202321239

(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 202321239 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：111126946 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 07 月 19 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *C07D403/04 (2006.01)*
*C07D409/14 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*
*C07D413/14 (2006.01)* *C07D491/10 (2006.01)*
*C07D498/08 (2006.01)* *C07D487/08 (2006.01)*
*A61K31/541 (2006.01)* *A61K31/506 (2006.01)*
*A61K31/497 (2006.01)* *A61K31/5377(2006.01)*
*A61K31/5386(2006.01)* *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/07/20 美國 63/223,633

(71)申請人：瑞典商阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)
瑞典

(72)發明人：尼爾森 萊爾 斯坦 NILSSON LILL, STEN (SE)；吉布林 凱瑟琳 GIBLIN, KATHRYN (GB)；高德柏格 佛瑞德克 沃夫 GOLDBERG, FREDERICK WOOLF (GB)；希爾茲 傑森 SHIELDS, JASON (US)；巴拉茲 安柏 BALAZS, AMBER (US)；埃斯科巴 蘭道夫 ESCOBAR, RANDOLPH (US)；葛理柏 泰勒 GREBE, TYLER (US)；葛民斯特 奈爾 派翠克 GRIMSTER, NEIL PATRICK (GB)；梅特拉諾 安東尼 METRANO, ANTHONY (US)；姆福 愛德菲 MFUH, ADELPHE (CM)；莫里爾 盧卡斯 MORRILL, LUCAS (US)；沙 莉 SHA, LI (US)；夏波克 詹姆斯 SHEPPECK, JAMES (US)；柯特 傑森 葛蘭 KETTLE, JASON GRANT (GB)；宋 坤 SONG, KUN (US)；吳 德冬 WU, DEDONG (US)；吳 野 WU, YE (US)；齊格勒 羅伯特 埃文斯 ZIEGLER, ROBERT EVANS (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：26 共 572 頁

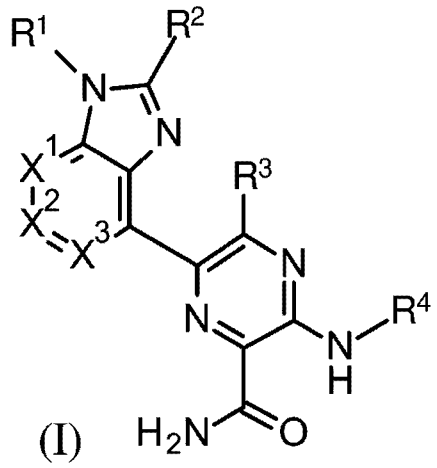
(54)名稱

作為ＨＰＫ１抑制劑用於治療癌症之經取代的吡 —２—甲醯胺

(57)摘要

揭露了某些經取代的式 **(I)**的吡 -2-甲醯胺，

TW 202321239 A

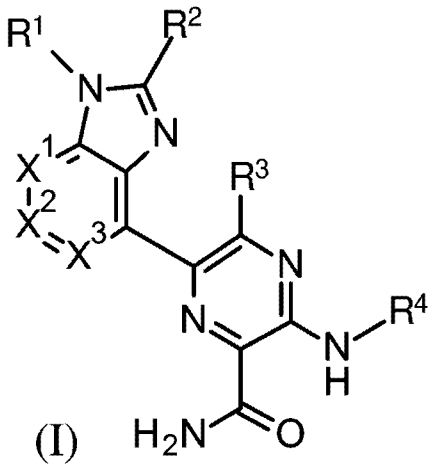


(I)

，

及其藥學上可接受的鹽，以及包含它們的組成物及它們在療法中之用途。該化合物係造血祖細胞激酶 1（HPK1）的抑制劑，因此特別有用於治療或預防癌症。

There are disclosed certain substituted pyrazine-2-carboxamides of Formula **(I)**,

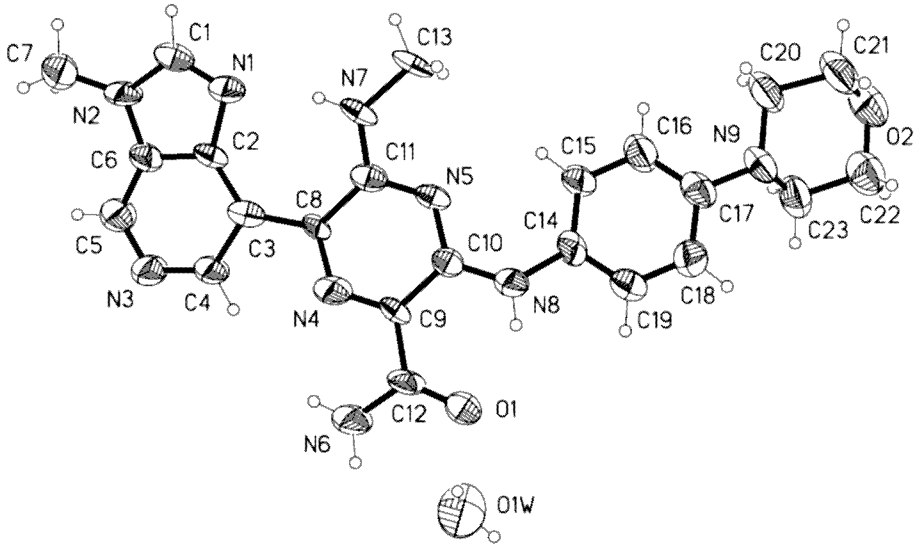


(I)

，

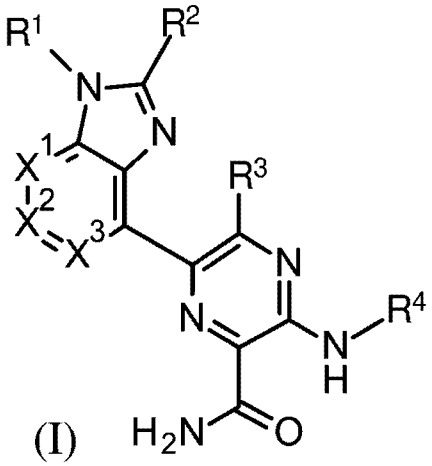
and pharmaceutically acceptable salts thereof, together with compositions containing them and their use in therapy. The compounds are inhibitors of hematopoietic progenitor kinase 1 (HPK1) and are thereby particularly useful in the treatment or prophylaxis of cancer.

指定代表圖：


C7
C1
N1
C13
N7
C20
C21
N2
C2
C11
C15
C16
N9
O2
C6
N5
C8
C14
C17
C22
C5
C3
C10
C23
N3
C4
N4
C9
N8
C18
C19
C12
O1
N6
O1W

【圖10】

特徵化學式：


R1
R2
N
N
X1
X2
X3
R3
N
N
R4
N
H
H2N
O

(I)

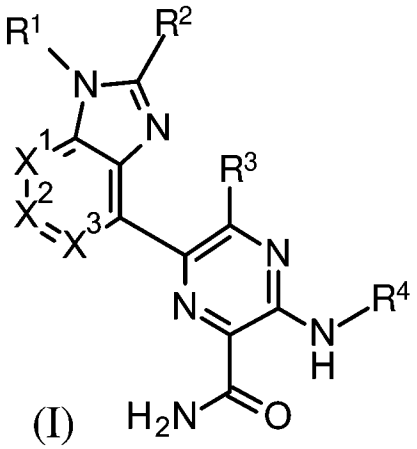
# 【發明摘要】

【中文發明名稱】　作為HPK1抑制劑用於治療癌症之經取代的吡啡-2-甲醯胺

【英文發明名稱】　SUBSTITUTED PYRAZINE-2-CARBOXAMIDES AS HPK1 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CANCER

【中文】

揭露了某些經取代的式 **(I)** 的吡啡-2-甲醯胺，

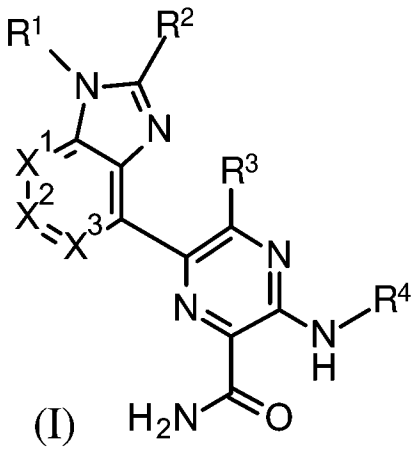


(I)，

及其藥學上可接受的鹽，以及包含它們的組成物及它們在療法中之用途。該化合物係造血祖細胞激酶1（HPK1）的抑制劑，因此特別有用於治療或預防癌症。

【英文】

There are disclosed certain substituted pyrazine-2-carboxamides of Formula **(I)**,



(I)

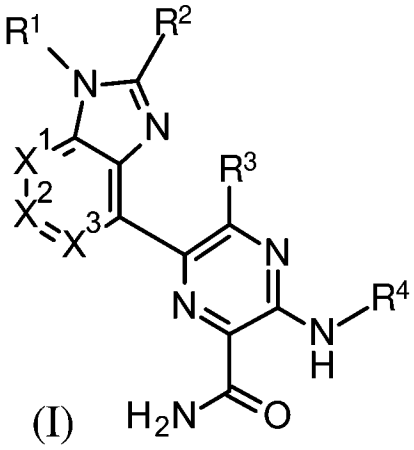
,

and pharmaceutically acceptable salts thereof, together with compositions containing them and their use in therapy. The compounds are inhibitors of hematopoietic progenitor kinase 1 (HPK1) and are thereby particularly useful in the treatment or prophylaxis of cancer.

【指定代表圖】　　圖10

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



(I)

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】　作為HPK1抑制劑用於治療癌症之經取代的吡啉-2-甲醯胺

【英文發明名稱】　SUBSTITUTED PYRAZINE-2-CARBOXAMIDES AS HPK1 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CANCER

【技術領域】

【0001】 本技術領域關於某些經取代的式 (I) 的吡啉2-甲醯胺，及其藥學上可接受的鹽，以及包含它們的組成物及它們在療法中之用途。式 (I) 的化合物係造血祖細胞激酶1（HPK1）的抑制劑，因此特別有用於治療或改善異常細胞增殖性障礙如癌症。

【先前技術】

【0002】 近年來，免疫檢查點及其抑制作用的發現為利用人體自身的免疫系統對抗腫瘤開闢了靶向癌症的新途徑。雖然檢查點療法在幾種腫瘤類型中顯示出巨大希望，但只有一小部分癌症患者有反應，需要新的療法來覆蓋更廣泛的患者。

【0003】 T細胞在癌症免疫週期中至關重要（Nature[自然], 541 (2017), 321-330; Nature Reviews Immunology[自然評論免疫學], 20, (2020), 651-668）；它們係識別和殺傷腫瘤細胞的效應細胞。在癌症患者中，T細胞因長期暴露於抗原而在腫瘤微環境中耗竭並變得無功能。此外，腫瘤中的抑制信號如PGE2、TGFβ、腺苷等會阻礙該等細胞的功能。因此，增強T細胞功能和挽救耗竭的T細胞功能的療法可以改善腫瘤控制。

【0004】HPK1（造血祖細胞激酶1），也稱為絲裂原活化蛋白激酶1 MAP4K1（Ste20相關的絲胺酸/蘇胺酸激酶），僅在造血細胞中表現，作為T細胞傳訊和腫瘤細胞介素產生的負調節劑。TCR連接後，HPK1在Ser376處磷酸化其靶標SLP76，導致SLP76與14-3-3結合，從而導致LAT訊息傳導體解離（J. Cell Biol.[細胞生物學雜誌], 195 (2011), 839-853；Nat. Immunol.[自然免疫學], 8 (2007), 84-91）並因此限制T細胞活化（J. Exp. Med.[實驗醫學雜誌], 204 (2007), 681-91）。HPK1缺失或激酶失活（激酶死亡）導致T細胞活化增強，從而導致細胞介素分泌和增殖增加（Nat Immunol.[自然免疫學], 8. (2007), 84-91;Cell Reports [細胞報導], 25 (2018), 80-94）。HPK1還可以藉由蛋白激酶A（PKA）抑制響應於免疫抑制性前列腺素E2（PGE2）的T細胞傳訊（Blood [血液], 101 (2003), 3687-89；J. Biol. Chem.[生物化學雜誌], 282 (2007), 34693-99；Cancer Immunol. Immunother.[癌症免疫學與免疫療法], 59 (2010), 419-29）。最近的文獻描述了HPK1的激酶結構域在驅動腫瘤監測中的基本功能，HPK1的激酶結構域的失活防止小鼠腫瘤模型中的腫瘤進展。重要的是，比較野生型和激酶死亡小鼠的研究表明，HPK1激酶功能的喪失可以在慢性病毒感染和PGE2高腫瘤模型中拯救T細胞免於耗竭（Nat Immunol.[自然免疫學], 8. (2007), 84-91; Cell Reports [細胞報導], 25 (2018), 80-94）。除了在T細胞中的功能外，據報導HPK1在其他免疫細胞（如B細胞、樹突細胞和NK細胞）中充當負調節劑，這也有助於腫瘤免疫（Elife, 2020, 9）。HPK1的激酶活性被認為係調節T細胞功能所必需的（Cell Reports [細胞報導], 25 (2018), 80-94），這支持開發用於癌症免疫療法中以增強T細胞功能以及其他免疫細胞類型的HPK1小分子抑制劑。HPK1蛋白含有N末端激酶結構域，它係含有ATP結合位點胺基酸23-46的調節結構域（EMBO J.[歐洲分子生物學學會雜誌], 15, 1996, 7013-25）。中間結構域具有富含脯胺酸的模體，其中具有與含SH3的蛋白質如Crkl、Grb2和HIP-55的結合位點，這表明了支架功能。Citron同源結構域

位於C末端，其可在包括T細胞黏附在內的分子相互作用中充當調節結構域。LCK和ZAP70誘導HPK1 Tyr-379磷酸化和激酶活化（Oncogene [癌基因], 20 (2001), 1703-14；Immunity [免疫性], 12 (2000), 399-408；J. Biol. Chem.[生物化學雜誌], 276 (2001), 45207-16。據報導，T細胞（SLP76）和B細胞（BLNK）傳訊的基本接頭（adapter）與活化的HPK1結合，有助於阻斷T細胞和B細胞中的下游傳訊（J. Biol. Chem.[生物化學雜誌], 276 (2001), 18908-14）。總的來說，用小分子激酶抑制劑靶向HPK1用於癌症免疫療法有很強的理由。

【0005】 HPK1 抑制劑可單獨使用或與其他治療劑聯合使用以治療癌症。HPK1 抑制劑可與檢查點阻斷 PD-(L)1 軸或 CTLA4 聯合使用，以努力擴大對檢查點阻斷的反應率。檢查點阻斷的原發性或繼發性抗性可能是 HPK1 抑制劑的潛在適應症。另外的組合可包括放射、化學療法、手術、腫瘤靶向劑或其他免疫靶向劑。

【0006】 HPK1 抑制劑可用作多種癌症適應症的治療劑。

【0007】 HPK1的許多小分子抑制劑已在專利申請中公開，例如在以下中總結的：Expert Opinion on Therapeutic Patents [治療專利專家意見] DOI: 10.1080/13543776.2021.1924671。

WO 2016/205942 HPK1抑制劑及其使用方法

WO 2018/167147作為HPK1抑制劑的氮雜吲哚

WO 2020/061377螺環2,3-二氫-7-氮雜吲哚及其用途

WO 2018/183964作為HPK1的抑制劑的異喹啉

WO 2020/023551㗁唑化合物及其用途

WO 2020/023560異喹啉化合物及其用途

WO 2020/069402㗁唑啉化合物和用於治療HPK1依賴性障礙如癌症

WO 2020/072627用於治療癌症的異喹啉化合物

WO 2020/072695 8-胺基異喹啉化合物及其用途

WO 2018/081531人T細胞活化方法

WO 2018/102366苯胺嘧啶作為造血祖細胞激酶1（HPK1）抑制劑

WO 2018/228923作為MAP4K1調節劑用於治療癌症疾病的經取代的吡咯并吡啶衍生物

WO 2018/228920作為抗癌劑的經取代的吡咯并吡啶衍生物的製備

WO 2018/228925作為抗癌劑的經取代的吡咯并吡啶衍生物的製備

WO 2019/016071經取代的吡咯并吡啶衍生物

WO 2020/120257經取代的吡咯并吡啶衍生物

WO 2020/092528具有HPK1抑制活性的經取代的6-氮雜苯并咪唑化合物

WO 2020/092621作為HPK1抑制劑的經取代的6-氮雜苯并咪唑化合物

WO 2020/237025作為HPK1/MAP4K1抑制劑的經取代的外亞甲基羥吲哚

WO 2020/193511 HPK1抑制劑

WO 2020/193512雙環HPK1抑制劑

WO 2020/100027作為HPK1抑制劑用於治療癌症的2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-C]吡啶-1-酮衍生物

WO 2020/070331用作MAP4K1抑制劑的二氫吲哚化合物

WO 2020/070332用作MAP4K1抑制劑的羥吲哚化合物

WO 2019/238067作為HPK1抑制劑的吡咯并[2,3-b]吡啶或吡咯并[2,3-b]吡啉及其用途

WO 2020/103896作為HPK1抑制劑的吡咯并[2,3-b]吡啶及其用途

WO 2021/000925作為HPK1抑制劑的吡咯并[2,3-b]吡啉及其用途

WO 2021013083作為HPK1抑制劑的三環化合物及其用途

WO 2021032148作為HPK1抑制劑的胺基吡啉化合物及其用途

WO 2021/000935 HPK1抑制劑及其用途

WO 2019/206049 HPK1抑制劑、製備方法和應用

WO2020/227325作為HPK1降解劑的雜雙官能化合物

WO 2019/090198可用作治療癌症和病毒感染的HPK1抑制劑的異呋喃酮化合物及其製備

WO 2018/049152作為HPK1調節劑的吡唑并嘧啶衍生物的製備及其用於治療癌症之用途

WO 2018/049191作為HPK1調節劑的吡唑并吡啶酮衍生物及其用於治療癌症之用途

WO 2018/049200作為HPK1調節劑的吡唑并吡啶衍生物及其用於治療癌症之用途

WO 2018/049214作為HPK1調節劑的吡唑并吡啶衍生物及其用於治療癌症之用途

WO 2018/152220吡唑并吡啶化合物及其用途

WO 2019/051199作為造血祖細胞激酶1（HPK1）調節劑的6-氰基吲唑化合物

US 2019/0256500吲唑基嘧啶化合物的製備及其用途。

US 2019/0256520吲唑化合物及其用途

US 201900315717用於抑制HPK1活性的苯并咪唑和吲哚化合物的製備

WO 2019/164846作為HPK1抑制劑用於治療癌症的N-(苯基)-2-(苯基)嘧啶-4-甲醯胺衍生物及相關化合物

US 20200048141作為HPK1抑制劑用於治療和預防癌症的苯并噻唑的製備

WO 2021/026180 HPK1抑制劑的固體形式

WO 2020100027作為HPK1抑制劑用於治療癌症的2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-

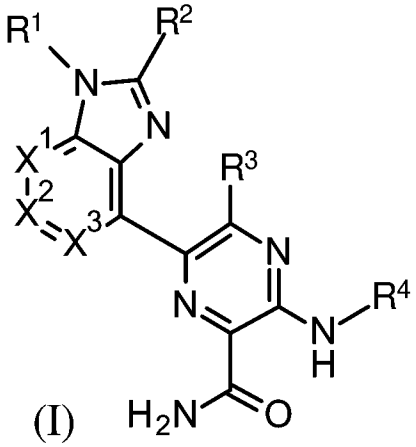
C]吡啶-1-酮衍生物

WO 2021050964 HPK1拮抗劑及其用途

【發明內容】

【0008】 提供了作為造血祖細胞激酶1（HPK1）抑制劑的化合物、它們作為藥物之用途、含有它們的藥物組成物以及它們的生產合成途徑。

【0009】 在一個實施方式中，提供了式 **(I)** 的化合物。



(I)

其中

**$X^1$**、**$X^2$和$X^3$**獨立地選自C**$R^5$**或N，條件係當**$X^1$**係N時**$X^3$**係C**$R^5$**並且當**$X^3$**係N時**$X^1$**係C**$R^5$**；

**$R^1$**為環丙基或$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**$R^2$**為H、$NH_2$或$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**$R^3$**選自H、**$R^6$**、O**$R^6$**、NH**$R^6$**、Cl、CN、CCH、$NH_2$、$SCH_3$、環丙基、環丁基、NH(含1或2個N的(5至6員)雜芳基)、NH($C_{1-2}$烷基)N($CH_3$)$_2$、氧雜環丁烷-3-基、NH-環丙基和O-環丙基；

**$R^4$**選自芳基或雜芳基，其中所述芳基或雜芳基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl和**$R^6$**的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、O**$R^6$**、**$R^7$**、**$R^8$**、**$R^9$**、O**$R^8$**、$OCH_2$**$R^8$**、C(O)**$R^8$**、C(O)$CH_3$、C(O)$NHCH_3$、$CH_2$C(O)$NHCH_3$、C($CH_3$)$_2$**$R^8$**、

$CH(CH_3)\mathbf{R^8}$和$CH_2\mathbf{R^8}$的取代基取代；

$\mathbf{R^5}$獨立地選自H、F、Cl和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$OC_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；

$\mathbf{R^6}$為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

$\mathbf{R^7}$選自NH-環丙基、[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基、($C_{1-4}$烷基)磺醯亞胺基、$SO_2CH_3$、$OSO_2CH_3$、$C(CH_3)_2SO_2CH_3$、$SO_2NHCH_3$、$SO_2N(CH_3)_2$、味啉-4-磺醯基、4-甲基哌啡-磺醯基、味啉基、$CCCH_3$、環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代、環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代、和咪唑基，其中所述咪唑基被0或1個$\mathbf{R^{11}}$取代；

$\mathbf{R^8}$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和$\mathbf{OR^6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

$\mathbf{R^9}$選自$\mathbf{OR^{10}}$、$N(\mathbf{R^{10}})_2$、$N\mathbf{R^{11}}(CH_2)_2N(CH_3)_2$、-$(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自$\mathbf{R^{11}}$的取代基取代、-$O(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自$\mathbf{R^{11}}$的取代基取代、和被0或1個選自$N(CH_3)_2$和$C(O)CH_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

$\mathbf{R^{10}}$獨立地選自H和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

$\mathbf{R^{11}}$為$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0010】 式 **(I)** 之化合物係HPK1的抑制劑。因此，式 **(I)** 之化合物可以用

作藥物，特別是用於對HPK1的抑制有反應的障礙、疾病或病症，更具體地是癌症。

【0011】 在另一個實施方式中，提供了式 (I) 之化合物，或式 (I) 之化合物的藥學上可接受的鹽，其中立體化學係未定義的，例如外消旋物或非鏡像異構物的混合物。

【0012】 在另一個實施方式中，提供了一種藥物配製物，其包含治療有效量的式 (I) 的化合物，或式 (I) 的化合物的藥學上可接受的鹽，和藥學上可接受的稀釋劑、賦形劑和/或惰性載體。

【0013】 在進一步的實施方式中，提供了用於治療其中抑制HPK1係有益的病症的藥物配製物，其包含式 (I) 的化合物或式 (I) 的化合物的藥學上可接受的鹽。

【0014】 在進一步的實施方式中，提供了式 (I) 的化合物，或式 (I) 的化合物的藥學上可接受的鹽，用於在療法中使用，尤其是在治療哺乳動物尤其人癌症中使用。

【0015】 在進一步的實施方式中，提供了式 (I) 的化合物或式 (I) 的化合物的藥學上可接受的鹽在製備用於治療癌症的藥物中之用途。

【0016】 在又進一步的實施方式中，投與式 (I) 化合物或式 (I) 化合物的藥學上可接受的鹽導致哺乳動物，尤其是人中的HPK1活性水平降低。

【0017】 根據另一方面，提供了製備式 (I) 的化合物或式 (I) 的化合物的藥學上可接受的鹽之方法，以及在其製備中使用的中間體。

【0018】 本文例示的式 (I) 的化合物在酶活性測定中對HPK1具有小於100 nmol/L的$IC_{50}$。式 (I) 的化合物還藉由在體內分離期望和不期望的作用而顯示出有希望的藥理學特徵。

【圖式簡單說明】

【0019】 [**圖1**]顯示了**實例8**形式A之X射線粉末繞射圖：5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡咧-2-甲醯胺。

【0020】 [**圖2**]顯示了**實例8**形式A之DSC/TGA熱譜圖：5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡咧-2-甲醯胺。

【0021】 [**圖3**]顯示了**實例8**形式F之X射線粉末繞射圖：5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡咧-2-甲醯胺。

【0022】 [**圖4**]顯示了**實例8**形式F之DSC/TGA熱譜圖：5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡咧-2-甲醯胺。

【0023】 [**圖5**]顯示了**實例8**形式F的分子結構：5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡咧-2-甲醯胺。

【0024】 [**圖6**]顯示了**實例8**形式G之X射線粉末繞射圖：5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡咧-2-甲醯胺。

【0025】 [**圖7**]顯示了**實例8**形式G之DSC/TGA熱譜圖：5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡咧-2-甲醯胺。

【0026】 [**圖8**]顯示了**實例8**形式I之X射線粉末繞射圖：5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡咧-2-甲醯胺。

【0027】 [**圖9**]顯示了**實例8**形式I之DSC/TGA熱譜圖：5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡咧-2-甲醯胺。

【0028】 [**圖10**]顯示了**實例8**形式I的分子結構：5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡咧-2-甲醯胺。

【0029】 [**圖11**]顯示了**實例213**形式A之X射線粉末繞射圖：5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡咧-

2-甲醯胺。

【0030】 [**圖12**]顯示了**實例213**形式A之DSC/TGA熱譜圖：5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺。

【0031】 [**圖13**]顯示了**實例213**形式B之X射線粉末繞射圖：5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺。

【0032】 [**圖14**]顯示了**實例213**形式B之DSC/TGA熱譜圖：5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺。

【0033】 [**圖15**]顯示了**實例213**形式C之X射線粉末繞射圖：5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺。

【0034】 [**圖16**]顯示了**實例213**形式C之DSC/TGA熱譜圖：5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺。

【0035】 [**圖17**]顯示了**實例213**形式D之X射線粉末繞射圖：5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺。

【0036】 [**圖18**]顯示了**實例213**形式A HCl鹽之X射線粉末繞射圖：5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺。

【0037】 [**圖19**]顯示了**實例213**形式A HCl鹽之DSC/TGA熱譜圖：5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]

吡咁-2-甲醯胺。

【0038】 [**圖20**]顯示了**實例213**形式B HCl鹽之X射線粉末繞射圖：5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡咁-2-甲醯胺。

【0039】 [**圖21**]顯示了**實例213形式B HCl鹽**之DSC/TGA熱譜圖：5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡咁-2-甲醯胺。

【0040】 [**圖22**]顯示了**實例213**形式A甲磺酸鹽之X射線粉末繞射圖：5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡咁-2-甲醯胺。

【0041】 [**圖23**]顯示了**實例213**形式A甲磺酸鹽的DSC/TGA熱分析圖：5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡咁-2-甲醯胺。

【0042】 [**圖24**]顯示了**實例213**形式B甲磺酸鹽之X射線粉末繞射圖：5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡咁-2-甲醯胺。

【0043】 [**圖25**]顯示了**實例213**形式B甲磺酸鹽之DSC/TGA熱譜圖：5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡咁-2-甲醯胺。

【0044】 [**圖26**]顯示了**實例213**形式C甲磺酸鹽之DSC/TGA熱譜圖：5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡咁-2-甲醯胺。

【實施方式】

【0045】 本發明詳細說明和它的特定實例，儘管表明了實施方式，但是僅旨在用於說明之目的。因此，不局限於在本說明書中描述的說明性實施方式。此外，應理解的是，出於清楚性原因，還可以將在分開的實施方式的上下文中描述的不同特徵進行組合，用來形成單個的實施方式。相反，為了簡潔起見，在單個實施方式的上下文中描述的各種特徵也可以組合以形成其子組合。

【0046】 以下列出了說明書和申請專利範圍中使用的多種術語的定義。

【0047】 應當理解，在本說明書中，組由「如上定義」限定，所述組包括第一出現的和最廣泛的定義以及該組的每個和所有其他定義。

【0048】 應當理解，在本說明書中，「$C_{1-4}$」係指具有1、2、3或4個碳原子的碳基團。

【0049】 應當理解，在本說明書中，「$C_{1-3}$」係指具有1、2或3個碳原子的碳基團。

【0050】 應當理解，在本說明書中，「$C_{1-2}$」係指具有1或2個碳原子的碳基團。

【0051】 在本說明書中，除非另外說明，否則術語「烷基」包括直鏈和支鏈烷基基團，並且可以是但不限於：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基或三級丁基。

【0052】 應當理解，在本說明書中，「芳基」係指具有6至10個碳原子的芳族或部分芳族基團，例如苯基或萘基。

【0053】 應當理解，在本說明書中，「雜芳基」係指具有5至10個原子並含有一個或多個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子的單環或雙環芳族環或部分芳族環。

【0054】 應當理解，在本說明書中，「(5至6員)雜芳基」係指具有5至6個原子並包含一個或多個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子的芳族環。

【0055】 應當理解，在本說明書中，「(6員)雜芳基」係指具有6個原子並包含一個或多個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子的芳族環。

【0056】 應當理解，在本說明書中，「(6員)雜芳基」係指例如2-吡啶酮。

【0057】 應當理解，在本說明書中，「(5員)雜芳基」係指具有5個原子並包含一個或多個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子的芳族環。

【0058】 應當理解，在本說明書中，「雜環烷基」係指具有4至10個原子的部分或完全飽和的單環、雙環或橋接烴環系統，並且其中至少一個環碳原子被獨立地選自氮、氧或硫的雜原子取代。

【0059】 應當理解，在本說明書中，「(5至8員)雜環烷基」係指含有總共5或6個環原子的部分或完全飽和的單環、雙環或橋接烴環系統，其中至少一個環碳原子被獨立地選自氮、氧或硫的雜原子取代。

【0060】 應當理解，在本說明書中，「(5至6員)雜環烷基」係指含有總共5或6個環原子的部分或完全飽和的單環、雙環或橋接烴環系統，其中至少一個環碳原子被獨立地選自氮、氧或硫的雜原子取代。

【0061】 應當理解，在本說明書中，「(7員)雜環烷基」係指含有總共7個環原子的部分或完全飽和的單環、雙環或橋接烴環系統，其中至少一個環碳原子被獨立地選自氮、氧或硫的雜原子取代。

【0062】 應當理解，在本說明書中，「(6員)雜環烷基」係指含有總共6個環原子的部分或完全飽和的單環、雙環或橋接烴環系統，其中至少一個環碳原子被獨立地選自氮、氧或硫的雜原子取代。

【0063】 應當理解，在本說明書中，「雜環烷基」取代基可以藉由具有適當化合價的氮原子或藉由任何環碳原子附接。

【0064】 在本說明書中，術語「藥學上可接受的」用於表徵如根據合理的醫學判斷，適合使用的一個部分（例如，鹽、劑型、或賦形劑）。一般來說，一

個藥學上可接受的部分具有超過該部分可能具有的任何有害作用的一個或多個益處。有害作用可以包括例如過度毒性、刺激、過敏反應、以及其他問題和併發症。

【0065】 提供了式 (I) 之化合物，其中$\mathbf{X^1}$、$\mathbf{X^2}$、$\mathbf{X^3}$和$\mathbf{R^1}$-$\mathbf{R^{11}}$如式 (I) 中所定義。

【0066】 在一個實施方式中，$\mathbf{X^1}$、$\mathbf{X^2}$和$\mathbf{X^3}$獨立地選自$\mathbf{CR^5}$或N，條件係當$\mathbf{X^1}$係N時$\mathbf{X^3}$係$\mathbf{CR^5}$並且當$\mathbf{X^3}$係N時$\mathbf{X^1}$係$\mathbf{CR^5}$。

【0067】 在進一步的實施方式中，$\mathbf{X^1}$、$\mathbf{X^2}$和$\mathbf{X^3}$係$\mathbf{CR^5}$。

【0068】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{X^2}$係N，$\mathbf{X^1}$和$\mathbf{X^3}$係$\mathbf{CR^5}$。

【0069】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{X^1}$和$\mathbf{X^2}$係N，$\mathbf{X^2}$係$\mathbf{CR^5}$。

【0070】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{X^2}$和$\mathbf{X^3}$係N，$\mathbf{X^1}$係$\mathbf{CR^5}$。

【0071】 $\mathbf{R^5}$獨立地選自H、F、Cl和$C_{1\text{-}2}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1\text{-}2}$烷基的取代基取代，其中所述$OC_{1\text{-}2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代。

【0072】 在一個實施方式中，$\mathbf{R^1}$係環丙基或$C_{1\text{-}3}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}3}$烷基被0、1、2或3個F取代。

【0073】 在進一步的實施方式中，$\mathbf{R^1}$係環丙基或$C_{1\text{-}2}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}2}$烷基被0、1、2或3個F取代。

【0074】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^1}$係環丙基或$CH_3$。

【0075】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^1}$係環丙基。

【0076】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^1}$係$CH_3$。

【0077】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^1}$係$CH_2F$。

【0078】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^1}$係$CHF_2$。

【0079】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^1}$係$CF_3$。

【0080】在一個實施方式中，$\mathbf{R^2}$係H、$NH_2$或$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個F取代。

【0081】在進一步的實施方式中，$\mathbf{R^2}$係$NH_2$。

【0082】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^2}$係$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個F取代。

【0083】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^2}$係$CH_3$。

【0084】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^2}$係$CH_2F$。

【0085】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^2}$係$CHF_2$。

【0086】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^2}$係$CF_3$。

【0087】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^2}$係H。

【0088】在一個實施方式中，$\mathbf{R^3}$選自H、$\mathbf{R^6}$、$\mathbf{OR^6}$、$\mathbf{NHR^6}$、Cl、CN、CCH、$NH_2$、$SCH_3$、環丙基、環丁基、NH(含1或2個N的(5至6員)雜芳基)、NH($C_{1-2}$烷基)$N(CH_3)_2$、氧雜環丁烷-3-基、NH-環丙基和O-環丙基。

【0089】在進一步的實施方式中，$\mathbf{R^3}$選自$\mathbf{R^6}$、$\mathbf{OR^6}$、$\mathbf{NHR^6}$和環丙基。

【0090】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^3}$選自$\mathbf{R^6}$、$\mathbf{NHR^6}$和環丙基。

【0091】$\mathbf{R^6}$為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代。

【0092】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^3}$選自$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代。

【0093】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^3}$選自$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個F取代。

【0094】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^3}$係$CH_3$。

【0095】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^3}$係$CH_2F$。

【0096】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^3}$係$CHF_2$。

【0097】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^3}$係$CF_3$。

【0098】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^3}$係環丙基。

【0099】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^3}$係$NHC_{1\text{-}4}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}4}$烷基被0、1、2或3個F取代。

【0100】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^3}$係$NHC_{1\text{-}2}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}2}$烷基被0、1、2或3個F取代。

【0101】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^3}$係$NHCH_3$。

【0102】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^3}$係$NHCH_2F$。

【0103】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^3}$係$NHCHF_2$。

【0104】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^3}$係$NHCF_3$。

【0105】 在一個實施方式中，$\mathbf{R^4}$選自芳基或雜芳基，其中所述芳基或雜芳基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、$O\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、$O\mathbf{R^8}$、$OCH_2\mathbf{R^8}$、$C(O)\mathbf{R^8}$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2\mathbf{R^8}$、$CH(CH_3)\mathbf{R^8}$和$CH_2\mathbf{R^8}$的取代基取代。

【0106】 $\mathbf{R^6}$為$C_{1\text{-}4}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}4}$烷基被0、1、2或3個F、$O(C_{1\text{-}2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代。

【0107】 $\mathbf{R^7}$選自NH-環丙基、[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基(sulfanylidene)]胺基、($C_{1\text{-}4}$烷基)磺醯亞胺基、$SO_2CH_3$、$OSO_2CH_3$、$C(CH_3)_2SO_2CH_3$、$SO_2NHCH_3$、$SO_2N(CH_3)_2$、味啉-4-磺醯基、4-甲基哌啡-磺醯基、味啉基、$CCCH_3$、環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代、環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代、和咪唑基，其中所述咪唑基被0或1個$\mathbf{R^{11}}$取代。

【0108】 $\mathbf{R^8}$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和$O\mathbf{R^6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代。

【0109】 $\mathbf{R^9}$選自$O\mathbf{R^{10}}$、$N(\mathbf{R^{10}})_2$、$N\mathbf{R^{11}}(CH_2)_2N(CH_3)_2$、-$(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自$\mathbf{R^{11}}$的取代基取代、-$O(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自$\mathbf{R^{11}}$的取代基取代、和被0或1個選自$N(CH_3)_2$和$C(O)CH_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

【0110】 $\mathbf{R^{10}}$獨立地選自H和$C_{1\text{-}2}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1\text{-}2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1\text{-}2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

【0111】 $\mathbf{R^{11}}$為$C_{1\text{-}3}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代。

【0112】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^4}$選自芳基，其中所述芳基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、$O\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、$O\mathbf{R^8}$、$OCH_2\mathbf{R^8}$、$C(O)\mathbf{R^8}$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2\mathbf{R^8}$、$CH(CH_3)\mathbf{R^8}$和$CH_2\mathbf{R^8}$的取代基取代。

【0113】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^4}$選自苯基，其中所述苯基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、$O\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、$O\mathbf{R^8}$、$OCH_2\mathbf{R^8}$、$C(O)\mathbf{R^8}$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2\mathbf{R^8}$、$CH(CH_3)\mathbf{R^8}$和$CH_2\mathbf{R^8}$的取代基取代。

【0114】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^4}$選自苯基，其中所述苯基被0、1、2或3個獨立地選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、$O\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、$O\mathbf{R^8}$、$OCH_2\mathbf{R^8}$、$C(O)\mathbf{R^8}$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2\mathbf{R^8}$、$CH(CH_3)\mathbf{R^8}$和$CH_2\mathbf{R^8}$的取代基取代。

【0115】 在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^4}$選自苯基，其中所述苯基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、$O\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、$O\mathbf{R^8}$、$OCH_2\mathbf{R^8}$、$C(O)\mathbf{R^8}$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、

$C(CH_3)_2\mathbf{R^8}$、$CH(CH_3)\mathbf{R^8}$和$CH_2\mathbf{R^8}$的取代基取代。

【0116】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、$O\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、$O\mathbf{R^8}$、$OCH_2\mathbf{R^8}$、$C(O)\mathbf{R^8}$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2\mathbf{R^8}$、$CH(CH_3)\mathbf{R^8}$和$CH_2\mathbf{R^8}$的取代基取代。

【0117】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和獨立地選自$NH_2$、CN、$O\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、$O\mathbf{R^8}$、$OCH_2\mathbf{R^8}$、$C(O)\mathbf{R^8}$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2\mathbf{R^8}$、$CH(CH_3)\mathbf{R^8}$和$CH_2\mathbf{R^8}$的取代基取代。

【0118】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^4}$選自苯基，其中所述苯基被選自$NH_2$、CN、$O\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、$O\mathbf{R^8}$、$OCH_2\mathbf{R^8}$、$C(O)\mathbf{R^8}$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2\mathbf{R^8}$、$CH(CH_3)\mathbf{R^8}$和$CH_2\mathbf{R^8}$的取代基取代。

【0119】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和選自$O\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、$O\mathbf{R^8}$、$OCH_2\mathbf{R^8}$、$O\mathbf{R^8}$、$OCH_2\mathbf{R^8}$和$CH_2\mathbf{R^8}$的取代基取代。

【0120】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和選自雜環烷基的取代基取代，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和$O\mathbf{R^6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自環丙基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代。

【0121】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和選自(6員)雜環烷基的取代基取代，其中所述(6員)雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和$O\mathbf{R^6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自環丙基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代。

【0122】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個

選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和選自(6員)雜環烷基的取代基取代，其中所述(6員)雜環烷基被0、1或2個獨立地選自F、Cl、**R**$^{6}$和O**R**$^{6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自環丙基、C(O)$CH_3$和C(O)N$(CH_3)_2$的取代基取代。

【0123】在又進一步的實施方式中，**R**$^{4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和選自(6員)雜環烷基的取代基取代，其中所述(6員)雜環烷基被0、1或2個獨立地選自F、Cl、**R**$^{6}$和O**R**$^{6}$的取代基和0或1個選自環丙基、C(O)$CH_3$和C(O)N$(CH_3)_2$的取代基取代。

【0124】在又進一步的實施方式中，**R**$^{4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和選自味啉基的取代基取代，其中所述味啉基被0、1或2個獨立地選自F、Cl、**R**$^{6}$和O**R**$^{6}$的取代基和0或1個選自環丙基、C(O)$CH_3$和C(O)N$(CH_3)_2$的取代基取代。

【0125】在又進一步的實施方式中，**R**$^{4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和選自味啉基的取代基取代，其中所述味啉基被0、1或2個獨立地選自F、Cl、**R**$^{6}$和O**R**$^{6}$的取代基取代。

【0126】在又進一步的實施方式中，**R**$^{4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和選自$CH_2$雜環烷基的取代基取代，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、**R**$^{6}$和O**R**$^{6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自環丙基、C(O)$CH_3$和C(O)N$(CH_3)_2$的取代基取代。

【0127】在又進一步的實施方式中，**R**$^{4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和選自$CH_2$(5至8員)雜環烷基的取代基取代，其中所述(5至8員)雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、**R**$^{6}$和O**R**$^{6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自環丙基、C(O)$CH_3$和C(O)N$(CH_3)_2$的取代基取代。

【0128】在又進一步的實施方式中，**R**$^{4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和選自$CH_2$(6員)雜環烷基的取代基取代，其中所述(6員)

雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、**R**$^{6}$和O**R**$^{6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自環丙基、C(O)$CH_3$和C(O)N$(CH_3)_2$的取代基取代。

【0129】 在又進一步的實施方式中，**R**$^{4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和選自$CH_2$(6員)雜環烷基的取代基取代，其中所述(6員)雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、**R**$^{6}$和O**R**$^{6}$的取代基取代。

【0130】 在又進一步的實施方式中，**R**$^{4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和選自$CH_2$(6員)雜環烷基的取代基取代，其中所述(6員)雜環烷基被0、1或2個獨立地選自F、Cl、**R**$^{6}$和O**R**$^{6}$的取代基取代。

【0131】 在又進一步的實施方式中，**R**$^{4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和選自$CH_2$(7員)雜環烷基的取代基取代，其中所述(7員)雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、**R**$^{6}$和O**R**$^{6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自環丙基、C(O)$CH_3$和C(O)N$(CH_3)_2$的取代基取代。

【0132】 在又進一步的實施方式中，**R**$^{4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和選自$CH_2$(7員)雜環烷基的取代基取代，其中所述(7員)雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、**R**$^{6}$和O**R**$^{6}$的取代基取代。

【0133】 在又進一步的實施方式中，**R**$^{4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和選自$CH_2$(7員)雜環烷基的取代基取代，其中所述(7員)雜環烷基被0、1或2個獨立地選自F、Cl、**R**$^{6}$和O**R**$^{6}$的取代基取代。

【0134】 在又進一步的實施方式中，**R**$^{4}$選自雜芳基，其中所述雜芳基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、O**R**$^{6}$、**R**$^{7}$、**R**$^{8}$、**R**$^{9}$、O**R**$^{8}$、O$CH_2$**R**$^{8}$、C(O)**R**$^{8}$、C(O)$CH_3$、C(O)N$HCH_3$、$CH_2$C(O)N$HCH_3$、C$(CH_3)_2$**R**$^{8}$、CH$(CH_3)$**R**$^{8}$和$CH_2$**R**$^{8}$的取代基取代。

【0135】 在又進一步的實施方式中，**R**$^{4}$選自(6員)雜芳基，其中所述(6員)雜芳基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自

$NH_2$、CN、$OR^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$OR^8$、$OCH_2R^8$、$C(O)R^8$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2R^8$、$CH(CH_3)R^8$和$CH_2R^8$的取代基取代。

【0136】在又進一步的實施方式中，$R^4$選自(6員)雜芳基，其中所述(6員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$R^6$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、$OR^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$OR^8$、$OCH_2R^8$、$C(O)R^8$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2R^8$、$CH(CH_3)R^8$和$CH_2R^8$的取代基取代。

【0137】在又進一步的實施方式中，$R^4$選自(6員)雜芳基，其中所述(6員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$R^6$的取代基和0或1個選自$NH_2$、CN、$OR^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$OR^8$、$OCH_2R^8$、$C(O)R^8$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2R^8$、$CH(CH_3)R^8$和$CH_2R^8$的取代基取代。

【0138】在又進一步的實施方式中，$R^4$選自(6員)雜芳基，其中所述(6員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$R^6$的取代基和0或1個選自$OR^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$OR^8$、$OCH_2R^8$、$C(O)R^8$和$CH_2R^8$的取代基取代。

【0139】在又進一步的實施方式中，$R^4$選自(6員)雜芳基，其中所述(6員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$R^6$的取代基和0或1個選自$R^8$和$CH_2R^8$的取代基取代。

【0140】在又進一步的實施方式中，$R^4$選自(6員)雜芳基，其中所述(6員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$R^6$的取代基和0或1個選自(5至8員)雜環烷基和$CH_2$(5至8員)雜環烷基的取代基取代。

【0141】在又進一步的實施方式中，$R^4$選自(6員)雜芳基，其中所述(6員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$R^6$的取代基和0或1個選自(6員)雜環烷基和$CH_2$(6員)雜環烷基的取代基取代。

【0142】在又進一步的實施方式中，$R^4$選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$R^6$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、

CN、$OR^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$OR^8$、$OCH_2R^8$、$C(O)R^8$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2R^8$、$CH(CH_3)R^8$和$CH_2R^8$的取代基取代。

【0143】在又進一步的實施方式中，$R^4$選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$R^6$的取代基和0或1個選自$NH_2$、CN、$OR^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$OR^8$、$OCH_2R^8$、$C(O)R^8$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2R^8$、$CH(CH_3)R^8$和$CH_2R^8$的取代基取代。

【0144】在又進一步的實施方式中，$R^4$選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$R^6$的取代基和0或1個選自$OR^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$OR^8$、$OCH_2R^8$、$C(O)R^8$和$CH_2R^8$的取代基取代。

【0145】在又進一步的實施方式中，$R^4$選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$R^6$的取代基和0或1個選自$R^8$和$CH_2R^8$的取代基取代。

【0146】在又進一步的實施方式中，$R^4$選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$R^6$的取代基和0或1個選自(5至8員)雜環烷基和$CH_2$(5至8員)雜環烷基的取代基取代。

【0147】在又進一步的實施方式中，$R^4$選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$R^6$的取代基和0或1個選自(6員)雜環烷基和$CH_2$(6員)雜環烷基的取代基取代。

【0148】在又進一步的實施方式中，$R^4$選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$R^6$的取代基和0或1個選自$R^7$的取代基取代。

【0149】在又進一步的實施方式中，$R^4$係吡唑基，其中所述吡唑基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$R^6$以及0或1個選自$R^7$的取代基取代。

【0150】在又進一步的實施方式中，$R^4$係1*H*-吡唑-4-基，其中所述1*H*-吡唑-4-基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$R^6$的取代基以及0或1個選自$R^7$的取代基取

代。

【0151】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^4}$係1*H*-吡唑-4-基，其中所述1*H*-吡唑-4-基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基取代。

【0152】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^4}$係1*H*-吡唑-4-基，其中所述1*H*-吡唑-4-基被0、1或2個獨立地選自$\mathbf{R^6}$的取代基取代。

【0153】在一個實施方式中，$\mathbf{R^5}$獨立地選自H、F、Cl和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$OC_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代。

【0154】在進一步的實施方式中，$\mathbf{R^5}$係H。

【0155】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^5}$係$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代。

【0156】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^5}$係$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基獨立地被0、1、2或3個選自F的取代基取代。

【0157】在再一個實施方式中，$\mathbf{R^5}$係$CH_3$。

【0158】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^5}$係$CH_2F$。

【0159】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^5}$係$CHF_2$。

【0160】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^5}$係$CF_3$。

【0161】在一個實施方式中，$\mathbf{R^6}$係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)和0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代。

【0162】在進一步的實施方式中，$\mathbf{R^6}$係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代。

【0163】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^6}$係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代和0或1個選自OH、CN和$N(CH_3)_2$的取代基取代。

【0164】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^6}$係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代。

【0165】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^6}$係$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個F取代。

【0166】在一個實施方式中，$\mathbf{R^7}$選自NH-環丙基、[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基、($C_{1-4}$烷基)磺醯亞胺基、$SO_2CH_3$、$OSO_2CH_3$、$C(CH_3)_2SO_2CH_3$、$SO_2NHCH_3$、$SO_2N(CH_3)_2$、味啉-4-磺醯基、4-甲基哌啡-磺醯基、味啉基、$CCCH_3$、環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代、環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代、和咪唑基，其中所述咪唑基被0或1個$\mathbf{R^{11}}$取代。

【0167】在進一步的實施方式中，$\mathbf{R^7}$選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代，和環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代。

【0168】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^7}$選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代。

【0169】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^7}$選自環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代。

【0170】在一個實施方式中，$\mathbf{R^8}$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和$\mathbf{OR^6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代。

【0171】在進一步的實施方式中，$\mathbf{R^8}$選自(5至8員)雜環烷基，其中所述雜

環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和$\mathbf{OR^6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代。

【0172】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^8}$選自(5至6員)雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和$\mathbf{OR^6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代。

【0173】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^8}$選自(6員)雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和$\mathbf{OR^6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代。

【0174】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^8}$選自(5員)雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和$\mathbf{OR^6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代。

【0175】在一個實施方式中，$\mathbf{R^9}$選自$\mathbf{OR^{10}}$、$N(\mathbf{R^{10}})_2$、$N\mathbf{R^{11}}(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$-(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自$\mathbf{R^{11}}$的取代基取代、$-O(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自$\mathbf{R^{11}}$的取代基取代、和被0或1個選自$N(CH_3)_2$和$C(O)CH_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基。

【0176】在進一步的實施方式中，$\mathbf{R^9}$選自$-(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自$\mathbf{R^{11}}$的取代基取代。

【0177】在又進一步的實施方式中，$\mathbf{R^9}$選自$-O(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自$\mathbf{R^{11}}$和氮雜環丁烷基的取代基取代，所述

氮雜環丁烷基被0或1個選自$N(CH_3)_2$和$C(O)CH_3$的取代基取代。

【0178】 在一個實施方式中，**$R^{10}$**獨立地選自H和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代。

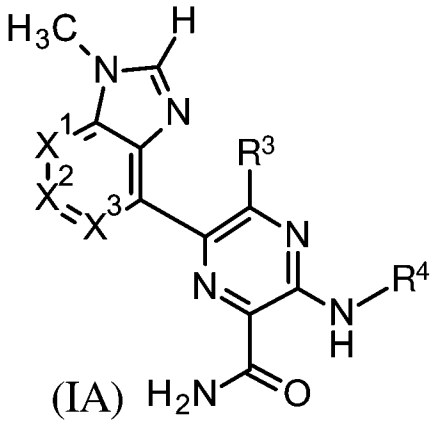
【0179】 在進一步的實施方式中，**$R^{10}$**係H。

【0180】 在又進一步的實施方式中，**$R^{10}$**獨立地選自$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代。

【0181】 在又進一步的實施方式中，**$R^{10}$**獨立地選自$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN和$NH_2$的取代基取代。

【0182】 在又進一步的實施方式中，**$R^{10}$**獨立地選自$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F的取代基取代。

【0183】 在一個實施方式中，提供了式 **(IA)** 的化合物，



(IA) ，

其中

**$X^1$**、**$X^2$**和**$X^3$**獨立地選自**$CR^5$**；

**$R^5$**獨立地選自H、F、Cl和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$OC_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；

**R**$^{3}$選自H、**R**$^{6}$、O**R**$^{6}$、NH**R**$^{6}$、Cl、CN、CCH、$NH_2$、$SCH_3$、環丙基、環丁基、NH(含1或2個N的(5至6員)雜芳基)、NH($C_{1-2}$烷基)N($CH_3$)$_2$、氧雜環丁烷-3-基、NH-環丙基和O-環丙基；

**R**$^{6}$為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、N($CH_3$)$_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

**R**$^{4}$選自芳基或雜芳基，其中所述芳基或雜芳基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、O**R**$^{6}$、**R**$^{7}$、**R**$^{8}$、**R**$^{9}$、O**R**$^{8}$、$OCH_2$**R**$^{8}$、C(O)**R**$^{8}$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2$**R**$^{8}$、$CH(CH_3)$**R**$^{8}$和$CH_2$**R**$^{8}$的取代基取代；

**R**$^{6}$為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、N($CH_3$)$_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

**R**$^{7}$選自NH-環丙基、[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基、($C_{1-4}$烷基)磺醯亞胺基、$SO_2CH_3$、$OSO_2CH_3$、$C(CH_3)_2SO_2CH_3$、$SO_2NHCH_3$、$SO_2N(CH_3)_2$、味啉-4-磺醯基、4-甲基哌啡-磺醯基、味啉基、$CCCH_3$、環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代、環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代、和咪唑基，其中所述咪唑基被0或1個**R**$^{11}$取代；

**R**$^{8}$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、**R**$^{6}$和O**R**$^{6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

**R**$^{9}$選自O**R**$^{10}$、N(**R**$^{10}$)$_2$、N**R**$^{11}$($CH_2$)$_2$N($CH_3$)$_2$、-($CH_2$)$_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**$^{11}$的取代基取代、-O($CH_2$)$_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**$^{11}$的取代基取代、和被0或1個選自N($CH_3$)$_2$和$C(O)CH_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

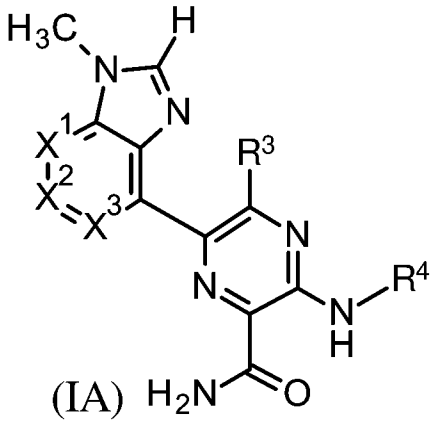
**R**$^{10}$獨立地選自H和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自

F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

**$R^{11}$**為$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0184】在進一步的實施方式中，提供了式 **(IA)** 的化合物：



(IA)

，

其中

**$X^1$**、**$X^2$**和**$X^3$**係C**$R^5$**；

**$R^5$**係H；

**$R^3$**選自H、**$R^6$**、O**$R^6$**、NH**$R^6$**、Cl、CN、CCH、$NH_2$、$SCH_3$、環丙基、環丁基、NH(含1或2個N的(5至6員)雜芳基)、NH($C_{1-2}$烷基)$N(CH_3)_2$、氧雜環丁烷-3-基、NH-環丙基和O-環丙基；

**$R^6$**為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

**$R^4$**選自芳基或雜芳基，其中所述芳基或雜芳基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl和**$R^6$**的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、O**$R^6$**、**$R^7$**、**$R^8$**、**$R^9$**、O**$R^8$**、$OCH_2$**$R^8$**、C(O)**$R^8$**、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2$**$R^8$**、$CH(CH_3)$**$R^8$**和$CH_2$**$R^8$**的取代基取代；

**$R^6$**為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個

選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

**$R^7$**選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代，NH-環丙基，[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基，($C_{1-4}$烷基)磺醯亞胺基，$SO_2CH_3$，$OSO_2CH_3$，$C(CH_3)_2SO_2CH_3$，$SO_2NHCH_3$，$SO_2N(CH_3)_2$，味啉-4-磺醯基，4-甲基哌啡-磺醯基，味啉基，$CCCH_3$和環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代；

**$R^8$**選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、**$R^6$**和O**$R^6$**的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

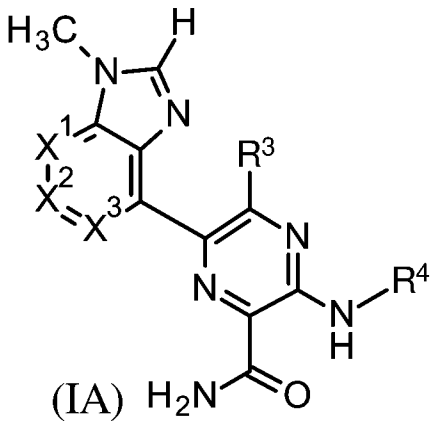
**$R^9$**選自O**$R^{10}$**、N(**$R^{10}$**)$_2$、N**$R^{11}$**$(CH_2)_2N(CH_3)_2$、-$(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**$R^{11}$**的取代基取代、-O$(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**$R^{11}$**的取代基取代、和被0或1個選自$N(CH_3)_2$和$C(O)CH_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

**$R^{10}$**獨立地選自H和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和O$C_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

**$R^{11}$**為$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0185】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IA)** 的化合物：



(IA)

，

其中

$\mathbf{X^1}$、$\mathbf{X^2}$和$\mathbf{X^3}$係C$\mathbf{R^5}$；

$\mathbf{R^5}$係H；

$\mathbf{R^3}$選自$\mathbf{R^6}$、NH$\mathbf{R^6}$和環丙基；

$\mathbf{R^6}$係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

$\mathbf{R^4}$選自芳基或雜芳基，其中所述芳基或雜芳基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、O$\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、O$\mathbf{R^8}$、$OCH_2\mathbf{R^8}$、C(O)$\mathbf{R^8}$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2\mathbf{R^8}$、$CH(CH_3)\mathbf{R^8}$和$CH_2\mathbf{R^8}$的取代基取代；

$\mathbf{R^6}$為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

$\mathbf{R^7}$選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代，NH-環丙基，[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基，($C_{1-4}$烷基)磺醯亞胺基，$SO_2CH_3$，$OSO_2CH_3$，$C(CH_3)_2SO_2CH_3$，$SO_2NHCH_3$，$SO_2N(CH_3)_2$，味啉-4-磺醯基，4-甲基哌咁-磺醯基，味啉基，$CCCH_3$和環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代；

$\mathbf{R^8}$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和O$\mathbf{R^6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、

4-甲基哌啉基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

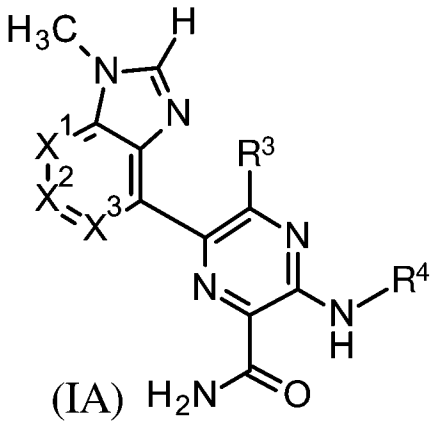
$\mathbf{R^9}$選自$O\mathbf{R^{10}}$、$N(\mathbf{R^{10}})_2$、$N\mathbf{R^{11}}(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$-(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自$\mathbf{R^{11}}$的取代基取代、$-O(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自$\mathbf{R^{11}}$的取代基取代、和被0或1個選自$N(CH_3)_2$和$C(O)CH_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

$\mathbf{R^{10}}$獨立地選自H和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

$\mathbf{R^{11}}$為$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0186】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IA)** 的化合物：




，

其中

$\mathbf{X^1}$、$\mathbf{X^2}$和$\mathbf{X^3}$係$C\mathbf{R^5}$；

$\mathbf{R^5}$係H；

$\mathbf{R^3}$選自$\mathbf{R^6}$、$NH\mathbf{R^6}$和環丙基；

$\mathbf{R^6}$係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

$\mathbf{R^4}$選自芳基，其中所述芳基被0或1個選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、$O\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、$O\mathbf{R^8}$、$OCH_2\mathbf{R^8}$、$C(O)\mathbf{R^8}$、$C(O)CH_3$、

$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2$**R**$^8$、$CH(CH_3)$**R**$^8$和$CH_2$**R**$^8$的取代基取代；

**R**$^6$為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、$O(C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

**R**$^7$選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代，NH-環丙基，[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基，$(C_{1-4}$烷基)磺醯亞胺基，$SO_2CH_3$，$OSO_2CH_3$，$C(CH_3)_2SO_2CH_3$，$SO_2NHCH_3$，$SO_2N(CH_3)_2$，味啉-4-磺醯基，4-甲基哌啡-磺醯基，味啉基，$CCCH_3$和環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代；

**R**$^8$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、**R**$^6$和O**R**$^6$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

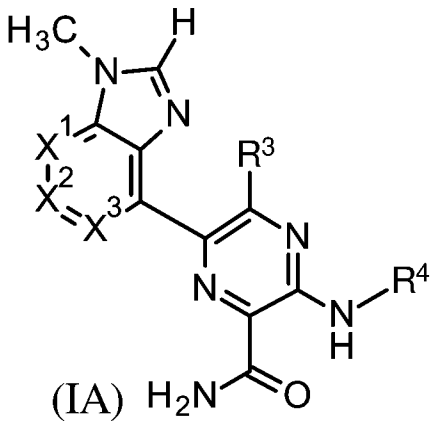
**R**$^9$選自O**R**$^{10}$、$N($**R**$^{10})_2$、N**R**$^{11}(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$-(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**$^{11}$的取代基取代、$-O(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**$^{11}$的取代基取代、和被0或1個選自$N(CH_3)_2$和$C(O)CH_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

**R**$^{10}$獨立地選自H和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

**R**$^{11}$為$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0187】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IA)** 的化合物：



(IA)，

其中

$\mathbf{X^1}$、$\mathbf{X^2}$和$\mathbf{X^3}$係C$\mathbf{R^5}$；

$\mathbf{R^5}$係H；

$\mathbf{R^3}$選自$\mathbf{R^6}$、NH$\mathbf{R^6}$和環丙基；

$\mathbf{R^6}$係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

$\mathbf{R^4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、O$\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、O$\mathbf{R^8}$、$OCH_2\mathbf{R^8}$、C(O)$\mathbf{R^8}$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2\mathbf{R^8}$、$CH(CH_3)\mathbf{R^8}$和$CH_2\mathbf{R^8}$的取代基取代；

$\mathbf{R^6}$為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

$\mathbf{R^7}$選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代，NH-環丙基，[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基，($C_{1-4}$烷基)磺醯亞胺基，$SO_2CH_3$，$OSO_2CH_3$，$C(CH_3)_2SO_2CH_3$，$SO_2NHCH_3$，$SO_2N(CH_3)_2$，味啉-4-磺醯基，4-甲基哌啡-磺醯基，味啉基，$CCCH_3$和環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代；

$\mathbf{R^8}$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和O$\mathbf{R^6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

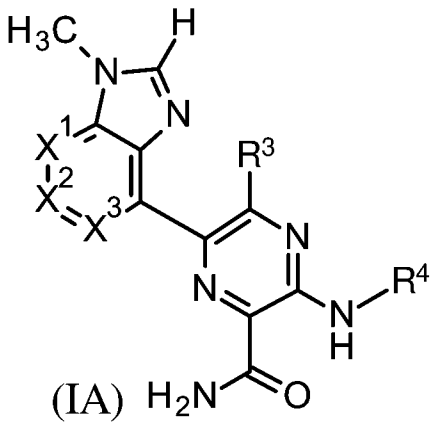
**R⁹**選自O**R¹⁰**、N(**R¹⁰**)$_2$、N**R¹¹**$(CH_2)_2N(CH_3)_2$、-$(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R¹¹**的取代基取代、-O$(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R¹¹**的取代基取代、和被0或1個選自N$(CH_3)_2$和C(O)$CH_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

**R¹⁰**獨立地選自H和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和O$C_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

**R¹¹**為$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0188】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IA)** 的化合物：




，

其中

**X¹**、**X²**和**X³**係C**R⁵**；

**R⁵**係H；

**R³**選自**R⁶**、NH**R⁶**和環丙基；

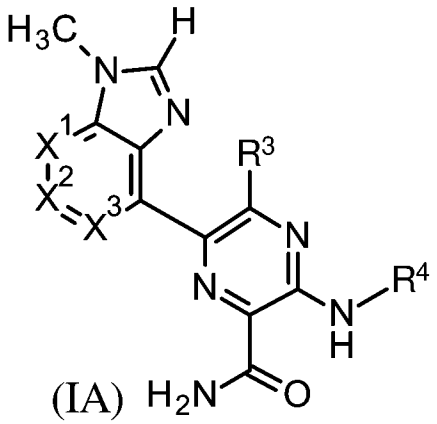
**R⁶**係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**R⁴**選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和**R⁶**的取代基和選自味啉基的取代基取代，其中所述味啉基被0、1或2個獨立地選自F、Cl、**R⁶**和O**R⁶**的取代基和0或1個選自環丙基、C(O)$CH_3$和C(O)N$(CH_3)_2$的取代基取代；以及

**R**$^{6}$為C$_{1-4}$烷基，其中所述C$_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O(C$_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、N(CH$_3$)$_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0189】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IA)** 的化合物：



(IA)

，

其中

**X**$^{1}$、**X**$^{2}$和**X**$^{3}$係C**R**$^{5}$；

**R**$^{5}$係H；

**R**$^{3}$選自**R**$^{6}$、NH**R**$^{6}$和環丙基；

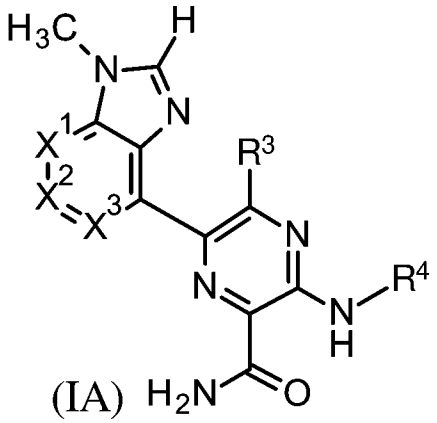
**R**$^{6}$係C$_{1-4}$烷基，其中所述C$_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**R**$^{4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和選自味啉基的取代基取代，其中所述味啉基被0、1或2個獨立地選自F、Cl、**R**$^{6}$和O**R**$^{6}$的取代基和0或1個選自環丙基、C(O)CH$_3$和C(O)N(CH$_3$)$_2$的取代基取代；以及

**R**$^{6}$係C$_{1-4}$烷基，其中所述C$_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0190】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IA)** 的化合物：



(IA)，

其中

$\mathbf{X^1}$、$\mathbf{X^2}$和$\mathbf{X^3}$係C$\mathbf{R^5}$；

$\mathbf{R^5}$係H；

$\mathbf{R^3}$選自$\mathbf{R^6}$、NH$\mathbf{R^6}$和環丙基；

$\mathbf{R^6}$係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

$\mathbf{R^4}$選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、O$\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、O$\mathbf{R^8}$、O$CH_2\mathbf{R^8}$、C(O)$\mathbf{R^8}$、C(O)$CH_3$、C(O)NH$CH_3$、$CH_2$C(O)NH$CH_3$、C$(CH_3)_2\mathbf{R^8}$、CH$(CH_3)\mathbf{R^8}$和$CH_2\mathbf{R^8}$的取代基取代；

$\mathbf{R^6}$為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、N$(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

$\mathbf{R^7}$選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代，NH-環丙基，[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基，($C_{1-4}$烷基)磺醯亞胺基，$SO_2CH_3$，$OSO_2CH_3$，C$(CH_3)_2SO_2CH_3$，$SO_2NHCH_3$，$SO_2N(CH_3)_2$，味啉-4-磺醯基，4-甲基哌咁-磺醯基，味啉基，C$CCH_3$和環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代；

$\mathbf{R^8}$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和O$\mathbf{R^6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、C(O)$CH_2$OH、

4-甲基哌啉基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

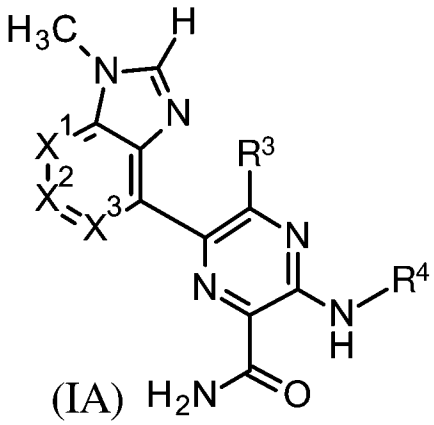
**R**$^{9}$選自$OR^{10}$、$N(R^{10})_2$、$NR^{11}(CH_2)_2N(CH_3)_2$、-$(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**$^{11}$的取代基取代、-$O(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**$^{11}$的取代基取代、和被0或1個選自$N(CH_3)_2$和$C(O)CH_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

**R**$^{10}$獨立地選自H和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

**R**$^{11}$為$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0191】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IA)** 的化合物：




(IA)，

其中

**X**$^{1}$、**X**$^{2}$和**X**$^{3}$係C**R**$^{5}$；

**R**$^{5}$係H；

**R**$^{3}$選自**R**$^{6}$、NH**R**$^{6}$和環丙基；

**R**$^{6}$係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**R**$^{4}$選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和0或1個選自$NH_2$、CN、$OR^{6}$、**R**$^{7}$、**R**$^{8}$、**R**$^{9}$、$OR^{8}$、$OCH_2R^{8}$、$C(O)R^{8}$、

$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2$**R**$^8$、$CH(CH_3)$**R**$^8$和$CH_2$**R**$^8$的取代基取代；

**R**$^6$為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

**R**$^7$選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代，NH-環丙基，[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基，($C_{1-4}$烷基)磺醯亞胺基，$SO_2CH_3$，$OSO_2CH_3$，$C(CH_3)_2SO_2CH_3$，$SO_2NHCH_3$，$SO_2N(CH_3)_2$，味啉-4-磺醯基，4-甲基哌啡-磺醯基，味啉基，$CCCH_3$和環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代；

**R**$^8$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、**R**$^6$和O**R**$^6$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

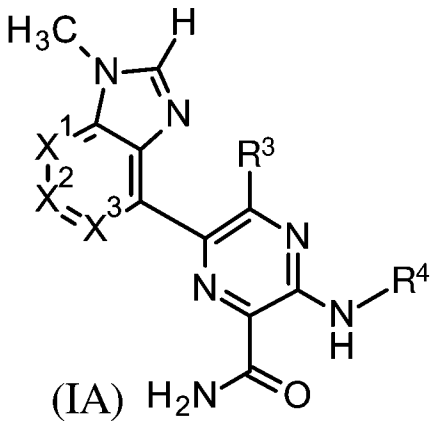
**R**$^9$選自O**R**$^{10}$、N(**R**$^{10}$)$_2$、N**R**$^{11}$$(CH_2)_2N(CH_3)_2$、-$(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**$^{11}$的取代基取代、-O$(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**$^{11}$的取代基取代、和被0或1個選自$N(CH_3)_2$和$C(O)CH_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

**R**$^{10}$獨立地選自H和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和O$C_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

**R**$^{11}$為$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0192】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IA)** 的化合物：



(IA)

，

其中

$\mathbf{X^1}$、$\mathbf{X^2}$和$\mathbf{X^3}$係C$\mathbf{R^5}$；

$\mathbf{R^5}$係H；

$\mathbf{R^3}$選自$\mathbf{R^6}$、NH$\mathbf{R^6}$和環丙基；

$\mathbf{R^6}$係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

$\mathbf{R^4}$選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和0或1個選自O$\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、O$\mathbf{R^8}$、O$CH_2\mathbf{R^8}$、C(O)$\mathbf{R^8}$和$CH_2\mathbf{R^8}$的取代基取代；

$\mathbf{R^6}$為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、N$(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

$\mathbf{R^7}$選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代，NH-環丙基，[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基，($C_{1-4}$烷基)磺醯亞胺基，$SO_2CH_3$，$OSO_2CH_3$，$C(CH_3)_2SO_2CH_3$，$SO_2NHCH_3$，$SO_2N(CH_3)_2$，味啉-4-磺醯基，4-甲基哌啡-磺醯基，味啉基，$CCCH_3$和環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代；

$\mathbf{R^8}$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和O$\mathbf{R^6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、C(O)$CH_2$OH、4-甲基哌啡基、C(O)$CH_3$和C(O)N$(CH_3)_2$的取代基取代；

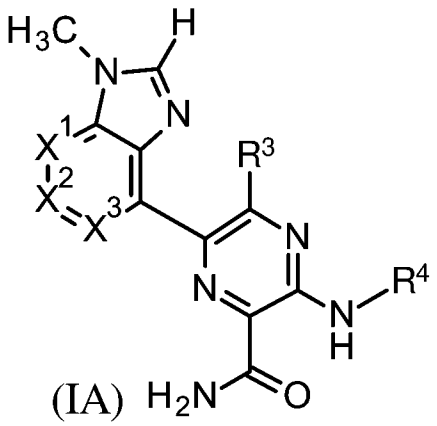
**R⁹**選自O**R¹⁰**、N(**R¹⁰**)$_2$、N**R¹¹**$(CH_2)_2N(CH_3)_2$、-$(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R¹¹**的取代基取代、-O$(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R¹¹**的取代基取代、和被0或1個選自N$(CH_3)_2$和C(O)$CH_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

**R¹⁰**獨立地選自H和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和O$C_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

**R¹¹**為$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0193】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IA)** 的化合物：




(IA)，

其中

**X¹**、**X²**和**X³**係C**R⁵**；

**R⁵**係H；

**R³**選自**R⁶**、NH**R⁶**和環丙基；

**R⁶**係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**R⁴**選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和**R⁶**的取代基和0或1個選自**R⁸**和$CH_2$**R⁸**的取代基取代；

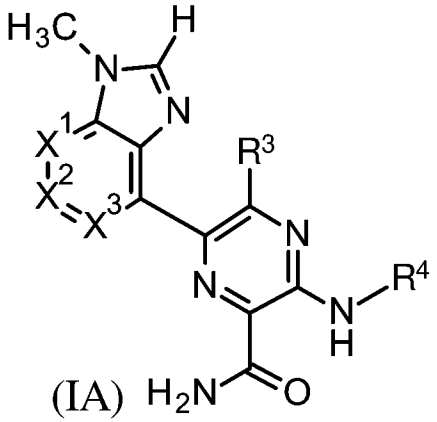
**R⁶**為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個

選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；以及

**$R^8$**選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、**$R^6$**和**$OR^6$**的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啉基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0194】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IA)** 的化合物：



(IA)，

其中

**$X^1$**、**$X^2$**和**$X^3$**係**$CR^5$**；

**$R^5$**係H；

**$R^3$**選自**$R^6$**、**$NHR^6$**和環丙基；

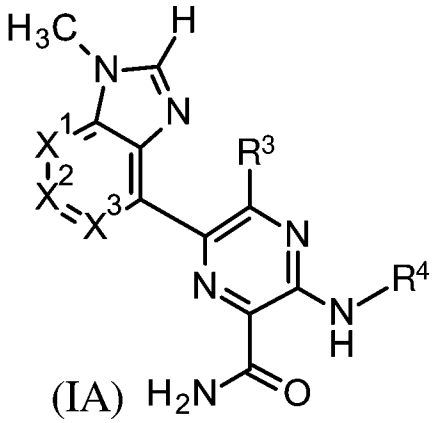
**$R^6$**係$C_{1\text{-}4}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**$R^4$**選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和**$R^6$**的取代基和0或1個選自(5至8員)雜環烷基和$CH_2$(5至8員)雜環烷基的取代基取代；以及

**$R^6$**為$C_{1\text{-}4}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1\text{-}2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0195】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IA)** 的化合物：



(IA)，

其中

**X**[1]、**X**[2]和**X**[3]係C**R**[5]；

**R**[5]係H；

**R**[3]選自**R**[6]、NH**R**[6]和環丙基；

**R**[6]係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

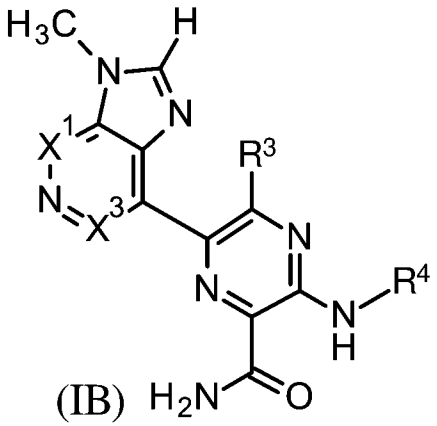
**R**[4]選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和**R**[6]的取代基和0或1個選自**R**[7]的取代基取代；

**R**[6]係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；以及

**R**[7]選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0196】在一個實施方式中，提供了式 **(IB)** 之化合物，



(IB)，

其中

$\mathbf{X^1}$和$\mathbf{X^3}$獨立地選自C$\mathbf{R^5}$；

$\mathbf{R^5}$獨立地選自H、F、Cl和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$OC_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；

$\mathbf{R^3}$選自H、$\mathbf{R^6}$、O$\mathbf{R^6}$、NH$\mathbf{R^6}$、Cl、CN、CCH、$NH_2$、$SCH_3$、環丙基、環丁基、NH(含1或2個N的(5至6員)雜芳基)、NH($C_{1-2}$烷基)N($CH_3$)$_2$、氧雜環丁烷-3-基、NH-環丙基和O-環丙基；

$\mathbf{R^6}$為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、N($CH_3$)$_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

$\mathbf{R^4}$選自芳基或雜芳基，其中所述芳基或雜芳基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、O$\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、O$\mathbf{R^8}$、O$CH_2\mathbf{R^8}$、C(O)$\mathbf{R^8}$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、C($CH_3$)$_2\mathbf{R^8}$、CH($CH_3$)$\mathbf{R^8}$和$CH_2\mathbf{R^8}$的取代基取代；

$\mathbf{R^6}$為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、N($CH_3$)$_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

$\mathbf{R^7}$選自NH-環丙基、[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基、($C_{1-4}$烷基)磺醯亞胺基、$SO_2CH_3$、$OSO_2CH_3$、C($CH_3$)$_2SO_2CH_3$、$SO_2NHCH_3$、$SO_2N(CH_3)_2$、味啉-4-磺醯基、4-甲基哌啡-磺醯基、味啉基、$CCCH_3$、環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代、環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代、和咪唑基，其中所述咪唑基被0或1個$\mathbf{R^{11}}$取代；

$\mathbf{R^8}$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和O$\mathbf{R^6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和C(O)N($CH_3$)$_2$的取代基取代；

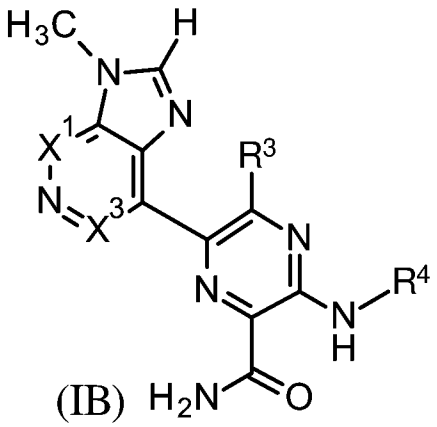
**R**[9]選自O**R**[10]、N(**R**[10])$_2$、N**R**[11](CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)$_2$、-(CH$_2$)$_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**[11]的取代基取代、-O(CH$_2$)$_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**[11]的取代基取代、和被0或1個選自N(CH$_3$)$_2$和C(O)CH$_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

**R**[10]獨立地選自H和C$_{1-2}$烷基，其中所述C$_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、NH$_2$和OC$_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述C$_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

**R**[11]為C$_{1-3}$烷基，其中所述C$_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0197】在進一步的實施方式中，提供了式 **(IB)** 的化合物，



(IB)

，

其中

**X**[1]和**X**[3]獨立地選自C**R**[5]；

**R**[5]係H；

**R**[3]選自H、**R**[6]、O**R**[6]、NH**R**[6]、Cl、CN、CCH、NH$_2$、SCH$_3$、環丙基、環丁基、NH(含1或2個N的(5至6員)雜芳基)、NH(C$_{1-2}$烷基)N(CH$_3$)$_2$、氧雜環丁烷-3-基、NH-環丙基和O-環丙基；

**R**[6]為C$_{1-4}$烷基，其中所述C$_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O(C$_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、N(CH$_3$)$_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

**R**[4]選自芳基或雜芳基，其中所述芳基或雜芳基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl和**R**[6]的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、O**R**[6]、**R**[7]、**R**[8]、**R**[9]、O**R**[8]、$OCH_2$**R**[8]、C(O)**R**[8]、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2$**R**[8]、$CH(CH_3)$**R**[8]和$CH_2$**R**[8]的取代基取代；

**R**[6]為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

**R**[7]選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代，NH-環丙基，[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基，($C_{1-4}$烷基)磺醯亞胺基，$SO_2CH_3$，$OSO_2CH_3$，$C(CH_3)_2SO_2CH_3$，$SO_2NHCH_3$，$SO_2N(CH_3)_2$，味啉-4-磺醯基，4-甲基哌啡-磺醯基，味啉基，$CCCH_3$和環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代；

**R**[8]選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、**R**[6]和O**R**[6]的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

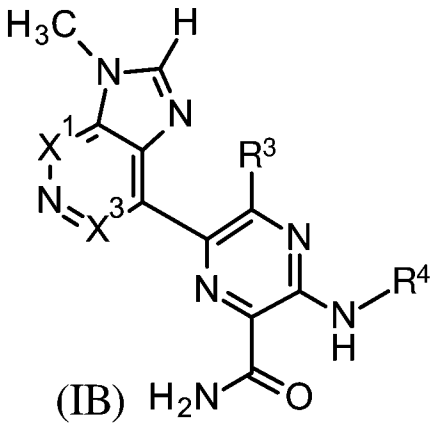
**R**[9]選自O**R**[10]、N(**R**[10])$_2$、N**R**[11]$(CH_2)_2N(CH_3)_2$、-$(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**[11]的取代基取代、-O$(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**[11]的取代基取代、和被0或1個選自$N(CH_3)_2$和$C(O)CH_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

**R**[10]獨立地選自H和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和O$C_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

**R**[11]為$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0198】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IB)** 的化合物，



(IB)

，

其中

**X**[1]和**X**[3]獨立地選自C**R**[5]；

**R**[5]係H；

**R**[3]選自**R**[6]、NH**R**[6]和環丙基；

**R**[6]係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**R**[4]選自芳基或雜芳基，其中所述芳基或雜芳基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl和**R**[6]的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、O**R**[6]、**R**[7]、**R**[8]、**R**[9]、O**R**[8]、$OCH_2$**R**[8]、C(O)**R**[8]、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2$**R**[8]、$CH(CH_3)$**R**[8]和$CH_2$**R**[8]的取代基取代；

**R**[6]為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

**R**[7]選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代，NH-環丙基，[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基，($C_{1-4}$烷基)磺醯亞胺基，$SO_2CH_3$，$OSO_2CH_3$，$C(CH_3)_2SO_2CH_3$，$SO_2NHCH_3$，$SO_2N(CH_3)_2$，味啉-4-磺醯基，4-甲基哌啡-磺醯基，味啉基，$CCCH_3$和環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代；

**R**[8]選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、**R**[6]和O**R**[6]的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、

4-甲基哌啉基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

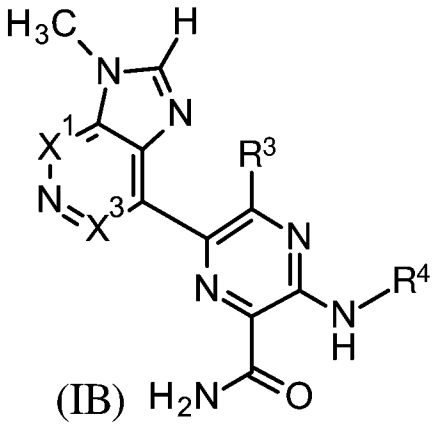
**R**$^{9}$選自$OR^{10}$、$N(R^{10})_2$、$NR^{11}(CH_2)_2N(CH_3)_2$、-$(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**$^{11}$的取代基取代、-$O(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**$^{11}$的取代基取代、和被0或1個選自$N(CH_3)_2$和$C(O)CH_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

**R**$^{10}$獨立地選自H和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

**R**$^{11}$為$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0199】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IB)** 的化合物，



(IB)

其中

**X**$^{1}$和**X**$^{3}$獨立地選自C**R**$^{5}$；

**R**$^{5}$係H；

**R**$^{3}$選自**R**$^{6}$、NH**R**$^{6}$和環丙基；

**R**$^{6}$係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**R**$^{4}$選自芳基，其中所述芳基被0或1個選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、$OR^{6}$、**R**$^{7}$、**R**$^{8}$、**R**$^{9}$、$OR^{8}$、$OCH_2R^{8}$、$C(O)R^{8}$、$C(O)CH_3$、

$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2$**R**$^8$、$CH(CH_3)$**R**$^8$和$CH_2$**R**$^8$的取代基取代；

**R**$^6$為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、$O(C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

**R**$^7$選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代，NH-環丙基，[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基，$(C_{1-4}$烷基)磺醯亞胺基，$SO_2CH_3$，$OSO_2CH_3$，$C(CH_3)_2SO_2CH_3$，$SO_2NHCH_3$，$SO_2N(CH_3)_2$，味啉-4-磺醯基，4-甲基哌啡-磺醯基，味啉基，$CCCH_3$和環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代；

**R**$^8$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、**R**$^6$和O**R**$^6$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

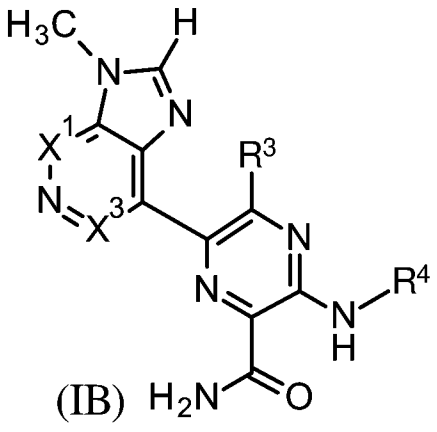
**R**$^9$選自O**R**$^{10}$、$N($**R**$^{10})_2$、N**R**$^{11}(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$-(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**$^{11}$的取代基取代、$-O(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**$^{11}$的取代基取代、和被0或1個選自$N(CH_3)_2$和$C(O)CH_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

**R**$^{10}$獨立地選自H和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

**R**$^{11}$為$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0200】 在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IB)** 的化合物，



(IB)，

其中

$\mathbf{X^1}$和$\mathbf{X^3}$獨立地選自$C\mathbf{R^5}$；

$\mathbf{R^5}$係H；

$\mathbf{R^3}$選自$\mathbf{R^6}$、$NH\mathbf{R^6}$和環丙基；

$\mathbf{R^6}$係$C_{1\text{-}4}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

$\mathbf{R^4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、$O\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、$O\mathbf{R^8}$、$OCH_2\mathbf{R^8}$、$C(O)\mathbf{R^8}$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2\mathbf{R^8}$、$CH(CH_3)\mathbf{R^8}$和$CH_2\mathbf{R^8}$的取代基取代；

$\mathbf{R^6}$為$C_{1\text{-}4}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}4}$烷基被0、1、2或3個F、$O(C_{1\text{-}2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

$\mathbf{R^7}$選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代，NH-環丙基，[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基，($C_{1\text{-}4}$烷基)磺醯亞胺基，$SO_2CH_3$，$OSO_2CH_3$，$C(CH_3)_2SO_2CH_3$，$SO_2NHCH_3$，$SO_2N(CH_3)_2$，味啉-4-磺醯基，4-甲基哌啡-磺醯基，味啉基，$CCCH_3$和環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代；

$\mathbf{R^8}$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和$O\mathbf{R^6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

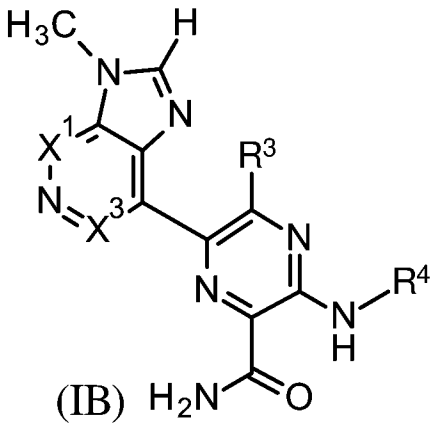
**R**[9]選自O**R**[10]、N(**R**[10])$_2$、N**R**[11](CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)$_2$、-(CH$_2$)$_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**[11]的取代基取代、-O(CH$_2$)$_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**[11]的取代基取代、和被0或1個選自N(CH$_3$)$_2$和C(O)CH$_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

**R**[10]獨立地選自H和C$_{1-2}$烷基，其中所述C$_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、NH$_2$和OC$_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述C$_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

**R**[11]為C$_{1-3}$烷基，其中所述C$_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0201】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IB)** 的化合物，



(IB)

，

其中

**X**[1]和**X**[3]獨立地選自C**R**[5]；

**R**[5]係H；

**R**[3]選自**R**[6]、NH**R**[6]和環丙基；

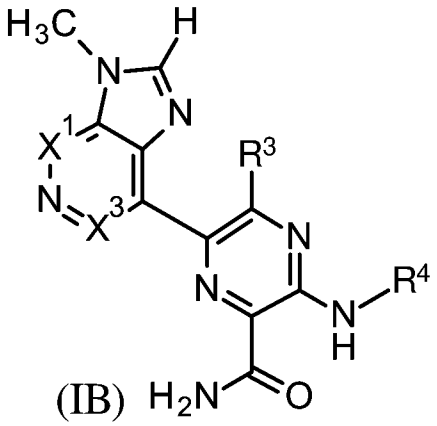
**R**[6]係C$_{1-4}$烷基，其中所述C$_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**R**[4]選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和**R**[6]的取代基和選自味啉基的取代基取代，其中所述味啉基被0、1或2個獨立地選自F、Cl、**R**[6]和O**R**[6]的取代基和0或1個選自環丙基、C(O)CH$_3$和C(O)N(CH$_3$)$_2$的取代基取代；

**R**$^{6}$為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0202】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IB)** 的化合物，



(IB)

，

其中

**X**$^{1}$和**X**$^{3}$獨立地選自C**R**$^{5}$；

**R**$^{5}$係H；

**R**$^{3}$選自**R**$^{6}$、NH**R**$^{6}$和環丙基；

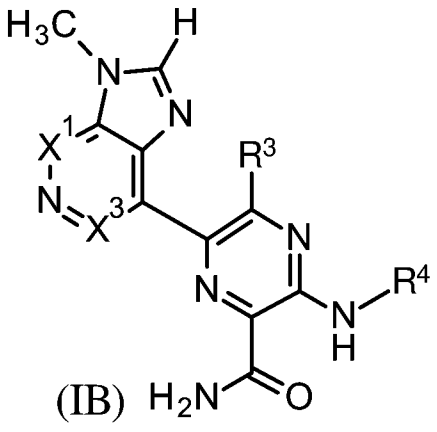
**R**$^{6}$係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**R**$^{4}$選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和選自味啉基的取代基取代，其中所述味啉基被0、1或2個獨立地選自F、Cl、**R**$^{6}$和O**R**$^{6}$的取代基和0或1個選自環丙基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

**R**$^{6}$係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0203】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IB)** 的化合物，



(IB)

其中

$\mathbf{X^1}$和$\mathbf{X^3}$獨立地選自$\mathbf{CR^5}$；

$\mathbf{R^5}$係H；

$\mathbf{R^3}$選自$\mathbf{R^6}$、$\mathbf{NHR^6}$和環丙基；

$\mathbf{R^6}$係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

$\mathbf{R^4}$選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、$\mathbf{OR^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、$\mathbf{OR^8}$、$\mathbf{OCH_2R^8}$、$\mathbf{C(O)R^8}$、$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$\mathbf{C(CH_3)_2R^8}$、$\mathbf{CH(CH_3)R^8}$和$\mathbf{CH_2R^8}$的取代基取代；

$\mathbf{R^6}$為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

$\mathbf{R^7}$選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代，NH-環丙基，[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基，($C_{1-4}$烷基)磺醯亞胺基，$SO_2CH_3$，$OSO_2CH_3$，$C(CH_3)_2SO_2CH_3$，$SO_2NHCH_3$，$SO_2N(CH_3)_2$，味啉-4-磺醯基，4-甲基哌啡-磺醯基，味啉基，$CCCH_3$和環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代；

$\mathbf{R^8}$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和$\mathbf{OR^6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、

4-甲基哌啉基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

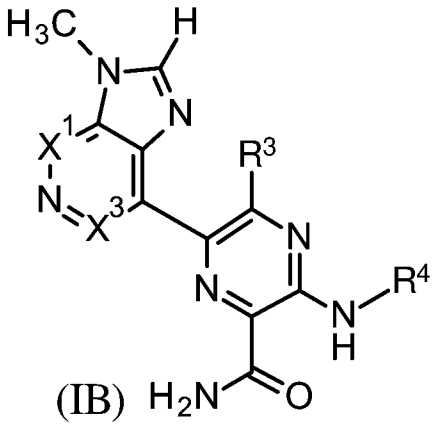
**R**[9]選自$OR^{10}$、$N(R^{10})_2$、$NR^{11}(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$-(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**[11]的取代基取代、$-O(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**[11]的取代基取代、和被0或1個選自$N(CH_3)_2$和$C(O)CH_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

**R**[10]獨立地選自H和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

**R**[11]為$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0204】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IB)** 的化合物，



(IB)

，

其中

**X**[1]和**X**[3]獨立地選自C**R**[5]；

**R**[5]係H；

**R**[3]選自**R**[6]、NH**R**[6]和環丙基；

**R**[6]係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**R**[4]選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和**R**[6]的取代基和0或1個選自$NH_2$、CN、$OR^6$、**R**[7]、**R**[8]、**R**[9]、$OR^8$、$OCH_2R^8$、$C(O)R^8$、

$C(O)CH_3$、$C(O)NHCH_3$、$CH_2C(O)NHCH_3$、$C(CH_3)_2$**R**$^8$、$CH(CH_3)$**R**$^8$和$CH_2$**R**$^8$的取代基取代；

**R**$^6$為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

**R**$^7$選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代，NH-環丙基，[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基，($C_{1-4}$烷基)磺醯亞胺基，$SO_2CH_3$，$OSO_2CH_3$，$C(CH_3)_2SO_2CH_3$，$SO_2NHCH_3$，$SO_2N(CH_3)_2$，味啉-4-磺醯基，4-甲基哌啡-磺醯基，味啉基，$CCCH_3$和環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代；

**R**$^8$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、**R**$^6$和O**R**$^6$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

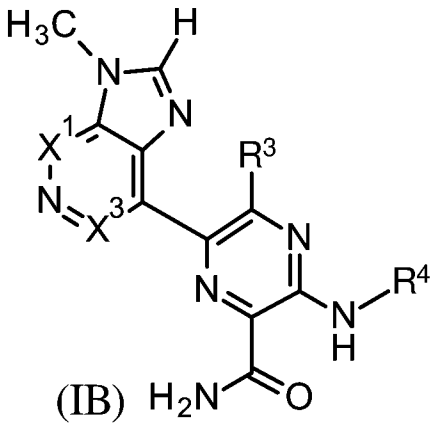
**R**$^9$選自O**R**$^{10}$、N(**R**$^{10}$)$_2$、N**R**$^{11}$$(CH_2)_2N(CH_3)_2$、-$(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**$^{11}$的取代基取代、-O$(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**$^{11}$的取代基取代、和被0或1個選自$N(CH_3)_2$和$C(O)CH_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

**R**$^{10}$獨立地選自H和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和O$C_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

**R**$^{11}$為$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0205】 在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IB)** 的化合物，



(IB)

其中

$\mathbf{X^1}$和$\mathbf{X^3}$獨立地選自$C\mathbf{R^5}$；

$\mathbf{R^5}$係H；

$\mathbf{R^3}$選自$\mathbf{R^6}$、$NH\mathbf{R^6}$和環丙基；

$\mathbf{R^6}$係$C_{1\text{-}4}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

$\mathbf{R^4}$選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和0或1個選自$O\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、$O\mathbf{R^8}$、$OCH_2\mathbf{R^8}$、$C(O)\mathbf{R^8}$和$CH_2\mathbf{R^8}$的取代基取代；

$\mathbf{R^6}$為$C_{1\text{-}4}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}4}$烷基被0、1、2或3個F、$O(C_{1\text{-}2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

$\mathbf{R^7}$選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代，NH-環丙基，[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基，($C_{1\text{-}4}$烷基)磺醯亞胺基，$SO_2CH_3$，$OSO_2CH_3$，$C(CH_3)_2SO_2CH_3$，$SO_2NHCH_3$，$SO_2N(CH_3)_2$，味啉-4-磺醯基，4-甲基哌啡-磺醯基，味啉基，$CCCH_3$和環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代；

$\mathbf{R^8}$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和$O\mathbf{R^6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

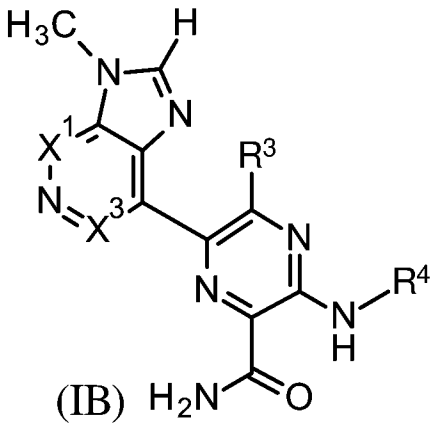
**R**[9]選自O**R**[10]、N(**R**[10])$_2$、N**R**[11](CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)$_2$、-(CH$_2$)$_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**[11]的取代基取代、-O(CH$_2$)$_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自**R**[11]的取代基取代、和被0或1個選自N(CH$_3$)$_2$和C(O)CH$_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

**R**[10]獨立地選自H和C$_{1-2}$烷基，其中所述C$_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、NH$_2$和OC$_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述C$_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；以及

**R**[11]為C$_{1-3}$烷基，其中所述C$_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0206】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IB)** 的化合物，



(IB)

，

其中

**X**[1]和**X**[3]獨立地選自C**R**[5]；

**R**[5]係H；

**R**[3]選自**R**[6]、NH**R**[6]和環丙基；

**R**[6]係C$_{1-4}$烷基，其中所述C$_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

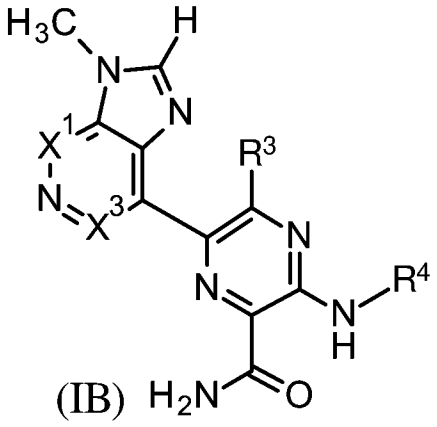
**R**[4]選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和**R**[6]的取代基和0或1個選自**R**[8]和CH$_2$**R**[8]的取代基取代；

**R**[6]為C$_{1-4}$烷基，其中所述C$_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O(C$_{1-2}$烷基)以及0或1個

選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；以及

$\mathbf{R^8}$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和$\mathbf{OR^6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；或其藥學上可接受的鹽。

【0207】 在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IB)** 的化合物，



(IB)，

其中

$\mathbf{X^1}$和$\mathbf{X^3}$獨立地選自$C\mathbf{R^5}$；

$\mathbf{R^5}$係H；

$\mathbf{R^3}$選自$\mathbf{R^6}$、$NH\mathbf{R^6}$和環丙基；

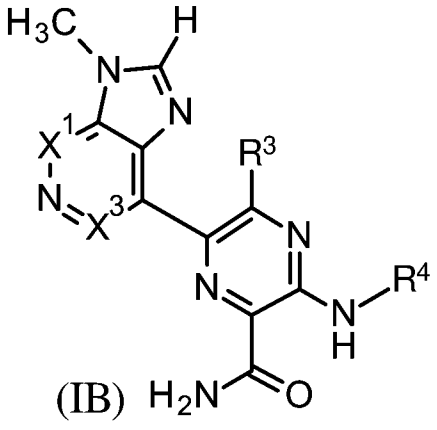
$\mathbf{R^6}$係$C_{1\text{-}4}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

$\mathbf{R^4}$選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和0或1個選自(5至8員)雜環烷基和$CH_2$(5至8員)雜環烷基的取代基取代；以及

$\mathbf{R^6}$為$C_{1\text{-}4}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}4}$烷基被0、1、2或3個F、$O(C_{1\text{-}2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0208】 在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IB)** 的化合物，



(IB)，

其中

$\mathbf{X^1}$和$\mathbf{X^3}$獨立地選自$\mathbf{CR^5}$；

$\mathbf{R^5}$係H；

$\mathbf{R^3}$選自$\mathbf{R^6}$、$\mathbf{NHR^6}$和環丙基；

$\mathbf{R^6}$係$C_{1\text{-}4}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

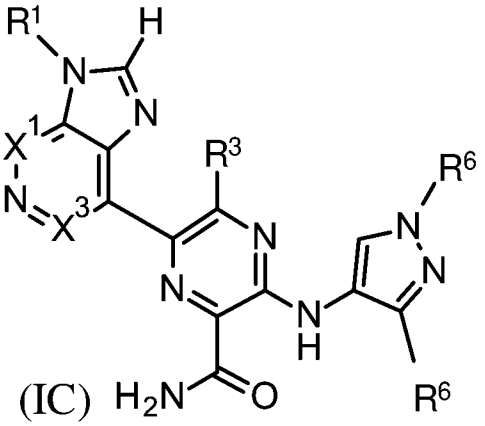
$\mathbf{R^4}$選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和$\mathbf{R^6}$的取代基和0或1個選自$\mathbf{R^7}$的取代基取代；

$\mathbf{R^6}$係$C_{1\text{-}4}$烷基，其中所述$C_{1\text{-}4}$烷基被0、1、2或3個F取代；以及

$\mathbf{R^7}$選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0209】在一個實施方式中，提供了式 **(IC)** 的化合物，



(IC)

其中

**$X^1$**和**$X^3$**獨立地選自C**$R^5$**；

**$R^5$**獨立地選自H、F、Cl和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$OC_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；

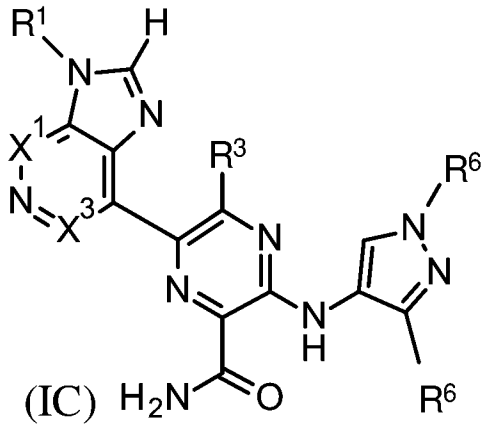
**$R^1$**為環丙基或$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**$R^3$**選自H、**$R^6$**、O**$R^6$**、NH**$R^6$**、Cl、CN、CCH、$NH_2$、$SCH_3$、環丙基、環丁基、NH(含1或2個N的(5至6員)雜芳基)、NH($C_{1-2}$烷基)N($CH_3$)$_2$、氧雜環丁烷-3-基、NH-環丙基和O-環丙基；

**$R^6$**為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、N($CH_3$)$_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0210】在進一步的實施方式中，提供了式 **(IC)** 的化合物，



(IC)

，

其中

**$X^1$**和**$X^3$**獨立地選自C**$R^5$**；

**$R^5$**獨立地選自H、F、Cl和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$OC_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；

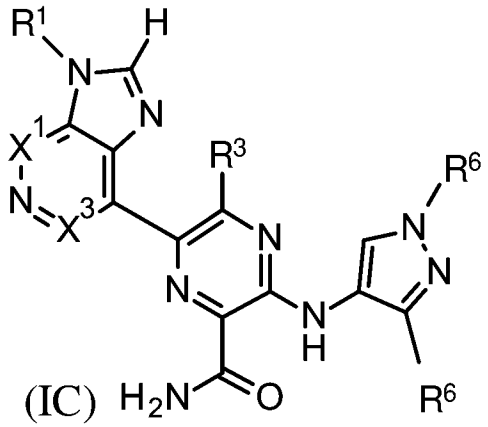
**R[1]**係$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**R[3]**選自H、**R[6]**、O**R[6]**、NH**R[6]**、Cl、CN、CCH、$NH_2$、$SCH_3$、環丙基、環丁基、NH(含1或2個N的(5至6員)雜芳基)、NH($C_{1-2}$烷基)N($CH_3$)$_2$、氧雜環丁烷-3-基、NH-環丙基和O-環丙基；

**R[6]**為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選自OH、CN、N($CH_3$)$_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0211】在進一步的實施方式中，提供了式 **(IC)** 的化合物，



(IC)

其中

**X[1]**和**X[3]**獨立地選自C**R[5]**；

**R[5]**係H；

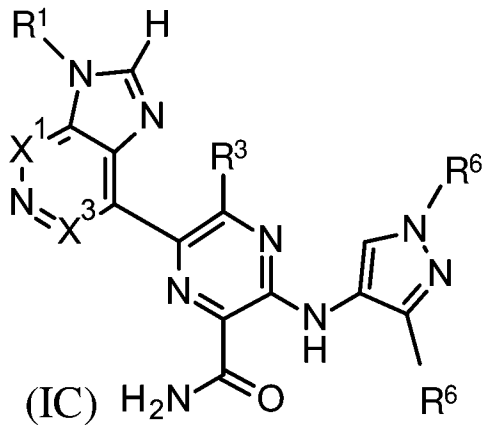
**R[1]**係$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**R[3]**選自**R[6]**、NH**R[6]**和環丙基；

**R[6]**係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0212】在又進一步的實施方式中，提供了式 **(IC)** 的化合物，



(IC)

其中

**X**[1]和**X**[3]獨立地選自C**R**[5]；

**R**[5]係H；

**R**[1]係$CH_3$；

**R**[3]係環丙基、

**R**[6]係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【0213】 可以組合一個或多個以上實施方式，來提供進一步的具體實施方式。

【0214】 在一個實施方式中，式 **(I)** 的化合物選自：

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-甲氧基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-甲基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(乙基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(環丙基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-胺基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-[[(2R)-2-羥基丙基]胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-[[(2S)-2-羥基丙基]胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2,2,2-三氟乙基胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(2,2-二氟乙基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-[2-(二甲基胺基)乙基胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(2-羥基乙基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(丙-2-炔基胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-[[rel-(1R,2R)-2-甲基環丙基]胺基]吡啡-2-甲醯胺，

