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4-甲磺基苯基)-
1*H*-吲哚-7-羧酰胺(20 毫克, 0.046 毫莫耳)之 DMSO 與乙酸
溶液中添加乙基胺(32 微升, 0.547 毫莫耳)。2 小時後, 添
加三乙基氧基氫硼化鈉(120 毫克, 1.10 毫莫耳)。攪拌反應
混合物一夜。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生
11.5 毫克標題化合物(55%)。

LC/MS = m/z 469.4 [M+H] 滯留時間：1.52 分鐘。

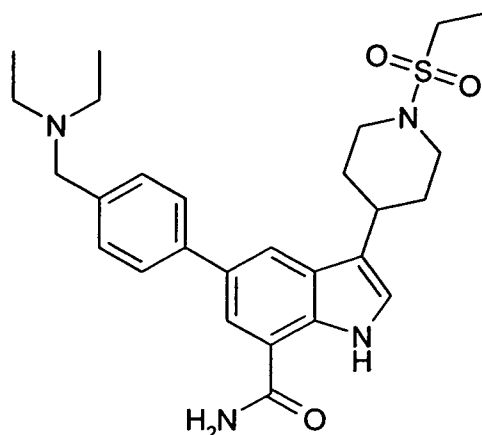
實例 146：5-{4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-甲醯基苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克，0.114 毫莫耳)之 DMSO(3 毫升)與乙酸溶液中添加 N-二甲基胺(170 微升，0.342 毫莫耳)。2 小時後，添加三乙醯氧基氫硼化鈉(290 毫克，1.36 毫莫耳)。攪拌反應混合物一夜。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 28.9 毫克標題化合物(54%)。

LC/MS = m/z 469.4 [M+H] 滯留時間：1.52 分鐘。

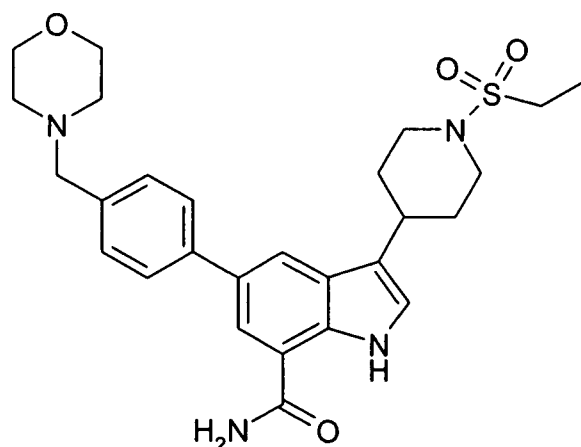
實例 147：5-{4-[(二乙基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-甲磺基苯基)-
1*H*-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克，0.114 毫莫耳)之 DMSO(3 毫升)
與乙酸溶液中添加二乙基胺(36 微升，0.342 毫莫耳)。2 小
時後，添加三乙醯氧基氫硼化鈉(290 毫克，1.36 毫莫耳)。
攪拌反應混合物一夜。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純
化，產生 37.6 毫克標題化合物(67%)。

LC/MS = m/z 497.6 [M+H]⁺ 滯留時間：1.52 分鐘。

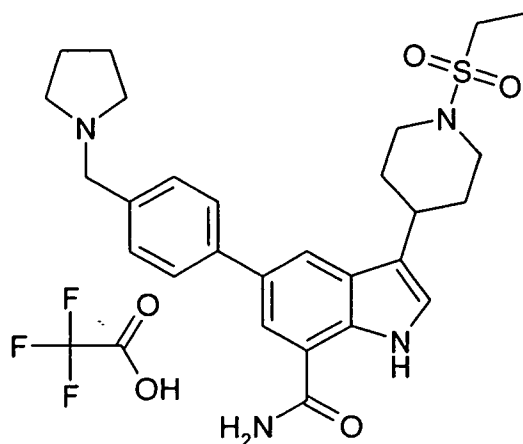
實例 148：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(4-嗎啉基甲基)
苯基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4-甲磺基苯基)-
1*H*-吲哚-7-羧酸(50 毫克, 0.114 毫莫耳)之 DMSO(3 毫升)
與乙酸溶液中添加嗎啉(30 微升, 0.342 毫莫耳)。2 小時
後, 添加三乙基氧基氫硼化鈉(290 毫克, 1.36 毫莫耳)。攪
拌反應混合物一夜。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化,
產生 40.3 毫克標題化合物(70%)。

LC/MS = m/z 511.4 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.53 分鐘

實例 149: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[4-(1-吡咯啶基甲
基)苯基]-1*H*-吲哚-7-羧酸三氟乙酸鹽

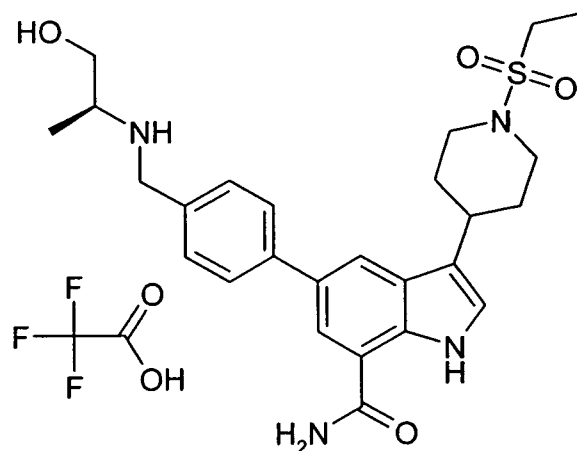


在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4-甲磺基苯基)-
1*H*-吲哚-7-羧酸(50 毫克, 0.114 毫莫耳)之 DMSO(3 毫升)
與乙酸溶液中添加環戊基胺(28 微升, 0.342 毫莫耳)。2 小
時後, 添加三乙基氧基氫硼化鈉(290 毫克, 1.36 毫莫耳)。
攪拌反應混合物一夜。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純
化, 產生 20.1 毫克標題化合物(36%)。

LC/MS = m/z 495.4 [M+H] 滯留時間：1.58 分鐘

實例 150：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-({[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

5

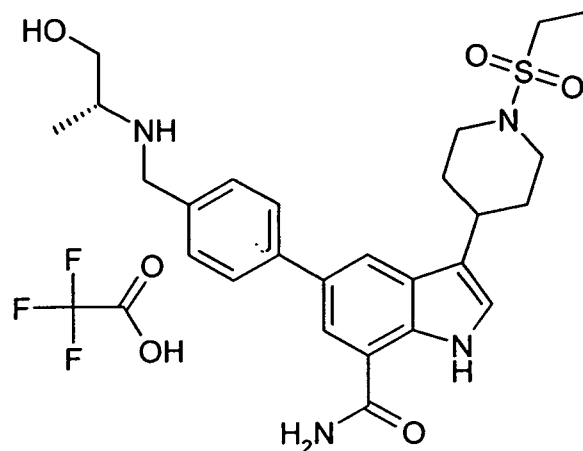


在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-甲醯基苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克，0.114 毫莫耳)之 DMSO(3 毫升)與乙酸之溶液中添加(2S)-2-胺基-1-丙醇(56 微升，0.745 毫莫耳)。2 小時後，添加三乙醯氧基氫硼化鈉(290 毫克，1.36 毫莫耳)。攪拌反應混合物一夜。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 25.9 毫克標題化合物(15%)。

LC/MS = m/z 499.6 [M+H] 滯留時間：1.54 分鐘

15

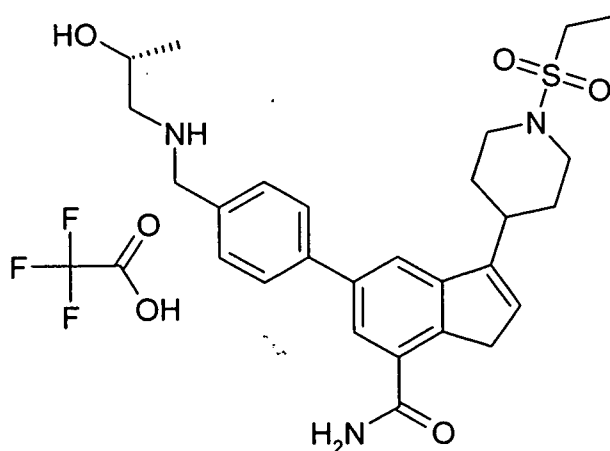
實例 151：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-({[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4-甲磺基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧基胺(50 毫克，0.114 毫莫耳)之 DMSO(3 毫升)與乙酸之溶液中添加(2*R*)-2-胺基-1-丙醇(56 微升，0.745 毫莫耳)。2 小時後，添加三乙基氧基氫硼化鈉(290 毫克，1.36 毫莫耳)。攪拌反應混合物一夜。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 29.6 毫克標題化合物(53%)。

LC/MS = m/z 499.6 [M+H]⁺ 滯留時間：1.47 分鐘

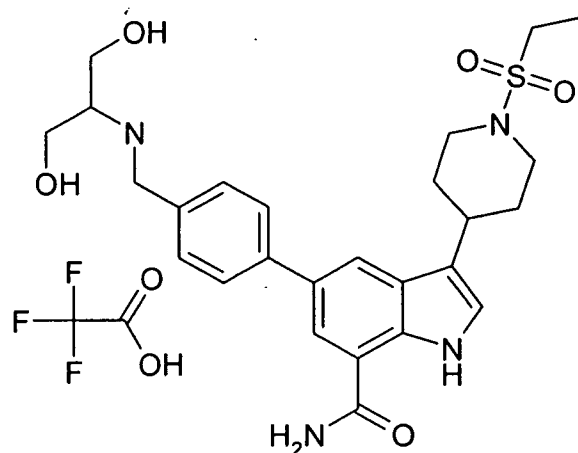
實例 152：3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[4-({[(2*R*)-2-羥基丙基]胺基}甲基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧基胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4-甲磺基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧基胺(50 毫克, 0.114 毫莫耳)之 DMSO(3 毫升)與乙酸之溶液中添加(2*R*)-1-胺基-2-丙醇(56 微升, 0.745 毫莫耳)。2 小時後, 添加三乙基氧基氫硼化鈉(290 毫克, 1.36 毫莫耳)。攪拌反應混合物一夜。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 14.7 毫克標題化合物(26%)。

LC/MS = m/z 499.6 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.46 分鐘。

實例 153: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[4-({[2-羥基-1-(羥基甲基)乙基]胺基}甲基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧基胺三氟乙酸鹽



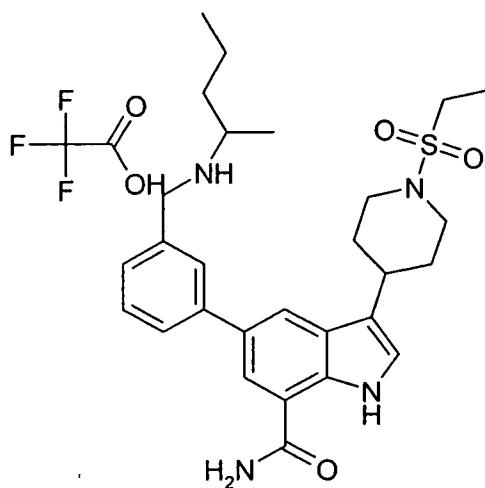
在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4-甲磺基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧基胺(40 毫克, 0.091 毫莫耳)之 DMSO 溶液中添加 2-胺基-1,3-丙二醇(50 毫克, 0.55 毫莫耳)與乙酸(1 滴)。2 小時後, 添加三乙基氧基氫硼化鈉(232 毫克, 1.10

毫莫耳)。攪拌反應混合物一夜。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 15.9 毫克標題化合物(28%)。

LC/MS = m/z 515.4 [M+H] 滯留時間：1.45 分鐘。

5

實例 154：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-[(1-甲基丁基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



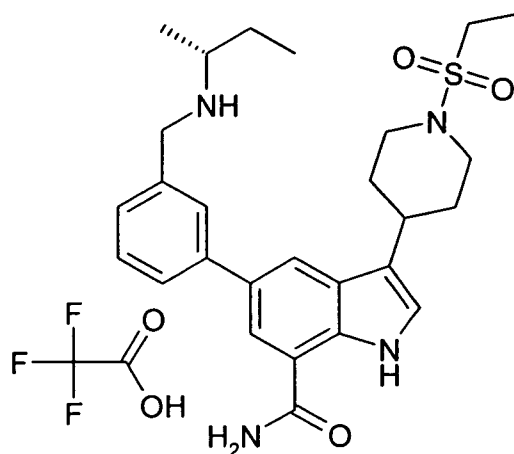
10

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克，0.114 毫莫耳)之 DMSO(3.0 毫升)溶液中添加 1-2-戊胺(324 微升，2.74 毫莫耳)與乙酸(1 滴)。2 小時後，添加三乙醯氧基氫硼化鈉(290 毫克，1.10 毫莫耳)。攪拌反應混合物一夜。化合物過濾與濃縮。然後經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 9.5 毫克標題化合物(13%)。

15

LC/MS = m/z 511.4 [M+H] 滯留時間：1.66 分鐘

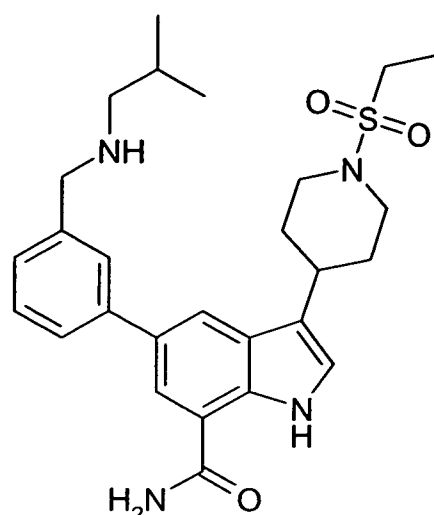
實例 155：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(1*R*)-1-甲基丙基]胺基}甲基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克，0.114 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中添加 (2*R*)-2-丁胺(69 微升，0.684 毫莫耳)與乙酸(1 滴)。2 小時後，添加三乙醯氧基氫硼化鈉(0.435 毫克，2.05 毫莫耳)。攪拌反應混合物一夜。化合物過濾與濃縮。然後經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 18.6 毫克標題化合物(33%)。

LC/MS = m/z 497.6 [M+H]⁺ 滯留時間：1.70 分鐘

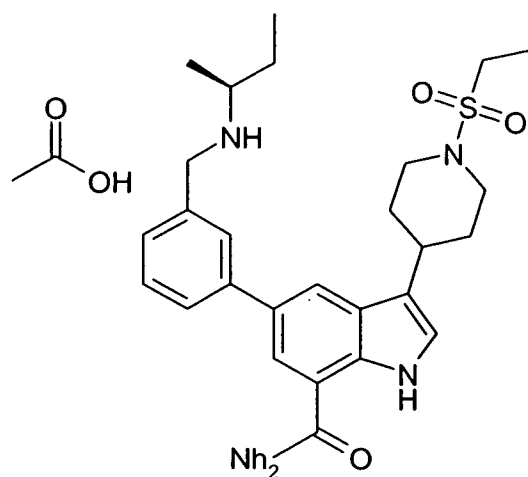
實例 156：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-({[(2-甲基丙基)胺基]甲基}苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克，0.114 毫莫耳)之 DCM(1.5 毫升)、MeOH(1.5 毫升)與乙酸(4 滴)溶液中添加 2-甲基-1-丙胺(137 微升，1.37 毫莫耳)，於室溫下攪拌。2 小時後，添加氫硼化鈉(23 毫克，0.684 毫莫耳)。反應混合物經 SCX 卡管純化，產生 47.8 毫克標題化合物(85%)。

LC/MS = m/z 497.2 [M+H]⁺ 滯留時間：1.69 分鐘

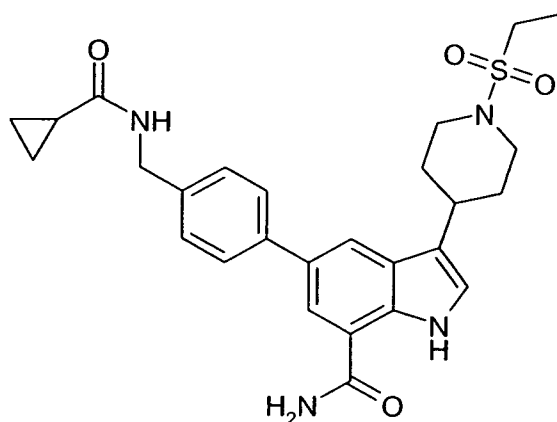
實例 157：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(1S)-1-甲基丙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-[[2-甲基丙基)胺基]甲基}苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用(2*S*)-2-丁胺(138 微升，1.37 毫莫耳)替代 2-甲基-1-丙胺製備，產生 43.2 毫克標題化合物(76%)。

LC/MS = m/z 497.4 [M+H] 滯留時間：1.84 分鐘

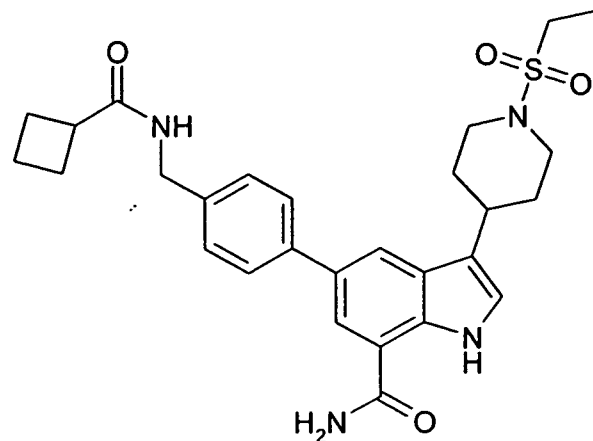
實例 158：5-(4-[[2-(環丙基羰基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-{4-[(乙醯基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用環丙烷羰基氯(14 微升，1.37 毫莫耳)替代乙醯氯製備。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 19.1 毫克標題化合物(28%)。

LC/MS = m/z 509.2 [M+H] 滯留時間：1.86 分鐘

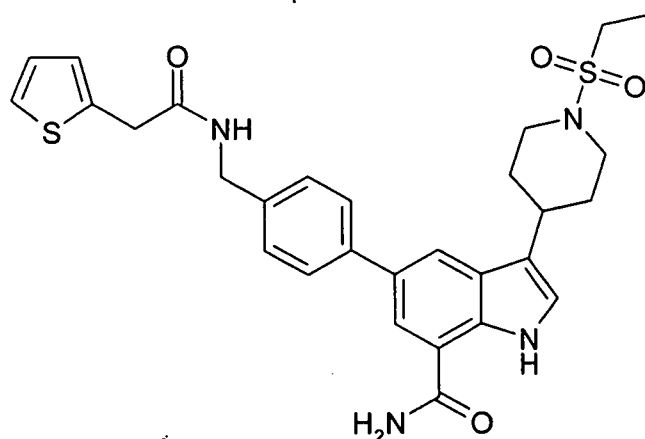
實例 159：5-(4-[[2-(環丁基羰基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-{4-[(乙醯基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用環丁烷羧基氯(17 微升，1.37 毫莫耳)替代乙醯氯製備。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 20.2 毫克標題化合物(28%)。

LC/MS = m/z 523.2 [M+H]⁺ 滯留時間：1.94 分鐘

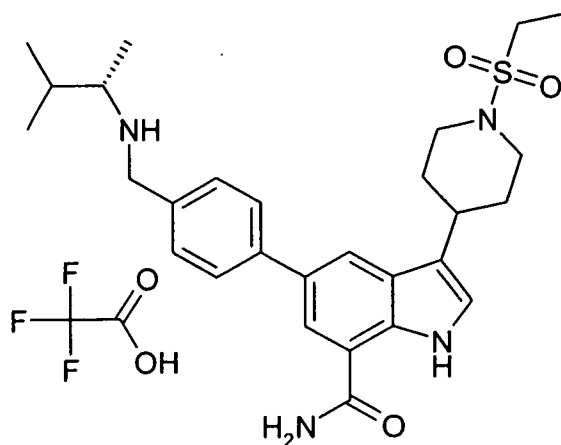
實例 160：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-[(2-噻吩基乙醯基)胺基]甲基]苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-{4-[(乙醯基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用(3*Z*)-3-(甲基硫)-3,5-己二烯醯氯(18 微升，1.37 毫莫耳)替代乙醯氯製備。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 13.5 毫克標題化合物(18%)。

LC/MS = m/z 565.2 [M+H] 滯留時間：1.98 分鐘

實例 161：5-[4-({[(1*S*)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



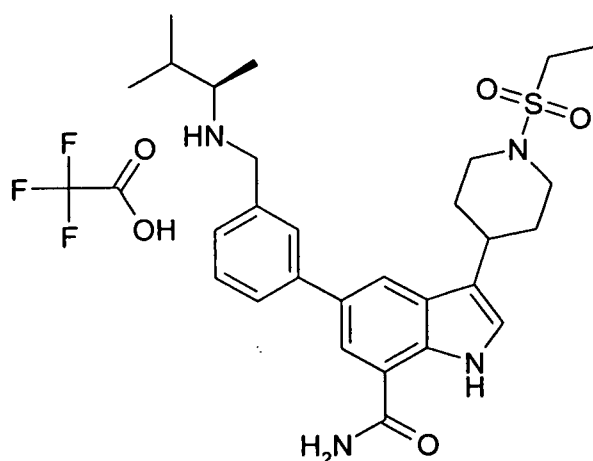
在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(40 毫克，0.091 毫莫耳)之 DCM(1.5 毫升)、MeOH(1.5 毫升)與乙酸溶液中添加(2*S*)-3-甲基-2-丁胺(128 微升，1.10 毫莫耳)，於室溫下攪拌 2 小時。添加氫硼化鈉(19 毫克，0.546 毫莫耳)，攪拌 48 小時。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 5.8 毫克標題化合物(12%)。

LC/MS = m/z 511.2 [M+H] 滯留時間：1.76 分鐘

在含 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克, 0.121 毫莫耳)之二噁烷(1 毫升)與 H₂O(0.4 毫升)溶液中添加碳酸鉀(74 毫克, 0.484 毫莫耳)與(4{[(甲基磺醯基)胺基]甲基}苯基)二羥硼酸(110 毫克, 0.50 毫莫耳)。攪拌反應混合物, 通入氫氣 5 分鐘後, 添加氯(二-2-原冰片基磷基)(2-二甲基胺基甲基二茂絡鐵-1-基)鈀(II)(7 毫克, 0.012 毫莫耳)。攪拌反應, 於微波爐中, 於 160°C 下加熱 10 分鐘。混合物濃縮後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 34.3 毫克標題化合物(55%)。

LC/MS = *m/z* 519.4 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.77 分鐘

實例 162: 5-[3-({[(1*R*)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

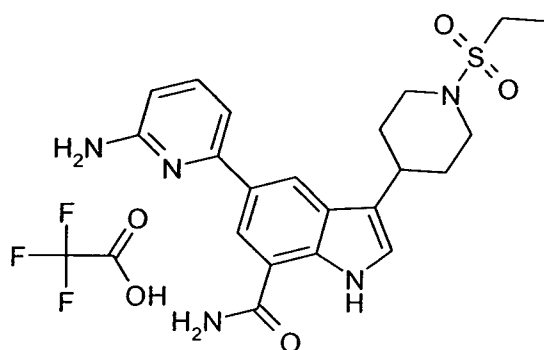


在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克, 0.114 毫莫耳)之 DCM(1.5 毫升)、MeOH(1.5 毫升)與乙酸溶液中添加(2*R*)-3-甲基-2-丁胺

(160 微升, 1.37 毫莫耳), 於室溫下攪拌 2 小時。添加氫硼化鈉(19 毫克, 0.546 毫莫耳)。攪拌 48 小時。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 50 毫克標題化合物(86%)。LC/MS = m/z 511.4 [M+H] 滯留時間: 1.65 分鐘

5

實例 163: 5-(6-胺基-2-吡啶基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



10

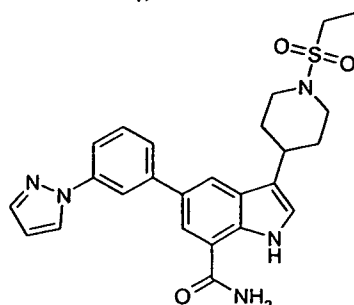
在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(83 毫克, 0.18 毫莫耳)之二噁烷(5 毫升)溶液中添加 6-溴-2-吡啶胺(93 毫克, 0.54 毫莫耳)、碳酸鉀(149 毫克, 1.08 毫莫耳)之 H₂O(1.5 毫升)溶液與氯(二-2-原冰片基磷基)(2-二甲基胺基甲基二茂絡鐵-1-基)鈀(II)(19 毫克, 0.031 毫莫耳)。反應於微波爐中, 於 150°C 下加熱 20 分鐘。反應混合物濃縮, 進行水性萃取。有機層濃縮, 經質量導向式自動製備性 HPLC(Mass Directed Auto Prep HPLC)純化, 產生 22.3 毫克標題化合物(29%)。

15

20

LC/MS = m/z 428.6 [M+H] 滯留時間: 1.34 分鐘

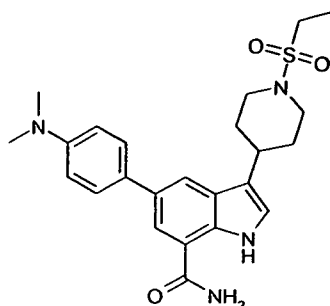
實例 164： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



在 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(20 毫克, 0.048 毫莫耳)中添加[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]二氫硼酸(36 毫克, 0.193 毫莫耳)、二噁烷(2.8 毫升)與碳酸鉀(20 毫克)之水溶液(1.2 毫升)。在此混合物中添加氯-2-(二甲基胺基甲基)-二茂絡鐵-1-基-(二原冰片基膦基)鈹(II)(3 毫克, 0.005 毫莫耳)。所得混合物於 CEM 微波爐中, 於 160°C 下反應 10 分鐘後, 於氮氣流(溫室)與 80°C 下濃縮。粗產物分溶於水(2 毫升)與 CH₂Cl₂(2 毫升)之間。經疏水性玻璃料分層, 水層經 CH₂Cl₂(2 x 2 毫升)萃取。收集有機層, 於氮氣流與 80°C 下濃縮。添加二甲亞砜(0.8 毫升)至殘質中, 經音波處理 10 秒, 經棉墊過濾, 然後經 0.2 微米濾料過濾。粗產物經 Agilent MDAP, 使用 Zorbax Eclipse XDB 610 21.2 x 50 mm 管柱純化, 產生 2.3 毫克標題化合物(10%)。

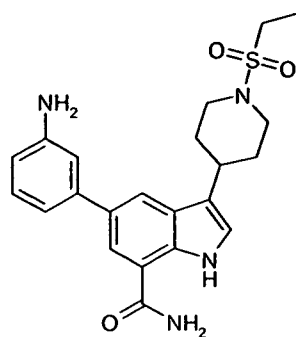
LC/MS = m/z 478.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 2.05 分鐘。

實例 165：5-[4-(二甲基胺基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



在 CEM 微波管中添加 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(40 毫克, 0.097 毫莫耳)、二噁烷(2.8 毫升)與碳酸鉀(40 毫克, 0.289 毫莫耳)之水溶液(1.2 毫升)。在此混合物中添加[4-(二甲基胺基)苯基]二羥硼酸(65 毫克, 0.386 毫莫耳)與氯-2-(二甲基胺基甲基)-二茂絡鐵-1-基-(二原冰片基膦基)鈹(II)(1 毫克, 0.002 毫莫耳)。反應瓶加蓋, 於 CEM 微波爐中, 於 160°C 下反應 10 分鐘。反應於氮氣流與 80°C 下濃縮。粗產物溶於二甲亞砜(1 毫升), 經 1 克矽石 SPE 卡管, 以二甲亞砜(4 毫升)溶離純化。二甲亞砜於 Genevac 中, 於 65°C 下濃縮 3 小時, 殘質於二甲亞砜(1 毫升)中再組成, 經 acrodisc 過濾。粗產物溶液經 Agilent MDAP(選擇 UV 214)純化。純化產物通過與聚合物結合之碳酸鹽 SPE 卡管, 產生 2.7 毫克標題化合物(6.2%)。LC/MS = m/z 455.2 [M+H]滯留時間: 1.71 分鐘。

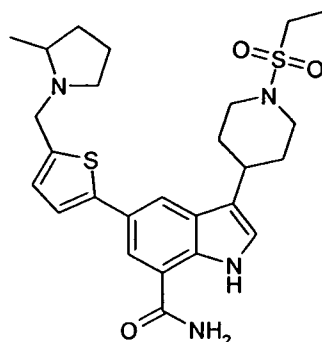
實例 166： 5-(3-胺基苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



在 CEM 微波管中添加 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(40 毫克，0.0965 毫莫耳)、碳酸鉀(80 毫克，0.578 毫莫耳)與(3-胺基苯基)二羥硼酸硫酸鹽(145 毫克，0.386 毫莫耳)。混合物溶於水(1.2 毫升)與二噁烷(2.8 毫升)中，添加氯-2-(二甲基胺基甲基)-二茂絡鐵-1-基-(二原冰片基膦基)鈹(II)(1 毫克，0.002 毫莫耳)。混合物於 CEM 微波爐中，於 150°C 下反應 10 分鐘。添加乙酸乙酯(2 毫升)，分層。水層經乙酸乙酯(1 x 2 毫升)洗滌。集合有機層，於氮氣流下濃縮，溶於二甲亞砜(0.89 毫升)與三氟乙酸(0.15 毫升)中。此粗產物溶液經 Agilent MDAP，以 9 分鐘之線性梯度 30%CH₃CN/H₂O(0.1%TFA)至 70%CH₃CN/H₂O(0.1%TFA)，20 毫升/分鐘溶離純化。在含產物之 HPLC 溶離份中添加飽和 K₂CO₃ 溶液(1 毫升)、1 M 氫氧化鈉溶液(1 毫升)與乙酸乙酯(2 毫升)。分層，水層經乙酸乙酯(2 x 2 毫升)萃取。集合有機層，經硫酸鎂填料過濾，於氮氣流下濃縮，產生 14.9 毫克標題化合物(36%)。

LC/MS = m/z 427.2 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.39 分鐘。

實例 167： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-甲基-1-吡咯啶基)甲基]-2-噻吩基}-1H-吲哚-7-羧醯胺



用於製備 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-甲基-1-吡咯啶基)甲基]-2-噻吩基}-1H-吲哚-7-羧醯胺之{5-[(2-甲基-1-吡咯啶基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸係採用下列製程，分三批製備：

第 1 批：添加 NaBH(OAc)₃(271 毫克，1.28 毫莫耳)、HOAc(0.07 毫升)與 2-甲基吡咯啶(0.043 毫升，0.42 毫莫耳)至 2 達蘭(dram)小瓶中含(5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(100 毫克，0.64 毫莫耳)之 CH₂Cl₂(4 毫升)溶液中。小瓶加蓋，反應於室溫下攪拌 15 小時。反應混合物直接加至 2 克 SCX 卡管(先經 MeOH 平衡)上，依序以 MeOH(12 毫升)與 2M NH₃/MeOH 溶液(8 毫升)溶離。取含二羥硼酸粗產物之溶離份於氮氣流下濃縮，於高度真空下乾燥，產生 45 毫克粗產物。粗產物溶於飽和 NaHCO₃(2 毫升)，以 EtOAc(3 x 2 毫

升)萃取，產生 6.6 毫克粗產物{5-[(2-甲基-1-吡咯啶基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸。

第 2 批：添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (271 毫克，1.28 毫莫耳)、 HOAc (0.07 毫升)與 2-甲基吡咯啶(0.043 毫升，0.42 毫莫耳)至 2 達蘭(dram)小瓶中含(5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(100 毫克，0.64 毫莫耳)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 溶液(4 毫升)中。小瓶加蓋，反應於室溫下攪拌 15 小時。反應混合物直接加至 2 克 SCX 卡管(先經 MeOH 平衡)上，依序以 MeOH (12 毫升)與 2M NH_3/MeOH 溶液(8 毫升)溶離。取含二羥硼酸粗產物之溶離份於氮氣流下濃縮，於高度真空下乾燥，產生 45 毫克粗產物。粗產物溶於飽和 NaHCO_3 (2 毫升)，以 EtOAc (3 x 2 毫升)萃取，產生 5 毫克粗產物{5-[(2-甲基-1-吡咯啶基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸。

第 3 批：添加 2-甲基吡咯啶(0.033 毫升，0.32 毫莫耳)至 2 達蘭(dram)小瓶中含(5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克，0.32 毫莫耳)之 MeOH 溶液(1 毫升)中。小瓶加蓋，反應於室溫下攪拌 2 小時。添加 NaCNBH_3 (40 毫克，0.64 毫莫耳)，續攪拌 19 小時。反應混合物直接加至 2 克 SCX 卡管(先經 MeOH 平衡)上，依序以 MeOH (12 毫升)與 2M NH_3/MeOH 溶液(9 毫升)溶離。取含二羥硼酸粗產物之溶離份於氮氣流下濃縮，於高度真空下乾燥，產生 45 毫克粗產物。粗產物溶於飽和 NaHCO_3 (2 毫升)，以 EtOAc (3 x 2 毫升)萃取，產生 7.8 毫克粗產物{5-[(2-甲基-1-吡咯啶基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸。收集如上述三批反應之二羥硼酸粗

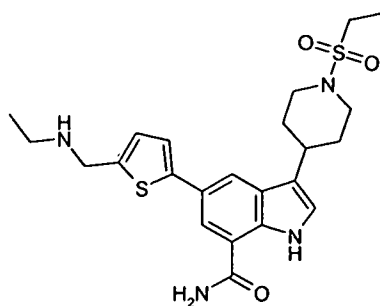
產物，用於製備 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-甲基-1-吡咯啶基)甲基]-2-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧醯胺(三批終產物{5-[(2-甲基-1-吡咯啶基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸總重 19 毫克)。

5 取含 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(36 毫克，0.0862 毫莫耳)、{5-[(2-甲基-1-吡咯啶基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸(19 毫克，0.0862 毫莫耳)與碳酸鉀(71 毫克，0.517 毫莫耳)之溶液於 CEM 微波管中合併。在此混合物中加水(0.25 毫升)、二噁烷(0.75 毫升)與肆(三苯基磷)鈀(0)(10 毫克，0.009 毫莫耳)。小瓶加蓋，於 CEM 微波爐中，於 150°C 下反應 20 分鐘。在此反應中添加肆(三苯基磷)鈀(0)(10 毫克，0.009 毫莫耳)，於微波爐中，於 150°C 下反應 20 分鐘。再加肆(三苯基磷)鈀(0)(10 毫克，0.009 毫莫耳)，反應於 CEM 微波爐中，再於 150°C 下反應 20 分鐘。反應混合物經 2 克 SCX 卡管(先經 3 毫升 H₂O 平衡)過濾，依序以水(3 毫升)、MeOH(9 毫升)與 2M NH₃/MeOH 溶液(9 毫升)溶離。含粗產物溶液之溶離份於氮氣流下濃縮，殘質溶於 DMSO(3 毫升)。此粗產物之 DMSO 溶液分三批注射(各 1 毫升)，於 Agilent MDAP(Zorbax Eclipse XDB-C18 管柱：21.2 x 50 mm)上，以每分鐘 20 毫升，使用 10%CH₃CN/H₂O(0.1% TFA)溶離 1 分鐘後，依線性梯度 10% CH₃CN/H₂O(0.1%TFA)至 95% CH₃CN/H₂O(0.1% TFA)溶離 8 分鐘，最後保持終濃度 30 秒。取含產物之兩個溶離份經 500 毫克 Pharmasil CHQAX 管柱(與氫氧化銨結合之聚

合物；United Chemical Technologies)過濾，排除 TFA(每份溶離份使用 2 支管柱)，於氮氣流及 40°C 下濃縮，產生 13 毫克標題化合物(29.3%)。

LC/MS = m/z 515.6 [M+H]⁺ 滯留時間：1.62 分鐘。

實例 168：5-{5-[(乙基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺

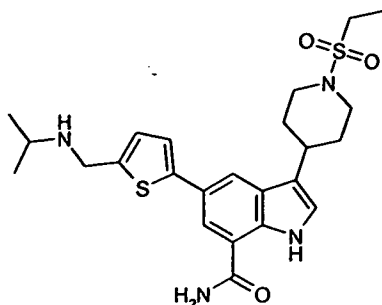


用於製備 5-{5-[(乙基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺之{5-[(乙基胺基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸之製法如下：添加 2M 乙基胺之 THF 溶液(0.16 毫升，0.32 毫莫耳)至 2 達蘭瓶中含(5-甲磺基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克，0.32 毫莫耳)之 MeOH(1 毫升)溶液中。小瓶加蓋，反應於室溫下攪拌 2 小時。添加 NaCNBH₃(40 毫克，0.64 毫莫耳)，續攪拌 17 小時。反應混合物經 2 克 SCX 卡管(先經 3 毫升 MeOH 平衡)過濾，依序以 MeOH(6 毫升)與 2 M NH₃/MeOH 溶液(9 毫升)溶離。取 NH₃/MeOH 溶離份於氮氣流下濃縮，產生 47 毫克粗產物{5-[(乙基胺基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸。

在含{5-[(乙基胺基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸(47 毫克, 0.254 毫莫耳)之 CEM 微波管中添加 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(80 毫克, 0.193 毫莫耳)、碳酸鉀(160 毫克, 1.16 毫莫耳)、二噁烷(1.5 毫升)、H₂O(0.5 毫升)與肆(三苯基膦)鈀(0)(5 毫克, 0.004 毫莫耳)。反應於 CEM 微波爐中, 於 150°C 下反應 30 分鐘。(此次操作前 30 分鐘因產生過高壓力而取消)。反應混合物經 2 克 SCX 卡管(先經 3 毫升 MeOH 平衡), 依序以 H₂O(3 毫升)、MeOH(9 毫升)與 2M NH₃/MeOH(6 毫升)溶離。取 NH₃/MeOH 溶離份於氮氣流與 40°C 下乾燥, 粗產物溶於二甲亞砜(1 毫升), 經 Agilent MDAP(Zorbax Eclipse XDB-C18 管柱: 21.2 x 50 mm), 依每分鐘 20 毫升, 以 1 分鐘使用 10% CH₃CN/H₂O(0.1%TFA)後, 以 8 分鐘使用線性梯度 10%CH₃CN/H₂O(0.1%TFA) 至 95% CH₃CN/H₂O(0.1%TFA), 保持終濃度 30 秒進行溶離純化。取含產物之溶離份經 500 毫克 Pharmasil CHQAX 管柱(與氫氧化銨結合之聚合物; United Chemical Technologies)過濾, 排除 TFA(每個溶離份使用 2 支管柱), 於氮氣流與 60°C 下濃縮, 產生 8.8 毫克標題化合物(10%)。

LC/MS = m/z 429.8 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.25 分鐘。

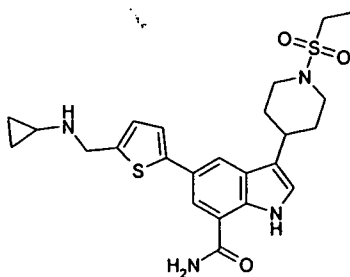
實例 169: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[(1-甲基乙基)胺基]甲基)-2-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺



依據 5-{5-[(乙基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，由(5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克，0.32 毫莫耳)、異丙基胺(0.027 毫升，0.32 毫莫耳)與 NaCNBH₃(40 毫克，0.64 毫莫耳)進行反應，產生 41 毫克粗產物(5-{[(1-甲基乙基)胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸。由粗產物(5-{[(1-甲基乙基)胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(80 毫克，0.193 毫莫耳)、碳酸鉀(160 毫克，1.16 毫莫耳)，與肆(三苯基膦)鈰(0)(5 毫克，0.004 毫莫耳)反應，產生 74 毫克標題化合物(37%)。

LC/MS = m/z 430.2 [M+H]滯留時間： 1.29 分鐘。

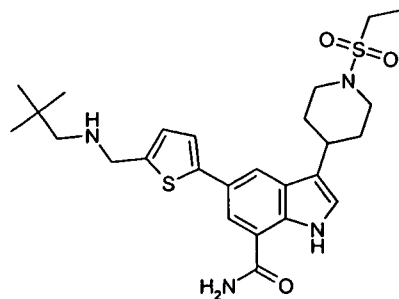
實例 170： 5-{5-[(環丙基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



依據 5-{5-[(乙基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，由(5-甲磺醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克，0.32 毫莫耳)、環丙基胺(0.022 毫升，0.32 毫莫耳)與 NaCNBH₃(40 毫克，0.64 毫莫耳)進行反應，產生 63 毫克粗產物{5-[(環丙基胺基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸。粗產物{5-[(環丙基胺基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(80 毫克，0.193 毫莫耳)、碳酸鉀(160 毫克，1.16 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈰(0)(5 毫克，0.004 毫莫耳)反應，產生不純之標題化合物。不純之標題化合物再經 Agilent MDAP 純化，依據實例 5 之製程單離出游離鹼，產生 6.8 毫克標題化合物(7.2%)。

LC/MS = m/z 430.2 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.62 分鐘。

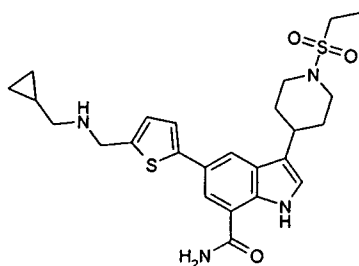
實例 171： 5-(5-{[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



依據 5-{5-[(乙基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，由(5-甲磺醯基-

2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克, 0.32 毫莫耳)、(2,2-二甲基丙基)胺(0.037 毫升, 0.32 毫莫耳)與 NaCNBH_3 (40 毫克, 0.64 毫莫耳)進行反應, 產生 73 毫克粗產物(5-{[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸。粗產物(5-{[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(80 毫克, 0.193 毫莫耳)、碳酸鉀(160 毫克, 1.16 毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈰(0)(5 毫克, 0.004 毫莫耳)反應, 產生 21 毫克標題化合物(21%)。
LC/MS = m/z 430.2 [M+H] 滯留時間: 1.45 分鐘。

實例 172: 5-(5-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺

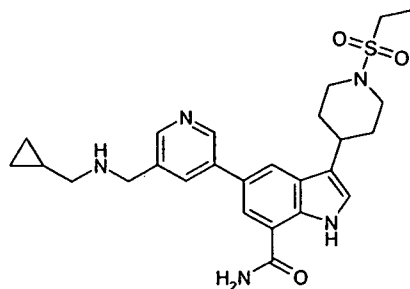


依據 5-{5-[(乙基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程, 由(5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克, 0.32 毫莫耳)、(環丙基甲基)胺(0.027 毫升, 0.32 毫莫耳)與 NaCNBH_3 (40 毫克, 0.64 毫莫耳)進行反應, 產生 73 毫克粗產物(5-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸。粗產物(5-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶

基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(80 毫克, 0.193 毫莫耳)、碳酸鉀(160 毫克, 1.16 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈀(0)(5 毫克, 0.004 毫莫耳)反應, 產生 19.1 毫克標題化合物(20%)。

LC/MS = m/z 430.2 [M+H] 滯留時間: 1.33 分鐘。

實例 173: 5-(5-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-3-吡啶基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



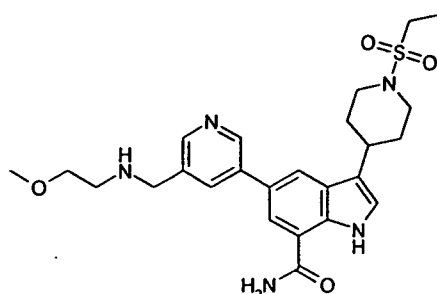
用於製備 5-(5-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-3-吡啶基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之(環丙基甲基){[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基}胺之製法如下: 添加(環丙基甲基)胺(0.011 毫升, 0.129 毫莫耳)至 2 達蘭小瓶中含 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶甲醛(30 毫克, 0.129 毫莫耳)之 MeOH(1 毫升)溶液中。小瓶加蓋, 於室溫下攪拌反應 17 小時。添加 NaCNBH₃(16 毫克, 0.258 毫莫耳), 續攪拌 30 小時。反應混合物經 2 克 SCX 卡管(先經 3 毫升 MeOH 平衡)過濾, 依序以 MeOH(6 毫升)與 2M NH₃/MeOH 溶液(9 毫升)溶離。取 NH₃/MeOH 溶離份於氮氣流下濃縮, 產生 21 毫克粗產物(環

丙基甲基){[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基}胺。

在含(環丙基甲基){[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基}胺(21 毫克, 0.0725 毫莫耳)之 CEM 微波管中添加 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(30 毫克, 0.0723 毫莫耳)、二噁烷(0.75 毫升)、碳酸鉀(60 毫克, 0.434 毫莫耳)之 H₂O(0.25 毫升)溶液與氯-2-(二甲基胺基甲基)-二茂絡鐵-1-基-(二原冰片基膦基)鈹(II)(4.4 毫克, 0.00723 毫莫耳)。反應於 CEM 微波爐中, 於 150°C 下加熱 30 分鐘。反應混合物經 2 克 SCX 卡管(先經 3 毫升 MeOH 平衡)過濾, 依序以 H₂O(3 毫升)、MeOH(6 毫升)與 2M NH₃/MeOH 溶液(9 毫升)溶離。取 NH₃/MeOH 溶離份於氮氣流及 40°C 下乾燥, 經 Agilent MDAP(Zorbax Eclipse XDB-C18 管柱: 21.2 x 50 mm), 依每分鐘 20 毫升, 以 1 分鐘使用 10%CH₃CN/H₂O(0.1%TFA)後, 以 8 分鐘使用線性梯度 10% CH₃CN/H₂O(0.1%TFA)至 95% CH₃CN/H₂O(0.1%TFA), 及保持終濃度 30 秒進行溶離純化。取含產物溶離份經 2 克 Pharmasil CHQAX 管柱(與氫氧化銨結合之聚合物; United Chemical Technologies), 以排除 TFA, 於氮氣流與 65°C 下濃縮, 產生不純之標題化合物, 其再如上述經 Agilent MDAP 純化, 產生 25 毫克標題化合物(70%)。

