



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I771319 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：106130806

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 08 日

(51)Int. Cl.：

*C07D471/04 (2006.01)**C07D519/00 (2006.01)**A61K31/437 (2006.01)**A61K31/47 (2006.01)**A61K31/497 (2006.01)**A61K31/5377(2006.01)**A61K31/55 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/09/09

美國

62/385,584

(71)申請人：美商英塞特公司 (美國) INCYTE CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：維克洛金 奧利格 VECHORKIN, OLEG (UA)；潘 淳 PAN, JUN (US)；劉愷 LIU, KAI (CN)；蘇克斯基 亞歷山德 SOKOLSKY, ALEXANDER (US)；王安來 WANG, ANLAI (CN)；葉 海芬 YE, HAI FEN (US)；葉欽達 YE, QINDA (CN)；姚 文清 YAO, WENQING (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 02/50073A1

審查人員：陳世芹

申請專利範圍項數：44 項 圖式數：0 共 354 頁

(54)名稱

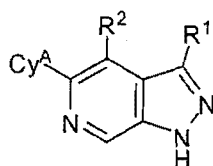
吡唑并吡啶化合物及其用途

(57)摘要

本文揭示了式(I)化合物、使用該等化合物抑制 HPK1 活性之方法及包含該等化合物之醫藥組合物。該等化合物可用於治療、預防或改善與 HPK1 活性相關之疾病或病症，例如癌症。

Disclosed are compounds of Formula (I), methods of using the compounds for inhibiting HPK1 activity and pharmaceutical compositions comprising such compounds. The compounds are useful in treating, preventing or ameliorating diseases or disorders associated with HPK1 activity such as cancer.

特徵化學式：



I

I771319

【發明摘要】

【中文發明名稱】吡唑并吡啶化合物及其用途

【英文發明名稱】PYRAZOLOPYRIDINE COMPOUNDS AND USES THEREOF

【中文】

本文揭示了式(I)化合物、使用該等化合物抑制 HPK1 活性之方法及包含該等化合物之醫藥組合物。該等化合物可用於治療、預防或改善與 HPK1 活性相關之疾病或病症，例如癌症。

【英文】

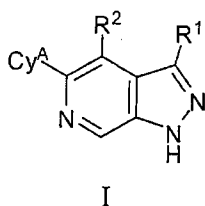
Disclosed are compounds of Formula (I), methods of using the compounds for inhibiting HPK1 activity and pharmaceutical compositions comprising such compounds. The compounds are useful in treating, preventing or ameliorating diseases or disorders associated with HPK1 activity such as cancer.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】吡唑并吡啶化合物及其用途

【英文發明名稱】PYRAZOLOPYRIDINE COMPOUNDS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明提供化合物以及其組合物及使用方法。該等化合物調節造血祖細胞激酶 1 (HPK1)活性並且可用於治療包括癌症在內之各種疾病。

【先前技術】

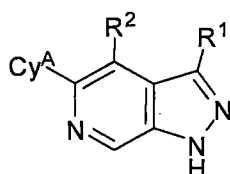
【0002】 最初自造血祖細胞細胞選殖之造血祖細胞激酶 1 (HPK1)係 MAP 激酶激酶激酶激酶(MAP4K)家族之成員，其包括 MAP4K1/HPK1、MAP4K2/GCK、MAP4K3/GLK、MAP4K4/HGK、MAP4K5/KHS 及 MAP4K6/MINK (Hu, M.C.等，Genes Dev, 1996. 10(18)：第 2251-64 頁)。HPK1 由於主要在造血細胞(例如 T 細胞、B 細胞、巨噬細胞、樹突細胞、嗜中性球及肥大細胞)中表現而倍受關注(Hu, M.C.等，Genes Dev, 1996. 10(18)：第 2251-64 頁；Kiefer, F.等，EMBO J, 1996. 15(24)：第 7013-25 頁)。已顯示，在激活 T 細胞受體(TCR) (Liou, J.等，Immunity, 2000. 12(4)：第 399-408 頁)、B 細胞受體(BCR) (Liou, J.等，Immunity, 2000. 12(4)：第 399-408 頁)、轉變生長因子受體(TGF- β R) (Wang, W.等，J Biol Chem, 1997. 272(36)：第 22771-5 頁；Zhou, G.等，J Biol Chem, 1999. 274(19)：第 13133-8 頁)或 G_s 偶聯 PGE₂ 受體(EP2 及 EP4) (Ikegami, R.等，J Immunol, 2001. 166(7)：第 4689-96 頁)後，誘導 HPK1 激酶活性。因此，HPK1 調控各種免疫細胞之多種功能。

【0003】 HPK1 在調控各種免疫細胞之功能中係重要的，且其參與自體免疫疾病及抗腫瘤免疫性(Shui, J.W.等，Nat Immunol, 2007. 8(1)：第 84-91 頁；Wang, X.等，J Biol Chem, 2012. 287(14)：第 11037-48 頁)。HPK1 敲除小鼠更易於誘導實驗性自體免疫腦脊髓炎(EAE) (Shui, J.W.等，Nat Immunol, 2007. 8(1)：第 84-91

頁)。在人類中，HPK1 在牛皮癬關節炎患者之末梢血單核細胞或全身性紅斑狼瘡(SLE)患者之 T 細胞中下調(Batliwalla, F.M.等, Mol Med, 2005. 11(1-12): 第 21-9 頁)。彼等觀察表明，HPK1 活性減弱可有助於患者之自體免疫性。此外，HPK1 亦可經由 T 細胞依賴性機制控制抗腫瘤免疫性。在產生 PGE2 之路易士(Lewis)肺癌腫瘤模型中，與野生型小鼠相比，腫瘤在 HPK1 敲除小鼠中之發育顯著更慢(參見 US 2007/0087988)。另外，已顯示 HPK1 缺陷型 T 細胞之過繼性轉移在控制腫瘤生長及轉移中比野生型 T 細胞更有效(Alzabin, S.等, Cancer Immunol Immunother, 2010. 59(3): 第 419-29 頁)。類似地，與野生型 BMDC 相比，來自 HPK1 敲除小鼠之 BMDC 更有效地發動 T 細胞反應以根除路易士肺癌(Alzabin, S.等, J Immunol, 2009. 182(10): 第 6187-94 頁)。該等數據結合 HPK1 在造血細胞中之限制表現及對免疫細胞之正常發育無影響表明，HPK1 可以係用於增強抗腫瘤免疫性之優良藥物靶標。因此，需要調節 HPK1 活性之新化合物。

【發明內容】

【0004】 本發明尤其提供式(I)化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中組成變量定義在本文中。

【0005】 本發明另外提供包含本發明之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物。

【0006】 本發明另外提供抑制 HPK1 活性之方法，其包括向個體投與本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0007】 本發明另外提供治療患者之疾病或病症之方法，其包括向患者投與治療有效量之本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

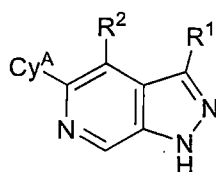
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

化合物

【0008】 本發明提供式(I)化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 選自 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^1 選自 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基，其中每一 4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該等 N 及 S 視情況經氧化；其中 5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該等 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^A 係視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代之 C_{6-10} 芳基；

R^2 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員

雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基、5至10員雜芳基-C₁₋₃伸烷基、鹵基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、C(O)R^{b7}、C(O)NR^{c7}R^{d7}、C(O)OR^{a7}、NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(O)R^{b7}、NR^{c7}C(O)OR^{a7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}、S(O)R^{b7}、S(O)NR^{c7}R^{d7}、S(O)₂R^{b7}及S(O)₂NR^{c7}R^{d7}；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4至10員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及5至10員雜芳基-C₁₋₃伸烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R³⁰之取代基取代；各R¹⁰獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4至10員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基、5至10員雜芳基-C₁₋₃伸烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NOR^{a1})R^{b1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}及S(O)₂NR^{c1}R^{d1}；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4至10員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及5至10員雜芳基-C₁₋₃伸烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹¹之取代基取代；

或兩個R¹⁰取代基與其所連接之碳原子一起形成螺3至7員雜環烷基環或螺C₃₋₆環烷基環；其中每一螺3至7員雜環烷基環具有至少一個成環碳原子及1、2或3個獨立地選自N、O及S之成環雜原子；其中每一螺3至7員雜環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該等螺3至7員雜環烷基環及螺C₃₋₆環烷基環各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹¹之取代基取代；

各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；各 R^{12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、鹵基、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $C(=NOR^{a2})R^{b2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至

10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

或 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、

$S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；或兩個 R^{21} 取代基與其所連接之碳原子一起形成螺 C_{3-7} 環烷基環；其中該螺 C_{3-7} 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該螺 C_{3-7} 環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}S(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜

芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{30} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、鹵基、CN、 OR^{a8} 、 SR^{a8} 、 $C(O)R^{b8}$ 、 $C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(O)OR^{a8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}C(O)OR^{a8}$ 、 $NR^{c8}S(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(O)_2R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)R^{b8}$ 、 $S(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)_2R^{b8}$ 及 $S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^a 及 R^c 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^c 及 R^d 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代之 4 至 10 員雜環烷基；

各 R^b 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^e 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c1} 及 R^{d1} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b1} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{e1} 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b2} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、

C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5至10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R²¹之取代基取代；

各R^{e2}獨立地選自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆烷基)胺基磺醯基；

各R^{a3}、R^{c3}及R^{d3}獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₆環烷基、苯基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、苯基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹²之取代基取代；

或連接至同一N原子之任一R^{c3}及R^{d3}與其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自R¹²之取代基取代之4、5、6或7員雜環烷基；

各R^{b3}獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₆環烷基、苯基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、苯基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹²之取代基取代；

各R^{a4}、R^{c4}及R^{d4}獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₆環烷基、苯基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、苯基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R²²之取代基取代；

或連接至同一N原子之任一R^{c4}及R^{d4}與其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自R²²之取代基取代之4、5、6或7員雜環烷基；

各R^{b4}獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₆環烷基、苯基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆

炔基、C₃₋₆環烷基、苯基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R²²之取代基取代；

各R^{a5}、R^{c5}及R^{d5}獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^g之取代基取代；

各R^{b5}獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^g之取代基取代；

各R^{a6}、R^{c6}及R^{d6}獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^g之取代基取代；

各R^{b6}獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^g之取代基取代；

各R^{a7}、R^{c7}及R^{d7}獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5至10員雜芳基；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5至10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R³⁰之取代基取代；

或連接至同一N原子之任一R^{c7}及R^{d7}與其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自R³⁰之取代基取代之4、5、6或7員雜環烷基；

各R^{b7}獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5至10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R³⁰之取代基取代；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c8} 及 R^{d8} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b8} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

各 R^g 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 伸烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、 H_2N - C_{1-3} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基羰基胺基；

條件係

- 1) R^1 並非 CH_3 ；
- 2) R^b 並非未經取代或經取代之六氫吡啶；
- 3) R^b 並非未經取代或經取代之丙基；
- 4) 在 R^b 係苯基時，則 R^{10} 並非吡咯啉-1-基甲基；且

5) 在 Cy^A 係苯基或鹵代-苯基時，則 R^b 並非環丙基及環戊基。

【0009】 在一些實施例中， Cy^A 係視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代之 C_{6-10} 芳基。

【0010】 在一些實施例中， Cy^A 係視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代之苯基。在一些實施例中， Cy^A 係視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代之苯基。

【0011】 在一些實施例中， Cy^A 係視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代之苯基；其中 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基視情況與其所連接之原子一起形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中每一稠合 C_{3-7} 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0012】 在一些實施例中，各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；或 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中每一稠合 C_{3-7} 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0013】 在一些實施例中，各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 O 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；或 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中每一稠合 C_{3-7} 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0014】 在一些實施例中，各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 及 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；或 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中每一稠合 C_{3-7} 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0015】 在一些實施例中，各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 個

$\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；或 Cy^{A} 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中每一稠合 C_{3-7} 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0016】 在一些實施例中，各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、鹵基、4 至 10 員雜環烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 $\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 及 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基及 4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；或 Cy^{A} 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0017】 在一些實施例中，各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、鹵基及 $\text{OR}^{\text{a}2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；或 Cy^{A} 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0018】 在一些實施例中，各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、4 至 10 員雜環烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基及鹵基；其中該等 C_{1-6} 烷基、4 至 10 員雜環烷基及 4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；或 Cy^{A} 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基與其所連接之原子一起

形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0019】 在一些實施例中，各 R^{20} 獨立地選自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，各 R^{21} 獨立地選自 4 至 10 員雜環烷基或 $NR^{c4}R^{d4}$ 。在一些實施例中，各 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{20} 係 $CH_2-NH(C_{1-6}$ 烷基)、4 至 6 員雜環烷基、 CH_2 -(4 至 6 員雜環烷基)。在一些實施例中， R^{20} 係 CH_2NHCH_3 、 CH_2NH (異丙基)、 CH_2 -氮雜環丁基、 $CH_2NH(CH_2)CH_3$ 或 $CH(CH_3)(NHCH_3)$ 。

【0020】 在一些實施例中， R^{20} 係鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $CH_2-NH(C_{1-6}$ 烷基)、4 至 6 員雜環烷基或 CH_2 -(4 至 6 員雜環烷基)。在一些實施例中， R^{20} 係氟、甲基、三氟甲基、 CH_2NHCH_3 、 CH_2NH (異丙基)、 CH_2 -氮雜環丁基、 $CH_2NH(CH_2)CH_3$ 或 $CH(CH_3)(NHCH_3)$ 。

【0021】 在一些實施例中，各 R^{20} 獨立地選自甲基、三氟甲基、環丙基，其經以下基團取代：甲胺、氟、氯、羥基、甲氧基、乙氧基、 $C(O)NH(CH_2)_2OCH_3$ 、 CO -(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)、 $NHC(O)$ -環丁基、 $NHC(O)$ -苄基、甲基胺基、二甲基胺基、 $NHC(O)CH_2$ -(吡咯啉-1-基)、 $NHC(O)$ -(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)、 $NH(CO)CH_2$ -(環戊基)、 $NHC(O)CH_2$ -(吡啶-3-基)、 $NHC(O)CH_2$ -(7-氮雜二環[2.2.1]庚-7-基)、 $NHC(O)$ -(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)、 $NHC(O)CH(CH_3)$ -(吡咯啉-1-基)、 $NHC(O)NH(CH_2)_2OCH_3$ 、 $NHC(O)CH_2$ -(氮雜環丁-1-基)、 $NHC(O)CH_2$ -(3,3-二甲基氮雜環丁-1-基)、 $NHC(O)O$ -(1-甲基六氫吡啶-4-基)、 $NHC(O)CH_2$ -(二甲基胺基)、 $NHC(O)CH_2$ -((1*R*,4*S*)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)、 $NHC(O)(CH_2)_2$ -(二甲基胺基)、 $NHC(O)CH_2CN$ 、(甲基胺基)甲基、氮雜環丁-1-基甲基、 CH_2NH -(四氫-2*H*-吡喃-4-基)、(異丙基胺基)甲基、環丁基- $NHCH(CH_3)_2$ 、(甲基胺基)乙基、 $(CH_2)_2NH$ -(四氫-2*H*-吡喃-4-基)、 $(CH_2)_2NH$ -(1-異丙基氮雜環丁-3-基)、 OCH_2 -(氮

雜環丁-2-基)、四氫-2*H*-哌喃-4-基氧基、OCH₂-(吡啶-4-基)、OC(O)N(CH₃)₂、OC(O)-(嗎啉-4-基)、CH₂NH-(吡啶-5-基)、CH₂NH-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)、CH₂NH(CH₂)₂OH、CH₂NH-環丙基、(3-甲氧基六氫吡啶-1-基)甲基、(乙基胺基)甲基、吡咯啶-1-基甲基、3-甲氧基氮雜環丁-1-基)甲基、吡咯啶-2-基、1-甲基吡咯啶-2-基、六氫吡啶-2-基、CH₂NHCH₂CF₃、CH₂NH-(3-環丁-1-醇)、(1-吡咯啶-3-醇)甲基、CH₂NHCH₂C(CH₃)₂OH、CH₂NHCH₂-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)、CH₂NHCH₂-(噁唑-4-基)、CH₂NHCH₂CN、CH(CH₃)NH(CH₃)、CH₂NHC(O)CH₃、CH₂NHC(O)O(CH₃)、二氟甲氧基、氟基甲基、胺基甲基、(羥基)甲基、胺基、CH₂(3,3-二甲基氮雜環丁-1-基)、CH₂NH-(3-甲氧基環丁基)、CH₂NHCH₂-(1-甲基環丙基)及嗎啉基。

【0022】 在一些實施例中，各 R²⁰ 獨立地選自甲基、三氟甲基、環丙基，其經以下基團取代：甲胺、氟、氯、羥基、甲氧基及乙氧基。舉例而言，各 R²⁰ 獨立地係甲氧基或氟。

【0023】 在一些實施例中，Cy^A 選自 2-氟-6-甲氧基苯基、1-[1-(3-氟-5-苯基)環丙基]甲胺、2,6-二氟苯基、2,6-二甲基苯基、2,4,6-三氟苯基、2-氯-6-氟苯基、1-羥基-3,5-二氟-苯-4-基、2-氟-6-甲基苯基、2-乙氧基-6-氟苯基、2-氯-6-甲氧基苯基及 2-氟-6-(三氟甲基)苯基。

【0024】 在一些實施例中，R¹ 選自 Cy¹、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)₂R^b、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d 及 S(O)₂NR^cR^d；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代。

【0025】 在一些實施例中，R¹ 選自 Cy¹、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、OR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b 及

$\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0026】 在一些實施例中， R^1 選自 Cy^1 、 C_{2-6} 烯基、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 NR^cR^d 及 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ；其中該 C_{2-6} 烯基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0027】 在一些實施例中， R^1 選自 Cy^1 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 NR^cR^d 及 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 。在一些實施例中， R^1 選自苯基、吡啶基、吡唑基、噻唑基、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 及 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ；其中該等苯基、吡啶基、吡唑基及噻唑基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0028】 在一些實施例中：

各 R^c 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^d 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{6-10} 芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；且

各 R^b 獨立地選自 7 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 7 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0029】 在一些實施例中：

各 R^c 係 H ；

各 R^d 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{6-10} 芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；且

各 R^b 獨立地選自 7 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 7 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0030】 在一些實施例中， R^1 係 $NR^cC(O)R^b$ 。舉例而言， R^c 可為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 鹵烷基；其中 R^c 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；且 R^b 可選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中 R^b 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。在某些實施例中， R^c 係 H 或 C_{1-6} 烷基；且 R^b 選自 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。在某些實施例中， R^c 係 H；且 R^b 選自 4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0031】 在某些實施例中， R^1 係 Cy^1 。在某些實施例中， Cy^1 選自 4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基，其中每一 4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該等 N 及 S 視情況經氧化；其中 5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該等 4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0032】 在一些實施例中， Cy^1 係噻唑基、異噻唑基、六氫吡嗪酮基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、六氫吡嗪基、苯基、吡唑基、吡啶基、咪唑基或嘧啶基；其各自視情況具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基。

【0033】 在一些實施例中， Cy^1 係視情況具有 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{10} 之取代基之吡啶基。在一些實施例中， Cy^1 係視情況具有 1 個獨立地選自 R^{10} 之取代基之吡啶基。在一些實施例中， R^{10} 係 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， Cy^1 係視情況經 C_{1-6} 烷基(例如，甲基或乙基)取代之吡啶基。在一些實施例中， Cy^1 係 1-甲基-1*H*-吡啶-4-基。在一些實施例中， Cy^1 係 1-乙基-1*H*-吡啶-4-基。

【0034】 在某些實施例中， Cy^1 係噻唑基、異噻唑基、六氫吡嗪酮基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、六氫吡嗪基或苯基；其各自視情況具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基。

【0035】 在某些實施例中， R^1 係 $C(O)NR^cR^d$ 。在某些實施例中， R^c 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中 R^c 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；且 R^d 選自 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中 R^d 之該等 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。在某些實施例中， R^c 係 H；且 R^d 係視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代之 C_{6-10} 芳基。

【0036】 在某些實施例中， R^1 係 NR^cR^d 。在某些實施例中， R^c 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中 R^c 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；且 R^d 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中 R^d 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。在某些實施例中， R^c 係 H；且 R^d 係視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代之 C_{1-6} 烷基。

【0037】 在某些實施例中，各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵

基、CN、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}及S(O)₂NR^{c1}R^{d1}；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5至10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹¹之取代基取代。

【0038】 在某些實施例中，各R¹⁰獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、鹵基、CN、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}及NR^{c1}C(O)R^{b1}；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5至10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹¹之取代基取代。

【0039】 在一些實施例中，各R¹⁰獨立地選自C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、鹵基、CN、OR^{a1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}及NR^{c1}R^{d1}；其中該等C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5至10員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立地選自R¹¹之取代基取代。

【0040】 在某些實施例中，各R¹⁰獨立地選自C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、鹵基、CN及OR^{a1}；其中該等C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5至10員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立地選自R¹¹之取代基取代。

【0041】 在一些實施例中，各R¹¹獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4至10員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基、5至10員雜芳基-C₁₋₃伸烷基、鹵基、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}及NR^{c3}C(O)OR^{a3}；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆

烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4至10員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及5至10員雜芳基-C₁₋₃伸烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹²之取代基取代。

【0042】 在一些實施例中，各R¹¹獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、鹵基、CN、OR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、NR^{c3}R^{d3}及NR^{c3}C(O)R^{b3}；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5至10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹²之取代基取代。

【0043】 在一些實施例中，各R¹¹獨立地選自C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、鹵基、CN、OR^{a3}、C(O)OR^{a3}；其中該等C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基及5至10員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立地選自R¹²之取代基取代。

【0044】 在一些實施例中，各R¹⁰獨立地選自甲基、溴基、氟基、CN、乙基、甲氧基、4-嗎啉基、3-側氧基六氫吡嗪-1-基、4-甲基六氫吡嗪-1-基、4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基、4-乙基六氫吡嗪-1-基、3-側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡嗪-1-基、4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基、六氫吡嗪-1-基、4-異丙基六氫吡嗪-1-基、4-環丙基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基、4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基、4-溴-苯基、4-氟基苯基、4-吡啶基、甲基胺基羰基、異丙基胺基羰基、3-羥基吡咯啉-1-基、3-甲氧基六氫吡啶-1-基、1-甲基六氫吡啶-4-基、乙基甲基胺基、環丙基、乙基、2-氟基苯基、四氫-2H-哌喃-4-基、氮雜環丁-3-基、羥基乙基、4-甲氧基六氫吡啶-1-基、3-氟吡咯啉-1-基、4-甲基羰基六氫吡嗪-1-基及4-羥基六氫吡啶-1-基、4-甲氧基羰基六氫吡嗪-1-基、胺基、2-羥基丙基胺基、(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基胺基及3-氟基環戊基胺基。

【0045】 在某些實施例中，各 R^{10} 獨立地選自甲基、溴基、氟基、CN、乙基、甲氧基、4-嗎啉基、3-側氧基六氫吡嗪-1-基、4-甲基六氫吡嗪-1-基、4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基、4-乙基六氫吡嗪-1-基、3-側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡嗪-1-基、4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基、六氫吡嗪-1-基、4-異丙基六氫吡嗪-1-基、4-環丙基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基、4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基、4-溴-苯基、4-氟基苯基及 4-吡啶基。

【0046】 在某些實施例中， R^2 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 OR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 及 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{30} 之取代基取代。

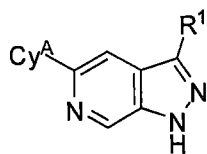
【0047】 在某些實施例中， R^2 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 OR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 及 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{30} 之取代基取代。

【0048】 在某些實施例中， R^2 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及鹵基。

【0049】 在某些實施例中， R^2 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基及 OR^{a7} 。

【0050】 在某些實施例中， R^2 係 H。

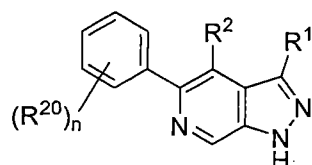
【0051】 在一些實施例中，本文提供具有式 II 之化合物：



(II)

其中 Cy^A 及 R^1 係如本文所闡述，或其醫藥學上可接受之鹽。

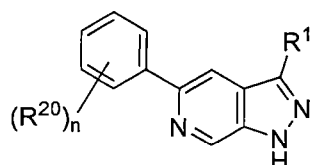
【0052】 在一些實施例中，本文提供具有式 III 之化合物：



(III)

其中 n 係 1、2、3 或 4；且 R^1 、 R^2 及 R^{20} 係如本文所闡述；或其醫藥學上可接受之鹽。

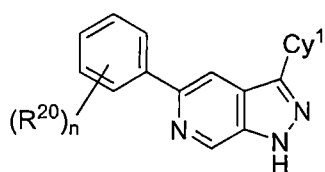
【0053】 在一些實施例中，本文提供具有式 IV 之化合物：



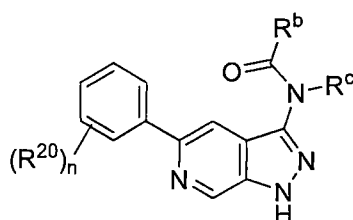
(IV)

其中 n 係 1、2、3 或 4；且 R^1 及 R^{20} 係如本文所闡述；或其醫藥學上可接受之鹽。

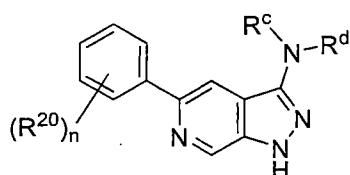
【0054】 在一些實施例中，本文提供具有式 Va、式 Vb、式 Vc 或式 Vd 之化合物：



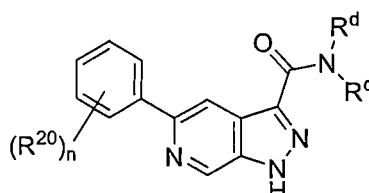
(Va)，



(Vb)，



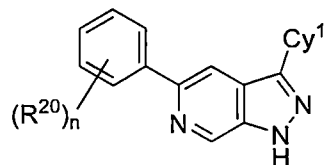
(Vc)，或



(Vd)，

其中 n 係 1、2、3 或 4；且 R^{20} 、 Cy^1 、 R^b 、 R^c 及 R^d 係如本文所闡述；或其醫藥學上可接受之鹽。

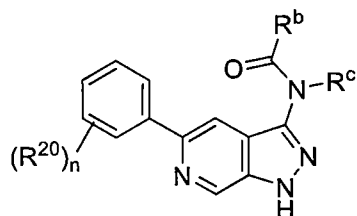
【0055】 在一些實施例中，本文提供具有式 Va 之化合物：



(Va)，

其中 n 係 1、2、3 或 4；且 R^{20} 及 Cy^1 係如本文所闡述；或其醫藥學上可接受之鹽。

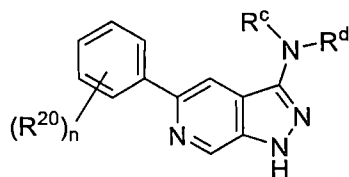
【0056】 在一些實施例中，本文提供具有式 Vb 之化合物：



(Vb)，

其中 n 係 1、2、3 或 4；且 R^{20} 、 R^b 及 R^c 係如本文所闡述；或其醫藥學上可接受之鹽。

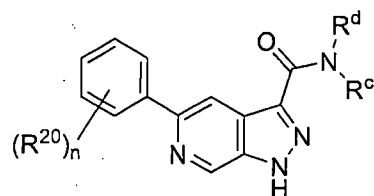
【0057】 在一些實施例中，本文提供具有式 Vc 之化合物：



(Vc)，

其中 n 係 1、2、3 或 4；且 R^{20} 、 R^c 及 R^d 係如本文所闡述；或其醫藥學上可接受之鹽。

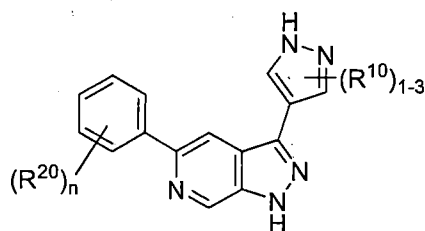
【0058】 在一些實施例中，本文提供具有式 Vd 之化合物：



(Vd),

其中 n 係 1、2、3 或 4；且 R^{20} 、 R^c 及 R^d 係如本文所闡述；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0059】 在一些實施例中，本文提供具有式 Va1 之化合物：



(Va1)

其中 n 係 1、2、3 或 4；且 R^{20} 及 R^{10} 係如本文所闡述；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0060】 在一些實施例中，式 III、式 IV、式 Va、式 Vb、式 Vc、式 Vd 及式 Va1 之 n 係 2。在一些實施例中，式 III、式 IV、式 Va、式 Vb、式 Vc 及式 Vd 之 n 係 2。

【0061】 在一些實施例中，式 III、式 IV、式 Va、式 Vb、式 Vc、式 Vd 及式 Va1 之 n 係 1。在一些實施例中，式 III、式 IV、式 Va、式 Vb、式 Vc 及式 Vd 之 n 係 1。

【0062】 在一些實施例中，式 III、式 IV、式 Va、式 Vb、式 Vc、式 Vd 及式 Va1 之 n 係 3。在一些實施例中，式 III、式 IV、式 Va、式 Vb、式 Vc 及式 Vd 之 n 係 3。

【0063】 在一些實施例中，式 III、式 IV、式 Va、式 Vb、式 Vc、式 Vd 及式 Va1 之 n 係 4。

【0064】 在一些實施例中，式 III、式 IV、式 Va、式 Vb、式 Vc 及式 Vd 之各 R^{20} 獨立地係甲氧基或氟。在一些實施例中，式 III、式 IV、式 Va、式 Vb、式 Vc、式 Vd 及式 Va1 之各 R^{20} 獨立地係甲氧基或氟。

【0065】 在一些實施例中，本文所述之任一式之一或多個氫經氖替代或取代。

【0066】 在一些實施例中：

R^1 選自 Cy^1 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$ ；其中該等 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^1 選自 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基，其中每一 4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該等 N 及 S 視情況經氧化；其中 5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該等 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^A 係視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代之 C_{6-10} 芳基；

R^2 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、CN、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 及 $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔

基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4至10員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及5至10員雜芳基-C₁₋₃伸烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R³⁰之取代基取代；各R¹⁰獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、6至10員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基、5至10員雜芳基-C₁₋₃伸烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NOR^{a1})R^{b1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}及S(O)₂NR^{c1}R^{d1}；其中該等C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、6至10員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及5至10員雜芳基-C₁₋₃伸烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹¹之取代基取代；

或兩個R¹⁰取代基與其所連接之碳原子一起形成螺3至7員雜環烷基環或螺C₃₋₆環烷基環；其中每一螺3至7員雜環烷基環具有至少一個成環碳原子及1、2或3個獨立地選自N、O及S之成環雜原子；其中每一螺3至7員雜環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該等螺3至7員雜環烷基環及螺C₃₋₆環烷基環各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹¹之取代基取代；

各R¹¹獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4至10員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基、5至10員雜芳基-C₁₋₃伸烷基、鹵基、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、

$S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；各 R^{12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、鹵基、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $C(=NOR^{a2})R^{b2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

或 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b4}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b4}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；或兩個 R^{21} 取代基與其所連接之碳原子一起形成螺 C_{3-7} 環烷基環；其中該螺 C_{3-7} 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該螺 C_{3-7} 環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c6}\text{R}^{d6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a6}$ 、 $\text{NR}^{c6}\text{R}^{d6}$ 、 $\text{NR}^{c6}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b6}$ 、 $\text{NR}^{c6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a6}$ 、 $\text{NR}^{c6}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b6}$ 、 $\text{NR}^{c6}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b6}$ 、 $\text{NR}^{c6}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c6}\text{R}^{d6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c6}\text{R}^{d6}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b6}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c6}\text{R}^{d6}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{30} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a8} 、 SR^{a8} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b8}$ 、 C

(O)NR^{c8}R^{d8}、C(O)OR^{a8}、NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(O)R^{b8}、NR^{c8}C(O)OR^{a8}、NR^{c8}S(O)R^{b8}、NR^{c8}S(O)₂R^{b8}、NR^{c8}S(O)₂NR^{c8}R^{d8}、S(O)R^{b8}、S(O)NR^{c8}R^{d8}、S(O)₂R^{b8}及S(O)₂NR^{c8}R^{d8}；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^a 及 R^c 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^c 及 R^d 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代之 4 至 10 員雜環烷基；

各 R^b 獨立地選自 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、7 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、7 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

各 R^e 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{al}、R^{cl} 及 R^{dl} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C₁₋₆

烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4至10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5至10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

或連接至同一N原子之任一 R^{c1} 及 R^{d1} 與其所連接之N原子一起形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代之4、5、6或7員雜環烷基；

各 R^{b1} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4至10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5至10員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4至10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5至10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{e1} 獨立地選自H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4至10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5至10員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4至10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5至10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

或連接至同一N原子之任一 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所連接之N原子一起形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代之4、5、6或7員雜環烷基；

各 R^{b2} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4至10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5至10員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4至10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5至10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{e2} 獨立地選自H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c3} 及 R^{d3} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b3} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{a5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b5} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b6} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{30} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c7} 及 R^{d7} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{30} 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b7} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c8} 及 R^{d8} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b8} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}

炔基、C₃₋₆環烷基、苯基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^g之取代基取代；且

各R^g獨立地選自OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₂伸烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷氧基、HO-C₁₋₃烷氧基、HO-C₁₋₃烷基、氰基-C₁₋₃烷基、H₂N-C₁₋₃烷基、胺基、C₁₋₆烷基胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基、硫基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亞磺醯基、C₁₋₆烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷基羰基胺基、C₁₋₆烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₆烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C₁₋₆烷基胺基羰基胺基及二(C₁₋₆烷基)胺基羰基胺基。

【0067】 在一些實施例中：

R¹選自Cy¹、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b及NR^cC(O)OR^a；其中該等C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹⁰之取代基取代；

Cy¹選自C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5至10員雜芳基，其中每一4至10員雜環烷基及5至10員雜芳基具有至少一個成環碳原子及1、2、3或4個獨立地選自N、O及S之成環雜原子；其中該等N及S視情況經氧化；其中5至10員雜芳基及4至10員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該等C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5至10員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹⁰之取代基取代；

Cy^A係視情況經1、2、3或4個獨立地選自R²⁰之取代基取代之C₆₋₁₀芳基；

R^2 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 及 $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{30} 之取代基取代；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 及 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ；其中該等 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、

$C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、

$NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 及 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 及 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 及 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ ；

各 R^{30} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^a 及 R^c 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{6-10} 芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、7 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、7 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{b1} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{b2} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{b3} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及苯基；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及苯基；

各 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基及苯基；

各 R^{a5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{b5} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{b6} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{30} 之取代基取代；

各 R^{b7} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{30} 之取代基取代；

各 R^g 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 伸烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-3}

烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、 H_2N - C_{1-3} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基羰基胺基。

【0068】 在一些實施例中：

R^1 選自 Cy^1 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 及 $NR^cC(O)OR^a$ ；其中該等 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^1 選自 4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基，其中每一 4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該等 N 及 S 視情況經氧化；其中 5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該等 4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^A 係視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代之 C_{6-10} 芳基；

R^2 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及鹵基；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN 及 OR^{a1} ；其中該等 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、 CN 、 OR^{a3} 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及鹵基；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基及 OR^{a2} ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及鹵基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、鹵基、 $NR^{c6}R^{d6}$ 及 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ ；

各 R^a 及 R^c 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^d 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{6-10} 芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、7 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、7 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^{a1} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{b3} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及苯基；

各 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；且

各 R^{b6} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基。

【0069】 在一些實施例中：

R^1 選自 Cy^1 、 $C(O)NR^cR^d$ 及 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ ；

Cy^1 選自 4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基，其中每一 4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該等 N 及 S 視情況經氧化；其中 5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該等 4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^A 係視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代之 C_{6-10} 芳基；

R^2 係 H；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN 及 OR^{a1} ；其中該等 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、4 至 10 員雜環烷基、鹵基、CN 及 $S(O)_2R^{b3}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基及 4 至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{12} 係 C_{1-6} 烷基；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、鹵基及 OR^{a2} ；其中該等 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 係視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；

各 R^{22} 獨立地係 $NR^{c6}R^{d6}$ ；

各 R^a 及 R^c 係 H；

各 R^d 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{6-10} 芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 7 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 7 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^{a1} 係 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a2} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{b3} 係 C_{1-6} 烷基；且

各 R^{c6} 及 R^{d6} 係 H。

【0070】 在一些實施例中：

R^1 選自 Cy^1 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 及 $NR^cC(O)OR^a$ ；其中該等 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^1 選自 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基，其中每一 4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該等 N 及 S 視情況經氧化；其中 5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代以

形成羰基；且其中該等 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^A 係視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代之 C_{6-10} 芳基；

R^2 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 及 $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{30} 之取代基取代；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 及 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ；其中該等 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$

及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 及 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

或 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 及 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 及 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 5 至 6 員雜芳基各自視情況經 1 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；各 R^{30} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^a 及 R^c 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{6-10} 芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、7 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、7 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{b1} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及 4 至 10 員雜環烷基；該等 C_{1-6} 烷基及 4 至 10 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b2} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10

員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{b3} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及苯基；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基及苯基；

各 R^{a5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{b5} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{b6} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{30} 之取代基取代；

各 R^{b7} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{30} 之取代基取代；

各 R^g 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 伸烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-3}

烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、 H_2N - C_{1-3} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羧基、 C_{1-6} 烷氧基羧基、 C_{1-6} 烷基羧基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羧基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羧基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基羧基胺基。

【0071】 在一些實施例中：

R^1 選自 Cy^1 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 及 $NR^cC(O)OR^a$ ；其中該等 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^1 選自 4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基，其中每一 4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該等 N 及 S 視情況經氧化；其中 5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羧基；且其中該等 4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^A 係視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代之 C_{6-10} 芳基；

R^2 選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基及 OR^{a7} ；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 及 $NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該等 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、 CN 、 OR^{a3} 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基及 CN ；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 及 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

或 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、 CN 、 OR^{a4} 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 及 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、鹵基、 CN 、 OR^{6a} 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 及 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ ；其中

該等 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及 5 至 6 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^g之取代基取代；

各 R^a及 R^c獨立地選自 H 及 C₁₋₆烷基；

各 R^d獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基及 C₆₋₁₀芳基；其中該等 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及 C₆₋₁₀芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰之取代基取代；

各 R^b獨立地選自 C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、7 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、7 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰之取代基取代；

各 R^{a1}、R^{c1}及 R^{d1}獨立地選自 H、C₁₋₆烷基及 C₃₋₁₀環烷基；其中該等 C₁₋₆烷基及 C₃₋₁₀環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R¹¹之取代基取代；

各 R^{a2}、R^{c2}及 R^{d2}獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基及 4 至 10 員雜環烷基；其中該等 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及 4 至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R²¹之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c2}及 R^{d2}與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b2}獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R²¹之取代基取代；

各 R^{a3}、R^{c3}及 R^{d3}獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及 C₁₋₆鹵烷基；

各 R^{b3}獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基及苯基；

各 R^{a4}、R^{c4}及 R^{d4}獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₆環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、

C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a6} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{b6} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a7} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；且

各 R^g 獨立地選自 C_{1-6} 烷基。

【0072】 在一些實施例中：

R^1 選自 Cy^1 、 C_{2-6} 烯基、 $C(O)NR^cR^d$ 及 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ ；其中該 C_{2-6} 烯基視情況經 1 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^1 選自 4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基，其中每一 4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該等 N 及 S 視情況經氧化；其中 5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該等 4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^A 係視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代之 C_{6-10} 芳基；

R^2 係 H、鹵基或 OR^{a7} ；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 及 $NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該等 C_{3-10} 環烷基、

4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、鹵基、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)OR^{a3}$ 及 $S(O)_2R^{b3}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{12} 係 C_{1-6} 烷基、鹵基或 CN；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 及 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基及 4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

或 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 係 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、 OR^{a4} 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 及 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、5 至 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、CN、 OR^{a6} 及 $NR^{c6}R^{d6}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基及 5 至 6 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^a 及 R^c 係 H；

各 R^d 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 7 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 7 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 4 至 10 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基及 4 至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b2} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{a3} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{b3} 係 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a6} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{c6} 及 R^{d6} 係 H；

各 R^{a7} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；且

各 R^g 獨立地選自 C_{1-6} 烷基。

【0073】 亦應當理解，為了清楚起見，在單獨實施例之上下文中闡述之本發明之某些特徵亦可以在單個實施例中組合提供(而若以多重依賴形式書寫，則實施例意欲經組合)。相反，為了簡潔起見，在單個實施例之上下文中闡述之本發明之各種特徵亦可以單獨提供或以任何適宜子組合提供。因此，考慮到作為式(I)化合物之實施例闡述之特徵可以以任何適宜組合經組合。

【0074】 在本說明書之各處，化合物之某些特徵以組或範圍揭示。尤其意欲該揭示內容包括該等組及範圍之成員之每一及每個個別子組合。舉例而言，術語「 C_{1-6} 烷基」尤其意欲個別地揭示(不限於)甲基、乙基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基及 C_6 烷基。

【0075】 術語「 n 員」(其中 n 係整數)通常闡述部分中成環原子之數目，其中成環原子之數目係 n 。舉例而言，六氫吡啶基係 6 員雜環烷基環之實例，吡啶基係 5 員雜芳基環之實例，吡啶基係 6 員雜芳基環之實例，且 1,2,3,4-四氫-萘係 10 員環烷基之實例。

【0076】 在本說明書之各處，可以闡述定義二價連接基團之變量。尤其意欲每一連接取代基包括連接取代基之正向及反向形式。舉例而言， $-NR(CR'R'')_n$ - 包括 $-NR(CR'R'')_n$ - 及 $-(CR'R'')_nNR-$ ，且意欲個別地揭示每一形式。在結構需要連接基團之情況下，將該基團所列表之馬庫什(Markush)變量理解為連接基團。舉例而言，若該結構需要連接基團，且該變量之馬庫什基團定義列表「烷基」或「芳基」，則可以理解，「烷基」或「芳基」分別表示連接伸烷基或伸芳基。

【0077】 術語「取代之」意指原子或原子之群組形式上替代氫作為連接至另一基團之「取代基」。除非另有說明，否則術語「取代之」係指任何取代程度，例如單-、二-、三-、四-或五取代，只要允許該取代。獨立地選擇取代基，且取代可以在任何化學上可接近之位置。應當理解，在給定原子上之取代受化合價之限制。應當理解，在給定原子上之取代產生化學穩定之分子。短語「視情況經取代」係指未經取代或經取代。術語「經取代」意指去除氫原子並由取代基替代。單個二價取代基(例如側氧基)可以替代兩個氫原子。

【0078】 術語「 C_{n-m} 」指示包括終點之範圍，其中 n 及 m 係整數並且指示碳數。實例包括 C_{1-4} 、 C_{1-6} 及諸如此類。

【0079】 單獨或與其他術語組合使用之術語「烷基」係指可以係直鏈或支鏈之飽和烴基團。術語「 C_{n-m} 烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子之烷基。烷基在形式上對應於其中一個 C-H 鍵由烷基與化合物之其餘部分之連接點替代之烷烴。在一些實施例中，烷基含有 1 至 6 個碳原子、1 至 4 個碳原子、1 至 3 個碳原子或 1 至 2 個碳原子。烷基部分之實例包括但不限於化學基團，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基；高級同系物，例如 2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基及諸如此類。

【0080】 單獨使用或與其他術語組合使用之術語「烯基」係指對應於具有一或多個碳-碳雙鍵之烷基之直鏈或支鏈烴基。烯基在形式上對應於其中一個 C-H 鍵經烯基與化合物之其餘部分之連接點替代之烯烴。術語「 C_{n-m} 烯基」係指具有 n 至 m 個碳之烯基。在一些實施例中，烯基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個或 2 至 3 個碳原子。烯基之實例包括但不限於乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及諸如此類。

【0081】 單獨使用或與其他術語組合使用之術語「炔基」係指對應於具有一或多個碳-碳三鍵之烷基之直鏈或支鏈烴基。炔基在形式上對應於其中一個 C-H

鍵經烷基與化合物之其餘部分之連接點替代之炔烴。術語「 C_{n-m} 炔基」係指具有 n 至 m 個碳之炔基。炔基之實例包括但不限於乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及諸如此類。在一些實施例中，炔基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個或 2 至 3 個碳原子。

【0082】 單獨使用或與其他術語組合使用之術語「伸烷基」係指二價烷基連接基團。伸烷基在形式上對應於其中兩個 C-H 鍵經伸烷基與化合物之其餘部分之連接點替代之烷烴。術語「 C_{n-m} 伸烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子之伸烷基。伸烷基之實例包括但不限於乙-1,2-二基、乙-1,1-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丙-1,1-二基、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、丁-1,2-二基、2-甲基-丙-1,3-二基及諸如此類。

【0083】 單獨使用或與其他術語組合使用之術語「烷氧基」係指式-O-烷基之基團，其中烷基係如上文所定義。術語「 C_{n-m} 烷氧基」係指烷基具有 n 至 m 個碳之烷氧基。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如，正丙氧基及異丙氧基)、叔丁氧基及諸如此類。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0084】 術語「胺基」係指式-NH₂之基團。

【0085】 單獨使用或與其他術語組合使用之術語「羰基」係指-C(=O)-基團，其亦可以寫為 C(O)。

【0086】 術語「氰基」或「腈」係指式-C≡N之基團，其亦可以寫為-CN。

【0087】 單獨使用或與其他術語組合使用之術語「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴及碘。在一些實施例中，「鹵基」係指選自 F、Cl 或 Br 之鹵素原子。在一些實施例中，鹵基係 F。

【0088】 如本文中所使用之術語「鹵烷基」係指其中一或多個氫原子經鹵素原子替代之烷基。術語「 C_{n-m} 鹵烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子及至少一個至

最多 $\{2(n \text{ 至 } m)+1\}$ 個可以相同或不同之鹵素原子之 C_{n-m} 烷基。在一些實施例中，鹵素原子係氟原子。在一些實施例中，鹵烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。鹵烷基之實例包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 及諸如此類。在一些實施例中，鹵烷基係氟烷基。

【0089】 單獨使用或與其他術語組合使用之術語「鹵烷氧基」係指式-O-鹵烷基之基團，其中鹵烷基係如上文所定義。術語「 C_{n-m} 鹵烷氧基」係指鹵烷基具有 n 至 m 個碳之鹵烷氧基。鹵烷氧基之實例包括三氟甲氧基及諸如此類。在一些實施例中，鹵烷氧基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0090】 術語「側氧基」係指作為二價取代基之氧原子，當連接至碳上時形成羰基，或連接至雜原子時形成亞砷或砷基，或 N -氧化物基團。在一些實施例中，雜環基可視情況由 1 或 2 個側氧基($=O$)取代基取代。

【0091】 術語「硫離子基」係指作為二價取代基之硫原子，在連接至碳時形成硫代羰基($C=S$)。

【0092】 術語「芳香族」係指具有一或多個多不飽和環之碳環或雜環，該等多不飽和環具有芳香族特徵(即，具有 $(4n+2)$ 個非定域(π)電子，其中 n 係整數)。

【0093】 單獨使用或與其他術語組合使用之術語「芳基」係指可以係單環或多環(例如，具有 2 個稠合環)之芳香族烴基團。術語「 C_{n-m} 芳基」係指具有 n 至 m 個環碳原子之芳基。芳基包括例如苯基、萘基及諸如此類。在一些實施例中，芳基具有 6 至約 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基具有 6 個碳原子。在一些實施例中，芳基具有 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基係苯基。在一些實施例中，芳基係萘基。

【0094】 單獨使用或與其他術語組合使用之術語「雜芳基」或「雜芳香族」係指具有至少一個選自硫、氧及氮之雜原子環成員之單環或多環芳香族雜環。在一些實施例中，雜芳基環具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子

環成員。在一些實施例中，雜芳基部分中之任一成環 N 可以係 N-氧化物。在一些實施例中，雜芳基具有 5 至 14 個包括碳原子在內之環原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基具有 5 至 10 個包括碳原子在內之環原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基具有 5 至 6 個環原子及 1 或 2 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基係 5 員或 6 員雜芳基環。在其他實施例中，雜芳基係 8 員、9 員或 10 員稠合二環雜芳基環。雜芳基之實例包括但不限於吡啶基(pyridinyl, pyridyl)、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、吡咯基、吡唑基、唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基(包括 1,2-、1,3-、1,4-、1,5-、1,6-、1,7-、1,8-、2,3-及上 2,6-萘啶)、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異噁唑基、咪唑并[1,2-*b*]噻唑基、嘌呤基及諸如此類。在一些實施例中，雜芳基係吡啶酮(例如，2-吡啶酮)。

【0095】 5 員雜芳基環係之具有 5 個環原子之雜芳基，其中一或多個(例如，1、2 或 3 個)環原子獨立地選自 N、O 及 S。實例性 5 員環雜芳基包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及 1,3,4-噁二唑基。

【0096】 6 員雜芳基環係具有 6 個環原子之雜芳基，其中一或多個(例如，1、2 或 3 個)環原子獨立地選自 N、O 及 S。實例性 6 員環雜芳基係吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基及嗒嗪基。

【0097】 單獨使用或與其他術語組合使用之術語「環烷基」係指非芳香族烴環系統(單環、二環或多環)，包括環化烷基及烯基。術語「C_{n-m}環烷基」係指具有 n 至 m 個環成員碳原子之環烷基。環烷基可包括單-或多環(例如，具有 2、3 或 4 個稠合環)基團及螺環。環烷基可具有 3、4、5、6 或 7 個成環碳(C₃₋₇)。在一

些實施例中，環烷基具有 3 至 6 個環成員、3 至 5 個環成員或 3 至 4 個環成員。在一些實施例中，環烷基係單環。在一些實施例中，環烷基係單環或二環。在一些實施例中，環烷基係 C_{3-6} 單環環烷基。環烷基之成環碳原子可視情況經氧化以形成側氧基或硫離子基。環烷基亦包括亞環烷基。在一些實施例中，環烷基係環丙基、環丁基、環戊基或環己基。環烷基之定義中亦包括具有一或多個與環烷基環稠合(即，具有與其共用之鍵)之芳香族環之部分，例如，環戊烷、環己烷及諸如此類之苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳香族環之環烷基可經由任何成環原子(包括稠合芳香族環之成環原子)連接。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降冰片基、降蒎烷基、降薈基、二環[1.1.1]戊基、二環[2.1.1]己基及諸如此類。在一些實施例中，環烷基係環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0098】 單獨使用或與其他術語組合使用之術語「雜環烷基」係指非芳香族環或環系統，其可視情況含有一或多個伸烯基作為環結構之部分，其具有至少一個獨立地選自氮、硫、氧及磷之雜原子環成員，且其具有 4 至 10 個環成員、4 至 7 個環成員或 4 至 6 個環成員。術語「雜環烷基」內包括單環 4、5、6 及 7 員雜環烷基。雜環烷基可包括單-或二環(例如，具有兩個稠合或橋接環)或螺環系統。在一些實施例中，雜環烷基係具有 1、2 或 3 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子之單環基團。雜環烷基之成環碳原子及雜原可視情況經氧化以形成側氧基或硫離子基或其他氧化鏈接(例如， $C(O)$ 、 $S(O)$ 、 $C(S)$ 或 $S(O)_2$ 、 N -氧化物等)或氮原子可經四級鉍化。雜環烷基可藉由成環碳原子或成環雜原子連接。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 3 個雙鍵。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 2 個雙鍵。雜環烷基之定義中亦包括具有一或多個與雜環烷基環稠合(即，具有與其共用之鍵)之芳香族環之部分，例如，六氫吡啶、嗎啉、氮呋等之苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳香族環之雜環烷基可經由任何成環原子(包括稠合芳香族

環之成環原子)連接。雜環烷基之實例包括氮雜環丁基、氮雜環庚烷基、二氫苯并呋喃基、二氫呋喃基、二氫哌喃基、嗎啉基、3-側氧基六氫吡嗪-1-基、3-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷基、1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、六氫吡嗪酮基、氧代六氫吡嗪基、哌喃基、吡咯啉基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、莨菪烷基、苯并二氧雜環戊烯及硫嗎啉基。

【0099】 在某些地方，定義或實施例係指具體環(例如，氮雜環丁烷環、吡啶環等)。除非另外指示，否則該等環可連接至任一環成員，條件係不超過原子之化合價。舉例而言，氮雜環丁烷環可連接在環之任何位置，而氮雜環丁-3-基環連接在 3-位。

【0100】 本文所述之化合物可以係不對稱的(例如，具有一或多個立體中心)。除非另外指明，否則意指所有立體異構物(例如鏡像異構物及非鏡像異構物)。含有經不對稱取代之碳原子之本發明化合物可以光學活性或外消旋形式經分離。如何自光學無活性起始材料製備光學活性形式之方法係本領域已知的，例如藉由拆分外消旋混合物或藉由立體選擇性合成。烯烴之多種幾何異構物、C=N 雙鍵等亦可以存在於本文所述之化合物中，且所有該等穩定之異構物皆涵蓋在本發明中。闡述本發明化合物之順式及反式幾何異構物，且可以作為異構物之混合物或分離的異構形式分離。

【0101】 化合物之外消旋混合物之拆分可以藉由本領域已知的許多方法中之任何一種實施。一種方法包括使用作為光學活性之成鹽有機酸之手性拆分酸之分級重結晶。用於分級重結晶方法之適宜拆分劑係例如光學活性酸，例如 D 及 L 形式之酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、苦杏仁酸、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸，例如 β -樟腦磺酸。適用於分級結晶方法之其他拆分劑包括立體異構純形式之 α -甲基苄基胺(例如 S 及 R 形式或非鏡像異構物純形

式)、2-苯基甘胺醇、去甲麻黃鹼、麻黃鹼、*N*-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及諸如此類。

【0102】 外消旋混合物之拆分亦可以藉由在填充有光學活性拆分劑(例如二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之柱上溶析來實施。適宜溶析溶劑組成可由熟習此項技術者確定。

【0103】 在一些實施例中，本發明化合物具有(*R*)-構形。在其他實施例中，化合物具有(*S*)-構形。在具有一個以上手性中心之化合物中，除非另有說明，否則化合物中之每個手性中心可以獨立地為(*R*)或(*S*)。

【0104】 本發明化合物亦包括互變異構物形式。互變異構物形式係由單鍵與毗鄰雙鍵交換以及質子之伴隨遷移而產生。互變異構物形式包括具有相同經驗式及總電荷之異構質子化態之質子移變互變異構物。質子移變互變異構物之實例包括酮 - 烯醇對、醯胺 - 亞胺基酸對、內醯胺 - 內醯亞胺對、烯胺 - 亞胺對，以及質子可以佔據雜環系統之兩個或多個位置之環形形式，例如 1*H*-及 3*H*-咪唑、1*H*-、2*H*-及 4*H*-1,2,4-三唑、1*H*-及 2*H*-異吡啶及 1*H*-及 2*H*-吡唑。互變異構物形式可以藉由適當之取代處於平衡狀態或空間上鎖定成一種形式。

【0105】 本發明化合物亦可包括在中間體或最終化合物中出現之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子序數但質量數不同之彼等原子。舉例而言，氫之同位素包括氕及氘。本發明化合物之一或多個組成原子可經天然或非天然豐度之原子之同位素替代或取代。在一些實施例中，化合物包括至少一個氕原子。舉例而言，本發明之化合物中之一或多個氫原子可由氕替代或取代。在一些實施例中，化合物包括兩個或更多個氕原子。在一些實施例中，化合物包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 個氕原子。將同位素包括在有機化合物中之合成方法係本領域已知的(Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971 ; The Renaissance of

H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 7744-7765)。同位素標記之化合物可用於各種研究，例如 NMR 光譜、代謝實驗及/或分析。

【0106】 用諸如氬之較重之同位素取代可以提供由於更大之代謝穩定性而產生之某些治療優點，例如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求，且因此在一些情況下可能係較佳的。(A. Kerekes 等，*J. Med. Chem.* **2011**, 54, 201-210；R. Xu 等，*J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, 58, 308-312)。如本文中所使用之術語「化合物」意指包括所繪示結構之所有立體異構物、幾何異構物、互變異構物及同位素。該術語亦欲指本發明化合物，而不管其如何藉由生物過程(例如代謝或酶轉化)或其組合例如合成地製備。

【0107】 所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽可以與其他物質(例如水及溶劑)一起發現(例如水合物及溶劑化物)或者可以分離。當呈固體狀態時，本文所述之化合物及其鹽可以各種形式存在，且可以例如採用溶劑合物之形式，包括水合物。化合物可以呈任何固態形式，例如多晶型物或溶劑化物，因此除非另有明確說明，否則本說明書中對化合物及其鹽之提及應理解為涵蓋化合物之任何固態形式。

【0108】 在一些實施例中，本發明化合物或其鹽實質上係分離的。「實質上分離」意指化合物至少部分或實質上與其形成或檢測之環境分離。部分分離可以包括例如富含本發明化合物之組合物。實質上分離可包括含有至少約 50 重量%、至少約重量 60%、至少約 70 重量%、至少約重量 80%、至少約 90 重量%、至少約 95 重量%、至少約 97 重量%或至少約 99 重量%之本發明化合物或其鹽之組合物。

【0109】 短語「醫藥學上可接受之」在本文中用於指在合理之醫學判斷範圍內適合用於與人類及動物之組織接觸而沒有過度毒性、刺激性、過敏反應或

其他問題或併發症並且與合理之效益/風險比相稱之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0110】 如本文中所使用之表述「環境溫度」及「室溫」在本領域中係應理解，且通常係指溫度，例如反應溫度，其係實施反應之室之溫度，例如自約 20°C 至約 30°C 之溫度。

【0111】 本發明亦包括本文所述之化合物之醫藥學上可接受之鹽。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示之化合物之衍生物，其中藉由將現有之酸或鹼部分轉化為其鹽形式來修飾母體化合物。醫藥學上可接受之鹽之實例包括但不限于諸如胺等鹼性殘基之礦物或有機酸鹽；諸如羧酸等酸性殘基之鹼金屬或有機鹽；及諸如此類。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括由例如無毒無機或有機酸形成之母體化合物之無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可以藉由習用化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。通常，該等鹽可以藉由使該等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量量之適當之鹼或酸在水或有機溶劑或二者之混合物中反應來製備；通常，非水性介質，例如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN)係較佳的。適宜鹽之列表參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第 17 版，(Mack Publishing 公司，Easton，1985)，第 1418 頁，Berge 等，*J. Pharm. Sci.*, 1977, 66(1), 1-19 以及 Stahl 等，*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002)。在一些實施例中，本文所述之化合物包括 N-氧化物形式。

合成

【0112】 本發明化合物(包括其鹽)可以使用已知的有機合成技術製備並且可以根據許多可能之合成途徑(例如下文方案中之彼等)中之任一種合成。

【0113】 用於製備本發明化合物之反應可以在適宜溶劑中實施，該等溶劑可以由有機合成領域之技術人員容易地選擇。適宜溶劑可以在實施反應之溫度(例

如可以自溶劑之冷凍溫度至溶劑之沸點溫度範圍內之溫度)下與起始材料(反應物)、中間體或產物實質上不反應。給定之反應可以在一種溶劑或多於一種溶劑之混合物中實施。根據特定反應步驟，熟習此項技術者可以選擇用於特定反應步驟之適宜溶劑。

【0114】 本發明化合物之製備可涉及各種化學基團之保護及去保護。熟習此項技術者可以容易地確定對保護及去保護之需要以及適當之保護基團之選擇。保護基團之化學性質闡述於以下中：例如 Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007)；Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000)；Smith 等，*March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第 6 版(Wiley, 2007)；Petursson 等，"Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297；及 Wuts 等，*Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 4 版(Wiley, 2006)。

【0115】 可以根據本領域已知的任何適宜方法監測反應。例如，產品形成可藉由光譜手段進行監測，如核磁共振光譜(例如， ^1H 或 ^{13}C)、紅外光譜、分光光度法(如紫外 - 可見)、質譜法或層析法(例如高效液相層析法(HPLC)或薄層層析(TLC))。

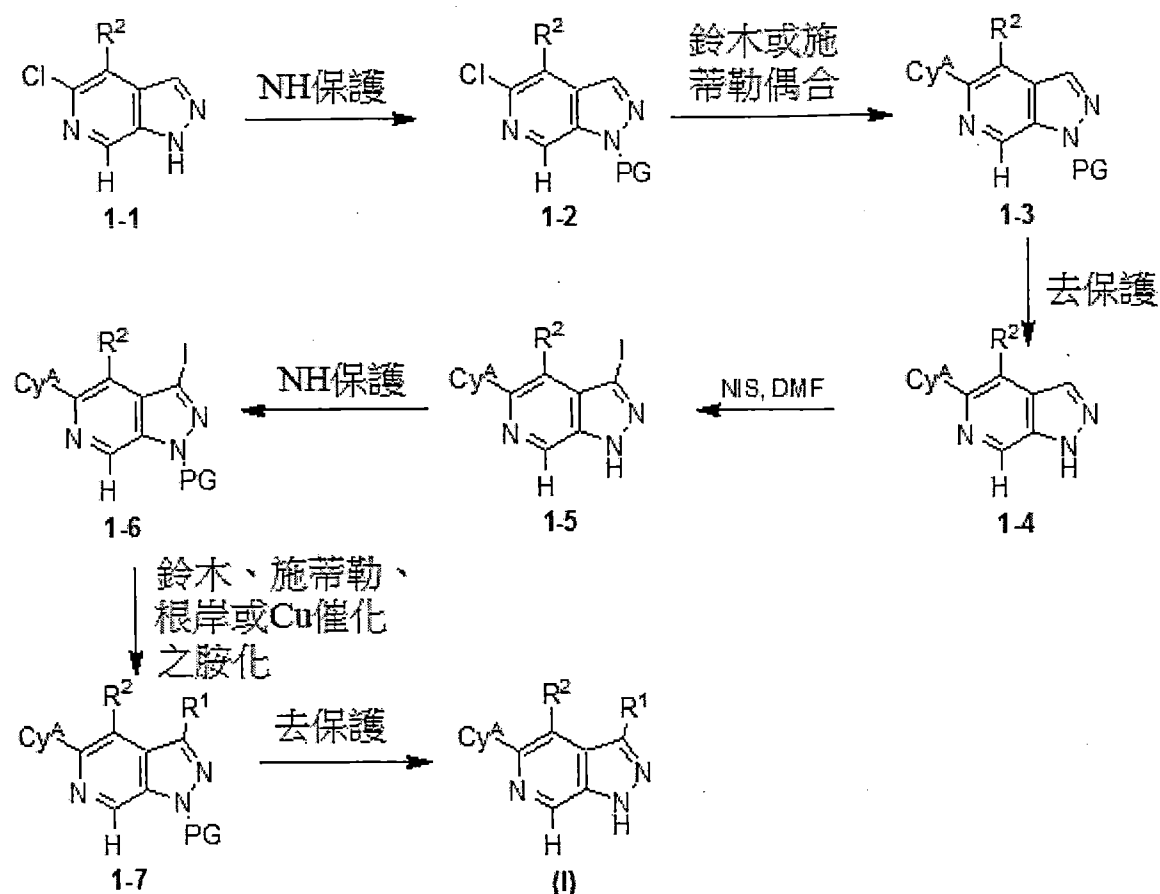
【0116】 下文方案提供了與製備本發明化合物有關之一般指導。熟習此項技術者將理解，可以使用有機化學之一般知識來修改或優化方案中所示之製備以製備本發明之各種化合物。

【0117】 式(I)化合物可以例如使用如下文方案中所闡釋之方法製備。

【0118】 可以使用如**方案 1**所闡釋之方法製備 R^1 位置上具有各種取代(例如本文所述之彼等取代)之式(I)化合物。在**方案 1**中所繪示之方法中，在用適宜保護基團(例如 SEM 或 Boc)保護式 **1-1** 化合物之 NH 基團後，形成式 **1-2** 化合物。式 **1-2** 化合物中之氯取代基可以藉由許多不同之交叉偶合反應(包括鈴木(Suzuki)