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-[[rel-(1S,2S)-2-甲基環丙基]胺基]吡啡-2-甲醯胺，

5-(氰基甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-[[(2R)-2-氟丙基]胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-[[(2S)-2-氟丙基]胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(氧雜環丁烷-3-基甲基胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-乙炔基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(二氟甲基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-氯-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2-吡啶基胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(氧雜環丁烷-3-基)吡啡-2-甲醯胺，

5-乙氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(三氟甲基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-

甲醯胺，

5-[(1-甲基環丙基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-氰基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(環丙基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-胺基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-甲基-6-(1-甲基咪唑并[4,5-d]嗒啡-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-甲基-6-(7-甲基咪唑并[4,5-c]嗒啡-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(7-甲基咪唑并[4,5-c]嗒啡-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(3-乙基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(3-環丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-[3-(二氟甲基)咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基]-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(7-氯-1-甲基-苯并咪唑-4-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(7-氰基-1-甲基-苯并咪唑-4-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(3,4-二甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(2-氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(2,3-二氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(2-氟-3-甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(3-氯-2-氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(2,3,5-三氟-4-味啉代-苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(2-氟-5-甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(3,5-二氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(3-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-(3-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(3-甲基-4-味啉代-苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

3-(3,5-二甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-(3-氰基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-(3-甲氧基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[3-(二氟甲基)-4-味啉代-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(2-甲基-4-味啉代-苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

3-(2-甲氧基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-(2-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(5-甲基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(3S)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(2S)-2-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡咔-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡咔-2-甲醯胺，

3-[(5-氰基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

3-((4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)苯基)胺基)-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡咔-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡咔-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡咔-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡咔-2-甲醯胺，

3-[2-氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

3-[2,3-二氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[2,3,5-三氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡咔-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)苯胺基]吡咔-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)苯胺基]吡咔-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺，

3-苯胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[4-(二氟甲氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(4-異丙氧基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

[4-[[3-胺基甲醯基-6-(甲基胺基)-5-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-基]胺基]苯基]甲磺酸酯，

3-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[4-(2-羥基乙氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-味啉代乙氧基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺，

3-(4-胺基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[4-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[4-[雙(2-甲氧基乙基)胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(2-甲基-4-吡啶基)胺基]吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[(2-甲氧基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(7-甲基咪唑并[4,5-c]嗒啉-4-基)吡啉-2-甲醯胺鹽酸鹽，

3-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基-4-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[(2-氰基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[(1,5-二甲基-6-氧雜-3-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[[1-(二氟甲基)-6-氧雜-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-3-[4-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺雙甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-3-[4-(8-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啉-1-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啉-1-基]-3,5-二氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-3-[4-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-3-[4-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啉-1-基]-3,5-二甲基-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[4-[2-(二甲基胺基)乙基-甲基-胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺雙甲酸鹽，

3-[4-[3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺雙甲酸鹽，

3-[3-氰基-4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啉-1-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[2,3-二氟-4-[4-(4-甲基哌啉-1-基)-1-哌啶基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[[6-(4-異丙基哌啉-1-基)-5-甲基-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[[5-甲氧基-6-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]-3-吡啶基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

3-[[5-氯-6-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-3-[(6-甲基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

3-[(6-乙基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

3-[(6-異丙基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[4-[(二甲基胺基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(吡咯啶-1-基甲基)苯胺基]吡咔-2-甲醯胺雙甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡咔-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌咔-1-基)甲基]苯胺基]吡咔-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯胺基]吡咔-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-(4-甲基哌咔-1-基)乙基]苯胺基]吡咔-2-甲醯胺甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1S)-1-(4-甲基哌咔-1-基)乙基]苯胺基]吡咔-2-甲醯胺甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-味啉代乙基]苯胺基]吡咔-2-甲醯胺甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1S)-1-味啉代乙基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[1-甲基-1-(4-甲基哌啡-1-基)乙基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基-1-味啉代-乙基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺，

(R)-3-((4-((3-氟吡咯啶-1-基)甲基)苯基)胺基)-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[4-[[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[4-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[4-[[(3S)-3,4-二甲基哌啡-1-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺三甲酸鹽，

3-[4-[[(3R)-3,4-二甲基哌啡-1-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-(味啉代甲基)-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[2-氟-4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[3-氯-4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[2-氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[2,3-二氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[2-氟-4-[[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[2-氟-4-[[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[2,3-二氟-4-[[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[2-氯-4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-味啉代乙基)苯胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[2-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(吡咯啶-1-基甲基)苯胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡啉-2-甲醯胺，

3-[2-氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[2,3-二氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(3S)-4-甲基味啉-3-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺，

5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(3R)-4-甲基味啉-3-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺，

5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(2R)-4-甲基味啉-2-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺，

5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(2S)-4-甲基味啉-2-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-哌啶基氧基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺，

3-[4-[(1-乙醯基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺，

3-[4-[[1-(2-羥基乙醯基)-4-哌啶基]氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺，

3-[3,5-二氟-4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[4-[(1-異丙基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[4-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[4-[[(2R,4S)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[4-[[(2R,4S)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[4-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(4-甲基哌啡-1-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(1-甲基-4-哌啶基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-甲基咪唑-1-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基胺基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-吡啶基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[(2-亞胺基-2-氧雜-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺，

rel-(*R*)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)-3,5-二甲基-苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺，

rel-(*S*)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)-3,5-二甲基-苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[(2,2-二側氧基-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-甲氧基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[4-(1,1-二側氧基-1,4-噻啉啶-4-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[4-[[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[4-[[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基]-2-氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[4-[[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基]-2,3-二氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[4-(1,1-二側氧基-1,2-四氫噻唑-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[4-(1,1-二側氧基噻吩啶-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-(2-氟-4-甲基磺醯基-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

(R)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

(S)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

rel-(R)-3-[4-(異丙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

rel-(S)-3-[4-(異丙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[4-(三級丁基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(1-四氫哌喃-4-基吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲醯胺，

3-[(1-異丙基吡唑-4-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[[1-(1,1-二側氧基硫化環戊烷-4-基)吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[[1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[[1-(1-氰基環丙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[(1,5-二甲基吡唑-4-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-[rel-(2R)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-[rel-(2S)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-[rel-(2R)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-[rel-(2S)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[[1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[[1-(3,3-二氟丙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[[1-(3,3-二氟丙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(5-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[5-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺，

及其藥學上可接受的鹽。

【0215】 應注意，該等具體化合物中的任一種可以從任何在此提及的實施方式中被放棄。

【0216】 在一個實施方式中，提供一種用於製備式 **(I)** 之化合物或式 **(I)** 之化合物的藥學上可接受的鹽之方法，以及在其製備中使用的中間體。

【0217】 另一個實施方式係一種可藉由在此揭露之任何方法或實例獲得的產物。

醫學和藥物用途

【0218】 式 **(I)** 的化合物及其藥學上可接受的鹽係有用的，因為它們具有作為造血祖細胞激酶1（HPK1）抑制劑的藥理學活性，因此特別有用於治療或改善異常細胞增殖障礙比如癌症。

【0219】 式 **(I)** 之化合物係HPK1的抑制劑。因此，式 **(I)** 之化合物可以用作藥物，特別是用於對HPK1的抑制有反應的障礙、疾病或病症，更具體地是癌症。

【0220】在進一步的實施方式中，提供了用於治療其中抑制HPK1係有益的病症的藥物配製物，其包含式 **(I)** 之化合物或式 **(I)** 的化合物的藥學上可接受的鹽。

【0221】在進一步的實施方式中，提供了式 **(I)** 的化合物或式 **(I)** 的化合物的藥學上可接受的鹽，用於在療法尤其是在哺乳動物（特別是人）的癌症的預防或治療中使用。

【0222】在進一步的實施方式中，提供了式 **(I)** 之化合物或式 **(I)** 之化合物的藥學上可接受的鹽在製備用於治療癌症的藥物中之用途。

【0223】在又進一步的實施方式中，投與式 **(I)** 化合物或式 **(I)** 化合物的藥學上可接受的鹽導致哺乳動物，尤其是人中的HPK1活性水平降低。

【0224】當然，對於上述治療適應症，所投與的劑量將隨所使用的化合物、給藥模式和所希望的治療而變化。然而，一般來說，當以每天1 mg與2000 mg之間的固體形式的劑量投與該等化合物時獲得令人滿意的結果。

【0225】式 **(I)** 的化合物及其藥學上可接受的衍生物可以單獨施用，或以適當藥物組成物的形式使用，在該等藥物組成物中該化合物或衍生物與一種藥學上可接受的輔助劑、稀釋劑或載體混合。因此，另一個方面關於一種藥物組成物，該藥物組成物包含一種式 **(I)** 的新穎化合物或其一種藥學上可接受的鹽與一種藥學上可接受的輔助劑、稀釋劑或載體的混合物。給藥可以藉由但不限於，腸內（包括經口、舌下或直腸）、鼻內、吸入、靜脈內、局部或其他腸胃外途徑。用於選擇和製備適合的藥用配製物的常規程序描述於，例如，「製藥學—劑型設計科學（Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs）」，M. E.奧爾頓（M. E. Aulton），邱吉爾利文斯頓出版社（Churchill Livingstone），第2版2002中。該藥物組成物較佳的是包含少於80%、並且更較佳的是少於50%的式 **(I)** 的化合物或其藥學上可接受的鹽。

藥理學特性

【0226】 式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽被認為可用於預防或治療響應於HPK1抑制的障礙、疾病或病症，更具體地是癌症。

【0227】 為了避免疑問，如此處使用的，術語「治療」包括治療性和/或預防性治療。

【0228】 當在此描述的一種化合物或鹽作為用於治療一種病症的療法投與時，「治療有效量」係足以減少或完全減輕該病症的症狀或其他有害作用、治癒該病症、逆轉、完全阻止或減緩該病症的進展或降低該病症變惡化的風險的一個量。

【0229】 在此所述之化合物因此適用於該等病症的治療性和/或預防性治療兩者。

【0230】 在此所述之化合物與先前技術中已知的化合物相比具有以下優點：該等化合物可以是更有效的、毒性更低的、選擇性更高的、更有效力的，產生更少副作用，更容易被吸收和/或具有更好的藥物動力學特徵（例如更高口服生體可用率和/或更低清除率）。

組合療法

【0231】 式 (I) 的化合物或其一種藥學上可接受的鹽也可以與用於治療以上病症的其他化合物結合投與。

【0232】 在另一個實施方式中，存在組合療法，其中式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽和第二活性成分同時、依序或混合投與，以用於治療以上列舉的一種或多種病症。這種組合可以與一種或多種另外的活性成分組合使用。

【0233】 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽可與檢查點阻斷PD-(L)1軸或CTLA4聯合使用，以努力擴大對檢查點阻斷的反應率。對檢查點阻斷的原發性或繼發性抗性可能是式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽的潛在適應症。另

外的組合可包括放射、化學療法、手術、腫瘤靶向劑或其他免疫靶向劑。

【0234】 當用於組合療法時，在此考慮到，可以按單一組成物、完全分開的組成物、或它們的組合來投與式 **(I)** 的化合物或其藥學上可接受的鹽和其他活性成分。也可以預期的是，可以並行地、同時地、順序地或分開地投與活性成分。組合療法的一種或多種具體組成物和一個或多個給藥頻率將取決於多種多樣的因素，包括例如投與途徑，正治療的病症，患者的物種，當組合為單一組成物時活性成分之間的任何潛在相互作用，當它們被投與至動物患者時活性成分之間的任何相互作用，以及醫師（在人患者的背景下）、獸醫（在非人患者的背景下）、以及熟悉該項技術者已知的不同其他因素。

藥物組成物

【0235】 提供治療其中需要抑制HPK1的病症之方法，該方法包括向患有或易患這種病症的人投與治療有效量的式 **(I)** 的化合物。

【0236】 式 **(I)** 的化合物將通常經由口服、局部、腸胃外、靜脈內、肌肉內、皮下或以其他可注射方式、頰、直腸、陰道、經皮和/或鼻途徑和/或經由吸入、以包含活性成分或其一種藥學上可接受的鹽的藥用製劑形式、以一種藥學上可接受的劑型投與。取決於有待治療的紊亂和患者以及投與途徑，可以變化的劑量投與該等組成物。用於選擇和製備適合的藥用配製物的常規程序描述於，例如，「製藥學—劑型設計科學（Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs）」，M. E.奧爾頓（M. E. Aulton），邱吉爾利文斯頓出版社（Churchill Livingstone），第2版2002中。

【0237】 在人的治療性治療中式 **(I)** 的化合物的適合每日劑量係約0.0001-100 mg/kg體重，較佳的是0.01-10 mg/kg體重。

【0238】 口服配製物係較佳的，特別是片劑或膠囊，其可以藉由熟悉該項技術者已知之方法配製，以提供0.007 mg至700 mg範圍內的活性化合物的劑量。

【0239】投與的最佳劑量和頻率將取決於正治療的具體病症和它的嚴重性；患者的物種；具體患者的年齡、性別、體型和體重、以及身體狀況；腦/體重量比；患者正在使用的其他藥物；投與的途徑；配方；以及醫生和熟悉該項技術者已知的各種其他因素。

【0240】根據另一個方面，因此提供藥用配製物，該藥用配製物包含式 **(I)** 的化合物或其藥學上可接受的衍生物與藥學上可接受的輔助劑、稀釋劑或載體的混合物。式 **(I)** 之化合物可以按總配製物的重量計以從0.1%至99.5%（如從0.5%至95%）的濃度存在於藥用配製物中。

【0241】官能基的保護和去保護在 *Protective Groups in Organic Synthesis*[有機合成中的保護基團], 第4版, T.W. Greene和P.G.M. Wuts, 威利-跨科學出版社（Wiley-Interscience）(2006) 和*Protecting Groups* [保護基團], 第3版, P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (2005) 中描述。

【0242】進一步的實施方式涵蓋式 **(I)** 的化合物的藥學上可接受的鹽。

【0243】式 **(I)** 的化合物的鹽可以是有利的，這係由於一個或多個它的化學的或物理的特性，如在不同溫度和濕度下的穩定性，或在$H_2O$、油、或其他溶劑中的所希望的溶解度。在一些實例中，鹽可以用於幫助分離或純化該化合物。在一些實施方式中（特別是在該鹽旨在用於投與至動物，例如人，或係用於製造旨在用於投與至動物的化合物或鹽的試劑的情況下），該鹽係藥學上可接受的。

【0244】術語「藥學上可接受的」用於表徵如根據合理的醫學判斷，適合使用的一個部分（例如，鹽、劑型、或賦形劑）。一般來說，一個藥學上可接受的部分具有超過該部分可能具有的任何有害作用的一個或多個益處。有害作用可以包括例如過度毒性、刺激、過敏反應、以及其他問題和併發症。

【0245】在該化合物具有足夠鹼性的情況下，藥學上可接受的鹽包括但不限於無機或有機酸加成鹽。

【0246】 有關合適鹽的評論，請參閱Berge等人, *J. Pharm. Sci.*[藥物科學雜誌], **1977**, *66*, 1-19或*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, selection and use* [藥用鹽手冊：性質、選擇和使用], P.H. Stahl, P.G. Vermuth, IUPAC, Wiley-VCH, **2002**。

【0247】 在一種酸共形成劑（co-former）在室溫為固體並且在式 **(I)** 的化合物與這種酸共形成劑之間不存在質子轉移或僅存在部分質子轉移的情況下，可以產生該共形成劑與具式 **(I)** 的化合物的共晶體而不是鹽。在此涵蓋式 **(I)** 之化合物的所有這類共晶體形式。

【0248】 還應瞭解，式 **(I)** 的某些化合物可以以溶劑化形式（例如水合物）存在，包括式 **(I)** 的化合物的藥學上可接受的鹽的溶劑化物。

【0249】 在另一個實施方式中，某些式 **(I)** 的化合物可以作為外消旋物和外消旋混合物、單一鏡像異構物、單獨非鏡像異構物和非鏡像異構物混合物存在。某些式 **(I)** 的化合物還可以包含鍵聯（例如，碳-碳鍵、碳-氫鍵如醯胺鍵），其中鍵旋轉圍繞該具體鍵聯受限制，例如由一個環鍵或雙鍵的存在而產生的限制。可以使用常規技術，例如層析法或分步結晶來分離立體異構物，或者該等立體異構物可以藉由立體選擇合成來製備。

【0250】 在另一個實施方式中，式 **(I)** 的化合物涵蓋式 **(I)** 的化合物的任何同位素標記的（或「放射性標記的」）衍生物。這樣一種衍生物係式 **(I)** 的化合物的衍生物，其中一個或多個原子被具有不同於在自然中典型發現的原子質量或質量數的原子質量或質量數的原子取代。可以被併入的同位素的實例包括$^{2}H$（對於氘還被書寫為「D」）。

【0251】 在另一個實施方式中，式 **(I)** 的化合物可以按前驅藥形式投與，該前驅藥在人或動物體內分解以便得到式 **(I)** 的化合物。

【0252】 各種形式的前驅藥係在本領域已知的。針對前驅藥衍生物的實

例，參見：藥物發現自然評論（*Nature Reviews Drug Discovery*）**2008**，*7*，255以及其中引用的參考文獻。

【0253】 中間體化合物還可以按鏡像異構物形式存在並且可以用作純化的鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋物或混合物。

藥理學活性

測定描述

【0254】 **HPK1、GLK和LCK $IC_{50}$測定：**在昆蟲細胞中表現的純化的N末端GST標記的重組人HPK1、GLK和LCK酶的活性（HPK1：胺基酸1-346，賽默飛世爾科技公司（ThermoFisher Scientific），#PV6356，卡爾斯巴德（Carlsbad），加利福尼亞州；GLK：胺基酸1-380，賽默飛世爾科技公司，#PV6351，卡爾斯巴德，加利福尼亞州；LCK：全長，艾博抗公司（Abcam），#ab79626，劍橋，麻塞諸塞州）使用ADP-Glo Max Assay（普洛麥格（Promega），#V7002，麥迪森，威斯康辛州）（這係一種發光的ADP檢測測定）藉由量化激酶反應中產生的ADP數量在體外測定。

【0255】 產生的發光信號與在存在和不存在一種或多種化合物的情況下激酶測定中產生的ADP濃度成比例，並與激酶活性相關。將兩微升（μl）酶混合物（由10 nM HPK1、30 nM GLK、或2 nM LCK在1x反應緩衝液（50 mM HEPES（pH 7.2）、1 mM DL-二硫蘇糖醇（DTT）、0.005%（vol/vol）Brij35，20 mM MgCl2）中的混合物組成）與0.1 μl化合物（其劑量分別為100、31.25、12.5、3.19、1、0.32、0.1、0.032、0.01和0.003 μM最終測試濃度）點樣到Greiner 384孔低容量板中，並在室溫預孵育30分鐘。用2 μl肽底物/ATP混合物活化酶促反應（對於HPK1：10 μM LRRKtide（RLGRDKYKTLRQIRQ-醯胺；劍橋研究生化公司（Cambridge Research Biochemicals），比林厄姆（Billingham），英國），30 μM ATP；對於GLK：14 μM LRRKtide，60 μM ATP；對於LCK：100 μM LCKtide

（EQEDEDEPEGIYGVLE-醯胺；英特訊公司（Intonation），波士頓，麻塞諸塞州），50 μM ATP）在1x反應緩衝液中，室溫孵育60分鐘。添加4 μl ADP-Glo試劑以終止反應並耗盡剩餘的ATP，並在室溫孵育60分鐘。最後，添加8 μl ADP-Glo Max檢測試劑，同時將ADP轉化為ATP，並在室溫孵育60分鐘。使用螢光素酶/螢光素反應將新合成的ATP轉化為光。發光由PHERAstar FSX讀板器（BMG實驗室技術公司（BMG LABTECH），卡裡（Cary），北卡羅來納州）讀取，數據由PHERAstar FSX MARS數據分析軟體捕獲。使用GeneData Screener（基因數據公司（GeneData AG），巴塞爾，瑞士）處理$IC_{50}$值。

**T細胞測定**

**材料**

RPMI 1640（西格瑪公司（Sigma）R5886）

熱滅活FBS（吉博科公司（Gibco）10270-10

麩醯胺酸100X（賽默飛世爾公司35050061）

HEPES 1M（賽默飛世爾公司15630080）

杜爾貝科PBS （西格瑪公司D8537）

MultiCyt® QBeads® Human PlexScreen（2）Plex用於1 x 384板（賽多利斯公司（Sartorius）90602）

Ultra-LEAF™純化的抗人CD28抗體（生物傳奇公司（Biolegend）302933）

CD3單克隆抗體（OKT3），功能級，eBioscience™（賽默飛世爾公司16-0037-85）

β-巰基乙醇（西格瑪公司M3148）

碘化丙啶（艾博抗公司（Abcam）ab14083）

Pen/Strep（西格瑪公司P0781）

非必需胺基酸（西格瑪公司M7145）

丙酮酸鈉（西格瑪公司S8636）

**T細胞培養基製備**

RPMI 1640+熱滅活FBS 10% + Glutamax（100X）1% + Pen/Strep 1% + 非必需胺基酸1% + 1M HEPES使原始培養基達到100 mM終濃度

丙酮酸鈉1% + 1.75 ul 14.3 M原溶液β-巰基乙醇

**方法**

【0256】冷凍保存的人CD3+ T細胞在溫熱的T細胞培養基中過夜回收。將回收的T細胞以每孔70000個細胞接種在384孔黑色/透明圓底超低附著球體微孔板（康寧公司（Corning）3830）中。使用Bravo液體處理器將測定就緒的384孔板（葛萊娜公司（Greiner）781280）中的化合物添加至接種的T細胞。然後將T細胞置於37°C的加濕培養箱中1小時。在孵育結束時，將細胞轉移到包被有抗CD3抗體（PBS中的5 ug/mL抗CD3，4°C過夜孵育）的384孔平底板（葛萊娜公司781090）中。T細胞培養基中的抗CD28抗體也藉由Bravo液體處理器以5 ug/mL或1 ug/mL以供體依賴的方式添加至細胞。然後將T細胞在37°C的加濕培養箱中培養4小時。孵育4小時後，使用Bravo液體處理器將細胞培養上清液收集到v形底384孔板（葛萊娜公司781280）中。使用IL2 MultiCyt® QBeads®套組（kit）在iQue Screener流式細胞儀（賽多利斯公司）上檢測IL2。簡而言之，捕獲珠在提供的捕獲珠稀釋劑中稀釋50倍。使用賽默飛世爾公司多通道移液器將10 ul/孔的稀釋捕獲珠添加到v形底384孔板（葛萊娜公司781280）的每個孔中。使用Bravo液體處理器，將10 ul細胞培養上清液轉移到帶有稀釋捕獲珠的v形底板。然後將板密封在箔中並在室溫在設置為900 rpm的板振盪器上孵育1小時。孵育結束時，使用賽默飛世爾公司多通道移液器將10 µL/孔的提供的檢測試劑添加到孔中。然後將板密封在箔中並在室溫再次在設置為900 rpm的板振盪器上孵育2小時，然後藉由iQue Screener檢測。iQue Screener流式細胞儀使用與IL2 MultiCyt® QBeads®套組

一起提供的預配置分析模板來檢測每個樣本孔中的IL2。

【0257】 實例化合物的$IC_{50}$/$EC_{50}$值列於下文**表1**中。

[**表1**]

| 實例編號 | HPK1 $IC_{50}$（μM） | GLK $IC_{50}$（μM） | LCK $IC_{50}$（μM） |
|---|---|---|---|
| **1** | 0.031 | 1.664 | 5.135 |
| **2** | < 0.005 | 0.158 | 19.788 |
| **3** | < 0.003 | 0.154 | 3.836 |
| **4** | < 0.004 | 0.154 | 24.221 |
| **5** | < 0.003 | 0.149 | 3.902 |
| **6** | < 0.003 | 0.089 | 4.336 |
| **7** | < 0.003 | 0.057 | 3.077 |
| **8** | < 0.003 | 0.023 | 0.781 |
| **9** | 0.006 | 0.459 | 18.339 |
| **10** | < 0.003 | 0.216 | 2.504 |
| **11** | < 0.006 | 0.173 | 2.479 |
| **12** | < 0.003 | 0.133 | > 100.000 |
| **13** | 0.007 | 0.442 | 2.328 |
| **14** | < 0.004 | 0.277 | 1.025 |
| **15** | < 0.003 | 0.079 | 1.236 |
| **16** | < 0.003 | 0.086 | 10.256 |
| **17** | < 0.004 | 0.258 | 14.037 |
| **18** | < 0.003 | 0.171 | 1.286 |
| **19** | < 0.004 | 0.570 | > 100.000 |
| **20** | 0.004 | 0.373 | 2.431 |
| **21** | 0.004 | 0.373 | 5.129 |
| **22** | < 0.003 | 0.182 | 6.438 |
| **23** | < 0.003 | 0.240 | 2.559 |
| **24** | 0.005 | 0.401 | 4.662 |
| **25** | < 0.003 | 0.188 | 1.702 |
| **26** | 0.006 | 2.108 | 6.614 |
| **27** | < 0.003 | 0.114 | 11.162 |
| **28** | < 0.003 | 0.077 | 31.397 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **29** | 0.007 | 0.618 | 7.242 |
| **30** | < 0.003 | 0.235 | 1.039 |
| **31** | < 0.003 | 0.056 | 0.285 |
| **32** | < 0.003 | 0.057 | 0.245 |
| **33** | < 0.003 | 0.166 | 3.799 |
| **34** | 0.012 | 0.489 | 10.422 |
| **35** | 0.005 | 0.072 | 0.056 |
| **36** | 0.009 | 0.198 | 9.033 |
| **37** | < 0.003 | 0.010 | 0.108 |
| **38** | < 0.004 | 0.021 | 2.241 |
| **39** | < 0.005 | 0.248 | > 33.858 |
| **40** | < 0.003 | 0.019 | 0.756 |
| **41** | < 0.003 | 0.004 | 0.189 |
| **42** | < 0.003 | 0.018 | 1.261 |
| **43** | 0.012 | 0.478 | 4.586 |
| **44** | < 0.003 | 0.034 | 3.931 |
| **45** | < 0.004 | 0.023 | 0.504 |
| **46** | < 0.003 | 0.033 | 1.089 |
| **47** | < 0.003 | 0.056 | 1.762 |
| **48** | < 0.003 | 0.038 | 0.686 |
| **49** | < 0.003 | 0.084 | 11.171 |
| **50** | < 0.003 | 0.039 | 2.249 |
| **51** | 0.024 | 0.475 | > 50.731 |
| **52** | < 0.004 | 0.081 | > 7.192 |
| **53** | < 0.004 | 0.016 | 8.460 |
| **54** | < 0.003 | 0.018 | > 100.000 |
| **55** | < 0.004 | 0.011 | 15.537 |
| **56** | < 0.004 | 0.641 | > 100.000 |
| **57** | < 0.003 | 0.195 | > 46.994 |
| **58** | 0.009 | 0.087 | 14.107 |
| **59** | < 0.003 | 0.026 | 6.445 |
| **60** | < 0.003 | < 0.003 | 0.727 |
| **61** | < 0.003 | 0.008 | 1.092 |
| **62** | < 0.004 | 0.035 | 16.537 |
| **63** | < 0.003 | 0.008 | 14.470 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **64** | < 0.005 | 0.066 | 3.562 |
| **65** | < 0.003 | 0.010 | 0.989 |
| **66** | < 0.004 | 0.642 | 4.908 |
| **67** | 0.087 | 14.559 | 66.179 |
| **68** | 0.005 | 0.313 | 1.887 |
| **69** | < 0.003 | 0.045 | 4.410 |
| **70** | < 0.003 | 0.021 | 1.019 |
| **71** | < 0.003 | 0.020 | 3.519 |
| **72** | 0.004 | 0.014 | 0.562 |
| **73** | 0.005 | 0.144 | > 100.000 |
| **74** | 0.004 | 0.035 | 1.432 |
| **75** | < 0.003 | 0.050 | 7.391 |
| **76** | < 0.003 | 0.014 | 1.178 |
| **77** | < 0.003 | 0.031 | 1.554 |
| **78** | 0.006 | 0.174 | 12.662 |
| **79** | < 0.004 | 0.023 | 28.610 |
| **80** | < 0.003 | 0.098 | > 100.000 |
| **81** | < 0.003 | 0.034 | 2.235 |
| **82** | < 0.003 | 0.034 | 2.397 |
| **83** | < 0.005 | 0.062 | 4.832 |
| **84** | < 0.003 | 0.131 | 8.884 |
| **85** | < 0.003 | 0.111 | 0.842 |
| **86** | < 0.003 | 0.005 | 0.091 |
| **87** | < 0.003 | 0.034 | 1.705 |
| **88** | < 0.003 | 0.037 | 1.221 |
| **89** | < 0.003 | 0.048 | 3.151 |
| **90** | < 0.003 | 0.017 | 0.487 |
| **91** | < 0.003 | 0.069 | 2.660 |
| **92** | < 0.003 | 0.019 | 0.773 |
| **93** | < 0.003 | 0.302 | 12.661 |
| **94** | < 0.003 | 0.025 | 1.160 |
| **95** | < 0.003 | 0.036 | 0.761 |
| **96** | < 0.003 | 0.091 | > 100.000 |
| **97** | < 0.003 | 0.050 | 5.209 |
| **98** | < 0.003 | 0.035 | > 100.000 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **99** | < 0.003 | 0.294 | > 100.000 |
| **100** | < 0.003 | < 0.009 | 2.853 |
| **101** | < 0.004 | 0.116 | > 20.916 |
| **102** | 0.005 | 0.564 | > 100.000 |
| **103** | < 0.005 | 0.572 | 11.746 |
| **104** | < 0.003 | 0.075 | 28.297 |
| **105** | 0.008 | 2.211 | 18.644 |
| **106** | < 0.003 | 0.014 | 0.557 |
| **107** | < 0.003 | < 0.004 | 0.235 |
| **108** | < 0.004 | 0.043 | 1.063 |
| **109** | < 0.003 | < 0.004 | 0.869 |
| **110** | < 0.003 | 0.011 | 0.310 |
| **111** | < 0.003 | 0.027 | 0.768 |
| **112** | < 0.003 | 0.005 | 1.355 |
| **113** | < 0.003 | 0.035 | 0.484 |
| **114** | < 0.003 | 0.028 | 0.922 |
| **115** | < 0.003 | < 0.003 | 0.197 |
| **116** | < 0.003 | < 0.005 | 6.386 |
| **117** | < 0.003 | 0.008 | 0.642 |
| **118** | < 0.003 | 0.066 | 1.266 |
| **119** | < 0.003 | 0.015 | 0.916 |
| **120** | < 0.003 | 0.013 | 1.216 |
| **121** | < 0.005 | 0.120 | 6.640 |
| **122** | < 0.003 | 0.033 | 1.382 |
| **123** | < 0.003 | 0.036 | 1.593 |
| **124** | < 0.004 | 0.022 | 0.291 |
| **125** | < 0.003 | 0.025 | 0.401 |
| **126** | < 0.003 | 0.016 | 0.440 |
| **127** | < 0.003 | 0.012 | 0.390 |
| **128** | < 0.003 | 0.012 | 0.211 |
| **129** | < 0.003 | 0.005 | 0.078 |
| **130** | < 0.003 | 0.005 | 0.107 |
| **131** | < 0.003 | 0.006 | 0.094 |
| **132** | < 0.003 | 0.006 | 0.173 |
| **133** | < 0.003 | 0.006 | 0.102 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **134** | < 0.004 | < 0.004 | 0.099 |
| **135** | < 0.003 | 0.020 | 0.385 |
| **136** | < 0.003 | 0.014 | 0.410 |
| **137** | < 0.003 | 0.036 | 2.216 |
| **138** | < 0.003 | 0.016 | 0.353 |
| **139** | < 0.003 | 0.010 | 0.203 |
| **140** | < 0.003 | 0.071 | 2.202 |
| **141** | < 0.003 | 0.047 | 3.373 |
| **142** | < 0.003 | 0.008 | 0.263 |
| **143** | < 0.003 | 0.049 | 4.579 |
| **144** | < 0.003 | 0.039 | > 41.939 |
| **145** | < 0.003 | 0.215 | 3.119 |
| **146** | < 0.003 | 0.097 | 2.179 |
| **147** | < 0.003 | 0.062 | > 100.000 |
| **148** | < 0.003 | 0.220 | 12.224 |
| **149** | < 0.003 | 0.012 | 0.390 |
| **150** | < 0.003 | 0.016 | 0.634 |
| **151** | < 0.003 | < 0.003 | 0.038 |
| **152** | < 0.003 | 0.004 | 0.057 |
| **153** | < 0.003 | 0.024 | 0.333 |
| **154** | < 0.003 | 0.017 | 0.466 |
| **155** | < 0.003 | 0.030 | 0.485 |
| **156** | < 0.003 | 0.085 | 6.775 |
| **157** | < 0.004 | 0.110 | > 100.000 |
| **158** | < 0.003 | 0.041 | 5.710 |
| **159** | 0.006 | 0.074 | 4.504 |
| **160** | 0.012 | 0.151 | 13.247 |
| **161** | 0.005 | 0.083 | 8.202 |
| **162** | < 0.003 | 0.007 | 0.284 |
| **163** | < 0.003 | 0.005 | 0.493 |
| **164** | < 0.003 | < 0.006 | 0.188 |
| **165** | < 0.003 | 0.012 | 0.627 |
| **166** | < 0.003 | 0.017 | 0.213 |
| **167** | < 0.003 | < 0.003 | 0.031 |
| **168** | < 0.003 | 0.004 | 0.244 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **169** | < 0.003 | 0.005 | 0.181 |
| **170** | 0.011 | 0.099 | 7.891 |
| **171** | < 0.003 | 0.082 | 3.481 |
| **172** | 0.011 | 0.135 | 5.633 |
| **173** | 0.012 | 0.101 | 7.444 |
| **174** | < 0.003 | 0.138 | 1.582 |
| **175** | < 0.003 | 0.074 | 1.207 |
| **176** | < 0.003 | 0.016 | 0.384 |
| **177** | < 0.003 | 0.091 | > 100.000 |
| **178** | < 0.003 | 0.022 | 3.198 |
| **179** | < 0.003 | 0.018 | 0.324 |
| **180** | < 0.003 | 0.125 | 19.661 |
| **181** | < 0.003 | 0.061 | > 43.686 |
| **182** | < 0.003 | 0.087 | > 38.104 |
| **183** | < 0.003 | 0.009 | 1.057 |
| **184** | < 0.003 | < 0.004 | 0.867 |
| **185** | < 0.003 | < 0.003 | 0.168 |
| **186** | < 0.003 | 0.010 | 1.052 |
| **187** | < 0.003 | 0.008 | 0.698 |
| **188** | < 0.003 | 0.029 | 1.040 |
| **189** | < 0.003 | 0.065 | 33.036 |
| **190** | < 0.003 | 0.050 | 20.823 |
| **191** | < 0.003 | 0.012 | 1.266 |
| **192** | < 0.003 | 0.007 | 0.977 |
| **193** | < 0.003 | 0.085 | > 54.311 |
| **194** | < 0.003 | 0.010 | 0.541 |
| **195** | < 0.003 | 0.030 | 0.701 |
| **196** | < 0.003 | 0.021 | 0.679 |
| **197** | < 0.003 | 0.012 | 0.693 |
| **198** | < 0.003 | 0.008 | 0.513 |
| **199** | < 0.003 | < 0.004 | 0.287 |
| **200** | < 0.003 | 0.011 | 0.410 |
| **201** | < 0.003 | 0.164 | 1.402 |
| **202** | < 0.003 | 0.022 | 0.222 |
| **203** | < 0.003 | 0.034 | 0.471 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **204** | 0.005 | 0.176 | 0.694 |
| **205** | < 0.003 | 0.007 | 0.033 |
| **206** | < 0.007 | 0.238 | 8.482 |
| **207** | < 0.003 | 0.306 | > 100.000 |
| **208** | < 0.003 | 0.620 | > 100.000 |
| **209** | 0.005 | 0.993 | > 100.000 |
| **210** | 0.009 | 0.805 | 9.901 |
| **211** | < 0.003 | 1.089 | > 95.971 |
| **212** | < 0.003 | 0.091 | 5.132 |
| **213** | < 0.003 | 0.185 | > 100.000 |
| **214** | 0.004 | 0.175 | 2.253 |
| **215** | < 0.003 | 0.158 | 17.384 |
| **216** | < 0.003 | 0.194 | 8.431 |
| **217** | < 0.005 | 0.490 | > 31.890 |
| **218** | < 0.003 | 0.141 | 2.321 |
| **219** | < 0.004 | 0.061 | 3.685 |
| **220** | < 0.003 | 0.322 | 7.320 |
| **221** | < 0.003 | 0.248 | 6.274 |
| **222** | < 0.003 | 0.148 | 1.436 |
| **223** | < 0.003 | 0.103 | 1.307 |
| **224** | < 0.003 | 0.050 | 2.262 |
| **225** | < 0.003 | 0.141 | 1.733 |
| **226** | < 0.003 | 0.094 | 2.318 |
| **227** | < 0.003 | 0.266 | 7.153 |
| **228** | < 0.003 | 0.120 | 1.221 |
| **229** | 0.003 | 0.158 | 5.191 |
| **230** | < 0.003 | 0.036 | 0.274 |
| **231** | < 0.004 | 0.091 | 3.685 |
| **232** | 0.004 | 0.050 | 0.335 |

[表2]

| 實例編號 | IL-2 $EC_{50}$（nM） | Max IL-2 conc（nM） | Flow pSLP76 $EC_{50}$（nM） | WB pSLP76 $EC_{50}$（nM） |
|---|---|---|---|---|
| **8** | 23 | 370 | 16 | 18 |
| **52** | 127 | 3330 | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **146** | 23 | 370 | 65 | |
| **148** | 325 | 3330 | 1080 | |
| **206** | 91 | 1110 | 440 | 320 |
| **207** | 155 | 3330 | | |
| **211** | 276 | 3330 | | 340 |
| **212** | 90 | 1110 | 70 | 105 |
| **213** | 53 | 1110 | 50 | |
| **215** | 155 | 3330 | 180 | 150 |
| **216** | 107 | 3330 | 135 | 115 |
| **224** | 120 | 3330 | | |

實例

【0258】 以下實例係非限制性實例。

【0259】 在此使用以下縮略語：

BINAP (2,2′-雙(二苯基膦基)-1,1′-聯萘基)，也稱為[1-(2-二苯基磷烷基-1-萘基)-2-萘基]-二苯基-磷烷

BrettPhos 二環己基-[3,6-二甲氧基-2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷

BrettPhos Pd G3 [(二環己基-[3,6-二甲氧基-2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]甲磺酸鈀(II)

cataCXium A 雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷

cataCXium A Pd G2 氯[(雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷)-2-(2-胺基聯苯基)]鈀(II)

cataCXium A Pd G3 [(雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]甲磺酸鈀(II)

dba 二亞苄基丙酮，也稱為(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮

DCE 1,2-二氯乙烷

DCM 二氯甲烷

DIPEA N,N-二異丙基乙胺，也稱為N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺

DMF N,N-二甲基甲醯胺

| | |
|---|---|
| DPEPhos | [2-(2-二苯基磷烷基苯氧基)苯基]-二苯基-磷烷 |
| DSC | 差示掃描量熱法 |
| HATU | 六氟磷酸鹽氮雜苯并三唑四甲基脲鎓，也稱為N,N,N',N'-四甲基-1-(3-氧化三唑并[4,5-b]吡啶-3-鎓-1-基)甲烷二胺；六氟磷酸鹽 |
| DIAD | 偶氮二甲酸二異丙酯，也稱為(NE)-N-異丙氧基羰基亞胺基胺基甲酸異丙酯 |
| DMA | N,N-二甲基乙醯胺 |
| DMAP | N,N-二甲基胺基吡啶，又稱N,N-二甲基吡啶-4-胺 |
| DMSO | 二甲亞碸 |
| Dppf | 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵，也稱為(二茂鐵-1,1'-二基)雙(二苯基磷烷) |
| DTBAD | 二三級丁基偶氮二甲酸酯，也稱為三級丁基(NE)-N-三級丁氧基羰基亞胺基胺基甲酸酯 |
| EPhos | 二環己基-[2-異丙氧基-6-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷 |
| EPhos Pd G4 | [(二環己基-[2-異丙氧基-6-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷)-2-(2'-甲基胺基-1,1'-聯苯基)]甲磺酸鈀(II) |
| ES | 電灑 |
| HPLC | 高效液相層析法 |
| IPA | 異丙醇，也稱為丙-2-醇 |
| $Ir(dFCF_3ppy)_2$（dtbbpy） | [4,4'-*雙*(1,1-二甲基乙基)-2,2'-聯吡啶-*N*1,*N*1']*雙*[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-*N*]苯基-C]六氟磷酸銥(III) |
| LCMS | 液相層析法-質譜法 |
| mCPBA | *間*-氯過苯甲酸，也稱為3-氯苯碳過氧酸 |
| MDAP | 質量導向的自動化純化 |

| | |
|---|---|
| MHz | 兆赫 |
| MTBE | 甲基三級丁基醚，也稱為2-甲氧基-2-甲基-丙烷 |
| *m/z* | 質量除以電荷 |
| NMP | 1-甲基吡咯啶-2-酮 |
| NMR | 核磁共振 |
| $PCy_3$ Pd G3 | [(三環己基磷烷)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]甲磺酸鈀(II) |
| Pd-PEPPSI-IPent | [(二(1-金剛烷基)-丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]甲磺酸鈀(II) |
| $sCO_2$ | 超臨界二氧化碳 |
| SFC | 超臨界流體層析法 |
| TBAF | 四丁基氟化銨 |
| t-BuXPhos | 二三級丁基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷 |
| t-BuXPhos Pd G3 | [(二三級丁基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]甲磺酸鈀(II) |
| TFA | 2,2,2-三氟乙酸 |
| TGA | 熱重分析 |
| THF | 四氫呋喃 |
| XantPhos | (5-二苯基磷烷基-9,9-二甲基-氧雜蒽-4-基)-二苯基-磷烷 |
| XantPhos Pd G3 | [((5-二苯基磷烷基-9,9-二甲基-氧雜蒽-4-基)-二苯基-磷烷)-2-(2′-胺基-1,1′-聯苯基)]甲磺酸鈀(II) |
| Xphos | 二環己基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷 |
| XPhos Pd G3 | (二環己基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷)[2-(2′-胺基-1,1′-聯苯基)]甲磺酸鈀(II) |

使用以下一般實驗程序：

【0260】除非另有說明，否則操作均在室溫進行，即在18至25攝氏度的範圍內。

【0261】使用旋轉蒸發器在減壓（4.5-30 mmHg）下使用上至60°C浴溫度進行有機溶劑的蒸發。

【0262】一般而言，反應過程之後是TLC或液相層析/質譜，並且給出的反應時間僅用於說明。

【0263】給出產率僅用於說明，並且不一定係可以藉由勤奮製程開發而獲得的那些。如果需要更多材料，則重複製備。

【0264】使用Biotage微波小瓶在Biotage Initiator或Emrys Optimizer中進行微波反應。

【0265】矽膠層析在Biotage Selekt、Biotage Isolera或Teledyne ISCO Combiflash Companion自動純化儀器上進行，使用Biotage Sfar、Biotage SNAP、Agela Claricep、RediSep Rf Gold Silica或Buchi FlashPure柱，尺寸範圍適當地為5 g至300 g。

【0266】反相層析在Biotage Selekt、Biotage Isolera、Teledyne ISCO Combiflash Companion或Agela Technologies自動純化儀器上進行，使用Biotage Sfar C18 Duo、RediSep Rf C18或RediSep Rf Gold C18柱，尺寸範圍適當地為5 g至300 g。

【0267】MDAP純化係在配備Agilent InfinityLab LC/MSD的Agilent 1260 Infinity II（自動進樣器、DAD、四元泵和等度泵）和Agilent 1290 Infinity II（製備泵和級分收集器）上進行。柱和梯度在實例中指定。

【0268】在裝有Acquity QDa質譜檢測器的Waters FractionLynx系統或包含裝有QDa或SQ Detector 2 ESCi質譜儀的Waters 2545、2767和2489的儀器上進行製備型HPLC純化。柱和梯度在實例中指定。

【0269】在以下上進行製備型和分析型SFC純化：Sepiatec Prep SFC 100、Sepiatec Prep SFC 250、Waters Prep 100、Waters SFC Method Station X5、Waters Acquity UPC$^2$、Berger Multigram III、裝有Xevo TQ-S微型三重四極桿質譜儀的Waters Acquity UPC$^2$、Waters Prep 80、Waters Prep 150或Waters Prep 350。柱和梯度在實例中指定。

【0270】使用Waters PoraPak Rxn CX柱進行離子交換層析。

【0271】$^1$H NMR測量在Bruker Avance Neo 300、Bruker Avance III 300、Bruker Avance III HD 300、Bruker Avance III 400、Bruker Avance III HD 400、Jeol JNM-ECZ400S/L1、Bruker AV3HD nano 400、Bruker NEO 500或Bruker DRK 500光譜儀（分別在300、300、300、400、400、400、400、500和500 MHz的1H頻率下運行）上進行。實驗典型地在27攝氏度記錄。如DOI: 10.1006/snmr.2002.0063中所述，根據IUPAC 2001指南參考位移。在大多數情況下，根據氘化溶劑的殘留$^1$H化學位移，在數據處理過程中重新參考了位移。

【0272】UPLC-MS使用以下之一進行：1）Waters Acquity UPLC和Waters SQD質譜儀（柱溫30攝氏度，UV檢測 = 210-400 nm，質譜 = 正/負切換的ESI），流速為1 mL/min，溶劑梯度為經1.5分鐘2%至98% B（平衡回到起始條件時的總執行時間2分鐘），其中A = 在水中的0.1%甲酸和B = 在乙腈中的0.1%甲酸（對於酸工作）或A = 在水中的0.1%氫氧化銨和B = 乙腈（對於鹼工作）。對於酸分析，使用的柱係Waters Acquity HSS T3，1.8微米，2.1 mm x 30 mm；對於鹼分析，使用的柱係Waters Acquity BEH C18，1.7微米，2.1 mm x 30 mm；或2) Shimadzu LCMS-2020，採用在正離子檢測模式下的電灑電離，配備20ADXR泵、SIL-20ACXR自動進樣器、CTO-20AC柱溫箱、M20A PDA檢測器和LCMS 2020 MS檢測器，使用以下三種條件之一：a) Halo C18柱（2.0微米，3 mm x 30 mm）與水和甲酸（0.1%）（A）和乙腈和甲酸（0.1%）（B）的梯度（在1.2分鐘內5%-100%

B）組合，以1.5 mL/min的流速；b) Halo C18柱（2.0微米，3 mm x 30 mm）與水和三氟乙酸（0.05%）（A）和乙腈和三氟乙酸（0.05%）的梯度（在1.2分鐘內5%-100% B）組合，以1.5 mL/min的流速；或c) Poroshell HPH C18柱（2.7微米，3 mm x 50 mm）與pH 10的水性46 mM碳酸銨/氨水緩衝液（A）和乙腈（B）的梯度（在2分鐘內10%-95% B）組合，以1.2 mL/min的流速。

【0273】 在HepatoChem EvoluChem™ PhotoRedOx反應裝置中，使用34 W Kessil H150藍色LED燈（440 nm）作為光源進行光氧化還原化學。

【0274】 旋光度數據在Jasco P-2000旋光儀上使用100 mm路徑長度、在DMSO中的0.40 w/v%化合物溶液、鈉D線（589 nm）在25攝氏度下獲取。

【0275】 根據標準方法進行 X 射線繞射分析，其可以在例如以下項中找到：Kitaigorodsky, A.I.(1973), Molecular Crystals and Molecules [分子晶體和分子], 學術出版社, 紐約（Academic Press, New York）；Bunn, C.W.(1948), Chemical Crystallography [化學晶體學], 克拉倫登出版社（Clarendon Press, London）, 倫敦；或 Klug, H.P. & Alexander, L.E. (1974), X-ray Diffraction Procedures [X 射線繞射程序], 約翰威利父子公司, 紐約（John Wiley & Sons, New York）。將樣本安裝在單晶矽（SSC）晶圓底座上，並用 PANalytical X'Pert PRO（反射幾何，X-射線波長 1.5418 Å 鎳過濾的 Cu 輻射，電壓 45 kV，燈絲發射 40 mA）記錄粉末 X-射線繞射。使用自動可變發散和抗散射狹縫並且使該等樣本在測量期間旋轉。使用 PIXCEL 檢測器（有效長度 3.35°2θ），使用 0.013°步長和在 44 秒和 233 秒計數時間之間，從 2-50°2θ 或 2-40°2θ 掃描樣本。

【0276】 本領域已知，取決於測試條件（如設備、樣本製備或所用的機器），可得到具有一個或多個測量誤差的 X 射線粉末繞射圖。具體地，總體上已知 X 射線粉末繞射圖的強度可以波動，取決於測量條件和樣本製備。例如，本領域的 X 射線粉末繞射的普通技術人員將認識到該等峰的相對強度可以根據檢測的樣

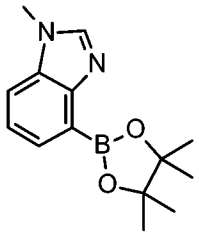
本的取向和使用的儀器的類型和設置變化。熟悉該項技術者也將認識到，反射位置可以受樣本在繞射計中所處的確切高度和繞射計的零點校正影響。樣本的表面平面性也可能具有細微影響。因此，熟悉該項技術者將理解，在此呈現的繞射圖數據不應被解釋為絕對的，並且提供與在此揭露的那些基本上一致的粉末繞射圖的任何結晶形式落入本揭露的範圍內（要瞭解進一步資訊，參見 Jenkins, R 和 Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry [X 射線粉末繞射的介紹]' John Wiley & Sons [約翰威利父子公司], 1996）。通常，X 射線粉末繞射圖中的繞射角的測量誤差可以是大約±0.1º 2-θ，並且當考慮 X 射線粉末繞射數據時，應當將這種程度的測量誤差考慮在內。此外，應當理解的是，強度可能取決於實驗條件和樣本製備（例如較佳的是取向）而波動。以下定義用於相對強度（%）：81% - 100%，vs（非常強）；41% - 80%，str（強）；21% - 40%，med（中等）；10% - 20%，w（弱）；1% - 9%，vw（非常弱）。

【0277】 由BioviaDraw使用OpenEye Metachem 1.5.0軟體生成化學IUPAC名稱。

**通用中間體**

**中間體1**

1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑



(a) 3-溴-N-甲基-2-硝基-苯胺

【0278】 在0°C，將1-溴-3-氟-2-硝基苯（25.0 g，114 mmol）添加到在乙醇中的33%甲胺（114 mL，916 mmol）中。將所得溶液在25°C攪拌5小時。然後濃

縮反應。將所得殘餘物溶解在乙酸乙酯中並用水洗滌三次，用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈亮橙色固體的3-溴-N-甲基-2-硝基-苯胺（27.3 g，定量）；1H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-d2) 2.94 (3H, s), 5.51 - 5.90 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.99 (1H, dd), 7.23 (1H, t)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 231.1

(b) 3-溴-N1-甲基-苯-1,2-二胺

【0279】將鐵粉（61.3 g，1.10 mol）添加到3-溴-N-甲基-2-硝基-苯胺（25.4 g，110 mmol）和氯化銨（58.8 g，1.10 mol）在甲醇（146 mL）中的溶液中。將所得懸浮液在60°C攪拌2小時。然後濃縮反應混合物。將所得殘餘物在乙酸乙酯和飽和水性碳酸鉀溶液之間分配。將有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-100%乙酸乙酯-己烷作為洗脫劑）純化，得到呈紫色油狀物的3-溴-N1-甲基-苯-1,2-二胺（22 g，100%）；1H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-d2) 2.89 (3H, s), 6.62 - 6.67 (1H, d), 6.69 - 6.75 (1H, t), 6.96 (1H, d)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 200.9

(c) 4-溴-1-甲基-苯并咪唑

【0280】將3-溴-N1-甲基-苯-1,2-二胺（22.1 g，110 mmol）添加到4-甲苯磺酸（2.09 g，11.0 mmol）在原甲酸三甲酯（36.5 mL，330 mmol）中的溶液中。將所得懸浮液在60°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物溶解在乙酸乙酯中並用10%碳酸鉀水溶液洗滌三次，用硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，得到呈紫色固體的4-溴-1-甲基-苯并咪唑（21.6 g，93%）；1H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-d2) 3.87 (3H, s), 7.21 - 7.27 (1H, m), 7.40 - 7.46 (1H, m), 7.48 - 7.53 (1H, m), 7.95 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 210.9

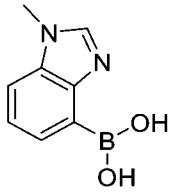
(d) 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯并咪唑

【0281】將4-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑（5.00 g，23.7 mmol）、cataCXium A Pd G3（1.73 g，2.37 mmol）、cataCXium A（0.849 g，2.37 mmol）、雙(皮那

醇(pinacolato))二硼（15.0 g，59.2 mmol）和乙酸鉀（6.97 g，71.1 mmol）合併在三頸燒瓶中，然後將三頸燒瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加環戊基甲基醚（120 mL）並將反應在80°C攪拌24小時。然後將反應用乙醚（100 mL）稀釋並通過矽藻土過濾，用乙醚沖洗。將濾液濃縮成棕色固體，將其在己烷（600 mL）中超音波處理40分鐘，然後靜置90分鐘，然後過濾，用己烷輕輕沖洗，得到呈淺灰色固體的1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯并咪唑（4.77 g，78%，68%重量）；1H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-d2) 1.39 (12H, s), 3.83 (3H, s), 7.31 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.91 (1H, s)。根據LCMS顯示行為較差。

**中間體2**

(1-甲基苯并咪唑-4-基)硼酸



【0282】 將$PdCl_2$(dppf)（5.20 g，7.11 mmol）添加到乙酸鉀（13.95 g，142.1 mmol）、4-溴-1-甲基-苯并咪唑（10.00 g，47.38 mmol）和雙(皮那醇)二硼（24.06 g，94.76 mmol）在二噁烷（400 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌3天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 mm x 150 mm XBridge Prep C18 OBD層析柱，使用極性遞減的MeCN-水混合物作為洗脫劑，1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的(1-甲基苯并咪唑-4-基)硼酸（8.00 g，96%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.85 (3H, s), 7.26 (1H, t), 7.56 (1H, d), 7.68 (1H, d), 8.22 (1H, s)。$B(OH)_2$質子變寬至基線。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 177.1

**中間體3**

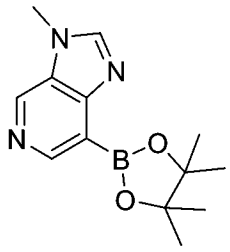
7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶



【0283】將甲醇中的0.5 M甲醇鈉（425 mL，213 mmol）添加到5-溴吡啶-3,4-二胺（10.0 g，53.2 mmol）、多聚甲醛（1.63 g，54.3 mmol）的混合物中。將所得混合物在25°C攪拌4小時。將硼氫化鈉（2.01 g，53.2 mmol）添加到反應混合物中。將所得的混合物在60°C攪拌1小時。然後濃縮反應混合物。將所得殘餘物用水處理並用EtOAc萃取。將萃取物用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物懸浮在原甲酸三乙酯（200 mL）中並在145°C攪拌1小時。然後將反應冷卻至0°C並用在二噁烷中的4 M HCl（16.0 mL，64.0 mmol）酸化。將所得沈澱過濾，得到黃色固體，將其在飽和水性碳酸鉀溶液和乙酸乙酯之間分配，用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，得到呈黃色固體的7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（9.00 g，80%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 3.96 (3H, s), 8.48 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.97 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 212.0

**中間體4**

3-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)咪唑并[4,5-c]吡啶



【0284】將7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（24.00 g，113 mmol）、雙(皮那醇)二硼（35.90 g，141.5 mmol）、乙酸鈀(II)（2.54 g，將11.3 mmol）、cataCXium A（8.12 g，22.6 mmol）和乙酸鉀（33.30 g，339.5 mmol）抽真空並用氮氣回填三次。添加2-甲基四氫呋喃（700 mL），將混合物抽真空並用氮氣回填兩次。將所得混合物在80°C攪拌16 h。然後使反應冷卻至室溫，用DCM（700 mL）稀釋，

通過矽藻土過濾並濃縮。所得殘餘物不經進一步純化用於後續步驟。

**中間體5**

(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)硼酸

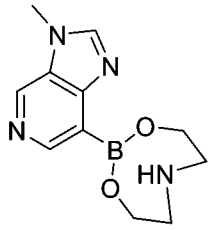


【0285】 在氮氣下將二氯雙(三環己基膦)鈀(II)（418 mg，0.570 mmol）添加到7-溴-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶（600 mg，2.83 mmol）、雙(皮那醇)二硼（2.16 g，8.49 mmol）和乙酸鉀（833 mg，8.49 mmol）在甲苯（2 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至10% MeCN-水作為洗脫劑，使用0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈白色固體的(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)硼酸（460 mg粗品）。

*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 178.1

**中間體6**

2-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷

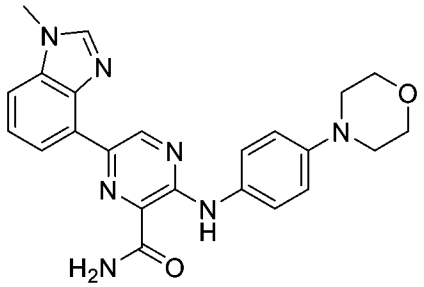


【0286】 將7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（29.7 g，140 mmol）、雙(皮那醇)二硼（42.7 g，168 mmol）、乙酸鈀(II)（3.14 g，14.0 mmol）、cataCXium A（10.04 g，28.00 mmol）和乙酸鉀（41.2 g，420.00 mmol）在2-甲基四氫呋喃（879 mL）中的溶液用氬氣噴射20分鐘。將所得混合物在氬氣下在86°C攪拌16 h。然後使反應冷卻至室溫，然後用DCM（879 mL）稀釋，通過矽藻土墊過濾，並用DCM（每次100 mL）洗滌兩次。濃縮所得濾液。將所得固體重新溶解在2-甲基

四氫呋喃（281 mL）和乙腈（167 mL）中。添加二乙醇胺（16.88 mL，175.0 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌16 h。添加另外的2-甲基四氫呋喃（50 mL）和二乙醇胺（6.75 mL，70 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌5 h。然後將反應過濾並用MeCN洗滌，得到呈淺黃色固體的2-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷（30.0 g，87%產率）。1H NMR (500MHz, Deuterium oxide) 3.02 (4H, br t), 3.78 (4H, br t), 3.94 (3H, s), 8.32 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.77 (1H, s)。NH質子在$D_2O$中交換。

**實例1**

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-溴-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0287】 在25°C，將三乙胺（0.141 mL，1.01 mmol）添加到甲基3,6-二溴吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.34 mmol）和4-味啉代苯胺（60 mg，0.34 mmol）在MeOH（10 mL）中的溶液中。將所得混合物在70°C攪拌16小時。將該溶劑然後在減壓下除去。將殘餘物藉由矽膠層析法（使用60%-70% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈紅色固體的甲基6-溴-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，60%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.05 (4H, t), 3.72 (4H, t), 3.90 (3H, s), 6.92 (2H, d), 7.40 (2H, d), 8.49 (1H, s), 9.74 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 393.1。

(b) 6-溴-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0288】 在25°C，將7 N甲醇胺（30 mL，210 mmol）添加到甲基6-溴-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（2.00 g，5.09 mmol）中。將所得混合物在60°C攪

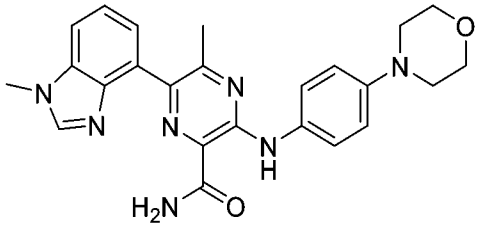
拌2小時。然後減壓除去溶劑，得到呈紅色固體的6-溴-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（1.80 g，94%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.05 - 3.10 (4H, m), 3.70 - 3.79 (4H, m), 6.91 - 6.98 (2H, m), 7.44 - 7.49 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.47 (1H, s), 10.99 (1H, s)；*m/z:* (ES-), [M-H]- = 377.1

(c) 6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0289】 在25°C在氮氣下將1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀（35 mg，0.050 mmol）添加到在1,4-二噁烷（8 mL）和水（2 mL）中的(1-甲基苯并咪唑-4-基)硼酸（186 mg，1.06 mmol）、6-溴-3-((4-味啉代苯基)胺基)吡啡-2-甲醯胺（200 mg，0.53 mmol）和碳酸鉀（219 mg，1.59 mmol）。將所得混合物在100°C攪拌4小時。在減壓下除去溶劑。將殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 mm x 150 mm XBridge Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑，0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈棕色固體的6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（100 mg，44%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.14 (4H, s), 3.79 (4H, s), 4.04 (3H, s), 7.06 (2H, s), 7.52 - 7.71 (3H, m), 7.85 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.53 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.47 (1H, s), 11.25 (1H, s)；*m/z*: (ES+) [M+H]+ = 430.3。

**實例2**

5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 3-胺基-6-溴-5-甲基-吡啡-2-甲酸

【0290】 將N-溴代琥珀醯亞胺（209.0 g，1175 mmol）添加到在乙腈（1.4 L）中的3-胺基-5-甲基-吡啡-2-甲酸（180.0 g，1175 mmol）中。將所得混合物在

82°C攪拌30分鐘。然後將反應冷卻至0°C。將所得沈澱藉由過濾分離，用乙腈洗滌，真空乾燥，得到呈米色固體3-胺基-6-溴-5-甲基-吡啡-2-甲酸（248 g，91%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.37 (3H, s), 7.36 (2H, s), 13.08 (1H, br s)。

(b) 甲基 3-胺基-6-溴-5-甲基-吡啡-2-甲酸酯

【0291】將硫酸（6.00 mL，113 mmol）添加到3-胺基-6-溴-5-甲基-吡啡-2-甲酸（9.06 g，39.1 mmol）在MeOH（200 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在70°C攪拌17小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物溶於水中，用飽和水性碳酸鈉溶液鹼化。將所得沈澱藉由過濾收集，用水洗滌，真空乾燥，得到呈紫色固體3-胺基-6-溴-5-甲基-吡啡-2-甲酸酯（8.41 g，88%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.45 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.45 (2H, br s)。*m/z*: (ES+), [M+2+H] = 248.0

(c) 甲基 3-胺基-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯

【0292】將MeOH（14 mL）添加到(1-甲基苯并咪唑-4-基)硼酸（0.499 g，2.84 mmol）、甲基3-胺基-6-溴-5-甲基-吡啡-2-甲酸酯（0.540 g，2.19 mmol）、CsF（1.000 g，6.58 mmol）和$PdCl_2$(dppf)（0.161 g，0.22 mmol）的混合物中。將所得混合物脫氣並用氮氣吹掃，然後在Biotage微波反應器中在100°C攪拌1小時。然後濃縮反應混合物。將殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-9% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基3-胺基-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯（0.646 g，99%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.26 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.21 (1H, dd), 7.32 (2H, s), 7.36 (1H, t), 7.64 (1H, dd), 8.20 (1H, s)；*m/z*: (ES+) [M+H]+ = 298.1。

(d) 甲基 5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0293】將1,4-二噁烷（30 mL）添加到甲基 3-胺基-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯（1.18 g，3.98 mmol）、4-(4-溴苯基)味啉（0.963 g，3.98 mmol）、BrettPhos Pd G3（0.721 g，0.800 mmol）和碳酸銫（3.89 g，11.9 mmol）

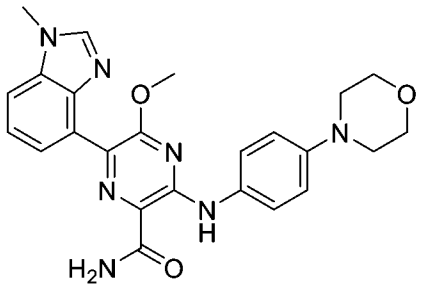
的混合物中。將所得混合物脫氣並用氮氣吹掃三次，然後在100°C攪拌7小時。然後將反應混合物用水處理，將所得沈澱過濾，用水洗滌並且真空乾燥。將所得固體藉由矽膠層析法純化四次（一次使用0-5% MeOH-DCM作為洗脫劑，隨後使用0-3% MeOH-DCM作為洗脫劑），得到呈橙色固體的甲基5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.912 g，50%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.32 (3H, s), 3.05 - 3.11 (4H, m), 3.71 - 3.77 (4H, m), 3.87 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.94 - 6.99 (2H, m), 7.27 (1H, dd), 7.39 (1H, t), 7.58 - 7.62 (2H, m), 7.66 (1H, dd), 8.21 (1H, s), 9.86 (1H, s)；*m/z*: (ES+) [M+H]+ = 459.3。

(e) 5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0294】 將7 N甲醇胺（20 mL，140 mmol）添加到甲基5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.538 g，1.17 mmol）中。將所得混合物在40°C攪拌16小時。添加另外的7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol），並將反應混合物在40°C攪拌5小時。然後將反應過濾並用MeOH洗滌。將所得固體藉由矽膠層析法（使用0-5% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到黃色固體。將該材料藉由反相層析C18（使用10-60% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.438 g，84%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.35 (3H, s), 3.03 - 3.10 (4H, m), 3.71 - 3.77 (4H, m), 3.88 (3H, s), 6.96 (2H, d), 7.36 - 7.41 (2H, m), 7.61 (2H, d), 7.63 - 7.67 (1H, m), 7.81 (1H, br d), 8.02 (1H, br d), 8.22 (1H, s), 11.01 (1H, s)；*m/z*: (ES+) [M+H]+ = 444.2。

**實例3**

5-甲氧基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-6-氯-5-甲氧基-吡啡-2-甲酸酯

【0295】 將甲基3-胺基-5,6-二氯吡啡-2-甲酸酯（10 g，45 mmol）和碳酸鉀（18.7 g，135 mmol）懸浮在MeOH（175 mL）中。將所得懸浮液在25°C攪拌16小時。減壓除去溶劑並將所得殘餘物懸浮在水（400 mL）中。將所得懸浮液在25°C劇烈攪拌2小時。將懸浮液過濾並且將濾餅真空乾燥，得到呈米色固體的甲基3-胺基-6-氯-5-甲氧基-吡啡-2-甲酸酯(6.9 g，70%)；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 3.79 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.60 (2H, br s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 218.1

(b) 甲基 6-氯-3-氟-5-甲氧基-吡啡-2-甲酸酯

【0296】 在-10°C將亞硝酸鈉（2.3 g，33 mmol）分批添加到甲基3-胺基-6-氯-5-甲氧基-吡啡-2-甲酸酯（6.90 g，31.7 mmol）在HF-吡啶（20 mL，580 mmol）中的攪拌懸浮液中。將所得懸浮液在25°C攪拌1小時。然後將反應用DCM(50 mL)稀釋並用水(200 mL)淬滅。分離各層並將水層用DCM萃取兩次(每次20 mL)。將合併的有機物用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到呈桃色固體的甲基6-氯-3-氟-5-甲氧基-吡啡-2-甲酸酯（6.80 g，97%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 3.87 (3H, s), 4.06 (3H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 221.1。

(c) 甲基 6-氯-5-甲氧基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0297】 將DIPEA（6 mL，34.35 mmol）添加到甲基6-氯-3-氟-5-甲氧基-吡啡-2-甲酸酯（6.80 g，30.8 mmol）和4-味啉代苯胺（5.77 g，32.4 mmol）在DMF（18 mL）中的溶液中。將所得溶液在100°C攪拌15分鐘。然後將反應從熱源中移除並使其冷卻至室溫。將反應過濾，用EtOAc少量沖洗，得到呈黃色固體的甲

基6-氯-5-甲氧基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯(9.28 g，79%)；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.93 - 3.13 (4H, m), 3.61 - 3.78 (4H, m), 3.86 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.95 (2H, d), 7.50 (2H, d), 10.01 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 379.5。

(d) 甲基 5-甲氧基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0298】 反應進行一式五份裝入微波小瓶中。在每個小瓶中，將甲基 6-氯-5-甲氧基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（1.73 g，4.57 mmol）、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯并咪唑（2.43 g，63 wt%,5.94 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（0.400 g，0.490 mmol）和氟化銫（2.08 g，13.7 mmol）合併並且在氮氣下吹掃。將MeOH（15 mL）添加到每個中，並將每個反應在Biotage微波反應器中在100°C攪拌3小時。然後將反應小瓶合併、濃縮、裝載到矽藻土上，並藉由矽膠層析法（使用0-10%甲醇-DCM作為洗脫劑和0-1%氨作為改性劑）純化，得到橙色固體。向固體中添加甲醇（30 mL）並將所得懸浮液在40°C攪拌1小時，然後在25°C靜置30分鐘。將懸浮液過濾，用甲醇少量沖洗，得到呈黃色固體的甲基5-甲氧基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（9.99 g，92%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 3.05 - 3.11 (4H, m), 3.69 - 3.75 (4H, m), 3.84 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.98 (2H, d), 7.18 - 7.29 (1H, m), 7.33 (1H, t), 7.55 - 7.71 (3H, m), 8.13 (1H, s), 10.16 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 475.4

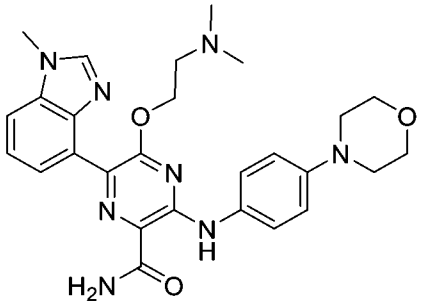
(e) 5-甲氧基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0299】 反應進行一式五份裝入微波小瓶中。在每個小瓶中，將甲基5-甲氧基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（2.00 g，4.22 mmol）懸浮在7 N甲醇胺（20 mL，140 mmol）中。每個反應在Biotage微波反應器中在100°C攪拌8小時。使反應小瓶冷卻，然後合併、過濾並用MeOH少量沖洗，得到8.0 g黃色固體。將該材料與3.64 g的另一批相同材料合併，然後將其裝載到矽藻土上並藉由矽膠層析法（使用0-5% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-0.5%氨作為

改性劑）純化，得到黃色固體。添加甲醇（70 mL）並將所得懸浮液在40°C攪拌1小時，然後在25°C靜置1小時。將懸浮液過濾並真空乾燥，得到呈黃色固體的5-甲氧基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（9.77 g，84%）；1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) 3.03 - 3.12 (4H, m), 3.68 - 3.76 (4H, m), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.92 - 7.01 (2H, m), 7.33 (1H, t), 7.45 (1H, dd), 7.56 - 7.62 (3H, m), 7.64 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.16 (1H, s), 11.18 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 460.4

**實例4**

5-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-6-氯-5-[2-(二甲基胺基)乙氧基]吡啡-2-甲酸酯

【0300】將鈉（0.311 g，13.5 mmol）添加到甲基3-胺基-5,6-二氯-吡啡-2-甲酸酯（3.00 g，13.5 mmol）和2-(二甲基胺基)乙醇（5.00 mL，13.5 mmol）中。將所得混合物在25°C攪拌3小時。將該溶劑然後在減壓下除去。將殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色膠狀物的甲基 3-胺基-6-氯-5-[2-(二甲基胺基)乙氧基]吡啡-2-甲酸酯（1.50 g，40%）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.21 (6H, s), 2.65 (2H, t), 3.79 (3H, s), 4.44 (2H, t), 7.59 (2H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 275.0。

(b) 甲基 3-胺基-5-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯

【0301】將1,4-二噁烷(10 mL)添加到(1-甲基苯并咪唑-4-基)硼酸(480 mg，2.73 mmol）、甲基3-胺基-6-氯-5-[2-(二甲基基胺基)乙氧基]吡啉-2-甲酸酯（500 mg，1.82 mmol）、CsF（829 mg，5.46 mmol）和$PdCl_2$(dppf)-DCM加合物（223 mg，0.27 mmol）的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌2小時。將該溶劑然後在減壓下除去。將殘餘物藉由C18反相層析法（使用0-50% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑，10mM碳酸氫銨作為改性劑）純化，得到呈黃色膠狀物的甲基 3-胺基-5-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯（180 mg，27%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.04 (6H, s), 2.40 - 2.5 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.25 - 4.40 (2H, m), 7.21 (1H, d), 7.32 (1H, t), 7.50 (2H, s), 7.60 (1H, d), 8.14 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 371.3。

(c) 5-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲酸

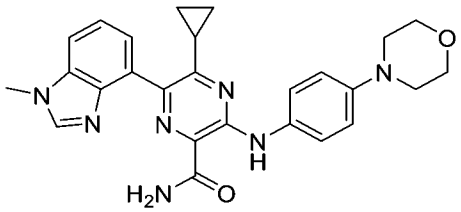
【0302】將1,4-二噁烷（18 mL）添加到甲基 3-胺基-5-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯（170 mg，0.46 mmol）、4-(4-溴苯基)味啉（220 mg，0.92 mmol）、BrettPhos Pd G3（62 mg，0.070 mmol）和碳酸銫（449 mg，1.38 mmol）的混合物中。將所得混合物在25°C攪拌8小時。在減壓下除去溶劑。所得殘餘物藉由C18反相層析法(使用0-50% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑)純化，得到呈黃色膠狀物的5-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲酸（80 mg，34%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.39 (6H, s), 2.81 - 2.96 (2H, m), 3.04 - 3.12 (4H, m), 3.69 - 3.79 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.49 - 4.61 (2H, m), 6.96 (2H, d), 7.39 (2H, s), 7.51 - 7.72 (3H, m), 8.34 (1H, s)；NH和COOH信號變寬至基線；*m/z*: (ES+) [M+H]+ = 518.4。

(d) 5-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺

【0303】將三乙胺（0.061 mL，0.43 mmol）添加到5-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸（75 mg，0.14 mmol）、氯化銨（47 mg，0.87 mmol）和HATU（72 mg，0.19 mmol）在DMF（5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在25°C攪拌2小時。將該溶劑然後在減壓下除去。將所得殘餘物在c18上藉由反相層析法（使用0-100% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和10 mmol/L碳酸氫銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（28.0 mg，37%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.13 (6H, s), 3.08 (4H, t), 3.30 (2H, s), 3.71 - 3.78 (4H, m), 3.87 (3H, s), 4.44 (2H, s), 6.97 (2H, d), 7.34 (1H, t), 7.54 (2H, d), 7.57 - 7.62 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.21 (1H, s), 11.14 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 517.6。

**實例5**

5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-6-氯-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯

【0304】將環丙基三氟硼酸鉀（0.800 g，5.40 mmol）添加到甲基 3-胺基-5,6-二氯-吡啡-2-甲酸酯（1.00 g，4.50 mmol）、乙酸鈀(II)（0.15 g，0.68 mmol）、cataCXium A（0.484 g，1.35 mmol）和碳酸銫（2.93 g，9.01 mmol）在水（1.5 mL）和甲苯（15 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌10小時。將該溶劑然後在減壓下除去。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% EtOAc-戊烷作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的3-胺基-6-氯-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯（0.65 g，63%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.02 (2H, d), 1.11 (2H, dt), 2.36 (1H, tt),

3.77 (3H, s), 7.35 (2H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 227.90

(b) 甲基 3-胺基-5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯

【0305】 將(1-甲基苯并咪唑-4-基)硼酸（580 mg，3.3 mmol）添加到甲基3-胺基-6-氯-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯（625 mg，2.75 mmol）的懸浮液中、$PdCl_2$(dppf)（402 mg，0.550 mmol）和CsF（1.25 g，8.24 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌14小時。然後將反應混合物通過矽藻土過濾並減壓除去溶劑。將所得殘餘物在c18上藉由反相層析法（使用0-30% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑，0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的甲基3-胺基-5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯（405 mg，46%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0.81 (2H, dt), 0.98 (2H, q), 1.78 (1H, tt), 3.79 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.25 (2H, s), 7.38 (1H, t), 7.65 (1H, dd), 8.19 (2H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 324.2。

(c) 甲基 5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0306】 將4-(4-溴苯基)味啉（313 mg，1.29 mmol）添加到甲基3-胺基-5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯（380 mg，1.18 mmol）、碳酸銫（766 mg，2.35 mmol）和Brettphos Pd G3（107 mg，0.120 mmol）在1,4-二噁烷（4 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌12小時。將該溶劑然後在減壓下除去。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈橙色固體的甲基5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（130 mg，23%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0.76 - 0.94 (4H, m), 1.83 - 1.95 (1H, m), 3.09 - 3.11 (4H, m), 3.71 - 3.80 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.95 - 7.01 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.27 - 7.31 (1H, m), 7.40 (2H, q), 7.51 - 7.56 (2H, m), 9.90 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 485.2

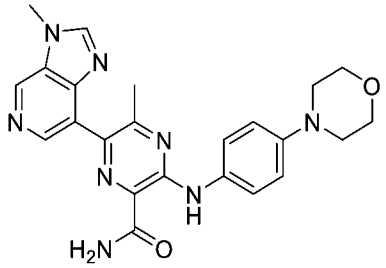
(d) 5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0307】 將7 N甲醇胺（6.0 mL，42 mmol）添加到甲基5-環丙基-6-(1-甲基

苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（110 mg，0.23 mmol）中。將所得懸浮液在70°C攪拌3小時。將該溶劑然後在減壓下除去。將所得殘餘物藉由製備型HPLC柱（使用SunFire C18 OBD 5 μm，19 mm X 250 mm作為柱，19%-33% MeCN/$H_2O$作為洗脫劑和0.05%三氟乙酸作為改性劑）純化，得到呈橙色固體的5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（35 mg，33%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.00 (2H, dt), 1.13 (2H, dt), 1.98 (1H, dq), 3.04 - 3.19 (4H, m), 3.72 - 3.80 (4H, m), 4.09 (3H, s) 6.94 - 7.02 (2H, m), 7.51 - 7.57 (2H, m), 7.66 - 7.79 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.95 - 8.05 (2H, m), 9.41 (1H, br s), 11.15 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 470.2。

**實例6**

5-甲基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-5-甲基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0308】 在氮氣下將$PdCl_2$(dppf)（370 mg，0.51 mmol）添加到CsF（773 mg，5.09 mmol）、甲基 3-胺基-6-氯-5-甲基-吡啡-2-甲酸酯（513 mg，2.54 mmol）和(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)硼酸（450 mg，2.54 mmol）在1,4-二噁烷（15 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。將該溶劑然後在減壓下除去。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基3-胺基-5-甲基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（300 mg，40%產率）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.30 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.41 (2H, s), 8.37 (1H, s), 8.43 (1H, s), 9.06 (1H, s)；*m/z*: (ES+),

[M+H]+ = 299.1

(b) 甲基 5-甲基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

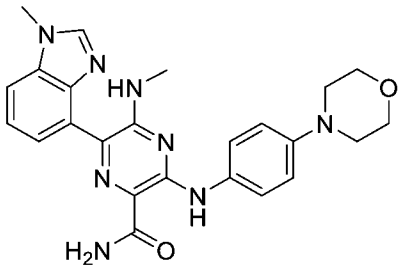
【0309】 將甲基3-胺基-5-甲基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（280 mg，0.94 mmol）添加到4-(4-溴苯基)味啉（227 mg，0.940 mmol）、碳酸銫（612 mg，1.88 mmol）和Brettphos Pd G3（170 mg，0.19 mmol）在1,4-二噁烷（15 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。在減壓下除去溶劑。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-40% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基5-甲基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（200 mg，46%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.37 (3H, s), 3.10 (4H, t), 3.75 (4H, s), 3.90 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.98 (2H, d), 7.61 (2H, d), 8.40 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.06 (1H, s), 9.90 (1H, s)；*m/z*: (ES+), $[M+2H]^{2+}$ = 230.7。

(c) 5-甲基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0310】 將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加到甲基5-甲基-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-((4-味啉代苯基)胺基)吡啡-2-甲酸酯（190 mg，0.41 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌1小時。將該溶劑然後在減壓下除去。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（用5微米、30 x 150 mm Sunfire prep C18柱，10至28% MeCN-水作為洗脫劑，0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-甲基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（26 mg，14%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.38 (3H, s), 3.02 - 3.11 (4H, m), 3.69 - 3.78 (4H, m), 3.99 (3H, s), 6.96 (2H, d), 7.61 (2H, d), 7.83 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.05 (1H, s)。(ES+) [M+H]+ = 445.2。

**實例7**

5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-6-氯-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0311】 將在THF/MeOH中的2 M甲胺（99 mL，198.00 mmol）添加到甲基3-胺基-5,6-二氯吡啡-2-甲酸酯（11.0 g，49.5 mmol）。將所得懸浮液在25°C攪拌30分鐘。然後將其濃縮至其原始體積的一半，用水（200 mL）稀釋，過濾，並用水沖洗。將濾餅真空乾燥，得到呈淡黃色固體的甲基3-胺基-6-氯-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（9.88 g，92%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.85 (3H, d), 3.72 (3H, s), 7.25 (2H, br s), 7.53 (1H, br d)。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 217.1

(b) 甲基 6-氯-3-氟-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0312】 在-10°C將亞硝酸鈉（3.30 g，47.89 mmol）分批添加到甲基3-胺基-6-氯-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（9.88 g，45.6 mmol）在HF-吡啶（20 mL，580 mmol）中的懸浮液中。將反應在25°C攪拌1小時。然後將反應用DCM（50 mL）和水（100 mL）淬滅。分離各層並將水層用DCM萃取三次（每次50 mL）。將合併的有機層用飽和水性氯化銨溶液（50 mL）洗滌。最後一次用DCM（50 mL）萃取合併的水層。將合併的有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到呈桃色固體的甲基6-氯-3-氟-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（9.50 g，95%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.88 (3H, d), 3.78 (3H, s), 8.34 (1H, br d)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 220.1

(c) 甲基 6-氯-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0313】 將DIPEA（10.0 mL，57.3 mmol）添加到甲基6-氯-3-氟-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（8.53 g，38.8 mmol）和4-味啉代苯胺（7.3 g，41 mmol）在DMF（30 mL）中的溶液中。將反應在100°C攪拌90分鐘。然後將反應冷卻至室溫並

用水（300 mL）淬滅。將所得懸浮液過濾，並且將濾餅真空乾燥，得到呈黃棕色固體的甲基6-氯-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（9.48 g，65%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.90 (3H, d), 3.01 - 3.09 (4H, m), 3.70 - 3.75 (4H, m), 3.79 (3H, s), 6.92 (2H, br d), 7.54 (2H, d), 7.82 (1H, br d), 10.08 (1H, s)；*m/z:* (ES-), [M-H]- = 376.4

(d) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0314】將甲基 6-氯-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（1.50 g，3.97 mmol）、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯并咪唑（1.63 g，69 wt%，4.37 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（0.29 g，0.40 mmol）和氟化銫（1.81 g，將11.9 mmol）合併在微波小瓶中，然後將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加MeOH（15 mL）並將反應在Biotage微波反應器中在100°C攪拌8小時。然後將反應濃縮，載入到矽藻土上，並藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-1%氨作為改性劑）純化，得到黃棕色固體。將該材料懸浮在MeOH（40 mL）中，在40°C攪拌30分鐘，並且靜置1小時。然後將所得懸浮液過濾並用MeOH少量沖洗，得到呈深黃色固體的甲基5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（1.49 g，79%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.90 (3H, d), 3.04 - 3.10 (4H, m), 3.68 - 3.78 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.95 (2H, d), 7.36 - 7.44 (1H, m), 7.44 - 7.51 (1H, m), 7.58 - 7.74 (3H, m), 8.04 (1H, br d), 8.30 (1H, s), 10.23 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 474.4

(e) 5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸雙三氟乙酸鹽

【0315】將一水合氫氧化鋰（2.64 g，63.0 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（2.98 g，6.30 mmol）

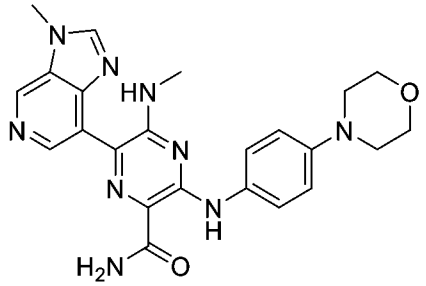
在水（16 mL）和MeOH（16 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌90分鐘。使反應冷卻至室溫，用水（70 mL）稀釋，濃縮至40 mL體積，然後過濾並用水沖洗。將得到的黃色濾餅藉由反相層析法（使用0-50% MeCN/$H_2O$作為洗脫劑和0.1% TFA作為改性劑）純化，得到呈橙色固體並且推測為雙三氟乙酸鹽的5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸（3.00 g，70%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.87 (3H, br s), 3.04 - 3.11 (4H, m), 3.13 - 3.17 (3H, m), 3.62 - 3.86 (4H, m), 4.06 (3H, br s), 6.86 - 7.10 (2H, m), 7.12 - 7.46 (1H, m), 7.53 - 7.77 (4H, m), 7.94 (1H, br d), 8.98 - 9.57 (1H, m), 10.50 (1H, br s), 12.09 (1H, br s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 460.3

(f) 5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0316】 將DIPEA（7.00 mL，40.1 mmol）添加到5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸，二三氟乙酸鹽（5.52 g，8.05 mmol）、氯化銨（5.16 g，96.6 mmol）和HATU（4.59 g，12.1 mmol）在DMF（60 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在25°C攪拌3小時。然後將反應用飽和水性碳酸氫鈉溶液（60 mL）和水（200 mL）稀釋。將所得黃色懸浮液在25°C攪拌30分鐘，然後過濾並用水沖洗。將亮黃色濾餅真空乾燥20小時，得到黃色固體。將該材料懸浮在MeOH（70 mL）中，在40°C攪拌2小時，超音波處理1小時，並靜置3小時。將所得懸浮液過濾，用MeOH少量沖洗，真空乾燥，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（3.54 g，96%）；1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) 2.93 (3H, d), 3.02 - 3.08 (4H, m), 3.66 - 3.77 (4H, m), 3.90 (3H, s), 6.94 (2H, d), 7.30 (1H, br s), 7.40 (1H, t), 7.59 - 7.64 (3H, m), 7.64 - 7.68 (2H, m), 8.16 (1H, br q), 8.33 (1H, s), 11.23 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 459.4

**實例8**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-6-氯-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0317】 將在EtOH中的33%甲胺（280 mL，2.25 mol）添加到甲基3-胺基-5,6-二氯-吡啡-2-甲酸酯（100 g，450 mmol）在MeOH（1 L）中的混合物中。將所得的混合物在65°C攪拌16 h。然後將反應冷卻至0°C，然後過濾，用MeOH洗滌，真空乾燥，得到呈淺米色固體的甲基3-胺基-6-氯-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（69.0 g，71%產率）。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.87 (3H, d), 3.73 (3H, s), 7.27 (2H, br s), 7.55 (1H, br d)。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 217.0

(b) 甲基 5-氯-6-(甲基胺基)-2-氧雜-1H-吡啡-3-甲酸酯

【0318】 經2 h將亞硝酸鈉（12.23 g，177.3 mmol）在水（100 mL）中的溶液滴加到甲基 3-胺基-6-氯-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（32.00 g，147.7 mmol）在25%硫酸（400 mL，1.2 mol）、己烷（100 mL）和水（400 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在室溫劇烈攪拌30分鐘。然後將反應過濾，用水洗滌，真空乾燥，得到呈淡黃色固體的甲基5-氯-6-(甲基胺基)-2-側氧基-1H-吡啡-3-甲酸酯(31.4 g，98%產率）。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.90 (3H, d), 3.82 (3H, s), 7.97 (1H, br d), 11.50 (1H, s)。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 218.0

(c) 甲基 6-氯-5-(甲基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基氧基)吡啡-2-甲酸酯

【0319】 在0°C將三氟甲磺酸酐（21.4 mL，126.4 mmol）滴加到甲基5-氯-6-(甲基胺基)-2-側氧基-1H-吡啡-3-甲酸酯（25.0 g，115 mmol）和DIPEA（40.0

mL，230 mmol）在DCM（500 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在0°C下攪拌30 min。然後濃縮反應。所得固體不經進一步純化用於下一步驟。

(d) 甲基 6-氯-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0320】 將甲基6-氯-5-(甲基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基氧基)吡啡-2-甲酸酯（40.0 g，114 mmol）、4-味啉代苯胺（24.47 g，137.3 mmol）和DIPEA（59.9 mL，343 mmol）的混合物）在100°C攪拌3小時。然後使反應冷卻至室溫，用EtOAc稀釋並過濾。將所得濾液用水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。所得固體不經進一步純化用於下一步驟。

(e) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0321】 將甲基 6-氯-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（25.0 g，66.2 mmol）、3-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)咪唑并[4,5-c]吡啶（20.5 g，79.1 mmol）、$PdCl_2$(dppf)二氯甲烷加合物（5.40 g，6.62 mmol）和氟化銫（20.10 g，132.3 mmol）在1,4-二噁咄（500 mL）和水（50 mL）中的混合物抽真空並用氮氣回填3次。將所得混合物在80°C攪拌2 h。然後使反應冷卻至室溫，用水（500 mL）稀釋並過濾。將濾餅真空乾燥。所得固體不經進一步純化用於下一步驟。

(f) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸

【0322】 將2 N水性KOH（160 mL，320 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（31.4 g，66.2 mmol）在MeOH（100 mL）和THF（100 mL）中的懸浮液中。將所得的混合物在50°C攪拌1 h。然後使反應冷卻至室溫並用1 N HCl（190 mL，380 mmol）酸化。蒸發所得混合物且殘餘物不經進一步純化用於下一步驟。

(g) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0323】將DIPEA（69.4 mL，397 mmol）添加到5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸（30.5 g，66.2 mmol）、氯化銨（14.17 g，264.9 mmol）和HATU（50.40 g，132.5 mmol）在DMF（400 mL）中的混合物中。將反應混合物在室溫攪拌1 h。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至10%甲醇-二氯甲烷作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（15.75 g，52%產率）。將該材料與一批大小相同的材料混合，並在室溫在MeOH（1 L）中攪拌10分鐘。過濾所得漿液。藉由XRPD發現固體殘餘物係結晶的（形式A）並且典型繞射圖展示在**圖1**中。特徵峰位置列於以下**表3**和**表4**中。

**[表3].實例8形式A的五個特徵峰**

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 10.5 | vs |
| 11.1 | s |
| 11.8 | s |
| 16.9 | s |
| 26.2 | vs |

**[表4].實例8形式A的特徵峰**

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 5.6 | w |
| 9.7 | m |
| 10.5 | vs |
| 11.1 | s |
| 11.8 | s |
| 13.6 | m |
| 13.9 | m |
| 15.3 | w |
| 15.7 | m |
| 16.9 | s |

| | |
|---|---|
| 17.7 | m |
| 18.5 | s |
| 20.5 | m |
| 21.0 | m |
| 24.3 | w |
| 25.6 | s |
| 26.2 | vs |
| 27.6 | m |
| 28.2 | m |
| 28.9 | m |

【0324】藉由熱技術對形式A進行進一步分析。DSC分析表明，形式A在29°C開始脫溶劑和峰值在54°C，隨後是從190°C到290°C的幾個熱事件。TGA表明形式A展現出從約25°C加熱至約100°C後約1.3%的質量損失。形式A的代表性DSC/TGA熱譜圖示於**圖2**中。

【0325】將由形式A型組成的濾餅懸浮在99.5% EtOH（750 mL）中，並用20 mg形式F 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺（可藉由將3-5 mg形式A置於TGA或DSC盤中，以10°C/分鐘的速率加熱至300°C，然後冷卻至室溫而獲得）的種子晶體處理。將所得懸浮液在室溫攪拌16小時，然後過濾。將濾餅真空乾燥，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺（31.5 g）。藉由XRPD發現固體殘餘物係結晶的（形式F）並且典型繞射圖展示在**圖3**中。特徵峰位置列於以下**表5**和**表6**中。

**[表5].實例8形式F的五個特徵峰**

| **°2-θ** | **相對強度** |
|---|---|
| 9.3 | vs |
| 11.2 | m |
| 14.5 | m |
| 19.4 | m |
| 26.0 | m |

**[表6].實例8形式F的特徵峰**

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 8.4 | vw |
| 9.3 | vs |
| 11.2 | m |
| 14.5 | m |
| 15.6 | w |
| 18.8 | w |
| 19.4 | m |
| 20.9 | vw |
| 21.7 | m |
| 22.4 | vw |
| 24.1 | w |
| 24.8 | vw |
| 25.2 | m |
| 26.0 | m |
| 27.6 | w |
| 28.1 | vw |
| 29.1 | vw |
| 30.8 | vw |
| 31.3 | vw |
| 33.0 | vw |

【0326】將形式F藉由熱技術進行進一步分析。DSC分析表明，形式F具有在334°C開始和峰值在338°C的熔化/分解溫度。TGA表明形式F展現出從約25°C加熱至約100°C後約0.5%的質量損失。形式F的代表性DSC/TGA熱譜圖示於**圖4**中。

【0327】藉由蒸發EtOH溶液獲得形式F的單晶。單晶結構分析證實形式F係無水形式。**實例8** - 形式F的分子結構示於**圖5**中。晶體學數據：空間群單斜晶系*Pc*，晶胞尺寸：$a = 7.9965(4)$ Å，$b = 9.5420(4)$ Å，$c = 14.3408(6)$ Å，$\beta = 92.333(1)°$，$V = 1093.33(8)$ Å$^3$。

【0328】藉由將50 mg由形式A組成的濾餅懸浮在1.0 mL ACN中，在室溫攪拌漿液5天，隨後過濾，在過濾和風乾後得到45 mg黃色固體。藉由XRPD發現固體殘餘物係結晶的（形式G）並且典型繞射圖展示在**圖6**中。特徵峰位置列於以下**表7**和**表8**中。

**[表7].實例8形式G的五個特徵峰**

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 9.7 | s |
| 14.2 | s |
| 19.7 | s |
| 25.2 | vs |
| 27.0 | m |

**[表8].實例8形式G的特徵峰**

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 9.7 | s |
| 10.3 | w |
| 12.6 | m |
| 12.9 | vw |
| 14.2 | s |
| 15.8 | vw |
| 16.1 | w |
| 18.6 | w |
| 19.0 | m |
| 19.7 | s |
| 22.0 | w |
| 22.5 | w |
| 22.8 | m |
| 23.5 | vw |
| 25.2 | vs |
| 26.0 | vw |
| 27.0 | m |
| 27.5 | vw |
| 28.9 | m |

| | |
|---|---|
| 32.4 | vw |

【0329】 藉由熱技術對形式G進行進一步分析。DSC分析表明，形式G具有在344°C開始和峰值在345°C的熔化/分解溫度。TGA表明形式G展現出從約25°C加熱至約100°C後約0.1%的質量損失。形式G的代表性DSC/TGA熱譜圖示於**圖7**中。

【0330】 藉由將由形式A組成的50 mg濾餅懸浮在0.5 mL $H_2O$、0.5 mL MeOH和0.5 mL DCM中，並在室溫攪拌漿液5天，隨後過濾，在過濾和風乾後得到48 mg黃色固體。藉由XRPD發現固體殘餘物被係結晶（形式I）並且典型繞射圖展示在**圖8**中。特徵峰位置列於以下**表9**和**表10**中。

**[表9].實例8形式I的五個特徵峰**

| **°2-θ** | **相對強度** |
|---|---|
| 12.5 | s |
| 14.6 | vs |
| 22.6 | s |
| 26.0 | s |
| 28.0 | s |

**[表10].實例8形式I的特徵峰**

| **°2-θ** | **相對強度** |
|---|---|
| 8.3 | m |
| 8.9 | m |
| 12.5 | s |
| 14.6 | vs |
| 15.7 | w |
| 18.3 | w |
| 19.9 | m |
| 20.2 | m |
| 21.2 | m |
| 21.4 | m |
| 22.6 | s |
| 23.2 | w |

| | |
|---|---|
| 23.5 | m |
| 24.2 | m |
| 25.1 | w |
| 25.5 | m |
| 26.0 | s |
| 26.4 | w |
| 28.0 | s |
| 32.6 | w |

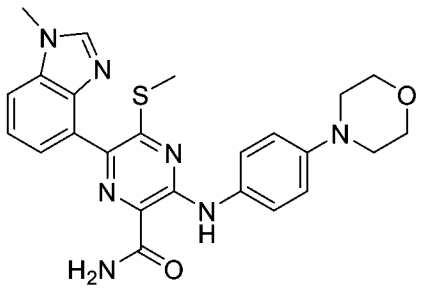
【0331】 藉由熱技術對形式I進行進一步分析。DSC分析表明，形式I在66°C開始脫溶劑和峰值在73°C，隨後具有在344°C開始和峰值在245°C的熔化/分解溫度。TGA表明形式I展現出從約25°C加熱至約100°C後約3.7%的質量損失。形式I的代表性DSC/TGA熱譜圖示於**圖9**中。

【0332】 藉由蒸發MeOH/DCM/H2O（1 : 1 : 1）溶液獲得形式I的單晶。單晶體結構分析證明形式I係一水合物形式。**實例8** - 形式I的分子結構示於**圖10**中。晶體學數據：空間群單斜晶系*P2(1)/c*，晶胞尺寸：$a = 21.504(6)$ Å，$b = 4.5841(12)$ Å，$c = 22.777(6)$ Å，$\beta = 90.683(5)°$，$V = 2245.2(10)$ Å$^3$。

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.94 (3H, d), 3.02 - 3.13 (4H, m), 3.70 - 3.80 (4H, m), 4.02 (3H, s), 6.96 (2H, d), 7.31 (1H, br s), 7.67 (2H, d), 7.71 (1H, br s), 8.00 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.30 (1H, s). *m/z:* (ES+), [M+H]+ = 459.9

**實例9**

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-6-氯-5-甲基氫硫基-吡啡-2-甲酸酯

【0333】 將21 wt%的甲硫醇鈉水溶液（22 mL，66 mmol）添加到甲基 3-胺基-5,6-二氯-吡啡-2-甲酸酯（10 g，45 mmol）在THF（100 mL）中的懸浮液中。將所得懸浮液在25°C攪拌3小時。然後將反應濃縮至原始體積的六分之一。將所得橙色懸浮液用水（100 mL）稀釋並攪拌10分鐘，然後過濾，用水充分沖洗，真空乾燥，得到呈黃色固體的甲基3-胺基-6-氯-5-甲基氫硫基-吡啡-2-甲酸酯（9.65 g，92%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6,) 2.52 (3H, s), 3.81 (3H, s), 7.59 (2H, br s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 233.9。

(b) 甲基 3-胺基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基氫硫基-吡啡-2-甲酸酯

【0334】 將1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯并咪唑（497 mg，1.93 mmol）、甲基 3-胺基-6-氯-5-甲基氫硫基-吡啡-2-甲酸酯（250 mg，1.07 mmol）、氟化銫（488 mg，3.21 mmol）和$PdCl_2$(dppf)（78 mg，0.11 mmol）在MeOH（5 mL）中的混合物脫氣並用氮氣吹掃。將反應混合物在密封小瓶中在120°C攪拌18小時。然後將反應混合物通過矽藻土過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-100% EtOAc-己烷作為洗脫劑，然後使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈深棕色固體的甲基3-胺基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基氫硫基-吡啡-2-甲酸酯（150 mg，43%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 330.1。

(c) 6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸

【0335】 將甲基3-胺基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基氫硫基-吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.24 mmol）添加到1,4-二噁烷（1.5 mL）中。將所得溶液用氮氣噴射5分鐘。將4-(4-溴苯基)味啉（70.6 mg，0.29 mmol）、BrettPhos Pd G3（22.02 mg，0.02 mmol）和三級丁醇鈉（117 mg，1.21 mmol）添加反應混合物中，然後將反應混合物在80°C攪拌2小時。添加1 M HCl，並且將水層用3 : 1 DCM/IPA洗滌，然後濃縮。所得殘餘物不經純化直接用於下一步驟，假設產率為100%。*m/z*:

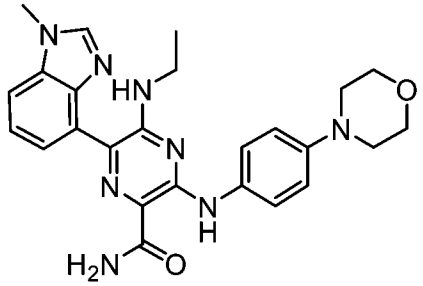
(ES+), [M+H]+ = 477。

(d) 6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0336】 將DIPEA（0.253 mL，1.45 mmol）添加到6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸（115 mg，0.24 mmol）、氯化銨（51.6 mg，0.97 mmol）和HATU（184 mg，0.48 mmol）在DMF（2 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在25°C攪拌90分鐘，然後在c18上藉由反相層析法（使用0-80% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%氫氧化銨作為改性劑）直接純化，得到呈黃色固體的6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（9.0 mg，7.8%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.41 (3H, s), 3.07 (4H, br s), 3.73 (4H, br d), 3.87 (3H, s), 6.93 - 6.99 (2H, m), 7.29 (1H, br d), 7.33 - 7.39 (1H, m), 7.58 (2H, br d), 7.65 (1H, br d), 7.72 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 8.17 (1H, s), 11.16 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 476.2

**實例10**

5-(乙基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基磺醯基-3-[4-(4-氧化味啉-4-鎓-4-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0337】 在0°C將mCPBA（21 mg，77 wt%,0.090 mmol）添加到6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（20 mg，0.04 mmol）在DCM（1 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在0°C攪拌30分鐘，然後在25°C攪拌90分鐘。然後將反應用飽和水性碳酸氫鈉溶液淬滅並用3：1

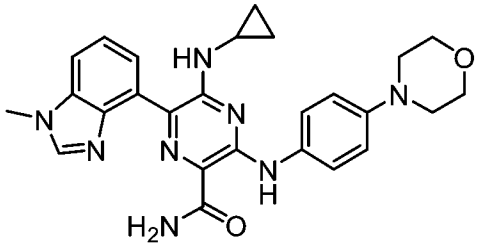
DCM/IPA萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-100% MeOH-DCM）純化，得到黃色材料，將其藉由反相層析法（使用0-80% MeCN/H2O作為洗脫劑和0.1%氫氧化銨作為改性劑）在c18上進一步純化，得到呈黃色固體的6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基磺醯基-3-[4-(4-氧化味啉-4-鎓-4-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（15.00 mg，68%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 2.88 (2H, br d), 3.36 (3H, s), 3.78 (2H, dd), 3.90 (3H, s), 4.03 (2H, td), 4.43 (2H, br t), 7.35 - 7.40 (1H, m), 7.45 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.87 (2H, d), 8.16 - 8.24 (3H, m), 8.27 (2H, br s), 11.55 (1H, s)；*m/z*: (ES-), [M-H]- = 522.1。

(b) 5-(乙基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0338】將2 M甲醇乙胺（0.028 mL，0.056 mmol）和DIPEA（0.024 mL，0.14 mmol）添加到6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基磺醯基-3-[4-(4-氧化味啉-4-鎓-4-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（24 mg，0.050 mmol）在THF（1 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌3小時。添加亞硫酸氫鈉（14.1 mg，0.140 mmol）並將反應在25°C攪拌16小時。然後濃縮反應。所得殘餘物在C18上藉由反相層析法(使用0-80% MeCN/$H_2O$作為洗脫劑和0.1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的55-(乙基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（10.0 mg，46%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.20 (3H, t), 3.02 - 3.11 (4H, m), 3.45 (2H, quintet), 3.68 - 3.76 (4H, m), 3.90 (3H, s), 6.93 (2H, d), 7.33 (1H, br s), 7.36 - 7.49 (1H, m), 7.57 - 7.75 (5H, m), 8.35 (1H, s), 8.43 (1H, br t), 11.22 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 473.3。

**實例11**

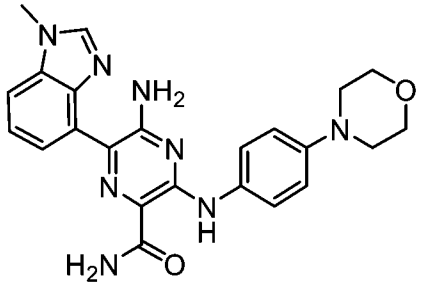
5-(環丙基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



【0339】將環丙胺（0.040 mL，0.57 mmol）和DIPEA（0.10 mL，0.57 mmol）添加到6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基磺醯基-3-[4-(4-氧化味啉-4-鎓-4-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（100 mg，0.19 mmol）在DMF（1.5 mL）中的溶液中。將所得的混合物在25°C攪拌1小時。添加亞硫酸氫鈉（60 mg，0.57 mmol）並將所得混合物在25°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由C18上的反相層析法（使用10-80% MeCN/$H_2O$作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的5-(環丙基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（20 mg，22%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 0.43 - 0.52 (2H, m), 0.79 - 0.87 (2H, m), 2.88 (1H, ddd), 3.02 - 3.09 (4H, m), 3.69 - 3.76 (4H, m), 3.90 (3H, s), 6.94 (2H, d), 7.35 - 7.43 (2H, m), 7.63 (1H, d), 7.70 (1H, br s), 7.73 (1H, d), 7.80 (2H, d), 8.38 (1H, s), 9.08 (1H, d), 11.24 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 485.4。

**實例12**

5-胺基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基亞磺醯基-3-[4-(4-氧化味啉-4-鎓-4-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0340】在0°C將mCPBA（0.17 g，0.75 mmol）在DCM（3 mL）中的溶液滴加到6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯

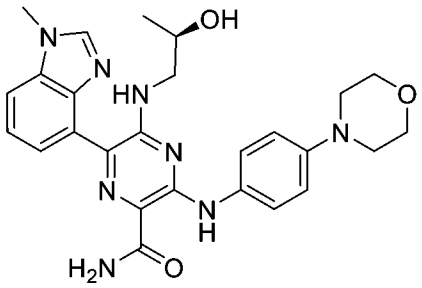
胺（0.157 g，0.330 mmol）在DCM（5.00 mL）中的混合物中。將反應在0°C攪拌5分鐘。將反應用飽和水性碳酸氫鈉淬滅，用DCM萃取一次，用5 : 1 DCM/IPA萃取一次。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，濃縮，假設產率為100%，不經純化用於下一步驟。

