



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201609693 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：103146137

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 29 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D473/00 (2006.01)

C07D473/32 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

C07F9/6561 (2006.01)

A61K31/455 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/541 (2006.01)

A61K31/675 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/01/03

美國

61/923,403

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)

美國

(72)發明人：桑塔拉 喬瑟夫 B SANTELLA, JOSEPH B. (US)；庫瑪 史瑞肯薩 瑞納 KUMAR, SREEKANTHA RATNA (IN)；鄧希亞 約翰 V DUNCIA, JOHN V. (US)；嘉德諾爾 丹尼爾 S GARDNER, DANIEL S. (US)；佩帝 范卡拉曼 雷迪 PAIDI, VENKATRAM REDDY (IN)；奈爾 沙堤西 可薩文 NAIR, SATHEESH KESAVAN (IN)；海尼詩 約翰 HYNES, JOHN (US)；吳紅 WU, HONG (CN)；穆盧傑森 納特杉 MURUGESAN, NATESAN (US)；沙庫南 肯哈沙彌 SARKUNAM, KANDHASAMY (IN)；阿倫恰蘭 皮拉曼那亞格 ARUNACHALAM, PIRAMANAYAGAM (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：2 共 351 頁

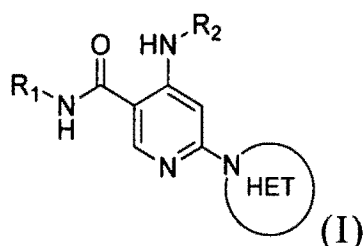
(54)名稱

雜芳基取代之菸鹼醯胺化合物

HETEROARYL SUBSTITUTED NICOTINAMIDE COMPOUNDS

(57)摘要

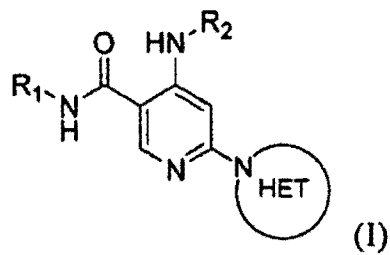
本文揭示式(I)化合物



或其鹽，其中：HET 係選自以下之雜芳基：吡唑基、呋喃基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪

唑并[4,5-b]吡啶基及嘌呤基，其中該雜芳基經 R_a 及 R_b 取代；且 R_1 及 R_2 係如本文中定義。本文亦揭示使用該等化合物作為 IRAK4 之調節劑之方法，及包含該等化合物之醫藥組合物。該等化合物可用於治療、預防或減緩發炎性疾病及自體免疫疾病。

Disclosed are compounds of Formula (I)



or salts thereof, wherein: HET is a heteroaryl selected from pyrazolyl, indolyl, pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, pyrrolo[2,3-d]pyrimidinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, imidazo[4,5-b]pyridinyl, and purinyl, wherein said heteroaryl is substituted with R_a and R_b ; and R_1 and R_2 are define herein. Also disclosed are methods of using such compounds as modulators of IRAK4, and pharmaceutical compositions comprising such compounds. These compounds are useful in treating, preventing, or slowing inflammatory and autoimmune diseases.

指定代表圖：

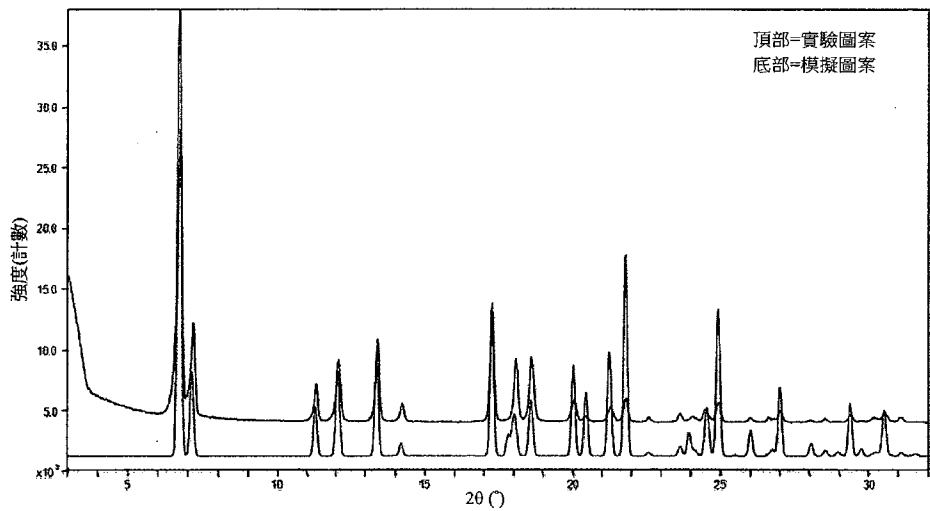
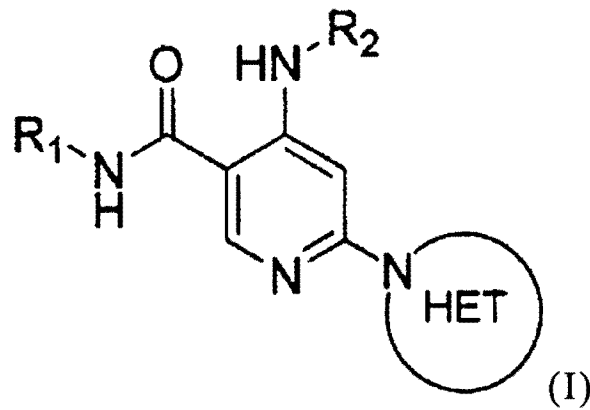


圖 1

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：103146137

※ 申請日：103. 12. 29

※IPC 分類：

C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
 C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
 C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01)
 C07D 473/00 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
 C07D 473/32 (2006.01) A61K 31/541 (2006.01)
 C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01)
 C07D 519/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
 C07F 9/6561 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
 A61K 31/455 (2006.01)
 A61K 31/496 (2006.01)
 A61K 31/497 (2006.01)
 A61K 31/501 (2006.01)

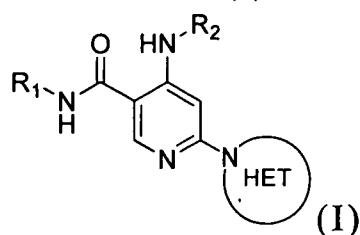
【發明名稱】

雜芳基取代之菸鹼醯胺化合物

HETEROARYL SUBSTITUTED INCOTINAMIDE COMPOUNDS

【中文】

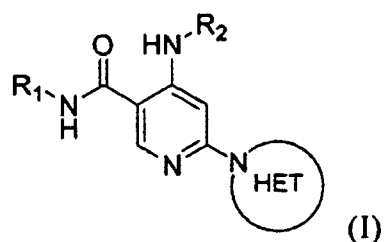
本文揭示式(I)化合物



或其鹽，其中：HET係選自以下之雜芳基：吡啶基、吡咯基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基及嘌呤基，其中該雜芳基經 R_a 及 R_b 取代；且 R_1 及 R_2 係如本文中定義。本文亦揭示使用該等化合物作為IRAK4之調節劑之方法，及包含該等化合物之醫藥組合物。該等化合物可用於治療、預防或減緩發炎性疾病及自體免疫疾病。

【英文】

Disclosed are compounds of Formula (I)



or salts thereof, wherein: HET is a heteroaryl selected from pyrazolyl, indolyl, pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, pyrrolo[2,3-d]pyrimidinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, imidazo[4,5-b]pyridinyl, and purinyl, wherein said heteroaryl is substituted with R_a and R_b; and R₁ and R₂ are define herein. Also disclosed are methods of using such compounds as modulators of IRAK4, and pharmaceutical compositions comprising such compounds. These compounds are useful in treating, preventing, or slowing inflammatory and autoimmune diseases.

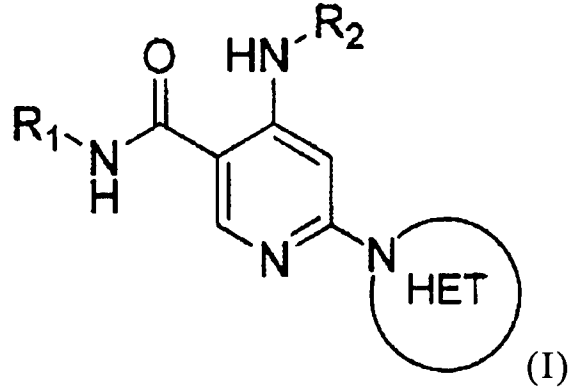
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

雜芳基取代之菸鹼醯胺化合物

HETEROARYL SUBSTITUTED INCOTINAMIDE COMPOUNDS

相關申請案之交叉參考

本申請案主張於2014年1月3日提出申請之美國申請案第61/923,403號之權益，其全文併入本文中。

● 本發明概言之係關於可用作激酶抑制劑(包括IRAK-4之調節)之雜芳基取代之菸鹼醯胺化合物。本文提供雜芳基取代之菸鹼醯胺化合物、包含該等化合物之組合物及其使用方法。本發明進一步係關於可用於治療與激酶調節相關之病況之含有至少一種本發明化合物之醫藥組合物及抑制哺乳動物之激酶(包括IRAK-4)之活性之方法。

● 鐸(toll) /IL-1受體家族成員係發炎及宿主抗性之重要調控者。類鐸樣受體(TLR)家族識別來源於傳染性生物體(包括細菌，真菌，寄生蟲及病毒)之分子模式(綜述於Kawai, T.等人，*Nature Immunol.*, 11:373 - 384 (2010)中)。結合至該受體之配體誘導承接分子之二聚並將其募集至該受體中稱為鐸/IL-1受體(TIR)結構域之保守細胞質基序。除TLR3以外，所有TLR均募集承接分子MyD88。IL-1受體家族亦含有細胞質TIR基序並在配體結合時招募MyD88 (綜述於Sims, J.E.等人，*Nature Rev. Immunol.*, 10:89 - 102 (2010)中)。

絲胺酸/蘇胺酸激酶之IRAK家族之成員經由與MyD88相互作用而募集至該受體。該家族由四個成員組成。若干條證據表明IRAK4在經由MyD88依賴性TLR及IL-1R家族成員引發信號傳導中發揮重要非冗餘作用。結構數據確認IRAK4與MyD88直接相互作用且隨後將IRAK1

或IRAK2募集至該受體複合物以促進下游信號傳導(Lin, S.等人, *Nature*, 465:885 - 890 (2010))。IRAK4直接磷酸化IRAK1以促進下游信號傳導至E3泛素連接酶TRAF6, 從而活化絲胺酸/蘇胺酸激酶TAK1並隨後活化NFκB路徑及MAPK級聯(Flannery, S.等人, *Biochem.Pharmacol.*, 80:1981-1991 (2010))。鑒定缺乏IRAK4表現之人類患者子集(Picard, C.等人, *Science*, 299:2076 - 2079 (2003))。來自該等患者之細胞對除TLR3以外之所有TLR激動劑以及IL-1家族成員(包括IL-1β及IL-18)無反應(Ku, C.等人, *J. Exp. Med.*, 204:2407 - 2422 (2007))。小鼠中IRAK4之缺失導致IL-1、IL-18及除TLR3以外之所有TLR依賴性反應之嚴重阻斷(Suzuki, N.等人, *Nature*, 416:750 - 754 (2002))。與此相比, IRAK1 (Thomas, J.A.等人, *J. Immunol.*, 163:978 - 984 (1999); Swantek, J.L.等人, *J. Immunol.*, 164:4301 - 4306 (2000))或IRAK2 (Wan, Y.等人, *J. Biol. Chem.*, 284:10367 - 10375 (2009))之缺失導致信號傳導之部分損失。此外, IRAK4係IRAK家族中唯一經顯示激酶活性為引發信號傳導所需之成員。用激酶無活性突變體(KDKI)替代小鼠基因組中之野生型IRAK4損害經由所有MyD88依賴性受體(包括IL-1、IL-18及除TLR3以外之所有TLR)之信號傳導(Koziczak-Holbro, M.等人, *J. Biol. Chem.*, 282:13552 - 13560 (2007); Kawagoe, T.等人, *J. Exp. Med.*, 204:1013 - 1024 (2007); 及Fraczek, J.等人, *J. Biol. Chem.*, 283:31697 - 31705 (2008))。

與野生型動物相比, IRAK4 KDKI小鼠在下列疾病之小鼠模型中顯示疾病嚴重程度大大降低: 多發性硬化(Staschke, K.A.等人, *J. Immunol.*, 183:568 - 577 (2009))、類風濕性關節炎(Koziczak-Holbro, M.等人, *Arthritis Rheum.*, 60:1661 - 1671 (2009))、動脈粥樣硬化(Kim, T.W.等人, *J. Immunol.*, 186:2871 - 2880 (2011))及Rekhter, M.等人, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 367:642 - 648 (2008))及心肌梗塞

(Maekawa, Y.等人, *Circulation*, 120:1401 - 1414 (2009))。如所闡述, IRAK4抑制劑將阻斷所有MyD88依賴性信號傳導。已顯示MyD88依賴性TLR可促使多發性硬化、類風濕性關節炎、心血管疾病、代謝症候群、敗血症、全身性紅斑狼瘡、發炎性腸疾病(包括克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎、自體免疫性葡萄膜炎、哮喘、過敏症、I型糖尿病及同種異體移植排斥之發病機制(Keogh, B.等人, *Trends Pharmacol. Sci.*, 32:435-442 (2011); Mann, D.L., *Circ. Res.*, 108:1133-1145 (2011); Horton, C.G.等人, *Mediators Inflamm.*, 文件編號498980 (2010), doi:10.1155/2010/498980; Goldstein, D.R.等人, *J. Heart Lung Transplant.*, 24:1721-1729 (2005); 及Cario, E., *Inflamm. Bowel Dis.*, 16:1583-1597 (2010))。已鑒定出彌漫性大型B細胞淋巴瘤中對IRAK4抑制敏感之具致癌活性MyD88突變(Ngo, V.N.等人, *Nature*, 470:115 - 121 (2011))。全基因組測序亦鑒定與慢性淋巴球性白血病相關之MyD88之突變, 其表明IRAK4抑制劑亦可用於治療白血病(Puente, X.S.等人, *Nature*, 475:101-105 (2011))。

除阻斷TLR信號傳導外, IRAK4抑制劑亦會阻斷IL-1家族成員之信號傳導。已顯示中和IL-1在多種疾病中有效, 該等疾病包括痛風; 痛風性關節炎; 2型糖尿病; 自發炎性疾病, 包括隱熱蛋白(Cryopyrin)相關週期性症候群(CAPS)、TNF受體相關週期性症候群(TRAPS)、家族性地中海熱(Familial Mediterranean Fever, FMF)、成人史迪爾氏病(adult onset stills); 全身性幼年型特發性關節炎; 中風; 移植物抗宿主病(GVHD); 隱匿型多發性骨髓瘤; 復發性心包炎; 骨關節炎; 肺氣腫(Dinarello, C.A., *Eur. J. Immunol.*, 41:1203-1217 (2011)及Couillin, I.等人, *J. Immunol.*, 183:8195-8202 (2009))。在阿滋海默氏症(Alzheimer's disease)之小鼠模型中, 封鎖IL-1受體可改良認知缺陷、減弱tau病理學並減少澱粉樣蛋白- β 之寡聚形式

(Kitazawa, M.等人, *J. Immunol.*, 187:6539-6549 (2011))。亦已顯示IL-1與適應性免疫密切相關,其驅動TH17效應子T細胞亞群之分化(Chung, Y.等人, *Immunity*, 30:576 - 587 (2009))。因此,預計IRAK4抑制劑在TH17相關疾病(包括多發性硬化、牛皮癬、發炎性腸病、自體免疫性葡萄膜炎及類風濕性關節炎)中具有效力(Wilke, C.M.等人, *Trends Immunol.*, 32:603 - 661 (2011))。

WO 2013/106612、WO 2013/106614及WO 2013/106641揭示可用作激酶抑制劑(包括IRAK4之調節)之經取代之吡啶基化合物。

鑒於可受益於涉及調節蛋白激酶之治療之病況,立即明瞭能夠調節蛋白激酶(例如IRAK-4)之新化合物及使用該等化合物之方法可對眾多患者提供實質治療益處。

本發明係關於發現可為蛋白激酶(包括IRAK-4)之有效抑制劑之新一類雜芳基取代之菸鹼鹽胺化合物。提供該等化合物以用作具有對其可藥性重要之期望穩定性、生物利用度、治療指數及毒性值的醫藥物。

【發明內容】

本發明提供可用作IRAK-4抑制劑且可用於治療增生性疾病、過敏性疾病、自體免疫疾病及發炎性疾病之式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

本發明亦提供醫藥組合物,其包含醫藥上可接受之載劑及本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中之至少一者。

本發明亦提供抑制IRAK-4之方法,其包含向需要該治療之宿主投與治療有效量之本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中之至少一者。

本發明亦提供治療增生性疾病、代謝性疾病、過敏性疾病、自

體免疫疾病及發炎性疾病之方法，其包含向需要該治療之宿主投與治療有效量之本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中之至少一者。

一個實施例提供用於治療發炎性疾病及自體免疫疾病之方法，其中治療發炎性疾病甚至更佳。具體而言，發炎性疾病及自體免疫疾病包括(但不限於)克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、哮喘、移植物抗宿主病、同種異體移植物排斥、慢性阻塞性肺疾病；格雷氏病(Graves' disease)、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、皮膚狼瘡、牛皮癬；隱熱蛋白相關週期性症候群(CAPS)、TNF受體相關週期性症候群(TRAPS)、家族性地中海熱(FMF)、成人史迪爾氏病、全身性幼年型特發性關節炎、多發性硬化、神經性疼痛、痛風及痛風性關節炎。

一個實施例提供治療痛風及痛風性關節炎之方法。

替代較佳實施例係治療代謝性疾病(包括2型糖尿病及動脈粥樣硬化)之方法。

本發明亦提供本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥用於療法。

本發明亦提供本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之用途，其用於製造用於治療癌症之藥劑。

本發明亦提供用於製備本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之方法及中間體。

隨著本揭示內容之繼續以展開形式闡述本發明之該等及其他特徵。

【圖式簡單說明】

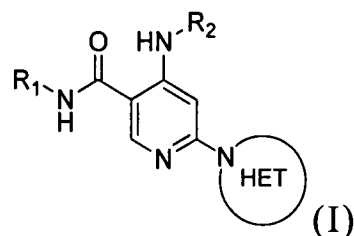
藉由參考下文所闡述之附圖來闡釋本發明。

圖1顯示實例133之化合物之N-1形式的實驗(於約25°C下)及模擬(於296 K下) PXRD圖案($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)。

圖2顯示實例133之化合物之N-2形式的實驗(於約25°C下)及模擬(於296 K下) PXRD圖案($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)。

【實施方式】

本發明之第一態樣提供至少一種式(I)化合物：



或其鹽，其中：

HET係選自以下之雜芳基：吡唑基、吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基及嘌呤基，其中該雜芳基經 R_a 及 R_b 取代；

R_a 係H、F、Cl、Br、-CN、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-NH₂、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂、-NH(C_{1-4} 羥基烷基)、-NH(C_{1-4} 氟烷基)、-NH(C_{1-6} 羥基-氟烷基)、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)(C_{1-6} 烷基)、-CH₂NHC(O)(C_{1-6} 羥基烷基)、-CH₂NHC(O)NH(C_{1-6} 烷基)、-CH₂NHC(O)NHCH₂(苯基)、-CH₂NHC(O)N(C_{1-4} 烷基)₂、-CH₂NHC(O)O(C_{1-4} 烷基)、-CH₂NHC(O)(C_{3-6} 環烷基)、-CH₂NHC(O)(四氫呋喃基)、-CH₂NHC(O)CH₂(C_{3-6} 環烷基)、-CH₂NHC(O)CH₂(四氫吡喃基)、-CH₂NHC(O)CH₂(苯基)、-NHC(O)(C_{1-4} 烷基)、吡咯啶基、羥基吡咯啶基或嗒嗒基；

R_b 係H或-NH₂；

R_1 係：

(i) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氟烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、 C_{1-8} 羥基-氟烷基、 $-(C_{1-6}$ 伸烷基) $O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(C_{1-6}$ 伸烷基) $O(C_{1-4}$ 氟烷基)、 $-(C_{1-6}$ 氟伸烷基) $O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(C_{1-6}$ 氟伸烷基) $O(C_{1-4}$ 氘代烷基)、 $-(C_{1-6}$ 氟伸烷基) $O(C_{1-4}$ 氟烷基)、 $-(C_{1-4}$ 氟伸烷基) $C(C_{3-6}$ 環烷基) $_2(OH)$ 、 $-(C_{1-4}$ 伸烷基) $NHC(O)(C_{1-4}$ 伸烷基) $OC(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(C_{1-6}$ 伸烷基) $NHS(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(C_{1-6}$ 伸烷基) $P(O)(C_{1-4}$ 烷氧基) $_2$ 、 $-(C_{1-6}$ 氟伸烷基) $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(C_{1-6}$ 伸烷基) $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(C_{1-6}$ 氟伸烷基) $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(C_{1-6}$ 氟伸烷基) $C(O)NH(C_{1-4}$ 羥基烷基)或 $-(C_{1-6}$ 氟伸烷基) $OP(O)(OH)_2$ ；

(ii) $-(C_{1-3}$ 伸烷基) R_x 、 $-(C_{1-3}$ 氟伸烷基) R_x 、 $-(C_{1-3}$ 伸烷基) $C(O)R_x$ 、 $-(C_{1-3}$ 伸烷基) $C(O)NHR_x$ 、 $-(C_{1-3}$ 氟伸烷基) $C(O)R_x$ 或 $-CH_2CF=(四氫吡喃基)$ ，其中 R_x 係選自以下之環狀基團： C_{3-6} 環烷基、四唑基、1,1-二氧離子基四氫噻吩基、1,1-二氧離子基硫嗎啉基、噁二唑基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡咯啶基、氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡啶基、咪唑基、嗎啉基、苯基及三嗪基，其中每一環狀基團皆經0至3個獨立地選自以下之取代基取代： F 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_2)_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)CH_2CN$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-N(S(O)_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2(乙醯胺基苯基)$ 、 $-CH_2CH_2(甲氧基苯基)$ 、 $-CH_2CH_2(胺磺醯基苯基)$ 、氧雜環丁基、苄基及嗎啉基；

(iii) C_{3-6} 環烷基或 C_{4-6} 環烯基，其各自經0至3個獨立地選自以下之取代基取代： F 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-S(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 C_{1-4} 羥基烷基、 $-C(C_{1-3}$ 烷基) $(OH)(C_{3-6}$ 環烷基)、 $-CH_2C(O)NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NHC(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ 羥基烷基)、 $-C(O)NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)NH(C_{1-3}$ 氘代烷基)、 $-C(O)NH(C_{3-6}$ 環烷基)、 $-NHC(O)O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、吡啶基、咪唑基、吡唑基、甲基咪唑基、甲基吡唑基及噻唑基；

(iv) 四氫吡喃基、六氫吡啶基、吡啶基、苯基、吡啶基或嘧啶基，其各自經0至1個選自以下之取代基取代：-OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₄羥基烷基、C₁₋₃烷氧基、-C(O)(C₁₋₄烷基)、-S(O)₂(C₁₋₄烷基)、-S(O)₂NH(C₁₋₄烷基)、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-O(C₁₋₃伸烷基)N(C₁₋₃烷基)₂、-CH₂(嗎啉基)、氮雜環丁基、氧雜環丁基、四氫吡喃基、嗎啉基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、甲基六氫吡嗪基、甲氧基六氫吡啶基、吡啶基、嘧啶基、甲基磺醯基氮雜環丁基及-C(O)(甲基磺醯基氮雜環丁基)；或

(v) 吡咯并[2,3-c]吡啶基、二環[2.2.1]庚-1-醇、四氫苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮；且

R₂係：

(i) C₁₋₇烷基或C₂₋₆烯基，其各自經0至3個獨立地選自F、-OH及-CN之取代基取代；-(C₁₋₄伸烷基)O(C₁₋₄烷基)、-(C₁₋₄伸烷基)O(C₁₋₄氟烷基)、-(C₁₋₆伸烷基)NH₂、-(C₁₋₆伸烷基)S(O)₂(C₁₋₃烷基)、-(C₁₋₆氟伸烷基)NH(C₁₋₃烷基)或-(C₁₋₆伸烷基)NHC(O)(C₁₋₄氟烷基)；

(ii) -(C₁₋₄伸烷基)R_y，其中R_y係C₃₋₆環烷基、氮雜環丁基、氧雜環丁基、噁唑基、吡啶基、四氫吡喃基或嗎啉基，其各自經0至2個獨立地選自F、-OH及C₁₋₃烷基之取代基取代；

(iii) C₃₋₆環烷基、氮雜環丁基、氧雜環丁基、呋喃基、四氫呋喃基、吡咯啶基、六氫吡啶基或四氫吡喃基，其各自經0至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羥基烷基、-C(O)(C₁₋₃烷基)、-C(O)(C₁₋₃氟烷基)、-C(O)(C₁₋₃氰基烷基)、-C(O)O(C₁₋₃烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₃烷基)、-C(O)(二氟苯基)、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-NH(C₁₋₃氟烷基)、-NH(氧雜環丁基)、-NHC(O)(C₁₋₃烷基)、-NHC(O)(C₁₋₃氟烷基)、-NHC(O)(C₃₋₆環烷基)、-NHC(O)(氟苯基)、-S(O)₂(C₁₋₃烷基)、咪唑基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基、氮嘧啶

基及甲氧基嘧啶基；

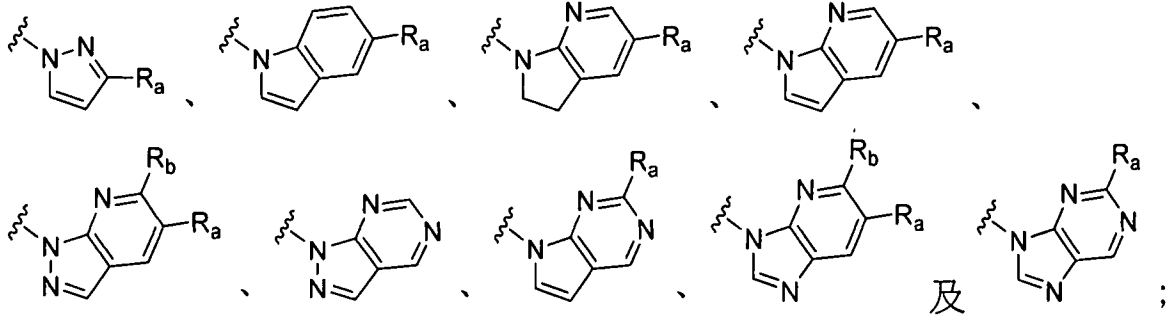
(iv) 金剛烷基、羥基金剛烷基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]三唑基、苯并噻唑基、二環[1.1.1]戊烷基或羥基-二環[2.2.1]庚基；或

(v) 苯基、吡唑基、噻唑基、噻二唑基或吲唑基，其各自經0至2個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、-OH、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄羥基烷基、C₁₋₄氟烷基、C₁₋₄氰基烷基、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₆環烷基、-(C₁₋₃伸烷基)O(C₁₋₃烷基)、-(C₁₋₃伸烷基)O(C₁₋₃氟烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₃烷基)、-NHC(O)(C₁₋₃烷基)、-NHC(O)S(O)₂(C₁₋₃烷基)、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂(C₁₋₃烷基)、吡唑基、甲基吡唑基、咪唑基、三唑基、甲基四唑基、乙基四唑基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基及四氫吡喃基。

在由式(I)代表之化學結構中，HET基團係具有至少一個氮雜原子之雜芳基，其中HET基團之一個氮雜原子與毗鄰吡啶環中之氮雜原子之碳原子形成鍵。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中

HET係選自以下之雜芳基：



R_a 係 H、F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH₃、-CHF₂、-OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NHCH₂C(CH₃)₂OH、-NHCH₂CHFC(CH₃)₂OH、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH₃、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂、-

$\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_2\text{C(CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_2\text{C(CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{NHC(O)NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)NHCH}_2(\text{苯基})$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{NHC(O)N(CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)OCH}_2\text{CH}_3$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{NHC(O)OCH}_2\text{CH(CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)(環丙基)}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)(四氫呋喃基)}$ 、
 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_2(\text{環戊基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_2(\text{環己基})$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_2(\text{四氫吡喃基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_2(\text{苯基})$ 、 -
 NHC(O)CH_3 、 羥基吡咯啉基或嗒嗒基；

R_b 係H或 $-\text{NH}_2$ ；

R_1 係：

(i) $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{環丙基})_2(\text{OH})$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 -
 $(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{OCH}_3$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCD}_3$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(O)C}(\text{CH}_3)_2\text{OC(O)CH}_3$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS(O)}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHS(O)}_2\text{CH}_3$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHS(O)}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P(O)(OCH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC(O)NHCH}_3$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC(O)NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 -
 $\text{CH}_2\text{CHFC(O)NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OP(O)(OH)}_2$ ；

(ii) $-(C_{1-3} \text{ 伸烷基})R_x$ 、 $-(C_{1-2} \text{ 氟伸烷基})R_x$ 、 $-(C_{1-2} \text{ 伸烷基})C(O)R_x$ 、 $-\text{CH}_2C(O)NHR_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(O)R_x$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}=(\text{四氫吡喃基})$ ，其中 R_x 係選自以下之環狀基團：環丙基、環戊基、環己基、四唑基、1,1-二氧離子基四氫噻吩基、1,1-二氧離子基硫嗎啉基、噁二唑基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡咯啶基、氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡啶基、咪唑基、嗎啉基、苯基及三嗪基，其中每一環狀基團皆經0至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(O)\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{S}(O)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(O)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(O)\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{S}(O)_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{乙醯胺基苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{甲氧基苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{胺磺醯基苯基})$ 、氧雜環丁基、苄基及嗎啉基；

(iii) 環丙基、環戊基、環戊烯基或環己基，其各自經0至2個獨立地選自以下之取代基取代：F、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(O)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})(\text{環丙基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(O)\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(O)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(O)\text{NHCD}_3$ 、 $-\text{C}(O)\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(O)\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(O)\text{NH}(\text{環丙基})$ 、 $-\text{NHC}(O)\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(O)\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(O)_2\text{CH}_3$ 、吡啶基、甲基咪唑基、甲基吡唑基及噻唑基；

(iv) 四氫吡喃基、六氫吡啶基、吡唑基、苯基、吡啶基或嘧啶基，其各自經0至1個選自以下之取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(O)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(O)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(O)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(O)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(O)_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(O)_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{嗎啉基})$ 、氧雜環丁基、四氫吡喃基、嗎啉基、六氫吡嗪基、甲基六氫吡嗪基、甲氧基六氫吡啶基、嘧啶基、甲基磺醯基氮雜環丁基及 $-\text{C}(O)(\text{甲基磺醯基氮雜環丁基})$ ；或

(v) 吡咯并[2,3-c]吡啶基、二環[2.2.1]庚-1-醇、四氫苯并[d]噻

唑-2-胺或1,3-二氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮；且

R₂係：

(i) -CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂OH、-CH₂CH₂CH(CH₃)OH、-CH(CH₃)CH₂CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-C(CH₃)₂CH₂OH、-CH(CH₃)CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH(OH)CH(CH₃)₂、-CH(CH₂OH)CH₂CH₃、-CH(CH₂OH)CH(CH₃)₂、-CH=CHC(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂CN、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHFCH₃、-CH(CH₃)CF₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH(CH₃)CH₂F、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CHFCH₂CH₃、-CH₂CH₂CHFCH₃、-CH(CH₃)CHFCH₃、-CH(CH₃)CH₂CH₂F、-CH₂CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)FCH₂OH、-CH(CH₂F)CH₂OH、-CH₂CH₂OCHF₂、-CH₂C(CH₃)OCHF₂、-CH₂C(CH₃)₂OCHF₂、-CH₂C(CH₃)₂OCH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₂NH₂、-CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)₂、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃或-CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₂CF₃；

(ii) -CH₂(氮雜環丁基)、-CH₂(環丙基)、-CH₂(氟環丁基)、-CH₂(羥基環丁基)、-CH₂(氧雜環丁基)、-CH₂(甲基氧雜環丁基)、-CH₂(噁唑基)、-CH₂(甲基吡啶基)、-CH₂(四氫吡喃基)、-CH₂CH₂(甲基嗎啉基)、-CH(CH₃)(環丙基)、-CH₂CH₂(嗎啉基)、-CH₂CH(CH₃)(嗎啉基)或-CH₂C(CH₃)₂(嗎啉基)；

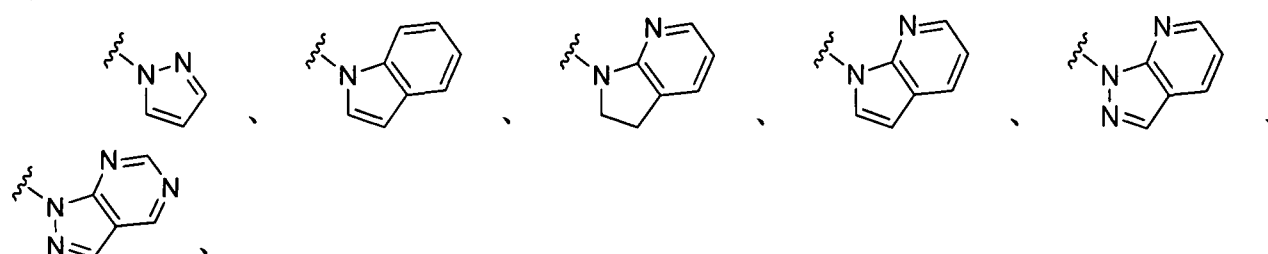
(iii) C₃₋₆環烷基，其經0至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、-CH₃、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₂CF₃、-NH(氧雜環丁基)、-NHC(O)CHF₂、-NHC(O)(環丙基)、-NHC(O)(氟苯基)及咪唑基；氮雜環丁基，其經-C(O)CH₃、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-

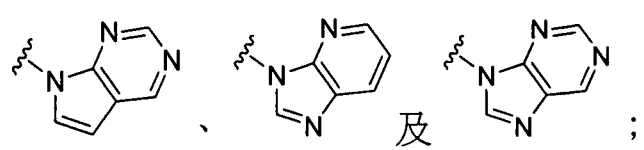
$C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、氟嘧啶基或氯嘧啶基取代；四氫呋喃基，其經0至2個獨立地選自F及 $-OH$ 之取代基取代；吡咯啶基，其經0至1個選自以下之取代基取代： $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CF_3$ 、 $-C(O)CH_2CN$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)$ (二氟苯基)、嘧啶基、氟嘧啶基及甲氧基嘧啶基；六氫吡啶基，其經 $-S(O)_2CH_3$ 、苯基或氟嘧啶基取代；四氫吡喃基、氟四氫吡喃基或氧雜環丁基；

(iv) 金剛烷基、羥基金剛烷基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]三唑基、苯并噻唑基、二環[1.1.1]戊烷基或羥基-二環[2.2.1]庚基；或

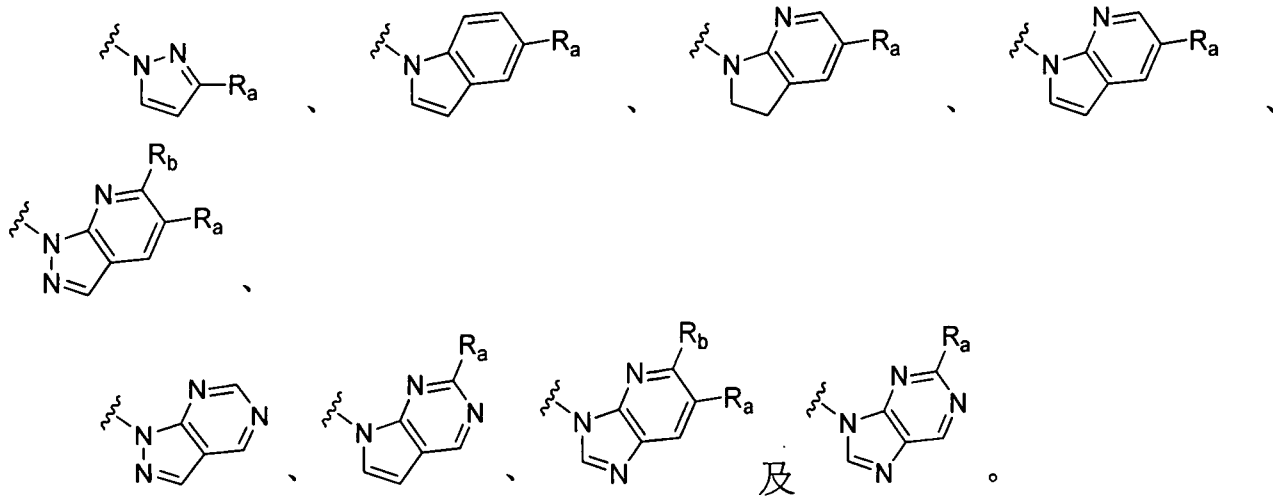
(v) 苯基，其經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：F、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、吡唑基、甲基吡唑基、咪唑基、三唑基、甲基四唑基及乙基四唑基；吡唑基，其經1至2個獨立地選自以下之取代基取代： $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHFCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2F$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OCHF_2$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、環丙基、氧雜環丁基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基及四氫吡喃基；甲基噻二唑基、羥丙基噻唑基或吡唑基。

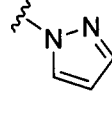
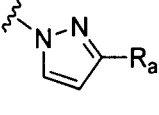
一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中HET係以選自下之雜芳基：

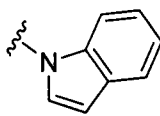
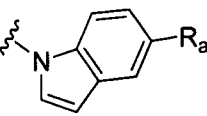


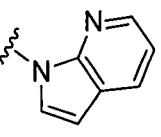


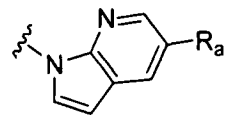
其中該雜芳基中之每一者皆經 R_a 及 R_b 取代；且 R_1 、 R_2 、 R_a 及 R_b 係定義於第一態樣中。此實施例中包括其中Q係選自以下之化合物：



一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中Q係經 R_a 及 R_b 取代之吡啶基；且 R_1 、 R_2 、 R_a 及 R_b 係定義於第一態樣中。此實施例中包括其中Q係經 R_a 及 R_b 取代之  之化合物；及其中Q係  之化合物。此實施例中亦包括化合物，其中 R_a 係噁嗪基； R_b 係H； R_1 係- $CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$ ；且 R_2 係- $CH(CH_3)_2$ 。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中Q係經 R_a 及 R_b 取代之吡啶基；且 R_1 、 R_2 、 R_a 及 R_b 係定義於第一態樣中。此實施例中包括其中Q係經 R_a 及 R_b 取代之  之化合物；及其中Q係  之化合物。此實施例中亦包括化合物，其中 R_a 係Cl或-CN； R_b 係H； R_1 係- $CH_2CHFC(CH_3)_2OH$ 或經- $C(CH_3)_2OH$ 或- $C(O)NHCH_3$ 取代之環己基。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中Q係經 R_a 及 R_b 取代之吡咯并[2,3-b]吡啶基；且 R_1 、 R_2 、 R_a 及 R_b 係定義於第一態樣中。此實施例中包括其中Q係經 R_a 及 R_b 取代之  之化合物；及其中Q係



之化合物。此實施例中亦包括化合物，其中R_a係H、F、Cl、-CN、-C(O)NH₂、-NHC(O)CH₃、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂NHC(O)CH₂C(CH₃)₃、-CH₂NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH₃、-CH₂NHC(O)N(CH₂CH₃)₂、-CH₂NHC(O)NHCH₂(苯基)、-CH₂NHC(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂NHC(O)NHCH₂CH₂CH₃、-CH₂NHC(O)OCH₂CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)OCH₂CH₃、-CH₂NHC(O)(環丙基)、-CH₂NHC(O)(四氫呋喃基)、-CH₂NHC(O)CH₂(四氫吡喃基)、-CH₂NHC(O)CH₂(環戊基)、-CH₂NHC(O)CH₂(環己基)、-CH₂NHC(O)CH₂(苯基)或-CH₂NHC(O)NHCH₂(苯基)；R_b係H；

R₁係：

(i) -CH₂CHFC(CH₃)₂F、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFCH(CH₃)OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-(CH₂)₃OCH(CH₃)₂、-(CH₂)₃OC(CH₃)₃、-CH₂CHFCH₂OCH₃、-CH₂CHFC(CH₃)₂OCD₃、-CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂NHC(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃、-CH₂CHFCH(CH₃)NHCH(CH₃)₂或-CH₂CHFC(O)NHCH₃；

(ii) -(C₁₋₂氟伸烷基)R_x、-CH₂C(O)R_x或-CH₂C(O)NHR_x，其中R_x係選自以下之環狀基團：環丙基、六氫吡嗪基、氧雜環丁基及苯基，其中每一環狀基團皆經0至3個獨立地選自-OH、-CH₃及-S(O)₂NH₂之取代基取代；

(iii) 環戊基或環己基，其各自經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、-CH₃、-SCH₃、-NO₂、-S(O)₂CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(CH₃)(OH)(環丙基)、-C(O)NHCD₃、-C(O)NHCH₃、-

C(O)NHCH₂CH₃、-C(O)NH(環丙基)、-NHC(O)OCH₃、吡啶基、甲基咪唑基、甲基吡唑基及噻唑基；

(iv) 六氫吡啶基，其經-S(O)₂CH₃取代；或

(v) 二環[2.2.1]庚-1-醇、四氫苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮；且

R₂係：

(i) -CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂OH、-CH₂CH₂CH(CH₃)OH、-CH(CH₃)CH₂CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH(CH₃)CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂、-CH=CHC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₃、-CH₂CHFCH₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH(CH₃)CH₂F、-CH(CH₃)CHFCH₃、-CH(CH₃)CH₂CH₂F、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH(CH₂F)CH₂OH或-CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)₂；

(ii) -CH₂(氮雜環丁基)、-CH₂(氟環丁基)、-CH₂(羥基環丁基)、-CH₂(氧雜環丁基)、-CH₂(甲基氧雜環丁基)、-CH₂(甲基吡啶基)、-CH₂(四氫吡喃基)、-CH₂CH₂(甲基嗎啉基)-CH(CH₃)(環丙基)或-CH₂CH₂(嗎啉基)；

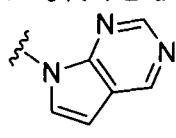
(iii) C₃₋₆環烷基，其經0至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、-CH₃、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-C(O)NH₂、-NH₂、-NHCH₂CF₃及咪唑基；氮雜環丁基，其經-C(O)CH₃、-C(O)OCH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-S(O)₂CH₃或氟嘧啶基取代；四氫呋喃基，其經0至2個獨立地選自F及-OH之取代基取代；吡咯啶基，其經0至1個選自以下之取代基取代：-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CF₃、-C(O)CH₂CN、-C(O)OCH₃、-S(O)₂CH₃及氟嘧啶基；六氫吡啶基，其經-S(O)₂CH₃或苯基取代；四氫吡喃基、氟四氫吡喃基或氧雜環丁基；

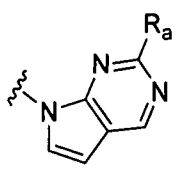
(iv) 金剛烷基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]噻唑基、苯并[d]三唑

基、苯并噻唑基或羥基-二環[2.2.1]庚基；或

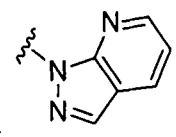
(v) 苯基，其經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、-CN、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、吡唑基、咪唑基、三唑基、甲基四唑基及乙基四唑基；吡唑基，其經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CHF₂及四氫吡喃基；或吲唑基。

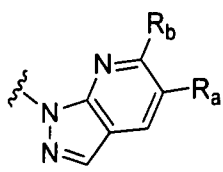
一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中Q係經R_a及R_b取代之吡咯并[2,3-d]嘧啶基；且R₁、R₂、R_a及R_b係定義於第一態樣¹中。此實施

例中包括其中Q係經R_a及R_b取代之  之化合物；及其中Q係

 之化合物。此實施例中亦包括化合物，其中R_a係H、-NH₂、N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NHCH₂C(CH₃)₂OH或羥基吡咯啶基；R_b係H；R₁係-CH₂CHFC(CH₃)₂OH或經-C(O)NHCH₃取代之環己基；且R₂係-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂F、-CH₂C(CH₃)₂OH、環丙基、四氫吡喃基或-CH₂CH(CH₃)(嗎啉基)。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中Q係經R_a及R_b取代之吡唑并[3,4-b]吡啶基；且R₁、R₂、R_a及R_b係定義於第一態樣中。此實施

例中包括其中Q係經R_a及R_b取代之  之化合物；及其中Q係

 之化合物。此實施例中亦包括化合物，其中R_a係F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH₃、-CHF₂、-OCH₃、-C(O)NH₂或-CH₂NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂；R_b係H或-NH₂；

R₁係：

(i) -CH₃ 、 -CH₂CH₃ 、 -CH₂CH₂CH₃ 、 -CH(CH₃)₂ 、 -CH₂CH₂CH₂CH₃ 、 -CH₂CH(CH₃)₂ 、 -C(CH₃)₃ 、 -CH₂CH₂CH(CH₃)₂ 、 -CH₂CHFCH₃ 、 -CH₂CH₂CF₂CH₃ 、 -CH₂CHFCH(CH₃)₂ 、 -CH₂CH₂C(CH₃)₂F 、 -CH₂CHFC(CH₃)₂F 、 -CH₂CH₂CH(OH)CH₃ 、 -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH 、 -CH₂CHFC(CH₃)₂OH 、 -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH 、 -CH₂CHFC(環丙基)₂(OH) 、 -CH₂CHFCH(OH)CH(CH₃)₂ 、 -CH₂CH₂OCH₂CH₃ 、 -CH₂CHFCH₂OCH₃ 、 -CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₃ 、 -CH₂CHFC(CH₃)₂OCD₃ 、 -CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₂CH₃ 、 -CH₂CH₂C(O)OCH₃ 、 -CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃ 、 -CH₂CH₂CH(CH₃)NHS(O)₂CH₃ 、 -CH₂CH₂C(CH₃)₂NHS(O)₂CH₃ 、 -CH₂CH₂P(O)(OCH₂CH₃)₂ 、 -CH₂CHFC(O)NHCH₃ 、 -CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₃ 、 -CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)₂ 、 -CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)CH₂OH或-CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂；

(ii) -(C₁₋₃ 伸烷基)R_x 、 -(C₁₋₂ 氟伸烷基)R_x 、 -(C₁₋₂ 伸烷基)C(O)R_x 、 -CH₂CHFC(O)R_x或-CH₂CF=(四氫吡喃基)，其中R_x係環狀基團，其選自環丙基、環戊基、環己基、四唑基、1,1-二氧離子基四氫噻吩基、1,1-二氧離子基硫嗎啉基、噁二唑基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡咯啉基、氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡啶基、咪唑基、嗎啉基、苯基及三嗪基，其中每一環狀基團皆經0至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、-CH₃、-C(CH₂)₂OH、-OCH₃、-C(O)CH₂CN、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)CH₃、-N(S(O)₂CH₃)₂、氧雜環丁基及苄基；

(iii) 環丙基、環戊基、環戊烯基或環己基，其各自經0至1個獨立地選自以下之取代基取代：-CN、-CH₃、-OCH₃、-S(O)₂CH₃、-C(CH₃)₂OH 、 -CH₂C(O)NHCH₃ 、 -NHC(O)CH(OH)CH₃ 、 -

$C(O)NHCD_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 及 $-NHS(O)_2CH_3$ ；

(iv) 四氫吡喃基、六氫吡啶基、吡啶基、苯基、吡啶基或嘧啶基，其各自經選自以下之取代基取代： $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2NHCH_3$ 、 $-S(O)_2NHCH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2$ (嗎啉基)、氧雜環丁基、四氫吡喃基、嗎啉基、六氫吡嗪基、甲基六氫吡嗪基、甲氧基六氫吡啶基、嘧啶基、甲基磺醯基氮雜環丁基及 $-C(O)$ (甲基磺醯基氮雜環丁基)；或

(v) 吡咯并[2,3-c]吡啶基或四氫苯并[d]噻唑-2-胺；且

R_2 係：

(i) $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_2OH)CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHFCH_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHFCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CHFCH_3$ 、 $-CH(CH_3)CHFCH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2F$ 、 $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)FCH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCHF_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)OCHF_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OCHF_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2NHC(O)OC(CH_3)_2CF_3$ ；

(ii) $-CH_2$ (環丙基)、 $-CH_2$ (氟環丁基)、 $-CH_2$ (噁唑基)或 $-CH_2C(CH_3)_2$ (嗎啉基)；

(iii) C_{3-6} 環烷基，其經0至3個獨立地選自以下之取代基取代： F 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(O)NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、

-NH(氧雜環丁基)、-NHC(O)CHF₂、-NHC(O)(環丙基)及-NHC(O)(氟苯基)；氮雜環丁基，其經-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、氟嘧啶基或氯嘧啶基取代；四氫呋喃基，其經0至2個選自F之取代基取代；吡咯啉基，其經-C(O)(二氟苯基)、嘧啶基、氟嘧啶基或甲氧基嘧啶基取代；六氫吡啶基，其經苯基或氟嘧啶基取代；四氫吡喃基或氧雜環丁基；

(iv) 羥基金剛烷基、苯并[d]噁唑基、苯并噻唑基、二環[1.1.1]戊烷基或羥基-二環[2.2.1]庚基；或

(v) 苯基，其經1至2個獨立地選自F、-CN、三唑基及甲基四唑基之取代基取代；吡唑基，其經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CHF₂、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CF₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH(CH₃)OCHF₂、-CH₂CH₂CN、-C(O)NHCH₂CH₃、-S(O)₂CH₃、環丙基、氧雜環丁基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基及四氫吡喃基；甲基噻二唑基或羥丙基噻唑基。

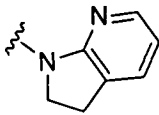
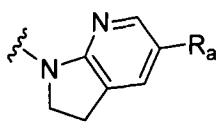
一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中Q係經R_a及R_b取代之吡唑并[3,4-d]嘧啶基；且R₁、R₂、R_a及R_b係定義於第一態樣中。此實施

例中包括其中Q係經R_a及R_b取代之

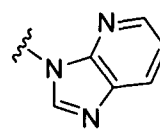
之化合物。此實施例中亦包括化合物，其中R_a係H或-NH₂；

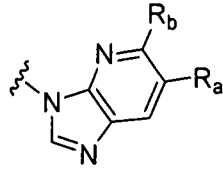
R_b係H；R₁係-CH₂CHFC(CH₃)₂OH或-CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH；且R₂係-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂或環丙基。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中Q係經R_a及R_b取代之2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基；且R₁、R₂、R_a及R_b係定義於第一

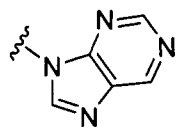
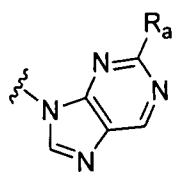
態樣中。此實施例中包括其中Q係經R_a及R_b取代之  之化合物；及其中Q係  之化合物。此實施例中亦包括化合物，其中R_a係-CN；R_b係H；R₁係-CH₂CHFC(CH₃)₂OH；且R₂係-CH(CH₃)₂、環丙基或氧雜環丁基。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中Q係經R_a及R_b取代之咪唑并[4,5-b]吡啶基；且R₁、R₂、R_a及R_b係定義於第一態樣中。此實施

例中包括其中Q係經R_a及R_b取代之  之化合物；及其中Q係

 之化合物。此實施例中亦包括化合物，其中R_a係Cl或-CN；R_b係H或-NH₂；R₁係-CH₂CHFC(CH₃)₂F或-CH₂CHFC(CH₃)₂OH；且R₂係-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CN、環丙基、甲基環丙基、環丁基、氧雜環丁基、四氫呋喃基或吡啶基，其經-CH₃、CHF₂、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CN、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CH₃、CH₂CHFCH₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH(CH₃)₂或-CH₂CH(CH₃)OCHF₂取代。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中Q係經R_a及R_b取代之嘌呤基；且R₁、R₂、R_a及R_b係定義於第一態樣中。此實施例中包括其中

Q係經R_a及R_b取代之  之化合物；及其中Q係  之化合物。此實施例中亦包括化合物，其中R_a係H、-NH₂、-NHCH₂CH₂OH或-NHCH₂CHFC(CH₃)₂OH；R_b係H；R₁係-CH₂CHFC(CH₃)₂F或-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH；且R₂係-CH(CH₃)₂。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中Q係吡咯并[2,3-b]吡啶

基或吡啶并[3,4-b]吡啶基； R_a 係H、F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH₃、-CHF₂、-OCH₃、-C(O)NH₂、-NHC(O)CH₃、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)CH₂C(CH₃)₃、-CH₂NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH₃、-CH₂NHC(O)N(CH₂CH₃)₂、-CH₂NHC(O)CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂NHC(O)NHCH₂CH₂CH₃、-CH₂NHC(O)OCH₂CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)OCH₂CH₃、-CH₂NHC(O)(環丙基)、-CH₂NHC(O)CH₂(環戊基)、-CH₂NHC(O)CH₂(環己基)、-CH₂NHC(O)(四氫呋喃基)、-CH₂NHC(O)CH₂(苯基)、-CH₂NHC(O)CH₂(四氫吡喃基)或-CH₂NHC(O)NHCH₂(苯基)； R_b 係H或-NH₂；

R_1 係：

(i) -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CHFCH₃、-CH₂CH₂CF₂CH₃、-CH₂CHFCH(CH₃)₂、-CH₂CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CHFC(CH₃)₂F、-CH₂CH₂CH(OH)CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFCH(CH₃)OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(環丙基)₂(OH)、-CH₂CHFCH(OH)CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-(CH₂)₃OCH(CH₃)₂、-(CH₂)₃OC(CH₃)₃、-CH₂CHFCH₂OCH₃、-CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₃、-CH₂CHFC(CH₃)₂ OCD₃、-CH₂CHFC(CH₃)₂ OCHF₂、-CH₂CHFC(CH₃)₂ OCH₂CH₃、-CH₂CH₂C(O)OCH₃、-CH₂CH₂NHC(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)NHS(O)₂CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂NHS(O)₂CH₃、-CH₂CH₂P(O)(OCH₂CH₃)₂、-CH₂CHFCH(CH₃)NHCH(CH₃)₂、-CH₂CHFC(O)NHCH₃、-CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₃、

$\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ；

(ii) $-(\text{C}_{1-3}$ 伸烷基) R_x 、 $-(\text{C}_{1-2}$ 氟伸烷基) R_x 、 $-(\text{C}_{1-2}$ 伸烷基) $\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{R}_x$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}=(\text{四氫吡喃基})$ ，其中 R_x 係環狀基團，其選自環丙基、環戊基、環己基、四唑基、1,1-二氧離子基四氫噻吩基、1,1-二氧離子基硫嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡咯啶基、氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡啶基、咪唑基、嗎啉基、苯基及三嗪基，其中每一環狀基團皆經 0 至 3 個獨立地選自以下之取代基取代： F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3)_2$ 及氧雜環丁基、苄基；

(iii) 環丙基、環戊基、環戊烯基或環己基，其各自經 0 至 2 個獨立地選自以下之取代基取代： F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})(\text{環丙基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCD}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{環丙基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、吡啶基、甲基咪唑基、甲基吡唑基及噻唑基；

(iv) 四氫吡喃基、六氫吡啶基、吡唑基、苯基、吡啶基或嘧啶基，其各自經 0 至 1 個選自以下之取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{嗎啉基})$ 、氧雜環丁基、四氫吡喃基、嗎啉基、六氫吡嗪基、甲基六氫吡嗪基、甲氧基六氫吡啶基、嘧啶基及 $-\text{C}(\text{O})(\text{甲基磺醯基氮雜環丁基})$ ；或

(v) 吡咯并[2,3-c]吡啶基、二環[2.2.1]庚-1-醇、四氫苯并[d]噻

唑-2-胺或1,3-二氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮；且

R₂係：

(i) -CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂OH、-CH₂CH₂CH(CH₃)OH、-CH(CH₃)CH₂CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-C(CH₃)₂CH₂OH、-CH(CH₃)CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH(OH)CH(CH₃)₂、-CH(CH₂OH)CH(CH₃)₂、-CH=CHC(CH₃)₂OH、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHFCH₃、-CH(CH₃)CF₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH(CH₃)CH₂F、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CHFCH₂CH₃、-CH₂CH₂CHFCH₃、-CH(CH₃)CHFCH₃、-CH(CH₃)CH₂CH₂F、-CH₂CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)FCH₂OH、-CH(CH₂F)CH₂OH、-CH₂CH₂OCHF₂、-CH₂C(CH₃)₂OCHF₂、-CH₂C(CH₃)₂OCH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₂NH₂、-CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)₂、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃或-CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₂CF₃；

(ii) -CH₂(氮雜環丁基)、-CH₂(環丙基)、-CH₂(氟環丁基)、-CH₂(羥基環丁基)、-CH₂(氧雜環丁基)、-CH₂(甲基氧雜環丁基)、-CH₂(噁唑基)、-CH₂(甲基吡啶基)、-CH₂(四氫吡喃基)、-CH₂CH₂(甲基嗎啉基)、-CH(CH₃)(環丙基)、-CH₂CH₂(嗎啉基)或-CH₂C(CH₃)₂(嗎啉基)；

(iii) C₃₋₆環烷基，其經0至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、-CH₃、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₂CF₃、-NH(氧雜環丁基)、-NHC(O)CHF₂、-NHC(O)(環丙基)、-NHC(O)(氟苯基)及咪唑基；氮雜環丁基，其經-C(O)CH₃、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-

$C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、氟嘧啶基或氯嘧啶基取代；四氫呋喃基，其經0至2個獨立地選自F及 $-OH$ 之取代基取代；吡咯啶基，其經0至1個選自以下之取代基取代： $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CF_3$ 、 $-C(O)CH_2CN$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)$ (二氟苯基)、嘧啶基、氟嘧啶基及甲氧基嘧啶基；六氫吡啶基，其經 $-S(O)_2CH_3$ 、苯基或氟嘧啶基取代；四氫吡喃基、氟四氫吡喃基或氧雜環丁基；

(iv) 金剛烷基、羥基金剛烷基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]三唑基、苯并噻唑基、二環[1.1.1]戊烷基或羥基-二環[2.2.1]庚基；或

(v) 苯基，其經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：F、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)S(O)_2CH_3$ 及 $-S(O)_2NH_2$ ；吡唑基，其經1至2個獨立地選自以下之取代基取代： $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2F$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、環丙基、氧雜環丁基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基及四氫吡喃基；甲基噻二唑基、羥丙基噻唑基或吡唑基。

本發明之第二態樣提供在第一態樣之範疇內之式(I)化合物或其鹽，其中：HET係選自以下之雜芳基：吡唑、吡啶、吡咯并[2,3-b]吡啶、吡咯并[2,3-d]嘧啶、吡唑并[3,4-b]吡啶、吡唑并[3,4-d]嘧啶或噻吩，其中該雜芳基經0或1個選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)NH_2$ ，羥基吡咯啶及噻吩；

R_1 係：

(i) C_{1-7} 烷基，其經1至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、

OH、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (四氫噻吩1,1-二氧化物)、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、嗎啉及經 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 取代之苯基；

(ii) 二環[2.2.1]庚-1-醇、四氫苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮；或

(iii) C_{3-6} 環烷基，其經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：
F、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CD}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (環丙基)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、吡啶、甲基咪唑、甲基吡唑及噻唑；且

R_2 係：

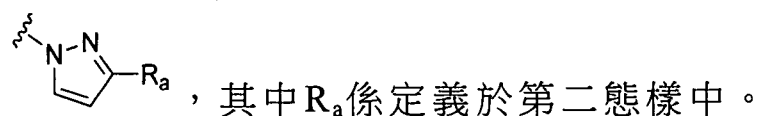
(i) C_{2-6} 烷基，其經0至3個獨立地選自F及 $-\text{OH}$ 之取代基取代；

(ii) $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{R}_x$ ，其中 R_x 係 C_{3-6} 環烷基、氧雜環丁烷、四氫呋喃或四氫吡喃，其各自經0至2個選自F、 $-\text{OH}$ 及 $-\text{CH}_3$ 之取代基取代；

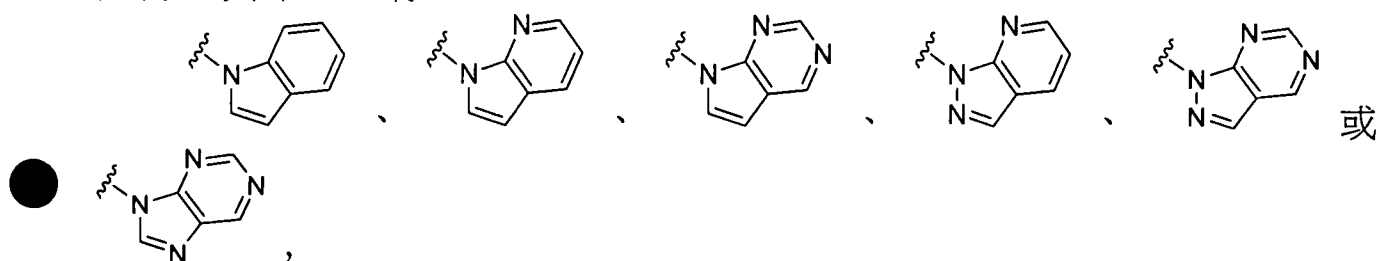
(iii) 金剛烷、苯并噻唑或二環[2.2.1]庚-1-醇；或

(iv) 苯基，其經 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、吡唑、三唑或甲基四唑取代。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中HET係吡唑，其經0或1個選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、羥基吡咯啉及嗒嗪。此實施例中包括化合物，其中HET係經嗒嗪取代之吡唑。此實施例中亦包括化合物，其中HET係

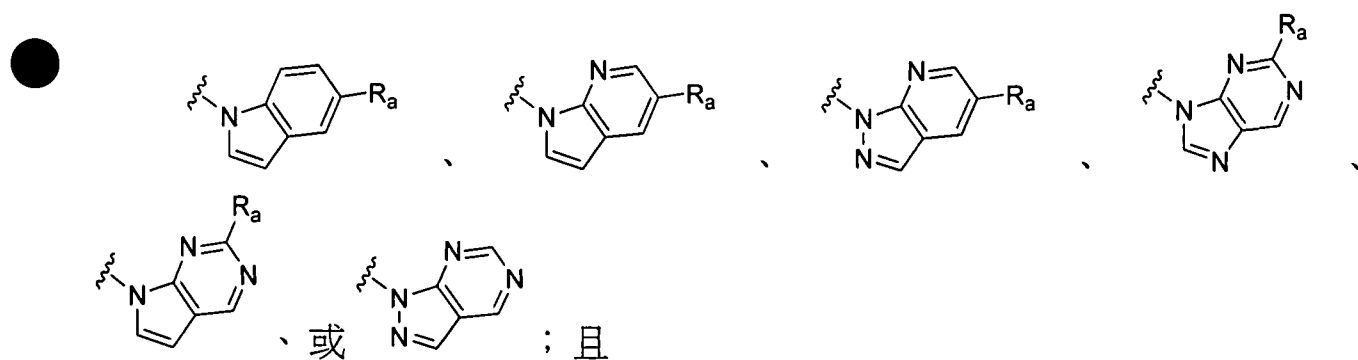


一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中HET係選自以下之二環雜芳基：吲哚、吡咯并[2,3-b]吡啶、吡咯并[2,3-d]嘧啶、吡啶并[3,4-b]吡啶、吡啶并[3,4-d]嘧啶或嘌呤，其中該二環雜芳基中之每一者皆經0或1個選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHCH₂C(CH₃)₂OH、-NHC(O)CH₃、-NHCH₂CH₂OH、-C(O)NH₂、羥基吡咯啶及嗒嗪。此實施例中包括化合物，其中HET係：



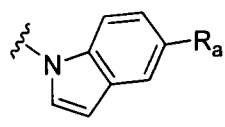
其中該雜芳基中之每一者皆經0或1個選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHCH₂C(CH₃)₂OH、-NHC(O)CH₃、-NHCH₂CH₂OH、-C(O)NH₂及羥基吡咯啶。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中HET係選自以下之二環雜芳基：



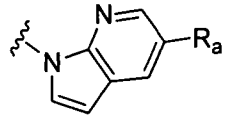
R_a係H、F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHCH₂C(CH₃)₂OH、-NHC(O)CH₃、-NHCH₂CH₂OH、-C(O)NH₂或羥基吡咯啶。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中HET係：



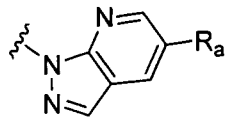
；且其中Ra係Cl或-CN。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中HET係：

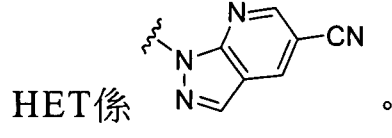


；且其中Ra係H、F、Cl、-CN、-C(O)NH₂或-NHC(O)CH₃。

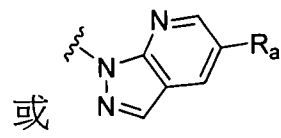
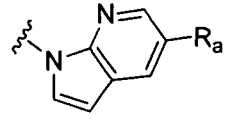
一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中HET係：



；且其中Ra係F、Cl、Br、-OH、-CN或-CH₃。此實施例中包括其中Ra係Cl或-CN之化合物。此實施例中亦包括化合物，其中



一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中HET係：



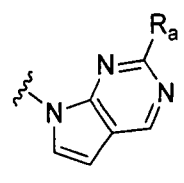
；且其中Ra係H、F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH₃、-C(O)NH₂或-NHC(O)CH₃。此實施例中包括其中Ra係Cl或-CN之化合物。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中HET係：



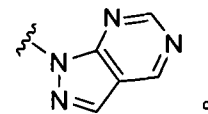
且其中Ra係H、-NH₂或-NHCH₂CH₂OH。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中HET係：



且其中Ra係H、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NHCH₂C(CH₃)₂OH或羥基吡咯啉。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中HET係：



一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_a 係H、F、Cl或-CN。此實施例中包括其中 R_a 係-CN之化合物。此實施例中亦包括其中 R_a 係Cl之化合物。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_1 係：

(i) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-嗎啉}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{(苯基-S}(\text{O})_2\text{NH}_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (四氫噻吩1,1-二氧化物)；

(ii) 二環[2.2.1]庚-1-醇、四氫苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮；或

(iii) 環己基，其經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CD}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (環丙基)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、吡啶、甲基咪唑、甲基吡唑及噻唑。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_1 係 C_{1-7} 烷基，其經1至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (四氫噻吩1,1-二氧化物)、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、嗎啉及經 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 取代之苯基。此實施例中包括化合物，其中 R_1 係 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、-

CH₂CHFCH(CH₃)OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(O)NHCH₃、-CH₂CHFCH(CH₃)NH(CH(CH₃)₂)、-CH₂CHFCH₂OCH₃、-(CH₂)₃-O-CH(CH₃)₂、-(CH₂)₃-O-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂-嗎啉、-CH₂CH₂(苯基-S(O)₂NH₂)、-CH₂CH₂NHC(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃或-CH₂C(O)NH(四氫噻吩1,1-二氧化物)。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中R₁係二環[2.2.1]庚-1-醇、四氫苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中R₁係C₃₋₆環烷基，其經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、-NO₂、-CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NH(CD₃)、-C(O)NH(CH₂CH₃)、-C(O)NH(環丙基)、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)OCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-S(O)₂CH₃、-SCH₃、吡啶、甲基咪唑、甲基吡唑及噻唑。此實施例中包括化合物，其中R₁係環己基，其經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、-NO₂、-CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NH(CD₃)、-C(O)NH(CH₂CH₃)、-C(O)NH(環丙基)、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)OCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-S(O)₂CH₃、-SCH₃、吡啶、甲基咪唑、甲基吡唑及噻唑。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中R₂係C₂₋₆烷基，其經0至3個獨立地選自F及-OH之取代基取代。此實施例中包括化合物，其中R₂係-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CF₃、-CH(CH₃)CH₂F、-CH(CH₃)CHF(CH₃)、-CH(CH₃)CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)CH₂OH、-CH(CH₂F)CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH或-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中R₂係-(CH₂)₀₋₃-R_x，其中R_x係C₃₋₆環烷基、氧雜環丁烷或四氫吡喃，其各自經0至2個選自

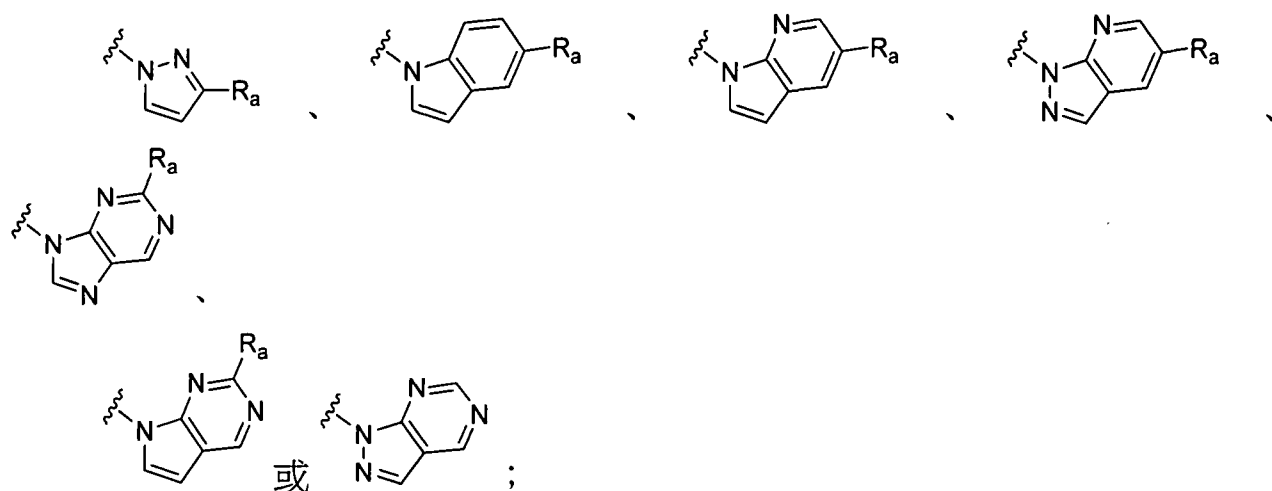
F、-OH及-CH₃之取代基取代。此實施例中包括式(I)化合物，其中R₂係四氫吡喃、氟四氫吡喃、-CH₂(氟環丁基)、-CH₂(羥基環丁基)、-CH₂(氧雜環丁烷)、-CH₂(甲基氧雜環丁烷)或C₃₋₆環烷基，其經0至3個獨立地選自F、-OH及-CH₃之取代基取代。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中R₂係金剛烷、苯并噻唑或二環[2.2.1]庚-1-醇。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中R₂係苯基，其經-OH、-CN、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₃)、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、吡唑、三唑或甲基四唑取代。

本發明之第三態樣提供在第一態樣之範疇內之式(I)化合物或其鹽，其中：

HET係選自以下之雜芳基：



R_a係H、F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHCH₂C(CH₃)₂OH、-NHC(O)CH₃、-NHCH₂CH₂OH、-C(O)NH₂、羥基吡咯啉或嗒嗪；

R₁係：

(i) -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFCH(CH₃)OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH、

-CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂ 、 -CH₂CHFC(O)NHCH₃ 、 -CH₂CHFCH(CH₃)NH(CH(CH₃)₂) 、 -CH₂CHFCH₂OCH₃ 、 -(CH₂)₃-O-CH(CH₃)₂ 、 -(CH₂)₃-O-C(CH₃)₃ 、 -CH₂CH₂-嗎啉 、 -CH₂CH₂(苯基-S(O)₂NH₂) 、 -CH₂CH₂NHC(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃ 、 -CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃或-CH₂C(O)NH(四氫噻吩1,1-二氧化物)；

(ii) 二環[2.2.1]庚-1-醇、四氫苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮；或

(iii) 環己基，其經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、-NO₂、-CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NH(CD₃)、-C(O)NH(CH₂CH₃)、-C(O)NH(環丙基)、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)OCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-S(O)₂CH₃、-SCH₃、吡啶、甲基咪唑、甲基吡唑及噻唑；且

R₂係

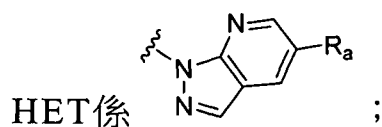
(i) -CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CF₃、-CH(CH₃)CH₂F、-CH(CH₃)CHF(CH₃)、-CH(CH₃)CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)CH₂OH、-CH(CH₂F)CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH；

(ii) 四氫吡喃、氟四氫吡喃、-CH₂(氟環丁基)、-CH₂(經基環丁基)、-CH₂(氧雜環丁烷)、-CH₂(甲基氧雜環丁烷)或C₃₋₆環烷基，其經0至3個獨立地選自F、-OH及-CH₃之取代基取代；

(iii) 金剛烷、苯并噻唑或二環[2.2.1]庚-1-醇；或

(iv) 苯基，其經一個選自以下之取代基取代：-OH、-CN、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₃)、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、吡唑、三唑及甲基四唑。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中

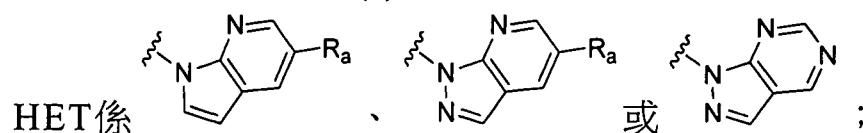


R_a係F、Cl、Br、-OH、-CN或-CH₃；

R₁ 係 -CH₂CHFCH(CH₃)OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH 或 -CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂；且

R₂係-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂或-CH₂CH₂CH(CH₃)₂。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中：



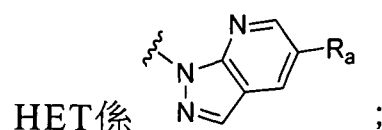
R_a係H、F、Cl、-CN、-CH₃或-C(O)NH₂；

R₁ 係 -CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂、-CH₂CHFC(O)NHCH₃或環己基，其經-C(O)NHCH₃、-NHC(O)CH₃或-S(O)₂CH₃取代；且

R₂係C₃₋₆環烷基，其經0至3個獨立地選自F、-OH及-CH₃之取代基取代。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中：

HET係選自以下之雜芳基：

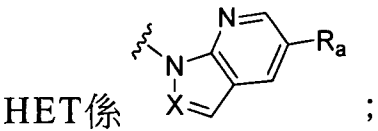


R_a係F、Cl、Br、-OH、-CN或-CH₃；

R₁ 係 -CH₂CHFCH(CH₃)OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH 或 -CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂；且

R₂係-CH(CH₃)₂。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中



X係CH或N；

R_a係Cl或-CN；

R₁ 係 -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH 、 -CH₂CHFC(CH₃)₂OH 或 -CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂；且R₂係-CH(CH₃)₂。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中

該化合物係選自：(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(1)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(2)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(3)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(乙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(4)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((2,2,2-三氟乙基)胺基)菸鹼鹽胺(5)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丁基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(6)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼鹽胺(7)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼鹽胺(8)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(9)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環戊基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(10)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(11)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(12)；4-((1s,3S)-

