

## 發明專利說明書

96.10.26 日修(更)正本

中文說明書替換本(96年10)

(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：093120849

※ 申請日期：93.07.13.

※IPC 分類：A61K 31/519, 31/47, 31/4353

## 一、發明名稱：(中文/英文)

作為代謝作用調節物的稠合芳基及雜芳基衍生物及其相關失調的預防及治療方法

FUSED-ARYL AND HETEROARYL DERIVATIVES AS  
MODULATORS OF METABOLISM AND THE PROPHYLAXIS AND  
TREATMENT OF DISORDERS RELATED HERETO

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商艾尼納製藥公司

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：(中文/英文)

大衛 L 布萊福

David L. Bradfute

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加利福尼亞州聖地牙哥市南西脊道6166號

6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, USA

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

### 三、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅伯特 M 瓊斯

Robert M. Jones

2. 葛雷米 尚普

Graeme Semple

3. 易方祥

Yifeng Xiong

4. 永俊-辛

Young-Jun Shin

5. 亞伯特 S 雷恩

Albert S. Ren

6. 伊美達 卡德朗

Imelda Calderon

7. 碧翠絲 斐瑞凡堤

Beatriz Fioravanti

8. 今山 卡洛琳 喬伊

Jin Sun Karoline Choi

9. 卡雷頓 R 賽吉

Carleton R. Sage

國 籍：(中文/英文)

1.2.均英國 UNITED KINGDOM

3.8.9.均美國 U.S.A.

4.韓國 KOREA

5.中華人民共和國 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

6.7.均巴西 Brazil

#### 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：

1. 美國；2003年07月14日；60/487,443

2. 美國；2003年10月10日；60/510,644

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明為關於葡萄糖代謝作用之調節物的某種稠合芳基及雜芳基衍生物。因此，本發明化合物可用於代謝疾病及其併發症如糖尿病及肥胖之預防或治療。

### 【先前技術】

糖尿病為全球超過一億的人口所罹患之嚴重疾病。在美國，有超過1千2百萬的糖尿病患者，且每年被診斷出有600,000位新病例。

糖尿病為由異常葡萄糖穩定性導致高血糖為特徵的疾病群之診斷名詞。糖尿病有許多類型，但一般有二個主要類型，分別為第I型(也稱為胰島素依賴型糖尿病(insulin dependent diabetes mellitus或IDDM)及第II型(也稱為非胰島素依賴型糖尿病(non-insulin dependent diabetes mellitus或NIDDM)。

不同類型糖尿病的病因並不相同；然而，每一糖尿病患者普遍有二種情況：肝臟過度產生葡萄糖，以及極少或沒有辦法將血液的葡萄糖移入使其變成人體主要燃料的細胞中。

未患有糖尿病的人依賴胰島素(一種在胰臟產生的賀爾蒙)將葡萄糖自血液移入身體細胞。然而，患有糖尿病的人無法產生胰島素，亦無法有效利用所產生的胰島素；因此，他們無法使葡萄糖移入本身細胞內。葡萄糖累積於血液中產生稱為高血糖症之病況，且日積月累則會引起嚴重

的健康問題。

糖尿病為具有相關代謝、血管及神經病變成分的徵候群。代謝徵候群(一般特徵為高血糖症)包含醣類的變化、由缺少或顯著減少胰島素分泌引起的蛋白代謝作用及/或無效的胰島素作用。血管症候群由血管中的反常情況組成，此導致心血管、視網膜及腎臟併發症。在末梢及自律神經系統中的反常情況亦為糖尿病徵候群之一部分。

有IDDM的人(計算約為糖尿病患者之5%至10%)不產生胰島素，且因此必須注射胰島素以維持其正常血液葡萄糖量。IDDM的特徵為胰臟的胰島素產生 $\beta$ 細胞破壞所引起之低的或無法偵測量的內生胰島素產生，此特徵大部分可迅速區別IDDM及NIDDM。曾稱為幼年型糖尿病之IDDM同樣會侵襲年輕人及年長者。

大約90至95%的糖尿病患者為第II型(或NIDDM)。NIDDM個體產生胰島素，但身體中的細胞為胰島素抗性：細胞無法適當地反應該賀爾蒙，因此葡萄糖累積於其血液中。NIDDM的特徵為在內生胰島素製造及胰島素需求之間的相對不等，此導致高血液葡萄糖量。與IDDM相反，NIDDM總是有一些內生胰島素產生；許多NIDDM患者具有正常或甚至升高的血液胰島素量，同時其他NIDDM患者具有不當的胰島素產生(Rotwein, R.等人N. Engl. J. Med. 308, 65-71 (1983))。大部分診斷為NIDDM的病患年紀為30歲及更大，且所有新病例的一半年紀為55歲及更大。將白人及亞洲人做一比較，NIDDM在本土美國人、非洲-美國

人、拉丁美洲及西班牙人中更普遍。另外，發病可能潛伏或甚至臨床不顯著，使診斷困難。

NIDDM的主要病理損害仍難以捉摸。有許多提示為末梢組織的主要胰島素抗性為最先出現。基因流行病學研究證實此概說。同樣地，胰島素分泌異常已被證明為NIDDM中的主要缺陷。同樣地兩種現象為該疾病發展的重要肇因 (Rimoin, D. L. 等人 Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 3<sup>rd</sup> Ed. 1:401-1402 (1996))。

許多NIDDM的人為久坐的生活方式及肥胖；他們體重超過其高度及體格所建議之體重的約20%以上。再者，肥胖症特徵為高胰島素血症(hyperinsulinemia)及胰島素抗性(與NIDDM同樣的特性)、高血壓症及動脈硬化。

在工業化社會中，肥胖及糖尿病為最普遍的人類健康問題。在工業化國家，三分之一人口至少過重20%。在美國，肥胖者比例自1970年代末期之25%增加到最近1990年代初的33%。肥胖為NIDDM之最重要危險因素之一。肥胖的定義不同，但一般而言，個體的體重對男性/女性的身高及體格所建議的體重而言超過至少20%即視為肥胖。發展NIDDM的危險性對過重30%之患者而言為三倍，且四分之三的NIDDM過重。

在實驗性動物及人類中，肥胖(為卡路里攝取及能量消耗之間無法平衡所導致)與胰島素抗性及糖尿病有相互關係。然而，涉及肥胖-糖尿病徵候群的分子機制並不明確。在早期肥胖發展期間，增加的胰島素分泌物與胰島素

抗性抗衡，並避免患者罹患高血糖症(Le Stunff等人，尿病43, 696-702 (1989))。然而，數十年後， $\beta$ 細胞功能退化，且在肥胖人口約20%中發展成非胰島素依賴型糖尿病(Pederson, P. Diab. Metab. Rev. 5, 505-509 (1989))及(Brancati, F. L.等人，Arch. Intern. Med. 159, 957-963 (1999))。假定其在現代社會中的高度盛行率，肥胖因此變得導致NIDDM的危險因素(Hill, J. O.等人，自然科學280, 1371-1374(1998))。然而，易使病反應於脂肪堆積而改變胰島素分泌之因素仍未知。

病患是否歸類為過重或肥胖一般基於其體質指數(BMI, body mass index)而決定，此體質指數為體重(公斤)除以高度平方(平方公尺)而計算出。因此，BMI的單位為公斤/平方公尺，且可能計算出BMI範圍與每十年壽命中的最小死亡率有關。過重定義為BMI範圍為25-30公斤/平方公尺，且肥胖定義為BMI大於30公斤/平方公尺(參見下表)。此定義仍有問題因其並未考慮脂肪(脂肪組織)有關的肌肉之體質比例。就考慮此因素而言，肥胖亦可基於體脂肪含量而定義：男性及女性分別為大於25%及30%。

藉體質指數(BMI)的體重分類

BMI	分類
<18.5	過輕
18.5-24.9	標準
25.0-29.9	過重
30.0-34.9	肥胖(第I型)
35.0-39.9	肥胖(第II型)
>40	極胖(第III型)

由於BMI增加，則與其他危險因素無關之各種肇因引起死亡之危險性增加。肥胖的最普遍疾病為心血管疾病(尤其是高血壓)、糖尿病(肥胖使糖尿病的發展惡化)、膽囊疾病(尤其是癌症)及再生疾病。研究顯示甚至適度減重可對應於發展成冠狀心臟疾病的危險性明顯降低。

市售作為抗肥胖劑之化合物包括羅氏纖(Orlistat)(XENICAL™)及諾美婷(Sibutramine)。羅氏纖(一種脂酶抑制劑)抑制脂肪直接吸收，並易於產生高發生率令人不舒適(雖然相對無害)的副作用如腹瀉。諾美婷(為混合5-HT/去甲腎上腺素(noradrenaline)再吸收抑制劑)可於某些病患中提高血壓及心速。血清素釋離劑/再吸收抑制劑芬氟拉明(fenfluramine) Pondimin™)及右芬氟拉明(dexfenfluramine)(Redux™)已報告可在長期期間(大於6個月)減少食物攝取及體重。然而，在伴隨其使用使心臟數值異常的預先證據報告之後，該兩產品已撤架。因此，需發展較安全的抗肥胖劑。

肥胖也大大增加心血管疾病發展的危險性。冠狀動脈機能不全、動脈粥樣化疾病及心臟機能不全為由肥胖引起之心血管併發症的最前線。估計假使全部人口具有理想重量，則冠狀動脈機能不全的危險性將減少25%，且心臟機能不全與腦血管意外事件的危險性減少35%。冠狀動脈疾病的發生率對50歲以下且體重超重30%的病人為二倍。糖尿病患者面臨壽命減少30%。45歲以後，罹患糖尿病者比沒有糖尿病者罹患重要心臟疾病之機會約高3倍，且高達



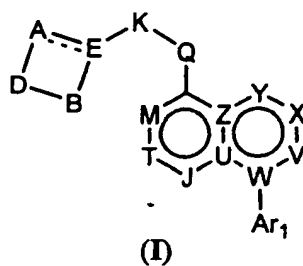
五倍罹患中風的機會。這些發現強調NIDDM與冠狀動脈心臟疾病的危險因素之間之相互關係，且對於基於預防肥胖而預防該等病況之整合方法具有潛在價值(Perry, I. J.等人，BMJ 310, 560-564 (1995年))。

糖尿病亦牽涉腎臟疾病、眼睛疾病及神經系統問題的發展。當腎臟的"過濾機制"(filter mechanism)受損且蛋白過量滲入尿液且最後腎臟衰竭時，則會發生腎臟疾病(也稱為腎病)。糖尿病亦為眼睛後面的視網膜受損之肇因，並增加白內障及青光眼的危險性。最後，糖尿病伴隨著神經損害，尤其是在腿部及足部的神經損害，而影響察覺疼痛之能力並造成嚴重感染。總之，糖尿病併發症為國內死亡肇因之一。

#### 【發明內容】

本發明有關一種結合至GPCR(本文稱為RUP3)並調節其活性的化合物以及其用途。本文所用之RUP3一詞包括於GeneBank寄存號XM\_066873及AY288416所見之人類基因序列及天然等位基因變異株、哺乳動物同源基因及其重組突變種。用於篩選及試驗本發明化合物之較佳人類RUP3提供於序列編號1的核苷酸順序及順序編號2的對應胺基酸序列中。

本發明的一方面包含式(I)所示之某種稠合芳基及雜芳基衍生物：



或其醫藥上可接受的鹽類、水合物或溶劑化物；

其中：

A及B各獨立為視情況經1至4個取代基取代之 $C_{1-3}$ 伸烷基，該等取代基係選自由 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、羧基、氰基、 $C_{1-3}$ 鹵烷基及鹵素所組成之組群；

D為O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>或N-R<sub>2</sub>，其中R<sub>1</sub>係選自由H、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、鹵素及羥基所組成之組群；

E為N、C或CR<sub>3</sub>，其中R<sub>3</sub>為H或 $C_{1-8}$ 烷基；

當E為N或CR<sub>3</sub>時  $\text{---}$  為單鍵，或當E為C時  $\text{---}$  為雙鍵；

K為 $C_{3-6}$ 伸環烷基或 $C_{1-3}$ 伸烷基，其中各視情況經1-4個取代基取代，該等取代基係選自由 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、羧基、氰基、 $C_{1-3}$ 鹵烷基及鹵素所組成之組群；或K為化學鍵；

Q為NR<sub>4</sub>、O、S、S(O)或S(O)<sub>2</sub>，其中R<sub>4</sub>為H或 $C_{1-8}$ 烷基，且該 $C_{1-8}$ 烷基視情況經 $C_{2-8}$ 二烷基胺取代；

T為N或CR<sub>5</sub>；

M為N或CR<sub>6</sub>；

J為N或CR<sub>7</sub>；

U為C或N；

V為N、CR<sub>8</sub>或V為化學鍵；

W 為 N 或 C ；

X 為 O、S、N、CR<sub>9</sub> 或 NR<sub>11</sub> ；

Y 為 O、S、N、CR<sub>10</sub> 或 NR<sub>12</sub> ；

Z 為 C 或 N ；

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> 及 R<sub>10</sub> 個各獨立選自由 H、C<sub>1-5</sub> 鹵氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基羧醯胺、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷硫基、C<sub>1-4</sub> 烷基脲基、胺基、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、C<sub>2-8</sub> 二烷基胺基、羧醯胺、氰基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、C<sub>2-6</sub> 二烷基羧醯胺、C<sub>2-6</sub> 二烷基磺醯胺、鹵素、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷硫基、羥基、羥基胺基及硝基；其中該 C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 炔基及 C<sub>3-6</sub> 環烷基係視情況經 1、2、3 或 4 個取代基取代，該等取代基係選自由 C<sub>1-5</sub> 鹵基、C<sub>1-5</sub> 鹵氧基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、C<sub>1-4</sub> 烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷硫基羧醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷硫基、C<sub>1-4</sub> 烷硫脲基、C<sub>1-4</sub> 烷基脲基、胺基、羧-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>2-8</sub> 二烷基胺基、C<sub>2-6</sub> 二烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub> 二烷硫羧醯胺、C<sub>2-6</sub> 二烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷硫脲基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷硫基、鹵素、羥基、羥基胺基及硝基所組成之組群；

R<sub>11</sub> 及 R<sub>12</sub> 各獨立選自由 C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 炔基或 C<sub>3-6</sub> 環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個取代基取代，該等

取代基係選自由 C<sub>1-5</sub> 醯基、C<sub>1-5</sub> 醯氧基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、C<sub>1-4</sub> 烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷硫羧醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷硫基、C<sub>1-4</sub> 烷硫脲基、C<sub>1-4</sub> 烷基脲基、胺基、羧-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>2-8</sub> 二烷基胺基、C<sub>2-6</sub> 二烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub> 二烷硫羧醯胺、C<sub>2-6</sub> 二烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷硫脲基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷硫基、鹵素、羥基、羥基胺基及硝基所組成之組群；

Ar<sub>1</sub> 為芳基或雜芳基，各式情況經 R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub> 及 R<sub>17</sub> 取代；其中 R<sub>13</sub> 係選自由 C<sub>1-5</sub> 醯基、C<sub>1-6</sub> 醯基磺醯胺、C<sub>1-5</sub> 醯氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷硫羧醯胺、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷硫基、C<sub>1-4</sub> 烷硫脲基、C<sub>1-4</sub> 烷基脲基、胺基、芳基磺醯基、碳亞胺醯基(carbamimidoyl)、羧-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷氧基、C<sub>2-6</sub> 二烷基胺基、C<sub>2-6</sub> 二烷基羧醯胺、C<sub>2-6</sub> 二烷硫羧醯胺、胍基(guanidiny)l、鹵素、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷硫基、雜環基、雜環基氧基、雜環基磺醯基、雜環基羧基、雜芳基、雜芳基羧基、羥基、硝基、C<sub>4-7</sub> 氧代環烷基、苯氧基、苯基、磺醯胺、磺酸及硫醇所組成之組群，且其中 C<sub>1-5</sub> 醯基、C<sub>1-6</sub> 醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、C<sub>1-6</sub>



基胺基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、鹵素、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基及羥基所組成之組群；

$R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 及 $R_{17}$ 各獨立選自由H、 $C_{1-5}$ 醯基、 $C_{1-5}$ 醯氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、 $C_{1-4}$ 烷基脲基、羧- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{2-6}$ 二烷基羧醯胺、鹵素、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 鹵烷硫基、羥基及硝基所組成之組群；或者

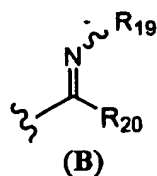
選自 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 及 $R_{17}$ 之二個相鄰基與 $Ar_1$ 形成5、6或7員環烷基、環烯基或雜環基，其中該5、6或7員基可視情況經鹵素取代；以及

$R_2$ 係選自由 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、胺基、芳基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{3-6}$ -環烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、鹵素、雜芳基及羥基所組成之組群；且其中 $C_{1-8}$ 烷基、芳基及雜芳基係視情況經1至5個取代基取代，該等取代基選自由 $C_{1-5}$ 醯基、 $C_{1-5}$ 醯氧基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基、 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷硫羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、 $C_{1-4}$ 烷硫脲基、 $C_{1-4}$ 烷基脲基、胺基、羧- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-3}$ -雜伸烷基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、 $C_{2-6}$ 二烷基羧醯胺、 $C_{2-6}$ 二烷基硫羧醯胺、 $C_{2-6}$ 二烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷硫脲基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、

C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基硫基、鹵素、雜環基、羥基、羥基胺基及硝基所組成之組群；或者

R<sub>2</sub> 為 -Ar<sub>2</sub>-Ar<sub>3</sub>，其中 Ar<sub>2</sub> 及 Ar<sub>3</sub> 各獨立為芳基或雜芳基，其視情況經 1 至 5 個取代基取代，該等取代基係選自由 H、C<sub>1-5</sub> 醯基、C<sub>1-5</sub> 醯氧基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷硫羧醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷硫基、胺基、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、羧-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、C<sub>2-8</sub> 二烷基胺基、C<sub>2-6</sub> 二烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、鹵素、羥基及硝基所組成之組群；或者

R<sub>2</sub> 為式 (B) 之基：

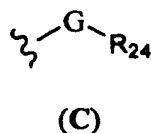


其中：

R<sub>19</sub> 為 H、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、芳基、雜芳基或 OR<sub>21</sub>；以及 R<sub>20</sub> 為 F、Cl、Br、CN 或 NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>；其中 R<sub>21</sub> 為 H、C<sub>1-8</sub> 烷基或 C<sub>3-7</sub> 環烷基，且 R<sub>22</sub> 及 R<sub>23</sub> 獨立為 H、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、芳基或雜芳基；

或者

R<sub>2</sub> 為式 (C) 之基：



其中：

G係：

i) D為 $CR_2R_3$ 時，G為 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR_{25}-$ 、 $-NR_{25}C(O)-$ 、 $-NR_{25}-$ 、 $-NR_{25}C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR_{25}-$ 、 $-CR_{25}R_{26}NR_{27}C(O)-$ 、 $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)NR_{25}-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-OC(S)-$ 、 $-CR_{25}R_{26}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或化學鍵，或者

ii) 當D為 $NR_2$ 時，G為 $-CR_{25}R_{26}C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}-$ 、 $-C(O)NR_{25}-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)NR_{25}-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-CR_{25}R_{26}-$ 、 $-S(O)_2-$ 或化學鍵，

其中 $R_{25}$ 、 $R_{26}$ 及 $R_{27}$ 各獨立為H或 $C_{1-8}$ 烷基；且 $R_{24}$ 為H、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、苯基、雜芳基或雜環基，其各視情況經1至5個取代基取代，該等取代基係選自由 $C_{1-5}$ 鹵基、 $C_{1-5}$ 鹵氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基、 $C_{1-4}$ 烷基羧鹵胺、 $C_{1-4}$ 烷硫羧鹵胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺鹵胺、 $C_{1-4}$ 烷基亞磺鹵基、 $C_{1-4}$ 烷基磺鹵基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、 $C_{1-4}$ 烷硫脲基、 $C_{1-4}$ 烷基脲基、胺基、羧- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧鹵胺、羧基、氰基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、 $C_{2-6}$ 二烷基羧鹵胺、 $C_{2-6}$ 二烷硫羧鹵胺、 $C_{2-6}$ 二烷基磺鹵胺、 $C_{1-4}$ 烷硫脲基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基亞磺鹵基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基磺鹵基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷硫基、鹵素、雜芳基、雜環基、羥基、羥基胺基、硝基、苯基、苯氧基及磺酸所組成之組群，其中該 $C_{1-4}$ 烷氧基、烷基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基、雜芳基、苯基及苯氧基各視情況經1至5個取代基取



代，該等取代基係選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-5</sub>醯氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷硫羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、C<sub>1-4</sub>烷硫脲基、C<sub>1-4</sub>烷基脲基、胺基、羧-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、C<sub>2-6</sub>二烷基羧醯胺、C<sub>2-6</sub>二烷基硫羧醯胺、C<sub>2-6</sub>二烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷硫脲基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷硫基、鹵素、雜環基、羥基、羥基胺基、硝基及苯基所組成之組群；但條件為Z及U不同時為N。

本發明一方面係有關一種醫藥組合物，其包含至少一種本發明化合物及醫學上可接受的載劑。

本發明一方面有關一種對個體治療帶謝相關失調之方法，包括對需此治療的個體投予治療有效量之本發明化合物或其醫製組合物。

本發明一方面係有關對個體降低食物攝取之方法，包括對有需要的個體投予治療有效量之本發明化合物或其醫製組合物。

本發明一方面係有關對個體誘發飽足感之方法，包括對有需要的個體投予治療有效量之本發明化合物或其醫製組合物。

本發明一方面有關對個體控制或減少體重增加之方法，包括對有需要的個體投予治療有效量之本發明化合物或其醫製組合物。

本發明的一方面係有關於個體中調節RUP3受體之方法，包括使該受體與本發明化合物接觸。在有些實施例中，該化合物為RUP3受體的激動劑。在有些實施例中，RUP3受體的調整作用為代謝相關失調的治療方法。

本發明的有些實施例包括於個體中調節RUP3受體之方法，包括使該受體與本發明化合物接觸，其中該RUP3受體的調整作用減少個體的食物攝取。

本發明的有些實施例包括於個體中調節RUP3受體之方法，包括使該受體與本發明化合物接觸，其中該RUP3受體的調整作用誘發個體飽足感。

本發明的有些實施例包括於個體中調節RUP3受體之方法，包括使該受體與本發明化合物接觸，其中該RUP3受體的調整作用可控制或減少個體體重增加。

本發明的一方面有關使用本發明化合物以製造使用於治療代謝相關失調的藥物之用途。

本發明的一方面有關使用本發明化合物以製造使用於減少個體食物攝取的藥物之用途。

本發明的一方面有關使用本發明化合物以製造使用於個體中誘發飽足感的藥物之用途。

本發明的一方面有關使用本發明化合物以製造使用於控制或減少個體體重增加的藥物之用途。

本發明的一方面係有關本發明化合物藉由療法而使用於人類或動物體的治療方法。

本發明的一方面有關本發明的化合物藉由療法而使用於

人類或動物體的代謝相關失調之治療方法。

本發明的一方面有觀本發明化合物藉由療法而使用於人類或動物體而減少食物攝取的方法。

本發明的一方面有關本發明化合物藉由療法而使用於人類或動物體而誘發飽足感的方法。

本發明的一方面關於本發明化合物藉由療法而使用於人類或動物體而控制或減少體重增加的方法。

本發明的一些實施例有關其中人類具有體質指數約18.5至約45的方法。在一些實施例中，該人類的體質指數為約25至約45。在一些實施例中，該人類的體質指數為約30至約45。在一些實施例中，該人類的體質指數為為35至約45。

在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些實施例中，此哺乳動物為人類。

在一些實施例中，代謝相關失調為高血脂症、第1型糖尿病、第2型糖尿病、自發性第1型糖尿病(類型1b)、成人的潛伏性自體免疫糖尿病(LADA)、早期徵候第2型糖尿病(EOD)、青春期徵候非典型糖尿病(YOAD)、成熟期徵候幼年糖尿病(MODY)、營養失調相關糖尿病、懷孕期糖尿病、冠狀動脈心臟疾病、絕血中風、血管造形術後的再阻塞、末梢血管疾病、間歇性跛足、心肌梗塞(例如壞死及凋亡)、血脂異常、餐後脂血症、受損葡萄糖耐力病況(IGT)、受損空腹血漿葡萄糖耐力病況、代謝酸毒症、酮病、關節炎、肥胖、骨質疏鬆、高血壓、充血性心臟衰

竭、左心室肥大、末梢動脈疾病、糖尿病視網膜病變、黃斑退化(macular degeneration)、白內障、糖尿病腎病、腎絲球硬化症、慢性腎臟衰竭、糖尿病神經病變、代謝徵候群、徵候群X、月經前徵候、冠狀動脈心臟疾病、心絞痛、栓塞、動脈硬化、心肌梗塞、短暫局部貧血發病、中風、血管再狹窄、高血糖症、高胰島素症、高血脂症、高三酸甘油脂血症、胰島素抗性、受損葡萄糖代謝作用、受損葡萄糖耐力病況、受損空腹血漿葡萄糖病況、肥胖、早洩功能不全、皮膚及結締組織失調、足部潰爛及潰爛結腸炎、內皮功能失調及受損血管屈服性。

在一些實施例中，代謝相關失調為第I型糖尿病、第II型糖尿病、不當葡萄糖耐力、胰島素抗性、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、血脂異常及徵候群X。在一些實施例中，代謝相關失調為第II型糖尿病。在一些實施例中，代謝相關失調為高血糖症。在一些實施例中，代謝相關失調為高血脂症。在一些實施例中，代謝相關失調為高甘油三酯血症。在一些實施例中，代謝相關失調為第I型糖尿病。在一些實施例中，代謝相關失調為血脂異常。在一些實施例中，代謝相關失調為徵候群X。

本發明的一方面有關一種製造醫藥組合物之方法，包含混合本文所述之至少一種化合物及醫藥上可接受性載體。

本申請案關於二個美國專利申請序列編號60/487,443(於2003年7月14日申請)及60/510,644(於2003年10月10日申請)，二者完全合併於此作為參考。

申請人保有自本發明的任一實施例排除任一或更多化合物之權力。此外，申請人又保有自本發明的任一實施例排除任一或更多疾病、病況或失調之權力。

### 【實施方式】

#### 定義

有關受體之科學文獻採用數種名詞表示對受體具有各種效果的配位體。對明確及一貫性而言，下面定義將使用於整個專利文件。

激動劑 (AGONISTS) 意謂使受體如 RUP3 受體相互作用並活化并起始此受體的生理或藥理反應特徵之基團。舉例來說，當基團結合至該受體時活化此細胞內反應或增進 GTP 結合至細胞膜。

本文所用的胺基酸縮寫概述於表 1：

丙胺酸	ALA	A
精胺酸	ARG	R
天冬醯胺	ASN	N
天冬胺酸	ASP	D
半胱胺酸	CYS	C
穀胺酸	GLU	E
穀胺醯胺	GLN	Q
甘胺酸	GLY	G
組胺酸	HIS	H
異白胺酸	ILE	I
白胺酸	LEU	L
離胺酸	LYS	K
蛋胺酸	MET	M
苯基丙胺酸	PHE	F
脯胺酸	PRO	P
絲胺酸	SER	S

蘇胺酸	THR	T
色胺酸	TRP	W
酪胺酸	TYR	Y
纈胺酸	VAL	V
丙胺酸	ALA	A

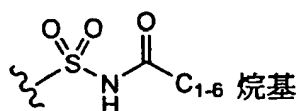
用語拮抗劑 (ANTAGONIST) 意欲表示在與激動劑相同位置競爭性結合至受體的基團 (例如，內生配位體)，但不活化由活性態受體所起始的細胞內反應，且因此可藉激動劑或部分激動劑抑制細胞內反應。拮抗劑不減少在無激動劑或部分激動劑時的基準細胞內反應。

化學基、基團或殘基：

名詞 "C<sub>1-5</sub> 醯基" 表示附接於羰基的 C<sub>1-5</sub> 烷基，其中烷基的定義與本文定義相同；一些實例包括 (但不受限於) 乙醯基、丙醯基、正-丁醯基、異-丁醯基、第二-丁醯基、第三-丁醯基 (即特戊醯基)、戊醯基等等。

名詞 "C<sub>1-5</sub> 醯氧基" 表示附接於氧原子的醯基，其中醯基定義與本文定義相同；一些實例包括 (但不受限於) 乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧基、異-丁醯氧基、第二-丁醯氧基、第三-丁醯氧基等等。

名詞 "C<sub>1-6</sub> 醯基磺醯胺" 代表直接附接於磺醯胺之氮的 C<sub>1-6</sub> 醯基，其中 C<sub>1-6</sub> 醯基與磺醯胺的定義與本文有相同意義，且 C<sub>1-6</sub> 醯基磺醯胺可由下式表示：



本發明的一些實施例係醯基磺醯胺為 C<sub>1-5</sub> 醯基磺醯胺，一些實施例為 C<sub>1-4</sub> 醯基磺醯胺，一些實施例為 C<sub>1-3</sub> 醯基磺醯

胺，及一些實施例為C<sub>1-2</sub>醯基磺醯胺。醯基磺醯胺的實例包括(但不受限於)乙醯基胺磺醯基[-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)Me]、丙醯基胺磺醯基[-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)Et]、異丁醯基胺磺醯基、丁醯基胺磺醯基、2-甲基-丁醯基胺磺醯基、3-甲基-丁醯基胺磺醯基、2,2-二甲基-丙醯基胺磺醯基、戊醯基胺磺醯基、2-甲基-戊醯基胺磺醯基、3-甲基-戊醯基胺磺醯基、4-甲基-戊醯基胺磺醯基等等。

名詞"C<sub>2-6</sub>烯基"表示含有2至6個碳且其中存在至少一個碳-碳雙鍵之基，一些實例為含2至4個碳，一些實例為含2至3個碳，且一些實例為含2個碳。名詞"烯基"包含E及Z二種異構物。再者，名詞"烯基"包括二-及三-烯基。因此，若有一個以上雙鍵，則該等鍵可全部為E或Z或為E及Z的混合。烯基實例包括乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2,4-己二烯基等等。

本文使用的名詞"C<sub>1-4</sub>烷氧基"表示直接附接於氧原子的本文定義之烷基。實例包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異-丙氧基、正-丁氧基、第二-丁氧基、異-丁氧基、第二-丁氧基等等。

名詞"C<sub>1-8</sub>烷基"表示含有1至8個碳的直鏈碳基或支鏈碳基，一些實例為含1至6個碳，一些實例為含1至3個碳，且一些實例為含1或2個碳。烷基實例包括(但不受限於)甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、第二-丁基、異-丁基、第三-丁基、戊基、異-戊基、第三-戊基、新-戊

基、1-甲基丁基 [即  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ]、2-甲基丁基 [即  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ]、正-己基等等。

名詞 " $\text{C}_{1-4}$ 烷基羧醯胺基" 或 " $\text{C}_{1-4}$ 烷基羧醯胺" 表示附接於醯胺基之氮的單一  $\text{C}_{1-4}$  烷基，其中烷基具有本文相同定義。 $\text{C}_{1-5}$  烷基羧醯胺基可由表示如下：

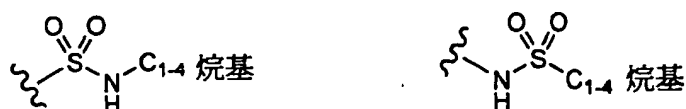


實例包括 (但不限於) N-甲基羧醯胺、N-乙基羧醯胺、N-正-丙基羧醯胺、N-異-丙基羧醯胺、N-正-丁基羧醯胺、N-第二-丁基羧醯胺、N-異-丁基羧醯胺、N-第三-丁基羧醯胺等等。

名詞 " $\text{C}_{1-3}$ 伸烷基" 代表  $\text{C}_{1-3}$  二價直鏈碳基。有些實例中， $\text{C}_{1-3}$  伸烷基代表例如  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  等等。在一些實例中， $\text{C}_{1-3}$  伸烷基代表  $-\text{CH}-$ 、 $-\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$  等等，其中該等實例一般與 "A" 有關。

名詞 " $\text{C}_{1-4}$ 烷基亞磺醯基" 表示附接於式： $-\text{S}(\text{O})-$  之亞磺基的  $\text{C}_{1-4}$  烷基，其中烷基具有本文相同定義。實例包括 (但不受限於) 甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、正-丙基亞磺醯基、異-丙基亞磺醯基、正-丁基亞磺醯基、第二-丁基亞磺醯基、異-丁基亞磺醯基、第三-丁基亞磺醯基等等。

名詞 " $\text{C}_{1-4}$ 烷基磺醯胺" 代表下式基：





其中 C<sub>1-4</sub> 烷基具有本文相同定義。

名詞 "C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基" 表示附接於式：-S(O)<sub>2</sub>- 之磺基的 C<sub>1-4</sub> 烷基，其中烷基具有本文相同定義。實例包括(但不受限於)甲基磺醯基、乙基磺醯基、正-丙基磺醯基、異-丙基磺醯基、正-丁基磺醯基、第二-丁基磺醯基、異-丁基磺醯基、第三-丁基磺醯基等等。

名詞 "C<sub>1-4</sub> 烷基硫基" 表示附接於式：-S- 之硫化物的 C<sub>1-4</sub> 烷基，其中烷基具有本文相同定義。實例包括(但不受限)甲基硫基(即 CH<sub>3</sub>S-)、乙基硫基、正-丙基硫基、異-丙基硫基、正-丁基硫基、第二-丁基硫基、異-丁基硫基、第三-丁基硫基等等。

名詞 "C<sub>1-4</sub> 烷基硫代羧醯胺" 表示下式的硫代醯胺：



其中 C<sub>1-4</sub> 烷基具有本文相同定義。

名詞 "C<sub>1-4</sub> 烷基硫脲基" 表示式：-NC(S)N- 基，其中一或二個氮以相同或不同的 C<sub>1-4</sub> 烷基取代，且烷基具有本文相同定義。烷基硫脲基實例包括(但不受限於)CH<sub>3</sub>NHC(S)NH-、NH<sub>2</sub>C(S)NCH<sub>3</sub>-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(S)NH-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(S)NH-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(S)NCH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHC(S)NH-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHC(S)NCH<sub>3</sub>- 等等。

名詞 "C<sub>1-4</sub> 烷基脲基" 表示式：-NC(O)N- 基，其中一或二個氮以相同或不同的 C<sub>1-4</sub> 烷基取代，且烷基具有本文相同定義。烷基脲基實例包括(但不受限於)CH<sub>3</sub>NHC(O)NH-、

$\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{NCH}_3-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{O})\text{NH}-$ 、  
 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{O})\text{NCH}_3-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NCH}_3-$   
 等等。

名詞" $\text{C}_{2-6}$ 炔基"表示含有2至6個碳及至少一個碳-碳三鍵之基，一些實例為含2至4個碳，一些實例為含2至3個碳，且一些實例具有2個碳。炔基實例包括(但不受限於)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基等等。名詞"炔基"包括二-及三-炔。

名詞"胺基"表示 $-\text{NH}_2$ 基。

名詞" $\text{C}_{1-4}$ 烷基胺基"表示附接於胺基的一個烷基，其中烷基具有本文相同意義。一些實例包括(但不受限於)甲胺基、乙胺基、正-丙胺基、異-丙胺基、正-丁基胺基、第二-丁基胺基、異-丁基胺基、第三-丁基胺基等等。一些實例為" $\text{C}_{1-2}$ 烷基胺基"。

名詞"芳基"表示含有6至10個環碳的芳香環基。實例包括苯基及萘基。

名詞"芳烷基"定義為 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 伸烷基，如 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 等等，其進而經芳基取代。"芳烷基"實例包括苄基、苯乙基等等。

名詞"芳基羧醯胺基"表示附接於醯胺基之氮的單一芳基，其中芳基具有本文相同定義。此實例為N-苯基羧醯胺。

名詞"芳基脲基"表示-NC(O)N-基，此處其中一個氮經芳基取代。

名詞"苺基"表示-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>。

名詞"羧-C<sub>1-6</sub>-烷氧基"代表羧酸的C<sub>1-6</sub>烷基酯，其中烷基如本文定義。在一些實例中，羧-C<sub>1-6</sub>-烷氧基結合至氮原子，並一起形成胺基甲酸酯基(例如N-COO-C<sub>1-6</sub>-烷基)。在一些實例中，羧-C<sub>1-6</sub>-烷氧基為酯類(例如-COO-C<sub>1-6</sub>-烷基)。實例包括(但不受限於)羧甲氧基、羧乙氧基、羧丙氧基、羧異丙氧基、羧丁氧基、羧-第二-丁氧基、羧-異-丁氧基、羧-第三-丁氧基、羧-正-戊氧基、羧-異-戊氧基、羧-第三-戊氧基、羧-新-戊氧基、羧-正-己氧基等等。

名詞"羧醯胺"代表-CONH<sub>2</sub>基。

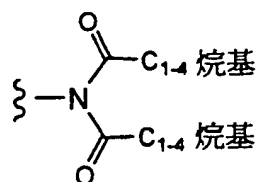
名詞"羧基"(carboxy)或(carboxyl)表示-CO<sub>2</sub>H基；也稱為羧酸基。

名詞"氰基"表示-CN基。

名詞"C<sub>3-7</sub>環烯基"表示含有3至6個環碳及至少一個雙鍵之非芳族環基；一些實例為含有3至5個碳；一些實例為含有3至4個碳。實例包括環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基等等。

此項"C<sub>3-7</sub>環烷基"表示含有3至6個碳的飽和環基；一些實例包含3至5個碳；一些實例包含3至4個碳。實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等等。

名詞"C<sub>4-8</sub>二醯基胺基"表示與本文定義之二個醯基結合的胺基，其中醯基可為相同或不同，如：



C<sub>4-8</sub>二醯基胺基實例包括(但不受限於)二乙醯胺基、二丙醯胺基、乙醯丙醯胺基等等。

名詞"C<sub>2-6</sub>二烷基胺基"表示經二個相同或不同烷基取代的胺基，其中烷基具有本文相同定義。一些實例包括(但不受限於)二甲胺基、甲基乙基胺基、二乙基胺基、甲基丙基胺基、甲基異丙基胺基、乙基丙基胺基、乙基異丙基胺基、二丙基胺基、丙基異丙基胺基等等。一些實例為"C<sub>2-4</sub>二烷基胺基"。

名詞"C<sub>1-4</sub>二烷基羧醯胺基"或"C<sub>1-4</sub>二烷基羧醯胺"表示附接於醯胺基的二個烷基(可為相同或不同)，其中烷基具有本文相同定義。C<sub>1-4</sub>二烷基羧醯胺基可以下列基表示：



其中C<sub>1-4</sub>具有本文相同定義。二烷基羧醯胺包括(但不受限於)N,N-二甲基羧醯胺、N-甲基-N-乙基羧醯胺、N,N-二乙基羧醯胺、N-甲基-N-異丙基羧醯胺等等。

名詞"C<sub>2-6</sub>二烷基磺醯胺"代表下列所示之基：



其中C<sub>1-3</sub>具有本文相同定義，例如(但不受限於)甲基、

乙基、正-丙基、異丙基等等。

名詞" $C_{2-6}$ 二烷基硫代羧醯胺基"或" $C_{2-6}$ 二烷基硫代羧醯胺"表示附接於硫代醯胺基的二個烷基(可為相同或不同),其中烷基具有本文相同定義。 $C_{1-4}$ 二烷基硫代羧醯胺可由下列基表示:



二烷基硫代羧醯胺的範例包括(但不受限於)N,N-二甲基硫代羧醯胺、N-甲基-N-乙基硫代羧醯胺等等。

名詞" $C_{2-6}$ 二烷基磺醯胺基"代表與二個本文定義之 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基鍵結之胺基。

名詞"伸乙炔基"代表如下所示的碳-碳三鍵基:



名詞"甲醯基"代表-CHO基。

名詞" $C_{1-4}$ 鹵烷氧基"表示本文所定義而直接附接於氧原子的鹵烷基。範例包括(但不受限於)二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基等等。

名詞" $C_{1-4}$ 鹵烷基"表示本文定義的 $C_{1-4}$ 烷基,其中烷基經一鹵素取代至高達完全取代,且完全取代的 $C_{1-4}$ 鹵烷基可以式 $C_nL_{2n+1}$ 表示,其中L為鹵素,且"n"為1、2、3或4;若更多鹵素存在時,則其可相同或不同且選自由F、Cl、Br及I所組成之組群,較好為F。 $C_{1-4}$ 鹵烷基範例包括(但不受限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、2,2,2-

三氟乙基、五氟化乙基等等。

名詞" $C_{1-4}$ 鹵烷基羧醯胺"表示本文所定義的烷基羧醯胺基，其中烷基經一個鹵素取代至高達完全取代，其可以式 $C_nL_{2n+1}$ 表示，其中L為鹵素，且" $n$ "為1、2、3或4；若更多鹵素存在時，則其可為相同或不同且選自由F、Cl、Br及I所組成之組群，較好為F。

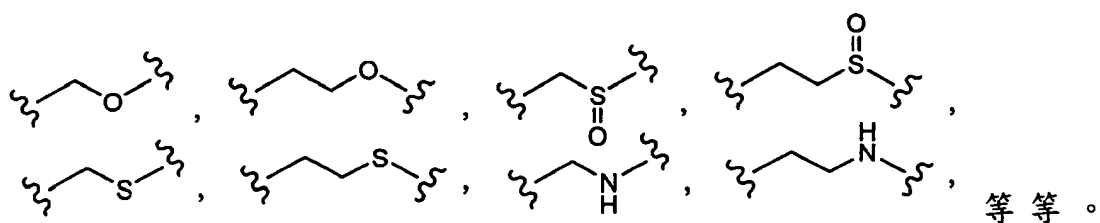
名詞" $C_{1-4}$ 鹵烷基亞磺醯基"表示附接於式： $-S(O)-$ 之亞磺基的鹵烷基，其中鹵烷基具有本文相同定義。範例包括(但不受限於)三氟甲基亞磺醯基、2,2,2-三氟乙基亞磺醯基、2,2,-二氟乙基亞磺醯基等等。

名詞" $C_{1-4}$ 鹵烷基磺醯基"表示附接於式： $-S(O)_2-$ 之磺基的鹵烷基，其中鹵烷基具有本文相同定義。範例包括(但不受限於)三氟甲基磺醯基、2,2,2-三氟乙基磺醯基、2,2,-二氟乙基磺醯基等等。

名詞" $C_{1-4}$ 鹵烷基硫基"表示直接附接於硫的鹵烷基，其中鹵烷基具有本文相同意義。範例包括(但不受限於)三氟甲硫基(即 $CF_3S-$ )、1,1-二氟乙硫基、2,2,2-三氟乙硫基等等。

名詞"鹵素"或"鹵基"表示氟、氯、溴或碘基。

名詞" $C_{1-2}$ 雜伸烷基"代表結合至雜原子的 $C_{1-2}$ 伸烷基，此雜原子係選自O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 及NH。有些代表性範例包括(但不受限於)下式：

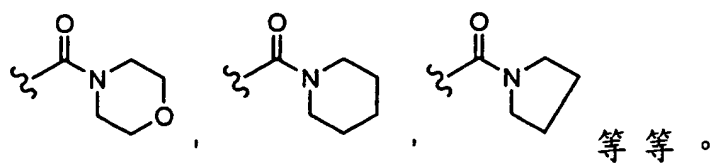


名詞"雜芳基"表示可為其中至少一環碳經雜原子取代之單環、二個稠合環或三個稠合環的芳香環系統，此雜原子係選自由O、S及N所組成，其中N可視情況經H、C<sub>1-4</sub>醯基或C<sub>1-4</sub>烷基取代。雜芳基範例包括(但不受限於)吡啶基、苯并呋喃基、吡嗪基、噁嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、苯并噁唑、苯并噻唑、1H-苯并咪唑、異喹啉、喹啉、喹喔啉等等。在一些實施例中，雜芳基原子為O、S、NH，範例包括(但不受限於)吡咯、吲哚等等。其他範例包含(但不受限於)於表2A、表4所述者等等。

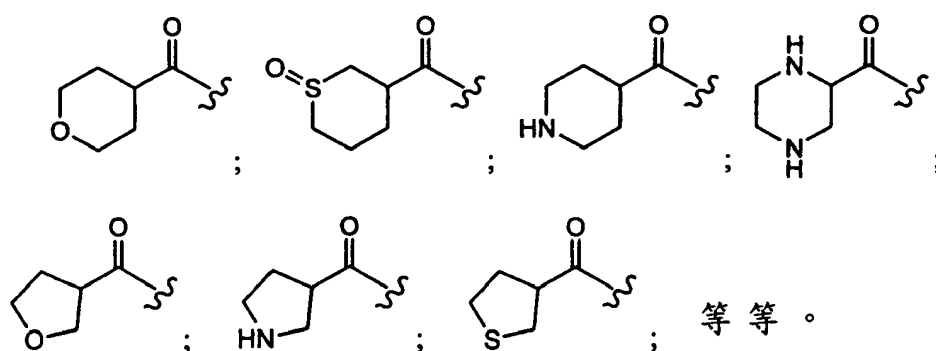
名詞"雜環基"表示其中一、二或三環碳經雜原子取代之非芳香碳環(即如本文定義之環烷基或環烯基)，此雜原子係選自(但不受限於)O、S、N，其中N可視情況經H、C<sub>1-4</sub>醯基或C<sub>1-4</sub>烷基取代，且環碳原子視情況經氧代或硫代取代，因此形成羰基或硫代羰基。雜環基為含有3-、4-、5-、6-或7-員之環。雜環基範例包括(但不受限於)氮丙啶-1-基、氮丙啶-2-基、吡丁啶-1-基、吡丁啶-2-基、吡丁啶-3-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、哌嗪-4-基、吡咯啶-1-基、吡咯啶-3-基、[1,3]-二氧環戊-2-基等等。雜環基的額外範例顯示於下表2B、2C、2D、2E、2F及2G中。

名詞"雜環基-羰基"表示直接鍵結至羰基(即C=O)之碳的

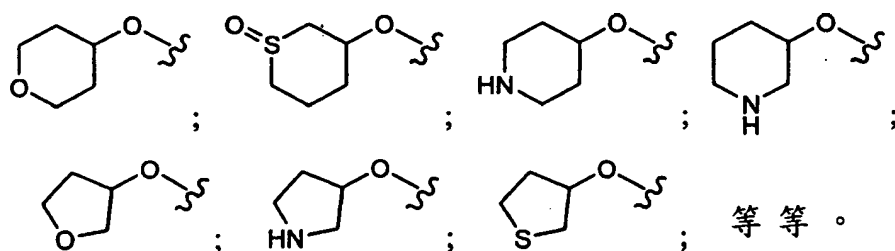
本文定義之雜環基。在一些實施例中，雜環基的環氮鍵結至羰基形成醯胺。範例包括(但不受限於)：



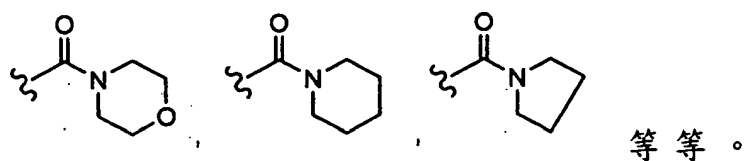
在一些實施例中，環碳結合至羰基形成酮基。範例包括(但不受限於)



名詞"雜環基-氧基"代表直接鍵結至氧原子的本文定義之雜環基。範例包括如下：



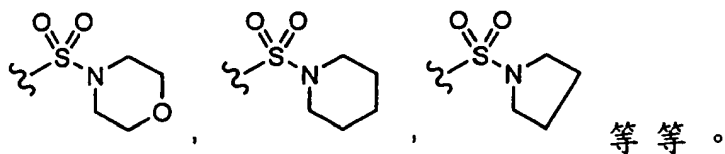
名詞"雜環基羧醯胺基"表示具有環氮的本文定義雜環族化合物基，此處環氮直接鍵結至羰基形成醯胺。範例包括(但不限定於)



名詞"雜環基磺醯基"表示具有環氮的本文定義之雜環



基，此處環氮直接鍵結至SO<sub>2</sub>基形成磺醯胺。範例包括(但不受限於)

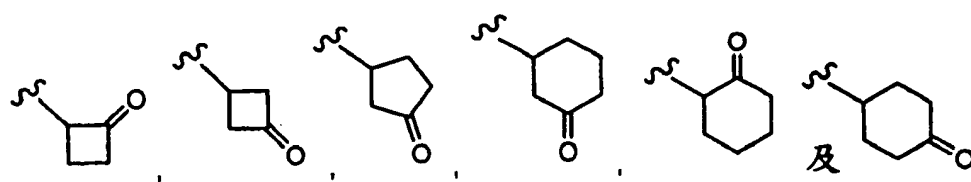


名詞"羥基"代表-OH基。

名詞"羥基胺基"代表-NHOH基。

名詞"硝基"代表-NO<sub>2</sub>基。

名詞"C<sub>4-7</sub>氧代-環烷基"代表其中環碳之一經羰基取代之本文定義的C<sub>4-7</sub>環烷基。C<sub>4-7</sub>氧代-環烷基範例包括(但不受限於)2-氧代-環丁基、3-氧代-環丁基、3-氧代-環戊基、4-氧代-環己基等等，且分別以下列結構表示：

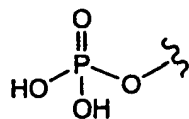


名詞"全氟烷基"表示式： $-C_nF_{2n+1}$ 基；另一種陳述為全氟烷基其中烷基經氟原子完全取代之本文定義之烷基，且因此視為鹵烷基的子集。全氟烷基範例包括CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF(CF<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>等等。

名詞"苯氧基"代表C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O-基。

名詞"苯基"代表C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-基。

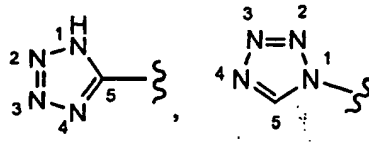
名詞"磷醯氧基"代表下列化學結構的基：



名詞"磺醯胺"代表 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 基。

名詞"磺酸"代表 $-\text{SO}_3\text{H}$ 基。

名詞"四唑基"代表下式的五員雜芳基：



在一些實施例中，四唑基進一步分別在1或5位置經選自由 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 鹵烷基及 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基所組成的基取代。

名詞"硫醇"代表 $-\text{SH}$ 基。

密碼子意謂三個核苷酸(或核苷酸均等物)分類，其一般包含偶合至磷酸酯基之核苷(腺苷(A)、鳥嘌呤核苷(G)、胞苷(C)、尿苷(U)及胸腺嘧啶核苷(T))，此在轉譯時可編碼胺基酸。

組合物意謂包含至少二種化合物或二種成分的材料；例如且非限制，醫藥組合物為包含本發明化合物及醫學上可接受載劑之組合物。

化合效力意謂化合物抑制或刺激受體功能性能力的指標，與受體親和性相反。

組成性活化受體意謂接受組成性受體活化作用的受體。

組成性受體活化作用意謂藉受體與其內生配位體或其化學均等物結合以外的方式在活化狀態的受體安定化作用。

接觸意謂使所示基團在一起，不論是在體外系統還是體內系統。因此，使RUP3受體與本發明化合物"接觸"包括對具有RUP3受體之個體較好是人類投予本發明化合物，以及例如，將本發明化合物導入含有細胞之樣品或含有

RUP3受體的更純化製劑。

內生性意謂哺乳動物自然產生的材料。有關於例如(且非限於)名詞"受體"時之內生性意謂由哺乳動物(例如且非限於人類)或病毒自然產生者。

相反地，在上下文中的名詞非內生性意謂非由哺乳動物(例如且非限於人類)或病毒自然產生者。例如且非限於，在其內生形式時非組成性活化的受體但當處理時變成組成性活化，此受體本文最好稱為"非內生性組成活化受體"。二名詞可用以描述"體內"及"體外"系統。例如且非限於，在篩選方法中，內生性或非內生性受體係關於體外篩選系統。至於進一步且非限制性範例，當哺乳類之基因組經處理以包括非內生性組成活化受體時，藉體內系統的方式篩選候選化合物係可行。

本文所用之"需要預防或治療"代表由照顧者(例如在人類之例中為醫師、護士、護理從事者等等；在動物之例中為獸醫，動物包括非人類的哺乳動物)所做的判斷為此個體或動物需要或將從預防或治療中獲得效益。在照顧者的專門技術範圍中，此判斷乃根據各種因素而定，但包括理解個體或動物生病或將生病(如疾病、病況或失調的結果)，此可由本發明化合物治療。一般而言，"需要預防"代表由照顧者所做的判斷為個體將生病。在此上下文中，本發明化合物使用於保護或預防方式。然而，"需要治療"代表由照顧者判斷出個體已生病，因此本發明化合物係用於減輕、抑制或紓緩疾病、病況或失調。

個體使用於本文代表任何動物(包括哺乳動物，較好為小鼠、大鼠、其他齧齒類動物、兔子、貓、豬、牛、羊、馬或靈長類動物，且更好為人類)。

相關於"反應"之名詞抑制相對於無化合物存在下，反應可在化合物存在下降低或避免。

逆激動劑意謂使內生態受體結合至組成性活化態受體之基團，且其抑制受活性態受體以低於無激動劑或部分激動劑時所觀察到之正常基準量所起始的基準線細胞內反應或減少GTP結合至細胞膜。相較於無逆激動劑時的基準線反應，較好在逆激動劑存在下之該基準線細胞內反應被抑制至少30%，更好抑制至少50%，且最好抑制至少75%。

配位體意謂對內生性天然受體具特異性之天然分子。

本文所用之名詞調節意謂代表增加或減少特定活性、功能或分子的數量、品質或效果。

醫藥組合物意謂包含至少一種活性成分之組合物，因而此組合物可用於哺乳動物(例如但不限於人類)中特定之有效成果的探究。熟知本技藝者將了解並明白依據研究者的需求，適合測定活性成分是否具有所需效力成果之方法。

本文所用之治療有效量代表活性化合物或醫藥劑可於組織、系統、動物、個體或人類中引出生物或藥物反應的量，此量係由由研究員、獸醫、醫生或其他臨床醫生所尋求者，該等反應包括下述一或多種：

(1)預防疾病；例如，在易患該疾病、病況或失調但尚未經歷或顯現疾病的病理或症狀的個體中預防疾病、病況

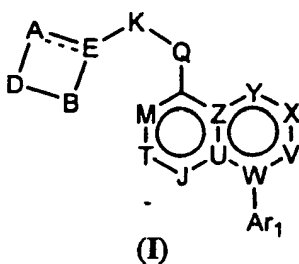
或失調。

(2) 抑制疾病；例如，在經歷或顯現疾病的病理或症狀的個體中，抑制疾病、病況或失調(即遏止病理及/或症狀的進一步發展)，以及

(3) 改善疾病；例如，在經歷或顯現疾病的病理或症狀的個體中，改善疾病、病況或失調(即逆轉病理及/或症狀)。

### 本發明化合物

本發明的一方面包含式(I)所示之稠合芳基及雜芳基衍生物：



或其醫學上可接受的鹽類、水合物或溶劑化物；其中 Ar<sub>1</sub>、M、T、J、Y、X、V、W、Z、U、Q、K、E、A、B、D 及  $\text{---}$  具有本文前後所述的相同定義。

本發明的一些實施例包含式(I)所示之稠合芳基及雜芳基衍生物，其中：

A及B獨立為視情況經1至4個取代基取代的C<sub>1-3</sub>伸烷基，該等取代基係選自由C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、羧基、氰基、C<sub>1-3</sub>鹵烷基及鹵素所組成之組群；

D為O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>或N-R<sub>2</sub>，其中R<sub>1</sub>係選自由H、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、鹵素及羥基所組成之組群；

E 為 N、C 或  $CR_3$ ，其中  $R_3$  為 H 或  $C_{1-8}$  烷基；

為當 E 為 N 或  $CR_3$  時  $\text{---}$  為單鍵，或當 E 為 C 時  $\text{---}$  為雙鍵；

K 為  $C_{1-3}$  伸烷基，其視情況經 1-4 個選自由  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、羧基、氰基、 $C_{1-3}$  鹵烷基及鹵素所組成組群之取代基取代；或 K 為化學鍵；

Q 為  $NR_4$ 、O、S、 $S(O)$  或  $S(O)_2$ ，其中  $R_4$  為 H 或  $C_{1-8}$  烷基；

T 為 N 或  $CR_5$ ；

M 為 N 或  $CR_6$ ；

J 為 N 或  $CR_7$ ；

U 為 C 或 N；

V 為 N、 $CR_8$  或 V 為化學結；

W 為 N 或 C；

X 為 O、S、N、 $CR_9$  或  $NR_{11}$ ；

Y 為 O、S、N、 $CR_{10}$  或  $NR_{12}$ ；

Z 為 C 或 N；

$R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$  及  $R_{10}$  獨立選自由 H、 $C_{1-5}$  醯氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基羧醯胺、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、 $C_{1-4}$  烷基脲基、胺基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{2-8}$  二烷基胺基、羧醯胺、氰基、 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{2-6}$  二烷基羧醯胺、 $C_{2-6}$  二烷基磺醯胺、鹵素、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$  鹵烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  鹵烷硫基、羥基、羥基胺基及硝基所組成之組群；其中該  $C_{2-6}$  烯基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基及  $C_{3-6}$  環烷基視情況經 1、2、3 或 4

個取代基取代，該等取代基係選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-5</sub>醯氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷硫羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、C<sub>1-4</sub>烷硫脲基、C<sub>1-4</sub>烷基脲基、胺基、羧-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、C<sub>2-6</sub>二烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>二烷硫羧醯胺、C<sub>2-6</sub>二烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷硫脲基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷硫基、鹵素、羥基、羥基胺基及硝基所組成之組群；

R<sub>11</sub>及R<sub>12</sub>獨立選自由C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基或C<sub>3-6</sub>環烷基所組成之組群，該等視情況經1、2、3或4個選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-5</sub>醯氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷硫羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、C<sub>1-4</sub>烷硫脲基、C<sub>1-4</sub>烷基脲基、胺基、羧-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、C<sub>2-6</sub>二烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>二烷硫羧醯胺、C<sub>2-6</sub>二烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷硫脲基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷硫基、鹵素、羥基、羥基胺基及硝基所組成組群之取代基取代；

Ar<sub>1</sub>為芳基或雜芳基，其視情況經R<sub>13</sub>-R<sub>17</sub>取代；其中R<sub>13</sub>選自由H、C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-5</sub>醯氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、C<sub>1-4</sub>烷





鹵素、雜芳基或苯基，且其中雜芳基或苯基視情況經1至5個獨立選自由C<sub>1-4</sub>烷氧基、胺基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、鹵素、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基及羥基組成組群之取代基取代；

R<sub>14</sub>-R<sub>17</sub>獨立選自由H、C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-5</sub>醯氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、C<sub>1-4</sub>烷基脲基、羧-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>2-6</sub>二烷基羧醯胺、鹵素、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷硫基、羥基及硝基所組成之組群；或者

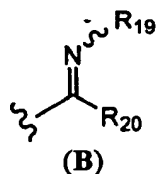
選自由R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>及R<sub>17</sub>之兩個相鄰基與Ar<sub>1</sub>形成5、6或7員環烷基、環烯基或雜環基，其中該5、6或7員基係視情況經鹵素取代；以及

R<sub>2</sub>係選自由H、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、胺基、芳基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、鹵素、雜芳基及羥基所組成之組群；且其中C<sub>1-8</sub>烷基、芳基及雜芳基視情況經1至5個選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-5</sub>醯氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷硫羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、C<sub>1-4</sub>烷硫脲基、C<sub>1-4</sub>烷基脲基、胺基、羧-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基-C<sub>1-3</sub>-伸雜烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、C<sub>2-6</sub>二烷基羧醯胺、C<sub>2-6</sub>二烷硫羧醯胺、C<sub>2-6</sub>二烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷

硫脲基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$  鹵烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷硫基、鹵素、雜環基、羥基、羥基胺基及硝基所組成組群之取代基取代；或者

$R_2$  為  $-Ar_2-Ar_3$ ，其中  $Ar_2$  及  $Ar_3$  獨立為芳基或雜芳基，其視情況經 1 至 5 個選自由 H、 $C_{1-5}$  醯基、 $C_{1-5}$  醯氧基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷硫羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、胺基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、羧- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{2-8}$  二烷基胺基、 $C_{2-6}$  二烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、鹵素、羥基及硝基所組成組群之取代基取代；或者

$R_2$  為分子式 (B)：

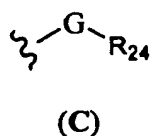


其中：

$R_{19}$  為 H、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、芳基、雜芳基或  $OR_{21}$ ；以及  $R_{20}$  為 F、Cl、Br、CN 或  $NR_{22}R_{23}$ ；其中  $R_{21}$  為 H、 $C_{1-8}$  烷基或  $C_{3-7}$  環烷基，且  $R_{22}$  及  $R_{23}$  獨立為 H、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、芳基或雜芳基；

或者

$R_2$  為下式 (C) 之基：



其中：

G係：

i) 當 D 為  $CR_1R_1$  時，G 係選自  $C(O)$ 、 $C(O)NR_{25}$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(S)$ 、 $C(S)NR_{25}$ 、 $C(S)O$ 、 $OC(S)$ 、 $CR_{25}R_{26}$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$  及  $S(O)_2$  所組成之組群，或者

ii) 當 D 為  $NR_2$  時，G 係選自  $C(O)$ 、 $C(O)NR_{25}$ 、 $C(O)O$ 、 $C(S)$ 、 $C(S)NR_{25}$ 、 $C(S)O$ 、 $CR_{25}R_{26}$  及  $S(O)_2$  所組成之組群，

其中  $R_{25}$  及  $R_{26}$  獨立為 H 或  $C_{1-8}$  烷基；以及

$R_{24}$  為  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、苯基或雜芳基，其視情況經 1 至 5 個選自由  $C_{1-5}$  醯基、 $C_{1-5}$  醯氧基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-4}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷硫羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、 $C_{1-4}$  烷硫脲基、 $C_{1-4}$  烷基脲基、胺基、羧- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{2-8}$  二烷基胺基、 $C_{2-6}$  二烷基羧醯胺、 $C_{2-6}$  二烷硫羧醯胺、 $C_{2-6}$  二烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷硫脲基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$  鹵烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷硫基、鹵素、羥基、羥基胺基及硝基所組成組群之取代基取代；或

其醫學上可接受的鹽類、水合物或溶劑化物；但條件為 Z 及 U 不同時為 N。

應了解就明確而言，個別具體例內容中所述之本發明某些特性亦可在單一具體例中以組合方式提供。相反地，就明確而言，單一具體例內容中所述之本發明各種特性亦可個別或以任何適當次組合中提供。

本文所用之"取代"一詞表示化學基的至少一個氫原子經非氫取代基或基取代，非氫取代基或基可為單價或二價。當取代基或基為二價時，則應了解此基又可經其他取代基或基取代。當本文之化學基經"取代"時，其可具有高達全價數之取代基；例如，甲基可經1、2或3個取代基取代，亞甲基可經1或2個取代基取代，苯基可經1、2、3、4或5個取代基取代，萘基可經1、2、3、4、5、6或7個取代基取代等等。同樣地，"經一或多個取代基取代"代表經1個取代基至高達該基物理學上可允許的取代基總數之取代作用。再者，當基經1個以上的基取代時，其可為相同或不同。

應了解並明白本發明的化合物可具有一或多個對掌中心，且因此可存在為對映異構物(enantiomer)及/或非對映異構物(diastereomer)。本發明經了解的程度為涵蓋所有此等對映異構物、非對映異構物及其混合物，包括(但不限於)消旋物(racemate)。因此，本發明有些具體例有關R對映異構物之化合物，如整個說明書中所用之式(I)及其他式所表示者。再者，本發明有些具體例有關S對映異構物之化合物，如整個說明書中所用之式(I)及其他式所表示者。在其中存在1個以上對掌中心的實例中，本發明有些具體

例包括 RS 或 SR 對映異構物的化合物。在進一步具體例中，本發明化合物為 RR 或 SS 對映異構物。應了解式 (I) 及此揭示中其他式欲代表所有個別對映異構物及其混合物，除非有相反陳述或說明。

本發明化合物也可包括互變體形式，如酮類-烯醇互變體等等。互變體形式可呈平衡或藉適當取代作用立體地固定為一種形式。應了解各種互變體形式均在本發明化合物範圍內。

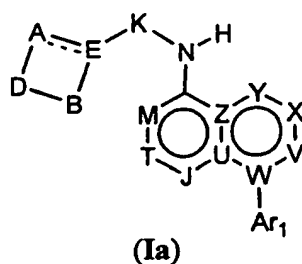
本發明化合物亦包括中間物及/或最終化合物中發生的所有原子同位素。同位素包括具有相同原子數目但不同質量數的原子。舉例來說，氫的同位素包括氕及氘。

在有些具體例中，本發明化合物不為 4-[1-(2,4-二甲基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-哌啶-1-羧酸乙酯；4-(1-m-甲苯基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-哌啶-1-羧酸乙酯；4-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-哌啶-1-羧酸乙酯；4-[1-(4-氯-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-哌啶-1-羧酸乙酯；以及 4-(1-苯基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-哌啶-1-羧酸乙酯。

在本發明有些具體例中， $\text{---}$  為單鍵。

本發明有些具體例有關其中 Q 為  $\text{NR}_4$  之化合物。在有些具體例中， $\text{R}_4$  為視情況經  $\text{C}_{2-8}$  二烷基胺基取代之  $\text{C}_{1-8}$  烷基。有些具體例中， $\text{R}_4$  係選自由甲基、乙基、異丙基及 2-二甲胺基-乙基所組成之組群。有些具體例中， $\text{R}_4$  為 H (即 NH)。

本發明有些具體化合物可由下述式 (Ia) 表示：



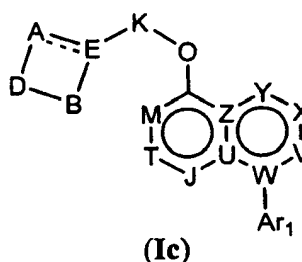
其中式(Ia)中各變數具有本文前後所述之相同意義。

有些具體例中，K為化學鍵。

有些具體例中，K係選自由  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  及  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  所組成之組群。

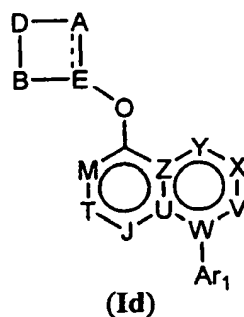
有些具體例中，K為  $-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

本發明有些具體例有關其中Q為O之化合物。本發明有些具體例可由下列式(Ic)所示：



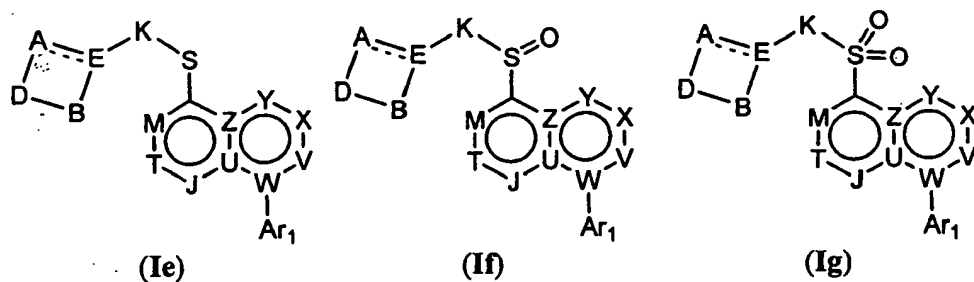
其中式(Ic)之各變數具有與本文前後所述之相同意義。有些具體例中，K為  $-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

有些具體例中，本發明化合物係以式(Ic)表示，且K為化學鍵；該等具體例可以下列式(Id)表示：



其中式(Id)的各變數具有與本文前後所述之相同意義。

本發明有些具體例有關其中Q為S、S(O)或S(O)<sub>2</sub>之化合物。有些具體例中，Q為S。有些具體例中，Q為S(O)。有些具體例中，Q為S(O)<sub>2</sub>。本發明有些具體例可分別由下列式(Ie)、(If)及(Ig)表示：

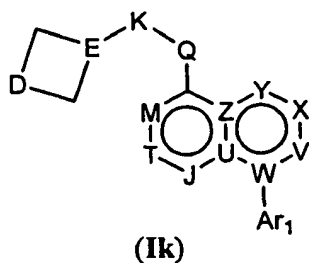


其中式(Ie)、(If)及(Ig)之各變數具有與本文前後所述之相同意義。

本發明有些具體例有關其中A及B獨立為視情況經1至4個選自由C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、羧基、氰基、C<sub>1-3</sub>鹵烷基及鹵素所組成組群之取代基取代之C<sub>1-2</sub>伸烷基之化合物。

本發明有些具體例有關其中A及B均為視情況經1至2個甲基取代之C<sub>1</sub>伸烷基之化合物。

在有些具體例中，A及B均為-CH<sub>2</sub>-。本發明有些具體例可由下列式(Ik)表示：



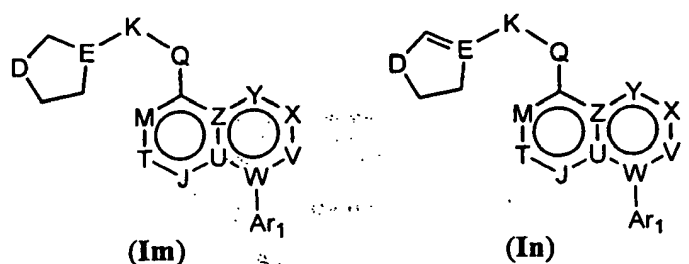
其中式(Ik)各變數具有與本文前後所述之相同意義。

有些具體例中，A及B均為-CH<sub>2</sub>-且E為CH。

有些具體例中，A及B均為-CH<sub>2</sub>-，E為CH，且D為N-

R<sub>2</sub>。

本發明有些具體例有關其中A為C<sub>1</sub>伸烷基，且B為C<sub>2</sub>伸烷基，其中A視情況經1至2個甲基取代，且B視情況經1至4個甲基取代之化合物。有些具體例中，A為-CH<sub>2</sub>-或-CH-，且B為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。應了解到當---為單鍵，則有二種方法描述相同ABED環系統，例如，有些具體例中，A為-CH<sub>2</sub>-，B為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-，且對相同具體例而言，A為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-，且B為-CH<sub>2</sub>-。因此，應了解任一方法均正確。本發明有些具體例可分別由下列式(Im)及(In)表示：



其中式(Im)及(In)各變數具有與本文前後所述之相同意義。有些具體例中，A為-CH<sub>2</sub>-，B為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-，且K為-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。有些具體例中，A為-CH<sub>2</sub>-，B為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-，且K為化學鍵。

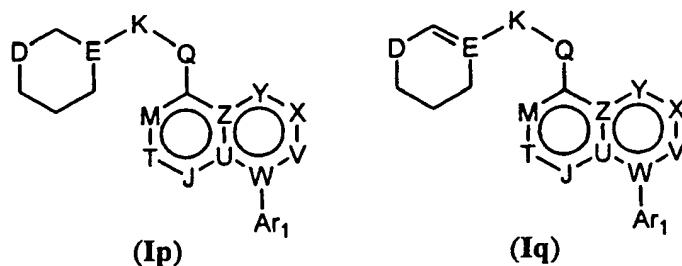
有些實施例中，A為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-，且B為-CH<sub>2</sub>-，且E為CH。

有些具體例中，A為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-，且B為-CH<sub>2</sub>-，E為CH，且D為N-R<sub>2</sub>。

本發明有些具體例有關其中A為C<sub>1</sub>伸烷基，且B為C<sub>3</sub>伸烷基，其中A視情況1至2個甲基取代且B視情況經1至4個甲基取代之化合物。有些具體例中，A為-CH<sub>2</sub>-或-CH-，且

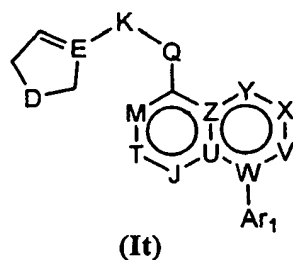


B 為  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，並可分別由下列式 (Ip) 及 (Iq) 表示：



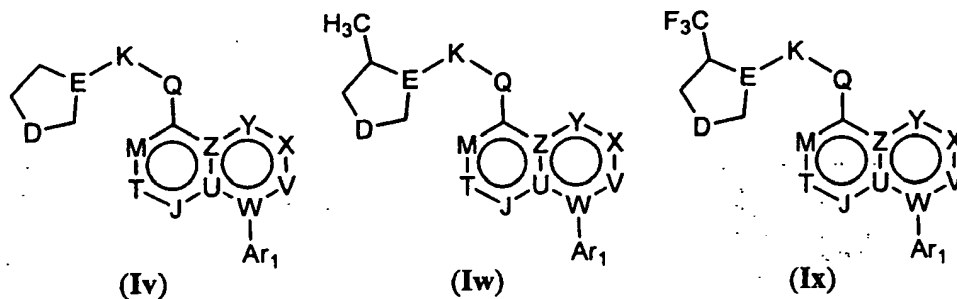
其中式 (Ip) 及 (Iq) 各變數具有與本文前後所述之相同意義。

本發明有些具體例有關其中 A 為  $\text{C}_2$  伸烷基且 B 為  $\text{C}_1$  伸烷基，其中 A 視情況經 1 至 4 個甲基取代且 B 視情況經 1 至 2 個甲基取代之化合物。有些具體例中，A 為  $-\text{CHCH}_2-$ ，且 B 為  $-\text{CH}_2-$ ；該等具體例可由下列式 (It) 表示：



其中式 (It) 各變化具有與本文前後所述之相同意義。

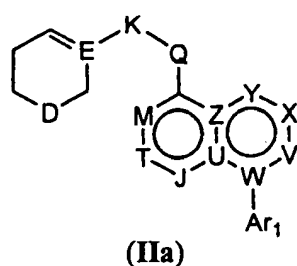
本發明有些具體例有關其中 A 為  $\text{CH}_2$  且 B 為  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)-$  或  $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CH}_2-$  之化合物。有些具體例中，本發明化合物可由下列式 (Iv)、(Iw) 及 (Ix) 表示：



其中式 (Iv)、(Iw) 及 (Ix) 的各變數具有與本文前後所述之相

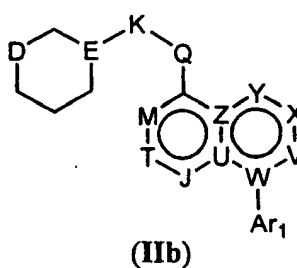
同意義。有些具體例中，D為N-R<sub>2</sub>。有些具體例中，E為CR<sub>3</sub>。有些具體例中，R<sub>3</sub>為H。

本發明有些具體例有關其中A為C<sub>3</sub>伸烷基且B為C<sub>1</sub>伸烷基，其中A視情況經1至4個甲基取代且B視情況經1至2個甲基取代之化合物。有些具體例中，A為-CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-且B為-CH<sub>2</sub>-。有些具體例中，本發明化合物可由下列式(IIa)表示：



其中式(IIa)的各變數具有與本文前後所述之相同意義。

有些具體例中，A為-CH<sub>2</sub>-且B為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。有些具體例中，本發明化合物可由下列式(IIb)表示：



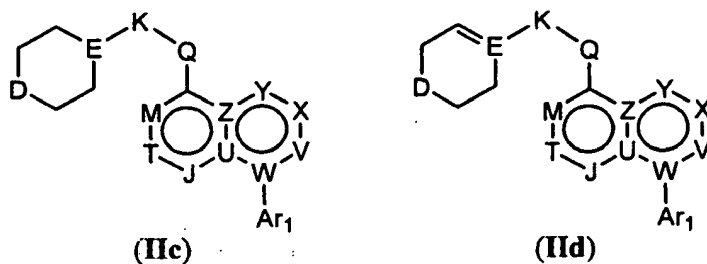
其中在式(IIb)的各變數具有與本文前後所述之相同意義。

有些具體例中，A為-CH<sub>2</sub>-，B為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-且E為CH。

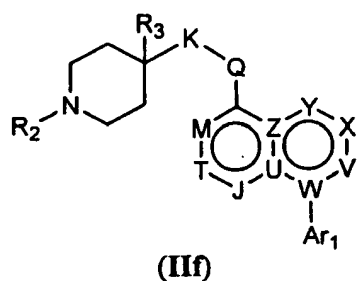
有些具體例中，A為-CH<sub>2</sub>-，B為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-，E為CH且D為N-R<sub>2</sub>。

本發明有些具體例有關其中A及B均為視情況經1至4個

甲基取代之  $C_2$  伸烷基之化合物。有些具體例中，A 為  $-CH_2CH_2-$  或  $-CHCH_2-$  且 B 為  $-CH_2CH_2-$ 。有些具體例中，A 及 B 均為  $-CH_2CH_2-$ 。有些具體例中，本發明具體例可由下列式 (IIc) 及 (IId) 表示：

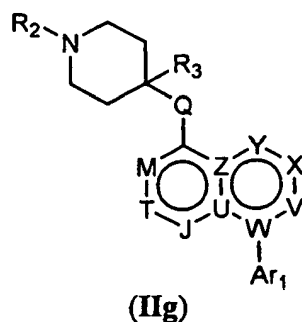


其中式 (IIc) 及 (IId) 的各變數具有與本文前後所述之相同意義。有些具體例中，A 及 B 均為  $-CH_2CH_2-$  且 E 為 CH。有些具體例中，A 及 B 均為  $-CH_2CH_2-$ ，D 為  $N-R_2$ ，且 E 為  $CR_3$ 。有些具體例中，A 及 B 均為  $-CH_2CH_2-$ ，E 為 CH，且 D 為  $N-R_2$ 。本發明有些具體例可由下列式 (IIf) 表示：