(b) 5-胺基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0341】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加至6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基亞磺醯基-3-[4-(4-氧化味啉-4-鎓-4-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（0.255 g，0.500 mmol）。將所得懸浮液在70°C攪拌2.5小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物懸浮在水中，然後過濾並用水沖洗。將濾餅真空乾燥，得到呈黃色固體的5-胺基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.198 g，88%）；(500MHz, DMSO-d6) δ 3.03 - 3.12 (4H, m), 3.73 - 3.77 (4H, m), 4.05 (3H, s), 6.93 (2H, br d), 7.39 (1H, br s), 7.56 - 7.71 (4H, m), 7.77 (1H, br d), 7.88 (1H, br d), 9.14 - 9.41 (1H, m), 11.22 (1H, s)。胺基$NH_2$質子被埋在殘留水峰之下。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 445.4

**實例13**

5-[[(2R)-2-羥基丙基]胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

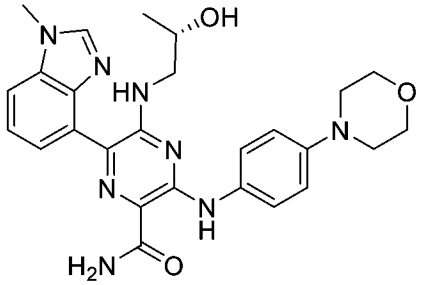



【0342】 將(R)-1-胺基丙-2-醇（77 mg，1.02 mmol）添加到6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基亞磺醯基-3-[4-(4-氧化味啉-4-鎓-4-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（26 mg，0.051 mmol）在正丁醇（1 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在Biotage微

波反應器中在140°C攪拌20分鐘。然後濃縮反應。將所得殘餘物在DCM和水之間分配。分離各層，並且將有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-[[(2R)-2-羥基丙基]胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（11 mg，43%）；1H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-d2) δ 1.22 (3H, d), 3.02 - 3.09 (1H, m), 3.10 - 3.15 (4H, m), 3.80 - 3.87 (5H, m), 3.90 (3H, s), 4.17 - 4.28 (1H, m), 4.85 (1H, br s), 5.21 (1H, br s), 6.56 (1H, br t), 6.91 (2H, d), 7.43 - 7.56 (3H, m), 7.57 - 7.64 (2H, m), 7.67 (1H, dd), 7.98 (1H, s), 10.86 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 503.3

**實例14**

5-[[(2S)-2-羥基丙基]胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

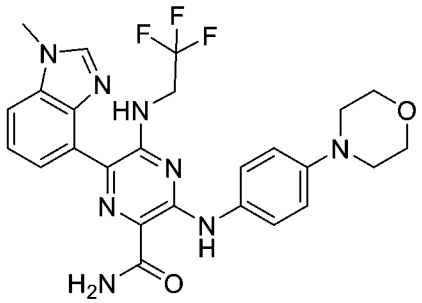


【0343】將(2S)-1-胺基丙-2-醇（77 mg，1.02 mmol）添加到6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基亞磺醯基-3-[4-(4-氧化味啉-4-鎓-4-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（26 mg，0.051 mmol）在正丁醇（1 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在Biotage微波反應器中在140°C攪拌20分鐘。然後濃縮反應。將所得殘餘物在DCM和水之間分配。分離各層，並且將有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-[[(2S)-2-羥基丙基]胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（12 mg，47%）；1H NMR (500 MHz, 二氯甲

烷-d2) δ 1.22 (3H, d), 3.02 - 3.09 (1H, m), 3.09 - 3.17 (4H, m), 3.80 - 3.87 (5H, m), 3.90 (3H, s), 4.18 - 4.27 (1H, m), 4.85 (1H, br s), 5.21 (1H, br s), 6.57 (1H, br t), 6.91 (2H, d), 7.45 - 7.54 (3H, m), 7.59 - 7.63 (2H, m), 7.67 (1H, dd), 7.98 (1H, s), 10.86 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 503.3

**實例15**

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2,2,2-三氟乙基胺基)吡啡-2-甲醯胺

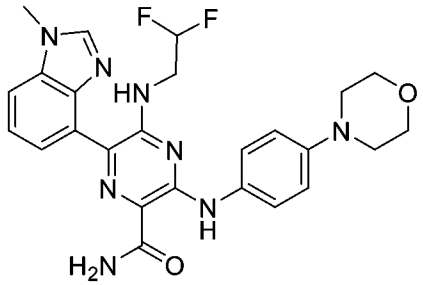


【0344】將2,2,2-三氟乙胺（101 mg，1.02 mmol）添加到6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基亞磺醯基-3-[4-(4-氧化味啉-4-鎓-4-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（26 mg，0.051 mmol）在正丁醇（1 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在Biotage微波反應器中在140°C攪拌20分鐘。然後將反應濃縮並將所得殘餘物在DCM和H2O之間分配。分離各層，並且將有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0.1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2,2,2-三氟乙基胺基)吡啡-2-甲醯胺（4.2 mg，16%）；1H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-d2) δ 3.08 - 3.15 (4H, m), 3.80 - 3.87 (4H, m), 3.91 (3H, s), 4.27 (2H, qd), 6.89 - 6.97 (2H, m), 7.45 - 7.60 (5H, m), 7.78 (1H, dd), 7.97 (1H, s), 9.44 (1H, br t), 10.83 (1H, s)。甲醯胺$NH_2$質子之一被交換到基線。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 527.2

**實例16**

5-(2,2-二氟乙基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯

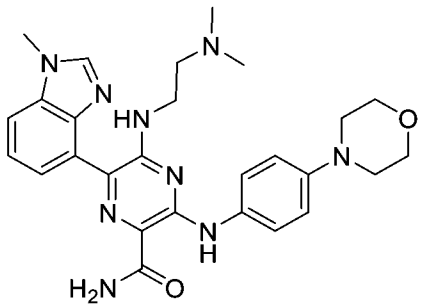
胺



【0345】將2,2-二氟乙胺（83 mg，1.0 mmol）添加到6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基亞磺醯基-3-[4-(4-氧化味啉-4-鎓-4-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（26 mg，0.051 mmol）在正丁醇（1 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在Biotage微波反應器中在140°C攪拌20分鐘。在140oC下加熱20 m。然後將反應濃縮並將所得殘餘物在DCM和$H_2O$之間分配。分離各層，並且將有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0.1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(2,2-二氟乙基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（9.6 mg，37%）；1H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-d2) δ 3.09 - 3.15 (4H, m), 3.82 - 3.86 (4H, m), 3.86 - 3.94 (5H, m), 5.45 - 5.59 (1H, m), 6.03 (1H, tt), 6.89 - 6.96 (2H, m), 7.45 - 7.53 (2H, m), 7.54 - 7.64 (3H, m), 7.73 (1H, dd), 7.99 (1H, s), 8.84 (1H, br t), 10.81 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 509.2

**實例17**

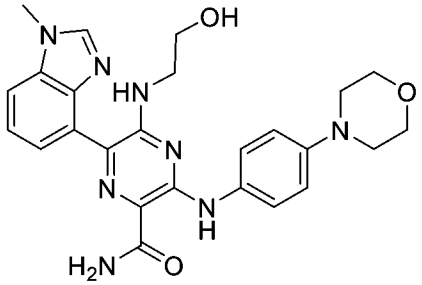
5-[2-(二甲基胺基)乙基胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



【0346】將N',N'-二甲基乙烷-1,2-二胺（90 mg，1.0 mmol）添加到4-(4-((3-胺基甲醯基-5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-6-(甲基亞磺醯基)吡啉-2-基)胺基)苯基)味啉 4-氧化物（26 mg，0.051 mmol）在正丁醇（1 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在Biotage微波反應器中在140°C攪拌20分鐘。然後將反應濃縮並將所得殘餘物在DCM和$H_2O$之間分配。分離各層，並且將有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0.1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-[2-(二甲基胺基)乙基胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺（9.4 mg，36%）；1H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-d2) δ 2.20 (6H, s), 2.53 - 2.56 (2H, m), 3.08 - 3.13 (4H, m), 3.58 - 3.65 (2H, m), 3.81 - 3.87 (4H, m), 3.90 (3H, s), 5.19 (1H, br s), 6.88 - 6.94 (2H, m), 7.43 - 7.55 (3H, m), 7.63 (1H, dd), 7.66 - 7.70 (2H, m), 7.89 - 7.95 (2H, m), 10.89 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 516.3

**實例18**

5-(2-羥基乙基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺

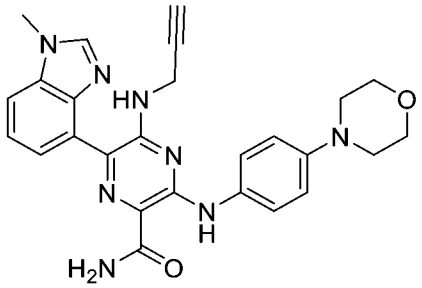



【0347】將2-胺基乙醇（62.3 mg，1.02 mmol）添加到6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基亞磺醯基-3-[4-(4-氧化味啉-4-鎓-4-基)苯胺基]吡啉-2-甲醯胺（26 mg，0.051 mmol）在正丁醇（1 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在Biotage微波反應器中在140°C攪拌20分鐘。然後濃縮反應。將所得殘餘物在DCM和水之間分配。分離各層，並且將有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和1%氫氧化銨作為改性劑）純

化，得到呈黃色固體的5-(2-羥基乙基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（12 mg，47%）；1H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-d2) δ 3.08 - 3.14 (4H, m), 3.66 (2H, q), 3.80 - 3.87 (6H, m), 3.91 (3H, s), 4.54 (1H, br s), 5.20 (1H, br s), 6.48 (1H, br t), 6.92 (2H, d), 7.42 - 7.56 (3H, m), 7.61 (2H, d), 7.67 (1H, dd), 7.98 (1H, s), 10.88 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 489.3。

**實例19**

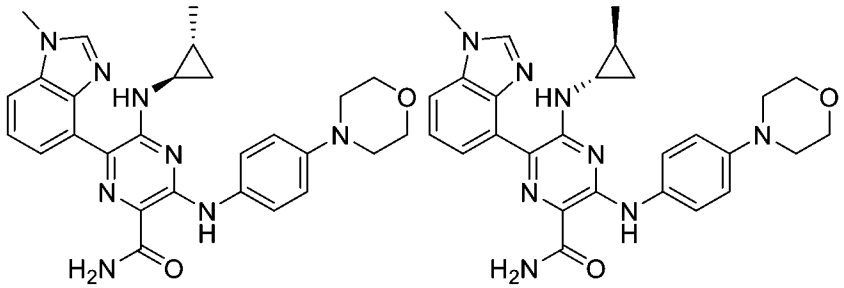
6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(丙-2-炔基胺基)吡啡-2-甲醯胺



【0348】將丙-2-炔-1-胺（0.071 mL，1.1 mmol）添加到6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基亞磺醯基-3-[4-(4-氧化味啉-4-鎓-4-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（28 mg，0.060 mmol）在1,4-二噁咄（1 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在110°C攪拌30分鐘。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-5% MeOH-DCM）純化，得到呈黃色固體的6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(丙-2-炔基胺基)吡啡-2-甲醯胺（4.6 mg，17%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 3.03 - 3.09 (4H, m), 3.11 (1H, t), 3.70 - 3.76 (4H, m), 3.91 (3H, s), 4.16 (2H, dd), 6.93 (2H, d), 7.37 - 7.44 (2H, m), 7.63 - 7.74 (5H, m), 8.37 (1H, s), 8.94 (1H, t), 11.22 (1H, s)。*m/z:* (ES+) [M+H]+ = 483.3

**實例20和21**

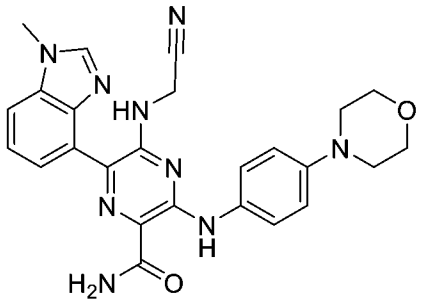
6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-[[rel-(1R,2R)-2-甲基環丙基]胺基]吡啡-2-甲醯胺和6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-[[rel-(1S,2S)-2-甲基環丙基]胺基]吡啡-2-甲醯胺



【0349】 將rac-(1R,2R)-2-甲基環丙胺（30 μL，0.38 mmol）和DIPEA（340 μL，1.95 mmol）依次添加6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基亞磺醯基-3-[4-(4-氧化味啉-4-鎓-4-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺在正丁醇（0.5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在Biotage微波反應器中在140°C攪拌30分鐘。然後濃縮反應。將所得殘餘物在C18上藉由反相層析法（使用0-100% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1% TFA作為改性劑）純化，得到橙色油狀物。將該油狀物藉由手性HPLC（使用Chiralpak AD 4.6 mm x 100 mm 5微米柱，使用等度40%甲醇-$sCO_2$作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-[[rel-(1R,2R)-2-甲基環丙基]胺基]吡啡-2-甲醯胺（7.0 mg，19%）和6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-[[rel-(1S,2S)-2-甲基環丙基]胺基]吡啡-2-甲醯胺（6.5 mg，18%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 0.51 - 0.63 (1H, m), 0.64 - 0.70 (1H, m), 0.76 - 0.90 (1H, m), 1.11 (3H, d), 2.63 - 2.68 (1H, m), 2.95 - 3.07 (4H, m), 3.63 - 3.79 (4H, m), 3.90 (3H, s), 6.91 (2H, d), 7.33 - 7.42 (2H, m), 7.62 (1H, d), 7.66 - 7.73 (2H, m), 7.77 (2H, d), 8.37 (1H, s), 8.91 - 8.96 (1H, m), 11.27 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 499.4

**實例22**

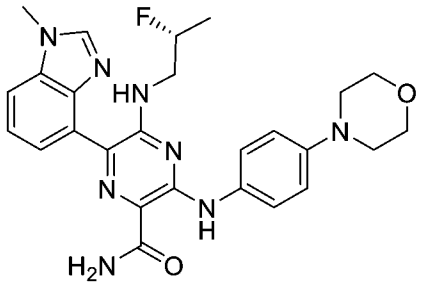
5-(氰基甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



【0350】將2-胺基乙腈（0.093 g,1.7 mmol）添加到6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基亞磺醯基-3-[4-(4-氧化味啉-4-鎓-4-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（0.042 g，0.08 mmol）在二噁烷（1.5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在110°C攪拌30分鐘。然後將反應用水淬滅並用DCM萃取。濃縮有機層。將所得殘餘物在c18上藉由反相層析法（使用10%-45% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(氰基甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（7.0 mg，18%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 3.04 - 3.13 (4H, m), 3.70 - 3.78 (4H, m), 3.91 (3H, s), 4.37 (2H, d), 6.94 (2H, d), 7.42 (1H, t), 7.48 (1H, br d), 7.62 - 7.71 (4H, m), 7.77 (1H, br s), 8.37 (1H, s), 8.84 (1H, t), 11.27 (1H, s)。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 484.3

**實例23**

5-[[(2R)-2-氟丙基]胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

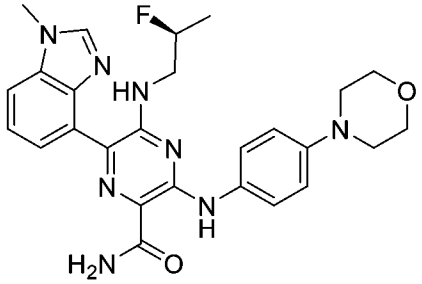


【0351】將碳酸鉀（0.12 g，0.88 mmol）添加到(2R)-2-氟丙-1-胺鹽酸鹽（0.066 g，0.58 mmol）和6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基亞磺醯基-3-[4-(4-氧化味啉-4-鎓-4-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（0.042 g，0.08 mmol）在二噁烷（1.5 mL）

中的懸浮液中。將所得混合物在110°C攪拌30分鐘。然後將反應用水淬滅並用DCM萃取。濃縮有機層。將所得殘餘物在c18上藉由反相層析法（使用10-55% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.2% $NH_4OH$作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-[[(2R)-2-氟丙基]胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（7.0 mg，17%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.33 (3H, dd), 3.02 - 3.11 (4H, m), 3.52 - 3.71 (2H, m), 3.71 - 3.80 (4H, m), 3.91 (3H, s), 4.81 - 4.99 (1H, m), 6.93 (2H, d), 7.36 (1H, br d), 7.41 (1H, t), 7.55 (2H, d), 7.64 (1H, d), 7.67 (1H, br d), 7.69 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.75 (1H, t), 11.16 (1H, s)。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 505.3

**實例24**

5-[[(2S)-2-氟丙基]胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

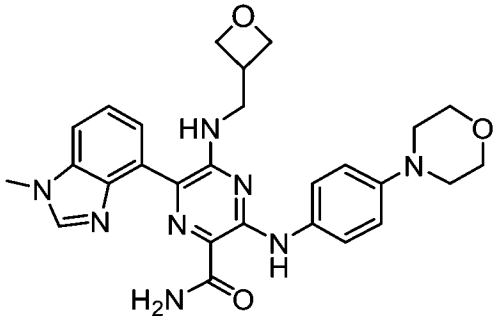


【0352】將碳酸鉀（0.120 g，0.88 mmol）添加到(2*S*)-2-氟丙-1-胺鹽酸鹽（0.047 g，0.41 mmol）和6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基亞磺醯基-3-[4-(4-氧化味啉-4-鎓-4-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（0.042 g，0.080 mmol）在二噁烷（1.5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在110°C攪拌30分鐘。然後將反應用水淬滅並用DCM萃取。濃縮有機層。將所得殘餘物藉由C18上的反相層析法（使用10-55% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.2% $NH_4OH$作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-[[(2S)-2-氟丙基]胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（6.0 mg，14%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.33 (3H, dd), 3.01 - 3.11 (4H, m), 3.52 - 3.71 (2H, m), 3.71 - 3.76 (4H, m), 3.91 (3H, s), 4.80 - 5.01 (1H, m),

6.93 (2H, d), 7.36 (1H, br d), 7.41 (1H, t), 7.55 (2H, d), 7.64 (1H, d), 7.67 (1H, br d), 7.69 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.75 (1H, t), 11.16 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H] = 505.4

**實例25**

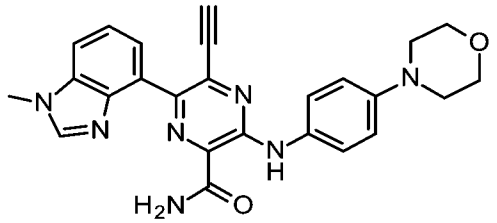
6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(氧雜環丁烷-3-基甲基胺基)吡啡-2-甲醯胺



【0353】將氧雜環丁烷-3-基甲胺（36 mg，0.41 mmol）添加到6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基亞磺醯基-3-[4-(4-氧化味啉-4-鎓-4-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（35 mg，0.070 mmol）在DMF（690 μL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌16小時。然後將反應用亞硫酸氫鈉（36 mg，0.34 mmol）淬滅並在25°C攪拌1小時。將所得混合物直接藉由C18反相層析法（使用0-100% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑）純化，得到6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(氧雜環丁烷-3-基甲基胺基)吡啡-2-甲醯胺；$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 3.05 (4H, t), 3.69 (2H, t), 3.74 (4H, t), 3.90 (3H, s), 4.38 (2H, t), 4.63 - 4.70 (2H, m), 6.93 (2H, d), 7.31 - 7.37 (1H, m), 7.41 (1H, t), 7.58 (2H, d), 7.61 - 7.67 (2H, m), 7.71 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.61 (1H, t), 11.18 (1H, s)；氧雜環丁烷基次甲基質子被埋在殘留水峰之下；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 515.3

**實例26**

5-乙炔基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-(2-三異丙基矽基乙炔基)吡啡-2-甲酸酯

【0354】 在氮氣下將三環己基鏻四氟硼酸鹽（136 mg，0.370 mmol）添加到甲基 3-胺基-6-氯-5-(2-三異丙基矽基乙炔基)吡啡-2-甲酸酯（680 mg，1.85 mmol）、(1-甲基苯并咪唑-4-基)硼酸（650 mg，3.70 mmol）、磷酸鉀（785 mg，3.70 mmol）和$PCy_3Pd$ G3（240 mg，0.370 mmol）在1,4-二噁烷/$H_2O$（20 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色油狀物的甲基 3-胺基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-(2-三異丙基矽基乙炔基)吡啡-2-甲酸酯（500 mg，58%產率），其靜置固化。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 464.2

(b) 甲基 6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2-三異丙基矽基乙炔基)吡啡-2-甲酸酯

【0355】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（36 mg，0.040 mmol）添加到甲基 3-胺基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-(2-三異丙基矽基乙炔基)吡啡-2-甲酸酯（110 mg，0.24 mmol）、4-(4-溴苯基)味啉（48 mg，0.20 mmol）和碳酸銫（193 mg，0.590 mmol）在1,4-二噁烷（15 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌5小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈紅色固體的甲基 6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2-三異丙基矽基乙炔基)吡啡-2-甲酸酯。

(c) 6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2-三異丙基矽基乙炔基)吡啡

-2-甲醯胺

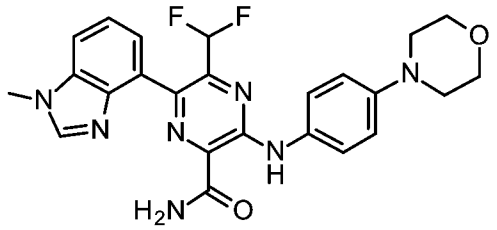
【0356】將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加至甲基6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2-三異丙基矽基乙炔基)吡啉-2-甲酸酯（260 mg，0.42 mmol）。將所得混合物在70°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法純化，得到呈棕色固體的6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2-三異丙基矽基乙炔基)吡啉-2-甲醯胺（250 mg，99%）。*m/z:* (ES+), [M + H]+ = 610.4

(d) 5-乙炔基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺

【0357】將THF中的1 M TBAF（2.0 mL，2.00 mmol）添加至在THF（5 mL）中的6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2-三異丙基矽基乙炔基)吡啉-2-甲醯胺（100 mg，0.16 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-8% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化。所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、19 mm x 150 mm SunFire Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑，0.1%甲酸作為洗脫劑改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的5-乙炔基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺（28 mg，38%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.09 (4H, t), 3.72 - 3.79 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.23 (1H, s), 6.99 (2H, d), 7.37 (1H, t), 7.44 - 7.50 (1H, m), 7.53 - 7.62 (2H, m), 7.62 - 7.68 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.20 (1H, s), 11.03 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 454.2

**實例27**

5-(二氟甲基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-6-氯-5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸酯

【0358】 在氮氣下將甲基 3-胺基-5,6-二氯-吡啡-2-甲酸酯（500 mg，2.25 mmol）添加到雙(二亞苄基丙酮)鈀（129 mg，0.230 mmol）、DPEPhos（243 mg，0.450 mmol）和[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑啉-2-亞基]-(二氟甲基)銀（1.24 g，2.25 mmol）在甲苯（30 mL）中的混合物中。將所得溶液在80°C攪拌18小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由C18反相層析法（使用0-50% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 3-胺基-6-氯-5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸酯（410 mg，77%）；1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.02 (3H, s), 6.79 (1H, t)；在$CDCl_3$中交換出胺基質子。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 238.0

(b) 甲基 3-胺基-5-(二氟甲基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯

【0359】 在氮氣下將Pd(dppf)$Cl_2$（123 mg，0.170 mmol）添加到甲基 3-胺基-5-氯-6-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸酯（400 mg，1.68 mmol）、(1-甲基苯并咪唑-4-基)硼酸（296 mg，1.68 mmol）和氟化銫（511 mg，3.37 mmol）在1,4-二噁烷（20 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後通過矽藻土過濾反應。然後濃縮濾液。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化。將所得殘餘物藉由C18反相層析法（使用0-50% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-胺基-5-(二氟甲基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯（120 mg，21%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.78 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.88 (1H, t), 7.34 (1H, dd), 7.42 (1H, t), 7.60 - 7.75 (3H, m), 8.27 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 334.1

(c) 甲基 5-(二氟甲基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啩-2-甲酸酯

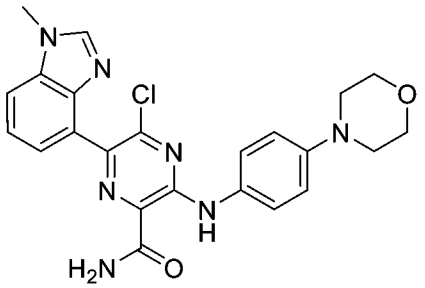
【0360】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（27 mg，0.030 mmol）添加到甲基 3-胺基-5-(二氟甲基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啩-2-甲酸酯（100 mg，0.30 mmol）、4-(4-溴苯基)味啉（73 mg，0.30 mmol）和碳酸銫（196 mg，0.600 mmol）在1,4-二喁吅（2 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-6% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(二氟甲基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啩-2-甲酸酯（90 mg，61%）。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 495.1

(d) 5-(二氟甲基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啩-2-甲醯胺

【0361】 將7 N甲醇胺（5.0 mL，35 mmol）添加到甲基5-(二氟甲基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啩-2-甲酸酯（80 mg，0.16 mmol）。將所得混合物在60°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 x 100 mm SunFire Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(二氟甲基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啩-2-甲醯胺（55 mg，71%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.10 (4H, t), 3.75 (4H, t), 3.92 (3H, s), 6.75 - 7.28 (3H, m), 7.45 (1H, t), 7.60 (1H, dd), 7.64 - 7.77 (3H, m), 8.12 (1H, s), 8.31 (2H, s), 11.21 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 480.3

**實例28**

5-氯-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啩-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-6-氯-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡啡-2-甲酸酯

【0362】 將(4-甲氧基苯基)甲醇（3.42 g，24.8 mmol）添加到甲基3-胺基-5,6-二氯-吡啡-2-甲酸酯（5.00 g，22.5 mmol）和磷酸鉀（14.3 g，67.6 mmol）在MeCN（30 mL）中的懸浮液中。將所得的混合物在80°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基3-胺基-6-氯-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡啡-2-甲酸酯（2.3 g，32%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.73 (3H, s), 3.74 - 3.81 (3H, m), 4.41 (2H, s), 6.84 - 6.90 (2H, m), 6.95 (2H, dq), 7.18 - 7.25 (2H, m)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 324.1

(b) 甲基 3-胺基-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯

【0363】 將$PdCl_2$(dppf)（0.45 g，0.62 mmol）添加到甲基 3-胺基-6-氯-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡啡-2-甲酸酯（2.00 g，6.18 mmol）、(1-甲基苯并咪唑-4-基)硼酸（1.09 g，6.18 mmol）和氟化銫（1.88 g，12.4 mmol）在1,4-二噁烷（20 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌4小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基3-胺基-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯（1.80 g，70%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.71 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.83 (2H, d), 6.91 - 6.98 (2H, m), 7.28 - 7.58 (5H, m), 8.17 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 420.1

(c) 甲基 5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0364】 將Brettphos Pd G3（0.389 g，0.430 mmol）添加到甲基 3-胺基-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯（1.80 g，4.29 mmol）、4-(4-溴苯基)味啉（1.04 g，4.29 mmol）和碳酸銫（4.19 g，12.9 mmol）在1,4-二噁烷（20 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% DCM-MeOH作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（1.90 g，76%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.00 - 3.27 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.70 - 3.80 (4H, m), 3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.82 (2H, d), 6.97 (3H, d), 7.18 - 7.27 (3H, m), 7.50 (2H, d), 7.58 (1H, d), 8.20 (1H, s), 10.10 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 581.3

(d) 甲基 5-羥基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0365】 將甲基 5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（1.8 g，3.10 mmol）添加到TFA（5 mL）和DCM（20 mL）的混合物中。將所得的混合物在25°C攪拌1小時。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 5-羥基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（1.10 g，77%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.12 - 3.20 (4H, m), 3.74 - 3.81 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.13 (3H, s), 7.02 - 7.07 (2H, m), 7.54 (2H, d), 7.73 (1H, t), 7.97 - 8.03 (1H, m), 8.22 (1H, d), 8.44 (1H, s), 9.70 (1H, s), 10.09 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 461.2

(e) 甲基 5-氯-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0366】 將三氯氧磷（5.00 mL，53.7 mmol）添加到甲基5-羥基-6-(1-甲基

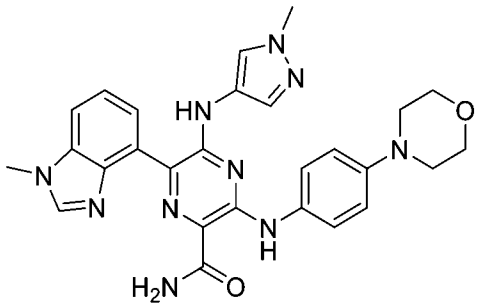
苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲酸酯（0.30 g，0.65 mmol）。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物重新溶解在EtOAc中並依次用飽和水性碳酸氫鈉溶液和鹽水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 5-氯-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲酸酯（0.200 g,64%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.14 - 3.18 (4H, m), 3.55- 3.59 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.07 (3H, s), 7.04 (2H, d), 7.49 - 7.73 (5H, m), 8.01 (1H, s), 10.00 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 479.2

(f) 5-氯-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺

【0367】將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-氯-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲酸酯（200 mg，0.42 mmol）。將所得懸浮液在25°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用30 mm x 150 mm，5μm，CSH OBD柱，使用20-35% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈橙色固體的5-氯-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺（17 mg，8.8%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.10 (4H, t), 3.75 (4H, t), 3.89 (3H, s), 7.00 (2H, d), 7.35 - 7.46 (2H, m), 7.54 (2H, d), 7.68 (1H, dd), 7.98 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.21 (1H, s), 11.14 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 464.2

**實例29**

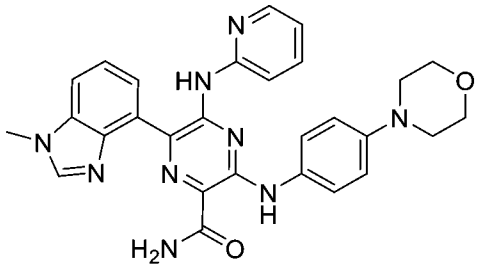
6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺



【0368】 在-5°C將DCM（2.1 mL）中的mCPBA（63 mg，0.27 mmol）滴加到6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（50 mg，0.11 mmol）在DCM（2.1 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌5分鐘。然後濃縮反應。將所得殘餘物重新溶解在NMP（2 mL）中。添加1-甲基吡唑-4-胺（31 mg，0.32 mmol）。將所得混合物在150°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、19 mm x 100 mm Xbridge C18柱，20%-50% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.2% 氫氧化銨作為洗脫劑）純化，得到亮黃色固體。將該材料懸浮在MeOH（2 mL）中並超音波處理30分鐘。將所得懸浮液過濾，得到呈亮黃色固體的6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（8.0 mg，15%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 3.09 - 3.12 (4H, m), 3.67 (3H, s), 3.71 - 3.77 (4H, m), 3.92 (3H, s), 7.00 (2H, br d), 7.32 - 7.40 (4H, m), 7.43 (1H, br t), 7.62 - 7.68 (2H, m), 7.70 (1H, br s), 7.80 (1H, br d), 8.39 (1H, s), 10.79 (1H, s), 10.90 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 525.4

**實例30**

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2-吡啶基胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-6-氯-5-(2-吡啶基胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0369】將在礦物油中的60 wt%氫化鈉（397 mg，9.92 mmol）添加到吡啶-2-胺（856 mg，9.10 mmol）在THF（36 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌1小時。依次添加甲基3-胺基-5,6-二氯-吡啡-2-甲酸酯（1.74 g，7.85 mmol）和DMF（9 mL）。將所得懸浮液在室溫攪拌12小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物在水中研磨，然後過濾並在空氣下乾燥以在真空中提供並將水添加到混合物中。然後將所得固體過濾並風乾，得到呈淡黃色固體的甲基3-胺基-6-氯-5-(2-吡啶基胺基)吡啡-2-甲酸酯（2.20 g，95%產率）。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 3.98 (3H, s), 7.15 (1H, ddd), 7.75 - 7.92 (3H, m), 8.15 (1H, d), 8.33 (1H, dd), 9.63 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+2+H]+ = 281.9

(b) 甲基 6-氯-3-氟-5-(2-吡啶基胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0370】在-10°C將亞硝酸鈉（154 mg，2.24 mmol）分批添加甲基 3-胺基-6-氯-5-(2-吡啶基胺基)吡啡-2-甲酸酯（521 mg，1.86 mmol）在HF*吡啶（8.40 mL，245 mmol）中的溶液中。然後將反應在25°C攪拌1小時。然後將反應用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機層用硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，得到呈橙色固體的鹼基6-氯-3-氟-5-(2-吡啶基胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.420 g，80%產率）。*m/z*: (ES-), [M-H]- = 281.3

(c) 甲基 6-氯-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2-吡啶基胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0371】將DIPEA（234 µL，1.34 mmol）添加到甲基6-氯-3-氟-5-(2-吡啶基胺基)吡啡-2-甲酸酯（189 mg，0.67 mmol）和4-味啉代苯胺（119 mg，0.670 mmol）在DMF（4 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C加熱12小時。然後將反應用水稀釋。藉由過濾收集所得沈澱物並風乾，得到呈棕色固體的甲基6-氯-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2-吡啶基胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.280 g，95%）。*m/z*: (ES-), [M-H]- = 439.3

(d) 6-氯-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2-吡啶基胺基)吡啡-2-甲醯胺

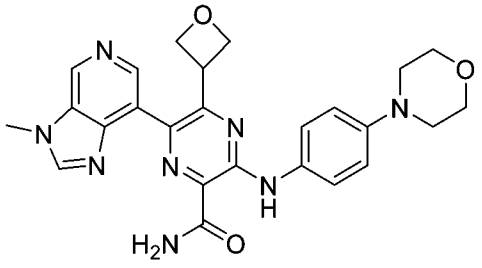
【0372】將7 N甲醇胺（4.0 mL，28 mmol）添加到甲基6-氯-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2-吡啶基胺基)吡啡-2-甲酸酯（230 mg，0.52 mmol）。將所得懸浮液在100°C攪拌12小時。然後將反應濃縮，得到呈棕色固體的6-氯-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2-吡啶基胺基)吡啡-2-甲醯胺（165 mg，74%產率）。

(e) 6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2-吡啶基胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0373】將$PdCl_2$(dppf)（28 mg，0.040 mmol）、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯并咪唑（185 mg，65 wt%,0.46 mmol）、氟化銫（177 mg，1.16 mmol）和6-氯-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2-吡啶基胺基)吡啡-2-甲醯胺（165 mg，0.39 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加二噁烷（1.55 mL）和水（0.39 mL）。將所得混合物在100°C攪拌12小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用30-70% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈淡黃色固體的6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2-吡啶基胺基)吡啡-2-甲醯胺（50 mg，25%）；1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 3.04 - 3.13 (4H, m), 3.67 - 3.80 (4H, m), 3.95 (3H, s), 6.92 (2H, d), 6.97 (1H, dd), 7.42 - 7.51 (3H, m), 7.55 - 7.65 (2H, m), 7.69 - 7.78 (2H, m), 7.88 (1H, d), 7.91 (1H, br s), 8.17 - 8.24 (1H, m), 8.51 (1H, s), 10.92 (1H, s), 11.05 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 522.3

**實例31**

6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(氧雜環丁烷-3-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-6-氯-5-(氧雜環丁烷-3-基)吡啉-2-甲酸酯

【0374】 將甲基 3-胺基-5,6-二氯-吡啉-2-甲酸酯（500 mg，2.25 mmol）、4,4'-二三級丁基-2,2'-聯吡啶（60 mg，0.23 mmol）、$Ir(dFCF_3ppy)_2(dtbbpy)$六氟磷酸鹽（25 mg，0.020 mmol）和$NiCl_2$二甘醇二甲醚（50 mg，0.23 mmol）合併在小瓶中，將小瓶用氮氣噴射五分鐘。然後添加DME（13.6 mL）。依次添加3-碘氧雜環丁烷（400 µL，4.5 mmol）、1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基矽基)三矽烷（1.04 mL，3.38 mmol）和碳酸鈉（477 mg，4.50 mmol）。將所得混合物再次用氮氣噴射5分鐘，然後在光反應器中在藍光下在環境溫度下在沒有冷卻風扇的情況下攪拌16小時。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由快速矽膠層析法（使用0-30% EtOAc-己烷作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-胺基-6-氯-5-(氧雜環丁烷-3-基)吡啉-2-甲酸酯（0.120 g，22%）；1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 3.99 (3H, s), 4.61 (1H, tt), 4.92 - 4.99 (2H, m), 5.00 - 5.06 (2H, m)。在氯仿-d中交換出NH2信號；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 244.1

(b) 甲基 6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(氧雜環丁烷-3-基)吡啉-2-甲酸酯

【0375】 將DMF（2.4 mL）添加到雙(皮那醇)二硼（299 mg，1.18 mmol）、cataCXium A（17 mg，0.050 mmol）、cataCXium A Pd G3（34 mg，0.050 mmol）、乙酸鉀（139 mg，1.41 mmol）和7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（100 mg，0.47 mmol）的混合物中。將所得懸浮液用氮氣噴射5分鐘，在80°C攪拌16小時，然後在100°C攪拌24小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0376】 在0°C將亞硝酸鈉（37 mg，0.54 mmol）添加到甲基3-胺基-6-氯-5-(氧雜環丁烷-3-基)吡啉-2-甲酸酯（120 mg，0.49 mmol）在HF*吡啶（5.30 mL，155 mmol）中的溶液。使所得混合物升溫至室溫並攪拌1小時。然後將反應倒入75 mL水中並用DCM萃取三次（每次20 mL）。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，

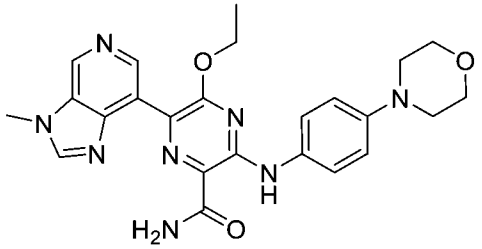
過濾並濃縮。將所得殘餘物溶解在DMF（2.4 mL）中。依次添加DIPEA（85 µL，0.49 mmol）和4-味啉代苯胺（87 mg，0.49 mmol）。將所得的混合物在100°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將Pd(dppf)Cl2 DCM（24 mg，0.030 mmol）和氟化銫（90 mg，0.59 mmol）添加到所得殘餘物中。添加硼化混合物。將所得懸浮液用氮氣噴射5分鐘，然後在100°C攪拌2小時。然後將反應濃縮在矽藻土上。將所得材料藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM（具有0-1%氨）作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(氧雜環丁烷-3-基)吡啡-2-甲酸酯（0.089 g，60%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 3.04 - 3.13 (4H, m), 3.68 - 3.77 (4H, m), 3.91 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.29 - 4.39 (1H, m), 4.51 (2H, dd), 4.67 - 4.75 (2H, m), 6.99 (2H, d), 7.71 (2H, d), 8.36 (1H, s), 8.42 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.99 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 502.3

(c) 6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(氧雜環丁烷-3-基)吡啡-2-甲醯胺

【0377】 將7 N甲醇胺（2.0 mL，14 mmol）添加至甲基 6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-((4-味啉代苯基)胺基)-5-(氧雜環丁烷-3-基)吡啡-2-甲酸酯（89 mg，0.18 mmol）。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、19 mm x 250 mm，XSelect CSH Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(氧雜環丁烷-3-基)吡啡-2-甲醯胺（0.016 g，18%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 2.97 - 3.16 (4H, m), 3.65 - 3.82 (4H, m), 4.01 (3H, s), 4.29 - 4.46 (1H, m), 4.58 (2H, dd), 4.68 - 4.83 (2H, m), 6.99 (2H, d), 7.75 (2H, d), 7.84 - 7.97 (1H, m), 8.23 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.04 (1H, s), 11.20 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 487.2

**實例32**

5-乙氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 乙基3-胺基-6-氯-5-乙氧基-吡啡-2-甲酸酯

【0378】 將乙醇中的21%乙醇鈉（3.03 mL，8.11 mmol）添加到甲基 3-胺基-5,6-二氯-吡啡-2-甲酸酯（1.20 g，5.40 mmol）在無水乙醇（25 mL）中的混合物中。將所得混合物在80°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物用水處理並過濾。收集固體，用水洗滌並乾燥，得到呈米色固體的乙基3-胺基-6-氯-5-乙氧基-吡啡-2-甲酸酯（0.995 g，75%產率）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 1.28 (3H, t), 1.35 (3H, t), 4.26 (2H, q), 4.40 (2H, q), 7.56 (2H, br s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 246.1

(b) 6-氯-5-乙氧基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸

【0379】 在氮氣下將*t*-BuXPhos Pd G3（0.133 g，0.170 mmol）添加到乙基 3-胺基-6-氯-5-乙氧基-吡啡-2-甲酸酯（0.410 g，1.67 mmol）、4-(4-溴苯基)味啉（0.808 g，3.34 mmol）、*t*-BuXPhos（0.071 g，0.17 mmol）和三級-丁醇鈉（0.321 g，3.34 mmol））在THF（16 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在40°C攪拌3小時。然後將反應用水稀釋並用EtOAc萃取。將有機層用飽和水性碳酸氫鈉溶液和水洗滌。將合併的水層用1 N HCl酸化。將藉由過濾收集，用水洗滌並且乾燥，得到6-氯-5-乙氧基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸（0.390 g，62%產率）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 1.36 (3H, t), 3.04 - 3.08 (4H, m), 3.71 - 3.74 (4H, m), 4.41 (2H, q), 6.93 (2H, d), 7.47 (2H, d)。NH和COOH質子變寬至基線中。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 379.3

(c) 6-氯-5-乙氧基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

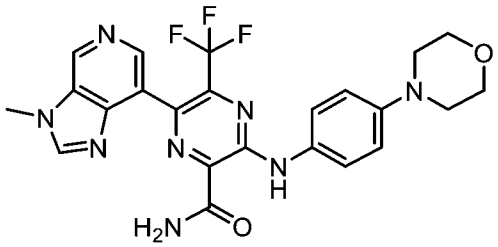
【0380】 將三乙胺（0.727 mL，5.22 mmol）添加到6-氯-5-乙氧基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸（0.494 g，1.30 mmol）、氯化銨（0.349 g，6.52 mmol）和HATU（0.744 g，1.96 mmol）在DMF（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在室溫攪拌3.5小時。然後將反應用飽和水性碳酸氫鈉溶液和水稀釋。將沈澱物藉由過濾收集，用水洗滌並乾燥，得到呈棕色固體的6-氯-5-乙氧基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.366 g，74%產率）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 1.37 (3H, t), 3.03 - 3.08 (4H, m), 3.70 - 3.74 (4H, m), 4.42 (2H, q), 6.94 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.65 (1H, br s), 7.87 (1H, s), 11.17 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 378.5

(d) 5-乙氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0381】 將2-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷（0.069 g，0.28 mmol）、6-氯-5-乙氧基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.053 g，0.14 mmol）和$PdCl_2$(dppf)（10.3 mg，0.0100 mmol）在2 M水性磷酸鉀（0.21 mL，0.42 mmol）和1,4-二噁烷（1.5 mL）中的混合物用氮氣吹掃。將反應混合物在微波反應器中在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物用水洗滌、乾燥並藉由快速矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化。將產物藉由反相C18快速層析法（使用0-20% MeCN-$H_2O$作為洗脫液和0.1%甲酸作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的5-乙氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.041 g，62%產率）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 1.27 (3H, t), 3.00 - 3.15 (4H, m), 3.67 - 3.80 (4H, m), 3.97 (3H, s), 4.41 (2H, q), 6.97 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.66 (1H, br s), 7.94 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.96 (1H, s), 11.19 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 475.2

**實例33**

6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 乙基3,3-二胺基-2-亞硝基-丙-2-烯酸酯

【0382】 在0°C將乙基3-乙氧基-3-亞胺基-丙酸酯鹽酸鹽（5.00 g，25.6 mmol）添加到2 M乙醇氨（40 mL，80 mmol）中。將反應混合物在0°C攪拌30分鐘，在25°C攪拌3.5小時。添加亞硝酸鈉（1.94 g，28.1 mmol）在水（8 mL）中的溶液。添加6 N水性HCl（15 mL，90 mmol）。將所得的混合物在25°C攪拌過夜。然後將反應濃縮至三分之一體積，用水稀釋，並用飽和水性碳酸氫鈉溶液中和。將得到的懸浮液過濾，用水洗滌並且風乾，得到乙基3,3-二胺基-2-亞硝基-丙-2-烯酸酯（1.59 g，39%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.27 (3H, t), 4.26 (2H, q), 7.53 (2H, br s), 10.08 (2H, br s)。根據LCMS顯示行為較差。

(b) 乙基2,3-二胺基-3-亞胺基-丙酸酯

【0383】 將乙基3,3-二胺基-2-亞硝基-丙-2-烯酸酯（0.935 g，5.88 mmol）、10 wt%鈀碳（0.313 g，0.290 mmol）和6 M水性HCl（17.0 mL，102 mmol）在乙醇（25 mL）中的混合物在氫氣氣氛下在25°C攪拌16小時。然後通過矽藻土過濾反應。將濾液濃縮，得到呈白色固體的乙基2,3-二胺基-3-亞胺基-丙酸酯（1.080 g，定量）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.24 (3H, t), 4.28 (2H, q), 5.24 (1H, s), 9.49 (2H, br s)。胺基NH2和胍基NH變寬至基線。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 146.1

(c) 乙基3-胺基-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲酸酯和乙基3-胺基-6-(三氟甲基)吡啉-2-甲酸酯

【0384】將20 wt%水性3,3,3-三氟-2-側氧基-丙醛（9.96 g，15.8 mmol）添加到乙基2,3-二胺基-3-亞胺基-丙酸酯（0.854 g，5.88 mmol）在水（30 mL）中的溶液中。添加乙酸鈉（3.38 g，41.2 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌16小時。用飽和水性碳酸氫鈉溶液鹼化反應。將所得懸浮液過濾，用水洗滌並且風乾，得到乙基3-胺基-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲酸酯和乙基3-胺基-6-(三氟甲基)吡啉-2-甲酸酯的1：1混合物（498 mg，36%產率）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.32 (3H, t), 4.35 (2H, q), 7.80 (2H, br s), 8.30 (1H, s), 8.67 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 236.1

(d) 乙基3-胺基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲酸酯

【0385】將N-溴代琥珀醯亞胺（0.338 g，1.90 mmol）添加到1：1 乙基3-胺基-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲酸酯和乙基3-胺基-6-(三氟甲基)吡啉-2-甲酸酯（0.446 g，1.90 mmol）在乙腈（15 mL）中的溶液中。將反應在80°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（每次使用0-20% EtOAc-己烷作為洗脫劑）純化兩次，得到呈淡黃色固體的乙基3-胺基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲酸酯（0.270 g，45%產率）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.32 (3H, t), 4.36 (2H, q), 7.89 (2H, br s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 314.1

(e) 乙基3-胺基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲酸酯

【0386】將DMF（2 mL）添加到7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（115 mg，0.54 mmol）、雙(皮那醇)二硼（165 mg，0.65 mmol）、鉀醋酸鹽（159 mg，1.62 mmol）、cataCXium A Pd G3（39 mg，0.050 mmol）和cataCXium A（19 mg，0.050 mmol）的混合物中。將所得混合物抽真空並用氮氣回填三次，然後在80°C攪拌23小時。添加另外的DMF（2 mL）。將反應混合物抽真空並用氮氣回填三次。將反應混合物在100°C攪拌24小時。使反應混合物冷卻至室溫並放置一旁。將乙基3-胺基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲酸酯（121 mg，0.390 mmol）、

$PdCl_2$(dppf)（28 mg，0.040 mmol）和氟化銫（117 mg，0.770 mmol）合併在微波小瓶中合，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器添加硼化混合物。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後用水淬滅反應。將所得懸浮液過濾，用水洗滌並風乾。將濾液用飽和水性碳酸氫鈉溶液處理，然後用5 : 1 DCM/IPA萃取。將有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將得到的殘餘物與乾燥的濾餅合併，然後藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色膠狀物的乙基3-胺基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲酸酯（0.042 g，30%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.26 (3H, t), 3.98 (3H, s), 4.33 (2H, q), 7.77 - 7.97 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.37 (1H, s), 9.05 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 367.2

(f) 6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲酸

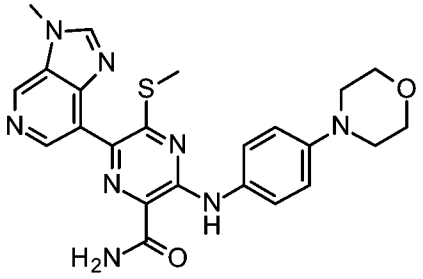
【0387】將4-(4-溴苯基)味啉（0.056 g，0.23 mmol）、乙基3-胺基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲酸酯（0.085 g，0.23 mmol）、BrettPhos Pd G3（0.042 g，0.05 mmol）和碳酸銫（0.227 g，0.70 mmol）在1,4-二噁烷（2.0 mL）中的混合物抽真空並用氮氣回填三次。將所得混合物在100°C攪拌4小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由C18反相層析法（使用0-35% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1% TFA作為改性劑）純化，得到呈固體的6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲酸（0.025 g，22%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 3.10 - 3.14 (4H, m), 3.73 - 3.75 (4H, m), 4.09 (3H, s), 7.02 (2H, br d), 7.61 (2H, d), 8.71 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.55 (1H, s), 10.41 (1H, s)；COOH質子變寬，與基線無法區分；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 500.3

(g) 6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲醯胺

【0388】將DIPEA（0.026 mL，0.15 mmol）添加到6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲酸（0.025 g，0.050 mmol）、氯化銨（0.013 g，0.25 mmol）、HATU（0.029 g，0.080 mmol）在DMF（0.80 mL）中的混合物中。將所得混合物在25°C攪拌2小時。然後將反應用飽和水性碳酸氫鈉溶液處理並用5 : 1 DCM-IPA萃取。濃縮有機層。將所得殘餘物藉由C18反相層析法（使用10%-50% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈橙色固體的6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲醯胺（18 mg，72%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 3.03 - 3.14 (4H, m), 3.66 - 3.78 (4H, m), 3.99 (3H, s), 7.00 (2H, d), 7.61 (2H, d), 8.13 (1H, br s), 8.26 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 8.44 (1H, s), 9.05 (1H, s), 11.28 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 499.3

**實例34**

6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-氯-3-氟-5-甲基氫硫基-吡啉-2-甲酸酯

【0389】在-10°C將亞硝酸鈉（3.00 g，43.5 mmol）分批添加到甲基 3-胺基-6-氯-5-(甲基硫代)吡啉-2-甲酸酯（9.65 g，41.3 mmol）在HF-吡啶（20 mL，580 mmol）中的懸浮液中。然後將反應在25°C攪拌3小時。然後將反應用DCM（30 mL）稀釋並用水（50 mL）淬滅。分離各層，並且將水層用DCM萃取兩次（每次10 mL）。將合併的有機物用$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈淡黃色固體的

甲基6-氯-3-氟-5-甲基氫硫基-吡啉-2-甲酸酯（9.46 g，97%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.59 (3H, s), 3.88 (3H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 237.0

(b) 甲基 6-氯-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲酸酯

【0390】 將DIPEA（4.00 mL，22.9 mmol）添加到甲基6-氯-3-氟-5-甲基氫硫基-吡啉-2-甲酸酯（5.00 g，21.1 mmol）和4-味啉代苯胺（3.95 g，22.2 mmol）在DMF（17 mL）中的溶液中。將所得棕色溶液在100°C攪拌15分鐘。使反應冷卻至室溫，然後過濾，用EtOAc沖洗，真空乾燥，得到呈淺橙色固體的甲基6-氯-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲酸酯（6.23 g，75%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.50 (3H, s), 3.02 - 3.16 (4H, m), 3.66 - 3.81 (4H, m), 3.89 (3H, s), 6.95 (2H, d), 7.49 (2H, d), 9.92 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+2+H]+ = 397.0。

(c) 甲基 6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲酸酯

【0391】 將7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（1.00 g，4.72 mmol）、雙(皮那醇)二硼（2.39 g，9.42 mmol）、cataCXium A Pd G3（0.343 g，0.470 mmol）、cataCXium A（0.169 g，0.470 mmol）和乙酸鉀（0.895 g，9.12 mmol）合併在多頸燒瓶中，將多頸燒瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加DMF（15 mL）並將所得混合物在80°C攪拌24小時。然後使反應冷卻至室溫。

【0392】 將甲基 6-氯-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲酸酯（1.50 g，3.80 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（0.278 g，0.380 mmol）和氟化銫（1.73 g，11.4 mmol）合併在單獨的多頸燒瓶中，將多頸燒瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器添加硼化混合物。將所得混合物和反應在100°C攪拌3小時。然後使反應冷卻至室溫，用水（150 mL）稀釋，並用3 : 1 DCM/IPA萃取三次（每次50 mL）。將合併的有機層用硫酸鎂乾燥、過濾並用矽藻土濃縮。然後將所得材料藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-1%氨作為改性劑）純化，得到

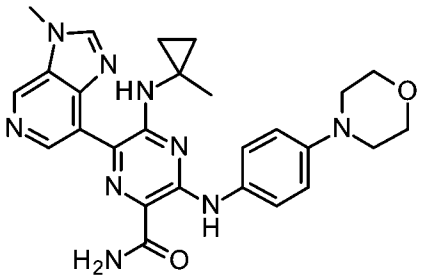
呈深橙色泡沫狀固體的甲基 6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.742 g，40%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.39 (3H, s), 3.05 - 3.15 (4H, m), 3.67 - 3.82 (4H, m), 3.85 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.97 (2H, d), 7.57 (2H, d), 8.32 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.05 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 492.1。

(d) 6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0393】 將7 N甲醇胺（6.0 mL，42 mmol）添加到甲基6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（742 mg，1.51 mmol）。將所得深橙色溶液在Biotage微波反應器中在100°C攪拌4小時。使反應冷卻至室溫，然後過濾並用MeOH沖洗。將所得黃色赭色固體藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-1%氨作為改性劑）純化，得到呈亮黃色固體的6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.370 g，51%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.44 (3H, s), 3.01 - 3.12 (4H, m), 3.69 - 3.77 (4H, m), 3.98 (3H, s), 6.97 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.74 (1H, br d), 7.93 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 8.42 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.20 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 477.1。

**實例35**

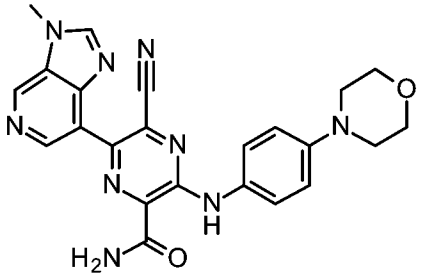
5-[(1-甲基環丙基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



【0394】 在0°C將mCPBA（194 mg，0.790 mmol）作為DCM（1 mL）中的溶液添加到6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（75 mg，0.16 mmol）在DCM（3 mL）中的懸浮液中。將所得懸浮液在25°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將得到的黃色固體溶解在DMF（2 mL）中。添加1-甲基環丙胺鹽酸鹽（85 mg，0.79 mmol）和DIPEA（500 μL，2.86 mmol）並將所得混合物在100°C攪拌1小時。然後添加四羥基二硼（42 mg，0.47 mmol）並將所得混合物在100°C攪拌5分鐘。使反應冷卻至室溫，然後用水（20 mL）稀釋並用3：1 DCM/IPA萃取三次（每次25 mL）。將合併的有機物用5%水性LiCl（10 mL）洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，並且用矽藻土濃縮。將該材料藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-1%氨作為改性劑）純化，得到呈蓬鬆的黃色固體的5-[(1-甲基環丙基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（18 mg，23%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 0.70 - 0.82 (4H, m), 1.46 (3H, s), 3.01 - 3.10 (4H, m), 3.70 - 3.77 (4H, m), 4.00 (3H, s), 6.95 (2H, d), 7.35 (1H, br d), 7.76 (1H, br s), 7.83 (2H, d), 8.47 - 8.58 (2H, m), 8.76 (1H, s), 8.98 (1H, s), 11.31 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 500.2。

**實例36**

5-氰基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

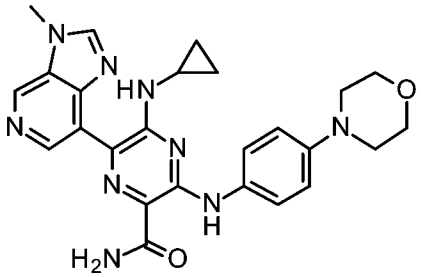


【0395】 在0°C將mCPBA（194 mg，0.790 mmol）作為DCM（1 mL）中的溶液添加到6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（75 mg，0.16 mmol）在DCM（3 mL）中的懸浮液中。將所得懸

浮液在室溫攪拌2小時。然後將反應濃縮成黃色固體，將其溶解在DMF（2 mL）中。添加氰化鈉（77 mg，1.57 mmol）並將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後使反應冷卻至室溫，用亞硫酸氫鈉（82 mg，0.79 mmol）處理，並且攪拌10分鐘。添加另外的亞硫酸氫鈉（82 mg，0.79 mmol）並將所得混合物攪拌1小時。然後將反應用水（40 mL）稀釋並用3 : 1 DCM/IPA萃取三次（每次25 mL）。將合併的有機物用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-1%氨作為改性劑）純化，得到紅色固體。然後將該材料藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH柱、25-50% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）進一步純化，以得到呈橙色固體的5-氰基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺（12 mg，17%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 3.05 - 3.14 (4H, m), 3.68 - 3.79 (4H, m), 4.02 (3H, s), 7.01 (2H, d), 7.54 (2H, d), 8.12 - 8.32 (1H, m), 8.51 (2H, s), 8.75 (1H, s), 9.10 (1H, s), 11.22 (1H, br s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 456.2

**實例37**

5-(環丙基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺

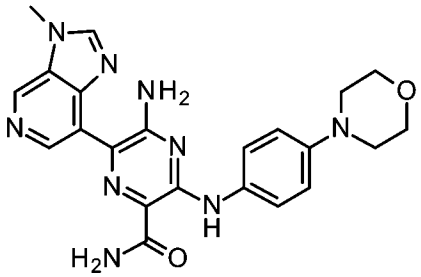


【0396】在-10°C將mCPBA（396 mg，1.61 mmol）在DCM（2 mL）中的溶液滴加到6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺（153 mg，0.320 mmol）的DCM（3 mL）中的懸浮液中。將反應在25°C攪拌90分鐘。然後濃縮反應。將所得橙色固體溶解在DMF（2 mL）中。依

次添加環丙胺（0.050 mL，0.71 mmol）和DIPEA（0.500 mL，2.86 mmol）並將反應在25°C攪拌30分鐘。然後將反應在Biotage微波反應器中在100°C攪拌1小時。然後使反應冷卻至室溫。添加亞硫酸氫鈉（0.133 g，1.28 mmol）並將反應在室溫攪拌10分鐘。然後將反應用水（25 mL）稀釋並用3 : 1 DCM/IPA萃取三次（每次20 mL）。將合併的有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-1%氨作為改性劑）純化，得到39 mg橙色固體。該材料藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 100 mm Waters XSelect CSH C18 OBD Prep柱、30-60% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%銨氫氧化物作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的5-(環丙基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（23 mg，15%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 0.43 - 0.61 (2H, m), 0.76 - 0.93 (2H, m), 2.89 (1H, tt), 3.00 - 3.12 (4H, m), 3.65 - 3.79 (4H, m), 4.02 (3H, s), 6.96 (2H, d), 7.39 (1H, br s), 7.74 - 7.89 (3H, m), 8.57 (1H, s), 8.81 (1H, br d), 8.84 (1H, s), 9.00 (1H, s), 11.32 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H] = 486.2

**實例38**

5-胺基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-6-氯-5-(環丙基胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0397】將環丙胺（1.029 g，18.02 mmol）添加到甲基3-胺基-5,6-二氯-吡啡-2-甲酸酯（1.00 g，4.50 mmol）在THF（20 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在25°C攪拌4小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物用水處理。過濾所得懸浮液，

將固體真空乾燥，得到呈橙色固體的甲基3-胺基-6-氯-5-(環丙基胺基)吡啡-2-甲酸酯（1.10 g，定量）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 0.54 - 0.80 (4H, m), 2.77 - 2.93 (1H, m), 3.72 (3H, s), 7.26 (2H, br s), 7.48 (1H, br d)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 243.1。

(b) 甲基 3-胺基-5-(環丙基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0398】 將CataCXium A（17 mg，0.050 mmol）、cataCXium A Pd G3（34 mg，0.050 mmol）、7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（100 mg，0.47 mmol）、醋酸鉀（將139 mg，1.41 mmol）和雙(皮那醇)二硼（240 mg，0.94 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加DMF（3 mL）。將所得混合物在80°C攪拌20小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0399】 將$Pd(dppf)Cl_2$（35 mg，0.05 mmol）、CsF（107 mg，0.710 mmol）和甲基 3-胺基-6-氯-5-(環丙基胺基)吡啡-2-甲酸酯（114 mg，0.470 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器添加硼化混合物。將所得混合物在100°C加熱2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-70% MeOH-DCM作為洗脫液）純化，得到呈灰白色粉末的甲基 3-胺基-5-(環丙基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，50%產率）。

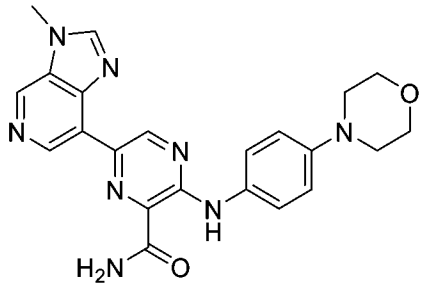
(c) 5-胺基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0400】 將BrettPhos Pd G3（21 mg，0.020 mmol）添加到甲基 3-胺基-5-(環丙基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.24 mmol）、4-(4-溴苯基)味啉（57 mg，0.24 mmol）和碳酸銫（154 mg，0.470 mmol）在1,4-二噁烷（2 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在90°C加熱4小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-70% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到棕色固體。將該材料懸浮在7 N甲醇胺（510 µL，3.57 mmol）中。將所得懸浮

液加熱至100°C保持14小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、19 mm x 150 mm Xbridge C18柱，20%-50% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.2% $NH_4OH$作為改性劑）純化，得到5-胺基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（2.0 mg，1.9%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.99 - 3.11 (4H, m), 3.67 - 3.79 (4H, m), 4.00 (3H, s), 6.91 (2H, d), 7.36 (1H, br s), 7.50 (2H, br s), 7.63 (2H, d), 7.79 (1H, br s), 8.53 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.98 (1H, s), 11.18 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 446.3

**實例39**

6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0401】 在氮氣下將CataCXium A Pd G2（17 mg，0.03 mmol）添加到雙(皮那醇)二硼（129 mg，0.510 mmol）、甲基 6-溴-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.25 mmol）、乙酸鉀（75 mg，0.76 mmol）和雙(1-金剛烷基)-丁基-鏻四氟硼酸鹽（11 mg，0.030 mmol）在DMF（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0402】 將氟化銫（97 mg，0.64 mmol）、7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（54 mg，0.25 mmol）和$PdCl_2$(dppf)的混合物（18.61 mg，0.03 mmol）抽真空並回填三次。藉由注射器添加硼化混合物。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物吸收在MeOH（10 mL）中。添加亞硫醯氯（2.00 mL，27.4 mmol）。將所得混合物在60°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉

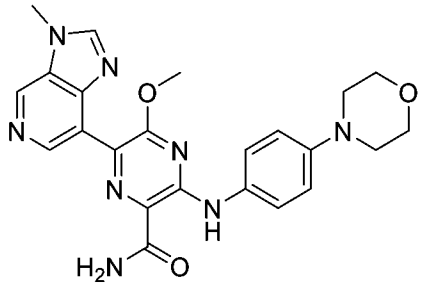
由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（30 mg，27%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.11 (4H, t), 3.72 - 3.81 (4H, m), 4.02 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.99 (2H, d), 7.55 - 7.63 (2H, m), 8.57 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.06 (1H, s), 9.82 (1H, d), 9.96 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 446.2

(b) 6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0403】 將7 N 甲醇胺（1.0 mL，7.0 mmol）添加到甲基 6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（30 mg，0.07 mmol）在MeOH（1 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在80°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm，Xbridge Shield RP18 OBD柱，12%-22% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（10 mg，35%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.04 - 3.14 (4H, m), 3.70 - 3.79 (4H, m), 4.02 (3H, s), 6.92 - 7.02 (2H, m), 7.55 - 7.66 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.00 (1H, s), 9.45 (1H, s), 9.90 (1H, s), 11.28 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 431.1

**實例40**

5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 6-氯-5-甲氧基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0404】 將7 N甲醇胺（5.0 mL，35 mmol）添加到甲基6-氯-5-甲氧基-3-(4-

味啉代苯胺基)吡啉-2-甲酸酯（555 mg，1.47 mmol）。將所得懸浮液在Emrys微波反應器中在100°C攪拌2小時。然後將反應過濾並用MeOH沖洗。將濾餅真空乾燥，得到呈黃色固體的6-氯-5-甲氧基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺（291 mg，61%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.99 - 3.10 (4H, m), 3.69 - 3.77 (4H, m), 3.99 (3H, s), 6.94 (2H, d), 7.43 - 7.57 (2H, m), 7.66 (1H, br s), 7.89 (1H, s), 11.19 (1H, s) *m/z:* (ES-), [M-H]- = 362.3

(b) 5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺

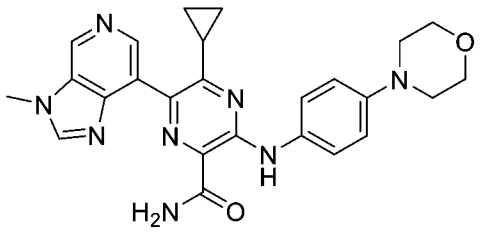
【0405】將7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（100 mg，0.47 mmol）、雙(皮那醇)二硼（299 mg，1.18 mmol）、cataCXium A（17 mg，0.050 mmol）、cataCXium A Pd G3（34 mg，0.050 mmol）和乙酸鉀（139 mg，1.41 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加DMF（2.3 mL）並將所得混合物在80°C攪拌24小時。使反應混合物冷卻至室溫並放置一旁。

【0406】將6-氯-5-甲氧基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺（137 mg，0.380 mmol）、Pd(dppf)$Cl_2$二氯甲烷加合物（31 mg，0.040 mmol）和氟化銫（172 mg，1.13 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器將硼化反應混合物添加到小瓶中。將所得混合物在100°C攪拌4小時。使反應冷卻至室溫，用水（40 mL）稀釋並過濾。將濾餅藉由反相層析法（使用0-50% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%三氟乙酸作為改性劑）純化，得到橙色殘餘物。將水性濾液用飽和水性碳酸氫鈉溶液（20 mL）稀釋並用3 : 1 DCM/IPA萃取三次（每次30 mL）。將合併的有機層濃縮。將得到的殘餘物藉由反相層析法（使用0-50% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%三氟乙酸作為改性劑）純化，得到橙色殘餘物。將來自兩個柱的橙色殘餘物溶解在水（20 mL）中，用飽和水性碳酸氫鈉溶液（10 mL）鹼化，並用DCM萃取三次（每次20 mL）。將合併的有機物用硫

酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到呈黃色固體的5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（50 mg，29%）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 3.01 - 3.11 (4H, m), 3.67 - 3.77 (4H, m), 3.92 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.97 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.67 (1H, br s), 7.94 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.97 (1H, s), 11.22 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 461.3

**實例41**

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-氯-5-環丙基-3-氟-吡啡-2-甲酸酯

【0407】 在0°C將亞硝酸鈉（68.4 mg，0.990 mmol）添加到甲基3-胺基-6-氯-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯（215 mg，0.940 mmol）在HF-吡啶（3.0 mL，87 mmol）中的溶液中。將反應在25°C攪拌30分鐘。然後將反應用DCM（5 mL）稀釋並用水（20 mL）淬滅。分離各層，將水層用DCM（10 mL）萃取。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到呈黃色油狀物的甲基6-氯-5-環丙基-3-氟-吡啡-2-甲酸酯（0.233 g，定量）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 1.03 - 1.13 (2H, m), 1.25 - 1.34 (2H, m), 2.50 - 2.56 (1H, m), 3.89 (3H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 231.1

(b) 甲基 6-氯-5-環丙基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0408】 將DIPEA（0.180 mL，1.03 mmol）添加到甲基 6-氯-5-環丙基-3-氟-吡啡-2-甲酸酯（0.217 g，0.940 mmol）和4-味啉代苯胺（0.176 g，0.990 mmol）在DMF（3 mL）的溶液中。將反應在100°C攪拌40分鐘。然後使反應冷卻至室溫，用水（80 mL）稀釋，並用EtOAc萃取三次（每次25 mL）。將合併的有機層用5%水性氯化鋰（15 mL）洗滌一次，然後用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得紅色

固體藉由矽膠層析法（使用0-80% EtOAc-己烷作為洗脫劑）純化，得到呈橙色固體的甲基 6-氯-5-環丙基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.213 g，58%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 0.95 - 1.09 (2H, m), 1.11 - 1.22 (2H, m), 2.39 - 2.44 (1H, m), 2.97 - 3.15 (4H, m), 3.66 - 3.77 (4H, m), 3.89 (3H, s), 6.93 (2H, d), 7.40 (2H, d), 9.75 (1H, s)；*m/z:* (ES-), [M-H]- = 387.2

(c) 甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0409】將甲基 6-氯-5-環丙基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（107 mg，0.270 mmol）、2-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷（99 mg，82 wt%，0.33 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（23 mg，0.030 mmol）和CsF（125 mg，0.820 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加MeOH（1.7 mL）並將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得紅色殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10%甲醇-DCM作為洗脫劑和0-1%氨作為改性劑）純化，得到呈橙色固體的甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.061 g，46%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 0.84 - 0.94 (2H, m), 0.97 - 1.08 (2H, m), 1.79 - 1.88 (1H, m), 2.98 - 3.14 (4H, m), 3.65 - 3.78 (4H, m), 3.87 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.96 (2H, d), 7.51 (2H, d), 8.39 (1H, s), 8.42 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.90 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 486.2。

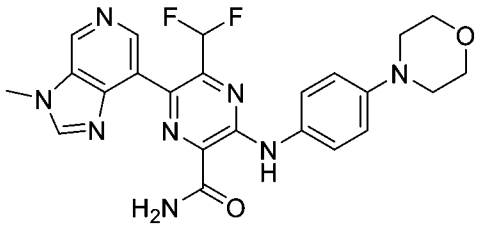
(d) 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0410】將7 N甲醇胺（2.0 mL，14 mmol）添加到甲基5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（61 mg，0.13 mmol）。將所得懸浮液在Biotage微波反應器中在100°C攪拌1小時。添加另外的7 N甲醇胺

（1.0 mL，7.0 mmol）並將反應在Biotage微波反應器中在100°C攪拌1小時。然後將反應過濾並用甲醇沖洗，得到呈黃赭色固體的5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.036 g，61%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 0.83 - 0.97 (2H, m), 0.99 - 1.12 (2H, m), 1.86 - 1.98 (1H, m), 3.01 - 3.12 (4H, m), 3.66 - 3.82 (4H, m), 4.00 (3H, s), 6.97 (2H, d), 7.54 (2H, d), 7.80 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.05 (1H, s), 11.08 (1H, s)

**實例42**

5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-6-溴-吡啡-2-甲酸酯

【0411】將乙腈（100 mL）添加到甲基3-胺基吡啡-2-甲酸酯（5.00 g，32.7 mmol）和N-溴代琥珀醯亞胺（5.81 g，32.7 mmol）的混合物中。將所得溶液在80°C攪拌45分鐘。然後濃縮反應。將所得紅色固體在異丙醇（100 mL）中研磨並過濾以提供紅色固體。將濾液濃縮成紅色固體並與濾餅重新合併，將其溶解在DCM（60 mL）中並用飽和水性硫代硫酸鈉（50 mL）洗滌一次並用飽和水性碳酸氫鈉溶液洗滌三次（每次25 mL）。然後將有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到紅色固體，將其分成兩部分。將一部分藉由矽膠層析法（使用0-40% EtOAc-己烷作為洗脫劑）純化，得到呈灰白色固體的甲基 3-胺基-6-溴吡啡-2-甲酸酯（1.33 g，18%）。將另一部分懸浮在MeOH中，然後過濾，用MeOH充分沖洗，得到呈米色微晶固體的甲基3-胺基-6-溴吡啡-2-甲酸酯（2.89 g，38%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 3.84 (3H, s), 7.53 (2H, br s), 8.41 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+

= 232.0

(b) 甲基 3-胺基-6-溴-5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸酯

【0412】 將TFA（0.66 mL，8.6 mmol）添加到甲基3-胺基-6-溴-吡啉-2-甲酸酯（1.00 g，4.31 mmol）和二氟甲亞磺酸鋅（2.55 g，8.62 mmol）在DCM（10 mL）和水（4 mL）中的懸浮液中。向反應混合物中滴加70 wt%水性三級丁基過氧化氫（1.80 mL，13.1 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌16小時。添加另外的二氟甲亞磺酸鋅（2.55 g，8.62 mmol）和70 wt%水性三級丁基過氧化氫（1.80 mL，13.1 mmol）並將反應在25°C攪拌2天。然後將反應用飽和水性碳酸氫鈉溶液（50 mL）淬滅並用DCM（50 mL）和飽和水性氯化銨溶液（20 mL）稀釋。分離各層並將水層用DCM萃取兩次（每次20 mL）。將合併的有機物用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得淡黃色固體藉由矽膠層析法（使用0-35% EtOAc-己烷作為洗脫劑）純化，得到呈淡黃色固體的甲基3-胺基-6-溴-5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸酯（0.16 g，13%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 3.87 (3H, s), 7.03 (1H, t), 7.34 - 8.32 (2H, br s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 282.0

(c) 甲基 6-溴-5-(二氟甲基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲酸酯

【0413】 在0°C將亞硝酸鈉（63 mg，0.91 mmol）添加到甲基3-胺基-6-溴-5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸酯（245 mg，0.870 mmol）在HF-吡啶（3.0 mL，87 mmol）中的溶液中。將反應在25°C攪拌15分鐘。然後將反應用DCM（5 mL）稀釋並用水（20 mL）淬滅。分離各層，並且將水層用DCM萃取兩次（每次10 mL）。將合併的有機物用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到淺黃色油狀物。將4-味啉代苯胺（0.163 g，0.910 mmol）添加到油中並將所得混合物溶解在DMF（2 mL）中。將DIPEA（0.17 mL，0.97 mmol）添加到反應混合物中。將所得溶液在100°C攪拌30分鐘。使反應冷卻至室溫，然後用水（70 mL）稀釋。過濾所得懸浮液。將濾餅真空乾燥，得到呈磚紅色固體甲基6-溴-5-(二氟甲基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉

-2-甲酸酯（0.337 g，87%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 3.00 - 3.13 (4H, m), 3.65 - 3.77 (4H, m), 3.94 (3H, s), 6.95 (2H, d), 7.08 (1H, t), 7.53 (2H, d), 9.89 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 443.1

(d) 甲基 5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0414】將7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（176 mg，0.830 mmol）、cataCXium A Pd G3（60 mg，0.08 mmol）、cataCXium A（30 mg，0.08 mmol）、雙(皮那醇)二硼（527 mg，2.08 mmol）和乙酸鉀（244 mg，2.49 mmol）合併在微波小瓶中，然後將微波小瓶抽空並用氮氣回填三次。添加DMF（3.5 mL）並將反應混合物在80°C攪拌24小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

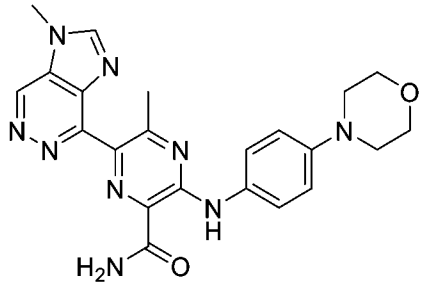
【0415】另外，將甲基 6-溴-5-(二氟甲基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（337 mg，0.760 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（61 mg，0.081 mmol）和CsF（378 mg，2.49 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器添加來自硼化步驟的反應混合物。將所得混合物在100°C攪拌4小時。然後使反應冷卻至室溫，用水（30 mL）稀釋，並用3 : 1氯仿/異丙醇萃取三次（每次30 mL）。將合併的有機層用5%水性氯化鋰洗滌一次，然後用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得紅色殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-5%甲醇-DCM作為洗脫劑和0-0.5%氨作為改性劑）純化，得到呈深紅色固體的甲基 5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.12 g，29%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 3.07 - 3.13 (4H, m), 3.72 - 3.77 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.90 - 7.14 (3H, m), 7.66 (2H, d), 8.48 (2H, d), 9.08 (1H, s), 9.99 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 496.1

(e) 5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0416】將7 N甲醇胺（2.00 mL，14.0 mmol）添加至甲基 5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（120 mg，0.24 mmol）。將所得懸浮液在Biotage微波反應器中在100°C攪拌1小時。將所得懸浮液過濾，用甲醇少量沖洗，得到呈橙色固體的5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.060 g，52%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 3.00 - 3.18 (4H, m), 3.67 - 3.83 (4H, m), 4.00 (3H, s), 6.99 (2H, d), 7.11 (1H, t), 7.67 (2H, d), 8.10 (1H, br s), 8.40 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.07 (1H, s), 11.24 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 481.3

**實例43**

5-甲基-6-(1-甲基咪唑并[4,5-d]嗒啡-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-溴-3-氟-5-甲基-吡啡-2-甲酸酯

【0417】在-10°C將亞硝酸鈉（1.750 g，25.36 mmol）分批添加到甲基3-胺基-6-溴-5-甲基-吡啡-2-甲酸酯（1.56 g，6.34 mmol）在吡啶*HF（20.0 mL，583 mmol）中的溶液中。將所得混合物在-10°C攪拌2.5小時。然後將反應用飽和水性碳酸氫鈉溶液（450 mL）中和，然後用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到甲基6-溴-3-氟-5-甲基-吡啡-2-甲酸酯（1.400 g，89%）。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.63 (3H, s), 3.90 (3H, s)。*m/z:* (ES+), [M+2+H] = 251.0

(b) 甲基 6-溴-5-甲基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0418】將DIPEA（0.926 mL，5.30 mmol）添加到4-味啉代苯胺（1.01 g，

5.64 mmol）和甲基6-溴-3-氟-5-甲基-吡啉-2-甲酸酯（1.32 g，5.30 mmol）在DMF（10 mL）中的溶液中。將所得混合物在Biotage微波反應器中在110°C攪拌1小時。將反應混合物濃縮並直接用於下一步驟，假設產率為100%。

(c) 6-溴-5-甲基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺

【0419】 將7 N甲醇胺（20 mL，140 mmol）添加到甲基6-溴-5-甲基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲酸酯（2.29 g，5.63 mmol）。將所得懸浮液在25°C攪拌3天。然後濃縮反應。將所得殘餘物懸浮在DCM（10 mL）中並添加7 N甲醇胺（40 mL，280 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌16小時。將所得懸浮液過濾，用MeOH和水洗滌，真空乾燥，得到呈橙色固體的6-溴-5-甲基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺（1.92 g，87%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 2.50 (3H, s), 2.99 - 3.14 (4H, m), 3.66 - 3.80 (4H, m), 6.85 - 6.99 (2H, m), 7.42 - 7.54 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.11 (1H, s), 10.93 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+2+H] = 394.1

(d) 3-甲基-6H-咪唑并[4,5-d]嗒啉-7-酮

【0420】 將水合肼（0.267 mL，3.52 mmol）添加到乙基5-甲醯基-1-甲基-咪唑-4-甲酸酯（0.534 g，2.93 mmol）在乙醇（20 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌90分鐘。然後添加乙酸（0.839 mL，14.7 mmol）。將所得混合物在100°C攪拌19小時。然後濃縮反應混合物。將得到的殘餘物懸浮在EtOH中，過濾，用EtOH洗滌，真空乾燥，得到呈白色固體的3-甲基-6H-咪唑并[4,5-d]嗒啉-7-酮（0.355 g，81%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 3.88 (3H, s), 8.23 (1H, s), 8.45 (1H, s), 12.63 (1H, br s)。*m/z*: (ES+), $[M+H_3O]+$ = 169.2

(e) 4-氯-1-甲基-咪唑并[4,5-d]嗒啉

【0421】 將三氯氧磷（6.00 mL，64.4 mmol）添加到1-甲基-1,5-二氫-4H-咪唑并[4,5-d]嗒啉-4-酮（0.210 g，1.40 mmol）。將反應混合物在100°C攪拌5.5小時。然後濃縮反應混合物。將殘餘物用冰水處理，用飽和水性碳酸氫鈉溶液鹼化，

並且用5：1 DCM/IPA萃取。將有機層用硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，得到呈黃色固體的4-氯-1-甲基-咪唑并[4,5-d]嗒咿（0.208 g，88%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 4.00 (3H, s), 8.68 (1H, s), 9.71 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 169.1

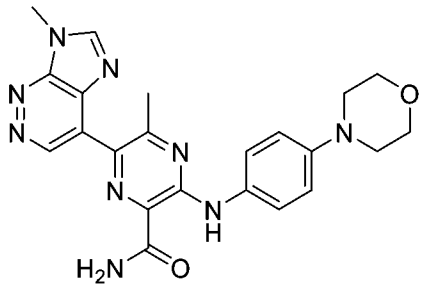
(f) 5-甲基-6-(1-甲基咪唑并[4,5-d]嗒咿-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡咿-2-甲醯胺

【0422】將1,4-二噁咄（1.5 mL）添加到雙(皮那醇)二硼（0.040 g，0.16 mmol）、6-溴-5-甲基-3-(4-味啉代苯胺基)吡咿-2-甲醯胺（0.052 g，0.13 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（9.70 mg，0.01 mmol）和乙酸鉀（0.026 g，0.27 mmol）的混合物中。將所得混合物抽真空並用氮氣回填，然後在80°C攪拌3小時。使反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0423】將MeOH（1 mL）添加到4-氯-1-甲基-咪唑并[4,5-d]嗒咿（0.044 g，0.26 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（9.5 mg，0.010 mmol）和磷酸鉀（0.055 g，0.26 mmol）的混合物中。藉由注射器添加硼化混合物。將所得混合物抽真空並用氮氣回填，然後在100°C攪拌4小時。用水稀釋反應混合物並過濾所得懸浮液。將濾液用DCM萃取。濃縮有機層。將所得殘餘物與濾餅合併並藉由矽膠層析法（使用0-15% MeOH-DCM）純化，得到黃色固體。該材料藉由反相層析法（C18，使用0-20% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的5-甲基-6-(1-甲基咪唑并[4,5-d]嗒咿-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡咿-2-甲醯胺（0.018 g，31%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 2.51 (3H, s), 3.04 - 3.12 (4H, m), 3.69 - 3.78 (4H, m), 4.03 (3H, s), 6.98 (2H, d), 7.64 (2H, d), 7.93 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.62 (1H, s), 9.73 (1H, s), 11.08 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 446.3

**實例44**

5-甲基-6-(7-甲基咪唑并[4,5-c]嗒咿-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡咿-2-甲醯胺



(a) 5-氯-N3-甲基-嗒啡-3,4-二胺

【0424】將40 wt%水性甲胺（10.0 mL，116 mmol）添加到3,5-二氯嗒啡-4-胺（0.525 g，3.20 mmol）。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌2小時。然後將反應濃縮至其原始體積的一半，用水稀釋，過濾，用水洗滌，真空乾燥，得到呈白色固體的5-氯-N3-甲基-嗒啡-3,4-二胺（0.360 g，71%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 2.91 (3H, d), 6.09 (2H, br s), 6.23 (1H, br d), 8.12 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H] = 159.0

(b) 4-氯-7-甲基-咪唑并[4,5-c]嗒啡

【0425】將原甲酸三乙酯（10 mL，60 mmol）添加到5-氯-N3-甲基-嗒啡-3,4-二胺（0.333 g，2.10 mmol）。將所得混合物在150°C攪拌90分鐘。然後濃縮反應。將所得殘餘物用飽和水性碳酸氫鈉處理，然後用5 : 1 DCM/IPA萃取三次。將合併的有機層用硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，得到呈米色固體的4-氯-7-甲基-咪唑并[4,5-c]嗒啡（0.310 g，88%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 4.01 (3H, s), 8.84 (1H, s), 9.24 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H] = 169.0

(c) 5-甲基-3-(4-味啉代苯胺基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啡-2-甲醯胺

【0426】將1,4-二噁烊（1.0 mL）添加到雙(皮那醇)二硼（0.031 g，0.12 mmol）、6-溴-5-甲基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.040 g，0.10 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（7.5 mg，0.01 mmol）和乙酸鉀（0.020 g，0.20 mmol）的混合物中。將所得混合物抽真空並用氮氣回填，然後在80°C攪拌4小時。然後使反應混合物

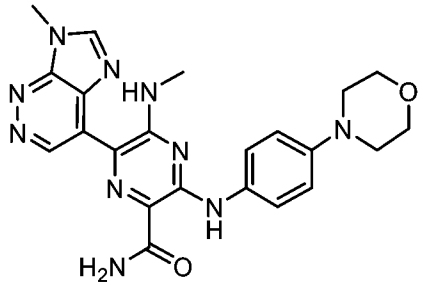
冷卻至室溫並直接用於下一步驟，假設產率為100%。

(d) 5-甲基-6-(7-甲基咪唑并[4,5-c]嗒吡-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0427】將MeOH（1.0 mL）添加到4-氯-7-甲基-咪唑并[4,5-c]嗒吡（0.034 g，0.20 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（7.3 mg，0.010 mmol）和磷酸鉀（0.042 g，0.20 mmol）的混合物中。藉由注射器將來自前一步驟的硼化反應混合物添加到小瓶中。將小瓶抽真空並用氮氣回填。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌2小時。然後將反應混合物用水稀釋、過濾並真空乾燥。將所得固體藉由矽膠層析法（每次使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化兩次，得到呈黃色固體的5-甲基-6-(7-甲基咪唑并[4,5-c]嗒吡-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.013 g，29%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 3.01 - 3.12 (4H, m), 3.64 - 3.79 (4H, m), 4.04 (3H, s), 6.97 (2H, d), 7.62 (2H, d), 7.91 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.41 (1H, s), 11.17 (1H, s)；吡啡甲基信號被埋在DMSO峰之下；*m/z*: (ES+), [M+H] = 446.4

**實例45**

5-(甲基胺基)-6-(7-甲基咪唑并[4,5-c]嗒吡-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 6-氯-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0428】將7 N甲醇（10 mL，70 mmol）添加到甲基6-氯-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（1.86 g，4.92 mmol）。將所得混合物在Biotage微波反應器中在80°C攪拌4天。然後使反應冷卻至室溫並過濾。將所得沈澱物收集

並用MeOH洗滌，然後真空乾燥，得到呈黃色固體的6-氯-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（1.576 g，88%產率）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.91 (3H, d), 3.01 - 3.07 (4H, m), 3.69 - 3.74 (4H, m), 6.91 (2H, d), 7.29 (1H, br s), 7.48 - 7.58 (4H, m), 11.16 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H] = 363.1

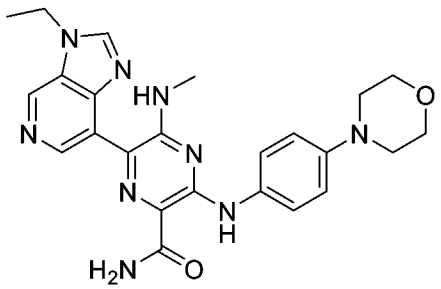
(b) 5-(甲基胺基)-6-(7-甲基咪唑并[4,5-c]嗒啡-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0429】將4-氯-7-甲基-咪唑并[4,5-c]嗒啡（0.035 g，0.21 mmol）、雙(皮那醇)二硼（0.072 g，0.28 mmol）、乙酸鉀（0.062 g，0.63 mmol）、cataCXium A Pd G3（0.015 g，0.020 mmol）和cataCXium A（7.5 mg，0.020 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加DMF（2.0 mL）。將所得混合物在100°C攪拌5小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0430】將6-氯-5-(甲胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.050 g，0.14 mmol）、Pd(dppf)$Cl_2$ DCM加合物（10 mg，0.01 mmol））和氟化銫（0.063 g，0.41 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器添加硼化混合物。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌1小時。使反應冷卻至室溫，然後用飽和水性碳酸氫鈉處理。將所得沈澱過濾，用水洗滌並且真空乾燥。所得固體藉由矽膠層析法（每次使用在DCM中的0-10% MeOH作為洗脫劑）純化兩次。所得殘餘物藉由C18反相層析法（使用0-60% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）進一步純化，得到呈橙色固體的5-(甲基胺基)-6-(7-甲基咪唑并[4,5-c]嗒啡-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（3.0 mg，4.7%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 3.03 (3H, d), 3.05 - 3.09 (4H, m), 3.70 - 3.76 (4H, m), 4.03 (3H, s), 6.96 (2H, d), 7.46 (1H, s), 7.67 (2H, d), 8.09 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.72 (1H, q), 9.87 (1H, s), 11.52 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 461。

**實例46**

6-(3-乙基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 7-溴-3-乙基-咪唑并[4,5-c]吡啶

【0431】將1,1-二乙氧基-N,N-二甲基甲胺（7.43 g，50.5 mmol）添加到7-溴-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶（2.00 g，10.1 mmol）在DMF（30 mL）中的溶液中。將所得混合物在80°C攪拌4小時。將所得殘餘物藉由C18反相層析法（使用0-60% MeCN-4：1 MeOH/水作為洗脫劑和0.1%碳酸氫銨作為改性劑）純化，得到呈白色固體的7-溴-3-乙基-咪唑并[4,5-c]吡啶（800 mg，35%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.44 (3H, t), 4.38 (2H, q), 8.46 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.00 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+2+H]+ = 228.1

(b) 甲基 3-胺基-6-(3-乙基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0432】在氮氣下將CataCXium A Pd G2（236 mg，0.350 mmol）添加到cataCXium A四氟硼酸鹽（158 mg，0.350 mmol）、7-溴-3-乙基-咪唑并[4,5-c]吡啶（400 mg，1.77 mmol）、雙(皮那醇)二硼（1.35 g，5.31 mmol）和乙酸鉀（521 mg，5.31 mmol）在DMF（16 mL）中的混合物中。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0433】將甲基3-胺基-6-氯-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（383 mg，1.77 mmol）、氟化銫（806 mg，5.31 mmol）和$PdCl_2$(dppf)（194 mg，0.27 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器添加硼化混合物。將所得混合物在100°C攪拌2小時。

【0434】將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-胺基-6-(3-乙基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.207 g，36%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.50 (3H, t), 2.83 (3H, d), 3.74 (3H, s), 4.44 (2H, q), 7.26 (2H, br s), 7.49 (1H, br q), 8.45 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.06 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 328.1

(c) 甲基 6-(3-乙基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0435】在氮氣下將Brettphos Pd G3（55 mg，0.060 mmol）添加到甲基 3-胺基-6-(3-乙基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.31 mmol）、4-(4-溴苯基)味啉（74 mg，0.31 mmol）和碳酸銫（299 mg，0.920 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 6-(3-乙基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.107 g，72%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.51 (3H, t), 2.90 (3H, d), 3.04 - 3.12 (4H, m), 3.71 - 3.78 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.45 (2H, q), 6.97 (2H, d), 7.67 (2H, d), 7.89 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.26 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 489.4

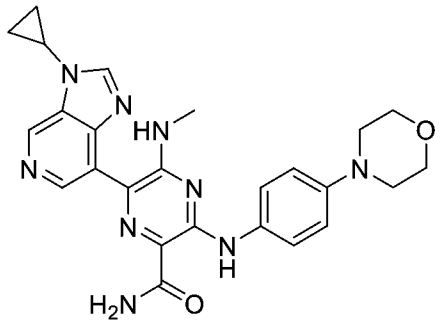
(d) 6-(3-乙基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0436】將7 N甲醇胺（5.0 mL，35 mmol）添加到甲基6-(3-乙基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（92 mg，0.19 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌40小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 mm x 100 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑，和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈

黃色固體的6-(3-乙基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（20 mg，22%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.51 (3H, t), 2.93 (3H, d), 3.07 (4H, t), 3.74 (4H, t), 4.45 (2H, q), 6.95 (2H, d), 7.30 (1H, s), 7.66 (2H, d), 7.69 (1H, s), 7.96 (1H, br q), 8.58 (1H, s), 8.70 (1H, s), 9.06 (1H, s), 11.29 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 474.2

**實例47**

6-(3-環丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 7-溴-3-環丙基-咪唑并[4,5-c]吡啶

【0437】將乙酸銅(II)（0.532 g，2.93 mmol）和2,2'-聯吡啶（0.457 g，2.93 mmol）添加到環丙基硼酸（0.55 g，6.4 mmol）、7-溴-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶（0.580 g，2.93 mmol）和碳酸鈉（0.621 g，5.86 mmol）在DCE（15 mL）中的混合物中。將所得混合物在70°C攪拌23小時。然後使反應冷卻至室溫，用飽和水性氯化銨處理，並用DCM萃取。將有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由快速二氧化矽層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到2種區域異構物的混合物。將異構物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 100 mm XSelect CSH C18 OBD柱，20-40% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑，0.1%氫氧化銨作為改性劑）分離，得到7-溴-3-環丙基-咪唑并[4,5-c]吡啶（0.085 g，12%）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 1.07 - 1.18 (4H, m), 3.61 - 3.71 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.97 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 237.6

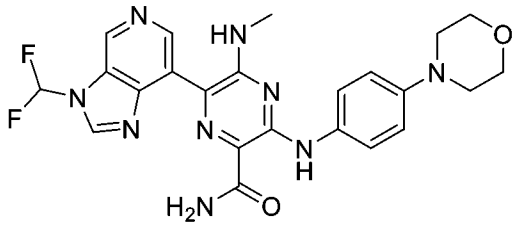
(b) 6-(3-環丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0438】將7-溴-3-環丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶（0.050 g，0.21 mmol）、雙(皮那醇)二硼（0.080 g，0.32 mmol）、乙酸鉀（0.062 g，0.63 mmol）、cataCXium A Pd G3（0.015 g，0.020 mmol）和cataCXium A（7.5 mg，0.020 mmol）在DMF（2.0 mL）中的混合物抽真空並用氮氣回填三次。將反應混合物在100°C攪拌18.5小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0439】將6-氯-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.050 g，0.14 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（10 mg，0.01 mmol）和將氟化銫（0.063 g，0.41 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加硼化混合物。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由快速二氧化矽層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化。將所得材料藉由C18層析法（使用10-40% MeCN-水作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）進一步純化。將所得材料藉由C18層析法（使用0-30% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的6-(3-環丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（10 mg，15%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.08 - 1.22 (4H, m), 2.91 (3H, d), 3.01 - 3.09 (4H, m), 3.66 - 3.71 (1H, m), 3.71 - 3.75 (4H, m), 6.94 (2H, d), 7.29 (1H, br s), 7.65 (2H, d), 7.67 (1H, br s), 7.84 (1H, br q), 8.55 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.28 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 486.2

**實例48**

6-[3-(二氟甲基)咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基]-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 7-溴-3-(二氟甲基)咪唑并[4,5-c]吡啶

【0440】將1-[[溴(二氟)甲基]-乙氧基-磷醯基]氧基乙烷（0.731 mL，4.11 mmol）添加到7-溴-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶（0.543 g，2.74 mmol）和氫氧化鉀（0.923 g，16.5 mmol）在乙腈（8.0 mL）和水（8.0 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌1小時。然後將反應用2-甲基四氫呋喃萃取。將有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至15% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化。將所得材料藉由手性SFC（使用5微米、4.6 x 100 mm ChiralPak OD柱、使用等度20% MeOH-$sCO_2$作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的7-溴-3-(二氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶（0.050 g，7.4%產率）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 8.17 (1H, t), 8.67 (1H, s), 8.94 (1H, s), 9.06 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 247.9

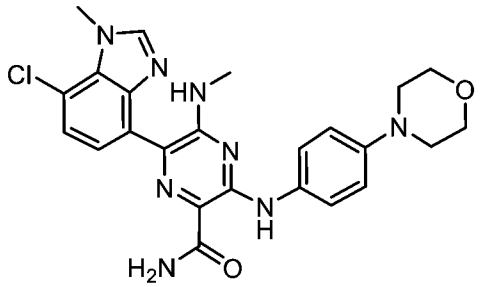
(b) 6-[3-(二氟甲基)咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基]-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0441】將雙(皮那醇)二硼（0.070 g，0.28 mmol）、6-氯-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.067 g，0.18 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（0.014 g，0.020 mmol）和乙酸鉀（0.054 g，0.55 mmol）在1,4-二噁烊（2.0 mL）中的混合物脫氣並用氮氣吹掃。將所得混合物在80°C加熱2小時。然後使反應冷卻至室溫。添加7-溴-3-(二氟甲基)咪唑并[4,5-c]吡啶（0.046 g，0.19 mmol）在二噁烊（1.5 mL）中的溶液並且添加2 M水性磷酸鉀（0.277 mL，0.554 mmol）。將所得混合物脫氣，用氮氣吹掃，並在80°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物用水稀釋。將所得沈澱收集並用水洗滌並真空乾燥。將所得固體藉由矽膠層析法（使

用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化。將所得材料藉由反相C18層析法（使用0至30% MeCN-水作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）進一步純化，得到呈橙色固體的6-[3-(二氟甲基)咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基]-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.030 g，33%產率）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.87 (3H, d), 3.01 - 3.12 (4H, m), 3.70 - 3.77 (4H, m), 6.96 (2H, br d), 7.12 (1H, br s), 7.28 (1H, br s), 7.58 - 7.72 (3H, m), 8.23 (1H, t), 8.75 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.14 (1H, s), 11.31 (1H, s)。19F NMR (471MHz, DMSO-d6) -94.27。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 495.9

**實例49**

6-(7-氯-1-甲基-苯并咪唑-4-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 4-溴-7-氯-1H-苯并咪唑

【0442】將3-溴-6-氯-苯-1,2-二胺（1.18 g，5.32 mmol）和甲酸（10 mL，260 mmol）的混合物在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物用飽和水性碳酸氫鈉處理。將所得沈澱藉由過濾收集，用水洗滌，真空乾燥，得到呈米色固體的4-溴-7-氯-1H-苯并咪唑（1.188 g，96%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 7.24 (1H, br d), 7.42 (1H, dd), 8.39 (1H, s), 13.28 (1H, br s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 231.0

(b) 4-溴-7-氯-1-甲基-苯并咪唑

【0443】在0°C，將在油中的60 wt%氫化鈉（0.246 g，6.16 mmol）添加到4-溴-7-氯-1H-苯并咪唑（1.188 g，5.130 mmol）在DMF（20 mL）中的溶液中。將反應混合物在25°C攪拌35分鐘。添加碘甲烷（0.353 mL，5.65 mmol）。將反

應混合物在25°C攪拌90分鐘。然後在0°C用水淬滅反應。將所得沈澱藉由過濾收集並用水洗滌。將所得固體藉由製備型SFC（使用5微米、21 mm x 250 mm Lux直鏈澱粉2柱和12% EtOH-$sCO_2$作為洗脫劑）進一步純化，得到4-溴-7-氯-1-甲基苯并咪唑（0.198 g，16%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 4.08 (3H, s), 7.22 (1H, d), 7.42 (1H, d), 8.33 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 245.0

(c) (7-氯-1-甲基-苯并咪唑-4-基)硼酸

【0444】將雙(皮那醇)二硼（0.159 g，0.630 mmol）、4-溴-7-氯-1-甲基-苯并咪唑（0.077 g，0.31 mmol）、Pd(dppf)$Cl_2$（0.023 g，0.030 mmol）和乙酸鉀（0.092 g，0.94 mmol）在1,4-二噁烷（2.0 mL）中的混合物用氮氣噴射。將所得混合物在100°C加熱40小時。將反應混合物通過矽藻土過濾並且用EtOAc洗滌。將濾液濃縮。將所得殘餘物藉由C18反相層析法（使用0-15% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈白色固體的(7-氯-1-甲基-苯并咪唑-4-基)硼酸（0.023 g，35%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 4.11 (3H, s), 7.31 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.40 (1H, s), 8.63 (2H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 211.0

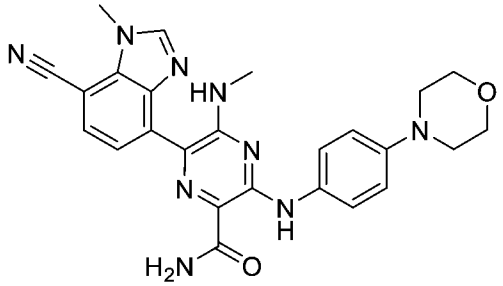
(d) 6-(7-氯-1-甲基-苯并咪唑-4-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0445】將(7-氯-1-甲基-苯并咪唑-4-基)硼酸（0.037 g，0.18 mmol）、6-氯-5-(甲胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.050 g，0.14 mmol）、Pd(dppf)$Cl_2$（10 mg，0.010 mmol））和氟化銫（0.063 g，0.41 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加MeOH（2.0 mL）。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌1小時。然後使反應冷卻至室溫並用水稀釋。將所得沈澱藉由過濾收集，用水洗滌，並且真空乾燥。將所得固體藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化。將所得殘餘物藉由C18反相層析法（使用10-60% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.2% $NH_4OH$作為改性劑）進一步純化，

得到呈黃色固體的6-(7-氯-1-甲基-苯并咪唑-4-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（10 mg，15%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.87 (3H, d), 3.00 - 3.11 (4H, m), 3.67 - 3.79 (4H, m), 4.13 (3H, s), 6.93 (2H, br d), 7.26 (1H, br s), 7.37 (1H, d), 7.43 (1H, br q), 7.47 (1H, d), 7.55 (1H, br s), 7.64 (2H, br d), 8.32 (1H, s), 11.23 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 493.1

**實例50**

6-(7-氰基-1-甲基-苯并咪唑-4-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 4-溴-7-氯-1H-苯并[d]咪唑

【0446】將3-溴-6-氯苯-1,2-二胺（1.18 g，5.32 mmol）和甲酸（10 mL，260 mmol）的混合物在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物用飽和水性碳酸氫鈉處理。將所得沈澱物藉由過濾收集並用水洗滌，然後在空氣下乾燥，得到呈米色固體的4-溴-7-氯-1H-苯并[d]咪唑（1.19 g，96%產率）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.24 (1H, br d), 7.42 (1H, dd), 8.39 (1H, s), 13.27 (1H, br s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 231.0

(b) 4-溴-7-氯-1-甲基-苯并咪唑和7-溴-4-氯-1-甲基-苯并咪唑

【0447】在0°C將在礦物油中的60 wt%氫化鈉（0.246 g，6.16 mmol）添加到4-溴-7-氯-1H-苯并咪唑（1.19 g，5.13 mmol）在DMF（20 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌35分鐘。添加碘甲烷（0.353 mL，5.65 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌90分鐘。然後將反應冷卻至0°C，然後用水淬滅。將所得沈

澱藉由過濾收集，用水洗滌，真空乾燥，得到呈米色固體的4-溴-7-氯-1-甲基-苯并咪唑和7-溴-4-氯-1-甲基-苯并咪唑的混合物（1.09 g，87%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 3.99 - 4.15 (3H, m), 7.12 - 7.30 (1H, m), 7.34 - 7.50 (1H, m), 8.26 - 8.43 (1H, m)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 245.0

(c) 7-氯-3-甲基-苯并咪唑-4-甲腈

【0448】 將4-溴-7-氯-1-甲基-苯并咪唑和7-溴-4-氯-1-甲基-苯并咪唑（0.427 g，1.74 mmol）、氰化鋅（0.204 g，1.74 mmol）和四(三苯基膦)鈀(0)（0.402 g，0.350 mmol）在DMF（5 mL）中的混合物抽真空並用氮氣回填三次。將反應混合物在90°C攪拌4小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由快速二氧化矽層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化。將所得兩種區域異構物的混合物藉由製備型HPLC（使用5微米、19 mm x 250 mm XBridge c18柱，20-50% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.2%銨氫氧化物作為改性劑）分離，得到7-氯-3-甲基-苯并咪唑-4-甲腈（0.076 g，18%）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 4.08 (3H, s), 7.47 (1H, d), 7.77 (1H, d), 8.47 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 192.0

(d) 6-(7-氰基-1-甲基-苯并咪唑-4-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

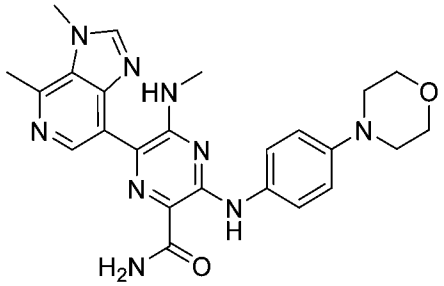
【0449】 將7-氯-3-甲基-苯并咪唑-4-甲腈（0.040 g，0.21 mmol）、雙(皮那醇)二硼（0.080 g，0.32 mmol）、乙酸鉀（0.062 g，0.63 mmol）、cataCXium A Pd G3（0.015 g，0.020 mmol）和cataCXium A（7.5 mg，0.020 mmol）在DMF（2.0 mL）中的混合物中抽真空並用氮氣回填三次。將所得混合物在100°C攪拌18.5小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0450】 將6-氯-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.050 g，0.14 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（10 mg，0.01 mmol）和氟化銫（0.063 g，0.41 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽空並用氮氣回填三次。添加硼化混合物。將所

得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由快速二氧化矽層析法（使用0-5% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化。將產物藉由反相C18快速層析法（使用0-45% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的6-(7-氰基-1-甲基-苯并咪唑-4-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（6.0 mg，9.0%）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.90 (3H, d), 3.02 - 3.09 (4H, m), 3.67 - 3.78 (4H, m), 4.13 (3H, s), 6.60 (1H, br s), 6.94 (2H, d), 7.34 (1H, br s), 7.65 (2H, br d), 7.74 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.89 (1H, br q), 8.49 (1H, s), 11.30 (1H, s). m/z: (ES+), [M+H]+ = 484.2

**實例51**

6-(3,4-二甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 5-溴-2-甲基-吡啶-3,4-二胺