金剛烷-1-基胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(13)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(4-羥基二環[2.2.1]庚-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(14)；N-(3-(第三丁氧基)丙基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(15)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-羥基二環[2.2.1]庚-1-基)胺基)菸鹼醯胺(16)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基環丙基)胺基)菸鹼醯胺(17)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基環丙基)胺基)菸鹼醯胺(18)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異戊基胺基)菸鹼醯胺(19)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)胺基)菸鹼醯胺(20)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-羥基丁-2-基)胺基)菸鹼醯胺(21)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-羥基丁-2-基)胺基)菸鹼醯胺(22)；(S)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(23)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-羥基環戊基)胺基)菸鹼醯胺(24)，非鏡像異構物1；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-羥基環戊基)胺基)菸鹼醯胺(25)，非鏡像異構物2；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-羥基環戊基)胺基)菸鹼醯胺(26)，非鏡像異構物3；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-羥基環戊基)胺基)菸鹼醯胺(27)，非鏡像異構物4；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1-羥基

環丁基)甲基)胺基)菸鹼醯胺(28)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((氧雜環丁-3-基甲基)胺基)菸鹼醯胺(29)；6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基)菸鹼醯胺(30)；(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丁基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(31)；(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(32)；(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(乙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(33)；(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(34)；(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)菸鹼醯胺(35)；6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(36)；(R)-6-(5-氯-1H-吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(37)；(R)-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(38)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼醯胺(39)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(40)；(R)-4-(環丙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼醯胺(41)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼醯胺(42)；N-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(43)；N-(3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼醯胺(44)；(R)-6-(5-乙醯胺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(45)；(R)-

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-羥基苯基)胺基)菸鹼鹽胺(46)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-異丙氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(47)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(48)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2S)-2-氟-3-羥基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(49)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-胺磺醯基苯基)胺基)菸鹼鹽胺(50)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-甲氧基苯基)胺基)菸鹼鹽胺(51)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)菸鹼鹽胺(52)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(53)；(R)-4-((3-乙醯胺基苯基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(54)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-(甲基胺甲醯基)苯基)胺基)菸鹼鹽胺(55)；(R)-4-((3-胺甲醯基苯基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(56)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-(甲基磺醯胺基)苯基)胺基)菸鹼鹽胺(57)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(4-胺磺醯基苯乙基)菸鹼鹽胺(58)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-(2-羥基丙-2-基)苯基)胺基)菸鹼鹽胺(59)；(R)-4-((4-胺甲醯基苯基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(60)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1s,4S)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)菸鹼鹽胺(61)；6-(5-氰基-1H-吡

咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((反式)-4-羟基-4-甲基环己基)胺基)菸鹼鹽胺(62)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(2-(甲基磺鹽胺基)乙基)菸鹼鹽胺(63)；(R)-4-(苯并[d]噻唑-6-基胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(64)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1-氟環丁基)甲基)胺基)菸鹼鹽胺(65)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3-氰基苯基)胺基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(66)；(R)-4-((4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(67)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)胺基)菸鹼鹽胺(68)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)胺基)菸鹼鹽胺(69)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-((1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(70)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-(羟基甲基)苯基)胺基)菸鹼鹽胺(71)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((2S)-3-氟丁-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(72)；N-(2-胺基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-6-基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(73)；(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)菸鹼鹽胺(74)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(75)；(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(76)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((2-羟基-2-甲基丙基)胺

基)菸鹼醯胺(77)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼醯胺(78)；6-(5-氰基-1H-吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(79)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(80)；4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼醯胺(81)；N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(82)；N-((反式)-4-乙醯胺基環己基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(83)；N-((反式)-4-乙醯胺基環己基)-4-(異丙基胺基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼醯胺(84)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(85)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(86)；N-((反式)-4-乙醯胺基環己基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)菸鹼醯胺(87)；N-((反式)-4-乙醯胺基環己基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(88)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(((S)-1-羟基丙-2-基)胺基)-N-((1r,4S)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(89)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(異丙基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(90)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(環丙基胺甲醯基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(91)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(乙基胺甲醯基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(92)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((2-羟基-2-甲基丙基)胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(93)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((2-羟基-2-甲

基丙基)胺基)-N-((反式)-4-((²H₃)甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺
 (94)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反
 式)-4-硝基環己基)菸鹼醯胺(95)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-
 基)-N-((反式)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺
 (96)；((反式)-4-(6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺
 基)菸鹼醯胺基)環己基)胺基甲酸甲酯(97)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-
 b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-羥基環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(98)；
 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-羥基-4-甲基環己
 基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(99)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-
 基)-4-(乙基胺基)-N-((反式)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)菸鹼醯胺
 (100)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反
 式)-4-(甲基硫基)環己基)菸鹼醯胺(101)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]
 吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基磺醯基)環己基)菸鹼醯
 胺(102)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(甲基磺
 醯基)環己基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(103)；6-(5-氰基-
 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基磺醯
 基)環己基)菸鹼醯胺(104)；4-((3-胺甲醯基苯基)胺基)-6-(5-氰基-1H-
 吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(甲基磺醯基)環己基)菸鹼醯胺
 (105)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-
 甲基丁基)-4-((3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(106)；6-(5-氰
 基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-
 ((3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(107)；6-(5-氰基-1H-吡咯并
 [2,3-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟四氫-2H-吡
 喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(108)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-
 N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟環戊基)胺基)菸鹼醯胺
 (109)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羥基-3-

甲基丁基)-4-((3-氟環戊基)胺基)菸鹼鹽胺(110)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3,3-二氟-2-羥基環己基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(111)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3,3-二氟-2-羥基環己基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(112)；N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-氟丙-2-基)胺基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼鹽胺(113)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(114)；N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)胺基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼鹽胺(115)；N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)胺基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼鹽胺(116)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(117)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(118)；(S)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((1-氟丙-2-基)胺基)-N-(3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(119)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((1-氟丙-2-基)胺基)-N-(3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(120)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(121)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)胺基)-N-((1r,4S)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼鹽胺(122)；(R)-1-(4-(乙基胺基)-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醯胺(123)；(R)-1-(4-(環丁基胺基)-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醯胺(124)；乙酸1-((2-(6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺基)乙基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基酯(125)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-(2-羥基-2-

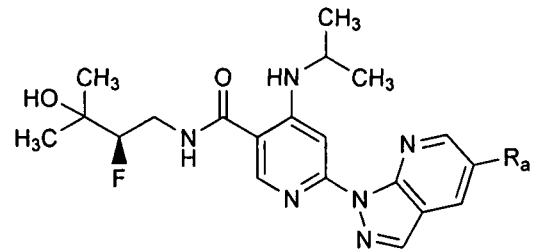
甲基丙醯胺基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(126)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(127)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(128)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-(異丙基胺基)丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(129)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-(異丙基胺基)丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(130)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-氟-3-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼醯胺(131)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-(2-氟-3-(甲基胺基)-3-側氧基丙基)菸鹼醯胺(132)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(133)；(R)-4-(環丙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)菸鹼醯胺(134)；(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(135)；(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(136)；(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(137)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(乙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(138)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(139)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(140)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(141)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼醯胺，非鏡像異構物1 (142)；6-(5-氰

基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼醯胺，非鏡像異構物2 (143)；(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)菸鹼醯胺(144)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(環丁基胺基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(145)；6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(146)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((2,2,2-三氟乙基)胺基)菸鹼醯胺(147)；6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(148)；(R)-N-(3-乙基-2-氟-3-羟基戊基)-4-(異丙基胺基)-6-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)菸鹼醯胺(149)；6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(150)；6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(151)；6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(152)；(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(5-羟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(153)；6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(2-嗎啉基乙基)菸鹼醯胺(154)；(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)菸鹼醯胺(155)；(R)-4-(環丙基胺基)-6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(156)；(R)-6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(157)；(R)-6-(5-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(158)；6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((反式)-4-羟基環己基)胺基)菸鹼醯胺(159)；6-(5-氟基-

1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(160)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基磺醯基)環己基)菸鹼醯胺(161)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-((²H)₃甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(162)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-氟環己基)胺基)菸鹼醯胺(163)；N-((反式)-4-乙醯胺基環己基)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(164)；N-(2-胺基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻啶-6-基)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(165)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基磺醯胺基)環己基)菸鹼醯胺(166)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(167)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(3-(嗒嗪-4-基)-1H-吡啶-1-基)菸鹼醯胺(168)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(169)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(9H-嘌呤-9-基)菸鹼醯胺(170)；(R)-6-(2-胺基-9H-嘌呤-9-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(171)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羥基乙基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(172)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羥基-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(173)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(174)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羥基-4-(噻啶-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(175)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羥基-4-(1-甲基-1H-咪啶-2-基)環己

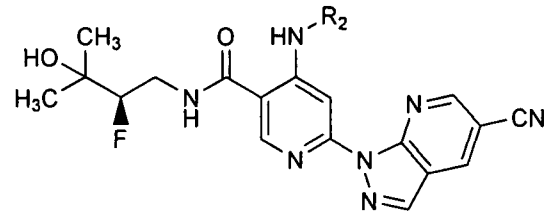
基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(176)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羥基-4-(吡啶-3-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(177)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羥基-4-(吡啶-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(178)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羥基-4-(吡啶-4-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(179)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-氟-4-(噻唑-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(180)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(181)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(182)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(183)；(S)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(4-(吡啶-4-基)環己-3-烯-1-基)菸鹼醯胺(184)；(R)-6-(2-(二甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(185)；(R)-6-(2-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(186)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(187)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(189)；N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(190)；及(R)-二氫磷酸4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-基酯。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中該化合物係：



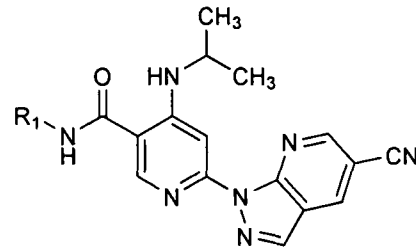
其中R_a係定義於第二態樣中。此實施例中包括其中R_a係-Cl及-CN之化合物。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中該化合物係：



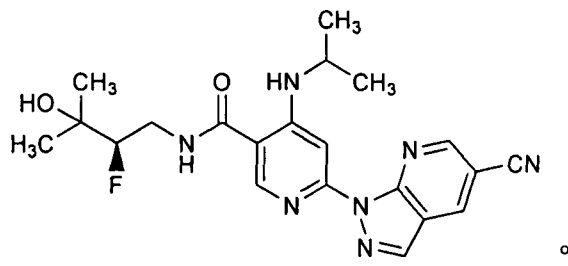
其中R₂係定義於第二態樣中。此實施例中包括化合物，其中R₂係經0至3個獨立地選自F及-OH之取代基取代的C₂₋₆烷基。此實施例中亦包括化合物，其中R₂係未經取代之C₂₋₅烷基。

一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中該化合物係：

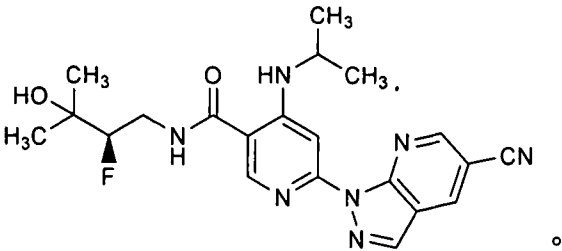


其中R₁係定義於第二態樣中。此實施例中包括化合物，其中R₁係經1至3個獨立地選自F及-OH之取代基取代的C₁₋₇烷基。此實施例中亦包括化合物，其中R₁係經1個羥基及0至2個氟取代基取代之C₂₋₆烷基。

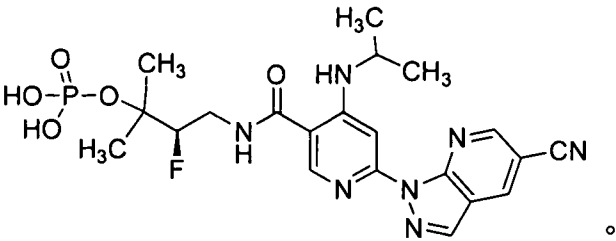
一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中該化合物係：



一個實施例提供式(I)化合物，其中該化合物係：

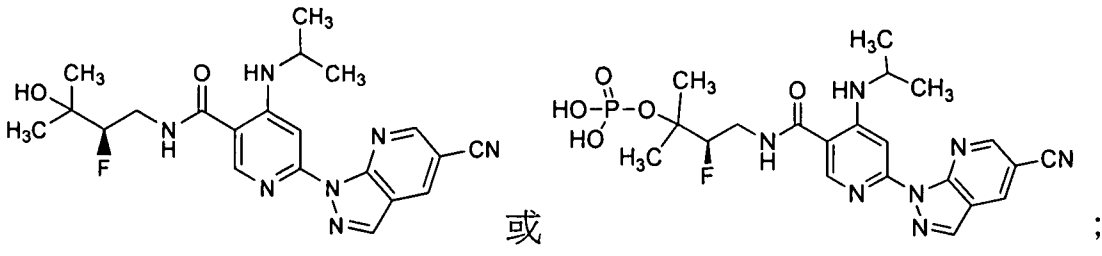


一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中該化合物係：



此實施例之化合物係實例133之化合物之前藥。

一個實施例提供式(I)化合物，其中該化合物係：



或其鹽。

一個實施例提供具有 $\leq 0.05 \mu\text{M}$ 之IRAK4 IC_{50} 值之式(I)化合物。

一個實施例提供具有 $\leq 0.025 \mu\text{M}$ 之IRAK4 IC_{50} 值之式(I)化合物。

一個實施例提供具有 $\leq 0.015 \mu\text{M}$ 之IRAK4 IC_{50} 值之式(I)化合物。

一個實施例提供具有 $\leq 0.01 \mu\text{M}$ 之IRAK4 IC_{50} 值之式(I)化合物。

晶形

表1

實例	形式
133	N-1
133	N-2

在一個實施例中，提供呈包含形式N-1之結晶材料形式之實例133之化合物。實例133之化合物之此結晶型包含實例133之淨結晶型，在本文中稱作「形式N-1」或「N-1形式」。

在一個實施例中，實例133之化合物之N-1形式之特徵在於大約等於以下之單位晶胞參數：

晶胞尺寸：

$a = 14.86 \text{ \AA}$

$b = 5.41 \text{ \AA}$

$c = 14.93 \text{ \AA}$

$\alpha = 90.0^\circ$

$\beta = 115.7^\circ$

$\gamma = 90.0^\circ$

空間群：P2₁

實例133之分子/不對稱單元：2

體積/單位晶胞中之分子數= 540 Å³

密度(計算) = 1.308 g/cm³，

其中形式N-1之單位晶胞參數係在約296 K之溫度下量測。

在另一實施例中，實例133之N-1形式之特徵在於模擬粉末x射線繞射(PXRD)圖案實質上與圖1中所顯示圖案一致。

在再一實施例中，實例133之N-1形式之特徵在於分數原子坐標實質上如表2中所列示。

表2：實例133之分數原子坐標，形式N-1，於296 K下計算；原子坐標(×10⁴)

原子	X	Y	Z	原子	X	Y	Z
N(3)	6597	7363	4376	C(4)	6728	10155	3329
N(6)	6232	-333	7366	C(5)	5892	8650	2862
N(2)	5802	7040	3471	C(3)	7161	12160	3061
C(11)	6956	2759	6693	C(7)	8420	12042	4753
C(13)	7028	975	7491	C(14)	6305	-2293	8061
N(5)	6021	4153	5003	C(20)	10014	5800	7486

O(1)	7820	784	8258	C(21)	9902	6780	9070
C(10)	7679	4544	6849	N(1)	8941	16780	3491
N(4)	8011	10167	5020	F(1)	5226	-970	8689
C(8)	6729	5878	5195	C(1)	8501	15170	3595
C(12)	6156	2629	5767	C(15)	6201	-1500	8950
C(9)	7546	6178	6076	O(2)	7673	-3690	10174
C(6)	7187	9285	4316	C(16)	6696	-2680	9880
N(7)	8529	4793	7744	C(18)	5988	-4970	9417
C(2)	8019	13081	3808	C(17)	6401	-1500	10677
C(19)	9330	6603	7943	-	-	-	-

在一個實施例中，提供呈包含形式N-2之結晶材料形式之實例133之化合物。實例133之化合物之此結晶型包含實例133之淨結晶型，在本文中稱作「形式N-2」或「N-2形式」。

在一個實施例中，實例133之化合物之N-2形式之特徵在於大約等於以下之單位晶胞參數：

晶胞尺寸：

$a = 36.08 \text{ \AA}$

$b = 6.72 \text{ \AA}$

$c = 22.77 \text{ \AA}$

$\alpha = 90.0^\circ$

$\beta = 125.3^\circ$

$\gamma = 90.0^\circ$

空間群：C2

實例133之分子/不對稱單元：1

體積/單位晶胞中之分子數 = $564 \text{ \AA}^3$

密度(計算) = 1.253 g/cm^3 ，

其中形式N-2之單位晶胞參數係在296 K之溫度下量測。

在另一實施例中，實例133之N-2形式之特徵在於模擬粉末x射線繞射(PXRD)圖案實質上與圖2中所顯示圖案一致。

在再一實施例中，實例133之N-2形式之特徵在於分數原子坐標實質上如表3中所列示。

表3：實例133之分數原子坐標，形式N-2，於296 K下計算；原子坐標($\times 10^4$)

原子	X	Y	Z	原子	X	Y	Z
O(4)	1351	14181	10840	C(11)	2510	15084	3450
O(2)	1361	1591	5869	C(12)	1893	19220	2200
O(3)	1001	10687	8462	C(7)	2430	16959	3074
O(1)	992	5294	3359	C(3)	1311	9100	3294
F(1)	756	5049	4426	C(18)	1143	4030	4966
N(2)	2255	12355	3682	C(33)	1868	-3360	7144
N(9)	2247	3548	8676	C(8)	1980	17450	2563
N(10)	2708	3621	9093	C(29)	1978	-1416	7536
N(1)	2283	9430	4238	C(24)	1335	6873	8311
N(3)	2726	12386	4140	C(32)	2454	902	8377
N(14)	1623	11062	9555	C(28)	2416	-800	8050
N(8)	2267	6482	9220	C(38)	1429	12742	9725
N(7)	1597	4993	4532	C(17)	1423	3320	4676
N(4)	1692	14440	2734	C(6)	2855	14024	3953
N(11)	1661	1392	7750	C(40)	947	13730	10136
N(6)	862	8714	2813	C(30)	1613	-320	7396
N(5)	1824	20680	1906	C(13)	571	10240	2252
N(12)	1788	-4902	6863	C(27)	2844	2060	8946
C(5)	2021	10760	3742	C(9)	1623	16123	2405
C(26)	2003	5158	8719	C(20)	744	500	4695
C(2)	1619	7670	3846	C(41)	587	13000	10248
C(23)	1572	8313	8831	C(14)	111	10170	2215

C(10)	2127	14036	3267	C(15)	406	8980	1582
C(37)	1380	10080	8937	C(35)	150	5160	7282
C(22)	2046	8038	9257	C(42)	801	15490	9711
C(4)	1549	10770	3270	C(34)	520	5000	7392
C(31)	2073	1935	8208	C(21)	675	3310	5418
C(25)	1542	5270	8276	C(36)	559	5670	6860
C(16)	1367	5835	3877	C(39)	1052	12159	9792
C(1)	2059	7938	4272	F(2)	1227	10440	10251
C(19)	972	2360	5230	N(13)	880	6907	7894

定義

● 彼等熟習此項技術者在閱讀以下詳細說明後可更易於瞭解本發明之特徵及優點。應瞭解，亦可組合在上下文中在單獨實施例之背景下出於清晰原因闡述之本發明之某些特徵來形成單一實施例。反之，亦可組合出於簡潔原因在單一實施例之背景下闡述之本發明之各種特徵，以便形成其子組合。在本文中鑑別為例示性或較佳之實施例意欲具有闡釋性而非具有限制性。

除非本文另外明確說明，否則所提及之單數形式亦可包括複數形式。舉例而言，「一(a及an)」可指一個或一或多個。

● 如本文所用片語「化合物」係指至少一種化合物。舉例而言，式(I)化合物包括式(I)化合物及兩種或更多種式(I)化合物。

除非另有指示，否則假設具有未滿足原子價之任何雜原子具有足以滿足該等原子價之氫原子。

本文所闡述之定義優於以引用方式併入本文中之任一專利、專利申請案及/或專利申請公開案中所闡述之定義。

下文列示用於闡述本發明之各術語之定義。除非在特定情況下另有限制，否則當在本說明書通篇個別地或作為較大基團之一部分使用該等術語時，該等定義適用於該等術語。

在本說明書通篇中，彼等熟習此項技術者可選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物。

根據業內所用之慣例，



在本文中之結構式中用於繪示係部分或取代基至核心或主鏈結構之附接點的鍵。

本文所用術語「烷基」係指含有(例如) 1至12個碳原子、1至6個碳原子及1至4個碳原子之具支鏈及直鏈飽和脂肪族烴基團。烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及異丙基)、丁基(例如正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基)及戊基(例如正戊基、異戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基及4-甲基戊基。當數字在符號「C」後面以下標形式出現時，該下標更具體地定義特定基團可含有之碳原子之數量。舉例而言，「C₁₋₆烷基」表示具有1至6個碳原子之直鏈及具支鏈烷基。

本文所用術語「環烷基」係指藉由自飽和環碳原子移除一個氫原子自非芳香族單環或多環烴分子衍生之基團。環烷基之代表性實例包括(但不限於)環丙基、環戊基及環己基。當數字在符號「C」後面以下標形式出現時，該下標更具體地定義特定基團可含有之碳原子之數量。舉例而言，「C₃₋₆環烷基」表示具有3至6個碳原子之環烷基。

本文所用片語「醫藥上可接受」係指彼等在合理藥學判斷範疇內適於與人類及動物組織接觸使用且無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症且與合理益處/風險比相應之化合物、材料、組合物及/或劑型。

可以非晶形固體或結晶固體形式提供式(I)化合物。可採用凍乾來提供呈非晶形固體形式之式(I)化合物。

應進一步瞭解，式(I)化合物之溶劑合物(例如，水合物)亦在本發明之範疇內。術語「溶劑合物」意指式(I)化合物與一或多種溶劑分子(有機或無機)之物理締合。此物理締合包括氫鍵結。在某些情形下，例如當一或多個溶劑分子納入結晶固體之晶格中時，溶劑合物將能夠解離。「溶劑合物」涵蓋溶液相及可分離之溶劑合物。例示性溶劑合物包括水合物、乙醇合物、甲醇合物、異丙醇合物、乙腈溶劑合物及乙酸乙酯溶劑合物。溶劑化方法已為業內已知。

各種形式之前藥為業內所熟知且闡述於以下文獻中：

a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth等人，Ch 31, (Academic Press, 1996)；

b) *Design of Prodrugs*，H. Bundgaard編輯，(Elsevier, 1985)；

c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larson及H. Bundgaard編輯，第5章，第113-191頁(Harwood Academic Publishers, 1991)；及

d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa及Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003)。

另外，在製備式(I)化合物後可對其實施分離及純化，以獲得含有等於或大於99重量%之量之式(I)化合物(「實質上純」)的組合物，隨後如本文中所闡述對其進行使用或調配。該等「實質上純之」式(I)化合物亦作為本發明之一部分涵蓋於本文中。

「穩定化合物」或「穩定結構」意指穩健足以經受自反應混合物之有用純度之分離並調配成有效治療劑之化合物。本發明意欲體現穩定化合物。

「治療有效量」意欲包括有效用作IRAK4之抑制劑或有效治療或預防自體免疫及/或發炎性疾病狀態(例如多發性硬化及類風濕性關節炎)之單獨本發明化合物之量，或所主張化合物之組合之量，或與其

他活性成份組合之本發明化合物之量。

本文所用「治療(treating或treatment)」涵蓋哺乳動物(具體而言人類)之疾病狀態之治療，且包括：(a) 在哺乳動物中、具體而言在該哺乳動物易患該疾病狀態但尚未診斷為患有該疾病狀態時預防該疾病狀態發生；(b) 抑制該疾病狀態，即遏製其發展；及/或(c) 緩解該疾病狀態，即，使該疾病狀態消退。

本發明化合物意欲包括在本發明化合物中出現之原子的所有同位素。同位素包括彼等具有相同原子序數但具有不同質量數之原子。以一般實例之方式但並非限制，氫之同位素包含氘(D)及氚(T)。碳之同位素包括 ^{13}C 及 ^{14}C 。經同位素標記之本發明化合物通常可藉由彼等熟習此項技術者已知之習用技術來製備，或可藉由與本文中所述方法類似之方法使用經同位素標記之適當試劑代替原本採用之未標記試劑來製備。舉例而言，甲基($-\text{CH}_3$)亦包括氘化甲基，例如 $-\text{CD}_3$ 。

式(I)化合物可藉由適於預治療之病況之任何方式投與，此可取決於對位點特異性治療之需求或預遞送之式(I)化合物之量。

本發明中亦涵蓋一類醫藥組合物，其包含式(I)化合物及一或多種無毒、醫藥上可接受之載劑及/或稀釋劑及/或佐劑(本文中統稱為「載劑」材料)及(若期望)其他活性成份。式(I)化合物可藉由任一適宜途徑投與，較佳地以適於此一途徑之醫藥組合物形式且以對預期治療有效之劑量投與。本發明化合物及組合物可(例如)經口、經黏膜或非經腸(包括血管內、靜脈內、腹膜內、皮下、肌內及胸骨內)以含有習用醫藥上可接受之載劑、佐劑及媒劑之劑量單位調配物投與。舉例而言，醫藥載劑可含有甘露醇或乳糖與微晶纖維素之混合物。該混合物可含有其他組份，例如潤滑劑(例如硬脂酸鎂)及崩解劑(例如交聯聚維酮(crospovidone))。可將載劑混合物填充至明膠膠囊中或壓縮成錠劑。醫藥組合物可以(例如)口服劑型或輸注形式投與。

對於經口投與，醫藥組合物可呈(例如)錠劑、膠囊、液體膠囊、懸浮液或液體形式。醫藥組合物較佳地製成含有特定量活性成份之劑量單元形式。舉例而言，醫藥組合物可以包含在約0.1 mg至1000 mg、較佳約0.25 mg至250 mg且更佳約0.5 mg至100 mg之範圍內之量之活性成份之錠劑或膠囊形式提供。適於人類或其他哺乳動物之日劑量可視患者之病況及其他因素而在寬範圍內變化，但可使用常規方法測定。

本文所涵蓋之任一醫藥組合物可(例如)經由任一可接受且適宜之口服製劑經口遞送。例示性口服製劑包括(但不限於)(例如)錠劑、含片、菱形錠劑、水性及油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬質及軟質膠囊、液體膠囊、糖漿及酏劑。意欲經口投與之醫藥組合物可根據業內已知用於製造意欲經口投與之醫藥組合物之任何方法來製備。為提供醫藥上適口的製劑，本發明之醫藥組合物可含有至少一種選自以下之試劑：甜味劑、矯味劑、著色劑、緩和劑、抗氧化劑及防腐劑。

錠劑可藉由(例如)將至少一種式(I)化合物與至少一種適於製造錠劑之無毒且醫藥上可接受之賦形劑混合來製備。例示性賦形劑包括(但不限於，例如)惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣及磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、玉米澱粉及海藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠、聚乙烯-吡咯啶酮及阿拉伯膠(acacia)；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸及滑石粉。另外，錠劑可為未經包覆的，或藉由已知技術包覆，以遮蔽不愉快味道藥物之難聞味道，或延遲活性成份在胃腸道中之崩解及吸收，藉此使活性成份之效應維持較長時段。例示性水溶性遮味材料包括(但不限於)羥丙基-甲基纖維素及羥丙基-纖維素。例示性延時材料包括(但不限於)乙基纖維素及乙酸丁酸纖維素。

硬質明膠膠囊可藉由(例如)將至少一種式(I)化合物與至少一種惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣；磷酸鈣；及高嶺土(kaolin))混合來製備。

軟質明膠膠囊可藉由(例如)將至少一種式(I)化合物與至少一種水溶性載劑(例如聚乙二醇)及至少一種油性介質(例如花生油、液體石蠟及橄欖油)混合來製備。

水性懸浮液可藉由(例如)將至少一種式(I)化合物與至少一種適於製造水性懸浮液之賦形劑混合來製備。適於製造水性懸浮液之例示性賦形劑包括(但不限於) (例如)懸浮劑，例如，羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基-纖維素、海藻酸鈉、海藻酸、聚乙炔基-吡咯啉酮、黃耆樹膠及阿拉伯樹膠；分散劑或潤濕劑，例如，天然磷脂，例如，卵磷脂；環氧烷與脂肪酸之縮合產物，例如，聚氧乙炔硬脂酸酯；環氧乙烷與長鏈脂肪族醇之縮合產物，例如十七乙炔-氧基鯨蠟醇；環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯之縮合產物，例如，聚氧乙炔山梨醇單油酸酯；及環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之偏酯之縮合產物，例如，聚乙炔去水山梨醇單油酸酯。水性懸浮液亦可含有至少一種防腐劑，例如，對羥基苯甲酸乙酯及對羥基苯甲酸正丙基酯；至少一種著色劑；至少一種矯味劑；及/或至少一種甜味劑，包括(但不限於) (例如)蔗糖、糖精及阿斯巴甜(aspartame)。

油性懸浮液可藉由(例如)將至少一種式(I)化合物懸浮於植物油(例如花生油；橄欖油；芝麻油；及椰子油)中；或礦物油(例如液體石蠟)中來製備。油性懸浮液亦可含有至少一種增稠劑，例如，蜂蠟、硬石蠟及鯨蠟醇。為提供適口的油性懸浮液，可將至少一種上文中已闡述之甜味劑及/或至少一種矯味劑添加至油性懸浮液中。油性懸浮液可進一步含有至少一種防腐劑，包括(但不限於) (例如)抗氧化劑，例如，丁基化羥基甲苯醚及 α 生育酚。

可分散粉末及顆粒可藉由(例如)將至少一種式(I)化合物與至少一

種分散劑及/或潤濕劑、至少一種懸浮劑及/或至少一種防腐劑混合來製備。適宜分散劑、潤濕劑及懸浮劑已在上文闡述。例示性防腐劑包括(但不限於)(例如)抗氧化劑，例如，抗壞血酸。另外，可分散粉末及顆粒亦可含有至少一種賦形劑，包括(但不限於)(例如)甜味劑、矯味劑及著色劑。

至少一種式(I)化合物之乳液可(例如)製備成水包油型乳液。可以已知方式自己知成份構成包含式(I)化合物之乳液之油相。可藉由(例如但不限於)以下之油提供油相：植物油，例如，橄欖油及花生油；礦物油，例如，液體石蠟；及其混合物。儘管該相可僅包含乳化劑，但其可包含至少一種乳化劑與脂肪或油或者與脂肪及油二者之混合物。適宜乳化劑包括(但不限於)(例如)天然磷脂，例如，大豆卵磷脂；衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或偏酯，例如，去水山梨醇單油酸酯；及偏酯與環氧乙烷之縮合產物，例如，聚氧乙烯去水山梨醇單油酸酯。較佳地，包括親水性乳化劑以及用作穩定劑之親脂性乳化劑。亦較佳者係包括油及脂肪二者。同時，乳化劑在有或沒有穩定劑之情況下形成所謂的乳化蠟，且該蠟與油及脂肪一起形成所謂的乳化軟膏基質，其形成乳霜調配物之油性分散相。乳液亦可含有甜味劑、矯味劑、防腐劑及/或抗氧化劑。適用於本發明調配物中之乳化劑及乳液穩定劑包含 Tween 60、Span 80、鯨蠟硬脂醇、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸鈉、二硬脂酸甘油酯，該等物質可單獨或與蠟或業內熟知之其他材料一起。

式(I)化合物亦可(例如)經靜脈內、經皮下及/或經肌內經由任何醫藥上可接受且適宜之可注射形式遞送。例示性可注射形式包括(但不限於，例如)包含可接受之媒劑及溶劑(例如水、林格式溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液)之無菌水溶液；無菌水包油型微乳液；及水性或油性懸浮液。

用於非經腸投與之調配物可呈水性或非水性等滲無菌注射溶液或懸浮液形式。該等溶液及懸浮液可由無菌粉末或顆粒使用針對用於經口投與調配物中所提及之載劑或稀釋劑中之一或多者或藉由使用其他適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑製備。該等化合物可溶解於水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苜醇、氯化鈉、黃耆樹膠及/或各種緩衝劑中。佐劑及投與模式在醫藥技術中為眾所周知。活性成份亦可藉由以與適宜載劑(包括鹽水、右旋糖或水)或與環糊精(即，CAPTISOL®)之組合物形式注射、共溶劑溶解(即，丙二醇)或微胞溶解(即，Tween 80)來投與。

無菌可注射製劑亦可為在無毒性非經腸可接受的稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈1,3-丁二醇中之溶液形式。可採用之可接受媒劑及溶劑包括水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。另外，常規採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任一溫和不揮發性油，包括合成甘油單酯或甘油二酯。此外，發現諸如油酸等脂肪酸可用於製備可注射劑。

無菌可注射水包油型微乳液可藉由以下來製備：例如，1)將至少一種式(I)化合物溶解於油相(例如，大豆油與卵磷脂之混合物)中；2)將含式(I)之油相與水及甘油之混合物組合；及3)處理該組合以形成微乳液。

可根據業內已知之方法來製備無菌水性或油性懸浮液。舉例而言，可利用非毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑(例如，1,3-丁二醇)製備無菌水溶液或懸浮液；且可利用無菌非毒性可接受之溶劑或懸浮介質(例如，無菌不揮發性油(例如，合成甘油單酯或甘油二酯)及脂肪酸(例如，油酸))製備無菌油性懸浮液。

可用於本發明醫藥組合物中之醫藥上可接受之載劑、佐劑及媒劑包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、自乳化

藥物遞送系統(SEDDES，例如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、醫藥劑型中所用之表面活性劑(例如Tween、諸如CREMOPHOR®表面活性劑(BASF)等聚乙氧基化蓖麻油或其他類似聚合遞送基質)、血清蛋白(例如人類血清白蛋白)、緩衝物質(例如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質(例如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠質二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段共聚物、聚乙二醇及羊毛脂。環糊精(例如 α -、 β -及 γ 環糊精)或經化學改質之衍生物(例如羥基烷基環糊精，包括2-及3-羥丙基-環糊精)或其他增溶衍生物亦可有利地用於增強本文所闡述各式之化合物之遞送。

本發明之醫藥活性化合物可根據習用製藥方法處理以產生投與患者(包括人類及其他哺乳動物)之醫學藥劑。醫藥組合物可經受習用醫藥操作(例如滅菌)及/或可含有習用佐劑，例如防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、緩衝劑等。錠劑及丸劑可另外經製備帶有腸溶包衣。該等組合物亦可包含佐劑，例如潤濕劑、甜味劑、矯味劑及香味劑。

所投與化合物之量及利用本發明化合物及/或組合物治療疾病病況之劑量方案取決於各種因素，包括個體之年齡、體重、性別及醫學病況、疾病類型、疾病之嚴重性、投與之途徑及頻率及所用特定化合物。因此，該劑量方案可在寬範圍內變化，但可使用標準方法常規地測定。約0.001 mg/kg體重至100 mg/kg體重、較佳地介於約0.0025 mg/kg體重與約50 mg/kg體重之間且最佳地介於約0.005 mg/kg體重至10 mg/kg體重之間之日劑量可適當。日劑量可以每天1至4個劑量來投與。其他給藥時間表包括每週一個劑量及每兩天循環一個劑量。

出於治療目的，本發明之活性化合物通常與一或多種適於所指示投與途徑之佐劑組合。若經口投與，則化合物可與乳糖、蔗糖、澱

粉粉末、烷酸之纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉鹽及鈣鹽、明膠、阿拉伯樹膠、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮及/或聚乙烯醇混合，且隨後製錠或囊封以方便投與。該等膠囊或錠劑可含有受控釋放調配物，其可以活性化合物於羥丙基甲基纖維素中之分散液形式提供。

本發明之醫藥組合物包含至少一種式(I)化合物及視情況選自任何醫藥上可接受之載劑、佐劑及媒劑之其他藥劑。本發明之替代組合物包含本文所闡述之式(I)化合物或其前藥及醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

本發明化合物調節激酶活性，包括調節IRAK-4。本發明化合物可調節之其他類型激酶活性包括(但不限於) Pelle/IRAK家族及其突變體。

因此，式(I)化合物可用於治療與激酶活性調節且具體而言IRAK-4活性之選擇性抑制或IRAK及其他Pelle家族激酶之抑制相關之病況。該等病況包括因細胞內信號傳導而調節細胞介素含量之TLR/IL-1家族受體相關疾病。此外，式(I)化合物對IRAK-4活性具有有利選擇性，較佳至少20倍至超過1,000倍以上之選擇性。

本文所用術語「治療(treating或treatment)」涵蓋治療哺乳動物、具體而言人類之疾病狀態，且包括：(a)預防或延遲哺乳動物之該疾病狀態之發生，具體而言，當該哺乳動物易感染該疾病狀態但尚未確診為患有該疾病狀態時；(b)抑制疾病狀態，即，阻止其發展；及/或(c)達成該等症狀或該疾病狀態之全部或部分減少及/或減輕、改善、減少或治癒該疾病或病症及/或其症狀。

鑒於其作為IRAK-4選擇性抑制劑之活性，式(I)化合物可用於治療TLR/IL-1家族受體相關疾病，但不限於發炎性疾病，例如克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、哮喘、移植物抗宿主病、同種異體移植物排斥、

慢性阻塞性肺疾病；自體免疫疾病，例如格雷氏病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬；自發炎性疾病，包括CAPS、TRAPS、FMF、成人史迪爾氏病、全身性幼年型特發性關節炎、痛風、痛風性關節炎；代謝性疾病，包括2型糖尿病、動脈粥樣硬化、心肌梗塞；毀壞性骨病症，例如骨質吸收疾病、骨關節炎、骨質疏鬆症、多發性骨髓瘤相關骨病症；增生性病變，例如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病；血管生成性病變，例如血管生成性病變，包括實體腫瘤、眼部新生血管及嬰兒血管瘤；傳染病，例如敗血症、敗血性休克及志賀桿菌病(Shigellosis)；神經退化性疾病，例如阿滋海默氏症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、由創傷性損傷引起之大腦局部缺血或神經退化性疾病；腫瘤性及病毒性疾病，分別例如轉移性黑色素瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、多發性骨髓瘤及HIV感染及CMV視網膜炎、AIDS。

更具體而言，本發明化合物可治療之特定病況或疾病包括(但不限於)胰臟炎(急性或慢性)、哮喘、過敏症、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺疾病、腎小球腎炎、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷氏病、自體免疫性胃炎、糖尿病、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性嗜中性球減少症、血小板減少症、特應性皮炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、多發性硬化、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、牛皮癬、移植物抗宿主病、由內毒素誘導之發炎反應、結核病、動脈粥樣硬化、肌肉變性、惡病質、牛皮癬性關節炎、雷德氏症候群(Reiter's syndrome)、痛風、創傷性關節炎、風疹性關節炎、急性滑膜炎、胰臟 β -細胞疾病；以大量嗜中性球浸潤為特徵之疾病；類風濕性脊柱炎、痛風性關節炎及其他關節炎性病況、腦性瘡疾、慢性肺發炎性疾病、矽肺病、肺類肉瘤病、骨質吸收疾病、同種異體移植物排斥、因感染導致之發熱及肌痛、繼發於

感染之惡病質、癥痕瘤形成、癥痕組織形成、潰瘍性結腸炎、熱病(pyresis)、流行性感冒、骨質疏鬆症、骨關節炎、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、轉移性黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、多發性骨髓瘤、敗血症、敗血性休克及志賀桿菌病；阿滋海默氏症、帕金森氏病、由創傷性損傷引起之大腦局部缺血或神經退化性疾病；血管生成性病變，包括實體腫瘤、眼部新生血管及嬰兒血管瘤；病毒性疾病，包括急性肝炎感染(包括A型肝炎、B型肝炎及C型肝炎)、HIV感染及CMV視網膜炎、AIDS、ARC或惡性腫瘤及疱疹；中風、心肌缺血、中風心臟病發作性局部缺血(ischemia in stroke heart attacks)、器官缺氧、血管增生、心臟及腎再灌注損傷、血栓症、心肥大、凝血酶誘導之血小板凝集、內毒血症及/或毒性休克徵候群、與前列腺素內過氧化酶合酶-2相關之病況及尋常型天皰瘡。較佳治療方法係其中病況係選自克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、同種異體移植排斥、類風濕性關節炎、牛皮癬、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬性關節炎及尋常型天皰瘡之彼等。另一選擇為，較佳治療方法係其中病況係選自缺血再灌注損傷(包括由中風引起之大腦缺血再灌注損傷及由心肌梗塞引起之心臟缺血再灌注損傷)之彼等。另一較佳治療方法係病況係多發性骨髓瘤者。

另外，本發明激酶抑制劑抑制可誘導促發炎之蛋白(例如前列腺素內過氧化物合酶-2 (PGHS-2) (亦稱為環氧合酶-2 (COX-2))、IL-1、IL-6、IL-18、趨化因子)之表現。因此，其他IRAK-4相關病況包括水腫、痛覺缺失、發熱及疼痛(例如神經肌肉疼痛、頭痛、由癌症引起之疼痛、牙痛及關節炎疼痛)。本發明化合物亦可用於治療家畜病毒感染，例如慢病毒感染，包括(但不限於)馬傳染性貧血病毒；或反轉錄病毒感染，包括貓免疫缺陷病毒、牛免疫缺陷病毒及犬免疫缺陷病毒。

鑒於式(I)化合物作為IRAK-4之選擇性抑制劑之活性，式(I)化合物可用於治療與MyD88 L265P突變相關之癌症，包括但不限於彌漫性大B細胞淋巴瘤之活化B細胞樣子集(ABC-DLBCL)；參考文獻：Ngo VN等人 (2011) Nature 470: 115-119；瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia, WM)；參考文獻：Treon SP等人 (2012) N. Engl. J. Med. 367:826-833；慢性淋巴球性白血病(CLL)；皮膚彌漫性大B細胞淋巴瘤；及原發性中樞神經系統淋巴瘤；參考文獻：Wang JQ等人(2014) Frontiers Immunol. 5:367-377。

式(I)化合物可用於治療與TLR2/活化IRAK1過表現相關之癌症，包括骨髓發育不良症候群(MDS)；參考文獻：Rhyasen G.W.等人 (2013) Cancer Cell 24:90-104。

當本文使用術語「IRAK-4相關病況」或「IRAK-4相關疾病或病症」時，每一者皆意欲如同詳盡地重複一般涵蓋所有上文所識別之病況以及任一其他受IRAK-4激酶活性影響之病況。

因此，本發明提供治療該等病況之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之至少一種式(I)化合物或其鹽。「治療有效量」意欲包括在單獨或組合投與時可有效抑制IRAK-4及/或治療疾病之本發明化合物之量。

治療IRAK-4激酶相關病況之方法可包含單獨或與彼此及/或可用於治療該等病況之其他適宜治療劑組合投與式(I)化合物。因此，「治療有效量」亦意欲包括有效抑制IRAK-4及/或治療與IRAK-4相關之疾病之所主張化合物之組合之量。

此等其他治療劑之實例包括皮質類固醇、咯利普蘭(rolipram)、卡弗他丁(calphostin)、細胞介素抑制性抗發炎藥物(CSAID)、介白素-10、糖皮質激素、水楊酸鹽、一氧化氮及其他免疫抑制劑；核轉位抑制劑，例如去氧精胺菌素(DSG)；非類固醇抗發炎藥物(NSAID)，例

如伊布洛芬(ibuprofen)、塞來考昔(celecoxib)及羅非昔布(rofecoxib)；類固醇，例如普賴松(prednisone)或地塞米松(dexamethasone)；抗病毒劑，例如阿巴卡韋(abacavir)；抗增殖劑，例如甲胺蝶呤(methotrexate)、來氟米特(leflunomide)、FK506 (他克莫司(tacrolimus)、PROGRAF®)；抗瘡疾藥，例如羥氯喹；細胞毒性藥物，例如安思平(azathioprine)及環磷醯胺；TNF- α 抑制劑，例如替尼達普(tenidap)、抗TNF抗體或可溶性TNF受體及雷帕黴素(rapamycin) (西羅莫司(sirolimus)或RAPAMUNE®)或其衍生物。

以上其他治療劑當與本發明化合物組合使用時可以(例如) *Physicians' Desk Reference* (PDR)中所指示或另外如由業內一般技術人員測定之彼等量使用。在本發明方法中，該(等)其他治療劑可在投與本發明化合物之前、同時或之後投與。本發明亦提供能夠治療 IRAK-4 激酶相關病況(包括如上文所述TLR及IL-1家族受體介導之疾病)之醫藥組合物。

製備方法

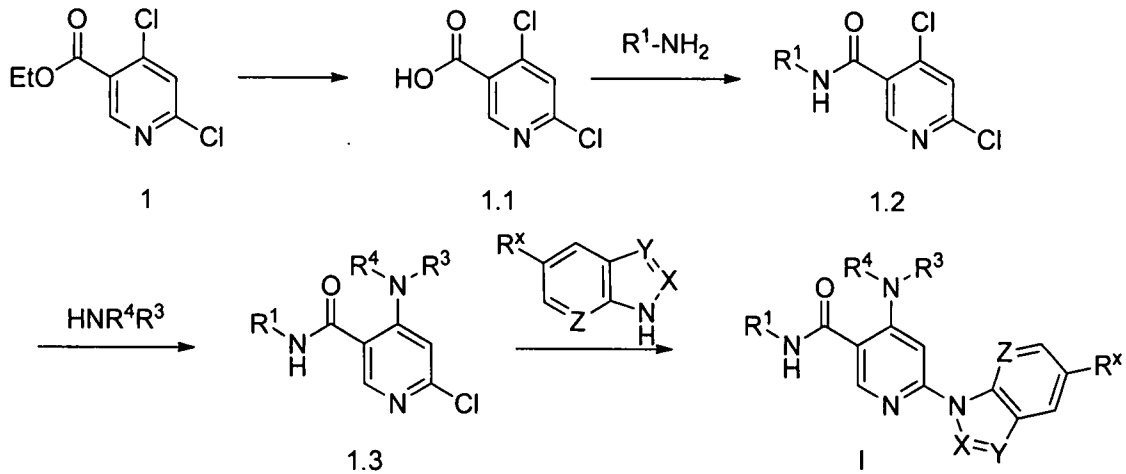
本發明化合物可以熟習有機合成技術者熟知之多種方式來製備。可使用下述方法以及合成有機化學領域已知之合成方法或熟習此項技術者所瞭解的該等方法之變化形式來合成本發明化合物。較佳方法包括(但不限於)下文所述彼等方法。本文所引用所有參考文獻之全部內容皆以引用方式併入本文中。

在此部分中所闡述之反應及技術係在適於所用試劑及材料且適用於所實施轉變之溶劑中進行。同樣，在下述合成方法之說明中，應瞭解所選擇所提出之所有反應條件(包括溶劑、反應氣氛、反應溫度、實驗持續時間及處理程序之選擇)皆為該反應之標準條件，熟習此項技術者應易於瞭解該等條件。熟習有機合成技術者應瞭解，分子各部分上所存在之官能基必須與所提出之試劑及反應相容。熟習此項

技術者可容易地瞭解對與反應條件相容之取代基之該等限制且則必須使用替代方法。有時此需要進行判斷以修改合成步驟之順序或選擇一種特定製程方案而非另一種，以獲得本發明之期望化合物。亦應認識到，在計劃此領域中之任一合成途徑時的另一主要考慮因素係慎重選擇用於保護本發明中所闡述之化合物中存在之反應官能基的保護基團。向受過訓練之執業醫師闡述許多替代方式之權威解釋係Greene等人(*Protective Groups in Organic Synthesis*，第3版，Wiley and Sons (1999))。

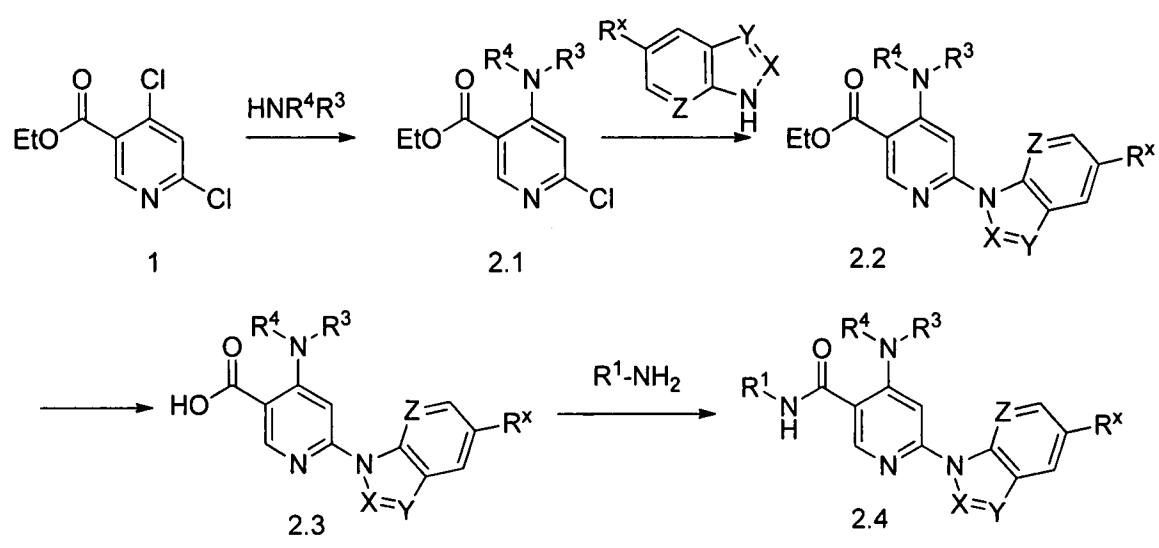
可根據反應圖1中所概述之方法製備通式(I)之化合物。將酯(1)水解成酸1.1，之後使用標準醯胺鍵形成條件與胺反應可得到二氯醯胺1.2。藉由與胺反應選擇性置換C4氯化物可得到單氯產物1.3。在觸媒(例如鈀)存在下使1.3與適當雜環親核劑反應可得到通式I化合物。

反應圖1



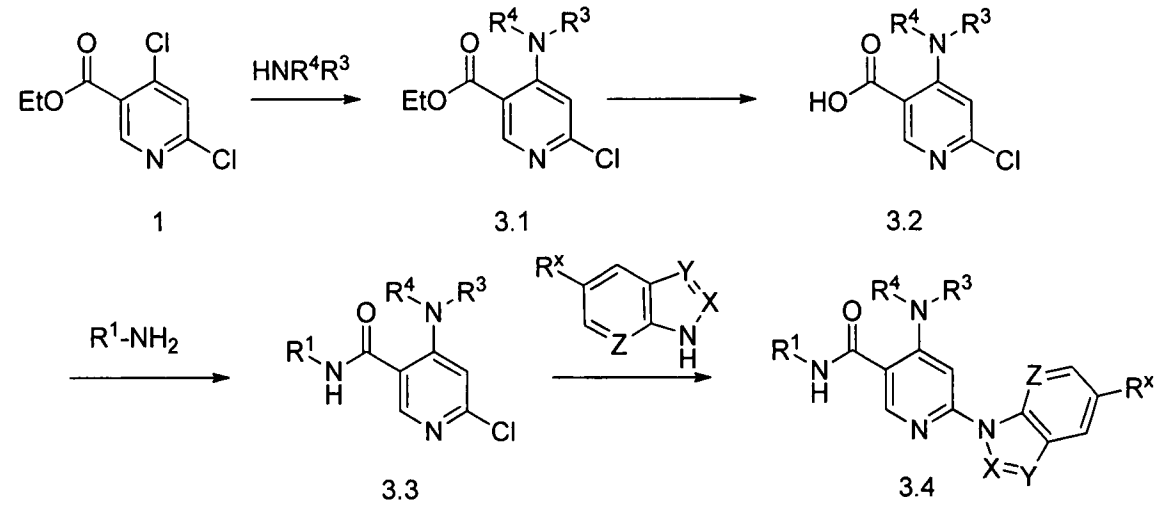
另一選擇為，可修改反應順序以改變整個合成以在不同製備階段達成在分子之不同位置處之變化。舉例而言，在反應圖2中，可首先使氯化物1與胺反應以形成單氯化酯2.1。隨後與雜環親核劑反應可形成二取代之中間體2.2。將酯水解成酸2.3，直至實施醯胺鍵形成，可得到最終類似物2.4。

反應圖2



關於取代順序之另一變化顯示於反應圖3中。首先，使二氯化物與胺反應可得到化合物3.1。用鹼(例如NaOH或KOH)使酯水解可得到酸3.2。與反應圖1中之醯胺1.3類似，可在適當溶劑中使用標準醯胺鍵形成反應條件(例如HOBt、EDC及DIPEA)使此酸與胺反應以形成醯胺3.3。隨後在金屬觸媒(例如鈀)存在下實施雜環胺偶合，可得到最終化合物3.4。

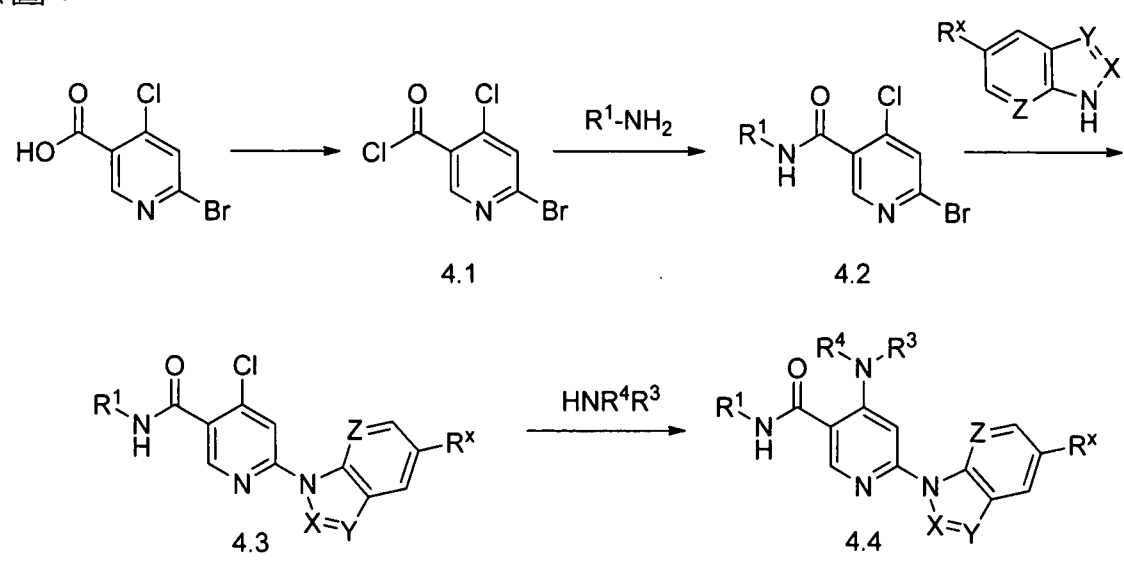
反應圖3



另一變化涉及合成以不同方式鹵化之吡啶核心以在合成之最後階段達成 HNR^3R^4 取代基之變化。可使6-溴-4-氯菸鹼酸與鹵化試劑(例如草醯氯)反應，以得到醯氯4.1。可進一步在適當溶劑(例如DCM)中在鹼(例如DIPEA或TEA)存在下使此醯氯與胺反應，以得到醯胺4.2。可在金屬觸媒(例如Pd)存在下在溶劑中使醯胺4.2與雜環胺反應，以得

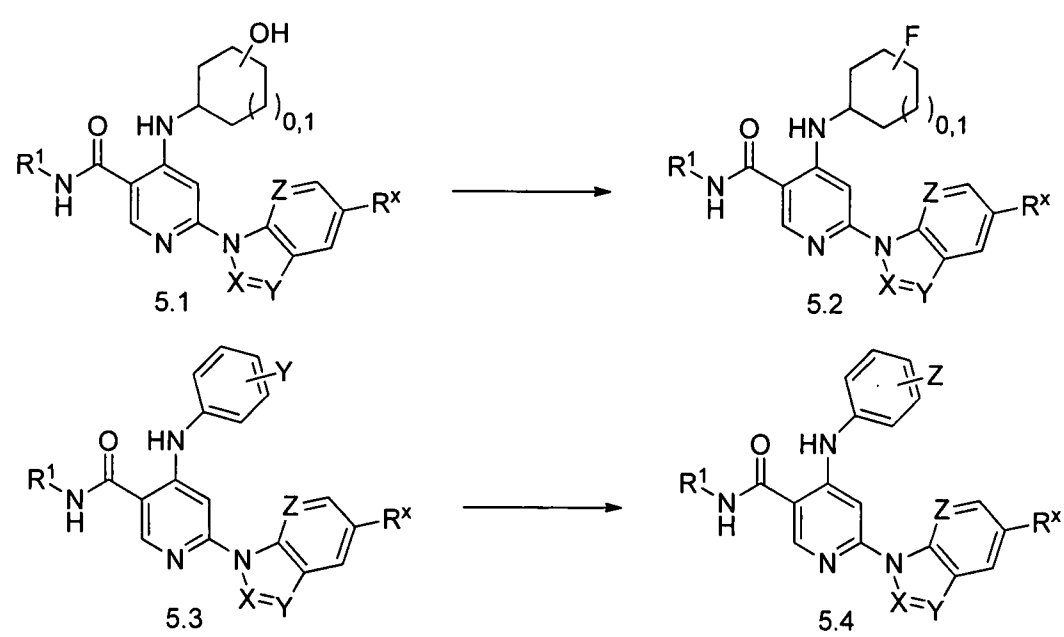
到化合物4.3。最後，在高溫下在鹼存在下可使化合物4.3與胺反應，以得到化合物4.4。

反應圖4



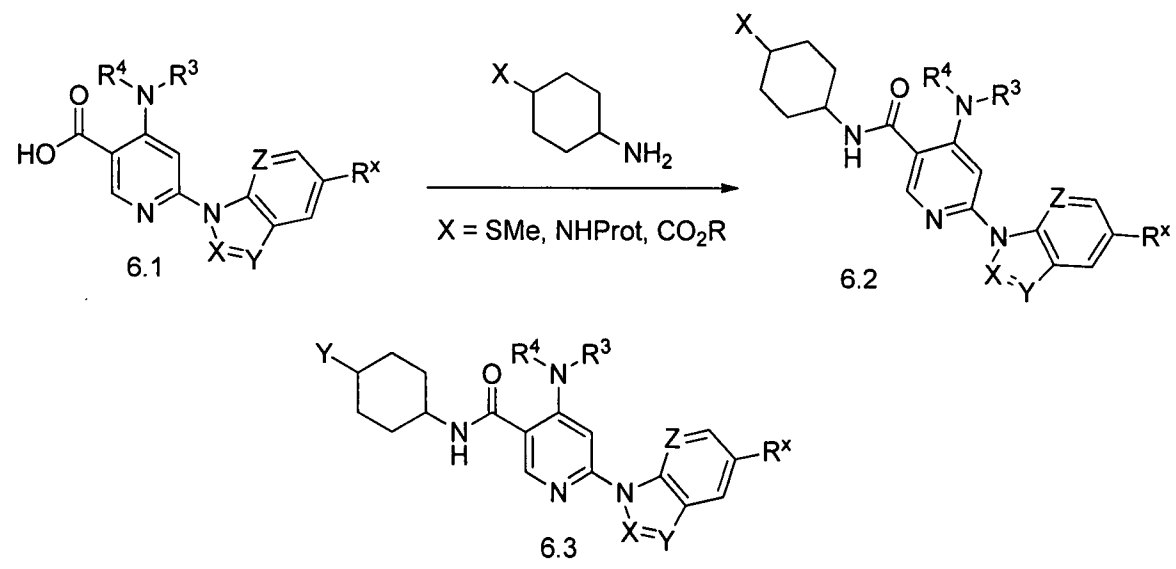
彼等熟習此項技術者亦應注意且顯而易見，能夠對所納入 R^1 、 R^2 及 R^3 基團進行合成處置。闡釋性實例顯示於反應圖5中。納入化合物5.1中之二級醇在適當溶劑(例如DCM)中用氟化試劑(例如DAST)處理後可轉化成氟類似物5.2。可存在不同於醇之其他官能基用於隨後官能化。舉例而言，可將硝基容易地轉化成胺且隨後官能化，且可將酯容易地轉化成酸、醯胺或雜環。另外，納入化合物5.3中之芳基或雜芳基可經由標準化學處置轉化成不同取代程度之類似物。舉例而言，在Y係硝基時，官能基可在標準還原條件下轉化成胺且進一步官能化為醯胺(Z係 $NHCOCH_3$)或磺醯胺(Z係 $NHSO_2CH_3$)。當然，可以與反應圖1-3中所概述之方法一致之方式實施合成處置之順序且不應限於實例製備之最終步驟。

反應圖5



另外，可在將 R^1 基團納入吡啶支架上後經由官能化對其作出改變。舉例而言，在反應圖6中，經由標準醯胺鍵形成條件將經適當保護之胺、硫化物或酯偶合至吡啶酸6.1以形成6.2。可進一步處置(胺去保護/官能化；硫化物氧化；酯水解/醯胺或雜環形成)化合物6.2以形成通式6.3之化合物。

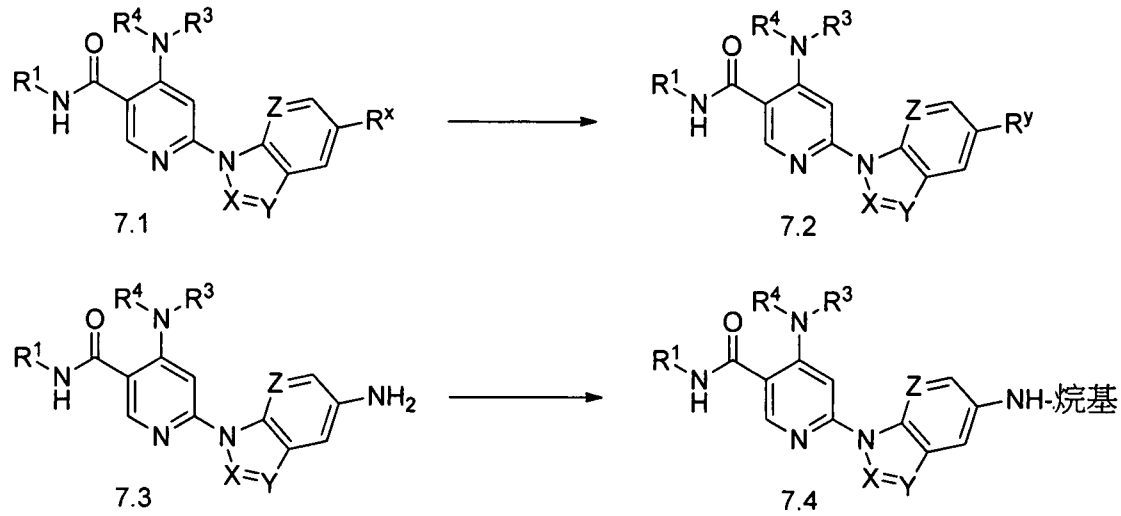
反應圖6



雜環取代基上之取代可經由反應圖7中所概述之方法完成。經適當官能化之前體(例如化合物7.1 (R^x 係諸如胺、酯或鹵素等官能基))之製備及與各種試劑(例如胺、芳基交叉偶合配偶體、氰化物)反應可形成式9.2化合物(R^x)。舉例而言，化合物7.3可經由在還原劑存在下與

醛反應轉化成化合物7.4。

反應圖7



實例

本發明化合物及用於製備本發明化合物之中間體可使用以下實例中所述之程序及相關程序製備。用於該等實例中之方法及條件以及該等實例中製備之實際化合物並不意欲具有限制性，而是意欲證實可如何製備本發明化合物。用於該等實例之起始材料及試劑當並非藉由本文所述程序製備時通常係自市面購得或報告於化學文獻中，或可藉由使用化學文獻中所述程序來製備。在以下實例中對本發明進行進一步定義。應瞭解，該等實例僅以闡釋性方式給出。自上述論述及實例，熟習此項技術者可確定本發明之基本特徵，且可在不背離其精神及範疇之情形下作出各種改變及修改，以使本發明適用於各種用途及條件。因此，本發明並不限於下文所闡述之闡釋性實例，而是由隨附於該等實例之申請專利範圍加以界定。

在所給出之實例中，片語「經乾燥及濃縮」通常係指經硫酸鈉或硫酸鎂乾燥有機溶劑中之溶液，之後自濾液過濾並移除溶劑(通常在減壓下且在適於所製備材料之穩定性之溫度下)。

使用Isco中壓層析裝置(Teledyne公司)利用預填充矽膠柱用所指示溶劑或溶劑混合物溶析來實施管柱層析。使用大小適合於所分離之

材料之量之反相管柱(Waters Sunfire C₁₈、Waters XBridge C₁₈、PHENOMENEX® Axia C₁₈、YMC S5 ODS或諸如此類)實施製備型高效液體層析(HPLC)，通常用增加之水中之甲醇或乙腈(亦含有0.05%或0.1%三氟乙酸或10 mM乙酸銨)之濃度之梯度以適於管柱大小及欲達成分離之溶析速率溶析。使用CHEMDRAW® Ultra (9.0.5版)(CambridgeSoft)確定化學名稱。使用下列縮寫：

BrettPhos = 2-(二環己基磷基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯

BrettPhos預觸媒 = [2-(2-胺基乙基)苯基](氯)鈀；二環己基({3,6-二甲氧基-2-[2,4,6-叁(丙-2-基)苯基]苯基})磷

Bn = 苄基

(BOC)₂O = 二(第三丁氧基羰基)醚

BOP=六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基叁-(二甲基胺基)磷鹽

鹽水=飽和氯化鈉水溶液

DAST = (二乙基胺基)三氟化硫

DCM = 二氯甲烷

DIPEA = *N,N*-二異丙基乙胺

DMA = *N,N*-二甲基乙醯胺

DMF = *N,N*-二甲基甲醯胺

DMSO =二甲亞砜

Et =乙基

EtOAc =乙酸乙酯

EtOH =乙醇

g =克

h =小時

HATU =六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲

鎗鹽

LCMS =液相層析-質譜

MeCN =乙腈

MeOH = 甲醇

MTBE =甲基第三丁基醚

NaHCO₃ (aq) =飽和碳酸氫鈉水溶液

n-BuLi =正丁基鋰。

NH₄OAc =乙酸銨

Pd₂(dba)₃=叁(二亞苺基丙酮)二鈀

PyBOP = 六氟磷酸溴三吡咯啶基鎂鹽

t-BuOH = 第三丁醇

TEA =三乙胺

TFA =三氟乙酸

THF = 四氫呋喃

Xantphos = 4,5-雙(二苺基膦基)-9,9-二甲基咕噸

HPLC條件：

方法A：SunFire C18 (4.6×150 mm)，3.5 μ，流動相A：95:5水/MeCN，0.05% TFA；流動相B：95:5 MeCN/水，0.05% TFA；1 mL/min，12 min梯度。

方法B：XBridge Phenyl (4.6×150 mm)，3.5 μ，流動相A：95:5水/MeCN，0.05% TFA；流動相B：95:5 MeCN/水，0.05% TFA；1 mL/min，12 min梯度。

方法C：Ascentis Express C18 (2.1×50 mm)，2.7 μ，流動相A：95:5水/MeCN，10 mM NH₄OAc；流動相B：5:95水/MeCN，10 mM NH₄OAc；1.1 mL/min，3 min梯度，50℃。

方法D：Ascentis Express C18 (2.1×50 mm)，2.7 μ，流動相A：

95:5水/MeCN，0.01% TFA；流動相B：5:95水/MeCN，0.01% TFA；
1.1 mL/min，3 min梯度，50℃。

方法E：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μ；
流動相A：5:95 MeCN:水與10 mM乙酸銨；流動相B：95:5 MeCN:水
與10 mM乙酸銨；溫度：50℃；梯度：經3分鐘0-100% B，隨後於
100% B下保持0.75分鐘；流速：1.11 mL/min；檢測：UV，於220 nm
下。

方法F：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，
1.7 μ；流動相A：5:95 MeCN:水與0.1%三氟乙酸；流動相B：95:5
MeCN:水與0.1%三氟乙酸；溫度：50℃；梯度：經3分鐘0-100% B，
隨後於100% B下保持0.75分鐘；流速：1.11 mL/min；檢測：UV，於
220 nm下。

方法G：Ascentis Express C18 (4.6×50 mm)，2.7 μ，流動相A：
95:5水/MeCN，10 mM NH₄OAc；流動相B：5:95水/MeCN，10 mM
NH₄OAc；4 mL/min，4 min梯度，50℃。

方法H：Ascentis Express C18 (2.1×50 mm)，2.7 μ，流動相A：
95:5水/MeCN，0.1% TFA；流動相B：5:95水/MeCN，0.1% TFA；1.1
mL/min，3 min梯度，50℃。

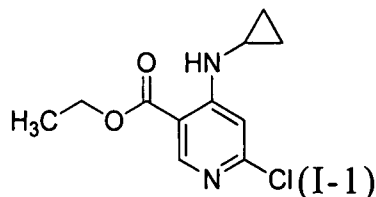
方法I：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.0 × 50 mm，
1.7 μ；流動相A：10:90 MeCN:水與0.1%三氟乙酸；流動相B：90:10
MeCN:水與0.1%三氟乙酸；溫度：40℃；梯度：經1.5分鐘0-100%
B，隨後於100% B下保持0.75分鐘；流速：1.0 mL/min；檢測：UV，
於220 nm下。

方法J：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，
1.7 μ；流動相A：100%水與0.05%三氟乙酸；流動相B：100% MeCN
與0.05%三氟乙酸；溫度：40℃；梯度：經1.8分鐘20-100% B，隨後

於100% B下保持0.2分鐘；流速：0.8 mL/min；檢測：UV，於220 nm下。

中間體1

6-氯-4-(環丙基胺基)菸鹼酸乙酯

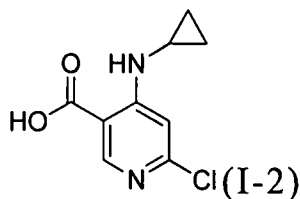


向4,6-二氯菸鹼酸乙酯(50 g, 227 mmol)於DMA (500 mL)中之溶液中添加DIPEA (39.7 mL, 227 mmol)及環丙胺(17.6 mL, 250 mmol)。

在90℃下將混合物加熱5 h。在攪拌下將反應混合物淬滅於碎冰中。攪拌所得漿液並過濾，以得到粗產物(42 g，產率91%)，其未經進一步純化即使用。LCMS m/z 241.1 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (m, 2H), 0.58 (m, 2H)。

中間體2

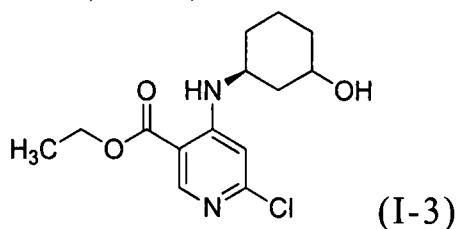
6-氯-4-(環丙基胺基)菸鹼酸



向6-氯-4-(環丙基胺基)菸鹼酸乙酯(2 g, 8.31 mmol)於EtOH (14 mL)中之溶液中添加LiOH·H₂O (1.02 g, 25 mmol)及水(6 mL, 8.31 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌1 h。在真空中移除溶劑並用1.5 N HCl將pH調節至3至4。濾出所得固體並乾燥，以得到白色固體狀6-氯-4-(環丙基胺基)菸鹼酸(1.5 g，82%產率)。LCMS m/z 213.2 ($M+H$)⁺。

中間體3

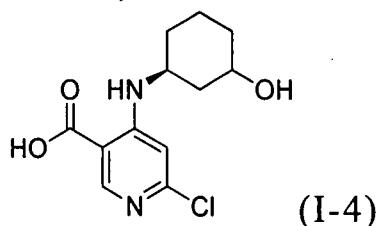
6-氯-4-(((1S)-3-羥基環己基)胺基)菸鹼酸乙酯



中間體I-3係根據實例5之步驟1之通用程序使用4,6-二氯菸鹼酸乙酯及(3S)-3-胺基環己醇製得。LC/MS：ZORBAX® SB C18, 4.6 × 50 mm, 5 μm；溶劑A = 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA；溶劑B = 90% MeOH: 10% H₂O: 0.1% TFA；經2 min梯度0-100% B (運行時間3 min)；滯留時間：1.65 min；LCMS (ES-API), *m/z* 299.0 (M+H)。

中間體4

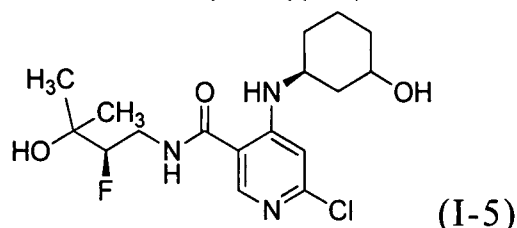
6-氯-4-(((1S)-3-羥基環己基胺基)菸鹼酸



中間體I-4係根據實例5之步驟3之通用程序使用6-氯-4-(3-羥基環己基胺基)菸鹼酸酯製得。LC/MS：ZORBAX® SB C18, 4.6 × 50 mm, 5 μm；溶劑A = 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA；溶劑B = 90% MeOH: 10% H₂O: 0.1% TFA；經2 min梯度0-100% B (運行時間3 min)；滯留時間：1.095 min；LCMS (ES-API), *m/z* 271.0 (M+H)。

中間體5

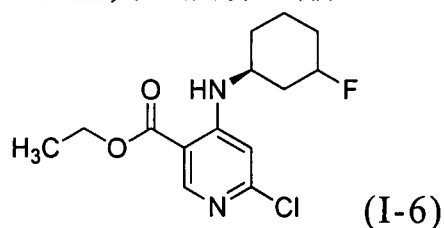
6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1S)-3-羥基環己基胺基)菸鹼醯胺



中間體I-5係根據實例5之步驟4之通用程序使用(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇及6-氯-4-(((1S)-3-羥基環己基胺基)菸鹼酸製得。

中間體6

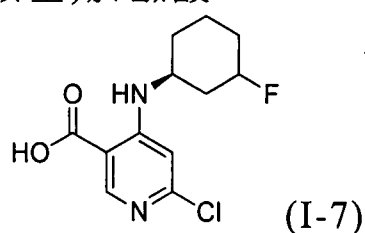
6-氯-4-((1S)-3-氟環己基胺基)菸鹼酸乙酯



將6-氯-4-((3-羟基環己基)胺基)菸鹼酸乙酯(0.3 g, 1當量)於DCM (10 mL)中之溶液冷卻至-78℃並將混合物攪拌5 min。向反應混合物中添加Xtal-氟-E (1.2當量)。在完成添加後，將反應混合物攪拌5 min。在-78℃下用飽和NH₄Cl溶液淬滅反應混合物並用DCM萃取(2次)。將有機層收集在一起，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。經由管柱層析(EtOAc:石油醚)純化所得粗物質，以得到6-氯-4-((1S)-3-氟環己基胺基)菸鹼酸乙酯。LC/MS：ZORBAX® SB C18，4.6 × 50 mm，5 μm；溶劑A = 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA；溶劑B = 90% MeOH: 10% H₂O: 0.1% TFA；經2 min梯度0-100% B (運行時間3 min)；滯留時間：1.981 min；LCMS (ES-API), *m/z* 301 (M+H)。

中間體7

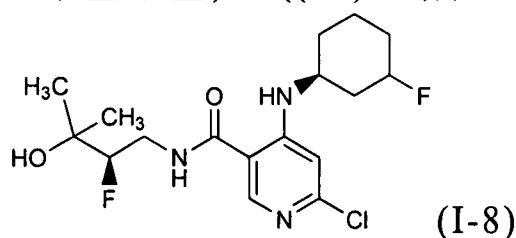
6-氯-4-((1S)-3-氟環己基胺基)菸鹼酸



中間體I-7係根據實例5之步驟3之通用程序使用6-氯-4-((1S)-3-氟環己基胺基)菸鹼酸酯製得。LC/MS：ZORBAX® SB C18，4.6 × 50 mm，5 μm；溶劑A = 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA；溶劑B = 90% MeOH: 10% H₂O: 0.1% TFA；經2 min梯度0-100% B (運行時間3 min)；滯留時間：1.393 min；LCMS (ES-API), *m/z* 273.0 (M+H)。