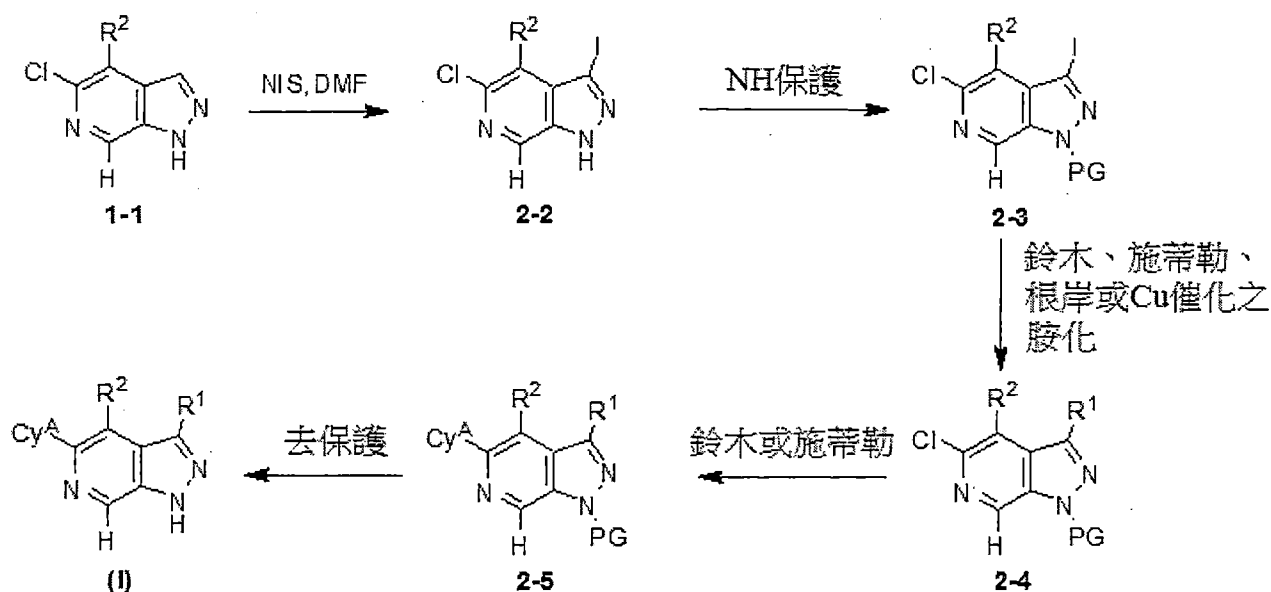
(例如，在鈀催化劑(例如 Xphos Pd G2)及鹼(例如磷酸鉀)存在下)或施蒂勒(Stille) (例如，在鈀(0)催化劑(例如四(三苯基膦)鈀(0))存在下)等)轉化成 Cy^A，得到式 **1-3** 化合物。保護基團去保護(例如，在酸性條件下，例如用 HCl 或 TFA 處理)可形成式 **1-4** 化合物。可以用鹵化劑中之一種(例如，NIS 或碘)進一步鹵化該等化合物，以形成式 **1-5** 化合物。用適宜保護基團(例如 Boc 或 SEM)保護式 **1-5** 化合物之吡唑環之 NH 基團，以形成式 **1-6** 化合物。式 **1-6** 化合物中之鹵素取代基可以藉由許多不同之交叉偶合反應(包括施蒂勒(ACS Catalysis **2015**, 5, 3040-3053)、鈴木 (Tetrahedron **2002**, 58, 9633-9695)、薊頭(Sonogashira) (Chem. Soc. Rev. **2011**, 40, 5084-5121)、根岸(Negishi) (ACS Catalysis **2016**, 6, 1540-1552)、布赫瓦爾德-哈特維希胺化(Buchwald-Hartwig amination) (Chem. Sci. **2011**, 2, 27-50)、Cu 催化之胺化(Org. React. **2014**, 85, 1-688)及其他反應)轉化成 R¹，得到式 **1-7** 化合物。最後，在酸性條件下(例如，用 HCl 或 TFA 處理)使保護基團去保護，形成期望式(I)化合物。

方案 1



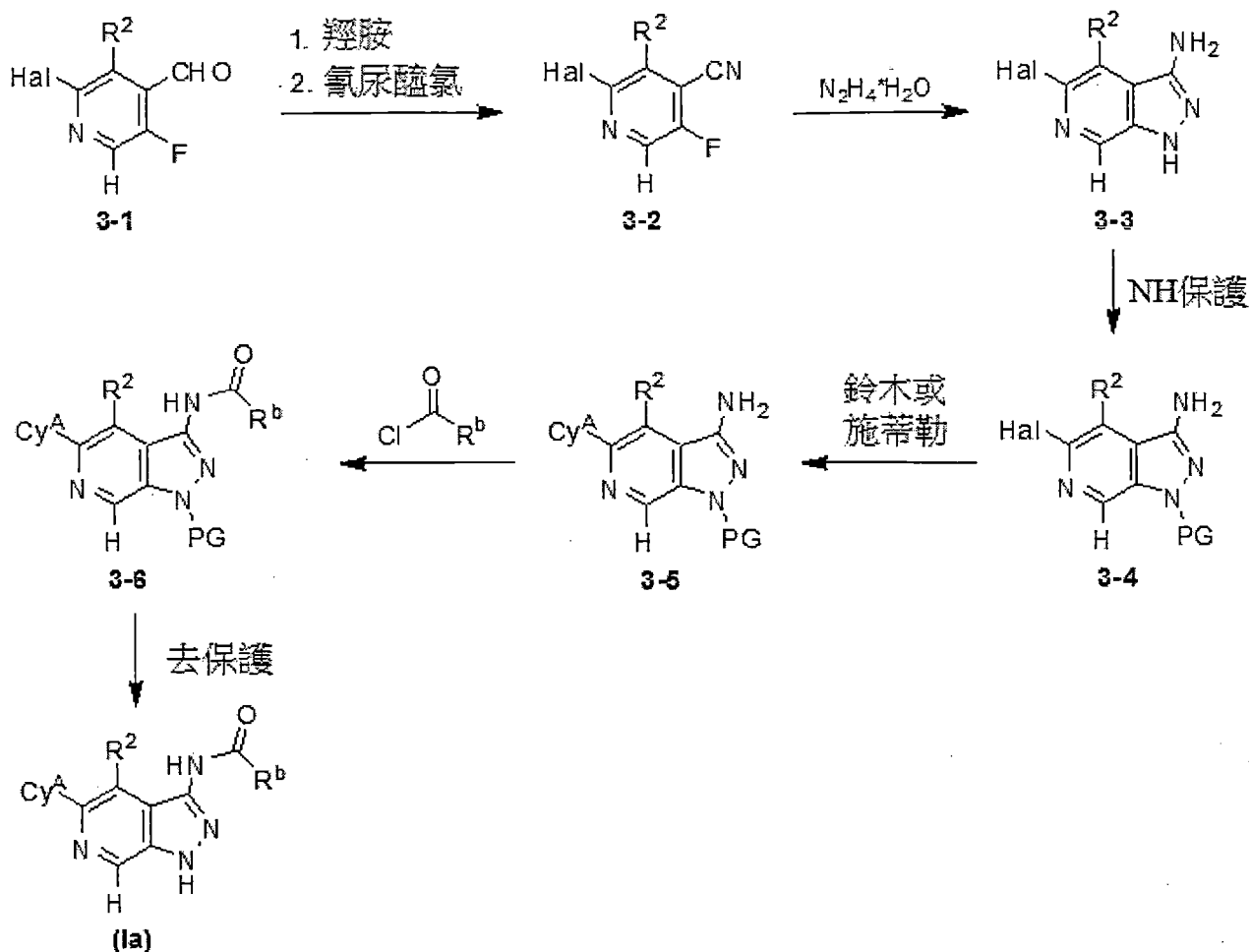
【0119】 或者，為了探索位置 Cy^A 處之取代，可以使用如方案 2 中所闡釋之方法製備式(I)化合物。用碘化試劑中之一種(例如碘或 NIS)碘化式 1-1 化合物形成式 2-2 化合物。用適宜保護基(例如 Boc 或 SEM)保護式 2-2 化合物之吡啶環之 NH 基團以形成式 2-3 化合物。式 2-3 化合物中之碘取代基可以藉由許多不同之交叉偶合反應(包括鈴木、茵頭、根岸、布赫瓦爾德-哈特維希胺化、Cu 催化之胺化等)轉化成 R^1 ，得到式 2-4 化合物。式 2-4 化合物中之氯取代基可以藉由許多不同之交叉偶合反應(包括鈴木、施蒂勒等)進一步轉化成 Cy^A ，得到式 2-5 化合物。最後，例如在酸性條件下(例如用 HCl 或 TFA 處理)使保護基團去保護，形成期望式(I)化合物。

方案 2



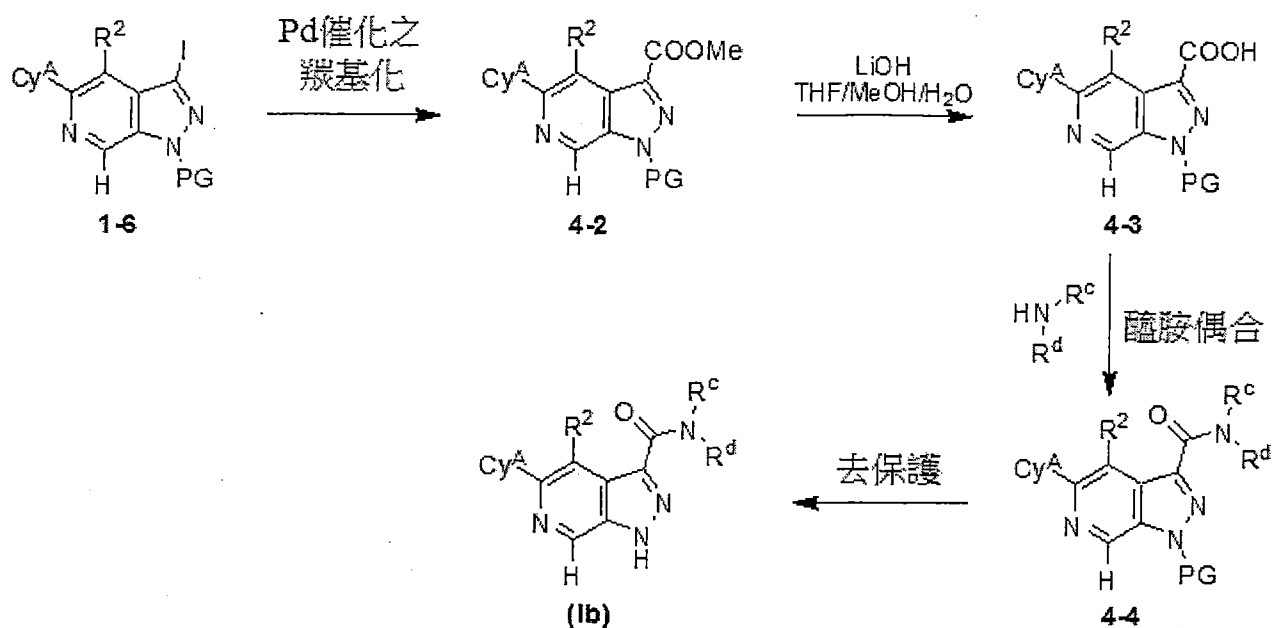
【0120】 式(Ia)化合物(式 I 化合物，其中 R^1 係 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$)可以使用如方案 3 中所闡釋之方法製備。在方案 3 中所繪示之方法中，式 3-1 化合物與脛胺鹽酸鹽反應以形成肱中間體，其在標準條件下(例如用氰尿醯氯處理)進一步轉化為式 3-2 化合物。在用水合肼處理式 3-2 化合物後環化，產生式 3-3 化合物。用適宜保護基(例如 Boc)保護式 3-3 化合物之吡唑環之 NH 基團以形成式 3-4 化合物。式 3-4 化合物中之鹵素取代基可以藉由許多不同之交叉偶合反應(包括鈴木、施蒂勒等)進一步轉化成 Cy^A ，得到式 3-5 化合物。式 3-5 化合物在鹼(例如三乙胺或 DIPEA)存在下與不同之醯氯反應，形成式 3-6 化合物。最後，例如在酸性條件下(例如用 HCl 或 TFA 處理)使保護基團去保護，形成期望式(Ia)化合物。或者，式 3-6 化合物可以經烷基化或芳基化，且然後去保護以製備其中 R^c 並非氫之醯胺。

方案 3



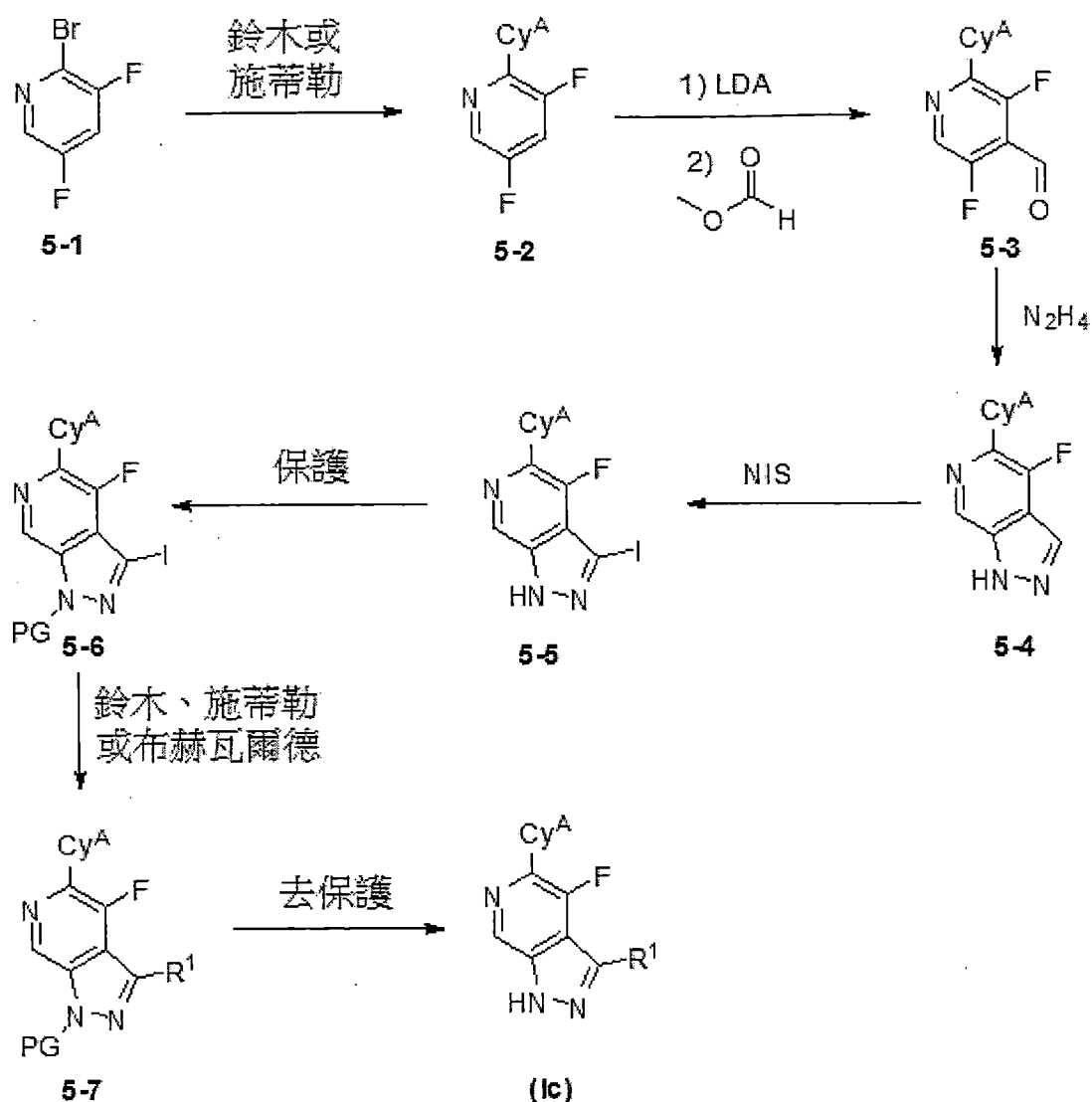
【0121】 式(Ib)化合物(式 I 化合物，其中 R^1 係 $C(O)NR^d$)可以使用如方案 4 中所闡釋之方法製備。在方案 4 中所繪示之方法中，在 Pd 催化之羰基化條件下，例如在 Pd 催化劑(例如， $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$)及鹼(例如三乙胺)存在下，在一氧化碳氣氛下，將式 1-6 化合物轉化為式 4-2 化合物。在鹼性條件(例如 LiOH 或 NaOH)下水解酯基，形成式 4-3 化合物。可以使用標準醯胺偶合劑(例如 HBTU、HATU 或 EDC)使式 4-3 化合物與胺 HNR^d 偶合，得到式 4-4 化合物。最後，例如在酸性條件下(例如用 HCl 或 TFA 處理)使保護基團去保護，形成期望式(Ib)化合物之形成。

方案 4



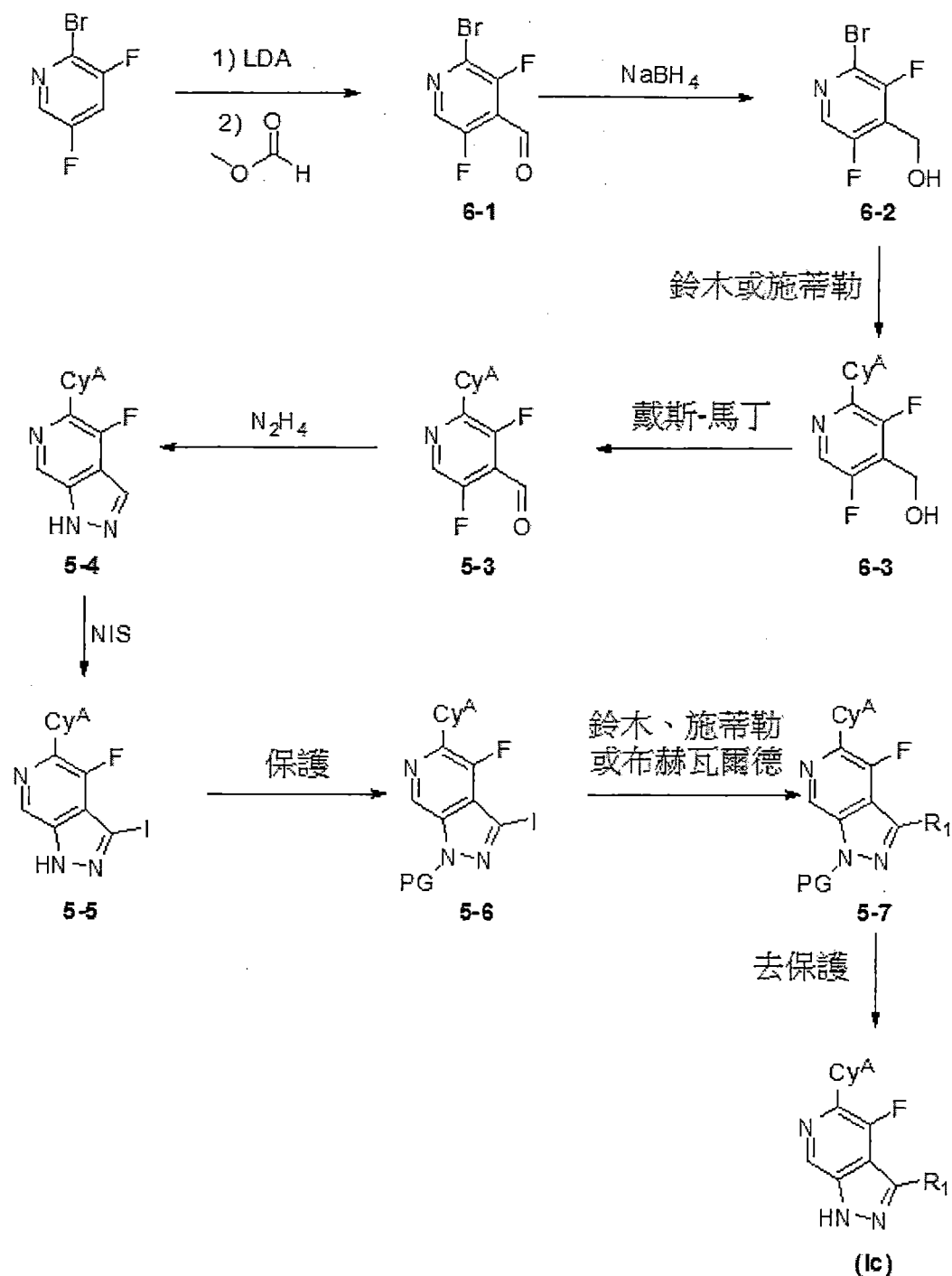
【0122】 式(Ic)化合物(式 I 化合物，其中 R²係 F)可以使用如**方案 5**中所闡釋之方法製備。如**方案 5**中所繪示，與 2-溴-3,5-二氟吡啶交聯偶合反應(例如鈴木及施蒂勒)，得到式 5-2 化合物。在-78°C下用 LDA 處理 5-2，然後用甲酸甲酯淬滅，得到 5-3，隨後藉由用肼處理將其轉化成 5-4。在用 NIS 處理後，5-4 轉化為 5-5。用適宜保護基團(例如 Boc)保護 5-5 之吡啶環之 NH 基團以形成式 5-6 化合物。5-6 中之碘取代基可以藉由許多交叉偶合反應(例如鈴木、施蒂勒、布赫瓦爾德-哈特維希等)進一步轉化成 R¹，得到式 5-7 化合物。最後，使保護基團去保護，得到期望式(Ic)化合物。

方案 5



【0123】 或者，式(Ic)化合物(式 I 化合物，其中 R^2 係 F)可以使用方案 6 中所闡釋之方法製備。如方案 6 中所繪示，在 -78°C 下用 LDA 處理 2-溴-3,5-二氟吡啶，之後用甲酸甲酯淬滅，得到 2-溴-3,5-二氟異菸醛，隨後藉由用 NaBH_4 處理而還原成(2-溴-3,5-二氟吡啶-4-基)甲醇。然後經由交叉偶合反應(例如鈴木或施蒂勒)將(2-溴-3,5-二氟吡啶-4-基)甲醇轉化為式 6-3 化合物。在氧化(例如用戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane))後，6-3 轉化為 5-3，隨後藉由用肼處理將其轉化成 5-4。用 NIS 處理 5-4，得到 5-5。用適宜保護基團(例如 Boc)保護 5-5 之吡啶環之 NH 基團以形成式 5-6 化合物。5-6 中之碘取代基可以藉由許多交叉偶合反應(例如鈴木、施蒂勒、布赫瓦爾德-哈特維希等)進一步轉化為 R^1 ，得到式 5-7 化合物。最後，使保護基團去保護，得到期望式(Ic)化合物。

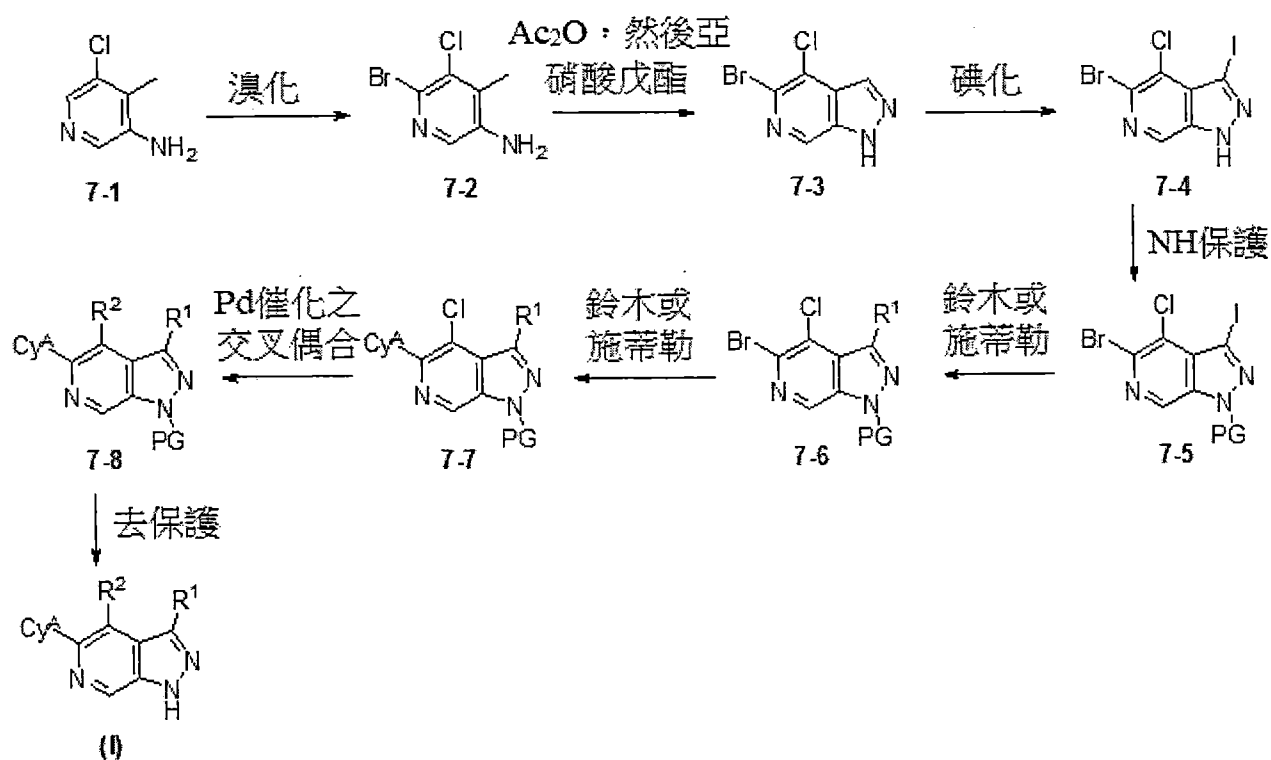
方案 6



【0124】 可以使用如方案 7 中所闡釋之方法製備在 R^2 位置具有各種取代(環、烷基及烯基鏈及各種官能團)之式(I)化合物。在方案 7 中所繪示之方法中，用溴化劑(例如，溴或 NBS)溴化 5-氯-4-甲基吡啶-3-胺 7-1 形成式 7-2 化合物。用醯化劑(例如 Ac_2O 或 AcCl)醯化式 7-2 化合物中之 NH_2 基團，然後用亞硝酸戊酯處理，形成式 7-3 化合物。可以用碘化劑中之一種(例如 NIS 或碘)進一步碘化該等化合

物以形成式 7-4 化合物。用適宜保護基團(例如 Boc 或 SEM)保護式 7-4 化合物中之吡唑環之 NH 基團以形成式 7-5 化合物。式 7-5 化合物中之碘取代基可以藉由許多不同之交叉偶合反應(包括鈴木、施蒂勒、根岸、Cu 催化之胺化等)轉化成 R^1 ，得到式 7-6 化合物。式 7-6 化合物中之溴取代基可以藉由許多不同之交叉偶合反應(包括鈴木、施蒂勒、根岸等)進一步轉化成 Cy^A ，得到式 7-7 化合物。式 7-7 化合物中之氯取代基可以藉由許多不同之交叉偶合反應(包括鈴木、施蒂勒、根岸等)進一步轉化為 R^2 ，得到式 7-8 化合物。最後，例如在酸性條件下(例如用 HCl 或 TFA 處理)使保護基團去保護，形成期望之式(I)化合物。

方案 7



HPK1 激酶

【0125】 廣泛的研究已經確定了 HPK1 係 T 細胞及 B 細胞激活之負調節因子 (Hu, M.C.等, Genes Dev, 1996. 10(18): 第 2251-64 頁; Kiefer, F.等, EMBO J, 1996. 15(24): 第 7013-25 頁)。HPK1 缺陷型小鼠 T 細胞在抗 CD3 刺激後顯示 TCR 近端信號傳導之活化顯著增加、增強之 IL-2 產生及活體外超增殖(Shui, J.W.等,

Nat Immunol, 2007. 8(1): 第 84-91 頁)。與 T 細胞類似, HPK1 敲除 B 細胞在 KLH 免疫後產生高得多之 IgM 及 IgG 同種型, 且由於增強之 BCR 信號傳導而潛在地顯示出超增殖。Wang, X.等, J Biol Chem, 2012. 287(14): 第 11037-48 頁。在機制上, 在 TCR 或 BCR 信號傳導期間, HPK1 被 LCK/ZAP70 (T 細胞)或 SYK/LYN (B 細胞)介導之 Tyr379 磷酸化激活且其隨後與銜接蛋白 SLP-76 (T 細胞)或 BLNK (B 細胞)結合(Wang, X.等, J Biol Chem, 2012. 287(14): 第 11037-48 頁)。激活之 HPK1 磷酸化 Ser376 上之 SLP-76 或 Thr152 上之 BLNK, 導致信號傳導分子 14-3-3 之招募及最終之泛素化介導之 SLP-76 或 BLNK 之降解(Liou, J.等, Immunity, 2000. 12(4): 第 399-408 頁; Di Bartolo, V.等, J Exp Med, 2007. 204(3): 第 681-91 頁)。由於 SLP-76 及 BLNK 對於 TCR/BCR 介導之信號傳導激活(例如 ERK、磷脂酶 C γ 1、鈣通量及 NFAT 激活)係必需的, 因此 HPK1 介導之該等銜接蛋白之下調提供了負反饋機制以減弱 T 細胞或 B 細胞激活期間之信號傳導強度(Wang, X.等, J Biol Chem, 2012. 287(14): 第 11037-48 頁)。

【0126】 與野生型 DC 相比, 來自 HPK1 敲除小鼠之骨髓源樹突狀細胞(BDMC)顯示出共刺激分子(例如 CD80 / CD86)之表現更高, 且增強促炎型細胞因子(IL-12、TNF- α 等)之產生, 且展現出活體外及活體內刺激 T 細胞增殖之優異能力(Alzabin, S.等, J Immunol, 2009. 182(10): 第 6187-94 頁)。該等數據表明 HPK1 亦係樹突狀細胞激活之重要負調節劑(Alzabin, S.等, J Immunol, 2009. 182(10): 第 6187-94 頁)。然而, 成為 HPK-1 介導之 DC 激活負調控之基礎之信號傳導機制仍有待闡明。

【0127】 相比之下, HPK1 似乎係調節性 T 細胞(Treg)之抑制功能之正調節劑(Sawasdikosol, S.等人, The journal of immunology, 2012. 188(增刊 1): 第 163 頁)。HPK1 缺陷型小鼠 Foxp3 + Treg 在抑制 TCR 誘導之效應 T 細胞增殖方面係有缺陷的, 且在 TCR 接合後矛盾地獲得產生 IL-2 之能力(Sawasdikosol, S.等, The

Journal of Immunology, 2012. 188(增刊 1)：第 163 頁)。該等數據表明，HPK1 係 Treg 功能及外周自我耐受性之重要調節劑。

【0128】 HPK1 亦參與 PGE2 介導之 CD4 + T 細胞激活之抑制(Ikegami, R.等, J Immunol, 2001. 166(7)：第 4689-96 頁)。US 2007/0087988 發表之研究表明，藉由將生理濃度之 PGE2 暴露於 CD4 + T 細胞中，HPK1 激酶活性增加，且此作用由 PEG2 誘導之 PKA 激活介導。HPK1 缺陷型 T 細胞之增殖對 PGE2 之抑制作用具有抗性(參見 US 2007/0087988)。因此，PGE2 介導之 HPK1 之激活可能代表調節免疫反應之新型調控路徑。

化合物之用途

【0129】 本發明提供了調節(例如，抑制)HPK1 活性之方法，該方法包括向患者投與本文提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療性投與以增強、刺激及/或增加癌症中之免疫。例如，治療與抑制 HPK1 相互作用相關之疾病或病症之方法可包括向有需要的患者投與治療有效量之本文提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本發明之化合物可以單獨使用，與其他藥劑或療法組合使用，或作為用於治療疾病或病症(包括癌症)之佐劑或新輔助藥物使用。對於本文所述之用途，可以使用本發明之任何化合物，包括其任何實施例。

【0130】 可使用本發明之化合物治療之癌症之實例包括但不限於骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內惡性黑素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌症、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病(包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴

細胞性白血病)、兒童實體瘤、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或尿道癌、腎盂癌、中樞神經系統腫瘤(CNS)、原發性 CNS 淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊髓軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T 細胞淋巴瘤、環境誘導之癌症(包括由石棉誘導之癌症)以及該等癌症之組合。

【0131】 在一些實施例中，可用本發明之化合物治療之癌症包括黑色素瘤(例如，轉移性惡性黑色素瘤)、腎癌(例如透明細胞癌)、前列腺癌(例如激素抵抗性前列腺腺癌)、乳癌、三陰性乳癌、結腸癌及肺癌(例如非小細胞肺癌及小細胞肺癌)。另外，本發明包括使用本發明之化合物可以抑制其生長之難治性或復發性惡性腫瘤。

【0132】 在一些實施例中，可以使用本發明之化合物治療之癌症包括但不限於實體瘤(例如，前列腺癌、結腸癌、食管癌、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、腎癌、肝癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸癌、甲狀腺癌、神經膠母細胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液癌(例如，淋巴瘤、白血病(例如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML))、DLBCL、外套細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(包括復發性或難治性 NHL 及復發性濾泡)、霍奇金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤)以及該等癌症之組合。

【0133】 在一些實施例中，可使用本發明之化合物治療之疾病及適應症包括但不限於血液癌、肉瘤、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神經系統癌、婦科癌症及皮膚癌。

【0134】 實例性血液癌包括淋巴瘤及白血病，例如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性早幼粒細胞白血病(APL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、

外套細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(包括復發性或難治性 NHL 及復發性濾泡)、霍奇金氏淋巴瘤、骨髓增殖性疾病(例如，原發性骨髓纖維化(PMF)、真性多血症(PV)、原發性血小板增多症(ET))、骨髓增生異常症候群(MDS)、T 細胞急性淋巴母細胞性淋巴瘤(T-ALL)、多發性骨髓瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)、毛細胞淋巴瘤、慢性骨髓性淋巴瘤及柏基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)。

【0135】 實例性肉瘤包括軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、纖維肉瘤、脂肪肉瘤、黏液瘤、橫紋肌瘤、橫紋肌肉瘤、纖維瘤、脂肪瘤、錯構瘤及畸胎瘤。

【0136】 實例性肺癌包括非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌、支氣管癌(鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、軟骨膜性錯構瘤及間皮瘤。

【0137】 實例性胃腸癌包括食道癌(鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟(導管腺癌、胰島素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、類癌腫瘤、血管瘤)、小腸癌(腺癌、淋巴瘤、類癌、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸癌(腺癌、腎小管腺瘤、絨毛腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)及結腸直腸癌。

【0138】 實例性泌尿生殖道癌包括腎癌(腺癌、威廉姆氏腫瘤(Wilm's tumor) [腎母細胞瘤])、膀胱及尿道癌(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)及睪丸癌(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸形癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤、脂肪瘤)。

【0139】 實例性肝癌包括肝細胞瘤(肝細胞癌)、膽道癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤及血管瘤。

【0140】 實例性骨癌包括例如骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維性組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、骨軟骨瘤(骨軟骨性外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨細胞瘤、軟骨纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤

【0141】 實例性神經系統癌症包括顱骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤、變形性骨炎)、腦膜炎(腦脊髓膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠質瘤病)、腦瘤(星形細胞瘤、成神經細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、生殖細胞瘤(松果體瘤)、神經膠母細胞瘤、多形性神經膠母細胞瘤、少突神經膠細胞瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)及脊髓瘤(神經纖維瘤、腦脊髓膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)以及神經胚細胞瘤及萊爾米特-杜克洛病(Lhermitte-Duclos disease)。

【0142】 實例性婦科癌症包括子宮癌(子宮內膜癌)、子宮頸癌(子宮頸癌、腫瘤前宮頸發育不良)、卵巢癌(卵巢癌(漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌))、粒層泡膜細胞瘤、塞爾托利-萊迪希氏細胞腫瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰癌(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道癌(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄膜肉瘤(胚胎橫紋肌肉瘤))及輸卵管癌(癌)。

【0143】 實例性皮膚癌包括黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西肉瘤、默克爾細胞皮膚癌(Merkel cell skin cancer)、痣發育異常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤及癍痕疙瘩。在一些實施例中，可使用本發明之化合物治療之疾病及適應症包括但不限於鎌狀細胞病(例如鎌狀細胞性貧血)、三陰性乳癌(TNBC)、骨髓增生異常症候群、睪丸癌、膽管癌、食道癌及尿路上皮癌。

【0144】 實例性頭頸癌包括神經膠母細胞瘤、黑色素瘤、橫紋肌肉瘤、淋巴肉瘤、骨肉瘤、鱗狀細胞癌、腺癌、口腔癌、喉癌、鼻咽癌、鼻及鼻旁癌、甲狀腺及甲狀旁腺癌。

【0145】 在一些實施例中，HPK1 抑制劑可用於治療產生 PGE2 之腫瘤(例如 Cox-2 過表現之腫瘤)及/或產生腺苷之腫瘤(CD73 及 CD39 過表現之腫瘤)。已經在許多腫瘤中檢測出 Cox-2 之過表現，例如結腸直腸癌、乳癌、胰臟癌及肺癌，其與預後不良相關。已經在血液癌症模型(例如 RAJI (柏基特氏淋巴瘤)及 U937(急性促單核球性白血病)以及患者之胚細胞中報導了 COX-2 之過表現。CD73 在各種人類癌症(包括結腸癌、肺癌、胰臟癌及卵巢癌)中上調。重要的是，CD73 之較高表現程度與腫瘤新血管形成、侵襲及轉移相關，且在乳癌中具有較短之患者存活時間。

【0146】 可互換使用之術語「個體」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳地小鼠、大鼠、其他嚙齒類動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊馬或靈長類動物，且最佳地人類。

【0147】 短語「治療有效量」係指研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫生所尋求之在組織、系統、動物、個體或人類中引發生物或藥物反應之活性化合物或醫藥劑之量。

【0148】 如本文所用，術語「治療」(「treating」或「treatment」)係指以下中之一或多者：(1)抑制疾病；例如抑制正在經歷或顯示疾病、病況或病症之病狀或症狀之個體之疾病、病況或病症(即，阻止病狀及/或症狀之進一步發展)；及(2)改善疾病；例如改善正在經歷或顯示疾病、病況或病症之病狀或症狀之個體之疾病、病況或病症(即，逆轉病狀及/或症狀)，例如降低疾病之嚴重程度。

【0149】 在一些實施例中，本發明之化合物可用於預防本文所提及之任何疾病或降低其發生風險；例如，預防可能易患疾病、病況或病症但尚未經歷或顯示疾病之病狀或症狀之個體之疾病、病況或病症，或降低其發生風險。

組合療法

【0150】 癌細胞生長及存活可以受多種信號路徑影響。因此，有用的是，組合不同之酶/蛋白/受體抑制劑，從而在調節其活性之靶標中呈現出不同之偏好，以治療該等病況。可以與本發明之化合物組合之試劑之實例包括 PI3K-AKT-mTOR 路徑之抑制劑、Raf-MAPK 路徑之抑制劑、JAK-STAT 路徑之抑制劑、 β 連環蛋白路徑之抑制劑、notch 路徑之抑制劑、hedgehog 路徑之抑制劑、Pim 激酶抑制劑及蛋白伴護蛋白及細胞週期進展之抑制劑。靶向多於一種信號傳導路徑(或多於一種參與給定信號路徑之生物分子)可降低細胞群體中產生耐藥性之可能性及/或降低治療毒性。

【0151】 本發明之化合物可以與一或多種其他酶/蛋白/受體抑制劑組合用於治療諸如癌症之疾病。癌症之實例包括實體瘤及液體腫瘤，例如血癌。例如，本發明之化合物可以與以下激酶之一或多種抑制劑組合用於治療癌症：Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSFIR、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK 及 B-Raf。在一些實施例中，本發明之化合物可以與一或多種以下抑制劑組合用於治療癌症。可與本發明之化合物組合用於治療癌症之抑制劑之非限制性實例包括 FGFR 抑制劑(FGFR1、FGFR2、FGFR3 或 FGFR4、例如 AZD4547、BAY1187982、ARQ087、BGJ398、BIBF1120、TKI258、德立替尼(lucitanib)、多韋替尼(dovitinib)、TAS-120、JNJ-42756493、Debio1347、INCB54828、INCB62079 及 INCB63904)、JAK 抑制劑(JAK1 及/或 JAK2、例如魯索替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)或 INCB39110)、IDO 抑制劑(例如、艾卡噪司他(epacadostat)及 NLG919)、LSD1 抑

制劑(例如、GSK2979552、INCB59872 及 INCB60003)、TDO 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑(例如、INCB50797 及 INCB50465)、PI3K- γ 抑制劑(例如 PI3K- γ 選擇性抑制劑)、CSF1R 抑制劑(例如、PLX3397 及 LY3022855)、TAM 受體酪胺酸激酶(Tyro-3、Axl 及 Mer)、血管生成抑制劑、白介素受體抑制劑、溴及超末端家族成員抑制劑(例如、溴域抑制劑或 BET 抑制劑、例如 OTX015、CPI-0610、INCB54329 及 INCB57643)及腺苷受體拮抗劑或其組合。以下抑制劑亦可與本發明之化合物組合：HDAC 之抑制劑，例如帕比司他(panobinostat)及伏立諾他(vorinostat)；c-Met 之抑制劑，例如奧拉珠單抗(onartumzumab)、替伐尼布(tivantinib)及 INC-280；BTK 之抑制劑，例如依魯替尼(ibrutinib)；mTOR 之抑制劑，例如雷帕黴素(rapamycin)、西羅莫司(sirolimus)、替西羅莫司(temsirolimus)及依維莫司(everolimus)；Raf 之抑制劑，例如威羅菲尼(vemurafenib)及達拉菲尼(dabrafenib)；MEK 之抑制劑，例如曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)及 GDC-0973；Hsp90 之抑制劑(例如，坦螺旋黴素(tanespimycin))、細胞週期蛋白依賴性激酶(例如，帕博西尼(palbociclib))、PARP (例如，奧拉帕尼(olaparib))及 Pim 激酶(LGH447, INCB053914 及 SGI-1776)。

【0152】 本發明之化合物可以與一或多種免疫檢查點抑制劑組合使用。實例性免疫檢查點抑制劑包括針對免疫檢查點分子(例如 CD20、CD27、CD28、CD39、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精胺酸酶、CD137 (亦稱為 4-1BB)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、PD-1、PD-L1 及 PD-L2)之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點分子係選自 CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR 及 CD137 之刺激性檢查點分子。在一些實施例中，免疫檢查點分子係選自 A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3 及 VISTA 之抑制性檢測點分子。在一些實施例中，本文提供之化合物可

以與一或多種選自 KIR 抑制劑、TIGIT 抑制劑、LAIR1 抑制劑、CD160 抑制劑、2B4 抑制劑及 TIGRβ 抑制劑之試劑組合使用。

【0153】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係抗 PD1 抗體、抗 PD-L1 抗體或抗 CTLA-4 抗體。

【0154】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-1 之抑制劑，例如抗 PD-1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體係尼沃魯單抗 (nivolumab)、派姆單抗 (pembrolizumab) (亦稱為 MK-3475)、匹利珠單抗 (pidilizumab)、SHR-1210、PDR001 或 AMP-224。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體係尼沃魯單抗或派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD1 抗體係派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 SHR-1210。

【0155】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-L1 之抑制劑，例如抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係 BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (亦稱為 RG7446) 或 MSB0010718C。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係 MPDL3280A 或 MEDI4736。

【0156】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CTLA-4 之抑制劑，例如抗 CTLA-4 抗體。在一些實施例中，抗 CTLA-4 抗體係伊匹單抗。

【0157】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CSF1R 之抑制劑，例如抗 CSF1R 抗體。在一些實施例中，抗 CSF1R 抗體係 IMC-CS4 或 RG7155。

【0158】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 LAG3 之抑制劑，例如抗 LAG3 抗體。在一些實施例中，抗 LAG3 抗體係 BMS-986016、LAG525、IMP321 或 GSK2831781。

【0159】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 GITR 之抑制劑，例如抗 GITR 抗體。在一些實施例中，抗 GITR 抗體係 TRX518、MK-4166、MK1248、BMS-986156、MEDI1873 或 GWN323。

【0160】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 OX40 之抑制劑，例如抗 OX40 抗體或 OX40L 融合蛋白。在一些實施例中，抗 OX40 抗體係 MEDI0562、MEDI6469、MOXR0916、PF-04518600 或 GSK3174998。在一些實施例中，OX40L 融合蛋白係 MEDI6383。

【0161】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 TIM3 之抑制劑，例如抗 TIM3 抗體。在一些實施例中，抗 TIM3 抗體係 MBG-453。

【0162】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CD20 之抑制劑，例如抗 CD20 抗體。在一些實施例中，抗 CD20 抗體係奧妥珠單抗(obinutuzumab)或利妥昔單抗(rituximab)。

【0163】 在一些實施例中，本發明化合物可以與一或多種代謝酶抑制劑組合使用。在一些實施例中，代謝酶抑制劑係 IDO1、TDO 或精胺酸酶之抑制劑。IDO1 抑制劑之實例包括艾卡噪司他及 NGL919。精胺酸酶抑制劑之實例係 CB-1158。

【0164】 本發明之化合物可以與雙特異性抗體組合使用。在一些實施例中，雙特異性抗體之一個結構域靶向 PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3 或 TGFβ 受體。

【0165】 本發明之化合物可以與一或多種用於治療諸如癌症之疾病之試劑組合使用。在一些實施例中，該試劑係烷基化劑、蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節劑。烷基化劑之實例包括苯達莫司汀(bendamustine)、氮芥(nitrogen mustard)、乙烯亞胺衍生物、磺酸烷基酯、亞硝基脲及三氮烯、尿嘧啶氮芥、甲川氯(chlormethine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)(癌得星 TM (Cytosan™))、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三乙烯-三聚氰胺、三乙烯硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)及替莫唑胺(temozolomide)。在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑係卡

非佐米(carfilzomib)。在一些實施例中，皮質類固醇係地塞米松(dexamethasone) (DEX)。在一些實施例中，免疫調節劑係雷利度胺(lenalidomide) (LEN)或泊馬度胺(pomalidomide) (POM)。

【0166】 本發明之化合物可以進一步與治療癌症之其他方法組合使用，例如藉由化學療法、放射療法、腫瘤靶向療法、輔助療法、免疫療法或手術。免疫療法之實例包括細胞因子治療(例如、干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207 免疫療法、癌症疫苗、單株抗體、過繼性 T 細胞轉移、溶瘤病毒療法及免疫調節小分子，包括沙利度胺(thalidomide)或 JAK1/2 抑制劑及諸如此類。化合物可以與一或多種抗癌藥物(例如化學治療劑)組合投與。化學治療劑之實例包括以下中之任一種：阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、阿法替尼(afatinib)、阿柏西普(afibercept)、阿地白介素(aldesleukin)、阿倫單抗(alemtuzumab)、阿曲諾英(alitretinoin)、別嘌吟醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化砷、天冬醯胺酶(asparaginase)、阿西替尼(axitinib)、阿紮胞苷(azacitidine)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、貝沙羅汀(bexarotene)、巴瑞替尼、比卡魯胺(bicalutamide)、博來黴素(bleomycin)、硼替佐必(bortezomib)、硼替佐米(bortezomib)、布立尼布(brivanib)、布帕里斯(buparlisib)、靜脈內白消安(busulfan intravenous)、口服白消安(busulfan oral)、卡普甾酮(calusterone)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀、西地尼布(cediranib)、西妥昔單抗(cetuximab)、氮芥苯丁酸、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、克唑替尼(crizotinib)、環磷醯胺、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪、達克替尼(dacomitinib)、放線菌素 D (dactinomycin)、達肝素鈉(dalteparin sodium)、達沙替尼(dasatinib)、放線菌素 D、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素-毒素連接物(denileukin difitox)、脫氧助間型黴素(deoxycoformycin)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他賽

(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、屈洛昔芬(droloxafine)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、依庫珠單抗(eculizumab)、恩雜魯胺(enzalutamide)、表鬼臼毒素(epidophyllotoxin)、泛艾黴素(epirubicin)、厄洛替尼(erlotinib)、雌氦芥(estramustine)、磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)、依託泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、檸檬酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸組胺瑞林(histreltin acetate)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、艾代拉里斯(idelalisib)、異環磷醯胺、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、干擾素 α 2a、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、雷利度胺、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、乙酸柳培林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀、二氯甲基二乙胺(meclorothamine)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法侖、巯嘌呤(mercaptopurine)、胺甲蝶呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、光輝黴素(mithramycin)、絲裂黴素 C (mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸諾龍(nandrolone phenpropionate)、諾維本(navelbene)、奈昔木單抗(necitumumab)、奈拉濱(nelarabine)、來那替尼(neratinib)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯米特(nilutamide)、若莫單抗(nofetumomab)、奧舍瑞林(oserelin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸(pamidronate)、帕尼單抗(panitumumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、培門冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他汀(pentostatin)、匹拉利塞(pilaralisib)、哌泊溴烷、普卡黴素(plicamycin)、普納替尼(ponatinib)、普賴松(prednisone)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎納克林(quinacrine)、

拉布立酶(rasburicase)、瑞格菲尼(regorafenib)、雷洛昔芬(reloxafine)、利妥昔單抗、魯索替尼、索拉菲尼(sorafenib)、鏈脲黴素、舒尼替尼(sunitinib)、馬來酸舒尼替尼(sunitinib maleate)、他莫昔芬(tamoxifen)、替加氟(tegafur)、替莫唑胺、替尼泊苷(teniposide)、睪內酯(testolactone)、沙利度胺、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、托泊替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinoin)、曲普瑞林(triptorelin)、尿嘧啶氮芥、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞濱(vinorelbine)、伏立諾他及唑來磷酸(zoledronate)。

【0167】 其他抗癌劑包括抗體治療劑，例如曲妥珠單抗(賀癌平(Herceptin))；針對共刺激分子(例如 CTLA-4 (例如，伊匹單抗或曲美目單抗(tremelimumab))、4-1BB)之抗體；針對 PD-1 及 PD-L1 之抗體或針對細胞因子(IL-10、TGF- β 等)之抗體。可以與本發明之化合物組合用於治療癌症或感染(例如病毒、細菌、真菌及寄生蟲感染)之針對 PD-1 及/或 PD-L1 之抗體之實例包括但不限於尼沃魯單抗、派姆單抗、MPDL3280A、MEDI-4736 及 SHR-1210。

【0168】 其他抗癌劑包括激酶相關之細胞增殖病症之抑制劑。該等激酶包括但不限於 Aurora-A、CDK1、CDK2、CDK3、CDK5、CDK7、CDK8、CDK9、ephrin 受體激酶、CHK1、CHK2、SRC、Yes、Fyn、Lck、Fer、Fes、Syk、Itk、Bmx、GSK3、JNK、PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PDK1、PKA、PKC、Rsk 及 SGK。

【0169】 其他抗癌劑亦包括阻斷免疫細胞遷移之彼等試劑，例如針對趨化因子受體(包括 CCR2 及 CCR4)之拮抗劑。

【0170】 本發明之化合物可以進一步與一或多種抗炎劑，類固醇、免疫抑制劑或治療性抗體組合使用。

【0171】 如本文所述之式(I)或任何式之化合物、如申請專利範圍任一項中所述以及本文闡述之化合物或其鹽可與另一種免疫原性試劑(例如癌細胞、純化之腫瘤抗原(包括重組蛋白、肽及碳水化合物分子)、細胞及經編碼免疫刺激細胞因子之基因轉染之細胞)組合。可以使用之腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑色素瘤抗原肽，例如 gp100、MAGE 抗原、Trp-2、MARTI 及/或酪胺酸酶之肽，或經轉染以表現細胞因子 GM-CSF 之腫瘤細胞。

【0172】 如本文所述之式(I)或任何式之化合物、如申請專利範圍任一項中所述以及本文闡述之化合物或其鹽可以與用於治療癌症之疫苗接種方案組合使用。在一些實施例中，轉導腫瘤細胞以表現 GM-CSF。在一些實施例中，腫瘤疫苗包括來自涉及人類癌症之病毒(例如人類乳頭瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV 及 HCV)及卡波西氏疱疹肉瘤病毒(KHSV))之蛋白質。在一些實施例中，本發明之化合物可以與腫瘤特異性抗原(例如自腫瘤組織本身分離的熱休克蛋白)組合使用。在一些實施例中，如本文所述之式(I)或任何式之化合物、如申請專利範圍任一項中所述以及本文闡述之化合物或其鹽可與樹突狀細胞免疫組合以激活有效之抗腫瘤反應。

【0173】 本發明之化合物可以與將表現 $Fe\alpha$ 或 $Fe\gamma$ 受體之效應物細胞靶向腫瘤細胞之雙特異性大環肽組合使用。本發明之化合物亦可以與激活宿主免疫反應性之大環肽組合。

【0174】 本發明之化合物可以與骨髓移植組合使用，用於治療造血起源之多種腫瘤。

【0175】 考慮與本發明之化合物組合使用之適宜抗病毒劑可包含核苷及核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑及其他抗病毒藥物。

【0176】 適宜 NRTI 之實例包括齊多夫定(zidovudine) (AZT)；去羥肌昔(didanosine) (ddl)；紮昔他濱(zalcitabine) (ddC)；司他夫定(stavudine) (d4T)；拉米夫定(lamivudine) (3TC)；阿巴卡韋(abacavir) (1592U89)；阿德福韋酯(adeфовir dipivoxil) [雙(POM)-PMEA]；洛布卡韋(lobucavir) (BMS-180194)；BCH-10652；恩曲他濱(emitricitabine) [(-)-FTC]； β -L-FD4 (亦稱作 β -L-D4C 並命名為 β -L-2', 3'-二去氧-5-氟-胞苷)；DAPD，((-)- β -D-2,6,-二胺基-嘌呤二氧戊環)；及洛德腺苷(lodenosine) (FddA)。典型之適宜 NNRTI 包括奈韋拉平(nevirapine) (BI-RG-587)；德拉維定(delaviradine) (BHAP、U-90152)；依法韋侖(efavirenz) (DMP-266)；PNU-142721；AG-1549；MKC-442 (1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘓啶二酮)；及(+)-丙內醯脲 A (NSC-675451)及 B。典型之適宜蛋白酶抑制劑包括沙奎那韋(saquinavir) (Ro 31-8959)；利托那韋(ritonavir) (ABT-538)；茚地那韋(indinavir) (MK-639)；尼非那韋(nelfnavir) (AG-1343)；胺普那韋(amprenavir) (141W94)；拉西那韋(lasinavir) (BMS-234475)；DMP-450；BMS-2322623；ABT-378；及 AG-1 549。其他抗病毒劑包括羥基脲、利巴韋林(ribavirin)、IL-2、IL-12、噴他夫西(pentafuside)及 Yissum Project 第 11607 號。

【0177】 當向患者投與多於一種醫藥劑時，其可以同時、分開、依序或組合投與(例如，對於兩種以上之試劑)。

調配物、劑型及投與

【0178】 當用作藥物時，本發明之化合物可以以醫藥組合物之形式投與。因此，本發明提供了組合物，其包含如本文所述之式(I)或任何式之化合物、如申請專利範圍任一項中所述以及本文闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其任何實施例以及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。該等組合物可以以製藥領域眾所周知之方式製備，且可以藉由各種途徑投與，此取決於是否指示局部或全身治療以及欲治療之區域。投與可以係局部的(包括透皮、表皮、眼睛

及黏膜，包括鼻內、陰道及直腸遞送)、肺(例如藉由吸入或吹入粉末或氣溶膠，包括藉由噴霧器；氣管內或鼻內)、口服或非經腸。非經腸投與包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內肌內或注射或輸注；或顱內，例如鞘內或腦室內投與。非經腸投與可以係單次推注劑量之形式，或者可以係例如藉由連續灌注幫浦。用於局部投與之醫藥組合物及調配物可以包括透皮貼劑、軟膏劑、洗劑、乳膏、凝膠劑、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及粉劑。習用之藥物載劑、水性、粉末或油性基質、增稠劑及諸如此類可能係必需或合意的。

【0179】 本發明亦包括醫藥組合物，其含有作為活性成分之本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑之組合。在一些實施例中，組合物適用於局部投與。在製備本發明之組合物中，活性成分通常與賦形劑混合，由賦形劑稀釋或以例如膠囊、小藥囊、紙或其他容器之形式包封在該載劑內。當賦形劑用作稀釋劑時，其可以係固體、半固體或液體材料，其用作活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，組合物可以係錠劑、丸劑、粉末、菱形錠、小藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(作為固體或在液體介質中)、含有例如高達 10 重量%之活性化合物之軟膏劑、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌注射溶液及無菌包裝粉末形式。

【0180】 在製備調配物時，可以將活性化合物在與其他成分組合之前研磨以提供適當之粒徑。若活性化合物實質上不溶，則可將其研磨至小於 200 目之粒徑。若活性化合物實質上係水溶性的，則可以藉由研磨調節粒徑以在調配物中提供實質上均勻之分佈，例如約 40 目。

【0181】 可以使用已知的研磨程序(例如濕磨)研磨本發明之化合物，以獲得適合於錠劑形成及其他調配物類型之粒徑。本發明化合物之細分(奈米顆粒)調配物可以藉由本領域已知的方法製備，參見例如 WO 2002/000196。

【0182】 適宜賦形劑之一些實例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，例如苯甲酸甲酯及苯甲酸羥基丙酯；甜味劑；及調味劑。本發明之組合物可以藉由採用本領域已知的程序經調配以在投與至患者後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

【0183】 在一些實施例中，醫藥組合物包含矽化微晶纖維素(SMCC)及至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，矽化微晶纖維素包含約 98 w/w%之微晶纖維素及約 2 w/w%之二氧化矽。

【0184】 在一些實施例中，組合物係包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑之持續釋放組合物。在一些實施例中，組合物包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、以及至少一種選自微晶纖維素、乳糖一水合物、羥丙基甲基纖維素及聚環氧乙烷之組分。在一些實施例中，組合物包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及微晶纖維素、乳糖一水合物及羥丙基甲基纖維素。在一些實施例中，組合物包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、以及微晶纖維素、乳糖一水合物及聚環氧乙烷。在一些實施例中，組合物進一步包含硬脂酸鎂或二氧化矽。在一些實施例中，微晶纖維素係 Avicel PH102™。在一些實施例中，乳糖一水合物係 Fast-flo 316™。在一些實施例中，羥丙基甲基纖維素係羥丙基甲基纖維素 2208 K4M (例如，Methocel K4 M Premier™)及/或羥丙基甲基纖維素 2208 K100LV (例如，Methocel K00LV™)。在一些實施例中，聚環氧乙烷係聚環氧乙烷 WSR 1105 (例如，Polyox WSR 1105™)。

【0185】 在一些實施例中，使用濕法製粒方法以產生組合物。在一些實施例中，使用乾法製粒方法以產生組合物。

【0186】 組合物可以調配成單位劑型，每一劑量含有約 5 至約 1,000 mg (1 g)、更通常約 100 mg 至約 500 mg 之活性成分。在一些實施例中，每一劑量含有約 10 mg 之活性成分。在一些實施例中，每一劑量含有約 50 mg 之活性成分。在一些實施例中，每一劑量含有約 25 mg 之活性成分。術語「單位劑型」係指適合於人類個體及其他哺乳動物之單位劑量之物理上分離的單位，每一單位含有計算產生期望治療效果之預定量之活性物質以及適宜醫藥賦形劑。

【0187】 用於調配醫藥組合物之組分具有高純度，且實質上沒有潛在之有害污染物(例如，至少國家食品級，通常至少係分析級，且更通常至少係藥物級)。特別係對於人類消費，組合物較佳根據美國食品及藥物管理局之適用法規中定義之良好生產規範標準製造或調配。例如，適宜調配物可以係無菌之及/或實質上等滲之及/或完全符合美國食品及藥物管理局之所有良好生產規範。

【0188】 活性化合物可以在寬劑量範圍內有效，且通常以治療有效量投與。然而，應當理解，實際投與之化合物之量通常由醫師根據相關情況確定，包括欲治療之病況、所選擇之投與途徑、投與之實際化合物、患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及諸如此類。

【0189】 本發明化合物之治療劑量可以根據例如進行治療之具體用途、化合物之投與方式、患者之健康狀況及處方醫師之判斷而變化。本發明化合物在醫藥組合物中之比例或濃度可根據許多因素而變化，包括劑量、化學特性(如疏水性)及投與途徑。例如，本發明之化合物可以在含有約 0.1 至約 10% w/v 之化合物之含水生理緩衝溶液中提供，用於非經腸投與。一些典型之劑量範圍為每天約 1 μ g/kg 至約 1 g/kg 體重。在一些實施例中，劑量範圍為每天約 0.01 mg/kg 至約 100 mg/kg 體重。劑量可能取決於諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患

者之總體健康狀況、所選擇之化合物之相對生物學功效、賦形劑之配方及其投與途徑等變量。有效劑量可以自源自活體外或動物模型測試系統之劑量-反應曲線推斷。

【0190】 為了製備固體組合物(例如錠劑)，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明化合物之均勻混合物之固體預製組合物。當將該等預製組合物稱為均勻時，活性成分通常均勻地分散在整個組合物中，使得組合物可以容易地細分成等效之單位劑型，例如錠劑、丸劑及膠囊劑。然後將此固體預調配物細分為上述類型之單位劑型，其含有例如約 0.1 至約 1000 mg 本發明之活性成分。

【0191】 本發明之錠劑或丸劑可以經包衣或以其他方式複合以提供具有延長作用之優點之劑型。例如，錠劑或丸劑可以包含內部劑量及外部劑量組分，後者係在前者上之封套之形式。兩個組分可以被腸溶層分開，腸溶層用於抵抗在胃中之崩解，並允許內部組分完整地進入十二指腸或延遲釋放。各種材料可以用於該等腸溶層或包衣，該等材料包括許多聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料之混合物。

【0192】 其中可以將本發明之化合物及組合物納入口服或藉由注射投與之液體形式包括水溶液、適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液及具有食用油(例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)之調味乳液、以及酏劑及類似之藥用煤劑。

【0193】 用於吸入或吹入之組合物包括醫藥學上可接受之、水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液、以及粉末。液體或固體組合物可以含有如上文文獻所闡述之適宜醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，組合物藉由口服或鼻呼吸途徑投與以獲得局部或全身效應。組合物可以藉由使用惰性氣體霧化。霧化溶液可以直接自霧化器件呼吸，或者霧化器件可以附著至面罩、帳篷

或間歇正壓呼吸機上。溶液、懸浮液或粉末組合物可自以適當方式遞送調配物之器件經口或經鼻投與。

【0194】 局部調配物可以含有一或多種習用載劑。在一些實施例中，軟膏劑可以含有水及一或多種選自例如液體石蠟、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林等之疏水載劑。乳膏之載劑組合物可以基於水與甘油及一或多種其他組分(例如甘油單硬脂酸酯、PEG-甘油單硬脂酸酯及鯨蠟硬脂基醇)之組合。可以使用異丙醇及水、適當地與其他組分(例如甘油、羥乙基纖維素等)組合調配凝膠。在一些實施例中，局部調配物含有至少約 0.1wt %、至少約 0.25wt %、至少約 0.5wt %、至少約 1wt %、至少約 2 wt %或至少約 5 wt %之本發明化合物。局部調配物可以適當地包裝在例如 100 g 之管中，其視情況與用於治療選擇適應症(例如牛皮癬或其他皮膚病症)之說明書相關聯。

【0195】 投與於患者之化合物或組合物之量將根據所投與之內容、投與之目的(例如預防或治療)、患者之狀態、投與方式等而變化。在治療應用中，可以將組合物投與於已經患有疾病之患者，其量足以治癒或至少部分阻止該疾病及其併發症之症狀。有效劑量將取決於所治療之疾病狀況以及主要臨床醫師根據諸如疾病之嚴重程度、患者之年齡、體重及一般狀況等因素之判斷。

【0196】 投與於患者之組合物可以呈上述醫藥組合物之形式。該等組合物可以藉由習用滅菌技術滅菌，或者可以經無菌過濾。水溶液可以按原樣包裝使用或凍乾，凍乾製劑在投與前與無菌水性載劑組合。化合物調配物之 pH 通常介於 3 與 11 之間，更佳 5 至 9，最佳 7 至 8。應當理解，使用某些上述賦形劑、載劑或穩定劑將可形成藥用鹽。

【0197】 本發明化合物之治療劑量可以根據例如進行治療之具體用途、化合物之投與方式、患者之健康狀況及處方醫師之判斷而變化。本發明化合物在醫藥組合物中之比例或濃度可根據許多因素而變化，包括劑量、化學特性(如疏水

性)及投與途徑。例如，本發明之化合物可以在含有約 0.1 至約 10% w/v 之化合物之含水生理緩衝溶液中提供，用於非經腸投與。一些典型之劑量範圍為每天約 1 µg/kg 至約 1 g/kg 體重。在一些實施例中，劑量範圍為每天約 0.01 mg/kg 至約 100 mg/kg 體重。劑量可能取決於諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀況、所選擇之化合物之相對生物學功效、賦形劑之配方及其投與途徑等變量。有效劑量可以自源自活體外或動物模型測試系統之劑量-反應曲線推斷。

標記之化合物及分析方法

【0198】 本發明之化合物可進一步用於正常及異常組織中生物過程之研究。因此，本發明之另一方面涉及本文提供之螢光染料、自旋標記、重金屬或放射性標記之化合物，其不僅可用於成像技術，而且可用於活體外及活體內分析，用於定位及定量包括人類在內之組織樣品中之 HPK1 蛋白並藉由抑制標記化合物之結合來鑑定 HPK1 配體。因此，本發明包括含有該等經標記化合物之 HPK1 結合分析。

【0199】 本發明亦包括本發明之同位素取代之化合物。「同位素取代之」化合物係其中一或多個原子被具有相同原子序數但原子質量或質量數不同之原子替代或取代之本發明之化合物。本發明之化合物可以含有如自然界中發現之天然豐度之同位素。本發明之化合物亦可以具有大於自然界中發現之量之同位素，例如以合成方式將低天然豐度同位素納入本發明之化合物中，以使其富含特別有用的同位素(例如 ^2H 及 ^{13}C)。應當理解，「放射性標記之」化合物係已經納入至少一種放射性同位素(例如放射性核素)(例如 ^3H 及 ^{14}C)之化合物。可納入本發明之化合物中之適宜放射性核素包括但不限於 ^3H (對於氚亦寫為 T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I 。納入本發明放射性標記之化合物中之放射性核素將取決於該放