【0451】將2,5-二溴吡啶-3,4-二胺（5.00 g，18.7 mmol）和雙(三苯基膦)氯化鈀(II)（1.32 g，1.87 mmol）合併在多頸燒瓶中，將多頸燒瓶抽真空並用氮回填三次。添加1,4-二噁咄（10 mL）。添加作為在甲苯中的2 M溶液的二甲基鋅（13 mL，26 mmol）。將反應在80°C攪拌60小時。使反應冷卻至室溫，然後用水（50 mL）淬滅，用EtOAc（30 mL）萃取一次並用3：1 DCM/IPA萃取兩次（每次20 mL）。將合併的有機物用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用3：1 EtOAc-EtOH的等度混合物作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的5-溴-2-甲基-吡啶-3,4-二胺（0.533 g，14%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ

2.17 (3H, s), 4.61 (2H, br s), 5.48 (2H, br s), 7.58 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 202.0

(b) 5-溴-N3,2-二甲基吡啶-3,4-二胺

【0452】將25 wt%甲醇鈉甲醇鹽（3.80 mL，16.6 mmol）添加到5-溴-2-甲基-吡啶-3,4-二胺（818 mg，4.05 mmol）和多聚甲醛（182 mg，6.07 mmol）在MeOH（10 mL）中的懸浮液中。將反應在25°C攪拌4小時。添加硼氫化鈉（245 mg，6.48 mmol）並將所得混合物在60°C攪拌1小時。然後將反應濃縮成灰白色淤渣，將其懸浮在水（20 mL）中，然後用乙酸乙酯（4 x 15 mL）萃取。將合併的有機層用硫酸鎂乾燥，過濾，並且濃縮成棕色油狀物，它係幾種組分的混合物，包括原料和所期望產物。該混合物不經分離用於下一步驟。

(c) 7-溴-3,4-二甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶

【0453】將原甲酸三乙酯（15 mL，90.1 mmol）添加到粗製5-溴-N3,2-二甲基吡啶-3,4-二胺（0.875 g，4.05 mmol）。將所得懸浮液在145°C攪拌40分鐘。然後濃縮反應。將所得棕色固體藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈白色固體的7-溴-3,4-二甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（0.126 g，14%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.83 (3H, s), 4.08 (3H, s), 8.26 (1H, s), 8.40 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 226.0

(d) 6-(3,4-二甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

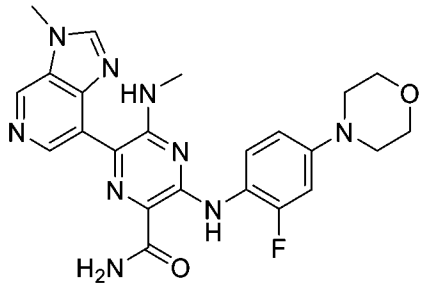
【0454】將7-溴-3,4-二甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（0.050 g，0.22 mmol）、雙(皮那醇)二硼（0.084 g，0.33 mmol）、乙酸鉀（0.065 g，0.66 mmol）、cataCXium A Pd G3（0.016 g，0.020 mmol）和cataCXium A（7.9 mg，0.020 mmol）在DMF（2.0 mL）中的混合物抽真空並用氮氣回填三次。將反應混合物在100°C攪拌20小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0455】將6-氯-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.050 g，

0.14 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（10 mg，0.01 mmol）和氟化銫（0.063 g，0.41 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽空並用氮氣回填三次。添加硼化混合物。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化。將所得材料藉由氧化鋁層析法（使用0-5% MeOH-DCM作為洗脫劑）進一步純化。將所得材料藉由c18反相層析（使用0-20% MeCN-$H_2O$作為洗脫液，0.1%甲酸作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的6-(3,4-二甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（18 mg，28%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.90 (3H, d), 2.93 (3H, s), 3.03 - 3.07 (4H, m), 3.71 - 3.75 (4H, m), 4.14 (3H, s), 6.94 (2H, d), 7.27 (1H, br s), 7.63 (1H, br s), 7.64 (2H, d), 7.79 (1H, br q), 8.40 (1H, s), 8.46 (1H, s), 11.24 (1H, s)；m/z: (ES+), [M+H]+ = 474.2

**實例52**

3-(2-氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0456】將甲基3-胺基-6-氯-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（2.17 g，10.0 mmol）、2-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷（3.08 g，12.5 mmol）、Pd(dppf)Cl2二氯甲烷加合物（0.817 g，1.00 mmol）和氟化銫（4.56 g，30.0 mmol）的混合物抽真空並用氮氣回填三次。添加1,4-二噁吅（91 mL）和水（9.1 mL）。將所得混合物在90°C攪拌3小時。使反應冷卻至室溫，然後冷卻至

0°C，然後用水（100 mL）稀釋。將所得沈澱藉由過濾收集，用水和乙醚沖洗，真空乾燥，得到呈灰色固體的甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（3.095 g，99%產率）。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.81 (3H, d), 3.73 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.23 (2H, br s), 7.50 (1H, br q), 8.45 (2H, s), 8.99 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 314.4

(b) 甲基 3-(2-氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0457】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（23 mg，0.030 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.26 mmol）、4-(4-溴-3-氟苯基)味啉（66 mg，0.26 mmol）和碳酸銫（250 mg，0.77 mmol）在1,4-二噁烷（6 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基3-(2-氟-4-味啉代-苯胺)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.100 g，80%產率）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.85 (3H, d), 3.01 - 3.21 (4H, m), 3.62 - 3.86 (7H, m), 4.01 (3H, s), 6.80 (1H, d), 6.89 - 7.03 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.36 (1H, t), 8.45 - 8.58 (2H, m), 9.04 (1H, s), 10.35 (1H, s)。*m/z*: (ES-), [M-H]- = 491.2

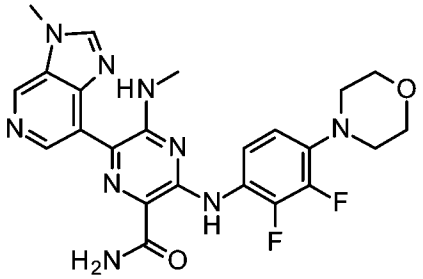
(c) 3-(2-氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0458】 將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加到甲基3-(2-氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.16 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，15%-35% MeCN/H2O作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-(2-氟

-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（4.3 mg，5.5%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.92 (3H, d), 3.06 - 3.13 (4H, m), 3.73 (4H, m), 4.01 (3H, s), 6.79 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 7.31 (1H, s), 7.71 (1H, s), 8.00 (1H, br q), 8.44 (1H, t), 8.47 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.37 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 478.2

**實例53**

3-(2,3-二氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 4-(4-溴-2,3-二氟-苯基)味啉

【0459】 在氮氣下將(rac)-BINAP（1.95 g，3.14 mmol）和乙酸鈀(II)（0.704 g，3.14 mmol）添加到1-溴-2,3-二氟-4-碘苯（1.00 g，3.14 mmol）、味啉（0.273 g，3.14 mmol）和碳酸銫（1.02 g，3.14 mmol）在甲苯（15 mL）中的混合物中。將所得的混合物在100°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由反相C18層析法（使用0至60% MeCN-水作為洗脫劑和0.05%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的4-(4-溴-2,3-二氟-苯基)味啉（300 mg，34%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.94 - 3.04 (4H, m), 3.71 - 3.77 (4H, m), 6.95 - 6.99 (1H, m), 7.59 - 7.67 (1H, m)。*m/z:* (ES+), [M+2+H]+ = 280.0

(b) 甲基 3-(2,3-二氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0460】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（289 mg，0.320 mmol）添加到在1,4-

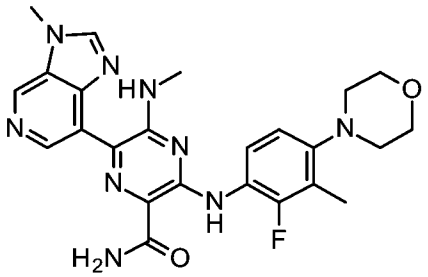
二噁烷（15 mL）中的甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、4-(4-溴-2,3-二氟-苯基)味啉（89 mg，0.32 mmol）和碳酸銫（104 mg，0.320 mmol）。將所得混合物在100°C攪拌13小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-(2,3-二氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.050 g，31%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.88 (3H, d), 3.02 (4H, t), 3.76 (4H, t), 3.84 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.91 (1H, t), 7.94 (1H, s), 8.26 (1H, t), 8.51 (2H, d), 9.05 (1H, s), 10.50 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 511.2

(c) 3-(2,3-二氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0461】將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加到甲基3-(2,3-二氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（40 mg，0.08 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌19小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、19 mm x 250 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱、30%-40% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-(2,3-二氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（3.0 mg，7.7%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.99 (3H, d), 2.96 - 3.03 (4H, m), 3.72 - 3.80 (4H, m), 4.00 (3H, s), 6.85 - 7.93 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.02 (1H, br q) 8.30 - 8.39 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.63 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 496.2

**實例54**

3-(2-氟-3-甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 4-(4-溴-3-氟-2-甲基-苯基)味啉

【0462】 在氮氣下將$Pd(OAc)_2$（0.071 g，0.32 mmol）添加到1-溴-2-氟-4-碘-3-甲基苯（1.00 g，3.18 mmol）、味啉（0.553 g，6.35 mmol）、rac-BINAP（0.198 g，0.320 mmol）和三級丁醇鉀（1.07 g，9.53 mmol）在甲苯（15 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% EtOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的4-(4-溴-3-氟-2-甲基-苯基)味啉（0.300 g，35%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.19 (3H, dd), 2.80 - 2.87 (4H, m), 3.66 - 3.77 (4H, m), 6.84 (1H, dd), 7.46 (1H, t)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 274。

(b) 甲基 3-(2-氟-3-甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0463】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（376 mg，0.410 mmol）添加到在1,4-二噁烷（15 mL）中的甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（130 mg，0.41 mmol）、4-(4-溴-3-氟-2-甲基-苯基)味啉（114 mg，0.410 mmol）和碳酸銫（135 mg，0.410 mmol）中。將所得混合物在100°C攪拌13小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-(2-氟-3-甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.090 g，43%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.25 (3H, s), 2.82 - 2.88 (4H, m), 2.93 (3H, d), 3.73 - 3.77 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.93 (1H, d), 7.84 - 8.04 (1H, m), 8.44 - 8.48

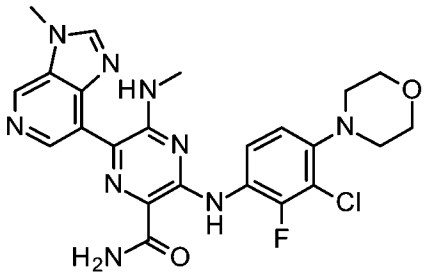
(1H, m), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.60 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 507.3

(c) 3-(2-氟-3-甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0464】 將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加到甲基3-(2-氟-3-甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（50 mg，0.10 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌20小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 x 150 mm Sunfire prep C18柱、20%-30% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-(2-氟-3-甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（20 mg，40%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.23 (3H, d), 2.83 (4H, t), 2.95 (3H, d), 3.74 (4H, t), 4.01 (3H, s), 6.90 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.00 (1H, br q), 8.47 - 8.56 (2H, m), 8.73 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.62 (1H, d)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 492.2

**實例55**

3-(3-氯-2-氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-(3-氯-2-氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0465】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（29 mg，0.030 mmol）添加到甲基3-

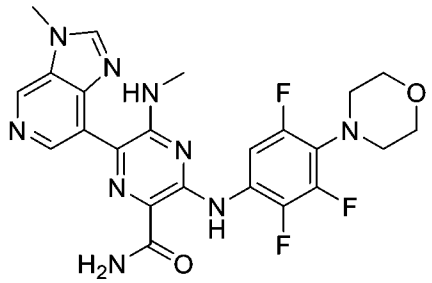
胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、4-(4-溴-2-氯-3-氟苯基)味啉（94 mg，0.32 mmol）和碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌12小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 3-(3-氯-2-氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.060 g，36%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.90 (3H, d), 2.99 (4H, t), 3.72 - 3.79 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.06 (1H, dd), 7.97 (1H, br q), 8.44 - 8.56 (3H, m), 9.05 (1H, s), 10.56 (1H, d)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 527.2

(b) 3-(3-氯-2-氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0466】將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加到甲基3-(3-氯-2-氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（60 mg，0.11 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌18小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 x 150 mm Xselect CSH OBD柱，22%-38% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-(3-氯-2-氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（34 mg，58%）；1H NMR (300 MHz DMSO-d6) δ 2.91 - 3.03 (7H, m), 3.76 (4H, d), 4.02 (3H, s), 7.06 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.02 (1H, br q), 8.53 (1H, s), 8.63 (1H, t), 8.73 (1H, s), 9.05 (1H, s), 11.74 (1H, d)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 512.2

**實例56**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(2,3,5-三氟-4-味啉代-苯胺基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 4-(2,3,6-三氟-4-硝基-苯基)味啉

【0467】將1,2,3,4-四氟-5-硝基苯（1.00 g，5.13 mmol）添加到DIPEA（0.179 mL，1.03 mmol）、味啉（0.0890 g，1.03 mmol）在乙腈（10 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-5% DCM-(1：10 EtOAc/石油醚)作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的4-(2,3,6-三氟-4-硝基-苯基)味啉（0.200 g，15%）。1H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 3.36 - 3.43 (4H, m), 3.67 - 3.76 (4H, m), 7.91-8.03 (1H, m)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 263.1

(b) 2,3,5-三氟-4-味啉代苯胺

【0468】將4-(2,3,6-三氟-4-硝基-苯基)味啉（100 mg，0.38 mmol）添加到在乙醇（10 mL）中的氯化錫(II)（289 mg，1.53 mmol）中。將所得混合物在60°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物重新溶解在乙酸乙酯（100 mL）中並用飽和水性碳酸氫鈉洗滌三次（每次100 mL）。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到呈固體的2,3,5-三氟-4-味啉代苯胺（0.080 g，90%）。1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 2.88-3.00 (4H, m), 3.58 - 3.68 (4H, m), 5.54 (2H, s), 6.30-6.38 (1H, m)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 233.1

(c) 4-(4-溴-2,3,6-三氟苯基)味啉

【0469】在氮氣下將2,3,5-三氟-4-味啉代苯胺（70 mg，0.30 mmol）添加到溴代三甲基矽烷（0.059 mL，0.45 mmol）、亞硝酸三級丁酯（47 mg，0.45 mmol）在二溴甲烷（1.00 mL，14.3 mmol）中的混合物中。將所得混合物在25°C攪拌16

小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的4-(4-溴-2,3,6-三氟苯基)味啉（0.060 g，67%）。1H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 3.10-3.20 (4H, m), 3.64 - 3.75 (4H, m), 7.53-7.63 (1H, m)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 296.0

(d) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(2,3,5-三氟-4-味啉代-苯胺基)吡啉-2-甲酸酯

【0470】 在氮氣下將4-(4-溴-2,3,6-三氟苯基)味啉（60 mg，0.20 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（64 mg，0.20 mmol）、碳酸銫（198 mg，0.610 mmol）和BrettPhos Pd G3（18.4 mg，0.0200 mmol）的1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(2,3,5-三氟-4-味啉代-苯胺基)吡啉-2-甲酸酯（0.060 g，56%）；1H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 2.93 (3H, d), 3.05-3.18 (4H, m), 3.66-3.74 (4H, s), 3.85 (3H, s), 4.03 (3H, s), 8.06 (1H, br q), 8.38-8.46 (1H, m), 8.49-8.57 (2H, m), 9.08 (1H, s), 10.78 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 529.3

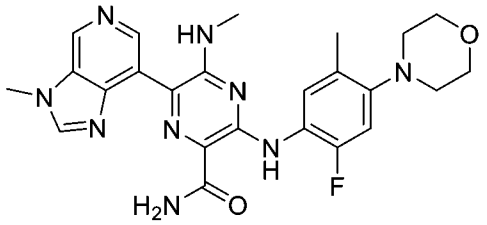
(e) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(2,3,5-三氟-4-味啉代-苯胺基)吡啉-2-甲醯胺

【0471】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(2,3,5-三氟-4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲酸酯（60 mg，0.11 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌24小時。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(2,3,5-三氟-4-味啉代-苯胺基)

吡啉-2-甲醯胺（14 mg，24%）；1H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 2.96 (3H, d), 3.06-3.16 (4H, m), 3.66-3.76 (4H, m), 4.02 (3H, s), 7.50 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.10 (1H, br q), 8.42 - 8.52 (1H, m), 8.54 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.05 (1H, s), 11.99 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 514.4

**實例57**

3-(2-氟-5-甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 4-(4-溴-5-氟-2-甲基-苯基)味啉

【0472】在氮氣下將1-溴-2-氟-4-碘-5-甲基苯（500 mg，1.59 mmol）添加到味啉（138 mg，1.59 mmol）、碳酸銫（1.55 g，4.76 mmol）和Xantphos Pd G3（151 mg，0.16 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 100 mm XBridge Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%碳酸氫銨作為改性劑）純化，得到呈紅色固體的4-(4-溴-5-氟-2-甲基-苯基)味啉（0.160 g，37%）；1H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 2.22 (3H, s), 2.79 - 2.88 (4H, m), 3.68 - 3.78 (4H, m), 7.01 (1H, d), 7.48 (1H, d)；m/z: (ES+), [M+H]+ = 274.0

(b) 甲基 3-(2-氟-5-甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0473】在氮氣下將4-(4-溴-5-氟-2-甲基苯基)味啉（150 mg，0.55 mmol）添加到在1,4-二噁烷（1 mL）中的甲基3-胺基-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-

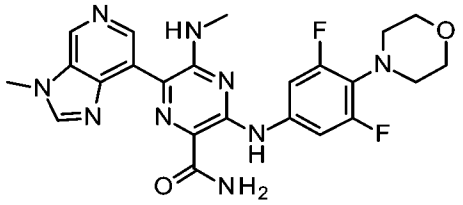
基)-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯（171 mg，0.550 mmol）、碳酸銫（535 mg，1.64 mmol）和BrettPhos Pd G3（50 mg，0.05 mmol）中。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-(2-氟-5-甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.150 g,54%）；1H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 2.27 (3H, s), 2.79 - 2.87 (4H, m), 2.94 (3H, d), 3.69-3.78 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.03 (1H, d), 8.01 (1H, br q), 8.44-8.58 (3H, m), 9.05 (1H, s), 10.50 (1H, d)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 507.3

(c) 3-(2-氟-5-甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0474】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-(2-氟-5-甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（100 mg，0.20 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Sunfire prep C18柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-(2-氟-5-甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（21 mg，22%）；1H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 2.27 (3H, s), 2.78-2.86 (4H, m), 2.98 (3H, d), 3.70 - 3.79 (4H, m), 4.02 (3H, s), 7.01 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.07 (1H, br q), 8.53 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.74 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.52 (1H, d)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 492.2

**實例58**

3-(3,5-二氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-(3,5-二氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0475】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（23 mg，0.030 mmol）添加到在1,4-二噁烷（10 mL）中的甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.26 mmol）、4-(4-溴-2,6-二氟-苯基)味啉（142 mg，0.51 mmol）和碳酸銫（250 mg，0.77 mmol）。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-(3,5-二氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯(0.060 g,46%)；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.93 (3H, d), 3.08 (4H, t), 3.70 (4H, t), 3.84 (3H, s), 4.03 (3H, s), 7.65 (2H, d), 8.01 (1H, br q), 8.55 (2H, s), 9.10 (1H, s), 10.49 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 511.3

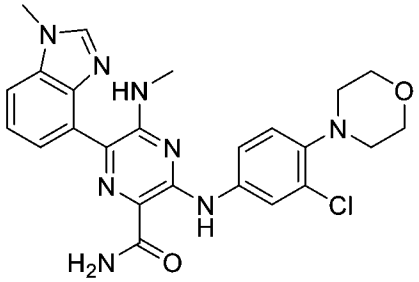
(b) 3-(3,5-二氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0476】 將7 N甲醇胺（1.50 mL，10.5 mmol）添加到甲基3-(3,5-二氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（55 mg，0.11 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Sunfire prep C18柱，20%-32% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-(3,5-二氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（14 mg，26%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.96 (3H, d), 3.07 (4H, m),

3.69 (4H, m), 4.02 (3H, s), 7.46 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.59 (1H, s) 7.81 (1H, s), 8.07 (1H, br q), 8.53 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.04 (1H, s), 11.69 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 496.2

**實例59**

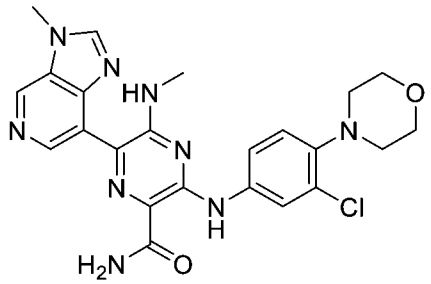
3-(3-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲醯胺



【0477】將N-氯代琥珀醯亞胺（66 mg，0.49 mmol）添加到甲基3-(3-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯（150 mg，0.33 mmol）在MeCN（2 mL）中的懸浮液中。將反應在82°C攪拌20小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-5% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-0.5%氨作為改性劑）純化，得到黃色固體。將該固體溶解在DCM（20 mL）中並用飽和水性碳酸氫鈉洗滌三次（每次10 mL）。然後將有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到呈黃色固體的3-(3-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲醯胺（57 mg，35%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.89 - 2.95 (4H, m), 2.96 (3H, d), 3.65 - 3.80 (4H, m), 3.90 (3H, s), 7.15 (1H, d), 7.34 - 7.43 (2H, m), 7.46 (1H, dd), 7.58 - 7.71 (3H, m), 8.18 - 8.29 (2H, m), 8.34 (1H, s), 11.46 (1H, s；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 493.4

**實例60**

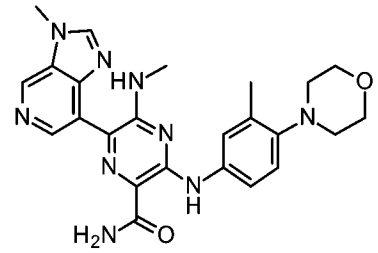
3-(3-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



【0478】將乙腈（2 mL）添加到5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（42 mg，0.090 mmol）和N-氯代琥珀醯亞胺（34 mg，0.25 mmol）的混合物中。將所得懸浮液在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將得到的橙棕色固體溶解在3：1氯仿/IPA（20 mL）中並用飽和水性碳酸氫鈉洗滌三次（每次20 mL）。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並載入到矽藻土上，然後藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-1%氨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-(3-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（14 mg，31%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.89 - 2.99 (7H, m), 3.70 - 3.78 (4H, m), 4.00 (3H, s), 7.16 (1H, d), 7.39 (1H, br s), 7.47 (1H, dd), 7.76 (1H, br s), 8.00 - 8.13 (1H, m), 8.25 (1H, d), 8.51 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.52 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 494.5

**實例61**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(3-甲基-4-味啉代-苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(3-甲基-4-味啉代-苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0479】在氮氣下將BrettPhos Pd G3（23 mg，0.030 mmol）添加到在1,4-

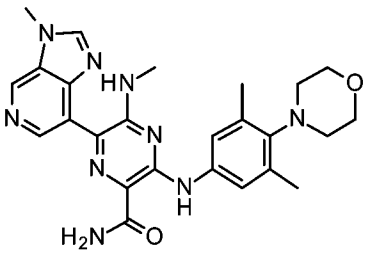
二噁烷（2 mL）中的4-(4-溴-2-甲基-苯基)味啉（131 mg，0.510 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（80 mg，0.26 mmol）和碳酸銫（250 mg，0.77 mmol）中。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(3-甲基-4-味啉代-苯胺基)吡啉-2-甲酸酯(0.030 g,24%)；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.30 (3H, s), 2.83 (4H, t), 2.94 (3H, d), 3.70 - 3.78 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.05 (1H, d), 7.59 - 7.73 (2H, m), 7.94 (1H, br q), 8.51 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.36 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 489.3

(b) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(3-甲基-4-味啉代-苯胺基)吡啉-2-甲醯胺

【0480】 將7 N甲醇胺（1.0 mL，7.0 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(3-甲基-4-味啉代-苯胺)吡啉-2-甲酸酯（35 mg，0.07 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，8%-38% MeCN-$H_2O$作為洗脫液和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(3-甲基-4-味啉代-苯胺基)吡啉-2-甲醯胺（12 mg，35%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.29 (3H, s), 2.82 (4H, t), 2.97 (3H, d), 3.74 (4H, t), 4.02 (3H, s), 7.04 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.59 - 7.68 (2H, m) 7.74 (1H, s), 8.02 (1H, br q), 8.53 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.39 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 474.3

**實例62**

3-(3,5-二甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-(3,5-二甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0481】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（29 mg，0.030 mmol）添加到碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）和4-(4-溴-2,6-二甲基-苯基)味啉（172 mg，0.640 mmol）在1,4-二噁烊（1.5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌10小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-(3,5-二甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.080 g，50%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.32 (6H, s), 2.95 (3H, d), 3.01 (4H, t), 3.64 - 3.74 (4H, t), 3.83 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.52 (2H, s), 7.97 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.35 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 503.3

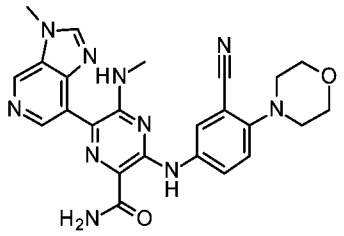
(b) 3-(3,5-二甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0482】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-(3,5-二甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（75 mg，0.15 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，25%-40% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-(3,5-二甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡

咁-2-甲醯胺（36 mg，48%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.32 (6H, s), 3.00 (7H, m), 3.69 (4H, t), 4.02 (3H, s), 7.37 (1H, s), 7.49 (2H, s), 7.75 (1H, s), 8.03 (1H, br q), 8.53 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.38 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 488.2

**實例63**

3-(3-氰基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-(3-氰基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲酸酯

【0483】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（22 mg，0.020 mmol）添加到在1,4-二噁烷（10 mL）中的5-溴-2-味啉代-苄腈（128 mg，0.480 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲酸酯（75 mg，0.24 mmol）和碳酸銫（234 mg，0.720 mmol）中。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-(3-氰基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲酸酯（0.060 g，50%）；1H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 2.92 (3H, d), 3.11 (4H, t), 3.78 (4H, t), 3.84 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.22 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.01 (1H, br q), 8.42 (1H, d), 8.49 - 8.54 (1H, m), 8.55 (1H, s), 9.07 (1H, d), 10.40 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 500.2

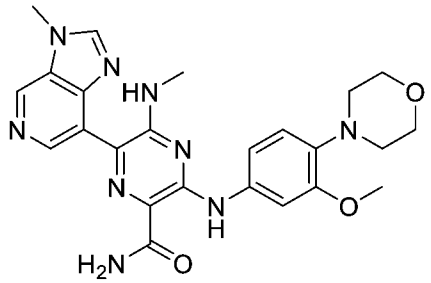
(b) 3-(3-氰基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)

吡啉-2-甲醯胺

【0484】將7 N甲醇胺（1.0 mL，7.0 mmol）添加到甲基3-(3-氰基-4-味啉基-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（55 mg，0.11 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Sunfire prep C18柱，17%-30% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-(3-氰基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（28 mg，53%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.96 (3H, d), 3.04 - 3.11 (4H, m), 3.73 - 3.80 (4H, m), 4.02 (3H, s), 7.21 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.83 (1H, d), 8.10 (1H, br q), 8.45 (1H, d), 8.53 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.04 (1H, s), 11.57 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 485.1

**實例64**

3-(3-甲氧基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 4-(4-溴-2-甲氧基-苯基)味啉

【0485】在氮氣下將4-溴-1-碘-2-甲氧基苯（120 mg，0.38 mmol）添加到味啉（50 mg，0.58 mmol）、Xantphos Pd G3（36 mg，0.040 mmol）和碳酸銫（375 mg，1.15 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 100 mm XBridge Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑

和0.1%碳酸氫銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的4-(4-溴-2-甲氧基-苯基)味啉（0.080 g，77%）。1H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 2.90 - 2.98 (4H, m), 3.66 - 3.75 (4H, m), 3.80 (3H, s), 6.82 (1H, d), 7.02 - 7.10 (2H, m)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 272.0

(b) 甲基 3-(3-甲氧基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咧-2-甲酸酯

【0486】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（40 mg，0.04 mmol）添加到碳酸銫（431 mg，1.32 mmol）、4-(4-溴-2-甲氧基-苯基)味啉（120 mg，0.44 mmol）和甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咧-2-甲酸酯（138 mg，0.440 mmol）在1,4-二噁烷（11 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-(3-甲氧基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咧-2-甲酸酯（0.100 g，45%）。1H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 2.90-3.00 (7H, m), 3.67-3.77 (4H, m), 3.83 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.89 (1H, d), 7.16-7.24 (1H, m), 7.63 (1H, d), 7.92 (1H, br q), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.43 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 505.3

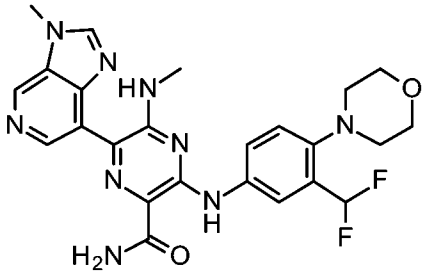
(c) 3-(3-甲氧基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咧-2-甲醯胺

【0487】 將7 N甲醇胺（1.0 mL，7.0 mmol）添加到甲基3-(3-甲氧基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咧-2-甲酸酯（80 mg，0.16 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1% 甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-(3-甲氧基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咧-2-甲醯胺（25 mg，31%）；1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 2.88 - 2.94

(4H, m), 2.97 (3H, d), 3.68-3.74 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.87 (1H, d), 7.08-7.14 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.72

**實例65**

3-[3-(二氟甲基)-4-味啉代-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 4-溴-2-(二氟甲基)-1-碘-苯

【0488】 在氮氣下將2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(三氟-$\lambda^4$-氫硫基)乙胺（712 µL，3.86 mmol）添加到5-溴-2-碘-苯甲醛（600 mg，1.93 mmol）在DCM（10 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌16小時。然後將反應用DCM（200 mL）稀釋並依次用飽和水性碳酸氫鈉（100 mL）和鹽水（50 mL）洗滌。將有機層用$Na_2SO_4$乾燥、過濾、並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈無色油狀物的4-溴-2-(二氟甲基)-1-碘-苯（0.400 g，62%）；1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.72 (1H, t), 7.30-7.37 (1H, m), 7.71 - 7.78 (2H, m)；根據LCMS電離較差

(b) 4-[4-溴-2-(二氟甲基)苯基]味啉

【0489】 在氮氣下將$Pd(OAc)_2$（27.6 mg，0.12 mmol）添加到在1,4-二噁烷（16 mL）中的味啉（129 µl，1.48 mmol）、4-溴-2-(二氟甲基)-1-碘苯（410 mg，1.23 mmol）、碳酸銫（1.20 g，3.69 mmol）和rac-BINAP（77 mg，0.12 mmol）中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色油狀物的4-[4-

溴-2-(二氟甲基)苯基]味啉（0.160 g，45%）；1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.90 - 2.99 (4H, m), 3.82 - 3.91 (4H, m), 6.79 - 7.24 (2H, m), 7.55-7.64 (1H, m), 7.79 (1H, d)。

(c) 甲基 3-[3-(二氟甲基)-4-味啉代-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咧-2-甲酸酯

【0490】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（32 mg，0.040 mmol）添加到4-[4-溴-2-(二氟甲基)苯基]味啉（154 mg，0.530 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咧-2-甲酸酯（110 mg，0.35 mmol）和碳酸銫（343 mg，1.05 mmol）在1,4-二噁咄（20 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌4小時。然後將反應過濾並將濾液濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[3-(二氟甲基)-4-味啉代-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咧-2-甲酸酯（0.100 g，54%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.82 - 2.91 (4H, m), 2.94 (3H, d), 3.71 - 3.80 (4H, m), 3.85 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.26 (1H, t), 7.38 (1H, d), 7.61 - 7.71 (1H, m), 7.92 - 8.06 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.51 (1H, s)。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 525.1

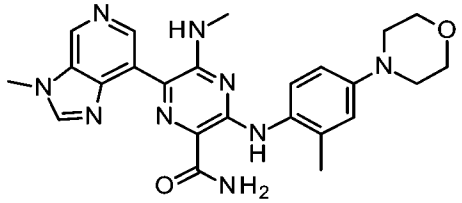
(d) 3-[3-(二氟甲基)-4-味啉代-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咧-2-甲醯胺

【0491】 將7 N甲醇胺（12 mL，84 mmol）添加到甲基3-[3-(二氟甲基)-4-味啉代-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咧-2-甲酸酯（90 mg，0.17 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 x 150 mm Xselect CSH OBD柱，25%-35% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[3-(二氟甲基)-4-味啉代-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咧-

2-甲醯胺（22 mg，25%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.81 - 2.90 (4H, m), 2.97 (3H, d), 3.71 - 3.80 (4H, m), 4.02 (3H, s), 7.04 - 7.39 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.56-7.66 (1H, m), 7.79 (1H, s), 8.01-8.12 (1H, m), 8.50 (1H, d), 8.53 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.62 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 510.2

**實例66**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(2-甲基-4-味啉代-苯胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(2-甲基-4-味啉代-苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

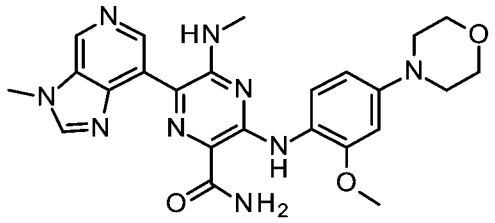
【0492】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（58 mg，0.060 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（200 mg，0.64 mmol）、4-(4-溴-3-甲基-苯基)味啉（327 mg，1.28 mmol）和碳酸銫（624 mg，1.91 mmol）在1,4-二噁烷（15 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(2-甲基-4-味啉代-苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.080 g，26%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.33 (3H, s), 2.85 (3H, d), 3.09 (4H, m), 3.75 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.83 (1H, m), 6.90 (1H, d), 7.88 (1H, br q), 8.16 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.12 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 489.2

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(2-甲基-4-味啉代-苯胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0493】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(2-甲基-4-味啉代-苯胺)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.16 mmol）。將所得懸浮液在100°C攪拌3天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，10%-35% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(2-甲基-4-味啉代-苯胺基)吡啡-2-甲醯胺（40 mg，50%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.32 (3H, s), 2.90 (3H, d), 3.07 (4H, m), 3.74 (4H, m), 4.02 (3H, s), 6.82 (1H, m), 6.88 (1H, d), 7.29 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.96 (1H, br q), 8.30 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.04 (1H, s), 11.18 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 474.2

**實例67**

3-(2-甲氧基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-(2-甲氧基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0494】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（116 mg，0.130 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（200 mg，0.64 mmol）、4-(4-溴-3-甲氧基-苯基)味啉（174 mg，0.640 mmol）和碳酸銫（416 mg，1.28 mmol）在1,4-二噁烷（15 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 3-(2-甲氧基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲

基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.120 g，37%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.93 (3H, d), 3.07 - 3.14 (4H, m), 3.72 - 3.81 (4H, m), 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.53 (1H, d), 6.72 (1H, s), 7.96 (1H, br q), 8.45 - 8.52 (2H, m), 8.55 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.60 (1H, s)

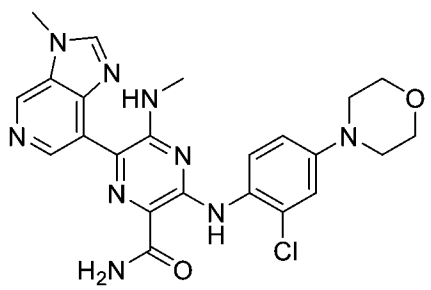
*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 505.3

(b) 3-(2-甲氧基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0495】將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-(2-甲氧基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（120 mg，0.24 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌1天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC柱（使用5微米、30 x 150 mm Sunfire prep C18柱，12%-30% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈棕色固體的3-(2-甲氧基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（30 mg，25%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.95 (3H, d), 3.10 (4H, t), 3.75 (4H, t), 3.89 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.48 - 6.55 (1H, m), 6.69 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.65 (1H, s), 8.01 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.00 (1H, s), 11.42 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 490.1

**實例68**

3-(2-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-(2-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0496】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（116 mg，0.130 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（200 mg，0.64 mmol）、4-(4-溴-3-氯-苯基)味啉（177 mg，0.640 mmol）和碳酸銫（624 mg，1.91 mmol）在1,4-二噁烷（1 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至12% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到甲基 3-(2-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（137 mg，42%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.87 (3H, d), 3.09 - 3.14 (4H, m), 3.71 - 3.75 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.99 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.92 (1H, br q), 8.46 - 8.53 (2H, m), 8.54 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.55 (1H, s). *m/z:* (ES+), [M+H]+ = 509.3

(b) 3-(2-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸

【0497】 將氫氧化鈉（44.0 mg，1.10 mmol）添加到甲基3-(2-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（112 mg，0.220 mmol）在MeOH（0.5 mL）和水（0.5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物用2 M HCl酸化，將所得固體過濾，得到呈黃色固體的3-(2-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸（105 mg，96%）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.87 (3H, d), 3.08 - 3.15 (4H, m), 3.71 - 3.77 (4H, m), 4.08 (3H, s), 7.00 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 7.81 (1H, br q), 8.48 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.37 (1H, s), 10.82 (1H, s)。*m/z*: (ES-), [M-H]- = 494.2

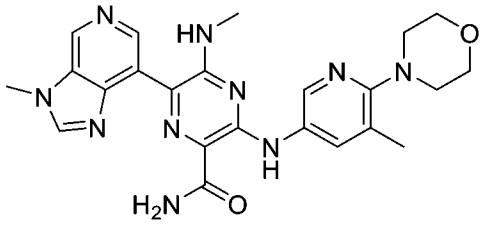
(c) 3-(2-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡

咁-2-甲醯胺

【0498】將HATU（104 mg，0.270 mmol）添加到3-(2-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲酸（90 mg，0.18 mmol）和DIPEA（95 µL，0.55 mmol）在DMF（5 mL）中的混合物中。將所得溶液在25°C攪拌30分鐘。添加氯化銨（49 mg，0.91 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌16小時。然後將反應倒入水中。將得到的懸浮液過濾，用水（10 mL）洗滌，並且真空乾燥。將所得固體藉由製備型HPLC（使用5微米、50 mm x 100 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱、極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-(2-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺（30 mg，33%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.91 (3H, d), 3.06 - 3.16 (4H, m), 3.66 - 3.79 (4H, m), 4.01 (3H, s), 6.98 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 7.30 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.01 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.56 (1H, d), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.55 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 494.2

**實例69**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(5-甲基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]吡咁-2-甲醯胺



(a) 4-(3-甲基-5-硝基-2-吡啶基)味啉

【0499】將DIPEA（0.40 mL，2.3 mmol）添加到2-氯-3-甲基-5-硝基-吡啶（200 mg，1.16 mmol）和味啉（121 mg，1.39 mmol）在THF（5 mL）中的混合物中。將所得混合物在80°C攪拌21小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物用水處理。過濾所得懸浮液以提供4-(3-甲基-5-硝基-2-吡啶基)味啉。

(b) 5-甲基-6-味啉代-吡啶-3-胺

【0500】 將10 wt%鈀碳（238 mg，2.24 mmol）和4-(3-甲基-5-硝基-2-吡啶基)味啉（500 mg，2.24 mmol）在MeOH（10 mL）中的混合物在25°C在氫氣氣氛下攪拌12小時。然後將反應通過沙子和矽藻土過濾並用甲醇洗滌。濃縮所得濾液，得到呈灰白色固體的5-甲基-6-味啉代-吡啶-3-胺（430 mg，99%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 194.2

(c) 甲基 6-氯-5-(甲基胺基)-3-[(5-甲基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0501】 將DIPEA（0.254 mL，1.45 mmol）添加到5-甲基-6-味啉代-吡啶-3-胺（187 mg，0.97 mmol）和甲基6-氯-3-氟-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（213 mg，0.970 mmol）在DMF（5 mL）中的溶液中。將所得混合物在Biotage微波反應器中在150°C攪拌13小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-100% EtOAc-己烷，然後使用等度10% MeOH-DCM）純化，得到呈淡黃色固體的甲基 6-氯-5-(甲基胺基)-3-[(5-甲基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]吡啡-2-甲酸酯（153 mg，40%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 393.3

(d) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(5-甲基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0502】 將CatacXium A Pd G3（34 mg，0.050 mmol）、雙(皮那醇)二硼（240 mg，0.94 mmol）、乙酸鉀（139 mg，1.41 mmol）、7-溴-3-甲基-咪唑[4,5-c]吡啶（100 mg，0.47 mmol）和cataCXium A（17 mg，0.050 mmol）合併在微波小瓶中，抽真空並用氮氣回填三次。添加DMF（2.5 mL）。將所得混合物在90°C攪拌14小時。使反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0503】 將$PdCl_2$(dppf)（31 mg，0.040 mmol）、甲基 6-氯-5-(甲基胺基)-3-[(5-甲基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]吡啡-2-甲酸酯（166 mg，0.420 mmol）和氟化銫（193 mg，1.27 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填

三次。藉由注射器依次添加DMF（1.5 mL）和硼化混合物。將所得混合物在Biotage微波反應器中在120°C攪拌1小時。然後濃縮反應。所得殘餘物在乙酸乙酯和水之間分配。將有機層分離，用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到呈棕色固體的甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(5-甲基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]吡啡-2-甲酸酯（50 mg，24%產率）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 490.4

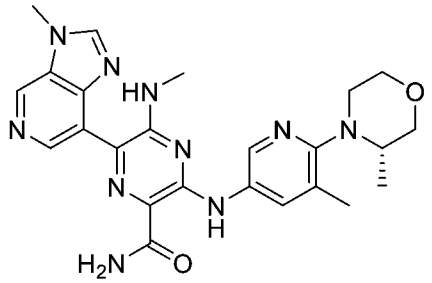
(e) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(5-甲基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0504】將氫氧化鋰（24.5 mg，1.02 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(5-甲基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]吡啡-2-甲酸酯（50 mg，0.10 mmol）在水（0.500 mL）和MeOH（0.500 mL）中的懸浮液中。將所得的混合物在100°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物重新溶解在DMF（3 mL）中。依次添加氯化銨（15 mg，0.29 mmol）、HATU（72 mg，0.19 mmol）和DIPEA（0.050 mL，0.29 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌12小時。然後將反應用水淬滅並用乙酸乙酯稀釋。分離各層，將水層用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-100% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化。將所得材料藉由製備型HPLC（使用0-70% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%三氟乙酸作為改性劑）進一步純化，得到呈淡黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(5-甲基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]吡啡-2-甲醯胺（15 mg，33%產率）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 2.29 (3H, s), 2.95 (3H, d), 2.98 - 3.06 (4H, m), 3.71 - 3.79 (4H, m), 4.02 (3H, s), 7.38 (1H, br s), 7.76 (1H, br s), 7.98 - 8.11 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.58 (1H, d), 8.73 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.36 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 475.5

**實例70**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(3S)-3-甲基味啉-4-

基]-3-吡啶基]胺基]吡啉-2-甲醯胺



(a) (3S)-4-(5-溴-3-甲基-2-吡啶基)-3-甲基-味啉

【0505】 將(3S)-3-甲基味啉（10.65 g，105.3 mmol）添加至5-溴-2-氟-3-甲基-吡啶（2.00 g，10.5 mmol）。將所得混合物在140°C攪拌14天。然後將反應濃縮，用EtOAc（50 mL）稀釋，並用鹽水洗滌三次（每次50 mL）。將有機層用鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-50% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈無色油狀物的(3S)-4-(5-溴-3-甲基-2-吡啶基)-3-甲基-味啉（1.10 g，39%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0.84 (3H, d), 2.22 (3H, s), 2.69 - 2.82 (1H, m), 3.02 - 3.16 (1H, m), 3.26 - 3.40 (1H, m), 3.42 - 3.54 (1H, m), 3.68 (2H, dd), 3.74 (1H, dd), 7.78 (1H, dd), 8.24 (1H, dd)。*m/z*: (ES+), [M+2+H]+ = 273.0

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(3S)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啉-2-甲酸酯

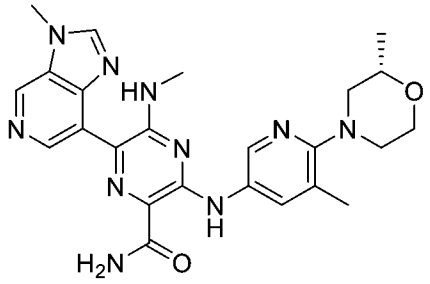
【0506】 在氮氣下將碳酸銫（218 mg，0.670 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（70 mg，0.22 mmol）、(3S)-4-(5-溴-3-甲基-2-吡啶基)-3-甲基-味啉（61 mg，0.22 mmol）和BrettPhos Pd G3（31 mg，0.030 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-100% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(3S)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啉-2-甲酸酯（50 mg，44%產率）。*m/z* : (ES+), [M+H]+ = 504.3

(c) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(3S)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0507】將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(3S)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（90 mg，0.18 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、19 mm x 250 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，10%至20% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(3S)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲醯胺（32 mg，36%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.80 (3H, d), 2.29 (3H, s), 2.75 (1H, ddd), 2.94 - 3.04 (4H, m), 3.32 (1H, dd), 3.41 - 3.50 (1H, m), 3.65 - 3.73 (1H, m), 3.73 - 3.84 (2H, m), 4.02 (3H, s), 7.40 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.05 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.53 (1H, s), 8.60 (1H, d), 8.74 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.43 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 489.2

**實例71**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(2S)-2-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) (2S)-4-(5-溴-3-甲基-2-吡啶基)-2-甲基-味啉

【0508】將DIPEA（1.38 mL，7.89 mmol）添加到5-溴-2-氟-3-甲基-吡啶（0.500 g，2.63 mmol）和(2S)-2-甲基味啉（0.399 g，3.95 mmol）在DMSO（15 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌4天。然後將反應用EtOAc稀釋並

依次用水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈黃色油狀物的(2S)-4-(5-溴-3-甲基-2-吡啶基)-2-甲基-味啉（0.520 g，73%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.12 (3H, d), 2.24 (3H, d), 2.53 (1H, d), 2.72 - 2.87 (1H, m), 3.17 - 3.32 (2H, m), 3.60 - 3.76 (2H, m), 3.80 - 3.91 (1H, m), 7.75 (1H, dd), 8.19 (1H, dd)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 270.9

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(2S)-2-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0509】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（46 mg，0.050 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.26 mmol）、(2S)-4-(5-溴-3-甲基-2-吡啶基)-2-甲基-味啉（69 mg，0.26 mmol）和碳酸銫（250 mg，0.77 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(2S)-2-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（85 mg，66%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.13 (3H, d), 2.29 (3H, s), 2.52 - 2.58 (1H, m), 2.80 (1H, d), 2.90 (3H, d), 3.16 - 3.22 (2H, m), 3.62 - 3.77 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.85 - 3.90 (1H, m), 4.01 (3H, s), 7.96 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 8.44 - 8.52 (1H, m), 8.54 (2H, d), 9.05 (1H, s), 10.25 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 504.3

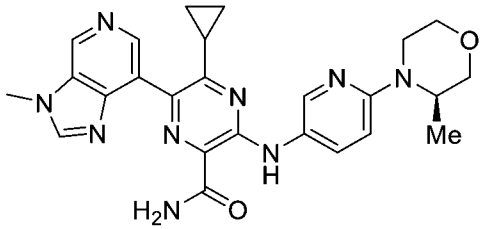
(c) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(2S)-2-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0510】 將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(2S)-2-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺

基]吡啉-2-甲酸酯（80 mg，0.16 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm XBridge Shield RP18 OBD柱，11%-21% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑)純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(2S)-2-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啉-2-甲醯胺（21 mg，27%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.13 (3H, d), 2.28 (3H, s), 2.55 (1H, s), 2.72 - 2.82 (1H, m), 2.94 (3H, d), 3.16 (2H, dd), 3.65 - 3.74 (2H, m), 3.81 - 3.88 (1H, m), 4.01 (3H, s), 7.39 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.94 - 8.07 (2H, m), 8.50 - 8.58 (2H, m), 8.72 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.35 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 489.3

**實例72**

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啉-2-甲醯胺



(a) (3R)-3-甲基-4-(5-硝基-2-吡啶基)味啉

【0511】將DIPEA（1.9 mL，10.90 mmol）緩慢添加到(3R)-3-甲基味啉鹽酸鹽（500 mg，3.63 mmol）和2-氯-5-硝基吡啶（1.15 mg，7.27 mmol）在DMF（15 mL）中的溶液中。將所得的混合物在100°C攪拌1小時。然後使反應冷卻至室溫，用水（50 mL）淬滅，並用EtOAc萃取三次（每次50 mL）。將合併的有機層用5%水性LiCl溶液洗滌兩次，用鹽水洗滌一次，用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-40% EtOAc-己烷作為洗脫劑）純化，得到呈黃色油狀物的(3R)-3-甲基-4-(5-硝基-2-吡啶基)味啉（0.321 g，40%）；1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) 1.36 (3H, d), 3.38 (1H, td), 3.62 (1H, td), 3.77 (1H, dd), 3.85 (1H, d),

4.07 (1H, dd), 4.12 - 4.21 (1H, m), 4.48 (1H, br dd), 6.56 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 9.09 (1H, d)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 224.1

(b) 甲基 6-氯-5-環丙基-3-[[6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0512】 將10 wt%鈀碳（32 mg，0.030 mmol）和(3R)-3-甲基-4-(5-硝基-2-吡啶基)味啉（321 mg，1.44 mmol）在MeOH（9.6 mL）中的混合物在氫氣氣氛下於25°C攪拌18小時。然後將反應過濾並將濾液濃縮。將所得殘餘物溶解在DMF（6.5 mL）中。依次添加甲基6-氯-5-環丙基-3-氟-吡啉-2-甲酸酯（0.365 g，1.58 mmol）和DIPEA（0.755 mL，4.32 mmol）。將所得混合物在100°C攪拌60小時。然後使反應冷卻至室溫，用水稀釋，並用EtOAc萃取三次（每次30 mL）。將合併的有機層用5%水性LiCl洗滌兩次，用鹽水洗滌一次，用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈深橙色固體的甲基 6-氯-5-環丙基-3-[[6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啉-2-甲酸酯（0.254 g，44%）；1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.06 - 1.20 (2H, m), 1.22 - 1.28 (5H, m), 2.46 - 2.55 (1H, m), 3.18 - 3.29 (1H, m), 3.62 - 3.70 (1H, m), 3.72 - 3.81 (2H, m), 3.91 - 3.97 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.02 - 4.07 (1H, m), 4.23 - 4.34 (1H, m), 6.60 (1H, br d), 7.68 (1H, br d), 8.30 (1H, br s), 9.76 (1H, br s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 404.1

(c) 甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0513】 將7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（200 mg，0.94 mmol）、雙(皮那醇)二硼（479 mg，1.89 mmol）、cataCXium A Pd G3（68.7 mg，0.09 mmol）、cataCXium A（33.8 mg，0.09 mmol）和乙酸鉀（185 mg，1.89 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加DMF（4.2 mL）。將所得

混合物在80°C攪拌24小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

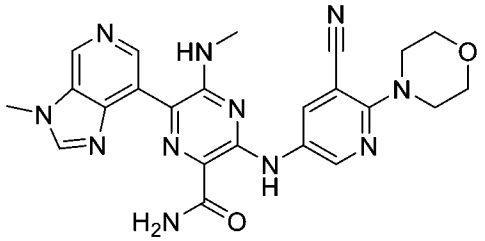
【0514】將甲基 6-氯-5-環丙基-3-[[6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（254 mg，0.630 mmol）、Pd(dppf)Cl2*CH2Cl2錯合物（51 mg，0.060 mmol）和氟化銫（287 mg，1.89 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加硼化混合物。將所得混合物在100°C攪拌5小時。然後使反應冷卻至室溫，用水處理，並用4：1 DCM/IPA萃取三次。將合併的有機層用5%水性LiCl洗滌一次，用鹽水洗滌一次，用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑，1%氨作為改性劑）純化，得到呈棕色薄膜狀物的甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.122 g，39%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 501.2

(d) 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0515】將7 N甲醇胺（2.0 mL，14 mmol）添加到甲基(R)-5-環丙基-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-((6-(3-甲基味啉代)吡啶-3-基)胺基)吡啡-2-甲酸酯（122 mg，0.240 mmol）在甲醇（2.0 mL）中的溶液中。將所得懸浮液在80°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和1%氨作為改性劑）純化，得到呈深黃色薄膜狀物的5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲醯胺（57 mg，48%）。1H NMR (500MHz, 氯仿-d) 0.88 - 0.99 (2H, m), 1.15 - 1.32 (5H, m), 1.91 - 2.05 (1H, m), 3.25 (1H, td), 3.67 (1H, td), 3.73 - 3.87 (3H, m), 3.99 - 4.06 (4H, m), 4.29 (1H, q), 5.41 (1H, br d), 6.62 (1H, d), 7.80 (1H, br d), 7.87 (1H, dd), 8.04 (1H, s), 8.46 (1H, d), 8.66 (1H, s), 8.93 (1H, s), 10.57 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 486.2

**實例73**

3-[(5-氰基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 5-溴-2-味啉代-吡啶-3-甲腈

【0516】 將DIPEA（1.21 mL，6.90 mmol）添加到5-溴-2-氯-吡啶-3-甲腈（500 mg，2.30 mmol）和味啉（300 mg，3.45 mmol）在MeCN（10 mL）中的混合物中。將所得溶液在80°C攪拌2小時。然後讓反應冷卻至室溫，然後倒入冰水中。將所得沈澱藉由過濾收集，用水（25 mL）洗滌，真空乾燥，得到5-溴-2-味啉代-吡啶-3-甲腈（0.480 g，78%）；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.69 - 3.75 (4H, m), 3.80 - 3.87 (4H, m), 7.86 (1H, d), 8.37 (1H, d)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 268.0

(b) 甲基 3-[(5-氰基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0517】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（57.8 mg，0.06 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、5-溴-2-味啉代-吡啶-3-甲腈（128 mg，0.480 mmol）和碳酸銫（312 mg，0.96 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌15小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-15% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[(5-氰基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.081 g，51%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.87 (3H, d), 3.48 - 3.53 (4H, m), 3.73 - 3.77 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.01 (3H, s), 8.02 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.69 (1H, d),

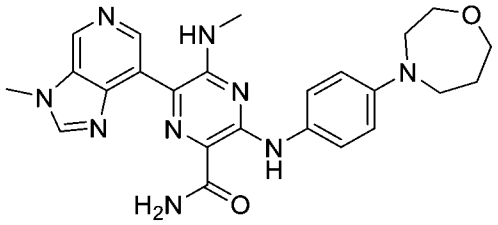
8.78 (1H, d), 9.05 (1H, s), 10.23 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 501.2

(c) 3-[(5-氰基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0518】將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[(5-氰基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（75 mg，0.15 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌50小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[(5-氰基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（16 mg，22%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.91 (3H, d), 3.47 (4H, t), 3.71 - 3.78 (4H, m), 4.01 (3H, s), 7.40 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.08 (1H, br q), 8.51 (1H, s), 8.69 - 8.77 (3H, m), 9.02 (1H, s), 11.41 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 486.3

**實例74**

3-((4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)苯基)胺基)-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 4-(4-溴苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷

【0519】在氮氣下將乙酸鈀(II)（0.119 g，0.530 mmol）和1-溴-4-碘苯（1.00 g，3.53 mmol）添加到三級丁醇鉀（1.19 g，10.6 mmol）、1,4-氧氮雜環庚烷鹽酸鹽（0.486 g，3.53 mmol）和(rac)-BINAP（0.33 g，0.53 mmol）在甲苯（20 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物

藉由快速矽膠層析法（使用0-20% EtOAc-石油醚）純化，得到呈紅色固體的4-(4-溴苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷（0.370 g，41%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.81 - 1.94 (2H, m), 3.49 - 3.62 (6H, m), 3.69 (2H, dd), 6.65 - 6.80 (2H, m), 7.22 - 7.30 (2H, m)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 256.0

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)苯胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0520】 在氮氣下將4-(4-溴苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷（245 mg，0.960 mmol）添加到碳酸銫（624 mg，1.91 mmol）、甲基 3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（200 mg，0.64 mmol）和BrettPhos Pd G3（87 mg，0.10 mmol）在1,4-二噁烷（20 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由快速矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)苯胺基]吡啉-2-甲酸酯（0.130 g，42%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 489.2

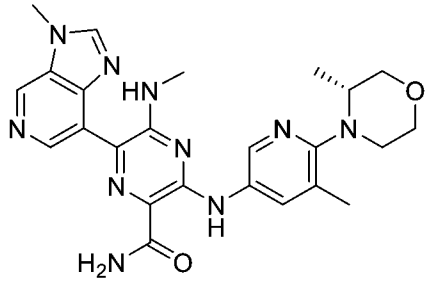
(c) 3-((4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)苯基)胺基)-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲醯胺

【0521】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)苯胺基]吡啉-2-甲酸酯（100 mg，0.21 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌3天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Sunfire prep C18柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈紅色固體的3-((4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)苯基)胺基)-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲醯胺（56 mg，56%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.90 (2H, p), 2.93 (3H, d), 3.51 - 3.61 (6H, m), 3.72 (2H, dd), 4.00 (3H, s), 6.70

- 6.79 (2H, m), 7.27 (1H, d), 7.54 - 7.63 (2H, m), 7.66 - 7.70 (1H, m), 8.00 (1H, br q), 8.51 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.99 (1H, s), 11.18 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 474.2

**實例75**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) (3R)-4-(5-溴-3-甲基-2-吡啶基)-3-甲基-味啉

【0522】 在氮氣下將(3R)-3-甲基味啉（266 mg，2.63 mmol）添加到5-溴-2-氟-3-甲基-吡啶（500 mg，2.63 mmol）、三級丁醇鉀（886 mg，7.89 mmol）、乙酸鈀(II)（89 mg，0.39 mmol）和(rac)-BINAP（246 mg，0.390 mmol）在甲苯（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈紅色固體的(3R)-4-(5-溴-3-甲基-2-吡啶基)-3-甲基-味啉（0.200 g，28%）；$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0.84 (3H, d), 2.22 (3H, s), 2.77 - 2.82 (1H, m), 3.03 - 3.15 (1H, m), 3.43 - 3.55 (1H, m), 3.65 - 3.69 (2H, m), 3.71 - 3.78 (1H, m), 3.78 - 3.89 (1H, m), 7.78 (1H, dd), 8.24 (1H, d)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 271.0

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0523】 在氮氣下將(3R)-4-(5-溴-3-甲基-2-吡啶基)-3-甲基-味啉（104 mg，0.38 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、碳酸銫（312 mg，0.96 mmol）和BrettPhos

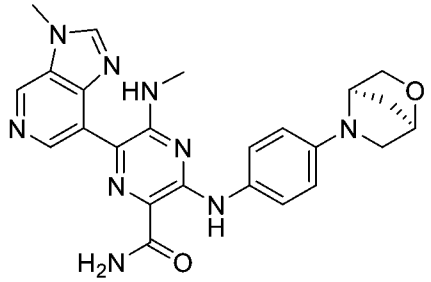
Pd G3（43.4 mg，0.05 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.060 g，37%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.81 (3H, d), 2.29 (3H, s), 2.74 - 2.81 (1H, m), 2.91 (3H, d), 2.99 - 3.07 (1H, m), 3.13 - 3.25 (1H, m), 3.42 - 3.50 (1H, m), 3.63 - 3.84 (3H, m), 3.84 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.96 (1H, br q), 8.17 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.61 (1H, d), 9.06 (1H, s), 10.32 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 504.3

(c) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0524】將7 N甲醇胺（8 mL，56 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（50.0 mg，0.10 mmol）。將所得懸浮液在90°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm XBridge Prep OBD C18柱，26%-36% MeCN-10 mM水性碳酸氫銨作為洗脫劑和0.1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲醯胺（0.021 g，43.1%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.79 (3H, d), 2.29 (3H, s), 2.69 - 2.80 (1H, m), 2.93 - 3.03 (4H, m), 3.29 (1H, s), 3.41 - 3.48 (1H, m), 3.68 (1H, t), 3.78 (2H, td), 4.02 (3H, s), 7.39 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.05 (1H, br q), 8.14 (1H, d), 8.53 (1H, s), 8.60 (1H, d), 8.73 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.43 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 489.2

**實例76**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) (1R,4R)-5-(4-溴苯基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷

【0525】 在室溫在氮氣下將(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（500 mg，5.04 mmol）添加到1-溴-4-碘苯（1.43 g，5.04 mmol）、三級丁醇鉀（1.70 g，15.1 mmol）、(rac)-BINAP（314 mg，0.500 mmol）和乙酸鈀(II)（113 mg，0.500 mmol）在甲苯（5 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用石油醚中的0-50% EtOAc作為洗脫劑）純化，得到呈紅色固體的(1R,4R)-5-(4-溴苯基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（0.200 g，16%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.84 (1H, ddt), 1.92 (1H, dd), 2.93 (1H, dt), 3.47 (1H, dd), 3.63 (1H, dd), 3.73 (1H, dd), 4.54 (1H, dt), 4.61 (1H, t), 6.54 - 6.64 (2H, m), 7.25 - 7.33 (2H, m)。*m/z*: (ES+), [M+2+H]+ = 256.0

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0526】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（58 mg，0.060 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、(1R,4R)-5-(4-溴苯基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（81 mg，0.32 mmol）和碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈紅色固體的甲基 5-(甲基胺基)-

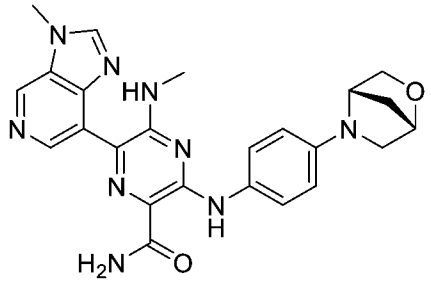
6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.070 g，45%產率）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 487.2

(c) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0527】將7 N甲醇胺（5.0 mL，35 mmol）添加到甲基5-(甲胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（60 mg，0.12 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌40小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 mm x 100 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為洗脫劑改性劑）純化，得到呈紅色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（7.0 mg，12%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.83 (1H, d), 1.93 (1H, d), 2.90 - 2.98 (4H, m), 3.50 (1H, d), 3.69 (1H, d), 3.74 (1H, d), 4.01 (3H, s), 4.52 (1H, s), 4.59 (1H, s), 6.64 (2H, d), 7.28 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.69 (1H, s), 8.00 (1H, br q), 8.51 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.00 (1H, s), 11.19 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 472.2

**實例77**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) (1S,4S)-5-(4-溴苯基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷

【0528】在氮氣下將(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽（500

mg，3.69 mmol）添加到1-溴-4-碘苯（1043 mg，3.69 mmol）、三級丁醇鉀（1.24 g，11.1 mmol）、乙酸鈀(II)（83 mg，0.37 mmol）和(rac)-BINAP（230 mg，0.37 mmol）在甲苯（10 mL）中的混合物中。將所得的混合物在100°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-50% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈紅色固體的(1S,4S)-5-(4-溴苯基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（97 mg，10%產率）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.84 (1H, ddt), 1.92 (1H, dd), 2.93 (1H, dt), 3.47 (1H, dd), 3.63 (1H, dd), 3.73 (1H, dd), 4.54 (1H, dt), 4.61 (1H, t), 6.54 - 6.64 (2H, m), 7.25 - 7.33 (2H, m)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 254.1

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

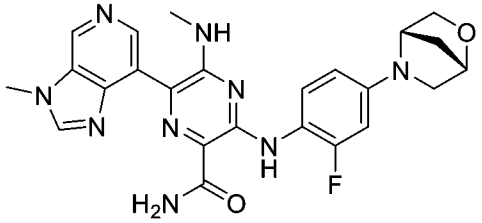
【0529】在氮氣下將(1S,4S)-5-(4-溴苯基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（97 mg，0.38 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.26 mmol）、碳酸銫（250 mg，0.77 mmol）和BrettPhos Pd G3（34.7 mg，0.04 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.060 g，48%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.82 - 1.84 (1H, m), 1.87 - 1.93 (1H, m), 2.87 (3H, d), 2.89 - 2.96 (1H, m), 3.47 - 3.49 (1H, m), 3.64 - 3.71 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.50 - 4.52 (1H, m), 4.55 - 4.61 (1H, m), 6.63 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.88 (1H, br q), 8.48 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.17 (1H, s)。*m/z:* (ES+), $[M+2H]^{2+}$ = 244.1

(c) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0530】 在室溫將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加到甲基5-(甲胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（50 mg，0.10 mmol）。將所得混合物在90°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，15-40 MeCN/H2O作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈棕色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（5.0 mg，10%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.83 (1H, d), 1.93 (1H, d), 2.90 - 3.00 (4H, m), 3.46 - 3.56 (1H, m), 3.66 - 3.79 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.52 (1H, s), 4.60 (1H, s), 6.65 (2H, d), 7.29 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.70 (1H, s), 8.00 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.20 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 472.2

**實例78**

3-[2-氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[2-氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0531】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（87 mg，0.10 mmol）添加到(1S,4S)-5-(4-溴-3-氟-苯基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（347 mg，1.28 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（200 mg，0.64 mmol）和碳酸銫（624 mg，1.91 mmol）在1,4-二噁烷（16 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析

法（使用0-25% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[2-氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.140 g，44%）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.84 (1H, d), 1.93 (1H, d), 2.84 (3H, d), 2.98 (1H, d), 3.50 (1H, d), 3.69 (1H, d), 3.69 (1H, d), 3.83 (3H, s), 4.01 (3H, d), 4.61 (2H, d), 6.44-6.52 (1H, m), 6.60-6.72 (1H, m), 7.90 (1H, br q), 8.24 (1H, t), 8.43 - 8.56 (2H, m), 9.02 (1H, d), 10.23 (1H, d)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 505.2

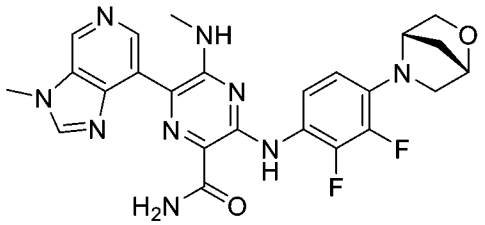
(b) 3-[2-氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0532】 將7 N甲醇胺（16.0 mL，112 mmol）添加到甲基3-[2-氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-但雜雙環[2.2.1]更-5-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（120 mg，0.24 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm XSelect CSH OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[2-氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（0.042 g，36%）。1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 1.80 - 1.87 (1H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 2.91 (3H, d), 2.97 (1H, d), 3.45-3.52 (1H, m), 3.69 (1H, d), 3.74 (1H, d), 4.01 (3H, s), 4.56 (1H, s), 4.61 (1H, s), 6.42-6.50 (1H, m), 6.58-6.68 (1H, m), 7.31 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.99 (1H, br q), 8.34 (1H, t), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.24 (1H, d)。19F NMR (376 MHz, DMSO) δ -127.15, -127.39. m/z: (ES+), [M+H]+ = 490.2

**實例79**

3-[2,3-二氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-

(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) (1S,4S)-5-(4-溴-2,3-二氟-苯基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷

【0533】 在氮氣下將乙酸鈀(II)（63 mg，0.28 mmol）添加到1-溴-2,3-二氟-4-碘苯（900 mg，2.82 mmol）、(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽（421 mg，3.10 mmol）、碳酸銫（3.22 g，9.88 mmol）和rac-BINAP（176 mg，0.280 mmol）在1,4-二噁烷（15 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-40% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的(1S,4S)-5-(4-溴-2,3-二氟-苯基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（0.420 g，51%）；1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 1.91 - 2.10 (2H, m), 3.21 - 3.32 (1H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 3.87 (1H, d), 3.97 (1H, d), 4.53 (1H, s), 4.64 (1H, s), 6.24-6.35 (1H, m), 7.04-7.16 (1H, m)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 290.1

(b) 甲基 3-[2,3-二氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0534】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（87 mg，0.10 mmol）添加到(1S,4S)-5-(4-溴-2,3-二氟-苯基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（278 mg，0.960 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（200 mg，0.64 mmol）和碳酸銫（624 mg，1.91 mmol）在1,4-二噁烷（16 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[2,3-二氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.140 g，42%）；1H NMR

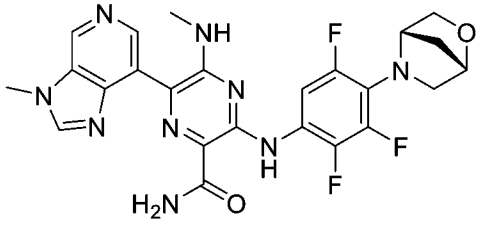
(DMSO-d6, 300 MHz) δ 1.76 - 2.02 (2H, m), 2.84 (3H, d), 3.06-3.17 (1H, m), 3.59 - 3.70 (1H, m), 3.72 - 3.89 (5H, m), 4.00 (3H, s), 4.55 (2H, d), 6.65 (1H, t), 7.96 (1H, br q), 7.99 - 8.14 (1H, m), 8.42 - 8.61 (2H, m), 9.02 (1H, d), 10.30 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 523.2

(c) 3-[2,3-二氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0535】 將7 N甲醇胺（12 mL，84 mmol）添加到甲基3-[2,3-二氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-但雜雙環[2.2.1]更-5-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（120 mg，0.23 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[2,3-二氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（25 mg，21%）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.79 - 1.87 (1H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 2.91 (3H, d), 3.06-3.14 (1H, m), 3.59-3.67 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.84 (1H, d), 4.01 (3H, s), 4.49 (1H, s), 4.58 (1H, s), 6.65 (1H, t), 7.38 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.99 (1H, br q), 8.14-8.22 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.44 (1H, d)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 508.3

**實例80**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[2,3,5-三氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) (1S,4S)-5-(2,3,6-三氟-4-硝基-苯基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷

【0536】 將DIPEA( 1.79 mL，10.3 mmol )添加到1,2,3,4-四氟-5-硝基-苯( 2.00 g，10.3 mmol）和(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（1.02 g，10.3 mmol）在乙腈（15 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% DCM-石油作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的(1S,4S)-5-(2,3,6-三氟-4-硝基-苯基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（1.70 g，61%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.84 - 2.04 (2H, m), 3.41 - 3.53 (1H, m), 3.80 - 3.93 (3H, m), 4.65 (1H, s), 4.77 - 4.87 (1H, m), 7.85 - 7.94 (1H, m)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 275.0

(b) 2,3,5-三氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺

【0537】 在氮氣下將鐵粉（815 mg，14.6 mmol）添加到氯化銨（780 mg，14.6 mmol）和(1S,4S)-5-(2,3,6-三氟-4-硝基-苯基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（800 mg，2.92 mmol）在EtOH（7 mL）和水（7 mL）中的混合物中。將所得混合物在80°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物放入水中，用飽和水性碳酸氫鈉溶液處理，並用二氯甲烷萃取。將萃取物用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈紫色固體的2,3,5-三氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺（0.670 g，94%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.70 - 1.92 (2H, m), 3.13 (1H, d), 3.39 - 3.50 (1H, m), 3.62 - 3.84 (2H, m), 4.14 (1H, s), 4.52 (1H, s), 5.21 (2H, d), 6.32 - 6.44 (1H, m). m/z: (ES+), [M+H]+ = 245.2

(c) (1S,4S)-5-(4-溴-2,3,6-三氟-苯基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷

【0538】 在氮氣下將2,3,5-三氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺（300 mg，1.23 mmol）添加到在二溴甲烷（5 mL）中的技術級亞硝酸三級丁酯（190 mg，1.84 mmol）和三甲基溴矽烷（188 mg，1.23 mmol）中。將所得混合物在室溫攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使

用0-50% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的(1S,4S)-5-(4-溴-2,3,6-三氟-苯基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（0.210 g，56%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.73 - 2.00 (2H, m), 3.15 - 3.24 (1H, m), 3.66 - 3.91 (3H, m), 4.49 - 4.64 (2H, m), 7.39 - 7.49 (1H, m)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 308.0

(d) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[2,3,5-三氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0539】 在氮氣下將EPhos Pd G4（67 mg，0.070 mmol）添加到EPhos（79 mg，0.15 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（230 mg，0.73 mmol）、(1S,4S)-5-(4-溴-2,3,6-三氟-苯基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（271 mg，0.880 mmol）和碳酸銫（718 mg，2.20 mmol）在DMF（5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[2,3,5-三氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯（0.072 g，18%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.04 - 1.45 (2H, m), 1.76 - 1.98 (2H, m), 2.90 (3H, d), 3.76 - 3.90 (4H, m), 4.02 (3H, s), 4.30 - 4.72 (3H, m), 8.07 (1H, br q), 8.19 - 8.37 (1H, m), 8.43 - 8.56 (2H, m), 9.05 (1H, s), 10.56 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 541.2

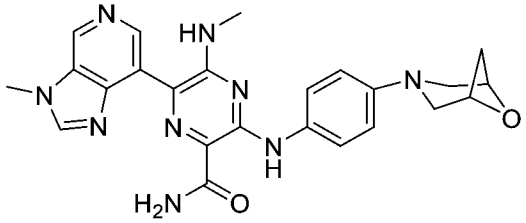
(e) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[2,3,5-三氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺

【0540】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[2,3,5-三氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯（72 mg，0.13 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150

mm Sunfire prep C18柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈橙色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[2,3,5-三氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（3.2 mg，4.5%產率）。1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 1.77 - 1.86 (1H, m), 1.86 - 1.98 (1H, m), 2.94 (3H, d), 3.19 (1H, d), 3.62 - 3.71 (1H, m), 3.74 - 3.85 (1H, m), 3.87 (1H, d), 4.01 (3H, s), 4.40 - 4.49 (1H, m), 4.58 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.09 (1H, br q), 8.34 - 8.45 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.04 (1H, s), 11.75 (1H, d)。19F NMR (376 MHz, DMSO) δ -127.20, -149.07 -157.99。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 526.3

**實例81**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 3-(4-溴苯基)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷

【0541】在氮氣下將三級丁醇鉀（595 mg，5.30 mmol）添加到6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷鹽酸鹽（240 mg，1.77 mmol）、1-溴-4-碘-苯（500 mg，1.77 mmol）、乙酸鈀(II)（40 mg，0.18 mmol）和(rac)-BINAP（110 mg，0.18 mmol）在甲苯（5 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用石油醚中的0-50% EtOAc作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的3-(4-溴苯基)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷（0.300 g，67%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.90 (1H, dt), 3.12 (1H, dt), 3.36 (2H, dd), 3.51 (2H, d), 4.71 (2H, dd), 6.65 - 6.74 (2H, m), 7.32 - 7.40 (2H, m)；*m/z*: (ES+),

[M+H]+ = 254.0

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0542】 在氮氣下在室溫將3-(4-溴苯基)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷（81 mg，0.32 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、碳酸銫（312 mg，0.96 mmol）和BrettPhos Pd G3（44 mg，0.050 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.060 g，39%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.96 (1H, d), 2.90 (3H, d), 3.11 - 3.18 (1H, m), 3.36 - 3.44 (2H, m), 3.51 - 3.58 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.73 (2H, d), 6.77 (2H, d), 7.67 (2H, d), 8.47 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.20 (1H, s)；*m/z*: (ES+), $[M+2H]^{2+}$ = 486.2

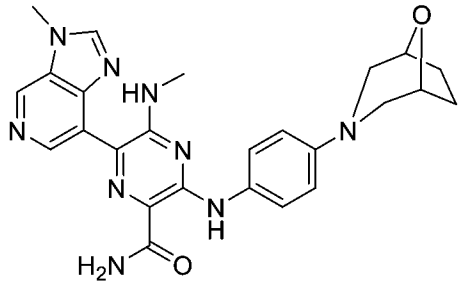
(c) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0543】 將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（60.0 mg，0.12 mmol）。將所得懸浮液在90°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、19 mm x 250 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，25%-33% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈棕色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（9.0 mg，15%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.97 (1H, d), 2.94 (3H, d), 3.12 (1H, q), 3.38 (2H, d), 3.57

(2H, d), 4.02 (3H, s), 4.71 (2H, d), 6.76 (2H, d), 7.30 (1H, s), 7.62 - 7.73 (3H, m), 8.00 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.20 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 472.2

**實例82**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 3-(4-溴苯基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷

【0544】 在氮氣下將三級丁醇鉀（595 mg，5.30 mmol）添加到8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、1-溴-4-碘-苯（500 mg，1.77 mmol）、(rac)-BINAP（165 mg，0.270 mmol）和乙酸鈀(II)（59.5 mg，0.270 mmol）在甲苯（5 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈紅色固體的3-(4-溴苯基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷（0.200 g，42%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.76 - 1.88 (4H, m), 2.78 (2H, dd), 3.33 - 3.41 (2H, m), 4.42 (2H, t), 6.75 - 6.84 (2H, m), 7.28 - 7.37 (2H, m)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 268.0

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0545】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（58 mg，0.060 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、(1S,5R)-3-(4-溴苯基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷（103 mg，0.380 mmol）

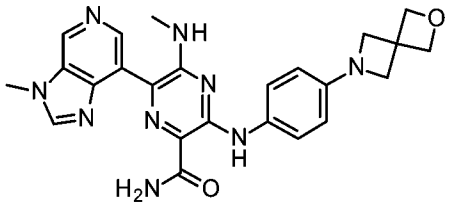
和碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.068 g，43%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.85 (4H, s), 2.79 (2H, dd), 2.90 (3H, d), 3.37 (2H, d), 3.82 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.42 (2H, s), 6.86 (2H, d), 7.64 (2H, d), 7.90 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.24 (1H, s)；*m/z*: (ES+), $[M+2H]^{2+}$ = 251.1

(c) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0546】將7 N甲醇胺（5.0 mL，35 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（60 mg，0.12 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌40小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 mm x 100 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為洗脫劑改性劑）純化，得到呈橙色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（25 mg，42%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.76 - 1.92 (4H, m), 2.78 (2H, dd), 2.93 (3H, d), 3.36 (2H, d), 4.01 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.85 (2H, d), 7.29 (1H, s), 7.63 (2H, d), 7.70 (1H, s), 7.99 (1H, br q), 8.51 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.00 (1H, s), 11.25 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 486.2

**實例83**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 6-(4-溴苯基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷

【0547】 在氮氣下將1-溴-4-碘苯（500 mg，1.77 mmol）添加到三級丁醇鉀（595 mg，5.30 mmol）、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷（175 mg，1.77 mmol）、(rac)-BINAP（165 mg，0.270 mmol）和乙酸鈀(II)（60 mg，0.27 mmol）在甲苯（20 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌5小時。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-50% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色油狀物的6-(4-溴苯基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷（0.250 g，56%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.96 (4H, s), 4.71 (4H, s), 6.34 - 6.43 (2H, m), 7.26 - 7.34 (2H, m)；*m/z*: (ES+) [M+H]+ = 254.0

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0548】 在氮氣下將6-(4-溴苯基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷（122 mg，0.480 mmol）添加到在1,4-二噁烷（10 mL）中的甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）和BrettPhos Pd G3（43 mg，0.050 mmol）中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.080 g，52%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.88 (3H, d), 3.82 (3H, s), 3.96 (4H, s), 4.01 (3H, s), 4.73 (4H, s), 6.45 - 6.53 (2H, m), 7.56 - 7.64 (2H, m), 7.90 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.19 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ =

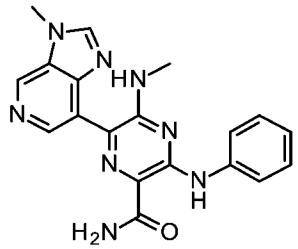
487.3

(c) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0549】 將7 N甲醇胺（7.0 mL，49 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（60 mg，0.12 mmol）。將所得懸浮液在85°C攪拌2天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由c18反相層析法（使用0-50% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和1%甲酸作為改性劑）純化，得到黃色固體。所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm XBridge Shield RP18 OBD柱，27%-35% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%氫氧化銨作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（9.0 mg，15%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.92 (3H, d), 3.95 (4H, s), 4.02 (3H, s), 4.72 (4H, s), 6.47 (2H, d), 7.29 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.70 (1H, s), 7.98 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.21 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 472.3

**實例84**

3-苯胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-苯胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0550】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（58 mg，0.060 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32

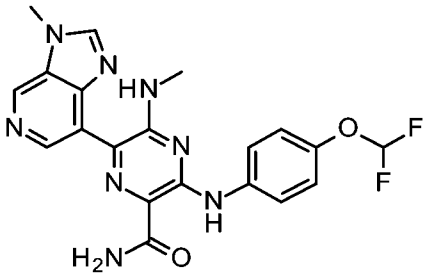
mmol）溴苯（50 mg，0.32 mmol）和碳酸銫（312 mg，0.96 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 3-苯胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.090 g，72%）。1H NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ 2.92 (3H, d), 3.82 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.05 (1H, t), 7.37 (2H, t), 7.82 (2H, d), 7.95 (1H, br s), 8.52 (2H, d), 9.04 (1H, s), 10.45 (1H, s)；m/z: (ES+), [M+H]+ = 390.2

(b) 3-苯胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0551】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-苯胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.21 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，25%-40% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-苯胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（18 mg，23%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.96 (3H, d), 4.01 (3H, s), 6.99 - 7.02 (1H, m), 7.31 - 7.41 (3H, m), 7.73 - 7.84 (3H, m), 8.01 (1H, d), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.54 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 375.2

**實例85**

3-[4-(二氟甲氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[4-(二氟甲氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

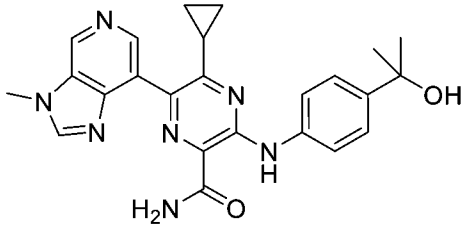
【0552】 在氮氣下將甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（140 mg，0.45 mmol）添加到碳酸銫（438 mg，1.35 mmol）、1-溴-4-(二氟甲氧基)苯（150 mg，0.67 mmol）和BrettPhos Pd G3（40 mg，0.040 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-(二氟甲氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.120 g，59%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.91 (3H, d), 3.83 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.18 (1H, t), 7.19 (2H, d), 7.86 (2H, d), 7.94 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.43 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 456.1。

(b) 3-[4-(二氟甲氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0553】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[4-(二氟甲氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.18 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌2天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 x 150 mm Xselect CSH OBD柱，18%-45% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-(二氟甲氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（20 mg，25%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.95 (3H, d), 4.02 (3H, s), 7.17 (1H, t), 7.16 - 7.29 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.82 - 7.88 (2H, m), 8.00 (1H, br q), 8.53 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.57 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 441.3

**實例86**

5-環丙基-3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0554】 將7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（0.477 g，2.25 mmol）、雙(皮那醇)二硼（1.14 g，4.50 mmol）、CataCXiumA Pd G3（0.164 g，0.230 mmol）、CataCXium A（0.081 g，0.23 mmol）和乙酸鉀（0.442 g，4.50 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填3次。添加DMF（10 mL）並將所得混合物在80°C攪拌24小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0555】 將甲基3-胺基-6-氯-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯(0.341 g，1.50 mmol)、Pd(dppf)-$CH_2Cl_2$錯合物（0.122 g，0.150 mmol）和氟化銫（0.684 g，4.50 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填3次。添加硼化混合物。將所得混合物在100°C攪拌5小時。然後使反應冷卻至室溫，用水稀釋，並用4：1 DCM/IPA萃取3次。將合併的有機層各用5%水性LiCl和鹽水洗滌一次，用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。所得殘餘物藉由快速二氧化矽層析法（使用0-10% MeOH-DCM（具有0-1%氨）作為洗脫劑）純化。將所得材料藉由在乙酸乙酯中研磨進一步純化，得到呈米色固體的甲基 3-胺基-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.105 g，22%）；1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.85 - 0.93 (2H, m), 1.14 - 1.23 (2H, m), 1.85 - 1.95 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.00 (3H, s), 8.00 (1H, s), 8.65 (1H, br s), 8.91 (1H, br s)。在氯仿-d中交換出NH2信號；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 325.1

(b) 甲基 5-環丙基-3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶

-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0556】將甲基 3-胺基-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（100 mg，0.31 mmol）、2-(4-溴苯基)丙-2-醇（133 mg，0.620 mmol）、BrettPhos Pd G3（28 mg，0.030 mmol）和碳酸銫（300 mg，0.92 mmol）合併在微波小瓶中，然後將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加1,4-二噁烷（3.08 mL）。將所得混合物在80°C攪拌2小時。然後使反應冷卻至室溫，用水（25 mL）稀釋，並用3 : 1 DCM/IPA萃取三次（每次10 mL）。將合併的有機層用水洗滌並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0.2%氨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-環丙基-3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（89 mg，63%產率）。1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.95 - 1.01 (2H, m), 1.28 - 1.33 (2H, m), 1.63 (6H, s), 1.94 - 2.02 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.49 (2H, d), 7.66 (2H, d), 8.02 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.33 (1H, s)。OH峰變寬至基線。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 459.3

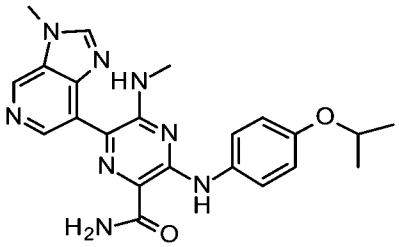
(c) 5-環丙基-3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0557】將7 N甲醇胺（3.88 mL，27.2 mmol）添加到甲基5-環丙基-3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.089 g，0.19 mmol）。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌2小時。然後將反應濃縮並真空乾燥，得到5-環丙基-3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（80 mg，93%產率）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 0.92 (2H, br dd), 1.05 - 1.12 (2H, m), 1.43 (6H, s), 1.88 - 1.98 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.93 (1H, s), 7.44 (2H, br d), 7.59 (2H, br d), 7.83 (1H, br s), 8.09 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.04 (1H, s), 11.26 (1H, s). *m/z*: (ES+),

[M+H]+ = 444.3

**實例87**

3-(4-異丙氧基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-(4-異丙氧基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0558】 在氮氣下將甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）添加到1-溴-4-異丙氧基-苯（69 mg，0.32 mmol）、碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）和BrettPhos Pd G3（43 mg，0.050 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌5小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-(4-異丙氧基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.060 g，42%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.27 (6H, d), 2.89 (3H, d), 3.82 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.57 (1H, heptet), 6.92 (2H, d), 7.68 (2H, d), 7.93 (1H, br q), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.25 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 448.2

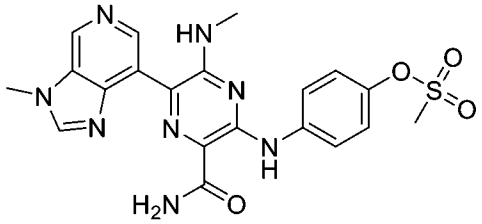
(b) 3-(4-異丙氧基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0559】 將7 N甲醇胺（7.0 mL，49 mmol）添加到甲基3-((4-異丙氧基苯基)胺基)-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，

0.18 mmol）。將所得混合物在85°C攪拌2天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm XBridge Prep OBD C18柱，33%-53% MeCN-10 mM水性碳酸氫銨作為洗脫劑和0.1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-(4-異丙氧基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（51 mg，66%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.25 (6H, d), 2.91 (3H, d), 4.00 (3H, s), 4.54 (1H, heptet), 6.89 (2H, d), 7.30 (1H, s), 7.65 (2H, d), 7.70 (1H, s), 7.98 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.99 (1H, s), 11.30 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 433.2

**實例88**

[4-[[3-胺基甲醯基-6-(甲基胺基)-5-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-基]胺基]苯基]甲磺酸酯



(a) 甲基 6-氯-5-(甲基胺基)-3-(4-甲基磺醯基氧基苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0560】將DIPEA（0.22 mL，1.2 mmol）添加到4-胺基苯基甲磺酸酯（78 mg，0.41 mmol）、甲基6-氯-3-氟-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.46 mmol）在DMA中的混合物中。將所得混合物在150°C攪拌15小時。然後將反應用水稀釋。將所得沈澱藉由過濾收集並在空氣下乾燥，得到呈棕色固體的甲基 6-氯-5-(甲基胺基)-3-(4-甲基磺醯基氧基苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.090 g，56%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.93 (3H, d), 3.35 (3H, s), 3.81 (3H, s), 7.31 (2H, br d), 7.79 (2H, d), 7.94 (1H, br q), 10.34 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 387.1

(b) [4-[[3-胺基甲醯基-5-氯-6-(甲基胺基)吡啡-2-基]胺基]苯基]甲磺酸酯

【0561】將7 N甲醇胺（4.0 mL，28 mmol）添加到甲基6-氯-5-(甲基胺基)-

3-(4-甲基磺醯基氧基苯胺基)吡啉-2-甲酸酯（90 mg，0.23 mmol）中。將所得懸浮液在Biotage微波反應器中在100°C攪拌15小時。然後將反應濃縮，得到呈棕色固體的[4-[[3-胺基甲醯基-5-氯-6-(甲基胺基)吡啉-2-基]胺基]苯基]甲磺酸酯（0.085 g，98%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.95 (3H, d), 3.34 (3H, s), 7.22 - 7.34 (2H, m), 7.41 (1H, br s), 7.62 (1H, br s), 7.66 (1H, br q), 7.73 - 7.81 (2H, m), 11.54 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 372.1

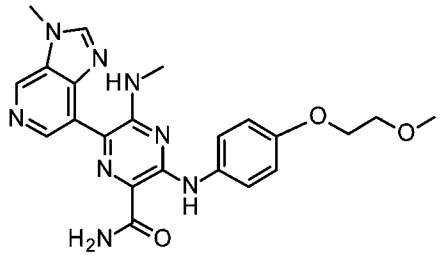
(c) [4-[[3-胺基甲醯基-6-(甲基胺基)-5-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-基]胺基]苯基]甲磺酸酯

【0562】 將CataCXium Pd G3（47 mg，0.060 mmol）、雙(皮那醇)二硼（244 mg，0.960 mmol）、乙酸鉀（189 mg，1.92 mmol）、cataCXium A（23 mg，0.060 mmol）和7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（136 mg，0.640 mmol）合併在微波小瓶中組合，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加DMF（2.5 mL）。將所得混合物在80°C攪拌20小時。使反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0563】 將$PdCl_2$(dppf)（47 mg，0.060 mmol）、氟化銫（292 mg，1.92 mmol）和[4-[[3-胺基甲醯基-5-氯-6-(甲基胺基)吡啉-2-基]胺基]苯基]甲磺酸酯（238 mg，0.640 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器添加硼化混合物。將所得的混合物在100°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-60% MeOH-DCM作為洗脫液）純化，得到呈淡黃色固體的[4-[[3-胺基甲醯基-6-(甲基胺基)-5-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-基]胺基]苯基]（60 mg，20%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.97 (3H, d), 3.37 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.34 (2H, d), 7.43 (1H, br s), 7.80 (1H, br s), 7.90 (2H, d), 8.04 (1H, br q), 8.53 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.04 (1H, s), 11.68 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 469.2

**實例89**

3-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0564】 在氮氣下將1-溴-4-(2-甲氧基乙氧基)苯（74 mg，0.32 mmol）添加到在1,4-二噁烷（10 mL）中的甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）和BrettPhos Pd G3（43 mg，0.050 mmol）中。將所得混合物在100°C攪拌5小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.080 g,54%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.88 (3H, d), 3.63 - 3.68 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.06 - 4.11 (2H, m), 6.95 (2H, d), 7.69 (2H, d), 7.92 (1H, br s), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.25 (1H, s)；醚甲基信號被埋在殘留水峰之下；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 464.2

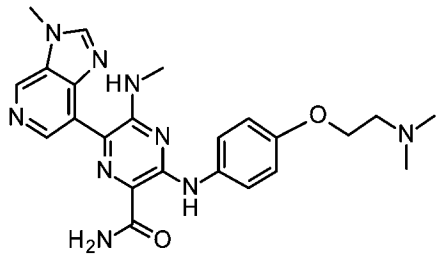
(b) 3-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0565】 將7 N甲醇胺（7.0 mL，49 mmol）添加到甲基3-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.17 mmol）。將所得混合物在85°C攪拌2天。然後濃縮反應。將所得殘餘物

藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體的3-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（56 mg，72%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.91 (3H, d), 3.30 (3H, s), 3.59 - 3.68 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.02 - 4.11 (2H, m), 6.86 - 6.97 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.61 - 7.74 (3H, m), 7.98 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.00 (1H, s), 11.31 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 449.2

**實例90**

3-[4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0566】 在氮氣下將2-(4-溴苯氧基)-N,N-二甲基-乙胺（94 mg，0.38 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、碳酸銫（312 mg，0.96 mmol）和BrettPhos Pd G3（43.4 mg，0.05 mmol）的1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌5小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.100 g，66%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.34 (6H, s), 2.78 (2H, t), 2.88 (3H, d), 3.82 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.09 (2H, t), 6.91 - 7.01 (2H, m), 7.64 - 7.75 (2H, m), 7.92

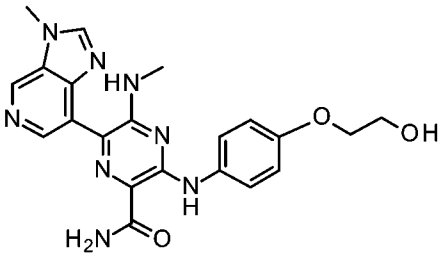
(1H, br q), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.26 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 477.2

(b) 3-[4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0567】 將7 N甲醇胺（7.0 mL，49 mmol）添加到甲基3-[4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.17 mmol）。將所得懸浮液在85°C攪拌2天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm XBridge Prep OBD C18柱，16%-43% MeCN-10 mM碳酸氫銨作為洗脫劑和0.1% 氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（40 mg，52%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.20 (6H, s), 2.60 (2H, t), 2.91 (3H, d), 3.96 - 4.06 (5H, m), 6.86 - 6.96 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.62 - 7.74 (3H, m), 7.98 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.00 (1H, s), 11.31 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 462.2

**實例91**

3-[4-(2-羥基乙氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[4-(2-羥基乙氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0568】 在氮氣下將2-(4-溴苯氧基)乙醇（83 mg，0.38 mmol）添加到在1,4-

二噁烷（10 mL）中的甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）和BrettPhos Pd G3（43 mg，0.050 mmol）中。將所得混合物在100°C攪拌6小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-(2-羥基乙氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.080 g，56%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.89 (3H, d), 3.67 - 3.73 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.94 - 4.00 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.84 (1H, t), 6.96 (2H, d), 7.69 (2H, d), 7.92 (1H, br q), 8.49 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.25 (1H, s)

*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 450.2

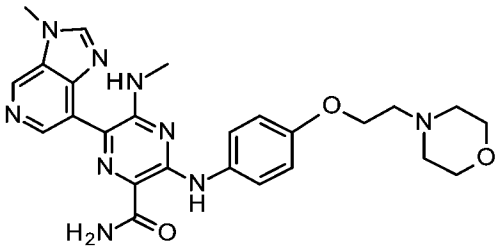
(b) 3-[4-(2-羥基乙氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0569】 將7 N甲醇胺（7.0 mL，49 mmol）添加到甲基3-[4-(2-羥基乙氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（60.0 mg，0.13 mmol）。將所得懸浮液在85°C攪拌2天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Sunfire prep C18柱，5%-25% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-(2-羥基乙氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（9.0 mg，16%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.91 (3H, d), 3.69 (2H, br q), 3.97 (2H, t), 4.01 (3H, s), 4.83 (1H, br t), 6.93 (2H, d), 7.32 (1H, s), 7.68 (2H, d), 7.72 (1H, s), 7.98 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.00 (1H, s), 11.30 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 435.2

**實例92**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-味啉代乙氧基)苯胺基]吡

吡-2-甲醯胺



(a) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-味啉代乙氧基)苯胺基]吡吡-2-甲酸酯

【0570】 在室溫在氮氣下將甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡吡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）添加到4-[2-(4-溴苯氧基)乙基]味啉（91 mg，0.32 mmol）、碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）和BrettPhos Pd G3（43 mg，0.050 mmol）在1,4-二喢呫（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌5小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-味啉代乙氧基)苯胺基]吡吡-2-甲酸酯（0.090 g，54%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.45 - 2.49 (2H, m), 2.69 (2H, t), 2.88 (3H, d), 3.23 - 3.32 (2H, m), 3.57 - 3.61 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.08 (2H, t), 6.95 (2H, d), 7.69 (2H, d), 7.91 (1H, br q), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.26 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 519.2

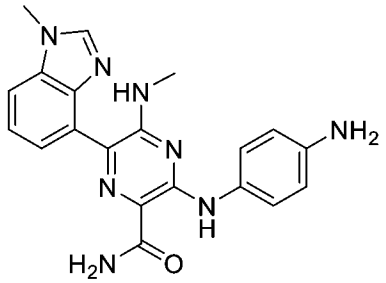
(b) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-味啉代乙氧基)苯胺基]吡吡-2-甲醯胺

【0571】 將7 N甲醇胺（7.0 mL，49 mmol）添加到甲基6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-((4-(2-味啉代乙氧基)苯基)胺基)吡吡-2-甲酸酯（60 mg，0.12 mmol）。將所得懸浮液在85°C攪拌2天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm XBridge Prep OBD C18

柱，17%-37% MeCN-10 mM水性碳酸氫銨作為洗脫劑和0.1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-味啉代乙氧基)苯胺基]吡啉-2-甲醯胺（58 mg，100%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.40 - 2.50 (2H, m), 2.67 (2H, t), 2.91 (3H, d), 3.24 - 3.31 (2H, m), 3.52 - 3.61 (4H, m), 3.99 (3H, s), 4.06 (2H, t), 6.88 - 6.98 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.66 (2H, d), 7.70 (1H, s), 7.98 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.00 (1H, s), 11.30 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 504.2

**實例93**

3-(4-胺基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-(4-乙醯胺基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯

【0572】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（15 mg，0.020 mmol）添加到碳酸銫（156 mg，0.480 mmol）、N-(4-溴苯基)乙醯胺（33 mg，0.24 mmol）和甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（50 mg，0.16 mmol）在1,4-二噁烷（2 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌24小時。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-(4-乙醯胺基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯（0.060 g，84%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.05 (3H, s), 2.93 (3H, d), 3.83 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.39 - 7.51 (2H, m), 7.57 (2H, d), 7.60 - 7.78 (3H, m), 8.07 (1H, br q), 8.32 (1H, s), 9.87 (1H, s), 10.33 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+

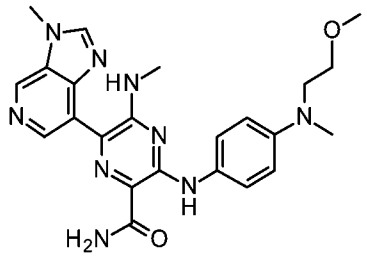
= 446.2

(b) 3-(4-胺基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺

【0573】 將32 wt%水性HCl（5.00 mL，165 mmol）添加到甲基3-(4-乙醯胺基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯（45 mg，0.10 mmol）在水（1 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在80°C攪拌24小時。然後將反應過濾並將固體真空乾燥。將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到所得固體在MeOH（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在80°C攪拌3天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC柱（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，5%-15% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-(4-胺基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺（6.0 mg，15%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.91 (3H, d), 3.91 (3H, s), 6.54 - 6.61 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.38-7.45 (3H, m), 7.58 (1H, s), 7.60-7.67 (2H, m), 8.13 (1H, br q), 8.34 (1H, s), 10.99 (1H, s)；苯胺NH2質子變寬至基線。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 389.1

**實例94**

3-[4-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[4-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0574】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（58 mg，0.060 mmol）添加到碳酸銫

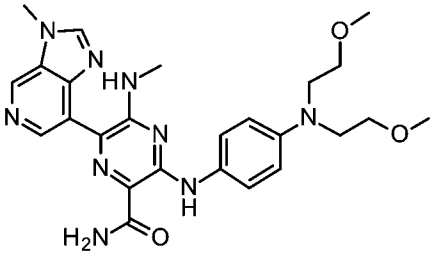
（310 mg，0.96 mmol）、4-溴-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-苯胺（78 mg，0.32 mmol）和甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）在1,4-二噁烷（2 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（60 mg，39%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.89 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.42 - 3.53 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.74 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.91 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.18 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 477.2

(b) 3-[4-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0575】 將7 N甲醇胺（5.0 mL，35 mmol）添加到甲基3-[4-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.17 mmol）在MeOH（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在80°C攪拌3天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，5%-20% MeCN-$H_2O$作為洗脫液和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（32 mg，41%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.88 - 2.97 (6H, m), 3.29 (3H, s), 3.44 - 3.52 (4H, m), 4.02 (3H, s), 6.73 (2H, d), 7.29 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.70 (1H, s), 8.00 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.19 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 462.2

**實例95**

3-[4-[雙(2-甲氧基乙基)胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[4-[雙(2-甲氧基乙基)胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0576】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（29 mg，0.030 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、4-溴-N,N-雙(2-甲氧基乙基)苯胺（184 mg，0.640 mmol）和碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）在1,4-二噁烷（15 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 3-[4-[雙(2-甲氧基乙基)胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.040 g，24%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.89 (3H, d), 3.24 - 3.30 (6H, m), 3.44 - 3.52 (8H, m), 3.81 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.71 (2H, d), 7.54 - 7.61 (2H, m), 7.91 (1H, br q), 8.49 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.16 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 521.2

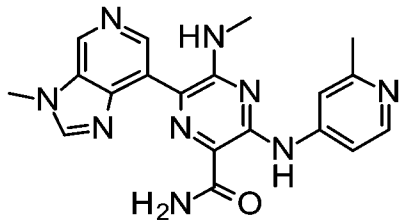
(b) 3-[4-[雙(2-甲氧基乙基)胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0577】 將7 N甲醇胺（1.0 mL，7.0 mmol）添加到甲基3-[4-[雙(2-甲氧基乙基)胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（30 mg，0.06 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌30小時。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米，30 mm x 150 mm Sunfire prep C18柱，20%-30% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-[雙(2-甲氧基乙基)胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-

甲醯胺（13 mg，45%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.93 (3H, d), 3.35 (6H, s), 3.48 (8H, s), 4.01 (3H, s), 6.71 (2H, d), 7.27 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.68 (1H, s), 8.00 (1H, br q), 8.51 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.00 (1H, s), 11.17 (1H, s)。*m/z*: (ES+), $[M+2H]^{2+}$ = 253.8

**實例96**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(2-甲基-4-吡啶基)胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽



(a) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(2-甲基-4-吡啶基)胺基]吡啡-2-甲酸酯

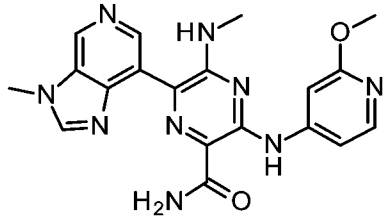
【0578】 在氮氣下將XantPhos（611 mg，1.06 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（110 mg，0.35 mmol）、4-溴-2-甲基-吡啶（61 mg，0.35 mmol）和碳酸銫（11.5 mg，0.0400 mmol）在1,4-二噁烷（15 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌7小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(2-甲基-4-吡啶基)胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.080 g，56%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.45 (3H, s), 2.98 (3H, d), 3.85 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.68 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.01 (1H, br q), 8.31 (1H, d), 8.52 (2H, d), 9.08 (1H, s), 10.61 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 405.1

(b) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(2-甲基-4-吡啶基)胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽

【0579】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(2-甲基-4-吡啶基)胺基]吡啡-2-甲酸酯（60 mg，0.15 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 x 150 mm Sunfire prep C18柱，2%-25% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(2-甲基-4-吡啶基)胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽（20 mg，32%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.44 (3H, s), 3.00 (3H, d), 4.02 (3H, s), 7.51 (1H, s), 7.59-7.64 (1H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 7.85 (1H, s), 8.05 (1H, br q), 8.18 (1H, br s), 8.28 (1H, d), 8.53 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.05 (1H, s), 11.79 (1H, s)；m/z: (ES+), [M+H]+ = 390.1

**實例97**

3-[(2-甲氧基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[(2-甲氧基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0580】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（44 mg，0.050 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（150 mg，0.48 mmol）、4-溴-2-甲氧基-吡啶（135 mg，0.720 mmol）和碳酸銫（469 mg，1.44 mmol）在1,4-二噁烷（20 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物用MeOH稀釋並通過矽藻土過濾。濃縮所得濾液。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，

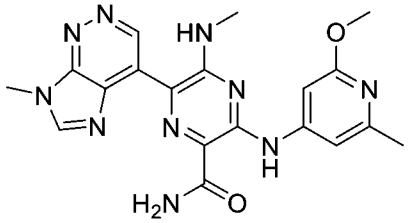
得到呈黃色固體的甲基 3-[(2-甲氧基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.115 g，57%產率）。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 421.2。

(b) 3-[(2-甲氧基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0581】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[(2-甲氧基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.19 mmol）。將所得懸浮液在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm × 150 mm XBridge Prep OBD C18柱，12%-42% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%氨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[(2-甲氧基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（0.019 g，25%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.96 (3H, d), 3.83 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.03-7.09 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.52-7.56 (1H, m), 7.84 (1H, s), 7.99 (1H, d), 8.05 (1H, br q), 8.53 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.05 (1H, s), 11.84 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 406.1。

**實例98**

3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(7-甲基咪唑并[4,5-c]嗒啡-4-基)吡啡-2-甲醯胺鹽酸鹽



(a) 甲基 6-氯-3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0582】 將甲基3-胺基-6-氯-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.309 g，1.43 mmol）、4-溴-2-甲氧基-6-甲基-吡啶（0.472 g，2.34 mmol）、t-BuXPhos Pd G3

（0.113 g，0.140 mmol）、t-BuXPhos（0.061 g，0.14 mmol）和三級丁醇鈉（0.274 g，2.85 mmol）在THF（12 mL）中的混合物抽真空並用氮回填三次。將所得混合物在40°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 6-氯-3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.512 g，106%）。*m/z*: (ES-), [M-H]- = 336.3

(b) 6-氯-3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0583】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基6-氯-3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.387 g，1.15 mmol）。將所得懸浮液在100°C攪拌5.5小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物在EtOAc中研磨。過濾所得懸浮液。濃縮所得濾液。將所得殘餘物藉由快速矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的6-氯-3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.247 g，67%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 323.1

(c) 3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(7-甲基咪唑并[4,5-c]嗒啡-4-基)吡啡-2-甲醯胺鹽酸鹽