LC/MS = m/z 496.6 [M+H] 滯留時間: 1.35 分鐘。

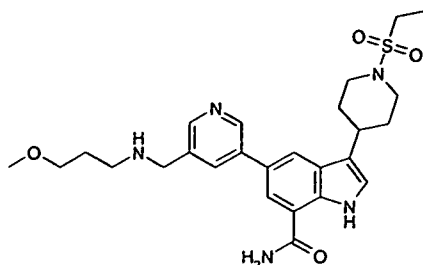
實例 174： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[2-(甲基氧)乙基]胺基}甲基)-3-吡啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



依據 5-(5-{{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-3-吡啶基})-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，由 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶甲醛(30 毫克，0.129 毫莫耳)、[2-(甲基氧)乙基]胺(0.011 毫升，0.129 毫莫耳)與 NaCNBH₃(16 毫克，0.258 毫莫耳)進行反應，產生 19 毫克粗產物[2-(甲基氧)乙基]{[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基}胺。粗產物[2-(甲基氧)乙基]{[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基}胺再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(30 毫克，0.0723 毫莫耳)、碳酸鉀(60 毫克，0.434 毫莫耳)及氯-2-(二甲基胺基甲基)-二茂絡鐵-1-基-(二原冰片基膦基)鈹(II)(4.4 毫克，0.00723 毫莫耳)反應，產生 15 毫克標題化合物(46%)。

LC/MS = m/z 500.6 [M+H] 滯留時間：1.52 分鐘。

實例 175： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[3-(甲基氧)丙基]胺基}甲基)-3-吡啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



依據 5-(5-{{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-3-吡啶基})-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，由 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶甲醛(30 毫克，0.129 毫莫耳)、[3-(甲基氧)丙基]胺(0.013 毫升，0.129 毫莫耳)，與 NaCNBH₃(16 毫克，0.258 毫莫耳)進行反應，產生 22 毫克粗產物[3-(甲基氧)丙基]{{[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基}胺。粗產物[3-(甲基氧)丙基]{{[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基}胺再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(30 毫克，0.0723 毫莫耳)、碳酸鉀(60 毫克，0.434 毫莫耳)及氯-2-(二甲基胺基甲基)-二茂絡鐵-1-基-(二原冰片基膦基)鈹(II)(4.4 毫克，0.00723 毫莫耳)反應，產生 31 毫克標題化合物(83%)。

LC/MS = m/z 514.4 [M+H] 滯留時間：1.46 分鐘。

實例 176： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(4-嗎啉基甲基)-3-吡啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺

實例 177： 5-{5-[(乙基胺基)甲基]-3-吡啶基}-3-[1-(乙基磺
醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺

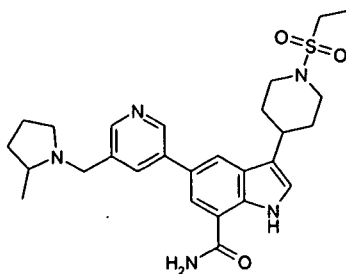
LC/MS = m/z 470.4 [M+H]⁺ 滯留時間：1.44 分鐘。

CN(C)Cc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2C(=O)N)nc4c3cnc4C5CCN(CC5)S(=O)(=O)CC

依據 5-(5-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-3-吡啶基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，由 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶甲醛(30 毫克，0.129 毫莫耳)、2M 二甲基胺之 THF 溶液(0.065 毫升，0.129 毫莫耳)，與 NaCNBH₃(16 毫克，0.258 毫莫耳)進行反應，產生 23 毫克粗產物二甲基{[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基}胺。粗產物二甲基{[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基}胺再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(30 毫克，0.0723 毫莫耳)、碳酸鉀(60 毫克，0.434 毫莫耳)及氯-2-(二甲基胺基甲基)-二茂絡鐵-1-基-(二原冰片基膦基)鈹(II)(4.4 毫克，0.00723 毫莫耳)反應，產生 5.4 毫克標題化合物(16%)。

LC/MS = m/z 470.6 [M+H] 滯留時間： 1.35 分鐘。

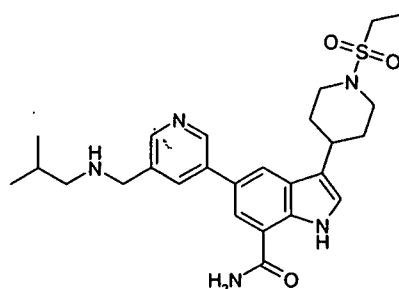
實例 179： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(2-甲基-1-吡咯啶基)甲基]-3-吡啶基}-1H-吲哚-7-羧醯胺



依據 5-(5-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-3-吡啶基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，由 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶甲醛(30 毫克，0.129 毫莫耳)、2-甲基吡咯啉(0.013 毫升，0.129 毫莫耳)與 NaCNBH₃(16 毫克，0.258 毫莫耳)進行反應，產生 25 毫克粗產物 3-[(2-甲基-1-吡咯啶基)甲基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)吡啶。粗產物 3-[(2-甲基-1-吡咯啶基)甲基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)吡啶再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(30 毫克，0.0723 毫莫耳)、碳酸鉀(60 毫克，0.434 毫莫耳)，與 氯-2-(二甲基胺基甲基)-二茂絡鐵-1-基-(二原冰片基膦基)鈹(II)(4.4 毫克，0.00723 毫莫耳)反應，產生 6 毫克標題化合物(16%)。

LC/MS = m/z 512.6 [M+H] 滯留時間：1.67 分鐘。

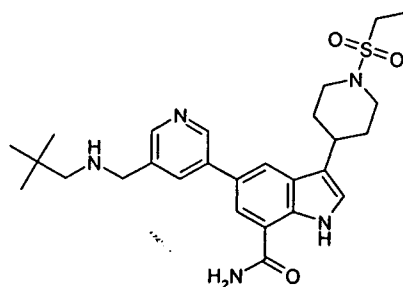
實例 180： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-3-吡啶基)-1H-吲哚-7-羧醯胺



依據 5-(5-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-3-吡啶基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，由 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶甲醛(30 毫克，0.129 毫莫耳)、異丁基胺(0.013 毫升，0.129 毫莫耳)與 NaCNBH₃(16 毫克，0.258 毫莫耳)進行反應，產生 21 毫克粗產物(2-甲基丙基){[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基}胺。粗產物(2-甲基丙基){[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基}胺再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(30 毫克，0.0723 毫莫耳)、碳酸鉀(60 毫克，0.434 毫莫耳)，與氯-2-(二甲基胺基甲基)-二茂絡鐵-1-基-(二原冰片基膦基)鈹(II)(4.4 毫克，0.00723 毫莫耳)反應，產生 12.5 毫克標題化合物(35%)。

LC/MS = m/z 498.2 [M+H] 滯留時間：1.38 分鐘。

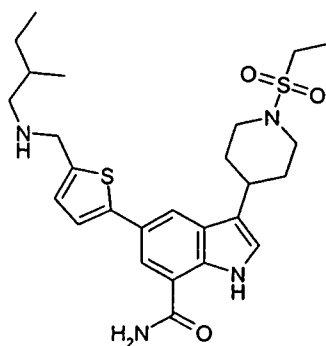
實例 181：5-(5-{[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基}-3-吡啶基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



依據 5-(5-[[(環丙基甲基) 胺基] 甲基]-3-吡啶基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，由 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶甲醛(30 毫克，0.129 毫莫耳)、(2,2-二甲基丙基)胺(0.015 毫升，0.129 毫莫耳)與 NaCNBH₃(16 毫克，0.258 毫莫耳)進行反應，產生 25 毫克粗產物(2,2-二甲基丙基){[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基}胺。粗產物(2,2-二甲基丙基){[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基}胺再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(30 毫克，0.0723 毫莫耳)、碳酸鉀(60 毫克，0.434 毫莫耳)與氯-2-(二甲基胺基甲基)-二茂絡鐵-1-基-(二原冰片基膦基)鈹(II)(4.4 毫克，0.00723 毫莫耳)反應，產生 12.7 毫克標題化合物(34%)。

LC/MS = m/z 512.4 [M+H] 滯留時間： 1.51 分鐘。

實例 182： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[[(2-甲基丁基) 胺基] 甲基]-2-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺



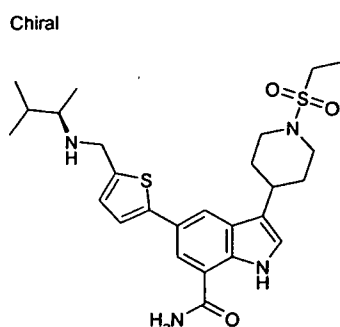
用於製備 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2-甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺之{5-[(乙基胺基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸之製法如下： 添加含(5-甲磺基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克，0.32 毫莫耳)之 MeOH(0.5 毫升)溶液與含 NaCNBH₃(40 毫克，0.64 毫莫耳)之 MeOH(0.5 毫升)溶液至 2 達蘭瓶中之(2-甲基丁基)胺(28 毫克，0.32 毫莫耳)中。小瓶加蓋，於室溫下攪拌反應 20 小時。反應混合物經 2 克 SCX 卡管(先經 3 毫升 MeOH 平衡)，依序以 MeOH(6 毫升)與 2M NH₃/MeOH 溶液(9 毫升)溶離。取 NH₃/MeOH 溶離份於氮氣流下濃縮，產生 43 毫克粗產物(5-{[(2-甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸。

在含粗產物(5-{[(2-甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸(43 毫克，0.188 毫莫耳)之 CEM 微波管中添加 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(65 毫克，0.157 毫莫耳)、K₂CO₃(130 毫克，0.942 毫莫耳)、二噁烷(1.5 毫升)、H₂O(0.5 毫升)與肆(三苯基膦)鈰(0)(4 毫克，0.003 毫莫耳)。反應於 CEM 微波爐中，於 150°C 下加熱 30 分鐘。反應混合物經 2 克 SCX 卡管(先經 3 毫升 MeOH 平衡)過濾，依序以 H₂O(3 毫升)、MeOH(9 毫升)與 2M NH₃/MeOH 溶液(6 毫升)溶離。取 NH₃/MeOH 溶離份於氮氣流與 40°C 下乾燥，粗產物溶於二甲亞碸(1 毫升)，經 Agilent MDAP(Zorbax Eclipse XDB-C18 管柱：21.2 x 50 mm)，依每分鐘 20 毫升，以 1 分鐘使用 10%CH₃CN/H₂O(0.1% TFA)後，以 8 分鐘使用線性梯度 10%CH₃CN/H₂O(0.1%TFA)至

95%CH₃CN/H₂O(0.1% TFA)，及保持終濃度 30 秒，進行溶離純化。取含產物之溶離份經 2 克 Pharmasil CHQAX 管柱(與氫氧化銨結合之聚合物；United Chemical Technologies)過濾排除 TFA，於氮氣流與 50°C 下濃縮，產生 16.2 毫克標題化合物(17%)。

LC/MS = m/z 430.4 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.75 分鐘。

實例 183： 5-[5-({[(1R)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺

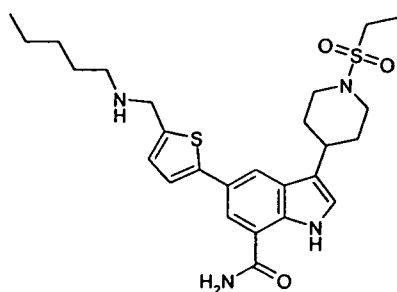


依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-({[(2-甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，由(5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克，0.32 毫莫耳)、[(1R)-1,2-二甲基丙基]胺(28 毫克，0.32 毫莫耳)與 NaCNBH₃(40 毫克，0.64 毫莫耳)進行反應，產生 30 毫克粗產物[5-({[(1R)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸。粗產物[5-({[(1R)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(65 毫克，0.157 毫莫耳)、K₂CO₃(130 毫克，0.942 毫莫

耳)，與肆(三苯基膦)鈀(0)(4 毫克，0.003 毫莫耳)反應，產生 20.5 毫克標題化合物(30%)。

LC/MS = m/z 430.4 [M+H] 滯留時間： 1.75 分鐘。

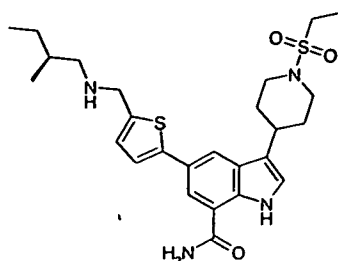
實例 184：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(戊基胺基)甲基]-2-噻吩基}-1H-吲哚-7-羧醯胺



依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2-甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，由(5-甲磺基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克，0.32 毫莫耳)、戊基胺(29 毫克，0.32 毫莫耳)與 NaCNBH₃(40 毫克，0.64 毫莫耳)進行反應，產生 45 毫克粗產物{5-[(戊基胺基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸。粗產物{5-[(戊基胺基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(65 毫克，0.157 毫莫耳)、K₂CO₃(130 毫克，0.942 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈀(0)(4 毫克，0.003 毫莫耳)反應，產生 20.7 毫克標題化合物(20%)。

LC/MS = m/z 430.6 [M+H] 滯留時間： 1.75 分鐘。

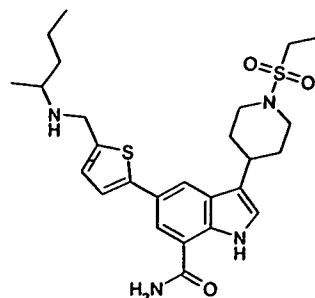
實例 185： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[(2S)-2-甲基丁基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[(2-甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，由(5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克，0.32 毫莫耳)、[(2S)-2-甲基丁基]胺(28 毫克，0.32 毫莫耳)，與 NaCNBH_3 (40 毫克，0.64 毫莫耳)進行反應，產生 43 毫克粗產物[5-({[(2S)-2-甲基丁基]胺基}甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸。粗產物[5-({[(2S)-2-甲基丁基]胺基}甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(65 毫克，0.157 毫莫耳)、 K_2CO_3 (130 毫克，0.942 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈰(0)(4 毫克，0.003 毫莫耳)反應，產生 37.6 毫克標題化合物(39%)。

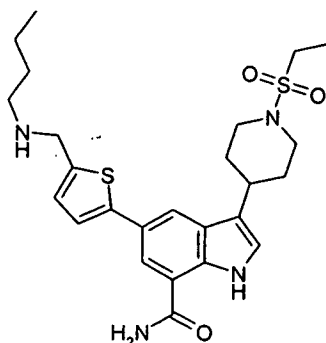
LC/MS = m/z 430 $[\text{M}+\text{H}]$ 滯留時間： 1.67 分鐘。

實例 186： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[(1-甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺



依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2-甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，由(5-甲磺基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克，0.32 毫莫耳)、(1-甲基丁基)胺(29 毫克，0.32 毫莫耳)與 NaCNBH₃(40 毫克，0.64 毫莫耳)進行反應，產生 43 毫克粗產物(5-{[(1-甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸。粗產物(5-{[(1-甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(65 毫克，0.157 毫莫耳)、K₂CO₃(130 毫克，0.942 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈰(0)(4 毫克，0.003 毫莫耳)反應，產生 35.2 毫克標題化合物(60%)。LC/MS = m/z 430 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.62 分鐘。

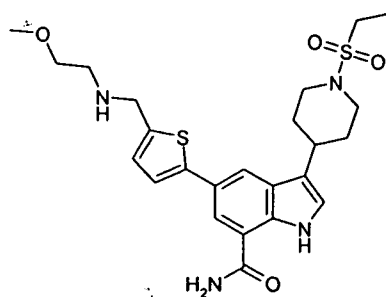
實例 187： 5-{5-[(丁基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[(2-甲基丁基)胺基]甲基)-2-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，由(5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克，0.32 毫莫耳)、丁基胺(24 毫克，0.32 毫莫耳)與 NaCNBH₃(40 毫克，0.64 毫莫耳)進行反應，產生 49 毫克粗產物{5-[(丁基胺基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸。粗產物{5-[(丁基胺基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(65 毫克，0.157 毫莫耳)、K₂CO₃(130 毫克，0.942 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈀(0)(4 毫克，0.003 毫莫耳)反應，產生 27.2 毫克標題化合物(24%)。

LC/MS = m/z 430 [M+H] 滯留時間： 1.56 分鐘。

實例 188： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[2-(甲基氧)乙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺

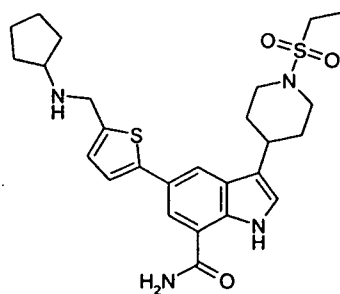


依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[(2-甲基丁基)胺基]甲基)-2-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，由(5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克，0.32 毫莫耳)、[2-(甲基氧)乙基]胺(24 毫克，0.32 毫莫耳)與 NaCNBH₃(40 毫克，

0.64 毫莫耳)進行反應，產生 42 毫克粗產物[5-({[2-(甲基氧)乙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸。粗產物[5-({[2-(甲基氧)乙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(65 毫克，0.157 毫莫耳)、K₂CO₃(130 毫克，0.942 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈰(0)(4 毫克，0.003 毫莫耳)反應，產生不純之標題化合物。該不純之標題化合物再依 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2-甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺製法所示 HPLC 與氫氧化銨 SPE 操作法純化，產生 15 毫克標題化合物(15%)。

LC/MS = *m/z* 430.2 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.33 分鐘。

實例 189： 5-{5-[(環戊基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺

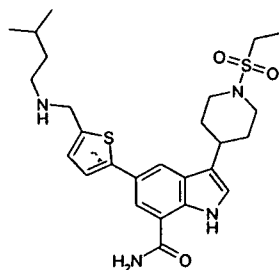


依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2-甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，由(5-甲磺基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克，0.32 毫莫耳)、環戊基胺(28 毫克，0.32 毫莫耳)與 NaCNBH₃(40 毫克，0.64 毫莫

耳)進行反應，產生 48 毫克粗產物{5-[(環戊基胺基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸。粗產物{5-[(環戊基胺基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(65 毫克，0.157 毫莫耳)、K₂CO₃(130 毫克，0.942 毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈦(0)(4 毫克，0.003 毫莫耳)反應，產生 93.5 毫克標題化合物(85%)。

LC/MS = m/z 430.4 [M+H] 滯留時間： 1.64 分鐘。

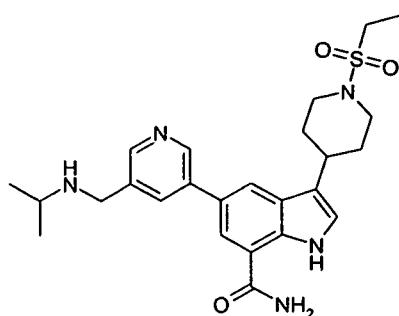
實例 190： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(3-甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2-甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，由(5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克，0.32 毫莫耳)、(3-甲基丁基)胺(28 毫克，0.32 毫莫耳)，與 NaCNBH₃(40 毫克，0.64 毫莫耳)進行反應，產生 46 毫克粗產物(5-{[(3-甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸。粗產物(5-{[(3-甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(65 毫克，0.157 毫莫耳)、

K_2CO_3 (130 毫克, 0.942 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈀(0)(4 毫克, 0.003 毫莫耳)反應, 產生 38.3 毫克標題化合物(37%)。
LC/MS = m/z 430.4 [M+H] 滯留時間: 1.75 分鐘。

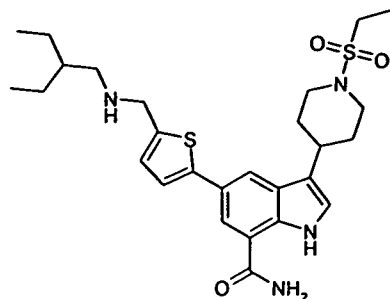
實例 191: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[(1-甲基乙基)胺基]甲基)-3-吡啶基)-1H-吲哚-7-羧醯胺



用於製備 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[(1-甲基乙基)胺基]甲基)-3-吡啶基)-1H-吲哚-7-羧醯胺之(環丙基甲基){[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基}胺之製法如下: 添加異丙基胺(0.011 毫升, 0.129 毫莫耳)至 2 達蘭瓶中含 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶甲醛(30 毫克, 0.129 毫莫耳)之 MeOH(1 毫升)溶液中。添加 $NaCNBH_3$ (16 毫克, 0.258 毫莫耳), 小瓶加蓋, 於室溫下攪拌反應 24 小時。反應混合物經 2 克 SCX 卡管(先經 3 毫升 MeOH 平衡)過濾, 依序以 MeOH(6 毫升)與 2M NH_3 /MeOH 溶液(9 毫升)溶離。取 NH_3 /MeOH 溶離份於氮氣流下濃縮, 產生 22 毫克粗產物(1-甲基乙基){[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3-吡啶基]甲基}胺。

在含(1-甲基乙基){[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊
 環-2-基)-3-吡啶基]甲基}胺(22 毫克, 0.080 毫莫耳)之 CEM
 微波管中添加 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-
 7-羧醯胺(50 毫克, 0.121 毫莫耳)、K₂CO₃(100 毫克, 0.724
 毫莫耳)、二噁烷(1.5 毫升)、H₂O(0.5 毫升)與氯-2-(二甲基
 胺基甲基)-二茂絡鐵-1-基-(二原冰片基磷基)鈹(II)(7.3 毫
 克, 0.012 毫莫耳)。反應於 CEM 微波爐中, 於 150°C 下加
 熱 30 分鐘。反應混合物經 2 克 SCX 卡管(先經 3 毫升
 MeOH 平衡)過濾, 依序以 H₂O(3 毫升)、MeOH(6 毫升)與
 2M NH₃/MeOH 溶液(9 毫升)溶離。取 NH₃/MeOH 溶離份於
 氮氣流與 50°C 下乾燥, 經 Agilent MDAP(Zorbax Eclipse
 XDB-C18 管柱: 21.2 x 100 mm), 依每分鐘 20 毫升, 以 1
 分鐘使用 10%CH₃CN/H₂O(0.1%TFA)後, 以 8 分鐘使用線
 性梯度 10%CH₃CN/H₂O(0.1%TFA)至 95%CH₃CN/H₂O
 (0.1%TFA), 保持終濃度 30 秒, 進行溶離純化。取含產物
 之溶離份經 2 克 Pharmasil CHQAX 管柱(與氫氧化銨結合之
 聚合物; United Chemical Technologies)過濾排除 TFA, 於
 氮氣流與 50°C 下濃縮, 產生 27.2 毫克標題化合物(70%)。
 LC/MS = m/z 484 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.25 分鐘。

實例 192: 5-(5-{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



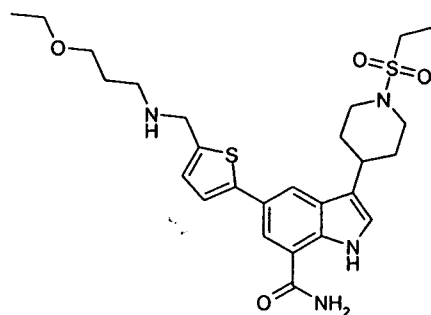
用於製備 5-(5-{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧基胺之{5-[(乙基胺基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸之製法如下：添加含(5-甲磺基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克，0.32 毫莫耳)之 MeOH(0.5 毫升)溶液與含 NaCNBH₃(40 毫克，0.64 毫莫耳)之 MeOH(0.5 毫升)溶液至含在 2 達蘭瓶中之(2-乙基丁基)胺(32 毫克，0.32 毫莫耳)中。小瓶加蓋，於室溫下攪拌反應 20 小時。反應混合物經 2 克 SCX 卡管(先經 3 毫升 MeOH 平衡)過濾，依序以 MeOH(6 毫升)與 2M NH₃/MeOH 溶液(9 毫升)溶離。取 NH₃/MeOH 溶離份於氮氣流下濃縮，產生 48 毫克粗產物(5-{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸。

在含粗產物(5-{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸(48 毫克，0.199 毫莫耳)之 CEM 微波管中添加含 5-溴-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧基胺(65 毫克，0.157 毫莫耳)之二噁烷(1.75 毫升)溶液、含 K₂CO₃(130 毫克，0.942 毫莫耳)之 H₂O(0.25 毫升)溶液與肆(三苯基膦)鈰(0)(9 毫克，0.0079 毫莫耳)。反應於 CEM 微波爐中，於 150°C 下加熱 30 分鐘。反應混合物經 2 克 SCX 卡管(先經 3 毫升 MeOH 平衡)過濾，依序以 MeOH(3 毫升)與 2M

NH₃/MeOH 溶液(9 毫升)溶離。取 NH₃/MeOH 溶離份於氮氣流與 50°C 下乾燥，粗產物溶於二甲亞砜(1.1 毫升)，經 Agilent MDAP(Zorbax Eclipse XDB-C18 管柱：21.2 x 100 mm)，依每分鐘 20 毫升，以 1 分鐘使用 10%CH₃CN/H₂O (0.1%TFA)後，以 8 分鐘使用線性梯度 10%CH₃CN/H₂O (0.1%TFA)至 95%CH₃CN/H₂O(0.1%TFA)，保持終濃度 30 秒，進行溶離純化。取含產物之溶離份經 2 克 Pharmasil CHQAX 管柱(與氫氧化銨結合之聚合物；United Chemical Technologies)過濾排除 TFA，於氮氣流與 50°C 下濃縮，產生不純之標題化合物。該不純之標題化合物再如上述經 Agilent MDAP 純化及經氫氧化銨管柱釋出游離鹼，產生 8.5 毫克標題化合物(10%)。

LC/MS = m/z 430 [M+H]⁺ 滯留時間：1.72 分鐘。

實例 193：5-[5-({[3-(乙基氧)丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺

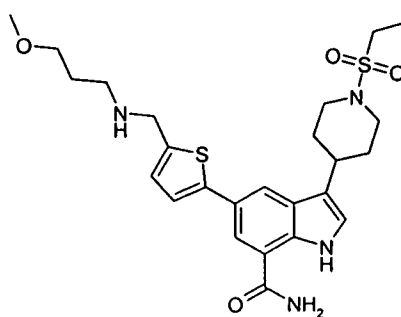


依據 5-(5-{{[2-乙基丁基]胺基}甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，由

(5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克, 0.32 毫莫耳)、[3-(乙基氧)丙基]胺(34 毫克, 0.32 毫莫耳)與 NaCNBH_3 (40 毫克, 0.64 毫莫耳)進行反應, 產生 30 毫克粗產物[5-([3-(乙基氧)丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸。粗產物[5-([3-(乙基氧)丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(65 毫克, 0.157 毫莫耳)、 K_2CO_3 (130 毫克, 0.942 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈰(0)(9 毫克, 0.0079 毫莫耳)反應, 產生 8.1 毫克標題化合物(10%)。

LC/MS = m/z 430 $[\text{M}+\text{H}]$ 滯留時間: 1.62 分鐘。

實例 194: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-([3-(甲基氧)丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺

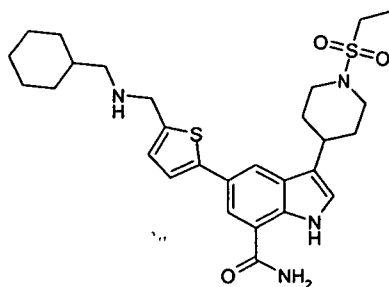


依據 5-(5-{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程, 由 (5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克, 0.32 毫莫耳)、[3-(甲基氧)丙基]胺(29 毫克, 0.32 毫莫耳), 與 NaCNBH_3 (40 毫克, 0.64 毫莫耳)進行反應, 產生 30 毫克粗產物[5-([3-(甲基氧)丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸。粗產物[5-

({[3-(甲基氧)丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(65 毫克, 0.157 毫莫耳)、K₂CO₃(130 毫克, 0.942 毫莫耳)及肆(三苯基磷)鈰(0)(9 毫克, 0.0079 毫莫耳)反應。粗產物依 5-(5-{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之製法所示, 經 Agilent MDAP 純化一次, 產生 7.6 毫克標題化合物(9%)。

LC/MS = m/z 430 [M+H] 滯留時間: 1.50 分鐘。

實例 195: 5-(5-{[(環己基甲基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺

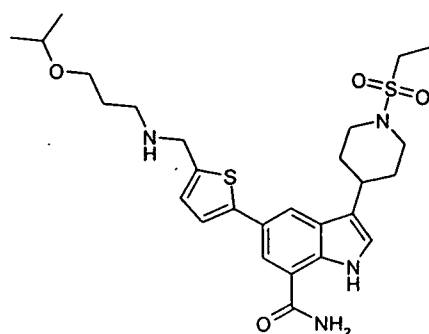


依據 5-(5-{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程, 由 (5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克, 0.32 毫莫耳)、(環己基甲基)胺(37 毫克, 0.32 毫莫耳)與 NaCNBH₃(40 毫克, 0.64 毫莫耳)進行反應, 產生 30 毫克粗產物(5-{[(環己基甲基)胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸。粗產物(5-{[(環己基甲基)胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯

基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(65 毫克, 0.157 毫莫耳)、
 K_2CO_3 (130 毫克, 0.942 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈰(0)(9 毫
 克, 0.0079 毫莫耳)反應。粗產物依 5-(5-{[(2-乙基丁基)胺
 基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-
 7-羧醯胺之製法所示, 經 Agilent MDAP 純化一次。純化產
 物使用己烷/EtOAc/MeOH 之 20:4:1 混合物(2.5 毫升)洗
 滌, 溶於 EtOAc(2 毫升), 以飽和 K_2CO_3 (1 毫升)洗滌。有機
 層濃縮, 產生 4.7 毫克標題化合物(6%)。

LC/MS = m/z 430 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.82 分鐘。

**實例 196: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(3-[(1-甲基
 乙基)氧]丙基}胺基)甲基]-2-噻吩基}-1H-吲哚-7-羧醯胺**

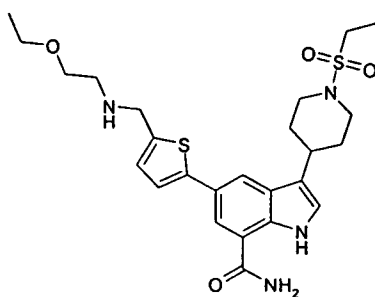


依據 5-(5-{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-
 (乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程, 由
 (5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克, 0.32 毫莫耳)、{3-
 [(1-甲基乙基)氧]丙基}胺(38 毫克, 0.32 毫莫耳), 與
 $NaCNBH_3$ (40 毫克, 0.64 毫莫耳)進行反應, 產生 30 毫克粗
 產物{5-[(3-[(1-甲基乙基)氧]丙基}胺基)甲基]-2-噻吩基}二

經硼酸。粗產物{5-[(3-[(1-甲基乙基)氧]丙基)胺基]甲基}-2-噻吩基}二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(65 毫克, 0.157 毫莫耳)、K₂CO₃(130 毫克, 0.942 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈰(0)(9 毫克, 0.0079 毫莫耳)反應。依 5-(5-{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之製法所示, 經 Agilent MDAP 純化二次。不純之標題化合物經己烷/EtOAc/MeOH 之 20:4:1 混合物(2.5 毫升)洗滌, 產生 7.6 毫克標題化合物(9%)。

LC/MS = m/z 430 [M+H] 滯留時間: 1.62 分鐘。

實例 197: 5-[5-({[2-(乙基氧)乙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺

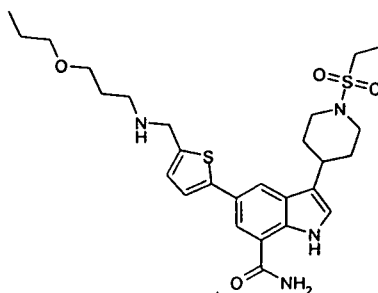


依據 5-(5-{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程, 由 (5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克, 0.32 毫莫耳)、[2-(乙基氧)乙基]胺(30 毫克, 0.32 毫莫耳), 與 NaCNBH₃(40 毫克, 0.64 毫莫耳)進行反應, 產生 30 毫克粗產物[5-({[2-(乙基氧)乙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸。粗產物[5-

({[2-(乙基氧)乙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(65 毫克, 0.157 毫莫耳)、K₂CO₃(130 毫克, 0.942 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈀(0)(9 毫克, 0.0079 毫莫耳)反應。粗產物依 5-(5-{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之製法所示, 經 Agilent MDAP 純化一次, 產生 6 毫克標題化合物(7%)。

LC/MS = m/z 430 [M+H] 滯留時間: 1.66 分鐘。

實例 198: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[3-(丙基氧)丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺

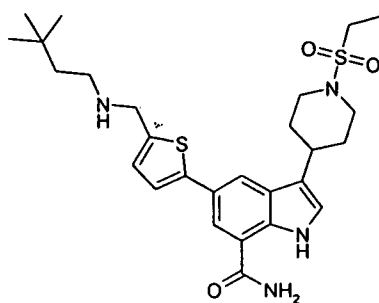


依據 5-(5-{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程, 由 (5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克, 0.32 毫莫耳)、[3-(丙基氧)丙基]胺(38 毫克, 0.32 毫莫耳), 與 NaCNBH₃(40 毫克, 0.64 毫莫耳)進行反應, 產生 30 毫克粗產物[5-({[3-(丙基氧)丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸。粗產物[5-({[3-(丙基氧)丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸再與 5-溴-

3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(65 毫克, 0.157 毫莫耳)、 K_2CO_3 (130 毫克, 0.942 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈰(0)(9 毫克, 0.0079 毫莫耳)反應。粗產物依 5-(5-{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之製法所示, 經 Agilent MDAP 純化二次。純化產物經己烷/EtOAc/MeOH 之 20:4:1 混合物(2.5 毫升)洗滌, 溶於 EtOAc(2 毫升), 以飽和 K_2CO_3 (1 毫升)洗滌。有機層濃縮, 產生 1.4 毫克標題化合物(2%)。

LC/MS = m/z 430 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.66 分鐘。

實例 199: 5-(5-{[(3,3-二甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺

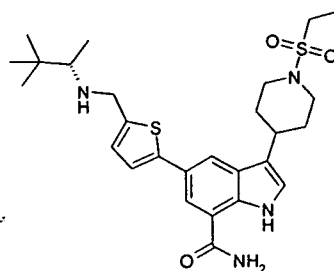


依據 5-(5-{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程, 由(5-甲磺醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克, 0.32 毫莫耳)、(3,3-二甲基丁基)胺(32 毫克, 0.32 毫莫耳), 與 $NaCNBH_3$ (40 毫克, 0.64 毫莫耳)進行反應, 產生 30 毫克粗產物(5-{[(3,3-二甲基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸。粗產物(5-{[(3,3-二甲基丁基)

胺基]甲基}-2-噻吩基)二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(65 毫克, 0.157 毫莫耳)、
K₂CO₃(130 毫克, 0.942 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈀(0)(9 毫克, 0.0079 毫莫耳)反應, 產生 4.5 毫克標題化合物(5%)。

LC/MS = m/z 430 [M+H] 滯留時間: 1.79 分鐘。

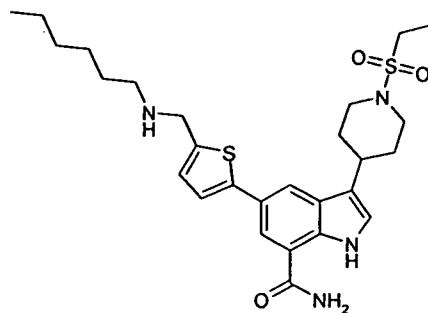
實例 200: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[(1S)-1,2,2-三甲基丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



依據 5-(5-{{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基})-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程, 由 (5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克, 0.32 毫莫耳)、
[(1S)-1,2,2-三甲基丙基]胺(32 毫克, 0.32 毫莫耳), 與 NaCNBH₃(40 毫克, 0.64 毫莫耳)進行反應, 產生 30 毫克粗產物[5-({[(1S)-1,2,2-三甲基丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸。粗產物[5-({[(1S)-1,2,2-三甲基丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(65 毫克, 0.157 毫莫耳)、K₂CO₃(130 毫克, 0.942 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈀(0)(9 毫克, 0.0079 毫莫耳)反應, 產生 10.3 毫克標題化合物(12%)。

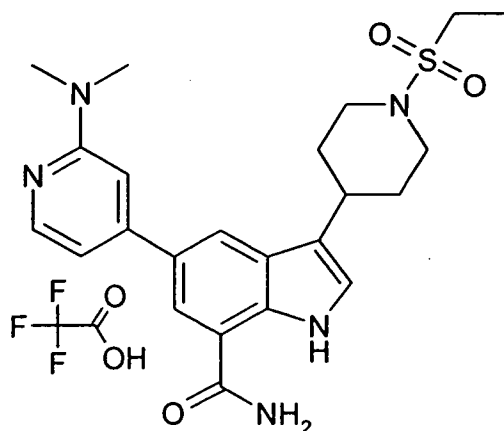
LC/MS = m/z 430 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.62 分鐘。

實例 201： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(己基胺基)甲基]-2-噻吩基}-1H-吲哚-7-羧醯胺



依據 5-(5-{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，由 (5-甲醯基-2-噻吩基)二羥硼酸(50 毫克，0.32 毫莫耳)、己基胺(33 毫克，0.32 毫莫耳)，與 NaCNBH₃(40 毫克，0.64 毫莫耳)進行反應，產生 30 毫克粗產物{5-[(己基胺基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸。粗產物{5-[(己基胺基)甲基]-2-噻吩基}二羥硼酸再與 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(65 毫克，0.157 毫莫耳)、K₂CO₃(130 毫克，0.942 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈰(0)(9 毫克，0.0079 毫莫耳)反應。粗產物依 5-(5-{[(2-乙基丁基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺之製法所示，經 Agilent MDAP 純化一次，產生 13 毫克標題化合物(16%)。LC/MS = m/z 430.6 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.92 分鐘。

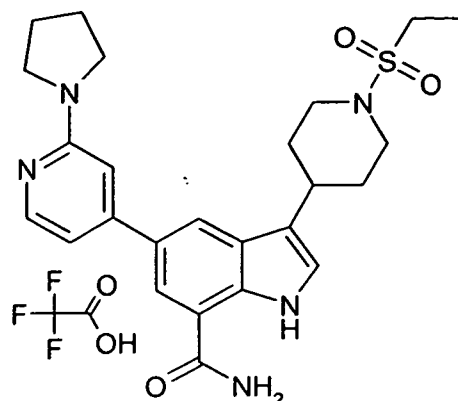
實例 202：5-[2-(二甲基氨基)-4-吡啶基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(2-氟-4-吡啶基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(40 毫克，0.093 毫莫耳)中添加二甲基胺(1 毫升，0.015 毫莫耳)與 DMF(0.3 毫升)。所得混合物於微波爐中，於 180°C 下反應 1 小時。蒸發所有溶劑。混合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 18.2 毫克標題化合物 (34.4%)。

LC/MS = m/z 456.2 [M+H] 滯留時間：1.54 分鐘。

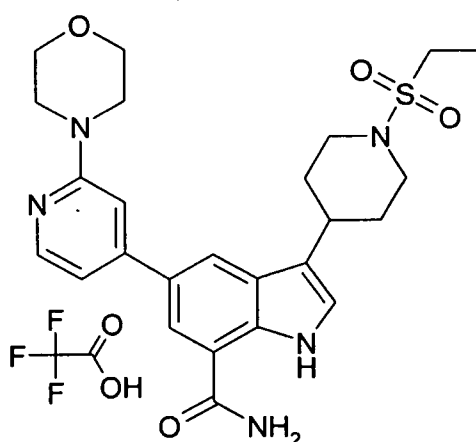
實例 203：5-{6-[乙基(甲基)氨基]-3-吡啶基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-[2-(二甲基胺基)-4-吡啶基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用吡咯啉(1 毫升)替代二甲基胺製備，產生 48.9 毫克標題化合物(27.1%)。

LC/MS = m/z 482.2 [M+H] 滯留時間： 1.62 分鐘。

實例 204：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(4-嗎啉基)-4-吡啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

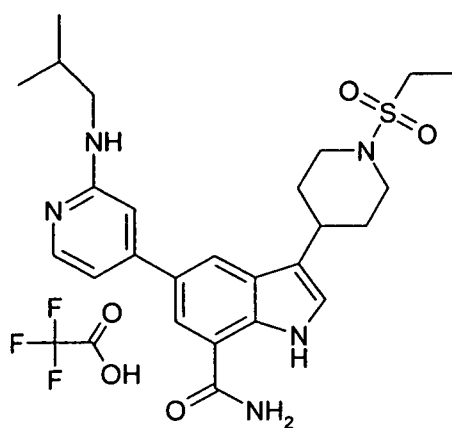


標題化合物係依據 5-[2-(二甲基胺基)-4-吡啶基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一

般製程，但改用嗎啉(1 毫升)替代二甲基胺製備，產生 12 毫克標題化合物(21.1%)。

LC/MS = m/z 498.6 [M+H] 滯留時間： 1.47 分鐘。

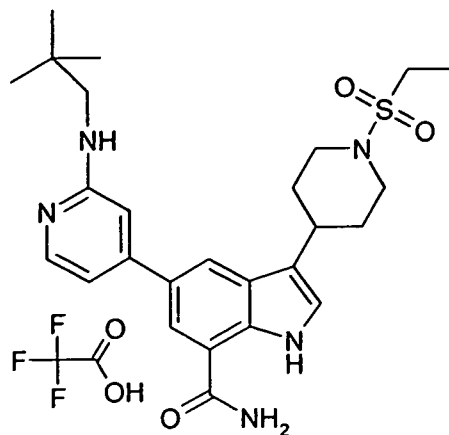
實例 205：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{2-[(2-甲基丙基)胺基]-4-吡啶基}-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-[2-(二甲基胺基)-4-吡啶基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 2-甲基-1-丙胺(1 毫升)替代二甲基胺製備，產生 11.1 毫克標題化合物(20%)。

LC/MS = m/z 484.2 [M+H] 滯留時間： 1.68 分鐘。

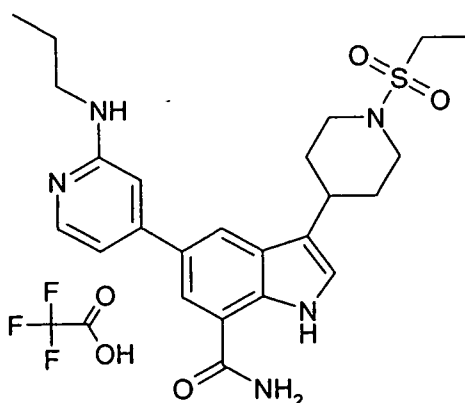
實例 206：5-{2-[(2,2-二甲基丙基)胺基]-4-吡啶基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-[2-(二甲基胺基)-4-吡啶基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 2,2-二甲基-1-丙胺(1 毫升)替代二甲基胺製備，產生 9 毫克標題化合物(15.8%)。

LC/MS = m/z 498.6 [M+H] 滯留時間： 1.75 分鐘。

實例 207：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(丙基胺基)-4-吡啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

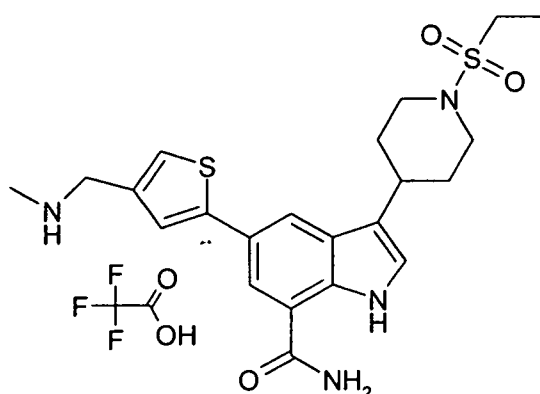


標題化合物係依據 5-[2-(二甲基胺基)-4-吡啶基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一

般製程，但改用丙基胺(1 毫升)替代二甲基胺製備，產生 18.2 毫克標題化合物(33.5%)。

LC/MS = m/z 470.4 [M+H] 滯留時間： 1.57 分鐘。

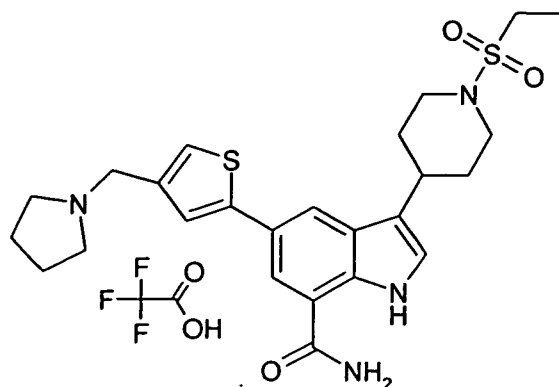
實例 208：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-[(甲基胺基)甲基]-2-噻吩基}-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-甲醯基-2-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(45 毫克，0.1 毫莫耳)之二氯甲烷(2 毫升)與甲醇(1 毫升)溶液中添加 2 M 甲基胺(0.5 毫升)。反應混合物於室溫下攪拌 5 小時後，添加四氫硼酸鈉(37.83 毫克，1 毫莫耳)。於室溫下攪拌所得混合物一夜。濃縮溶劑，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 16.8 毫克標題化合物(29.2%)。

LC/MS = m/z 461.6 [M+H] 滯留時間： 1.40 分鐘。

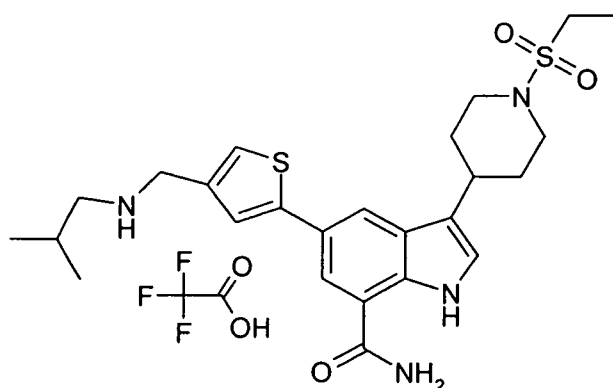
實例 209：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(1-吡咯啶基甲基)-2-噻吩基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-[(甲基胺基)甲基]-2-噻吩基}-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用吡咯啉(0.083 毫升)替代 2 M 甲基胺製備，產生 14.8 毫克標題化合物(24.1%)。

