



(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 I839524 B

(45) 公告日：中華民國 113 (2024) 年 04 月 21 日

(21) 申請案號：109117600

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 27 日

(51) Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2019/05/28 印度

201911021098

(71) 申請人：印度商人類製藥有限公司 (印度) MANKIND PHARMA LTD. (IN)

印度

(72) 發明人：拉伊 桑托什庫馬爾 RAI, SANTOSH KUMAR (IN)；班加爾 馬哈德夫 BANDGAR, MAHADEV (IN)；阿里 薩濟德 ALI, SAZID (IN)；拉伊 海麥淑 RAI, HIMANSHU (IN)；剛加羅 阿莫潘杜讓 GUNJAL, AMOL PANDURANG (IN)；帕蒂爾 拉凱什伊什沃 PATIL, RAKESH ISWAR (IN)；巴普拉姆 斯里尼瓦薩·雷迪 BAPURAM, SRINIVASA REDDY (IN)；庫馬爾 阿尼爾 KUMAR, ANIL (IN)

(74) 代理人：李彥慶；林宗武

(56) 參考文獻：

CN 104140426A

CN 105837572A

IN 237DE2014A

US 2018/0289680A1

WO 2010/036316A1

WO 2018/035080A1

網路文獻 Song X, et al. "Imidazopyridines as selective CYP3A4 inhibitors" Bioorg Med Chem Lett 2012;22(4):1611-1614

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：1 共 271 頁

(54) 名稱

抑制 JAK 激酶 1 的新型化合物

(57) 摘要

本發明的目的是提供一種作為選擇性 JAK1 抑制劑的化合物、抑制劑的製備方法、包含化合物的組成物以及化合物的用途。

An object of the invention is to provide compounds as selective JAK1 inhibitor, a process for preparation of the inhibitors, a composition containing the compounds and utility of the compounds.



I839524

【發明摘要】

【中文發明名稱】 抑制JAK激酶1的新型化合物

【英文發明名稱】 NOVEL COMPOUNDS FOR INHIBITION OF JANUS KINASE 1

【中文】

本發明的目的是提供一種作為選擇性 JAK1 抑制劑的化合物、抑制劑的製備方法、包含化合物的組成物以及化合物的用途。

【英文】

An object of the invention is to provide compounds as selective JAK1 inhibitor, a process for preparation of the inhibitors, a composition containing the compounds and utility of the compounds.

【指定代表圖】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 抑制JAK激酶1的新型化合物

【英文發明名稱】 NOVEL COMPOUNDS FOR INHIBITION OF JANUS KINASE 1

【技術領域】

【0001】 本發明關於JAK激酶1的抑制劑、本發明化合物的合成方法、包含化合物的組成物以及化合物在抑制JAK激酶1中的用途。

【先前技術】

【0002】 細胞介素是幾種生物學途徑的關鍵主導因素，如果途徑中出現任何調節異常，則應進行抗細胞介素的治療。I型和II型細胞介素受體的訊號傳遞途徑，包括了50多種細胞介素、介白素、干擾素、集落刺激因子及激素所組成的受體家族。像其他受體超家族一樣，I型和II型細胞介素受體與它們的細胞內訊號傳遞方式相關：都包括了JAK激酶（Janus Kinases）。JAK激酶是與許多細胞介素受體的胞內域相連的胞內酪胺酸激酶。JAK異型體分為四種：JAK1、JAK2、JAK3及TYK2（Tyrosine Kinase 2）。JAK1、JAK2、JAK3及酪胺酸激酶2（TYK2）直接與I/II型細胞介素受體的胞內域結合，而不與其他類型的細胞介素受體結合。不同的細胞介素受體家族利用特定的JAK異型體進行訊號傳遞。當細胞介素與其同源受體結合時，JAK的磷酸化會導致其他細胞內分子的磷酸化，最終導致基因轉錄。JAK依賴性細胞介素是免疫病理學的主要貢獻者，並且用生物製劑阻斷此類細胞介素於免疫介導的疾病、癌症和其他幾種主要疾病和病症中有益。

【0003】 具體而言，存在幾種JAK激酶抑制劑。它們阻斷多種JAK，因此抑制了多種細胞介素的作用，幾種泛JAK抑制劑目前仍繼續開發中。JAK異型

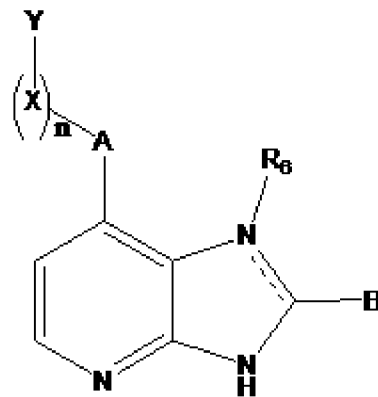
第 1 頁，共 245 頁(發明說明書)

體在功能上有所不同，因此，本領域中需要可以減少一般JAK抑制劑給藥帶來的不良影響的異型體特異性抑制劑。JAK1在I型和II型干擾素訊號傳遞中扮演關鍵角色，並從白介素2，白介素4，gp130和II類受體家族中引發訊號。如此，JAK1的小分子抑制作用可能會介入涉及腫瘤、炎症及自身免疫性疾病的訊號傳遞途徑。然而，為了使副作用（尤其是那些由JAK2抑制引起的副作用）最小化，原則上選擇性抑制劑的產生可以保持療效並提高安全性。

【發明內容】

【0004】本發明的目的是提供一種作為選擇性JAK1抑制劑的化合物、抑制劑的製備方法、包含化合物的組成物以及化合物的用途。

【0005】本發明提供一種如式I的作為JAK1的選擇性抑制劑的1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮及其可藥用鹽和異構物：



式I

其中，

A是包含1至3個雜原子的5元或6元碳環或雜環，其任選地被CH₃、F或Cl取代，所述雜原子選自包括O、N、S的群組；

B為H或烷氧基或O、-CO-、任選地經取代的3至8個碳環、3至8元雜環，其包含1至3個選自包括O、N、S的群組的雜原子；

X獨立地為H、(CH₂)_n、-CO-、OCO、COO、CO(CH₂)_n、(NH₂)_n、(CH₂)_n(NH₂)_n、(CH₂)_n(NH₂)_nCN、CONH、CONR₁R₂、CO(NH₂)_n、(CH₂)_nCO(NH₂)_n、CO(NH₂)_n(CH₂)CF₃、SO₂(CH₂)_n、NH(CH₂)_nCN、未取代或經取代的3至8元碳環或雜環，其包含1至3個選自包括O、N、S及SO₂的群組的雜原子，碳環或雜環上的取代基可選自鹵素、烷氧基、CHMe、-CH(CF₃)、-C(CF₃)(OH)、C(CF₃)(OMe)、-CH(CN)、CHOH、CH(R₅)；

Y可能不存在或可能選自H、R₁、R₂、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、CN、-CO-、COR₁、(CH₂)_n、-(CH₂)_nCN-、CH₂CF₃、COOH、OR₁、NR₁R₂、-COOR₁、-CON(R₁)₂、-SO₂(CH₂)_n、-SO₂N(R₁)₂、-OCOR₁、CONHCH(CH₃)-CF₃、CH₂CN、CH₂SO₂CH₃-NR₁COR₁、-CONH、CONR₁R₂、-CO(NH₂)_n(CH₂)_nSO₂、-CONH(CH₂)_nOH、CONH(CH₂)_nSO₂R₁R₂、-CONH-(CH₂)_nCF₃、-CONH(CH₂)_nCF₃、-NHCONH(CH₂)_nCF₃、NHCONHR₁、-NHCOR₁R₂、NR₁CONR₁R₂、(NH₂)_n、-NH₂CH₂、NH₂CH₂CF₃、-CH(CF₃)-(CH)_n-CO-N-R₁R₂、CH(CF₃)-(CH)_n-SO₂、(CH)_n、CH(OH)(CF₃)(雜環)R₁、任選地經取代的3至8元碳環，或3至8元飽和、單、稠合或橋接的雜環，其包含1至3個選自包括O、N、S及SO₂的群組的雜原子、任選地經取代的3至8元雜環，其包含1至3個選自包括O、N、S及SO₂的群組的雜原子，其中取代可以在環的任何位置獨立地為R₁和R₂；C₁₋₆烷基-芳基、芳基-C₁₋₆烷基；R₁和R₂獨立選自H、鹵素、CN、CF₃、羥基、胺基、SO₂、C₁-C₆烷基、SO₂-C₃-C₈-環烷基、CH₂CN、CH₂CF₃、未取代或經取代的C₁-C₆直鏈或支鏈烷基，其中取代基選自鹵素、OH、CN、C₁-C₆烷氧基；任選地經取代的NH₂、C₁-C₆烷基磺醯基、任選地經取代的CONH₂、未取代或經取代的C₃-C₈碳環

或3-8元雜環，其具有1-3個選自O、N、S及SO₂的雜原子；C₁-C₆直鏈或支鏈的烯基、C₁-C₆直鏈或支鏈的炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷基羰基、C(O)-C₃-C₈-環烷基、雜烷基、任選地經取代的CONH₂、C₃-C₈環烷基、C₃-C₈環烯基、C₃-C₈雜環烷基、C₃-C₈雜環烯基、碳環基、芳基及雜芳基、-CH(CF₃)-(CH)_n-CO-N-R₃R₄、-CH(CF₃)-(CH)_n-SO₂-NR₃R₄、CH(CF₃)-(CH)_n-NR₃R₄、CH(CF₃)-NR₃R₄、CH(CF₃)-(CH)_n-SO₂-CHR₃R₄，其中環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、碳環基、芳基及雜芳基被任選地取代；

R₃和R₄為H，獨立地為CH₃、C₃-C₈環烷基；

R₅是未取代或經取代的3-8元碳環或雜環，其包含1至3個選自包括O、N、S、SO₂的群組的雜原子；

R₆獨立地為H、C₁-C₆的直鏈或支鏈烷基、鹵素；

X可以在任何原子上與Y連接，以形成化學上可行的鍵；

n為0至3。

【0006】本發明還提供一種製備本發明化合物的方法、包含本發明化合物的組成物及本發明化合物作為選擇性JAK1抑制劑的用途。

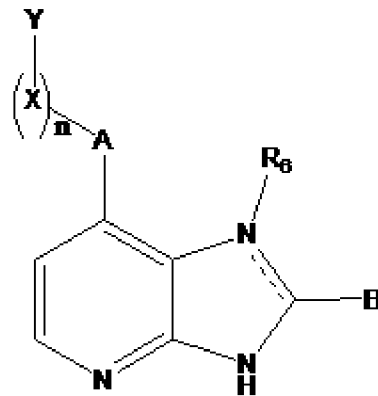
【圖式簡單說明】

【0007】圖1描述了在IMQ誘導的牛皮癬小鼠模型中實施例1133和1215的累積牛皮癬分數及體重。圖1a為牛皮癬分數。數據顯示為平均值±標準差（n=8）。*與載體對照組相比有顯著差異。#與空白對照組相比有顯著差異。Two-way ANOVA，然後進行Bonferroni Test。**P < 0.01以及###/***P < 0.001。圖1b為體重相關。數據顯示為平均值±標準差（n=8）。#與空白對

照組相比有顯著差異。Two-way ANOVA，然後進行Bonferroni Test。#P < 0.05。

【實施方式】

【0008】本發明提供一種如式I的作為JAK1的選擇性抑制劑的1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮及其可藥用鹽和異構物：



式I

其中，

A是包含1至3個雜原子的5元或6元碳環或雜環，其任選地被CH₃、F或Cl取代，所述雜原子選自包括O、N、S的群組；

B為H或烷氧基或O、-CO-、任選地經取代的3至8個碳環、3至8元雜環，其包含1至3個選自包括O、N、S的群組的雜原子；

X獨立地為H、(CH₂)_n、-CO-、OCO、COO、CO(CH₂)_n、(NH₂)_n、(CH₂)_n(NH₂)_n、(CH₂)_n(NH₂)_nCN、CONH、CONR₁R₂、CO(NH₂)_n、(CH₂)_nCO(NH₂)_n、CO(NH₂)_n(CH₂)CF₃、SO₂(CH₂)_n、NH(CH₂)_nCN、未取代或經取代的3至8元碳環或雜環，其包含1至3個選自包括O、N、S及SO₂的群組的雜原子，碳環或雜環上的取代基可選自鹵素、烷氧基、CHMe、-CH(CF₃)、-C(CF₃)(OH)、C(CF₃)(OMe)、-CH(CN)、CHOH、CH(R₅)；

Y可能不存在或可能選自H、R₁、R₂、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、CN、-CO-、COR₁、(CH₂)_n、-(CH₂)_nCN-、CH₂CF₃、COOH、OR₁、NR₁R₂、-COOR₁、-CON(R₁)₂、-SO₂(CH₂)_n、-SO₂N(R₁)₂、-OCOR₁、CONHCH(CH₃)-CF₃、CH₂CN、CH₂SO₂CH₃-NR₁COR₁、-CONH、CONR₁R₂、-CO(NH₂)_n(CH₂)_nSO₂、-CONH(CH₂)_nOH、CONH(CH₂)_nSO₂R₁R₂、-CONH-(CH₂)_nCF₃、-CONH(CH₂)_nCF₃、-NHCONH(CH₂)_nCF₃、NHCONHR₁、-NHCOR₁R₂、NR₁CONR₁R₂、(NH₂)_n、-NH₂CH₂、NH₂CH₂CF₃、-CH(CF₃)-(CH)_n-CO-N-R₁R₂、CH(CF₃)-(CH)_n-SO₂、(CH)_n、CH(OH)(CF₃)(雜環)R₁、任選地經取代的3至8元碳環，或3至8元飽和、單、稠合或橋接的雜環，其包含1至3個選自包括O、N、S及SO₂的群組的雜原子、任選地經取代的3至8元雜環，其包含1至3個選自包括O、N、S及SO₂的群組的雜原子，其中取代可以在環的任何位置獨立地為R₁和R₂；C₁₋₆烷基-芳基、芳基-C₁₋₆烷基；R₁和R₂獨立選自H、鹵素、CN、CF₃、羥基、胺基、SO₂、SO₂-C₁-C₆烷基、SO₂-C₃-C₈-環烷基、CH₂CN、CH₂CF₃、未取代或經取代的C₁-C₆直鏈或支鏈烷基，其中取代基選自鹵素、OH、CN、C₁-C₆烷氧基；任選地經取代的NH₂、C₁-C₆烷基磺醯基、任選地經取代的CONH₂、未取代或經取代的C₃-C₈碳環或3-8元雜環，其具有1-3個選自O、N、S及SO₂的雜原子；C₁-C₆直鏈或支鏈的烯基、C₁-C₆直鏈或支鏈的炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷基羰基、C(O)-C₃-C₈-環烷基、雜烷基、任選地經取代的CONH₂、C₃-C₈環烷基、C₃-C₈環烯基、C₃-C₈雜環烷基、C₃-C₈雜環烯基、碳環基、芳基及雜芳基、-CH(CF₃)-(CH)_n-CO-N-R₃R₄、-CH(CF₃)-(CH)_n-SO₂-NR₃R₄、CH(CF₃)-(CH)_n-NR₃R₄、CH(CF₃)-NR₃R₄、CH(CF₃)-(CH)_n-SO₂-CHR₃R₄，其中環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、碳環基、芳基及雜芳基被任選地取代；

R₃和R₄為H，獨立地為CH₃、C₃-C₈環烷基；

R₅是未取代或經取代的3-8元碳環或雜環，其包含1至3個選自包括O、N、S、SO₂的群組的雜原子；

R₆獨立地為H、C₁-C₆的直鏈或支鏈烷基、鹵素；

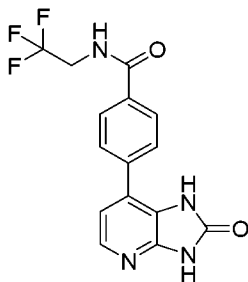
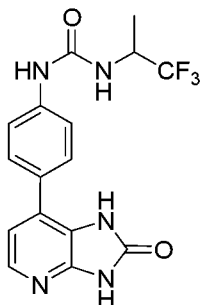
X可以在任何原子上與Y連接，以形成化學上可行的鍵；

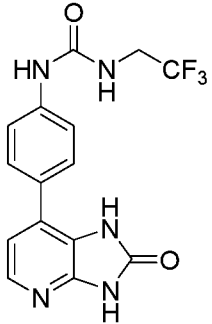
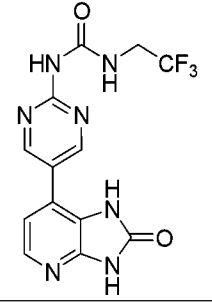
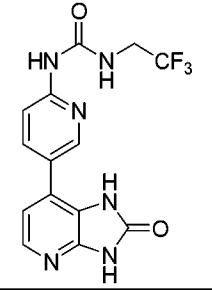
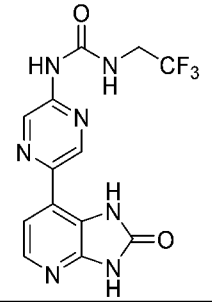
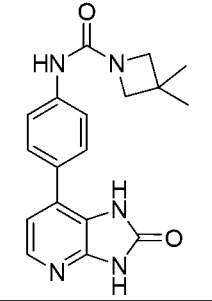
n為0至3。

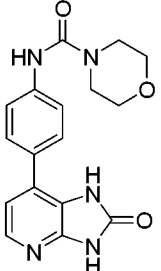
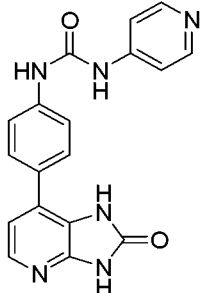
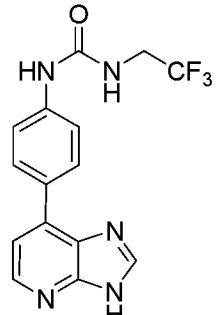
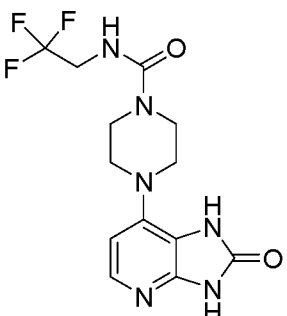
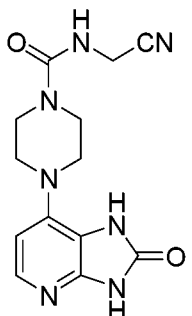
【0009】本案說明書中揭露的化合物及其藥學上可接受的鹽可以單一立體異構物、外消旋體以及鏡像異構物和非鏡像異構物的混合物形式存在。本案說明書中揭露的化合物也可以幾何異構物的形式存在。所有這些單一的立體異構物、外消旋體及其混合物，以及幾何異構物都包括在本案說明書中揭露的化合物的範圍內。

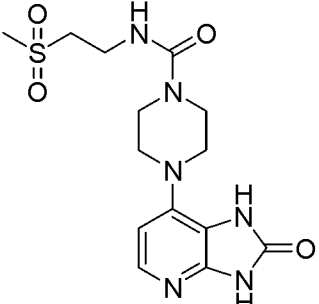
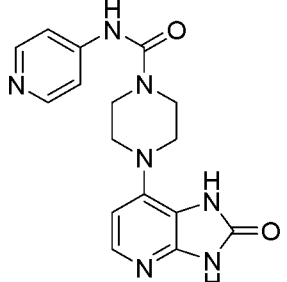
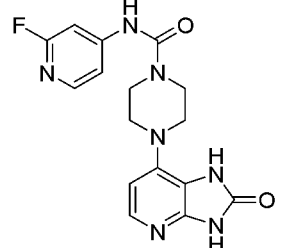
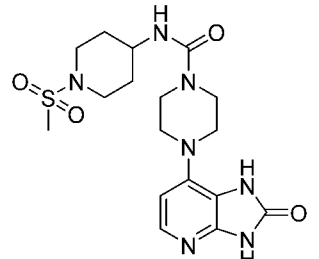
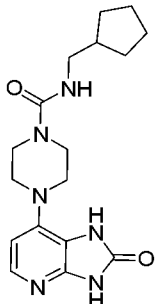
【0010】式I的本發明示例性化合物在下表1中示出。

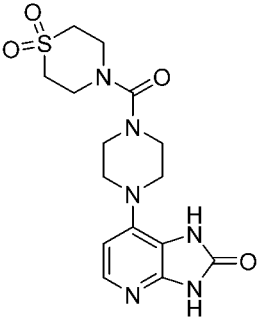
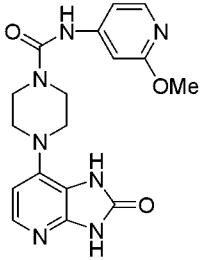
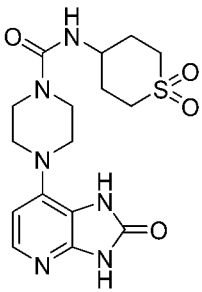
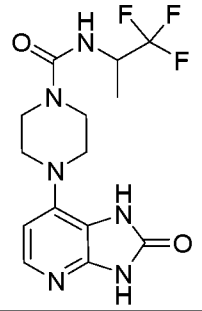
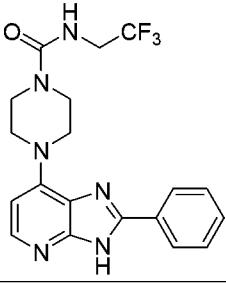
表1：本發明的示例性化合物

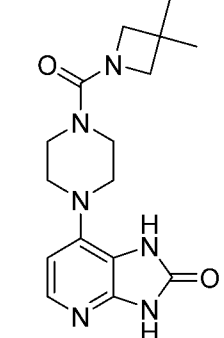
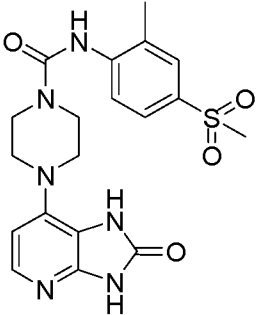
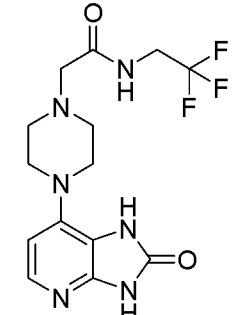
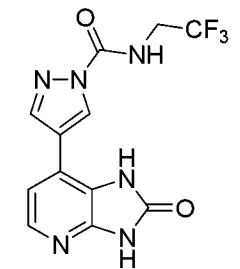
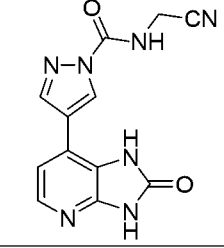
S. No	結構	IUPAC 名稱
1001.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺
1002.		1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-3-(4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)脲