中間體8

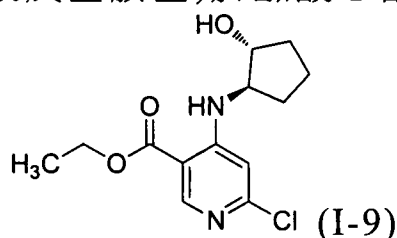
6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1S)-3-氟環己基胺基)菸鹼醯胺



中間體8係根據實例5之步驟4之通用程序使用(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇及6-氯-4-((1S)-3-氟環己基胺基)菸鹼酸製得。

中間體9

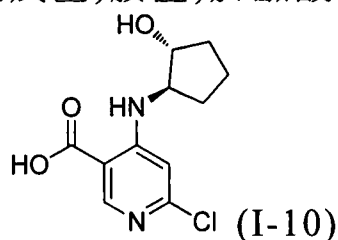
6-氯-4-((1R,2R)-2-羥基環戊基胺基)菸鹼酸乙酯



中間體9係根據實例5之步驟1之通用程序使用4,6-二氯菸鹼酸乙酯及(1R,2R)-2-胺基環戊醇製得。LC/MS: Ascentis Express C18, 5 × 2.1 mm, 2.7 μm; 溶劑A = 2% ACN: 98% H₂O: 10 mM NH₄COOH; 溶劑B = 98% ACN: 2% H₂O: 10 mM NH₄COOH; 經1.5 min梯度0 - 100% B; 滯留時間: 1.786 min; LCMS (ES-API), *m/z* 285.2 (M+H)。

中間體10

6-氯-4-(((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基)菸鹼酸

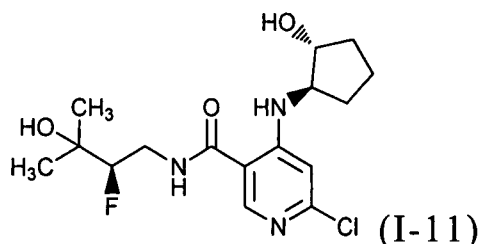


向於 THF (10 mL)、MeOH (4 mL) 及水 (2 mL) 中之 6-氯-4-(((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基)菸鹼酸乙酯(1.3 g, 4.57 mmol)中添加 LiOH (0.328 g, 13.7 mmol)並將混合物於室溫下攪拌18 h。蒸發有機層並用1.5N HCl將粗製混合物之pH調節至6以沈澱粗製酸。濾出固體並

在真空下乾燥，以得到6-氯-4-(((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基)菸鹼酸 (0.95 mg, 81%產率)。LCMS (ES-API), m/z 257.4 (M+H)。

中間體11

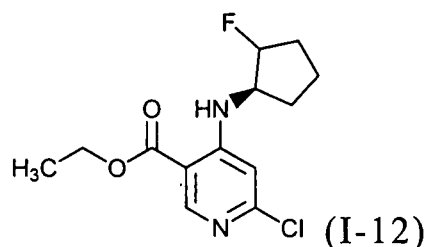
6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基)菸鹼醯胺



向於DMF (10 mL)中之6-氯-4-(((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基)菸鹼酸(900 mg, 3.51 mmol)與(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(425 mg, 3.51 mmol)之溶液中添加HATU (1333 mg, 3.51 mmol)及DIPEA (0.612 mL, 3.51 mmol)。於室溫下使反應混合物攪拌18 h。在真空下移除DMF並用水稀釋粗物質並用乙酸乙酯萃取。用NaHCO₃洗滌乙酸乙酯層，隨後乾燥並濃縮，以得到1.4 g粗物質，藉由管柱層析(CHCl₃:MeOH:9.5/0.5)對其進行純化，以提供產物。LCMS m/z 360.5 (M+H)。

中間體12

6-氯-4-((1R)-2-氟環戊基胺基)菸鹼酸乙酯



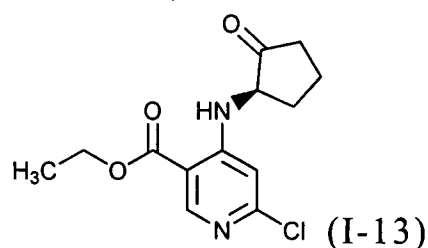
將6-氯-4-(((2S)-2-羥基環戊基)胺基)菸鹼酸乙酯(1.0 g, 1當量)於DCM (15 mL)中之溶液冷卻至0℃。逐滴添加DAST (0.7 mL, 1.5當量)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。再次將反應混合物冷卻至0℃並用10% NaHCO₃溶液淬滅。將產物於DCM中萃取。用DCM洗滌水層

(2次)。合併有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析使用矽膠及EtOAc:石油醚純化粗產物，以獲得期望產物。

LC/MS: Ascentis Express C18, 5 × 2.1 mm, 2.7 μm; 溶劑A = 2% ACN: 98% H₂O: 10 mM NH₄COOH; 溶劑B = 98% ACN: 2% H₂O: 10 mM NH₄COOH; 經1.5 min梯度0 - 100% B; 滯留時間: 2.013 min; LCMS (ES-API), *m/z* 287.2 (M+H)。

中間體13

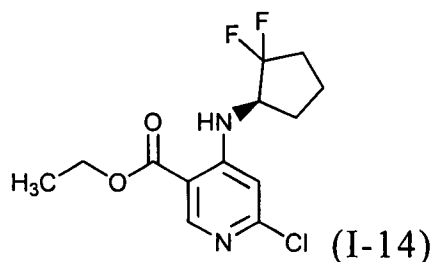
(R)-6-氯-4-(2-側氧基環戊基胺基)菸鹼酸乙酯



向6-氯-4-(((2S)-2-羥基環戊基)胺基)菸鹼酸乙酯(0.5 g, 1當量)於DCM (20 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin Periodinane) (2.98 g, 4當量)。將反應混合物於室溫下攪拌10 min。濃縮反應混合物並將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並經由CELITE®床過濾。濃縮濾液。藉由急驟管柱層析使用矽膠及EtOAc:石油醚純化粗產物，以獲得期望產物。LC/MS: Ascentis Express C18, 5 × 2.1 mm, 2.7 μm; 溶劑A = 2% ACN: 98% H₂O: 10 mM NH₄COOH; 溶劑B = 98% ACN: 2% H₂O: 10 mM NH₄COOH; 經1.5 min梯度0 - 100% B; 滯留時間: 1.863 min; LCMS (ES-API), *m/z* 283.2 (M+H)。

中間體14

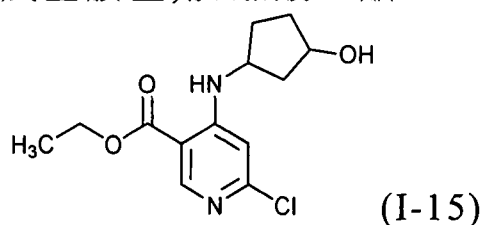
(R)-6-氯-4-(2,2-二氟環戊基胺基)菸鹼酸乙酯



將DCM (10 mL)中之6-氯-4-((2-側氧基環戊基)胺基)菸鹼酸乙酯 (0.57 g, 1當量)冷卻至0℃。將DAST (0.67 mL, 2.5當量)逐滴添加至反應混合物中並使其於室溫下過夜。用DCM稀釋反應混合物，於0℃下用10% NaHCO₃淬滅。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析使用矽膠及EtOAc:石油醚純化粗產物，以獲得期望產物。LC/MS: PUROSPHER® Star RP-18, 4 × 55 mm, 3 μm; 溶劑A = 10% ACN: 90% H₂O: 20 mM NH₄OAc; 溶劑B = 90% ACN: 10% H₂O: 20 mM NH₄COOAc; 經1.5 min梯度0 - 100% B (運行時間3.2 min); 滯留時間: 2.017 min; LCMS (ES-API), *m/z* 305 (M+H)。

中間體15

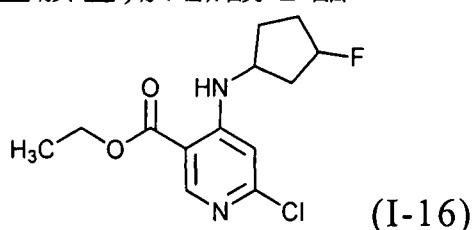
6-氯-4-((1S)-3-羥基環戊基胺基)菸鹼酸乙酯



中間體15係自3-胺基環戊醇及4,6-二氯菸鹼酸乙酯遵循實例5中所概述之標準程序製得。LC/MS: Acquity BEH C18 2.1 × 50 mm, 1.8 μ; 溶劑A = 0.1% TFA, 於水中; 溶劑B = 0.1% TFA, 於ACN中; 經2 min梯度0-100% B; 滯留時間: 0.70 min; LCMS (ES-API), *m/z* 285.1 (M+H)。

中間體16

6-氯-4-((1S)-3-氟環戊基胺基)菸鹼酸乙酯

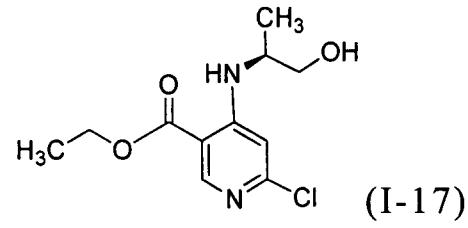


中間體16係根據針對6-氯-4-((1R)-2-氟環戊基胺基)菸鹼酸乙酯之製備所概述之方法自6-氯-4-(3-羥基環戊基胺基)菸鹼酸乙酯與DAST

之反應製得。LC/MS：XBridge Phe 8，4.6 × 30 mm，3.5 μm；溶劑A = 2% ACN：98% H₂O：10 mM NH₄COOH；溶劑B = 98% ACN：2% H₂O：10 mM NH₄COOH；經1.5 min梯度0-100% B（運行時間3.2 min）；滯留時間：1.165 min；LCMS (ES-API)，*m/z* 287.0 (M+H)。

中間體17

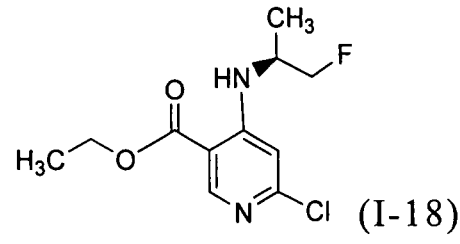
(S)-6-氯-4-((1-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼酸乙酯



向4,6-二氯菸鹼酸乙酯(1.0 g, 4.54 mmol)於DMA (5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (2.381 mL, 13.63 mmol)及(S)-2-胺基丙-1-醇(0.424 mL, 5.45 mmol)。於100℃下將反應混合物攪拌3 h，冷卻至室溫並在真空中移除溶劑。向水中添加殘餘物並用乙酸乙酯萃取。經無水Na₂SO₄乾燥有機溶液，過濾，並濃縮。經由管柱層析純化產物，以得到(S)-6-氯-4-((1-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼酸乙酯(1.1 g，產率93%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 8.22 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 8.20-8.24 (m, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 6.85-6.88 (m, 1 H) 4.97-4.97 (m, 1 H) 4.99 (t, *J*=5.27 Hz, 1 H) 4.30 (q, *J*=7.03 Hz, 1 H) 4.26-4.33 (m, 2 H) 3.73-3.82 (m, 1 H) 3.39-3.52 (m, 2 H) 1.29-1.34 (m, 3 H) 1.16 (m, 3 H)；LCMS 259.3 (M+H)⁺。

中間體18

(S)-6-氯-4-((1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼酸乙酯

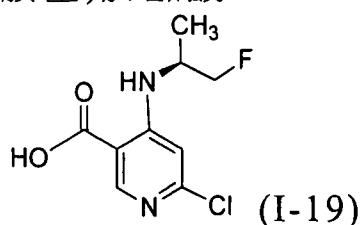


於-78℃下向(S)-6-氯-4-((1-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼酸乙酯(2 g,

7.73 mmol)於THF (15 mL)中之攪拌溶液中添加DAST (2.55 mL, 19.33 mmol)。隨後使反應混合物升溫至室溫並攪拌過夜。用10% NaHCO₃水溶液淬滅反應並用EtOAc萃取。經無水Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並濃縮，以得到粗物質，其經由管柱層析法純化，以得到產物(1.2 g，產率60%)。LCMS 261.0 (M+H)⁺。

中間體19

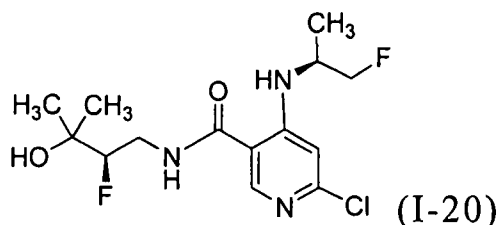
(S)-6-氯-4-((1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼酸



向(S)-6-氯-4-((1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼酸乙酯(1.3 g, 4.99 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加LiOH (0.615 g, 14.96 mmol)及水(3 mL, 4.99 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌1 h。TLC顯示不存在起始材料。濃縮混合物並使用1.5N HCl酸化至3至4之pH。過濾所得固體，以得到米色固體狀(S)-6-氯-4-((1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼酸(1.0 g，41%產率)。LCMS 233.2 (M+H)⁺。

中間體20

6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼醯胺

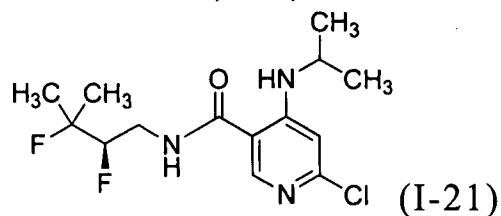


向(S)-6-氯-4-((1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼酸(0.650 g, 2.79 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.952 mL, 11.18 mmol)、(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(0.406 g, 3.35 mmol)及HATU (1.062 g, 2.79 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌1 h。將反應混合物用水(50 mL)

稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物用10%碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。經由管柱層析純化粗物質，以得到淺黃色油狀6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼醯胺(0.4 g, 42%產率)。LCMS 336.2 (M+H)⁺。

中間體21

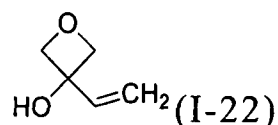
(R)-6-氯-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺



於-40℃下向(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(250 mg, 0.79 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加DAST (0.21 mL, 1.57 mmol)。使反應物緩慢升溫至室溫。將反應物於室溫下攪拌30 min，隨後用MeOH淬滅並濃縮。藉由管柱層析使用己烷中之0-40% EtOAc純化粗產物，以得到白色固體狀(R)-6-氯-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(80 mg, 29%產率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.41 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)。

中間體22

3-乙烯基氧雜環丁-3-醇

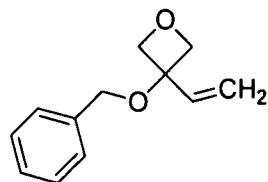


在乾燥燒瓶中，在氮氣氛下，將氧雜環丁-3-酮(2.1 g, 29.1 mmol)於無水THF (100 mL)中之攪拌溶液冷卻至0℃，並以維持內部溫度低於10℃之速率逐滴用乙烯基溴化鎂(1M，於THF中) (50 mL, 50.0 mmol)處理。將反應混合物攪拌10分鐘，隨後升溫至室溫且攪拌2小

時。將反應混合物倒入飽和氯化銨(200 mL)中。將混合物攪拌5分鐘，分離各層，並用二乙醚(75 mL)萃取水相4次。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮，以產生淺黃色油狀3-乙烯基氧雜環丁-3-醇(2.66 g, 26.6 mmol, 91%產率)，其原樣用於下一步驟。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.31 (dd, $J=17.4, 10.8$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J=17.4, 0.7$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J=10.8, 0.7$ Hz, 1H), 4.70 (q, $J=7.0$ Hz, 4H), 2.31 (s, 1H)。

中間體23

3-(苄基氧基)-3-乙烯基氧雜環丁烷



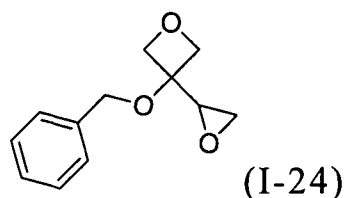
(I-23)

將3-乙烯基氧雜環丁-3-醇(1.0 g, 9.99 mmol)於無水THF (50 mL)中之攪拌溶液冷卻至5°C並用氫氧化鈉(60%，於礦物油中) (0.799 g, 19.98 mmol)處理。將混合物於5°C下攪拌1小時，隨後用苄基溴(2.495 mL, 20.98 mmol)及四丁基碘化銨(0.369 g, 0.999 mmol)處理。使反應混合物緩慢達到室溫，並攪拌18小時，此時藉由TLC (3:1己烷/乙酸乙酯；UV/KMnO₄)判斷反應完全。經由旋轉蒸發器蒸發約一半THF，且將剩餘溶液倒入飽和氯化銨中。將混濁混合物用二乙醚萃取三次，隨後將合併之醚相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。經由MPLC在80 g矽膠管柱上以60 mL/min用5%至25%丙酮/己烷經10個管柱體積溶析對殘餘物進行層析。彙集含有期望產物之部分並在真空中濃縮，以產生3-(苄基氧基)-3-乙烯基氧雜環丁烷(1.58 g, 8.31 mmol, 83%產率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.45-7.29 (m, 5H), 6.14 (dd, $J=17.6, 10.8$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J=17.6, 0.7$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J=10.9, 0.8$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.65 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.42 (s,

2H)。

中間體24

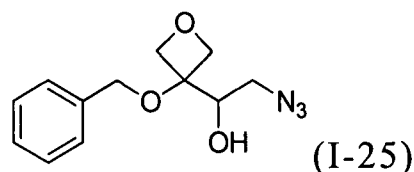
3-(苄基氧基)-3-(環氧乙烷-2-基)氧雜環丁烷



將3-(苄基氧基)-3-乙基氧雜環丁烷(3.13 g, 16.45 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液冷卻至5℃並用m-CPBA (8.11 g, 36.2 mmol)處理。使反應混合物緩慢達到室溫，於回流下加熱1小時，隨後冷卻至室溫並攪拌42小時，此時藉由LCMS判斷反應完全。將混合物冷卻至5℃並用半飽和亞硫酸氫鈉(150 mL)處理。使混合物達到室溫並攪拌30分鐘，隨後經由旋轉蒸發器蒸發大部分DCM。將所得非均相混合物用乙酸乙酯(30 mL)萃取3次，隨後將合併之有機相用飽和碳酸氫鈉洗滌3次並用鹽水洗滌一次，隨後經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，以產生3-(苄基氧基)-3-(環氧乙烷-2-基)氧雜環丁烷(3.32 g, 16.10 mmol, 98%產率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.45-7.30 (m, 5H), 4.75 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.48 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J=3.6, 2.8$ Hz, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.94-2.90 (m, 1H)。

中間體25

2-疊氮基-1-(3-(苄基氧基)氧雜環丁-3-基)乙醇

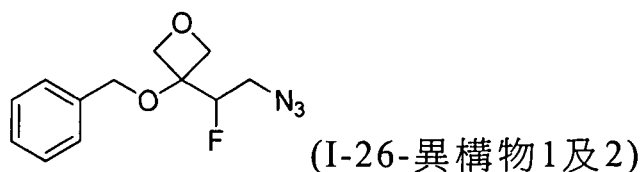


將3-(苄基氧基)-3-(環氧乙烷-2-基)氧雜環丁烷(3.7 g, 17.94 mmol)及疊氮化鈉(1.749 g, 26.9 mmol)於丙酮/水(1:1) (40 mL)中之混合物於室溫下攪拌60小時。蒸發大部分丙酮，且將反應混合物之剩餘部分用

飽和氯化銨(20 mL)處理。將混濁溶液用二氯甲烷(30 mL)萃取3次，且將合併之水相用水洗滌一次並用鹽水洗滌一次，隨後經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。經由MPLC在40 g矽膠管柱上以40 mL/min利用5%至50%二氯甲烷/己烷梯度經12個管柱體積溶析對殘餘物進行層析。彙集含有期望產物之部分並在真空中濃縮，以產生琥珀色油狀2-疊氮基-1-(3-(苄基氧基)氧雜環丁-3-基)乙醇(2.31 g, 9.27 mmol, 51.7%產率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.45-7.31 (m, 5H), 4.94-4.81 (m, 4H), 4.79 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.22-4.09 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 2H), 2.38 (d, *J*=6.6 Hz, 1H)。

中間體26

3-(2-疊氮基-1-氟乙基)-3-(苄基氧基)氧雜環丁烷

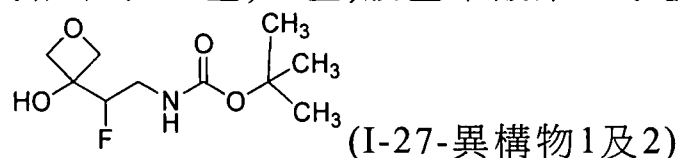


將2-疊氮基-1-(3-(苄基氧基)氧雜環丁-3-基)乙醇(1.2 g, 4.81 mmol)於無水二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液冷卻至-78℃並用二乙基胺基三氟化硫(1.209 mL, 9.15 mmol)處理。將混合物於-78℃下攪拌2小時，隨後使其達到室溫並攪拌42小時。將反應混合物倒入攪拌之冰冷飽和碳酸鈉溶液(200 mL)中，並將混合物攪拌30分鐘。分離各層，將水相用二氯甲烷(50 mL)萃取兩次，並將合併之有機相經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。經由MPLC在80 g矽膠管柱上以60 mL/min用5%至30%丙酮/己烷梯度經10個管柱體積溶析對殘餘物進行層析。彙集含有產物之部分並在真空中濃縮，以產生無色油狀3-(2-疊氮基-1-氟乙基)-3-(苄基氧基)氧雜環丁烷(0.65 g, 2.59 mmol, 53.7%產率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.46-7.31 (m, 5H), 5.04-4.82 (m, 5H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.63 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.70 (ddd, *J*=19.6, 13.6, 7.0 Hz,

1H), 3.58-3.43 (m, 1H)。藉由超臨界流體層析使用以下條件對鏡像異構物進行拆分：儀器：Thar Preparative SFC-350；管柱：CHIRALPAK® AD (5×25 cm, 5 μm)；BPR壓力：100巴；溫度：30℃；流速：270 mL/min；流動相：CO₂/ MeOH (87/13)；檢測器波長：212 nm；分離程式：順序注射；注射：0.90 mL，且循環時間為3.25 min。分離產生：第一-溶析異構物：3-(2-疊氮基-1-氟乙基)-3-(苄基氧基)氧雜環丁烷，異構物1 (0.25 g, 1.00 mmol, 77%產率)；第二-溶析異構物：3-(2-疊氮基-1-氟乙基)-3-(苄基氧基)氧雜環丁烷，異構物2 (0.19 g, 0.73 mmol, 53%產率)。

中間體27

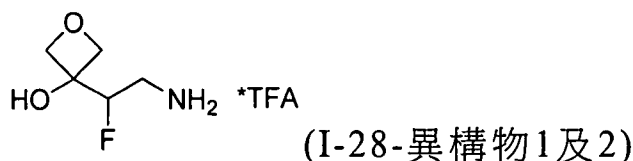
(2-氟-2-(3-羥基氧雜環丁-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯



在氮下向Parr瓶中裝入20%碳上氫氧化鈣(100 mg, 0.142 mmol)，且將觸媒用甲醇潤濕。向容器中裝入3-(2-疊氮基-1-氟乙基)-3-(苄基氧基)氧雜環丁烷，異構物2 (122 mg, 0.486 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液及BOC-酸酐(0.135 mL, 0.583 mmol)，並藉由在真空下抽空容器三次並用氮再加壓使混合物脫氣。將混合物於50 psi下氫化9小時，此時藉由LCMS判斷反應完全。藉由過濾移除觸媒並用甲醇徹底沖洗。將合併之濾液及沖洗物在真空中濃縮，以產生淺黃色油狀(2-氟-2-(3-羥基氧雜環丁-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯，異構物2 (135mg, 0.574mmol, 118%產率)，其原樣用於下一步驟。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.96 (bd, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.89 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.76-4.67 (m, 2H), 4.66-4.48 (m, 3H), 3.77-3.58 (m, 1H), 3.45 (tdd, *J*=15.8, 6.2, 4.2 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H)。

中間體28

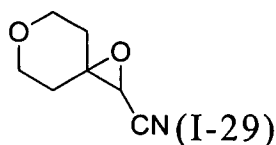
3-(2-胺基-1-氟乙基)氧雜環丁-3-醇，TFA鹽



將(2-氟-2-(3-羥基氧雜環丁-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯，中間體27，異構物2 (0.6 g, 2.55 mmol)於無水二氯甲烷(3 mL)中之溶液冷卻至5°C並用TFA (3 mL, 38.9 mmol)處理。將反應混合物於5°C下攪拌1小時，此時藉由TLC判斷反應完全。在真空中濃縮混合物，且將殘餘物自1:1 DCM/甲苯(10 mL)濃縮一次，隨後自DCM (10 mL)濃縮兩次以移除殘餘TFA。將殘餘物在真空下乾燥3小時，以產生無色油狀3-(2-胺基-1-氟乙基)氧雜環丁-3-醇，異構物2，TFA (0.66 g, 2.65 mmol, 104%產率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 5.11-4.94 (m, 1H), 4.75 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.66-4.58 (m, 3H), 3.30-3.23 (m, 1H)。

中間體29

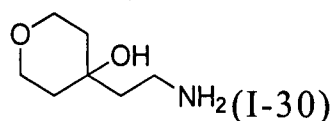
1,6-二氧雜螺[2.5]辛烷-2-甲腈



向二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮(2.5 g, 25 mmol)及2-氯乙腈(1.89 g, 25 mmol)之混合物中逐滴添加第三丁醇鉀於第三丁醇(1.0 M, 25 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌過夜並用水(50 mL)淬滅。用乙酸乙酯(100 mL)萃取混合物。將有機層用水及鹽水洗滌，隨後經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。經由管柱層析(10-60%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，以得到黃色油狀1,6-二氧雜螺[2.5]辛烷-2-甲腈(2.9 g, 83%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95-3.80 (m, 4H), 3.35 (s, 1H), 2.18-2.01 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 1H)。

中間體30

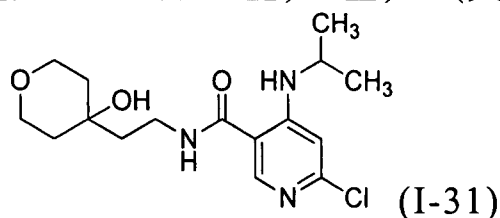
4-(2-胺基乙基)四氫-2H-吡喃-4-醇



將1,6-二氧雜螺[2.5]辛烷-2-甲腈(3.0 g, 22 mmol)及10%碳載Pd (0.3 g)於甲醇(40 mL)中之混合物在氫氣球下攪拌2 h。經由CELITE® 墊過濾混合物並濃縮濾液。將殘餘物溶解於THF (50 mL)中。向氫化鋁鋁(1.6 g, 43 mmol)及THF (100 mL)之混合物中逐滴添加該溶液，且將混合物於回流溫度下攪拌2小時。在冷卻至0℃後，添加Na₂SO₄·10H₂O (16 g)及KF (2.5 g)並將混合物攪拌過夜。過濾後，濃縮濾液，並用1,4-二噁烷中之4N HCl酸化殘餘物。濃縮混合物並自乙醇-醚結晶殘餘物。過濾沈澱，以得到呈HCl鹽形式之4-(2-胺基乙基)四氫-2H-吡喃-4-醇(2.1 g, 67%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.94-3.65 (m, 6H), 2.57 (s, 2H), 1.95-1.51 (m, 6H)。

中間體31

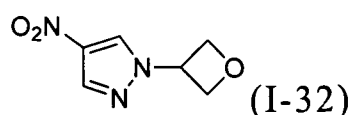
6-氯-N-(2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺



向6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(0.1 g, 0.47 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HOBt (0.7 g, 0.51 mmol)及EDC (0.1 g, 0.51 mmol)。將混合物於室溫下攪拌0.5 h且隨後添加4-(2-胺基乙基)四氫-2H-吡喃-4-醇鹽酸鹽(0.09 g, 0.49 mmol)及DIPEA (0.17 mL, 0.978 mmol)。將混合物攪拌2 h，用水淬滅，攪拌並過濾，以產生米色固體狀6-氯-N-(2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(67 mg, 42%產率)。

中間體32

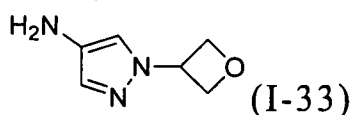
4-硝基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑



於0℃下向4-硝基-1H-吡唑(4 g, 35 mmol)於THF (80 mL)中之攪拌溶液中添加氧雜環丁-3-醇(2.9 g, 39 mmol)、三苯基膦(11.1 g, 42 mmol)及偶氮二甲酸二-第三丁基酯(10.6 g, 46 mmol)。將混合物於室溫下攪拌16 h。隨後濃縮反應混合物以產生粗產物。經由管柱層析純化產物，以得到4-硝基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑(4.4 g, 74%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.91 (m, 4H)。

中間體33

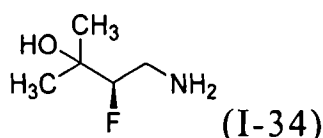
1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-胺

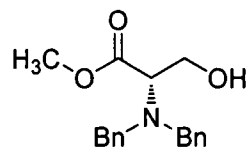


向4-硝基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑(4.4 g, 26 mmol)於MeOH (80 mL)中之溶液中添加Pc/C (2.77 g, 2.6 mmol)並藉由在真空下抽空容器並用氫再加壓使混合物脫氣。在氣球壓力下氫化混合物。在TLC指示反應完全後，使混合物脫氣，並在氮下經由纖維玻璃濾紙過濾反應混合物。將濾餅用甲醇(300 mL總沖洗體積)徹底洗滌，且在真空中濃縮合併之濾液及沖洗物以獲得1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-胺(3.4 g, 94%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.16 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.81 (m, 4H), 3.88 (br s, 2H)。

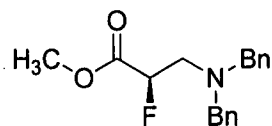
中間體34

(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇

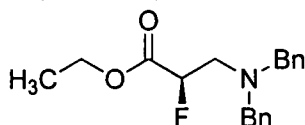




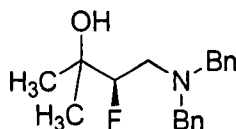
步驟1：向 K_2CO_3 (34.8 g, 2當量)於DMF (280 mL)中之溶液中添加L-絲胺酸甲基酯鹽酸鹽(1當量)、碘化鉀(10.8 g, 0.5當量)及苄基溴(38 mL, 2.5當量)。將混合物於室溫下攪拌16 h。在減壓下濃縮反應混合物以移除過量DMF且隨後用EtOAc稀釋。用鹽水及水洗滌有機層。分離出有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析經由矽膠(EtOAc:石油醚作為溶析劑)來純化粗物質，以得到2-(二苄基胺基)-3-羥基丙酸甲酯。 ^1H NMR: 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ 2.49 (s, 1H), 3.58-3.59 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 2H), 3.73-3.75 (m, 2H), 3.77-3.80 (m, 3H), 3.90-3.94 (m, 2H), 7.24-7.38 (m, 10H)。



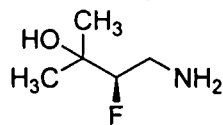
步驟2：在 N_2 氣氛下向2-(二苄基胺基)-3-羥基丙酸甲酯(15 g, 1當量)於THF (95 mL)中之冰冷溶液中逐滴添加DAST (13.1 mL, 1.23當量)並將反應混合物於室溫下攪拌14 h。於 0°C 下用10% NaHCO_3 水溶液淬滅反應混合物並萃取至乙酸乙酯中(兩次)。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析使用矽膠及EtOAc:石油醚純化粗產物，以得到(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸甲酯。 ^1H NMR: 400 MHz, CDCl_3 : δ 2.93-3.11 (m, 2H), 3.51-3.55 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.82-3.85 (m, 2H), 4.98-5.13 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 10H)。



步驟3：(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸乙酯係根據如針對(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸甲酯之合成所述之方法製得。



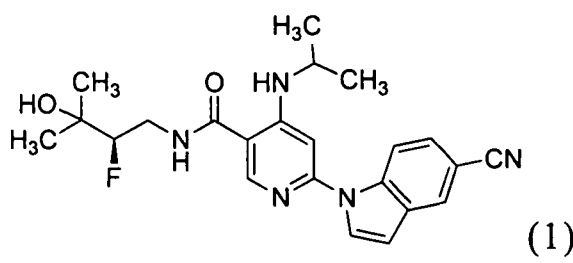
步驟4：於0℃下在N₂氣氛下向(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸乙酯 (15 g, 1當量)於THF (150 mL)中之溶液中逐滴添加溴化甲鎂(3M, 存於二乙醚中) (15 mL, 2.5當量)。使反應混合物緩慢達到室溫並攪拌1 h。於0℃下用飽和氯化銨水溶液淬滅反應混合物並萃取至乙酸乙酯中 (2次)。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析使用矽膠及EtOAc:石油醚純化粗產物，以得到(R)-4-(二苄基胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-醇。¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0.92-0.92 (m, 3H), 0.98-0.98 (m, 3H), 2.53-2.94 (m, 2H), 3.51-3.81 (m, 4H), 4.34-4.46 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 7.22-7.40 (m, 10H)。

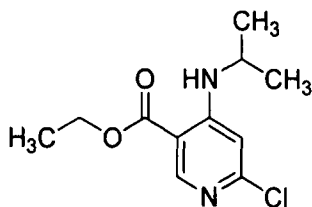


步驟5：向(R)-4-(二苄基胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-醇(44 g, 146 mmol)於MeOH (400 mL)中之溶液中添加Pd/C (3.11 g, 29.2 mmol)及PdOH₂ (2.05 g, 14.6 mmol)並將混合物抽空並回填H₂氣體並攪拌18 h。經由CELITE®使用500 mL甲醇過濾反應混合物並濃縮濾液，以得到(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(16.8 g, 95%產率)。¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.06 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 2.64-2.91 (m, 2H), 3.96-4.16 (m, 1H)。

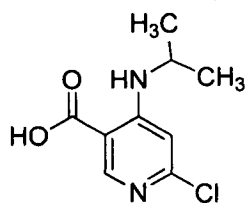
實例1

(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺

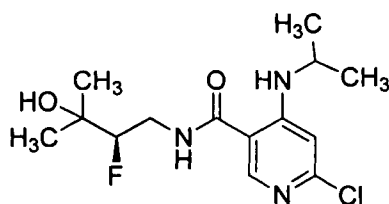




步驟1：向4,6-二氯菸鹼酸乙酯(10 g, 45 mmol)於DMA (40 mL)中之溶液中添加丙-2-胺(5.3 g, 91 mmol)及DIPEA (31.7 mL, 182 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌48h。將反應混合物用MTBE稀釋並用水(3×)萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，以得到粗產物。藉由急驟層析經由矽膠(10% EtOAc:石油醚作為溶析劑)純化產物，以得到6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸乙酯(8.3 g, 75%產率)作為結晶固體。LCMS *m/z* 243.7 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。



步驟2：向6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸乙酯(7 g, 28.8 mmol)於EtOH (70 mL)中之溶液中添加水(30 mL)及LiOH (2.1g, 87 mmol)。將混合物攪拌3 h，濃縮並用1.5 N HCl酸化。收集所得固體並乾燥，以得到白色固體狀6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(5.3 g, 85%產率)。LCMS 215.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.32 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。



步驟3：向6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(2.9 g, 13.51 mmol)於DMF

中之攪拌溶液中添加(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(1.637 g, 13.51 mmol)、HATU (6.16 g, 16.21 mmol)及DIPEA (9.44 mL, 54.0 mmol)。將反應混合物攪拌18 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用水(3×)洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮以提供粗製化合物，經由管柱層析(10-40%乙酸乙酯/石油醚)對其進行純化，以得到米色固體狀(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(2.8 g, 65%產率)。LCMS 318.1 (M+H): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 1.16 (m, 12H)。

實例1：

向(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(100 mg, 0.315 mmol)及1H-吡啶-5-甲腈(44.7 mg, 0.315 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (308 mg, 0.944 mmol)及Xantphos (72.8 mg, 0.126 mmol)。將反應容器用N₂吹掃20 min，隨後添加Pd₂(dba)₃ (115 mg, 0.126 mmol)並再次吹掃5 min。將容器於110℃下在密封管中加熱18h。將反應混合物冷卻至室溫，經由CELITE®過濾並用EtOAc (50 mL)稀釋。將粗製混合物用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，隨後經Na₂SO₄乾燥。濃縮經過濾之溶液以產生粗製化合物，經由矽膠層析(50% EtOAc，於己烷中)對其進行純化，以得到(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(20 mg, 15%產率)。LCMS 424.2 (M+H)⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.60, 8.80 Hz, 1H), 6.87-6.89 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.37 (ddd, J = 2.00, 9.20, 49.20 Hz, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H), 3.62-3.78 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.00 Hz, 6H),

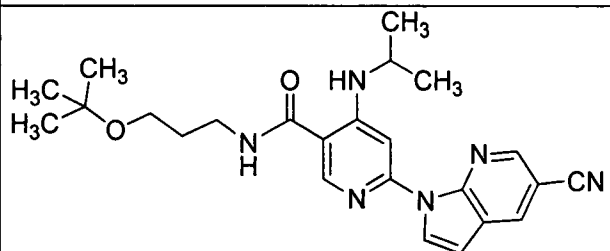
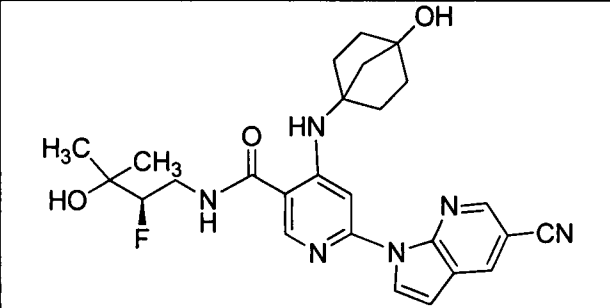
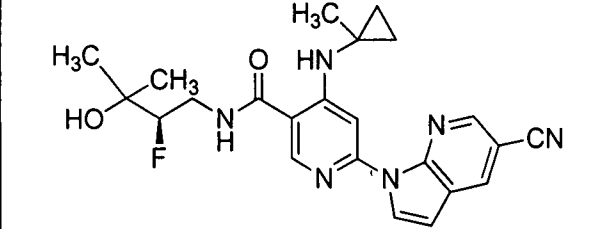
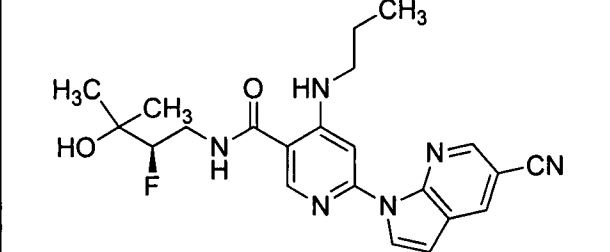
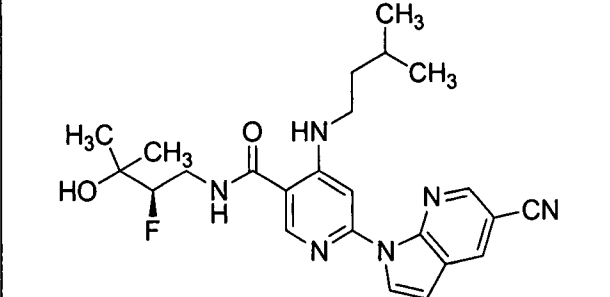
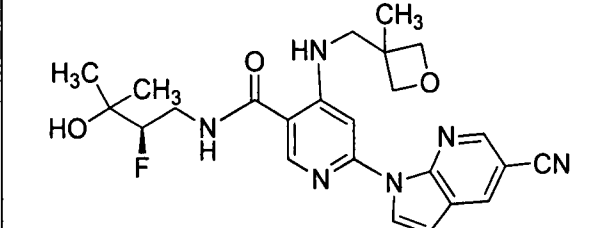
1.18 (d, $J = 6.80$ Hz, 6H) ; LC/MS: 424.2 (M+H) ; HPLC rt 9.47 min , 條件A。

表4中之實例係針對實例1所概述之方法使用適當起始材料及胺製得。未測定非鏡像異構物之絕對立體化學。

表4

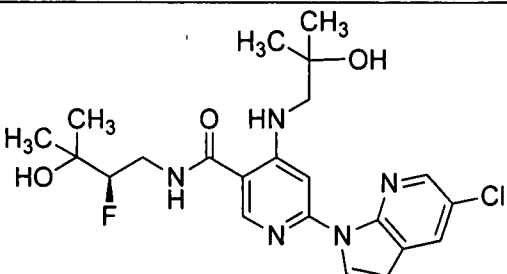
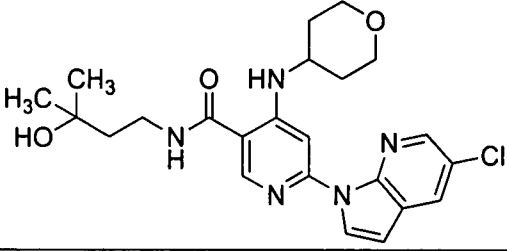
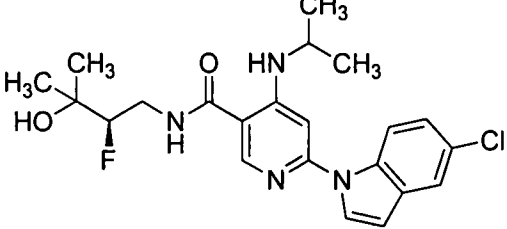
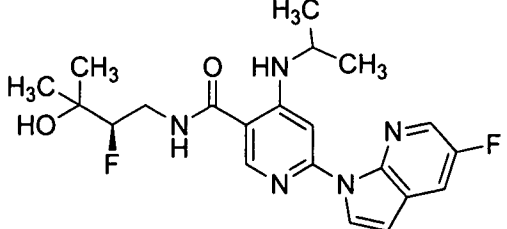
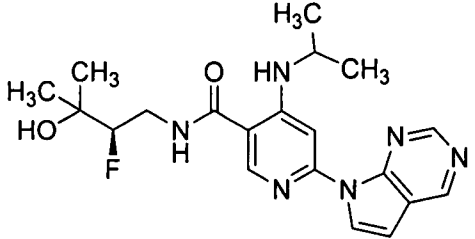
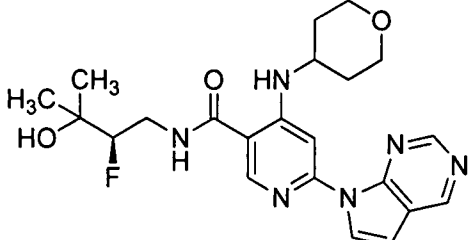
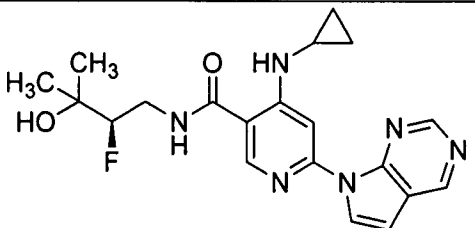
實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
2		8.60	A	423.2
3		7.62	A	467.2
4		7.35	A	411.2
5		9.12	B	465.5
6		14.2	A , 25 min 梯度	437.2
7 非鏡像異構 物1		7.92	A	467.2

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
8 非鏡像異構 物2		7.91	A	467.1
9		6.22	A	441.4
10		9.37	A	451.6
11		1.70	E	406.9
12		1.56	E	449.2
13		2.40	E	517.2
14		1.78	E	431.2

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
15		2.29	E	435.2
16		1.52	E	493.3
17		8.56	B	437.0
18		1.89	E	425.4
19		2.07	E	453.3
20		1.55	E	467.4

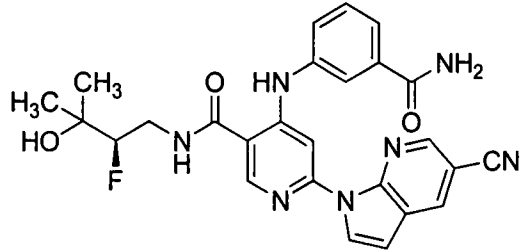
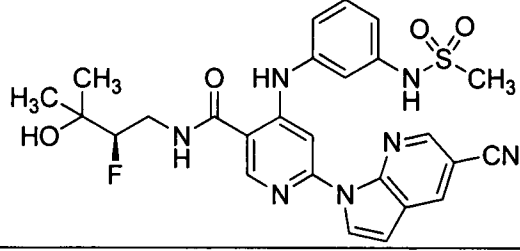
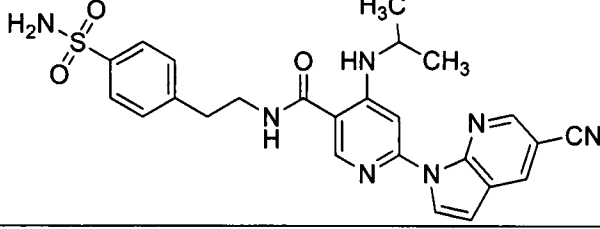
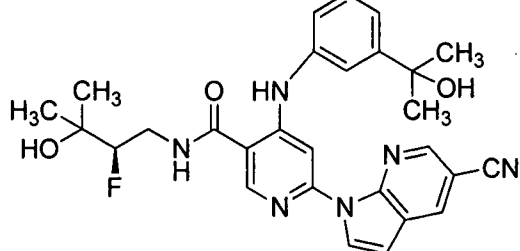
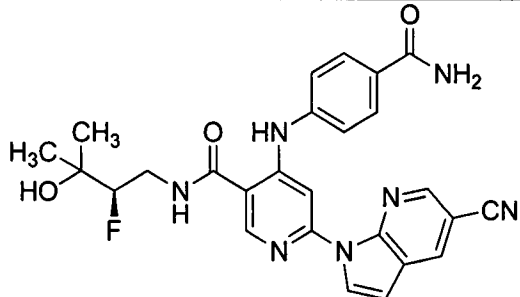
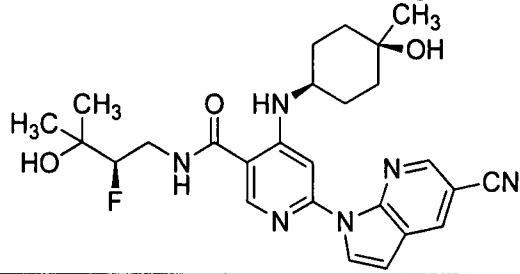
實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
21 非鏡像異構 物1		6.34	A	453.2 (M-H)
22 非鏡像異構 物2		6.35	A	453.2 (M-H)
23		8.21	B	425.0
24 非鏡像異構 物1		6.15	A	467.0
25 非鏡像異構 物2		6.15	A	467.0
26 非鏡像異構 物3		6.35	A	467.0
27非鏡像異 構物4		6.35	A	467.0

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
28		7.13	A	467.2
29		1.35	E	453.3
30		6.89	A	467.5
31		1.99	E	446.0
32		1.72	E	476.1
33		2.06	E	420.2
34		2.06	E	432.2

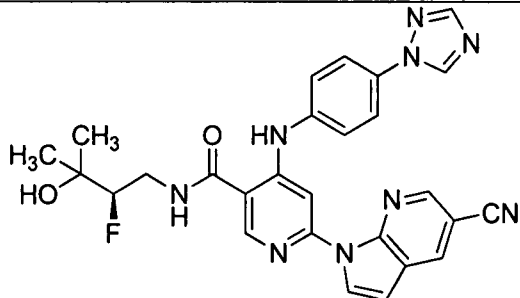
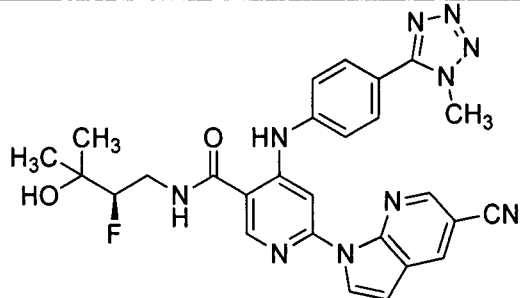
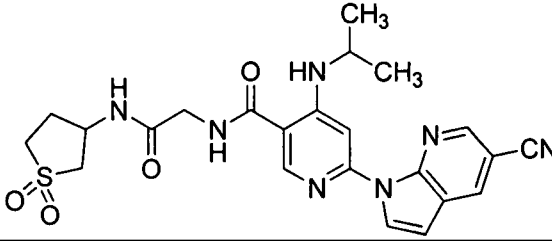
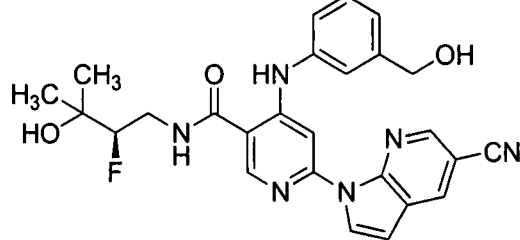
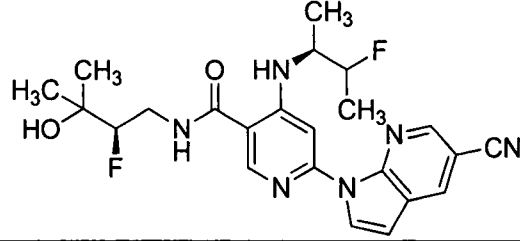
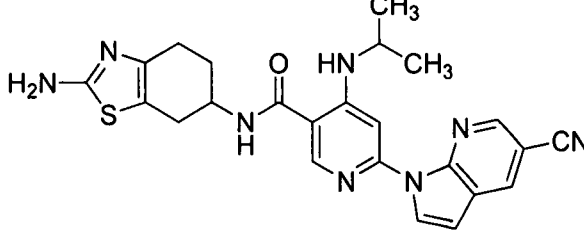
實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
35		1.80	E	464.0
36		2.02	E	458.1
37		2.14	E	433.2
38		7.55	B	418.2
39		1.39	E	401.2
40		1.19	E	443.2
41		1.28	E	399.1

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
42		1.06	E	431.1
43		1.30	E	425.2
44		1.36	E	383.2
45		12.28	B , 15 min 梯度	457.0
46		1.61	E	475.1
47		2.17	E	421.2
48 非鏡像異構 物1		7.78	B	411.2

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
49 非鏡像異構 物2		8.00	B	411.2
50		1.48	E	538.1
51		1.92	E	490.2
52		1.39	C	487.0
53		1.80	E	473.1
54		1.54	E	516.2
55		1.51	E	516.2

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
56		1.42	E	502.2
57		1.59	E	552.2
58		8.65	B	504.0
59		1.74	E	517.3
60		1.37	E	502.2
61		1.66	E	495.3

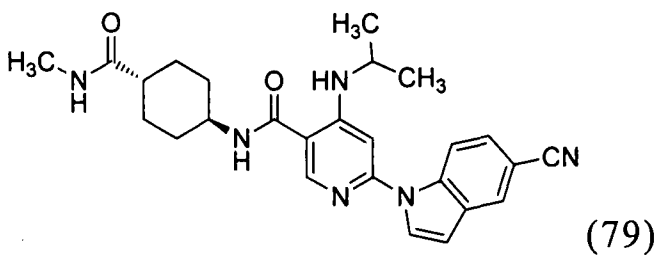
實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
62		1.52	E	495.2
63		7.43	A	442.2
64		1.76	E	516.1
65		9.04	A	469.0
66		1.78	E	484.2
67		1.90	E	525.3

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
68		1.65	E	526.3
69		1.58	E	541.1
70		7.14	B	495.8 (M+)
71		1.51	E	489.3
72		1.35	C	457.0
73		1.73	E	473.2

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
74		1.85	E	400.1
75		7.59	B	425.6
76		1.90	E	433.6 (M+)
77		6.71	B	455.5
78		1.72	E	443.2

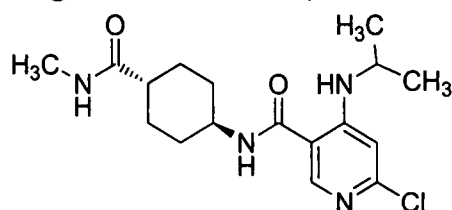
實例 79

6-(5-氰基-1H-吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺



步驟1：於25℃下向(反式)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己烷甲酸(250 mg, 1.03 mmol)、PyBOP (535 mg, 1.03 mmol)及亨尼氏鹼(Hunig's Base)(0.538 mL, 3.08 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加甲胺，HCl (104 mg, 1.541 mmol)。2小時後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用10% LiCl沖洗(3×)。將有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮，以提供白色固體((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(250 mg, 85%產率)作為產物。LCMS (TFA) 201.1 (M+H-第三丁基)⁺。

步驟2：於25℃下向((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(250 mg, 0.975 mmol)於二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之4N HCl (2.438 mL, 9.75 mmol)。將反應混合物攪拌3小時，隨後自二氯甲烷(5×)濃縮以提供棕褐色固體狀(反式)-4-胺基-N-甲基環己烷甲醯胺，HCl (150 mg, 71.8%產率)。



步驟3：於25℃下向6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(100 mg, 0.466 mmol)、PyBOP (242 mg, 0.466 mmol)及亨尼氏鹼(0.244 mL, 1.398 mmol)於DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加(反式)-4-胺基-N-甲基環己烷甲醯胺，HCl (90 mg, 0.466 mmol)。1小時後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用10% LiCl沖洗(3×)。將有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮以提供米色固體狀6-氯-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(130 mg, 71.2%產率)。

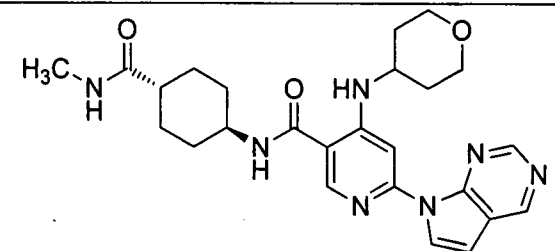
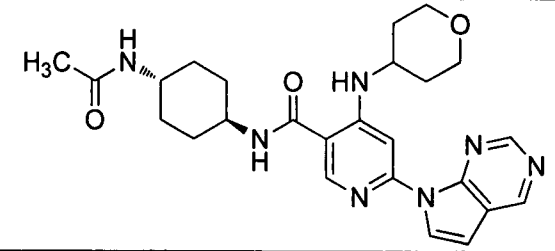
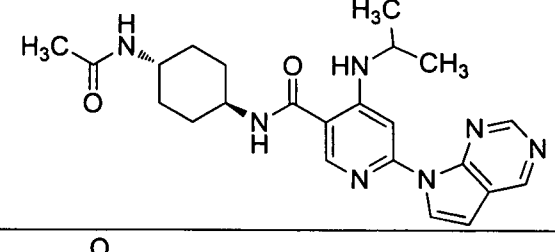
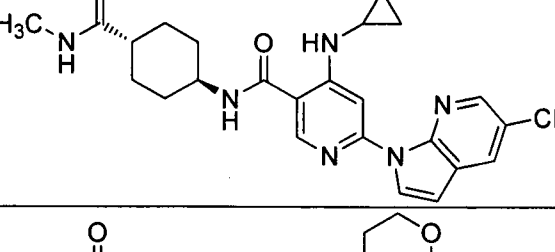
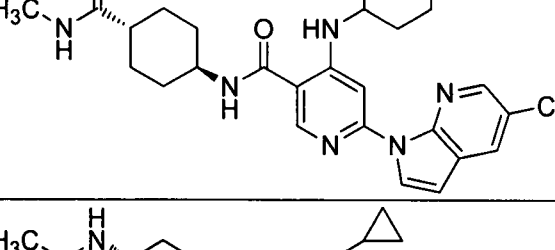
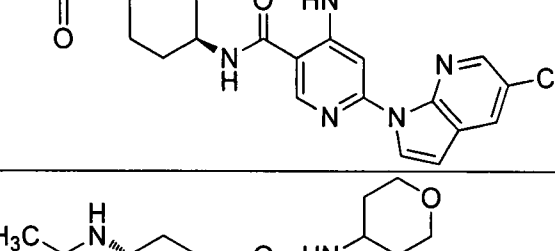
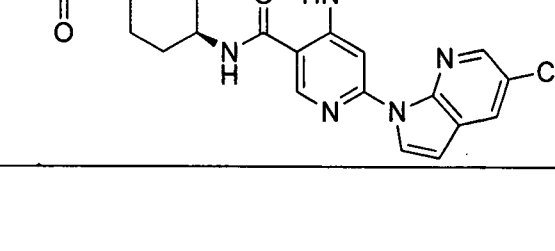
步驟4：於室溫下向6-氯-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(20 mg, 0.057 mmol)於6:1第三丁醇/DMA (1 mL)中之攪拌溶液中添加1H-吡啶-5-甲腈(8.06 mg, 0.057 mmol)及

K₂CO₃ (23.50 mg, 0.170 mmol)。將反應容器用N₂吹掃5 min，隨後添加BrettPhos預觸媒(2.264 mg, 2.83 μmol)並再次吹掃5 min。將容器於150℃下在微波管中加熱40 min。將反應混合物冷卻至室溫。過濾反應混合物，隨後濃縮濾液並經由製備型HPLC純化，以提供白色固體6-(5-氰基-1H-吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺，2 TFA (11 mg, 28%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.25 (s, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.54 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.61 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.09 (dt, J=3.3, 1.5 Hz, 3H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.71 (d, J=12.4 Hz, 2H), 1.40 (qd, J=13.0, 3.0 Hz, 2H), 1.18 (qd, J=12.6, 3.2 Hz, 2H), 1.10 (d, J=6.4 Hz, 6H)。 LCMS 458.55 (M+H)⁺。 HPLC rt 1.72 min，條件E。

表5中之實例係使用針對實例79所概述之通用方法使用適當起始材料及胺製得。

表5

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
80		1.58	E	460.2
81		1.27	E	436.2

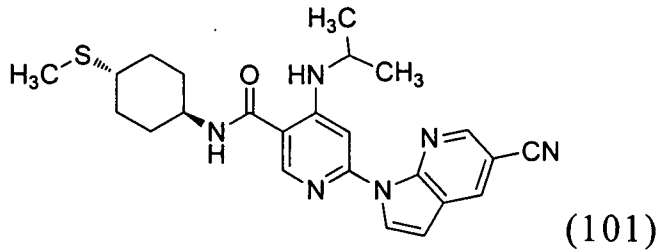
實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
82		1.10	E	478.2
83		1.11	E	478.2
84		1.29	E	436.2
85		7.25	B	458.8
86		1.40	E	501.8 (M+)
87		1.63	E	458.2
88		1.55	E	502.2

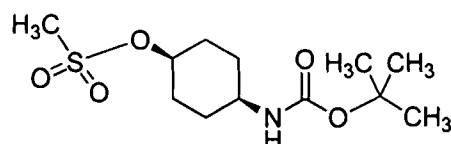
實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
89		11.20	B , 18 min 梯度	476.0
90		1.82	E	488.3
91		1.73	E	486.3
92		1.71	E	474.3
93		11.74	A , 18 min 梯度	490.0
94		1.69	E	463.0
95		2.13	E	448.2

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
96		8.35	B	461.0
97		1.90	E	476.2
98		7.19	B	419.2
99		1.91	E	433.3
100		8.21	A	447.0

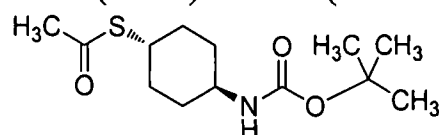
實例101

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(
(甲基硫基)環己基)菸鹼鹽胺

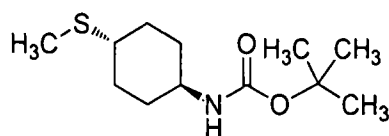




步驟1：於0℃下向((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基甲酸第三丁基酯(1.00 g, 4.64 mmol)及三乙胺(3.24 mL, 23.22 mmol)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加甲磺醯氯(0.543 mL, 6.97 mmol)。於0℃下將混合物攪拌15 min，隨後用水稀釋。分離各層並用飽和碳酸氫鈉(1×)、之後鹽水(1×)沖洗有機層。將有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮以提供淺琥珀酸固體狀(1s,4s)-甲磺酸4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基酯(3.20 g, 89%產率)。LCMS (TFA) 238.0 (M+H-第三丁基)⁺。

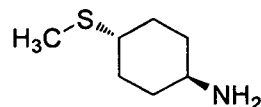


步驟2：於室溫下向(1s,4s)-甲磺酸4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基酯(3.20 g, 10.91 mmol)於DMF (40 mL)中之攪拌溶液中添加硫代乙酸鉀(1.869 g, 16.36 mmol)。在80℃下在防護罩下將反應混合物加熱7小時，隨後於室溫下加熱48小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用10% LiCl (2×)、飽和氯化銨(1×)、飽和碳酸氫鈉(1×)及鹽水(2×)沖洗。將有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮，以提供黑色油狀物作為粗產物。經由管柱層析進行純化，從而提供S-硫代乙酸((反式)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基)酯(820 mg, 27.5%產率)。LCMS (TFA) 218.0 (M+H-第三丁基)⁺。

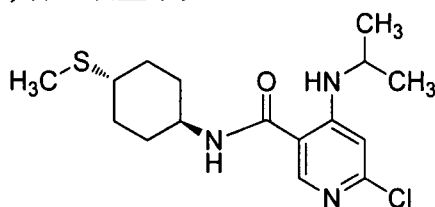


步驟3：於室溫下向S-硫代乙酸((反式)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基)酯(820 mg, 3.00 mmol)於MeOH (5 mL)中之攪拌溶液中添加甲醇鈉(648 mg, 12.00 mmol)，之後添加碘甲烷(0.281 mL, 4.50 mmol)。隨後將燒瓶加塞並攪拌16小時。將反應混合物用水稀釋，隨

後用乙酸乙酯(3×)萃取。將合併之有機層用飽和氯化銨(1×)、飽和碳酸氫鈉(1×)及鹽水(1×)沖洗。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以提供琥珀色固體((反式)-4-(甲硫基)環己基)胺甲酸第三丁基酯(650 mg, 79%產率)。LCMS (TFA) 190.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。



步驟4：於室溫下向((反式)-4-(甲硫基)環己基)胺甲酸第三丁基酯(650 mg, 2.65 mmol)於二噁烷(5 mL)及甲醇(1 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之4N HCl (3.31 mL, 13.24 mmol)。20小時後，自二氯甲烷(5×)濃縮反應混合物，以提供棕褐色固體(反式)-4-(甲硫基)環己胺，HCl (490 mg, 92%產率)作為產物。



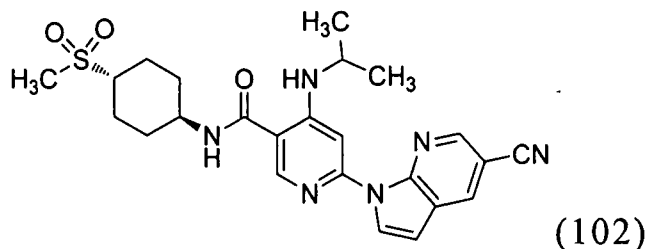
步驟5：於25°C下向6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(236 mg, 1.101 mmol)、BOP (487 mg, 1.101 mmol)及TEA (0.307 mL, 2.201 mmol)於DMF (0.5 mL)中之攪拌溶液中添加(反式)-4-(甲硫基)環己胺，HCl (200 mg, 1.101 mmol)。2小時後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物並用10% LiCl (2×)、飽和碳酸氫鈉(1×)且最後10% LiCl (1×)沖洗。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以提供琥珀色油狀物((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)胺甲酸第三丁基酯(320 mg, 77%產率)作為產物。LCMS 342.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟6：將6-氯-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基硫基)環己基)菸鹼醯胺(100 mg, 0.292 mmol)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(41.9 mg, 0.292 mmol)、碳酸鉀(29.4 mg, 0.213 mmol)及6:1 *t*-BuOH/DMA (2 mL)之混合物在含有磁力攪拌棒之5 mL微波小瓶中混合並利用鼓吹氮

氣脫氣5分鐘。將混合物用BrettPhos預觸媒(23.36 mg, 0.029 mmol)處理並再脫氣5分鐘。將小瓶密封並在攪拌下在微波中在145°C下將反應物加熱15分鐘。將反應混合物蒸發，用DMF稀釋，過濾，經由製備型HPLC純化，以得到產物(16.8 mg, 12%產率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.66 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.60-8.53 (m, 2H), 8.51 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 3.82-3.71 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (d, *J*=12.2 Hz, 2H), 1.90 (d, *J*=13.4 Hz, 2H), 1.47-1.30 (m, 5H), 1.28 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)。LCMS 449.20 (M+H)⁺; HPLC rt 2.31 min, 條件E。

實例102

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基磺基)環己基)菸鹼鹽胺

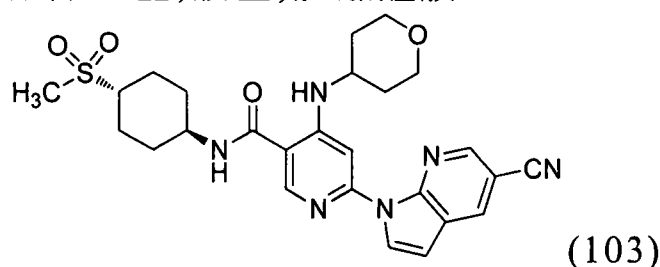


於0°C下向6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基磺基)環己基)菸鹼鹽胺(40 mg, 0.089 mmol)於甲醇(3.5 mL)中之攪拌溶液中添加OXONE® (110 mg, 0.178 mmol)於水(1.5 mL)中之溶液。將反應混合物於0°C下攪拌1h，隨後於室溫下攪拌過夜。濾出存在之固體並用甲醇充分洗滌。濃縮濾液以移除甲醇，隨後用二氯甲烷(2×)萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮，以提供琥珀色油狀物作為粗產物。經由製備型HPLC進行純化，以得到產物(29 mg, 65%產率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.66 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.59-8.54 (m, 2H), 8.51 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 8.40 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.88 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 3.76 (dq,

$J=13.1, 6.6$ Hz, 2H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.15 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.01 (d, $J=9.8$ Hz, 2H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.28 (d, $J=6.1$ Hz, 6H) 。 LCMS 481.3 (M+H)⁺ 。 HPLC rt 1.70 min , 條件E 。

實例103

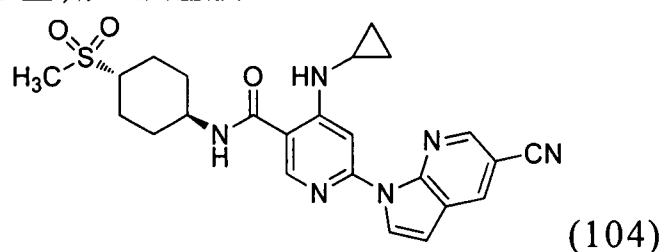
6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(甲基磺醯基)環己基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺



實例103係根據針對實例102所述之通用程序替代(若適當)合成中之必需胺來製得。LCMS 523.4 (M+H)⁺。HPLC rt 1.51 min , 條件E。

實例104

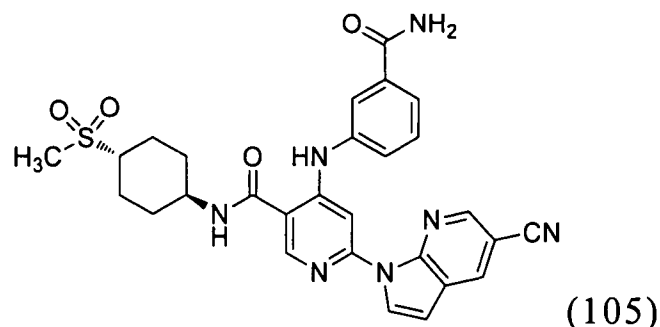
6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基磺醯基)環己基)菸鹼醯胺



實例104係根據針對實例102所述之通用程序替代(若適當)合成中之必需胺來製得。LCMS 479.2 (M+H)⁺。HPLC rt 1.72 min , 條件E。

實例105

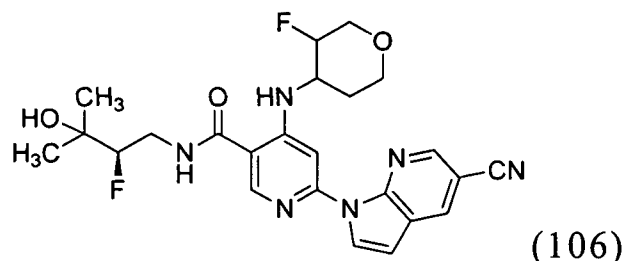
4-((3-胺甲醯基苯基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(甲基磺醯基)環己基)菸鹼醯胺



實例106係根據針對實例102所述之通用程序替代(若適當)合成中之必需胺來製得。LCMS 558.2 (M+H)⁺。HPLC rt 1.36 min，條件E。

實例106

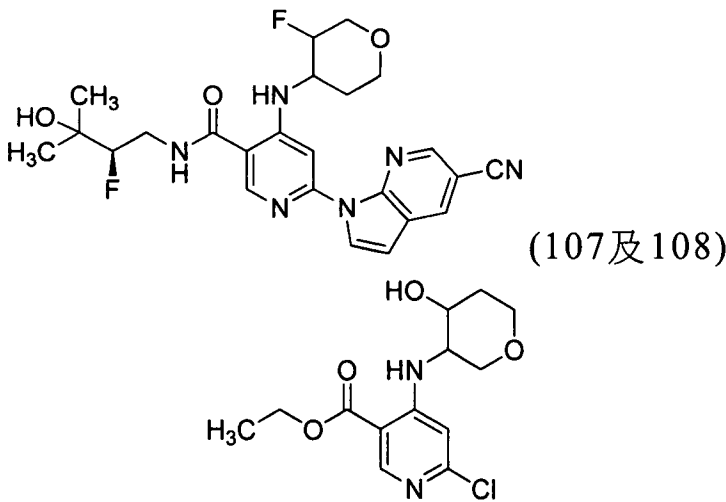
6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺



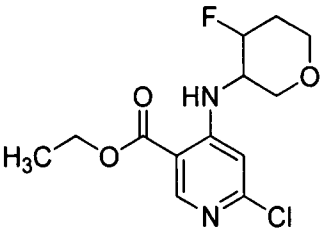
向6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(0.1 g, 0.265 mmol)於二噁烷(5 mL):水(1 mL)中之溶液中添加1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(0.049 g, 0.344 mmol)、Cs₂CO₃ (0.259 g, 0.794 mmol)及Xantphos (0.077 g, 0.132 mmol)並脫氣10 min。向反應混合物中添加Pd₂(dba)₃ (0.121 g, 0.132 mmol)並再次脫氣10 min。隨後將其於110°C下加熱18h。將反應物質冷卻並經由小的CELITE®墊過濾。濃縮所得濾液以提供粗物質。藉由急驟管柱層析經由矽膠及MeOH: CHCl₃作為溶析劑純化粗物質。經由對掌性HPLC進一步純化，從而得到兩種異構物，後者係期望產物6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(2.5 mg, 4.85 μmol, 1.8%產率)。LCMS 483.2 (M-H)⁺。HPLC rt 7.68 min，條件B。

實例107及108

(非鏡像異構物1及2)

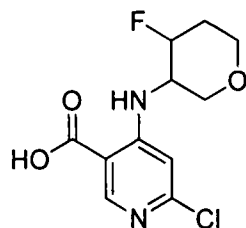


步驟1：向3-胺基四氫-2H-吡喃-4-醇鹽酸鹽(1.26 g, 8.20 mmol)及4,6-二氯菸鹼酸乙酯(1.805 g, 8.20 mmol)於DMA (20 mL)中之溶液中添加DIPEA (7.16 mL, 41.0 mmol)並將反應混合物於100℃下加熱4 h。添加水(20 mL)並將產物用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。將萃取物用冷水(30 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，隨後經Na₂SO₄乾燥。經矽膠用己烷中之50% EtOAc溶析純化濃縮之萃取物，以得到6-氯-4-((4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼酸乙酯(1.67 g, 5.55 mmol, 68%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54-8.57 (m, 1 H) 8.29 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 6.94-7.00 (m, 1 H) 5.19-5.24 (m, 1 H) 4.28-4.36 (m, 2 H) 3.87-3.97 (m, 1 H) 3.72-3.82 (m, 1 H) 3.45-3.69 (m, 4 H) 1.72-1.92 (m, 1 H) 1.47-1.58 (m, 1 H) 1.30-1.36 (m, 3 H) LCMS (M+H) 301.0。

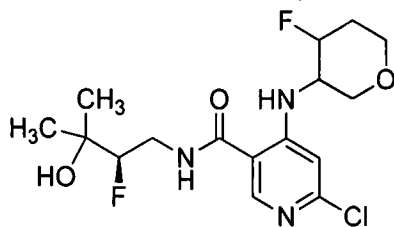


步驟2：於-20℃下向6-氯-4-((4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼酸乙酯(1.0 g, 3.33 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加DAST (0.879 mL, 6.65 mmol)並於相同溫度下攪拌1 h。將反應物用NaHCO₃水溶液驟冷並用DCM (50 mL)萃取。將萃取物用水(30 mL)及鹽水(20

mL)洗滌，隨後經Na₂SO₄乾燥並濃縮。經矽膠用1:9 EtOAc及己烷溶析純化化合物，以產生無色糖漿狀6-氯-4-((4-氟四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼酸乙酯(0.38 g, 1.25 mmol, 38%產率)，其未經對掌性分離即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.69-8.72 (m, 1 H) 8.57 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 4.59-4.77 (m, 1 H) 4.36 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 4.07 (dt, *J*=11.92, 3.83 Hz, 1 H) 3.89-3.96 (m, 1 H) 3.62-3.71 (m, 2 H) 3.51 (dd, *J*=11.92, 5.90 Hz, 1 H) 2.10-2.25 (m, 1 H) 1.92 (dddd, *J*=14.30, 10.79, 7.15, 3.89 Hz, 1 H) 1.72 (d, *J*=0.50 Hz, 1 H) 1.36-1.42 (m, 3 H) 1.06-1.17 (m, 2 H) LCMS(M+H) 303.0。



步驟3：於0℃下向6-氯-4-((4-氟四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼酸乙酯(0.38 g, 1.25 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加呈2N水溶液形式之LiOH (0.090 g, 3.77 mmol)，隨後於60℃下攪拌1 h。在冷卻後，移除MeOH並添加水(2 mL)並用1.5N HCl酸化至pH 4。收集沈澱之固體(0.26 g, 75%產率)並直接用於下一步驟。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.48 (br s., 1 H) 8.44-8.56 (m, 2 H) 7.03 (s, 1 H) 4.67-4.94 (m, 1 H) 3.76-4.04 (m, 3 H) 3.39-3.60 (m, 2 H) 2.04 (d, *J*=15.30 Hz, 1 H) 1.81 (d, *J*=9.82 Hz, 1 H) LCMS (M+H) 275.0。



步驟4：於0℃下向6-氯-4-((4-氟四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼酸(0.26 g, 0.947 mmol)及4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(0.115 g, 0.947 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.496 mL, 2.84 mmol)及