LC/MS = m/z 470.4 [M+H] 滯留時間： 1.57 分鐘。

實例 210：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

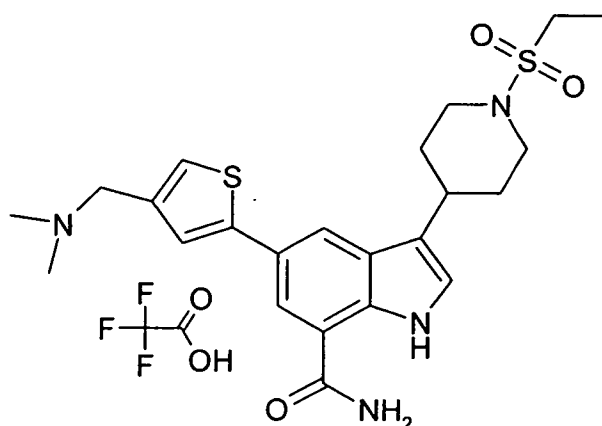


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-[(甲基胺基)甲基]-2-噻吩基}-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

之一般製程，但改用 2-甲基-1-丙胺(0.1 毫升)替代 2 M 甲基胺製備，產生 15.4 毫克標題化合物(25%)。

LC/MS = m/z 503.2 [M+H] 滯留時間： 1.42 分鐘。

實例 211：5-{4-[(二甲基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-[(甲基胺基)甲基]-2-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用二甲基胺(0.5 毫升)替代 2 M 甲基胺製備，產生 9 毫克標題化合物(15.3%)。

LC/MS = m/z 475.2 [M+H] 滯留時間： 1.27 分鐘。

實例 212：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(1S)-1-(1-吡咯啶基)乙基]-3-噻吩基}-1H-吡啶-7-羧醯胺



10

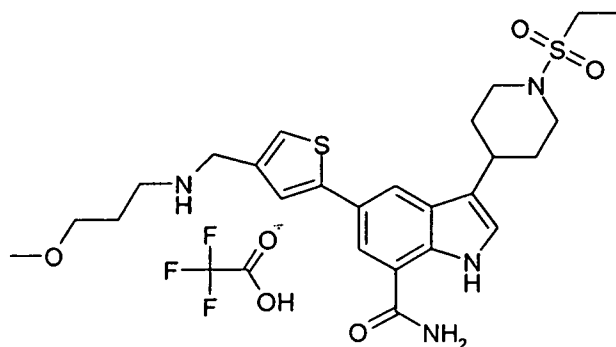
15



在 5-(5-乙醯基-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(10 毫克, 0.02 毫莫耳)中添加氰基氫硼化鈉(7.5 毫克, 0.12 毫莫耳)與吡咯啉(0.03 毫升, 0.30 毫莫耳)。所得混合物於微波爐中, 於 150°C 下反應 40 分鐘。蒸發所有溶劑, 粗產物分溶於乙酸乙酯(1.5 毫升)與 1M 氫氧化鈉(0.2 毫升)之間。反應經 SFC 純化, 產生標題化合物, 對掌性純度 100%。

LC/MS = m/z 515.4 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.54 分鐘。

實例 214: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-({[3-(甲氧基)丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

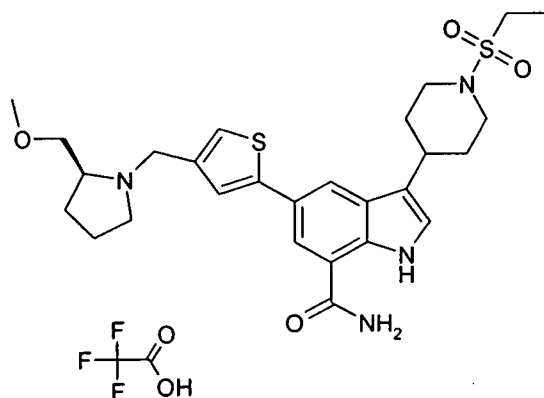


在含 5-[(1*Z*)-1-(乙基硫)-4-氧代-1-丁烯-1-基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(45 毫克, 0.1 毫莫耳)之二氯甲烷(2 毫升)與甲醇(1 毫升)中添加 3 滴乙酸與 3-(甲氧基)-1-丙胺(89.14 毫克, 1 毫莫耳)。所得混合物攪拌 6 小時後, 添加氫硼化鈉(37.83 毫克, 1 毫莫耳)。於室溫下

攪拌反應一夜。蒸發溶劑。混合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 23.7 毫克標題化合物(37.5%)。

LC/MS = m/z 519.4 [M+H] 滯留時間： 1.69 分鐘。

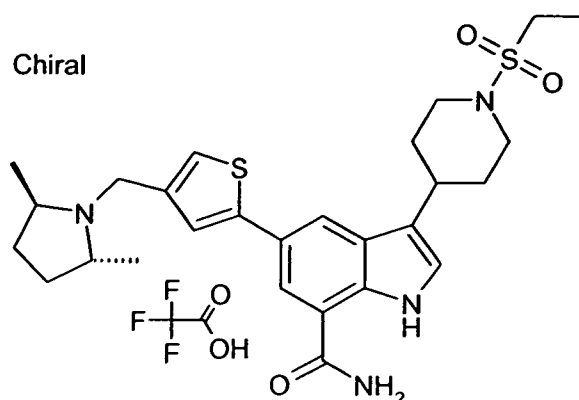
實例 215：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-({(2S)-2-[(甲基氧)甲基]-1-吡咯啶基}甲基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-({[3-(甲基氧)丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用(2S)-2-[(甲基氧)甲基]吡咯啶(115.18 毫克，1 毫莫耳)替代 3-(甲基氧)-1-丙胺製備，產生 3 毫克標題化合物(4.6%)。

LC/MS = m/z 545.2 [M+H] 滯留時間： 1.78 分鐘。

實例 216：5-(4-{{(2R,5R)-2,5-二甲基-1-吡咯啶基}甲基}-2-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

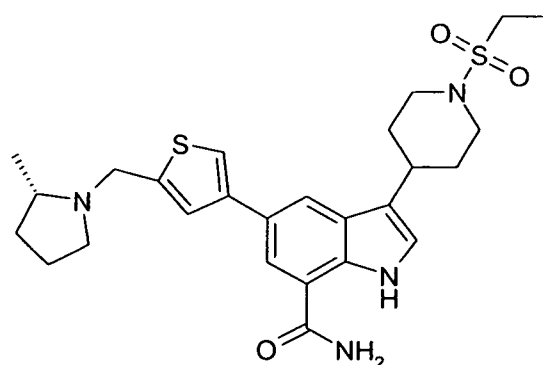


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-
 ({[3-(甲基氧)丙基]胺基}甲基)-2-噻吩基]-1H-吲哚-7-羧醯胺
 三氟乙酸鹽之一般製程，

(64.3 毫克，1 毫莫耳)替代 3-(甲基氧)-1-丙胺製備，產
 生 6.4 毫克標題化合物(10%)。

LC/MS = m/z 529.4 [M+H]滯留時間： 1.69 分鐘。

實例 217：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[(2S)-2-甲基-
 1-吡咯啶基]甲基)-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺

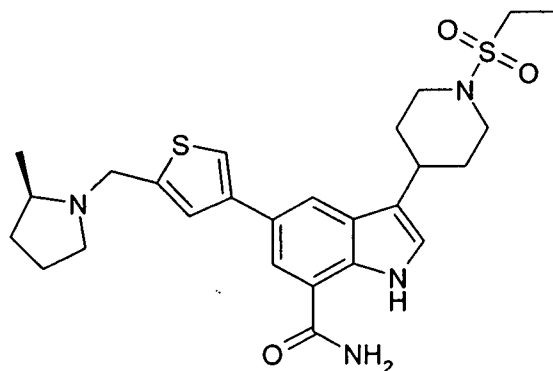


在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩
 基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(600 毫克，1.348 毫莫耳)之二甲亞碲

(10 毫升)溶液中添加 20 滴乙酸與(2S)-1,2-二甲基吡咯啉(1.37 毫升, 13.483 毫莫耳)。所得混合物於室溫下攪拌 6 小時後, 添加三乙醯氧基氫硼化鈉(2.858 克, 13.483 毫莫耳)。於室溫下攪拌反應一夜後, 經 SFC 純化。此化合物經 RTP CASS Group 分離。含對映異構物#1 之溶離份對掌性純度為 99.7%, 產生 119.9 毫克標題化合物(17.3%)。

LC/MS = m/z 515.4 [M+H] 滯留時間: 1.56 分鐘。

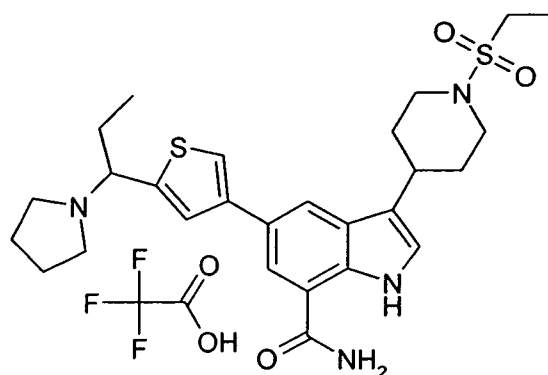
實例 218: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[(2R)-2-甲基-1-吡咯啉基]甲基)-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(600 毫克, 1.35 毫莫耳)之二甲亞砒(10 毫升)溶液中添加 20 滴乙酸與 2-甲基吡咯啉(1.37 毫升, 13.5 毫莫耳)。所得混合物於室溫下攪拌 6 小時後, 添加三乙醯氧基氫硼化鈉(2.86 克, 13.5 毫莫耳)。於室溫下攪拌反應一夜後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化。分離此化合物, 產生標題化合物, 對掌性純度 98.6%。

LC/MS = m/z 515.4 [M+H] 滯留時間： 1.56 分鐘。

實例 219：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[1-(1-吡咯啶基)丙基]-3-噻吩基}-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



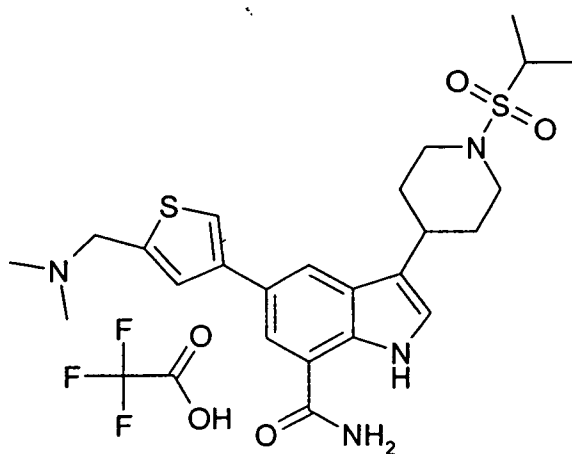
在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(250 毫克，0.541 毫莫耳)之二噁烷(4.5 毫升)與 H₂O(1.5 毫升)溶液中添加 1-(4-溴-2-噻吩基)-1-丙酮(356 毫克，1.62 毫莫耳)、碳酸鉀(447 毫克，3.24 毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈀(0)(64 毫克，0.055 毫莫耳)。反應於微波爐中，150°C 下反應 20 分鐘。使用 EtOAc 與 H₂O 操作水相後，添加 MeOH(20 毫升)至粗產物中。所需產物沉澱並過濾，產生 110 毫克 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-丙醯基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(43%)。

在 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-丙醯基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(60 毫克，0.13 毫莫耳)中添加氰基氫硼化鈉(49.2 毫克，0.78 毫莫耳)、吡咯啶(0.2 毫升，1.95 毫莫耳)、乙醇(3 毫升)與乙酸(0.4 毫升)。所得混合物於微波爐

中，於 150°C 下反應 30 分鐘。蒸發所有溶劑。混合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 12 毫克標題化合物(14.4%)。

LC/MS = m/z 529.4 [M+H] 滯留時間： 1.65 分鐘。

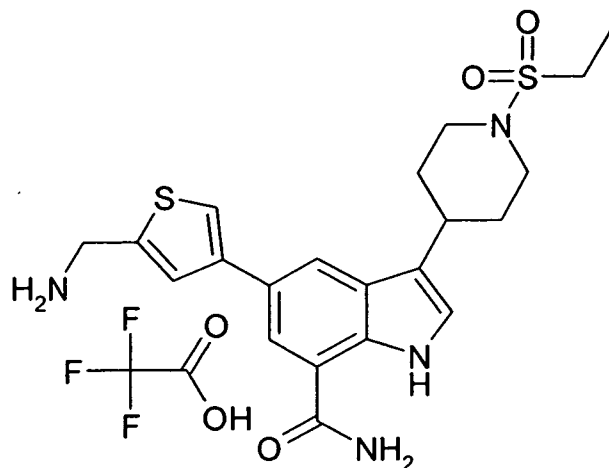
實例 220：5-{5-[(二甲基胺基)甲基]-3-噻吩基}-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克，0.11 毫莫耳)之二甲亞砷(2 毫升)溶液中添加 3 滴乙酸與三甲基胺(0.55 毫升，1.1 毫莫耳)。所得混合物於室溫下攪拌 6 小時後，添加三乙醯氧基氫硼化鈉(233 毫克，1 毫莫耳)。於室溫下攪拌一夜後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 29.4 毫克標題化合物(44.3%)。

LC/MS = m/z 489.4 [M+H] 滯留時間： 1.32 分鐘。

實例 221：5-[5-(胺基甲基)-3-噻吩基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



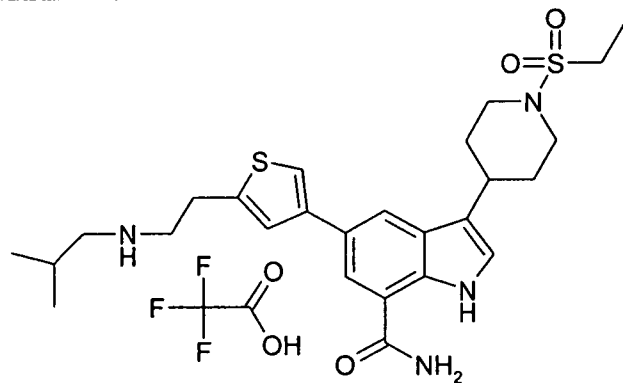
5

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克，0.11 毫莫耳)之二氯甲烷(2 毫升)與甲醇(1 毫升)溶液中添加乙酸銨(84.7 毫克，1.1 毫莫耳)與氰基氫硼化鈉(4.84 毫克，0.077 毫莫耳)。於室溫下攪拌所得混合物一夜。蒸發所有溶劑。混合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 1.8 毫克標題化合物(2.9%)。

10

LC/MS = m/z 447.2 [M+H] 滯留時間： 1.53 分鐘。

實例 222：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{2-[(2-甲基丙基)胺基]乙基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



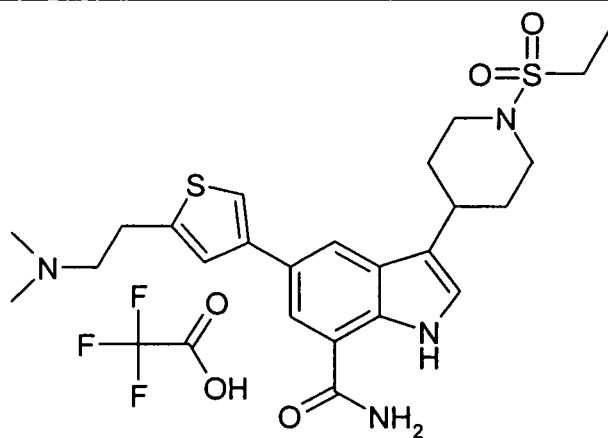
15

在含[2-(4-溴-2-噻吩基)乙基]胺(100 毫克, 0.48 毫莫耳)之 DCM(2.0 毫升)與 MeOH(1.0 毫升)溶液中添加乙酸(3 滴)與 2-甲基丙醛(105 毫克, 1.44 毫莫耳)。於室溫下攪拌反應一夜後, 添加氫硼化鈉(53.3 毫克, 1.44 毫莫耳)。反應 1 小時後, 以 EtOAc 與鹽水處理。有機層脫水與濃縮, 產生 80 毫克[2-(4-溴-2-噻吩基)乙基](1-甲基乙基)胺(64%)。

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(139 毫克, 0.3 毫莫耳)之二噁烷(3 毫升)與水(1 毫升)溶液中添加[2-(4-溴-2-噻吩基)乙基](1-甲基乙基)胺(50 毫克, 0.2 毫莫耳)、碳酸鉀(82.8 毫克, 0.6 毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈀(0)(22 毫克, 0.019 毫莫耳)。所得混合物於微波爐中, 於 150°C 下反應 20 分鐘。蒸發所有溶劑。混合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 18 毫克標題化合物(9.5%)。

LC/MS = m/z 517.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.68 分鐘。

實例 223: 5-{5-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

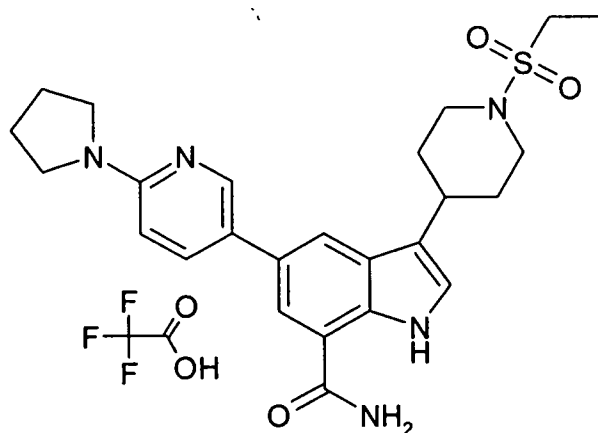


在含[2-(4-溴-2-噻吩基)乙基]胺(100 毫克，0.48 毫莫耳)之 DCM(2.0 毫升)與 MeOH(1.0 毫升)溶液中添加乙酸(3 滴)與甲醛 37%之水溶液(105 毫克，1.44 毫莫耳)。於室溫下攪拌反應一夜後，添加氫硼化鈉(53.3 毫克，1.44 毫莫耳)。反應 1 小時後，以 EtOAc 與鹽水處理。有機層脫水與濃縮，產生 50 毫克 2-(4-溴-2-噻吩基)-*N,N*-二甲基乙胺(44%)。

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(139 毫克，0.345 毫莫耳)之二噁烷(3 毫升)與水(1 毫升)溶液中添加 2-(4-溴-2-噻吩基)-*N,N*-二甲基乙胺(50 毫克，0.23 毫莫耳)、碳酸鉀(82.8 毫克，0.69 毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈰(0)(22 毫克，0.019 毫莫耳)。所得混合物於微波爐中，於 150°C 下反應 20 分鐘。蒸發所有溶劑。混合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 12 毫克標題化合物(5.8%)。

LC/MS = m/z 489.2 [M+H]⁺ 滯留時間：1.54 分鐘。

實例 224：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[6-(1-吡咯啶基)-3-吡啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

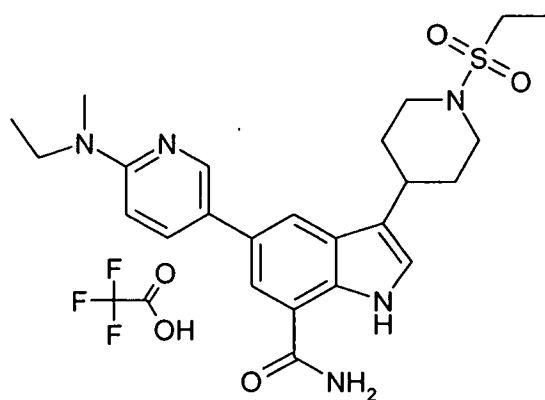


在含 5-溴-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧基
 鹽胺(110 毫克, 0.27 毫莫耳)之二噁烷(2.0 毫升)與 H₂O(0.7
 毫升)溶液中添加(6-氟-3-吡啶基)二羥硼酸(151 毫克, 1.08
 毫莫耳)、碳酸鉀(298 毫克, 2.16 毫莫耳)與肆(三苯基膦)鉀
 (0)(31 毫克, 0.026 毫莫耳)。於微波爐中, 於 150°C 下反應
 20 分鐘。以 EtOAc 與鹽水處理反應, 經急驟層析法純化,
 產生 50 毫克 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(6-氟-3-吡啶
 基)-1*H*-吡啶-7-羧基鹽胺(43%)。

在 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(6-氟-3-吡啶基)-1*H*-
 吡啶-7-羧基鹽胺(25 毫克, 0.058 毫莫耳)中添加吡咯啉(3 毫
 升)。所得混合物於微波爐中, 於 100°C 下反應 30 分鐘。蒸
 發所有過量吡咯啉後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生
 25 毫克標題化合物(72.4%)。

LC/MS = m/z 482.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.67 分鐘。

實例 225: 5-{6-[乙基(甲基)胺基]-3-吡啶基}-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧基鹽胺三氟乙酸鹽

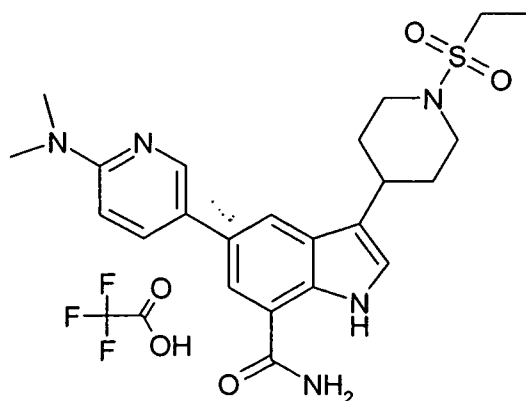


在含 5-溴-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧基
 醯胺(110 毫克, 0.27 毫莫耳)之二噁烷(2.0 毫升)與 H₂O(0.7
 毫升)溶液中添加(6-氟-3-吡啶基)二羥硼酸(151 毫克, 1.08
 毫莫耳)、碳酸鉀(298 毫克, 2.16 毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈦
 (0)(31 毫克, 0.026 毫莫耳)。於微波爐中, 於 150°C 下反應
 20 分鐘。反應經 EtOAc 與鹽水處理, 經急驟層析法純化,
 產生 50 毫克 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(6-氟-3-吡啶
 基)-1*H*-吡啶-7-羧基醯胺(43%)。

在 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(6-氟-3-吡啶基)-1*H*-
 吡啶-7-羧基醯胺(40 毫克, 0.093 毫莫耳)中添加二甲基胺(1 毫
 升)與 DMF(0.3 毫升)。所得混合物於微波爐中, 於 200°C 下
 反應 1 小時。所得混合物經水洗滌。添加乙酸乙酯, 蒸發有
 機層, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 34.4 毫克標題化
 合物(63.4%)。

LC/MS = m/z 470 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.50 分鐘。

實例 226: 5-[6-(二甲基氨基)-3-吡啶基]-3-[1-(乙基磺基)-
4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧基醯胺三氟乙酸鹽

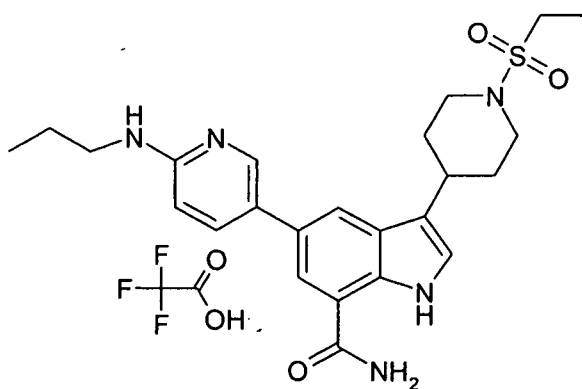


在含 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(110 毫克, 0.27 毫莫耳)之二噁烷(2.0 毫升)與 H₂O(0.7 毫升)溶液中添加(6-氟-3-吡啶基)二羥硼酸(151 毫克, 1.08 毫莫耳)、碳酸鉀(298 毫克, 2.16 毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈦(0)(31 毫克, 0.026 毫莫耳)。於微波爐中, 於 150°C 下反應 20 分鐘。以 EtOAc 與鹽水處理反應, 經急驟層析法純化, 產生 50 毫克 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(6-氟-3-吡啶基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(43%)。

在 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(6-氟-3-吡啶基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克, 0.116 毫莫耳)中添加二甲基胺(1 毫升)與 DMF(0.3 毫升)。所得混合物於微波爐中, 於 200°C 下反應 1 小時後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 8.4 毫克標題化合物(12.7%)。

LC/MS = *m/z* 456.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.39 分鐘。

實例 227: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[6-(丙基胺基)-3-吡啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

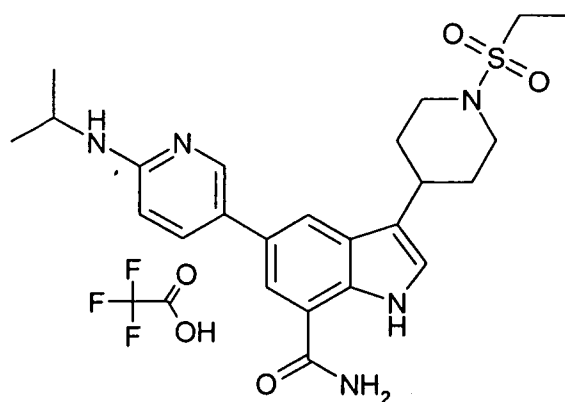


在含 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(110 毫克, 0.27 毫莫耳)之二噁烷(2.0 毫升)與 H₂O(0.7 毫升)溶液中添加(6-氟-3-吡啶基)二羥硼酸(151 毫克, 1.08 毫莫耳)、碳酸鉀(298 毫克, 2.16 毫莫耳)與肆(三苯基磷)鈰(0)(31 毫克, 0.026 毫莫耳)。於微波爐中, 於 150°C 下反應 20 分鐘。以 EtOAc 與鹽水處理反應, 經急驟層析法純化, 產生 50 毫克 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(6-氟-3-吡啶基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(43%)。

在 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(6-氟-3-吡啶基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克, 0.116 毫莫耳)中添加丙基胺(1 毫升)與 DMF(0.3 毫升)。所得混合物於微波爐中, 於 200°C 下反應 5 小時後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 24.5 毫克標題化合物(36.2%)。

LC/MS = *m/z* 470.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.49 分鐘。

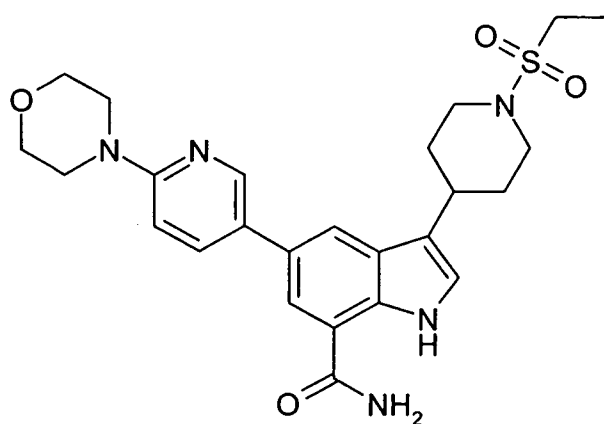
實例 228: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{6-[(1-甲基乙基)胺基]-3-吡啶基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-{6-[乙基(甲基)胺基]-3-吡啶基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 2-丙胺(64.3 毫克，1 毫莫耳)替代二甲基胺製備，產生 9.8 毫克標題化合物(14.5%)。

LC/MS = m/z 470.4 [M+H] 滯留時間： 1.52 分鐘。

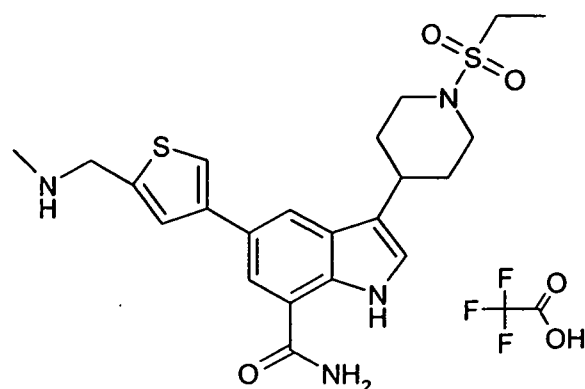
實例 229：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[6-(4-嗎啉基)-3-吡啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-{6-[乙基(甲基)胺基]-3-吡啶基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用嗎啉(1 毫升)替代二甲基胺製備，產生 40.1 毫克標題化合物(69.5%)。

LC/MS = m/z 498.6 [M+H] 滯留時間： 1.44 分鐘。

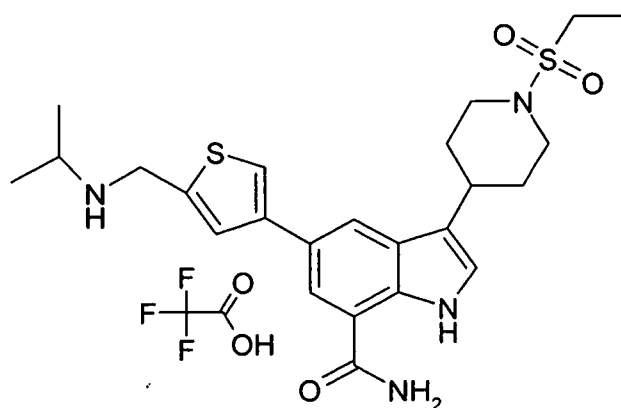
實例 230：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(甲基胺基)甲基]-3-噻吩基}-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(20 毫克, 0.045 毫莫耳)之甲醇(1.5 毫升)與二氯甲烷(1.5 毫升)溶液中添加甲基胺(0.13 毫升)。所得混合物於室溫下攪拌 2 小時後, 添加四氫硼酸鈉(9.18 毫克, 0.27 毫莫耳)。於室溫下攪拌 1 小時。蒸發所有溶劑後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 12.4 毫克標題化合物(48%)。

LC/MS = m/z 461.4 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.48 分鐘。

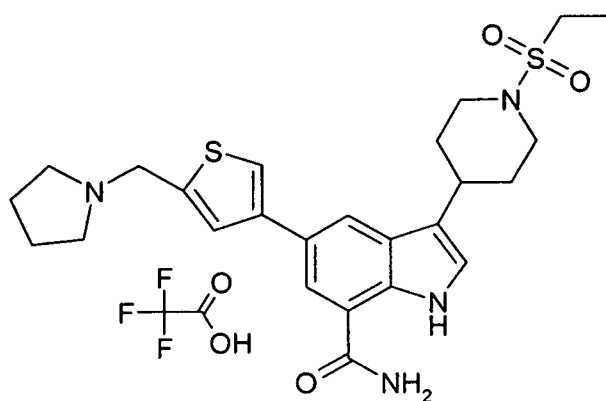
實例 231: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[(1-甲基乙基)氨基]甲基)-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧基(30 毫克, 0.067 毫莫耳)之甲醇(0.5 毫升)與二氯甲烷(1 毫升)溶液中添加 2-丙胺(23.8 毫克, 0.402 毫莫耳)。攪拌所得混合物 2.5 小時後, 添加四氫硼酸鈉(15.2 毫克, 0.402 毫莫耳)。於室溫下攪拌反應 1 小時。蒸發所有溶劑後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 19.5 毫克標題化合物(48.3%)。

LC/MS = m/z 489.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.54 分鐘。

實例 232: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[5-(1-吡咯啶基甲基)-3-噻吩基]-1*H*-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽

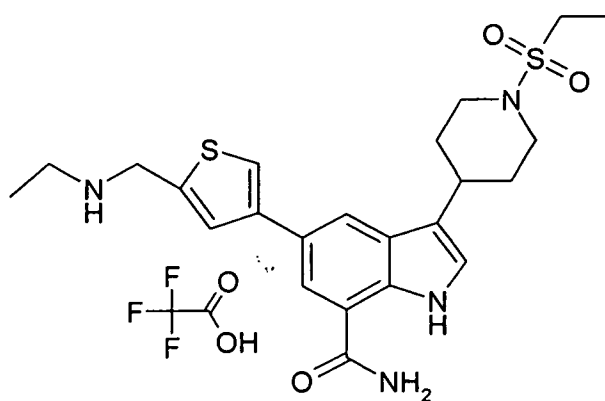


在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧基(30 毫克, 0.067 毫莫耳)之甲醇(0.5 毫升)與二氯甲烷(1 毫升)溶液中添加吡咯啶(85 毫克, 1.195 毫莫耳)。攪拌所得混合物 1.5 小時後, 添加三乙基氧基氫硼化鈉(85 毫克, 0.402 毫莫耳)。於室溫下攪拌反應 2 小時。蒸

發所有溶劑後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 22.5 毫克標題化合物(54.6%)。

LC/MS = m/z 501.4 [M+H] 滯留時間： 1.52 分鐘。

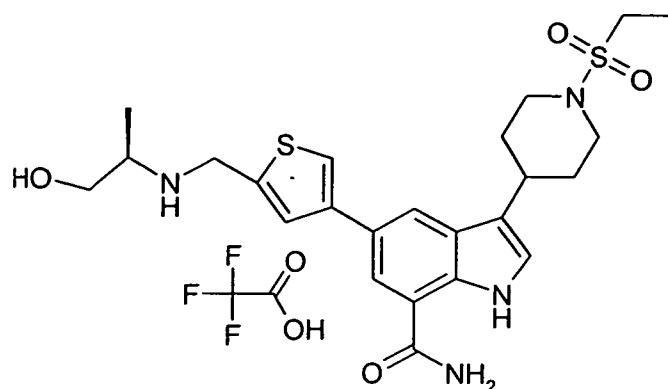
實例 233：5-{5-[(乙基胺基)甲基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(30 毫克，0.067 毫莫耳)之甲醇(3 毫升)、二氯甲烷(3 毫升)溶液中添加乙基胺(0.2 毫升，0.402 毫莫耳)。2 小時後，添加四氫硼酸鈉(27 毫克，0.402 毫莫耳)。混合物靜置 1 小時。蒸發所有溶劑後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 15 毫克標題化合物(38%)。

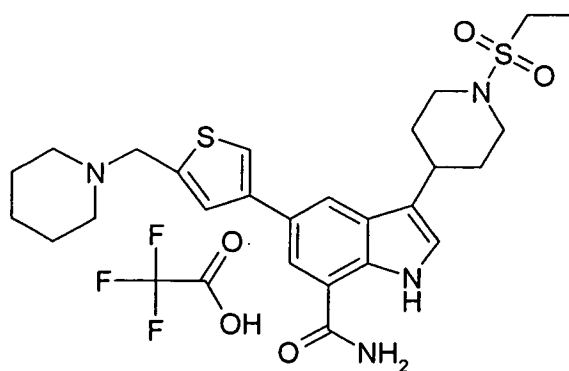
LC/MS = m/z 475.4 [M+H] 滯留時間： 1.52 分鐘。

實例 234：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-{5-[(乙基磺基)甲基]-3-噻吩基}-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧基三氟乙酸鹽之一般製程，但改用(2R)-2-氨基-1-丙醇(0.031 毫升，0.402 毫莫耳)替代乙基胺製備，產生 16.2 毫克標題化合物(39.1%)。LC/MS = m/z 505.4 [M+H] 滯留時間： 1.42 分鐘。

實例 235：3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[5-(1-哌啶基甲基)-3-噻吩基]-1H-吲哚-7-羧基三氟乙酸鹽

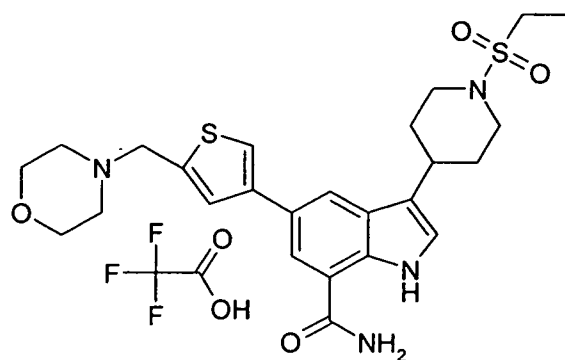


在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧基(30 毫克，0.067 毫莫耳)之二甲亞砒(2 毫升)溶液中添加哌啶(70 毫克，0.670 毫莫耳)。所得混合物

靜置 2 小時後，添加三乙醯氧基氫硼化鈉(142 毫克，0.670 毫莫耳)。於室溫下攪拌此混合物一夜後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 16.2 毫克標題化合物(38.5%)。

LC/MS = m/z 514.8 [M+H] 滯留時間： 1.37 分鐘。

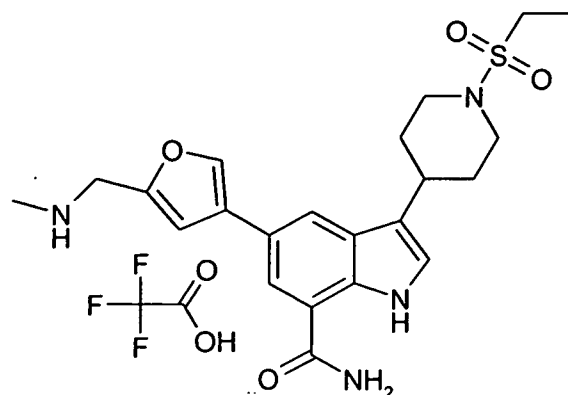
實例 236：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(4-嗎啉基甲基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(1-吡咯啶基甲基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用嗎啉(70 毫克，0.670 毫莫耳)替代哌啶製備，產生 6.3 毫克標題化合物(14.9%)。

LC/MS = m/z 517 [M+H] 滯留時間： 1.54 分鐘。

實例 237：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-[(甲基胺基)甲基]-3-呋喃基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

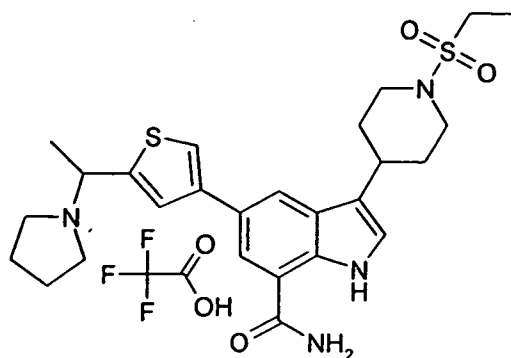


在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克, 0.11 毫莫耳)之二噁烷(3.0 毫升)與 H₂O(1.0 毫升)溶液中添加 4-溴-2-呋喃甲醛(58 毫克, 0.33 毫莫耳)、碳酸鉀(89.8 毫克, 0.66 毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈀(0)(14 毫克, 0.012 毫莫耳)。反應於微波爐中, 於 150°C 下加熱 20 分鐘, 產生 58 毫克 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-呋喃基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺。

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-呋喃基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(20.6 毫克, 0.05 毫莫耳)之 DMSO(0.5 毫升)溶液中添加甲基胺(0.24 毫升, 0.5 毫莫耳)之 2 M 四氫呋喃溶液。所得混合物反應 6 小時後, 添加三乙醯氧基氫硼化鈉, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 5.5 毫克標題化合物(32.8%)。

LC/MS = *m/z* 459.4 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.42 分鐘。

實例 238: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[1-(1-吡咯啶基)乙基]-3-噻吩基}-1*H*-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

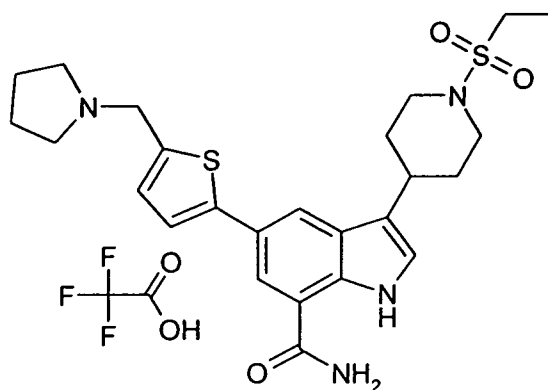


在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吲哚-7-羧基胺(300 毫克, 0.65 毫莫耳)之二噁烷(9 毫升)與 H₂O(3 毫升)溶液中添加 1-(4-溴-2-噻吩基)乙酮(400 毫克, 1.95 毫莫耳)、碳酸鉀(538 毫克, 3.90 毫莫耳)與肆(三苯基膦)鉀(0)(70 毫克, 0.060 毫莫耳)。於微波爐中, 於 150°C 下反應 20 分鐘。使用 EtOAc 與 H₂O 操作水相後, 添加 MeOH(3 毫升)至粗產物中。所需產物沉澱並過濾, 產生 230 毫克 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-丙基-3-噻吩基)-1*H*-吲哚-7-羧基胺(77%)。

在含 5-(5-乙基-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧基胺(50 毫克, 0.11 毫莫耳)之 DMF(0.8 毫升)與乙酸(0.2 毫升)溶液中添加吡咯啉(30.92 毫克, 0.44 毫莫耳)與 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 毫克, 0.44 毫莫耳)。反應混合物於微波爐中, 於 150°C 下反應 20 分鐘。經 Gilson 製備性 HPLC 純化 2 次, 產生 3.7 毫克標題化合物(5.3%)。

LC/MS = *m/z* 515.4 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.62 分鐘。

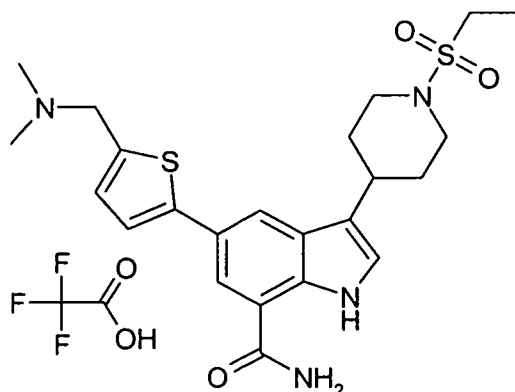
**實例 239：3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[5-(1-吡咯啶基甲
基)-2-噻吩基]-1H-吲哚-7-羧基三氟乙酸鹽**



在 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-2-噻吩
基)-1H-吲哚-7-羧基三氟乙酸(40 毫克，0.09 毫莫耳)
之二甲亞砷(0.5 毫升)溶液中添加 2M 吡咯啶(0.074 毫升，
0.90 毫莫耳)。所得混合物靜置 6 小時後，添加三乙基
氧基氫硼化鈉(233 毫克，9.90 毫莫耳)。再靜置 2 小時
後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 6.5 毫克標題化
合物(11.7%)。

LC/MS = m/z 515.4 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.62 分鐘。

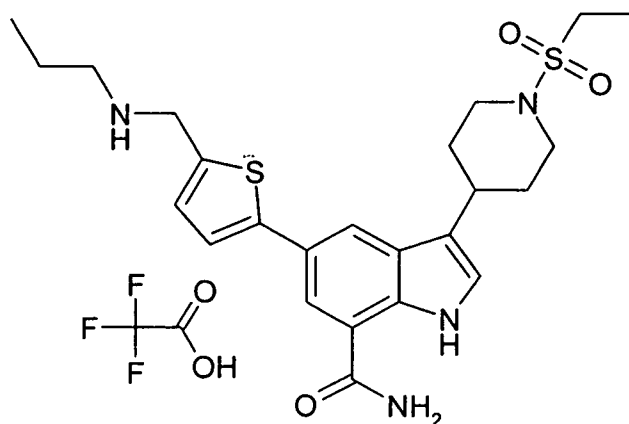
**實例 240：5-[5-[(二甲基胺基)甲基]-2-噻吩基]-3-[1-(乙基磺
基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧基三氟乙酸鹽**



在 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧基胺(35 毫克, 0.09 毫莫耳)之二甲亞砷(0.5 毫升)溶液中添加 2M 二甲基胺(0.4 毫升, 0.90 毫莫耳)。所得混合物靜置 6 小時後, 添加三乙基氧基氫硼化鈉(233 毫克, 9.90 毫莫耳)。再靜置 2 小時後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 17.8 毫克標題化合物(33.6%)。

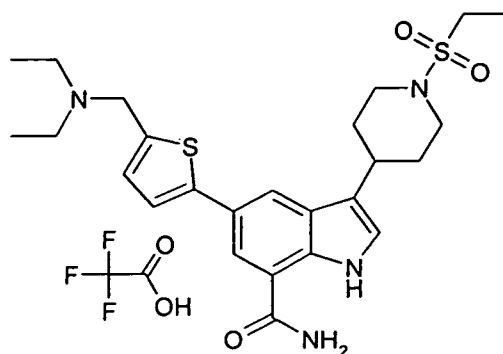
LC/MS = m/z 475.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.53 分鐘。

實例 241: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-{5-[(丙基胺基)甲基]-2-噻吩基}-1*H*-吡啶-7-羧基胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-{5-[(二甲基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧基胺三氟乙酸鹽之一般製程, 但改用丙基胺(0.064 毫升, 0.90 毫莫耳)替代 2M 二甲基胺製備, 產生 8.9 毫克標題化合物(16.4%)。LC/MS = m/z 487.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.80 分鐘。

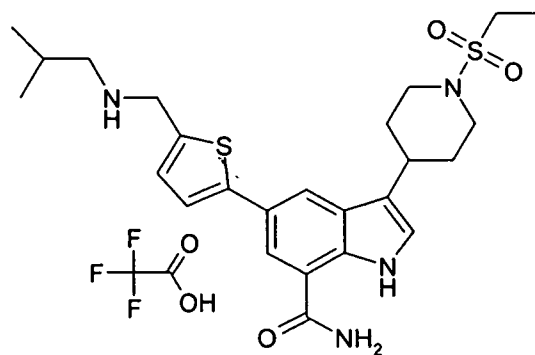
實例 242：5-{5-[(二乙基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-{5-[(二甲基胺基)甲基]-2-噻吩基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用二乙基胺(0.081 毫升，0.90 毫莫耳)替代 2M 二甲基胺製備，產生 16.6 毫克標題化合物 (29.9%)。