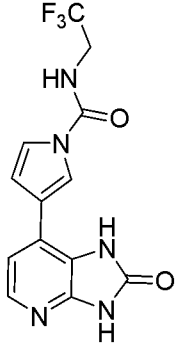
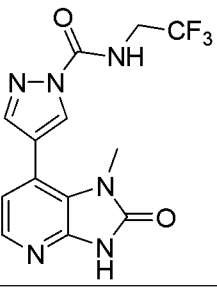
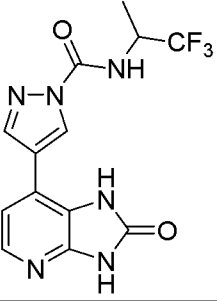
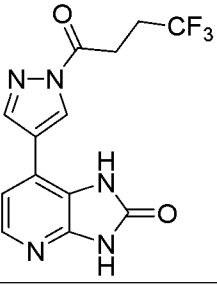
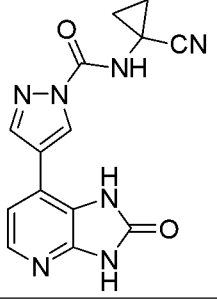
1003.		1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)脲
1004.		1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(5-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)咪啞-2-基)脲
1005.		1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(5-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)吡啞-2-基)脲
1006.		1-(5-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)吡[口井]-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲
1007.		N-(4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)-3,3-二甲基四氫氮啞-1-羧醯胺

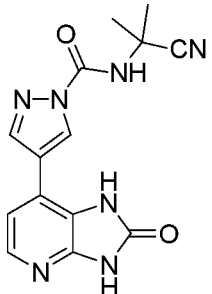
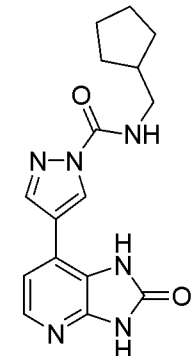
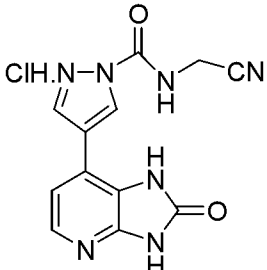
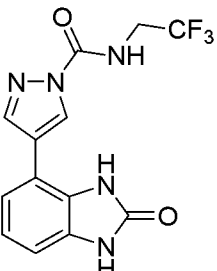
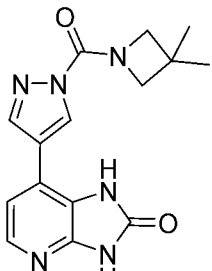
1008.		N-(4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)嗎啉-4-羧醯胺
1009.		1-(4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲
1010.		1-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲
1011.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-羧醯胺
1012.		N-(氰基甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-羧醯胺

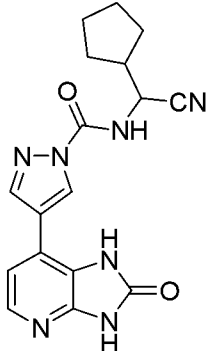
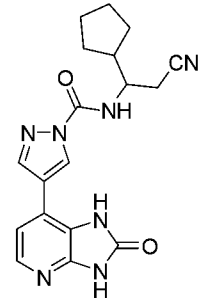
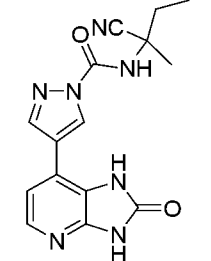
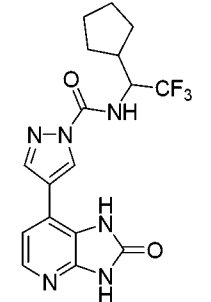
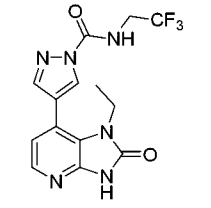
1013.		4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2-(甲基磺醯基)乙基)哌[口井]-1-羧醯胺
1014.		4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(吡啶-4-基)哌[口井]-1-羧醯胺
1015.		N-(2-氟吡啶-4-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-羧醯胺
1016.		N-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-羧醯胺
1017.		N-(環戊基甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-羧醯胺

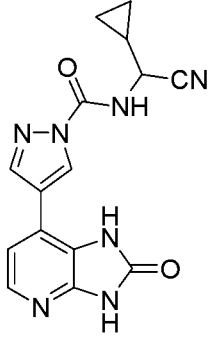
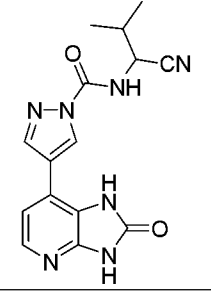
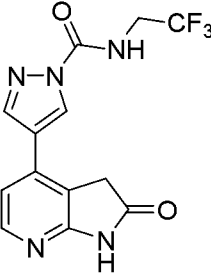
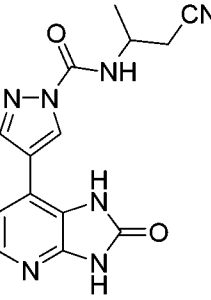
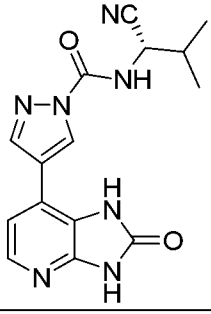
1018.		7-(4-(1,1-二氧化硫嗎啉-4-羰基)哌[口井]-1-基)-1,3-二氫-2H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-酮
1019.		4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2-甲氧吡啶-4-基)哌[口井]-1-羧醯胺
1020.		N-(1,1-二氧化四氫-2H-硫哌喃-4-基)-4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-羧醯胺
1021.		N-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-羧醯胺
1022.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-苯基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-羧醯胺

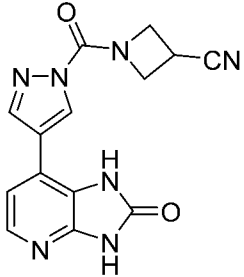
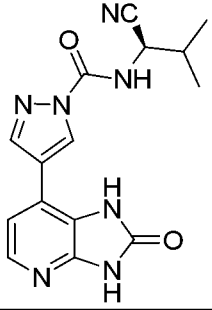
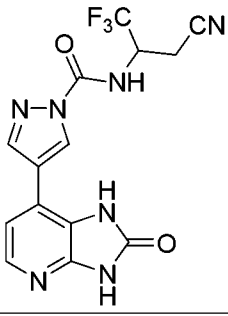
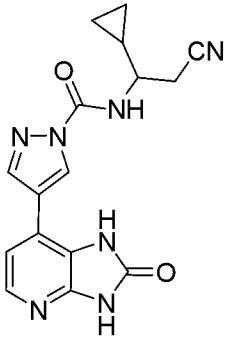
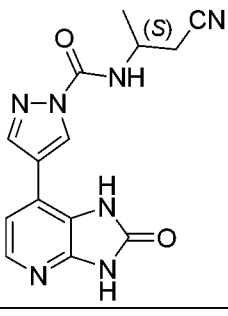
1023.		7-(4-(3,3-二甲基四氫氮啞-1-羰基)哌[口井]-1-基)-1,3-二氫-2H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-酮
1024.		4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2-甲基-4-(甲基磺醯基)苯基)哌[口井]-1-羧醯胺
1025.		N-(2,2,2-三氟乙基)-2-(4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-基)乙醯胺
1026.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1027.		N-(氰基甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺

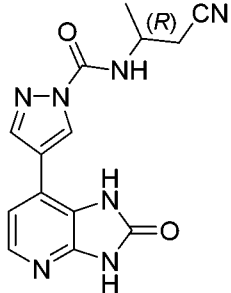
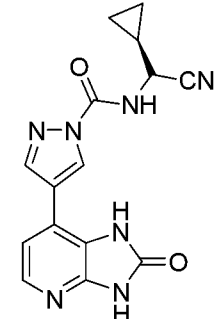
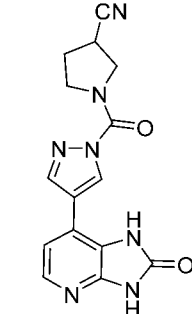
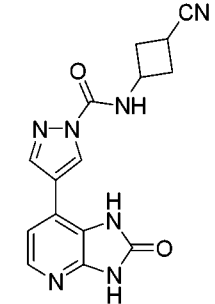
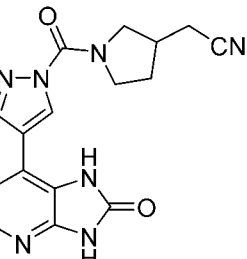
1028.		N-(2,2,2-三氟乙基)-3-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1029.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-1-甲基-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1030.		N-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1031.		7-(1-(4,4,4-三氟丁醯基)-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2(3H)-醯
1032.		N-(1-氰基環丙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺

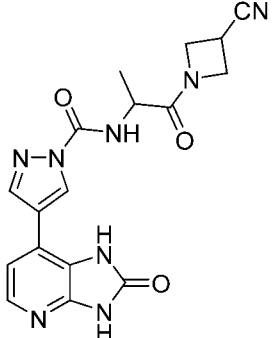
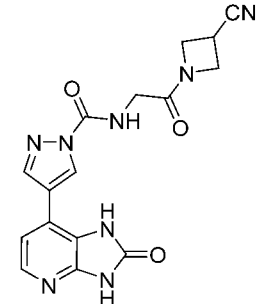
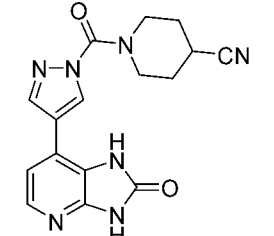
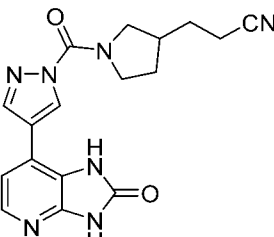
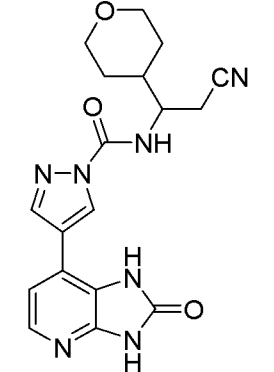
1033.		N-(2-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1034.		N-(環戊基甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1035.		N-(氰基甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺 氯化氫
1036.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-苯並[d]咪唑 1-4-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1037.		7-(1-(3,3-二甲基四氫氮唉-1-羰基)-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-酮

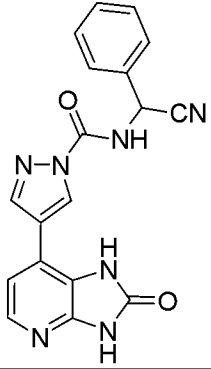
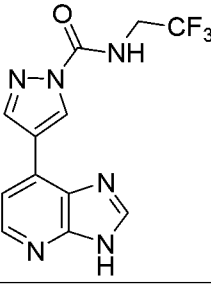
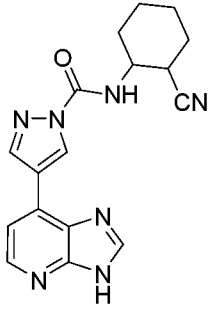
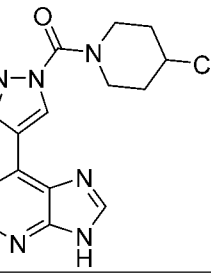
1038.		N-(氰基(環戊基)甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1039.		N-(2-氰基-1-環戊基乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1040.		N-(2-氰基丁-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1041.		N-(1-環戊基-2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1042.		4-(1-乙基-2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-羧醯胺

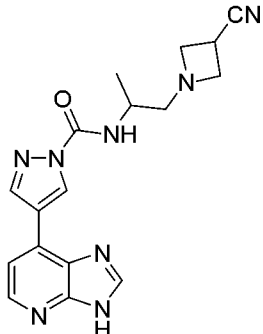
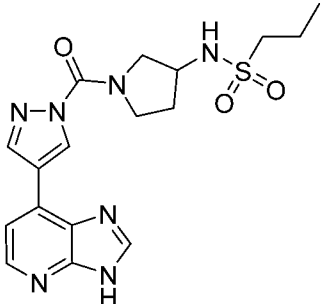
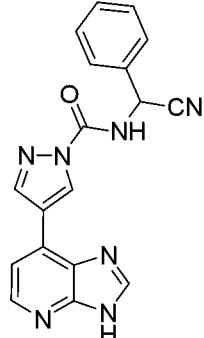
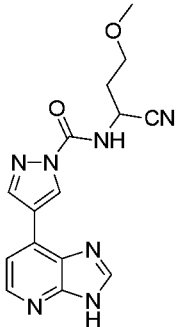
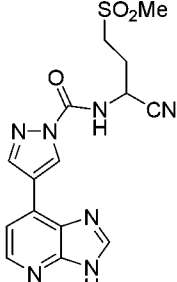
1043.		N-(氰基(環丙基)甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1044.		N-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1045.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-pyrrolo[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1046.		N-(1-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1047.		N-((S)-1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺

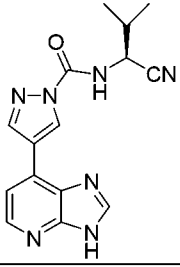
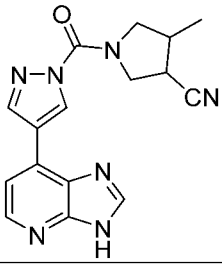
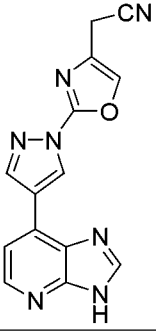
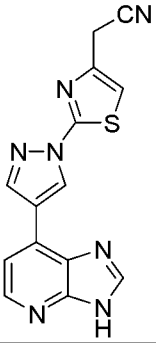
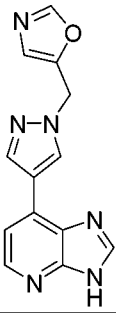
1048.		1-(4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)四氫氮唑-3-甲腈
1049.		N-((R)-1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1050.		N-(3-氰基-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1051.		N-(2-氰基-1-環丙基乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1052.		N-(1-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺

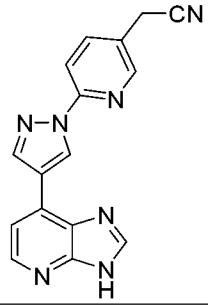
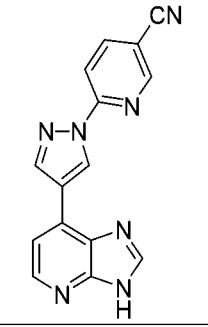
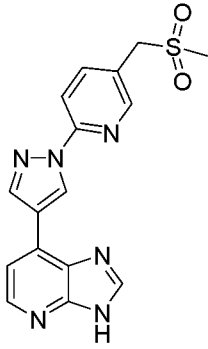
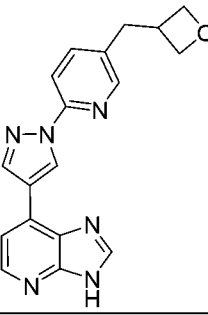
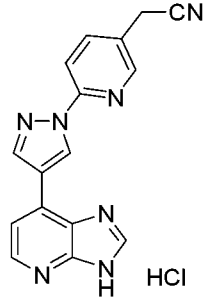
1053.		N-(1-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1054.		N-((R)-氰基(環丙基)甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1055.		1-(4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯啉-3-甲腈
1056.		N-(3-氰基環丁基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1057.		2-(1-(4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯啉-3-基)乙腈

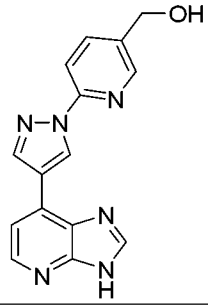
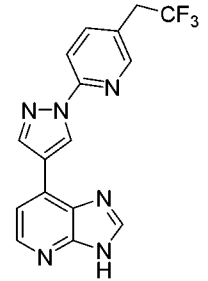
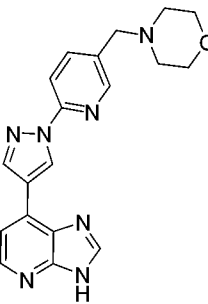
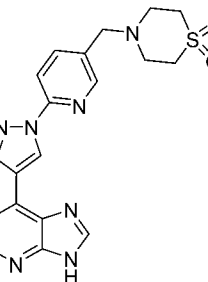
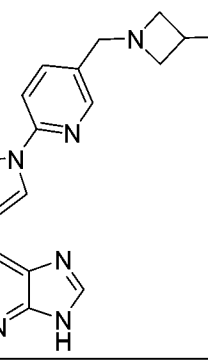
1058.		N-(1-(3-氰基四氫氮唑-1-基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1059.		N-(2-(3-氰基四氫氮唑-1-基)-2-氧代乙基)-4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1060.		N-(2-(3-氰基四氫氮唑-1-基)-2-氧代乙基)-4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1061.		3-(1-(4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧基)吡咯啶-3-基)丙腈
1062.		N-(2-氰基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺

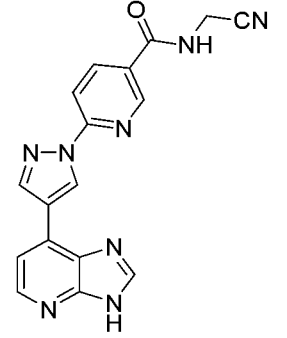
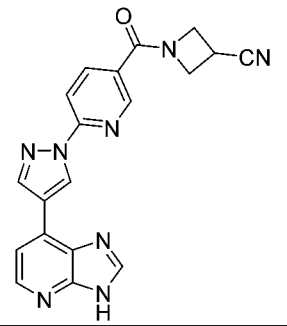
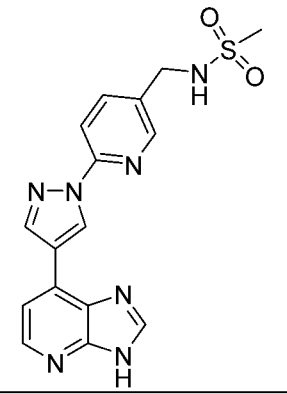
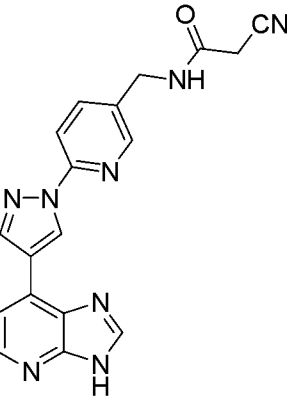
1063.		N-(氰基(苯基)甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1064.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1065.		N-(2-氰基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1066.		N-(2-氰基環己基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1067.		1-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)哌啶-4-甲腈

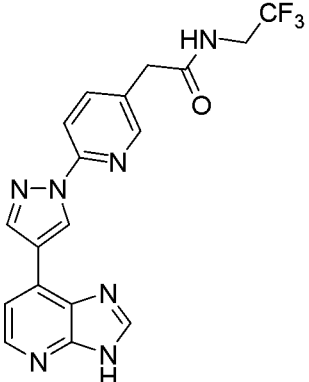
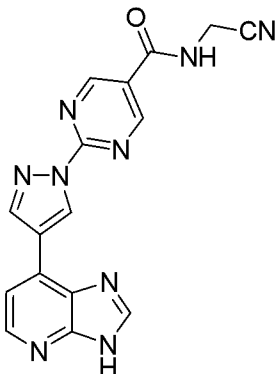
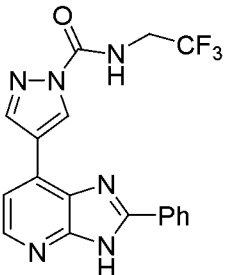
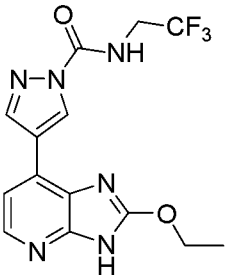
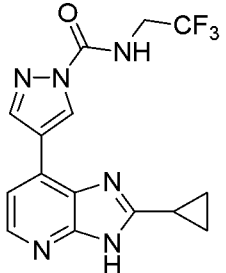
1068.		N-(1-(3-氰基四氫氮唉-1-基)丙烷-2-基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺
1069.		N-(1-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羰基)吡咯啶-3-基)丙烷-1-磺醯胺
1070.		N-(氰基(苯基)甲基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺
1071.		N-(1-氰基-3-甲氧丙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺
1072.		N-(1-氰基-3-(甲基磺醯基)丙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺

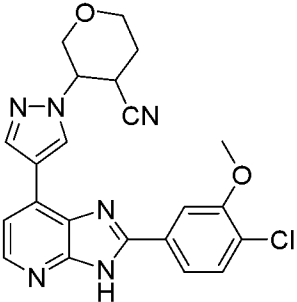
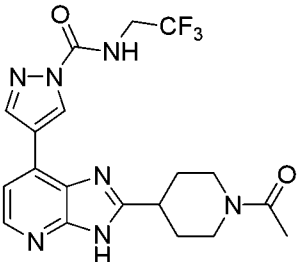
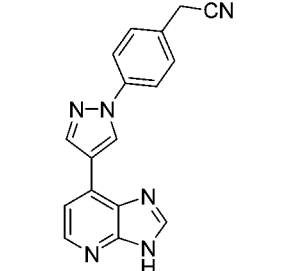
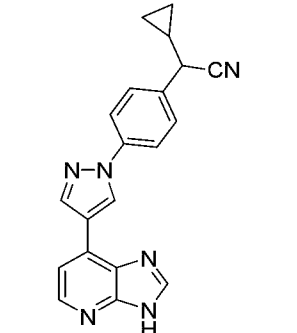
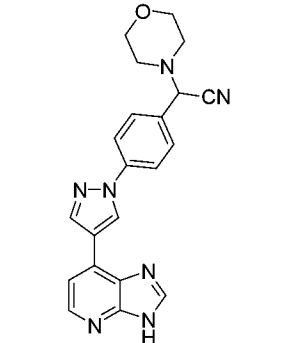
1073.		N-((S)-1-氰基-2-甲基丙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1074.		1-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)-4-甲基吡咯啉-3-甲腈
1075.		2-(2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-基)乙腈
1076.		2-(2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-基)乙腈
1077.		7-(1-((噁唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

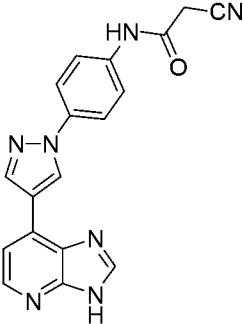
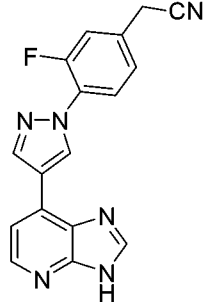
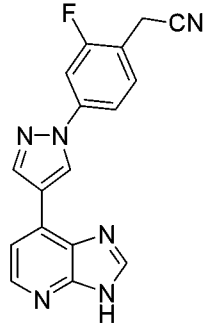
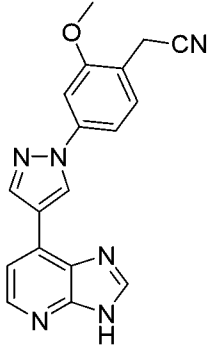
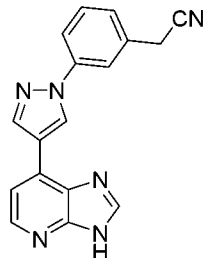
1078.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈
1079.		6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈
1080.		7-(1-(5-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1081.		7-(1-(5-((氧環丁-3-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1082.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈氯化氫