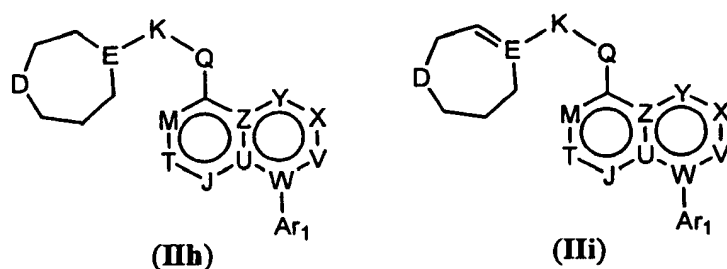
其中式 (IIf) 的各變數具有與本文前後所述之相同意義。有些具體例中，化合物具有式 (IIf)，且  $R_3$  為 H。進一步具體例中，K 為化學鍵。又進一步具體例中，K 為  $-CH_2-$  或  $-CH_2CH_2-$ 。

本發明有些具體例有關下列式 (IIg) 所示的化合物：



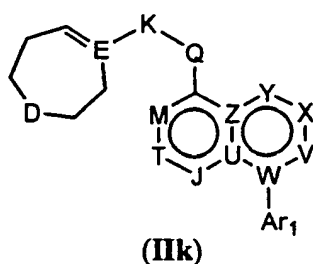
其中式(IIg)的各變數具有與本文前後所述之相同意義。有些具體例中， $R_3$ 為H且Q為O(即氧)。

本發明有些具體例有關其中A為 $C_2$ 伸烷基且B為 $C_3$ 伸烷基，其中A及B視情況經1至4個甲基取代之化合物。在有些具體例中，A為 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CHCH_2-$ ，且B為 $-CH_2CH_2CH_2-$ ，並可由下列式(IIh)及(IIi)表示：



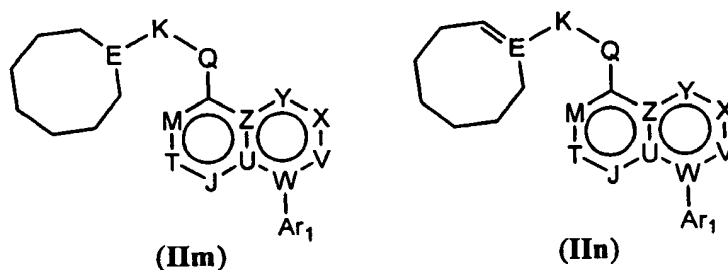
其中式(IIh)及(IIi)的各變數具有與本文前後所述之相同意義。

本發明有些具體例有關其中A為 $C_3$ 伸烷基且B為 $C_2$ 伸烷基，其中A及B視情況經1至4個甲基取代之化合物。在有些具體例中，A為 $-CH_2CH_2CH_2-$ 且B為 $-CH_2CH_2-$ ；該等具體例可由下列式(IIk)表示：



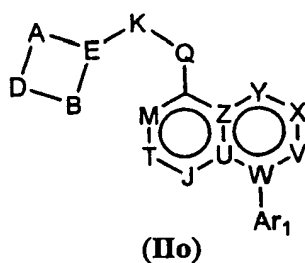
其中式(IIk)的各變數具有與本文前後所述之相同意義。

本發明有些具體例有關其中A及B均為視情況經1至4個甲基取代之C<sub>3</sub>伸烷基之化合物。在有些具體例中，A為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-且B為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-，並可由下列式(IIm)及(IIn)表示：



其中式(IIm)及(IIn)的各變數具有與本文前後所述之相同意義。

本發明有些具體例有關其中---為單鍵之化合物，該等具體例由下列式(IIo)表示：



其中式(IIo)的各變數具有與本文前後所述之相同意義。

本發明有些具體例有關其中E為N之化合物。

本發明有些具體例有關其中E為CR<sub>3</sub>之化合物。

本發明有些具體例有關其中R<sub>3</sub>為H之化合物。

有些具體例中，E為CH且D為N-R<sub>2</sub>。

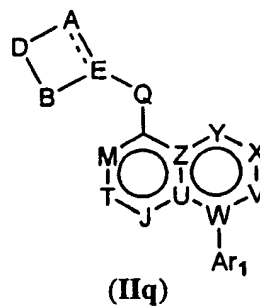
有些具體例中，E為CH且D為CHR<sub>2</sub>。

本發明有些具體例有關其中---為雙鍵之化合物。應了

解當  $\equiv$  為雙鍵時，則 E 為  $CR_3$  (即碳原子)，且 E 不為 N (即氮原子)。

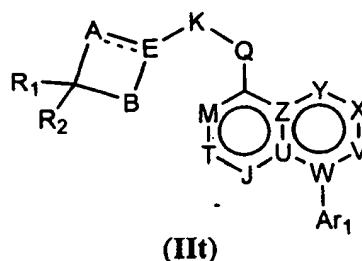
本發明有些具體例有關其中 K 為視情況經 1 至 4 個取代基取代之  $C_{1-3}$  伸烷基之化合物，該等取代基係選自由  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、羧基、氰基、 $C_{1-3}$  鹵烷基及鹵素所組成之組群。有些具體例中，K 為  $-CH_2-$  基。有些具體例中，K 為  $-CH_2CH_2-$  基。

本發明有些具體例有關其中 K 為化學鍵之化合物；該等具體例係由下列式 (IIq) 表示：



其中式 (IIq) 的各變數具有與本文前後所述之相同意義。有些具體例中，Q 為 O (即氧原子)。

本發明有些具體例有關其中 D 為  $CR_1R_2$  之化合物，且可由下列式 (IIt) 表示：



其中式 (IIt) 的各變數具有與本文前後所述之相同意義。有些具體例中， $R_2$  係選自由 H、胺基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、鹵素及羥基

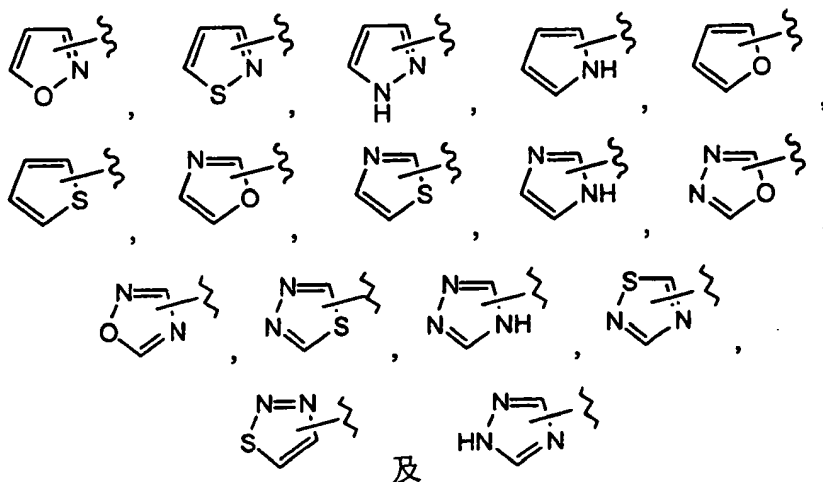
所組成之組群。有些具體例中， $R_2$ 係選自由  $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2(CH_2)_2CH_3$ 、胺基、羧醯胺、羧基、氰基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 及F所組成之組群。有些具體例中， $R_2$ 為  $C_{1-8}$ 烷基、芳基或雜芳基，其視情況經1至5個選自由  $C_{1-5}$ 醯基、 $C_{1-5}$ 醯氧基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基、 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷硫羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、 $C_{1-4}$ 烷硫脲基、 $C_{1-4}$ 烷基脲基、胺基、羧- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{3-6}$ -環烷基、 $C_{3-6}$ -環烷基- $C_{1-3}$ -伸雜烷基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、 $C_{2-6}$ 二烷基羧醯胺、 $C_{2-6}$ 二烷硫羧醯胺、 $C_{2-6}$ 二烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷硫脲基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷硫基、鹵素、雜環基、羥基、羥基胺基及硝基所組成組群之取代基取代。有些具體例中， $R_2$ 係選自由  $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_3CH_3$ 所組成之組群。有些具體例中， $R_2$ 係選自由  $CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CH_2CO_2H$ 、 $CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2OH$ 以及  $CH_2CH_2CH_2OH$ 所組成之組群。有些具體例中， $R_2$ 係選自由  $CH_2SCH_3$ 、 $CH_2SCH_2CH_3$ 、 $CH_2SCH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2SCH(CH_3)_2$ 、 $CH_2SCH_2(CH_2)_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2SCH_3$ 、 $CH_2CH_2SCH_2CH_3$ 、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、  
 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、  
 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、  
 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、  
 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  以 及  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$  所 組 成 之 組 群。 有 些 具 體 例  
 中， $\text{R}_2$  係 選 自 由  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環丙基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環丁基、  
 $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環戊基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環己基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環丙  
 基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環丁基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環戊基、  
 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環己基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環丙基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -  
 環丁基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環戊基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環己基、  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環丙基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環丁基、  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環戊基及  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環己基所組  
 成之組群。有些具體例中， $\text{R}_2$  係選自由 1,2,4-噁二唑-3-  
 基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-三唑-5-  
 基及 1,2,4-三唑-1-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-乙基-  
 1,2,4-噁二唑-5-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-乙基-  
 1,3,4-噁二唑-2-基、3-甲基-1,2,4-三唑-5-基、3-乙基-  
 1,2,4-三唑-5-基、3-甲基-1,2,4-三唑-1-基、3-乙基-1,2,4-  
 三唑-1-基、5-甲基-1,2,4-三唑-1-基及 5-乙基-1,2,4-三唑-1-  
 基所組成之組群。



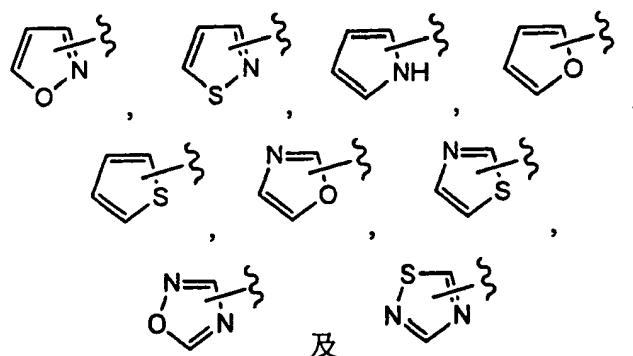
有些具體例中， $R_2$ 為在芳香環中包括5-個原子的雜芳基，並以下式表示：

表 2A



其中5-員雜芳基係在環的任何可提供的位置鍵結，例如，咪唑基環可在環氮之一(即咪唑-1-基)或環碳之一(即咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基)鍵結。有些具體例中， $R_2$ 為5-員雜芳基，例如(但不受限於)顯示於表2A者，其視情況經1至4個選自由 $C_{1-5}$ 醯基、 $C_{1-5}$ 醯氧基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基、 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷硫羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基硫基、 $C_{1-4}$ 烷硫脲基、 $C_{1-4}$ 烷基脲基、胺基、羧- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{3-6}$ -環烷基、 $C_{3-6}$ -環烷基- $C_{1-3}$ -伸雜烷基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、 $C_{2-6}$ 二烷基羧醯胺、 $C_{2-6}$ 二烷硫羧醯胺、 $C_{2-6}$ 二烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷硫脲基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷硫基、鹵素、雜環基、羥基、羥基胺基及硝基所組成組群之取代基取代。

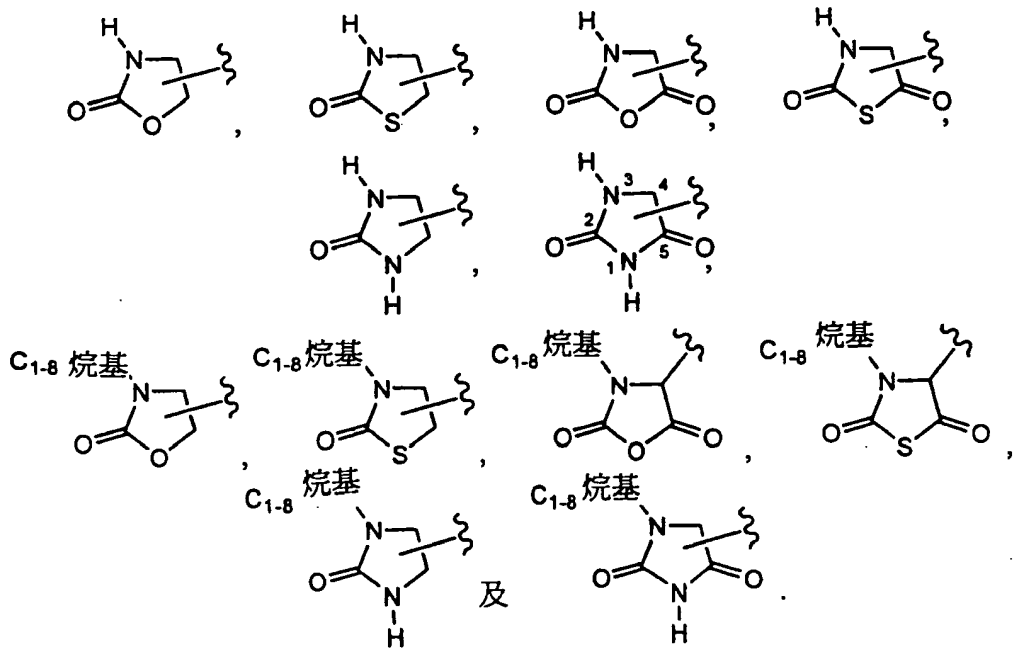
有些具體例中， $R_2$ 為在芳香環中包括5-個原子的雜芳基，並以下式表示：



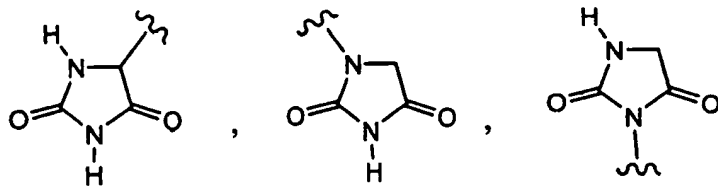
其中5-員雜芳基如上述在環之任何可提供位置鍵結。有些具體例中， $R_2$ 為5-員雜芳基，其視情況經1至4個選自由 $C_{1-5}$ 醯基、 $C_{1-5}$ 醯氧基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基、 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷硫羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、 $C_{1-4}$ 烷硫脲基、 $C_{1-4}$ 烷基脲基、胺基、羰- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{3-6}$ -環烷基- $C_{1-3}$ -伸雜烷基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、 $C_{2-6}$ 二烷基羧醯胺、 $C_{2-6}$ 二烷硫羧醯胺、 $C_{2-6}$ 二烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷硫脲基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷硫基、鹵素、雜環基、羥基、羥基胺基及硝基所組成組群之取代基取代。

有些具體例中， $R_2$ 為例如以下列表2B所示之雜環基。

表 2B

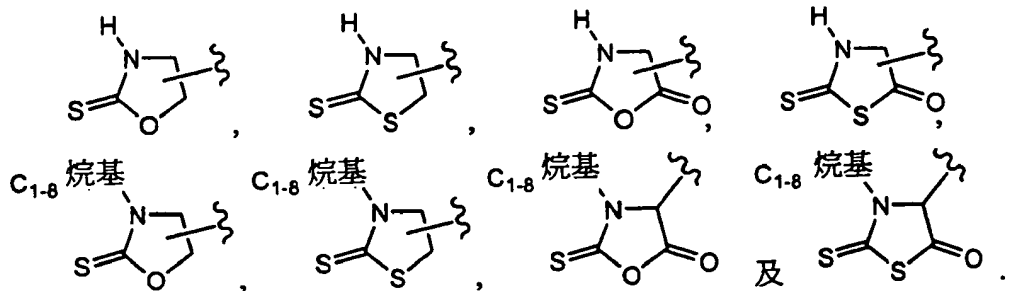


應了解表 2B 至 2E 中所示的任一雜環基可依個別式 (除非有相反描述) 所允許之在任一環碳或環氮鍵結。例如，2,5-二氧代-咪唑啉基可鍵結至環碳或二個環氮之任一者，以分別獲得下式：



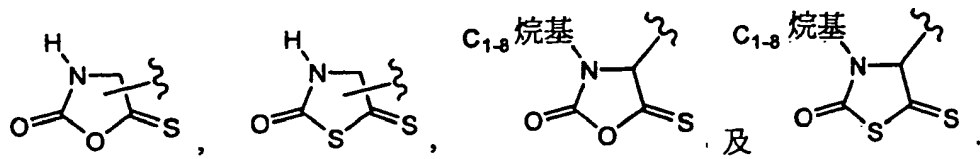
有些具體例中， $R_2$  為例如下表 2C 之式所示之雜環基。

表 2C



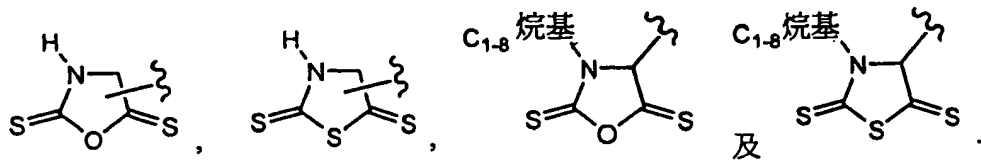
有些具體例中， $R_2$  為以例如下表 2D 之式所示之雜環基。

表 2D



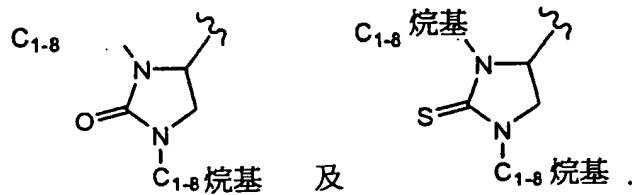
有些具體例中，R<sub>2</sub>為例如下表2E之式所示之雜環基。

表 2E



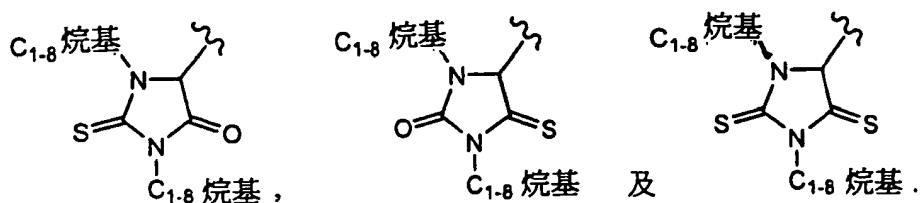
有些具體例中，R<sub>2</sub>為例如下表2F之式所示之雜環基，其中個別環氮原子上的C<sub>1-6</sub>烷基可為相同或相異。

表 2F



有些具體例中，R<sub>2</sub>為例如下表2G之式所示之雜環基，其中個別環氮原子上的C<sub>1-6</sub>烷基可為相同或相異。

表 2G

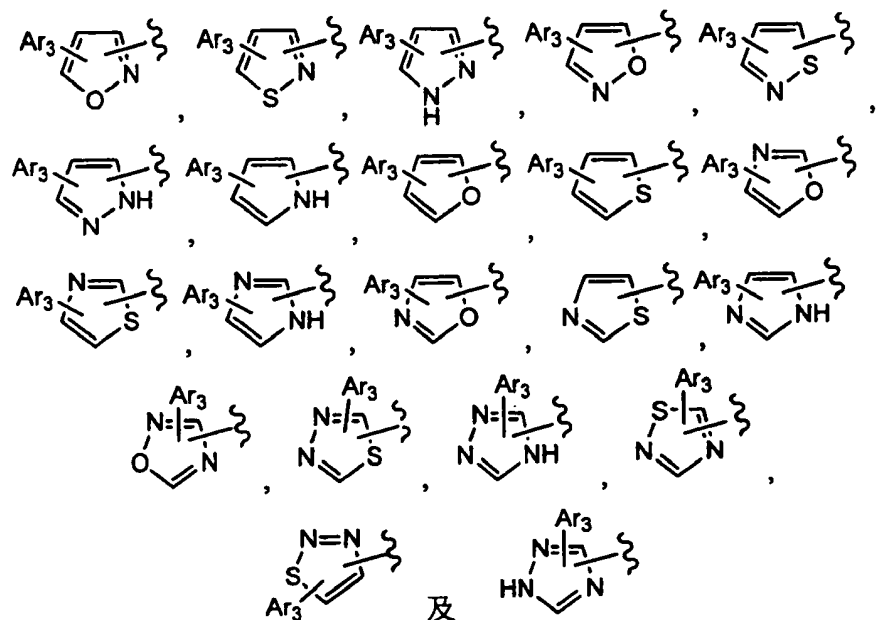


本發明有些具體例有關式(II<sub>t</sub>)化合物，其中R<sub>2</sub>為-Ar<sub>2</sub>-Ar<sub>3</sub>，其中Ar<sub>2</sub>及Ar<sub>3</sub>獨立為芳基或雜芳基，其視情況經1至5個選自由H、C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-5</sub>醯氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷

基、 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷硫羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、胺基、羰- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{3-6}$ -環烷基、 $C_{2-6}$ 二烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、鹵素、羥基及硝基所組成組群之取代基取代。

有些具體例中， $R_2$ 為在芳香環中包括5-個原子的雜芳基，並以下表3的式表示。

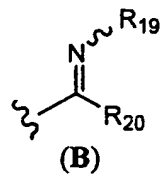
表 3



其中5-員雜芳基在環的任何位置鍵結，例如，咪唑基環可在環氮之一(即咪唑-1-基)或環碳之一(即咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基)鍵結，且 $Ar_3$ 鍵結至任何剩餘可用的環原子。有些具體例中， $Ar_2$ 為雜芳基且 $Ar_3$ 為苯基。有些具體例中， $Ar_2$ 為苯基且 $Ar_3$ 為雜芳基(如選自上述表2A的雜芳基)。有些具體例中，雜芳基及苯基視情況經1至5個選自由H、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$

鹵烷基、鹵素、羥基及硝基所組成組群之取代基取代。

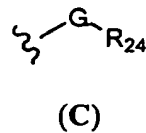
本發明有些具體例有關式 (II<sub>t</sub>) 化合物，其中 R<sub>2</sub> 為式 (B)：



其中：

R<sub>19</sub> 為 C<sub>1-8</sub> 烷基或 C<sub>3-7</sub> 環烷基；且 R<sub>20</sub> 為 F、Cl、Br 或 CN。

本發明有些具體例有關式 (II<sub>t</sub>) 化合物，其中 R<sub>2</sub> 為式 (C)：



其中：

G 係選自由 C(O)、C(O)NR<sub>25</sub>、C(O)O、OC(O)、C(S)、C(S)NR<sub>25</sub>、C(S)O、OC(S)、CR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>、O、S、S(O) 及 S(O)<sub>2</sub> 所組成之組群；其中 R<sub>25</sub> 及 R<sub>26</sub> 獨立為 H 或 C<sub>1-8</sub> 烷基；且

R<sub>24</sub> 為 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、苯基或雜芳基，其視情況經 1 至 5 個選自由 C<sub>1-5</sub> 醯基、C<sub>1-5</sub> 醯氧基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、C<sub>1-4</sub> 烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷硫羧醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷硫基、C<sub>1-4</sub> 烷硫脲基、C<sub>1-4</sub> 烷基脲基、胺基、羰-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>-環烷基、C<sub>2-8</sub> 二烷基胺基、C<sub>2-6</sub> 二烷基羧醯胺、C<sub>2-6</sub> 二烷硫羧醯胺、C<sub>2-6</sub> 二烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷硫脲基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷

硫基、鹵素、羥基、羥基胺基及硝基所組成組群之取代基取代。

本發明有些具體例有關式(II<sub>t</sub>)化合物，其中R<sub>2</sub>為式(C)且G係選自由C(O)、C(O)NR<sub>25</sub>、C(O)O、OC(O)、C(S)、C(S)NR<sub>25</sub>、C(S)O、OC(S)及CR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>所組成之組群。有些具體例中，R<sub>24</sub>為視情況經1至5個取代基取代之C<sub>1-8</sub>烷基，此等取代基係選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、羧醯胺、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、鹵素及羥基所組成之組群。

本發明有些具體例有關式(II<sub>t</sub>)化合物，其中R<sub>2</sub>為式(C)且G係選自由C(O)、C(O)NR<sub>25</sub>、C(O)O、OC(O)、C(S)、C(S)NR<sub>25</sub>、C(S)O、OC(S)及CR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>所組成之組群。有些具體例中，R<sub>24</sub>為視情況經1至5個取代基取代之苯基，此等取代基係選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、羧醯胺、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、鹵素及羥基所組成之組群。

本發明有些具體例有關式(II<sub>t</sub>)化合物，其中R<sub>2</sub>為式(C)且G係選自由C(O)、C(O)NR<sub>25</sub>、C(O)O、OC(O)、C(S)、C(S)NR<sub>25</sub>、C(S)O、OC(S)及CR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>所組成之組群。有些具體例中，R<sub>24</sub>為視情況經1至5個取代基取代之雜芳基，

此等取代基係選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、羧醯胺、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、鹵素及羥基所組成之組群。有些具體例中，R<sub>24</sub>係選自由吡啶基、噁嗪基、嘓啶基及吡嗪基所組成之組群。有些具體例中，R<sub>24</sub>為吡啶基。

本發明有些具體例有關其中R<sub>25</sub>及R<sub>26</sub>獨立為H或C<sub>1-2</sub>烷基之化合物。

本發明有些具體例有關式(II<sub>t</sub>)化合物，其中R<sub>2</sub>為式(C)且G係選自由O、S、S(O)及S(O)<sub>2</sub>所組成之組群。有些具體例中，R<sub>24</sub>為視情況經1至5個取代基取代之C<sub>1-8</sub>烷基，此等取代基係選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、羧醯胺、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、鹵素及羥基所組成之組群。

本發明有些具體例有關式(II<sub>t</sub>)化合物，其中R<sub>2</sub>為式(C)且G係選自由O、S、S(O)及S(O)<sub>2</sub>所組成之組群。有些具體例中，R<sub>24</sub>為視情況經1至5個取代基取代之苯基，此等取代基係選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、羧醯胺、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、鹵素及

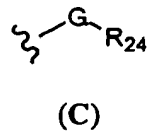


羥基所組成之組群。

本發明有些具體例有關式(II<sub>t</sub>)化合物，其中R<sub>2</sub>為式(C)且G係選自由O、S、S(O)及S(O)<sub>2</sub>所組成之組群。有些具體例中，R<sub>24</sub>為視情況經1至5個取代基取代之雜芳基，此等取代基係選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、羧醯胺、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、鹵素及羥基所組成之組群。有些具體例中，R<sub>24</sub>係選自由吡啶基、噻嗪基、嘧啶基及吡嗪基所組成之組群。有些具體例中，R<sub>24</sub>為吡啶基。

本發明有些具體例有關其中R<sub>1</sub>為H之化合物。

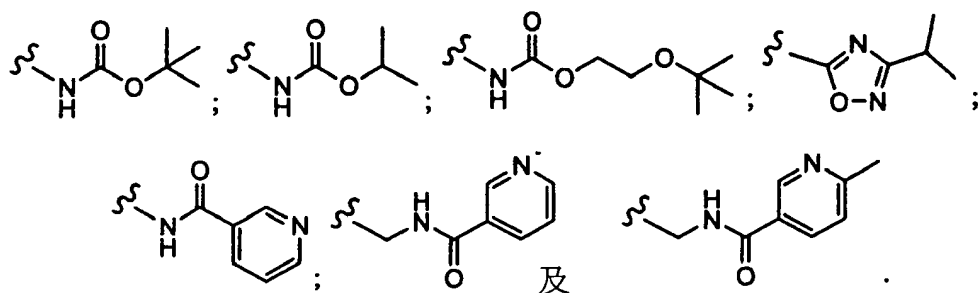
本發明有些具體例有關其中R<sub>2</sub>為式(C)的基之化合物：



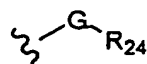
其中G為：

-NHC(O)-、-NH-、-NHC(O)O-、-CH<sub>2</sub>NHC(O)-或化學鍵；且R<sub>24</sub>為H、C<sub>1-8</sub>烷基或雜芳基，各視情況經1至2個取代基取代，此等取代基係選自由C<sub>1-4</sub>烷氧基及C<sub>1-8</sub>烷基所組成之組群。

有些具體例中，R<sub>2</sub>係選自下列所組成之組群：



本發明有些具體例有關其中 $R_2$ 為式(C)之化合物：



(C)

其中：

G為 $-\text{CR}_{25}\text{R}_{26}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{25}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{25}-$ 、 $-\text{CR}_{25}\text{R}_{26}-$ 或化學鍵，其中 $R_{25}$ 及 $R_{26}$ 各獨立為H或 $\text{C}_{1-8}$ 烷基；且 $R_{24}$ 為H、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、苯基、雜芳基或雜環基，其各視情況經1至5個選自由 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基胺基、胺基、羰- $\text{C}_{1-6}$ -烷氧基、羧基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{2-8}$ 二烷基胺基、 $\text{C}_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$ 鹵烷基、鹵素、雜芳基、雜環基、羥基及硝基所組成組群之取代基取代，其中該 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基胺基、雜芳基及苯基各視情況經1至5個選自由 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、羰- $\text{C}_{1-6}$ -烷氧基、羧基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、鹵素、雜環基及苯基所組成組群之取代基取代。

有些具體例中，式(C)為 $-\text{CR}_{25}\text{R}_{26}\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$ 。

有些具體例中，式(C)為 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$ 。

有些具體例中，式(C)為 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{25}\text{R}_{24}$ 。

有些具體例中，式(C)為 $\text{R}_{24}$ (即-G-為化學鍵)。

有些具體例中，式(C)為  $-C(O)OR_{24}$ 。

有些具體例中，式(C)為  $-C(S)NR_{25}R_{24}$ 。

有些具體例中，式(C)為  $-CR_{25}R_{26}R_{24}$ 。

本發明有些具體例有關其中  $R_2$  為  $-C(O)OR_{24}$  且  $R_{24}$  為  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、苯基、雜芳基或雜環基之化合物，該等基各視情況經 1 至 5 個選自由  $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、胺基、羰基- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧基、氰基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{2-8}$  二烷基胺基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、鹵素、雜芳基、雜環基、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成組群之取代基取代，其中該烷基、苯基及苯氧基各視情況經 1 至 5 個選自由胺基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基及雜環基所組成組群之取代基取代。

本發明有些具體例有關其中  $R_2$  為  $-C(O)OR_{24}$  且  $R_{24}$  為  $C_{1-8}$  烷基或  $C_{3-7}$  環烷基之化合物，各基視情況經 1 至 5 個選自由  $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、羧基、氰基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{2-8}$  二烷基胺基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、鹵素、雜芳基、雜環基、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成組群之取代基取代。

本發明有些具體例有關其中  $R_2$  為  $-C(O)OR_{24}$  且  $R_{24}$  為  $C_{1-8}$  烷基或  $C_{3-7}$  環烷基之化合物，其中該  $C_{3-7}$  環烷基視情況經 1 至 5 個選自由  $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、羧基、 $C_{2-8}$  二烷基胺基及鹵素所組成組群之取代基取代。

本發明有些具體例有關其中  $R_2$  為  $-C(O)OR_{24}$  且  $R_{24}$  為  $C_{1-8}$  烷基或  $C_{3-7}$  環烷基之化合物。

本發明有些具體例有關其中 $R_2$ 為 $-C(O)R_{24}$ 且 $R_{24}$ 為 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、苯基、雜芳基或雜環基之化合物，該等基各視情況經1至5個選自由 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、胺基、羰- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧基、氰基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、鹵素、雜芳基、雜環基、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成組群之取代基取代，其中該烷基、苯基及苯氧基各視情況經1至5個選自由胺基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基及雜環基所組成組群之取代基取代。

本發明有些具體例有關其中 $R_2$ 為 $-C(O)R_{24}$ 且 $R_{24}$ 為 $C_{1-8}$ 烷基、雜芳基或雜環基之化合物，各基視情況經1至5個選自由H、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、胺基、羧基、鹵素、雜芳基、羥基、苯氧基及磺酸所組成組群之取代基取代，其中該烷基及烷氧基視情況經1至5個選自由胺基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基及雜環基所組成組群之取代基取代。

本發明有些具體例有關其中 $R_2$ 為 $-CH_2R_{24}$ 或 $-R_{24}$ 且 $R_{24}$ 為 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、苯基、雜芳基或雜環基之化合物，各基視情況經1至5個選自由 $C_{1-5}$ 醯基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、胺基、羰- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧基、氰基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、鹵素、雜芳基、雜環基、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成組群之取代基取代，其中該烷基、苯基及苯氧基各視情況經1至5個選自由胺基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基及雜環基所組成組群之取代基取代。

本發明有些具體例有關其中 $R_2$ 為 $-\text{CH}_2R_{24}$ 或 $-R_{24}$ 且 $R_{24}$ 為 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基或雜芳基之化合物，各基視情況經1至5個選自由 $C_{1-5}$ 醯基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、羰- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧基、氰基、 $C_{3-7}$ 環烷基及羥基所組成組群之取代基取代。

本發明有些具體例有關其中 $R_2$ 為 $-\text{S}(\text{O})_2R_{24}$ 且 $R_{24}$ 為 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、苯基、雜芳基或雜環基之化合物，各基視情況經1至5個選自由 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、胺基、羰- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧基、氰基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、鹵素、雜芳基、雜環基、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成組群之取代基取代，其中該烷基、苯基及苯氧基各視情況經1至5個選自由胺基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基及雜環基所組成組群之取代基取代。

本發明有些具體例有關其中 $R_2$ 為 $-\text{S}(\text{O})_2R_{24}$ 且 $R_{24}$ 為 $C_{1-8}$ 烷基或雜芳基且該雜芳基視情況經1至5個 $C_{1-8}$ 烷基取代之化合物。

本發明有些具體例有關其中 $R_2$ 為 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})R_{24}$ 且 $R_{24}$ 為 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、苯基、雜芳基或雜環基之化合物，各基視情況經1至5個選自由 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、胺基、羰- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧基、氰基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、鹵素、雜芳基、雜環基、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成組群之取代基取代，其中該烷基、苯基及苯氧基

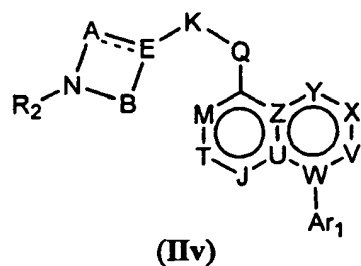
各視情況經1至5個選自由胺基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基及雜環基所組成組群之取代基取代。

本發明有些具體例有關其中 $R_2$ 為 $-CH_2C(O)R_{24}$ 且 $R_{24}$ 為苯基、雜芳基或雜環基之化合物，各基視情況經1至5個選自由 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、氰基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、鹵素、雜芳基及苯基所組成組群之取代基取代。

本發明有些具體例有關其中 $R_2$ 為 $-CH_2C(O)NHR_{24}$ 且 $R_{24}$ 為 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、苯基、雜芳基或雜環基之化合物，各基視情況經1至5個選自由 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、胺基、羧- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧基、氰基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、鹵素、雜芳基、雜環基、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成組群之取代基取代，其中該烷基、苯基及苯氧基各視情況經1至5個選自由胺基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基及雜環基所組成組群之取代基取代。

本發明有些具體例有關其中 $R_2$ 為 $-CH_2C(O)NHR_{24}$ 且 $R_{24}$ 為視情況經1至5個選自由 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基及鹵素所組成組群之取代基取代之苯基之化合物。

本發明有些具體例有關其中D為N- $R_2$ 之化合物，並以式(IIv)表示：



其中式(IIv)各變數具有與本文前後所述之相同意義。有些具體例中， $R_2$ 為 $C_{1-8}$ 烷基、芳基或雜芳基，其視情況經1至5個選自由 $C_{1-5}$ 醯基、 $C_{1-5}$ 醯氧基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基、 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷硫羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、 $C_{1-4}$ 烷硫脲基、 $C_{1-4}$ 烷基脲基、胺基、羰- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{3-6}$ -環烷基、 $C_{3-6}$ -環烷基- $C_{1-3}$ -伸雜烷基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、 $C_{2-6}$ 二烷基羧醯胺、 $C_{2-6}$ 二烷基硫羧醯胺、 $C_{2-6}$ 二烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷硫脲基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷硫基、鹵素、雜環基、羥基、羥基胺基及硝基所組成組群之取代基取代。有些具體例中， $R_2$ 為吡啶基。有些具體例中， $R_2$ 為2-吡啶基。

有些具體例中， $R_2$ 係選自由 $CH_2CH_2C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 及 $CH_2(CH_2)_4CH_3$ 所組成組群。有些具體例中， $R_2$ 係選自由： $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $CH_2(CH_2)CH_3$ 及 $CH_2(CH_2)_3CH_3$ 所組成之組群。有些具體例中， $R_2$ 係選自由 $CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$ 、

$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 所組成組群。有些具體例中， $\text{R}_2$ 係選自由 $\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 所組成之組群。有些具體例中， $\text{R}_2$ 為 $\text{CH}_2$ -環丙基。有些具體例中， $\text{R}_2$ 係選自由 $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環丙基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環丁基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環戊基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環己基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環丙基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環丁基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環戊基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環己基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環丙基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環丁基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環戊基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環己基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環丙基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環丁基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環戊基及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環己基所組成。有些具體例中， $\text{R}_2$ 係選自由1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-三唑-5-基及1,2,4-三唑-1-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-甲基-



1,3,4-噁二唑-2-基、5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基、3-甲基-1,2,4-三唑-5-基、3-乙基-1,2,4-三唑-5-基、3-甲基-1,2,4-三唑-1-基、3-乙基-1,2,4-三唑-1-基、5-甲基-1,2,4-三唑-1-基及5-乙基-1,2,4-三唑-1-基所組成。

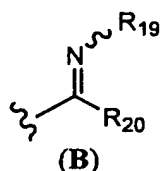
有些具體例中，化合物為式(IIv)，且R<sub>2</sub>為在環中包括5-個原子之雜芳基，係選自表2A所示者。有些具體例中，R<sub>2</sub>為5-員雜芳基，其視情況經1至4個選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-5</sub>醯氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基硫羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、C<sub>1-4</sub>烷硫脲基、C<sub>1-4</sub>烷基脲基、胺基、羰-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>3-6</sub>-環烷基-C<sub>1-3</sub>-伸雜烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、C<sub>2-6</sub>二烷基羧醯胺、C<sub>2-6</sub>二烷基硫羧醯胺、C<sub>2-6</sub>二烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷硫脲基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷硫基、鹵素、雜環基、羥基、羥基胺基及硝基所組成組群之取代基取代。

有些具體例中，R<sub>2</sub>為選自由表2B至2G所示之基的雜環基。

本發明有些具體例有關式(IIv)化合物，其中R<sub>2</sub>為-Ar<sub>2</sub>-Ar<sub>3</sub>，其中Ar<sub>2</sub>及Ar<sub>3</sub>獨立為芳基或雜芳基，其視情況經1至5個選自由H、C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-5</sub>醯氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷硫羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、胺基、羰-C<sub>1-6</sub>-烷氧

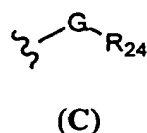
基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>2-6</sub>二烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、鹵素、羥基及硝基所組成組群之取代基取代。有些具體例中，Ar<sub>2</sub>為在芳香環中包括5-個原子的雜芳基且係選自表3所示的基。有些具體例中，Ar<sub>2</sub>為雜芳基且Ar<sub>3</sub>為苯基。有些具體例中，Ar<sub>2</sub>為苯基且Ar<sub>3</sub>為雜芳基(如選自上述表2A或表4的雜芳基)。有些具體例中，雜芳基及苯基視情況經1至5個選自由C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、氰基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、鹵素、羥基及硝基所組成組群之取代基取代。

本發明有些具體例有關其中D為N-R<sub>2</sub>之化合物。有些具體例中，R<sub>2</sub>為式(B)：



其中R<sub>19</sub>為C<sub>1-8</sub>烷基或C<sub>3-7</sub>環烷基；且R<sub>20</sub>為F、Cl、Br或CN。

本發明有些具體例有關式(IIv)化合物，其中R<sub>2</sub>為式(C)：



其中G係選自由C(O)、C(O)NR<sub>25</sub>、C(O)O、C(S)、C(S)NR<sub>25</sub>、C(S)O、CR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>及S(O)<sub>2</sub>所組成之組群，其中R<sub>25</sub>及R<sub>26</sub>獨立為H或C<sub>1-8</sub>烷基；以及

$R_{24}$  為  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、苯基或雜芳基，其視情況經 1 至 5 個選自由  $C_{1-5}$  醯基、 $C_{1-5}$  醯氧基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-4}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷硫羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、 $C_{1-4}$  烷硫脲基、 $C_{1-4}$  烷基脲基、胺基、羧- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{2-8}$  二烷基胺基、 $C_{2-6}$  二烷基羧醯胺、 $C_{2-6}$  二烷硫羧醯胺、 $C_{2-6}$  二烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷硫脲基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$  鹵烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷硫基、鹵素、羥基、羥基胺基及硝基所組成組群之取代基取代。

本發明有些具體例有關式 (IIv) 化合物，其中  $R_2$  為式 (C) 且  $R_{24}$  為視情況經 1 至 5 個選自由  $C_{1-5}$  醯基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、羧醯胺、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$  鹵烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、鹵素及羥基所組成組群之取代基取代之  $C_{1-8}$  烷基。

有些具體例中， $-G-R_{24}$  基係選自由  $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CH_2CH_3$ 、 $C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(O)C(CH_3)_3$ 、 $C(O)CH_2C(CH_3)_3$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2(CH_2)_3CH_3$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_2(CH_2)_2CH_3$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)N(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $C(O)NH(CH_2CH_3)_2$ 、 $CO_2CH_3$ 、 $CO_2CH_2CH_3$ 、

CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>所組成之組群。

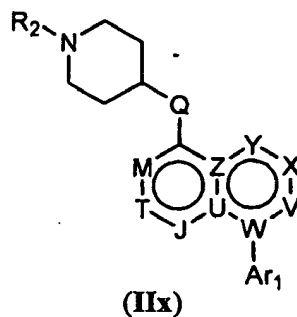
本發明有些具體例有關式(IIv)化合物，其中R<sub>2</sub>為式(C)且R<sub>24</sub>為視情況經1至5個取代基取代之苯基，此等取代基係選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、羧醯胺、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、鹵素及羥基所組成之組群。

本發明有些具體例有關式(IIv)化合物，其中R<sub>2</sub>為式(C)且R<sub>24</sub>為視情況經1至5個取代基取代之雜芳基，此等取代基係選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、羧醯胺、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、鹵素及羥基所組成之組群。有些具體例中，R<sub>24</sub>係選自由吡啶基、噻嗪基、嘧啶基及吡嗪基所組成之組群。有些具體例中，R<sub>24</sub>為吡啶基。

本發明有些具體例有關其中R<sub>25</sub>及R<sub>26</sub>獨立為H或C<sub>1-2</sub>烷基之化合物。

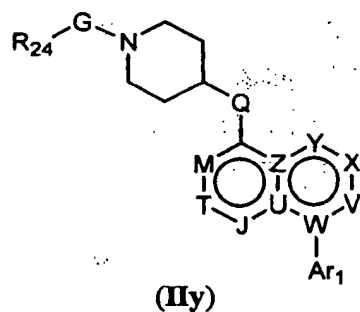
有些具體例中，A及B均為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-，D為NR<sub>2</sub>，E為CH， $\text{---}$ 為一單鍵，且K為一單鍵；這些具體例可以下列

式(IIx)表示：

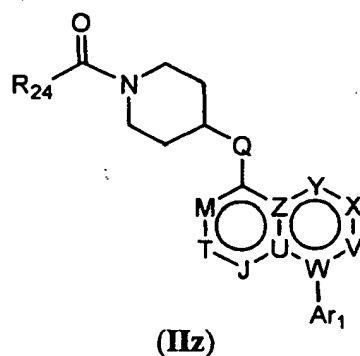


其中式(IIx)各變數具有與本文前後所述之相同意義。有些具體例中，化合物為式(IIx)且Q為O(即氧原子)或NH。

有些具體例中，本發明化合物為式(IIx)化合物，其中R<sub>2</sub>為式(C)；這些具體例可由下列式(IIy)表示：

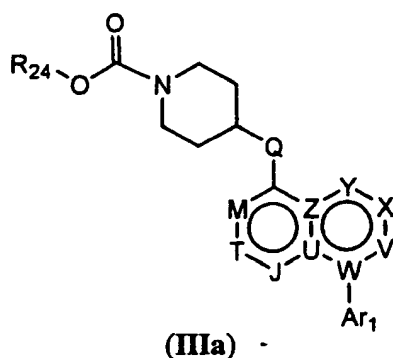


其中式(IIy)各變數具有與本文前後所述之相同意義。有些具體例中，G為C(O)、C(O)NR<sub>25</sub>、C(O)O、C(S)、C(S)NR<sub>25</sub>、C(S)O、CR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>或S(O)<sub>2</sub>。有些具體例中，G為C(O)且可由下列式(IIz)表示：



其中式(IIz)各變數具有與本文前後所述之相同意義。有些

具體例中，G為C(O)O，並可由下列式(IIIa)表示：



其中式(IIIa)各變數具有與本文前後所述之相同意義。

在有些具體例中，化合物為式(IIz)或(IIIa)且R<sub>24</sub>為C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>環烷基、苯基或雜芳基，其各視情況經1至5個選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-5</sub>醯氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷硫羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、C<sub>1-4</sub>烷硫脲基、C<sub>1-4</sub>烷基脲基、胺基、羰-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、C<sub>2-6</sub>二烷基羧醯胺、C<sub>2-6</sub>二烷硫羧醯胺、C<sub>2-6</sub>二烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷硫脲基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷硫基、鹵素、羥基、羥基胺基及硝基所組成組群之取代基取代。

有些具體例中，化合物為式(IIz)或(IIIa)且R<sub>24</sub>為視情況經1至5個取代基取代之C<sub>1-8</sub>烷基，此等取代基係選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-5</sub>醯氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷硫羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、C<sub>1-4</sub>烷硫脲基、C<sub>1-4</sub>烷基脲基、胺基、羰-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧醯胺、

羧基、氰基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、 $C_{2-6}$ 二烷基羧醯胺、 $C_{2-6}$ 二烷硫羧醯胺、 $C_{2-6}$ 二烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷硫脲基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷硫基、鹵素、羥基、羥基胺基及硝基所組成之組群。

有些具體例中，化合物為式(IIz)或(IIIa)且 $R_{24}$ 為視情況經1至5個取代基取代之苯基，此等取代基係選自由 $C_{1-5}$ 醯基、 $C_{1-5}$ 醯氧基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基、 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷硫羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、 $C_{1-4}$ 烷硫脲基、 $C_{1-4}$ 烷基脲基、胺基、羧- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、 $C_{2-6}$ 二烷基羧醯胺、 $C_{2-6}$ 二烷硫羧醯胺、 $C_{2-6}$ 二烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷硫脲基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵化烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷硫基、鹵素、羥基、羥基胺基及硝基所組成之組群。有些具體例中，苯基係經1至4個選自由 $C_{1-5}$ 醯基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、羧醯胺、羧基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷硫基及鹵素所組成組群之取代基取代。有些具體例中，苯基係經1至4個選自由 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基磺醯基及鹵素所組成組群之取代基取代。

有些具體例中，化合物為式(IIz)或(IIIa)且 $R_{24}$ 為視情況

經1至5個取代基取代之雜芳基，此等取代基係選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-5</sub>醯氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷硫羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、C<sub>1-4</sub>烷硫脲基、C<sub>1-4</sub>烷基脲基、胺基、羧-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、C<sub>2-6</sub>二烷基羧醯胺、C<sub>2-6</sub>二烷硫羧醯胺、C<sub>2-6</sub>二烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷硫脲基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷硫基、鹵素、羥基、羥基胺基及硝基所組成組群。有些具體例中，雜芳基係經1至4個選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、羧醯胺、羧基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷硫基及鹵素所組成組群之取代基取代。有些具體例中，雜芳基係經1至4個選自由C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基及鹵素所組成組群之取代基取代。有些具體例中，雜芳基為5-員雜芳基，例如前述表2A所示者。有些具體例中，雜芳基為6-員雜芳基，例如前述表4所示。有些具體例中，雜芳基係選自由吡啶基、噁嗪基、嘧啶基及吡嗪基所組成。有些具體例中，雜芳基為吡啶基。

有些具體例中，R<sub>24</sub>為1-甲基-1H-咪唑-4-基或2,4-二甲基-噁嗪-5-基。

有些具體例中，化合物為式(IIy)、(IIx)或(IIIa)且Q為



NR<sub>4</sub>、O、S、S(O)或S(O)<sub>2</sub>。在更進一步具體例中，Q為NH或O。

本發明有些具體例有關其中Ar<sub>1</sub>為視情況經R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>及R<sub>17</sub>取代之芳基或雜芳基之化合物；

其中R<sub>13</sub>係選自由C<sub>1-6</sub>醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-6</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基、鹵素、雜環基、雜環基氧基、雜環基羰基、雜芳基、雜芳基羰基及磺醯胺所組成之組群，且其中C<sub>1-6</sub>醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、碳亞胺醯基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基、雜環基、雜環基羰基及雜芳基各視情況經1至5個獨立選自由C<sub>1-6</sub>醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、羧基、C<sub>3-7</sub>環烷氧基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基、C<sub>2-6</sub>二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環基、羥基、苯基及膦醯氧基所組成組群之取代基取代，其中該C<sub>1-7</sub>烷基及C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺各視情況經1至5個選自由C<sub>1-4</sub>烷氧基及羥基所組成組群之取代基取代；以及

R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>及R<sub>17</sub>各獨立選自由C<sub>1-6</sub>醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、氰基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基及鹵素所組成之組群。

本發明有些具體例有關其中Ar<sub>1</sub>為芳基之化合物。

本發明有些具體例有關其中  $Ar_1$  為雜芳基之化合物。

本發明有些具體例有關其中  $Ar_1$  為視情況經  $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$  及  $R_{17}$  取代之苯基之化合物；

其中  $R_{13}$  係選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-6}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、鹵素、雜環基、雜環基氧基、雜環基羰基、雜芳基、雜芳基羰基及磺醯胺所組成之組群，且其中  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、碳亞胺醯基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、雜環基、雜環基-羰基及雜芳基各視情況經 1 至 5 個獨立選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-7}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、羧基、 $C_{3-7}$  環烷氧基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、 $C_{2-6}$  二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環基、羥基、苯基及膦醯氧基所組成組群之取代基取代，其中該  $C_{1-7}$  烷基及  $C_{1-4}$  烷基羧醯胺各視情況經 1 至 5 個取選自由  $C_{1-4}$  烷氧基及羥基所組成組群之取代基取代；以及

$R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$  及  $R_{17}$  各獨立選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-4}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、氰基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、 $C_{1-4}$  鹵烷基及鹵素所組成之組群。

本發明有些具體例有關其中  $Ar_1$  為視情況經  $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、

$R_{15}$ 、 $R_{16}$ 及 $R_{17}$ 取代之苯基之化合物；

其中 $R_{13}$ 係選自由 $C_{1-6}$ 醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、碳亞胺醯基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{2-6}$ 二烷基胺基、鹵素、雜環基、雜環基氧基、雜環基-羰基、雜芳基、雜芳基羰基及磺醯胺所組成之組群，且其中 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、碳亞胺醯基、 $C_{2-6}$ 二烷基胺基、雜環基、雜環基-羰基及雜芳基各視情況經1至5個獨立選自由 $C_{1-6}$ 醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-7}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、羧基、 $C_{2-6}$ 二烷基胺基、 $C_{2-6}$ 二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環基、羥基、苯基及膦醯氧基所組成組群之取代基取代，其中該 $C_{1-7}$ 烷基及 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺各視情況經1至5個選自由 $C_{1-4}$ 烷氧基及羥基所組成組群之取代基取代；以及

$R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 及 $R_{17}$ 各獨立選自由 $C_{1-6}$ 醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基、 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、氰基、 $C_{2-6}$ 二烷基胺基及鹵素所組成之組群。

本發明有些具體例有關其中 $Ar_1$ 為視情況經 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 及 $R_{17}$ 取代之苯基之化合物；

其中 $R_{13}$ 係選自由 $C_{1-6}$ 醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$

烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基硫基、碳亞胺醯基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{2-6}$ 二烷基胺基、鹵素、雜環基、雜環基氧基、雜環基-羰基、雜芳基、雜芳基羰基及磺醯胺所組成之組群，且其中 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基硫基、碳亞胺醯基、 $C_{2-6}$ 二烷基胺基、雜環基、雜環基-羰基及雜芳基各視情況經1至5個取代基取代，此等取代基獨立選自由 $C_{1-6}$ 醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-7}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、羧基、 $C_{2-6}$ 二烷基胺基、 $C_{2-6}$ 二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環基、羥基、苯基及膦醯氧基所組成之組群，其中該 $C_{1-7}$ 烷基及 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺各視情況經1至5個選自由 $C_{1-4}$ 烷氧基及羥基所組成組群之取代基取代；以及

$R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 及 $R_{17}$ 各獨立選自由 $C_{1-8}$ 烷基及鹵素所組成之組群。

本發明有些具體例有關其中 $Ar_1$ 為苯基之化合物。有些具體例中，苯基視情況經 $R_{13}$ 取代。有些具體例中， $R_{13}$ 係選自由H、 $C_{1-5}$ 醯基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基硫基、羧醯胺、 $C_{3-7}$ 環烷基、鹵素及磺醯胺所組成之組群。

有些具體例中， $R_{13}$ 係選自由 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CH_2CH_3$ 、 $C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、

CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>、C(O)NHCH<sub>3</sub>、C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、C(O)NHCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CCH、S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、S(O)<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及S(O)<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>所組成之組群。

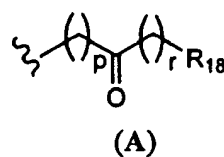
有些具體例中，R<sub>13</sub>係選自由S(O)CH<sub>3</sub>、S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、S(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、S(O)CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、S(O)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、S(O)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、S(O)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及SCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>所組成之組群。

有些具體例中，R<sub>13</sub>係選自由胺基、芳基磺醯基、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>環烷基、鹵素、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基及C<sub>1-4</sub>鹵烷硫基所組成之組群。有些具體例中，R<sub>13</sub>係選自由苯基磺醯基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、Cl、F、Br、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub>、SCHF<sub>2</sub>及SCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>所組成之組群。有些具體例中，R<sub>13</sub>係選自由雜環基、雜芳基、C<sub>4-7</sub>氧代-環烷基、苯氧基及苯基所組成之組群。有些具體例中，R<sub>13</sub>係選自由嗎啉-4-基、硫代嗎啉-4-基、1-氧代-1λ<sup>4</sup>-硫代嗎啉-4-基、1,1-二氧代-1λ<sup>6</sup>-硫代嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吡咯啶-1-基、2,5-二氧代-咪唑啶-4-基、2,4-二

氧代-噻唑啉-5-基、4-氧代-2-硫代-噻唑啉-5-基、3-甲基-2,5-二氧代-咪唑啉-4-基、3-甲基-2,4-二氧代-噻唑啉-5-基、3-甲基-4-氧代-2-硫代-噻唑啉-5-基、3-乙基-2,5-二氧代-咪唑啉-4-基、3-乙基-2,4-二氧代-噻唑啉-5-基及3-乙基-4-氧代-2-硫代-噻唑啉-5-基所組成之組群。有些具體例中， $R_{13}$ 係選自由1H-咪唑-4-基、[1,2,4]三唑-1-基、[1,2,3]三唑-1-基、[1,2,4]三唑-4-基、吡咯-1-基、吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、咪唑-1-基、噁唑-5-基、噁唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,3,4]噻二唑-2-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噻二唑-3-基、四唑-1-基、嘧啶-5-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、噻嗪-3-基、噻嗪-4-基、吡嗪-2-基、1,3-二氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基及[1,2,3]噻二唑-4-基所組成。有些具體例中， $R_{13}$ 為 $C_{1-8}$ 烷基或 $C_{1-4}$ 烷氧基，其視情況經1至5個獨立選自由 $C_{1-4}$ 氧烷基、 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、羰- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、雜環基、羥基及苯基所組成之組群之取代基取代。有些具體例中， $R_{13}$ 為 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基，其視情況經1至5個獨立選自由 $C_{1-4}$ 烷氧基，羧醯胺、雜芳基、雜環基及苯基所組成組群之取代基取代。有些具體例中，該 $C_{1-4}$ 烷磺醯基係經雜芳基取代。有些具體例中，雜芳基係選自由1H-咪唑-4-基、[1,2,4]三唑-1-基、[1,2,3]三唑-1-基、[1,2,4]三唑-4-基、吡咯-1-基、吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、咪唑-1-基、噁唑-5-基、噁唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,3,4]噻二唑-2-

基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噻二唑-3-基、四唑-1-基、嘧啶-5-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、噻嗪-3-基、噻嗪-4-基、吡嗪-2-基、1,3-二氧代-1,3-二氮-異吲哚-2-基及[1,2,3]噻二唑-4-基所組成之組群。有些具體例中， $R_{13}$ 為芳基磺醯基、雜芳基、苯氧基或苯基，其視情況經1至5個獨立選自由 $C_{1-5}$ 醯基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、羧醯胺、羧基、氰基、鹵素、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷硫基及羥基所組成組群之取代基取代。有些具體例中， $R_{13}$ 為芳基磺醯基、雜芳基、苯氧基或苯基，其視情況經1至5個獨立選自由 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、氰基、鹵素、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基及羥基所組成組群之取代基取代。

本發明有些具體例有關其中 $Ar_1$ 為苯基之化合物。有些具體例中，苯基視情況經 $R_{13}$ 取代。有些具體例中， $R_{13}$ 為式(A)之基：



其中：

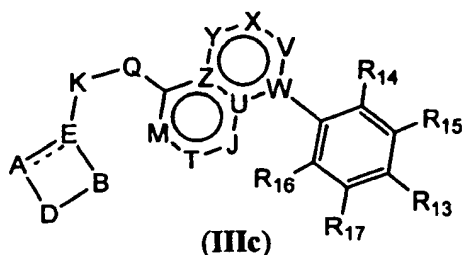
"p"及"r"獨自為0、1、2或3；且 $R_{18}$ 為H、 $C_{1-5}$ 醯基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯胺、羧- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{2-6}$ 二烷基羧醯胺、鹵素、雜芳基或苯基，且其中雜

芳基或苯基可視情況經1至5個獨立選自由C<sub>1-4</sub>烷氧基、胺基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、鹵素、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基及羥基所組成組群之取代基取代。有些具體例中，p=0且r=0。有些具體例中，R<sub>18</sub>為雜芳基或苯基，其視情況經1至5個獨立選自由C<sub>1-4</sub>烷氧基、胺基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、鹵素、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基及羥基所組成組群之取代基取代。有些具體例中，雜芳基係選自由1H-咪唑-4-基、[1,2,4]三唑-1-基、[1,2,3]三唑-1-基、[1,2,4]三唑-4-基、吡咯-1-基、吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、咪唑-1-基、噁唑-5-基、噁唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,3,4]噻二唑-2-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噻二唑-3-基、四唑-1-基、嘧啶-5-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、噻嗪-2-基、噻嗪-4-基、吡嗪-2-基、1,3-二氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基及[1,2,3]噻二唑-4-基所組成之組群。有些具體例中，p=0且r=1。有些具體例中，R<sub>18</sub>為羰-C<sub>1-6</sub>烷氧基或羧基。有些具體例中，p=2且r=1。有些具體例中，R<sub>18</sub>為H、C<sub>1-5</sub>醯基或C<sub>1-8</sub>烷基。

本發明有些具體例有關其中Ar<sub>1</sub>為苯基之化合物。有些具體例中，苯基係視情況經R<sub>14</sub>-R<sub>17</sub>取代。有些具體例中，R<sub>14</sub>-R<sub>17</sub>獨立選自由H、C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基脲基、羰-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>-環烷基、鹵素、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基及C<sub>1-4</sub>鹵烷基所組成之組群。有些具體例中，一個R<sub>14</sub>-R<sub>17</sub>為鹵素。進一步具體例中，鹵素為氟原子。



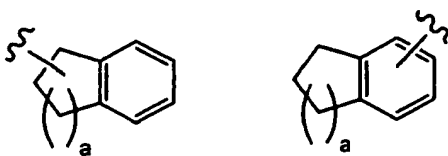
本發明有些具體例有關其中  $Ar_1$  為苯基且  $R_{13}$  取代在苯基上的對位；這些具體例可由下列式 (IIIc) 表示：



其中式 (IIIc) 各變數具有與本文前後所述之相同意義。

本發明有些具體例有關其中  $Ar_1$  為苯基且二個相鄰的  $R_{14}$ - $R_{17}$  基與苯基形成 5、6 或 7 員環烷基、環烯基或雜環基，其中該 5、6 或 7 員基視情況經鹵素取代。有些具體例中，苯基及二個相鄰的  $R_{14}$ - $R_{17}$  基形成 5、6 或 7 員環烷基，如表 5 所示。

表 5



其中 "a" 為 1、2 或 3 獲得與苯基稠合之 5、6 或 7 員環烷基，其中二個環碳在環烷基及苯基之間共用。有些具體例中，1、2 或 3 個環碳經雜原子置換，該雜原子係選自 (但非限於) O、S 及 N，其中 N 經 H 或  $C_{1-4}$  烷基取代。有些具體例中，二個相鄰基與苯基形成 5 員雜環基。有些具體例中，與苯基一起之 5 員雜環基為 2,3-二氫-苯并呋喃-5-基或苯并 [1,3] 二氧雜環戊-5-基群。有些具體例中，二個相鄰基與苯基形成 6 員雜環基。有些具體例中，與苯基一起之 6 員雜環基為 2,3-二氫-苯并 [1,4] 二氧雜環己烯-6-基或 2,3-二氫-苯并

[1,4]二氧雜環己烯-2-基。有些具體例中，二個相鄰基與苯基形成7員雜環基。有些具體例中，與苯基一起之7員雜環基為3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二氧環庚-7-基。

本發明有些具體例有關其中  $Ar_1$  為視情況經  $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$  及  $R_{16}$  取代之吡啶基之化合物；

其中  $R_{13}$  係選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-6}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、鹵素、雜環基、雜環基氧基、雜環基-羰基、雜芳基及磺醯胺組成之組群，且其中  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、碳亞胺醯基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、雜環基、雜環基-羰基及雜芳基各視情況經 1 至 5 個取代基取代，此等取代基獨立選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-7}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、羧基、 $C_{3-7}$  環烷基氧基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、 $C_{2-6}$  二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環基、羥基、苯基及膦醯氧基組成之組群，其中該  $C_{1-7}$  烷基及  $C_{1-4}$  烷基羧醯胺各視情況經 1 至 5 個選自由  $C_{1-4}$  烷氧基及羥基組成組群之取代基取代；以及

$R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$  及  $R_{17}$  各獨立選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-4}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、氰基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基及鹵素組成之組群。

本發明有些具體例有關其中  $Ar_1$  視情況經  $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$  及  $R_{16}$  取代之吡啶基；

其中  $R_{13}$  係選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、胺基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、鹵素及磺醯胺所組成之組群，且其中  $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基及雜環基各視情況經 1 至 5 個取代基取代，此等取代基獨立選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{3-7}$  環烷基氧基、雜芳基、羥基、苯基及膦醯氧基組成之組群；以及

$R_{14}$ 、 $R_{15}$  及  $R_{16}$  各獨立選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-4}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、氰基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基及鹵素所組成之組群。

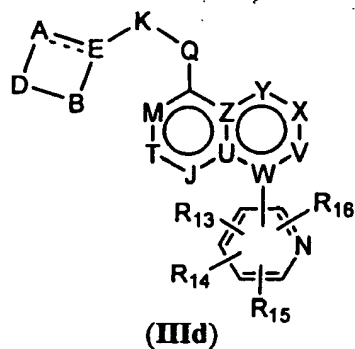
本發明有些具體例有關其中  $Ar_1$  為視情況經  $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$  及  $R_{16}$  取代之吡啶基；

其中  $R_{13}$  係選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、胺基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、鹵素、雜環基及磺醯胺所組成之組群，且其中  $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基及雜環基各視情況經 1 至 5 個取代基取代，此等取代基獨立選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{3-7}$  環烷基氧基、雜芳基、

經基、苯基及膦醯氧基組成之組群；以及

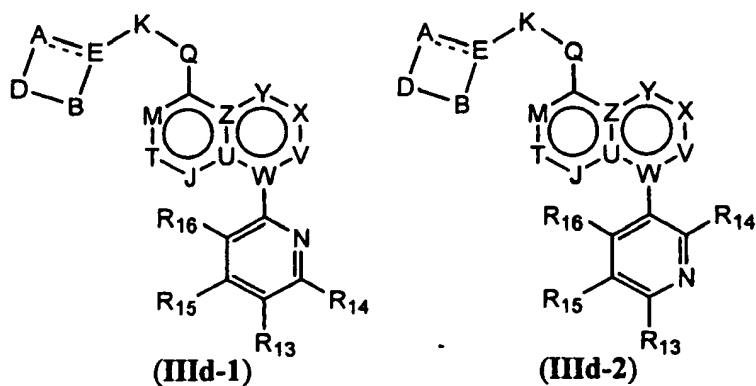
R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>及R<sub>16</sub>各獨立選自由C<sub>1-8</sub>烷基及鹵素所組成之組群。

本發明有些具體例有關下列所示之式(III<sub>d</sub>)化合物：



其中式(III<sub>d</sub>)各變數具有與本文前後所述之相同意義。

本發明有些具體例有關下列式(III<sub>d</sub>-1)及(III<sub>d</sub>-2)的化合物：



其中式(III<sub>d</sub>-1)及(III<sub>d</sub>-2)各變數具有與本文前後所述之相同意義。

本發明有些具體例有關其中Ar<sub>1</sub>為雜芳基之化合物。有些具體例中，雜芳基係視情況經R<sub>13</sub>取代。有些具體例中，R<sub>13</sub>係選自由H、C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯

基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、羧醯胺、 $C_{3-7}$ 環烷基、鹵素及磺醯胺所組成之組群。

有些具體例中， $R_{13}$ 係選自由  $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CH_2CH_3$ 、 $C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_3CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_4CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_5CH_3$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_2(CH_2)_2CH_3$ 、 $CCH$ 、 $S(O)_2NHCH_3$ 、 $S(O)_2NHCH_2CH_3$ 、 $S(O)_2NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $S(O)_2NHCH(CH_3)_2$ 、 $S(O)_2NHCH_2(CH_2)_2CH_3$  及  $S(O)_2NHCH(CH_3)CH_2CH_3$  所組成之組群。

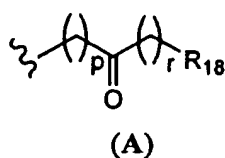
有些具體例中， $R_{13}$ 係選自由  $S(O)CH_3$ 、 $S(O)CH_2CH_3$ 、 $S(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $S(O)CH(CH_3)_2$ 、 $S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$ 、 $S(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 $S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $S(O)_2CH(CH_3)_2$ 、 $S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$ 、 $S(O)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $SCH_3$ 、 $SCH_2CH_3$ 、 $SCH_2CH_2CH_3$ 、 $SCH(CH_3)_2$  及  $SCH_2(CH_2)_2CH_3$  所組成之組群。

有些具體例中， $R_{13}$ 係選自由胺基、芳基磺醯基、羧基、氰基、 $C_{3-7}$ 環烷基、鹵素、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基及  $C_{1-4}$ 鹵烷硫基所組成之組群。有些具體例中， $R_{13}$ 係選自由苯基磺醯基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、 $Cl$ 、 $F$ 、 $Br$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $SCF_3$ 、 $SCHF_2$  及  $SCH_2CF_3$  所組成之組群。有些具

體例中， $R_{13}$ 係選自由雜環基、雜芳基、 $C_{4-7}$ 氧代-環烷基、苯氧基及苯基所組成之組群。有些具體例中， $R_{13}$ 係選自由嗎啉-4-基、硫代嗎啉-4-基、1-氧代-1 $\lambda^4$ -硫代嗎啉-4-基、1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -硫代嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吡咯啶-1-基、2,5-二氧代-咪唑啶-4-基、2,4-二氧代-噁唑啶-5-基、4-氧代-2-硫代-噁唑啶-5-基、3-甲基-2,5-二氧代-咪唑啶-4-基、3-甲基-2,4-二氧代-噁唑啶-5-基、3-甲基-4-氧代-2-硫代-噁唑啶-5-基、3-乙基-2,5-二氧代-咪唑啶-4-基、3-乙基-2,4-二氧代-噁唑啶-5-基及3-乙基-4-氧代-2-硫代-噁唑啶-5-基所組成之組群。有些具體例中， $R_{13}$ 係選自由1H-咪唑-4-基、[1,2,4]三唑-1-基、[1,2,3]三唑-1-基、[1,2,4]三唑-4-基、吡咯-1-基、吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、咪唑-1-基、噁唑-5-基、噁唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、四唑-1-基、嘧啶-5-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、噻嗪-3-基、噻嗪-4-基、吡嗪-2-基、1,3-二氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基及[1,2,3]吡嗪二唑-4-基所組成之組群。有些具體例中， $R_{13}$ 為 $C_{1-8}$ 烷基或 $C_{1-4}$ 烷氧基，其視情況經1至5個獨立選自由 $C_{1-4}$ 氧烷基、 $C_{1-4}$ 烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$ 烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、羰- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、雜環基、羥基及苯基所組成組群之取代基取代。有些具體例中， $R_{13}$ 為視情況經1至5個取代基取代之 $C_{1-4}$ 烷基磺醯

基，此等取代基獨自選自由C<sub>1-4</sub>烷氧基，羧醯胺、雜芳基、雜環基及苯基所組成之組群。有些具體例中，C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基係經雜芳基取代。有些具體例中，雜芳基係選自由1H-咪唑-4-基、[1,2,4]三唑-1-基、[1,2,3]三唑-1-基、[1,2,4]三唑-4-基、吡咯-1-基、吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、咪唑-1-基、噁唑-5-基、噁唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,3,4]噻二唑-2-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噻二唑-3-基、四唑-1-基、嘧啶-5-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、噻嗪-3-基、噻嗪-4-基、吡嗪-2-基、1,3-二氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基及[1,2,3]噻二唑-4-基所組成之組群。有些具體例中，R<sub>13</sub>為芳基磺醯基、雜芳基、苯氧基或苯基，其視情況經1至5個獨立選自由C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、羧醯胺、羧基、氰基、鹵素、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷硫基及羥基所組成組群之取代基取代。有些具體例中，R<sub>13</sub>為芳基磺醯基、雜芳基、苯氧基或苯基，其視情況經1至5個獨立選自由C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、氰基、鹵素、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基及羥基所組成組群之取代基取代。

本發明有些具體例有關其中Ar<sub>1</sub>為雜芳基之化合物。有些具體例中，雜芳基係視情況經R<sub>13</sub>取代。有些具體例中，R<sub>13</sub>為式(A)：



其中：

"p"及"r"獨自為0、1、2或3；且R<sub>18</sub>為H、C<sub>1-5</sub>醯基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、羰-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>2-6</sub>二烷基羧醯胺、鹵素、雜芳基或苯基，且其中雜芳基或苯基可視情況經1至5個獨立選自由C<sub>1-4</sub>烷氧基、胺基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、鹵素、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基及羥基所組成組群之取代基取代。有些具體例中，p=0且r=0。有些具體例中，R<sub>18</sub>為雜芳基或苯基，其視情況經1至5個獨立選自由C<sub>1-4</sub>烷氧基、胺基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、鹵素、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基及羥基所組成組群之取代基取代。有些具體例中，雜芳基係選自由1H-咪唑-4-基、[1,2,4]三唑-1-基、[1,2,3]三唑-1-基、[1,2,4]三唑-4-基、吡咯-1-基、吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、咪唑-1-基、噁唑-5-基、噁唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,3,4]噻二唑-2-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噻二唑-3-基、四唑-1-基、嘧啶-5-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、噻嗪-2-基、噻嗪-4-基、吡嗪-2-基、1,3-二氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基及[1,2,3]噻二唑-4-基所組成之組群。有些具體例中，p=0且r=1。有些具體例中，R<sub>18</sub>為羰-C<sub>1-6</sub>-烷氧基或羧基。有些具體例中，p=2且r=1。有些具體例中，R<sub>18</sub>為H、C<sub>1-5</sub>醯基或C<sub>1-8</sub>烷基。

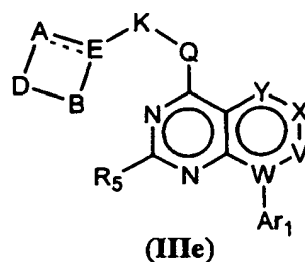


本發明有些具體例有關其中  $Ar_1$  為雜芳基之化合物。有些具體例中，雜芳基係視情況經  $R_{14}$ - $R_{17}$  取代。有些具體例中， $R_{14}$ - $R_{17}$  獨立選自由 H、 $C_{1-5}$  醯基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基脲基、羧- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{3-7}$ -環烷基、鹵素、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基及  $C_{1-4}$  鹵烷基所組成之組群。有些具體例中，一個  $R_{14}$ - $R_{17}$  為鹵素。進一步具體例中，鹵素為氟。

本發明有些具體例有關其中  $Ar_1$  為雜芳基之化合物。有些具體例中，雜芳基係視情況經  $R_{14}$ - $R_{17}$  取代，其中二個相鄰  $R_{14}$ - $R_{17}$  基與雜芳基形成 5、6 或 7 員環烷基、環烯基或雜環基，其中該 5、6 或 7 員基視情況經鹵素取代。有些具體例中，二個相鄰基與雜芳基形成 5 員雜環基。有些具體例中，二個相鄰基與雜芳基形成 6 員雜環基。有些具體例中，二個相鄰基與雜芳基形成 7 員雜環基。

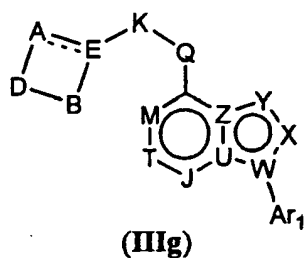
本發明有些具體例有關其中  $R_3$  及  $R_4$  獨立為 H 或  $CH_3$  之化合物。

本發明有些具體例有關其中 M 及 J 均為 N (即氮原子) 且 T 為  $CR_5$  之化合物。有些具體例中，Z 及 U 均為 C (即碳原子)；這些具體例可由下列式 (IIIe) 表示：



其中式 (IIIe) 各變數具有與本文前後所述之相同意義。

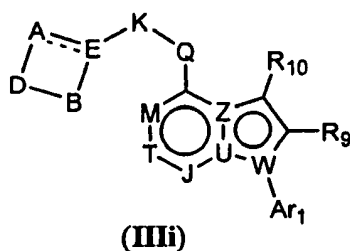
本發明有些具體例有關其中V為化學鍵之化合物；這些具體例可由下列式(IIIg)表示：



其中式(IIIg)各變數具有與本文前後所述之相同意義。

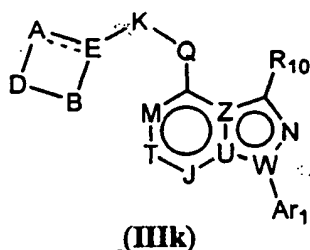
本發明有些具體例有關其中W為N之化合物。

本發明有些具體例有關其中X為CR<sub>9</sub>且Y為CR<sub>10</sub>之化合物。有些具體例中，V為化學鍵，並以下列式(IIIi)表示：



其中式(IIIi)各變數具有與本文前後所述之相同意義。有些具體例中，W為N(即氮原子)。

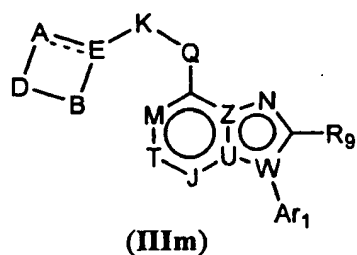
本發明有些具體例有關其中X為N且Y為CR<sub>10</sub>之化合物。有些具體例中，V為化學鍵，並以式(IIIk)表示：



其中式(IIIk)各變數具有與本文前後所述之相同意義。有些具體例中，W為N(即氮原子)。

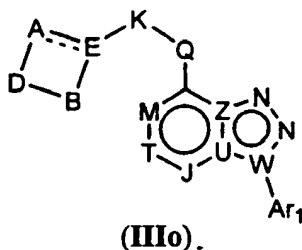
本發明有些具體例有關其中X為CR<sub>9</sub>且Y為N之化合物。

有些具體例中，V為化學鍵，並以式(III<sub>m</sub>)表示：



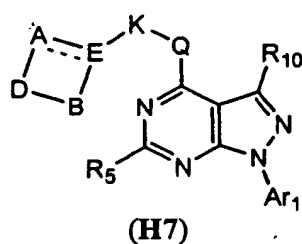
其中式(III<sub>m</sub>)各變數具有與本文前後所述之相同意義。有些具體例中，W為N(即氮原子)。

本發明有些具體例有關其中X及Y均為N之化合物。有些具體例中，V為化學鍵，並以式(III<sub>o</sub>)表示：



其中式(III<sub>o</sub>)各變數具有與本文前後所述之相同意義。有些具體例中，W為N(即氮原子)。

本發明有些具體例有關式(H7)的化合物：



其中：

A為 -CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

B為 -CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

E為 CH；

--- 為一單鍵；

D 為  $N-R_2$  ；

K 為  $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$  或化學鍵 ；

Q 為 O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、NH ；

R<sub>5</sub> 為 H、CH<sub>3</sub> 或 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ；