LC/MS = m/z 502.0 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.71 分鐘。

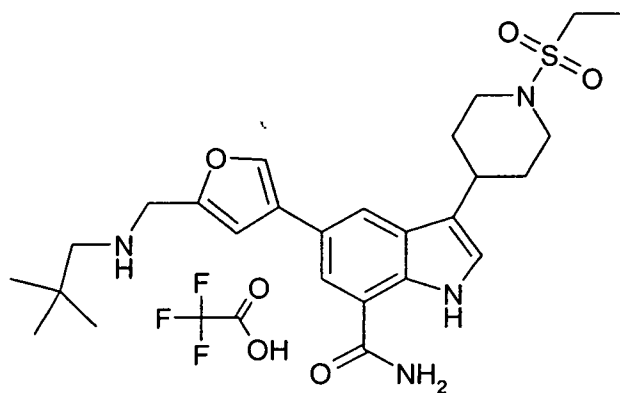
實例 243：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-2-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(30 毫克, 0.09 毫莫耳)之二甲亞碲(0.5 毫升)溶液中添加 2-甲基-1-丙胺(0.068 毫升, 0.90 毫莫耳)。所得混合物靜置 6 小時後, 添加三乙醯氧基氫硼化鈉(233 毫克, 9.90 毫莫耳)。再靜置 2 小時後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 2.7 毫克標題化合物(4.9%)。

LC/MS = m/z 501.4 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.79 分鐘。

實例 244: 5-(5-[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基}-3-呋喃基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



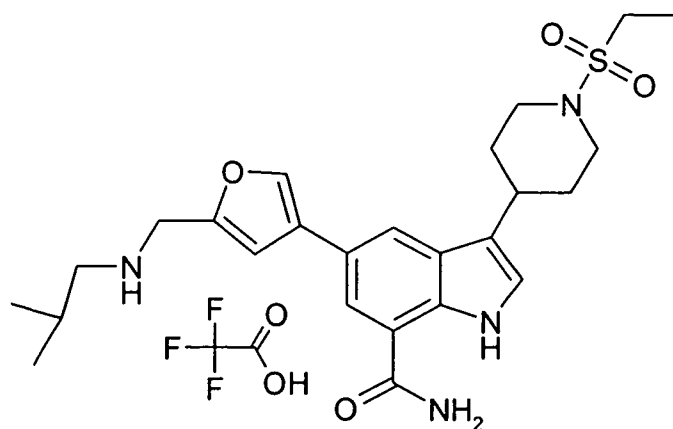
在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克, 0.11 毫莫耳)之二噁烷(3.0 毫升)與 H₂O(1.0 毫升)溶液中添加 4-溴-2-呋喃甲醛(58 毫克, 0.33 毫莫耳)、碳酸鉀(89.8 毫克, 0.66 毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈀(0)(14 毫克, 0.012 毫莫耳)。反應於微波爐中, 於 150°C 下加熱 20 分鐘, 產生 58 毫克 3-[1-

(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-呋喃基)-1H-吡啶-7-羧醯胺。

在 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-呋喃基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(60 毫克, 0.14 毫莫耳)中添加含 2,2-二甲基-1-丙胺(60 毫克, 0.14 毫莫耳)之二甲亞砷(0.5 毫升), 添加 2,2-二甲基-1-丙胺(122 毫克, 1.40 毫莫耳)。所得混合物靜置 6 小時後, 添加三乙醯氧基氫硼化鈉(233 毫克, 9.90 毫莫耳)。再靜置 2 小時後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 23.8 毫克標題化合物(27.7%)。

LC/MS = m/z 501.1 [M+H] 滯留時間: 1.67 分鐘。

實例 245: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[(2-甲基丙基)胺基]甲基)-3-呋喃基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

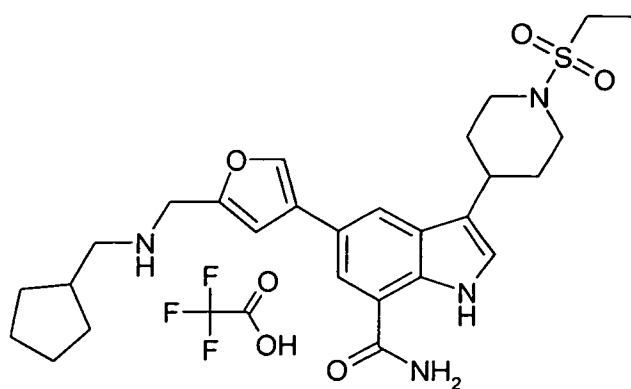


標題化合物係依據 5-(5-[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基)-3-呋喃基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程, 但改用 2-甲基-1-丙胺(102.4 毫

克，1.4 毫莫耳)替代 2,2-二甲基-1-丙胺製備，產生 31.7 毫克標題化合物(37.7%)。

LC/MS = m/z 487.2 [M+H]滯留時間： 1.44 分鐘。

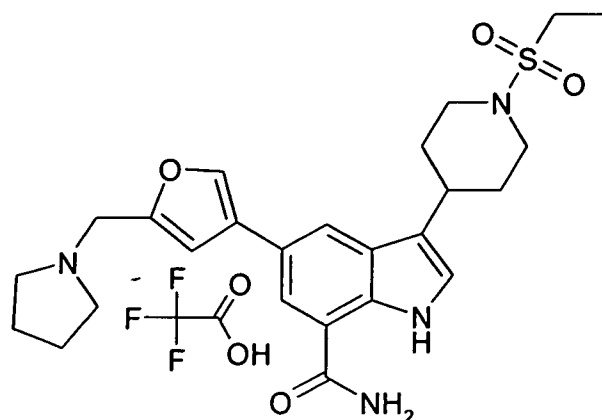
實例 246：5-(5-[(環戊基甲基)胺基]甲基)-3-呋喃基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-(5-[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基)-3-呋喃基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 1-環戊基甲胺(137 毫克，1.4 毫莫耳)替代 2,2-二甲基-1-丙胺製備，產生 22 毫克標題化合物(25.1%)。

LC/MS = m/z 513.4 [M+H]滯留時間： 1.59 分鐘。

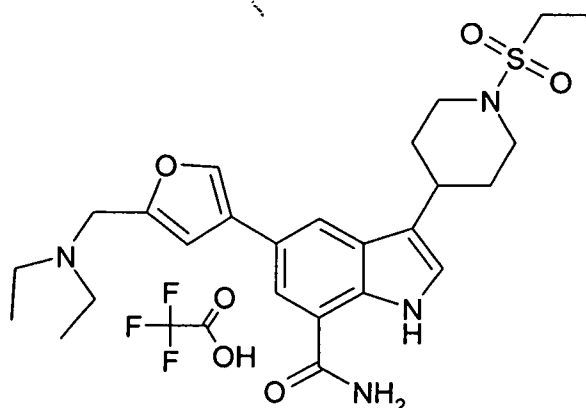
實例 247：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(1-吡咯啶基甲基)-3-呋喃基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-(5-{[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基}-3-呋喃基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用吡咯啉(99.6 毫克，1.4 毫莫耳)替代 2,2-二甲基-1-丙胺製備，產生 6 毫克標題化合物(7.2%)。

LC/MS = m/z 485.2 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.50 分鐘。

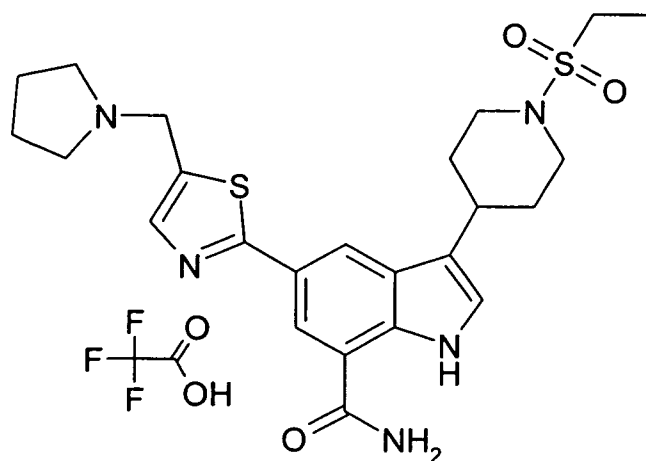
實例 248：5-{5-[(二乙基胺基)甲基]-3-呋喃基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-(5-{[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基}-3-呋喃基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 2M 二乙基胺(102.4 毫克，1.4 毫莫耳)替代 2,2-二甲基-1-丙胺製備，產生 10.1 毫克標題化合物(12%)。

LC/MS = m/z 487.4 [M+H] 滯留時間： 1.50 分鐘。

實例 249：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(1-吡咯啶基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



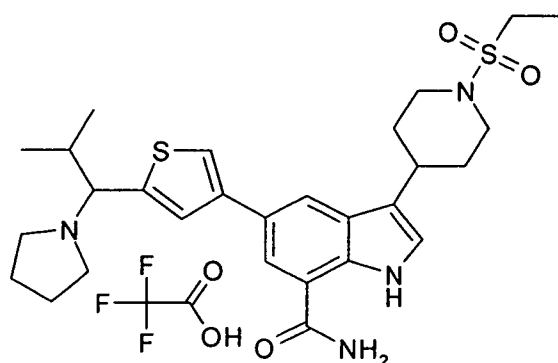
在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(500 毫克，1.1 毫莫耳)之二噁烷(12 毫升)與 H₂O(4 毫升)溶液中添加 2-溴-1,3-噻唑-5-甲醛(634 毫克，3.3 毫莫耳)、碳酸鉀(898 毫克，8.8 毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈰(0)(210 毫克，0.181 毫莫耳)。於微波爐中，於 150°C 下反應 20 分鐘。操作水相，產生粗產物。反應再於微波爐中，於 150°C 下重覆反應 30 分鐘，產

生 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺。

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(25 毫克, 0.06 毫莫耳)之二甲亞砒(1 毫升)溶液中添加吡咯啉(0.05 毫升, 0.60 毫莫耳)。所得混合物於室溫下攪拌 6 小時後, 添加三乙醯氧基氫硼化鈉(160 毫克, 0.60 毫莫耳)。攪拌所得混合物一夜後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 6.3 毫克標題化合物(17.1%)。

LC/MS = m/z 502.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.35 分鐘。

實例 250: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[2-甲基-1-(1-吡咯啉基)丙基]-3-噻吩基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



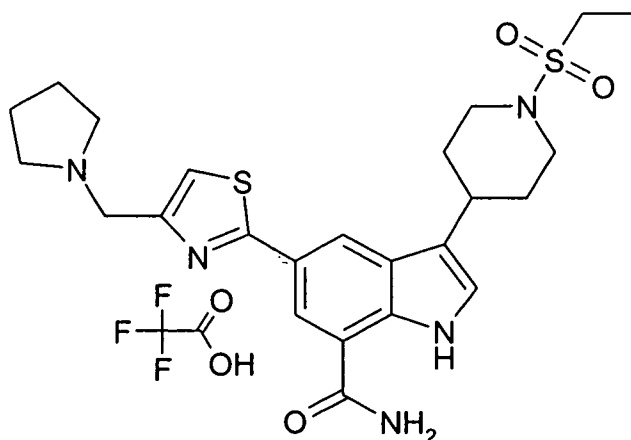
在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克, 0.11 毫莫耳)之二噁烷(3 毫升)與 H₂O(1 毫升)溶液中添加碳酸鉀(89.8 毫克, 0.66 毫莫耳)、1-(4-溴-2-噻吩基)-2-甲基-1-丙酮(87 毫克, 0.33 毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈀(0)(14 毫克, 0.012

毫莫耳)。於微波爐中，於 150°C 下反應 20 分鐘後，以 EtOAd 與 H₂O 操作水相。反應濃縮，以 1 N NaOH 處理，以 EtOAc 萃取。化合物經急驟層析法，使用 DCM 與 MeOH 純化，產生 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[5-(2-甲基丙基)-3-噻吩基]-1*H*-吡啶-7-羧基胺。

在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[5-(2-甲基丙基)-3-噻吩基]-1*H*-吡啶-7-羧基胺(40 毫克，0.02 毫莫耳)之 EtOH(1.5 毫升)與乙酸(0.2 毫升)溶液中添加氰基氫硼化鈉(7.5 毫克，0.12 毫莫耳)與吡咯啉(0.03 毫升，0.3 毫莫耳)。所得混合物於微波爐中，於 150°C 下反應 40 分鐘。蒸發所有溶劑，經氫氧化鈉鹼化，以乙酸乙酯萃取。然後經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 13 毫克標題化合物。

LC/MS = *m/z* 543.4 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.71 分鐘。

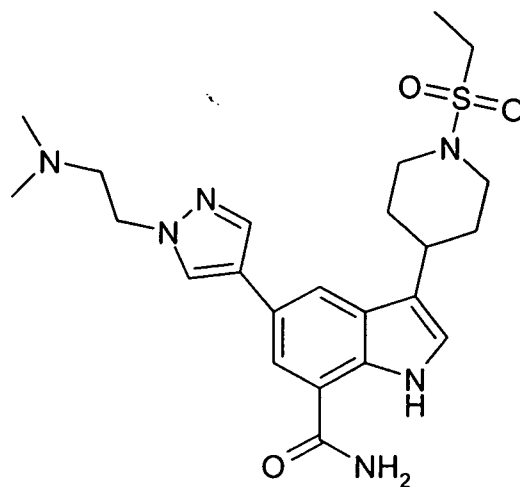
實例 251：3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[4-(1-吡咯啉基)-1,3-噻唑-2-基]-1*H*-吡啶-7-羧基胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(2-甲醯基-1,3-噻唑-4-基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(42 毫克, 0.094 毫莫耳)之 DMSO(2 毫升)溶液中添加吡咯啉(0.08 毫升, 0.940 毫莫耳)。所得混合物於室溫下攪拌 6 小時後, 添加三乙醯氧基
 5 氮硼化鈉。於室溫下攪拌此混合物一夜後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 15.1 毫克標題化合物(26.1%)。

LC/MS = m/z 502.4 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.54 分鐘。

實例 252: 5-{1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1*H*-吡啶-4-基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



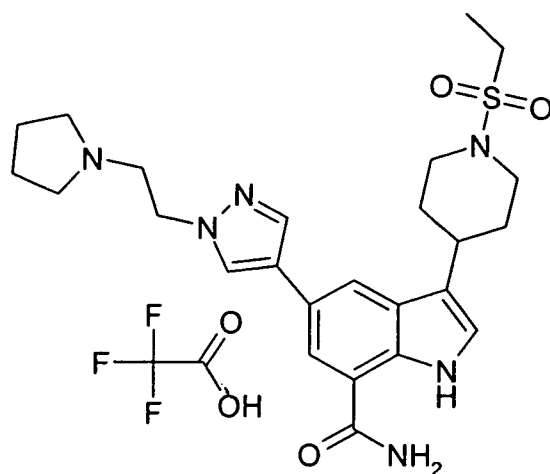
取 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(40 毫克, 0.084 毫莫耳)、[2-(4-溴-1*H*-吡啶-1-基)乙基]二甲基胺(27 毫克, 0.126 毫莫耳)與碳酸鈉(53 毫克, 0.5 毫莫耳)懸浮於二噁烷(750 微升)與水(250 微升)。以氫氣沖刷 10 分鐘後, 添加肆
 15 (三苯基膦)鈀(0)(5 毫克, 0.004 毫莫耳)。所得混合物於微波

爐中，於 120°C 下反應 20 分鐘後，以 EtOAc(10 毫升)稀釋。混合物經寅氏鹽過濾，洗滌水相。經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 6 毫克標題化合物(15%)。

LC/MS = m/z 473.4 [M+H] 滯留時間： 1.48 分鐘。

5

實例 253：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{1-[2-(1-吡咯啶基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



10

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(40 毫克，0.090 毫莫耳)之二噁烷(750 微升)與 H₂O(250 微升)溶液中添加碳酸鈉(53 毫克，0.50 毫莫耳)與 4-溴-1-(2-氯乙基)-1H-吡啶(26 毫克，0.126 毫莫耳)。反應混合物經氫氣沖刷 10 分鐘後，添加肆(三苯基膦)鈦(0)(5 毫克，0.004 毫莫耳)。反應於微波爐中，於 120°C 下加熱 20 分鐘。以 EtOAc(10 毫升)稀釋，經寅氏鹽過濾，然後操作水相。化合物經 Gilson 製備

15

性 HPLC 純化，產生 10 毫克 5-[1-(2-氯乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(24%)。

在含 5-[1-(2-氯乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(33 毫克，0.071 毫莫耳)、吡咯啉(60 微升，0.710 毫莫耳)與碘化鈉(5 毫克，0.018 毫莫耳)溶液中添加四氫呋喃(500 微升)。此混合物於微波爐中，於 130°C 下反應 2 小時，以 EtOAc 與水洗滌水相。單離有機層，排除所有溶劑。經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 11 毫克標題化合物(25%)。

LC/MS = m/z 499.6 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.34 分鐘。

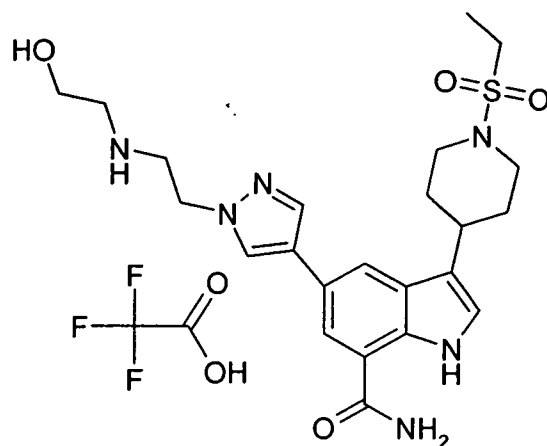
實例 254：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{1-[2-(4-嗎啉基)乙基]-1*H*-吡唑-4-基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{1-[2-(1-吡咯啉基)乙基]-1*H*-吡唑-4-基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用嗎啉(70 微升，0.71 毫莫耳)替代吡咯啉製備，產生 15 毫克標題化合物(34%)。

LC/MS = m/z 515.4 [M+H] 滯留時間：1.46 分鐘。

實例 255：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(1-{2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



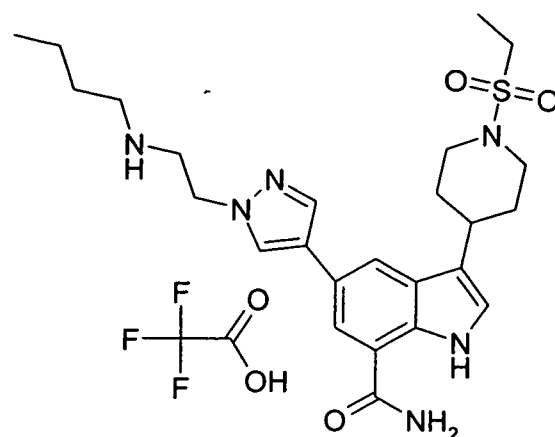
在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(40 毫克，0.090 毫莫耳)之二噁烷(750 微升)與 H₂O(250 微升)溶液中添加碳酸鈉(53 毫克，0.50 毫莫耳)與 4-溴-1-(2-氯乙基)-1H-吡唑(26 毫克，0.126 毫莫耳)。反應混合物經氫氣沖刷 10 分鐘後，添加肆(三苯基膦)鈰(0)(5 毫克，0.004 毫莫耳)。反應於微波爐中，於 120°C 下加熱 20 分鐘。以 EtOAc(10 毫升)稀釋，經寅氏鹽過濾後，操作水相。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 10 毫克 5-[1-(2-氯乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(24%)。

取含 5-[1-(2-氯乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(20 毫克，0.043 毫莫耳)、

2-氨基乙醇(26 毫克, 0.43 毫莫耳)與碘化鈉(5 毫克, 0.022 毫莫耳)之四氫呋喃(1 毫升)溶液於微波爐中, 於 130°C 下反應 2 小時。排除四氫呋喃, 以 EtOAc 與水處理混合物, 產生水相。分離有機層, 排除所有溶劑。混合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 8 毫克標題化合物(31%)。

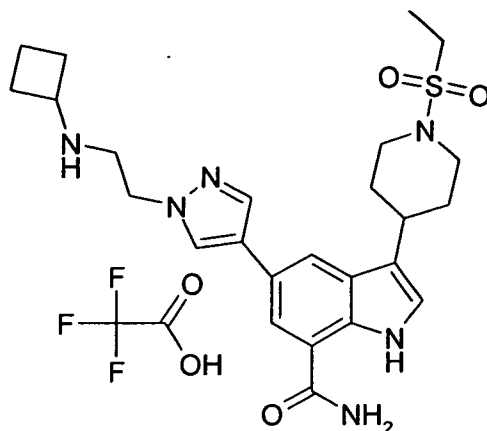
LC/MS = m/z 489.2 [M+H] 滯留時間: 1.40 分鐘。

實例 256: 5-{1-[2-(丁基氨基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(1-{2-[(2-羥基乙基)氨基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程, 但改用 1-丁胺(31 毫克, 0.43 毫莫耳)替代 2-氨基乙醇製備, 產生 7 毫克標題化合物(26%)。LC/MS = m/z 499.4 [M+H] 滯留時間: 1.39 分鐘。

實例 257 : 5-[1-[2-(環丁基胺基)乙基]-1H-吡唑-4-基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



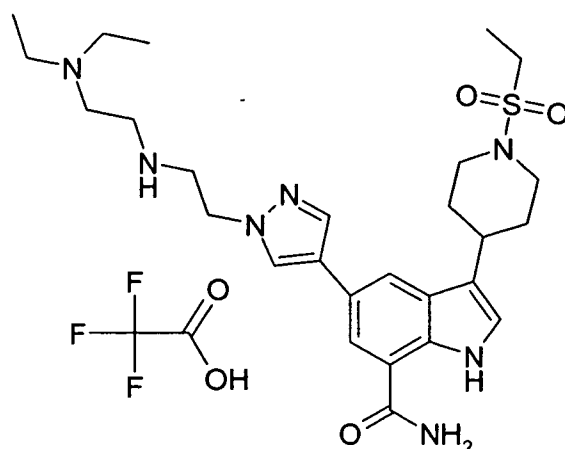
5

標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(1-{2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用環丁胺(31 毫克，0.43 毫莫耳)替代 2-胺基乙醇製備，產生 10 毫克標題化合物(38%)。

10

LC/MS = m/z 501.4 [M+H] 滯留時間：1.48 分鐘。

實例 258 : 5-[1-(2-{[2-(二乙基胺基)乙基]胺基}乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

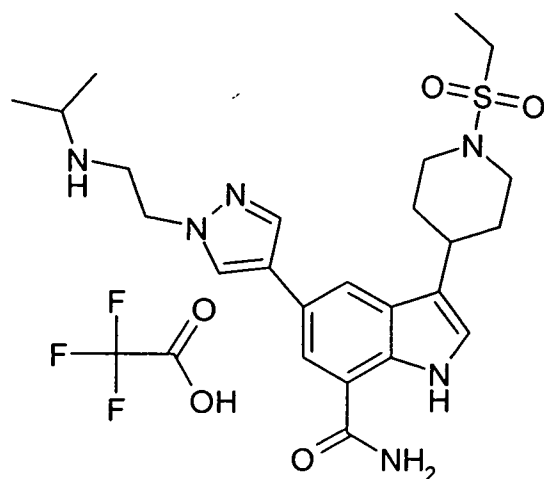


15

標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(1-{2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 N,N-二乙基-1,2-乙二胺 (50 毫克，0.43 毫莫耳) 替代 2-胺基乙醇製備，產生 12 毫克標題化合物(42%)。

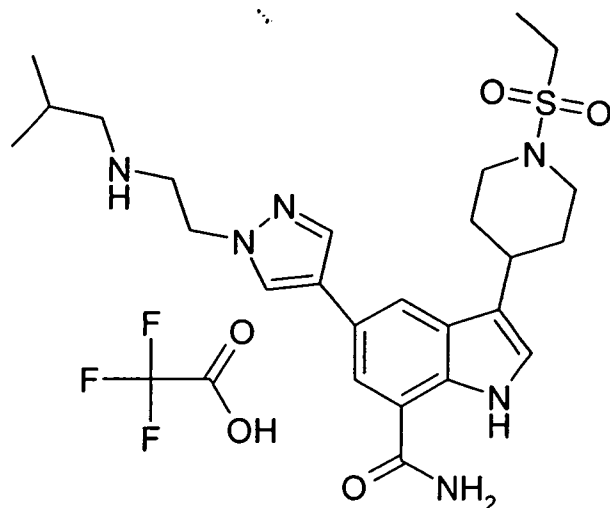
LC/MS = m/z 545.2 [M+H] 滯留時間：1.25 分鐘。

實例 259：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(1-{2-[(1-甲基乙基)胺基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(1-{2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 2-丙胺(25 毫克，0.43 毫莫耳)替代 2-胺基乙醇製備，產生 9 毫克標題化合物(35%)。LC/MS = m/z 487.2 [M+H] 滯留時間：1.47 分鐘。

實例 260：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(1-{2-[(2-甲基丙基)胺基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



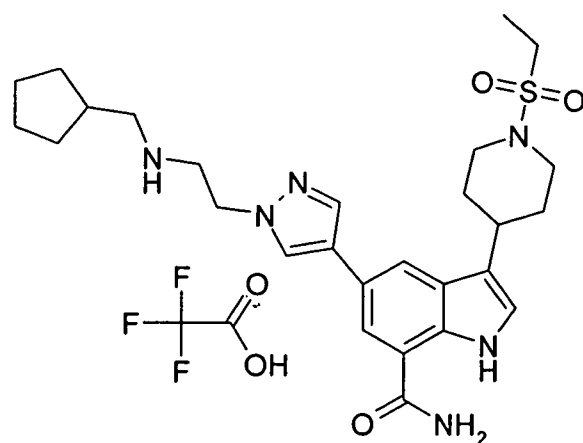
5

標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(1-{2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 2-甲基-1-丙胺(31 毫克，0.43 毫莫耳)替代 2-胺基乙醇製備，產生 8 毫克標題化合物(30%)。

10

LC/MS = m/z 501.2 [M+H] 滯留時間：1.45 分鐘

實例 261：5-(1-{2-[(環戊基甲基)胺基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

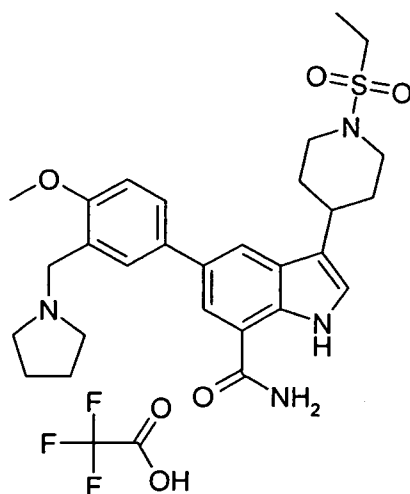


15

標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(1-{2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用環戊胺(37 毫克，0.43 毫莫耳)替代 2-胺基乙醇製備，產生 11 毫克標題化合物(40%)。

LC/MS = m/z 513.4 [M+H] 滯留時間：1.47 分鐘。

實例 262：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(甲基氧)-3-(1-吡咯啶基甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



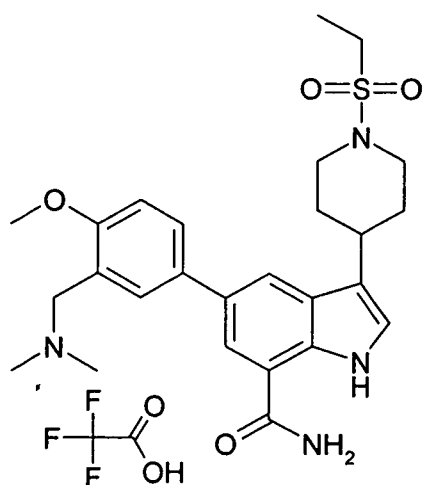
在含 2-(甲基氧)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯甲醛(610 毫克，2.33 毫莫耳)之二噁烷(19 毫升)與 H₂O(6.3 毫升)溶液中添加 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺(963 毫克，2.33 毫莫耳)與碳酸鈉(1.48 克，13.9 毫莫耳)。以氫氣沖刷 10 分鐘後，添加肆(三苯基膦)鈀(0)(134 毫克，0.166 毫莫耳)。反應於微波爐中，於 120°C 下加熱 120 分鐘。化合物經急驟層析法，使用 DCM 與 MeOH 純化，產生 632 毫克 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌

啉基]-5-[3-甲醯基-4-(甲基氧)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(58%)。

取含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-甲醯基-4-(甲基氧)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克, 0.107 毫莫耳)、吡咯啉(45 微升, 0.214 毫莫耳)、氯化鋅(10 毫克, 0.054 毫莫耳)與氰基氫硼化鈉(7 毫克, 0.107 毫莫耳)之甲醇(5 毫升)溶液於室溫下攪拌 2 小時。在此混合物中添加 0.1 當量濃度之氫氧化鈉水溶液(2 毫升)。蒸發甲醇。以 EtOAc(5 毫升)萃取水相 3 次。有機相經鹽水(5 毫升)洗滌 2 次。排除所有溶劑。混合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 9 毫克標題化合物(13%)。

LC/MS = m/z 525.6 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.67 分鐘。

實例 263: 5-[3-[(二甲基胺基)甲基]-4-(甲基氧)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

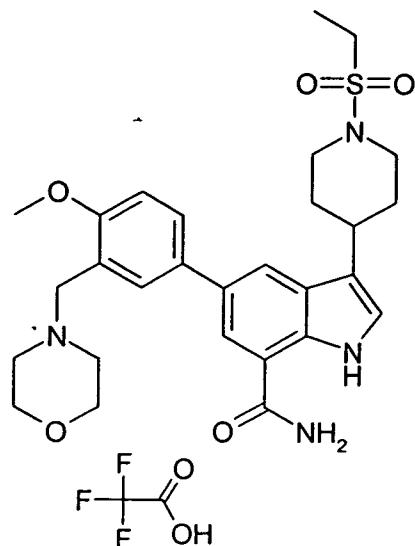


在含 2-(甲基氧)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯甲醛(610 毫克, 2.33 毫莫耳)之二噁烷(19 毫升)與 H₂O(6.3 毫升)溶液中添加 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(963 毫克, 2.33 毫莫耳)與碳酸鈉(1.48 克, 13.9 毫莫耳)。以氫氣沖刷 10 分鐘後, 添加肆(三苯基膦)鈀(0)(134 毫克, 0.166 毫莫耳)。反應於微波爐中, 於 120°C 下加熱 120 分鐘。化合物經急驟層析法, 使用 DCM 與 MeOH 純化, 產生 632 毫克 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-甲醯基-4-(甲基氧)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(58%)。

取含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-甲醯基-4-(甲基氧)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克, 0.214 毫莫耳)、二甲基胺(107 微升, 0.214 毫莫耳)、氯化鋅(10 毫克, 0.054 毫莫耳)與氰基氫硼化鈉(7 毫克, 0.107 毫莫耳)之甲醇(5 毫升)溶液於室溫下攪拌 2 小時。在此混合物中添加 0.1 當量濃度氫氧化鈉水溶液(2 毫升)。蒸發甲醇。以 EtOAc(5 毫升)萃取水相 3 次。有機相經鹽水(5 毫升)洗滌 2 次。排除所有溶劑。混合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 4 毫克標題化合物(6.1%)。

LC/MS = *m/z* 499.4 [M+H] 滯留時間: 1.56 分鐘。

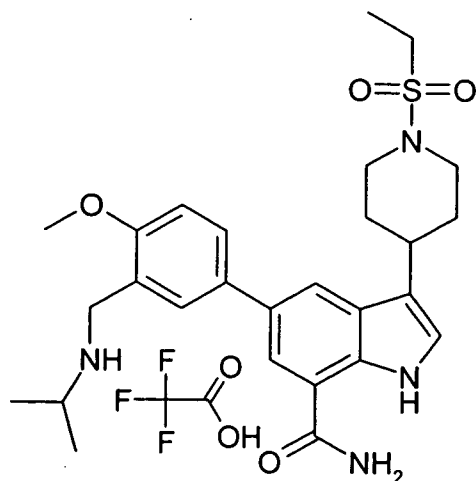
實例 264: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(甲基氧)-3-(4-嗎啉基甲基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-[3-[(二甲基氨基)甲基]-4-(甲基氧)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用嗎啉(20 微升，0.214 毫莫耳)替代二甲基胺製備，產生 12 毫克標題化合物(17%)。

LC/MS = m/z 541.6 [M+H] 滯留時間：1.69 分鐘。

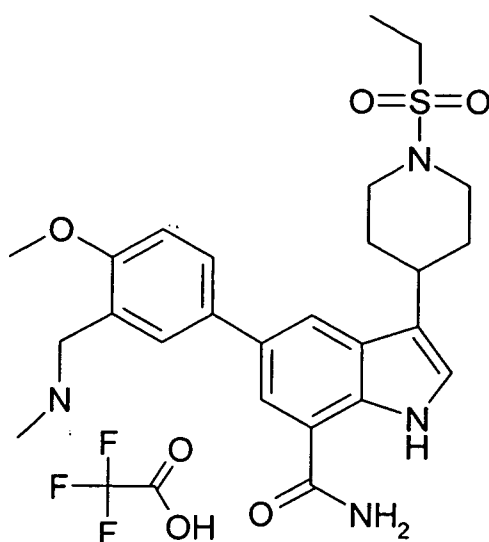
實例 265：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-[(1-甲基乙基)氨基]甲基]-4-(甲基氧)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-[3-[(二甲基氨基)甲基]-4-(甲基氧)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 2-丙胺(15 微升，0.214 毫莫耳)替代二甲基胺製備，產生 16 毫克標題化合物(24%)。

LC/MS = m/z 513.2 [M+H] 滯留時間：1.62 分鐘。

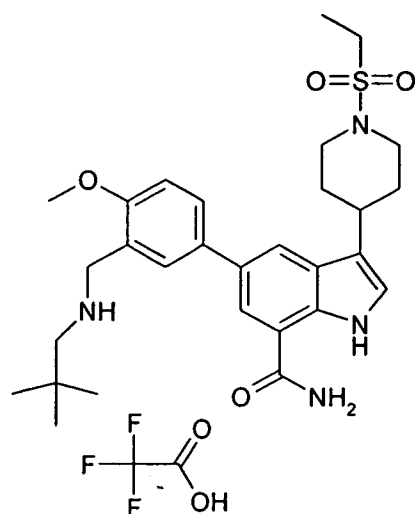
實例 266：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-[(甲基氨基)甲基]-4-(甲基氧)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-[3-[(二甲基氨基)甲基]-4-(甲基氧)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用甲基胺(50 微升，0.214 毫莫耳)替代二甲基胺製備，產生 10 毫克標題化合物(16%)。

LC/MS = m/z 485.2 [M+H] 滯留時間：1.57 分鐘。

實例 267 : 5-[3-[[2,2-二甲基丙基)胺基]甲基]-4-(甲氧基)苯基]-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽



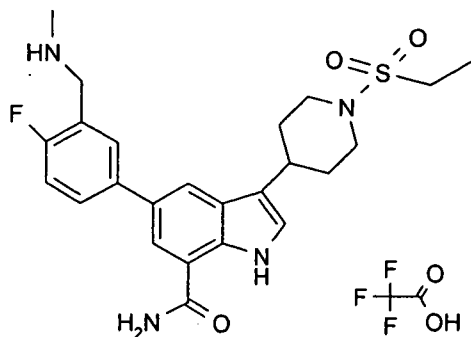
標題化合物係依據 5-[3-[(二甲基胺基)甲基]-4-(甲氧基)苯基]-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 2,2-二甲基-1-丙胺(20 微升，0.214 毫莫耳)替代二甲基胺製備，產生 11 毫克標題化合物(16%)。

LC/MS = m/z 541.2 [M+H] 滯留時間：1.77 分鐘。

實例 268 : 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(1-{2-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽

LC/MS = m/z 503.2 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.40 分鐘。

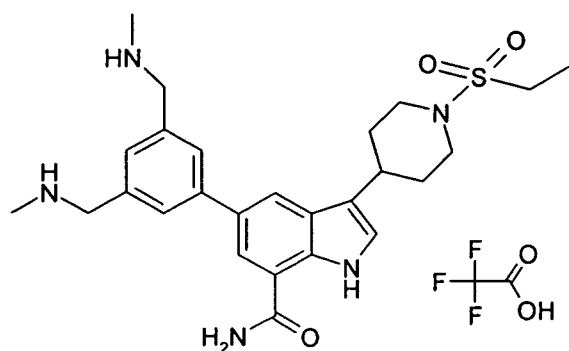
實例 269：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{4-氯-3-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-氟-3-甲醯基苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(16.0 毫克, 0.035 毫莫耳)之二氯甲烷(1 毫升)與甲醇(1 毫升)溶液中添加 2M 甲基胺之 THF 溶液(105 微升, 0.21 毫莫耳)與 1 滴乙酸。攪拌此混合物 3 小時。添加四氫硼酸鈉(8.4 毫克, 0.21 毫莫耳)。攪拌混合物 1 小時。所得混合物濃縮, 溶於二甲亞砜(1.5 毫升)。經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 6.4 毫克標題化合物(31.2%)。

LC/MS = m/z 473.4 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.50 分鐘。

實例 270: 5-{3,5-雙[(甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

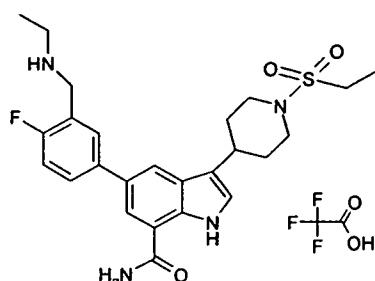


在含 5-(3,5-二甲醯基苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(10 毫克, 0.2 毫莫耳)之二氯甲烷(1 毫升)與甲醇(1 毫升)溶液中添加甲基胺(64 微升, 0.128 毫莫耳)與 1 滴乙酸。於室溫下攪拌所得混合物 3 小時, 添加四氫硼酸鈉(5.1 毫克, 0.128 毫莫耳)。攪拌 1 小時後, 濃縮, 經

Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 3 毫克標題化合物 (23.4%)。

LC/MS = m/z 498.6 [M+H] 滯留時間：1.17 分鐘。

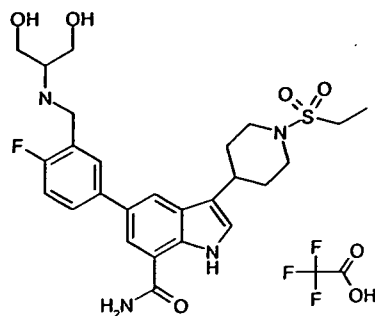
實例 271：5-{3-[(乙基胺基)甲基]-4-氟苯基}-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4-氟-3-甲磺基苯基)-1H-吡啶-7-羧基(35 毫克，0.076 毫莫耳)之二氯甲烷(1 毫升)與甲醇(1 毫升)溶液中添加 2 M 乙基胺(230 微升，0.46 毫莫耳)與 1 滴乙酸。於室溫下攪拌混合物 1 小時後，添加四氫呋喃(1 毫升)。攪拌混合物 30 分鐘後，添加四氫硼酸鈉(17.5 毫克，0.46 毫莫耳)。再攪拌所得混合物 1 小時，濃縮，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 20 毫克標題化合物(43.8%)。

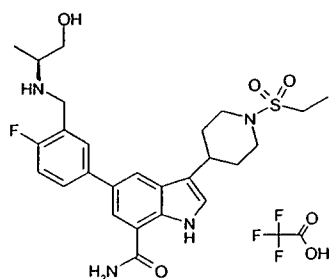
LC/MS = m/z 487.4 [M+H] 滯留時間：1.46 分鐘。

實例 272：3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[4-氟-3-({[2-羥基-1-(羥基甲基)乙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽



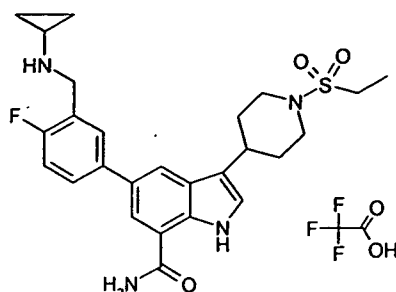
標題化合物係依據 5-{3-[(乙基胺基)甲基]-4-氟苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 2-胺基-1,3-丙二醇(42 毫克，0.46 毫莫耳)替代乙基胺製備，產生 21 毫克標題化合物(42.7%)。LC/MS = m/z 533.2 [M+H]滯留時間： 1.39 分鐘。

實例 273： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-氟-3-({[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-{3-[(乙基胺基)甲基]-4-氟苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用(2S)-2-胺基-1-丙醇(37 毫克，0.46 毫莫耳)替代乙基胺製備，產生 26 毫克標題化合物(54.2%)。LC/MS = m/z 517.2 [M+H]滯留時間： 1.44

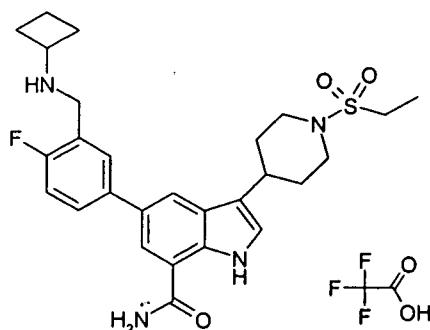
實例 274：5-{3-[(環丙基胺基)甲基]-4-氟苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-{3-[(乙基胺基)甲基]-4-氟苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用環丙基胺(32 毫克，0.46 毫莫耳)替代乙基胺製備，產生 23 毫克標題化合物(49.4%)。

LC/MS = m/z 499.6 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.75 分鐘。

實例 275：5-{3-[(環丁基胺基)甲基]-4-氟苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



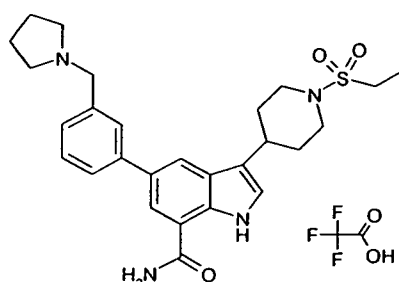
標題化合物係依據 5-{3-[(乙基胺基)甲基]-4-氟苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之

一般製程，但改用環丁胺(39 毫克，0.46 毫莫耳)替代乙基胺製備，產生 20 毫克標題化合物(42%)。

LC/MS = m/z 513.2 [M+H]滯留時間： 1.58 分鐘。

5

實例 276：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(1-吡咯啶基甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



10

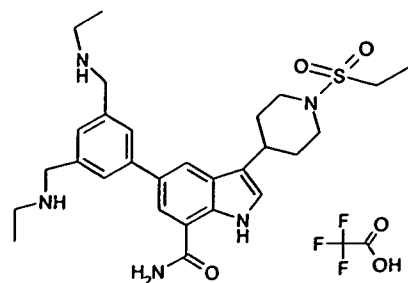
在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(33 毫克，0.74 毫莫耳)之二氯甲烷(0.5 毫升)與甲醇(0.5 毫升)溶液中添加吡咯啶(32 毫克，0.444 毫莫耳)與 1 滴乙酸。攪拌混合物 2 分鐘後，添加四氫硼酸鈉(17.8 毫克，0.444 毫莫耳)。攪拌一夜後，濃縮，與經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 9.7 毫克標題化合物(21.5%)。

15

LC/MS = m/z 495.4 [M+H]滯留時間： 1.67 分鐘。

20

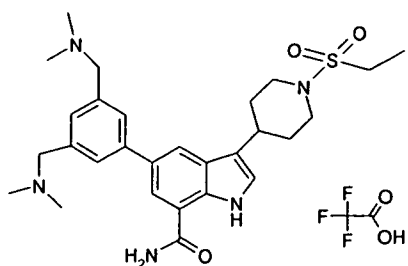
實例 277：5-{3,5-雙[(乙基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 5-(3,5-二甲鹽基苯基)-3-[1-(乙基磺鹽基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧鹽胺(27 毫克，0.058 毫莫耳)之二氯甲烷(1.5 毫升)與甲醇(1.5 毫升)溶液中添加乙基胺(31.4 毫克，0.696 毫莫耳)與 1 滴乙酸。攪拌所得混合物 2 小時後，添加四氫硼酸鈉(13.2 毫克，0.348 毫莫耳)。再攪拌 50 分鐘後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 20 毫克標題化合物(53.9%)。

LC/MS = m/z 526.6 [M+H] 滯留時間： 1.41 分鐘。

實例 278： 5-{3,5-雙[(二甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺鹽基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧鹽胺三氟乙酸鹽

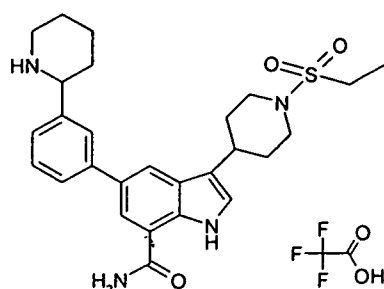


在含 3-[1-(乙基磺鹽基)-4-哌啶基]-5-(3-甲鹽基-5-氫硫基苯基)-1H-吲哚-7-羧鹽胺(34 毫克，0.058 毫莫耳)之二氯甲烷(1.5 毫升)與甲醇(1.5 毫升)溶液中添加二甲基胺(31.4 毫

克，0.696 毫莫耳)與一滴乙酸。所得混合物於室溫下攪拌 2 小時後，添加四氫硼酸鈉(13.2 毫克，0.348 毫莫耳)。再攪拌 30 分鐘後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 11 毫克標題化合物(29.6%)。

LC/MS = m/z 526.6 [M+H] 滯留時間： 1.27 分鐘。

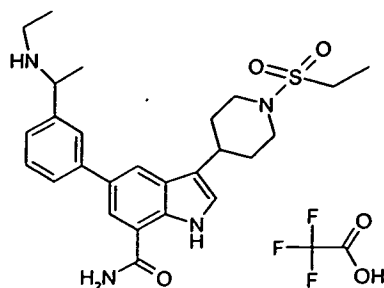
實例 279：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(2-哌啶基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(46 毫克，0.1 毫莫耳)之二噁烷(2 毫升)與 H₂O(0.7 毫升)溶液中添加 2-(3-氯苯基)哌啶(46 毫克，0.2 毫莫耳)。添加碳酸鉀(55 毫克，0.4 毫莫耳)，脫氣 5 分鐘後，添加肆(三苯基膦)鈰(0)(5 毫克，0.5 毫莫耳)。所得混合物於 300W CEM 微波爐中，於 160°C 下反應 30 分鐘，然後濾出固體。蒸發溶劑，溶液經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 13.2 毫克標題化合物(21.7%)。