放射性標記之化合物之具體應用。在一些實施例中，放射性核素選自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及 ^{82}Br 組成之組。對於活體外 HPK1 標記及競爭分析，納入 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或 ^{35}S 之化合物通常係最有用的。對於放射成像應用， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 通常係最有用的。將放射性同位素納入有機化合物之合成方法係本領域已知的。

【0200】 具體地，本發明之標記之化合物可用於篩選分析以鑑定及/或評估化合物。例如，藉由跟蹤標記，可以藉由監測經標記之新合成或鑑定之化合物(即，測試化合物)與 HPK1 接觸時之濃度變化來評估其結合 HPK1 蛋白之能力。例如，可以評估測試化合物(標記之)降低已知結合至 HPK1 蛋白之另一化合物(即，標準化合物)之結合之能力。因此，測試化合物與標準化合物競爭結合至 HPK1 蛋白之能力與其結合親及力直接相關。相反，在一些其他篩選分析中，標準化合物經標記，且測試化合物未經標記。因此，監測標記之標準化合物之濃度，以評估標準化合物與測試化合物之間之競爭性，從而確定測試化合物之相對結合親及力。

套組

【0201】 本發明亦包括用於例如治療或預防與 HPK1 之活性相關之疾病或病症(例如癌症或感染)之醫藥套組，其包括一或多個含有醫藥組合物之容器，該醫藥組合物包含治療有效量之式(I)化合物或其任何實施例。該等套組可以進一步包括各種習用醫藥套組組分中之一或多種，例如具有一或多種醫藥學上可接受之載劑之容器、另外之容器等，此對於熟習此項技術者係顯而易見的。呈插入物或標記物形式之指示欲投與之組分之量之說明書、投與指南及/或用於混合組分之指南亦可以包括在套組中。

【0202】 將藉由具體實例更詳細地闡述本發明。提供以下實例用於說明目的，並不意圖以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將容易地認識至可以經

改變或修改以產生實質上相同結果之各種非關鍵參數。已經發現實例之化合物根據本文所述之至少一種分析可抑制 HPK1 之活性。

實例

【0203】 下文提供本發明化合物之實驗程序。在 Waters 質量定向分級分離系統上實施所製備一些化合物之製備型 LC-MS 純化。文獻中詳細闡述用於該等系統操作之基本設備設置、方案及控制軟體。參見例如「Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS」, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); 「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); 及「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)。分離之化合物通常在以下條件下經受分析型液相層析質譜(LCMS)用於純度檢查：儀器：Agilent 1100 系列，LC/MSD，管柱：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm 粒徑，2.1 × 5.0 mm，緩衝液：移動相 A：水中之 0.025% TFA，及移動相 B：乙腈；在 3 分鐘內梯度為 2%至 80% B，且流速為 2.0 mL/分鐘。

【0204】 如實例中所示，亦藉由反相高效液相層析(RP-HPLC)與 MS 檢測器或急速層析(矽膠)以製備規模分離所製備之一些化合物。典型製備型反相高效液相層析(RP-HPLC)管柱條件如下：

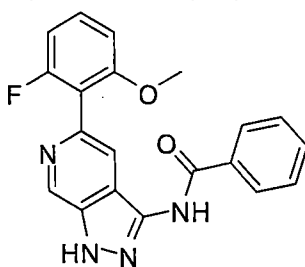
【0205】 pH = 2 純化：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm 粒徑，19 × 100 mm 管柱，用移動相 A：水中之 0.1% TFA (三氟乙酸)及移動相 B：乙腈溶析；流速係 30 mL/分鐘，使用如文獻中所述之化合物特異性方法優化方案優化每一化合物之分離梯度(參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method

Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004))。通常，用於 30×100 mm 管柱之流速為 60 mL/分鐘。

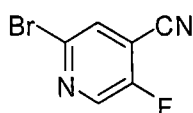
【0206】 pH = 10 純化：Waters XBridge C₁₈ 5 μ m 粒徑， 19×100 mm 管柱，用移動相 A：水中之 0.15% NH₄OH 及移動相 B：乙腈溶析；流速係 30 mL/分鐘，使用如文獻中所述之化合物特異性方法優化方案優化每一化合物之分離梯度(參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004))。通常，用於 30×100 mm 管柱之流速為 60 mL/分鐘。

【0207】 脫氣水係指藉由將氮氣鼓泡通過水 15 分鐘之程序將其中溶解之氧置換為氮氣之水。

實例 1. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)苯甲醯胺



步驟 1. 2-溴-5-氟異菸鹼甲腈

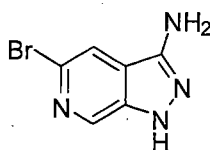


【0208】 向 2-溴-5-氟異菸鹼甲腈(Combi-Blocks, 2.0 g, 9.80 mmol)於 2-丙醇 (19.61 mL)中之溶液中添加脛胺鹽酸鹽(2.73 g, 39.2 mmol)。將反應混合物回流 2 h，且然後在真空中去除溶劑。將殘餘物再溶解於 EtOAc 中。將有機相用飽和 NaHCO₃ 溶液及鹽水洗滌，並經硫酸鈉乾燥。在真空中蒸發溶劑，得到脛。

【0209】 於 0°C 下向 DMF (19.61 mL)中緩慢添加氰尿醯氯(2.41 g, 13.04 mmol)。在其完全溶解後，於 0°C 下向此溶液中緩慢添加所得脛，並將反應在室溫下攪拌 1 h。然後用水淬滅反應。將產物用乙酸乙酯萃取並將有機相用鹽水洗

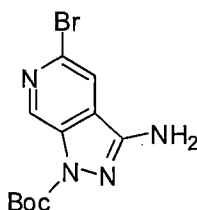
滌。將有機相經硫酸鈉乾燥並在減壓下蒸發溶劑。所得粗產物未經進一步純化即用於下一步驟(1 g, 51%)。

步驟 2. 5-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-胺



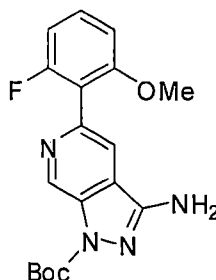
【0210】 向 2-溴-5-氟異菸鹼甲腈(1.0 g, 4.98 mmol)於乙醇(15 mL)中之溶液中添加胼之水溶液(0.6 mL, 10 mmol)。於回流下攪拌 2 h 後，蒸發溶劑且所得粗產物未經進一步純化即用於下一步驟。C₆H₆BrN₄ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 213.0；實測值：213.1。

步驟 3. 3-胺基-5-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0211】 向 5-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-胺(1.0 g, 4.69 mmol)及三乙胺(0.785 mL, 5.63 mmol)於 CH₂Cl₂ (15 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(1.127 g, 5.16 mmol)。在室溫下攪拌 1 h 後，添加水，並將混合物用 DCM 萃取。將有機相用鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物(1.4 g, 87%)。C₁₁H₁₄BrN₄O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 313.0；實測值：313.0。

步驟 4. 3-胺基-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯

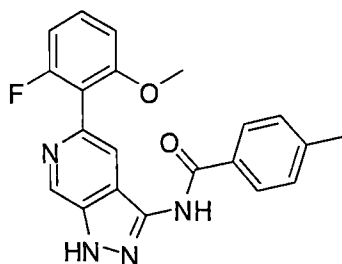


【0212】 將 3-胺基-5-溴-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g, 3.19 mmol)、(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸(0.814 g, 4.79 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (Pd XPhos G2) (0.251 g, 0.319 mmol)及磷酸鉀(1.356 g, 6.39 mmol)放置於燒瓶中，且將燒瓶抽真空並回填氮氣三次。然後添加二噁烷(20 mL)及脫氣之水(2 mL)，且將反應在 90°C下攪拌 2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且將所得混合物用鹽水洗滌。將分離之有機相經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物(1.05 g, 92%)。C₁₈H₂₀FN₄O₃之 LCMS 計算值(M+H)⁺m/z = 359.2；實測值：359.2。

步驟 5. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)苯甲醯胺

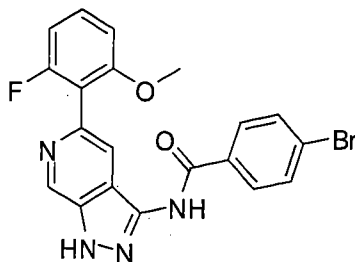
【0213】 向 3-胺基-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(15 mg, 0.042 mmol)及 DIPEA (10.97 μl, 0.063 mmol)於 THF (1 mL)中之溶液中添加苯甲醯氯(6.47 mg, 0.046 mmol)。於 60°C下攪拌 2 h 後，將反應用甲醇淬滅並在真空中蒸發溶劑。向所得殘餘物中添加 DCM (1 mL)及三氟乙酸(1 mL)並將反應在室溫下攪拌 1 h。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化。C₂₀H₁₆FN₄O₂之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 363.1；實測值：363.2。

實例 2. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-甲基苯甲醯胺



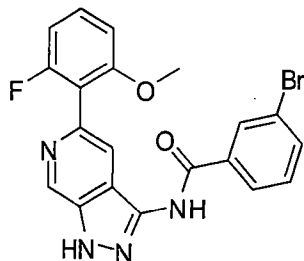
【0214】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序使用 4-甲基苯甲醯氯代替苯甲醯氯作為起始材料來製備。C₂₁H₁₈FN₄O₂之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 377.1；實測值：377.2。

實例 3. 4-溴-N-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺



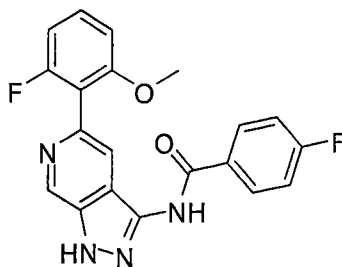
【0215】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序使用 4-溴苯甲醯氯代替苯甲醯氯作為起始材料來製備。C₂₀H₁₅BrFN₄O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 441.0 ; 實測值 : 441.1。

實例 4. 3-溴-N-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺



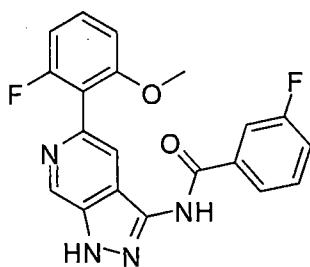
【0216】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序使用 3-溴苯甲醯氯代替苯甲醯氯作為起始材料來製備。C₂₀H₁₅BrFN₄O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 441.0 ; 實測值 : 441.1。

實例 5. 4-氟-N-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺



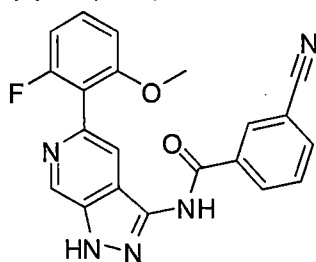
【0217】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序使用 4-氟苯甲醯氯代替苯甲醯氯作為起始材料來製備。C₂₀H₁₅F₂N₄O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 381.1 ; 實測值 : 381.2。

實例 6. 3-氟-N-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺



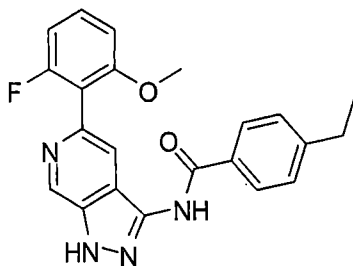
【0218】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序使用 3-氟苯甲醯氯代替苯甲醯氯作為起始材料來製備。C₂₀H₁₅F₂N₄O₂之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 381.1；實測值：381.2。

實例 7. 3-氟基-N-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺



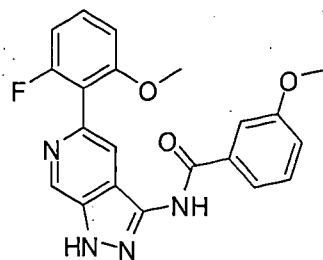
【0219】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序使用 3-氟基苯甲醯氯代替苯甲醯氯作為起始材料來製備。C₂₁H₁₅FN₅O₂之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 388.1；實測值：388.2。

實例 8. 4-乙基-N-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺



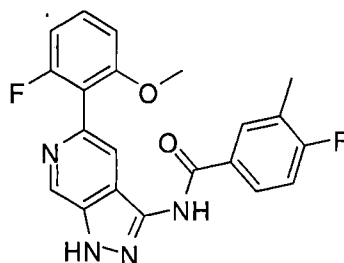
【0220】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序使用 4-乙基苯甲醯氯代替苯甲醯氯作為起始材料來製備。C₂₂H₂₀FN₄O₂之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 391.2；實測值：391.3。

實例 9. N-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-3-甲氧基苯甲醯胺



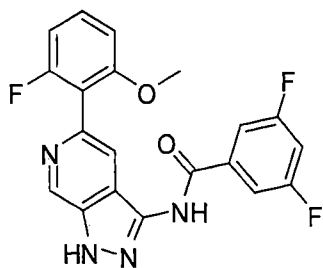
【0221】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序使用 3-甲氧基苯甲醯氯代替苯甲醯氯作為起始材料來製備。C₂₁H₁₈FN₄O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 393.1 ; 實測值 : 393.2。

實例 10. 4-氟-N-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-3-甲基苯甲醯胺



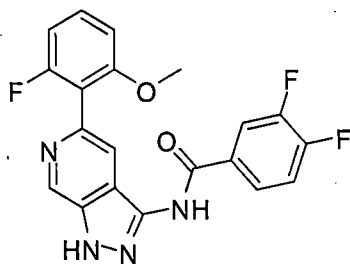
【0222】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序使用 4-氟-3-甲基苯甲醯氯代替苯甲醯氯作為起始材料來製備。C₂₁H₁₇F₂N₄O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 395.1 ; 實測值 : 395.2。

實例 11. 3,5-二氟-N-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺



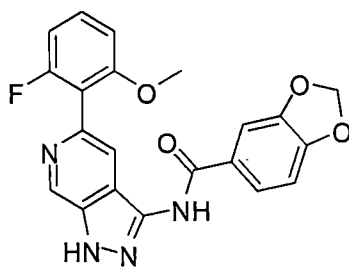
【0223】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序使用 3,5-二氟苯甲醯氯代替苯甲醯氯作為起始材料來製備。C₂₀H₁₄F₃N₄O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 399.1 ; 實測值 : 399.2。

實例 12. 3,4-二氟-N-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)苯甲醯胺



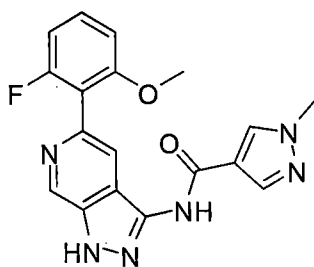
【0224】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序使用 3,4-二氟苯甲醯氯代替苯甲醯氯作為起始材料來製備。C₂₀H₁₄F₃N₄O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 399.1；實測值：399.2。

實例 13. N-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-甲醯胺



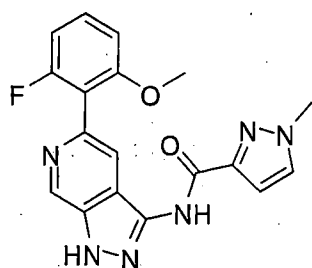
【0225】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序使用苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-羰基氯代替苯甲醯氯作為起始材料來製備。C₂₁H₁₆FN₄O₄ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 407.1；實測值：407.2。

實例 14. N-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



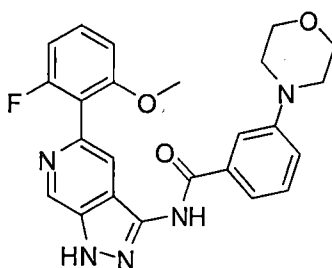
【0226】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序使用 1-甲基-1*H*-吡啶-4-羰基氯代替苯甲醯氯作為起始材料來製備。 $C_{18}H_{16}FN_6O_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 367.1$ ；實測值：367.2。

實例 15. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-3-甲醯胺

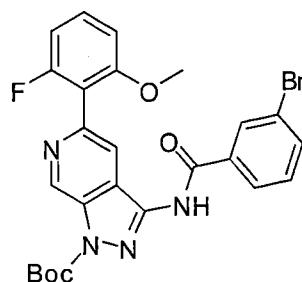


【0227】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序使用 1-甲基-1*H*-吡啶-3-羰基氯代替苯甲醯氯作為起始材料來製備。 $C_{18}H_{16}FN_6O_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 367.1$ ；實測值：367.2。

實例 16. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-3-嗎啉基苯甲醯胺



步驟 1. 3-(3-溴苯甲醯胺基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0228】 向 3-胺基-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(實例 1, 步驟 4, 306 mg, 0.854 mmol)及 DIPEA (224 μ L, 1.281 mmol)於 THF (6

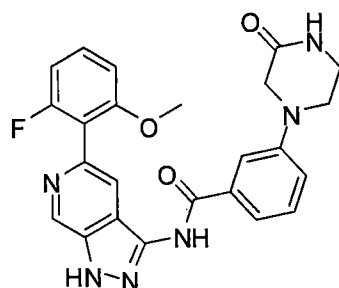
mL)中之溶液中添加 3-溴苯甲醯氯(206 mg, 0.939 mmol)。將反應混合物於 60°C 下攪拌 2 h。然後添加甲醇(1 mL)，並在真空中蒸發溶劑。藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物(360 mg, 87%)。C₂₅H₂₃BrFN₄O₄ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 541.1；實測值：541.2。

步驟 2. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-3-嗎啉基苯甲醯胺

【0229】 將 3-(3-溴苯甲醯胺基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(15 mg, 0.028 mmol)、嗎啉(3.62 mg, 0.042 mmol)、碳酸鉍(18.1 mg, 0.055 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鉀(II) (RuPhos Pd G2, 2.2 mg, 2.77 μmol)放置於小瓶中，並將小瓶抽真空並回填氮氣三次。然後添加二噁烷(2 mL)，並將反應混合物於 100°C 下攪拌 2 h。將混合物冷卻至室溫並過濾出固體。在真空中濃縮濾液。

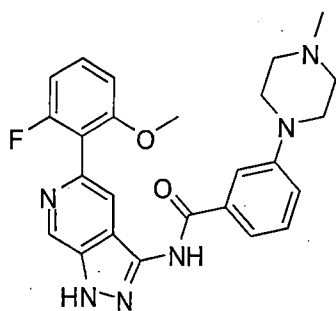
【0230】 向所得殘餘物中添加 DCM (1 mL)及三氟乙酸(1 mL)，並將反應在室溫下攪拌 1 h。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。C₂₄H₂₃FN₅O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 448.2；實測值：448.3。

實例 17. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-3-(3-側氧基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



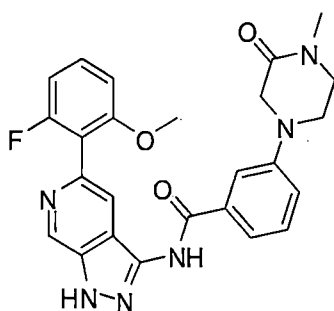
【0231】 此化合物係根據實例 16 中所述之程序使用六氫吡嗪-2-酮代替嗎啉作為起始材料來製備。C₂₄H₂₂FN₆O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 461.2；實測值：461.2。

實例 18. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



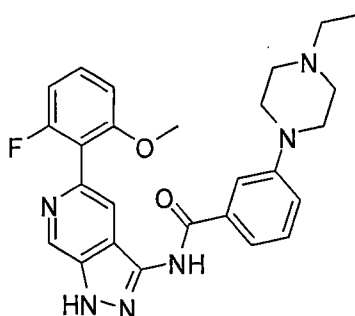
【0232】 此化合物係根據實例 16 中所述之程序使用 1-甲基六氫吡嗪代替嗎啉作為起始材料來製備。C₂₅H₂₆FN₆O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 461.2；實測值：461.2。

實例 19. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-3-(4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



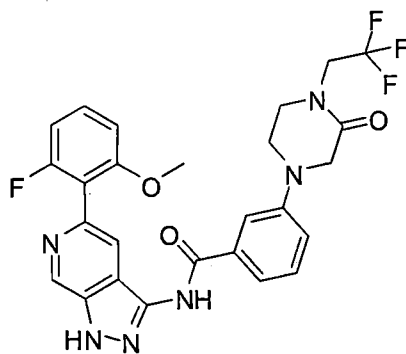
【0233】 此化合物係根據實例 16 中所述之程序使用 1-甲基六氫吡嗪-2-酮代替嗎啉作為起始材料來製備。C₂₅H₂₄FN₆O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 475.2；實測值：475.3。

實例 20. 3-(4-乙基六氫吡嗪-1-基)-*N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)苯甲醯胺



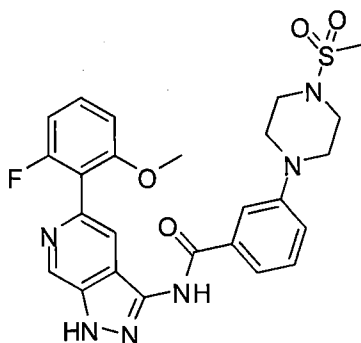
【0234】 此化合物係根據實例 16 中所述之程序使用 1-乙基六氫吡嗪代替嗎啉作為起始材料來製備。 $C_{26}H_{28}FN_6O_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 475.2$ ；實測值：475.2。

實例 21. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-3-(3-側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



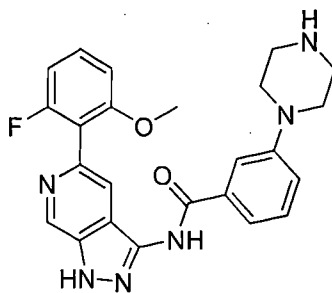
【0235】 此化合物係根據實例 16 中所述之程序使用 1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡嗪-2-酮代替嗎啉作為起始材料來製備。 $C_{26}H_{23}F_4N_6O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 543.2$ ；實測值：543.3。

實例 22. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-3-(4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



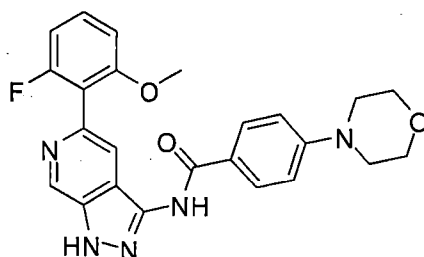
【0236】 此化合物係根據實例 16 中所述之程序使用 1-(甲基磺醯基)六氫吡嗪代替嗎啉作為起始材料來製備。 $C_{25}H_{26}FN_6O_4S$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 525.2$ ；實測值：525.1。

實例 23. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-3-(六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺

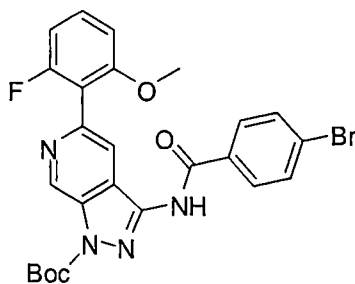


【0237】 此化合物係根據實例 16 中所述之程序使用六氫吡嗪-1-甲酸第三丁酯代替嗎啉作為起始材料來製備。 $C_{24}H_{24}FN_6O_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 447.2$; 實測值: 447.2。

實例 24. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-嗎啉基苯甲醯胺



步驟 1. 3-(4-溴苯甲醯胺基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯



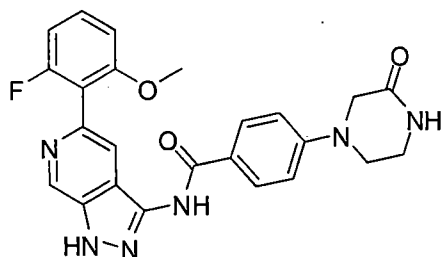
【0238】 此化合物係根據實例 16 之步驟 1 中所述之程序使用 4-溴苯甲醯氯代替 3-溴苯甲醯氯作為起始材料來製備。 $C_{25}H_{23}BrFN_4O_4$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 541.1$; 實測值: 541.2。

【0239】 步驟 2. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-嗎啉基苯甲醯胺

【0240】 將 3-(4-溴苯甲醯胺基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(15 mg, 0.028 mmol)、嗎啉(3.62 mg, 0.042 mmol)、碳酸鉍(18.1 mg, 0.055 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (RuPhos Pd G2, 2.2 mg, 2.77 μ mol)放置於小瓶中，並將小瓶抽真空並回填氮氣三次。然後添加二噁烷(2 mL)，並將反應混合物於 100°C 下攪拌 2 h。將混合物冷卻至室溫並過濾出固體。在真空中濃縮濾液。

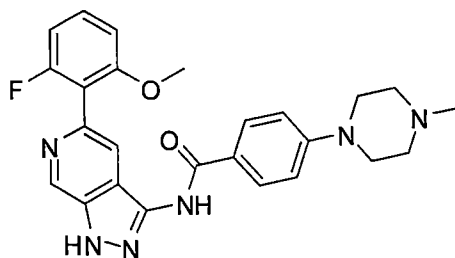
【0241】 向所得殘餘物中添加 DCM (1 mL)及三氟乙酸(1 mL)，並將反應在室溫下攪拌 1 h。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。 $C_{24}H_{23}FN_5O_3$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 448.2；實測值：448.2。

實例 25. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(3-側氧基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



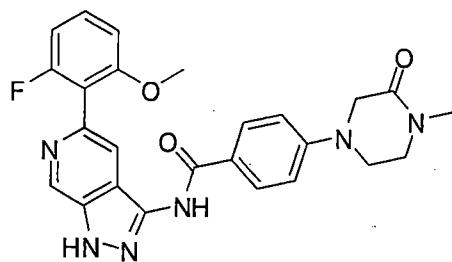
【0242】 此化合物係根據實例 24 中所述之程序使用六氫吡嗪-2-酮代替嗎啉作為起始材料來製備。 $C_{24}H_{22}FN_6O_3$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 461.2；實測值：461.3。

實例 26. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



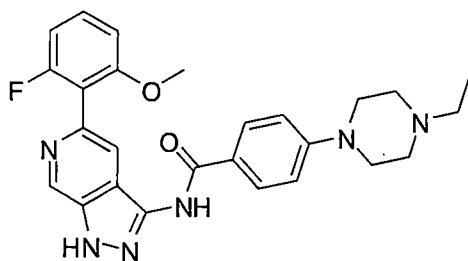
【0243】 此化合物係根據實例 24 中所述之程序使用 1-甲基六氫吡嗪代替嗎啉作為起始材料來製備。C₂₅H₂₆FN₆O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 461.2；實測值：461.3。

實例 27. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



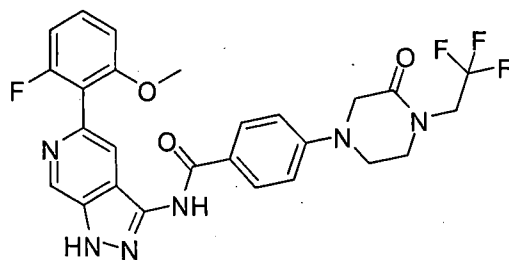
【0244】 此化合物係根據實例 24 中所述之程序使用 1-甲基六氫吡嗪-2-酮代替嗎啉作為起始材料來製備。C₂₅H₂₄FN₆O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 475.2；實測值：475.3。

實例 28. 4-(4-乙基六氫吡嗪-1-基)-*N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)苯甲醯胺



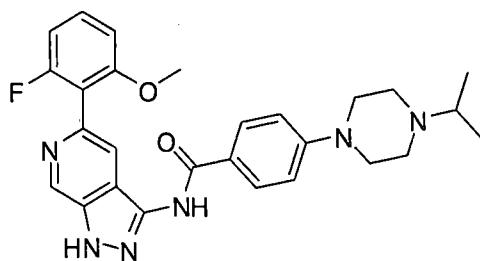
【0245】 此化合物係根據實例 24 中所述之程序使用 1-乙基六氫吡嗪代替嗎啉作為起始材料來製備。C₂₆H₂₈FN₆O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 475.2；實測值：475.3。

實例 29. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(3-側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



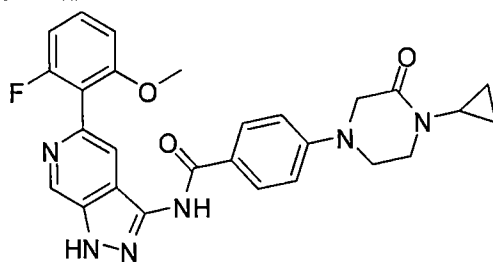
【0246】 此化合物係根據實例 24 中所述之程序使用 1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡嗪-2-酮代替嗎啉作為起始材料來製備。C₂₆H₂₃F₄N₆O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 543.2；實測值：543.2。

實例 30. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(4-異丙基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



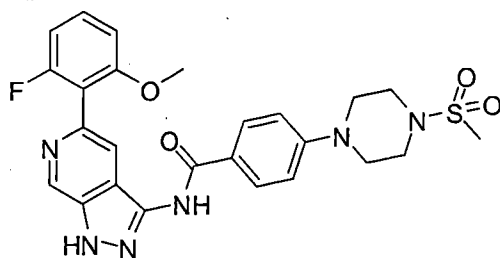
【0247】 此化合物係根據實例 24 中所述之程序使用 1-異丙基六氫吡嗪代替嗎啉作為起始材料來製備。C₂₇H₃₀FN₆O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 489.2；實測值：489.3。

實例 31. 4-(4-環丙基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基)-*N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)苯甲醯胺



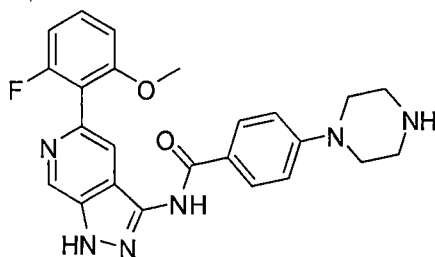
【0248】 此化合物係根據實例 24 中所述之程序使用 1-環丙基六氫吡嗪-2-酮代替嗎啉作為起始材料來製備。C₂₇H₂₆FN₆O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 501.2；實測值：501.3。

實例 32. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



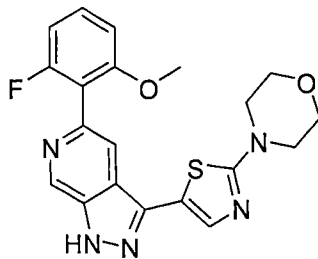
【0249】 此化合物係根據實例 24 中所述之程序使用 1-(甲基磺醯基)六氫吡嗪代替嗎啉作為起始材料來製備。C₂₅H₂₆FN₆O₄S 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 525.2；實測值：525.2。

實例 33. *N*-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺

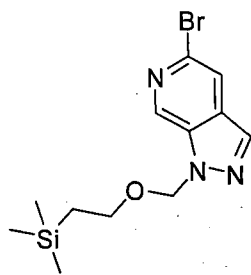


【0250】 此化合物係根據實例 24 中所述之程序使用六氫吡嗪-1-甲酸第三丁酯代替嗎啉作為起始材料來製備。C₂₄H₂₄FN₆O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 447.2；實測值：447.1。

實例 34. 4-(5-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)噻唑-2-基)嗎啉

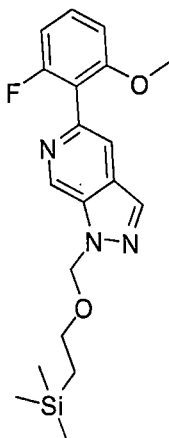


步驟 1. 5-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



【0251】 於 0°C 下向 5-溴-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(Astatech, 2.1 g, 11 mmol)及 [β-(三甲基矽基)乙氧基]甲基氯(2.30 mL, 13 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液中緩慢添加礦物油中之 NaH (510 mg, 13 mmol)。在室溫下攪拌 1 h 後，將反應混合物用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機相用鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物(2.5 g, 70%)。C₁₂H₁₉BrN₃OSi 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 328.1；實測值：328.1。

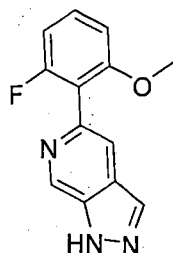
步驟 2. 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



【0252】 將 5-溴-1-[[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基]-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(1.36 g, 4.16 mmol)、(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸(0.85 g, 5.0 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (Pd XPhos G2) (400 mg, 0.5 mmol)、磷酸鉀(3.6 g, 17 mmol)及磁鐵棒放置於燒瓶中。將燒瓶用橡膠蓋密封，抽真空並回填氮氣(此過程重複總共三次)。在添加二噁烷(20 mL)及脫氣之水(2 mL)後，將混合物於 90°C 下加熱 1 h。然後將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌並將分離之有機相經硫酸鈉乾燥。在真空中去除溶劑並藉由 Biotage

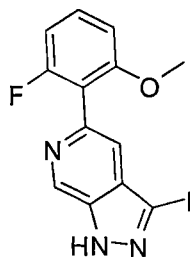
Isolera™ 純化所得粗產物(0.7 g, 45%)。C₁₉H₂₅FN₃O₂Si 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 374.2；實測值：374.1。

步驟 3. 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶



【0253】 將 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(0.70 g, 1.9 mmol)於 1.0 M 氯化氫水溶液(8 mL, 8 mmol)及氯化氫於二噁烷中之 4.0 M 溶液(8 mL, 33.6 mmol)之混合物中的溶液於 80°C 下攪拌 1 h。然後添加甲醇(8 mL)，並將反應混合物於 80°C 下進一步攪拌 30 min。冷卻至室溫後，將反應中和至 pH 7。然後將混合物用乙酸乙酯萃取，並將有機相用鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發溶劑。所得粗產物未經進一步純化即用於下一步驟。C₁₃H₁₁FN₃O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 244.1；實測值：244.0。

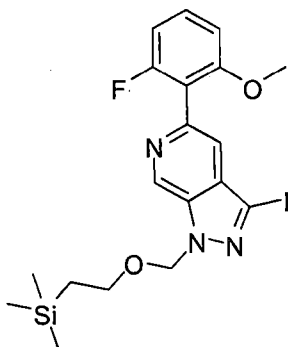
步驟 4. 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶



【0254】 向 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(來自前述步驟)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加氫氧化鉀(0.39 g, 6.9 mmol)及碘(0.88 g, 3.4 mmol)。將反應混合物於 50°C 下攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，添加水，並將反應中和至 pH 7。然後將混合物用乙酸乙酯萃取，並將有機相用硫代硫酸鈉飽和溶液及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，並在真空中蒸發溶劑。所得粗產物未

經進一步純化即用於下一步驟。 $C_{13}H_{10}FIN_3O$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$ $m/z = 370.0$ ；實測值：370.0。

步驟 5. 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



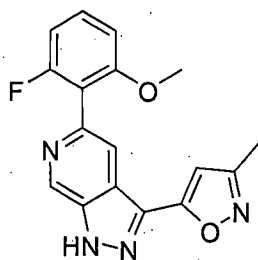
【0255】 於 0°C 下向 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(0.80 g, 2.2 mmol)及[β-(三甲基矽基)乙氧基]甲基氯(0.42 mL, 2.4 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中緩慢添加礦物油中之 NaH (95 mg, 2.4 mmol)。在室溫下攪拌 1 h 後，將反應混合物用水淬滅，並將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥。在真空中蒸發溶劑並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物 (650 mg, 59%)。 $C_{19}H_{24}FIN_3O_2Si$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$ $m/z = 500.1$ ；實測值：500.0。

步驟 6. 4-(5-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)噻唑-2-基)嗎啉

【0256】 將 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(15 mg, 0.030 mmol)、4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)噻唑-2-基)嗎啉(13.3 mg, 0.045 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (Pd XPhos G2) (2.4 mg, 0.0030 mmol)、磷酸鉀(13 mg, 0.062 mmol)及磁鐵棒放置於具有隔片之小瓶中，然後將其抽真空並回填氮氣三次。添加 1,4-二噁烷(1.5 mL)及脫氣之水(0.2 mL)並將反應混合物於 80°C 下攪拌 1 h。然後添加 1M HCl 水溶液(1 mL)及 HCl 於二噁烷中之 4M 溶液(1

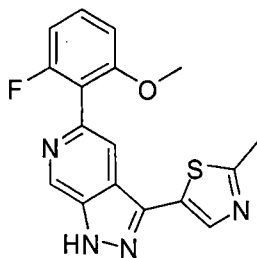
mL)，並將反應混合物於 80°C 下攪拌 1 h。此後，添加甲醇(1 mL)並將反應物於 80°C 下進一步攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化。C₂₀H₁₉FN₅O₂S 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 412.1；實測值：412.1。

實例 35. 5-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-3-甲基異噁唑



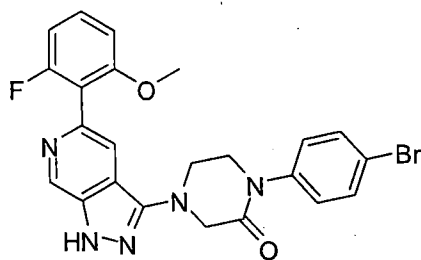
【0257】 此化合物係根據實例 34 中所述之程序使用 3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異噁唑代替 4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)噁唑-2-基)嗎啉作為起始材料來製備。C₁₇H₁₄FN₄O₂之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 325.1；實測值：325.1。

實例 36. 5-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-甲基噁唑



【0258】 此化合物係根據實例 34 中所述之程序使用 2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)噁唑代替 4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)噁唑-2-基)嗎啉作為起始材料來製備。C₁₇H₁₄FN₄OS 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 341.1；實測值：341.2。

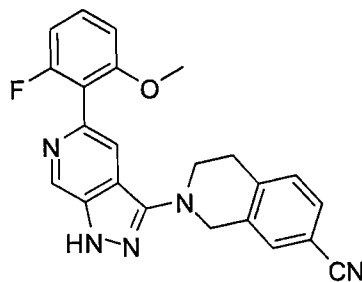
實例 37. 1-(4-溴苯基)-4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)六氫吡嗪-2-酮



【0259】 將 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(實例 34, 步驟 5, 15 mg, 0.030 mmol)、1-(4-溴苯基)六氫吡嗪-2-酮(11 mg, 0.042 mmol)、碳酸鉍(18.1 mg, 0.055 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (RuPhos Pd G2, 2.2 mg, 2.77 μ mol)放置於小瓶中並將小瓶抽真空並回填氮氣三次。然後添加二噁烷(2 mL)，並將反應混合物於 100°C 下攪拌 2 h。將混合物冷卻至室溫，過濾出固體，並在真空中蒸發濾液之溶劑。

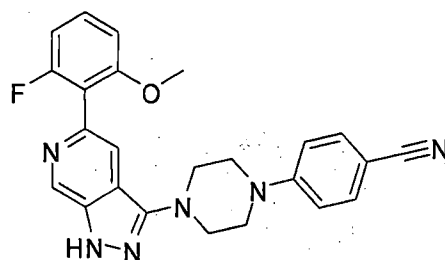
【0260】 然後向粗製殘餘物中添加 1M HCl 水溶液(1 mL)及 HCl 於二噁烷中之 4M 溶液(1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下攪拌 1 h。添加甲醇(1 mL)，並將所得反應混合物於 80°C 下進一步攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。 $C_{23}H_{20}BrFN_5O_2$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 496.1$ ；實測值：496.2。

實例 38. 2-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲腈



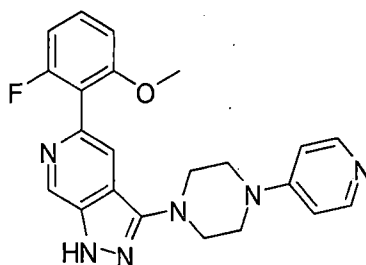
【0261】 此化合物係根據實例 37 中所述之程序使用 1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲腈代替 1-(4-溴苯基)六氫吡嗪-2-酮作為起始材料來製備。C₂₃H₁₉FN₅O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 400.2 ; 實測值 : 400.1 。

實例 39. 4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-基)苯甲腈



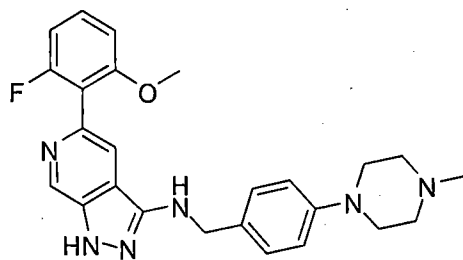
【0262】 此化合物係根據實例 37 中所述之程序使用 4-六氫吡嗪-1-基苯甲腈代替 1-(4-溴苯基)六氫吡嗪-2-酮作為起始材料來製備。C₂₄H₂₂FN₆O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 429.2 ; 實測值 : 429.2 。

實例 40. 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(吡啶-4-基)六氫吡嗪-1-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



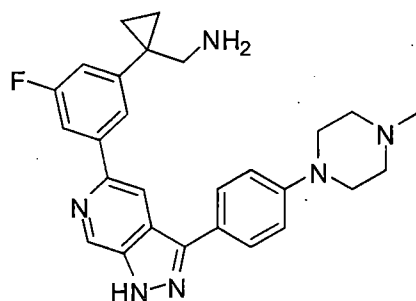
【0263】 此化合物係根據實例 37 中所述之程序使用 1-(吡啶-4-基)六氫吡嗪代替 1-(4-溴苯基)六氫吡嗪-2-酮作為起始材料來製備。C₂₂H₂₂FN₆O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 405.2 ; 實測值 : 405.2 。

實例 41. 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-*N*-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-胺

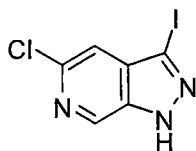


【0264】 此化合物係根據實例 37 中所述之程序使用(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)甲胺代替 1-(4-溴苯基)六氫吡嗪-2-酮作為起始材料來製備。C₂₅H₂₈FN₆O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 447.2；實測值：447.2。

實例 42. 1-[1-(3-氟-5-{3-[4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基]-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基}苯基)環丙基]甲胺

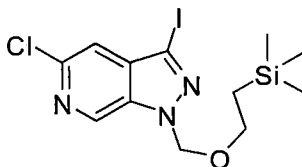


步驟 1. 5-氯-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



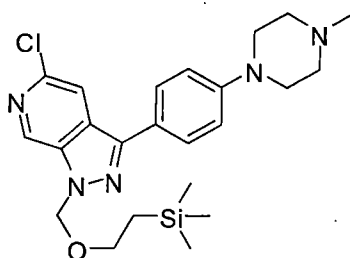
【0265】 向 5-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(2.012 g, 13.10 mmol)於 DMF (40.0 mL)中之溶液中添加 *N*-碘琥珀醯亞胺(4.47 g, 19.9 mmol)。然後將混合物加熱至 80°C 並保持 1 h。冷卻至室溫後，在真空中濃縮混合物。在矽膠(120 g, 己烷中之 0-100% EtOAc)上純化所得殘餘物，得到白色固體狀期望產物(3.16 g, 86%)。C₆H₄ClIN₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 279.9；實測值：279.9。

步驟 2. 5-氯-3-碘-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



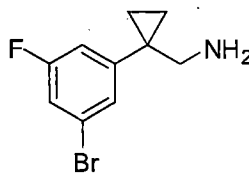
【0266】 於 0°C 下經 10 min 之時段向 NaH (60% 於礦物油中, 348.2 mg, 8.706 mmol) 於 DMF (10.0 mL) 中之懸浮液中逐滴添加 5-氯-3-碘-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶 (1.488 g, 5.324 mmol) 於 DMF (10.0 mL) 中之溶液。然後使混合物升溫至室溫並攪拌 20 min。在將反應冷卻至 0°C 後, 經 10 min 之時段逐滴添加[β-(三甲基矽基)乙氧基]甲基氯(1184 mg, 7.102 mmol)於 DMF (5.0 mL) 中之溶液。使反應升溫至室溫並攪拌 16 h。將反應用飽和 NH₄Cl (水溶液) 淬滅, 並用 EtOAc 萃取。將分離之有機層用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並濃縮。在矽膠(120 g, 己烷中之 0-50% EtOAc)上純化殘餘物, 得到淺黃色固體狀期望產物(1.429 g, 66%)。C₁₂H₁₈ClIN₃OSi 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 410.0; 實測值: 410.0。

步驟 3. 5-氯-3-[4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基]-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶



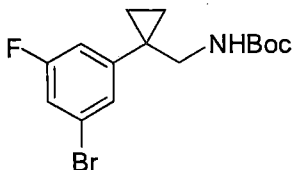
【0267】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 5-氯-3-碘-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶(1.429 g, 3.488 mmol)、[4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基]硼酸(1.147 g, 5.212 mmol)、與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (1:1) (310.2 mg, 0.3798 mmol)及 K₃PO₄ (2.424 g, 11.42 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封, 抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。添加 1,4-二噁烷(15.0 mL), 之後添加脫氣之水(5.00 mL)。將反應物於 100°C 下攪拌 3 h。冷卻至室溫後, 將反應物用 EtOAc 稀釋。將有機相用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 並濃縮。在矽膠(40 g, 己烷中之 0-100% EtOAc, 然後 CH₂Cl₂ 中之 10% MeOH)上純化所得殘餘物, 得到深色固體狀期望產物(1.379 g, 86%)。C₂₃H₃₃ClN₅OSi 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 458.2; 實測值: 458.3。

步驟 4. 1-[1-(3-溴-5-氟苯基)環丙基]甲胺



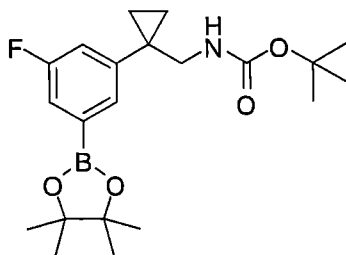
【0268】 向 1-[1-(3-溴-5-氟苯基)環丙基]甲胺(1.005 g, 4.186 mmol)中添加 1.0 M 硼烷於 THF 中之溶液(13.0 mL, 13.0 mmol)。將混合物加熱至 70°C 並保持 2 h。冷卻至室溫後，將混合物用 6.0 M HCl (水溶液) (14.0 mL, 84.0 mmol) 處理。將混合物於 60°C 下攪拌 5 h。將混合物用 EtOAc 稀釋，並用 4 N NaOH (水溶液) 調節至 pH 12。將分離之水層用 EtOAc (3 x) 萃取。將合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到黃色油狀粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟(2.11 g)。C₁₀H₁₂BrFN 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 244.0；實測值：244.0。

步驟 5. {[1-(3-溴-5-氟苯基)環丙基]甲基}胺基甲酸第三丁酯



【0269】 向 1-[1-(3-溴-5-氟苯基)環丙基]甲胺(1.022 g, 4.187 mmol)於 CH₂Cl₂ (10.0 mL)中之溶液中添加二碳酸二-第三丁酯(1.531 g, 7.015 mmol)。將混合物於室溫下攪拌 10 min，且然後濃縮。在矽膠(120 g，己烷中之 0-100% EtOAc)上純化混合物，得到白色固體狀期望產物(1.252 g, 87%)。C₁₅H₂₀BrFNO₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 344.1；實測值：344.0。

步驟 6. ({[1-(3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)環丙基]甲基}胺基甲酸第三丁酯

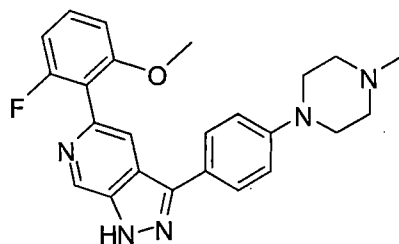


【0270】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加{[1-(3-溴-5-氟苯基)環丙基]甲基}胺基甲酸第三丁酯(589.7 mg, 1.713 mmol)、4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']二[[1,3,2]二氧雜硼戊環基](672.2 mg, 2.647 mmol)、與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈮(II) (1:1) (389.8 mg, 0.4773 mmol)及 KOAc (509.0 mg, 5.186 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。添加 1,4-二噁烷(10.0 mL)。將反應物於 100°C下攪拌 3 h。冷卻至室溫後，將反應物用 CH₂Cl₂ 稀釋並過濾。濃縮濾液。在矽膠(40 g, 己烷中之 0-100% EtOAc)上純化所得殘餘物，得到淺黃色油狀期望產物(571.4 mg, 85%)。C₂₁H₃₁BFNNaO₄ 之 LCMS 計算值(M+Na)⁺: m/z = 414.2；實測值：414.3。

步驟 7. 1-[1-(3-氟-5-{3-[4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基}苯基)環丙基]甲胺

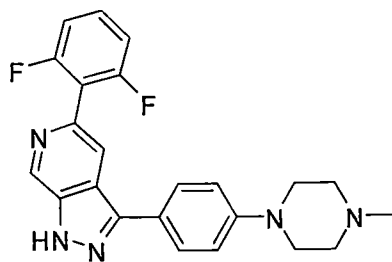
【0271】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 5-氟-3-[4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基]-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(30.0 mg, 0.0655 mmol)、({1-[3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]環丙基}甲基)胺基甲酸第三丁酯(49.5 mg, 0.126 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈮(1:1) (XPhos Pd G2, 5.0 mg, 0.0063 mmol)及 K₃PO₄ (54.2 mg, 0.255 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。添加 1,4-二噁烷(1.50 mL)，之後添加水(150.0 μL)。將反應物於 80°C下攪拌 1 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於 MeOH (3.00 mL)中並用二噁烷中之 4.0 M HCl (2.00 mL, 8.00 mmol)處理。將混合物於 65°C下攪拌 2 h。冷卻至室溫後，使用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化混合物，獲得黃色固體狀期望產物(17.9 mg)。C₂₇H₃₀FN₆ 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺: m/z = 457.3；實測值：457.3。

實例 43. 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



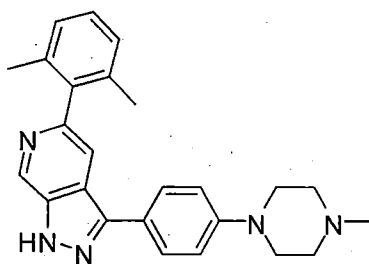
【0272】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 5-氯-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(實例 42, 步驟 3, 30.1 mg, 0.066 mmol)、(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸(22.9 mg, 0.135 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (XPhos Pd G2, 5.0 mg, 0.0063 mmol)及 K_3PO_4 (51.4 mg, 0.242 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。添加 1,4-二噁烷(1.50 mL)，之後添加水(150.0 μ L)。將反應物於 65°C 下攪拌 2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用 CH_2Cl_2 稀釋，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於 MeOH (3.00 mL) 中並用二噁烷中之 4.0 M HCl (2.00 mL, 8.00 mmol) 處理。將混合物於 65°C 下攪拌 2 h。冷卻至室溫後，使用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化混合物，獲得黃色固體狀期望產物(19.4 mg)。C₂₄H₂₅FN₅O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 418.2；實測值：418.3。

實例 44. 5-(2,6-二氟苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



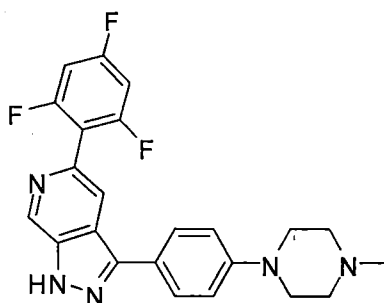
【0273】 此化合物係根據實例 43 中所述之程序使用(2,6-二氟苯基)硼酸代替 2-氟-6-甲氧基苯基硼酸作為起始材料來製備。 $C_{23}H_{22}F_2N_5$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 406.2$; 實測值 : 406.2。

實例 45. 5-(2,6-二甲基苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶



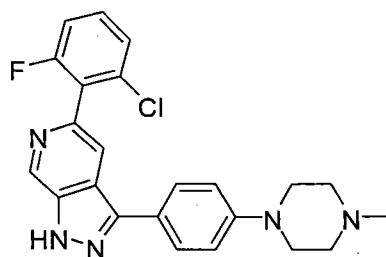
【0274】 此化合物係根據實例 43 中所述之程序使用(2,6-二甲基苯基)硼酸代替 2-氟-6-甲氧基苯基硼酸作為起始材料來製備。 $C_{25}H_{28}N_5$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 398.2$; 實測值 : 398.1。

實例 46. 3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-5-(2,4,6-三氟苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶



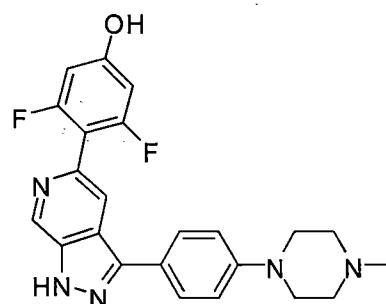
【0275】 此化合物係根據實例 43 中所述之程序使用(2,4,6-三氟苯基)硼酸代替 2-氟-6-甲氧基苯基硼酸作為起始材料來製備。 $C_{23}H_{21}F_3N_5$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 424.2$; 實測值 : 424.2。

實例 47. 5-(2-氯-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶



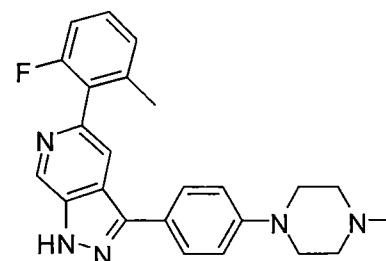
【0276】 此化合物係根據實例 43 中所述之程序使用(2-氯-6-氟苯基)硼酸代替 2-氟-6-甲氧基苯基硼酸作為起始材料來製備。C₂₃H₂₂ClFN₅ 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺: m/z = 422.2；實測值：422.2。

實例 48. 3,5-二氟-4-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯酚



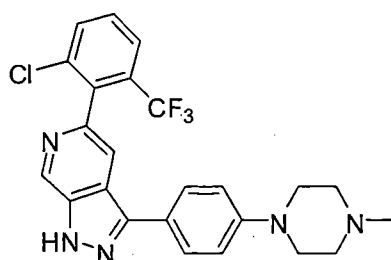
【0277】 此化合物係根據實例 43 中所述之程序使用(2,6-二氟-4-羥基苯基)硼酸代替 2-氟-6-甲氧基苯基硼酸作為起始材料來製備。C₂₃H₂₂F₂N₅O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 422.2；實測值：422.2。

實例 49. 5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



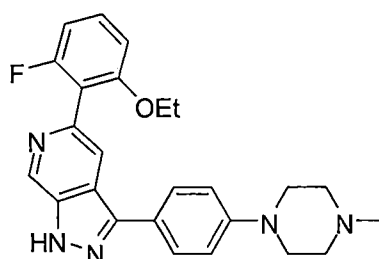
【0278】 此化合物係根據實例 43 中所述之程序使用(2-氟-6-甲基苯基)硼酸代替 2-氟-6-甲氧基苯基硼酸作為起始材料來製備。C₂₄H₂₅FN₅ 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺: m/z = 402.2；實測值：402.2。

實例 50. 5-(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



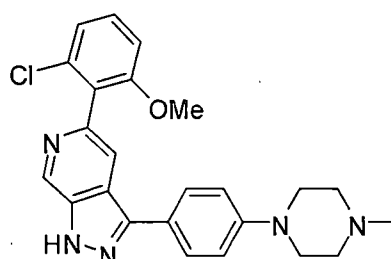
【0279】 此化合物係根據實例 43 中所述之程序使用(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)硼酸代替 2-氟-6-甲氧基苯基硼酸作為起始材料來製備。C₂₄H₂₂ClF₃N₅ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 472.2 ; 實測值 : 472.2 。

實例 51. 5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



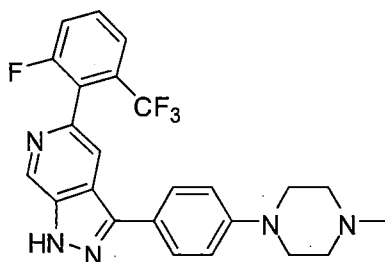
【0280】 此化合物係根據實例 43 中所述之程序使用(2-乙氧基-6-氟苯基)硼酸代替 2-氟-6-甲氧基苯基硼酸作為起始材料來製備。C₂₅H₂₇FN₅O 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺: m/z = 432.2 ; 實測值 : 432.2 。

實例 52. 5-(2-氯-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



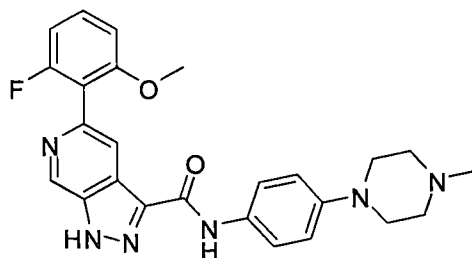
【0281】 此化合物係根據實例 43 中所述之程序使用(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸代替 2-氟-6-甲氧基苯基硼酸作為起始材料來製備。 $C_{24}H_{25}ClN_5O$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 434.2$; 實測值 : 434.2。

實例 53. 5-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶

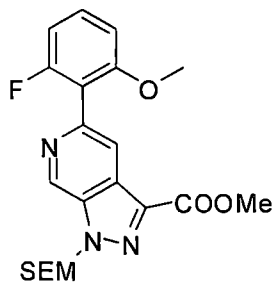


【0282】 此化合物係根據實例 43 中所述之程序使用(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)硼酸代替 2-氟-6-甲氧基苯基硼酸作為起始材料來製備。 $C_{24}H_{22}F_4N_5$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 456.2$; 實測值 : 456.2。

實例 54. 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-*N*-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-甲醯胺



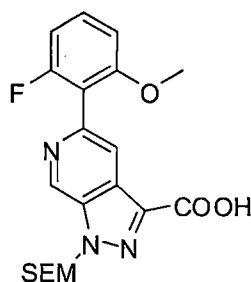
步驟 1. 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸甲酯



【0283】 將 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶(實例 34, 步驟 5, 1.0 g, 2 mmol)及與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二

苯基膦基)二茂鐵]二氯鈮(II) (1:1) (170 mg, 0.2 mmol, Combi-Blocks)之混合物放置於具有隔片之燒瓶中。然後將燒瓶抽真空並回填氮氣三次。添加甲醇(20 mL)及三乙胺(0.57 mL, 4 mmol)後，將燒瓶抽真空並回填一氧化碳氣體三次。然後將具有一氧化碳氣體之氣球連接至反應燒瓶並將反應混合物於 85°C下加熱過夜。冷卻至室溫後，經由矽藻土過濾反應混合物，並在真空中濃縮濾液。藉由 Biotage Isolera 純化粗物質，得到期望產物(440 mg, 51%)。C₂₁H₂₇FN₃O₄Si 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 432.2；實測值：432.2。

步驟 2. 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸



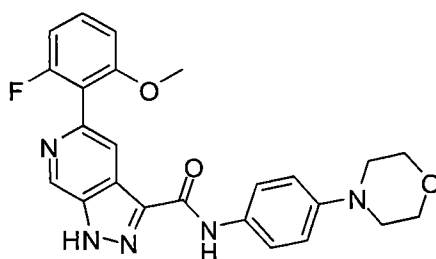
【0284】 向 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸甲酯(450 mg, 1 mmol)於四氫呋喃(5 mL)及甲醇(3 mL)中之溶液中添加 1M 氫氧化鈉水溶液(5 mL, 5 mmol)。在室溫下攪拌 2 h 後，藉由添加 1M HCl 溶液將 pH 調節至 5。然後將混合物用乙酸乙酯萃取，並將分離之有機相用鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，並在減壓下蒸發溶劑。所得固體產物未經進一步純化即用於下一步驟(396 mg, 95%)。C₂₀H₂₅FN₃O₄Si 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 418.2；實測值：418.3。

步驟 3. 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-*N*-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-甲醯胺

【0285】 向 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸(15 mg, 0.035 mmol)及 4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯胺(10 mg,

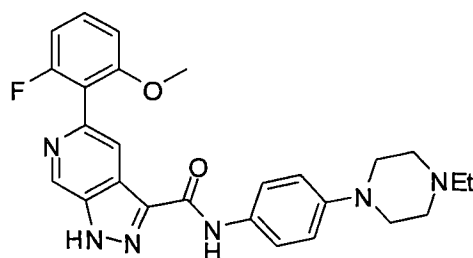
0.05 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(13 μ L, 0.07 mmol)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎘(15 mg, 0.04 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時後，將其用水淬滅。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥，並在真空中蒸發溶劑。然後向粗製殘餘物中添加 1M HCl 水溶液(1 mL)及 HCl 於二噁烷中之 4M 溶液(1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下攪拌 1 h。添加甲醇(1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下進一步攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。 $C_{25}H_{26}FN_6O_2$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 461.2；實測值：461.3。

實例 55. 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-*N*-(4-嗎啉基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲醯胺



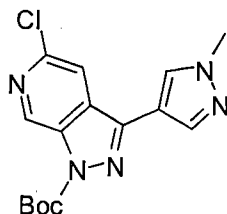
【0286】 此化合物係根據實例 54 中所述之程序使用 4-嗎啉基苯胺代替 4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯胺作為起始材料來製備。 $C_{24}H_{23}FN_5O_3$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 448.2；實測值：448.3。

實例 56. *N*-(4-(4-乙基六氫吡嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲醯胺

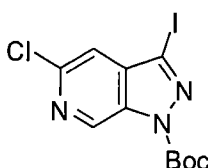


【0287】 此化合物係根據實例 54 中所述之程序使用 4-(4-乙基六氫吡嗪-1-基)苯胺代替 4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯胺作為起始材料來製備。 $C_{26}H_{28}FN_6O_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 475.2$ ；實測值：475.2。

中間體 1. 5-氯-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯

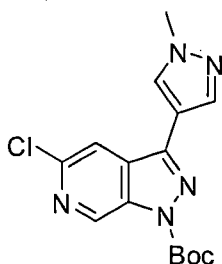


步驟 1. 5-氯-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0288】 向 5-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(7.07 g, 46.0 mmol)於 DMF (115 ml)中之溶液中添加 NIS (10.57 g, 47.0 mmol)。於 70°C 下攪拌 2 h 後，將反應混合物冷卻至室溫並添加三乙胺(9.63 ml, 69.1 mmol)，之後添加 boc-酸酐(15.07 g, 69.1 mmol)。在室溫下再攪拌 2 h 後，添加水並藉由過濾收集沈澱之產物，乾燥且未經進一步純化即用於下一步驟(17g, 97%)。 $C_{11}H_{12}ClIN_3O_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 380.0$ ；實測值：380.0。

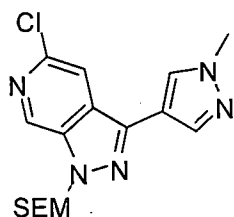
步驟 2. 5-氯-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0289】 將 5-氯-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(6.64 g, 17.49 mmol)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加成物(1.429 g, 1.749 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑(3.64 g, 17.49 mmol)及磷酸鉀(7.43 g, 35.0 mmol)放置於燒瓶中並將燒瓶抽真空並回填氮氣三次。然後添加二噁烷(100 ml)

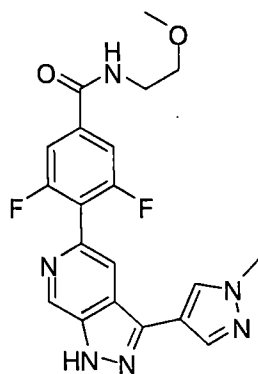
及脫氣之水(10.0 ml)，並將反應混合物於 80°C 下攪拌 1 h。冷卻至室溫後，添加水，並將混合物用 EtOAc 萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發溶劑。藉由 Biotage Isolera™ 純化粗產物(4.7 g, 81%)。C₁₅H₁₇ClN₅O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 334.1；實測值：334.2。

中間體 2. 5-氯-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶

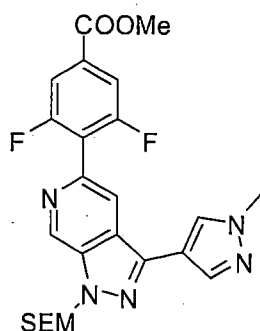


【0290】 此化合物係根據實例 42 (步驟 1-3)中所述之程序使用 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑代替[4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基]硼酸作為起始材料來製備。C₁₆H₂₃ClN₅OSi 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 364.1；實測值：364.1。

實例 57. 3,5-二氟-N-(2-甲氧基乙基)-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯甲醯胺

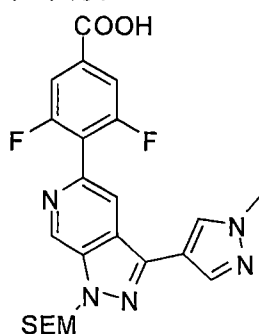


步驟 1. 3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯



【0291】 將 5-氯-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(348 mg, 0.956 mmol, 中間體 2)、3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸甲酯(342 mg, 1.148 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (Pd XPhos G2) (75 mg, 0.096 mmol)及磷酸鉀(406 mg, 1.91 mmol)放置於燒瓶中並將燒瓶抽真空並回填氮氣三次。然後添加二噁烷(20 mL)及脫氣之水(2 mL)，並將反應混合物於 90°C 下攪拌 2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且將所得混合物用鹽水洗滌。將分離之有機相經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物(440 mg, 92%)。C₂₄H₂₈F₂N₅O₃Si 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 500.2；實測值：500.2。

步驟 2. 3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯甲酸



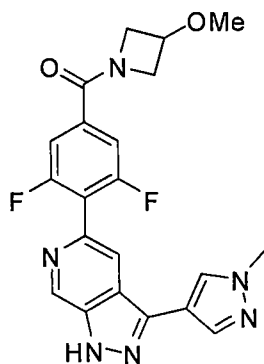
【0292】 向 3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯(440 mg, 0.881 mmol)於四氫呋喃(5 mL)及甲醇(3 mL)中之溶液中添加 1M 氫氧化鈉水溶液(5 mL, 5 mmol)。在室溫下攪拌 2 h 後，藉由添加 1M HCl 溶液將 pH 調節至 5。然後將所得混合物用乙酸乙