R<sub>10</sub> 為 H 或 CH<sub>3</sub> ；

R<sub>2</sub> 為  $-CR_{25}R_{26}C(O)R_{24}$ 、 $-C(O)R_{24}$ 、 $-C(O)NR_{25}R_{24}$ 、 $-R_{24}$ 、 $-C(O)OR_{24}$ 、 $-C(S)NR_{25}R_{24}$  或  $-CR_{25}R_{26}R_{24}$ ，其中 R<sub>24</sub> 為 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、苯基、雜芳基或雜環基，其各視情況經 1 至 5 個取代基取代，此等取代基係選自由 C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、胺基、羧-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、C<sub>2-8</sub> 二烷基胺基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、鹵素、雜芳基、雜環基、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成之組群，其中該烷基、苯基及苯氧基各視情況經 1 至 5 個取代基取代，此等取代基係選自由胺基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基及雜環基所組成之組群；且 R<sub>25</sub> 及 R<sub>26</sub> 各獨立為 H 或 C<sub>1-8</sub> 烷基；以及

Ar<sub>1</sub> 為視情況經 R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub> 或 R<sub>17</sub> 取代的芳基或雜芳基；其中 R<sub>13</sub> 係選自由 C<sub>1-6</sub> 醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>2-6</sub> 二烷基胺基、鹵素、雜環基、雜環基氧基、雜環基-羧基、雜芳基及磺醯胺所組成之組群，且其中 C<sub>1-6</sub> 醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯胺、烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷硫基、碳亞胺

醯基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基、雜環基、雜環基-羰基及雜芳基各視情況經1至5個獨立選自由C<sub>1-6</sub>醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、羧基、C<sub>3-7</sub>環烷基氧基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基、C<sub>2-6</sub>二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環基、羥基、苯基及膦醯氧基組成組群之取代基取代，其中該C<sub>1-7</sub>烷基及C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺各視情況經1至5個選自由C<sub>1-4</sub>烷氧基及羥基組成組群之取代基取代；及

R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>及R<sub>17</sub>各獨立選自由C<sub>1-6</sub>醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、氰基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基及鹵素組成之組群。

本發明有些具體例有關式(H7)的化合物：

A及B均為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

E為CH；

---為單鍵；

D為N-R<sub>2</sub>；

K為化學鍵；

Q為O或NH；

R<sub>5</sub>及R<sub>10</sub>均為H；

R<sub>2</sub>為-C(O)R<sub>24</sub>，其中R<sub>24</sub>為C<sub>1-8</sub>烷基或C<sub>3-7</sub>環烷基，其各視情況經1至5個選自由C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、胺基、羰-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、鹵素、雜芳

基、雜環基、羥基、苯基及苯氧基組成組群之取代基取代；以及

$Ar_1$  為視情況經  $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$  或  $R_{17}$  取代的芳基或雜芳基；其中  $R_{13}$  係選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-6}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、鹵素、雜環基、雜環基氧基、雜環基-羧基、雜芳基及磺醯胺組成之組群，且其中  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、碳亞胺醯基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、雜環基、雜環基-羧基及雜芳基各視情況經 1 至 5 個獨立選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-7}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、羧基、 $C_{3-7}$  環烷基氧基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、 $C_{2-6}$  二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環基、羥基、苯基及膦醯氧基組成組群之取代基取代，其中該  $C_{1-7}$  烷基及  $C_{1-4}$  烷基羧醯胺各視情況經 1 至 5 個選自由  $C_{1-4}$  烷氧基及羥基組成組群之取代基取代；以及

$R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$  及  $R_{17}$  各獨立選自由  $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基及鹵素組成之組群。

本發明有些具體例有關式 (H7) 的化合物：

A 及 B 均為  $-CH_2CH_2-$ ；

E 為 CH；

— 為單鍵；

D 為  $N-R_2$ ；

K 為化學鍵；

Q 為 O 或 NH；

R<sub>5</sub> 及 R<sub>10</sub> 均為 H；

R<sub>2</sub> 為 -C(O)OR<sub>24</sub>，其中 R<sub>24</sub> 為 C<sub>1-8</sub> 烷基或 C<sub>3-7</sub> 環烷基；

Ar<sub>1</sub> 為各視情況經 R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub> 或 R<sub>17</sub> 取代的苯基、3-吡啶基或 2-吡啶基；

其中 R<sub>13</sub> 係選自由 C<sub>1-6</sub> 醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷硫基、碳亞胺醯基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>2-6</sub> 二烷基胺基、鹵素、雜環基、雜環基氧基、雜環基-羰基、雜芳基、雜芳基-羰基及磺醯胺組成之組群，且其中 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷硫基、碳亞胺醯基、C<sub>2-6</sub> 二烷基胺基、雜環基、雜環基-羰基及雜芳基各視情況經 1 至 5 個獨立選自由 C<sub>1-6</sub> 醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-7</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、羧基、C<sub>2-6</sub> 二烷基胺基、C<sub>2-6</sub> 二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環基、羥基、苯基及磷醯氧基組成組群之取代基取代，其中該 C<sub>1-7</sub> 烷基及 C<sub>1-4</sub> 烷基羧醯胺各視情況經 1 至 5 個選自由 C<sub>1-4</sub> 烷氧基及羥基組成組群之取代基取代；以及

R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub> 及 R<sub>17</sub> 各獨立為 CH<sub>3</sub> 或 F。

有些具體例中，R<sub>2</sub> 係選自由甲氧基羰基、乙氧基羰基、異-丙氧基羰基、正-丙氧基羰基、正-丁氧基羰基、第三-丁氧基羰基、異-丁氧基羰基及正-戊氧基羰基所組成之組群。

有些具體例中， $R_{11}$ 係選自下列組成之組群：

胺磺醯基 [即  $-S(O)_2NH_2$ ]，

乙醯基胺磺醯基 [即  $-S(O)_2NHC(O)CH_3$ ]，

丙醯基胺磺醯基 [即  $-S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$ ]，

丁醯基胺磺醯基 [即  $-S(O)_2NHC(O)CH_2CH_2CH_3$ ]，

戊醯基胺磺醯基 [即  $-S(O)_2NHC(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ]，

甲烷磺醯基 [即  $-S(O)_2CH_3$ ]，

乙烷磺醯基 [即  $-S(O)_2CH_2CH_3$ ]，

丙烷-1-磺醯基 [即  $-S(O)_2CH_2CH_2CH_3$ ]，

羥基甲基 (即  $-CH_2OH$ )，

2-羥基乙基 (即  $-CH_2CH_2OH$ )，

3-羥基丙基 (即  $-CH_2CH_2CH_2OH$ )，

4-羥基丁基 (即  $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ )，

膦醯氧基甲基 [即  $-CH_2OP(O)(OH)_2$ ]，

2-膦醯氧基乙基 [即  $-CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ]，

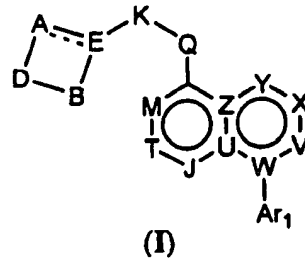
3-膦醯氧基丙基 [即  $-CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ]，以及

4-膦醯氧基丁基 [即  $-CH_2CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ]。

發明者已發現各種稠合芳香環可用於本發明中。稠合環系統一般以式(I)以及本文揭示之其他式中之變數G、F、J、U、W、V、X、Y及Z所標示之環表示。有些具體例中，該稠合環為6-6稠合環，其中二個環原子(即U及Z)由此兩環彼此共用。有些具體例中，稠合環系統為6-5稠合環，其中二個環原子(即U及Z)由此兩環彼此共用。本發明的代表性稠合環包括(但不受限)揭示於下表6所示者：

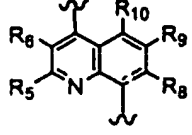
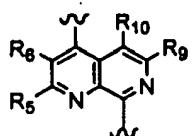
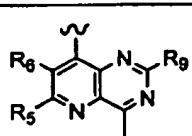
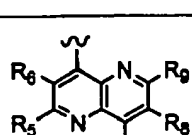
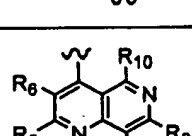
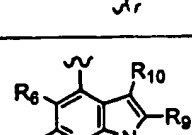
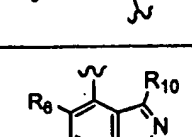
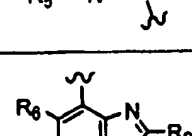


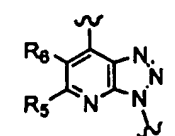
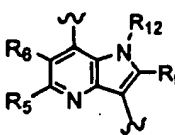
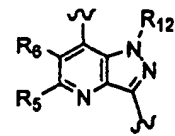
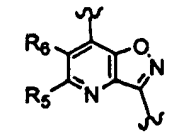
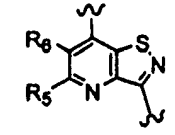
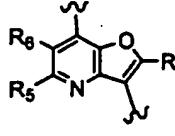
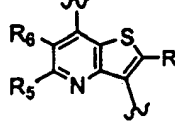
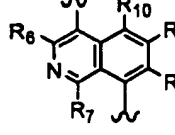
表 6

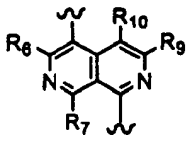
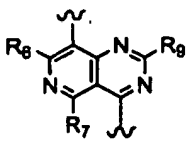
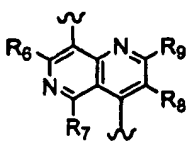
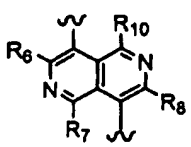
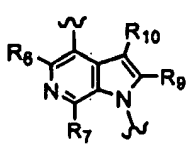
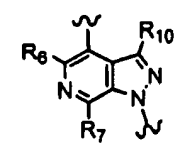
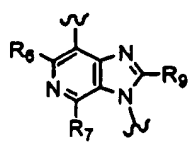
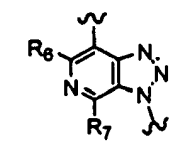


編號	稠合環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H1		N	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	CR <sub>8</sub>	C	C	C
H2		N	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	N	C	C	C
H3		N	CR <sub>5</sub>	N	N	CR <sub>9</sub>	N	C	C	C
H4		N	CR <sub>5</sub>	N	N	CR <sub>9</sub>	CR <sub>8</sub>	C	C	C
H5		N	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	N	CR <sub>8</sub>	C	C	C
H6		N	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	A 鍵	N	C	C
H7		N	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	N	A 鍵	N	C	C

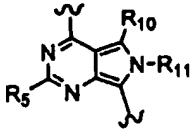
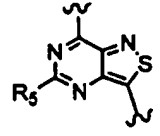
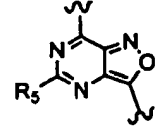
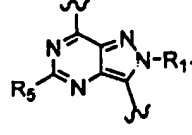
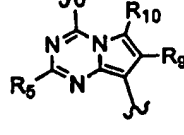
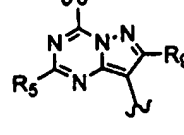
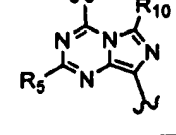
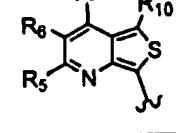
編號	稠合環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H8		N	CR <sub>5</sub>	N	N	CR <sub>9</sub>	A 鍵	N	C	C
H9		N	CR <sub>5</sub>	N	N	N	A 鍵	N	C	C
H10		N	CR <sub>5</sub>	N	NR <sub>12</sub>	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	C
H11		N	CR <sub>5</sub>	N	NR <sub>12</sub>	N	A 鍵	C	C	C
H12		N	CR <sub>5</sub>	N	O	N	A 鍵	C	C	C
H13		N	CR <sub>5</sub>	N	S	N	A 鍵	C	C	C
H14		N	CR <sub>5</sub>	N	O	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	C
H15		N	CR <sub>5</sub>	N	S	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	C

編號	稠合環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H16		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	CR <sub>8</sub>	C	C	C
H17		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	N	C	C	C
H18		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	N	CR <sub>9</sub>	N	C	C	C
H19		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	N	CR <sub>9</sub>	CR <sub>8</sub>	C	C	C
H20		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	N	CR <sub>8</sub>	C	C	C
H21		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	A 鏈	N	C	C
H22		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	N	A 鏈	N	C	C
H23		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	N	CR <sub>9</sub>	A 鏈	N	C	C

編號	稠合環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H24		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	N	N	A 鍵	N	C	C
H25		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	NR <sub>12</sub>	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	C
H26		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	NR <sub>12</sub>	N	A 鍵	C	C	C
H27		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	O	N	A 鍵	C	C	C
H28		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	S	N	A 鍵	C	C	C
H29		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	O	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	C
H30		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	S	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	C
H31		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	CR <sub>8</sub>	C	C	C

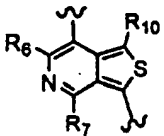
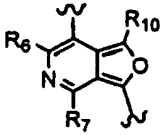
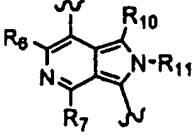
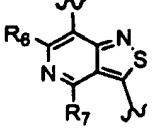
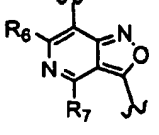
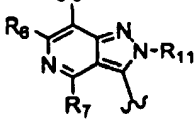
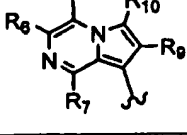
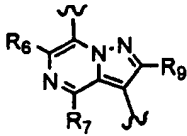
編號	稠合環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H32		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	N	C	C	C
H33		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	N	CR <sub>9</sub>	N	C	C	C
H34		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	N	CR <sub>9</sub>	CR <sub>8</sub>	C	C	C
H35		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	N	CR <sub>8</sub>	C	C	C
H36		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	A 鍵	N	C	C
H37		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	N	A 鍵	N	C	C
H38		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	N	CR <sub>9</sub>	A 鍵	N	C	C
H39		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	N	N	A 鍵	N	C	C

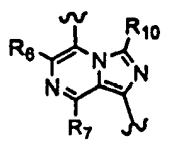
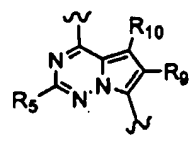
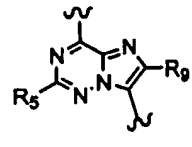
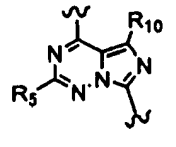
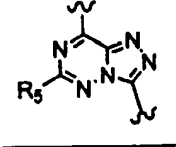
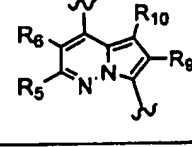
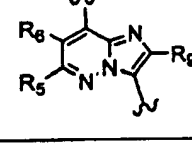
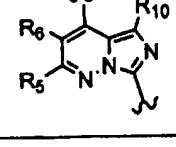
編號	稠合環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H40		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	NR <sub>12</sub>	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	C
H41		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	NR <sub>12</sub>	N	A 鍵	C	C	C
H42		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	O	N	A 鍵	C	C	C
H43		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	S	N	A 鍵	C	C	C
H44		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	O	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	C
H45		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	S	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	C
H46		N	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	S	A 鍵	C	C	C
H47		N	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	O	A 鍵	C	C	C

編號	稠合環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H48		N	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	NR <sub>11</sub>	A 鍵	C	C	C
H49		N	CR <sub>5</sub>	N	N	S	A 鍵	C	C	C
H50		N	CR <sub>5</sub>	N	N	O	A 鍵	C	C	C
H51		N	CR <sub>5</sub>	N	N	NR <sub>11</sub>	A 鍵	C	C	C
H52		N	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	N	C
H53		N	CR <sub>5</sub>	N	N	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	N	C
H54		N	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	N	A 鍵	C	N	C
H55		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	S	A 鍵	C	C	C

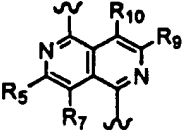
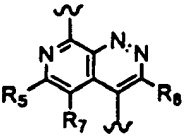
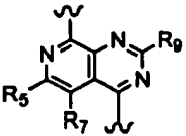
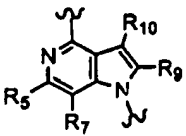
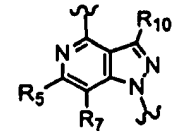
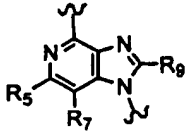
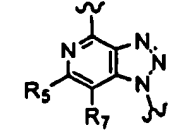
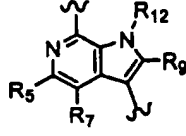
編號	稠合環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H56		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	O	A 鍵	C	C	C
H57		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	NR <sub>11</sub>	A 鍵	C	C	C
H58		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	N	S	A 鍵	C	C	C
H59		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	N	O	A 鍵	C	C	C
H60		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	N	NR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	C
H61		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	N	C
H62		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	N	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	N	C
H63		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	N	A 鍵	C	N	C

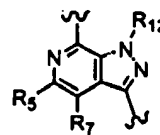
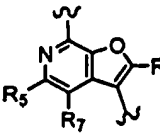
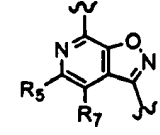
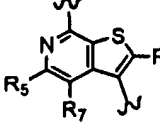
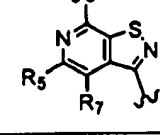
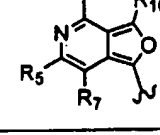
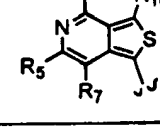
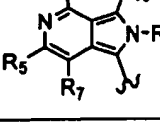


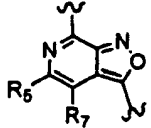
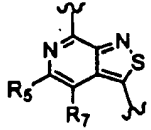
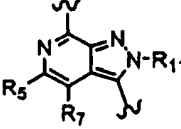
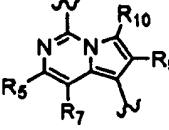
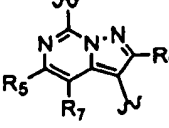
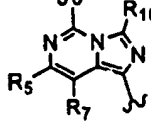
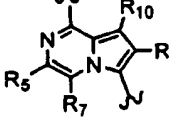
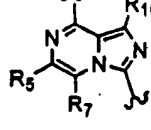
編號	稠合環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H64		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	S	A 鏈	C	C	C
H65		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	O	A 鏈	C	C	C
H66		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	NR <sub>11</sub>	A 鏈	C	C	C
H67		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	N	S	A 鏈	C	C	C
H68		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	N	O	A 鏈	C	C	C
H69		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	N	NR <sub>11</sub>	A 鏈	C	C	C
H70		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	A 鏈	C	N	C
H71		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	N	CR <sub>9</sub>	A 鏈	C	N	C

編號	稠合環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H72		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	N	A 鍵	C	N	C
H73		N	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	N
H74		N	CR <sub>5</sub>	N	N	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	N
H75		N	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	N	A 鍵	C	C	N
H76		N	CR <sub>5</sub>	N	N	N	A 鍵	C	C	N
H77		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	N
H78		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	N	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	N
H79		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	CR <sub>10</sub>	N	A 鍵	C	C	N

編號	稠合環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H80		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	N	N	A 鍵	C	C	N
H81		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	N
H82		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	N	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	N
H83		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	N	A 鍵	C	C	N
H84		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	N	N	A 鍵	C	C	N
H85		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	CR <sub>6</sub>	C	C	C
H86		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	N	CR <sub>9</sub>	CR <sub>6</sub>	C	C	C
H87		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	N	CR <sub>6</sub>	C	C	C

編號	稠合環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H88		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	N	C	C	C
H89		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	N	N	CR <sub>4</sub>	C	C	C
H90		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	N	CR <sub>9</sub>	N	C	C	C
H91		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	A 鍵	N	C	C
H92		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	N	A 鍵	N	C	C
H93		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	N	CR <sub>9</sub>	A 鍵	N	C	C
H94		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	N	N	A 鍵	N	C	C
H95		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	NR <sub>12</sub>	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	C

編號	稠合環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H96		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	NR <sub>12</sub>	N	A 鏈	C	C	C
H97		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	O	CR <sub>9</sub>	A 鏈	C	C	C
H98		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	O	N	A 鏈	C	C	C
H99		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	S	CR <sub>9</sub>	A 鏈	C	C	C
H100		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	S	N	A 鏈	C	C	C
H101		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	O	A 鏈	C	C	C
H102		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	S	A 鏈	C	C	C
H103		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	NR <sub>11</sub>	A 鏈	C	C	C

編號	稠合環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H104		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	N	O	A 鍵	C	C	C
H105		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	N	S	A 鍵	C	C	C
H106		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	N	NR <sub>11</sub>	A 鍵	C	C	C
H107		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	N	C
H108		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	N	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	N	C
H109		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	N	A 鍵	C	N	C
H110		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	N
H111		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	CR <sub>10</sub>	N	A 鍵	C	C	N

編號	稠合環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H112		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	N	CR <sub>9</sub>	A 鍵	C	C	N
H113		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	N	N	A 鍵	C	C	N
H114		CR <sub>6</sub>	CR <sub>5</sub>	N	N	N	A 鍵	C	N	C
H115		CR <sub>6</sub>	N	CR <sub>7</sub>	N	N	A 鍵	C	N	C
H116		N	CR <sub>5</sub>	CR <sub>7</sub>	N	N	A 鍵	C	N	C

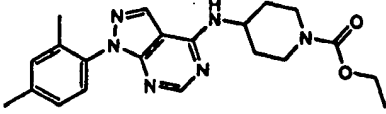
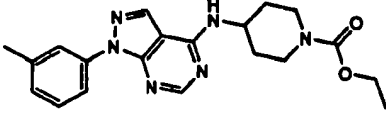
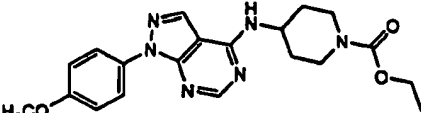
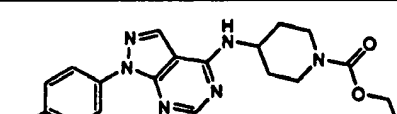
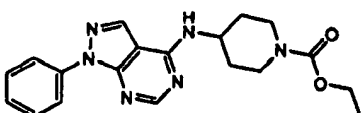
本發明有些具體例有關其中M、J、X及W均為N；T為CR<sub>5</sub>；Y為CR<sub>10</sub>；V為化學鍵；且Z及U均為C之化合物。

本發明有些具體例有關其中M、J、X及W均為N；T為CR<sub>5</sub>，其中R<sub>5</sub>為-H、-CH<sub>3</sub>或-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；Y為CR<sub>10</sub>，其中R<sub>10</sub>為-H或-CH<sub>3</sub>；V為化學鍵；且Z及U均為C之化合物。

本發明有些具體例有關其中M、J、X及W均為N；T為C-H；Y為C-H；V為化學鍵；且Z及U均為C之化合物。

本發明有些具體例中，化合物不為下表7所列之化合物之一或多種。

表 7

結構	化學名稱
	4-[1-(2,4-二甲基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基]-哌啶-1-羧酸乙酯
	4-(1-m-甲苯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-哌啶-1-羧酸乙酯
	4-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基]-哌啶-1-羧酸乙酯
	4-[1-(4-氯-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基]-哌啶-1-羧酸乙酯
	4-(1-苯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-哌啶-1-羧酸乙酯

本發明有些具體例有關其中 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及 $R_{10}$ 獨立選自由H、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、胺基、 $C_{3-7}$ 環烷基及 $C_{1-4}$ 鹵烷基所組成組群。

有些具體例中， $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及 $R_{10}$ 獨立為H或 $C_{1-8}$ 烷基。

有些具體例中， $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及 $R_{10}$ 獨立為H或 $CH_3$ 。

有些具體例中， $R_5$ 為H。

本發明有些具體例有關其中 $R_{11}$ 及 $R_{12}$ 獨立選自由H、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基及 $C_{1-4}$ 鹵烷基所組成組群。 $R_{11}$ 及 $R_{12}$ 獨立為H或 $C_{1-8}$ 烷基之化合物。

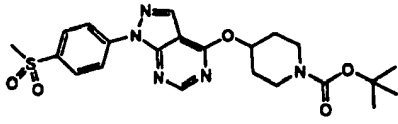
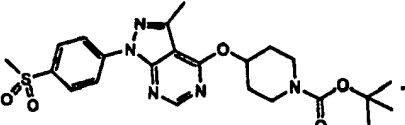
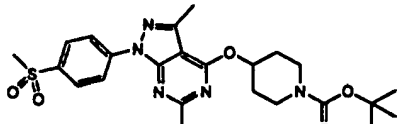
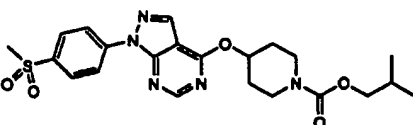
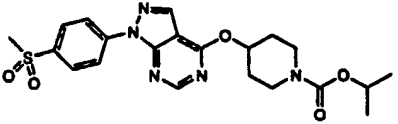
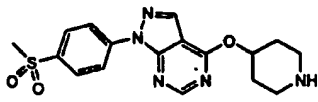
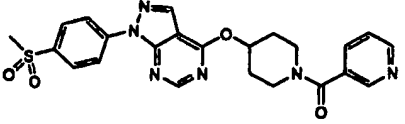
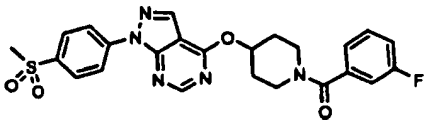
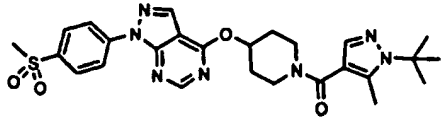
有些具體例中， $R_{11}$ 及 $R_{12}$ 獨立為H或 $C_{1-8}$ 烷基。



有些具體例中， $R_{11}$ 及 $R_{12}$ 獨立為H或 $CH_3$ 。

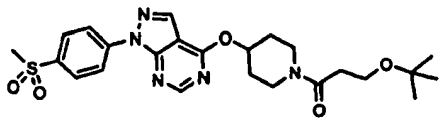
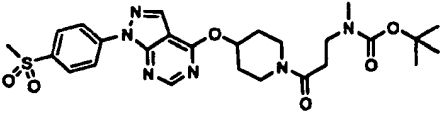
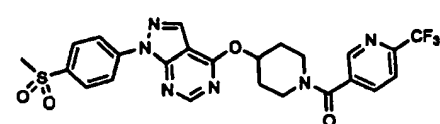
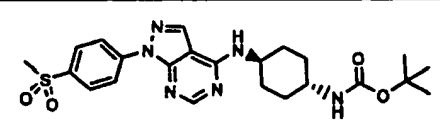
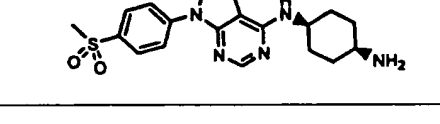
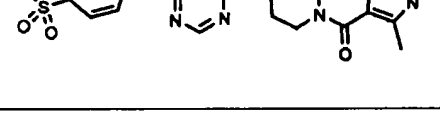
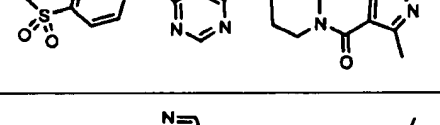
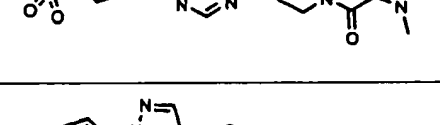
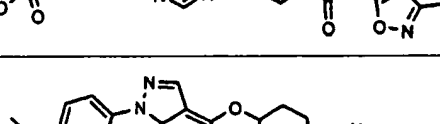
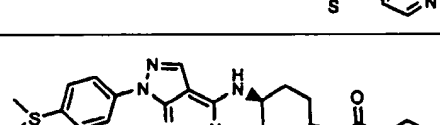

本發明有些具體例包括說明於下表A、B、C、D、E、F、G、I、J及K所示之化合物。

表 A

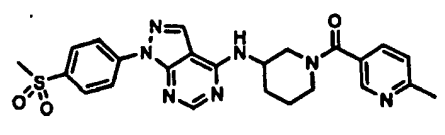
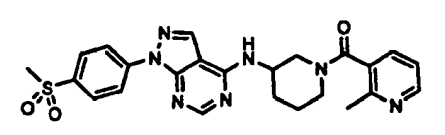
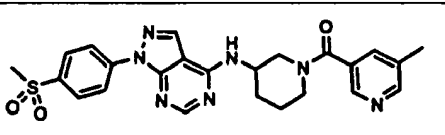
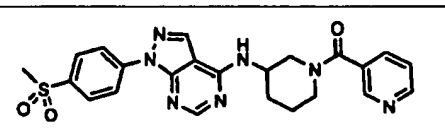
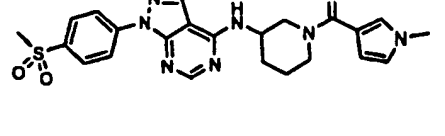
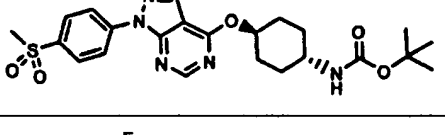
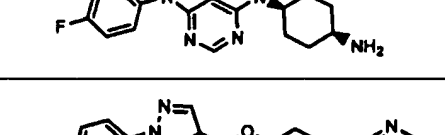
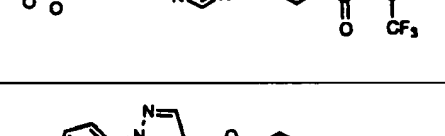
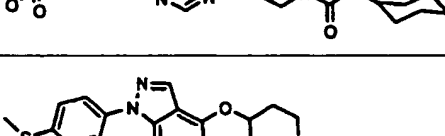
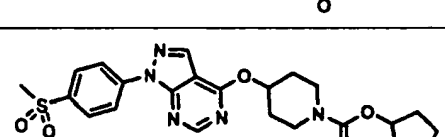

化合物編號	結構	化學名稱
A1		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A2		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A3		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A4		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丁酯
A5		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A6		1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
A7		{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-吡啶-3-基-甲酮
A8		(3-氟-苯基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A9		(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-吡啶-3-基-甲酮

化合物編號	結構	化學名稱
A10		(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-吡啶-3-基-甲酮
A11		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A12		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A13		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-哌啶-1-羧酸異丁酯
A14		呋喃-2-基-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A15		{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-甲酮
A16		2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲基-1H-吡啶-3-基-乙酮
A17		2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲基-1H-吡啶-2-基-乙酮
A18		{(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基}-哌啶-1-基)-(5-甲基-吡啶-3-基)-甲酮
A19		{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-吡啶-3-基)-甲酮
A20		{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲酮

化合物編號	結構	化學名稱
A21		{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-異噁唑-3-基)-甲酮
A22		2-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-1-噻吩-2-基-乙酮
A23		4-(苄基-吡啶-3-基氧基)-1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
A24		3-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A25		1-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-3,3-二甲基-二丁酮
A26		{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-吡啶-2-基-甲酮
A27		{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-吡啶-2-基)-甲酮
A28		{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基-甲酮
A29		{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基-甲酮
A30		{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-噻吩-2-基-甲酮
A31		(3,4-二甲基-異噁唑-5-基)-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮

化合物編號	結構	化學名稱
A 32		3-第三-丁氧基-1-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-1-丙酮
A 33		(3-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-3-氧代-丙基)甲基-胺基甲酸第三丁酯
A 34		(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基)-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲酮
A 35		{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]胺基}-環己基}-胺基甲酸第三丁酯
A 36		N-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-環己基-1,4-二胺
A 37		{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基)-(4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-基)-甲酮
A 38		(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A 39		(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A 40		1-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基)-(3-甲基-異噁唑-5-基)甲酮
A 41		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧硫代酸吡啶-4-酰胺
A 42		N-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]胺基}-環己基}-菸醯胺

化合物編號	結構	化學名稱
A 43		3-第三-丁氧基-N-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基}-丙酰胺
A 44		{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基}-胺基甲酸第三丁酯
A 45		4-[1-(4-(2-甲烷磺醯基-乙基)-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A 46		4-[1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-羧酸第三丁酯
A 47		3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-吡啶-1-羧酸異丙酯
A 48		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸丁酯
A 49		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸丙酯
A 50		4-[1-(3-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A 51		4-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A 52		4-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基}-胺基甲酸-丁酯
A 53		{4-[1-(3-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基}-胺基甲酸-丁酯
A 54		N-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-環己烷-1,4-二胺

化合物編號	結構	化學名稱
A55		{3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-哌啶-1-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲酮
A56		{3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-吡啶-3-基)-甲酮
A57		{3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-吡啶-3-基)-甲酮
A58		{3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-哌啶-1-基}-吡啶-甲酮
A59		{3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-哌啶-1-基}-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-甲酮
A60		{4[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-環己基}-胺基甲酸第三丁酯
A61		N-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-環己烷-1,4-二胺
A62		{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲酮
A63		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸環己酯
A64		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸四氫-吡喃-4-基酯
A65		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸環戊酯

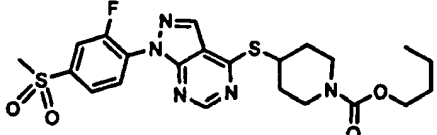
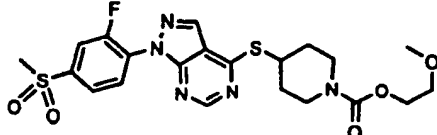
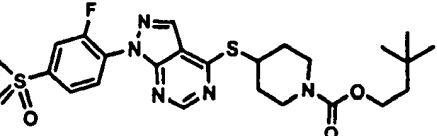
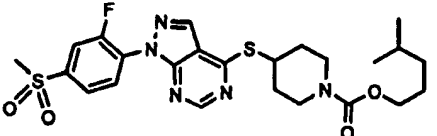
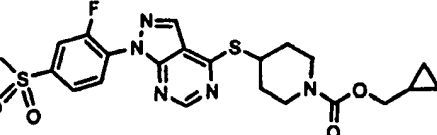
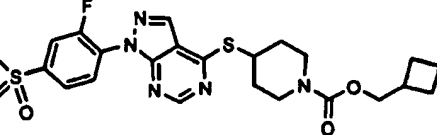
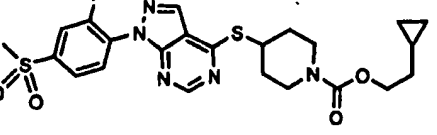
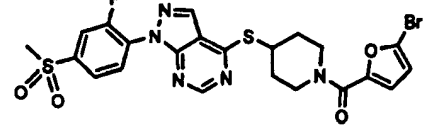
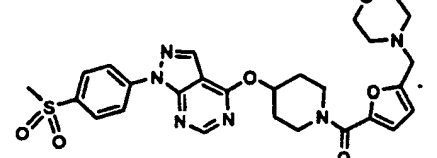
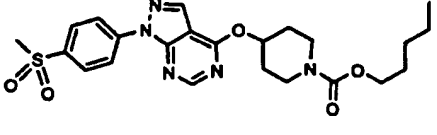
化合物編號	結構	化學名稱
A66		4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸四氫-呋喃-3-基酯
A67		4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸四氫-呋喃-3-基酯
A68		4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸四氫-噻喃-4-基酯
A69		4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸環丁酯
A70		(6-第三丁基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A71		(4-{[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-氨基}-環己基)-羧酸第三丁酯
A72		N-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-環己基甲基}-菸醯胺
A73		N-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-環己基甲基}-6-甲基-菸醯胺
A74		4-[1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-羧酸第三丁酯
A75		4-({[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-氨基}-甲基)-哌啶-羧酸第三丁酯
A76		4-({[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-氨基}-甲基)-哌啶-羧酸第三丁酯

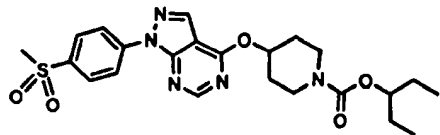
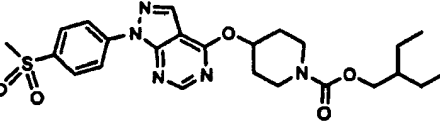
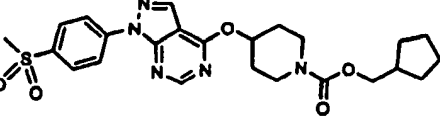
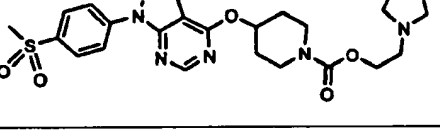
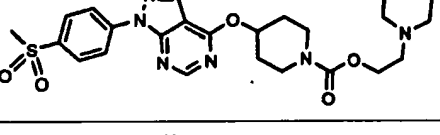
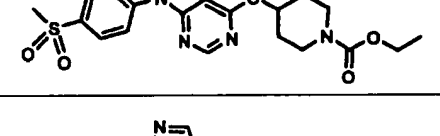
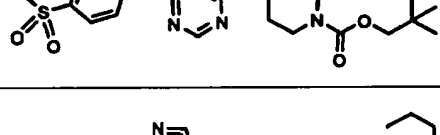
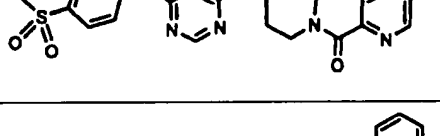
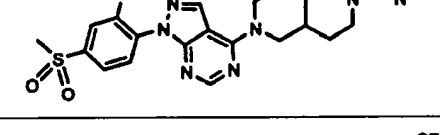
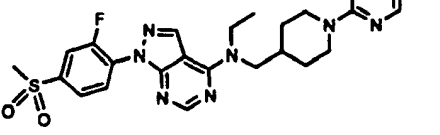
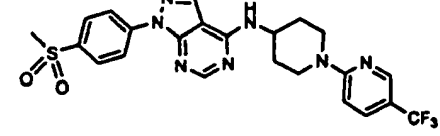
化合物編號	結構	化學名稱
A 77		3-[[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-氨基]-甲基]-哌啶-羧酸第三丁酯
A 78		4-((乙基-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺基)-甲基)-哌啶-羧酸第三丁酯
A 79		4-{1-[2-(2-二甲胺基-乙氧基)-4-甲烷磺醯基-苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基}-哌啶-羧酸第三丁酯
A 80		3-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-氨基]-哌啶-羧酸第三丁酯
A 81		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸吡啶-3-基甲基酯
A 82		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸2-吡啶-3-基-乙酯
A 83		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸3-吡啶-3-基-丙酯
A 84		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸2-二甲胺基-乙酯
A 85		4-[[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基]-胺基}-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A 86		4[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A 87		4-((乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺基)-甲基)-哌啶-1-羧酸異丙酯



化合物編號	結構	化學名稱
A88		4-((乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺基)-甲基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A89		4-[6-二甲胺基-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A90		1-(4-{{[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基}-哌啶-1-基}-3,3-二甲基-2-丁酮
A91		4-{{[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基}-哌啶-1-羧酸環丁酯
A92		4-{{[1-[4-(2-甲烷磺醯基-2基)-苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基]-甲基}-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A93		4-{{[1-(2,5-二氟-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基]-甲基}-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A94		2-{{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮
A95		2-{{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-1-(3-氟-苯基)-乙酮
A96		2-{{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-1-吡啶-2-基-乙酮
A97		(2,5-二甲基-咪唑-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮

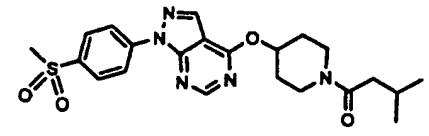
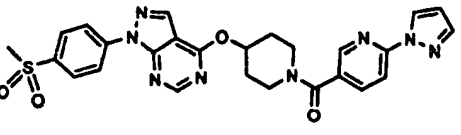
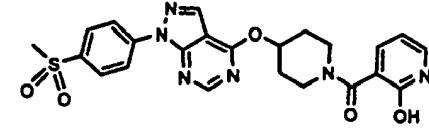
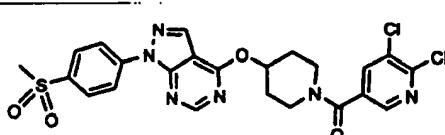
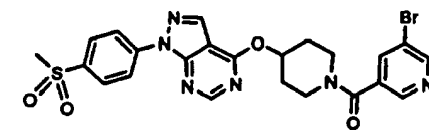
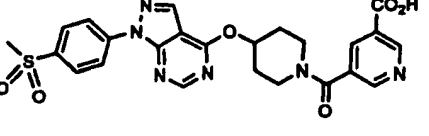
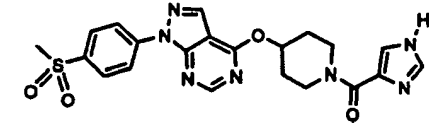
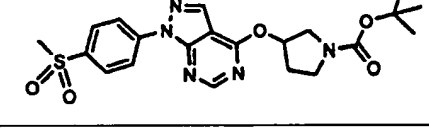
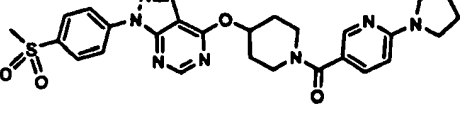
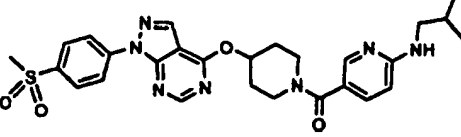
化合物編號	結構	化學名稱
A98		4-((2-(二甲基氨基)-乙基)-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺基)-甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A99		4-((2-(二甲基氨基)-乙基)-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺基)-甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A100		4-[1-(2-(二甲基氨基)-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A101		4-(2-{乙基-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺基}-乙基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A102		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A103		4-{2-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]乙基}-哌嗪-1-羧基乙酯
A104		4-{2-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-丙基}-哌嗪-1-羧基乙酯
A105		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-亞磺醯基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A106		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-磺醯基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A107		4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯

化合物編號	結構	化學名稱
A108		4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸丁酯
A109		4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸2-甲氧基-乙酯
A110		4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸3,3-二甲基丁酯
A111		4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸4-甲基戊酯
A112		4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸環丙基甲酯
A113		4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸環丁基甲酯
A114		4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸環丙基乙酯
A115		(5-溴-咪喃-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-基}-甲酯
A116		{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(5-嗎啉-4-基甲基-咪喃-2-基)-甲酯
A117		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸戊酯

化合物編號	結構	化學名稱
A118		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸1-乙基丙酯
A119		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸2-乙基丁酯
A120		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸環戊基甲酯
A121		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸2-吡咯啶-1-基-乙酯
A122		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸2-嗎啉-4-基-乙酯
A123		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸乙酯
A124		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸2,2-二甲基-丙酯
A125		(5-丁基-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A126		乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]- (3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶-4-基甲基)-胺
A127		乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]- (5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶-4-基甲基)-胺
A128		[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]- (5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶-4-基)-胺

化合物編號	結構	化學名稱
A129		4-[1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A130		5'-氟-4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶
A131		4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-5'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶
A132		4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-(6'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶
A133		[1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)吡咯啉-3-基]-胺
A134		[1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)吡咯啉-3-基]-胺
A135		(4-乙基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-1-基}-甲酮
A136		1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)吡咯啉-3-基氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
A137		1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

化合物編號	結構	化學名稱
A138		(5'-氟-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']吡啶-4-基)-[1-甲烷磺醯基-苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺
A139		(5-溴-吡啶-3-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A140		3-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯啶-羧酸第三丁酯
A141		3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-吡咯啶-羧酸第三丁酯
A142		3-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-吡咯啶-1-羧酸異丙酯
A143		(6-氯-吡咯-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-甲酮
A144		(5-氯-吡咯-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-甲酮
A145		{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-(1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮
A146		(2-氯-吡咯-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-甲酮
A147		(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-甲酮
A148		(4-氯-3-硝基-苯基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-甲酮

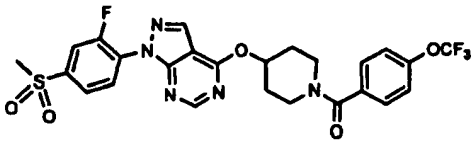
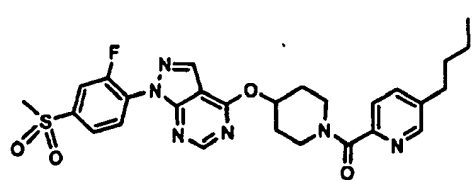
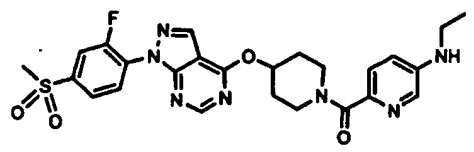
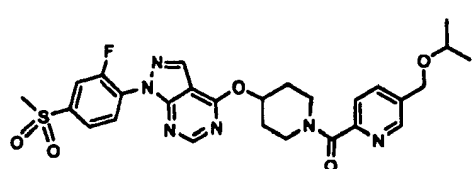
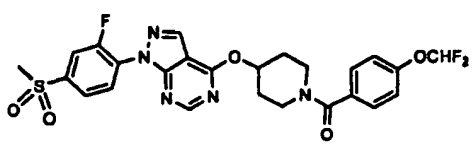
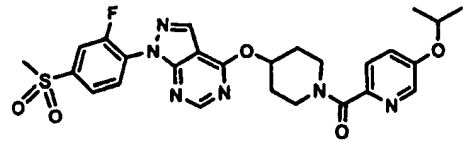
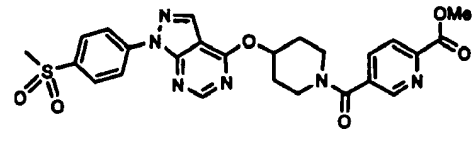
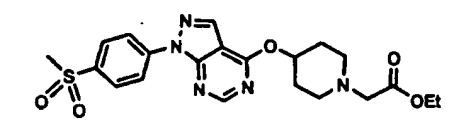
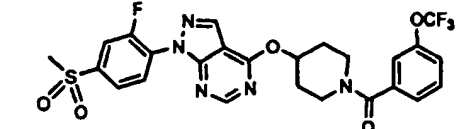
化合物編號	結構	化學名稱
A149		1-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-3-甲基-1-丁酮
A150		{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-(6-吡啶-1-基-吡啶-3-基)-甲酮
A151		(2-羥基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-甲酮
A152		(5,6-二氯-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-甲酮
A153		(5-溴-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-甲酮
A154		5-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-吡啶-3-羧酸
A155		(1H-咪唑[4,5-b]吡啶-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-甲酮
A156		3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯
A157		{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-(6-吡咯啶-1-吡啶-3-基)-甲酮
A158		(6-異丁基胺基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-甲酮

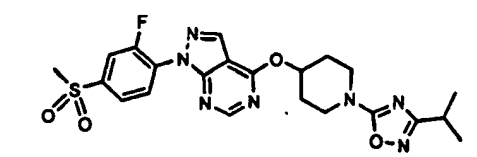
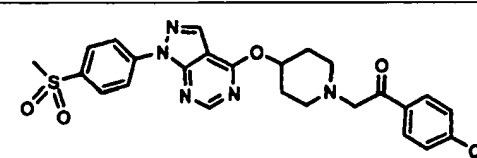
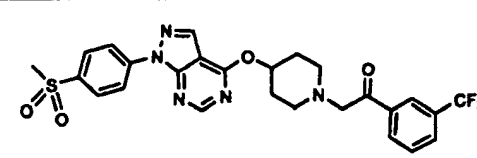
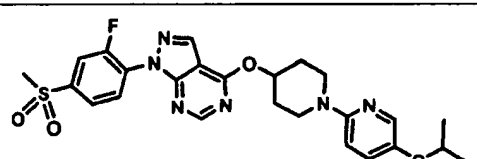
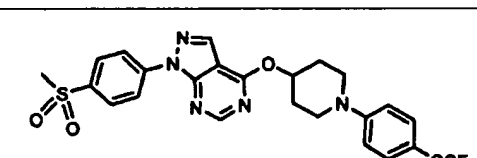
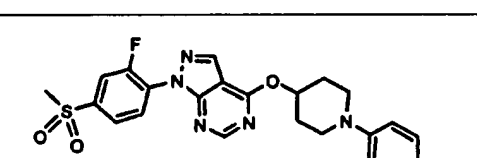
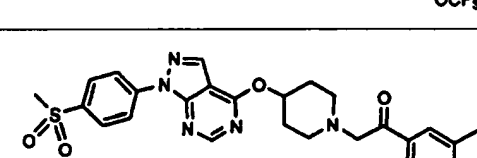
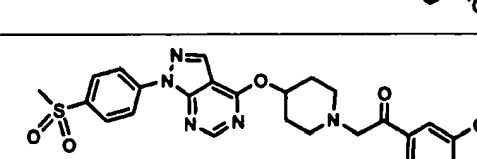
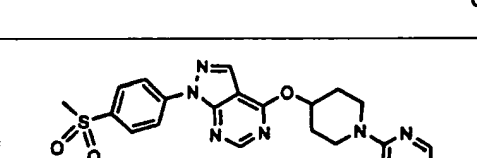
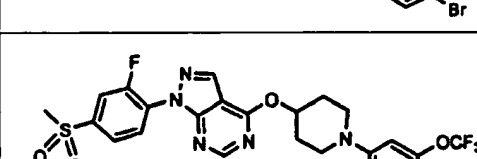
化合物編號	結構	化學名稱
A159		(6-乙胺基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A160		(6-環丁基胺基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A161		(6-異丙胺基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A162		[6-(1-乙基-丙胺基)-吡啶-3-基]-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A163		{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-[6-(1-丙基-丁基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮
A164		5-苄氧基-2-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-羰基}-4-吡喃酮
A165		苯[c]異唑-3-基-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A166		(4-氯-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A167		(4-碘-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A168		1-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-丁酮

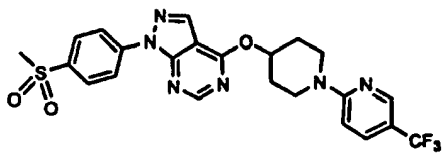
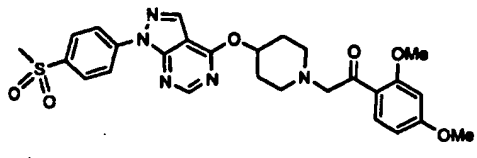
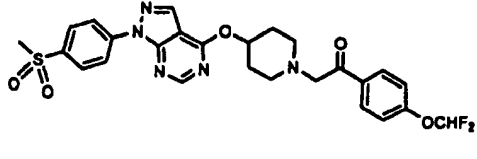
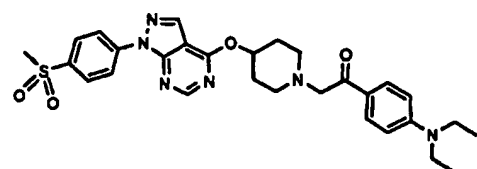
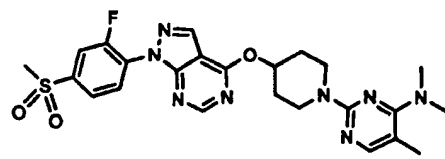
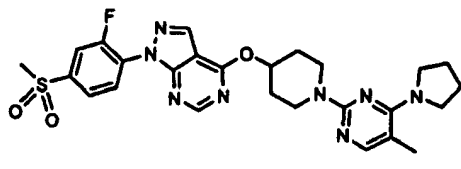
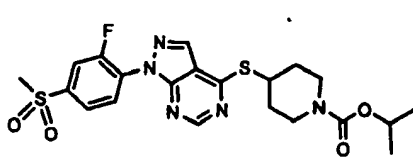
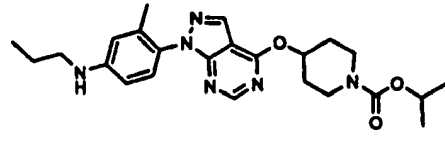
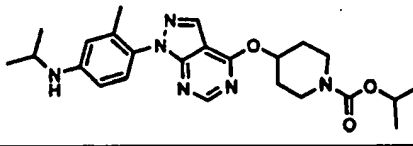
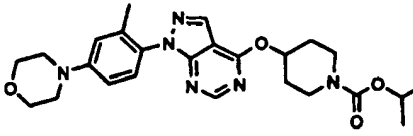


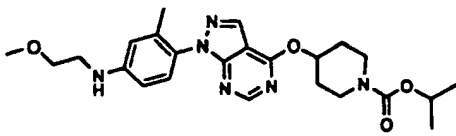
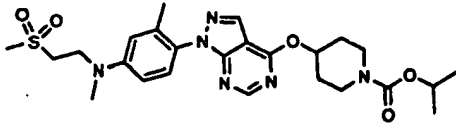
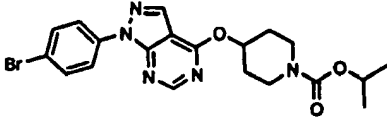
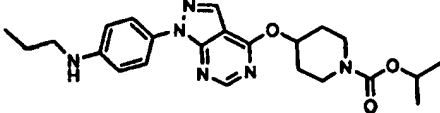
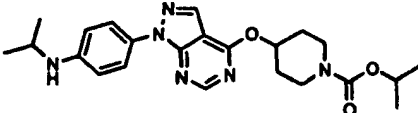
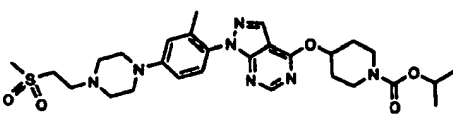
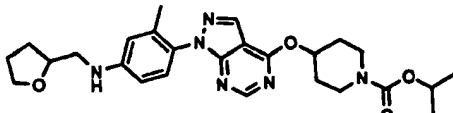
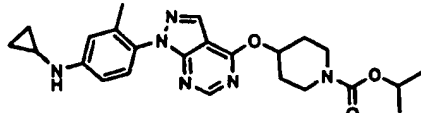
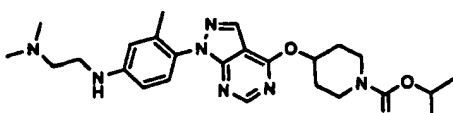
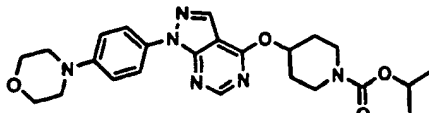
化合物編號	結構	化學名稱
A169		2-(5-溴-吡啶-3-基)-1-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮
A170		(6-氟-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A171		(5-氟-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A172		(6-氯-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A173		(2-氯-5-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A174		{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-[5-(2-甲基-吡咯啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-甲酮
A175		{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-{6-甲基-吡啶-2-基}-甲酮
A176		5-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羰基}-煙酸脞
A177		{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-{4-甲氧基-吡啶-2-基}-甲酮
A178		(2-氟-吡啶-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮

化合物編號	結構	化學名稱
A179		(2-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A180		(6-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A181		{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(4-甲氧基-噻吩-3-基)-甲酮
A182		2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羰基}-4-吡喃酮
A183		(5-乙基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A184		(4-乙氧基-苯基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A185		{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(5-吡啶-2-噻吩-1-基)甲酮
A186		(5-胺基-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A187		(5-胺基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A188		{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-[5-(3-甲基-丁基胺基)-吡啶-2-基]-甲酮

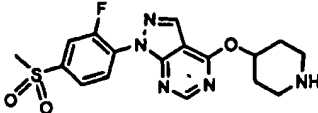
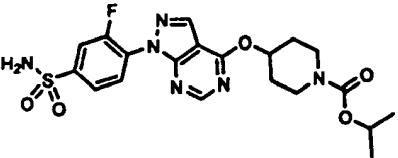
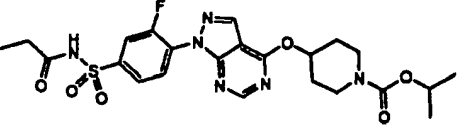
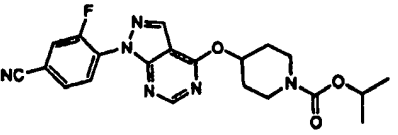
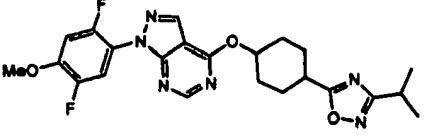
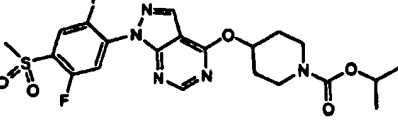
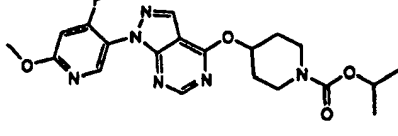
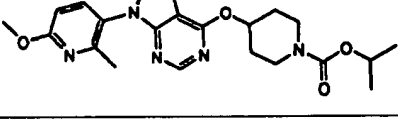
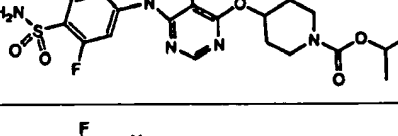
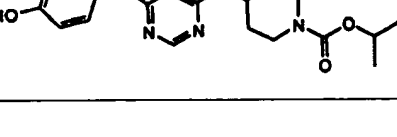
化合物編號	結構	化學名稱
A189		{4-[1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(4-三氟甲氧基-苯基)-甲酮
A190		(5-丁基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A191		(5-乙胺基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A192		{4-[1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(5-異丙基甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮
A193		(4-二氟甲氧基-苯基)-{4-[1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮
A194		{4-[1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(5-異丙基甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮
A195		5-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-羰基}-吡啶-2-羧酸甲酯
A196		{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-醋酸乙酯
A197		{4-[1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(3-三氟甲氧基-苯基)-甲酮

化合物編號	結構	化學名稱
A198		1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-4-[3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶-4-基氧基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶
A199		1-(4-氯-苯基)-2-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮
A200		2-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙酮
A201		4-[1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-5'-異丙氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶
A202		1-(4-甲磺醯基-苯基)-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶
A203		1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶
A204		1-(4-氯-3-甲基苯基)-2-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮
A205		1-(3,4-二氯-苯基)-2-{4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮
A206		5'-溴-4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶
A207		1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-4-[1-(3-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶

化合物編號	結構	化學名稱
A208		4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2h-[1,2']聯吡啶
A209		1-(2,4-二甲氧基-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮
A210		1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮
A211		1-(4-二乙胺基-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮
A212		(2-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-5-甲基-嘧啶-4-基)-二甲基-胺
A213		1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[1-(5-甲基-4-吡咯啶-1-基-嘧啶-2-基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
A214		4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A215		4-[1-(2-甲基-4-丙胺基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A216		4-[1-(4-異丙胺基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A217		4-[1-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯

化合物編號	結構	化學名稱
A218		4-{1-[4-(2-甲氧基-乙胺基)-2-甲基-苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啉-4-基氧基}-哌啶-1-羧酸異丙酯
A219		4-(1-{4-[(2-甲磺醯基-苯基)-甲基-胺基]-2-甲基-苯基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啉-4-基氧基)-哌啶-1-羧酸異丙酯
A220		4-[1-(4-溴-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啉-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A221		4-[1-(4-丙胺基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啉-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A222		4-[1-(4-異丙胺基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啉-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A223		4-(1-{4-[(2-甲磺醯基-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-苯基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啉-4-基氧基)-哌啶-1-羧酸異丙酯
A224		4-(1-{2-甲基-4-[(四氫-呔喃-2-基甲基)-胺基]-苯基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啉-4-基氧基)-哌啶-1-羧酸異丙酯
A225		4-[1-(4-環丙胺基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啉-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A226		4-{1-[4-(2-二甲胺基-乙胺基)-2-甲基-苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啉-4-基氧基}-哌啶-1-羧酸異丙酯
A227		4-[1-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啉-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯

化合物編號	結構	化學名稱
A228		4-({[1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-異丙基-胺基}-甲基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯
A229		4-[1-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A230		4-[1-(2-氟-4-異丙胺基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A231		4-(1-{4-[(2-甲磺醯基-乙基)-甲基-胺基]-苯基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基)-哌啶-1-羧酸異丙酯
A232		4-{1-[4-(2-甲氧基-乙胺基)-苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基}哌啶-1-羧酸異丙酯
A233		4-(1-{4-[(四氫-呋喃-2-基甲基)-胺基]-苯基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基)-哌啶-1-羧酸異丙酯
A234		4-(1-{4-[4-(2-甲磺醯基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基)-哌啶-1-羧酸異丙酯
A235		4-[1-(4-胺基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A236		4-({[1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-異丙基-胺基}-甲基)-哌啶-1-羧酸異丙酯
A237		4-[1-(5-乙基-嘧啶-2-基)-哌啶-4-基硫基]-1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

化合物編號	結構	化學名稱
A238		1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
A239		4-[1-(2-氟-4-丙醯基胺磺醯-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A240		4-[1-(4-氟基-2-氟-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A241		4-[1-(4-氰基-2-氟-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A242		1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己基氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
A243		4-[1-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A244		4-[1-(4-氟-6-甲氧基)-吡啶-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A245		4-[1-(6-甲氧基)-2-甲基-吡啶-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A246		4-[1-(2,5-二氟-4-胺磺醯-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A247		4-[1-(2-氟-4-羥基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯



化合物編號	結構	化學名稱
A248		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}-N-丙醯基-苯磺醯胺
A249		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯甲腈
A250		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯磺醯胺
A251		1-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
A252		1-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
A253		4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-1-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
A254		2,5-二氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯磺醯胺
A255		1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
A256		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}-N-丙醯基-苯磺醯胺
A257		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯甲腈

化合物編號	結構	化學名稱
A258		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯磺醯胺
A259		1-(2,5-二氟-4-甲磺醯基-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶
A260		1-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶
A261		4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶
A262		2,5-二氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯磺醯胺
A263		4-[1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A264		4-[1-(4-二氟甲氧基-2-氟-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A265		4-[1-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A266		4-[1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A267		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯酚

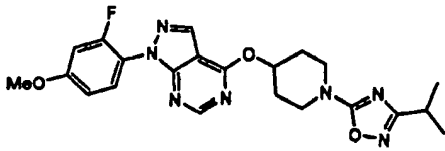
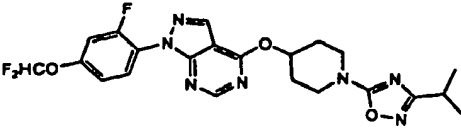
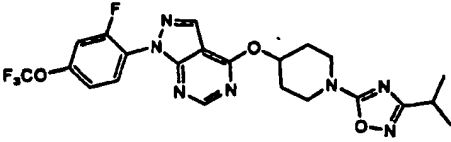
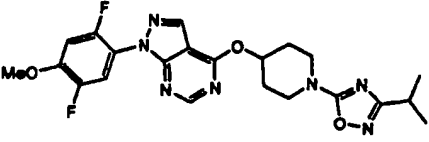
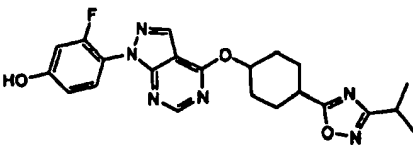
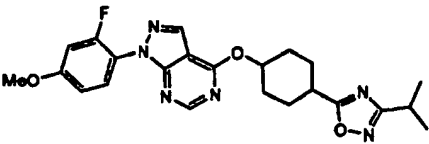
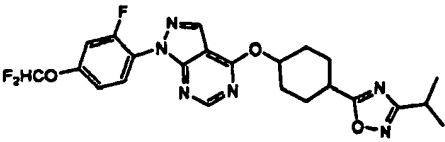
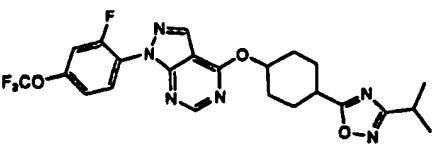
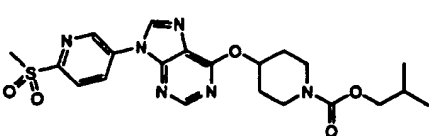
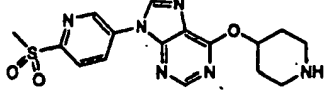
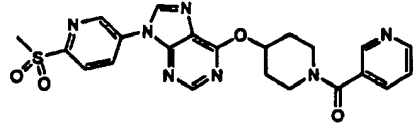
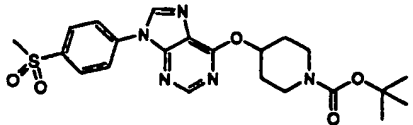
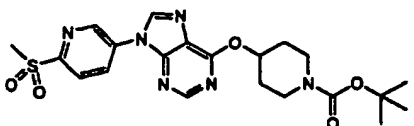
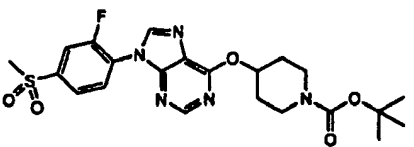
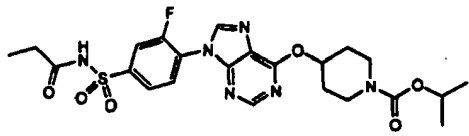
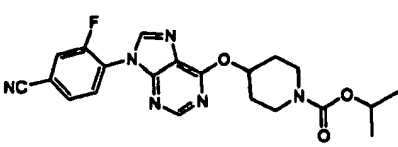
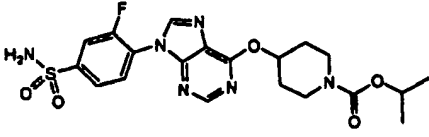
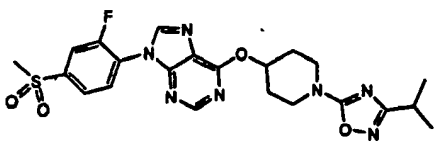
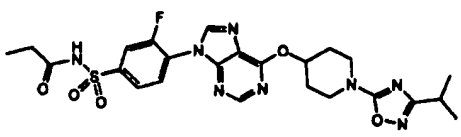
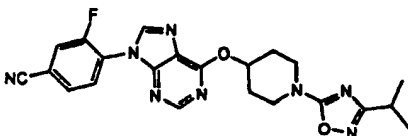
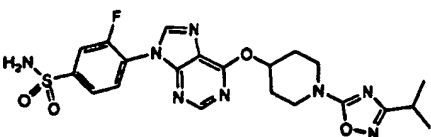
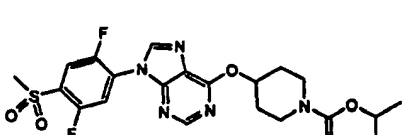
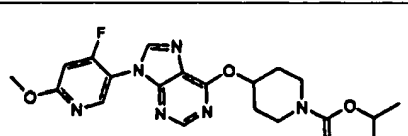
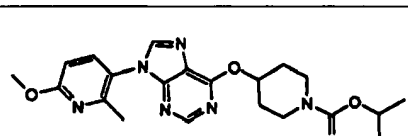
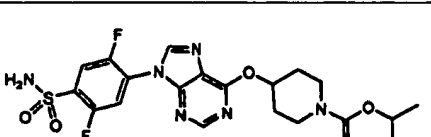
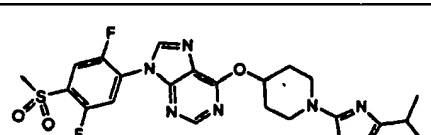
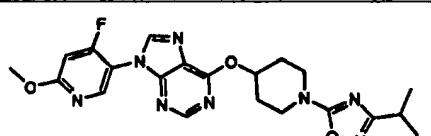
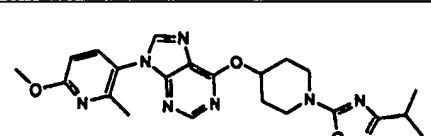
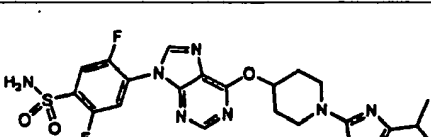
化合物編號	結構	化學名稱
A268		1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
A269		1-(4-二氟甲氧基-2-氟-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
A270		1-(2-二氟-4-三氟甲氧基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
A271		1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
A272		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯酚
A273		1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
A274		1-(4-二氟甲氧基-2-氟-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
A275		1-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

表 B

化合物編號	結構	化學名稱
B1		4-[9-(6-甲磺醯基-吡啶-3-基)-9H-噁吩-6-基氧基]-吡啶-1-羧酸異丁酯

B2		9-(6-甲磺酰基-吡啶-3-基)-6-(哌啶-4-基氧基)-9H-嘌呤
B3		{4-[9-(6-甲磺酰基-吡啶-3-基)-9H-嘌呤-6-基氧基]-哌啶-1-基}-吡啶-3-基-甲酮
B4		4-[9-(4-甲磺酰基-苯基)-9H-嘌呤-6-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
B5		4-[9-(6-甲磺酰基-吡啶-3-基)-9H-嘌呤-6-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
B6		4-[9-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-9H-嘌呤-6-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
B7		4-[9-(2-氟-4-丙酰基胺磺酰基-苯基)-9H-嘌呤-6-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
B8		4-[9-(4-氟基-2-氟-苯基)-9H-嘌呤-6-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
B9		4-[9-(2-氟-4-胺磺酰基-苯基)-9H-嘌呤-6-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
B10		9-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)]-哌啶-4-基氧基]-9H-嘌呤
B11		3-氟-4-{6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)]-哌啶-4-基氧基}-嘌呤-9-基}-N-丙酰基-苯磺酰胺

B12		3-氟-4-{6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-噻吩-9-基}-苯甲脞
B13		3-氟-4-{6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-噻吩-9-基}-苯磺醯胺
B14		4-[9-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-9H-噻吩-6-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
B15		4-[9-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-9H-噻吩-6-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
B16		4-[9-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-9H-噻吩-6-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
B17		4-[9-(2,5-二氟-4-胺磺醯-苯基)-9H-噻吩-6-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
B18		9-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-9H-噻吩
B19		9-(4-氟-6-甲氧基)-吡啶-3-基)-6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-9H-噻吩
B20		6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-9-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-9H-噻吩
B21		2,5-二氟-4-{6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-噻吩-9-基}-苯磺醯胺

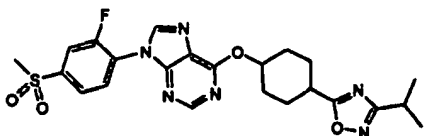
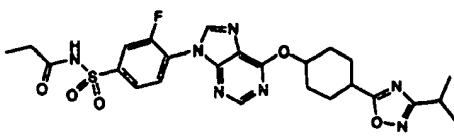
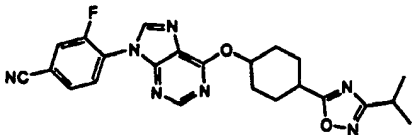
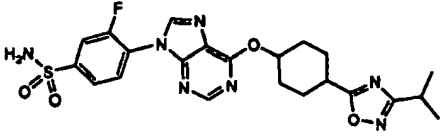
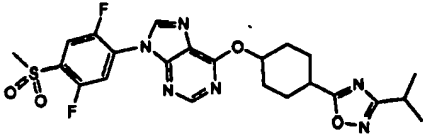
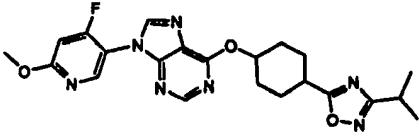
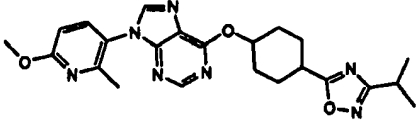
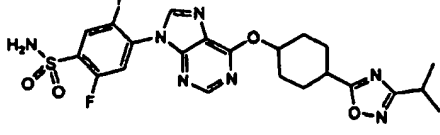
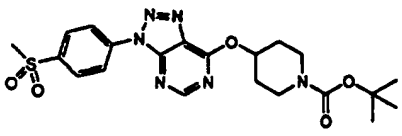
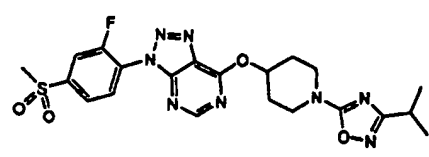
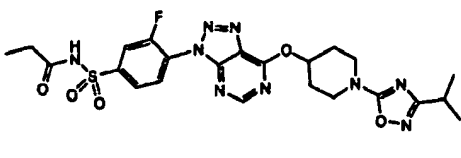
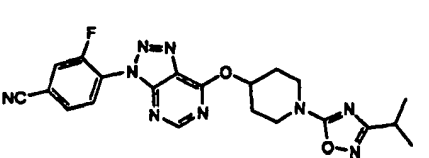
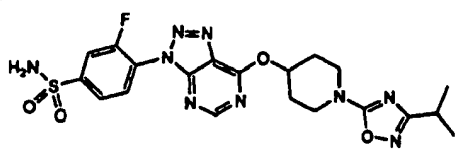
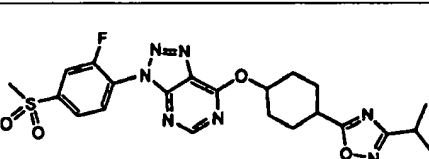
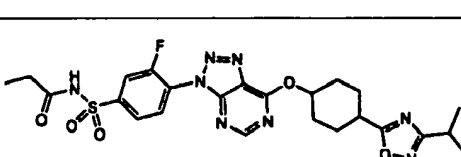
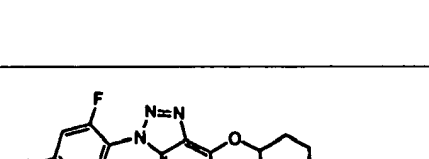
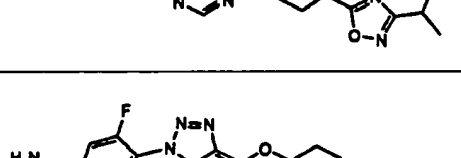
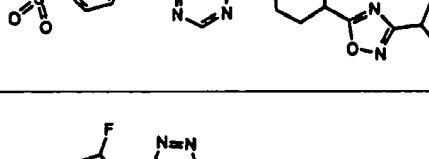
B22		9-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-9H-喋呤
B23		3-氟-4-{6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-喋呤-9-基}-N-丙醯基-苯磺醯胺
B24		3-氟-4-{6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-喋呤-9-基}-苯甲脞
B25		3-氟-4-{6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-喋呤-9-基}-苯磺醯胺
B26		9-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-9H-喋呤
B27		9-(4-氟-6-甲氧基)-吡啶-3-基)-6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-9H-喋呤
B28		6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-9-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-9H-喋呤
B29		2,5-二氟-4-{6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-喋呤-9-基}-苯磺醯胺

表 C

化合物編號	結構	化學名稱
C1		4-[3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯

C2		3-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶
C3		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基}-N-丙基苯磺酰胺
C4		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基}-苯甲腈
C5		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基}-苯磺酰胺
C6		3-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶
C7		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基}-N-丙基苯磺酰胺
C8		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基}-苯甲腈
C9		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基}-苯磺酰胺
C10		3-(2,5-二氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶

C11		3-(4-氟-6-甲氧基)-吡啶-3-基-7-[4-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-环己氧基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶
C12		7-[4-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-环己氧基]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶
C13		2,5-二氟-4-{7-[4-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-环己氧基]-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基}-苯磺酰胺
C14		4-[3-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-d]嘧啶-7-基氧基}-哌啶-1-羧酸异丙酯
C15		4-[3-(2-氟-4-丙酰基胺磺酰基-苯基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-d]嘧啶-7-基氧基}-哌啶-1-羧酸异丙酯
C16		4-[3-(4-氟基-2-氟-苯基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-d]嘧啶-7-基氧基}-哌啶-1-羧酸异丙酯
C17		4-[3-(2-氟-4-胺磺酰基-苯基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-d]嘧啶-7-基氧基}-哌啶-1-羧酸异丙酯
C18		4-[3-(2,5-二氟-4-甲磺酰基-苯基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-d]嘧啶-7-基氧基}-哌啶-1-羧酸异丙酯
C19		4-[3-(4-氟-6-甲氧基)-吡啶-3-基]-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-d]嘧啶-7-基氧基}-哌啶-1-羧酸异丙酯
C20		4-[3-(6-甲氧基)-2-甲基-吡啶-3-基]-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-d]嘧啶-7-基氧基}-哌啶-1-羧酸异丙酯



C21		4-[3-(2,5-二氟-4-胺磺醯基-苯基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
C22		3-(2,5-二氟-4-甲磺醯基-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶
C23		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-d]嘧啶
C24		7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶
C25		2,5-二氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-[1,2,3]-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基}-苯磺醯胺

表 D

化合物編號	結構	化學名稱
D1		4-[3-(4-甲磺醯基-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
D2		4-({乙基-[3-(4-甲磺醯基-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基]-胺基}-甲基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯
D3		4-[3-(4-甲磺醯基-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基硫基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯
D4		4-[3-(4-甲磺醯基-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯

表 E

化合物編號	結構	化學名稱
E1		4-[8-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-[1,7]萘啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯

表 F

化合物編號	結構	化學名稱
F1		4-[8-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-4-喹啉基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F2		4-[8-(4-甲硫代-苯基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F3		4-[8-(4-甲磺醯基-苯基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F4		4-[8-(4-異丙氧基-苯基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F5		4-[8-(4-溴-2-氟-苯基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F6		4-[8-(2-氟-4-丙醯基胺磺醯-苯基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F7		4-[8-(4-氰基-2-氟-苯基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F8		4-[8-(2-氟-4-氨基-磺醯-苯基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F9		4-[8-(2,5-二氟-4-甲磺醯基-苯基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯

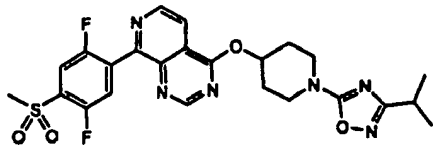
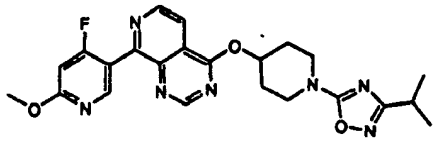
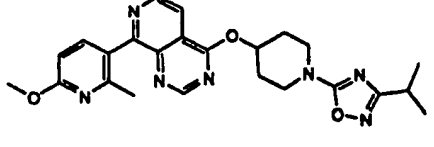
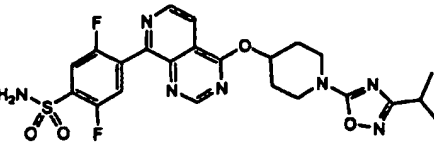
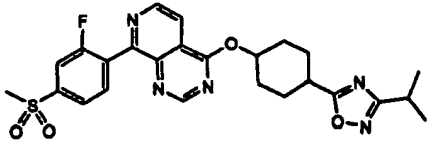
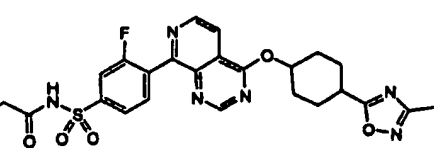
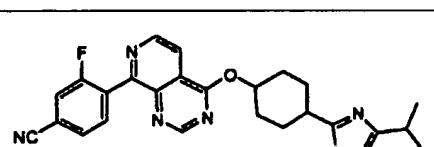
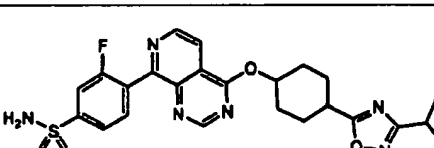
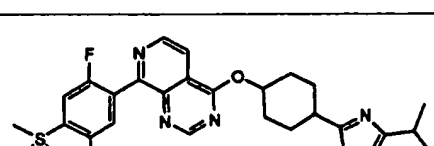
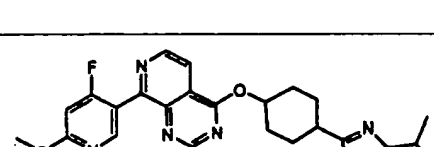
F10		4-[8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F11		4-[8-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F12		4-[8-(2,5-二氟-4-胺磺醯苯基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F13		2,5-二氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-喹啉-8-基}-苯磺胺
F14		4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-8-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-喹啉
F15		8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-喹啉
F16		8-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-喹啉
F17		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-喹啉-8-基}-苯磺醯胺
F18		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-喹啉-8-基}-苯甲腈
F19		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-喹啉-8-基}-N-丙醯基-苯磺醯胺
F20		8-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-喹啉

F21		2,5-二氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-喹啉-8-基}-苯磺胺
F22		4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-8-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-喹啉
F23		8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-喹啉
F24		8-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-喹啉
F25		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-喹啉-8-基}-苯磺醯胺
F26		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-喹啉-8-基}-苯甲腈
F27		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-喹啉-8-基}-N-丙醯基-苯磺醯胺
F28		8-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-喹啉

表 G

化合物編號	結構	化學名稱
G1		4-[8-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
G2		4-[8-(2-氟-4-丙醯基胺磺醯-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯

G3		4-[8-(4-氟基-2-氰基-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
G4		4-[8-(2-氟-4-胺磺醯基-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
G5		4-[8-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
G6		4-[8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-吡啶並[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
G7		4-[8-(6-甲氧基-2-吡啶-3-基)-吡啶並[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
G8		4-[8-(2,5-二氟-4-胺磺醯基-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
G9		8-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-吡啶並[3,4-d]嘓啶
G10		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-吡啶並[3,4-d]嘓啶-8-基}-N-丙基磺醯基-苯磺醯胺
G11		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-吡啶並[3,4-d]嘓啶-8-基}-苯甲腈
G12		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-吡啶並[3,4-d]嘓啶-8-基}-苯磺醯胺

G13		8-(2,5-二氟-4-胺磺醯-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶
G14		8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶
G15		4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-8-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-吡啶並[3,4-d]嘧啶
G16		2,5-二氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-苯磺醯胺
G17		8-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶
G18		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-N-丙醯基-苯磺醯胺
G19		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-苯甲腈
G20		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-苯磺醯胺
G21		8-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶
G22		8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶

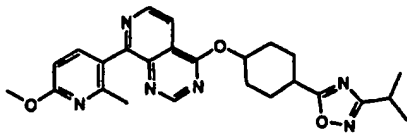
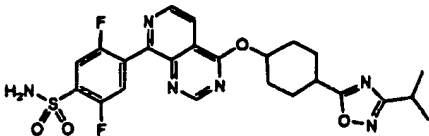
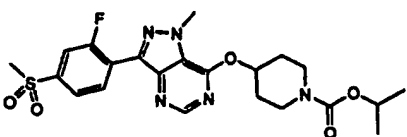
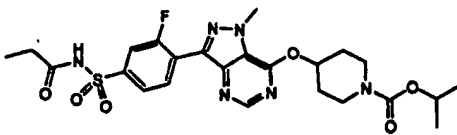
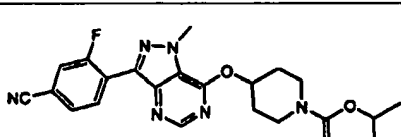
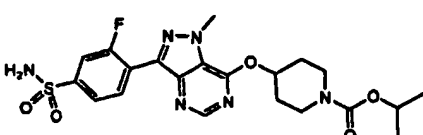
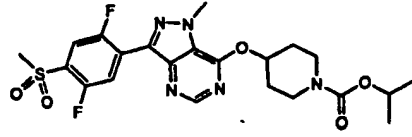
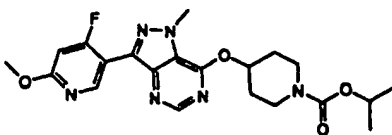
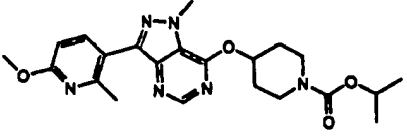
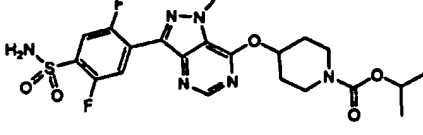
G23		4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-8-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-吡啶並[3,4-d]嘧啶
G24		2,5-二氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-苯磺醯胺

表 I

化合物編號	結構	化學名稱
I1		4-[3-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1-甲基-1H吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
I2		4-[3-(2-氟-4-丙醯基胺磺醯-苯基)-1-甲基-1H吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
I3		4-[3-(2-氟基-2-氟-苯基)-1-甲基-1H吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
I4		4-[3-(2-氟-4-胺磺醯-苯基)-1-甲基-1H吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
I5		4-[3-(2,5-二氟-4-甲磺醯基-苯基)-1-甲基-1H吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
I6		4-[3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-1-甲基-1H吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
I7		4-[3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-1H吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
I8		4-[3-(2,5-二氟-4-胺磺醯-苯基)-1-甲基-1H吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯

I9		3-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-7-[1-(3-异丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)吡啶-4-基氧基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶
I10		3-氟-4-{7-[1-(3-异丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基}-N-丙基磺基-苯磺酰胺
I11		3-氟-4-{7-[1-(3-异丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯甲腈
I12		3-氟-4-{7-[1-(3-异丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯磺酰胺
I13		3-(2,5-二氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-7-[1-(3-异丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)吡啶-4-基氧基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶
I14		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[1-(3-异丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)吡啶-4-基氧基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶
I15		7-[1-(3-异丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶
I16		2,5-二氟-4-{7-[1-(3-异丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶-3-基}-苯磺酰胺
I17		3-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-7-[4-(3-异丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-环己氧基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶
I18		3-氟-4-{7-[4-(3-异丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-环己氧基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶-3-基}-N-丙基磺基-苯磺酰胺



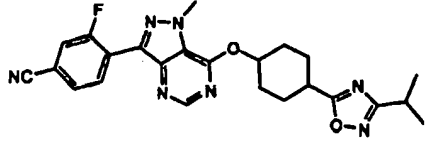
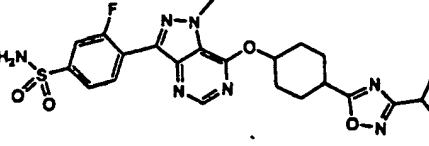
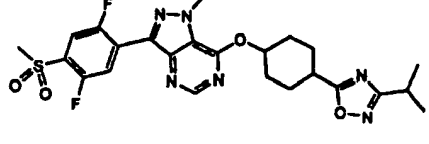
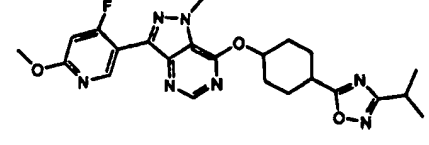
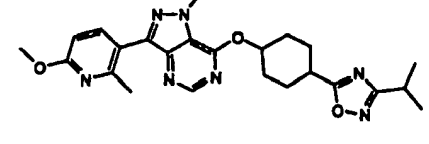
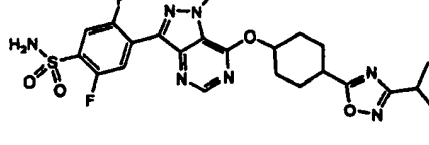
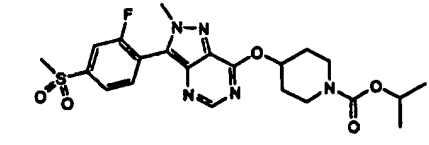
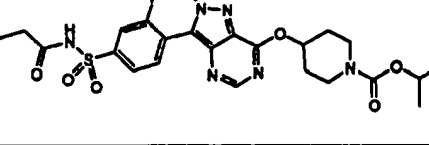
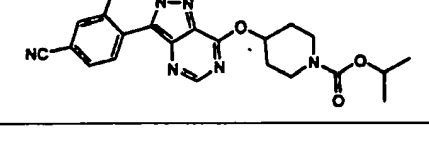
I19		3-氟-4-{{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]-嘓啶-3-基}-苯基}-苯甲脞
I20		3-氟-4-{{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]-嘓啶-3-基}-苯基}-苯磺醯胺
I21		3-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]-嘓啶
I22		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]-嘓啶
I23		7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]-嘓啶
I24		2,5-二氟-4-{{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]-嘓啶-3-基}-苯基}-苯磺醯胺

表 J

化合物編號	結構	化學名稱
J1		4-[3-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]-嘓啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
J2		4-[3-(2-氟-4-丙基磺醯基胺磺醯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]-嘓啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
J3		4-[3-(4-氟基-2-氟-苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]-嘓啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯

J4		4-[3-(2-氟-4-胺磺酰基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸异丙酯
J5		4-[3-(2,5-二氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸异丙酯
J6		4-[3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸异丙酯
J7		4-[3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸异丙酯
J8		4-[3-(2,5-二氟-4-胺磺酰基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸异丙酯
J9		3-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-7-[1-(3-异丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶
J10		3-氟-4-{7-[1-(3-异丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶-3-基}-N-丙酰基-苯磺酰胺
J11		3-氟-4-{7-[1-(3-异丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶-3-基}-苯甲腈
J12		3-氟-4-{7-[1-(3-异丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶-3-基}-苯磺酰胺
J13		3-(2,5-二氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-7-[1-(3-异丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶

J14		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶
J15		7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶
J16		2,5-二氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯磺醯胺
J17		3-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶
J18		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基}-N-丙醯基-苯磺醯胺
J19		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯甲腈
J20		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯磺醯胺
J21		3-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶
J22		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶
J23		7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶

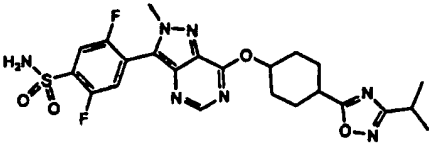
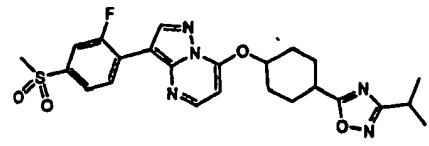
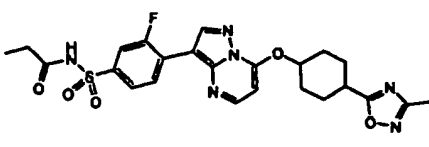
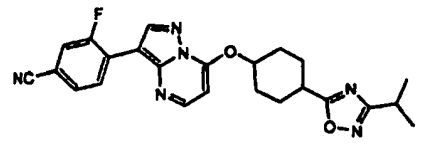
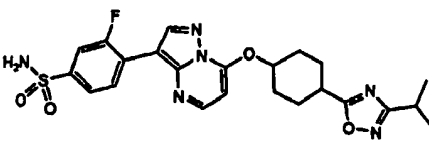
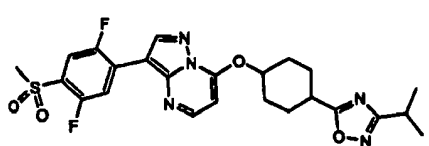
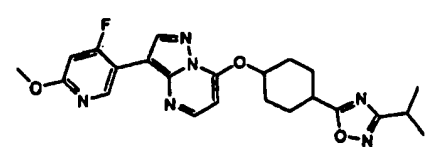
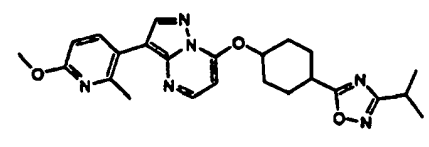
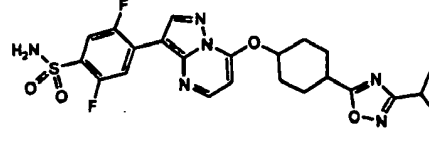
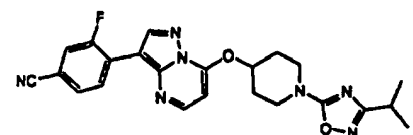
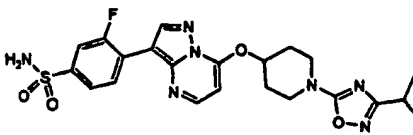
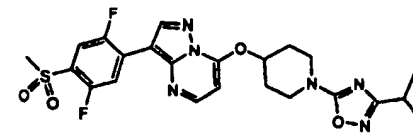
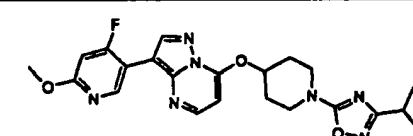
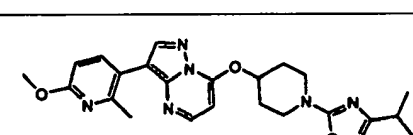
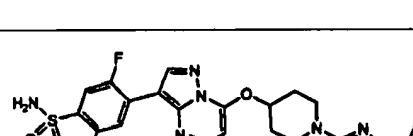
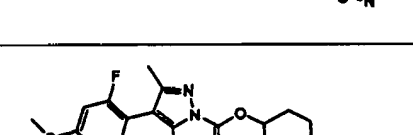
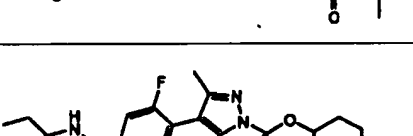
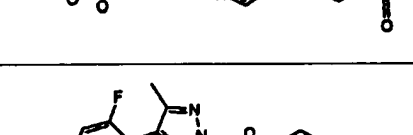
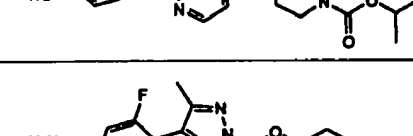
J24		2,5-二氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯磺醯胺
-----	---	---

表 K

化合物編號	結構	化學名稱
K 1		3-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶
K 2		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-N-丙醯基-苯磺醯胺
K 3		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯甲腈
K 4		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺醯胺
K 5		3-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶
K 6		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶
K 7		7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶
K 8		2,5-二氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺醯胺

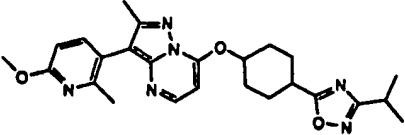
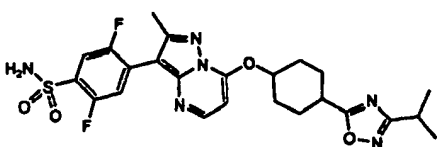
化合物編號	結構	化學名稱
K 9		4-[3-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K 10		4-[3-(2-氟-4-丙醯基胺磺醯基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K 11		4-[3-(4-氰基-2-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K 12		4-[3-(2-氟-4-胺磺醯基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K 13		4-[3-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K 14		4-[3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K 15		4-[3-(6-甲氧基-2-吡啶-3-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K 16		4-[3-(2,5-二氟-4-胺磺醯基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K 17		3-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-7-[1-(3-異丙基[1,2,4]噁二唑-5-基)]-哌啶-4-基氧基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶
K 18		3-氟-4-({7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)]-哌啶-4-基氧基}-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-N-丙醯基-苯磺醯胺

化合物編號	結構	化學名稱
K 19		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯甲腈
K 20		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺醯胺
K 21		3-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶
K 22		3-(4-氟-6-甲基氧基-吡啶-3-基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶
K 23		7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶
K 24		2,5-二氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺醯胺
K 25		4-[3-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K 26		4-[3-(2-氟-4-丙醯基胺磺醯基-苯基)-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K 27		4-[3-(4-氰基-2-氟-苯基)-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K 28		4-[3-(2-氟-4-胺磺醯基-苯基)-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯

化合物編號	結構	化學名稱
K 29		4-[3-(2,5-二氟-4-甲磺醯基-苯基)-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K 30		4-[3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K 31		4-[3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K 32		4-[3-(2,5-二氟-4-胺磺醯基-苯基)-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K 33		2,5-二氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯磺醯胺
K 34		7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶
K 35		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶
K 36		3-(2,5-二氟-4-甲磺醯基-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶
K 37		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯磺醯胺

化合物編號	結構	化學名稱
K 38		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯甲腈
K 39		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-N-丙醯基-苯磺醯胺
K 40		3-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶
K 41		3-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶
K 42		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-N-丙醯基-苯磺醯胺
K 43		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯甲腈
K 44		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺醯胺
K 45		3-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶
K 46		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶



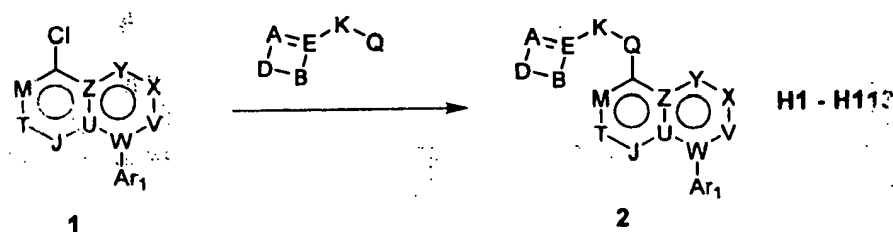
K 47		7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶
K 48		2,5-二氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺醯胺

此外，本發明的化合物(如式(I)及相關式)包含所有醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物。

### 製備本發明化合物的一般方法

本發明的新穎化合物可根據各種合成操縱製備，其為熟知本技藝者所熟知。製備本發明化合物之某種方法包括(但不限於)以下由反應圖所描述。

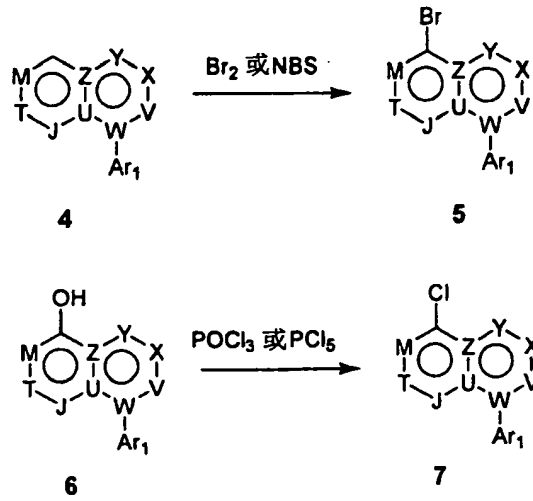
反應圖 1



適當親核物種可使用於自雙環雜環置換氯化物、溴化物或三氟甲烷磺酸鹽。此轉化可在比如加熱或微波加熱的條件範圍內完成，並可或不需進一步藉由添加例如酸、鹼或過渡金屬鹽等試劑催化(反應圖 1)。

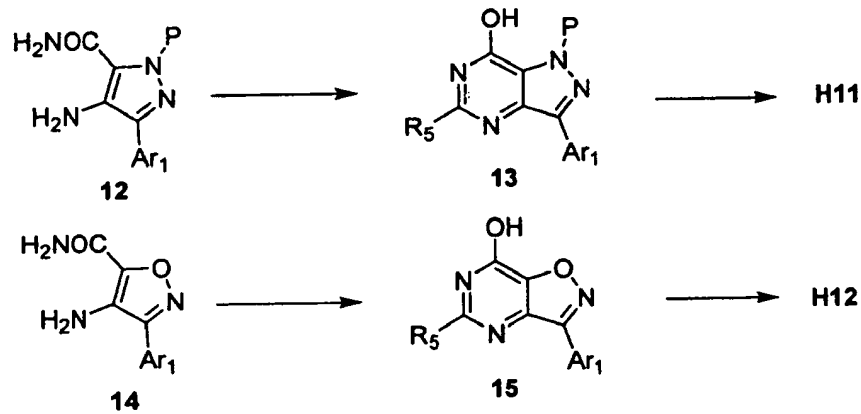
雙環雜環鹵化物可最宜由母體雜環以例如 N-溴琥珀醯亞胺之游離基溴化作用直接鹵化，或藉由以氯化劑如(但不限於)POCl<sub>3</sub>、PCl<sub>5</sub>或其組合處理而使羥基化合物(當 M=N 及 /或 J=N 時可存在為醯胺形式)轉化成氯化物而製備(反應圖 2)。

反應圖 2



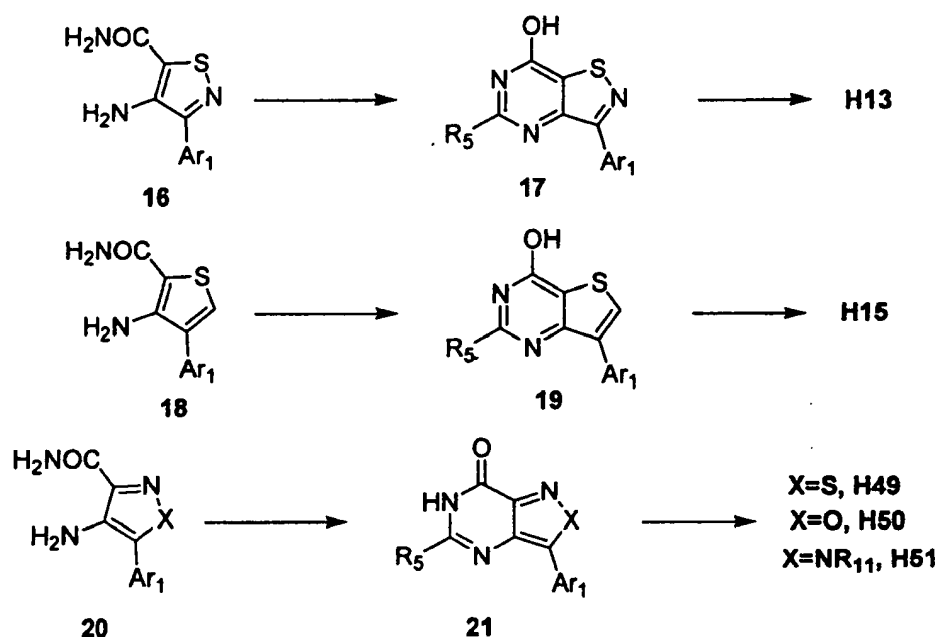
許多雙環雜環可使用文獻所述或採用的方法製備。例如表 6 中的結構 H7 之吡唑并嘓啶可由如下製備(反應圖 3)

反應圖 3



隨後以  $\text{POCl}_3$  處理且以上述之胺胺基或醇鹽(alkoxide)親核試劑進行親核性置換可獲得具體例之一之本發明化合物。

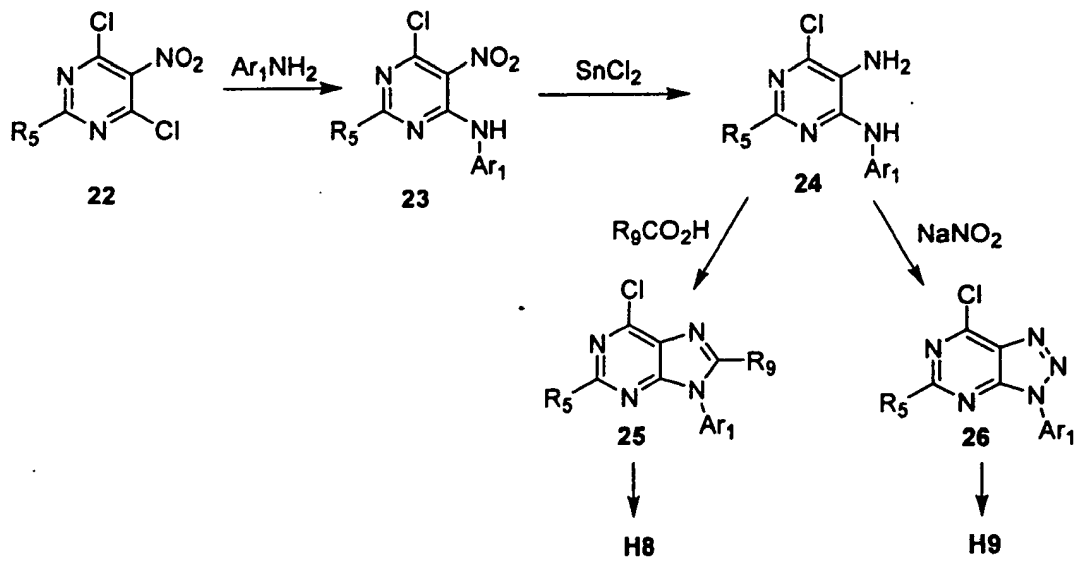
反應圖 4



類似方式可採用於其他 6,5 稠合系統(反應圖 4)，其中胺基羧醯胺衍生物可與其他小碳碎片縮合。由實例 H11(Bull Chem Soc. Jap. (1979) 52, 208)、H12、H13(Leibigs Ann. Chim (1979), 10, 1534)、H15(Indian J. Chem, Sec B. (1994), 33B, 436)、H49、H50 及 H51(Bioorg Med Chem Lett, (2002), 12, 2133)所示類型之化合物各可由此一般程序，分別自經保護之吡唑、異噁唑、噻唑及噻吩起始，並藉與小的羧酸、乙醛或與原甲酸三乙酯及乙酸酐之混合物加熱而環化製得(反應圖 4)。

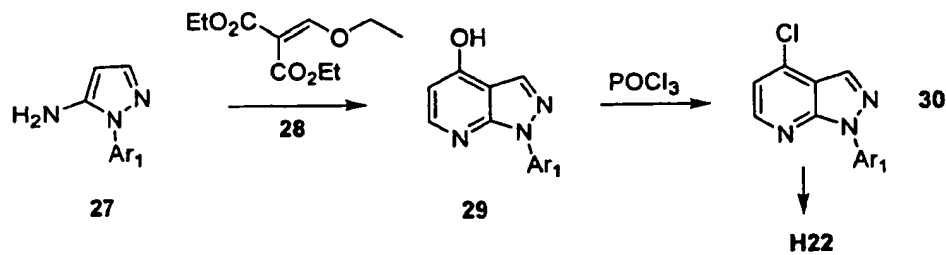
可能含有嘓啶環之其他 6,5 稠合雜環(如 H6、H8、H9、H10(參見 WO 9749706)、H12、H14、H46、H47 及 H48)亦可自適當醯胺基胺物種藉類似合成路線製備。然而，有些例中，其可容易使 5 員環稠合至已形成之 6 員環，而非相反。舉例來說，實例 H8 及 H9 的化合物可由一般中間種類形成(反應圖 5)。

反應圖 5



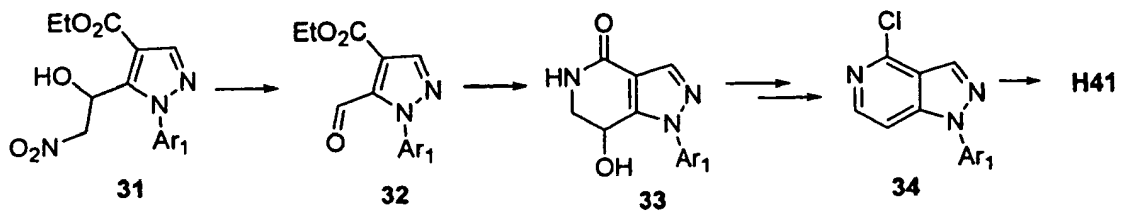
有些情形中，此更可用於在完成環的環化反應之前，以適當親核成分置換氯基。

反應圖 6



類似步驟可應用於吡啶基 2,3-稠合雜環的合成。例如，雜環如 H22 可由胺基-5-員雜環藉與適當丙二酸酯 28 衍生物 (雜環通訊, (2002), 6, 463) 縮合而製備，如反應圖 6 所示，或依反應圖 6b 自乙醛取代之 N-芳基吡啶製備，形成立體異構的吡啶并 [4,3-c] 吡啶。雜環如 H21、H27 及 H28 可藉使用類似策略製備。雜環如 H25 及 H26 可分別依 WO 9635689 及 WO 01087892 所述般製備 (反應圖 6)。

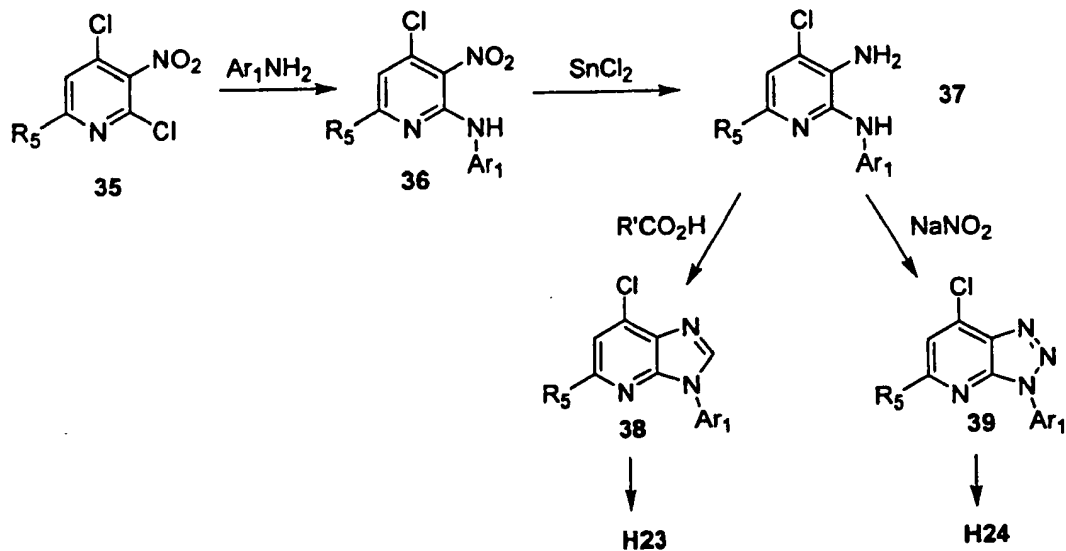
反應圖 6b



依稠合的嘧啶基系列，有時更可第二次形成5員環而產生稠合雜環。

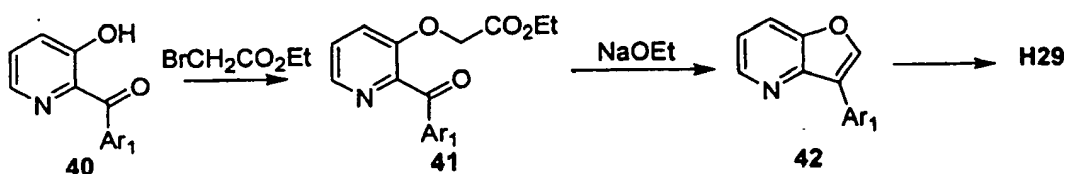
例如，雜環 H23(WO 01053263)及 H24(WO 9808847)(反應圖 7)可由共同中間物製備：

反應圖 7



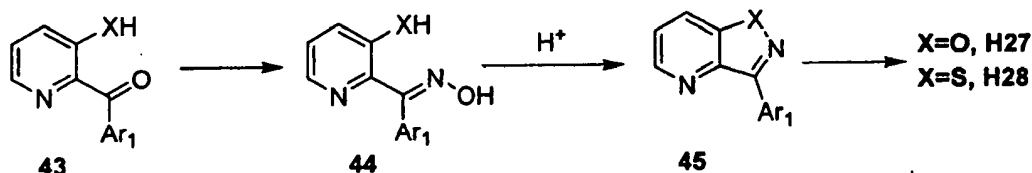
另外，可使用其他縮合方法，如描述於 J. Med Chem, (2003), 46, 4702 用以製備吡啶基咪喃所述者：若使用硫醇在起始點替代醇類，則相同方法可採用以合成 H30，其亦描述於 WO 9847903。

反應圖 8



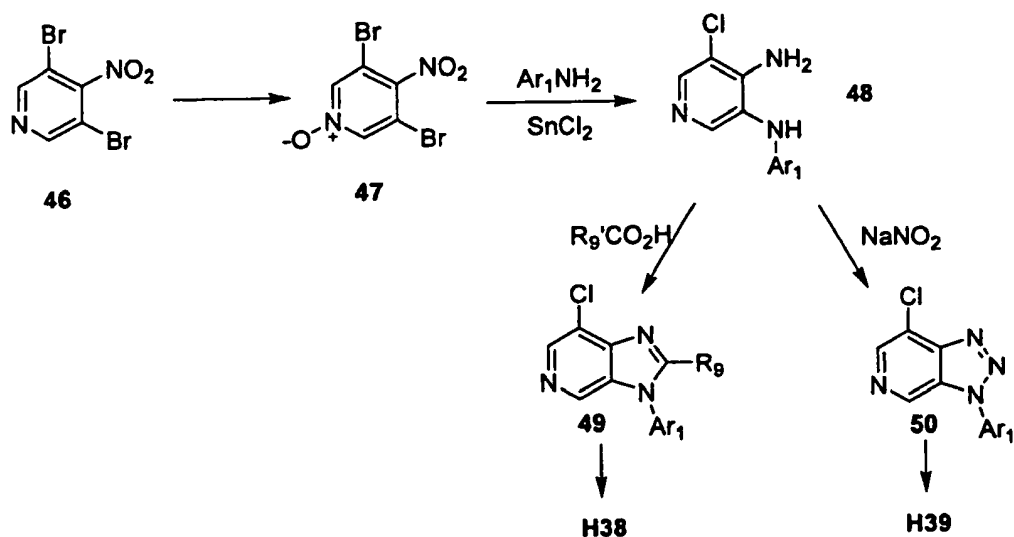
另外，相同酮類中間物可用以準備類似汗，其可藉由以適當酸性催化劑(比如聚磷酸)處理或使用酸性催化劑並在Dean-Stark條件下加熱(反應圖9)而分別環化成吡啶基異噁唑(H27)及吡啶異噻唑(H28)。

反應圖 9



有些6,5稠合系統的實例中，尤其其中5員環稠合成3-吡啶基環時，必需活化環系統使其更易與親核基反應，以形成適當中間物，例如，藉由吡啶氮氧化成N-氧化物，例如Acta. Pol. Pharm. (1984), 41, 601，其能夠形成雜環H38及H39(反應圖10)。

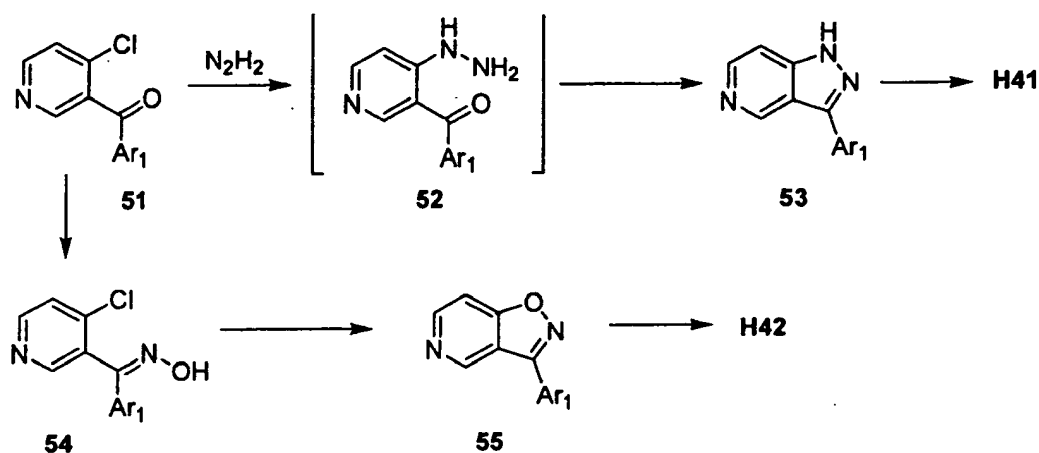
反應圖 10



或者，有些實例中，此氮的位置可用以藉由在相對於氮的4-位置而提高親核反應而更佳，例如H41可由親核性反應接著環化反應而製備，J. Mol. Structure, (1987), 158, 99，或H42可藉由與羥基胺縮合接著環化而製備，為在吡

啞基環部分之氮存在下而促進的製程(反應圖 11)。

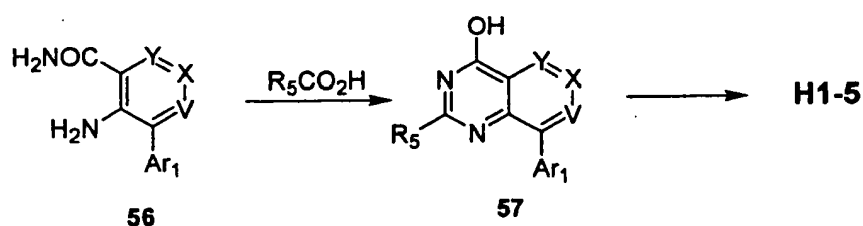
反應圖 11



此結合上述數種方法，可製備6,5-稠合雙環模範圍。在各情形中，模板作用於使適當基  $Ar_1$  及在正確定位中於中心部位周圍之 Q-K-(EBDA) 部分定位，以使生物活性達到最大。在相同方式中，適當基也可排列於6,6-稠合雙環核心周圍。確實，6,6-稠合嘓啞可根據用於製備6,5-稠合嘓啞之相似方式製備，亦即此嘓啞環可自芳基胺基羧醯胺衍生物縮合而形成兩次。

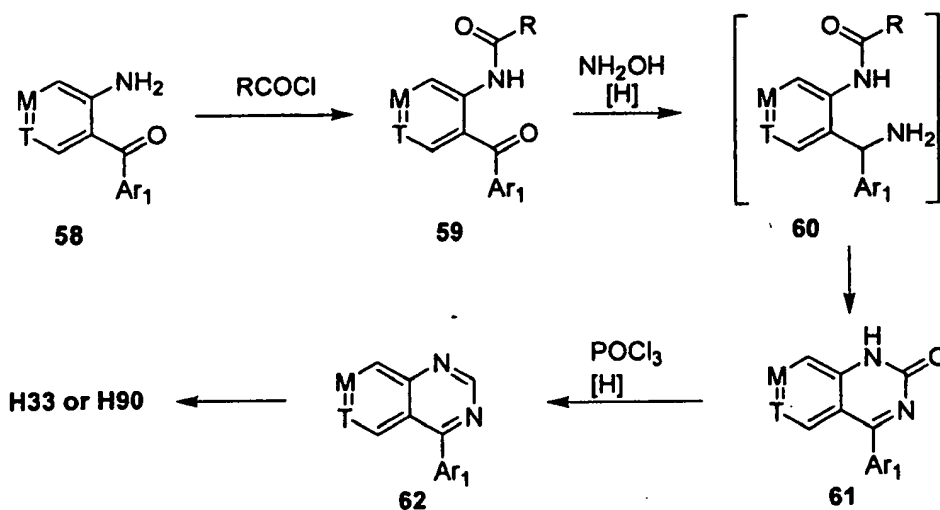
在此方法中，雜環族化合物 H1 (參見：Tetrahedron (2000), 56, 5499；J. Am. Chem. Soc. (2002), 124, 1594)、H2 (WO 0202549)、H3 (WO 980820)、H4 及 H5 (Montash fur Chemie, (1978), 109, 527) 可由適當經取代苯基或雜環狀環製備。

## 反應圖 12



在其他具體例中，嘓啶環可為雙環的環成分，其上附接有芳基  $\text{Ar}_1$ ，可自適當胺基吡啶基芳基酮類中間物(其中  $\text{M}$  或  $\text{T}=\text{N}$ )製備之情況下，此程序為嘓啶環藉由分子內環化作用藉親核性置換適宜離去基  $\text{R}$ ，藉由例如使前驅物酮類的汗還原而形成之胺基部分而形成在環系統。所得似尿素中間物經氯化作用且隨後還原獲得所需環系統 (J. Heterocyclic Chem, (1989), 26, 105)(反應圖 13)。

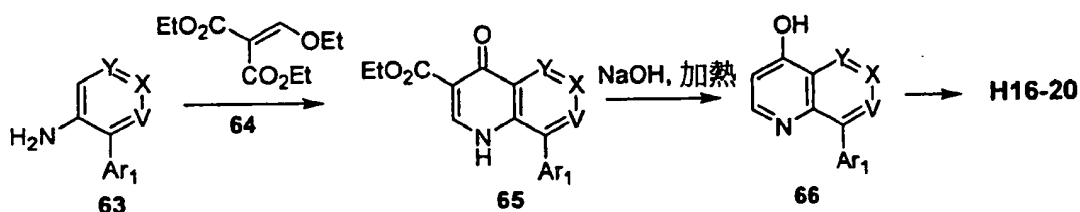
## 反應圖 13



其中6員環為2-吡啶基環之6,6-稠合物種再次可藉將適當構成份封阻基稠合於既有的胺基取代之苯基或雜環基環而形成。

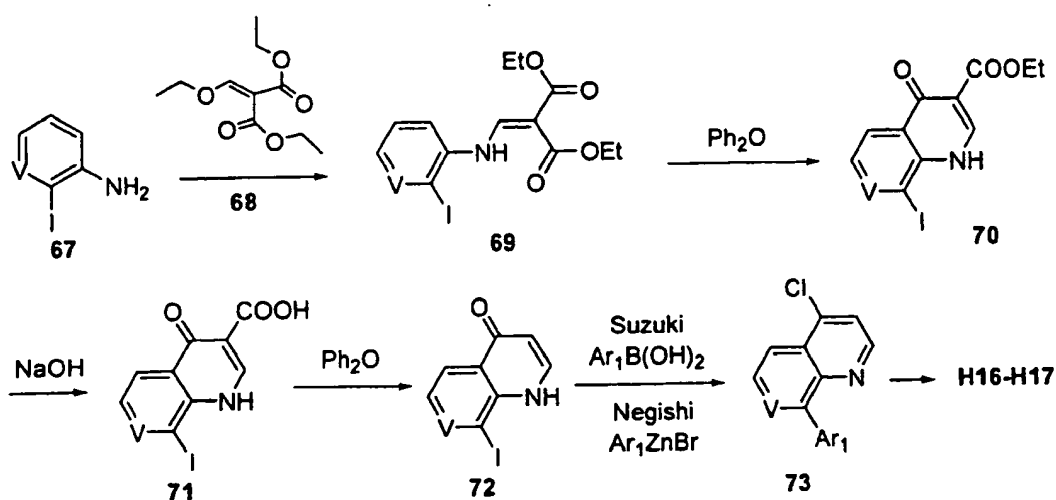


反應圖 14



在此方式中，可製備類型 H16(Yakugaku Zasshi(1987), 107, 123)、H17(WO 02040480)、H18、H19 及 H20(WO 9835967)的雜環模板。在上述方法之變化方法中，可在合成中的後期階段視情況導入決定性的 Ar<sub>1</sub>基，此可藉本技藝中已知之過渡金屬催化之二芳基耦合方法(反應圖 15)。已報導二環雜環的其他過渡金屬調節之 N 芳基化，如 Tetrahedron Lett., 44, 2003, 3359-3362 中所述，其中芳基化係在溫和條件下使用芳基硼酸，在醋酸銅(II)、分子篩及鹼(較好為繞菲啉)存在下完成。除了此報導以外，已報導其他雜環之有效外環 N-H 芳基化。最普遍使用的方式係基於鈮、鎳或銅與芳基鹵化物或芳基磺酸鹽的催化作用。

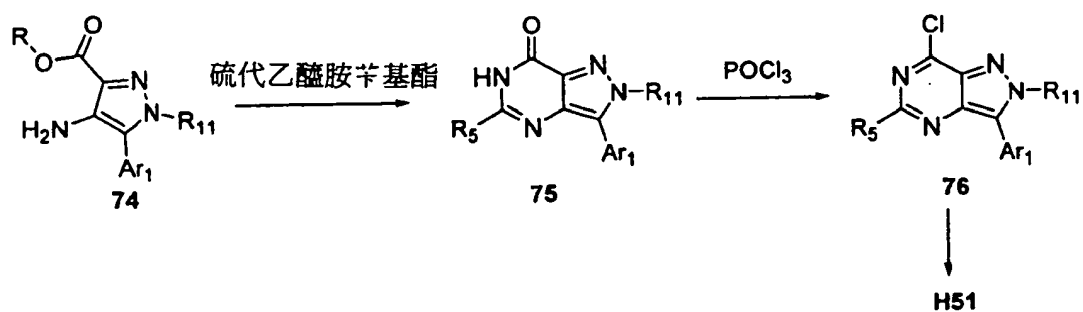
反應圖 15



3-芳基吡唑并[4,3-d]嘓啶，類型 H51，已描述於文獻中

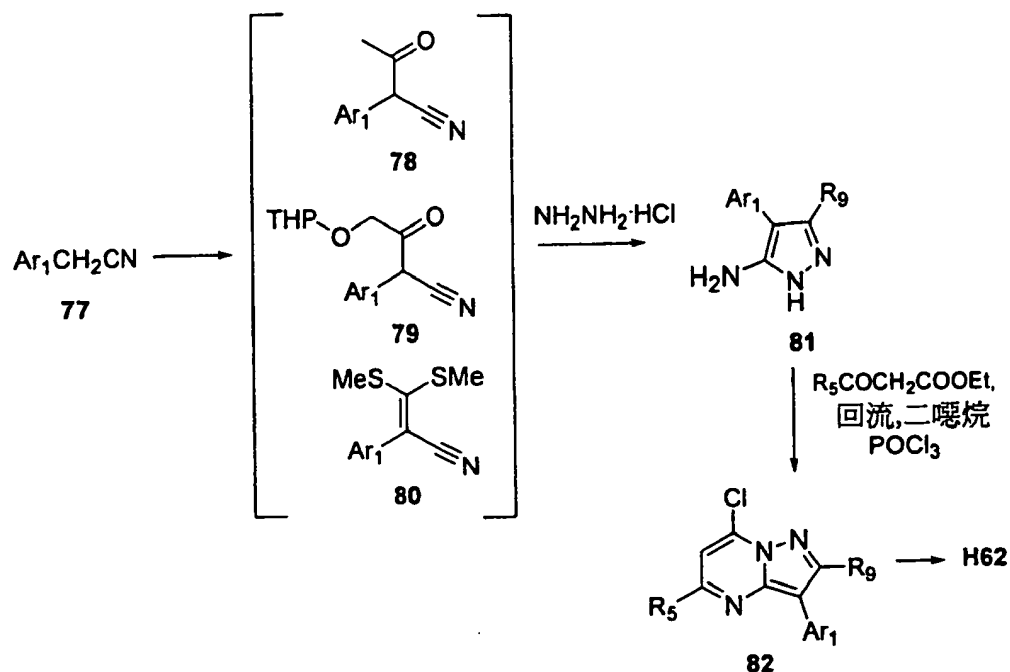
(Bioorganic Medicinal Chemistry Lett. 12, 2002, 2133-2136)。N-烷基吡唑(74)在回流吡啶中以硫代乙醯胺酸苄基酯氫溴酸鹽處理以適度產率獲得中間物吡唑并嘓啶酮(75)(反應圖16)。

反應圖16



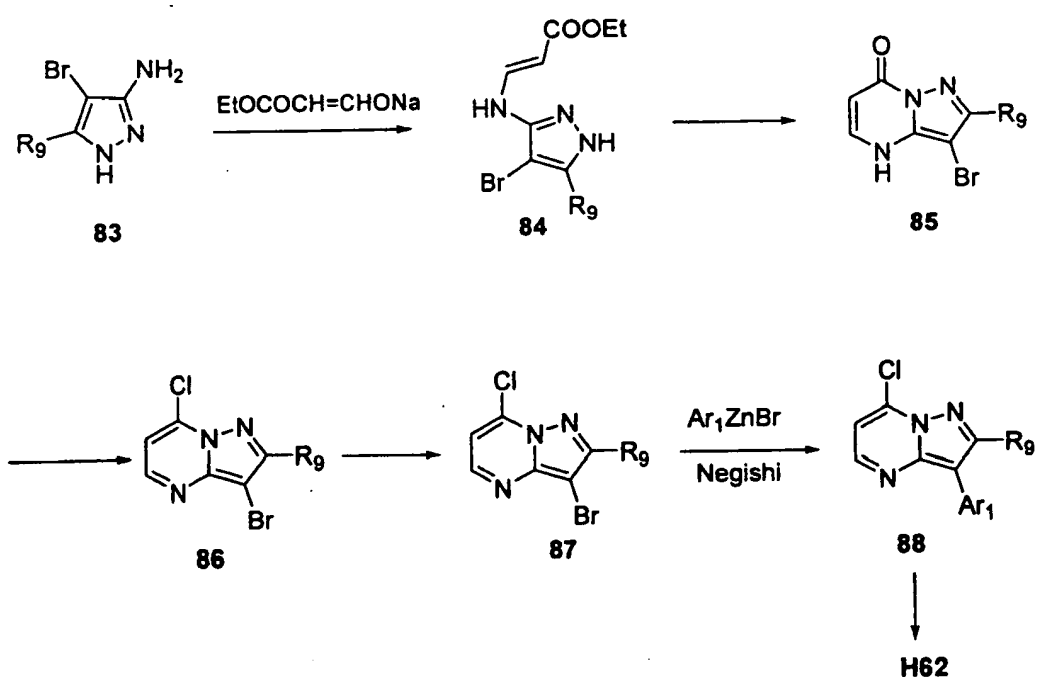
再者，藉標準鹵化作用、親核性置換順序(述於反應圖1及反應圖20)而獲得保有此二環核心的目標類似物。有些具體例中，雜原子之一可併入6:5環接合中，此實例包含表6中之雜環核心H51-54、H61-63、H70-84及H110-113。

反應圖17



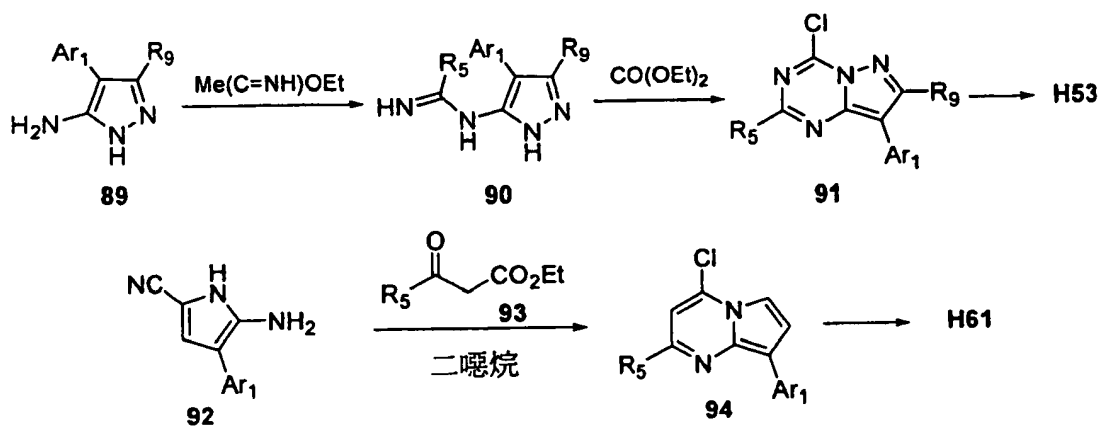
類型 H53 的 3-芳基吡唑并 [1,5-a] 嘧啶為本技藝已知者，且可如反應圖 17 所述自芳基乙腈獲得。轉化為中間物酮腈 (78、79、80) 可藉所述的各種合成方法進行。所有中間物環化成胺基吡唑可由在醇類溶劑如乙醇或異丙醇中以聯胺 HCl 加熱完成。第二個 6 員環的結構可使用各種  $\beta$ -酮酯於回流二噁烷或 THF 中進行，獲得類型 82 的吡唑并 [1,5-a] 嘧啶酮類，其可藉標準鹵化親核性置換順序而進一步完成。另一具體例中，3-芳基吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 (反應圖 18) 核心可由反應圖 18 中的合成反應式合成，其中  $Ar_1$  藉主要過渡金屬催化劑調節之 Negishi 或 Suzuki 類型偶合而導入。同樣值得注意的是在此連結提提之 7-氯-3-噁吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 (87) 也可藉與 N-溴琥珀醯亞胺直接溴化作用而由 7-氯稠合二環製備 (參考 J. Med.Chem, 1976, 第 19 冊, 第 4 期, 512)。

反應圖 18



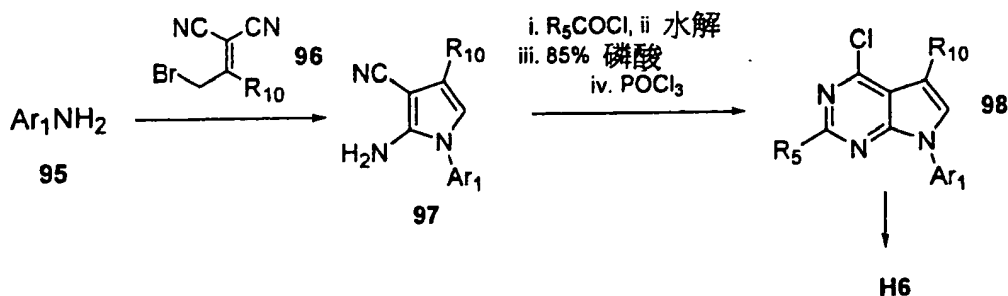
在環接合位置含有雜原子的本發明其他較佳核心骨架包括吡唑并[1,5-a]三井及吡咯并[1,2-1a]嘓啶，如下列反應圖18b所述。而且，類似的有機化學方法可用以使6員環稠合吡唑或吡咯核心上或內。4-芳基-3-胺基吡唑與乙醯胺酸乙酯反應產生中間物脘，為架構吡唑并[1,5-a]三井91的主要步驟，此中間物與碳酸二乙酯在乙氧化鈉存在下反應獲得6:5的三井酮，接著可進行標準氯化、親核性置換步驟，以產生本發明的Rup-3選擇性胰島素催分泌物(參考J. Med. Chem. 2000, 43, 3, 449)。或者，吡咯并[1,2-a]嘓啶可由三取代的吡咯於回流二噁烷中與乙醯醋酸乙酯反應而構成(參考WO/9835967)(反應圖18b)。

反應圖18b



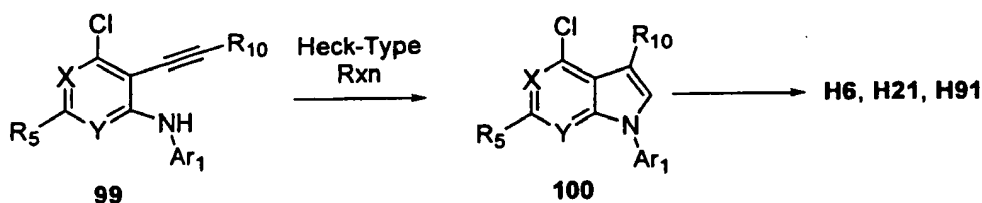
本發明的吡咯并[2,3-d]嘓啶可藉描述於反應圖19a的方法獲得(J. Med. Chem, 1997, 40, 1749-1754)。克努文納格爾(Knoevenagel)衍生的丙二腈衍生物可易於以1-1.3當量的NBS在催化量苯甲醯過氧化物存在下溴化。隨後與Ar<sub>1</sub>NH<sub>2</sub>反應獲得胺基吡咯中間物(97)。醯化接著藉腈的水解及磷酸調控之環化證明為嘓啶環合成的方法。

## 反應圖 19a



可採用如 5-炔基-4-苯胺基嘓啶的 Heck 調控環化作用之另一合成路徑，如反應圖 19b 所述。

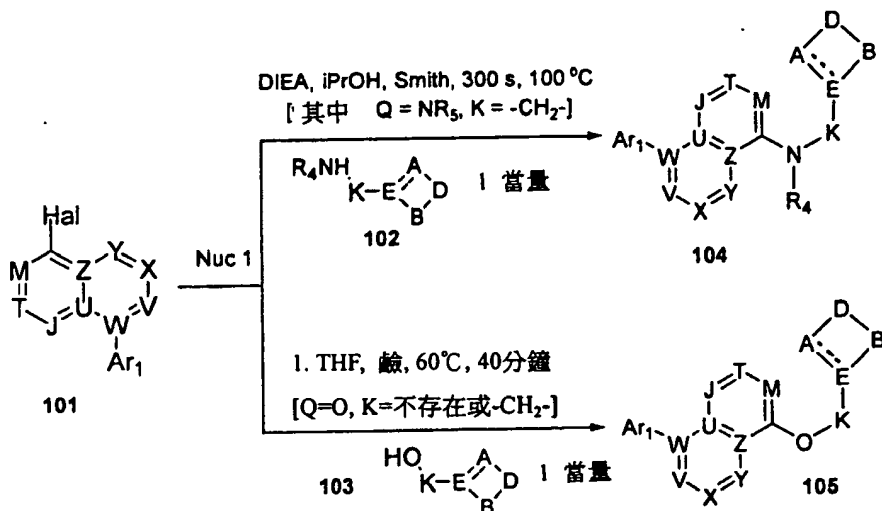
## 反應圖 19b



欲促進迅速進入此發明的許多化合物，可任意利用微波合成(反應圖 20)。的自 Personla Chemistry 的史密斯合成儀為商業獲得的聚焦範圍加熱儀設備，其提供較安全且更均勻條件，以執行反應圖所述的鹼催化取代反應。此轉化所用之鹼(因此  $\text{Q}=\text{NR}_4$ )包括三級胺(如三乙胺)、Hunig's 鹼(即二異丙基-乙胺)、N-甲基嗎啉等等。或者，熟知本技藝者可使用鹼金屬氫化物、鹼金屬碳酸鹽(如  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  等等)、鹼金屬碳酸氫鹽(如  $\text{LiHCO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{KHCO}_3$  等等)。其中  $\text{Q}=\text{N}$ ，可使用惰性低碳烷基醇溶劑(如  $\text{MeOH}$ 、 $\text{EtOH}$ 、 $i\text{-PrOH}$ 、 $n\text{-BuOH}$  等等)，或其中  $\text{Q}=\text{O}$ ，可使用醚性溶劑(如四氫呋喃、1,4-二噁烷等等)。達到典

型實例(如104及105)的反應時間範圍約為300秒至3000秒，且當利用習知加熱方法時，約使用20分鐘至48小時(其中Q=O)。

反應圖 20

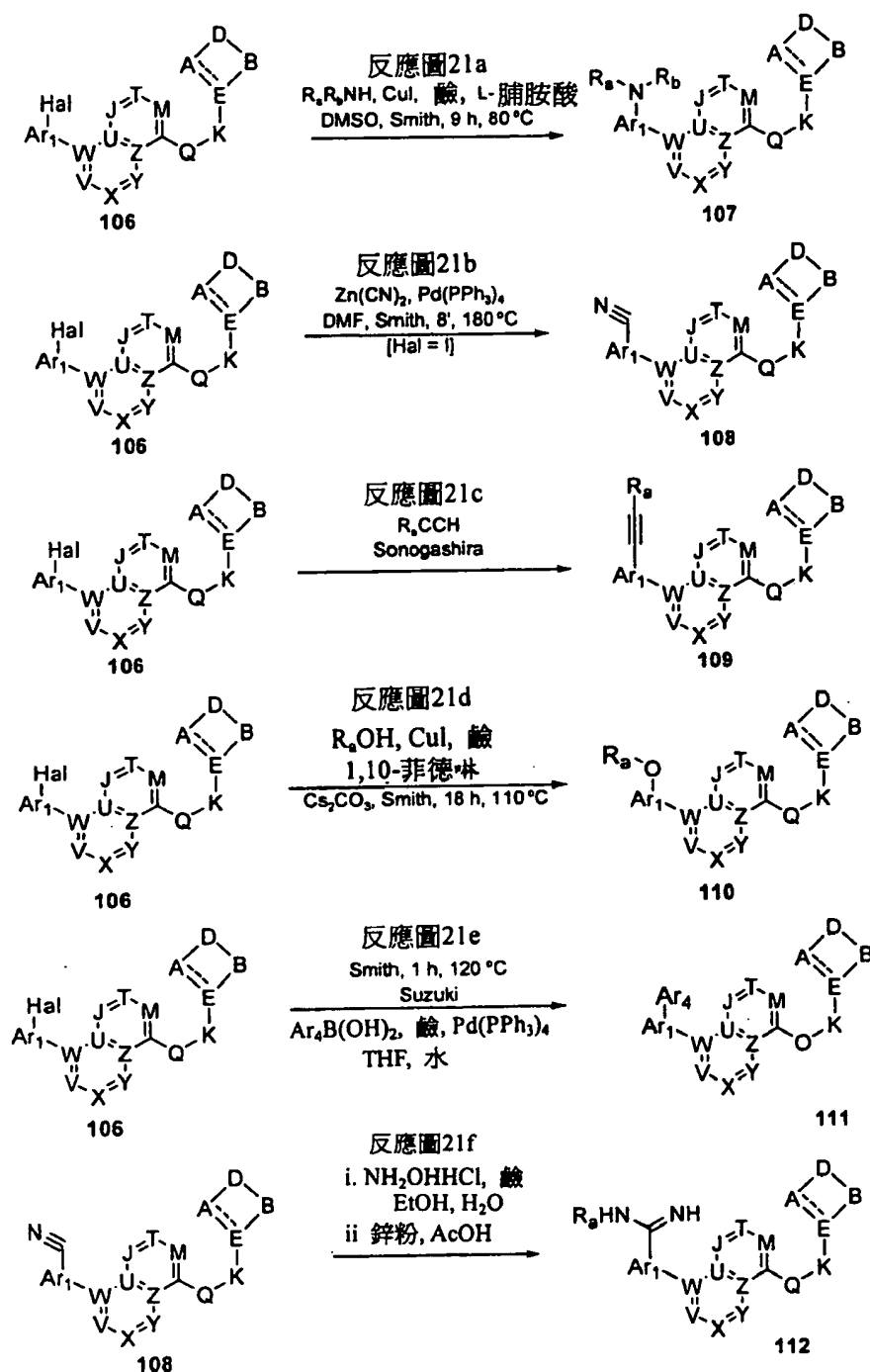


如反應圖 21 所述，利用類似過渡金屬催化之偶合反應獲得一般式 107-111(反應圖 21) 的分子，其中中間物 106 的 "Ar<sub>1</sub>" 取代基 (Hal=Br, I) 各經修飾獲得具有烷基胺基取代基 (即 NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，其中 R<sub>a</sub> 及 R<sub>b</sub> 各獨自為 H、C<sub>1-6</sub> 烷基或經取代 C<sub>1-6</sub> 烷基或 R<sub>a</sub> 及 R<sub>b</sub> 連同氮形成雜環基環，如本文所述) 之類似物。或者，連接基原子可為氧，此藉由利用 Buchwald 所述的芳香族 C-O 形成之 CuI 催化方法 (參考 S. L. Buchwald; Organic Lett., 2002, 4, 6, 973-976)，舉例來說，在 110 °C 下，藉利用 10 莫耳% CuI、20 莫耳% 的 1,10-菲繞琳、2 當量 CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 反應 18 小時 (反應圖 21d)，而受質中 "Ar<sub>1</sub>" 為碘取代。額外重要的有機金屬自鹵化中間物 106 轉化成本發明的活化類似物包括本技藝所熟知之經由 "Suzuki 偶合反應" 之適當經取代芳基硼酸之鈀催化偶合，以導入芳基或雜芳基 [Ar<sub>4</sub>] (反應圖 21e)。

Suzuki 偶合代表廣泛使用以合成二芳基化合物的合成方

法，並已經運用於工業階級。不幸地，此反應的長時間而限制其在以芳基溴化物、芳基碘化物或缺電子的芳基氯化物作為起始物之用途。因此，一般利用便宜且易獲得之芳基氯化物獲取所需二芳基化合物之方法不實用。然而，在最近二年，發展 Suzuki 偶合與芳基氯化物的數種新穎方法。這些方法可有效率合成二芳基、無關於取代種類及起始材料的電子特性。這些構想由研究小組 Fu、Buchwald、Guram、Beller 以及 Trudell 及 Nolan 所發展，標題為 "Suzuki 交聯偶合的現代方法：使用芳基氯化物之長的預期一般合成途徑"。Grogger, Harald, *Journal fuer praktische Chemie (Weinheim, 德國)* (2002), 342(4), 334-339。或者，可使用其他金屬催化轉化(如在微波照射情況下使用氯化鋅(II)的氯化作用)導入額外官能基，以獲得一般式 108 的化合物，或完整附記文獻 Pd 催化之 "Sonogashira 反應"(反應圖 21c)，以導入末端炔基。更最近，Sonogashira 偶合已描述在完全沒有鈀催化劑中，使用適當反應條件以幾乎定量產率製造所需產物(例如參考"無過渡金屬之 Sonogashira 類型偶合的第一實例"(First Examples of Transition-Metal Free Sonogashira-Type Couplings) Leadbeater, Nicholas E.; marco, maria; Tominack, Bonnie J, *Organic Letters* (2003), 5(21), 3919-3922，以及於水中的無過渡金屬之 Sonogashira 類型偶合反應，Appukkuttan, Prasad; Dehaen, Wim; Van der Eycken, Erik, *European Journal of Organic Chemistry* (2003), (24), 4713-4716)。

反應圖 21



一特定具體例為當 "Ar<sub>1</sub>" 上的 Hal 基位於苯基環的對位時。本發明又另一特定具體例中，Hal 基為在三取代之吡啶基部分(中間物 113)的位置 2 上的氯。反應圖 22 描述此鹵素取代反應之有機過渡金屬催化方法。

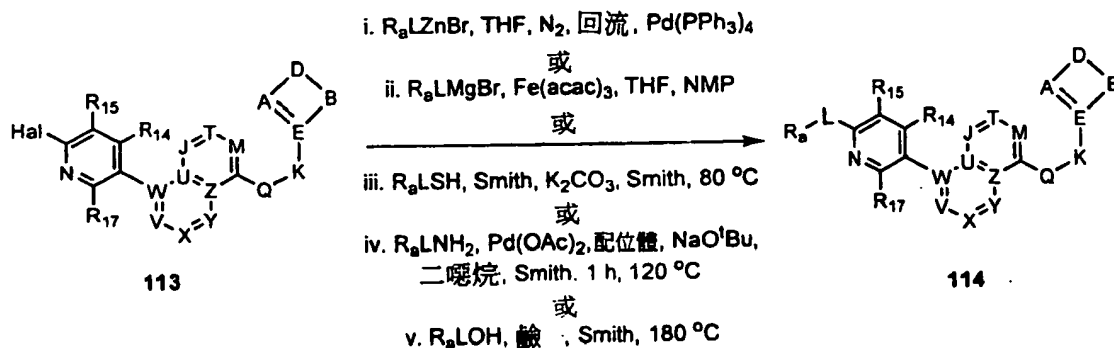
本發明化合物的特定取代作用為其中 D=NCOOR<sub>c</sub>，其中



$R_c$  為  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-7}$  環烷基，且各可進一步經取代。此類型的胺基甲酸酯可在  $D=NH$  時如反應圖 20 及 21 所述直接由中間物製備。在某些反應中，進一步對核心進行化學修飾期間，必需使用適當的氮保護基 (如  $t$ Boc、Cbz、Moz、Alloc、Fmoc 等等)。可使用本技藝所悉知之標準試劑 (包括 TFA、無機酸、鈣/氫氣等，在選自甲醇、乙醇、第三丁醇、THF、1,4-二噁烷等等之醇或醚溶劑系統中進行) 完成去保護。偶爾當其中目標分子含有 2 個保護基，可採用正交保護方式。經去保護的二級胺 ( $D=NH$ ) 隨後因此可經修飾。

### 反應圖 22

#### 方法 i-v

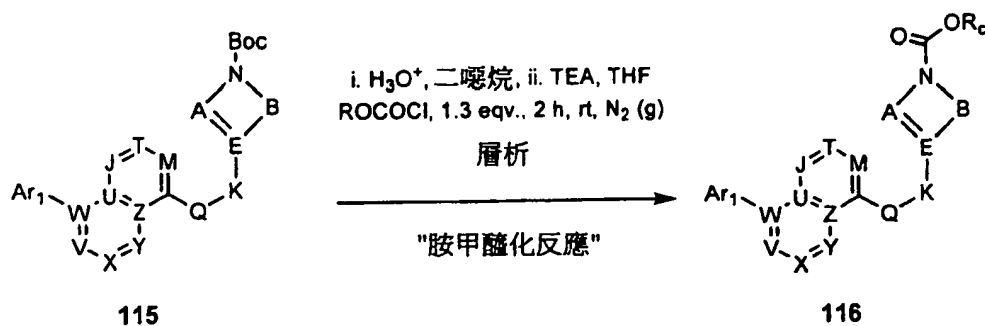


反應圖 23 及 24 及 25 說明此化學作用，其中胺基甲酸鹽、尿素或醯胺可在鹼例如三級胺例如 TEA、DIEA 等存在下在惰性溶劑系統中進行。

如反應圖 23 中所說明，胺基甲酸酯 116 可藉由在含或不含鹼的惰性溶劑中，使用  $R_cOCO$ -鹵化物的胺基甲酸酯反應而獲得 (其中  $R_a$  為前述，且鹵化物為氯、溴或碘，尤其氯特別有用)。適當的鹼包括鹼金屬碳酸鹽 (如碳酸鈉、碳

酸鉀等等)、鹼金屬碳酸氫鹽(如碳酸氫鈉或碳酸氫鉀等)、鹼金屬氫氧化物(如氫氧化鈉、氫氧化鉀等等)、三級胺(如N,N-二異丙基乙胺、三乙胺、N-甲基嗎啉等等)或芳香胺(如吡啶、咪唑、聚-(4-乙烯基吡啶)等等)。惰性溶劑包括低鹵代烴溶劑(如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等等)、醚性溶劑(如四氫呋喃、二噁烷等等)、芳香溶劑(如苯、甲苯等等)或極性溶劑(如N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞楓等等)。反應溫度範圍約為-20°C至120°C，最好約為0°C至100°C。

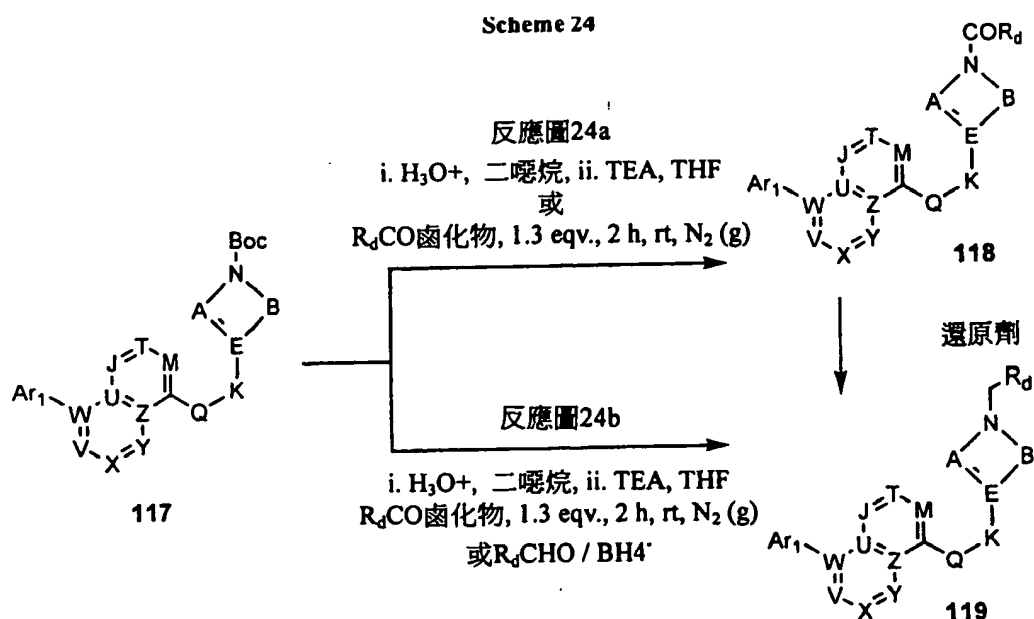
反應圖 23



如反應圖 24 所示，獲自 117 的酸性去保護之胺中間物可經官能化成以物種 118 表示的醯胺。胺基甲酸酯 117 首先與 4N HCl 於二噁烷中反應，或與 TFA 於二氯甲烷中反應，並進一步於惰性溶劑含或不含鹼之下以脫水縮合劑與羧酸 ( $\text{R}_d\text{CO}_2\text{H}$ ，其中如反應圖 24 所用， $\text{R}_d$  為  $\text{Ar}_2$  或  $\text{C}_{1-6}$ -伸烷基- $\text{Ar}_2$ ； $\text{Ar}_{2/3}$  可經取代或未經取代，且具有與本文所述相同意義) 反應，獲得本發明的醯胺 118。此脫水縮合劑包括二環己基碳二醯亞胺 (DCC)、1,3-二異丙基碳二醯亞胺 (DIC)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽 (EDC·HCl)、溴-三吡咯啶基磷六氟磷酸鹽 (PyBroP)、苯并

三唑基氧基參(二甲胺基)-磷六氟磷酸鹽(BOP)、O-(7-氮雜  
 苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(HATU)或  
 1-環己基-3-甲基聚苯乙烯-碳二醯亞胺。此鹼包括三級胺  
 (如N,N-二異丙基乙胺、三乙胺等等)。惰性溶劑包括低碳  
 鹵烴溶劑(如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等等)、醚性溶劑  
 (如四氫呋喃、二噁烷等等)、腈溶劑(如乙腈等等)、醯胺  
 溶劑(N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等等)及其混  
 合物。視情況，1-羥基-苯并三唑(HOBT)、HOBT-6-羧醯  
 胺基甲基聚苯乙烯或1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAT)可使  
 用作為反應試劑。反應溫度範圍約為-20°C至50°C，最好約  
 為0°C至40°C。

反應圖 24



或者，本發明的醯胺 118 可由使用醯鹵(如 R<sub>d</sub>COCl)及鹼於惰性溶劑中經醯胺化反應而獲得。此鹼包括鹼金屬碳酸鹽(如碳酸鈉、碳酸鉀等等)、鹼金屬碳酸氫鹽(如碳酸氫

鈉、碳酸氫鉀等等)、鹼金屬氫氧化物(比如氫氧化鈉或氫氧化鉀等等)、三級胺(比如N,N-二異丙基乙胺、三乙胺、N-甲基嗎啉等等)或芳香胺(如吡啶、咪唑、聚-(4-乙烯基吡啶)等等)。惰性溶劑包括低碳鹵烴溶劑(如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等等)、醚性溶劑(比如四氫呋喃、二噁烷等等)、醯胺溶劑(比如N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺縮等等)、芳香溶劑(苯、甲苯、吡啶等等)及其混合物。反應溫度範圍約為 $-20^{\circ}\text{C}$ 至 $50^{\circ}\text{C}$ ，最好約為 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $40^{\circ}\text{C}$ 。

又如反應圖24所說明，醯胺118可於惰性溶劑中與還原劑反應，獲得本發明的胺119。還原劑包括鹼金屬氫化鋁(如氫化鋰鋁等等)、鹼金屬硼氫化物(比如硼氫化鋰等等)、鹼金屬三烷氧基氫化鋁(比如三-第三-丁氧基氫化鋁等等)、二烷基氫化鋁(比如二-異丁基氫化鋁等等)、硼烷、二烷基硼烷(如二-異戊基硼烷等等)、鹼金屬三烷基氫化硼(如三乙基氫化鋰硼等等)。惰性溶劑包括醚性溶劑(如四氫呋喃、二噁烷等等)、芳香溶劑(如甲苯等等)及其混合物。反應溫度範圍約為 $-78^{\circ}\text{C}$ 至 $200^{\circ}\text{C}$ ，最好約為 $50^{\circ}\text{C}$ 至 $120^{\circ}\text{C}$ 。

或者，本發明的胺119可藉使用酸去保護之二級胺中間物與醛( $\text{R}_d\text{CHO}$ )及還原劑在含或不含酸的惰性溶劑中進行還原性胺化反應而獲得。還原劑包括三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、硼氫化鋰、硼烷-吡啶錯合物等等。惰性溶劑包括低碳烷醇溶劑(如甲醇、乙醇等等)、低碳鹵烴溶劑(如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等等)、醚性溶劑(如