HATU (0.720 g, 1.893 mmol)。使反應混合物升溫至室溫並攪拌2 h。添加EtOAc (50mL)並將有機層用冷水(3 × 20mL)、鹽水(15mL)洗滌，隨後經Na₂SO₄乾燥並濃縮。經矽膠用己烷中之50% EtOAc溶析純化粗產物，以得到6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-氟四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼鹽胺(0.21 g, 59%產率)，其未經對掌性分離即用於下一步驟。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.74 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 8.25-8.28 (m, 1 H) 6.85 (br. s., 1 H) 6.67 (s, 1 H) 4.73-4.81 (m, 1 H) 4.50-4.65 (m, 2 H) 3.89-4.19 (m, 3 H) 3.41-3.71 (m, 4 H) 2.11-2.31 (m, 1 H) 2.05 (d, *J*=6.52 Hz, 1 H) 1.84-1.98 (m, 1 H) 1.31-1.39 (m, 6 H)；LCMS (M+H) 378.2。

步驟5：向6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-氟四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼鹽胺(300 mg, 0.794 mmol)及1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(114 mg, 0.794 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (776 mg, 2.382 mmol)及Xantphos (184 mg, 0.318 mmol)。將混合物用氮脫氣15 min，隨後向反應混合物中之添加Pd₂dba₃ (291 mg, 0.318 mmol)並再次脫氣5 min。將反應容器密封且在110℃下加熱16h。將反應混合物冷卻並經由小的CELITE®墊過濾。濃縮濾液並藉由管柱層析經由矽膠用DCM中之10% MeOH溶析進行純化，以得到6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-氟四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼鹽胺之非鏡像異構物混合物。藉由SFC分離兩種非鏡像異構物。

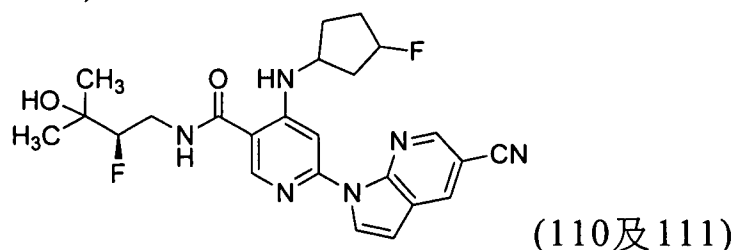
非鏡像異構物1：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 8.81-8.85 (m, 2 H) 8.64-8.70 (m, 2 H) 8.53 (d, *J*=3.51 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 6.90 (d, *J*=4.02 Hz, 1 H) 4.85 (s, 2 H) 4.29-4.46 (m, 1 H) 4.00-4.07 (m, 1 H) 3.66-3.90 (m, 3 H) 3.58 (br. s., 1 H) 3.35-3.49 (m, 2 H) 2.07-2.20 (m, 1 H) 1.77-1.89 (m, 1 H) 1.18 (dd, *J*=5.77, 1.25 Hz, 6

H) ; LC/MS 485.0(M+H) ; 15 mg , 5%產率。

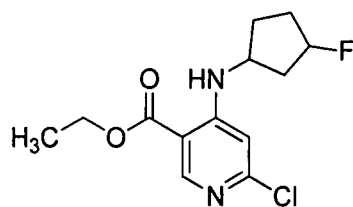
非鏡像異構物2 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 8.89 (t, $J=5.52$ Hz, 1 H) 8.81 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H) 8.65-8.69 (m, 2 H) 8.53 (d, $J=4.02$ Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 4.80-4.99 (m, 2 H) 4.30-4.47 (m, 1 H) 4.04 (dt, $J=11.55, 4.52$ Hz, 1 H) 3.66-3.89 (m, 3 H) 3.55-3.62 (m, 1 H) 3.40-3.50 (m, 2 H) 2.06-2.18 (m, 1 H) 1.78-1.90 (m, 1 H) 1.18 (dd, $J=6.02, 1.51$ Hz, 6 H) ; LC/MS 485.0(M+H) ; 25 mg , 6.5%產率。

實例109及110

(非鏡像異構物1及2)



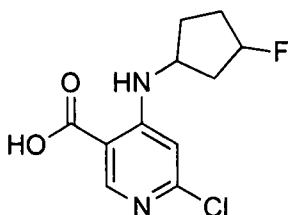
步驟1 : 向3-胺基環戊醇鹽酸鹽(1.05 g, 7.63 mmol)及4,6-二氯菸鹼酸乙酯(1.679 g, 7.63 mmol)於DMA (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (6.66 mL, 38.2 mmol), 隨後將反應混合物於100°C下加熱4 h。添加水 (50 mL)並將混合物用乙酸乙酯(2 × 150 mL)萃取。將合併之有機層用冷水(2 × 50 mL)及鹽水溶液(40 mL)洗滌, 隨後經 Na_2SO_4 乾燥。濃縮濾液並使用矽膠用己烷中之40%乙酸乙酯溶析來純化產物, 以得到6-氯-4-((3-羥基環戊基)胺基)菸鹼酸乙酯(1.5 g, 5.27 mmol, 69%產率), 其未經對掌性分離即用於下一步驟。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.54 (br. s., 1 H) 8.03-8.42 (m, 1 H) 6.78 (d, $J=9.54$ Hz, 1 H) 4.62-4.77 (m, 1 H) 3.99-4.33 (m, 4 H) 1.86-2.29 (m, 3 H) 1.38-1.78 (m, 3 H) 1.31 (td, $J=7.03, 1.00$ Hz, 3 H) ; LCMS(M+H) 285.0。



步驟2：於-20℃下向6-氯-4-((3-羥基環戊基)胺基)菸鹼酸乙酯(1.5 g, 5.27 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中緩慢添加DAST (1.392 mL, 10.54 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2 h。在反應完全後，將混合物用NaHCO₃水溶液淬滅並用DCM (50 mL)萃取。將有機層用水(30 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，隨後經Na₂SO₄乾燥。在矽膠上用1:9 EtOAc及己烷溶析來純化粗製化合物，以單獨得到期望產物之兩種非鏡像異構物。產率：非鏡像異構物1：540 mg，非鏡像異構物2：320 mg。

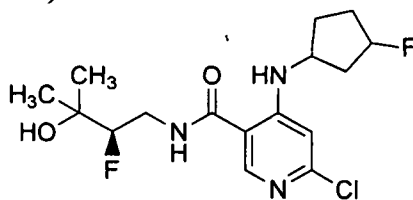
非鏡像異構物1：¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.67 (s, 1 H) 8.22 (br. s., 1 H) 6.58 (s, 1 H) 5.16-5.34 (m, 1 H) 4.33 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 4.06-4.15 (m, 1 H) 2.47-2.60 (m, 1 H) 2.35 (dq, *J*=13.18, 7.99 Hz, 1 H) 2.00-2.16 (m, 2 H) 1.59-1.84 (m, 2 H) 1.36-1.41 (m, 3 H) LC/MS 287.0(M+H)。

非鏡像異構物2：¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.67 (s, 1 H) 8.42 (br. s., 1 H) 6.52 (s, 1 H) 5.16-5.33 (m, 1 H) 4.30-4.38 (m, 2 H) 3.93-4.00 (m, 1 H) 1.81-2.35 (m, 6 H) 1.37 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H) LC/MS 287.0(M+H)。

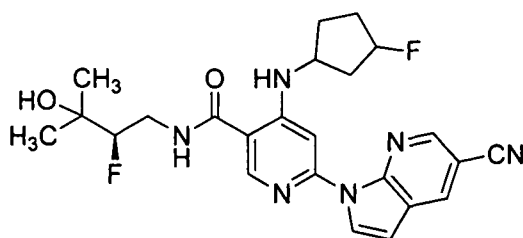


步驟3：於0℃下向6-氯-4-((3-氟環戊基)胺基)菸鹼酸乙酯(1.0 g, 3.49 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加呈2N水溶液形式之LiOH (0.167 g, 6.98 mmol)，隨後於室溫下攪拌3 h。在反應完全時，移除EtOH並添加水(1 mL)並用1.5N HCl酸化至pH 4。在濾紙上收集沈澱之

固體並其未經對掌性分離即用於下一步驟。產率：88% (0.79 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.37 (br. s., 1 H) 8.52 (d, *J*=9.04 Hz, 1 H) 8.32 (d, *J*=7.03 Hz, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 5.17-5.35 (m, 1 H) 4.19 (dq, *J*=13.68, 6.99 Hz, 1 H) 2.21-2.47 (m, 2 H) 1.73-2.17 (m, 3 H) 1.47-1.57 (m, 1 H) LCMS (M+H) 259.0



步驟4：向6-氯-4-((3-氟環戊基)胺基)菸鹼酸(0.91 g, 3.52 mmol)及(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(0.511 g, 4.22 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.843 mL, 10.55 mmol)及HATU (2.68 g, 7.04 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2 hr。用EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物且用冷水(3 × 20 mL)及鹽水(15 mL)洗滌有機層。將萃取物經Na₂SO₄乾燥並濃縮，以產生粗製化合物，在矽膠上用己烷中之60% EtOAc溶析對其進行純化，以得到米色固體狀6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟環戊基)胺基)菸鹼醯胺(0.98 g, 2.71 mmol, 77%產率)，其未經對掌性分離即用於下一步驟。¹H NMR 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8.71 (t, *J* = 7.20 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.14-5.27 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.24-4.39 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 2.80 Hz, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 2.25-2.42 (m, 1H), 2.14-2.18 (m, 1H), 1.59-1.97 (m, 4H), 1.15 (dd, *J* = 0.80, 6.00 Hz, 6H), LCMS(M+H) 362.2



步驟5：向6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟環戊基)

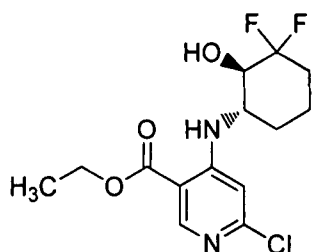
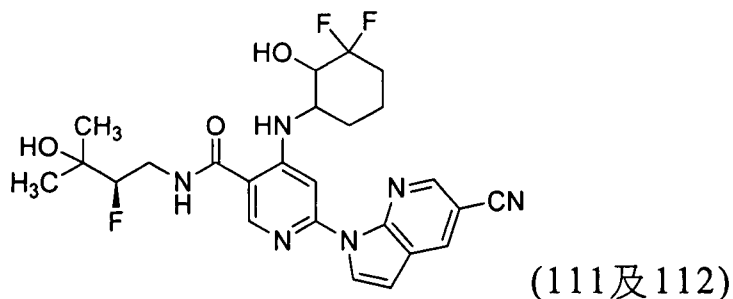
胺基)菸鹼醯胺(120 mg, 0.332 mmol)及1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(47.5 mg, 0.332 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (324 mg, 0.995 mmol)及Xantphos (77 mg, 0.133 mmol)。將混合物用氮脫氣15 min，隨後添加Pd₂(dba)₃ (121 mg, 0.133 mmol)並再次脫氣5 min。將容器密封並將反應混合物於110℃下加熱16 h。將反應混合物冷卻並經由小的CELITE®墊過濾。濃縮濾液並藉由管柱層析經由矽膠用DCM中之10% MeOH溶析純化粗物質，以得到6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-氟四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼醯胺之非鏡像異構物混合物。藉由SFC分離兩種非鏡像異構物。

非鏡像異構物1：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82-8.87 (m, 2 H) 8.74 (t, *J*=5.52 Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 8.56 (d, *J*=4.02 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 6.90 (d, *J*=4.02 Hz, 1 H) 5.18-5.37 (m, 1 H) 4.28-4.45 (m, 1 H) 4.06 (br. s., 1 H) 3.63-3.80 (m, 1 H) 3.35-3.48 (m, 1 H) 2.43 (dd, *J*=8.03, 5.02 Hz, 1 H) 2.28-2.37 (m, 1 H) 1.72-2.11 (m, 4 H) 1.17 (dd, *J*=5.77, 1.25 Hz, 6 H)；LC/MS 469.2(M+H)；HPLC條件A，RT 8.015 min；20 mg，13%產率。

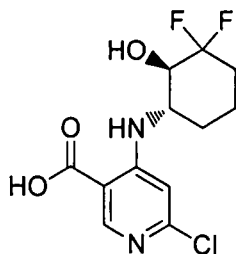
非鏡像異構物2：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82-8.87 (m, 2 H) 8.74 (t, *J*=5.52 Hz, 1 H) 8.68 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.56 (d, *J*=4.02 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 6.90 (d, *J*=3.51 Hz, 1 H) 5.19-5.37 (m, 1 H) 4.83 (s, 1 H) 4.28-4.45 (m, 1 H) 4.02-4.11 (m, 1 H) 3.64-3.81 (m, 1 H) 3.34-3.46 (m, 1 H) 2.53-2.59 (m, 1 H) 2.28-2.37 (m, 1 H) 1.72-2.10 (m, 4 H) 1.17 (dd, *J*=6.27, 1.25 Hz, 6 H)；LC/MS 469.2(M+H)；HPLC條件A，RT 7.993 min；20 mg，14%產率。

實例111及112

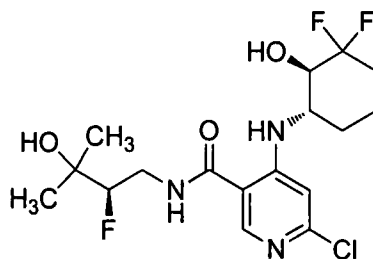
非鏡像異構物1及2



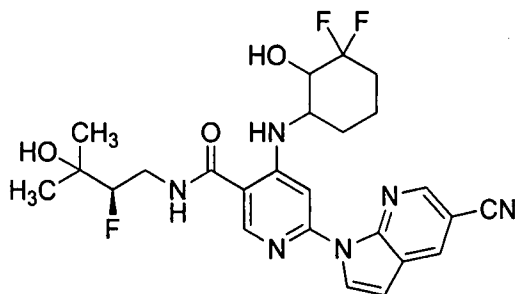
步驟1：向4,6-二氯菸鹼酸乙酯(650 mg, 2.95 mmol)於DMA (10 mL)中之攪拌溶液中添加(1S,6R)-6-胺基-2,2-二氟環己醇(491 mg, 3.25 mmol)及DIPEA (2.064 mL, 11.82 mmol)。將反應混合物在130℃下加熱2小時且冷卻至室溫。在真空中移除DMA並將殘餘物分配在乙酸乙酯與水之間。分離各層並經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並蒸發。藉由矽膠管柱使用10%乙酸乙酯/石油醚純化產物，以提供期望產物。LCMS *m/z* 335.3 (M+H)。



步驟2：向6-氯-4-(((1S,2R)-3,3-二氟-2-羥基環己基)胺基)菸鹼酸乙酯(700 mg, 2.091 mmol)於乙醇(5 mL)、THF (10 mL)及水(5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰單水合物(263 mg, 6.27 mmol)並於25℃下攪拌2 h。將反應混合物蒸發至乾燥，並用1.5 N HCl中和以獲得白色固體，將其過濾並乾燥，以得到期望化合物。LCMS m/z 307.3 (M+H)。



步驟3：向6-氯-4-(((1S,2R)-3,3-二氟-2-羥基環己基)胺基)菸鹼酸 (500 mg, 1.630 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(198 mg, 1.630 mmol)、DIPEA (0.712 mL, 4.08 mmol)及HATU (620 mg, 1.630 mmol)。將混合物於25℃下攪拌14 h。將反應混合物濃縮至乾燥，並用乙酸乙酯萃取(3次)。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析使用2%MeOH\DCM純化殘餘物以分離期望產物(550 mg, 82%產率)；LCMS *m/z* 410.4 (M+H)。



步驟4：將6-氯-4-((3,3-二氟-2-羥基環己基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(100 mg, 0.244 mmol)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(34.9 mg, 0.244 mmol)、Xantphos (85 mg, 0.146 mmol)及Cs₂CO₃ (159 mg, 0.488 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液脫氣5 min。添加Pd₂(dba)₃ (67.0 mg, 0.073 mmol)並將混合物脫氣額外5 min，隨後於110℃下加熱12小時。將反應混合物過濾，蒸發，並藉由矽膠層析使用3% MeOH:DCM純化殘餘物以分離預期非鏡像異構物混合物產物(55 mg)，使其經受對掌性分離以產生期望對掌性化合物。

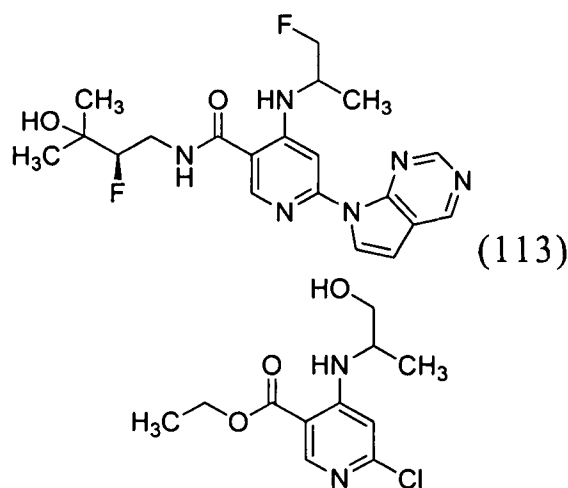
非鏡像異構物1：¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.71 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.47-8.50 (m, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 6.86 (d,

$J=4.02$ Hz, 1 H), 4.36-4.54 (m, 1 H), 3.79-3.99 (m, 3 H), 3.43-3.57 (m, 2 H), 2.15-2.40 (m, 2 H), 1.67-1.99 (m, 3 H), 1.48-1.63 (m, 1 H), 1.32 (d, $J=1.51$ Hz, 6 H); LCMS m/z 517.4 (M+H), 26 mg (20%產率)。

非鏡像異構物2： ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.71 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48-8.49 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 4.00$ Hz, 1H), 4.45 (ddd, $J = 2.40, 9.20, 48.80$ Hz, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.45-3.55 (m, 1H), 2.18-2.39 (m, 2H), 1.82-1.99 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 1H), 1.54-1.69 (m, 1H), 1.31-1.32 (m, 6H); LCMS m/z 517.4 (M+H); 25 mg (19%產率)。

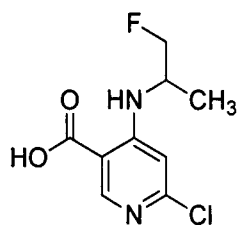
實例113

N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-氟丙-2-基)胺基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼鹽胺

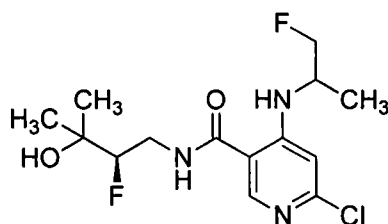


步驟1：在密封小瓶中攪拌2-丙醇(1 mL)中之4,6-二氯菸鹼酸乙酯(270 mg, 1.227 mmol)、1-胺基丙-2-醇(111 mg, 1.472 mmol)及DIPEA(0.262 mL, 1.472 mmol)並於100℃下加熱3h。將混合物冷卻至室溫，濃縮並藉由急驟管柱使用己烷中之20-40% EtOAc作為溶析劑進行純化。獲得白色固體狀6-氯-4-((2-羥丙基)胺基)菸鹼酸乙酯(269 mg, 1.040 mmol, 85%產率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 9.34 (s, 1H), 9.14 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 5.04 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.81 (dt, $J=6.5$,

3.4 Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.11 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.08 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.02 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。
LCMS 259.0 (M+H)⁺。



步驟2：於-40℃下向6-氯-4-((1-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼酸乙酯 (270 mg, 1.044 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加DAST (0.276 mL, 2.087 mmol)，將混合物於室溫下攪拌1h，升溫至室溫並攪拌過夜。用碳酸氫鈉水溶液(水溶液)淬滅反應物。將混合物用DCM (50 mL)萃取，濃縮，以產生黃色固體。於室溫下使酯在THF (2 mL)及MeOH (2 mL)之混合溶劑中之氫氧化鈉(1N, 4.17 mL, 4.17 mmol)中水解過夜，並用1N HCl中和反應混合物。自混合物沈澱產物。藉由過濾收集固體，用水及醚洗滌，在真空下乾燥，以產生6-氯-4-((1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼酸(189 mg, 0.812 mmol, 78%產率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.40 (br. s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.59-4.36 (m, 2H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 2.21 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。
LCMS 233.0 (M+H)⁺。



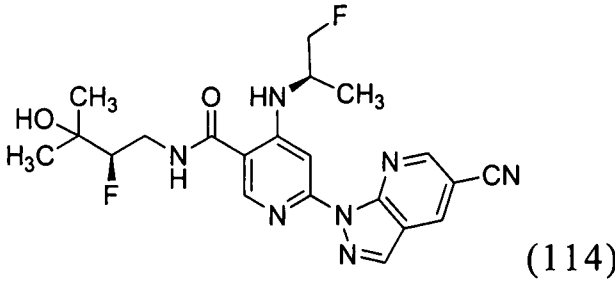
步驟3：向6-氯-4-((1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼酸(189 mg, 0.812 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇 (103 mg, 0.853 mmol)、BOP (396 mg, 0.894 mmol)及DIPEA (0.301 mL, 1.706 mmol)。將混合物於室溫下攪拌1h，隨後添加水，藉由EtOAc萃取，用NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，濃縮。藉由急驟層析經

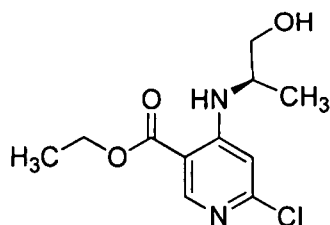
由矽膠(己烷中之30% EtOAc作為溶析劑)純化產物，以得到6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼醯胺(221 mg, 0.658 mmol, 81%產率)。LCMS 336.1 (M+H)⁺。

步驟4：向6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼醯胺(20 mg, 0.060 mmol)於*t*-BuOH (0.6 mL)及DMA (0.1 mL)中之溶液中添加7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶(7.80 mg, 0.066 mmol)、BrettPhos (0.960 mg, 1.787 μmol)、BrettPhos預觸媒(1.428 mg, 1.787 μmol)及K₂CO₃ (24.66 mg, 0.179 mmol)。將混合物小瓶用N₂吹掃，密封並於135℃下加熱1小時，冷卻至室溫。經由製備型HPLC純化殘餘物，以得到殘餘物，經由製備型HPLC對其進行純化，以得到N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-氟丙-2-基)胺基)-6-(7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)菸鹼醯胺之非鏡像異構物混合物(7.3 mg, 0.016 mmol, 27.5%產率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.90 (br. s., 1H), 8.81 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.10-4.91 (m, 1H), 4.45-4.28 (m, 1H), 3.83-3.49 (m, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 1.47-1.36 (m, 3H), 1.18 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。LCMS 419.2 (M+H)⁺。HPLC rt 1.39 min, 條件E。

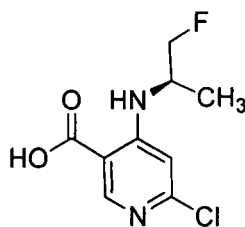
實例114

6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼醯胺



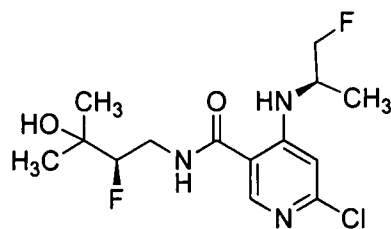


步驟1：在密封小瓶中，將4,6-二氯菸鹼酸乙酯(400 mg, 1.818 mmol)、(R)-2-胺基丙-1-醇(150 mg, 2.000 mmol)及DIPEA (0.678 mL, 3.82 mmol)於異丙醇(2 mL)中之攪拌混合物於100℃下加熱過夜。濃縮混合物。藉由急驟管柱使用己烷中之30-60% EtOAc純化殘餘物，以產生(R)-6-氯-4-((1-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼酸乙酯(418 mg, 1.616 mmol, 89%產率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.34 (s, 1H), 9.14 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 5.04 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.81 (dt, *J*=6.5, 3.4 Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.11 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.08 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 2.02 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。LCMS 259.0 (M+H)⁺。



步驟2：於-78℃下向(R)-6-氯-4-((1-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼酸乙酯(0.39 g, 1.508 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加DAST (0.398 mL, 3.02 mmol)。將混合物攪拌並升溫至室溫過夜。將反應物用NaHCO₃淬滅，藉由DCM (30 mL)萃取，用NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，濃縮。向殘餘物中添加THF (2 mL)、MeOH (2 mL)及1N NaOH (6.03 mL, 6.03 mmol)。將混合物於室溫下攪拌3h，隨後用1N HCl中和。過濾沈澱之固體並乾燥，以得到黃色固體狀(R)-6-氯-4-((1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼酸(200 mg, 0.860 mmol, 57.0%產率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.40 (br. s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.59-4.36 (m, 2H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 2.21 (d, *J*=6.4

Hz, 3H)。LCMS (ESI) = 233.2 (M+H)。



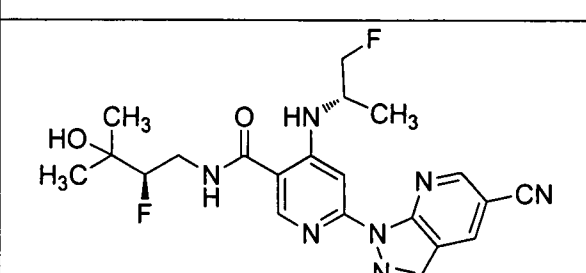
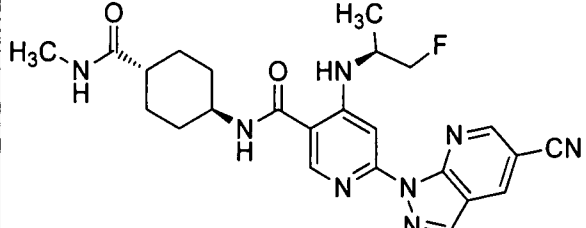
步驟3：向(R)-6-氯-4-((1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼酸(40 mg, 0.172 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(20.83 mg, 0.172 mmol)、BOP (84 mg, 0.189 mmol)、DIPEA (0.063 mL, 0.361 mmol)，將混合物於室溫下攪拌2小時並濃縮。藉由急驟管柱使用己烷中之30-60% EtOAc純化殘餘物，以產生6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼醯胺(43 mg, 0.128 mmol, 74.5%產率)。LCMS (ESI) = 416.2 (M+H)；HPLC rt 1.25 min，條件E。

步驟4：在密封小瓶中，將6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼醯胺(20 mg, 0.060 mmol)、1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(9.01 mg, 0.063 mmol)、二-第三丁基(2',4',6'-三異丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-聯苯]-2-基)氧化膦(8.88 mg, 0.018 mmol)、Pd₂(dba)₃ (8.18 mg, 8.93 μmol)、K₂CO₃ (24.70 mg, 0.179 mmol)於二噁烷(1 mL)中之混合物用氮吹掃，攪拌並於100℃下加熱過夜。冷卻混合物且濃縮。經由製備型HPLC純化殘餘物，以得到6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼醯胺(5.1 mg, 10.93 μmol, 18.34%產率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (br. s., 1H), 8.83-8.78 (m, 1H), 8.63 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 5.02-4.85 (m, 2H), 4.47-4.27 (m, 1H), 3.83-3.63 (m, 1H), 1.38 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.33 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.25 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.17 (d, J=5.7 Hz, 9H)。LCMS (ESI) = 443.2 (M+H)；HPLC rt 1.27 min，條件E。

表6中之實例係使用實例115-122之通用方法使用適當起始材料及胺製得。

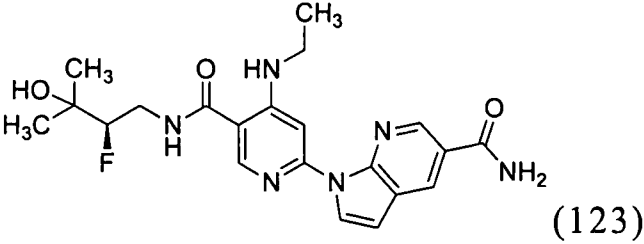
表6

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
115		1.24	E	419.2
116		1.29	E	419.2
117		1.56	E	443.3
118		1.56	E	443.3
119		1.65	E	425.2
120		1.57	E	425.3

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
121		1.32	E	444.1
122		6.45	B	479.4

● 實例123

(R)-1-(4-(乙基胺基)-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醯胺

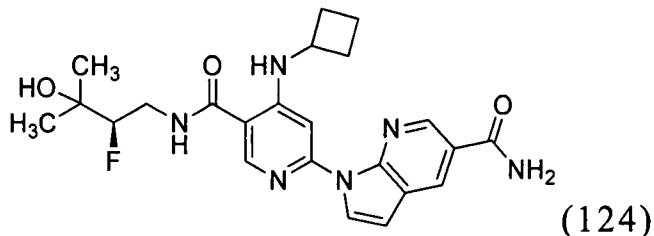


● 於室溫下向(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(乙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(25 mg, 0.061 mmol)於DMSO (1mL)中之攪拌溶液中添加5M KOH (0.061 mL, 0.305 mmol)，隨後添加35%過氧化氫(69.1 mg, 0.609 mmol)。1小時後，過濾反應混合物，隨後濃縮濾液並經由製備型HPLC純化，以得到產物(R)-1-(4-(乙基胺基)-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醯胺(3.3 mg，12%產率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.73 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 8.60-8.51 (m, 3H), 8.47 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 6.84 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 6.60-6.58 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.44-4.28 (m, 1H), 3.81-3.63 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 1.30

(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J=6.1$ Hz, 6H) 。 LCMS $(M+H)^+ = 429.1$ 。
HPLC rt 1.22 min , 條件E 。

實例124

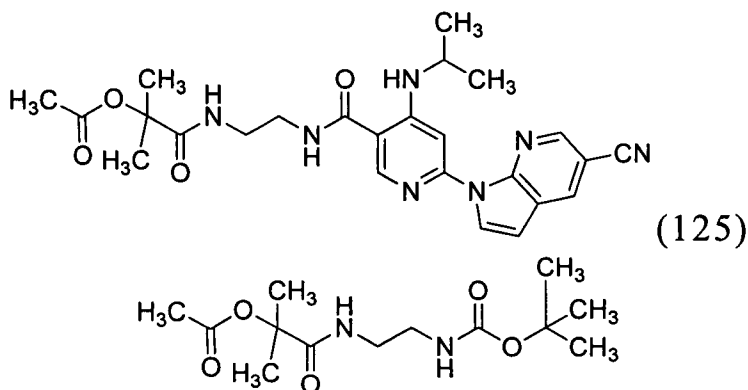
(R)-1-(4-(環丁基胺基)-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醯胺



實例124係根據實例123之通用程序替代(若適當)合成中之必需胺來製得。LCMS 455.1 $(M+H)^+$ 。 HPLC rt 1.41 min , 條件E 。

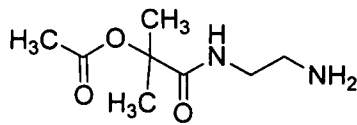
實例125

乙酸1-((2-(6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)乙基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基酯

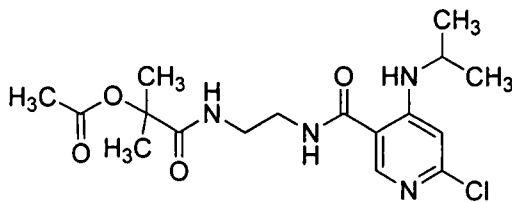


步驟1：於0℃下向乙酸1-氯-2-甲基-1-側氧基丙-2-基酯(2.0 g, 12.15 mmol)於DCM (20 mL)及TEA (3.39 mL, 24.30 mmol)中之混合物中添加(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.95 g, 12.15 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2h，隨後用DCM稀釋並用水洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮，以得到褐色油狀乙酸1-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基酯(2.7 g, 9.36 mmol, 77%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.85 (br s, 1H), 4.91 (br s,

1H), 3.36 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.44 (s, 9H) ; LCMS 289.4 (M+H)⁺。



步驟2：將乙酸1-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基酯(2.5 g, 8.67 mmol)溶解於1,4-二噁烷(10 mL)中，冷卻至-10℃並逐滴添加HCl (0.132 mL, 4.34 mmol, 4N, 於二噁烷中)。隨後使反應混合物於室溫下攪拌1h。將反應混合物濃縮並乾燥，以得到乙酸((2-胺基乙基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基酯(1.5 g, 7.97 mmol, 92%產率)，其未經進一步純化即使用。



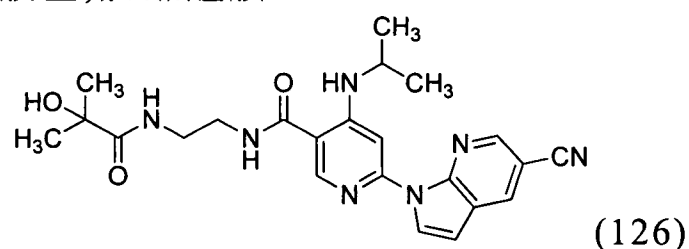
步驟3：將6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(0.5 g, 2.329 mmol)及乙酸1-((2-胺基乙基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基酯(0.438 g, 2.329 mmol)溶解於DMF (10 mL)中，添加DIPEA (2.034 mL, 11.65 mmol)及HATU (0.886 g, 2.329 mmol)並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。自反應混合物移除所有溶劑並藉由ISCO (24 g二氧化矽管柱，MeOH/CHCl₃)純化粗產物，以獲得無色凝膠狀乙酸1-((2-(6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)乙基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基酯(0.73 g, 81%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.41 (d, 6H, J = 8Hz) ; LCMS 385.4 (M+H)⁺。

步驟4：將乙酸1-((2-(6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)乙基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基酯(0.07 g, 0.182 mmol)及1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(0.026 g, 0.182 mmol)溶解於1,4-二噁烷(10 mL)中。向此

混合物中添加 Na_2CO_3 (0.019 g, 0.182 mmol)及水(1 mL)。將容器用 N_2 吹掃並添加 Xantphos (0.105 g, 0.182 mmol)，之後添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.167 g, 0.182 mmol)。將反應混合物在 110°C 下加熱18h，隨後冷卻至室溫。經由管柱層析分離產物並經由製備型HPLC再純化，以得到白色固體狀產物(27 mg, 30%產率)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD_4) δ 8.7 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, $J = 4\text{Hz}$), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.38 (d, 6H, $J = 8\text{Hz}$) ; LCMS 490.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例126

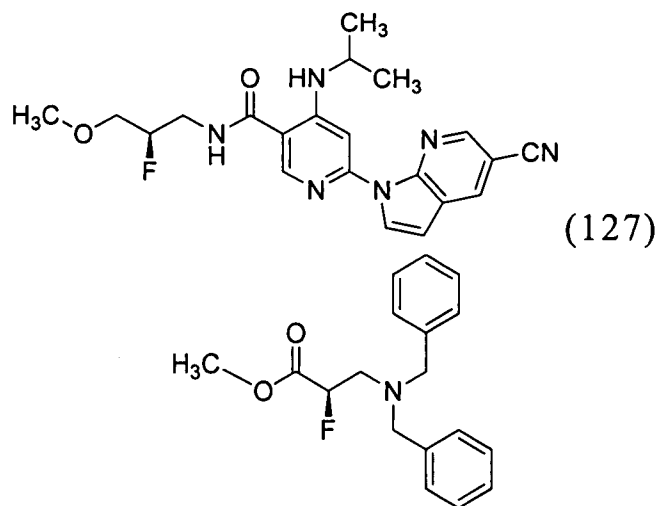
6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-(2-羥基-2-甲基丙醯胺基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺



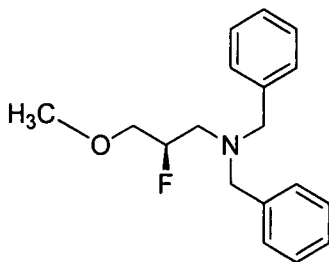
向乙酸1-((2-(6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)乙基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基酯(0.1 g, 0.203 mmol)於MeCN (10 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (0.056 g, 0.407 mmol)。將混合物於室溫下攪拌30 min。過濾混合物，且經由製備型TLC純化濃縮之殘餘物，以得到白色固體狀產物(11 mg, 12%產率)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD_4) δ ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.7 (s, 1H), 8.47-8.44 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, $J = 4\text{Hz}$), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 4H), 1.37-1.35 (m, 12H) ; LCMS 450.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例127

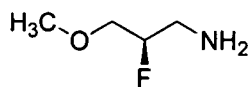
(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺



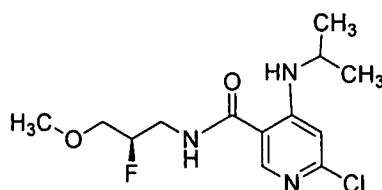
步驟1：於0℃下向(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸甲酯(1.00 g, 3.32 mmol)於無水THF (15 mL)中之攪拌溶液中添加THF中之2N四氫硼酸鋰(1.659 mL, 3.32 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌48小時且隨後添加飽和NH₄Cl水溶液以淬滅。將產物用乙酸乙酯萃取並將有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮，以提供無色油(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙-1-醇(800 mg, 79%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 274.3。



步驟2：於0℃下在氮下向(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙-1-醇(400 mg, 1.463 mmol)於THF (10 mL)及DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (70.2 mg, 1.756 mmol)。10 min後，添加碘甲烷(0.092 mL, 1.463 mmol)。額外30 min後，添加額外NaH (70.2 mg, 1.756 mmol)。額外10 min後，再次添加碘甲烷(0.092 mL, 1.463 mmol)。利用逐滴添加水小心淬火混合物。將混合物用乙酸乙酯稀釋並用10% LiCl (2×)、飽和碳酸氫鈉(1×)且最後10% LiCl (1×)沖洗。將有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮，以提供無色油狀(R)-N,N-二苄基-2-氟-3-甲氧基丙-1-胺(400 mg, 86%)。LCMS (M+H)⁺ = 287.7。



步驟3：在氮氣氛下，向Parr瓶中小心地裝入10% Pd/C (74.1 mg, 0.070 mmol)，並用甲醇(10 mL)小心地潤濕觸媒。向容器中裝入(R)-N,N-二苄基-2-氟-3-甲氧基丙-1-胺(400 mg, 1.392 mmol)之甲醇(10 mL)溶液並藉由在真空下抽空容器並用氮泄壓使混合物脫氣。在50 psi氮下將混合物振盪4小時。如前文所述使混合物脫氣，並在氮下經由纖維玻璃濾紙過濾反應混合物。將濾餅用甲醇(25 mL)徹底沖洗，且在真空中濃縮濾液以提供無色油狀(R)-2-氟-3-甲氧基丙-1-胺(125 mg, 75%產率)作為產物。



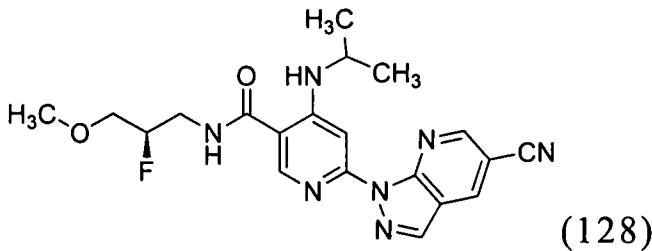
步驟4：於25℃下向6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(250 mg, 1.167 mmol)、BOP (516 mg, 1.167 mmol)及TEA (0.325 mL, 2.334 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加(R)-2-氟-3-甲氧基丙-1-胺(125 mg, 1.167 mmol)。20小時後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用10% LiCl (2×)、飽和碳酸氫鈉(1×)且最後10% LiCl (1×)沖洗。將有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮，以提供棕褐色固體狀(R)-6-氯-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(300 mg, 71%產率)。LCMS (M+H)⁺ = 304.2。

步驟5：將含有磁力攪拌棒之5 mL微波小瓶中之(R)-6-氯-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(35 mg, 0.115 mmol)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(16.49 mg, 0.115 mmol)、碳酸鉀(31.8 mg, 0.230 mmol)及6:1 *t*-BuOH/DMA (2 mL)之混合物利用鼓吹氮脫氣5分鐘。將混合物用BrettPhos預觸媒(4.6 mg, 0.115 mmol)處理並再脫氣5分鐘。將小瓶密封並在攪拌下在微波中在145℃下將反應混合物加熱

15分鐘。將反應混合物蒸發，用DMF稀釋，過濾，並經由製備型HPLC純化，以得到產物(12 mg，24%產率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, *J*=1.8 Hz, 2H), 8.66 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=3.7 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 6.88 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 4.87-4.69 (m, 1H), 3.77 (dq, *J*=13.0, 6.4 Hz, 1H), 3.65-3.45 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 1.29 (d, *J*=6.1 Hz, 6H)。對於產物，LCMS (M+H)⁺ = 411.3。HPLC rt 1.88 min，條件E。

實例128

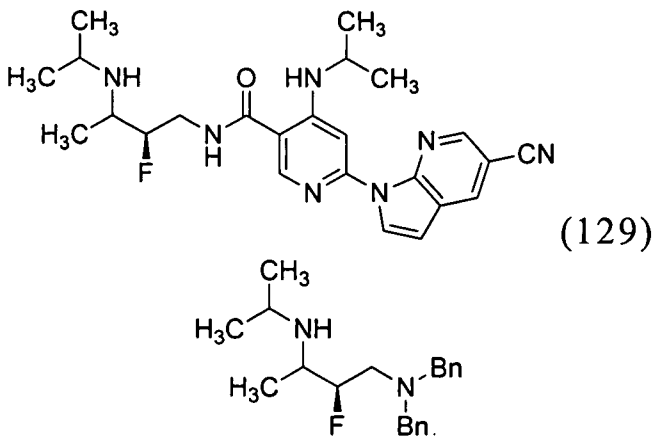
(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺



實例128係根據實例127之通用程序在最終步驟中利用1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈製得。LCMS 412.2 (M⁺)⁺，HPLC rt 1.47 min，條件E。

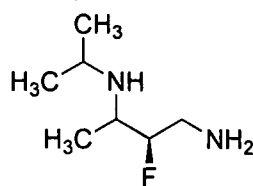
實例129

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-(異丙基胺基)丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺

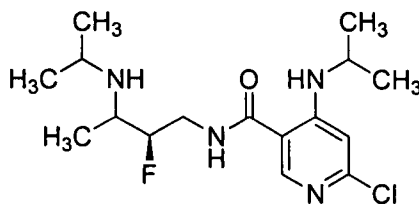


步驟1：於0℃下向4-(二苄基胺基)-3-氟丁-2-酮(1.0 g, 3.50 mmol)

於DCM (4 mL)中之溶液中添加TEA (2.442 mL, 17.52 mmol)。5分鐘後，添加丙-2-胺(1.036 g, 17.52 mmol)及TiCl₄ (1.159 mL, 10.51 mmol)並於室溫下繼續攪拌過夜。於0℃下向反應混合物中添加NaCNBH₄ (1.10 g, 17.52 mmol)並於室溫下再次攪拌1hr。經由CELITE®使用1:1 甲醇及二氯甲烷過濾反應混合物並濃縮以獲得褐色固體。向混合物中添加碳酸氫鈉並用乙酸乙酯萃取(3次)。將合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌且隨後經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，以獲得褐色液體。經由管柱層析純化此粗產物，以得到N1,N1-二苳基-2-氟-N3-異丙基丁烷-1,3-二胺(1.06 g, 92%產率)。LCMS 329.0 (M+H)⁺。



步驟2：向(2S)-N1,N1-二苳基-2-氟-N3-異丙基丁烷-1,3-二胺(1.0 g, 3.04 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加Pd/C (0.2 g, 1.879 mmol)及PdOH₂ (0.2 g, 1.424 mmol)。向容器中裝入H₂氣體並攪拌過夜。經由CELITE®使用500 mL甲醇過濾反應混合物並濃縮濾液，以得到褐色固體狀產物(0.42 g, 93%產率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 5.40-5.20 (m, 1H), 3.72-3.40 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 3H), 1.31-1.21 (m, 9H)。



步驟3：向DMF (5 mL)中之6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(0.22 g, 1.025 mmol)中添加HATU (0.585 g, 1.537 mmol)、DIPEA (0.895 mL, 5.12 mmol)及(2S)-2-氟-N3-異丙基丁烷-1,3-二胺(0.182 g, 1.230 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌4hr。向反應混合物中添加碳酸氫

鈉並將其用乙酸乙酯萃取(3次)。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，隨後經無水 Na_2SO_4 乾燥。將有機層過濾並濃縮以得到粗產物，其經由管柱層析法純化，以得到6-氯-N-((2R)-2-氟-3-(異丙基胺基)丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(0.34 g, 96%產率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.79-8.76 (m, 1H), 8.41-8.32 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.65-4.40 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 3H), 1.16 (d, 6H, $J = 8.0$ Hz), 1.07-0.93 (m, 9H); LCMS 345.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

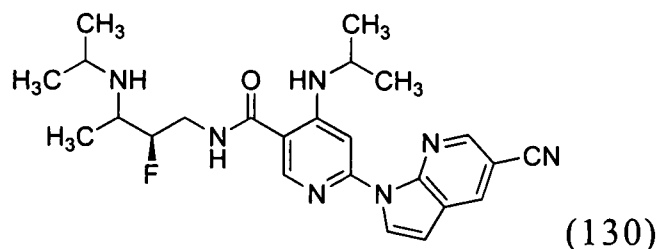
步驟4：向6-氯-N-((2R)-2-氟-3-(異丙基胺基)丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(0.2 g, 0.580 mmol)及1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(0.125 g, 0.870 mmol)於1,4二噁烷(5 mL)中之溶液中添加Xantphos (0.168 g, 0.290 mmol)及3當量 K_2CO_3 (0.240 g, 1.740 mmol)。將混合物用 N_2 吹掃且隨後添加 Pd_2dba_3 (0.266 g, 0.290 mmol)並再次吹掃10分鐘。隨後將容器於110°C下加熱18 h。將混合物冷卻並經由CELITE®使用1:1甲醇及二氯甲烷過濾並使用1.5N HCl及乙酸乙酯萃取。將水層用碳酸鈉中和並用乙酸乙酯萃取(3次)。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，隨後經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾並濃縮有機物以獲得褐色固體，經由管柱層析及隨後製備型HPLC對其進行純化，以得到12 mg非鏡像異構物混合物。經由SFC對掌性層析分離此物質以得到米色固體狀實例129 (5 mg)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.81-8.77 (m, 3H), 8.67 (d, 1H; $J = 2.0$ Hz), 8.58-8.52 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 4.55-4.39 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.70-3.40 (m, 3H), 2.90-2.85 (m, 2H), 1.27 (d, 6H, $J = 8.0$ Hz), 1.08-0.94 (m, 9H); LCMS 452.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

分離第二非鏡像異構物(3 mg)作為實例130。

實例130

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-(異丙基胺基)丁

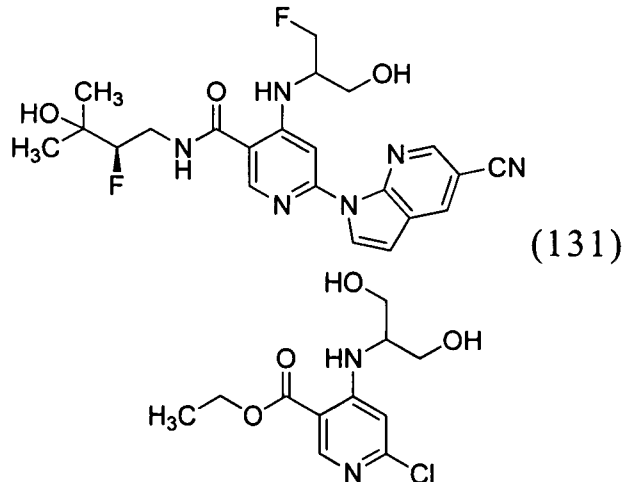
基)-4-(異丙基氨基)菸鹼醯胺



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.81-8.80 (m, 2H), 8.67(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 8.59-8.57 (m, 2H), 8.53-8.52 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, $J = 4\text{Hz}$), 4.61-4.46 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 3H), 1.29 (d, 6H, $J= 8.0 \text{ Hz}$), 1.07 (d, 3H, $J=8.0 \text{ Hz}$), 1.01 (d, 3H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 0.95 (d, 3H, $J = 8.0 \text{ Hz}$) ; LCMS 452.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

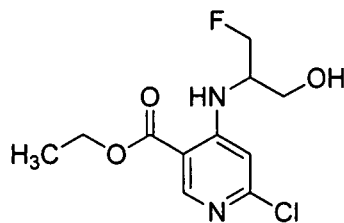
實例131

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-氟-3-羥基丙-2-基)氨基)菸鹼醯胺

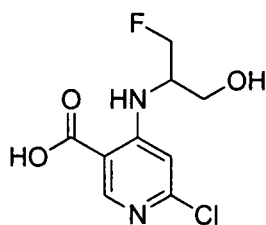


步驟1：向4,6-二氯菸鹼酸乙酯(6.0 g, 27.3 mmol)於DMA (100mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (23.81 mL, 136 mmol)及2-氨基丙烷-1,3-二醇(2.98 g, 32.7 mmol)並於60℃下在圓底燒瓶中加熱4h。將反應混合物冷卻至室溫，添加水並用乙酸乙酯萃取(3次)。將有機萃取物合併在一起，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到褐色液體作為所需粗產物。藉由管柱層析經由矽膠及EtOAc: 石油醚(70%)作為溶析劑純

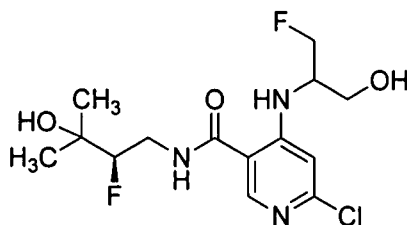
化所得粗物質，以獲得6-氯-4-((1,3-二羥基丙-2-基)胺基)菸鹼酸乙酯 (7.1 g, 95%產率)。LC/MS: 275.4 (M+H)⁺。



步驟2：於-78℃下向DCM (3 mL)中之6-氯-4-((1,3-二羥基丙-2-基)胺基)菸鹼酸乙酯(0.1 g, 0.364 mmol)中添加DAST (0.096 mL, 0.728 mmol)且隨後於室溫下攪拌10 min。向反應混合物中緩慢添加冰水中之碳酸氫鈉且隨後用DCM萃取3次。將合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以獲得粗產物，其經由管柱層析法純化，以得到6-氯-4-((1-氟-3-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼酸乙酯(0.090 g, 89%產率)。LCMS 277.0 (M+H)⁺。



步驟3：向6-氯-4-((1-氟-3-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼酸乙酯(0.12 g, 0.434 mmol)於EtOH (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (0.052 g, 2.168 mmol)且將反應混合物於室溫下攪拌2 h。濃縮反應混合物並將殘餘物用1.5N HCl酸化以使產物沈澱。過濾並洗滌白色固體，以得到白色固體狀6-氯-4-((1-氟-3-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼酸(0.1 g, 93%產率)。LCMS 249.4 (M+H)⁺。



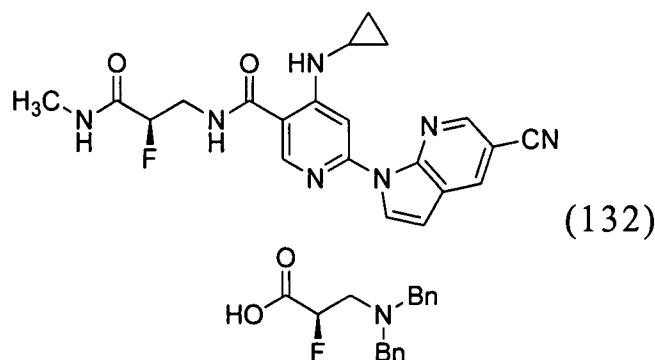
步驟4：向6-氯-4-((1-氟-3-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼酸(0.1 g, 0.40 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加HATU (0.23 g, 0.60 mmol)、

DIPEA (0.35 mL, 2.01 mmol)及(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(0.058 g, 0.48 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。添加碳酸氫鈉並將反應混合物用乙酸乙酯萃取(3次)。將合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，隨後經Na₂SO₄乾燥。過濾並濃縮溶液以獲得褐色液體，其經由管柱層析法純化，以得到6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-氟-3-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(0.13 g, 92%產率)。LCMS 352.3 (M+H)。

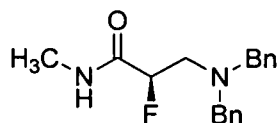
步驟5：向6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-氟-3-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(0.15 g, 0.426 mmol)及1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(0.092 g, 0.640 mmol)於1,4二噁烷(3 mL)中之溶液中添加Xantphos (0.123 g, 0.213 mmol)及K₂CO₃ (0.177 g, 1.279 mmol)。將混合物抽空並回填N₂，隨後添加Pd₂(dba)₃ (0.195 g, 0.213 mmol)。再次將混合物抽空並回填N₂且隨後於110℃下加熱18h。將混合物冷卻至室溫並經由CELITE®使用1:1甲醇及二氯甲烷過濾。經由管柱層析及製備型HPLC純化粗產物，以得到6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-氟-3-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(3 mg, 1.5%產率)。LCMS 459.2 (M+H)⁺；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.82-8.80 (m, 1 H), 8.70-8.64 (m, 2 H), 8.54-8.53 (m, 1 H), 8.33-8.32 (m, 1 H), 8.18-8.16 (m, 1 H), 6.91-6.90 (m, 1 H), 5.23-5.19 (m, 1 H), 4.74-4.58 (m, 3 H), 3.45-3.37 (m, 4 H), 1.20-1.17 (m, 6 H)。

實例132

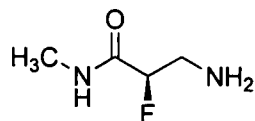
(R)-6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-(2-氟-3-(甲基胺基)-3-側氧基丙基)菸鹼鹽胺



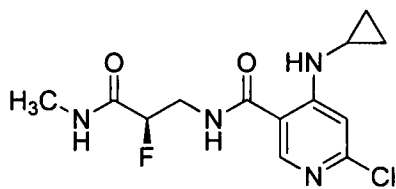
步驟1：將(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸乙酯(5 g, 15.85 mmol)吸收於乙醇(15 mL)、水(3 mL)中並向此中添加LiOH (1.139 g, 47.6 mmol)並使其攪拌過夜。在真空下移除乙醇及水並使用1.5N HCl酸化粗製反應混合物。用乙酸乙酯萃取水層並用水洗滌乙酸乙酯層，乾燥並蒸發。藉由combiflash使用CHCl₃中之5% MeOH純化粗物質，以得到褐色油狀產物(3.5 g, 77%產率)。LCMS 288.1 (M+H)⁺。



步驟2：將(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸(0.5 g, 1.740 mmol)吸收於DMF (2 mL)中並向此溶液中添加甲胺(0.054 g, 1.740 mmol)以及HATU (0.662 g, 1.740 mmol)及DIPEA (1.216 mL, 6.96 mmol)。使反應混合物攪拌4 hr。在真空下移除DMF並將粗製物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯層用10% NaHCO₃洗滌，乾燥並蒸發。藉由combiflash (12 g管柱)使用CHCl₃中之5%MeOH純化粗製褐色固體且其直接用於下一反應(一些起始材料保留於產物中)。



步驟3：向(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟-N-甲基丙醯胺(800 mg, 2.66 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加Pd/C (142 mg, 1.332 mmol)及Pd(OH)₂ (187 mg, 1.332 mmol)。將溶液於1 atm壓力下氫化6 hr。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並使其通過小的CELITE®塞。濃縮濾液且粗產物(150 mg, 47%產率)未經進一步純化即使用。

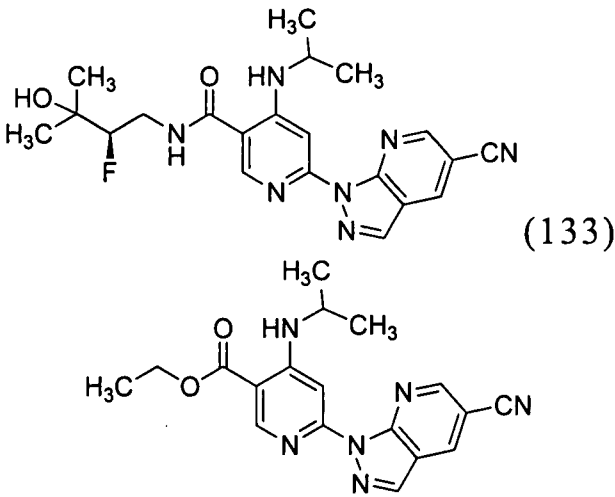


步驟4：將6-氯-4-(環丙基氨基)菸鹼酸(500 mg, 2.351 mmol)吸收於DMF (3 mL)中並向此溶液中添加(R)-3-氨基-2-氟-N-甲基丙醯胺(282 mg, 2.351 mmol)以及HATU (894 mg, 2.351 mmol)及DIPEA (0.411 mL, 2.351 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌4 hr。TLC指示不存在起始材料。將反應混合物用10% NaHCO₃稀釋並用乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯層用水洗滌，乾燥並蒸發，以得到粗產物，藉由管柱層析(12 g, 5% MeOH, 於CHCl₃中)對其進行純化。化合物(340 mg, 46% 產率)未經進一步純化即使用。

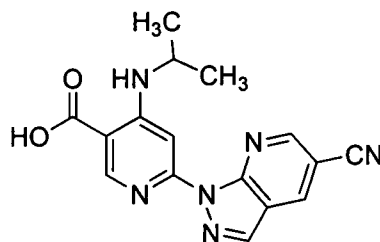
步驟5：向1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(54.6 mg, 0.381 mmol)於二噁烷(5 mL):水(1 mL)中之溶液中添加1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(54.6 mg, 0.381 mmol)、K₂CO₃ (132 mg, 0.953 mmol)及Xantphos (92 mg, 0.159 mmol)並脫氣10 min。向反應混合物中添加Pd₂(dba)₃ (116 mg, 0.127 mmol)並再次脫氣10 min且隨後於110℃下在壓力管中加熱過夜。冷卻反應混合物並經由小的CELITE®墊過濾。濃縮所得濾液以提供粗物質。經由製備型HPLC純化粗產物，以得到(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基氨基)-N-(2-氟-3-(甲基氨基)-3-側氧基丙基)菸鹼醯胺(8 mg, 0.018 mmol, 5.56%產率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.86-8.81 (m, 1 H), 8.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.61-8.56 (m, 4 H), 8.24 (br. s., 1 H), 6.91 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 5.11-4.93 (m, 1 H), 3.88-3.72 (m, 1 H), 3.61-3.48 (m, 1 H), 2.69-2.59 (m, 4 H), 0.98-0.92 (m, 2 H), 0.63-0.58 (m, 2 H); LCMS (M+H)⁺ = 422.2; HPLC rt 7.49 min, 條件B。

實例133

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基氨基)菸鹼鹽胺



步驟1：於室溫下在壓力管中將6-氯-4-(異丙基氨基)菸鹼酸乙酯 (1 g, 4.12 mmol)及1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(0.594 g, 4.12 mmol)溶解於1,4-二噁烷(10 mL)中。藉由將氮鼓泡進入反應混合物中使反應混合物脫氣。添加2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.525 g, 1.236 mmol)及磷酸氫二鉀(2.153 g, 12.36 mmol)並使混合物再脫氣20 min。添加Pd₂(dba)₃ (0.755 g, 0.824 mmol)並繼續氮吹掃5 min。隨後將反應混合物於110℃下加熱18h。將反應混合物冷卻至室溫並用EtOAc (150 mL)稀釋，經由CELITE®過濾，並用100 mL EtOAc洗滌。濃縮濾液並藉由急驟管柱層析使用矽膠作為固定相及EtOAc: 石油醚 (1:1)作為溶析劑純化粗物質，以得到化合物。藉由反相HPLC進一步純化該物質，以得到6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基氨基)菸鹼酸乙酯(100 mg，6.44%產率)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ 9.08 (d, *J* = 1.5 Hz, 2 H), 9.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 2 H), 8.82 (s, 2 H), 8.68 (s, 1 H), 8.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 4.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 4.12-4.07 (m, 1 H), 3.92-3.83 (m, 2 H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.32-1.29 (m, 6 H)。

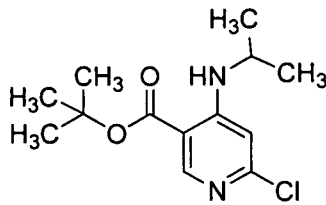


步驟2：於室溫下向6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基氨基)菸鹼酸乙酯(0.7 g, 1.998 mmol)於乙醇(2 mL)及THF (10 mL)中之溶液中以2份(時間間隔4h)添加水(0.500 mL)中之氫氧化鋰(0.5 g)。將反應混合物於室溫下攪拌1 h。使反應混合物之溫度升至65℃並攪拌18hr。在減壓下移除過量溶劑，用10 mL水稀釋，冷卻至0℃。於0℃下使用檸檬酸之飽和溶液(逐滴添加)將反應混合物之pH調節至pH 7。自溶液沈澱產物，在過濾後得到6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基氨基)菸鹼酸(0.6 g, 1.861 mmol, 93%產率)。LC/MS 321 (M-H)。

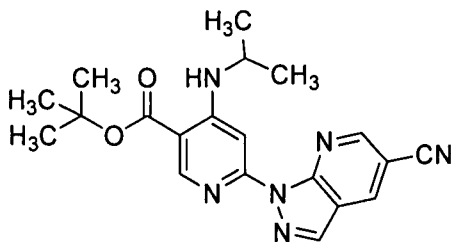
步驟3：向6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基氨基)菸鹼酸(0.6 g, 1.861 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.975 mL, 5.58 mmol)及HATU (1.416 g, 3.72 mmol)並於室溫下攪拌20 min。向反應混合物中添加DMF (2 mL)中之(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(0.226 g, 1.861 mmol)並於室溫下攪拌1h。在減壓下移除過量DMF。將殘餘物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用10% NaHCO₃溶液(20 mL)、之後鹽水(20 mL)洗滌。收集有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，以得到粗物質，藉由RP-HPLC對其進行純化，以獲得(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基氨基)菸鹼醯胺(0.3015 g, 37.7%產率)。HPLC：99%，條件A。LC/MS: 426 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.05 (dd, *J* = 2.0, 13.6 Hz, 1 H), 8.85-8.79 (m, 1 H), 8.66-8.64 (m, 1 H), 8.60-8.55 (m, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 4.47-4.29 (m, 1 H), 3.82-3.74 (m, 1

H), 1.29-1.17 (m, 6 H)。

或者，倒數第二個(penultimate)羧酸係根據以下程序製得：

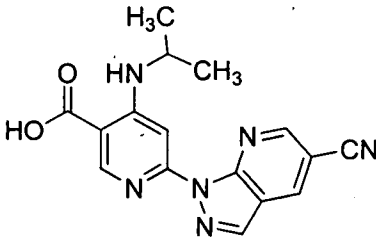


步驟1：將1L圓底燒瓶中之6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(240 g, 1118 mmol)於甲苯(1800 mL)中之懸浮液加熱至90℃。經8-9 hr緩慢添加甲苯(1800 mL)中之N,N-二甲基甲醯胺二-第三丁基縮醛(1609 mL, 6709 mmol)。將反應混合物於90℃下加熱12hr。在12 hr完成後，冷卻反應混合物並在減壓下濃縮以移除過量溶劑並獲得粗物質。藉由急驟管柱層析使用矽膠作為固定相及EtOAc: 石油醚(2:8)作為溶析劑純化粗物質，以得到標題化合物6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸第三丁基酯(275g，91%產率)。LC/MS 271.0 (M+H)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.59 (s, 1 H), 8.14-8.08 (m, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 3.71-3.61 (m, 1 H), 1.57 (s, 9 H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 6 H)。



步驟2：藉由向反應混合物中吹掃氮氣10 min使10L高壓釜中之1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(69.2 g, 480 mmol)及6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸第三丁基酯(130 g, 480 mmol)於1,4-二噁烷(4200 mL)中之溶液脫氣。向高壓釜中添加Xantphos (111 g, 192 mmol)及碳酸鉀(199 g, 1440 mmol)並再繼續脫氣10 min。向反應混合物中添加雙(二亞苄基丙

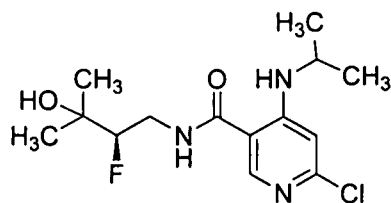
酮)鈹(110 g, 192 mmol)。將反應混合物用氮氣再吹掃10 min。隨後在10 kg壓力下於120℃下將高壓釜加熱12 hr。在12 hr完成後，將高壓釜冷卻至室溫且未裝載反應物質。在真空下移除溶劑。向殘餘物中添加乙酸乙酯(2.5 L)及水(2.5 L)並經由CELITE®床過濾所得混合物。用1×1000 mL乙酸乙酯洗滌CELITE®。分離有機層，用水(1 L)、之後鹽水(0.5 L)洗滌。收集有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到深綠色粗物質。藉由管柱層析使用矽膠作為固定相及EtOAc: 石油醚(2:8)作為溶析劑純化粗物質，以得到期望化合物。將純化後獲得之物質用MTBE處理以使6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼酸第三丁基酯(50g, 27.5%)沈澱。LC/MS 379.2 (M+H)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.97-8.93 (m, 2 H), 8.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.27-8.22 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 3.91-3.82 (m, 1 H), 1.61-1.52 (m, 9 H), 1.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 6 H)。



步驟3：於室溫下向1 L壓力管中之6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼酸第三丁基酯(42 g, 111 mmol)於DCE (277 mL)中之溶液中添加TFA (86 mL, 1110 mmol)。將反應混合物於80℃下加熱2hr。在2 hr完成後，將反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮以移除過量溶劑。將所得殘餘物用350 mL水稀釋並用飽和Na₂CO₃溶液(21 mL)將反應混合物之pH調節至5。將固體於室溫下攪拌10 min，過濾，並用200 mL水洗滌並風乾。藉由急驟管柱層析使用矽膠(230-400目)作為固定相及MeOH: DCM (1:9)作為溶析劑純化粗物

質，以得到6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(31.05 g, 81%產率)。LC/MS 323.4 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 13.39-13.19 (bs, 1 H), 9.05 (d, *J* = 19.1 Hz, 2 H), 8.80-8.64 (m, 2 H), 8.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 3.86-3.81 (m, 1 H), 1.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 6 H)。

步驟4：向(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(27.8 g, 229 mmol)於DMF (579 mL)中之溶液中添加6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(61.63 g, 191 mmol)，之後添加DIPEA (100 mL, 574 mmol)及HATU (109 g, 287 mmol)。將反應混合物攪拌總共60 min，隨後經由滴液漏斗緩慢添加水(20 mL)。在添加後，混合物緩慢變渾濁且將其攪拌約1h且隨後再添加20 mL水並攪拌0.5h，隨後過濾。將固體用水(2 × 20 mL)洗滌並在濾紙上乾燥，以產生(R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(76 g, 172 mmol, 90%產率)。



在5 mL微波小瓶中，利用鼓吹氮使(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(33 mg, 0.104 mmol)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(17.96 mg, 0.125 mmol)及磷酸三鉀(66.1 mg, 0.312 mmol)於二噁烷(1 mL)中之混合物脫氣5分鐘。在單獨密封小瓶中，將Pd₂(dba)₃ (4.75 mg, 5.19 μmol)及四甲基*t*-Bu XPhos (5.99 mg, 0.012 mmol)於5:1甲苯/二噁烷(0.1 mL)中之經脫氣之攪拌混合物於120℃下加熱5分鐘。在冷卻至室溫後，將此溶液轉移至含有反應混合物之小瓶。密封小瓶，並將反應混合物於80℃下加熱3小時，隨後冷卻至室

溫並攪拌18小時。LCMS檢測3.5:1比率之期望產物及起始材料氯吡啶。將反應混合物於80℃下再加熱4小時，此時藉由LCMS判斷反應基本上完成。蒸發溶劑，並將殘餘物吸收於DMF (5 mL)中。藉由過濾移除固體並用DMF (1 mL)沖洗3次，且在真空中濃縮合併之濾液及沖洗物。經由MPLC在12 g矽膠管柱上以30 mL/min利用0-5%甲醇/二氯甲烷溶析對殘餘物進行層析。彙集含有期望產物之部分並在真空中濃縮，以產生淺黃色膜狀(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(27 mg, 0.063 mmol, 61.1%產率)。LCMS 426.3 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.98 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.83 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.45 (ddd, *J*=49.1, 9.3, 2.4 Hz, 1H), 3.99-3.83 (m, 2H), 3.51 (ddd, *J*=16.4, 14.5, 9.1 Hz, 1H), 1.37 (d, *J*=6.4 Hz, 6H), 1.32 (d, *J*=1.5 Hz, 6H)。

結晶型N-1之製備

向1.15克(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺於水(18 mL)中之漿液中添加丙酮(2 mL)。將混合物於室溫下攪拌18 h。藉由過濾收集精細白色固體並用水沖洗。乾燥後，獲得1.10 g (96%回收率)白色結晶固體狀實例133。

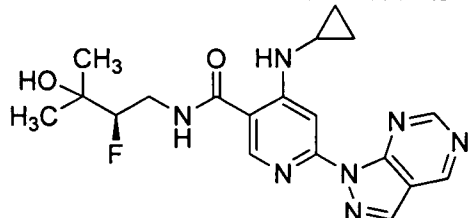
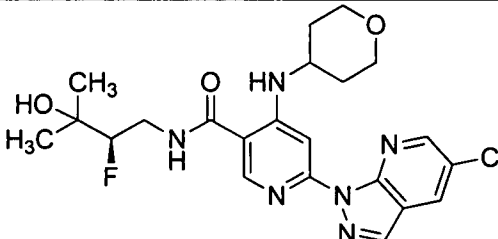
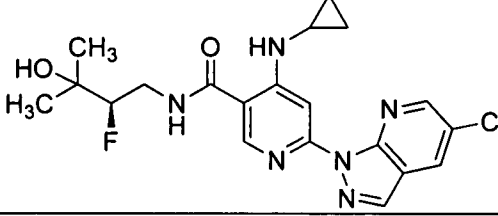
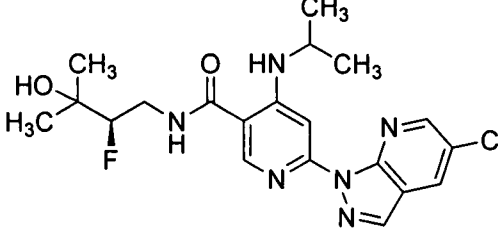
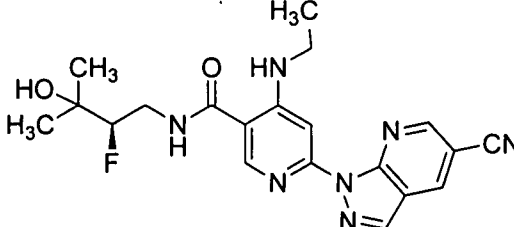
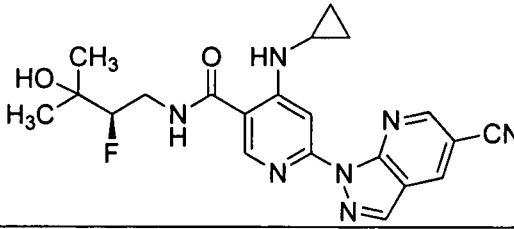
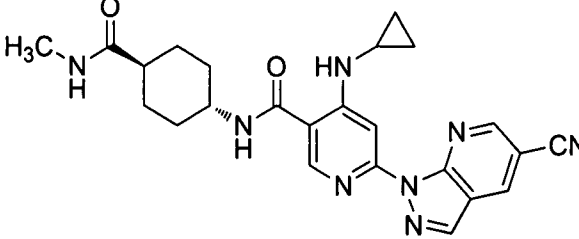
實例133之溶液(50 mg)係於室溫(約22℃至25℃)下在DMF (1 mL)中製得。於室溫下將溶液蒸發至乾燥，以得到針狀結晶。

結晶型N-2之製備

於60℃至70℃下將實例133 (25 mg)溶解於2-丙醇(2.5 mL)中。冷卻飽和溶液，以得到針形結晶。

表7中之實例係根據實例133之通用程序使用適當起始材料及胺製得。

表 7

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
134		10.84	B , 18 min梯度	400.2
135		6.32	A	477.9
136		6.81	A	433.9
137		6.97	A	435.9
138		6.67	A	412.0
139		6.29	A	424.4
140		6.53	B	459.6

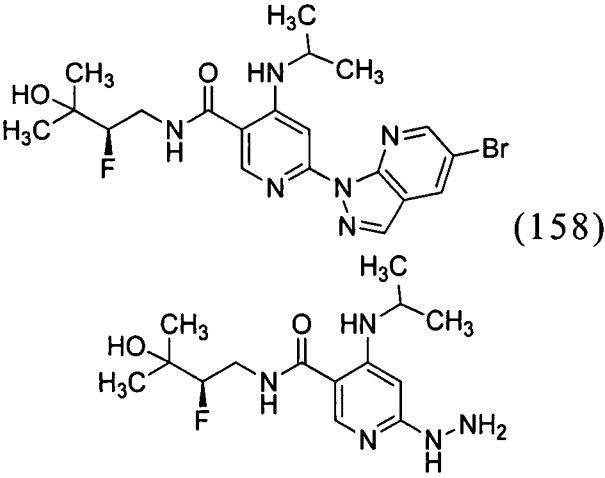
實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
141		9.13	A	466.5 (M-H)
142 非鏡像異構 物1		9.47	A	468.5
143 非鏡像異構 物2		9.50	A	468.5
144		10.68	A , 18 min梯 度	402.0
145		13.42	A , 18 min梯 度	438.0
146		1.44	E	408.2
147		7.50	B	465.8 (M+)

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
148		7.83	B	462.0
149		6.63	A	430.0
150		7.09	A	471.2 (M+)
151		1.21	E	450.2
152		6.11	A	470.2 (M+)
153		1.05	D	418.0
154		1.52	C	444.0

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
155		1.49	C	415.0
156		1.09	D	417.0
157		1.16	D	419.0

實例158

(R)-6-(5-溴-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺

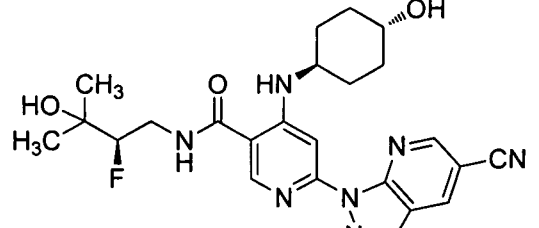
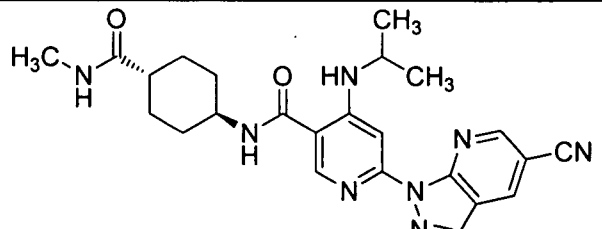
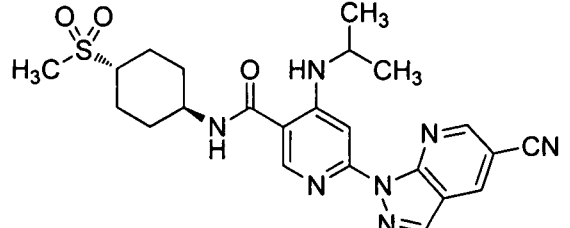
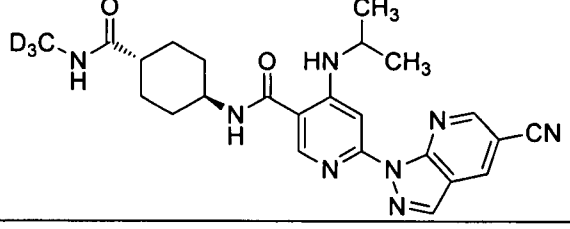
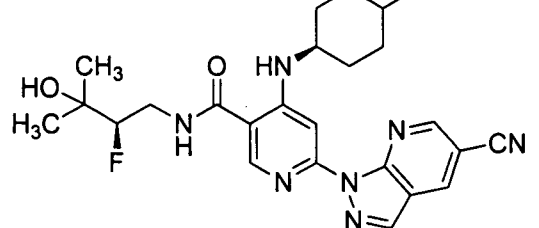