LC/MS = m/z 495.4 [M+H] 滯留時間： 1.76

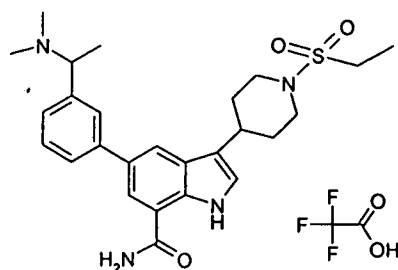
實例 280：5-{3-[1-(乙基胺基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



取含 5-(3-乙醯基苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克，0.11 毫莫耳)、乙基胺(19.9 毫克，0.441 毫莫耳)與氰基氫硼化鈉(30 毫克，0.441 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(0.8 毫升)與乙酸(0.2 毫升)溶液於微波爐中，於 150°C 下反應 20 分鐘。反應經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 20.6 毫克標題化合物 (39%)。

LC/MS = m/z 483.2 [M+H] 滯留時間：1.67

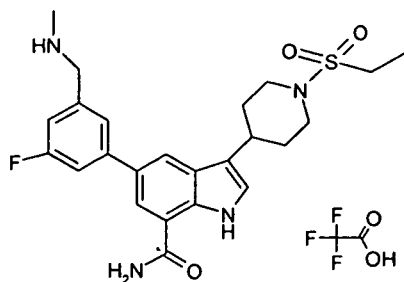
實例 281：5-{3-[1-(二甲基胺基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



取 5-(3-乙醯基苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-
 吡啶-7-羧醯胺(50 毫克, 0.11 毫莫耳)、二甲基胺(220 微
 升, 0.44 毫莫耳)與氰基氫硼化鈉(30 毫克, 0.44 毫莫耳)溶
 於 N,N-二甲基甲醯胺(400 微升)與乙酸(100 微升)。所得混
 合物於 Smith 150 W 微波爐中, 於 150°C 下反應 20 分鐘。
 反應經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 14.6 毫克標題化
 合物(22.2%)。

LC/MS = m/z 483.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.63

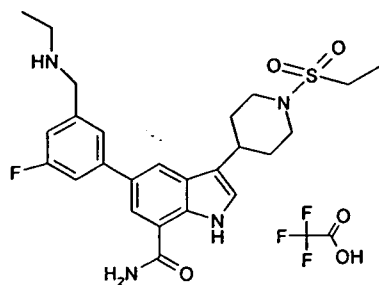
實例 282: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-氟-5-[(甲基
 胺)甲基]苯基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-甲醯基苯
 基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(32 毫克, 0.07 毫莫耳)之二氯甲烷
 (1.5 毫升)與甲醇(1.5 毫升)溶液中添加 2 M 甲基胺之 THF 溶
 液(210 微升, 0.42 毫莫耳)與 1 滴乙酸。所得混合物於室溫
 下攪拌 3 小時後, 添加四氫硼酸鈉(15 毫克, 0.42 毫莫耳)。
 攪拌此混合物 1 小時後, 濃縮, 經 Gilson 製備性 HPLC 純
 化, 產生 30 毫克標題化合物(73.1%)。

LC/MS = m/z 473.6 [M+H] 滯留時間： 1.73 分鐘。

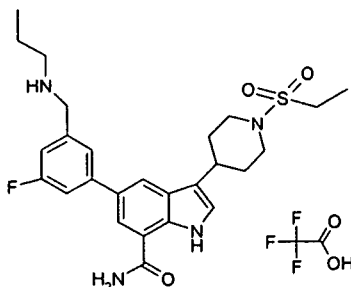
實例 283：5-{3-[(乙基胺基)甲基]-5-氟苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-氟-5-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 2 M 乙胺之 THF 溶液(210 微升，0.42 毫莫耳)替代甲胺製備，產生 6.5 毫克標題化合物(15.5%)。

LC/MS = m/z 487.4 [M+H] 滯留時間： 1.64 分鐘。

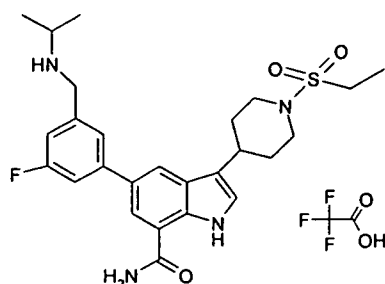
實例 284：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-氟-5-[(丙基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-
 氟-5-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽
 之一般製程，但改用丙基胺(21 毫克，0.42 毫莫耳)替代甲胺
 製備，產生 31 毫克標題化合物(72%)。

LC/MS = m/z 501.4 [M+H]⁺ 滯留時間：1.54

實例 285：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-[(1-甲
 基乙基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-
 氟-5-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽
 之一般製程，但改用 2-丙胺(21 毫克，0.42 毫莫耳)替代甲胺
 製備，產生 28.5 毫克標題化合物(66.2%)。

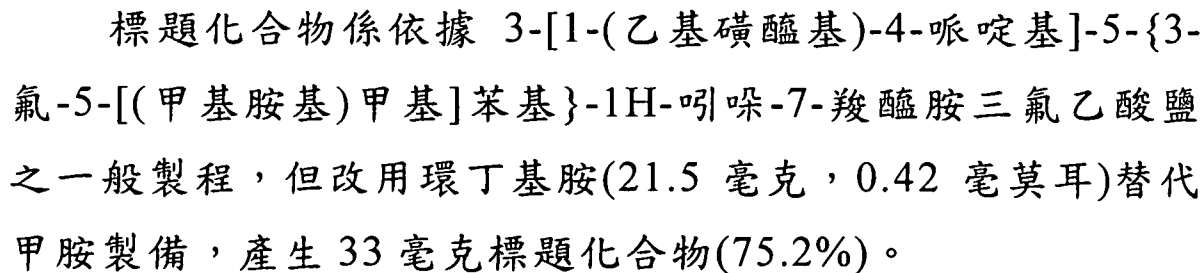
LC/MS = m/z 501.4 [M+H]⁺ 滯留時間：1.53 分鐘。

實例 286：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-[(2-甲
 基丙基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



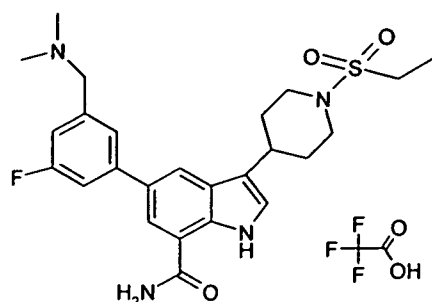
LC/MS = m/z 515.4 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.72 分鐘。

15



LC/MS = m/z 513.2 [M+H] 滯留時間：1.50 分鐘。

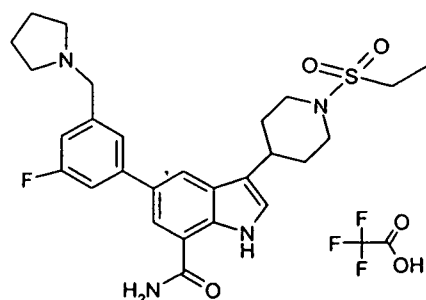
實例 288：5-{3-[(二甲基胺基)甲基]-5-氟苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-氟-5-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 2M 二甲基胺之 THF 溶液(210 微升，0.42 毫莫耳)替代甲胺製備，產生 33.7 毫克標題化合物 (80.2%)。

LC/MS = m/z 487.2 [M+H] 滯留時間：1.43 分鐘。

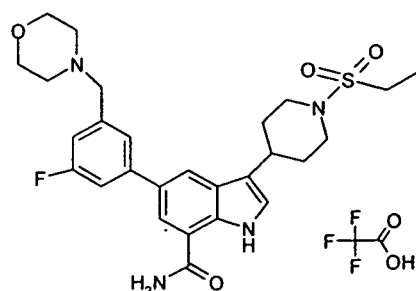
實例 289：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-(1-吡咯啶基甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-{3-
 氟-5-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽
 之一般製程，但改用吡咯啉(20.4 毫克，0.42 毫莫耳)替代甲
 胺製備，產生 18 毫克標題化合物(41%)。

LC/MS = m/z 513.4 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.63 分鐘。

**實例 290： 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-(4-嗎啉
 基甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽**



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-{3-
 氟-5-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽
 之一般製程，但改用嗎啉(22 毫克，0.42 毫莫耳)替代甲胺製
 備，產生 22.9 毫克標題化合物(50.9%)。

LC/MS = m/z 529.4 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.47 分鐘。

**實例 291： 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-(1-哌啶
 基甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽**



LC/MS = m/z 527.6 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.62

10

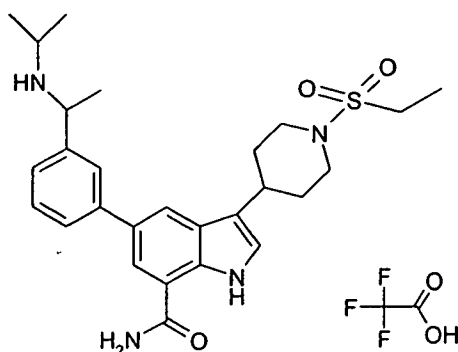


15

劑。再溶於二甲亞碸後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 16.5 毫克標題化合物(64.4%)。

LC/MS = m/z 469.4 [M+H] 滯留時間： 1.45 分鐘。

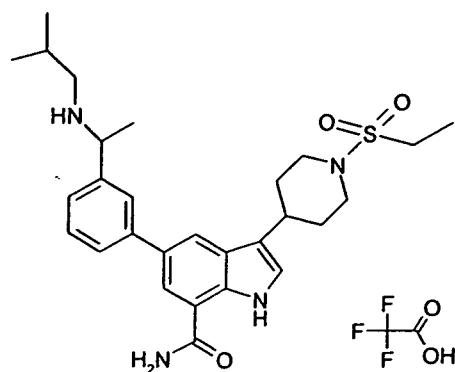
實例 293： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{1-[(1-甲基乙基)胺基]乙基}苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 5-(3-乙醯基苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(20 毫克，0.044 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(0.8 毫升)與乙酸(0.2 毫升)溶液中添加 2-丙胺(75 微升，0.88 毫莫耳)與氰基氫硼化鈉(6 毫克，0.09 毫莫耳)。所得混合物於 Smith 微波爐中，於 70°C 下反應 1 小時。濾出固體後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 19.4 毫克標題化合物(72.2%)。

LC/MS = m/z 497.4 [M+H] 滯留時間： 1.44 分鐘。

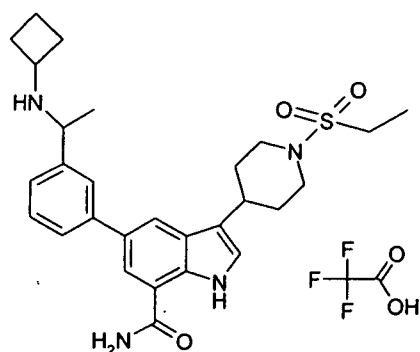
實例 294： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{1-[(2-甲基丙基)胺基]乙基}苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 5-(3-乙醯基苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(30 毫克, 0.066 毫莫耳)之乙醇(1.2 毫升)與乙酸(0.3 毫升)溶液中添加(2-甲基丙基)胺(101 毫克, 1.98 毫莫耳)與氰基氫硼化鈉(13.5 毫克, 0.198 毫莫耳)。所得混合物於 Smith 微波爐中, 於 70°C 下反應 1 小時。蒸發所有溶劑。使用二甲亞碲溶解固體。然後經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 22.7 毫克標題化合物(55.1%)。

LC/MS = m/z 511.2 [M+H] 滯留時間: 1.52 分鐘。

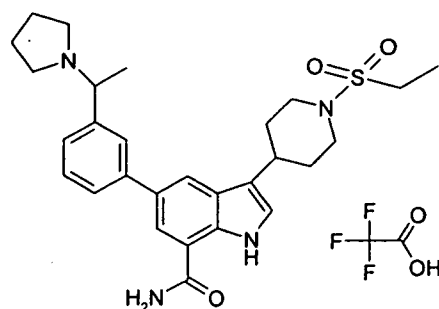
實例 295: 5-{3-[1-(環丁基胺基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{1-[(2-甲基丙基)胺基]乙基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用環丁基胺(101 毫克，1.98 毫莫耳)替代(2-甲基丙基)胺製備，產生 29.1 毫克標題化合物(70.8%)。

LC/MS = m/z 509.4 [M+H] 滯留時間： 1.52 分鐘。

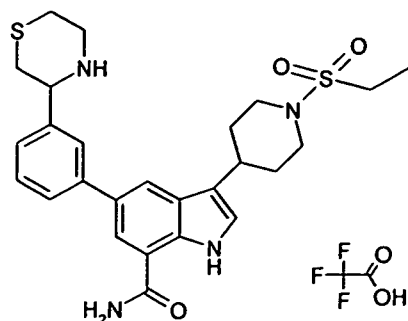
實例 296： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[1-(1-吡咯啶基)乙基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{1-[(2-甲基丙基)胺基]乙基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用吡咯啶(101 毫克，1.98 毫莫耳)替代(2-甲基丙基)胺製備，產生 29.2 毫克標題化合物(71%)。

LC/MS = m/z 509.4 [M+H] 滯留時間： 1.49 分鐘。

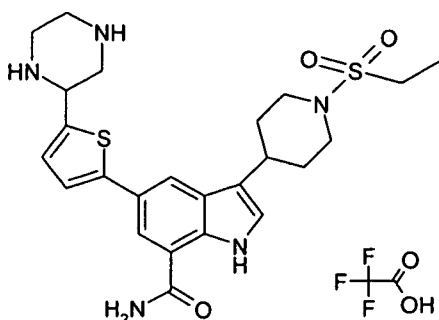
實例 297： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(3-噻嗎啉基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(60 毫克, 0.13 毫莫耳)之二噁烷(1.5 毫升)與水(0.5 毫升)溶液中添加 3-(3-氯苯基)硫嗎啉(84 毫克, 0.39 毫莫耳)與碳酸鉀(107.6 毫克, 0.78 毫莫耳)。此混合物脫氣 5 分鐘後, 添加肆(三苯基膦)鈹(0)(14.0 毫克, 0.013 毫莫耳)。所得混合物於微波爐中, 於 160°C 下反應 30 分鐘。濾出固體, 蒸發所有溶劑。所得溶液再溶於二氯甲烷, 使用分離器排除水。混合物濃縮, 產生有機溶劑後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 7.4 毫克標題化合物(11 %)。

LC/MS = m/z 513.4 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.54

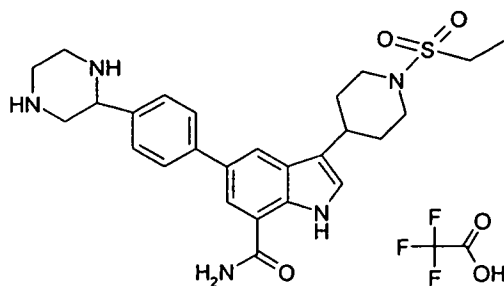
實例 298: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(2-哌啶基)-2-噻吩基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-7-羧基(60 毫克, 0.13 毫莫耳)之二噁烷(1.5 毫升)與水(0.5 毫升)溶液中添加 2-(5-溴-2-噻吩基)哌啶(102 毫克, 0.39 毫莫耳)與碳酸鉀(108 毫克, 0.78 毫莫耳)。此混合物脫氣 5 分鐘後, 添加肆(三苯基膦)鈀(0)(15.0 毫克, 0.013 毫莫耳)。所得混合物於微波爐中, 於 160°C 下反應 30 分鐘。濾出固體, 排除所有溶劑。所得溶液再溶於二氯甲烷, 使用分離器排除水。混合物濃縮, 產生有機溶劑後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 29.1 毫克標題化合物(36.4%)。

LC/MS = m/z 502.4 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.31

實例 299: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[4-(2-哌啶基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽

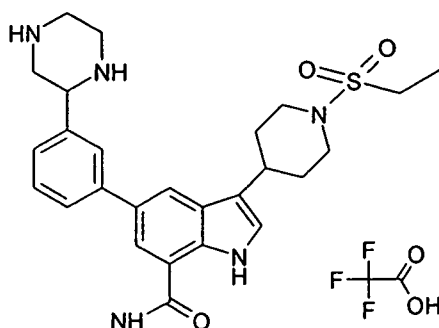


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[5-(2-哌啶基)-2-噻吩基]-1*H*-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽之一般製程, 但改用 2-(4-溴苯基)哌啶(94 毫克, 0.39 毫莫耳)替代

2-(5-溴-2-噻吩基)哌啶製備，產生 20.5 毫克標題化合物 (25.9%)。

LC/MS = m/z 496.4 [M+H]⁺ 滯留時間：1.25

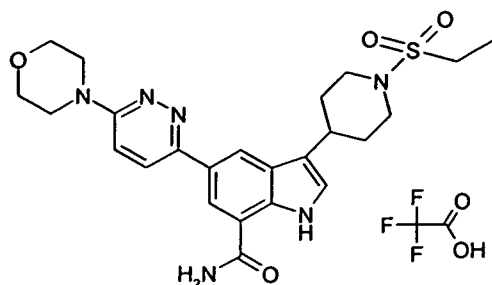
實例 300：3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-5-[3-(2-哌啶基)苯基]-1H-吡啶-7-羧酰胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺酰基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吡啶-7-羧酰胺(60 毫克，0.13 毫莫耳)之二噁烷(1.5 毫升)與水(0.5 毫升)溶液中添加 2-(3-氯苯基)哌啶(63.7 毫克，0.325 毫莫耳)與碳酸鉀(90 毫克，0.650 毫莫耳)。此混合物脫氣 5 分鐘後，添加肆(三苯基膦)鈰(0)(12 毫克，0.011 毫莫耳)。所得混合物於微波爐中，於 160°C 下反應 30 分鐘。濾出固體，排除所有溶劑。所得溶液再溶於二氯甲烷，使用分離器排除水。混合物濃縮，產生有機溶劑後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 21.7 毫克標題化合物(27.4%)。

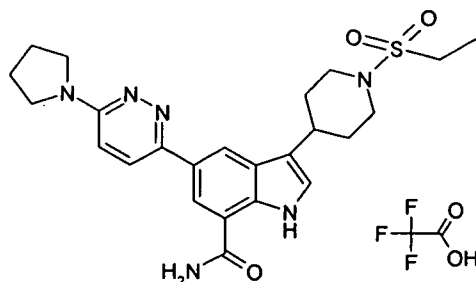
LC/MS = m/z 496.4 [M+H]⁺ 滯留時間：1.28 分鐘。

**實例 301：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[6-(4-嗎啉基)-3-
嗒吡基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽**



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(2-哌吡基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 4-(6-氯-3-嗒吡基)嗎啉(65 毫克，0.325 毫莫耳)替代 2-(3-氯苯基)哌吡製備，產生 3.1 毫克標題化合物(3.9%)。LC/MS = m/z 499.6 [M+H] 滯留時間： 1.57 分鐘。

**實例 302：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[6-(1-吡咯啶基)-3-
嗒吡基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽**

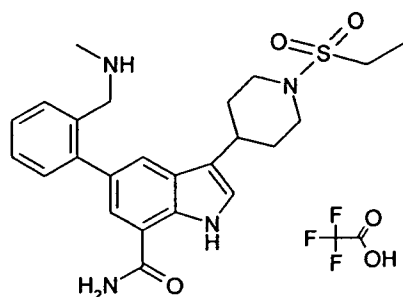


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(2-哌吡基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，

但改用 3-氯-6-(1-吡咯啶基)嗒吡(60 毫克, 0.325 毫莫耳)替代 2-(3-氯苯基)哌吡製備, 產生 4.1 毫克標題化合物(5.3%)。

LC/MS = m/z 483.2 [M+H] 滯留時間: 1.44 分鐘。

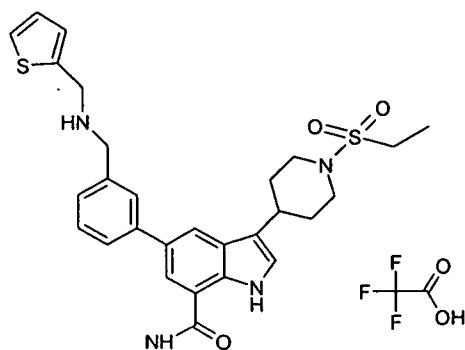
實例 303: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-{2-[(甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[3-(2-哌吡基)苯基]-1H-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽之一般製程, 但改用 1-(2-溴苯基)-N-甲基甲胺(65 毫克, 0.325 毫莫耳)替代 2-(3-氯苯基)哌吡製備, 產生 14.6 毫克標題化合物(19.8%)。

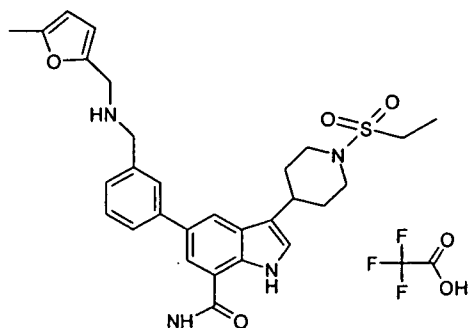
LC/MS = m/z 455.0 [M+H] 滯留時間: 1.57 分鐘。

實例 304: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(2-噻吩基甲基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(44 毫克, 0.1 毫莫耳)之二氯甲烷(2 毫升)與甲醇(2 毫升)溶液中添加 1-(2-噻吩基)甲胺(33.6 毫克, 0.6 毫莫耳)與 1 滴乙酸。攪拌此混合物 2 小時後, 添加四氫硼酸鈉(22.8 毫克, 0.6 毫莫耳)。所得混合物攪拌 1 小時後, 濃縮, 再溶於二甲亞砜(3 毫升)。然後經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 41.7 毫克標題化合物(74.5%)。LC/MS = m/z 537.2 [M+H] 滯留時間: 1.81 分鐘。

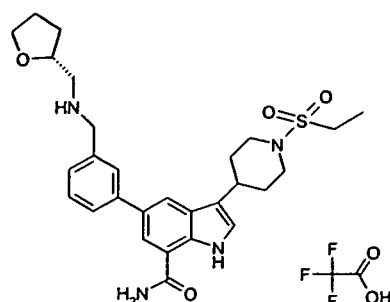
實例 305: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(5-甲基-2-呋喃基)甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{{[(2-噻吩基甲基)胺基]甲基}苯基})-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程, 但改用 1-(5-甲基-2-呋喃基)甲胺(32 毫克, 0.6 毫莫耳)替代 1-(2-噻吩基)甲胺製備, 產生 29.3 毫克標題化合物(54.7%)。

LC/MS = m/z 535.2 [M+H] 滯留時間: 1.74 分鐘。

實例 306：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(2R)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



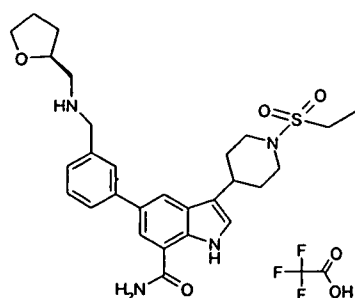
5

標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{{[(2-噁吩基甲基)胺基]甲基}苯基})-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 1-[(2R)-四氫-2-呋喃基]甲胺(31.5 毫克，0.6 毫莫耳)替代 1-(2-噁吩基)甲胺製備，產生 36.9 毫克標題化合物(70.3%)。

10

LC/MS = m/z 525.6 [M+H] 滯留時間： 1.63 分鐘。

實例 307：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

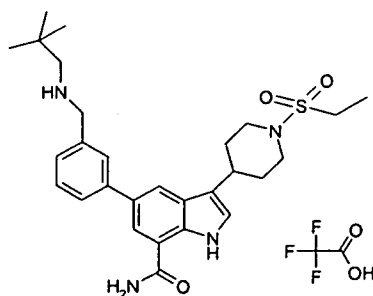


15

標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-
 {[(2-噻吩基甲基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙
 酸鹽之一般製程，但改用 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺(31.5
 毫克，0.6 毫莫耳)替代 1-(2-噻吩基)甲胺製備，產生 39.2 毫
 克標題化合物(74.7%)。

LC/MS = m/z 525.6 [M+H] 滯留時間： 1.61 分鐘。

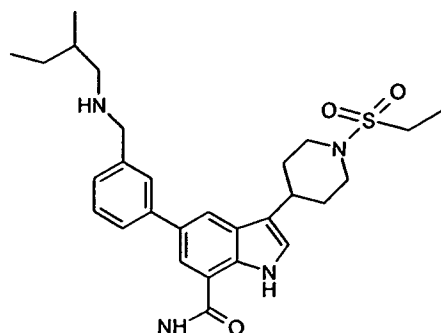
**實例 308： 5-(3-{[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(
 (乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽**



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-
 {[(2-噻吩基甲基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙
 酸鹽之一般製程，但改用 2,2-二甲基-1-丙胺(30.6 毫克，0.6
 毫莫耳)替代 1-(2-噻吩基)甲胺製備，產生 30.4 毫克標題化
 合物(59.5%)。

LC/MS = m/z 511.4 [M+H] 滯留時間： 1.69 分鐘。

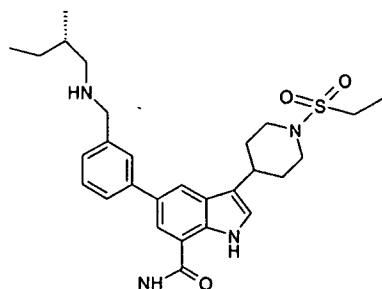
**實例 309： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(2-甲基丁基)
 胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺**



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(44 毫克, 0.1 毫莫耳)之二氯甲烷(2 毫升)與甲醇(1 毫升)溶液中添加 2-甲基-1-丁胺(52 毫克, 0.6 毫莫耳)與 1 滴乙酸。攪拌此混合物 2 小時後, 添加四氫硼酸鈉(22.8 毫克, 0.6 毫莫耳)。所得混合物攪拌 1 小時後, 濃縮, 再溶於二甲亞砜(3 毫升)。然後經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 28.4 毫克標題化合物(55.6%)。

LC/MS = m/z 511.4 [M+H] 滯留時間: 1.71

實例 310: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(2S)-2-甲基丁基]胺基}甲基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺

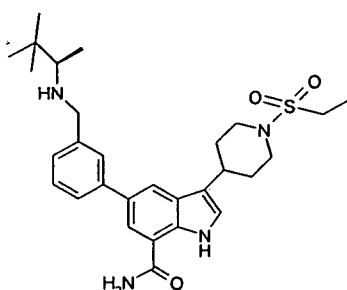


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{{[(2-甲基丁基)胺基]甲基}苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製

程，但改用(2S)-2-甲基-1-丁胺(52 毫克，0.6 毫莫耳)替代 2-甲基-1-丁胺製備，產生 30 毫克標題化合物(58.7%)。

LC/MS = m/z 511.4 [M+H] 滯留時間：1.68

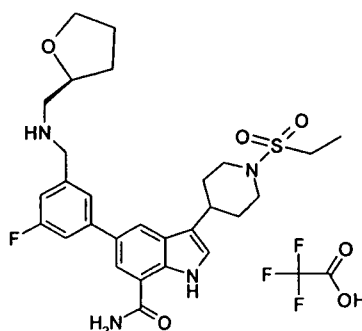
實例 311：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(1R)-1,2,2-三甲基丙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{{[(2-甲基丁基)胺基]甲基}苯基})-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用(2R)-3,3-二甲基-2-丁胺(60 毫克，0.6 毫莫耳)替代 2-甲基-1-丁胺製備，產生 24.5 毫克標題化合物(46.7%)。

LC/MS = m/z 525.6 [M+H] 滯留時間：1.67

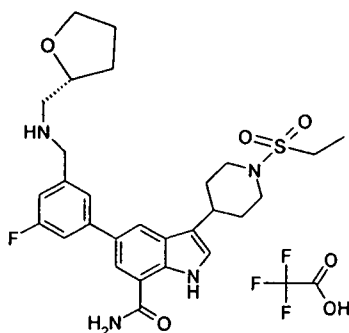
實例 312：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-甲醯基苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(40 毫克, 0.087 毫莫耳)之二氯甲烷(2 毫升)與甲烷(1 毫升)溶液中添加 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺(53 毫克, 0.525 毫莫耳)與 2 滴乙酸。於室溫下攪拌所得混合物 2 小時後, 添加四氫硼酸鈉(20 毫克, 0.525 毫莫耳)。攪拌此混合物 30 分鐘後, 濃縮與經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 26.6 毫克標題化合物(46.6%)。

LC/MS = m/z 543.4 $[M+H]$ 滯留時間: 1.60 分鐘。

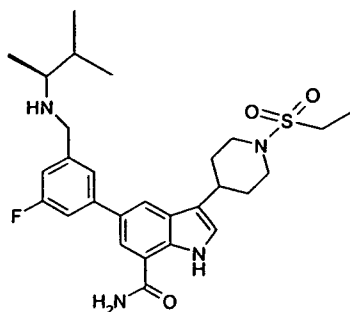
實例 313: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(2R)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程, 但改用 1-[(2R)-四氫-2-呋喃基]甲胺(53 毫克, 0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺製備, 產生 27.1 毫克標題化合物(47.4%)。

LC/MS = m/z 543.4 [M+H] 滯留時間： 1.58 分鐘。

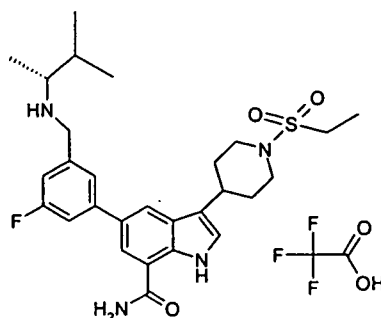
實例 314： 5-[3-({[(1S)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)-5-氟苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-
 氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-
 7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用(2S)-3-甲基-2-丁胺
 (45 毫克，0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺製
 備，產生 19.3 毫克標題化合物(42%)。

LC/MS = m/z 529.6 [M+H] 滯留時間： 1.65

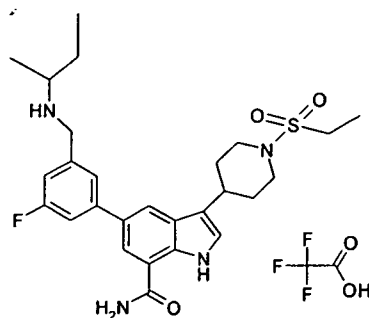
實例 315： 5-[3-({[(1R)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)-5-氟苯基]-
 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-
 氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-
 7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用(2R)-3-甲基-2-丁
 胺(45 毫克，0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺
 製備，產生 19.5 毫克標題化合物(34.9%)。

LC/MS = m/z 529.4 [M+H] 滯留時間： 1.82 分鐘。

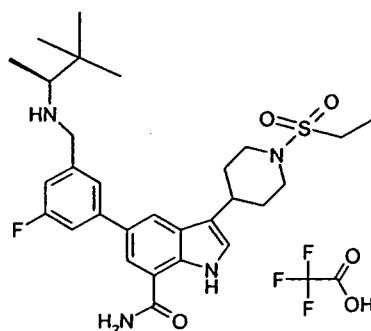
**實例 316： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-{{(1-甲
 基丙基)胺基}甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽**



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-
 氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-
 7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 2-丁胺(37 毫克，
 0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺製備，產生
 27.7 毫克標題化合物(50.6%)。

LC/MS = m/z 515.4 [M+H] 滯留時間： 1.63 分鐘。

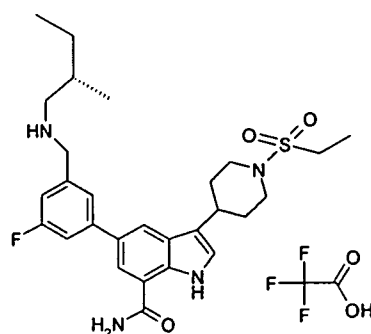
實例 317： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(1S)-1,2,2-三甲基丙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用(2S)-3,3-二甲基-2-丁胺(52 毫克，0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺製備，產生 19.8 毫克標題化合物(34.7%)。

LC/MS = m/z 543.4 [M+H] 滯留時間： 1.78 分鐘。

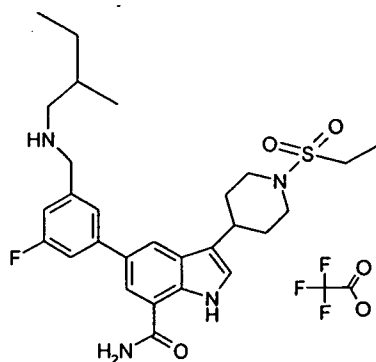
實例 318： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(2S)-2-甲基丁基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-
 氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-
 7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用(2S)-2-甲基-1-丁胺
 (45 毫克，0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺製
 備，產生 23.3 毫克標題化合物(41.7%)。

LC/MS = m/z 529.4 [M+H] 滯留時間： 1.62 分鐘。

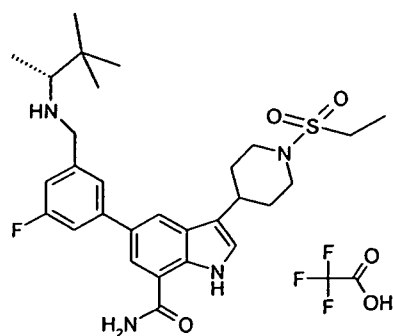
實例 319： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-{{(2-甲
 基丁基)胺基}甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-
 氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-
 7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 2-甲基-1-丁胺(45
 毫克，0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺製
 備，產生 30.5 毫克標題化合物(54.5%)。

LC/MS = m/z 529.4 [M+H] 滯留時間： 1.73 分鐘。

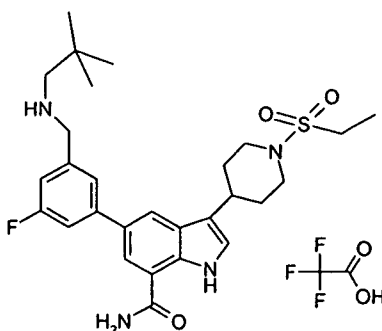
實例 320：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(1R)-1,2,2-三甲基丙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用(2R)-3,3-二甲基-2-丁胺(52 毫克，0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺製備，產生 24.9 毫克標題化合物(43.6%)。

LC/MS = m/z 543.4 [M+H] 滯留時間：1.73 分鐘。

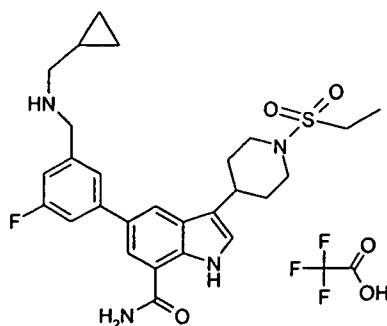
實例 321：5-(3-{{[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基}-5-氟苯基})-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-
 氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-
 7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 2,2-二甲基-1-丙胺
 (45 毫克，0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺製
 備，產生 14 毫克標題化合物(25%)。

LC/MS = m/z 529.4 [M+H] 滯留時間： 1.79 分鐘。

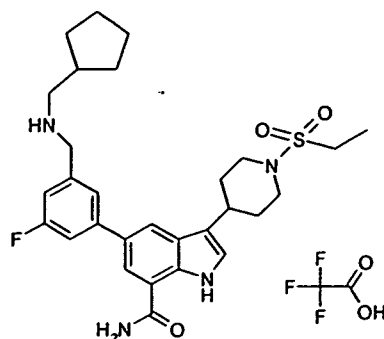
實例 322： 5-(3-{{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-5-氟苯基})-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-
 氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-
 7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 1-環丙基甲胺(37
 毫克，0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺製
 備，產生 21.1 毫克標題化合物(38.7%)。

LC/MS = m/z 513.4 [M+H] 滯留時間： 1.69 分鐘。

實例 323： 5-(3-{{[(環戊基甲基)胺基]甲基}-5-氟苯基})-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

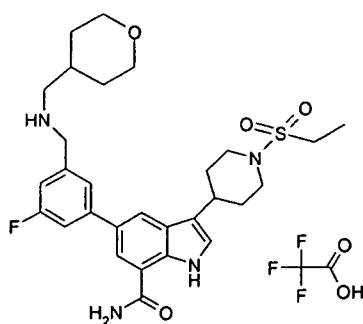


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 1-環戊基甲胺(52 毫克，0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺製備，產生 21.6 毫克標題化合物(37.9%)。

LC/MS = m/z 541.4 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.82 分鐘。

10

實例 324： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-{{(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)胺基}甲基}苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



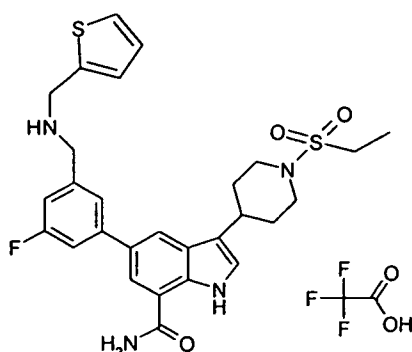
15

標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 1-(四氫-2H-吡喃-

4-基)甲胺(60 毫克, 0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺製備, 產生 40.1 毫克標題化合物(68.7%)。

LC/MS = m/z 557.4 [M+H] 滯留時間: 1.54 分鐘。

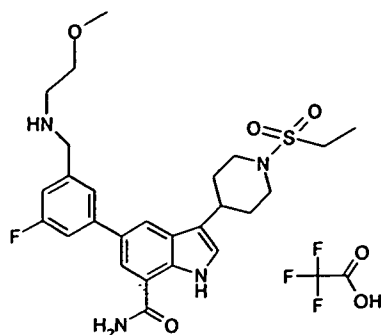
實例 325: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-[(2-噻吩基甲基)胺基]甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-([(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基)甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程, 但改用 1-(2-噻吩基)甲胺(59 毫克, 0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺製備, 產生 24.4 毫克標題化合物(41.9%)。

LC/MS = m/z 555.4 [M+H] 滯留時間: 1.67 分鐘。

實例 326: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-([2-(甲基氧)乙基]胺基)甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

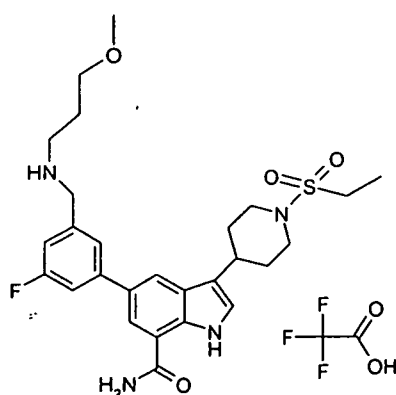


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 2-(甲基氧)乙胺(39 毫克，0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺製備，產生 31 毫克標題化合物(56.5%)。

LC/MS = m/z 517.2 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.52 分鐘。

10

實例 327： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[3-(甲基氧)丙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



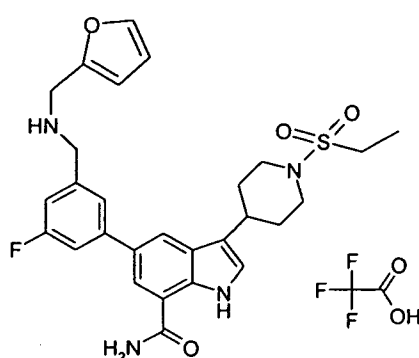
15

標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 3-(甲基氧)-1-丙胺

(46 毫克，0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺製備，產生 27.3 毫克標題化合物(48.7%)。

LC/MS = m/z 531.4 [M+H]滯留時間： 1.54 分鐘。

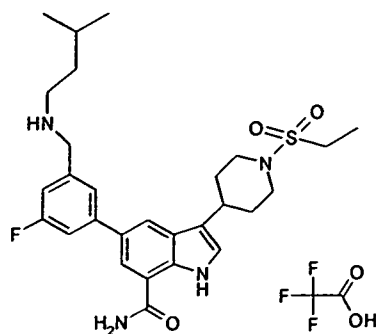
實例 328： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-[[2-呋喃基甲基]胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-([2-呋喃基甲基]胺基)甲基}苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 1-(2-呋喃基)甲胺(50 毫克，0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺製備，產生 24.8 毫克標題化合物(43.7%)。

LC/MS = m/z 539.4 [M+H]滯留時間： 1.63 分鐘。

實例 329： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-氟-5-[[3-甲基丁基]胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

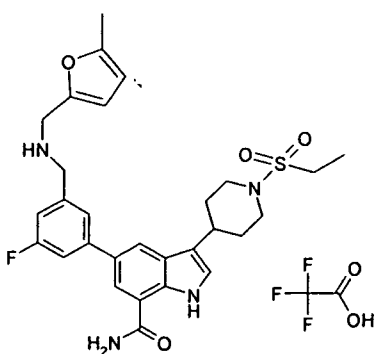


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 3-甲基-1-丁胺(45 毫克，0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺製備，產生 27.6 毫克標題化合物(49.4%)。

LC/MS = m/z 529.4 [M+H] 滯留時間： 1.67 分鐘。

10

實例 330： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(5-甲基-2-呋喃基)甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



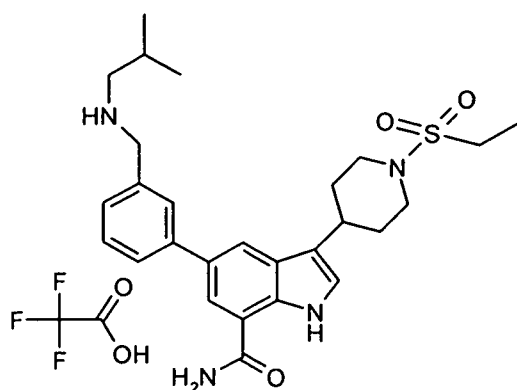
15

標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-氟-5-({[(2S)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 1-(5-甲基-2-呋喃

基)甲胺(58 毫克, 0.525 毫莫耳)替代 1-[(2S)-四氫-2-呋喃基]甲胺製備, 產生 28.3 毫克標題化合物(48.8%)。

LC/MS = m/z 553.6 [M+H] 滯留時間: 1.78 分鐘。

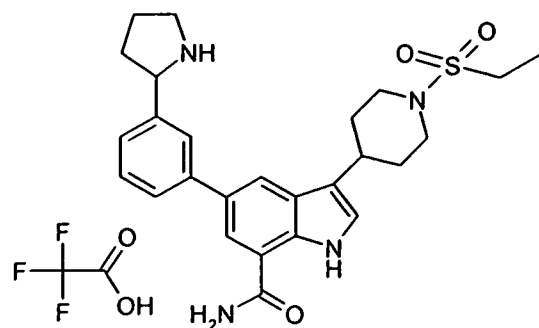
實例 331: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-[(2-甲基丙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克, 0.114 毫莫耳)之二氯甲烷(2 毫升)與甲醇(1 毫升)溶液中添加 2-甲基-1-丙胺(70 微升, 0.683 毫莫耳)與 2 滴乙酸。於室溫下攪拌此混合物 2 小時後, 添加四氫硼酸鈉(26 毫克, 0.683 毫莫耳)。30 分鐘後, 混合物濃縮, 溶於二甲亞砜(2 毫升), 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 19.8 毫克標題化合物(61%)。

LC/MS = m/z 497.4 [M+H] 滯留時間: 1.57

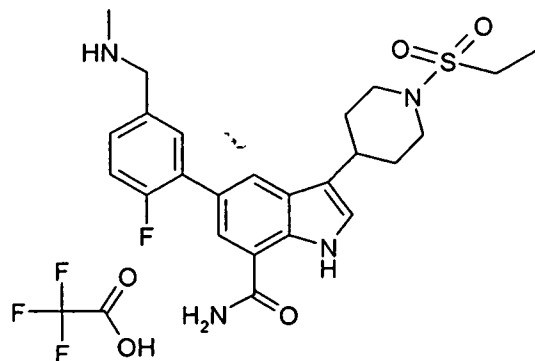
實例 332: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(2-吡咯啶基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



取含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吲哚-7-羧基(70 毫克, 0.151 毫莫耳)、2-(3-碘苯基)吡咯啉(70 毫克, 0.456 毫莫耳)與碳酸鉀(126 毫克, 0.910 毫莫耳)之二噁烷(2 毫升)與水(1 毫升)溶液脫氣 5 分鐘, 添加肆(三苯基膦)鉀(0)(17 毫克, 0.015 毫莫耳)。混合物於 CEM 微波爐中, 於 160°C 下反應 20 分鐘。分離有機層後, 濃縮。然後溶於二甲亞砜(1 毫升), 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 48 毫克標題化合物(59.5%)。

LC/MS = m/z 481.0 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.47

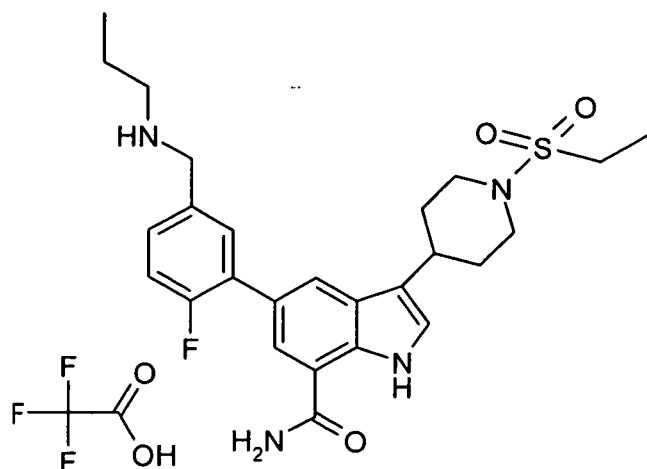
實例 333 : 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-{2-氟-5-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1*H*-吲哚-7-羧基三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(2-氟-5-甲醯基苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(40 毫克, 0.087 毫莫耳)之二氯甲烷(2 毫升)與甲醇(1 毫升)溶液中添加甲胺(262 微升, 0.524 毫莫耳)與 1 滴乙酸。於室溫下攪拌 2 小時後, 添加四氫硼酸鈉(20 毫克, 0.524 毫莫耳), 靜置 30 分鐘。混合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 12.3 毫克標題化合物(58.6%)。

LC/MS = m/z 473.4 [M+H] 滯留時間: 1.55.