酯萃取並用鹽水洗滌有機相。將有機相經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發溶劑。所得固體產物未經進一步純化即用於下一步驟(403 mg, 94%)。C₂₃H₂₆F₂N₅O₃Si 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 486.2; 實測值: 486.3。

步驟 3. 3,5-二氟-N-(2-甲氧基乙基)-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲醯胺

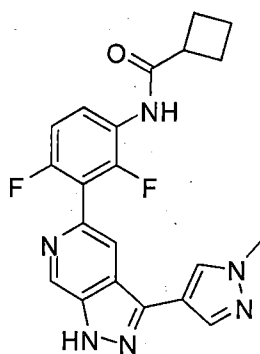
【0293】 向 3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯甲酸(15 mg, 0.031 mmol)及 2-甲氧基乙-1-胺(4.64 mg, 0.062 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(13 μL, 0.07 mmol)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脒鎘(15 mg, 0.04 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時後，將其用水淬滅。將混合物用乙酸乙酯萃取，且將分離之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。在真空中蒸發溶劑。然後向粗製殘餘物中添加 1M HCl 水溶液(1 mL)及 HCl 於二噁烷中之 4M 溶液(1 mL)並將反應物於 80°C 下攪拌 1 h。然後添加甲醇(1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下進一步攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。C₂₀H₁₉F₂N₆O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 413.2; 實測值: 413.3。

實例 58. (3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)甲酮

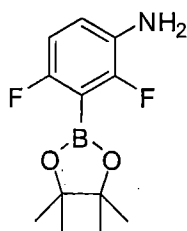


【0294】 此化合物係根據實例 57 中所述之程序使用 3-甲氧基氮雜環丁烷代替 2-甲氧基乙-1-胺作為起始材料來製備。 $C_{21}H_{19}F_2N_6O_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 425.2$; 實測值 : 425.2。

實例 59. *N*-(2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)環丁烷甲醯胺

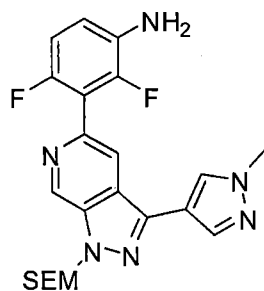


步驟 1. 2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯胺



【0295】 在氮氣下向 4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']二[[1,3,2]二氧雜硼戊環基] (1.831 g, 7.21 mmol)、乙酸鉀(1.415 g, 14.42 mmol)及與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (1:1) (0.785 g, 0.962 mmol)之混合物中添加 3-溴-2,4-二氟苯胺(1.0 g, 4.81 mmol)於 1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液。將混合物於 100°C 下攪拌過夜。冷卻至室溫後，將混合物用 DCM 稀釋並經由矽藻土過濾。在真空中濃縮濾液。藉由 Biotage Isolera™ 純化殘餘物(740 mg, 60%)。 $C_{12}H_{17}BF_2NO_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$ $m/z = 256.1$; 實測值 : 256.1。

步驟 2. 2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯胺



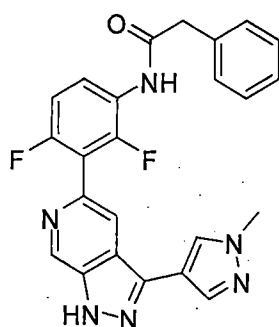
【0296】 將 5-氯-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(348 mg, 0.956 mmol, 中間體 2)、2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯胺(293 mg, 1.148 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (Pd XPhos G2) (75 mg, 0.096 mmol)及磷酸鉀(406 mg, 1.91 mmol)放置於燒瓶中並將燒瓶抽真空並回填氮氣三次。然後添加二噁烷(20 mL)及脫氣之水(2 mL)，並將反應混合物於 90°C 下攪拌 2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，將所得混合物用鹽水洗滌，將分離之有機相經硫酸鈉乾燥。在真空中蒸發溶劑並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物(380 mg, 87%)。C₂₂H₂₇F₂N₆OSi 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 457.2；實測值：457.2。

步驟3. *N*-(2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)環丁烷甲醯胺

【0297】 向 2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯胺(15 mg, 0.033 mmol)及環丁烷羧酸(3.29 mg, 0.033 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(13 μL, 0.07 mmol)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎘(15 mg, 0.04 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時後，將其用水淬滅。將混合物用乙酸乙酯萃取，並將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發溶劑。然後向粗製殘餘物中添加 1M HCl 水溶液(1 mL)及 HCl 於二噁烷中之 4M 溶液(1 mL)，且將反應物於 80°C 下攪拌 1 h。此後，添加甲醇(1 mL)並將反應物於

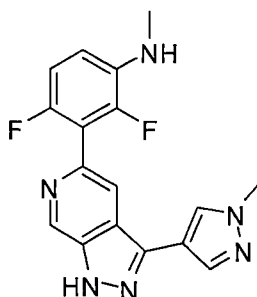
80°C下進一步攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化。 $C_{21}H_{19}F_2N_6O$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 409.2；實測值：409.1。

實例 60. *N*-(2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-苯基乙醯胺

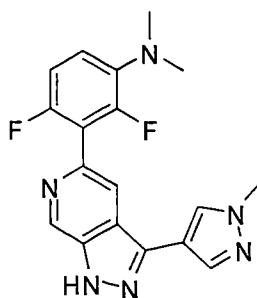


【0298】 此化合物係根據實例 59 中所述之程序使用 2-苯基乙酸代替環丁烷羧酸作為起始材料來製備。 $C_{24}H_{19}F_2N_6O$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 445.2；實測值：445.3。

實例 61. 2,4-二氟-*N*-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯胺



實例 62. 2,4-二氟-*N,N*-二甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯胺

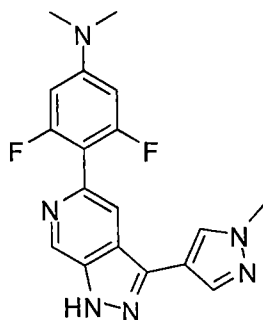


【0299】 向 2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯胺(15 mg, 0.033 mmol, 實例 59, 步驟 2)及碘甲烷(13.99 mg, 0.099 mmol)於 THF (2.0 mL)中之溶液中添加氫化鈉(2 mg, 0.049 mmol, 60%於礦物油中)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時後，將其用水淬滅。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發溶劑。然後向粗製殘餘物中添加 1M HCl 水溶液(1 mL)及 HCl 於二噁烷中之 4M 溶液(1 mL)，且將反應物於 80°C 下攪拌 1 h。然後添加甲醇(1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下進一步攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化，得到兩種產物實例 61 及實例 62。

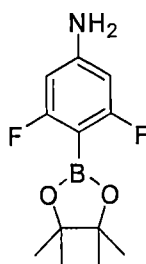
【0300】 實例 61. $C_{17}H_{15}F_2N_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 341.1$ ；實測值：341.2。

【0301】 實例 62. $C_{18}H_{17}F_2N_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 355.2$ ；實測值：355.2。

實例 63. 3,5-二氟-*N,N*-二甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯胺

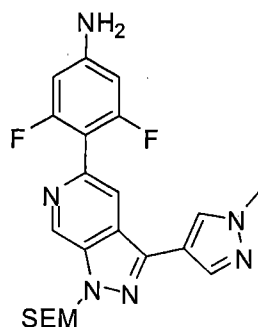


步驟 1. 3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯胺



【0302】 在氮氣下向 4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']二[[1,3,2]二氧雜硼戊環基] (2.75 g, 10.8 mmol)、乙酸鉀(2.1 g, 21.6 mmol)及與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (1:1) (0.785 g, 0.962 mmol)之混合物中添加 4-溴-3,5-二氟苯胺(1.5 g, 7.21 mmol)於 1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液。將混合物於 100°C 下攪拌過夜。冷卻至室溫後，將混合物用 DCM 稀釋並經由矽藻土過濾。在真空中濃縮濾液。藉由 Biotage Isolera™ 純化殘餘物(1.4 g, 76%)。C₁₂H₁₇BF₂NO₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 256.1；實測值：256.2。

步驟 2. 3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯胺

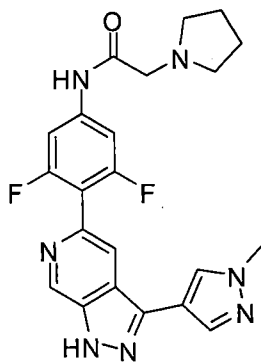


【0303】 將 5-氯-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(348 mg, 0.956 mmol, 中間體 2)、3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯胺(293 mg, 1.148 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (Pd XPhos G2) (75 mg, 0.096 mmol)及磷酸鉀(406 mg, 1.91 mmol)放置於燒瓶中並將燒瓶抽真空並回填氮氣三次。然後添加二噁烷(20 mL)及脫氣之水(2 mL)並將反應物於 90°C 下攪拌 2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸乙酯萃取。將分離之有機層用鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物(354 mg, 81%)。C₂₂H₂₇F₂N₆OSi 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 457.2；實測值：457.2。

步驟 3. 3,5-二氟-*N,N*-二甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯胺

【0304】 向 3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯胺(15 mg, 0.033 mmol)及碘甲烷(13.99 mg, 0.099 mmol)於 THF (2.0 mL)中之溶液中添加氫化鈉(2 mg, 0.049 mmol, 60%於礦物油中)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時後，將其用水淬滅。將混合物用乙酸乙酯萃取。將分離之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發溶劑。然後向粗製殘餘物中添加 1M HCl 水溶液(1 mL)及 HCl 於二噁烷中之 4M 溶液(1 mL)，且將所得混合物於 80°C 下攪拌 1 h。此後，添加甲醇(1 mL)並將反應物於 80°C 下進一步攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化。 $C_{18}H_{17}F_2N_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 355.2$ ；實測值：355.3。

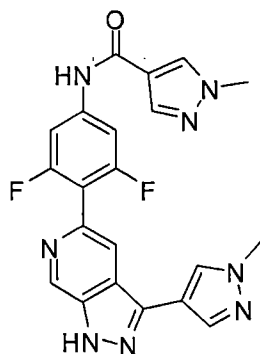
實例 64. *N*-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺



【0305】 向 3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯胺(15 mg, 0.033 mmol, 實例 63, 步驟 2)及 2-(吡咯啶-1-基)乙酸(4.24 mg, 0.033 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(13 μ L, 0.07 mmol)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎢(15 mg, 0.04 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時後，

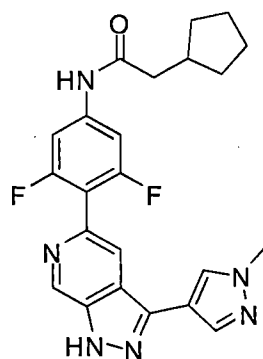
將其用水淬滅。將混合物用乙酸乙酯萃取。將分離之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發溶劑。然後向粗製殘餘物中添加 1M HCl 水溶液(1 mL)及 HCl 於二噁烷中之 4M 溶液(1 mL)，並將所得混合物於 80°C 下攪拌 1 h。然後添加甲醇(1 mL)並將反應物於 80°C 下進一步攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。 $C_{22}H_{22}F_2N_7O$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 438.2$ ；實測值：438.2。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 1.99 (d, $J = 50.3$ Hz, 4H) ppm。

實例 65. *N*-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



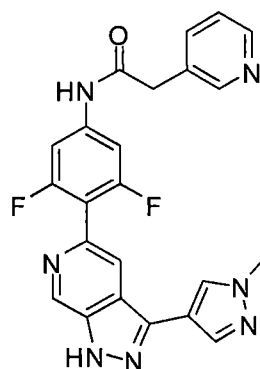
【0306】 此化合物係根據實例 64 中所述之程序使用 1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸代替 2-(吡咯啶-1-基)乙酸作為起始材料來製備。 $C_{21}H_{17}F_2N_8O$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 435.2$ ；實測值：435.1。

實例 66. 2-環戊基-*N*-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



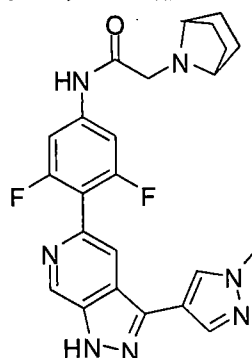
【0307】 此化合物係根據實例 64 中所述之程序使用 2-環戊基乙酸代替 2-(吡咯啉-1-基)乙酸作為起始材料來製備。 $C_{23}H_{23}F_2N_6O$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 437.2$ ；實測值：437.2。

實例 67. *N*-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(吡啶-3-基)乙醯胺

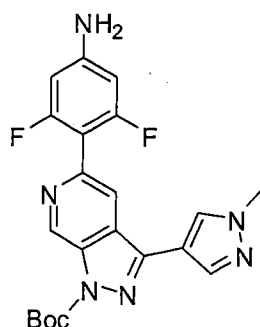


【0308】 此化合物係根據實例 64 中所述之程序使用 2-(吡啶-3-基)乙酸代替 2-(吡咯啉-1-基)乙酸作為起始材料來製備。 $C_{23}H_{18}F_2N_7O$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 446.2$ ；實測值：446.2。

實例 68. 2-(7-氮雜二環[2.2.1]庚-7-基)-*N*-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

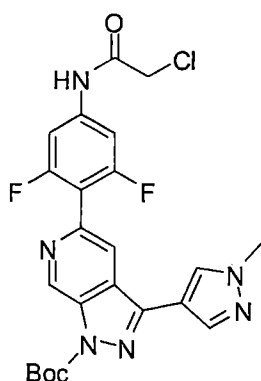


步驟 1. 5-(4-胺基-2,6-二氟苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0309】 此化合物係根據實例 63 (步驟 1-2)中所述之程序使用中間體 1 代替中間體 2 作為起始材料來製備。C₂₁H₂₁F₂N₆O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 427.2; 實測值: 427.2。

步驟 2. 5-(4-(2-氯乙醯胺基)-2,6-二氟苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯

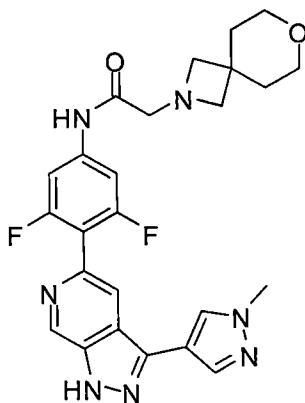


【0310】 向 5-(4-胺基-2,6-二氟苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(385 mg, 0.903 mmol)及 2-氯乙酸(85 mg, 0.903 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(315 μL, 1.8 mmol)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脒鎓(515 mg, 1.35 mmol)。在室溫下攪拌 2 h 後，添加水並藉由過濾收集沈澱之產物，乾燥且未經進一步純化即用於下一步驟(427 mg, 94%)。C₂₃H₂₂ClF₂N₆O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 503.1; 實測值: 503.1。

步驟3. 2-(7-氮雜二環[2.2.1]庚-7-基)-N-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

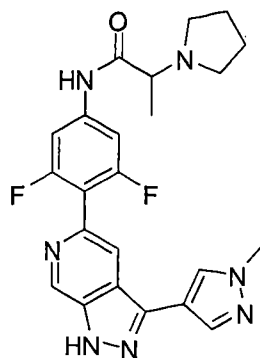
【0311】 向 5-(4-(2-氯乙醯胺基)-2,6-二氟苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯(15 mg, 0.030 mmol)及 DIPEA (0.01 mL, 0.06 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 7-氮雜二環[2.2.1]庚烷(4.4 mg, 0.045 mmol)。於 80°C下攪拌過夜後，將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。C₂₄H₂₄F₂N₇O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 464.2；實測值：464.3。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 - 8.00 (m, 1H), 7.48 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.15 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.05 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 1.76 (dd, J = 19.6, 8.2 Hz, 4H) ppm。

實例 69. N-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)乙醯胺

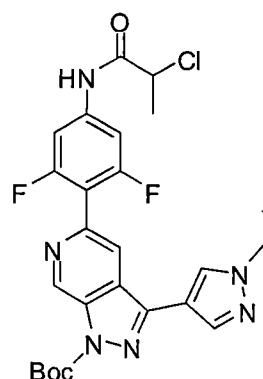


【0312】 此化合物係根據實例68中所述之程序使用 7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷代替 7-氮雜二環[2.2.1]庚烷作為起始材料來製備。C₂₅H₂₆F₂N₇O₂ 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺: m/z = 494.2；實測值：494.3。

實例 70. N-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(吡咯啶-1-基)丙醯胺



步驟 1. 5-(4-(2-氯丙醯胺基)-2,6-二氟苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯



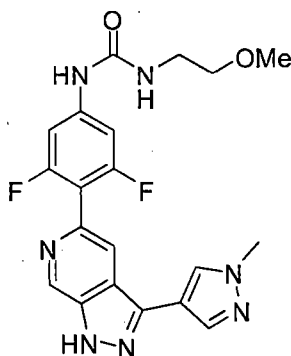
【0313】 向 5-(4-胺基-2,6-二氟苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(385 mg, 0.903 mmol, 實例 68, 步驟 1)及 2-氯丙酸(98 mg, 0.903 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(315 μ L, 1.8 mmol)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎢(515 mg, 1.35 mmol)。在室溫下攪拌 2 h 後，添加水並藉由過濾收集沈澱之產物，乾燥且未經進一步純化即用於下一步驟(427 mg, 88%)。C₂₄H₂₄ClF₂N₆O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: *m/z* = 517.2；實測值：517.2。

步驟 3. *N*-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(吡咯啉-1-基)丙醯胺

【0314】 向 5-(4-(2-氯丙醯胺基)-2,6-二氟苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(15 mg, 0.029 mmol)及 DIPEA (0.01 mL, 0.06 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加吡咯啉(4 mg, 0.06 mmol)。於 80°C 下攪拌過夜後，將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙

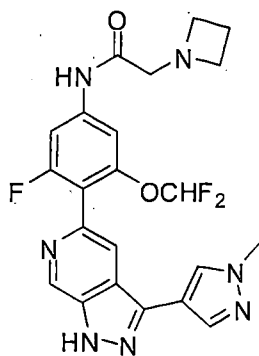
腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。 $C_{23}H_{24}F_2N_7O$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 452.2；實測值：452.3。

實例 71. 1-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-3-(2-甲氧基乙基)脲

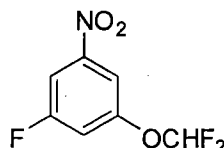


【0315】 向 3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯胺(15 mg, 0.033 mmol, 實例 63, 步驟 2)及三乙胺(0.018 mL, 0.131 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液中添加碳酸雙(三氯甲基)酯(14.62 mg, 0.049 mmol)。在室溫下攪拌 1 h 後，添加 2-甲氧基乙-1-胺(5 mg, 0.06 mmol)且將所得混合物再攪拌 1 h。將反應混合物用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將分離之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發溶劑。然後向粗製殘餘物中添加 1M HCl 水溶液(1 mL)及 HCl 於二噁烷中之 4M 溶液(1 mL)，且將所得混合物於 80°C 下攪拌 1 h。然後添加甲醇(1 mL)並將反應物於 80°C 下進一步攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。 $C_{20}H_{20}F_2N_7O_2$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 428.2；實測值：428.1。

實例 72. 2-(氮雜環丁-1-基)-*N*-(3-(二氟甲氧基)-5-氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

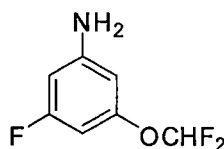


步驟 1. 1-(二氟甲氧基)-3-氟-5-硝基苯



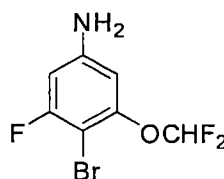
【0316】 向氯二氟乙酸鈉(5.82 g, 38.2 mmol)及碳酸鉀(2.64 g, 19.10 mmol)於 DMF (17 ml)及水(2 ml)中之混合物中添加 3-氟-5-硝基苯酚(1.5 g, 9.55 mmol)，並將混合物於 100°C下攪拌 6 h (小心！產生大量 CO₂)。冷卻後，將混合物用水淬滅並用 EtOAc 萃取。然後將分離之有機層用水、鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由 Biotage Isolera™ 純化粗物質(1.3 g, 66%)。

步驟 2. 3-(二氟甲氧基)-5-氟苯胺



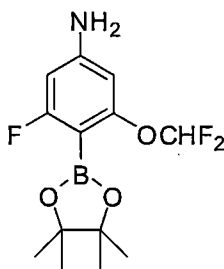
【0317】 將 1-(二氟甲氧基)-3-氟-5-硝基苯(1.3 g, 6.28 mmol)、鐵(2.454 g, 43.9 mmol)及氯化銨(2.02 g, 37.7 mmol)於四氫呋喃(5 ml)、水(7 ml)及甲醇(5 ml)中之混合物回流 3h。冷卻至室溫後，過濾出固體並在真空中蒸發溶劑。藉由 Biotage Isolera™ 純化粗產物濃縮物(1.27 g, 99%)。C₇H₇F₃NO 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 178.1；實測值：178.1。

步驟3. 4-溴-3-(二氟甲氧基)-5-氟苯胺



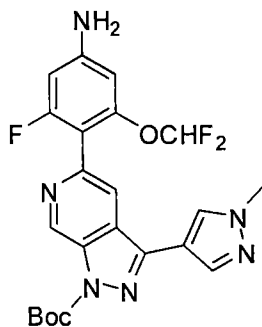
【0318】 於 0°C 下向 3-(二氟甲氧基)-5-氟苯胺(1.27 g, 7.17 mmol)於 DMF (15 mL)中之溶液中添加 NBS (1.3 g, 7.3 mmol)。在室溫下攪拌 1 h 後，添加水並將反應混合物用 EtOAc 萃取。將分離之有機層用鹽水洗滌並藉由 Biotage Isolera™ 純化(0.91 g, 50%)。C₇H₆BrF₃NO 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 256.0；實測值：256.0。

步驟 4. 3-(二氟甲氧基)-5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯胺



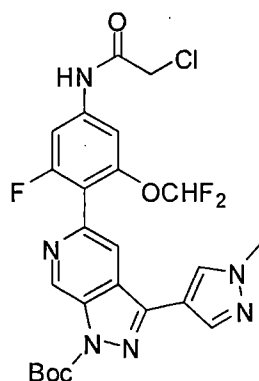
【0319】 在氮氣下向 4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']二[[1,3,2]二氧雜硼戊環基] (1.35 g, 5.33 mmol)、乙酸鉀(1.05 g, 10.6 mmol)及與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (1:1) (0.29 g, 0.36 mmol)之混合物中添加 4-溴-3-(二氟甲氧基)-5-氟苯胺(0.909 g, 3.55 mmol)於 1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液。將混合物於 100°C 下攪拌過夜。冷卻至室溫後，將混合物用 DCM 稀釋並經由矽藻土過濾。在真空中濃縮濾液。藉由 Biotage Isolera™ 純化殘餘物(540 mg, 50%)。C₁₃H₁₈BF₃NO₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 304.1；實測值：304.2。

步驟 5. 5-(4-胺基-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0320】 將 5-氯-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(330 mg, 0.989 mmol, 中間體 1)、3-(二氟甲氧基)-5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯胺(360 mg, 1.186 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (Pd XPhos G2) (75 mg, 0.096 mmol)及磷酸鉀(406 mg, 1.91 mmol)放置於燒瓶中並將燒瓶抽真空並回填氮氣三次。然後添加二噁烷(20 mL)及脫氣之水(2 mL)，並將反應混合物於 90°C下攪拌 2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且將所得混合物用鹽水洗滌。將分離之有機相經硫酸鈉乾燥。在真空中蒸發溶劑並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物(291 mg, 62%)。C₂₂H₂₂F₃N₆O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 475.2；實測值：475.2。

步驟 6. 5-(4-(2-氯乙醯胺基)-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯

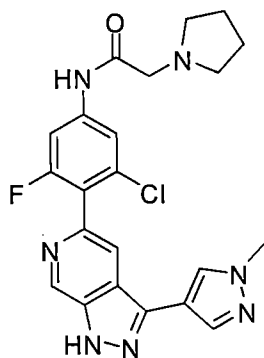


【0321】 向 5-(4-胺基-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(188 mg, 0.396 mmol)及 2-氯乙酸(37 mg, 0.39 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(138 μ L, 0.79 mmol)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎗(226 mg, 0.59 mmol)。在室溫下攪拌 2 h 後，添加水並藉由過濾收集沈澱之產物，乾燥且未經進一步純化即用於下一步驟(209 mg, 96%)。C₂₄H₂₃ClF₃N₆O₄ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 551.1；實測值：551.2。

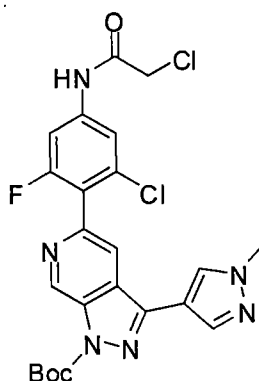
步驟 7. 2-(氮雜環丁-1-基)-N-(3-(二氟甲氧基)-5-氟-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

【0322】 向 5-(4-(2-氯乙醯胺基)-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(15 mg, 0.027 mmol)及 DIPEA (0.01 mL, 0.06 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加氮雜環丁烷(3 mg, 0.05 mmol)。於 80°C下攪拌過夜後，將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。
C₂₂H₂₁F₃N₇O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 472.2；實測值：472.2。

實例 73. N-(3-氯-5-氟-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)-2-(吡咯啉-1-基)乙醯胺



步驟 1. 5-(2-氯-4-(2-氯乙醯胺基)-6-氟苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯

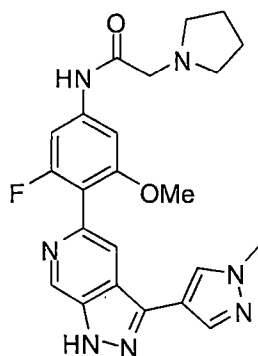


【0323】 此化合物係根據實例 72 (步驟 3-6)中所述之程序使用 3-氯-5-氟苯胺代替 3-(二氟甲氧基)-5-氟苯胺作為起始材料來製備。C₂₃H₂₂Cl₂FN₆O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 519.1；實測值：519.1。

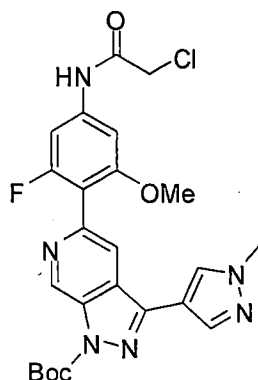
步驟 2. *N*-(3-氯-5-氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(吡咯啉-1-基)乙醯胺

【0324】 向 5-(2-氯-4-(2-氯乙醯胺基)-6-氟苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(15 mg, 0.029 mmol)及 DIPEA (0.01 mL, 0.06 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加吡咯啉(4 mg, 0.06 mmol)。於 80°C 下攪拌過夜後，將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。 $C_{22}H_{22}ClFN_7O$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 454.2$ ；實測值：454.2。

實例 74. *N*-(3-氟-5-甲氧基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(吡咯啉-1-基)乙醯胺



步驟 1. 5-(4-(2-氯乙醯胺基)-2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯

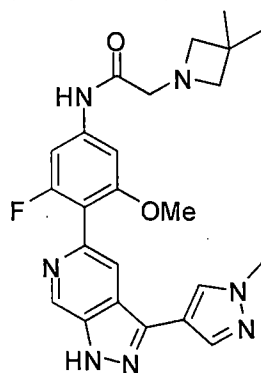


【0325】 此化合物係根據實例 72 (步驟 3-6)中所述之程序使用 3-氟-5-甲氧基苯胺代替 3-(二氟甲氧基)-5-氟苯胺作為起始材料來製備。 $C_{24}H_{25}ClFN_6O_4$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 515.2$ ；實測值：515.2。

步驟 2. *N*-(3-氟-5-甲氧基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(吡咯啉-1-基)乙醯胺

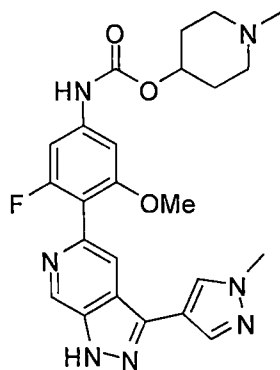
【0326】 向 5-(4-(2-氯乙醯胺基)-2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(15 mg, 0.029 mmol)及 DIPEA (0.01 mL, 0.06 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加吡咯啉(4 mg, 0.06 mmol)。於 80°C 下攪拌過夜後，將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。 $C_{23}H_{25}FN_7O_2$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 450.2$ ；實測值：450.3。

實例 75. 2-(3,3-二甲基氮雜環丁-1-基)-*N*-(3-氟-5-甲氧基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

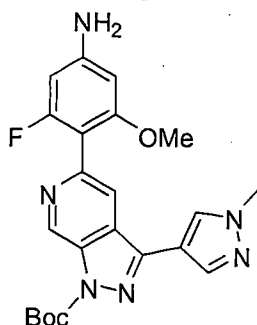


【0327】 此化合物係根據實例 74 中所述之程序使用 3,3-二甲基氮雜環丁烷代替吡咯啉作為起始材料來製備。 $C_{24}H_{27}FN_7O_2$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 464.2$ ；實測值：464.3。

實例 76. 3-氟-5-甲氧基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基胺基甲酸 1-甲基六氫吡啶-4-基酯



步驟 1. 5-(4-胺基-2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯

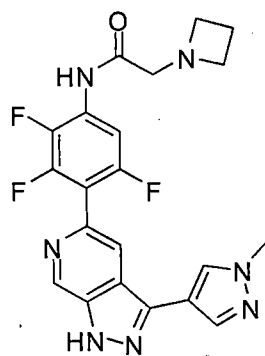


【0328】 此化合物係根據實例 72 (步驟 3-5)中所述之程序使用 3-氟-5-甲氧基苯胺代替 3-(二氟甲氧基)-5-氟苯胺作為起始材料來製備。 $C_{22}H_{24}FN_6O_3$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 439.2$; 實測值 : 439.2 。

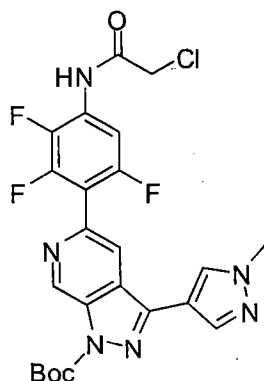
步驟 2. 3-氟-5-甲氧基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基胺基甲酸 1-甲基六氫吡啶-4-基酯

【0329】 向 5-(4-胺基-2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(15 mg, 0.034 mmol)及三乙胺(0.019 mL, 0.137 mmol)於四氫呋喃(1.0 mL)中之溶液中添加碳酸雙(三氯甲基)酯(15.23 mg, 0.051 mmol)。在室溫下攪拌 30 min 後,添加 1-甲基六氫吡啶-4-醇(3.94 mg, 0.034 mmol)並將反應混合物再攪拌 1 h。在用甲醇淬滅後,蒸發溶劑並添加 TFA (1 mL)。在室溫下攪拌 30 min 後,將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱,用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析,流速為 60 mL/min)純化。 $C_{24}H_{27}FN_7O_3$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 480.2$; 實測值 : 480.1 。

實例 77. 2-(氮雜環丁-1-基)-*N*-(2,3,5-三氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



步驟 1. 5-(4-(2-氯乙醯胺基)-2,3,6-三氟苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯

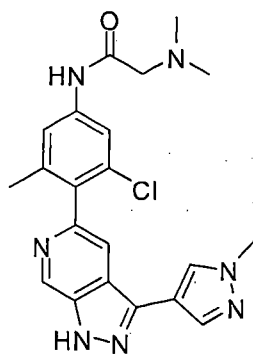


【0330】 此化合物係根據實例 72 (步驟 3-6)中所述之程序使用 2,3,5-三氟苯胺代替 3-(二氟甲氧基)-5-氟苯胺作為起始材料來製備。C₂₃H₂₁ClF₃N₆O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 521.2 ; 實測值 : 521.2 。

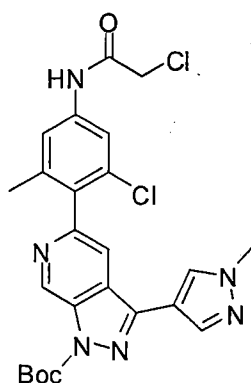
步驟 2. 2-(氮雜環丁-1-基)-N-(2,3,5-三氟-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

【0331】 向 5-(4-(2-氯乙醯胺基)-2,3,6-三氟苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(10 mg, 0.019 mmol)及 DIPEA (0.01 mL, 0.06 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加氮雜環丁烷(2.2 mg, 0.04 mmol)。於 80°C 下攪拌過夜後，將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。C₂₁H₁₉F₃N₇O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 442.2 ; 實測值 : 442.1 。

實例 78. N-(3-氯-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺



步驟 1. 5-(2-氯-4-(2-氯乙醯胺基)-6-甲基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯

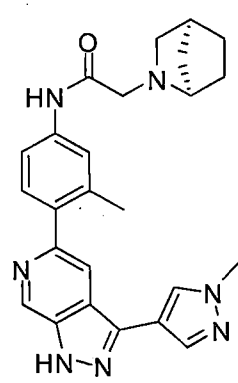


【0332】 此化合物係根據實例 72 (步驟 3-6)中所述之程序使用 3-氯-5-甲基苯胺代替 3-(二氟甲氧基)-5-氟苯胺作為起始材料來製備。 $C_{24}H_{25}Cl_2N_6O_3$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 515.1$; 實測值: 515.2。

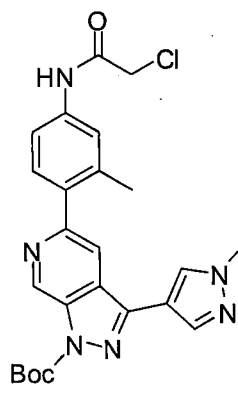
步驟 2. *N*-(3-氯-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺

【0333】 向 5-(2-氯-4-(2-氯乙醯胺基)-6-甲基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(10 mg, 0.019 mmol)及 DIPEA (0.01 mL, 0.06 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加二甲胺 HCl 鹽(2 mg, 0.04 mmol)。於 80°C下攪拌過夜後，將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。 $C_{21}H_{23}ClN_7O$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 424.2$; 實測值: 424.2。

實例 79. 2-((1*R*,4*S*)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)-*N*-(3-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

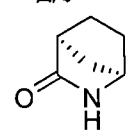


步驟 1. 5-(4-(2-氯乙醯胺基)-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0334】 此化合物係根據實例 72 (步驟 4-6)中所述之程序使用 4-溴-3-甲基苯胺代替 4-溴-3-(二氟甲氧基)-5-氟苯胺作為起始材料來製備。C₂₄H₂₆ClN₆O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 481.2；實測值：481.2。

步驟 2. (1R,4S)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮



【0335】 向(1S,4R)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(2.39 g, 21.90 mmol)於 MeOH (15.0 mL)中之溶液中添加 Pd/C (0.583 g, 5wt%)。在室溫下在氫氣下攪拌 2 h 後，過濾出觸媒並在真空中蒸發溶劑。所得粗產物未經進一步純化即用於下一步驟。C₆H₁₀NO 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 112.1；實測值：112.1。

步驟 3. (1R,4S)-2-氮雜二環[2.2.1]庚烷 HCl 鹽

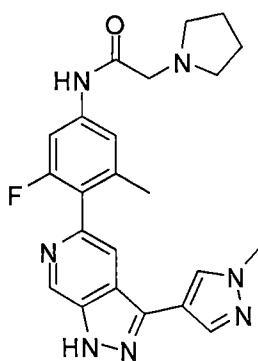


【0336】 向(1*R*,4*S*)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮(2.35 g, 21.14 mmol)於 THF (15.0 mL)中之溶液中添加 LAH (25.4 mL, 25.4 mmol)溶液(1.0M 於 THF 中)。將反應回流 3h。然後將反應小心用水及 NaOH 溶液淬滅。過濾出固體，並向所得溶液中添加二噁烷中之 4M HCl 溶液。在真空中溶劑蒸發後，所得期望產物之粗製 HCl 鹽未經進一步純化即用於下一步驟。 $C_6H_{12}N$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 98.1$ ；實測值：98.1。

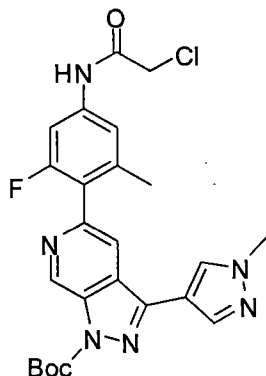
步驟 4. 2-((1*R*,4*S*)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)-*N*-(3-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

【0337】 向 5-(4-(2-氯乙醯胺基)-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(10 mg, 0.021 mmol)及 DIPEA (0.01 mL, 0.06 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加(1*R*,4*S*)-2-氮雜二環[2.2.1]庚烷(4 mg, 0.04 mmol)。於 80°C 下攪拌過夜後，將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化。 $C_{25}H_{28}N_7O$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 442.2$ ；實測值：442.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 - 10.58 (m, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 4.36 - 4.04 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.63 - 2.58 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.09 - 1.36 (m, 6H) ppm。

實例 80. *N*-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺



步驟 1. 5-(4-(2-氯乙醯胺基)-2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯

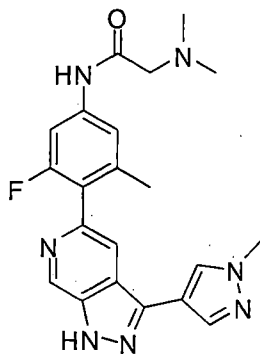


【0338】 此化合物係根據實例 72 (步驟 3-6)中所述之程序使用 3-氟-5-甲基苯胺代替 3-(二氟甲氧基)-5-氟苯胺作為起始材料來製備。 $C_{24}H_{25}ClFN_6O_3$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 499.2 ; 實測值 : 499.2 。

步驟 2. *N*-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺

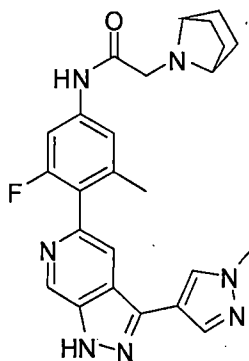
【0339】 向 5-(4-(2-氯乙醯胺基)-2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(15 mg, 0.03 mmol)及 DIPEA (0.01 mL, 0.06 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加吡咯啶(5 μ l, 0.06 mmol)。於 80°C 下攪拌過夜後，將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。 $C_{23}H_{25}FN_7O$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 434.2 ; 實測值 : 434.2。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.78 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.30 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.66 (br, 2H), 3.17 (br, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (br, 2H), 1.94 (br, 2H) ppm。

實例 81. 2-(二甲基胺基)-*N*-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



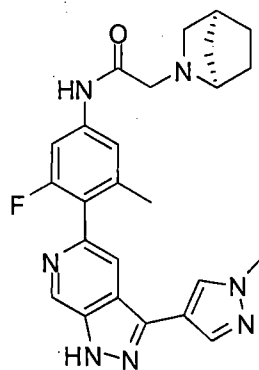
【0340】 此化合物係根據實例 80 中所述之程序使用二甲胺代替吡咯啉作為起始材料來製備。C₂₁H₂₃N₇O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 408.2; 實測值: 408.2。
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.18 (s, 3H) ppm。

實例 82. 2-(7-氮雜二環[2.2.1]庚-7-基)-N-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



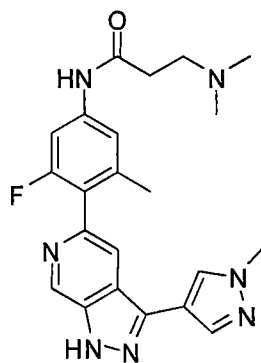
【0341】 此化合物係根據實例 80 中所述之程序使用 7-氮雜二環[2.2.1]庚烷代替吡咯啉作為起始材料來製備。C₂₅H₂₇N₇O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 460.2; 實測值: 460.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.57 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.13 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (s, 4H), 1.76 (dd, J = 20.9, 8.2 Hz, 4H) ppm。

實例 83. 2-((1R,4S)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)-N-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

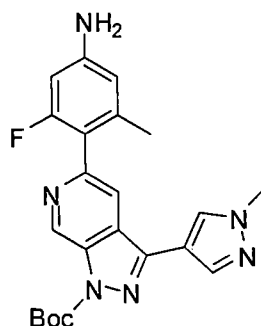


【0342】 此化合物係根據實例 80 中所述之程序使用 7-(1R,4S)-2-氮雜二環 [2.2.1]庚烷(實例 79, 步驟 3)代替吡咯啉作為起始材料來製備。C₂₅H₂₇FN₇O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 460.2; 實測值: 460.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 - 10.71 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.53 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.40 - 4.04 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.65 - 2.84 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.06 - 1.37 (m, 6H) ppm。

實例 84. 3-(二甲基胺基)-N-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)丙醯胺



步驟 1. 5-(4-胺基-2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯

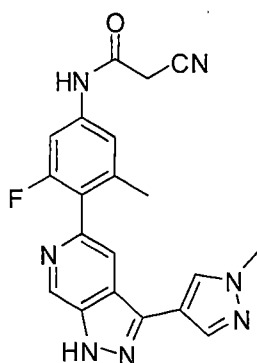


【0343】 此化合物係根據實例 72 (步驟 3-5)中所述之程序使用 3-氟-5-甲基苯胺代替 3-(二氟甲氧基)-5-氟苯胺作為起始材料來製備。 $C_{22}H_{24}FN_6O_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 423.2$ ；實測值：423.2。

步驟 2. 3-(二甲基胺基)-*N*-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)丙醯胺

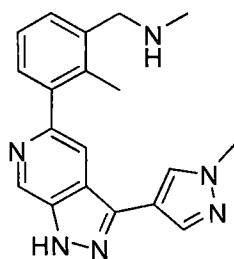
【0344】 向 5-(4-胺基-2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(10 mg, 0.024 mmol)及 3-(二甲基胺基)丙酸(2.77 mg, 0.024 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(13 μ L, 0.07 mmol)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎢(15 mg, 0.04 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時後，將其用水淬滅。將所得混合物用乙酸乙酯萃取。將分離之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發溶劑。然後添加 TFA (1 mL)並將混合物在室溫下攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。 $C_{22}H_{25}FN_7O$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 422.2$ ；實測值：422.3。

實例 85. 2-氟基-*N*-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

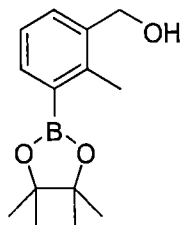


【0345】 此化合物係根據實例 84 中所述之程序使用 2-氟基乙酸代替 3-(二甲基胺基)丙酸作為起始材料來製備。 $C_{20}H_{17}FN_7O$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 390.2$ ；實測值：390.3。

實例 86. *N*-甲基-1-(2-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)甲胺

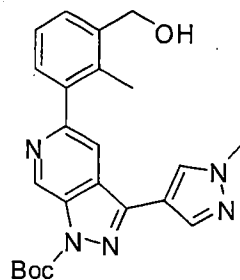


步驟 1. (2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)甲醇



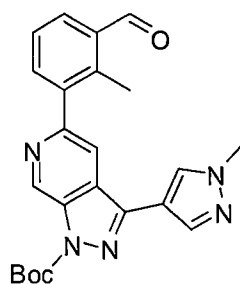
【0346】 在氮氣下向 4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']二[[1,3,2]二氧雜硼戊環基] (2.05 g, 8.1 mmol)、乙酸鉀(1.05 g, 10.7 mmol)及與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (1:1) (0.44 g, 0.54 mmol)之混合物中添加(3-溴-2-甲基苯基)甲醇(1.08 g, 5.37 mmol)於 1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液。將混合物於 100°C 下攪拌過夜。冷卻至室溫後，將混合物用 DCM 稀釋並經由矽藻土過濾。在真空中濃縮濾液。藉由 Biotage Isolera™ 純化殘餘物(446 mg, 36%)。 $C_{14}H_{20}BO_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H-H_2O)^+$ $m/z = 231.2$ ；實測值：231.2。

步驟 2. 5-(3-(羥基甲基)-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0347】 將 5-氯-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 1.498 mmol, 中間體 1)、(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)甲醇(446 mg, 1.798 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (Pd XPhos G2) (118 mg, 0.15 mmol)及磷酸鉀(636 mg, 3 mmol)放置於燒瓶中並將燒瓶抽真空並回填氮氣三次。然後添加二噁烷(15 mL)及脫氣之水(1.5 mL)。將混合物於 90°C下攪拌 2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且將所得混合物用鹽水洗滌。將分離之有機相經硫酸鈉乾燥。在真空中蒸發溶劑並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物(190 mg, 30%)。C₂₃H₂₆N₅O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 420.2；實測值：420.3。

步驟 3. 5-(3-甲酰基-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯

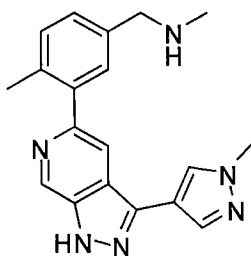


【0348】 向 5-(3-(羥基甲基)-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(190 mg, 0.453 mmol)及吡啶(44.0 μl, 0.544 mmol)於 DCM (5 ml)中之溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(231 mg, 0.544 mmol)。在室溫下攪拌 1 h 後，在真空中蒸發溶劑並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物(170 mg, 90%)。C₂₃H₂₄N₅O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 418.2；實測值：418.2。

步驟 4. *N*-甲基-1-(2-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)甲胺

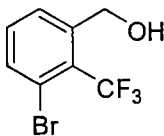
【0349】 向甲胺(2M 於 THF 中, 12 μ l, 0.024 mmol)、乙酸(2.74 μ l, 0.048 mmol)及 5-(3-甲醯基-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(10 mg, 0.024 mmol)於 DCE (1 ml)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(10.15 mg, 0.048 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時後, 將其用水淬滅。將混合物用乙酸乙酯萃取。將分離之有機相用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發溶劑。然後添加 TFA (1 mL)並將反應在室溫下攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱, 用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析, 流速為 60 mL/min)純化。 $C_{19}H_{21}N_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 333.2$; 實測值: 333.2。

實例 87. *N*-甲基-1-(4-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)甲胺



【0350】 此化合物係根據實例 86 中所述之程序使用(3-溴-4-甲基苯基)甲醇代替(3-溴-2-甲基苯基)甲醇作為起始材料來製備。 $C_{19}H_{21}N_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 333.2$; 實測值: 333.2。

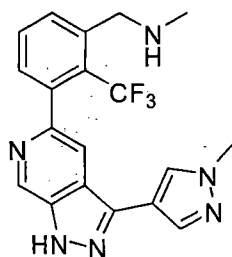
中間體 3. (3-溴-2-(三氟甲基)苯基)甲醇



【0351】 向 3-溴-2-(三氟甲基)苯甲酸(0.97 g, 3.61 mmol)及三乙胺(0.528 mL, 3.79 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之混合物中添加氯甲酸異丁酯(0.491 mL, 3.79

mmol)。在室溫下攪拌 30 min 後，過濾出固體，將四氫硼酸鈉(0.273 g, 7.21 mmol)於水(1.300 mL)中之溶液緩慢添加至濾液中。在室溫下攪拌 30 min 後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且將所得混合物用鹽水洗滌。將分離之有機相經硫酸鈉乾燥。在真空中蒸發溶劑並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物(550 mg, 64%)。

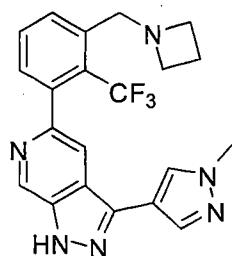
實例 88. *N*-甲基-1-(3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲胺



【0352】 此化合物係根據實例 86 中所述之程序使用(3-溴-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(中間體 3)代替(3-溴-2-甲基苯基)甲醇作為起始材料來製備。C₁₉H₁₈F₃N₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 387.2；實測值：387.1。

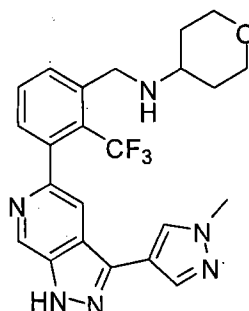
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 - 9.00 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.75 (t, J = 5.2 Hz, 3H) ppm。

實例 89. 5-(3-(氮雜環丁-1-基甲基)-2-(三氟甲基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



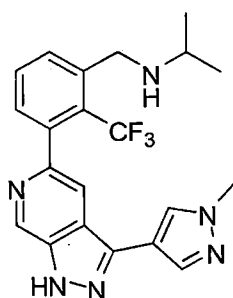
【0353】 此化合物係根據實例 86 及 88 中所述之程序使用氮雜環丁烷代替甲胺作為起始材料來製備。C₂₁H₂₀F₃N₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 413.2；實測值：413.2。

實例 90. *N*-(3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2-(三氟甲基)苄基)四氫-2*H*-嘓喃-4-胺



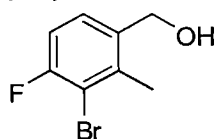
【0354】 此化合物係根據實例 86 及 88 中所述之程序使用四氫-2*H*-嘓喃-4-胺代替甲胺作為起始材料來製備。C₂₃H₂₄F₃N₆O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: *m/z* = 457.2；實測值：457.1。

實例 91. *N*-(3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2-(三氟甲基)苄基)丙-2-胺



【0355】 此化合物係根據實例 86 及 88 中所述之程序使用丙-2-胺代替甲胺作為起始材料來製備。C₂₁H₂₂F₃N₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: *m/z* = 415.2；實測值：415.3。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.91 (br, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 2H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.68 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.39 (br, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.52 (dq, *J* = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H) ppm。

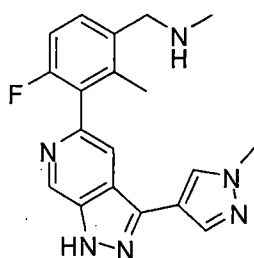
中間體 4. (3-溴-4-氟-2-甲基苯基)甲醇



【0356】 向 3-溴-4-氟-2-甲基苯甲酸乙酯(烯胺, 1.25 g, 4.79 mmol)於 THF (15.0 mL)中之溶液中添加 LAH 溶液(5.75 mL, 5.75 mmol, 1.0M 於 THF 中)。將反應混

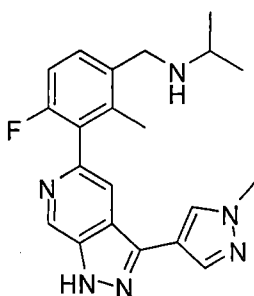
合物在室溫下攪拌 2 h。然後將反應小心用水及 NaOH 溶液淬滅。過濾出固體後，在真空中蒸發濾液之溶劑。所得粗產物未經進一步純化即用於下一步驟。
 C_8H_7BrF 之 LCMS 計算值 $(M+H-H_2O)^+$: $m/z = 201.0$ ；實測值：201.0。

實例 92. 1-(4-氟-2-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-*N*-甲基甲胺



【0357】 此化合物係根據實例 86 中所述之程序使用(3-溴-4-氟-2-甲基苄基)甲醇(中間體 4)代替(3-溴-2-甲基苄基)甲醇作為起始材料來製備。 $C_{19}H_{20}FN_6$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 351.2$ ；實測值：351.2。

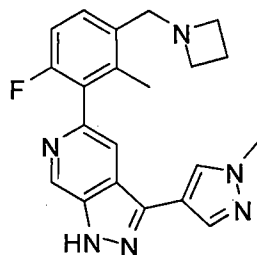
實例 93. *N*-(4-氟-2-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)丙-2-胺



【0358】 此化合物係根據實例 86 及 92 中所述之程序使用丙-2-胺代替甲胺作為起始材料來製備。 $C_{21}H_{24}FN_6$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 379.2$ ；實測值：379.3。

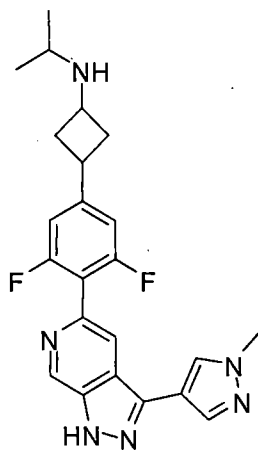
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.67 (br, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (dp, $J = 12.4, 6.3$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H) ppm。

實例 94. 5-(3-(氮雜環丁-1-基甲基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶

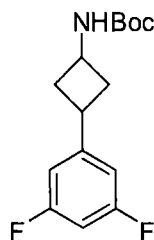


【0359】 此化合物係根據實例 86 及 92 中所述之程序使用氮雜環丁烷代替甲胺作為起始材料來製備。C₂₁H₂₂FN₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 377.2 ; 實測值 : 377.3 。

實例 95. 3-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-異丙基環丁胺



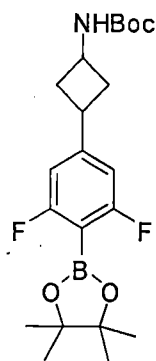
步驟 1. 3-(3,5-二氟苯基)環丁基胺基甲酸第三丁酯



【0360】 向 3-(3,5-二氟苯基)環丁-1-胺(2.5 g, 13.65 mmol)及三乙胺(4.14 g, 40.9 mmol)於 THF (25 ml)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(4.77 g, 21.83 mmol)。在室溫下攪拌 1 h 後，在真空中蒸發溶劑並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物

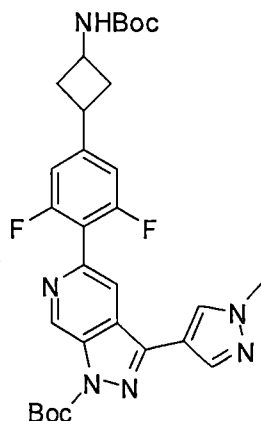
(3.2 g, 90%)。C₁₁H₁₂F₂NO₂之 LCMS 計算值(M+H-C₄H₈)⁺ m/z = 228.1；實測值：228.1。

步驟 2. 3-(3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)環丁基胺基甲酸第三丁酯



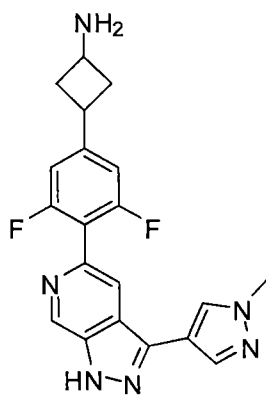
【0361】 於-78°C下向 3-(3,5-二氟苯基)環丁基胺基甲酸第三丁酯(3.2 g, 11.29 mmol)於 THF (35 mL)中之溶液中添加己烷中之 2.5 M 正丁基鋰(13.55 mL, 33.9 mmol)。將反應混合物於-78°C下攪拌 1 小時，之後逐滴添加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(6.3 g, 33.9 mmol)。將所得溶液於-78°C下再攪拌 1 小時，然後升溫至室溫並用飽和 NH₄Cl 水溶液(50 mL)淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且將所得混合物用鹽水洗滌。將分離之有機相經硫酸鈉乾燥。在真空中蒸發溶劑並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物(2.7 g, 65%)。C₁₇H₂₃BF₂NO₄之 LCMS 計算值(M+H-C₄H₈)⁺ m/z = 354.2；實測值：354.2。

步驟 3. 5-(4-(3-(第三丁氧基胺基)環丁基)-2,6-二氟苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0362】 將 5-氯-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(600 mg, 1.8 mmol, 中間體 1)、(3-(3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(1.177 g, 2.88 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (Pd XPhos G2) (280 mg, 0.36 mmol)及磷酸鉀(626 mg, 2.9 mmol)放置於燒瓶中並將燒瓶抽真空並回填氮氣三次。然後添加二噁烷(20 mL)及脫氣之水(2 mL)。將反應混合物於 90°C下攪拌 2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且將所得混合物用鹽水洗滌。將分離之有機相經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物(753 mg, 72%)。C₃₀H₃₅F₂N₆O₄之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 581.3；實測值：581.3。

步驟 4. 3-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)環丁胺

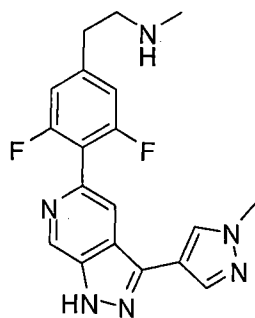


【0363】 向 5-(4-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)環丁基)-2,6-二氟苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(550 mg, 0.9 mmol)中添加二噁烷中之 4M HCl 溶液(2 mL, 8 mmol)，並將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。然後在真空中蒸發溶劑，將所得粗產物乾燥並未經進一步純化即用於下一步驟。C₂₀H₁₉F₂N₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 381.2；實測值：381.1。

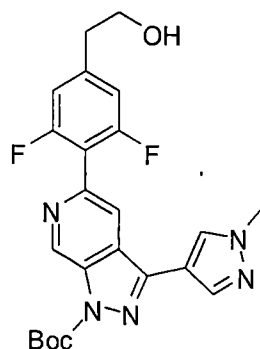
步驟 5. 3-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-異丙基環丁胺

【0364】 向丙-2-酮(2.290 mg, 0.039 mmol)、乙酸(2.74 μ l, 0.048 mmol)及 3-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)環丁-1-胺(15.0 mg, 0.039 mmol)於 DCE (1 ml)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(16.7 mg, 0.08 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時後，將其用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。 $C_{23}H_{25}F_2N_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 423.2$ ；實測值：423.3。

實例 96. 2-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基乙胺

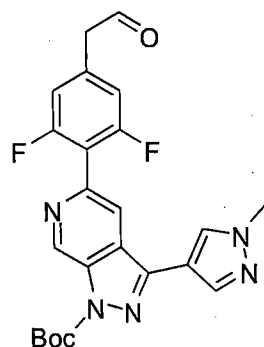


步驟 1. 5-(2,6-二氟-4-(2-羥基乙基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0365】 此化合物係根據實例 95 (步驟 2-3)中所述之程序使用 2-(3,5-二氟苯基)乙醇代替 3-(3,5-二氟苯基)環丁基胺基甲酸第三丁酯作為起始材料來製備。 $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 456.2$ ；實測值：456.2。

步驟 2. 5-(2,6-二氟-4-(2-側氧基乙基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯

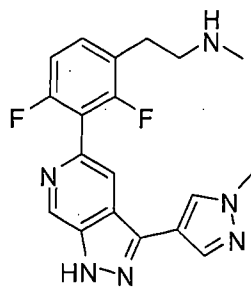


【0366】 向 5-(2,6-二氟-3-(2-羥基乙基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.78 g, 1.713 mmol)及吡啶(166.0 μ l, 2.05 mmol)於 DCM (15 ml)中之溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(870 mg, 2.05 mmol)。在室溫下攪拌 1 h 後，在真空中蒸發溶劑並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物(653 mg, 84%)。C₂₃H₂₂F₂N₅O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 454.2；實測值：454.2。

步驟 3. 2-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基乙胺

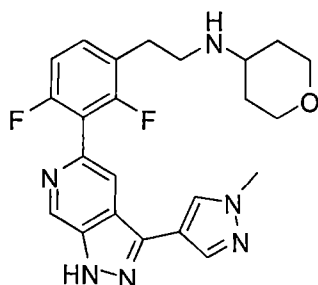
【0367】 向甲胺(2M 於 THF 中, 12 μ l, 0.024 mmol)、乙酸(2.74 μ l, 0.048 mmol)及 5-(2,6-二氟-4-(2-側氧基乙基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(11.0 mg, 0.024 mmol)於 DCE (1 ml)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(10.15 mg, 0.048 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時後，將其用水淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯萃取。將分離之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發溶劑。然後添加 TFA (1 mL)，並將混合物在室溫下攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。C₁₉H₁₉F₂N₆ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 369.2；實測值：369.2。

實例 97. 2-(2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基乙胺



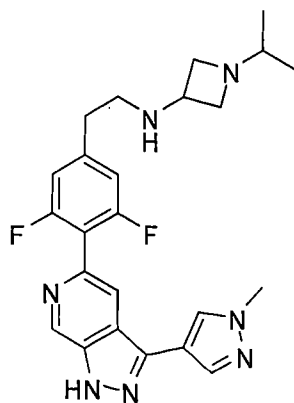
【0368】 此化合物係根據實例 96 中所述之程序使用 2-(2,4-二氟苯基)乙醇代替 2-(3,5-二氟苯基)乙醇作為起始材料來製備。C₁₉H₁₉F₂N₆ 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺: m/z = 369.2；實測值：369.1。

實例 98. *N*-(2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯乙基)四氫-2*H*-嘓喃-4-胺



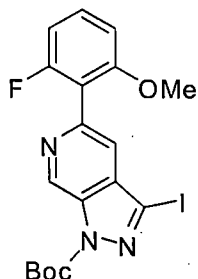
【0369】 此化合物係根據實例 97 中所述之程序使用四氫-2*H*-嘓喃-4-胺代替甲胺作為起始材料來製備。C₂₃H₂₅F₂N₆O 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺: m/z = 439.2；實測值：439.2。

實例 99. *N*-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯乙基)-1-異丙基氮雜環丁-3-胺



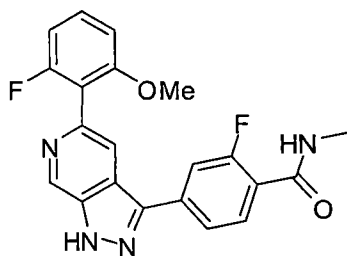
【0370】 此化合物係根據實例 96 中所述之程序使用 1-異丙基氮雜環丁-3-胺代替甲胺作為起始材料來製備。 $C_{24}H_{28}F_2N_7$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 452.2$; 實測值: 452.2。

中間體 5.5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯

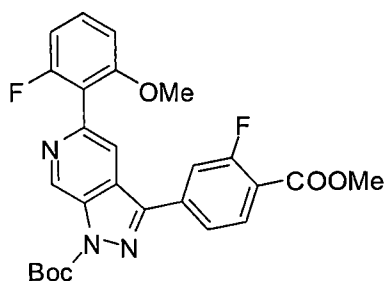


【0371】 此化合物係根據實例 34 (步驟 1-5)中所述之程序使用 Boc_2O 代替 SEM-Cl 作為試劑來製備。 $C_{18}H_{18}FIN_3O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 470.0$; 實測值: 470.0。

實例 100. 2-氟-4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-甲基苯甲醯胺



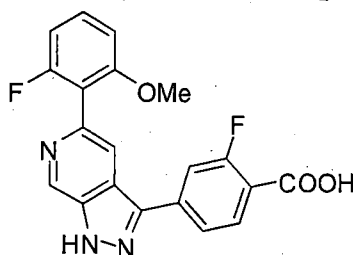
步驟 1. 3-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0372】 將 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.00 g, 2.131 mmol, 中間體 5)、(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(0.506 g, 2.56 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣

(II) (Pd XPhos G2) (280 mg, 0.36 mmol)及磷酸鉀(626 mg, 2.9 mmol)放置於燒瓶中並將燒瓶抽真空並回填氮氣三次。然後添加二噁烷(20 mL)及脫氣之水(2 mL)且將反應物於 90°C下攪拌 2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且將所得混合物用鹽水洗滌。將分離之有機相經硫酸鈉乾燥。在真空中蒸發溶劑並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物(835 mg, 79%)。C₂₆H₂₄F₂N₃O₅ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 496.2；實測值：496.1。

步驟 2. 2-氟-4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲酸



【0373】 向 3-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(618 mg, 1.246 mmol)於甲醇(4 mL)、THF (6.00 mL)及水(2.0 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.149 g, 6.23 mmol)。於 45°C下攪拌 3h 後，將反應混合物用 HCl 溶液中和並在真空中蒸發溶劑。將所得粗產物乾燥且未經進一步純化即用於下一步驟。C₂₀H₁₄F₂N₃O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 382.1；實測值：382.1。

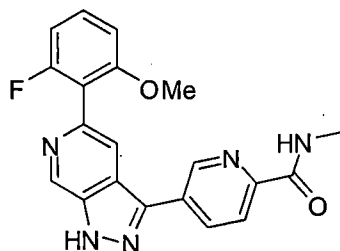
步驟 3. 2-氟-4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-N-甲基苯甲醯胺

【0374】 向 2-氟-4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲酸(10 mg, 0.026 mmol)及甲胺(2M 於 THF 中, 24 μL, 0.048 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(13 μL, 0.07 mmol)及六氟磷酸 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎗(15 mg, 0.04 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時後，然後將其用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18

管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。

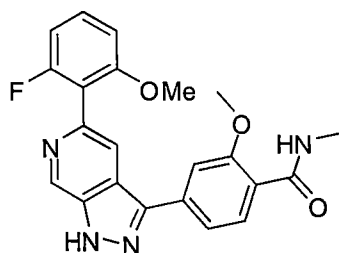
$C_{21}H_{17}F_2N_4O_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 395.1$ ；實測值：395.2。

實例 101. 5-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-甲基吡啶醯胺



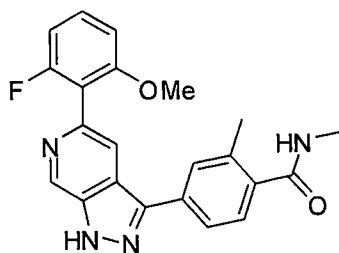
【0375】 此化合物係根據實例 100 中所述之程序使用 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶甲酸甲酯代替(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸作為起始材料來製備。 $C_{20}H_{17}FN_5O_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 378.1$ ；實測值：378.1。