四氫呋喃、二噁烷等等)、芳香溶劑(苯、甲苯、吡啶等等)及其混合物。此酸包括無機酸(比如鹽酸、硫酸等等)或有機酸(如醋酸等等)。反應溫度範圍約為 $-20^{\circ}\text{C}$ 至 $120^{\circ}\text{C}$ ，最好約為 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $100^{\circ}\text{C}$ 。另外，此反應可視情況在微波狀況下完成。

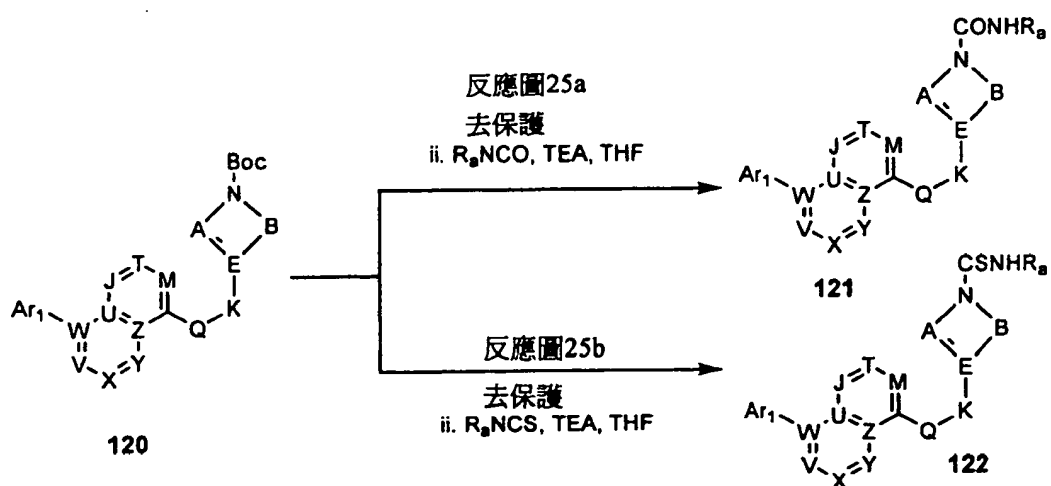
在另一方式中，酸去保護的中間物117的胺產物可在鹼存在下及在惰性溶劑中，直接以烷化劑如 $R_d$ -鹵化物烷化(其中 $R_d$ 為經取代或未取代 $C_{1-6}$ 烷基，或經取代或未取代 $C_{1-6}$ 烷基-Ar，且鹵化物為氯、溴及碘)，獲得胺119。鹼包括鹼金屬碳酸鹽(比如碳酸鈉、碳酸鉀等等)、鹼金屬氫化物(如氫化鈉、氫化鉀等等)、鹼金屬烷氧化物(如第三丁氧化鉀及第三丁氧化鈉等等)、烷基鋰(如第三丁基鋰、正丁基鋰等等)。惰性溶劑包括醚性溶劑(比如四氫呋喃、二噁烷等等)、芳香溶劑(苯、甲苯、吡啶等等)、醯胺溶劑(如N,N-二甲基甲醯胺等等)及其混合物。反應溫度範圍約為 $-20^{\circ}\text{C}$ 至 $120^{\circ}\text{C}$ ，最好約為 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $100^{\circ}\text{C}$ 。

亦如反應圖24所示為經由在鹼存在下於惰性溶劑以烷基鹵(其中鹵化物為氯、溴及碘)使118所示的尿素的氮烷化而製備本發明額外化合物，以獲得二取代之尿素。此鹼包括鹼金屬氫化物(如氫化鈉、氫化鉀等等)、鹼金屬烷氧化物(如第三丁氧化鉀及第三丁氧化鈉等等)、烷基鋰(如第三丁基鋰、正丁基鋰等等)。惰性溶劑包括醚性溶劑(比如四氫呋喃、二噁烷等等)、芳香溶劑(如苯、甲苯、吡啶等等)、醯胺溶劑(如N,N-二甲基甲醯胺等等)及其混合物。反應溫

度範圍約為 $-20^{\circ}\text{C}$ 至 $120^{\circ}\text{C}$ ，最好約為 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $100^{\circ}\text{C}$ 。

另外，如反應圖 25 所說明，尿素 121 可獲自使共同中間物 120 去保護，並使胺(即  $\text{D}=\text{NH}$ )與各種異氰酸酯 ( $\text{R}_a\text{NCO}$ ，其中  $\text{R}_a$  與本文所述相同意義)在惰性溶劑中在含或不含鹼之下反應。適當的鹼包括鹼金屬碳酸鹽(如碳酸鈉、碳酸鉀等等)、鹼金屬碳酸氫鹽(如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等等)、鹼金屬氫氧化物(如氫氧化鈉、氫氧化鉀等等)、三級胺(如  $\text{N,N}$ -二異丙基乙胺、三乙胺、 $\text{N}$ -甲基嗎啉等等)或芳香胺(比如吡啶、咪唑等等)。惰性溶劑包括低碳鹵烴溶劑(如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等等)、醚性溶劑(比如四氫呋喃、二噁烷等等)、芳香溶劑(如苯、甲苯、吡啶等等)或極性溶劑(如  $\text{N,N}$ -二甲基甲醯胺、二甲亞楓等等)。反應溫度範圍約為 $-20^{\circ}\text{C}$ 至 $120^{\circ}\text{C}$ ，最好約為 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $100^{\circ}\text{C}$ 。

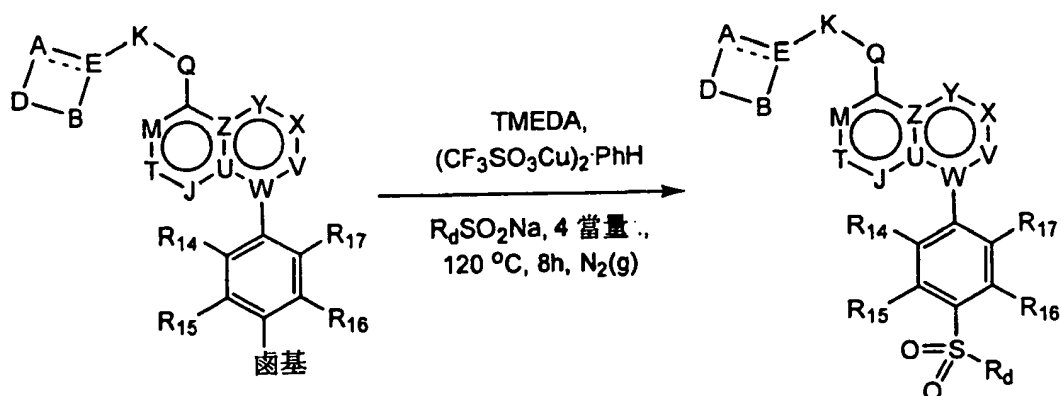
反應圖 25



此外，如反應圖 25b 所說明，硫脲 122 可獲自使共同中間物 120 去保護，並使胺(即  $\text{D}=\text{NH}$ )與各種異硫代氰酸酯 ( $\text{R}_a\text{NCS}$ ，其中  $\text{R}_a$  具有與本文相同意義)在惰性溶劑中於含

或不含鹼之下反應。適當的鹼包括鹼金屬碳酸鹽(如碳酸鈉、碳酸鉀等等)、鹼金屬碳酸氫鹽(如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等等)、鹼金屬氫氧化物(比如氫氧化鈉、氫氧化鉀等等)、三級胺(如N,N-二異丙基乙胺、三乙胺、N-甲基嗎啉等等)或芳香胺(如吡啶、咪唑等等)。惰性溶劑包括低鹵代烴溶劑(如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等等)、醚性溶劑(如四氫呋喃、二噁烷等等)、芳香溶劑(如苯、甲苯、吡啶等等)或極性溶劑(比如N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞楓等等)。反應溫度範圍約為-20°C至120°C，最好約為0°C至100°C。

反應圖 26

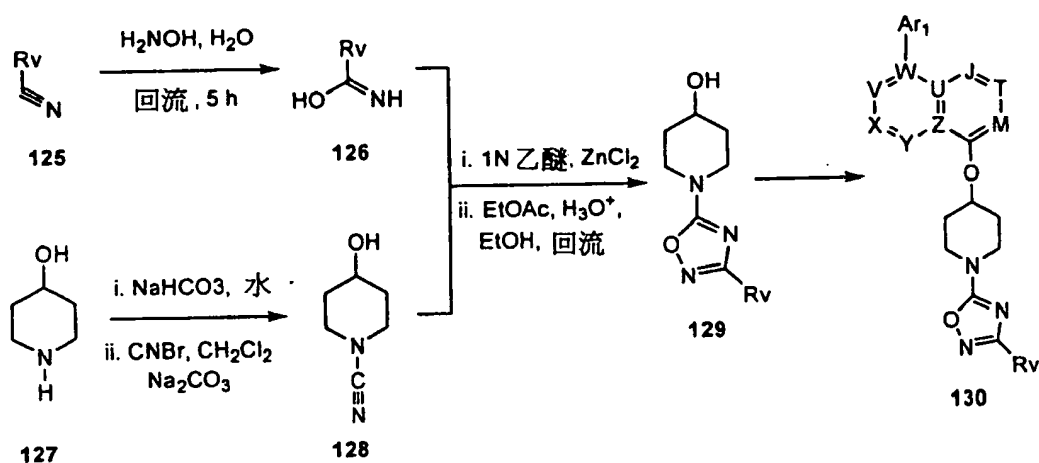


反應圖 26 說明合成本發明的對-烷基楓(124)，其中 R<sub>10</sub>-R<sub>13</sub> 具有本文相同意義，其中 W=選自表 6[H1-H116] 的雜環。製備這些楓的一般方法包括硫化物的氧化或使用芳基磺醯鹵或芳基磺酸在強鹼催化劑存在下之芳烯的磺醯化(一般參考：硫的有機化學；Oae S., Ed; Plenum Press: 紐約, 1977)。最佳轉化成芳烯 124 係藉加熱進行，其中 Hal 較好為碘，其使用 5 莫耳%的 (CuOTf)<sub>2</sub>PhH 及 10 莫耳%的 N,N-二甲基乙二胺於 DMSO 中，藉 Wang 等人的方法(參考

Wang Z; Baskin J. M., Org. Lett., 2002, 4, 25, 4423-4425) 進行。在有些具體例中， $R_{10}$ 及 $R_{13}$ 各獨立為氫、鹵素或 $C_{1-6}$ 烷基； $R_{11}$ 及 $R_{12}$ 均為氫； $Hal=Br、I$ 。

3,5-噁二唑變體之合成描述於反應圖27。醯胺衍生物126與4-羥基哌啶、CNBr衍生之128進行氯化鋅(II)催化之偶合，在酸性操作後產生構成封阻體129，其隨後利用於反應圖1&20所述之反應順序中。

反應圖 27

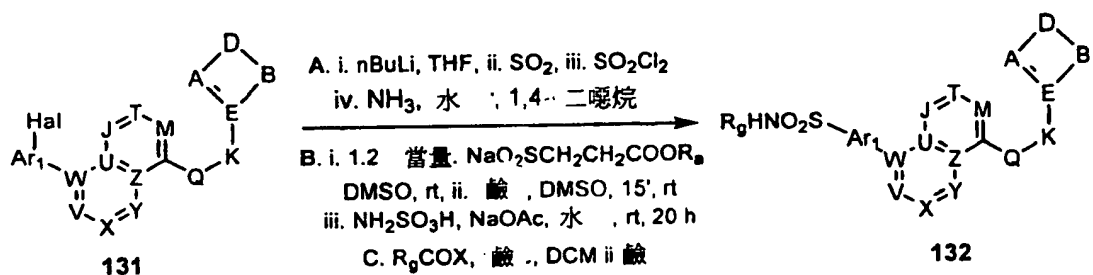


本發明的較佳具體例中，磺醯胺基可導入間或對Ar位置。此可藉數個可修正合成多步驟操縱完成，此包括胺與磺醯氯反應(反應圖28A)，或者磺醯胺可藉亞磺酸與親電子性氮源(如羥胺-O-磺酸或雙-(2,2,2-三氯乙基)-偶氮二甲酸酯)反應。較好3-甲氧基-3-氧雜丙烷-1-亞磺酸酯可經由簡單烷化而作為亞磺酸酯給予體部分，且隨後藉 $\beta$ -消除反應而除去。所得亞磺酸酯與親電子性氮源之反應獲得本發明的主要磺醯胺相似物。此中間物可視情況進一步修飾成醯胺，如由一般式132表示。此類型的醯基磺醯胺可藉使用酸性鹵化物或酸酐(如 $R_gCOCl$ 或 $(R_gCO)_2O$ )及鹼在惰性



溶劑中進行醯胺化反應而獲得(反應圖 28C)。此醯包括醯金屬碳酸鹽(如碳酸鈉、碳酸鉀等等)、醯金屬碳酸氫鹽(如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等等)、醯金屬氫氧化物(如氫氧化鈉、氫氧化鉀等等)、三級胺(如 N,N-二異丙基乙胺、三乙胺、N-甲基嗎啉等等)或芳香胺(如吡啶、咪唑、聚-(4-乙烯基吡啶)等等)。惰性溶劑包括低碳鹵烴溶劑(比如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等等)、醚性溶劑(比如四氫呋喃、二噁烷等)、醯胺溶劑(比如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等等)、芳香溶劑(如苯、甲苯、吡啶等等)及其混合物。反應溫度範圍約為  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $50^{\circ}\text{C}$ ，最好約為  $0^{\circ}\text{C}$  至  $40^{\circ}\text{C}$ 。

反應圖 28



本發明有些化合物合成期間，對各種不同官能基度可能需要保護基。因此，適合各種廣泛合成轉化的代表保護基揭示於 Greene 及 Wuts，有機合成的保護基，第三版，John Wiley & Sons，紐約，1999，其併於本文作為參考。

本發明也包含非鏡像異構物以及光學異構物，例如鏡像異構物的混合物，此包括外消旋混合物以及個別鏡像異構物及非鏡像異構物，其因式(I)某些化合物中發生結構不對稱的結果。個別異構物的分離或個別異構物的選擇性合成

藉由熟知本技藝者已知的各種不同方法進行。

描述於此的化合物可為不對稱(例如具有一或更多立體中心)。所有立體異構物(如鏡像異構物及非鏡像異構物)均欲包含，除非有相反表示。含有不對稱經取代碳原子的本發明化合物可單離為光學活性或外消旋形式。如何自光學活性起始材料準備光學活動形式的方法本技藝已知，如界外消旋混合物的離析或立體選擇性合成。烯烴、C=N雙鍵、二取代環烷基(即1,4-環己基)等的許多幾何異構物等等可存於本文所述的化合物中，且所有此等安定異構物均包含於本發明。可描述本發明化合物的順式及反式幾何異構物，並可單離為異構物的混合物或分離的異構物形式。

#### 預防及/或治療的適應症及方法

除了前述本發明化合物的有意用途以外，本發明的化合物可用於治療其他疾病。無限制而包括如下：

在第II型糖尿病中的最顯著病理為在其目標的組織之受損胰島發訊("胰島素抗性")及胰臟的胰島素製造細胞未能分泌反應於高血糖症訊號的適當程度胰島素。治療後者的近來療法包括 $\beta$ -細胞ATP-敏感的鉀離子通道的抑制劑，以約制內生胰島素儲存的釋出或投予外來胰島素。這些均無法達成血液葡萄糖量之精確正常化且同時帶有引起低血糖症的危險性。為了這些原因，已努力研究發展於葡萄糖依賴性活性中發揮作用即參予葡萄糖發訊的醫藥。以此方式發揮作用的生理發訊系統已充分特徵化，且包括腸肽GLPI、GIP及PACAP。這些賀爾蒙藉由其關聯G-蛋白偶合

受體而作用，以刺激胰臟 $\beta$ -細胞中的cAMP製造。在禁食或飯前狀態期間，增加的cAMP無法顯現導致刺激胰島素釋出。然而，cAMP發訊的一系列生化目標包括ATP-敏感的鉀離子通道、電壓敏感的鉀離子通道及細胞外機制係依使反應於餐前葡萄糖刺激之胰島素分泌顯著提高的方式修正。因此，新型且有類似功能的激動劑、 $\beta$ -細胞GPCRs(包括RUP3)也能刺激內生胰島素釋出，且因此促成第II型糖尿病中正常血糖值。

也證實增加的cAMP(例如，GLP1刺激的結果)促進 $\beta$ -細胞增生、抑制 $\beta$ -細胞死亡，且因此改善胰島質量。此對 $\beta$ -細胞質量上的正面效果預期在第II型糖尿病(此處產生不當胰島素)及第I型糖尿病(此處 $\beta$ -細胞因不適當自體免疫感應而受破壞)兩者均有益處。

有些 $\beta$ -細胞GPCRs(包括RUP3)也存於視丘下部，在該處調整飢餓、飽滿、降低食物吸收、控制或減輕體重及能量消耗。因此，在下視丘迂迴性、受器的激動劑或反向激動劑內賦予其功能可減輕飢餓，促進飽滿，且因此調整體重。

也充分證實代謝疾病對其他生理系統施加負面影響。因此，常常共同發展多數疾病狀況(例如第I型糖尿病、第II型糖尿病、不當的葡萄糖耐受性、胰島素抗性、高血糖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、血脂異常、肥胖或在"徵候群X"中的心血管疾病)或明顯續發生於糖尿病之續發疾病(例如腎臟疾病、周邊神經病變))。

因此，預期有效治療糖尿病病況將對此等相關疾病狀態有益。

在本發明的有些具體例中，代謝相關的失調為高脂血症、第I型糖尿病、第II型糖尿病、特發性第I型糖尿病(類型1b)、成人中的潛伏自體免疫糖尿病(LADA)、早發性第2型糖尿病(EOD)、幼發性非典型糖尿病(YOAD)、早熟發病幼年型糖尿病(MODY)、營養失調相關的糖尿病、妊娠性糖尿病、冠狀動脈性心臟病、栓塞性中風、擴張手術後的再阻塞、末梢血管疾病、間歇性跛足、心肌梗塞(例如壞死症及細胞凋亡)、血脂異常、飯後高脂血、受損的葡萄糖耐受性病況(IGT)、受損之禁食血漿葡萄糖病況、代謝酸毒症、酮病、關節炎、肥胖、骨質疏鬆症、高血壓、充血性心臟衰竭、左心室肥大、末梢動脈疾病、糖尿病視網膜病變、黃斑病變、白內障、糖尿病的腎病、腎絲球硬化症、慢性腎衰竭、糖尿病神經病變、代謝徵候群、徵候群X、月經前徵候群、冠狀動脈性心臟病、心絞痛、栓塞、動脈硬化、心肌梗塞、暫時性腦缺血、中風、血管再阻塞、高血糖症、高胰島素血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、胰島素抗性、受損的葡萄糖代謝、受損的葡萄糖耐受性病況、受損的禁食血漿糖值異常、肥胖、勃起功能障礙、肌膚及相關組織失調、足部潰爛及潰瘍性結腸炎、內皮功能障礙及受損的血管順從性。

本發明的一方面有關於個體中治療代謝相關失調之方法，其包含對需此治療之個體投予治療有效量之本文所述

化合物或其醫藥組合物。在有些具體例中，代謝相關失調為第I型糖尿病、第II型糖尿病、不當的葡萄糖耐受性、胰島素抗性、高血糖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、血脂異常、或徵候群X。在有些具體例中，代謝相關失調為第II型糖尿病。在有些具體例中，代謝相關失調為高血糖症。在有些具體例中，代謝相關失調為高脂血症。有些具體例中，代謝相關失調為高三酸甘油酯血症。在有些具體例中，代謝相關失調為第I型糖尿病。在有些具體例中，代謝相關失調為血脂異常。有些具體例中，代謝相關失調為徵候群X。有些具體例中，個體為哺乳類動物。有些具體例中，哺乳類動物為人類。

本發明的一方面有關於個體中降低食物攝取的方法，包含對有需要之個體投予治療有效量之本發明化合物或其醫藥組合物。有些具體例中，個體為哺乳類動物。有些具體例中，哺乳類動物為人類。

本發明的一方面有關於個體內誘發厭食之方法，其包含對需要此治療之個體投予治療有效量之本發明化合物或其醫藥組合物。有些具體例中，個體為哺乳類動物。有些具體例中，哺乳類動物為人類。

本發明的方面有關於對個體控制或減少體重增加之方法，其包含對需此治療之個體投予治療有效量之本發明化合物或其醫藥組合物。有些具體例中，個體為哺乳類動物。有些具體例中，哺乳類動物為人類。

本發明有些具體例有關該等方法，其中人類體質指數約

為18.5至45者。有些具體例中，人類的體質指數約為25至45。有些具體例中，人類的體質指數約為30至45。有些具體例中，人類的體質指數約為35至45。

本發明的方面有關於個體中調節RUP3受體之方法，其包含使受體與本發明化合物或其醫藥組合物接觸。有些具體例中，此化合物為激動劑。有些具體例中，此化合物為逆激動劑。有些具體例中，此化合物為拮抗劑。有些具體例中，RUP3受體的調節係治療代謝相關失調及其併發症。有些具體例中，代謝相關失調為第I型糖尿病、第II型糖尿病、不當葡萄糖耐受性、胰島素抗性、高血糖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、血脂異常、或徵候群X。有些具體例中，代謝相關失調為第II型糖尿病。有些具體例中，代謝相關失調為高血糖症。有些具體例中，代謝相關失調為高血脂症。有些具體例中，代謝相關失調為高三酸甘油酯血症。有些具體例中，代謝相關失調為第I型糖尿病。有些具體例中，代謝相關失調為血脂異常。有些具體例中，代謝相關失調為徵候群X。有些具體例中，個體為哺乳類動物。有些具體例中，哺乳類動物為人類。

本發明有些具體例包括於個體中調節RUP3受體之方法，其包含使受體與本發明化合物接觸，其中該RUP3受體之調節作用會降低個體食物攝取。有些實施例中，個體為哺乳類動物。有些實施例中，哺乳類動物為人類。有些具體例中，該人類的體質指數約為18.5至約45。有些具體

例中，人類的體質指數約為25至約45。有些具體例中，人類的體質指數約為30至約45。有些具體例中，人類的體質指數約為35至約45。

本發明有些具體例包括於個體中調節RUP3受體之方法，其包含使受體與本發明化合物接觸，其中RUP3受體的調節誘發個體厭食。有些具體例中，個體為哺乳類動物。有些具體例中，哺乳類動物為人類。有些具體例中，人類的體質指數約為18.5至約45。有些具體例中，人類的體質指數約為25至約45。有些具體例中，人類的體質指數約為30至約45。有些具體例中，人類的體質指數約為35至約45。

本發明有些具體例包括於個體中調節RUP3受體之方法，其包含使受體與本發明化合物接觸，其中RUP3受體的調節將控制或減輕個體體重增加。有些具體例中，個體為哺乳類動物。有些具體例中，哺乳類動物為人類。有些具體例中，人類的體質指數約為18.5至約45。有些具體例中，人類的體質指數約為25至約45。有些具體例中，人類的體質指數約為30至約45。有些具體例中，人類的體質指數約為35至約45。

本發明一方面有關本文化合物用於製造供治療代謝相關失調的藥物之用途。有些具體例中，代謝相關失調為第II型糖尿病、不當的葡萄糖耐受性、胰島素抗性、高血糖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、血脂異常、或徵候群X。

本發明一方面有關本文化合物用於製造供減少個體食物攝取的藥物之用途。有些具體例中，個體為哺乳類動物。有些具體例中，哺乳類動物為人類。有些實施例中，人類的體質指數約為18.5至約45。有些具體例中，人類的體質指數約為25至約45。有些具體例中，人類的體質指數約為30至約45。有些具體例中，人類的體質指數約為35至約45。

本發明一方面有關本文化合物用以製造供誘發個體厭食的藥物之用途。有些具體例中，個體為哺乳類動物。有些具體例中，哺乳類動物為人類。有些具體例中，該人類的體質指數約為18.5至約45。有些具體例中，該人類的體質指數約為25至約45。有些具體例中，該人類的體質指數約為30至約45。有些具體例中，人類的體質指數約為35至約45。

本發明一方面有關本文化合物用以製造供控制或減少個體體重增加的藥物之用途。有些具體例中，個體為哺乳類動物。有些具體例中，哺乳類動物為人類。有些具體例中，人類的體質指數約為18.5至約45。有些具體例中，人類的體質指數約為25至約45。有些具體例中，人類的體質指數約為30至約45。有些具體例中，人類的體質指數約為35至約45。

本發明一方面有關本文所述化合物，係用於藉療法治療人類或動物體的方法中。

本發明一方面有關本文所樹化合物，係使用於藉療法治



療人類或動物體之代謝相關失調的方法中。

本發明一方面有關本文所述化合物，係用於藉療法減少人類或動物體食物攝取的方法中。

本發明一方面有關本文所述化合物，係用於藉療法誘發人類或動物體厭食的方法中。

本發明一方面有關本文所述化合物，係用於藉療法控制或減少人類或動物體體重增加的方法中。

### 醫藥組合物

本發明進一步方面有關醫藥組合物，其包含本發明的一或多種化合物及一或多種醫藥上可接受性載劑。本發明有些具體例有關包含本發明化合物及醫藥上可接受載劑之醫藥組合物。

本發明有些具體例包括製造包含混合本文揭示之化合物具體例任一者之至少一種化合物以及醫藥可接受性載劑之醫藥組合物。

調配物可由任何適當方法準備，一般使活性化合物與液體或細碎分割固體載劑，或二者依所需比率混合，以及若需要，則使所得混合物形成所需形狀。

習知賦形劑(如黏合劑、填料、可接受濕潤劑、製錠潤滑劑及分解劑)可使用於口服投藥的錠劑及膠囊。口服投藥的液體製劑可為溶液、乳液、水性或油性懸浮液及糖漿形式。或者，該口服製劑可為在使用前可與水或其他適當液體載體復原之乾粉劑形式。額外添加劑如懸浮或乳化劑、非水性載劑(包括食用油)、防腐劑及調味料與著色劑

可加入液體製劑中。非口服劑型可藉將本發明化合物溶解於適當液體載體中並在填充及密封至適當藥水瓶或小玻璃藥水瓶之前過濾消毒此溶液而製備。該等僅為製備劑型之熟知本技藝者悉知之許多適當方法之少數範例。

本發明化合物可使用熟知本技藝者已知技術調配成醫藥組合物。適當的醫藥上可接受載劑，除了此處所提及以外，為本技藝已知；舉例來說，參見Remington，製藥科學及實務(The Science and Practice of Pharmacy)，第20版，2000，Lippincott Williams & Wilkins，(編輯：Gennaro、A. R.等人)。

儘管可能使用於預防或治療方式，但本發明化合物另一用途可以粗物質或純化學製品投藥，但較好本發明化合物或活性成分作為醫藥調配物或組合物使用，此進一步包含醫藥上可接受載劑。

因此，此發明進一步提供製藥調配物，其包含本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽類或衍生物以及一或多種醫藥上可接受載劑及/或者預防性成分。載劑需為"可接受性"意指可與調配物其他成分相容且對其處方無過度損害。

醫藥調配物包括適於口服、直腸、經鼻、局部(包括頰及舌下)、陰道或非口服(包括肌肉內、皮下及靜脈內)投藥之劑型或藉吸入、吹氣投藥之劑型或經皮貼片劑型。以控制速率中分配經皮貼片，此藉使藥劑以最小降解之有效率方式提呈藥物。一般，經皮貼片包含一不透氣性背層、單一感壓黏著劑及具有釋離襯墊的一可移除保護層。熟知本

技藝者將了解並明白依需求用以製造所需效率經皮貼片之適當技術。

本發明化合物連同習知佐劑、載體或稀釋劑因此可置放於成醫藥調配物劑型及其單位劑量形式，且此劑型可使用為固體(如錠劑或填充膠囊)或液體(如溶液、懸浮液、乳液、甘草劑、凝膠或其所填充之膠囊)，其皆為口服使用，對直腸投藥為栓劑形式；對非口服(包括皮下)使用為無菌注射劑溶液形式。此醫藥組合物及其單位劑型可包括習知比例之習知成分，含或不含額外活性化合物或成份，且此單位劑型可含有任合適當有效量的活性成分，對應於欲使用的日劑量範圍。

對口服投藥而言，醫藥組合物可為例如錠劑、膠囊、懸浮液或液體形式。醫藥組合物較好製成含有特定量活性成分之劑量單位形式。此劑量單位實例為膠囊、錠劑、粉末、微粒或懸浮液，以習知添加劑如乳糖、甘露糖醇、玉米澱粉或馬鈴薯澱粉、與黏合劑如結晶纖維素、纖維素衍生物、亞拉伯膠、玉米澱粉或明膠、與崩解劑如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或羧甲基纖維素鈉；及與潤滑劑如滑石或硬酯酸鎂製得。活性成分亦可以組合物藉注射投藥，其中例如使用生理食鹽水、葡萄糖或水作為適當醫藥可接受性載劑。

本發明化合物或其溶劑化物或生理功能性衍生物可使用作為醫藥組合物的活性成分，尤其是RUP3受體調節劑。名詞"活性成分"定義於"醫藥組成物"的情況，並意謂提供

最初藥理效應的醫藥組合物，其與"非活性成分"相反，其一般認知為無提供醫藥效益者。

當使用本發明化合物時，可在廣泛範圍內改變投藥量，且如慣例及醫師所了解，在個別個體例中對個體病況調整。例如，視待治療疾病性質及嚴重性、病患病狀、所用的化合物或是否治療急性或慢性疾病狀態或進行預防、或是否除了本發明化合物以外進一步需投予其他活性化合物而定。本發明的代表劑量包括(但不限於)約0.001至約5000毫克、約0.001至約2500毫克、約0.001至約1000毫克、0.001至約500毫克、0.001至約250毫克、約0.001至100毫克、約0.001至約50毫克及約0.001至約25毫克。整天期間可施行多次投予，尤其是在認為需要相對大量時，例如可投予2、3或4次。依照個體而定，並依病患醫師或看護者適當認為則可需向上或向下偏離此劑量範圍。

需使用於治療的活性成分或其活性鹽或衍生物之量將不僅隨著特定選擇的鹽類而定且依投藥途徑、治療病況性質以及病患的年紀及病況而改變，且最後將由醫師或臨床醫生判斷。一般而言，熟知本技藝者將了解如何推測在模型系統(一般為動物模型如人類)獲得之體內數據。一般，動物模型包括(但不限於)如實例5所述的齧齒目動物糖尿病模型(以及本技藝已知的其他動物模型，比如由Reed及Scribner在糖尿病、肥胖及代謝作用，1, 1999, 75-86所報導)。有些情形中，該等插補法可僅基於個別模型中動物體重與其他比較下，如哺乳類動物(較好為人類)，但更經

常該等插補法並非基於重量般簡單，而需結合各種因素。代表因素包括(但不限於)病患的類型、年紀、體重、性別、日常飲食及醫療狀況、疾病嚴重性、投藥途徑、藥理考量(如所用特有化合物的活性、功效、藥物動力學及毒物學輪廓)、是否利用藥劑分送系統、是否治療急性或慢性疾病狀態、或進行預防或除本發明式(I)化合物以外進一步投予其他活性化合物且作為藥物組合的一部分。以本發明化合物及/或組合物治療疾病病況的劑量療程係依據上述各種因素加以選擇。因此，可廣泛改變使用的實際劑量療程，且因此可偏離較佳劑量療程，且熟知技藝者將了解可試驗該等一般範圍外的劑量及劑量療程，且可用於本發明方法中。

所需投藥量可便利存於單一劑型中，或將劑量以適當間隔分開投藥，例如，如每天二、三、四次或更多次投予。次劑量本身可進一步分成數個分開鬆散間隔的投藥。尤其認為當需要投予較大數量時，可將每日劑量分成數次，例如，二、三或四部份投藥。若適當，依照個體行為而定，可能需要向上或向下偏離所示的日劑量。

本發明化合物可以各種廣泛口服及非口服劑型投藥。對熟知本技藝顯知下列劑型可包括做為活性成分之本發明化合物或本發明之醫藥上可接受鹽。

對自本發明化合物製備醫藥組合物而言，適當醫藥可接受載劑可選擇固體、液體或二者的混合物。固體形成製劑包括粉末、錠劑、藥丸、膠囊、藥包、栓劑及可分散微

粒。固體載劑可為一或多種物質，其亦可充當稀釋劑、調味劑、溶解劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、防腐劑、錠劑崩解劑或膠囊材料。

在粉末中，載劑為細分散固體其為細分散活性成分之混合物。

在錠劑中，活性成分與具有必要黏合性之載劑以適當比例混合。

粉末及錠劑可含有改變活性化合物的百分比量。粉末或錠劑的代表量可含有0.5至90%的活性化合物；但熟知本技藝者將了解若需要可使用範圍外的量。粉末及錠劑的適當載劑為碳酸鎂、硬酯酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃耆樹膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可油等等。名詞"製劑"意圖包括以膠囊材料作為載劑而提供膠囊之活性化合物調配物，其中含或不含載劑的活性成分被載劑包圍，因此與其締合。同樣地，包括藥包及扁藥劑。錠劑、粉末、膠囊、藥丸、藥包及扁藥劑可使用作為適合口服投藥的固體形式。

對製備栓劑而言，低熔點蠟(如脂肪酸甘油酯或可可油的混合物)首先熔解，且活性成分藉由攪拌而均質分散於其中。然後熔解的均質混合物倒進合適大小的鑄型中，使其冷卻並因此固化。

適合陰道投藥的調配物為子宮托、棉塞、乳霜、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧劑，其含有活性成分以外之如本技藝已知的載劑。

液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液，舉例來說，水或水-丙二醇溶液。例如，非口服注入液體製劑可調配為丙二醇溶液的水溶液。可注射製劑例如，無菌可注射水性或油性懸浮液)可根據已知技藝使用適當分散或濕潤劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑一可為在無毒非口服可接受稀釋劑或溶劑中之無菌可注射製劑，例如，於1,3-丁二醇中的溶液。在可使用之可接受載體及溶劑為水、Ringer氏溶液及等滲張氯化鈉溶液。此外，無菌固定油為傳統上使用作為溶劑或懸浮介質。對此目的而言，可使用任何品牌固定油，包括合成的單-或二甘油酯。另外，脂肪酸(如油酸)發現可使用於製備注射劑。

因此，本發明化合物可調配為非口服投藥(例如注射，舉例來說，丸劑注射或連續點滴注射)，並可為在小玻璃藥水瓶、預裝填針筒、小體積點滴灌注或添加防腐劑之多劑量容器中之劑量形式。醫藥組合物可為在油性或水性載體中形成懸浮液、溶液或乳液，並可含有調配劑(如懸浮劑、安定劑及/或分散劑)。或者，活性成分可為粉末形式，其以無菌固體經滅菌分離或自溶液凍乾獲得，以在使用之前以適當載體如無菌無熱原水復原。

適合口服使用的水性調配物可藉由將活性成分溶解或懸浮於水中並加入適當著色劑、調味劑、安定劑及稠化劑而製備。

適合口服使用的水性懸浮液可藉將細分散的活性成分與黏性材料分散於水中而製造，年性材料如天然或合成膠

質、樹脂、甲基纖維素、羥甲基纖維素鈉或其他熟知的懸浮劑。

亦包括固體形式製劑，其欲在使用前轉變成液體製劑供口服投藥。此液體形式包括溶液、懸浮液及乳液。這些製備除活性成分以外，可含有著色劑、調味劑、安定劑、緩衝劑、人造及天然甘味料、分散劑、稠化劑、溶解劑等等。

對表皮局部投藥而言，本發明化合物可調配成軟膏、乳霜或洗劑或經皮貼片。

例如，軟膏及乳霜可以水性或油性基劑添加適當稠化劑及/或凝膠劑調配成。洗劑可由水性或油性基劑調配，且一般亦含有一或多種乳化劑、安定劑、分散劑、懸浮劑、稠化劑或著色劑。

適合在口中局部投藥的調配物包括含有添加矯味基劑之活性劑的扁藥劑(該基劑通常為蔗糖及亞拉伯膠或黃耆樹膠)、在惰性基劑中含有活性成分的片劑(惰性基劑如明膠及甘油或蔗糖及亞拉伯膠)；以及在適當液體載劑中含有活性成分的漱口藥水。

溶液或懸浮液可藉習知方式(例如，以滴管、吸量管或噴霧器)直接施加於鼻腔。可提供單或多劑量劑型之調配物。在滴管或吸量管之例中，此可藉病患投予適當預定容量的溶液或懸浮液來完成。例如，在噴霧劑之例中，可利用計量霧化噴霧泵完成。

呼吸道的投藥也可利用氣溶膠調配物完成，其中活性成



分提供於具有適當推進劑的加壓包裝中。例如，若式(I)化合物或包括其之醫藥組合物以氣溶膠投藥，例如，作為經鼻氣溶膠或藉吸入投藥)，此可使用噴霧器、霧化器、泵噴霧器、吸入裝置、計量吸入器或乾粉末吸入器完成。可由對這些本技藝者所熟知之方法製備以氣溶膠投予式(I)化合物之醫藥劑型。例如，對其製備而言，使用慣用添加劑如苯甲醇或其他適當防腐劑、增進生物利用性之吸收促進劑、溶解劑、分散劑及其他，以及若需要的慣用推進劑例如包括二氧化碳、CFC's如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷等等，於水、水/醇類混合物或是其無菌溶液之式(I)化合物之溶液或分散液。氣溶膠較好亦含有表面活性劑，比如卵磷脂。藥物劑量可由所設之計量閥控制。

在意圖對呼吸道投藥的調配物包括鼻內調配物中，此化合物一般將具有小顆粒尺寸例如10微米或以下的等級。此顆粒尺寸可由本技藝已知方式獲得，例如微米化。若需要時，可運用適合給予持續釋出活性成分的調配物。

或者，可以乾粉末形式提供活性成分，例如，化合物在適當粉末基劑中之粉末混合物，粉末基劑如乳糖、澱粉、澱粉衍生物(如羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮(PVP))。較好，粉末載劑將在鼻腔中形成凝膠。此粉末組合物可呈單位劑量形式，例如，例如明膠之膠囊或匣或崩裂包裝，其以吸入器投予粉末。

藥製劑較好為單位劑量形式。在此形式中，製劑再分為含有適當量活性成分的單位劑量。單位劑量形式可為包裝

製劑，含有分散量製劑之包裝，如包裝錠劑、膠囊及藥水瓶或小玻璃藥水瓶中的粉末。另外，單位劑量形式可為膠囊、錠劑、藥包或扁藥劑本身，或可為其任何者之適當量的包裝形式。

口服投藥的錠劑或膠囊及靜脈內投藥的液體為較佳組合物。

根據此發明的化合物可視情況存有醫藥學可接受鹽類，包括醫藥上可接受酸加成鹽類，其由包括無機及有機酸的醫藥上可接受無毒性酸所製備。代表酸包括(但不限於)醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烷磺酸、二氯醋酸、甲酸、反丁烯二酸、葡萄糖醛酸、戊二酸、馬尿酸、氫溴酸、氫氯酸、羥乙基磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏酸、硝酸、草酸、雙羥萘甲酸、泛酸、磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、草酸、對-甲苯磺酸等等，如列於製藥科學期刊(Journal of Pharmaceutical Science), 66, 2 (1977)的醫藥上可接受鹽類；其併於本文作為參考。

酸加成鹽可獲得為化合物合成之直接產物。或者，游離鹼可溶解於含有適當酸的適當溶劑中，並藉蒸發溶劑或以別的方法分離鹽類及溶劑而單離鹽。本發明化合物可使用本技藝已知方法與標準低分子量溶劑形成溶劑化物。

本發明化合物可轉變成"前藥"(pro-drugs)。名詞"前藥"代表已用本技藝已知特定化學基修飾之化合物，且當對個體投藥時，該等基經歷生物轉化成母體化合物。前藥因此

可視為含有一或多個用以以過渡方式改變或消除化合物性質之特定非毒性保護基之本發明化合物。在一般觀點中，"前藥"方法利用於促進口服吸收。充分討論於T. Higuchi及V. Stella的"作為新穎分送系統的前藥"(Pro-drug as Novel Delivery Systems)第14冊A.C.S.Symposium系列；以及Bioreversible Carriers in Drug Design，此由Edward B. Roche編輯，美國製藥協會及Pergamon Press，1987，其併於本文作為參考。

本發明有些具體例包括一種製造供"組合療法"之醫藥組合物的方法，包括混合本文所述任一化合物具體例與至少一種本文所述之醫藥劑以及醫藥可接受性載劑。

有些具體例中，醫藥劑係選自由：載脂蛋白-B分泌物/微粒體三酸甘油酯轉移蛋白(apo-B/MTP)抑制劑、MCR-4激動劑、膽固醇細胞素-A(CCK-A)激動劑、血清促進劑及正腎上腺素再吸收抑制劑(例如，曲美(sibutramine))、交感神經刺激劑、 $\beta_3$ 腎上腺素受體激動劑、多巴胺激動劑(例如，溴麥角環(bromocriptine))、黑素細胞-刺激激素受體類似物、類大麻1受體拮抗劑[例如，SR141716：N-(哌啶-1-基)-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羧醯胺]、黑色素集中激素拮抗劑、輕粒子(leptons)(OB蛋白)、瘦素(leptin)類似物、瘦素受體激動劑、甘丙肽拮抗劑、解脂酵素抑制劑(比如奧利司他(tetrahydrolipstatin，即Orlistat))、厭食劑(比如蛙皮素激動劑)、神經肽-Y拮抗劑、擬胸腺劑、脫氫表雄甾酮或其類似物、糖皮質激素受

體激動劑或拮抗劑、神經肽受體拮抗劑、尾加壓素連結蛋白拮抗劑、類胰高血糖素肽-1受體激動劑、睫狀嗜中性營養因素(比如 Axokine™)、人類刺豚鼠相關蛋白(AGRP)、血漿飢餓激素受體拮抗劑、組胺3受體拮抗劑或逆激動劑、神經介素U受體拮抗劑、正腎上腺素厭食劑(例如，芬他命、馬井哞等等)、食慾抑制劑(例如，安非它酮)等等所組成。在進一步具體例中，醫藥劑選自由脂肪酶抑制劑、曲美、溴麥角環、麻黃素、瘦素及偽麻黃素所組成。

有些具體例中，醫藥劑選自由：磺醯脲、格列奈類藥物、雙胍類、糖苷酶( $\alpha$ -glucosidase)抑制劑、過氧化物酶體增生物活化受體- $\gamma$ (即PPAR- $\gamma$ )激動劑、胰島素、胰島素類似物、HMG-CoA還原酶抑制劑、降膽固醇藥劑(例如，芳氧芳酸酯類(包括：非諾貝特、苯紮貝特、吉非羅齊、羅飛貝特等等)、膽酸清除劑(包括消膽胺、考來替泊等等)以及菸鹼酸)、抗血小板劑(例如，阿斯匹靈及腺嘌呤核苷二磷酸受體拮抗劑，其包括克羅匹多、噻氣匹定等等)、血管收縮素轉化酶抑制劑、血管收縮素II受體拮抗劑及脂聯素所組成。

須注意當RUP3受體調節劑利用作為醫藥組合物中的活性成分時，此不僅意圖使用於人類，也用於其他非人類的哺乳類動物。而且，近來增進動物健康看護管理領域，考慮使用活性劑如RUP3受體調節劑，以治療無疾病或已有疾病徵兆之飼養動物(例如貓及狗)肥胖，以及其他飼養動物中的RUP3受體調節劑(例如食用動物，如牛、雞、魚等

等)。熟知本技藝者可易於了解利用此設定中之此化合物。

### 結合療法-預防及治療

在本發明上下文中，所描述之化合物或其醫藥組合物可利用於調節RUP3受體調控的疾病活性、本文所述之病況及/或失調。調節RUP3受體調控的疾病的實例包括代謝相關失調的預防或治療，如(但不限於)第I型糖尿病、第II型糖尿病、不當葡萄糖耐受性、胰島素抗性、高血糖症、高血脂症、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、血脂異常及徵候群X。調節RUP3受體調控之疾病活性的其他實例包括藉由減少食物攝取、誘發厭食(即飽足感)、控制體重增加、減重及/或影響代謝作用而預防或治療肥胖及/或過重。

儘管本發明化合物可作為唯一活性醫藥劑投藥(即單一療法)，但亦可使用於與其他醫藥劑組合使用(即結合療法)，以治療本文所述疾病/病況/失調。因此，本發明另一方面包括預防及/或治療代謝相關失調或體重相關失調如肥胖之方法，包含對須此預防及/或治療的個體投予有效量之本發明化合物，例如，式(I)化合物與本文所述之一或多種額外醫藥劑。

可使用於與本發明化合物結合的適當醫藥劑包括抗肥胖劑，如載脂蛋白-B分泌物/微粒體三酸甘油酯轉移蛋白(apo-B/MTP)抑制劑、MCR-4激動劑、膽固醇細胞素-A(CCK-A)激動劑、血清促進劑及正腎上腺素再吸收抑制

劑(例如曲美(sibutramine))、交感神經刺激劑、 $\beta_3$ 腎上腺素受體激動劑、多巴胺激動劑(例如, 溴麥角環(bromocriptine))、黑素細胞-刺激激素受體類似物、類大麻1受體拮抗劑[例如, SR141716: N-(哌啶-1-基)-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羧醯胺]、黑色素集中激素拮抗劑、輕粒子(OB蛋白)、瘦素(leptin)相似物、瘦素受體激動劑、甘丙肽拮抗劑、解脂酵素抑制劑(比如奧利司他(tetrahydrolipstatin, 即Orlistat))、厭食劑(比如蛙皮素激動劑)、神經肽-Y拮抗劑、擬胸腺劑、脫氫表雄甾酮或其類似物、糖皮質激素受體激動劑或拮抗劑、神經肽受體拮抗劑、尾加壓素連結蛋白拮抗劑、類胰高血糖素肽-1受體激動劑、睫狀嗜中性營養因素(比如Axokine<sup>TM</sup>)、人類刺豚鼠相關蛋白(AGRP)、血漿飢餓激素受體拮抗劑、組胺3受體拮抗劑或逆激動劑、神經介素U受體拮抗劑、正腎上腺素厭食劑(例如, 芬他命、馬井哞等等)、食慾抑制劑(例如, 安非它酮)。

其他抗肥胖劑(包括下列藥劑)為已知或可根據目前所揭示者對於熟知本技藝者易於了解者。

有些具體例中, 抗肥胖劑選自由脂肪酶抑制劑、曲美、溴麥角環、麻黃素、瘦素及偽麻黃素所組成。進一步具體例中, 本發明化合物及結合療法配合運動及/或可察覺的食物療法投藥。

將了解本發明化合物與其他肥胖劑、厭食劑、食慾抑制劑、及相關藥劑所結合療法的範圍並分限定於上面所列,

但理論上包括與任何醫藥劑或醫藥組合物的任何結合，而有效治療過重及極肥個體。

除了抗肥胖劑外，可使用於與本發明的化合物結合之其他適當的醫藥劑包括可用於治療代謝相關失調及/或其伴隨疾病之藥劑。該等疾病例如，但不限於，充血性心臟衰竭、第I型糖尿病、第II型糖尿病、不當葡萄糖耐受性、胰島素抗性、高血糖症、高血脂症、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、血脂異常及徵候群X、視網膜病、腎病及神經病變。此處引述一或多種疾病的預防或治療包括使用一或多種本技藝已知的藥劑，藥劑種類引用如下(但不限於)：磺醯脲類、美格替耐類(meglitinides)、雙胍類、 $\alpha$ -糖苷酶抑制劑、過氧化物酶體增生物活化受體- $\gamma$  (即PPAR- $\gamma$ ) 激動劑、胰島素、胰島素類似物、HMG-CoA還原酶抑制劑、降膽固醇藥劑(例如，芳氧芳酸酯類(包括：非諾貝特、苯紮貝特、吉非羅齊、羅飛貝特等等)、膽酸清除劑(包括消膽胺、考來替泊等等)以及菸鹼酸)、抗血小板劑(例如，阿斯匹靈及腺嘌呤核苷二磷酸受體拮抗劑(包括克羅匹多、噻氯匹定等等)、血管收縮素轉化酶抑制劑、血管收縮素II受體拮抗劑及脂聯素等等。依照本發明一方面，本發明化合物可使用於與醫藥劑或屬於一或多種本文所列種類的藥劑結合。

將了解本發明化合物與其他醫藥劑結合療法的範圍並不限定此處前後所列，但原則上包括與用以預防或治療與代謝相關失調有關之疾病、病況或失調之任何醫藥劑或醫

藥組合物的任何結合。

本發明有些具體例包括預防或治療本文所述疾病、失調、病況或其併發症之方法，包含對須此預防或治療之個體投予治療有效量或劑量之本發明化合物服用量與至少一種醫藥劑之結合，該醫藥劑係選自下列所組成之組群：磺醯脲類、美格替耐類(meglitinides)、雙胍類(biguanide)、 $\alpha$ -糖苷酶抑制劑、過氧化物酶體增生物活化受體- $\gamma$  (即PPAR- $\gamma$ )激動劑、胰島素、胰島素類似物、HMG-CoA還原酶抑制劑、降膽固醇藥劑(例如，芳氧芳酸酯類(包括：非諾貝特、苯紮貝特、吉非羅齊、羅飛貝特等等)、膽酸清除劑(包括消膽胺、考來替泊等等)以及菸鹼酸)、抗血小板劑(例如，阿斯匹靈及腺嘌呤核苷二磷酸受體拮抗劑(包括克羅匹多、噻氣匹定等等)、血管收縮素轉化酶抑制劑、血管收縮素II受體拮抗劑及脂聯素等等)。有些具體例中，本發明方法包括分別投予本發明化合物醫藥劑。進一步具體例中，本發明化合物與醫藥劑一起投藥。

可用以與本發明化合物結合的適當醫藥劑包括磺醯脲類。此磺醯脲類(SU)為自胰臟 $\beta$ 細胞藉細胞膜中SU受體以傳達胰島素分泌信號而促進胰島素分泌物的藥劑。磺醯脲類實例包括格列苯脲、格列吡嗪、格列美脲及其他本技藝已知的磺醯脲類。

可使用於與本發明化合物結合的適當醫藥劑包括美格替耐類。此美格替耐類為苯甲酸衍生物，代表新一類的促胰島素分泌劑(secretagogue)。這些藥劑以飯後高血糖症為目



標，並在降低HbA1c方面顯示與磺醯脲相當的功效。美格替耐類實例包括瑞格列奈 (repaglinide)、那格列奈 (nateglinide)及其他本技藝已知的美格替耐類。

可使用於與本發明化合物結合的適當醫藥劑包括雙胍類。此雙胍類代表一種刺激無氧糖分解 (anaerobic glycolysis)、增加末梢組織中胰島素的敏感度、促進腸的葡萄糖吸收、肝臟糖質新生的抑制及抑制脂肪酸氧化的藥劑。雙胍類實例包括芬法敏 (phenformin)、二甲雙胍、丁基雙胍及本技藝已知的雙胍。

可使用於與本發明化合物結合的適當醫藥劑包括 $\alpha$ -糖苷酶抑制劑。此 $\alpha$ -糖苷酶抑制劑競爭性地抑制胰臟及/或腸中的消化酵素如 $\alpha$ -澱粉酶、麥芽酶、 $\alpha$ -糊精酶、轉化酶等等)。 $\alpha$ -糖苷酶抑制劑之可逆抑制作用可藉由延遲澱粉及糖的消化作用，而阻止、消除或減少血液葡萄糖量。 $\alpha$ -糖苷酶抑制劑實例包括阿卡波糖、N-(1,3-二羥基-2-丙基)纈胺醯胺 (俗名為：伏格列波糖 (voglibose))、米葛醇 (miglitol)及本技藝已知的 $\alpha$ -糖苷酶抑制劑。

可使用於與本發明化合物結合的適當醫藥劑包括過氧化物酶體增生物活化受體- $\gamma$ (即PPAR- $\gamma$ )激動劑。過氧化物酶體增生物活化受體- $\gamma$ 激動劑表示一類可活化核受體PPAR- $\gamma$ 且因此調節涉及控制葡萄糖製造、運輸及利用的胰島素感應基因之轉譯之化合物。此類藥劑亦可促進脂肪酸代謝作用的調節。PPAR- $\gamma$ 激動劑實例包括羅格列酮、吡格列酮、特沙葛塔 (tesaglitazar)、尼特葛脞 (netoglitazone)、GW-

409544、Gw-501516及本技藝已知的PPAR- $\gamma$  激動劑。

可使用於與本發明化合物結合的適當醫藥劑包括HMG-CoA還原酶抑制劑。HMG-CoA還原酶抑制劑亦稱為士他汀(Statin)化合物，此屬於一種由抑制羥甲基戊二醯基CoA(HMG-CoA)還原酶而降低血液膽固醇量的藥劑。HMG-CoA還原酶為在膽固醇生物合成中的速率決定酵素。士他汀類藉由向上調節LDL受體活性而降低血清LDL濃度，並負責自血液清除LDL。有些代表實例，士他汀化合物包括羅素他汀(rosuvastatin)、普伐他汀(pravastatin)及其鈉鹽、辛伐他汀(simvastatin)、羅瓦斯達汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、BMS's"超他汀"(superstatin)及本技藝已知的HMG-CoA還原酶抑制劑。

可使用於與本發明化合物結合的適當醫藥劑包括苯氧芳酸酯類。苯氧芳酸酯類化合物屬於一種藉抑制肝臟中三酸甘油酯的合成及分泌物病活化脂蛋白脂肪分解酵素之降低血液膽固醇量的藥劑。苯氧芳酸酯類已知可活化過氧化物酶體增生物活化受體，並誘發脂蛋白脂肪分解酵素表現。苯氧芳酸酯類化合物實例包括苯紮貝特(bezafibrate)、苧氯貝特(beclobrate)、比尼貝特(binifibrate)、系羅貝特(ciplofibrate)、克利貝特(clinofibrate)、氯苯丁酯(clofibrate)、氯貝酸(clofibric acid)、依託貝特(etofibrate)、非諾貝特(fenofibrate)、吉非羅齊(gemfibrozil)、飛可貝特(ficofibrate)、

比利貝特 (pirifibrate)、氯煙貝特 (ronifibrate)、雙貝特 (simfibrate)、羥乙茶鹼安妥明 (theofibrate) 及本技藝已知的苯氧芳酸酯類。

可使用於與本發明化合物組合的適當醫藥劑包括血管收縮素轉化酶 (ACE) 抑制劑。血管收縮素轉化酶抑制劑屬於一種藉由抑制血管收縮素轉化酶而部分降低血液葡萄糖亮以及降血壓的藥劑。血管收縮素轉化酶抑制劑實例包括卡托普利 (captopril)、依那普利 (enalapril)、阿拉普利 (alacepril)、地拉普利 (delapril)、雷米普利 (ramipril)、賴諾普利 (lisinopril)、咪噠普利 (imidapril)、苯那普利 (benazepril)、喜仍那普利 (ceronapril)、西拉普利 (cilazapril)、依好普利拉 (enalaprilat)、福辛普利 (fosinopril)、莫妥普利 (moveltopril)、培哌普利 (perindopril)、喹那普利 (quinapril)、螺普利 (spirapril)、替莫普利 (temocapril)、群多普利 (trandolapril) 及本技藝已知的血管收縮素轉化酶抑制劑。

可使用於與本發明化合物結合的適當醫藥劑包括血管收縮素 II 受體拮抗劑。血管收縮素 II 受體拮抗劑以血管收縮素 II 受體亞型 1 (即 AT1) 為目標，並經證明在高血壓的有益效果。血管收縮素 II 受體拮抗劑實例包括洛沙坦 (losartan) (及鉀鹽形式) 及本技藝已知的血管收縮素 II 受體拮抗劑。

列於本文的一或多種疾病之其他治療方式包括使用本技藝已知的醫藥劑，此屬於有關下列 (但不限於) 藥劑種類者：合成支鏈澱粉激素激動劑 (例如，澱粉不溶素

(pramlintide))、胰島素促泌素(例如，GLP-1激動劑、腸促胰島素類似物(exendin)-4、胰島素促生膚(insulinotropin)(NN2211)、二肽基肽酶抑制劑(例如，NVP-DPP-728))、醯基 CoA 膽固醇乙醯激轉移酶抑制劑(例如，依替米貝(ezetimibe)、艾氟麥(eflucimibe)及類似化合物)、膽固醇吸收抑制劑(例如，依替米貝、潘喹甘(pamaqueside)及類似化合物)、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑(例如，CP-529414、JTT-705、CETi-1及類似化合物)、微粒體三酸甘油酯轉移蛋白抑制劑(例如，伊普塔派(implitapide)及類似化合物)、膽固醇調節劑(例如，NO-1886及類似化合物)、膽汁酸調節劑(例如，GT103-279及類似化合物)及角鯊烯合成酶抑制劑。

角鯊烯合成酶抑制劑屬於一種藉由抑制角鯊合成而降低血液膽固醇量的藥劑。角鯊烯合成酶抑制劑實例包括(S)- $\alpha$ [雙[2,2-二甲基-1-氧代丙氧基)甲氧基]-亞磷醯基]-3-苯氧基苯丁烷磺酸、單鉀鹽(BMS-188494)及本技藝已知的角鯊烯合成酶抑制劑。

依照本發明，該組合可藉由將個別活性成分全部一起或個別與本文所述生理上可接受性載劑、賦形劑、黏合劑、稀釋劑等等混合而使用，並使混合物或諸混合物以醫藥組合物經口服或非口服投藥。當化合物或式(I)化合物以結合療法與另一活性化合物結合投藥時，治療劑可調配為個別醫藥組合物，而在相同時間或不同時間投藥，或可以單一組合物投予治療劑。

## 其他利用性

本發明的另一目的為關於式(I)的放射性標記化合物，其不僅可用於放射線顯影，亦可用於體內及體外分析，用以使組織樣本(包括人類)中定位及定量RUP3受體，及用以藉由抑制放射性標記化合物結合而鑑定RUP3受體配位體。本發明進一步目的為發展包含此放射性標記化合物的新穎RUP3受體分析。

本發明包含式(I)之同位素標記化合物以及其亞屬，如(但不限於)式(Ia)至式(IIIo)。“同位素”或“放射性標記”化合物為與本文揭示的化合物相同，但事實上一或多個原子經具有原子數或質量數不同於天然(自然發生)之原子數或質量數之原子所取代或置換。可併入本發明化合物的適當放射性核種包括(但不限於) $^2\text{H}$ (也寫成D，氘)、 $^3\text{H}$ (也寫成T，氚)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 及 $^{131}\text{I}$ 。併入既有放射性標記化合物的放射性核種將依照放射性標記化合物的特定用途而定。例如，對體外RUP3受體標記及競爭分析而言，併有 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$ 之化合物一般最常用。對放射性顯影用途而言， $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 或 $^{77}\text{Br}$ 一般最常用。

應了解“放射性標記”或“標記化合物”為併有至少一個放射性核種的本發明化合物；有些具體例中，放射性核種選自由 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$ 及 $^{82}\text{Br}$ 所組成之組群。本發明某種同位素標記化合物可用於化合物及/或受質組織分配分

析。有些具體例中，放射性核種 $^3\text{H}$ 及/或 $^{14}\text{C}$ 同位素可用於此研究。再者，以較重同位素如氘(即 $^2\text{H}$ )的取代可獲得源自較大代謝安定性(例如增加體內半生期或減少劑量需求)之某治療優點，且因此在某些情況下為較佳。本發明的同位素標記化合物一般可由下列程序(類似潛數反應圖及下列實例所述之程序)藉由同位素標記試劑取代非同位素標記試劑來製備。以下討論可用的其他合成方法。再者，需了解在本發明化合物所表示的所有原子可為此原子最普遍出現的同位素或更稀有的放射性同位素或非放射性活性同位素。

將放射性同位素併入有機化合物的合成方法可適用於本發明化合物，且為本技藝悉知。例如，將活性量的氘併入目標分子之該等合成方法如下：

A. 以氘氣體催化還原-此程序通常產生高特異活性產物，並需要鹵化或不飽和前驅物。

B. 以硼氘化鈉 $[\text{}^3\text{H}]$ 還原-此程序相當便宜，且需要含有可還原官能基如醛、酮、內酯、酯等等的前驅物。

C. 以氘化鋁鋰 $[\text{}^3\text{H}]$ 還原-此程序在幾乎理論上特定活性中提供產物。此也須含有可還原官能基如醛、酮、內酯、酯等等的前驅物。

D. 氘氣體暴露標記-此程序牽涉使含有可交換質子的前驅物在適當催化劑存在下暴露於氘氣體。

E. 使用碘化甲烷 $[\text{}^3\text{H}]$ 的N-甲基化-此程序通常用以藉高特異活性碘化甲烷 $(^3\text{H})$ 處理適當前驅物製備O-甲基或N-甲基

(<sup>3</sup>H)產物。此方法一般而言可具有較高特異活性，例如，約70：90 Ci/mmol。

將活性量之<sup>125</sup>I併入目標分子的合成方法包括：

A. 桑德邁爾(Sandmeyer)及相似反應-此程序將芳基或雜芳基胺轉換成重氮鎊鹽(如四氟硼酸鹽)，且隨後使用Na<sup>125</sup>I來標記<sup>125</sup>I化合物。代表的程序見於Zhu, D.-G及其夥伴之J. Org. Chem, 2002, 67, 943-948頁。

B. 苯酚的正<sup>125</sup>碘化-此程序使<sup>125</sup>I在苯酚的鄰位置併入，此由Collier, T. L.及其夥伴於J. Labeled Compd Radiopharm. 1999,42, S264-S266中報導。

C. 芳基及雜芳基溴化物與<sup>125</sup>I交換-此方法一般為二步驟製程。第一步驟為芳基或雜芳基溴化物使用例如Pd催化反應[即Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>]轉換成對應的三烷基錫中間物，或在三烷基錫鹵化物或六烷基錫[例如(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SnSn(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]存有下列經由芳基或雜芳基鋰轉化。代表程序由Bas, M.-D及其夥伴於J. Labeled Compd Radiopharm. 2001,44, S280-S282所報導。

在鑑定/評估化合物之篩選分析中可使用本發明的放射性標記的RUP3受體化合物。一般而言，新合成或鑑定的化合物(即試驗化合物)可評估其減少"本發明的放射線標記化合物"結合至RUP3受體的能力。因此，試驗化合物與"本發明的放射標記化合物"競爭與RUP3受體結合之能力與其結合親和性直接相關。

本發明的標記化合物結合至RUP3受體。在一具體例

中，標記化合物具有小於約 500  $\mu\text{M}$  的  $\text{IC}_{50}$ ，在另一具體例中，標記化合物具有小於約 100  $\mu\text{M}$  的  $\text{IC}_{50}$ ，又在另一具體例中，標記化合物具有小於約 1  $\mu\text{M}$  的  $\text{IC}_{50}$ ，且又更另一具體例中，標記抑制劑具有小於 0.1  $\mu\text{M}$  的  $\text{IC}_{50}$ 。

所揭示之受體及方法之其他用途將根據此揭示使本技藝者更顯而易見。

如所了解，本發明方法的步驟不需執行任何特定次數或任何特定順序。本發明的額外目的、優點及新特性將根據下面實例而使熟知本技藝者更易於明白。

### 實例

下列實例提供進一步定義此發明，但不用以限制發明於這些特定實例。

#### 實例 1

#### RUP3 的 96-孔環狀 AMP 膜分析

材料：

- 1) 得自 Perkin Elmer 的腺苷酸環化酶活化閃盤分析套組 - 96 孔 (SMP004B) 及隨套組所附的  $^{125}\text{I}$  追蹤劑 (NEX130)。  
保存於冷凍櫃內，且使閃盤不暴露於光線中。
- 2) 磷酸肌酸 - Sigma P-7936
- 3) 肌酸磷脂酶 - Sigma C-3755
- 4) GTP - Sigma G-8877
- 5) ATP - Sigma A-2383
- 6) IBMX - Sigma I-7018
- 7) Hepes-1M 於蒸餾水之溶液 - Gibco#15630080



- 8)  $\text{MgCl}_2$ -Sigma M-1028-1M溶液
- 9) NaCl-Sigma-S6546-5M溶液
- 10) Brandford蛋白分析套組-Biorad#5000001
- 11) Proclin 300-Sigma#4-8126

結合緩衝劑-經過45-微米的Nalgene過濾器過濾，並存放冷凍櫃中。所有緩衝液及膜在執行分析時保持冷卻(在冰桶中)。

20 mM HEPES, pH 7.4

1 mM  $\text{MgCl}_2$

100 mM NaCl

2X再生緩衝液(製成結合緩衝液)

20 mM磷酸肌酸(1.02克/200毫升的結合緩衝液)

20單位的肌酸磷脂酶(4毫克/200毫升)

20  $\mu\text{M}$  GTP(在結合緩衝液中補足10.46毫克/毫升，並加入200微升/200毫升)

0.2 mM ATP(22.04毫克/200毫升)

100 mM IBMX(44.4毫克IBMX首先溶解於1毫升的100% DMSO，然後添加總量至200毫升的緩衝液)

再生緩衝物可等分成40-45毫升部分(在50毫升的無菌管中)，並保持冰凍2個月以上。簡單將管子置放於室溫水的燒杯內，以在分析當天使再生緩衝液解凍。

#### A. 分析程序

- 1) 使用Matrix 1250 8-通道移液器移液50微升之再生緩衝液於在6孔中

- 2) 在列1及列11與12中移液5微升DMSO
- 3) 在此格式中於列11及12移液50微升cAMP標準品：  
排A為50 pmole/孔，排B為25 pmole/孔，排C為12.5 pmole/孔，排D為5 pmole/孔，排E為2.5 pmole/孔，排F為1.25 pmole/孔，排G為0.5 pmole/孔，以及排H為0 pmole/孔(僅緩衝液)
- 4) 對IC<sub>50</sub>而言，使用下列稀釋計畫自化合物稀釋盤各孔移液5微升化合物：

孔H：400 μM的化合物(化合物在反應混合物中的最後濃度=5/100 x 400 μM=20 μM)

孔G：孔H之1：10稀釋(即自孔H的5微升化合物+45微升的100% DMSO(最後濃度=2 μM))

孔F：孔G之1：10稀釋(最後濃度=0.2 μM)

孔E：孔F之1：10稀釋(最後濃度=0.02 μM)

孔D：孔E之1：10稀釋(最後濃度=0.002 μM)

孔C：孔D之1：10稀釋(最後濃度=0.0002 μM)

孔B：孔C之1：10稀釋(最後濃度=0.00002 μM)

孔A：孔B之1：10稀釋(最後濃度=0.000002 μM)

IC<sub>50</sub>或EC<sub>50</sub>各重複三次。因此，一個閃盤(Flashplate)可設定處理3個化合物(即化合物#1為列2、3及4，化合物#2為列5、6及7，以及化合物#3為列8、9及10)

- 5) 將50微升的RUP3膜加入列2至10的所有孔中。(在開始分析之前，RUP3及CMV(以不含RUP3序列的表現質體轉染之細胞)兩者的冷凍膜粒片懸浮於結合緩

衝液中，通常1盤膜為1毫升的結合緩衝液。這些膜隨時保存於冰上，且使用多轉子 (polytron) (Brinkmann多轉子，型號#PT-3100)(設定15-20秒為6-7次)，以獲得均質膜懸浮液)。使用套組中所附指示藉Bradford蛋白分析套組測定蛋白濃度，使用套組中所提供的標準做為參考。以結合緩衝液調整膜的蛋白濃度，因此50微升膜=15  $\mu\text{g}$ 蛋白(即0.3毫克/毫升蛋白)。

- 6) 在列1中，孔A、B、C及D加入50微升RUP3膜。孔E、F、G及H中加入50微升CMV膜(CMV膜與RUP3膜為相同蛋白濃度)。
- 7) 在室溫下以在旋轉平臺搖晃器上攪動1小時。搖晃時以鋁箔覆蓋。
- 8) 1小時後，加入(所有96個孔)，以閃盤套組所供應的偵測緩衝液中之100微升的 $^{125}\text{I}$ 追蹤劑加上proclin，以下列方式補充：

每閃盤每10毫升移液：100毫升偵檢緩衝液+1毫升 $^{125}\text{I}$ +0.2毫升Proclin(此proclin有助於停止cAMP產生)。若具有較少的盤，則製造較少量的偵檢緩衝混合物。

- 9) 在旋轉平臺搖晃器上搖晃2小時，以鉛製壓片覆蓋該等盤。
- 10) 以閃盤套組所提供的塑膠薄層封閉物密封該等盤。
- 11) 使用TRILUX 1450 Microbeta計數裝置計算該等盤。檢視計數裝置的入口來測定使用何種計算方案。

- 12) 對 96 孔的 cAMP 膜分析而言，根據 RUP3 非融合  $IC_{50}EC_{50}$  來分析 Arena Database 上的資料，且使用者必須輸入化合物數目及化合物濃度。

## B. 膜環化酶基準

### 1) 訊號對雜訊：

對 RUP3 而言，可接受的訊號對噪訊比可自 4 至 6 變化。原料 cpms 對 RUP3 大約為 1800~2500，且對 CMV 大約為 3500~4500。cpm(或 cAMP/孔的最後 pmoles)不可落於標準曲線外，且應不接近標準曲線的孔 A(50 pmole/孔)及孔 H(無 cAMP)。大體上，以 RUP3 受體產生的 cAMP 之 pmoles 大約為 11 至 13 pmole/孔(對 15  $\mu$ g/孔蛋白)，且對 CMV 為介於 2 至 3 pmole/孔之間(對 15  $\mu$ g/孔蛋白)。

### 2) 標準曲線：

斜率應為線型，且兩次誤差條圖應非常小。如上所述，受體及 CMV 對照組不可偏離標準曲線刻度。若受體對照組脫離標準曲線的高端，即 50 pmole/孔或更高，必須使用較少蛋白重複此實驗。然而，此情形在以暫時轉染的 RUP3 膜(10  $\mu$ g DNA/15 公分盤，使用 60 微升的 Lipofectamine，並在轉染 24 小時後製備膜)並未觀察到。

- 3)  $IC_{50}$  或  $EC_{50}$  曲線上端應為對照組 RUP3 膜之 100%(+或-20%)，且下端應低於 0(或至多 20%)。重複三次測定的標準誤差應為 +或-10%。

### C. 於 HIT-T15 細胞中的 cAMP 刺激

HIT-T15(ATCC CRL#1777)為胚質不滅之田鼠胰島素製造細胞株。這些細胞表現RUP3且因此可使用於評定RUP3配位體藉由其內生表現受體刺激或抑制cAMP累積的能力。在此分析中，細胞生長至80%融合，然後分配於96孔閃盤中(50,000細胞/孔)，以藉"cAMP 閃盤分析"(NEN，目錄編號SMP004)偵檢cAMP。簡言之，將細胞放入含有載體以相關濃度之試驗配位體或1  $\mu$ M的forskolin的抗cAMP抗體覆蓋的孔中。後者為腺苷酸環化酶的直接活化劑，並作為在HIT-T15細胞中cAMP的刺激陽性對照組。所有狀況重複三次試驗。1小時後刺激cAMP之培育後，將含有 $^{125}$ I-cAMP的偵檢混合物加入每個孔中，並使盤又培育一1小時。然後吸除孔以除去未結合的 $^{125}$ I-cAMP。使用Wallac Microbeta計數器偵測經結合的 $^{125}$ I-cAMP。在每個樣本中的cAMP量藉由與標準曲線比較而測定，此曲線可由盤上有些孔中之已知濃度cAMP獲得。

### D. 在 HIT-T15 細胞中的胰島素分泌刺激

已知當培養基中的葡萄糖濃度從3 mM變成15 mM時，cAMP在HIT-T15細胞中的刺激會引起胰島素分泌增加。因此，RUP3配位體也可試驗其在HIT-T15細胞中刺激葡萄糖依存性胰島素分泌物(GSIS)的能力。在此分析中，在12孔盤中以30,000細胞/孔培育於含有3 mM葡萄糖且無血清的培養基中2小時。然後變更培養基；孔接收含有3 mM或15 mM葡萄糖的培養基，且在二情形中，培養基以相關濃度

含有載體(DMSO)或RUP3配位體。有些孔接收含有1  $\mu$ M forskolin的培養基做為陽性對照組。所有條件重複三分。細胞培育30分鐘，且以ELISA測定分泌至介質中的胰島素量，此使用得自Peninsula實驗室(目錄編號ELIS-7536)或Crystal Chem Inc.(目錄編號90060)的套組。

#### E. 單離大鼠胰島中的胰島素刺激

至於HIT-T15細胞，已知當培養基中的葡萄糖濃度由60毫克/公合轉變成300毫克/公合時，在單離大鼠胰島中的cAMP刺激引起胰島素分泌增加。RUP3為在大鼠胰島的胰島素產生細胞中之內生表現GPCR。因此，RUP3配位體亦可試驗其在大鼠胰島培養物中刺激GSIS的能力。此分析執行如下：

- A. 對每個化驗條件而言，使用解剖顯微鏡選擇75-150胰島同等物(IEQ)。在低葡萄糖培養基(任意)中培養隔夜。
- B. 將胰島公平分成三分每樣本有25-40胰島同等物的樣本。以5毫升低(60毫克/公合)葡萄糖 krebs-Ringers Buffer(KRB)分析培養基轉移至6孔盤孔中的40  $\mu$ m網狀無菌細胞濾網。
- C. 在30°C及5%CO<sub>2</sub>中培養30分鐘(若跳過隔夜的步驟則為1小時)。若需要對RIA的陽性對照組，則儲存上澄液。
- D. 將具有胰島的濾網移至含5毫升/孔低葡萄糖KRB之新孔中。此為第二次預培育並用以自培養物培養基除去

- 殘留物或過量胰島。培育30分鐘。
- E. 將濾網移至含有4或5毫升低葡萄糖KRB之下一個孔(Low 1)。在37°C培育30分鐘。將上澄液收集至預標識之低結合聚丙烯管中供辨識並冷卻保存。
- F. 將濾網移至高葡萄糖孔(300毫升/公合，此相當於16.7 mM)中。如前述培養並收集上澄液。在低葡萄糖中清洗於濾網中的胰島，以除去剩餘胰島素。若欲收集洗液用於分析，則對每個條件使用一個清洗孔(即設定三次重複)。
- G. 將濾網移至具有低葡萄糖分析培養基之最終孔中(Low 2)。如前述培養並收集上澄液。
- H. 保持冷卻，在4-8°C中以1800 rpm離心分離上澄物8分鐘，以一除脫離40毫米網目知小胰島/胰島片。移除所有，但較低的0.5-1毫升除外，且以每份兩次分配至預先標識的低結合管中。冷凍並儲存於< -20°C，直到測定胰島素濃度。
- I. 如上述完成胰島素測定，或由做為客戶服務之Linco Labs測定，使用其大鼠胰島素RIA(目錄編號RI-13K)。

## 實例 2

### A. 在人類組織中RUP3表現的RT-PCR分析(圖1A)

RT-PCR使用於測定RUP3的組織分配。對PCR所使用的寡核苷酸具有下列序列：

ZC47：5'-CATTGCCGGGCTGTGGTTAGTGTC-3'(正向引

子),(SEQ ID NO : 3) ;

ZC48 : 5'-GGCATAGATGAGTGGGTTGAGCAG-3'(反  
向引子),(SEQ ID NO : 4) ;

並且使用人類多重組織 cDNA 盤 (MTC, Clontech) 作為樣板 (每 PCR 擴增為 1 ng cDNA)。分析 22 個人類組織。在 50 微升反應中藉由下面順序使用 Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Inc. ; 附有製造商指示) 執行 PCR : 步驟 1 , 95°C 中 4 分鐘 ; 步驟 2 , 95°C 中 1 分鐘 ; 步驟 3 , 60°C 中 30 秒 ; 步驟 4 , 72°C 中 1 分鐘 ; 步驟 5 , 72°C 中 7 分鐘。步驟 2 至 4 重複 35 次。

所得 PCR 反應 (15 微升) 負載至 1.5% 洋菜膠體上 , 以分析 RT-PCR 產物 , 且表現 RUP3 的特定 466 個鹼基對 DNA 片段自胰臟源的 cDNA 明確擴增。腦的次區域亦證明低表現。

#### **B. 在人類組織中 RUP3 表現的 cDNA 墨點分析 (圖 1B)**

RT-PCR 分析的結果進一步確認 cDNA 墨點分析。在此分析中 , 含有得自 50 個人類組織 (Clontech) 之 cDNA 的墨點薄膜與具有衍生於人類 RUP3 之序列的 <sup>32</sup>P-放射性標記 DNA 探針雜交。雜交信號可發現於胰臟及胎兒肝臟 , 提示這些組織表現 RUP3。在所分析的其他組織中未偵測到顯著表現。

#### **C. 以分離的人類郎格罕 (Langerhans) 胰臟胰島的 RT-PCR 之 RUP3 分析 (圖 1C)**

以具有單離的人類郎格罕胰臟胰島的 RT-PCR 對 RUP3 進一步分析顯示在胰島細胞中 RUP3 強烈表現 , 但在對照樣



本中並無。

#### D. 藉 RT-PCR 以大鼠起源之 cDNAs 的 RUP3 表現分析 (圖 1D)

RUP3 表現進一步以 RT-PCR 技術以大鼠起源 cDNAs 分析。使用於此分析的組織 cDNA 獲自 Clontech，但視丘下部及胰島除外，此可於實驗室內準備。在分析 RUP3 表現之前，藉由控制管家基因 GAPDH 的 RT-PCR 分析使各 cDNA 樣本的濃度公稱化。PCR 所使用的寡核苷酸具有下列序列：