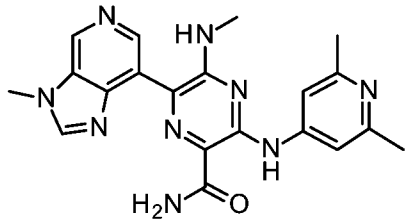
【0584】 將4-氯-7-甲基-咪唑并[4,5-c]嗒啡（0.037 g，0.22 mmol）、雙(皮那醇)二硼（0.084 g，0.33 mmol）、乙酸鉀（0.065 g，0.66 mmol）、cataCXium A Pd G3（0.016 g，0.020 mmol）和cataCXium A（7.9 mg，0.020 mmol）在DMF（2.0 mL）中的混合物抽真空並用氮氣回填三次。將所得混合物在100°C攪拌18.5小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0585】 將6-氯-3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.050 g，0.15 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（0.011 g，0.020 mmol）和氟化銫（0.071 g，0.46 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽空並用氮氣回填三次。

添加硼化混合物。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化。將所得材料藉由鹼性氧化鋁層析法（使用0至5% MeOH-DCM作為洗脫劑）進一步純化。將所得材料溶解在甲醇中，用1 N HCl（20 uL）處理，然後濃縮，得到呈橙色固體的3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(7-甲基咪唑并[4,5-c]嗒吩-4-基)吡啉-2-甲醯胺鹽酸鹽（4.0 mg，5.7%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 2.44 (3H, br s), 3.08 (3H, d), 4.01 (3H, br s), 4.06 (3H, s), 7.23 (1H, br s), 7.72 - 7.84 (2H, m), 8.30 (1H, br s), 8.91 (1H, s), 9.47 (1H, br s), 9.85 (1H, s), 12.51 (1H, br s). m/z: (ES+), [M+H]+ = 421.2

**實例99**

3-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0586】 在氮氣下將甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（120 mg，0.38 mmol）添加到4-溴-2,6-二甲基-吡啶（143 mg，0.770 mmol）、碳酸銫（374 mg，1.15 mmol）和BrettPhos Pd G3（35 mg，0.040 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.080 g，50%）；1H NMR (300

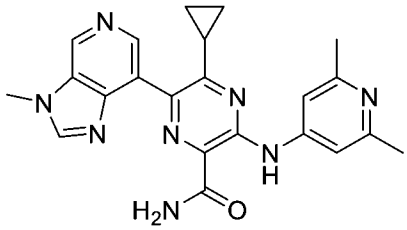
MHz, DMSO-d6) δ 2.42 (6H, s), 2.82 (3H, d), 3.74 (3H, s), 3.85 (3H, s), 8.03 (1H, br q), 8.46 (2H, s), 8.50 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.07 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 419.2

(b) 3-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0587】將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.19 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Sunfire prep C18柱，2%-20% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（21 mg，25%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.39 (6H, s), 3.00 (3H, d), 4.02 (3H, s), 7.50 (2H, s), 7.84 (1H, s), 8.06 (1H, br q), 8.21 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.05 (1H, s), 11.72 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 404.2

**實例100**

5-環丙基-3-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 5-環丙基-3-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0588】將甲基 3-胺基-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.31 mmol）、4-溴-2,6-二甲基-吡啶（69 mg，0.37 mmol）、

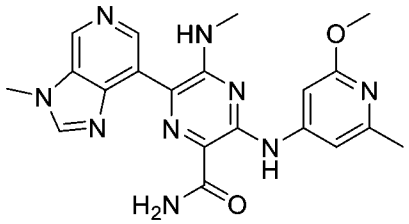
BrettPhos Pd G3（28 mg，0.030 mmol）和碳酸銫（301 mg，0.920 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加1,4-二噁烷（3.1 mL）。將所得混合物在110°C攪拌16小時。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM（具有0-1%氨）作為洗脫劑）純化，得到甲基 5-環丙基-3-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.074 g，56%）；1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ .02 - 1.15 (2H, m), 1.32 - 1.41 (2H, m), 1.98 - 2.07 (1H, m), 2.54 (6H, s), 3.99 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.38 (2H, s), 8.02 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.93 (1H, s), 10.47 (1H, br s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 430.2

(b) 5-環丙基-3-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0589】 將7 N甲醇胺（2.0 mL，14 mmol）添加到甲基5-環丙基-3-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（74 mg，0.17 mmol）在甲醇（1.5 mL）中的溶液中。將所得溶液在Biotage微波反應器中在100°C攪拌4小時。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-1%氨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-環丙基-3-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（32 mg，45%）；1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 1.00 - 1.14 (2H, m), 1.33 - 1.43 (2H, m), 2.02 - 2.11 (1H, m), 2.53 (6H, s), 4.03 (3H, s), 5.65 (1H, br s), 7.39 (2H, s), 7.91 (1H, br s), 8.04 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.94 (1H, s), 11.13 (1H, br s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 415.2

**實例101**

3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸

【0590】將甲基 3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（45 mg，0.14 mmol）、4-溴-2-甲氧基-6-甲基-吡啶（35 mg，0.17 mmol）、BrettPhos Pd G3（13 mg，0.010 mmol）和三級丁醇鈉（41 mg，0.43 mmol）的混合物抽真空並用氮氣回填三次。添加1,4-二噁烷（1.5 mL），將混合物抽真空並用氮氣回填兩次。將所得混合物在80°C攪拌3小時。然後濃縮反應。所得殘餘物用1 N水性HCl酸化，然後用乙酸乙酯洗滌。然後濃縮水層。所得殘餘物不經進一步純化用於下一步驟，假設產率為100%

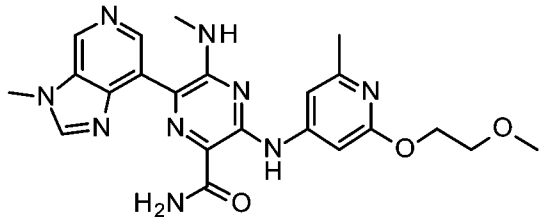
(b) 3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0591】將DIPEA（0.150 mL，0.86 mmol）添加到3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸（60 mg，0.14 mmol）、氯化銨（31 mg，0.57 mmol）和HATU（109 mg，0.290 mmol）在DMF（2 mL）中的懸浮液中。將所得的混合物在25°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到黃色固體。將該材料藉由反相HPLC（使用5微米、19 mm x 100 mm Xbridge C18柱，13%-40% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%三氟乙酸作為改性劑）進一步純化，得到呈淡黃色固體的3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（0.024 g，32%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.42 (3H, s), 2.99 (3H, d), 3.96 (3H, s), 4.12 (3H, s), 7.12 (1H, br

d), 7.69 (2H, br s), 7.89 (1H, br d), 8.03 (1H, br s), 8.93 (2H, s), 9.46 (1H, s), 12.22 (1H, br d)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 420.3

**實例102**

3-[[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基-4-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 4-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基-吡啶

【0592】 在氮氣下將DTBAD（3.67 g，16.0 mmol）添加到4-溴-6-甲基-吡啶-2-醇（2.00 g，10.6 mmol）、2-甲氧基乙醇（1.21 g，16.0 mmol）和三苯基膦（4.18 g，15.96 mmol）在THF（50 mL）中的混合物中。將所得混合物在室溫攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由C18反相層析法（使用0-60% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色油狀物的4-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基-吡啶（1.40 g，54%），其靜置結晶；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.36 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.59 - 3.66 (2H, m), 4.32 - 4.39 (2H, m), 6.91 (1H, m), 7.10 (1H, m)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 246.0

(b) 甲基 3-[[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基-4-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0593】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（74 mg，0.080 mmol）添加到4-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基-吡啶（100 mg，0.41 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（127 mg，0.410 mmol）和碳酸銫（265 mg，0.810 mmol）在1,4-二噁烷（15 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10%

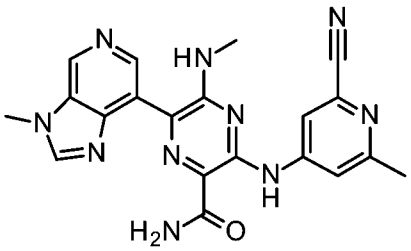
MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基-4-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.080 g，41%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.35 (3H, s), 2.95 (3H, d), 3.33 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.01 (3H, s), 7.15 (1H, d), 7.28 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.53 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.59 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 479.2

(c) 3-[[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基-4-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0594】 將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加到甲基3-[[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基-4-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（50 mg，0.10 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌15小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 x 150 mm Xselect CSH OBD柱，5%-25% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基-4-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（18 mg，37%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.32 (3H, s), 2.96 (3H, d), 3.58 - 3.67 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.29 - 4.38 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.03 (1H, br q), 8.51 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.78 (1H, s)。醚甲基被殘留水峰遮住；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 464.2

**實例103**

3-[(2-氰基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0595】將甲基 3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（46 mg，0.15 mmol）和氫氧化鋰（27.0 mg，1.13 mmol）在水（0.5 mL）、MeOH（0.5 mL）和THF（0.5 mL）中的混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌1小時。然後將反應混合物用1 N HCl酸化並濃縮。將所得殘餘物溶解在DMF（1.5 mL）中。依次添加HATU（0.086 g，0.23 mmol）、氯化銨（0.040 g，0.75 mmol）和三乙胺（84 μL，0.60 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌3小時。添加另外的三乙胺（150 μL，1.07 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌16小時。然後將反應用飽和水性碳酸氫鈉處理。過濾所得懸浮液。將濾液用5：1 DCM/IPA萃取。將有機層用鹽水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，得到呈棕色固體的3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（0.045 g，定量%）。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 299.1

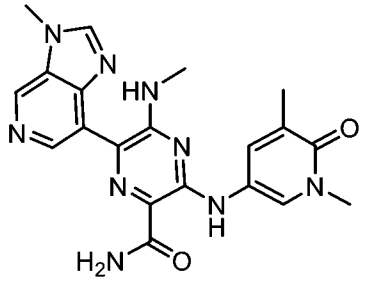
(b) 3-[(2-氰基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0596】將4-溴-6-甲基-吡啶-2-甲腈（0.035 g，0.18 mmol）、3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（0.045 g，0.15 mmol）、BrettPhos Pd G3（0.027 g，0.030 mmol）和碳酸銫（0.147 g，0.450 mmol）在1,4-二噁烷（2 mL）中的混合物抽真空並用氮氣回填3次。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後將反應混合物用水處理並過濾。將濾餅用水洗滌，真空乾燥，並藉由矽膠層析法（使用0-15% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到黃色固體。

將該材料藉由C18反相層析法（使用0-30% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%三氟乙酸作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的3-[(2-氰基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（5.0 mg，7.4%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.99 (3H, d), 4.06 (3H, s), 7.07 (1H, t), 7.63 (1H, br s), 7.86 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.00 (1H, br s), 8.40 (1H, d), 8.76 (1H, br s), 8.84 (1H, s), 9.28 (1H, br s), 12.09 (1H, s)；芳基甲基基團被埋DMSO信號之下；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 415.1

**實例104**

3-[(1,5-二甲基-6-氧雜-3-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 3-[(1,5-二甲基-6-側氧基-3-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-

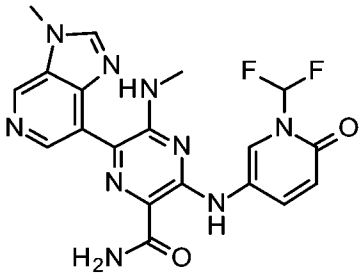
【0597】將甲基 3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（45 mg，0.14 mmol）、5-溴-1,3-二甲基-吡啶-2-酮（35 mg，0.17 mmol）、BrettPhos Pd G3（13.02 mg，0.01 mmol）和三級丁醇鈉（41.4 mg，0.43 mmol）的混合物抽真空並用氮氣回填三次。添加1,4-二噁烷（1.5 mL），將混合物抽真空並用氮氣回填兩次。將所得混合物在80°C攪拌3小時。然後濃縮反應。所得殘餘物用1 N水性HCl酸化，然後用乙酸乙酯洗滌。然後濃縮水層。所得殘餘物不經進一步純化用於下一步驟，假設產率為100%。

(b) 3-[(1,5-二甲基-6-氧雜-3-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0598】將DIPEA（0.15 mL，0.86 mmol）添加到3-[(1,5-二甲基-6-側氧基-3-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸（60 mg，0.14 mmol）、氯化銨（31 mg，0.57 mmol）和HATU（109 mg，0.290 mmol）在DMF（2 mL）中的懸浮液中。將所得的混合物在25°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到黃色固體。將該材料藉由反相HPLC（使用19 mm x 100 mm 5μm Xbridge C18柱，使用13%-40% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%三氟乙酸作為改性劑）進一步純化，得到呈淡黃色固體的3-[(1,5-二甲基-6-氧雜-3-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（3.3 mg，5.5%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.40 (3H, s), 2.97 (3H, d), 3.94 (3H, s), 4.10 (3H, s), 7.11 (1H, br s), 7.67 (2H, br s), 7.83 - 7.94 (1H, m), 8.01 (1H, br s), 8.91 (2H, s), 9.44 (1H, s), 12.21 (1H, br s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 420.3

**實例105**

3-[[1-(二氟甲基)-6-氧雜-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[[1-(二氟甲基)-6-氧雜-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0599】在氮氣下將碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）添加到5-溴-1-(二氟甲基)吡啶-2-酮（143 mg，0.640 mmol）、BrettPhos Pd G3（29 mg，0.030 mmol）和甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯(100

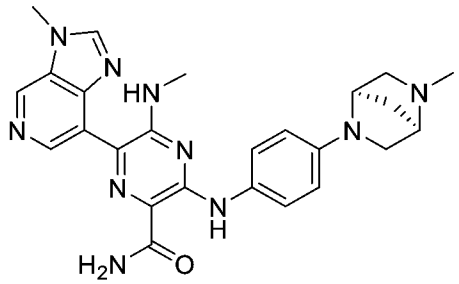
mg，0.32 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基3-[[1-(二氟甲基)-6-側氧基-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.060 g，41%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.84 (3H, d), 3.81 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.53-6.61 (1H, m), 7.73-7.81 (1H, m), 7.91 (1H, t), 7.96 (1H, br q), 8.48 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.63-8.70 (1H, m), 9.03 (1H, s), 9.96 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 457.2

(b) 3-[[1-(二氟甲基)-6-氧雜-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0600】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[[1-(二氟甲基)-6-側氧基-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（60 mg，0.13 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、19 x 250 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，15%-35% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[[1-(二氟甲基)-6-氧雜-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（8.0 mg，14%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.92 (3H, d), 4.02 (3H, s), 6.58 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.67 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.94 (1H, t), 8.08 (1H, br q), 8.53 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.83 (1H, d), 9.04 (1H, s), 11.20 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 442.1

**實例106**

5-(甲基胺基)-3-[4-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺雙甲酸鹽



(a) (1R,4R)-2-(4-溴苯基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷

【0601】將碳酸銫（2.30 g，7.07 mmol）添加到1-溴-4-碘-苯（500 mg，1.77 mmol）、(1R,4R)-2-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷二鹽酸鹽（393 mg，2.12 mmol）、乙酸鈀(II)（40 mg，0.18 mmol）和(rac)-BINAP（110 mg，0.18 mmol）在1,4-二噁烷（15 mL）中的混合物中。將所得混合物在80°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫液）純化，得到呈黃色固體的(1R,4R)-2-(4-溴苯基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷（0.200 g，42%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.74 (1H, ddt), 1.86 (1H, ddt), 2.24 (3H, s), 2.43 (1H, dd), 2.76 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 3.28 (1H, dd), 3.41 (1H, d), 4.26 (1H, d), 6.48 - 6.59 (2H, m), 7.22- 7.31 (2H, m)。*m/z*: (ES+), [M+2+H]+ = 269.0

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-3-[4-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0602】在氮氣下將BrettPhos Pd G3（23 mg，0.030 mmol）添加到碳酸銫（250 mg，0.77 mmol）、(1R,4R)-2-(4-溴苯基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷（136 mg，0.510 mmol）和甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.26 mmol）在1,4-二噁烷（2 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-3-[4-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.060 g，47%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-

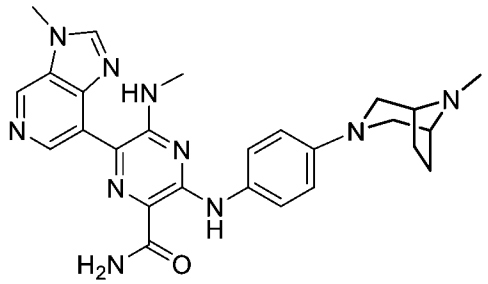
d6) δ 1.90 (1H, d), 2.00 (2H, s), 2.43 - 2.49 (3H, m), 2.89 (4H, d), 3.22 (1H, d), 3.45 (1H, d), 3.70 - 3.78 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.02 (3H, d), 4.40 (1H, s), 6.64 (2H, d), 7.57 - 7.66 (2H, m), 7.91 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s) 9.03 (1H, s), 10.20 (1H, s)。*m/z*: (ES+), $[M+2H]^{2+}$ = 250.6

(c) 5-(甲基胺基)-3-[4-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺雙甲酸鹽

【0603】將7 N甲醇胺（2.0 mL，14 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-3-[4-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（60 mg，0.12 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌24小時。將所得殘餘物藉由製備型HPLC柱（使用5微米、19 mm x 250 mm XBridge Prep OBD C18柱，15%-35% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-3-[4-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺雙甲酸鹽（9.0 mg，13%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.75-1.83 (1H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.52-2.66 (1H, m), 2.76-2.86 (1H, m), 2.93 (3H, d), 3.11-3.20 (1H, m), 3.31-3.40 (1H, m), 3.50 (1H, s), 4.02 (3H, s), 4.29 (1H, s), 6.60 (2H, d), 7.28 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.69 (1H, s), 8.00 (1H, br q), 8.23 (2H, s), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.18 (1H, s)；*m/z*: (ES+), $[M+2H]^{2+}$ = 243.1

**實例107**

5-(甲基胺基)-3-[4-(8-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 3-(4-溴苯基)-8-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷

【0604】 在氮氣下將1-溴-4-碘-苯（500 mg，1.77 mmol）添加到8-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽（287 mg，1.77 mmol）、碳酸銫（1.73 g，5.30 mmol）、(rac)-BINAP（165 mg，0.27 mmol）和乙酸鈀(II)（60 mg，0.27 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的3-(4-溴苯基)-8-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷（0.200 g，40%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.68 (2H, d), 1.99 (2H, dd), 2.35 (3H, s), 2.82 - 2.97 (2H, m), 3.30-3.45 (4H, m), 6.73 - 6.82 (2H, m), 7.27 - 7.35 (2H, m)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 281.0

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-3-[4-(8-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0605】 在氮氣下將3-(4-溴苯基)-8-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷（90 mg，0.32 mmol）添加到在1,4-二噁烷（5 mL）中的甲基 3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、BrettPhos Pd G3（43 mg，0.050 mmol）和碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-3-[4-(8-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.060 g，37%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.97 - 1.99 (2H,

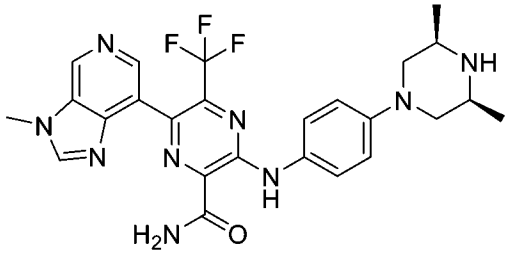
m), 2.05 - 2.09 (2H, m), 2.90 (3H, d), 2.96 - 3.01 (2H, m), 3.10 - 3.22 (2H, m), 3.38 - 3.60 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.90 (2H, d), 7.66 (2H, d), 7.90 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.25 (1H, s)；三級NMe峰被遮擋在DMSO峰下；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 514.2

(c) 5-(甲基胺基)-3-[4-(8-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0606】將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-3-[4-(8-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（50 mg，0.10 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm XBridge Prep OBD C18柱，23%-33% MeCN-10 mM水性碳酸氫銨作為洗脫劑和0.1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-3-[4-(8-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（9.0 mg，19%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.60 - 1.70 (2H, m), 1.89 - 2.00 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.80 (2H, dd), 2.93 (3H, d), 3.20 (2H, s), 3.29 (2H, s), 4.02 (3H, s), 6.81 (2H, d), 7.30 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.70 (1H, s), 7.99 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.23 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 499.3

**實例108**

3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)吡啡-2-甲醯胺



(a) (3S,5R)-1-(4-溴苯基)-3,5-二甲基-哌啡

【0607】將二噁烷（15 mL）添加到1-溴-4-碘-苯（0.580 g，2.05 mmol）、(2R,6S)-2,6-二甲基哌啡（0.351 g，3.08 mmol）、乙酸鈀(II)（0.046 g，0.21 mmol）、XantPhos（0.237 g，0.41 mmol）和三級丁醇鈉（0.296 g，3.08 mmol）的混合物中。將所得混合物抽真空並用氮氣回填三次，然後在90°C攪拌6小時。然後將反應用水稀釋並用5：1 DCM/IPA萃取。濃縮有機層。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的(3S,5R)-1-(4-溴苯基)-3,5-二甲基-哌啡（0.372 g，67%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.00 (6H, d), 2.08 (2H, t), 2.80 (2H, dqd), 3.16 (1H, s), 3.49 (2H, dd), 6.82 - 6.90 (2H, m), 7.25 - 7.34 (2H, m)。*m/z*: (ES+), [M+2+H]+ = 271.1

(b) 3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)吡啡-2-甲酸

【0608】將二噁烷（1 mL）添加到(3S,5R)-1-(4-溴苯基)-3,5-二甲基-哌啡（0.037 g，0.14 mmol）、乙基3-胺基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)吡啡-2-甲酸酯（0.042 g，0.11 mmol）、BrettPhos Pd G3（0.021 g，0.020 mmol）和碳酸銫（0.112 g，0.340 mmol）的混合物中。將所得混合物抽真空並用氮氣回填三次，然後在100°C攪拌2.5小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物用水處理並用EtOAc萃取。將水層用1M HCl酸化至pH 3，然後濃縮，得到3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)吡啡-2-甲酸（0.060 g，99%），其不經純化用於下一步驟。

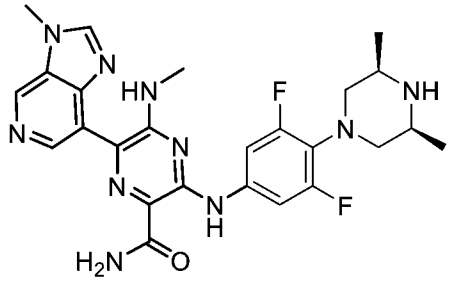
(c) 3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)吡啡-2-甲醯胺

【0609】將三乙胺（0.061 mL，0.44 mmol）添加到3-((4-((3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基)苯基)胺基)-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)吡啡

-2-甲酸（0.058 g，0.11 mmol）、氯化銨（0.029 g，0.55 mmol）和HATU（0.063 g，0.17 mmol）在DMF（1.5 mL）中的懸浮液中。將所得的混合物在25°C攪拌過夜。將反應用飽和水性碳酸氫鈉處理並用5：1 DCM/IPA萃取。濃縮有機層。將所得殘餘物藉由C18反相層析法（使用0-55% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-((4-((3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基)苯基)胺基)-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)吡啡-2-甲醯胺（0.018 g，31%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.15 (6H, br d), 2.31 - 2.43 (2H, m), 3.07 - 3.19 (2H, m), 3.70 (2H, br d), 3.99 (3H, s), 7.02 (2H, br d), 7.62 (2H, br d), 8.14 (1H, br d), 8.27 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.44 (1H, s), 9.05 (1H, s), 11.28 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 526.3

**實例109**

3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基]-3,5-二氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) (3S,5R)-1-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-3,5-二甲基-哌啡

【0610】 在氮氣下將$Pd_2(dba)_3$（288 mg，0.320 mmol）添加到5-溴-1,3-二氟-2-碘苯（1.0 g，3.14 mmol）、*順式*-2,6-二甲基哌啡（394 mg，3.44 mmol）、Xantphos（362 mg，0.620 mmol）和碳酸銫（2.04 g，6.28 mmol）在二噁烷（20 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色油狀物的(3S,5R)-1-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-3,5-二甲基-哌啡（0.300 g，31%）；1H NMR

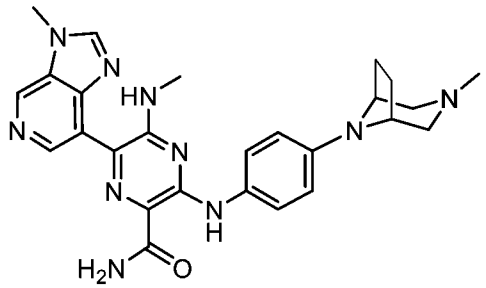
(400 MHz, DMSO-d6) δ 0.95 (6H, d), 2.58 (2H, t), 2.75 - 2.90 (2H, m), 2.98 (2H, dd), 7.30 - 7.39 (2H, m)。NH質子變寬至基線。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 305.1

(b) 3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基]-3,5-二氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0611】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（23 mg，0.030 mmol）添加到在二噁烷（4 mL）中的甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.26 mmol）、(3S,5R)-1-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-3,5-二甲基哌啡（94 mg，0.31 mmol）和碳酸銫（166 mg，0.510 mmol）中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到黃色固體。將該材料懸浮在7 N甲醇胺（7.3 mL，51.1 mmol）中。將所得混合物在微波反應器中在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC柱（使用5 μm、30 mm x 150 mm SunFire C18 Prep柱，使用%7-17% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基]-3,5-二氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（0.013 g，9.74%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.97 (6H, d), 2.61 (2H, m), 2.78 - 2.99 (7H, m), 4.02 (3H, s), 7.43 (1H, s), 7.53 (2H, d), 7.79 (1H, s), 8.06 (1H, d), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.64 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 523.3

**實例110**

5-(甲基胺基)-3-[4-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽



(a) 8-(4-溴苯基)-3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷

【0612】 在氮氣下將乙酸鈀(II)(79 mg，0.35 mmol)添加到(rac)-BINAP(219 mg，0.350 mmol）、1-溴-4-碘-苯（1.49 g，5.27 mmol）和3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽（700 mg，3.52 mmol）和三級丁醇鉀（1.18 g，10.6 mmol）在甲苯（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到黃色殘餘物。將該材料藉由製備型HPLC（使用5微米、50 mm x 100 mm XBridge Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%碳酸氫銨作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的8-(4-溴苯基)-3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷（0.350 g，35%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.86 (4H, dtd), 2.06 (3H, s), 2.23 (2H, dd), 2.44 (2H, dd), 4.20 (2H, t), 6.69 - 6.85 (2H, m), 7.20 - 7.35 (2H, m)。*m/z*: (ES+), [M+2+H]+ = 283.0

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-3-[4-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0613】 將BrettPhos Pd G3（23 mg，0.030 mmol）添加到碳酸銫（250 mg，0.77 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.26 mmol）和8-(4-溴苯基)-3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷（144 mg，0.510 mmol）在1,4-二噁烷（2 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-3-[4-(3-甲

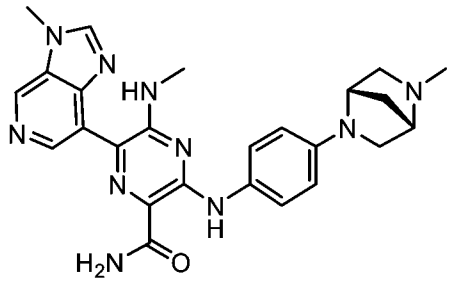
基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.080 g，61%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.80-1.92 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.24-2.38 (2H, m), 2.40-2.49 (2H, m), 2.90 (3H, d), 3.82 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.18-4.24 (2H, m), 6.83 (2H, d), 7.61 (2H, d), 7.92 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.52 (1H, s) 9.03 (1H, s), 10.20 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 514.3

(c) 5-(甲基胺基)-3-[4-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽

【0614】將7 N甲醇胺（2.0 mL，14 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-3-[4-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（80 mg，0.16 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，5-15 MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-3-[4-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽（26 mg，31%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.79 - 1.93 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.32 (2H, d), 2.44 (2H, d), 2.94 (3H, d), 4.02 (3H, s), 4.19 (2H, s), 6.82 (2H, d), 7.30 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.70 (1H, s), 8.01 (1H, br q), 8.16 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.22 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 499.3

**實例111**

5-(甲基胺基)-3-[4-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) (1S,4S)-2-(4-溴苯基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷

【0615】 在室溫在氮氣下將(1S,4S)-2-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷（198 mg，1.77 mmol）添加到在甲苯（10 mL）中的1-溴-4-碘-苯（500 mg，1.77 mmol）、(rac)-BINAP（165 mg，0.27 mmol）、乙酸鈀(II)（59.5 mg，0.27 mmol）和三級丁醇鉀（595 mg，5.30 mmol）中。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫液）純化，得到呈黃色固體的(1S,4S)-2-(4-溴苯基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷（0.150 g,32%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.98 - 2.05 (1H, m), 2.14 - 2.24 (1H, m), 2.66 (3H, br s), 2.66 - 2.81 (1H, m), 2.95 - 3.10 (2H, m), 3.23 - 3.28 (1H, m), 3.44 - 3.56 (1H, m), 3.95 - 4.20 (1H, m), 6.57 - 6.63 (2H, m), 7.30 - 7.35 (2H, m)；*m/z*: (ES+), [M+2+H]+ = 269.0

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-3-[4-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0616】 在氮氣下在室溫將(1S,4S)-2-(4-溴苯基)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷（85 mg，0.32 mmol）添加到在1,4-二噁烷（10 mL）中的甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、碳酸銫（312 mg，0.96 mmol）和BrettPhos Pd G3（43.4 mg，0.05 mmol）中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-3-[4-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯胺基]-6-(3-甲基

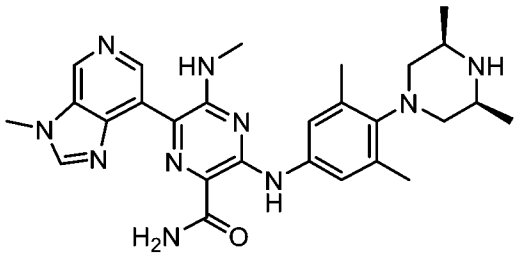
咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.060 g，38%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.71 - 1.79 (1H, m), 1.82 - 1.89 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.73 - 2.80 (1H, m), 2.89 (3H, d), 3.11 - 3.15 (1H, m), 3.34 - 3.45 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.21 - 4.31 (1H, m), 6.59 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.91 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.17 (1H, s)；兩個雙環質子被殘留水或DMSO溶劑峰遮蓋；*m/z*: (ES+)。[M+H]+ = 500.2

(c) 5-(甲基胺基)-3-[4-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0617】將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-3-[4-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（50.0 mg，0.10 mmol）。將所得懸浮液在85°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 100 mm XBridge Prep C18 OBD柱，15%-30% MeCN-10 mM水性碳酸氫銨作為洗脫劑和0.1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-3-[4-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（3.0 mg，6.2%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.76 (1H, d), 1.85 (1H, d), 2.25 (3H, s), 2.76 (1H, d), 2.93 (3H, d), 3.13 (1H, d), 3.29 - 3.31 (2H, m), 3.40 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.26 (1H, s), 6.59 (2H, d), 7.28 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.69 (1H, s), 8.01 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.18 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 484

**實例112**

3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啉-1-基]-3,5-二甲基-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) (3R,5S)-1-(4-溴-2,6-二甲基-苯基)-3,5-二甲基-哌啡

【0618】將Pd-PEPPSI-IPent（128 mg，0.160 mmol）添加到5-溴-2-碘-1,3-二甲基苯（500 mg，1.61 mmol）、(2S,6R)-2,6-二甲基哌啡（220 mg，1.93 mmol）和碳酸銫（1.57 g，4.82 mmol）在DME（20 mL）中的混合物中。將所得混合物在90°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由C18反相層析法（使用0-60% MeCN-$H_2O$作為洗脫液和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色油狀物的(3R,5S)-1-(4-溴-2,6-二甲基-苯基)-3,5-二甲基-哌啡（0.200 g，31%），其靜置固化；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0.98 - 1.08 (6H, m), 2.22 (6H, d), 2.73 - 2.82 (2H, m), 2.82 - 2.96 (2H, m), 3.01 - 3.16 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.21 (1H, s)；NH信號被埋在DMSO或水殘留峰之下；*m/z* (ES+), [M+2+H]+ = 299.0

(b) 甲基 3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基]-3,5-二甲基-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

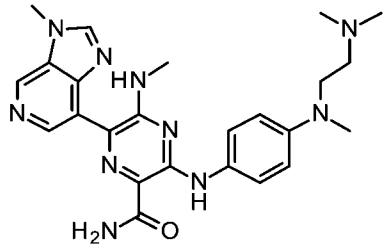
【0619】在氮氣下將Brettphos Pd G3（61 mg，0.070 mmol）添加到*順式*-1-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-3,5-二甲基哌啡（100 mg，0.34 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（105 mg，0.34 mmol）和碳酸銫（329 mg，1.01 mmol）在1,4-二噁烷（15 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將粗產物藉由快速矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基]-3,5-二甲基-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（75 mg，42%產率）。該材料不經進一步純化直接用於

下一步驟。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 530.3

(c) 3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基]-3,5-二甲基-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽

【0620】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基]-3,5-二甲基-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（70 mg，0.13 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，5%-25% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基]-3,5-二甲基-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽（3.0 mg，4.4%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.04 (6H, d), 2.28 (6H, d), 2.76 - 2.92 (4H, m), 2.98 (3H, d), 3.01 - 3.12 (2H, m), 4.02 (3H, s), 7.38 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.76 (1H, s), 8.02 (1H, br q), 8.26 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.37 (1H, s)；環NH峰被埋在DMSO或水峰之下；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 515.3

**實例113**



3-[4-[2-(二甲基胺基)乙基-甲基-胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺雙甲酸鹽

(a) N'-(4-溴苯基)-N,N,N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺

【0621】 在氮氣下將乙酸鈀(II)（0.079 g，0.35 mmol）添加到在甲苯（15 mL）中的1-溴-4-碘苯（1.00 g，3.53 mmol）、N,N',N'-三甲基乙烷-1,2-二胺（0.722

g，7.07 mmol）、三級丁醇鉀（1.19 g，10.6 mmol）和(rac)-BINAP（0.22 g，0.35 mmol）中。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% EtOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色油狀物的N'-(4-溴苯基)-N,N,N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺（0.600 g，66%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.16 (6H, s), 2.34 (2H, t), 2.86 (3H, s), 3.38 (2H, t), 6.49 - 6.71 (2H, m), 7.20 - 7.44 (2H, m)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 257.0

(b) 甲基 3-[4-[2-(二甲基胺基)乙基-甲基-胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0622】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（29 mg，0.030 mmol）添加到N'-(4-溴苯基)-N,N,N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺（164 mg，0.640 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）和碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% EtOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色油狀物的甲基 3-[4-[2-(二甲基胺基)乙基-甲基-胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.080 g，51%）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.18 (6H, s), 2.34 - 2.42 (2H, m), 2.86 - 2.93 (6H, m), 3.37 - 3.44 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.71 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.84 - 7.96 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.17 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 490.2

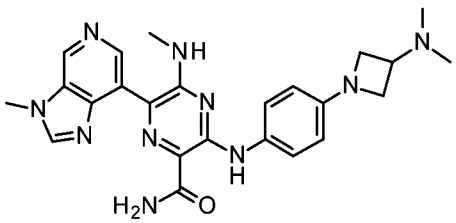
(c) 3-[4-[2-(二甲基胺基)乙基-甲基-胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺雙甲酸鹽

【0623】 將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加到甲基3-[4-[2-(二甲基胺基)乙基-甲基-胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（30 mg，0.06 mmol）。將懸浮液在80°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將

所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、6%-16% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈棕色固體的3-[4-[2-(二甲基胺基)乙基-甲基-胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺雙甲酸鹽（3.0 mg，8.5%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.19 (6H, s), 2.39 (2H, t), 2.88 (3H, s), 2.92 (3H, d), 3.39 (2H, t), 4.01 (3H, s), 6.68 - 6.74 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.68 (1H, s), 8.00 (1H, br q), 8.22 (2H, s), 8.51 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.00 (1H, s), 11.18 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 475.2

**實例114**

3-[4-[3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺雙甲酸鹽



(a) 1-(4-溴苯基)-N,N-二甲基-氮雜環丁烷-3-胺

【0624】在氮氣下將乙酸鈀(II)（0.079 g，0.35 mmol）緩慢添加到1-溴-4-碘-苯（1.00 g，3.54 mmol）、N,N-二甲基氮雜環丁烷-3-胺（0.709 g，7.08 mmol）、(rac)-BINAP（0.220 g，0.35 mmol）和三級丁醇鉀（1.19 g，10.6 mmol）在甲苯（15 mL）中的混合物中。將所得的混合物在100°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的1-(4-溴苯基)-N,N-二甲基-氮雜環丁烷-3-胺（0.670 g，74%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.10 (6H, s), 3.18 (1H, td), 3.52 (2H, dd), 3.88 (2H, t), 6.32 - 6.43 (2H, m), 7.23 - 7.37 (2H, m)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 255.0

(b) 甲基 3-[4-[3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

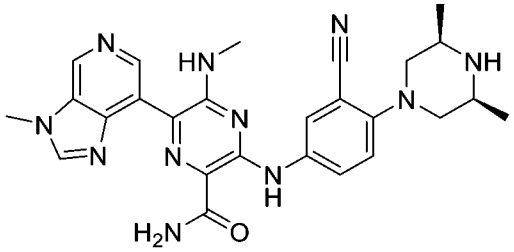
【0625】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（14 mg，0.020 mmol）添加到1-(4-溴苯基)-N,N-二甲基-氮雜環丁烷-3-胺（41 mg，0.16 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）和碳酸銫（156 mg，0.480 mmol）在1,4-二噁烷（15 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌20小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 3-[4-[3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.030 g，39%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.12 (6H, s), 2.88 (3H, d), 3.50 - 3.57 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.88 - 3.95 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.33 - 4.39 (2H, m), 6.47 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.91 (1H, br q), 8.49 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.18 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 488.2

(c) 3-[4-[3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺雙甲酸鹽

【0626】 將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加到甲基3-[4-[3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（40 mg，0.08 mmol）將所得懸浮液在80°C攪拌25小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm XBridge Shield RP18 OBD柱，5%-16% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈棕色固體的3-[4-[3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺雙甲酸鹽（13 mg，29%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.10 (6H, s), 2.92 (3H, d), 3.50 (2H, dd), 3.89 (2H, t), 4.01 (3H, s), 6.46 (2H, d), 7.28 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.69 (1H, s), 7.98 (1H, br q), 8.20 (2H, s), 8.51 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.00 (1H, s), 11.19 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 473.2

**實例115**

3-[3-氰基-4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啉-1-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 三級丁基 (2R,6S)-4-(4-溴-2-氰基-苯基)-2,6-二甲基-哌啉-1-甲酸酯

【0627】 在氮氣下將乙酸鈀(II)（73 mg，0.32 mmol）添加到5-溴-2-碘代苄腈（500 mg，1.62 mmol）、三級丁基(2S,6R)-2,6-二甲基哌啉-1-甲酸酯（348 mg，1.62 mmol）、(rac)-BINAP（202 mg，0.320 mmol）和乙酸銫（1.59 g，4.87 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌4小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-50% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的三級丁基 (2R,6S)-4-(4-溴-2-氰基-苯基)-2,6-二甲基-哌啉-1-甲酸酯（0.510 g，80%）。1H NMR (氯仿-d, 400 MHz) δ 1.46 - 1.49 (6H, m), 1.51 (9H, s), 2.88 - 2.98 (2H, m), 3.29 - 3.38 (2H, m), 4.24 - 4.37 (2H, m), 6.94 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.72 (1H, d)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 394

(b) 甲基 3-[4-[(3S,5R)-4-三級丁氧基羰基-3,5-二甲基-哌啉-1-基]-3-氰基-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0628】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（58 mg，0.060 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯(100 mg，0.32 mmol）、三級丁基(2R,6S)-4-(4-溴-2-氰基-苯基)-2,6-二甲基-哌啉-1-甲酸酯（138 mg，0.350 mmol）和碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）在1,4-二噁烷（1 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌15小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉

由矽膠層析法（使用0-15% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈白色固體的甲基 3-[4-[(3S,5R)-4-三級丁氧基羰基-3,5-二甲基-哌啡-1-基]-3-氰基-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.137 g，69%）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.34 - 1.38 (6H, m), 1.43 (9H, s), 2.84 - 2.94 (5H, m), 3.17 - 3.23 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.10 - 4.19 (2H, m), 7.24 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 8.01 (1H, br q), 8.43 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.41 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 627.5

(c) 甲基 3-[3-氰基-4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0629】 將在1,4-二噁烷中的4 N HCl（3.0 mL，12 mmol）添加到甲基3-[4-[(3S,5R)-4-三級丁氧基羰基-3,5-二甲基-哌啡-1-基]-3-氰基-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（125 mg，0.200 mmol）在DCM（5 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物在飽和水性碳酸氫鈉中研磨、過濾並真空乾燥，得到呈黃色固體的甲基 3-[3-氰基-4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.097 g，92%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.31 (6H, d), 2.87 (3H, d), 2.92 - 3.00 (2H, m), 3.32 - 3.49 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.13 (3H, s), 7.29 (1H, d), 7.62 (1H, br q), 7.93 (1H, dd), 8.37 - 8.42 (1H, m), 8.71 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.64 (1H, s), 10.44 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 527.3

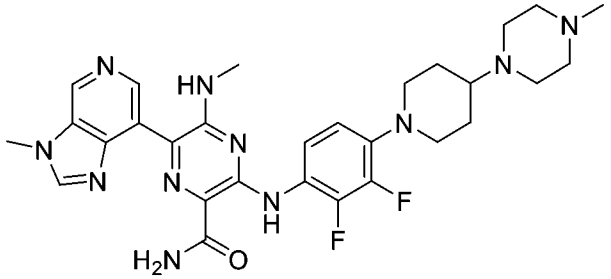
(d) 3-[3-氰基-4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0630】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[3-氰基-4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（88 mg，0.17 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌30小時。然後濃縮

反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 100 mm Xselect CSH OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[3-氰基-4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（30 mg，35%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.01 (6H, d), 2.26 - 2.36 (2H, m), 2.89 - 2.99 (5H, m), 3.25 - 3.32 (2H, m), 4.01 (3H, s), 7.14 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.70 - 7.83 (2H, m), 8.11 (1H, br q), 8.39 (1H, d), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.52 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 512.3

**實例116**

3-[2,3-二氟-4-[4-(4-甲基哌啡-1-基)-1-哌啶基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 1-[1-(2,3-二氟-4-硝基-苯基)-4-哌啶基]-4-甲基-哌啡

【0631】 在0°C將碳酸鉀（1.382 g，10.00 mmol）添加到1,2,3-三氟-4-硝基-苯（1.771 g，10.00 mmol）和1-甲基-4-(4-哌啶基)哌啡（1.833 g，10.00 mmol）在DMSO（50 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌2 h。然後將反應用水（300 mL）稀釋並用EtOAc萃取三次（每次150 mL）。將合併的有機層用水洗滌五次（每次200 mL），用硫酸鈉乾燥並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的1-[1-(2,3-二氟-4-硝基-苯基)-4-哌啶基]-4-甲基-哌啡（0.728 g，21%產率）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.48 (2H, qd), 1.83 (2H, d), 2.11 (3H, s), 2.17 - 2.35 (4H, m), 2.36 - 2.48 (5H,

m), 2.96 (2H, t), 3.76 (2H, d), 6.94 (1H, t), 7.87 (1H, t)。19F NMR (470 MHz, DMSO-d6) δ -142.01, -147.27。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 341.8

(b) 2,3-二氟-4-[4-(4-甲基哌啉-1-基)-1-哌啶基]苯胺

【0632】將1-[1-(2,3-二氟-4-硝基-苯基)-4-哌啶基]-4-甲基-哌啉（728 mg，2.14 mmol）和10 wt%鈀碳（228 mg，將0.210 mmol）在MeOH（10.7 mL）中的混合物在氫氣氣氛下在室溫攪拌3小時。然後將反應用MeOH（50 mL）稀釋，通過矽藻土過濾並濃縮，得到呈棕色薄膜狀物的2,3-二氟-4-[4-(4-甲基哌啉-1-基)-1-哌啶基]苯胺（0.664 g，定量）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 1.51 (2H, qd), 1.73 - 1.86 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.17 - 2.41 (6H, m), 2.51 - 2.58 (4H, m), 3.10 - 3.20 (3H, m), 4.99 (2H, s), 6.45 (1H, td), 6.59 (1H, td)。*m/z*: (ES-), [M-H]- = 309.4

(c) N-[2,3-二氟-4-[4-(4-甲基哌啉-1-基)-1-哌啶基]苯基]甲醯胺

【0633】將甲酸（1.81 mL，44.9 mmol）和乙酸酐（4.44 mL，47.1 mmol）合併並在60°C攪拌15分鐘。將所得混合物滴加到2,3-二氟-4-[4-(4-甲基哌啉-1-基)-1-哌啶基]苯胺（664 mg，2.14 mmol）在THF（8 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌16 h。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至15% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈灰白色固體的N-[2,3-二氟-4-[4-(4-甲基哌啉-1-基)-1-哌啶基]苯基]甲醯胺（0.550 g，76%產率）。1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1.54 (2H, qd), 1.73 - 1.88 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.22 - 2.42 (5H, m), 2.51 - 2.57 (2H, m), 2.66 (2H, br t), 3.08 - 3.57 (4H, m), 6.81 (1H, td), 7.61 (1H, td), 8.25 (1H, d), 10.05 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 339.9

(d) 甲基 6-氯-3-[2,3-二氟-4-[4-(4-甲基哌啉-1-基)-1-哌啶基]苯胺基]-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯

【0634】將礦物油中的60 wt%氫化鈉（71.5 mg，1.79 mmol）添加到N-[2,3-二氟-4-[4-(4-甲基哌啉-1-基)-1-哌啶基]苯基]甲醯胺（550 mg，1.63 mmol）在DMF

（8 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌15分鐘。將甲基6-氯-3-氟-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯（357 mg，1.63 mmol）添加到燒瓶中。將所得混合物在60°C攪拌16 h。添加碳酸鉀（1.00 g，7.24 mmol）和MeOH（3 mL）。將所得混合物在60°C攪拌1 h。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至15% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈米色固體的甲基 6-氯-3-((2,3-二氟-4-(4-(4-甲基哌啉-1-基)哌啶-1-基)苯基)胺基)-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯（0.366 g，44%產率）。1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1.54 (2H, qd), 1.83 (2H, br d), 2.13 (3H, s), 2.20 - 2.40 (5H, m), 2.61 - 2.72 (2H, m), 2.89 (3H, d), 3.36 (2H, br d), 3.81 (3H, s), 6.85 (1H, td), 7.95 (1H, q), 8.01 (1H, td), 10.27 (1H, d)。4個質子被埋在DMSO信號之下。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 509.9

(e) 6-氯-3-[2,3-二氟-4-[4-(4-甲基哌啉-1-基)-1-哌啶基]苯胺基]-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲醯胺

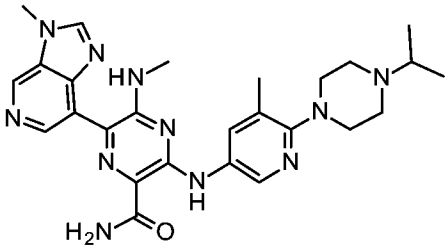
【0635】 將7 N甲醇胺（20 mL，140 mmol）添加到甲基6-氯-3-[2,3-二氟-4-[4-(4-甲基哌啉-1-基)-1-哌啶基]苯胺基]-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯（366 mg，0.720 mmol）。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-15% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的6-氯-3-[2,3-二氟-4-[4-(4-甲基哌啉-1-基)-1-哌啶基]苯胺基]-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲醯胺（0.255 g，72%產率）。1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1.54 (2H, qd), 1.83 (2H, br d), 2.18 - 2.40 (5H, m), 2.65 (2H, br t), 2.91 (3H, d), 3.34 (2H, br d), 6.83 (1H, dt), 7.39 (1H, br s), 7.61 (1H, br s), 7.666 (1H, br q), 8.12 (1H, dt), 11.47 (1H, d)。4個質子被埋在DMSO信號之下。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 495.3

(f) 3-[2,3-二氟-4-[4-(4-甲基哌啉-1-基)-1-哌啶基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0636】 合併6-氯-3-[2,3-二氟-4-[4-(4-甲基哌啡-1-基)-1-哌啶基]苯胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲醯胺（255 mg，0.520 mmol）、2-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷（158 mg，0.640 mmol）、XPhos Pd G3（44 mg，0.050 mmol）、XPhos（25 mg，0.050 mmol）和磷酸鉀（328 mg，1.55 mmol）。將反應容器抽真空並用氮氣回填。添加二噁烷（7.2 mL）和水（0.72 mL）。將所得混合物在60°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由KP-Sil上的矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑和1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[2,3-二氟-4-[4-(4-甲基哌啡-1-基)-1-哌啶基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（0.191 g，63%產率）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.58 (2H, qd), 1.85 (2H, br d), 2.20 (3H, s), 2.25 - 2.45 (5H, m), 2.50 - 2.62 (4H, m), 2.68 (2H, br t), 2.93 (3H, d), 3.37 (2H, br d), 4.02 (3H, s), 6.87 (1H, td), 7.40 (1H, br s), 7.77 (1H, br s), 8.04 (1H, br q), 8.33 (1H, td), 8.52 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.61 (1H, d)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 592.1

**實例117**

3-[[6-(4-異丙基哌啡-1-基)-5-甲基-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 1-(5-溴-3-甲基-2-吡啶基)-4-異丙基-哌啡

【0637】 將DIPEA（4.60 mL，26.3 mmol）緩慢添加至5-溴-2-氟-3-甲基-吡啶（1.00 g，5.26 mmol）和1-異丙基哌啡（0.675 g，5.26 mmol）在DMSO（15 mL）中的溶液中。將所得的混合物在100°C攪拌1小時。然後將反應混合物用DCM(100

mL）稀釋並用水洗滌三次（每次100 mL）。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈米色蠟狀固體的1-(5-溴-3-甲基-2-吡啶基)-4-異丙基-哌啉（0.480 g，31%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0.96 - 1.11 (6H, m), 2.22 (3H, s), 2.47 - 2.62 (4H, m), 2.68 (1H, heptet), 3.00 - 3.09 (4H, m), 7.71 (1H, d), 8.17 (1H, d)；*m/z*: (ES+), [M+2+H]+ = 300.0

(b) 甲基 3-[[6-(4-異丙基哌啉-1-基)-5-甲基-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0638】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（29 mg，0.030 mmol）添加到1-(5-溴-3-甲基-2-吡啶基)-4-異丙基-哌啉（95 mg，0.32 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）和碳酸銫（0.313 g，0.960 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌15小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[[6-(4-異丙基哌啉-1-基)-5-甲基-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.100 g，59%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.02 (6H, d), 2.26 (3H, s), 2.55 - 2.63 (4H, m), 2.65 - 2.76 (1H, m), 2.90 (3H, d), 2.97 - 3.08 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.94 (1H, br q), 8.05 (1H, d), 8.46 - 8.55 (3H, m), 9.04 (1H, s), 10.23 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 531.4

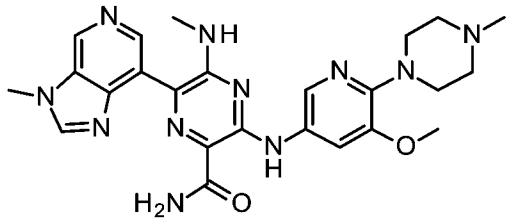
(c) 3-[[6-(4-異丙基哌啉-1-基)-5-甲基-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0639】 將7 N甲醇胺（20 mL，140 mmol）添加到甲基3-[[6-(4-異丙基哌啉-1-基)-5-甲基-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（50 mg，0.09 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌20小時。然後濃

縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm XBridge Prep OBD C18柱，20%-50% MeCN-10 mM水性碳酸氫銨作為洗脫劑和0.1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[[6-(4-異丙基哌啉-1-基)-5-甲基-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（10 mg，20%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.02 (6H, d), 2.26 (3H, s), 2.59 (4H, t), 2.66 - 2.74 (1H, m), 2.94 (3H, d), 2.97 - 3.04 (4H, m), 4.01 (3H, s), 7.37 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.02 (2H, d), 8.52 (2H, s), 8.72 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.33 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 516.2

**實例118**

3-[[5-甲氧基-6-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 1-(5-溴-3-甲氧基-2-吡啶基)-4-甲基-哌啉

【0640】 在氮氣下將三級丁醇鉀（1.07 g，9.56 mmol）和1-甲基哌啉（0.319 g，3.19 mmol）依次添加到5-溴-2-碘-3-甲氧基-吡啶（1.00 g，3.19 mmol）、rac-BINAP（0.397 g，0.640 mmol）和乙酸鈀(II)（0.143 g，0.640 mmol）在甲苯（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌4小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的1-(5-溴-3-甲氧基-2-吡啶基)-4-甲基-哌啉（0.500 g，55%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.19 (3H, s), 2.37 - 2.43 (4H, m), 3.24 - 3.31 (4H, m), 3.82 (3H, s), 7.41 (1H, d), 7.85 (1H, d)；*m/z:* (ES+), [M+2+H]+ = 288.1

(b) 甲基 3-[[5-甲氧基-6-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲

基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0641】 在氮氣下將1-(5-溴-3-甲氧基-2-吡啶基)-4-甲基哌啉（137 mg，0.48 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（150 mg，0.48 mmol）、碳酸銫（468 mg，1.44 mmol）和BrettPhos Pd 3G（65 mg，0.070 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[[5-甲氧基-6-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.060 g，24%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.64 - 2.82 (4H, m), 2.92 (3H, d), 3.04 - 3.18 (7H, m), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.90 (1H, d), 7.99 (1H, br q), 8.21 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.37 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 519.0

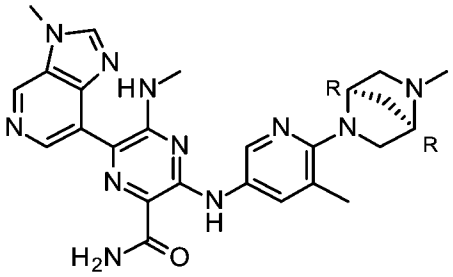
(c) 3-[[5-甲氧基-6-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0642】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[[5-甲氧基-6-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（50 mg，0.10 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌2天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 x 150 mm XBridge Prep OBD C18柱，11%-41% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1% $NH_4HCO_3$作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[[5-甲氧基-6-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（13 mg，27%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.21 - 2.42 (4H, m), 2.96 (3H, d), 3.25 (4H, m), 3.86 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.37 (1H, br s), 7.75 (1H, br s), 7.96 (1H, s), 7.98 (1H, br q), 8.09 (1H, d), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.42 (1H, s)。哌啉NMe質子被埋在溶劑

之下；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 504.2

**實例119**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 三級丁基 (1R,4R)-5-(5-溴-3-甲基-2-吡啶基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯

【0643】將5-溴-2-氟-3-甲基-吡啶（1.00 g，5.26 mmol）添加到三級丁基(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯（1.04 g，5.26 mmol）和DIPEA（2.76 mL，15.8 mmol）在DMSO（1 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 x 100 mm XBridge Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物和0.5%碳酸氫銨作為改性劑）純化，得到呈黃色油狀物的三級丁基 (1R,4R)-5-(5-溴-3-甲基-2-吡啶基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯（0.400 g，21%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.37 (9H, d), 1.78-1.88 (2H, m), 2.20 (3H, s), 3.19-3.29 (1H, m), 3.30-3.33 (1H, m), 3.43-3.49 (1H, m), 3.69-3.78 (1H, m), 4.34-4.44 (1H, m), 4.60 (1H, s), 7.56-7.60 (1H, m), 8.01-8.04 (1H, m)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 368.1

(b) 三級丁基 (1R,4R)-5-[5-[[3-甲氧基羰基-6-(甲基胺基)-5-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-基]胺基]-3-甲基-2-吡啶基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯

【0644】在氮氣下將三級丁基(1R,4R)-5-(5-溴-3-甲基-2-吡啶基)-2,5-二氮

雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯（250 mg，0.68 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（170 mg，0.54 mmol）、碳酸銫（664 mg，2.04 mmol）和BrettPhos Pd G3（62 mg，0.070 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的三級丁基 (1R,4R)-5-[5-[[3-甲氧基羰基-6-(甲基胺基)-5-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-基]胺基]-3-甲基-2-吡啶基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯（0.250 g，61%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.38 (9H, d), 1.75 - 1.92 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.88 (3H, d), 3.19 - 3.30 (1H, m), 3.32 - 3.41 (1H, m), 3.55 (1H, d), 3.67 - 3.76 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.40 (1H, d), 4.59 (1H, s), 7.87 - 7.99 (2H, m), 8.38 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.12 (1H, s)。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 601.3。

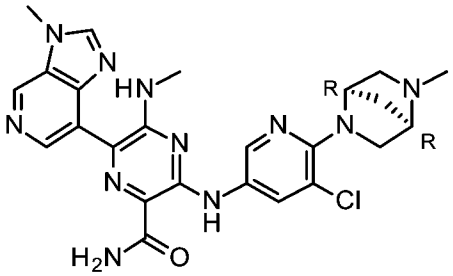
(c) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]-3-吡啶基]胺基]吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽

【0645】將三級丁基(1R,4R)-5-[5-[[3-甲氧基羰基-6-(甲基胺基)-5-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-基]胺基]-3-甲基-2-吡啶基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯（200 mg，0.33 mmol）添加到TFA（1.00 mL，13.0 mmol）在DCM（10 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物溶解在MeOH（10 mL）中。添加37 wt%水性甲醛（0.028 mL，1.00 mmol）和三乙醯氧基硼氫化鈉（353 mg，1.66 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將殘餘物懸浮在7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）中。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、19 x 250 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，10-19% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并

[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽（27 mg，15%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.78 (1H, d), 1.93 (1H, d), 2.24 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.85 - 3.00 (4H, m), 3.11 (1H, d), 3.43 - 3.52 (2H, m), 3.67 (1H, s), 4.01 (3H, s), 4.46 (1H, s), 7.29 - 7.39 (1H, m), 7.68 - 7.78 (1H, m), 7.90 (1H, d), 8.01 (1H, br q), 8.26 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.51 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.18 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 500.2

**實例120**

3-[[5-氯-6-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 三級丁基 (1R,4R)-5-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯

【0646】將三級丁基(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯（1.04 g，5.26 mmol）添加到5-溴-2-氟-3-甲基-吡啶（1.00 g，5.26 mmol）和DIPEA（2.76 mL，15.8 mmol）在DMSO（20 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 x 100 mm XBridge Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%碳酸氫銨作為改性劑）純化，以得到呈黃色油狀物的三級丁基 (1R,4R)-5-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯（1.00 g，49%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.37 (9H, d), 1.81 - 1.92 (2H, m), 3.30 - 3.33 (1H, m), 3.38 - 3.49 (2H, m), 3.86 - 3.96 (1H, m), 4.37 - 4.50 (1H, m), 4.70 - 4.82 (1H, m), 7.97 (1H, d),

8.18 (1H, d)。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 388.0

(b) 三級丁基 (1R,4R)-5-[3-氯-5-[[3-甲氧基羰基-6-(甲基胺基)-5-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-基]胺基]-2-吡啶基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯

【0647】 在氮氣下將三級丁基(1R,4R)-5-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯（250 mg，0.64 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（161 mg，0.510 mmol）、碳酸銫（524 mg，1.61 mmol）和BrettPhos Pd G3（47 mg，0.050 mmol）在1,4-二噁烷（20 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的三級丁基 (1R,4R)-5-[3-氯-5-[[3-甲氧基羰基-6-(甲基胺基)-5-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-基]胺基]-2-吡啶基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯（0.200 g，50%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.38 (9H, d), 1.86 (2H, d), 2.87 (3H, d), 3.33 - 3.43 (2H, m), 3.50 (1H, d), 3.83 (3H, s), 3.85 - 3.95 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.42 (1H, d), 4.74 (1H, d), 8.00 (1H, br q), 8.38 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.16 (1H, s)。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 621.3

(c) 甲基 3-[[5-氯-6-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0648】 將三級丁基 (1R,4R)-5-[3-氯-5-[[3-甲氧基羰基-6-(甲基胺基)-5-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-基]胺基]-2-吡啶基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯（10 mg，0.02 mmol）添加到在二噁烷中的4 N HCl（1.0 mL，4.0 mmol）中。將所得混合物在室溫攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物溶解在MeOH（10 mL）中。依次添加37 wt%水性甲醛（116 µL，1.27 mmol）和三乙醯氧基硼氫化鈉（447 mg，2.11 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物用DCM（50 mL）稀釋並用飽和水性碳酸氫鈉洗滌三次（每次50

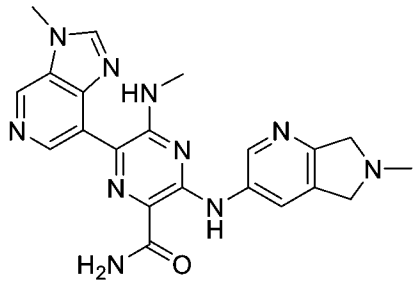
mL）。將有機層用$Na_2SO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到甲基 3-[[5-氯-6-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.200 g，89%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.63 - 1.71 (1H, m), 1.78-1.84 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.73 - 2.78 (3H, m), 2.88 (3H, d), 3.44-3.54 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.57 (1H, s), 8.00 (1H, br q), 8.31-8.35 (1H, m), 8.38-8.42 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.14 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 535.2

(d) 3-[[5-氯-6-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0649】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[[5-氯-6-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（170 mg，0.32 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌1天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，2%-25% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[[5-氯-6-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（60 mg，32%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.72-1.80 (1H, m), 1.96-1.98 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.84-2.89 (1H, m), 2.92 (3H, d), 2.94 - 3.00 (1H, m), 3.54-3.60 (2H, m), 3.66-3.74 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.60 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.06 (1H, q), 8.20 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.30 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 520.2

**實例121**

5-(甲基胺基)-3-[(6-甲基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 三級丁基 3-溴-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸酯

【0650】 將DMAP（92 mg，0.75 mmol）添加到3-溴-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶（500 mg，2.51 mmol）、二三級丁基二碳酸酯（0.29 mL，1.3 mmol）和DIPEA（1.32 mL，7.54 mmol）在DCM（10 mL）中的溶液中。將所得溶液在25°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的三級丁基 3-溴-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸酯（0.576 g，77%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.47 (9H, s), 4.46 - 4.56 (2H, m), 4.57 - 4.68 (2H, m), 8.01 - 8.10 (1H, m), 8.58 (1H, d)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 301.1

(b) 三級丁基 3-[[3-甲氧基羰基-6-(甲基胺基)-5-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-基]胺基]-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸酯

【0651】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（58 mg，0.060 mmol）添加到三級丁基3-溴-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸酯（190 mg，0.64 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）和碳酸銫（104 mg，0.320 mmol））在1,4-二噁烷（5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌4小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的三級丁基 3-[[3-甲氧基羰基-6-(甲基胺基)-5-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-基]胺基]-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸酯（0.155 g，91%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.48 (9H, s), 2.90 (3H, d), 3.85 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.54 (2H, d), 4.64 (2H, d),

7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.83 (1H, d), 9.05 (1H, s), 10.42 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 532.2

(c) 甲基 3-(6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0652】將三級丁基 3-[[3-甲氧基羰基-6-(甲基胺基)-5-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-基]胺基]-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸酯（147 mg，0.280 mmol）添加到在1,4-二噁烷中的4 M HCl（3.0 mL，12 mmol）中。將所得溶液在25°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由C18反相層析法（使用5-100% MeCN-水作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-(6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.115 g，96%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.86 (3H, d), 3.84 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.46 (2H, t), 4.59 (2H, d), 7.61 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.72 (1H, s), 8.92 (1H, d), 9.03 (1H, s), 9.66 (1H, s), 10.14 (1H, s), 10.51 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 432.4

(d) 甲基 5-(甲基胺基)-3-[(6-甲基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0653】將三乙醯氧基硼氫化鈉（248 mg，1.17 mmol）添加到甲基3-(6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（101 mg，0.230 mmol）和35 wt%水性甲醛（100 mg，1.17 mmol）在MeOH（5 mL）中的溶液中。將所得的混合物在25°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-3-[(6-甲基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.101 g，97%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.89 (6H, br s), 3.70 - 3.90 (7H, m), 4.02 (3H, s), 7.96 (1H, s), 8.15 (1H, d), 8.47 - 8.54 (2H, m), 8.72 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.37 (1H,

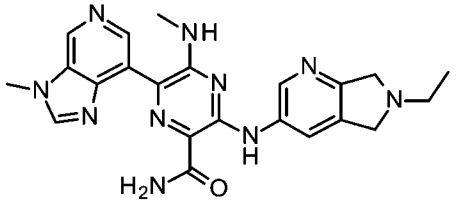
s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 446.2

(e) 5-(甲基胺基)-3-[(6-甲基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽

【0654】將7 N甲醇胺水（5.0 mL，35 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-3-[(6-甲基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（83 mg，0.19 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌2天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 mm x 100 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，使用極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-3-[(6-甲基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽（62 mg，71%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.57 (3H, s), 2.90 (3H, d), 3.88 (2H, s), 3.96 (2H, s), 4.00 (3H, s), 7.41 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.99 (1H, br q), 8.12 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.71 (2H, s), 9.01 (1H, s), 11.53 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 431.3

**實例122**

3-[(6-乙基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[(6-乙基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0655】將三乙醯氧基硼氫化鈉（295 mg，1.39 mmol）添加到甲基3-(6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-

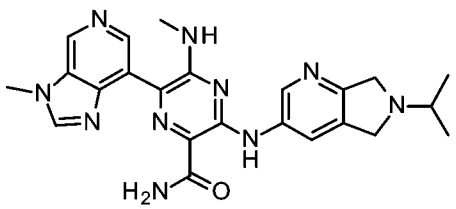
7-基)吡啉-2-甲酸酯（實例121(c)）（120 mg，0.28 mmol）和40 wt%水性乙醛（153 mg，1.39 mmol）在DCM（5 mL）中的混合物中。將所得溶液在25°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-15% MeOH-DCM）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[(6-乙基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.102 g，80%）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.14 (3H, t), 2.73 (2H, q), 2.88 (3H, d), 3.80 - 3.86 (5H, m), 3.88 - 3.93 (2H, m), 4.01 (3H, s), 7.96 (1H, br q), 8.17 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.70 (1H, d), 9.05 (1H, s), 10.36 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 460.3

(b) 3-[(6-乙基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0656】 將7 N甲醇胺（1.0 mL，7.0 mmol）添加到甲基3-[(6-乙基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（91 mg，0.20 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌40小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 mm x 100 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[(6-乙基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（20 mg，21%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.12 (3H, t), 2.72 (2H, q), 2.92 (3H, d), 3.81 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.01 (3H, s), 7.42 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.02 (1H, br q), 8.15 (1H, d), 8.52 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.73 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.52 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 445.2

**實例123**

3-[(6-異丙基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽



(a) 甲基 3-[(6-異丙基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0657】 將三乙醯氧基硼氫化鈉（246 mg，1.16 mmol）添加到在MeOH（5 mL）中的甲基3-(6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.23 mmol）和丙酮（170 µL，2.32 mmol）中。將所得溶液在25°C攪拌4小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-15% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[(6-異丙基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.093 g，85%）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.15 - 1.22 (6H, m), 2.90 (3H, d), 3.01 - 3.15 (1H, m), 3.80 - 3.90 (5H, m), 3.92 - 4.12 (5H, m), 7.98 (1H, br q), 8.33 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.46 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 474.4

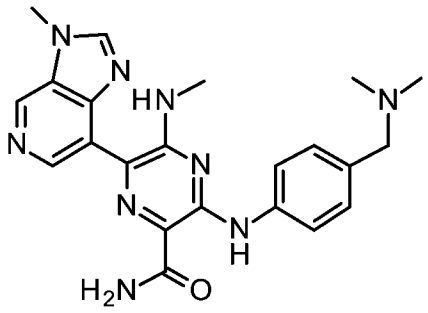
(b) 3-[(6-異丙基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽

【0658】 在空氣中在25°C將甲基3-[(6-異丙基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（85 mg，0.18 mmol）添加到MeOH中的氨溶液（5 mL）中。將所得混合物在80°C攪拌40小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 mm x 100 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[(6-異丙基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-

甲醯胺（20 mg，22%產率）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.13 (6H, d), 2.72 - 2.82 (1H, m), 2.93 (3H, d), 3.86 (2H, s), 3.95 (2H, s), 4.02 (3H, s), 7.44 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.03 (1H, br q), 8.17 (2H, s), 8.53 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.73 (1H, s), 9.04 (1H, s), 11.54 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 459.2

**實例124**

3-[4-[(二甲基胺基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) N-[4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯基]甲醯胺

【0659】將甲酸（4.64 mL，121 mmol）滴加到乙酸酐（11.4 mL，121 mmol）中。將所得溶液在50°C攪拌2小時。使反應冷卻至室溫，然後在0°C滴加到4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯胺（1.66 g，10.1 mmol）在THF（51 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌2小時。然後將反應用EtOAc稀釋並用飽和水性碳酸氫鈉洗滌。分離各層並將水層用EtOAc萃取四次（每次50 mL）。將有機層合併，用$Na_2SO_4$乾燥並且濃縮，得到呈米色固體的N-[4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯基]甲醯胺（1.94 g，100%）。

(b) 甲基 6-氯-3-[4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0660】將油中的60 wt%氫化鈉（0.400 g，10.0 mmol）分批添加到N-[4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯基]甲醯胺（1.93 g，10.0 mmol）在DMF（46 mL）中的溶液中。添加甲基6-氯-3-氟-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（1.50 g，6.83 mmol）。將

所得混合物在60°C攪拌16小時。然後用水淬滅反應並濃縮。將所得殘餘物溶解在DCM中，用水洗滌，用$Na_2SO_4$乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 6-氯-3-[4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.810 g，33%）；$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 2.94 (3H, d), 3.81 (3H, s), 3.89 - 3.96 (2H, m), 4.01 - 4.07 (2H, m), 5.68 (1H, s), 7.39 (2H, d), 7.71 (2H, br d), 7.83 - 7.96 (1H, m), 10.33 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 365.1

(c) 6-氯-3-[4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0661】 將7 N甲醇胺（5.0 mL，35 mmol）添加到甲基6-氯-3-[4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（410 mg，1.12 mmol）。將所得懸浮液在110°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的6-氯-3-[4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.230 g，59%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.94 (3H, d), 3.87 - 3.97 (2H, m), 3.99 - 4.07 (2H, m), 5.66 (1H, s), 7.31 - 7.42 (3H, m), 7.61 (1H, br s), 7.68 (2H, d), 7.82 - 7.93 (1H, m), 11.49 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 350.4

(d) 3-[4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0662】 將7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（0.172 g，0.810 mmol）、雙(皮那醇)二硼（0.514 g，2.03 mmol）、cataCXium A Pd G3（0.059 g，0.080 mmol）、cataCXium A（0.029 g，0.080 mmol）和乙酸鉀（0.238 g，2.43 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加DMF（3.5 mL）並將反應在80°C攪拌24小時。使反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0663】 將6-氯-3-[4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲醯

胺（230 mg，0.66 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$ DCM複合物（96 mg，0.13 mmol）和氟化銫（300 mg，1.97 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器添加硼酸化混合物。將所得反應在90°C攪拌1小時。然後濃縮反應。所得殘餘物用DCM稀釋並用水洗滌。分離各層，並且將水層用3 : 1氯仿/IPA萃取。將合併的有機層用$Na_2SO_4$乾燥，並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈橙色固體的3-[4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（0.130 g，44%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.95 (3H, d), 3.89 - 3.95 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.03 - 4.10 (2H, m), 5.68 (1H, s), 7.39 (2H, br d), 7.45 - 7.66 (1H, m), 7.80 (2H, br d), 7.84 - 7.93 (1H, m), 7.96 - 8.09 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.60 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 447.4

(e) 3-(4-甲醯基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺鹽酸鹽

【0664】 將2 N水性HCl（10 mL，20 mmol）添加到3-[4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（125 mg，0.28 mmol）。將所得混合物攪拌1小時。然後將反應濃縮，得到呈微紅色/橙色固體的3-(4-甲醯基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺鹽酸鹽（0.120 g，98%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.99 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.59 (1H, br s), 7.78 (1H, br s), 7.89 (2H, d), 8.07 (3H, d), 8.98 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.57 (1H, s), 9.86 (1H, s), 12.07 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 403.2

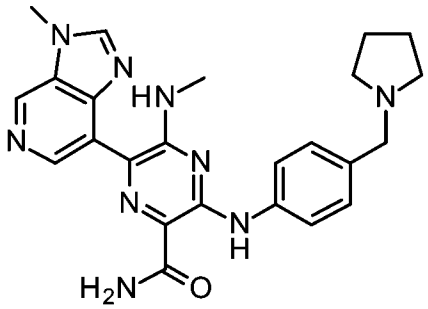
(f) 3-[4-[(二甲基胺基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺雙甲酸鹽

【0665】 將THF中的2 M二甲胺（270 μL，0.54 mmol）添加到3-(4-甲醯基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（60 mg，

0.14 mmol）在DMF（1.0 mL）、MeOH（0.4 mL）和乙酸（0.1 mL）中的溶液中。將所得混合物在65°C攪拌1小時，然後冷卻至0°C。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（79 mg，0.37 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌15分鐘。然後濃縮反應。將所得殘餘物重新溶解在DMF（1.6 mL）中。添加二甲基氯化銨（82 mg，1.0 mmol）、DIPEA（175 µL，1.00 mmol）和乙酸（0.1 mL）。將所得混合物在70°C攪拌1小時。然後使反應冷卻至室溫。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（79 mg，0.37 mmol）。將所得混合物攪拌5分鐘，然後過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，5-25% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到3-[4-[(二甲基胺基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺雙甲酸鹽（28 mg，43%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.26 (6H, s), 2.95 (3H, br d), 3.53 (2H, s), 4.00 (3H, s), 7.29 (2H, br d), 7.37 (1H, br s), 7.69 - 7.82 (3H, m), 7.99 (1H, br q), 8.17 (2H, s), 8.51 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.54 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 432.3

**實例125**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(吡咯啶-1-基甲基)苯胺基]吡啉-2-甲醯胺雙甲酸鹽

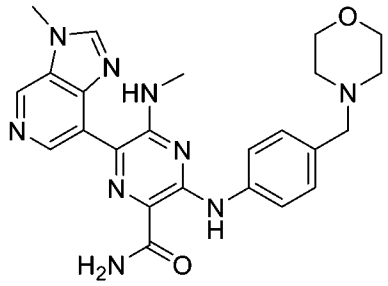


【0666】將吡咯啶（41 µL，0.50 mmol）添加到3-(4-甲醯基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（50 mg，0.12 mmol）和乙酸（0.1 mL）在DCE（1.24 mL）和MeOH（0.41 mL）中的混合物中。將所得混

合物在65°C攪拌1小時，然後冷卻至0°C。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（79 mg，0.37 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌5分鐘。然後濃縮反應。將所得殘餘物重新溶解在DMF（1.6 mL）中。添加另外的吡咯啶（41 μL，0.50 mmol）和乙酸（0.1 mL）。然後將所得混合物在70°C攪拌1小時。然後使反應冷卻至室溫。添加另外的三乙醯氧基硼氫化鈉（79 mg，0.37 mmol）。然後將反應過濾並將濾液濃縮。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，5-25% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(吡咯啶-1-基甲基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺雙甲酸鹽（12 mg，22%）；$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 1.63 - 1.78 (4H, m), 2.53 - 2.66 (4H, m), 2.95 (3H, d), 3.67 (2H, s), 4.00 (3H, s), 7.30 (2H, br d), 7.36 (1H, s), 7.75 (3H, d), 7.99 (1H, br q), 8.25 (3H, br s), 8.51 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.53 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 458.2

**實例126**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0667】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（58 mg，0.060 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、4-[(4-溴苯基)甲基]味啉（82 mg，0.32 mmol）和碳酸銫（313 mg，0.960

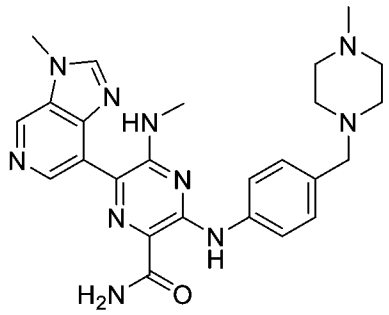
mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.117 g，75%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.30 - 2.43 (4H, m), 2.93 (3H, d), 3.44 (2H, s), 3.54 - 3.63 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.30 (2H, d), 7.78 (2H, d), 7.95 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.46 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 489.2

(b) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0668】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（91 mg，0.19 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌2天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 mm x 100 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-((4-(味啉代甲基)苯基)胺基)吡啡-2-甲醯胺（30 mg，33%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.36 (4H, t), 2.96 (3H, d), 3.42 (2H, s), 3.58 (4H, t), 4.01 (3H, s), 7.27 (2H, d), 7.37 (1H, s), 7.72 - 7.78 (3H, m), 8.00 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.53 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 474.4

**實例127**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0669】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（58 mg，0.060 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、1-[(4-溴苯基)甲基]-4-甲基-哌啡（86 mg，0.32 mmol）和碳酸銫（313 mg，0.960 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-25% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.092 g，57%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.24 (3H, s), 2.54 - 2.76 (8H, m), 2.93 (3H, d), 3.32 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.31 (2H, d), 7.81 (2H, d), 7.95 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.48 (1H, s)。*m/z*: (ES+), $[M+2H]^{2+}$ = 251.6

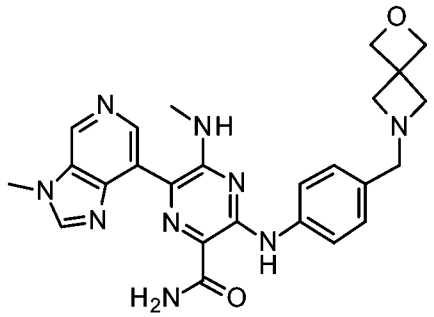
(b) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽

【0670】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（70 mg，0.14 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌2天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 mm x 100 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純

化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽（25 mg，33%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.19 (3H, s), 2.25 - 2.53 (8H, m), 2.96 (3H, d), 3.42 (2H, s), 4.01 (3H, s), 7.25 (2H, d), 7.36 (1H, s), 7.70 - 7.81 (3H, m), 8.00 (1H, br q), 8.18 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.52 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 487.4

**實例128**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0671】在氮氣下將BrettPhos Pd G3（29 mg，0.030 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、6-(4-溴苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷（86 mg，0.32 mmol）和碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得懸浮液在100°C攪拌8小時。然後濃縮反應。將粗產物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.040 g，25%產率）。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 501.3

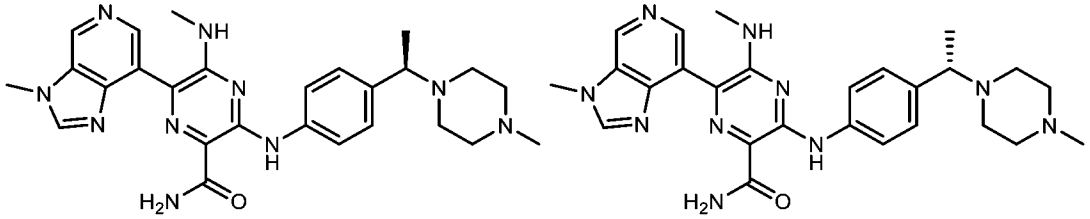
(b) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-

6-基甲基)苯胺基]吡啉-2-甲醯胺雙甲酸鹽

【0672】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯胺基]吡啉-2-甲酸酯（60 mg，0.12 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 x 150 mm Xselect CSH OBD柱，5%-20% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯胺基]吡啉-2-甲醯胺雙甲酸鹽（9.0 mg，13%產率）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.95 (3H, d), 3.31 (4H, s), 3.48 (2H, s), 4.02 (3H, s), 4.61 (4H, s), 7.21 (2H, d), 7.40 (1H, s), 7.73 (2H, d), 7.77 (1H, s), 7.99 (1H, br q), 8.18 (2H, s), 8.53 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.53 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 486.3。

**實例129和130**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽和5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1S)-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽



(a) 1-甲基-4-[rel-(1R)-1-(4-溴苯基)乙基]哌啉和1-甲基-4-[rel-(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]哌啉

【0673】 將亞硫醯氯（4.44 g，37.3 mmol）添加到(4-溴苯基)甲醇（5.00 g，24.9 mmol）在DCM（2 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌4小時。然後濃縮反應。將1-甲基哌啉（4.98 g，49.7 mmol）在MeCN（2 mL）中的溶液添加到殘餘物中。將所得混合物在25°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物

藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色油狀物的外消旋1-[1-(4-溴苯基)乙基]-4-甲基-哌啉（2.00 g，28%）。將該材料藉由製備手性HPLC（使用5微米、2.12 cm x 25 cm Lux 5u纖維素-4 AXIA填充柱，使用等度17% MeOH-$sCO_2$作為洗脫劑和2 mM氨作為改性劑）進一步純化，得到各自呈黃色油狀物的1-甲基-4-[rel-(1R)-1-(4-溴苯基)乙基]哌啉（0.400 g，5.6%產率）和呈黃色油狀物的1-甲基-4-[rel-(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]哌啉（0.400 g，5.6%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.25 (3H, d), 2.30 - 2.56 (11H, m), 3.41 (1H, q), 7.17 - 7.34 (2H, m), 7.45 - 7.58 (2H, m)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 283.1

(b1) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0674】 在氮氣下將甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（111 mg，0.350 mmol）添加到1-甲基-4-[rel-(1R)-1-(4-溴苯基)乙基]哌啉（200 mg，0.71 mmol）、碳酸銫（690 mg，2.12 mmol）和BrettPhos Pd G3（64 mg，0.070 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯（0.080 g，22%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.31 (3H, d), 2.26 (3H, s), 2.25 - 2.47 (4H, m), 2.94 (3H, d), 3.39 - 3.52 (5H, m), 3.84 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.29 (2H, d), 7.74 - 7.88 (2H, m), 7.95 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.48 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 516.3

(c1) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽

【0675】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲

基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯（60 mg，0.12 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，2%-15% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽（26 mg，39%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.30 (3H, d), 2.19 (3H, s), 2.24 - 2.56 (8H, m), 2.97 (3H, d), 3.38 (1H, q), 4.02 (3H, s), 7.26 (2H, d), 7.38 (1H, s), 7.72 - 7.80 (3H, m), 8.02 (1H, br q), 8.17 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.54 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M]+ = 501.5

(b2) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0676】 在氮氣下將碳酸銫（345 mg，1.06 mmol）添加到(R)-1-(1-(4-溴苯基)乙基)-4-甲基哌啉（200 mg，0.71 mmol）、甲基3-胺基-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯（111 mg，0.35 mmol）和BrettPhos Pd G3（32.0 mg，0.04 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1S)-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯（0.080 g，22%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.31 (3H, d), 2.26 (3H, s), 2.25 - 2.47 (4H, m), 2.94 (3H, d), 3.39 - 3.52 (5H, m), 3.84 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.29 (2H, d), 7.74 - 7.88 (2H, m), 7.95 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.48 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 516.3

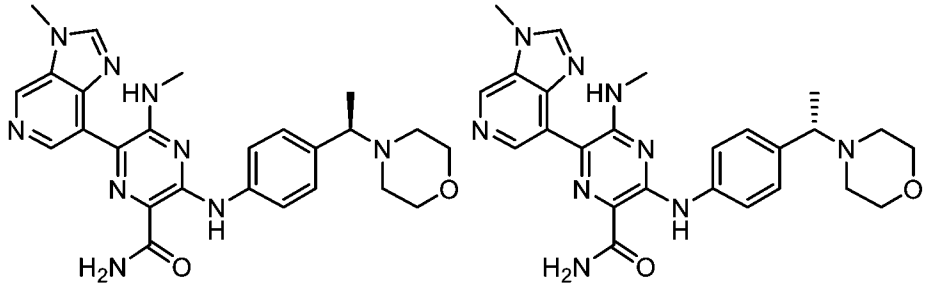
(c2) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-(4-甲基哌啉-

1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽

【0677】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1S)-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯（60 mg，0.12 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，2%-15% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1S)-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽（26 mg，39%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.30 (3H, d), 2.19 (3H, s), 2.24 - 2.56 (8H, m), 2.97 (3H, d), 3.38 (1H, q), 4.02 (3H, s), 7.26 (2H, d), 7.38 (1H, s), 7.72 - 7.80 (3H, m), 8.02 (1H, br q), 8.17 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.54 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 501.5

**實例131和132**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-味啉代乙基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽和5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1S)-1-味啉代乙基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽



(a) 1-溴-4-(1-氯乙基)苯

【0678】 將亞硫醯氯（2.72 mL，37.3 mmol）添加到1-(4-溴苯基)乙醇（5.00 g，24.9 mmol）在DCM（50 mL）中的溶液中。將所得溶液在25°C攪拌4小時。然後濃縮反應。將得到的殘餘物重新溶解在EtOAc（50 mL）中並用飽和水性碳

酸氫鈉（50 mL）洗滌一次並用鹽水（50 mL）洗滌兩次。將有機層用$Na_2SO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈無色油狀物的1-溴-4-(1-氯乙基)苯（5.1 g，93%產率）。1H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 1.83 (3H, d), 5.04 (1H, q), 7.25 - 7.33 (2H, m), 7.46 - 7.52 (2H, m)。根據LCMS顯示行為較差。

(b) 4-[rel-(1R)-1-(4-溴苯基)乙基]味啉和4-[rel-(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]味啉

【0679】 將碘化鉀（0.113 g，0.680 mmol）添加到1-溴-4-(1-氯乙基)苯（3.00 g，13.7 mmol）、味啉（1.43 g，16.4 mmol）和三乙胺（5.7 mL，41 mmol）在MeCN（30 mL）中的溶液中。將所得溶液在60°C攪拌50小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-40% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到為呈色油狀物的4-[1-(4-溴苯基)乙基]味啉（2.60 g，70%）。將該材料藉由手性SFC（使用3微米、4.6 mm x 50 mm ChiralPak AD3柱，等度20% MeOH-s$CO_2$作為洗脫劑和0.1%二乙胺作為改性劑）進一步純化，得到各為無色油狀物的4-[rel-(1R)-1-(4-溴苯基)乙基]味啉（227 mg，27%產率）和4-[rel-(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]味啉（231 mg，27%產率）。

4-[rel-(1R)-1-(4-溴苯基)乙基]味啉：1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.33 (3H, d), 2.28 - 2.44 (2H, m), 2.47 - 2.58 (2H, m), 3.29 (1H, q), 3.63 - 3.77 (4H, m), 7.18 - 7.27 (2H, m), 7.42 - 7.49 (2H, m)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 272.1

4-[rel-(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]味啉：1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.33 (3H, d), 2.29 - 2.43 (2H, m), 2.45 - 2.57 (2H, m), 3.29 (1H, q), 3.61 - 3.77 (4H, m), 7.20 - 7.25 (2H, m), 7.43 - 7.49 (2H, m)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 272.1

(c1) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-味啉代乙基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0680】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（58 mg，0.060 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32

mmol）、4-[rel-(1R)-1-(4-溴苯基)乙基]味啉（103 mg，0.380 mmol）和碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由快速矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-味啉代乙基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.127 g，79%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.30 (3H, d), 2.22 - 2.47 (4H, m), 2.94 (3H, d), 3.33 - 3.42 (1H, m), 3.50 - 3.62 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.29 (2H, d), 7.79 (2H, d), 7.97 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.47 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 503.3

(d1) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-味啉代乙基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽

【0681】將7 N甲醇胺（5.0 mL，35 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-味啉代乙基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（103 mg，0.200 mmol）。將所得溶液在80°C攪拌20小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 mm x 100 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-味啉代乙基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽（18 mg，17%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.29 (3H, d), 2.24 - 2.35 (2H, m), 2.34 - 2.44 (2H, m), 2.97 (3H, d), 3.34 - 3.37 (1H, m), 3.51 - 3.59 (4H, m), 4.01 (3H, s), 7.26 (2H, d), 7.37 (1H, s), 7.71 - 7.81 (3H, m), 8.01 (1H, br q), 8.14 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.53 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 488.4

(c2) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1S)-1-味啉代乙基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

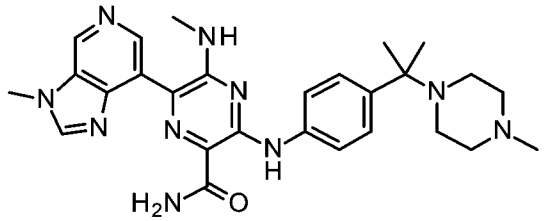
【0682】在氮氣下將BrettPhos Pd G3（58 mg，0.060 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、4-[rel-(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]味啉（103 mg，0.380 mmol）和碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至15% MeOH-DCM）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1S)-1-味啉代乙基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.119 g，74%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.30 (3H, d), 2.20 - 2.49 (4H, m), 2.94 (3H, d), 3.33 - 3.41 (1H, m), 3.52 - 3.62 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.29 (2H, d), 7.79 (2H, d), 7.97 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.47 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 503.3

(d2) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1S)-1-味啉代乙基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽

【0683】將7 N甲醇胺（5.0 mL，35 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1S)-1-味啉代乙基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（102 mg，0.20 mmol）。將所得溶液在80°C攪拌20小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 x 100 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1S)-1-味啉代乙基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（18 mg，17%）甲酸鹽；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.29 (3H, d), 2.25 - 2.33 (2H, m), 2.35 - 2.45 (2H, m), 2.97 (3H, d), 3.32 (1H, q), 3.50 - 3.60 (4H, m), 4.01 (3H, s), 7.19 - 7.30 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.66 - 7.83 (3H, m), 8.02 (1H, br q), 8.16 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.53 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 488.4

**實例133**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[1-甲基-1-(4-甲基哌啡-1-基)乙基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 2-[[1-(4-溴苯基)-1-甲基-乙基]-(2-羥基乙基)胺基]乙醇

【0684】將2-溴乙醇（1.284 g，10.28 mmol）添加到2-(4-溴苯基)丙-2-胺（1.100 g，5.14 mmol）和DIPEA（4.50 mL，25.7 mmol）在MeCN（40 mL）中的溶液中。將所得混合物在120°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物重新溶解在DCM（200 mL）中並用鹽水洗滌兩次（每次200 mL）。將有機層用$Na_2SO_4$乾燥、過濾、並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-50% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的2-[[1-(4-溴苯基)-1-甲基-乙基]-(2-羥基乙基)胺基]乙醇（1.20 g，77%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.27 (6H, s), 2.44 (4H, t), 3.31 - 3.36 (4H, m), 4.40 (2H, t), 7.47 (4H, s)；*m/z:* (ES+), [M+2+H]+ = 303.9

(b) 1-[1-(4-溴苯基)-1-甲基-乙基]-4-甲基-哌啡

【0685】在0°C將甲磺醯氯（455 mg，3.97 mmol）添加到2-[[1-(4-溴苯基)-1-甲基-乙基]-(2-羥基乙基)胺基]乙醇（600 mg，1.99 mmol）和DIPEA（1.04 mL，5.96 mmol）在DCM（10 mL）中的溶液中。將所得混合物在0°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物吸收在IPA（10 mL）中。依次添加三級丁基碘化銨（73 mg，0.20 mmol）和2M甲醇甲胺（10 mL，20 mmol）。將所得混合物在90°C攪拌16小時。然後將反應濃縮，再溶解在DCM（100 mL）中，並用鹽水洗滌三次（每次100 mL）。將有機層用$Na_2SO_4$乾燥、過濾、並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-50% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈黃色油狀物的

1-[1-(4-溴苯基)-1-甲基-乙基]-4-甲基-哌啉（0.700 g，定量）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.27 (6H, s), 2.39 (3H, s), 2.45 - 2.50 (4H, m), 2.62 - 2.68 (4H, m), 7.40 - 7.47 (2H, m), 7.47 - 7.54 (2H, m)；*m/z:* (ES+), [M+2+H]+ = 299.0

(c) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[1-甲基-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0686】 在氮氣下將碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）添加到在1,4-二噁烷（10 mL）中的甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、1-[1-(4-溴苯基)-1-甲基-乙基]-4-甲基-哌啉（95 mg，0.32 mmol）和BrettPhos Pd G3（43 mg，0.050 mmol）中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[1-甲基-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯（0.050 g，30%產率）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.34 (6H, s), 2.31 (3H, s), 2.94 (3H, d), 3.83 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.49 (1H, s), 7.81 (2H, d), 7.96 (1H, d), 8.51 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.06 (1H, s), 9.93 (1H, s), 10.50 (1H, s)。哌啉CH質子被埋在溶劑之下。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 430.2

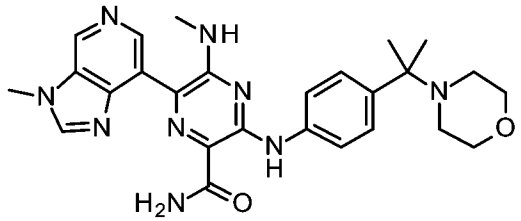
(d) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[1-甲基-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺

【0687】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[1-甲基-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯（60 mg，0.11 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌2天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 x 250 mm YMC-Actus Triart C18柱，30%-35% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%碳酸氫銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[1-甲基-1-(4-甲

基哌啡-1-基)乙基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（6.0 mg，10%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.30 (6H, s), 2.14 (3H, s), 2.26 - 2.37 (4H, m), 2.34 - 2.48 (4H, m), 2.97 (3H, d), 4.02 (3H, s), 7.35 (1H, s), 7.43 (2H, d), 7.70 - 7.78 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.02 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.51 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M-$C_5H_{11}N_2$]+ = 415.2

**實例134**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基-1-味啉代-乙基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



步驟1.4-[1-(4-溴苯基)-1-甲基-乙基]味啉

【0688】將1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷（130 mg，0.56 mmol）添加到2-(4-溴苯基)丙-2-胺（100 mg，0.47 mmol）和DIPEA（250 mg，1.93 mmol）在乙腈（20 mL）中的溶液中。將所得混合物在120°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將粗殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-80% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈黃色液體的4-[1-(4-溴苯基)-1-甲基-乙基]味啉（0.090 g，68%）；1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (6H, s), 2.26 - 2.58 (4H, m), 3.65 - 3.71 (4H, m), 7.43 (4H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 284.0

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基-1-味啉代-乙基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0689】在氮氣下將BrettPhos Pd G3（43 mg，0.050 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯(150 mg，0.48 mmol)、4-[1-(4-溴苯基)-1-甲基-乙基]味啉（204 mg，0.720 mmol）和碳酸銫（468

mg，1.44 mmol）在1,4-二噁烷（20 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基-1-味啉代-乙基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.110 g，45%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.32 (6H, s), 2.40 (4H, br s), 2.94 (3H, d), 3.57 (4H, br s), 3.84 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.49 (2H, d), 7.79 (2H, d), 7.94 - 8.03 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.47 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M-$C_4H_8NO$]+ = 430.3

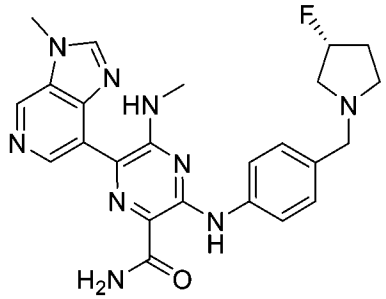
(c) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基-1-味啉代-乙基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0690】 將7 N甲醇胺（2.0 mL，14 mmol）添加至甲基6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-((4-(2-味啉代丙-2-基)苯基)胺基)吡啡-2-甲酸酯（110 mg，0.21 mmol）。將所得懸浮液在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由C18反相層析法（使用5-40% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到黃色固體。將該材料藉由製備型SFC（使用5微米、20 x 250 mm DAICEL DCpak P4VP柱，0-40% MeOH-s$CO_2$作為洗脫劑和0.5%氨作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基-1-味啉代-乙基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（19 mg，18%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.31 (6H, s), 2.35 - 2.44 (4H, m), 2.97 (3H, d), 3.54 - 3.64 (4H, m), 4.02 (3H, s), 7.36 (1H, s), 7.43 - 7.50 (2H, m), 7.71 - 7.79 (3H, m), 8.01 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.52 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M-$C_4H_8NO$]+ = 415.2

**實例135**

(R)-3-((4-((3-氟吡咯啶-1-基)甲基)苯基)胺基)-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-

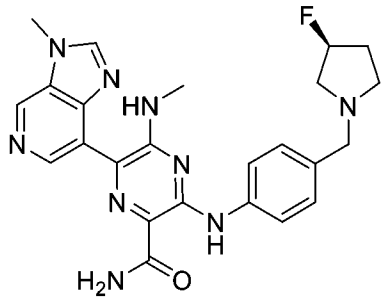
基)-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽



【0691】將3-(4-甲醯基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（50 mg，0.12 mmol）、(R)-3-氟吡咯啶（33 mg，0.37 mmol）和乙酸（兩滴）在DMF（1.5 mL）和MeOH（0.5 mL）中的混合物在65°C攪拌1小時。然後將反應冷卻至0°C。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（87 mg，0.41 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌16小時。然後將反應過濾。將濾液藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 100 mm XSelect CSH C18柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-[[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽（4.0 mg，6.2%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.74 - 1.96 (1H, m), 2.07 - 2.22 (1H, m), 2.27 - 2.34 (1H, m), 2.56 (1H, br dd), 2.69 - 2.81 (2H, m), 2.95 (3H, d), 4.00 (3H, s), 5.10 - 5.27 (1H, m), 6.60 (2H, br s), 7.26 (2H, d), 7.35 (1H, br s), 7.68 - 7.80 (3H, m), 7.99 (1H, br q), 8.35 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.50 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 476.1

**實例136**

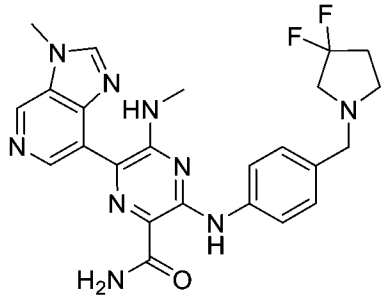
3-[4-[[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽



【0692】將3-(4-甲醯基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（50 mg，0.12 mmol）、(S)-3-氟吡咯啶（33 mg，0.37 mmol）和乙酸（兩滴）在DMF（1.5 mL）和MeOH（0.5 mL）中的混合物在60°C攪拌1小時。然後將反應冷卻至0°C。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（79 mg，0.37 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌16小時。然後將反應過濾。將濾液藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 100 mm XSelect CSH C18柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-[[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽（3.5 mg，5.4%）；$^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ 1.74 - 1.96 (1H, m), 2.07 - 2.22 (1H, m), 2.27 - 2.34 (1H, m), 2.56 (1H, br dd), 2.69 - 2.81 (2H, m), 2.95 (3H, d), 4.00 (3H, s), 5.10 - 5.27 (1H, m), 6.60 (2H, br s), 7.26 (2H, d), 7.35 (1H, br s), 7.68 - 7.80 (3H, m), 7.99 (1H, br q), 8.35 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.50 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 476.1

**實例137**

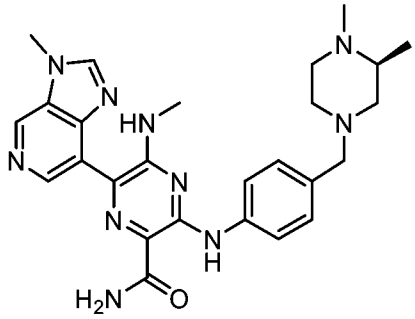
3-[4-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽



【0693】將3-(4-甲醯基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（50 mg，0.12 mmol）、3,3-二氟吡咯啶（40 mg，0.37 mmol）和乙酸（兩滴）在DMF（1.5 mL）和甲醇（0.500 mL）中的混合物在60°C攪拌1小時。然後將反應冷卻至0°C。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(79 mg，0.37 mmol)。將所得混合物在25°C攪拌16小時。然後將反應過濾。將濾液用DMF（1.5 mL）稀釋並藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 100 mm Xselect CSH OBD柱，5%-15% MeCN-$H_2O$作為洗脫液和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽（2.0 mg，3.0%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.18 - 2.33 (2H, m), 2.68 (2H, br t), 2.85 (2H, br t), 2.95 (3H, d), 3.57 (2H, s), 4.00 (3H, s), 7.26 (2H, d), 7.35 (1H, br s), 7.69 - 7.78 (3H, m), 7.98 (1H, br s), 8.49 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.52 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 494.3

**實例138**

3-[4-[[(3S)-3,4-二甲基哌啡-1-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺三甲酸鹽

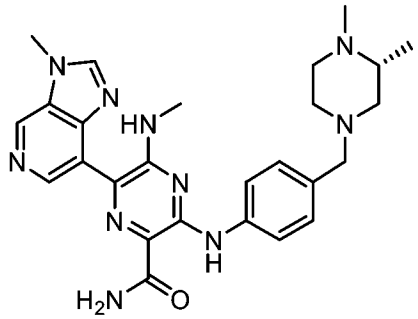


【0694】將(2S)-1,2-二甲基哌啡二鹽酸鹽（21 mg，0.11 mmol）添加到3-(4-甲醯苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺鹽酸鹽（50 mg，0.11 mmol）和DIPEA（20 µL，0.11 mmol）在DMF（1.5 mL）、MeOH（0.5 mL）和THF（0.5 mL）中的溶液中。將催化量的AcOH添加到反應中（4滴）。將所得混合物在60°C攪拌1小時，然後冷卻至0°C。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（72

mg，0.34 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌16 h。將反應然後濃縮並藉由MDAP（使用5微米、30 mm x 100 mm Waters XSelect CSH C18 OBD Prep 柱，5%至25% MeCN-水作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的(S)-3-((4-((3,4-二甲基哌啉-1-基)甲基)苯基)胺基)-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲醯胺三甲酸鹽（6.0 mg，9.6%產率）。$^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) 0.91 (3H, d), 1.74 (1H, br t), 1.93 - 2.03 (2H, m), 2.04 - 2.12 (5H, m), 2.13 (3H, s), 2.63 - 2.68 (1H, m), 2.95 (3H, d), 4.00 (3H, s), 7.24 (2H, d), 7.35 (1H, br s), 7.65 - 7.79 (3H, m), 7.99 (1H, br q), 8.31 (3H, s), 8.51 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.50 (1H, s). *m/z:* (ES+), [M+H]+ = 501.3

**實例139**

3-[4-[[(3R)-3,4-二甲基哌啉-1-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽

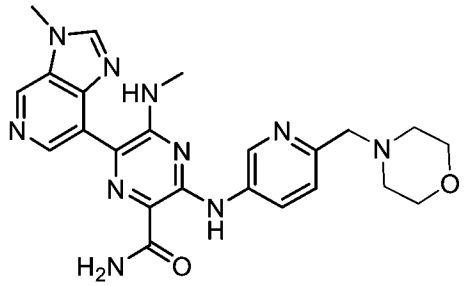


【0695】 將(2R)-1,2-二甲基哌啉（13 mg，0.11 mmol）添加到3-(4-甲醯基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺鹽酸鹽（50 mg，0.11 mmol）和DIPEA（60 µL，0.34 mmol）在DMF（1.0 mL）、THF（0.5 mL）和MeOH（0.5 mL）中的溶液中。添加催化量的AcOH（4滴）。將所得混合物在60°C攪拌1小時，然後冷卻至0°C。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（72 mg，0.34 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌3天。然後將反應過濾、濃縮並藉由MDAP（使用5微米、30 mm x 100 mm Waters XSelect CSH C18 OBD Prep柱，5%至25% MeCN-水作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-

[[(3R)-3,4-二甲基哌啡-1-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽（4.0 mg，6.4%產率）。$^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) 0.91 (3H, d), 1.69 - 1.79 (1H, m), 1.94 - 2.04 (2H, m), 2.05 - 2.11 (2H, m), 2.11 - 2.16 (4H, m), 2.94 (3H, d), 4.00 (3H, s), 6.52 (2H, br s), 7.24 (2H, d), 7.34 (1H, s), 7.74 (3H, s), 7.99 (1H, d), 8.22 (2H, s), 8.50 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.51 (1H, s) *m/z:* (ES+), [M+H]+ = 501.3

**實例140**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-(味啉代甲基)-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽



(a) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-(味啉代甲基)-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0696】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（100 mg，0.32 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、4-[(5-溴-2-吡啶基)甲基]味啉（164 mg，0.640 mmol）和碳酸銫（208 mg，0.640 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-(味啉代甲基)-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.060 g，38%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.41 (4H, t), 2.89 (3H, d), 3.55 (2H, s), 3.58 (4H, t), 3.82 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.41 (1H, d), 7.94 (1H, br q), 8.19 - 8.29 (1H, m),

8.48 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.89 (1H, d), 9.03 (1H, s), 10.40 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 490.2

(b) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-(味啉代甲基)-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲酸

【0697】將甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-(味啉甲基)-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（60 mg，0.12 mmol）添加到氫氧化鈉（24.5 mg，0.610 mmol）在水（5 mL）和MeOH（5 mL）中的溶液中。將所得混合物在60°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由反相層析法（使用5至80% MeCN-水作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-(味啉代甲基)-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲酸（0.060 g，定量）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.40 (4H, s), 2.91 (3H, d), 3.52 (2H, s), 3.58 (4H, t), 3.99 (3H, s), 7.36 (1H, d), 8.11 - 8.31 (1H, m), 8.66 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.95 (1H, s), 13.52 (1H, s)。NH和COOH質子變寬至基線。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 476.2

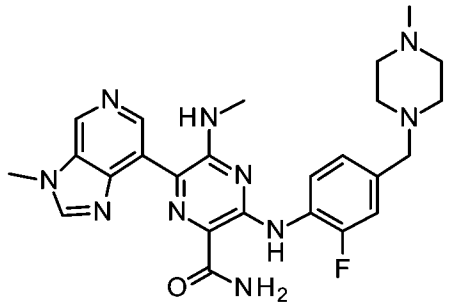
(c) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-(味啉代甲基)-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽

【0698】將5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-(味啉代甲基)-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲酸（55 mg，0.12 mmol）添加到HATU（88 mg，0.23 mmol）、DIPEA（100 µL，0.58 mmol）、氯化銨（19 mg，0.35 mmol）、DMF（20 mL）的混合物中。將所得混合物在20°C攪拌2天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由反相HPLC（使用5微米、19 mm x 250 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，2%-10% MeCN-水作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-(味啉代甲基)-3-吡啶基]胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽（3.4 mg，5.8%產率）。1H NMR (300 MHz,