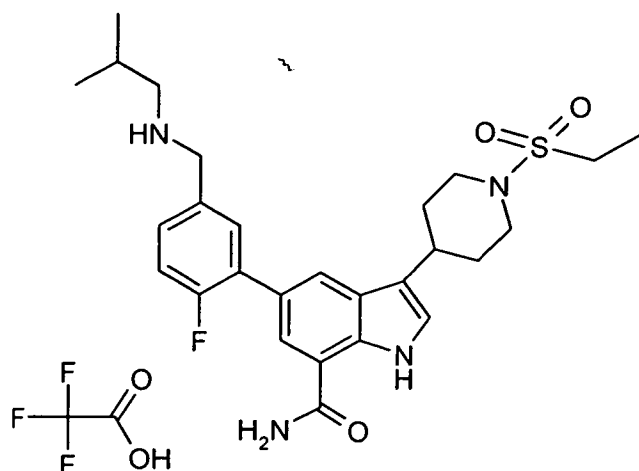
實例 334 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{2-氟-5-[(丙基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{2-氟-5-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程, 但改用丙基胺(44 微升, 0.524 毫莫耳)替代甲胺製備, 產生 15.4 毫克標題化合物(61.5%)。

LC/MS = m/z 501.4 [M+H] 滯留時間: 1.55

實例 335：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(2-氟-5-[(2-甲基丙基)胺基]甲基)苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



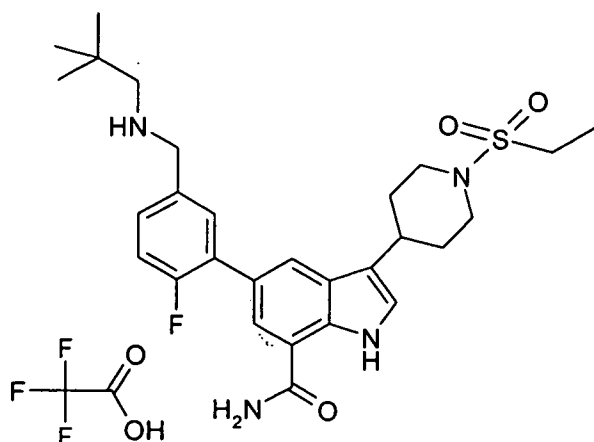
5

標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{2-氟-5-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 2-甲基-1-丙胺(53 微升，0.524 毫莫耳)替代甲胺製備，產生 15 毫克標題化合物(62.9%)

10

LC/MS = m/z 515.4 [M+H] 滯留時間：1.55

實例 336：5-(5-[(2,2-二甲基丙基)胺基]甲基)-2-氟苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

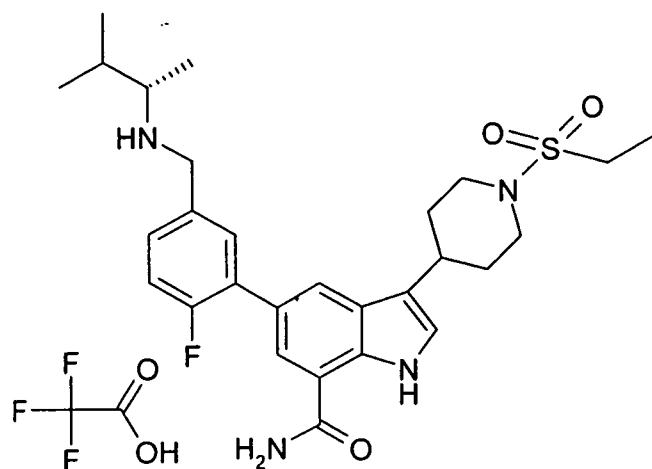


15

標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{2-
 氟-5-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽
 之一般製程，但改用 2,2-二甲基-1-丙胺(46 微升，0.524 毫
 莫耳)替代甲胺製備，產生 14.3 毫克標題化合物(64.3%)。

LC/MS = m/z 530.2[M+H]滯留時間：1.59

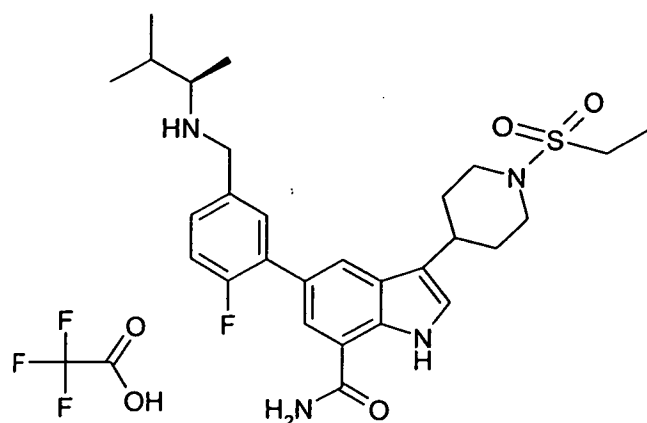
實例 337：5-[5-({[(1S)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)-2-氟苯
 基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙
 酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{2-
 氟-5-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽
 之一般製程，但改用(2S)-3-甲基-2-丁胺(46 微升，0.524 毫
 莫耳)替代甲胺製備，產生 17.3 毫克標題化合物(64.3%)

LC/MS = m/z 529.4 [M+H]滯留時間：1.69

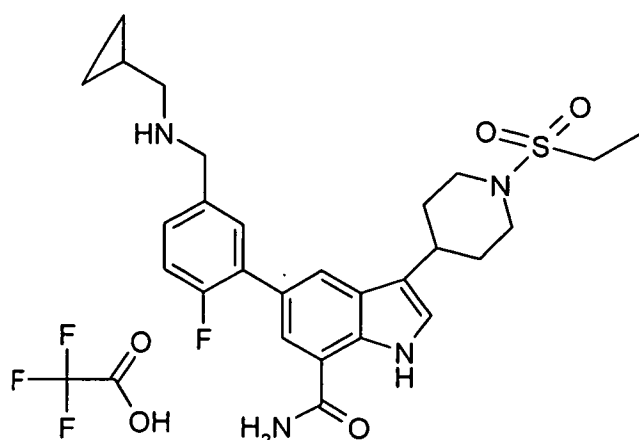
實例 338：5-[5-({[(1R)-1,2-二甲基丙基]胺基}甲基)-2-氟苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{2-氟-5-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用(2R)-3-甲基-2-丁胺(46 微升，0.524 毫莫耳)替代甲胺製備，產生 15 毫克標題化合物(64.3%)。

LC/MS = m/z 529.4 [M+H] 滯留時間：1.70

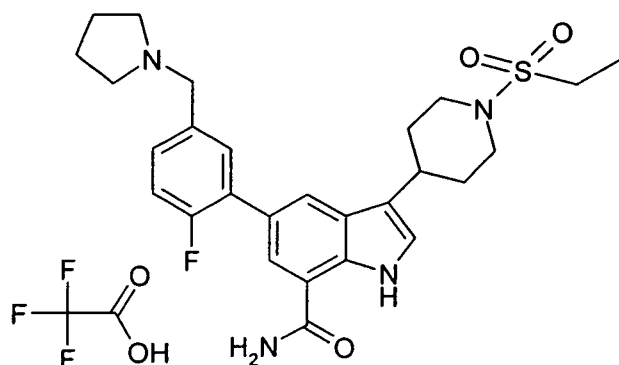
實例 339：5-(5-({[(環丙基甲基)胺基]甲基}-2-氟苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{2-
 氟-5-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽
 之一般製程，但改用 2-甲基-1-丁胺(38 微升，0.524 毫莫耳)
 替代甲胺製備，產生 16.2 毫克標題化合物(62.7%)。

LC/MS = m/z 513.4 [M+H] 滯留時間：1.57

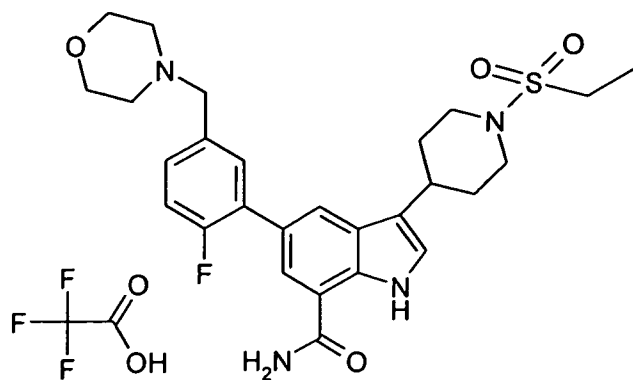
實例 340：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-氟-5-(1-吡咯
 啶基甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{2-
 氟-5-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽
 之一般製程，但改用吡咯啶(44 微升，0.524 毫莫耳)替代甲
 胺製備，產生 10 毫克標題化合物(62.7%)。

LC/MS = m/z 513.4 [M+H] 滯留時間：1.62

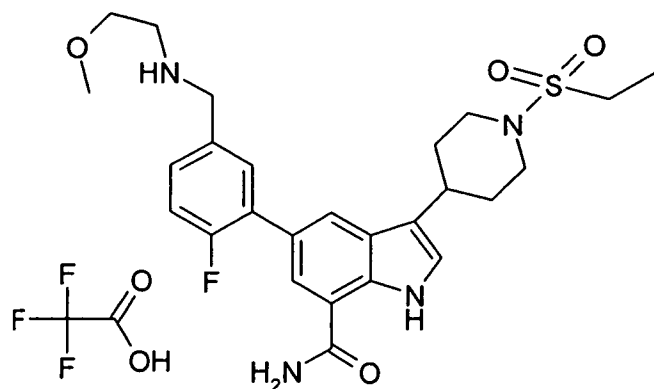
實例 341：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-氟-5-(4-嗎啉
 基甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{2-
 氟-5-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽
 之一般製程，但改用嗎啉(45 微升，0.524 毫莫耳)替代甲胺
 製備，產生 15 毫克標題化合物(64.3%)

LC/MS = m/z 529.4 [M+H] 滯留時間：1.52

實例 342：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-氟-5-({2-(甲
 基氧)乙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

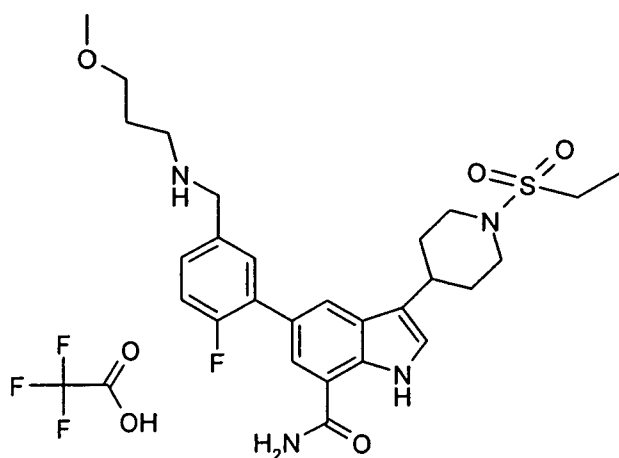


在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(2-氟-5-甲醯基苯
 基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(40 毫克，0.087 毫莫耳)之二氯甲烷(2
 毫升)與甲醇(1 毫升)溶液中添加 2-(甲基氧)乙胺(54 微升，

0.524 毫莫耳)與 1 滴乙酸。於室溫下攪拌一個週末後，添加四氫硼酸鈉(20 毫克，0.524 毫莫耳)，靜置 30 分鐘。混合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 11.4 毫克標題化合物(63%)。

LC/MS = m/z 517.2 [M+H] 滯留時間：1.57

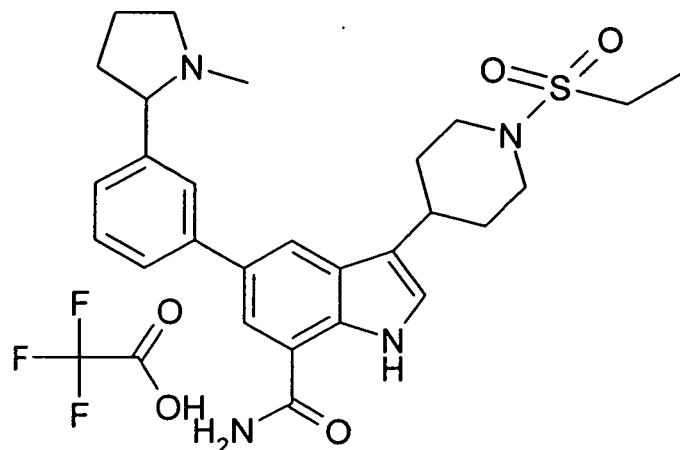
實例 343：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-氟-5-({[3-(甲基氧)丙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-氟-5-({[2-(甲基氧)乙基]胺基}甲基)苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 3-(甲基氧)-1-丙胺(53 微升，0.524 毫莫耳)替代 2-(甲基氧)乙胺製備，產生 15 毫克標題化合物(64.5%)

LC/MS = m/z 531.4 [M+H] 滯留時間：1.60

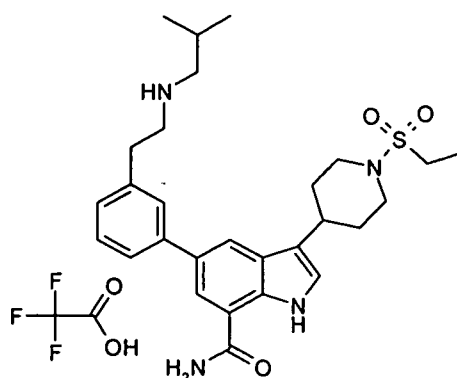
實例 344：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(1-甲基-2-吡咯啶基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-(2-吡咯啶基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(20 毫克，0.04 毫莫耳)、甲醛(9.5 毫升，0.125 毫莫耳)與三乙醯氧基氫硼化鈉之二氯甲烷(2 毫升)溶液中添加 2 滴乙酸。所得混合物於室溫下攪拌一夜。蒸發所有溶劑。所得殘質再溶於二甲亞砜(1 毫升)。混合物經 Gilson 製備性 HPLC 分離 2 次，產生 8.9 毫克標題化合物(60.9%)。

LC/MS = m/z 495.4 [M+H] 滯留時間：1.54

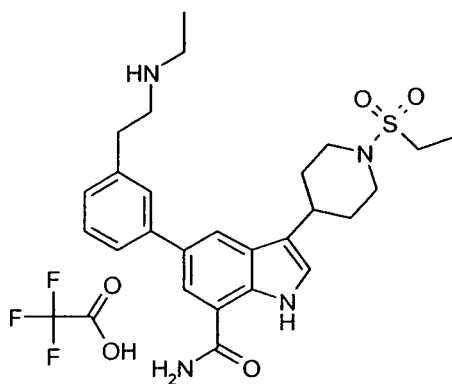
實例 345：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{2-[(2-甲基丙基)胺基]乙基}苯基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



取含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-7-羧酸(60 毫克, 0.13 毫莫耳)、[2-(3-溴苯基)乙基](2-甲基丙基)胺(100 毫克, 0.39 毫莫耳)與碳酸鉀(108 毫克, 0.780 毫莫耳)之二噁烷(2 毫升)與水(0.7 毫升)溶液。所得混合物脫氣 5 分鐘後, 添加肆(三苯基膦)鈰(0)(14 毫克, 0.013 毫莫耳)。於 CEM 微波爐中, 於 160°C 下反應 20 分鐘。反應使用 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 44 毫克標題化合物(62.5%)。

LC/MS = m/z 511.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.79

實例 346: 5-{3-[2-(乙基胺基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧酸三氟乙酸鹽

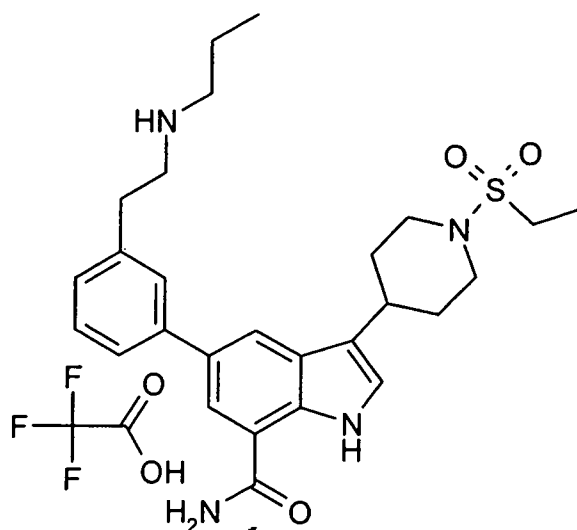


取含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-7-羧酸(40.4 毫克, 0.09 毫莫耳)、2-(3-溴苯基)-*N*-乙基乙胺(60 毫克, 0.263 毫莫耳)與碳酸鉀(72 毫克, 0.526 毫莫耳)之二噁烷(2 毫升)與水(0.7 毫升)溶液脫氣 5 分鐘。添加肆(三苯基膦)鈰(0)(11 毫克,

0.009 毫莫耳)。所得混合物於 CEM 微波爐中，於 160°C 下反應 20 分鐘。反應使用 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 38.6 毫克標題化合物(59.7%)。

LC/MS = m/z 482.8 [M+H]⁺ 滯留時間：1.54

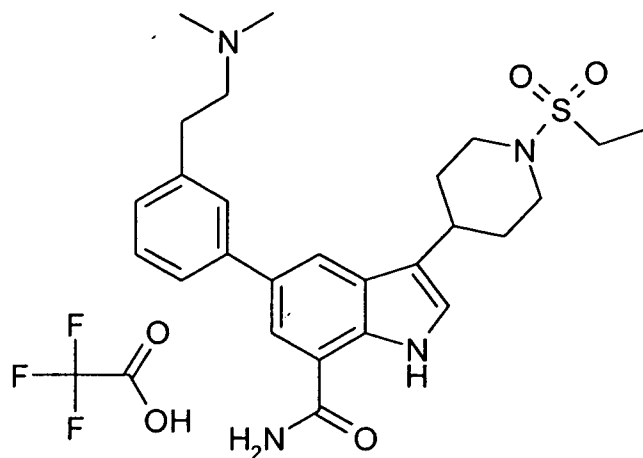
實例 347：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[2-(丙基胺基)乙基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



取含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(25 毫克，0.055 毫莫耳)、碳酸鉀(46 毫克，0.33 毫莫耳)與[2-(3-溴苯基)乙基]丙基胺(40 毫克，0.165 毫莫耳)之二噁烷(2 毫升)與水(0.7 毫升)溶液脫氣 5 分鐘後，添加肆(三苯基膦)鈰(0)(7 毫克，0.006 毫莫耳)。所得混合物於 CEM 微波爐中，於 160°C 下反應 20 分鐘。反應使用 Gilson 製備性 HPLC 分離，產生 17.6 毫克標題化合物(61%)。

LC/MS = m/z 497.4 [M+H]⁺ 滯留時間：1.97

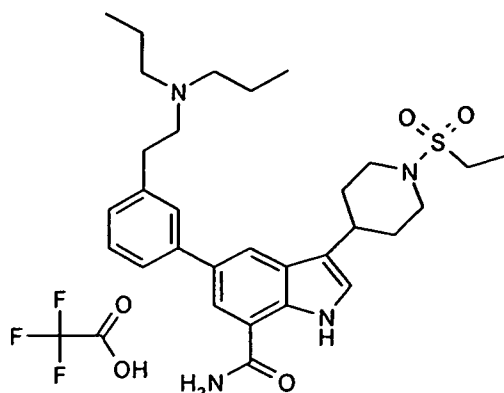
實例 348：5-{3-[2-(二甲基氨基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



取含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(60 毫克，0.13 毫莫耳)、碳酸鉀(108 毫克，0.78 毫莫耳)與 2-(3-溴苯基)-N,N-二甲基乙胺(90 毫克，0.39 毫莫耳)之二噁烷(2 毫升)與水(0.7 毫升)溶液脫氣 5 分鐘後，添加肆(三苯基膦)鈰(0)(15 毫克，0.013 毫莫耳)。所得混合物於 CEM 微波爐中，於 160°C 下反應 20 分鐘。反應使用 Gilson 製備性 HPLC 分離，產生 30 毫克標題化合物(59.7%)。

LC/MS = m/z 483.2 [M+H]⁺ 滯留時間：1.60

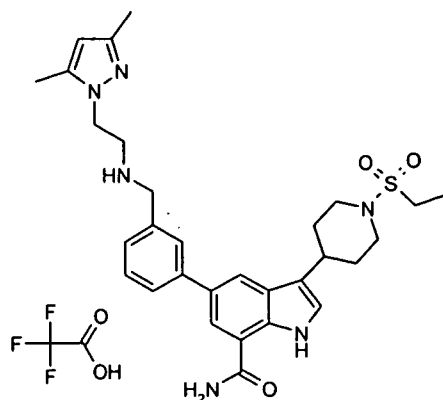
實例 349：5-{3-[2-(二丙基氨基)乙基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



取含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(66 毫克, 0.14 毫莫耳)、碳酸鉀(120 毫克, 0.86 毫莫耳)與(2-苯基乙基)二丙基胺(120 毫克, 0.43 毫莫耳)之二噁烷(2 毫升)與水(0.7 毫升)溶液脫氣 5 分鐘後, 添加肆(三苯基磷)鈀(0)(15 毫克, 0.014 毫莫耳)。所得混合物於 CEM 微波爐中, 於 160°C 下反應 20 分鐘。反應使用 Gilson 製備性 HPLC 分離, 產生 9 毫克標題化合物(65.3%)。

LC/MS = m/z 455.0 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.55

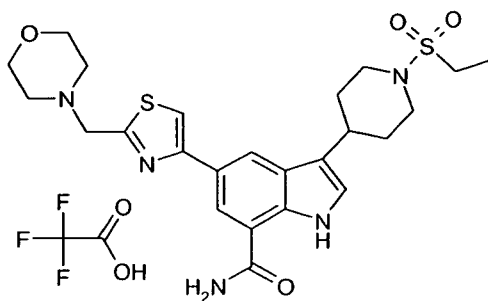
實例 350: 5-[3-({[2-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-1-基)乙基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(3-甲磺基苯基)-1H-吲哚-7-羧基(44 毫克, 0.1 毫莫耳)、2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙胺(105 毫克, 0.6 毫莫耳)之二氯甲烷(3 毫升)與甲醇(1.5 毫升)溶液中添加 3 滴乙酸。所得混合物攪拌一夜後, 添加三乙基氧基氫硼化鈉(134 毫克, 0.6 毫莫耳)。攪拌此混合物一夜。所得混合物經碳酸氫鈉(2 毫升)與鹽水(2 毫升)中止反應, 收集有機層與濃縮。反應使用 Gilson 製備性 HPLC 分離, 產生 26 毫克標題化合物(67.7%)

LC/MS = m/z 563.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.51

實例 351: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[2-(4-嗎啉基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-1H-吲哚-7-羧基三氟乙酸鹽

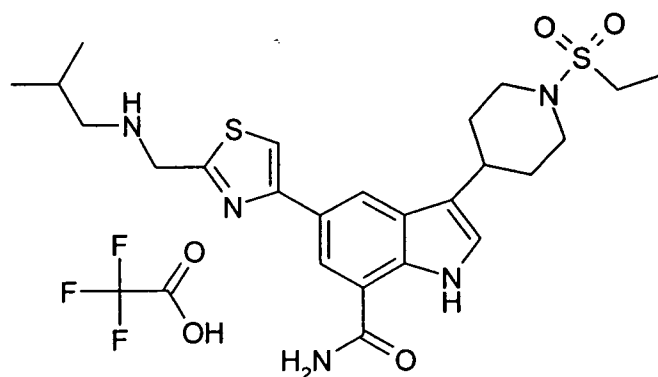


在含 4-溴-1,3-噻唑-2-甲醛(192 毫克, 1.0 毫莫耳)之 DCM(4.0 毫升)溶液中添加嗎啉(130 微升, 1.5 毫莫耳)與 3 滴 AcOH。攪拌混合物 12 小時後, 添加 Na(OAc)3BH(0.335 克, 1.5 毫莫耳)。6 小時後, 混合物經飽和 NaHCO₃(4.0 毫升)與鹽水(3.0 毫升)中止反應。分離有機層與濃縮, 產生 200 毫克 4-[(4-溴-1,3-噻唑-2-基)甲基]嗎啉(76%)。

取含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-7-羧基(46 毫克, 0.1 毫莫耳)、4-[(4-溴-1,3-噻唑-2-基)甲基]嗎啉(79 毫克, 0.3 毫莫耳)與碳酸鉀(83 毫克, 0.6 毫莫耳)之二噁烷(2 毫升)與水(0.7 毫升)溶液脫氣 5 分鐘後, 添加三乙基氧基氫硼化物(11 毫克, 0.1 毫莫耳)。此混合物於 CEM 微波爐中, 於 160°C 下反應 20 分鐘。收集有機層與濃縮。殘質再溶於二甲亞砜(1 毫升)後, 使用 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 26.6 毫克標題化合物(63.2%)

LC/MS = m/z 518.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.49

實例 352: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(2-[(2-甲基丙基)氨基]甲基)-1,3-噻唑-4-基)-1*H*-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽



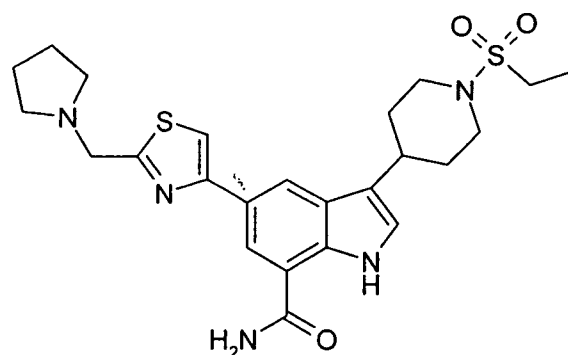
在含 4-溴-1,3-噻唑-2-甲醛(192 毫克, 1.0 毫莫耳)之 DCM(4.0 毫升)溶液中添加異丙基胺(152 微升, 1.5 毫莫耳)與 3 滴 AcOH。攪拌混合物 12 小時後, 添加 Na(OAc)3BH(0.335 克, 1.5 毫莫耳)。6 小時後, 混合物經

飽和 NaHCO_3 (4.0 毫升)與鹽水(3.0 毫升)中止反應。分離有機層與濃縮，產生 145 毫克標題化合物(58 %)。

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吡啶-7-甲醛(46 毫克，0.1 毫莫耳)、2-甲基-1-丙胺(70 毫克，0.3 毫莫耳)與碳酸鉀(83 毫克，0.6 毫莫耳)之二噁烷(2 毫升)與水(0.7 毫升)溶液中添加三乙醯氧基氫硼化物(11 毫克，0.01 毫莫耳)。此溶液脫氣 5 分鐘後，於 CEM 微波爐中，於 160°C 下反應 20 分鐘。分離有機層與濃縮。然後使用 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 24 毫克標題化合物(61.8%)

LC/MS = m/z 504.2 $[\text{M}+\text{H}]$ 滯留時間：1.43

實例 353：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-吡咯啶基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



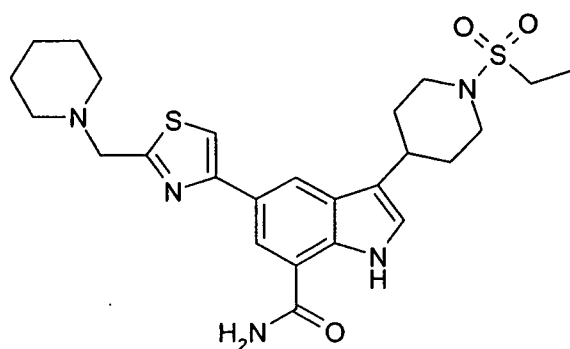
在含 4-溴-1,3-噻唑-2-甲醛(192 毫克，1.0 毫莫耳)之 DCM(4.0 毫升)溶液中添加吡咯啶(124 微升，1.5 毫莫耳)與 3 滴 AcOH。攪拌混合物 12 小時，添加 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0.335

克，1.5 毫莫耳)。6 小時後，混合物經飽和 NaHCO_3 (4.0 毫升)與鹽水(3.0 毫升)中止反應。分離有機層與濃縮，產生 200 毫克標題化合物(82 %)。

標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(2-[(2-甲基丙基)胺基]甲基)-1,3-噻唑-4-基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用吡咯啉(74 毫克，0.3 毫莫耳)替代 2-甲基-1-丙胺製備，產生 6.3 毫克標題化合物(50%)。

LC/MS = m/z 500.4 $[\text{M}+\text{H}]$ 滯留時間：1.22

實例 354：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-哌啶基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-1H-吲哚-7-羧醯胺

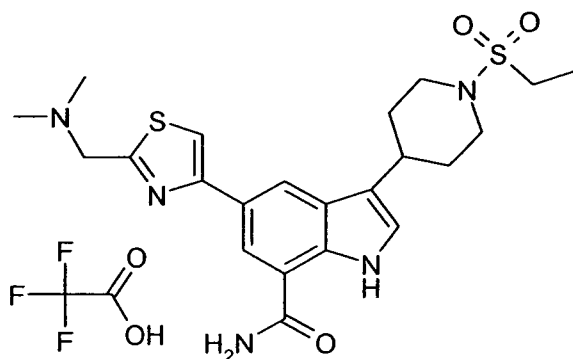


在含 4-溴-1,3-噻唑-2-甲醛(192 毫克，1.0 毫莫耳)之 DCM(4.0 毫升)溶液中添加哌啉(150 微升，1.5 毫莫耳)與 3 滴 AcOH。攪拌混合物 12 小時，添加 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0.335 克，1.5 毫莫耳)。6 小時後，混合物經飽和 NaHCO_3 (4.0 毫升)與鹽水(3.0 毫升)中止反應。分離有機層與濃縮，產生 166 毫克標題化合物(64 %)。

標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(2-[(2-甲基丙基)胺基]甲基)-1,3-噻唑-4-基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用哌啶(78 毫克，0.3 毫莫耳)替代 2-甲基-1-丙胺製備，產生 15.5 毫克標題化合物(51.6%)。

LC/MS = m/z 517.4 [M+H] 滯留時間：1.29

實例 355：5-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



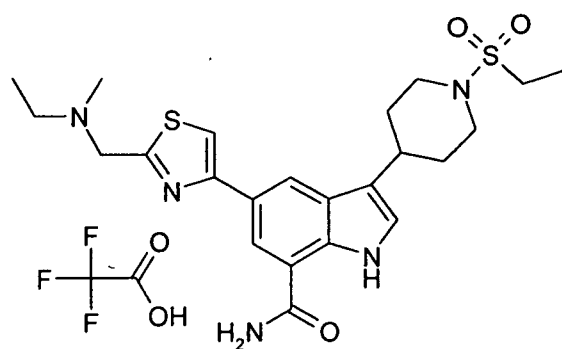
在含 4-溴-1,3-噻唑-2-甲醛(192 毫克，1.0 毫莫耳)之 DCM(4.0 毫升)溶液中添加二甲基胺(2.0M，3.0 毫升)與 3 滴 AcOH。攪拌混合物 48 小時後，添加 Na(OAc)3BH(1.33 克，6.0 毫莫耳)。12 小時後，混合物經飽和 NaHCO3(4.0 毫升)與鹽水(3.0 毫升)中止反應，使用分離器得到 DCM 有機層。有機層濃縮，產生 90 毫克所需產物(40%)。

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(46 毫克，0.1 毫莫耳)、二甲基胺(69 毫克，0.3 毫莫耳)與碳酸鉀(83 毫克，0.6 毫莫耳)之二噁烷(2 毫升)與水(0.7 毫升)溶液中添加三乙醯氧基氫硼化物(12 毫克，0.01 毫莫耳)。此混合物脫氣 5 分

鐘。混合物於微波爐中，於 160°C 下反應 20 分鐘。分離有機層與濃縮。然後使用 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 23 毫克標題化合物(59%)

LC/MS = m/z 474.4 [M+H] 滯留時間：1.20

實例 356：5-(2-[[乙基(甲基)胺基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧基三氟乙酸鹽

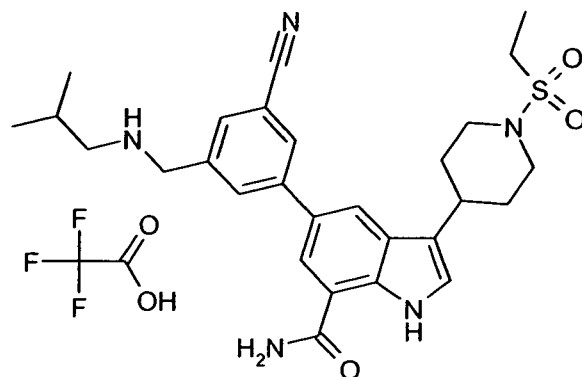


在含 4-溴-1,3-噻唑-2-甲醛(192 毫克，1.0 毫莫耳)之 DCM(4.0 毫升)溶液中添加 *N*-甲基乙胺(470ul, 6.0 毫莫耳)與 3 滴 AcOH。攪拌混合物 48 小時。添加 Na(OAc)3BH(1.33 克，6.0 毫莫耳)。12 小時後，混合物經飽和 NaHCO3(4.0 毫升)與鹽水(3.0 毫升)中止反應，使用分離器得到 DCM 有機層。有機層濃縮，產生 160 毫克標題化合物(68%)。

標題化合物係依據 5-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧基三氟乙酸鹽之一般製程，但改用乙基(甲基)胺(73 毫克，0.3 毫莫耳)替代二甲基胺製備，產生 25 毫克標題化合物(60.4%)。

LC/MS = m/z 490.4 [M+H] 滯留時間：1.25

實例 357：5-(3-氯基-5-[(2-甲基丙基)胺基]甲基)苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



於 0°C 與氫蒙氣下，在含 3-甲醯基苯基氰(1.0 克，7.6 毫莫耳)之 TFA(4.0 毫升)溶液中滴加濃縮 H₂SO₄(6.0 毫升)後，分少量添加 NBS。混合物慢慢回升至室溫後，於氫蒙氣下攪拌 12 小時。反應完成時，混合物倒至冰-H₂O(80 毫升)、PdCl₂(117 毫克，0.658 毫莫耳)中，收集固體，真空乾燥一夜，產生 1.50 克 3-溴-5-甲醯基苯醯胺(86%)。

LC/MS = m/z 228.2 [M+H]滯留時間：1.37

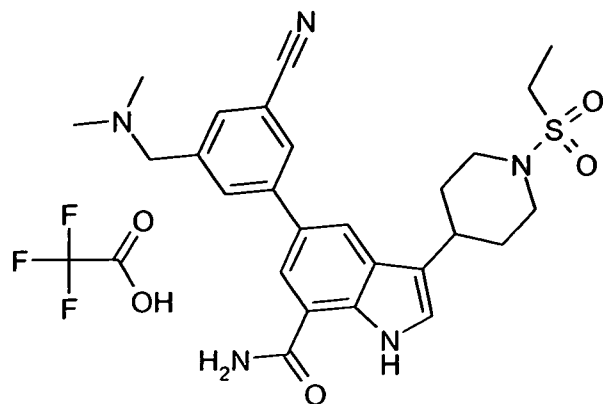
在含 3-溴-5-甲醯基苯醯胺(1.5 克，6.58 毫莫耳)之 H₂O(50.0 毫升)與 MeCN(50.0 毫升)溶液中添加 PdCl₂(117 毫克，0.658 毫莫耳)。混合物於室溫下攪拌 72 小時，再加一份 H₂O(100 毫升)與 MeCN(100 毫升)後，添加 PdCl₂(100 毫克，0.56 莫耳)。再攪拌混合物 12 小時，與濃縮。殘質溶於 EtOAc(200 毫升)，以鹽水(3 X 50.0 毫升)洗滌，經 Na₂SO₄脫水，與濃縮，然後經層析法純化(10%EtOAc 之己烷溶液)，產生 550 毫克 3-溴-5-甲醯基苯基氰(40%)。

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(46 毫克, 0.1 毫莫耳)之二噁烷(2.0 毫升)與 H₂O(0.7 毫升)溶液中添加 3-溴-5-甲醯基苯基氟(68 毫克, 0.3 毫莫耳)與碳酸鉀(83 毫克, 0.6 毫莫耳)。混合物脫氣 5 分鐘後, 添加肆(三苯基膦)鈀(0)(12 毫克, 0.01 毫莫耳)。混合物於微波爐中, 於 160°C 下反應 20 分鐘。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 5-(3-氟基-5-甲醯基苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯。

在含 5-(3-氟基-5-甲醯基苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(47 毫克, 0.1 毫莫耳)之二氯甲烷(3 毫升)與甲醇(1 毫升)溶液中添加幾滴乙酸與甲基(2-甲基丙基)胺(64 微升, 0.6 毫莫耳)。攪拌此混合物一夜後, 添加 20 滴乙酸與三乙醯氧基氫硼化鈉(0.6 毫莫耳)。混合反應 4 小時後, 添加甲基(2-甲基丙基)胺(64 微升, 0.6 毫莫耳)與三乙醯氧基氫硼化鈉(0.6 毫莫耳)。攪拌混合物一夜後, 以碳酸氫鈉與鹽水中止反應。經 SOX 卡管分離有機層, 濃縮。然後使用 Gilson 製備性 HPLC 分離, 產生 10.3 毫克標題化合物(63.6%)。

LC/MS = *m/z* 522.4 [M+H] 滯留時間: 1.65

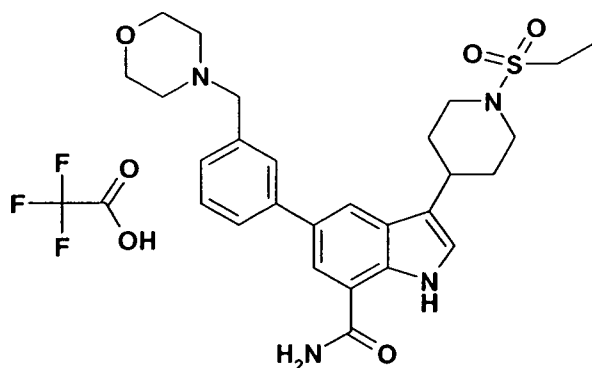
實例 358: 5-{3-氟基-5-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-(3-氰基-5-[(2-甲基丙基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧基胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用三甲基胺(300 微升，0.3 毫莫耳)替代甲基(2-甲基丙基)胺，產生 10.5 毫克標題化合物(61%)。

LC/MS = m/z 494.4 [M+H]⁺ 滯留時間：1.48

實例 359：3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-[3-(4-嗎啉基甲基)苯基]-1H-吲哚-7-羧基胺三氟乙酸鹽

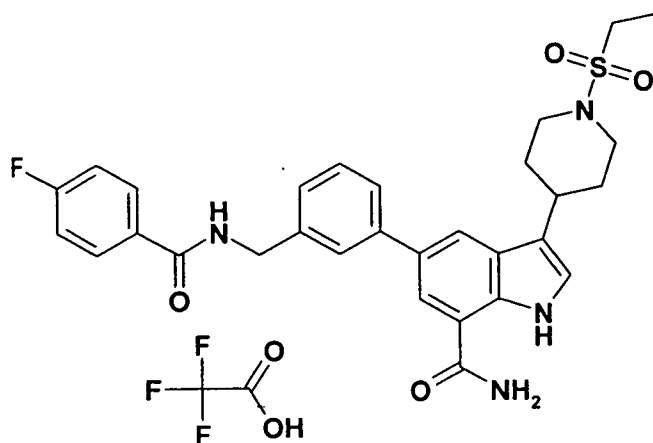


在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(3-甲磺基苯基)-1H-吲哚-7-羧基胺(80 毫克，0.181 毫莫耳)之 DCM 溶液中添加嗎啉(50 微升，0.545 毫莫耳)。反應於室溫下攪拌 30 分鐘

後，添加三乙鹽氧基氫硼化鈉(120 毫克，0.545 毫莫耳)。反應於室溫下進行一夜，濃縮。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 28.6 毫克標題化合物(25%)。

LC/MS = m/z 511.4 [M+H] 滯留時間：1.48 分鐘

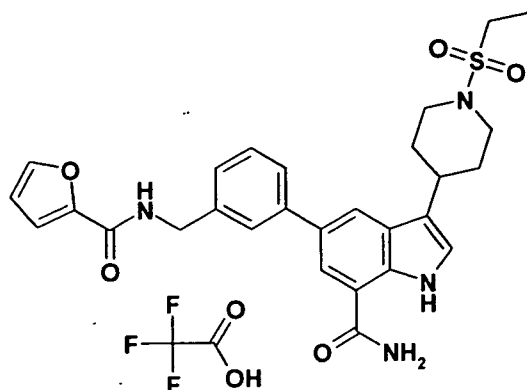
實例 360：3-[1-(乙基磺基)-4-吡啶基]-5-[3-({(4-氟苯基)羧基}胺基)甲基]苯基]-1H-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-{3-[(乙基磺基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺基)-4-吡啶基]-1H-吡啶-7-羧基三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 4-氟-N-{{3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基}甲基}苯基磺胺(125 毫克，0.352 毫莫耳)替代 N-{{3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基}甲基}乙基磺胺製備。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 18.3 毫克標題化合物(27%)。

LC/MS = m/z 563.1 [M+H] 滯留時間：2.07 分鐘

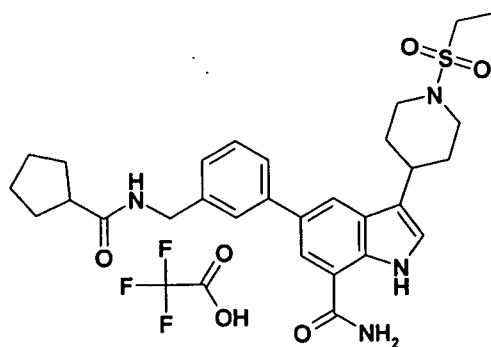
實例 361：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-[(2-呋喃基羧基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-{3-[(乙醯基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 *N*-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]甲基}-2-呋喃羧醯胺(115 毫克，0.352 毫莫耳)替代 *N*-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]甲基}乙醯胺製備。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 8.1 毫克標題化合物(12%)。

LC/MS = m/z 535 [M+H]⁺ 滯留時間：1.89 分鐘

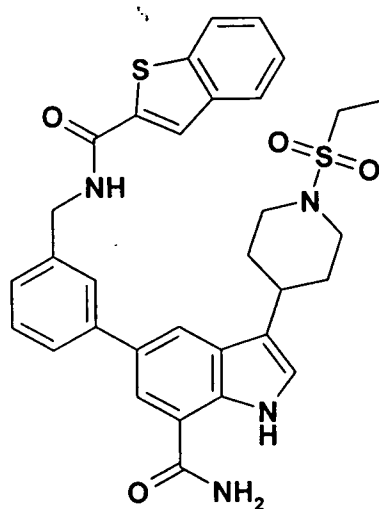
實例 362：5-(3-[(環戊基羧基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 5-{3-[(乙醯基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 *N*-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]甲基}環戊烷羧醯胺(116 毫克，0.352 毫莫耳)替代 *N*-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]甲基}乙醯胺製備。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 9.2 毫克標題化合物(14%)。

LC/MS = *m/z* 535 [M+H] 滯留時間：1.89 分鐘

實例 363：5-(3-{[(1-苯并噻吩-2-基羧基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺

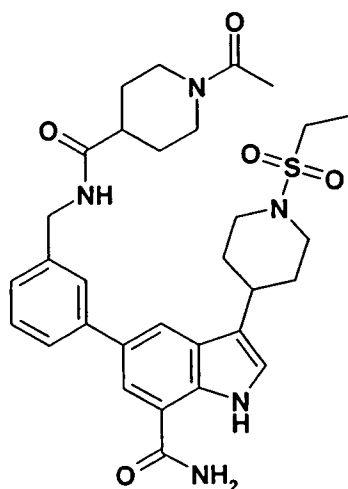


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(戊醯基胺基)甲基]苯基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 *N*-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]甲基}-1-苯并噻吩-2-羧醯胺(57 毫克，0.144 毫莫耳)替代 *N*-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]甲基}戊醯

胺製備。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生標題化合物。

LC/MS = m/z 601.2 [M+H] 滯留時間：2.18 分鐘

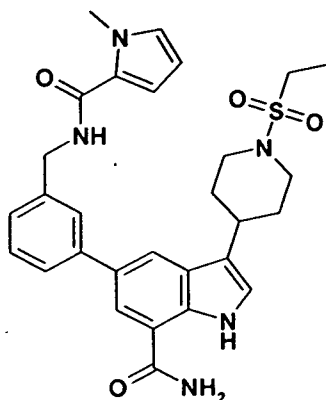
實例 364：5-[3-({[(1-乙醯基-4-哌啶基)羧基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(戊醯基胺基)甲基]苯基}-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用 1-乙醯基-N-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]甲基}-4-哌啶羧醯胺(56 毫克，0.144 毫莫耳)替代 N-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]甲基}戊醯胺製備。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生標題化合物。

LC/MS = m/z 594.4 [M+H] 滯留時間：1.87 分鐘

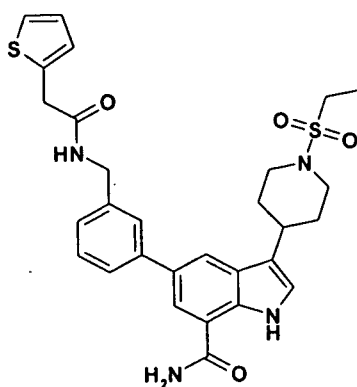
實例 365 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)胺基]甲基}苯基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(戊醯基胺基)甲基]苯基}-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 1-甲基-N-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]甲基}-1H-吡咯-2-羧醯胺(49 毫克，0.144 毫莫耳)替代 N-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]甲基}戊醯胺製備。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生標題化合物。