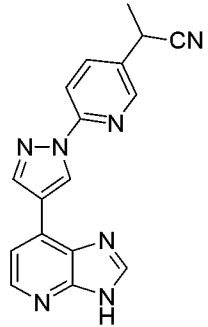
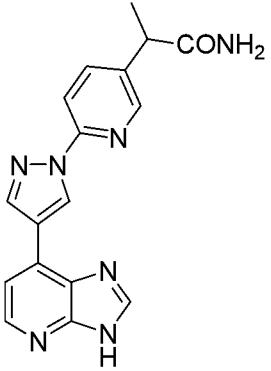
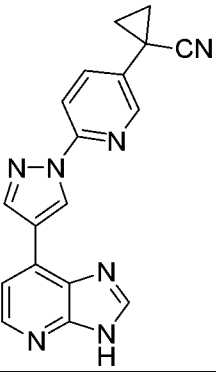
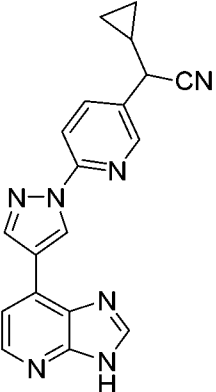
1083.		(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲醇
1084.		7-(1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1085.		7-(1-(5-(嗎啉代甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1086.		4-(((6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)硫代嗎啉 1,1-二氧化碳
1087.		1-(((6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)四氫氮唉-3-甲腈

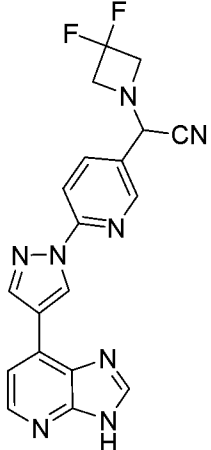
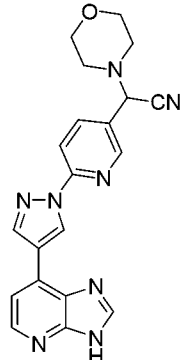
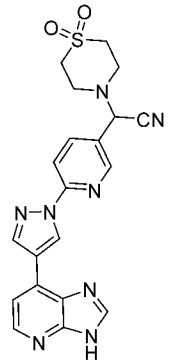
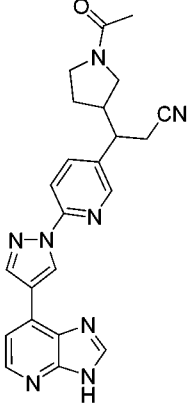
1088.		<p>6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(氰基甲基)吡啶-3-羧醯胺</p>
1089.		<p>N-((6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)甲烷磺醯胺</p>
1090.		<p>N-((6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)甲烷磺醯胺</p>
1091.		<p>N-((6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2-氰基乙醯胺</p>

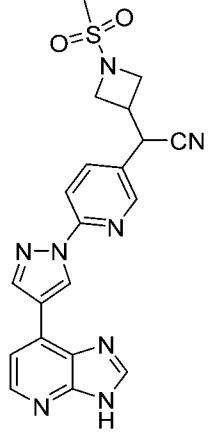
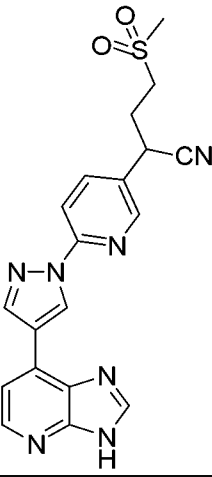
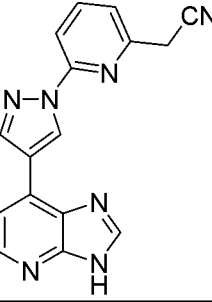
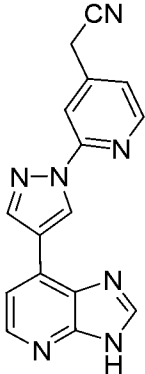
1092.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺
1093.		2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(氰基甲基)嘧啶-5-羧醯胺
1094.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-苯基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1095.		4-(2-乙氧基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1096.		4-(2-環丙基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-羧醯胺

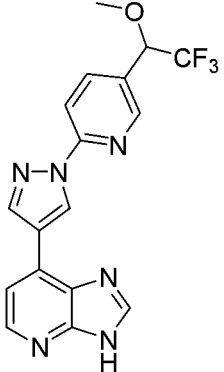
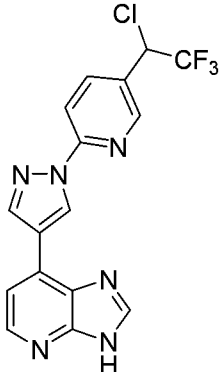
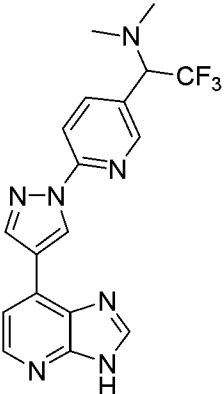
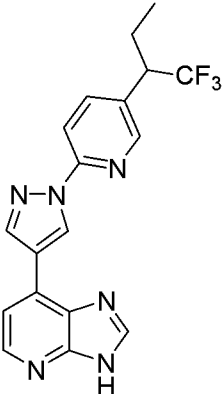
1097.		3-(4-(2-(4-氯-3-甲氧苯基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-四氫-2H-哌喃-4-甲腈
1098.		4-(2-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-羧醯胺
1099.		2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙腈
1100.		2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2-環丙基乙腈
1101.		2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2-嗎啉代乙腈

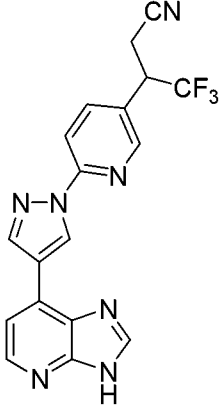
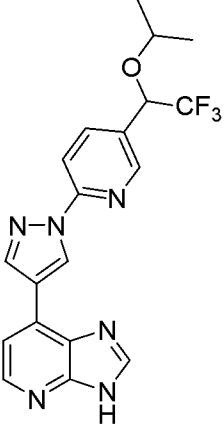
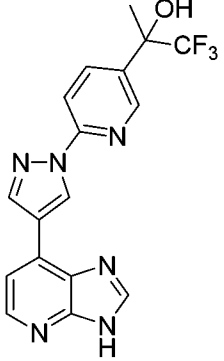
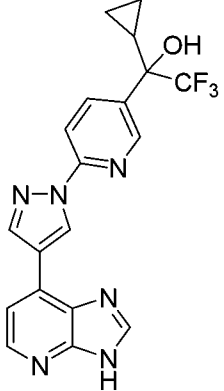
1102.		N-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2-氰基乙醯胺
1103.		2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟苯基)乙腈
1104.		2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氟苯基)乙腈
1105.		2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲氧苯基)乙腈
1106.		2-(3-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙腈

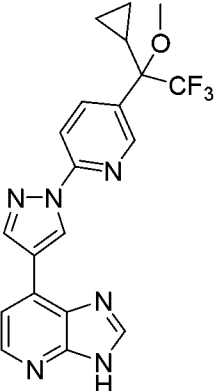
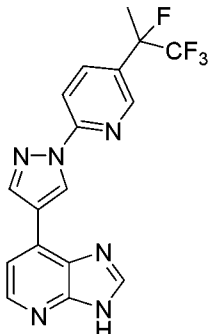
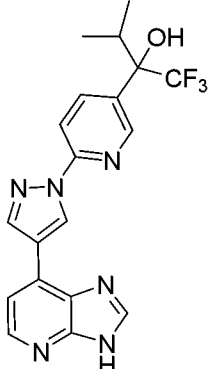
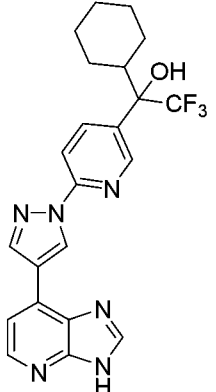
1107.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙腈
1108.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙醯胺
1109.		1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)環丙烷甲腈
1110.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-環丙基乙腈

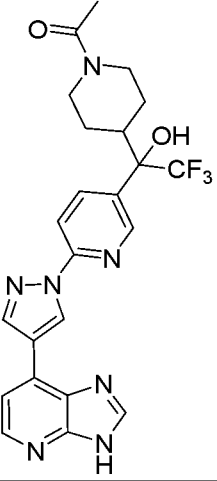
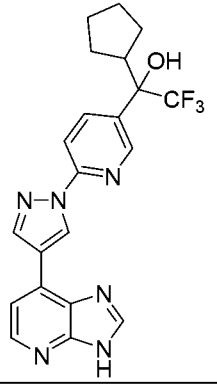
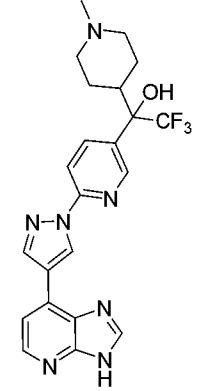
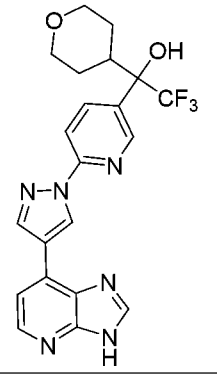
1111.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(3,3-二氟四氫氮唉-1-基)乙腈
1112.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-嗎啉代乙腈
1113.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫嗎啉代)乙腈
1114.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1-(甲基磺醯基)四氫氮唉-3-基)乙腈

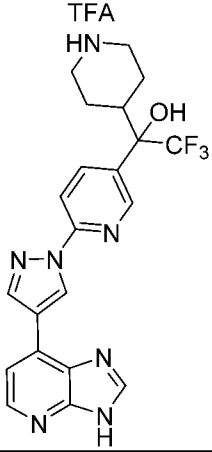
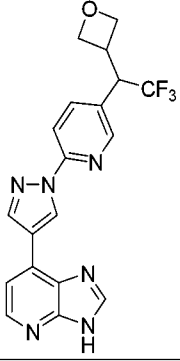
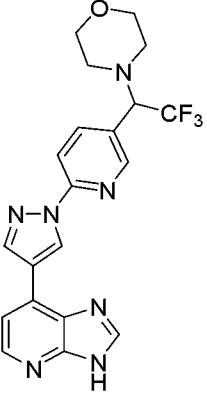
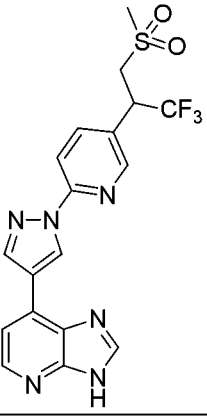
1115.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1-(甲基磺醯基)四氫氮唑-3-基)乙腈
1116.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺醯基)丁腈
1117.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)乙腈
1118.		2-(2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)乙腈

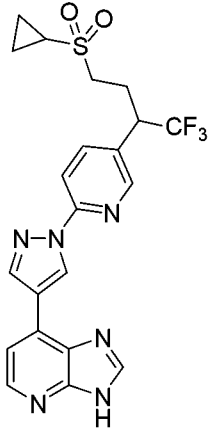
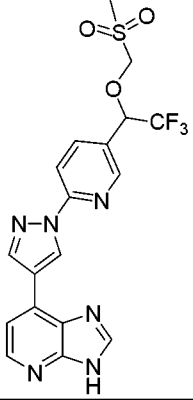
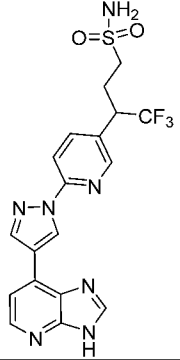
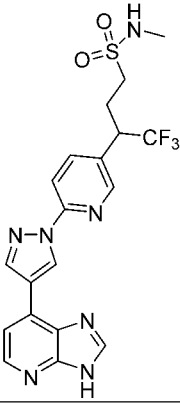
1119.		7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑 [4,5-b]吡啶
1120.		7-(1-(5-(1-氯-2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑 [4,5-b]吡啶
1121.		1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-N,N-二甲基乙胺
1122.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b] 吡啶

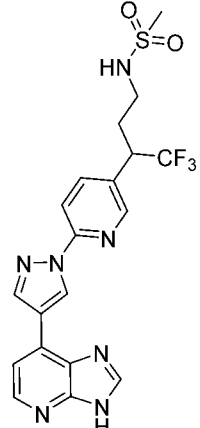
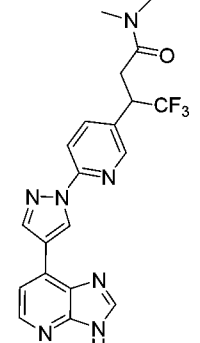
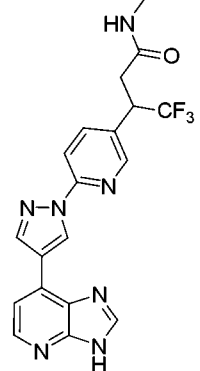
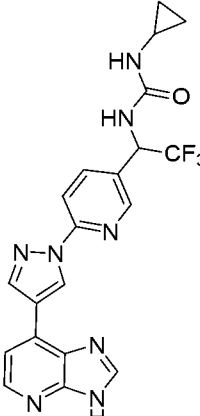
1123.		3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁腈
1124.		7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-異丙氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1125.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇
1126.		1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇

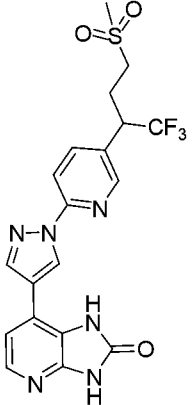
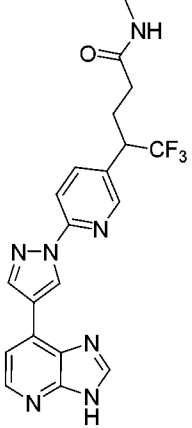
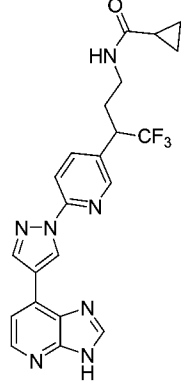
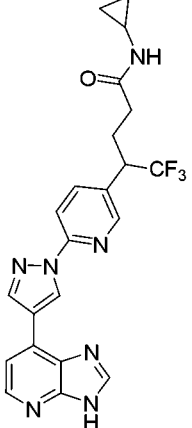
1127.		7-(1-(5-(1-環丙基-2,2,2-三氟-1-甲氧乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1128.		7-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1129.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-3-甲基丁-2-醇
1130.		1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-環己基-2,2,2-三氟乙醇

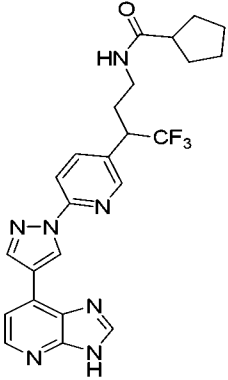
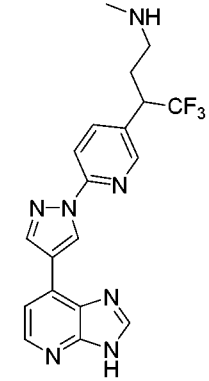
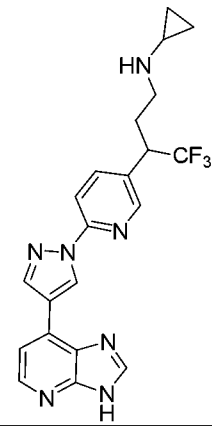
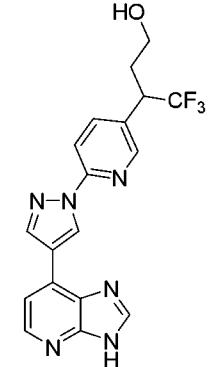
1131.		1-(4-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基)哌啶-1-基)乙酮
1132.		1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-環戊基-2,2,2-三氟乙醇
1133.		1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇
1134.		1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醇

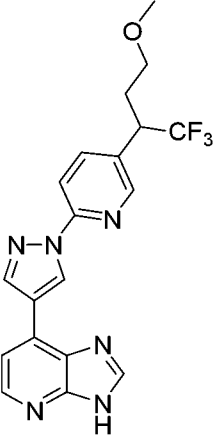
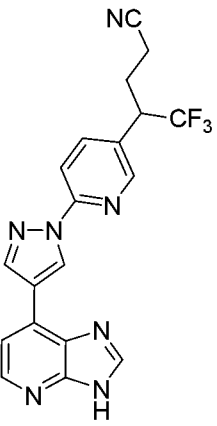
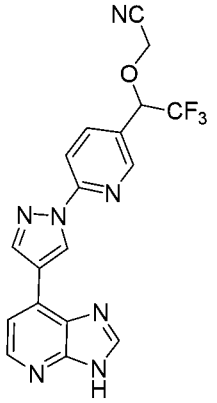
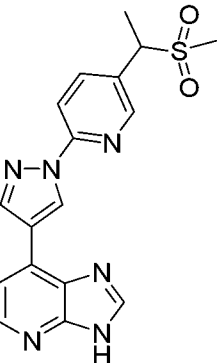
1135.		1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(哌啶-4-基)乙-1-醇
1136.		7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1137.		7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-嗎啉代乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1138.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-3-(甲基磺醯基)丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

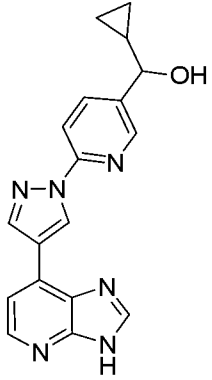
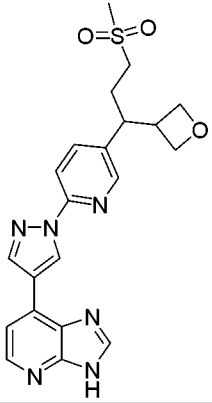
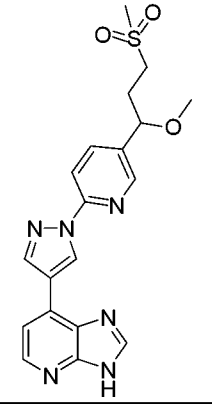
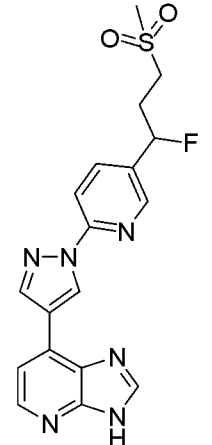
1139.		7-(1-(5-(4-(環丙基磺醯基)-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1140.		7-(1-(5-(1-((甲基磺醯基)甲氧)-2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1141.		3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-磺醯胺
1142.		3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺醯胺

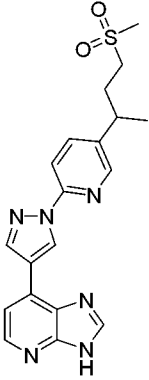
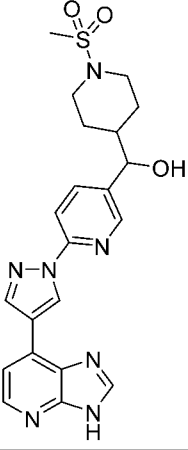
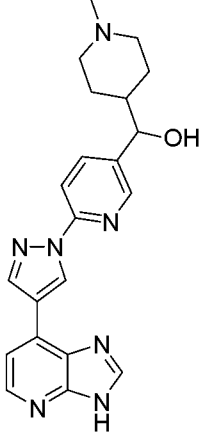
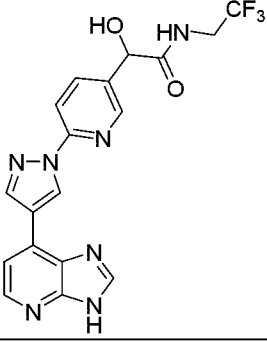
1143.		N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲烷磺醯胺
1144.		3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N,N-二甲基丁醯胺
1145.		3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁醯胺
1146.		1-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-環丙基脲

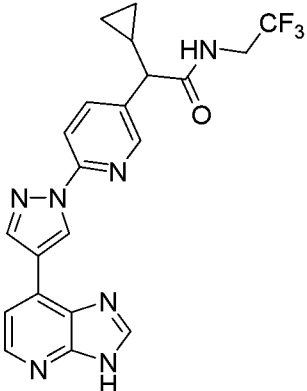
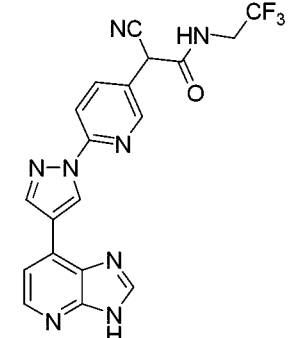
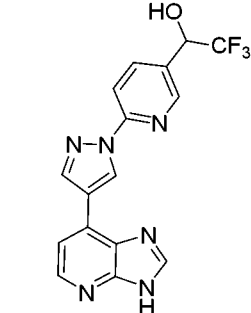
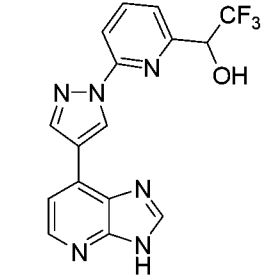
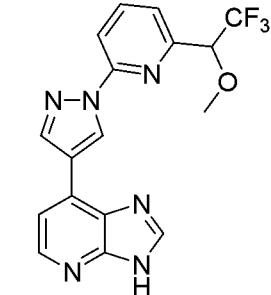
1147.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮
1148.		4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-N-甲基戊醯胺
1149.		N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)環丙烷羧醯胺
1150.		4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-環丙基-5,5,5-三氟戊醯胺

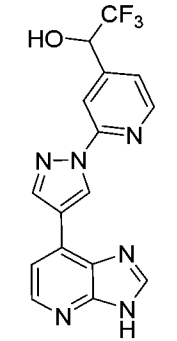
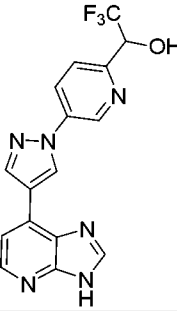
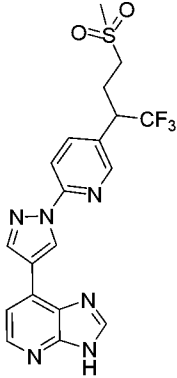
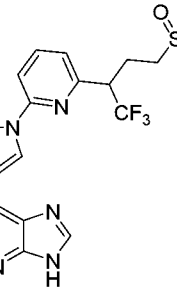
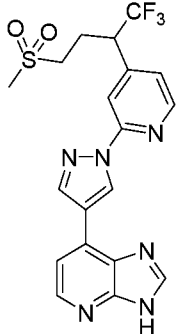
1151.		N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)環戊烷羧醯胺
1152.		3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-胺
1153.		N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)環丙胺
1154.		3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇

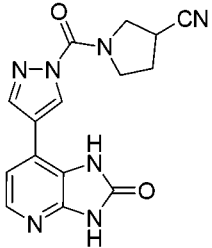
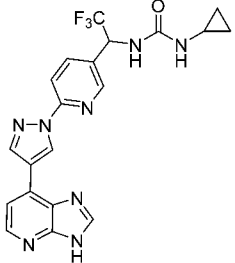
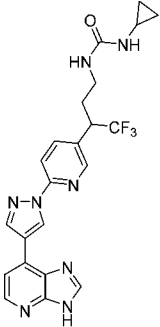
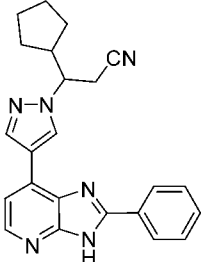
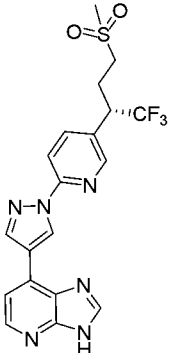
1155.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-甲氧丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1156.		4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊腈
1157.		2-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈
1158.		7-(1-(5-(1-(甲基磺醯基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

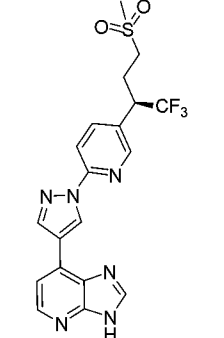
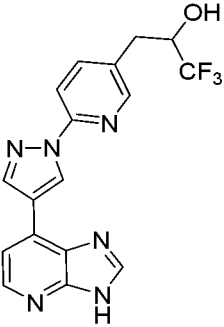
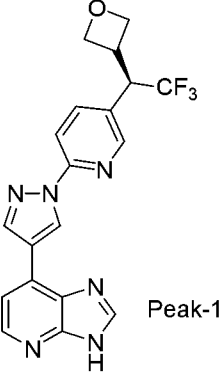
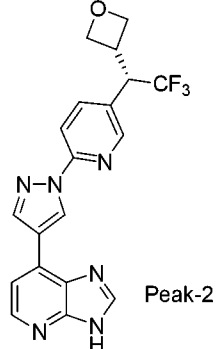
1159.		(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(環丙基)甲醇
1160.		7-(1-(5-(3-(甲基磺醯基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1161.		7-(1-(5-(1-甲氧-3-(甲基磺醯基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1162.		7-(1-(5-(1-氟-3-(甲基磺醯基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

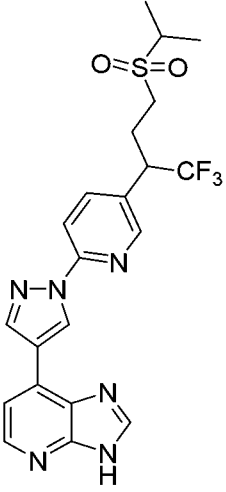
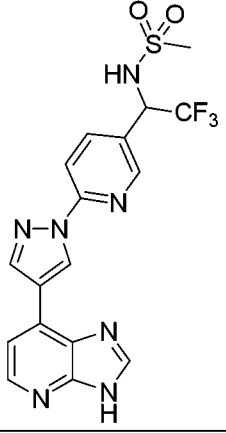
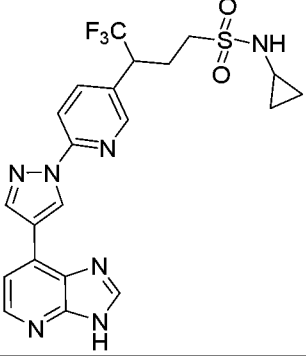
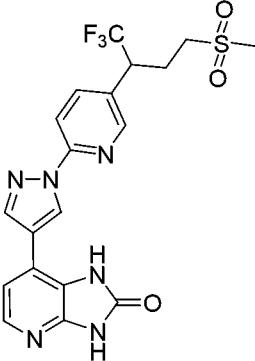
1163.		7-(1-(5-(4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑 [4,5-b]吡啶
1164.		(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲醇
1165.		(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲醇
1166.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-2-羥基乙醯胺

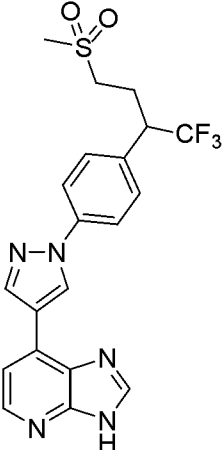
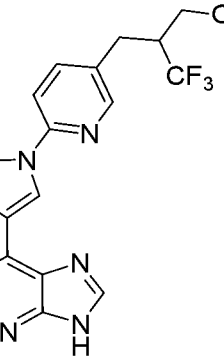
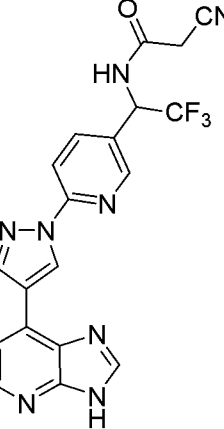
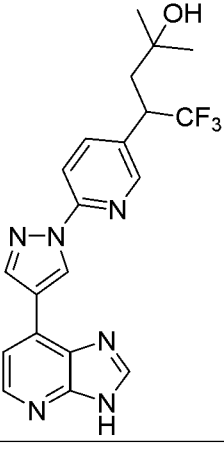
1167.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-環丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺
1168.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氰基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺
1169.		1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇
1170.		1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醇
1171.		7-(1-(6-(2,2,2-三氟-1-甲氧乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

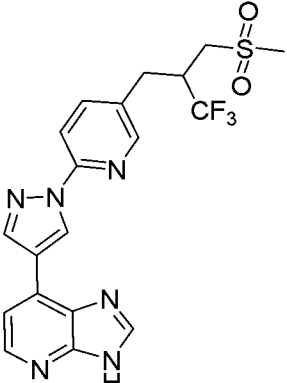
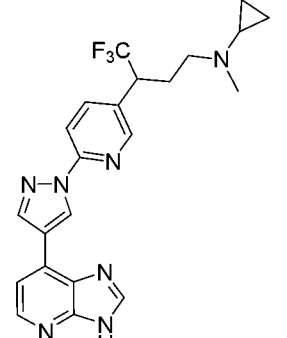
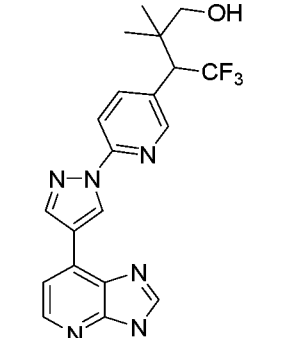
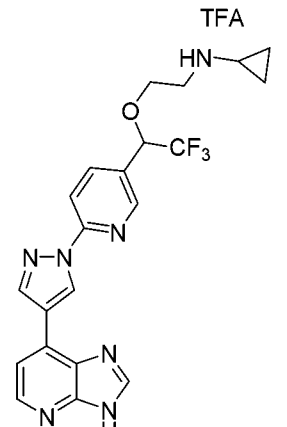
1172.		1-(2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)-2,2,2-三氟乙醇
1173.		1-(5-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醇
1174.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1175.		7-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1176.		7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

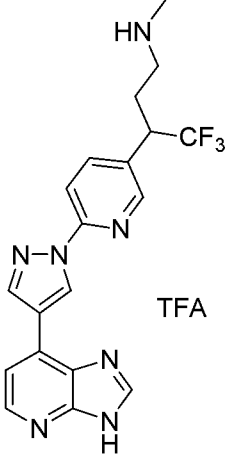
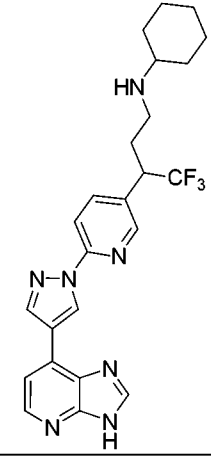
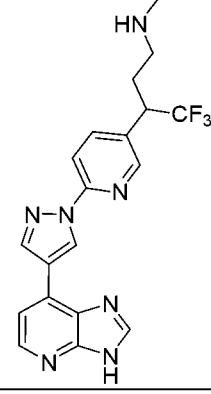
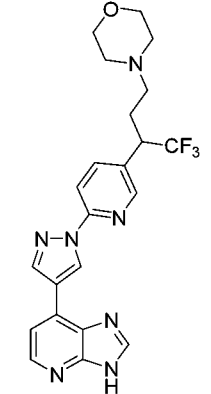
1177.		1-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯啶-3-甲脞
1178.		1-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-環丙基脲
1179.		1-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-環丙基脲
1180.		3-環戊基-3-(4-(2-苯基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈
1181.		7-(1-(5-((S)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

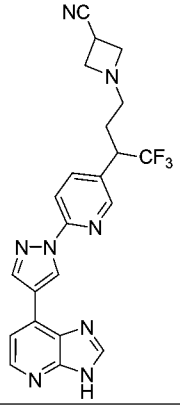
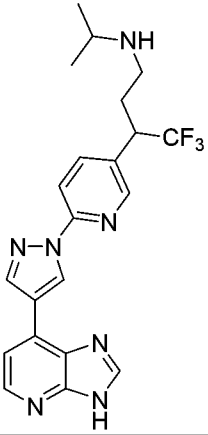
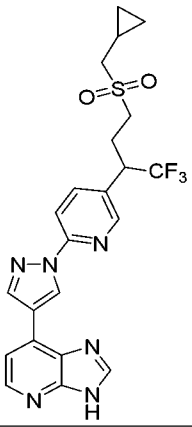
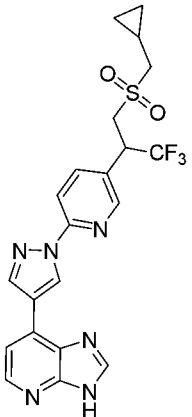
1182.		7-(1-(5-((R)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1183.		3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇
1184.		7-(1-(5-((R)-2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1185.		7-(1-(5-((S)-2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

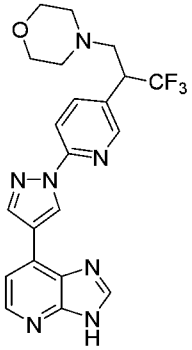
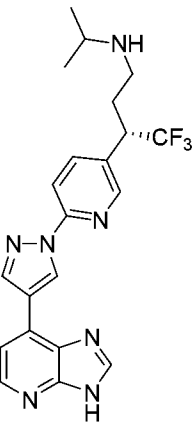
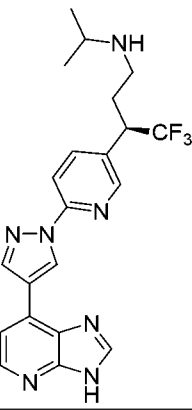
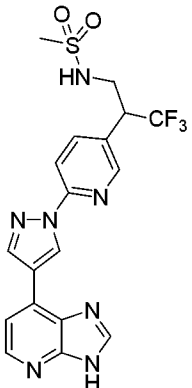
1186.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(異丙基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1187.		1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-(甲基磺醯基)1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙胺
1188.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-(環丙基胺基磺醯基)1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1189.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

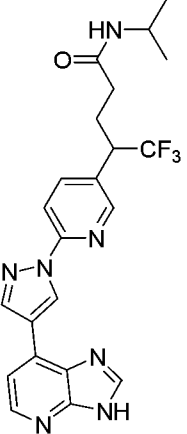
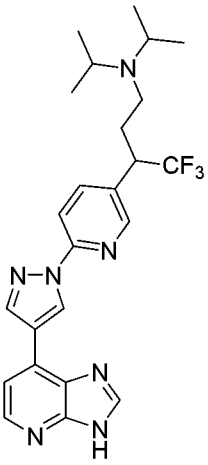
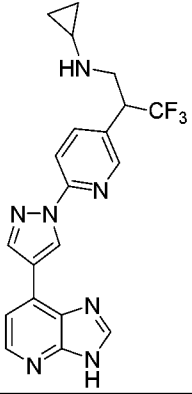
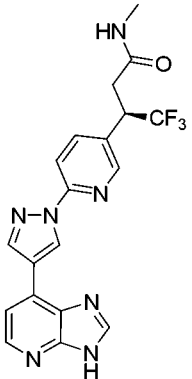
1190.		7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1191.		3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲基)丙烷-1-醇
1192.		N-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-氰基乙醯胺
1193.		4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-2-甲基戊-2-醇

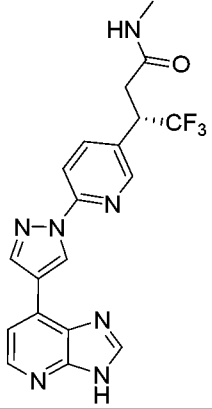
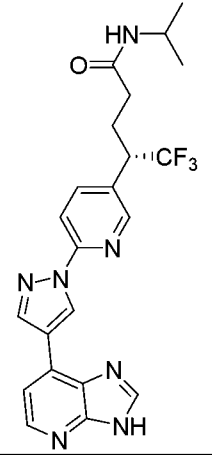
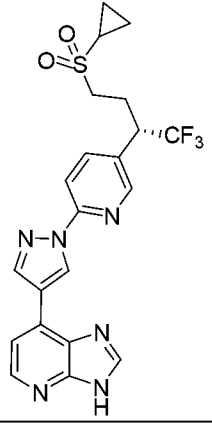
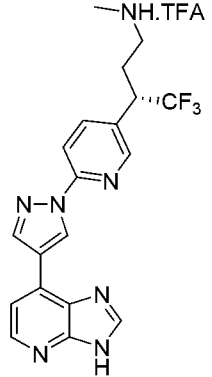
1194.		7-(1-(5-(3,3,3-三氟-2-((甲基磺醯基)甲基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1195.		N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-N-甲基環丙胺
1196.		3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-2,2-二甲基丁-1-醇
1197.		N-(2-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙基)環丙胺

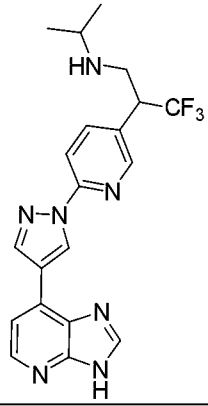
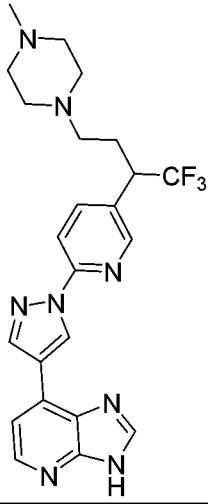
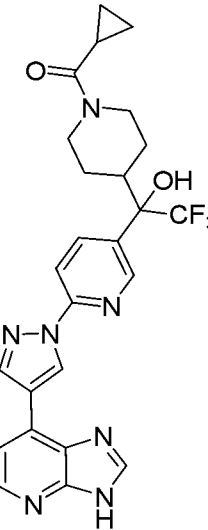
1198.	 <p style="text-align: center;">TFA</p>	3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-胺
1199.		N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)環己胺
1200.		3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-胺
1201.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-嗎啉代丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

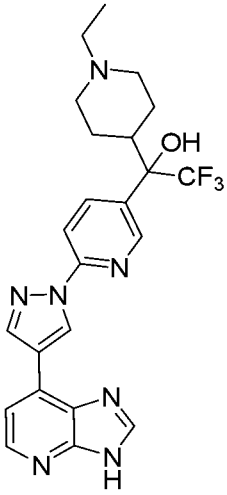
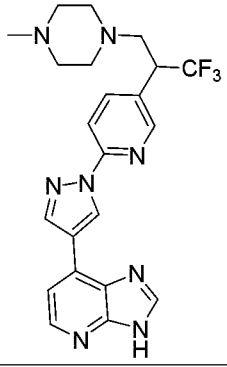
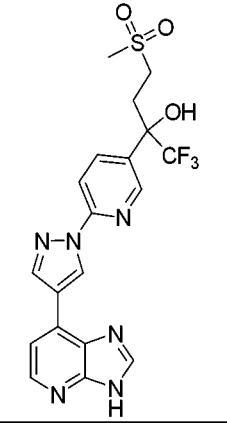
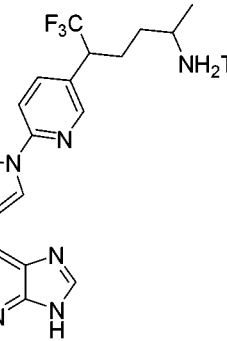
1202.		1-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)四氫氮啞-3-甲脞
1203.		3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-異丙基丁-1-胺
1204.		7-(1-(5-(4-(環丙基甲基磺醯基)-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1205.		7-(1-(5-(3-(環丙基甲基磺醯基)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

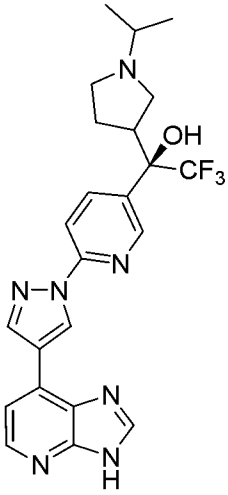
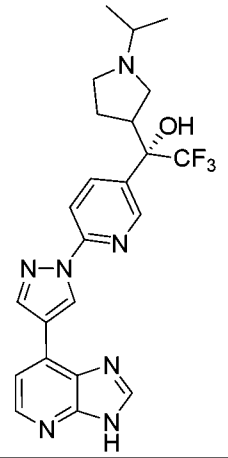
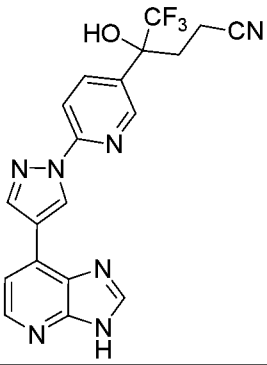
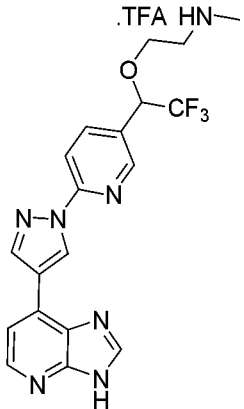
1206.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-3-嗎啉代丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1207.		(S)-3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-異丙基丁-1-胺
1208.		(R)-3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-異丙基丁-1-胺
1209.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-(甲基 磺醯基)1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-胺

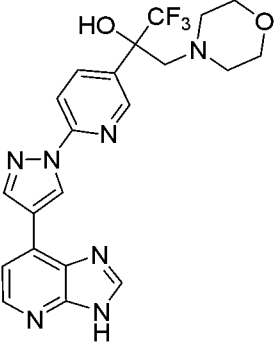
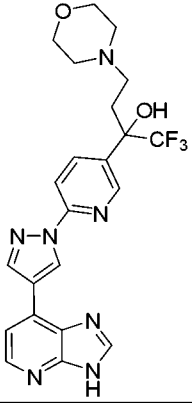
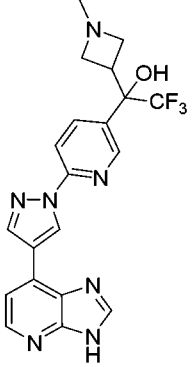
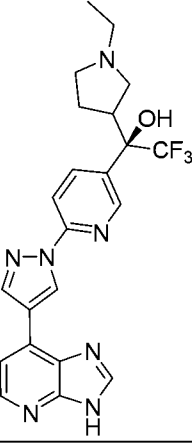
1210.		4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-N-異丙基戊醯胺
1211.		3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N,N-二異丙基丁-1-胺
1212.		N-(2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-3,3,3-三氟丙基)環丙胺
1213.		(R)-3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁醯胺

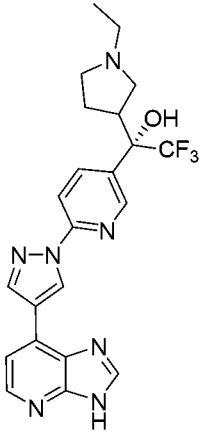
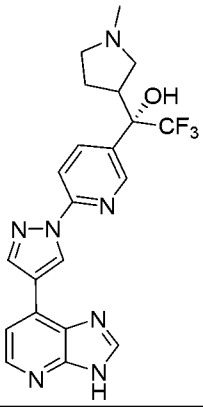
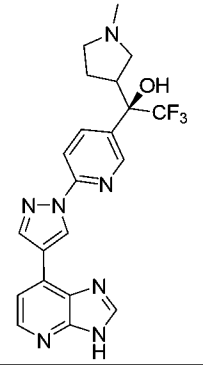
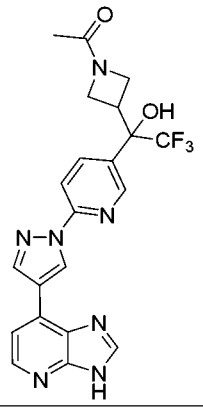
1214.		(S)-3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁醯胺
1215.		(S)-4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-N-異丙基戊醯胺
1216.		7-(1-(5-((S)-4-(環丙基磺醯基)-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1217.		(S)-3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-胺, TFA 鹽

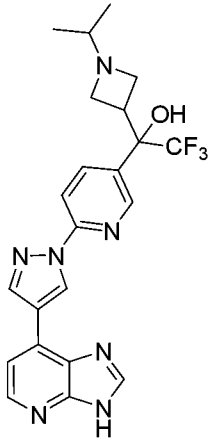
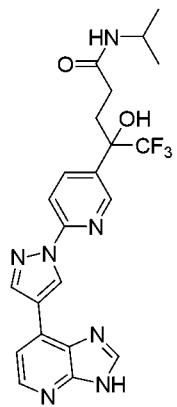
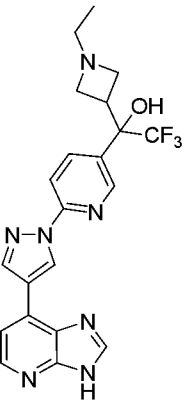
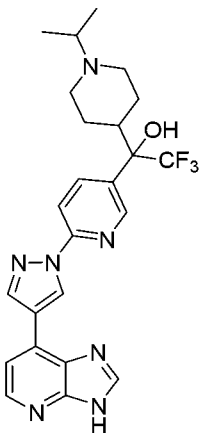
1218.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-3,3,3-三氟-N-異丙基丙烷-1-胺
1219.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(4-甲基哌[口井]-1-基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1220.		(4-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮

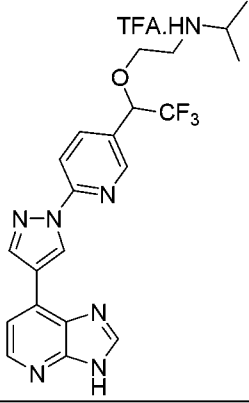
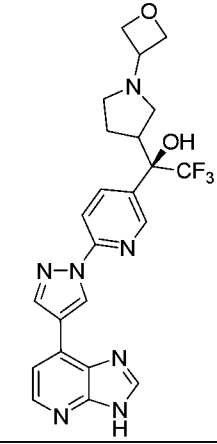
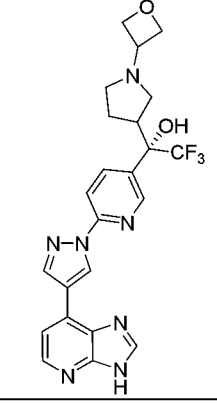
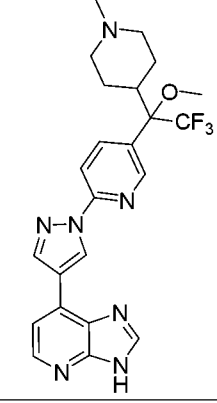
1221.		1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙基哌啶-4-基)-2,2,2-三氟乙醇
1222.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-3-(4-甲基哌[口井]-1-基)丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶
1223.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-醇
1224.		5-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-6,6,6-三氟己-2-胺,TFA 鹽