DMSO-d6) δ 2.32 - 2.46 (4H, m), 2.93 (3H, d), 3.53 (2H, s), 3.56 - 3.60 (4H, m), 4.00 (3H, s), 7.35 - 7.44 (2H, m), 7.74 - 7.81 (1H, m), 7.98 (1H, br q), 8.17 - 8.26 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.88 (1H, d), 9.02 (1H, s), 11.55 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 475.3

**實例141**

3-[2-氟-4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 1-[(4-溴-3-氟-苯基)甲基]-4-甲基-哌啡

【0699】 將三乙醯氧基硼氫化鈉（10.44 g，49.26 mmol）添加到4-溴-3-氟-苯甲醛（2.00 g，9.85 mmol）和1-甲基哌啡（0.987 g，9.85 mmol）在DCE（40 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌5小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物重新溶解在DCM（200 mL）中並用飽和水性碳酸氫鈉洗滌三次（每次200 mL）。將有機層用$Na_2SO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到1-[(4-溴-3-氟-苯基)甲基]-4-甲基-哌啡（1.00 g，35%產率）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.14 (3H, s), 2.17 - 2.52 (8H, m), 3.44 (2H, s), 7.10 (1H, dd), 7.27 (1H, dd), 7.63 (1H, dd)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 287.2

(b) 甲基 3-[2-氟-4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0700】 在氮氣下將1-[(4-溴-3-氟-苯基)甲基]-4-甲基-哌啡（220 mg，0.77

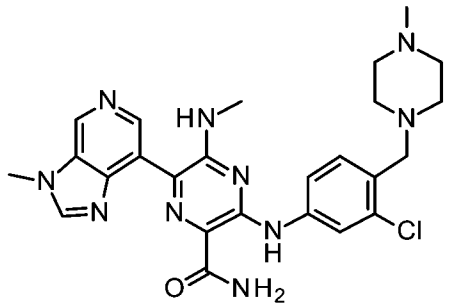
mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（200 mg，0.64 mmol）、碳酸銫（624 mg，1.91 mmol）和BrettPhos Pd G3（87 mg，0.10 mmol）在1,4-二噁烷（20 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[2-氟-4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.100 g，30%產率）。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 505.5

(c) 3-[2-氟-4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0701】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[2-氟-4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（130 mg，0.25 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC柱（使用5微米、30 x 150 mm XBridge Prep OBD C18柱，14%-44% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%碳酸氫銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[2-氟-4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（55 mg，44%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.15 (3H, s), 2.29 - 2.40 (8H, m), 2.96 (3H, d), 3.43 (2H, s), 4.02 (3H, s), 7.11 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.39 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.02 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.67 (1H, t), 8.74 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.70 (1H, d)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 505.5

**實例142**

3-[3-氯-4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽



(a) 1-[(4-溴-2-氯-苯基)甲基]-4-甲基-哌啉

【0702】 將三乙醯氧基硼氫化鈉（9.66 g，45.6 mmol）添加到4-溴-2-氯-苯甲醛（2.00 g，9.11 mmol）和1-甲基哌啉（0.913 g，9.11 mmol）在DCE（40 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌5小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物重新溶解在DCM（200 mL）中，然後用飽和水性碳酸氫鈉洗滌三次（每次200 mL）並用鹽水（200 mL）洗滌一次。將有機層用$Na_2SO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到呈灰白色固體的1-[(4-溴-2-氯-苯基)甲基]-4-甲基-哌啉（1.20 g，43%產率）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.15 (3H, s), 2.30 - 2.34 (4H, m), 2.39 - 2.43 (4H, m), 3.50 (2H, s), 7.41 (1H, d), 7.53 (1H, dd), 7.68 (1H, d)；*m/z:* (ES+), [M+2+H]+ = 305.1

(b) 甲基 3-[3-氯-4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0703】 在氮氣下將1-[(4-溴-2-氯-苯基)甲基]-4-甲基-哌啉（242 mg，0.800 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（250 mg，0.80 mmol）、碳酸銫（780 mg，2.39 mmol）和BrettPhos Pd G3（108 mg，0.120 mmol）在1,4-二噁烷（20 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[3-氯-4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.130 g，30%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.35 - 2.45 (4H, m), 2.74 - 2.84

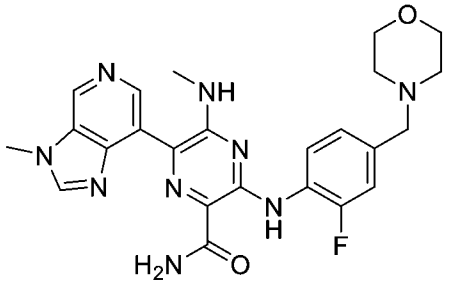
(4H, m), 2.93 (3H, d), 3.65 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.44 (1H, d), 7.57 (1H, dd), 7.86 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.69 (1H, s), 9.27 (1H, s), 10.55 (1H, s)。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 536.2

(c) 3-[3-氯-4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽

【0704】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[3-氯-4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（120 mg，0.22 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌1天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 x 100 mm XBridge Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.5%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[3-氯-4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽（35 mg，28%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.41 (3H, s), 2.98 (3H, d), 3.56 (2H, s), 4.02 (3H, s), 7.40 (1H, d), 7.45 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.07 (1H, br q), 8.14 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.53 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.04 (1H, s), 11.68 (1H, s)。哌啉CH質子被埋在溶劑之下。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 521.4

**實例143**

3-[2-氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽



(a) 甲基 3-[2-氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡

啶-7-基)吡咁-2-甲酸酯

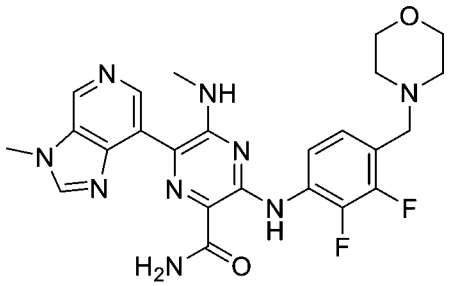
【0705】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（58 mg，0.060 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲酸酯（200 mg，0.64 mmol）、4-(4-溴-3-氟苄基)味啉（175 mg，0.640 mmol）和碳酸銫（624 mg，1.91 mmol）在1,4-二噁烷（20 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 3-[2-氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲酸酯（0.140 g，43%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.37 (4H, d), 2.91 (3H, d), 3.45 (2H, s), 3.57 (4H, d), 3.83 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.15 (1H, d), 7.25 (1H, dd), 8.41 - 8.49 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.62 (1H, t),9.04 (1H, s), 10.66 (1H, s). m/z: (ES+), [M+H]+ = 507。

(b) 3-[2-氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺甲酸鹽

【0706】 將7 N甲醇胺（2.0 mL，14 mmol）添加到甲基3-[2-氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲酸酯（135 mg，0.270 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Sunfire prep C18柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[2-氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺甲酸鹽（0.060 g，43%）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.39 (4H, t), 2.92 (3H, d), 3.47 (2H, s), 3.57 (4H, d), 3.98 (3H, s), 7.13 (1H, dd), 7.19 - 7.29 (2H, m), 7.73 - 7.83 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.61 - 8.68 (2H, m), 8.99 (1H, s), 11.60 (1H, d)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 492.3

**實例144**

3-[2,3-二氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 4-[(4-溴-2,3-二氟-苯基)甲基]味啉

【0707】將三乙醯氧基硼氫化鈉（7.19 g，33.9 mmol）添加到4-溴-2,3-二氟-苯甲醛（1.50 g，6.79 mmol）和味啉（0.59 g，6.8 mmol）在1,2-二氯乙烷（10 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌5小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物溶解在二氯甲烷（200 mL）中並用飽和水性碳酸氫鈉洗滌三次（每次200 mL）。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到4-[(4-溴-2,3-二氟-苯基)甲基]味啉（1.7 g，86%）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.26 - 2.41 (4H, m), 3.37 - 3.68 (6H, m), 7.09 - 7.27 (1H, m), 7.39 - 7.54 (1H, m). m/z: (ES+), [M+H]+ = 292.1

(b) 3-((2,3-二氟-4-(味啉代甲基)苯基)胺基)-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸

【0708】在氮氣下將BrettPhos Pd G3（28.9 mg，0.03 mmol）添加到甲基3-胺基-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、4-[(4-溴-2,3-二氟-苯基)甲基]味啉（112 mg，0.38 mmol）和碳酸銫（310 mg，0.96 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的3-((2,3-二氟-4-(味啉代甲基)苯基)胺基)-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸（0.100 g，61%）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.41 (4H, d), 2.93 (3H, d), 3.50

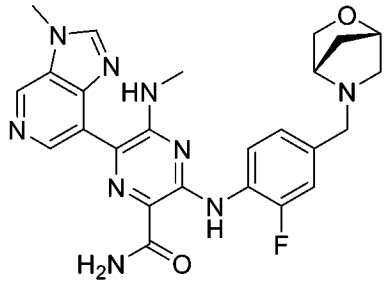
- 3.62 (6H, m), 4.02 (3H, s), 7.20 (1H, t), 7.93 (1H, br q), 8.16 (1H, s), 8.51 (2H, d), 8.61 (1H, s), 9.04 (1H, s) 11.50 (1H, br s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 511.2

(c) 3-[2,3-二氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0709】將HATU（89 mg，0.24 mmol）添加到3-((2,3-二氟-4-(味啉甲基)苯基)胺基)-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸（100 mg，0.20 mmol）在DMF（10 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌10分鐘。添加氯化銨（31 mg，0.59 mmol）和DIPEA（41 μL，0.24 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Sunfire prep C18柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[2,3-二氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（0.016 g，16%）。1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 2.40 (4H, s), 2.96 (3H, d), 3.53 (2H, s), 3.57 (4H, t), 4.02 (3H, s), 7.19 (1H, t), 7.47 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.03 (1H, br q), 8.53 (2H, s), 8.74 (1H, s), 9.05 (1H, s), 11.90 (1H, d)。19F NMR (DMSO-d6, 376 MHz) δ -155.40 (d), -143.25 (d)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 510.3

**實例145**

3-[2-氟-4-[[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) (1S,4S)-5-[(4-溴-3-氟-苯基)甲基]-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷

【0710】將(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（1.50 g，15.1 mmol）添加到4-溴-3-氟苯甲醛（2.56 g，12.6 mmol）和三乙醯氧基硼氫化鈉（5.34 g，25.2 mmol）在1,2-二氯乙烷（20 mL）中的混合物中。將所得混合物在25°C攪拌12小時。然後將反應混合物濃縮，用二氯甲烷（50 mL）稀釋，並且依次用飽和水性碳酸氫鈉和鹽水洗滌。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到呈黃色液體的(1S,4S)-5-[(4-溴-3-氟-苯基)甲基]-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（2.00 g，55%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.55 - 1.86 (2H, m), 2.35 - 2.45 (1H, m), 2.68 - 2.76 (1H, m), 3.49 - 3.57 (1H, m), 3.64 - 3.78 (2H, m), 3.87 - 3.93 (2H, m), 4.33 - 4.38 (1H, m), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.29 - 7.35 (1H, m), 7.59 - 7.66 (1H, m)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 285.9

(b) 甲基 3-[2-氟-4-[[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0711】在氮氣下將BrettPhos Pd G3（158 mg，0.170 mmol）添加到(1R,4R)-5-[(4-溴-3-氟-苯基)甲基]-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（500 mg，1.75 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（547 mg，1.75 mmol）和碳酸銫（1.71 g，5.24 mmol）在1,4-二噁烷（30 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌12小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-25% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[2-氟-4-[[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.410 g，45%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.56 - 1.64 (1H, m), 1.79 - 1.83 (1H, m), 2.39 - 2.44 (1H, m), 2.71 - 2.79 (1H, m), 2.91 (3H, d), 3.47 (1H, s), 3.51 - 3.56 (1H, m), 3.69 - 3.72 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.93 (1H, d), 4.02 (3H, s), 4.31 - 4.39 (1H, m), 7.16 - 7.21 (1H, m), 7.24 - 7.29 (1H, m), 7.99 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.57 - 8.65

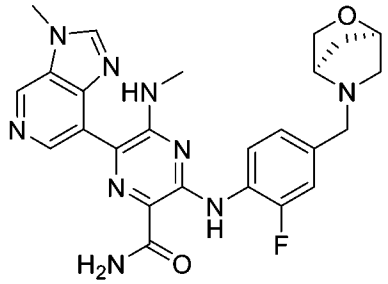
(1H, m), 9.05 (1H, s), 10.65 (1H, d)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 519.2

(c) 3-[2-氟-4-[[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0712】 將7 N甲醇胺（40 mL，280 mmol）添加到甲基3-[2-氟-4-[[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（400 mg，0.77 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的3-[2-氟-4-[[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（0.110 g，28%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.56 - 1.63 (1H, m), 1.77 - 1.85 (1H, m), 2.39 - 2.45 (1H, m), 2.71 - 2.79 (1H, m), 2.95 (3H, d), 3.46 (1H, s), 3.50 - 3.56 (1H, m), 3.63 - 3.76 (2H, m), 3.90 - 3.95 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.33 - 4.38 (1H, m), 7.12 - 7.19 (1H, m), 7.20 - 7.28 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.02 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.62 - 8.70 (1H, m), 8.73 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.66 - 11.71 (1H, m)。19F NMR (376 MHz, DMSO) δ -130.18。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 504.3。$[\alpha]^{25}_{D}$ = +40.75°

**實例146**

3-[2-氟-4-[[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) (1R,4R)-5-[(4-溴-3-氟-苯基)甲基]-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷

【0713】 將DIPEA（0.175 mL，1.00 mmol）添加到1-溴-4-(溴甲基)-2-氟-苯（0.268 g，1.00 mmol）、(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽（0.203 g，1.50 mmol）和碳酸鉀（0.691 g，5.00 mmol）在MeCN（4 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在室溫攪拌16小時。然後將反應用飽和水性氯化銨溶液和DCM稀釋。分離各層，並且將有機層依次用水和鹽水洗滌，然後用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到呈無色油狀物的(1R,4R)-5-[(4-溴-3-氟-苯基)甲基]-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（0.285 g，定量）。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 1.58 (1H, br d), 1.79 (1H, dd), 2.39 (1H, d), 2.71 (1H, dd), 3.43 (1H, s), 3.51 (1H, dd), 3.63 - 3.77 (2H, m), 3.89 (1H, d), 4.33 (1H, s), 7.13 (1H, dd), 7.30 (1H, dd), 7.61 (1H, t)。*m/z*: (ES+), [M+2+H]+ = 288.9

(b) 甲基 3-[2-氟-4-[[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0714】 將BrettPhos Pd G4（73 mg，0.080 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（250 mg，0.80 mmol）、(1R,4R)-5-[(4-溴-3-氟-苯基)甲基]-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（285 mg，1.00 mmol）和碳酸銫（780 mg，2.39 mmol）在1,4-二噁烷（8 mL）中的混合物中。將所得混合物用氬氣噴射20分鐘，然後在氬氣下在96°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑和1%甲醇胺作為改性劑）純化，得到呈橙色泡沫狀物的甲基 3-[2-氟-4-[[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.245 g，59%產率）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 519.3

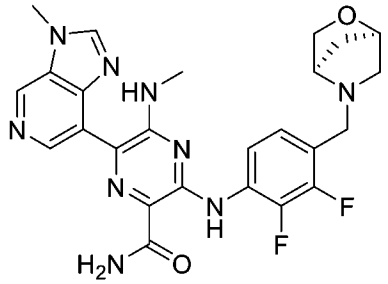
(c) 3-[2-氟-4-[[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0715】 將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加到甲基3-((4-(((1R,4R)-2-氧

雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)甲基)-2-氟苯基)胺基)-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（245 mg，0.47 mmol）。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌10小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑和1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈亮黃色固體的3-((4-(((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)甲基)-2-氟苯基)胺基)-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲醯胺（0.104 g，44%產率）。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.58 (1H, d), 1.80 (1H, d), 2.41 (1H, d), 2.74 (1H, d), 2.94 (3H, d), 3.44 (1H, s), 3.52 (1H, d), 3.62 - 3.76 (2H, m), 3.91 (1H, d), 4.00 (3H, s), 4.34 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.75 (1H, br s), 8.02 (1H, br s), 8.51 (1H, s), 8.64 (1H, t), 8.72 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.66 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 504.2。$[\alpha]^{25}_{D}$ = -37.60°

**實例147**

3-[2,3-二氟-4-[[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) (1R,4R)-5-[(4-溴-2,3-二氟-苯基)甲基]-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷

【0716】將三乙醯氧基硼氫化鈉（2.88 g，13.6 mmol）添加到4-溴-2,3-二氟-苯甲醛（1.50 g，6.79 mmol）和(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（0.673 g，6.79 mmol）在1,2-二氯乙烷（40 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌16小時。然後將反應混合物濃縮，重新溶解在二氯甲烷中，並用飽和水性碳酸氫鈉洗滌。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由快速C18層析法

（使用5%-100% ACN-水作為洗脫劑和1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈白色固體的(1R,4R)-5-[(4-溴-2,3-二氟-苯基)甲基]-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（1.20 g，58%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.60 (1H, ddt), 1.79 (1H, dd), 2.47 (1H, dd), 2.75 (1H, dd), 3.47 (1H, s), 3.53 (1H, dd), 3.73 - 3.79 (2H, m), 3.90 (1H, dd), 4.35 (1H, t), 7.27 (1H, ddd), 7.49 (1H, ddd)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 303.9

(b) 甲基 3-[2,3-二氟-4-[[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0717】在氮氣下將Brettphos Pd G3（217 mg，0.24 mmol）添加到碳酸銫（1.56 g，4.79 mmol）、(1R,4R)-5-[(4-溴-2,3-二氟苯基)甲基]-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（485 mg，1.60 mmol）和甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（500 mg，1.60 mmol）在1,4-二噁烷（50 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[2,3-二氟-4-[[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.300 g，35%產率）。1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 1.61 (1H, d), 1.80 (1H, d), 2.78 (1H, d), 2.91 (3H, d), 3.30 (1H, s), 3.49 (1H, s), 3.55 (1H, d), 3.77 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.93 (1H, d), 4.02 (3H, s), 4.36 (1H, s), 7.28 (1H, t), 7.97 (1H, br q), 8.42 (1H, t), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.70 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]+ = 537.2

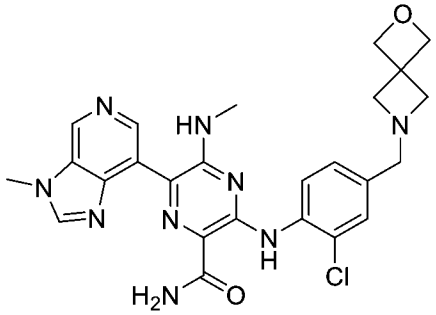
(c) 3-[2,3-二氟-4-[[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0718】將7 N甲醇胺（30 mL，210 mmol）添加到甲基3-[2,3-二氟-4-[[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（300 mg，0.56 mmol）。將所得混合物在

80°C攪拌3天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由快速C18層析法（使用5%-100% ACN-水作為洗脫劑和1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[2,3-二氟-4-[[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（0.113 g，39%產率）。1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 1.60 (1H, d), 1.76 - 1.83 (1H, m), 2.78 (1H, dd), 2.95 (3H, d), 3.31(1H,s), 3.48 (1H, s), 3.54 (1H, dd), 3.70 - 3.81 (2H, m), 3.92 (1H, d), 4.02 (3H, s), 4.36 (1H, s), 7.24 (1H, t), 7.45 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.02 (1H, br q), 8.51 (2H, d), 8.73 (1H, s), 9.04 (1H, s), 11.85 (1H, d)。19F NMR (376 MHz, DMSO) δ -144.155,-155.523. m/z (ES+), [M+H]+ = 522.3

**實例148**

3-[2-氯-4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽



(a) 6-[(4-溴-3-氯-苯基)甲基]-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷

【0719】將三乙醯氧基硼氫化鈉（2.90 g，13.7 mmol）添加到4-溴-3-氯-苯甲醛（1.00 g，4.56 mmol）和2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷半草酸鹽（0.657 g，4.56 mmol）在DCE（40 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物重新溶解在DCM中並依次用飽和水性碳酸氫鈉和鹽水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至100% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈黃色油狀物的6-[(4-溴-3-氯-苯基)甲基]-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷（0.800 g，58%產率）。1H NMR (400 MHz,

DMSO-d6) δ 3.28 (4H, s), 3.46 (2H, s), 4.59 (4H, s), 7.15 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 7.68 (1H, d)。*m/z*: (ES+), [M+2+H]+ = 304.0

(b) 甲基 3-[2-氯-4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0720】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（30 mg，0.03 mmol）添加到6-[(4-溴-3-氯-苯基)甲基]-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷（200 mg，0.66 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（104 mg，0.330 mmol）和碳酸銫（323 mg，0.990 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後將反應濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[2-氯-4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.100 g，57%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.89 (3H, d), 3.31 (4H, s), 3.46 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.59 (4H, s), 7.22 (1H, dd), 7.38 (1H, d), 7.97 (1H, br q), 8.48 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.70 (1H, d), 9.04 (1H, s), 10.82 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 535.2

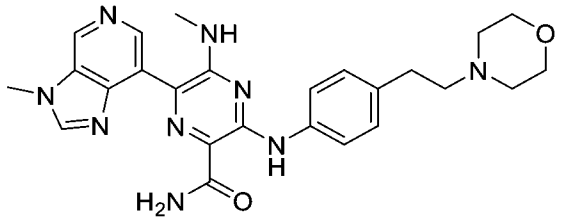
(c) 3-[2-氯-4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽

【0721】 將7 N甲醇胺（20 mL，140 mmol）添加到甲基3-[2-氯-4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（100 mg，0.19 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由反相HPLC（使用5微米、30 x 150 mm Xselect CSH OBD柱，2%至13% MeCN-水作為洗脫劑和0.05%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[2-氯-4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽（0.037 g，35%產率）。1H

NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.94 (3H, d), 3.30 (4H, s), 3.46 (2H, s), 4.02 (3H, s), 4.61 (4H, s), 7.21 (1H, dd), 7.36 (2H, t), 7.77 (1H, d), 8.02 (1H, br q), 8.19 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.71 - 8.78 (2H, m), 9.04 (1H, s), 11.85 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 520.2

**實例149**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-味啉代乙基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 4-[2-(4-溴苯基)乙基]味啉

【0722】將DIPEA（734 mg，5.68 mmol）添加到1-溴-4-(2-溴乙基)苯（500 mg，1.89 mmol）、味啉（248 mg，2.84 mmol）和碘化鉀（15.72 mg，0.09 mmol）在MeCN（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在80°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由C18層析法（使用5-90% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑）純化，得到呈白色固體的4-[2-(4-溴苯基)乙基]味啉（0.410 g，80%）；1H NMR (氯仿-d, 400 MHz) δ 2.47 - 2.55 (4H, m), 2.55 - 2.61 (2H, m), 2.71 - 2.81 (2H, m), 3.70 - 3.79 (4H, m), 7.10 (2H, d), 7.42 (2H, d)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 270.2

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-味啉代乙基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0723】在氮氣下將BrettPhos Pd G3（173 mg，0.190 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯(300 mg，0.96 mmol）、4-[2-(4-溴苯基)乙基]味啉（259 mg，0.960 mmol）和碳酸銫（936 mg，2.87 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌15

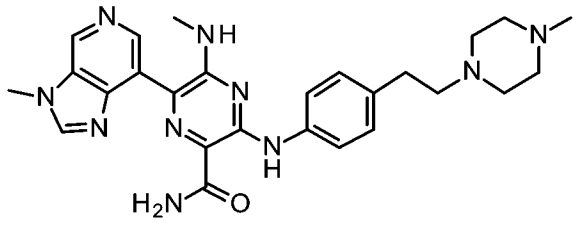
小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-15% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-味啉代乙基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.154 g，32%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.47 (4H, s), 2.54 (2H, s), 2.73 (2H, t), 2.92 (3H, d), 3.59 (4H, t), 3.83 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.22 (2H, d), 7.69 - 7.75 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.39 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 503.2

(c) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-味啉代乙基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0724】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-味啉代乙基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（143 mg，0.280 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌30小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型LCMS（使用5微米、50 mm x 100 mm XSelect CSH C18柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%碳酸銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-味啉代乙基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（50 mg，36%）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.38 - 2.46 (4H, m), 2.51 - 2.54 (2H, m), 2.66 - 2.75 (2H, m), 2.95 (3H, d), 3.53 - 3.62 (4H, m), 4.01 (3H, s), 7.20 (2H, d), 7.35 (1H, s), 7.70 (2H, d), 7.74 (1H, s), 8.00 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.45 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 448.3

**實例150**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 1-[2-(4-溴苯基)乙基]-4-甲基-哌啉

【0725】 將碘化鉀（16 mg，0.090 mmol）添加到1-溴-4-(2-溴乙基)苯（500 mg，1.89 mmol）和1-甲基哌啉（949 mg，9.47 mmol）在乙腈（10 mL）中的溶液中。將所得溶液在80°C攪拌4小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由C18反相層析法（使用5%-90% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的1-[2-(4-溴苯基)乙基]-4-甲基-哌啉（0.317 g，59%）；1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.32 (3H, s), 2.35 - 2.72 (10H, m), 2.73 - 2.81 (2H, m), 7.09 (2H, d), 7.41 (2H, d)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 283.0

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[2-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0726】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（116 mg，0.130 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（200 mg，0.64 mmol）、1-[2-(4-溴苯基)乙基]-4-甲基-哌啉（217 mg，0.77 mmol）和碳酸銫（624 mg，1.91 mmol）在1,4-二噁烷溶液（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌4小時。將反應濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[2-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯（0.105 g，32%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.27 (3H, s), 2.51 - 2.53 (8H, m), 2.54 - 2.58 (2H, m), 2.69 - 2.75 (2H, m), 2.91 (3H, d), 3.83 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.22 (2H, d), 7.72 (2H, d), 7.93 (1H, br q), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.39 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 516.4

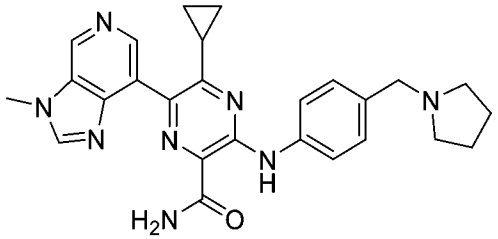
(c) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[2-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺

【0727】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲

基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（90 mg，0.17 mmol）。將所得溶液在80°C攪拌40小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 x 100 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%碳酸氫銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（16 mg，18%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.14 (3H, s), 2.22 - 2.37 (4H, m), 2.37 - 2.47 (4H, m), 2.51 - 2.52 (2H, m), 2.65 - 2.70 (2H, m), 2.94 (3H, d), 4.00 (3H, s), 7.18 (2H, d), 7.34 (1H, s), 7.68 (2H, d), 7.73 (1H, s), 7.98 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.43 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 501.4

**實例151**

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(吡咯啶-1-基甲基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 1-[(4-溴苯基)甲基]吡咯啶

【0728】將三乙醯氧基硼氫化鈉（3.18 g，15.0 mmol）添加到4-溴苯甲醛（1.85 g，10.0 mmol）和吡咯啶（1.67 mL，20.0 mmol）在DCM（38 mL）中的混合物中。將所得混合物在25°C攪拌18小時。將反應然後藉由添加2 M水性NaOH溶液淬滅並用DCM萃取三次（每次15 mL）。將合併的有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到呈淡黃色油狀物的1-[(4-溴苯基)甲基]吡咯啶（2.45 g，102%）；1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 1.79 (4H, dt), 2.42 - 2.56 (4H, m), 3.57 (2H, s), 7.22 (2H, d), 7.38 - 7.48 (2H, m)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 240.0

(b) 甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(吡咯啶-1-基甲基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0729】 將甲基 3-胺基-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（140 mg，0.43 mmol）、1-[(4-溴苯基)甲基]吡咯啶（124 mg，0.520 mmol）、BrettPhos Pd G3（39 mg，0.040 mmol）和碳酸銫（422 mg，1.29 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加1,4-二噁烷（4.3 mL）。將所得混合物在110°C攪拌20小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑和1%氨作為改性劑）純化，得到呈亮黃色乾膜狀物的甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(吡咯啶-1-基甲基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.078 g，37%）；1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.90 - 1.03 (2H, m), 1.22 - 1.34 (2H, m), 1.82 (4H, br s), 1.93 - 2.03 (1H, m), 2.56 (4H, br s), 3.63 (2H, br s), 3.97 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.33 (2H, br d), 7.64 (2H, d), 8.01 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.30 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 484.2

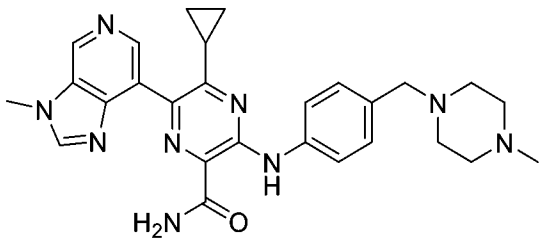
(c) 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(吡咯啶-1-基甲基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0730】 將7 N甲醇胺（2.0 mL，14 mmol）添加到甲基5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(吡咯啶-1-基甲基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（78 mg，0.16 mmol）在甲醇（1.5 mL）中的溶液中。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌4小時。然後將反應濃縮得到呈黃色固體的5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(吡咯啶-1-基甲基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（0.063 g，83%）。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 0.85 - 0.97 (2H, m), 1.01 - 1.13 (2H, m), 1.71 (4H, br s), 1.88 - 1.98 (1H, m), 3.58 (2H, br s), 3.99 (3H, s), 7.29 (2H, br d), 7.61 (2H, br d), 7.85 (1H, br s), 8.10 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.04 (1H, s), 11.29 (1H, s)；針對胺的4個α吡咯啶質子被埋在DMSO-d6溶劑峰之下；*m/z*: (ES+),

[M+H]+ = 469.2

**實例152**

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-氯-5-環丙基-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0731】將DIPEA（757 µL，4.34 mmol）添加到甲基6-氯-5-環丙基-3-氟-吡啡-2-甲酸酯（7.23 mL，2.17 mmol）和4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺（490 mg，2.38 mmol）在DMF（8 mL）中的溶液中。將所得的混合物在100°C攪拌1小時。然後使反應冷卻至室溫並用EtOAc（50 mL）和鹽水（50 mL）稀釋。分離各層並將水層用EtOAc萃取兩次（每次20 mL）。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 6-氯-5-環丙基-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.425 g，47%）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.15 - 1.26 (2H, m), 1.26 - 1.46 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.58 (1H, ddd), 2.62 - 2.72 (6H, m), 3.55 (2H, s), 4.03 (3H, s), 7.38 (2H, br d), 7.62 (2H, br d), 10.07 (1H, s)；m/z: (ES+), [M+H]+ = 416.1

(b) 甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0732】將7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（153 mg，0.720 mmol）、雙(皮那醇)二硼（366 mg，1.44 mmol）、cataCXium A Pd G3（53 mg，0.070 mmol）、cataCXium A（26 mg，0.070 mmol）和乙酸鉀（142 mg，1.44 mmol）合併在微

波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加DMF（3.2 mL）。將所得混合物在80°C攪拌20小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0733】將甲基 6-氯-5-環丙基-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（200 mg，0.48 mmol）、Pd(dppf)Cl2二氯甲烷錯合物（39 mg，0.050 mmol）和氟化銫（219 mg，1.44 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加硼化混合物。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後使反應冷卻至室溫，用水稀釋，並用3：1 DCM/IPA萃取三次。將合併的有機層用5%水性LiCl溶液洗滌一次並用鹽水洗滌一次。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和1%氨作為改性劑）純化，得到呈玻璃狀黃色固體的甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.116，47%）；1H NMR (500MHz, 二氯甲烷-d2) δ 0.91 - 0.98 (2H, m), 1.18 - 1.29 (2H, m), 1.87 - 2.00 (1H, m), 2.24 (3H, br s), 2.27 - 2.65 (8H, m), 3.47 (2H, s), 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.30 (2H, d), 7.63 (2H, d), 7.99 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.24 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 513.2

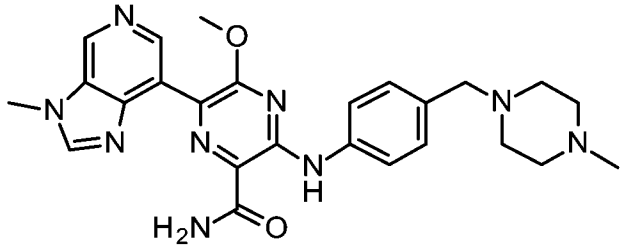
(c) 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0734】將7 N甲醇胺（2.0 mL，14 mmol）添加到甲基5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯(116 mg，0.230 mmol）。將所得懸浮液在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑和1%氨作為改性劑）純化，得到呈亮黃色固體的5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（32 mg，28%）。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 0.86 - 0.97 (2H, m), 1.04 - 1.13 (2H, m), 1.87 - 1.97 (1H, m), 2.14 (3H,

s), 2.18 - 2.45 (8H, m), 3.41 (2H, s), 3.99 (3H, s), 7.26 (2H, br d), 7.61 (2H, br d), 7.87 (1H, br s), 8.10 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.04 (1H, s), 11.30 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 498.2

**實例153**

5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-氯-5-甲氧基-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0735】 將DIPEA（180 µL，1.09 mmol）添加到4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺（205 mg，1.00 mmol）和甲基6-氯-3-氟-5-甲氧基-吡啡-2-甲酸酯（200 mg，0.91 mmol）在DMF（0.73 mL）中的溶液中。將所得溶液在100°C攪拌1小時。然後使反應冷卻至室溫並用鹽水（5 mL）和DCM（5 mL）稀釋。分離各層，並且將水層用DCM萃取三次（每次5 mL）。將有機層合併並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-40% DCM-MeOH作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 6-氯-5-甲氧基-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯( 0.093 g，25%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 2.58 - 2.71 (4H, m), 2.77 - 3.07 (4H, m), 3.53 (2H, br s), 3.67 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.03 (3H, s), 7.31 (2H, br d), 7.65 (2H, br d), 10.22 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 406.2。

(b) 甲基 5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0736】 將雙(皮那醇)二硼（449 mg，1.77 mmol）、cataCXium A（25 mg，

0.070 mmol）、cataCXium A Pd G3（52 mg，0.070 mmol）、乙酸鉀（208 mg，2.12 mmol）和7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（150 mg，0.71 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加DMF（3.5 mL）。將所得混合物在80°C攪拌24小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0737】 將氟化銫（104 mg，0.69 mmol）、Pd(dppf)$Cl_2$DCM加合物（17 mg，0.020 mmol）和甲基 6-氯-5-甲氧基-3-((4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)胺基)吡啡-2-甲酸酯（92.7 mg，0.23 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器添加來自上一步的一半硼化混合物（1.75 mL）。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後使反應冷卻至室溫並載入到矽藻土上。將所得材料藉由矽膠層析法（使用0-70% DCM-MeOH作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.236 g），其不經純化接著使用。*m/z:* (ES+): [M+H]+ = 503.3。

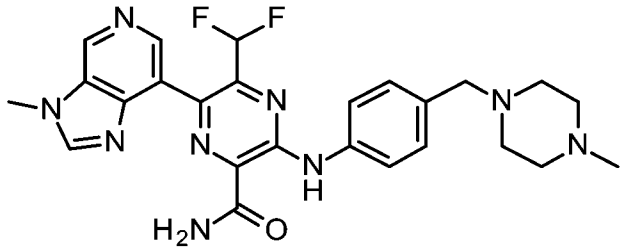
(c) 5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0738】 將7 N甲醇胺（7.0 mL，49 mmol）添加到甲基5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（262 mg，0.520 mmol）。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-1%氨作為改性劑）純化，得到橙色固體。將該材料藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，5%-25% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（13 mg，5.0%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.13 (3H, s), 2.18 - 2.44 (8H, m),

3.41 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.29 (2H, br d), 7.69 (2H, br d), 7.73 (1H, br s), 7.99 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.98 (1H, s), 11.45 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 488.3

**實例154**

5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-6-氯-5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸酯

【0739】 將TFA（110 µL，1.43 mmol）添加到甲基3-胺基-6-氯-吡啡-2-甲酸酯（250 mg，1.33 mmol）和二氟甲亞磺酸鋅(II)（788 mg，2.67 mmol）在DCM（3 mL）和水（1.2 mL）中的懸浮液中。滴加70 wt%水性三級丁基過氧化氫（600 µL，4.38 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌16小時。添加另外的二氟甲亞磺酸鋅(II)（711 mg，2.41 mmol），並滴加70 wt%水性三級丁基過氧化氫（600 µL，4.38 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌60小時。然後將反應用DCM（10 mL）稀釋，用飽和水性碳酸氫鈉（40 mL）淬滅，並劇烈攪拌2小時。分離各層並將水層用DCM萃取兩次（每次20 mL）。將合併的有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮，得到呈黃色固體的甲基 3-胺基-6-氯-5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸酯（0.172 g，54%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 3.87 (3H, s), 7.07 (1H, t), 7.80 (2H, br s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 238.1

(b) 甲基 6-氯-5-(二氟甲基)-3-氟-吡啡-2-甲酸酯

【0740】 在-10°C將亞硝酸鈉（55 mg，0.80 mmol）添加到甲基3-胺基-6-氯

-5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸酯（172 mg，0.720 mmol）在HF-吡啶（3.0 mL，87 mmol）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌30分鐘。然後將反應用DCM（5 mL）稀釋並用水（10 mL）淬滅。分離各層並將水層用DCM萃取兩次（每次5 mL）。將合併的有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮，得到呈黃色油狀物的甲基 6-氯-5-(二氟甲基)-3-氟-吡啉-2-甲酸酯（0.147 g，84%）；1H NMR (500MHz, 二氯甲烷-d2) 4.03 (3H, s), 6.94 (1H, t)；根據LCMS這種中間體電離較差。

(c) 甲基 6-氯-5-(二氟甲基)-3-[4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0741】將DIPEA（200 µL，1.15 mmol）添加到甲基6-氯-5-(二氟甲基)-3-氟-吡啉-2-甲酸酯（147 mg，0.610 mmol）和4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯胺（138 mg，0.670 mmol）在DMF（2 mL）中的溶液中。將所得溶液在100°C攪拌1小時。然後使反應冷卻至室溫並用EtOAc（20 mL）和水（30 mL）稀釋。分離各層並將水層用EtOAc萃取兩次（每次10 mL）。將合併的有機層用$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃赭色固體的甲基 6-氯-5-(二氟甲基)-3-[4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯（0.135 g，52%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.14 (3H, s), 2.20 - 2.44 (8H, m), 3.42 (2H, s), 3.95 (3H, s), 7.17 (1H, t), 7.28 (2H, br d), 7.60 - 7.68 (2H, m), 10.06 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 426.4

(d) 甲基 5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0742】將7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（101 mg，0.480 mmol）、cataCXium A Pd G3（35 mg，0.050 mmol）、cataCXium A（17 mg，0.050 mmol）、雙(皮那醇)二硼（183 mg，0.720 mmol）和乙酸鉀（140 mg，1.43 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽空並用氮氣回填三次。添加DMF（1.8 mL）。將所得混合物在100°C攪拌20小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

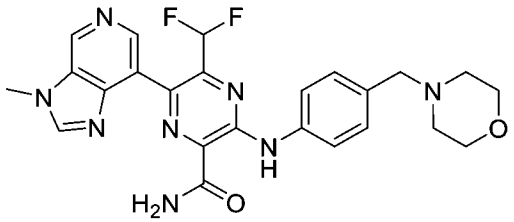
【0743】 在單獨的微波小瓶中，將甲基 6-氯-5-(二氟甲基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（135 mg，0.320 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（23 mg，0.030 mmol）和氟化銫（144 mg，0.950 mmol）合併。將小瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器添加硼化混合物。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後使反應冷卻至室溫，用DCM（20 mL）稀釋，載入到矽藻土上，並且濃縮。將所得材料藉由矽膠層析法(使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-1%氨作為改性劑）純化，得到呈深黃色固體的甲基 5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 2.14 (3H, s), 2.19 - 2.42 (8H, m), 3.44 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.07 (1H, t), 7.30 (2H, d), 7.76 (2H, d), 8.48 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.10 (1H, s), 10.15 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 523.3。

(e) 5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0744】 將7 N甲醇胺（2.50 mL，17.5 mmol）添加到甲基5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（166 mg，0.320 mmol）。將所得懸浮液在Biotage微波反應器中在100°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-1%氨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（52 mg，32%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 2.14 (3H, s), 2.17 - 2.45 (8H, m), 3.43 (2H, s), 4.01 (3H, s), 7.13 (1H, t), 7.29 (2H, d), 7.76 (2H, d), 8.15 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.08 (1H, s), 11.45 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 508.3

**實例155**

5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-氯-5-(二氟甲基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0745】 將在THF中的1 M雙(三甲基矽基)胺基鋰（1.26 mL，1.26 mmol）添加到tBuXPhos Pd G3（50 mg，0.060 mmol）、tBuXPhos（27 mg，0.060 mmol）、4-(4-溴苄基)味啉（194 mg，0.760 mmol）和甲基3-胺基-6-氯-5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸酯（150 mg，0.63 mmol）在1,4-二喁吪（5 mL）中的混合物中。將所得混合物用氮氣噴射五分鐘，然後在50°C攪拌2小時。然後使反應冷卻至室溫並用飽和水性氯化銨（5 mL）淬滅。分離各層，並且將水層用EtOAc萃取三次（每次5 mL）。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由快速矽膠層析法（使用0-40% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基6-氯-5-(二氟甲基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.180 g，69%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 413.1

(b) 甲基 5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0746】 將CataCXium A（21.14 mg，0.06 mmol）、雙(皮那醇)二硼（374 mg，1.47 mmol）、CataCXium A Pd G3（43 mg，0.060 mmol）、乙酸鉀（116 mg，1.18 mmol），7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（125 mg，0.590 mmol）和DMF（2.95 mL）添加到小瓶中。將所得懸浮液用氮氣噴射5分鐘，然後加熱至100°C保持18小時。然後將反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0747】 將Pd(dppf)Cl2 DCM加合物（40 mg，0.05 mmol）、氟化銫（147

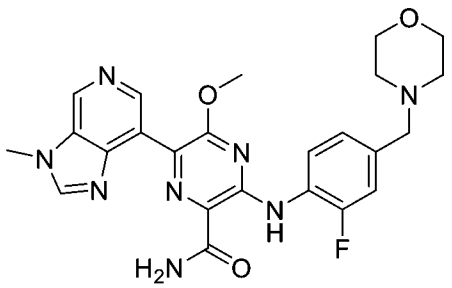
mg，0.970 mmol）和甲基 6-氯-5-(二氟甲基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（200 mg，0.48 mmol）合併在小瓶中。添加硼化混合物。將所得混合物用氮氣噴射5分鐘，然後在100°C攪拌45分鐘。然後將反應濃縮在矽藻土上。將所得材料藉由快速矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-1%氨作為改性劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.200 g，81%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 510.3

(c) 5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0748】 將7 N甲醇胺（2.0 mL，14 mmol）添加到甲基5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.20 mmol）。將所得混合物在微波反應器中在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、19 mm x 250 mm XSelect CSH C18柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.2%碳酸銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（0.022 g，22%）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 3.46 (2H, s), 3.58 (4H, br d), 4.02 (4H, s), 7.15 (1H, s), 7.33 (2H, d), 7.78 (2H, d), 8.11 - 8.20 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.10 (1H, s), 11.47 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 495.2

**實例156**

3-[2-氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[2-氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0749】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（43 mg，0.050 mmol）添加到甲基3-胺基-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（150 mg，0.48 mmol）、4-[(4-溴-3-氟-苯基)甲基]味啉（196 mg，0.720 mmol）和碳酸銫（310 mg，0.95 mmol）在1,4-二噁烷（15 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[2-氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.150 g，62%）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.10 - 3.20 (4H, m), 3.67 - 3.79 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.29 (1H, d), 7.40 (1H, d), 8.47 - 8.55 (1H, m), 8.63 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.29 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 508.2

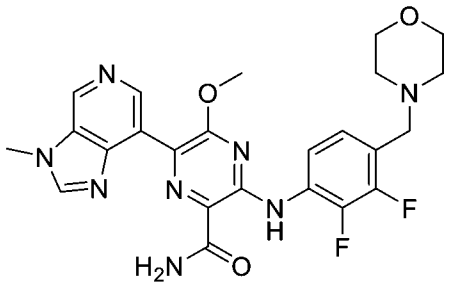
(b) 3-[2-氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0750】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[2-氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（150 mg，0.30 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Sunfire C18柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[2-氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-

2-甲醯胺（0.040 g，27%）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.33 - 2.39 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.53 - 3.62 (4H, m), 3.93 - 4.00 (6H, m), 7.10 - 7.27 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.48 (1H, t), 8.61 (1H, s), 8.99 (1H, s), 11.65 (1H, s)。19F NMR (282 MHz, DMSO) δ -129.61。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 493.2

**實例157**

3-[2,3-二氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 3-[2,3-二氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸

【0751】在氮氣下將BrettPhos Pd G3（43 mg，0.050 mmol）添加到碳酸銫（466 mg，1.43 mmol）、4-[(4-溴-2,3-二氟-苯基)甲基]味啉（209 mg，0.720 mmol）和甲基3-胺基-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（150 mg，0.48 mmol）在DMF（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由快速C18-快速層析法（使用5%-40% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[2,3-二氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸甲酸鹽（0.075 g，29%）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.40 - 2.44 (4H, m), 3.55 - 3.59 (6H, m), 3.91 - 4.00 (6H, m), 7.01 - 7.40 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.22 - 8.39 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.93 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 512.1

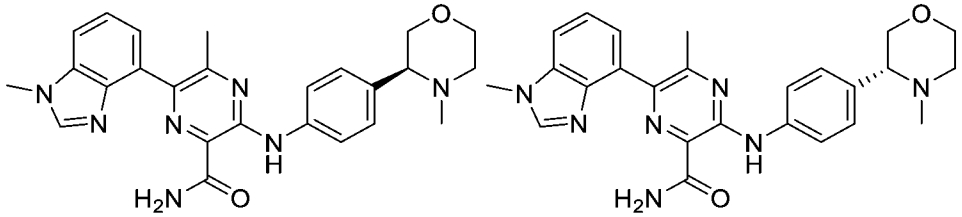
(b) 3-((2,3-二氟-4-(味啉代甲基)苯基)胺基)-5-甲氧基-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]

吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0752】 將氯化銨（21 mg，0.39 mmol）添加到DIPEA（110 μL，0.64 mmol）、HATU（59 mg，0.15 mmol）和3-[2,3-二氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸, 甲酸鹽（70 mg，0.13 mmol）在DMF（15 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌2天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm XBridge Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和10 mmol/L碳酸氫銨 + 0.1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈淡黃色固體的3-[2,3-二氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（0.024 g，37%）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.36 - 2.42 (4H, m), 3.50 - 3.60 (6H, m), 3.94 - 4.00 (6H, m), 7.23 (1H, t), 7.83 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.33 (1H, t), 8.40 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.00 (1H, s), 11.81 (1H, s)。19F NMR (282 MHz, DMSO) δ -142.86, -154.39。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 511.2

**實例158和159**

5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(3S)-4-甲基味啉-3-基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺和5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(3R)-4-甲基味啉-3-基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉-3-基苯胺基)吡啉-2-甲酸酯

【0753】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（61 mg，0.070 mmol）添加到甲基3-胺基-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯（200 mg，0.67 mmol）、3-(4-溴苯基)味啉（163 mg，0.670 mmol）和碳酸銫（658 mg，2.02 mmol）在1,4-

二噁烷（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌4小時。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉-3-基苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.240 g，78%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.40 (3H, s), 3.23 - 3.27 (3H, m), 3.75 - 3.87 (1H, m), 3.91 (6H, s), 3.95 - 4.00 (2H, m), 4.36 - 4.44 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.41 (1H, t), 7.63 (2H, d), 7.70 (1H, d), 7.86 (2H, d), 8.24 (1H, s), 10.14 (1H, s), 10.25 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 459.2

(b) 甲基 5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-(4-甲基味啉-3-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0754】 將37 wt%水性甲醛（390 µL，5.20 mmol）添加到在MeOH（10 mL）中的甲基5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉-3-基苯胺基)吡啡-2-甲酸酯（240 mg，0.52 mmol）中。將所得混合物在25°C攪拌5分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（555 mg，2.62 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌30分鐘。然後濃縮反應。將所得殘餘物重新溶解在EtOAc中，然後依次用飽和水性碳酸氫鈉和鹽水洗滌。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到呈黃色固體的甲基 5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-(4-甲基味啉-3-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.230 g，93%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.98 (3H, s), 2.17 - 2.32 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.81 (1H, d), 2.95 - 3.04 (1H, m), 3.20 (1H, s), 3.59 (2H, d), 3.81 (1H, d), 3.88 (6H, s), 7.28 - 7.45 (4H, m), 7.62 - 7.69 (1H, m), 7.71 - 7.78 (2H, m), 8.22 (1H, s), 10.07 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 473.2

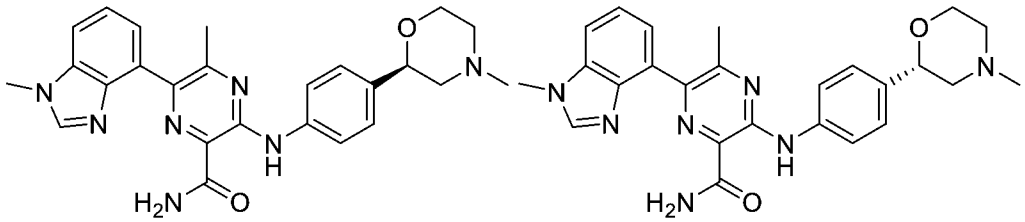
(c) 5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(3S)-4-甲基味啉-3-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺和5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(3R)-4-甲基味啉-3-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0755】 將7 N甲醇胺（20 mL，140 mmol）添加到甲基5-甲基-6-(1-甲基苯

并咪唑-4-基)-3-[4-(4-甲基味啉-3-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯(220 mg，0.47 mmol)。將所得的混合物在80°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC(使用5微米、30 mm x 150 mm XBridge Shield RP18 OBD柱，5%-20% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.05%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到黃色固體。將該材料藉由製備手性HPLC（使用3微米、4.6 mm x 100 mm CHIRAL纖維素-SB柱，等度2 : 1 : 1 EtOH/己烷/DCM作為洗脫劑和0.1%二乙胺作為改性劑）進一步純化，得到各自呈黃色固體的5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(3S)-4-甲基味啉-3-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（38 mg，18%）和5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(3R)-4-甲基味啉-3-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（40 mg，20%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.00 (3H, s), 2.27 (1H, t), 2.40 (3H, s), 2.83 (1H, d), 3.00 (1H, d), 3.20 - 3.31 (1H, m), 3.62 (2H, t), 3.83 (1H, d), 3.90 (3H, s), 7.33 (2H, d), 7.36 - 7.45 (2H, m), 7.63 - 7.72 (1H, m), 7.75 (2H, d), 7.89 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.25 (1H, s), 11.29 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 458.3

**實例160和161**

5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(2R)-4-甲基味啉-2-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺和5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(2S)-4-甲基味啉-2-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉-2-基苯胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0756】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（114 mg，0.130 mmol）添加到甲基3-胺基-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯（250 mg，0.84 mmol）、2-(4-溴苯基)味啉（204 mg，0.84 mmol）和碳酸銫（822 mg，2.52 mmol）在1,4-二

噁唏（15 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉-2-基苯胺基)吡咁-2-甲酸酯（0.260 g，67%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.30 (1H, s), 2.37 (3H, s), 3.10 - 3.24 (3H, m), 3.84 - 4.15 (8H, m), 4.75 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 7.38 (3H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.79 (2H, d), 8.23 (1H, s), 10.09 (1H,s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 459.2

(b) 甲基 5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-(4-甲基味啉-2-基)苯胺基]吡咁-2-甲酸酯

【0757】 將三乙醯氧基硼氫化鈉（277 mg，1.31 mmol）添加到37 wt%水性甲醛（36.0 µL，1.31 mmol）和甲基5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉-2-基胺基)吡咁-2-甲酸酯（200 mg，0.44 mmol）在MeOH（20 mL）中的混合物中。將所得的混合物在25°C攪拌1小時。然後將反應混合物用DCM（50 mL）稀釋並用水洗滌三次（每次50 mL）。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到呈黃色固體的甲基 5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-(4-甲基味啉-2-基)苯胺基]吡咁-2-甲酸酯（0.150 g，73%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.85 - 1.97 (1H, m), 1.98 - 2.15 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.64 - 2.74 (1H, m), 2.80 - 2.91 (1H, m), 3.61 - 3.77 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.94 - 3.97 (1H, m), 4.41 - 4.54 (1H, m), 7.25 - 7.48 (4H, m), 7.72 (3H, dd), 8.24 (1H, s), 10.07 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 473.2

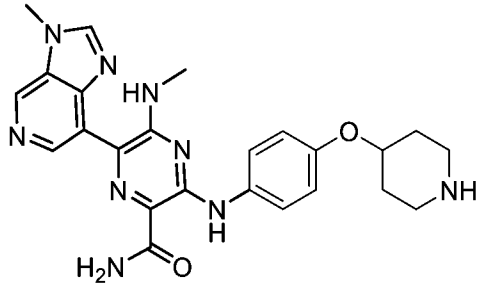
(c) 5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(2R)-4-甲基味啉-2-基]苯胺基]吡咁-2-甲醯胺和5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(2S)-4-甲基味啉-2-基]苯胺基]吡咁-2-甲醯胺

【0758】 將7 N甲醇胺（1.50 mL，10.5 mmol）添加到甲基5-甲基-6-(1-甲基

苯并咪唑-4-基)-3-[4-(4-甲基味啉-2-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（200 mg，0.42 mmol）在MeOH（1 mL）中的懸浮液中。將所得懸浮液在80°C攪拌24小時。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由手性HPLC（使用5微米、2 cm x 25 cm ChiralPak IE柱，等度20% MeOH-MTBE作為洗脫劑）純化，得到各自呈黃色固體的5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(2R)-4-甲基味啉-2-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（25 mg，31%）和5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(2S)-4-甲基味啉-2-基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（22 mg，28%）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.82 - 2.01 (1H, m), 2.05 - 2.18 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.66 - 2.78 (1H, m), 2.79 - 2.96 (1H, m), 3.59 - 3.76 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.93 - 3.99 (1H, m), 4.43 - 4.50 (1H, m), 7.34 (2H, d), 7.41 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.66 - 7.71 (1H, m), 7.71 - 7.78 (2H, m), 7.91 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.25 (1H, s), 11.29 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 458.3

**實例162**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-哌啶基氧基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-哌啶基氧基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0759】 將BrettPhos Pd G3（104 mg，0.110 mmol）添加到碳酸銫（936 mg，2.87 mmol）、三級丁基4-(4-溴苯氧基)哌啶-1-甲酸酯（853 mg，2.39 mmol）和甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（300 mg，0.96 mmol）在1,4-二噁烷（20 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌2

小時。然後濃縮反應。將得到的固體添加到亞硫醯氯（2.00 mL，27.4 mmol）在MeOH（20 mL）中的攪拌混合物中。將所得混合物在60°C攪拌10分鐘。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-哌啶基氧基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（350 mg，75%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.76-1.92 (2H, m), 2.02-2.18 (2H, m), 2.87 (3H, d), 3.02 - 3.12 (2H, m), 3.20 - 3.26 (2H, m) 3.82 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.57 - 4.66 (1H, m), 7.04 (2H, d), 7.59 (1H, q), 7.73 (2H, d), 8.70 (1H, s), 8.74-8.88 (1H, m) 8.95 (1H,s), 9.54 (1H, s), 10.35 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 489.3

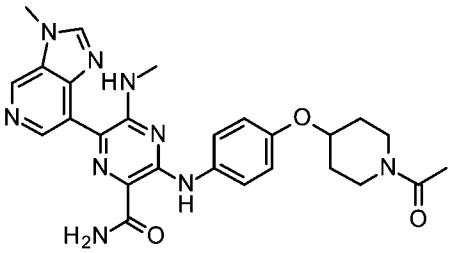
(b) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-哌啶基氧基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0760】將7 N甲醇胺（1.0 mL，7.0 mmol）添加到甲基6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-((4-(哌啶-4-基氧基)苯基)胺基)吡啡-2-甲酸酯（15 mg，0.03 mmol）在MeOH（2 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在80°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC柱（使用19 mm x 250 mm、5微米XSelect CSH C18 OBD柱，使用8%-12% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-哌啶基氧基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（5.0 mg，34%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.65 - 1.74 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.82 - 2.98 (5H, m), 3.09 - 3.19 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.45 - 4.60 (1H, m), 6.94 - 7.03 (2H, m), 7.30 - 7.37 (1H, m), 7.66 - 7.75 (3H, m), 8.01 (1H, br q), 8.34 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.35 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 474.3

**實例163**

3-[4-[(1-乙醯基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡

啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[4-[(1-乙醯基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲酸酯

【0761】 將DMAP（2 mg，0.02 mmol）添加到三乙胺（0.69 mL，0.49 mmol）、乙酸酐（33 mg，0.33 mmol）和甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-哌啶基氧基)苯胺基]吡咔-2-甲酸酯（80 mg，0.16 mmol）在DCM（20 mL）中的溶液中。將所得的混合物在25°C攪拌1小時。然後將反應用水洗滌三次（每次50 mL）。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-[(1-乙醯基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲酸酯（80 mg，92%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.37 - 1.77 (2H, m), 1.88 (2H, d), 2.02 (3H, s), 2.90 (3H, d), 3.05 - 3.25 (1H, m), 3.31 - 3.35 (1H, m), 3.67 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.87 - 3.91 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.31 - 4.77 (1H, m), 7.01 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.93 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.29 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 531.3

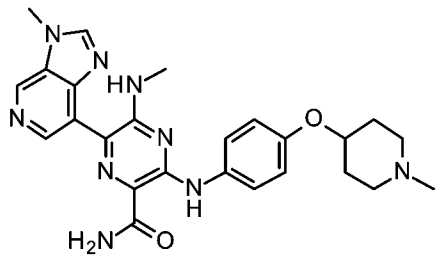
(b) 3-[4-[(1-乙醯基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺

【0762】 將7 N甲醇胺（5.0 mL，35 mmol）添加到甲基3-[4-[(1-乙醯基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲酸酯（70 mg，0.13 mmol）在MeOH（20 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在70°C攪拌24小時。將所得殘餘物藉由製備型HPLC柱（使用19 mm x 250 mm，5微米

XSelect CSH C18 OBD柱，使用25%-35% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-[(1-乙醯基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（33 mg，47%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.56 (2H, m), 1.80 - 2.05 (5H, m), 2.94 (3H, d), 3.17 - 3.31 (2H, m), 3.63 - 3.77 (1H, m), 3.80 - 3.93 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.55 (1H, m), 6.95 - 7.08 (2H, m), 7.34 (1H, d), 7.66 - 7.78 (3H, m), 8.01 (1H, br q), 8.53 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.36 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 516.2

**實例164**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0763】將三乙醯氧基硼氫化鈉（26 mg，0.12 mmol）添加到35 wt%水性甲醛（19 μL，0.25 mmol）和甲基6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-((4-(哌啶-4-基氧基)苯基)胺基)吡啡-2-甲酸酯（60 mg，0.12 mmol）在MeOH（10 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌30分鐘。然後濃縮反應。將所得殘餘物重新溶解在DCM（100 mL）中，並用鹽水洗滌三次（每次50 mL）。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.050 g，81%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.73 - 2.39 (4H, m), 2.77

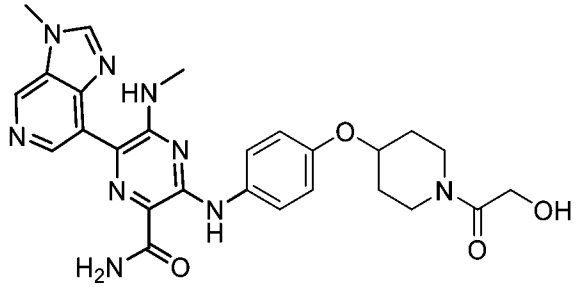
(3H, s), 2.90 (3H, d), 3.00 - 3.30 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.39 - 4.93 (1H, m), 7.05 (2H, d), 7.75 (2H, d), 7.92 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.32 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 503.3

(b) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0764】將7 N甲醇胺（1 mL，7 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（60 mg，0.12 mmol）在MeOH（2 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在80°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC柱（使用19 mm x 250 mm、5微米XSelect CSH C18 OBD柱，使用8%-12% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（28 mg，45%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.69 - 1.83 (2H, m), 1.94 - 2.05 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.63 - 2.77 (2H, m), 2.84 - 3.02 (5H, m), 4.02 (3H, s), 4.43 (1H, m), 6.93 - 7.03 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.69 - 7.73 (2H, m), 8.00 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.36 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 488.3

**實例165**

3-[4-[[1-(2-羥基乙醯基)-4-哌啶基]氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[4-[[1-(2-羥基乙醯基)-4-哌啶基]氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基

咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0765】將DMAP（2 mg，0.02 mmol）添加到2-羥基乙酸（31 mg，0.41 mmol）、HATU（93 mg，0.25 mmol）、三乙胺（69 μL，0.49 mmol）和甲基6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-((4-(哌啶-4-基氧基)苯基)胺基)吡啉-2-甲酸酯（80 mg，0.16 mmol）在DCM（20 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌2小時。將反應用水洗滌三次（每次50 mL）。將有機層濃縮，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-[[1-(2-羥基乙醯基)-4-哌啶基]氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.080 g，89%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 - 1.65 (2H, m), 1.90 - 2.00 (2H, m), 2.90 (3H, d), 3.50 - 3.66 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.85 - 3.92 (1H, s), 4.02 (3H, s), 4.11 (3H, s), 4.47 - 4.60 (2H, m), 5.76 (1H, s), 7.01 (2H, d), 7.72 (2H, d), 7.92 (1H, br q), 8.51 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.29 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 547.3

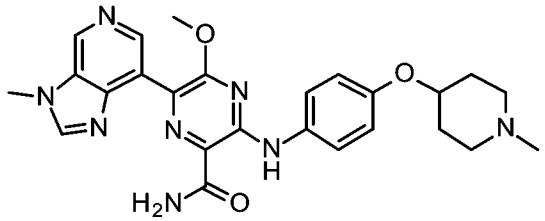
(b) 3-[4-[[1-(2-羥基乙醯基)-4-哌啶基]氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0766】將7 N甲醇胺（5.0 mL，35 mmol）添加到甲基3-[4-[[1-(2-羥基乙醯基)-4-哌啶基]氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（70 mg，0.13 mmol）在MeOH（5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在80°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC柱（使用19 mm x 250 mm、5微米XSelect CSH C18 OBD柱，使用23%-33% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-[[1-(2-羥基乙醯基)-4-哌啶基]氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（28 mg，41%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.46-1.68 (2H, m), 1.86-2.03 (2H, m), 2.94 (3H, d), 3.14-3.22 (2H, m), 3.52-3.64 (1H, m), 3.82 - 3.93 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.47 - 4.77 (2H, m), 7.00 (2H, d), 7.36 (1H, s), 7.71 (2H, d),

7.76 (1H, s), 7.98 (1H, br q), 8.61 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.10 (1H, s), 11.37 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 532.3

**實例166**

5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[4-[(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-6-氯-5-甲氧基-吡啡-2-甲酸酯

【0767】 將DIPEA（410 µL，2.5 mmol）添加到甲基6-氯-3-氟-5-甲氧基-吡啡-2-甲酸酯（500 mg，2.27 mmol）和三級丁基4-(4-胺基苯氧基)哌啶-1-甲酸酯（696 mg，2.38 mmol）在DMF（1.9 mL）中的溶液中。將所得溶液在100°C攪拌1小時。然後使其冷卻至室溫並用EtOAc（5 mL）和水（5 mL）稀釋。分離各層，並且將水層用EtOAc萃取三次（每次5 mL）。將合併的有機層用鹽水洗滌兩次（每次5 mL），用硫酸鈉乾燥並濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-40% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 3-[4-[(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-6-氯-5-甲氧基-吡啡-2-甲酸酯（200 mg，18%產率）。*m/z:* (ES-), [M-H]- = 491.1。

(b) 甲基 3-[4-[(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0768】 將7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（500 mg，2.36 mmol）、雙(皮那醇)二硼（1.50 g，5.89 mmol）、cataCXium A（85 mg，0.24 mmol）、cataCXium A將 Pd G3（172 mg，0.240 mmol）和乙酸鉀（694 mg，7.07 mmol）添加到小瓶

中。然後添加DMF（11.8 mL）。將所得混合物用氮氣噴射5分鐘，然後在80°C攪拌16小時。然後將其冷卻至室溫並放置一旁。將氟化銫（185 mg，1.22 mmol）、Pd(dppf)$Cl_2$ DCM加合物（30 mg，0.04 mmol）和甲基 3-[4-[(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-6-氯-5-甲氧基-吡啉-2-甲酸酯（200 mg，0.41 mmol）的混合物合併在小瓶中，將小瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器添加一部分（2.03 mL）硼化混合物。將所得懸浮液在100°C攪拌3小時。然後使反應冷卻至室溫並用$H_2O$（30 mL）和DCM（30 mL）稀釋。分離各層，並且將水層用DCM萃取三次（每次30 mL）。將有機層合併，用$Na_2SO_4$乾燥並濃縮。然後將所得殘餘物載入到矽藻土上並藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 3-[4-[(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.112 g，47%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.40 (9H, s), 1.46 - 1.57 (2H, m), 1.82 - 1.97 (2H, m), 3.09 - 3.22 (2H, m), 3.61 - 3.72 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.41 - 4.62 (1H, m), 7.01 (2H, d), 7.64 (2H, d), 8.36 (1H, s), 8.36 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.20 (1H, s)；*m/z:* (ES-), [M-H]- = 588.2

(c) 甲基 5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-哌啶基氧基)苯胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0769】 將2,2,2-三氟乙酸（440 µL，5.70 mmol）添加到甲基3-[4-[(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（112 mg，0.19 mmol）在DCM（0.51 mL）中的溶液中。將所得溶液在室溫攪拌15分鐘。然後將反應濃縮，得到呈黃色膠狀物的甲基5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-哌啶基氧基)苯胺基]吡啉-2-甲酸酯（0.089 g，96%）。產物不經進一步純化即可使用；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 490.3

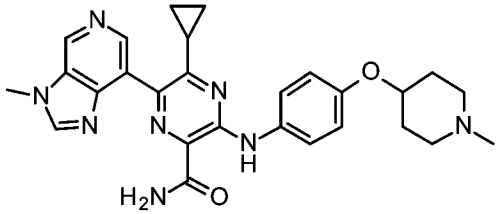
(d) 5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺

基]吡啉-2-甲醯胺

【0770】將三乙醯氧基硼氫化鈉（58 mg，0.28 mmol）分批添加至甲基 5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-哌啶基氧基)苯胺基]吡啉-2-甲酸酯（89 mg，0.18 mmol）和37 wt%水性甲醛（21 μL，0.28 mmol）在DCM（1.82 mL）中的攪拌溶液中。將所得溶液在室溫攪拌1小時。然後將反應用飽和水性碳酸氫鈉（5 mL）和DCM（5 mL）稀釋。分離各層，並且將水層用DCM萃取兩次（每次5 mL）。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥並濃縮。將所得殘餘物用7 N甲醇胺（2.0 mL，14 mmol）處理。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，25%-50% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.2%$NH_4OH$作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺（14 mg，16%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.36 - 1.50 (1H, m), 1.54 - 1.68 (1H, m), 1.83 - 1.97 (2H, m), 2.10 - 2.20 (3H, m), 2.53 - 2.65 (2H, m), 2.86 - 2.99 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.25 - 4.37 (1H, m), 6.91 - 7.02 (2H, m), 7.56 - 7.65 (2H, m), 7.68 (1H, br s), 7.95 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.97 (1H, s), 11.24 (1H, br s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 489.2

**實例167**

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[4-[(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-6-氯-5-環丙基-吡啉-2-

甲酸酯

【0771】 在0攝氏度將亞硝酸鈉（71.0 mg，1.03 mmol）添加到甲基3-胺基-6-氯-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯（223 mg，0.980 mmol）在HF-吡啶（3.0 mL，87 mmol）中的溶液中。將反應在25°C攪拌30分鐘。經兩小時分兩部分添加另外的亞硝酸鈉（20 mg，0.29 mmol）。然後將反應用DCM（5 mL）稀釋並用水（10 mL）淬滅。分離各層，並且將水層用DCM萃取兩次（每次10 mL）。將合併的有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物溶解在DMF（3 mL）中。依次添加三級丁基4-(4-胺基苯氧基)哌啶-1-甲酸酯（0.301 g，1.03 mmol）和DIPEA（0.200 mL，1.15 mmol）。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後使反應冷卻至室溫，用EtOAc（15 mL）稀釋，並用水（50 mL）淬滅。分離各層並將水層用EtOAc萃取兩次（每次10 mL）。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-40% EtOAc-己烷作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-[(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-6-氯-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯（0.247 g，50%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 1.02 (2H, dt), 1.13 - 1.22 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.44 - 1.57 (2H, m), 1.84 - 1.95 (2H, m), 2.39 - 2.44 (1H, m), 3.15 (2H, br d), 3.58 - 3.73 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.45 - 4.56 (1H, m), 6.96 (2H, d), 7.42 (2H, d), 9.77 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 503.3

(b) 甲基 3-[4-[(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0772】 將7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（156 mg，0.740 mmol）、雙(皮那醇)二硼（468 mg，1.84 mmol）、cataCXium A Pd G3（54 mg，0.070 mmol）、cataCXium A（26 mg，0.070 mmol）和乙酸鉀（217 mg，2.21 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加DMF（3.7 mL）並將反應在80°C攪拌24小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0773】 另外，將甲基 3-[4-[(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-6-氯-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯（247 mg，0.490 mmol）、Pd(dppf)Cl2*二氯甲烷加合物（40 mg，0.05 mmol）和氟化銫（224 mg，1.47 mmol）合併在閃爍瓶中，將閃爍瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器添加硼化混合物。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後將反應混合物直接載入到矽藻土上並藉由矽膠層析法（使用0-7% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-0.7%氨作為改性劑）純化，得到呈深黃色殘餘物的甲基 3-[4-[(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.156 g，53%）；1H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-d20.87 - 0.94 (2H, m), 1.15 - 1.18 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.72 (2H, dtd), 1.86 - 1.98 (3H, m), 3.20 - 3.33 (2H, m), 3.68 - 3.78 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.43 (1H, td), 6.93 (2H, br d), 7.56 (2H, br d), 8.01 (1H, s), 8.53 (1H, br s), 8.91 (1H, br s), 10.07 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 599.8

(c) 甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0774】 將TFA（0.5 mL，6.49 mmol）添加到甲基3-[4-[(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（156 mg，0.26 mmol）在DCM（1.5 mL）中的溶液中。將所得溶液在25°C攪拌90分鐘。然後濃縮反應。將所得深黃色固體溶解在DCM（2 mL）中。依次添加37 wt%水性甲醛（0.03 mL，0.40 mmol）和三乙醯氧基硼氫化鈉（83 mg，0.39 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌30分鐘。添加另外的37 wt%水性甲醛（0.100 mL，1.20 mmol）並將反應在25°C攪拌30分鐘。添加另外的三乙醯氧基硼氫化鈉（180 mg，0.85 mmol）並將反應在25°C攪拌30分鐘。添加另外的三乙醯氧基硼氫化鈉（100 mg，0.47 mmol）並將反應在25°C攪拌15分鐘。將反應用飽和水性碳酸氫鈉（15 mL）淬滅並用DCM萃取三次（每次10 mL）。將合併的有機層用

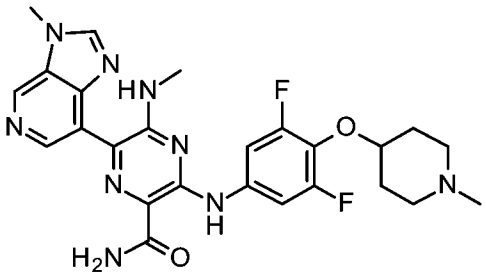
硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得黃色殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-1%氨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯（0.088 g，66%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 0.83 - 0.95 (2H, m), 0.97 - 1.06 (2H, m), 1.57 - 1.76 (2H, m), 1.83 (1H, td), 1.89 - 2.01 (2H, m), 2.17 - 2.39 (5H, m), 2.65 - 2.84 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.37 (1H, br s), 6.97 (2H, d), 7.53 (2H, d), 8.39 (1H, s), 8.42 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.91 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 514.3

(d) 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺

【0775】 將7 N甲醇胺（2.0 mL，14 mmol）添加到甲基5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡啉-2-甲酸酯（88 mg，0.17 mmol）。將所得黃色溶液在Biotage微波反應器中在100°C攪拌1小時。使反應冷卻至室溫。將得到的黃色懸浮液過濾並用MeOH少量沖洗，得到呈黃色固體的5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺（48 mg，56%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 0.79 - 0.96 (2H, m), 0.99 - 1.09 (2H, m), 1.54 - 1.70 (2H, m), 1.85 - 1.97 (3H, m), 2.06 - 2.22 (5H, m), 2.56 - 2.66 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.30 (1H, td), 6.94 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.79 (1H, br d), 8.05 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.08 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 499.4

**實例168**

3-[3,5-二氟-4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 三級丁基 4-(4-溴-2,6-二氟-苯氧基)哌啶-1-甲酸酯

【0776】 將4-溴-2,6-二氟-苯酚（1.00 g，4.78 mmol）和碳酸鉀（1.98 g，14.4 mmol）添加到在DMSO（20 mL）中的三級丁基4-甲基磺醯基氧基哌啶-1-甲酸酯（2.01 g，7.18 mmol）中。將所得混合物在80°C攪拌2小時。然後將反應用EtOAc（300 mL）稀釋並用鹽水洗滌三次（每次300 mL）。將有機層用$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由C18反相層析法（使用5-100% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色油狀物的三級丁基 4-(4-溴-2,6-二氟-苯氧基)哌啶-1-甲酸酯（0.500 g，27%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 (9H, s), 1.56 (2H, dtd), 1.86 (2H, ddd), 3.14 (2H, t), 3.65 (2H, ddd), 4.31 (1H, tt), 7.48 - 7.59 (2H, m)；*m/z:* (ES+), [M-$C_5H_9O_2$+H]+ = 291.9

(b) 甲基 3-[4-[(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]-3,5-二氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0777】 在氮氣下將三級丁基4-(4-溴-2,6-二氟-苯氧基)哌啶-1-甲酸酯（282 mg，0.720 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（150 mg，0.48 mmol）、碳酸銫（468 mg，1.44 mmol）和BrettPhos Pd G3（65 mg，0.070 mmol）在1,4-二噁烷（15 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-30% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-[(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]-3,5-二氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.120 g，40%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.41

(9H, s), 1.54 - 1.63 (2H, m), 1.80 - 1.97 (2H, m), 2.93 (3H, d), 3.08 - 3.19 (2H, m), 3.63 - 3.73 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.22 (1H, dt), 7.73 (2H, d), 8.05 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.48 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 625.3

(c) 甲基 3-[3,5-二氟-4-(4-哌啶基氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0778】 將在二噁烷中的4 M HCl（3.0 mL，12 mmol）添加到在MeOH（20 mL）中的甲基3-[4-[(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]-3,5-二氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（120 mg，0.19 mmol）中。將所得混合物在室溫攪拌2小時。然後將反應濃縮，得到呈黃色殘餘物的甲基 3-[3,5-二氟-4-(4-哌啶基氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，99%產率）。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 525.4

(d) 甲基 3-[3,5-二氟-4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

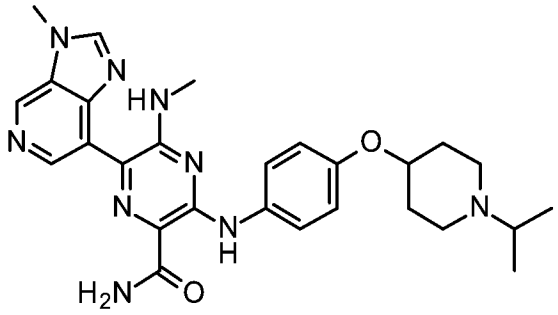
【0779】 將多聚甲醛（57.2 mg，1.91 mmol）添加到甲基3-[3,5-二氟-4-(4-哌啶基氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.19 mmol）和三乙醯氧基硼氫化鈉（162 mg，0.760 mmol）在THF（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在室溫攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物重新溶解在DCM（10 mL）中並用飽和碳酸氫鈉洗滌兩次（每次10 mL）。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到呈黃色固體的甲基 3-[3,5-二氟-4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.65 - 1.75 (2H, m), 1.85 - 1.90 (2H, m), 2.08 - 2.12 (3H, m), 2.16 (3H, s), 2.61 - 2.65 (2H, m), 2.92 (3H, d), 3.83 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.72 (2H, d), 8.04 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.48 (1H, s)

(e) 3-[3,5-二氟-4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0780】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[3,5-二氟-4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（60 mg，0.11 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 x 150 mm XBridge Prep OBD C18柱，20%-50% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1% $NH_4HCO_3$作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[3,5-二氟-4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（57 mg，98%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.60 - 1.77 (2H, m), 1.79 - 1.94 (2H, m), 2.04 - 2.14 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.60 - 2.72 (2H, m), 2.96 (3H, d), 3.97 - 4.10 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.60 - 7.69 (2H, m), 7.81 (1H, d), 8.08 (1H, br q), 8.53 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.04 (1H, s), 11.68 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 524.2

**實例169**

3-[4-[(1-異丙基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽

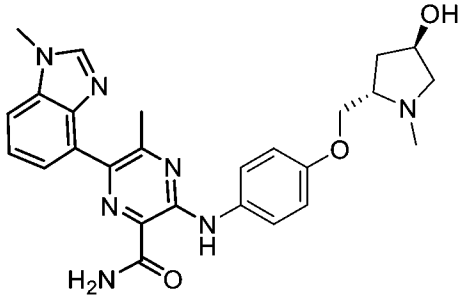


【0781】 將5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-哌啶基氧基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（120 mg，0.25 mmol）添加到三乙醯氧基硼氫化鈉（537 mg，2.53 mmol）、丙酮（56 µL，0.76 mmol）和異丙醇鈦（72 mg，0.25

mmol）在DCM（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在室溫攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 x 150 mm Xselect CSH OBD柱，20%-30% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-[(1-異丙基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽（19 mg，13%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.00 (6H, d), 1.54 - 1.65 (2H, m), 1.89 - 2.00 (2H, m), 2.32 - 2.31 - 2.44 (2H, m), 2.70 - 2.81 (3H, m), 2.93 (3H, d), 4.01 (3H, s), 4.25 - 4.33 (1H, m), 6.90 - 6.98 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.63 - 7.72 (2H, m), 7.72 (1H, s), 8.00 (1H, br q), 8.19 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.33 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 516.4

**實例170**

3-[4-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 (2S,4R)-4-[三級丁基(二苯基)矽基]氧基-1-甲基-吡咯啶-2-甲酸酯

【0782】將三級丁基-氯-二苯基-矽烷（1.27 mL，4.90 mmol）添加到甲基(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-甲酸酯（650 mg，4.08 mmol）和咪唑（417 mg，6.12 mmol）在DMF（8 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-40% EtOAc-己烷作為洗脫劑）純化，得到呈無色油狀物的甲基 (2S,4R)-4-[三級丁基(二苯基)矽基]氧基-1-甲基-吡咯啶-2-甲酸酯（1.34 g，83%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ 398.3

(b) [(2S,4R)-4-[三級丁基(二苯基)矽基]氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇

【0783】 在0°C將氫化鋁鋰（0.192 g，5.06 mmol）添加到甲基(2S,4R)-4-[三級丁基(二苯基)矽基]氧基-1-甲基-吡咯啶-2-甲酸酯（1.34 g，3.37 mmol）在THF（15 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌過夜。然後將反應用醚稀釋並冷卻至0°C。滴加水（0.2 mL）。滴加15%水性氫氧化鈉（0.2 mL）。滴加另外的水（0.6 mL）。將所得混合物在25°C攪拌15分鐘，然後用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈淡黃色油狀物的[(2S,4R)-4-[三級丁基(二苯基)矽基]氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇（1.032 g，83%）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 0.99 (9H, s), 1.64 - 1.74 (1H, m), 1.76 - 1.85 (1H, m), 2.18 - 2.31 (4H, m), 2.51 - 2.58 (1H, m), 3.02 (1H, dd), 3.12 - 3.22 (1H, m), 3.31 - 3.36 (1H, m), 4.16 - 4.28 (1H, m), 4.34 (1H, br s), 7.36 - 7.50 (6H, m), 7.55 - 7.61 (4H, m)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 370.6

(c) (2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-1-甲基-2-((4-硝基苯氧基)甲基)吡咯啶

【0784】 將DIAD（253 µL，1.30 mmol）添加到4-硝基苯酚（166 mg，1.19 mmol）、[(2S,4R)-4-[三級丁基(二苯基)矽基]氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇（400 mg，1.08 mmol）和三苯基膦（341 mg，1.30 mmol）在甲苯（5 mL）中的混合物中。將所得混合物在25°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-50% EtOAc-己烷作為洗脫劑）純化，得到呈黃色膠狀物的(2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-1-甲基-2-((4-硝基苯氧基)甲基)吡咯啶（0.717 g，135%）。該材料含有殘留三苯基氧化膦；它不經進一步純化用於下一步驟。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 491.3

(d) (3R,5S)-1-甲基-5-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯啶-3-醇

【0785】 在0°C將THF中的1 M TBAF（1.19 mL，1.19 mmol）添加到(2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-1-甲基-2-((4-硝基苯氧基)甲基)吡咯啶（531 mg，

1.08 mmol）在THF（3 mL）中的溶液中。將所得混合物在0°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至7% MeOH-DCM）純化，得到呈白色固體的(3R,5S)-1-甲基-5-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯啶-3-醇（0.115 g,42%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 1.57 (1H, ddd), 1.85 - 1.94 (1H, m), 1.99 (1H, br dd), 2.16 (3H, s), 2.31 - 2.40 (1H, m), 2.55 - 2.65 (2H, m), 3.83 (1H, tq), 4.71 (1H, d), 4.83 - 4.92 (1H, m), 7.06 - 7.16 (2H, m), 8.11 - 8.22 (2H, m)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ 253.2

(e) (3R,5S)-5-[(4-胺基苯氧基)甲基]-1-甲基-吡咯啶-3-醇

【0786】將(3R,5S)-1-甲基-5-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯啶-3-醇（50 mg，0.20 mmol）和10 wt%鈀碳（21.09 mg，0.02 mmol）在MeOH（5 mL）中的混合物在氫氣氣氛下在25°C攪拌2小時。然後將反應通過矽藻土過濾並濃縮。所得殘餘物不經進一步純化直接用於下一步驟，假設(3R,5S)-5-[(4-胺基苯氧基)甲基]-1-甲基-吡咯啶-3-醇的產率為100%。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 223.1

(f) 甲基 6-氯-3-[4-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-吡啉-2-甲酸酯

【0787】將DIPEA（104 µL，0.590 mmol）添加到甲基6-氯-3-氟-5-甲基-吡啉-2-甲酸酯（41 mg，0.20 mmol）和(3R,5S)-5-[(4-胺基苯氧基)甲基]-1-甲基-吡咯啶-3-醇（44 mg，0.20 mmol）在MeCN（2 mL）中的混合物中。將所得混合物在Biotage微波反應器中在120°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈淺橙色固體的甲基 6-氯-3-[4-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-吡啉-2-甲酸酯（0.046 g，57%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 407.2

(g) 甲基 3-[4-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯

【0788】 將甲基 6-氯-3-[4-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-吡啡-2-甲酸酯（45 mg，0.11 mmol）、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯并咪唑（63 mg，50 wt%，0.12 mmol）、$PdCl_2$(dppf)-DCM加合物（9 mg，0.01 mmol）和氟化銫（34 mg，0.22 mmol）的混合物抽真空並用氮氣回填三次。添加MeOH（2 mL）並將所得混合物抽真空並用氮氣回填兩次。將所得混合物在Biotage微波反應器中在120°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈淺黃色固體的甲基 3-[4-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯（0.037 g，67%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ 503.3

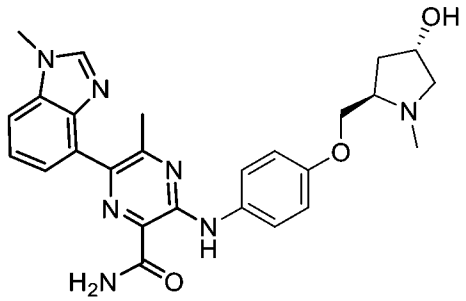
(h) 3-[4-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲醯胺

【0789】 將7 N甲醇胺（1.0 mL，7.0 mmol）添加到甲基3-[4-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯（37 mg，0.07 mmol）。將所得混合物在50°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈淡黃色固體的3-[4-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲醯胺（32 mg，89%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.83 (2H, br s), 2.05 - 2.25 (1H, m), 2.37 (6H, s), 2.75 - 2.93 (1H, m), 3.23 (1H, br d), 3.79 - 3.93 (4H, m), 3.93 - 4.07 (1H, m), 4.09 - 4.27 (1H, m), 4.69 - 4.91 (1H, m), 6.96 (2H, br d), 7.41 (2H, d), 7.58 - 7.74 (3H, m), 7.84 (1H, br s), 8.05 (1H, br s), 8.24 (1H, s), 11.06 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ 488.4

**實例171**

3-[4-[[(2R,4S)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并

咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) O1-三級丁基 O2-甲基 (2R,4S)-4-[三級丁基(二苯基)矽基]氧基吡咯啶-1,2-二甲酸酯

【0790】 將三級丁基-氯-二苯基-矽烷（1.38 mL，5.30 mmol）添加到O1-三級丁基O2-甲基(2R,4S)-4-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸酯（1.00 g，4.08 mmol）和咪唑（0.555 g，8.15 mmol）在DMF（8 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將殘餘物藉由矽膠層析法（使用已烷中的0-30% EtOAc）純化，得到呈無色油狀物的O1-三級丁基 O2-甲基 (2R,4S)-4-[三級丁基(二苯基)矽基]氧基吡咯啶-1,2-二甲酸酯（1.97 g，100%）。*m/z*: (ES+), [M-$C_5H_9O_2$+H]+ = 384.3

(b) [(2R,4S)-4-[三級丁基(二苯基)矽基]氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇

【0791】 在0°C將氫化鋁鋰（0.464 g，12.2 mmol）添加到O1-三級丁基O2-甲基(2R,4S)-4-[三級丁基(二苯基)矽基]氧基吡咯啶-1,2-二甲酸酯（1.97 g，4.07 mmol）在THF（15 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌16小時。將反應混合物用醚稀釋並冷卻至0°C。滴加水（0.5 mL）。滴加15%水性氫氧化鈉（0.5 mL）。添加水（1.5 mL）。將所得混合物在25°C攪拌15分鐘。將所得懸浮液用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到淡黃色油狀物的[(2R,4S)-4-[三級丁基(二苯基)矽基]氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇（0.681 g，45%產率）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 370.3

(c) 三級丁基-[(3S,5R)-1-甲基-5-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基-二苯基-

矽烷

【0792】 將DIAD（395 µL，2.03 mmol）添加到4-硝基苯酚（259 mg，1.86 mmol）、[(2R,4S)-4-[三級丁基(二苯基)矽基]氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇（625 mg，1.69 mmol）和三苯基膦（532 mg，2.03 mmol）在甲苯（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在25°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-50% EtOAc-己烷作為洗脫劑）純化，得到呈黃色膠狀物的三級丁基-[(3S,5R)-1-甲基-5-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基-二苯基-矽烷（0.617 g，74%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 491.4

(d) (3S,5R)-1-甲基-5-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯啶-3-醇

【0793】 在0°C將THF中的1 M TBAF（1.38 mL，1.38 mmol）添加到三級丁基-[(3S,5R)-1-甲基-5-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基-二苯基-矽烷（617 mg，1.26 mmol）在THF（5 mL）中的溶液中。將所得混合物在0°C攪拌4小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-7% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈白色固體的(3S,5R)-1-甲基-5-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯啶-3-醇（0.211 g，67%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 1.59 (1H, ddd), 1.85 - 1.96 (1H, m), 1.96 - 2.10 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.32 - 2.42 (1H, m), 2.57 - 2.68 (2H, m), 3.85 (1H, tq), 4.74 (1H, br d), 4.89 (1H, br s), 7.08 - 7.21 (2H, m), 8.14 - 8.26 (2H, m)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 253.1

(e) 甲基 6-氯-3-[4-[[(2R,4S)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-吡啡-2-甲酸酯

【0794】 將(3S,5R)-1-甲基-5-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯啶-3-醇（34 mg，0.13 mmol）和10 wt%鈀碳（14 mg，0.010 mmol）在MeOH（5 mL）中的混合物在氫氣氣氛下在25°C攪拌2小時。然後將反應通過矽藻土過濾並濃縮。將所得殘餘物溶解在MeCN（1 mL）中。將甲基6-氯-3-氟-5-甲基-吡啡-2-甲酸酯（28 mg，

0.13 mmol）和DIPEA（71 μL，0.40 mmol）添加到反應混合物中。將所得混合物在Biotage微波反應器中在120°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈淺黃色固體的甲基 6-氯-3-[4-[[(2R,4S)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-吡啡-2-甲酸酯（0.020 g，36%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 407.2

(f) 甲基 3-[4-[[(2R,4S)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯

【0795】 將甲基 6-氯-3-[4-[[(2R,4S)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-吡啡-2-甲酸酯（20 mg，0.05 mmol）、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯并咪唑（28 mg，0.050 mmol）、$PdCl_2$(dppf)-DCM加合物（4.0 mg，4.9 μmol）和氟化銫（15 mg，0.10 mmol）的混合物被抽真空並用氮氣回填三次。添加MeOH（1 mL）並將所得混合物抽真空並用氮氣回填兩次。將所得混合物在Biotage微波反應器中在120°C攪拌1小時。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈淺黃色固體的甲基 3-[4-[[(2R,4S)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯（0.022 g,89%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 503.3

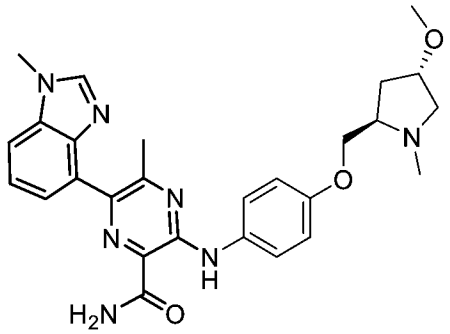
(g) 3-[4-[[(2R,4S)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲醯胺

【0796】 將7 N甲醇胺（1.0 mL，7.0 mmol）添加到甲基3-[4-[[(2R,4S)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯（22 mg，0.040 mmol）。將所得懸浮液在50°C攪拌16小時。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈淡黃色固體的3-[4-[[(2R,4S)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲醯胺（15 mg，68%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6)

δ 1.46 - 1.66 (1H, m), 1.76 - 1.91 (1H, m), 2.04 (1H, br dd), 2.16 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.37 - 2.42 (1H, m), 2.50 - 2.56 (2H, m), 3.80 - 3.94 (4H, m), 4.58 - 4.63 (1H, m), 4.64 (1H, d), 6.93 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.59 - 7.68 (3H, m), 7.82 (1H, br s), 8.03 (1H, br s), 8.22 (1H, s), 11.04 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 488.4

**實例172**

3-[4-[[(2R,4S)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) (2R,4S)-4-甲氧基-1-甲基-2-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯啶

【0797】將油中的60 wt%氫化鈉（9.1 mg，0.23 mmol）添加到(3S,5R)-1-甲基-5-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯啶-3-醇（48 mg，0.19 mmol）和碘甲烷（13 μL，0.21 mmol）在THF（2 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌16小時。然後將反應用水稀釋並用EtOAc萃取。將有機層濃縮，得到呈油狀物的(2R,4S)-4-甲氧基-1-甲基-2-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯啶（0.047 g，93%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 267.2

(b) 甲基 6-氯-3-[4-[[(2R,4S)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-吡啡-2-甲酸酯

【0798】將(2R,4S)-4-甲氧基-1-甲基-2-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯啶（47 mg，0.18 mmol）和10 wt%鈀碳（19 mg，0.020 mmol）在MeOH（5 mL）中的混合物在氫氣氣氛下在25°C攪拌2小時。然後將反應通過矽藻土過濾並濃縮。將所

得殘餘物溶解在MeCN（2 mL）中。依次添加甲基6-氯-3-氟-5-甲基-吡啉-2-甲酸酯（36 mg，0.18 mmol）和DIPEA（93 μL，0.53 mmol）。將所得混合物在Biotage微波反應器中在120°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈淺橙色固體的甲基 6-氯-3-[4-[[(2R,4S)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-吡啉-2-甲酸酯（0.040 g，54%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 421.2

(c) 甲基 3-((4-(((2R,4S)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)苯基)胺基)-5-甲基-6-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯

【0799】 將甲基 6-氯-3-[4-[[(2R,4S)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-吡啉-2-甲酸酯（40 mg，0.10 mmol）、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯并咪唑（54 mg，50 wt%，0.10 mmol）、$PdCl_2$(dppf)-DCM加合物（7.8 mg，9.5 μmol）和氟化銫（28.9 mg，0.19 mmol）的混合物被抽真空並用氮氣回填三次。添加MeOH（2 mL）並將反應混合物抽真空並用氮氣回填兩次。將所得混合物在120°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈淺黃色固體的甲基 3-((4-(((2R,4S)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)苯基)胺基)-5-甲基-6-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯（0.028 g，57%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 517.3

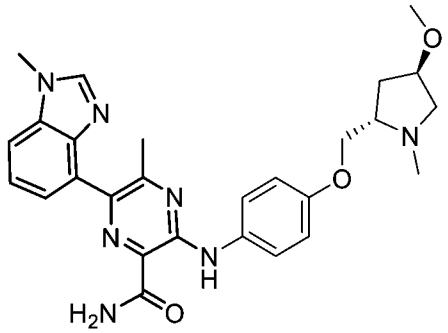
(d) 3-[4-[[(2R,4S)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺

【0800】 將7 N甲醇胺（1.0 mL，7.0 mmol）添加到甲基3-((4-(((2R,4S)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)苯基)胺基)-5-甲基-6-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯（28 mg，0.050 mmol）。將所得懸浮液在50°C攪拌並攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作

為洗脫液）純化，得到呈淡黃色固體的3-[4-[[(2R,4S)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺（12 mg，45%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.63 - 1.77 (1H, m), 1.79 - 1.91 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.22 (1H, br dd), 2.36 (3H, s), 2.39 - 2.47 (2H, m), 2.51 - 2.58 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.56 (1H, tt), 3.88 (3H, s), 4.49 - 4.60 (1H, m), 6.83 - 7.01 (2H, m), 7.32 - 7.45 (2H, m), 7.59 - 7.69 (3H, m), 7.82 (1H, br s), 8.03 (1H, br s), 8.22 (1H, s), 11.05 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ 502.3

**實例173**

3-[4-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) (2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-2-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯啶

【0801】將油中的60 wt%氫化鈉（12 mg，0.31 mmol）添加到(3R,5S)-1-甲基-5-((4-硝基苯氧基)甲基)吡咯啶-3-醇（65 mg，0.26 mmol）和碘甲烷（18 µL，0.28 mmol）在THF（2 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌16小時。然後將反應用水淬滅並用EtOAc萃取。將有機層濃縮，得到呈淺琥珀色油狀物的(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-2-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯啶（0.064 g，93%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 267.2

(b) 甲基 6-氯-3-[4-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-吡啉-2-甲酸酯

【0802】將(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-2-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯啶（64 mg，0.24 mmol）和10 wt%鈀碳（26 mg，0.020 mmol）在MeOH（5 mL）中的混合物在氫氣氣氛下在25°C攪拌2小時。然後將反應通過矽藻土過濾並濃縮。將所得殘餘物重新溶解在MeCN（2 mL）中。依次添加甲基6-氯-3-氟-5-甲基-吡啉-2-甲酸酯（49 mg，0.24 mmol）和DIPEA（0.13 mL，0.72 mmol）。將所得混合物在Biotage微波反應器中在120°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈淺橙色固體的甲基 6-氯-3-[4-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-吡啉-2-甲酸酯（9.0 mg，8.9%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ 421.2

(c) 甲基 3-[4-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯

【0803】將甲基 6-氯-3-[4-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-吡啉-2-甲酸酯（9.0 mg，0.020 mmol）、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯并咪唑（12 mg，50 wt%，0.020 mmol）、$PdCl_2$(dppf)-$CH_2Cl_2$加合物（1.7 mg，2.1 μmol）和氟化銫（6.5 mg，0.040 mmol）的混合物抽真空並用氮氣回填三次。添加MeOH（1 mL）並將反應混合物抽真空並用氮氣回填兩次。將所得混合物在120°C微波處理1小時並蒸發。將殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈淡黃色固體的甲基 3-[4-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯（5.0 mg，45%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 517.4

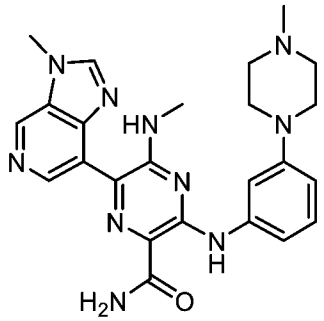
(d) 3-[4-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺

【0804】將7 N甲醇胺（1.0 mL，7.0 mmol）添加到甲基3-[4-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-

2-甲酸酯（5.0 mg，9.7 μmol）。將所得懸浮液在50°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫液）純化，得到呈淡黃色固體的3-[4-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺（4.3 mg，89%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.64 - 1.77 (1H, m), 1.79 - 1.91 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.20 - 2.27 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.39 - 2.45 (1H, m), 2.52 - 2.57 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.56 (1H, tt), 3.88 (3H, s), 4.51 - 4.59 (1H, m), 6.89 - 6.97 (2H, m), 7.34 - 7.42 (2H, m), 7.60 - 7.67 (3H, m), 7.82 (1H, br d), 8.04 (1H, br d), 8.22 (1H, s), 11.05 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 502.3

**實例174**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(4-甲基哌啉-1-基)苯胺基]吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[3-(4-三級丁氧基羰基哌啉-1-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0805】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（29 mg，0.030 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、三級丁基4-(3-溴苯基)哌啉-1-甲酸酯（109 mg，0.32 mmol）和碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 3-[3-(4-三級丁氧基羰基

哌啉-1-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.120 g，66%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ, 1.42 (9H, s), 2.93 (3H, d), 3.15 (4H, d), 3.46 (4H, s), 3.83 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.60 - 6.77 (1H, m), 7.12 - 7.29 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.90 (1H, br q), 8.51(2H, d), 9.04 (1H, s), 10.46 (1H, s). *m/z*: (ES+), [M+H]+ = 574.3

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(3-哌啉-1-基苯胺基)吡啉-2-甲酸酯

【0806】將在二噁烷中的4 M HCl（10 mL，40 mmol）添加到甲基3-[3-(4-三級丁氧基羰基哌啉-1-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（120 mg，0.21 mmol）。將所得混合物在60°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0.1%三乙胺作為改性劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(3-哌啉-1-基苯胺基)吡啉-2-甲酸酯（0.090 g，91%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 2.89 (3H, d), 3.21 (4H, s), 3.41 (4H, d), 3.82 (3H, s), 4.14 (3H, s), 6.70 - 6.79 (1H, m), 7.26 (1H, d), 7.45 - 7.55 (1H, m), 8.71 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.32 (2H, br s), 9.66 (1H, s), 10.51 (1H, s). *m/z*: (ES+), [M+H]+ = 474.1

(c) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(4-甲基哌啉-1-基)苯胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0807】將三乙醯氧基硼氫化鈉（121 mg，0.57 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(3-哌啉-1-基苯胺基)吡啉-2-甲酸酯（90 mg，0.19 mmol）和甲醛（132 µL，1.90 mmol）在MeOH（10 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物重新溶解在DCM中並依次用飽和水性碳酸氫鈉和鹽水洗滌。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃

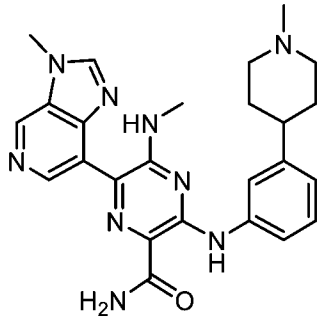
縮，得到呈黃色固體的甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(4-甲基哌啡-1-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.090 g，97%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 2.22 (3H, s), 2.45 (4H, t), 2.93 (3H, d), 3.17 (4H, t), 3.83 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.65 (1H, d), 7.07 - 7.27 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.89 (1H, br q), 8.51 (2H, d), 9.04 (1H, s), 10.45 (1H, s). *m/z*: (ES+), [M+H]+ = 488.3

(d) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(4-甲基哌啡-1-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0808】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(4-甲基哌啡-1-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（85 mg，0.17 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由反相HPLC（使用5微米、30 x 250 mm YMC-Actus Triart C18柱，30%-40% MeCN-水作為洗脫劑，10 mM碳酸氫銨和0.1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(4-甲基哌啡-1-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（0.022 g，27%產率）。1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 2.22 (3H, s), 2.45 (4H, t), 2.96 (3H, d), 3.16 (4H, t), 4.01 (3H, s), 6.61 (1H, dd), 7.04 (1H, dd), 7.16 (1H, t), 7.36 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.93 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.51 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]+ = 473

**實例175**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(1-甲基-4-哌啶基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽



(a) 甲基 3-[3-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0809】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（29 mg，0.030 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、三級丁基4-(3-溴苯基)哌啶-1-甲酸酯（109 mg，0.32 mmol）和碳酸銫（310 mg，0.96 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 3-[3-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.130 g，71%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.19 - 1.26 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.50 - 1.54 (2H, m), 1.77 - 1.81 (1H, m), 2.73 (2H, s), 2.82 (2H, s), 2.92 (3H, d), 3.82 (3H, d), 4.01 (3H, s), 6.94 (1H, d), 7.28 (1H, t), 7.54 (1H, d), 7.86 (2H, d), 8.51 (2H, d), 9.05 (1H, s), 10.46 (1H, s)。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 573.6

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(4-哌啶基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0810】 將在二噁烷中的4 M HCl（10 mL，40.00 mmol）添加到甲基3-[3-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（125 mg，0.22 mmol）。將所得混合物在60°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0.1%三乙胺作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(4-哌啶基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.090 g，87%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.90 (3H, d), 3.39 (2H, s), 3.57 (6H, s), 3.82 (3H, s), 3.90 (1H, s), 4.14 (3H, s), 6.96 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.53 - 7.70 (3H, m), 8.72 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.65 (1H, s), 10.52 (1H, s)。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 473.3

(c) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(1-甲基-4-哌啶基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0811】將三乙醯氧基硼氫化鈉（121 mg，0.570 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(4-哌啶基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（90 mg，0.19 mmol）和40%水性甲醛（131 μL，1.90 mmol）在MeOH（10 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物重新溶解在DCM中並依次用飽和水性碳酸氫鈉和鹽水洗滌。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(1-甲基-4-哌啶基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.085 g，92%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.19 (3H, s), 2.93 (3H, d), 3.28-3.32 (8H, m), 3.82 (1H, d), 3.83 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.94 (1H, d), 7.28 (1H, t), 7.51 - 7.61 (1H, m), 7.77 (1H, t), 7.91 (1H, d), 8.51 (2H, d), 9.04 (1H, s), 10.44 (1H, s)。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 487.4

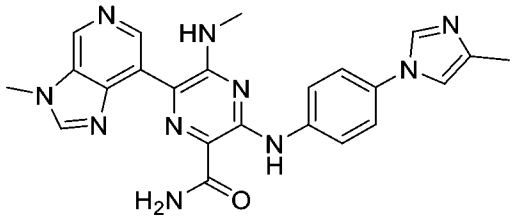
(d) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(1-甲基-4-哌啶基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽

【0812】將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(1-甲基-4-哌啶基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.16 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由反相HPLC（使用5微米、30 x 150 mm XBridge Shield RP18 OBD柱，20-50%乙腈-水作為洗脫劑，10 mM碳酸氫銨和0.1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(1-甲基-4-哌啶基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽（0.013 g，14%產率）。1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 1.99 (4H, q), 2.78 (3H, s), 2.81 (1H, s), 2.97 (3H, d), 3.07 (2H, s), 3.49 (2H, d), 4.02 (3H, s), 6.89 (1H, d), 7.27 - 7.36 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.63 - 7.69 (2H,

m), 7.78 (1H, d), 7.92 (1H, br q), 8.54 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.1 (1H, s), 11.55 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 472.3

**實例176**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-甲基咪唑-1-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-甲基咪唑-1-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0813】 在氮氣下將1-(4-溴苯基)-4-甲基-咪唑（76 mg，0.32 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、碳酸銫（312 mg，0.96 mmol）和BrettPhos Pd G3（43 mg，0.050 mmol）的1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-甲基咪唑-1-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.100 g，67%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 470.2

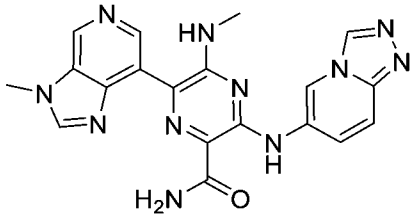
(b) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-甲基咪唑-1-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0814】 將7 N甲醇胺（14 mL，98 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-甲基咪唑-1-基)苯胺基]吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.21 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌3天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、19 mm x 250 mm XBridge Prep OBD C18柱，極

性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.05%三氟乙酸作為洗脫劑改性，）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-甲基咪唑-1-基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（20 mg，21%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.33 (3H, s), 2.97 (3H, d), 4.07 (3H, s), 7.51 (1H, br s), 7.69 - 7.77 (2H, m), 7.91 (2H, d), 7.96 (1H, d), 7.99 - 8.08 (2H, m), 8.78 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.44 (1H, d), 11.84 (1H, s). m/z: (ES+), [M+H]+ = 455.3

**實例177**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基胺基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基胺基)吡啡-2-甲酸酯