大鼠 RUP3 ("rRUP3") 正向：3'-CATGGGCCCTGCACCTTCTTTG-3'  
(SEQ ID NO:5)；

rRUP3 反向：5'-GCTCCGGATGGCTGATGATAGTGA-3'  
(SEQ ID NO:6)。

在 50 微升反應中藉由下面順序使用 Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Inc.; 附有製造商指示) 來執行 PCR：步驟 1，95°C 中 4 分鐘；步驟 2，95°C 中 1 分鐘；步驟 3，60°C 中 30 秒；步驟 4，72°C 中 1 分鐘；及步驟 5，72°C 中 7 分鐘。步驟 2 至 4 重複 35 次。

所得 PCR 反應 (15 微升) 負載至 1.5% 洋菜膠體上，以分析 RT-PCR 產物，且表現大鼠 RUP3 的特定 547 個鹼基對 DNA 片段自胰臟源的 cDNA 特易擴增，此顯示與人類相似的表現輪廓。特別注意的是，在單離的胰島及視丘下部發現強烈表現。

#### 實例 3

#### RUP3 蛋白表現限制於胰臟胰島的 $\beta$ 細胞譜系 (圖 2)

##### A. 在兔子中製備多株抗-RUP3 抗體 (圖 2A)

兔子以具有衍生自大鼠RUP3("rRUP")序列之抗原肽免疫。肽序列為RGPERTRESAYHIVTISHPELDG，且與大鼠RUP3在對應區域共有100%相同性。半胱胺酸殘基在此抗原肽的N-端併入，以在注入兔子之前，促進KLH交聯。所得抗血清("抗-RUP3")及對應的免疫前血清("前-rRUP3")試驗於免疫印跡分析中對小鼠RUP35之免疫反應性(印跡道1至4)。此分析中，GST-RUP3融合蛋白可由抗-rRUP3抗血清(印跡道4)輕易確認，但預免疫血清則否(道2)。當在過量抗原肽中執行免疫印跡分析時(道6)，可有效除去免疫反應信號。

#### B. 在胰臟胰島的胰島素產生 $\beta$ 細胞中的RUP3表現(圖2B)

大鼠胰臟在PBS中以4%仲甲醛(PFA)過度灌注，並在OCT包埋培養基中包埋。準備10微米切片，並固定於蓋玻片上，並以預-rRUP3(圖2B，板a)或抗-rRUP3抗血清(圖2B，板c及e)進行免疫著色，接著以共軛至螢光發色團Cy-3之驟的抗兔IgG第二次著色。各切片亦與單株抗胰島素抗體(Santa Cruz，圖2B，板b及d)在最初著色中共同免疫著色，接著以共軛至FITC之驟的抗兔IgG(donkey anti-rabbit IgG)或以羊抗-胰高血糖素抗體(Santa Cruz，圖2B，板f)及偶合至FITC之驟的抗兔IgG第二次著色。在螢光顯微鏡下檢視免疫螢光訊號。發現RUP3在胰島素產生細胞中表現(板c及d)，但在胰高血糖素產生細胞中則否(板e及f)。這些數據說明RUP3於 $\beta$ 細胞中表現，但在大鼠胰臟胰島的 $\beta$ 細胞中則否。當對RUP3表現調查大鼠胰臟切片時，獲得

相似結果。

#### 實例 4

#### RUP3之體外功能活性(圖 3)

此建立 RUP3 藉 293 個細胞與下列共轉染而刺激 cAMP 製造：(1) CRE-蟲螢光素酶通訊基因，其中刺激螢火蟲螢光素產生之能力視細胞中所增加的 cAMP 而定，以及 (2) 編碼人類型 RUP3 的表現質體(圖 3A)。注意與不含 RUP3 序列之表現質體共轉染之細胞(圖 3A 中的 "CMV") 產生非常小的蟲螢光素酶活性，而以編碼 RUP3 之表現質體轉染的細胞(圖 3A 中之 "RUP3") 具有至少 10 倍的蟲螢光素酶活性增加。此表示 RUP3 在導入 293 個細胞時乃刺激 cAMP 產生。RUP3 此特性為保守橫跨物種，因為當以與人類 RUP3(圖 3B) 所述相似方式 1 導入 293 個細胞時，田鼠 RUP3 刺激蟲螢光素酶活性。

以建立當 cAMP 於胰臟胰島素產生細胞中增加時，這些細胞展現在葡萄糖濃度上升時分泌胰島素的提升能力。欲試驗 RUP3 是否可賦予增強的葡萄糖倚賴性胰島素釋出，使用含有人類 RUP3 的反轉錄病毒(retrovirus) 以產生 Tu6 細胞，其可大量表現 RUP3。Tu6 細胞製造胰島素，但不表現可查覺量的 RUP3，且在培養物培養基中存在有葡萄糖增加時，不會正常地展現胰島素釋出增加。如圖 3C 所示，以不含受體的對照組病毒轉導之 Tu6 細胞仍能製造胰島素，但當培養物培養基中的葡萄糖濃度自 1 mM 移至 16 mM 時，未顯示胰島素分泌增加。相反地，以含有 RUP3 反轉錄病

毒轉導的 Tu6 細胞顯示顯著葡萄糖倚賴性胰島素分泌(圖 3C)。

## 實例 5

於大鼠中葡萄糖等穩性之 RUP3 激動劑體內影響

### A. 口服葡萄糖耐受性試驗 (oGTT)

將體重大約為 200 克至 250 克的雄性 Sprague Dawley 鼠絕食 15 小時，並隨機分組 (n=6)，以 3、10 或 30 毫克/公斤中接受 RUP3 激動劑 (化合物 A194、A214 或 D4)。藉灌食針筒 (p.o.，容量為 3 毫升/公斤) 口服遞送化合物。在時間為 0 時，使用葡萄糖測定儀 (glucometer, Elite XL, Bayer) 評估血液葡萄糖量，且對大鼠投予載體 (20% 羥丙基- $\beta$ -環糊精) 或試驗化合物。在投予試驗化合物 30 分鐘之後，再次評定血液葡萄糖量，且對大鼠口服投予葡萄糖，劑量為 2 克/公斤。在此時間之後 30 分鐘、60 分鐘及 120 分鐘後測定血液葡萄糖量。表 8 顯示對各試驗化合物之葡萄糖變量的平均抑制百分比，於處理組中對六個動物的平均。這些結果證明 RUP3 激動劑，化合物 A194、A214 及 D4 在以葡萄糖挑釁後降低血液葡萄糖。

表 8

葡萄糖變量的平均抑制%

化合物	葡萄糖變量的抑制% (劑量, 毫克/公斤)
A194	15%, (30)
A214	33%, (10)
D4	12%, (30)

## 實例 6

## Tu6/RUP3穩定株的產生

欲以高程度製造可表現RUP3的Tu6細胞，產生帶有對RUP3表現匣的反轉錄病毒。簡言之，RUP3編碼序列選殖至該反轉錄病毒載體pLNCX2(Clontech，目錄編號6102-1)。然後使用Lipofectamine以母體載體pLNCX2或pLNCX2/RUP3轉染雙嗜性包裝細胞株(amphotropic packaging cell line) PT-67 (Clontech，K1060-D)及使用由PT-67供應商提供的指引建立穩定細胞株。根據製造商的指示，藉由自所得穩定株收集培養基而獲得含有反轉錄病毒的上澄液。然後在10公分盤中，使Tu6細胞藉由在1毫升病毒上澄液/9毫升培養物培養基(含有40 µg/毫升的凝聚胺(polybrene))的溶液中培育而以反轉錄病毒轉染24小時。然後培養基變成含有300 µg/毫升G418的培養物培養基。最後由存在於pLNCX2載體中的新黴素抗性基因匣產生G418-抗性選殖株，因此顯示反轉錄病毒成功融入Tu6組基因。以北方墨點(Northern blot)確認在Tu6/RUP3 G418-抗性菌落中的RUP3表現。

## 實例 7

### 胰島素分泌，Tu6穩定株

欲測定自齧齒類動物的胰島素產生細胞株的胰島素分泌，細胞首先在無血清的缺乏葡萄糖培養基中培養整晚。次晨，然後細胞置放於相同培養基中，此培養基補充有1 mM或16 mM的葡萄糖。4小時培育後，收集培養基，並使用大鼠胰島素酵素免疫分析(EIA)系統(Amersham Pharmacia Biotech，目錄編號RPN 2567)分析胰島素含量。一般使用樣本培養基的多次稀釋液執行此分析，以確保樣本測量落入標準曲線(使用已知量的胰島素產生)的界限內，此可由製造商推薦。

## 實例 8

### 受體結合分析

除了此處所述的方法外，試驗化合物的另一方式係藉測定對RUP3受體的結合親和性來評估。此分析方式一般需要對RUP3受體之放射性標記配位體。缺乏使用已知RUP3受體之配位體及其放射性標記，式(I)的化合物可以放射性同位素標記，並使用於評估試驗化合物對RUP3受體親和性的分析中。

本發明的放射性標記RUP3化合物可使用於篩選分析以確認/評估化合物。在一般說法，新合成或所鑑定化合物(即試驗化合物)可評估其降低"本發明放射性標記化合物"結合至RUP3受體的能力。因此，與本發明"放射性標記"化合物或"放射性標記RUP3配體"競爭對RUP3結合之能力與

試驗化合物對RUP3受體的結合親合性直接相關。

測定對RUP3受體結合的分析方案：

#### A. RUP3受體製備

以10  $\mu\text{g}$ 人類RUP3受體及60微升Lipofectamine(每15-公分盤)暫時轉染之293個細胞(人類腎臟, ATCC)以培養基變化於盤中生長24小時(75%共融合)並以10毫升/盤之Hepes-EDTA緩衝液(20 mM Hepes+10 mM EDTA, pH7.4)移除。然後細胞在Beckman Coulter離心分離機中離心20分鐘, 速度為17,000 rpm(JA-25.50轉子)。之後, 粒片再次懸浮於20 mM Hepes+1 mM EDTA, pH 7.4, 且以50毫升的Dounce細胞均質儀使均質化, 並再次離心。在除去上澄液之後, 將粒片儲存於 $-80^{\circ}\text{C}$ , 直到使用於結合分析。當使用於此分析時, 膜在冰上解凍20分鐘, 然後加入10毫升的培育緩衝液(20 mM Hepes、1 mM  $\text{MgCl}_2$ 、100 mM NaCl, pH 7.4)。然後膜攪動成漩渦, 以再懸浮粗製膜粒片, 並在設定6以Brinkmann PT-3100 多轉子均質機使均質15秒。使用BRL Bradford蛋白分析測定膜蛋白的濃度。

#### B. 結合分析

對整個結合而言, 將總容量50微升的適當稀釋膜(稀釋於含有50 mM Tris HCl(pH7.4)、10 mM  $\text{MgCl}_2$ 及1 mM EDTA之分析緩衝液中; 5-50  $\mu\text{g}$ 蛋白)加入96孔聚丙稀微量滴定盤, 並隨後加入100微升的分析緩衝液及50微升的放射性標記RUP3配位體。對非特異結合而言, 加入50微升的分析緩衝液, 而非100微升, 並在加入50微升的放射性

標記 RUP3 配位體之前，加入額外的 50 微升的 10  $\mu\text{M}$  之冷 RUP3。然後盤在室溫下培育 60-120 分鐘。以過濾分析盤經過具有 Brandell 96 孔盤採集器的微盤設備 GF/C 單濾紙過濾盤而結束結合反應，此隨後以含有 0.9% NaCl 的冷 50 mM Tris HCl, pH 7.4 清洗。然後，密封過濾盤的底部，將 50 微升的 Optiphase Supermix 加入每個孔，密封該等盤上方，且在 Trilux MicroBeta 閃爍計數器計算該等盤。對化合物競爭研究而言，不加入 100 微升的分析緩衝液，而添加 100 微升的適當稀釋之試驗化合物加入適當孔中，接著添加 50 微升的放射性標記 RUP3 配位體。

### C. 計算

最初在 1 及 0.1  $\mu\text{M}$  中分析試驗化合物，然後選擇一範圍濃度使得中間劑可引起放射性-RUP3 配位體約 50% 抑制結合(即  $\text{IC}_{50}$ )。在無試驗化合物的特異結合 ( $B_0$ ) 為總結合 ( $B_T$ ) 減去非特異結合 (NSB) 之差值，且類似地特異結合(在試驗化合物存在下) ( $B$ ) 為置換結合 ( $B_D$ ) 減去非特異結合 (NSB) 之差值。 $\text{IC}_{50}$  由 % $B/B_0$  對試驗化合物濃度作圖的抑制反應曲線 logit-log 加以測定。

以 Cheng 及 Prustoff 轉換計算  $K_i$ ：

$$K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [L] / K_D)$$

此處  $[L]$  為使用於分析中的放射性-RUP3 配位體的濃度，且  $K_D$  為在相同結合條件下獨立測定放射性-RUP3 配位體的解離常數。

### 化學實例



### 本發明化合物的合成

此發明化合物及其合成進一步以下面實例說明。下列實例提供進一步定義此發明，然不用以限定本發明於這些實例範圍內。本文前後所述化合物根據CS Chem Draw Ultra第7.0.1版、AutoNom第2.2版命名。在某實例中乃使用俗名，且了解到俗名可由熟知本技藝者了解。

化學性：於Varian Mercury Vx-400(配備有4原子核自動切換探針及z-梯度裝置)或Bruker Avance-400(配備有QNP(Quad nucleus Probe)或BBI(Broad Band Inverse<寬頻反函數>)及z-梯度)上記錄質子核磁共振( $^1\text{H}$  NMR)光譜。化學位移係使用殘餘溶劑訊號作為參考以每百萬分之份數(ppm)表示。NMR縮寫的使用如下：s=單峰，d=雙峰，t=三峰，q=四峰，m=多重峰，br=寬峰。使用Emrys合成裝置(Personal Chemistry)進行微波輻射。在矽凝膠60F<sub>254</sub>(Merck)上執行薄層層析法(TLC)，在PK6F矽凝膠60A 1毫米盤(Whatman)上執行製備性薄層層析法(prepare TLC)，且在矽凝膠管柱上使用Kieselgel 60, 0.063-0.200毫米(Merck)完成管柱層析法。在真空中於Buchi旋轉蒸發器上進行蒸發。在鈹過濾期間使用Celite 545®。

LCMS規格：1) PC：HPLC-泵：LC-10AD VP，島津公司(Shimadzu Inc.)；HPLC系統控制器：SCL-10A VP，島津公司；UV-偵測器：SPD-10A VP，島津公司；自動取樣儀：CTC HTS, PAL, Leap Scientific；質譜儀：具有渦輪離子噴霧源的API 150EX, AB/MDS Sciex；軟體：Analyst

1.2。2) Mac : HPLC-泵 : LC-8A VP, 島津公司 ; HPLC系統控制器 : SCL-10A VP, 島津公司。

UV-偵測器 : SPD-10A VP, 島津公司 ; 自動取樣儀 : 215液體操作器, Gilson Inc. ; 質譜儀 : 具有渦輪離子噴霧源的API 150EX, AB/MDS Sciex ;

軟體 : Masschrom 1.5.2。

## 實例 9

實例 9.1 : 製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A1)

步驟 1 : 製備 5-胺基-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

將裝有回流冷凝器及 N<sub>2</sub> 入口隔膜的圓底燒瓶(100 毫升)裝入 4-(甲基磺醯基)苯基聯胺鹽酸鹽(2 克, 9 mmol)及甲氧化鈉(0.49 克, 9 mmol)。在室溫下於氮氣流下, 添加甲醇(20 毫升)。反應混合物攪拌 15-20 分鐘, 直到紫色消失, 且形成白色沉澱物。接著加入乙氧基亞甲基丙二腈(1.1 克, 9 mmol), 並於室溫下又攪拌 10 分鐘, 隨後反應混合物回流 150 分鐘。將冷卻的反應混合物過濾, 且在減壓下濃縮, 獲得粗產物。固態殘留物溶於 EtOAc/H<sub>2</sub>O。收集 EtOAc 層, 以飽和 NaCl 水溶液清洗, 以 NaSO<sub>4</sub> 乾燥並濃縮獲得第二部份的粗產物。粗產物以快速層析法(10% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化, 並自甲醇再結晶, 獲得黃色結晶產物(625 毫克, 26%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 3.27 (s, 3H), 6.98 (s, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.06 (s,

2H)。LCMS： $C_{11}H_{10}N_4O_2S$  計算值 262.05；實測值 262.9 (MH<sup>+</sup>)

**步驟 2：製備 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-醇**

將 5-胺基-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶-4-甲腈(540 毫克)、甲酸(10 毫升)及 1 毫升水於 102°C 中回流隔夜。冷卻至室溫後，觀測到白色沉澱物。此混合物以水(10 毫升)稀釋，經由漏斗過濾，並以水、CH<sub>3</sub>OH 及二乙醚充分清洗。收集白色固體，並在真空下乾燥，獲得粗產物(300 毫克，50% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 3.26 (s, 3H), 8.12 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.44 (d, 1H), 12.61 (s, 1H)。LCMS： $C_{12}H_{10}N_4O_3S$  計算值 290.05；實測值 291.2 (MH<sup>+</sup>)

**步驟 3：製備 4-氯-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶**

將裝有回流冷凝器及 N<sub>2</sub> 入口隔膜的 50 毫升圓底燒瓶中置放於攪拌棒、1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-醇(93 毫克，0.32 mmol)、二甲基苯胺(0.3 毫升)及 POCl<sub>3</sub>(10 毫升)。在室溫中於 N<sub>2</sub> 下攪拌反應混合物 5 分鐘，並使回流 6 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物注入冰中，並快速以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。然後粗產物以快速層析法 (EtOAc：Hex=1:1) 純化，獲得 24 毫克產物(27% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 3.29 (d, 2H), 8.53 (d, 2H), 8.89 (s, 1H), 9.08 (s, 1H)。LCMS 對  $C_{12}H_9ClN_4O_2S$  計算值

308.01 ; 實測值 309.1 (MH<sup>+</sup>)

步驟 4 : 製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (化合物 A1)

16 毫升的反應玻璃瓶置放氫化鈉 (7.8 毫克, 60% 於油中, 0.195 mmol) 及 0.5 毫升 THF。將 4-羥基-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (10 毫克, 0.0487 mmol) 加入此懸浮液中, 並在室溫中於 N<sub>2</sub> 下攪拌此混合物 20 分鐘, 隨後緩慢加入 4-氯-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 (10 毫克, 0.0325 mmol)。在室溫中於 N<sub>2</sub> 下攪拌隔夜後, 以 LCMA 顯示所有起始的氯吡唑并嘧啶均已轉換。然後在真空下濃縮反應混合物, 並以快速管柱層析法使用 50% EtOAc/Hex 作為溶離液純化。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.49 (s, 9H), 1.85 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.61 (d, 2H), 8.66 (s, 1H)。LCMS : C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 計算值 473.17 ; 實測值 474.4 (MH<sup>+</sup>)

實例 9.2 : 製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3-甲基-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (化合物 A2)

步驟 1 : 製備 5-胺基-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈

依循上述實例 9.1 的一般程序, 使用 1-乙氧基亞乙基丙二腈及 4-(甲基磺醯基) 苯基聯胺鹽酸鹽合成黃色固體之標題化合物 5-胺基-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3-甲基-1H-吡唑并-4-甲腈。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 2.18 (s, 3H), 3.26

(s, 3H), 6.94 (s, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.03 (s, 2H)。LCMS：  
 $C_{12}H_{12}N_4O_2S$  計算值 276.07；實測值 277.1 ( $MH^+$ )

步驟 2：製備 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶并  
[3.4-d]嘧啶-4-醇

依循實例 9.1 所述一般程序，製備及單離標題化合物 1-  
(4-甲烷磺醯基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶并 [3.4-d]嘧啶-4-醇。  
 $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6/CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.54 (s, 3H), 3.13  
(s, 3H), 8.02 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 12.41 (s,  
1H)。LCMS： $C_{13}H_{12}N_4O_3S$  計算值 304.06；實測值 305.1  
( $MH^+$ )

步驟 3：製備 4-氯-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3-甲基-1H-吡  
啶并 [3.4-d]嘧啶

依循實例 9.1 所述一般程序，藉快速管柱層析法分離並  
純化標題化合物。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.84 (s,  
3H), 3.011 (s, 3H), 8.11 (d, 2H), 8.60 (d, 2H), 8.87 (s,  
1H)。LCMS： $C_{14}H_{13}ClN_4O_2S$  計算值 336.04；實測值 337.2  
( $MH^+$ )

步驟 4：製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶并  
[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A2)

藉實例 9.1 的一般程序製備化合物 A2。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ,  
400 MHz)  $\delta$  1.49 (s, 9H), 1.89 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.70  
(s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 5.62 (m,  
1H), 8.08 (d, 2H), 8.58 (s, 2H), 8.61 (s, 1H)。LCMS：  
 $C_{23}H_{29}N_5O_5S$  計算值 487.19；實測值 488.4 ( $MH^+$ )

實例 9.3：製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A3)

步驟 1：製備 N-[4-氟基-2-(4-甲烷磺醯基-苯基)-5-甲基-2H-吡唑-3-基]-乙醯胺

將裝有回流冷凝器及 N<sub>2</sub>入口隔膜的 50 毫升圓底燒瓶中置放攪拌棒、5-胺基-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈(85 毫克, 0.31 mmol)及乙醯氯(5 毫升)。此反應化合物在 60°C 中於 N<sub>2</sub> 下攪拌 24 小時。在減壓下除去乙醯氯，且固態殘留物以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 及 EtOAc 清洗，並過濾收集。然後粗產物以快速層析法(EtOAc: Hex=1:1)純化，並自甲醇再結晶。得到 55 毫克產物(56%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 2.07 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 7.81 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 10.7 (s, 1H)。LCMS: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 計算值 318.08；實測值 319.1 (MH<sup>+</sup>)

步驟 2：製備 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3,6-二甲基-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-酮

將裝有攪拌棒及回流冷凝器的 50 毫升圓底燒瓶中加入 N-[4-氟基-2-(4-甲烷磺醯基-苯基)-5-甲基-2H-吡唑-3-基]-乙醯胺(30 毫克, 0.079 mmol)、水(0.6 毫升)及乙醇(1 毫升)，接著添加 20%KOH 水溶液(0.33 毫升)。反應混合物轉變成紫色，且在加入 KOH 後固體溶解。然後將過氧化氫(0.25 毫升)加入上述溶液中。在室溫攪拌 15 分鐘後，反應混合物在 75°C 加熱隔夜。冷卻至室溫後，緩慢加入醋酸，直到 pH

到達 6-6.5 之間的範圍。然後以水及甲醇稀釋混合物。過濾收集所得沉澱物，並以水、甲醇、二乙醚清洗，並在真空下乾燥。在下一步驟中直接使用此粗產物不須純化。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.71 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.51 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 8.05 (d, 2H), 8.46 (d, 2H)。LCMS: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 計算值 318.08; 實測值 319.1 (MH<sup>+</sup>)

**步驟 3: 製備 4-氯-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶**

依循實例 9.1 的一般程序，藉快速層析單離及純化標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.79 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 8.10 (d, 2H), 8.61 (d, 2H)。LCMS: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 計算值 336.04; 實測值 337.2 (MH<sup>+</sup>)

**步驟 4: 製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A3)**

使用實例 9.1 之一般程序製備化合物 A3。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.49 (s, 9H), 1.89 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 5.65 (m, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.59 (d, 2H)。LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 計算值 501.2; 實測值 502.4 (MH<sup>+</sup>)

**範例 9.4: 製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丁酯(化合物 A4)**

**胺基甲酸酯形成的一般程序**

在室溫下將化合物 A6(150 毫克, 0.367 mmol)、氯甲酸

異丁酯(0.057毫升, 0.44 mmol)及三乙胺(0.1毫升)在DMF(8毫升)中攪拌1小時。將水加入此混合物中, 並收集沉澱物。得到固體之化合物A4(88%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0.95 (d, 6H), 1.86-1.98 (m, 3H), 2.11-2.13 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.89-3.95 (m, 4H), 5.64-5.68 (m, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.602-8.63 (m, 2H), 8.67 (s, 1H)。C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S正確質量計算值473.2; 實測值474.3 (MH<sup>+</sup>)

**實例 9.5: 製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A5)**

藉實例 9.4 中所述的一般程序獲得固體之化合物 A5(95%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.26 (d, 6H), 1.82-1.86 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.34-3.45 (m, 2H), 3.09-3.93 (m, 2H), 4.94(七峰, 1H), 5.44-5.48 (m, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.60-8.62 (m, 2H), 8.67 (s, 1H)。C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值459.2; 實測值460.3 (MH<sup>+</sup>)

**實例 9.6: 製備 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(化合物 A6)**

**一般去保護方法**

於200毫升的圓底燒瓶置放一攪拌棒、化合物A1(1.2克)、無水乙腈(50毫升)及二氯甲烷(15毫升)。在氮氣下添加4M HCl之1,4-二噁烷(15毫升)且此混合物於40°C攪拌10分鐘。此溶液變混濁。單離此沉澱物, 並以HPLC純化,



得到化合物 A6。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 2.04 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.61 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.79 (s, 1H)。LCMS: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S 計算值 373.12; 實測值 374.1 (MH<sup>+</sup>)

**實例 9.7: 製備 {4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-吡啶-3-基-甲酮(化合物 A7)**

#### 一般醯胺形成方法

於 150 毫升的圓底燒瓶置入化合物 A6(146 毫克, 0.36 mmol)及三乙胺(300 微升)。加入 DMF(15 毫升), 以完全溶解此固體材料。將煙鹼醯氯鹽酸鹽(96 毫克, 0.54 mmol)加入溶液中, 並在室溫中於 N<sub>2</sub> 下攪拌此混合物隔夜。以 LCMS 顯示所有起始胺完全轉化後, 以水熄滅停止此反應。然後在真空下濃縮此反應混合物, 並以製備性 HPLC 純化, 獲得化合物 A7。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.06 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.61 (d, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.92 (m, 1H)。LCMS: 吡<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 計算值 478.14; 實測值 179.1 (MH<sup>+</sup>)

**實例 9.8: 製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸丁酯(化合物 A48)**

將 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶鹽酸鹽(0.17 mmol, 60 毫克)、氯甲酸正丁酯

(0.19 mmol, 24 微升) 及三乙胺 (0.51 mmol, 71 微升) 溶解於 DMF (2 毫升), 並在室溫中攪拌 60 分鐘。反應混合物以水淬滅, 以醋酸乙酯萃取。真空移除有機溶劑獲得白色固體之化合物 A48 (40 毫克, 50%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 8.67 (s, 1H); 8.62 (d, 2H); 8.26 (s, 1H); 8.11 (d, 2H); 5.62 (h, 1H); 4.12 (t, 2H); 3.92 (m, 2H); 3.39 (m, 2H); 3.10 (s, 3H); 2.11 (m, 2H); 1.65 (m, 2H), 1.56 (p, 2H); 1.42 (s, 2H); 0.97 (t, 3H)。C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值 473.55; 實測值 474.4 (MH<sup>+</sup>)

**實例 9.9: 製備 4-[1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘓啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸環丙基甲酯 (化合物 A112)**

將二-咪唑-1-基-甲酮 (0.25 mmol, 41 毫克) 及環丙基甲醇 (0.25 mmol, 20 微升) 溶解於 DMSO (2 毫升), 並在室溫中攪拌 30 分鐘。然後, 加入 1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基硫基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘓啶鹽酸鹽 (0.18 mmol, 80 毫克) 及三乙胺 (0.54 mmol, 75 微升)。在 120°C 中於微波中加熱此混合物 5 分鐘。以薄層層析法及 LCMS 監視此反應過程。以 HPLC 純化獲得白色固體之化合物 A112 (26 毫克, 29%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 8.72 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 7.87 (m, 3H); 4.40 (h, 1H); 4.01 (m, 2H); 3.87 (d, 2H); 3.19 (m, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.17 (m, 2H); 1.73 (m, 2H); 1.07 (m, 1H); 0.51 (m, 2H); 0.25 (m, 2H)。C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 確實質量計算值 505.59; 實測值

506.20 (MH<sup>+</sup>)

**實例 9.10：**製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸環丁基甲酯(化合物 A113)

將二-咪唑-1-基-甲酮(0.25 mmol, 41毫克)及環丁基甲醇(0.25 mmol, 24微升)溶解於DMSO(2毫升),並在室溫中攪拌30分鐘。然後,加入1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基硫基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶鹽酸鹽(0.18 mmol, 80毫克)及三乙胺(0.54 mmol, 75微升)。在120°C中於微波中加熱此混合物5分鐘。以薄層層析法及LCMS監視此反應過程。以HPLC純化獲得白色固體之化合物A113(29毫克, 31%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 8.71 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.87 (m, 3H); 4.37(h, 1H); 4.00 (m, 4H); 3.16 (m, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.56 (m, 1H); 2.12 (m, 2H); 2.01 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.73 (m, 4H)。C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 確實質量計算值519.61; 實測值520.3 (MH<sup>+</sup>)

**實例 9.11：**製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸2-環丙基乙酯(化合物 A114)

將二-咪唑-1-基-甲酮(0.25 mmol, 41毫克)及2-環丙基甲醇(0.25 mmol, 32微升)溶解於DMSO(2毫升),並在室溫中攪拌30分鐘。然後,加入1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基硫基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶鹽酸鹽(0.18 mmol, 80毫克)及三乙胺(0.54 mmol, 75微升)。在120°C中

於微波中加熱此混合物5分鐘。以薄層層析法及LCMS監視此反應過程。以HPLC純化獲得白色固體之化合物A114(35毫克, 36%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 8.71 (s, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.86 (m, 3H); 4.37 (m, 1H); 4.10(t, 2H); 3.96(s 寬峰, 2H); 3.19 (m, 2H); 3.04 (s, 3H); 2.12 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 1.48 (m, 2H); 1.39 (m, 2H); 1.00 (m, 2H); 0.65 (m, 1H)。C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 確實計算值519.61; 實測值520.3 (MH<sup>+</sup>)

**實例 9.12: 製備 (5-溴-咪喃-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A115)**

將草醯氯(0.51 mmol, 45微升)及DMF(催化量)加入二氯甲烷(3毫升)中的5-溴-咪喃-2-羧酸(0.18 mmol, 36毫克)。在室溫中將此反應混合物攪拌40分鐘。在真空中除去有機溶劑。濃縮物再度溶於二氯甲烷中, 並加入1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽(0.16 mmol, 70毫克)及三乙胺(0.47 mmol, 66微升), 並在室溫中攪拌1.5小時。以薄層層析法及LCMS監視此反應過程。以HPLC純化獲得白色固體之化合物A115(45毫克, 41%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 8.74 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.87 (m, 3H); 7.00 (d, 1H); 6.49 (s, 1H); 4.50(h, 1H); 4.34 (m, 2H); 3.42(s 寬, 2H); 2.70 (s, 3H); 2.28 (m, 2H); 1.85 (m, 2H)。C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 確實質量計算值580.45; 實測值582.3 (MH<sup>+</sup>)

**實例 9.13：**製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸戊酯 (化合物 A117)

將二-咪唑-1-基-甲酮 (0.51 mmol, 83 毫克) 及正戊醇 (0.51 mmol, 56 微升) 溶解於 DMSO (1 毫升), 並在室溫中攪拌 30 分鐘。然後, 加入 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 (0.17 mmol, 70 毫克) 及三乙胺 (0.51 mmol, 72 微升), 並在 120°C 中於微波加熱 6 分鐘。以 LCMS 監視此反應過程。此反應混合物以水淬滅, 且產物以醋酸乙酯萃取。真空中移除有機溶劑, 並以 HPLC 純化獲得白色固體之化合物 A117 (33 毫克, 32%)。C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值 487.57; 實測值 488.20 (MH<sup>+</sup>)

**實例 9.14：**製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸 1-乙基丙酯 (化合物 A118)

將二-咪唑-1-基-甲酮 (0.51 mmol, 83 毫克) 及戊-3-醇 (0.51 mmol, 56 微升) 溶解於 DMSO (1 毫升), 並在室溫中攪拌 30 分鐘。然後, 加入 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 (0.17 mmol, 70 毫克) 及三乙胺 (0.51 mmol, 72 微升), 並在 120°C 中於微波加熱 6 分鐘。以 LCMS 監視此反應過程。此反應混合物以水淬滅, 且此產物以醋酸乙酯萃取。在真空中將有機溶劑除去, 並以 HPLC 純化獲得白色固體之化合物 A118 (14 毫克, 14%)。C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 計算值 487.57; 實測值 488.20 (MH<sup>+</sup>)

**實例 9.15：**製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-

**d) 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸2-乙基丁酯(化合物A119)**

將二-咪唑-1-基-甲酮(0.51 mmol, 83毫克)及2-乙基-丁-1-醇(0.51 mmol, 52毫克微升)溶解於DMSO(1毫升), 並在室溫中攪拌30分鐘。然後, 加入1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(0.17 mmol, 70毫克)及三乙胺(0.51 mmol, 72微升), 並在120°C中於微波加熱6分鐘。以LCMS監視此反應過程。此反應混合物以水淬滅, 且產物以醋酸乙酯萃取。在真空中將有機溶劑除去, 並以HPLC純化獲得白色固體之化合物A119(38毫克, 36%)。C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值501.60; 實測值502.3 (MH<sup>+</sup>)

**實例9.16; 製備4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸環戊基甲酯(化合物A120)**

將二-咪唑-1-基-甲酮(0.51 mmol, 83毫克)及環戊基-甲醇(0.51 mmol, 51毫克)溶解於DMSO(1毫升), 並在室溫中攪拌30分鐘。然後, 加入1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(0.17 mmol, 70毫克)及三乙胺(0.51 mmol, 72微升), 並在120°C中於微波加熱6分鐘。以LCMS監視此反應過程。此反應混合物以水淬滅, 且此產物以醋酸乙酯萃取。在真空中將有機溶劑除去, 並以HPLC純化獲得白色固體之化合物A120(30毫克, 29%)。C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S確實質量計算值499.58; 實測值500.4 (MH<sup>+</sup>)

**實例9.17: 製備4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸2,2-二甲基-丙酯(化合物**

## A124)

將 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶鹽酸鹽 (0.17 mmol, 70 毫克)、氯甲酸新戊酯 (0.25 mmol, 37 微升) 及三乙胺 (0.51 mmol, 72 微升) 溶解於 DMF (2 毫升), 並在室溫中攪拌 60 分鐘。以 TLC 及 LCMS 監視此反應過程。此反應混合物以水淬滅。產物以醋酸乙酯萃取。在真空中將有機溶劑除去, 並以 HPLC 純化獲得白色固體之化合物 A124 (28 毫克, 27%)。C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值 487.57; 實測值 488.20 (MH<sup>+</sup>)

**實例 9.18: 製備 (5-丁基-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮 (化合物 A125)**

5-丁基-吡啶-2-羧酸 (92 毫克, 0.51 mmol) 及氯甲酸異丙酯 (70 微升, 0.51 mmol) 溶解於 DMF, 並在室溫中攪拌 40 分鐘。其次加入 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶鹽酸鹽 (70 毫克, 0.17 mmol) 及三乙胺 (72 微升, 0.51 mmol), 並持續攪拌 24 小時。以 TLC 及 LCMS 監視此反應過程。在真空中將有機溶劑除去, 並以 HPLC 純化獲得白色固體之化合物 A125 (13 毫克, 13%)。C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 534.63; 實測值 535.20 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.19: 製備 (4-二氟甲氧基-苯基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮 (化合物 A193)**

在室溫中將4-二氟甲氧基-苯甲酸(527毫克, 2.8 mmol)及HATU(1.06克, 2.8 mmol)於DMF中一起攪拌30分鐘。其次加入1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-((哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽(800毫克, 1.87 mmol)及三乙胺(785微升, 5.61 mmol)。所得混合物攪拌24小時。以TLC及LCMS監視此反應過程。在真空中將有機溶劑除去, 並以HPLC純化獲得白色固體之化合物A193(127毫克, 32%)。C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S確實質量計算值561.53; 實測值562.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.20: 製備 1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-4-基氧基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(化合物 A198)**

**步驟 1: 製備 N-羥基-異丁脒**

在EtOH(2.0公升)中的異丁脒溶液(276克, 4.0莫耳)與羥基胺(50%水溶液, 1.1公升, 16莫耳)組合, 並回流5小時。然後在真空中除去溶劑, 且剩餘的水以甲苯共沸除去。然後殘留物置入CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中, 並以MgSO<sub>4</sub>乾燥, 且除去溶劑, 獲得白色固體(402克, 98%產率)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94(br s, 1H), 4.55(br s, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.20 (d, 6H, J=7.1 Hz)。

**步驟 2: 製備 1-氟基-4-羥基哌啶**

5公升3-頸燒瓶裝備有機械攪拌、回流冷凝器及粉末添加漏斗。攪拌下, 經粉末漏斗加入碳酸氫鈉(840克, 10 mmol), 然後強烈攪拌下, 逐漸加入水(約300-400毫升),



以形成濃稠均勻漿液。然後燒瓶置放於冰浴中，並添加4-羥基哌啶(506克，5.00莫耳)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.0升)溶液，在冷卻下強烈混合內容物。在滴加方式以2小時內添加溴化氫(640克，6.0莫耳)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (600毫升)溶液，並又持續攪拌30分鐘。除去冰浴，並以磁攪拌器替代機械式攪拌器，將反應化合物攪拌16小時。一旦燒瓶再次置放於機械攪拌下，為了確保完全中和，加入碳酸鈉(100克)。加入 $\text{MgSO}_4$ (500克)，並持續強烈攪拌15分鐘。所得懸浮液過濾，並以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2.0公升)清洗。移除溶劑後，得到淡琥珀的黏油，獲得1-氯基-4-羥基哌啶(574克，91%產率)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.80 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.70(br s, 1H), 1.62 (m, 2H); MS  $m/z$  212.1( $\text{M}^+$ )。

步驟3：製備1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-醇  
藉 Yarovenko 等人(Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem Sci. 1991, 40, 1924)所述方法之變化法，以滴加方式以15分鐘內使 $\text{ZnCl}_2$ (1N於乙醚中，120毫升，120 mmol)加入於醋酸乙酯(500毫升)中的N-羥基-異丁脒(12.2克，120 mmol)及4-羥基-哌啶-1-甲脒(12.6克，100 mmol)之磁攪拌溶液。添加後立即形成沉澱物，且在攪拌棒變得固定於基質內之時點，必須使反應手動搖晃以添加剩餘添加物。靜置15分鐘後，輕輕倒出上澄液並過濾，且以乙醚清洗殘留物二次，獲得硬的白色沉澱物，此可由過濾收集。此物質置入濃 $\text{HCl}$ (50毫升)中，以 $\text{EtOH}$ (100毫升)稀釋成4 N，並回流1小

時。冷卻後，藉由過濾除去白色沉澱物，然後將濾液減少至50毫升，並以100毫升水稀釋。加入固體 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ，直到混合物為鹼性，加入 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，過濾所得混合物，並以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 清洗。將有機萃取物分離，並以 $\text{MgSO}_4$ 乾燥且除去溶劑，獲得黏性的琥珀油，為1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-醇(15.0克，71%產率)： $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.95 (m, 3H), 3.37 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.34(br s, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.28 (d, 6H,  $J=7.1$  Hz)；MS  $m/z$  212.3( $\text{M}^+$ )

步驟4：製備1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-4-基氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(化合物A198)

1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-醇(338毫克，1.6 mmol)及氫化鈉(87毫克，3.66 mmol)在室溫中於乾THF(2毫升)中一起攪拌30分鐘。然後加入4-氯-1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶，且此反應持續在室溫下攪拌45分鐘。其過程以薄層層析法及LCMS監視。此反應以水處理，且所需化合物以醋酸乙酯萃取。有機層在真空中蒸發。以HPLC純化獲得白色固體之所需化合物A198(600毫克，98%)。 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}_4\text{S}$ 確實質量計算值501.53；實測值502.2 ( $\text{MH}^+$ )。

實例9.21：製備2-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮(化合物A94)

### 一般烷化方法

於配置有N<sub>2</sub>入口的10毫升圓底燒瓶中置放一攪拌棒、1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(43毫克, 0.1 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(138毫克, 1 mmol)及DMF(1毫升)。一次加入2-溴-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮(30毫克, 0.1 mmol)。此反應混合物在室溫攪拌30分鐘。過濾所得懸浮液, 並在真空下濃縮。粗產物以製備性HPLC純化, 獲得化合物A94。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.43\*(m, 2H), 2.59 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 5.81 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.96 (m, 3H), 8.01 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.65 (s, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S確實質量計算值593.14; 實測值594.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.22 :** 製備 2-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-1-(3-氟-苯基)-乙酮 (化合物 A95)

以實例 9.21 中所述的相似方式製備化合物 A95; 藉製備性 HPLC 純化。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.43 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 5.81 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.96 (m, 3H), 8.01 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.65 (s, 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S確實質量計算值527.14; 實測值528.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.23 :** 製備 2-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-1-吡啶-2-基-乙酮

## (化合物 A96)

如實例 9.21 所述的相似方式製備化合物 A96；以製備性 HPLC 純化。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.46 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.86 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.96 (m, 3H), 8.11 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.68 (m, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 510.15；實測值 511.3 (MH<sup>+</sup>)。

實例 9.24：製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-羧酸第三-丁酯(化合物 A74)；以及 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A129)

步驟 1：製備 5-胺基-1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

(2-氟-甲烷磺醯基-苯基)-聯胺(1克, 4.89 mmol)及甲氧化鈉(30毫克, 0.489 mmol)在室溫中於 N<sub>2</sub> 下溶於甲醇中。此混合物攪拌 10 分鐘，並加入 2-乙氧基亞甲基丙二腈(0.6 克, 4.91 mmol)。反應混合物攪拌 30 分鐘，然後使回流 2 小時。在減壓下除去溶劑，殘留物懸浮於水中，並以醋酸乙酯萃取。有機層以水、鹽水清洗，並以硫酸鈉乾燥。濃縮溶劑，獲得黃色固體之 5-胺基-1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(1.2 克, 87.5%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)：7.96 (d, 1H)；7.96 (m, 1H)；7.80 (s, 1H)；7.74 (m, 1H)；6.89 (s, 2H)；3.24 (s, 3H)。

$C_{11}H_9FN_4O_2S$  確實質量計算值 280.04 ; 實測值 281.30 (MH<sup>+</sup>)。

步驟 2 製備 1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-醇

5-胺基-1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(1.2 克, 4.28 mmol)懸浮於甲酸(20毫升, 530 mmol)及水(2毫升), 且使混合物回流18小時。將此反應混合物冷卻, 並加入15毫升水, 引起1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-醇(0.774克, 58.6%)沉澱出白色固體。此固體過濾回收, 並以水、甲醇及醚充分清洗。此粉末在高真空下保存隔夜。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.4 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.97 (m, 1H); 7.82 (m, 2H); 3.21 (s, 3H)。C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S確實質量計算值 308.04 ; 實測值 309.30(MH<sup>+</sup>, 100%)。

步驟 3 : 製備 4-氯-1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

將1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-醇(0.774克, 2.51 mmol)懸浮於POCl<sub>3</sub>(23毫升, 251 mmol)及二甲苯胺(0.69毫升), 且使混合物回流18小時。減壓下濃縮此溶劑, 並將殘留物裝入矽凝膠管柱內。使用5%的醋酸乙酯/二氯甲烷溶離。除去溶劑, 獲得白色固體之4-氯-1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(0.781克, 95%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.14 (s, 1H); 9.07 (s, 1H); 8.34 (d, 1H); 8.24 (m, 1H);

8.20 (m, 1H); 3.55 (s, 3H)。C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 確實質量計算值 326；實測值 327.2 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

**步驟 4：製備 4-[1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-羧酸第三-丁酯 (化合物 A74)**

將裝有 N<sub>2</sub> 入口隔膜之圓底燒瓶內放置一攪拌棒、NaH (60% 於礦物油中，1.8 克，45.6 mmol) 及 4-羥基-哌啶-1-羧酸第三-丁酯 (1.53 克，7.6 mmol)。將 THF (無水，80 毫升) 加入此混合物中。將所得懸浮液在室溫攪拌約 30 分鐘。然後一次添加 4-氟-1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 (2.5 克，7.6 mmol)。在 N<sub>2</sub> 下將此混合物攪拌隔夜，且所得漿液稍微變成微黃。漿液中添加 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 並過濾。在真空下濃縮濾液，獲得粗產物。使用 50% EtOAc / 己烷進行管柱層析法純化獲得灰白色固體之化合物 74。C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值 491.16；實測值 492.12 (MH<sup>+</sup>)。

**步驟 5：製備 1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 (化合物 A238)**

在 500 毫升圓底燒瓶中置放一攪拌棒、化合物 A74 (4.00 克)、乙腈 (80 毫升) 及二氯甲烷 (24 毫升)。在氮氣下添加於 1,4-二噁烷 (24 毫升) 中之 4 M HCl，並在室溫下攪拌 20 分鐘。此溶液變混濁。分離此沉澱物，並在真空下乾燥，得到 1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶。C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S 確實質量計算值 391.11；實測值 392.1 (MH<sup>+</sup>)。

步驟6：製備4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物A129)

在50毫升圓底燒瓶中置放1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(80毫克, 0.2 mmol)及三乙胺(200微升)。將DMF(3毫升)加入, 以完全溶解固體物。將反應燒瓶浸入冰浴中。將氯甲酸異丙酯(1.0M之甲苯, 0.22毫升)加入此溶液中, 並在0°C中於N<sub>2</sub>下攪拌2小時。以LCMS顯示所有起始胺完全轉化後, 此反應以水淬滅而停止。然後在真空下濃縮此反應混合物, 並以製備性HPLC純化, 獲得4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物A129)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.27 (d, 6H), 1.9 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.63 (s, 1H)。C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S確實質量計算值477.15; 實測值478.2 (MH<sup>+</sup>)。

實例9.25：製備(4-乙基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物A135)

製備醯胺的一般程序

在裝有N<sub>2</sub>注入口的50毫升反應玻璃瓶內置放一攪拌棒、4-乙基-吡啶-2-羧酸、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎊六氟磷酸鹽(180毫克)及DMF(15毫升)。在室溫中於N<sub>2</sub>下將此混合物攪拌20分鐘。加入1-(2-氟-4-甲烷

磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(310毫克)及三乙胺(403微升)。在室溫中於N<sub>2</sub>下攪拌3-8小時後，經由針筒過濾器過濾此反應混合物。濾液經濃縮，獲得粗化合物A135。此粗產物進一步以製備性HPLC純化。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.35 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.71 (m, 3H), 3.87 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.73 (d, 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S確實質量計算值524.16；實測值525.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.26：製備(5-溴-吡啶-3-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物A139)**

在如實例9.25中所述的相似方式中製備化合物A139；並藉製備性HPLC純化。C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>BrFN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S確實質量計算值574.04；實測值575.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.27：製備(5-乙基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物A183)**

在如實例9.25中所述的相似方式中製備化合物A183，以製備性HPLC純化。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.37(t, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.94 (m, 3H),



8.06 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.72 (s, 1H)。  
 $C_{25}H_{25}FN_6O_4S$  確實質量計算值 524.16；實測值 525.2  
 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.28：製備 (4-乙氧基-苯基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲  
 酮(化合物 A184)**

在裝有 N<sub>2</sub> 注入口的 50 毫升圓底燒瓶置放 1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 (50 毫克, 0.117 mmol) 及三乙胺 (65 微升) 及 THF (0.8 毫升)。將此反應燒瓶浸入冰浴中。將 4-乙氧基-苯甲醯氯 (24 毫克, 0.129 mmol) 加入此溶液中，並將此混合物在 0°C 中於 N<sub>2</sub> 下攪拌 2 小時。以 LCMS 顯示所有起始胺完全轉化後，此反應以水淬滅而停止。然後在真空下濃縮此反應混合物，並使用 EtOAc 作為溶離液進行管柱層析純化，獲得化合物 A184。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.43(t, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.92 (m, 3H), 8.33 (s, 1H), 8.62 (s, 1H)。 $C_{26}H_{26}FN_5O_5S$  確實質量計算值 539.16；實測值 540.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.29：製備 (5-丁基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲  
 酮(化合物 A190)**

如實例 9.25 中所述的相似方式製備化合物 A190，以製備性 HPLC 純化。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0.96(t, 3H),

1.41 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.76(t, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.74 (m, 3H), 3.83 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.63 (s, 1H)。C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S確實質量計算值552.20；實測值553.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.30：**製備{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-吡啶-1-基}-(5-異丙氧基甲基-吡啶-2-基)-甲酮(化合物 A192)

**步驟 1：**製備 5-異丙氧基甲基-吡啶-2-甲腈

於微波反應管內置放 2-氯-5-異丙氧基甲基-吡啶(0.12 克, 0.66 mmol)、Zn(CN)<sub>2</sub>(0.077 克, 0.66 mmol)、肆(三苯基膦)二鈹(76 毫克, 0.066 mmol)、DMF(2 毫升)。將此反應混合物在 180°C 中加熱 5 分鐘。所得混合物以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O 結束反應。將 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層乾燥並濃縮成粗產物。此粗產物使用 30% EtOAc/己烷進行管柱層析純化。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.26 (d, 6H), 3.73 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.67 (s, 1H)。C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O 確實質量計算值 176.09；實測值 177.2 (MH<sup>+</sup>)。

**步驟 2：**製備 5-異丙氧基甲基-吡啶-2-羧酸

在 25 毫升的圓底燒瓶裝入 5-異丙氧基甲基-吡啶-2-甲腈(1 克, 5.7 mmol)的乙醇(4 毫升)溶液。添加 KOH(1.6 克, 28.36 mmol)之乙醇(6 毫升)溶液。此混合物回流隔夜，並冷卻至室溫。所得凝膠狀混合物中添加水，並以 6 毫升

10% HCl酸化。水溶液以EtOAc萃取。此有機萃取物經乾燥並濃縮獲得粗製5-異丙氧基甲基-吡啶-2-羧酸。此粗產物進一步使用20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>藉管柱層析純化。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.26 (d, 6H), 3.74 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.60 (s, 1H)。C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> 確實質量計算值195.09；實測值196.2 (MH<sup>+</sup>)。

**步驟3：製備{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(5-異丙氧基甲基-吡啶-2-基)-甲酮(化合物A192)**

如實例9.25所述的相似方式製備化合物A192，以製備性HPLC純化。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.25 (d, 6H), 1.96 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.73 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 5.73 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.33 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.63 (s, 1H)。C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S確實質量計算值567.20；實測值568.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例9.31：製備{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(5-異丙氧基-吡啶-2-基)-甲酮(化合物A194)**

**步驟1：製備異丙氧基-吡啶-2-羧酸**

如實例9.30所述的相似方式製備5-異丙氧基-吡啶-2-羧酸，並以管柱層析法純化。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.41 (d, 6H), 4.70 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.24

(d, 1H)。C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>確實質量系算值181.07；實測值182.2 (MH<sup>+</sup>)。

步驟2：製備{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-吡啶-1-基}-(5-異丙氧基-吡啶-2-基)-甲酮(化合物A194)

如實例9.25所述的相似方式製備化合物A194，並以製備性HPLC純化。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.42 (d, 6H), 2.06 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.64 (s, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S確實質量計算值554.17；實測值555.4 (MH<sup>+</sup>)。

實例9.32：製備4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-5'-異丙氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶(化合物A201)

在裝有N<sub>2</sub>注入口的50毫升圓底燒瓶放置一攪拌棒、NaH(60%在礦物油，364毫克，0.91 mmol)及5'-異丙氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-醇(215毫克，0.91 mmol)。將THF(無水，3毫升)加入此混合物中。所得懸浮液在室溫下攪拌約30分鐘。然後一次加入4-氟-1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(297毫克，0.91 mmol)。在N<sub>2</sub>下將此混合物攪拌隔夜，且所得漿液稍微變成微黃。漿液中加入CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>並過濾。在真空下濃縮此濾液，獲得粗產物。藉製備性HPLC純化獲得所需產物為灰

白色固體。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.36 (d, 6H), 2.17 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.94 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.64 (s, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 525.18；實測值 526.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.33：**製備 1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-4-基氧基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(化合物 A203)

如實例 9.32 所述的相似方式製備化合物 A203，以製備性 HPLC 純化。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.46 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 5.79 (m, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.95 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 11.15 (m, 2H)。C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 551.13；實測值 552.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.34：**製備 1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[1-(3-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-4-基氧基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(化合物 A207)

如實例 9.32 所述的相似方式製備化合物 A207，並以製備性 HPLC 純化。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.29 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.82 (m, 2H)。C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 551.13；實測值

552.2 (MH<sup>+</sup>)。

實例 9.35：製備 5'-氟-4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶(化合物 A130)

以吡啶的氫使芳基溴鈀催化胺化之一般程序

將 5 毫升的圓錐微波玻璃瓶中依序加入 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(2.5 莫耳%)、1,3-雙(2,6-二-異-丙基苯基)-4,5-二氫咪唑啉鎊四氟硼酸鹽(5 莫耳%)、二噁烷(無水，每 0.3 mmol 的吡啶受質添加 1 毫升)、吡啶受質(1.0 當量)、芳基溴(0.9-1.3 當量)及 KOt-Bu(在 THF 中之 1.0 M 溶液，3.5 當量)。在 N<sub>2</sub> 下密封此玻璃瓶，並在 120°C 至 130°C 中微波輻射加熱 10-40 分鐘(以 LC/MS 監視)。將此反應混合物冷卻至室溫，並以 EtOAc(25 毫升)及水(25 毫升)稀釋。將諸層混合並分離，且水相以 EtOAc(25 毫升)反萃取。組合的有機物在 MgSO<sub>4</sub> 上乾燥、過濾並濃縮。產物以逆相 HPLC 純化：Phenomenex®Luna C18 管柱(10 μ, 250 x 21.2 毫米)，含 5%(v/v)CH<sub>3</sub>CN(含有 1% v/v TFA)之 H<sub>2</sub>O(含 1% v/v TFA)梯度至 95%H<sub>2</sub>O，，20 毫升/分鐘，λ=280 nm。

5'-氟-4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶(化合物 A130)的 HPLC/MS：Water®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米)，含 5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有 1% v/v TFA)之 H<sub>2</sub>O(含 1% v/v TFA)梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN 之 H<sub>2</sub>O，3.5 毫升/分鐘，t<sub>r</sub>=1.79 分鐘，ESI<sup>+</sup>=387.3(M+H)。

**實例 9.36：**製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-5'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶 (化合物 A131)

如實例 9.35 所述的相似方式製備化合物 A131，以製備性 HPLC 純化。HPLC/MS：Alltech® Prevail C18 管柱 (5  $\mu$ , 50 x 4.6 毫米)，5% v/v CH<sub>3</sub>CN (含有 1% v/v TFA) 之 H<sub>2</sub>O (含 1% v/v TFA) 梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN 之 H<sub>2</sub>O，3.5 毫升/分鐘， $t_r$ =1.82 分鐘，ESI<sup>+</sup>=465.2(M+H)。

**實例 9.37：**製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-6'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶 (化合物 A132)

如實例 9.35 所述的相似方式製備化合物 A132，以製備性 HPLC 純化。HPLC/MS：Alltech® Prevail C18 管柱 (5  $\mu$ , 50 x 4.6 毫米)，5% v/v CH<sub>3</sub>CN (含有 1% v/v TFA) 之 H<sub>2</sub>O (含 1% v/v TFA) 梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN 之 H<sub>2</sub>O，3.5 毫升/分鐘， $t_r$ =3.00 分鐘，ESI<sup>+</sup>=519.3(M+H)。

**實例 9.38：**製備 (5'-氟-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶-4-基)-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺 (化合物 A138)

如實例 9.35 所述的相似方式製備化合物 A138，以製備性 HPLC 純化。HPLC/MS：Discovery® C18 管柱 (5  $\mu$ , 50 x 2.1 毫米)，在 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (含有 1% v/v TFA) 之 H<sub>2</sub>O (含 1% v/v TFA) 梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN 之 H<sub>2</sub>O，0.75 毫升/分鐘， $t_r$ =1.62 分鐘，ESI<sup>+</sup>=468.3(M+H)。

實例 9.39：製備 (6-氯-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A143)

使 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶鹽酸鹽與羧酸偶合的一般程序

於 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶鹽酸鹽 (35 毫克, 0.086 mmol) 之 DMF (1.5 毫升) 及 Et<sub>3</sub>N (45 微升, 0.33 mmol) 溶液中加入所需羧酸, 對化合物 A143 而言, 所需酸為 6-氯-菸鹼酸 (0.11 mmol, 1.3 當量), 接著添加 HATU (49 毫克, 0.129 mmol)。此反應在室溫下攪拌隔夜, 以 CH<sub>3</sub>CN 稀釋並過濾。化合物直接以逆相 HPLC 純化: Phenomenex® Luna C18 管柱 (10 μ, 250 x 21.2 毫米), 在 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (含有 1% v/v TFA) 之 H<sub>2</sub>O (含 1% v/v TFA) 梯度至 95% H<sub>2</sub>O, 20 毫升/分鐘, λ=280 nm。

對 (6-氯-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A143) 的 HPLC/MS: Water® YMC™ ODS-A C18 管柱 (5 μ, 50 x 4.6 毫米), 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (含有 1% v/v TFA) 之 H<sub>2</sub>O (含 1% v/v TFA) 梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN 之 H<sub>2</sub>O, 3.5 毫升/分鐘, t<sub>r</sub>=2.56 分鐘, ESI<sup>+</sup>=513.0 (M+H)。

實例 9.40：製備 (5-氯-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A144)

如實例 9.39 所述的相似方式製備化合物 A144, 以製備性



HPLC純化。HPLC/MS：Waters®YMC™ODS-A C18管柱(5  $\mu$ , 50×4.6毫米)，5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有1% v/v TFA)之H<sub>2</sub>O(含1% v/v TFA)梯度至99% v/v CH<sub>3</sub>CN之H<sub>2</sub>O，3.5毫升/分鐘， $t_r$ =2.61分鐘，ESI<sup>+</sup>=513.0(M+H)。

**實例 9.41：**製備 {4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘓啶-4-基氧基]哌啶-1-基}-(1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮(化合物 A145)

如實例 9.39所述的相似方式製備化合物 A145，以製備性 HPLC純化。HPLC/MS：Waters®YMC™ODS-A C18管柱(5  $\mu$ , 50×4.6毫米)，5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有1% v/v TFA)之H<sub>2</sub>O(含1% v/v TFA)梯度至99% v/v CH<sub>3</sub>CN之H<sub>2</sub>O，3.5毫升/分鐘， $t_r$ =2.581分鐘，ESI<sup>+</sup>=550.1(M+H)。

**實例 9.42：**製備 (2-氯-吡啶-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A146)

如實例 9.39所述的相似方式製備化合物 A146，以製備性 HPLC純化。HPLC/MS：Waters®YMC™ODS-A C18管柱(5  $\mu$ , 50×4.6毫米)，5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有1% v/v TFA)之H<sub>2</sub>O(含1% v/v TFA)梯度至99% v/v CH<sub>3</sub>CN之H<sub>2</sub>O，3.5毫升/分鐘， $t_r$ =2.58分鐘，ESI<sup>+</sup>=513.1(M+H)。

**實例 9.43：**製備 (4-羥基-3-甲氧基-苯基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]哌啶-4-基氧基]-嘓啶-1-基}-甲酮(化合物 A147)

如實例 9.39中所述的相似方式製備化合物 A147，以製備

性 HPLC 純化。HPLC/MS：Waters® YMC™ ODS-A C18 管柱 (5 μ, 50×4.6 毫米)，5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有 1% v/v TFA) 之 H<sub>2</sub>O(含有 1% v/v TFA) 梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN 之 H<sub>2</sub>O，3.5 毫升/分鐘， $t_r=2.35$  分鐘，ESI<sup>+</sup>=524.3(M+H)。

**實例 9.44：製備 (4-氯-3-硝酸-苯基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-甲酮 (化合物 A148)**

如實例 9.39 中所述的相似方式製備化合物 A148，以製備性 HPLC 純化。HPLC/MS：Waters® YMC™ ODS-A C18 管柱 (5 μ, 50×4.6 毫米)，5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有 1% v/v TFA) 之 H<sub>2</sub>O(含有 1% v/v TFA) 梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN 之 H<sub>2</sub>O，3.5 毫升/分鐘， $t_r=2.83$  分鐘，ESI<sup>+</sup>=557.3(M+H)。

**實例 9.45：製備 1-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-3-甲基-1-丁酮 (化合物 A149)**

如實例 9.39 中所述的相似方式製備化合物 A149，以製備性 HPLC 純化。HPLC/MS：Waters® YMC™ ODS-A C18 管柱 (5 μ, 50×4.6 毫米)，5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有 1% v/v TFA) 之 H<sub>2</sub>O(含有 1% v/v TFA) 梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN 之 H<sub>2</sub>O，3.5 毫升/分鐘， $t_r=2.75$  分鐘，ESI<sup>+</sup>=458.0(M+H)。

**實例 9.46 製備 {4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-(6-吡唑-1-基-吡啶-3-基)-甲酮 (化合物 A150)**

如實例 9.39 中所述的相似方式製備化合物 A150，以製備

性HPLC純化。HPLC/MS：Waters®YMC™ODS-A C18管柱 (5 μ, 50×4.6毫米)，5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有1% v/v TFA)之H<sub>2</sub>O(含有1% v/v TFA)梯度至99% v/v CH<sub>3</sub>CN之H<sub>2</sub>O，3.5毫升/分鐘， $t_r=2.70$ 分鐘，ESI<sup>+</sup>=545.4(M+H)。

**實例 9.47：製備(2-羥基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A151)**

如實例 9.39中所述的相似方式製備化合物 A151，以製備性HPLC純化。HPLC/MS：Waters®YMC™ODS-A C18管柱 (5 μ, 50×4.6毫米)，5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有1% v/v TFA)之H<sub>2</sub>O(含有1% v/v TFA)梯度至99% v/v CH<sub>3</sub>CN之H<sub>2</sub>O，3.5毫升/分鐘， $t_r=1.95$ 分鐘，ESI<sup>+</sup>=495.3(M+H)。

**實例 9.48：製備(5,6-二氯-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A152)**

如實例 9.39中所述的相似方式製備化合物 A152，以製備性HPLC純化。HPLC/MS：Waters®YMC™ODS-A C18管柱 (5 μ, 50×4.6毫米)，5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有1% v/v TFA)之H<sub>2</sub>O(含有1% v/v TFA)梯度至99% v/v CH<sub>3</sub>CN之H<sub>2</sub>O，3.5毫升/分鐘， $t_r=2.81$ 分鐘，ESI<sup>+</sup>=546.9(M+H)。

**實例 9.49：製備(5-溴-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A153)**

如實例 9.39中所述的相似方式製備化合物 A153，以製備

性 HPLC 純化。HPLC/MS：Waters®YMC™ODS-A C18 管柱 (5 μ, 50×4.6 毫米)，5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有 1% v/v TFA)之 H<sub>2</sub>O(含有 1% v/v TFA)梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN之 H<sub>2</sub>O，3.5 毫升/分鐘， $t_r=2.66$  分鐘，ESI<sup>+</sup>=559.2(M+H)。

**實例 9.50：**製備 5-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-羰基}-菸鹼酸(化合物 A154)

如實例 9.39 中所述的相似方式製備化合物 A154，以製備性 HPLC 純化。HPLC/MS：Waters®YMC™ODS-A C18 管柱 (5 μ, 50×4.6 毫米)，5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有 1% v/v TFA)之 H<sub>2</sub>O(含有 1% v/v TFA)梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN之 H<sub>2</sub>O，3.5 毫升/分鐘， $t_r=2.04$  分鐘，ESI<sup>+</sup>=523.3(M+H)。

**實例 9.51：**製備 (1H-咪唑-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A155)

如實例 9.39 中所述的相似方式製備化合物 A155，以製備性 HPLC 純化。HPLC/MS：Waters®YMC™ODS-A C18 管柱 (5 μ, 50×4.6 毫米)，5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有 1% v/v TFA)之 H<sub>2</sub>O(含有 1% v/v TFA)梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN之 H<sub>2</sub>O，3.5 毫升/分鐘， $t_r=1.73$  分鐘，ESI<sup>+</sup>=468.3(M+H)。

**實例 9.52：**製備 {4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A157)

如實例 9.39 中所述的相似方式製備化合物 A157，以製備性 HPLC 純化。HPLC/MS：Waters®YMC™ODS-A C18 管柱

(5  $\mu$ , 50 $\times$ 4.6毫米), 5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有1% v/v TFA)之H<sub>2</sub>O(含有1% v/v TFA)梯度至99% v/v CH<sub>3</sub>CN之H<sub>2</sub>O, 3.5毫升/分鐘,  $t_r$ =2.08分鐘, ESI<sup>+</sup>=548.3(M+H)。

**實例 9.53 :** 製備(6-異丁胺基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A158)

如實例 9.39 中所述的相似方式製備化合物 A158, 以製備性 HPLC 純化。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱 (5  $\mu$ , 50 $\times$ 4.6 毫米), 5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有 1% v/v TFA) 之 H<sub>2</sub>O(含有 1% v/v TFA) 梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN 之 H<sub>2</sub>O, 3.5 毫升/分鐘,  $t_r$ =2.58 分鐘, ESI<sup>+</sup>=550.1(M+H)。

**實例 9.54 :** 製備(6-乙胺基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A159)

如實例 9.39 中所述的相似方式製備化合物 A159, 以製備性 HPLC 純化。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱 (5  $\mu$ , 50 $\times$ 4.6 毫米), 有 5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有 1% v/v TFA) 之 H<sub>2</sub>O(含有 1% v/v TFA) 梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN 之 H<sub>2</sub>O, 3.5 毫升/分鐘,  $t_r$ =1.96 分鐘, ESI<sup>+</sup>=522.3(M+H)。

**實例 9.55 :** 製備(6-環丁胺基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A160)

如實例 9.39 中所述的相似方式製備化合物 A160, 以製備性 HPLC 純化。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱

(5  $\mu$ , 50 $\times$ 4.6毫米), 5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有1% v/v TFA)之H<sub>2</sub>O(含有1% v/v TFA)梯度至99% v/v CH<sub>3</sub>CN之H<sub>2</sub>O, 3.5毫升/分鐘,  $t_r$ =2.15分鐘, ESI<sup>+</sup>=548.4(M+H)。

**實例 9.56:** 製備(6-異丙胺基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A161)

如實例 9.39 中所述的相似方式製備化合物 A161, 以製備性 HPLC 純化。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱 (5  $\mu$ , 50 $\times$ 4.6 毫米), 5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有 1% v/v TFA) 之 H<sub>2</sub>O(含有 1% v/v TFA) 梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN 之 H<sub>2</sub>O, 3.5 毫升/分鐘,  $t_r$ =2.05 分鐘, ESI<sup>+</sup>=536.2(M+H)。

**實例 9.57:** 製備[6-(1-乙基-丙胺基)-吡啶-3-基]-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A162)

如實例 9.39 中所述的相似方式製備化合物 A162, 以製備性 HPLC 純化。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱 (5  $\mu$ , 50 $\times$ 4.6 毫米), 5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有 1% v/v TFA) 之 H<sub>2</sub>O(含有 1% v/v TFA) 梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN 之 H<sub>2</sub>O, 3.5 毫升/分鐘,  $t_r$ =2.13 分鐘, ESI<sup>+</sup>=550.2(M+H)。

**實例 9.58:** 製備{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-[6-(1-丙基-丁胺基)-吡啶-3-基]-甲酮(化合物 A163)

如實例 9.39 中所述的相似方式製備化合物 A163, 以製備性 HPLC 純化。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱

(5  $\mu$ , 50 $\times$ 4.6毫米), 5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有1% v/v TFA)之H<sub>2</sub>O(含有1% v/v TFA)梯度至99% v/v CH<sub>3</sub>CN之H<sub>2</sub>O, 3.5毫升/分鐘,  $t_r$ =2.40分鐘, ESI<sup>+</sup>=578.5(M+H)。

**實例 9.59** : 製備 5-苄氧基-2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羰基}-吡喃-4-酮  
(化合物 A164)

如實例 9.39 中所述的相似方式製備化合物 A164, 以製備性 HPLC 純化。HPLC/MS : Waters®YMC™ODS-A C18 管柱 (5  $\mu$ , 50 $\times$ 4.6 毫米), 5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有 1% v/v TFA) 之 H<sub>2</sub>O(含有 1% v/v TFA) 梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN 之 H<sub>2</sub>O, 3.5 毫升/分鐘,  $t_r$ =2.64 分鐘, ESI<sup>+</sup>=602.3(M+H)。

**實例 9.60** : 製備 苯并[c]異噁唑-3-基-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮  
(化合物 A165)

如實例 9.39 中所述的相似方式製備化合物 A165, 以製備性 HPLC 純化。HPLC/MS : Waters®YMC™ODS-A C18 管柱 (5  $\mu$ , 50 $\times$ 4.6 毫米), 5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有 1% v/v TFA) 之 H<sub>2</sub>O(含有 1% v/v TFA) 梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN 之 H<sub>2</sub>O, 3.5 毫升/分鐘,  $t_r$ =2.85 分鐘, ESI<sup>+</sup>=519.4(M+H)。

**實例 9.61** : 製備 (4-氯-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A166)

如實例 9.39 中所述的相似方式製備化合物 A166, 以製備性 HPLC 純化。HPLC/MS : Waters®YMC™ODS-A C18 管柱

(5  $\mu$ , 50 $\times$ 4.6毫米), 5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有1% v/v TFA)之H<sub>2</sub>O(含有1% v/v TFA)梯度至99% v/v CH<sub>3</sub>CN之H<sub>2</sub>O, 3.5毫升/分鐘,  $t_r$ =2.62分鐘, ESI<sup>+</sup>=513.2(M+H)。

**實例 9.62 : 製備 1-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-丁-2-酮(化合物 A168)**

1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽(30.0毫克, 0.073 mmol)及Et<sub>3</sub>N(35微升)於二噁烷(1.5毫升)之溶液中加入溴甲基乙基酮(22微升, 0.219 mmol)。此混合物以微波輻射在100°C加熱10分鐘。此混合物以CH<sub>3</sub>CN(3毫升)稀釋, 並以逆相HPLC純化: Phenomenex®Luna C18管柱(10  $\mu$ , 250 x 21.2毫米), 5% (v/v)CH<sub>3</sub>CN(含有1% v/v TFA)之H<sub>2</sub>O(含有1% v/v TFA)梯度至95% H<sub>2</sub>O, 20毫升/分鐘,  $\lambda$ =214 nm, 獲得化合物A168(7.8毫克, 0.014 mmol, 19%產率)分離為白色固體。HPLC/MS: Alltech® Prevail C18管柱(5  $\mu$ , 50 $\times$ 4.6毫米), 5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有1% v/v TFA)之H<sub>2</sub>O(含有1% v/v TFA)梯度至99% v/v CH<sub>3</sub>CN之H<sub>2</sub>O, 3.5毫升/分鐘,  $t_r$ =1.69分鐘, ESI<sup>+</sup>=444.3(M+H)。

**實例 9.63 : 製備 2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羰基}-吡喃-4-酮(化合物 A182)**

如實例9.39中所述的相似方式製備化合物A182, 以製備性HPLC純化。HPLC/MS: Waters®YMC<sup>TM</sup>ODS-A C18管柱(5  $\mu$ , 50 $\times$ 4.6毫米), 5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有1% v/v TFA)之



H<sub>2</sub>O(含有 1% v/v TFA)梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN之 H<sub>2</sub>O，3.5 毫升/分鐘， $t_r=2.14$ 分鐘，ESI<sup>+</sup>=496.2(M+H)。

實例 9.64：製備 5'-溴-4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶(化合物 A206)；以及 4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2h-[1,2']聯吡啶(化合物 A208)

步驟 1：製備以 4-羥基吡啶對 2-氯吡啶進行芳香族取代的一般程序

於 160°C 中藉微波加熱於異丙醇(1.5 毫升)中的吡啶-4-醇(100 毫克，0.99 mmol)、所需 2-氯吡啶(0.99 mmol, 1.0 當量)及 DIPEA(345 微升，1.98 mmol)溶液 2.5 小時。直接以矽凝膠層析法純化此反應，獲得所需 3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶-4-醇(使用 5-溴-2-氯吡啶，單離 5'-溴-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-醇，27% 產率，69.1 毫克，0.27 mmol；使用 5-三氟甲基-2-氯吡啶，單離 5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶-4-醇，62% 產率，150.1 毫克，0.61 mmol)。

5'-溴-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶-4-醇的 HPLC/MS：Alltech® Prevail C18 管柱(5 μ, 50×4.6 毫米)，5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有 1% v/v TFA)之 H<sub>2</sub>O(含有 1% v/v TFA)梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN之 H<sub>2</sub>O，3.5 毫升/分鐘， $t_r=1.17$ 分鐘，ESI<sup>+</sup>=258.9(M+H)。

5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶-4-醇的

HPLC/MS : Alltech® Prevail C18管柱(5  $\mu$ , 50x4.6毫米), 5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有1% v/v TFA) 之 H<sub>2</sub>O(含有1% v/v TFA) 梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN之 H<sub>2</sub>O, 3.5 毫升/分鐘,  $t_r$ =1.47分鐘, ESI<sup>+</sup>=247.1(M+H)。

**步驟 2 : 製備將羥基哌啶加成至 4-氯-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶的一般程序**

在 N<sub>2</sub> 下於室溫中所需 5'-溴-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶-4-醇(69毫克, 0.27 mmol, 1.0當量)之 THF(1.5毫升)溶液中加入 NaH(60% wt/wt在礦物油中之分散液, 25毫克, 0.62 mmol, 2.3當量)。攪拌 5分鐘後, 加入 4-氯-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(64.1毫克, 0.21 mmol)且在室溫中將此反應攪拌 2小時。以 H<sub>2</sub>O(0.5毫升)及 CH<sub>3</sub>CN(3.0毫升)稀釋此混合物, 並直接以逆相 HPLC 純化: Phenomenex® Luna C18管柱(10  $\mu$ , 250 x 21.2毫米), 5%(v/v)CH<sub>3</sub>CN(含有1% v/v TFA)之 H<sub>2</sub>O(含有1% v/v TFA) 梯度至 95% H<sub>2</sub>O, 20 毫升/分鐘,  $\lambda$ =214 nm, 獲得化合物 A206(2.5毫克, 0.0056 mmol, 3%產率)之白色固體。

**化合物 A206 : HPLC/MS 的製備 :** Alltech® Prevail C18管柱(5  $\mu$ , 50x4.6毫米), 5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有1% v/v TFA) 之 H<sub>2</sub>O(含有1% v/v TFA) 梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN之 H<sub>2</sub>O, 3.5 毫升/分鐘,  $t_r$ =2.78分鐘, ESI<sup>+</sup>=531.2(M+H)。

**化合物 A208 : HPLC/MS 的製備 :** Discovery® C18管柱(5 $\mu$ , 50 x 2.1毫米), 5% v/v CH<sub>3</sub>CN(含有1% v/v TFA) 之 H<sub>2</sub>O(含有1% v/v TFA) 梯度至 99% v/v CH<sub>3</sub>CN之 H<sub>2</sub>O,

0.75 毫升/分鐘， $t_r=2.86$  分鐘， $ESI^+=519.3(M+H)$ 。

實例 9.65：製備 1-[2-氟-4-(甲烷磺醯基)-苯基]-4-[[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-3-吡咯啉基]氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽(化合物 A136)

步驟 1：製備 (RS)-3-羥基-1-[(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-吡咯啉

無溶劑地組合 5-氯甲基-3-異丙基-[1,2,4]噁二唑(1.6 克，10 mmol)及 (RS)-3-羥基吡咯啉(960 毫克，11 mmol)，以 MeCN(10 毫升)稀釋，並加入  $K_2CO_3$ (2.75 克，20 mmol)。在  $65^\circ C$  加熱此混合物 1 小時，且冷卻時過濾。除去溶劑，且殘留物置入  $CH_2Cl_2$  中，並以水清洗。以  $MgSO_4$  乾燥此有機萃取物，除去此溶劑，並使殘留物置入乙醚中並過濾以除去少量四級銨副產品。自濾液除去溶劑獲得 (RS)-3-羥基-1-[(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-吡咯啉，為琥珀油(1.72 克，82% 產率)： $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  4.76 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 4.19 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.25 (d, 6H,  $J=6.8$  Hz)；MS  $m/z$  212.1( $M^+$ )。

步驟 2：製備 1-[2-氟-4-(甲烷磺醯基)-苯基]-4-[[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-3-吡咯啉基]氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽(化合物 A136)

在  $N_2$  下，將 1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-吡咯啉-3-醇(422 毫克，2.0 mmol)之無水 THF(5 毫升)溶液添加

至NaH(60%礦物油分散液，480毫克，12 mmol)之無水THF攪拌懸浮液。攪拌10分鐘後，加入4-氯-1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(654毫克，2.0 mmol)，且反應混合物攪拌18小時。然後此反應以水淬滅，並以乙醚萃取。此有機萃取液以鹽水清洗，以MgSO<sub>4</sub>乾燥，並除去此溶劑。將殘留物在熱乙醚(3×10毫升)中分散，並將乙醚清洗液倒出、混合並減少體積。自乙醚/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4:1結晶，得到425毫克白色固體。濾液與得自乙醚洗液之殘留物組合，並進行快速層析法(0.5% 7 N NH<sub>3</sub>/MeOH之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，以獲取額外100毫克產物，得到總產量525毫克(53%產率)。產物置入CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中，並以1N HCl/乙醚(3.0毫升)處理，然後除去溶劑，獲得化合物A136，為白色粉末(570毫克)：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (m, 3H), 5.81 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.10 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.35 (d, 6H, J=6.8Hz)；MS m/z 502.0 (M<sup>+</sup>)。