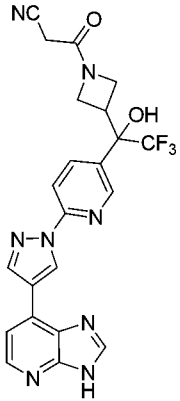
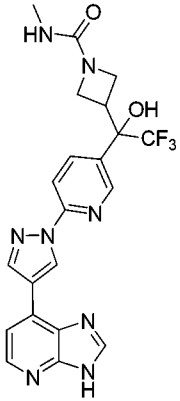
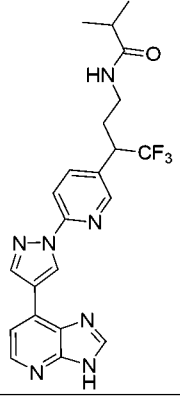
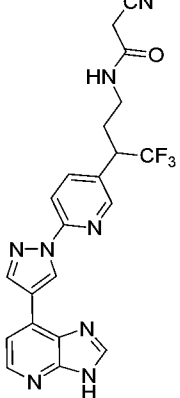
1225.		(R)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基吡咯啉-3-基)乙醇
1226.		(S)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基吡咯啉-3-基)乙醇
1227.		4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-4-羥基戊腈
1228.		2-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)-N-甲基乙胺

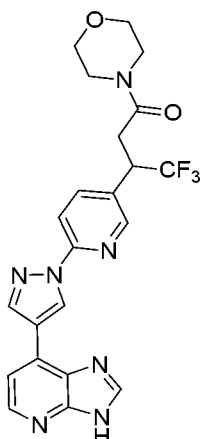
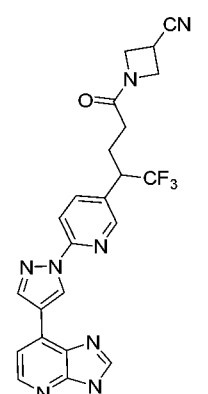
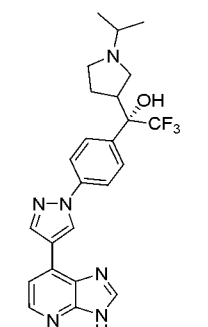
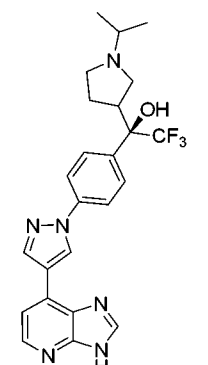
1229.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-3-嗎啉代丙烷-2-醇
1230.		2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-4-嗎啉代丁-2-醇
1231.		1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基四氫氮唉-3-基)乙醇
1232.		(R)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙基吡咯啉-3-基)-2,2,2-三氟乙醇

1233.		(S)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙基吡咯啉-3-基)-2,2,2-三氟乙醇
1234.		(S)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)乙醇
1235.		(R)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)乙醇
1236.		1-(3-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)四氫氮啞-1-基)乙酮

1237.		1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基四氫氮啞-3-基)乙醇
1238.		4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-4-羥基-N-異丙基戊醯胺
1239.		1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙基四氫氮啞-3-基)-2,2,2-三氟乙醇
1240.		1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基哌啶-4-基)乙醇

1241.		N-(2-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙基)丙烷-2-胺,TFA 鹽
1242.		(R)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-(氧環丁-3-基)吡咯啉-3-基)乙醇
1243.		(S)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-(氧環丁-3-基)吡咯啉-3-基)乙醇
1244.		7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

1245.		3-(3-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基)四氫氮啞-1-基)-3-氧代丙腈
1246.		3-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基)-N-甲基四氫氮啞-1-羧醯胺
1247.		N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)異丁醯胺
1248.		N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-2-氰基乙醯胺

1249.		3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-1-嗎啉代丁-1-酮
1250.		1-(4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊醯基)四氫氮唉-3-甲腈
1251.		(S)-1-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基吡咯啉-3-基)乙醇
1252.		(R)-1-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基吡咯啉-3-基)乙醇

【0011】本發明的化合物包括：

1001. N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺；
1002. 1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-3-(4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)脲；
1003. 1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)脲；
1004. 1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(5-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)嘧啶-2-基)脲；
1005. 1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(5-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)吡啶-2-基)脲；
1006. 1-(5-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)吡[口井]-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲；
1007. N-(4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)-3,3-二甲基四氫氮啖-1-羧醯胺；
1008. N-(4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)嗎啉-4-羧醯胺；
1009. 1-(4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；
1010. 1-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲；
1011. N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-羧醯胺；
1012. N-(氰基甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-羧醯胺；

1013. 4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2-(甲基磺醯基)乙基)哌[口井]-1-羧醯胺；
1014. 4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(吡啶-4-基)哌[口井]-1-羧醯胺；
1015. N-(2-氟吡啶-4-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-羧醯胺；
1016. N-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-羧醯胺；
1017. N-(環戊基甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-羧醯胺；
1018. 7-(4-(1,1-二氧化硫嗎啉-4-羰基)哌[口井]-1-基)-1,3-二氫-2H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-酮；
1019. 4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2-甲氧吡啶-4-基)哌[口井]-1-羧醯胺；
1020. N-(1,1-二氧化四氫-2H-硫哌喃-4-基)-4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-羧醯胺；
1021. N-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-羧醯胺；
1022. N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-苯基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-羧醯胺；
1023. 7-(4-(3,3-二甲基四氫氮啉-1-羰基)哌[口井]-1-基)-1,3-二氫-2H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-酮；
1024. 4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2-甲基-4-(甲基磺醯基)苯基)哌[口井]-1-羧醯胺；

1025. N-(2,2,2-三氟乙基)-2-(4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)哌[口井]-1-基)乙醯胺；
1026. N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1027. N-(氰基甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1028. N-(2,2,2-三氟乙基)-3-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡咯-1-羧醯胺；
1029. N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-1-甲基-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1030. N-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1031. 7-(1-(4,4,4-三氟丁醯基)-1H-吡啶-4-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮；
1032. N-(1-氰基環丙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1033. N-(2-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1034. N-(環戊基甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1035. N-(氰基甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺 氯化氫；
1036. N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-苯並[d]咪唑 1-4-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1037. 7-(1-(3,3-二甲基四氫氮啞-1-羰基)-1H-吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑
[4,5-b]吡啶-2-酮；
1038. N-(氰基(環戊基)甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-
基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1039. N-(2-氰基-1-環戊基乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-
基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1040. N-(2-氰基丁-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-
吡啶-1-羧醯胺；
1041. N-(1-環戊基-2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶
-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1042. 4-(1-乙基-2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙
基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1043. N-(氰基(環丙基)甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-
基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1044. N-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-
基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1045. N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-pyrrolo[2,3-b]吡啶-4-
基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1046. N-(1-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-
基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1047. N-((S)-1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶
-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1048. 1-(4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羰基)四
氫氮啞-3-甲腈；

1049. N-((R)-1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1050. N-(3-氰基-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1051. N-(2-氰基-1-環丙基乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1052. N-(1-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1053. N-(1-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1054. N-((R)-氰基(環丙基)甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1055. 1-(4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧基)吡咯啉-3-甲腈；
1056. N-(3-氰基環丁基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1057. 2-(1-(4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧基)吡咯啉-3-基)乙腈；
1058. N-(1-(3-氰基四氫氮啞-1-基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1059. N-(2-(3-氰基四氫氮啞-1-基)-2-氧代乙基)-4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1060. N-(2-(3-氰基四氫氮啞-1-基)-2-氧代乙基)-4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1061. 3-(1-(4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯啉-3-基)丙腈；
1062. N-(2-氰基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺；
1063. N-(氰基(苯基)甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺；
1064. N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺；
1065. N-(2-氰基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺；
1066. N-(2-氰基環己基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺；
1067. 1-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)哌啶-4-甲腈；
1068. N-(1-(3-氰基四氫氮呋-1-基)丙烷-2-基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺；
1069. N-(1-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯啉-3-基)丙烷-1-磺醯胺；
1070. N-(氰基(苯基)甲基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺；
1071. N-(1-氰基-3-甲氧丙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺；
1072. N-(1-氰基-3-(甲基磺醯基)丙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺；
1073. N-((S)-1-氰基-2-甲基丙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺；
1074. 1-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)-4-甲基吡咯啉-3-甲腈；

1075. 2-(2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-基)乙腈；
1076. 2-(2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-基)乙腈；
1077. 7-(1-((噁唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1078. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈；
1079. 6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈；
1080. 7-(1-(5-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1081. 7-(1-(5-((氧環丁-3-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1082. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈氯化氫；
1083. (6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲醇；
1084. 7-(1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1085. 7-(1-(5-(嗎啉代甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1086. 4-((6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)硫代嗎啉 1,1-二氧化碳；
1087. 1-((6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)四氫氮唉-3-甲腈；
1088. 6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(氰基甲基)吡啶-3-羧醯胺；
1089. N-((6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)甲烷磺醯胺；

1090. N-((6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)甲
烷磺醯胺；
1091. N-((6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2-
氰基乙醯胺；
1092. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-(2,2,2-
三氟乙基)乙醯胺；
1093. 2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(氰基甲基)嘧啶-5-
羧醯胺；
1094. N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-苯基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-
羧醯胺；
1095. 4-(2-乙氧基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑
-1-羧醯胺；
1096. 4-(2-環丙基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑
-1-羧醯胺；
1097. 3-(4-(2-(4-氯-3-甲氧苯基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-
四氫-2H-哌喃-4-甲腈；
1098. 4-(2-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙
基)-1H-吡唑-1-羧醯胺；
1099. 2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙腈；
1100. 2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2-環丙基乙
腈；
1101. 2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2-嗎啉代乙
腈；

1102. N-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)苯基)-2-氰基乙醯胺；
1103. 2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟苯基)乙腈；
1104. 2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氟苯基)乙腈；
1105. 2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲氧苯基)乙腈；
1106. 2-(3-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)苯基)乙腈；
1107. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)丙腈；
1108. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)丙醯胺；
1109. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)環丙烷甲腈；
1110. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-環丙基乙腈；
1111. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-(3,3-二氟四氫氮啞-1-基)乙腈；
1112. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-嗎啉代乙腈；
1113. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫嗎啉代)乙腈；
1114. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-(1-(甲基磺醯基)四氫氮啞-3-基)乙腈；
1115. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-(1-(甲基磺醯基)四氫氮啞-3-基)乙腈；
1116. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺醯基)丁腈；

1117. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)乙腈；
1118. 2-(2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-4-基)乙腈；
1119. 7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1120. 7-(1-(5-(1-氯-2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1121. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-N,N-二甲基乙胺；
1122. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1123. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁腈；
1124. 7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-異丙氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1125. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇；
1126. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇；
1127. 7-(1-(5-(1-環丙基-2,2,2-三氟-1-甲氧乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1128. 7-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1129. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-3-甲基丁-2-醇；

1130. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1-環己基-2,2,2-三氟乙醇；
1131. 1-(4-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基)哌啶-1-基)乙酮；
1132. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1-環戊基-2,2,2-三氟乙醇；
1133. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇；
1134. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醇；
1135. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(哌啶-4-基)乙-1-醇；
1136. 7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1137. 7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-嗎啉代乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1138. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-3-(甲基磺醯基)丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1139. 7-(1-(5-(4-(環丙基磺醯基)-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1140. 7-(1-(5-(1-((甲基磺醯基)甲氧)-2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1141. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-磺醯胺；

1142. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺醯胺；
1143. N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲烷磺醯胺；
1144. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N,N-二甲基丁醯胺；
1145. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁醯胺；
1146. 1-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-環丙基脲；
1147. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮；
1148. 4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-N-甲基戊醯胺；
1149. N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)環丙烷羧醯胺；
1150. 4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-環丙基-5,5,5-三氟戊醯胺；
1151. N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)環戊烷羧醯胺；
1152. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-胺；
1153. N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)環丙胺；

1154. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇；
1155. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-甲氧丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1156. 4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊腈；
1157. 2-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈；
1158. 7-(1-(5-(1-(甲基磺醯基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1159. (6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)(環丙基)甲醇；
1160. 7-(1-(5-(3-(甲基磺醯基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1161. 7-(1-(5-(1-甲氧-3-(甲基磺醯基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1162. 7-(1-(5-(1-氟-3-(甲基磺醯基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1163. 7-(1-(5-(4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1164. (6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲醇；
1165. (6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲醇；

1166. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-2-羥基乙醯胺；
1167. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-環丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；
1168. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氰基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；
1169. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇；
1170. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醇；
1171. 7-(1-(6-(2,2,2-三氟-1-甲氧乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1172. 1-(2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-4-基)-2,2,2-三氟乙醇；
1173. 1-(5-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醇；
1174. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1175. 7-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1176. 7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1177. 1-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羰基)吡咯啶-3-甲腈；

1178. 1-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-環丙基脲；
1179. 1-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-環丙基脲；
1180. 3-環戊基-3-(4-(2-苯基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)丙脞；
1181. 7-(1-(5-((S)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1182. 7-(1-(5-((R)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1183. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇；
1184. 7-(1-(5-((R)-2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1185. 7-(1-(5-((S)-2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1186. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(異丙基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1187. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-(甲基磺醯基)1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙胺；
1188. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-(環丙基胺基磺醯基)1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1189. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮；

1190. 7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1191. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲基)丙烷-1-醇；
1192. N-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-氰基乙醯胺；
1193. 4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-2-甲基戊-2-醇；
1194. 7-(1-(5-(3,3,3-三氟-2-((甲基磺醯基)甲基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1195. N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-N-甲基環丙胺；
1196. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-2,2-二甲基丁-1-醇；
1197. N-(2-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙基)環丙胺；
1198. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-胺；
1199. N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)環己胺；
1200. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-胺；
1201. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-嗎啉代丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1202. 1-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)四氫氮啞-3-甲脞；
1203. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-異丙基丁-1-胺；
1204. 7-(1-(5-(4-(環丙基甲基磺醯基)-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1205. 7-(1-(5-(3-(環丙基甲基磺醯基)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1206. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-3-嗎啉代丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1207. (S)-3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-異丙基丁-1-胺；
1208. (R)-3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-異丙基丁-1-胺；
1209. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-(甲基磺醯基)1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-胺；
1210. 4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-N-異丙基戊醯胺；
1211. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N,N-二異丙基丁-1-胺；
1212. N-(2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-3,3,3-三氟丙基)環丙胺；
1213. (R)-3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁醯胺；

1214. (S)-3-(6-(4-(3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶 -7-基)-1H-吡唑 -1-基)吡啶 -3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁醯胺；
1215. (S)-4-(6-(4-(3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶 -7-基)-1H-吡唑 -1-基)吡啶 -3-基)-5,5,5-三氟-N-異丙基戊醯胺；
1216. 7-(1-(5-((S)-4-(環丙基磺醯基)-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑 -4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1217. (S)-3-(6-(4-(3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶 -7-基)-1H-吡唑 -1-基)吡啶 -3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-胺，TFA 鹽；
1218. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-3,3,3-三氟-N-異丙基丙烷-1-胺；
1219. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(4-甲基哌[口井]-1-基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1220. (4-(1-(6-(4-(3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶 -7-基)-1H-吡唑 -1-基)吡啶 -3-基)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮；
1221. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙基哌啶-4-基)-2,2,2-三氟乙醇；
1222. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-3-(4-甲基哌[口井]-1-基)丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1223. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-醇；
1224. 5-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-6,6,6-三氟己-2-胺，TFA 鹽；
1225. (R)-1-(6-(4-(3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶 -7-基)-1H-吡唑 -1-基)吡啶 -3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基吡咯啶-3-基)乙醇；

1226. (S)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基吡咯啉-3-基)乙醇；
1227. 4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-4-羥基戊腈；
1228. 2-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)-N-甲基乙胺；
1229. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-3-嗎啉代丙烷-2-醇；
1230. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-4-嗎啉代丁-2-醇；
1231. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基四氫氮啞-3-基)乙醇；
1232. (R)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙基吡咯啉-3-基)-2,2,2-三氟乙醇；
1233. (S)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙基吡咯啉-3-基)-2,2,2-三氟乙醇；
1234. (S)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)乙醇；
1235. (R)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)乙醇；
1236. 1-(3-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基)四氫氮啞-1-基)乙酮；
1237. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基四氫氮啞-3-基)乙醇；

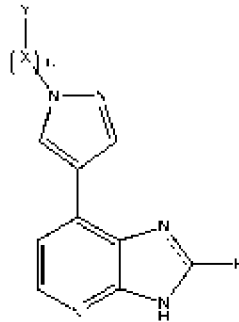
1238. 4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-4-羥基-N-異丙基戊醯胺；
1239. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙基四氫氮啞-3-基)-2,2,2-三氟乙醇；
1240. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基哌啶-4-基)乙醇；
1241. N-(2-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙基)丙烷-2-胺，TFA 鹽；
1242. (R)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-(氧環丁-3-基)吡咯啶-3-基)乙醇；
1243. (S)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-(氧環丁-3-基)吡咯啶-3-基)乙醇；
1244. 7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1245. 3-(3-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基)四氫氮啞-1-基)-3-氧代丙腈；
1246. 3-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基)-N-甲基四氫氮啞-1-羧醯胺；
1247. N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)異丁醯胺；
1248. N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-2-氰基乙醯胺；
1249. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-1-嗎啉代丁-1-酮；

1250. 1-(4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊醯基)四氫氮吡啶-3-甲腈；

1251. (S)-1-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)苯基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基吡咯啉-3-基)乙醇；

1252. (R)-1-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)苯基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基吡咯啉-3-基)乙醇。

【0012】本發明提供一種如式II的1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮的新穎化合物及其可藥用鹽和異構物：



其中，

B為H；

X獨立地為H、 $(\text{CH}_2)_n$ 、 $-\text{CO}-$ 、 OCO 、 COO 、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_n$ 、 $(\text{NH}_2)_n$ 、 $(\text{CH}_2)_n(\text{NH}_2)_n$ 、 $(\text{CH}_2)_n(\text{NH}_2)_n\text{CN}$ 、 CONH 、 CONR_1R_2 、 $\text{CO}(\text{NH}_2)_n$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CO}(\text{NH}_2)_n$ 、 $\text{CO}(\text{NH}_2)_n(\text{CH}_2)\text{CF}_3$ 、 $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、未取代或經取代的3至8元碳環或雜環，其包含1至3個選自包括O、N、S及 SO_2 的群組的雜原子，碳環或雜環上的取代基可選自鹵素、烷氧基、 CHMe 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)(\text{OH})$ 、 $\text{C}(\text{CF}_3)(\text{OMe})$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})$ 、 CHOH 、 $\text{CH}(\text{R}_5)$ ；

Y可能不存在或可能選自H、 R_1 、 R_2 、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 CN 、 $-\text{CO}-$ 、 COR_1 、 $(\text{CH}_2)_n$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}-$ 、 CH_2CF_3 、 COOH 、 OR_1 、 NR_1R_2 、 $-\text{COOR}_1$ 、

$-\text{CON}(\text{R}_1)_2$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_1)_2$ 、 $-\text{OCOR}_1$ 、 $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{-CF}_3$ 、
 CH_2CN 、 $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3\text{-NR}_1\text{COR}_1$ 、 $-\text{CONH}$ 、 CONR_1R_2 、 $-\text{CO}(\text{NH}_2)_n(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$ 、
 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、
 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 $-\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 NHCONHR_1 、 $-\text{NHCOR}_1\text{R}_2$ 、
 $\text{NR}_1\text{CONR}_1\text{R}_2$ 、 $(\text{NH}_2)_n$ 、 $-\text{NH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、
 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{-(CH)}_n\text{-CO-N-R}_1\text{R}_2$ 、 $\text{CH}(\text{CF}_3)\text{-(CH)}_n\text{-SO}_2$ 、 $(\text{CH})_n$ 、 $\text{CH}(\text{OH})(\text{CF}_3)$ (雜
 環) R_1 、任選地經取代的3至8元碳環，或3至8元飽和、單、稠合或橋接的雜
 環，其包含1至3個選自包括O、N、S及 SO_2 的群組的雜原子、任選地經取代
 的3至8元雜環，其包含1至3個選自包括O、N、S及 SO_2 的群組的雜原子，其
 中取代可以在環的任何位置獨立地為 R_1 和 R_2 ； C_{1-6} 烷基-芳基、芳基- C_{1-6} 烷基；
 R_1 和 R_2 獨立選自H、鹵素、CN、 CF_3 、羥基、胺基、 SO_2 、 $\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ 烷基、
 $\text{SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_8$ -環烷基、 CH_2CN 、 CH_2CF_3 、未取代或經取代的 C_{1-6} 直鏈或支鏈
 烷基，其中取代基選自鹵素、OH、CN、 C_{1-6} 烷氧基；任選地經取代的 NH_2 、
 C_{1-6} 烷基磺醯基、任選地經取代的 CONH_2 、未取代或經取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 碳環
 或3-8元雜環，其具有1-3個選自O、N、S及 SO_2 的雜原子； C_{1-6} 直鏈或支
 鏈的烯基、 C_{1-6} 直鏈或支鏈的炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6}
 烷基羰基、 $\text{C}(\text{O})\text{-C}_3\text{-C}_8$ -環烷基、雜烷基、任選地經取代的 CONH_2 、 $\text{C}_3\text{-C}_8$
 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 雜環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 雜環烯基、碳環基、芳基及
 雜芳基、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{-(CH)}_n\text{-CO-N-R}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{-(CH)}_n\text{-SO}_2\text{-NR}_3\text{R}_4$ 、
 $\text{CH}(\text{CF}_3)\text{-(CH)}_n\text{-NR}_3\text{R}_4$ 、 $\text{CH}(\text{CF}_3)\text{-NR}_3\text{R}_4$ 、 $\text{CH}(\text{CF}_3)\text{-(CH)}_n\text{-SO}_2\text{-CHR}_3\text{R}_4$ ，其
 中環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、碳環基、芳基及雜芳基被任選
 地取代；

R_3 和 R_4 為H，獨立地為 CH_3 、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

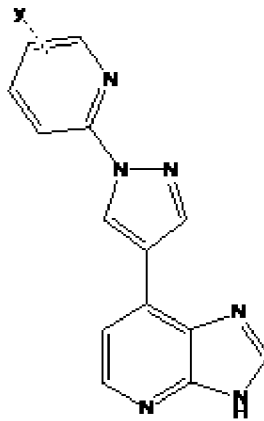
R₅是未取代或經取代的3-8元碳環或雜環，其包含1至3個選自包括O、N、S、SO₂的群組的雜原子；

R₆獨立地為H、C₁-C₆的直鏈或支鏈烷基、鹵素；

X可以在任何原子上與Y連接，以形成化學上可行的鍵；

n為0至3。

【0013】本發明提供一種如式III的1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮的新穎化合物及其可藥用鹽和異構物：