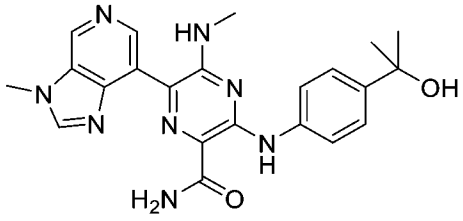
【0815】 在氮氣下將XantPhos Pd G4（37 mg，0.040 mmol）添加到XantPhos（44 mg，0.080 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（120 mg，0.38 mmol）、6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶（152 mg，0.770 mmol）和磷酸鉀（325 mg，1.53 mmol）在DMF（20 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.060 g，36%產率）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 431.2

(b) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0816】將7 N甲醇胺（12 mL，84 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基胺基)吡啡-2-甲酸酯（50 mg，0.12 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌5天。然後濃縮反應。添加氫氧化銨（12.0 mL，308 mmol）。將所得混合物在100°C攪拌4天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、19 mm x 250 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基胺基)吡啡-2-甲醯胺（1.960 mg，4.0%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.03 (3H, d), 4.03 (3H, s), 7.36 - 7.56 (2H, m), 7.71 - 7.87 (2H, m), 8.09 (1H, br q), 8.54 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.42 (1H, s), 11.56 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 416.2

**實例178**

3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0817】將甲基 3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（150 mg，0.48 mmol）、2-(4-溴苯基)丙-2-醇（206 mg，0.960 mmol）、BrettPhos Pd G3（43 mg，0.050 mmol）和碳酸銫（468 mg，1.44 mmol）的混合物抽真空並用氮氣回填三次。添加1,4-二噁烷（4.8 mL）。將所得漿液抽真空並用氮氣回填三次，然後在80°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽

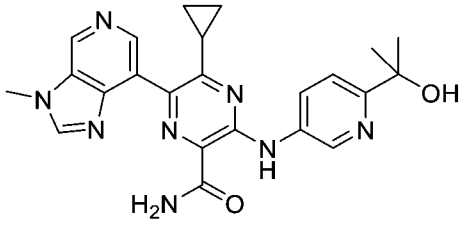
膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0至0.2%甲醇胺作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（164 mg，77%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 1.43 (6H, s), 2.92 (3H, d), 3.82 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.93 (1H, s), 7.44 (2H, d), 7.73 (2H, d), 7.92 (1H, br q), 8.48 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.42 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 448.3

(b) 3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0818】 將7 N甲醇胺（6.9 mL，48 mmol）添加到甲基3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（145 mg，0.320 mmol）。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌20小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由反相C18層析法（使用0至100% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（105 mg，產率75%）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 1.42 (6H, s), 2.95 (3H, d), 4.00 (3H, s), 4.90 (1H, s), 7.34 (1H, br s), 7.42 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.72 - 7.75 (1H, m), 7.98 (1H, br q), 8.51 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.46 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 433.3

**實例179**

5-環丙基-3-[[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-吡啶基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 2-(5-溴-2-吡啶基)丙-2-醇

【0819】 在0°C將在3：1 THF/甲苯中的1.4 M甲基溴化鎂（5.36 mL，7.50 mmol）添加到1-(5-溴-2-吡啶基)乙酮（1.00 g，5.00 mmol）在THF（19.6 mL）中的溶液中。將所得混合物攪拌1小時，同時冰浴結束。然後將反應冷卻至0°C，然後藉由緩慢添加飽和水性氯化銨（25 mL）淬滅。將所得混合物在室溫攪拌15分鐘。分離各層，並且將水層用EtOAc萃取三次。將合併的有機層依次用飽和水性氯化銨和鹽水洗滌，然後用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至20% EtOAc-己烷作為洗脫劑）純化，得到呈黃色油狀物的2-(5-溴-2-吡啶基)丙-2-醇（575 mg，53%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d): δ 1.54 (6H, s), 4.40 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 8.58 (1H, d)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 216.0

(b) 5-環丙基-3-[[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-吡啶基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸

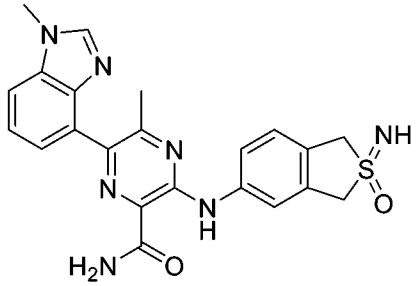
【0820】 將甲基 3-胺基-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.31 mmol）、2-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-醇（133 mg，0.620 mmol）、XantPhos Pd G3（30 mg，0.03 mmol）和碳酸銫（301 mg，0.920 mmol）的混合物抽真空並用氮氣回填三次。添加1,4-二噁烷（3.08 mL），並且將所得漿液抽真空並用氮氣回填三次，然後在100°C攪拌4小時，然後在80°C攪拌48小時。然後使反應混合物冷卻至室溫，通過矽藻土過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由反相C18層析法（使用0至50% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈灰白色固體的5-環丙基-3-[[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-吡啶基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸（0.082 g，60%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.89 - 0.96 (2H, m), 1.05 (2H, dt), 1.45 (6H, s), 1.83 - 1.93 (1H, m), 3.99 (3H, s), 5.15 (1H, br s), 7.63 (1H, d), 8.04 (1H, dd), 8.43 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.76 (1H, d), 9.05 (1H, s), 10.50 (1H, br s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 446.2。

(c) 5-環丙基-3-[[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-吡啶基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0821】將DIPEA（157 μL，0.90 mmol）添加到5-環丙基-3-[[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-吡啶基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸（80 mg，0.18 mmol）在DMF（1.7 mL）中的溶液中。依次添加氯化銨（96 mg，1.8 mmol）和HATU（137 mg，0.360 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌20小時。添加另外的氯化銨（96 mg，1.80 mmol）和HATU（137 mg，0.36 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌1小時。然後將反應過濾並將濾液濃縮。將所得殘餘物藉由反相C18層析法（使用0至100% MeCN-水作為洗脫劑和0至0.2%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到灰白色固體。將該材料進一步純化矽膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0.2%甲醇胺作為改性劑）純化，得到呈灰白色固體的5-環丙基-3-[[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-吡啶基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（0.036 g，45%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.90 - 0.97 (2H, m), 1.04 - 1.11 (2H, m), 1.44 (6H, s), 1.87 - 1.98 (1H, m), 3.99 (3H, s), 5.14 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.88 (1H, br s), 8.04 (1H, dd), 8.13 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.77 (1H, d), 9.05 (1H, s), 11.28 (1H, s)

**實例180**

3-[(2-亞胺基-2-氧雜-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲醯胺




(a) 5-溴-1,3-二氫-2-苯并噻吩

【0822】將硫化鈉（9.10 g，117 mmol）添加到4-溴-1,2-雙(溴甲基)苯（10.0 g，29.2 mmol）在EtOH（25 mL）中的溶液中。將所得混合物在50°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% DCM-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈白色固體的5-溴-1,3-二氫-2-苯并噻吩（3.10 g，49%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 4.17 (2H, s), 4.22 (2H, s), 7.27 (1H, d), 7.41 (1H, dd), 7.53 (1H, d)；*m/z*: 根據LCMS電離較差。

(b) 甲基 3-(1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基胺基)-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯

【0823】在氮氣下將Brettphos Pd G3（122 mg，0.130 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（200 mg，0.67 mmol）、5-溴-1,3-二氫-2-苯并噻吩（145 mg，0.670 mmol）和碳酸銫（658 mg，2.02 mmol）在1,4-二噁烷（1 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-(1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基胺基)-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯（0.240 g，83%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.39 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, d), 4.26 (2H, s), 7.26 - 7.34 (2H, m), 7.43 (1H, t), 7.58 - 7.65 (1H, m), 7.68 - 7.73 (1H, m), 7.76 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.07 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 432.1

(c) 甲基 3-[(2-亞胺基-2-氧雜-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯

【0824】將胺基甲酸銨（109 mg，1.39 mmol）添加到甲基3-(1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基胺基)-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯（240 mg，0.56 mmol）和[乙醯氧基(苯基)-λ3-碘基]（537 mg，1.67 mmol）在MeOH（5 mL）中的混合物中。將所得混合物在25°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉

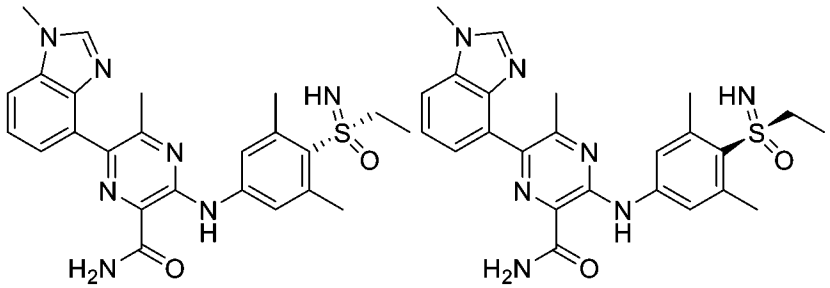
由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[(2-亞胺基-2-氧雜-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯（0.079 g，31%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.38 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.89 (4H, s), 4.34 (2H, s), 4.40 (2H, d), 7.27 - 7.34 (2H, m), 7.40 (1H, t), 7.64 - 7.71 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.27 (1H, s), 10.08 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 463.2

(d) 3-[(2-亞胺基-2-氧雜-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺

【0825】 將7 N甲醇胺（3.0 mL，21 mmol）添加到甲基3-[(2-亞胺基-2-側氧基-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯（62 mg，0.13 mmol）。將所得懸浮液在60°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 mm x 100 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%三氟乙酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[(2-亞胺基-2-氧雜-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺（17 mg，28%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.48 (3H, s), 4.06 (4H, s), 4.52 (2H, s), 4.58 (2H, s), 7.37 (1H, d), 7.61 - 7.73 (2H, m), 7.73 - 7.80 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.95 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.14 (1H, s), 9.23 (1H, s), 11.48 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 448.1

**實例181和182**

rel-(R)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)-3,5-二甲基-苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺和rel-(*S*)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)-3,5-二甲基-苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 5-溴-2-乙基氫硫基-1,3-二甲基-苯

【0826】將三乙胺（3.27 mL，23.5 mmol）添加到4-溴-2,6-二甲基-苯硫醇（1.70 g，7.83 mmol）和溴乙烷（1.02 g，9.40 mmol）在乙腈（50 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將反應混合物用EtOAc（250 mL）稀釋，並用鹽水洗滌三次（每次250 mL）。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到呈固體的5-溴-2-乙基氫硫基-1,3-二甲基-苯（1.8 g，94%產率）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.09 (3H, t), 2.47 (6H, s), 2.68 (2H, q), 7.39 (2H, s)。根據LCMS電離較差。

(b) (4-溴-2,6-二甲基-苯基)-乙基-亞胺基-氧雜-$\lambda^6$-硫烷

【0827】將胺基甲酸銨（1.21 g，15.5 mmol）添加到5-溴-2-乙基氫硫基-1,3-二甲基-苯（1.900 g，7.75 mmol）和[乙醯氧基(苯基)-λ3-碘基]乙酸酯（6.24 g，19.4 mmol）在MeOH（50 mL）中的混合物中。將所得混合物在25°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-50% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈白色固體的(4-溴-2,6-二甲基-苯基)-乙基-亞胺基-氧雜-λ-硫烷（1.38 g，65%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.13 (3H, t), 2.66 (6H, s), 3.15 (2H, qd), 4.48 (1H, s), 7.47 (2H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 275.9

(c) 甲基 3-[4-(乙基磺醯亞胺基)-3,5-二甲基-苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯

【0828】在氮氣下將(4-溴-2,6-二甲基-苯基)-乙基-亞胺基-側氧基-$\lambda^6$-硫烷（418 mg，1.51 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡

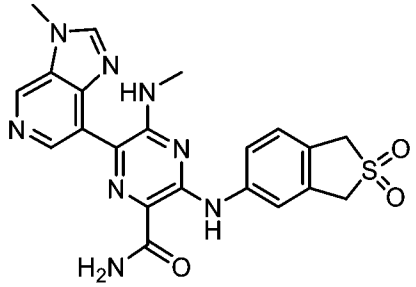
啶-7-基)吡咑-2-甲酸酯（300 mg，1.01 mmol）、碳酸銫（986 mg，3.03 mmol）和BrettPhos Pd G3（183 mg，0.200 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。在0°C將亞硫醯氯（2.00 mL，27.4 mmol）滴加到所得殘餘物在MeOH（20 mL）中的懸浮液中。將所得的混合物在60°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-50% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-(乙基磺醯亞胺基)-3,5-二甲基-苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡咑-2-甲酸酯（0.096 g，19%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.17 (3H, dt), 2.44 (3H, s), 2.71 (6H, s), 3.05 - 3.22 (2H, m), 3.91 (6H, s), 4.25 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.43 (1H, t), 7.71 (3H, d), 8.25 (1H, s), 10.19 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 493.2

(d) rel-(R)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)-3,5-二甲基-苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡咑-2-甲醯胺和rel-(S)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)-3,5-二甲基-苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡咑-2-甲醯胺

【0829】 將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加到(rac)-甲基3-[4-(乙基磺醯亞胺基)-3,5-二甲基-苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡咑-2-甲酸酯（94 mg，0.19 mmol）。將所得懸浮液在70°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備手性HPLC（使用3微米、4.6 mm x 100 mm CHIRAL ART纖維素-SB柱和等度1 : 1甲基三級丁基醚-MeCN作為洗脫劑）純化，得到各自呈黃色固體的rel-(R)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)-3,5-二甲基-苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡咑-2-甲醯胺（26 mg，29%）和rel-(S)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)-3,5-二甲基-苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡咑-2-甲醯胺（24 mg，26%產率）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.16 (3H, t), 2.46 (3H, s), 2.70 (6H, s), 3.05 - 3.23 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.26 (1H, s), 7.38 - 7.47 (2H, m), 7.69 (3H, s), 7.99 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.27 (1H, s), 11.48 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 478.3

**實例183**

3-[(2,2-二側氧基-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-氯-3-[(2,2-二側氧基-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0830】 將DIPEA（600 µL，3.42 mmol）添加到2,2-二側氧基-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-胺（626 mg，3.42 mmol）和甲基6-氯-3-氟-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（250 mg，1.14 mmol）在NMP（3 mL）中的混合物中。將所得混合物在150°C加熱20小時。然後將反應用水稀釋。將所得沈澱藉由過濾收集並在空氣下乾燥，得到呈棕色固體的甲基 6-氯-3-[(2,2-二側氧基-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.169 g，39%）。*m/z*: (ES+), [M+H] = 383.1

(b) 6-氯-3-[(2,2-二側氧基-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲醯胺

【0831】 將7 N甲醇胺（5.0 mL，35 mmol）添加到甲基6-氯-3-[(2,2-二側氧基-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（85 mg，0.22 mmol）。將所得懸浮液在100°C攪拌20小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物用MeCN稀釋，然後再濃縮，得到呈棕色固體的6-氯-3-((2,2-二氧化-1,3-二氫苯并[c]噻吩-5-基)胺基)-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲醯胺（78 mg，46%產率）。

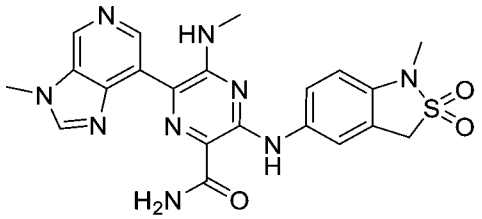
(c) 3-[(2,2-二側氧基-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0832】將CataCXium A Pd G3（15 mg，0.020 mmol）、雙(皮那醇)二硼（108 mg，0.420 mmol）、7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（45 mg，0.21 mmol）、乙酸鉀（63 mg，0.64 mmol）和cataCXium A（7.6 mg，0.020 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加DMF（2.5 mL）。將所得混合物在80°C攪拌20小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0833】將$Pd(dppf)Cl_2$（16 mg，0.020 mmol）、氟化銫（97 mg，0.64 mmol）和6-氯-3-[(2,2-二側氧基-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲醯胺（78 mg，0.21 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器添加硼化混合物。將所得的混合物在100°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-60% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈淡黃色固體的3-[(2,2-二側氧基-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（25 mg，25%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.94 (3H, br d), 4.08 (3H, s), 4.44 (2H, s), 4.51 (2H, s), 7.34 (1H, d), 7.49 (1H, br s), 7.66 - 7.74 (1H, m), 7.87 (2H, br s), 7.93 (1H, s), 8.85 (1H, br s), 8.90 (1H, s), 9.34 (1H, br s), 11.68 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 465.2

**實例184**

5-(甲基胺基)-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-氯-5-(甲基胺基)-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0834】將DIPEA（0.240 mL，1.37 mmol）添加到甲基6-氯-3-氟-5-(甲基胺

基)吡啉-2-甲酸酯（100 mg，0.46 mmol）和1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-胺（108 mg，0.55 mmol）在DMA（3 mL）中的混合物中。將所得混合物在120°C攪拌20小時。然後將反應用水（50 mL）稀釋。將所得沈澱藉由過濾收集並真空乾燥，得到呈棕色固體的甲基 6-氯-5-(甲基胺基)-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯（0.130 g，72%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.89 (3H, d), 3.02 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.92 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.87 (1H, br q), 10.16 (1H, s) m/z: (ES+), [M+H]+ = 398.2

(b) 6-氯-5-(甲基胺基)-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]吡啉-2-甲醯胺

【0835】 將甲醇胺（5.0 mL，35 mmol）添加到甲基6-氯-5-(甲基胺基)-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯（120 mg，0.30 mmol）。將所得懸浮液在Biotage微波反應器中在100°C攪拌15小時。然後將反應濃縮，得到呈棕色固體的6-氯-5-(甲基胺基)-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]吡啉-2-甲醯胺（0.115 g，100%）；(500MHz, DMSO-d6) δ 2.92 (3H, d), 3.01 (3H, s), 4.63 (2H, s), 6.91 (1H, d), 7.35 (1H, br s), 7.52 - 7.61 (2H, m), 7.63 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 11.32 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 383.1

(c) 5-(甲基胺基)-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

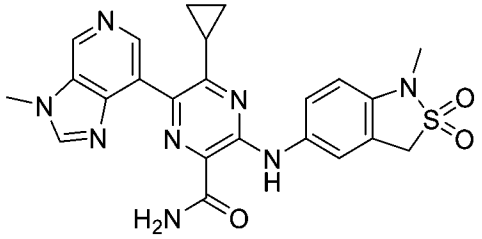
【0836】 將CataCXium A Pd G3（34 mg，0.050 mmol）、雙(皮那醇)二硼（180 mg，0.71 mmol）、7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（100 mg，0.47 mmol）、乙酸鉀（139 mg，1.41 mmol）和cataCXium A（17 mg，0.050 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加DMF（2.5 mL）。將所得混合物在80°C攪拌20小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0837】 將$PdCl_2$(dppf)（35 mg，0.050 mmol）、氟化銫（215 mg，1.41 mmol）

和6-氯-5-(甲基胺基)-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺（181 mg，0.470 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器添加硼化混合物。將所得的混合物在100°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-60% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈淡黃色固體的5-(甲基胺基)-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（40 mg，18%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.93 (3H, d), 3.02 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.94 (1H, d), 7.36 (1H, br s), 7.66 - 7.77 (2H, m), 7.83 (1H, s), 8.01 (1H, br q), 8.51 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.45 (1H, s)；*m/z* (ES+), [M+H]+ = 480.1

**實例185**

5-環丙基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-氯-5-環丙基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0838】 將DIPEA（0.523 mL，3.00 mmol）緩慢添加到甲基6-氯-5-環丙基-3-氟-吡啡-2-甲酸酯（0.231 g，1.00 mmol）和1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-胺（0.238 g，1.20 mmol）在DMF（4.5 mL）中的溶液中。將所得混合物在微波輻射下在120°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈片狀亮橙色固體的甲基 6-氯-5-環丙基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.261 g，64%）。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) 1.09 - 1.16 (2H, m), 1.18 - 1.25 (2H,

m), 2.48 - 2.60 (1H, m), 3.16 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.35 (2H, s), 6.72 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 7.53 (1H, s), 10.04 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 409.0

(b) 5-環丙基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸

【0839】將甲基 6-氯-5-環丙基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯（100 mg，0.24 mmol）、2-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷（90 mg，0.37 mmol）和Pd(dppf)$Cl_2$-二氯甲烷錯合物（20 mg，0.02 mmol）的混合物抽真空並用氮氣回填3次。然後添加1,4-二噁烷（2.1 mL），然後添加脫氣的2 M水性磷酸鉀（370 µL，0.73 mmol）。將所得混合物在微波輻射下在100°C攪拌2小時。然後將反應用4：1二氯甲烷/異丙醇稀釋，用飽和氯化銨洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物在水性氯化鋰溶液和二氯甲烷（2 mL）以及催化性四丁基碘化銨的混合物中攪拌過夜。然後將混合物用1 M HCl酸化至pH 6並用二氯甲烷萃取。將萃取液用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。所得殘餘物不經進一步純化用於下一步驟。

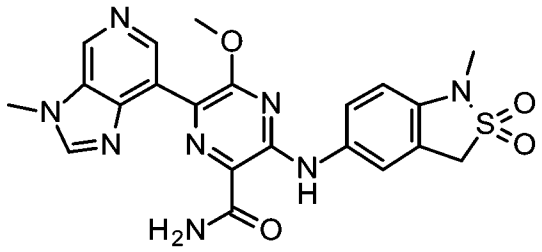
(c) 5-環丙基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0840】將HATU（111 mg，0.290 mmol）添加到5-環丙基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸（120 mg，0.24 mmol）在DMF（2 mL）中的溶液中。添加DIPEA（213 µL，1.22 mmol）並將混合物攪拌15分鐘。然後添加氯化銨（65.3 mg，1.22 mmol），並將所得混合物攪拌90分鐘。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和1%氨作為改性劑）純化。將所得材料溶解在二氯甲烷（50 mL）中，依次用飽和氯化銨、飽和碳酸氫鈉、5%氯化鋰和鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20%

MeOH-DCM作為洗脫液）純化，得到呈黃色固體的5-環丙基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（0.044 g，37%）。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) 0.88 - 1.03 (2H, m), 1.11 - 1.25 (2H, m), 1.97 - 2.08 (1H, m), 3.15 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.36 (2H, s), 5.46 (1H, br s), 6.73 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, br d), 8.04 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.94 (1H, s), 10.85 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 491.0

**實例186**

5-甲氧基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-氯-5-甲氧基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0841】將DIPEA（180 µL，1.09 mmol）添加到1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-胺（198 mg，1.00 mmol）和甲基6-氯-3-氟-5-甲氧基-吡啉-2-甲酸酯（200 mg，0.91 mmol）在DMF（0.73 mL）中的溶液中。將所得溶液在100°C攪拌1小時。然後使反應冷卻至室溫。將所得沈澱藉由過濾收集，得到呈黃色固體的甲基 6-氯-5-甲氧基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯（0.145 g，40%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 3.05 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.97 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.70 (1H, s), 10.09 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 399.2。

(b) 甲基 5-甲氧基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲

基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0842】將雙(皮那醇)二硼（449 mg，1.77 mmol）、cataCXium A（25 mg，0.070 mmol）、cataCXium A Pd G3（52 mg，0.070 mmol）、乙酸鉀（208 mg，2.12 mmol）和7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（150 mg，0.71 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加DMF（3.5 mL）。將所得混合物在80°C攪拌24小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0843】將氟化銫（166 mg，1.09 mmol）、Pd(dppf)$Cl_2$DCM加合物（27 mg，0.040 mmol）和甲基 6-氯-5-甲氧基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯（145 mg，0.360 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器添加來自前一步驟的硼化混合物。將所得懸浮液用氮氣噴射5分鐘，然後在100°C攪拌2小時。然後使反應冷卻至室溫，用DCM（5 mL）稀釋，並載入到矽藻土上。將所得材料藉由矽膠層析法（使用0-50% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 5-甲氧基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 496.2。

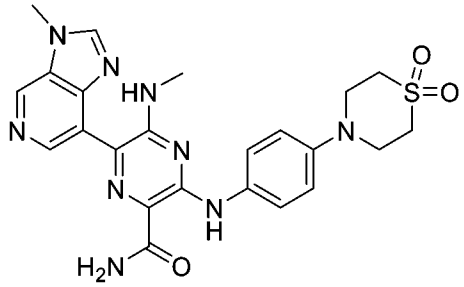
(c) 5-甲氧基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0844】將7 N甲醇胺（2.0 mL，14 mmol）添加到甲基5-甲氧基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（125 mg，0.25 mmol）。將反應在Biotage微波反應器中在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(使用0-50% MeOH-DCM作為洗脫液）純化，得到呈黃色固體的5-甲氧基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（27 mg，22%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 3.05 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.69

- 4.73 (2H, m), 6.99 (1H, d), 7.69 (1H, dd), 7.74 (1H, br d), 7.81 (1H, s), 8.00 (1H, br d), 8.41 (1H, s), 8.63 (1H, s), 9.00 (1H, s), 11.37 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 481.2。

**實例187**

3-[4-(1,1-二側氧基-1,4-噻啡啶-4-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[4-(1,1-二側氧基-1,4-噻啡啶-4-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0845】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（58 mg，0.060 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、4-(4-溴苯基)-1,4-噻啡啶1,1-二氧化物（93 mg，0.32 mmol）和碳酸銫（313 mg，0.960 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫液）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-(1,1-二側氧基-1,4-噻啡啶-4-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.073 g，44%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.91 (3H, d), 3.16 (4H, m), 3.74 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.06 (2H, d), 7.72 (2H, d), 7.93 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.04 (1H, d), 10.31 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 523.1

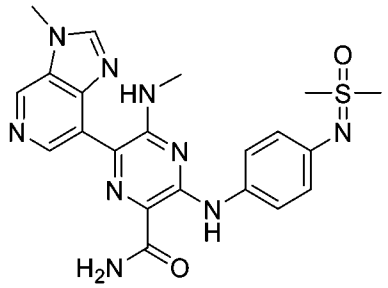
(b) 3-[4-(1,1-二側氧基-1,4-噻啡啶-4-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0846】 將7 N甲醇胺（5.0 mL，35 mmol）添加到甲基3-[4-(1,1-二側氧基

-1,4-噻啡啶-4-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（55 mg，0.11 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 mm x 100 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為洗脫劑改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-(1,1-二側氧基-1,4-噻啡啶-4-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（28 mg，51%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.92 (3H, d), 3.10 - 3.19 (4H, m), 3.68 - 3.75 (4H, m), 3.99 (3H, s), 7.03 (2H, d), 7.31 (1H, s), 7.68 (2H, d), 7.70 (1 H, s), 7.99 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.99 (1H, s), 11.33 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 508.2

**實例188**

3-[4-[[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[4-[[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0847】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（58 mg，0.060 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、碳酸銫（312 mg，0.96 mmol）和(4-溴苯基)亞胺基-二甲基-側氧基-$\lambda^6$-硫烷（10 mg，0.04 mmol）在1,4-二噁烷（2 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-[[二甲基(側氧基)-

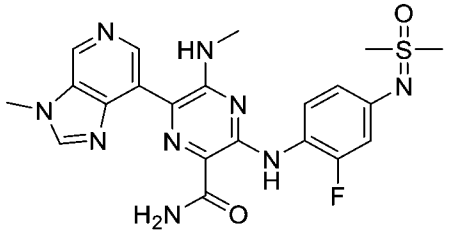
λ6-亞氫硫基]胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.070 g，46%產率）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 481.2

(b) 3-[4-[[二甲基(側氧基)-λ6-亞氫硫基]胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0848】 將7 N甲醇胺（1.0 mL，7.0 mmol）添加到甲基3-[4-[[二甲基(側氧基)-λ6-亞氫硫基]胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（55 mg，0.11 mmol）在MeOH（0.1 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在80°C攪拌3天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，10%-30% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-[[二甲基(側氧基)-λ6-亞氫硫基]胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（17 mg，32%產率）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.95 (3H, d), 3.20 (6H, s), 4.04 (3H, s), 6.93 (2H, d), 7.36 (1H, s), 7.62 (2H, d), 7.76 (1H, s), 7.97 (1H, br q), 8.65 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.13 (1H, s), 11.35 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 466.1

**實例189**

3-[4-[[二甲基(側氧基)-λ6-亞氫硫基]胺基]-2-氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) (4-溴-3-氟-苯基)亞胺基-二甲基-氧雜-λ6-硫烷

【0849】 在氮氣下將$Pd_2(dba)_3$（152 mg，0.170 mmol）添加到Xantphos（96 mg，0.17 mmol）、1-溴-2-氟-4-碘苯（500 mg，1.66 mmol）、亞胺基-二甲基-側氧基-λ6-硫烷（155 mg，1.66 mmol）和碳酸銫（1.62 mg，4.99 mmol）在1,4-二噁

吡（20 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的(4-溴-3-氟-苯基)亞胺基-二甲基-氧雜-λ⁶-硫烷（0.340 g，77%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.26 (6H, s), 6.69 - 6.76 (1H, m), 6.82-6.93 (1H, m), 7.44 (1H, t)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 266.0

(b) 甲基 3-[4-[[二甲基(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基]胺基]-2-氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0850】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（34 mg，0.040 mmol）添加到在1,4-二噁吡（15 mL）中的(4-溴-3-氟-苯基)亞胺基-二甲基-側氧基-λ⁶-硫烷（100 mg，0.38 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（118 mg，0.38 mmol）和碳酸銫（367 mg，1.13 mmol）中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-25% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 3-[4-[[二甲基(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基]胺基]-2-氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.085 g，45%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.82 (3H, d), 3.25 (6H, d), 3.74 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.70 - 6.80 (1H, m), 6.80 - 6.88 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.96 (1H, br q) 8.35 (1H, td), 8.46 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.44 (1H, s). m/z: (ES+), [M+H]+ = 499.2

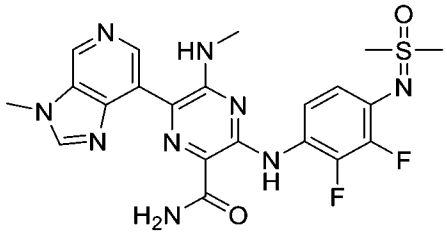
(c) 3-[4-[[二甲基(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基]胺基]-2-氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0851】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[4-[[二甲基(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基]胺基]-2-氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.16 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm

Sunfire prep C18柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-[[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基]-2-氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（0.016 g，20%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.93 (3H, d), 3.23 (6H, s), 4.01 (3H, s), 6.75 - 6.84 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.01 (1H, br q), 8.44 (1H, t), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.44 (1H, d)。19F NMR (376 MHz, DMSO) δ -128.26。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 484.2

**實例190**

3-[4-[[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基]-2,3-二氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽



(a) (4-溴-2,3-二氟-苯基)亞胺基-二甲基-氧雜-$\lambda^6$-硫烷

【0852】在氮氣下將$Pd_2(dba)_3$（144 mg，0.160 mmol）添加到Xantphos（91 mg，0.16 mmol）、1-溴-2,3-二氟-4-碘-苯（500 mg，1.57 mmol）、亞胺基-二甲基-側氧基-$\lambda^6$-硫烷（146 mg，1.57 mmol）和碳酸銫（1.53 g，4.70 mmol）在1,4-二噁烷（25 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的(4-溴-2,3-二氟-苯基)亞胺基-二甲基-氧雜-$\lambda^6$-硫烷（0.360 g，81%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.32 (6H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 7.24 - 7.32 (1H, m)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 283.9

(b) 甲基 3-[4-[[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基]-2,3-二氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

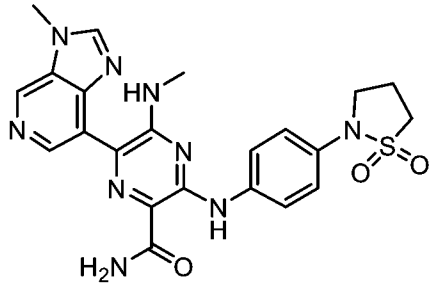
【0853】在氮氣下將Brettphos Pd G3（28.9 mg，0.03 mmol）添加到(4-溴-2,3-二氟苯基)亞胺基-二甲基-側氧基-λ⁶-硫烷（100 mg，0.35 mmol）、甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）和碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）在1,4-二噁烷（15 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 3-[4-[[二甲基(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基]胺基]-2,3-二氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.080 g，49%）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.82 (3H, d), 2.88 (3H, d), 3.74 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.98 (1H, d), 8.14 (1H, br q) 8.39 - 8.54 (2H, m), 9.01 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.44 (1H, d)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 517.2

(c) 3-[4-[[二甲基(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基]胺基]-2,3-二氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽

【0854】將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[4-[[二甲基(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基]胺基]-2,3-二氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（80 mg，0.15 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Sunfire prep C18柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-[[二甲基(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基]胺基]-2,3-二氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽（0.018 g，22%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.93 (3H, d), 3.27 (6H, s), 4.01 (3H, s), 6.97 (1H, td), 7.39 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.01 (1H, br q), 8.17 (1H, br s), 8.25 (1H, td), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.58 (1H, d)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 502.2

**實例191**

3-[4-(1,1-二側氧基-1,2-四氫噻唑-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[4-(1,1-二側氧基-1,2-四氫噻唑-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0855】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（58 mg，0.060 mmol）添加到碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）、2-(4-溴苯基)-1,2-四氫噻唑1,1-二氧化物（106 mg，0.380 mmol）和甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-(1,1-二側氧基-1,2-四氫噻唑-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，49%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.41 (2H, p), 2.92 (3H, d), 3.51 (2H, t), 3.75 (2H, t), 3.84 (3H, s), 4.03 (3H, s), 7.20 - 7.30 (2H, m), 7.85 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.53 (2H, d), 9.06 (1H, s), 10.44 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 509.2

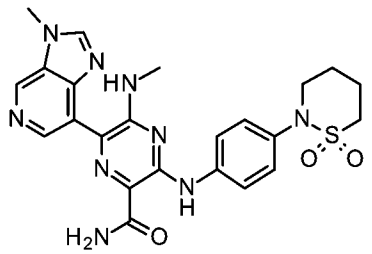
(b) 3-[4-(1,1-二側氧基-1,2-四氫噻唑-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0856】 將7 N甲醇胺（10 mL，70.00 mmol）添加到甲基3-[4-(1,1-二側氧基-1,2-四氫噻唑-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（60 mg，0.12 mmol）在MeOH（10 mL）中的懸浮液中。將所得混

合物在80°C攪拌3天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，5%-30% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-(1,1-二側氧基-1,2-四氫噻唑-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（22 mg，38%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.35 - 2.44 (2H, m), 2.96 (3H, d), 3.49 (2H, t), 3.74 (2H, t), 4.02 (3H, s), 7.19 - 7.30 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.81 (3H, m), 8.01 (1H, d), 8.53 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.52 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 494.3

**實例192**

3-[4-(1,1-二側氧基噻啡啶-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[4-(1,1-二側氧基噻啡啶-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0857】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（58 mg，0.060 mmol）添加到甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）、2-(4-溴苯基)噻啡啶1,1-二氧化物（93 mg，0.32 mmol）和碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-(1,1-二側氧基噻啡啶-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.107 g，64%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.77 - 1.87 (2H, m), 2.11 - 2.21 (2H, m),

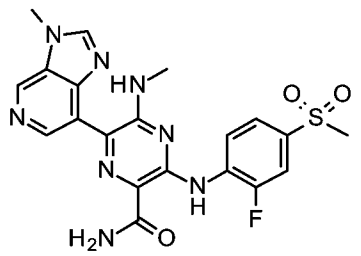
2.94 (3H, d), 3.25 - 3.29 (2H, m), 3.59 - 3.67 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.31 (2H, d), 7.84 (2H, d), 7.96 (1H, br q), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.50 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 523.2

(b) 3-[4-(1,1-二側氧基噻吩啶-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0858】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[4-(1,1-二側氧基噻吩啶-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（89 mg，0.17 mmol）。將所得懸浮液在80°C攪拌2天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 mm x 100 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-(1,1-二側氧基噻吩啶-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（22 mg，26%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.73 - 1.89 (2H, m), 2.08 - 2.23 (2H, m), 2.97 (3H, d), 3.23 - 3.32 (2H, m), 3.56 - 3.68 (2H, m), 4.01 (3H, s), 7.29 (2H, d), 7.40 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.81 (2H, d), 8.02 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.61 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 508.2

**實例193**

3-(2-氟-4-甲基磺醯基-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) N-(2-氟-4-甲基磺醯基-苯基)甲醯胺

【0859】將甲酸（2.00 mL，52.2 mmol）添加到乙酸酐（2.00 mL，21.2 mmol）中。將所得無色溶液在25°C攪拌30分鐘。添加2-氟-4-甲基磺醯基-苯胺（190 mg，1.00 mmol）。將所得淡黃色溶液在25°C攪拌24小時。將反應濃縮成無色油狀物，然後用EtOAc（15 mL）稀釋並用飽和水性碳酸氫鈉（30 mL）淬滅。將所得混合物攪拌30分鐘，然後分離。將水層用EtOAc萃取兩次（每次10 mL）。將合併的有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮，得到呈白色固體的N-(2-氟-4-甲基磺醯基-苯基)甲醯胺（0.206 g，94%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 3.22 (3H, s), 7.74 (1H, br d), 7.83 (1H, dd), 8.40 (1H, br s), 8.45 (1H, br s), 10.55 (1H, br s)。*m/z*: (ES-), [M-H]+ = 216。

(b) 甲基 6-氯-3-(2-氟-4-甲基磺醯基-苯胺基)-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯和甲基 6-氯-3-(2-氟-N-甲醯基-4-甲基磺醯基-苯胺基)-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯

【0860】將油中的60 wt%氫化鈉（38 mg，0.95 mmol）添加到N-(2-氟-4-甲基磺醯基-苯基)甲醯胺（206 mg，0.95 mmol）在DMF（3 mL）中的溶液中。將反應在25°C攪拌20分鐘。添加作為在DMF（4 mL）中的溶液的甲基6-氯-3-氟-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯（186 mg，0.85 mmol）。將反應在25°C攪拌16小時。然後將反應在60°C攪拌2小時。使反應冷卻至室溫，然後用水（50 mL）淬滅。將所得懸浮液過濾以得到呈淡黃色固體的甲基 6-氯-3-(2-氟-4-甲基磺醯基-苯胺基)-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯和甲基 6-氯-3-(2-氟-N-甲醯基-4-甲基磺醯基-苯胺基)-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯（0.192 g，54%）的3 : 1混合物。該混合物直接用於下一步驟。

主要產物：1H NMR (500MHz, DMSO-d6, 27°C) 2.99 (3H, d), 3.84 (3H, s), 7.72 - 7.97 (2H, m), 8.14 (1H, br q), 8.84 (1H, t), 10.90 (1H, d). *m/z*: (ES+), [M+H]+ = 389.0

次要產物：1H NMR (500MHz, DMSO-d6, 27°C) 3.24 (3H, d), 3.97 (3H, s), 7.72 - 7.97 (2H, m), 8.48 (1H, t), 8.88 (1H, br d), 10.62 (1H, d). *m/z*: (ES+), [M+H]+ =

417.0(c) 甲基 3-(2-氟-4-甲基磺醯基-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0861】將7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（0.159 g，0.750 mmol）、雙(皮那醇)二硼（0.476 g，1.88 mmol）、cataCXium A Pd G3（0.055 g，0.080 mmol）、cataCXium A（0.027 g，0.080 mmol）和乙酸鉀（0.221 g，2.25 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加DMF（3.5 mL）並將所得混合物在80°C攪拌24小時。然後讓反應冷卻至室溫並放置一旁。

【0862】將甲基 6-氯-3-(2-氟-4-甲基磺醯基-苯胺基)-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.192 g，0.460 mmol）、Pd(dppf)Cl2*二氯甲烷加合物（0.038 g，0.050 mmol）和氟化銫（0.210 g，1.38 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器添加硼化反應混合物。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後將反應用DCM（25 mL）稀釋並載入到矽藻土上，然後藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-1%氨作為改性劑）純化，得到呈淡黃色固體的甲基 3-(2-氟-4-甲基磺醯基-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.108 g，48%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6, 27ºC) 2.96 (3H, d), 3.24 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.81 (1H, dd), 7.87 (1H, dd), 8.04 (1H, br q), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.03 (1H, t), 9.07 (1H, s), 11.08 (1H, d). *m/z*: (ES+), [M+H]+ = 486.0

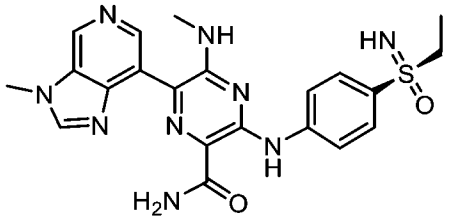
(d) 3-(2-氟-4-甲基磺醯基-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0863】將氫氧化鋰一水合物（93 mg，2.22 mmol）添加到甲基3-(2-氟-4-甲基磺醯基-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（108 mg，0.22 mmol）在MeOH（1 mL）、THF（1 mL）和水（1 mL）中的懸浮液中。將所得懸浮液在50°C攪拌1小時。使反應冷卻至室溫，然後用2 M水性

HCl（1.3 mL，2.6 mmol）處理。然後濃縮反應。將所得殘餘物溶解在DMF（2 mL）中。將HATU（0.100 g，0.26 mmol）、氯化銨（0.118 g，2.20 mmol）和DIPEA（0.1 mL，0.57 mmol）依次添加到反應混合物中。將所得橙色溶液在25°C攪拌24小時。添加另外的HATU（0.167 g，0.44 mmol）和DIPEA（0.15 mL，0.86 mmol）並將反應在25°C攪拌60小時。將反應用水（50 mL）稀釋，然後用3 : 1氯仿-異丙醇萃取三次。將合併的有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮到矽藻土上。將該材料藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-1%氨作為改性劑）純化，得到黃色固體。然後將該材料懸浮在MeOH（5 mL）中，過濾，並用MeOH（5 mL）沖洗，得到呈黃色固體的3-(2-氟-4-甲基磺醯基-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（19 mg，18%）；1H NMR (500MHz, DMSO-d6, 27°C) 2.99 (3H, br d), 3.23 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.52 (1H, br s), 7.72 - 7.84 (2H, m), 7.87 (1H, br s), 8.08 (1H, br q), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.94 - 9.11 (2H, m), 12.25 (1H, br d). *m/z*: (ES+), [M+H]+ = 471.1

**實例194**

(R)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 三級丁基 (R)-N-[(4-溴苯基)-乙基-氧雜-λ⁶-亞氫硫基]胺基甲酸酯

【0864】將DIPEA（1.69 mL，9.67 mmol）添加到DMAP（79 mg，0.64 mmol）、二三級丁基二碳酸酯（1.50 mL，6.45 mmol）和(R)-(4-溴苯基)-乙基-亞胺基-側氧基-λ⁶-硫烷在THF（2 mL）中的溶液中。將所得混合物在60°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% EtOAc-石油醚作為洗脫

劑）純化，得到呈白色固體的三級丁基 (R)-N-[(4-溴苯基)-乙基-氧雜-λ6-亞氫硫基]胺基甲酸酯（300 mg，26.7%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.09 (3H, t), 1.25 (9H, s), 3.45 - 3.61 (2H, m), 7.76 - 7.86 (2H, m), 7.87 - 7.97 (2H, m)。根據LCMS沒有電離。

(b) 甲基 (R)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0865】 將BrettPhos Pd G3（29 mg，0.030 mmol）添加到碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）、三級丁基(R)-N-[(4-溴苯基)-乙基-側氧基-λ6-亞氫硫基]胺基甲酸酯（333 mg，0.960 mmol）和甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.320 mmol）在1,4-二噁烷（15 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物吸收在MeOH（10 mL）中。添加亞硫醯氯（2.00 mL，27.4 mmol）並將所得混合物在60°C攪拌2小時。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM）純化，得到呈黃色固體的甲基 (R)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（60 mg，39%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.24 (3H, t), 2.94 (3H, d), 3.86 (3H, s), 3.95 (3H, q), 4.15 (3H, s), 7.69 - 7.77 (1H, m), 8.04 (2H, d), 8.26 (2H, d), 8.73 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.65 (1H, s), 10.97 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 481.2

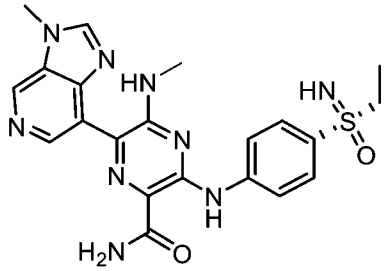
(c) (R)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0866】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基(R)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（60 mg，0.12 mmol）在MeOH（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在60°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用100Å、5 µm、

19 mm X 250 mm SunFire C18 OBD Prep柱，使用10%-19% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的(R)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（28 mg，48%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.09 (3H, t), 2.99 (3H, d), 3.11 (2H, q), 4.03 (4H, s), 7.52 (1H, s), 7.84 (3H, m), 7.96 - 8.11 (3H, m), 8.54 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.05 (1H, s), 11.96 (1H, s)。(ES+) [M+H]+ = 466.1

**實例195**

(S)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 三級丁基 (S)-N-[(4-溴苯基)-乙基-氧雜-λ⁶-亞氫硫基]胺基甲酸酯

【0867】將DMAP（79 mg，0.64 mmol）添加到二三級丁基碳酸酯（1.50 mL，6.45 mmol）、(S)-(4-溴苯基)-乙基-亞胺基-側氧基-λ⁶-硫烷（800 mg，3.22 mmol）和DIPEA（1.69 mL，9.67 mmol）在THF（2 mL）中的溶液中。將所得混合物在60°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-40% EtOAc-石油醚）純化，得到呈白色固體的三級丁基 (S)-N-[(4-溴苯基)-乙基-氧雜-λ⁶-亞氫硫基]胺基甲酸酯（350 mg，31%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.09 (3H, t), 1.25 (9H, s), 3.54 (2H, qd), 7.78 - 7.84 (2H, m), 7.90 - 7.95 (2H, m)；根據LCMS沒有電離。

(b) 甲基 (S)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

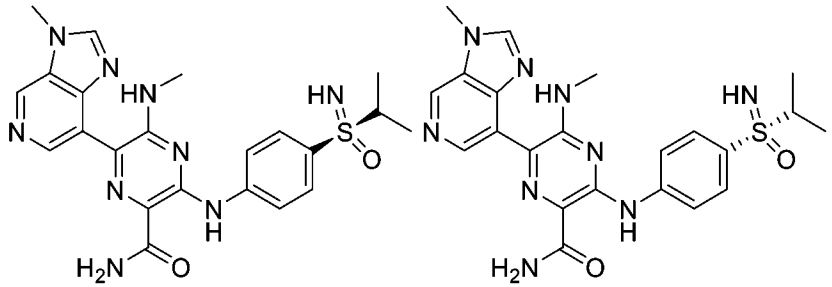
【0868】將BrettPhos G3 Pd（29 mg，0.030 mmol）添加到碳酸銫（310 mg，0.96 mmol）、三級丁基(S)-N-[(4-溴苯基)-乙基-側氧基-λ⁶-亞氫硫基]胺基甲酸酯（330 mg，0.96 mmol）和甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物吸收在MeOH（8 mL）中並添加亞硫醯氯（2.00 mL，27.4 mmol）。將所得混合物在60°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM）純化，得到呈黃色固體的甲基 (R)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（70 mg，46%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.22 - 1.26 (3H, m), 2.94 (3H, d), 3.86 (3H, s), 3.95 (2H, t), 4.15 (3H, s), 7.73 (1H, q), 8.05 (2H, d), 8.27 (2H, d), 8.73 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.65 (1H, s), 10.98 (1H, s)；亞胺醯基NH信號被埋在寬殘留水峰之下；*m/z*: (ES+), [M+H]+ 481.2

(c) (S)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0869】將7 N甲醇胺（2.0 mL，14 mmol）添加到甲基(S)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（65 mg，0.14 mmol）。將所得混合物在60°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用100Å、5 μm、30 mm X 150 mm SunFire C18 Prep柱，使用5%-15% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到(S)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（17 mg，27%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.09 (3H, t), 2.99 (3H, d), 3.11 (2H, m), 3.99 - 4.20 (4H, m), 7.52 (1H, s), 7.84 (3H, m), 7.96 - 8.11 (3H, m), 8.54 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.05 (1H, s), 11.96 (1H, s)；*m/z*: (ES+) [M+H]+ 466.1

**實例196和197**

rel-(R)-3-[4-(異丙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺和rel-(S)-3-[4-(異丙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) (4-溴苯基)-亞胺基-異丙基-氧雜-λ⁶-硫烷

【0870】將胺基甲酸銨（0.844 g，10.8 mmol）添加到1-溴-4-異丙基氫硫基-苯（1.00 g，4.33 mmol）和[乙醯氧基(苯基)-λ3-碘基]乙酸酯（4.18 g，13.0 mmol）在MeOH（10 mL）中的溶液中。將所得溶液在25°C攪拌3小時。將所得殘餘物藉由C18反相層析法（使用5%-90% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑）純化，得到呈黃色油狀物的(4-溴苯基)-亞胺基-異丙基-氧雜-λ⁶-硫烷（0.900 g，79%）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.01 - 1.18 (6H, m), 3.16 - 3.28 (1H, m), 4.26 (1H, s), 7.77 (2H, d), 7.82 (2H, d)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 262.0

(b) 三級丁基 N-[(4-溴苯基)-異丙基-氧雜-λ⁶-亞氫硫基]胺基甲酸酯

【0871】將DMAP（0.350 g，2.86 mmol）添加到(4-溴苯基)-亞胺基-異丙基-側氧基-λ⁶-硫烷（1.50 g，5.72 mmol）、二三級丁基二碳酸酯（2.66 mL，11.4 mmol）和DIPEA（3.00 mL，17.16 mmol）在DCM（15 mL）中的溶液中。將所得溶液在25°C攪拌18小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-40% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈白色固體的三級丁基 N-[(4-溴苯基)-異丙基-氧雜-λ⁶-亞氫硫基]胺基甲酸酯（0.875 g，42%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.09 (3H, d), 1.22 (9H, s), 1.27 (3H, d), 3.60 - 3.70 (1H, m), 7.74 (2H, d), 7.92

(2H, d)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 362.2

(c) 甲基 3-[4-(N-三級丁氧基羰基-S-異丙基-磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0872】 在氮氣下將Brettphos Pd G3（87 mg，0.10 mmol）添加到甲基3-胺基-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（150 mg，0.48 mmol）、三級丁基N-[(4-溴苯基)-異丙基-側氧基-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基甲酸酯（347 mg，0.96 mmol）和碳酸銫（468 mg，1.44 mmol）在1,4-二噁烷（8 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-(N-三級丁氧基羰基-S-異丙基-磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.153 g，54%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.14 (3H, d), 1.25 (9H, s), 1.28 (3H, d), 2.95 (3H, d), 3.64 (1H, heptet), 3.86 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.77 (2H, d), 8.01 (1H, br q), 8.14 (2H, d), 8.51 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.07 (1H, s), 10.80 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 595.6

(d) 甲基 3-[4-(異丙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0873】 將1,4-二噁烷中的4 M HCl的（3.0 mL，12 mmol）添加到甲基3-[4-(N-三級丁氧羰基-S-異丙基-磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（140 mg，0.24 mmol）在MeOH（3 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在25°C攪拌2小時。然後將反應濃縮，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-(異丙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.112 g，96%）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.30 (3H, d), 1.39 (3H, d), 2.95 (3H, d), 3.86 (4H, s), 4.15 (3H, s), 4.18 - 4.26 (1H, m), 7.73 (1H, br q), 8.02 (2H, d), 8.28 (2H, d), 8.74 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.68 (1H, s), 10.99 (1H,

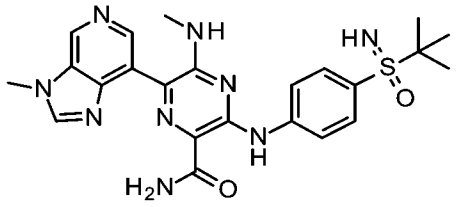
s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 495.2

(e) rel-(R)-3-[4-(異丙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺和rel-(S)-3-[4-(異丙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0874】將7 N甲醇胺（5.0 mL，35 mmol）添加到甲基3-[4-(異丙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（92 mg，0.19 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌20小時。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、50 mm x 150 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為洗脫劑改性劑）純化，得到黃色固體。將該材料藉由製備手性HPLC（使用Chiralpak IH3柱，等度1 : 1 MeOH-IPA作為洗脫劑和氨作為改性劑）進一步純化，得到各自呈黃色固體的rel-(R)-3-[4-(異丙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（7.5 mg，8.2%）和rel-(S)-3-[4-(異丙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（18 mg，20%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.11 - 1.19 (6H, m), 2.99 (3H, d), 3.12 - 3.23 (1H, m), 3.94 (1H, s), 4.02 (3H, s), 7.49 (1H, s), 7.74 - 7.82 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.98 - 8.07 (3H, m), 8.53 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.04 (1H, s), 11.95 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 480.1

**實例198**

3-[4-(三級丁基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-(4-三級丁基氫硫基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0875】 在氮氣下將BrettPhos Pd G3（130 mg，0.15 mmol）添加到碳酸銫（312 mg，0.960 mmol）、1-溴-4-三級丁基氫硫基-苯（352 mg，1.44 mmol）和甲基3-胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（300 mg，0.96 mmol）在1,4-二噁烷（40 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-(4-三級丁基氫硫基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.250 g，55%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.26 (9H, s), 2.95 (3H, d), 3.85 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.44 - 7.54 (2H, m), 7.83 - 7.93 (2H, m), 7.99 (1H, br q), 8.51 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.57 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 478.2

(b) 甲基 3-[4-(三級丁基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

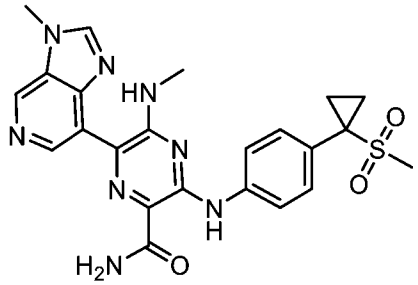
【0876】 將胺基甲酸銨（82.0 mg，1.05 mmol）添加到[乙醯氧基(苯基)-λ3-碘基]乙酸酯（405 mg，1.26 mmol）、甲基3-(4-三級丁基氫硫基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（200 mg，0.42 mmol）在MeOH（20 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在25°C攪拌3小時。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[4-(三級丁基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.070 g，33%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.25 (9H, s), 2.95 (3H, d), 3.86 (3H, s), 3.91 - 4.00 (1H, m), 4.02 (3H, s), 7.79 - 7.83 (2H, m), 7.99 - 8.03 (1H, m), 8.04 - 8.12 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.07 (1H, s), 10.77 (1H, s)；*m/z*: (ES+), $[M+2H]^{2+}$ = 255.2

(c) 3-[4-(三級丁基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0877】 將7 N甲醇胺（1.0 mL，7.0 mmol）添加到在MeOH（10 mL）中的甲基3-[4-(三級丁基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（60 mg，0.12 mmol）中。將所得懸浮液在80°C攪拌10小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型SFC（使用5微米、20 mm x 250 mm Triart Diol-NP柱，等度35% MeOH-$sCO_2$作為洗脫劑和8 mM氨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[4-(三級丁基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（12 mg，21%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.25 (9H, s), 3.00 (3H, d), 3.90 (1H, s), 4.03 (3H, s), 7.51 (1H, d), 7.76 - 7.82 (2H, d), 7.86 (1H, s), 7.96 - 8.15 (3H, m), 8.54 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.05 (1H, s), 11.97 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 494.3

**實例199**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯胺基]吡啡-2-甲酸

【0878】 將甲基 3-胺基-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（75 mg，0.24 mmol）、1-溴-4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯（79 mg，0.29 mmol）、BrettPhos Pd G3（22 mg，0.020 mmol）和三級丁醇鈉（69 mg，0.72

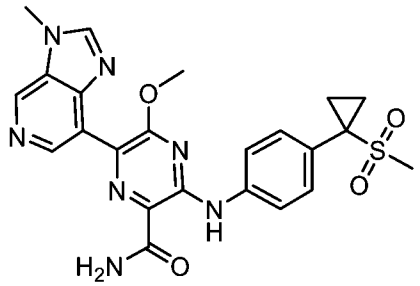
mmol）的混合物抽真空並用氮氣回填三次。添加1,4-二噁烷（2 mL），並且將混合物抽真空並用氮氣回填兩次。將所得混合物在80°C攪拌3小時。然後濃縮反應。所得殘餘物用1 N HCl酸化，然後用乙酸乙酯洗滌。濃縮水層。所得殘餘物不經進一步純化用於下一步驟，假設產率為100%。

(b) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0879】 將DIPEA（0.25 mL，1.4 mmol）添加到5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯胺基]吡啡-2-甲酸（118 mg，0.240 mmol）、氯化銨（51.2 mg，0.96 mmol）和HATU（180 mg，0.48 mmol）在DMF（2 mL）中的懸浮液中。將所得的混合物在25°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-8% MeOH-DCM）純化，得到呈淡黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺（32 mg，27%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.23 - 1.36 (2H, m), 1.56 - 1.68 (2H, m), 2.87 (3H, s), 2.98 (3H, d), 4.03 (3H, s), 7.42 (1H, br s), 7.53 (2H, d), 7.79 (1H, br s), 7.85 (2H, d), 8.03 (1H, br q), 8.53 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.04 (1H, s), 11.70 (1H, s；*m/z*: (ES+), [M+H]+ 493.3

**實例200**

5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-胺基-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0880】 將7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（200 mg，0.94 mmol）、雙(皮那醇)二硼（359 mg，1.41 mmol）、乙酸鉀（278 mg，2.83 mmol）、cataCXium A Pd G3（69 mg，0.090 mmol）和cataCXium A（34 mg，0.090 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加DMF（5 mL）並將反應加熱至80°C保持20小時。使混合物冷卻至室溫並放置一旁。

【0881】 將甲基3-胺基-6-氯-5-甲氧基-吡啡-2-甲酸酯(410 mg，1.88 mmol)、$PdCl_2$(dppf)-DCM加合物（77 mg，0.090 mmol）和氟化銫（286 mg，1.88 mmol）的混合物抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器將硼化反應混合物添加到小瓶中。將小瓶抽真空並用氮氣回填兩次。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈淺棕色固體的甲基 3-胺基-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（158 mg，53%）；1H NMR (500 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 3.88 - 3.92 (3H, m), 3.93 (3H, s), 4.07 (3H, s), 8.37 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.98 (1H, s)。NH2峰交換出來；*m/z*: (ES+), [M+H]+ 315.2

(b) 5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯胺基]吡啡-2-甲酸

【0882】 將甲基 3-胺基-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯(60 mg，0.19 mmol)、1-溴-4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯(63 mg，0.23 mmol)、BrettPhos Pd G3（17 mg，0.020 mmol）和三級丁醇鈉（55.0 mg，0.57 mmol）的混合物抽真空並用氮氣回填三次。添加1,4-二噁烷（2 mL），並且將混合物抽真空並用氮氣回填兩次。將所得混合物在80°C攪拌3小時。然後濃縮反應。所得殘餘物用1 N水性HCl酸化，然後用乙酸乙酯洗滌。然後濃縮水層。所得殘餘物不經進一步純化直接用於下一步驟，假設產率為100%。

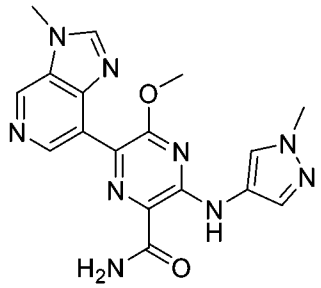
(c) 5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯胺

基]吡啉-2-甲醯胺

【0883】將DIPEA（0.199 mL，1.14 mmol）添加到5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯胺基]吡啉-2-甲酸（94 mg，0.19 mmol）、氯化銨（41 mg，0.76 mmol）和HATU（145 mg，0.380 mmol）在DMF（2 mL）中的懸浮液中。將所得的混合物在25°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-8% MeOH-DCM）純化，得到呈淡黃色固體的5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯胺基]吡啉-2-甲醯胺（4 mg，4.3%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.24 - 1.32 (2H, m), 1.57 - 1.64 (2H, m), 2.86 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.55 (2H, d), 7.74 - 7.83 (3H, m), 8.03 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.99 (1H, s), 11.61 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ 494.4

**實例201**

5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-氯-5-甲氧基-3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0884】將1-甲基吡唑-4-胺（106 mg，1.09 mmol）添加到甲基6-氯-3-氟-5-甲氧基-吡啉-2-甲酸酯（200 mg，0.91 mmol）和DIPEA（0.475 mL，2.72 mmol）在DMF（15 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後將反應濃縮，得到呈黃色固體的甲基 6-氯-5-甲氧基-3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯（250 mg，93%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.82 (3H, s), 3.84 (3H,

s), 4.07 (3H, s), 7.67 - 7.75 (1H, m), 7.99 (1H, d), 9.92 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ 298.1

(b) 甲基 5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯

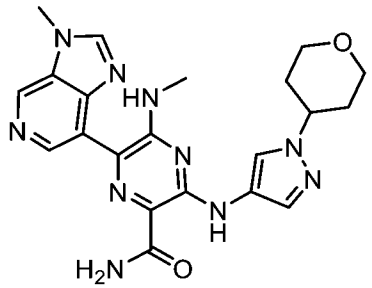
【0885】 將$PdCl_2$(dppf)（49.2 mg，0.07 mmol）添加到(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)硼酸（143 mg，0.81 mmol）、氟化銫（204 mg，1.34 mmol）和甲基6-氯-5-甲氧基-3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯（200 mg，0.67 mmol）在DMF（5 mL）中的懸浮液中。將所得的混合物在100°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯（150 mg，57%）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.79 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.38 (2H, s), 9.01 (1H, s), 10.08 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 395.2

(c) 5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0886】 將7 N甲醇胺（0.714 mL，5.00 mmol）添加到甲基5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯（110 mg，0.28 mmol）在MeOH（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在70°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm C18柱，5%至20% MeCN-水作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺（45 mg，41%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.86 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.69 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.92 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.41 (1H, s), 8.60 (1H, s), 9.00 (1H, s), 11.00 (1H, s) *m/z*: (ES+), [M+H]+ = 380.2

**實例202**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(1-四氫哌喃-4-基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-氯-5-(甲基胺基)-3-[(1-四氫哌喃-4-基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0887】 將DIPEA（0.24 mL，1.4 mmol）添加到甲基6-氯-3-氟-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（60 mg，0.27 mmol）和1-四氫哌喃-4-基吡唑-4-胺（55 mg，0.33 mmol）在乙腈（2 mL）中的混合物中。將所得混合物在Biotage微波反應器中在120°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-100% EtOAc-己烷作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 6-氯-5-(甲基胺基)-3-[(1-四氫哌喃-4-基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯（83 mg，83%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 367.2

(b) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(1-四氫哌喃-4-基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0888】 將7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（60 mg，0.28 mmol）、雙(皮那醇)二硼（79 mg，0.31 mmol）、乙酸鉀（83 mg，0.85 mmol）、cataCXium A Pd G3（21 mg，0.030 mmol）和cataCXium A（10 mg，0.030 mmol）合併在微波小瓶中，然後將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加DMF（2 mL）並將所得混合物在80°C攪拌20小時。使混合物冷卻至室溫並放置一旁。

【0889】 將甲基 6-氯-5-(甲基胺基)-3-[(1-四氫哌喃-4-基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯（103 mg，0.280 mmol）、$PdCl_2$(dppf)-DCM加合物（23 mg，0.030

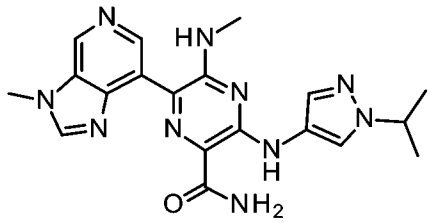
mmol）和氟化銫（86 mg，0.56 mmol）合併在微波小瓶中，將微波小瓶抽真空並用氮氣回填三次。藉由注射器將硼化反應混合物添加到小瓶中。將小瓶抽真空並用氮氣回填兩次。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈淺棕色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(1-四氫哌喃-4-基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯（37 mg，28%）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 464.4

(c) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(1-四氫哌喃-4-基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0890】 將7 N甲醇胺（2 mL，14 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(1-四氫哌喃-4-基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯（37 mg，0.080 mmol）。將所得混合物在120°C攪拌3小時，然後在140°C攪拌1小時。將反應濃縮。將所得殘餘物懸浮在2M水性KOH（0.50 mL，1.0 mmol）、MeOH（1 mL）和THF（1 mL）中。將所得混合物在25°C攪拌16小時。然後將反應用1 M水性HCl（1.2 mL，1.2 mmol）淬滅。將所得混合物濃縮，然後吸收在DMF（1 mL）中。依次添加氯化銨（17 mg，0.32 mmol）、HATU（61 mg，0.16 mmol）和DIPEA（0.084 mL，0.48 mmol）。將所得的混合物在25°C攪拌1小時。將反應濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-8% MeOH-DCM）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(1-四氫哌喃-4-基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺（22 mg，61%）；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.88 - 2.07 (4H, m), 3.00 (3H, d), 3.49 (2H, td), 3.93 - 4.00 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.32 - 4.43 (1H, m), 7.29 (1H, br s), 7.67 (1H, br s), 7.77 (1H, s), 8.01 (1H, br q), 8.18 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.01 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 449.3

**實例203**

3-[(1-異丙基吡唑-4-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-氟-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0891】 在氮氣下將CataCXium A Pd G2（2.52 g，3.77 mmol）添加到7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（4.00 g，18.9 mmol）、乙酸鉀（5.55 g，56.6 mmol）、雙(皮那醇)二硼（9.58 g，37.7 mmol）和雙(1-金剛烷基)-丁基-鏻四氟硼酸鹽（1.68 g，3.77 mmol）在1,4-二噁烷（1 mL）中的混合物中。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後使反應冷卻至室溫。在氮氣下將甲基6-氯-3-氟-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（4.14 g，18.9 mmol）和氟化銫（8.60 g，56.6 mmol）添加到反應混合物中。將所得混合物在100°C攪拌4小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-15% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈橙色固體的甲基 3-氟-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（1.90 g，32%）；$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.83 (3H, d), 3.81 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.89 (1H, br q), 8.48 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.12 (1H, s)；*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 317.0

(b) 甲基 3-[(1-異丙基吡唑-4-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0892】 將甲基3-氟-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）添加到1-異丙基吡唑-4-胺（79 mg，0.63 mmol）和DIPEA（170 µL，0.95 mmol）在DMSO（10 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[(1-異丙基吡唑-4-基)

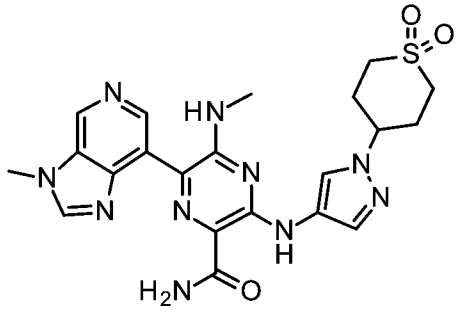
胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.090 g，68%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.44 (6H, d), 2.97 (3H, d), 3.82 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.42-4.54 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.92 (1H, br q), 8.19 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.07 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 422.2

(c) 3-[(1-異丙基吡唑-4-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0893】將7 N甲醇胺（1.0 mL，7.0 mmol）添加到甲基3-[(1-異丙基吡唑-4-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（70 mg，0.17 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌4小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，2%-25% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[(1-異丙基吡唑-4-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（27 mg，40%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.43 (6H, d), 2.98 (3H, d), 4.00 (3H, s), 4.40-4.52 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.98 (1H, br q), 8.14 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.97 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 407.2

**實例204**

3-[[1-(1,1-二側氧基硫化環戊烷-4-基)吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-溴-6-氯-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯

【0894】 在氮氣下將亞硝酸三級丁酯（143 mg，1.38 mmol）添加到溴代三甲基矽烷（120 μL，0.92 mmol）和甲基3-胺基-6-氯-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯（100 mg，0.46 mmol）在二溴甲烷（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在60°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-20% EtOAc-石油醚）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-溴-6-氯-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯（0.060 g，47%產率）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.91 (3H, d), 3.80 (3H, s), 8.20 (1H, q)；m/z (ES+), [M+2+H]+ = 281.9

(b) 甲基 6-氯-3-[[1-(1,1-二側氧基硫化環戊烷-4-基)吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯

【0895】 將碳酸銫（232 mg，0.710 mmol）添加到甲基3-溴-6-氯-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯（100 mg，0.36 mmol）、1-(1,1-二側氧基硫化環戊烷-4-基)吡唑-4-胺（115 mg，0.530 mmol）和XantPhos Pd G3（68 mg，0.070 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的懸浮液中。將所得的混合物在80°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 6-氯-3-[[1-(1,1-二側氧基硫化環戊烷-4-基)吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯（0.080 g，54%）；1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.20 - 2.49 (4H, m), 2.83 - 3.04 (4H, m), 3.18 (3H, br d), 3.78 (3H, s), 4.56 (1H, dt), 7.80 (1H, s), 7.83 - 7.94 (1H, m), 8.09 (1H, s), 9.93 (1H, s)；*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 415.0

(c) 甲基 3-[[1-(1,1-二側氧基硫化環戊烷-4-基)吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0896】 在氮氣下將7-溴-3-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶（41 mg，0.19 mmol）添加到雙(皮那醇)二硼（122 mg，0.480 mmol）、cataCXium A四氟硼酸鹽（13

mg，0.020 mmol）、CataCXium A Pd G2（8.6 mg，0.020 mmol）和乙酸鉀（57 mg，0.58 mmol）在DMF（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在80°C攪拌24小時。然後使反應冷卻至室溫。向該反應混合物中添加Pd(dppf)$Cl_2$DCM加合物（14 mg，0.020 mmol）、氟化銫（88 mg，0.58 mmol）和甲基 6-氯-3-[[1-(1,1-二側氧基硫化環戊烷-4-基)吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.19 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[[1-(1,1-二側氧基硫化環戊烷-4-基)吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.060 g，61%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.24 - 2.46 (4H, m), 2.91 (3H, d), 3.14 - 3.19 (2H, m), 3.21 - 3.43 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.55 - 4.67 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.98 (1H, s), 9.05 (1H, s)。兩個NH質子變寬至基線。

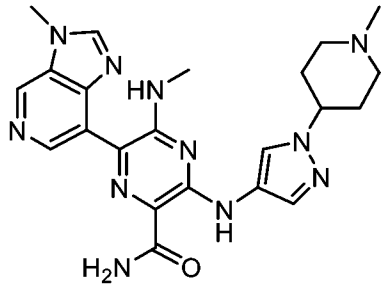
(d) 3-[[1-(1,1-二側氧基硫化環戊烷-4-基)吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0897】將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[[1-(1,1-二側氧基硫化環戊烷-4-基)吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（55 mg，0.11 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、19 mm x 250 mm XSelect CSH Prep C18 OBD柱，2%-24% MeCN-$H_2O$作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[[1-(1,1-二側氧基硫化環戊烷-4-基)吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（1.2 mg，2.1%）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.29-2.43 (4H, m), 2.98 (3H, d), 3.19-3.51 (4H, m), 4.01 (3H, s), 4.54 - 4.64 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.01 (1H, br q), 8.18 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.02 (1H, s)；*m/z:*

(ES+), [M+H]+ = 497.2

**實例205**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0898】 將DIPEA（221 µL，1.26 mmol）添加到1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-胺（91 mg，0.51 mmol）和甲基3-氟-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.25 mmol）在DMSO（8 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後將反應用DCM稀釋並依次用水和鹽水洗滌。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到呈黃色固體的甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.075 g，62%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 2.24 (7H, d), 2.49 (4H, s), 2.96 (3H, d)。3.27 (1H, s), 3.81 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.97 (1H, dd), 7.91 (1H, br q), 8.18 (1H, s), 8.50 (2H, d), 9.03 (1H, s), 10.08 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 477.3

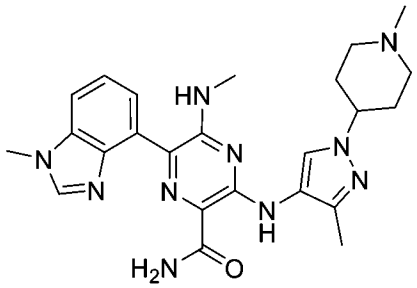
(b) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0899】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸

酯（75 mg，0.16 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由反相HPLC（使用5微米、30 x 250 mm YMC-Actus Triart C18作為柱，20%-35% MeCN-水作為洗脫劑，10 mM碳酸銨和0.1%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺（0.016 g，22%產率）。1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 1.92 (2H, qd), 2.04 (4H, td), 2.20 (3H, s), 2.84 (2H, d), 2.98 (3H, d), 4.01 (3H, s), 4.08 (1H, dd), 7.29 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.74 (1H, s), 8.00 (1H, br q), 8.15 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.99 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 462.3

**實例206**

5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽



(a) 三級丁基 4-(3-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯

【0900】將3-甲基-4-硝基-1H-吡唑（2.00 g，15.7 mmol）添加到三級丁基 4-羥基哌啶-1-甲酸酯（2.00 g，9.94 mmol）、三苯基膦（3.91 g，14.9 mmol）和DTBAD（3.43 g，14.9 mmol）在THF（40 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至50% EtOAc-石油醚）純化，得到呈黃色固體的三級丁基 4-(3-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯和三級丁基 4-(5-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯的1 : 1混合物（1.50 g，24%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 (9H, s), 1.75 - 1.89 (4H, m),

2.43 (3H, s), 2.82 - 2.90 (2H, m), 3.97 - 4.06 (2H, m), 4.29 - 4.44 (1H, m), 8.86 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M-tBu+H]+ = 255.1

(b) 三級丁基 4-(4-胺基-3-甲基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯

【0901】將1：1三級丁基 4-(3-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯和三級丁基 4-(5-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯（2.00 g，3.22 mmol）以及10 wt%碳載鈀（0.171 g，0.161 mmol）在MeOH（15 mL）中的混合物在氫氣氣氛下於25°C攪拌2小時。然後通過矽藻土過濾反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法純化，得到呈黃色固體的三級丁基 4-(4-胺基-3-甲基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯和三級丁基 4-(4-胺基-5-甲基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯的1 : 1混合物（1.500 g，83%）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 (9H, s), 1.69 - 1.89 (4H, m), 1.99 (3H, s), 2.85 (2H, br s), 3.92 - 4.15 (5H, m), 7.01 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 281.2

(c) 甲基 3-[[1-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-氯-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0902】將三級丁基4-(4-胺基-3-甲基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯和三級丁基4-(4-胺基-5-甲基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯（1.50 g，2.68 mmol）的1 : 1混合物添加到甲基6-氯-3-氟-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.705 g，3.21 mmol）和DIPEA（1.40 mL，8.03 mmol）在DMSO（20 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至50% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到區域異構物的混合物。將該材料藉由反相HPLC（使用5微米、2 cm x 25 cm DAICEL DCpak P4VP柱，在$sCO_2$中的等度28% IPA作為洗脫劑，和0.5% 2M甲醇胺作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[[1-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-氯-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（0.300 g，23%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 (9H, s),1.64-1.79 (2H, m), 1.94 - 2.04 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.82 - 2.92 (2H, m), 2.94

(3H, d), 3.79 (3H, s), 3.96 - 4.09 (2H, m), 4.19-4.29 (1H, m), 7.85 (1H, br q), 8.04 (1H, s), 9.84 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 480.2

(d) 甲基 3-[[1-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯

【0903】 在氮氣下將$PdCl_2(dppf)$（23 mg，0.030 mmol）添加到甲基3-[[1-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-氯-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲酸酯（150 mg，0.31 mmol）、(1-甲基苯并咪唑-4-基)硼酸（110 mg，0.63 mmol）和氟化銫（142 mg，0.94 mmol）在1,4-二噁𠮿（10 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[[1-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯（0.120 g，67%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 (9H, s), 1.66-1.78 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.82 - 2.90 (2H, m), 2.95 (3H, d), 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.98-4.07 (2H, m), 4.22 - 4.35 (1H, m), 7.40 - 7.49 (2H, m), 7.64 - 7.72 (1H, m), 8.03 (1H, br q), 8.21 (1H, s), 8.35 (1H, s), 10.00 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 576.4

(e) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲酸酯 三氟乙酸鹽

【0904】 將甲基3-[[1-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯（120 mg，0.21 mmol）添加到TFA（2.0 mL，26 mmol）在DCM（10 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得固體藉由過濾收集，用石油醚（100 mL）洗滌並且真空乾燥，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲酸酯 三氟乙酸鹽

（0.090 g，73%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.02 - 2.13 (2H, m), 2.15 - 2.21 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.93 (3H, d), 3.12 (2H, q), 3.38 (2H, d), 3.81 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.39-4.46 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.58-7.65 (2H, m), 7.91 (1H, br q), 8.20 (1H, s), 8.42 - 8.50 (1H, m), 8.58 - 8.67 (1H, m), 10.07 (1H, s)。哌啶NH信號變寬至基線。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 476.3

(f) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0905】 將37%水性甲醛（23 µL，0.31 mmol）添加到三乙醯氧基硼氫化鈉（194 mg，0.920 mmol）和甲基5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯三氟乙酸鹽（90 mg，0.15 mmol）在DCM（10 mL）中的混合物中。將所得混合物在25°C攪拌3小時。然後將反應用DCM（50 mL）稀釋並用飽和水性碳酸氫鈉洗滌兩次（每次50 mL）。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.080 g，定量）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.85 - 1.93 (2H, m), 1.98 - 2.07 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.79-2.87 (2H, m), 2.96 (3H, d), 3.81 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.98 - 4.07 (1H, m), 7.37 - 7.48 (2H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 8.08 (1H, br q), 8.21 (1H, s), 8.31 (1H, s), 9.99 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 490.3

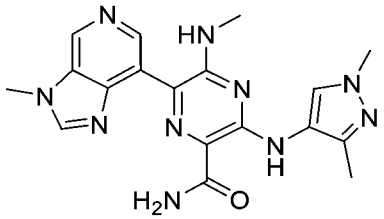
(g) 5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽

【0906】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.20 mmoL）。將所得混合物在80°C攪拌2天。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由反相HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Sunfire prep C18柱，2%-

15% MeCN-水作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽（0.034 g，31%產率）。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.83-2.05 (4H, m), 2.10-2.17 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.55-2.95 (2H, m), 2.99 (3H, d), 3.92 (3H, s), 4.00-4.11 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.41 (1H, t), 7.60 (1H, s), 7.60-7.68 (2H, m), 8.19-8.24 (2H, m), 8.26 (1H, s), 8.35 (1H, s), 10.97 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 475.2

**實例207**

3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

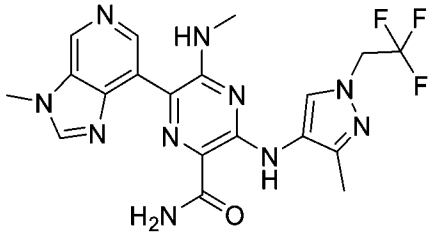
【0907】 將DIPEA（248 µL，1.42 mmol）添加到3-氟-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（150 mg，0.47 mmol）和1,3-二甲基吡唑-4-胺（105 mg，0.95 mmol）在DMSO（10 mL）中的溶液中。將所得混合物在120°C攪拌16小時。然後使反應冷卻至室溫，用冰水稀釋並過濾。收集濾餅得到呈棕色固體的甲基 3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.160 g，83%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.22 (3H, s), 2.95 (3H, d), 3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.92 (1H, br q), 8.09 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.02 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 408.2

(b) 3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0908】 將7 N甲醇胺（12 mL，84 mmol）添加到甲基3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（160 mg，0.39 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，極性遞減的MeCN-$H_2O$混合物作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（0.039 g，25%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.19 (3H, s), 2.97 (3H, d), 3.78 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.28 (1H, br s), 7.68 (1H, br s), 8.00 (1H, br q), 8.08 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.04 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 393.3

**實例208**

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-溴-6-氯-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0909】 在0°C將亞硝酸三級丁酯（1.428 g，13.85 mmol）分批添加到甲基 3-胺基-6-氯-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（1.00 g，4.62 mmol）在二溴甲烷（10 mL）中的溶液中。添加溴(三甲基)矽烷（1.20 mL，9.23 mmol）。將所得混合物在氮氣下在60°C攪拌2小時。將所得沈澱真空乾燥。將所得材料藉由矽膠層析法（使用0至50% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-溴-6-氯-

5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（1.200 g，93%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.90 (3H, d), 3.79 (3H, s), 8.18 (1H, br q)。*m/z*: (ES+), [M+2+H]+ = 282.1

(b) 甲基 6-氯-5-(甲基胺基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0910】 在氮氣下將甲基3-溴-6-氯-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（400 mg，1.43 mmol）添加到碳酸銫（1.39 g，4.28 mmol）、3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺（255 mg，1.43 mmol）和Pd(dppf)Cl2（156 mg，0.210 mmol）在1,4-二噁烷（40 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至100% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 6-氯-5-(甲基胺基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.240 g，44%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.20 (3H, s), 2.96 (3H, d), 3.81 (3H, s), 5.07 (2H, q), 7.93 (1H, br q), 8.17 (1H, s), 9.92 (1H, s). *m/z*: (ES+), [M+H]+ = 379.1

(c) 甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0911】 在氮氣下將甲基6-氯-5-(甲基胺基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（240 mg，0.63 mmol）添加到氟化銫（289 mg，1.90 mmol）、2-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷（155 mg，0.630 mmol）和Pd(dppf)Cl2（70 mg，0.10 mmol）在1,4-二噁烷（30 mL）中的懸浮液中。將所得混合物在100°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（130 mg，42%產率）。1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 2.26 (3H, s), 2.94 (3H, d), 3.83 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.09 (2H, q), 7.92

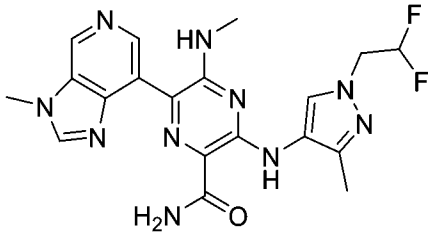
(1H, br q), 8.29 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.07 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 476.3

(d) 5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0912】將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（130 mg，0.27 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由反相HPLC（使用5微米、30 mm x 150 mm Xselect CSH OBD柱，13%至24% MeCN-水作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺（0.099 g，77%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.23 (3H, s), 2.98 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.98 (2H, q), 7.25 (1H, br), 7.99 (1H, br s), 8.23 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.94 (1H, s)。甲醯胺NH2質子交換到基線，甲基胺基NH係寬單重態，甲基胺基CH3係單重態。19F NMR (376 MHz, DMSO) δ -70.40。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 461.3

**實例209**

3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-4-硝基-吡唑和1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-4-硝基-吡唑

【0913】在氮氣下將3-甲基-4-硝基-1H-吡唑（3.00 g，23.6 mmol）添加到2,2-二氟乙烷-1-醇（2.90 g，35.4 mmol）、DTBAD（6.52 g，28.3 mmol）和三苯

基膦（7.43 g，28.3 mmol）在THF（50 mL）中的溶液中。將所得混合物在25°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至30% EtOAc-石油醚作為洗脫劑）純化，得到呈白色固體的1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-4-硝基-吡唑和1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-4-硝基-吡唑的2 : 1混合物（2.00 g，22%產率）。將該材料藉由手性HPLC（使用3微米、3 x 100 mm CHIRALPAK IC-3柱，使用等度5% MeOH-$sCO_2$作為洗脫劑和0.1%二乙胺作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色油狀物的1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-4-硝基-吡唑（0.400 g，60%產率）和呈黃色油狀物的1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-4-硝基-1H-吡唑（0.200 g，60%產率）。

1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-4-硝基-吡唑。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.44 (3H, s), 4.66 (2H, td), 6.43 (1H, tt), 8.86 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 192.0

1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-4-硝基-1H-吡唑。1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 2.63 (3H, s), 4.76 (2H, td), 6.42 (1H, tt), 8.31 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 192.0

(b) 1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-胺

【0914】 將1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑（400 mg，2.09 mmol）和10 wt%鈀碳（4.22 mg，2.09 mmol）在MeOH（10 mL）中的混合物在氫氣氣氛下於25°C攪拌24小時。然後將反應通過矽藻土過濾並濃縮，得到呈棕色油狀物的1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-胺（0.320 g，95%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.00 (3H, s), 3.81 (2H, br s), 4.31 (2H, td), 6.20 (1H, tt), 7.00 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 162.1 (c) 甲基 3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0915】 將DIPEA（488 µL，2.79 mmol）添加到1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-胺（150 mg，0.93 mmol）和甲基3-氟-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（294 mg，0.93 mmol）在DMSO（10 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠

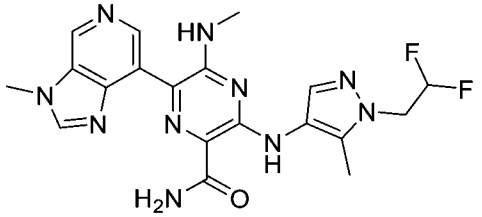
層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.150 g，35%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.25 (3H, s), 2.94 (3H, d), 3.83 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.58 (2H, td), 6.33 (1H, tt), 7.91 (1H, br q), 8.24 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.05 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 458.2

(d) 3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0916】 將7 N甲醇胺（20 mL，140 mmol）添加到甲基3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（140 mg，0.31 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌3小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由反相HPLC（使用5微米、30 x 150 mm Xselect CSH OBD柱，6%至25% MeCN-水作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（0.059 g，42%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.22 (3H, s), 2.97 (3H, d), 4.01 (3H, s), 4.56 (2H, td), 6.33 (1H, tt), 7.31 (1H, s), 7.70 (1H, s), 8.02 (1H, br q), 8.23 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.09 (1H, s)。19F NMR (376 MHz, DMSO) δ -122.49。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 443.2

**實例210**

3-[[1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-吡唑-4-胺

【0917】 將1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-4-硝基-1H-吡唑（200 mg，1.05 mmol）和10 wt%鈀碳（22.3 mg，0.210 mmol）在MeOH（10 mL）中的混合物在氫氣氣氛下於25°C攪拌24小時。然後將反應通過矽藻土過濾並濃縮，得到呈黃色油狀物的1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-吡唑-4-胺（0.120 g，71%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.09 (3H, s), 3.89 (2H, br s), 4.39 (2H, td), 6.22 (1H, tt), 6.97 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 162.1

(b) 甲基 3-[[1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0918】 將1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-吡唑-4-胺（102 mg，0.63 mmol）添加到甲基3-氟-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（100 mg，0.32 mmol）和DIPEA（55 µL，0.32 mmol）在DMSO（10 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌24小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[[1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（0.080 g,55%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.30 (3H, s), 2.85 (3H, d), 3.82 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.59 (2H, td), 6.35 (1H, tt), 7.78 (1H, br q), 8.01 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.81 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 458.2

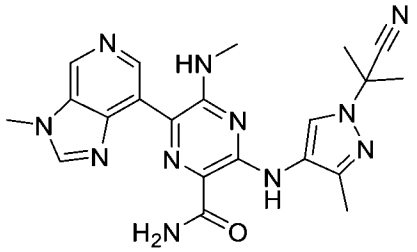
(c) 3-[[1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0919】 將7 N甲醇胺（10 mL，70 mmol）添加到甲基3-[[1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（80 mg，0.17 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌2天。然後濃縮反應。

將所得殘餘物藉由反相HPLC（使用5微米、30 x 150 mm Xselect CSH OBD柱，使用8%至20% MeCN-水作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[[1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（0.020 g，25%產率）。1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 2.29 (3H, s), 2.89 (3H, d), 4.01 (3H, s), 4.58 (2H, td), 6.35 (1H, tt), 7.29 (1H, br s), 7.68 (1H, br s), 7.89 (1H, br q), 8.06 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.70 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.87 (1H, s)。19F NMR (376 MHz, DMSO) δ -122.10。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 443.2

**實例211**

3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-氯-3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯

【0920】 將DIPEA（1.53 mL，8.88 mmol）添加到2-(4-胺基-3-甲基-吡唑-1-基)-2-甲基-丙腈（1.35 g，8.20 mmol）和甲基6-氯-3-氟-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（1.50 g，6.83 mmol）在DMF（32.6 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌18小時。然後使反應冷卻至室溫並用DCM和水（各40 mL）稀釋。分離各層，並且將水層用DCM萃取三次（每次40 mL）。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈棕色固體的甲基 6-氯-3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯，假設產率為100%。*m/z*: (ES+), [M+H]+ =

363.8

(b) 甲基 3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0921】 將氟化銫（2.088 g，13.74 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（0.561 g，0.69 mmol）、2-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷（2.02 g，8.25 mmol）和甲基 6-氯-3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)吡啡-2-甲酸酯（2.50 g，6.87 mmol）在水（3.12 mL）和1,4-二噁烷（31.2 mL）中的懸浮液用氮氣噴射10分鐘。然後將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後讓反應冷卻至室溫並乾載入到矽藻土上。將所得材料藉由矽膠層析法（使用0至20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯，假設產率為100%使其繼續進行。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 460.7

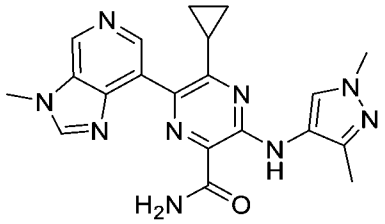
(c) 3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0922】 將7 N甲醇胺（8.0 mL，56 mmol）添加到甲基3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（450 mg，0.98 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌24小時。然後使反應冷卻至室溫。將所得固體過濾，用甲醇（10 mL）沖洗並且風乾。分開地，將7 N甲醇胺（40 mL，280 mmol）添加到甲基3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（3.10 g，6.73 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌48小時。然後使反應冷卻至室溫。將所得固體過濾，用甲醇（80 mL）沖洗，並且風乾。將這兩種固體合併並乾載入到矽藻土上。將所得材料藉由矽膠層析法（使用0至20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈黃色固體的3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]

胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（0.354 g，經三步產率10%）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 1.97 (6H, s), 2.28 (3H, s), 3.00 (3H, d), 4.02 (3H, s), 7.33 (1H, br s), 7.72 (1H, br s), 8.02 (1H, br q), 8.48 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.14 (1H, s)。*m/z:* (ES+), [M+H]+ = 446.3

**實例212**

5-環丙基-3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-氯-5-環丙基-3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0923】將DIPEA（3.91 mL，22.4 mmol）添加到甲基6-氯-5-環丙基-3-氟-吡啡-2-甲酸酯（1.035 g，4.490 mmol）和1,3-二甲基吡唑-4-胺二鹽酸鹽（0.991 g，5.39 mmol）在DMF（14 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0至0.2%甲醇胺作為改性劑）純化，得到呈橙色固體的甲基 6-氯-5-環丙基-3-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯（1.247 g，86%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d): δ 1.15 - 1.36 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.49 - 2.63 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.69 (1H, s), 9.73 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 322.1

(b) 甲基 5-環丙基-3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0924】將甲基 6-氯-5-環丙基-3-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯（1.24 g，3.85 mmol）、2-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷（1.04 g，4.24 mmol）、Pd(dppf)$Cl_2$二氯甲烷加合物（0.315 g，0.390

mmol）和氟化銫（1.76 g，11.6 mmol）的混合物抽真空並用氮氣回填三次。添加1,4-二噁烷（17.5 mL）和水（1.75 mL）。將所得混合物抽真空並用氮氣回填三次，然後在80°C攪拌2小時。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至20% MeOH-DCM作為洗脫劑和0至0.4%甲醇胺作為改性劑）純化。將所得深橙色固體在MeOH中在40°C攪拌16小時。然後將所得漿液冷卻至室溫，過濾，用乙醚沖洗，並在空氣下乾燥，得到呈黃色固體的甲基5-環丙基-3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.970 g，60%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.88 - 0.97 (2H, m), 1.09 (2H, dt), 1.80 - 1.89 (1H, m), 2.18 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.85 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.42 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.67 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 419.2

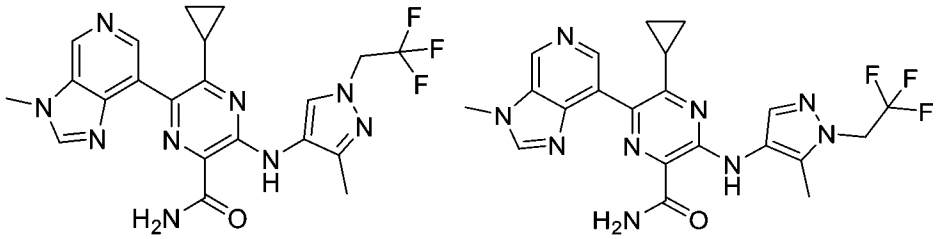
(c) 5-環丙基-3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺。

【0925】 將7 N甲醇胺（13 mL，91 mmol）添加到甲基5-環丙基-3-[(1,3-二甲基-吡唑-4-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（960 mg，2.29 mmol）。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌1小時。然後使反應冷卻至室溫並靜置16小時。將所得黃色沈澱藉由過濾收集，用乙醚沖洗並且真空乾燥，得到5-環丙基-3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（911 mg，98%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.86 - 0.97 (2H, m), 1.06 - 1.15 (2H, m), 1.82 - 1.95 (1H, m), 2.17 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.76 (1H, br s), 7.85 (1H, s), 8.02 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.81 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 404.2

**實例213和214**

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺和5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-

1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 3-甲基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑和5-甲基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑

【0926】 將碳酸鉀（2.18 g，15.7 mmol）添加到1,1,1-三氟-2-碘-乙烷（1.15 mL，11.8 mmol）和3-甲基-4-硝基-1H-吡唑（1.00 g，7.87 mmol）在DMF（18.5 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌4小時。然後使反應冷卻至室溫並用EtOAc和水（各50 mL）稀釋。分離各層，並且將水層用EtOAc萃取三次（每次50 mL）。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至40% EtOAc-己烷作為洗脫劑）純化，得到呈棕色油狀物的3-甲基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑和5-甲基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑的3：1混合物（1.03 g，63%產率）。

【0927】 3-甲基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑：1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 2.44 (3H, s), 5.17 (2H, q), 8.92 (1H, s) *m/z*: (ES+), [M+H]+ = 209.8。

【0928】 5-甲基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑：1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 2.65 (3H, s), 5.30 (2H, q), 8.35 (1H, s) *m/z*: (ES+), [M+H]+ = 209.8。

(b) 3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺和5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺

【0929】 將鐵粉（1.10 g，19.7 mmol）添加到氯化銨（1.05 g，19.7 mmol）和3-甲基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑和5-甲基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑的3：1混合物（1.03 g，4.93 mmol）在水（12.3 mL）和乙醇（12.3 mL）中的懸浮液中。將所得的混合物在60°C攪拌1小時。然後使反應冷卻至室溫並用DCM（5 mL）稀釋。將水層用DCM（5 mL）萃取兩次。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，

過濾並濃縮，得到呈棕色油狀物的3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺和5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺的3 : 1混合物，假設產率為100%使其繼續進行。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 179.9

(c) 甲基 6-氯-5-環丙基-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯和甲基 6-氯-5-環丙基-3-[[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0930】 將DIPEA（888 µL，5.15 mmol）添加到甲基6-氯-5-環丙基-3-氟-吡啡-2-甲酸酯（792 mg，3.44 mmol）、和3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺和5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺的3 : 1混合物（800 mg，4.47 mmol）在1,4-二噁烷（21.4 mL）中的溶液中。將所得的混合物在100°C攪拌1小時。然後使反應冷卻至室溫並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 6-氯-5-環丙基-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯和甲基 6-氯-5-環丙基-3-[[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯的3：1混合物（1.20 g，90%產率）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 390.1。

(d) 甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯和甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0931】 將甲基 6-氯-5-環丙基-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯和甲基 6-氯-5-環丙基-3-[[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（1.20 g，3.08 mmol）的3 : 1混合物、氟化銫（935 mg，6.16 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（250 mg，0.31 mmol）和2-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷（905 mg，3.69 mmol）在1,4-二噁烷（28 mL）和水（2.8 mL）中的懸浮液用氮氣噴射10分鐘。將所得混合物在90°C攪拌1小時。然

後使反應升至室溫並用DCM和水（各40 mL）稀釋。分離各層，並且將水層用DCM萃取三次（每次40 mL）。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯和甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（250 mg，17%產率）。*m/z*: (ES-), [M-H]- = 485.2

(e) 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺和5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0932】 將7 N甲醇胺（5.0 mL，35 mmol）添加到甲基5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯和甲基5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯的3 : 1混合物（250 mg，0.534 mmol）中。將所得的混合物在60°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至20% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化。將所得材料藉由製備型SFC（使用5微米、21 mm x 250 mm Chiralpak ID柱，等度30% MeOH-$sCO_2$作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺（140 mg，56%產率）和呈黃色固體的5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺( 44.8 mg，18%產率）。

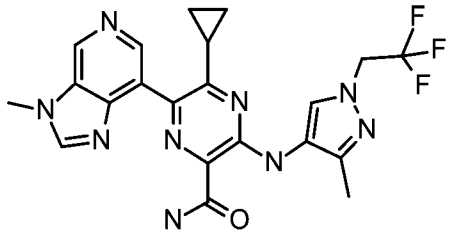
5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺：1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 0.86-0.97 (2H, m), 1.04-

1.16 (2H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.22 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.08 (2H, q), 7.80 (1H, br s), 7.98-8.11 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.90 (1H, s). *m/z*: (ES-), [M-H]- = 470.2

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺：1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 0.76-0.90 (2H, m), 0.92-1.04 (2H, m), 1.79-1.93 (1H, m), 2.27 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.09 (2H, q), 7.76 (1H, br s), 7.84 (1H, s), 8.02 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.56 (1H, s)。*m/z*: (ES-), [M-H]- = 470.2

**實例213，替代性製備**

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 3-甲基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑和5-甲基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑

【0933】 將1,1,1-三氟-2-碘-乙烷（24.0 mL，244 mmol）添加到3-甲基-4-硝基-1H-吡唑（23.7 g，186 mmol）和碳酸銫（72.9 g，224 mmol）在DMF（200 mL）中的混合物中。將所得混合物在80°C攪拌2.5小時，然後在100°C攪拌2.5小時。添加另外的1,1,1-三氟-2-碘乙烷（7.0 mL，71 mmol）並將所得混合物在110°C攪拌90分鐘，然後在室溫攪拌84小時。然後將反應通過矽膠墊過濾，用EtOAc充分沖洗。將所得濾液濃縮至約80 mL體積，然後用飽和水性氯化銨溶液（300 mL）和EtOAc（100 mL）稀釋。分離各層，並且將水層用EtOAc萃取三次（每次50 mL）。

將合併的有機物用5%水性LiCl（每次100 mL）洗滌兩次，然後用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-40% EtOAc-己烷作為洗脫劑）純化，得到黃色固體。將該材料藉由SFC（使用30 mm x 250 mm，5微米IG柱，等度10% MeOH/$sCO_2$作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）進一步純化，得到各自為米色固體的3-甲基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑（13.93 g，36%產率）和55-甲基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑（5.77 g，15%產率）。

3-甲基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑：1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.44 (3H, s), 5.17 (2H, q), 8.92 (1H, s)。*m/z*: (ES+), $[M+H]^+$ = 210.1

5-甲基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑：1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.65 (3H, s), 5.31 (2H, q), 8.36 (1H, s)。*m/z*: (ES+), $[M+H]^+$ = 210.1

(b) 3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺

【0934】將3-甲基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑（13.9 g，66.5 mmol）和10 wt%鈀碳（2.55 g，2.40 mmol）在MeOH（133 mL）中的混合物在氫氣氣氛下於室溫攪拌3小時。添加乙酸（1.0 mL，18 mmol）和另外的10 wt%鈀碳（1.0 g，0.94 mmol）並更新氫氣氣氛。將所得混合物在室溫攪拌21小時。然後將反應通過矽藻土過濾，用DCM充分沖洗。將濾液濃縮，得到呈深紫色油狀物的3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺（12.6 g，定量）。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 2.19 (3H, s), 3.30 (2H, br s), 4.52 (2H, q), 7.04 (1H, s)。19F NMR (471 MHz, 氯仿-d) -72.00。*m/z*: (ES+), $[M+H]^+$ = 180.0

(c) 甲基 6-氯-5-環丙基-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0935】將DIPEA（27.2 mL，156 mmol）添加到3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺（11.9 g，66.6 mmol）和甲基6-氯-5-環丙基-3-氟-吡啡-2-甲酸酯（12.0 g，52.0 mmol）在DMF（200 mL）中的溶液中。將所得混合物在氮氣下在100°C

攪拌3小時。然後使反應冷卻至室溫並濃縮。將所得殘餘物吸收在MeOH( 100 mL）中並在50°C攪拌2小時。使所得漿液冷卻至室溫，然後過濾。將濾餅用最少的MeOH沖洗並放置一旁。將濾液濃縮，再進行兩次製漿/過濾程序。合併這三個操作的濾餅，得到呈橙黃色固體的甲基 6-氯-5-環丙基-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（8.72 g，43%產率）。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 1.18 - 1.23 (2H, m), 1.23 - 1.30 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.53 - 2.63 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.65 (2H, q), 7.92 (1H, s), 9.83 (1H, s)。19F NMR (471 MHz, 氯仿-d) -71.86。*m/z*: (ES+), $[M+H]^+$ = 390.1

(d) 甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0936】 將甲基 6-氯-5-環丙基-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯( 8.60 g，22.1 mmol）、2-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷（8.14 g，33.1 mmol）、Pd(dppf)Cl2二氯甲烷加合物（1.80 g，2.21 mmol）和氟化銫（10.1 g，66.2 mol）合併。添加1,4-二噁烷（100 mL）和水（10 mL），將得到的混合物攪拌，同時將反應容器抽真空並用氮氣回填五次。然後將所得混合物在80°C攪拌3小時。然後使反應冷卻至室溫並濃縮。將所得殘餘物溶於4 : 1 MeOH/水中並在50°C攪拌2小時。使所得漿液冷卻至室溫並過濾，依次用水、MeOH和乙醚沖洗。將濾餅放置一旁。將濾液濃縮。將所得殘餘物吸收在5 : 1 DCM/MeOH中並通過矽藻土過濾，用DCM充分沖洗。棄去含有矽藻土的濾餅。將所得濾液濃縮，並且將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0-10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0-0.2%甲醇胺作為改性劑）純化，得到深黃色泡沫狀物。將該材料吸收在5 : 1 MeOH/乙醚中並在50°C攪拌1小時。使所得懸浮液冷卻至室溫並過濾，用乙醚少量沖洗。將濾餅放置一旁。這種製漿/過濾/濃縮過程再重複四次。將六個濾餅合併，得到呈黃色固體的甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并

[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（9.26 g，86%產率）。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 1.02 (2H, br dd), 1.25 - 1.30 (2H, m), 1.97 - 2.05 (1H, m), 2.39 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.66 (2H, q), 8.01 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.98 (1H, s)。19F NMR (471 MHz, 氯仿-d) -71.86. *m/z*: (ES+), $[M+H]^+$ = 487.2

(e) 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0937】 將7 N甲醇胺（106 mL，740 mmol）添加到甲基5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（9.00 g，18.5 mmol）。將所得懸浮液在密封的壓力燒瓶中在100°C攪拌2小時。然後使反應冷卻至室溫，然後冷卻至0°C。將所得沈澱藉由過濾收集，用冷MeOH和大量乙醚沖洗。將濾餅放置一旁。將濾液濃縮。將所得殘餘物吸收在4 : 1 MeOH/乙醚中並在0°C攪拌30分鐘。將所得沈澱藉由過濾收集，用乙醚充分沖洗。將濾餅放置一旁。該製漿/過濾/濃縮程序再進行兩次。然後將四個濾餅一起放入3：1 MeOH/乙醚中並在50°C攪拌16小時。使所得漿液冷卻至室溫，然後冷卻至0°C，然後過濾，用冷MeOH和乙醚沖洗。將所得濾餅真空乾燥，得到呈亮黃色固體的5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺（7.66 g，88%產率）。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 0.91 (2H, br dd), 1.11 (2H, br s), 1.85 - 1.93 (1H, m), 2.22 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.09 (2H, q), 7.82 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 8.08 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.92 (1H, s)。19F NMR (471 MHz, DMSO-d6) -70.46 (1F, s). *m/z*: (ES+), $[M+H]^+$ = 472.2

【0938】 藉由XRPD（形式A）發現固體殘餘物係結晶的，並且典型的繞射圖顯示在**圖11**中。**表11**和**12**中列出了特徵峰位置。

[表11].實例213形式A的五個特徵峰

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 9.3 | vs |
| 11.4 | s |
| 18.2 | s |
| 22.0 | s |
| 22.5 | s |

[表12].實例213形式A的特徵峰

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 5.5 | m |
| 6.6 | m |
| 8.2 | m |
| 8.9 | s |
| 9.3 | vs |
| 10.0 | w |
| 10.5 | m |
| 11.4 | s |
| 12.4 | m |
| 13.3 | w |
| 13.7 | w |
| 14.5 | w |
| 14.9 | s |
| 15.3 | w |
| 15.8 | w |
| 16.3 | m |
| 16.7 | m |
| 17.0 | m |
| 17.8 | m |
| 18.2 | s |
| 18.8 | m |
| 19.4 | s |
| 20.0 | s |
| 21.0 | m |
| 22.0 | s |

| | |
|---|---|
| 22.5 | s |
| 22.9 | m |
| 23.4 | m |
| 23.8 | m |
| 24.2 | m |
| 24.9 | w |
| 25.2 | w |
| 25.8 | w |
| 26.1 | m |
| 27.0 | m |
| 27.4 | m |
| 28.6 | w |
| 29.4 | w |
| 29.9 | w |
| 30.3 | w |
| 31.4 | w |
| 32.1 | vw |
| 34.4 | vw |

【0939】 藉由熱技術對形式A進行進一步分析。DSC分析顯示了從200°C到300°C的幾個熱事件。形式A具有開始於222°C和峰值在226°C的放熱事件，然後是開始於254°C和峰值在258°C的吸熱事件，然後是開始於259°C和峰值在260°C的放熱事件。最終材料具有開始於281°C和峰值在283°C的熔化/分解溫度。TGA表明形式A展現出從約25°C加熱至約150°C後約1.3%的質量損失。形式A的代表性DSC/TGA熱譜圖示於**圖12**中。