實例 102. 4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺



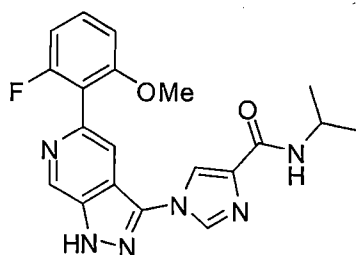
【0376】 此化合物係根據實例 100 中所述之程序使用 3-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基硼酸代替(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸作為起始材料來製備。 $C_{22}H_{20}FN_4O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 407.2$ ；實測值：407.2。

實例 103. 4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺

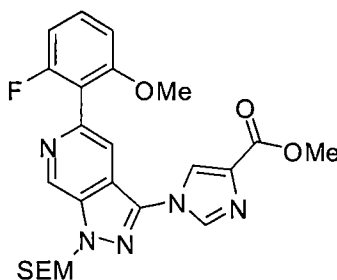


【0377】 此化合物係根據實例 100 中所述之程序使用 4-(甲氧基羰基)-3-甲基苯基硼酸代替(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸作為起始材料來製備。 $C_{22}H_{20}FN_4O_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 391.2$; 實測值: 391.2。

實例 104. 1-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-N-異丙基-1H-咪唑-4-甲醯胺

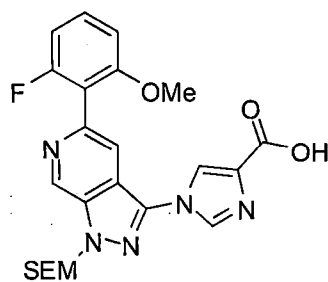


步驟 1. 1-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯



【0378】 將 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(200 mg, 0.400 mmol, 實例 34, 步驟 5)、8-羥基喹啉(11.63 mg, 0.080 mmol)、碳酸鉀(111 mg, 0.801 mmol)及碘化銅(I) (15.2 mg, 0.080 mmol)放置於具有隔片之小瓶中。將小瓶抽真空並回填氮氣 3 次。添加 1H-咪唑-4-甲酸甲酯(76 mg, 0.601 mmol)於 DMSO (2 ml)中之溶液後，將反應混合物於 100°C 下攪拌過夜。冷卻至室溫後，添加水，將混合物用 EtOAc 萃取。將分離之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發溶劑。藉由 Biotage Isolera™ 純化粗產物。 $C_{24}H_{29}FN_5O_4Si$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$ $m/z = 498.2$; 實測值: 498.3。

步驟 2. 1-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸



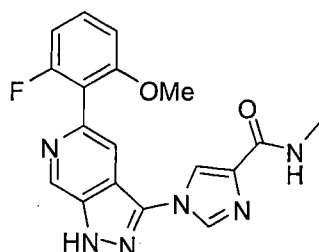
【0379】 向 1-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯(25 mg, 0.049 mmol)於四氫呋喃(2 mL)及甲醇(1 mL)中之溶液中添加 1M 氫氧化鈉溶液水(1 mL, 1 mmol)。在室溫下攪拌 2 h 後，藉由添加 1M HCl 溶液將 pH 調節至 5。然後將混合物用乙酸乙酯萃取並將有機相用鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥並在減壓下蒸發溶劑。所得固體產物未經進一步純化即用於下一步驟。 $C_{23}H_{27}FN_5O_4Si$ 之 LCMS 計算值($M+H$) $^+$: $m/z = 484.2$ ；實測值：484.1。

步驟 3. 1-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-異丙基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺

【0380】 向 1-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸(0.01 g, 0.02 mmol)及異丙胺(4.43 μ l, 0.052 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(13 μ L, 0.07 mmol)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎘(15 mg, 0.04 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時後，將其用水淬滅。將混合物用乙酸乙酯萃取。將分離之有機相用鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥，並在真空中蒸發溶劑。然後向粗製殘餘物中添加 1M HCl 水溶液(1 mL)及 HCl 於二噁烷中之 4M 溶液(1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下攪拌 1 h。然後添加甲醇(1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下進一步攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速

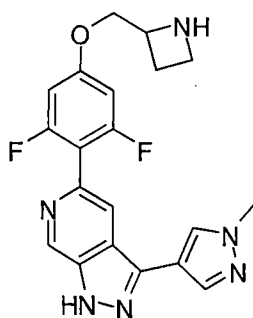
為 60 mL/min)純化。C₂₀H₂₀FN₆O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 395.2; 實測值: 395.2。

實例 105. 1-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-甲基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺

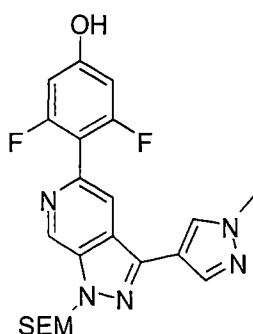


【0381】 此化合物係根據實例 104 中所述之程序使用甲胺代替異丙胺作為起始材料來製備。C₁₈H₁₆FN₆O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 367.1; 實測值: 367.1。

實例 106. 5-(4-(氮雜環丁-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



步驟 1. 3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯酚



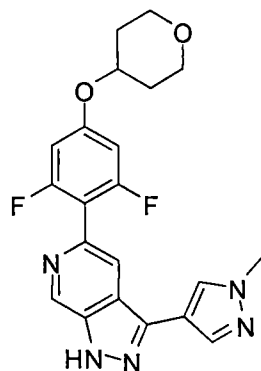
【0382】 此化合物係根據實例 57 (步驟 1)中所述之程序使用(2,6-二氟-4-羥基苯基)硼酸代替 3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸甲酯

作為起始材料來製備。 $C_{22}H_{26}F_2N_5O_2Si$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 458.2$; 實測值: 458.2。

步驟 2. 5-(4-(氮雜環丁-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶

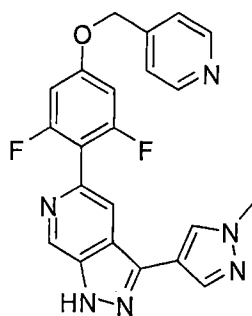
【0383】 向 3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯酚(30 mg, 0.066 mmol)於 DMF (1 ml)中之溶液中添加 2-(溴甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(24.60 mg, 0.098 mmol)及碳酸鉀(32.0 mg, 0.098 mmol)。將反應混合物於 90°C 下攪拌過夜後，將其用水淬滅。將混合物用乙酸乙酯萃取。將分離之有機相用鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥。在真空中蒸發溶劑。然後向粗製殘餘物中添加 1M HCl 水溶液(1 mL)及 HCl 於二噁烷中之 4M 溶液(1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下攪拌 1 h。添加甲醇(1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下進一步攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。 $C_{20}H_{19}F_2N_6O$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 397.2$; 實測值: 397.2。

實例 107. 5-(2,6-二氟-4-(四氫-2*H*-呋喃-4-基氧基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶



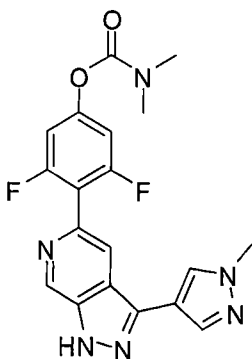
【0384】 此化合物係根據實例 106 中所述之程序使用 4-氯四氫-2*H*-嘧喃代替 2-(溴甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯作為起始材料來製備。C₂₁H₂₀F₂N₅O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 412.2；實測值：412.2。

實例 108. 5-(2,6-二氟-4-(吡啶-4-基甲氧基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



【0385】 此化合物係根據實例 106 中所述之程序使用 4-(溴甲基)吡啶代替 2-(溴甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯作為起始材料來製備。C₂₂H₁₇F₂N₆O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 419.1；實測值：419.1。

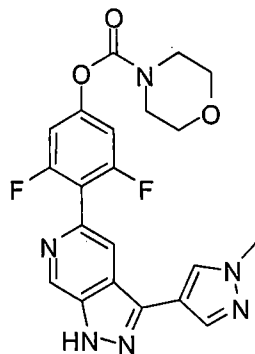
實例 109. 二甲基氨基甲酸 3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基酯



【0386】 向 3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯酚(30 mg, 0.066 mmol, 實例 106, 步驟 1)於 THF (1 ml)中之溶液中添加二甲基氯化胺甲鹽(10.58 mg, 0.098 mmol)及三乙胺(0.018 ml, 0.131 mmol)。在室溫下攪拌 30 min 後，添加 1-甲基六氫吡啶-4-醇(3.94 mg, 0.034 mmol)，並將反應混合物攪拌 1 h。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h 後，將其用水淬滅。將混合物用乙酸乙酯萃取。將分離之有機相用鹽水洗滌並經硫酸

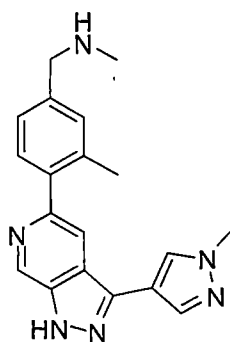
鈉乾燥。在真空中蒸發溶劑。然後向粗製殘餘物中添加 1M HCl 水溶液(1 mL)及 HCl 於二噁烷中之 4M 溶液(1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下攪拌 1 h。添加甲醇(1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下進一步攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。 $C_{19}H_{17}F_2N_6O_2$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 399.1；實測值：399.1。

實例 110. 嗎啉-4-甲酸 3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基酯



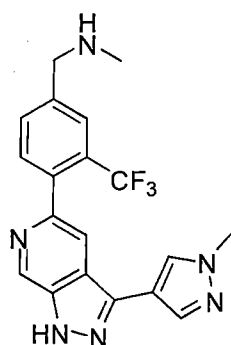
【0387】 此化合物係根據實例 109 中所述之程序使用嗎啉-4-羧基氯代替二甲基氯化胺甲鹽作為起始材料來製備。 $C_{21}H_{19}F_2N_6O_3$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 441.2；實測值：441.1。

實例 111. *N*-甲基-1-(3-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)甲胺



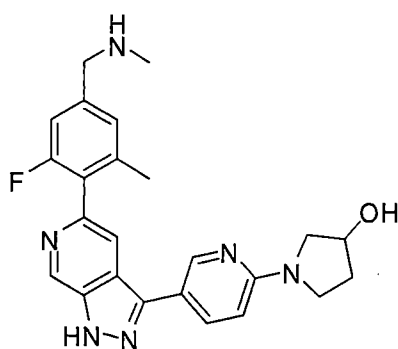
【0388】 此化合物係根據實例 86 中所述之程序使用(4-溴-3-甲基苯基)甲醇代替(3-溴-2-甲基苯基)甲醇作為起始材料來製備。 $C_{19}H_{21}N_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 333.2$; 實測值: 333.1。

實例 112. *N*-甲基-1-(4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-3-(三氟甲基)苯基)甲胺

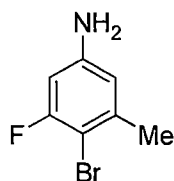


【0389】 此化合物係根據實例 86 中所述之程序使用(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)甲醇代替(3-溴-2-甲基苯基)甲醇作為起始材料來製備。 $C_{19}H_{18}F_3N_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 387.2$; 實測值: 387.1。

實例 113. 1-(5-(5-(2-氟-6-甲基-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-醇



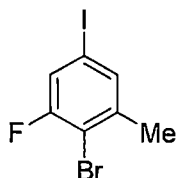
步驟 1. 4-溴-3-氟-5-甲基苯胺



【0390】 向在冰浴中冷卻至 0°C 之 3-氟-5-甲基苯胺(Combi-Blocks, 11 g, 88 mmol)於 DMF (80 mL)中之溶液中添加 *N*-溴琥珀醯亞胺(15.8 g, 89 mmol)。將反

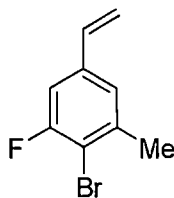
應混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘。升溫至室溫後，將反應物再攪拌 1 小時。然後添加水及 EtOAc，並將有機相用飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌。然後將有機相經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發溶劑。藉由 Biotage Isolera™ 純化粗產物(17.2 g, 96%)。C₇H₈BrFN 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 203.9；實測值：204.0。

步驟 2. 2-溴-1-氟-5-碘-3-甲苯



【0391】 向在冰浴中冷卻至 0°C 之 4-溴-3-氟-5-甲基苯胺(7.28 g, 36 mmol)於乙腈(190 mL)中之溶液中添加溶解於 H₂O (10 mL)中之硫酸(4.75 mL, 89 mmol)。攪拌 5 分鐘後，逐滴添加亞硝酸鈉(4.92 g, 71.4 mmol)於水(10 mL)中之溶液並於 0°C 下將反應混合物再攪拌 15 分鐘。然後添加水(20 mL)中之碘化鉀(23.7 g, 143 mmol)，並移除冰浴。升溫至室溫後，將反應混合物再攪拌 20 分鐘，之後經由添加 Na₂S₂O₃ 水溶液淬滅反應。然後將混合物用乙酸乙酯萃取並將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。藉由 Biotage Isolera™ 純化粗產物(10.3 g, 94%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (br s, 1H), 7.29 (m, 1H), 2.38 (s, 3H) ppm。

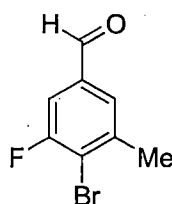
步驟 3. 2-溴-1-氟-3-甲基-5-乙烯基苯



【0392】 向 2-溴-1-氟-5-碘-3-甲苯(10.3 g, 32.8 mmol)於 1,4-二噁烷(80 mL)及水(13.3 mL)中之溶液中添加 4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼戊環(Aldrich, 6.16 mL, 34.5 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (Pd(dppf)Cl₂) (2.40 g, 3.3 mmol)及磷酸鉀(13.9 g, 65.7 mmol)。將反應混合物脫氣，回填氮氣，並加熱

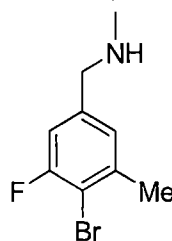
至 70°C 並保持 1 h。冷卻至室溫後，將反應混合物經矽藻土墊過濾。將濾液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。藉由 Biotage Isolera™ 純化粗產物(5.46 g, 77%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (br s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 2.0, 9.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 10.9, 17.5 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H) ppm。

步驟 4. 4-溴-3-氟-5-甲基苯甲醛



【0393】 向 2-溴-1-氟-3-甲基-5-乙基苯(5.46 g, 25.4 mmol)於丙酮(46 mL)及水(4.6 mL)中之溶液中依序添加過碘酸鈉(21.7 g, 102 mmol)及 4%四氧化鐵水溶液(8.07 mL, 1.27 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。然後將反應混合物經矽藻土墊過濾。將濾液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。藉由 Biotage Isolera™ 純化粗產物(3.22 g, 58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H) ppm。

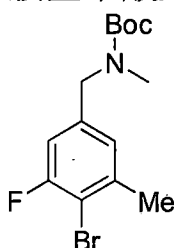
步驟 5. 1-(4-溴-3-氟-5-甲基苯基)-N-甲基甲胺



【0394】 在配備有磁力攪拌棒之 20 mL 閃爍小瓶中，將 4-溴-3-氟-5-甲基苯甲醛(1.46 g, 6.70 mmol)溶解於 MeOH (6.70 mL)中，並將反應混合物放置於氮氣環境下。此後，添加甲胺(3.15 g, 33.5 mmol)於乙醇中之 33%溶液及異丙醇鈦(IV) (0.982 mL, 3.35 mmol)，並將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。然後向反應混合

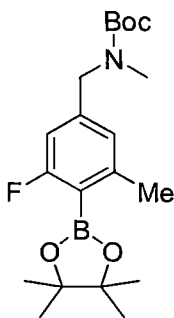
物中逐份添加硼氫化鈉(1.01 g, 26.8 mmol)，並在室溫下繼續攪拌額外 1.5 小時。向反應混合物中添加 NH_4OH (30%水溶液)並再繼續攪拌 15 分鐘。然後將反應混合物用 1 N HCl 酸化並用乙酸乙酯萃取。然後使水層呈鹼性並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮，獲得淺黃色油狀 1-(4-溴-3-氟-5-甲基苄基)-*N*-甲基甲胺(1.32 g, 85%)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟。 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrFN}$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 232.0$ ；實測值：231.9。

步驟 6. 4-溴-3-氟-5-甲基苄基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



【0395】 向 1-(4-溴-3-氟-5-甲基苄基)-*N*-甲基甲胺(1.32 g, 5.67 mmol)及三乙胺(1.58 mL, 11.34 mmol)於 THF (18.9 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(1.58 mL, 6.80 mmol)。然後將反應混合物於環境溫度下攪拌 1 小時。然後將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮。藉由 Biotage Isolera™ 純化粗產物(1.42 g, 78%)。 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrFNO}_2$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8)^+$ $m/z = 276.0$ ；實測值：276.0。

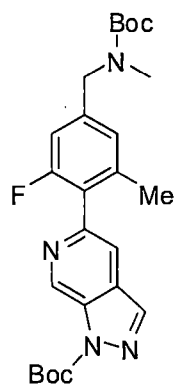
步驟 7. 3-氟-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苄基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



【0396】 在具有攪拌棒之烘箱乾燥之 20 mL 閃爍小瓶中，將(4-溴-3-氟-5-甲基苄基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(573 mg, 1.73 mmol)溶解於 THF (11.5 mL)中。將

反應混合物並乾冰/丙酮浴中冷卻至 -78°C 並逐滴添加 BuLi (己烷中之 1.6 M 溶液, 1.19 mL, 1.90 mmol)。然後將反應混合物攪拌 3 分鐘，之後逐滴添加 2-異丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(427 μL , 2.25 mmol)。將混合物升溫至室溫並再攪拌 5 小時。然後藉由添加水淬滅反應混合物，使用 1 N HCl 酸化至 pH 5-6，並用乙酸乙酯萃取。然後將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並濃縮，獲得 3-氟-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苄基(甲基)胺基甲酸第三丁酯(679 mg，定量產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟。 $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BrFNO}_4$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8)^+$ $m/z = 324.2$ ；實測值：324.1。

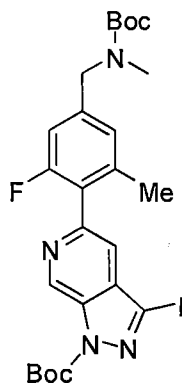
步驟 8. 5-(4-((第三丁氧基羰基(甲基)胺基)甲基)-2-氟-6-甲基苄基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0397】 在配備有磁力攪拌棒之 20 mL 閃爍小瓶中，將 5-氟-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.649 g, 2.56 mmol)及(3-氟-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苄基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(970 mg, 2.56 mmol)溶解於 1,4-二噁烷(8.0 mL)及水(2.0 mL)中。向此混合物中添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (Pd XPhos G2) (400 mg, 0.51 mmol)及磷酸鉀(1.6 g, 7.67 mmol)。將反應混合物脫氣(藉由使氮氣鼓泡通過其)，密封並加熱至 75°C 並保持 1 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃

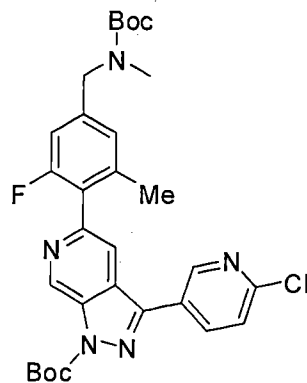
縮。藉由 Biotage Isolera™ 純化粗產物(300 mg, 25%)。C₂₅H₃₂FN₄O₄ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 471.2；實測值：471.2。

步驟 9. 5-(4-((第三丁氧基羰基(甲基)胺基)甲基)-2-氟-6-甲基苯基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0398】 在具有攪拌棒之 20 mL 閃爍小瓶中，將 5-(4-(((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)-2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.30 g, 0.638 mmol)及碳酸鉀(0.441 g, 3.19 mmol)溶解於 1,4-二噁烷(5 mL)及水(5 mL)中。將反應混合物加熱至 80°C 並保持 2 小時。將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將粗製中間體溶解於 DMF (10 mL) 中並添加 N-碘琥珀醯亞胺(0.15 g, 0.7 mmol)，並將反應混合物加熱至 60°C 並保持 1 小時。向反應混合物中添加三乙胺(0.15 mL, 1 mmol)及二碳酸二第三丁酯(0.168 mL, 0.72 mmol)，將其於室溫下再攪拌 1 h。然後將反應混合物在減壓下濃縮並藉由 Biotage Isolera™ 純化粗產物。C₂₅H₃₁FIN₄O₄ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 597.1；實測值：597.1。

步驟 10. 5-(4-((第三丁氧基羰基(甲基)胺基)甲基)-2-氟-6-甲基苯基)-3-(6-氯吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯

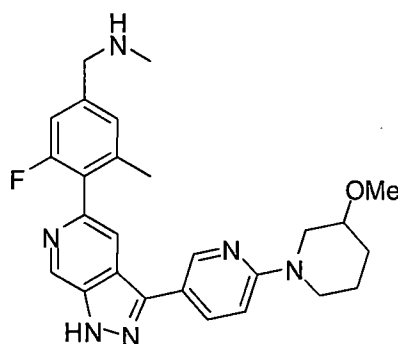


【0399】 將 5-(4-(((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)-2-氟-6-甲基苯基)-3-碘-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.3 g, 0.503 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加成物(0.082 g, 0.101 mmol)、(6-氯吡啶-3-基)硼酸(0.103 g, 0.654 mmol)及磷酸鉀(320 mg, 1.51 mmol)放置於燒瓶中並將燒瓶抽真空並回填氮氣三次。添加二噁烷(5 ml)及脫氣之水(0.5 ml)，並將反應混合物於 80°C 下攪拌 1 h。冷卻至室溫後，添加水，並將混合物用 EtOAc 萃取。將分離之有機層用鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。藉由 Biotage Isolera™ 純化粗產物。C₃₀H₃₄ClFN₅O₄ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 582.2；實測值：582.2。

步驟 11. 1-(5-(5-(2-氟-6-甲基-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)吡啶-2-基)吡咯啉-3-醇

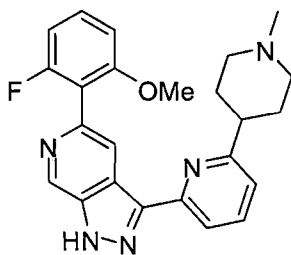
【0400】 向 5-(4-(((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)-2-氟-6-甲基苯基)-3-(6-氯吡啶-3-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.020 g, 0.034 mmol)於 2-甲氧基乙-1-醇(0.5 mL)中之溶液中添加吡咯啉-3-醇(8.98 mg, 0.103 mmol)。於 120°C 下攪拌過夜後，將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。C₂₄H₂₆FN₆O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 433.2；實測值：433.2。

實例 114. 1-(3-氟-4-(3-(6-(3-甲氧基六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-5-甲基苯基)-*N*-甲基甲胺

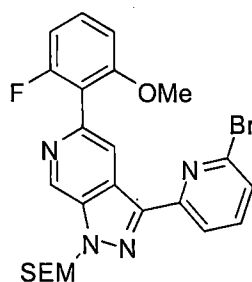


【0401】 此化合物係根據實例 113 中所述之程序使用 3-甲氧基六氫吡啶代替吡咯啉-3-醇作為起始材料來製備。C₂₆H₃₀FN₆O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 461.2；實測值：461.2。

實例 115. 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(6-(1-甲基六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



步驟 1. 3-(6-溴吡啶-2-基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶

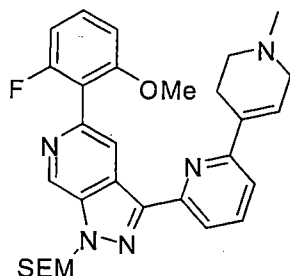


【0402】 將 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(0.3 g, 0.6 mmol, 實例 34, 步驟 5)、三苯基膦氯化鈣(50 mg, 0.07 mmol)及 2-溴-6-(三丁基錫烷基)吡啶(0.6 g, 1.34 mmol)放置於燒瓶中並將燒瓶抽真空並回填氮氣三次。然後添加 DMF (4 ml)，並將反應混合物於 110°C 下攪拌 5h。冷卻至室溫後，添加水，將混合物用 EtOAc 萃取。將分離之有機層用鹽水

洗滌並經硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑。藉由 Biotage Isolera™ 純化粗產物。

$C_{24}H_{27}BrFN_4O_2Si$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$ $m/z = 529.1$ ；實測值：529.1。

步驟 2. 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(6-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



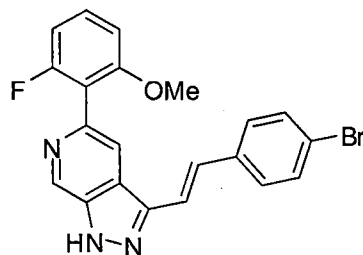
【0403】 將 3-(6-溴吡啶-2-基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(50 mg, 0.09 mmol)、(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)硼酸(20 mg, 0.14 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (Pd XPhos G2) (5 mg, 0.006 mmol)及磷酸鉀(40 mg, 0.18 mmol)放置於燒瓶中並將燒瓶抽真空並回填氬氣三次。添加二噁烷(1 mL)及脫氣之水(0.1 mL)，並將反應混合物於 90°C 下攪拌 2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且將所得混合物用鹽水洗滌。將分離之有機相經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物。 $C_{30}H_{37}FN_5O_2Si$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$ $m/z = 546.3$ ；實測值：546.2。

步驟 3. 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(6-(1-甲基六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶

【0404】 向 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(6-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(16 mg, 0.03 mmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中添加 Pd/C (20 mg, 5wt%)。於室溫下在氬氣下攪拌 2 h 後，過濾出觸媒。在真空中蒸發濾液之溶劑。然後向所得粗產物中添加 1M HCl 水溶液(1 mL)及 HCl 於二噁烷中之 4M 溶液(1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下攪

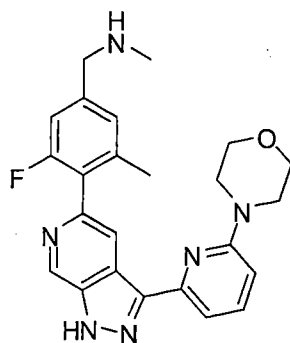
拌 1 h。添加甲醇(1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下進一步攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化。C₂₄H₂₅FN₅O 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺: m/z = 418.2；實測值：418.2。

實例 116. 3-(4-溴苯乙烯基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶

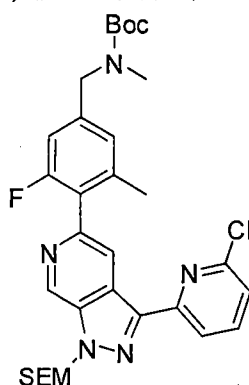


【0405】 將 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶(50 mg, 0.1 mmol)、1-溴-4-乙基苯(55 mg, 0.3 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (Pd XPhos G2) (5 mg, 0.006 mmol)及磷酸鉀(20 mg, 0.1 mmol)放置於小瓶中，並將小瓶抽真空並回填氮氣三次。然後添加二噁烷(1 mL)及脫氣之水(0.1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下攪拌過夜。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且將所得混合物用鹽水洗滌。將分離之有機相經硫酸鈉乾燥。在真空中蒸發溶劑。然後向粗製殘餘物中添加 1M HCl 水溶液(1 mL)及 HCl 於二噁烷中之 4M 溶液(1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下攪拌 1 h。添加甲醇(1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下進一步攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化。C₂₁H₁₆BrFN₃O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 424.1；實測值：424.1。

實例 117. 1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)-N-甲基甲胺



步驟 1. 4-(3-(6-氯吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-3-氟-5-甲基苄基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



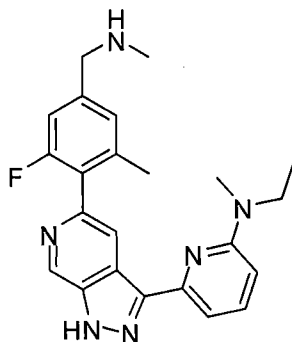
【0406】 此化合物係根據實例 115 (步驟 1)中所述之程序使用 3-氟-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苄基(甲基)胺基甲酸第三丁酯代替(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸及 2-氯-6-(三丁基錫烷基)吡啶代替 2-溴-6-(三丁基錫烷基)吡啶作為起始材料來製備。 $C_{31}H_{40}ClFN_5O_3Si$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 612.2$; 實測值: 612.2。

步驟 2. 1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苄基)-N-甲基甲胺

【0407】 將4-(3-(6-氯吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-3-氟-5-甲基苄基(甲基)胺基甲酸第三丁酯(10 mg, 0.016 mmol)、嗎啉(14 mg, 0.163 mmol)、碳酸鉍(5.3 mg, 0.016 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈰(II) (RuPhos Pd G2, 5 mg, 6.3 μ mol)放置於小瓶中,並將小瓶抽真空並回填氮氣三次。添加二噁烷(2 mL)並將反應混合物於 100°C下攪拌過夜。冷卻至室溫後,過濾出固體,且在真空中

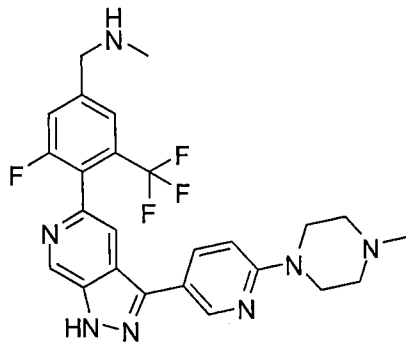
蒸發濾液之溶劑。然後向粗製殘餘物中添加 1M HCl 水溶液(1 mL)及 HCl 於二噁烷中之 4M 溶液(1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下攪拌 1 h。添加甲醇(1 mL)，並將反應混合物於 80°C 下進一步攪拌 30 min。然後將反應混合物用乙腈稀釋並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化。C₂₄H₂₆FN₆O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 433.2；實測值：433.3。

實例 118. *N*-乙基-6-(5-(2-氟-6-甲基-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-甲基吡啶-2-胺

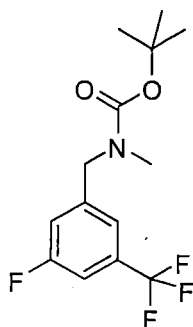


【0408】 此化合物係根據實例 117 中所述之程序使用 *N*-甲基乙胺代替嗎啉作為起始材料來製備。C₂₃H₂₆FN₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 405.2；實測值：405.3。

實例 119. 1-(3-氟-4-(3-(6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)-*N*-甲基甲胺

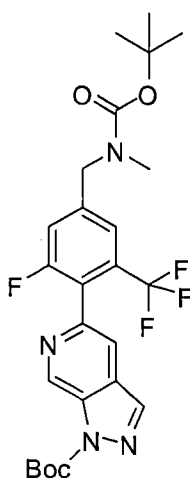


步驟 1. 3-氟-5-(三氟甲基)苯基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



【0409】 向 3-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛(20.0 g, 104 mmol)於 MeOH (500 ml)中之溶液中添加甲胺溶液(104 ml, 208 mmol, 2M 於 THF 中)並將反應在室溫下攪拌 1 小時。此時間後，添加硼氫化鈉(7.88 g, 208 mmol)，並將反應混合物再攪拌 30 min。將反應混合物濃縮至乾燥，並添加 300 mL DCM。添加碳酸氫鈉水溶液，並將反應混合物在室溫下再攪拌 1 小時。分離有機層，經 MgSO_4 乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。向所得殘餘物於 DCM (521 ml)中之溶液中添加三乙胺(14.5 ml, 104 mmol)及二碳酸二第三丁酯(22.7 g, 104 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌 1 小時。將溶液濃縮至乾燥，並藉由矽膠層析使用己烷中之 0-70% 乙酸乙酯純化殘餘物，獲得無色油狀期望產物(15.1 g, 47.0%)。 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8$)⁺ 之 LC-MS 計算值：252.1；實測值：252.2。

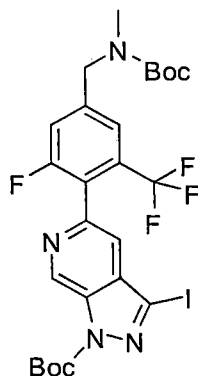
步驟 2. 5-(4-((第三丁氧基羰基(甲基)胺基)甲基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0410】 於 -78°C 下向(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(2.3 g, 7.5 mmol)於 THF (33.3 ml)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰(8.98 ml, 22.5 mmol)，並

將反應混合物於-78°C下攪拌 1 小時。添加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(5.57 g, 29.9 mmol)，並經 1 小時將混合物升溫至室溫。將所得溶液用水淬滅，中和至 pH=6，並將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾，且然後濃縮至乾燥。向所得殘餘物於二噁烷(33.3 ml)及水(8.32 ml)中之溶液中添加磷酸鉀(1.30 g, 7.48 mmol)及 5-氯-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g, 3.94 mmol)。將混合物用 N₂ 脫氣，添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈹(II) (0.118 g, 0.150 mmol)，並將反應混合物於 60°C 下攪拌 1 小時。將混合物濃縮至乾燥。藉由矽膠層析使用己烷中之 0-100% 乙酸乙酯純化殘餘物，獲得黃色油狀期望產物。C₂₅H₂₉F₄N₄O₄ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 525.2；實測值：525.2。

步驟 3. 5-(4-(((第三丁氧基羰基(甲基)胺基)甲基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-3-碘-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0411】 向 5-(4-(((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.30 g, 0.572 mmol)於二噁烷(5 ml)及水(5 ml)中之溶液中添加碳酸鉀(0.395 g, 2.86 mmol)，並將反應混合物於 80°C 下攪拌 2 小時。將混合物冷卻至室溫，用 DCM 稀釋，並用水、碳酸氫鈉及鹽水洗滌。將有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾，且然後濃縮至乾燥。

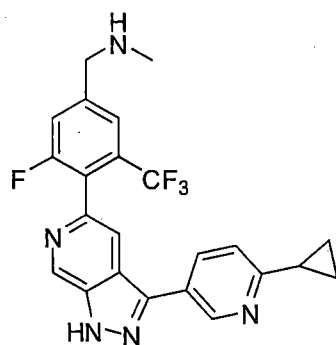
【0412】 向所得殘餘物於 DMF (6 ml)中之溶液中添加 NIS (0.143 g, 0.636 mmol)。於 70°C 下攪拌 2 h 後，將反應混合物冷卻至室溫並添加三乙胺(0.089 ml,

0.636 mmol)，之後添加二碳酸二第三丁酯(0.148 ml, 0.636 mmol)。在室溫下再攪拌 2 h 後，添加水。將混合物用 EtOAc 萃取。將分離之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並蒸發溶劑。藉由 Biotage Isolera™ 純化粗產物。C₂₅H₂₈F₄IN₄O₄ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺ m/z = 651.1；實測值：651.1。

步驟 4. 1-(3-氟-4-(3-(6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)-N-甲基甲胺

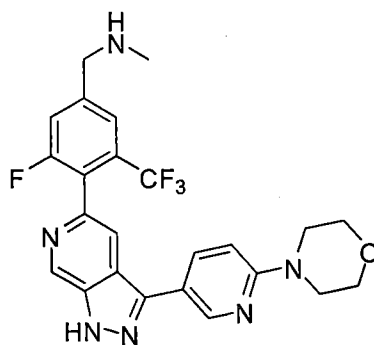
【0413】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 5-(4-(((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(38.4 mg, 0.059 mmol)、1-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基)六氫吡嗪(18 mg, 0.059 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (XPhos Pd G2, 7.0 mg, 8.90 μmol)及碳酸鉀(59.7 mg, 0.183 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。然後經由注射器添加 1,4-二噁烷(2.00 ml)，之後添加水(200.0 μl)。將反應混合物加熱至 60°C 並保持 16 h。濃縮反應混合物。向殘餘物中添加 CH₂Cl₂ (2.0 mL)，之後添加 TFA (2.0 mL)。將混合物於室溫下攪拌 15 min，且然後濃縮。使用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化殘餘物，獲得期望產物。C₂₅H₂₆F₄N₇ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 500.2；實測值：500.2 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.05 (br, 1H), 8.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.66 (t, J = 5.2 Hz, 3H) ppm。

實例 120. 1-(4-(3-(6-環丙基吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-N-甲基甲胺



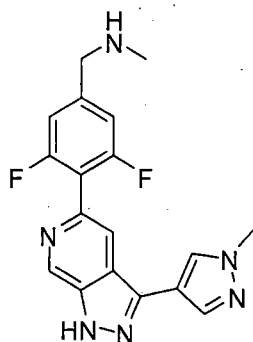
【0414】 此化合物係根據實例 119 中所述之程序使用 2-環丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶代替 1-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基)六氫吡嗪作為起始材料來製備。C₂₃H₂₀F₄N₅ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 442.2 ; 實測值 : 442.2 。

實例 121. 1-(3-氟-4-(3-(6-嗎啉基吡啶-3-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)-*N*-甲基甲胺

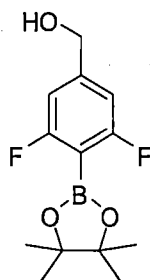


【0415】 此化合物係根據實例 119 中所述之程序使用 4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基)嗎啉代替 1-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基)六氫吡嗪作為起始材料來製備。C₂₄H₂₃F₄N₆O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 487.2 ; 實測值 : 487.2 。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.98 (br, 1H), 8.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 4H), 3.58 - 3.50 (m, 4H), 2.66 (t, J = 5.3 Hz, 3H) ppm 。

實例 122. 1-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺



步驟 1. (3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)甲醇

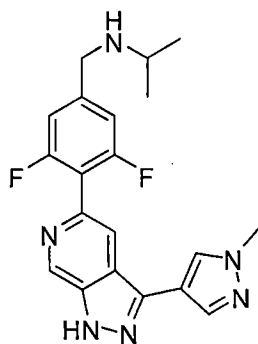


【0416】 向 3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醛(4.0 g, 14.92 mmol)於四氫呋喃(149 ml)中之溶液中添加硼氫化鈉(0.677 g, 17.91 mmol)。2 h 後，將反應物用飽和碳酸氫鈉淬滅並用乙酸乙酯萃取。將分離之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 2. 1-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)-N-甲基甲胺

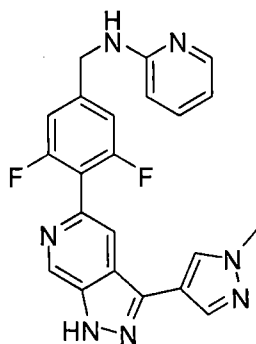
【0417】 此化合物係根據實例 86 中所述之程序(步驟 2-4)使用(3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)甲醇代替(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)甲醇作為起始材料來製備。 $C_{18}H_{17}F_2N_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 355.2$; 實測值: 355.2。¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 9.09 (br, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 4.27 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.64 (t, $J = 5.1$ Hz, 3H) ppm。

實例 123. N-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)丙-2-胺



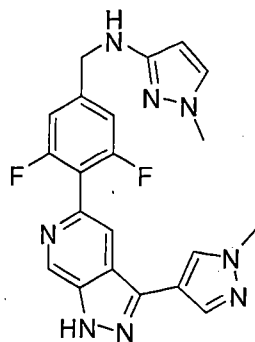
【0418】 此化合物係根據實例 86 (步驟 2-4)及實例 122 中所述之程序使用丙-2-胺代替甲胺作為起始材料來製備。C₂₀H₂₁F₂N₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 383.2; 實測值: 383.3。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.02 (br, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.38 - 4.19 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.37 (dt, J = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 6H) ppm。

實例 124. *N*-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)吡啶-2-胺



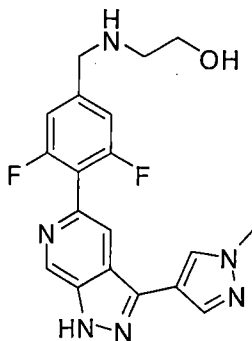
【0419】 此化合物係根據實例 86 (步驟 2-4)及實例 122 中所述之程序使用吡啶-2-胺代替甲胺作為起始材料來製備。C₂₂H₁₈F₂N₇之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 418.2; 實測值: 418.2。

實例 125. *N*-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-胺



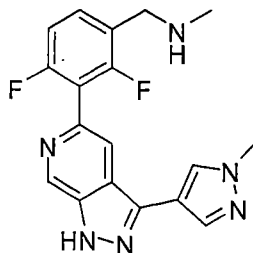
【0420】 此化合物係根據實例 86 (步驟 2-4)及實例 122 中所述之程序使用 1-甲基-1*H*-吡啶-3-胺代替甲胺作為起始材料來製備。 $C_{21}H_{19}F_2N_8$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 421.2$; 實測值: 421.2。

實例 126. 2-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基氨基)乙醇

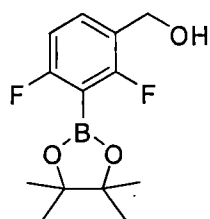


【0421】 此化合物係根據實例 86 (步驟 2-4)及實例 122 中所述之程序使用 2-胺基乙醇代替甲胺作為起始材料來製備。 $C_{19}H_{19}F_2N_6O$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 385.2 ; 實測值 : 385.2。

實例 127. 1-(2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺



步驟 1. (2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)甲醇

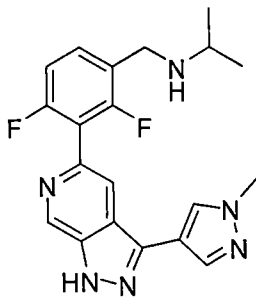


【0422】 此化合物係根據實例 122 (步驟 1)中所述之程序使用 2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醛代替 3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醛來製備。

步驟 2. 1-(2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺

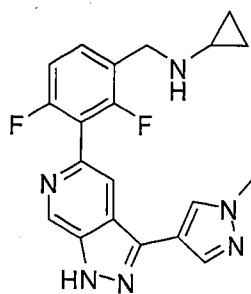
【0423】 此化合物係根據實例 86 (步驟 2-4)中所述之程序使用(2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)甲醇代替(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)甲醇作為起始材料來製備。 $C_{18}H_{17}F_2N_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 355.2$; 實測值 : 355.1。

實例 128. *N*-(2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)丙-2-胺



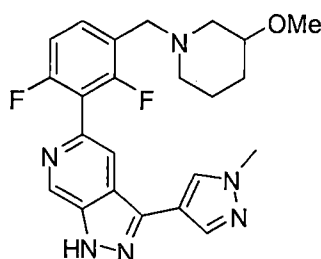
【0424】 此化合物係根據實例 86 (步驟 2-4)及實例 127 中所述之程序使用丙-2-胺代替甲胺作為起始材料來製備。 $C_{20}H_{21}F_2N_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 383.2$; 實測值 : 383.2。

實例 129. *N*-(2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)環丙胺



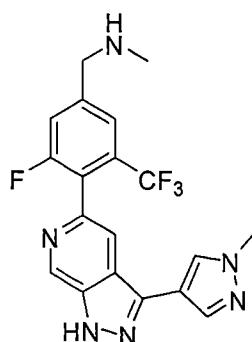
【0425】 此化合物係根據實例 86 (步驟 2-4)及實例 127 中所述之程序使用環丙胺代替甲胺作為起始材料來製備。C₂₀H₁₉F₂N₆ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 381.2；實測值：381.2。

實例 130. 5-(2,6-二氟-3-((3-甲氧基六氫吡啶-1-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



【0426】 此化合物係根據實例 86 (步驟 2-4)及實例 127 中所述之程序使用 3-甲氧基六氫吡啶代替甲胺作為起始材料來製備。C₂₃H₂₅F₂N₆O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 439.2；實測值：439.2。

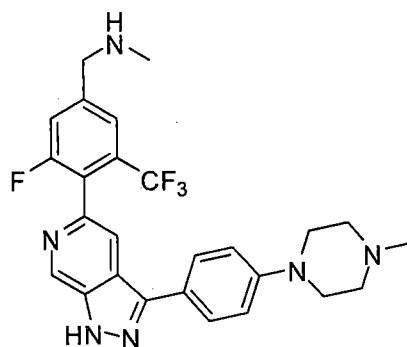
實例 131. 1-(3-氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)-*N*-甲基甲胺



【0427】 此化合物係根據實例 119 中所述之程序使用 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑代替 1-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基)六氫吡嗪作為起始材料來製備。C₁₉H₁₇F₄N₆ 之 LCMS

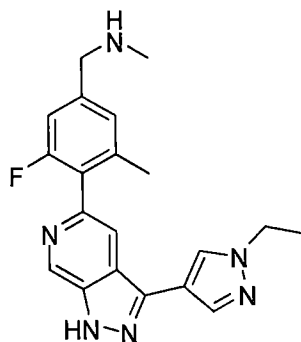
計算值(M+H)⁺: m/z = 405.2 ; 實測值 : 405.2 。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 - 9.03 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 8.04 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.66 (t, J = 5.0 Hz, 3H) ppm。

實例 132. 1-(3-氟-4-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)-N-甲基甲胺



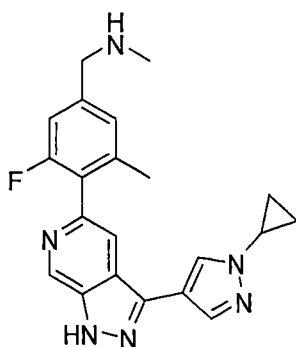
【0428】 此化合物係根據實例 119 中所述之程序使用 4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基硼酸代替 1-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基)六氫吡嗪作為起始材料來製備。C₂₆H₂₇F₄N₆ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 499.2 ; 實測值 : 499.2 。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (br, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 3H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 3.66 - 3.45 (m, 2H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 3.12 - 2.98 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.66 (s, 3H) ppm。

實例 133. 1-(4-(3-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)-3-氟-5-甲基苯基)-N-甲基甲胺



【0429】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 5-(4-(((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)-2-氟-6-甲基苯基)-3-碘-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(300.0 mg, 0.503 mmol, 實例 113, 步驟 9)、(1-乙基-1*H*-吡啶-4-基)硼酸(106 mg, 0.754 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (XPhos Pd G2, 40 mg, 50 μ mol)及磷酸鉀(213 mg, 1.006 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。然後經由注射器添加 1,4-二噁烷(5.00 ml)，之後添加水(500.0 μ l)。將反應混合物加熱至 80°C 並保持 2 h。濃縮反應混合物。向殘餘物中添加 CH₂Cl₂ (2.0 mL)，之後添加 TFA (2.0 mL)。將混合物於室溫下攪拌 15 min，且然後濃縮。使用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化殘餘物，獲得期望產物。C₂₀H₂₂FN₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 365.2；實測值：365.3。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.99 (br, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.17 (m, 2H), 4.28 - 4.08 (m, 4H), 2.63 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm。

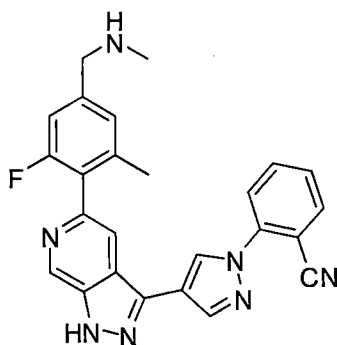
實例 134. 1-(4-(3-(1-環丙基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-3-氟-5-甲基苯基)-*N*-甲基甲胺



【0430】 此化合物係根據實例 133 中所述之程序使用 1-環丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶代替(1-乙基-1*H*-吡啶-4-基)硼酸作為起始材料來製備。C₂₁H₂₂FN₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 377.2；實測值：377.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 9.02 (br, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (s, 1H),

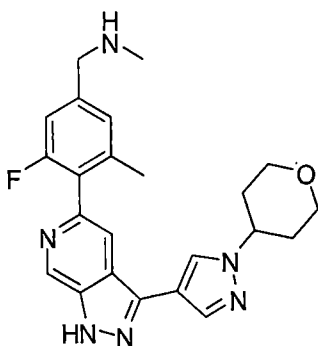
8.05 (s, 1H), 7.36 - 7.14 (m, 2H), 4.21 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.80 (tt, $J = 7.5, 3.8$ Hz, 1H), 2.63 (t, $J = 5.2$ Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 1.06 - 0.94 (m, 2H) ppm。

實例 135. 2-(4-(5-(2-氟-6-甲基-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)苯甲腈



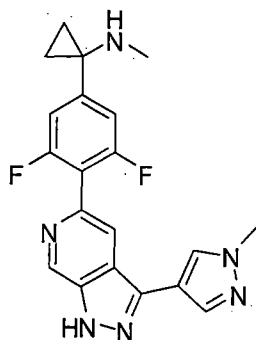
【0431】 此化合物係根據實例 133 中所述之程序使用 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)苯甲腈代替(1-乙基-1*H*-吡啶-4-基)硼酸作為起始材料來製備。 $C_{25}H_{21}FN_7$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 438.2$ ；實測值：438.1。

實例 136. 1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-(四氫-2*H*-呋喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺



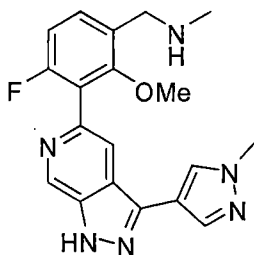
【0432】 此化合物係根據實例 133 中所述之程序使用 1-(四氫-2*H*-呋喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶代替(1-乙基-1*H*-吡啶-4-基)硼酸作為起始材料來製備。 $C_{23}H_{26}FN_6O$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 421.2$ ；實測值：421.2。

實例 137. 1-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基環丙胺

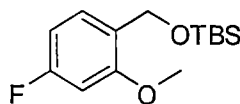


【0433】 此化合物係根據實例 95 中所述之程序使用 1-(3,5-二氟苯基)環丙胺代替 3-(3,5-二氟苯基)環丁-1-胺及甲醛代替丙-2-酮作為起始材料來製備。
 $C_{20}H_{19}F_2N_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 381.2$; 實測值 : 381.2 。

實例 138. 1-(4-氟-2-甲氧基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺



步驟 1. 第三丁基(4-氟-2-甲氧基苄基氧基)二甲基矽烷

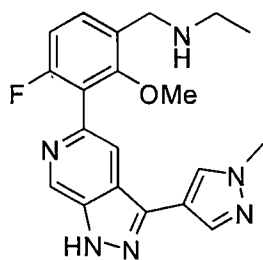


【0434】 向(4-氟-2-甲氧基苄基)甲醇(1.21 g, 7.75 mmol)於 DCM (38.7 ml)中之溶液中添加咪唑(0.791 g, 11.62 mmol)及 TBS-Cl (9.30 ml, 9.30 mmol)。在室溫下 1 h 後，將反應物用水淬滅並分離各層。將水層用 DCM 萃取，並將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由 Biotage Isolera™ (利用比率為 0 至 20% 之乙酸乙酯/己烷之急速純化系統)純化殘餘物，以提供褐色固體狀期望產物。
 $C_{14}H_{24}FO_2Si$ [$M+H$]⁺之 LC-MS 計算值 : m/z : 271.2 , 實測值 271.2 。

步驟 2. 1-(4-氟-2-甲氧基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-*N*-甲基甲胺。

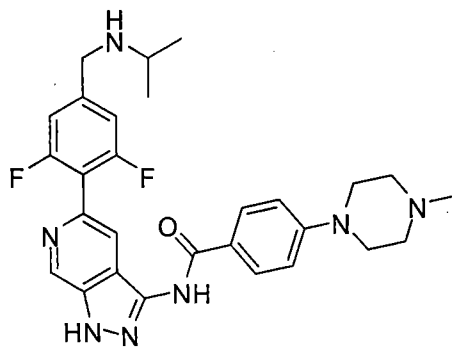
【0435】 此化合物係根據實例 96 中所述之程序使用第三丁基(4-氟-2-甲氧基苄基氧基)二甲基矽烷代替 2-(3,5-二氟苄基)乙醇作為起始材料來製備。
 $C_{19}H_{20}FN_6O$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：367.2，實測值 367.2。

實例 139. *N*-(4-氟-2-甲氧基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)乙胺

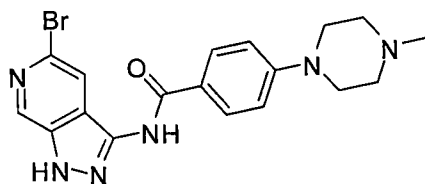


【0436】 此化合物係使用類似於針對實例 138 之程序之程序用乙胺替代甲胺來製備。 $C_{20}H_{22}FN_6O$ 之 LCMS 計算值 $[M+H]^+$ m/z ：381.1；實測值：381.2。

實例 140. *N*-(5-(2,6-二氟-4-((異丙基胺基)甲基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



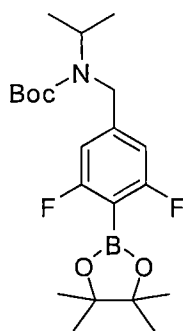
步驟 1. *N*-(5-溴-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



【0437】 向 4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲酸(528 mg, 2.395 mmol)於 DCM (8 ml)中之懸浮液中添加 DMF (12.36 μ l, 0.160 mmol)及草醯氯(419 μ l, 4.79 mmol)，

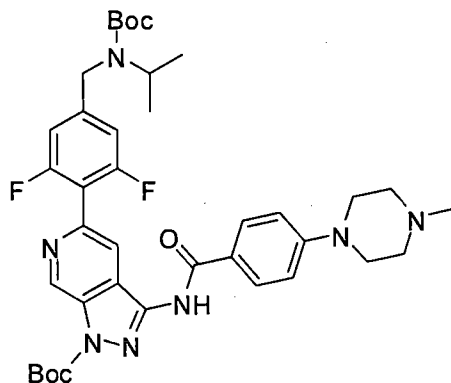
並攪拌反應混合物直至純白色懸浮液替代初始橙色懸浮液為止(約 2 h)。然後將混合物在真空下濃縮並乾燥以移除過量草醯氯。添加 THF (8 ml)，之後添加休尼格鹼(hunig's base) (837 μ l, 4.79 mmol)。攪拌 5 min 後，一次性添加固體狀 3-胺基-5-溴-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 1.597 mmol)，並將反應混合物加熱至 85°C 並保持 3 h。冷卻至室溫後，將混合物用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅並用乙酸乙酯萃取。將分離之有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由 Biotage Isolera™ (利用比率為 0 至 10% 之甲醇/二氯甲烷之急速純化系統) 純化殘餘物，以提供褐色固體狀期望產物(342 mg, 46%)。C₁₈H₂₀BrN₆O [M+H]⁺之 LC-MS 計算值：m/z：415.2/417.2，實測值 415.2/417.2。

步驟 2. 3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苄基(異丙基)胺基甲酸第三丁酯



【0438】 向 3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醛(2.5 g, 9.33 mmol)於 DCE (46.6 ml)中之溶液中添加丙-2-胺(1.621 ml, 18.65 mmol)及乙酸(1.602 ml, 28.0 mmol)。在室溫下攪拌 30 min 後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(3.95 g, 18.65 mmol)，並將反應物在室溫下再攪拌 1 h。然後將反應混合物濃縮並再溶解於 DCM (37 mL)中，用飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鈉乾燥並過濾。向濾液中添加三乙胺(2.60 ml, 18.65 mmol)及 boc-酸酐(3.25 ml, 13.99 mmol)，且將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。將混合物用水淬滅並用 DCM 萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 3. 5-(4-((第三丁氧基羰基(異丙基)胺基)甲基)-2,6-二氟苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



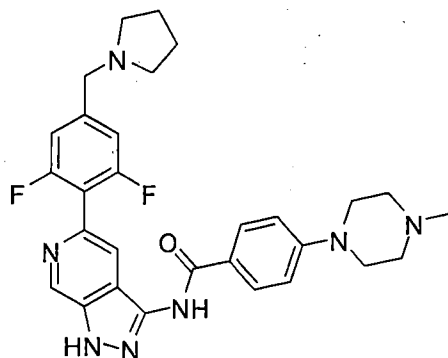
【0439】 向 5-溴-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(239 mg, 0.464 mmol)、(3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苄基)(異丙基)胺基甲酸第三丁酯(763 mg, 1.855 mmol)、XPhos Pd G2 (36.5 mg, 0.046 mmol)及磷酸鉀(246 mg, 1.159 mmol)之混合物中添加 1,4-二噁烷(2 ml)及水(500 μ l), 並將反應燒瓶抽真空, 回填氮氣, 然後於 80°C 下攪拌 1 h。然後將反應物用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥, 濃縮並藉由 Biotage Isolera™ (利用比率為 2%至 10%之甲醇/二氯甲烷之急速純化系統)純化, 以提供褐色固體狀期望產物。C₃₈H₄₈F₂N₇O₅ [M+H]⁺之 LC-MS 計算值: m/z: 720.3, 實測值 720.3。

步驟 4. N-(5-(2,6-二氟-4-((異丙基胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺

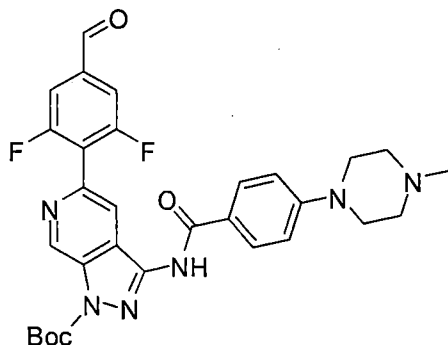
【0440】 將 5-(4-(((第三丁氧基羰基)(異丙基)胺基)甲基)-2,6-二氟苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(253 mg, 0.351 mmol)於 DCM (900 μ l)及 TFA (900 μ l)中之溶液在室溫下攪拌 30 min, 然後濃縮並在 prep-LCMS (XBridge C18 管柱, 用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析, 流速為 60 mL/min)上直接純化, 以提供期望產物。C₂₈H₃₂F₂N₇O [M+H]⁺之 LC-MS 計算值: m/z: 520.2, 實測值 520.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 13.57 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 2H), 4.08 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.37 (dt, $J = 12.2, 5.9$ Hz, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。

實例 141. *N*-(5-(2,6-二氟-4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



步驟 1. 5-(2,6-二氟-4-甲醯基苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯



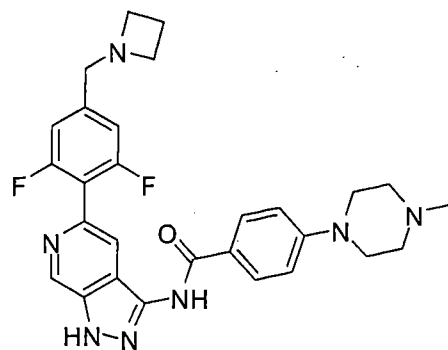
【0441】 向 5-溴-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(319 mg, 0.619 mmol, 實例 140, 步驟 1)、(3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)甲醇(585 mg, 2.166 mmol, 實例 122, 步驟 1)、XPhos Pd G2 (48.7 mg, 0.062 mmol)及磷酸鉀(263 mg, 1.238 mmol)之混合物中添加 1,4-二噁烷(5 ml)及水(1 ml), 並將反應燒瓶抽真空並回填氮氣。將反應混合物於 80°C 下攪拌 1 h。然後將混合物冷卻至室溫, 用 DCM 稀釋並經由矽藻土塞過濾。濃縮濾液並再溶解於 DCM (4 mL)中。添加二氧化錳(538 mg, 6.19 mmol),

並將反應混合物加熱至 60°C 過夜。然後經由矽藻土塞過濾混合物，並用大量 DCM 洗滌固體。濃縮濾液，並藉由 Biotage Isolera™ (利用比率為 20% 至 100% 之乙酸乙酯/己烷、然後比率為 0 至 10% 之甲醇/二氯甲烷之急速純化系統) 純化殘餘物，以提供褐色固體狀期望產物。C₃₀H₃₁F₂N₆O₄ [M+H]⁺ 之 LC-MS 計算值：m/z：577.2，實測值 577.2。

步驟 2. *N*-(5-(2,6-二氟-4-(吡咯啉-1-基甲基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺

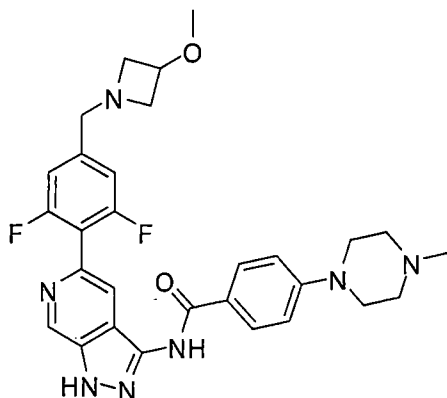
【0442】 向 5-(2,6-二氟-4-甲醯基苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(53 mg, 0.092 mmol)及吡咯啉(13.07 mg, 0.184 mmol)於 DCE (919 μl)中之溶液中添加乙酸(15.79 μl, 0.276 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(48.7 mg, 0.230 mmol)。在室溫下攪拌 2 h 後，將混合物用飽和碳酸氫鈉淬滅並用 DCM 萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物溶解於 TFA/DCM 之 1:1 混合物(1 mL)中並在室溫下攪拌 30 min，然後用甲醇稀釋並在 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)上直接純化，以提供期望產物。C₂₉H₃₂F₂N₇O [M+H]⁺ 之 LC-MS 計算值：m/z：532.2，實測值 532.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.59 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.45 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.08 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.14 (s, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 1.90 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H)。

實例 142. *N*-(5-(4-(氮雜環丁-1-基甲基)-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



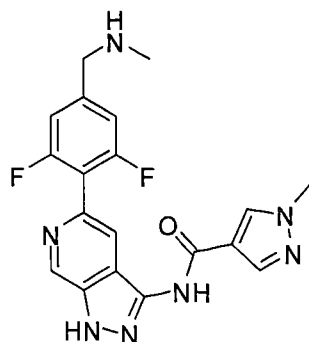
【0443】 此化合物係使用類似於針對實例 141 之程序之程序用氮雜環丁烷鹽酸鹽替代吡咯啉來製備。C₂₈H₃₀F₂N₇O 之 LCMS 計算值[M+H]⁺ m/z : 518.2 ; 實測值 : 518.2

實例 143. *N*-(5-(2,6-二氟-4-((3-甲氧基氮雜環丁-1-基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺

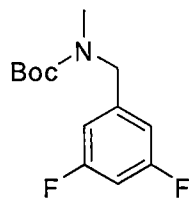


【0444】 此化合物係使用類似於針對實例 141 之程序之程序用 4-甲氧基氮雜環丁烷替代吡咯啉來製備。C₂₉H₃₂F₂N₇O₂ 之 LCMS 計算值[M+H]⁺ m/z : 548.2 ; 實測值 : 548.2

實例 144. *N*-(5-(2,6-二氟-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

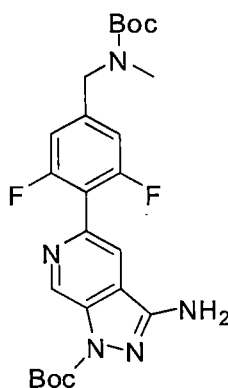


步驟 1. 3,5-二氟苄基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



【0445】 向 3,5-二氟苯甲醛(5.0 g, 35.2 mmol)於 MeOH (176 ml)中之溶液中添加甲胺(21.11 ml, 42.2 mmol, THF 中之 2M 溶液)並將反應混合物攪拌 30 min, 然後添加硼氫化鈉(1.730 g, 45.7 mmol)。繼續攪拌直至鼓泡減弱(約 15 min)。然後將混合物濃縮, 再溶解於 DCM 中並用飽和碳酸氫鈉洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥並過濾。添加三乙胺(7.36 ml, 52.8 mmol)及 boc-酸酐(9.80 ml, 42.2 mmol), 並將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。然後將反應混合物用水淬滅並用 DCM 萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由 Biotage Isolera™ (利用比率為 0 至 40%之乙酸乙酯/己烷之急速純化系統)純化殘餘物, 以提供固體狀期望產物(9.0 g, 99%)。C₁₃H₁₈F₂NO₂ [M+H]⁺之 LC-MS 計算值: m/z: 258.2, 實測值 258.2。

步驟 2. 3-胺基-5-(4-((第三丁氧基羰基(甲基)胺基)甲基)-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



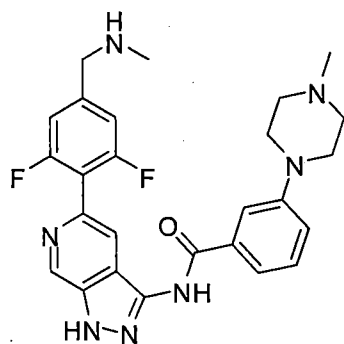
【0446】 於-78°C下向(3,5-二氟苄基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(1849 mg, 7.18 mmol)於 THF (16 ml)中之溶液中逐滴添加 *n*-BuLi (5.75 ml, 14.37 mmol, 2.5M 於己烷中)。將反應混合物於-78°C下攪拌 45 min, 並逐滴添加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(2.204 ml, 10.78 mmol)。將反應混合物於-78°C下攪拌 30 min, 且然後升溫至室溫。然後將混合物用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機

層經硫酸鈉乾燥並濃縮。向殘餘物中添加 1,4-二噁烷(10 ml)，之後添加 3-胺基-5-溴-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(750 mg, 2.395 mmol, 實例 1, 步驟 3)、磷酸鉀(1271 mg, 5.99 mmol)及 XPhos Pd G2 (188 mg, 0.239 mmol)之固體混合物。添加水(2.0 ml)，並將反應燒瓶抽真空，回填氮氣。將混合物於 80°C 下攪拌 1 h。冷卻後，將混合物用水及乙酸乙酯稀釋，並分離各層。將水層用乙酸乙酯萃取，並將合併之有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由 Biotage Isolera™ (利用比率為 0 至 100%之乙酸乙酯/己烷之急速純化系統)純化殘餘物，以提供固體狀期望產物(280 mg, 24%)。C₂₄H₃₀F₂N₅O₄ [M+H]⁺之 LC-MS 計算值：m/z：490.2，實測值 490.2。