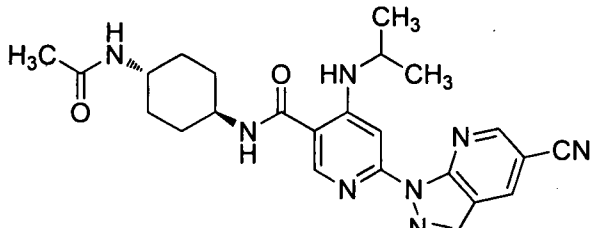
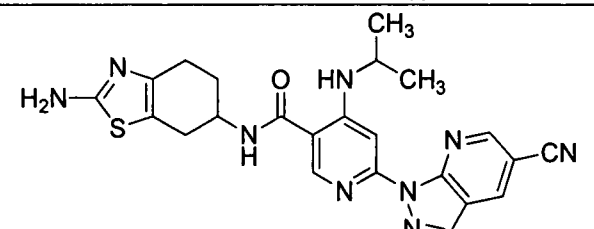
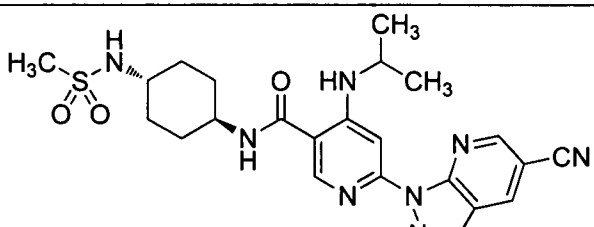
步驟1：在圓底燒瓶中將(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(100 mg, 0.315 mmol)及胼水合物(3 mL, 0.315 mmol)於120℃下加熱2小時。TLC指示完全消耗起始材料且利用甲苯濃縮混合物(2×)。粗物質直接用於下一步驟。

步驟2：向(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-胥基-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(50 mg, 0.160 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之攪拌溶液中添加5-溴-2-氟菸鹼醯(32.5 mg, 0.160 mmol)、K₂CO₃ (44.1 mg, 0.319 mmol)及CuI (3.04 mg, 0.016 mmol)。將混合物在密封管中於110℃下加熱13小時，冷卻至室溫並過濾。濃縮濾液並經由製備型HPLC純化產物，以得到期望產物(10 mg，13%產率)。LCMS 479.0 (M⁺)。

表8中之實例係根據實例133之通用程序使用適當起始材料及胺製得。

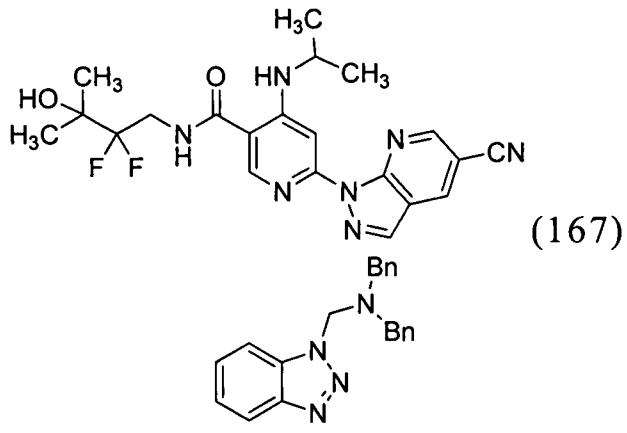
表8

159		1.00	C	482.0
160		1.31	E	461.3
161		1.48	E	482.1
162		1.31	E	464.3
163		1.41	C	484.2

164		1.35	E	461.3
165		1.41	E	474.2
166		1.51	E	497.3

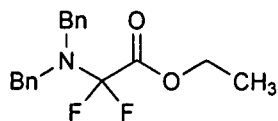
實例167

6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺

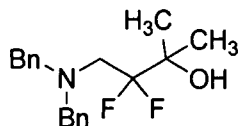


步驟1：向1H-苯并[d][1,2,3]三唑(2 g, 16.79 mmol)於MeOH (28 mL)中之攪拌溶液中添加二苄基胺(17.6 mL, 16.79 mmol)及甲醛(8.1 mL, 16.79 mmol)。藉由向反應混合物中添加Et₂O (10 mL)使得反應混合物均勻並使其回流18h。冷卻後，將反應混合物用H₂O (100 mL)、之後鹽水溶液稀釋。在用鹽水洗滌期間形成白色固體，對其進行過濾。將殘餘物用Et₂O洗滌並在高真空下乾燥，以獲得期望產物N-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)-N-苄基-1-苯基甲胺(4.9g, 90%產率)。

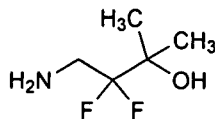
^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ = 8.11 (td, J = 1.1, 8.1 Hz, 1 H), 7.46-7.36 (m, 10 H), 7.34-7.25 (m, 2 H), 7.24-7.20 (m, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 3.82 (s, 4 H)。



步驟2：向鋅粉(0.795 g, 12.18 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌懸浮液中添加TMSCl (0.662 g, 6.09 mmol)，之後添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(1.360 g, 6.70 mmol)。將反應混合物攪拌15 min並逐滴添加N-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)-N-苄基-1-苯基甲胺(2 g, 6.09 mmol)於THF (20 mL)中之溶液。將反應混合物於室溫下攪拌2 h。用 NaHCO_3 水溶液及EtOAc稀釋反應混合物。用EtOAc萃取水層(兩次)。合併有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析使用矽膠作為固定相及EtOAc: 石油醚(0-10%)作為溶析劑純化粗物質，以得到3-(二苄基胺基)-2,2-二氟丙酸乙酯(1.8 g, 94.6%產率)。LC/MS: 334.6 (M+H)。

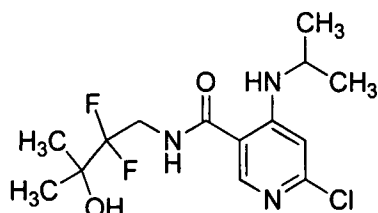


步驟3：於 0°C 下向3-(二苄基胺基)-2,2-二氟丙酸乙酯(5.5 g, 16.50 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中逐滴添加溴化甲鎂(3M, 於二乙醚中) (16.50 mL, 49.5 mmol)。在添加完成後，將反應混合物於室溫下攪拌2 h。將混合物冷卻至 0°C 並用飽和氯化銨溶液淬滅。將水層用乙酸乙酯萃取，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到4-(二苄基胺基)-3,3-二氟-2-甲基丁-2-醇(5 g, 90%產率)。LC/MS: 320.2 (M+H)。



步驟4：向4-(二苄基胺基)-3,3-二氟-2-甲基丁-2-醇(5 g, 15.65 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加Pd/C ((2.5 g, 23.49 mmol)及

$\text{Pd}(\text{OH})_2$ (2.5 g, 15.65 mmol)且隨後於1 atm壓力下氫化4 hr。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並通過小的CELITE®塞。濃縮濾液，以得到4-氨基-3,3-二氟-2-甲基丁-2-醇(2 g, 91%產率)。產物未經進一步純化即使用。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ = 3.14 (t, J = 16.3 Hz, 2 H), 1.30 (t, J = 1.1 Hz, 6 H)。



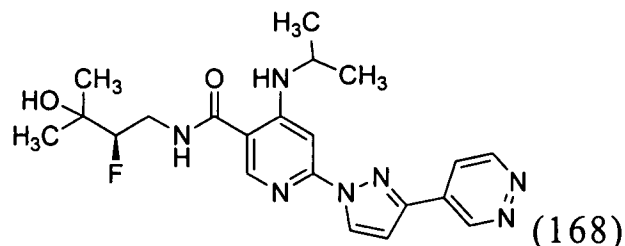
步驟5：向6-氯-4-(異丙基氨基)菸鹼酸(1 g, 4.66 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (2.441 mL, 13.98 mmol)、HATU (1.771 g, 4.66 mmol)及4-氨基-3,3-二氟-2-甲基丁-2-醇(0.778 g, 5.59 mmol)。將反應混合物攪拌2 h，用水稀釋並用EtOAc (3×75 mL)萃取。將有機層合併，用10% NaHCO_3 洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。濃縮濾液，以得到6-氯-N-(2,2-二氟-3-羥基-3-乙基丁基)-4-(異丙基氨基)菸鹼醯胺(1 g, 60%產率)。LC/MS 336.2 (M+H)。

步驟6：於室溫下在壓力管中將6-氯-N-(2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基氨基)菸鹼醯胺(0.15 g, 0.447 mmol)及1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(0.064 g, 0.447 mmol)溶解於1,4-二噁烷(10 mL)中。添加Xantphos (0.258 g, 0.447 mmol)及 Na_2CO_3 (0.142 g, 1.340 mmol)並將混合物用氮吹掃20 min。向反應混合物中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.205 g, 0.223 mmol)並再繼續吹掃5 min。將反應容器密封並於100°C下加熱18h。將反應混合物冷卻至室溫並用15% MeOH:DCM (150 mL)稀釋並經由CELITE®過濾。將CELITE®用15% MeOH:DCM (50 mL)洗滌並濃縮濾液以得到粗物質。藉由急驟管柱層析使用矽膠作為固定相及5-6% MeOH/ CHCl_3 作為溶析劑純化粗物質，以得到化合物。藉由反相HPLC進一步純化所得物質。LC/MS 444.4 (M+H)⁺。HPLC 7.322

min, 條件A。¹H NMR (400MHz DMSO-d₆) δ 9.09-9.03 (m, 2 H), 8.89-8.85 (m, 1 H), 8.67 (d, *J* = 10.5 Hz, 2 H), 8.58-8.53 (m, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 5.41 (bs, 1 H), 3.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 1.29-1.22 (m, 12 H)

實例168

(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(3-(嗒嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯胺



步驟1：在厚壁玻璃小瓶中，利用鼓吹氮使4-溴嗒嗪氫溴酸鹽 (156 mg, 0.650 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(422 mg, 1.301 mmol) (經由 Rault等人之Tetrahedron Letters 47 (2006) 4665-4669之方法製得)、脫氣之0.5 M磷酸鉀(水溶液) (5.20 mL, 2.60 mmol)及THF (5 mL)之混合物脫氣5分鐘。添加第二代XPhos預觸媒(CAS編號[1310584-14-5]) (51.2 mg, 0.065 mmol)，且使混合物再脫氣5分鐘。密封小瓶，且將反應混合物於室溫下攪拌96小時，此時藉由LCMS判斷範圍完全。利用氮流蒸發THF，且將剩餘水性混合物用二乙醚(5 mL)萃取三次。將合併之醚相用飽和碳酸鈉洗滌一次且用鹽水洗滌一次，隨後經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。經由MPLC在24 g矽膠管柱上以40 mL/min利用15-95%乙酸乙酯/己烷溶析對殘餘物進行層析。彙集含有產物之部分並在真空中濃縮，以產生無色油狀4-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)嗒嗪(123 mg, 0.445 mmol, 68.4%產率)。LCMS = 276.5 (M+H)⁺。

步驟2：將4-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)嗒

嗪(123mg, 0.445 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液於室溫下攪拌2小時，此時藉由LCMS基於完全消耗起始材料及 $m/z = 177$ 之單一產物峰判斷反應混合物完全。在真空中濃縮混合物，並將殘餘物自二氯甲烷濃縮兩次以移除殘餘TFA。將殘餘物在飽和碳酸氫鈉(1.5 mL)中攪拌5分鐘，隨後將混濁混合物用乙酸乙酯(3 mL)萃取4次。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物與二乙醚(3 mL)一起研磨，且藉由過濾收集所得琥珀粉末，用二乙醚(0.5 mL)沖洗兩次，並在真空下乾燥，以產生42 mg琥珀粉末。此物質之LCMS檢測 $m/z = 177.0$ ，此與自SEM保護基團之部分分解產生之(3-(嗒嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)甲醇一致。在2打蘭小瓶(dram vial)中，將粉末懸浮於乙醇(1 mL)中，且將混合物用水中之5 M HCl (0.445 mL, 2.225 mmol) (5當量)處理。將小瓶加蓋，且將反應混合物於60°C下攪拌18小時。在真空中濃縮混合物，且用飽和碳酸氫鈉(1 mL)小心地處理殘餘物。將混濁混合物攪拌10分鐘，隨後用乙酸乙酯(2 mL)萃取4次。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，以產生4-(1H-吡唑-3-基)嗒嗪(29 mg, 0.198 mmol, 44.6%產率)。LCMS = 147.3 (M+H)⁺。

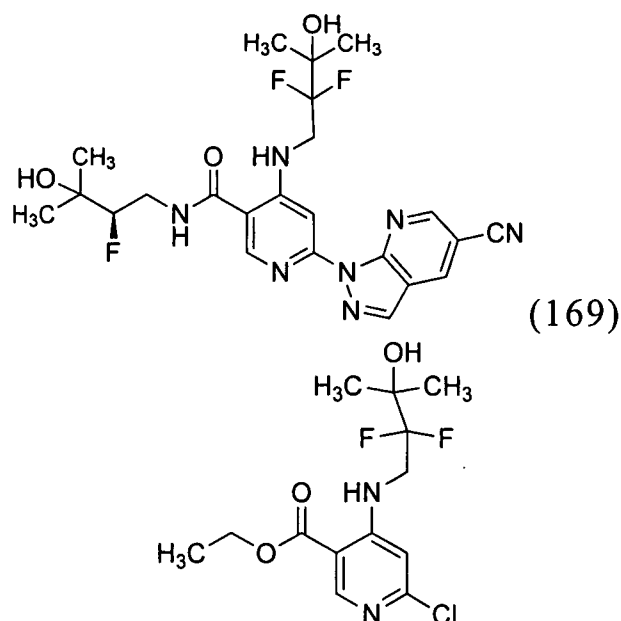
步驟3：在2 mL微波小瓶中，利用鼓吹氮使6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸乙酯(46.8 mg, 0.193 mmol)、4-(1H-吡唑-3-基)嗒嗪(31mg, 0.212 mmol)及NaOtBu (37.1mg, 0.386 mmol)於甲苯(1 mL)中之混合物脫氣5分鐘。將混合物用第一代tBu XPhos預觸媒(CAS編號[1142811-12-8]) (13.24 mg, 0.019 mmol)處理並再脫氣5分鐘。密封小瓶，並在攪拌下將反應混合物於150°C下加熱20分鐘，此時藉由LCMS判斷反應完全。蒸發甲苯，並將殘餘物吸收於1:1甲醇/水(2 mL)中。將混合物用LiOH (6.93 mg, 0.289 mmol)處理，且將反應混合物攪拌2小時，且經由熱槍偶爾輕柔加熱。LCMS顯示反應基本上完全。在真空中濃縮混合物，且將殘餘物自異丙醇濃縮兩次並在真空下乾燥，以產生褐

色固體狀4-(異丙基胺基)-6-(3-(嗒嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸鋰，其原樣用於下一步驟。質子化羧酸之LCMS = 325.2 (M+H)⁺。

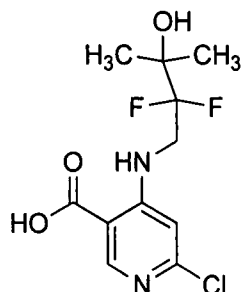
步驟4：用BOP (126 mg, 0.285 mmol)處理(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(46.0 mg, 0.380 mmol)、4-(異丙基胺基)-6-(3-(嗒嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸鈉(65.8 mg, 0.19 mmol)及TEA (0.053 mL, 0.380 mmol)之起始混合物。將反應混合物於室溫下攪拌2小時，此時藉由LCMS基於完全消耗起始菸鹼酸酯判斷反應完全。將反應混合物在真空中濃縮。經由製備型LC/MS利用以下條件純化粗物質：管柱：19 × 200 mm，5-μm粒子；流動相A：5:95乙腈：水與0.1%三氟乙酸；流動相B：95:5乙腈：水與0.1%三氟乙酸；梯度：經20分鐘0-100% B，隨後於100% B下保持0-分鐘；流速：20 mL/min。將含有期望產物之部分合併並經由離心蒸發乾燥，以產生(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(3-(嗒嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯胺(21mg，0.045 mmol，23.53%產率)，98264-072-01。LCMS = 428.2 (M+H)⁺。HPLC rt = 1.32 min，條件E。 ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1H), 9.35 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.85-8.76 (m, 2H), 8.69 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (dd, J=5.5, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.45-4.28 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.1 Hz, 6H), 1.18 (d, J=6.7 Hz, 6H)。注意，此光譜中3.7-3.3 ppm下之水信號遮蔽來自氟-烷基側鏈之一個質子及異丙基甲基質子。

實例169

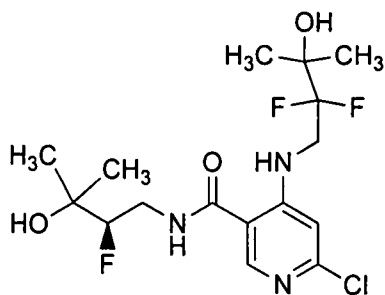
(R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺



步驟1：向4,6-二氯菸鹼酸乙酯(0.5 g, 2.272 mmol)及4-胺基-3,3-二氟-2-甲基丁-2-醇(0.379 g, 2.73 mmol)於DMA (2mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1.191 mL, 6.82 mmol)。將反應混合物攪拌18 h，隨後用水稀釋並用乙酸乙酯(3 × 75 mL)萃取。將萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以得到粗物質，藉由管柱層析(12 g, 40% EtOAc: 石油醚)對其進行純化。獲得6-氯-4-((2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)菸鹼酸乙酯(0.7 g, 95%產率)。LC/MS 323.2 (M+H)。



步驟2：向6-氯-4-((2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)菸鹼酸乙酯(0.3 g, 0.930 mmol)於乙醇(5 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.067 g, 2.79 mmol)並將反應混合物於室溫下攪拌2 h。將反應混合物完全濃縮至乾燥並將殘餘物用1.5N HCl溶液酸化至pH 4-5。過濾所得固體，以得到米色固體狀6-氯-4-((2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)菸鹼酸(0.25 g, 90%產率)。LC/MS 295 (M+H)。



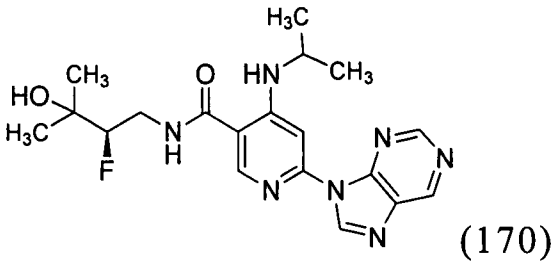
步驟3：向6-氯-4-((2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)菸鹼酸(0.4 g, 1.357 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.711 mL, 4.07 mmol)、HATU (0.516 g, 1.357 mmol)及(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(0.197 g, 1.629 mmol)並將反應混合物於室溫下攪拌2h。將反應混合物用水(80 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×80 mL)萃取。將萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，以得到粗物質，藉由管柱層析(24 g, 80% EtOAc:石油醚)對其進行純化。分離出褐色油狀化合物(R)-6-氯-4-((2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(180 mg, 32.7%產率)。LC/MS 398.2 (M+H)。

步驟4：於室溫下在壓力管中藉由向反應混合物中鼓吹氮氣使1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(36.2 mg, 0.251 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物脫氣5 min。向反應混合物中添加Xantphos (29.1 mg, 0.050 mmol)及K₂CO₃ (104 mg, 0.754 mmol)並再脫氣5 min。向反應混合物中添加(R)-6-氯-4-((2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(100 mg, 0.251 mmol)並再脫氣5 min。向反應混合物中添加Pd₂(dba)₃ (46.0 mg, 0.050 mmol)並繼續再吹掃5 min。使反應混合物溫度升至100℃並在密閉條件中攪拌18h。將反應混合物冷卻至室溫，用15% MeOH:DCM (150 mL)稀釋並經由CELITE®過濾。將CELITE®用15% MeOH: DCM (50 mL)洗滌並濃縮濾液，以得到粗物質。藉由反相HPLC純化粗物質。LC/MS 506.2 (M+H)⁺。HPLC 7.322 min，條件F。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ = 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.61-8.54 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 4.55-

4.38 (m, 1 H), 4.03 (t, $J = 16.1$ Hz, 4 H), 3.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 2 H), 1.42-1.38 (m, 6 H), 1.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 6 H)。

實例170

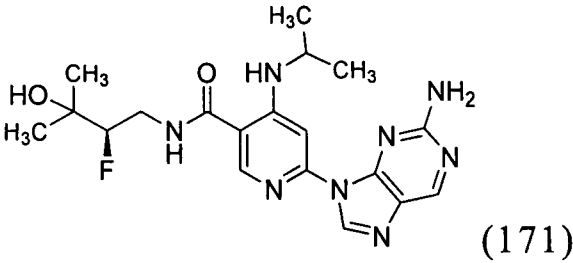
(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(9H-嘌呤-9-基)菸鹼醯胺



標題化合物係自(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺及嘌呤經由實例1中所用之條件製得。LCMS檢測 $m/z = 401.6$ (M^+)。HPLC $rt = 1.17$ ，方法F。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.85 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.89 (br. s., 1H), 4.50-4.27 (ddd, $J=1.5, 9.9, 49.4$ Hz, 1H), 3.89-3.64 (m, 2H), 1.31 (d, $J=5.9$ Hz, 6H), 1.18 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。

實例171

(R)-6-(2-胺基-9H-嘌呤-9-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺

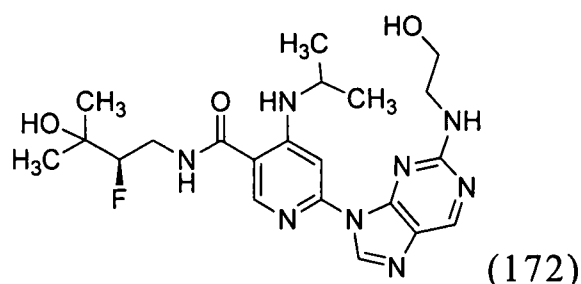


在5 mL微波小瓶中，利用鼓吹氮使(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(35 mg, 0.110 mmol)、7H-嘌呤-2-胺(22.32 mg, 0.165 mmol)及粉末化磷酸鉀鹽(58.4 mg, 0.275 mmol)於甲苯(1 mL)中之混合物脫氣5分鐘。將混合物用二-第三丁基(2',4',6'-三

異丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(21.18 mg, 0.044 mmol)及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10.09 mg, 0.011 mmol)處理，並再脫氣5分鐘。密封小瓶，並在攪拌下將反應混合物於100℃下加熱18小時，此時藉由LCMS判斷反應混合物完全。蒸發甲苯，並將殘餘物吸收於DMF (2 mL)中。過濾溶液並經由製備型LC/MS利用以下條件純化：管柱：Waters XBridge C18，19 × 100 mm，5- μm 粒子；保護管柱：Waters XBridge C18，19 × 10 mm，5- μm 粒子；流動相A：5:95乙腈:水與10-mM乙酸銨；流動相B：95:5乙腈:水與10-mM乙酸銨；梯度：經10分鐘0-100% B，隨後於100% B下保持5-分鐘；流速：20 mL/min。將含有期望產物之部分合併並經由離心蒸發乾燥，以產生(R)-6-(2-胺基-9H-嘌呤-9-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(14 mg，29%產率)。LCMS = 417.2 (M+H)⁺。HPLC *rt* = 1.13 min，條件E。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82-8.75 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.79 (br. s., 2H), 4.87 (s, 1H), 4.44-4.29 (m, 1H), 3.90 (dq, *J*=12.9, 6.4 Hz, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 1.28 (d, *J*=6.4 Hz, 6H), 1.18 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)。

實例172

(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羥基乙基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺



步驟1：在密封小瓶中，將2-氯-9H-嘌呤(69 mg, 0.446 mmol)及2-胺基乙醇(0.243 mL, 4.02 mmol)於乙醇(0.75 mL)中之攪拌混合物於160℃下加熱1小時，此時藉由LCMS判斷反應混合物完全。蒸發乙

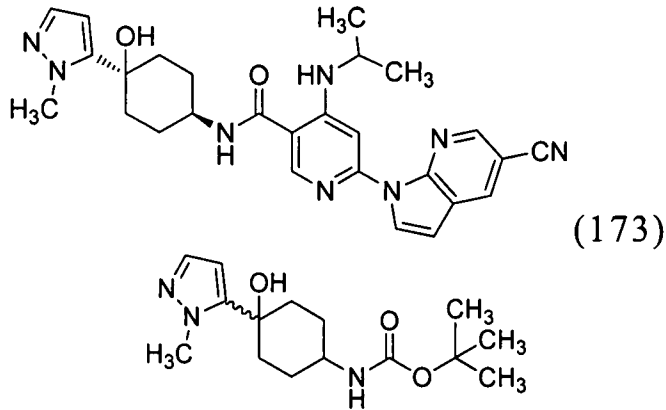
醇，並經由MPLC在12 g矽膠管柱上以30 mL/min利用5%至15%甲醇/二氯甲烷梯度經12個管柱體積、隨後利用15%甲醇/二氯甲烷溶析以完成主要產物之溶析來對殘餘物進行層析。彙集含有產物之部分並在真空中濃縮，以產生2-((9H-嘌呤-2-基)胺基)乙醇(43 mg, 0.240 mmol, 53.8%產率)。LCMS $m/z = 180$ (M+H)⁺。

步驟2：在5 mL微波小瓶中，利用鼓吹氮使(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(30 mg, 0.094 mmol)、2-((9H-嘌呤-2-基)胺基)乙醇(20.30 mg, 0.113 mmol)及粉末化磷酸鉀鹽(40.1 mg, 0.189 mmol)於甲苯(0.5 mL)中之混合物脫氣5分鐘。將混合物二-第三丁基(2',4',6'-三異丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(9.08 mg, 0.019 mmol)及Pd₂(dba)₃ (4.32 mg, 4.72 μmol)處理並再脫氣5分鐘。密封小瓶，並在攪拌下將反應混合物於110℃下加熱6小時，此時藉由LCMS判斷反應完全。蒸發溶劑，並將殘餘物吸收於DMF (2 mL)中。經由製備型LC/MS利用以下條件自溶液分離產物：管柱：Waters XBridge C18, 19 × 200 mm, 5-μm離子；流動相A：5:95乙腈：水與10-mM乙酸銨；流動相B：95:5乙腈：水與10-mM乙酸銨；梯度：經25分鐘5-50% B，隨後於50% B下保持10-分鐘；流速：25 mL/min。將含有期望產物之部分合併並經由離心蒸發乾燥，以產生(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羥基乙基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(24 mg, 0.052 mmol, 55.2%產率)。LCMS $m/z = 461.2$ (M+H)⁺。HPLC $rt = 1.18$ min, 條件E。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.78 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.33 (br. s., 1H), 4.89 (s, 1H), 4.77 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.44-4.28 (m, 1H), 3.84 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.78-3.64 (m, 1H), 3.61 (q, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.51-3.45 (m, 3H, 由水封部分遮蔽), 1.28 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 1.17 (d, $J=6.7$ Hz,

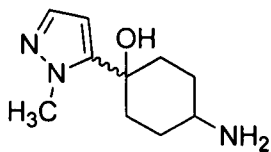
6H)。

實例173

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羥基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺

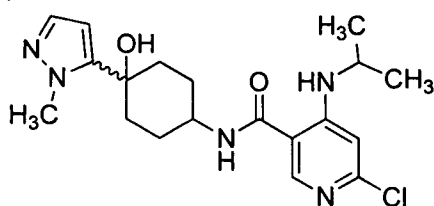


步驟1：將1-甲基-1H-吡唑(1.012 mL, 12.18 mmol)於THF (50 mL)中之溶液冷卻至-78℃並添加n-BuLi (4.87 mL, 12.18 mmol)。將混合物於室溫下攪拌1 hr。其後，添加(4-側氧基環己基)胺甲酸第三丁基酯(1.299 g, 6.09 mmol)於THF (10 mL)中之溶液並於室溫下將混合物攪拌過夜。藉由用水淬滅、蒸發THF、添加EtOAc並用水(2×)洗滌產物來處理反應混合物。乾燥(硫酸鈉)有機層並在真空中移除溶劑，以得到1.061 g黏稠黃色油狀物，其經由管柱層析法純化，以得到順式異構物與反式異構物之混合物(0.85 g, 46%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 7.40-7.33 (m, 1H), 6.24-6.00 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.48 (br. s., 1H), 4.12-4.00 (m, 3H), 2.23-1.80 (m, 6H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 9H)。注意，存在比率為3:1 (表示反式/順式產物之比率)之兩組乙烯基峰。



步驟2：將(4-羥基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環己基)胺甲酸第三丁基酯(0.85 g, 2.88 mmol)溶解於DCM (20 mL)中並向此溶液中添加HCl

(4N, 於二噁烷中) (7.19 mL, 28.8 mmol)。於室溫下攪拌內含物。反應似乎沈澱且添加額外MeOH以幫助使產物更可溶。蒸發反應混合物並自二氯甲烷(3×)蒸發殘餘物以移除痕量HCl。在低真空下乾燥由此獲得之固體, 以得到0.75 g淺黃色固體, 其未經進一步純化即使用:
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31-8.14 (m, 3H), 7.39 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.82 (br. s., 5H)。



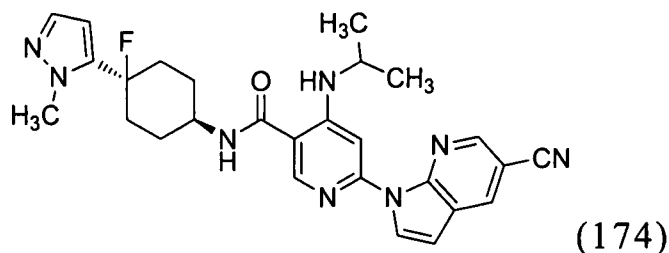
步驟3: 於室溫下將4-胺基-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環己醇、HCl (200 mg, 0.863 mmol)、6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(185 mg, 0.863 mmol)、亨尼氏鹼(0.754 mL, 4.32 mmol)及PyBOP (898 mg, 1.726 mmol)混合並於DMF (3 mL)中並攪拌。用1N NaOH淬滅反應混合物並添加EtOAc。分離各層並用1N NaOH (2×)、鹽水(1×)沖洗有機層, 乾燥(硫酸鈉)並在真空中移除溶劑, 以得到1.25 g褐色油狀固體。經由管柱層析純化殘餘物, 以得到245 mg (69%產率)比率為4:1至5:1之反式異構物對順式異構物之混合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.42-8.25 (m, 2H), 7.33-7.19 (m, 1H), 6.74-6.61 (m, 1H), 6.25-6.02 (m, 1H), 5.22-5.08 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 3H), 3.88-3.69 (m, 2H), 2.11-1.60 (m, 7H), 1.20 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J=6.4$ Hz, 5H), 1.09-1.09 (m, 1H)。

步驟4: 將6-氯-N-(4-羥基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(40 mg, 0.102 mmol)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(29.2 mg, 0.204 mmol)、碳酸鉀(56.4 mg, 0.408 mmol)及6:1 *t*-BuOH/DMA (1.5 mL)之混合物在含有磁力攪拌棒之5 mL微波小瓶中混

合並利用鼓吹氮脫氣5分鐘。用BrettPhos預觸媒(4.08 mg, 5.10 μ mol)處理混合物並再脫氣5分鐘。將小瓶密封並在攪拌下在微波中在145℃下將反應物加熱15分鐘。蒸發反應混合物，用DMF稀釋，過濾，經由製備型HPLC純化，以得到反式異構物產物(17.5 mg, 33%產率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.65-8.59 (m, 2H), 8.53 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.89 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88-3.71 (m, 2H), 2.05 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.29 (d, $J=6.4$ Hz, 7H); LCMS 499.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC rt 2.10 min, 條件E。以8%產率獲得微量順式異構物產物。

實例174

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)環己基)-4-(異丙基氨基)菸鹼醯胺



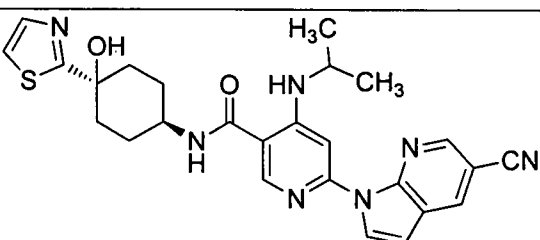
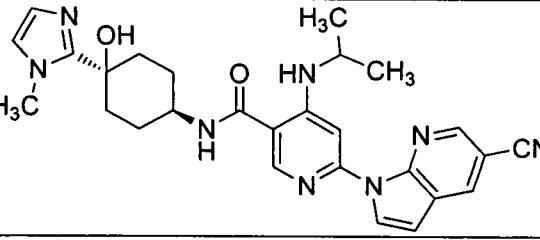
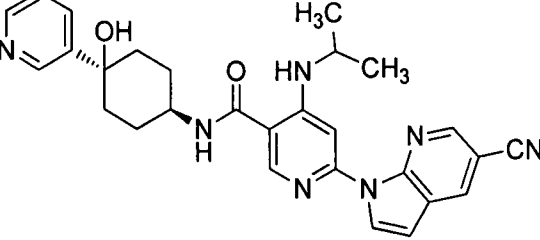
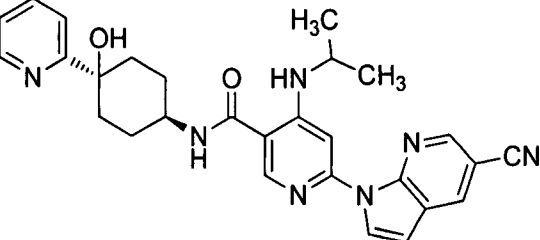
於-0℃下在 N_2 下向6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羥基-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)環己基)-4-(異丙基氨基)菸鹼醯胺(8.3 mg, 0.017 mmol)於無水DCM (0.5 mL)中之懸浮液中添加DAST (4.40 μ l, 0.033 mmol)。將混合物於0℃下保持0.5 h。添加額外DAST (4.40 μ l, 0.033 mmol)並攪拌30 min。藉由添加1M NaOH水溶液淬滅反應混合物。將混合物用EtOAc稀釋，分離各層並將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮，以產生10.6 mg淺黃色固體。經由製備型HPLC純化粗物質，以得到2.1 mg (23%產率)期望產物。 ^1H

NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60-8.55 (m, 2H), 8.52 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 8.47 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.89 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.99-3.87 (m, 4H), 3.83-3.72 (m, 1H), 2.30 (br. s., 2H), 2.08-1.71 (m, 6H), 1.28 (d, *J*=6.1 Hz, 6H) ; LCMS 501.4 (M+H)⁺ ; HPLC rt 1.71 min , 條件E 。

單獨HPLC部分含有順式異構物，其亦以20%產率經分離。

表9中之實例係使用針對實例173及174所概述之方法使用適當起始材料及胺製得。

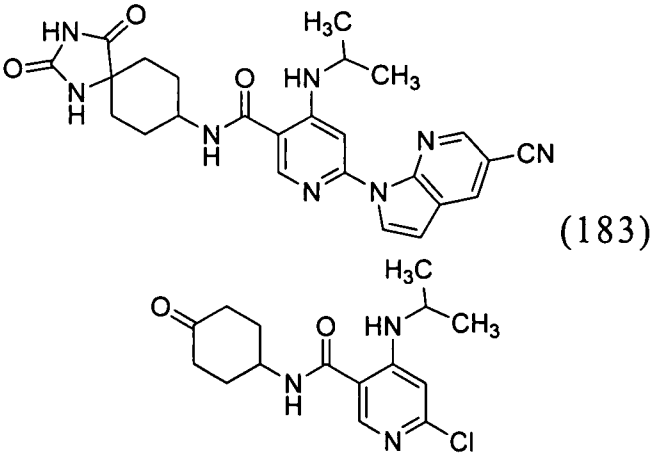
表9

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
175		1.90	E	502.1
176		1.55	E	499.3
177		1.74	E	496.3
178		1.92	E	496.3

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
179		1.75	E	496.4
180		2.22	E	504.4
181		1.92	E	501.3
182		2.04	E	501.3

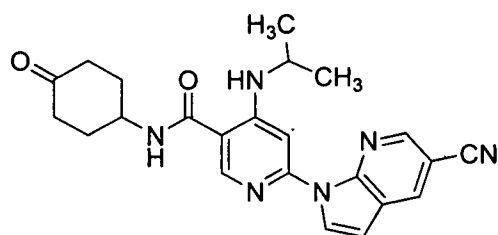
實例183

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺



步驟1：向DMF (5 mL)中添加4-胺基環己酮HCl (200 mg, 1.337

mmol)、6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(287 mg, 1.337 mmol)、亨尼氏鹼(2.335 mL, 13.37 mmol)及PyBOP (1391 mg, 2.67 mmol)。將混合物於室溫下攪拌過夜。用1N NaOH淬滅反應混合物並添加EtOAc。分離各層並將有機層用1N NaOH (2×)、鹽水(1×)沖洗，乾燥(硫酸鈉)並在真空中移除溶劑，以產生1.10 g琥珀色油狀物，其經由管柱層析法純化，以得到米色固體狀期望產物(0.314 g, 76%產率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.47-8.41 (m, 1H), 8.37 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.40-4.12 (m, 1H), 3.76 (dd, J=13.8, 6.5 Hz, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.4 Hz, 6H); LCMS 310.1 (M+H)⁺。



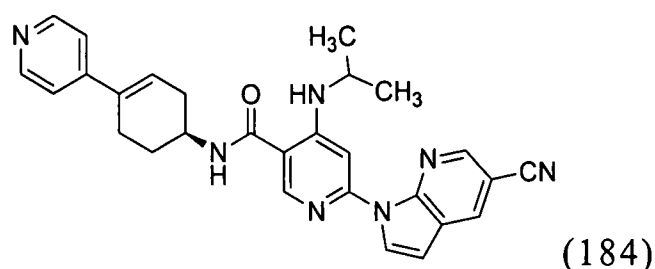
步驟2：將6-氯-4-(異丙基胺基)-N-(4-側氧基環己基)菸鹼醯胺(40 mg, 0.129 mmol)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(37.0 mg, 0.258 mmol)、碳酸鉀(71.4 mg, 0.516 mmol)及6:1 *t*-BuOH/DMA (1.5 mL)之混合物在含有磁力攪拌棒之5 mL微波小瓶混合並利用鼓吹氮脫氣5分鐘。用BrettPhos預觸媒(5.16 mg, 6.46 μmol)處理混合物並再脫氣5分鐘。將小瓶密封並在攪拌下在微波中在145℃下將反應物加熱15分鐘。藉由以下方式處理反應混合物：添加水及EtOAc，濾出固體，分離各層，並用水(2×)、鹽水(1×)洗滌有機層，乾燥(硫酸鈉)並在真空中移除溶劑，以產生0.0800 g褐色玻璃。產物未經進一步純化即使用。LCMS 417.3 (M+H)⁺。

步驟3：將6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(4-側氧基環己基)菸鹼醯胺(0.080 g, 0.192 mmol)溶解於EtOH

(0.4 mL)。將碳酸銨(0.240 g, 2.497 mmol)及KCN (0.031 g, 0.480 mmol)溶解於水(0.4 mL)中。混合兩種混合物並於80℃下在配備有磁力攪拌棒之20 mL隔片封蓋之小瓶中攪拌3小時。向混合物中添加水及EtOAc。分離各層並用水(2×)、鹽水(1×)洗滌有機層，乾燥(硫酸鈉)並在真空中移除溶劑，以得到棕褐色玻璃。將殘餘物溶解於DMF中並經由製備型HPLC純化，以得到期望產物(12.7 mg, 13%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.66 (br. s., 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63-8.55 (m, 1H), 8.54-8.46 (m, 3H), 8.38 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.89 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.83-3.65 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 1H), 2.07-1.49 (m, 7H), 1.29 (d, J=6.4 Hz, 6H)。LCMS 487.1 (M+H)⁺；HPLC rt 1.23 min，條件F。

實例184

(S)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(4-(吡啶-4-基)環己-3-烯-1-基)菸鹼鹽胺

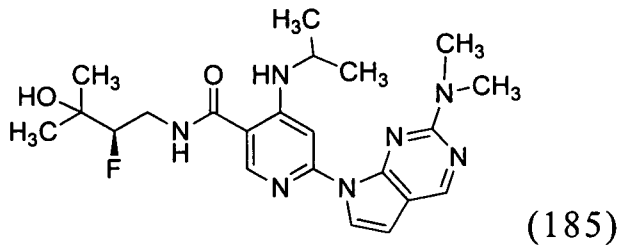


於0℃下在N₂下向6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羥基-4-(吡啶-4-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(7.77 mg, 0.016 mmol)於無水DCM (0.5 mL)中之溶液中添加DAST (4.14 μL, 0.031 mmol)。將混合物於0℃下保持1.5 h。隨後藉由添加1M NaOH水溶液淬滅反應混合物。將混合物用EtOAc稀釋，分離各層並將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，並濃縮，以產生8.6 mg粉色固體。經由製備型HPLC純化粗固體，以得到期望產物(6.2 mg, 79%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.76 (d, J=5.7 Hz, 2H), 8.68

(s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 6.94-6.81 (m, 2H), 4.12 (br. s., 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.51 (br. s., 1H), 2.72-2.58 (m, 3H), 2.43 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.07 (br. s., 1H), 1.81 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J=6.1$ Hz, 6H)。LCMS 478.3 (M+H)⁺；HPLC rt 2.05 min，條件E。

實例185

(R)-6-(2-(二甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺

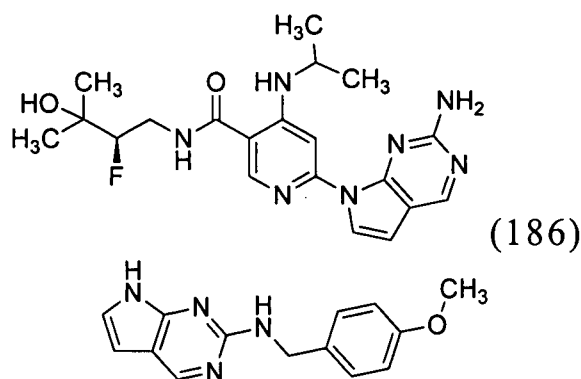


在5 mL微波小瓶中，利用鼓吹氮使(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(24 mg, 0.076 mmol)、N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(14.70 mg, 0.091 mmol)及K₂CO₃ (41.8 mg, 0.302 mmol)於3:1第三丁醇/二噁烷(0.6 mL)中之混合物脫氣5分鐘。用BrettPhos預觸媒(3.02 mg, 3.78 μmol)處理混合物，再脫氣5分鐘，並將小瓶密封。在攪拌下將反應混合物於120℃下加熱18小時，此時藉由LCMS判斷反應混合物完全。蒸發溶劑，並將殘餘物吸收於DMF (2 mL)中。過濾溶液，並經由製備型HPLC純化，以得到(R)-6-(2-(二甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(20 mg, 0.044 mmol, 57.9%產率)。LCMS (ESI) = 444.3 (M+H)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.74-8.68 (m, 2H), 8.63 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 4.85 (br. s., 1H), 4.46-4.27 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.78-3.64 (m, 1H), 3.23 (s, 6H), 1.28 (d, $J=6.1$ Hz,

6H), 1.18 (d, $J=6.7$ Hz, 6H) 。 LCMS (ESI) = 444.3 (M+H) ; HPLC rt 1.82 min , 條件E 。

實例186

(R)-6-(2-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺



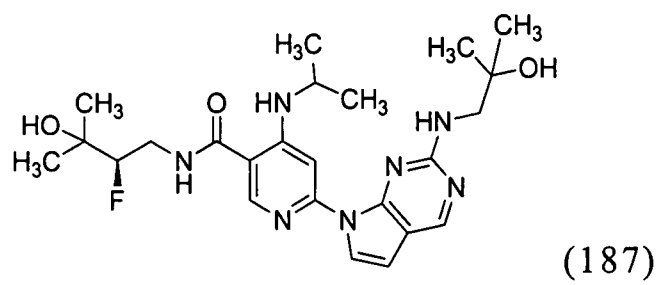
步驟1：在密封小瓶中，將2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(167 mg, 1.087 mmol)及(4-甲氧基苄基)甲胺(0.563 mL, 4.35 mmol)於乙醇(2 mL)中之攪拌混合物於120℃下加熱38小時。混合物之LCMS檢測兩種起始材料及 $m/z = 255$ 之新峰，此與預期產物一致。在冷卻後，自混合物沈澱產物。藉由過濾收集固體，用乙醇(0.5 mL)洗滌兩次，並在真空下乾燥，以產生米色粉末狀N-(4-甲氧基苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(87 mg, 0.342 mmol, 31.5%產率)。使合併之濾液及沖洗物返回至反應小瓶，隨後將反應小瓶加蓋。將小瓶之內含物於130℃下攪拌7小時，隨後冷卻至室溫。將溶液之體積減少至約1 mL。藉由過濾收集所得沈澱，用乙醇沖洗兩次，並在真空下乾燥，以產生無色粉末狀第二批55 mg產物。將兩批合併，以產生N-(4-甲氧基苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(142 mg, 0.558 mmol, 51.4%產率)。LCMS 255.0 (M+H)⁺。

步驟2：在5 mL微波小瓶中，利用鼓吹氮使(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(35 mg, 0.110 mmol)、N-

(4-甲氧基苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(33.6 mg, 0.132 mmol)及 K_2CO_3 (60.9 mg, 0.441 mmol)於3:1第三丁醇/二噁烷(0.6 mL)中之混合物脫氣5分鐘。用BrettPhos預觸媒(4.40 mg, 5.51 μ mol)處理混合物，再脫氣5分鐘，並將小瓶密封。在攪拌下將反應混合物於120°C下加熱3小時，此時藉由LCMS判斷反應完全。將混合物冷卻至室溫，用DMF (5 mL)稀釋，並過濾，且在真空中濃縮濾液。經由MPLC在12 g 矽膠管柱上以30 mL/min利用3%甲醇/二氯甲烷溶析對殘餘物進行層析。彙集含有期望產物之部分並在真空中濃縮，以產生(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼鹽胺(34 mg, 0.063 mmol, 57.6%產率)。將24 mg懸浮於二氯甲烷中並用TFA (0.2 mL, 2.60 mmol)處理，並將反應混合物於室溫下攪拌3小時。LCMS檢測到未轉化成去保護之化合物。抽出50 μ L等份試樣並利用氮流蒸發DCM。將殘餘物吸收於TFA (100 μ L)中，且將混合物於80°C下在密封小瓶中攪拌20分鐘。LCMS顯示結晶轉化成去保護之物質。自體反應混合物蒸發DCM，且用TFA (1 mL)處理殘餘物。將反應混合物於回流下攪拌20分鐘，此時藉由LCMS判斷反應完全。在真空中濃縮反應混合物，且將殘餘物自DCM濃縮兩次並自IPA濃縮一次以移除殘餘TFA。經由製備型HPLC純化殘餘物，以得到(R)-6-(2-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(11 mg, 0.026 mmol, 24%產率)。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (t, J =5.5 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.56-8.49 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, J =3.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J =3.7 Hz, 1H), 6.51 (br. s., 2H), 4.86 (s, 1H), 4.45-4.27 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.81-3.61 (m, 1H), 1.28 (d, J =6.1 Hz, 6H), 1.17 (d, J =6.7 Hz, 6H)。LCMS (ESI) = 416.2 (M+H)；HPLC rt 1.25 min，條件E。

實例187

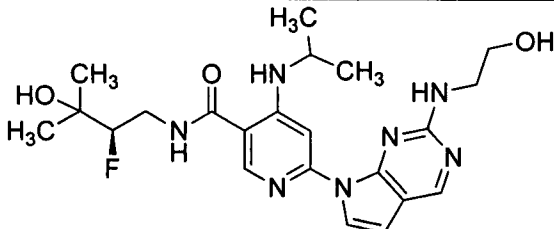
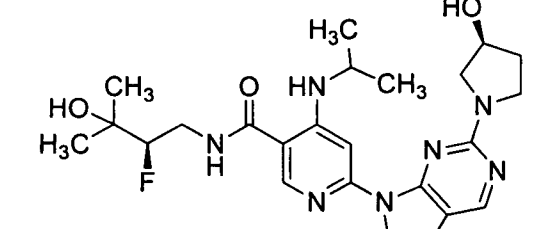
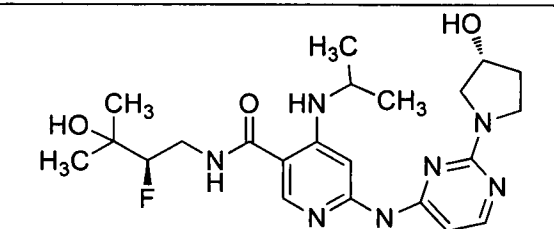
(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺



在 5 mL微波小瓶中，利用鼓吹氮使(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(25 mg, 0.079 mmol)、1-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇(19.5 mg, 0.094 mmol)及K₂CO₃ (43.5 mg, 0.315 mmol)於3:1第三丁醇/二噁烷(0.6 mL)中之混合物脫氣5分鐘。用BrettPhos預觸媒(3.14 mg, 3.93 μmol)處理混合物，再脫氣5分鐘，並將小瓶密封。在攪拌下將反應混合物於130℃下加熱2小時，此時藉由LCMS判斷反應完全。蒸發溶劑，並將殘餘物吸收於DMF (2 mL)中。過濾溶液，並經由製備型HPLC純化，以得到(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(25 mg，0.050 mmol，63.9%產率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (t, J=5.2 Hz, 1H), 8.65-8.58 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.67-6.54 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.48-4.28 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.79-3.61 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.1 Hz, 6H), 1.22-1.10 (m, 12H)。LCMS (ESI) = 488.2 (M+H)；HPLC rt 1.50 min，條件E。

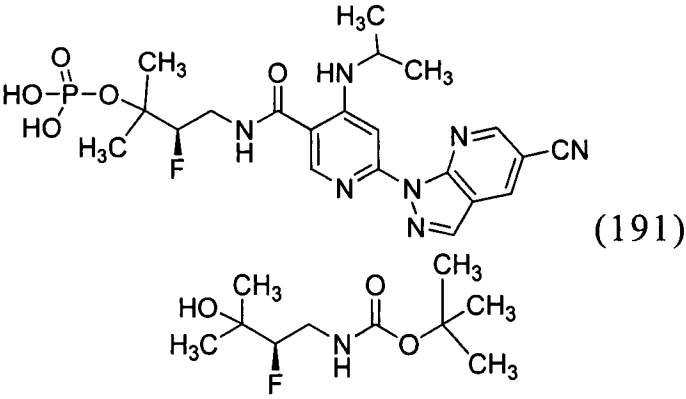
表10中之實例係使用針對實例186及187所概述之方法使用適當起始材料及胺製得。

表10

實例編號	結構	HPLC rt (min)	HPLC 條件	LCMS
188		1.34	E	460.2
189		1.43	E	486.3
190		1.42	E	486.2

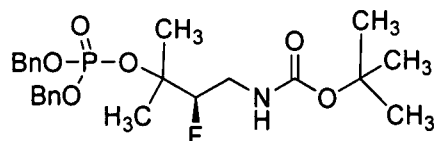
實例191

(R)-二氫磷酸4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-基酯

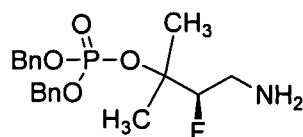


步驟1：向(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(10 g, 83 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加TEA (23.01 mL, 165 mmol)及(BOC)₂O (21.08 mL, 91 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。將混合物分配在水與DCM之間且將有機層連續用水、1.5N HCl及鹽水洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮，以得到(R)-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲酸第三

丁基酯 (16.2 g, 73.2 mmol, 89% 產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 6.93 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.10 (m, 6H)。

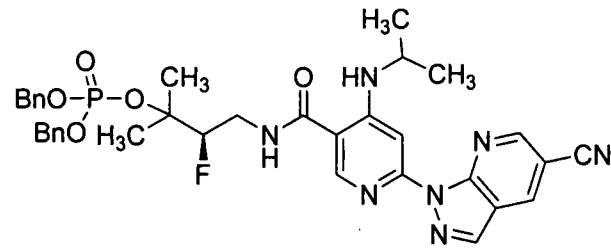


步驟2：向(R)-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基甲酸第三丁基酯 (13.0 g, 58.8 mmol) 於DCM (130 mL) 中之溶液中添加二苄基二異丙基亞磷醯胺 (29.6 mL, 88 mmol) 及1H-四唑 (261 mL, 118 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌1 h。將混合物冷卻至0℃並添加H₂O₂ (4.87 mL, 58.8 mmol)。將混合物攪拌1 h。隨後將混合物用DCM (100 mL) 稀釋並用鹽水洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。經由管柱層析在矽膠(DCM中之10% EtOAc)上純化殘餘物，以得到無色油狀(R)- (3-((雙(苄基氧基)磷醯基)氧基)-2-氟-3-甲基丁基)胺基甲酸第三丁基酯 (18 g, 37.4 mmol, 64% 產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.35 (m, 10H), 7.08 (m, 1H), 5.00 dd, J = 3.2, 8.0 Hz, 4H), 4.42 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)；LCMS 482.5 (M+H)⁺。



步驟3：向(R)- (3-((雙(苄基氧基)磷醯基)氧基)-2-氟-3-甲基丁基)胺基甲酸第三丁基酯 (3.2 g, 6.65 mmol) 於DCM (5 mL) 中之溶液中添加呈二噁烷中之4M溶液形式之HCl (20 mL, 80 mmol) 且隨後於0℃下攪拌30 min。濃縮混合物並將殘餘物溶解於DCM中並用氨水溶液鹼化。分離各層並將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，以得到(R)-磷酸4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-基酯二苄基酯 (2.2 g, 5.77 mmol, 87% 產率)。

LCMS 382.1 (M+H)⁺。



步驟4：向6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(1.1 g, 3.41 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加DIPEA (2.98 mL, 17.06 mmol)及HATU (2.60 g, 6.83 mmol)。將混合物攪拌10 min並添加(R)-磷酸4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-基酯二苳基酯(1.665 g, 3.75 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌3h。隨後將混合物分配在水與DCM之間並將有機層用水及鹽水洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。經由管柱層析(DCM中之5% MeOH)分離產物，以得到(R)-磷酸二苳基酯(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-基)酯(1.65 g, 2.406 mmol, 70.5%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H) 9.02 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H) 8.92 (t, *J*=5.52 Hz, 1 H) 8.65-8.66 (m, 2 H) 8.57 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.34-7.41 (m, 11 H) 5.05 (dd, *J*=7.53, 5.02 Hz, 4 H) 4.58-4.74 (m, 1 H) 3.69-3.84 (m, 2 H) 3.36-3.52 (m, 1 H) 1.54 (d, *J*=9.04 Hz, 6 H) 1.23-1.26 (m, 6 H)；LCMS 686.2 (M+H)。

步驟5：向(R)-磷酸二苳基酯(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-基)酯(2.55 g, 3.72 mmol)於1,2-二氯乙烷中之溶液中添加TFA (57.3 mL, 744 mmol)於15 mL 1,2-二氯乙烷中之溶液並將所得混合物於35℃下攪拌18 h。將混合物在真空下於35℃下濃縮，並與甲苯(兩次)及CHCl₃ (兩次)共蒸餾。經由prep HPLC分離產物，以得到(R)-二氫磷酸4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-基

酯(1.36 g, 72%產率)。¹H NMR (DMSO-d₆/D₂O, 400 MHz) δ 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); LCMS 504.0 (M-H)⁺。

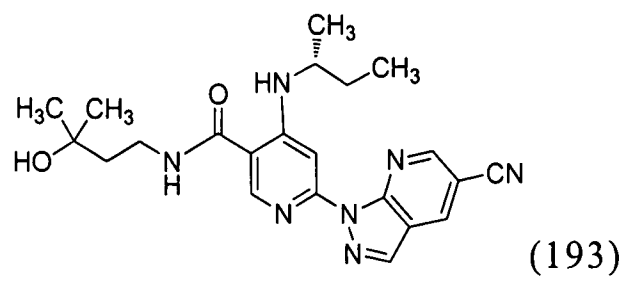
實例192

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺鹽酸鹽

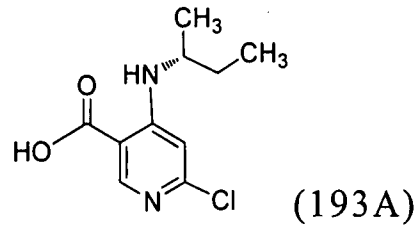
將實例133 (R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(45 mg, 0.106 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液冷卻至-20℃。添加二乙醚中之HCl (0.106 mL, 0.106 mmol)。將混合物攪拌2 min且隨後冷卻至-50℃。添加水(5 mL)且冷凍混合物。在凍乾器上移除溶劑，以提供米色粉末狀(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺鹽酸鹽(40 mg, 81%產率)。

實例193

(R)-4-(第二丁基胺基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺



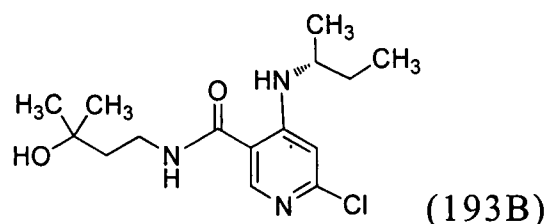
中間體193A：(R)-4-(第二丁基胺基)-6-氯菸鹼酸



將4,6-二氯菸鹼酸乙酯(0.6 g, 2.73 mmol)、(R)-丁-2-胺(0.219 g, 3

mmol)及DIPEA (0.521 mL, 3 mmol)於i-PrOH (2 mL)中之混合物於85 °C下加熱18 h。冷卻混合物並在真空中移除溶劑。添加MeOH (2 mL)、THF (2 mL)及1 N NaOH (5.45 mL, 5.45 mmol)並將混合物於室溫下攪拌3 h。將反應混合物用1N HCl中和並經由過濾收集沈澱之固體。LCMS 229.2 (M+H); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.36 (br. s., 1H), 3.25-3.16 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 9H), 0.88 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

中間體193B：(R)-4-(第二丁基胺基)-6-氯-N-(3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺



向(R)-4-(第二丁基胺基)60氯菸鹼酸(98 mg, 0.43 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.16 mL, 0.9 mmol)、4-胺基-2-甲基丁-2-醇(49 mg, 0.47 mmol)及BOP (209 mg, 0.47 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並濃縮。經由管柱層析純化粗物質，以得到淺黃色油狀(R)-4-(第二丁基胺基)-6-氯-N-(3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(105 mg, 78%產率)。

實例193：

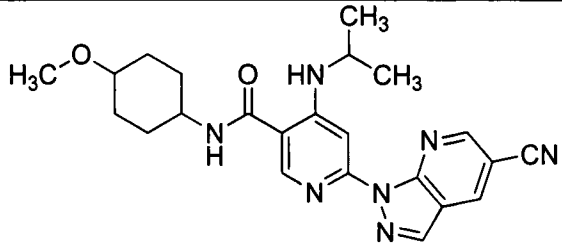
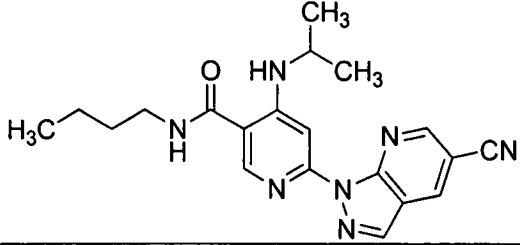
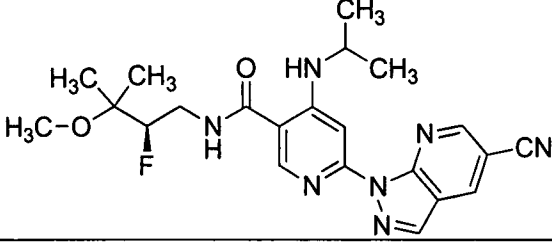
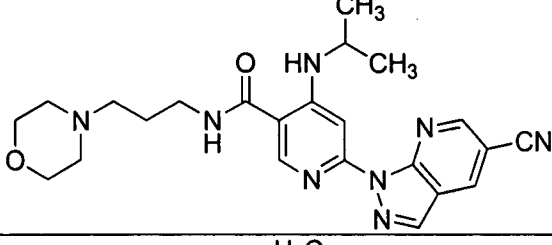
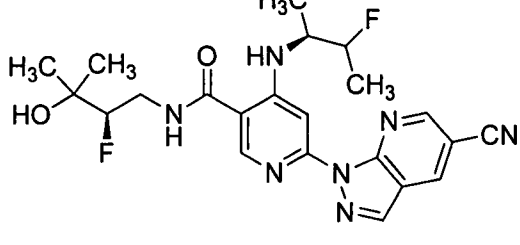
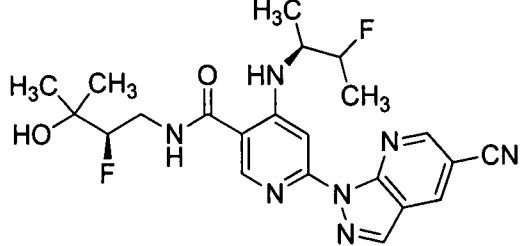
將二-第三丁基(2',4',6'-三異丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(9.2 mg)及Pd₂(dba)₃ (7.3 mg)於甲苯/二噁烷(5:1, 0.5 mL)中之混合物用N₂吹掃，密封並於120°C下加熱5 min且隨後冷卻至室溫。將(R)-4-(第二丁基胺基)-6-氯-N-(3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺、1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈及K₃PO₄於1,4-二噁烷(0.5 mL)中之單獨混合物用N₂

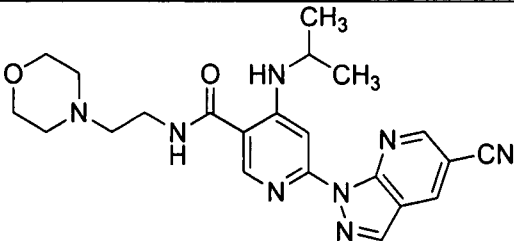
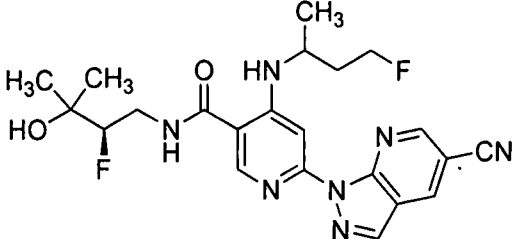
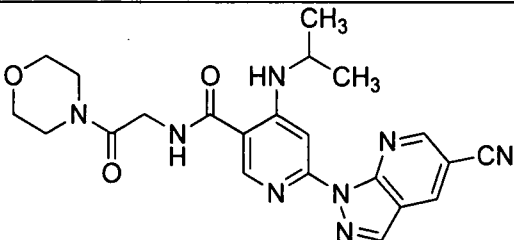
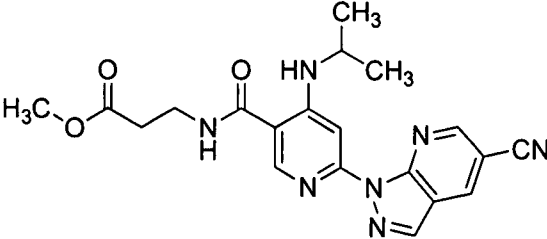
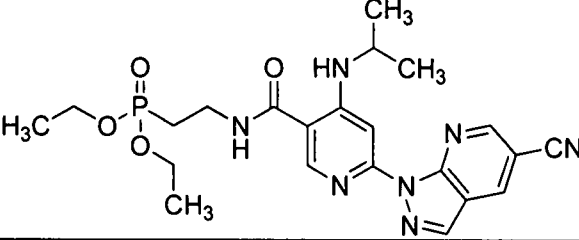
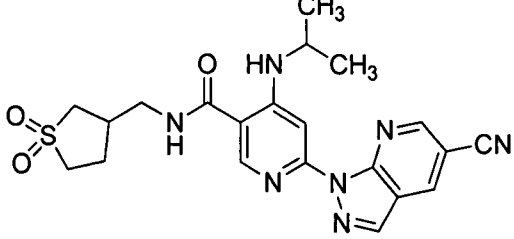
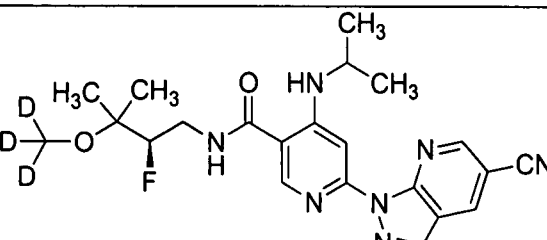
吹掃。添加預形成之觸媒並將混合物用N₂吹掃並於110℃下加熱4 h。冷卻反應混合物並藉由製備型HPLC直接純化產物，以得到(R)-4-(第二丁基胺基)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(7.6 mg，11%產率)。LCMS 422.22, Rt 1.56 min，條件E；¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, *J*=14.8 Hz, 2H), 8.68-8.48 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 1.74-1.50 (m, 4H), 1.20 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.15 (s, 6H), 0.93 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。

表11中之實例係使用實例193之通用方法使用適當起始材料及胺製得。

表 11

實例編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
194		1.05	H	418.0
195		1.44	C	431.0
196		7.21	B	426.0
197		7.4	B	453.2

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
198		7.11	B	434.2
199		1.71	H	378.0
200		1.74	E	440.4
201		1.36	F	449.23
202	 非鏡像異構物1	6.66	A	458.2
203	 非鏡像異構物2	6.65	A	458.2

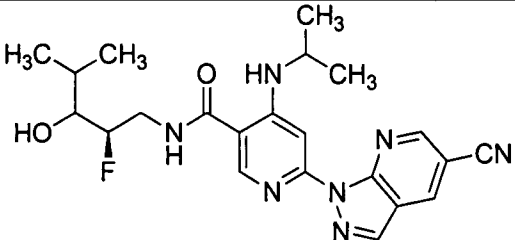
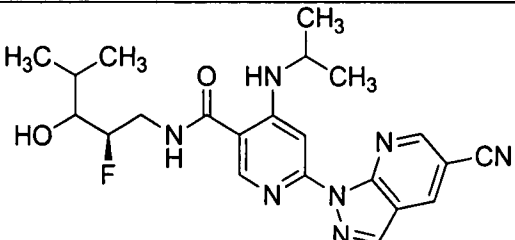
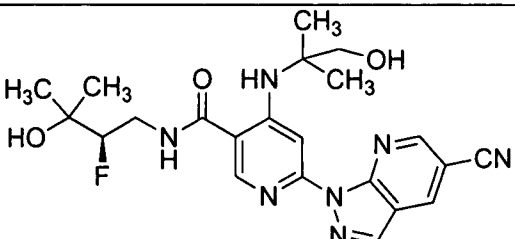
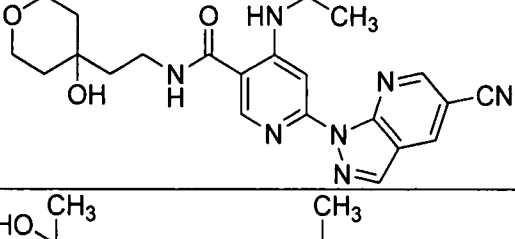
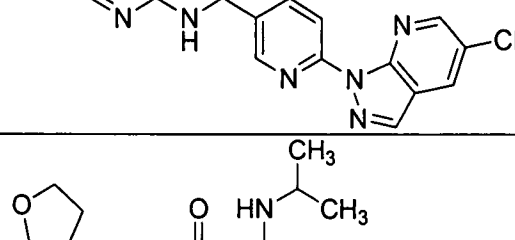
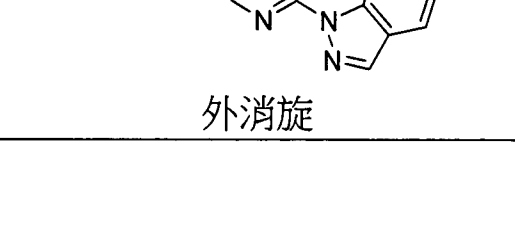
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
204		5.31	A	435.4
205	 非鏡像異構物混合物	6.45	A	458.2
206		1.3	E	449.2
207		1.41	E	408.17
208		1.46	E	486.19
209	 外消旋	1.29	E	454.16
210		1.64	E	443.3

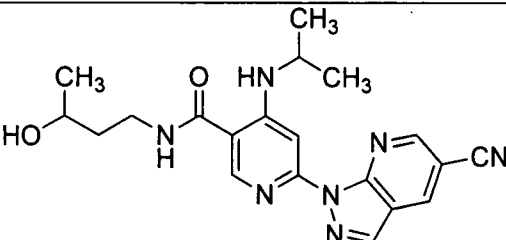
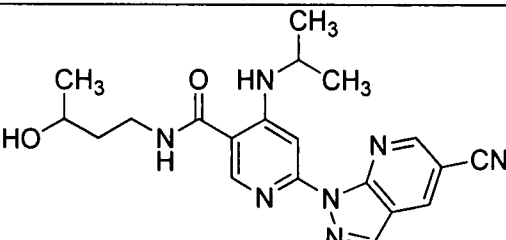
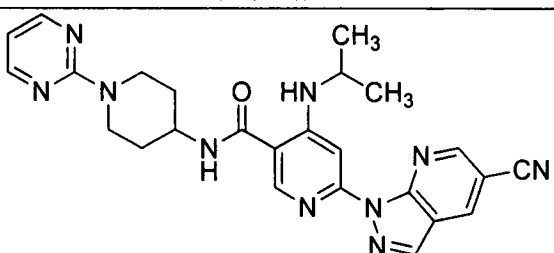
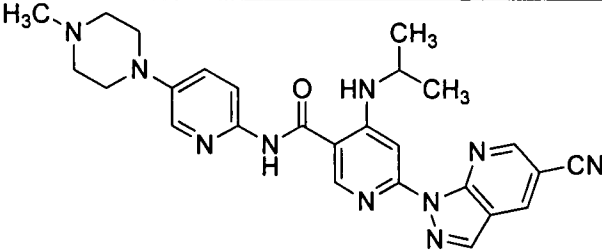
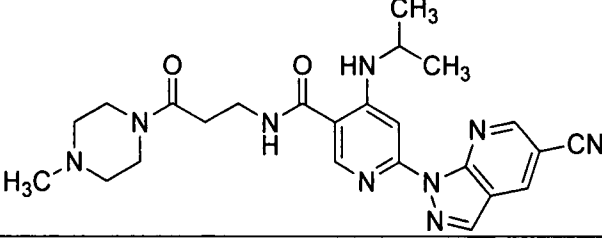
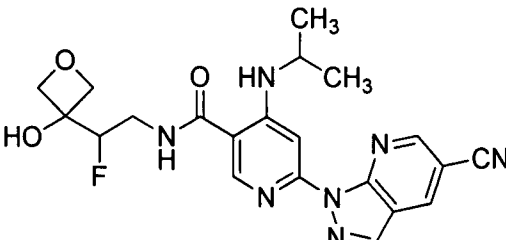
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
211		1.34	E	483.19
212		1.34	E	421.2
213		1.3	E	431.2
214		1.71	C	451.2
215		1.85	E	454.3
216		1.6	E	484.21
217		1.44	E	415.16

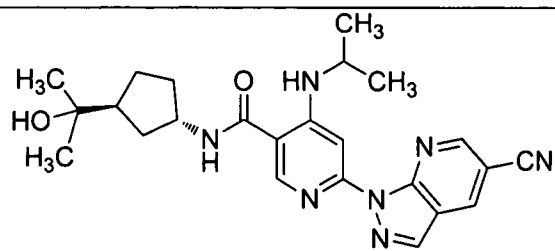
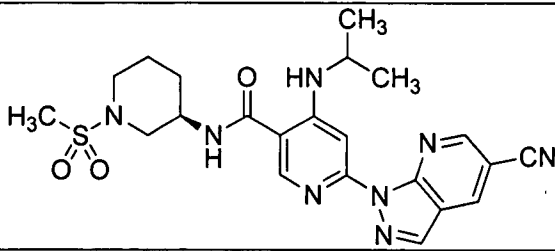
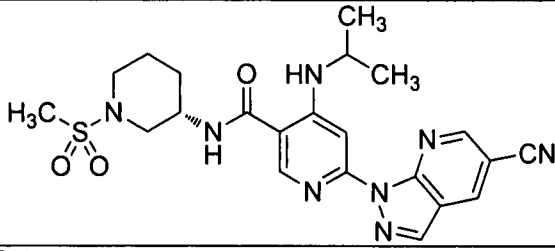
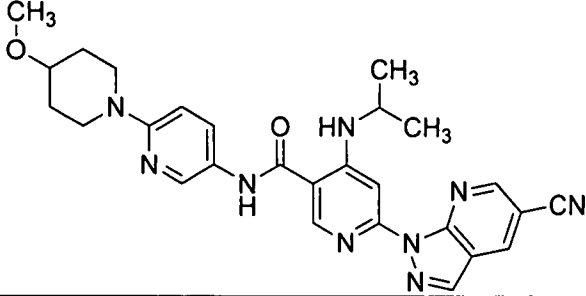
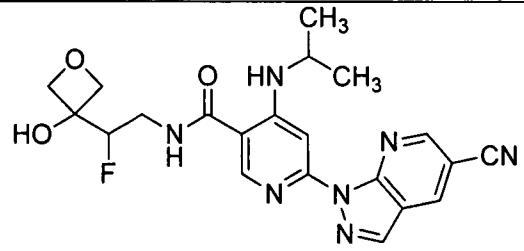
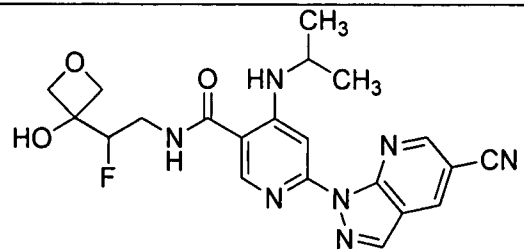
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
218		1.39	E	475.4
219		6.04	A	441.0 (M-H)
220		8.3	B	434.2
221		1.67	E	484.21
222		1.75	E	483.22
223		1.67	E	438.17
224		1.67	E	485.21

外消旋

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
225		1.29	E	486.23
226		1.7	E	497.23
227		1.21	E	483.23
228		1.71	E	442.2
229		11.82	B	425.2
230		5.71	A	46.2
231		6.89	A	451.2