【0940】 將5-6 mg實例213形式A懸浮在0.5 ml EtOH（或ACN）中，並將黃色漿液在室溫攪拌1天。過濾並風乾後得到4-5 mg形式B的黃色固體。

【0941】 藉由XRPD（形式B）發現固體殘餘物係結晶的，並且典型的繞射圖顯示在**圖13**中。**表13**和**14**中列出了特徵峰位置。

**[表13].實例213形式B的五個特徵峰**

| **°2-θ** | **相對強度** |
|---|---|

| | |
|---|---|
| 8.6 | s |
| 17.3 | s |
| 18.0 | s |
| 22.8 | s |
| 23.9 | vs |

**[表14].實例213形式B的特徵峰**

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 5.5 | vw |
| 8.6 | s |
| 9.2 | vw |
| 10.8 | w |
| 11.7 | w |
| 13.6 | w |
| 14.0 | m |
| 15.1 | vw |
| 16.5 | w |
| 17.3 | s |
| 18.0 | s |
| 18.4 | w |
| 19.3 | w |
| 20.5 | vw |
| 21.4 | s |
| 21.8 | m |
| 22.1 | w |
| 22.8 | s |
| 23.3 | vw |
| 23.9 | vs |
| 24.4 | vw |
| 25.1 | m |
| 25.5 | w |
| 25.8 | w |
| 26.2 | vw |
| 26.8 | vw |
| 27.2 | vw |

| | |
|---|---|
| 27.9 | w |
| 28.6 | vw |
| 29.3 | w |
| 30.5 | vw |
| 31.1 | vw |
| 31.6 | vw |
| 32.1 | w |
| 32.7 | vw |
| 33.0 | vw |
| 34.2 | vw |
| 34.6 | vw |
| 35.0 | vw |
| 35.6 | vw |
| 37.1 | vw |
| 37.6 | vw |
| 38.3 | vw |
| 39.0 | vw |

【0942】 藉由熱技術對形式A進行進一步分析。DSC分析表明，形式B具有開始於282°C和峰值在283°C的熔化/分解溫度。TGA表明形式B展現出從約25°C加熱至約100°C後約0.1%的質量損失。形式B的代表性DSC/TGA熱譜圖示於**圖14**中。

【0943】 將20 mg實例213形式B型懸浮在1.0 ml H2O和0.4 ml EtOH中。將黃色漿液在室溫攪拌3天。過濾並風乾後得到17 mg形式C黃色固體。

【0944】 藉由XRPD（形式C）發現固體殘餘物係結晶的，並且典型的繞射圖顯示在**圖15**中。**表15**和**16**中列出了特徵峰位置。

**[表15].實例213形式C的五個特徵峰**

| **°2-θ** | **相對強度** |
|---|---|
| 5.6 | vs |
| 11.2 | w |
| 15.9 | s |

| | |
|---|---|
| 19.6 | m |
| 21.2 | w |

**[表16].實例213形式C的特徵峰**

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 5.6 | vs |
| 6.9 | w |
| 8.1 | vw |
| 9.5 | vw |
| 10.9 | w |
| 11.2 | w |
| 11.7 | vw |
| 12.3 | vw |
| 13.7 | vw |
| 14.4 | vw |
| 15.1 | vw |
| 15.9 | s |
| 16.7 | w |
| 17.4 | vw |
| 19.1 | vw |
| 19.6 | m |
| 20.5 | vw |
| 21.2 | w |
| 21.8 | vw |
| 22.4 | vw |
| 22.9 | vw |
| 23.7 | vw |
| 24.5 | vw |
| 25.1 | vw |
| 25.9 | vw |
| 26.7 | vw |
| 27.3 | vw |
| 28.0 | w |
| 28.4 | vw |
| 30.9 | vw |

| | |
|---|---|
| 32.0 | vw |
| 33.2 | vw |
| 33.8 | vw |
| 34.2 | vw |
| 38.0 | vw |
| 39.7 | vw |

【0945】 藉由熱技術進一步分析C型。DSC分析表明形式C在66°C開始脫溶劑，峰值在93°C，然後脫水形式在258°C開始吸熱，峰值在260°C，隨後發生放熱事件，峰值在263°C。最終材料具有開始於281°C和峰值在283°C的熔化/分解溫度。TGA表明形式C展現出從約25°C加熱至約100°C後約4.0%的質量損失。形式C的代表性DSC/TGA熱譜圖示於**圖16**中。

【0946】 將2-5 mg實例213形式C置於DSC盤中並以10/min的速率加熱至150°C，然後冷卻至室溫。藉由XRPD（形式D）發現固體殘餘物係結晶的，並且典型的繞射圖顯示在**圖17**中。**表17**和**18**中列出了特徵峰位置。

**[表17].實例213形式D的五個特徵峰**

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 6.4 | s |
| 10.4 | m |
| 12.9 | s |
| 15.5 | m |
| 19.3 | vs |

**[表18].實例213形式D的特徵峰**

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 5.5 | w |
| 6.4 | s |
| 8.1 | vw |
| 9.4 | vw |
| 10.4 | m |
| 10.7 | w |
| 11.7 | w |

| | |
|---|---|
| 12.3 | vw |
| 12.9 | s |
| 13.3 | w |
| 14.3 | vw |
| 14.9 | vw |
| 15.5 | m |
| 16.2 | vw |
| 16.9 | vw |
| 17.6 | w |
| 17.9 | w |
| 18.5 | vw |
| 19.3 | vs |
| 19.9 | vw |
| 20.7 | w |
| 21.2 | vw |
| 21.5 | vw |
| 22.4 | vw |
| 23.0 | vw |
| 23.4 | w |
| 23.9 | w |
| 24.5 | vw |
| 25.8 | vw |
| 26.2 | vw |
| 26.8 | vw |
| 27.5 | vw |
| 27.9 | vw |
| 28.8 | w |
| 29.4 | vw |
| 29.9 | vw |
| 30.4 | vw |
| 31.3 | vw |
| 32.4 | vw |
| 32.7 | vw |
| 35.4 | vw |

【0947】 將24 mg實例213懸浮在1.0 ml MeOH中。向懸浮液中添加55 µl 1 N水性HCl，固體部分地溶解。20分鐘後，再添加55 µl 1 N HCl水性溶液，黃色固體開始沈澱並且形成濕餅。添加1.0 ml EtOH並將漿液在室溫攪拌5天。將黃色懸浮液過濾並風乾。獲得25 mg形式A HCl鹽的黃色固體。藉由XRPD（形式A，HCl鹽）發現固體殘餘物係結晶的，並且典型的繞射圖顯示在**圖18**中。**表19**和**20**中列出了特徵峰位置。

**[表19].實例213形式A HCl鹽的五個特徵峰**

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 11.0 | vs |
| 22.2 | s |
| 24.6 | vs |
| 25.0 | vs |
| 29.8 | s |

**[表20].實例213形式A HCl鹽的特徵峰**

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 5.5 | w |
| 8.2 | m |
| 9.0 | m |
| 9.9 | w |
| 11.0 | vs |
| 12.0 | w |
| 13.1 | vw |
| 14.1 | vw |
| 15.7 | w |
| 16.3 | m |
| 17.3 | m |
| 18.0 | vw |
| 18.8 | m |
| 19.7 | m |
| 20.5 | w |
| 21.0 | m |

| | |
|---|---|
| 22.2 | s |
| 22.8 | w |
| 24.0 | w |
| 24.6 | vs |
| 25.0 | vs |
| 26.0 | w |
| 26.4 | m |
| 26.8 | w |
| 28.2 | m |
| 29.1 | w |
| 29.8 | s |
| 31.0 | vw |
| 32.6 | w |
| 33.0 | vw |
| 33.6 | w |
| 33.9 | vw |
| 34.6 | vw |
| 35.4 | vw |
| 36.6 | vw |
| 38.0 | vw |

【0948】 藉由熱技術進一步分析形式A HCl鹽。DSC分析表明，形式A HCl鹽在96°C開始脫溶劑，峰值在125°C。脫水的固體在200°C左右開始分解。TGA表明形式A HCl鹽展現出從約25°C加熱至約150°C後約5.7%的質量損失。形式A HCl鹽的代表性DSC/TGA熱譜圖示於**圖19**中。

【0949】 將196 mg實例213懸浮在6.0 ml EtOH中。將0.44 ml 1N水性HCl添加到懸浮液中。將漿液在室溫攪拌1天，然後加熱至75°C並在75°C攪拌1小時。將黃色懸浮液冷卻並過濾。將黃色固體在50°C真空乾燥1小時。獲得186 mg形式B HCl鹽的黃色固體。藉由XRPD（形式B，HCl鹽）發現固體殘餘物係結晶的，並且典型的繞射圖顯示在**圖20**中。**表21**和**22**中列出了特徵峰位置。

**[表21].實例213形式B HCl鹽的五個特徵峰**

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 10.9 | vs |
| 17.7 | s |
| 24.2 | s |
| 24.8 | s |
| 25.4 | s |

**[表22].實例213形式B HCl鹽的特徵峰**

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 8.1 | s |
| 10.2 | s |
| 10.9 | vs |
| 12.5 | vw |
| 15.1 | vw |
| 15.4 | w |
| 16.2 | m |
| 16.6 | m |
| 17.0 | w |
| 17.7 | s |
| 18.3 | m |
| 19.0 | w |
| 19.6 | vw |
| 19.9 | w |
| 20.7 | m |
| 21.2 | w |
| 21.9 | m |
| 22.3 | w |
| 22.9 | m |
| 23.2 | m |
| 23.8 | w |
| 24.2 | s |
| 24.8 | vs |
| 25.4 | s |
| 26.1 | w |

| | |
|---|---|
| 26.8 | m |
| 27.5 | w |
| 27.7 | m |
| 28.6 | w |
| 29.2 | m |
| 29.7 | vw |
| 30.4 | vw |
| 30.7 | w |
| 31.1 | m |
| 31.4 | vw |
| 31.8 | vw |
| 33.0 | w |
| 33.6 | vw |
| 34.5 | vw |
| 35.2 | vw |
| 35.7 | vw |
| 36.2 | vw |
| 37.2 | vw |

【0950】 藉由熱技術進一步分析形式B HCl鹽。DSC分析表明，形式B HCl鹽在84°C開始脫溶劑，峰值在117°C。脫水的固體在200°C左右開始分解。TGA表明形式B HCl鹽展現出從約25°C加熱至約120 °C後約3.7%的質量損失。形式B HCl鹽的代表性DSC/TGA熱譜圖示於**圖21**中。

【0951】 將191 mg實例213懸浮在4.0 ml EtOH中。向懸浮液中添加0.44 ml 1N甲磺酸水性溶液，約15分鐘形成濕餅。添加2.0 ml EtOH並將所得漿液在室溫攪拌1天。將固體分離並在空氣中乾燥。獲得208 mg形式A甲磺酸黃色固體。藉由XRPD（形式A，甲磺酸鹽）發現固體殘餘物係結晶的，並且典型的繞射圖顯示在**圖22**中。**表23**和**24**中列出了特徵峰位置。

**[表23].實例213形式A甲磺酸鹽的五個特徵峰**

| **°2-θ** | **相對強度** |
|---|---|

| | |
|---|---|
| 9.7 | m |
| 19.4 | s |
| 20.6 | m |
| 25.4 | s |
| 30.2 | vs |

**[表24].實例213形式A甲磺酸鹽的特徵峰**

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 5.5 | vw |
| 7.9 | vw |
| 8.6 | vw |
| 9.7 | m |
| 10.6 | vw |
| 11.5 | vw |
| 12.0 | w |
| 12.9 | vw |
| 14.1 | w |
| 15.0 | w |
| 16.2 | vw |
| 17.1 | w |
| 17.7 | vw |
| 18.7 | w |
| 19.1 | w |
| 19.4 | s |
| 20.6 | m |
| 21.3 | vw |
| 21.8 | w |
| 22.1 | w |
| 22.6 | w |
| 23.4 | m |
| 24.1 | m |
| 24.5 | w |
| 25.4 | s |
| 25.8 | vw |
| 26.4 | vw |

| | |
|---|---|
| 27.0 | m |
| 28.2 | w |
| 28.9 | m |
| 29.3 | m |
| 30.2 | vs |
| 30.8 | m |
| 31.7 | vw |
| 32.1 | vw |
| 32.6 | w |
| 33.2 | vw |
| 33.9 | vw |
| 35.1 | w |
| 36.5 | vw |
| 37.2 | vw |
| 37.7 | vw |
| 38.3 | vw |
| 38.9 | vw |
| 39.4 | vw |

【0952】 藉由熱技術進一步分析形式A甲磺酸鹽。DSC分析表明從約25°C至約120°C的廣泛吸熱脫溶劑。脫水的固體具有開始於244°C和峰值在245°C的吸熱，然後開始於246°C和峰值在247°C的放熱。最終材料具有開始於285°C和峰值在286°C的熔化/分解溫度。TGA表明形式A甲磺酸鹽展現出從約25°C加熱至約120 °C後約3.0%的質量損失。形式A甲磺酸鹽的代表性DSC/TGA熱譜圖示於**圖23**中。

【0953】 將2-5 mg形式A甲磺酸鹽置於DSC盤中並以10/min的速率加熱至275°C，然後冷卻至室溫。獲得黃色固體。藉由XRPD（形式B，甲磺酸鹽）發現固體殘餘物係結晶的，並且典型的繞射圖顯示在**圖24**中。**表25**和**26**中列出了特徵峰位置。

**[表25].實例213形式B甲磺酸鹽的五個特徵峰**

| **°2-θ** | **相對強度** |
|---|---|

| | |
|---|---|
| 9.8 | s |
| 10.7 | vs |
| 19.7 | s |
| 25.6 | vs |
| 29.7 | s |

**[表26].實例213形式B甲磺酸鹽的特徵峰**

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 5.5 | w |
| 8.1 | s |
| 8.6 | w |
| 9.8 | s |
| 10.7 | vs |
| 11.0 | w |
| 11.4 | w |
| 12.0 | vw |
| 12.3 | w |
| 13.5 | m |
| 13.8 | w |
| 14.7 | vw |
| 15.3 | vw |
| 15.8 | vw |
| 16.2 | w |
| 16.6 | m |
| 16.9 | m |
| 17.3 | m |
| 18.4 | w |
| 18.7 | w |
| 19.4 | s |
| 19.7 | s |
| 20.6 | s |
| 20.9 | w |
| 21.3 | m |
| 22.1 | vw |
| 22.7 | m |

| | |
|---|---|
| 23.7 | m |
| 24.1 | m |
| 25.1 | s |
| 25.6 | vs |
| 26.3 | m |
| 26.9 | m |
| 27.7 | m |
| 28.2 | m |
| 28.5 | w |
| 29.2 | w |
| 29.7 | s |
| 30.8 | vw |
| 32.3 | w |
| 33.4 | vw |
| 34.3 | vw |
| 35.0 | w |
| 36.9 | vw |
| 37.9 | vw |

【0954】將197 mg實例213懸浮在6.0 ml EtOH中。向懸浮液中添加0.44 ml 1N甲磺酸水性溶液。在室溫攪拌漿液1天。將漿液加熱至75°C並在75°C攪拌1小時。將所得懸浮液冷卻至室溫並過濾。將所得固體在50°C真空乾燥1小時。得到203 mg。藉由XRPD（形式C，甲磺酸鹽）發現固體殘餘物係結晶的，並且典型的繞射圖顯示在**圖25**中。**表27**和**28**中列出了特徵峰位置。

**[表27].實例213形式C甲磺酸鹽的五個特徵峰**

| **°2-θ** | **相對強度** |
|---|---|
| 9.4 | vs |
| 17.8 | s |
| 22.2 | vs |
| 23.4 | s |
| 24.3 | s |

**[表28].實例213形式C甲磺酸鹽的特徵峰**

| °2-θ | 相對強度 |
|---|---|
| 5.8 | vw |
| 9.4 | vs |
| 9.9 | w |
| 10.2 | vw |
| 11.7 | w |
| 12.2 | m |
| 13.0 | w |
| 13.5 | w |
| 14.2 | w |
| 16.8 | m |
| 17.5 | m |
| 17.8 | s |
| 18.5 | m |
| 18.9 | w |
| 19.8 | m |
| 20.8 | m |
| 21.1 | m |
| 21.6 | m |
| 22.2 | vs |
| 22.6 | m |
| 23.4 | m |
| 24.3 | s |
| 25.0 | vw |
| 26.8 | vw |
| 27.3 | w |
| 27.7 | w |
| 28.2 | w |
| 28.7 | w |
| 29.5 | w |
| 29.9 | m |
| 30.9 | w |
| 32.0 | w |
| 33.0 | vw |
| 33.6 | vw |

| | |
|---|---|
| 34.3 | vw |
| 38.3 | vw |
| 38.8 | vw |
| 39.8 | vw |

【0955】 藉由熱技術進一步分析形式C甲磺酸鹽。DSC分析表明，形式C甲磺酸鹽在82°C開始脫溶劑，峰值在121°C。脫溶劑形式具有開始於288°C和峰值在290°C的熔化/分解溫度。TGA表明形式C甲磺酸鹽展現出從約25°C加熱至約120 °C後約4.2%的質量損失。形式C甲磺酸鹽的代表性DSC/TGA熱譜圖示於**圖26**中。

**甲基6-氯-5-環丙基-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲酸酯的替代製備**

a) 乙基*N*-(2,2,2-三氟乙基胺基)胺基甲酸酯

【0956】 在0°C，將吡啶（116.5 g，1473 mmol）添加到70 wt%水性2,2,2-三氟乙基肼（80 g，490 mmol）在2-甲基四氫呋喃（880 mL）中的混合物中。添加DMAP（4.30 g，24.5 mmol）。滴加氯甲酸乙酯（58.6 g，540 mmol）並移除冰浴。將所得混合物在室溫攪拌20 h。然後將反應倒入水（200 mL）中並在室溫攪拌30分鐘。分離各層並將水層用EtOAc萃取兩次（每次400 mL）。將合併的有機物用鹽水洗滌兩次（每次400 mL），用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得固體在冰冷的戊烷（450 mL）中研磨，然後過濾，用冰冷的戊烷（50 mL）沖洗。將所得濾餅在40°C真空乾燥，得到呈白色固體的乙基*N*-(2,2,2-三氟乙基胺基)胺基甲酸酯（74.9 g，402 mmol，82%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.16 (3H, t), 3.39 (2H, qd), 4.02 (2H, q), 5.33 (1H, q), 8.74 (1H, s)。

b) 3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲酸

【0957】 將乙基2-(乙氧基亞甲基)-3-側氧基-丁酸酯（77.7 g，417 mmol）添加到*乙基*N*-(2,2,2-三氟乙基胺基)胺基甲酸酯（74.0 g，398 mmol）和AcOH（2.40

g，39.8 mmol）在EtOH（296 mL）中的溶液中。將所得混合物在80°C攪拌18 h。在80°C滴加2M水性NaOH（596 mL，1190 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌4小時。然後將反應冷卻至室溫，用水（1 L）稀釋，並用MTBE洗滌三次（每次500 mL）。將水層用2 M水性HCl酸化至pH 3，然後用EtOAc萃取三次（每次500 mL）。將第二批合併的有機物用鹽水（500 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得固體懸浮在庚烷（500 mL）中並將所得懸浮液在50°C攪拌1小時。然後將該混合物在室溫攪拌16小時，然後過濾。將所得濾餅用庚烷洗滌，然後在40°C真空乾燥，得到呈米色固體的3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲酸（68.6 g，330 mmol，83%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.34 (3H, s), 5.10 (2H, q), 8.27 (1H, s), 12.41 (1H, s)。*m/z*: (ES+), $[M+H]^+$ = 209.0

c) 苄基*N*-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基甲酸酯

【0958】 將DPPA（111.6 g，405.4 mmol）添加到3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲酸和三乙胺（44.0 g，435 mmol）在甲苯（686 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌3小時。添加苄醇（130.8 g，1210 mmol）並將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後使反應冷卻至室溫並用飽和水性碳酸氫鈉（1 L）淬滅。分離各層，並且將有機層用飽和水性碳酸氫鈉洗滌三次（每次500 mL）。然後將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得固體在石油醚（1 L）中攪拌1小時。過濾所得懸浮液。將濾餅用石油醚（100 mL）洗滌，然後在40°C真空乾燥，得到呈白色固體的苄基*N*-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基甲酸酯（85.6 g，273 mmol，83%產率）。1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.09 (3H, s), 4.96 (2H, q), 5.12 (2H, s), 7.30-7.43 (5H, m), 7.83 (1H, s), 9.15 (1H, s)。*m/z*: (ES+), $[M+H]^+$ = 314.1

d) 3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺

【0959】 在氫氣氣氛下在室溫將苄基*N*-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基甲酸酯（85.6 g，273 mmol）和20 wt%碳鈀（14.5 g，137 mmol）在MeOH

（770 mL）中的混合物攪拌16 h。然後通過矽藻土過濾反應。將濾液濃縮，得到呈淺褐色固體的 3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺（48.4 g，270 mmol，99%產率）。1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.01 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.79 (2H, q), 7.03 (1H, s)。*m/z*: (ES+), $[M+H]^+$ = 180.2

e) 甲基5-氯-6-環丙基-2-側氧基-1H-吡啉-3-甲酸酯

【0960】 將在水（1.3 L）中的亞硝酸鈉（78.2 g，1130 mmol）滴加到甲基 3-胺基-6-氯-5-環丙基-吡啉-2-甲酸酯（129 g，567 mmol）和80%水性硫酸（1.29 L）在MeCN（1.3 L）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌1小時。然後將反應倒入冰水（1.3 L）中。將所得漿液過濾並用水沖洗三次（每次650 mL）。將所得濾餅在40°C真空乾燥，得到呈淡黃色固體的甲基 5-氯-6-環丙基-2-氧雜-1H-吡啉-3-甲酸酯（117 g，512 mmol，90%產率）。1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.08 (2H, dt), 1.19 (2H, dt), 2.42 (1H, tt), 3.84 (3H, s)。*m/z*: (ES+), $[M+H]^+$ = 229.0

f) 在0°C將甲基6-氯-5-環丙基-3-(三氟甲基磺醯基氧基)吡啉-2-甲酸酯

【0961】 三氟甲磺酸酐（131.7 g，466.7 mmol）滴加到甲基5-氯-6-環丙基-2-側氧基-1H-吡啉-3-甲酸酯（97.0 g，424 mmol）和DIPEA（109.7 g，848.5 mmol）在DCM（1.4 L）中的溶液中。將所得混合物在0°C下攪拌30 min。然後將反應倒入庚烷（1.45 L）中並在室溫攪拌30分鐘。將所得漿液過濾並用庚烷（500 mL）洗滌。將濾液用水洗滌三次（每次700 mL）並用鹽水（700 mL）洗滌一次。然後將有機相用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈黃色固體的甲基 6-氯-5-環丙基-3-(三氟甲基磺醯基氧基)吡啉-2-甲酸酯（142 g，88 wt%，82%產率）。1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.10-1.03 (2H, m), 1.39 (2H, dq), 2.61 (1H, tt), 3.49 (3H, s)。*m/z*: (ES+), $[M+H]^+$ = 360.9

g) 甲基6-氯-5-環丙基-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0962】將DIPEA（93.3 g，722 mmol）添加到甲基6-氯-5-環丙基-3-(三氟甲基磺醯基氧基)吡啉-2-甲酸酯（86.8 g，212 mmol（88 wt%））和3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺（47.0 g，262 mmol）在DMF（1.2L）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌5小時。然後將反應冷卻至室溫，然後倒入水（2.4 L）中並攪拌30分鐘。將所得漿液過濾，並且將濾餅用水沖洗三次（每次500 mL）。將濾餅在40°C真空乾燥，得到呈淡黃色固體的甲基 6-氯-5-環丙基-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲酸酯（90.1 g，88 wt%，203 mmol，96%產率）。1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.23-1.16 (2H, m), 1.25 (2H, dt), 2.33 (3H, s), 2.58 (1H, tt), 4.01 (3H, s), 4.64 (2H, q), 7.91 (1H, s), 9.82 (1H, s)。*m/z*: (ES+), $[M+H]^+$ = 390.1

**甲基6-氯-5-環丙基-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲酸酯的替代製備**

a) 三級丁基N-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基甲酸酯

【0963】將三乙胺（93.0 mL，664 mmol）添加到 3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲酸（39.5 g，190 mmol）在甲苯（400 mL）和三級丁醇（72.6 mL，759 mmol）中的溶液中。將所得混合物在90°C攪拌45分鐘。在90°C以1 mL/min將DPPA（42.8 mL，199 mmol）在甲苯（100 mL）中的溶液添加到反應混合物中。添加後，將所得混合物在90°C攪拌50分鐘，然後在25°C攪拌30分鐘。然後將反應用飽和水性碳酸氫鈉（400 mL）淬滅。然後分離各層，並且將有機層用水性碳酸氫鈉（200 mL）洗滌一次，用飽和水性硫酸氫鉀（200 mL）和水（400 mL）的混合物洗滌一次，並且用30%鹽水（20 mL）洗滌一次。然後將有機層用硫酸鈉乾燥，通過矽藻土過濾，並濃縮以除去70%的甲苯。將所得混合物加熱至60°C，用10 mg 三級丁基N-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基甲酸酯接晶種並且滴加庚烷（360 mL）。將所得懸浮液經1 h冷卻至20°C，然後過濾，用3：1庚烷/甲苯（160 mL）沖洗。將所得濾餅在空氣下乾燥5 min，然後真空乾燥3天，

得到呈棕褐色固體的三級丁基 N-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基甲酸酯（31.7 g，60%產率）。1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.45 (9H, s), 2.08 (3H, s), 4.94 (2H, q), 7.79 (1H, s), 8.72 (1H, s)。*m/z*: (ES+), $[M+H]^+$ = 280.1

b) 3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺甲苯磺酸酯

【0964】 將4-甲基苯磺酸水合物（25.3 g，133 mmol）添加到三級丁基N-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基甲酸酯（31.0 g，111 mmol）在EtOAc（300 mL）中的溶液中。將所得混合物在60°C攪拌3小時。停止攪拌，將反應混合物用10 mg 3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺甲苯磺酸酯接晶種，並且經5 h冷卻至20°C，然後在20°C靜置22 h。將所得混合物過濾，用EtOAc沖洗兩次（每次60 mL）。將所得濾餅收集，風乾5分鐘，真空乾燥18 h，得到呈白色結晶固體的3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺甲苯磺酸酯（33 g，85%產率）。1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.10 (2H, q), 7.14 (2H, d), 7.45 - 7.58 (2H, m), 7.98 (1H, s), 9.86 (3H, s)。

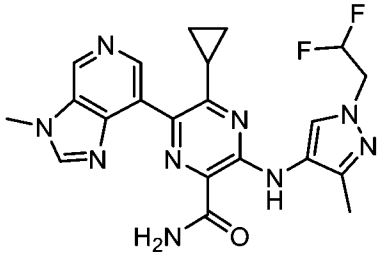
c) 甲基6-氯-5-環丙基-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0965】 將DIPEA（19.9 mL，114 mmol）添加到甲基6-氯-5-環丙基-3-(三氟甲基磺醯基氧基)吡啡-2-甲酸酯（14.75 g，38.04 mmol）和3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺甲苯磺酸鹽（15.0 g，41.8 mmol）在IPA（120 mL）中的溶液中。將所得混合物在60°C攪拌16 h。然後將反應在10°C攪拌1 h。將所得懸浮液過濾，用IPA沖洗兩次（每次20 mL），用水沖洗兩次（每次40 mL），再用IPA（20 mL）沖洗一次。將所得濾餅在50°C真空乾燥16 h，得到呈亮黃色固體的甲基 6-氯-5-環丙基-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯（11.0 g，74%產率）。1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.23-1.16 (2H, m), 1.25 (2H, dt), 2.33 (3H, s), 2.58 (1H, tt), 4.01 (3H, s), 4.64 (2H, q), 7.91 (1H, s), 9.82 (1H, s)。*m/z*: (ES+), $[M+H]^+$

= 390.1

**實例215**

5-環丙基-3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-4-硝基-吡唑

【0966】將3-甲基-4-硝基-1H-吡唑（5.00 g，39.3 mmol）和碳酸銫（15.38 g，47.21 mmol）的混合物懸浮在DMF（39.3 mL）中。1,1-二氟-2-碘乙烷（9.82克，51.1 mmol）。將所得混合物在80°C攪拌2小時。然後使反應冷卻至室溫並用水稀釋。將水層用EtOAc萃取三次。將合併的有機層用5%水性LiCl洗滌三次，用鹽水洗滌一次，然後用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由製備型SFC（使用5微米、21 mm x 250 mm ChiralPak IG柱，5% MeOH-$sCO_2$作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈淡黃色油狀物的1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑（4.17 g，55%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d): δ 2.55 (3H, s), 4.43 (2H, td), 6.13 (1H, tt), 8.22 (1H, s)。$^{19}$F NMR (377 MHz, 氯仿-d): δ -122.89。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 192.0

(b) 1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-胺

【0967】將1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑（4.165 g，21.79 mmol）、10 wt%鈀碳（0.835 g，0.784 mmol）在MeOH（43.6 mL）中的混合物）在氫氣氣氛下在室溫攪拌16 h。然後將反應通過矽藻土過濾並用DCM沖洗。將所得濾液濃縮，得到呈深橙色油狀固體的1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-胺

（3.40 g，97%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d): δ 2.16 (3H, s), 2.74 (2H, br s), 4.25 (2H, td), 5.97 (1H, tt), 6.99 (1H, s)。$^{19}$F NMR (471 MHz, $CDCl_3$): δ -122.16。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 162.1。

(c) 甲基 6-氯-5-環丙基-3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0968】 將DIPEA（5.66 mL，32.5 mmol）添加到1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-胺（2.62 g，16.3 mmol）和甲基6-氯-5-環丙基-3-氟-吡啉-2-甲酸酯（2.50 g，10.8 mmol）在DMF（48.5 mL）中的溶液中。將所得的混合物在100°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至5% MeOH-DCM作為洗脫劑和0至0.1%甲醇胺作為改性劑）純化，得到呈橙黃色固體的甲基 6-氯-5-環丙基-3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲酸酯（3.67 g，91%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d): δ 1.17 - 1.32 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.45 - 2.61 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.41 (2H, td), 6.06 (1H, tt), 7.87 (1H, s), 9.78 (1H, s)。$^{19}$F NMR (471 MHz, $CDCl_3$): δ -122.19。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 372.3

(d) 甲基 5-環丙基-3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯

【0969】 將1,4-二噁烷（73.4 mL）和水（7.34 mL）添加到甲基6-氯-5-環丙基-3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲酸酯（3.00 g，8.07 mmol）、2-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷（2.48 g，10.1 mmol）、Pd(dppf)$Cl_2$二氯甲烷加合物（0.659 g，0.810 mmol）和氟化銫（3.68 g，24.2 mmol）的混合物中。將所得混合物抽真空並用氮氣回填三次，然後在80 °C攪拌1小時。然後濃縮反應。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至20% MeOH-DCM作為洗脫劑和0至0.4%甲醇胺作為改性劑）純化。將得到的深黃色固體在5 : 1甲醇/乙醚中製成漿狀並在40°C攪拌1小時。然後使所得懸浮液冷卻至室溫，將

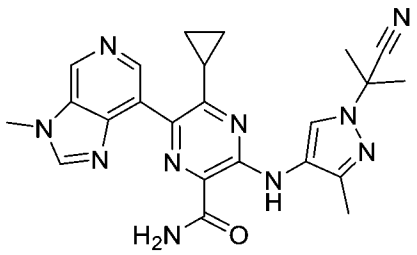
固體藉由過濾收集並用乙醚沖洗。將濾液濃縮，並且再重複兩次製漿/過濾過程。將合併的固體真空乾燥，得到呈亮黃色固體的甲基 5-環丙基-3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（2.64 g，70%產率）。$^{1}$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.89 - 0.97 (2H, m), 1.07 - 1.13 (2H, m), 1.79 - 1.88 (1H, m), 2.22 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.57 (2H, td), 6.32 (1H, tt), 7.99 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.42 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.71 (1H, s)。$^{19}$F NMR (471 MHz, DMSO-d6): δ -122.68。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 469.2。

(e) 5-環丙基-3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0970】 將7 N甲醇胺（40 mL，280 mmol）添加到壓力燒瓶中的甲基5-環丙基-3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯。將所得的混合物在80°C攪拌1小時。然後使反應冷卻至室溫。將所得沈澱藉由過濾收集並真空乾燥，得到呈黃色固體的5-環丙基-3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（2.378 g，94%產率）。$^{1}$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.81 - 0.95 (2H, m), 1.04 - 1.15 (2H, m), 1.84 - 1.95 (1H, m), 2.21 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.56 (2H, td), 6.32 (1H, tt), 7.79 (1H, br s), 8.00 (1H, s), 8.05 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.87 (1H, s)。$^{19}$F NMR (471 MHz, DMSO-d): δ -122.59。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 454.2。

**實例216**

3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-氯-3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯

【0971】 將DIPEA（3.00 mL，17.3 mmol）添加到甲基6-氯-5-環丙基-3-氟-吡啡-2-甲酸酯（2.00 g，8.67 mmol）、2-(4-胺基-3-甲基-吡唑-1-基)-2-甲基-丙腈（1.57 g，9.54 mmol）在二噁烷（30 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌48小時。然後將反應冷卻至室溫，用EtOAc稀釋並過濾。將濾餅用水洗滌並真空乾燥，得到呈黃色固體的甲基 6-氯-3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯(2.78 g，86%產率)。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 1.15 (2H, quin), 1.25 (2H, dq), 1.97 (6H, s), 2.22 (3H, s), 2.46 - 2.48 (1H, m), 3.92 (3H, s), 8.12 (1H, s), 9.61 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 375.1

(b) 甲基 3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0972】 將甲基 6-氯-3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯（2.78 g，7.42 mmol）、2-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷（2.56 g，10.4 mmol）和$PdCl_2$(dppf)二氯甲烷加合物（0.606 g，0.74 mmol）在1,4-二噁烷（30 mL）和水（3 mL）中的混合物抽真空並用氮氣回填3次。將所得混合物在80°C攪拌2 h。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至15% MeOH-DCM）純化，得到呈灰色固體的甲基 3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（3.60 g，98%產率）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)

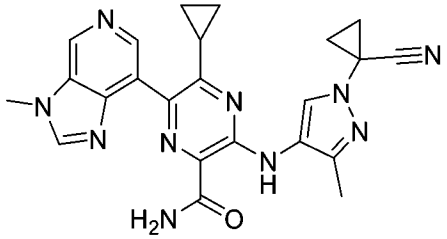
0.97 (2H, dd), 1.11 - 1.20 (2H, m), 1.80 - 1.93 (1H, m), 1.98 (6H, s), 2.28 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.01 (3H, s), 8.25 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.44 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.74 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 470.2

(c) 3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0973】將7 N甲醇胺（20 mL，140 mmol）添加到甲基3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（3.44 g，7.30 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌20小時，然後在40°C攪拌20小時，然後在60°C攪拌5小時。然後使反應冷卻至室溫並過濾，得到呈黃色固體的3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（2.88 g，86%產率）。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 0.90 - 1.01 (2H, m), 1.11 - 1.21 (2H, m), 1.89 - 1.94 (1H, m), 1.98 (6H, s), 2.27 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.83 (1H, br s), 8.09 (1H, br s), 8.26 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.93 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 457.0

**實例217**

3-[[1-(1-氰基環丙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 1-(3-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)環丙烷甲酸酯

【0974】將碳酸鉀（163 g，1.18 mol）添加到3-甲基-4-硝基-1H-吡唑（50.0 g，393 mmol）和甲基2,4-二溴丁酸酯（102 g，393 mmol）在MeCN（500 mL）中的溶液中。將所得混合物在60°C攪拌16小時。將該反應混合物然後通過矽藻土

過濾。將所得濾液濃縮，得到呈棕色油狀物的甲基 1-(3-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)環丙烷甲酸酯和甲基 1-(5-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)環丙烷甲酸酯的2.5：1混合物（100 g，56%產率）。

甲基1-(3-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)環丙烷甲酸酯：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.73 (4H, s), 2.42 (3H, s), 3.64 (3H, s), 9.03 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 226.1

甲基1-(5-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)環丙烷甲酸酯：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.77 - 1.89 (4H, m), 2.59 (3H, s), 3.67 (3H, s), 8.26 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 226.1

(b) 1-(3-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)環丙烷甲醯胺

【0975】 將7 N甲醇胺（500 mL，3.50 mol）添加到甲基1-(3-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)環丙烷甲酸酯和甲基1-(5-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)環丙烷甲酸酯的2.5：1混合物（50.0 g，111 mmol）中。將所得混合物在室溫攪拌16小時。將所得沈澱過濾，用MeOH（50 mL）洗滌並且真空乾燥，得到呈白色固體的1-(3-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)環丙烷甲醯胺（25 g，產率53%）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.43 - 1.50 (2H, m), 1.50 - 1.61 (2H, m), 2.42 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.40 (1H, s), 8.96 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 211.1

(c) 1-(3-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)環丙烷甲腈

【0976】 將(甲氧基羰基胺磺醯基)三乙基氫氧化銨內鹽(2.26 g，9.52 mmol)添加到1-(3-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)環丙烷甲醯胺(1.00 g，2.38 mmol)在THF(20 mL)中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物重新溶解在DCM中並依次用水和鹽水洗滌。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到呈黃色油狀物的1-(3-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)環丙烷甲腈（700 mg，產率77%）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.92 (4H, s), 2.45 (3H, s), 9.15 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 193.1

(d) 1-(4-胺基-3-甲基-吡唑-1-基)環丙烷甲腈

【0977】 將鐵粉（1.627 g，29.14 mmol）添加到氯化銨（1.56 g，29.1 mmol）和1-(3-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)環丙烷甲腈（1.40 g，7.28 mmol）在EtOH（10.00 mL）和水（10.0 mL中的懸浮液中。將所得混合物在60°C攪拌16小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM）純化。將純級分蒸發至乾，得到呈紫色固體的1-(4-胺基-3-甲基-吡唑-1-基)環丙烷甲腈（1.00 g，85%產率）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.61 - 1.67 (2H, m), 1.68 - 1.75 (2H, m), 2.01 (3H, s), 3.89 (2H, s), 7.07 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 163.3

(e) 甲基 6-氯-3-[[1-(1-氰基環丙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯

【0978】 將DIPEA（2.16 mL，12.4 mmol）添加到甲基6-氯-5-環丙基-3-氟-吡啡-2-甲酸酯（0.950 g，4.12 mmol）和1-(4-胺基-3-甲基-吡唑-1-基)環丙烷甲腈（0.724 g，4.46 mmol）在DMF（25 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌5小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物在EtOAc和水中研磨，然後過濾。將所得固體藉由過濾收集並真空乾燥。將濾液中的有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。合併固體，得到呈黃色固體的甲基 6-氯-3-[[1-(1-氰基環丙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯（1.472 g，96%產率）。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 1.13 (2H, quin), 1.22 - 1.27 (2H, m), 1.73 - 1.78 (2H, m), 1.86 - 1.91 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.44 - 2.47 (1H, m), 3.90 (3H, s), 7.98 (1H, s), 9.57 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 373.1 (f) 甲基 3-[[1-(1-氰基環丙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0979】 將甲基 6-氯-3-[[1-(1-氰基環丙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯（0.570 g，1.53 mmol）、2-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷（0.477 g，1.95 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（0.129 g，0.180 mmol）

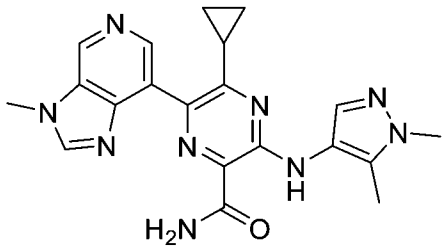
和氟化銫（0.697 g，4.59 mmol）在1,4-二噁烷（8 mL）和水（0.800 mL）中的混合物脫氣並用氮氣吹掃三次。將所得混合物在80°C加熱2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0.2% NH4OH作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的甲基 3-[[1-(1-氰基環丙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（0.684 g，95%產率）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 470.0

(g) 3-[[1-(1-氰基環丙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺

【0980】 將7 N甲醇胺（30 mL，210 mmol）添加到甲基3-[[1-(1-氰基環丙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲酸酯（1.85 g，3.95 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌19小時，然後在40°C攪拌6小時，然後在室溫攪拌2天。然後濃縮反應。將所得殘餘物用含50% EtOAc（在己烷中）洗滌並真空乾燥。將所得材料藉由矽膠層析法（使用0至6% MeOH-DCM作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的3-[[1-(1-氰基環丙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（1.14 g，63%產率）。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 0.92 - 1.01 (2H, m), 1.11 - 1.20 (2H, m), 1.78 - 1.83 (2H, m), 1.87 - 1.96 (3H, m), 2.24 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.84 (1H, br s), 8.10 (1H, br s), 8.11 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.93 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 455.0

**實例218**

5-環丙基-3-[(1,5-二甲基吡唑-4-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺



(a) 甲基 6-氯-5-環丙基-3-[(1,5-二甲基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯

【0981】 將DIPEA（0.379 mL，2.17 mmol）添加到甲基6-氯-5-環丙基-3-氟-吡啡-2-甲酸酯（0.10 g，0.43 mmol）和1,5-二甲基吡唑-4-胺二鹽酸鹽（0.160 g，0.87 mmol）在DMF（3.0 mL）中的溶液中。將所得混合物在80°C攪拌2小時。然後將反應用DCM和水稀釋。將各層分離並用DCM萃取水層。將合併的有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到呈黃色固體的甲基 6-氯-5-環丙基-3-[(1,5-二甲基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 0.93 - 1.01 (2H, m), 1.12 - 1.18 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.38 - 2.43 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.52 (1H, s), 9.33 (1H, s)。*m/z*: (ES-), [M-H]- = 320.1

(b) 6-氯-5-環丙基-3-[(1,5-二甲基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0982】 將7 N甲醇胺（4.0 mL，28 mmol）添加到甲基6-氯-5-環丙基-3-[(1,5-二甲基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲酸酯（0.138 g，0.430 mmol））。將所得混合物在80°C攪拌2小時。然後將反應濃縮，得到呈黃色固體狀的6-氯-5-環丙基-3-[(1,5-二甲基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺（0.132 g，定量）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 0.96 - 1.05 (2H, m), 1.09 - 1.19 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.37 - 2.43 (1H, m), 3.71 (3H, s), 7.58 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.07 (1H, s), 10.50 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 306.8

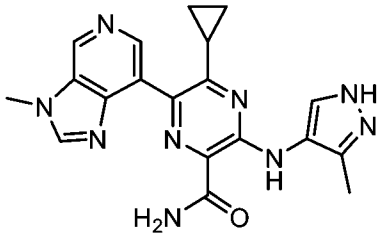
(c) 5-環丙基-3-[(1,5-二甲基吡唑-4-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

【0983】 將6-氯-5-環丙基-3-[(1,5-二甲基吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺

（0.132 g，0.430 mmol）、2-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷（0.158 g，0.65 mmol）和$PdCl_2$(dppf)（0.063 g，0.090 mmol）在2 M水性磷酸鉀（0.645 mL，1.29 mmol）和1,4-二噁烷（3.0 mL）中的混合物脫氣並用氮氣吹掃。將所得混合物在80°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物在水中研磨，然後真空乾燥。將所得固體藉由矽膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑）純化。將所得材料藉由反相C18層析法（使用0至25% MeCN-水作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的5-環丙基-3-[(1,5-二甲基吡唑-4-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（0.098 g，57%產率）。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 0.82 - 0.92 (2H, m), 0.95 - 1.06 (2H, m), 1.83 - 1.90 (1H, m), 2.23 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.70 (1H, s), 7.74 (1H, br s), 8.00 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.59 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 403.9

**實例219**

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 甲基 3-[(1-三級丁氧基羰基-3-甲基-吡唑-4-基)胺基]-6-氯-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯

【0984】將DIPEA（3.40 mL，19.5 mmol）添加到甲基6-氯-5-環丙基-3-氟-吡啡-2-甲酸酯(1.50 g，6.50 mmol)和三級丁基4-胺基-3-甲基-吡唑-1-甲酸酯(1.92 g，9.76 mmol）在DMF（18.3 mL）中的溶液中。將所得混合物在60°C攪拌16小時。然後濃縮反應混合物。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至5% MeOH-

DCM作為洗脫劑和0至0.1%甲醇胺作為改性劑）純化，得到呈深橙色泡沫狀物的甲基 3-[(1-*三級丁氧基羰基*-3-甲基-吡唑-4-基)胺基]-6-氯-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯（2.207 g，83%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d): δ 1.26 - 1.33 (4H, m), 1.66 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.54 - 2.63 (1H, m), 4.00 (3H, s), 8.43 (1H, s), 9.92 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 408.1

(b) 甲基 3-[(1-三級丁氧基羰基-3-甲基-吡唑-4-基)胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯

【0985】 將甲基 3-[(1-*三級丁氧基羰基*-3-甲基-吡唑-4-基)胺基]-6-氯-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯（2.21 g，5.41 mmol）、2-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷（1.47 g，5.95 mmol）、Pd(dppf)Cl2二氯甲烷加合物（0.442 g，0.540 mmol）和氟化銫（2.466 g，16.23 mmol）的混合物抽真空並用氮氣回填三次。添加1,4-二噁烷（19.7 mL）和水（2.0 mL）。將所得混合物抽真空並用氮氣回填三次，然後在80°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0至0.2%甲醇胺作為改性劑）純化，得到呈深黃橙色泡沫狀物的甲基 3-[(1-三級丁氧基羰基-3-甲基-吡唑-4-基)胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（1.513 g，55%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d): δ 1.02 - 1.09 (2H, m), 1.35 - 1.40 (2H, m), 1.67 (9H, s), 1.96 - 2.10 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.01 (3H, s), 8.01 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.09 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 505.3

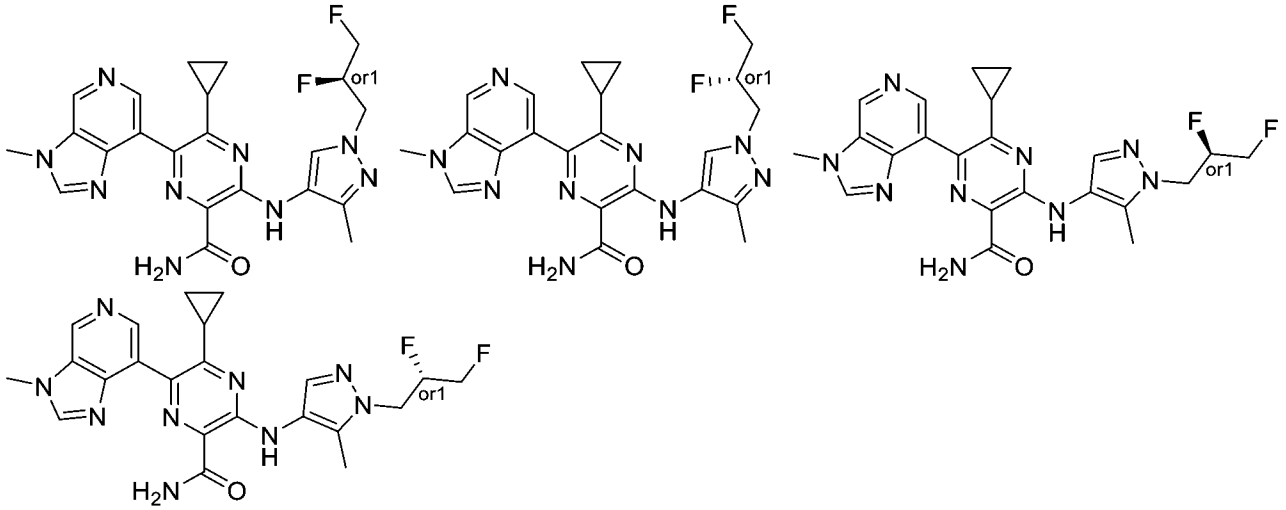
(c) 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0986】 將7 N甲醇胺（13 mL，91 mmol）添加到甲基3-[(1-三級丁氧基羰基-3-甲基-吡唑-4-基)胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲酸酯（1.513 g，3.000 mmol）。將所得混合物在壓力燒瓶中在100°C攪拌2小時。

然後濃縮反應。所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至40% MeOH-DCM作為洗脫劑和0至0.4%甲醇胺作為改性劑）純化。將所得材料懸浮在MeOH/乙醚中並在40°C攪拌4小時。將所得漿液冷卻至室溫，然後過濾，用乙醚沖洗，並且真空乾燥，得到呈黃色固體的5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺（0.647 g，51%產率）。化合物以吡唑互變異構物的2：1混合物存在。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.80 - 0.97 (2H, m), 0.97 - 1.12 (2H, m), 1.80 - 1.94 (1H, m), 2.21 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.69 - 7.96 (2H, m), 8.02 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.45 - 10.94 (1H, m), 12.17 - 12.54 (1H, m). *m/z*: (ES+), [M+H]+ = 390.1

**實例220-223**

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-[rel-(2R)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺、5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-[rel-(2S)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺、5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-[rel-(2R)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺和5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-[rel-(2S)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) 2,3-二氟丙基 4-甲基苯磺酸酯

【0987】 將4-甲基苯磺醯氯（149 mg，0.780 mmol）添加到2,3-二氟丙-1-醇（50 mg，0.52 mmol）和三乙胺（107 μL，0.780 mmol）在DCM（2.5 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫攪拌3小時。然後將反應用飽和水性氯化銨（3 mL）淬滅。分離各層，並且將水層用DCM萃取三次（每次3 mL）。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。假設產率為100%，將所得殘餘物接著進行下一步驟。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 251.0

(b) 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-[rel-(2R)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺、5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-[rel-(2S)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺、5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-[rel-(2R)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺和5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-[rel-(2S)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺

【0988】 將碳酸銫（335 mg，1.03 mmol）添加到5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺（100 mg，0.26 mmol）和2,3-二氟丙基4-甲基苯磺酸酯（129 mg，0.510 mmol）在DMSO（0.856 mL）中的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌1.5小時。然後使反應冷卻至室溫並濃縮。將所得殘餘物藉由反相C18層析法（使用0至40% MeCN-水作為洗脫劑和0.1%甲酸作為改性劑）純化。將所得材料藉由製備型SFC（使用5微米、4.6 mm x 100 mm ChiralPak IG柱，使用等度45% MeOH-$sCO_2$作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）進一步純化，提供三部分材料：呈黃色固體的5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-[rel-(2R)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺（14.3 mg，12%產率）、呈黃色固體的5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-[rel-(2S)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺（14.6%，12%產率）。將後一種材料藉由製備型SFC（使用3微米、4.6 mm

x 100 mm ChiralPak IA柱，使用等度20% MeOH-$sCO_2$作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-[rel-(2R)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺（16.1 mg，產率13%）和呈黃色固體的5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-[rel-(2S)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺（16.5 mg，14%產率）。

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-[rel-(2R)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 0.80 - 0.97 (2H, m), 1.00 - 1.18 (2H, m), 1.77 - 1.95 (1H, m), 2.20 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.28 - 4.85 (4H, m), 4.93 - 5.23 (1H, m), 7.80 (1H, br s), 7.97 (1H, s), 8.06 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.86 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 468.0

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-[rel-(2S)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 0.80 - 0.97 (2H, m), 1.06 - 1.16 (2H, m), 1.82 - 1.93 (1H, m), 2.20 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.31 - 4.86 (4H, m), 4.93 - 5.25 (1H, m), 7.80 (1H, br s), 7.97 (1H, s), 8.06 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.85 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 468.0

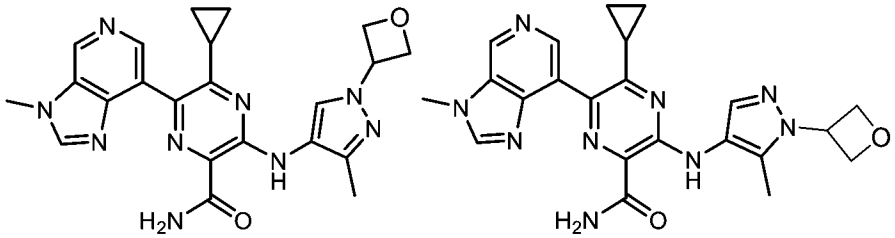
5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-[rel-(2R)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 0.79 - 0.93 (2H, m), 0.93 - 1.05 (2H, m), 1.80 - 1.92 (1H, m), 2.24 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.34 - 4.88 (4H, m), 4.99 - 5.24 (1H, m), 7.78 (1H, br s), 7.81 (1H, s), 8.04 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.60 (1H, s). *m/z*: (ES+), [M+H]+ = 468.0

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-[rel-(2S)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 0.76 - 0.93 (2H,

m), 0.93 - 1.06 (2H, m), 1.79 - 1.92 (1H, m), 2.24 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.32 - 4.87 (4H, m), 4.98 - 5.24 (1H, m), 7.78 (1H, br s), 7.81 (1H, s), 8.04 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.60 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 468.0

**實例224和225**

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺和5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺



【0989】將3-碘氧雜環丁烷（132 µL，1.50 mmol）添加到5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺（168 mg，0.430 mmol）和碳酸銫（421 mg，1.30 mmol）在DMSO（2 mL）中的懸浮液中。將所得的混合物在100°C攪拌1小時。將反應混合物藉由反相C18層析（使用0至100% MeCN/水作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）直接純化，得到黃色薄膜狀物（128 mg）。將該材料藉由製備型SFC（使用5微米、21 mm x 250 mm OJ-H柱，等度25% MeOH-s$CO_2$作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）進一步純化，以得到呈黃色固體的5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺（55 mg，64%產率）和呈黃色固體的5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺（27 mg，32%產率）。

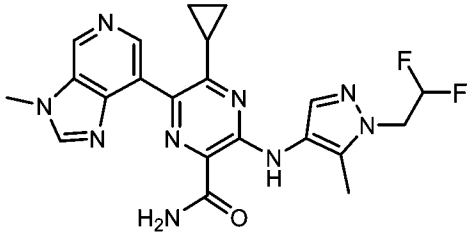
5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.86 - 0.96 (2H, m), 1.06 - 1.16 (2H, m), 1.86 - 1.94 (1H, m), 2.25 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.86 (2H, br t), 4.89

- 4.97 (2H, m), 5.40 - 5.56 (1H, m), 7.79 (1H, br s), 8.05 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.52 (1H, d), 9.03 (1H, d), 10.89 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 446.2

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.82 - 0.94 (2H, m), 1.03 (2H, dt), 1.81 - 1.94 (1H, m), 2.21 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.83 - 4.92 (2H, m), 4.92 - 4.99 (2H, m), 5.58 (1H, quin), 7.75 (1H, br s), 7.95 (1H, s), 8.02 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.65 (1H, s). *m/z*: (ES+), [M+H]+ = 446.2

**實例226**

5-環丙基-3-[[1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺

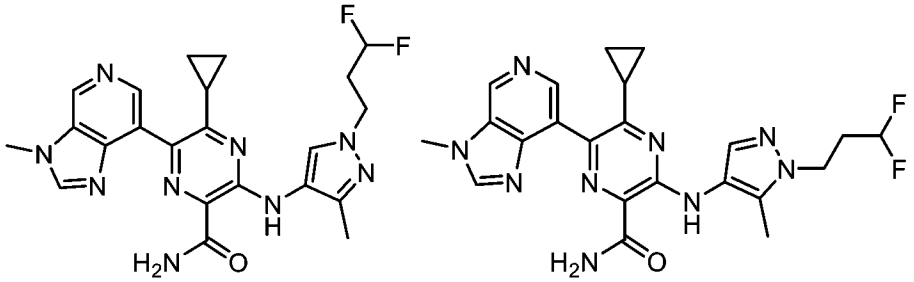


【0990】將1,1-二氟-2-碘-乙烷（38 µL，0.44 mmol）添加到5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺（85 mg，0.22 mmol和碳酸銫（213 mg，0.650 mmol）在DMSO（1 mL）中的懸浮液中。將所得的混合物在100°C攪拌1小時。將反應混合物藉由反相C18層析法（使用0至100% MeCN-水作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）直接純化，得到黃色固體（88 mg）。將該材料藉由製備型SFC（使用5微米、21 mm x 250 mm IB柱，等度35% MeOH-$sCO_2$作為洗脫液和0.2% $NH_4OH$作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的5-環丙基-3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（48 mg，49%產率）和5-環丙基-3-[[1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（23 mg，23%產率）。

5-環丙基-3-[[1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺：$^{1}$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.76 - 0.94 (2H, m), 0.94 - 1.12 (2H, m), 1.78 - 1.96 (1H, m), 2.26 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.57 (2H, td), 6.34 (1H, tt), 7.76 (1H, br s), 7.83 (1H, s), 8.02 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.60 (1H, s)。$^{19}$F NMR (471 MHz, DMSO-d6): δ -122.12。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 454.2

**實例227和228**

5-環丙基-3-[[1-(3,3-二氟丙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺和5-環丙基-3-[[1-(3,3-二氟丙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺



【0991】將3,3-二氟丙基甲磺酸酯（112 mg，0.640 mmol）添加到5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]吡啡-2-甲醯胺（100 mg，0.26 mmol）和碳酸銫（251 mg，0.770 mmol）在DMSO（2.0 mL）中的懸浮液中。將所得的混合物在100°C攪拌1小時。使反應冷卻至室溫並藉由反相C18層析法（使用0至80% MeCN-水作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）直接純化，得到116 mg黃色固體。將該材料藉由製備型SFC（使用5微米、21 mm x 250 mm ChiralPak IJ柱，等度20% MeOH-sCO$_2$作為洗脫劑和0.2%銨作為改性劑）純化，得到呈黃色固體的5-環丙基-3-[[1-(3,3-二氟丙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺（44 mg，37%產率）和呈黃色固體的5-環丙基-3-[[1-(3,3-二氟丙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-

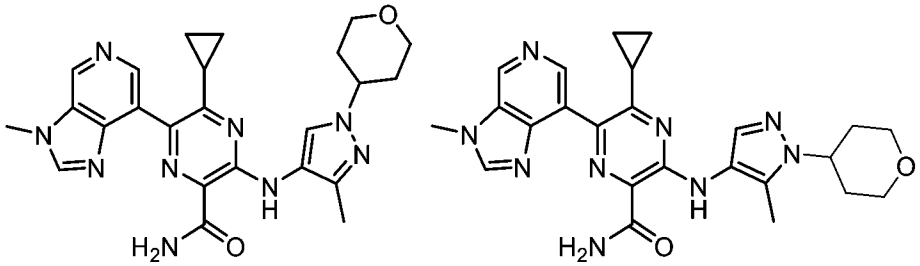
c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺（38 mg，32%產率）。

5-環丙基-3-[[1-(3,3-二氟丙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺。$^{1}$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.90 (2H, br dd), 1.10 (2H, br s), 1.85 - 1.92 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.27 - 2.48 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.21 (2H, t), 6.10 (1H, tt), 7.77 (1H, br s), 7.93 (1H, s), 8.03 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.80 (1H, s)。$^{19}$F NMR (471 MHz, DMSO-d6): δ -116.50。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 468.2

5-環丙基-3-[[1-(3,3-二氟丙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺。$^{1}$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): 0.86 (2H, br dd), 1.00 (2H, br s), 1.83 - 1.90 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.28 - 2.41 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.20 (2H, br t), 6.12 (1H, tt), 7.75 (1H, br s), 7.79 (1H, s), 8.01 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.60 (1H, s)。$^{19}$F NMR (471 MHz, DMSO-d6): δ -116.48。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 468.2。

**實例229和230**

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲醯胺和5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(5-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲醯胺



(a) 3-甲基-4-硝基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑和5-甲基-4-硝基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑

【0992】將DMF（5 mL）添加到3-甲基-4-硝基-1H-吡唑（0.508 g，4.00 mmol）、四氫-2H-哌喃-4-基甲磺酸酯（0.865 g，4.80 mmol）和碳酸銫（1.56 g，

4.80 mmol）的混合物中。將所得懸浮液在100°C攪拌18小時。然後將反應用水（15 mL）稀釋。將所得沈澱藉由過濾收集，用水沖洗，並在空氣下乾燥，得到呈白色蓬鬆固體的3-甲基-4-硝基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑和5-甲基-4-硝基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑的2 : 1混合物（0.423 g，50%產率）。

3-甲基-4-硝基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) 1.96 - 2.09 (2H, m), 2.10 - 2.17 (2H, m), 2.55 (3H, s), 3.48 - 3.60 (2H, m), 4.09 - 4.19 (2H, m), 4.29 (1H, tq), 8.16 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 212.0

5-甲基-4-硝基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) 1.77 - 1.91 (2H, m), 2.34 (2H, qd), 2.70 (3H, s), 3.48 - 3.60 (2H, m), 4.09 - 4.19 (2H, m), 4.29 (1H, tq), 8.11 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 212.0

(b) 3-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺和5-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺

【0993】 將10 wt%鈀碳（85 mg，0.080 mmol）和3-甲基-4-硝基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑和5-甲基-4-硝基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑（423 mg，2.00 mmol）在MeOH（8 mL）中的2 : 1混合物在氫氣氣氛下在室溫攪拌4小時。然後將反應通過矽藻土過濾並用DCM沖洗。將所得濾液濃縮，得到呈深紫色油狀物的3-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺和5-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺的2 : 1混合物（340 mg，94%產率）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 182.8。

(c) 甲基 6-氯-5-環丙基-3-[(3-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯和甲基 6-氯-5-環丙基-3-[(5-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0994】 將DIPEA（0.657 mL，3.77 mmol）添加到甲基6-氯-5-環丙基-3-氟-吡啉-2-甲酸酯（290 mg，1.26 mmol）和3-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺和5-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺的2 : 1混合物（342 mg，1.89 mmol）在DMF（5.6 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌45分鐘。然後濃縮反應。將所得殘

餘物藉由矽膠層析法（使用0至5% MeOH-DCM作為洗脫劑和0至0.1%甲醇胺作為改性劑）純化，得到呈橙棕色固體的甲基 6-氯-5-環丙基-3-[(3-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯和甲基 6-氯-5-環丙基-3-[(5-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯的2 : 1混合物（0.420 g，85%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d): δ 1.14 - 1.17 (2H, m), 1.17 - 1.34 (2H, m), 1.83 - 2.18 (3H, m), 2.25 - 2.39 (4H, m), 2.47 - 2.62 (1H, m), 3.51 - 3.61 (2H, m), 3.96 - 4.03 (3H, m), 4.11 - 4.18 (2H, m), 4.19 - 4.33 (1H, m), 7.76 - 7.90 (1H, m), 9.44 - 9.84 (1H, m)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 391.5

(d) 甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯和甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(5-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯

【0995】 將2-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1,3,6,2-二氧雜環戊硼烷（386 mg，1.57 mmol）2 : 1 甲基 6-氯-5-環丙基-3-[(3-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯和甲基 6-氯-5-環丙基-3-[(5-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯（410 mg，1.05 mmol）、Pd(dppf)$Cl_2$二氯甲烷加合物（85 mg，0.10 mmol）和氟化銫（477 mg，3.14 mmol）的混合物抽真空並用氮氣回填三次。1,4-二噁烷（9.5 mL）和水（0.95 mL）並且將所得漿液抽真空並用氮氣回填三次，然後在80°C攪拌20小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0至0.2%甲醇胺作為改性劑）純化，得到呈橙色薄膜狀物的甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯和甲基 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(5-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯的2 : 1混合物（0.157 g，31%產率）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 489.2。

(e) 5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-

4-基)胺基]吡啉-2-甲醯胺和5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(5-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲醯胺

【0996】將7 N甲醇胺（4.6 mL，32 mmol）添加到甲基5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯和甲基5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(5-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲酸酯的2 : 1混合物（157 mg，0.320 mmol）中。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌30分鐘。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由反相C18層析法（使用0至80% MeCN-水作為洗脫劑和0.2%氫氧化銨作為改性劑）純化，得到黃色薄膜狀物。將該材料藉由製備型SFC（使用5微米、21 mm x 250 mm ChiralPak IJ柱，等度20% MeOH-$sCO_2$作為洗脫劑和0.2%銨作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲醯胺（33 mg，22%產率）和呈黃色固體的5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(5-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲醯胺（68 mg，45%產率）。

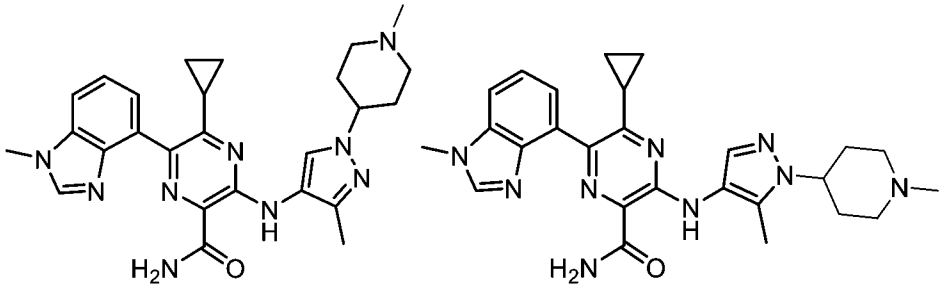
5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲醯胺：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.86 - 0.97 (2H, m), 1.06 - 1.15 (2H, m), 1.82 - 1.94 (3H, m), 2.00 (2H, br d), 2.20 (3H, s), 3.48 (2H, br t), 3.96 (2H, br d), 3.99 (3H, s), 4.25 - 4.37 (1H, m), 7.77 (1H, br s), 8.00 (1H, s), 8.03 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.81 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 474.3

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(5-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲醯胺：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.87 (2H, br dd), 0.99 - 1.06 (2H, m), 1.80 (2H, br d), 1.83 - 1.91 (1H, m), 1.96 - 2.09 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.49 (2H, br t), 3.92 - 4.02 (5H, m), 4.33 - 4.45 (1H, m), 7.74 (1H, br s), 7.81 (1H, s), 8.01 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.64 (1H, s). *m/z*: (ES+),

[M+H]+ = 474.2

**實例231和232**

5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺和5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[5-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺



(a) *三級丁基* 4-(3-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯和*三級丁基* 4-(5-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯

【0997】 將DMF（9.8 mL）添加到3-甲基-4-硝基-1H-吡唑（1.00 g，7.87 mmol）、三級丁基4-甲基磺醯基氧基哌啶-1-甲酸酯（2.86 g，10.2 mmol）和碳酸銫（3.08 g，9.44 mmol）的混合物中。將所得混合物在100°C攪拌3小時。然後使反應冷卻至室溫，用水稀釋，並用EtOAc萃取三次。將合併的有機層用5%水性LiCl洗滌三次，用鹽水洗滌1次，然後用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈蠟狀白色固體的*三級丁基* 4-(3-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯和*三級丁基* 4-(5-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯的2 : 1混合物（2.79 g，定量）。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d): δ 1.32 - 1.62 (9H, m), 1.79 - 1.93 (2H, m), 2.09 - 2.19 (2H, m), 2.48 - 2.71 (3H, m), 2.76 - 2.95 (2H, m), 4.10 - 4.51 (3H, m), 8.04 - 8.17 (1H, m)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 311.1

(b) *三級丁基* 4-(4-胺基-3-甲基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯和*三級丁基* 4-(4-胺基-5-甲基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯

【0998】 將鐵粉（2.007 g，35.93 mmol）添加到2 : 1三級丁基4-(3-甲基-4-

硝基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯和三級丁基4-(5-甲基-4-硝基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯（2.788 g，8.98 mmol）以及氯化銨（1.922 g，35.93 mmol）在乙醇（22.5 mL）和水（22.5 mL）中的混合物中。將所得的混合物在60°C攪拌1小時。然後使反應冷卻至室溫並用DCM（100 mL）稀釋。所得懸浮液通過矽藻土過濾並用DCM和水沖洗。將所得濾液轉移到分液漏斗中並分離各層。將水層用DCM（50 mL）萃取兩次，並且將合併的有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，得到深紅棕色油狀物的*三級丁基* 4-(4-胺基-3-甲基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯和*三級丁基* 4-(4-胺基-5-甲基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯的2 : 1混合物（2.55 g，定量）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 281.5

(c) 甲基 3-[[1-(1-*三級丁氧基羰基*-4-哌啶基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-氯-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯和甲基 3-[[1-(1-*三級丁氧基羰基*-4-哌啶基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-氯-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯

【0999】 將DIPEA（850 µL，4.88 mmol）添加到甲基6-氯-5-環丙基-3-氟-吡啡-2-甲酸酯（375 mg，1.63 mmol）以及2 : 1三級丁基4-(4-胺基-3-甲基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯和三級丁基4-(4-胺基-5-甲基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯（912 mg，3.25 mmol）在DMF（7.3 mL）中的溶液中。將所得混合物在100°C攪拌2小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至5% MeOH-DCM作為洗脫劑和0至0.1%甲醇胺作為改性劑）純化，得到呈棕色固體的甲基 3-[[1-(1-*三級丁氧基羰基*-4-哌啶基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-氯-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯和甲基 3-[[1-(1-*三級丁氧基羰基*-4-哌啶基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-氯-5-環丙基-吡啡-2-甲酸酯的55 : 45混合物（0.804 g，定量）。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d): δ 1.00 - 1.16 (2H, m), 1.16 - 1.27 (2H, m), 1.47 - 1.51 (11H, m), 1.82 - 1.93 (2H, m), 2.09 - 2.18 (2H, m), 2.23 - 2.34 (3H, m), 2.44 - 2.61 (1H, m), 3.94 - 4.01 (3H, m), 4.07 - 4.49 (3H, m), 7.71 - 7.85 (1H, m), 9.37 - 9.85 (1H, m)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ =

491.2

(d) 甲基 3-[[1-(1-*三級丁氧基羰基*-4-哌啶基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯和甲基 3-[[1-(1-*三級丁氧基羰基*-4-哌啶基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯

【1000】將1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯并咪唑（841 mg，3.26 mmol）、55 : 45的甲基 3-[[1-(1-*三級丁氧基羰基*-4-哌啶基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-氯-5-環丙基-吡啉-2-甲酸酯和甲基 3-[[1-(1-*三級丁氧基羰基*-4-哌啶基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-氯-5-環丙基-吡啉-2-甲酸酯（800 mg，1.63 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$二氯甲烷加合物（133 mg，0.160 mmol）和氟化銫（743 mg，4.89 mmol）的混合物抽真空並用氮氣回填三次。添加1,4-二噁烷（14.8 mL）和水（1.5 mL）。將所得漿液抽真空並用氮氣回填三次，然後在80°C攪拌21小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至5% MeOH-DCM作為洗脫劑和0至0.1%甲醇胺作為改性劑）純化，得到呈橙色油狀物的甲基 3-[[1-(1-三*級丁氧基羰基*-4-哌啶基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯和甲基 3-[[1-(1-*三級丁氧基羰基*-4-哌啶基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啉-2-甲酸酯的60 : 40混合物（0.655 g，69%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d): δ 0.77 - 1.00 (2H, m), 1.20 - 1.40 (2H, m), 1.47 (9H, br d), 1.80 - 2.04 (3H, m), 2.26 - 2.37 (3H, m), 2.89 (2H, br d), 3.81 - 3.89 (3H, m), 3.93 (3H, br dd), 4.06 - 4.46 (3H, m), 7.36 - 7.48 (3H, m), 7.87 (1H, br dd), 7.88 - 8.00 (1H, m), 9.50 - 9.91 (1H, m)。2個質子被埋在皮那醇雜質峰之下。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 586.6

(e) 甲基 5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲酸酯和甲基 5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[5-甲基-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲酸酯

【1001】將在1,4-二噁烷中的4 M HCl（5.60 mL，22.3 mmol）添加到甲基3-[[1-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯和甲基3-[[1-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲酸酯（655 mg，1.12 mmol）的60 : 40混合物中。將所得混合物在室溫攪拌2小時。然後將反應濃縮，得到甲基 5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯鹽酸鹽和甲基 5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[5-甲基-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯鹽酸鹽的60：40混合物（0.584 g，定量）。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 486.7

(f) 甲基 5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯和甲基 5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[5-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯

【1002】將DIPEA（488 µL，2.79 mmol）添加到在DMF（4.60 mL）中的甲基5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯鹽酸鹽和甲基5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[5-甲基-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯鹽酸鹽（584 mg，1.12 mmol）的60 : 40混合物中。將所得溶液在室溫攪拌5分鐘。依次添加37%水性甲醛（500 µL，6.70 mmol）和幾滴乙酸。分批添加呈固體的三乙醯氧基硼氫化鈉（710 mg，3.35 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌15分鐘。然後將反應用水稀釋並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至10% MeOH-DCM作為洗脫劑和0至0.2%甲醇胺）純化，得到呈黃色固體的甲基 5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯和甲基 5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[5-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯的60：40混合物（0.448 g，80%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d). *m/z*: (ES+),

[M+H]+ = 501.4

(g) 5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺和5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[5-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺

【1003】將7 N甲醇胺（6.3 mL，44 mmol）添加到甲基5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯和甲基5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[5-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲酸酯的60 : 40混合物（440 mg，0.88 mmol）中。將所得混合物在Biotage微波反應器中在100°C攪拌1小時。然後濃縮反應。將所得殘餘物藉由矽膠層析法（使用0至20% MeOH-DCM作為洗脫劑和0至0.4%甲醇胺作為改性劑）純化，得到黃色薄膜狀物。將該材料藉由製備型SFC（使用5微米、21 mm x 250 mm ChiralPak IJ柱，等度20% MeOH-s$CO_2$作為洗脫劑和0.2%銨作為改性劑）進一步純化，得到呈黃色固體的5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺（115 mg，27%產率）和呈黃色固體的5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[5-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺（88 mg，21%產率）。

5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.82 - 0.94 (2H, m), 1.01 - 1.12 (2H, m), 1.79 - 1.93 (3H, m), 1.96 - 2.09 (4H, m), 2.19 (6H, s), 2.83 (2H, br d), 3.87 (3H, s), 3.95 - 4.06 (1H, m), 7.31 - 7.44 (2H, m), 7.64 (1H, br d), 7.73 (1H, br s), 7.91 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 8.20 (1H, s), 10.74 (1H, s)。*m/z*: (ES+), [M+H]+ = 486.4

5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[5-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啡-2-甲醯胺：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.78 - 0.88 (2H, m), 0.94 - 1.04 (2H, m), 1.79 (2H, br s), 1.83 - 1.91 (1H, m), 1.97 - 2.10 (4H, m), 2.20 (3H, s),

2.26 (3H, s), 2.86 (2H, br d), 3.87 (3H, s), 4.01 - 4.14 (1H, m), 7.31 - 7.43 (2H, m), 7.63 (1H, br d), 7.71 (1H, br s), 7.79 (1H, s), 7.89 (1H, br s), 8.19 (1H, s), 10.58 (1H, s). *m/z*: (ES+), [M+H]+ = 486.4

【符號說明】

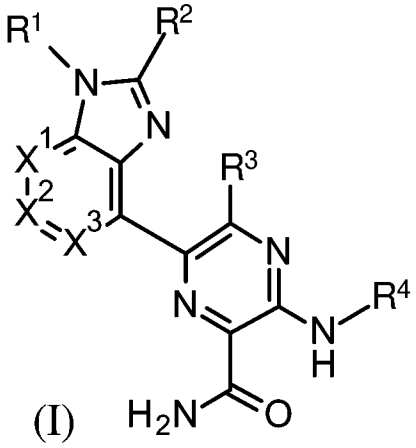
【1004】無

【生物材料寄存】

【1005】無

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式 (I) 的化合物



(I)

其中

**X**$^{1}$、**X**$^{2}$和**X**$^{3}$獨立地選自C**R**$^{5}$或N，條件係當**X**$^{1}$係N時**X**$^{3}$係C**R**$^{5}$並且當**X**$^{3}$係N時**X**$^{1}$係C**R**$^{5}$；

**R**$^{1}$為環丙基或$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**R**$^{2}$為H、$NH_2$或$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**R**$^{3}$選自H、**R**$^{6}$、O**R**$^{6}$、NH**R**$^{6}$、Cl、CN、CCH、$NH_2$、$SCH_3$、環丙基、環丁基、NH(含1或2個N的(5至6員)雜芳基)、NH($C_{1-2}$烷基)N($CH_3$)$_2$、氧雜環丁烷-3-基、NH-環丙基和O-環丙基；

**R**$^{4}$選自芳基或雜芳基，其中所述芳基或雜芳基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl和**R**$^{6}$的取代基和0、1或2個獨立地選自$NH_2$、CN、O**R**$^{6}$、**R**$^{7}$、**R**$^{8}$、**R**$^{9}$、O**R**$^{8}$、O$CH_2$**R**$^{8}$、C(O)**R**$^{8}$、C(O)$CH_3$、C(O)N$HCH_3$、$CH_2$C(O)N$HCH_3$、C($CH_3$)$_2$**R**$^{8}$、CH($CH_3$)**R**$^{8}$和$CH_2$**R**$^{8}$的取代基取代；

**R**$^{5}$獨立地選自H、F、Cl和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和O$C_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述O$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；

**R**$^{6}$為$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F、O($C_{1-2}$烷基)以及0或1個選

自OH、CN、$N(CH_3)_2$和包含一個O的(4至5員)雜環烷基的取代基取代；

$\mathbf{R^7}$選自NH-環丙基、[二甲基(側氧基)-$\lambda^6$-亞氫硫基]胺基、($C_{1-4}$烷基)磺醯亞胺基、$SO_2CH_3$、$OSO_2CH_3$、$C(CH_3)_2SO_2CH_3$、$SO_2NHCH_3$、$SO_2N(CH_3)_2$、味啉-4-磺醯基、4-甲基哌啡-磺醯基、味啉基、$CCCH_3$、環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代、環丁基，其中所述環丁基被0或1個OH取代、和咪唑基，其中所述咪唑基被0或1個$\mathbf{R^{11}}$取代；

$\mathbf{R^8}$選自$SO_2CH_3$或雜環烷基，其中所述雜環烷基被0、1、2、3或4個獨立地選自F、Cl、$\mathbf{R^6}$和$\mathbf{OR^6}$的取代基以及0、1或2個獨立地選自環丙基、OH、$C(O)CH_2OH$、4-甲基哌啡基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

$\mathbf{R^9}$選自$\mathbf{OR^{10}}$ $N(\mathbf{R^{10}})_2$、$N\mathbf{R^{11}}(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$-(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自$\mathbf{R^{11}}$的取代基取代、$-O(CH_2)_2$(5至6員)雜環烷基，其中所述(5至6員)雜環烷基被0或1個選自$\mathbf{R^1}$的取代基取代、和被0或1個選自$N(CH_3)_2$和$C(O)CH_3$的取代基取代的氮雜環丁烷基；

$\mathbf{R^{10}}$獨立地選自H和$C_{1-2}$烷基，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F、CN、$NH_2$和$OC_{1-2}$烷基的取代基取代，其中所述$C_{1-2}$烷基被0、1、2或3個獨立地選自F和Cl的取代基取代；

並且

$\mathbf{R^{11}}$為$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F和0或1個環丙基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項2】 如請求項1所述之化合物，其中

$\mathbf{X^1}$、$\mathbf{X^2}$和$\mathbf{X^3}$獨立地選自$C\mathbf{R^5}$；

或其藥學上可接受的鹽。

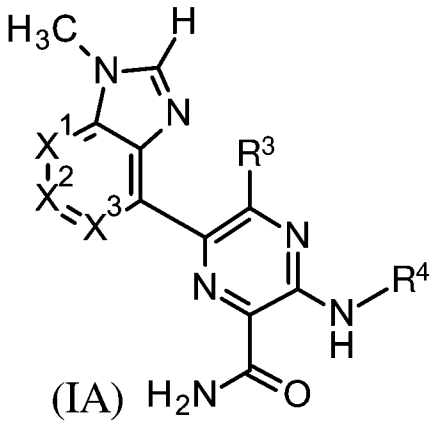
【請求項3】 如請求項1所述之化合物，其中

$\mathbf{X^1}$和$\mathbf{X^3}$獨立地選自$C\mathbf{R^5}$；

**X²**係N；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項4】如請求項1所述之化合物，其具有式 **(IA)**，



(IA)

，

其中

**X¹**、**X²**和**X³**獨立地選自C**R⁵**；

**R⁵**係H；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項5】如請求項4所述之化合物，其中

**R³**選自**R⁶**、NH**R⁶**和環丙基；

**R⁶**係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**R⁴**選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和**R⁶**的取代基和選自味啉基的取代基取代，其中所述味啉基被0、1或2個獨立地選自F、Cl、**R⁶**和O**R⁶**的取代基和0或1個選自環丙基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項6】如請求項4所述之化合物，其中

**R³**選自**R⁶**、NH**R⁶**和環丙基；

**R⁶**係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

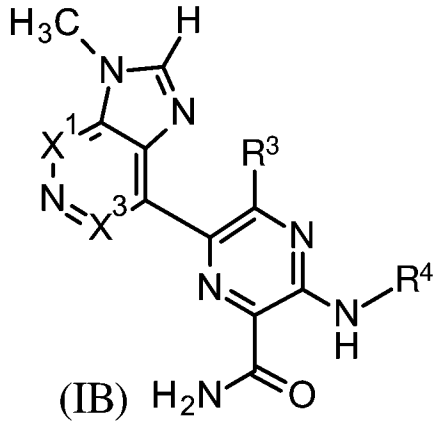
**R⁴**選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和**R⁶**

的取代基和0或1個選自**R**[7]的取代基取代；

**R**[7]選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項7】 如請求項1所述之化合物，其具有式 **(IB)**，



(IB)

，

其中

**X**[1]和**X**[3]獨立地選自C**R**[5]；

**X**[2]係N；

**R**[5]係H；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項8】 如請求項7所述之化合物，其中

**R**[3]選自**R**[6]、NH**R**[6]和環丙基；

**R**[6]係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**R**[4]選自苯基，其中所述苯基被0或1個選自F、Cl和**R**[6]的取代基和選自味啉基的取代基取代，其中所述味啉基被0、1或2個獨立地選自F、Cl、**R**[6]和O**R**[6]的取代基和0或1個選自環丙基、$C(O)CH_3$和$C(O)N(CH_3)_2$的取代基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項9】 如請求項7所述之化合物，其中

**R**[3]選自**R**[6]、NH**R**[6]和環丙基；

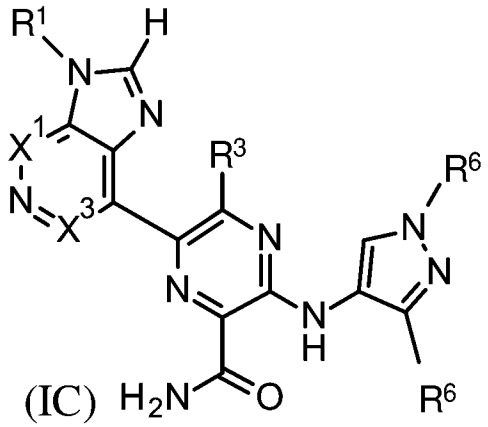
**R**[6]係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

**R**[4]選自(5員)雜芳基，其中所述(5員)雜芳基被0、1或2個獨立地選自F、Cl和**R**[6]的取代基和0或1個選自**R**[7]的取代基取代；

**R**[7]選自環丙基，其中所述環丙基被0或1個選自F、CN、OH或$SO_2CH_3$的取代基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項10】 如請求項1所述之化合物，其具有式 **(IC)**，



(IC)

，

其中

**X**[1]和**X**[3]獨立地選自C**R**[5]；

**X**[2]係N；

**R**[5]係H；

**R**[1]係$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項11】 如請求項10所述之化合物，其中

**R**[1]係$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基被0、1、2或3個F取代；

或其藥學上可接受的鹽；

**R**[3]選自**R**[6]、NH**R**[6]和環丙基；

**R**$^{6}$係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項12】 如請求項10所述之化合物，其中

**R**$^{3}$係環丙基、

**R**$^{6}$係$C_{1-4}$烷基，其中所述$C_{1-4}$烷基被0、1、2或3個F取代；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項13】 如請求項1所述之化合物，其選自：

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-甲氧基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-甲基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(乙基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(環丙基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-胺基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-[[(2R)-2-羥基丙基]胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-[[(2S)-2-羥基丙基]胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-

2-甲醯胺，

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2,2,2-三氟乙基胺基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(2,2-二氟乙基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

5-[2-(二甲基胺基)乙基胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(2-羥基乙基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(丙-2-炔基胺基)吡啉-2-甲醯胺，

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-[[rel-(1R,2R)-2-甲基環丙基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-[[rel-(1S,2S)-2-甲基環丙基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-(氰基甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

5-[[(2R)-2-氟丙基]胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

5-[[(2S)-2-氟丙基]胺基]-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(氧雜環丁烷-3-基甲基胺基)吡啉-2-甲醯胺，

5-乙炔基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(二氟甲基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

5-氯-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-5-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(2-吡啶基胺基)吡啉-2-甲醯胺，

6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(氧雜環丁烷-3-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-乙氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲醯胺，

6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-甲基氫硫基-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

5-[(1-甲基環丙基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

5-氰基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(環丙基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

5-胺基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啉-2-甲醯

胺，

5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-甲基-6-(1-甲基咪唑并[4,5-d]嗒啡-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-甲基-6-(7-甲基咪唑并[4,5-c]嗒啡-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(7-甲基咪唑并[4,5-c]嗒啡-4-基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(3-乙基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(3-環丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-[3-(二氟甲基)咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基]-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(7-氯-1-甲基-苯并咪唑-4-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(7-氰基-1-甲基-苯并咪唑-4-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

6-(3,4-二甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)-3-(4-味啉代苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(2-氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(2,3-二氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(2-氟-3-甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-

7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(3-氯-2-氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(2,3,5-三氟-4-味啉代-苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(2-氟-5-甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(3,5-二氟-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(3-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(3-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(3-甲基-4-味啉代-苯胺基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(3,5-二甲基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(3-氰基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-(3-甲氧基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[3-(二氟甲基)-4-味啉代-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-(2-甲基-4-味啉代-苯胺基)

吡啉-2-甲醯胺，

3-(2-甲氧基-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-(2-氯-4-味啉代-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(5-甲基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(3S)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(2S)-2-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

3-[(5-氰基-6-味啉代-3-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-((4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)苯基)胺基)-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(3R)-3-甲基味啉-4-基]-3-吡啶基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺，

3-[2-氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-

(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咯-2-甲醯胺，

3-[2,3-二氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咯-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[2,3,5-三氟-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]苯胺基]吡咯-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)苯胺基]吡咯-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)苯胺基]吡咯-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)苯胺基]吡咯-2-甲醯胺，

3-苯胺基-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咯-2-甲醯胺，

3-[4-(二氟甲氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咯-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咯-2-甲醯胺，

3-(4-異丙氧基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咯-2-甲醯胺，

[4-[[3-胺基甲醯基-6-(甲基胺基)-5-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咯-2-基]胺基]苯基]甲磺酸酯，

3-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咯-2-甲醯胺，

3-[4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咯-2-甲醯胺，

3-[4-(2-羥基乙氧基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-味啉代乙氧基)苯胺基]吡啡-2-甲醯胺，

3-(4-胺基苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[4-[2-甲氧基乙基(甲基)胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[4-[雙(2-甲氧基乙基)胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(2-甲基-4-吡啶基)胺基]吡啡-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[(2-甲氧基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(7-甲基咪唑并[4,5-c]嗒啡-4-基)吡啡-2-甲醯胺鹽酸鹽，

3-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基-4-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啡-2-甲醯胺，

3-[(2-氰基-6-甲基-4-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-

7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[(1,5-二甲基-6-氧雜-3-吡啶基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[[1-(二氟甲基)-6-氧雜-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-3-[4-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺雙甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-3-[4-(8-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啉-1-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啉-1-基]-3,5-二氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-3-[4-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-3-[4-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啉-1-基]-3,5-二甲基-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

3-[4-[2-(二甲基胺基)乙基-甲基-胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺雙甲酸鹽，

3-[4-[3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺雙甲酸鹽，

3-[3-氰基-4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啉-1-基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪

唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咑-2-甲醯胺，

3-[2,3-二氟-4-[4-(4-甲基哌咑-1-基)-1-哌啶基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咑-2-甲醯胺，

3-[[6-(4-異丙基哌咑-1-基)-5-甲基-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咑-2-甲醯胺，

3-[[5-甲氧基-6-(4-甲基哌咑-1-基)-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咑-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-6-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]-3-吡啶基]胺基]吡咑-2-甲醯胺，

3-[[5-氯-6-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]-3-吡啶基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咑-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-3-[(6-甲基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咑-2-甲醯胺，

3-[(6-乙基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咑-2-甲醯胺，

3-[(6-異丙基-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咑-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[4-[(二甲基胺基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咑-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(吡咯啶-1-基甲基)苯胺基]吡咑-2-甲醯胺雙甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡咑-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌咑-1-基)甲基]

苯胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1S)-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1R)-1-味啉代乙基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[rel-(1S)-1-味啉代乙基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[1-甲基-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]苯胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基-1-味啉代-乙基)苯胺基]吡啉-2-甲醯胺，

(R)-3-((4-((3-氟吡咯啶-1-基)甲基)苯基)胺基)-6-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-5-(甲基胺基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[4-[[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[4-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[4-[[(3S)-3,4-二甲基哌啉-1-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺三甲酸鹽，

3-[4-[[(3R)-3,4-二甲基哌啉-1-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并

[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[6-(味啉代甲基)-3-吡啶基]胺基]吡咁-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[2-氟-4-[(4-甲基哌咁-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺，

3-[3-氯-4-[(4-甲基哌咁-1-基)甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[2-氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[2,3-二氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺，

3-[2-氟-4-[[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺，

3-[2-氟-4-[[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺，

3-[2,3-二氟-4-[[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]甲基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺，

3-[2-氯-4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(2-味啉代乙基)苯胺基]吡咁-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[2-(4-甲基哌咁-1-基)乙基]苯胺基]吡咁-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(吡咯啶-1-基甲基)苯胺基]吡

咁-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌咁-1-基)甲基]苯胺基]吡咁-2-甲醯胺，

5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌咁-1-基)甲基]苯胺基]吡咁-2-甲醯胺，

5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(4-甲基哌咁-1-基)甲基]苯胺基]吡咁-2-甲醯胺，

5-(二氟甲基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(味啉代甲基)苯胺基]吡咁-2-甲醯胺，

3-[2-氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺，

3-[2,3-二氟-4-(味啉代甲基)苯胺基]-5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺，

5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(3S)-4-甲基味啉-3-基]苯胺基]吡咁-2-甲醯胺，

5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(3R)-4-甲基味啉-3-基]苯胺基]吡咁-2-甲醯胺，

5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(2R)-4-甲基味啉-2-基]苯胺基]吡咁-2-甲醯胺，

5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[4-[rel-(2S)-4-甲基味啉-2-基]苯胺基]吡咁-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-哌啶基氧基)苯胺基]吡咁-2-甲醯胺，

3-[4-[(1-乙醯基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]

吡啶-7-基)吡咪-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡咪-2-甲醯胺，

3-[4-[[1-(2-羥基乙醯基)-4-哌啶基]氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咪-2-甲醯胺，

5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡咪-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]吡咪-2-甲醯胺，

3-[3,5-二氟-4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咪-2-甲醯胺，

3-[4-[(1-異丙基-4-哌啶基)氧基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咪-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[4-[[(2S,4R)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡咪-2-甲醯胺，

3-[4-[[(2R,4S)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡咪-2-甲醯胺，

3-[4-[[(2R,4S)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡咪-2-甲醯胺，

3-[4-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡咪-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(4-甲基哌咪-1-基)苯胺基]吡咪-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[3-(1-甲基-4-哌啶基)苯胺

基]吡咔-2-甲醯胺甲酸鹽，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(4-甲基咪唑-1-基)苯胺基]吡咔-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基胺基)吡咔-2-甲醯胺，

3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-吡啶基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

3-[(2-亞胺基-2-氧雜-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡咔-2-甲醯胺，

rel-(R)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)-3,5-二甲基-苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡咔-2-甲醯胺，

rel-(*S*)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)-3,5-二甲基-苯胺基]-5-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)吡咔-2-甲醯胺，

3-[(2,2-二側氧基-1,3-二氫-2-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

5-甲氧基-3-[(1-甲基-2,2-二側氧基-3H-2,1-苯并噻唑-5-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

3-[4-(1,1-二側氧基-1,4-噻咔啶-4-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并

[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

3-[4-[[二甲基(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基]胺基]苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

3-[4-[[二甲基(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基]胺基]-2-氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

3-[4-[[二甲基(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基]胺基]-2,3-二氟-苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[4-(1,1-二側氧基-1,2-四氫噻唑-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

3-[4-(1,1-二側氧基噻咔啶-2-基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

3-(2-氟-4-甲基磺醯基-苯胺基)-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

(R)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

(S)-3-[4-(乙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

rel-(R)-3-[4-(異丙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

rel-(S)-3-[4-(異丙基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

3-[4-(三級丁基磺醯亞胺基)苯胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咔-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯

胺基]吡咁-2-甲醯胺，

5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯胺基]吡咁-2-甲醯胺，

5-甲氧基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡咁-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(1-四氫哌喃-4-基吡唑-4-基)胺基]吡咁-2-甲醯胺，

3-[(1-異丙基吡唑-4-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺，

3-[[1-(1,1-二側氧基硫化環戊烷-4-基)吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡咁-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡咁-2-甲醯胺甲酸鹽，

3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺，

5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡咁-2-甲醯胺，

3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺，

3-[[1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咁-2-甲醯胺，

3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-(甲基胺基)-6-(3-甲基咪

唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咪-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咪-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡咪-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]胺基]吡咪-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咪-2-甲醯胺，

3-[[1-(1-氰基-1-甲基-乙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咪-2-甲醯胺，

3-[[1-(1-氰基環丙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咪-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[(1,5-二甲基吡唑-4-基)胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡咪-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]吡咪-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-[rel-(2R)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡咪-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-[rel-(2S)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡咪-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-[rel-(2R)-2,3-二氟丙基]吡唑-4-基]胺基]吡咪-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-[rel-(2S)-2,3-二氟丙

基]吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[3-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[[5-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[[1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[[1-(3,3-二氟丙基)-3-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-3-[[1-(3,3-二氟丙基)-5-甲基-吡唑-4-基]胺基]-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(3-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(3-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-3-[(5-甲基-1-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-基)胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[3-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

5-環丙基-6-(1-甲基苯并咪唑-4-基)-3-[[5-甲基-1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]胺基]吡啉-2-甲醯胺，

及其藥學上可接受的鹽。

【請求項14】如請求項1至13中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於作為藥物使用。

【請求項15】 一種藥物組成物，其包含如請求項1至13中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，視需要與藥學上可接受的輔助劑、稀釋劑或載體混

合。

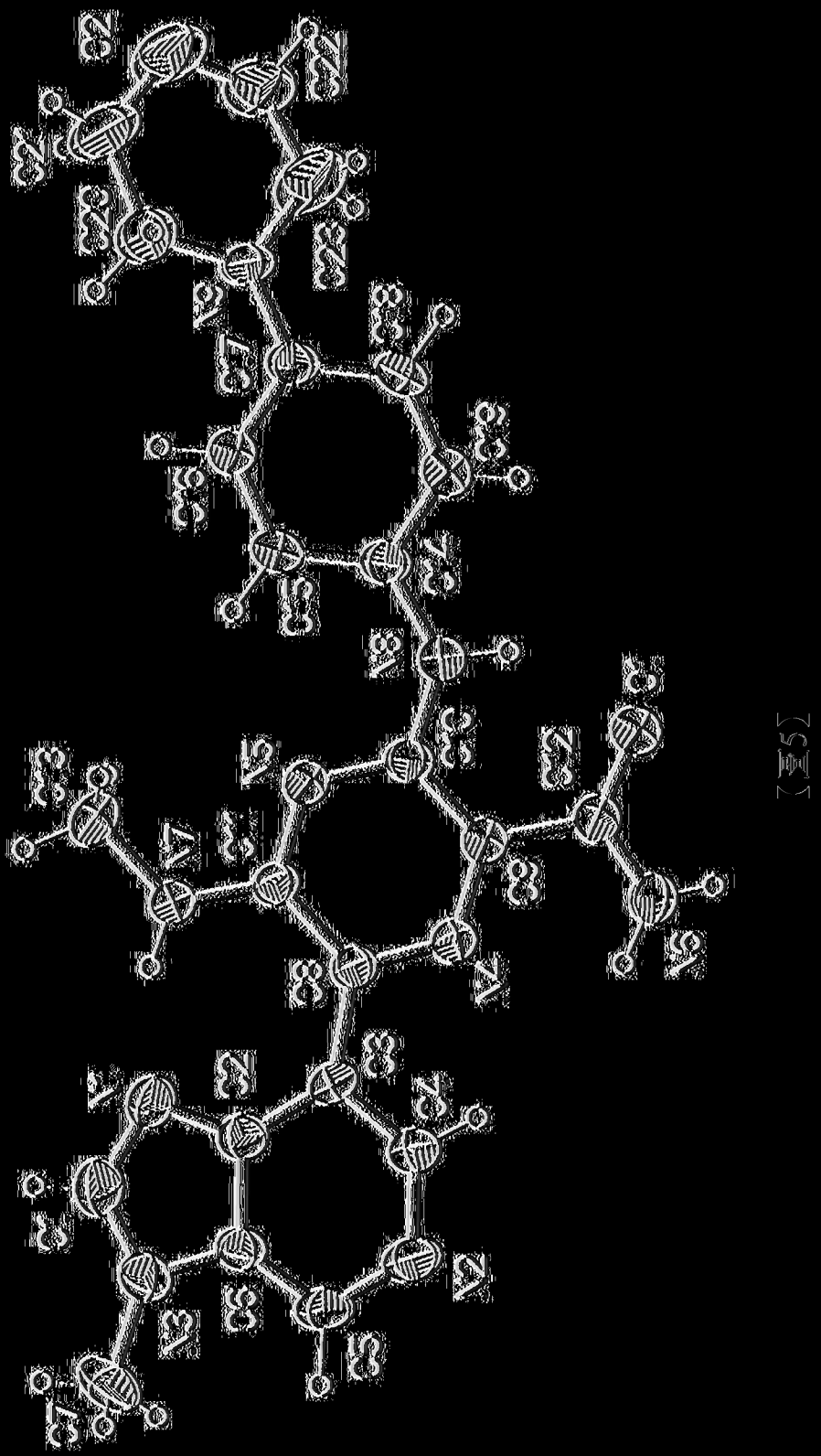
【請求項16】如請求項1至13中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於作為藥物使用。

【請求項17】如請求項1至13中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在治療癌症中使用。

【請求項18】 一種如請求項1至13中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽在製造用於治療癌症的藥物中之用途。

【請求項19】一種在患有癌症的患者中治療所述癌症之方法，該方法包括向所述患者投與治療有效量的如請求項1-13中任一項所述之式 **(I) 的**化合物。

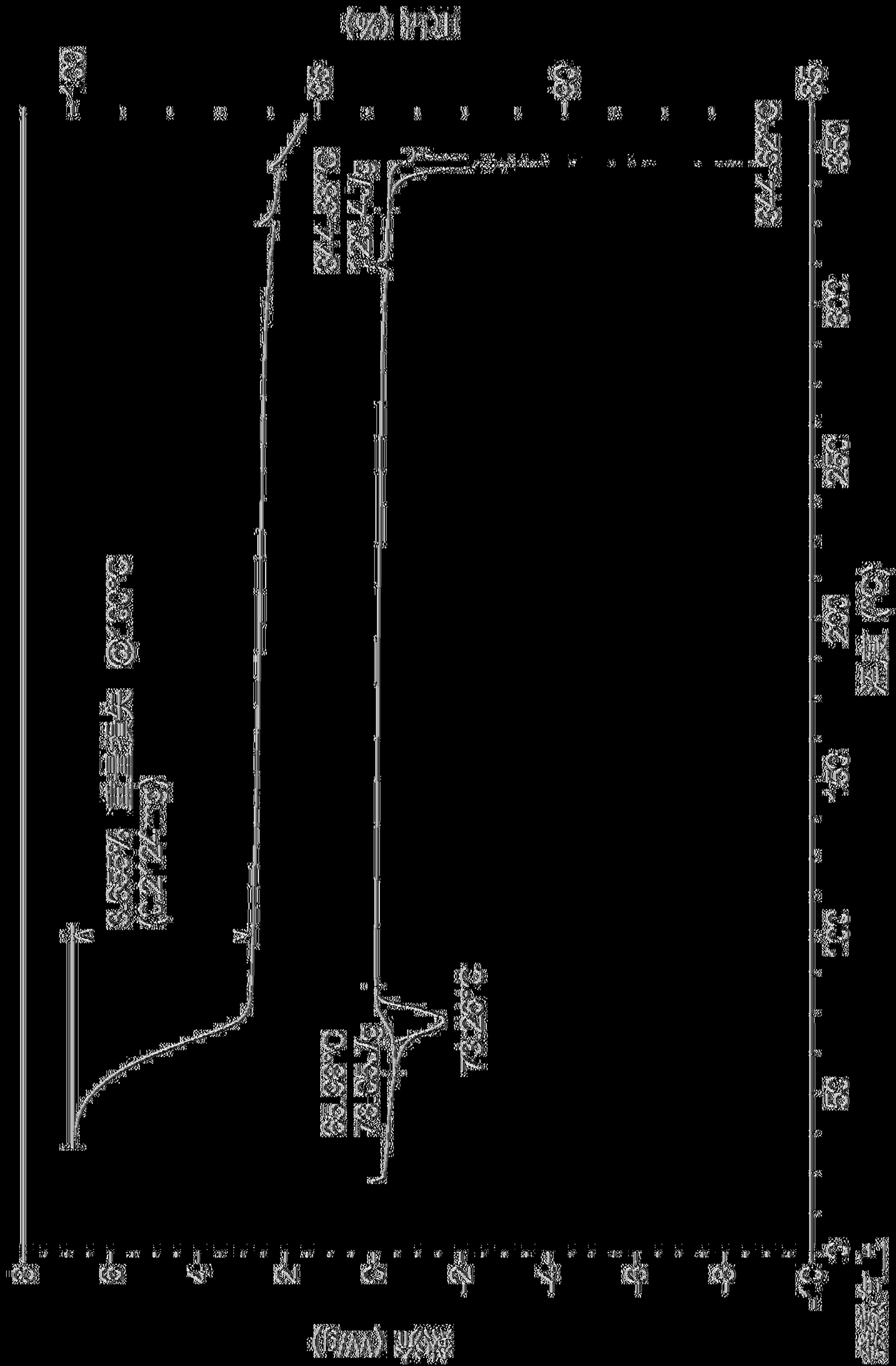
# (發明圖式)



[式5]

圖 6

(%) 開口
(MPa) 應力
(%) 應變




【圖9】

圖 12

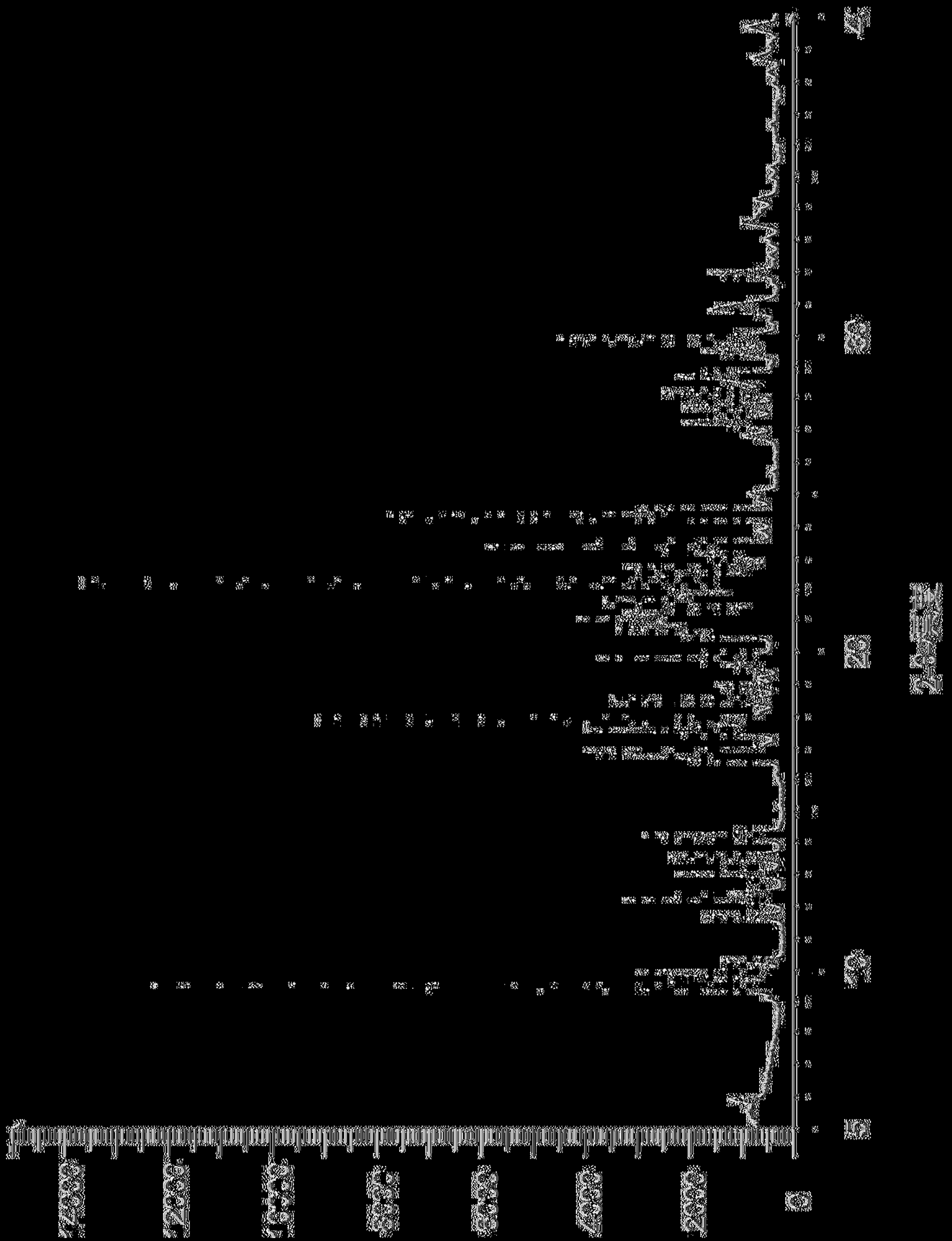
圖 5

【圖2】

圖 2-5

圖 23

圖24



【圖25】

(92)
(26)