LC/MS = m/z 548.4 [M+H]⁺ 滯留時間：2.02 分鐘

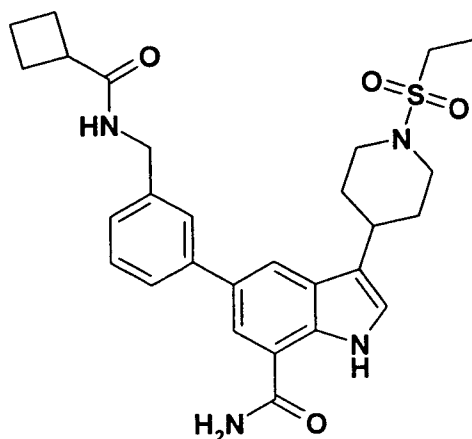
實例 366 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{[(2-噻吩基乙醯基)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(戊醯基胺基)甲基]苯基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 *N*-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]甲基}-2-(2-噻吩基)乙醯胺(51 毫克，0.144 毫莫耳)替代 *N*-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]甲基}戊醯胺製備。化合物經質量導向式自動製備性 HPLC 純化，產生 10.3 毫克標題化合物(18.2%)。

LC/MS = m/z 565.2 [M+H] 滯留時間：1.95 分鐘

實例 367：5-(3-{[(環丁基羰基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺

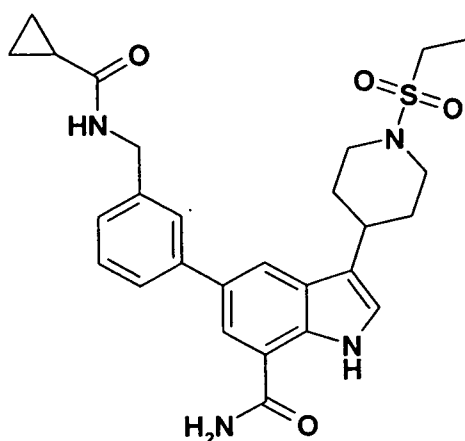


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(戊醯基胺基)甲基]苯基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 *N*-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]甲基}環丁烷羧醯胺(45 毫克，0.144 毫莫耳)替代 *N*-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]甲基}戊醯胺製

備。化合物經質量導向式自動製備性 HPLC 純化，產生 4.3 毫克標題化合物(8%)。

LC/MS = m/z 523.4 [M+H] 滯留時間：1.90 分鐘

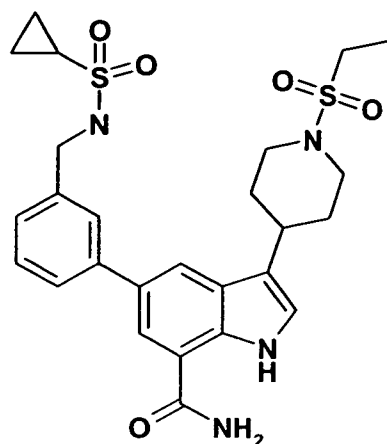
實例 368：5-(3-[(環丙基羰基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{3-[(戊醯基胺基)甲基]苯基}-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 *N*-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]甲基}環丙烷羧醯胺(43 毫克，0.144 毫莫耳)替代 *N*-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]甲基}戊醯胺製備。化合物經質量導向式自動製備性 HPLC 純化，產生 5.5 毫克標題化合物(11%)。

LC/MS = m/z 509.2 [M+H] 滯留時間：1.85 分鐘

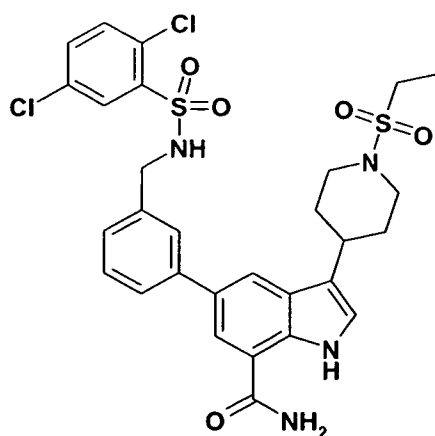
實例 369：5-(3-[(環丙基磺醯基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



在含 5-[3-(胺基甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(35 毫克，0.079 毫莫耳)之 DMF(1.0 毫升)與 DCM(1.0 毫升)溶液中添加環丙烷磺醯氯(11 毫克，0.079 毫莫耳)與 DIEA(14 微升，0.079 毫莫耳)。反應於室溫下攪拌一夜。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 7.2 毫克標題化合物(17%)。

.LC/MS = m/z 545.4 [M+H]⁺ 滯留時間：1.94 分鐘

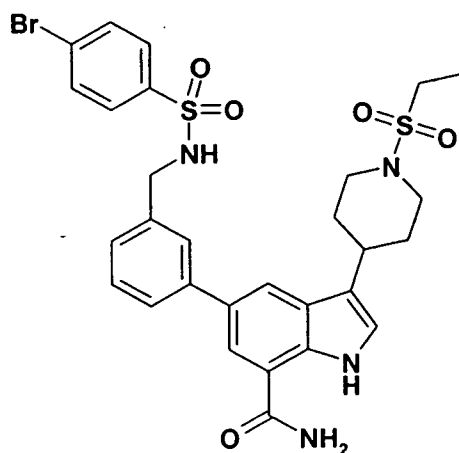
實例 370：5-[3-({[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



在含 5-[3-(胺基甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(40 毫克, 0.096 毫莫耳)之 DMF(1.0 毫升)與 DCM(1.0 毫升)溶液中添加 2,5-二氯苯磺醯氯(86 毫克, 0.352 毫莫耳)與 DIEA(62 微升, 0.352 毫莫耳)。反應於室溫下攪拌 6 小時。反應混合物濃縮後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 6.6 毫克標題化合物(11%)。

LC/MS = m/z 649.2 [M+H] 滯留時間: 2.25 分鐘

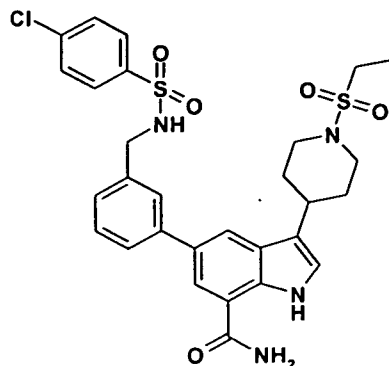
實例 371: 5-[3-({[(4-溴苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-[3-({[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺之一般製程, 但改用 4-溴苯磺醯氯(90 毫克, 0.352 毫莫耳)替代 2,5-二氯苯磺醯氯製備。反應混合物濃縮後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 19.4 毫克標題化合物(31%)。

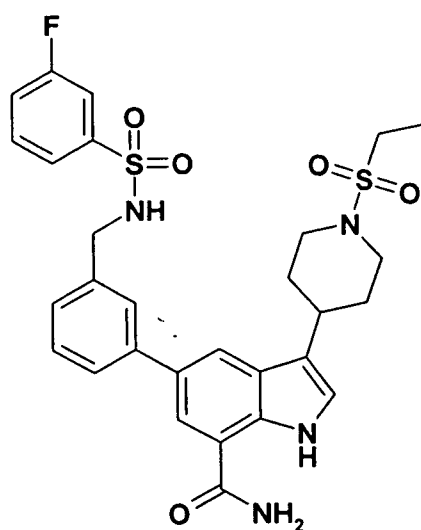
LC/MS = m/z 659.4 [M+H] 滯留時間: 2.20 分鐘

實例 372 : 5-[3-({[(4-氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-[3-({[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用(2*E*,4*E*)-5-氯-2,4,6-庚三烯-2-磺醯氯(80 毫克，0.352 毫莫耳)替代 2,5-二氯苯磺醯氯製備。反應混合物濃縮後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 7.5 毫克標題化合物(13%)。LC/MS = *m/z* 615.2 [M]⁺ 滯留時間：2.19 分鐘

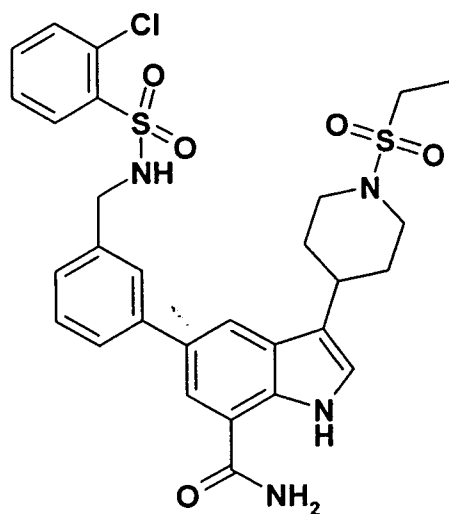
實例 373 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(3-氟苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-[3-({[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 3-氯苯磺醯氯(69 毫克，0.352 毫莫耳)替代 2,5-二氯苯磺醯氯製備。反應混合物濃縮後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 7.3 毫克標題化合物(13%)。

LC/MS = m/z 599.2 [M+H]⁺ 滯留時間：2.15 分鐘

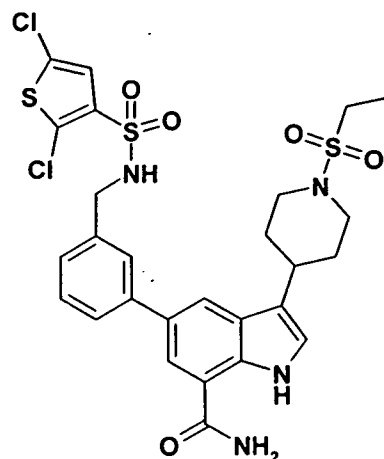
實例 374：5-[3-({[(2-氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-[3-({[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 2-氯苯磺醯氯(74 毫克，0.352 毫莫耳)替代 2,5-二氯苯磺醯氯製備。反應混合物濃縮後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 17.3 毫克標題化合物(29%)。

LC/MS = m/z 615.2 [M]⁺ 滯留時間：2.15 分鐘

實例 375：5-[3-({[(2,5-二氯-3-噻吩基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



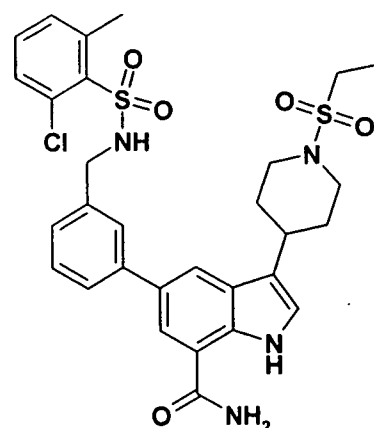
5

標題化合物係依據 5-[3-({[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 2,5-二氯-3-噻吩磺醯氯(86 毫克，0.352 毫莫耳)替代 2,5-二氯苯磺醯氯製備。反應混合物濃縮後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 16.7 毫克標題化合物(27%)。

10

LC/MS = m/z 655.2 [M] 滯留時間：2.24 分鐘

實例 376：5-[3-({[(2-氯-6-甲基苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺

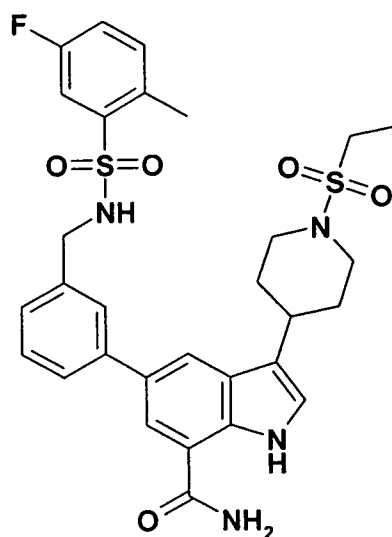


15

標題化合物係依據 5-[3-({[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 2-氯-6-甲基苯磺醯氯(86 毫克，0.352 毫莫耳)替代 2,5-二氯苯磺醯氯製備。反應混合物濃縮後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 17.9 毫克標題化合物(30%)。

LC/MS = m/z 629.4 [M] 滯留時間：2.19 分鐘

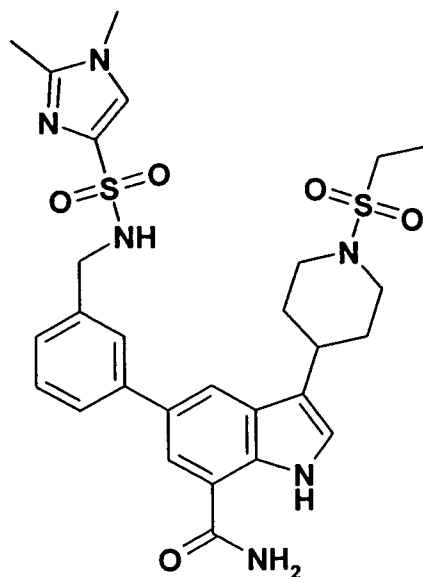
實例 377：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(5-氟-2-甲基苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-[3-({[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 5-氟-2-甲基苯磺醯氯(86 毫克，0.352 毫莫耳)替代 2,5-二氯苯磺醯氯製備。反應混合物濃縮後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生標題化合物。

LC/MS = m/z 613.2 [M+H] 滯留時間：2.18 分鐘

實例 378 : 5-[3-({[(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



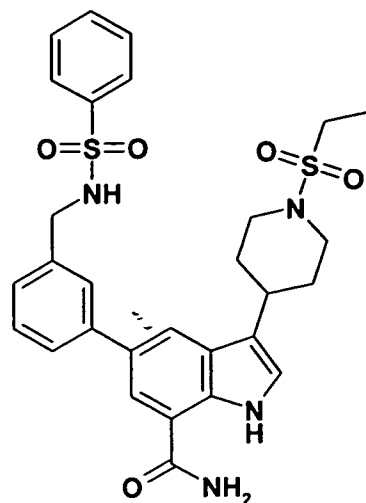
5

標題化合物係依據 5-[3-({[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 1,2-二甲基-1*H*-咪唑-4-磺醯氯(69 毫克，0.352 毫莫耳)替代 2,5-二氯苯磺醯氯製備。反應混合物濃縮後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 1.9 毫克標題化合物(3.3%)。

LC/MS = m/z 599.2 [M+H]⁺ 滯留時間：1.76 分鐘

實例 379 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-({[(苯基磺醯基)胺基]甲基}苯基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺

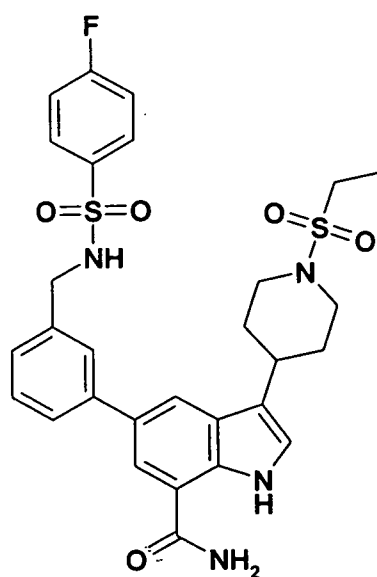
15



標題化合物係依據 5-[3-({[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用苯磺醯氯(62 毫克，0.352 毫莫耳)替代 2,5-二氯苯磺醯氯製備。反應混合物濃縮後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 13.4 毫克標題化合物(24%)。

LC/MS = m/z 581.6 [M+H]⁺ 滯留時間：2.10 分鐘

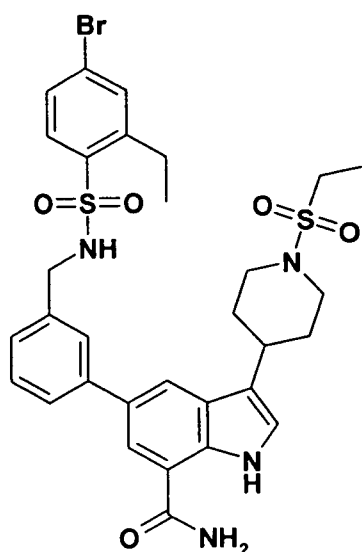
實例 380：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[3-({[(4-氟苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-[3-({[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用 4-氟苯磺醯氯(69 毫克，0.352 毫莫耳)替代 2,5-二氯苯磺醯氯製備。反應混合物濃縮後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 11.5 毫克標題化合物(20%)。

LC/MS = m/z 599.2 [M+H] 滯留時間：2.10 分鐘

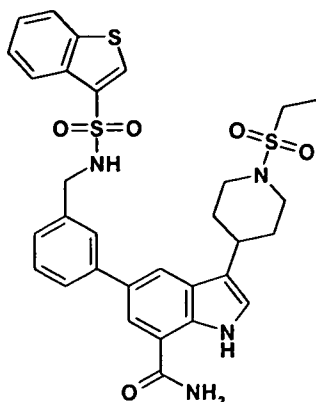
實例 381：5-[3-({[(4-溴-2-乙基苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-[3-({[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用 4-溴-2-乙基苯磺醯氯(100 毫克，0.352 毫莫耳)替代 2,5-二氯苯磺醯氯製備。反應混合物濃縮後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 2.7 毫克標題化合物(4%)。

LC/MS = m/z 687.6 [M] 滯留時間：2.38 分鐘

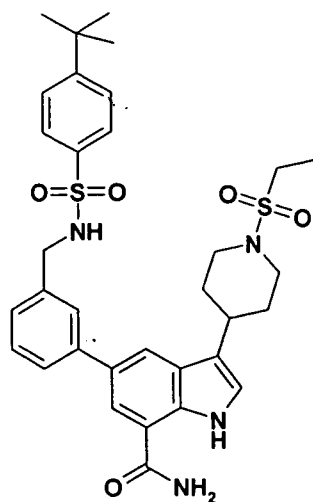
實例 382 : 5-(3-[[1-(苯并噻吩-3-基磺醯基)胺基]甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-[3-({[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 1-苯并噻吩-3-磺醯氯(82 毫克，0.352 毫莫耳)替代 2,5-二氯苯磺醯氯製備。反應混合物濃縮後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 3.9 毫克標題化合物(6%)。

LC/MS = m/z 637.4 [M+H]⁺ 滯留時間：2.19 分鐘

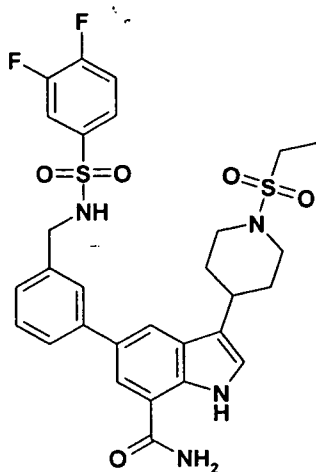
實例 383 : 5-{3-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]磺醯基]胺基}甲基}苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-[3-({[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 4-(1,1-二甲基乙基)苯磺醯氯(82 毫克，0.352 毫莫耳)替代 2,5-二氯苯磺醯氯製備。反應混合物濃縮後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 15.6 毫克標題化合物(26%)。

LC/MS = m/z 637.4 [M+H]⁺ 滯留時間：2.35 分鐘

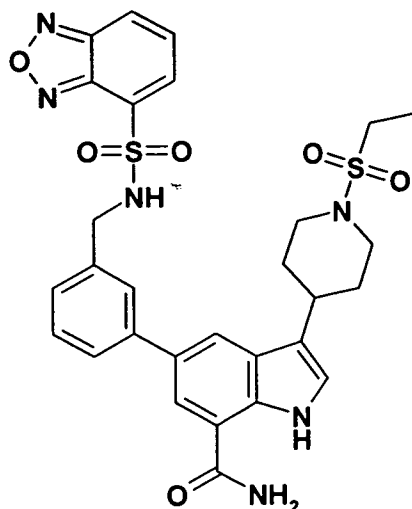
實例 384：5-[3-({[(3,4-二氟苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-[3-({[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 3,4-二氟苯磺醯氯(75 毫克，0.352 毫莫耳)替代 2,5-二氯苯磺醯氯製備。反應混合物濃縮後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生標題化合物。

LC/MS = m/z 617.2 [M+H]⁺ 滯留時間：2.16 分鐘

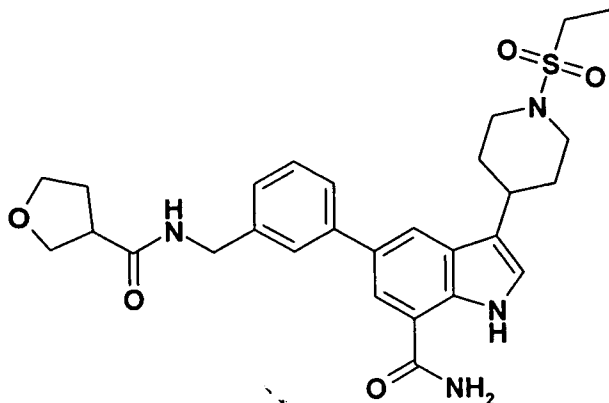
實例 385：5-(3-{{(2,1,3-苯并二𠵿唑-4-基磺醯基)胺基}甲基}苯基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-𠵿噪-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-[3-({[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-𠵿噪-7-羧醯胺之一般製程，但改用 2,1,3-苯并二𠵿唑-4-磺醯氯(77 毫克，0.352 毫莫耳)替代 2,5-二氯苯磺醯氯製備。反應混合物濃縮後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生標題化合物。

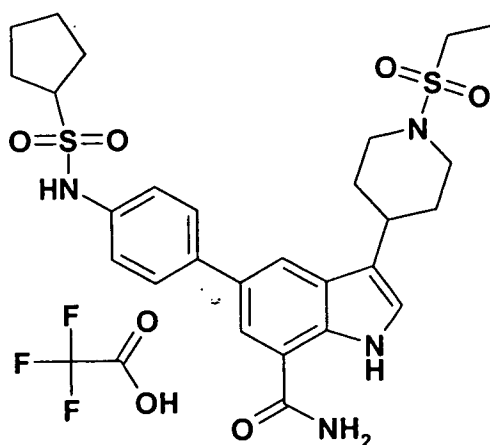
LC/MS = m/z 623.4 [M+H]⁺ 滯留時間：2.10 分鐘

實例 386：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-{{(四氫-3-呋喃基羧基)胺基}甲基}苯基)-1*H*-𠵿噪-7-羧醯胺



在含四氫-3-呋喃羧酸(17 毫克, 0.144 毫莫耳)之 DCM(2.0 毫升)溶液中添加吡啶(3 滴)與草醯氯(18 毫克, 0.144 毫莫耳)。於室溫下攪拌反應混合物一夜。在混合物中添加含 5-[3-(胺基甲基)苯基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(40 毫克, 0.096 毫莫耳)之 DMF(1.0 毫升)與 DIEA(33 微升, 0.192 毫莫耳)。於室溫下攪拌反應混合物一夜。反應混合物於氮蒙氣下濃縮, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 5.3 毫克標題化合物(10%)。LC/MS = m/z 539.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.80 分鐘

實例 387: 5-{4-[(環戊基磺醯基)胺基]苯基}-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

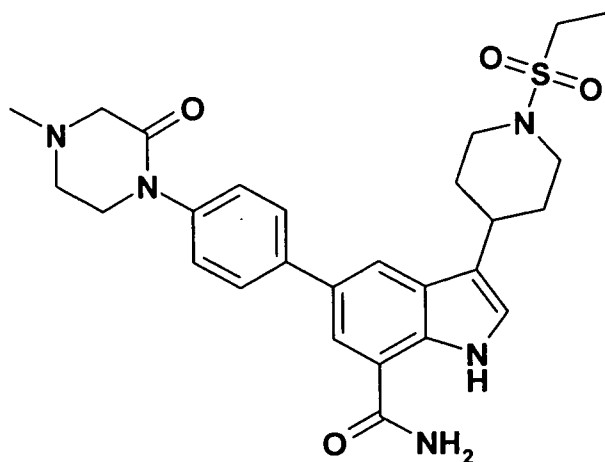


在 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(20 毫克, 0.048 毫莫耳)中添加含氯(二-2-原冰片基膦基)(2-二甲基胺基甲基二茂絡鐵-1-基)鈀(II)(10 毫克, 0.016 毫莫耳)、碳酸鉀(13.4 毫克, 0.097 毫莫耳)與 N-[4-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]環戊烷磺醯胺(34 毫克, 0.097 毫莫耳)之二噁烷(3 毫升)與 H₂O(1 毫升)。反應混合物於微波爐中, 於 160°C 下反應 10 分鐘。反應混合物於氮蒙氣下濃縮, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 8.6 毫克標題化合物(32%)。

LC/MS = m/z 559.2[M+H]滯留時間: 2.00 分鐘

實例 388: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[4-(4-甲基-2-氧代-1-哌啶基)苯基]-1H-吲哚-7-羧醯胺

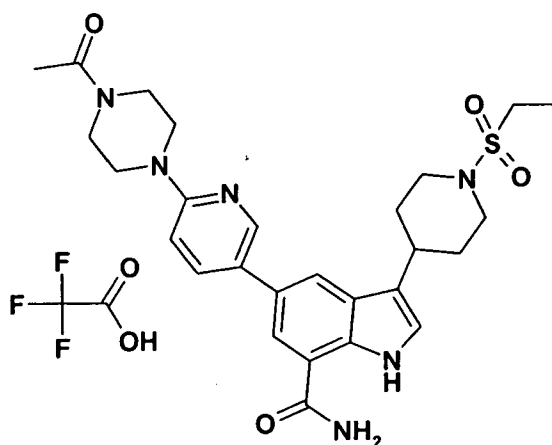


在 5-溴-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(20 毫克, 0.048 毫莫耳)中添加含 4-甲基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]-2-哌啶酮 (31 毫克, 0.097 毫莫耳)之二噁烷(3.0 毫升)與 H₂O(1.0 毫升)、碳酸鉀(13 毫克, 0.097 毫莫耳)與氯(二-2-原冰片基膦基)(2-二甲基胺基甲基二茂絡鐵-1-基)鈦(II)(10 毫克, 0.016 毫莫耳)。反應混合物於微波爐中, 於 160°C 下反應 10 分鐘。反應混合

物於微波爐中，於 160°C 下加熱 10 分鐘。反應混合物於氮蒙氣下濃縮，經 Gilson 製備性 HPLC 純化。所需溶離份於 CH₃CN 與 H₂O 中，經飽和碳酸鉀處理成中性鹽後，濃縮，產生 1.9 毫克標題化合物(8%)。

LC/MS = m/z 524.6 [M+H] 滯留時間：1.49 分鐘

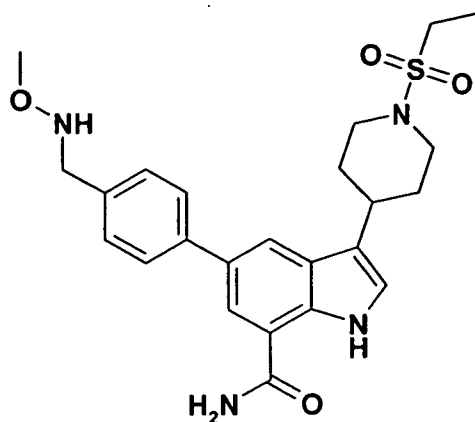
實例 389：5-[6-(4-乙醯基-1-哌啶基)-3-吡啶基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



於 0°C 下，在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[6-(1-哌啶基)-3-吡啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(40 毫克，0.080 毫莫耳)之二氯甲烷溶液中添加乙醯氯 (7 微升，0.096 毫莫耳)與 DIEA(11.6 微升，0.12 毫莫耳)。反應混合物於 0°C 至室溫之間反應 0.5 小時後，以 H₂O 中止反應。化合物經 MDAP HPLC 純化，產生 7 毫克標題化合物(40%)。

LC/MS = m/z 539.4 [M+H] 滯留時間：1.27 分鐘

實例 390：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-[[[(甲基氧)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺



5

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-甲醯基苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克，0.114 毫莫耳)之 DCM(1.5 毫升)與 MeOH(1.5 毫升)溶液中添加 O-甲基羥基胺(114 毫克，1.71 毫莫耳)。攪拌反應一夜。濃縮溶劑，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 38 毫克 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-[[[(甲基氧)亞胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(76%)。

10

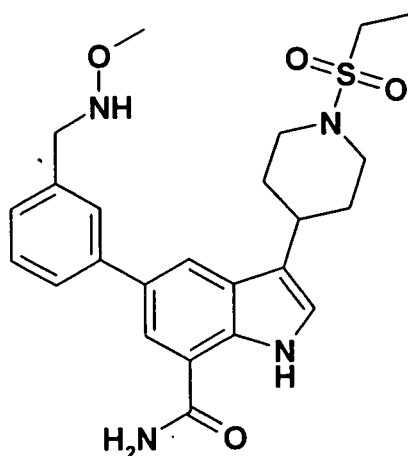
在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(4-[[[(甲基氧)亞胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(21.5 毫克，0.046 毫莫耳)之 DCM(3.0 毫升)與 MeOH(3.0 毫升)溶液中滴加 HCl 之 1,4-二噁烷溶液，於 0°C 下維持 pH = 4。添加氰基氫硼化鈉(29 毫克，0.46 毫莫耳)後，於室溫下攪拌一夜。除了^{添加}氰基氫硼化鈉(45 毫克，0.72 毫莫耳)外，再加 HCl 之 1,4-二噁烷溶液，維持 pH = 4。攪拌反應混合物 48 小時。再於 0°C 下添加 HCl 之 1,4-二噁烷溶液，以維持 pH = 4，並攪拌至回升室

15

溫。混合物經 H₂O 中止反應。添加 DCM 操作水相，混合物濃縮。殘質溶於 DCM，經 SCX SPE 卡管純化，產生 15.2 毫克標題化合物(70%)。

LC/MS = m/z 471.6 [M+H] 滯留時間：1.67 分鐘

實例 391：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-[[[(甲基氧)胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺



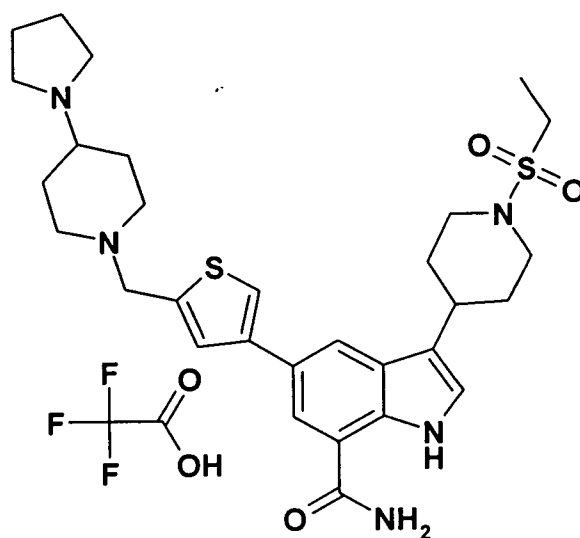
在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-甲醯基苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(50 毫克，0.114 毫莫耳)之 DMSO(3.0 毫升)溶液中添加 O-甲基羥基胺(57 毫克，0.684 毫莫耳)。攪拌反應一夜。再加 O-甲基羥基胺(0.342 毫莫耳)至其反應混合物中，攪拌 48 小時。濃縮溶劑後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 29.8 毫克 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-[[[(甲基氧)亞胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(56%)。

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(3-[[[(甲基氧)亞胺基]甲基}苯基)-1H-吡啶-7-羧醯胺(58 毫克，0.123 毫莫耳)之

DCM(3.0 毫升)與 MeOH(3.0 毫升)溶液中添加 HCl 之 1,4-二噁烷溶液，以維持 pH = 4。添加氰基氫硼化鈉(176 毫克，3.69 毫莫耳)後，攪拌一夜 48 小時。化合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 20.0 毫克標題化合物(89%)。

LC/MS = m/z 471.6 [M+H] 滯留時間：1.75 分鐘

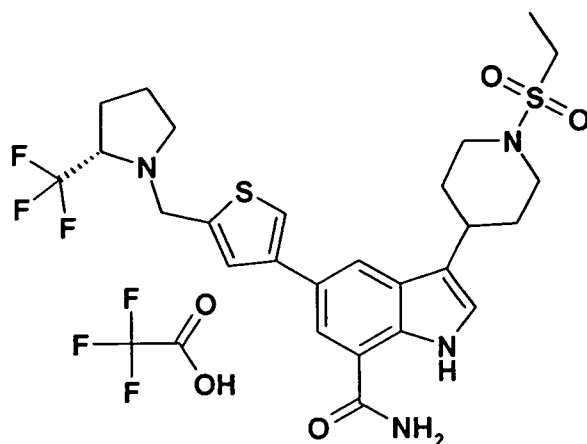
實例 392：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[4-(1-吡咯啶基)-1-哌啶基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克，0.112 毫莫耳)之 DMSO(2.0 毫升)溶液中添加 4-(1-吡咯啶基)哌啶(173 毫克，1.12 毫莫耳)與乙酸(5 滴)。6 小時後，添加三乙醯氧基氫硼化鈉(238 毫克，1.12 毫莫耳)，攪拌反應一夜。反應混合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 17.0 毫克標題化合物(26%)。

LC/MS = m/z 584.4 [M+H] 滯留時間：1.38 分鐘

實例 393：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2S)-2-(三氟甲基)-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



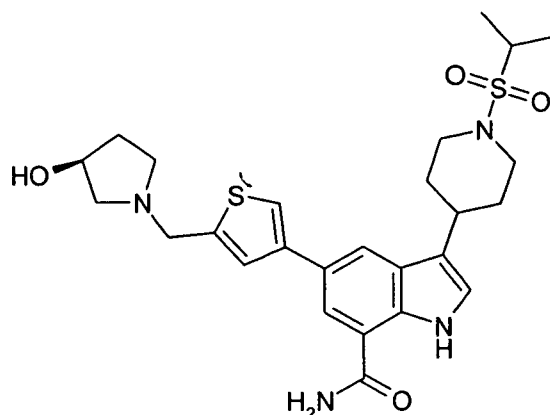
在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克, 0.112 毫莫耳)之 DCM(3.0 毫升)與 MeOH(1.5 毫升)溶液中添加(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啶(156 毫克, 1.12 毫莫耳)與乙酸(5 滴)。於室溫下攪拌 6 小時後, 添加氫硼化鈉(43 毫克, 1.12 毫莫耳), 攪拌反應一夜。反應混合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 5.0 毫克標題化合物(8%)。

LC/MS = m/z 569.4 [M+H]⁺ 滯留時間: 2.37 分鐘

實例 394：5-(5-{[(2R)-2-(羥基甲基)-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吲哚-7-羧醯胺

LC/MS = m/z 546 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.47 分鐘。

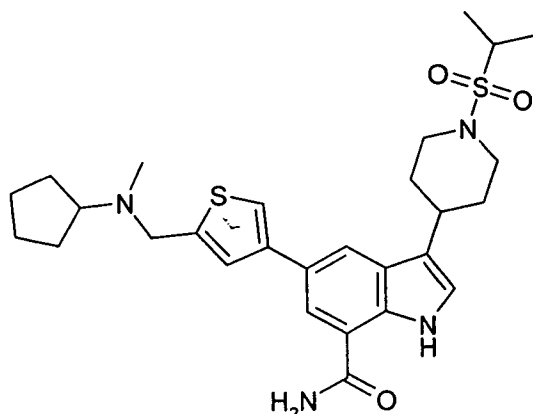
實例 395 : 5-(5-{[(3S)-3-羥基-1-吡咯啶基]甲基}-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-(5-{[(2R)-2-(羥基甲基)-1-吡咯啉基]甲基}-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用(3S)-3-吡咯啉醇(90.13 毫克，1.20 毫莫耳)替代(2R)-2-吡咯啉基甲醇製備，產生 12.8 毫克標題化合物(53.1%)。

LC/MS = m/z 532 [M+H] 滯留時間：1.45 分鐘。

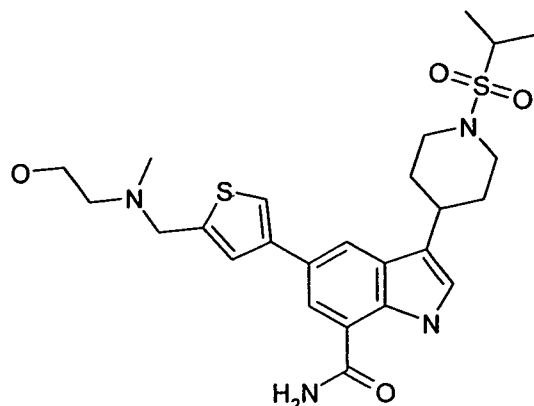
實例 396：5-(5-{[環戊基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-(5-{[(2R)-2-(羥基甲基)-1-吡咯啉基]甲基}-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用 N-甲基環戊烷胺(90.13 毫克，1.20 毫莫耳)替代(2R)-2-吡咯啉基甲醇製備，產生 10 毫克標題化合物(54.3%)

LC/MS = m/z 544.2 [M+H] 滯留時間：1.65 分鐘。

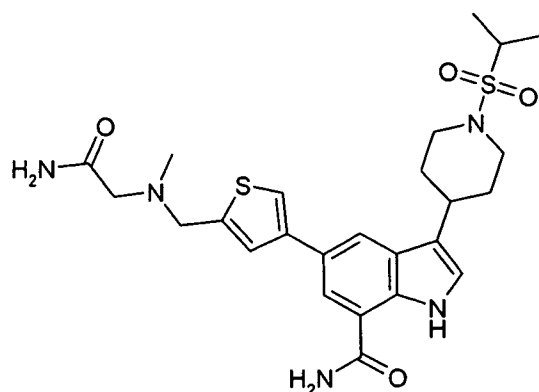
實例 397：5-(5-[[(2-羥基乙基)(甲基)胺基] 甲基]-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-(5-[[(2R)-2-(羥基甲基)-1-吡咯啶基] 甲基]-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用 2-(甲基胺基)乙醇 (90.13 毫克，1.20 毫莫耳) 替代 (2R)-2-吡咯啶基甲醇製備，產生 8 毫克標題化合物 (51.9%)。

LC/MS = m/z 520 [M+H]⁺ 滯留時間：1.44 分鐘。

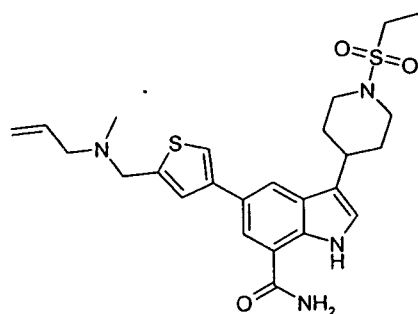
實例 398：5-(5-[[(2-胺基-2-氧代乙基)(甲基)胺基] 甲基]-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 5-(5-{[(2R)-2-(羥基甲基)-1-吡咯啉基]甲基}-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用 N2-甲基甘胺醯胺 (90.13 毫克，1.200 毫莫耳) 替代 (2R)-2-吡咯啉基甲醇製備，產生 15 毫克標題化合物 (53.2%)。

LC/MS = m/z 520 [M+H] 滯留時間：1.44 分鐘。

實例 399： 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(2-丙烯-1-基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺

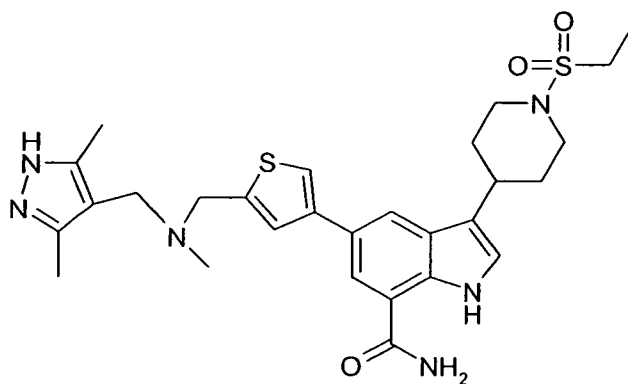


添加烯丙基胺 (0.034 毫升，0.449 毫莫耳) 與 HOAc (0.026 毫升，0.449 毫莫耳) 至 1 達蘭小瓶中，含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺 (20 毫克，0.0449 毫莫耳) 之 DMSO (0.5 毫升) 溶液中。添加 NaBH(OAc)₃ (95 毫克，0.449 毫莫耳) 後，小瓶加蓋，反應於室溫下攪拌 15 小時。添加 NaCNBH₃ (28 毫克，0.449 毫莫耳) 與 MeOH，再攪拌反應 4 小時。添加 37 wt% 甲醛水溶液 (0.069 毫升，0.898 毫莫耳)，再攪拌反應 1 小時。反應混合物經 2 克 SCX 卡管 (先經 3 毫升 MeOH 平衡)

過濾，依序以 MeOH(3 毫升)與 2M NH₃/MeOH 溶液(9 毫升)溶離。NH₃/MeOH 溶離份於氮氣流與 50 °C 下濃縮，殘質溶於 DMSO(1 毫升)，經 Gilson HPLC(Xbridge Prep C18 管柱：19 x 100 mm)，依每分鐘 20 毫升，以 15 分鐘，使用線性梯度 10%CH₃CN/H₂O(0.1% NH₄OH) 至 70% CH₃CN/H₂O(0.1%NH₄OH)溶離純化。取含標題化合物之溶離份於氮氣流與 50°C 下濃縮，產生 5.2 毫克標題化合物(23%)。

LC/MS = m/z 501.4 [M+H]⁺ 滯留時間：1.48 分鐘。

實例 400：5-(5-{[1-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基](甲基)胺基}甲基)-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



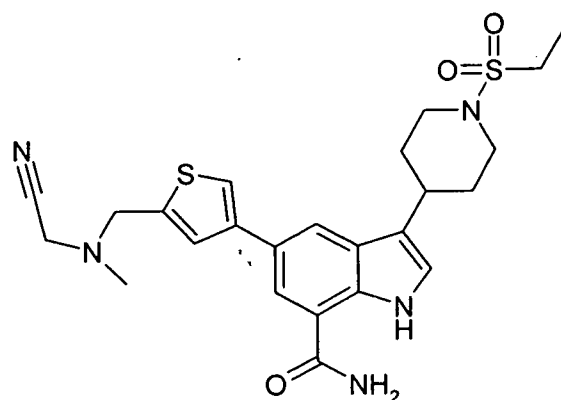
在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(45 毫克，100 微莫耳)之二甲亞砷(1.0 毫升)溶液中添加 1-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-N-甲基甲胺(320 微莫耳)與 2 至 3 滴冰醋酸。所得混合物攪拌一夜。18

小時後，添加三乙醯氧基氫硼化鈉(200 毫克，1000 微莫耳)。攪拌此混合物 1.5 小時後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 6.24 毫克標題化合物(11.0%)。

LC/MS = m/z 569.3 [M+H]滯留時間： 1.42 分鐘。

5.