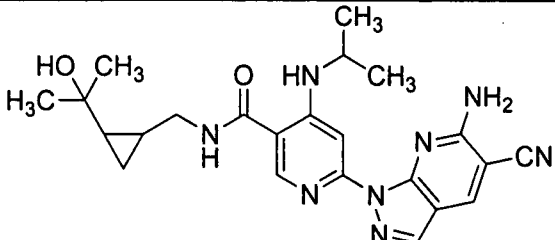
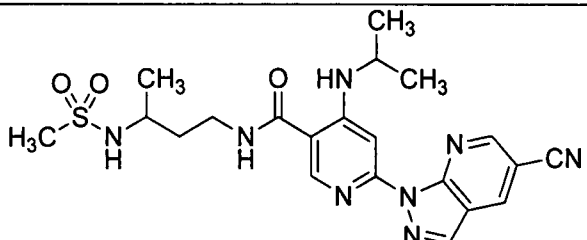
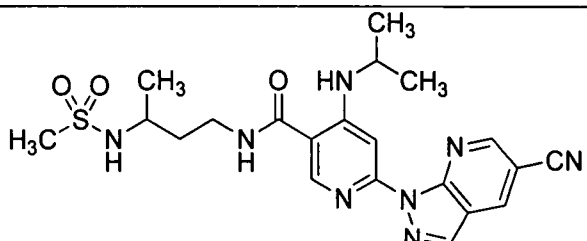
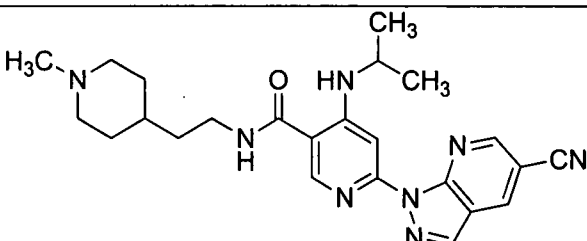
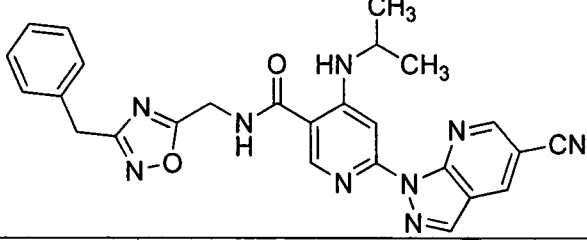
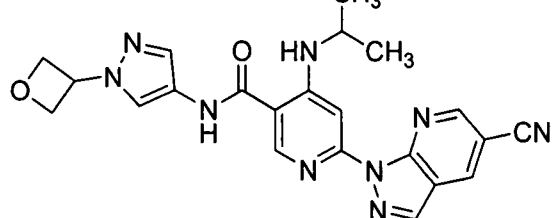
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
232	 非鏡像異構物1	7.16	A	440.2
233	 非鏡像異構物2	7.37	A	440.2
234		1.04	G	456.0
235		1.24	E	450.22
236		1.62	E	457.2
237	 外消旋	1.29	E	436.2

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
238	 鏡像異構物1	11.82	A	394.2
239	 鏡像異構物2	11.82	A	394.2
240		6.61	A	483.2
241		1.45	E	497.25
242		1.16	G	462.2
243	 外消旋	0.94	I	440.3

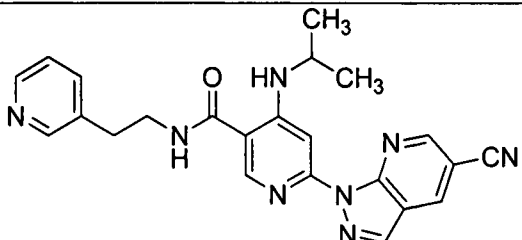
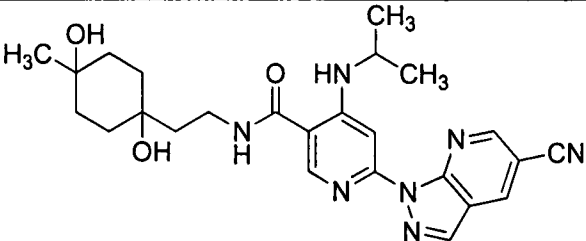
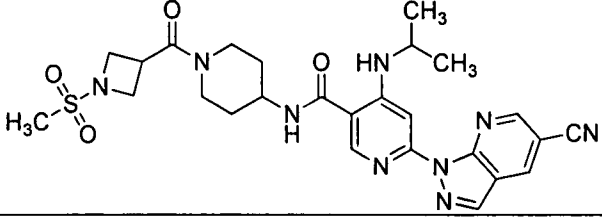
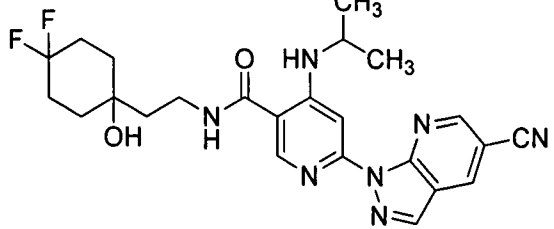
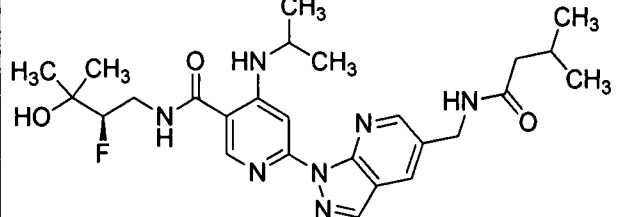
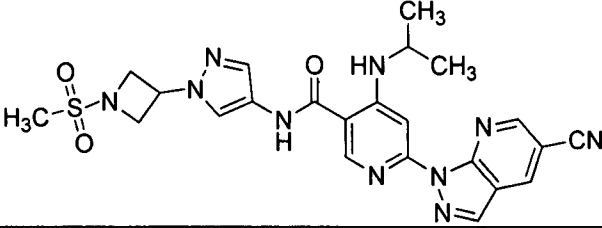
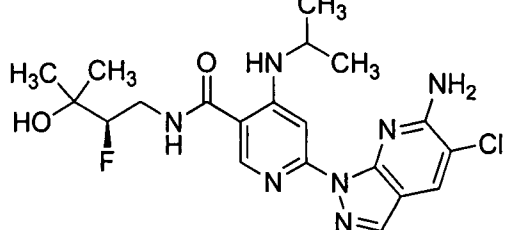
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
244		1.51	E	448.2
245		1.44	E	483.1
246		1.44	E	483.1
247		1.72	E	512.24
248	 鏡像異構物1	0.92	I	440.3
249	 鏡像異構物2	0.93	I	440.3

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
250		1.01	E	463.25
251		6.75	A	505.4
252		1.65	E	434.3
253		1.14	E	505.25
254		1.87	E	512.24
255		0.97	E	435.22
	外消旋			

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
256		6.8	B	481.3
257		7.17	B	558.4
258		1.55	E	449.2
	鏡像異構物2			
259		0.87	H	427.0
260		1.5	H	444.0
261		1.46	H	456.0
262		1.34	E	441.2

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
263	 鏡像異構物2	6.77	A	434.4
264	 鏡像異構物1	6.48	A	471.4
265	 鏡像異構物2	6.47	A	471.4
266	 鏡像異構物1	0.84	H	447.3
267	 鏡像異構物2	1.46	H	494.3
268	 鏡像異構物1	1.36	C	444.3

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
269		1.65	C	597.2
270		1.15	H	483.3
271		1.47	C	472.3
272		2.4	G	511.2
273		2.27	G	475.2
274		6.11	A	491.2
275		2.12	G	500.2

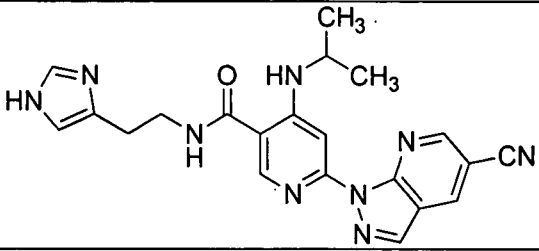
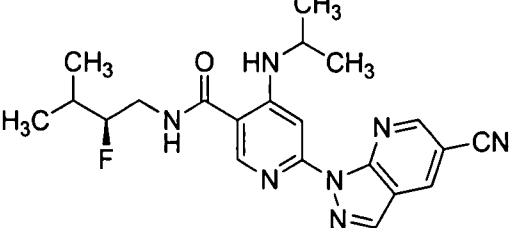
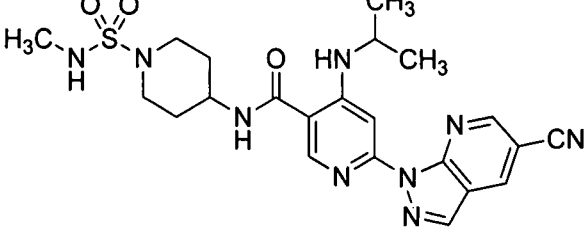
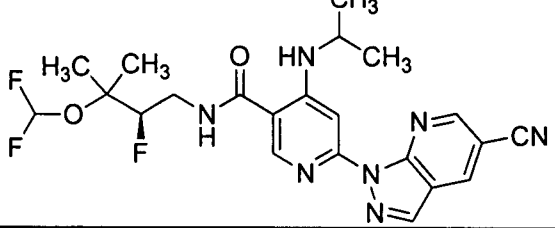
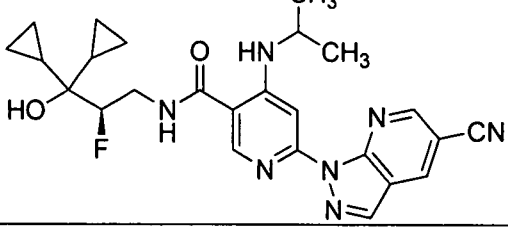
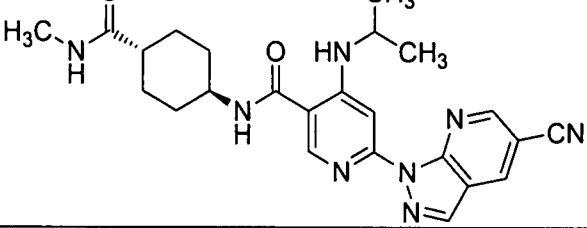
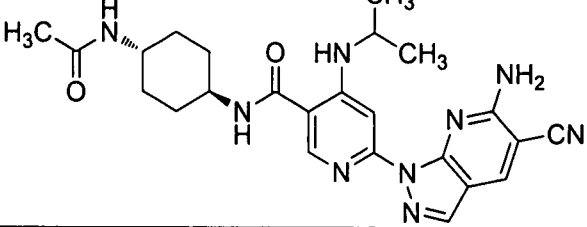
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
276		2.07	G	427.2
277		1.69	E	478.2
278		2.01	G	599.2
279		1.52	E	484.3
280		1.50	E	514.2
281		2.11	C	521.2
282		1.44	E	450.2

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
283		1.58	E	440.21
284		1.43	E	455.22
285		2.46	G	452.2
286		1.62	E	440.2
287		2.2	C	491.2
288		1.67	E	410.2
289		1.25	E	440.21

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
290		2.43	G	497.2
291		1.48	E	478.25
292		1.45	E	438.2
293		1.39	E	455.2
294		6.60	A	450.2
295		1.60	E	443.2
296		1.23	D	464.3

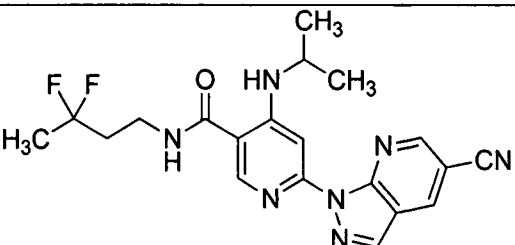
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
297		1.5	E	480.17
298		1.93	E	392.3
299		1.66	E	405.3
300		1.21	E	455.22
301		1.44	E	495.18
302		1.77	E	390.2
303		1.77	E	407.3

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
304		6.99	B	460.2
305		1.21	E	351.2
306		1.46	C	485.3
307		1.62	E	425.21
308		1.83	E	428.3
309		1.66	C	526.3
310		1.26	D	434.3

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
311		0.87	D	416.3
312		0.83	J	410.1
313		1.45	C	498.3
314		1.84	C	476.3
315		1.78	C	478.3
316		1.30	E	476.3
317		1.30	E	476.3

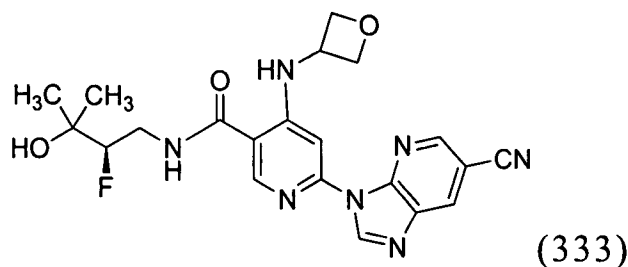
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
318		1.32	E	406.3
319		1.3	E	394.3
320		1.44	E	408.3
321		1.59	E	455.4
322		1.51	E	391.3
323		1.66	E	405.3
324		1.8	E	419.3

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
325		1.42	E	402.3
326		1.51	E	379.3
327		1.95	E	403.3
328		1.48	E	397.3
329		7.06	A	452.2
	鏡像異構物2			
330		1.96	C	437.2
331		1.41	E	406.19

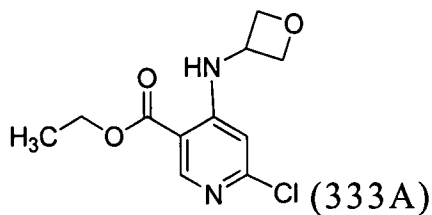
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
332		1.73	E	414.18

實例333

(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼醯胺



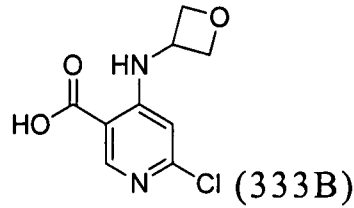
中間體333A：6-氯-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼酸乙酯



在密封管中將4,6-二氯菸鹼酸乙酯(3.91 g, 17.79 mmol)吸收於DMA (10 mL)中並添加氧雜環丁-3-胺(1.3 g, 17.79 mmol)及DIPEA (12.43 mL, 71.1 mmol)。將反應混合物於25℃下攪拌16 hr且隨後用乙酸乙酯稀釋，用水(100 ml)洗滌。將有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物溶解於最小體積之DCM (20 ml)中，裝入矽膠60-120，經由以15%EtOAc\石油醚溶析之ISCO純化。分離出無色液體狀6-氯-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼酸乙酯(2.4 g, 7.74 mmol, 43.5% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.56-8.60 (m, 1 H) 8.45 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 4.87-4.93 (m, 2 H) 4.77-4.87 (m, 1 H)

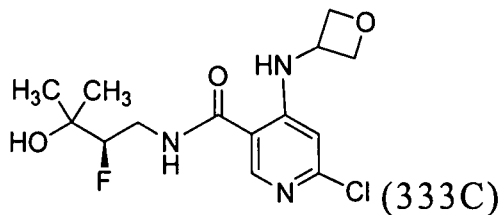
4.46-4.52 (m, 2 H) 4.34 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H) 1.30-1.37 (m, 3 H)。

中間體333B：6-氯-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼酸



向6-氯-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼酸乙酯(2.35 g, 9.16 mmol)於THF (10 mL)、乙醇(4 mL)及水(4 mL)之混合物中之攪拌溶液中添加LiOH (0.658 g, 27.5 mmol)。將反應混合物攪拌2 hr並完全濃縮。將所得殘餘物溶解於水(5 mL)中並使用飽和檸檬酸水溶液酸化至pH 4。過濾固體，用水(2 × 30 mL)洗滌並乾燥，以得到米色固體狀6-氯-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼酸(1.9 g, 79%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.92 (br. s., 1 H) 8.53 (s, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 4.87-4.93 (m, 2 H) 4.75-4.84 (m, 1 H) 4.43-4.49 (m, 2 H)。

中間體333C：(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼醯胺



於0°C下向6-氯-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼酸(0.6 g, 2.62 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (2.292 mL, 13.12 mmol)及HATU (1.996 g, 5.25 mmol)，之後添加(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(0.318 g, 2.62 mmol)。將反應混合物於25°C下攪拌16 hr。將混合物用乙酸乙酯稀釋並用水及鹽水洗滌。將有機溶液經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮且隨後在矽膠上使用3.5%MeOH/氯仿純化，以得到米色固體狀(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼醯胺

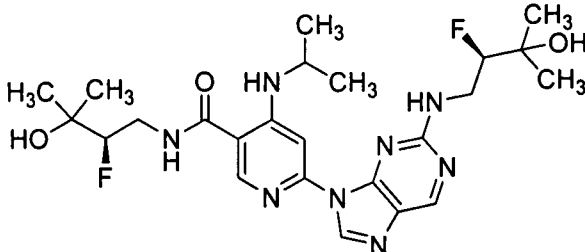
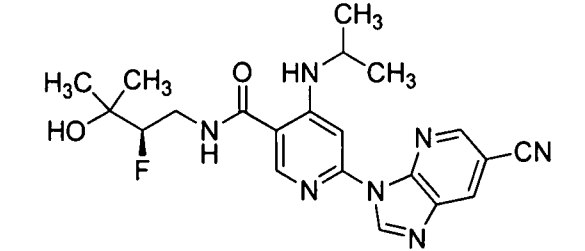
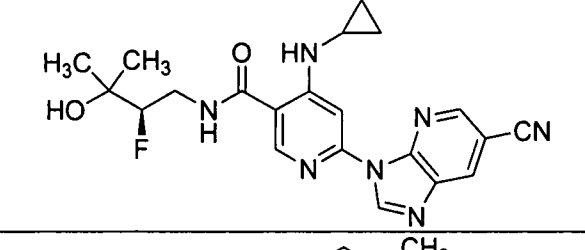
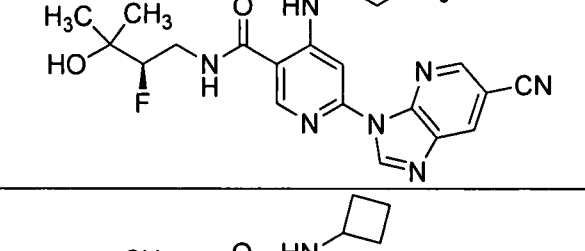
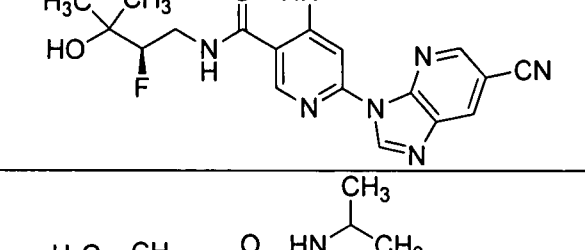
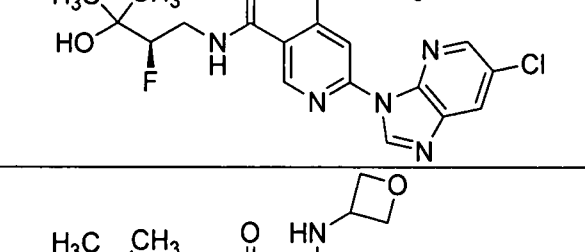
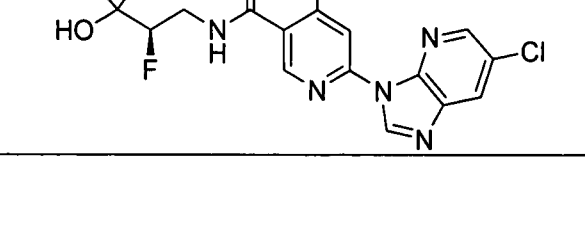
胺(0.6 g, 65.3%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.91 (d, *J*=6.53 Hz, 1 H) 8.83 (t, *J*=5.52 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 4.86-4.92 (m, 2 H) 4.83 (s, 1 H) 4.71-4.77 (m, 1 H) 4.27-4.46 (m, 3 H) 3.63-3.79 (m, 1 H) 3.34-3.45 (m, 1 H) 1.17 (dd, *J*=5.52, 1.51 Hz, 6 H)。
LCMS *m/z* 332 (M+H)。

實例333：

在適於加熱之小瓶中，利用鼓吹氮使(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼醯胺(34.5 mg, 0.104 mmol)、3H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲腈(15 mg, 0.104 mmol)及粉末化磷酸三鉀鹽(66.3 mg, 0.312 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣5分鐘。在單獨密封小瓶中，將Pd₂(dba)₃ (4.76 mg, 5.20 μ mol)及四甲基-*t*-Bu XPhos (6.00 mg, 0.012 mmol)於5:1甲苯/二噁烷(0.2 mL)中之經脫氣之攪拌混合物於120°C下加熱5分鐘。在冷卻至室溫後，將此溶液轉移至含有反應混合物之小瓶。密封小瓶，並將反應混合物於80°C下加熱4小時，此時藉由LCMS判斷反應完全。將反應混合物用乙酸乙酯(2 mL)稀釋，過濾並在真空中濃縮。藉由HPLC純化產物，以得到(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼醯胺(13 mg, 26%產率)。LCMS 440.3 (M+H)⁺。HPLC Rt 1.24 min，條件E。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.38 (s, 1H), 9.07 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 9.00 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.91 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.87 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.00 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.57 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 4.44 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.35 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 3.84-3.66 (m, 1H), 1.19 (d, *J*=6.4 Hz, 7H)。

表12中之實例係使用實例333之通用方法使用適當起始材料及胺製得。

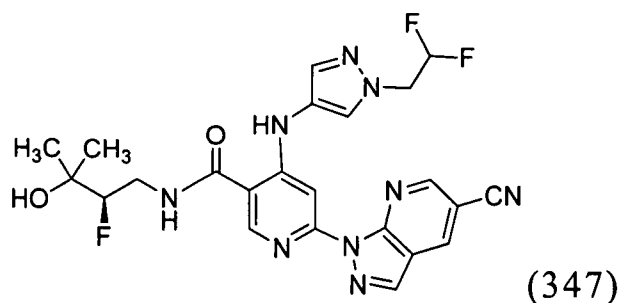
表12

實例編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
334		1.42	E	521.3
335		1.52	E	426.4
336		1.54	E	424.3
337		1.48	E	426.2
338		1.55	E	438.3
339		1.9	E	435.2
340		1.45	E	449.2

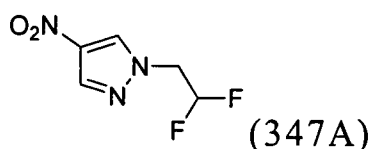
實例編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
341		1.28	E	441.2
342		1.79	E	428.2
343		1.6	E	438.1
344		1.49	E	442.1
345		1.29	E	468.2
346		1.52	E	419.1

實例347

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺

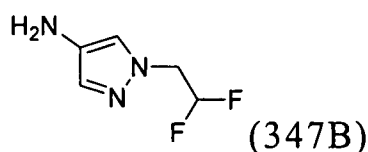


中間體347A：1-(2,2-二氟乙基)-4-硝基-1H-吡唑



經5分鐘之時段向4-硝基-1H-吡唑(5g, 44.2 mmol)於DMF (60 mL) 中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (12.22 g, 88 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌10分鐘。其後，添加1,1-二氟-2-碘乙烷(11.03 g, 57.5 mmol)且將反應混合物於90℃下攪拌12 h。隨後將反應混合物分配在水(150 mL)與EtOAc (150 mL)之間並將水層用EtOAc (2×100 mL)萃取。將合併之EtOAc層用水(2× 100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以產生粗產物。經由管柱層析純化產物，以得到棕褐色固體狀1-(2,2-二氟乙基)-4-硝基-1H-吡唑(5.2 g, 60%產率)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.75 (td, J=15, 3.5 Hz, 2H)。

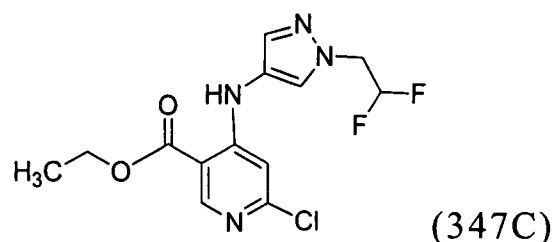
中間體347B：1-(2,2-二氟乙基)-4-胺基-1H-吡唑



在氮氣氛下，向Parr瓶中小心地裝入10%碳載Pd (1.56 g, 1.47 mmol)並用MeOH (50 mL)小心地潤濕觸媒。向容器中裝入1-(2,2-二氟乙基)-4-硝基-1H-吡唑之溶液(5.2 g, 29.4 mmol)並藉由在真空下抽空容器並用氮再加壓使混合物脫氣。將混合物於15 psi下氫化6小時。使混合物脫氣，並在氮下經由纖維玻璃濾紙過濾反應混合物。將濾餅用

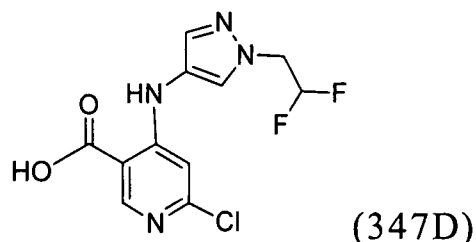
甲醇(200 mL總沖洗體積)徹底沖洗，且在真空中濃縮合併之濾液及沖洗物，以獲得1-(2,2-二氟乙基)-4-胺基-1H-吡啶(5.2 g, 62%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.07 (s, 1H), 6.99 (d, J=0.9 Hz, 1H), 6.38-6.10 (m, 1H), 4.40 (td, J=15.1, 4.0 Hz, 2H), 3.18 (m, 2H)。

中間體347C：6-氯-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼酸乙酯



將4,6-二氯菸鹼酸乙酯(0.6 g, 2.73 mmol)、1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-胺(0.401 g, 2.73 mmol)及DIPEA (2.381 mL, 13.63 mmol)於DMA (12 mL)中之溶液於100℃下加熱過夜。濃縮反應混合物以移除DMA並添加水。將產物用乙酸乙酯萃取(3次)並將合併之萃取物用水及鹽水洗滌。將萃取物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮，以獲得褐色液體。經由管柱層析純化此粗產物，以得到6-氯-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼酸乙酯(0.78 g, 86%產率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.61-6.19 (m, 1H), 4.64 (td, J=15.2, 3.6 Hz, 2H), 4.36 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.41-1.29 (m, 3H); LCMS *m/z* 331.0 (M+H)。

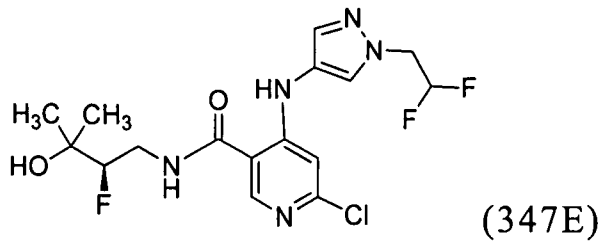
中間體347D：6-氯-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼酸



向6-氯-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼酸乙酯(0.4

g, 1.21 mmol)於乙醇(10 mL)及水(4 mL)中之溶液中添加LiOH (0.09 g, 3.6 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。濃縮反應混合物以移除乙醇並將殘餘物用1.5N HCl酸化。收集所形成白色固體且其未經進一步純化即使用(0.35 g, 96%產率)。LCMS m/z 303.0 (M+H)。

中間體347E：(R)-6-氯-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺



向6-氯-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼酸(0.4 g, 1.322 mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中添加HATU (0.75 g, 2 mmol)、DIPEA (1.15 mL, 6.6 mmol)及(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(0.19 g, 1.6 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。添加碳酸氫鈉且將反應混合物用乙酸乙酯萃取(3次)。將合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，隨後經無水Na₂SO₄乾燥。將濾液濃縮至褐色液體，其經由管柱層析法純化，以得到(R)-6-氯-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(0.51 g, 95%產率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.95 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60-6.18 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.62 (td, $J=15.1, 3.8$ Hz, 2H), 4.48-4.25 (m, 1H), 3.85-3.61 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 1H), 1.20-1.12 (m, 6H); LCMS m/z 406.0 (M+H)。

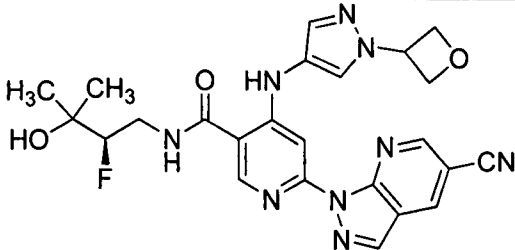
實例347：

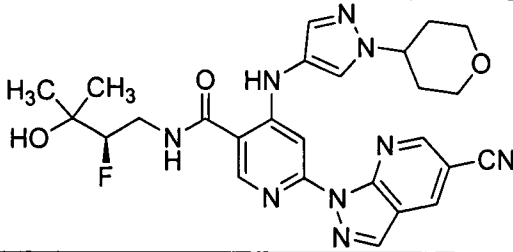
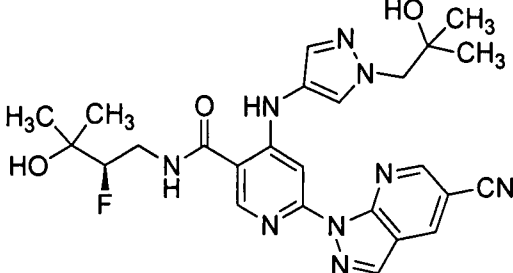
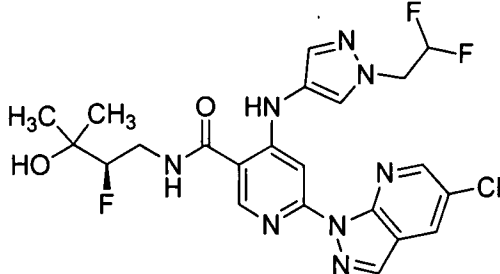
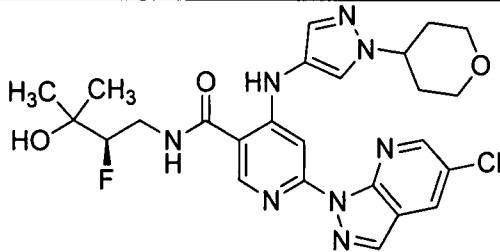
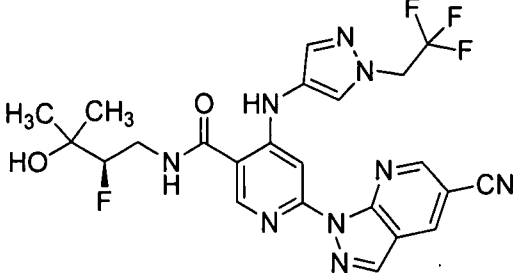
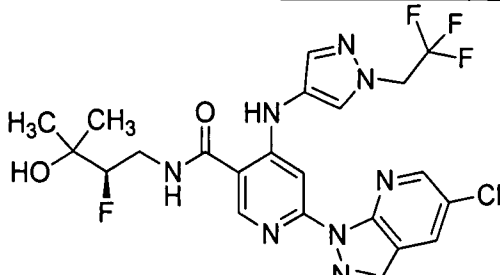
向(R)-6-氯-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(0.1 g, 0.25 mmol)及1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-

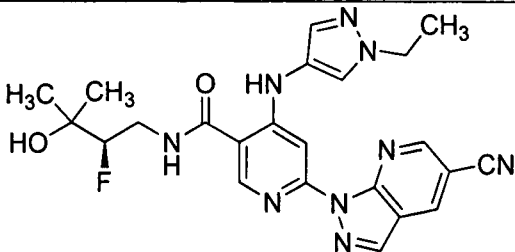
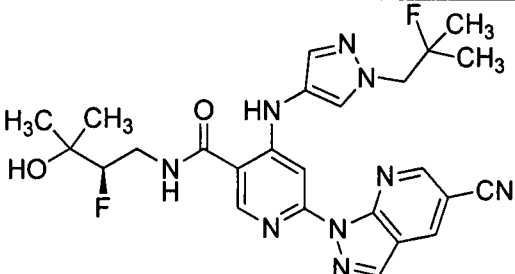
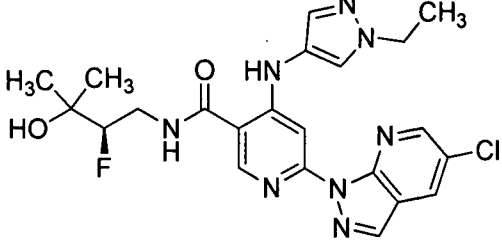
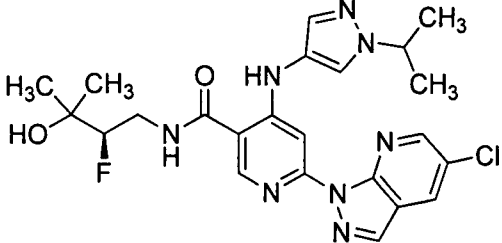
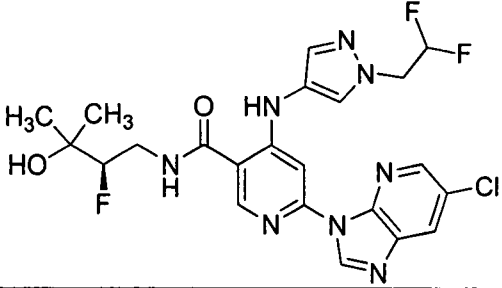
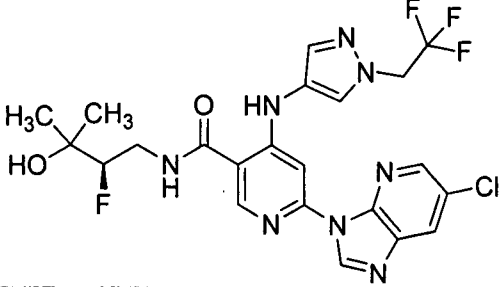
5-甲腈(0.043 g, 0.3 mmol)於1,4二噁烷中之溶液中添加Xantphos (0.057 g, 0.1 mmol)、K₂CO₃ (0.102 g, 0.74 mmol)、LiCl (10.45 mg, 0.246 5 mmol)及ZnCl₂ (6.72 mg, 0.05 mmol)。將反應混合物用氮吹掃並添加叁(二亞苺基)二鉀(0.090 g, 0.1 mmol)。將反應混合物再次用氮吹掃10分鐘。將反應容器密封且在110℃下加熱。經由CELITE®使用1:1甲醇及二氯甲烷過濾反應混合物並用1.5N HCl及乙酸乙酯萃取。將水層用碳酸鈉中和且用乙酸乙酯萃取(3次)。將合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，隨後經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮以獲得褐色固體。經由管柱層析純化產物，以得到(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(10 mg，8%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.04 (s, 1H), 9.09-8.95 (m, 3H), 8.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.55-6.13 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.67 (td, J=15.2, 3.8 Hz, 2H), 4.52-4.30 (m, 1H), 3.89-3.66 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 1.19 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 6H)。LCMS m/z 514.2 (M+H)。

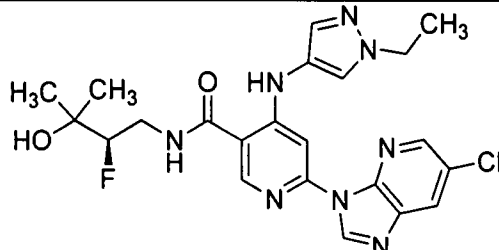
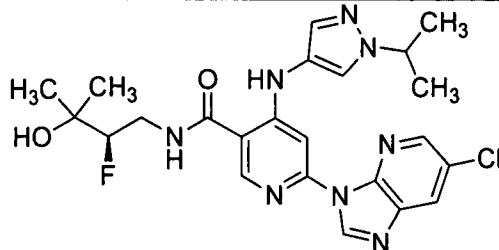
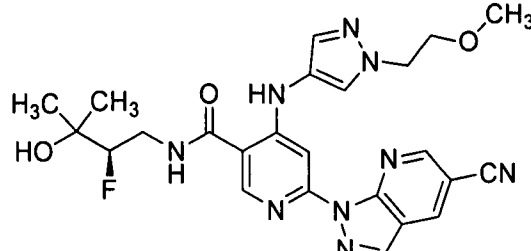
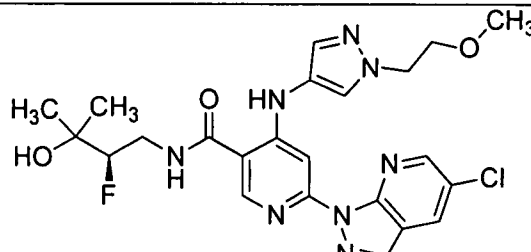
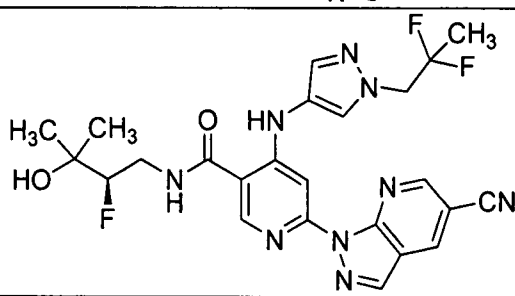
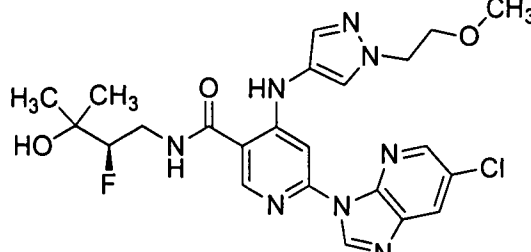
表13中之實例係使用實例347之通用方法使用適當起始材料及胺製得。

表13

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
348		5.92	A	506.2

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
349		1.85	C	534.2
350		11.24	B	522.2
351		1.38	C	523.3
352		1.30	C	543.3
353		1.35	C	532.3
354		1.53	C	541.3

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
355		1.18	C	478.3
356		1.32	C	524.3
357		1.37	C	487.3
358		1.50	C	501.3
359		1.43	C	523.3
360		1.57	C	541.3

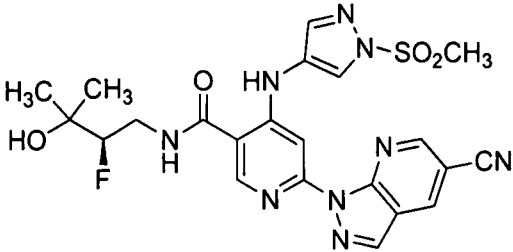
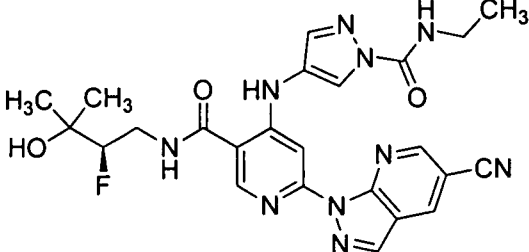
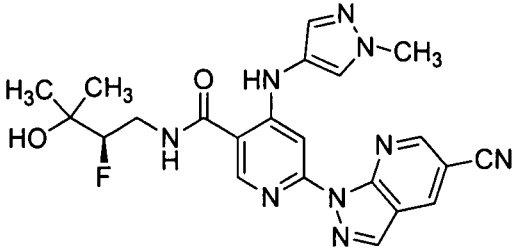
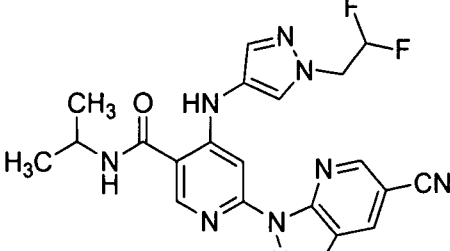
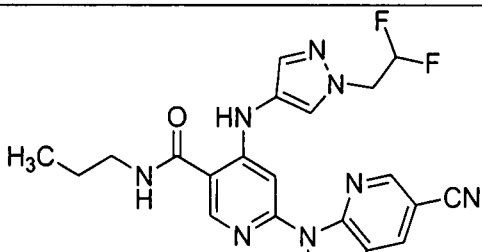
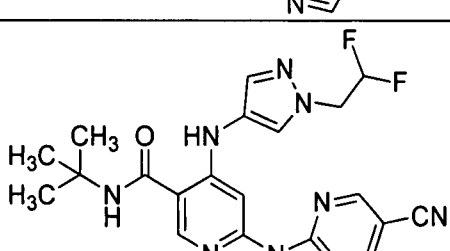
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
361		1.43	C	487.3
362		1.58	C	501.3
363		1.08	C	508.3
364		1.26	C	517.3
365		1.28	C	528.3
366		1.35	C	517.3

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
367		1.37	C	519.3
368		1.18	C	510.3
369		2.15	G	537.3
370		1.55	C	519.3
371		1.62	C	531.3
372		1.63	C	477.3



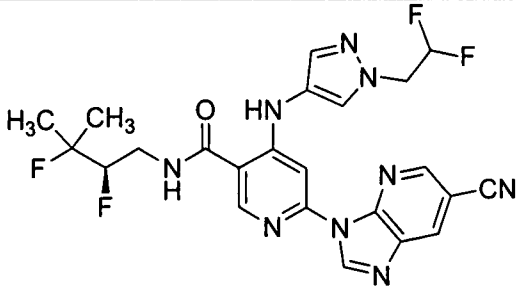
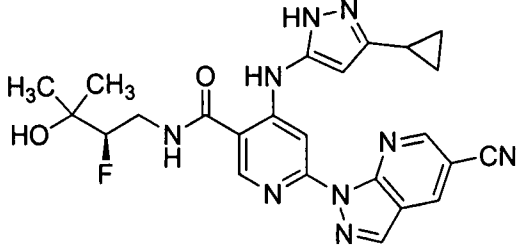
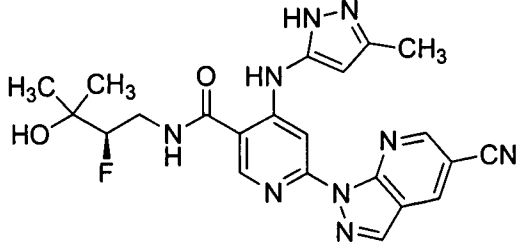
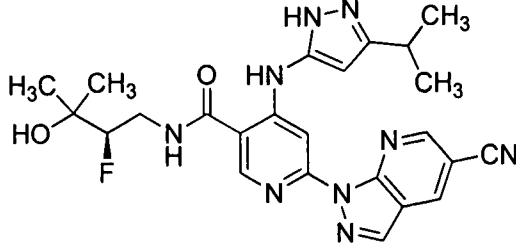
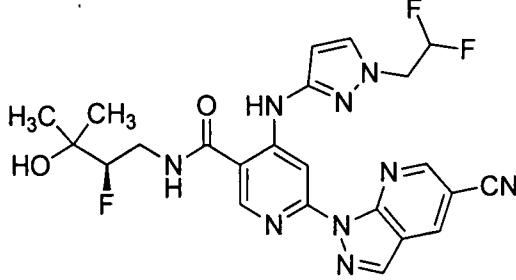
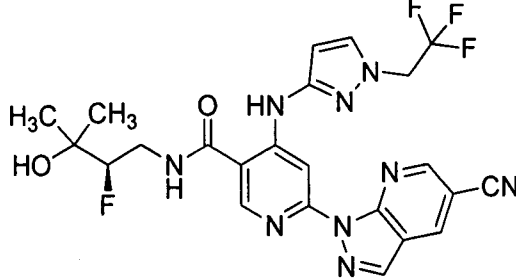
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
373		1.44	C	533.3
374		1.33	C	512.3
375		1.34	C	514.3
376		1.00	C	503.3
377		1.26	C	512.3
378		1.35	C	510.3
	非鏡像異構物混合物			

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
379	非鏡像異構物混合物	1.48	C	558.3
380		1.36	C	492.3
381		1.55	C	501.3
382		1.64	C	501.3
383		1.67	C	491.3
384		1.31	C	507.3

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
385		6.39	A	526.2 (M-H)
386		7.22	A	519.2 (M-H)
387		1.06	C	464.3
388		1.33	C	452.3
389		1.13	C	452.3
390		1.26	C	466.3

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
391		1.48	C	466.3
392		1.27	C	482.3
393		1.00	H	438.2
394		7.75	B	507.0 (M-H)
395		1.26	C	516.3
396		1.36	C	550.3

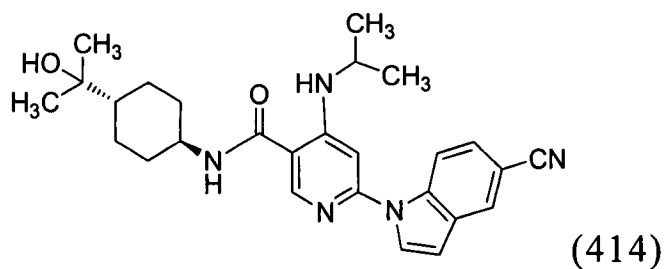
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
397		1.23	C	532.3
398		1.29	C	473.3
399		1.32	C	463.3
400		1.66	C	509.3
401		1.43	C	500.3
402		1.80	C	525.3

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
403		1.63	C	516.3
404		7.10	B	490.2
405		6.37	B	464.2
406		7.43	B	490.2 (M-H)
407		1.32	C	514.3
408		1.38	H	532.3

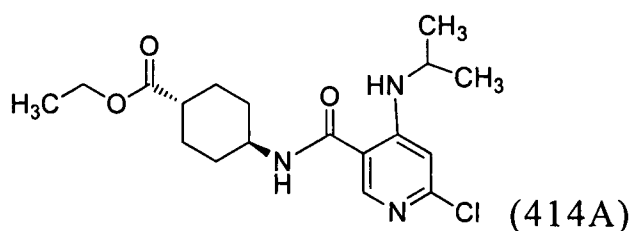
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
409		6.52	B	464.2
410		6.65	A	528.2
411		7.11	A	546.2
412		8.23	A	526.4
413		6.65	B	478.2

實例414

6-(5-氰基-1H-吲哚-1-基)-N-((1R,4R)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺

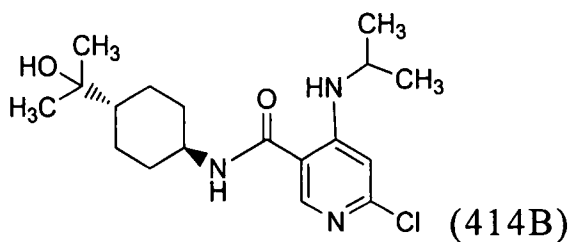


中間體 414A：(1R,4R)-4-(6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)環己烷甲酸乙酯



向6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(0.4 g, 1.86 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加HATU (1.06 g, 2.8 mmol)、DIPEA (1.63 mL, 9.3 mmol)及(1R,4R)-4-胺基環己烷甲酸乙酯(0.38 g, 2.24 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。添加碳酸氫鈉並將反應混合物用乙酸乙酯萃取(3次)。將合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，隨後經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾並濃縮萃取物以得到粗產物，其經由管柱層析法純化，以得到(1R,4R)-4-(6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)環己烷甲酸乙酯(0.6 g, 88%產率)。此產物直接用於下一步驟。

中間體 414B：6-氯-N-((1R,4R)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺



於 -78°C 下向(1R,4R)-4-(6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)環己烷

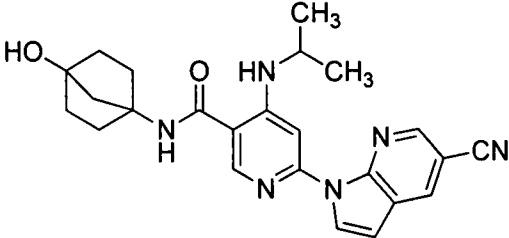
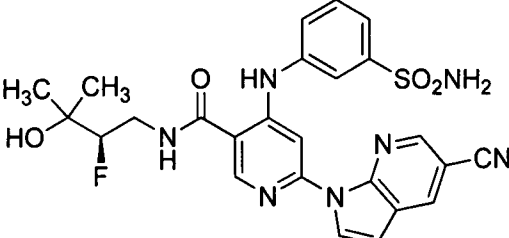
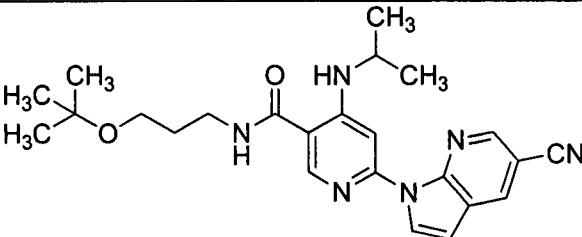
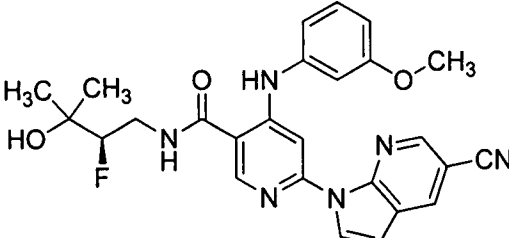
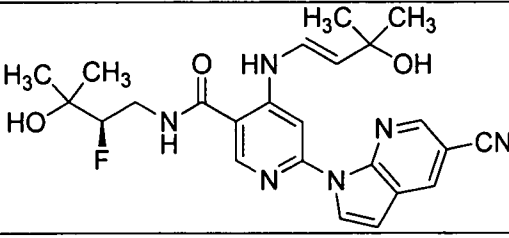
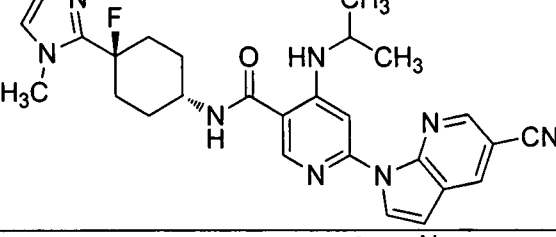
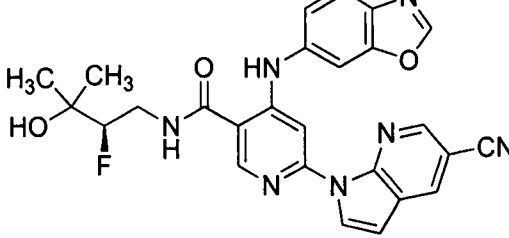
甲酸乙酯(0.3 g, 0.816 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中添加MeMgBr (0.816 mL, 2.45 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在冰浴中冷卻混合物並添加碳酸氫鈉。用乙酸乙酯萃取混合物(3次)。將合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，隨後經無水Na₂SO₄乾燥。過濾並濃縮萃取物，以得到粗產物，其經由管柱層析法純化，以得到6-氯-N-((1R,4R)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(0.26 g, 90%產率)。LCMS *m/z*/ 354.4 (M+H)。

實例414：

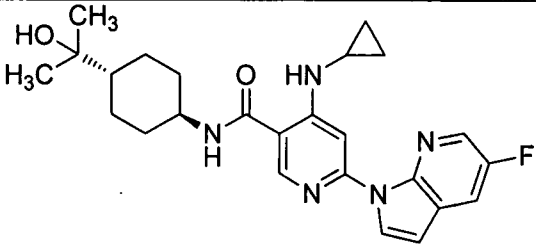
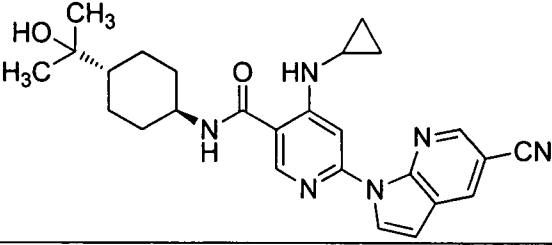
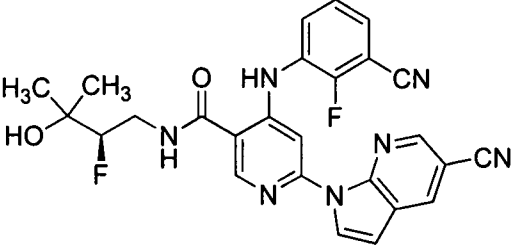
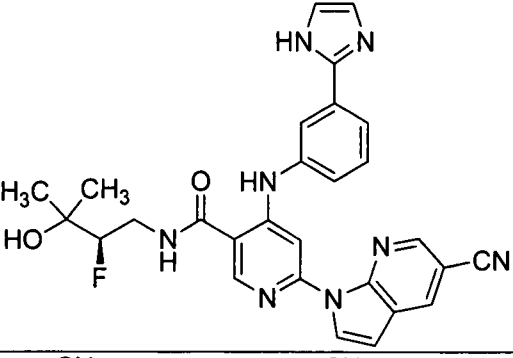
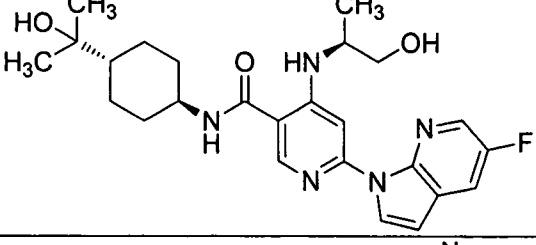
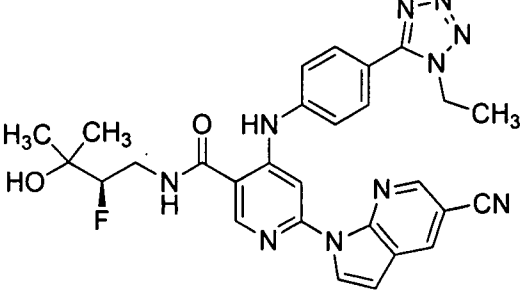
將6-氯-N-((1R,4R)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(100 mg, 0.283 mmol)、1H-吡啶-5-甲腈(60.3 mg, 0.424 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(1 mL)中之溶液用氮吹掃2 min。添加Xantphos (65.4 mg, 0.113 mmol)、Cs₂CO₃ (368 mg, 1.130 mmol)及Pd₂(dba)₃ (104 mg, 0.113 mmol)並將容器用氮吹掃5 min。密封反應物並於110°C下加熱16h。冷卻混合物，濃縮並溶解於10% MeOH/CHCl₃中。經由CELITE®過濾物質並濃縮。藉由製備型tlc (50% EtOAc:PE)純化產物，以獲得期望產物(20 mg, 14%產率)。HPLC Rt 9.33 min，條件B；LCMS *m/z* 458.2 (M+H)；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.64-8.47 (m, 3H), 8.29 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*=8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.91-6.81 (m, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.96 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.76-3.62 (m, 1H), 1.96-1.79 (m, 4H), 1.40-1.01 (m, 17H)。

表14中之實例係使用實例414之通用方法使用適當起始材料及胺製得。

表14

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
415		1.78	E	431.2
416		1.51	E	538.1
417		2.29	E	435.4
418		1.85	E	489.3
419		1.59	C	467.0
420		1.29	F	501.3
421		1.69	E	500.2

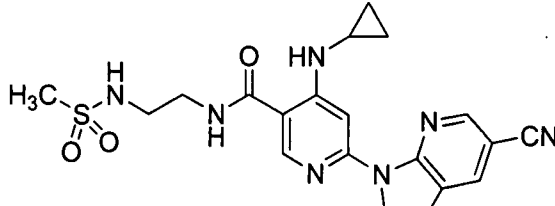
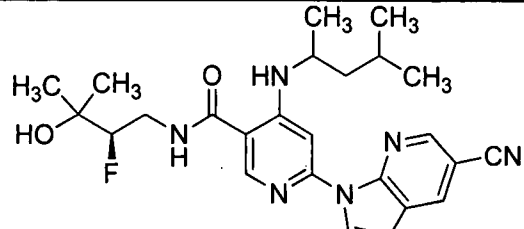
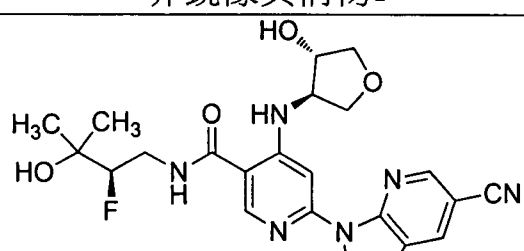
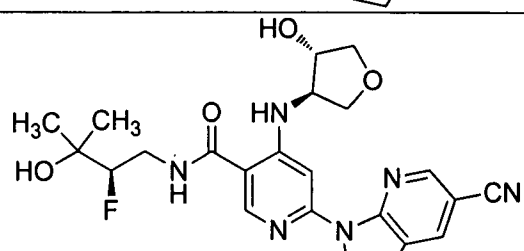
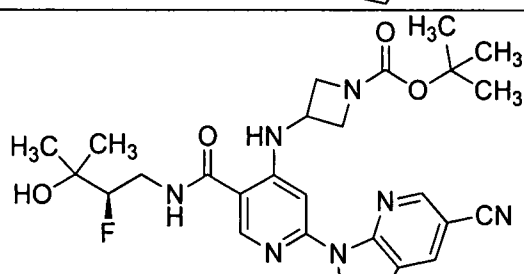
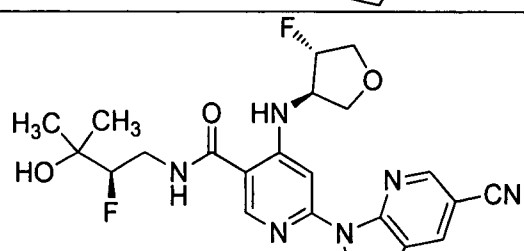
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
422		1.30	C	455.0
423		1.35	C	489.0
424		1.39	C	463.0
425		1.45	D	479.0
426		8.29	A	457.2
	非鏡像異構物1			
427		8.30	A	457.2
	非鏡像異構物2			

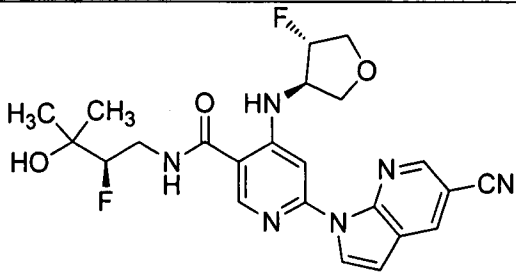
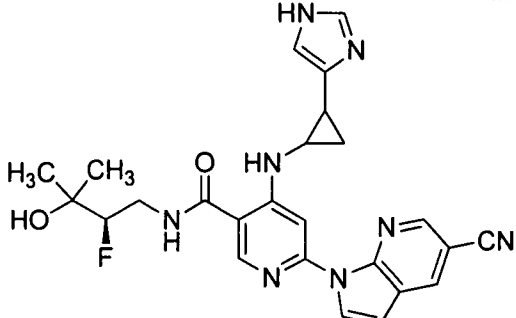
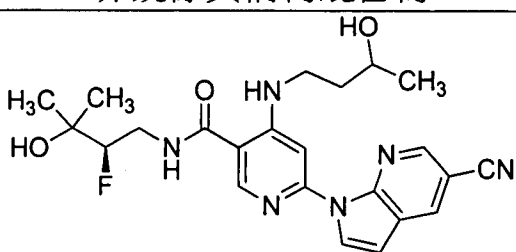
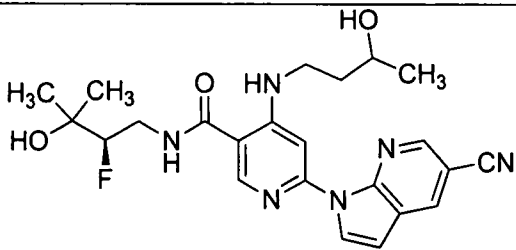
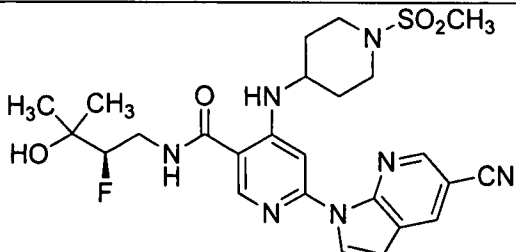
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
428		2.06	C	452.2
429		1.87	C	459.2
430		10.11	B	502.2
431		1.16	F	525.3
432		1.11	D	470.2
433		1.95	E	555.4

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
434		2.01	E	439.3
435		7.51	A	514.2
436		1.27	F	500.2
437		1.4	E	439.3
438		1.37	F	499.3
439		1.22	F	499.3
440		1.42	E	453.3

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
441		1.42	E	453.3
442		1.99	E	442.3
443		1.51	C	495.2
	非鏡像異構物2			
444		2.07	C	487.2
	鏡像異構物1			
445		1.51	C	495.2
	非鏡像異構物1			
446		2.13	C	487.2

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
	鏡像異構物2			
447		1.78	E	482.3
448		2.22	E	453.4
449		1.55	D	548.2
450		1.93	E	451.3
451		1.87	E	451.3
452		7.91	A	513.2

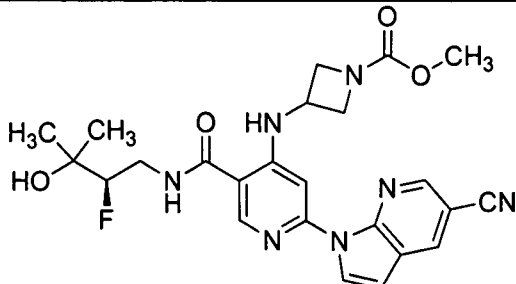
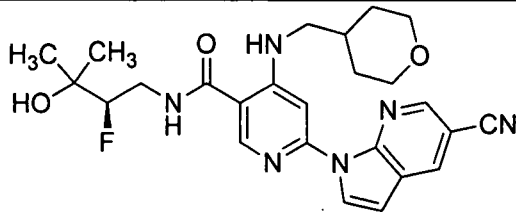
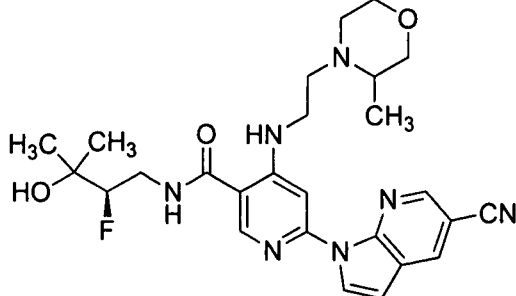
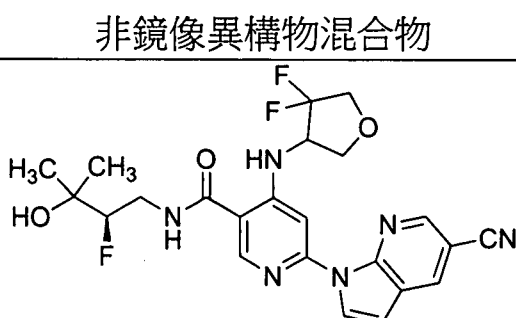
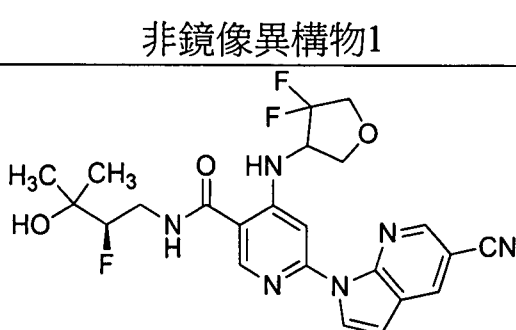
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
453		7.57	A	440.2
454	 非鏡像異構物1	10.47	A	467.2
455		11.45	B	469.2
456		11.44	B	469.2
457		1.63	D	538.2
458	 非鏡像異構物1	8.26	B	471.2

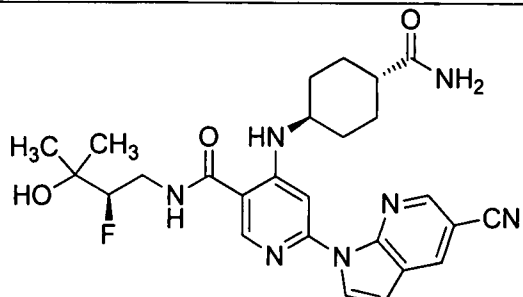
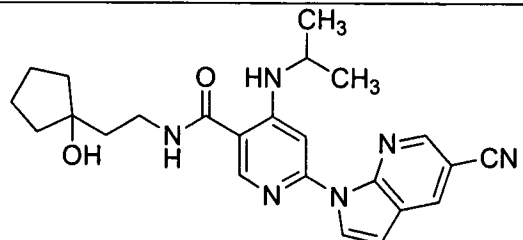
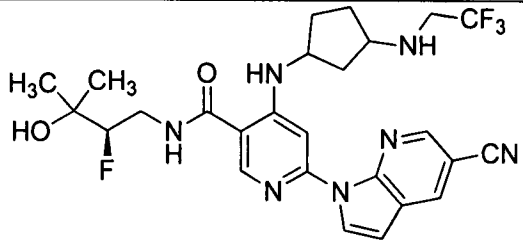
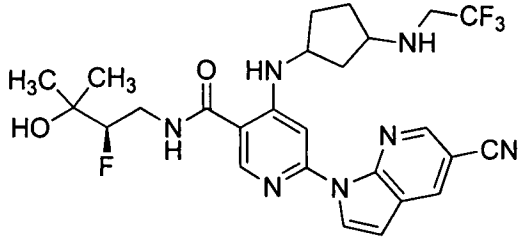
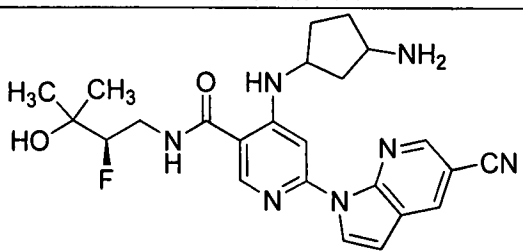
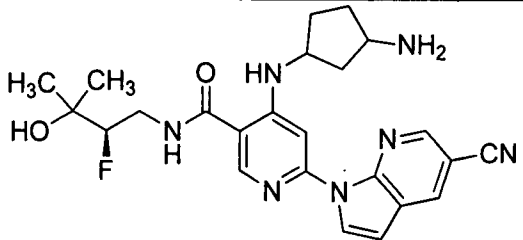
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
459	 非鏡像異構物2	8.25	B	471.2
460	 非鏡像異構物混合物	10.84	A	489.2
461	 非鏡像異構物1	6.47	B	455.2
462	 非鏡像異構物2	6.47	B	455.2
463		1.43	F	544.3

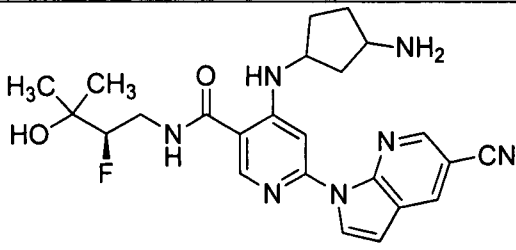
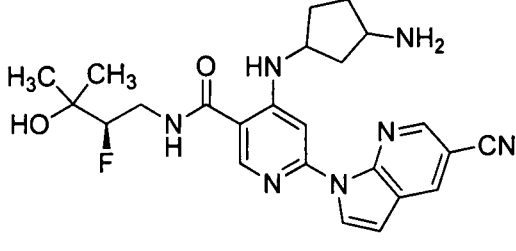
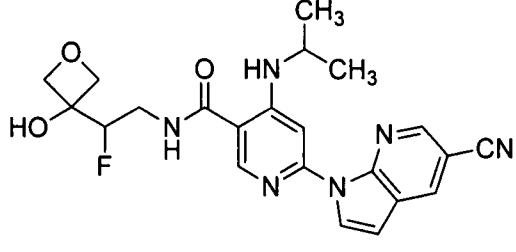
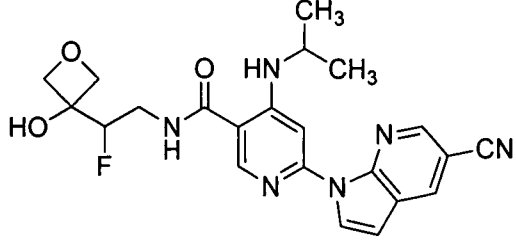
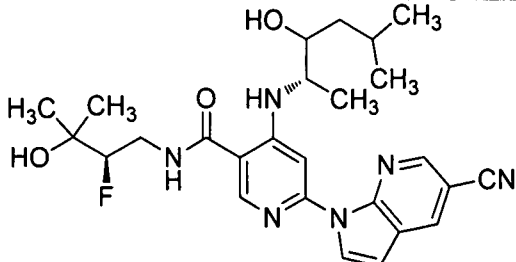
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
464		2.14	E	542.3
465		1.15	D	530.0
466		0.83	D	452.0
467		1.49	C	461.2
468		1.03	D	480.0
469		1.00	D	494.2

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
470		1.31	E	508.3
471		1.49	E	525.3
472		1.38	D	534.2
473		1.23	D	562.0
474		1.18	D	510.0

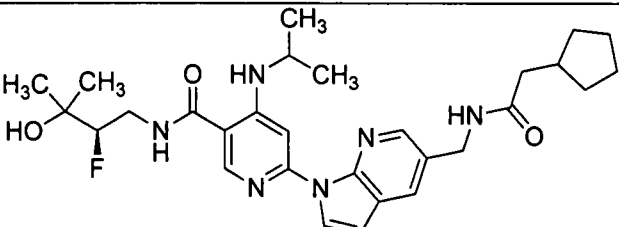
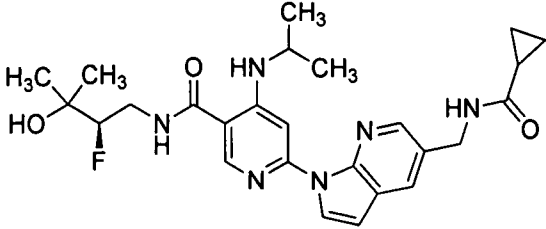
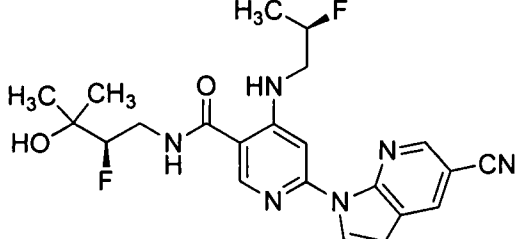
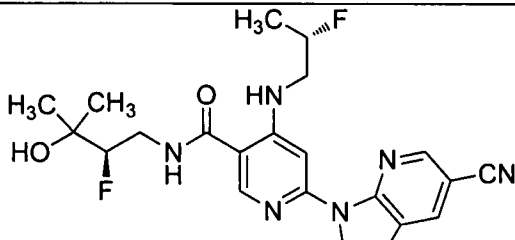
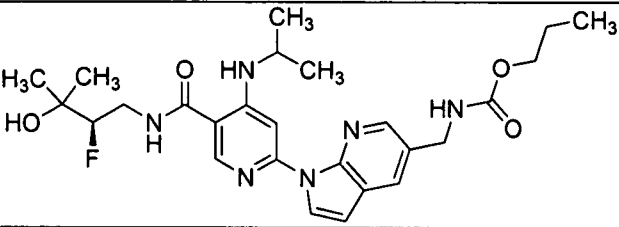
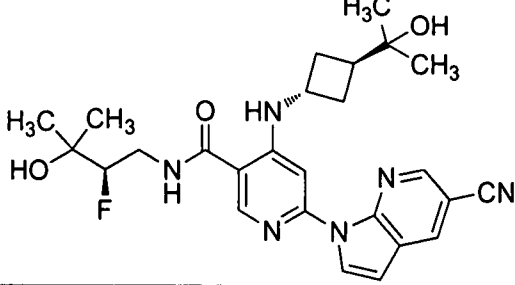
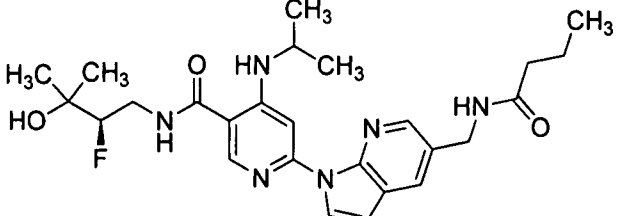
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
475		0.92	D	488.2 (M+H ₂ O)
476		1.28	C	516.0
477		1.21	C	519.0
478		10.77	A	458.2
479		6.84	A	484.2
480		1.35	E	496.3

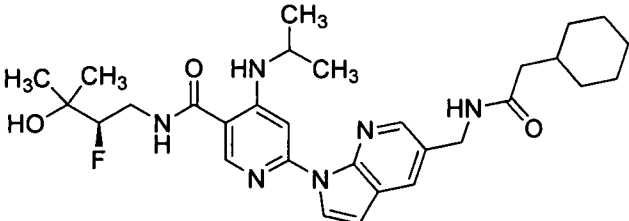
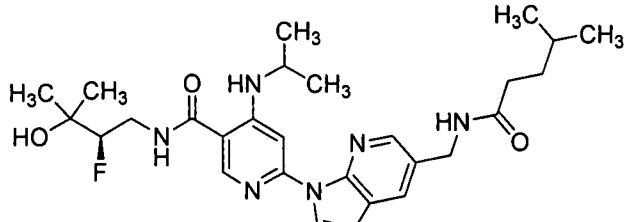
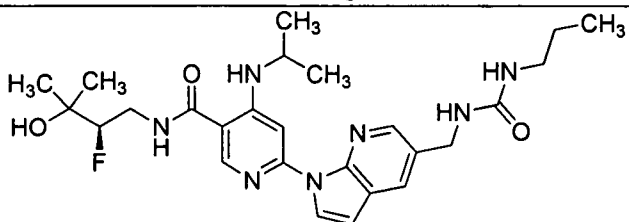
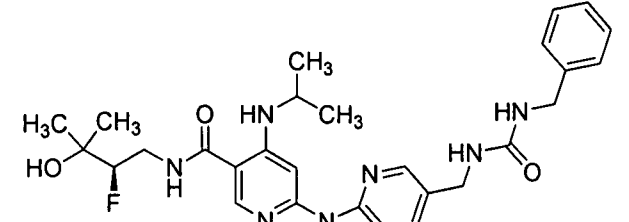
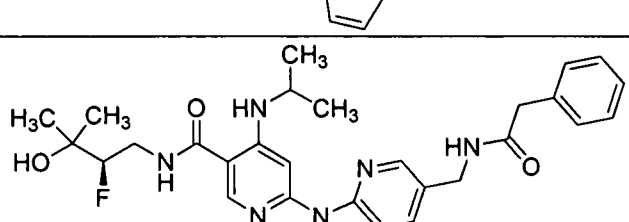
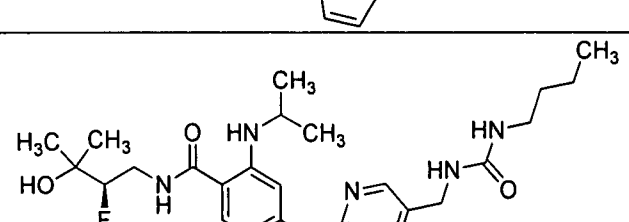
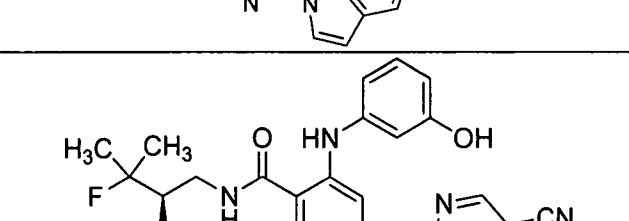
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
481		1.21	D	496.0
482		1.61	E	481.3
483	 非鏡像異構物混合物	1.61	E	510.3
484	 非鏡像異構物1	9.55	A	489.2
485	 非鏡像異構物2	9.55	A	489.2

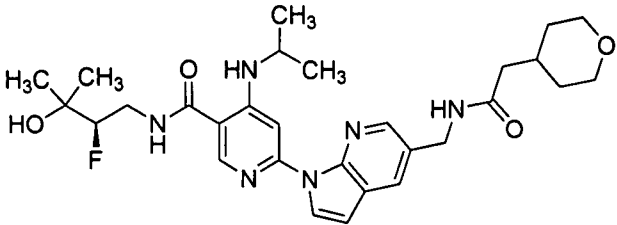
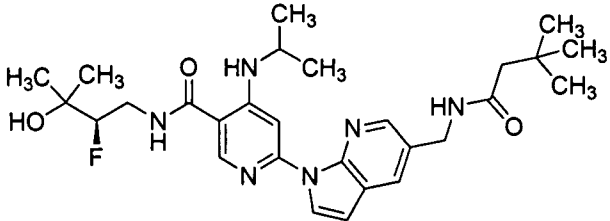
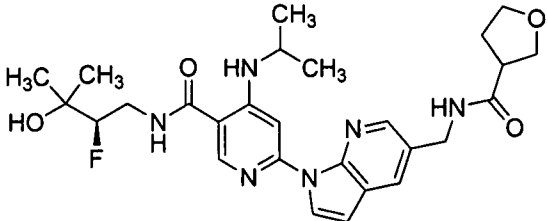
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
486		1.17	C	508.2
487		2.00	E	433.3
488	 非鏡像異構物3	5.84	A	548.2
489	 非鏡像異構物4	5.84	A	548.2
490	 非鏡像異構物1	6.28	B	467.2
491	 非鏡像異構物2	6.28	B	467.2