其中，

Y可存在於吡啶環的任何位置，優選在吡啶的第4位或第5位；

Y為H、R₁、R₂、鹵素、CN、-CO-、COR₁、(CH₂)_n、-(CH₂)_nCN-、CH₂CF₃、COOH、-COOR₁、-CON(R₁)₂、-SO₂(CH₂)_n、-SO₂N(R₁)₂、-OCOR₁、-NR₁COR₁、-CONH、CONR₁R₂、-CO(NH₂)_n(CH₂)_nSO₂、-CONH(CH₂)_nOH、CONH(CH₂)_nSO₂R₁R₂、-CONH-(CH₂)_nCF₃、-CONH(CH₂)_nCF₃、-NHCONH(CH₂)_nCF₃、-CH(CF₃)-(CH)_n-CO-N-R₁R₂、CH(CF₃)-(CH)_n-SO₂-(CH)_n、CH(OH)(CF₃)(雜環)R₁、NHCONHR₁、-NHCOR₁R₂、NR₁CONR₁R₂、(NH₂)_n、-NH₂CH₂-、NH₂CH₂CF₃，其中雜環是任選地經取代的含有1至3個雜原子的3至8元飽和、單、稠合或橋接的雜

環，所述雜原子選自包括O、N、S的群組，其中取代可以在環的任何位置獨立地為R₁和R₂；C₁₋₆烷基-芳基、芳基-C₁₋₆烷基；

R₁和R₂為不存在或獨立地選自H、鹵素、CN、CF₃、羥基、胺基、SO₂、SO₂-C₁₋₆烷基、CH₂CF₃、C₁₋₆直鏈或支鏈烷基、C₁₋₆直鏈或支鏈烯基、C₁₋₆直鏈或支鏈炔基、鹵代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基；

n為0至3。

【0014】本發明揭露如下的式III的示例性化合物：

1133. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇；

1134. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醇；

1176. 7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1181. 7-(1-(5-((S)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1182. 7-(1-(5-((R)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

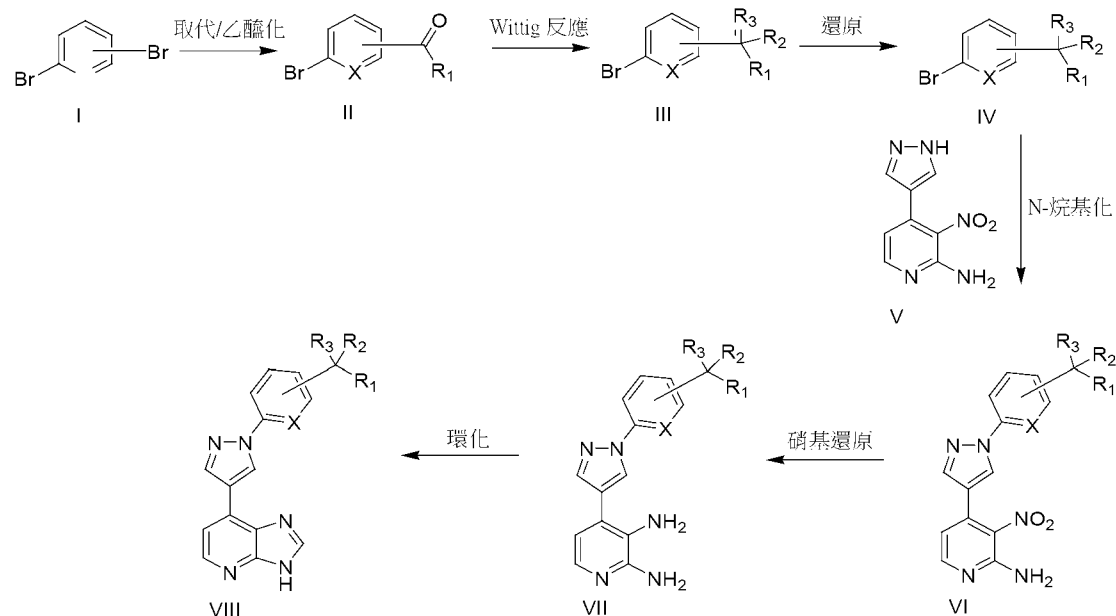
1225. (R)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基吡咯啶-3-基)乙醇；