實例 401：5-(5-[(氰基甲基)(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺



10

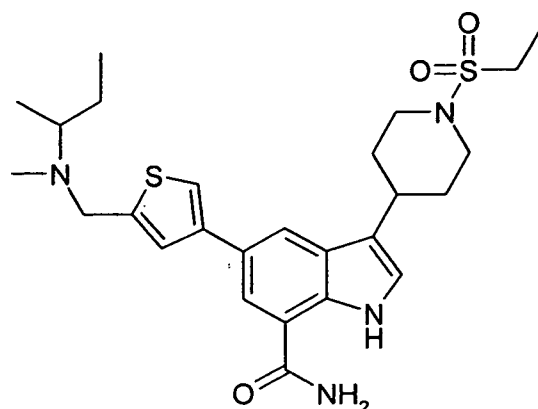
標題化合物係依據 5-(5-[[[(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)甲基](甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用(甲基胺基)乙腈(320 微莫耳)替代 1-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-N-甲基甲胺製備，產生 6.36 毫克標題化合物(12.7%)。

15

LC/MS = m/z 430 [M+H]滯留時間： 1.70 分鐘。

實例 402：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[[甲基(1-甲基丙基)胺基]甲基]-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺

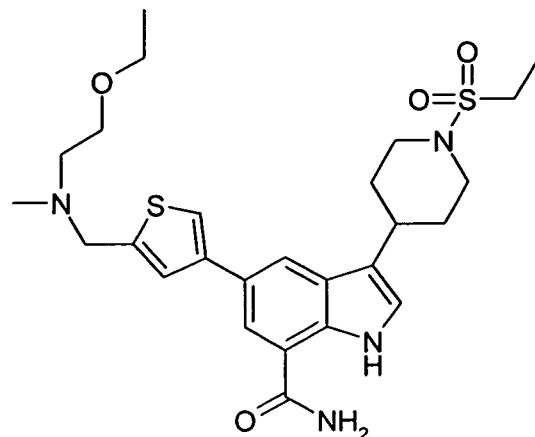
20



在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺(45 毫克, 0.1 毫莫耳)之 二甲亞砷(1 毫升)溶液中添加 2-丁胺(1 毫莫耳)、1 至 2 滴乙酸與三乙醯氧基氫硼化鈉(211 毫克, 1 毫莫耳)。所得混合物加蓋攪拌 18 小時後, 添加氰基氫硼化鈉(62 毫克, 1 毫莫耳)之甲醇(0.5 毫升)溶液。攪拌 3 小時後, 添加甲醛 37%水溶液(1.5 毫升)。經 SCX(2 克)卡管, 依序以甲醇及 NH₃ 之甲醇溶液溶離純化。再經 Gilson 製備性 HPLC 純化。經 XBridge C18 管柱(P/N 186002978), 使用梯度 10%乙腈至 70%乙腈之水溶液(含 0.1% NH₄OH), 產生 14.4 毫克標題化合物(27.9%)。

LC/MS = m/z 517.3 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.58 分鐘。

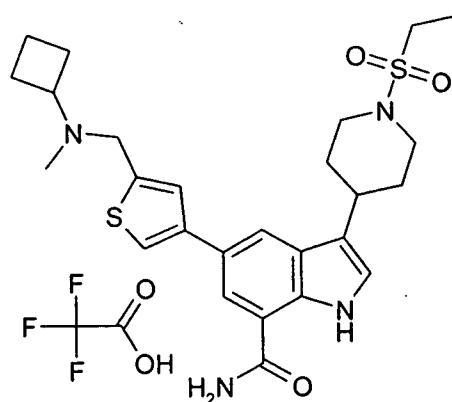
實例 403: 5-(5-{[2-(乙基氧)乙基](甲基)胺基}甲基)-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-
 {[甲基(1-甲基丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺
 之一般製程，但改用 2-(乙基氧)乙胺(1 毫莫耳)替代添加之
 2-丁胺製備，產生 6.1 毫克標題化合物(11.5%)。

LC/MS = m/z 533.2 [M+H] 滯留時間： 1.57 分鐘。

實例 404：5-(5-{[環丁基(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-
(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

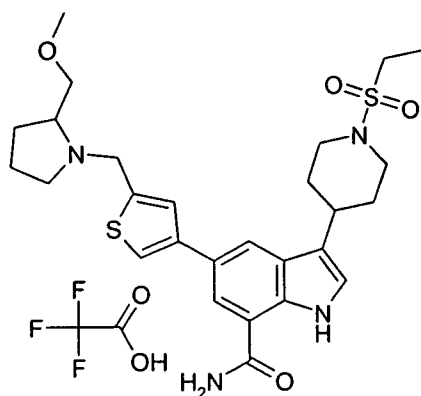


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-
 {[甲基(1-甲基丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺

之一般製程，但改用環丁基胺(1 毫莫耳)替代添加之 2-丁胺製備，產生 3.7 毫克標題化合物(5.9%)。

LC/MS = m/z 515.3 [M+H] 滯留時間： 1.64 分鐘。

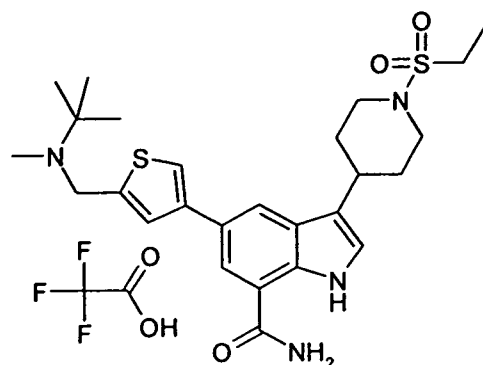
實例 405：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({2-[(甲基氧)甲基]-1-吡咯啶基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[甲基(1-甲基丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 2-[(甲基氧)甲基]吡咯啶(1 毫莫耳)替代添加之 2-丁胺製備，產生 5 毫克標題化合物(7.6%)。

LC/MS = m/z 545.3 [M+H] 滯留時間： 1.65 分鐘。

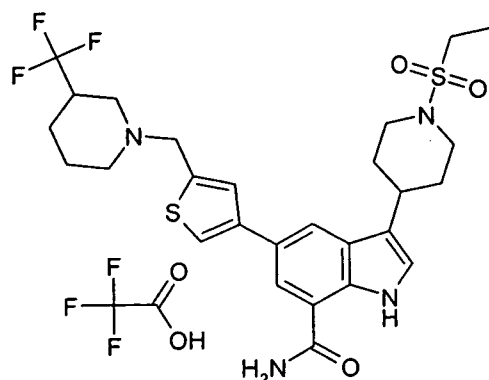
實例 406：5-(5-[(1,1-二甲基乙基)(甲基)胺基]甲基)-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-
{[甲基(1-甲基丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺
之一般製程，但改用 2-甲基-2-丙胺(1 毫莫耳)替代添加之 2-
丁胺製備，產生 10.9 毫克標題化合物(17.3%)。

LC/MS = m/z 517.3 [M+H] 滯留時間： 1.61 分鐘。

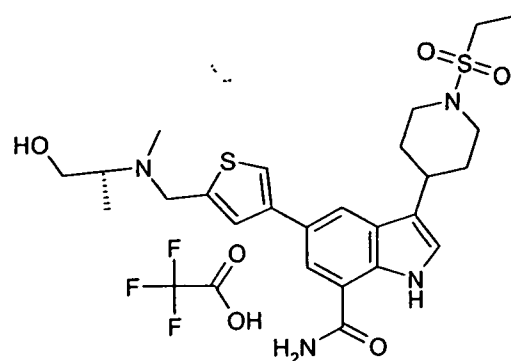
實例 407：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[3-(三氟甲基)-1-
哌啶基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-
{[甲基(1-甲基丙基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吲哚-7-羧醯胺
之一般製程，但改用 3-(三氟甲基)哌啶(1 毫莫耳)替代添加
之 2-丁胺製備，產生 5.4 毫克標題化合物(7.8%)。

LC/MS = m/z 583.3 [M+H] 滯留時間： 1.73 分鐘。

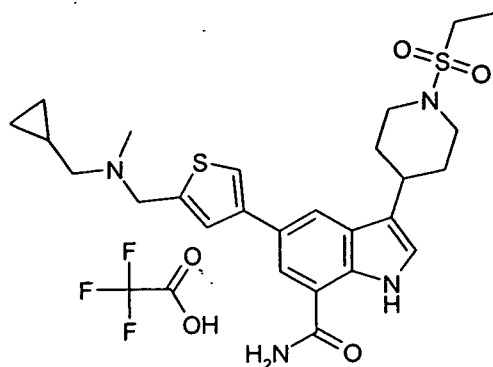
實例 408 : 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-[[[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基](甲基)胺基]甲基]-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧基
胺三氟乙酸鹽



在含(2R)-2-胺基-1-丙醇(90.13 毫克，1.2 毫莫耳)之小
瓶中添加含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-甲磺基-3-噻
吩基)-1H-吡啶-7-羧基胺(30 毫克，0.067 毫莫耳)之
DMSO(300 微升)與乙酸(50 微升)溶液。所得混合物振盪 5
分鐘後，添加三乙基氧基氫硼化鈉(250 毫克，1.20 毫莫耳)
之 DMSO(800 微升)溶液。混合物振盪一夜。添加含氟基氫
硼化鈉(79 毫克，1.20 毫莫耳)之甲醇(300 微升)後，攪拌 48
小時。然後添加甲醛(100 微升)。攪拌反應 1 小時後，經 2
克 SCX 粗產物卡管分離。濾出固體後，溶液濃縮，再經 5
克 SCX 卡管，以氫之 MeOH 溶液溶離純化。收集氫之
MeOH 溶液溶離份，濃縮，使用 Gilson 製備性 HPLC 分
離，產生 18.6 毫克標題化合物(43.9%)。

LC/MS = m/z 519.3 [M+H]⁺滯留時間： 1.49 分鐘。

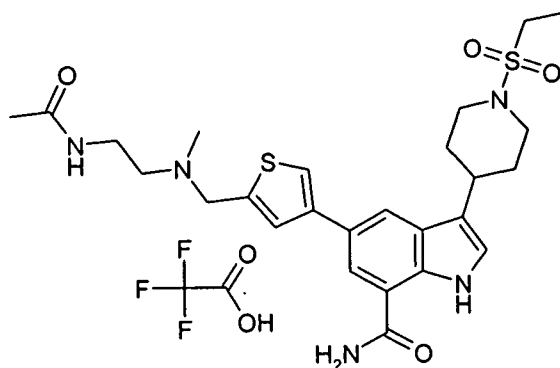
實例 409 : 5-(5-{[(環丙基甲基)(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基](甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用(環丙基甲基)胺(1.20 毫莫耳)替代(2R)-2-胺基-1-丙醇製備，產生 6.2 毫克標題化合物(14.7%)。

LC/MS = m/z 515.3 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.61 分鐘。

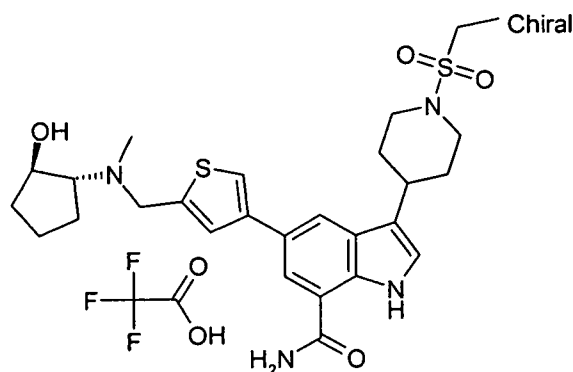
實例 410 : 5-(5-{[2-(乙醯基胺基)乙基](甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-
 {[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基](甲基)胺基}甲基}-3-噻吩基)-1H-
 吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 *N*-(2-胺基乙
 基)乙醯胺(1.20 毫莫耳)替代(2*R*)-2-胺基-1-丙醇製備，產生
 13.6 毫克標題化合物(30.8%)。

LC/MS = m/z 546.2 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.47 分鐘。

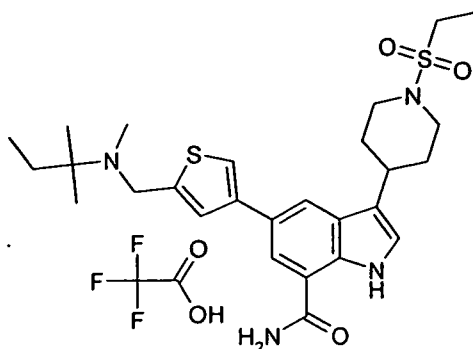
實例 411：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(1*R*,2*R*)-2-
 羥基環戊基](甲基)胺基}甲基)-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺
 三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-
 {[(1*R*,2*R*)-2-羥基環戊基](甲基)胺基}甲基)-3-噻吩基)-1H-
 吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用(1*R*,2*R*)-2-胺
 基環戊醇(1.20 毫莫耳)替代(2*R*)-2-胺基-1-丙醇製備，產生
 9.6 毫克標題化合物(21.8%)。

LC/MS = m/z 545.3 [M+H]⁺ 滯留時間： 1.54 分鐘。

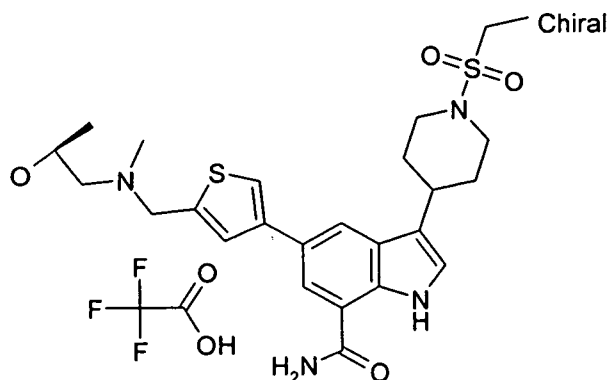
實例 412 : 5-(5-{[(1,1-二甲基丙基)(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基](甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用(1,1-二甲基丙基)胺(1.20 毫莫耳)替代(2R)-2-胺基-1-丙醇製備，產生 13.1 毫克標題化合物(30.3%)。

LC/MS = m/z 531.3 [M+H] 滯留時間： 1.65 分鐘。

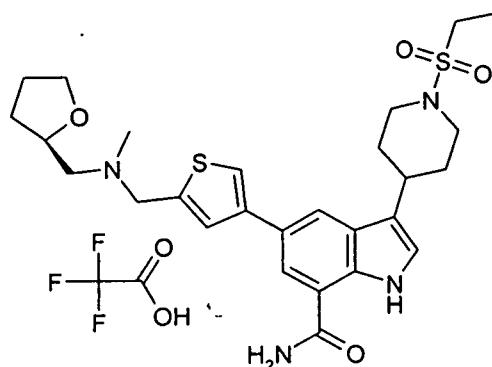
實例 413 : 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(2S)-2-羥基丙基](甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基](甲基)胺基}甲基)-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用(2S)-1-胺基-2-丙醇(1.20 毫莫耳)替代(2R)-2-胺基-1-丙醇製備，產生 15.3 毫克標題化合物(36.1%)。

LC/MS = m/z 519.3 [M+H] 滯留時間： 1.49 分鐘。

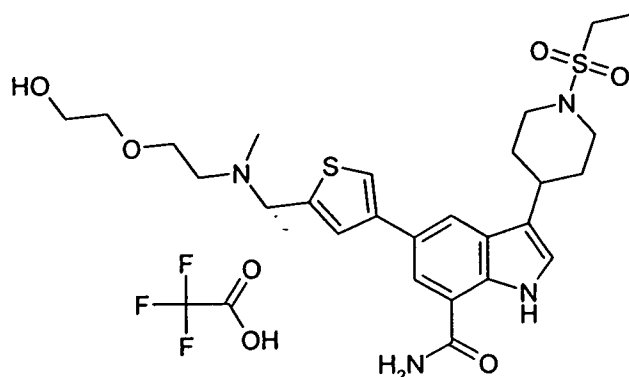
實例 414：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-({甲基[(2R)-四氫-2-呋喃基甲基]胺基}甲基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基](甲基)胺基}甲基)-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用[(2R)-四氫-2-呋喃基甲基]胺(1.20 毫莫耳)替代(2R)-2-胺基-1-丙醇製備，產生 15.5 毫克標題化合物(35.1%)。

LC/MS = m/z 545.3 [M+H] 滯留時間： 1.58 分鐘。

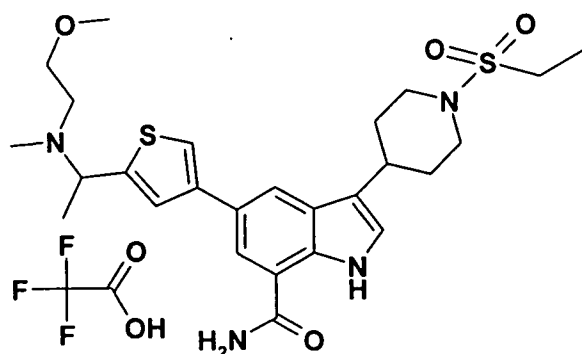
實例 415：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[[2-[(2-羥基乙基)氧]乙基](甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[[[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基](甲基)胺基]甲基]-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用 2-[(2-胺基乙基)氧]乙醇(1.20 毫莫耳)替代(2R)-2-胺基-1-丙醇製備，產生 17.2 毫克標題化合物(38.7%)。

LC/MS = m/z 549.5 [M+H] 滯留時間： 1.48 分鐘。

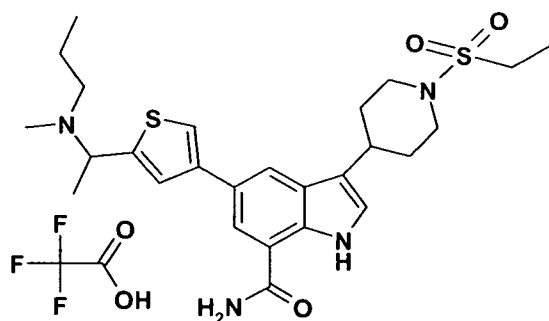
實例 416：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[5-(1-{甲基[2-(甲基氧)乙基]胺基}乙基)-3-噻吩基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 5-(5-乙醯基-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(46 毫克, 0.1 毫莫耳)之 EtOH(2.0 毫升)與 AcOH(0.2 毫升)溶液中添加甲基[2-(甲基氧)乙基]胺(200 微升, 2.0 毫莫耳)與氰基氫硼化鈉(50 毫克, 0.8 毫莫耳)。混合物於微波爐中, 於 120°C 下反應 2 小時。再加甲基[2-(甲基氧)乙基]胺(100 微升, 1.0 毫莫耳)與氰基氫硼化鈉(25 毫克, 0.4 毫莫耳), 再反應 3 小時, 於微波爐中, 於 120°C 下反應 2 小時。然後再加甲基[2-(甲基氧)乙基]胺(100 微升, 2.0 毫莫耳)與氰基氫硼化鈉(25 毫克, 0.4 毫莫耳), 再反應 3 小時, 於微波爐中, 於 120°C 下反應 2 小時。濃縮所有溶劑, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 20 毫克標題化合物(38%)。

LC/MS = m/z 533.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.46 分鐘。

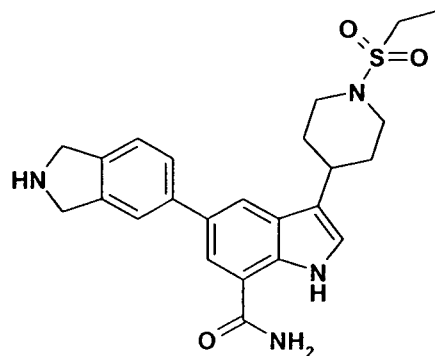
實例 417: 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{1-[甲基(丙基)胺基]乙基}-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



在含 5-(5-乙醯基-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吡啶-7-羧醯胺(46 毫克, 0.1 毫莫耳)之 EtOH(2.0 毫

升)與 AcOH(0.2 毫升)溶液中添加 *N*-甲基-1-丙胺(200 微升, 2.0 毫莫耳)與氰基氫硼化鈉(50 毫克, 0.8 毫莫耳)。混合物於微波爐中, 於 120°C 下反應 120 分鐘。再加 *N*-甲基-1-丙胺(100 微升, 1.0 毫莫耳)與氰基氫硼化鈉(25 毫克, 0.4 毫莫耳), 再反應 3 小時, 微波爐中, 於 120°C 下反應 120 分鐘。濃縮所有溶劑, 溶於 DMSO, 濾出固體。然後經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 18 毫克標題化合物(35%)。LC/MS = m/z 517.2 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.52 分鐘。

實例 418: 5-(2,3-二氫-1*H*-異吲哚-5-基)-3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧酸鹽

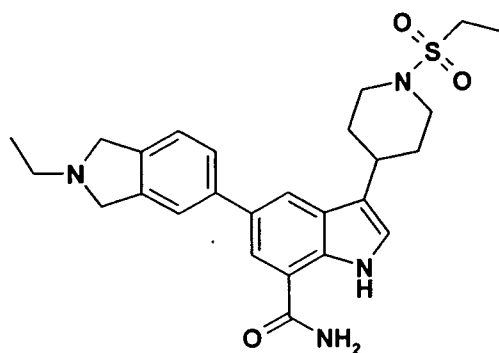


在含 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吲哚-7-羧酸鹽(150 毫克, 0.325 毫莫耳)之二噁烷(0.75 毫升)與水(0.25 毫升)溶液中添加 5-溴-2,3-二氫-1*H*-異吲哚鹽酸鹽(130 毫克, 0.651 毫莫耳)與碳酸銨(636 毫克, 1.952 毫莫耳)。反應混合物保持在氫氣下 10 分鐘後, 添加肆(三苯基膦)鈰(0)(19 毫克, 0.016 毫莫

耳)。所得混合物於微波爐中，於 150°C 下加熱 20 分鐘。混合物經 HPLC 純化，產生 11 毫克標題化合物。

LC/MS = m/z 453 [M+H] 滯留時間：1.33 分鐘。

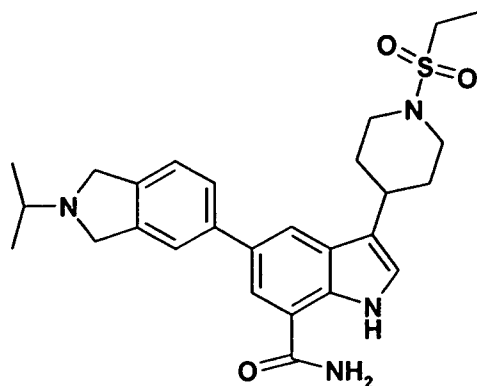
實例 419：5-(2-乙基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



在含 5-(2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(20 毫克，0.044 毫莫耳)之 MeOH(1 毫升)溶液中添加乙醛(6 毫克，0.133 毫莫耳)、氰基氫硼化鈉(6 毫克，0.088 毫莫耳)與氯化鋅(6 毫克，0.044 毫莫耳)。所得混合物於微波爐中，於 100°C 下加熱 30 分鐘。混合物濃縮，過濾與經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 8.2 毫克標題化合物。

LC/MS = m/z 481 [M+H] 滯留時間：1.40 分鐘。

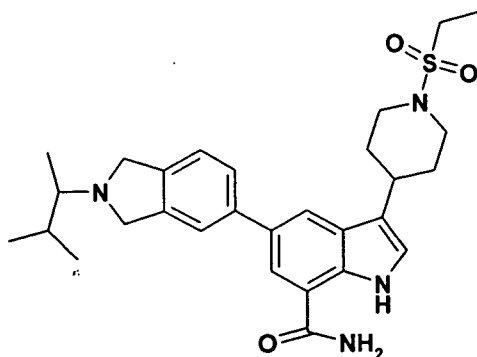
實例 420：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-甲基乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



在含 5-(2,3-二氫-1*H*-異吲哚-5-基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(30 毫克，0.066 毫莫耳)之 MeOH(0.5 毫升)溶液中添加 2-丙酮(12 毫克，0.198 毫莫耳)、氰基氫硼化鈉(8 毫克，0.133 毫莫耳)與氯化鋅(9 毫克，0.066 毫莫耳)。所得混合物於微波爐中，於 100°C 下加熱 30 分鐘。混合物濃縮，過濾與經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 0.8 毫克標題化合物。

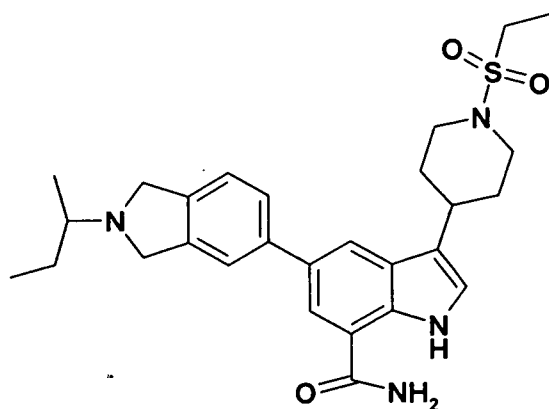
LC/MS = m/z 495.5 [M+H]⁺ 滯留時間：1.56 分鐘。

實例 421：5-[2-(1,2-二甲基丙基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-5-基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺



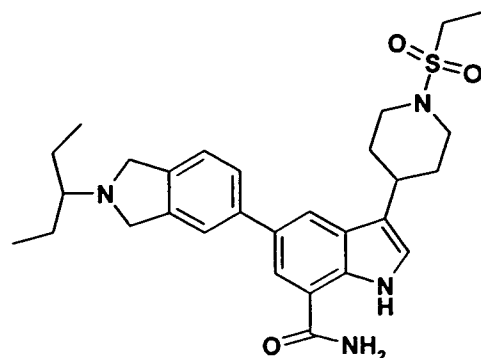
標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-甲基乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用 3-甲基-2-丁酮(17 毫克，0.198 毫莫耳)替代 2-丙酮製備，產生 14.6 毫克標題化合物。
LC/MS = m/z 523 [M+H] 滯留時間：1.55 分鐘。

實例 422：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-甲基丙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-甲基乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用 2-丁酮(14 毫克，0.198 毫莫耳)替代 2-丙酮製備，產生 14.6 毫克標題化合物。
LC/MS = m/z 509 [M+H] 滯留時間：1.48 分鐘。

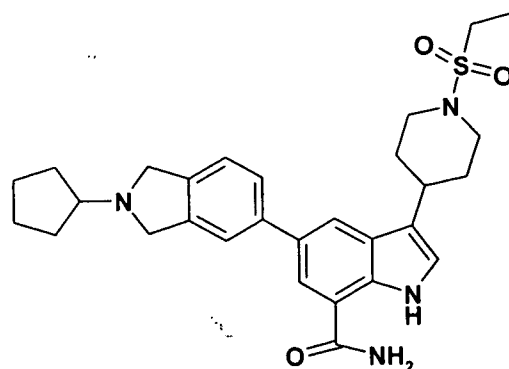
實例 423：5-[2-(1-乙基丙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-甲基乙基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-5-基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用 3-戊酮(17 毫克，0.198 毫莫耳)替代 2-丙酮製備，產生 13.8 毫克標題化合物。

LC/MS = m/z 523 [M+H]⁺ 滯留時間：1.58 分鐘。

實例 424：5-(2-環戊基-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-5-基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺

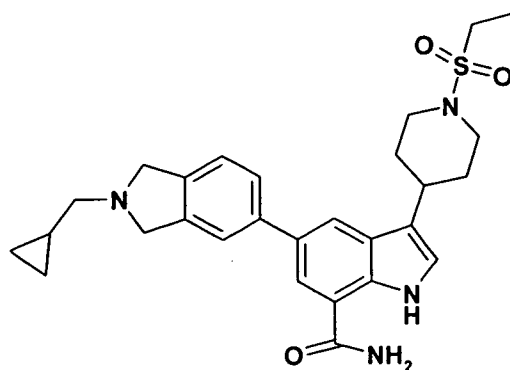


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-甲基乙基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-5-基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺

之一般製程，但改用環戊酮(17 毫克，0.198 毫莫耳)替代 2-丙酮製備，產生 4.8 毫克標題化合物。

LC/MS = m/z 521 [M+H] 滯留時間：1.54 分鐘。

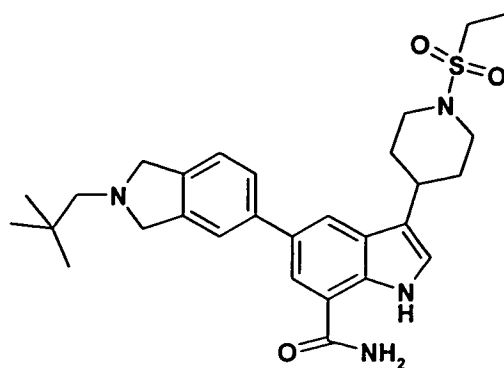
實例 425：5-[2-(環丙基甲基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-甲基乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-1H-吲哚-7-羧醯胺之一般製程，但改用環丙烷甲醛(14 毫克，0.198 毫莫耳)替代 2-丙酮製備，產生 10.8 毫克標題化合物。

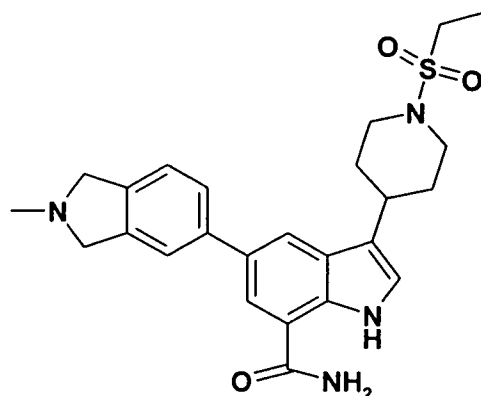
LC/MS = m/z 507 [M+H] 滯留時間：1.47 分鐘。

實例 426：5-[2-(2,2-二甲基丙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺基)-4-吲哚基]-5-[2-(1-甲基乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-1H-吲哚-7-羧酰胺之一般製程，但改用 2,2-二甲基丙醛(17 毫克，0.198 毫莫耳)替代 2-丙酮製備，產生 12.7 毫克標題化合物。
LC/MS = m/z 523 [M+H] 滯留時間：1.60 分鐘。

實例 427：3-[1-(乙基磺基)-4-吲哚基]-5-(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)-1H-吲哚-7-羧酰胺

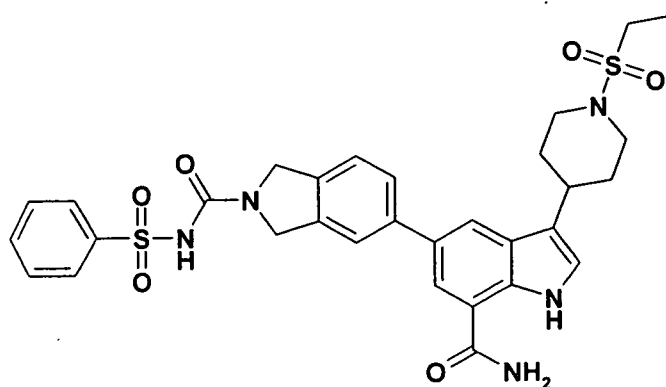


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺基)-4-吲哚基]-5-[2-(1-甲基乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-1H-吲哚-7-羧酰胺

之一般製程，但改用甲醛(6 毫克，0.198 毫莫耳)替代 2-丙酮製備，產生 1.2 毫克標題化合物。

LC/MS = m/z 467 [M+H] 滯留時間：1.37 分鐘。

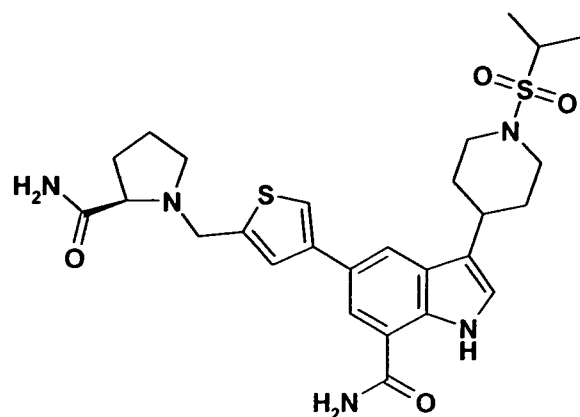
實例 428：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(2-[(苯基磺醯基)胺基]羰基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)-1H-吲哚-7-羧醯胺



在含 5-(2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吲哚-7-羧醯胺(30 毫克，0.066 毫莫耳)之 DMSO(1.0 毫升)溶液中添加異氰酸苯磺醯基酯(15 毫克，0.079 毫莫耳)。所得混合物於室溫下攪拌一夜。混合物經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 15.5 毫克標題化合物。

LC/MS = m/z 637 [M+H] 滯留時間：1.94 分鐘。

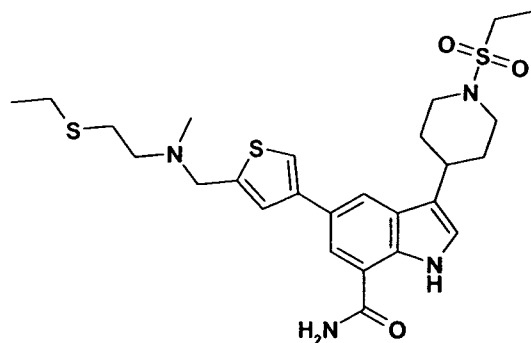
實例 429：5-(5-[(2R)-2-(胺基羰基)-1-吡咯啶基]甲基)-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-哌啶基}-1H-吲哚-7-羧醯胺



在含 5-(5-甲磺基-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺基]-4-哌啶基}-1*H*-吲哚-7-羧酰胺(25 毫克, 0.054 毫莫耳)之 DMSO(2 毫升)溶液中添加 D-脯胺酰胺(114 毫克, 1 毫莫耳)與 2 滴乙酸。所得混合物於室溫下攪拌 4 小時後, 添加三乙胺氧基氫硼化鈉(212 毫克, 1.0 毫莫耳)。混合物反應一夜。然後經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 20.4 毫克標題化合物。

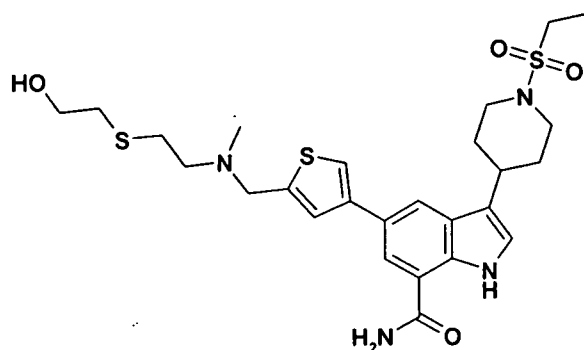
LC/MS = m/z 557 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.56 分鐘。

實例 430: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-{[2-(乙基硫)乙基](甲基)胺基}甲基)-3-噻吩基)-1*H*-吲哚-7-羧酰胺



在含 5-(5-甲硫基-3-噻吩基)-3-{1-[(1-甲基乙基)磺基]-4-哌啶基}-1*H*-吡啶-7-羧酰胺(40 毫克, 0.09 毫莫耳)之 DMSO(2 毫升)溶液中添加[2-(乙基硫)乙基]胺(105 毫克, 1 毫莫耳)、乙酸(50 微升)與三乙硫氧基氮硼化鈉(212 毫克, 1.0 毫莫耳)。攪拌所得混合物一夜。在混合物中添加氰基氮硼化鈉(80 毫克, 1.2 毫莫耳), 攪拌一夜後, 添加甲醛(100 微升, 1.2 毫莫耳)。混合物再攪拌 3 小時後, 經 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 7.0 毫克標題化合物。
LC/MS = m/z 550 [M+H]⁺ 滯留時間: 1.68 分鐘。

實例 431: 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-{[2-(2-羥基乙基)硫]乙基}(甲基)胺基)甲基}-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧酰胺

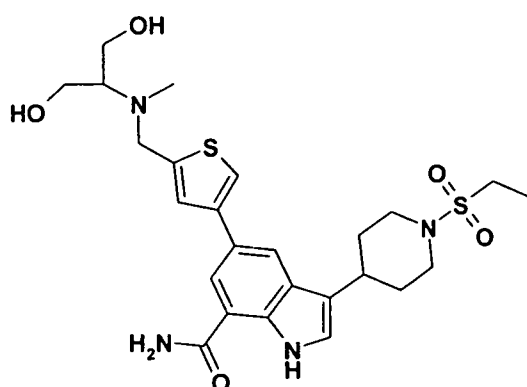


標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺基)-4-哌啶基]-5-(5-{[2-(乙基硫)乙基](甲基)胺基)甲基}-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧酰胺之一般製程, 但改用 2-[(2-胺基乙基)硫]乙醇(121 毫

克，1.0 毫莫耳)替代[2-(乙基硫)乙基]胺製備，產生 16.0 毫克標題化合物。

LC/MS = m/z 566 [M+H] 滯留時間：1.52 分鐘。

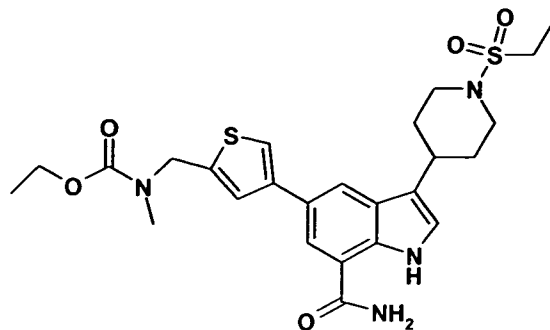
實例 432：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[[[2-羥基-1-(羥基甲基)乙基](甲基)胺基]甲基]-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[[[2-(乙基硫)乙基](甲基)胺基]甲基]-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺之一般製程，但改用 2-胺基-1,3-丙二醇(91 毫克，1.0 毫莫耳)替代[2-(乙基硫)乙基]胺製備，產生 15.0 毫克標題化合物。

LC/MS = m/z 535 [M+H] 滯留時間：1.44 分鐘。

實例 433：[(4-{7-(胺基羧基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-5-基}-2-噻吩基)甲基]甲基胺甲酸乙酯

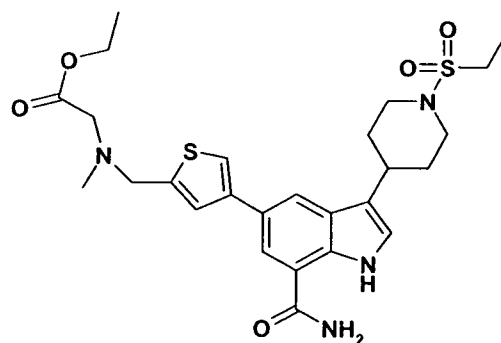


在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-{5-[(甲基胺基)甲基]-3-噻吩基}-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(50 毫克，0.11 毫莫耳)之 DMF(1.0 毫升)溶液中，於 0°C 下添加三乙胺(0.06 毫升，0.44 毫莫耳)與氯碳酸乙酯(0.021 毫升，0.22 毫莫耳)。所得混合物反應 30 分鐘後，經 Gilson 製備性 HLPC 純化，產生 31.4 毫克標題化合物(53.5%)。

LC/MS = m/z 533.2 [M+H] 滯留時間：2.06 分鐘。

10

實例 434：N-[4-{7-(胺基羰基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1*H*-吲哚-5-基}-2-噻吩基)甲基]-*N*-甲基甘胺酸乙酯



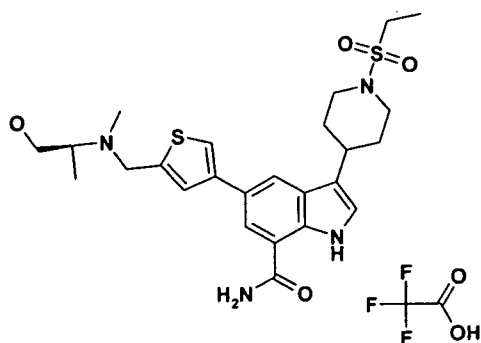
15

在含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-1*H*-吲哚-7-羧醯胺(45 毫克，100 微莫耳)之二甲亞碸(1.0

毫升)溶液中添加 *N*-甲基甘胺酸乙酯(320 微莫耳)與 2 至 3 滴冰醋酸。所得混合物攪拌一夜。18 小時後，添加三乙醯氧基氫硼化鈉(200 毫克，1000 微莫耳)。攪拌此混合物 1.5 小時後，經 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生 16.5 毫克標題化合物(30.0%)。

LC/MS = m/z 547.1 [M+H]⁺ 滯留時間：1.55 分鐘。

實例 435：3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-{[(1*S*)-2-羥基-1-甲基乙基](甲基)胺基}甲基)-3-噻吩基)-1*H*-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽

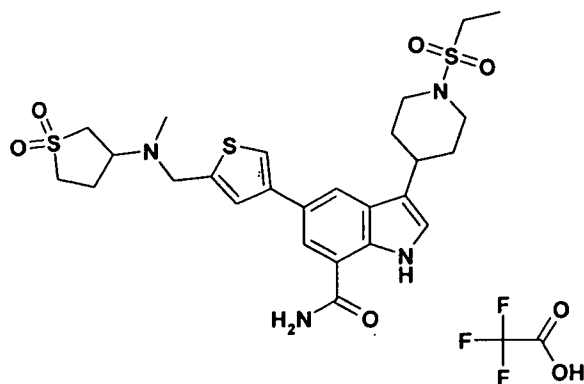


在含(2*S*)-2-胺基-1-丙醇(91 毫克，1.2 毫莫耳)之小瓶中
添加含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-甲醯基-3-噻吩基)-
1*H*-吡啶-7-羧醯胺(30 毫克，0.067 毫莫耳)之 DMSO(300 微
升)與乙酸(50 微升)溶液。所得混合物振盪 5 分鐘後，添加
三乙醯氧基氫硼化鈉(250 毫克，1.20 毫莫耳)之 DMSO(800
微升)溶液。混合物振盪一夜。添加氫基氫硼化鈉(79 毫克，
1.20 毫莫耳)之甲醇(300 微升)溶液後，攪拌 48 小時。然後
添加甲醛(100 微升)。攪拌反應 1 小時後，經 2 克 SCX 卡管

分離。濾出固體，溶液濃縮，再經 5 克 SCX 卡管，以氨之 MeOH 溶液溶離純化。收集氨之 MeOH 溶液溶離份，濃縮，使用 Gilson 製備性 HPLC 分離，產生 18.7 毫克標題化合物。

LC/MS = m/z 519.3 [M+H] 滯留時間：1.49 分鐘。

實例 436：5-(5-[(1,1-二氧撐基四氫-3-噻吩基)(甲基)胺基]甲基}-3-噻吩基)-3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽



標題化合物係依據 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-(5-[[[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基](甲基)胺基]甲基]-3-噻吩基)-1H-吡啶-7-羧醯胺三氟乙酸鹽之一般製程，但改用(1,1-二氧撐基四氫-3-噻吩基)胺(1.20 毫莫耳)替代(2S)-2-胺基-1-丙醇製備，產生 9.3 毫克標題化合物。

LC/MS = m/z 579 [M+H] 滯留時間：1.54 分鐘。

生物數據

IKK2 分析法

於桿狀病毒中，以 C-末端標記 GST 之融合蛋白質表現重組人體 IKK(殘基 1-737)，並採用隨時間解析之螢光共振能量轉移(TR-FRET)分析法分析其活性。簡言之，取 IKK2(終濃度 0.5 nM-5nM)於分析緩衝液(50 mM HEPES、10 mM MgCl₂、1 mM CHAPS pH 7.4，含 1 mM DTT 與 0.01% w/v BSA)中稀釋，加至含不同濃度化合物或 DMSO 媒劑(終濃度 1.7%)之孔中。添加 GST-IB 受質(終濃度 25 nM)/ATP(終濃度 1 μM)啟動反應，總體積為 6 微升。反應於室溫下培養 15 分鐘後，添加 3 微升含檢測試劑之含 50mM EDTA 之緩衝液(100 mM HEPES pH 7.4、150 mM NaCl、50mM EDTA 與 0.01% w/v BSA)中止反應，其中包含標記 W-1024 鎘螯合劑(芬蘭 Turku 市 Wallac OY 藥廠)之抗磷酸絲胺酸-IB-32/36 單株抗體 12C2(美國麻州 Beverly 市 Cell Signalling Technology 藥廠)，並添加標記 APC 之抗 GST 抗體(美國加州 San Leandro 市 Prozyme 藥廠)，反應再於室溫下培養 60 分鐘。採用 BMG Rubystar 分析板讀數機(BMG Labtech, Aylesbury, UK)測定 GST-IB 之磷酸化程度，以特定 665nm 能量轉移訊號對參考物鎘 620nm 訊號比例表示。

結果

測試實例 1-31、33、35-51、53-58、60-97、100-116、118-121、123-137、139-163、165-172、174-197、199-220、222-242、244-276、279-330、332-358、360-385、387-402、404-419、421-426，與 428-436 化合物對抗 IKK2 之活性，且發現此等實例為 IKK2 之抑制劑。此等化合物之 pIC_{50} 為 5.0 或以上。亦測試實例 277 與 278 對抗 IKK2 之活性且發現這兩種化合物之 pIC_{50} 均小於 5.0。

單核細胞分析法

依下列方法分析 IKK- β 抑制人體單核細胞所刺激細胞素產生之效應：自經肝素處理之全血中，利用 Ficoll 梯度單離單核細胞，然後採用 MACS 磁性細胞分離小珠純化 CD14⁺細胞。單離之單核細胞附著在 96 孔培養板上 2 小時，每毫升 RPMI 1640 10% FBS(JRH Biosciences, Lenexa KS)含 1×10^6 個細胞。添加試驗化合物至孔中 30 分鐘後，使用最終媒劑濃度 0.1%DMSO 刺激反應。添加 200 毫微克/毫升內毒素(LPS；大腸桿菌(*E. coli*)血清型 026：B6)(Sigma 藥廠，St. Louis, MO.)活化單核細胞，於 37°C 下培養 24 小時。採用 ELISA 或針對 TNF- α 採用 Alphascreen 分析法分析無細胞上澄液。ELISA 係採用 Pharmingen 配對 Abs 進行，及 Alphascreen 係採用來自 Perkin Elmer 之 Alphascreen 受體與供體小珠與來自 R&D Systems 之抗人體 TNF 與生物素基

化之抗人體 TNF Abs 進行。利用 10%錐藍排除法測定細胞活力。

結果

於此單核細胞分析法中測試某些本發明實例。於本分析法中發現實例 1-3、5-13、16-23、25-31、33、37、42-44、61、65-69、71-73、75-78、83、86-89、92、96、100-117、119-121、123-127、129-131、139、141、144、151、154-157、160-164、166-167、169-172、182、191、208-214、216-220、222、223、227、230-248、250、251、269、271、273-276、279-83、285-90、292-296、298、304-327、329、332-337、342、343、346、348、353、356-358、361、366-368、370-373、376、380、382、391、394-397、399-404、406、408、409、412、417-419、432、434，與 435 之 $IC_{50} < 2\mu M$ 。

實例 4、15、24、34-36、50、70、118、128、132-134、136、137、140、143、146-148、153、158、159、165、168、192-194、196、197、200-207、224、249、253-262、270、272、299-303、330、338-341、360、362、363、365、374、375、377-379、381、383、385、388-390、392，與 393 在 $1\mu M$ (最高試驗劑量)下之抑制作用不超過 65%。

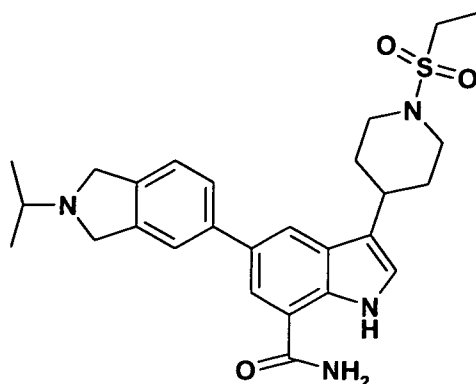
實例 39、40、45-49、58-60、62、63、74、79-81、84、85、90、91、94、95、97、173-181、184-190、195、

198、328、345、347、349-353、345、355、429-431、433，與 436 在 300 nM 下之抑制作用 $< 60\%$ 。

實例 38、64、82、215、297、344、364 與 369 之單核細胞分析法得到可變之結果。

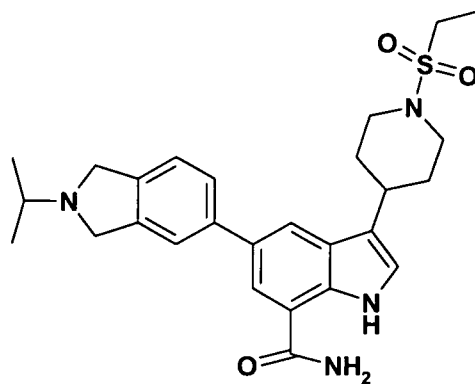
十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-甲基乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-1H-吲哚-7-羧醯胺，



或其醫藥上可接受之鹽。

2. 一種式(I)之 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-甲基乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-1H-吲哚-7-羧醯胺，



3. 一種醫藥組合物，其包含 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-甲基乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-1H-吲哚-7-羧醯胺，或其醫藥上可接受之鹽，與一種或多種醫藥上可接受之賦形劑。

4. 根據申請專利範圍第 3 項之醫藥組合物，其進一步包含一或多種額外之醫藥活性化合物。
5. 一種用於醫學療法之 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-甲基乙基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-5-基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺或其醫藥上可接受之鹽。
6. 一種用於治療氣喘或慢性阻塞性肺病(COPD)之 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-甲基乙基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-5-基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺或其醫藥上可接受之鹽。
7. 一種 3-[1-(乙基磺醯基)-4-哌啶基]-5-[2-(1-甲基乙基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-5-基]-1*H*-吲哚-7-羧醯胺或其醫藥上可接受之鹽於製備醫藥品之用途，該醫藥品用於治療氣喘或慢性阻塞性肺病(COPD)。