**實例 9.66：製備 1-[4-(甲烷磺醯基)-苯基]-4-[[1-[(4-三氟甲氧基)-苯基]-4-哌啶基]氧基]-1H-吡啶并啉[3,4-d]嘧啶(化合物 A202)**

**步驟 1：製備 4-羥基-1-(4-三氟甲氧基)-苯基哌啶**

在N<sub>2</sub>下，使4-(三氟甲氧基)溴苯(2.41克，10.0 mmol)、4-羥基哌啶(1.21克，12.0 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)(137毫克，0.15 mmol)及2-(二-第三-丁基膦醯基)聯苯(107毫克，0.36 mmol)與雙-(三甲基矽烷基)醯胺鋰(1.0M於

THF中，22毫升，22 mmol)混合。此反應混合物在65°C中加熱2小時，然後冷卻至周圍溫度，並以1 N HCl(35毫升)淬冷至pH 7。所得混合物以EtOAc(20毫升)萃取，且有機萃取物以鹽水清洗，以MgSO<sub>4</sub>乾燥，並除去溶劑。將此殘留物進行快速層析法(2% 7 N 甲醇胺之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，且移除溶劑後獲得蠟質琥珀色固體(1.4克，54%產率)：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.02 (d, 2H, J=8.7Hz), 6.83 (d, 2H, J=8.4Hz), 3.79 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.49 (s, 1H)；MS m/z 261.9 (M<sup>+</sup>)。

**步驟2：製備1-[4-(甲烷磺醯基)-苯基]-4-[[1-[(4-三氟甲氧基)苯基]-4-哌啶基]氧基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(化合物A202)**

化合物A202由實例9.65中所述的相似方法自4-羥基-1-(4-三氟甲氧基)-苯基哌啶及4-氯-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶合成，但在室溫下攪拌隔夜後，須在65°C加熱1小時以驅使此反應完成。以相同方式終止此反應，但藉由EtOAc結晶而完成游離鹼的分離。製備HCl鹽後，獲得白色固體(570毫克，50%產率)：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.82 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, 2H, J=9.4Hz), 8.16 (d, 2H, J=9.4Hz), 7.55 (m, 2H), 7.41 (d, 2H, J=8.2Hz), 5.71 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.19 (m, 2H)；MS m/z 534.2 (M<sup>+</sup>)。

#### **實例9.67：製備化合物A238**

如實例9.6中所述的相似方式製備固體化合物A203。

$C_{17}H_{18}FN_5O_3S$  確實質量計算值391.1；實測值392.2 ( $MH^+$ )。

**實例 9.68：**製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 107)

於 4-巰基-哌啶-1-羧酸第三丁酯(3.09克，14.22 mmol)之 DMF(50 毫升)溶液中加入  $K_2CO_3$ 。在室溫下攪拌 45 分鐘後，加入 4-氟-1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(4.65克，14.22 mmol)。攪拌 1 小時後，此反應以醋酸乙酯萃取，並以水清洗。有些產物在有機層中碎裂。此以過濾收集。剩下的有機層以無水  $MgSO_4$  乾燥，過濾並濃縮，獲得化合物 A107，為白色固體。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.48 (9H, s), 1.77 (2H, m), 2.18 (2H, m), 3.20-3.13 (5H, m), 3.99 (2H, m), 4.42 (1H, m), 7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s), 8.78 (1H, s)。 $C_{22}H_{26}FN_5O_4S_2$  確實質量計算值 507.1；實測值 508.3 ( $MH^+$ )。

**實例 9.69：**製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A214)

將 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(3.54克，6.97 mmol)以 4M HCl 之二噁烷(40 毫升)處理。在室溫下攪拌 2 小時後，過濾收集 1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基硫基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽。將過濾收集 1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基硫基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽，於 1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基硫基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽之 DMF(27 毫升)混合物中添加

三乙胺(2.05克, 20.28 mmol)。攪拌30分鐘後, 以1.0 M之甲苯溶液的氯甲酸異丙酯(7.44 mmol)加入此反應, 並使反應攪拌2小時。HCl鹽粉碎, 並過濾除去。濾液以醋酸乙酯(100毫升)萃取, 並以水(4×100毫升)清洗。有機物以無水MgSO<sub>4</sub>乾燥, 過濾並在真空中濃縮, 獲得化合物A214, 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.27 (d, J=6.3 Hz, 6H), 1.77 (2H, m), 2.18 (2H, m), 3.13 (3H, s), 3.21 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.48-4.40 (1H, m), 4.99-4.90(1H, m), 7.98-7.92 (3H, m), 8.30 (1H, s), 8.79 (1H, s)。C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 確實質量計算值493.1; 實測值494.3 (MH<sup>+</sup>)。

#### 實例9.70: 酸與胺偶合一般製備程序

酸(0.139 mmol)及HATU(53毫克, 0.139 mmol)之DMF(6毫升)溶液在室溫下攪拌1小時。於此溶液中加入三乙胺(34毫克, 0.332 mmol)及胺如1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(40毫克, 0.107 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後, 此反應以DCM(5毫升)萃取, 並以1 M檸檬酸水溶液(5毫升)清洗, 隨後以水(3×5毫升)洗滌。將有機物以無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。在真空中濃縮此有機物, 並以HPLC精煉, 獲得TFA鹽之所需化合物。

以與上述一般程序的相似方式製備下列本發明的代表性化合物:

{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基)-(5-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物A18);

(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-

哌啶-1-基)-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A34)；

2-(5-溴-吡啶-3-基)-1-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮(化合物 A169)；

(6-氟-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A170)；

(6-氯-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A172)；

{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-[5-(2-甲基-吡咯啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-甲酮(化合物 A174)；

5-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羰基}-煙鹼腈(化合物 A176)；以及

5-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羰基}-吡啶-2-羧酸甲酯(化合物 A195)。

下表顯示化合物 A18、A34、A169、A170、A172、A174、A176及A195的對應MS數據。

#### MS數據

化合物編號	分子式	確實質量	實測質量 (MH+)
A18	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	492.16	493.4
A34	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	546.13	547.3
A169	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	570.07	573.2
A170	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	496.13	497.1
A172	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	512.1	513.2
A174	C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> S	575.23	576.3
A176	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> S	503.14	504.2
A195	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S	536.15	537.2



### 實例 9.71：一般烷化製備程序

於 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶 (50 毫克, 0.122 mmol) 之 DMF (1.5 毫升) 的混合物中加入三乙胺 (38 毫克, 0.379 mmol) 及所需烷基溴 (0.159 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後, 反應於 CH<sub>3</sub>CN、CH<sub>3</sub>OH 及水中稀釋, 並以 HPLC 純化, 獲得 TFA 鹽之所需化合物。

以與上述一般程序相似方式製備下列本發明的代表性化合物：

{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-醋酸乙酯 (化合物 A196)；

1-(4-氯-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮 (化合物 A199)；

2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙酮 (化合物 A200)；

1-(4-氯-3-甲基苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮 (化合物 A204)；

1-(3,4-二氯-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮 (化合物 A205)；

1-(2,4-二甲氧基-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮 (化合物

A209) ;

1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮(化合物 A210) ; 以及

1-(4-二乙胺基-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮(化合物 A211)。

下表顯示化合物 A196、A199、A200、A204、A205、A209、A210及A211的對應MS數據。

#### MS數據

化合物編號	分子式	確實質量	實測質量 (MH <sup>+</sup> )
A196	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	459.16	460.3
A199	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	525.12	526.4
A200	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	559.15	560.3
A204	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	539.14	540.1
A205	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	559.08	560.2
A209	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	551.18	552.3
A210	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	557.15	558.3
A211	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	562.24	563.2

實例 9.72 : (5-胺基-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A186)

於 3-胺基吡啶甲酸 (245 毫克, 1.77 mmol) 之 30 毫升 DMF 溶液中, 添加 HATU (673 毫克, 1.77 mmol) 及三乙胺 (1 毫升, 7.72 mmol)。5 分鐘後, 加入 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 (HCl 鹽, 660 毫

克，1.61 mmol)，且此混合物攪拌45分鐘。混合物以1 M NaOH溶液及二氯甲烷萃取；有機相以MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。殘留物以HPLC純化，獲得化合物A186，為白色固體(TFA鹽，389毫克，36%)。C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S確實質量計算值 493.15；實測值494.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.73：製備 (5-胺基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A187)**

於3-胺基吡啶甲酸(290毫克，2.10 mmol)之40毫升DMF溶液中，添加HATU(801毫克，2.11 mmol)及三乙胺(1.17毫升，8.44 mmol)。5分鐘後，加入1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(HCl鹽，660毫克，1.91 mmol)，且混合物攪拌45分鐘。混合物以HPLC純化，獲得化合物A187，為白色固體(TFA鹽，1.03克，79%)。C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S確實質量計算值511.14；實測值512.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.74：製備 (5-乙胺基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A191)**

(5-胺基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A187-TFA鹽，500毫克，0.799 mmol)、溴乙烷(60微升，0.80 mmol)及碳酸鉀(331毫克，2.39 mmol)之7毫升乙腈的混合物在室溫下攪拌。1小時後，混合物在回流下持續攪

拌。45分鐘後，觀察仍無產物形成。混合物冷卻至室溫後，加入氫化鈉分散液(70毫克，1.75 mmol)，並在室溫下攪拌。90分鐘後，加入更多氫化鈉分散液(70毫克，1.75 mmol)，並在回流下將混合物攪拌90分鐘。混合物以HPLC純化，獲得化合物A191，為油(TFA鹽，10毫克，2%)。 $C_{25}H_{26}FN_7O_4S$ 確實質量計算值539.18；實測值540.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.75：**製備{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-[5-(3-甲基-丁胺基)-吡啶-2-基]-甲酮(化合物A188)

如實例 9.74 中所述的相似方式製備化合物 A188，為油(TFA鹽，6.6毫克，1%)。 $C_{28}H_{32}FN_7O_4S$ 確實質量計算值581.22；實測值582.6 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.76：**製備4-[1-(4-溴-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物A220)

4-羥基-哌啶-1-羧酸異丙酯(727毫克，3.88 mmol)及氫化鈉(465毫克，19.4 mmol)之THF(12毫升)的混合物於60°C下攪拌30分鐘。在室溫下添加1-(4-溴-苯基)-4-氯-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶至此混合物中，並在室溫下攪拌1.0小時。此反應以水淬滅，且產物以醋酸乙酯萃取。在真空中濃縮有機層，獲得化合物A220，為白色固體(1.3克，81%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.19 (d, 6H), 1.73-1.85 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 2H), 4.88(h, 1H), 5.54(h, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)。 $C_{20}H_{22}BrN_5O_3$ 確實質量計算值

460.3 ; 實測值 462.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.77 :** 製備 4-[1-(4-丙胺基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A221)

#### 一般胺化方法

4-[1-(4-溴-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A220, 100 毫克, 0.22 mmol)、正丙胺(130 毫克, 2.2 mmol)、L-脯胺酸(46 毫克, 0.40 mmol)、碘化銅(42 毫克, 0.22 mmol)及碳酸鉀(71 毫克, 0.51 mmol)之 DMF(2.5 毫升)混合物在微波輻射下於 100°C 中加熱 50 分鐘。此粗混合物在真空中濃縮, 並以 HPLC 純化, 獲得化合物 A221, 為白色固體(6 毫克, 6%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0.95(t, 3H), 1.20 (d, 6H), 1.54-1.56 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.97-2.07 (m, 2H), 3.07(t, 2H), 3.25-3.34 (m, 2H), 3.76-3.87 (m, 2H), 4.88(h, 1H), 5.51(h, 1H), 6.67 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)。C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> 確實質量計算值 438.52 ; 實測值 439.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.78 :** 製備 4-[1-(4-異丙胺基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A222)

如實例 9.77 中所述的相似方式製備化合物 A222。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.20 (d, 6H), 1.28 (d, 6H), 1.74-1.85 (m, 2H), 1.99-2.09 (m, 2H), 3.26-3.36 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.79-3.89 (m, 2H), 4.88(h, 1H), 5.51(h, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.49 (s, 1H)。C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> 確實質量計算值 438.52 ; 實測值 439.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.79：**製備 4-[1-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A227)

如實例 9.77 中所述的相似方式製備化合物 A227。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.19 (d, 6H), 1.73-1.84 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 4H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.76-3.87 (m, 6H), 4.87(h, 1H), 5.52 (h, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)。C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 確實質量計算值 466.53；實測值 467.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.80：**製備 4-[1-(2-氟-4-異丙胺基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A230)

4-[1-(2-氟-4-碘-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(263 毫克, 0.50 mmol)、異丙胺(450 微升, 5.0 mmol)、L-脯胺酸(86 毫克, 0.75 mmol)、碘化銅(95 毫克, 0.50 mmol)及碳酸鉀(207 毫克, 1.50 mmol)之 DMSO(4.0 毫升)的混合物在微波輻射下於 100°C 中加熱 50 分鐘。此粗混合物在真空中濃縮, 並以 HPLC 純化, 獲得化合物 A2301, 為白色固體(80 毫克, 35%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.20 (d, 6H), 1.26 (d, 6H), 1.75-1.88 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 2H), 3.28-3.37 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.78-3.87 (m, 2H), 4.88(h, 1H), 5.55(h, 1H), 6.90-7.08 (m, 2H), 7.44-7.50 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.53 (s, 1H)。C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> 確實質量計算值 456.51；實測值 457.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.81：**製備 4-[1-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A229)

如實例 9.80 中所述的相似方式製備化合物 A229。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.20 (d, 6H), 1.74-1.86 (m, 2H), 1.97-2.07 (m, 2H), 3.13-3.19 (m, 4H), 3.25-3.36 (m, 2H), 3.76-3.87 (m, 6H), 4.87 (h, 1H), 5.52 (h, 1H), 6.66-6.76 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>確實質量計算值 484.52；實測值 485.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.82：製備 4-(1-{4-[(2-甲烷磺醯基-乙基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-苯基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基)-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A223)**

#### 一般胺化程序

4-[1-(4-碘-2-甲基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(78毫克, 0.15 mmol)、1-(2-甲烷磺醯基-乙基)-哌嗪(0.75 mmol, 5.0當量)、CuI(0.15 mmol, 1當量)、L-脯胺酸(0.27 mmol, 1.8當量)及碳酸鉀(0.15 mmole, 1當量)之DMSO(2毫升)溶液在微波狀況下於120°C中加熱1小時。粗產物經由製備性-LCMS 5-95%純化, 獲得化合物 A223, 為棕色黏油(5毫克, 6%)。C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S確實質量計算值 585.3；實測值 LCMS(ESI) m/z 586.6 (M+H<sup>+</sup>, 90%)。

**實例 9.83：4-(1-{2-甲基-4-[(四氫-咪喃-2-基甲基)-胺基]-苯基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基)-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A224)**

如實例 9.82 中所述的相似方式製備化合物 A224, 為桃紅色粉末(36.8毫克, 50%)。C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>確實質量計算值

494.3 ; 實測值 LCMS (ESI)  $m/z$  495.6 ( $M+H^+$ , 71%)。

**實例 9.84 :** 製備 4-[1-(4-環丙胺基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯 (化合物 A225)

如實例 9.82 中所述的相似方式製備化合物 A225, 為灰白色粉末。 $C_{24}H_{30}N_6O_3$  確實質量計算值 450.2 ; 實測值 LCMS (ESI)  $m/z$  451.4 ( $M+H^+$ , 97%)。

**實例 9.85 :** 製備 4-{1-[4-(2-二甲胺基-乙胺基)-2-甲基-苯基]-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基}-哌啶-1-羧酸異丙酯 (化合物 A226)

如實例 9.82 中所述的相似方式製備化合物 A226, 為白色粉末 (8.4 毫克, 12%)。 $C_{25}H_{35}N_7O_3$  確實質量計算值 481.3 ; 實測值 LCMS (ESI)  $m/z$  482.4 ( $M+H^+$ , 100%)。

**實例 9.86 :** 製備 4-(1-{4-[(2-甲磺基-乙基)-甲基-胺基]-苯基}-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基)-哌啶-1-羧酸異丙酯 (化合物 A231)

如實例 9.82 中所述的相似方式製備化合物 A231, 為灰白色粉末。 $C_{24}H_{32}N_6O_5S$  確實質量計算值 516.2 ; 實測值 LCMS (ESI)  $m/z$  517.6 ( $M+H^+$ , 78%)。

**實例 9.87 :** 製備 4-{1-[4-(2-甲氧基-乙胺基)-苯基]-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基}-哌啶-1-羧酸異丙酯 (化合物 A232)

在如實例 9.82 中所述的相似方式製備化合物 A232, 為灰白色粉末。 $C_{23}H_{30}N_6O_4$  確實質量計算值 454.2 ; 實測值 LCMS (ESI)  $m/z$  455.5 ( $M+H^+$ , 89%)。

**實例 9.88 :** 製備 4-(1-{4-[(四氫-咪喃-2-基甲基)胺基]-苯



基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基)-哌啶-1-羧酸異丙酯  
(化合物 A233)

如實例 9.82 中所述的相似方式製備化合物 A233，為黃色粉末。C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 確實質量計算值 480.2；實測值 LCMS (ESI) m/z 481.6 (M+H<sup>+</sup>, 92%)。

實例 9.89：製備 4-(1-{4-[4-(2-甲烷磺醯基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基)-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A234)

如實例 9.82 中所述的相似方式製備化合物 A234，為棕色粉末。C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值 571.3；實測值 LCMS (ESI) m/z 572.6 (M+H<sup>+</sup>, 74%)。

實例 9.90：製備 4-[1-(4-胺基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A235)

如實例 9.82 中所述的相似方式製備化合物 A235，為灰白色粉末(7.3 毫克，12%)。C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> 確實質量計算值 396；實測值 LCMS (ESI) m/z 397.1 (M+H<sup>+</sup>, 70%)。

實例 9.91：製備 4-[1-(5-乙基-嘧啶-2-基)-哌啶-4-基硫基]-1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(化合物 A237)

1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基硫基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽(250 毫克，0.56 mmol)、2-氟-5-乙基-嘧啶(680 微升，5.6 mmol)及三乙胺(315 微升，2.24 mmol)之異丙醇(4 毫升)混合物在微波輻射下於 150°C 中加熱 15 分鐘。在真空中濃縮此粗混合物，並以 HPLC 純化，獲得化

合物 A237，為白色固體(100毫克，35%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.18(t, 3H), 1.82-1.94 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.53(q, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.55-3.64 (m, 2H), 4.41-4.55 (m, 3H), 7.82 (m, 3H), 8.24 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.74 (s, 1H)。C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>確實質量計算值 513.61；實測值 514.4 (MH<sup>+</sup>)。

實例 9.92：製備 3-第三-丁氧基-1-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-1-丙酮 (化合物 A32)

如實例 9.25 中所述的相似方式製備化合物 A32，為固體 (95%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.26 (d, 6H), 1.82-1.86 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.34-3.45 (m, 2H), 3.90-3.93 (m, 2H), 4.94(七峰, 1H), 5.44-5.48 (m, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.60-8.62 (m, 2H), 8.67 (s, 1H)。C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S確實質量計算值 459.2；實測值 460.3 (MH<sup>+</sup>)。

實例 9.93：製備 (3-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-3-氧代-丙基)甲基-胺基甲酸第三-丁酯 (化合物 A33)

如實例 9.25 中所述的相似方式製備化合物 A33，為固體 (37%)。C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S確實質量計算值 558.2；實測值 559.3 (MH<sup>+</sup>)。

實例 9.94：{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-環己基}-胺基甲酸第三-丁酯 (化合物 A35)

4-氯-1-(甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(308毫克, 1 mmol)、(4-胺基-環己基)-胺基甲酸第三丁酯(257毫克, 1.2 mmol)及碳酸鉀(166毫克, 1.2 mmol)之THF(10毫升)混合物在室溫下攪拌隔夜。此混合物藉管柱層析法純化, 獲得化合物A35, 為固體(76%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 1.74-2.04 (m, 8H), 3.09 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 8.07-8.09 (m, 3H), 8.49 (s, 1H), 8.57-8.59 (m, 2H)。C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S確實質量計算值486.2; 實測值487.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.95: 製備 N-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-環己烷-1,4-二胺(化合物 A36)**

如實例 9.6 中所述的相似方式製備化合物 A36, 為固體(98%)。C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S確實質量計算值386.2; 實測值387.1 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.96: 製備 N-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-環己基}-菸鹼醯胺(化合物 A42)**

如實例 9.25 中所述的相似方式製備化合物 A42, 為固體(65%)。C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S 確實質量計算值491.2; 實測值492.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.97: 製備 3-第三-丁氧基-N-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-環己基}-丙醯胺(化合物 A43)**

如實例 9.25 中所述的相似方式製備化合物 A43, 為固體(24%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.23 (s, 9H), 1.89-

1.90 (m, 4H), 2.02-2.03 (m, 4H), 2.51(t, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.64(t, 2H), 4.09 (s, 2H), 7.35-7.37 (m, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 11.5-11.6 (m, 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S確實質量計算值514.2；實測值515.6 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.98：**製備(4-{{1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-甲基}-環己基)-胺基甲酸第三-丁酯(化合物 A71)

如實例 9.94 中所述的相似方式製備化合物 A71，為固體(100%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.35-1.85 (m, 19H), 3.09 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 8.07-8.11 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.57-8.60 (m, 2H)。C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S確實質量計算值500.2；實測值501.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.99：**製備 N-{{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-環己基甲基}-菸鹼醯胺(化合物 A72)

如實例 9.25 中所述的相似方式製備化合物 A72，為固體(91%)。C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S確實質量計算值505.2；實測值506.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.100：**製備 N-{{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-環己基甲基}-6-甲基-菸鹼醯胺(化合物 A73)

如實例 9.25 中所述的相似方式製備化合物 A73，為固體(94%)。C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S確實質量計算值 519.2；實測值520.5 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.101：**製備 4-(2-{乙基-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺基}-乙基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A101)

如實例 9.94 中所述的相似方式製備化合物 A101，為固體(9%)。C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 529.3；實測值 530.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.102：**製備 4-([1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-異丙基-胺基)-甲基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A228)

如實例 9.94 中所述的相似方式製備化合物 A228，為固體(120 毫克，71%)。C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 546.2；實測值 547.7 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.103：**製備 4-([1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-異丙基-胺基)-甲基)-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A236)

如實例 9.4 中所述的相似方式製備化合物 A236，為黏稠油(509 毫克，80%)。C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 532.2；實測值 533.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.104：**製備 4-[1-(2-氟-4-胺磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A239)

**步驟 1：**製備 3-氟-4-胼基-苯磺醯胺

將裝有冷凝器及 N<sub>2</sub> 入口隔膜的 500 毫升圓底燒瓶中裝入一攪拌棒、3,4-二氟-苯磺醯胺(10 克，52 mmol)、無水聯胺(10.56 毫升，336 mmol)及乙腈(180 毫升)。此混合物在

$N_2$ 下回流6小時。然後在真空下除去此溶劑，且殘留物以 $H_2O$ 處理。將分離的固體過濾，並以 $H_2O$ 清洗，獲得所需產物。 $C_6H_8FN_3O_2S$ 確實質量計算值205.03；計算值206.1 ( $MH^+$ )。

**步驟2：4-[1-(2-氟-4-胺磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物A239)**

如實例9.24中所述的相似方式製造化合物A239；此由HPLC純化。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.26 (d, 6H), 1.87 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 5.62 (m, 1H), 7.91 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 8.61 (s, 1H)。 $C_{20}H_{23}FN_6O_5S$ 確實質量計算值478.14；計算值479.3 ( $MH^+$ )。

**實例9.105：製備(1-第三-丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物A9)**

如實例9.104中所述的相似方製準備化合物A9。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.62 (s, 9H), 2.01 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.62 (d, 2H), 8.68 (s, 1H)。 $C_{26}H_{31}N_7O_4S$ 確實質量計算值537.22；實測值538.4 ( $MH^+$ )。

**實例9.106：製備(5-第三-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物A10)**

如實例 9.104 中所述的相似方式製備化合物 A10。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.30 (s, 9H), 1.97 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.13 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.62 (d, 2H), 8.68 (s, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 537.22；實測值 538.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.107：**製備 (3-氟-苯基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮 (化合物 A8)

在 16 毫升反應玻璃瓶中放置氫化鈉 (48 毫克，60% 在油中，1.2 mmol) 及 5 毫升 THF。將 (3-氟-苯基)-(4-羥基-哌啶-1-基)-甲酮 (66 毫克，0.3 mmol) 加入此懸浮液中，且此混合物在 N<sub>2</sub> 下於室溫中攪拌 60 分鐘，隨後加入 4-氟-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘓啶 (60 毫克，0.2 mmol)。在 N<sub>2</sub> 下於室溫中再攪拌 2 小時後，儒 LCMS 所示，所有起始的氟吡唑嘓啶完全轉化。然後此反應混合物經由針筒過濾器過濾及以 HPLC 純化，獲得化合物 A8。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.95 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.62 (d, 2H), 8.67 (s, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 495.14；實測值 496.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.108：**製備 1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡唑并

**[3,4-d]嘧啶(化合物 A137)**

如實例 9.107 中所述的相似方式製備化合物 A137。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.35 (d, 6H), 2.06 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 5.47 (m, 1H), 7.94 (m, 3H), 8.32 (s, 1H), 8.61 (s, 1H)。C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 515.18；實測值 516.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.109：製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-哌啶-1-羧酸第三-丁酯(化合物 A11)**

如實例 9.94 中所述的相似方式製備化合物 A11，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 1.48 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.99 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.45 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.56 (d, 2H)。C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 472.19；實測值 473.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.110：製備 3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-哌啶-1-羧酸第三-丁酯(化合物 A24)**

如實例 9.94 中所述的相似方式製備化合物 A24。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.40 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.66 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.49 (m, 3H), 3.79 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.59 (d, 2H)。C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 472.19；實測值 473.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.111：製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并**



**[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物A12)**

**步驟1：製備1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-4-基-胺**

在100毫升的圓底燒瓶放置一攪拌棒、化合物A11(1克)、乙腈(40毫升)及二氯甲烷(12毫升)。在此化合物溶解後，在氮氣下加入4 M HCl之1,4-二噁烷(12毫升)，並在室溫下攪拌此混合物20分鐘。將溶液濃縮成最初容量的約60%。將沉澱物分離，獲得1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-4-基-胺。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.98 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.56 (d, 2H), 8.79 (s, 1H)。C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S確實質量計算值372.14；實測值373.2 (MH<sup>+</sup>)。

**步驟2：製備4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物A12)**

如實例9.4中所述的相似方式製備化合物A12。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.27 (d, 6H), 1.89 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.46 (d, 2H), 11.88 (s, 1H)。C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S確實質量計算值458.17；實測值459.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例9.112：製備4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-哌啶-1-羧酸異丁酯(化合物A13)**

如實例9.4中所述的相似方式製備化合物A13。<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  0.96 (d, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.90 (d, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 11.88 (s, 1H)。C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S確實質量計算值472.19；實測值473.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.113：製備 {3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘓啶-4-基胺基]-哌啶-1-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A55)**

**步驟 1：製備 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘓啶-4-基]-哌啶-3-基-胺**

在 20 毫升圓底燒瓶放置一攪拌棒、化合物 A24(215 毫克)及乙腈(8 毫升)。此化合物溶解後，在氮氣下加入 4 M HCl 之 1,4-二噁烷(2 毫升)，並在室溫下攪拌此混合物 20 分鐘。將此溶液濃縮成最初容量的約 60%。分離此沉澱物，獲得 [1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘓啶-4-基]-哌啶-3-基-胺。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.98 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.56 (d, 2H), 8.79 (s, 1H)。C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S確實質量計算值 372.14；實測值 373.2 (MH<sup>+</sup>)。

**步驟 2：製備 {3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘓啶-4-基胺基]-哌啶-1-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A55)**

如實例 9.25 中所述的相似方式製備化合物 A55。<sup>1</sup>H NMR

(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  1.67 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.32 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.64 (m, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S確實質量計算值491.17；實測值492.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.114：製備 {3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A56)**

如實例 9.25 中所述的相似方式製備化合物 A56。<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  1.70 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.57 (m, 2H)。C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S確實質量計算值491.17；實測值492.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.115：製備 {3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A57)**

如實例 9.25 中所述的相似方式製備化合物 A57。<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  1.67 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.69 (m,

2H), 3.26 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.57 (m, 2H)。C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S確實質量計算值 491.17；實測值 492.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.116：**製備 {3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-哌啶-1-基}-吡啶-3-基甲酮(化合物 A58)

如實例 9.25 中所述的相似方式製備化合物 A58。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.67 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.57 (m, 2H)。C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S確實質量計算值 477.16；實測值 478.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.117：**製備 {3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-哌啶-1-基}-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-甲酮(化合物 A59)

如實例 9.25 中所述的相似方式製備化合物 A59。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.60 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.46

(s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.57 (s, 1H)。C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S確實質量計算值479.17；實測值480.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.118：**製備{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A62)

如實例 9.25 中所述的相似方式製備化合物 A62。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.86 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.18 (m, 1H), 8.56 (d, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.93 (m, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S確實質量計算值546.13；實測值547.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.119：**製備(6-第三-丁基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A70)

**步驟 1：**製備 6-第三-丁基-煙醯脒

將烘箱中乾燥之配置有 N<sub>2</sub> 注入口之 500 毫升圓底瓶中裝有完全溶解於 100 毫升無水 Et<sub>2</sub>O 的 3-氟基吡啶(2 克)。於 N<sub>2</sub> 下，於上述溶液中使用針筒滴加 1.7 M t-BuLi 之戊烷。約 30 分鐘完成添加。所得混合物在 N<sub>2</sub> 下於室溫攪拌 20 小時。然後在冰浴中將此混合物冷卻 20 分鐘。滴加冰冷的水(300 毫升)。深綠色懸浮液變澄清，並變得淺微黃色的溶液。以 EtOAc/H<sub>2</sub>O 萃取此溶液。將萃取物濃縮，並以矽膠管柱

層析使用 15% EtOAc/Hex 純化。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.38 (s, 9H), 7.46 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.82 (s, 1H)。  
C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> 確實質量計算值 160.10；實測值 161.2 (MH<sup>+</sup>)。

### 步驟 2：製備 6-第三-丁基菸鹼酸

在 5 毫升的反應玻璃瓶內放置 6-第三-丁基-煙鹼腈 (160 毫克) 及 1.5 毫升濃 HCl。混合物在 80°C 加熱隔夜。所得混合物真空濃縮。以 HPLC 純化此殘留物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.49 (s, 9H), 7.81 (d, 1H), 8.76 (m, 1H), 9.48 (s, 1H)。  
C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> 確實質量計算值 179.09；實測值 180.2 (MH<sup>+</sup>)。

### 步驟 3：製備 (6-第三-丁基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮 (化合物 A70)

在 20 毫升反應玻璃瓶內放置一攪拌棒、4-第三-丁基菸鹼酸 (30 毫克)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-4-甲基脲鎗六氟磷酸鹽 (60 毫克) 及 DMF (1 毫升)。此混合物在 N<sub>2</sub> 下於室溫攪拌 10 分鐘。加入 1-(4-甲烷磺醯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶 (17.2 毫克) 及三乙胺 (100 微升)。在室溫下攪拌 3 小時後，經由針筒過濾器過濾此反應混合物。濾液經濃縮並以 HPLC 純化。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.34 (s, 9H), 1.88 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.62 (m, 3H), 4.06 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.18 (m, 1H), 8.55 (d, 2H), 8.60 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.81 (s, 1H)。  
C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實

質量計算值534.20；實測值535.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.120：**製備 4-{{[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-甲基}-甲基)-哌啶-1-羧酸第三-丁酯 (化合物 A76)

如實例 9.94 中所述的相似方式製備化合物 A76。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.41 (s, 9H), 1.77 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.54 (m, 3H), 4.12 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.55 (d, 2H)。C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 486.20；實測值 487.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.121：**製備 4-({[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基}-甲基)-哌啶-1-羧酸第三-丁酯 (化合物 A75)

**步驟 1：**製備 4-甲基胺甲醯-哌啶-1-羧酸第三丁酯

於 1-第三-丁氧基羰基-異-吡啶酸(10克)及 Et<sub>3</sub>N(5.92 毫升) 的 THF(32 毫升)攪拌溶液中於 0°C 中滴加氯甲酸異丁酯(5.66 毫升)。所得混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘後，以 THF(120 毫升) 稀釋及加入 2 M 甲胺(80 毫升)。此反應混合物在室溫攪拌 隔夜。真空下除去過量 THF。殘留物置入 H<sub>2</sub>O 中，並以 EtOAc 萃取。有機抽取物以 1 N NaOH 清洗，隨後以鹽水清洗。以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後濃縮，獲得粗產物。

**步驟 2：**製備 4-甲胺基甲基-哌啶-1-羧基第三-丁酯

在 32 毫升反應玻璃瓶中放置一攪拌棒及溶於 12.8 毫升 THF 之 4-甲基胺甲醯基-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.97 克)。此

溶液以冰浴冷卻至 0°C。在 0°C 中滴加 Red-Al 的 65% 甲苯溶液 (3.66 毫升)。完成添加後，在 N<sub>2</sub> 下於室溫攪拌此混合物，直到所有起始物恰用盡。此反應混合物在 0°C 中以 H<sub>2</sub>O 結束反應，以 EtOAc(x3) 萃取。EtOAc 萃取物以飽和 NaCl 溶液清洗。以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後，將有機層濃縮，獲得 550 毫克粗產物。

**步驟 3：製備 4-([1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基]-甲基-胺基)-甲基)-哌啶-1-羧酸第三-丁酯 (化合物 A75)**

如實例 9.94 中所述的相似方式，藉使用 4-氯-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶及甲胺基甲基-哌啶-1-羧基第三-丁酯製備化合物 A75，並以製備性薄層層析法純化。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.27 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.63 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.12 (m, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.57 (d, 2H)。C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 500.22；實測值 501.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.122：製備 3-([1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基胺基]-甲基)-甲基)-哌啶-1-羧酸第三-丁酯 (化合物 A77)**

如實例 9.94 中所述的相似方式製備化合物 A77，並藉由使用 50% EtOAc/Hex 而以製備性薄層層析法純化。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.44 (s, 9H), 1.83 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.13 (m, 2H),



8.08 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.57 (d, 2H)。  
 $C_{23}H_{30}N_6O_4S$ 確實質量計算值486.20；實測值487.4 (MH<sup>+</sup>)。

實例 9.123：製備 4-([1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-異丙基-胺基)-甲基)-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A236)

如實例 9.121 中所述的相似方式製備化合物 A236，為黏稠油 (509 毫克，80%)。 $C_{25}H_{33}FN_6O_4S$ 確實質量計算值 532.2；實測值 533.3 (MH<sup>+</sup>)。

實例 9.124：製備 4-([乙基-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺基]-甲基)-哌啶-1-羧酸第三-丁酯(化合物 A78)

步驟 1：製備 4-(乙醯胺基-甲基)-哌啶-1-羧酸第三-丁酯

在 32 毫升的反應玻璃瓶中放置一攪拌棒、Et<sub>3</sub>N(0.5 毫升)及溶於 10 毫升無水 THF 之 4-胺甲基-哌啶-1-羧酸第三-丁酯 (1.3 克)。在 0°C 中經由針筒滴加醋酸氯 (0.48 克)。此混合物在室溫下攪拌 2 小時。在 0°C 中以 H<sub>2</sub>O 結束反應後，以 EtOAc 萃取。此有機萃取物以 2 M NaOH 溶液、NaHSO<sub>4</sub> 及飽和 NaCl 溶液清洗。以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後，濃縮，獲得 4-(乙醯胺基-甲基)-哌啶-1-羧酸第三-丁酯。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.14 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.65 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.66 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 5.51 (m, 1H)。 $C_{13}H_{24}N_2O_3$ 確實質量計算值 256.18；實測值 257.4 (MH<sup>+</sup>)。

步驟 2：製備 4-乙胺基甲基-哌啶-1-羧酸第三-丁酯

如實例 9.121 中所述的相似方式製備 4-乙胺基甲基-哌啶-1-羧酸第三-丁酯。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.11 (m, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.64 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 4.12 (m, 2H)。C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 確實質量計算值 242.20；實測值 243.4 (MH<sup>+</sup>)。

步驟 3：4-({乙基-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺基}-甲基)-哌啶-1-羧酸第三-丁酯(化合物 A78)

如實例 9.121 中所述的相似方式製備化合物 A78。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.26 (m, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.63 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.57 (d, 2H)。C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 514.24；實測值 515.4 (MH<sup>+</sup>)。

實例 9.125：製備 4-({乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺基}-甲基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A88)

如實例 9.121 中所述的相似方式製備化合物 A88。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.26 (m, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.63 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.41 (s, 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 532.23；實測值 533.4 (MH<sup>+</sup>)。

實例 9.126：製備 4-{1-[2-(2-二甲胺基-乙氧基)-4-甲烷磺醯基-苯基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基}-哌啶-1-羧酸第三-丁酯(化合物 A79)

步驟 1：製備 1-[2-(2-二甲胺基-乙氧基)-4-甲烷磺醯基-苯基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇

在反應玻璃瓶中放置一攪拌棒及 NaH(60%在油中，90 毫克)。二甲胺基乙醇(200 毫克)溶於二噁烷(1.5 毫升)，並在 N<sub>2</sub>下加入反應玻璃瓶內。混合物在室溫攪拌 1 小時後，加入 1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(50 毫克)。反應混合物在 70°C 加熱 60 小時。再真空下濃縮所得溶液，且 1-[2-(2-二甲胺基-乙氧基)-4-甲烷磺醯基-苯基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇以製備性 HPLC 純化。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 2.68 (s, 6H), 3.36 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 12.5 (s, 1H)。C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 377.12；實測值 377.9 (MH<sup>+</sup>)。

步驟 2：製備 {2-[2-(4-氯-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)-5-甲烷磺醯基-苯氧基]-乙基}-二甲基-胺

在反應玻璃瓶中放置一攪拌棒、1-[2-(2-二甲胺基-乙氧基)-4-甲烷磺醯基-苯基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(50 毫克)、POCl<sub>3</sub>(0.5 毫升)及 N,N-二甲基苯胺(15 微升)。此反應混合物在 100°C 下攪拌 1 小時。此反應化合物冷卻至室溫後，形成白色沉澱物。此混合物經密封於室溫中放置一週

末。真空濃縮後，殘留物以Et<sub>2</sub>O清洗並過濾，獲得{2-[2-(4-氯-吡唑并[3,4-d]嘓啶-1-基)-5-甲烷磺醯基-苯氧基]-乙基}-二甲基-胺，為白色固體。C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S 確實質量計算值395.08；實測值396 (MH<sup>+</sup>)。

步驟3：4-{1-[2-(2-二甲胺基-乙氧基)-4-甲烷磺醯基-苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基}-哌啶-1-羧酸第三-丁酯(化合物A79)

在反應玻璃瓶中放置一攪拌棒、NaH(60%在油中，110毫克)、4-羥基-哌啶-1-羧酸第三-丁酯(70毫克)及THF(3毫升)。在N<sub>2</sub>下於室溫中攪拌此混合物15分鐘。然後加入{2-[2-(4-氯-吡唑并[3,4-d]嘓啶-1-基)-5-甲烷磺醯基-苯氧基]-乙基}-二甲基-胺。將此混合物在80°C攪拌30分鐘。冷卻至室溫後，此反應以水淬冷，且產物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。此有機萃取物在真空下濃縮。此殘留物使用20%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>作為溶離液以矽膠管柱層析法純化，得到4-{1-[2-(2-二甲胺基-乙氧基)-4-甲烷磺醯基-苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基氧基}-哌啶-1-羧酸第三-丁酯。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.49 (s, 9H), 1.88 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.67(t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 4.28(t, 2H), 5.59 (m, 1H), 7.70 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.54 (s, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S確實質量計算值560.248；實測值561.4 (MH<sup>+</sup>)。

實例9.127：製備4-({(2-二甲胺基-乙基)-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-基]-胺基}-甲基)-哌啶-1-羧

### 酸第三丁酯(化合物 A98)

步驟 1：製備 4-(2-二甲胺基-乙基胺甲醯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯

自 1-第三-丁氧基-異-吡啶酸(5克)、氯甲酸異丁酯(2.83 毫升)及 N,N-二甲基-1,2-乙二胺(2.63 毫升)製備 4-(2-二甲胺基-乙基胺甲醯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯。C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 確實質量計算值 299.22；實測值 300.4 (MH<sup>+</sup>)。

步驟 2：製備 4-[(2-二甲胺基-乙基胺基)-甲基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-[(2-二甲胺基-乙基胺基)-甲基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯以與實例 9.121 所述的相似方式製造。C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 確實質量計算值 285.24；實測值 286.4 (MH<sup>+</sup>)。

步驟 3：製備 4-({(2-二甲胺基-乙基)-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基]-胺基}-甲基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A98)

化合物 A98 以與實例 9.121 所述的相似方式製造。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.28 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.72 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.53 (d, 2H), 12.0 (s, 1H)。C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 557.28；實測值 558.4 (MH<sup>+</sup>)。

實例 9.128：製備 4-({(2-二甲胺基-乙基)-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基]-胺基}-甲基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A99)

化合物 A99 以與實例 9.127 所述的相似方式製造。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.28 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.72 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 3.13 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 4.22 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 12.0 (s, 1H)。C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 575.27；實測值 576.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.129：** {4-[1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(4-三氟甲氧基-苯基)-甲酮(化合物 A189)

1-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-4-哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 (300 毫克, 0.7 mmol) 及三乙胺 (58 微升) 置放於 50 毫升圓底燒瓶中。添加 DMF (6 毫升), 以完全溶解此固體材料。反應燒瓶浸入冰浴中。三氟甲氧基苯甲磺醯氯 (180 毫克, 0.8 mmol) 加入此溶液中, 且混合物在 0°C 中於 N<sub>2</sub> 下攪拌 2 小時。以 LCMS 顯示所有起始胺轉化後, 以水淬冷停止此反應。然後此反應混合物在真空下濃縮, 並以製備性 HPLC 純化。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.98 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.95 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.65 (s, 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值 579.12；實測值 580.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.130：** 製備 4-[1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑并

[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-環己基}-胺基甲酸第三丁酯(化合物 A44)

1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-4-氯-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(147毫克, 0.4 mmol)、(4-胺基-環己基)-胺基甲酸第三丁酯(0.44 mmole, 1.1當量)及二異丙基乙胺(0.44 mmol, 1.1當量)溶解於THF(3毫升)中, 然後在室溫下攪拌整晚。在真空中除去THF, 並將固體殘留物再次溶解於30/70的水與ACN混合物中, 獲得黃色固體。以水清洗此固體, 並於真空中乾燥, 獲得化合物A44, 為乳脂狀綠色固體(179毫克, 82%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.43 (s, 9H), 1.75 (m, 2H), 1.98-1.97 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.95 (sb, 2H), 4.12 (q, 1H), 4.62 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.94 (s, 2H)。C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 確實質量計算值 544.2; 實測值 545.5 (MH<sup>+</sup>)。

實例 9.131: 製備 4-[1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三-丁酯(化合物 A46)

將 1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-4-氯-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(73毫克, 0.2 mmole)、4-羥基-哌啶-1-羧酸第三-丁酯(0.3 mmole, 1.5當量)及NaH(1.2 mmole, 6當量)溶解於THF(3毫升), 且然後在室溫下攪拌隔夜。在真空中除去THF溶劑, 且油性固體殘留物再次溶解於水中, 並以醋酸乙酯萃取獲得化合物A46, 為綠黃色油(111毫克, 90%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.88-1.84 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.87-3.80 (m, 2H), 5.62-5.59

(m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.96 (s, 2H)。C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>確實質量計算值531.17；實測值532.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.132：**4-[1-(4-(2-甲烷磺醯基-乙基)-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A45)

化合物 A45 以與實例 9.1 所述的相似方式製備，為乳脂黃色固體(75 毫克，100%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.50 (s, 9H), 1.87-1.85 (m, 2H), 2.11-2.09 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 4H), 3.88 (m, 2H), 5.62-5.59 (m, 1H), 7.41 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.62 (s, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值501.2；實測值502.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.133 製備**4-[1-(3-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三-丁酯(化合物 A50)

化合物 A50 以與實例 9.1 所述的相似方式製備，為黃色固體(86 毫克，100%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.49 (s, 9H), 1.89-1.84 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 8.08 (t, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.64 (s, 1H)。C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>確實質量計算值413.19；實測值414.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.134：**製備{4-[1-(3-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-環己基}-胺基甲酸-第三丁酯(化合物 A53)

化合物 A53 以與實例 9.130 所述的相似方式製造，為白色



固體(108毫克, 100%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.93-1.85 (m, 4H), 2.00-1.97 (m, 4H), 3.79(sb, 1H), 4.02 (sb, NH), 4.85 (sb, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.52 (tt, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 11.5 (s, NH)。C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 確實質量計算值 426.22；實測值 427.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.135：製備 4-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氨基]-環己基}-氨基甲酸-第三丁酯(化合物 A52)**

化合物 A52 以與實例 9.130 所述的相似方式製備，為白色固體(63毫克, 71%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.93-1.87 (m, 4H), 2.01-1.98 (m, 4H), 3.79 (sb, 1H), 4.03(sb, 1H), 4.88 (sb, 1H), 7.10 (t, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.5 (s, 1H)。C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 確實質量計算值 444.2；實測值 445.5 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.136：製備 4-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三-丁酯(化合物 A51)**

化合物 A51 以與實例 9.131 所述的相似方式製備，為白色固體(89毫克, 99%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.49 (s, 9H), 1.88-1.84 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 5.60-5.58 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.58 (s, 1H)。C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 確實質量計算值 431.2；實測值 432.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.137：製備 N-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基]-環己烷-1,4-二胺(化合物 A54)**

{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-環己基}-胺基甲酸第三-丁酯(30毫克, 0.06mmol)溶解於4 M HCl之二噁烷(2毫升), 然後在40°C下攪拌整晚。所得溶液蒸發, 獲得化合物A54, 為白色固體(24毫克, 100%)。C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S 確實質量計算值386.2; 實測值387.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.138:** 製備 {4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-環己基}-胺基甲酸第三-丁酯(化合物A60)

化合物A60以與實例9.131所述的相似方式製備, 為白色固體(45毫克, 46%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.21-1.12 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.72-1.67 (m, 2H), 2.14(db, 2H), 2.25(db, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 4.47(sb, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.610 (d, 2H), 8.65 (s, 1H)。C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S確實質量計算值487.2; 實測值488.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.139:** 製備 N-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-環己烷-1,4-二胺(化合物A61)

依循實例9.6中之一般去保護方法, 獲得化合物A61, 為黃色固體(11毫克, 100%)。C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>確實質量計算值344.2; 實測值345.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.140:** 製備 4[1-(2,5-二氟-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物A86)

化合物A86以與實例9.131所述的相似方式製備, 為白色

固體(29毫克, 45%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.49 (s, 9H), 1.89-1.84 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.89-3.58 (m, 2H), 5.60-5.58 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.60 (s, 1H)。C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>確實質量計算值431.18; 實測值432.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.141:** 製備 4-([1-[4-(2-甲磺醯基-乙基)-苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基)-甲基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A92)

化合物 A92 以與實例 9.94 所述的相似方式製備, 為黃色固體(33毫克, 42%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.33-1.28 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.73 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.50(sb, 3H), 3.79 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 8.13-1.11 (m, 3H), 8.50(sb, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S確實質量計算值528.2; 實測值529.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.142:** 製備 4-([1-(2,5-二氟-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基)-甲基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A93)

化合物 A93 以與實例 9.94 所述的相似方式製備, 為黃色固體(7毫克, 10%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.30 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.72 (m, 2H), 2.11-2.07 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.81 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)。

$C_{23}H_{28}F_2N_6O_2$  確實質量計算值 458.2；實測值 459.4 ( $MH^+$ )。

**實例 9.143：**製備 4-[1-(2-甲基-4-丙胺基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A215)

將 4-{1-(4-碘-2-甲基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基}-哌啶-1-羧酸異丙酯 (78 毫克, 0.15 mmol)、丙基胺 (0.75 mmol, 5 當量)、脯胺酸 (0.27 mole, 1.8 當量)、碘化銅 (0.15 mmol, 1 當量) 以及碳酸鉀 (0.15 mmol, 1 當量) 溶解於 DMSO (2 毫升) 中, 然後在 100°C 於微波下攪拌 30 分鐘。粗產物經由 Prep-TLC (己烷: 醋酸乙酯 = 1:1,  $R_f=0.7$ ) 純化, 獲得化合物 A215, 為白色固體 (36 毫克, 53%)。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.51 (s, 1H), 8.20 (s, 1H); 7.40-7.36 (m, 1H); 7.30-7.21 (m, 2H); 5.63-5.58 (m, 1H); 4.95 (sep, 1H); 3.89 (m, 2H); 3.41-3.35 (m, 2H); 3.23-3.19 (m, 2H); 2.16-2.03 (m, 4H); 1.89-1.86 (m, 2H); 1.27 (d, 6H); 1.04 (t, 2H)。 $C_{24}H_{32}N_6O_3$  確實質量計算值 452.2; LCMS (ESI)  $m/z$  實測值為 453.4 ( $MH^+$ , 100%)。

**實例 9.144：**製備 4-[1-(4-異丙胺基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A216)

化合物 A216 以與實例 9.143 所述的相似方式製備, 為黃色油 (25 毫克, 38%)。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.28 (d, 6H), 1.42 (d, 6H), 1.93-1.88 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.69 (sep, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 4.96 (sep, 1H), 5.63 (m, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.57 (s, 1H)。 $C_{24}H_{32}N_6O_3$  確實

質量計算值452.2；實測值453.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.145：**製備 4-[1-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A217)

化合物 A217 以與實例 9.143 所述的相似方式製備，為黃色油(47毫克，65%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.28 (d, 6H), 1.94-1.89 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 4H), 3.94-3.88 (m, 2H), 4.12-4.10 (m, 4H), 4.96 (sep, 1H), 5.64 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.59 (s, 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 確實質量計算值 480.3；實測值 481.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.146：**製備 4-{1-[4-(2-甲氧基-乙胺基)-2-甲基-苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基}-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A218)

化合物 A218 以與實例 9.143 所述的相似方式製備，為黃色油(25毫克，36%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.27 (d, 6H), 1.90-1.86 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 4H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.95 (sep, 1H), 5.62-5.59 (m, 1H), 7.10 (sb, 2H), 7.33 (d, 1H), 8.20 (s, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 確實質量計算值 468.3；實測值 469.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.147：**製備 4-(1-{4-[(2-甲磺醯基-苯基)-甲基-胺基]-2-甲基-苯基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基)-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A219)

化合物 A219 以與實例 9.143 所述的相似方式製備，為白色膠狀固體 (6 毫克，7.5%)。C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值 530.2；實測值 531.5 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.148：**製備 (2-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-5-甲基-嘓啶-4-基)-二甲基-胺 (化合物 A212)

1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘓啶 HCl 鹽 (0.3 克，0.97 mmol) 及 (2-氟-6-甲基-嘓啶-4-基)-二甲基-胺 (285 毫克，0.97 mmol) 溶解於 DMF (10 毫升)。此溶液以 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (398 毫克，2.91 mmol) 在周圍溫度中處理。在 65°C 攪拌 5 小時後，將此反應倒入水 (20 毫升) 中。此有機化合物以醋酸乙酯 (30 毫升) 萃取並以鹽水清洗。醋酸乙酯層以 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，且在真空下濃縮。殘留物在 SiO<sub>2</sub> 上純化，獲得化合物 A212 (312 毫克，65.2%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.4, 1.8, 1H), 8.08 (d, J=4.2, 1H), 8.01 (dd, J=8.4, 1.8, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.23~4.20 (m, 2H), 3.50~3.46 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.00 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.10~2.09 (m, 2H), 1.77~1.72 (m, 2H)。LCMS 527.5 [M+1]。

**實例 9.149：**製備 1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[1-(4-甲基-6-吡咯啶-1-基-嘓啶-2-基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘓啶 (化合物 A213)

1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘓啶 HCl 鹽 (0.3 克，0.97 mmol) 及 (2-氟-6-甲基-嘓

啉-4-基)-二甲基-胺(285毫克, 0.97 mmol)溶解於DMF(10毫升)中。此溶液在周圍溫度中以 $K_2CO_3$ (398毫克, 2.91 mmol)處理。在65°C攪拌5小時後, 將此反應倒入水(20毫升)中。此有機化合物以醋酸乙酯(30毫升)萃取, 並以鹽水清洗。醋酸乙酯層以 $MgSO_4$ 乾燥, 且在真空下濃縮。殘留物在 $SiO_2$ 上純化, 獲得化合物A213(312毫克, 65.2%), 為白色結晶。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.68 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.17(dd,  $J=8.4, 1.8, 1H$ ), 8.08 (d,  $J=4.2, 1H$ ), 8.01(dd,  $J=8.4, 1.8, 1H$ ), 7.62 (s, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.23~4.19 (m, 2H), 3.62~3.58 (m, 4H), 3.50~3.46 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.00 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.10~2.09 (m, 2H), 1.86~1.83 (m, 4H), 1.77~1.72 (m, 2H)。LCMS 563.4 [M+1]。

**實例 9.150**：製備 呋喃-2-基-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A14)

化合物 A14 以與實例 9.104 所述的相似方式製備, 為灰白色固體(25毫克, 59%)。 $^1H$  NMR 400 MHz  $CDCl_3$   $\delta$  (ppm): 2.25 (m, 2H); 2.48 (m, 2H); 3.35 (s, 3H); 3.95 (m, 2H); 4.42 (m, 2H); 5.97 (m, 1H); 6.75 (m, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.35 (d, 2H); 8.52 (s, 1H); 8.86 (d, 2H); 8.93 (s, 1H)。 $C_{22}H_{21}N_5O_5S$  確實質量計算值 467.13; 實測值 468.4 ( $MH^+$ , 100%)。

**實例 9.151**：製備 {4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并

**[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-  
甲酮(化合物 A15)**

化合物 A15 以與實例 9.25 所述的相似方式製備，為灰色固體(22 毫克，54%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm)：8.68 (s, 1H)；8.63 (d, 2H)；8.28 (s, 1H)；8.11 (d, 2H)；6.73(t, 1H)；6.38 (m, 1H)；6.10 (m, 1H)；5.71 (m, 1H)；4.20 (m, 2H)；3.81 (s, 3H)；3.65 (m, 2H)；3.10 (s, 3H)；2.19 (m, 2H)；1.96 (m, 2H)。C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 480.16；實測值 481.3 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.152：製備 2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并  
[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲基-1H-吡啶-3-基-乙  
酮(化合物 A16)**

化合物 A16 以與實例 9.21 所述的相似方式製備，為黃色固體(27 毫克，45%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm)：9.12 (d, 1H)；8.73 (d, 1H)；8.72 (s, 1H)；8.56 (s, 1H)；8.50 (d, 2H)；8.28 (m, 1H)；8.08 (d, 2H)；7.50 (m, 1H)；5.38 (m, 1H)；3.87 (s, 2H)；3.21 (s, 3H)；2.81 (m, 2H)；2.46 (m, 2H)；2.04 (m, 2H)；1.76 (m, 2H)。C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 492.16；實測值 493.3(MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.153：製備 2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并  
[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-1-噻吩-2-基-乙酮(化  
合物 A22)**

化合物 A22 以與實例 9.21 所述的相似方式製備，為灰白色固體(24 毫克，32%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ



(ppm) : 8.75 (s, 1H) ; 8.60 (d, 1H) ; 8.49 (d, 2H) ; 8.16 (m, 1H) ; 8.09 (d, 2H) ; 8.02 (m, 1H) ; 7.32 (m, 1H) ; 5.55 (m, 1H) ; 5.05 (m, 2H) ; 3.46 (m, 4H) ; 3.20 (s, 3H) ; 2.25 (m, 4H) 。  $C_{23}H_{23}N_5O_4S_2$  確實質量計算值 497.12 ; 實測值 498.3 ( $MH^+$ , 100%) 。

**實例 9.154 :** 製備 1-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-3,3-二甲基-丁烷-2-酮 (化合物 A25)

化合物 A25 以與實例 9.21 所述的相似方式製備，為灰白色固體 (29 毫克，55%) 。  $^1H$  NMR 400 MHz  $CDCl_3$   $\delta$  (ppm) : 8.69 (s, 1H) ; 8.49 (d, 1H) ; 8.40 (d, 2H) ; 8.01 (m, 2H) ; 5.48 (m, 1H) ; 4.49 (m, 2H) ; 3.40 (m, 1H) ; 3.12 (s, 3H) ; 2.98 (m, 3H) ; 2.12 (m, 4H) ; 1.03 (s, 9H) 。  $C_{23}H_{29}N_5O_4S$  確實質量計算值 471.19 ; 實測值 472.4 ( $MH^+$ , 100%) 。

**實例 9.155 :** 製備 {(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基}-哌啶-1-基}-(5-甲基-吡啶-3-基)-甲酮 (化合物 A18)

化合物 A18 以與實例 9.25 所述的相似方式製備，為固體 (39 毫克，66%) 。  $^1H$  NMR 400 MHz  $CDCl_3$   $\delta$  (ppm) : 8.82 (s, 1H) ; 8.67 (s, 1H) ; 8.58 (m, 2H) ; 8.51 (m, 1H) ; 8.46 (m, 1H) ; 8.17 (m, 2H) ; 7.71 (m, 1H) ; 5.71 (m, 1H) ; 4.06 (m, 1H) ; 3.62 (m, 2H) ; 3.29 (s, 3H) ; 2.36 (s, 3H) ; 2.17 (m, 2H) ; 1.89 (m, 2H) 。  $C_{24}H_{24}N_6O_4S$  確實質量計算值

492.16；實測值493.3 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.156：**製備 {4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A19)

化合物 A19 以與實例 9.25 所述的相似方式獲得，為灰白色固體 (35 毫克，48%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm)：8.74 (s, 1H)；8.58 (s, 1H)；8.55 (m, 1H)；8.49 (m, 2H)；8.08 (m, 2H)；7.87 (m, 1H)；7.44 (m, 1H)；5.63 (m, 1H)；3.59 (m, 2H)；3.38 (m, 1H)；3.24 (m, 1H)；3.21 (s, 3H)；2.45 (s, 3H)；2.16 (m, 1H)；1.98 (m, 1H)；1.84 (m, 1H)；1.72 (m, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 492.16；實測值 493.3 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.157：**製備 {4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A20)

化合物 A20 以與實例 9.25 所述的相似方式獲得，為灰白色固體 (40 毫克，55%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm)：8.59 (s, 1H)；8.43 (s, 1H)；8.42 (m, 1H)；8.34 (m, 2H)；7.94 (m, 2H)；7.75 (m, 1H)；7.29 (m, 1H)；5.49 (m, 1H)；3.31 (m, 4H)；3.06 (s, 3H)；2.35 (s, 3H)；1.93 (m, 2H)；1.65 (m, 2H)。C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 492.16；實測值 493.3 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.158：**{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-異噁唑-3-基)-甲酮(化

合物 A21)

化合物 A21 以與實例 9.25 所述的相似方式獲得，為棕色固體 (18 毫克，24%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm)：8.46 (s, 1H)；8.40 (d, 2H)；8.06 (s, 1H)；7.89 (d, 2H)；6.11 (s, 1H)；5.52 (m, 1H)；3.98 (m, 2H)；3.55 (m, 2H)；2.89 (s, 3H)；2.28 (s, 3H)；1.97 (m, 2H)；1.82 (m, 2H)。C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值 482.14；實測值 483.2 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

實例 9.159：製備 {4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-6-甲基吡啶-3-基)-甲酮 (化合物 A80)

化合物 A80 以與實例 9.94 所述的相似方式獲得，為黃色固體 (75 毫克，58%)。C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 490.18；實測值 491.3 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

實例 9.160：製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三-丁酯 (化合物 A74)

化合物 A74 以與實例 9.1 所述的相似方式獲得，為白色固體 (30 毫克，23%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm)：8.56 (s, 1H)；8.26 (s, 1H)；7.88 (m, 3H)；5.54 (m, 1H)；3.81 (m, 2H)；3.27 (m, 2H)；3.27 (m, 2H)；3.06 (s, 3H)；2.03 (m, 2H)；1.80 (m, 2H)；1.43 (s, 9H)。C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值 491.16；實測值 492.4 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

實例 9.161：製備 4-[6-二甲胺基-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-

1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A89)

步驟 1：製備 1-氯-N'-[4-氯基-2-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基-甲脒

5-胺基-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑-4-甲脒(1.2克, 4.57 mmol)及氯化碳醯氯鹽(phosgeniminium chloride)(0.900克, 7.08 mmol)於無水1,2-二氯乙烷之溶液回流4小時。在減壓下除去此溶劑,並以快速層析法(30~50%醋酸乙酯/己烷)純化,產生1-氯-N'-[4-氯基-2-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基-甲脒(1.3克, 80%),為黃色固體。 $C_{14}H_{14}ClN_5O_2S$ 確實質量計算值351.06;實測值352.20 ( $MH^+$ , 100%)。

步驟 2：製備 [4-氯-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-二甲基-胺

乾燥氯化氫氣流通過1-氯-N'-[4-氯基-2-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基-甲脒(0.600克, 1.70 mmol)的1,2-二氯乙烷(20毫升)溶液歷時1小時。此溶液在室溫下攪拌3天。減壓除去此溶劑,並以二氯甲烷清洗粗產物數次。[4-氯-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-二甲基-胺在二氯甲烷中再結晶,並過濾回收,為灰白色固體(0.4克, 67%)。 $C_{14}H_{14}ClN_5O_2S$ 確實質量計算值351.06;實測值352.20( $MH^+$ , 100%)。

步驟 3：製備 4-[6-二甲胺基-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合

## 物 A89)

化合物 A89 以與實例 9.1 所述的相似方式製造，為白色固體 (100 毫克，90%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.37 (d, 2H) ; 8.02 (s, 1H) ; 7.88 (d, 2H) ; 5.26 (m, 1H) ; 3.49 (m, 2H) ; 3.12 (m, 5H) ; 3.05 (s, 6H) ; 1.79 (m, 2H) ; 1.50 (m, 2H) ; 1.22 (s, 9H)。C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值 516.22 ; 實測值 517.3 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

實例 9.162 : 製備 4-({乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基]-胺基}-甲基)-哌啶-1-羧酸異丙酯 (化合物 A87)

化合物 A87 藉由使用化合物 A88 以與實例 9.24 所述的相似方式製造，獲得白色固體 (32 毫克，50%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm) : 8.41 (s, 1H) ; 8.13 (s, 1H) ; 7.86 (m, 2H) ; 7.79 (m, 1H) ; 4.85 (m, 1H) ; 4.41 (s, 2H) ; 3.66 (m, 4H) ; 3.05 (s, 3H) ; 2.67 (m, 2H) ; 2.08 (d, 1H) ; 1.65 (s, 2H) ; 1.39 (m, 4H) ; 1.18 (d, 6H)。C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 518.21 ; 實測值 519.5 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

實例 9.163 : 製備 4-[1-(2-二甲胺基-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (化合物 A100)

步驟 1 : 製備 1-(2-二甲胺基-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-醇

1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-醇 (0.520 克，1.68 mmol) 溶解於 DMSO (3 毫升)，並加入二甲

胺(2 M於THF之溶液)(4毫升, 150 mmol)。在120°C中將此混合物加熱15小時。減壓下除去此溶劑, 並將此粗產物以HPLC純化, 產生1-(2-二甲胺基-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇, 為灰白色固體(0.500克, 89%)。C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S確實質量計算值333.09; 實測值334.4, (MH<sup>+</sup>, 100%)。

**步驟2: 製備4-[1-(2-二甲胺基-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物A100)**

1-(2-二甲胺基-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(66毫克, 0.200 mmol)、4-羥基-哌啶-1-羧酸第三丁酯(61毫克, 0.300 mmol)及三苯基膦(52毫克, 0.200 mmol)溶解於甲苯(5毫升)中, 且在0°C將此混合物攪拌15分鐘。然後加入偶氮二羧酸二異丙基酯(28微升, 0.200 mmol), 且此反應在室溫下維持16小時。減壓除去此溶劑, 且粗產物以HPLC純化。獲得化合物A100, 為黃色固體。C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S確實質量計算值516.22; 實測值517.3(MH<sup>+</sup>, 100%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm): 8.50 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.42 (m, 3H); 5.52 (m, 1H); 3.81 (m, 2H); 3.26 (m, 2H); 3.03 (s, 3H); 2.47 (s, 6H); 2.03 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.42 (s, 9H)。

**實例9.164: 製備4-{2-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-乙基}-哌啶-1-羧基乙酯(化合物A103)**

化合物 A103 以與實例 9.131 所述的相似方式製造，為白色固體 (46 毫克，49%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.78 (s, 1H) ; 8.66 (s, 1H) ; 8.50 (m, 2H) ; 8.10 (m, 2H) ; 4.90 (s, 2H) ; 4.00 (m, 4H) ; 3.49 (m, 5H) ; 3.12 (s, 3H) ; 3.02 (m, 3H) ; 1.14 (t, 3H)。C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值 474.17 ; 實測值 475.3 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.165 :** 製備 4-{2-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-丙基}-哌啶-1-羧基乙酯 (化合物 A104)

化合物 A104 以與實例 9.131 所述的相似方式獲得，為白色固體 (47 毫克，48%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.66 (s, 1H) ; 8.45 (s, 1H) ; 8.37 (m, 2H) ; 7.98 (m, 2H) ; 5.73 (m, 1H) ; 3.87 (m, 4H) ; 3.37 (m, 5H) ; 3.06 (s, 3H) ; 3.02 (m, 3H) ; 1.30 (d, 3H) ; 1.14 (t, 3H)。C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值 488.18 ; 實測值 489.30 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.166 :** 製備 (5-氟-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮 (化合物 A171)

化合物 A171 以與實例 9.25 所述的相似方式獲得，為橘色固體 (15.5 毫克，50.7%)。C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 496.13 ; 實測值 497.10 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.167 :** 製備 (2-氟-5-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲

### 酮(化合物 A173)

化合物 A173 以與實例 9.25 所述的相似方式獲得，為棕色固體 (14.9 毫克，46.2%)。C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 530.09；實測值 531.10 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

實例 9.168：製備 {4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮(化合物 A177)

化合物 A177 以與實例 9.25 所述的相似方式獲得，為灰白色固體 (11.7 毫克，37.6%)。C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值 508.15；實測值 509.1 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

實例 9.169：製備 (2-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A179)

化合物 A179 以與實例 9.25 所述的相似方式獲得，為橘色固體 (11.7 毫克，37.6%)。C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 496.13；實測值 497.10 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

實例 9.170：製備 (6-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A180)

化合物 A180 以與實例 9.25 所述的相似方式獲得，為棕色固體 (15.5 毫克，50%)。C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 496.13；實測值 497.10 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

實例 9.171：製備 (4-碘-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮(化



合物 A167)

化合物 A167 以與實例 9.25 所述的相似方式獲得，為棕色固體 (15.5 毫克，50%)。C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 604.04；實測值 605.1 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

實例 9.172：製備 {4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(4-甲氧基-噻吩-3-基)-甲酮 (化合物 A181)

化合物 A181 以與實例 9.25 所述的相似方式獲得，為白色固體 (7.2 毫克，23%)。C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 確實質量計算值 513.11；實測值 514.2 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

實例 9.173：製備 4-(1-苄基-吡啶-3-基氧基)-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 (化合物 A23)

將 1-苄基-吡啶-3-醇鹽酸鹽 (0.59 mmol, 117 毫克) 及氫化鈉溶解於二甲乙醯胺 (2 毫升)，並在室溫中攪拌 30 分鐘。緩慢加入 4-氯-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 (0.49 mmol, 150 毫克)，並在室溫下將此混合物攪拌 20 分鐘。以水淬冷此反應混合物，隨後以醋酸乙酯萃取。在真空中除去有機溶劑，並以快速層析法純化，獲得化合物 A23，為白色固體 (88 毫克，41%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)：8.90 (s, 1H)；8.53 (s, 1H)；8.16 (d, 2H)；7.43 (m, 5H)；6.19 (m, 1H)；4.59 (m, 2H)；4.42 (d, 1H)；4.00 (d, 1H)；3.65 (d, 1H)；3.35 (m, 1)；3.30 (s, 3H)。

實例 9.174：製備 3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并

[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物A47)

步驟1：製備4-(吡啶-3-基氧基)-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶

4-(1-苄基-吡啶-3-基氧基)-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(0.01 mmol, 46毫克)溶解於醋酸乙酯(5毫升)及甲醇(5毫升)之混合物中。添加鈀催化劑(30毫克, 65 wt%)至此反應中。此混合物在室溫及大氣壓中暴露於氫氣60分鐘。此混合物通過矽藻土以除去鈀催化劑。真空移除有機溶劑，並以快速層析法純化，獲得4-(吡啶-3-基氧基)-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶，為白色固體(11毫克, 5%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz MeOH-d<sub>4</sub>) δ (ppm): 8.45 (m, 2H); 8.37 (d, 2H); 8.05 (d, 2H); 4.54 (m, 1H); 4.35(dd, 2H); 3.69 (m, 2H); 3.09 (s, 3H)。LCMS (ESI), m/z 346.2(M+H<sup>+</sup>, 100%)。

步驟2：製備3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物A47)

化合物A47以與實例9.24所述的相似方式製造，為白色固體(26毫克, 55%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm): 8.66 (s, 1H); 8.62 (s, 2H); 8.31 (s, 1H); 8.11 (d, 2H); 5.65 (m, 1H); 4.93(h, 1H); 4.48 (m, 2H); 4.18 (m, 2H); 3.11 (s, 3H); 1.25 (d, 6H)。LCMS (ESI), m/z 432.3(M+H<sup>+</sup>, 100%)。

實例9.175：製備{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-吡啶-1-基}-(3-三氟甲氧基-苯

**基)-甲酮(化合物 A197)**

化合物 A197 以與實例 9.28 所述的相似方式製造，為白色固體 (221 毫克，46%)。C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S 確實質量計算值 579.56；實測值 580.4 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.176：製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸丙酯(化合物 A49)**

化合物 A49 以與實例 9.24 所述的相似方式製造，為白色固體 (36 毫克，46%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm)：8.69 (s, 1H)；8.62 (d, 2H)；8.26 (s, 1H)；8.10 (d, 2H)；5.61 (h, 1H)；4.22 (t, 2H)；4.08 (m, 2H)；3.40 (m, 2H)；3.10 (s, 3H)；2.11 (m, 2H)；1.87 (m, 2H)；1.64 (s, 2H)；0.97 (t, 3)。LCMS (ESI), m/z 460.3 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.177：製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸環己酯(化合物 A63)**

將羧基二咪唑 (0.28 mmol，46 毫克) 及環己醇 (0.28 mmol，34 微升) 溶解於 DMF (2 毫升)，並在室溫下攪拌 30 分鐘。然後，加入 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶鹽酸鹽 (0.16 mmol，60 毫克) 及三乙胺 (0.84 mmol，118 微升)，並在 60°C 下持續攪拌 24 小時。以水淬冷此反應混合物，隨後以醋酸乙酯萃出。在真空中除去有機溶劑，並以 HPLC 純化，獲得化合物 A63，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm)：8.67 (s, 1H)；8.61 (d, 2H)；8.26 (s, 1H)；8.11 (d, 2H)；5.62 (h, 1H)；4.71 (h, 1H)；3.91 (m, 2H)；3.38 (m, 2H)；3.10 (s,

3H); 2.10 (m, 2H); 1.87 (m, 4H); 1.65 (m, 6H); 1.28 (m, 2H)。LCMS (ESI), m/z 500.4 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.178**：製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸四氫-吡喃-4-基酯(化合物 A64)

化合物 A64 以與實例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(7毫克, 9%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm): 8.67 (s, 1H); 8.62 (d, 2H); 8.26 (s, 1H); 8.11 (d, 2H); 5.13 (h, 1H); 4.89 (h, 1H); 3.92 (m, 4H); 3.58 (m, 2H); 3.40 (m, 2H); 3.11 (s, 3H); 2.12 (m, 2H); 1.90 (m, 4H); 1.71 (m, 2H)。LCMS (ESI), m/z 502.3 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.179**：製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸環戊酯(化合物 A65)

化合物 A65 以與實例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(13毫克, 18%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm): 8.67 (s, 1H); 8.62 (d, 2H); 8.26 (s, 1H); 8.11 (d, 2H); 5.61 (h, 1H); 5.14 (m, 1H); 3.89 (m, 2H); 3.36 (m, 2H); 3.10 (s, 3H); 2.10 (m, 2H); 1.88 (m, 4H); 1.74 (m, 4H); 1.61 (m, 2H)。LCMS (ESI), m/z 486.3 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.180**：製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸四氫-呋喃-3-基酯(化合物 A67)

化合物 A67 以與實例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(12毫克, 16%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm):

8.67 (s, 1H); 8.61 (d, 2H); 8.26 (s, 1H); 8.10 (d, 2H); 5.63(h, 1H); 5.30 (m, 1H); 3.91 (m, 6H); 3.41 (m, 2H); 3.11 (s, 3H); 2.18 (m, 4H); 1.95 (m, 2H)。LCMS (ESI), m/z 486.3(MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.181**：4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸四氫-咪喃-3-基酯(化合物 A66)

化合物 A66 以與實例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(11 毫克, 15%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm)：8.67 (s, 1H); 8.61 (d, 2H); 8.26 (s, 1H); 8.11 (d, 2H); 5.63(h, 1H); 5.29 (m, 1H); 3.90 (m, 6H); 3.41 (m, 2H); 3.11 (s, 3H); 2.18 (m, 4H); 1.97 (m, 2H)。LCMS (ESI), m/z 488.2 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.182**：製備 4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸四氫-硫吡喃-4-基酯(化合物 A68)

化合物 A68 以與實例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(4 毫克, 5%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm)：8.67 (s, 1H); 8.61 (d, 2H); 8.26 (s, 1H); 8.11 (d, 2H); 5.63 (h, 1H); 4.80 (h, 1H); 4.22 (m, 2H); 3.41 (m, 2H); 3.11 (s, 3H); 2.79 (m, 2H); 2.64 (m, 2H); 2.15 (m, 4H); 1.91 (m, 4H)。LCMS (ESI), m/z 518.2 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.183**：製備 4-[1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸環丁酯(化合物 A69)

化合物 A69 以與實例 9.177 所述的相似方式製造，為白色

固體(13毫克,19%)。<sup>1</sup>H-NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm) : 8.67 (s, 1H) ; 8.6 (d, 2H) ; 8.26 (s, 1H) ; 8.10 (d, 2H) ; 5.632(h, 1H) ; 4.97 (p, 1H) ; 3.89 (m, 2H) ; 3.40 (m, 2H) ; 3.10 (s, 3H) ; 2.36 (m, 2H) ; 2.10 (m, 4H) ; 1.88 (m, 4H) 。 LCMS (ESI), m/z 472.4 (MH<sup>+</sup>, 100%) 。

**實例 9.184** : 製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸吡啶-3-基甲基酯(化合物 A81)

化合物 A81 以與實例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(31毫克,28%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm) : 8.93 (s, 1H) ; 8.81 (d, 1H) ; 8.67 (s, 1H) ; 8.61 (d, 2H) ; 8.30 (d, 1H) ; 8.26 (s, 1H) ; 8.11 (d, 2H) ; 7.84 (m, 1H) ; 5.65 (h, 1H) ; 5.33 (s, 2H) ; 3.91 (m, 2H) ; 3.50 (m, 2H) ; 3.11 (s, 3H) ; 2.15 (m, 2H) ; 1.91 (m, 2H) 。 LCMS (ESI), m/z 509.0 (MH<sup>+</sup>, 100%) 。

**實例 9.185** : 製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸 2-吡啶-3-基-乙酯(化合物 A82)

化合物 A82 以與實例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(35毫克, 30%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ (ppm) : 7.54(s寬峰, 1H) ; 7.44 (m, 1H) ; 7.36 (m, 3H) ; 7.24 (d, 1H) ; 7.09 (s, 1H) ; 6.85 (d, 2H) ; 6.71 (m, 1H) ; 4.37(h, 1H) ; 3.4(t, 2H) ; 2.52 (m, 2H) ; 2.10 (m, 2H) ; 1.97(t, 2H) ; 1.94 (s, 3) ; 0.81 (m, 2H) ; 0.56 (m, 2H) 。

LCMS (ESI),  $m/z$  523.2( $MH^+$ , 100%)。

**實例 9.186**：製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸 3-吡啶-3-基-丙酯(化合物 A83)

化合物 A83 以與實例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體 (28 毫克, 24%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $MeOH-d_4$ )  $\delta$  (ppm)：7.64(s broad, 1H)；7.38 (m, 4H)；7.16 (d, 1H)；7.10 (s, 1H)；6.84 (d, 2H)；6.66 (m, 1H)；4.38(h, 1H)；2.89)t, 2H)；2.57 (m, 2H)；2.12 (m, 2H)；1.89 (s, 3H)；1.68(t, 2H)；0.81 (m, 4H)；0.59 (m, 2H)。LCMS (ESI),  $m/z$  537.2 ( $MH^+$ , 100%)。