1226. (S)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基吡咯啶-3-基)乙醇；

1231. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基四氫氮唉-3-基)乙醇。

【0015】於一實施例中，本發明還揭露了製備本發明化合物的方法。本發明的化合物可以通過以下所示的一般合成方案1至4製備：

【0016】一般合成方案1

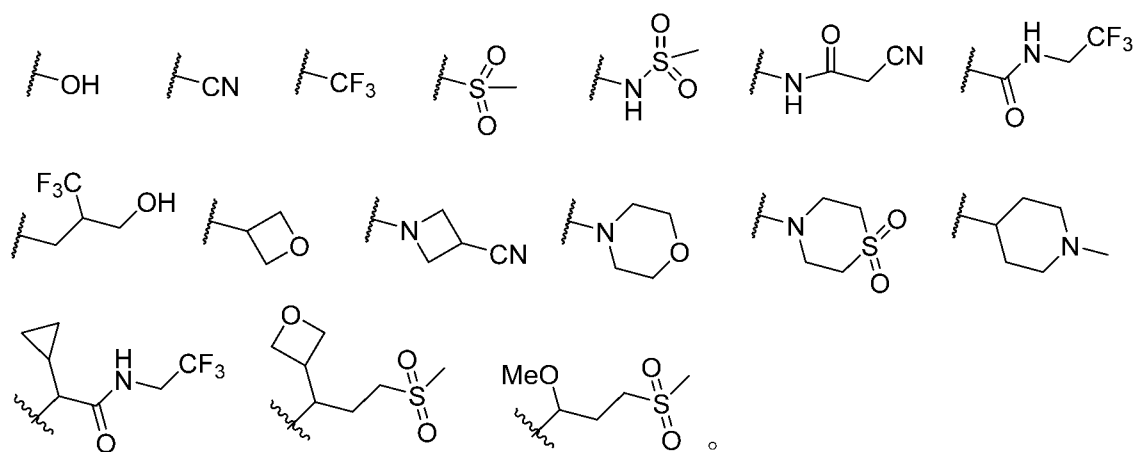


【0017】於一實施例中，其中

X為C、N；

R₂和R₃為H；

R₁如下：

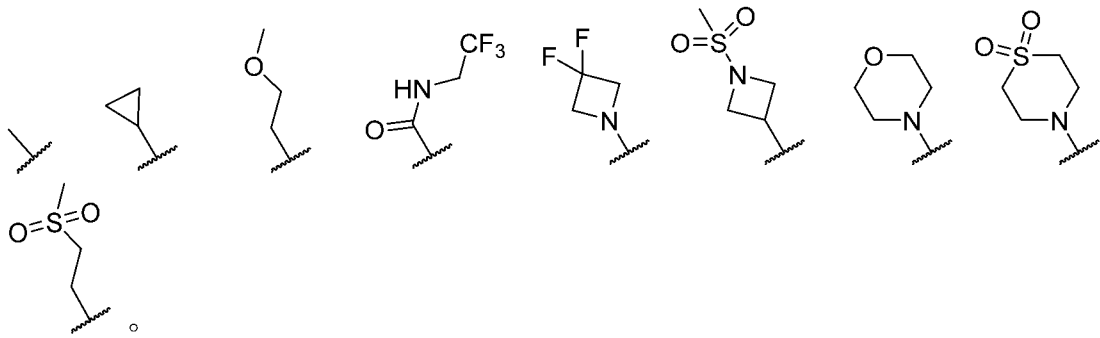


【0018】於一實施例中，其中

X為C、N；

R₁為CN及R₂為H；

R₃如下：

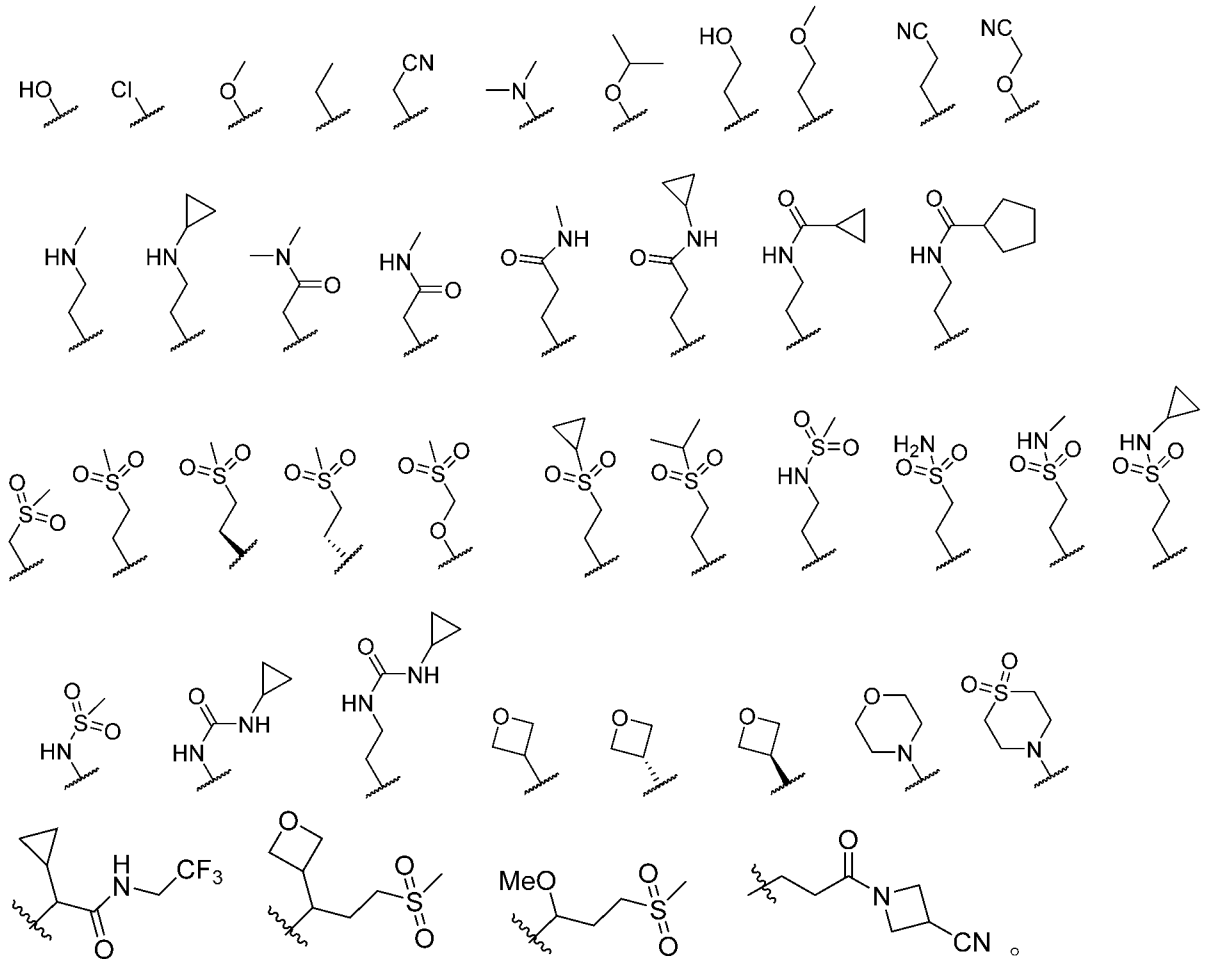


【0019】於一實施例中，其中

X為C、N；

R₁為CF₃及R₂為H；

R₃如下：

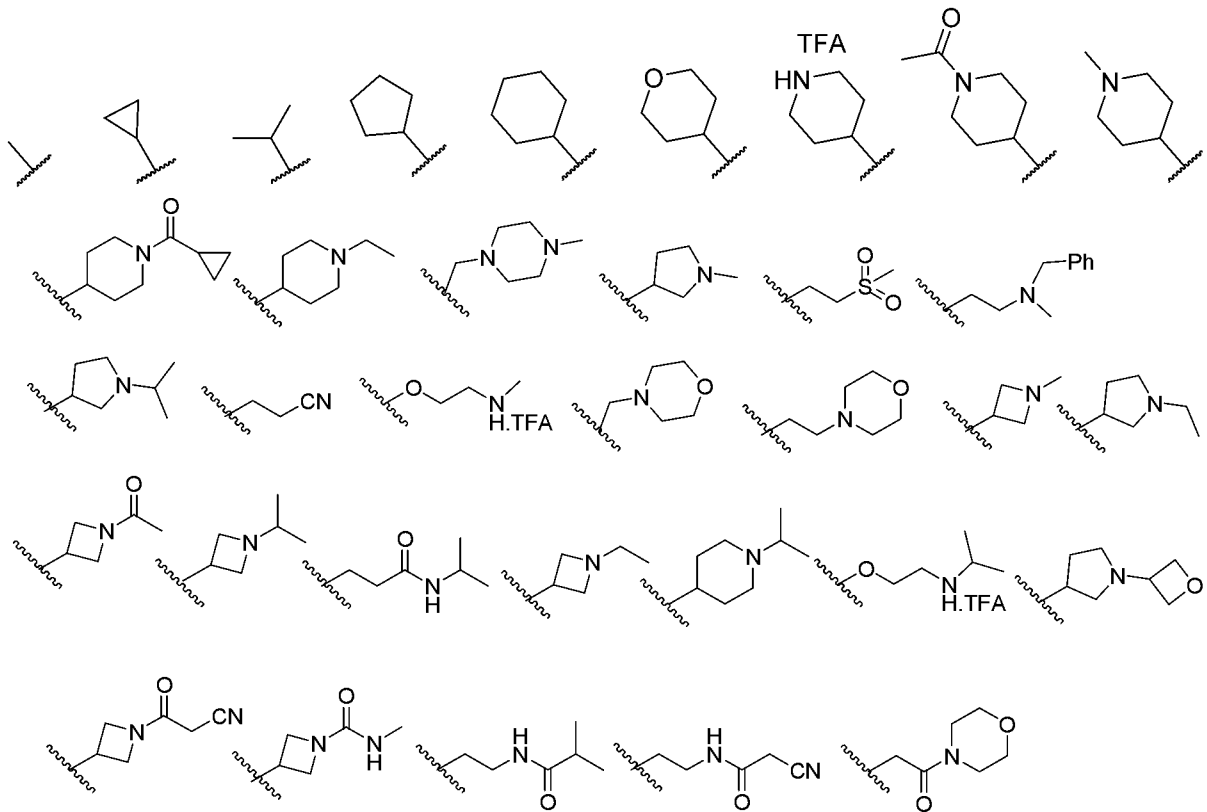


【0020】於一實施例中，其中

X為C、N；

R₁為CF₃及R₂為OH；

R₃如下：



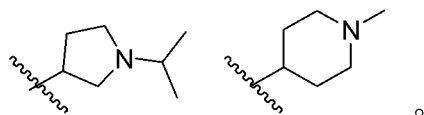
。

【0021】於一實施例中，其中

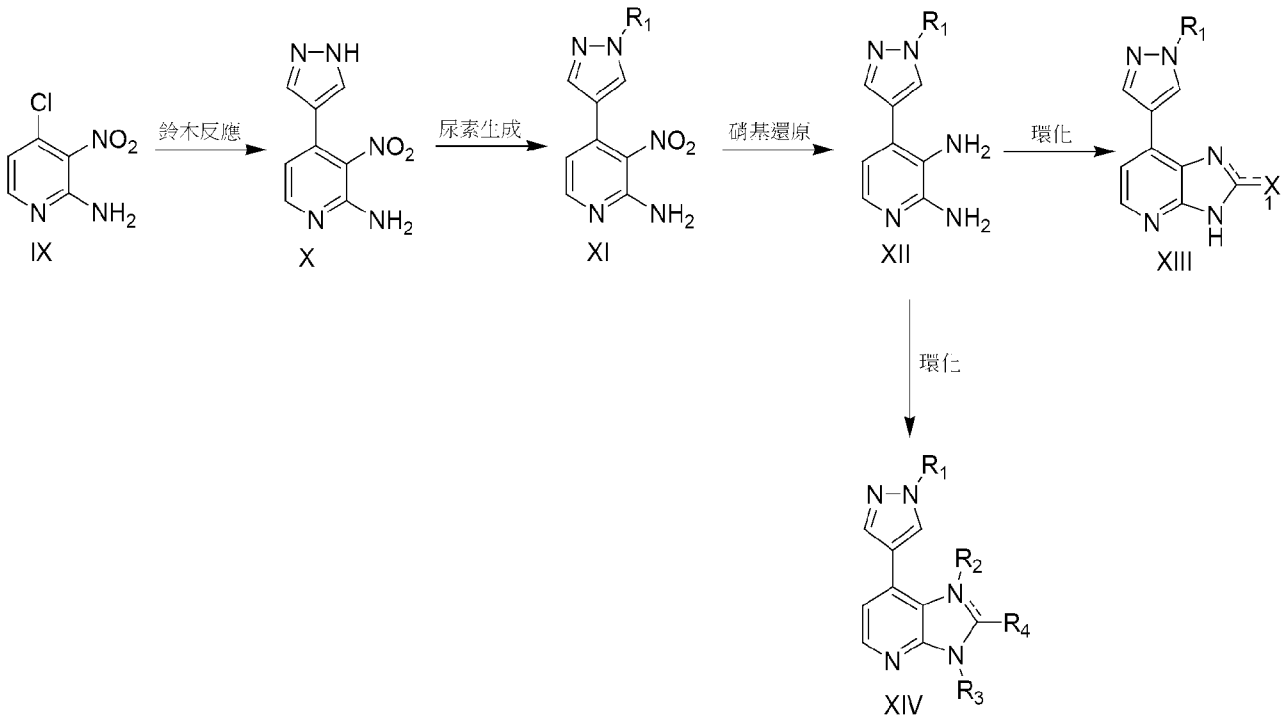
X為C、N；

R₁為CF₃及R₂為OCH₃；

R₃如下：



【0022】一般合成方案2



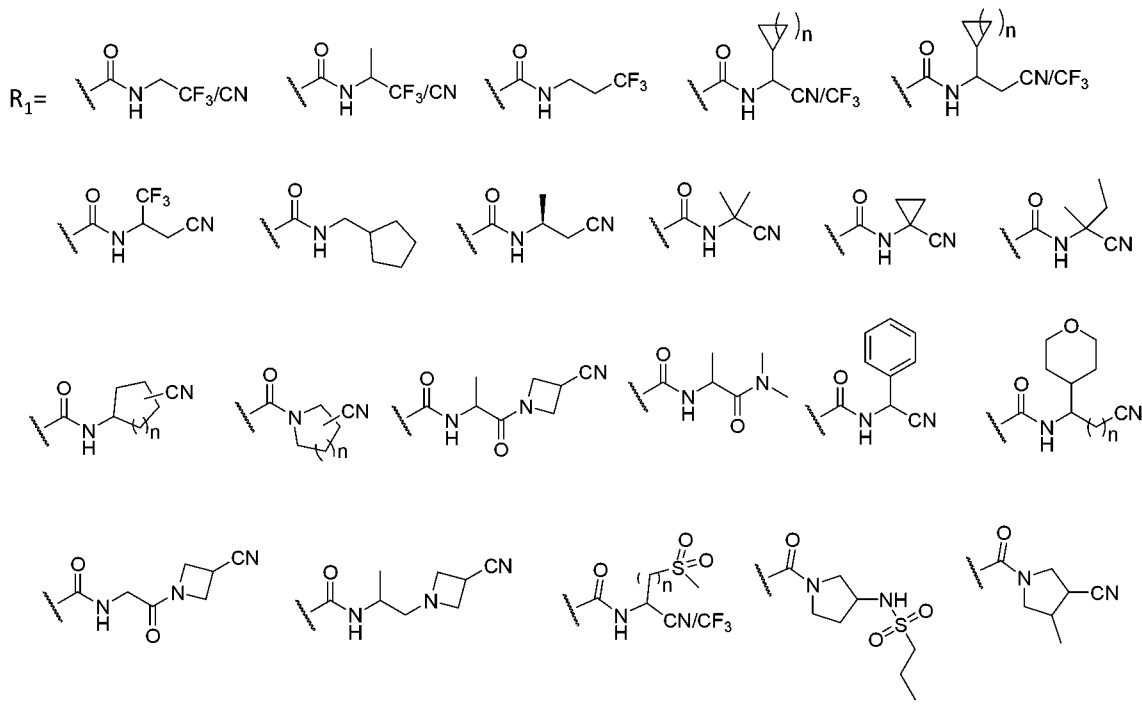
【0023】於一實施例中，其中

X₁為O或H；

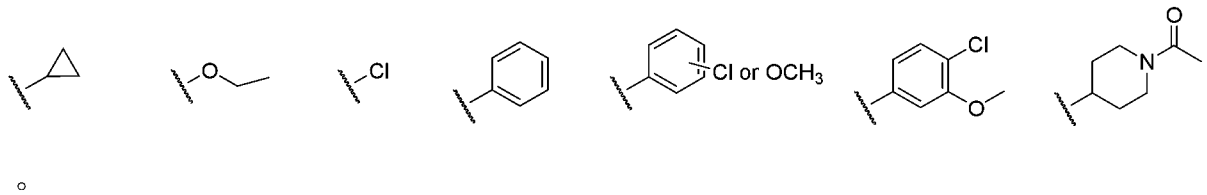
R₂為H或-CH₃；

R₃為H或-CH₃；

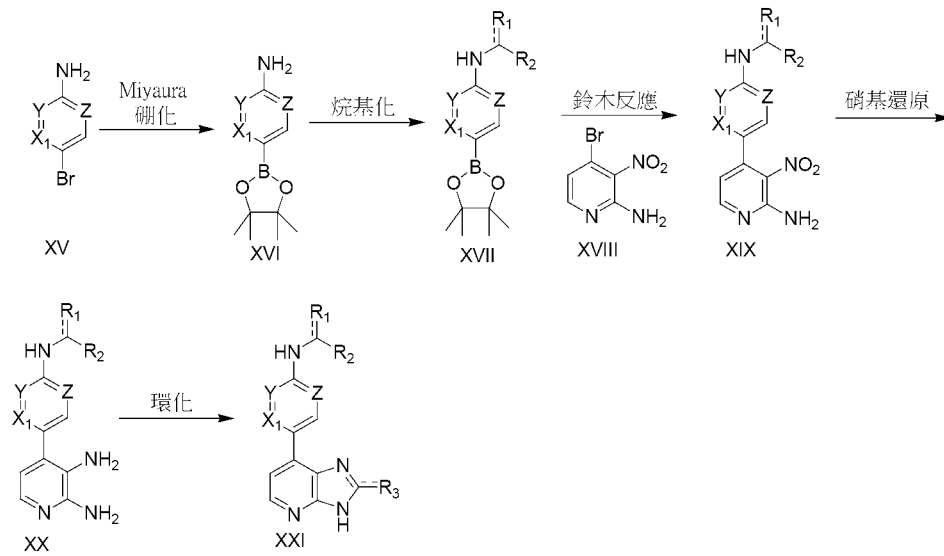
R₁如下：



R₄如下：



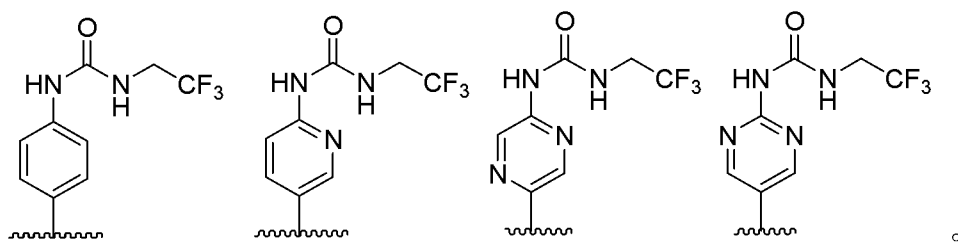
【0024】一般合成方案3



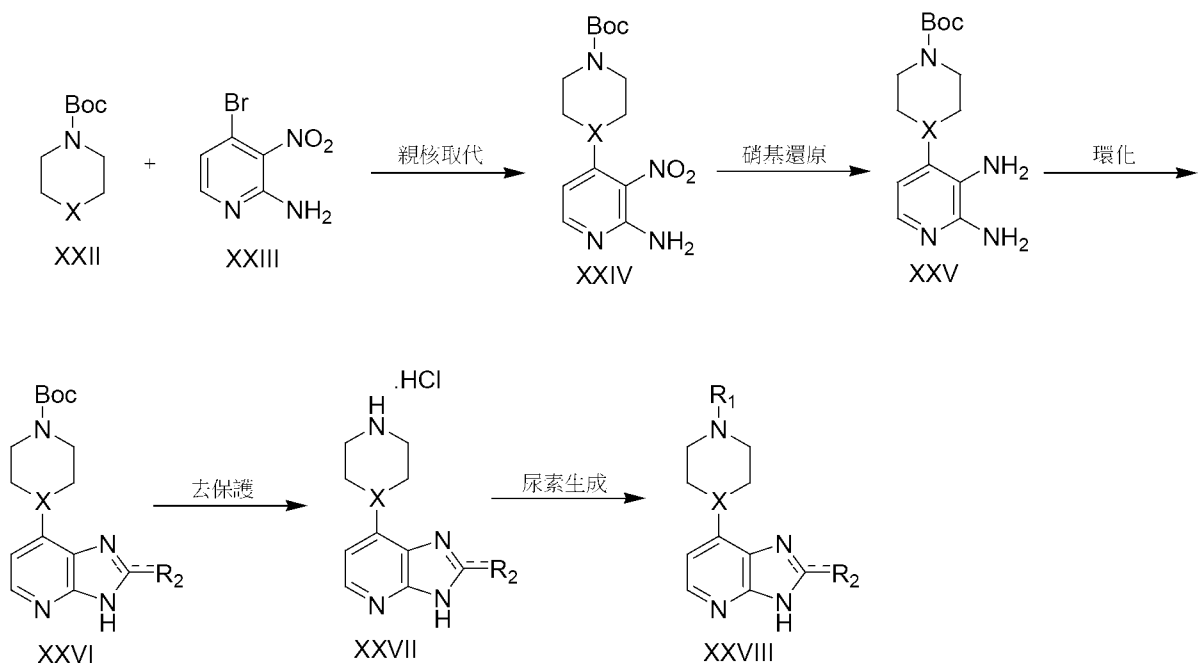
【0025】於一實施例中，其中

X₁、Y、Z為C、N；

R₃為H、O、碳環、



【0026】一般合成方案4

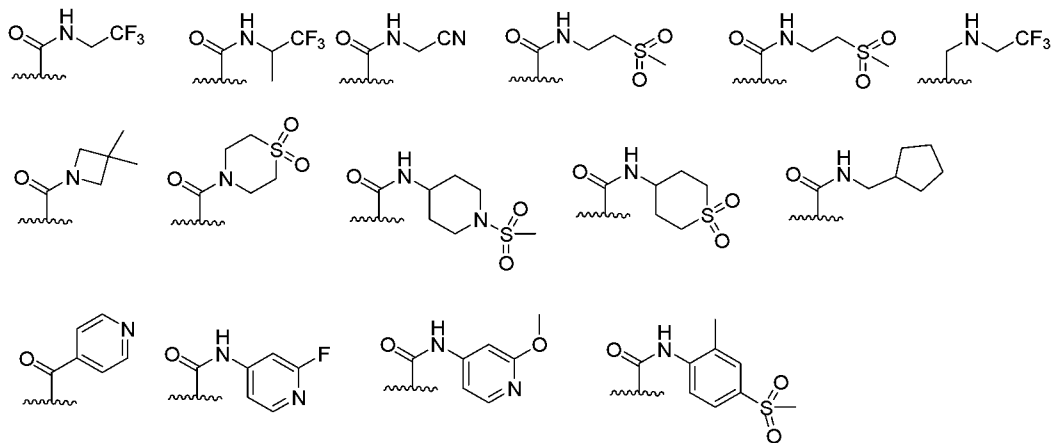


【0027】於一實施例中，其中

X為C、N；

R₂為H、O、碳環；

R₁如下：



【0028】作為另一個實施例，本發明還包括一種組成物，其包含根據前述實施例中任一項的JAK1抑制劑化合物以及藥學上可接受的稀釋劑、賦形劑及/或載體。組成物將包括常規的藥物載體、賦形劑及/或稀釋劑以及本發明的化合物作為活性劑，並且此外還可以包括載體和佐劑等。藥學上可接受的組成物將包含按重量計約1%至約99%的本發明化合物或其藥學上可接受的鹽，以及按重量計99%至1%的合適的藥物賦形劑。

第 94 頁，共 245 頁(發明說明書)

【0029】可以通過任何可接受的給藥方式或用於類似用途的試劑進行本發明化合物或其藥學上可接受的鹽的純淨形式或適當藥物組成物的給藥。因此，給藥可以是例如口服、經鼻、腸胃外（靜脈內，肌肉內或皮下）、局部、經皮、陰道內、膀胱內、腦池內或直腸內，以固體、半固體、凍乾粉劑或液體劑型的形式，例如片劑、栓劑、丸劑、軟彈性及硬明膠膠囊、粉劑、溶液、混懸劑或氣霧劑等，優選以適合簡單劑量精確給藥的單位劑型。

【0030】口服的固體劑型包括膠囊、片劑、丸劑、粉劑及顆粒劑。如上所述的固體劑型可以用包衣及外殼如腸溶衣製備。用於口服的液體劑型包括藥學上可接受的乳劑、溶液、混懸劑、糖漿及酞劑。用於直腸給藥的組合物是例如栓劑，其可以通過將本發明的化合物與例如合適的無刺激性的賦形劑或載體混合來製備。它們也可以腸胃外給藥，並以無菌粉末的形式給藥，以重構為無菌注射溶液或分散液。用於本發明的化合物的局部給藥的劑型包括軟膏、粉劑、噴霧劑。本發明的化合物還考慮了眼科製劑、眼藥膏、粉劑、吸入製劑及溶液。壓縮氣體可用於將本發明的化合物以氣霧劑形式分散。

【0031】作為另一個實施例，本發明包括治療JAK1介導或涉及有此需要的受試者的疾病的方法，該方法包括給予受試者治療有效量的根據前述實施例中任一項的JAK1抑制劑化合物，或包括前述實施例中任一項的JAK1抑制劑以及藥學上可接受的稀釋劑、賦形劑及/或載體的組成物。JAK1介導或涉及的可治療的疾病包括但不限於癌症、炎性疾病及自身免疫性疾病。

【0032】本發明的選擇性JAK1抑制劑可有效治療癌症，所述癌症包括但不限於上皮癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、生殖細胞腫瘤、胚細胞瘤、中樞和周邊神經系統腫瘤以及其他腫瘤，包括黑色素瘤、精原細胞瘤和卡波西氏肉瘤等。

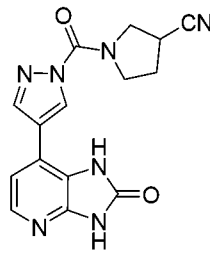
【0033】本發明的化合物還可用於下列的疾病和病症，包括後天免疫缺乏症候群（AIDS）、愛迪生氏病、成人呼吸窘迫症候群、過敏、關節黏連性脊椎炎、類澱粉變性症、哮喘、自體免疫溶血性貧血、自體免疫甲狀腺炎、克隆氏病、發作性淋巴球減少症伴淋巴細胞毒素、胎兒紅血球母細胞增多症、Goodpasture氏症候群、格雷氏病、橋本氏甲狀腺炎、嗜伊紅性白過多症、腸躁症候群及其他腸內疾病、狼瘡、重症肌無力、心肌或心包炎、胰腺炎、多肌炎、牛皮癬、Reiter氏症候群、硬皮病、系統性過敏症、潰瘍性結腸炎、腎炎（包括腎絲球腎炎）、痛風、關節炎（如類風濕性關節炎和骨關節炎）、紅斑、皮膚炎、皮炎、支氣管炎、膽囊炎、敗血症及胃炎。

【0034】不受理論的限制情況下，相較於JAK2、JAK3及TYK2，本發明的化合物表現出對JAK1的選擇性抑制。因此，本發明的化合物被認為表現出選擇性抑制作用，因此比先前技術中的其他化合物更具特異性及更有利，因為預期它們產生的副作用較小。

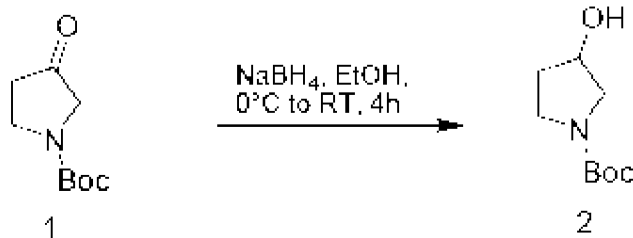
【0035】以下實施例和方案描述了本發明的化合物的一般合成方法。本發明的式I化合物及其實施例的合成不受這些實施例和方案的限制。本發明所屬技術領域中具通常知識者會知道可以使用其他方法來合成本發明的式I的化合物，並且實施例和方案中所述的方法僅為一種實施例的例示。在以下描述中，本發明所屬技術領域中具通常知識者將了解，可以改變特定的反應條件、添加的試劑、溶劑及反應溫度以合成本發明範圍內的特定化合物。除非另有說明，以下描述的所有中間體化合物都是可商購的化合物，這些化合物在以下這些實施例中沒有描述如何合成這些中間體。

【0036】化合物編號1177的合成：

【0037】2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈



【0038】步驟1：合成3-羥基吡咯啉-1-羧酸叔丁酯



【0039】在0°C下向攪拌的3-氧代吡咯啉-1-羧酸叔丁酯(0.50 g, 2.699 mmol)在乙醇(5 mL)中的溶液中加入硼氫化鈉(0.20 g, 5.399 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌持續4小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將水(10mL)加入到反應混合物中，產物用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到3-羥基吡咯啉-1-羧酸叔丁酯(0.5g, 99%)，為黃色固體。MS: 188.24 [M+1]。

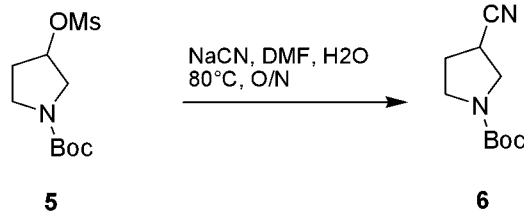
【0040】步驟2：合成1-(叔丁氧基羰基)吡咯啉-3-基甲磺酸酯



【0041】在0°C下的氫氣中向攪拌的3-羥基吡咯啉-1-羧酸叔丁酯(1.0g, 5.347mmol)在DCM(10.0mL)中的溶液中加入MsCl(0.673g, 5.882mmol)。向所得的反應混合物中逐滴添加在DCM(1.0mL)中的DIPEA(0.898g, 6.951mmol)溶液，在室溫下攪拌4小時，並通過TLC監測反應過程。完成後，用水驟冷，用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠(100-200目)柱色譜法純化，使用己烷中的10%乙酸乙酯

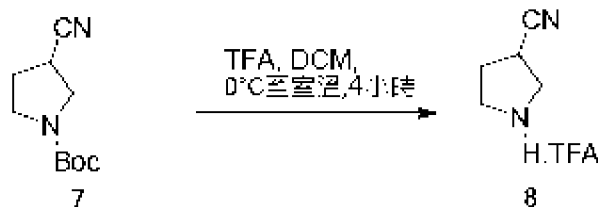
作為洗脫劑，獲得1-(叔丁氧基羰基)吡咯啉-3-基甲磺酸甲酯（0.25g，25%）的粗黃色油狀物質。MS: 266.33 [M+1]。

【0042】步驟3：合成3-氰基吡咯啉-1-羧酸叔丁酯



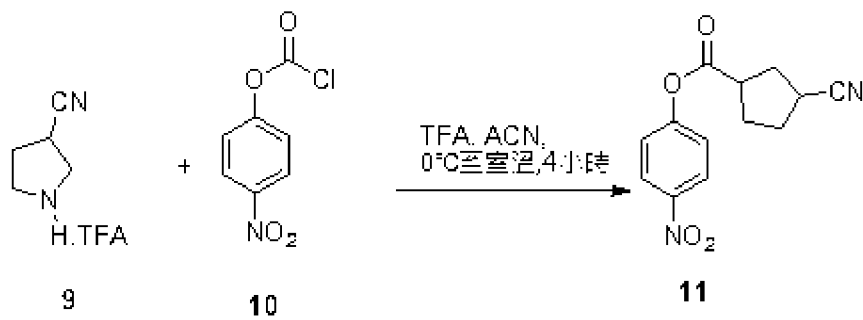
【0043】在氮氣下，向1-(叔丁氧基羰基)吡咯啉-3-基甲磺酸甲酯（0.25g，0.9432mmol）在DMF（5mL）和水（1mL）中的攪拌溶液中加入KCN（0.138g，2.830mmol），所得溶液在80°C加熱過夜。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物料冷卻至0°C，並用水驟冷。用乙酸乙酯萃取產物。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。通過矽膠（100-200目）柱色譜法純化粗產物，使用6%丙酮/己烷作為洗脫劑，獲得3-氰基吡咯啉-1-羧酸叔丁酯（0.15g，81%），為黃色油狀。MS: 197.25 [M+1]。

【0044】步驟4：合成吡咯啉3-甲腈三氟乙酸酯



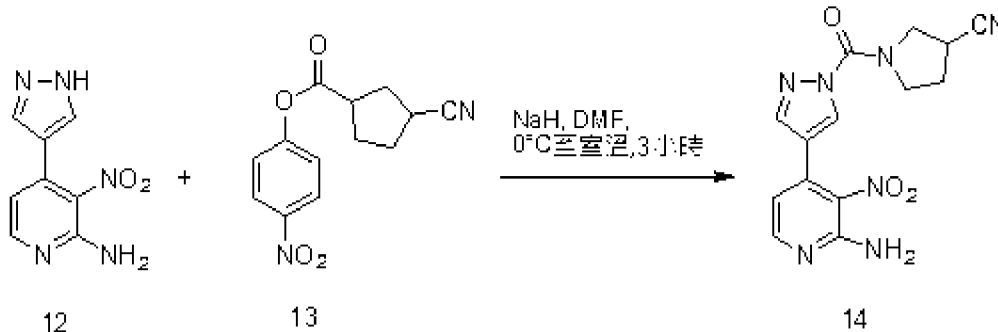
【0045】在0°C下向攪拌的3-氰基吡咯啉-1-羧酸叔丁酯（0.15g，0.765mmol）在DCM（5mL）中的溶液中加入TFA（0.8mL），並在室溫下攪拌反應4小時。經由TLC監測反應過程。完成後，將所有揮發物減壓蒸發，將殘餘物用二乙基醚研磨，過濾並乾燥，獲得吡咯啉3-甲腈三氟乙酸酯（0.1g，62.2%），為灰褐色固體狀。MS: 194.15 [M+1]。

【0046】步驟5：合成4-硝基-3-氰基環戊烷羧酸酯



【0047】在 0°C 下，向攪拌的吡咯啉3-甲腈三氟乙酸酯（0.05g，0.238mmol）在ACN（5.0mL）中的溶液中加入三甲胺（0.072g，0.714mmol），然後加入氯甲酸4-硝苯酯（0.047g，0.238mmol）。將得到的反應物在室溫攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，產物用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到4-硝苯3-氰基環戊烷羧酸酯（0.05g，80.5%），為白色固體。MS: 261.25 [M+1]。

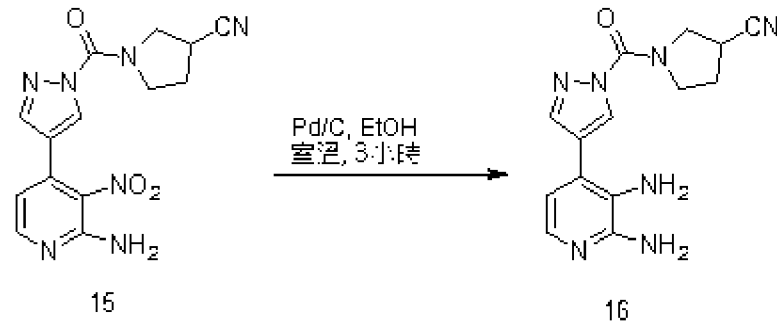
【0048】步驟6：合成1-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯啉-3-甲腈



【0049】在 0°C 下向在DMF（2mL）中的3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺（0.05g，0.2439mmol）的攪拌溶液加入在氮氣下的NaH（0.02g，0.4878mmol）並在相同溫度下攪拌30分鐘。在 0°C 下向所得反應物中加入4-硝苯3-氰基環戊烷羧酸酯（0.094g，0.7894mmol）的DMF溶液，並在室溫攪拌4小時。通過TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜純化，使用0.5%甲醇的DCM

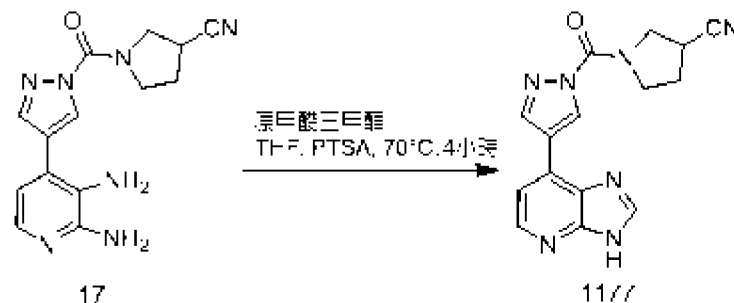
溶液作為洗脫劑，得到1-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯啉-3-甲腈（0.03g，37.6%），為黃色固體。MS: 328.3 [M+1]。

【0050】步驟7：合成1-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯啉-3-甲腈



【0051】使用氫氣球，將1-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯啉-3-甲腈（0.03 g，0.0917 mmol）在甲醇（5 mL）中的攪拌溶液氫化成10% Pd//C（0.003 g，10% wt/wt）。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物通過矽藻土過濾，並將濾液減壓蒸發，得到2-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈（0.02g，73.5%），為棕色固體。MS: 298.3 [M+1]。

【0052】步驟8：合成1-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯啉-3-甲腈

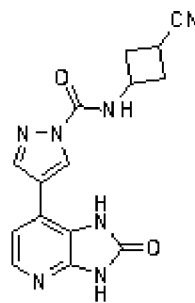


【0053】加入2-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈（0.025g，0.0841mmol）在原甲酸三甲酯（1.0mL）中的攪拌溶液。向所得反應物中，添加PTSA（0.004g），並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鈉水溶液驟冷，用乙酸乙酯萃取。將有機層

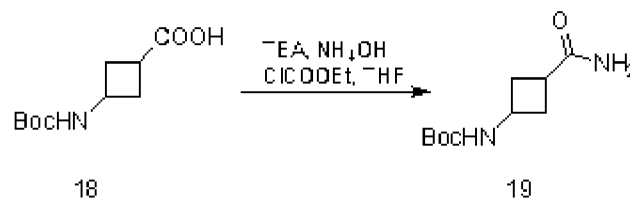
用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法純化：用3%至5%MeOH的DCM溶液洗脫，得到1-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯啉-3-甲腈（0.01 g，40%），為灰白色固體。MS: 308.3 [M+1]。

【0054】化合物編號1056的合成：

【0055】N-(3-氰基環丁基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧酰胺

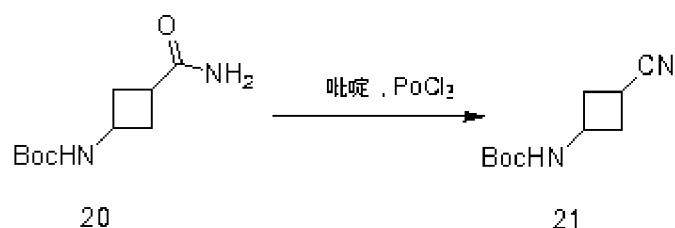


【0056】步驟1：合成3-胺甲醯基環丁基胺甲酸叔丁酯



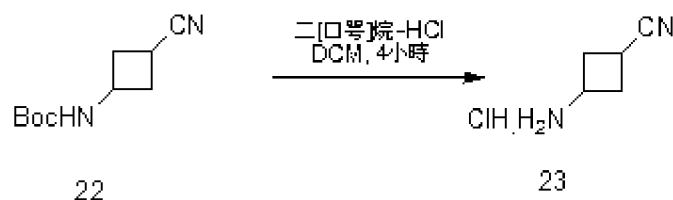
【0057】在0°C下向攪拌的3-氰基吡咯啉-1-羧酸叔丁酯（0.500g，2.325mmol）在THF（15mL）中的溶液中加入氯甲酸乙酯（0.301mg，2.79mmol），並將反應在室溫下攪拌1小時。在0°C下向所得的反應物溶液中加入氫氧化鉍（5.0mL），並在室溫攪拌4小時。經由TLC監測反應。完成後，產物用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以得到3-胺甲醯基環丁基胺甲酸叔丁酯（0.430g，85.65%），為無色液體。MS: 215.12 [M+1]。

【0058】步驟2：合成3-氰基環丁基胺甲酸叔丁酯



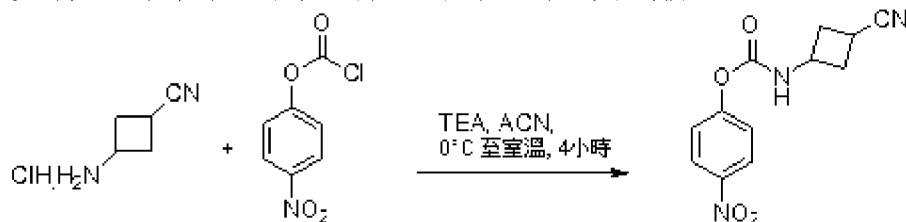
【0059】在0°C下向3-胺甲醯基環丁基胺甲酸叔丁酯（0.400g，1.869mmol）在吡啶（5.0mL）中的攪拌溶液中加入PoCl₃（1.84g，1.200mmol），並在室溫下攪拌反應1h。經由TLC監測反應。完成後，產物用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到3-氰基環丁基胺甲酸叔丁酯（0.340g，98.8%），為無色液體。MS: 197.15 [M+1]。