步驟 3. *N*-(5-(2,6-二氟-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

【0447】 向 1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸(19.36 mg, 0.154 mmol)於 DCM (0.5 ml)中之懸浮液中添加 DMF (0.396 μl, 5.12 μmol)及草醯氯(0.013 ml, 0.154 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加 3-胺基-5-(4-(((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯(25 mg, 0.051 mmol)及休尼格鹼(0.045 ml, 0.256 mmol)於 THF (0.500 ml)中之溶液。將反應混合物加熱至 80°C 並保持 3 h。然後將混合物冷卻並濃縮。將殘餘物溶解於 TFA/DCM 之 1:1 混合物中。將所得混合物在室溫下攪拌 30 min，用甲醇稀釋，並在 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)上直接純化，以提供期望產物。C₁₉H₁₈F₂N₇O [M+H]⁺之 LC-MS 計算值：m/z：398.2，實測值 398.2

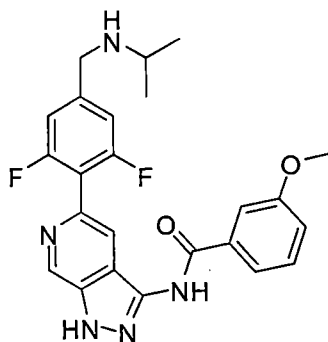
實例 145. *N*-(5-(2,6-二氟-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



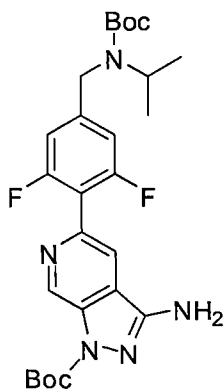
【0448】 此化合物係使用類似於針對實例 144 之程序之程序用 3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲酸替代 1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸來製備。於 90°C 下實施反應。

$C_{26}H_{28}F_2N_7O$ 之 LCMS 計算值 $[M+H]^+$ m/z : 492.2 ; 實測值 : 492.2

實例 146. *N*-(5-(2,6-二氟-4-((異丙基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-3-甲氧基苯甲醯胺



步驟 1. 3-胺基-5-(4-((第三丁氧基羰基(異丙基)胺基)甲基)-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯

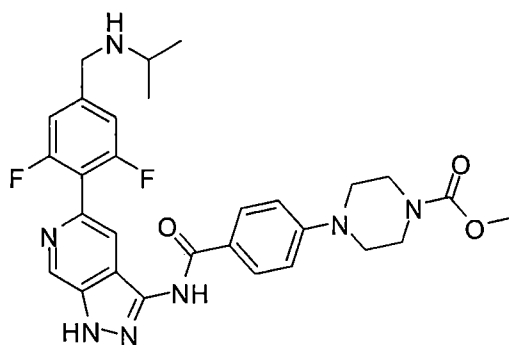


【0449】 此化合物係使用類似於針對實例 144 之步驟 1-2 之程序之程序用異丙胺替代甲胺來製備。 $C_{26}H_{34}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值 : m/z : 518.2 , 實測值 518.2

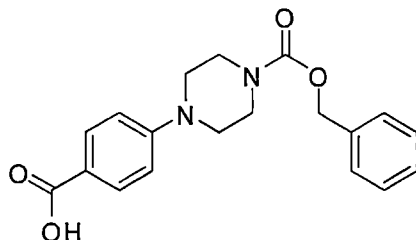
步驟2. *N*-(5-(2,6-二氟-4-((異丙基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-3-甲氧基苯甲醯胺

【0450】 向 3-胺基-5-(4-(((第三丁氧基羰基)(異丙基)胺基)甲基)-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(25 mg, 0.048 mmol)及休尼格鹼(42.2 μ l, 0.242 mmol)於 THF (966 μ l)中之溶液中添加 3-甲氧基苯甲醯氯(24.72 mg, 0.145 mmol)。將所得混合物於 60°C下攪拌 2 h，且然後濃縮。將殘餘物溶解於 TFA/DCM 之 1:1 混合物中。將所得溶液在室溫下攪拌 1 h，用甲醇稀釋，並在 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)上純化，以提供期望產物。 $C_{24}H_{24}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：452.2，實測值 452.2

實例 147. 4-(4-(5-(2,6-二氟-4-((異丙基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基胺甲醯基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸甲酯



步驟1. 4-(4-(苄基氧基羰基)六氫吡嗪-1-基)苯甲酸

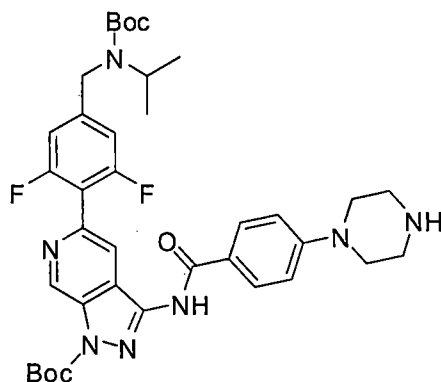


【0451】 向 4-溴苯甲酸甲酯(1.0 g, 4.65 mmol)、六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(1.348 ml, 6.98 mmol)、Ruphos Pd G2 (0.181 g, 0.233 mmol)及碳酸鉍(4.55 g, 13.95 mmol)之混合物中添加 1,4-二噁烷(15 ml)，並將反應燒瓶抽真空，回填氮氣。將反應混合物於 80°C下攪拌過夜。然後將混合物用水及乙酸乙酯稀釋並分離各層。將水

層用乙酸乙酯萃取，並將合併之有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由 Biotage Isolera™ (利用比率為 0 至 100% 之乙酸乙酯/己烷之急速純化系統) 純化殘餘物，以提供期望產物。

【0452】 將所得產物溶解於 THF/水之 1:1 混合物(20 mL)中，並添加氫氧化鋰(0.334 g, 13.95 mmol)。將所得混合物於 60°C 下攪拌過夜。將混合物用乙酸乙酯稀釋並用 1N HCl 及鹽水洗滌，且然後將有機相經硫酸鈉乾燥並濃縮。粗製固體未經進一步純化即用於下一步驟。 $C_{19}H_{21}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：341.2，實測值 341.2。

步驟 2. 5-(4-((第三丁氧基羰基(異丙基)胺基)甲基)-2,6-二氟苯基)-3-(4-(六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0453】 向 4-(4-((苄基氧基)羰基)六氫吡嗪-1-基)苯甲酸(165 mg, 0.484 mmol) 於 DCM (968 μ l) 中之溶液中添加 DMF (1.5 μ l, 0.019 mmol) 及草醯氯(85 μ l, 0.968 mmol)。將反應混合物攪拌 15 分鐘，且然後濃縮。添加甲苯，並濃縮所得混合物。將所得泡沫在高真空下乾燥 2 h。然後將所得固體溶解於 THF (968 μ l) 中，並添加休尼格鹼(169 μ l, 0.968 mmol)。添加 3-胺基-5-(4-(((第三丁氧基羰基)(異丙基)胺基)甲基)-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯(100 mg, 0.194 mmol, 實例 122, 步驟 1) 於 THF 中之溶液，且將所得混合物於 85°C 下攪拌過夜。將反應混合物用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮並藉由 Biotage

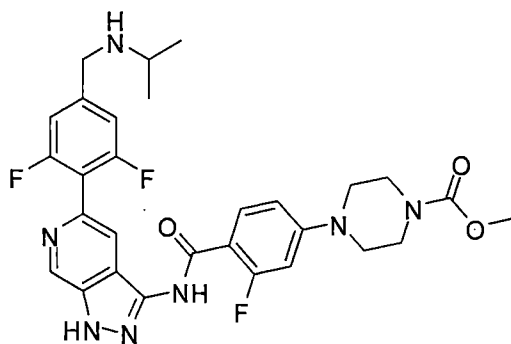
Isolera™ (利用比率為 0 至 100%之乙酸乙酯/己烷之急速純化系統)純化，以提供固體狀期望產物。

【0454】 將所得固體溶解於甲醇(2 mL)中，並添加碳載鈀(41.2 mg, 0.039 mmol)。將反應燒瓶抽真空並回填來自氣球之氫氣。在室溫下攪拌 1 h 後，經由矽藻土塞過濾混合物，並濃縮濾液。粗產物(71 mg, 52%)未經進一步純化即用於下一步驟。 $C_{37}H_{46}F_2N_7O_5$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：706.3，實測值 706.3。

步驟 3. 4-(4-(5-(2,6-二氟-4-((異丙基胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基胺甲醯基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸甲酯

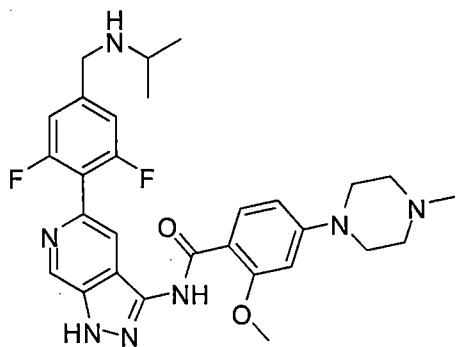
【0455】 向 5-(4-(((第三丁氧基羰基)(異丙基)胺基)甲基)-2,6-二氟苯基)-3-(4-(六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(14 mg, 0.020 mmol)及休尼格鹼(17.32 μ l, 0.099 mmol)於 DCM (400 μ l)中之溶液中添加氯甲酸甲酯(4.61 μ l, 0.060 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min，添加 TFA，並繼續攪拌額外 30 min。然後將混合物用甲醇稀釋並在 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 上純化，以提供期望產物。 $C_{29}H_{32}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：564.2，實測值 564.2。

實例 148. 4-(4-(5-(2,6-二氟-4-((異丙基胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基胺甲醯基)-3-氟苯基)六氫吡嗪-1-甲酸甲酯

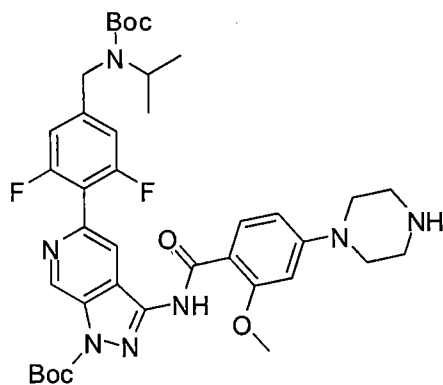


【0456】 此化合物係以類似於實例 147 之方式用 4-溴-2-氟苯甲酸甲酯替代步驟 1 中之 4-溴苯甲酸甲酯來製備。 $C_{29}H_{31}F_3N_7O_3$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：582.2，實測值 582.2。

實例 149. *N*-(5-(2,6-二氟-4-((異丙基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



步驟 1. 5-(4-((第三丁氧基羰基(異丙基)胺基)甲基)-2,6-二氟苯基)-3-(2-甲氧基-4-(六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯



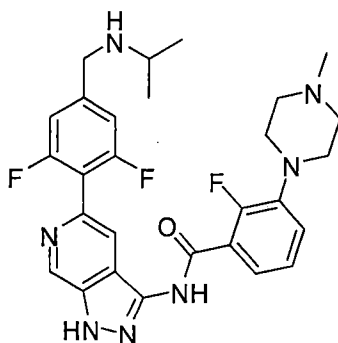
【0457】 此化合物係使用實例 147 之步驟 1-2 中概述之程序用 4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯替代 4-溴苯甲酸甲酯來製備。 $C_{38}H_{48}F_2N_7O_6$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：736.3，實測值 736.3。

步驟 2. *N*-(5-(2,6-二氟-4-((異丙基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺

【0458】 向 5-(4-(((第三丁氧基羰基)(異丙基)胺基)甲基)-2,6-二氟苯基)-3-(2-甲氧基-4-(六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(17 mg, 0.023 mmol)、多聚甲醛(10.51 μ l, 0.116 mmol)及乙酸(3.97 μ l, 0.069 mmol)之

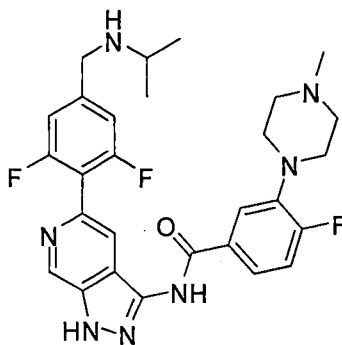
溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(14.69 mg, 0.069 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加 TFA (0.5 mL)，並在室溫下繼續攪拌 30 min。將混合物用甲醇稀釋並在 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 上純化，以提供期望產物。 $C_{29}H_{34}F_2N_7O_2$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：550.2，實測值 550.2。

實例 150. *N*-(5-(2,6-二氟-4-((異丙基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-氟-3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



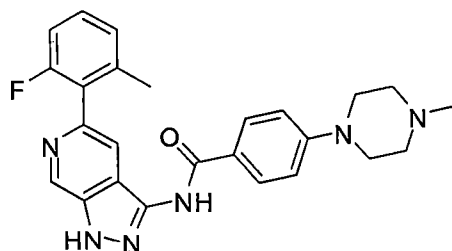
【0459】 此化合物係以類似於實例 149 之方式用 3-溴-2-氟苯甲酸甲酯替代步驟 1 中之 4-溴苯甲酸甲酯來製備。 $C_{28}H_{31}F_3N_7O$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：538.2，實測值 538.2。

實例 151. *N*-(5-(2,6-二氟-4-((異丙基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-氟-3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



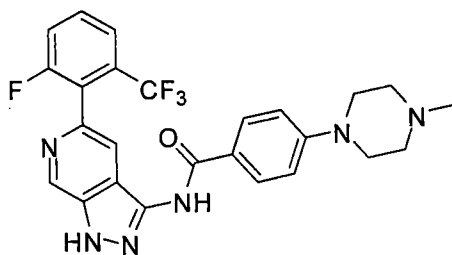
【0460】 此化合物係以類似於實例 149 之方式用 3-溴-4-氟苯甲酸甲酯替代步驟 1 中之 4-溴苯甲酸甲酯來製備。 $C_{28}H_{31}F_3N_7O$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：538.2，實測值 538.2。

實例 152. *N*-(5-(2-氟-6-甲基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



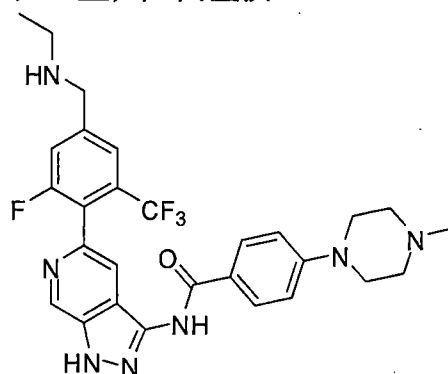
【0461】 向 5-溴-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(20 mg, 0.039 mmol, 實例 140, 步驟 1)、(2-氟-6-甲基苯基)硼酸(9 mg, 0.058 mmol)、XPhos Pd G2 (3.05 mg, 3.88 μ mol)及磷酸鉀(16.47 mg, 0.078 mmol)之混合物中添加 1,4-二噁烷(323 μ l)及水(64 μ l)。將反應燒瓶抽真空並回填氮氣。將反應混合物於 80°C 下攪拌 1 h。將混合物冷卻至室溫並用水淬滅。將混合物用乙酸乙酯萃取，並將有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物溶解於 DCM/TFA 之 1:1 混合物中。將所得混合物在室溫下攪拌 30 min，用甲醇稀釋，並在 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)上純化，以提供期望產物。 $C_{25}H_{26}FN_6O$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：445.2，實測值 445.2。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 13.50 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.36 (td, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 24.4, 8.3 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.12 (dt, J = 24.9, 10.5 Hz, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

實例 153. *N*-(5-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺

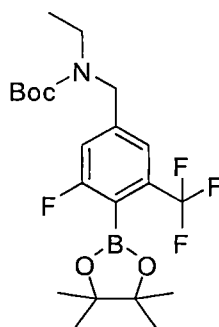


【0462】 此化合物係以類似於實例 152 之方式用(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)硼酸替代(2-氟-6-甲基苯基)硼酸來製備。 $C_{25}H_{23}F_4N_6O$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：499.2，實測值 499.2

實例 154. *N*-(5-(4-((乙基胺基)甲基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



步驟 1. 乙基(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5-(三氟甲基)苄基)胺基甲酸第三丁酯



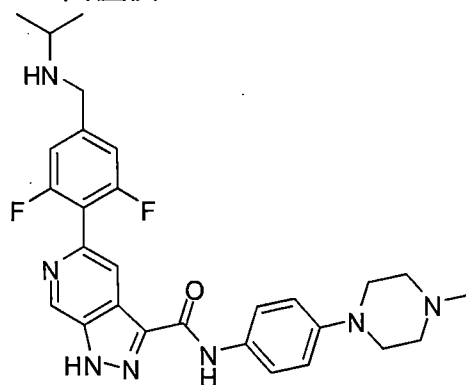
【0463】 此化合物係以類似於實例 144 (步驟 1-2)之方式用 3-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛替代 3,5-二氟苯甲醛及乙胺替代甲胺來製備。 $C_{21}H_{31}BF_4NO_4$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：448.2，實測值 448.2。

步驟 2. *N*-(5-(4-((乙基胺基)甲基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺

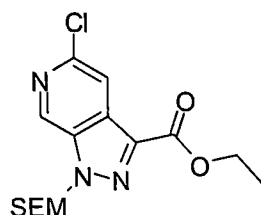
【0464】 此化合物係以類似於實例 152 之方式用乙基(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5-(三氟甲基)苄基)胺基甲酸第三丁酯替代(2-氟-6-甲

基苯基)硼酸來製備。 $C_{28}H_{30}F_4N_7O$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：556.2，實測值 556.2。

實例 155. 5-(2,6-二氟-4-((異丙基胺基)甲基)苯基)-N-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲醯胺

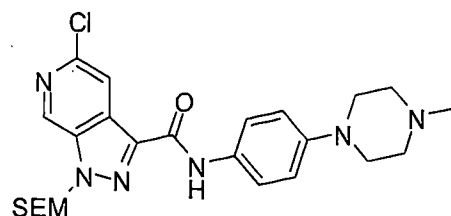


步驟 1. 5-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯



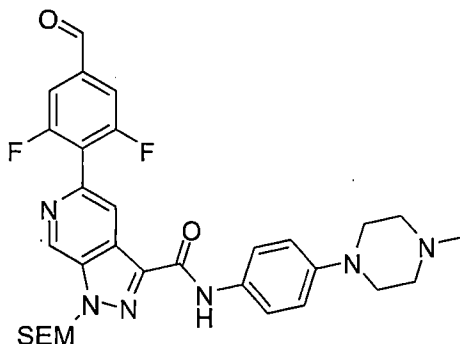
【0465】 將 5-氯-3-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 (3.157 g, 7.71 mmol, 實例 42, 步驟 2) 溶解於 DMF (11.56 ml) 及乙醇 (7.71 ml) 中。添加三乙胺 (3.22 ml, 23.12 mmol)，之後添加 dppf-PdCl₂ (0.629 g, 0.771 mmol)。將反應燒瓶抽真空並回填來自氣球之 CO 氣體。將所得溶液於 80°C 下攪拌過夜。將反應混合物用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由 Biotage Isolera™ (利用比率為 0 至 75% 之乙酸乙酯/己烷之急速純化系統) 純化殘餘物，以提供期望產物。 $C_{15}H_{23}ClN_3O_3Si$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：356.2，實測值 356.2。

步驟 2. 5-氯-N-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲醯胺



【0466】 向 5-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯(82 mg, 0.230 mmol)及 4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯胺(88 mg, 0.461 mmol)於 THF (1152 μ l)中之混合物中添加第三丁醇鉀(922 μ l, 0.922 mmol)，並將反應混合物在室溫下攪拌 30 min。然後將反應物用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由 Biotage Isolera™ (利用比率為 2%至 10%之甲醇/二氯甲烷之急速純化系統)純化殘餘物，以提供期望產物。 $C_{24}H_{34}ClN_6O_2Si$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：501.2，實測值 501.2。

步驟 3. 5-(2,6-二氟-4-甲醯基苯基)-*N*-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲醯胺



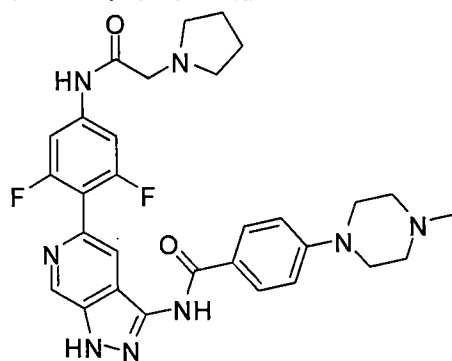
【0467】 向 5-氯-*N*-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲醯胺(250 mg, 0.499 mmol)、(3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)甲醇(202 mg, 0.748 mmol)、Xphos Pd G2 (39.3 mg, 0.050 mmol)及磷酸鉀(212 mg, 0.998 mmol)之混合物中添加 1,4-二噁烷(2079 μ l)及水(416 μ l)，並將反應燒瓶抽真空並回填氮氣。將反應混合物於 80°C 下攪拌 1 h。將混合物冷卻至室溫，用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將分離之有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (4 mL)中，並添加二氧化錳(434 mg, 4.99 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 並保持 1 h，然後經由矽藻土塞過濾。

濃縮濾液，並藉由 Biotage Isolera™ (利用比率為 2%至 10%之甲醇/二氯甲烷之急速純化系統)純化殘餘物，以提供期望產物。 $C_{31}H_{37}F_2N_6O_3Si$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：607.2，實測值 607.2。

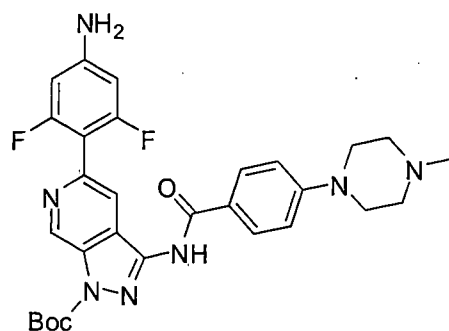
步驟 4. 5-(2,6-二氟-4-((異丙基胺基)甲基)苯基)-N-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-甲醯胺

【0468】 向 5-(2,6-二氟-4-甲醯基苯基)-N-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-甲醯胺(50 mg, 0.082 mmol)及丙-2-胺(13.49 μ l, 0.165 mmol)於甲苯(824 μ l)中之溶液中添加乙酸(14 μ l, 0.247 mmol)，並將混合物加熱至 80°C。1 h 後，將其冷卻至室溫並添加甲醇(1 mL)。然後在室溫下添加硼氫化鈉(6.24 mg, 0.165 mmol)。5 min 後，添加二噁烷中之 4N HCl (1 mL)，並將反應混合物加熱至 80°C 並保持 1 h。然後將混合物冷卻至室溫，用甲醇稀釋並在 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)上純化，以提供期望產物。 $C_{28}H_{32}F_2N_7O$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：520.2，實測值 520.2

實例 156. N-(5-(2,6-二氟-4-(2-(吡咯啉-1-基)乙醯胺基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



步驟 1. 5-(4-胺基-2,6-二氟苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0469】 向 5-溴-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.388 mmol, 實例 140, 步驟 1)、3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯胺(198 mg, 0.776 mmol, 實例 63, 步驟 1)、XPhos Pd G2 (28.0 mg, 0.039 mmol)及磷酸鉀(206 mg, 0.970 mmol)之混合物中添加 1,4-二噁烷(3234 μ l)及水(647 μ l), 並將反應燒瓶抽真空, 回填氮氣。將反應混合物於 80°C 下攪拌 2 h。將混合物冷卻至室溫, 用 DCM 稀釋並經由矽藻土塞過濾。濃縮濾液且未經進一步純化即用於下一步驟。 $C_{29}H_{32}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值: m/z : 564.2, 實測值 564.2。

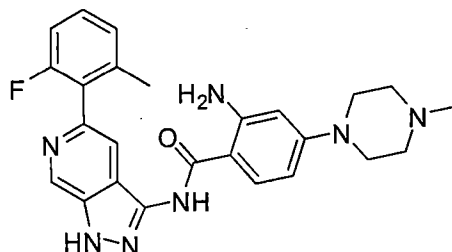
步驟 2. *N*-(5-(2,6-二氟-4-(2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺

【0470】 於 0°C 下向 5-(4-胺基-2,6-二氟苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(21 mg, 0.037 mmol)及休尼格鹼(19.52 μ l, 0.112 mmol)於 DCM (745 μ l)中之溶液中添加 2-氯乙醯氯(4.45 μ l, 0.056 mmol), 並將反應混合物升溫至室溫並攪拌 1 h。然後將反應混合物用水淬滅並用 DCM 萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。

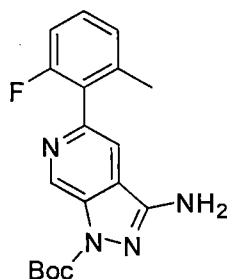
【0471】 將殘餘物溶解於 DMF (745 μ l)中, 並添加吡咯啶(15.41 μ l, 0.186 mmol)。將混合物於 50°C 下攪拌 1 h, 然後冷卻至室溫, 用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物溶解於 DCM:TFA 之 1:1 混合物中並在室溫下攪拌 1 h。將混合物用甲醇稀釋並在 prep-LCMS (XBridge C18 管柱, 用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析, 流速

為 60 mL/min)上純化，以提供期望產物。 $C_{30}H_{33}F_2N_8O_2$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值：
 m/z ：575.2，實測值 575.2

實例 157. 2-胺基-N-(5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺

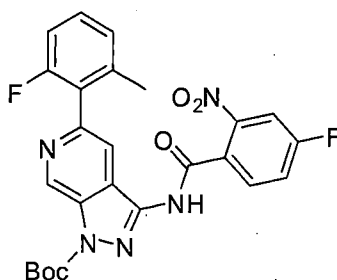


步驟 1. 3-胺基-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0472】 向 3-胺基-5-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.79 g, 5.72 mmol)、(2-氟-6-甲基苯基)硼酸(1.320 g, 8.57 mmol)、XPhos Pd G2 (0.225 g, 0.286 mmol)及磷酸鉀(2.427 g, 11.43 mmol)之混合物中添加 1,4-二噁烷(15.24 ml)及水(3.81 ml)，並將反應燒瓶抽真空並回填氮氣。將反應混合物於 80°C下攪拌 1 h。然後將混合物用乙酸乙酯及水稀釋，並分離各層。將有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由 Biotage Isolera™ (利用比率為 0 至 100%之乙酸乙酯/己烷之急速純化系統)純化殘餘物，以提供褐色粉末狀期望產物(1.7 g, 87%)。 $C_{18}H_{20}FN_4O_2$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：343.2，實測值 343.2。

步驟 2. 3-(4-氟-2-硝基苯甲醯胺基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



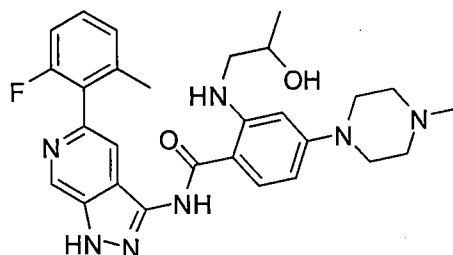
【0473】 向 4-氟-2-硝基苯甲酸(595 mg, 3.21 mmol)於 DCM (7 mL)中之懸浮液中添加 DMF (11.31 μ l, 0.146 mmol)及草醯氯(281 μ l, 3.21 mmol)，並將反應混合物在室溫下攪拌直至均質(約 1 h)。向混合物中添加 3-胺基-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 1.460 mmol)及休尼格鹼(765 μ l, 4.38 mmol)於 THF (7 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌過夜。添加 1-甲基六氫吡嗪(488 μ l, 4.38 mmol)，並將反應混合物在室溫下再攪拌 1 h。經由矽藻土塞過濾混合物，並濃縮濾液。藉由 Biotage Isolera™ (利用比率為 0 至 100%之乙酸乙酯/己烷之急速純化系統)純化殘餘物，以提供淺黃色固體狀期望產物(524 mg, 70%)。C₂₅H₂₂F₂N₅O₅ [M+H]⁺之 LC-MS 計算值：m/z：510.2，實測值 510.2。

步驟 3. 2-胺基-*N*-(5-(2-氟-6-甲基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺

【0474】 向 3-(4-氟-2-硝基苯甲醯胺基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(524 mg, 1.029 mmol)及休尼格鹼(539 μ l, 3.09 mmol)於 DMSO (10 mL)中之溶液中添加 1-甲基六氫吡嗪(229 μ l, 2.057 mmol)，並將反應混合物加熱至 90°C 並保持 3 h。將混合物用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮，以提供期望產物。將粗產物溶解於甲醇(10 mL)中，並添加碳載鈀(386 mg, 0.363 mmol)。將反應燒瓶抽真空並回填來自氣球之氫氣。將反應混合物於 55°C 下攪拌 1 h。經由矽藻土塞過濾混合物，並在 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流

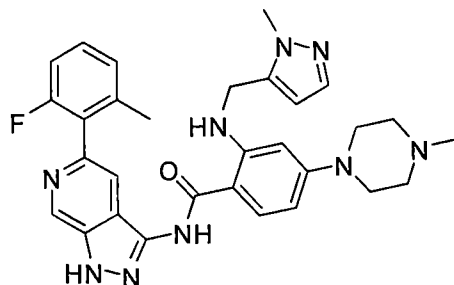
速為 60 mL/min)上純化濾液，以提供期望產物。 $C_{25}H_{27}FN_7O$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：460.2，實測值 460.2。

實例 158. *N*-(5-(2-氟-6-甲基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-(2-羥基丙基胺基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



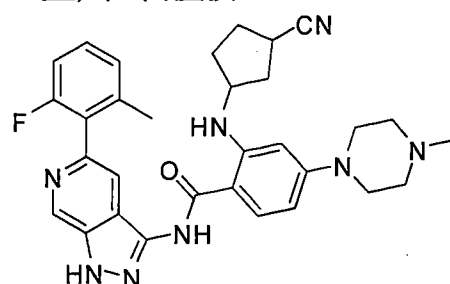
【0475】 向 2-胺基-*N*-(5-(2-氟-6-甲基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺(15 mg, 0.033 mmol, 實例 157)、三乙醯氧基硼氫化四甲基銨(42.9 mg, 0.163 mmol)及 TFA (12.57 μ l, 0.163 mmol)於 DCE (653 μ l)中之溶液中添加 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丙醛(18.4 mg, 0.098 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 5 min，用 TFA (0.5 mL)淬滅，並將其攪拌過夜。將反應混合物用甲醇稀釋並在 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)上純化，以提供期望產物。 $C_{28}H_{33}FN_7O_2$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：518.2，實測值 518.2。

實例 159. *N*-(5-(2-氟-6-甲基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-((1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)甲基胺基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺



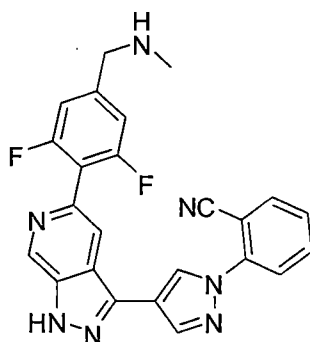
【0476】 此化合物係以類似於實例 158 之方式用 1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲醛替代 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丙醛來製備。 $C_{30}H_{33}FN_9O$ $[M+H]^+$ 之 LC-MS 計算值： m/z ：554.2，實測值 554.2。

實例 160. 2-(3-氰基環戊基胺基)-N-(5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯甲醯胺

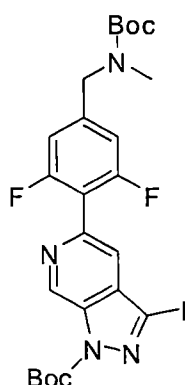


【0477】 此化合物係以類似於實例 158 之方式用 3-側氧基環戊烷-1-甲腈替代 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丙醛來製備。C₃₁H₃₄FN₈O [M+H]⁺之 LC-MS 計算值：m/z：553.2，實測值 553.2。

實例 161. 2-(4-(5-(2,6-二氟-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)苯甲腈



步驟 1. 5-(4-((第三丁氧基羰基(甲基)胺基)甲基)-2,6-二氟苯基)-3-碘-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯

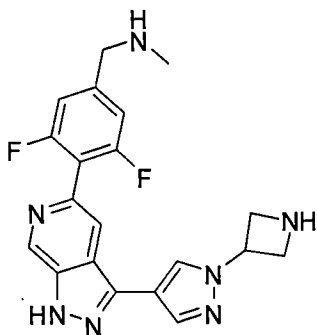


【0478】 此化合物係根據實例 119 之步驟 1-3 中所述之程序使用 3,5-二氟苯甲醛代替 3-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛作為起始材料來製備。 $C_{24}H_{28}F_2IN_4O_4$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 601.1；實測值：601.0。

步驟 2. 2-(4-(5-(2,6-二氟-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈

【0479】 將 5-(4-(((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)-2,6-二氟苯基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(20 mg, 0.033 mmol)、2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈(29.5 mg, 0.100 mmol)、與二氯甲烷複合之(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)-二氯鈣(II) (1:1) (2.72 mg, 3.33 μ mol)及碳酸鉀(13.81 mg, 0.100 mmol)於二噁烷(2 mL)及水(0.4 mL)中之混合物於 70°C 下攪拌 2 h。冷卻至室溫後，在真空中濃縮混合物。然後將粗製混合物溶解於 DCM (2.0 mL)中，並於室溫下逐滴添加 TFA (2.0 mL)。攪拌 2 h 後，在真空中濃縮混合物。將粗製混合物溶解於 MeOH (3.5 mL)及 10% NH_4OH 水溶液(1.5 mL)中。利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化混合物，得到期望產物。 $C_{24}H_{18}F_2N_7$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 442.2；實測值：442.2。

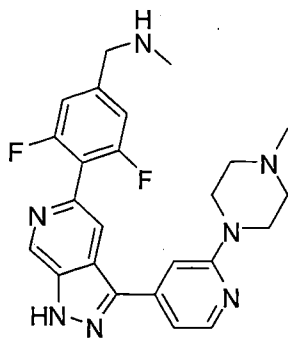
實例 162. 1-(4-(3-(1-(氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-3,5-二氟苯基)-N-甲基甲胺



【0480】 此化合物係根據實例 161 之步驟 7 中所述之程序使用 3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯代

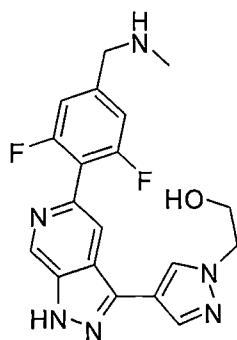
替 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)苯甲腈作為起始材料來製備。C₂₀H₂₀F₂N₇ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 396.2；實測值：396.2。

實例 163. 1-(3,5-二氟-4-(3-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺



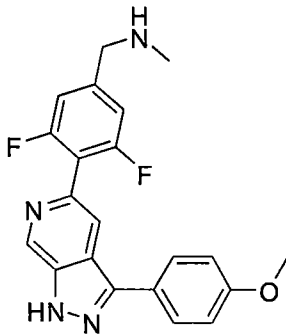
【0481】 此化合物係根據實例 161 之步驟 7 中所述之程序使用 1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基)六氫吡嗪代替 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)苯甲腈作為起始材料來製備。C₂₄H₂₆F₂N₇ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 450.2；實測值：450.2。

實例 164. 2-(4-(5-(2,6-二氟-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)乙醇



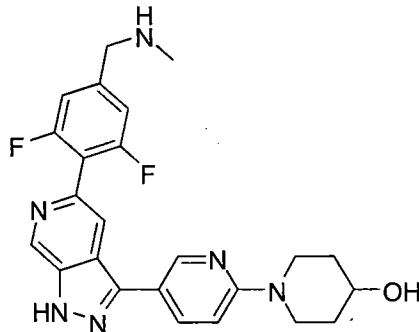
【0482】 此化合物係根據實例 161 之步驟 7 中所述之程序使用 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)乙-1-醇代替 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)苯甲腈作為起始材料來製備。C₁₉H₁₉F₂N₆O (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 385.2；實測值：385.2。

實例 165. 1-(3,5-二氟-4-(3-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-
甲基甲胺

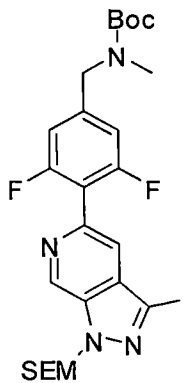


【0483】 此化合物係根據實例 161 之步驟 7 中所述之程序使用(4-甲氧基苯基)硼酸代替 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)苯甲腈作為起始材料來製備。C₂₁H₁₉F₂N₄O (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 381.2；實測值：381.1。

實例 166. 1-(5-(5-(2,6-二氟-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-醇

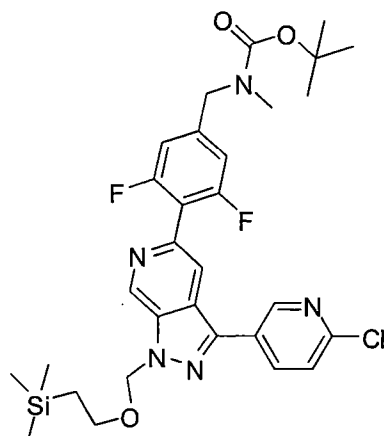


步驟 1. 3,5-二氟-4-(3-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苄基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



【0484】 在室溫下向(3,5-二氟-4-(3-碘-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(3.80 g, 7.60 mmol, 實例 161, 步驟 5)於 THF (38 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(1.99 mL, 11.4 mmol)及 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯(1.42 mL, 7.98 mmol)。攪拌 18 h 後，將混合物用水淬滅(60 mL)並用乙酸乙酯萃取。在減壓下蒸發分離之有機層之溶劑，得到粗產物。藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物，得到期望產物。 $C_{25}H_{34}F_2IN_4O_3Si$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 631.1$ ；實測值：631.2。

步驟 2. 4-(3-(6-氯吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-3,5-二氟苄基(甲基)胺基甲酸第三丁酯

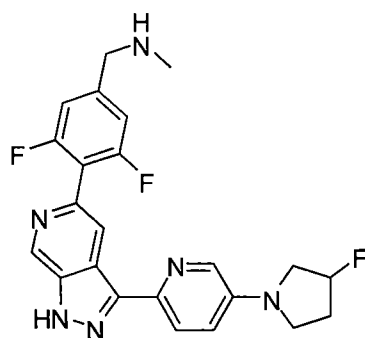


【0485】 將(3,5-二氟-4-(3-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(176 mg, 0.279 mmol)、(6-氯吡啶-3-基)硼酸(48.3 mg, 0.307 mmol)、與二氯甲烷複合之(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)-二氯鈮(II) (1:1) (22.80 mg, 0.028 mmol)及碳酸鉀(77 mg, 0.558 mmol)於二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之混合物於 70°C 下攪拌 2 h。冷卻至室溫後，在真空中濃縮混合物。藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物，得到期望產物。 $C_{30}H_{37}ClF_2N_5O_3Si$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 616.2$ ；實測值：616.3。

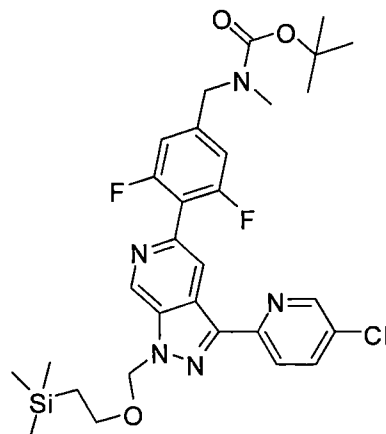
步驟 3. 1-(5-(5-(2,6-二氟-4-((甲基胺基)甲基)苄基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-醇

【0486】 將(4-(3-(6-氯吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-3,5-二氟苄基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(15 mg, 0.024 mmol)、六氫吡啶-4-醇(4.92 mg, 0.049 mmol)、RuPhos Pd G3 (2.0 mg, 2.43 μ mol)及碳酸鉀(23.8 mg, 0.073 mmol)於二噁烷(1 mL)中之混合物於 90°C 下攪拌 3 h。冷卻至室溫後，在真空中濃縮混合物。將粗製混合物溶解於 DCM (2.0 mL)中，並於室溫下逐滴添加 TFA (2.0 mL)。攪拌 2 h 後，在真空中濃縮混合物。將粗製混合物溶解於 MeOH (3.5 mL)及 10% NH₄OH 水溶液(1.5 mL)中。利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化所得混合物，得到期望產物。C₂₄H₂₅F₂N₆O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 451.2；實測值：451.2。

實例 167. 1-(3,5-二氟-4-(3-(5-(3-氟吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-*N*-甲基甲胺



步驟 1. 4-(3-(5-氯吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-3,5-二氟苄基(甲基)胺基甲酸第三丁酯

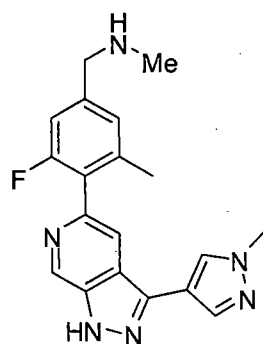


【0487】 將(3,5-二氟-4-(3-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(874 mg, 1.39 mmol, 實例 166, 步驟 1)、5-氯-2-(三丁基錫烷基)吡啶(614 mg, 1.53 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (160 mg, 0.139 mmol)及 CuI (52.8 mg, 0.277 mmol)於二噁烷(30 mL)中之混合物於 100°C下攪拌 2 h。冷卻至室溫後，在真空中濃縮混合物。藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物，得到期望產物。 $C_{30}H_{37}ClF_2N_5O_3Si$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: m/z = 616.2；實測值：616.1。

步驟 2. 1-(3,5-二氟-4-(3-(5-(3-氟吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-*N*-甲基甲胺

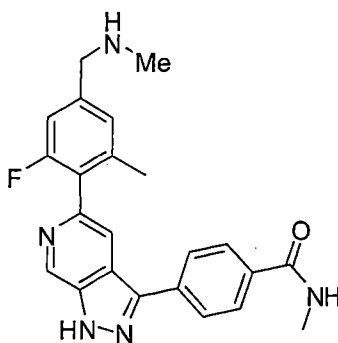
【0488】 將(4-(3-(5-氯吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-3,5-二氟苄基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(22 mg, 0.036 mmol)、3-氟吡咯啶(6.36 mg, 0.071 mmol)、RuPhos Pd G3 (2.98 mg, 3.57 μ mol)及碳酸鉍(34.9 mg, 0.107 mmol)於二噁烷(1 mL)中之混合物於 90°C下攪拌 3 h。冷卻至室溫後，在真空中濃縮混合物。然後將粗製混合物溶解於 DCM (2.0 mL)中，並於室溫下逐滴添加 TFA (2.0 mL)。攪拌 2 h 後，在真空中濃縮混合物。將粗製混合物溶解於 MeOH (3.5 mL)及 10% NH_4OH 水溶液(1.5 mL)中。利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化混合物，得到期望產物。 $C_{23}H_{22}F_3N_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: m/z = 439.2；實測值：439.2。

實例 168. 1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-*N*-甲基甲胺

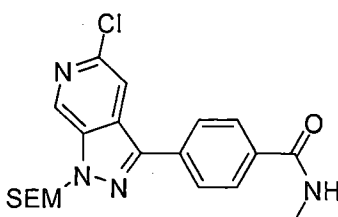


【0489】 將(4-溴-3-氟-5-甲基苄基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(60 mg, 0.181 mmol, 實例 113, 步驟 1-6)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼戊環)(68.8 mg, 0.271 mmol)、乙酸鉀(53.2 mg, 0.542 mmol)及與二氯甲烷複合之(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)-二氯鈣(II) (1:1) (29.5 mg, 0.036 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物於 110°C下攪拌 24 h。冷卻至室溫後，在真空中濃縮混合物。將此粗物質 5-氯-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶(21.8 mg, 0.060 mmol, 中間體 2)、XPhos Pd G2 (4.42 mg, 6.00 μmol)及碳酸銨(58.6 mg, 0.180 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之混合物於 70°C下攪拌 18 h。冷卻至室溫後，在真空中濃縮混合物。然後將粗製混合物溶解於 DCM (2.0 mL)中，並於室溫下逐滴添加 TFA (2.0 mL)。攪拌 2 h 後，在真空中濃縮混合物。將粗製混合物溶解於 MeOH (3.5 mL)及 10% NH₄OH 水溶液(1.5 mL)中。利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化混合物，得到期望產物。C₁₉H₂₀FN₆ 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺: m/z = 351.2；實測值：351.1。¹H NMR (TFA 鹽, 600 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.16 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 9.01 (br s, 2H), 8.49 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.10 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 4.19 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.62 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H)。

實例 169. 4-(5-(2-氟-6-甲基-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-甲基苯甲醯胺



步驟 1. 4-(5-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-N-甲基苯甲醯胺

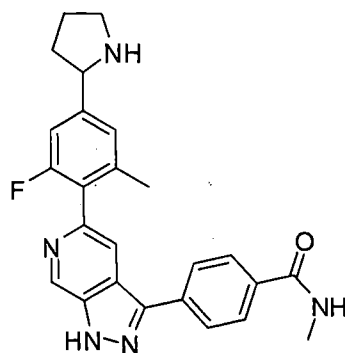


【0490】 將 5-氯-3-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 (215 mg, 0.525 mmol, 實例 42, 步驟 2)、(4-(甲基胺甲醯基)苯基)硼酸(94 mg, 0.525 mmol)、與二氯甲烷複合之(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)-二氯鈣(II) (1:1) (42.9 mg, 0.052 mmol)及碳酸鉀(145 mg, 1.05 mmol)於二噁烷(3.0 mL)及水(0.5 mL)中之溶液於 70°C 下攪拌 5 h。冷卻至室溫後，在真空中濃縮混合物。藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物，得到期望產物。 $C_{20}H_{26}ClN_4O_2Si$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 417.2$ ；實測值：417.2。

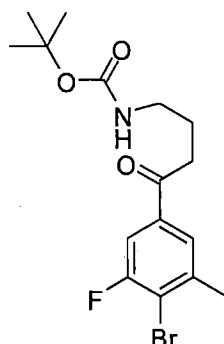
步驟 2. 4-(5-(2-氟-6-甲基-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-N-甲基苯甲醯胺

【0491】 此化合物係根據實例 168 中所述之程序使用 4-(5-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-N-甲基苯甲醯胺代替 5-氯-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶作為起始材料來製備。 $C_{23}H_{23}FN_5O$ $(M+H)^+$ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 404.2$ ；實測值：404.1。

實例 170. 4-(5-(2-氟-6-甲基-4-(吡咯啶-2-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-N-甲基苯甲醯胺

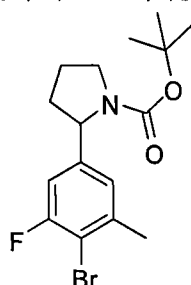


步驟 1. 4-(4-溴-3-氟-5-甲基苯基)-4-側氧基丁基胺基甲酸第三丁酯



【0492】 於-40°C下向 2-溴-1-氟-5-碘-3-甲苯(1.34 g, 4.25 mmol, 實例 168, 步驟 2)於 THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加異丙基氯化鎂於 THF 中之溶液(2.13 mL, 4.25 mmol, 2 M)。於-40°C下攪拌 1 h 後，將混合物冷卻至-78°C，並添加 2-側氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.726 mL, 4.25 mmol)。將所得混合物經 1.5 h 緩慢升溫至室溫。將混合物用 1 M HCl 淬滅並用乙酸乙酯萃取。在真空中濃縮分離之有機層。藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物，得到期望產物。C₁₁H₁₄BrFNO 之 LCMS 計算值(M-C₅H₈O₂+H)⁺: m/z = 274.0；實測值：274.0。

步驟 2. 2-(4-溴-3-氟-5-甲基苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



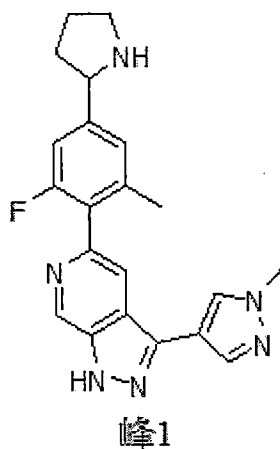
【0493】 向 4-(4-溴-3-氟-5-甲基苯基)-4-側氧基丁基胺基甲酸第三丁酯(1.30 g, 3.47 mmol)於 DCM (15 mL)中之溶液中添加 15 mL TFA，並將混合物在室溫下攪拌 30 min。將混合物在真空中濃縮並溶解於 30 mL THF 中。向此溶液中添加三

乙胺(0.593 mL, 4.25 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(1.80 g, 8.51 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 18 h 且然後用 1 M NaOH 淬滅。將混合物用乙酸乙酯萃取。在真空中濃縮分離之有機層。將所得粗產物溶解於 THF (20 mL)中。在室溫下向此溶液中添加二碳酸二第三丁酯(1.86 g, 8.51 mmol)及三乙胺(0.513 mL, 3.68 mmol)。攪拌 1 h 後，在減壓下蒸發溶劑並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物，得到期望產物。 $C_{12}H_{14}BrFNO_2$ 之 LCMS 計算值($M-C_4H_8+H$)⁺: $m/z = 302.0$ ；實測值：302.0。

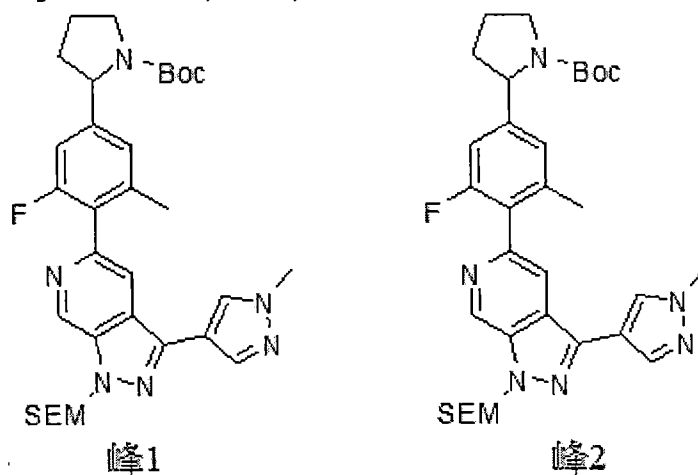
步驟 3. 4-(5-(2-氟-6-甲基-4-(吡咯啉-2-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-N-甲基苯甲醯胺

【0494】 將 2-(4-溴-3-氟-5-甲基苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(65 mg, 0.181 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼戊環) (69.1 mg, 0.272 mmol)、乙酸鉀(53.4 mg, 0.544 mmol)及與二氯甲烷複合之(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)-二氯鈮(II) (1:1) (29.6 mg, 0.036 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物於 110°C 下攪拌 24 h。冷卻至室溫後，在真空中濃縮混合物。將此粗物質 4-(5-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-N-甲基苯甲醯胺(23.41 mg, 0.056 mmol, 實例 169, 步驟 1)、XPhos Pd G2 (4.14 mg, 5.61 μ mol)及碳酸鈹(54.9 mg, 0.168 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之混合物於 70°C 下攪拌 18 h。冷卻至室溫後，在真空中濃縮混合物。然後將粗製混合物溶解於 DCM (2.0 mL)中，並於室溫下逐滴添加 TFA (2.0 mL)。攪拌 2 h 後，在真空中濃縮混合物。將粗製混合物溶解於 MeOH (3.5 mL)及 10% NH_4OH 水溶液(1.5 mL)中。利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化混合物，得到期望產物。 $C_{25}H_{25}FN_5O$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 430.2$ ；實測值：430.2。

實例 171. 5-(2-氟-6-甲基-4-(吡咯啉-2-基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



步驟 1. 2-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



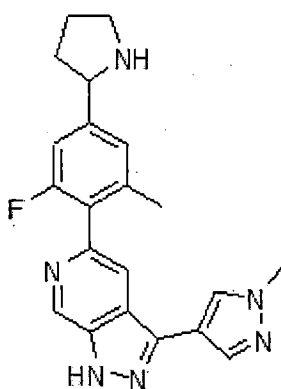
【0495】 於-78°C下向 2-(4-溴-3-氟-5-甲基苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(850 mg, 2.37 mmol, 實例 170, 步驟 2)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 *n*BuLi (1.56 mL, 2.491 mmol, 1.6 M)。攪拌 1 h 後，逐滴添加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(629 μ L, 3.08 mmol)，並將混合物經 6 h 緩慢升溫至室溫。將混合物用水淬滅(10 mL)並用乙酸乙酯萃取。在減壓下蒸發分離之有機層之溶劑，得到粗物質。將粗物質 5-氯-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(691 mg, 1.90 mmol, 中間體 2), XPhos Pd G2 (93 mg, 0.119 mmol)、碳酸鉍(1.55 g, 4.75 mmol)於二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之混合物

於 60°C 下攪拌 18 h。冷卻至室溫後，在真空中濃縮混合物。藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物，得到期望產物。利用手性 prep-HPLC (Phenomenex Lux Amylose-1 21.2x250mm, 5 微米，用己烷中之 15% EtOH 溶析，流速為 18 mL/min, $t_{R, \text{峰}1} = 8.67 \text{ min}$, $t_{R, \text{峰}2} = 12.75 \text{ min}$) 分離兩種鏡像異構物。峰 1: $C_{32}H_{44}FN_6O_3Si$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 607.3$; 實測值: 607.3。峰 2: $C_{32}H_{44}FN_6O_3Si$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 607.3$; 實測值: 607.3。

步驟 2. 5-(2-氟-6-甲基-4-(吡咯啉-2-基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶

【0496】 將 2-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(峰 1, 200 mg)溶解於 DCM (2.0 mL) 中，並於室溫下逐滴添加 TFA (2.0 mL)。攪拌 2 h 後，在真空中濃縮混合物。將粗製混合物溶解於 MeOH (3.5 mL) 及 10% NH_4OH 水溶液 (1.5 mL) 中。利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化混合物，得到期望產物。 $C_{21}H_{22}FN_6$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 377.2$; 實測值: 377.3。 ^1H NMR (TFA 鹽, 500 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.50 (br s, 1H), 9.14 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.20 - 1.98 (m, 3H)。

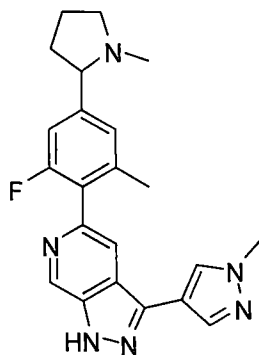
實例 172. 5-(2-氟-6-甲基-4-(吡咯啉-2-基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶



峰2

【0497】 此化合物係根據實例 171 中所述之程序使用 2-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(峰 2, 實例 171, 步驟 1)代替 2-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(峰 1)作為起始材料來製備。C₂₁H₂₂FN₆ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 377.2; 實測值: 377.3。 ¹H NMR (TFA 鹽, 500 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.50 (br s, 1H), 9.14 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.20 - 1.98 (m, 3H)。

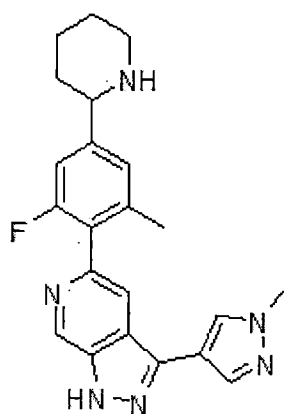
實例 173. 5-(2-氟-6-甲基-4-(1-甲基吡咯啉-2-基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



【0498】 在室溫下向 5-(2-氟-6-甲基-4-(吡咯啉-2-基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(10 mg, 0.027 mmol, 峰 1, 實例 171, 步驟 2)於 THF 中之溶液中添加甲醛溶液(37%於水中, 20 μL)及三乙醯氧基硼氫化鈉(22.5 mg,

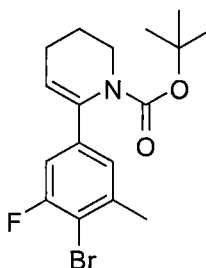
0.106 mmol)。攪拌 1 h 後，在減壓下蒸發溶劑並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化所得粗產物，得到期望產物。 $C_{22}H_{24}FN_6$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 391.2$ ；實測值：391.3。

實例 174. 5-(2-氟-6-甲基-4-(六氫吡啶-2-基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶



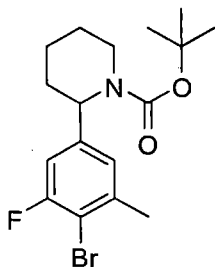
峰1

步驟 1. 6-(4-溴-3-氟-5-甲基苯基)-3,4-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯



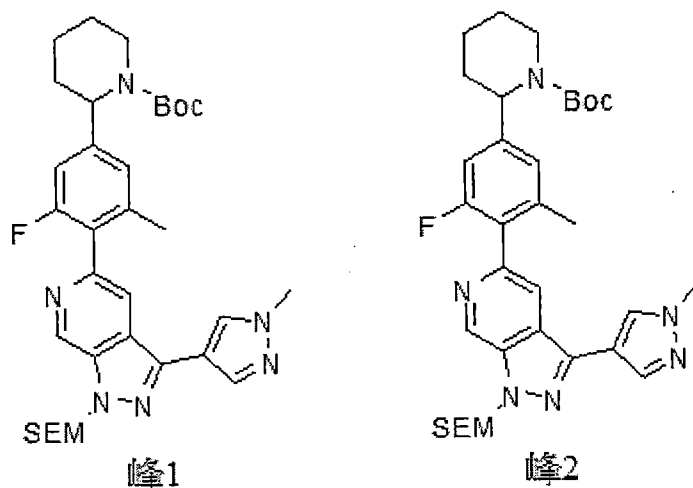
【0499】 將 2-溴-1-氟-5-碘-3-甲苯(526 mg, 1.67 mmol, 實例 168, 步驟 2)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,4-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(516 mg, 1.67 mmol)、與二氯甲烷複合之(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)-二氯鈣(II) (1:1) (136 mg, 0.167 mmol)及碳酸鉀(461 mg, 3.34 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2mL)中之溶液於 65°C 下攪拌 18 h。冷卻至室溫後，在真空中濃縮混合物。藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物，得到期望產物。 $C_{13}H_{14}BrFNO_2$ 之 LCMS 計算值 $(M-C_4H_8+H)^+$: $m/z = 314.0$ ；實測值：313.9。

步驟 2. 2-(4-溴-3-氟-5-甲基苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0500】 向 6-(4-溴-3-氟-5-甲基苯基)-3,4-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(530 mg, 1.42 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 10 mL TFA，並將混合物在室溫下攪拌 30 min。將混合物在真空中濃縮且然後溶解於 20 mL THF 中。向此溶液中添加三乙胺(0.233 mL, 1.67 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(707 mg, 3.34 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 18 h 且然後用 1 M NaOH 淬滅。將混合物用乙酸乙酯萃取。在真空中濃縮分離之有機層。將所得粗產物溶解於 THF (20 mL)中。在室溫下向此溶液中添加二碳酸二第三丁酯(364 mg, 1.67 mmol)。攪拌 3 h 後，在減壓下蒸發溶劑並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物，得到期望產物。 $C_{13}H_{16}BrFNO_2$ 之 LCMS 計算值($M-C_4H_8+H$)⁺: $m/z = 316.0$ ；實測值：315.9。

步驟 3. 2-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



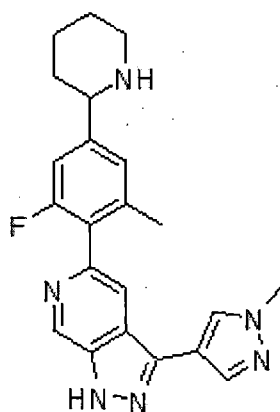
【0501】 於-78°C下向 2-(4-溴-3-氟-5-甲基苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(258 mg, 0.693 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 *n*BuLi (0.48 mL, 0.762 mmol, 1.6

M)。攪拌 1 h 後，逐滴添加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(184 μ L, 0.901 mmol)，且將所得混合物經 6 h 緩慢升溫至室溫。將混合物用水淬滅(10 mL)並用乙酸乙酯萃取。在減壓下蒸發分離之有機層，得到粗物質。將粗物質 5-氯-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶(202 mg, 0.554 mmol, 中間體 2)、XPhos Pd G2 (27.3 mg, 0.035 mmol)、碳酸鉍(452 mg, 1.39 mmol)於二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之混合物於 60°C 下攪拌 18 h。冷卻至室溫後，在真空中濃縮混合物。藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物，得到期望產物。利用手性 prep-HPLC (Phenomenex Amylose-2 21.1×250mm, 5 微米，用己烷中之 45% EtOH 溶析，流速為 18 mL/min, $t_{R, \text{峰}1}$ = 6.33 min, $t_{R, \text{峰}2}$ = 9.98 min) 分離兩種鏡像異構物。峰 1: $C_{33}H_{46}FN_6O_3Si$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: m/z = 621.3; 實測值: 621.3。峰 2: $C_{33}H_{46}FN_6O_3Si$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: m/z = 621.3; 實測值: 621.3。

步驟 4. 5-(2-氯-6-甲基-4-(六氫吡啶-2-基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶

【0502】 將 2-(3-氯-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(峰 1, 100 mg)溶解於 DCM (2.0 mL)中，並於室溫下逐滴添加 TFA (2.0 mL)。攪拌 2 h 後，在真空中濃縮混合物。將粗製混合物溶解於 MeOH (3.5 mL)及 10% NH_4OH 水溶液(1.5 mL)中。利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化混合物，得到期望產物。 $C_{22}H_{24}FN_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: m/z = 391.2; 實測值: 391.2。¹H NMR (TFA 鹽, 500 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.05 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 - 8.01 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 4.31 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.58 (m, 2H)。

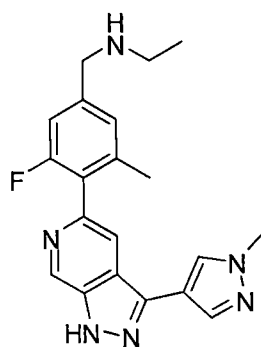
實例 175. 5-(2-氟-6-甲基-4-(六氫吡啶-2-基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



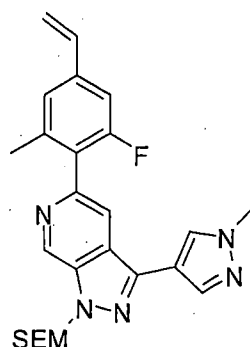
峰2

【0503】 此化合物係根據實例 174 中所述之程序使用 2-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(峰 2, 實例 174, 步驟 3)代替 2-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(峰 1)作為起始材料來製備。 $C_{22}H_{24}FN_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 391.2$; 實測值 : 391.2 。

實例 176. *N*-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)乙胺

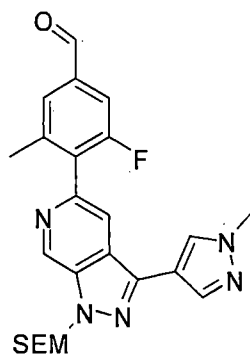


步驟 1. 5-(2-氟-6-甲基-4-乙烯基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



【0504】 於-78°C下向 2-溴-1-氟-3-甲基-5-乙烯基苯(1.03 g, 4.79 mmol, 實例 168, 步驟 3)於 THF (40 mL)中之溶液中添加 *n*BuLi (3.14 mL, 5.03 mmol, 1.6 M)。攪拌 1 h 後，逐滴添加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(1.27 mL, 6.23 mmol)，且將所得混合物經 6 h 緩慢升溫至室溫。將混合物用水淬滅(10 mL)並用乙酸乙酯萃取。在減壓下濃縮分離之有機層，得到粗物質。將粗物質 5-氯-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶 (1.39 g, 3.83 mmol, 中間體 2)、XPhos Pd G2 (188 mg, 0.239 mmol)、碳酸鉍(3.12 g, 9.58 mmol)於二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之混合物於 60°C下攪拌 18 h。冷卻至室溫後，在真空中濃縮混合物。藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物，得到期望產物。C₂₅H₃₁FN₅OSi 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: *m/z* = 464.2；實測值：464.2。

步驟 2. 3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯甲醛



【0505】 向 5-(2-氟-6-甲基-4-乙烯基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(1.82 g, 3.93 mmol)、過碘酸鈉(3.36 g, 15.7 mmol)於丙酮(20 mL)及水(2 mL)中之混合物中添加四氧化鐵溶液(4%於水

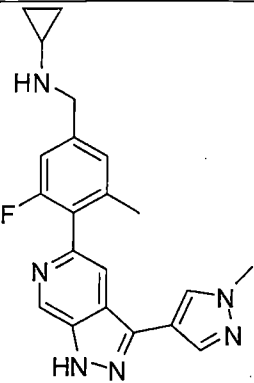
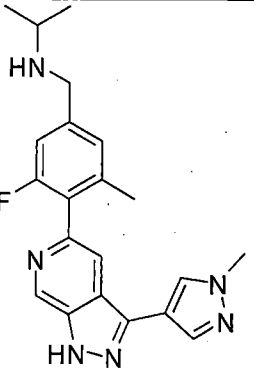
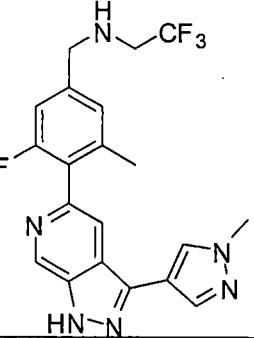
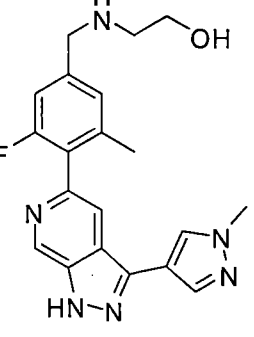
中, 2.49 g, 0.393 mmol)。在室溫下攪拌 5 h 後，將混合物用水淬滅(10 mL)並用乙酸乙酯萃取。在減壓下濃縮分離之有機層，並藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物，得到期望產物。C₂₄H₂₉FN₅O₂Si 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 466.2；實測值：466.3。