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
492	 非鏡像異構物3	6.55	B	467.2
493	 非鏡像異構物4	6.53	B	467.2
494	 鏡像異構物1	1.65	E	439.2
495	 鏡像異構物2	1.65	E	439.2
496	 非鏡像異構物2	8.41	A	497.4

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
497		1.88	E	447.3
498		2.02	E	529.4
499		1.50	E	529.4
500		1.55	E	528.4
501		1.76	E	501.3
502		1.74	E	515.3
503		1.27	F	513.3

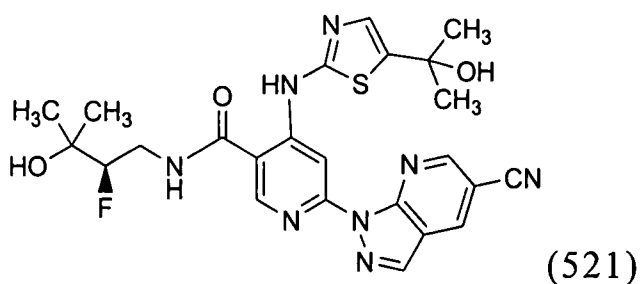
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
504		1.75	E	539.3
505		1.15	F	497.3
506		1.56	E	443.2
507		1.57	E	443.3
508		1.89	E	515.4
509		1.53	E	495.3
510		1.65	E	499.4

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
511		2.00	E	553.4
512		1.88	E	527.3
513		1.60	E	514.3
514		1.74	E	562.4
515		1.79	E	547.4
516		1.71	E	528.4
517		1.84	E	477.2

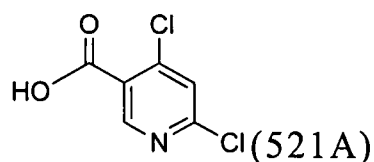
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
518		1.57	E	555.4
519		1.75	E	527.3
520		1.48	E	527.3

實例521

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-基)氨基)菸鹼鹽胺



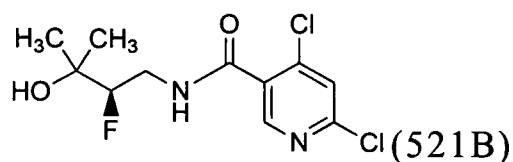
中間體521A：4,6-二氯菸鹼酸



向4,6-二氯菸鹼酸乙酯(8 g, 36.4 mmol)於THF (50 mL)、乙醇(25 mL)及水(25 mL)中之溶液中添加LiOH (2.61 g, 109 mmol)。將混合物於25℃下攪拌2小時。濃縮反應混合物以移除溶劑。將殘餘物溶解於

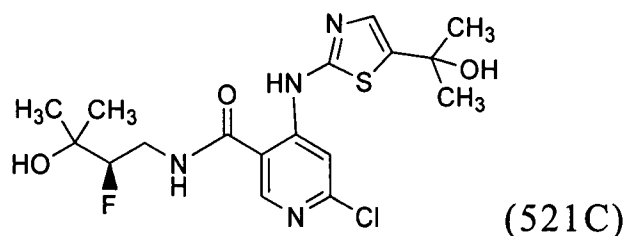
水中並用 1.5 N HCl 酸化至中性 pH。過濾沈澱之固體並用水 (2 × 30 mL) 洗滌。乾燥固體，以得到 4,6-二氯菸鹼酸 (6.5 g, 83% 產率)。LCMS 194.1 (M+2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 7.93 (s, 1H)。

中間體 521B: (R)-4,6-二氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺



於 0°C 下向 4,6-二氯菸鹼酸 (5 g, 26.0 mmol) 於二氯甲烷 (30 mL) 中之溶液中添加 (R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇 (3.16 g, 26.0 mmol) 及 TEA (18.15 mL, 130 mmol)，之後於相同溫度下添加 1-丙烷膦酸環狀酸酐 (50%，於乙酸乙酯中) (24.86 g, 78 mmol)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 h。隨後用二氯甲烷稀釋混合物且用水及鹽水溶液洗滌有機層。經無水 Na₂SO₄ 乾燥有機層，過濾並濃縮。經由管柱層析 (40% EtOAc/石油醚) 純化殘餘物，以得到 (R)-4,6-二氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺 (3.6 g, 46% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8.98-8.81 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.89-3.66 (m, 2H), 1.17 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 9H); LCMS 297.2 (M+2)。

中間體 521C: (R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((5-(2-羥基丙-2-基)噻唑-2-基)胺基)菸鹼醯胺



向 (R)-4,6-二氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺 (1 g, 3.39

mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加2-(2-胺基噻唑-5-基)丙-2-醇 (0.643 g, 4.07 mmol)及Cs₂CO₃ (2.208 g, 6.78 mmol)。將反應混合物於60℃下攪拌2 h。隨後濃縮反應混合物並分配在EtOAc與水之間。分離各層，經無水Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並濃縮。經由管柱層析純化粗製物，以得到(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((5-(2-羥基丙-2-基)噻唑-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(0.45 g, 31%產率)。LCMS 417.0 (M+H)。

實例521：

向(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((5-(2-羥基丙-2-基)噻唑-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(0.1 g, 0.240 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加3a,7a-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(0.035 g, 0.240 mmol)及Xantphos (0.056 g, 0.096 mmol)。使混合物脫氣10 min。添加K₂CO₃ (0.133 g, 0.959 mmol)及Pd₂(dba)₃ (0.088 g, 0.096 mmol)。使混合物脫氣15 min且隨後於110℃下加熱16小時。冷卻反應混合物並經由CELITE®過濾並濃縮以移除溶劑。經由combiflash (矽膠)純化粗物質且隨後藉由製備型HPLC純化，以得到白色固體狀(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((5-(2-羥基丙-2-基)噻唑-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(8 mg, 6%產率)。HPLC Rt 7.10, 條件B; LCMS 525.2 (M+H); ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ = 12.10-11.80 (m, 1H), 9.29-9.14 (m, 1H), 9.11-9.06 (m, 1H), 9.06-9.02 (m, 1H), 8.92-8.87 (m, 1H), 8.73-8.68 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 1H), 7.08-6.94 (m, 1H), 5.64-5.52 (m, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.54-4.32 (m, 1H), 3.93-3.72 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.24-1.16 (m, 6H)。

表15中之實例係使用實例521之通用方法使用適當起始材料及胺製得。

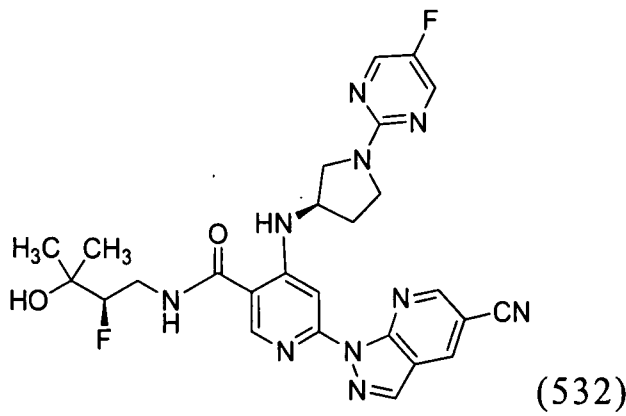
表 15

實例編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
522		1.5	E	485.3
523		8.57	A	483.2
524		1.31	E	517.2
525		1.05	E	519.3
526		1.24	E	527.3
527		1.26	E	542.3

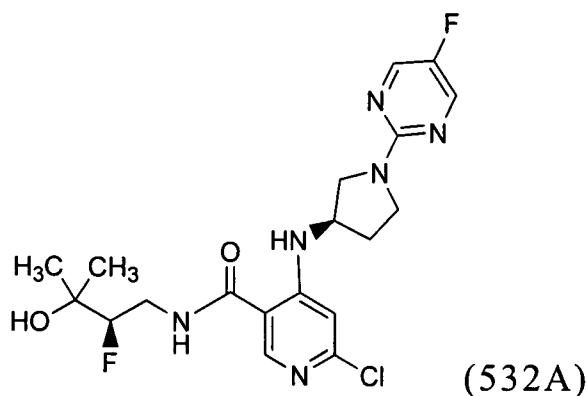
實例編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
528		8.71	A	503.2
529		1.51	E	544.2
530		7.28	A	482.2
531		7.17	A	540.2

實例532

6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基)胺基)菸鹼鹽胺



中間體 532A：6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啉-3-基)胺基)菸鹼鹽胺



向(R)-4,6-二氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(300 mg, 1.02 mmol)於DMA (5 mL)中之攪拌溶液中添加(R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啉-3-胺(222 mg, 1.22 mmol)及DIPEA (0.178 mL, 1.02 mmol)。將反應混合物於130℃下加熱2小時。隨後冷卻混合物且濃縮。將殘餘物分配在EtOAc與水之間。分離各層並將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，以得到粗製6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啉-3-基)胺基)菸鹼鹽胺(200 mg, 45%產率)。LCMS 441.4 (M+H)。

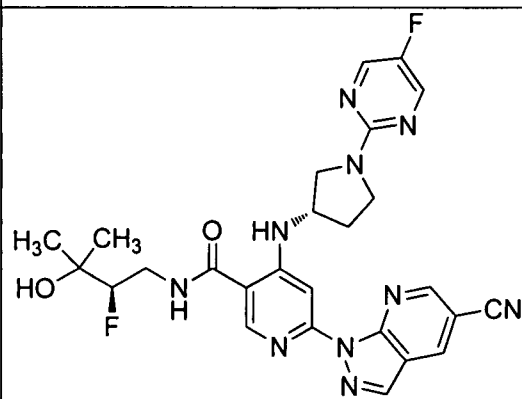
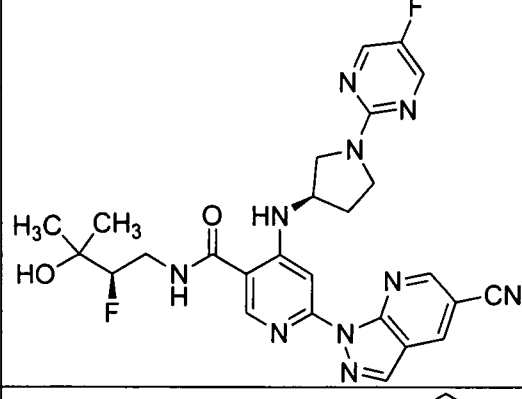
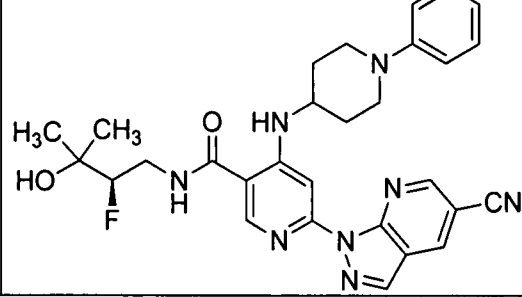
實例 532：

將6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啉-3-基)胺基)菸鹼鹽胺(65 mg, 0.147 mmol)、1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(21.25 mg, 0.147 mmol)、XANTPHOS (85 mg, 0.147 mmol)及Na₂CO₃ (46.9 mg, 0.442 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之攪拌溶液利用氮脫氣5 min，隨後添加Pd₂(dba)₃ (67.5 mg, 0.074 mmol)。將混合物進一步用氮脫氣5 min且隨後將反應混合物於110℃下在密封管中加熱12小時。將混合物冷卻至室溫，過濾並經由製備型HPLC直接純化，以得到6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啉-3-基)胺基)菸鹼鹽胺(9

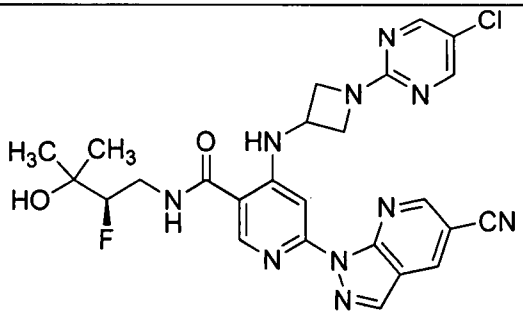
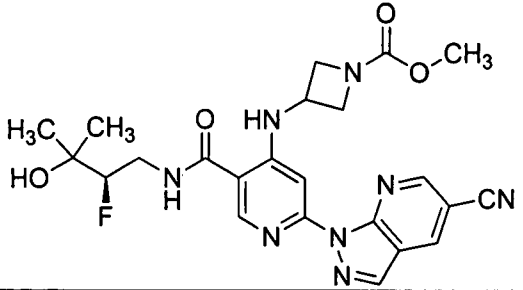
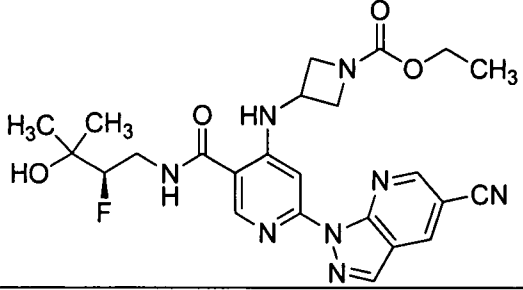
mg，11%產率)。HPLC Rt 1.14 min，條件D；LCMS 549.2 (M+H)；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.08-9.02 (m, 2H), 8.90-8.82 (m, 2H), 8.70-8.64 (m, 2H), 8.46 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.47-4.25 (m, 2H), 3.93 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 3.81-3.56 (m, 3H), 3.54-3.35 (m, 2H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.10 (dd, J=12.3, 7.3 Hz, 1H), 1.16 (dd, J=6.3, 1.3 Hz, 6H)。

表16中之實例係使用實例532之通用方法使用適當起始材料及胺製得。

表16

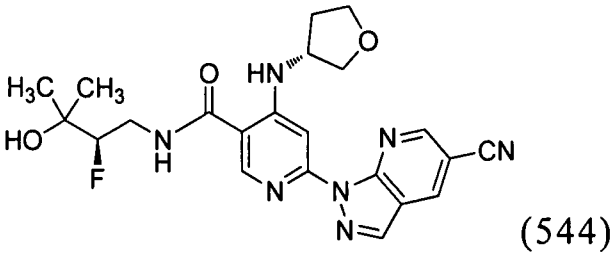
實例編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
533		1.17	D	549.2
534		1.55	D	548.2
535		1.80	E	543.4

實例編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
536		6.77	B	561.2
537		5.82	B	531.3
538		1.30	C	593.2
539		1.20	D	535.2
540		7.64	A	563.2

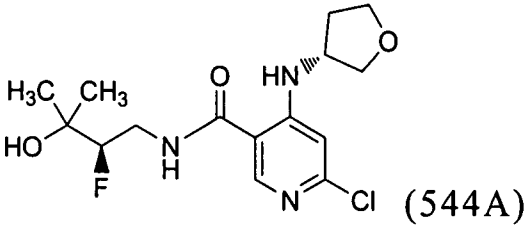
實例編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
541		1.21	D	551.3
542		0.92	D	497.3
543		1.04	D	511.3

實例544

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼鹽胺，TFA鹽



中間體544A：6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼鹽胺



在適於加熱之小瓶中，於室溫下在攪拌下將(R)-4,6-二氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(150 mg, 0.51 mmol)、(R)-四氫呋喃-3-胺，Cl (62.8 mg, 0.51 mmol)及亨尼氏鹼(0.266 mL, 1.53 mmol)溶解於DMF (5 mL)中且隨後於120℃下加熱18 h。將反應混合物濃縮並經由製備型HPLC直接純化，以得到棕褐色固體狀6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼醯胺(127 mg, 69%產率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.67 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.38 (dd, *J*=9.5, 2.0 Hz, 0.5H), 4.28-4.16 (m, 1.5H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.77-3.67 (m, 1.5H), 3.66-3.58 (m, 0.5H), 3.56 (dd, *J*=9.0, 2.9 Hz, 1H), 3.45-3.32 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.14 (dd, *J*=6.2, 1.1 Hz, 6H)。

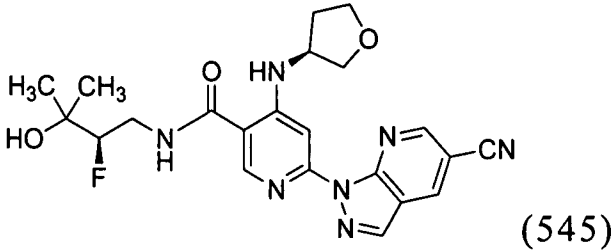
實例544：

在適於加熱之小瓶中，利用鼓吹氮使6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼醯胺(30 mg, 0.087 mmol)、1H-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-甲腈(15.01 mg, 0.104 mmol)及磷酸三鉀(55.3 mg, 0.260 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣5分鐘。在單獨密封小瓶中，將Pd₂(dba)₃ (3.97 mg, 4.34 μmol)及四甲基-*t*-Bu XPhos (5.00 mg, 10.41 μmol)於5:1甲苯/二噁烷(0.2 mL)中之經脫氣之攪拌混合物於120℃下加熱5分鐘。在冷卻至室溫後，將此溶液轉移至含有反應混合物之小瓶。密封小瓶，並將反應混合物於80℃下加熱4小時且隨後於室溫下攪拌過夜。過濾混合物並在高真空下濃縮濾液。經由製備型HPLC直接純化殘餘物，以得到6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼醯胺，TFA鹽(37 mg, 76%產率)。HPLC Rt 1.11 min，條件E；LCMS 454.3 (M+H)；LCMS 346.1 (M+H)；¹H NMR (500MHz,

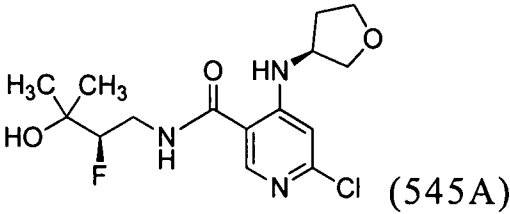
DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.93 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.43 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.26 (br. s., 1H), 3.94 (dd, $J=9.1, 5.4$ Hz, 1H), 3.88 (q, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.69 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.48-3.35 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.18 (d, $J=7.1$ Hz, 6H)。

實例545

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼鹽胺，TFA鹽



中間體545A：6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼鹽胺



在適於加熱之小瓶中，於室溫下在攪拌下將(R)-4,6-二氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(150 mg, 0.508 mmol)、(S)-四氫呋喃-3-胺HCl (62.8 mg, 0.508 mmol)及亨尼氏鹼(0.266 mL, 1.525 mmol)溶解於DMF (5 mL)中且隨後於120°C下加熱過夜。冷卻反應混合物並在真空下移除DMF，以得到粗固體，其經由管柱層析法純化，以得到棕褐色固體狀6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼鹽胺(112 mg，61%產率)。LCMS 346.1 (M+H)； ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J=7.0$ Hz, 1H),

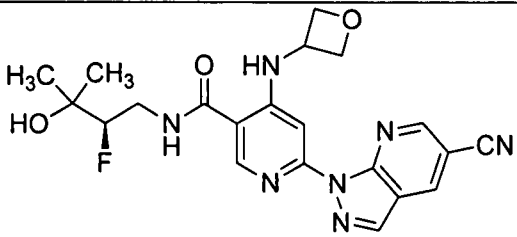
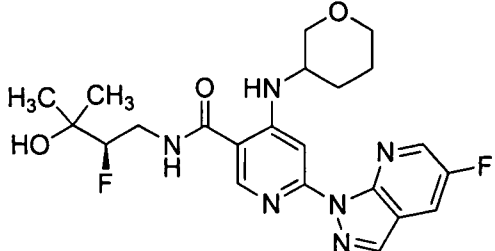
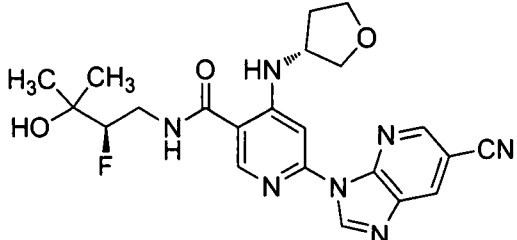
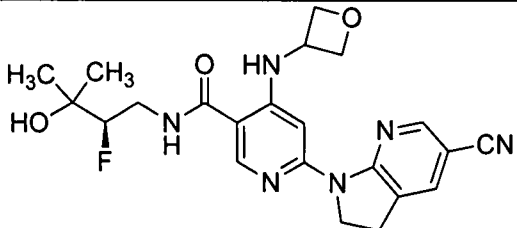
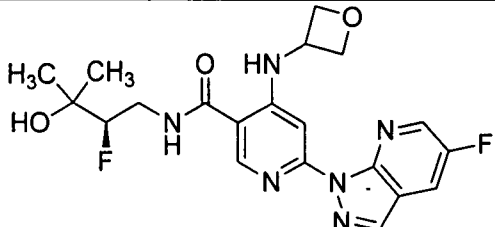
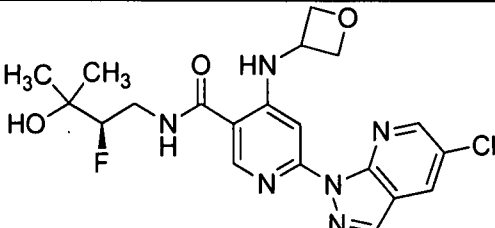
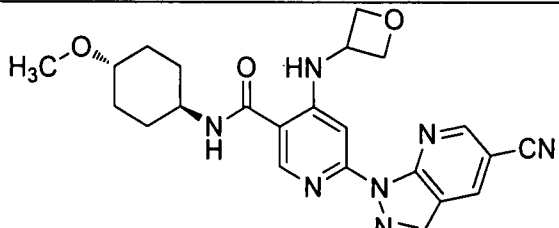
8.40 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.37 (dd, $J=9.4, 1.9$ Hz, 0.5H), 4.28-4.16 (m, 1.5H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.62 (dd, $J=14.5, 3.3$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J=9.2, 2.9$ Hz, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.14 (dd, $J=5.9, 1.1$ Hz, 6H)。

實例545：

在適於加熱之小瓶中，使6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼醯胺(99645-090-01) (30 mg, 0.087 mmol)、1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(12.50 mg, 0.087 mmol)及磷酸三鉀(55.3 mg, 0.260 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物利用氮鼓泡脫氣5分鐘。在另一個密封小瓶中，將 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.97 mg, 4.34 μmol)及四甲基*t*-Bu XPhos (5.00 mg, 10.41 μmol)於5:1甲苯/二噁烷(0.2 mL)中之經脫氣之攪拌混合物於120℃下加熱5分鐘。在冷卻至室溫後，將此溶液轉移至含有反應混合物之小瓶。密封小瓶並於80℃下加熱4小時並於室溫下維持過夜。過濾混合物並在高真空下濃縮濾液。經由製備型HPLC直接純化產物，以得到6-(5-氟基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼醯胺，TFA鹽(49 mg, 85%產率)。HPLC R_t 1.12 min, 條件E；LCMS 454.3 (M+H)； ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.01-8.91 (m, 1H), 8.71(s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.42 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.26 (br. s., 1H), 3.94 (dd, $J=9.1, 5.4$ Hz, 1H), 3.88 (q, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.89 (dd, $J=7.9, 4.5$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J=7.1$ Hz, 7H)。

表17中之實例係使用實例544/545之通用方法使用適當起始材料及胺製得。

表17

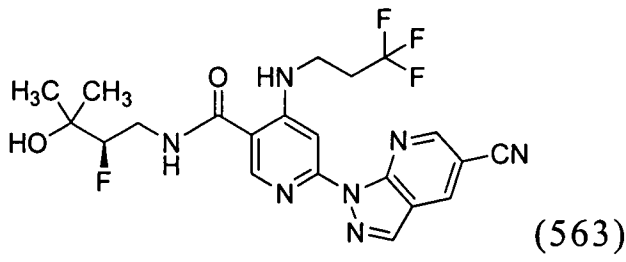
實例編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
546		0.98	E	440.3
547		7.25	B	461.2
548		1.08	E	454.3
549		1.24	E	441.2
550		0.80	D	433.0
551		1.17	C	448.8
552		11.80	A	448.2

實例編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
553		10.73	B	422.2
554		7.32	A	490.2
555		1.90	G	476.2
556		1.42	A	485.3
557		1.5	E	406.3
558		1.28	E	419.3
559		1.28	E	407.3

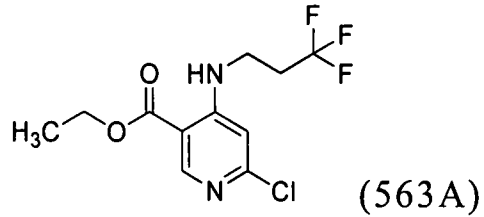
實例編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
560		1.42	E	421.3
561		1.34	E	392.2
562		12.32	B	461.2

實例563

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)菸鹼鹽胺



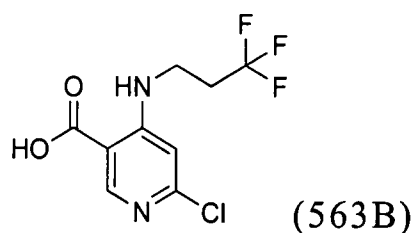
中間體563A：6-氯-4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)菸鹼酸乙酯



向4,6-二氯菸鹼酸乙酯(2 g, 9.09 mmol)於DMA (4 mL)中之溶液中添加3,3,3-三氟丙-1-胺(1.028 g, 9.09 mmol)及DIPEA (1.587 mL, 9.09 mmol)。將混合物於室溫下攪拌24 h。在真空下移除DMA及DIPEA並

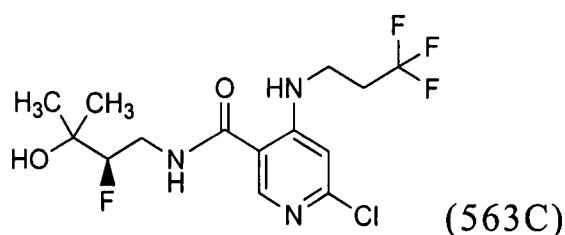
用冰冷水稀釋粗物質。在濾紙上收集所形成米色固體並乾燥，以得到6-氯-4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)菸鹼酸乙酯(1.8 g, 67%產率)，其未經進一步純化即使用。LCMS 297.0 (M+H)。

中間體563B：6-氯-4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)菸鹼酸



向6-氯-4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)菸鹼酸乙酯(2 g, 6.74 mmol)於EtOH (4 mL)中之溶液中添加水(1 mL)及LiOH (0.484 g, 20.22 mmol)。將混合物於室溫下攪拌過夜且隨後濃縮以移除EtOH。用1.5N HCl酸化殘餘物並將沈澱之產物過濾，用水洗滌並乾燥，以得到6-氯-4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)菸鹼酸(1.5 g, 83%產率)，其未經進一步純化即使用。LCMS 269.1 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 6.84 (s, 1H); 3.55 (M, 2H), 2.63 (m, 2H)。

中間體563C：(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)菸鹼醯胺



向6-氯-4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)菸鹼酸(1.1 g, 4.10 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加HATU (1.557 g, 4.10 mmol)及DIPEA (0.715 mL, 4.10 mmol)。向此攪拌溶液中添加(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(0.496 g, 4.10 mmol)並將混合物於室溫下攪拌4 hr。在真空下移除DMF並將粗製混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯層用水

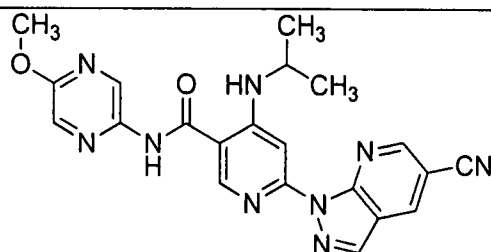
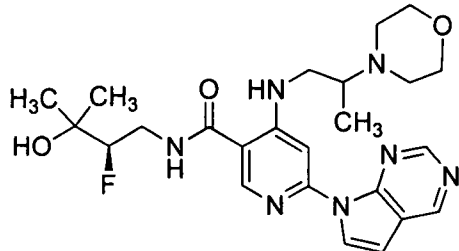
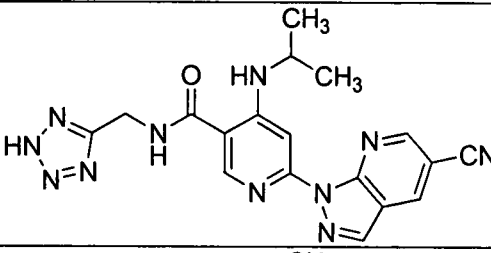
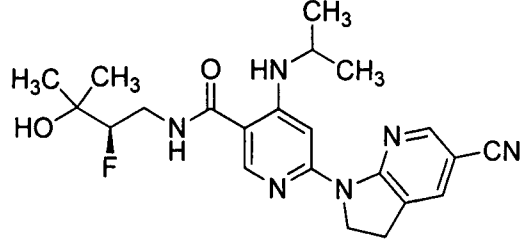
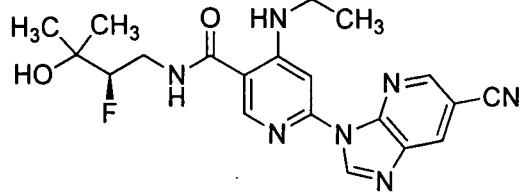
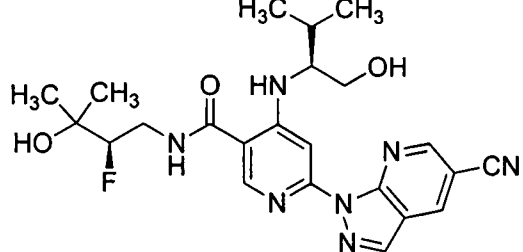
洗滌，乾燥並濃縮。藉由管柱層析使用氯仿中之2% MeOH純化粗產物，以得到米色固體狀(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)菸鹼鹽胺(0.7 g，46%產率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.82-8.72 (m, 1H), 8.63-8.54 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.44-4.22 (m, 1H), 3.79-3.59 (m, 1H), 3.50 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.61 (d, *J*=11.5 Hz, 2H), 1.16 (dd, *J*=4.5, 1.5 Hz, 6H)。

實例563：

向(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)菸鹼鹽胺(100 mg, 0.269 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(46.5 mg, 0.323 mmol)、XANTPHOS (93 mg, 0.161 mmol)及Na₂CO₃ (86 mg, 0.807 mmol)。使混合物脫氣10 min並添加Pd₂(dba)₃ (99 mg, 0.108 mmol)。再次使混合物脫氣10 min。隨後將反應混合物於100℃下在微波小瓶中加熱2 h。將反應混合物冷卻並經由小的CELITE®墊過濾。濃縮濾液並藉由急驟管柱層析經由24 g矽膠管柱使用(1-6%) MeOH:CHCl₃作為溶析劑純化粗物質。經由製備型HPLC進一步純化產物，以得到(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)菸鹼鹽胺(30 mg，21%產率)。HPLC Rt 7.05 min，條件A；LCMS 480.2 (M+H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04-9.02 (m, 2H), 8.84 (t, *J* = 5.60 Hz, 1H), 8.71 (t, *J* = 5.60 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 3.20 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.38 (ddd, *J* = 2.00, 9.20, 49.20 Hz, 1H), 3.85-3.67 (m, 1H), 3.57 (q, *J* = 6.80 Hz, 2H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 6H)。

表18中之實例係使用實例563之通用方法使用適當起始材料及胺製得。

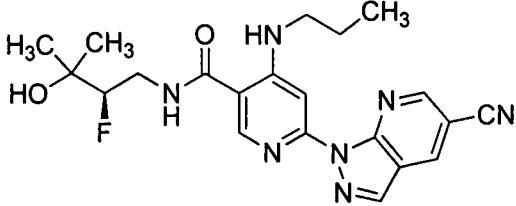
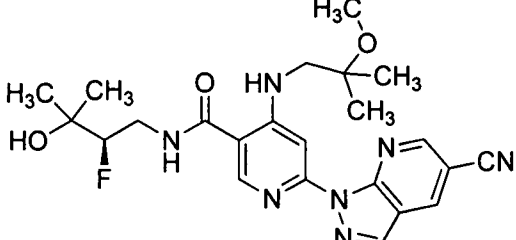
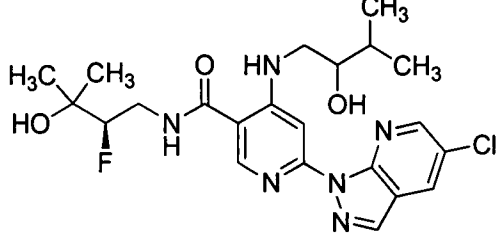
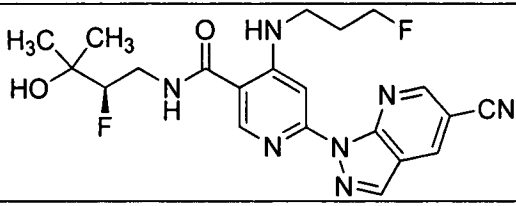
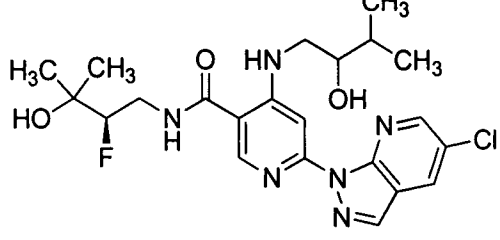
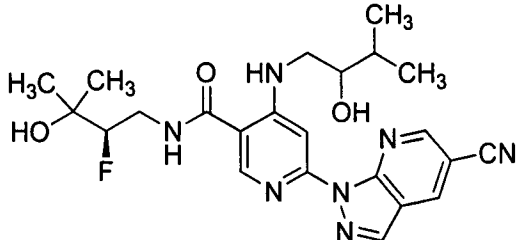
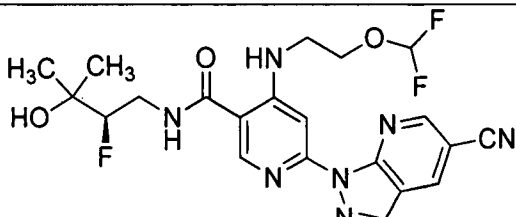
表 18

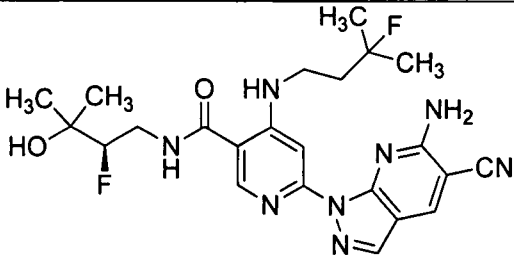
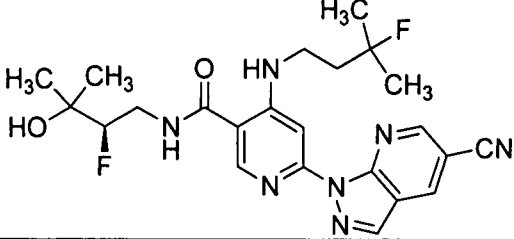
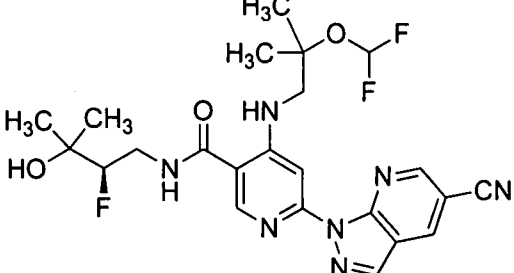
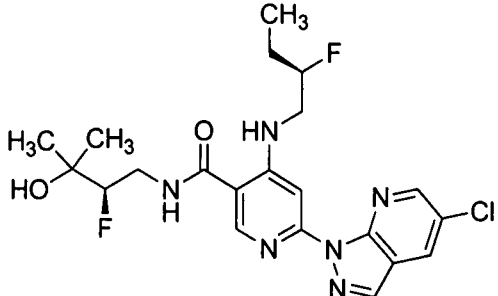
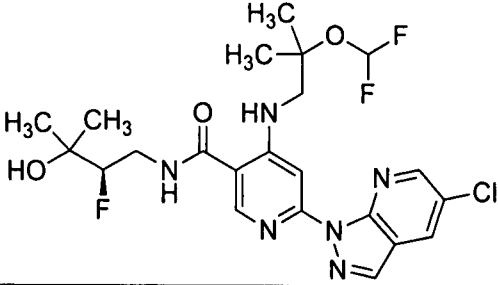
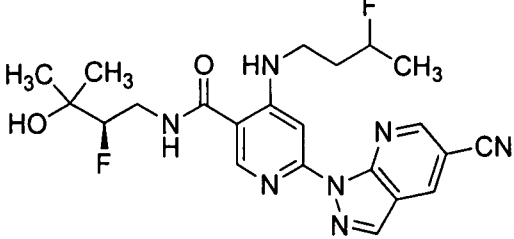
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
564		1.71	E	430.2
565		1.24	E	486.3
	外消旋			
566		0.92	E	404.2
567		1.56	E	427.3
568		1.31	E	412.2
569		1.38	E	470.3

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
570		1.36	E	525.2
571		11.30	B	465.3
572		5.23	A	456.3
	非鏡像異構物1			
573		5.22	A	456.3
	非鏡像異構物2			
574		6.47	A	448.3
575		5.38	A	474.2
	外消旋			
576		1.61	A	454.2

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
577		1.21	E	427.2
578		1.39	E	441.2
579		1.16	E	417.2
580		1.04	E	403.2
581		2.14	G	470.2
582		1.25	E	444.2
583		1.29	E	444.2
584		2.01	C	566.2

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
585		1.44	C	469.2
586		1.52	C	505.2
587		2.22	C	581.2
588		1.12	E	456.2
589		1.33	E	465.2
590		1.21	E	459.2
591		1.21	E	459.2

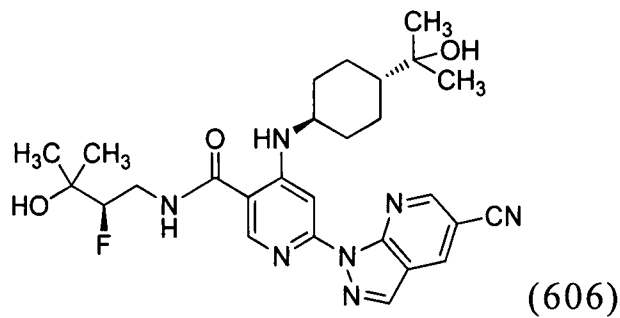
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
592		1.4	E	426.2
593		1.35	C	470.3
594	 非鏡像異構物1	1.54	E	479.3
595		1.27	E	444.3
596	 非鏡像異構物2	1.56	E	479.2
597	 單一非鏡像異構物	1.32	E	470.3
598		1.28	C	478.2

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
599		1.42	E	487.3
600		1.49	E	472.3
601		1.51	C	506.3
602		1.67	C	467.3
603		1.66	C	515.3
604	 外消旋	1.4	E	458.2

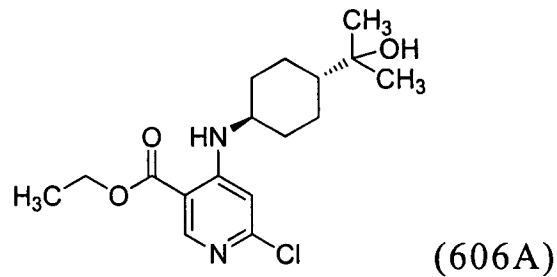
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
605		1.47	E	438.2

實例606

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)胺基)菸鹼醯胺



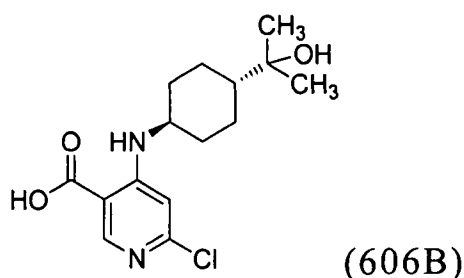
中間體 606A：6-氯-4-(((1r,4r)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)胺基)菸鹼酸乙酯



將4,6-二氯菸鹼酸乙酯(3 g, 13.6 mmol)、2-(4-胺基環己基)丙-2-醇(2.144 g, 13.63 mmol)及DIPEA (7.14 mL, 41 mmol)於DMA (30 mL)中之溶液於100℃下加熱過夜。濃縮反應混合物以移除DMA並添加水。用乙酸乙酯萃取產物(3次)並將合併之萃取物用水及鹽水洗滌。將萃取物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮。經由管柱層析純化此粗產物，以得到6-氯-4-(((1r,4r)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)胺基)菸鹼酸乙酯(3.5 g，75%產率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H),

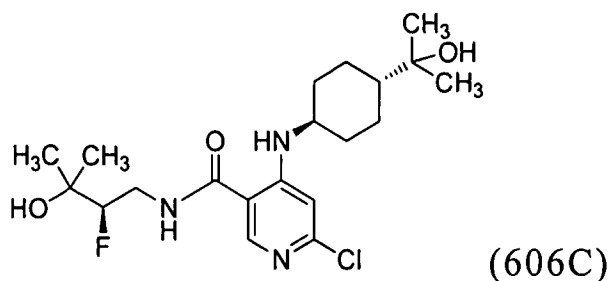
7.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.29 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.40 (br s, 1H), 2.10 (br m, 2H), 1.83 (br m, 2H), 1.31 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.21 (m, 5H), 1.05 (s, 3H)。

中間體 606B：6-氯-4-(((1r,4r)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)胺基)菸鹼酸



向 6-氯-4-(((1r,4r)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)胺基)菸鹼酸乙酯 (1.31 g, 3.8 mmol) 於 EtOH (13 mL) 中之溶液中添加水 (7 mL) 及 LiOH (0.27 g, 11.44 mmol)。將混合物於室溫下攪拌 2 h。將反應混合物濃縮並用 1.5 N HCl 酸化至 pH 4。過濾所得固體，用水沖洗並乾燥，以得到白色固體狀 6-氯-4-(((1r,4r)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)胺基)菸鹼酸 (1.0 g, 83% 產率)。LCMS 313.1 (M+H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.30 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.44 (br s, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.20 (m, 5H), 1.05 (s, 6H)。

中間體 606C：6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺



向 6-氯-4-(((1r,4r)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)胺基)菸鹼酸 (800 mg, 2.56 mmol) 於 DMF (8 mL) 中之攪拌溶液中添加 HATU (1.95 g, 5.1

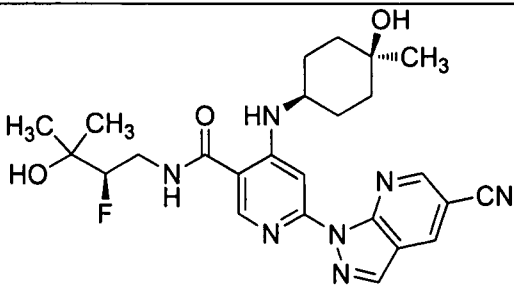
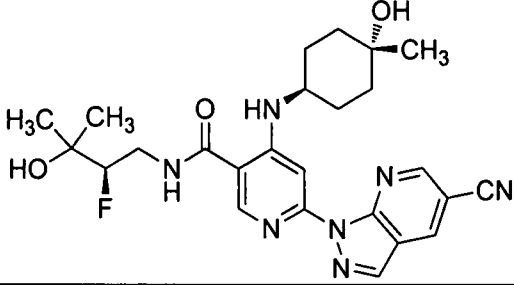
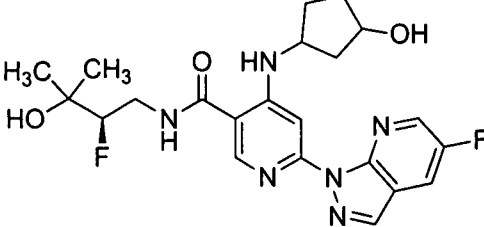
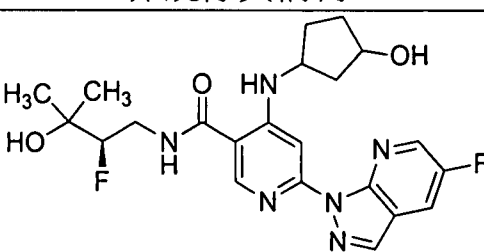
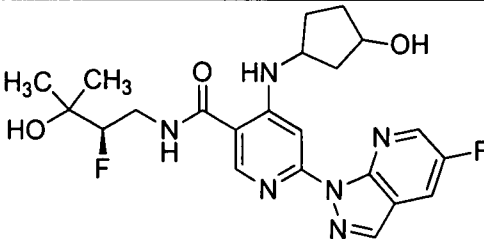
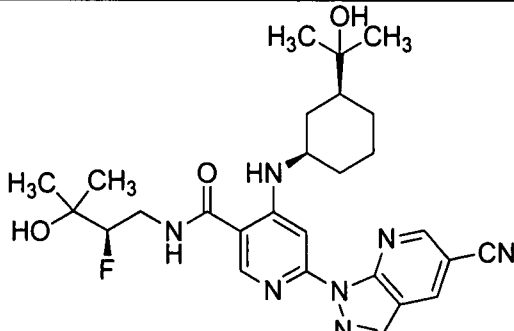
mmol)、DIPEA (1.34 mL, 7.7 mmol)及(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇 (340 mg, 2.8 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌1 h。濃縮混合物，添加水，並用EtOAc萃取產物。將有機萃取物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，用鹽水洗滌並經Na₂SO₄共同乾燥。過濾溶液且濃縮濾液以得到粗產物，其經由管柱層析法純化，以得到6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1R,4R)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)胺基)菸鹼醯胺(800 mg, 75%產率)，其用於下一步驟。LCMS 416.1 (M+H)。

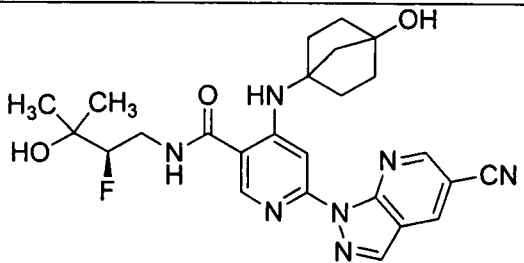
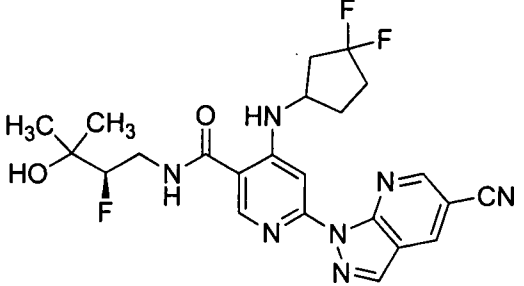
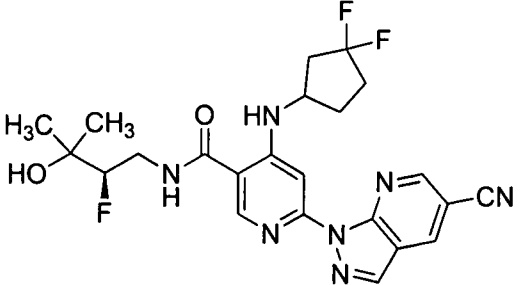
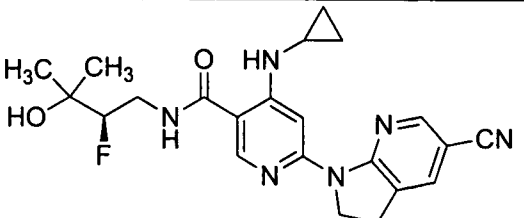
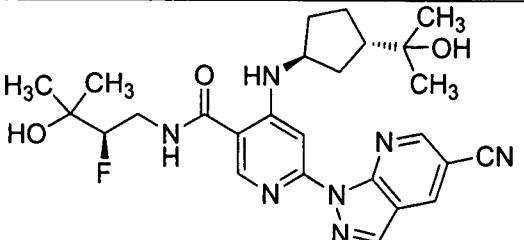
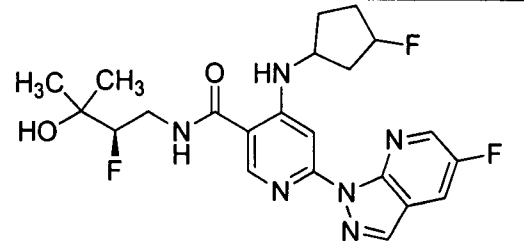
實例606：

向6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1S,4S)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)胺基)菸鹼醯胺(50 mg, 0.120 mmol)於二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(17.33 mg, 0.120 mmol)、XANTPHOS (27.8 mg, 0.048 mmol)及Na₂CO₃ (51.0 mg, 0.481 mmol)。將混合物利用氮脫氣3分鐘。其後，添加Pd₂(dba)₃ (44.0 mg, 0.048 mmol)並將混合物用氮脫氣5 min。密封反應容器並將混合物於110℃下加熱24 h。將反應混合物冷卻至室溫，經由CELITE®利用10% MeOH/CHCl₃過濾並濃縮。經由製備型HPLC純化殘餘物，以得到淺黃色固體狀6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1S,4S)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)胺基)菸鹼醯胺(5 mg, 8%產率)。HPLC Rt 1.34 min, 條件C; LCMS 524.2 (M+H)。¹H NMR (400MHz, MeOD₄) δ 8.99 (d, J=2Hz, 1H), 8.84 (d, J=2Hz, 1H), 8.53 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.39 (dd, J=9.2, 2.0 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.40 (m, 5H), 1.35 (s, 6H), 1.31 (s, 6H)。

表19中之實例係使用實例M01之通用方法使用適當起始材料及胺製得。

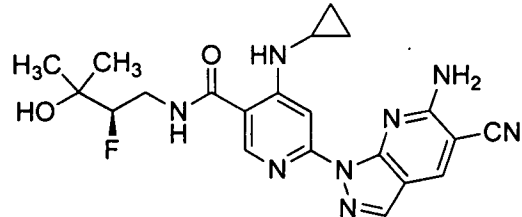
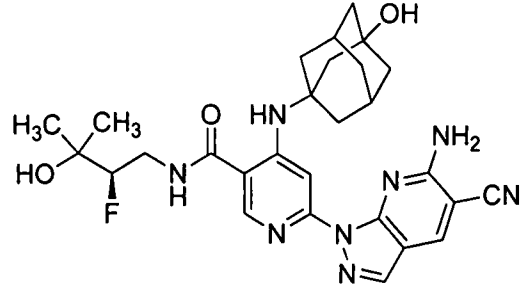
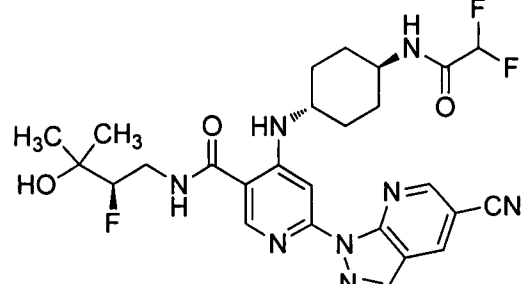
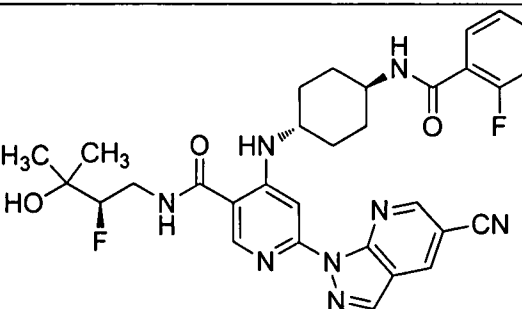
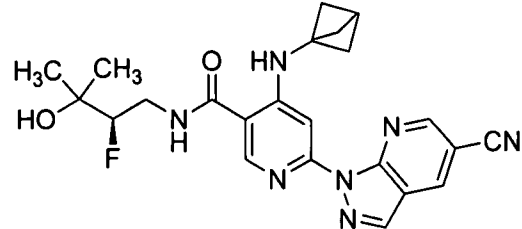
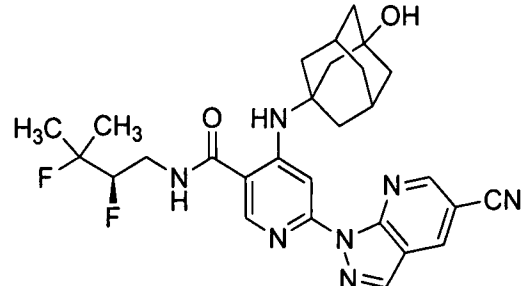
表19

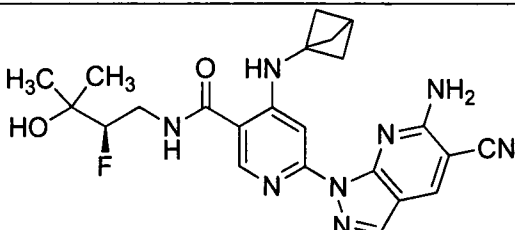
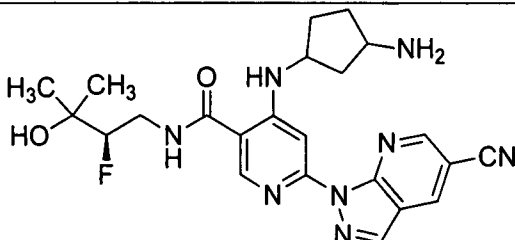
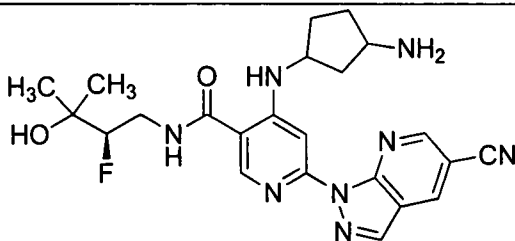
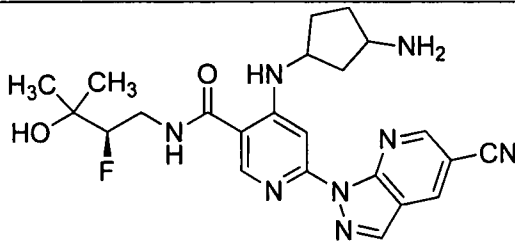
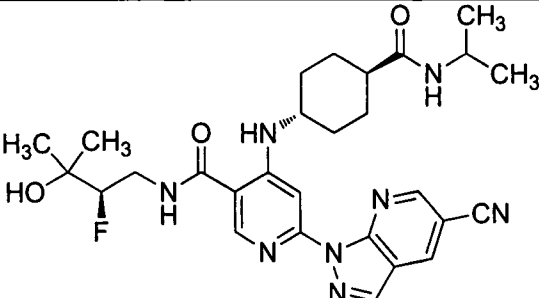
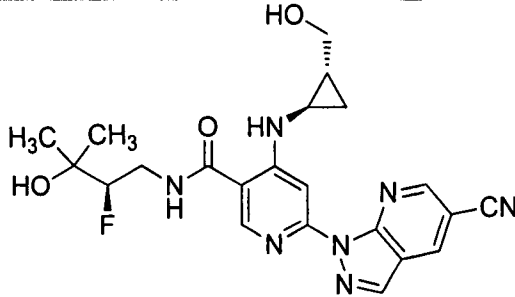
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
607		1.29	E	496.4
608		1.16	E	496.4
609	 非鏡像異構物1	11.11	B	461.2
610	 非鏡像異構物2	11.32	B	461.2
611	 非鏡像異構物混合物	5.53	A	461.2
612		7.00	B	524.2

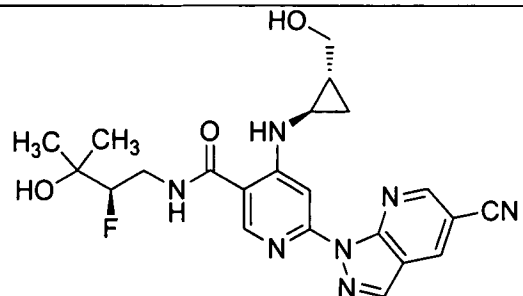
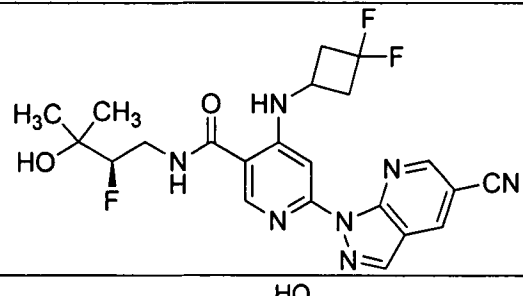
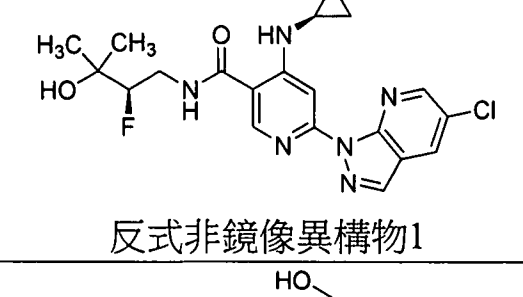
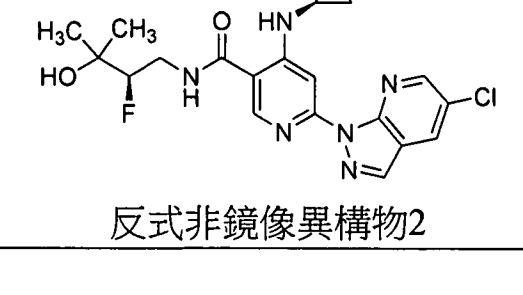
實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
613		1.08	E	494.3
614	 非鏡像異構物1	7.25	A	488.2
615	 非鏡像異構物2	7.25	A	488.2
616		1.53	E	425.2
617		1.38	E	510.3
618	 非鏡像異構物1	7.44	B	463.2

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
619	非鏡像異構物2	7.45	B	463.2
620	非鏡像異構物3	7.15	B	463.2
621	非鏡像異構物4	7.16	B	463.2
622	非鏡像異構物5	0.98	A	537.2
623	非鏡像異構物6	1.19	A	549.2
624	非鏡像異構物7	1.32	E	534.3



實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
631		1.23	E	439.2
632		1.36	E	549.3
633		1.92	A	559.2
634		2.15	A	603.2
635		1.56	E	450.2
636		1.74	E	536.2

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
637		1.56	E	465.3
638	 非鏡像異構物2	10.61	B	468.2
639	 非鏡像異構物3	10.58	B	468.2
640	 非鏡像異構物4	5.88	B	468.2
641		1.28	A	551.4
642	 反式非鏡像異構物1	10.00	B	454.2

實例 編號	結構	HPLC Rt (min)	HPLC 條件	LCMS
643	 反式非鏡像異構物2	10.03	B	454.2
644	 反式非鏡像異構物2	1.45	E	474.3
645	 反式非鏡像異構物1	11.35	B	463.2
646	 反式非鏡像異構物2	11.29	B	463.2

生物分析

本發明化合物之藥理學性質可藉由許多生物分析證實。利用本發明化合物實施下文所例示之生物分析。

IRAK4抑制分析

在U形底384孔板中實施分析。最終分析體積係30 μ L，其係添加15 μ L含在分析緩衝液(20 mM HEPES pH 7.2、10 mM $MgCl_2$ 、0.015%

Brij 35及4 mM DTT)中之酶與受質(螢光化肽及ATP)及測試化合物所製備。藉由組合IRAK4與受質及測試化合物來引發反應。於室溫下將反應混合物培育60 min並藉由向每一樣品中添加45 μ L 35 mM EDTA終止反應。在Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA)上藉由電泳分離螢光受質與磷酸化產物來分析反應混合物。藉由與無酶對照反應之100%抑制及僅媒劑反應之0%抑制比較來計算抑制數據。在該等分析中，試劑之最終濃度係ATP，500 μ M；FL-IPTSPITTTYFFFKKK肽1.5 μ M；IRAK4，0.6 nM；及DMSO，1.6%。PBMC TLR2誘導之IL-6分析。

取含有抗凝劑EDTA (2.5 mM)之人類血液，藉由FICOLL®梯度離心分離出周邊血液單核細胞(PBMC)。PBMC (250000個細胞/孔)與化合物於分析培養基(含有10%熱滅活之FCS之RPMI)中，在37°C與5% CO₂之培育箱中一起培育30分鐘。在用化合物預處理後，用10 μ g/ml 脂磷壁酸(Invivogen, San Diego, CA) (TLR2激動劑)刺激細胞5小時。在培養結束時，分析板以1800 rpm離心10分鐘，使細胞沈澱。收穫上清液並藉由ELISA (BD Biosciences, San Jose, CA)來分析IL-6含量。

下表列示在IRAK4抑制分析及PBMC TLR2誘導之IL-6分析中量測之本發明以下實例之IRAK4 IC₅₀值及細胞IC₅₀或EC₅₀值。如下列實例所例示之本發明化合物顯示小於0.025 μ M之IRAK IC₅₀抑制值。

表 11

IRAK4抑制數據

實例 編號	IRAK4 IC ₅₀ (μ M)	細胞EC ₅₀ (μ M)	細胞IC ₅₀ (μ M)	實例 編號	IRAK4 IC ₅₀ (μ M)	細胞EC ₅₀ (μ M)	細胞IC ₅₀ (μ M)
1	0.0033	0.901	0.873	326	0.0114	-	0.030
2	0.0016	0.008	0.026	327	0.0111	-	0.181
3	0.0010	0.011	0.048	328	0.0100	-	0.011

4	0.0014	0.015	0.157	329	0.0049	-	0.076
5	0.0023	0.078	0.095	330	0.0043	-	0.512
6	0.0010	0.243	0.243	331	0.0062	-	0.057
7	0.0016	0.477	0.477	332	0.0130	-	0.159
8	0.0017	0.695	0.695	333	0.0126	0.524	-
9	0.0015	0.057	0.043	334	0.0185	0.460	-
10	0.0018	0.063	0.079	335	0.0033	0.077	-
11	0.0017	0.050	-	336	0.0038	0.168	0.556
12	0.0017	0.122	-	337	0.0071	0.572	0.765
13	0.0120	0.346	-	338	0.0045	-	0.147
14	0.0148	0.286	-	339	0.0040	-	0.332
15	0.0055	0.171	-	340	0.0100	0.536	-
16	0.0012	0.015	-	341	0.0019	0.161	-
17	0.0012	0.042	-	342	0.0087	-	0.423
18	0.0021	0.062	-	343	0.0035	-	0.428
19	0.0032	0.252	-	344	0.0135	-	0.144
20	0.0057	0.497	-	345	0.0074	-	0.180
21	0.0023	0.051	-	346	0.0036	-	0.306
22	0.0018	0.047	-	347	0.0013	-	0.146
23	0.0026	0.110	-	348	0.0018	-	0.489
24	0.0014	0.030	-	349	0.0033	-	0.180
25	0.0015	0.022	-	350	0.0022	-	0.424
26	0.0025	0.168	-	351	0.0023	-	0.027
27	0.0016	0.044	-	352	0.0065	-	0.170
28	0.0028	0.080	-	353	0.0017	-	0.018
29	0.0037	0.141	-	354	0.0019	-	0.115
30	0.0022	0.101	0.184	355	0.0024	-	0.122
31	0.0034	0.367	1.085	356	0.0024	-	0.154
32	0.0019	0.075	0.562	357	0.0017	-	0.067
33	0.0071	0.661	0.403	358	0.0035	-	0.257

34	0.0053	0.180	0.407
35	0.0021	0.117	0.452
36	0.0031	0.133	-
37	0.0118	1.231	-
38	0.0016	0.084	-
39	0.0011	0.151	0.151
40	0.0020	0.175	0.175
41	0.0019	0.220	0.220
42	0.0136	0.612	0.940
43	0.0060	0.316	-
44	0.0042	0.098	-
45	0.0232	0.148	-
46	0.0022	0.023	-
47	0.0056	0.173	-
48	0.0014	0.024	-
49	0.0032	0.071	-
50	0.0019	0.058	-
51	0.0044	0.065	-
52	0.0024	0.066	-
53	0.0019	0.271	-
54	0.0018	0.254	-
55	0.0036	0.513	-
56	0.0025	0.102	-
57	0.0015	0.173	-
58	0.0027	0.049	-
59	0.0016	0.153	-
60	0.0018	0.024	-
61	0.0013	0.034	-
62	0.0036	0.143	-
63	0.0041	0.012	-

359	0.0013	-	0.084
360	0.0015	-	0.376
361	0.0029	-	0.206
362	0.0043	-	0.486
363	0.0032	-	0.459
364	0.0026	-	0.083
365	0.0017	-	0.066
366	0.0079	-	0.205
367	0.0013	-	0.041
368	0.0024	-	0.061
369	0.0019	-	0.032
370	0.0026	-	0.084
371	0.0021	-	0.045
372	0.0012	-	0.002
373	0.0024	-	0.071
374	0.0033	-	0.085
375	0.0018	-	0.156
376	0.0021	-	0.349
377	0.0027	-	0.440
378	0.0026	-	0.655
379	0.0025	-	0.188
380	0.0029	-	0.228
381	0.0025	-	0.041
382	0.0025	-	0.482
383	0.0014	-	0.113
384	0.0023	-	0.024
385	0.0009	-	0.040
386	0.0015	0.079	1.078
387	0.0033	-	0.198
388	0.0112	-	0.245

64	0.0017	0.093	-
65	0.0015	0.100	-
66	0.0017	0.201	-
67	0.0017	0.102	-
68	0.0021	0.030	-
69	0.0013	0.050	-
70	0.0028	0.210	-
71	0.0015	0.028	-
72	0.0020	0.072	-
73	0.0131	0.189	-
74	0.0043	-	0.531
75	0.0076	-	0.022
76	0.0015	-	0.395
77	0.0026	-	0.161
78	0.0029	-	0.063
79	0.0116	0.436	0.436
80	0.0011	0.167	0.079
81	0.0142	0.121	0.565
82	0.0044	0.166	0.578
83	0.0049	0.443	0.777
84	0.0093	1.996	2.006
85	0.0133	0.523	-
86	0.0071	0.110	-
87	0.0019	0.063	-
88	0.0071	0.345	-
89	0.0033	0.090	-
90	0.0019	0.041	-
91	0.0020	0.032	-
92	0.0017	0.079	-
93	0.0084	0.562	-

389	0.0040	-	0.241
390	0.0170	-	0.199
391	0.0062	-	0.241
392	0.0071	-	0.016
393	0.0035	-	0.250
394	0.0028	-	0.188
395	0.0022	-	0.085
396	0.0086	-	0.157
397	0.0066	-	0.210
398	0.0049	-	0.277
399	0.0013	-	0.024
400	0.0078	-	0.156
401	0.0057	-	0.485
402	0.0025	-	0.412
403	0.0025	-	0.147
404	0.0011	-	0.164
405	0.0062	-	0.561
406	0.0048	-	0.066
407	0.0031	-	0.287
408	0.0018	-	0.073
409	0.0175	0.463	-
410	0.0015	0.092	-
411	0.0016	0.051	-
412	0.0036	-	0.053
413	0.0070	-	0.382
414	0.0100	0.188	-
415	0.0148	0.286	-
416	0.0019	0.058	-
417	0.0055	0.171	-
418	0.0044	0.065	-

94	0.0017	0.062	-
95	0.0051	0.408	-
96	0.0014	0.038	-
97	0.0049	0.108	-
98	0.0033	0.176	-
99	0.0046	0.223	-
100	0.0025	0.095	-
101	0.0078	0.112	-
102	0.0036	0.047	-
103	0.0035	0.125	-
104	0.0017	0.067	-
105	0.0039	0.437	-
106	0.0019	0.896	0.896
107	0.0018	0.057	-
108	0.0035	0.172	-
109	0.0010	0.045	-
110	0.0013	0.047	-
111	0.0050	0.238	-
112	0.0044	0.159	-
113	0.0019	0.222	-
114	0.0046	-	-
115	0.0033	0.082	-
116	0.0062	0.133	-
117	0.0024	0.028	-
118	0.0018	0.018	-
119	0.0044	0.091	-
120	0.0051	0.105	-
121	0.0052	0.112	-
122	0.0160	0.501	-
123	0.0045	0.128	-

419	0.0048	0.107	-
420	0.0044	0.186	-
421	0.0019	-	0.167
422	0.0023	0.004	-
423	0.0184	0.346	1.303
424	0.0060	0.338	-
425	0.0018	0.154	-
426	0.0016	0.051	-
427	0.0028	0.089	-
428	0.0046	0.361	-
429	0.0015	0.092	-
430	0.0021	0.208	-
431	0.0021	0.106	-
432	0.0021	0.080	-
433	0.0041	0.164	0.499
434	0.0016	0.057	-
435	0.0099	0.291	-
436	0.0018	0.165	-
437	0.0010	0.042	-
438	0.0025	0.033	-
439	0.0026	0.073	-
440	0.0019	0.072	-
441	0.0030	0.109	-
442	0.0015	0.042	-
443	0.0016	0.031	-
444	0.0046	0.186	-
445	0.0053	0.108	-
446	0.0039	0.051	-
447	0.0053	0.092	-
448	0.0024	0.175	-

124	0.0048	0.119	-	449	0.0015	0.082	0.059
125	0.0067	0.202	-	450	0.0028	0.268	0.438
126	0.0075	0.150	-	451	0.0044	0.429	-
127	0.0028	0.089	-	452	0.0052	0.700	0.252
128	0.0089	0.248	-	453	0.0044	0.213	0.326
129	0.0041	0.451	-	454	0.0059	0.757	0.289
130	0.0023	0.099	-	455	0.0022	0.072	-
131	0.0068	0.410	-	456	0.0048	0.241	-
132	0.0047	0.092	-	457	0.0103	0.458	1.239
133	0.0026	0.120	-	458	0.0071	0.261	0.260
134	0.0069	0.282	-	459	0.0049	0.095	0.343
135	0.0045	0.168	-	460	0.0033	0.088	0.113
136	0.0031	0.133	-	461	0.0025	0.074	0.122
137	0.0027	0.084	-	462	0.0029	0.066	0.398
138	0.0064	0.152	-	463	0.0017	0.023	-
139	0.0029	0.118	-	464	0.0031	0.257	-
140	0.0083	0.226	-	465	0.0013	0.007	0.023
141	0.0022	0.087	-	466	0.0139	0.792	0.130
142	0.0114	0.354	-	467	0.0023	0.026	0.100
143	0.0065	0.185	-	468	0.0058	0.128	1.010
144	0.0062	0.148	-	469	0.0029	0.084	0.207
145	0.0045	0.061	-	470	0.0080	0.240	-
146	0.0065	0.267	-	471	0.0101	0.194	-
147	0.0119	0.338	-	472	0.0020	0.070	0.123
148	0.0014	0.064	-	473	0.0041	0.238	0.483
149	0.0093	0.239	-	474	0.0012	0.077	0.315
150	0.0090	0.593	-	475	0.0067	0.305	1.183
151	0.0148	0.443	-	476	0.0030	0.198	-
152	0.0056	0.294	-	477	0.0029	0.301	1.302
153	0.0031	0.160	-	478	0.0047	0.462	0.805

154	0.0120	0.584	-
155	0.0070	0.164	-
156	0.0095	0.231	-
157	0.0053	0.097	-
158	0.0042	0.127	-
159	0.0024	0.112	-
160	0.0058	0.176	-
161	0.0068	0.253	-
162	0.0038	0.129	-
163	0.0030	0.081	-
164	0.0035	0.299	-
165	0.0091	0.172	-
166	0.0046	0.192	-
167	0.0105	0.171	-
168	0.0131	0.305	-
169	0.0033	0.204	-
170	0.0151	0.423	-
171	0.0037	0.208	0.587
172	0.0025	-	10.000
173	0.0023	0.081	0.242
174	0.0033	0.182	-
175	0.0050	0.113	-
176	0.0064	0.476	-
177	0.0036	0.352	-
178	0.0037	0.100	-
179	0.0028	0.135	-
180	0.0053	0.208	-
181	0.0043	0.152	-
182	0.0018	0.074	-
183	0.0041	0.179	-

479	0.0057	0.144	0.835
480	0.0040	0.170	0.270
481	0.0019	0.053	0.595
482	0.0174	0.433	-
483	0.0108	0.199	-
484	0.0035	-	0.282
485	0.0087	0.198	1.077
486	0.0012	-	0.177
487	0.0020	0.034	0.111
488	0.0068	0.208	0.379
489	0.0043	0.318	1.700
490	0.0043	0.121	0.225
491	0.0034	0.116	0.102
492	0.0070	0.250	0.547
493	0.0030	0.185	0.209
494	0.0030	-	0.289
495	0.0018	-	0.215
496	0.0109	-	0.197
497	0.0037	-	0.098
498	0.0057	-	0.248
499	0.0061	-	0.213
500	0.0132	-	0.546
501	0.0054	-	0.332
502	0.0048	-	0.366
503	0.0023	-	0.099
504	0.0043	-	0.262
505	0.0135	-	0.559
506	0.0015	-	0.065
507	0.0014	-	0.374
508	0.0028	-	0.224

184	0.0055	0.436	-
185	0.0034	0.350	-
186	0.0013	0.044	-
187	0.0019	0.086	-
188	0.0017	0.057	-
189	0.0048	0.075	-
190	0.0047	0.120	-
191	0.0147	10.000	-
192	0.0026	0.120	-
193	0.0034	-	0.287
194	0.0031	0.160	-
195	0.0194	0.340	0.647
196	0.0104	0.304	0.328
197	0.0081	0.297	-
198	0.0034	0.134	-
199	0.0063	0.281	-
200	0.0028	0.079	-
201	0.0163	0.583	-
202	0.0106	0.131	-
203	0.0039	0.124	-
204	0.0049	0.174	-
205	0.0070	0.240	-
206	0.0144	0.086	-
207	0.0103	0.227	-
208	0.0160	0.238	-
209	0.0153	0.322	-
210	0.0031	0.206	-
211	0.0081	0.087	-
212	0.0124	0.192	-
213	0.0148	0.428	-

509	0.0016	-	0.128
510	0.0032	-	0.250
511	0.0054	-	0.047
512	0.0035	-	0.541
513	0.0059	-	0.389
514	0.0082	-	0.047
515	0.0022	-	0.542
516	0.0086	-	0.414
517	0.0012	-	0.113
518	0.0140	-	0.094
519	0.0027	-	0.126
520	0.0105	-	0.347
521	0.0035	0.460	-
522	0.0026	0.177	-
523	0.0026	0.024	-
524	0.0026	0.132	-
525	0.0016	0.253	-
526	0.0037	0.113	-
527	0.0030	0.228	-
528	0.0033	0.091	0.326
529	0.0048	-	0.163
530	0.0114	0.329	0.163
531	0.0022	-	0.067
532	0.0055	0.127	-
533	0.0103	0.194	-
534	0.0015	0.059	0.824
535	0.0040	0.185	-
536	0.0081	0.189	-
537	0.0068	0.159	-
538	0.0096	-	0.698

214	0.0136	0.209	-
215	0.0037	0.144	-
216	0.0045	0.253	-
217	0.0155	0.503	-
218	0.0195	0.111	-
219	0.0149	0.502	0.678
220	0.0065	0.168	-
221	0.0084	0.230	-
222	0.0051	0.305	-
223	0.0040	-	0.178
224	0.0067	0.303	0.159
225	0.0092	0.098	-
226	0.0068	0.248	-
227	0.0053	0.055	-
228	0.0069	0.163	-
229	0.0096	0.137	1.417
230	0.0134	0.410	0.459
231	0.0142	0.237	0.544
232	0.0023	0.033	0.211
233	0.0036	0.038	0.176
234	0.0047	0.128	1.363
235	0.0061	0.184	-
236	0.0116	0.323	-
237	0.0067	0.102	0.364
238	0.0081	0.357	1.808
239	0.0053	0.211	0.775
240	0.0157	0.305	-
241	0.0073	0.292	-
242	0.0062	0.089	-
243	0.0053	0.298	1.990