**實例 9.187**：製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸 2-二甲氨基-乙酯(化合物 A84)

化合物 A84 以與實例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體 (16 毫克, 15%)。 $^1H$  NMR 400 MHz  $CDCl_3$   $\delta$  (ppm)：7.37 (m, 3H)；7.11 (s, 1H)；6.83 (d, 2H)；4.39 (h, 1H)；2.95 (t, 2H)；2.61 (m, 2H)；2.03 (m, 2H)；1.89 (s, 3H)；1.37 (t, 2H)；1.03 (s, 6H)；0.86 (m, 2H)；0.60 (m, 2H)。LCMS (ESI),  $m/z$  489.2( $MH^+$ , 100%)。

**實例 9.188**：製備 4-[[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A85)

化合物 A85 以與實例 9.130 所述的相似方式製造，為黃色

固體(750毫克, 95%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm): 8.59 (d, 2H); 8.51 (s broad, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.08 (d, 2H); 4.18 (m, 2H); 3.59 (s broad, 2H); 3.10 (s, 3H); 2.73 (m, 2H); 1.91 (m, 1H); 1.79 (m, 2); 1.70(s broad, 3H); 1.43 (s, 9H)。LCMS (ESI), m/z 487.1(MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.189**：製備 1-(4-{[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基}-哌啶-1-基)-3,3-二甲基-丁-2-酮(化合物 A90)

化合物 A90 以與實例 9.21 所述的相似方式製造，為白色固體(14毫克, 12%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm): 8.58 (d, 2H); 8.09 (t, 3H); 3.59 (s 寬峰, 2H); 3.39 (s, 2H); 3.09 (s, 3H); 2.95 (m, 2H); 2.05 (m, 2H); 1.79 (m, 3H); 1.66 (m, 4H); 1.16 (s, 9H)。LCMS (ESI), m/z 485.3(MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.190**：製備 4-{[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基}-哌啶-1-羧酸環丁酯(化合物 A91)

化合物 A91 以與實例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(62毫克, 35%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm): 8.60 (d, 2H); 8.57(s broad, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.07 (d, 2H); 4.93 (p, 1H); 4.22 (m, 2H); 3.58 (s broad, 2H); 3.10 (s, 3H); 2.75 (s 寬峰, 2H); 2.34 (m, 2H); 2.06 (m, 2H); 1.93 (m, 1H); 1.75 (m, 7H)。LCMS (ESI), m/z 485.2 (MH<sup>+</sup>, 100%)。



實例 9.191：製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-4-基磺基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A102)

將 4-氯-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶 (1.23 mmol, 250 毫克)、4-硫醇基-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.23 mmol, 268 毫克)及碳酸鉀 (1.4 mmol, 203 毫克)溶解於 DMF (10 毫升)中，並在室溫下攪拌 60 分鐘。其過程藉薄層層析法及 LCMS 追蹤。此反應化合物以水淬冷，隨後以醋酸乙酯萃取。在真空中除去有機溶劑，並以管柱層析法純化，獲得化合物 A102，為白色固體 (264 毫克, 66%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm)：8.83 (s, 1H)；8.61 (d, 2H)；8.24 (s, 1H)；8.11 (d, 2H)；4.42 (h, 1H)；4.00 (m, 2H)；3.20 (m, 2H)；3.15 (s, 3H)；2.19 (m, 2H)；1.77 (m, 2H)；1.46 (s, 9H)。LCMS (ESI), m/z 490.3 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

實例 9.192：製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-4-亞磺醯基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A105)

化合物 A102 (0.51 mmol, 250 毫克)溶解於 1,2-二氯乙烷 (15 毫升)。於其中加入 MCPBA (0.51 mmol, 88 毫克)。使此混合物在室溫下攪拌隔夜。此過程藉薄層層析法及 LCMS 監視。以氯化銨的水溶液 (pH 10)及碳酸氫鈉水溶液清洗此反應混合物。以二氯甲烷萃取此產物。在真空中除去有機溶劑，並以 HPLC 純化獲得化合物 A105，為白色固體 (29 毫克, 12%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm)：9.12 (s, 1H)；9.03 (s, 1H)；8.66 (d, 2H)；8.15 (d, 2H)；4.22 (m,

1H); 4.20 (m, 2H); 3.43 (m, 1H); 3.13 (s, 3H); 2.74 (m, 2H); 2.26 (m, 1H); 2.00 (m, 2H); 1.57 (s, 9H)。LCMS (ESI), m/z 506.2(MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.193：**製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘓啶-4-磺醯基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 A106)

將化合物 A102(0.31 mmol, 150 毫克)溶解於 1,2-二氯乙烷 (15 毫升)。加入過量 MCPBA(1.5 mmol, 268 毫克)。將此混合物回流 1.0 小時。其過程以薄層層析法及 LCMS 監視。以氯化銨水溶液 (pH10) 及碳酸氫鈉水溶液清洗此反應混合物。以二氯甲烷萃取此產物。在真空中除去有機溶劑，並以 HPLC 純化，獲得化合物 A106，為白色固體 (46 毫克，25%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm): 9.31 (s, 1H); 8.86 (s, 1H); 8.65 (d, 2H); 8.17 (d, 2H); 4.25 (m, 3H); 3.90 (m, 1H); 3.13 (s, 3H); 2.80 (m, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.86 (m, 2H); 1.70 (s, 9H)。LCMS (ESI), m/z 522.3, (MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 9.194：**製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘓啶-4-基磺基]-哌啶-1-羧酸丁酯(化合物 A108)

**步驟 1：**製備 1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基磺基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘓啶

將化合物 A107(1.22 mmol, 620 毫克)溶解於二氯甲烷(15 毫升)中。在室溫下於其中添加 4 M HCl 之 1,2-二噁烷溶液 (8 毫升)。反應在 40°C 攪拌 30 分鐘。反應過程以 LCMS 監視。有機溶劑在真空中蒸發，獲得 1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-

苯基)-4-(哌啶-4-基硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶，為白色固體(530毫克，98%)。LCMS (ESI),  $m/z$  408.2, ( $MH^+$ , 100%)。

**步驟2：製備4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸丁酯(化合物A108)**

化合物A108以與實例9.177所述的相似方式製備，為白色固體(43毫克，54%)。 $^1H$  NMR 400 MHz  $CDCl_3$   $\delta$  (ppm)：8.72 (s, 1H)；8.23 (s, 1H)；7.87 (m, 3H)；4.36 (h, 1H)；4.01 (m, 4H)；3.16 (m, 2H)；3.05 (s, 3H)；2.12 (m, 2H)；1.70 (m, 2H)；1.58 (m, 2H)；1.35 (s, 2H)；0.88 (t, 3H)。LCMS (ESI),  $m/z$  508.4 ( $MH^+$ , 100%)。

**實例9.195：製備4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸2-甲氧基-乙酯(化合物A109)**

化合物A109以與實例9.177所述的相似方式製造，為白色固體(4毫克，5%)。 $^1H$  NMR 400 MHz  $CDCl_3$   $\delta$  (ppm)：8.71 (s, 1H)；8.24 (s, 1H)；7.87 (m, 3H)；4.37 (m, 1H)；4.20 (m, 2H)；3.99 (m, 2H)；3.56 (m, 2H)；3.33 (s, 3H)；3.17 (m, 2H)；3.06 (s, 3H)；2.12 (m, 2H)；1.72 (m, 2H)。LCMS (ESI),  $m/z$  510.3 ( $MH^+$ , 100%)。

**實例9.196：製備4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸3,3-二甲基丁酯(化合物A110)**

化合物A110以與實例9.177所述的相似方式製造，為白

色固體(22毫克,24%)。  $^1\text{H}$  NMR 400 MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  (ppm) : 8.71 (s, 1H) ; 8.23 (s, 1H) ; 7.87 (m, 3H) ; 4.36(h, 1H) ; 4.10(t, 2H) ; 3.96 (s寬峰, 2H) ; 3.15 (m, 2H) ; 3.04 (s, 3H) ; 2.12 (m, 2H) ; 1.71 (m, 2H) ; 1.51(t, 2H) ; 0.85 (s, 9H) 。 LCMS (ESI),  $m/z$  536.2 ( $\text{MH}^+$ , 100%) 。

實例 9.197 : 製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸 4-甲基戊酯(化合物 A111)

化合物 A111 以與實例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體。 LCMS (ESI),  $m/z$  536.2( $\text{MH}^+$ , 100%) 。

實例 9.198 : 製備 {4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(5-嗎啉-4-基甲基-咪喃-2-基)-甲酮(化合物 A116)

將 5-嗎啉-4-基甲基-咪喃-2-羧酸(0.12 mmol, 25毫克)及氯甲酸異丙酯(0.12 mmol, 17微升)及三乙胺(0.12 mmol, 17微升)溶解於 DMSO(2毫升)中，並在室溫下攪拌 30 分鐘。然後，加入 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶(0.12 mmol, 50毫克)及過量三乙胺。在 120 $^{\circ}\text{C}$  將此混合物於微波加熱 5 分鐘。此反應過程以薄層層析法及 LCMS 監視。由 HPLC 純化獲得化合物 A116，為白色固體。 LCMS (ESI),  $m/z$  567.3 ( $\text{MH}^+$ , 100%) 。

實例 9.199 : 製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸 2-吡咯啶-1-基-乙酯(化

**合物 A121)**

化合物 A121 以與實例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體 (29 毫克，27%)。LCMS (ESI),  $m/z$  515.3 ( $MH^+$ , 100%)。

**實例 9.200：製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸 2-嗎啉-4-基-乙酯 (化合物 A122)**

化合物 A122 以與實例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體 (20 毫克，20%)。LCMS (ESI),  $m/z$  531.3 ( $MH^+$ , 100%)。

**實例 9.201：製備 4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸乙酯 (化合物 A123)**

將 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶鹽酸鹽 (0.17 mmol, 70 毫克)、氯甲酸乙酯 (0.25 mmol, 25 微升) 及三乙胺 (0.51 mmol, 72 微升) 溶解於 DMF (2 毫升) 中，並在室溫下攪拌 60 分鐘。此反應過程以 TLC 及 LCMS 監視。此反應混合物以水淬冷。此產物以醋酸乙酯萃取。在真空中除去有機溶劑，並以 HPLC 純化，獲得化合物 A123，為白色固體 (14 毫克，15%)。 $C_{20}H_{23}N_5O_5S$  確實質量計算值 445.49；實測值 446.10 ( $MH^+$ )。

**實例 9.202：製備 乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基]-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,2'] 聯吡啶-4-基甲基)-胺 (化合物 A126)**

在微波照射下於 165°C 將 乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯

基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-4-基甲基-胺鹽酸鹽(30毫克, 0.064 mmol)、2-溴吡啶(0.62微升, 0.64 mmol)及三乙胺(26微升, 0.19 mmol)於DMF(1.0毫升)的混合物加熱30分鐘。粗製混合物以HPLC純化, 獲得化合物A126, 為白色固體(5毫克, 15%)。C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S 確實質量計算值509.2; 實測值510.5 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.203:** 製備乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶-4-基甲基)-胺(化合物A127)

在微波照射下於165°C使乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-4-基甲基-胺鹽酸鹽(30毫克, 0.064 mmol)、2-溴-5-三氟甲基吡啶(188毫克, 0.83 mmol)及三乙胺(27微升, 0.19 mmol)之DMF(1.0毫升)的混合物加熱20分鐘。粗製混合物以HPLC純化, 獲得化合物A127, 為白色固體(19毫克, 51%)。C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S 確實質量計算值557.19; 實測值578.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.204:** 製備[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶-4-基)-胺(化合物A128)

在微波照射下於165°C使[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺(100毫克, 0.24 mmol)、2-溴-4-三氟甲基吡啶(166毫克, 0.73 mmol)及碳酸鉀(102毫克, 0.73 mmol)之DMF(1.0毫升)的混合物加熱20分鐘。粗製混合物以HPLC純化, 獲得化合物A128, 為白色固體(41毫

克，32%)。C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S確實質量計算值517.15；實測值518.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.205：**製備 [1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基]-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)吡咯啉-3-基]-胺(化合物 A133)

將 1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-吡咯啉-3-基胺 (354 毫克，1.68 mmol)、4-氟-1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 (500 毫克，1.53 mmol) 及碳酸鉀 (3.18 克，23 mmol) 於 THF (20 毫升) 之混合物回流 2 小時。將水加入此反應混合物，並以醋酸乙酯萃取產物。此醋酸乙酯層以 MgSO<sub>4</sub> 乾燥。在真空中濃縮此有機層，獲得化合物 A133，為白色固體 (700 毫克，91%)。C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S 確實質量計算值 500.18；實測值 501.1 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.206：**製備 [1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基]-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-吡咯啉-3-基]-胺(化合物 A134)

化合物 A134 以與實例 9.205 所述的相似方式製造，為白色固體 (712 毫克，93%)。C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S 確實質量計算值 500.18；實測值 501.1 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.207：**製備 3-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(化合物 A140)

3-羥基-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (431 毫克，2.3 mmol) 及氫化鈉 (92 毫克，3.82 mmol) 之 THF (10 毫升) 於室溫下攪拌

30分鐘。然後加入4-氯-1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(500毫克, 1.53 mmol), 並在室溫下攪拌隔夜。此反應混合物以水淬冷, 此產物以醋酸乙酯萃取。此醋酸乙酯層以MgSO<sub>4</sub>乾燥, 此在真空中濃縮, 並以快速層析法純化, 獲得化合物A140, 為白色固體(495毫克, 45%)。C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S確實質量計算值477.15; 實測值478.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.208 :** 製備 3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(化合物 A141)

化合物 A141 以與實例 9.205 所述的相似方式製造, 為白色固體(723毫克, 49%)。C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 458.17; 實測值 459.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.209 :** 製備 3-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-吡咯啉-1-羧酸異丙酯(化合物 A142)

[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-吡咯啉-3-基-胺(20毫克, 0.048 mmol)、氯甲酸異丙酯(7.2微升, 0.52 mmol)及三乙胺(20微升, 0.144 mmol)之DMF(500微升)混合物在室溫下攪拌2小時。此反應以HPLC純化, 獲得化合物 A142, 為白色固體(9毫克, 41%)。C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S確實質量計算值 462.15; 實測值 463.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 9.210 :** 製備 3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(化合物



## A156)

化合物 A156 以與實例 9.207 所述的相似方式製造，為白色固體 (758 毫克，68%)。C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值 459.16；實測值 460.2 (MH<sup>+</sup>)。

實例 9.211：製備 {4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-甲酮 (化合物 A185)

化合物 A185 以與實例 9.25 所述的相似方式製造，為白色固體 (5 毫克，9%)。C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 確實質量計算值 560.13；實測值 561.4 (MH<sup>+</sup>)。

## 實例 10

實例 10.1：4-[9-(6-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-9H-嘌呤-6-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丁酯 (化合物 B1)

## 加成氯甲酸酯的一般方法

化合物 B2 (參見實例 10.2) (75 毫克，0.17 mmol) 及 TEA (0.34 mmol，2 當量) 溶解於無水 DMF (3 毫升) 中，並將氯甲酸異丁酯加入此溶液，然後在室溫下攪拌 30 分鐘。粗產物經由 HPLC 純化，獲得化合物 B1，為白色固體 (46 毫克，57%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm)：9.23 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.90 (d, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 3H), 0.955 (d, 6H)。C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S 確實質量計算值 474.17，LCMS (ESI) m/z 475.4 (M+H<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 10.2：製備 9-(6-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-6-(哌啶-4-基氧基)-9H-嘌呤(化合物 B2)**

使用如實例 9.6 所述的相似程序製備，獲得化合物 B2，此為褐色固體(171 毫克，95%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm)：9.41 (s, 1H)；9.07 (s, 1H)；8.79 (d, 1H)；8.70 (s, 1H)；8.34 (d, 1H)；5.64 (m, 1H)；3.36 (s, 3H)；3.32 (m, 2H)；3.23 (m, 2H)；2.26 (m, 2H)；2.08 (m, 2H)。C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S 確實質量計算值 374.12，觀察 LCMS (ESI) m/z 375.2 (M+H<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 10.3：製備 {4-[9-(6-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-9H-嘌呤-6-基氧基]-哌啶-1-基}-吡啶-3-基-甲酮(化合物 B3)**

使用如實例 9.7 所述的相似程序製備化合物 B3 並單離為淡黃色固體(47 毫克，58%)。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (ppm)：9.23 (s, 1H)；8.70 (m, 2H)；8.62 (s, 1H)；8.55 (d, 1H)；8.54 (d, 1H)；7.80 (m, 1H)；5.76 (m, 1H)；4.18 (bs, 1H)；3.79 (m, 2H)；3.47 (m, 1H)；3.31 (s, 3H)；2.25 (m, 1H)；2.12 (m, 1H)；2.009h0。LCMS：C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S 確實質量計算值 479.14；實測值 480.3 (MH<sup>+</sup>, 100%)。

**實例 10.4：製備 4-[9-(4-甲烷磺醯基-苯基)-9H-嘌呤-6-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物 B4)**

**嘌呤形成的一般程序**

**步驟 1：製備 4-[5-胺基-6-(4-甲烷磺醯基-苯基胺基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯**

將 4-[6-(4-甲烷磺醯基-苯基胺基)-5-硝酸-嘧啶-4-基氧

基]-吡啶-1-羧酸第三丁酯(647毫克, 1.3 mmol)在氮氣下溶解於醋酸乙酯, 且然後加入10% Pd/C。此混合物在室溫下攪拌4小時, 獲得4-[5-胺基-6-(4-甲烷磺醯基-苯基胺基)-吡啶-4-基氧基]-吡啶-1-羧酸第三丁酯, 為褐色固體(535毫克, 89%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ : 1.77-1.67 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 3.04 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 5.32 (m, 1H), 6.96 (s, NH), 7.53 (t, NH), 7.70 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.16 (s, 1H)。C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S確實質量計算值463.19; 實測值464.3 (MH<sup>+</sup>)。

**步驟2: 製備4-[9-(4-甲烷磺醯基-苯基)-9H-嘌呤-6-基氧基]-吡啶-1-羧酸第三丁酯(化合物B4)**

將4-[5-胺基-6-(4-甲烷磺醯基-苯基胺基)-吡啶-4-基氧基]-吡啶-1-羧酸第三丁酯(300毫克, 0.6 mmol)溶解於原甲酸三乙酯(4毫升)及醋酸酐(4毫升)的混合物中, 且然後在140°C中回流15小時。將粗產物以飽和碳酸氫鈉淬冷, 並以醋酸乙酯萃取, 然後在真空中乾燥。於乙腈/水中沉澱出固體, 獲得化合物B4, 為桃紅色固體(205毫克, 67%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.95-1.91 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.94-3.91 (m, 2H), 5.61 (m, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.61 (s, 1H)。C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S確實質量計算值473.17; 實測值474.3 (MH<sup>+</sup>)。

**實例10.5: 製備4-[9-(6-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-9H-嘌呤-6-基氧基]-吡啶-1-羧酸第三丁酯(化合物B5)**

化合物B5以與實例10.4所述的相似方式製備，但使用4-[5-胺基-6-(6-甲烷磺醯基-吡啶-3-基胺基)-嘓啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯，獲得桃紅色固體(502毫克，81%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.49 (s, 9H), 1.95-1.91 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 5.61 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.22 (s, 1H)。  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$  確實質量計算值474.17；實測值475.3 (MH+)。

**實例10.6：製備4-[9-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-9H-嘌呤-6-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物B6)**

使用如實例10.4所述的相似程序製備獲得化合物B6，為黃色固體(75毫克，25%)。  $^1\text{H NMR}$  400 MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  (ppm)：8.59 (s, 1H)；8.26 (s, 1H)；8.19 (d, 2H)；8.15(t, 1H)；7.98 (d, 1H)；5.62 (m, 1H)；3.93-3.81 (m, 2H)；3.35-3.27 (m, 2H)；3.14 (s, 3H)；2.10 (m, 2H)；1.97-1.92 (m, 2H)；1.49 (s, 9H)。 LCMS：預測  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$  確實質量計算值491.16；實測值492.3 (M+H<sup>+</sup>, 100%)。

**實例11**

**實例11.1：製備4-[3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘓啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物C1)**

**步驟1：製備7-氟-3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘓啶**

於(6-氟-5-硝酸-嘓啶-4-基)-(4-甲烷磺醯基-苯基)-胺之二氯甲烷(8毫升)及50%醋酸水溶液(6毫升)之溶液中，在室溫

下滴加亞硝酸鈉(64.6毫克, 0.937 mmol)之水(1毫升)溶液。添加完成後, 反應物在室溫下額外攪拌15分鐘。然後分離有機層, 以水清洗, 並以無水硫酸鎂乾燥。過濾接著在高真空下除去揮發物, 獲得所需產物, 為黃色固體(205毫克, 77.8%)。

**步驟2:** 製備4-[3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物C1)

藉與實例9.1所述程序使用7-氯-3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶及4-羥基-哌啶-1-羧酸第三丁酯獲得化合物C1, 為黃色固體(101.1毫克, 66%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.92 (s, 1H); 8.52 (d, 2H); 8.24 (d, 2H); 5.68 (m, 1H); 3.78 (m, 2H); 3.31 (s, 3H); 3.26 (m, 2H); 2.12 (m, 2H); 1.76 (m, 2H); 1.42 (s, 9H)。LCMS (ESI)C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S 計算值: 實測值 475.3 (M+H<sup>+</sup>, 100%)。

## 實例12

**實例12.1:** 製備4-[3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物D1)

**步驟1:** 製備4-甲烷磺醯基-苯甲酸-苯酯

於4-甲烷磺醯基-苯甲酸(20克, 99.9 mmol)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150毫升)溶液中加入草醯氯(13.1毫升, 149.9 mmol)。將此反應混合物冷卻至0°C, 並以DMF(2毫升)處理。將此反應溫至室溫, 並維持10小時。此反應在真空下濃縮, 並以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200毫升)溶解。此反應在0°C以苯酚

(10.5 毫升, 120 mmol)處理, 隨後以  $\text{Et}_3\text{N}$ (16.7 毫升, 120 mmol)處理。將此反應溫至室溫, 並攪拌 7 小時。此反應以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 並在真空下濃縮。所需化合物(4-甲烷磺醯基-苯甲酸苯酯)自甲醇(200 毫升)再結晶獲得白色結晶, 產率為 78% (21.5 克)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.41 (d,  $J=7.1$ , 2H), 8.39 (d,  $J=7.1$ , 2H), 7.55~7.51 (m, 2H), 7.37~7.35 (m, 3H), 3.35 (s, 3H)。LCMS 277.0 [M+H]。

### 步驟 2: 製備 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2-硝基-乙酮

於第三丁氧化鉀(24.3 克, 217.1 mmol)之  $\text{DMSO}$ (150 毫升)懸浮液中在  $0^\circ\text{C}$  加入  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ (11.7 毫升, 217.1 mmol)。攪拌 1 小時後, 在  $0^\circ\text{C}$ , 以一次加入 4-甲烷磺醯基-苯甲酸苯酯(20.0 克, 72.4 mmol)。將此反應溫至室溫, 並攪拌 5 小時。將此反應倒入冰水(200 毫升)中, 隨後加入尿素(2.17 克, 36.2 mmol)。此反應在  $0^\circ\text{C}$  下以 5.0M  $\text{HCl}$  酸化至  $\text{pH} \sim 5$ 。將此反應加入水(1 公升)中, 並攪拌 1 小時。過濾淡黃固體, 並在真空下乾燥, 獲得所需化合物(13.2 克, 75.2%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.19 (m, 4H), 6.63 (s, 2H), 3.35 (s, 3H)。LCMS 244.5 [M+H]。

### 步驟 3: 製備 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2-硝基-乙酮汗

於 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2-硝基-乙酮(12.5 克, 51.4 mmol)之乙醇(100 毫升)溶液中在室溫下加入  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (3.57 克, 51.4 mmol)及醋酸(33 毫升)。將此反應回流 3 小時, 並冷卻至室溫。此反應在真空下濃縮, 並以醋酸乙酯(200 毫升)萃取。將此反應濃縮, 獲得粗製化合

物，其自石油醚/己烷(1/3)再結晶，為白色晶體(10.3克，83.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.81 (s, 1H), 8.03 (m, 4H), 5.93 (s, 2H), 3.28 (s, 3H)。LCMS 259.2 [M+H]。

#### 步驟4：製備3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-硝基-異噁唑-5-羧酸乙酯

於1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2-硝基-乙酮(10.0克，38.7 mmol)之乙醚(100毫升)及THF(50毫升)之溶液中，在周圍溫度下加入氯乙基草酸乙酯(4.29毫升，38.7 mmol)。此反應攪拌16小時，並在真空下濃縮。此殘留物以乙醚(100毫升)清洗。過濾固體並以乙醚洗滌。此化合物溶於THF(50毫升)及乙醚(100毫升)中，並以Et<sub>3</sub>N(約15毫升)的THF(10毫升)溶液處理。此反應完成與否藉由TLC測定。此反應倒入H<sub>2</sub>O(200毫升)中。有機層以MgSO<sub>4</sub>乾燥，並濃縮獲得粗製所需化合物，為一固體。此化合物在醋酸乙酯/己烷(50毫升/150毫升)中再結晶，獲得所需化合物(6.2克，47%)，為黃色結晶。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (d, J=7.1, 2H), 8.21 (d, J=7.1, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.63 (q, 2H), 1.05 (t, 3H)。

#### 步驟5：製備4-胺基-3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-異噁唑-5-羧酸乙酯

3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-硝基-異噁唑-5-羧酸乙酯(6.2克)懸浮於飽和NH<sub>4</sub>Cl(100毫升)中，並在室溫下以Zn (10.0克)處理。此反應攪拌3小時，並加入醋酸乙酯(100毫升)。

攪拌1小時後，將鋅濾除。置入醋酸乙酯，並以H<sub>2</sub>O清洗，以MgSO<sub>4</sub>乾燥，並真空濃縮，獲得粗產物(4.3克，77%)。此產物在醋酸乙酯/己烷(1/3)中結晶，獲得所需化合物。LCMS 311.1 [M+H]。

**步驟6：製備4-胺基-3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-異噁唑-5-羧酸醯胺**

於4-胺基-3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-異噁唑-5-羧酸乙酯(4.0克，12.9 mmol)之甲醇(50毫升)及THF(50毫升)之溶液中，在室溫下加入NH<sub>4</sub>OH溶液(100毫升)。此反應攪拌24小時。將沉澱物過濾，並以H<sub>2</sub>O(100毫升)清洗。此化合物在真空中乾燥，獲得粗產物，其使用於下一個步驟，無須純化。LCMS 282.1 [M+H]。

**步驟7：製備3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-異噁唑并[4,5-d]嘧啶-7-醇**

於4-胺基-3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-異噁唑-5-羧酸醯胺(2.5克，8.9 mmol)之CH(OEt)<sub>3</sub> (30毫升)懸浮液中，在室溫下加入醋酸酐(10毫升)。將此反應加熱回流5小時，並冷卻至室溫。將此反應在真空下濃縮，並倒入H<sub>2</sub>O(50毫升)中。此有機物以醋酸乙酯(50毫升)萃取，並以MgSO<sub>4</sub>乾燥，並真空濃縮。此粗產物使用於下一個步驟，無須純化。LCMS 292.0 [M+H]。

**步驟8：製備7-氯-3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-異噁唑并[4,5-d]嘧啶**

將3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-異噁唑并[4,5-d]嘧啶-7-醇(0.5



克，1.7 mmol)懸浮於 $\text{POCl}_3$ (10毫升)中，並回流12小時。將此反應小心倒入冰，並過濾沉澱物。此固體溶解於醋酸乙酯(15毫升)，並在 $\text{SiO}_2$ 下30%醋酸乙酯之己烷溶離純化，獲得所需化合物(0.42克，80.1%)。

**步驟9：製備4-[3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-異噁唑并[4,5-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物D1)**

將4-羥基-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.1克，0.49 mmol)溶解於無水THF(5毫升)，並在周圍溫度下以NaH(60%油分散液)(20毫克，0.49 mmol)處理。攪拌10分鐘後，加入7-氯-3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-異噁唑并[4,5-d]嘧啶(0.15克，0.49 mmol)。將此反應攪拌3小時，並在真空下濃縮。此殘留物使用醋酸乙酯及己烷(1/1)藉由管柱層析法純化，獲得4-[3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-異噁唑并[4,5-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.14克，61%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.51 (s, 1H), 8.42 (d,  $J=7.1$ , 2H), 8.34 (d,  $J=7.1$ , 2H), 4.11~3.83 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.41~1.22 (m, 4H)。LCMS 475.3 [M+H]。

**實例12.2：製備4-({乙基-[3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-異噁唑并[4,5-d]嘧啶-7-基]-胺基}-甲基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物D2)**

將4-乙胺基甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.12克，0.49 mmol)溶解於無水THF(5毫升)中，並以NaH(60%油分散液)(20毫克，0.49 mmol)在周圍溫度下處理。攪拌10分鐘後，加入7-氯-3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-異噁唑并[4,5-d]嘧

啉(0.15克, 0.49 mmol)。此反應攪拌3小時, 並真空濃縮。此殘留物以醋酸乙酯及己烷(1/1)溶離進行SiO<sub>2</sub>層析, 獲得化合物D2 (0.82克, 61%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49 (s, 1H), 8.41 (d, J=7.1, 2H), 8.34 (d, J=7.1, 2H), 4.10~3.74 (m, 7H), 3.52 (m, 1H), 3.25(t, 3H), 1.41~1.22 (m, 4H)。LCMS 516.3 [M+H]。

**實例 12.3 :** 製備 4-[3-(4-[3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-異噁唑并[4,5-d]嘧啶-7-基硫基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物D3)

7-氯-3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-異噁唑并[4,5-d]嘧啶(0.19 mmol, 60毫克)、4-硫醇基-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.25 mmol, 54毫克)及碳酸鉀(0.28 mmol, 35毫克)溶解於DMF(10毫升)中, 並在室溫下攪拌90分鐘。此過程由薄層層析法及LCMS監視。此反應以水處理, 並以醋酸乙酯萃取所需化合物。此有機層在真空中蒸發。藉HPLC純化獲得化合物D3, 為白色固體(40毫克, 35%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.03 (s, 1H); 8.71 (d, 2H); 8.15 (d, 2H); 4.44(h, 1H); 4.02 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 3.13 (s, 3H); 2.19 (m, 2H); 1.82 (m, 2H); 1.47 (s, 9H)。LCMS (ESI), m/z 491.1 (MH<sup>+</sup>), 100%)。

**實例 12.4 :** 製備 4-[3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-異噁唑并[4,5-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物D4)

將 4-[3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-異噁唑并[4,5-d]嘧啶-7-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.2克, 2.53 mmol)溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5毫升)中, 並冷卻至0°C。此反應以4.0M HCl之二

噁烷(2.0毫升)於相同溫度處理。反應溫至室溫並攪拌5小時。此反應在真空下濃縮，並以甲醇(10毫升)結晶。將此沉澱物過濾並乾燥，獲得胺的HCl鹽。此鹽在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20毫升)中攪拌，並以Et<sub>3</sub>N及氯甲酸異丙酯在0°C下處理。攪拌5小時後，反應倒入H<sub>2</sub>O(20毫升)中。有機化合物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30毫升)萃取，並以鹽水清洗。將醋酸乙酯層以MgSO<sub>4</sub>乾燥並真空濃縮。將此殘留物在SiO<sub>2</sub>上純化，獲得化合物D4(970毫克，83.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, J=7.0, 2H), 8.35 (d, J=7.0, 2H), 4.11~3.83 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.25 (d, 6H), 1.41~1.22 (m, 4H)。LCMS 461.6[M+H]。

**實例 13.1：製備 4-[8-(4-溴-2-氟-苯基)-喹琳-4-基氧基]-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 F5)**

**步驟 1：製備 2-[(2-碘-苯基胺基)-亞甲基]-丙二酸二乙酯**

將 2-碘苯胺(50克，228.3 mmol)及 2-乙氧基亞甲基-丙二酸二乙酯(50毫升，251.1 mmol)混合，且此溶液在 110°C 下攪拌 3 小時。粗製物溶解於二氯甲烷，並以氧化矽柱純化。此產物以醋酸乙酯/己烷(10-50%)溶離，並減壓除去溶劑，獲得 2-[(2-碘-苯基胺基)-亞甲基]-丙二酸二乙酯，為灰白色粉末(81.4克，91.6%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.49 (t, 3H), 1.54 (t, 3H), 4.40 (q, 2H), 4.52 (t, 2H), 7.01-7.05 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 8.59 (d, 1H)。C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>4</sub> 確實質量計算值 389.01；實測值 390.1 (MH<sup>+</sup>)。

**步驟2：製備8-碘-4-氧代-1,4-二氫-喹琳-3-羧酸乙酯**

在2頸圓底燒瓶(250毫升)中，放入苯醚(60毫升)，並在加熱罩上回流。當開始沸騰時，加入對-甲苯磺酸(0.140克)。將2-[(2-碘-苯基胺基)-亞甲基]-丙二酸二乙酯溶解於苯醚(20毫升)，並將此混合物倒入煮沸的溶劑中。將此混合物回流3小時。將粗產物轉移至bequer，並冷卻至室溫。加入己烷(600毫升)，並發現沉澱物。此混合物攪拌5分鐘，隨後過濾此固體，並以己烷充分清洗，獲得8-碘-4-氧代-1,4-二氫-喹琳-3-羧酸乙酯，為灰色固體(2克，46%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.43 (t, 3H), 4.39 (q, 2H), 7.36 (t, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 11.4 (s, 1H)。C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>INO<sub>3</sub>確實質量計算值342.97；實測值343.9 (MH<sup>+</sup>)。

**步驟3：製備8-碘-4-氧代-1,4-二氫-喹琳-3-羧酸**

8-碘-4-氧代-1,4-二氫-喹琳-3-羧酸乙酯(2克，5.83 mmol)懸浮於10%NaOH水溶液(20毫升)中。此混合物回流攪拌1小時。將粗產物冷卻至室溫，並以濃HCl酸化。濾除固體並以水充分洗滌，獲得8-碘-4-氧代-1,4-二氫-喹琳-3-羧酸，為粉紅色固體(1.5克，81.6%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.04(t, 1H), 8.12-8.16 (m, 2H), 8.71 (s, 1H)。C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>INO<sub>3</sub>確實質量計算值314.94；實測值316 (MH<sup>+</sup>)。

**步驟4：製備8-碘-1H-喹琳-4-酮**

將8-碘-4-氧代-1,4-二氫-喹琳-3-羧酸(15.69克，49.8 mmol)懸浮於苯醚(40毫升)中，且混合物加熱至沸騰。30

分鐘後，以 LCMS 顯示反應完成。將粗產物轉移至 bequer，並冷卻至室溫。加入己烷(500毫升)，且混合物攪拌10分鐘。過濾回收固體，以己烷充分清洗，並以 HPLC 純化，獲得 8-碘-1H-喹琳-4-酮，為棕色固體(4.4克，23%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 6.14 (d, 1H), 7.09(t, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.16 (dd, 1H)。C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>INO 確實質量計算值 270.95；實測值 271.86 (MH<sup>+</sup>)。

#### 步驟 5：製備 4-氯-8-碘-喹琳

將 8-碘-1H-喹琳-4-酮(3.36克，8.72 mmol)懸浮於 POCl<sub>3</sub>(8毫升，87.2 mmol)中，並加入催化量之無水 DMF(6.72微升)。混合物回流1小時。將熱的粗產物倒入冰上且攪拌此混合物，直到冰完全融化。濾除此固體，以水充分清洗，並在真空烘箱中保持隔夜，獲得 4-氯-8-碘-喹琳，為灰色固體(2.47克，98%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.45 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.87 (d, 1H)。C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>ClIN 確實質量計算值 288.92；實測值 289.9 (MH<sup>+</sup>)。

#### 步驟 6：製備 8-(4-溴-2-氟-苯基)-4-氯-喹琳

於 4-氯-8-碘-喹琳(14.5毫克，0.5 mmol)及 肆(三苯基磷)鈦(57毫克，0.05 mmol)之 THF(1毫升)溶液在 N<sub>2</sub>下加入 2-氟-4-溴碘化鋅 的 0.5 M THF 溶液(1毫升)。此反應混合物在 65°C 下加熱隔夜。所得混合物以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀釋，並經由針筒過濾器過濾。濾液濃縮且殘留物以管柱層析法使用 15% EtOAc/己烷純化，得到 8-(4-溴-2-氟-苯基)-4-氯-喹琳。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.41 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 8.34 (m, 1H), 8.78 (d, 1H)。C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>BrClFN確實質量計算值334.95；實測值336.2 (MH<sup>+</sup>)。

**步驟7：製備4-[8-(4-溴-2-氟-苯基)-喹琳-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物F5)**

在10毫升裝有N<sub>2</sub>入口隔膜的反應玻璃瓶中，置放一攪拌棒、NaH(60%於礦物油中，40毫克，1 mmol)及4-羥基-哌啶-1-羧基異丙酯(37毫克，0.2 mmol)。添加THF(無水，1.2毫升)於此混合物中。所得懸浮液在室溫約攪拌30分鐘。然後以一次加入8-(4-溴-2-氟-苯基)-4-氯-喹琳(1克，0.5 mmol)。此混合物在N<sub>2</sub>下於65°C攪拌隔夜且所得漿液轉為微黃。此漿液中加入CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>並過濾。真空濃縮濾液，得到粗產物。以管柱層析法純化得到所需化合物F5，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.27(d, 6H), 1.97(m, 2H), 2.05(m, 2H), 3.59(m, 2H), 3.75(m, 2H), 4.84(m, 1H), 4.94(m, 1H), 6.76(d, 1H), 7.39(m, 3H), 7.56(t, 1H), 7.67(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.47(d, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>確實質量計算值486.10；實測值487.2 (MH<sup>+</sup>)。

**實例13.2：製備4-[8-(4-甲硫基-苯基)-喹琳-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物F2)**

**步驟1：製備4-(8-氯-喹琳-4-基氧基)-哌啶-1-羧酸異丙酯**

在50毫升裝有N<sub>2</sub>入口隔膜的圓底燒瓶中，置放一攪拌棒、NaH(60%於礦物油，1.1克，30 mmol)及4-羥基-哌啶-1-羧基異丙酯(0.93克，5 mmol)。將THF(無水，20毫升)加

入此混合物中。所得懸浮液在室溫約攪拌30分鐘。然後以一次加入4,8-二氯-喹琳(1克, 0.5 mmol)。此混合物在N<sub>2</sub>下於80°C攪拌隔夜, 且所得漿液轉為微黃。此漿液中加入CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>並過濾。真空下濃縮濾液, 得到粗產物。以管柱層析法純化得到4-(8-氯-喹琳-4-基氧基)-哌啶-1-羧酸異丙酯, 為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.26 (d, 6H), 1.97 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.87 (d, 1H)。C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>確實質量計算值348.12; 實測值349.2 (MH<sup>+</sup>)。

**步驟2: 製備4-[8-(4-甲硫基-苯基)-喹琳-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯**

在25毫升裝有回流冷凝器及N<sub>2</sub>入口隔膜的圓底燒瓶中, 置放一攪拌棒、4-(8-氯-喹琳-4-基氧基)-哌啶-1-羧酸異丙酯(198毫克, 0.57 mmol)、4-甲基硫苯基硼酸(287毫克, 1.7 mmol)、肆(三苯基磷)鈰(98毫克, 0.085 mmol)、2 M碳酸鈉(0.6毫升)及甲苯(4毫升)。此混合物在N<sub>2</sub>下回流36小時。所得混合物以醋酸乙酯稀釋, 並以H<sub>2</sub>O萃取。將有機萃取物乾燥, 並濃縮, 得到粗產物。粗產物以管柱層析法純化, 使用50% EtOAc/己烷及製備性HPLC純化, 得到所需產物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.27 (d, 6H), 2.04 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.81 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.11 (s, 1H)。

$C_{25}H_{28}N_2O_3S$  確實質量計算值 436.18；實測值 437.2 ( $MH^+$ )。

**實例 13.3：製備 4-[8-(4-甲烷磺醯基-苯基)-喹琳-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 F3)**

將 25 毫升浸泡於冰浴的圓底燒瓶中置放一攪拌棒及在  $CH_2Cl_2$  (5 毫升) 中的化合物 F2 (16 毫克，0.037 mmol)。在  $0^\circ C$  加入 mCPBA (19 毫克，0.081 mmol) 溶解於  $CH_2Cl_2$  (1 毫升) 之溶液。將此混合物在  $0^\circ C$  攪拌 30 分鐘。加入亞硫酸氫鈉溶液。分離有機相、乾燥並濃縮，得到粗產物。粗產物以 HPLC 純化。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.29 (d, 6H), 2.04 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.48 (d, 1H), 9.08 (d, 1H)。 $C_{25}H_{28}N_2O_5S$  確實質量計算值 468.17；實測值 469.2 ( $MH^+$ )。

**實例 13.4：製備 4-[8-(4-異丙氧基-苯基)-喹琳-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 F4)**

在 25 毫升裝有回流冷凝器及  $N_2$  入口隔膜之圓底燒瓶中，置放一攪拌棒、4-(8-氯-喹琳-4-基氧基)-哌啶-1-羧酸異丙酯 (200 毫克，0.57 mmol)、4-異丙氧基苯機硼酸 (304 毫克，1.7 mmol)、2 M 碳酸鈉 (0.6 毫升) 及甲苯 (4 毫升)。將此混合物除氣數分鐘。將肆(三苯基膦)鈦 (98 毫克，0.085 mmol) 加入上述混合物中。混合物在  $N_2$  下回流隔夜。所得混合物以醋酸乙酯稀釋，並以  $H_2O$  萃取。有機萃取物乾燥並濃縮，得到粗產物。將此粗產物以管柱層析法純化，使



用 50%EtOAc/己烷及製備性 HPLC 純化，得到所需產物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.28 (d, 6H), 1.39 (d, 6H), 2.03 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.81 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.06 (d, 1H)。  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$  確實質量計算值 448.24；實測值 449.4 (MH+)。

#### 實例 14

##### 在黑素細胞中對 RUP3 劑量反應方法

黑素細胞維持於培養基中(如 Potenza, M. N.及 Lerner, M. R. 於 Pigment Cell Research 第 5,372-378 冊，1992 年所報導)，並使用電穿孔法以 RUP3 表現載體(pCMV)轉染。依循電穿孔法，轉染的細胞鋪於 96 個孔板上用以分析。接著使細胞生長 48 小時，以自電穿孔法程序回收並達成最大受體表現量。

在分析當天，將細胞上的生長培養基以無血清的緩衝液(含有 10 nM 褪黑激素)置換。褪黑激素經由黑素細胞中的內生 Gi-偶合之 GPCR 作用，以降低細胞內 cAMP 量。反應於降低的 cAMP 量，黑素細胞將其色素轉移至細胞中央。此淨效果在孔中細胞單層的吸收讀數(在 600-650 nm 測量)明顯降低。

在褪黑激素中 1 小時培育後，細胞變得完全聚集色素。此時，收集基準線吸收讀數。然後將連續稀釋之試驗化合物加入該板中，且刺激 RUP3 之化合物產生細胞內 cAMP 量

增加。反應於該等增加的cAMP量，黑素細胞將其色素轉移至細胞外緣。1小時後，經刺激細胞完全為色素分散。在分散狀態中的細胞單層於600-650 nm範圍中吸收更多光。與基準線讀數比較下，所測量之吸收值增加可定量受體刺激程度及繪製劑量-反應曲線。

使用黑素細胞分析篩選上述實例中的化合物。下表10顯示代表性化合物及其對應EC<sub>50</sub>值。

表 10

化合物	RUP3(RC <sub>50</sub> )(nM)
A5	12.7
B5	59.1
C1	13.0

實例中的其他化合物在黑素細胞分析中顯示EC<sub>50</sub>活性小於約10 μM。本發明各具體例可代之限制至有關經證明相較於促腎上腺皮質釋放因子-1(CRF-1)有約100倍或更大倍數的連結至RUP3之化合物；CRF-1化合物之回顧可見於Expert Opin. Ther. Patent 2002, 12(11), 1619-1630，其併入本文供參考。

### 實例 15

#### 食物攝取研究

重量為350克至400克的雄性ZDF(Zucker糖尿病脂肪過多)大鼠個別投予二種結構互異之對RUP3受體展現激動機制之百里香。大鼠以容量3毫升/公斤經口灌食載體(100% PEG 400)、第一種化合物(30毫克/公斤，100毫克/公斤)或第二種化合物(10毫克/公斤，30毫克/公斤)。每日監視及

紀錄體重及食物攝取量。下表11顯示在投予7天及14天之後的體重(克)及累積的食物攝取量(克)。

表 11

物質	攝取量(毫克/公斤)	累積食物攝取量(克)		體重(克)	
		第一星期	第二星期	第一星期	第二星期
第一化合物	載體	321	672	390	395
	30毫克/公斤	271	557	383	383
	100毫克/公斤	211	457	361	376
第二化合物	載體	261	563	393	393
	30毫克/公斤	217	459	388	390
	100毫克/公斤	159	307	377	373

熟知本技藝者將了解在不脫離本發明之精神及範圍內，可做各種不同變更、添加、取代及變動，因此認為在本發明範圍內。上述所有參考文件[包括(但不限定於)列印刊物及臨時與正式專利案]完全併於本文供參考。

#### 【圖式簡單說明】

圖 1A 顯示人類組織中 RUP3 表現的 RT-PCR 分析。總計分析 22 個人體組織。

圖 1B 顯示人類組織中 RUP3 表現的 cDNA 點-印迹 (Dot-Blot) 分析。

圖 1C 顯示以 Langerhans 之分離人類胰島的 RT-PCR 之 RUP3 分析。

圖 1D 顯示藉 RT-PCR 以鼠源 cDNAs 的 RUP3 表現分析。

圖 2A 顯示在兔子中製備的多株抗-RUP3 抗體。

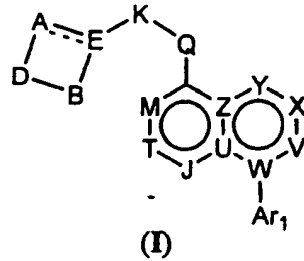
圖 2B 顯示在胰臟胰島的胰島素產生  $\beta$  細胞中的 RUP3 表現。

圖 3 顯示 RUP3 的試管內功能活性。

圖 4 顯示 RUP3 RNA 印跡。

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於為代謝作用調節物之式(I)的某種稠合芳基及雜芳基衍生物：



因此，本發明的化合物可用於預防或治療代謝失調及其併發症如糖尿病及肥胖症。

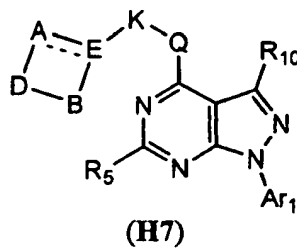
## 六、英文發明摘要：

## 十、申請專利範圍：

99年11月16日  
修正  
補充

公告本

1. 一種下式(H7)之化合物：



或其醫藥上可接受的鹽類、水合物或溶劑化物；

其中：

A 為  $-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；

B 為  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；

E 為 CH；

--- 為單鍵；

D 為  $\text{N}-\text{R}_2$ ；

K 為化學鍵；

Q 為 O、S、S(O) 或 S(O)<sub>2</sub>；

R<sub>5</sub> 為 H、CH<sub>3</sub> 或 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；

R<sub>10</sub> 為 H 或 CH<sub>3</sub>；

R<sub>2</sub> 為  $-\text{CR}_{25}\text{R}_{26}\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{25}\text{R}_{24}$ 、 $-\text{R}_{24}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{24}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{25}\text{R}_{24}$  或  $-\text{CR}_{25}\text{R}_{26}\text{R}_{24}$ ，其中 R<sub>24</sub> 為 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、苯基、雜芳基或雜環基，其各視情況經 1 至 5 個取代基取代，該等取代基係選自由 C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-7</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、胺基、羰基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、C<sub>2-8</sub> 二烷基胺基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、鹵素、雜芳基、雜環

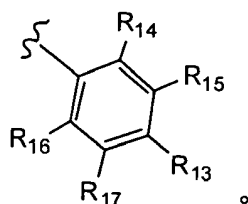
基、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成之組群，其中該  $C_{1-7}$  烷基、苯基及苯氧基各視情況經 1 至 5 個取代基取代，該等取代基係選自由胺基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基及雜環基所組成之組群；且  $R_{25}$  及  $R_{26}$  各獨立為 H 或  $C_{1-8}$  烷基；以及

$Ar_1$  為視情況經  $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$  或  $R_{17}$  取代的苯基或吡啶基；其中  $R_{13}$  係選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-6}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、鹵素、雜環基、雜環基氧基、雜環基-羰基、雜芳基及磺醯胺所組成之組群，且其中該  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、碳亞胺醯基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、雜環基、雜環基-羰基及雜芳基各視情況經 1 至 5 個獨立選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-7}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、羧基、 $C_{3-7}$  環烷基氧基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、 $C_{2-6}$  二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環基、羥基、苯基及膦醯氧基組成組群之取代基取代，其中該  $C_{1-7}$  烷基及  $C_{1-4}$  烷基羧醯胺各視情況經 1 至 5 個選自由  $C_{1-4}$  烷氧基及羥基組成組群之取代基取代；及

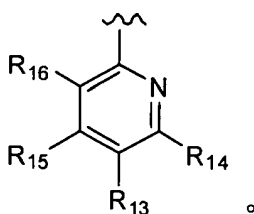
$R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$  及  $R_{17}$  各獨立選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-4}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、氰基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基及鹵素組成之

組群。

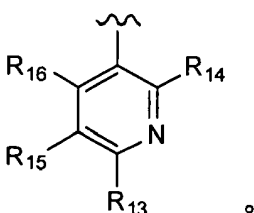
2. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中Ar<sub>1</sub>具下式：



3. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中Ar<sub>1</sub>具下式：



4. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中Ar<sub>1</sub>具下式：



5. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中：

R<sub>5</sub>為H；且

R<sub>10</sub>為H。

6. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中Q為O。

7. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或



- 溶劑化物，其中Q為S、S(O)或S(O)<sub>2</sub>。
8. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中A及B均為-CH<sub>2</sub>-。
  9. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中A為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-且B為-CH<sub>2</sub>-。
  10. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中A及B均為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。
  11. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中R<sub>2</sub>為-C(O)OR<sub>24</sub>且R<sub>24</sub>為C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>環烷基、苯基、雜芳基或雜環基，該等基各視情況經1至5個選自由C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、胺基、羧-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、鹵素、雜芳基、雜環基、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成組群之取代基取代，其中該C<sub>1-7</sub>烷基、苯基及苯氧基各視情況經1至5個選自由胺基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基及雜環基所組成組群之取代基取代。
  12. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中R<sub>2</sub>為-C(O)OR<sub>24</sub>，且R<sub>24</sub>為C<sub>1-8</sub>烷基或C<sub>3-7</sub>環烷基，各基視情況經1至5個選自由C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、鹵素、雜芳基、雜環基、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成組群之取代基取代。

13. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中 $R_2$ 為 $-C(O)OR_{24}$ 且 $R_{24}$ 為 $C_{1-8}$ 烷基或 $C_{3-7}$ 環烷基，其中該 $C_{3-7}$ 環烷基視情況經1至5個選自由 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-7}$ 烷基、羧基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基及鹵素所組成組群之取代基取代。
14. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中 $R_2$ 為 $-C(O)OR_{24}$ 且 $R_{24}$ 為 $C_{1-8}$ 烷基或 $C_{3-7}$ 環烷基。
15. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中 $R_2$ 為 $-C(O)R_{24}$ 且 $R_{24}$ 為 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、苯基、雜芳基或雜環基，該等基各視情況經1至5個選自由 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-7}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、胺基、羧- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧基、氰基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、鹵素、雜芳基、雜環基、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成組群之取代基取代，其中該 $C_{1-7}$ 烷基、苯基及苯氧基各視情況經1至5個選自由胺基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基及雜環基所組成組群之取代基取代。
16. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中 $R_2$ 為 $-C(O)R_{24}$ 且 $R_{24}$ 為 $C_{1-8}$ 烷基、雜芳基或雜環基，各基視情況經1至5個選自由 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-7}$ 烷基、胺基、羧基、鹵素、雜芳基、羥基、苯氧基及磺酸所組成組群之取代基取代，其中該烷基及苯氧基視情況經1至5個選自由胺基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基及雜環基所組成

組群之取代基取代。

17. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中Ar<sub>1</sub>為視情況經R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>及R<sub>17</sub>取代之苯基或吡啶基；

其中R<sub>13</sub>係選自由C<sub>1-6</sub>醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-6</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基、鹵素、雜環基、雜環基氧基、雜環基羰基、雜芳基及磺醯胺所組成之組群，且其中該C<sub>1-6</sub>醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、碳亞胺醯基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基、雜環基、雜環基-羰基及雜芳基各視情況經1至5個獨立選自由C<sub>1-6</sub>醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、羧基、C<sub>3-7</sub>環烷氧基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基、C<sub>2-6</sub>二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環基、羥基、苯基及膦醯氧基所組成組群之取代基取代，其中該C<sub>1-7</sub>烷基及C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺各視情況經1至5個取選自由C<sub>1-4</sub>烷氧基及羥基所組成組群之取代基取代；以及

R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>及R<sub>17</sub>各獨立選自由C<sub>1-6</sub>醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、氰基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基及鹵素所組成之組群。

18. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中Ar<sub>1</sub>為視情況經R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>及R<sub>17</sub>取代之苯基；

其中R<sub>13</sub>係選自由C<sub>1-6</sub>醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-6</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、碳亞胺醯基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基、鹵素、雜環基、雜環基氧基、雜環基-羰基、雜芳基及磺醯胺所組成之組群，且其中該C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-6</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、碳亞胺醯基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基、雜環基、雜環基-羰基及雜芳基各視情況經1至5個獨立選自由C<sub>1-6</sub>醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、羧基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基、C<sub>2-6</sub>二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環基、羥基、苯基及膦醯氧基所組成組群之取代基取代，其中該C<sub>1-7</sub>烷基及C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺各視情況經1至5個選自由C<sub>1-4</sub>烷氧基及羥基所組成組群之取代基取代；以及

R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>及R<sub>17</sub>各獨立選自由C<sub>1-6</sub>醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、氰基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基及鹵素所組成之組群。

19. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或

溶劑化物，其中  $Ar_1$  為視情況經  $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$  及  $R_{17}$  取代之苯基；

其中  $R_{13}$  係選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-6}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、碳亞胺醯基、羧醯胺、羧基、氰基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、鹵素、雜環基、雜環基氧基、雜環基-羰基、雜芳基及磺醯胺所組成之組群，且其中  $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-6}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷硫基、碳亞胺醯基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、雜環基、雜環基-羰基及雜芳基各視情況經 1 至 5 個取代基取代，此等取代基獨立選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-7}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、羧基、 $C_{2-6}$  二烷基胺基、 $C_{2-6}$  二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環基、羥基、苯基及膦醯氧基所組成之組群，其中該  $C_{1-7}$  烷基及  $C_{1-4}$  烷基羧醯胺各視情況經 1 至 5 個選自由  $C_{1-4}$  烷氧基及羥基所組成組群之取代基取代；以及

$R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$  及  $R_{17}$  各獨立選自由  $C_{1-8}$  烷基及鹵素組成之組群。

20. 如請求項 1 之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中  $Ar_1$  為視情況經  $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$  及  $R_{16}$  取代之吡啶基；

其中  $R_{13}$  係選自由  $C_{1-6}$  醯基磺醯胺、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{1-6}$  烷基羧醯胺、 $C_{1-4}$  烷基磺醯胺、

C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、羧基、氰基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基、鹵素、雜環基、雜環基氧基、雜環基-羰基、雜芳基及磺醯胺組成之組群，且其中C<sub>1-6</sub>醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、碳亞胺醯基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基、雜環基、雜環基-羰基及雜芳基各視情況經1至5個取代基取代，該等取代基獨立選自由C<sub>1-6</sub>醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、羧基、C<sub>3-7</sub>環烷基氧基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基、C<sub>2-6</sub>二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環基、羥基、苯基及膦醯氧基組成之組群，其中該C<sub>1-7</sub>烷基及C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺各視情況經1至5個選自由C<sub>1-4</sub>烷氧基及羥基組成組群之取代基取代；以及

R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>及R<sub>16</sub>各獨立選自由C<sub>1-6</sub>醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、氰基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基及鹵素組成之組群。

21. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中Ar<sub>1</sub>為視情況經R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>及R<sub>16</sub>取代之吡啶基；

其中R<sub>13</sub>係選自由C<sub>1-6</sub>醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、胺基、C<sub>2-6</sub>二烷基胺基、鹵素及磺醯胺所組成之組群，且

其中該 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷硫基、C<sub>2-6</sub> 二烷基胺基及雜環基各視情況經 1 至 5 個取代基取代，該等取代基獨立選自由 C<sub>1-6</sub> 醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、C<sub>3-7</sub> 環烷基氧基、雜芳基、羥基、苯基及膦醯氧基組成之組群；以及

R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub> 及 R<sub>16</sub> 各獨立選自由 C<sub>1-6</sub> 醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、C<sub>1-4</sub> 烷基羧醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷硫基、胺基、碳亞胺醯基、羧醯胺、氰基、C<sub>2-6</sub> 二烷基胺基及鹵素所組成之組群。

22. 如請求項 1 之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，其中 Ar<sub>1</sub> 為視情況經 R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub> 及 R<sub>16</sub> 取代之吡啶基；

其中 R<sub>13</sub> 係選自由 C<sub>1-6</sub> 醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷硫基、胺基、C<sub>2-6</sub> 二烷基胺基、鹵素、雜環基及磺醯胺所組成之組群，且其中該 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷硫基、C<sub>2-6</sub> 二烷基胺基及雜環基各視情況經 1 至 5 個取代基取代，該等取代基獨立選自由 C<sub>1-6</sub> 醯基磺醯胺、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、C<sub>3-7</sub> 環烷基氧基、雜芳基、羥基、苯基及膦醯氧基組成之組群；以及

R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub> 及 R<sub>16</sub> 各獨立選自由 C<sub>1-8</sub> 烷基及鹵素所組成之組群。

23. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物係選自由下列組成

之組群：

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基  
氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧  
啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡啶并[3,4-  
d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基  
氧基]-哌啶-1-羧酸異丁酯；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基  
氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯；

{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-  
基氧基]-哌啶-1-基}-吡啶-3-基-甲酮；

(3-氟-苯基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并  
[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

(1-第三-丁基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺  
醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-  
基}-哌啶-3-基-甲酮；

(5-第三-丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺  
醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-  
基}-哌啶-3-基-甲酮；

喹啉-2-基-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-  
d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮；

{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-



基氧]-哌啶-1-基}-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-甲酮；

2-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲基-1H-吡啶-3-基-乙酮；

2-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲基-1H-吡啶-2-基-乙酮；

{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-吡啶-3-基)-甲酮；

{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-吡啶-3-基)-甲酮；

{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲酮；

{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-異噁唑-3-基)-甲酮；

2-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-1-噁吩-2-基-乙酮；

4-(苄基-吡啶-3-基氧基)-1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

1-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-3,3-二甲基-丁-2-酮；

{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-吡嗪-2-基-甲酮；

{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-吡嗪-2-基)-甲酮；

{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-

基氧基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基-甲酮；

{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-噻嗪-4-基-甲酮；

{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-噻吩-2-基-甲酮；

(3,4-二甲基-異噁唑-5-基)-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

3-第三-丁氧基-1-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-丙-1-酮；

{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲酮；

{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(4-甲基-[1,2,3]噁二唑-5-基)-甲酮；

(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(3-甲基-異噁唑-5-基)甲酮；

4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-硫代羧酸吡啶-4-基酰胺；

4-[1-(4-(2-甲烷磺酰基-乙基)-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三-丁酯；

3-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基

氧基]-吡啶-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基  
氧基]-哌啶-1-羧酸丁酯；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基  
氧基]-哌啶-1-羧酸丙酯；

4-[1-(3-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌  
啶-1-羧酸第三-丁酯；

4-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌  
啶-1-羧酸第三-丁酯；

{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-  
基氧基]-哌啶-1-基}-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲酮；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基  
氧基]-哌啶-1-羧酸環己酯；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基  
氧基]-哌啶-1-羧酸四氫-吡喃-4-基酯；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基  
氧基]-哌啶-1-羧酸環戊酯；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基  
氧基]-哌啶-1-羧酸四氫-呋喃-3-基酯；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基  
氧基]-哌啶-1-羧酸四氫-呋喃-3-基酯；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基  
氧]-哌啶-1-羧酸四氫-吡喃-4-基酯；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基

氧基]-哌啶-1-羧酸環丁酯；

(6-第三-丁基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三-丁酯；

4-{1-[2-(2-二甲胺基-乙氧基)-4-甲烷磺醯基-苯基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基}-哌啶-1-羧酸第三-丁酯；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸吡啶-3-基甲基酯；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸2-吡啶-3-基-乙酯；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸3-吡啶-3-基-丙酯；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸2-二甲胺基-乙酯；

4[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯；

4-[6-二甲胺基-1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯；

2-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮；

2-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-1-(3-氟-苯基)-乙酮；

2-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-1-吡啶-2-基-乙酮；

(2,5-二甲基-咪喃-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

4-[1-(2-二甲胺基-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯；

4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧基第三丁酯；

4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-亞磺酰基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯；

4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-磺酰基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯；

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯；

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸丁酯；

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸2-甲氧基-乙酯；

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸3,3-二甲基丁酯；

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸4-甲基戊酯；

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸環丙基甲酯；

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸環丁基甲酯；

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸2-環丙基乙酯；

(5-溴-咪喃-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-基}-甲酮；

{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(5-嗎啉-4-基甲基-咪喃-2-基)-甲酮；

4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸戊酯；

4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸1-乙基丙酯；

4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸2-乙基丁酯；

4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸環戊基甲酯；

4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸2-吡咯啶-1-基-乙酯；

4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸2-嗎啉-4-基-乙酯；

4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸乙酯；

4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基

氧基]-哌啶-1-羧酸2,2-二甲基-丙酯；

(5-丁基-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯；

5'-氟-4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-5'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-6'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶；

吡咯啶(4-乙基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-吡咯啶-3-基氧基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

(5-溴-吡啶-3-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

3-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯；

(6-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡

唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-甲酮；

(5-氯-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-嘧啶-1-基}-甲酮；

{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮；

(2-氯-吡啶-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

1-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-3-甲基-丁-1-酮；

{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(6-吡唑-1-基-吡啶-3-基)-甲酮；

(2-羟基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

(5,6-二氯-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

(5-溴-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

5-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羰基}-菸鹼酸；

(1H-咪唑-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；



3-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基  
氧基]-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯；

{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-  
基氧基]-哌啶-1-基}-(6-吡咯啉-1-基-吡啶-3-基)-甲酮；

苯并[c]異噁唑-3-基-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡  
唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

(4-氯-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑  
并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

(4-碘-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑  
并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

1-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-  
4-基氧基]-哌啶-1-基}-丁-2-酮；

(6-氟-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑  
并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

(5-氟-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑  
并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

(6-氯-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑  
并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

(2-氯-5-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-  
吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-  
基氧基]-哌啶-1-基}-(6-甲基-吡啶-2-基)-甲酮；

5-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-  
4-基氧基]-哌啶-1-羧基}-煙鹼醯脲；

{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮；

(2-氟-吡啶-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

(2-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

(6-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(4-甲氧基-噻吩-3-基)-甲酮；

2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羰基}-吡喃-4-酮；

(5-乙基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

(4-乙氧基-苯基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-甲酮；

(5-胺基-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

(5-胺基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(4-三氟甲氧基-苯基)-甲酮；

(5-丁基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮；

{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(5-異丙氧基-吡啶-2-基)-甲酮；

5-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羰基}-吡啶-2-羧酸甲酯；

{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-醋酸乙酯；

{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-(3-三氟甲氧基-苯基)-甲酮；

1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-4-基氧基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

1-(4-氟-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮；

2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙酮；

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-5'-異丙氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶；

1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

1-(4-氯-3-甲基苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮；

1-(3,4-二氯-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮；

5'-溴-4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶；

1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[1-(3-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2h-[1,2']聯吡啶；

1-(2,4-二甲氧基-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮；

1-(4-二乙胺基-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮；

(2-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-5-甲基-嘧啶-4-基)-二甲基-胺；

1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-4-[1-(5-甲基-4-吡咯啶-1-基-嘧啶-2-基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(2-甲基-4-丙胺基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(4-異丙胺基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧

啉-4-基氧基]-哌啉-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啉-4-基氧基]-哌啉-1-羧酸異丙酯；

4-{1-[4-(2-甲氧基-乙胺基)-2-甲基-苯基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啉-4-基氧基}-哌啉-1-羧酸異丙酯；

4-(1-{4-[(2-甲烷磺醯基-苯基)-甲基-胺基]-2-甲基-苯基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啉-4-基氧基)-哌啉-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(4-溴-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啉-4-基氧基]-哌啉-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(4-丙胺基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啉-4-基氧基]-哌啉-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(4-異丙胺基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啉-4-基氧基]-哌啉-1-羧酸異丙酯；

4-(1-{2-甲基-4-[(四氫-咪喃-2-基甲基)-胺基]-苯基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啉-4-基氧基)-哌啉-1-羧酸異丙酯；

4-{1-[4-(2-二甲胺基-乙胺基)-2-甲基-苯基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啉-4-基氧基}-哌啉-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啉-4-基氧基]-哌啉-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啉-4-基氧基]-哌啉-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(2-氟-4-異丙胺基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啉-4-基氧基]-哌啉-1-羧酸異丙酯；

4-{1-[4-(2-甲氧基-乙胺基)-苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基}-哌啶-1-羧酸異丙酯；

4-(1-{4-[(四氫-呋喃-2-基甲基)-胺基]-苯基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基)-哌啶-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(4-胺基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(5-乙基-嘧啶-2-基)-哌啶-4-基硫基]-1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

4-[1-(2-氟-4-胺磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(2-氟-4-丙醯基胺磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(4-氟基-2-氟-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(2,5-二氟-4-胺磺醯基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯；

3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}-N-丙醯基-苯磺醯胺；

3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基  
氧基]-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯甲腈；

3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基  
氧基]-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯磺醯胺；

1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-  
[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧  
啶；

1-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁  
二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-1-  
(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

2,5-二氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-  
4-基氧基]-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯磺醯胺；

4-[1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基  
氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯；

4-[1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-  
4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯；

1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-  
5-基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；及

1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁  
二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

或其醫藥上可接受的鹽類、水合物或溶劑化物。

24. 如請求項1之化合物，其中該化合物為4-[1-(4-甲氧基-  
基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸

- 第三丁酯，或其醫藥上可接受的鹽類、水合物或溶劑化物。
25. 如請求項1之化合物，其中該化合物為4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯，或其醫藥上可接受的鹽類、水合物或溶劑化物。
26. 如請求項1之化合物，其中該化合物為(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-基}-甲酮，或其醫藥上可接受的鹽類、水合物或溶劑化物。
27. 如請求項1之化合物，其中該化合物為4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯，或其醫藥上可接受的鹽類、水合物或溶劑化物。
28. 如請求項1之化合物，其中該化合物為4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯，或其醫藥上可接受的鹽類、水合物或溶劑化物。
29. 如請求項1之化合物，其中該化合物為4-[1-(2-氟-4-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基硫基]-哌啶-1-羧酸異丙酯，或其醫藥上可接受的鹽類、水合物或溶劑化物。
30. 如請求項1之化合物，其中該化合物為4-[1-(2-氟-4-胺磺醯基-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧

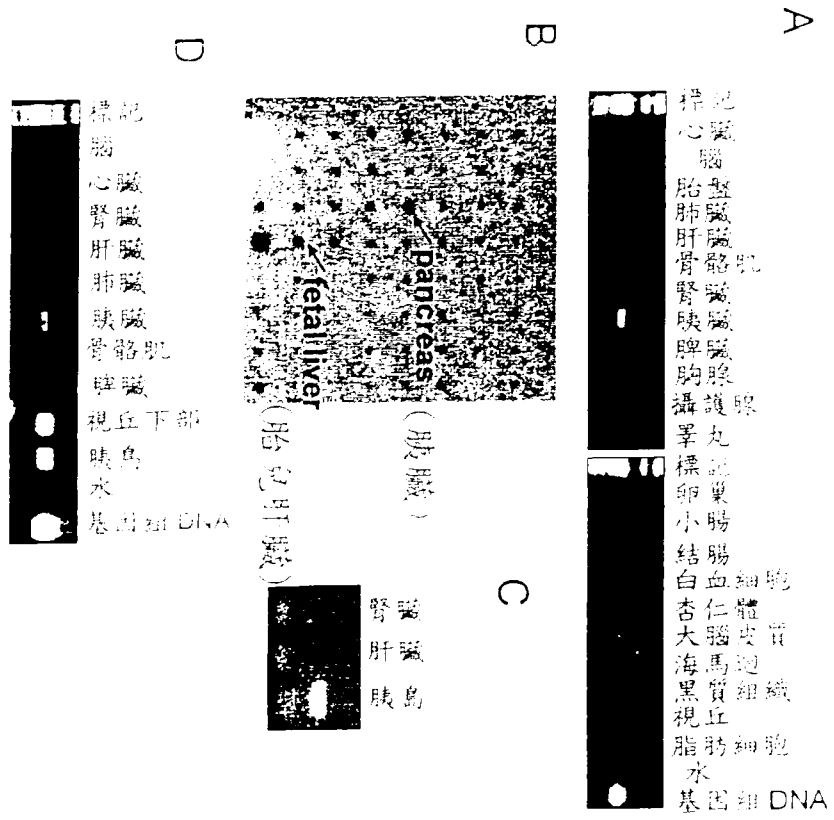


酸異丙酯，或其醫藥上可接受的鹽類、水合物或溶劑化物。

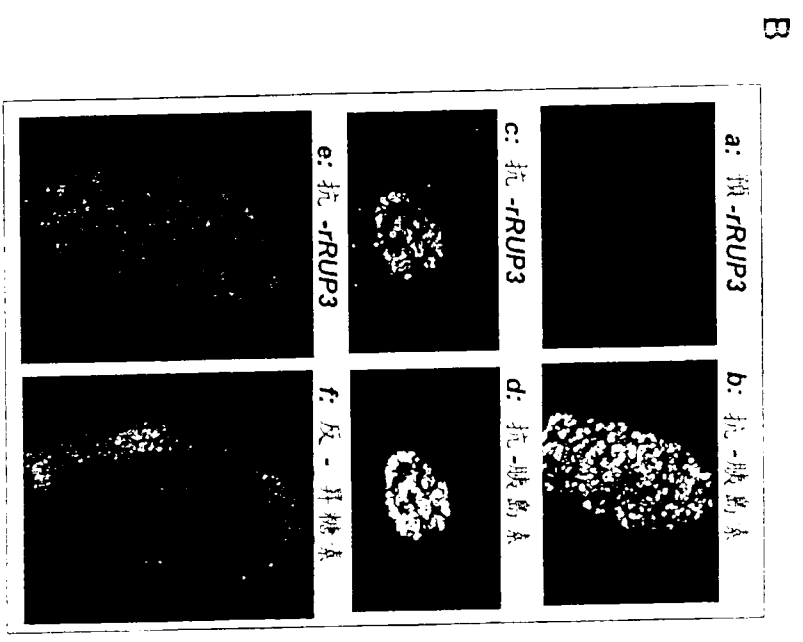
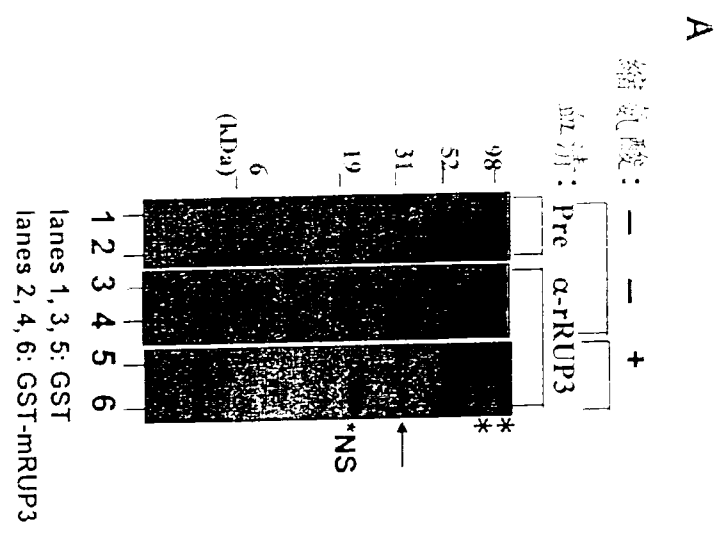
31. 如請求項1之化合物，其中該化合物為4-[1-(4-氟基-2-氟-苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-羧酸異丙酯，或其醫藥上可接受的鹽類、水合物或溶劑化物。
32. 如請求項1之化合物，其中該化合物為3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯甲腈，或其醫藥上可接受的鹽類、水合物或溶劑化物。
33. 如請求項1之化合物，其中該化合物為3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯磺醯胺，或其醫藥上可接受的鹽類、水合物或溶劑化物。
34. 一種用於治療選自由第I型糖尿病、第II型糖尿病、不當葡萄糖耐力、胰島素抗性、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、血脂異常及徵候群X組成之群之代謝失調之醫藥組合物，其包括至少一種如請求項1至33中任一項之化合物，或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物，及醫藥上可接受性載體。
35. 一種如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥上可接受的鹽類、水合物或溶劑化物之用途，其係用以製造供治療選自由第I型糖尿病、第II型糖尿病、不當葡萄糖耐力、胰島素抗性、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、血脂異常及徵候群X組成之群之代

謝相關失調之醫藥。

36. 如請求項35之用途，其中該代謝相關失調為第II型糖尿病。
37. 一種如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物之用途，其係用於製備在個體中減少食物攝取、誘發厭食或控制或減少體重增加之醫藥品。
38. 如請求項37之用途，其中該個體為哺乳類動物。
39. 如請求項38之用途，其中該哺乳類動物為人類。

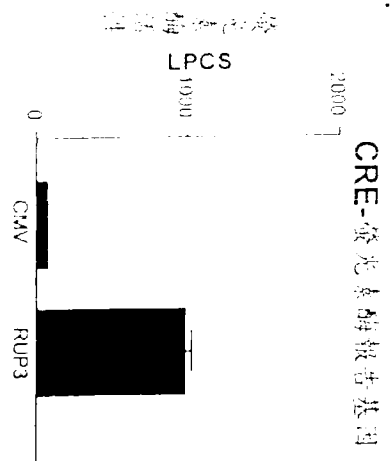


第一圖

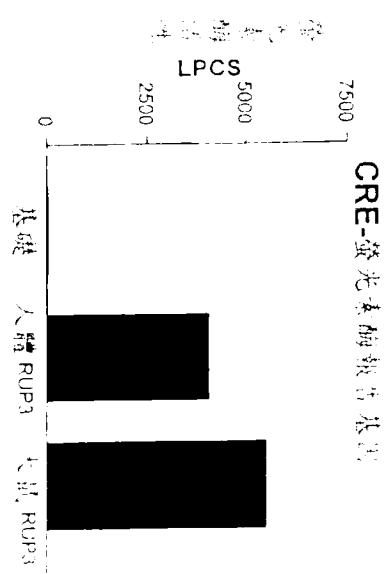


第二圖

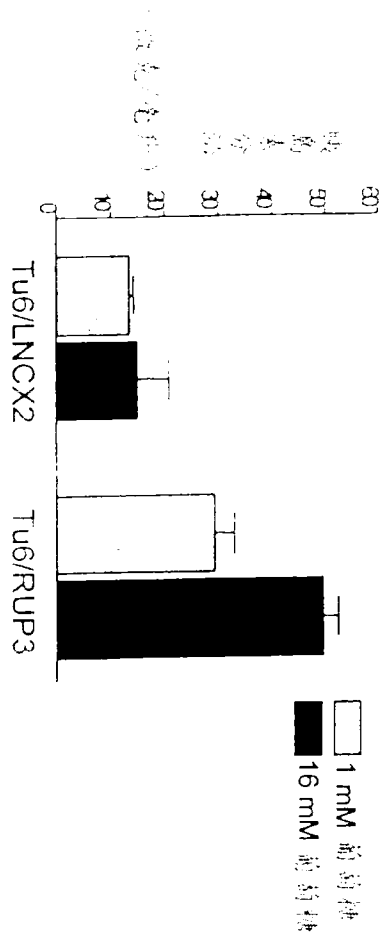
A.



B.

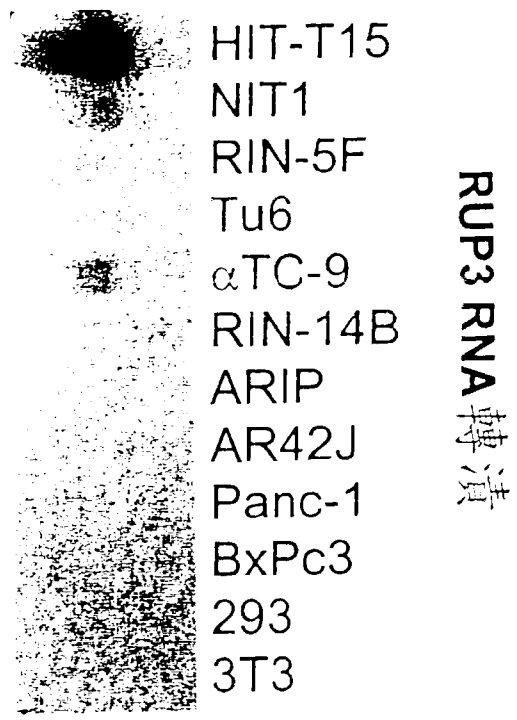


C.



第三圖

第四圖



**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