步驟 3. N-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)乙胺

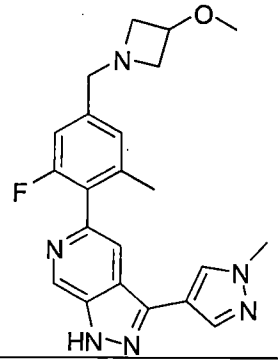
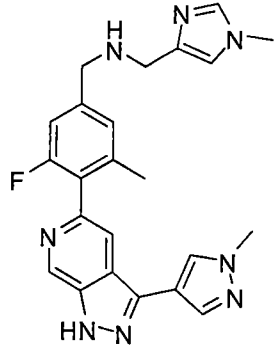
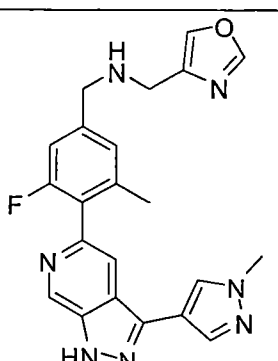
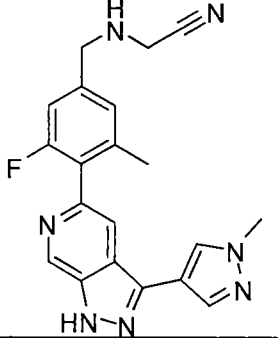
【0506】 向 3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯甲醛(80 mg, 0.172 mmol)、乙胺溶液(2 M 於 THF 中, 0.258 mL, 0.515 mmol)及乙酸(0.030 mL, 0.515 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(109 mg, 0.515 mmol)。攪拌 18 h 後，在真空中濃縮混合物。然後將粗製混合物溶解於 DCM (2.0 mL)中，並於室溫下逐滴添加 TFA (2.0 mL)。攪拌 2 h 後，在真空中濃縮混合物。將粗製混合物溶解於 MeOH (3.5 mL)及 10% NH₄OH 水溶液(1.5 mL)中。利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化混合物，得到期望產物。C₂₀H₂₂FN₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 365.2；實測值：365.3。
¹H NMR (TFA 鹽, 600 MHz, (CD₃)₂SO) δ 13.64 (br s, 1H), 9.13 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.82 (br s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.14 - 7.94 (m, 2H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例 177-188 係根據實例 176 中所述之程序使用指示起始材料代替乙胺來製備。

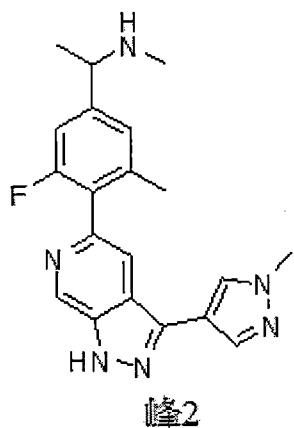
實例	結構	名稱	起始材料	分析數據

177		N-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苄基)環丙胺	環丙胺	LC-MS 實測值 377.1
178		N-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苄基)丙-2-胺	丙-2-胺	LC-MS 實測值 379.1 ¹ H NMR (TFA 鹽, 500 MHz, (CD ₃) ₂ SO) δ 9.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.82 (br s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 4.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。
179		2,2,2-三氟-N-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苄基)乙胺	2,2,2-三氟乙胺	LC-MS 實測值 419.1
180		2-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苄基)乙醇	2-氨基乙醇	LC-MS 實測值 381.2 ¹ H NMR (TFA 鹽, 500 MHz, (CD ₃) ₂ SO) δ 9.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.96 (br s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 4.24 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.19

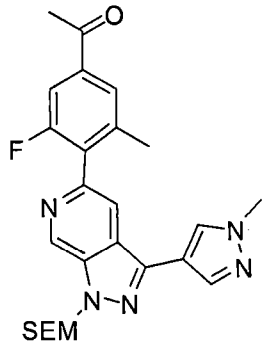
				(s, 3H)。
181		3-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苄基氨基)環丁醇	3-胺基環丁醇	LC-MS 實測值 407.2
182		5-(4-(氮雜環丁-1-基甲基)-2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶	氮雜環丁烷	LC-MS 實測值 377.2 ¹ H NMR (TFA 鹽, 400 MHz, (CD ₃) ₂ SO) δ 10.10 (br s, 2H), 9.13 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 4.41 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.23 - 4.02 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)。
183		1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苄基)吡咯啉-3-醇	吡咯啉-3-醇	LC-MS 實測值 407.2
184		1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苄基)氨基)-2-甲基丙-2-醇	1-胺基-2-甲基丙-2-醇	LC-MS 實測值 409.2

185		5-(2-氟-4-((3-甲 氧基氮雜環丁 -1-基)甲基)-6- 甲基苯基)-3-(1- 甲基-1 <i>H</i> -吡唑 -4-基)-1 <i>H</i> -吡唑 并[3,4- <i>c</i>]吡啶	3-甲氧基氮 雜環丁烷	LC-MS 實測值 407.2
186		<i>N</i> -(3-氟-5-甲基 -4-(3-(1-甲基 -1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)-1 <i>H</i> -吡唑并 [3,4- <i>c</i>]吡啶-5- 基)苄基)-1-(1- 甲基-1 <i>H</i> -咪唑 -4-基)甲胺	(1-甲基 -1 <i>H</i> -咪唑 -4-基)甲胺	LC-MS 實測值 431.2
187		<i>N</i> -(3-氟-5-甲基 -4-(3-(1-甲基 -1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)-1 <i>H</i> -吡唑并 [3,4- <i>c</i>]吡啶-5- 基)苄基)-1-(噁 唑-4-基)甲胺	噁唑-4-基 甲胺	LC-MS 實測值 418.2
188		2-(3-氟-5-甲基 -4-(3-(1-甲基 -1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)-1 <i>H</i> -吡唑并 [3,4- <i>c</i>]吡啶-5- 基)苄基胺基)乙 腈	2-胺基乙腈	LC-MS 實測值 376.2

實例 189. 1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-*N*-甲基乙胺

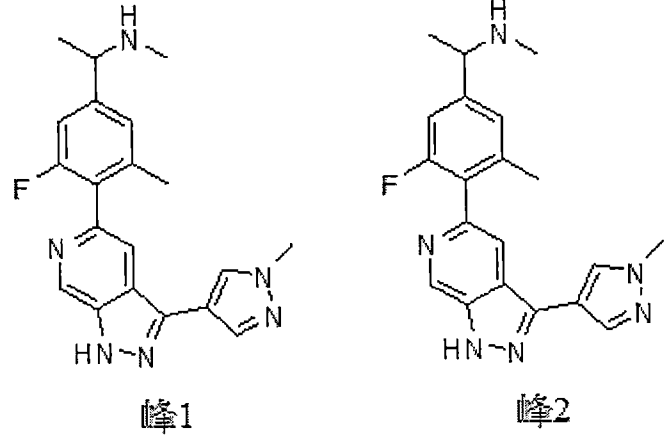


步驟 1. 1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)乙酮



【0507】 此化合物係根據實例 176 中所述之程序使用 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環代替 4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼戊環作為起始材料來製備。C₂₅H₃₁FN₅O₂Si (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 480.2；實測值：480.3。

步驟 2. 1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)乙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯

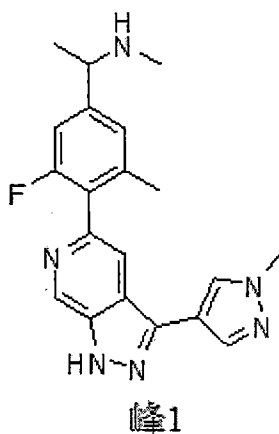


【0508】 在室溫下向 1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙-1-酮(1.06 g, 2.21 mmol)、甲胺鹽酸鹽(0.448 g, 6.63 mmol)及異丙醇鈦(IV) (1.94 mL, 6.63 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(0.167 g, 4.42 mmol)。攪拌 1 h 後，將混合物用 1 M NaOH 淬滅，用乙酸乙酯萃取並在真空中濃縮。然後將粗產物溶解於 THF (20 mL)中並添加二碳酸二第三丁酯(965 mg, 4.42 mmol)。攪拌 2 h 後，在真空中濃縮混合物。藉由 Biotage Isolera™ 純化所得粗產物，得到期望產物。然後，利用手性 prep-HPLC (Phenomenex Lux Cellulose-1, 21.2×250mm, 5 微米，用己烷中之 3% EtOH 溶析，流速為 18 mL/min, $t_{R, \text{峰}1} = 22.02 \text{ min}$, $t_{R, \text{峰}2} = 24.22 \text{ min}$)分離兩種鏡像異構物。峰 1：C₃₁H₄₄FN₆O₃Si 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: $m/z = 595.3$ ；實測值：595.4。峰 2：C₃₁H₄₄FN₆O₃Si 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: $m/z = 595.3$ ；實測值：595.4。

步驟 3. 1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基乙胺

【0509】 將 1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯(峰 2, 100 mg)溶解於 DCM (2.0 mL)中並於室溫下逐滴添加 TFA (2.0 mL)。攪拌 2 h 後，在真空中濃縮混合物。將粗製混合物溶解於 MeOH (3.5 mL)及 10% NH₄OH 水溶液(1.5 mL)中。利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化混合物，得到期望產物。C₂₀H₂₂FN₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: $m/z = 365.2$ ；實測值：365.1。¹H NMR (TFA 鹽, 500 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.20 - 9.04 (m, 2H), 8.92 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.52 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H)。

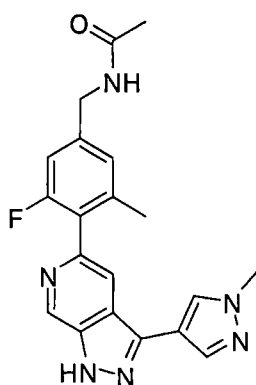
實例 190. 1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基乙胺



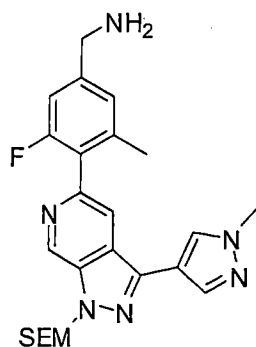
【0510】 此化合物係根據實例 189 中所述之程序使用 1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯(峰 1, 實例 189, 步驟 2)代替 1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯(峰 2)作為起始材料來製備。

$C_{22}H_{24}FN_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 391.2$; 實測值: 391.2。

實例 191. *N*-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



步驟 1. (3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)甲胺

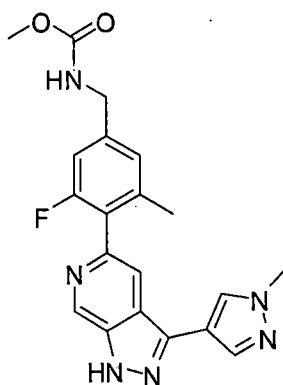


【0511】 向 3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯甲醛(100 mg, 0.215 mmol, 實例 176, 步驟 2)、乙酸銨(331 mg, 4.30 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉 (27.0 mg, 0.430 mmol)。攪拌 18 h 後，在真空中濃縮混合物。利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化粗製混合物，得到期望產物。 $C_{24}H_{32}FN_6OSi$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 467.2$ ；實測值：467.2。

步驟 2. *N*-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)乙醯胺

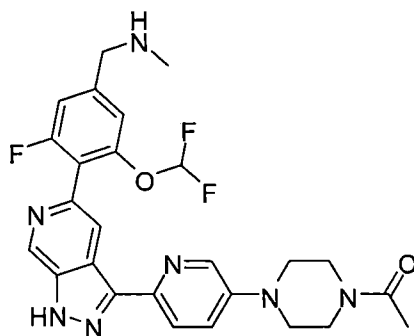
【0512】 在室溫下向(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)甲胺(10 mg, 0.021 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液中添加吡啶(0.017 mL, 0.214 mmol)及乙酸酐(10.9 mg, 0.107 mmol)。攪拌 18 h 後，在真空中濃縮混合物。將粗產物溶解於 DCM (2.0 mL)中，並於室溫下逐滴添加 TFA (2.0 mL)。攪拌 2 h 後，在真空中濃縮混合物。將粗製混合物溶解於 MeOH (3.5 mL)及 10% NH_4OH 水溶液(1.5 mL)中。利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化混合物，得到期望產物。 $C_{20}H_{20}FN_6O$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 379.2$ ；實測值：379.2。

實例 192. 3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基胺基甲酸甲酯

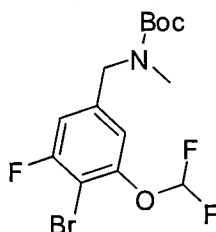


【0513】 此化合物係根據實例 191 中所述之程序使用氯甲酸甲酯代替乙酸酐作為起始材料來製備。C₂₀H₂₀FN₆O₂ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 395.2；實測值：395.2。

實例 193. 1-(4-(6-(5-(2-(二氟甲氧基)-6-氟-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-基)乙酮

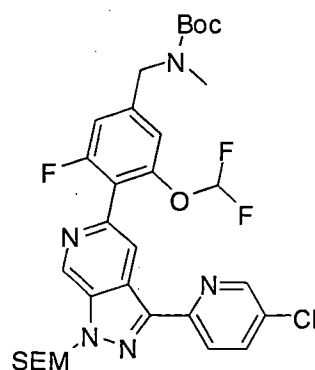


步驟 1. 4-溴-3-(二氟甲氧基)-5-氟苄基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



【0514】 此化合物係根據實例 168 中所述之程序使用 3-(二氟甲氧基)-5-氟苯胺(實例 72, 步驟 3)代替 3-氟-5-甲基苯胺作為起始材料來製備。C₁₀H₁₀BrF₃NO₃ (M-C₄H₈+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 328.0；實測值：327.9。

步驟 2. 4-(3-(5-氯吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)-3-(二氟甲氧基)-5-氟苄基(甲基)胺基甲酸第三丁酯

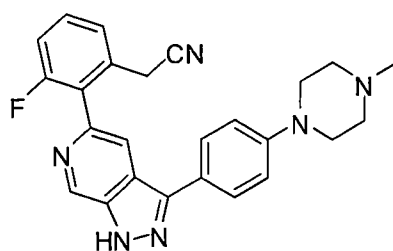


【0515】 此化合物係根據實例 167 中所述之程序使用 4-溴-3-(二氟甲氧基)-5-氟苄基(甲基)胺基甲酸第三丁酯代替 3,5-二氟苄基(甲基)胺基甲酸第三丁酯作為起始材料來製備。 $C_{31}H_{38}ClF_3N_5O_4Si$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 664.2$ ；實測值：664.3。

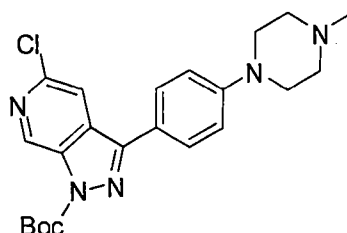
步驟 3. 1-(4-(6-(5-(2-(二氟甲氧基)-6-氟-4-((甲基胺基) 甲基) 苄基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-基)乙酮

【0516】 此化合物係根據實例 167 中所述之程序使用 1-(六氫吡嗪-1-基)乙-1-酮代替 3-氟吡咯啉作為起始材料來製備。 $C_{26}H_{27}F_3N_7O_2$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 526.2$ ；實測值：526.0。

實例 194. 2-(3-氟-2-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苄基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苄基)乙腈

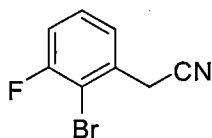


步驟 1. 5-氯-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苄基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



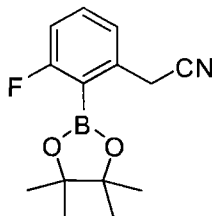
【0517】 此化合物係根據中間體 1 中所述之程序使用(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)硼酸代替 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑作為起始材料來製備。 $C_{22}H_{27}ClN_5O_2$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 428.2$; 實測值: 428.2。

步驟 2.2-(2-溴-3-氟苯基)乙腈



【0518】 向 2-溴-1-(溴甲基)-3-氟苯(1.755 g, 6.55 mmol)及 KCN (674.5 mg, 10.36 mmol)之混合物中添加 EtOH (100.0 ml), 之後添加水(30.00 ml)。將所得均質溶液於 70°C 下攪拌 16 h。冷卻至室溫後, 將混合物用 EtOAc 稀釋, 並用飽和 $NaHCO_3$ (水溶液)洗滌。將分離之有機層經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並濃縮。在矽膠(40 g, 己烷中之 0-50% EtOAc)上純化殘餘物, 得到白色固體狀期望產物(726.8 mg, 52%)。

步驟 3.2-(3-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)乙腈



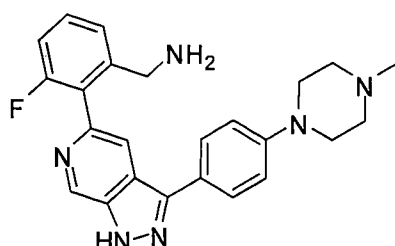
【0519】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']二[[1,3,2]二氧雜硼戊環基] (997.2 mg, 3.93 mmol)、乙酸鉀(1138 mg, 11.60 mmol)及與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (1:1) (416.3 mg, 0.510 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封, 抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。添加 2-(2-溴-3-氟苯基)乙腈(726.9 mg, 3.40 mmol)於 1,4-二噁烷(15.0 mL)中之溶液。將反應混合物於 100°C 下攪拌 16 h。冷卻至室溫後, 將混合物用 CH_2Cl_2 稀釋, 並用鹽水洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並濃縮。

在矽膠(40 g, 己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物, 得到期望產物(622.9 mg, 70%)。C₁₄H₁₈BFNO₂之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 262.1; 實測值: 262.2。

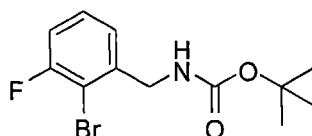
步驟 4.2-(3-氟-2-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)乙腈

【0520】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 5-氯-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(34.4 mg, 0.080 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (XPhos Pd G2, 9.5 mg, 0.012 mmol)及碳酸鉍(88.2 mg, 0.271 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封, 抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。添加 2-(3-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)乙腈(35.5 mg, 0.136 mmol)於 1,4-二噁烷(2.00 ml)中之溶液, 之後添加水(200.0 μL)。將反應物加熱至 50°C並保持 16 h。濃縮反應混合物。向殘餘物中添加 CH₂Cl₂ (2.0 mL), 之後添加 TFA (2.0 mL)。將所得混合物於室溫下攪拌 15 min, 且然後濃縮。使用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱, 用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析, 流速為 60 mL/min)純化殘餘物, 獲得期望產物。C₂₅H₂₄FN₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 427.2; 實測值: 427.2。

實例 195. (3-氟-2-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)甲胺



步驟 1. 2-溴-3-氟苄基胺基甲酸第三丁酯

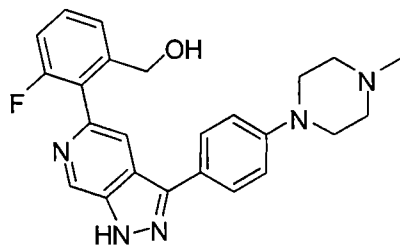


【0521】 於室溫下向 2-溴-3-氟苯甲腈(2.460 g, 12.30 mmol)於 THF (50.0 ml)中之溶液中添加硼烷-THF 複合物於 THF (52.0 ml, 52.0 mmol)中之 1.0 M 溶液。將混合物於 70°C 下攪拌 2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水中之 4.0 M HCl (50.0 ml, 200 mmol)淬滅。將混合物於 50°C 下攪拌 3 h 且然後冷卻至 0°C。將混合物用 2 M K₂CO₃ (水溶液)處理直至 pH 達到 10。將混合物用 Et₂O 萃取。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物溶解於 CH₂Cl₂ (100 ml)中。添加碳酸二-第三丁酯(4.07 g, 18.65 mmol)。將混合物於室溫下攪拌 10 min，且然後濃縮。在矽膠(120 g，己烷中之 0-50% EtOAc)上純化殘餘物，得到白色固體狀期望產物(2.497 g, 67%)。C₈H₈BrFNO₂ 之 LCMS 計算值(M+H-C₄H₈)⁺m/z = 248.0；實測值：248.0。

步驟 2.(3-氟-2-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)甲胺

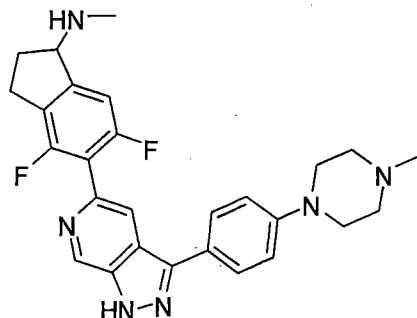
【0522】 此化合物係根據實例 194 中所述之程序使用 2-溴-3-氟苄基胺基甲酸第三丁酯代替 2-(2-溴-3-氟苄基)乙腈作為起始材料來製備。C₂₄H₂₆FN₆ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 417.2；實測值：417.2。

實例 196. (3-氟-2-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)甲醇

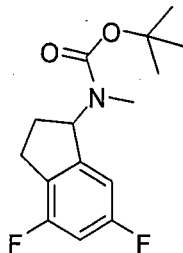


【0523】 此化合物係根據實例 195 中所述之程序使用 2-氟-6-(羥基甲基)苯基硼酸代替(3-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯作為起始材料來製備。C₂₄H₂₅FN₅O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 418.2；實測值：418.2。

實例 197. 4,6-二氟-N-甲基-5-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-胺

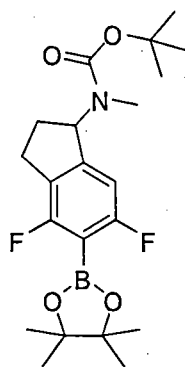


步驟 1. 4,6-二氟-2,3-二氫-1H-茛-1-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



【0524】 向 4,6-二氟-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(Ark Pharm, 4.015 g, 23.88 mmol)於 2-丙醇(90.0 ml)中之溶液中添加甲胺(2.0 M 於甲醇中) (60.0 ml, 120 mmol)，之後添加異丙醇鈦(IV) (15.31 ml, 51.7 mmol)。將混合物於 35°C 下攪拌 16 h，之後將其冷卻至室溫。添加硼氫化鈉(1.312 g, 34.7 mmol)。將反應物於室溫下攪拌 1 h，並用 HCl (6.0 N 於水中) (60.0 ml, 360 mmol) 淬滅。將混合物於室溫下攪拌 2 h，並用 NaOH (4.0 N 於水中) 處理直至 pH 達到 10。將混合物用 Et₂O 萃取。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於 CH₂Cl₂ (100 mL) 中，並用 Boc-酸酐(5.21 g, 23.88 mmol) 處理。於室溫下攪拌 30 min 後，濃縮反應物。在矽膠(120 g，己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到油狀期望產物(5.27 g, 78%)。C₁₁H₁₂F₂NO₂ 之 LCMS 計算值(M+H-C₄H₈)⁺: m/z = 228.1；實測值：228.1。

步驟 2. 4,6-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



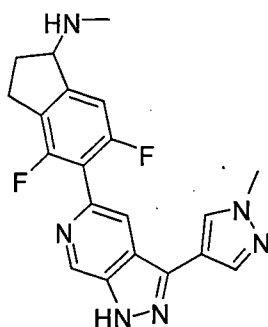
【0525】 於-78°C下在 N₂ 下經 20 min 之時段向(4,6-二氟-2,3-二氫-1*H*-茛-1-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(5.27 g, 18.60 mmol)於 THF (100.0 ml)中之溶液中緩慢添加 *n*-BuLi 溶液(2.5 M 於己烷中) (15.00 ml, 37.5 mmol)。將反應物升溫至-60°C 並攪拌 90 min。然後將反應物冷卻回-78°C。經 20 min 之時段緩慢添加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(10.79 g, 58.0 mmol)。於-78°C下再攪拌 10 min 後，將反應混合物升溫至室溫並攪拌 1 h。將反應物用飽和 NaHCO₃ 淬滅並用 Et₂O 萃取。將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。在矽膠(120 g，己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到油狀期望產物(1.74 g, 23%)。C₁₇H₂₃BF₂NO₄ 之 LCMS 計算值(M+H-C₄H₈)⁺m/z = 354.2；實測值：354.1。

步驟 3. 4,6-二氟-*N*-甲基-5-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-胺

【0526】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 5-氯-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(31.4 mg, 0.073 mmol, 實例 194, 步驟 1)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (XPhos Pd G2, 8.3 mg, 10.55 μmol)及碳酸鉀(76.3 mg, 0.234 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。添加(4,6-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(28.8 mg, 0.070 mmol)於 1,4-二噁烷(2.00 ml)中之溶液，之後添加水(200.0 μl)。將反應混合物加熱至 50°C 並保持 16 h，且然後濃縮。向殘

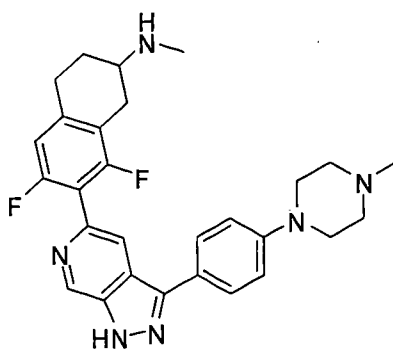
餘物中添加 CH_2Cl_2 (2.0 mL)，之後添加 TFA (2.0 mL)。將混合物於室溫下攪拌 15 min，且然後濃縮。使用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化殘餘物，獲得期望產物。 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_6$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 475.2$ ；實測值：475.3。

實例 198. 4,6-二氟-N-甲基-5-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-胺



【0527】 此化合物係根據實例 197 中所述之程序使用 5-氯-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(中間體 1)代替 5-氯-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯作為起始材料來製備。 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_6$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 381.2$ ；實測值：381.2。 ^1H NMR (TFA 鹽, 500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.14 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 9.09 (br, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.05 - 2.90 (m, 1H), 2.66 (t, $J = 5.3$ Hz, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.27 (m, 1H)。

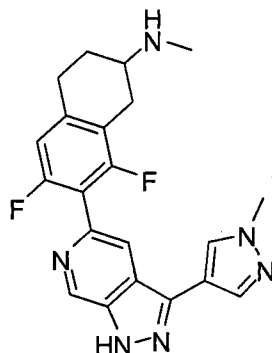
實例 199. 6,8-二氟-N-甲基-7-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-胺



【0528】 此化合物係根據實例 197 中所述之程序使用 6,8-二氟-3,4-二氫萘-2(1*H*)-酮(Ark Pharm)代替 4,6-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮作為起始材料來製備。

$C_{28}H_{31}F_2N_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 489.3$; 實測值 : 489.3。

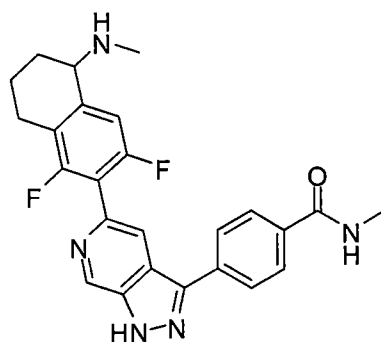
實例 200. 6,8-二氟-*N*-甲基-7-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-胺



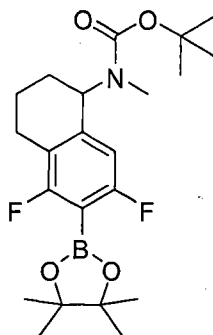
【0529】 此化合物係根據實例 199 中所述之程序使用 5-氯-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯代替 5-氯-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯作為起始材料來製備。

$C_{21}H_{21}F_2N_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 395.2$; 實測值 : 395.2。

實例 201. 4-(5-(1,3-二氟-5-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-甲基苯甲醯胺



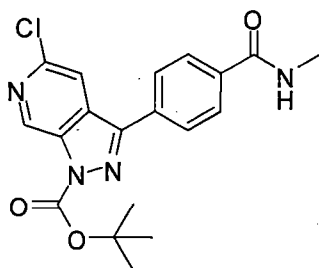
步驟 1. 5,7-二氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



【0530】 此化合物係根據實例 197 中所述之程序使用 5,7-二氟-3,4-二氫茚-1(2*H*)-酮(Ark Pharm)代替 4,6-二氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮作為起始材料來製備。

$C_{22}H_{32}BF_2NNaO_4$ 之 LCMS 計算值($M+Na$)⁺: $m/z = 446.2$; 實測值 : 446.2。

步驟 2. 5-氯-3-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯



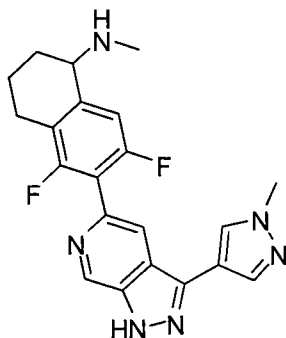
【0531】 此化合物係根據中間體 1 中所述之程序使用 *N*-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醯胺代替 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑作為起始材料來製備。 $C_{19}H_{20}ClN_4O_3$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 387.1$; 實測值 : 387.1。

步驟 3. 4-(5-(1,3-二氟-5-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫茚-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-甲基苯甲醯胺

【0532】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 5-氯-3-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(30.3 mg, 0.078 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (XPhos Pd G2, 8.5 mg, 10.80 μ mol)及碳酸銨(77.7 mg, 0.238 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。添加(5,7-二氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫茚-1-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(29.7

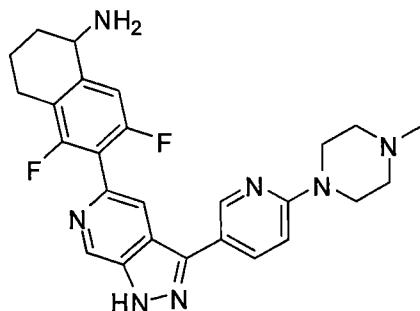
mg, 0.070 mmol)於 1,4-二噁烷(2.00 ml)中之溶液，之後添加水(200.0 μ l)。將反應混合物加熱至 50°C並保持 16 h，且然後濃縮。向殘餘物中添加 CH_2Cl_2 (2.0 mL)，之後添加 TFA (2.0 mL)。將混合物於室溫下攪拌 15 min，且然後濃縮。使用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化殘餘物，獲得期望產物。 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ 之 LCMS 計算值($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 448.2$ ；實測值：448.3。

實例 202. 5,7-二氟-N-甲基-6-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-胺

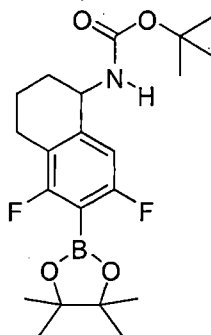


【0533】 此化合物係根據實例 201 中所述之程序使用 5-氯-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯代替 5-氯-3-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯作為起始材料來製備。 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_6$ 之 LCMS 計算值($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 395.2$ ；實測值：395.2。

實例 203. 5,7-二氟-6-(3-(6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-胺

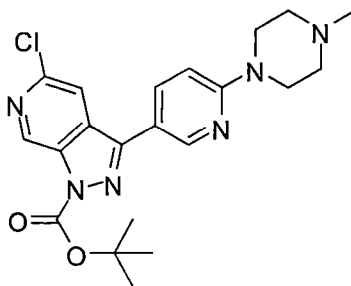


步驟 1. 5,7-二氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基胺基甲酸第三丁酯



【0534】 此化合物係根據實例 201 中所述之程序使用乙酸鉍代替甲胺作為起始材料來製備。C₂₁H₃₀BF₂NNaO₄ 之 LCMS 計算值(M+Na)⁺: m/z = 432.2 ; 實測值 : 432.2 。

步驟 2. 5-氯-3-(6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



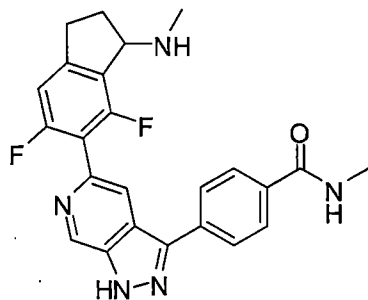
【0535】 此化合物係根據中間體 1 中所述之程序使用 1-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基)六氫吡嗪代替 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶作為起始材料來製備。C₂₁H₂₆ClN₆O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 429.2 ; 實測值 : 429.1 。

步驟 3. 5,7-二氟-6-(3-(6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-胺

【0536】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 5-氯-3-(6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(28.9 mg, 0.067 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈰(II) (XPhos Pd G2, 7.5 mg, 9.53 μmol)及碳酸鉍(72.7 mg, 0.223 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。添加(5,7-二

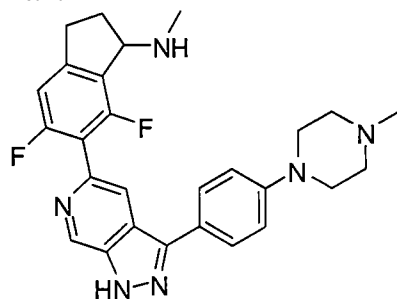
氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基甲酸第三丁酯(26.0 mg, 0.064 mmol)於 1,4-二噁烷(2.00 ml)中之溶液，之後添加水(200.0 μ l)。將反應混合物加熱至 50°C 並保持 16 h，且然後濃縮。向殘餘物中添加 CH_2Cl_2 (2.0 mL)，之後添加 TFA (2.0 mL)。將混合物於室溫下攪拌 15 min，且然後濃縮。使用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化殘餘物，獲得期望產物。 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_7$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 476.2$ ；實測值：476.3。

實例 204. 4-(5-(4,6-二氟-3-(甲基胺基)-2,3-二氫-1*H*-茛-5-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-甲基苯甲醯胺



【0537】 此化合物係根據實例 201 中所述之程序使用 5,7-二氟-2,3-二氫-1*H*-茛-1-胺, HCl 鹽(AstaTech)代替 5,7-二氟-3,4-二氫萘-1(2*H*)-酮作為起始材料來製備。 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 434.2$ ；實測值：434.3。

實例 205. 5,7-二氟-*N*-甲基-6-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-胺

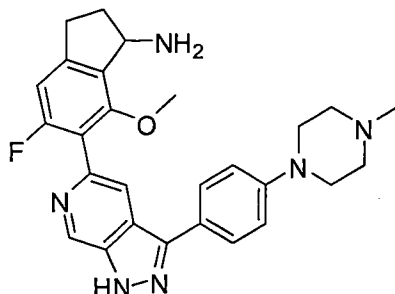


【0538】 此化合物係根據實例 204 中所述之程序使用 5-氯-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯代替 5-氯-3-(4-(甲基胺甲醯

基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯作為起始材料來製備。

$C_{27}H_{29}F_2N_6$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 475.2$; 實測值 : 475.3。

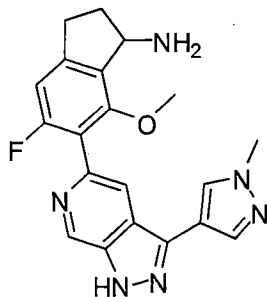
實例 206. 5-氟-7-甲氧基-6-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-胺



【0539】 此化合物係根據實例 197 中所述之程序使用 5-氟-7-甲氧基-2,3-二氫-1*H*-茛-1-酮(NetChem)代替 4,6-二氟-2,3-二氫-1*H*-茛-1-酮作為起始材料來製備。

$C_{27}H_{30}FN_6O$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 473.2$; 實測值 : 473.3。

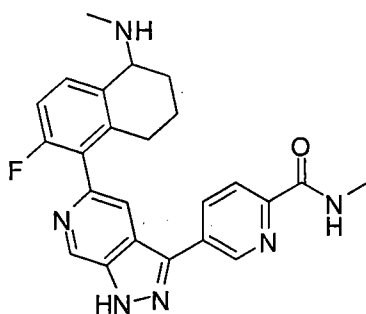
實例 207. 5-氟-7-甲氧基-6-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-胺



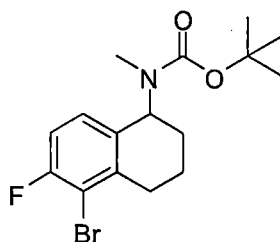
【0540】 此化合物係根據實例 206 中所述之程序使用 5-氟-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯代替 5-氟-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯作為起始材料來製備。

$C_{20}H_{20}FN_6O$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 379.2$; 實測值 : 379.2。

實例 208. 5-(5-(2-氟-5-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-甲基吡啶鹽胺

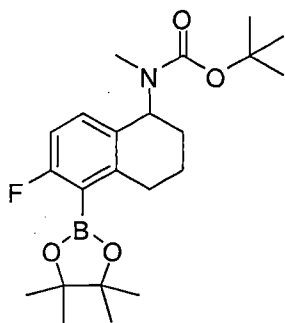


步驟 1. 5-溴-6-氟-1,2,3,4-四氫萘-1-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



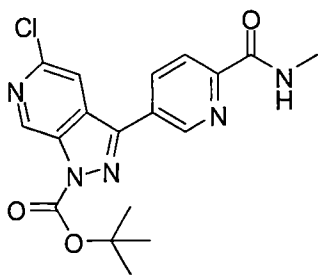
【0541】 向 5-溴-6-氟-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(Ark Pharm, 352.6 mg, 1.451 mmol) 於 2-丙醇(10.0 ml)中之溶液中添加甲胺(2.0 M 於甲醇中) (2.50 ml, 5.00 mmol)，之後添加異丙醇鈦(IV) (596.0 mg, 2.097 mmol)。將混合物於 35°C 下攪拌 16 h，之後將其冷卻至室溫。添加硼氫化鈉(53.4 mg, 1.412 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 1 h，並用 HCl (1.0 N 於水中) (30.0 ml, 30 mmol) 淬滅。將混合物於室溫下攪拌 2 h，並用 NaOH (4.0 N 於水中) 處理直至 pH 達到 10。將混合物用 Et₂O 萃取。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於 CH₂Cl₂ (10 ml) 中，並用 Boc-酸酐(426.4 mg, 1.954 mmol) 處理。於室溫下攪拌 30 min 後，濃縮反應混合物。在矽膠(40 g，己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到期望產物(461.0 mg, 89%)。C₁₂H₁₄BrFNO₂ 之 LCMS 計算值(M+H-C₄H₈)⁺: m/z = 302.0；實測值：302.1。

步驟 2. 6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



【0542】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 4,4,5,5,4',5',5'-八甲基-[2,2']二[[1,3,2]二氧雜硼戊環基] (517.4 mg, 2.037 mmol)、乙酸鉀(416.8 mg, 4.25 mmol)及與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II) (1:1) (210.2 mg, 0.257 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。經由注射器添加(5-溴-6-氟-1,2,3,4-四氫萘-1-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(461.0 mg, 1.287 mmol)於 1,4-二噁烷(6.0 ml)中之溶液。將混合物於 100°C下加熱 16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋並過濾。濃縮濾液。在矽膠(40 g，己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到期望產物(337.4 mg, 65%)。C₂₂H₃₃BFNNaO₄ 之 LCMS 計算值(M+Na)⁺ m/z = 428.2；實測值：428.2。

步驟 3. 5-氯-3-(6-(甲基胺甲酰基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



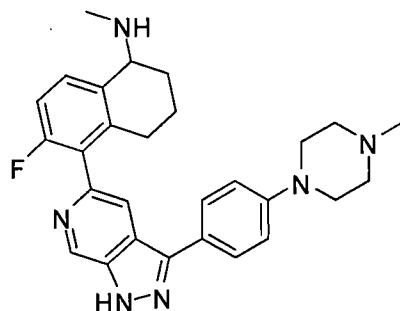
【0543】 此化合物係根據中間體 1 中所述之程序使用 *N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶胺代替 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑作為起始材料來製備。

【0544】 C₁₈H₁₉ClN₅O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 388.1；實測值：388.1。

步驟 4. 5-(5-(2-氟-5-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基)-N-甲基吡啶醯胺

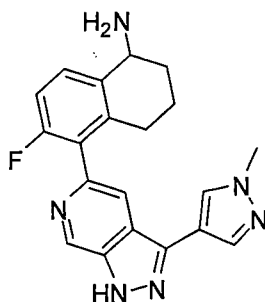
【0545】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 5-氯-3-(6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(30.3 mg, 0.078 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (XPhos Pd G2, 8.5 mg, 10.80 μ mol)及碳酸鉀(77.2 mg, 0.237 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。添加(6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(28.1 mg, 0.069 mmol)於 1,4-二噁烷(2.00 ml)中之溶液，之後添加水(200.0 μ l)。將反應混合物加熱至 50°C 並保持 16 h，且然後濃縮。向殘餘物中添加 CH_2Cl_2 (2.0 mL)，之後添加 TFA (2.0 mL)。將混合物於室溫下攪拌 15 min，且然後濃縮。使用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化殘餘物，獲得期望產物。 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_6\text{O}$ 之 LCMS 計算值($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 431.2$ ；實測值：431.3。

實例 209. 6-氟-N-甲基-5-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-胺

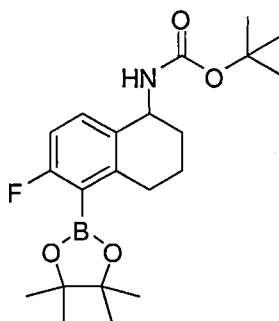


【0546】 此化合物係根據實例 208 中所述之程序使用 5-氯-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯代替 5-氯-3-(6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯作為起始材料來製備。 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{FN}_6$ 之 LCMS 計算值($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 471.3$ ；實測值：471.3。

實例 210. 6-氟-5-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-胺



步驟 1. 6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基胺基甲酸第三丁酯



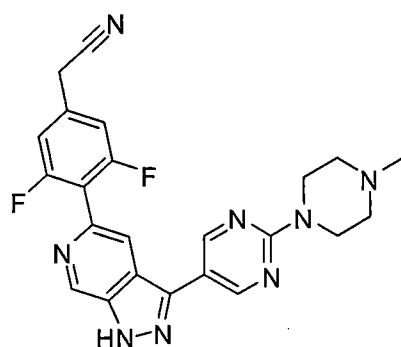
【0547】 此化合物係根據實例 208 中所述之程序使用乙酸鉍代替甲胺作為起始材料來製備。 $C_{17}H_{24}BFNO_4$ 之 LCMS 計算值 $(M+H-C_4H_8)^+m/z = 336.2$ ；實測值：336.3。

步驟 2. 6-氟-5-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-胺

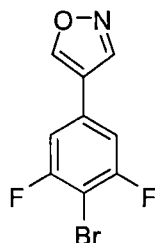
【0548】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 5-氟-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(24.9 mg, 0.075 mmol, 中間體 1)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (XPhos Pd G2, 7.5 mg, 9.53 μ mol)及碳酸鉍(72.4 mg, 0.222 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。經由注射器添加(6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基甲酸第三丁酯(25.0 mg, 0.064 mmol)於 1,4-二噁烷(2.00 ml)中之溶液，之後添加水(200.0

μl)。將反應混合物加熱至 60°C 並保持 16 h。濃縮反應混合物。向殘餘物中添加 CH_2Cl_2 (2.0 mL)，之後添加 TFA (2.0 mL)。將混合物於室溫下攪拌 15 min，且然後濃縮。使用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化殘餘物，獲得期望產物。 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_6$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 457.2$ ；實測值：457.2。

實例 211. 2-(3,5-二氟-4-(3-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)乙腈

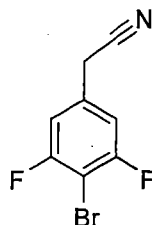


步驟 1. 4-(4-溴-3,5-二氟苯基)異噁唑



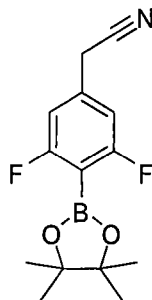
【0549】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 2-溴-1,3-二氟-5-碘苯 (1360.8 mg, 4.27 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異噁唑 (828.0 mg, 4.25 mmol)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加成物 (727.0 mg, 0.890 mmol) 及碳酸鉀 (2843 mg, 8.73 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。經由注射器添加 1,4-二噁烷 (12.0 ml)，之後添加水 (2.0 ml)。將反應物加熱至 50°C 並保持 16 h。冷卻至室溫後，分離有機層並濃縮。在矽膠 (40 g，己烷中之 0-100% EtOAc) 上純化殘餘物，得到淺黃色固體狀期望產物 (502.9 mg, 46%)。

步驟 2. 2-(4-溴-3,5-二氟苯基)乙腈



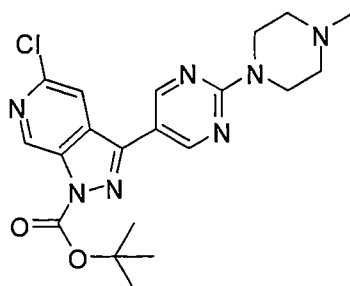
【0550】 向 4-(4-溴-3,5-二氟苯基)異噁唑(489.4 mg, 1.882 mmol)及氟化鉀(584.8 mg, 10.07 mmol)之混合物中添加 DMF (5.0 ml)，之後添加水(5.0 ml)。將反應物加熱至 90°C 並保持 3 h。冷卻至室溫後，將混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋，並用鹽水洗滌。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。在矽膠(40 g，己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到灰白色固體狀期望產物(363.4 mg, 83%)。

步驟 3. 2-(3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)乙腈



【0551】 此化合物係根據實例 194 中所述之程序使用 2-(4-溴-3,5-二氟苯基)乙腈代替 2-(2-溴-3-氟苯基)乙腈作為起始材料來製備。C₁₄H₁₇BF₂NO₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 280.1；實測值：280.0。

步驟 4. 5-氯-3-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



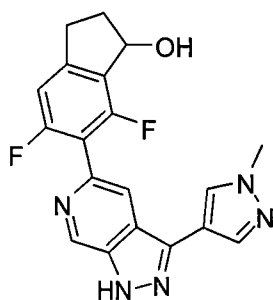
【0552】 此化合物係根據中間體 1 中所述之程序使用 2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)嘧啶代替 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲

基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶作為起始材料來製備。 $C_{20}H_{25}ClN_7O_2$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 430.2$; 實測值 : 430.2。

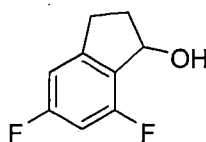
步驟 5. 2-(3,5-二氟-4-(3-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙腈

【0553】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 5-氯-3-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(40.9 mg, 0.095 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鉀(II) (XPhos Pd G2, 11.2 mg, 0.014 mmol)及碳酸鉀(95.2 mg, 0.292 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。經由注射器添加 2-(3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)乙腈(66.8 mg, 0.239 mmol)於 1,4-二噁烷(2.0 ml)中之溶液，之後添加水(200.0 μ l)。將反應混合物加熱至 50°C 並保持 16 h。濃縮反應混合物。向殘餘物中添加 CH_2Cl_2 (2.0 mL)，之後添加 TFA (2.0 mL)。將混合物於室溫下攪拌 15 min，且然後濃縮。使用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化殘餘物，獲得期望產物。 $C_{23}H_{21}F_2N_8$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 447.2$; 實測值 : 447.2。

實例 212. 5,7-二氟-6-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-醇

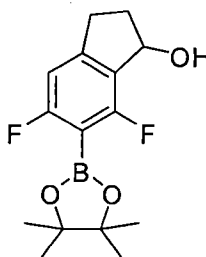


步驟 1. 5,7-二氟-2,3-二氫-1*H*-茛-1-醇



【0554】 向 5,7-二氟-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(1.134 g, 6.74 mmol)於 MeOH (24.0 ml)中之溶液中添加 NaBH₄ (773.2 mg, 20.44 mmol)。於室溫下攪拌 10 min 後，將混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋並用飽和 NaHCO₃ (水溶液)洗滌。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。在矽膠(40 g，己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到無色油狀期望產物(981.4 mg, 86%)。

步驟 2 5,7-二氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-醇



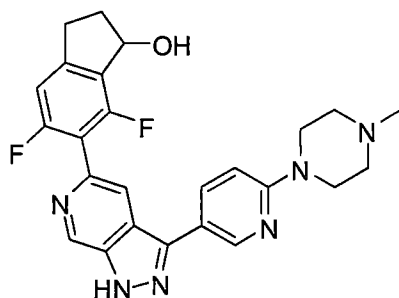
【0555】 於-78°C下在 N₂ 下經 20 min 之時段經由注射器向 5,7-二氟-2,3-二氫-1H-茛-1-醇(981.4 mg, 5.77 mmol)於 THF (40.0 ml)中之溶液中緩慢添加 *n*-BuLi 溶液(2.5 M 於己烷中) (7.00 ml, 17.50 mmol)。將反應混合物升溫至-60°C並攪拌 60 min。然後將反應物冷卻回-78°C。經 20 min 之時段經由注射器緩慢添加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(4.64 ml, 22.73 mmol)。於-78°C下攪拌 20 min 後，將反應混合物升溫至室溫並攪拌 1 h。將反應物用飽和 NaHCO₃ 淬滅並用 Et₂O 萃取。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。在矽膠(40 g，己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到無色油狀期望產物(1.085 g, 64%)。

步驟 3. 5,7-二氟-6-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-醇

【0556】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 5-氯-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(26.4 mg, 0.079 mmol, 中間體 1)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (XPhos

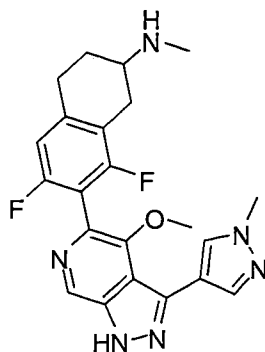
Pd G2, 10.0 mg, 0.013 mmol)及碳酸鈹(86.3 mg, 0.265 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。添加 5,7-二氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-醇(25.0 mg, 0.084 mmol)於 1,4-二噁烷(2.00 ml)中之溶液，之後添加水(200.0 μ l)。將反應混合物加熱至 50°C並保持 16 h。濃縮反應混合物。向殘餘物中添加 CH₂Cl₂ (2.0 mL)，之後添加 TFA (2.0 mL)。將混合物於室溫下攪拌 15 min，且然後濃縮。使用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化殘餘物，獲得期望產物。C₁₉H₁₆F₂N₅O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 368.1；實測值：368.2。

實例 213. 5,7-二氟-6-(3-(6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-醇

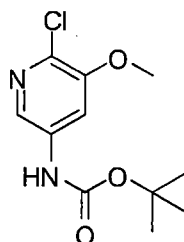


【0557】 此化合物係根據實例 212 中所述之程序使用 5-氯-3-(6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯代替 5-氯-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯作為起始材料來製備。C₂₅H₂₅F₂N₆O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 463.2；實測值：463.2。

實例 214. 6,8-二氟-7-(4-甲氧基-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-*N*-甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-胺

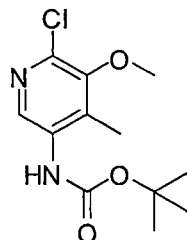


步驟 1. 6-氯-5-甲氧基吡啶-3-基胺基甲酸第三丁酯



【0558】 於 0°C 下經 10 min 之時段經由注射器向 6-氯-5-甲氧基吡啶-3-胺 (1.992 g, 12.56 mmol) 於 THF (100.0 mL) 中之溶液中緩慢添加 KHMDS 溶液 (1.0 M 於 THF 中) (28.0 mL, 28.0 mmol)。將混合物於 0°C 下攪拌 30 min。經 20 min 之時段經由注射器緩慢添加 Boc-酸酐 (3.28 g, 15.03 mmol) 於 THF (10.0 mL) 中之溶液。將混合物升溫至室溫。攪拌 2 h 後，將反應混合物用飽和 NaHCO₃ (水溶液) 淬滅並用 Et₂O 萃取。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。在矽膠 (120 g，己烷中之 0-100% EtOAc) 上純化殘餘物，得到黃色泡沫固體狀期望產物 (2.162 g, 67%)。C₁₁H₁₆ClN₂O₃ 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺: m/z = 259.1；實測值：259.1。

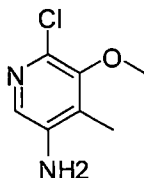
步驟 2. 6-氯-5-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基胺基甲酸第三丁酯



【0559】 於 -78°C 下在 N₂ 下向 (6-氯-5-甲氧基吡啶-3-基) 胺基甲酸第三丁酯 (2.102 g, 8.13 mmol) 於 THF (80.0 mL) 中之溶液中添加 TMEDA (3.81 mL, 25.3 mmol)。經 30 min 之時段經由注射器緩慢添加 *n*-BuLi 溶液 (2.5 M 於己烷中) (9.00

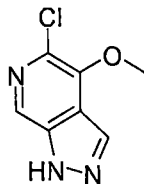
ml, 22.50 mmol)。將反應物升溫至 -30°C 並攪拌 2 h。然後將反應混合物冷卻回 -78°C 。經 30 min 之時段經由注射器逐滴添加 MeI (2.0 M 於 MTBE 中) (7.00 ml, 14.00 mmol)。於 -78°C 下攪拌 1 h 後，將白色懸浮液升溫至 -20°C 並攪拌 2 h。將反應物用水淬滅。將混合物用 Et_2O 萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。在矽膠(120 g, 己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到白色固體狀期望產物(2.055 g, 93%)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 273.1$ ；實測值：273.1。

步驟 3.6-氯-5-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺



【0560】 向(6-氯-5-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(2.055 g, 7.53 mmol)於 CH_2Cl_2 (20.0 ml)中之溶液中添加 TFA (20.0 ml)。將混合物於室溫下攪拌 50 min，且然後濃縮。將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 中，用飽和 NaHCO_3 (水溶液)洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。在矽膠(40 g, 己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到白色固體狀期望產物(1.110 g, 85%)。 $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 173.0$ ；實測值：173.1。

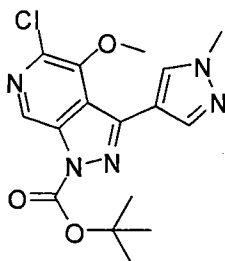
步驟 4.5-氯-4-甲氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶



【0561】 向 6-氯-5-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺(1.104 g, 6.40 mmol)於乙酸(22.0 mL)中之溶液中添加硝酸戊酯(1.096 mL, 8.16 mmol)。於室溫下攪拌 5 min 後，將混合物加熱至 80°C 並保持 1 h。將反應混合物冷卻至室溫並在真空中濃縮。粗產

物未經進一步純化即直接用於下一步驟。 $C_7H_7ClN_3O$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 184.0$; 實測值: 184.1。

步驟 5. 5-氯-4-甲氧基-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0562】 此化合物係根據中間體 1 中所述之程序使用 5-氯-4-甲氧基-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶代替 5-氯-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶作為起始材料來製備。 $C_{16}H_{19}ClN_5O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 364.1$; 實測值: 364.1。

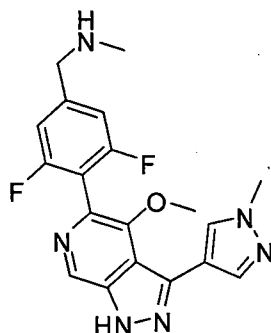
步驟 6. 6,8-二氟-7-(4-甲氧基-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-*N*-甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-胺

【0563】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 5-氯-4-甲氧基-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(31.5 mg, 0.087 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (XPhos Pd G2, 9.6 mg, 0.012 mmol)及碳酸鉍(99.2 mg, 0.304 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。添加(6,8-二氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(34.4 mg, 0.081 mmol, 實例 199, 步驟 2)於 1,4-二噁烷(2.00 ml)中之溶液，之後添加水(200.0 μ l)。將反應混合物加熱至 50°C 並保持 16 h。濃縮反應混合物。向殘餘物中添加 CH_2Cl_2 (2.0 mL)，之後添加 TFA (2.0 mL)。將混合物於室溫下攪拌 15 min，且然後濃縮。使用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/

含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化殘餘物，獲得期望產物。

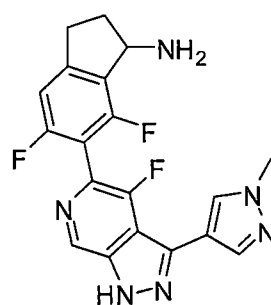
$C_{22}H_{23}F_2N_6O$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 425.2$ ；實測值：425.2。

實例 215. 1-(3,5-二氟-4-(4-甲氧基-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺

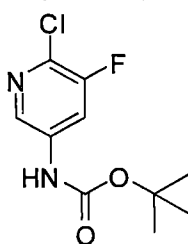


【0564】 此化合物係根據實例 214 中所述之程序使用 3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苄基(甲基)胺基甲酸第三丁酯代替(6,8-二氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯作為起始材料來製備。 $C_{19}H_{19}F_2N_6O$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 385.2$ ；實測值：385.2。

實例 216. 5,7-二氟-6-(4-氟-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-胺

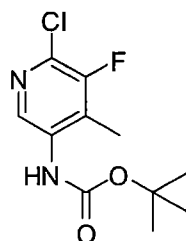


步驟 1. 6-氯-5-氟吡啶-3-基胺基甲酸第三丁酯



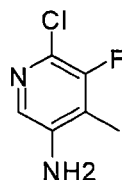
【0565】 向配備有磁力攪拌棒之燒瓶中添加5-溴-2-氯-3-氟吡啶(5.237 g, 24.89 mmol)、氯[(4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (XantPhos Pd G2, 2.254 g, 2.54 mmol)、胺基甲酸第三丁酯(3.191 g, 27.2 mmol)及碳酸鉀(20.06 g, 61.6 mmol)。將燒瓶用隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。添加 1,4-二噁烷(90.0 ml)。將反應混合物於 100°C下攪拌 16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋並過濾。濃縮濾液。在矽膠(120 g，己烷中之 0-50% EtOAc)上純化殘餘物，得到淺黃色油狀期望產物(2.745 g, 45%)。C₁₀H₁₃ClFN₂O₂之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 247.1；實測值：247.1。

步驟 2.6-氯-5-氟-4-甲基吡啶-3-基胺基甲酸第三丁酯



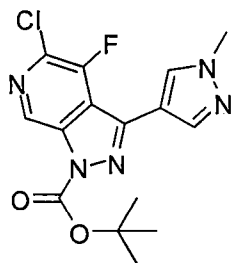
【0566】 於-78°C下在 N₂ 下經 30 min 之時段經由注射器向(6-氯-5-氟吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(2.745 g, 11.13 mmol)於 THF (30.0 ml)中之溶液中緩慢添加 *n*-BuLi 溶液(2.5 M 於己烷中) (12.0 ml, 30.0 mmol)。將反應混合物升溫至-30°C並攪拌 2 h。然後將反應混合物冷卻回-78°C。經 30 min 之時段經由注射器逐滴添加 MeI (2.0 M 於 MTBE 中) (9.00 ml, 18.00 mmol)。於-78°C下攪拌 1 h 後，使白色懸浮液升溫至-20°C並攪拌 2 h。將反應混合物用水淬滅。將混合物用 Et₂O 萃取。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。在矽膠(120 g，己烷中之 0-50% EtOAc)上純化殘餘物，得到淺黃色固體狀期望產物(2.512 g, 87%)。C₁₁H₁₅ClFN₂O₂之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 261.1；實測值：261.1。

步驟 3.6-氯-5-氟-4-甲基吡啶-3-胺



【0567】 向(6-氯-5-氟-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(2.512 g, 9.64 mmol)於 CH_2Cl_2 (30.0 ml)中之溶液中添加 TFA (30.0 ml)。將混合物於室溫下攪拌 50 min，且然後濃縮。將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 中並用飽和 NaHCO_3 (水溶液)洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。在矽膠(40 g，己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到白色固體狀期望產物(1.420 g, 92%)。 $\text{C}_6\text{H}_7\text{ClFN}_2$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 161.0$ ；實測值：161.1。

步驟 4. 5-氯-4-氟-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯



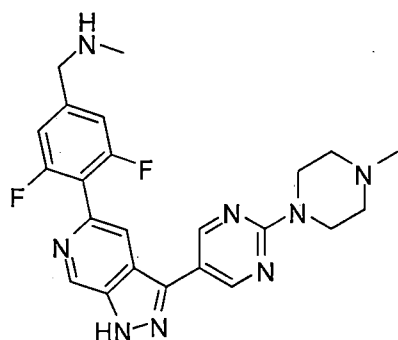
【0568】 此化合物係根據實例 214 中所述之程序使用 6-氯-5-氟-4-甲基吡啶-3-胺代替 6-氯-5-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺作為起始材料來製備。 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClFN}_5\text{O}_2$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 352.1$ ；實測值：352.2。

步驟 5. 5,7-二氟-6-(4-氟-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-胺

【0569】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 5-氯-4-氟-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(28.2 mg, 0.080 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (XPhos Pd G2, 8.5 mg, 10.80 μmol)及碳酸銨(72.4 mg, 0.222 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。添加(5,7-二氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基甲酸第三丁酯(27.6 mg, 0.070 mmol, 實例 204, 步驟 2)於 1,4-二噁烷(2.00 ml)中之溶液，之後添加水

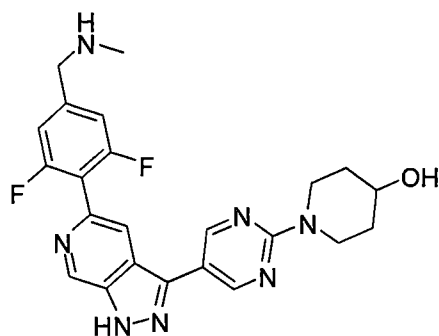
(200.0 μ l)。將反應混合物加熱至 50°C 並保持 16 h。濃縮反應混合物。向殘餘物中添加 CH_2Cl_2 (2.0 mL)，之後添加 TFA (2.0 mL)。將混合物於室溫下攪拌 15 min，且然後濃縮。使用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min) 純化殘餘物，獲得期望產物。 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_6$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 385.1$ ；實測值：385.2。

實例 217. 1-(3,5-二氟-4-(3-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)-N-甲基甲胺



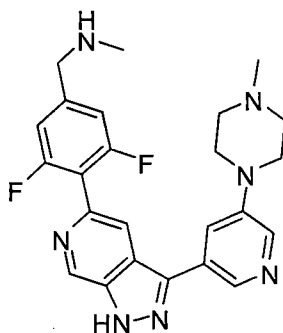
【0570】 此化合物係根據實例 161 中所述之程序使用 2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)嘧啶代替 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈作為起始材料來製備。 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_8$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 451.2$ ；實測值：451.3。 ^1H NMR (TFA 鹽, 600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.18 (br, 1H), 9.21 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 9.10 (br, 2H), 9.07 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.79 (m, 2H), 4.24 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.62 (t, $J = 4.5$ Hz, 3H)。

實例 218. 1-(5-(5-(2,6-二氟-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-醇



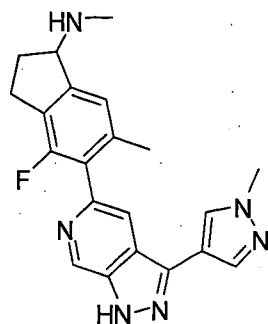
【0571】 此化合物係根據實例 161 中所述之程序使用 1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-醇代替 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)苯甲腈作為起始材料來製備。
 $C_{23}H_{24}F_2N_7O$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 452.2$; 實測值 : 452.2。

實例 219. 1-(3,5-二氟-4-(3-(5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺

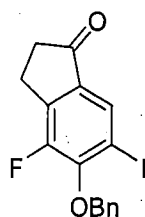


【0572】 此化合物係根據實例 161 中所述之程序使用 5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基硼酸代替 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)苯甲腈作為起始材料來製備。 $C_{24}H_{26}F_2N_7$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 450.2$; 實測值 : 450.3。

實例 220. 4-氟-*N*,6-二甲基-5-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-胺

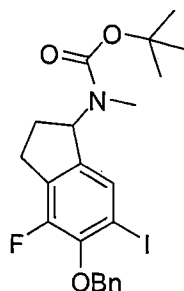


步驟 1. 5-(苄基氧基)-4-氟-6-碘-2,3-二氫-1H-茛-1-酮



【0573】 向 4-氟-5-羥基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(2.017 g, 12.14 mmol)及 NIS (2.742 g, 12.19 mmol)之混合物中添加 DMF (30.0 ml)。將混合物於室溫下攪拌 24 h。添加苄基溴(2.820 g, 16.49 mmol)，之後添加 K_2CO_3 (5.088 g, 36.8 mmol)。將反應物於 $80^\circ C$ 下攪拌 16 h。冷卻至室溫後，將混合物用 Et_2O 稀釋並用鹽水洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。在矽膠(120 g，己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到黃色固體狀期望產物(2.36 g, 51%)。 $C_{16}H_{13}FIO_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 383.0$ ；實測值：383.0。

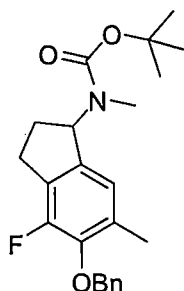
步驟 2.5-(苄基氧基)-4-氟-6-碘-2,3-二氫-1H-茛-1-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



【0574】 向 5-(苄基氧基)-4-氟-6-碘-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(2.36 g, 6.18 mmol)於 2-丙醇(40.0 ml)中之溶液中添加甲胺(2.0 M 於甲醇中) (16.0 ml, 32.0 mmol)，之後添加異丙醇鈦(IV) (3.962 g, 13.94 mmol)。將混合物於 $35^\circ C$ 下攪拌 16 h，且然後冷卻至室溫。添加硼氫化鈉(351.3 mg, 9.29 mmol)。於室溫下攪拌 30 min 後，將反應用 HCl (6.0 N 於水中) (20.0 ml, 120 mmol) 淬滅。將所得混合物於 $40^\circ C$ 下攪