539	0.0063	0.256	-
540	0.0030	-	0.158
541	0.0144	-	0.149
542	0.0073	-	0.973
543	0.0068	-	0.404
544	0.0041	0.239	-
545	0.0087	0.476	-
546	0.0037	0.257	-
547	0.0166	0.065	0.591
548	0.0106	0.708	0.763
549	0.0168	0.413	0.757
550	0.0103	0.416	-
551	0.0126	-	0.212
552	0.0134	-	0.213
553	0.0112	-	0.298
554	0.0055	-	0.370
555	0.0070	-	0.047
556	0.0062	-	0.305
557	0.0051	-	0.475
558	0.0061	-	0.615
559	0.0053	-	0.018
560	0.0034	-	0.254
561	0.0078	-	0.321
562	0.0125	0.255	-
563	0.0050	0.159	-
564	0.0201	0.659	-
565	0.0157	0.757	-
566	0.0172	0.637	-
567	0.0099	0.164	0.264
568	0.0089	0.661	1.367

244	0.0063	0.259	-
245	0.0157	0.233	-
246	0.0198	0.353	-
247	0.0068	0.173	-
248	0.0036	-	0.554
249	0.0061	-	0.355
250	0.0083	0.497	-
251	0.0031	0.311	-
252	0.0036	-	0.197
253	0.0085	-	0.363
254	0.0100	-	0.496
255	0.0075	0.329	-
256	0.0147	-	0.148
257	0.0089	0.136	-
258	0.0063	-	0.042
259	0.0025	-	0.102
260	0.0033	-	0.159
261	0.0034	-	0.154
262	0.0013	-	0.048
263	0.0135	-	0.401
264	0.0065	-	0.338
265	0.0024	-	0.241
266	0.0026	-	0.073
267	0.0045	-	0.516
268	0.0106	-	0.171
269	0.0036	-	0.171
270	0.0016	-	0.348
271	0.0159	-	0.176
272	0.0051	-	0.737
273	0.0186	-	0.094

569	0.0130	0.242	-
570	0.0107	0.425	-
571	0.0152	-	0.101
572	0.0091	-	0.303
573	0.0088	0.729	0.270
574	0.0153	-	0.258
575	0.0118	-	0.587
576	0.0058	-	0.153
577	0.0032	-	0.175
578	0.0026	-	0.218
579	0.0039	-	0.269
580	0.0107	-	0.487
581	0.0084	-	0.227
582	0.0038	-	0.109
583	0.0041	-	0.188
584	0.0100	0.209	0.508
585	0.0085	-	0.147
586	0.0097	-	0.259
587	0.0138	-	0.298
588	0.0044	-	0.506
589	0.0041	-	0.361
590	0.0019	-	0.129
591	0.0027	-	0.160
592	0.0028	-	0.271
593	0.0196	-	0.408
594	0.0175	-	0.319
595	0.0053	-	0.129
596	0.0182	-	0.578
597	0.0156	-	0.307
598	0.0166	-	0.054

274	0.0062	-	0.204
275	0.0080	-	0.115
276	0.0047	-	0.380
277	0.0059	-	0.251
278	0.0100	-	0.203
279	0.0065	-	0.247
280	0.0169	-	0.692
281	0.0078	-	0.255
282	0.0041	-	0.541
283	0.0028	-	0.135
284	0.0019	-	0.258
285	0.0100	-	0.200
286	0.0017	-	0.158
287	0.0082	-	0.489
288	0.0034	-	0.234
289	0.0047	-	0.275
290	0.0059	-	0.364
291	0.0035	-	0.349
292	0.0027	-	0.456
293	0.0010	-	0.032
294	0.0134	-	0.292
295	0.0019	-	0.240
296	0.0071	-	0.412
297	0.0041	-	0.219
298	0.0045	-	0.142
299	0.0063	-	0.252
300	0.0016	-	0.083
301	0.0024	-	0.063
302	0.0041	-	0.148
303	0.0035	-	0.176

599	0.0048	-	0.275
600	0.0053	-	0.477
601	0.0142	-	0.490
602	0.0093	-	0.233
603	0.0067	-	0.321
604	0.0061	-	0.104
605	0.0075	-	0.165
606	0.0040	0.127	-
607	0.0040	0.332	-
608	0.0126	0.318	-
609	0.0227	0.485	1.441
610	0.0089	0.166	0.217
611	0.0174	0.536	1.854
612	0.0056	0.163	0.262
613	0.0028	0.157	0.130
614	0.0077	0.481	0.491
615	0.0023	-	0.190
616	0.0109	0.305	0.425
617	0.0028	-	0.485
618	0.0058	0.127	-
619	0.0040	0.119	-
620	0.0034	0.114	-
621	0.0040	0.139	-
622	0.0052	-	0.132
623	0.0052	-	0.484
624	0.0021	-	0.068
625	0.0022	-	0.210
626	0.0011	-	0.076
627	0.0023	-	0.007
628	0.0033	-	0.148

304	0.0107	-	0.408	629	0.0033	-	0.135
305	0.0092	-	0.207	630	0.0022	-	0.030
306	0.0048	-	0.800	631	0.0034	-	0.066
307	0.0020	-	0.127	632	0.0026	-	0.149
308	0.0030	-	0.073	633	0.0033	-	0.257
309	0.0184	-	0.207	634	0.0039	-	0.277
310	0.0045	-	0.023	635	0.0018	-	0.375
311	0.0047	-	0.347	636	0.0030	-	0.293
312	0.0092	-	0.375	637	0.0015	-	0.165
313	0.0147	-	0.289	638	0.0117	-	0.554
314	0.0137	-	0.420	639	0.0085	-	0.055
315	0.0107	-	0.267	640	0.0032	-	0.033
316	0.0017	-	0.046	641	0.0064	-	0.718
317	0.0038	-	0.172	642	0.0048	-	0.197
318	0.0079	-	0.188	643	0.0054	-	0.320
319	0.0065	-	0.191	644	0.0043	-	0.089
320	0.0056	-	0.261	645	0.0069	-	0.154
321	0.0031	-	0.053	646	0.0105	-	0.393
322	0.0067	-	0.159				
323	0.0173	-	0.612				
324	0.0066	-	0.278				
325	0.0060	-	0.227				

單晶X射線繞射法

使用具有密封管X射線源(Mo靶標)之Bruker APEX II系統(Bruker-AXS, Germany)獲得單晶x射線繞射數據。將該源安裝於標準小型D8安全罩中之3軸D8測角儀上。在電壓(50 kV)及電流(35 mA)下操作之具有X射線源之儀器上收集數據。將使用結晶研究獲得之單晶安裝於耐綸線環上並於296 K之溫度下分析。將晶體暴露於單色x射線束。使用4 K CCD檢測器分析散射之束。利用APEX2軟體包/程序套(APEX2

數據收集及處理使用者介面：APEX2使用者手冊1.27版；BRUKER AXS公司，5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA)實施所量測強度數據之索引及處理。結構係藉由直接方法求解且係基於觀察之反射使用結晶學包SHELXTL (Bruker-AXS, 5465 East Cheryl Parkway, Madison, WI, 53711, USA)精修。

經由全矩陣最小平方來精修所衍生之原子參數(坐標及溫度因子)。在精修中最小化之函數為 $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$ 。R定義為 $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ ，而 $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ ，其中w係基於所觀察強度中之誤差之適當加權函數。在所有精修階段檢驗差圖。將氫原子引入具有各向同性溫度因子之理想化位置，但氫參數均不改變。

X射線粉末繞射法

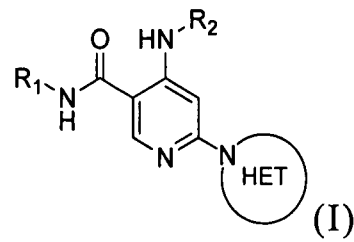
利用配備有密封管Cu源且於40 kV及40 mA之管負荷下操作之Bruker D8 Advance系統(Bruker-AXS, Germany)獲得粉末繞射數據。將該源安裝於標準小型D8安全罩中之3軸D8測角儀上。將粉末樣品放置於低背景矽樣品架(51.5 mm，具有20 mm × 0.5 mm腔)上之薄的均勻層中；在數據採集期間旋轉樣品架。樣品-檢測器距離係280 mm。在2°至32°2θ範圍內以0.03°2θ之步長收集數據，且樣品暴露時間為至少1000秒。使用Lynx eye 1維位置靈敏性(PSD)檢測器分析散射束。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物



或其鹽，其中：

HET係選自以下之雜芳基：吡啶基、吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基及嘌呤基，其中該雜芳基經 R_a 及 R_b 取代；

R_a 係H、F、Cl、Br、-CN、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-NH₂、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂、-NH(C_{1-4} 羥基烷基)、-NH(C_{1-4} 氟烷基)、-NH(C_{1-6} 羥基-氟烷基)、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)(C_{1-6} 烷基)、-CH₂NHC(O)(C_{1-6} 羥基烷基)、-CH₂NHC(O)NH(C_{1-6} 烷基)、-CH₂NHC(O)NHCH₂(苯基)、-CH₂NHC(O)N(C_{1-4} 烷基)₂、-CH₂NHC(O)O(C_{1-4} 烷基)、-CH₂NHC(O)(C_{3-6} 環烷基)、-CH₂NHC(O)(四氫呋喃基)、-CH₂NHC(O)CH₂(C_{3-6} 環烷基)、-CH₂NHC(O)CH₂(四氫吡喃基)、-CH₂NHC(O)CH₂(苯基)、-NHC(O)(C_{1-4} 烷基)、吡咯啶基、羥基吡咯啶基或嗒嗒基；

R_b 係H或-NH₂；

R_1 係：

(i) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氟烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、 C_{1-8} 羥基-氟烷基、-(C_{1-6} 伸烷基)O(C_{1-4} 烷基)、-(C_{1-6} 伸烷基)O(C_{1-4} 氟烷基)、-(C_{1-6} 氟伸烷基)O(C_{1-4} 烷基)、-(C_{1-6} 氟伸烷基)O(C_{1-4} 氘代烷基)、

-(C₁₋₆ 氟伸烷基)O(C₁₋₄ 氟烷基)、-(C₁₋₄ 氟伸烷基)C(C₃₋₆ 環烷基)₂(OH)、-(C₁₋₄ 伸烷基)NHC(O)(C₁₋₄ 伸烷基)OC(O)(C₁₋₃ 烷基)、-(C₁₋₆ 伸烷基)NHS(O)₂(C₁₋₄ 烷基)、-(C₁₋₆ 伸烷基)P(O)(C₁₋₄ 烷氧基)₂、-(C₁₋₆ 氟伸烷基)NH(C₁₋₄ 烷基)、-(C₁₋₆ 伸烷基)C(O)NH(C₁₋₄ 烷基)、-(C₁₋₆ 氟伸烷基)C(O)NH(C₁₋₄ 烷基)、-(C₁₋₆ 氟伸烷基)C(O)NH(C₁₋₄ 羥基烷基)或-(C₁₋₆ 氟伸烷基)OP(O)(OH)₂；

(ii) -(C₁₋₃ 伸烷基)R_x、-(C₁₋₃ 氟伸烷基)R_x、-(C₁₋₃ 伸烷基)C(O)R_x、-(C₁₋₃ 伸烷基)C(O)NHR_x、-(C₁₋₃ 氟伸烷基)C(O)R_x或-CH₂CF=(四氫吡喃基)，其中R_x係選自以下之環狀基團：C₃₋₆ 環烷基、四唑基、1,1-二氧離子基四氫噻吩基、1,1-二氧離子基硫嗎啉基、噁二唑基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡咯啉基、氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡啶基、咪唑基、嗎啉基、苯基及三嗪基，其中每一環狀基團皆經0至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、-CH₃、-C(CH₂)₂OH、-OCH₃、-C(O)CH₂CN、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)CH₃、-N(S(O)₂CH₃)₂、-CH₂CH₂(乙醯胺基苯基)、-CH₂CH₂(甲氧基苯基)、-CH₂CH₂(胺磺醯基苯基)、氧雜環丁基、苄基及嗎啉基；

(iii) C₃₋₆ 環烷基或C₄₋₆ 環烯基，其各自經0至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-S(C₁₋₃ 烷基)、-NO₂、-S(O)₂(C₁₋₃ 烷基)、C₁₋₄ 羥基烷基、-C(C₁₋₃ 烷基)(OH)(C₃₋₆ 環烷基)、-CH₂C(O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-NHC(O)(C₁₋₃ 烷基)、-NHC(O)(C₁₋₄ 羥基烷基)、-C(O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)NH(C₁₋₃ 氘代烷基)、-C(O)NH(C₃₋₆ 環烷基)、-NHC(O)O(C₁₋₃ 烷基)、-NHS(O)₂(C₁₋₃ 烷基)、吡啶基、咪唑基、吡唑基、甲

基咪唑基、甲基吡唑基及噻唑基；

(iv) 四氫吡喃基、六氫吡啶基、吡唑基、苯基、吡啶基或嘧啶基，其各自經0至1個選自以下之取代基取代：-OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₄羥基烷基、C₁₋₃烷氧基、-C(O)(C₁₋₄烷基)、-S(O)₂(C₁₋₄烷基)、-S(O)₂NH(C₁₋₄烷基)、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-O(C₁₋₃伸烷基)N(C₁₋₃烷基)₂、-CH₂(嗎啉基)、氮雜環丁基、氧雜環丁基、四氫吡喃基、嗎啉基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、甲基六氫吡嗪基、甲氧基六氫吡啶基、吡啶基、嘧啶基、甲基磺醯基氮雜環丁基及-C(O)(甲基磺醯基氮雜環丁基)；或

(v) 吡咯并[2,3-c]吡啶基、二環[2.2.1]庚-1-醇、四氫苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮；且

R₂係：

(i) C₁₋₇烷基或C₂₋₆烯基，其各自經0至3個獨立地選自F、-OH及-CN之取代基取代；-(C₁₋₄伸烷基)O(C₁₋₄烷基)、-(C₁₋₄伸烷基)O(C₁₋₄氟烷基)、-(C₁₋₆伸烷基)NH₂、-(C₁₋₆伸烷基)S(O)₂(C₁₋₃烷基)、-(C₁₋₆氟伸烷基)NH(C₁₋₃烷基)或-(C₁₋₆伸烷基)NHC(O)(C₁₋₄氟烷基)；

(ii) -(C₁₋₄伸烷基)R_y，其中R_y係C₃₋₆環烷基、氮雜環丁基、氧雜環丁基、噁唑基、吡啶基、四氫吡喃基或嗎啉基，其各自經0至2個獨立地選自F、-OH及C₁₋₃烷基之取代基取代；

(iii) C₃₋₆環烷基、氮雜環丁基、氧雜環丁基、呋喃基、四氫呋喃基、吡咯啶基、六氫吡啶基或四氫吡喃基，其各自經0至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羥基烷基、-C(O)(C₁₋₃烷基)、-C(O)(C₁₋₃氟烷基)、-C(O)(C₁₋₃氰基烷基)、-C(O)O(C₁₋₃烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₃烷基)

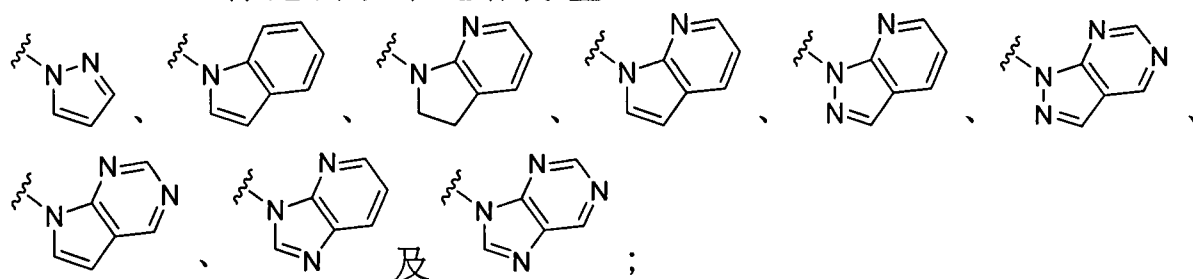
基)、 $-C(O)$ (二氟苯基)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NH(C_{1-3}$ 氟烷基)、 $-NH$ (氧雜環丁基)、 $-NHC(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NHC(O)(C_{1-3}$ 氟烷基)、 $-NHC(O)(C_{3-6}$ 環烷基)、 $-NHC(O)$ (氟苯基)、 $-S(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、咪唑基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基、氯嘧啶基及甲氧基嘧啶基；

(iv) 金剛烷基、羥基金剛烷基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]三唑基、苯并噻唑基、二環[1.1.1]戊烷基或羥基-二環[2.2.1]庚基；或

(v) 苯基、吡唑基、噻唑基、噻二唑基或吲唑基，其各自經0至2個獨立地選自以下之取代基取代： F 、 Cl 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 $-(C_{1-3}$ 伸烷基) $O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(C_{1-3}$ 伸烷基) $O(C_{1-3}$ 氟烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NHC(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NHC(O)S(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、吡唑基、甲基吡唑基、咪唑基、三唑基、甲基四唑基、乙基四唑基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基及四氫吡喃基。

2. 如請求項1之化合物或其鹽，其中：

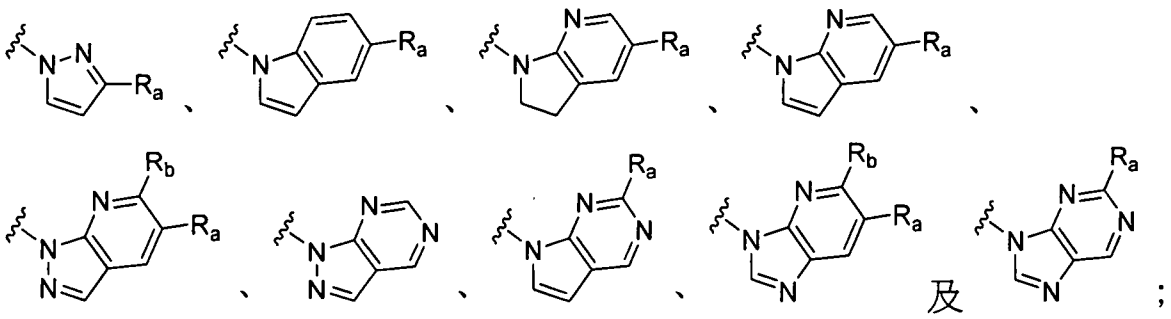
HET係選自以下之雜芳基：



其中該雜芳基中之每一者皆經 R_a 及 R_b 取代。

3. 如請求項1之化合物或其鹽，其中：

HET係選自以下之雜芳基：



R_a 係 H、F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH₃、-CHF₂、-OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NHCH₂C(CH₃)₂OH、-NHCH₂CHFC(CH₃)₂OH、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH₃、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)CH₂C(CH₃)₃、-CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂NHC(O)NHCH₂CH₂CH₃、-CH₂NHC(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂NHC(O)NHCH₂(苯基)、-CH₂NHC(O)N(CH₂CH₃)₂、-CH₂NHC(O)OCH₂CH₃、-CH₂NHC(O)OCH₂CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)(環丙基)、-CH₂NHC(O)(四氫呋喃基)、-CH₂NHC(O)CH₂(環戊基)、-CH₂NHC(O)CH₂(環己基)、-CH₂NHC(O)CH₂(四氫吡喃基)、-CH₂NHC(O)CH₂(苯基)、-NHC(O)CH₃、羥基吡咯啉基或嗒嗒基；

R_b 係 H 或 -NH₂；

R_1 係：

- (i) -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CHFCH₃、-CH₂CH₂CF₂CH₃、-CH₂CHFCH(CH₃)₂、-CH₂CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CHFC(CH₃)₂F、-CH₂CH₂CH(OH)CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFCH(CH₃)OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(環

丙基)₂(OH) 、 -CH₂CHFCH(OH)CH(CH₃)₂ 、 -
CH₂CH₂OCH₂CH₃ 、 -(CH₂)₃OCH(CH₃)₂ 、 -(CH₂)₃OC(CH₃)₃ 、 -
CH₂CHFCH₂OCH₃ 、 -CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₃ 、 -
CH₂CHFC(CH₃)₂OCD₃ 、 -CH₂CHFC(CH₃)₂OCHF₂ 、 -
CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₂CH₃ 、 -CH₂CH₂C(O)OCH₃ 、 -
CH₂CH₂NHC(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃ 、 -CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃ 、 -
CH₂CH₂CH(CH₃)NHS(O)₂CH₃ 、 -
CH₂CH₂C(CH₃)₂NHS(O)₂CH₃ 、 -CH₂CH₂P(O)(OCH₂CH₃)₂ 、 -
CH₂CHFCH(CH₃)NHCH(CH₃)₂ 、 -CH₂CHFC(O)NHCH₃ 、 -
CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₃ 、 -CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)₂ 、 -
CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)CH₂OH 或 -
CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂ ;

(ii) -(C₁₋₃ 伸烷基)R_x 、 -(C₁₋₂ 氟伸烷基)R_x 、 -(C₁₋₂ 伸烷基)C(O)R_x 、 -CH₂C(O)NHR_x 、 -CH₂CHFC(O)R_x 或 -CH₂CF=(四氫吡喃基) , 其中R_x係選自以下之環狀基團 : 環丙基、環戊基、環己基、四唑基、1,1-二氧離子基四氫噻吩基、1,1-二氧離子基硫嗎啉基、噁二唑基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡咯啶基、氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡啶基、咪唑基、嗎啉基、苯基及三嗪基 , 其中每一環狀基團皆經0至3個獨立地選自以下之取代基取代 : F 、 -OH 、 -CH₃ 、 -C(CH₂)₂OH 、 -OCH₃ 、 -C(O)CH₂CN 、 -S(O)₂CH₃ 、 -S(O)₂NH₂ 、 -NHC(O)CH₃ 、 -N(S(O)₂CH₃)₂ 、 -CH₂CH₂(乙醯胺基苯基) 、 -CH₂CH₂(甲氧基苯基) 、 -CH₂CH₂(胺磺醯基苯基) 、 氧雜環丁基、苄基及嗎啉基 ;

(iii) 環丙基、環戊基、環戊烯基或環己基 , 其各自經0至2個獨立地選自以下之取代基取代 : F 、 -OH 、 -CN 、 -CH₃ 、 -

OCH_3 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})$ (環 丙 基) 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCD}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (環 丙 基) 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 吡啶基、甲基咪唑基、甲基吡唑基及噻唑基；

(iv) 四氫吡喃基、六氫吡啶基、吡唑基、苯基、吡啶基或嘧啶基，其各自經0至1個選自以下之取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2$ (嗎啉基)、氧雜環丁基、四氫吡喃基、嗎啉基、六氫吡嗪基、甲基六氫吡嗪基、甲氧基六氫吡啶基、嘧啶基、甲基磺醯基氮雜環丁基及 $-\text{C}(\text{O})$ (甲基磺醯基氮雜環丁基)；或

(v) 吡咯并[2,3-c]吡啶基、二環[2.2.1]庚-1-醇、四氫苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮；且

R_2 係：

(i) $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、

CH₂CHFCH₃、-CH(CH₃)CF₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH(CH₃)CH₂F、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CHFCH₂CH₃、-CH₂CH₂CHFCH₃、-CH(CH₃)CHFCH₃、-CH(CH₃)CH₂CH₂F、-CH₂CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)FCH₂OH、-CH(CH₂F)CH₂OH、-CH₂CH₂OCHF₂、-CH₂C(CH₃)OCHF₂、-CH₂C(CH₃)₂OCHF₂、-CH₂C(CH₃)₂OCH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₂NH₂、-CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)₂、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃或-CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₂CF₃；

(ii) -CH₂(氮雜環丁基)、-CH₂(環丙基)、-CH₂(氟環丁基)、-CH₂(羥基環丁基)、-CH₂(氧雜環丁基)、-CH₂(甲基氧雜環丁基)、-CH₂(噁唑基)、-CH₂(甲基吡啶基)、-CH₂(四氫吡喃基)、-CH₂CH₂(甲基嗎啉基)-CH(CH₃)(環丙基)、-CH₂CH₂(嗎啉基)、-CH₂CH(CH₃)(嗎啉基)或-CH₂C(CH₃)₂(嗎啉基)；

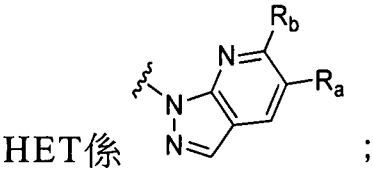
(iii) C₃₋₆環烷基，其經0至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、-CH₃、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₂CF₃、-NH(氧雜環丁基)、-NHC(O)CHF₂、-NHC(O)(環丙基)、-NHC(O)(氟苯基)及咪唑基；氮雜環丁基，其經-C(O)CH₃、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-S(O)₂CH₃、氟嘧啶基或氯嘧啶基取代；四氫呋喃基，其經0至2個獨立地選自F及-OH之取代基取代；吡咯啶基，其經0至1個選自以下之取代基取代：-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CF₃、-C(O)CH₂CN、-C(O)OCH₃、-S(O)₂CH₃、-C(O)(二氟苯基)、嘧啶基、氟嘧啶基及甲氧基嘧啶基；六氫吡啶基，其經-S(O)₂CH₃、苯基或氟嘧啶基取代；四氫吡喃基、氟四氫吡喃基或氧雜環丁基；

(iv) 金剛烷基、羥基金剛烷基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]噁

唑基、苯并[d]三唑基、苯并噁唑基、二環[1.1.1]戊烷基或羧基-二環[2.2.1]庚基；或

(v) 苯基，其經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、-CN、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、吡唑基、甲基吡唑基、咪唑基、三唑基、甲基四唑基及乙基四唑基；吡唑基，其經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CHF₂、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHFCH₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CF₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH(CH₃)OCHF₂、-CH₂CH₂CN、-C(O)NHCH₂CH₃、-S(O)₂CH₃、環丙基、氧雜環丁基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基及四氫吡喃基；甲基噁二唑基、羧丙基噁唑基或吡唑基。

4. 如請求項1之化合物或其鹽，其中：



R_a 係 F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH₃、-CHF₂、-OCH₃、-C(O)NH₂或-CH₂NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂；

R_b係H或-NH₂；

R₁係：

(i) -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CHFCH₃、-CH₂CH₂CF₂CH₃、-CH₂CHFCH(CH₃)₂、-CH₂CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CHFC(CH₃)₂F、-

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{環丙基})_2(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$;

(ii) $-(\text{C}_{1-3} \text{ 伸烷基})\text{R}_x$ 、 $-(\text{C}_{1-2} \text{ 氟伸烷基})\text{R}_x$ 、 $-(\text{C}_{1-2} \text{ 伸烷基})\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{R}_x$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}=(\text{四氫吡喃基})$, 其中 R_x 係選自以下之環狀基團: 環丙基、環戊基、環己基、四唑基、1,1-二氧離子基四氫噻吩基、1,1-二氧離子基硫嗎啉基、噁二唑基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡咯啶基、氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡啶基、咪唑基、嗎啉基、苯基及三嗪基, 其中每一環狀基團皆經0至3個獨立地選自以下之取代基取代: F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3)_2$ 、 氧雜環丁基及苄基;

(iii) 環丙基、環戊基、環戊烯基或環己基, 其各自經0至1個獨立地選自以下之取代基取代: $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCD}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 及 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

(iv) 四氫吡喃基、六氫吡啶基、吡啶基、苯基、吡啶基或嘧啶基，其各自經選自以下之取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2$ (嗎啉基)、氧雜環丁基、四氫吡喃基、嗎啉基、六氫吡嗪基、甲基六氫吡嗪基、甲氧基六氫吡啶基、嘧啶基、甲基磺醯基氮雜環丁基及 $-\text{C}(\text{O})$ (甲基磺醯基氮雜環丁基)；或

(v) 吡咯并[2,3-c]吡啶基或四氫苯并[d]噻唑-2-胺；且
 R_2 係：

(i) $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{FCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ ；

(ii) $-\text{CH}_2$ (環丙基)、 $-\text{CH}_2$ (氟環丁基)、 $-\text{CH}_2$ (噁唑基)或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (嗎啉基)；

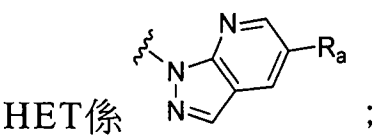
(iii) C_{3-6} 環烷基，其經0至3個獨立地選自以下之取代基取代： F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、

$C(O)NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (氧雜環丁基)、 $-NHC(O)CHF_2$ 、 $-NHC(O)$ (環丙基)及 $-NHC(O)$ (氟苯基)；氮雜環丁基，其經 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、氟嘧啶基或氯嘧啶基取代；四氫呋喃基，其經0至2個選自F之取代基取代；吡咯啶基，其經 $-C(O)$ (二氟苯基)、嘧啶基、氟嘧啶基或甲氧基嘧啶基取代；六氫吡啶基，其經苯基或氟嘧啶基取代；四氫吡喃基或氧雜環丁基；

(iv) 羥基金剛烷基、苯并[d]噁唑基、苯并噻唑基、二環[1.1.1]戊烷基或羥基-二環[2.2.1]庚基；或

(v) 苯基，其經1至2個獨立地選自F、 $-CN$ 、三唑基及甲基四唑基之取代基取代；吡唑基，其經1至2個獨立地選自以下之取代基取代： $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2F$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OCHF_2$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、環丙基、氧雜環丁基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基及四氫吡喃基；甲基噻二唑基或羥丙基噻唑基。

5. 如請求項1之化合物或其鹽，其中：

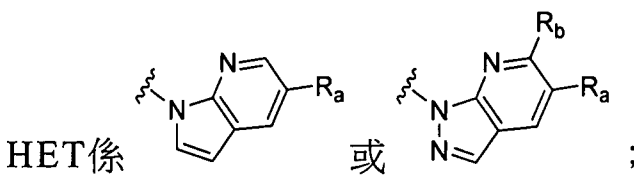


R_a 係F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-CN$ 或 $-CH_3$ ；

R_1 係 $-CH_2CHFCH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$ 或 $-CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$ ；且

R_2 係 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 。

6. 如請求項1之化合物或其鹽，其中：



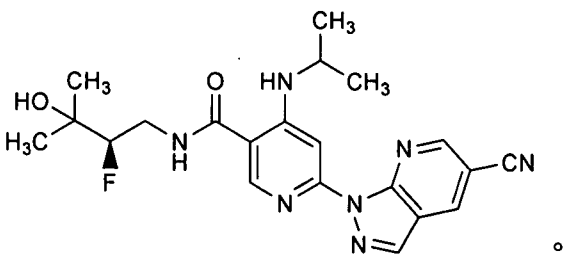
R_a係Cl或-CN；

R_b係H；

R₁ 係 -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH 、 -CH₂CHFC(CH₃)₂OH 或 -CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂；且

R₂係-CH(CH₃)₂。

7. 如請求項1之化合物或其鹽，其中該化合物係：



8. 如請求項1之化合物或其鹽，其中該化合物係選自：(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(1)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(2)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(3)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(乙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(4)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((2,2,2-三氟乙基)胺基)菸鹼鹽胺(5)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丁基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(6)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼鹽胺(7)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((S)-

2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼鹽胺(8)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(9)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環戊基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(10)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(11)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(12)；4-((1*s*,3*S*)-金剛烷-1-基胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(13)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(4-羥基二環[2.2.1]庚-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(14)；N-(3-(第三丁氧基)丙基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(15)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-羥基二環[2.2.1]庚-1-基)胺基)菸鹼鹽胺(16)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基環丙基)胺基)菸鹼鹽胺(17)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基環丙基)胺基)菸鹼鹽胺(18)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異戊基胺基)菸鹼鹽胺(19)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)胺基)菸鹼鹽胺(20)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-羥基丁-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(21)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-羥基丁-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(22)；(S)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-

(異丙基胺基)菸鹼醯胺(23)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-羥基環戊基)胺基)菸鹼醯胺(24)，非鏡像異構物1；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-羥基環戊基)胺基)菸鹼醯胺(25)，非鏡像異構物2；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-羥基環戊基)胺基)菸鹼醯胺(26)，非鏡像異構物3；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-羥基環戊基)胺基)菸鹼醯胺(27)，非鏡像異構物4；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1-羥基環丁基)甲基)胺基)菸鹼醯胺(28)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((氧雜環丁-3-基甲基)胺基)菸鹼醯胺(29)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基)菸鹼醯胺(30)；(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丁基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(31)；(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(32)；(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(乙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(33)；(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(34)；(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)菸鹼醯胺(35)；6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(36)；(R)-6-(5-氯-1H-吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(37)；(R)-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-

甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(38)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-
 甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼鹽
 胺(39)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧
 啶-7-基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(40)；(R)-4-(環丙
 基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-
 基)菸鹼鹽胺(41)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((2-羥基-2-
 甲基丙基)胺基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼鹽胺(42)；N-
 (3-羥基-3-甲基丁基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-((四氫-
 2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(43)；N-(3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異
 丙基胺基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼鹽胺(44)；(R)-6-
 (5-乙醯胺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基
 丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(45)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并
 [2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-羥基苯基)胺
 基)菸鹼鹽胺(46)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-
 異丙氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(47)；6-(5-氰基-1H-吡咯
 并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基丁基)-4-(異丙基胺基)菸
 鹼鹽胺(48)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2S)-2-氟
 -3-羥基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(49)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡
 咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-胺磺醯
 基苯基)胺基)菸鹼鹽胺(50)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
 -1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-甲氧基苯基)胺基)菸鹼
 鹽胺(51)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-
 羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)菸鹼鹽
 胺(52)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3,3-二氟
 環丁基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(53)；(R)-4-
 ((3-乙醯胺基苯基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-

N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(54)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-(甲基胺甲鹽基)苯基)胺基)菸鹼鹽胺(55)；(R)-4-((3-胺甲鹽基苯基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(56)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-(甲基磺鹽基)苯基)胺基)菸鹼鹽胺(57)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(4-胺磺鹽基苯乙基)菸鹼鹽胺(58)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-(2-羥基丙-2-基)苯基)胺基)菸鹼鹽胺(59)；(R)-4-((4-胺甲鹽基苯基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(60)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1s,4S)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)菸鹼鹽胺(61)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((反式)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)菸鹼鹽胺(62)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(2-(甲基磺鹽基)乙基)菸鹼鹽胺(63)；(R)-4-(苯并[d]噻唑-6-基胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(64)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1-氟環丁基)甲基)胺基)菸鹼鹽胺(65)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3-氰基苯基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(66)；(R)-4-((4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(67)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)胺基)菸鹼鹽胺(68)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)胺基)菸鹼鹽胺(69)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-((1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(70)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-(羥基甲基)苯基)胺基)菸鹼鹽胺(71)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((2S)-3-氟丁-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(72)；N-(2-胺基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-6-基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(73)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)菸鹼鹽胺(74)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(75)；(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(76)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)菸鹼鹽胺(77)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(78)；6-(5-氰基-1H-吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼鹽胺(79)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼鹽胺(80)；4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼鹽胺(81)；N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(82)；N-((反式)-4-乙醯胺基環己基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(83)；N-((反式)-4-乙

醯胺基環己基)-4-(異丙基胺基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼醯胺(84)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(85)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(86)；N-((反式)-4-乙醯胺基環己基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)菸鹼醯胺(87)；N-((反式)-4-乙醯胺基環己基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(88)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(((S)-1-羥基丙-2-基)胺基)-N-((1r,4S)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(89)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(異丙基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(90)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(環丙基胺甲醯基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(91)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(乙基胺甲醯基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(92)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(93)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-N-((反式)-4-((²H₃)甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(94)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-硝基環己基)菸鹼醯胺(95)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(96)；((反式)-4-(6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)環己基)胺基甲酸甲酯(97)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-羥基環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(98)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-

N-((反式)-4-羥基-4-甲基環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(99)；
 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(乙基胺基)-N-((反式)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)菸鹼鹽胺(100)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基硫基)環己基)菸鹼鹽胺(101)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基磺基)環己基)菸鹼鹽胺(102)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(甲基磺基)環己基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(103)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基磺基)環己基)菸鹼鹽胺(104)；4-((3-胺甲磺基苯基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(甲基磺基)環己基)菸鹼鹽胺(105)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(106)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(107)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(108)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟環戊基)胺基)菸鹼鹽胺(109)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟環戊基)胺基)菸鹼鹽胺(110)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3,3-二氟-2-羥基環己基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(111)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3,3-二氟-2-羥基環己基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(112)；N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-氟丙-2-基)胺基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼鹽胺(113)；6-

(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(114)；N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)胺基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼鹽胺(115)；N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)胺基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼鹽胺(116)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(117)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(118)；(S)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((1-氟丙-2-基)胺基)-N-(3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(119)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((1-氟丙-2-基)胺基)-N-(3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(120)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(121)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)胺基)-N-((1R,4S)-4-(甲基胺甲鹽基)環己基)菸鹼鹽胺(122)；(R)-1-(4-(乙基胺基)-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲鹽基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲鹽胺(123)；(R)-1-(4-(環丁基胺基)-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲鹽基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲鹽胺(124)；乙酸1-((2-(6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺基)乙基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基酯(125)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-(2-羥基-2-甲基丙鹽胺基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(126)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(127)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(128)；6-(5-氰

基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-(異丙基胺基)丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(129)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-(異丙基胺基)丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(130)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-氟-3-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(131)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-(2-氟-3-(甲基胺基)-3-側氧基丙基)菸鹼鹽胺(132)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(133)；(R)-4-(環丙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)菸鹼鹽胺(134)；(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(135)；(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(136)；(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(137)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(乙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(138)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(139)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲鹽基)環己基)菸鹼鹽胺(140)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(141)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼鹽胺，非鏡像異構物1 (142)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼鹽胺，非鏡像異構物2

(143) ; (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基胺基)-6-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)菸鹼醯胺(144) ; (R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(环丁基胺基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(145) ; 6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基胺基)菸鹼醯胺(146) ; (R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((2,2,2-三氟乙基)胺基)菸鹼醯胺(147) ; 6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-4-(异丙基胺基)菸鹼醯胺(148) ; (R)-N-(3-乙基-2-氟-3-羟基戊基)-4-(异丙基胺基)-6-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)菸鹼醯胺(149) ; 6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-4-(异丙基胺基)菸鹼醯胺(150) ; 6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(151) ; 6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲酰基)环己基)菸鹼醯胺(152) ; (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(5-羟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基胺基)菸鹼醯胺(153) ; 6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基胺基)-N-(2-吗啉基乙基)菸鹼醯胺(154) ; (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基胺基)-6-(5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)菸鹼醯胺(155) ; (R)-4-(环丙基胺基)-6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(156) ; (R)-6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基胺基)菸鹼醯胺(157) ; (R)-6-(5-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基胺基)菸鹼醯胺(158) ; 6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((反式)-4-羟基环己基)胺基)菸鹼醯胺

(159)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(160)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基磺醯基)環己基)菸鹼醯胺(161)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-((²H₃)甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(162)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-氟環己基)胺基)菸鹼醯胺(163)；N-((反式)-4-乙醯胺基環己基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(164)；N-(2-胺基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-6-基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(165)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((反式)-4-(甲基磺醯胺基)環己基)菸鹼醯胺(166)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(167)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(3-(嗒嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯胺(168)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(169)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(9H-嘌呤-9-基)菸鹼醯胺(170)；(R)-6-(2-胺基-9H-嘌呤-9-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(171)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羥基乙基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(172)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羥基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(173)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(174)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-

基)-N-((1s,4s)-4-羥基-4-(噻唑-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(175)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羥基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(176)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羥基-4-(吡啶-3-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(177)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羥基-4-(吡啶-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(178)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羥基-4-(吡啶-4-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(179)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-氟-4-(噻唑-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(180)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(181)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(182)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(183)；(S)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(4-(吡啶-4-基)環己-3-烯-1-基)菸鹼醯胺(184)；(R)-6-(2-(二甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(185)；(R)-6-(2-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(186)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(187)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羥基乙基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(188)；N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-

(異丙基胺基)菸鹼醯胺(189)；N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(190)；(R)-二氫磷酸4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-基酯(191)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺，鹽酸鹽(192)；(R)-4-(第二丁基胺基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(193)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(5-羥基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(194)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(5-甲氧基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)菸鹼醯胺(195)；(S)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(196)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-(異丙基胺基)-3-側氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(197)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(4-甲氧基環己基)菸鹼醯胺(198)；N-丁基-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(199)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(200)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(3-嗎啉基丙基)菸鹼醯胺(201)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((2S)-3-氟丁-2-基)胺基)菸鹼醯胺(202)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((2S)-3-氟丁-2-基)胺基)菸鹼醯胺(203)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(2-嗎啉基乙基)菸鹼醯胺(204)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥

基-3-甲基丁基)-4-((4-氟丁-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(205)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(2-嗎啉基-2-側氧基乙基)菸鹼鹽胺(206)；3-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺基)丙酸甲酯(207)；(2-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺基)乙基)膦酸二乙酯(208)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)甲基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(209)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-三氘代甲氧基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(210)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(1,1-二氧離子基硫嗎啉基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(211)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-(乙基胺基)-3-側氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(212)；N-(3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)丙基)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(213)；N-((1R,4R)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)-6-(5-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)菸鹼鹽胺(214)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-乙氧基-2-氟-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(215)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(6-嗎啉基吡啶-3-基)菸鹼鹽胺(216)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(5-羥基吡啶-2-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(217)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((1R,4R)-4-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基)環己基)菸鹼鹽胺(218)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(2-(甲基磺鹽胺基)乙基)菸鹼鹽胺(219)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基)乙基)菸鹼鹽胺(220)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-

4-(異丙基胺基)-N-(5-嗎啉基吡啶-2-基)菸鹼鹽胺(221)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(4-嗎啉基苯基)菸鹼鹽胺(222)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)菸鹼鹽胺(223)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(2-嗎啉基嘧啶-5-基)菸鹼鹽胺(224)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(5-(2-(二甲基胺基)乙氧基)吡啶-2-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(225)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(4-(嗎啉基甲基)苯基)菸鹼鹽胺(226)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(6-(六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)菸鹼鹽胺(227)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(228)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-(甲基胺基)-3-側氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(229)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-(((S)-1-羥基丙-2-基)胺基)-3-側氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(230)；(R)-6-(5-(二氟甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(231)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-4-甲基戊基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(232)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-4-甲基戊基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(233)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(234)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(235)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(236)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(3-羟基四氢呋喃-3-基)乙基)-4-(异丙基胺基)菸鹼醯胺(237)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基丁基)-4-(异丙基胺基)菸鹼醯胺(238)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基丁基)-4-(异丙基胺基)菸鹼醯胺(239)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基胺基)-N-(1-(嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-基)菸鹼醯胺(240)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基胺基)-N-(5-(4-甲基六氢吡嗪-1-基)吡啶-2-基)菸鹼醯胺(241)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基胺基)-N-(3-(4-甲基六氢吡嗪-1-基)-3-侧氧基丙基)菸鹼醯胺(242)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-2-(3-羟基氧杂环丁-3-基)乙基)-4-(异丙基胺基)菸鹼醯胺，外消旋(243)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((1S,3S)-3-(2-羟基丙-2-基)环戊基)-4-(异丙基胺基)菸鹼醯胺(244)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基胺基)-N-(1-(甲基磺醯基)六氢吡啶-3-基)菸鹼醯胺(245)；(S)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基胺基)-N-(1-(甲基磺醯基)六氢吡啶-3-基)菸鹼醯胺(246)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基胺基)-N-(6-(4-甲氧基六氢吡啶-1-基)吡啶-3-基)菸鹼醯胺(247)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-2-(3-羟基氧杂环丁-3-基)乙基)-4-(异丙基胺基)菸鹼醯胺(248)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-2-(3-羟基氧杂环丁-3-基)乙基)-4-(异丙基胺基)菸鹼醯胺(249)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(4-羟基-1-甲基六氢吡啶-4-基)乙基)-4-(异丙基胺基)菸鹼醯胺(250)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基胺基)-N-(4-胺磺醯基苯乙基)菸鹼醯胺(251)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(1-羟基环

戊基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(252)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(4-羥基-1-(氧雜環丁-3-基)六氫吡啶-4-基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(253)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(5-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)菸鹼鹽胺(254)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(3-羥基吡咯啶-3-基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(255)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-嗎啉基-3-側氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(256)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-(4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)-3-側氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(257)；6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-2-(3-羥基氧雜環丁-3-基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(258)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)菸鹼鹽胺(259)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(4-氟苯乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(260)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(4-甲氧基苯乙基)菸鹼鹽胺(261)；(R)-6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(262)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((2-(2-羥基丙-2-基)環丙基)甲基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(263)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(3-(甲基磺醯胺基)丁基)菸鹼鹽胺(264)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(3-(甲基磺醯胺基)丁基)菸鹼鹽胺(265)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙基)菸鹼鹽胺(266)；N-((3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(267)；6-(5-氰基-1H-

吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡啶-4-基)菸鹼鹽胺(268)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(4-(N-(甲基磺醯基)甲基磺醯胺基)苯乙基)菸鹼鹽胺(269)；N-(4-乙醯胺基苯乙基)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(270)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)菸鹼鹽胺(271)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(1-(異丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)菸鹼鹽胺(272)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(1-異丁醯基六氫吡啶-4-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(273)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((1S,4R)-4-((S)-2-羥基丙醯胺基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(274)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(1-(2-氰基乙醯基)六氫吡啶-4-基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(275)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(2-(吡啶-3-基)乙基)菸鹼鹽胺(276)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(1,4-二羥基-4-甲基環己基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(277)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(1-(1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-羰基)六氫吡啶-4-基)菸鹼鹽胺(278)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(279)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(5-((3-甲基丁醯胺基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)菸鹼鹽胺(280)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(1-(1-(甲基磺醯基)氮雜環丁-3-基)-1H-吡啶-4-基)菸鹼鹽胺(281)；(R)-6-(6-胺基-5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(282)；4-

((R)-第二丁基胺基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(283)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((S)-第二丁基胺基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(284)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(285)；(R)-4-(第三丁基胺基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(286)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((1R,4R)-4-((R)-2-羟基丙醯胺基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(287)；4-(第三丁基胺基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-氟-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(288)；4-((S)-第二丁基胺基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(289)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(290)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(1-羟基-4-甲氧基環己基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(291)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基環丙基)胺基)菸鹼醯胺(292)；(R)-6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(第三丁基胺基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(293)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(二氫-2H-吡喃-4(3H)-亞基)-2-氟乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(294)；(R)-6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(295)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((3R,6S)-6-(2-羟基丙-2-基)四氫-2H-吡喃-3-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(296)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)菸鹼醯胺(297)；6-

(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-異戊基-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(298)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-環丙基乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(299)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((R)-第二丁基胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(300)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(301)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-環丙基乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(302)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-異戊基-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(303)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(304)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-甲基菸鹼鹽胺(305)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(3-甲基-3-(甲基磺醯胺基)丁基)菸鹼鹽胺(306)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-氟-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(307)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(308)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(1-(N-異丙基胺磺醯基)六氫吡啶-4-基)菸鹼鹽胺(309)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基)菸鹼鹽胺(310)；N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(311)；(S)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(312)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(1-(N-甲基胺磺醯基)六氫吡啶-4-基)菸鹼鹽胺(313)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡

啉-1-基)-N-(3-(二氟甲氧基)-2-氟-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(314)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3,3-二環丙基-2-氟-3-羥丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(315)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-((1R,4R)-4-(甲基胺甲鹽基)環己基)菸鹼鹽胺(316)；N-((1R,4R)-4-乙鹽胺基環己基)-6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(317)；(S)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-環丙基乙基)-4-((1-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(318)；(S)-N-丁基-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(319)；(S)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-羥基丙-2-基)胺基)-N-異戊基菸鹼鹽胺(320)；(R)-6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(321)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(1-甲基環丙基)菸鹼鹽胺(322)；(R)-6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(1-環丙基乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(323)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-環己基-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(324)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(1-氰基環丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(325)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-丙基菸鹼鹽胺(326)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(環戊-2-烯-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(327)；(R)-6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(328)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(329)；(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸

鹼醯胺(330)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(331)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3,3-二氟丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(332)；(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼醯胺(333)；N-(((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-(((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(334)；(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(335)；(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-(環丙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(336)；(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(丙基胺基)菸鹼醯胺(337)；(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-(環丁基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(338)；(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(339)；(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼醯胺(340)；(R)-6-(5-胺基-6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(341)；(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(342)；(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基環丙基)胺基)菸鹼醯胺(343)；(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼醯胺(344)；(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(345)；(R)-6-(2-胺基-9H-嘌呤-9-基)-N-(2,3-

二氟-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(346)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(347)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(348)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(349)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(350)；(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(351)；(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(352)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(353)；(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(354)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(355)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2-氟-2-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(356)；(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(357)；(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-異丙基-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(358)；(R)-6-(6-氯-3H-咪啶并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-

1H-吡啶-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺
(359)；(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羥基-
3-甲基丁基)-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺
(360)；(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-((1-乙基-1H-吡
啶-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(361)；(R)-
6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁
基)-4-((1-異丙基-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(362)；(R)-6-(5-氰
基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-
((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(363)；(R)-6-(5-
氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-
((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(364)；(R)-6-(5-
氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟丙基)-1H-吡啶-
4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(365)；(R)-6-(6-
氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-
((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(366)；(R)-6-(5-
氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-
((1-(3-氟丙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(367)；(R)-6-(5-氰基
-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-
(3-氟丙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(368)；(R)-6-(5-氯-1H-
吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟丙基)-1H-吡啶-4-基)胺
基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(369)；(R)-6-(6-氯-3H-
咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-(3-氟
丙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(370)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡
咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-(2,2,2-
三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(371)；(R)-6-(5-氰基-
1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-

(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(372)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(373)；(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-((1-(2-氟基乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(374)；(R)-6-(6-氟基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(375)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2-氟基乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(376)；(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2-氟基乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(377)；6-(6-氟基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(2-氟丙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺，外消旋(378)；6-(6-氟基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-((1-(2-(二氟甲氧基)丙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(379)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-丙基-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(380)；(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-丙基-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(381)；(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-丙基-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(382)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-丙基-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(383)；(R)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-6-(5-氟-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(384)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(甲基磺基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸

鹼醯胺(385)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-
 (乙基胺甲醯基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)
 菸鹼醯胺(386)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-
 氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼醯胺
 (387)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙
 基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-異丙基菸鹼醯胺(388)；6-(5-氰基-1H-
 吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺
 基)-N-丙基菸鹼醯胺(389)；N-(第三丁基)-6-(5-氰基-1H-吡啶并
 [3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)菸
 鹼醯胺(390)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二
 氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-異丁基菸鹼醯胺(391)；6-(5-氰基
 -1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)
 胺基)-N-(2-乙氧基乙基)菸鹼醯胺(392)；6-(5-氰基-1H-吡啶并
 [3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-乙
 基菸鹼醯胺(393)；(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-
 ((1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)
 菸鹼醯胺(394)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-
 (2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)
 菸鹼醯胺(395)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-
 (2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-N-((1R,4R)-4-(2-羥基丙-2-
 基)環己基)菸鹼醯胺(396)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-
 基)-N-(2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡
 啶-4-基)胺基)菸鹼醯胺(397)；(R)-6-(6-氯-3H-咪啶并[4,5-b]吡啶-
 3-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺
 基)菸鹼醯胺(398)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-
 N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)菸鹼

醯胺(399)；(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-((1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(400)；(R)-6-(6-氟基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-((1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(401)；(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)胺基)菸鹼醯胺(402)；(R)-6-(6-氟基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)胺基)菸鹼醯胺(403)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((3-環丙基-1H-吡唑-5-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(404)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)菸鹼醯胺(405)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-異丙基-1H-吡唑-5-基)胺基)菸鹼醯胺(406)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(407)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)胺基)菸鹼醯胺(408)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)菸鹼醯胺(409)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-(嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)胺基)菸鹼醯胺(410)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-(5-氟嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)胺基)菸鹼醯胺(411)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-苯基-1H-吡唑-5-基)胺基)菸鹼醯胺(412)；(R)-6-(5-氟基

-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(413)；6-(5-氰基-1H-吡啶-1-基)-N-((1R,4R)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(414)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(4-羥基二環[2.2.1]庚-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(415)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-胺磺基苯基)胺基)菸鹼鹽胺(416)；N-(3-(第三丁氧基)丙基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(417)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-甲氧基苯基)胺基)菸鹼鹽胺(418)；(R,E)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-羥基-3-甲基丁-1-烯-1-基)胺基)菸鹼鹽胺(419)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1R,4R)-4-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(420)；(R)-4-(苯并[d]噁唑-6-基胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(421)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-羥基丁基)胺基)菸鹼鹽胺(422)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((6-甲基吡啶-3-基)甲基)胺基)菸鹼鹽胺(423)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)菸鹼鹽胺(424)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)菸鹼鹽胺(425)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-氟丁-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(426)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-氟丁-2-基)胺

基)菸鹼鹽胺(427)；4-(環丙基胺基)-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1R,4R)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)菸鹼鹽胺(428)；6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-((1R,4R)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)菸鹼鹽胺(429)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3-氟基-2-氟苯基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(430)；(R)-4-((3-(1H-咪唑-2-基)苯基)胺基)-6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(431)；6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(((S)-1-羥基丙-2-基)胺基)-N-((1R,4S)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)菸鹼鹽胺(432)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((4-(1-乙基-1H-四唑-5-基)苯基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(433)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼鹽胺(434)；6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(((R)-2-氟-3-(異丙基胺基)-3-側氧基丙基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(435)；(R)-4-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)胺基)-6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(436)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼鹽胺(437)；(R)-4-((1H-吡唑-5-基)胺基)-6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(438)；(R)-4-((1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)-6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(439)；6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼鹽胺(440)；6-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼

醯胺(441)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-三氘代甲氧基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(442)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-三氘代甲氧基-3-甲基丁基)-4-((3-(羥基甲基)環己基)胺基)菸鹼醯胺(443)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(4-(1-環丙基-1-羥基乙基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(444)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-(羥基甲基)環己基)胺基)菸鹼醯胺(445)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(4-(1-環丙基-1-羥基乙基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(446)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)菸鹼醯胺(447)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-乙氧基-2-氟-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(448)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啉-3-基)胺基)菸鹼醯胺(449)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(((R)-1-環丙基乙基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(450)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(((S)-1-環丙基乙基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(451)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(2-(嗎啉-4-磺醯胺基)乙基)菸鹼醯胺(452)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-(2-(甲基磺醯胺基)乙基)菸鹼醯胺(453)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-甲基戊-2-基)胺基)菸鹼醯胺(454)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼醯胺(455)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-

3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼醯胺(456)；(R)-3-((2-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(457)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((3R,4S)-4-氟四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼醯胺(458)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((3R,4S)-4-氟四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼醯胺(459)；4-((2-(1H-咪唑-4-基)環丙基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(460)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-羥基丁基)胺基)菸鹼醯胺(461)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-羥基丁基)胺基)菸鹼醯胺(462)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)菸鹼醯胺(463)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-苯基六氫吡啶-4-基)胺基)菸鹼醯胺(464)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(甲基磺醯基)吡咯啉-3-基)胺基)菸鹼醯胺(465)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((R)-吡咯啉-3-基)胺基)菸鹼醯胺(466)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)-2-側氧基乙基)菸鹼醯胺(467)；(R)-4-((1-乙醯基氮雜環丁-3-基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(468)；4-(((R)-1-乙醯基吡咯啉-3-基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(469)；(R)-

4-((1-乙醯基六氫吡啶-4-基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(470)；(R)-4-((4-(1H-咪唑-1-基)苯基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(471)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-(5-氟嘧啶-2-基)氮雜環丁-3-基)胺基)菸鹼醯胺(472)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(3,3,3-三氟丙醯基)吡咯啶-3-基)胺基)菸鹼醯胺(473)；(R)-3-((2-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-5-(((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-甲酸甲酯(474)；(R)-1-(4-((氮雜環丁-3-基甲基)胺基)-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醯胺(475)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-(甲基磺醯基)氮雜環丁-3-基)胺基)菸鹼醯胺(476)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(((R)-1-(2-氰基乙醯基)吡咯啶-3-基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(477)；(S)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((1-羥基丙-2-基)胺基)-N-(2-(甲基磺醯胺基)乙基)菸鹼醯胺(478)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-(甲基磺醯胺基)乙基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(479)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((2-嗎啉基乙基)胺基)菸鹼醯胺(480)；(R)-3-((2-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯(481)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)胺基)菸鹼醯胺(482)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-

((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((2-(3-甲基嗎啉基)乙基)胺基)菸鹼醯胺(483)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((4,4-二氟四氫呋喃-3-基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(484)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((4,4-二氟四氫呋喃-3-基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(485)；4-(((1R,4R)-4-胺甲醯基環己基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(486)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-(1-羥基環戊基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(487)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-((2,2,2-三氟乙基)胺基)環戊基)胺基)菸鹼醯胺(488)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-((2,2,2-三氟乙基)胺基)環戊基)胺基)菸鹼醯胺(489)；4-((3-胺基環戊基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(490)；4-((3-胺基環戊基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(491)；4-((3-胺基環戊基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(492)；4-((3-胺基環戊基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(493)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-2-(3-羥基氧雜環丁-3-基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(494)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-2-(3-羥基氧雜環丁-3-基)乙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(495)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((2S)-3-羥基-5-甲基己-2-基)胺基)菸鹼醯胺(496)；6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-

((1S,3S)-3-(2-羥基丙-2-基)環戊基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺 (497) ; (R)-((1-(5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)-4-(異丙基胺基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)胺基甲酸異丁基酯(498) ; (R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(5-((3-羥基-3-甲基丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(499) ; (R)-6-(5-((3,3-二乙基脲基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺 (500) ; (R)-((1-(5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)-4-(異丙基胺基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)胺基甲酸乙酯 (501) ; (R)-((1-(5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)-4-(異丙基胺基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)胺基甲酸異丙酯(502) ; (R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(5-((3-甲基丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)菸鹼醯胺 (503) ; (R)-6-(5-((2-環戊基乙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺 (504) ; (R)-6-(5-(環丙烷甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(505) ; 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-2-氟丙基)胺基)菸鹼醯胺(506) ; 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-2-氟丙基)胺基)菸鹼醯胺(507) ; (R)-((1-(5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)-4-(異丙基胺基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)胺基甲酸丙酯(508) ; 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1R,3R)-3-(2-羥基丙-2-基)環丁基)胺基)菸鹼醯胺(509) ; (R)-6-(5-(丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基

胺基)菸鹼醯胺(510)；(R)-6-(5-((2-環己基乙醯胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(511)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(5-((4-甲基戊醯胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)菸鹼醯胺(512)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(5-((3-丙基脲基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)菸鹼醯胺(513)；(R)-6-(5-((3-苄基脲基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(514)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(5-((2-苯基乙醯胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)菸鹼醯胺(515)；(R)-6-(5-((3-丁基脲基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(516)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-((3-羥基苯基)胺基)菸鹼醯胺(517)；(R)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(5-((2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)菸鹼醯胺(518)；(R)-6-(5-((3,3-二甲基丁醯胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(519)；N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(5-((四氫呋喃-3-甲醯胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)菸鹼醯胺(520)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((5-(2-羥基丙-2-基)噁唑-2-基)胺基)菸鹼醯胺(521)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((3-氰基苯基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(522)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((4-氰基苯基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(523)；(R)-4-(苯并[d]噁唑-6-基胺基)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-

1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(524)；(R)-1-(4-(苯并[d]噁唑-6-基胺基)-5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)胺甲鹽基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲鹽胺(525)；(R)-4-((4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(526)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)胺基)菸鹼鹽胺(527)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((3-氰基-2-氟苯基)胺基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(528)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-((4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)胺基)菸鹼鹽胺(529)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺基)菸鹼鹽胺(530)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)胺基)菸鹼鹽胺(531)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基)胺基)菸鹼鹽胺(532)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基)胺基)菸鹼鹽胺(533)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基)胺基)菸鹼鹽胺(534)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-苯基六氫吡啶-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(535)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基)胺基)菸鹼鹽胺(536)；6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(嘧啶-2-基)吡咯

啉-3-基)胺基)菸鹼醯胺(537)；6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(((R)-1-(2,4-二氟苯甲醯基)吡咯啉-3-基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(538)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-(5-氟嘧啶-2-基)氮雜環丁-3-基)胺基)菸鹼醯胺(539)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-基)胺基)菸鹼醯胺(540)；(R)-4-((1-(5-氯嘧啶-2-基)氮雜環丁-3-基)胺基)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(541)；(R)-3-((2-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯(542)；(R)-3-((2-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸乙酯(543)；6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼醯胺，TFA鹽(544)；6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼醯胺，TFA鹽(545)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼醯胺(546)；6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)菸鹼醯胺(547)；6-(6-氟基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)菸鹼醯胺(548)；(R)-6-(5-氟基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼醯胺(549)；(R)-6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼醯胺(550)；(R)-

6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼鹽胺(551)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((1R,4R)-4-甲氧基環己基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼鹽胺(552)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羥基-3-甲基丁基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼鹽胺(553)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((4,4-二氟四氫呋喃-3-基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(554)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((1R,4R)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼鹽胺(555)；6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((1R,4R)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼鹽胺(556)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-異戊基-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼鹽胺(557)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-環丙基乙基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼鹽胺(558)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-丁基-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼鹽胺(559)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-異戊基-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼鹽胺(560)；N-丁基-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼鹽胺(561)；(R)-6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼鹽胺(562)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)菸鹼鹽胺(563)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(5-甲氧基吡嗪-2-基)菸鹼鹽胺(564)；N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((2-嗎啉基丙基)胺基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)菸鹼鹽胺(565)；N-((2H-四唑-5-基)甲基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)

菸鹼醯胺(566)；(R)-6-(5-氰基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(567)；(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-(乙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(568)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-羥基-3-甲基丁-2-基)胺基)菸鹼醯胺(569)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((2-甲基-2-嗎啉基丙基)胺基)菸鹼醯胺(570)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((噁唑-4-基甲基)胺基)菸鹼醯胺(571)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-3-羥基丁基)胺基)菸鹼醯胺(572)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-3-羥基丁基)胺基)菸鹼醯胺(573)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((2,2-二氟乙基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(574)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((2-氟-3-羥基-2-甲基丙基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(575)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(新戊基胺基)菸鹼醯胺(576)；(R)-6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(乙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(577)；(R)-6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(丙基胺基)菸鹼醯胺(578)；(R)-6-(6-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(579)；(R)-6-(6-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-4-(乙基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(580)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1-氟環丁

基)甲基)胺基)菸鹼醯胺(581)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-2-氟丙基)胺基)菸鹼醯胺(582)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-2-氟丙基)胺基)菸鹼醯胺(583)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)-N-(1-(1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-羰基)六氫吡啶-4-基)菸鹼醯胺(584)；(R)-4-((3-胺基-2,2-二甲基丙基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(585)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((2-(甲基磺醯胺基)乙基)胺基)菸鹼醯胺(586)；(R)-2-((2-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-4-基)胺基)乙基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯(587)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)菸鹼醯胺(588)；6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)菸鹼醯胺(589)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-2-氟丙基)胺基)菸鹼醯胺(590)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-2-氟丙基)胺基)菸鹼醯胺(591)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(丙基胺基)菸鹼醯胺(592)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((2-甲氧基-2-甲基丙基)胺基)菸鹼醯胺(593)；6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)菸鹼醯胺(594)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-

((3-氟丙基)胺基)菸鹼鹽胺(595)；6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)菸鹼鹽胺(596)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)菸鹼鹽胺(597)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((2-(二氟甲氧基)乙基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(598)；(R)-6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟-3-甲基丁基)胺基)菸鹼鹽胺(599)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟-3-甲基丁基)胺基)菸鹼鹽胺(600)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((2-(二氟甲氧基)-2-甲基丙基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(601)；6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((R)-2-氟丁基)胺基)菸鹼鹽胺(602)；(R)-6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((2-(二氟甲氧基)-2-甲基丙基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(603)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟丁基)胺基)菸鹼鹽胺(604)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((環丙基甲基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(605)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1R,4R)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺(606)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1S,4S)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)菸鹼鹽胺(607)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1R,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)胺基)菸鹼鹽胺(608)；6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-

羥基-3-甲基丁基)-4-((3-羥基環戊基)胺基)菸鹼鹽胺(609)；6-(5-
 氟-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-
 4-((3-羥基環戊基)胺基)菸鹼鹽胺(610)；6-(5-氟-1H-吡啶并[3,4-
 b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-羥基環戊基)
 胺基)菸鹼鹽胺(611)；6-(5-氟基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-
 ((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1R,3S)-3-(2-羥基丙-2-基)環己
 基)胺基)菸鹼鹽胺(612)；(R)-6-(5-氟基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-
 基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-羥基二環[2.2.1]庚-1-基)胺
 基)菸鹼鹽胺(613)；6-(5-氟基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-
 ((3,3-二氟環戊基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽
 胺(614)；6-(5-氟基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((3,3-二氟環
 戊基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(615)；(R)-
 6-(5-氟基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-
 N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(616)；6-(5-氟基-1H-吡啶
 并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1S,3S)-
 3-(2-羥基丙-2-基)環戊基)胺基)菸鹼鹽胺(617)；6-(5-氟-1H-吡啶
 并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟環
 戊基)胺基)菸鹼鹽胺(618)；6-(5-氟-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-
 N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟環戊基)胺基)菸鹼鹽胺
 (619)；6-(5-氟-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-
 3-甲基丁基)-4-((3-氟環戊基)胺基)菸鹼鹽胺(620)；6-(5-氟-1H-吡
 啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟
 環戊基)胺基)菸鹼鹽胺(621)；6-(5-氟基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-
 基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1R,4R)-4-(氧雜環丁-3-
 基胺基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺(622)；6-(5-氟基-1H-吡啶并[3,4-
 b]吡啶-1-基)-4-(((1R,4R)-4-(環丙烷甲鹽胺基)環己基)胺基)-N-

((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(623)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,5S)-3-羟基金刚烷-1-基)胺基)菸鹼鹽胺(624)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟環戊基)胺基)菸鹼鹽胺(625)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟環戊基)胺基)菸鹼鹽胺(626)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟環戊基)胺基)菸鹼鹽胺(627)；6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1S,3S)-3-(2-羟基丙-2-基)環戊基)胺基)菸鹼鹽胺(628)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(((1R,2R)-2-氟環己基)胺基)-N-((1R,4R)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼鹽胺(629)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(((1S,2S)-2-氟環己基)胺基)-N-((1R,4S)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼鹽胺(630)；(R)-6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(環丙基胺基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(631)；6-(6-胺基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,5S)-3-羟基金刚烷-1-基)胺基)菸鹼鹽胺(632)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(((1R,4R)-4-(2,2-二氟乙醯胺基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(633)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,4R)-4-(2-氟苯甲醯胺基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺(634)；(R)-4-(二環[1.1.1]戊-2-基胺基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(635)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-(((1R,5S)-3-羟基金刚烷-1-基)胺基)菸鹼鹽胺(636)；(R)-6-(6-胺

基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(二環[1.1.1]戊-1-基胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(637)；4-((3-胺基環戊基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(638)；4-((3-胺基環戊基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(639)；4-((3-胺基環戊基)胺基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(640)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1R,4R)-4-(異丙基胺甲醯基)環己基)胺基)菸鹼醯胺(641)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1R,2R)-2-(羥基甲基)環丙基)胺基)菸鹼醯胺(642)；6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1R,2R)-2-(羥基甲基)環丙基)胺基)菸鹼醯胺(643)；(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(644)；6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1R,2R)-2-(羥基甲基)環丙基)胺基)菸鹼醯胺(645)；及6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1R,2R)-2-(羥基甲基)環丙基)胺基)菸鹼醯胺(646)。

9. 一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至6中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。
10. 如請求項1至8中任一項之化合物，其用於治療發炎性疾病或自體免疫疾病之療法中。
11. 如請求項10之化合物，其中該疾病係選自克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、哮喘、移植物抗宿主病、同種異體移植物排斥、慢性阻塞性肺疾病；格雷氏病(Graves' disease)、類

風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、皮膚狼瘡、牛皮癬、隱熱蛋白(cryopyrin)相關週期性症候群、TNF受體相關週期性症候群、家族性地中海熱(familial Mediterranean fever)、成人史迪爾氏病(adult onset stills)、全身性幼年型特發性關節炎、多發性硬化、神經性疼痛、痛風及痛風性關節炎。

12. 一種如請求項1至8中任一項之化合物之用途，其用於製造用於治療發炎性疾病或自體免疫疾病之藥劑。

圖式

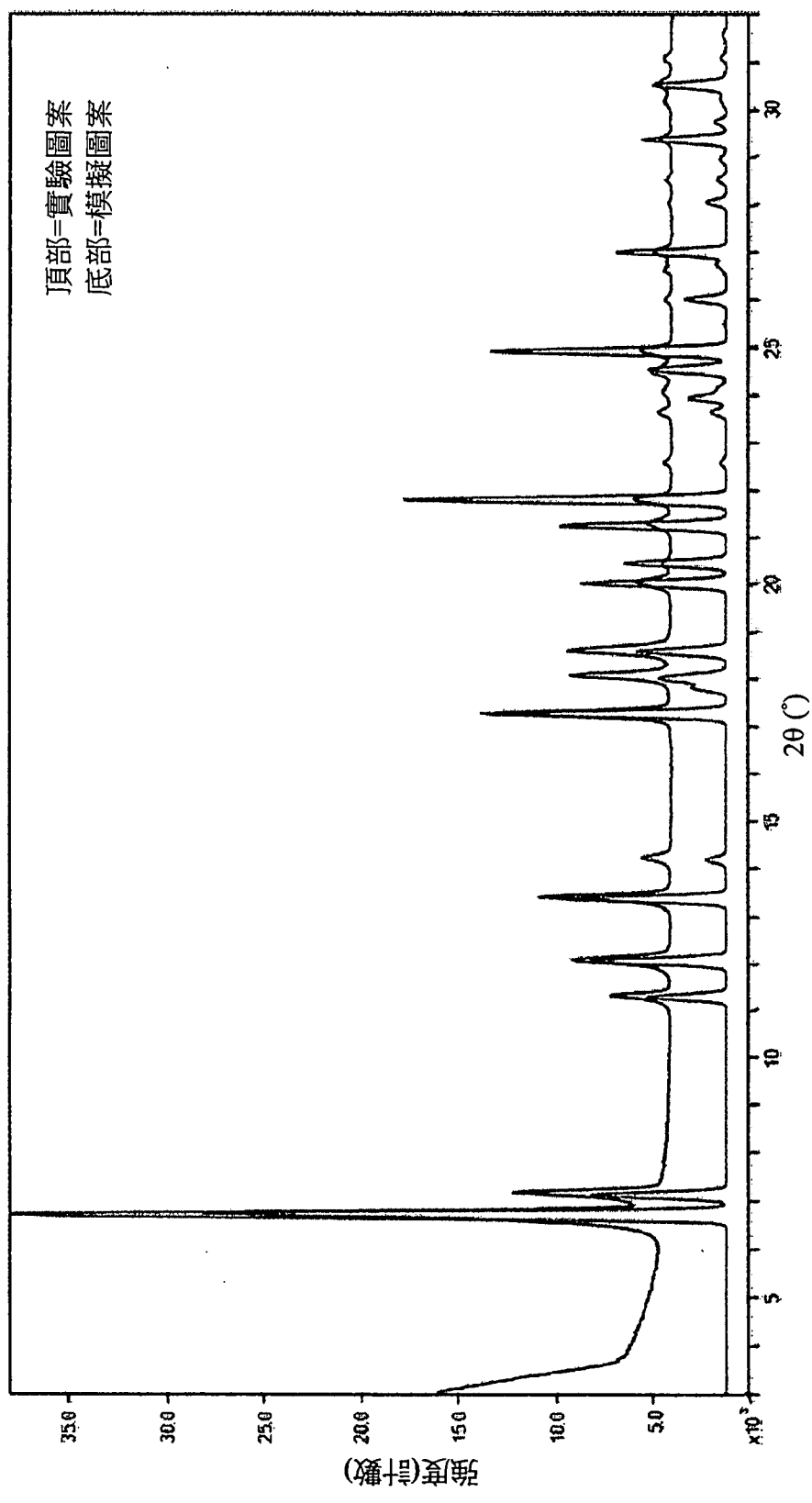


圖 1

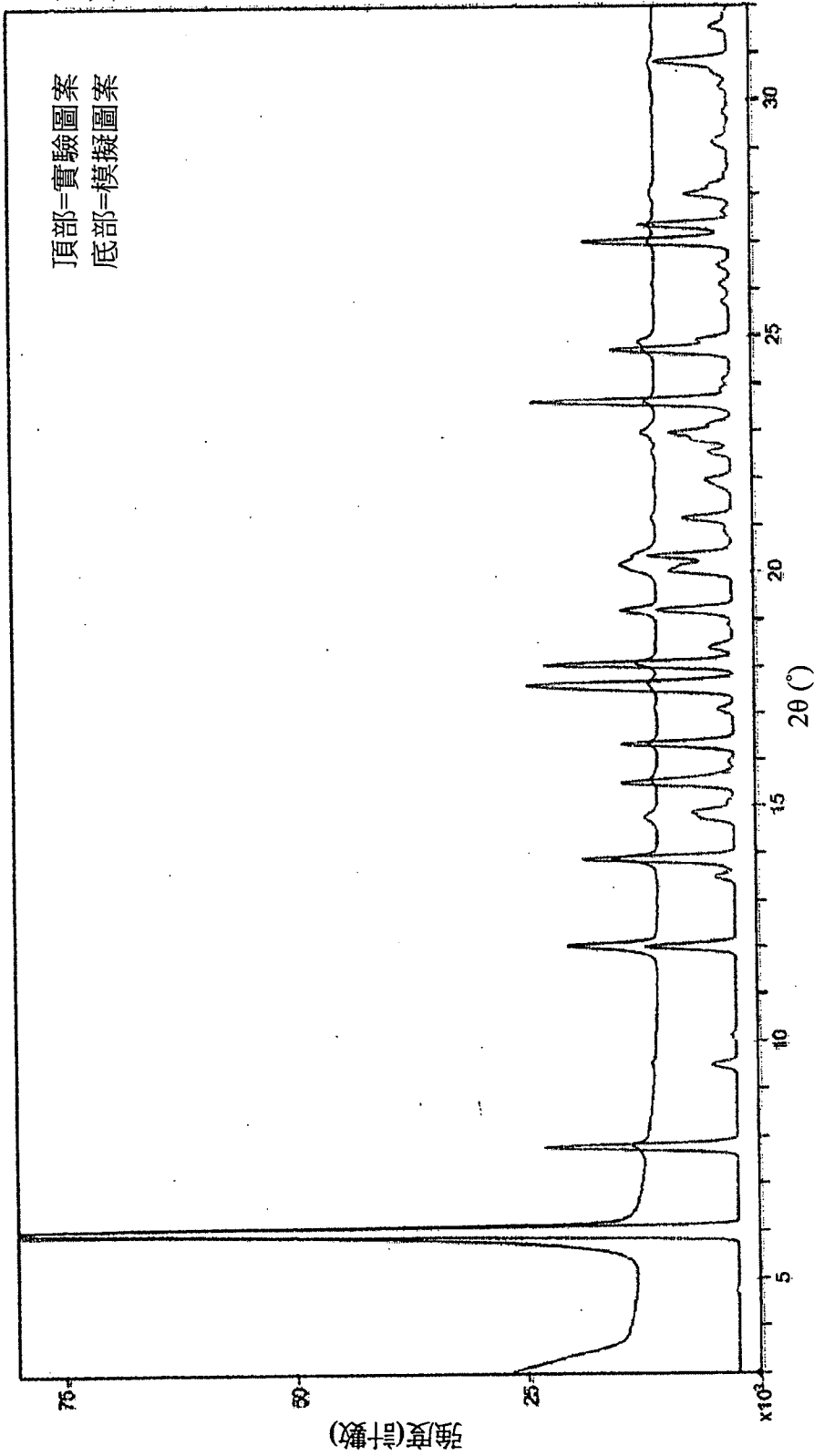


圖 2