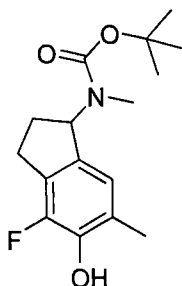
拌 2 h，並冷卻至室溫。將混合物用 4N NaOH 處理直至 pH 達到 10 並用 Et₂O 萃取。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於 CH₂Cl₂ 中。添加 Boc-酸酐(1.505 g, 6.90 mmol)。於室溫下攪拌 30 min 後，將反應混合物用 MeOH 並淬滅濃縮。在矽膠(120 g，己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到固體狀期望產物(2.60 g, 85%)。

步驟 3.5-(苄基氧基)-4-氟-6-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



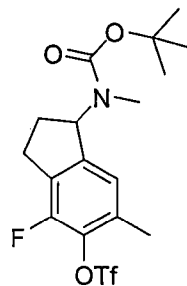
【0575】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加(5-(苄基氧基)-4-氟-6-碘-2,3-二氫-1H-茚-1-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(1001.4 mg, 2.013 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈰(1:1) (XPhos Pd G2, 317.1 mg, 0.403 mmol)及磷酸鉀(1783 mg, 8.40 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。添加 2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼雜環己烷(830.6 mg, 6.62 mmol)於 1,4-二噁烷(10.0 ml)中之溶液，之後添加水(2.00 ml)。將反應物於 60°C 下攪拌 16 h。冷卻至室溫後，將混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋，並用鹽水洗滌。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。在矽膠(40 g，己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到期望產物。C₂₃H₂₈FNNaO₃ 之 LCMS 計算值(M+Na)⁺: m/z = 408.2；實測值：408.2。

步驟 4.4-氟-5-羥基-6-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



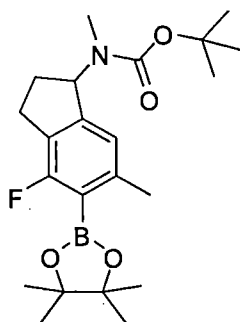
【0576】 向(5-(苄基氧基)-4-氟-6-甲基-2,3-二氫-1*H*-茛-1-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(776.0 mg, 2.013 mmol)中添加 MeOH (25.0 mL)，之後添加 THF (5.00 mL)。添加碳載氫氧化鈣(20 wt%) (566.2 mg, 0.806 mmol)。將混合物用 H₂吹掃並在 H₂氣氛(1 atm)下攪拌 16 h。經由矽藻土墊過濾混合物。在真空中濃縮濾液，並在矽膠(40%，己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到黃色泡沫固體狀期望產物(234.1 mg, 39%)。

步驟5. 三氟甲烷磺酸 1-(第三丁氧基羰基(甲基)胺基)-4-氟-6-甲基-2,3-二氫-1*H*-茛-5-基酯



【0577】 於 0°C 下向(4-氟-5-羥基-6-甲基-2,3-二氫-1*H*-茛-1-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(234.1 mg, 0.793 mmol)於 CH₂Cl₂ (5.0 ml)中之溶液中添加吡啶(1001.7 mg, 12.66 mmol)。緩慢添加三氟甲烷磺酸酐(671.2 mg, 2.379 mmol)於 CH₂Cl₂ (5.0 mL)中之溶液。將反應混合物升溫至室溫並攪拌 6 h。將反應混合物用 2 M K₂CO₃ (水溶液)淬滅並用 CH₂Cl₂ 萃取。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。在矽膠(40 g，己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到期望產物(284.9 mg, 84%)。C₁₃H₁₄F₄NO₅S 之 LCMS 計算值(M+H-C₄H₈)⁺: m/z = 372.1；實測值：372.1。

步驟 6. 4-氟-6-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯

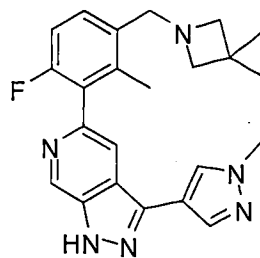


【0578】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼戊環) (231.6 mg, 0.912 mmol)、乙酸鉀(227.4 mg, 2.317 mmol)及與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II) (1:1) (109.8 mg, 0.134 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。經由注射器添加三氟甲烷磺酸 1-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-氟-6-甲基-2,3-二氫-1*H*-茛-5-基酯(284.9 mg, 0.667 mmol)於 1,4-二噁烷(5.0 mL)中之溶液。將混合物於 100°C下攪拌 16 h。冷卻至室溫後，過濾混合物。濾液直接用於下一步驟。

步驟 7. 4-氟-*N*,6-二甲基-5-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-胺

【0579】 此化合物係根據實例 198 中所述之程序使用 4-氟-6-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯代替 4,6-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯作為起始材料來製備。 $C_{21}H_{22}FN_6$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 377.2$; 實測值: 377.2。 ^1H NMR (TFA 鹽, 600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 9.05 - 8.87 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.65 (t, $J = 5.4$ Hz, 3H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.14 (s, 3H)。

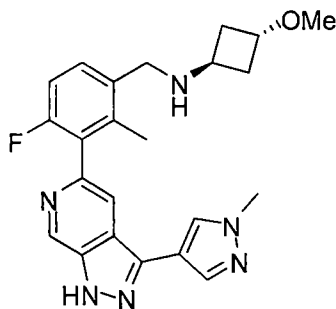
實例 221. 5-(3-((3,3-二甲基氮雜環丁-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



【0580】 此化合物係根據實例 86 及 92 中所述之程序使用 3,3-二甲基氮雜環丁烷代替甲胺作為起始材料來製備。C₂₃H₂₆FN₆ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 405.2；實測值：405.3。

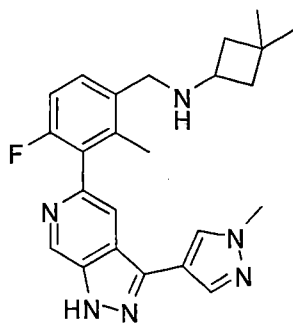
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.09 - 3.94 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H) ppm。

實例 222. 反式-*N*-(4-氟-2-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-3-甲氧基環丁胺



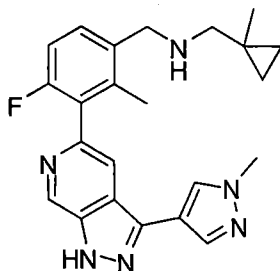
【0581】 此化合物係根據實例 86 及 92 中所述之程序使用反式-3-甲氧基環丁胺代替甲胺作為起始材料來製備。C₂₃H₂₆FN₆O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 421.2；實測值：421.2。

實例 223. *N*-(4-氟-2-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-3,3-二甲基環丁胺



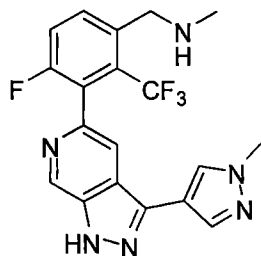
【0582】 此化合物係根據實例 86 及 92 中所述之程序使用 3,3-二甲基環丁胺代替甲胺作為起始材料來製備。 $C_{24}H_{28}FN_6$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 419.2$; 實測值: 419.2。

實例 224. *N*-(4-氟-2-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-1-(1-甲基環丙基)甲胺



【0583】 此化合物係根據實例 86 及 92 中所述之程序使用(1-甲基環丙基)甲胺代替甲胺作為起始材料來製備。 $C_{23}H_{26}FN_6$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 405.2$; 實測值: 405.2。

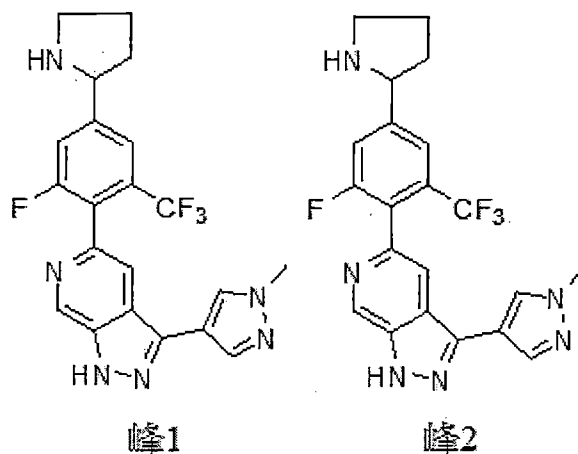
實例 225. 1-(4-氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2-(三氟甲基)苯基)-*N*-甲基甲胺



【0584】 此化合物係根據實例 131 中所述之程序使用 4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醛代替 3-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛作為起始材料來製備。 $C_{19}H_{17}F_4N_6$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 405.2$; 實測值: 405.2。

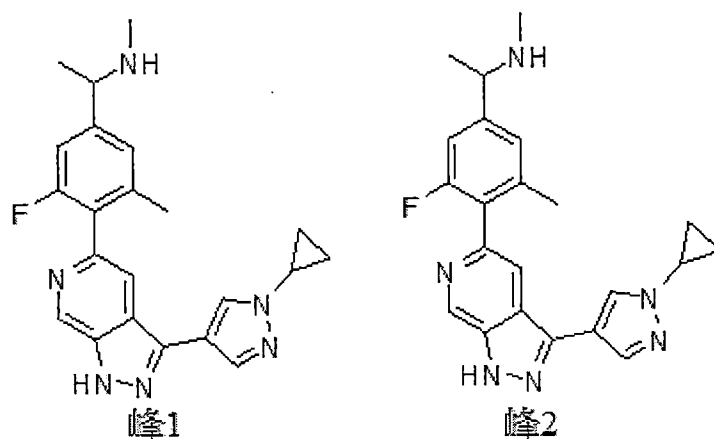
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (br, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 2H), 4.39 (br, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.73 (s, 3H) ppm。

實例 226 及 227. 5-(2-氟-4-(吡咯啶-2-基)-6-(三氟甲基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶



【0585】 此化合物係根據實例 171 中所述之程序使用 1-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯代替 2-溴-1-氟-5-碘-3-甲苯作為起始材料來製備。峰 1： $C_{21}H_{19}F_4N_6$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$ ： $m/z = 431.2$ ；實測值：431.2。 ^1H NMR (TFA 鹽, 500 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 13.70 (br s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 9.11 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.23 - 2.03 (m, 4H)。峰 2： $C_{21}H_{19}F_4N_6$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$ ： $m/z = 431.2$ ；實測值：431.2。

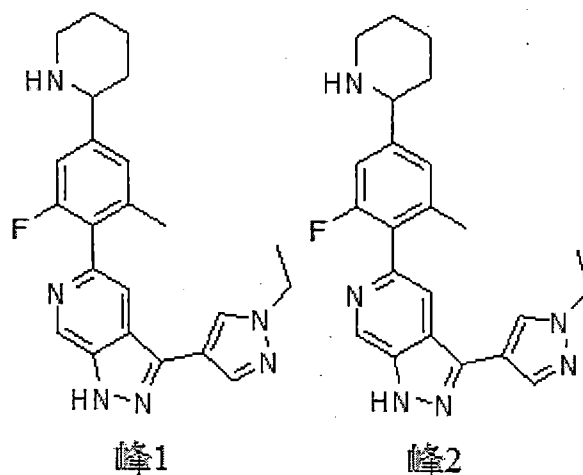
實例 228 及 229. 1-(4-(3-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-3-氟-5-甲基苯基)-N-甲基乙胺



【0586】 此化合物係根據實例 189 中所述之程序使用 1-環丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑代替 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑作為起始材料來製備。峰 1： $C_{22}H_{24}FN_6$ 之 LCMS 計算值

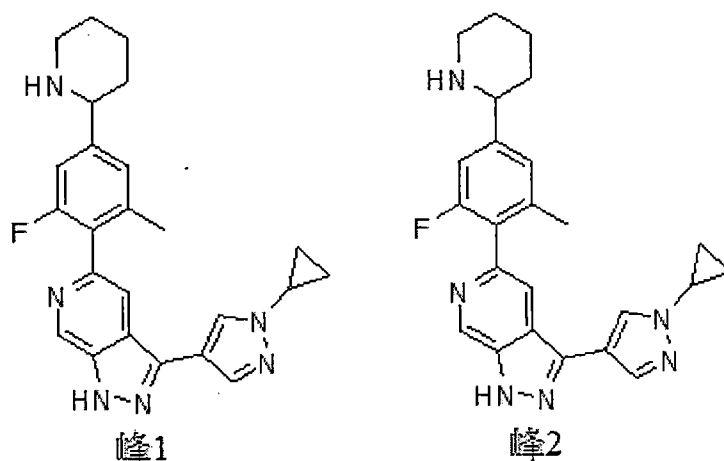
(M+H)⁺: m/z = 391.2 ; 實測值 : 391.2 。 峰 2 : C₂₂H₂₄FN₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 391.2 ; 實測值 : 391.2 。

實例 230 及 231. 3-(1-乙基-1*H*-吡啶-4-基)-5-(2-氟-6-甲基-4-(六氫吡啶-2-基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶



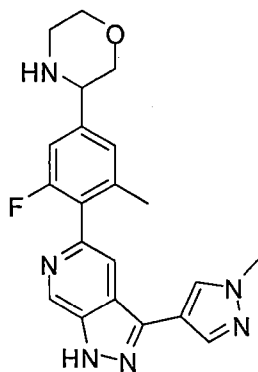
【0587】 此化合物係根據實例 174 中所述之程序使用 1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶代替 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶作為起始材料來製備。峰 1 : C₂₃H₂₆FN₆ 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺: m/z = 405.2 ; 實測值 : 405.2 。 峰 2 : C₂₃H₂₆FN₆ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 405.2 ; 實測值 : 405.2 。

實例 232 及 233. 3-(1-環丙基-1*H*-吡啶-4-基)-5-(2-氟-6-甲基-4-(六氫吡啶-2-基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶



【0588】 此化合物係根據實例 174 中所述之程序使用 1-環丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑代替 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑作為起始材料來製備。峰 1： $C_{24}H_{26}FN_6$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 417.2$ ；實測值：417.2。峰 2： $C_{24}H_{26}FN_6$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 417.2$ ；實測值：417.2。

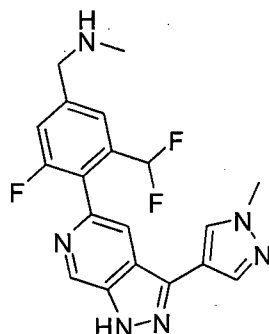
實例 234. 3-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)嗎啉



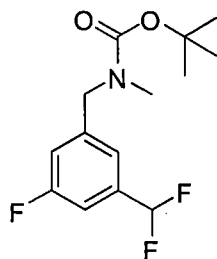
【0589】 將 3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯甲醛(40 mg, 0.086 mmol, 實例 176, 步驟 2)及 SnAP M 試劑(31.3 mg, 0.086 mmol)於甲苯(1 mL)中之溶液於 120°C 下回流 1 h。在減壓下濃縮混合物，獲得亞胺中間體。單獨地，在室溫下用 2,6-二甲基吡啶(10.01 μ L, 0.086 mmol)處理 $Cu(OTf)_2$ (31.1 mg, 0.086 mmol)於 HFIP (0.7 mL)中之溶液。攪拌 1 h 後，添加亞胺中間體於 DCM (1 mL)中之溶液且將所得混合物在室溫下攪拌 16 h。將混合物用 NH_4OH (水溶液)處理並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機相在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物溶解於 DCM (2.0 mL)中，並於室溫下逐滴添加 TFA (2.0 mL)。攪拌 2 h 後，在真空中濃縮混合物。將粗製混合物溶解於 MeOH (3.5 mL)及 10% NH_4OH 水溶液(1.5 mL)中並利用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)

純化，得到期望產物。 $C_{21}H_{22}FN_6O$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 393.2$ ；實測值：393.2。

實例 235. 1-(3-(二氟甲基)-5-氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-*N*-甲基甲胺

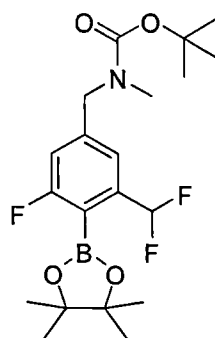


步驟 1. 3-(二氟甲基)-5-氟苄基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



【0590】 此化合物係根據實例 113 (步驟 3-6)中所述之程序使用 1-溴-3-(二氟甲基)-5-氟苄代替 2-溴-1-氟-5-碘-3-甲苯作為起始材料來製備。 $C_{10}H_{11}F_3NO_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H-C_4H_8)^+$ $m/z = 234.2$ ；實測值：234.1。

步驟 2. 3-(二氟甲基)-5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苄基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



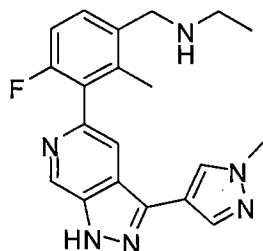
【0591】 於-78°C下向(3-(二氟甲基)-5-氟苄基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(256.5 mg, 0.887 mmol)於 THF (8.0 ml)中之溶液中逐滴添加 LDA (2.0 M 於 THF 中)

(600.0 μ l, 1.200 mmol)。將混合物於-78°C下攪拌 30 min。逐滴添加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(336.0 mg, 1.806 mmol)於 THF (5.0 ml)中之溶液。將反應物於-78°C下攪拌 15 min 且然後升溫至室溫。於室溫下攪拌 20 min 後，將反應物用飽和 NaHCO₃ (水溶液)處理並用 CH₂Cl₂ 萃取。將合併之有機相經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。在矽膠(20 g，己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到期望產物(62.6 mg, 17%)。C₁₆H₂₂BF₃NO₄ 之 LCMS 計算值 (M+H-C₄H₈)⁺ m/z = 360.2；實測值：360.2。

步驟 3. 1-(3-(二氟甲基)-5-氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-*N*-甲基甲胺

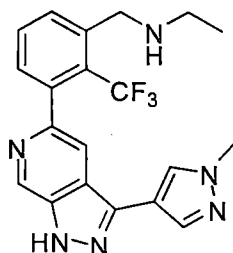
【0592】 向小瓶中裝入 5-氟-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(50.5 mg, 0.151 mmol, 中間體 1)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (XPhos Pd G2, 11.9 mg, 0.015 mmol) 及碳酸鉍(156.2 mg, 0.479 mmol)。將小瓶密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。經由注射器添加(3-(二氟甲基)-5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苄基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(62.6 mg, 0.151 mmol)於 1,4-二噁烷 (3.0 ml)中之溶液，之後添加水(300.0 μ l)。將反應混合物加熱至 50°C 並保持 16 h。冷卻反應混合物並濃縮。將殘餘物溶解於 CH₂Cl₂ (5.0 mL)中並用 TFA (5.0 mL) 處理。將反應混合物於室溫下攪拌 15 min，且然後濃縮。使用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化粗製反應殘餘物，獲得期望產物。C₁₉H₁₈F₃N₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 387.2；實測值：387.1。¹H NMR (TFA 鹽, 500 MHz, DMSO) δ 13.72 (br, 1H), 9.14 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.96 (br, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 54.7 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.63 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H)。

實例 236. *N*-(4-氟-2-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)乙胺



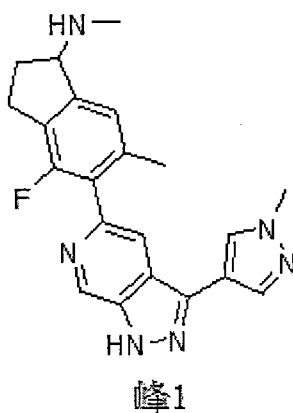
【0593】 此化合物係根據實例 86 及 92 中所述之程序使用乙胺代替甲胺作為起始材料來製備。C₂₀H₂₂FN₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 365.2; 實測值: 365.2。

實例 237. *N*-(3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2-(三氟甲基)苄基)乙胺



【0594】 此化合物係根據實例 86 及 88 中所述之程序使用乙胺代替甲胺作為起始材料來製備。C₂₀H₂₀F₃N₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 401.2; 實測值: 401.2。

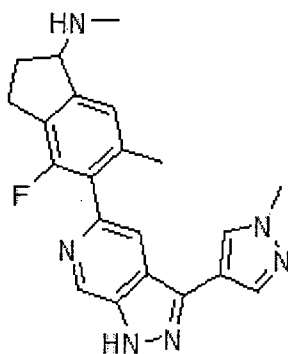
實例 238. 4-氟-*N*,6-二甲基-5-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-胺(峰 1)



【0595】 利用手性 prep-HPLC (Phenomenex Lux Cellulose-4, 21,1×250mm, 5 微米, 用己烷中之 45% EtOH 溶析, 流速為 18 mL/min, t_{R, 峰1} = 9.5 min, t_{R, 峰2} = 12.8

min)分離實例 220 之兩種鏡像異構物。峰 1： $C_{21}H_{22}FN_6$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$:
 $m/z = 377.2$ ；實測值：377.2。

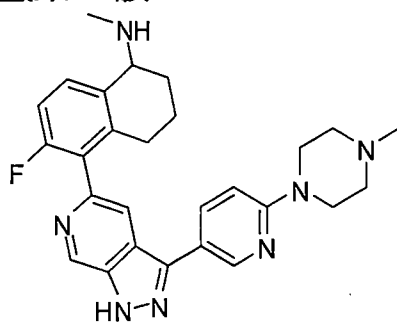
實例 239. 4-氟-N,6-二甲基-5-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-胺(峰 2)



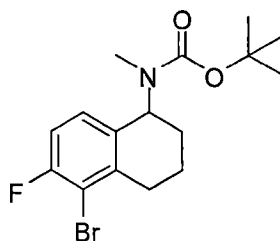
峰2

【0596】 利用手性 prep-HPLC (Phenomenex Lux Cellulose-4, 21,1×250mm, 5 微米，用己烷中之 45% EtOH 溶析，流速為 18 mL/min， $t_{R, \text{峰}1} = 9.5 \text{ min}$ ， $t_{R, \text{峰}2} = 12.8 \text{ min}$)分離實例 220 之兩種鏡像異構物。峰 2： $C_{21}H_{22}FN_6$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$:
 $m/z = 377.2$ ；實測值：377.2。

實例 240. 6-氟-N-甲基-5-(3-(6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-胺

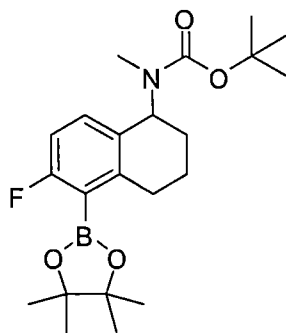


步驟 1. 5-溴-6-氟-1,2,3,4-四氫萘-1-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



【0597】 向 5-溴-6-氟-3,4-二氫萘-1(2*H*)-酮(Ark Pharm, 312.6 mg, 1.286 mmol) 於 2-丙醇(10.0 ml)中之溶液中添加甲胺(2.0 M 於甲醇中)(2.50 ml, 5.00 mmol)，之後添加異丙醇鈦(IV) (596.0 mg, 2.097 mmol)。將混合物於 35°C 下攪拌 16 h，之後將其冷卻至室溫。添加硼氫化鈉(53.4 mg, 1.412 mmol)。將反應物於室溫下攪拌 1 h，並用 HCl (1.0 N 於水中) (30.0 ml, 30 mmol) 淬滅。將混合物於室溫下攪拌 2 h，並用 NaOH (4.0 N 於水中) 處理直至 pH 達到 10。將混合物用 Et₂O 萃取。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於 CH₂Cl₂ (10 ml) 中，並用 boc-酸酐(426.4 mg, 1.954 mmol) 處理。於室溫下攪拌 30 min 後，濃縮反應物。在矽膠(40 g，己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到期望產物(461.0 mg, 89%)。C₁₂H₁₄BrFNO₂ 之 LCMS 計算值(M+H-C₄H₈)⁺: m/z = 302.0；實測值：302.1。

步驟 2. 6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



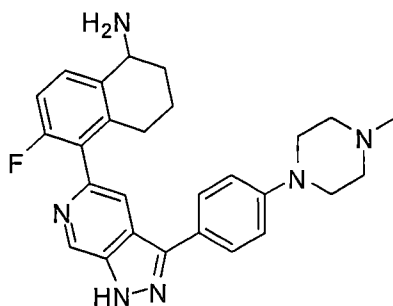
【0598】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']二[[1,3,2]二氧雜硼戊環基] (517.4 mg, 2.037 mmol)、乙酸鉀(416.8 mg, 4.25 mmol)及與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (1:1) (210.2 mg, 0.257 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。經由注射器添加(5-溴-6-氟-1,2,3,4-四氫萘-1-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(461.0 mg, 1.287 mmol)於 1,4-二噁烷(6.0 ml)中之溶液。將混合物於 100°C 下加熱 16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋並過濾。濃縮濾

液。在矽膠(40 g, 己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物, 得到期望產物(337.4 mg, 65%)。C₂₂H₃₃BFNNaO₄之 LCMS 計算值(M+Na)⁺ m/z = 428.2; 實測值: 428.2。

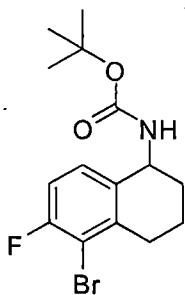
步驟 3. 6-氟-N-甲基-5-(3-(6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-胺

【0599】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 5-氯-3-(6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(34.0 mg, 0.079 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈦(II) (XPhos Pd G2, 8.0 mg, 10.17 μmol)及碳酸鉍(81.4 mg, 0.250 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封, 抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。經由注射器添加(6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(28.1 mg, 0.069 mmol)於 1,4-二噁烷(2.0 ml)中之溶液, 之後添加水(200.0 μl)。將反應物加熱至 50°C 並保持 16 h。濃縮反應物。向殘餘物中添加 CH₂Cl₂ (2.0 mL), 之後添加 TFA (2.0 mL)。將混合物於室溫下攪拌 15 min, 且然後濃縮。使用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱, 用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析, 流速為 60 mL/min)純化殘餘物, 獲得期望產物。C₂₇H₃₁FN₇之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 472.3; 實測值: 472.3。

實例 241. 6-氟-5-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-胺

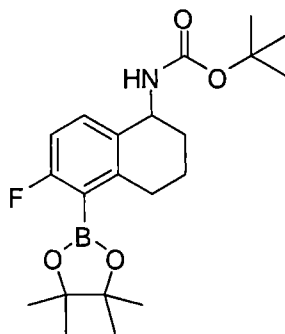


步驟 1. 5-溴-6-氟-1,2,3,4-四氫萘-1-基胺基甲酸第三丁酯



【0600】 向 5-溴-6-氟-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(Ark Pharm, 309.5 mg, 1.273 mmol)、氰基硼氫化鈉(824.0 mg, 13.11 mmol)及乙酸鉍(2.184 g, 28.3 mmol)之混合物中添加 2-丙醇(10.0 ml)。將反應物於 70°C 下攪拌 16 h。冷卻至室溫後，將混合物用 2 M K_2CO_3 (水溶液)稀釋並用 Et_2O 萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (20 ml)中，並用 Boc-酸酐(425.9 mg, 1.951 mmol)處理。於室溫下攪拌 30 min 後，濃縮反應物。在矽膠(40 g，己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到白色固體狀期望產物(316.3 mg, 72%)。 $C_{11}H_{12}BrFNO_2$ 之 LCMS 計算值($M+H-C_4H_8$) $^+$: $m/z = 288.0$ ；實測值：288.0。

步驟 2. 6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基胺基甲酸第三丁酯



【0601】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']二[[1,3,2]二氧雜硼戊環基] (319.0 mg, 1.256 mmol)、乙酸鉀(272.1 mg, 2.77 mmol)及與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (1:1) (150.1 mg, 0.184 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。經由注射器添加(5-溴-6-氟-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基甲酸第三丁酯(316.3 mg, 0.919 mmol)於 1,4-二噁烷(6.0 ml)中之溶液。將混合物於 100°C 下

加熱 16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用 CH_2Cl_2 稀釋並過濾。濃縮濾液。在矽膠(40 g, 己烷中之 0-100% EtOAc)上純化殘餘物，得到期望產物(200.0 mg, 56%)。C₁₇H₂₄BFNO₄之 LCMS 計算值(M+H-C₄H₈)⁺: m/z = 336.2；實測值：336.3。

步驟 3. 6-氟-5-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-胺

【0602】 向配備有磁力攪拌棒之螺旋帽小瓶中添加 5-氯-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(30.0 mg, 0.070 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈰(II) (XPhos Pd G2, 8.0 mg, 10.17 μmol)及碳酸銨(72.8 mg, 0.223 mmol)。將小瓶用鐵氟龍襯裡之隔片密封，抽真空並回填氮氣(將此過程重複總共三次)。經由注射器添加(6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基甲酸第三丁酯(25.0 mg, 0.064 mmol)於 1,4-二噁烷(2.00 mL)中之溶液，之後添加水(200.0 μL)。將反應物加熱至 50°C 並保持 16 h。濃縮反應物。向殘餘物中添加 CH_2Cl_2 (2.0 mL)，之後添加 TFA (2.0 mL)。將混合物於室溫下攪拌 15 min，且然後濃縮。使用 prep-LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流速為 60 mL/min)純化殘餘物，獲得期望產物。C₂₇H₃₀FN₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 457.3；實測值：457.3。

實例 A. HPK1 激酶結合分析

【0603】 在 DMSO 中製備 1 mM 測試化合物之原液。藉由 3 倍及 11 點連續稀釋製備化合物板。將 DMSO 中之 0.1 μL 化合物自化合物板轉移至白色 384 孔聚苯乙烯板。分析緩衝液 50 mM HEPES (pH 7.5)、0.01% Tween-20、5 mM MgCl₂、0.01% BSA 及 5 mM DTT。將所製備緩衝液中之 5 μL 4 nM 活性 HPK1 (SignalChem M23-11G)添加至板中。給出之酶濃度係基於供應商報告之給定儲存濃度。添加 5 μL 18 nM 示蹤劑 222 (ThermoFisher PV6121)及 4 nM LanthaScreen Eu-Anti GST

抗體(ThermoFisher PV5595)。於 25°C 下培育 1 小時後，在 PHERAstar FS 讀板儀 (BMG Labtech) 上對板進行讀數。測定 K_i 值。

【0604】 如實例中所例示之本發明化合物顯示 K_i 值在以下範圍內： $+$ = $K_i \leq 100$ nM； $++$ = 100 nM $< K_i \leq 500$ nM； $+++$ = 500 nM $< K_i \leq 2000$ nM。

表 1

實例	HPK1 K_i , nM	實例	HPK1 K_i , nM
1	+	121	+
2	+	122	+
3	+	123	+
4	+	124	+
5	+	125	+
6	+	126	+
7	+	127	+
8	+	128	+
9	+	129	+
10	+	130	+
11	+	131	+
12	+	132	+
13	+	133	+
14	+	134	+
15	+	135	+
16	+	136	+
17	+	137	+
18	+	138	+
19	+	139	+
20	+	140	+
21	+	141	+
22	+	142	+
23	+	143	+
24	+	144	+
25	+	145	+
26	+	146	+
27	+	147	+
28	+	148	+
29	+	149	+
30	+	150	+
31	+	151	+
32	+	152	+
33	+	153	+
34	+	154	+
35	+	155	+
36	+	156	+
37	+	157	+
38	+	158	+
39	+	159	+

40	+
41	+++
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+

160	+
161	+
162	+
163	+
164	+
165	+
166	+
167	+
168	+
169	+
170	+
171	+
172	+
173	+
174	+
175	+
176	+
177	+
178	+
179	+
180	+
181	+
182	+
183	+
184	+
185	+
186	+
187	+
188	+
189	+
190	+
191	+
192	+
193	+
194	+
195	+
196	+
197	+
198	+
199	+
200	+
201	+
202	+
203	+
204	+
205	+
206	+
207	+
208	+
209	+

90	+	210	+
91	+	211	+
92	+	212	+
93	+	213	+
94	+	214	+
95	+	215	+
96	+	216	+
97	+	217	+
98	+	218	+
99	+	219	+
100	+	220	+
101	+	221	+
102	+	222	+
103	+	223	+
104	+	224	+
105	+	225	+
106	+	226	+
107	+	227	+
108	+	228	+
109	+	229	+
110	+	230	+
111	+	231	+
112	+	232	+
113	+	233	+
114	+	234	+
115	+	235	+
116	+	236	+
117	+	237	+
118	+	238	+
119	+	239	+
120	+	240	+
		241	+

實例 B. p-SLP76S376 HTRF 分析

【0605】 可使用如下所述 p-SLP76S376 HTRF 分析來測試本發明之一或多種化合物。收集 Jurkat 細胞(在具有 10% FBS 之 RPMI1640 培養基中培養)並離心，之後以 3×10^6 個細胞/ ml 重新懸浮於適當培養基中。將 Jurkat 細胞(35ul)分配至 384 孔板中之每一孔中。將測試化合物用細胞培養基稀釋 40 倍稀釋(向 1 μ l 化合物中添加 39 ul 細胞培養基)。將孔板中之 Jurkat 細胞於 37°C、5% CO₂ 下用不同濃度之測試化合物(向 35 ul Jurkat 細胞中添加 5 ul 稀釋化合物並自 3 uM 開始以 1:3 稀釋)處理 1 小時，之後用抗 CD3 (5 ug/ml，OKT3 純系)處理 30 min。利用 4×溶解緩衝液(LB)製備 100×封阻試劑(來自 p-SLP76 ser376HTRF 套組)的 1:25 稀

釋液，並將 15 μ l 具有封阻試劑之 4 $\times$ LB 緩衝液添加至每一孔中，並在輕柔振盪下於室溫下培育 45 min。將細胞溶解物(16 μ l)添加至 Greiner 白板中，用 p-SLP76 ser376HTRF 試劑(2 μ l 供體，2 μ l 受體)處理，並在 4°C 下培育過夜。第二天在 PHERAstar 讀板儀上量測均相時間解析螢光(HTRF)。藉由使用 GraphPad Prism 5.0 軟體擬合抑制百分比對抑制劑濃度對數之曲線來實施 IC₅₀ 測定。

實例 C. CD4⁺或 CD8⁺ T 細胞之分離及細胞因子量測

【0606】 自健康供體收集血樣。使用 CD4⁺或 CD8⁺富集套組(lifetech, USA)藉由負向選擇分離 CD4⁺或 CD8⁺ T 細胞。藉由流式細胞術測定分離之 CD4⁺或 CD8⁺ T 細胞的純度，且其通常 > 80%。將細胞在補充有 10% FCS、麩醯胺酸及抗生素(Invitrogen Life Technologies, USA)之 RPMI 1640 中培養。對於細胞因子量測，將 Jurkat 細胞或原代 CD4⁺或 CD8⁺ T 細胞以 200 k 個細胞/孔平鋪，並在不同濃度之測試化合物存在或不存在下用抗-CD3/抗-CD28 珠粒刺激 24 h。然後將 16 μ L 上清液轉移至白色檢測板，並使用人類 IL2 或 IFN γ 分析套組(Cisbio)進行分析。

實例 D. Treg 分析

【0607】 可使用如下所述之調節性 T 細胞增殖分析來測試一或多種化合物。使用來自 Thermo Fisher Scientific (11363D)之分離套組自人類捐獻之末梢血單核細胞分離原代 CD4⁺/CD25⁻ T 細胞細胞及 CD4⁺/CD25⁺調節性 T 細胞。遵照供應商提供之方案用 CFSE (Thermo Fisher Scientific, C34554)標記 CD4⁺/CD25⁻ T 細胞。將 CFSE 標記之 T 細胞及 CD4⁺/CD25⁺調節性 T 細胞以 1 $\times$ 10⁶ 個細胞/ml 之濃度重新懸浮於 RPMI-1640 培養基中。將 100 μ l CFSE 標記之 T 細胞與或不與 50 μ l CD4⁺/CD25⁺調節性 T 細胞混合，用 5 μ l 抗 CD3/CD28 珠粒(Thermo Fisher Scientific, 11132D)及不同濃度之稀釋於 50 μ l RPMI-1640 培養基中之化合物處

理。將混合之細胞群體培養 5 天(37°C, 5% CO₂)，並在第 5 天藉由 BD LSRFortessa X-20 使用 FITC 通道分析 CFSE 標記之 T 細胞的增殖。

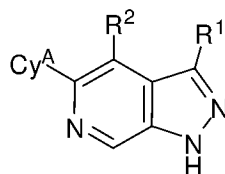
【0608】 除了本文所述之彼等修改之外，彼等熟習此項技術者自上述說明將明瞭本發明之各種修改。該等修改亦意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇。本申請中引用之每一參考文獻(包括但不限於所有專利、專利申請案及出版物)之全部內容以引用方式併入本文中。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



I

其中：

R^1 為 Cy^1 ；

Cy^1 選自 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基，其中每一 4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該等 N 及 S 視情況經氧化；其中 5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該等 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^A 係視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代之 C_{6-10} 芳基；

R^2 為 H；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NOR^{a1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6}

烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4至10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5至10員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4至10員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及5至10員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

或兩個 R^{10} 取代基與其所連接之碳原子一起形成螺3至7員雜環烷基環或螺 C_{3-6} 環烷基環；其中每一螺3至7員雜環烷基環具有至少一個成環碳原子及1、2或3個獨立地選自N、O及S之成環雜原子；其中每一螺3至7員雜環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該等螺3至7員雜環烷基環及螺 C_{3-6} 環烷基環各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4至10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5至10員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4至10員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5至10員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4至10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5至10員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4至10員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及5至10員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5至10員雜芳基、4至7員雜環烷基、鹵基、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、

$S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $C(=NOR^{a2})R^{b2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

或該 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、

$\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

或兩個 R^{21} 取代基與其所連接之碳原子一起形成螺 C_{3-7} 環烷基環；其中該螺 C_{3-7} 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該螺 C_{3-7} 環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{g} 之取代基取代；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c1} 及 R^{d1} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b1} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{e1} 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b2} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{e2} 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c3} 及 R^{d3} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b3} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{a5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b5} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b6} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

各 R^g 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 伸烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、 H_2N - C_{1-3} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基羰基胺基。

【第 2 項】如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^A 係視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代之苯基。

【第 3 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基、5

至 10 員雜芳基、鹵基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2} 及 S(O)₂NR^{c2}R^{d2}；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、4 至 10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；或該 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R²⁰ 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C₃₋₇ 環烷基環；其中每一稠合 C₃₋₇ 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 C₃₋₇ 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代。

【第 4 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R²⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2} 及 S(O)₂NR^{c2}R^{d2}；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；或該 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R²⁰ 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C₃₋₇ 環烷基環；其中每一稠合 C₃₋₇ 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 C₃₋₇ 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代。

【第 5 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R²⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀

環烷基、4 至 10 員雜環烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 及 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；或該 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中每一稠合 C_{3-7} 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【第 6 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 及 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；或該 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中每一稠合 C_{3-7} 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【第 7 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、鹵基、4 至 10 員雜環烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 及 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基及 4

至 10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；或該 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R²⁰ 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C₃₋₇ 環烷基環；且其中該稠合 C₃₋₇ 環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代。

【第 8 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R²⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、鹵基及 OR^{a2}；其中該等 C₁₋₆ 烷基及 C₃₋₁₀ 環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；或該 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R²⁰ 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C₃₋₇ 環烷基環；且其中該稠合 C₃₋₇ 環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代。

【第 9 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R²⁰ 獨立地選自甲基、三氟甲基、環丙基，其經以下基團取代：甲胺、氟、氯、羥基、甲氧基、乙氧基、C(O)NH(CH₂)₂OCH₃、CO-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)、NHC(O)-環丁基、NHC(O)-苄基、甲基胺基、二甲基胺基、NHC(O)CH₂-(吡咯啉-1-基)、NHC(O)-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)、NH(CO)CH₂-(環戊基)、NHC(O)CH₂-(吡啶-3-基)、NHC(O)CH₂-(7-氮雜二環[2.2.1]庚-7-基)、NHC(O)-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)、NHC(O)CH(CH₃)-(吡咯啉-1-基)、NHC(O)NH(CH₂)₂OCH₃、NHC(O)CH₂-(氮雜環丁-1-基)、NHC(O)CH₂-(3,3-二甲基氮雜環丁-1-基)、NHC(O)O-(1-甲基六氫吡啶-4-基)、NHC(O)CH₂-(二甲基胺基)、NHC(O)CH₂-((1*R*,4*S*)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)、NHC(O)(CH₂)₂-(二甲基胺基)、NHC(O)CH₂CN、(甲基胺基)甲基、氮雜環丁-1-基甲基、CH₂NH-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)、(異丙基胺基)甲基、環丁基-NHCH(CH₃)₂、(甲基胺基)乙基、(CH₂)₂NH-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)、(CH₂)₂NH-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)、OCH₂-(氮雜環丁-2-基)、四氫-2*H*-哌喃

-4-基氧基、 OCH_2 -(吡啶-4-基)、 $\text{OC(O)N(CH}_3)_2$ 、 OC(O) -(嗎啶-4-基)、 CH_2NH -(吡啶-5-基)、 CH_2NH -(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)、 $\text{CH}_2\text{NH(CH}_2)_2\text{OH}$ 、 CH_2NH -環丙基、(3-甲氧基六氫吡啶-1-基)甲基、(乙基胺基)甲基、吡咯啶-1-基甲基、3-甲氧基氮雜環丁-1-基)甲基、吡咯啶-2-基、1-甲基吡咯啶-2-基、六氫吡啶-2-基、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 、 CH_2NH -(3-環丁-1-醇)、(1-吡咯啶-3-醇)甲基、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C(CH}_3)_2\text{OH}$ 、 CH_2NHCH_2 -(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)、 CH_2NHCH_2 -(噁唑-4-基)、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH(CH}_3)_2\text{NH(CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NHC(O)O(CH}_3)_2$ 、二氟甲氧基、氰基甲基、胺基甲基、(羥基)甲基、胺基、 CH_2 (3,3-二甲基氮雜環丁-1-基)、 CH_2NH -(3-甲氧基環丁基)、 CH_2NHCH_2 -(1-甲基環丙基)及嗎啶基。

【第 10 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{20} 獨立地選自甲基、三氟甲基、環丙基，其經以下基團取代：甲胺、氟、氯、羥基、甲氧基及乙氧基。

【第 11 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{20} 獨立地係甲氧基或氟。

【第 12 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^A 選自 2-氟-6-甲氧基苯基、1-[1-(3-氟-5-苯基)環丙基]甲胺、2,6-二氟苯基、2,6-二甲基苯基、2,4,6-三氟苯基、2-氯-6-氟苯基、1-羥基-3,5-二氟-苯-4-基、2-氟-6-甲基苯基、2-乙氧基-6-氟苯基、2-氯-6-甲氧基苯基及 2-氟-6-(三氟甲基)苯基。

【第 13 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^1 選自 4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基，其中每一 4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該等 N 及 S 視情況經氧

化；其中 5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該等 4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代。

【第 14 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy¹ 係噻唑基、異噻唑基、六氫吡嗪酮基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、六氫吡嗪基、苯基、吡唑基、吡啶基、咪唑基或嘧啶基；其各自視情況具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基。

【第 15 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy¹ 係噻唑基、異噻唑基、六氫吡嗪酮基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、六氫吡嗪基或苯基；其各自視情況具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基。

【第 16 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R¹⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、OR^{al}、SR^{al}、C(O)R^{bl}、C(O)NR^{cl}R^{dl}、C(O)OR^{al}、OC(O)R^{bl}、OC(O)NR^{cl}R^{dl}、NR^{cl}R^{dl}、NR^{cl}C(O)R^{bl}、NR^{cl}C(O)OR^{al}、NR^{cl}S(O)R^{bl}、NR^{cl}S(O)₂R^{bl}、NR^{cl}S(O)₂NR^{cl}R^{dl}、S(O)R^{bl}、S(O)NR^{cl}R^{dl}、S(O)₂R^{bl} 及 S(O)₂NR^{cl}R^{dl}；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹¹ 之取代基取代。

【第 17 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R¹⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、OR^{al}、SR^{al}、C(O)R^{bl}、C(O)NR^{cl}R^{dl}、C(O)OR^{al}、NR^{cl}R^{dl} 及 NR^{cl}C(O)R^{bl}；其中該

等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【第 18 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 及 $NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【第 19 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN 及 OR^{a1} ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【第 20 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 及 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代。

【第 21 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 及 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代。

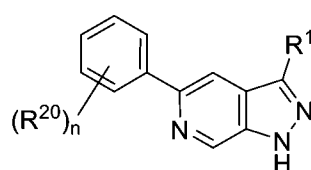
【第 22 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)OR^{a3}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代。

【第 23 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{10} 獨立地選自甲基、溴基、氟基、CN、乙基、甲氧基、4-嗎啉基、3-側氧基六氫吡嗪-1-基、4-甲基六氫吡嗪-1-基、4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基、4-乙基六氫吡嗪-1-基、3-側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡嗪-1-基、4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基、六氫吡嗪-1-基、4-異丙基六氫吡嗪-1-基、4-環丙基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基、4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基、4-溴-苯基、4-氟基苯基、4-吡啶基、甲基胺基羰基、異丙基胺基羰基、3-羥基吡咯啉-1-基、3-甲氧基六氫吡啶-1-基、1-甲基六氫吡啶-4-基、乙基甲基胺基、環丙基、乙基、2-氟基苯基、四氫-2*H*-哌喃-4-基、氮雜環丁-3-基、羥基乙基、4-甲氧基六氫吡啶-1-基、3-氟吡咯啉-1-基、4-甲基羰基六氫吡嗪-1-基及 4-羥基六氫吡啶-1-基、4-甲氧基羰基六氫吡嗪-1-基、胺基、2-羥基丙基胺基、(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基胺基及 3-氟基環戊基胺基。

【第 24 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{10} 獨立地選自甲基、溴基、氟基、CN、乙基、甲氧基、4-嗎啉

基、3-側氧基六氫吡嗪-1-基、4-甲基六氫吡嗪-1-基、4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基、4-乙基六氫吡嗪-1-基、3-側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡嗪-1-基、4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基、六氫吡嗪-1-基、4-異丙基六氫吡嗪-1-基、4-環丙基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基、4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基、4-溴-苯基、4-氰基苯基及 4-吡啶基。

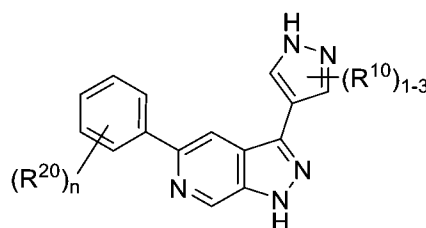
【第 25 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 IV：



(IV)

其中 n 係 1、2、3、或 4。

【第 26 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 Va1：



(Va1)

其中 n 係 1、2、3、或 4。

【第 27 項】 如申請專利範圍第 25 項或第 26 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 係 3。

【第 28 項】 如申請專利範圍第 25 項或第 26 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 係 2。

【第 29 項】 如申請專利範圍第 25 項或第 26 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{20} 獨立地係氟、甲基、三氟甲基、 CH_2NHCH_3 、 CH_2NH (異丙基)、 CH_2 -氮雜環丁基、 $CH_2NH(CH_2)CH_3$ 或 $CH(CH_3)(NHCH_3)$ 。

【第 30 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 Cy^1 ；

Cy^1 選自 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基，其中每一 4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該等 N 及 S 視情況經氧化；其中 5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該等 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^A 係視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代之 C_{6-10} 芳基；

R^2 為 H；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、6 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{al} 、 SR^{al} 、 $C(O)R^{bl}$ 、 $C(O)NR^{cl}R^{dl}$ 、 $C(O)OR^{al}$ 、 $OC(O)R^{bl}$ 、 $OC(O)NR^{cl}R^{dl}$ 、 $NR^{cl}R^{dl}$ 、 $NR^{cl}C(O)R^{bl}$ 、 $NR^{cl}C(O)OR^{al}$ 、 $NR^{cl}C(O)NR^{cl}R^{dl}$ 、 $C(=NR^{el})R^{bl}$ 、 $C(=NOR^{al})R^{bl}$ 、 $C(=NR^{el})NR^{cl}R^{dl}$ 、 $NR^{cl}C(=NR^{el})NR^{cl}R^{dl}$ 、 $NR^{cl}S(O)R^{bl}$ 、 $NR^{cl}S(O)_2R^{bl}$ 、 $NR^{cl}S(O)_2NR^{cl}R^{dl}$ 、 $S(O)R^{bl}$ 、 $S(O)NR^{cl}R^{dl}$ 、 $S(O)_2R^{bl}$ 及 $S(O)_2NR^{cl}R^{dl}$ ；其中該等 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10}

環烷基- C_{1-3} 伸烷基、6 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

或兩個 R^{10} 取代基與其所連接之碳原子一起形成螺 3 至 7 員雜環烷基環或螺 C_{3-6} 環烷基環；其中每一螺 3 至 7 員雜環烷基環具有至少一個成環碳原子及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中每一螺 3 至 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該等螺 3 至 7 員雜環烷基環及螺 C_{3-6} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、鹵基、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}

炔基、C₃₋₆環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基及4至7員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^g之取代基取代；

各R²⁰獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4至10員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基、5至10員雜芳基-C₁₋₃伸烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})R^{b2}、C(=NOR^{a2})R^{b2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}及S(O)₂NR^{c2}R^{d2}；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4至10員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及5至10員雜芳基-C₁₋₃伸烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R²¹之取代基取代；

或該Cy^A環上之兩個毗鄰R²⁰取代基與其所連接之原子一起形成稠合C₃₋₇環烷基環；其中該稠合C₃₋₇環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合C₃₋₇環烷基環視情況經1、2、3或4個獨立地選自R²¹之取代基取代；

各R²¹獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4至10員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基、5至10員雜芳基-C₁₋₃伸烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}及S(O)₂NR^{c4}R^{d4}；其中

該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5 至 10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

或兩個 R^{21} 取代基與其所連接之碳原子一起形成螺 C_{3-7} 環烷基環；其中該螺 C_{3-7} 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該螺 C_{3-7} 環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}S(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c1} 及 R^{d1} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b1} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、

C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹¹ 之取代基取代；

各 R^{e1} 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{a2}、R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b2} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

各 R^{e2} 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{a3}、R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C₁₋₆

烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、苯基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹²之取代基取代；

或連接至同一N原子之任一R^{c3}及R^{d3}與其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自R¹²之取代基取代之4、5、6或7員雜環烷基；

各R^{b3}獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₆環烷基、苯基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、苯基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R¹²之取代基取代；

各R^{a4}、R^{c4}及R^{d4}獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₆環烷基、苯基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、苯基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R²²之取代基取代；

或連接至同一N原子之任一R^{c4}及R^{d4}與其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自R²²之取代基取代之4、5、6或7員雜環烷基；

各R^{b4}獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₆環烷基、苯基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、苯基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R²²之取代基取代；

各R^{a5}、R^{c5}及R^{d5}獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^g之取代基取代；

各R^{b5}獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^g之取代基取代；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b6} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

各 R^g 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 伸烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、 H_2N - C_{1-3} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羧基、 C_{1-6} 烷氧基羧基、 C_{1-6} 烷基羧基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羧基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羧基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基羧基胺基。

【第 31 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 Cy^1 ；

Cy^1 選自 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基，其中每一 4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該等 N 及 S 視情況經氧化；其中 5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羧基；且其中該等 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、

C₆₋₁₀芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

Cy^A 係視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²⁰ 之取代基取代之 C₆₋₁₀ 芳基；

R² 為 H；

各 R¹⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1} 及 NR^{c1}C(O)OR^{a1}；其中該等 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹¹ 之取代基取代；

各 R¹¹ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3} 及 S(O)₂NR^{c3}R^{d3}；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹² 之取代基取代；

各 R¹² 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5} 及 S(O)₂NR^{c5}R^{d5}；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R²⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基

-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2} 及 NR^{c2}C(O)OR^{a2}；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

或該 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R²⁰ 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C₃₋₇ 環烷基環；其中該稠合 C₃₋₇ 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 C₃₋₇ 環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

各 R²¹ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4} 及 NR^{c4}C(O)OR^{a4}；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²² 之取代基取代；

各 R²² 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、鹵基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6} 及 NR^{c6}C(O)OR^{a6}；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 5 至 6 員雜芳基各自視情況經 1 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a1}、R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基及 C₃₋₁₀ 環烷基；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₃₋₁₀ 環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R¹¹ 之取代基取代；

各 R^{b1} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及 4 至 10 員雜環烷基；該等 C_{1-6} 烷基及 4 至 10 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b2} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{b3} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及苯基；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基及苯基；

各 R^{a5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{b5} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{b6} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；且

各 R^g 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 伸烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、 H_2N - C_{1-3} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基羰基胺基。

【第 32 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 Cy^1 ；

Cy^1 選自 4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基，其中每一 4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該等 N 及 S 視情況經氧化；

其中 5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該等 4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

Cy^A 係視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²⁰ 之取代基取代之 C₆₋₁₀ 芳基；

R² 為 H 各 R¹⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、OR^{a1}、C(O)NR^{c1}R^{d1} 及 NR^{c1}R^{d1}；其中該等 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹¹ 之取代基取代；

各 R¹¹ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、OR^{a3}、C(O)OR^{a3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、S(O)₂R^{b3} 及 S(O)₂NR^{c3}R^{d3}；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹² 之取代基取代；

各 R¹² 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基及 CN；

各 R²⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、OR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2} 及 NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

或該 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、 CN 、 OR^{a4} 、 $\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 $\text{NR}^{c4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b4}$ 及 $\text{NR}^{c4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a4}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、5 至 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、鹵基、 CN 、 OR^{6a} 、 $\text{NR}^{c6}\text{R}^{d6}$ 及 $\text{NR}^{c6}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b6}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 5 至 6 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及 4 至 10 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 4 至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b2} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{b3} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及苯基；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a6} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{b6} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；且

各 R^g 獨立地選自 C_{1-6} 烷基。

【第 33 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 Cy^1 ；

Cy^1 選自 4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基，其中每一 4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該等 N 及 S 視情況經氧化；其中 5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基之成環碳原子視情況由側氧基取代以形成羰基；且其中該等 4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^A 係視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代之 C_{6-10} 芳基；

R^2 係 H；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 及 $NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該等 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、鹵基、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)OR^{a3}$ 及 $S(O)_2R^{b3}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{12} 係 C_{1-6} 烷基、鹵基或 CN；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 及 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基及 4 至 10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

或該 Cy^A 環上之兩個毗鄰 R^{20} 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 C_{3-7} 環烷基環；且其中該稠合 C_{3-7} 環烷基環視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 係 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、鹵基、CN、 OR^{a4} 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 及 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、5 至 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、CN、 OR^{a6} 及 $NR^{c6}R^{d6}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基及 5 至 6 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 4 至 10 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基及 4 至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b2} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基及 5 至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{a3} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{b3} 係 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任一 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

各 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a6} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{c6} 及 R^{d6} 係 H；且

各 R^g獨立地選自 C₁₋₆烷基。

【第 34 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物選自

4-(5-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)噻唑-2-基)嗎啉；

5-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-3-甲基異噁唑；

5-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-2-甲基噻唑；

1-(4-溴苯基)-4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)六氫吡嗪-2-酮；

2-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲腈；

4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-基)苯甲腈；

5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(吡啶-4-基)六氫吡嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶；

1-[1-(3-氟-5-{3-[4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基}苯基)環丙基]甲胺；

5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶；

5-(2,6-二氟苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶；

5-(2,6-二甲基苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶；

3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-5-(2,4,6-三氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶；

5-(2-氯-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶；

3,5-二氟-4-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)苯酚；

5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶；

5-(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶；

5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶；

5-(2-氯-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4a-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶；及

5-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第 35 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物選自：

3,5-二氟-*N*-(2-甲氧基乙基)-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯甲醯胺，

(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)甲酮，

N-(2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)環丁烷甲醯胺，

N-(2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-苯基乙醯胺，

2,4-二氟-*N*-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯胺，

2,4-二氟-*N,N*-二甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯胺，

3,5-二氟-*N,N*-二甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯胺，

N-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(吡咯啉-1-基)乙醯胺，

N-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺，

2-環戊基-*N*-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺，

N-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(吡啶-3-基)乙醯胺，

2-(7-氮雜二環[2.2.1]庚-7-基)-*N*-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺，

N-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)乙醯胺，

N-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(吡咯啉-1-基)丙醯胺，

1-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-3-(2-甲氧基乙基)脲，

2-(氮雜環丁-1-基)-*N*-(3-(二氟甲氧基)-5-氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺，

N-(3-氯-5-氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(吡咯啉-1-基)乙醯胺，

N-(3-氟-5-甲氧基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(吡咯啉-1-基)乙醯胺，

2-(3,3-二甲基氮雜環丁-1-基)-*N*-(3-氟-5-甲氧基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺，

3-氟-5-甲氧基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基胺基甲酸 1-甲基六氫吡啶-4-基酯，

2-(氮雜環丁-1-基)-*N*-(2,3,5-三氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺，

N-(3-氯-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺，

2-((1*R*,4*S*)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)-*N*-(3-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺，

N-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-2-(吡咯啉-1-基)乙醯胺，

2-(二甲基胺基)-*N*-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺，

2-(7-氮雜二環[2.2.1]庚-7-基)-*N*-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺，

2-((1*R*,4*S*)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)-*N*-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺，

3-(二甲基胺基)-*N*-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)丙醯胺，

2-氰基-*N*-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺，

N-甲基-1-(2-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)甲胺，

N-甲基-1-(4-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)甲胺，

N-甲基-1-(3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲胺，

5-(3-(氮雜環丁-1-基甲基)-2-(三氟甲基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶，

N-(3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2-(三氟甲基)苯基)四氫-2*H*-吡喃-4-胺，

N-(3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-胺，

1-(4-氟-2-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

N-(4-氟-2-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)丙-2-胺，

5-(3-(氮雜環丁-1-基甲基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶，

3-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-異丙基環丁胺，

2-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基乙胺，

2-(2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基乙胺，

N-(2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯乙基)四氫-2*H*-呔喃-4-胺，

N-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯乙基)-1-異丙基氮雜環丁-3-胺，

2-氟-4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-甲基苯甲醯胺，

5-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-甲基吡啶醯胺，

4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺，

4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺，

1-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-異丙基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺，

1-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-甲基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺，

5-(4-(氮雜環丁-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶，

5-(2,6-二氟-4-(四氫-2*H*-呔喃-4-基氧基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶，

5-(2,6-二氟-4-(吡啶-4-基甲氧基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶，

二甲基胺基甲酸 3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基酯，

嗎啉-4-甲酸 3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基酯，

N-甲基-1-(3-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)甲胺，

N-甲基-1-(4-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-3-(三氟甲基)苯基)甲胺，

1-(5-(5-(2-氟-6-甲基-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-醇，

1-(3-氟-4-(3-(6-(3-甲氧基六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-5-甲基苯基)-*N*-甲基甲胺，

5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(6-(1-甲基六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶，

1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

N-乙基-6-(5-(2-氟-6-甲基-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-甲基吡啶-2-胺，

1-(3-氟-4-(3-(6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

1-(4-(3-(6-環丙基吡啶-3-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

1-(3-氟-4-(3-(6-嗎啉基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

1-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

N-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)丙-2-胺，

N-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)吡啶-2-胺，

N-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-胺，

2-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基胺基)乙醇，

1-(2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

N-(2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)丙-2-胺，

N-(2,4-二氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)環丙胺，

5-(2,6-二氟-3-((3-甲氧基六氫吡啶-1-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶，

1-(3-氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

1-(3-氟-4-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-5-(三氟甲基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

1-(4-(3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-3-氟-5-甲基苯基)-*N*-甲基甲胺，

1-(4-(3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-3-氟-5-甲基苯基)-*N*-甲基甲胺，

2-(4-(5-(2-氟-6-甲基-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-1-基)苯甲脒，

1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

1-(3,5-二氟-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基環丙胺，

1-(4-氟-2-甲氧基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

N-(4-氟-2-甲氧基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙胺，

2-(4-(5-(2,6-二氟-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-1-基)苯甲脒，

1-(4-(3-(1-(氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-3,5-二氟苯基)-*N*-甲基甲胺，

1-(3,5-二氟-4-(3-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

2-(4-(5-(2,6-二氟-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙醇，

1-(3,5-二氟-4-(3-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

1-(5-(5-(2,6-二氟-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-醇，

1-(3,5-二氟-4-(3-(5-(3-氟吡咯啉-1-基)吡啶-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

4-(5-(2-氟-6-甲基-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-甲基苯甲醯胺，

4-(5-(2-氟-6-甲基-4-(吡咯啉-2-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-甲基苯甲醯胺，

5-(2-氟-6-甲基-4-(吡咯啉-2-基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶，

5-(2-氟-6-甲基-4-(1-甲基吡咯啉-2-基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶，

5-(2-氟-6-甲基-4-(六氫吡啶-2-基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(鏡像異構物 1)，

5-(2-氟-6-甲基-4-(六氫吡啶-2-基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(鏡像異構物 2)，

N-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)乙胺，

N-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)環丙胺，

N-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)丙-2-胺，

2,2,2-三氟-*N*-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)乙胺，

2-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基胺基)乙醇，

3-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基胺基)環丁醇，

5-(4-(氮雜環丁-1-基甲基)-2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶，

1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基胺基)-2-甲基丙-2-醇，

5-(2-氟-4-((3-甲氧基氮雜環丁-1-基)甲基)-6-甲基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶，

N-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-1-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)甲胺，

N-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-1-(噁唑-4-基)甲胺，

2-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基胺基)乙腈，

1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-*N*-甲基乙胺，

1-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-*N*-甲基乙胺，

N-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)乙醯胺，

3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基
胺基甲酸甲酯，

1-(4-(6-(5-(2-(二氟甲氧基)-6-氟-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑并
[3,4-*c*]吡啶-3-基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-基)乙酮，

2-(3-氟-2-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯
基)乙腈，

(3-氟-2-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯
基)甲胺，

(3-氟-2-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯
基)甲醇，

4,6-二氟-*N*-甲基-5-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡
啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-胺，

4,6-二氟-*N*-甲基-5-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-
基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-胺，

6,8-二氟-*N*-甲基-7-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡
啶-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-2-胺，

6,8-二氟-*N*-甲基-7-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-
基)-1,2,3,4-四氫萘-2-胺，

4-(5-(1,3-二氟-5-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-
基)-*N*-甲基苯甲醯胺，

5,7-二氟-*N*-甲基-6-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-
基)-1,2,3,4-四氫萘-1-胺，

5,7-二氟-6-(3-(6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶
-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-胺，

4-(5-(4,6-二氟-3-(甲基胺基)-2,3-二氫-1*H*-茛-5-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-甲基苯甲醯胺，

5,7-二氟-*N*-甲基-6-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-胺，

5-氟-7-甲氧基-6-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-胺，

5-氟-7-甲氧基-6-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-胺，

5-(5-(2-氟-5-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*-甲基吡啶醯胺，

6-氟-*N*-甲基-5-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-胺，

6-氟-5-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-胺，

2-(3,5-二氟-4-(3-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)乙腈，

5,7-二氟-6-(3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-醇，

5,7-二氟-6-(3-(6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-醇，

1-(3,5-二氟-4-(3-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

1-(5-(5-(2,6-二氟-4-((甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-醇，

1-(3,5-二氟-4-(3-(5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

4-氟-*N*,6-二甲基-5-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-胺，

5-(3-((3,3-二甲基氮雜環丁-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶，

反式-*N*-(4-氟-2-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-3-甲氧基環丁胺，

N-(4-氟-2-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-3,3-二甲基環丁胺，

N-(4-氟-2-甲基-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苄基)-1-(1-甲基環丙基)甲胺，

1-(4-氟-3-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-2-(三氟甲基)苯基)-*N*-甲基甲胺，

5-(2-氟-4-(吡咯啶-2-基)-6-(三氟甲基)苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶，

1-(4-(3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)-3-氟-5-甲基苯基)-*N*-甲基乙胺，

3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)-5-(2-氟-6-甲基-4-(六氫吡啶-2-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶，

3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-5-(2-氟-6-甲基-4-(六氫吡啶-2-基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶，

3-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯基)嗎啉，

1-(3-(二氟甲基)-5-氟-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)-N-甲基甲胺，

N-(4-氟-2-甲基-3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苄基)乙胺，

N-(3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-2-(三氟甲基)苄基)乙胺，

6-氟-N-甲基-5-(3-(6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-胺，及

6-氟-5-(3-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-胺，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第 36 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為 5-(3-(氮雜環丁-1-基甲基)-6-氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

【第 37 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為 N-(4-氟-2-甲基-3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苄基)丙-2-胺。

【第 38 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為 5-(4-(氮雜環丁-1-基甲基)-2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

【第 39 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為 N-(3-氟-5-甲基-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苄基)丙-2-胺。

- 【第 40 項】 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 39 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。
- 【第 41 項】 一種如申請專利範圍第 1 項至第 39 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備抑制 HPK1 活性之藥劑。
- 【第 42 項】 一種如申請專利範圍第 1 項至第 39 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備用於治療與 HPK1 相互作用之抑制相關之疾病或病症的藥劑。
- 【第 43 項】 一種如申請專利範圍第 1 項至第 39 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備用於治療患者之癌症之藥劑。
- 【第 44 項】 如申請專利範圍第 43 項之用途，其中該癌症選自乳癌、結腸直腸癌、肺癌、卵巢癌及胰臟癌。