【0060】步驟3：合成3-胺基環丁烷甲腈鹽酸鹽



【0061】在0°C下向3-氰基環丁基胺甲酸叔丁酯（0.300g，1.522mmol）在DCM（5mL）中的攪拌溶液中加入二[口喙]烷-HCl（2.5mL），並將反應在室溫攪拌4小時。經由TLC監測反應。完成後，將所有揮發物減壓蒸發，將殘餘物用二乙醚研磨，過濾並乾燥，得到3-胺基環丁烷甲腈鹽酸鹽（0.240g，94.63%），為灰白色固體。MS: 133.05 [M+1]。

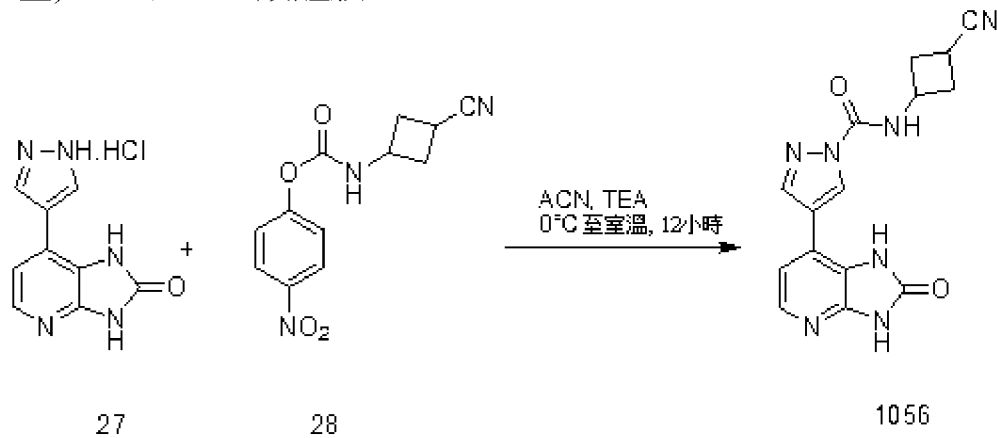
【0062】步驟4：合成4-硝苯3-氰基環丁基胺甲酸酯



【0063】在0°C下，向攪拌的3-胺基環丁烷甲腈鹽酸鹽（0.300g，2.247mmol）在ACN（5.0mL）中的溶液中加入三甲胺（0.493g，4.89mmol），然後加入氯甲酸4-硝苯酯（0.544g，2.706mmol）。將所得反應混合物在室溫攪拌4

小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，產物用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到4-硝苯3-氰基環丁基胺甲酸酯（0.250g，42.23%），為淡黃色固體。MS: 262.05 [M+1]。

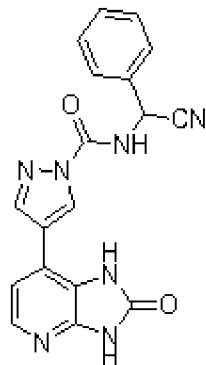
【0064】步驟5：合成N-(3-氰基環丁基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺



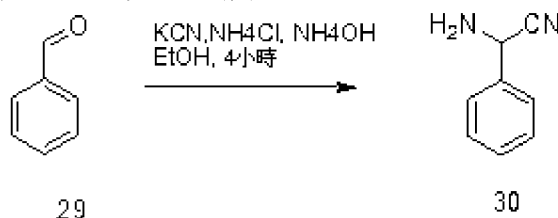
【0065】在0°C下向7-(1H-吡啶-4-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮鹽酸鹽（0.05g，0.210mmol）在ACN（2.5mL）中的攪拌溶液在氮氣下加入TEA（0.053g，0.527mmol），並在相同溫度下攪拌30分鐘。在0°C下，向所得反應物溶液中加入在ACN中的4-硝苯3-氰基環丁基胺甲酸酯（0.081g，0.315mmol），然後在氮氣下加入TEA（0.035g，0.315mmol），並在室溫攪拌4小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜法純化，使用3-5%甲醇的DCM溶液作為洗脫劑，得到N-(3-氰基環丁基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺（0.03g，37.6%），為灰白色固體。MS: 324.11 [M+1]。

【0066】化合物編號1063的合成：

【0067】 N-(氰基(苯基)甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺

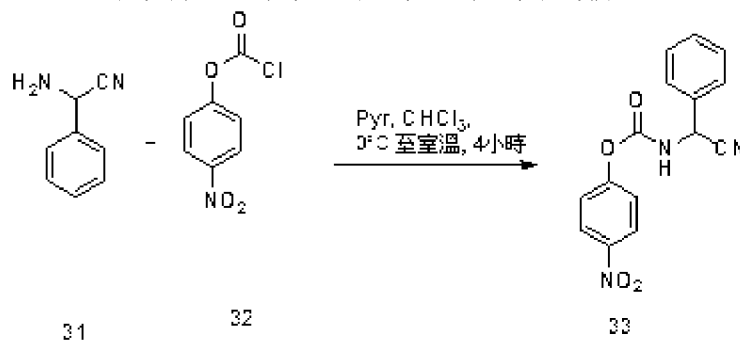


【0068】 步驟1：2-胺基-2-苯基乙腈



【0069】 在室溫下向苯甲醛（1.0g，0.934mmol）在乙醇（20mL）中的攪拌溶液中加入氯化銨（0.99g，1.86mmol）、氫氧化銨（12.5 ml，25%）和氰化鉀（0.78g，1.21mmol）。將所得反應混合物在相同溫度下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用冰水驟冷，用乙酸乙酯萃取。有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到2-胺基-2-苯基乙腈（0.600g，48.3%），為橙色固體。MS: 133.04 [M+1]。

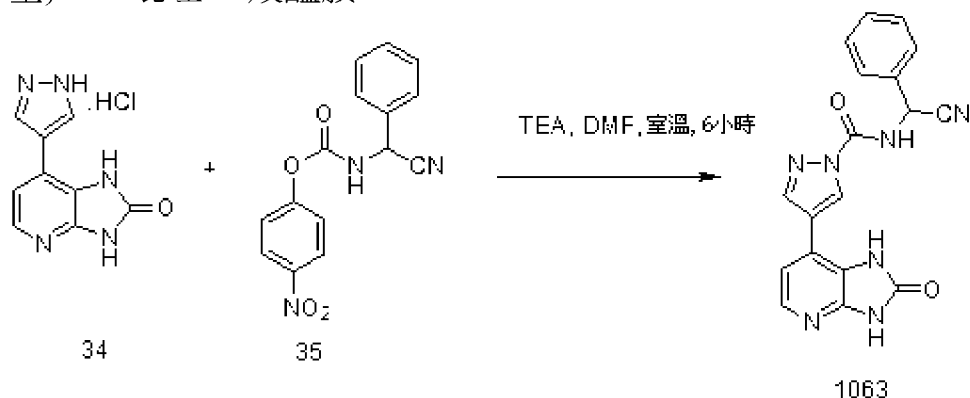
【0070】 步驟2：4-硝基(苯基)甲基胺甲酸酯



【0071】 在0°C下，向2-胺基-2-苯基乙腈（0.200g，1.515mmol）在氯仿（5.0mL）中的攪拌溶液中，加入吡啶（0.3g，3.03mmol），然後加入氯甲酸4-硝基苯酯

(0.3g, 1.515mmol)。將所得反應混合物在室溫攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，產物用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到4-硝苯氰基(苯基)甲基胺甲酸酯(0.200g, 44.4%)，為白色固體。MS: 298.25 [M+1]。

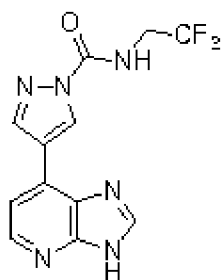
【0072】步驟3：合成N-(氰基(苯基)甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺



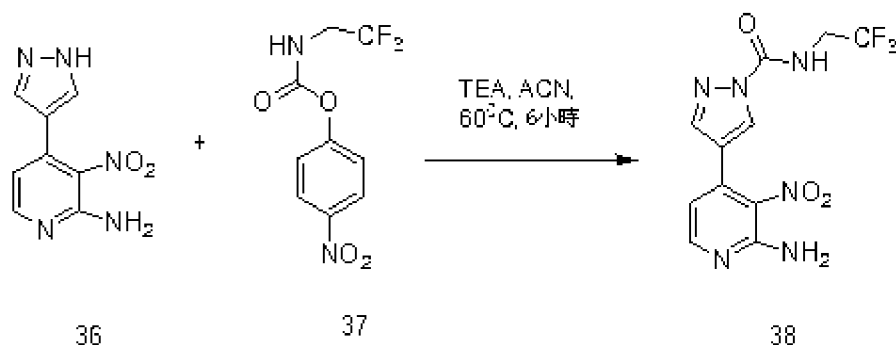
【0073】向7-(1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮鹽酸鹽(0.030g, 0.0127g)在DMF(2.0mL)中的攪拌溶液中，加入三甲胺(0.038g, 0.0381)和4-硝苯氰基(苯基)甲基胺甲酸酯(0.037g, 0.0127mmol)。將所得反應混合物在室溫攪拌6小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠(100至200目)柱色譜法純化：在DCM中以8%至9%的MeOH洗脫，得到N-(氰基(苯基)甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺(0.004g, 8.7%)，為灰白色固體。MS: 360.1[M+1]。

【0074】化合物編號1064的合成：

【0075】N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺

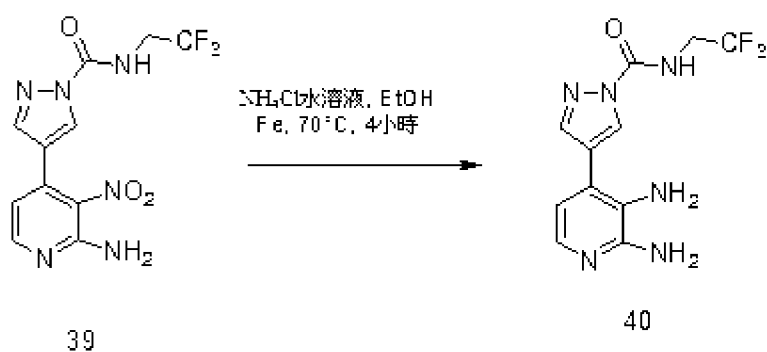


【0076】步驟1：合成4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-1-羧醯胺



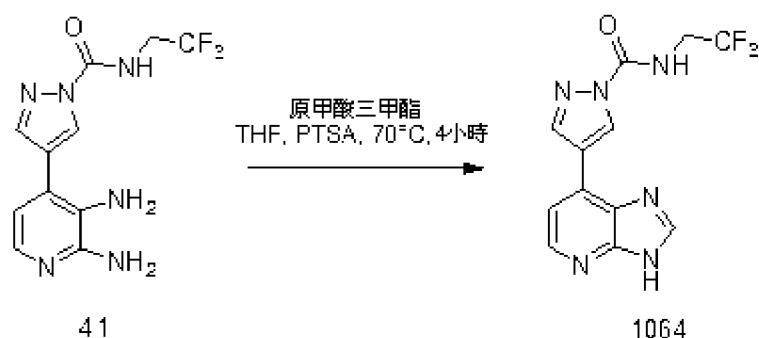
【0077】在室溫下，向3-硝基-4-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-胺（0.150g，0.073mmol）的乙腈（10mL）和三甲胺（0.147g，0.146mmol）的攪拌溶液中加入4-硝基2,2,2-三氟乙基胺甲酸酯（0.231g，0.087mmol）。將所得反應混合物在60°C的溫度下攪拌6小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用冰水驟冷，用乙酸乙酯萃取。有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，得到粗反應物。通過矽膠（100-200目）柱色譜法純化粗產物，並將所需化合物在3%至4%甲醇的DCM溶液中洗脫，得到4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-1-羧醯胺（0.160g，67%），為黃色固體。MS: 331.04 [M+1]。

【0078】步驟2：合成4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-1-羧醯胺



【0079】在室溫下向4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-羧醯胺 (0.080g, 0.024mmol) 在EtOH (3.0mL) 中的攪拌溶液中加入NH₄Cl (2.0mL)。向所得反應混合物中，添加鐵粉 (0.064g, 0.12mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc (50mL, 5:5) 稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，得到4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-羧醯胺 (0.045g, 62.5%)，為暗棕色固體物質。MS: 301.2 [M+1]。

【0080】步驟3：合成N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺

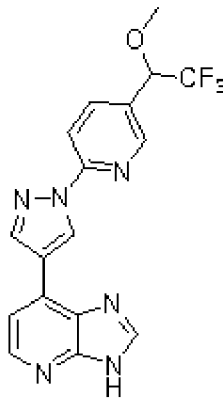


【0081】向4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-羧醯胺 (0.045g, 0.015mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (2.0mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.0051g, 0.0030mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸

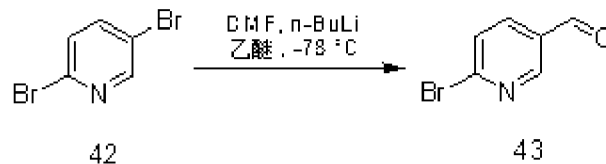
鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法純化：在8%至9%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺（0.023g，50%），為灰白色固體。MS: 311.1[M+1]。

【0082】化合物編號1119的合成：

【0083】7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶



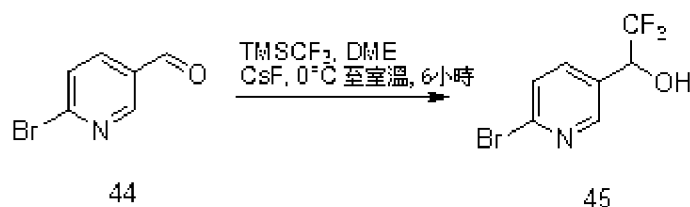
【0084】步驟1：合成6-溴吡啶-3-甲醛



【0085】在-78°C下，向2,5-二溴吡啶（26.0 g，109.75 mmol）在乙醚（500 mL）中的攪拌溶液中，加入正丁基鋰（2.5M己烷中）（66 mL，164.63 mmol），在相同溫度下攪拌1小時。然後將DMF（13mL，164.63mmol）逐滴加入到反應混合物中，在-78°C攪拌1小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，水層用乙醚萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜純化，使用4%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，獲得6-溴吡啶-3-甲醛（12.20g，59.8%），為黃色油狀。MS: 187.0 [M+1]。

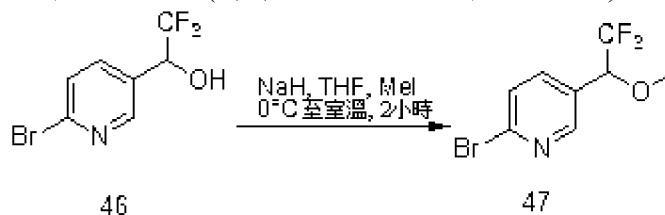
【0086】步驟2：合成1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇

第 108 頁，共 245 頁(發明說明書)



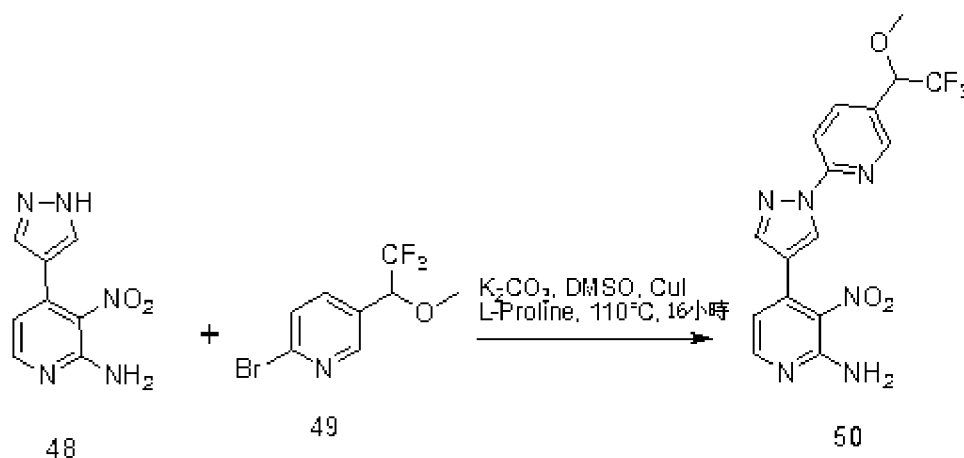
【0087】在 0°C 的氮氣下，向6-溴吡啶-3-甲醛（2.0g，10.75mmol）在DME（50mL）中的攪拌溶液中加入 TMSCF_3 （1.61g，16.12mmol），然後分批添加CsF（2.44 g，16.12 mmol），並在相同溫度下攪拌1小時。加熱至室溫，攪拌6小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將粗產物通過矽膠（100-200目）在快速柱色譜上純化，使用20%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇（1.24g，47.69%），為黃色油狀。MS: 257.8 [M+1]。

【0088】步驟3：合成2-溴-5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶



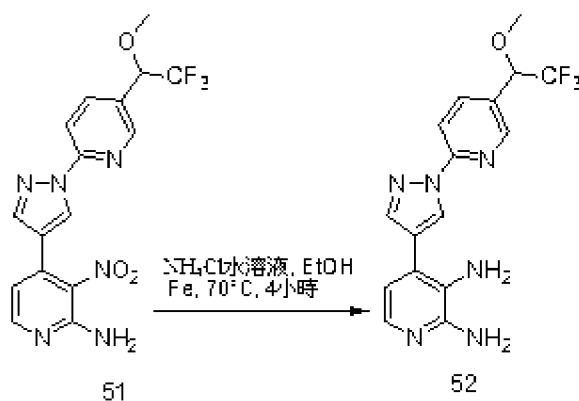
【0089】在 0°C 的氮氣下，向1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇（0.40 g，15.56 mmol）的THF（5.0 mL）攪拌溶液中，添加NaH（0.081 g，20.23 mmol），並在相同溫度下攪拌1小時。向所得的反應物加入MeI（0.232g，20.23mmol）的THF（3.0mL）溶液，使其升溫至室溫，並攪拌1小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜純化，使用10%丙酮的己烷溶液作為洗脫劑，得到2-溴-5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶（0.39g，92.19%），為無色油狀。MS: 271.0 [M+1]。

【0090】步驟4：合成4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺



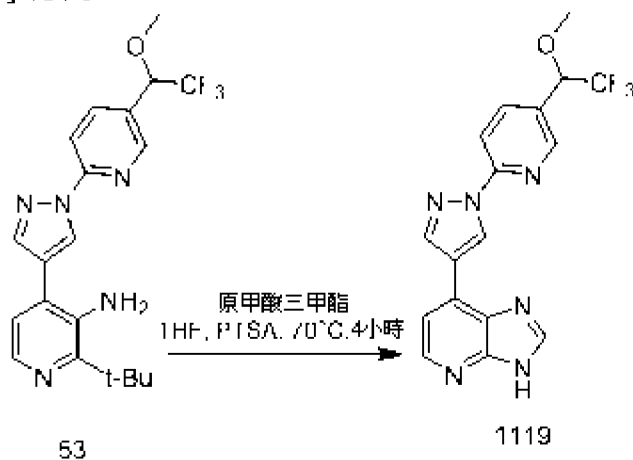
【0091】向3-硝基-4-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-胺 (0.15g, 0.73mmol) 和化合物2-溴-5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶(0.278g, 1.02mmol)在DMSO(5ml)中的攪拌溶液中加入 K_2CO_3 (0.251g, 1.825mmol)，然後加入CuI (0.013g, 0.073mmol)、L-脯氨酸 (0.056g, 0.365 mmol)。將反應在 110°C 下加熱16小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：用40%-60%丙酮的正己烷溶液洗脫，得到4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.075g, 37.87%)，為黃色固體。MS: 394.4[M+1]。

【0092】步驟5：合成4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2,3-二胺



【0093】在室溫下，向4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.070g, 1.77mmol) 在EtOH (3.0mL) 中的攪拌溶液中，添加NH₄Cl (2.5mL)。向所得反應混合物中，加入鐵粉 (0.025g, 0.45mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc (50mL, 5:5) 稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到純4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.035g, 53.03%)，為深褐色固體物質。MS: 364.2 [M+1]。

【0094】步驟6：合成7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

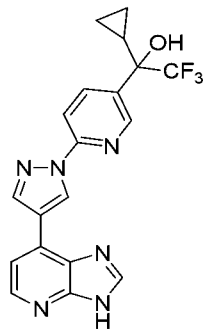


【0095】向4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.035g, 0.093mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入

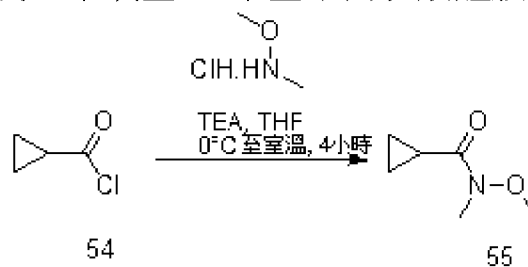
原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.002g, 0.018mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：用3%至5%MeOH的DCM溶液洗脫，得到7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶 (0.07g, 19.44%)，為灰白色固體。MS: 375.9[M+1]。

【0096】化合物編號1126的合成：

【0097】1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇



【0098】步驟1：合成N-甲氧基-N-甲基環丙烷羧醯胺

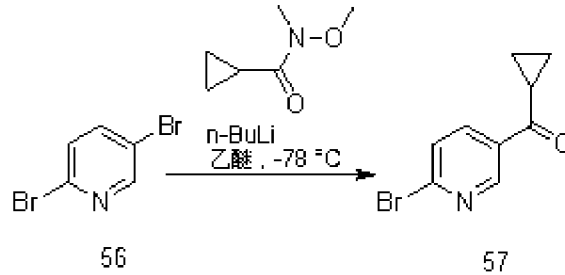


【0099】在0°C下，向環丙烷碳醯氯 (10.0g, 961.5mmol) 和N-甲氧基甲胺鹽酸鹽 (11.20g, 1153.8mmol) 在THF (150mL) 中的攪拌溶液中滴加TEA (24.20g, 2403.8mmol)，並攪拌30分鐘。然後將所得反應物置於室溫，攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，減壓濃縮得到粗物質。通過矽膠 (100-200目) 柱色譜法純化粗產物，所需化合物在5%乙醚/正己烷

中洗脫，得到N-甲氧基-N-甲基環丙烷羧醯胺（7.45g，60%），為無色油狀。

MS: 130.07 [M+1]。

【0100】步驟2：合成(6-溴吡啶-3-基)(環丙基)甲酮



【0101】在-78°C的氮氣下，向2,5-二溴吡啶（12.0g，50.63mmol）在乙醚（250mL）中的攪拌溶液中加入正丁基鋰（2.5M在己烷中）（24.30mL，65.81mmol），並在相同溫度下攪拌1小時。然後將N-甲氧基-N-甲基環丙烷羧醯胺（7.1g，55.69mmol）逐滴加入到反應混合物中，在-78°C下攪拌1小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，水層用乙醚萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜法純化，使用4%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到(6-溴吡啶-3-基)(環丙基)甲酮（6.46g，68.07%），為黃色油狀。MS: 227.1 [M+1]。

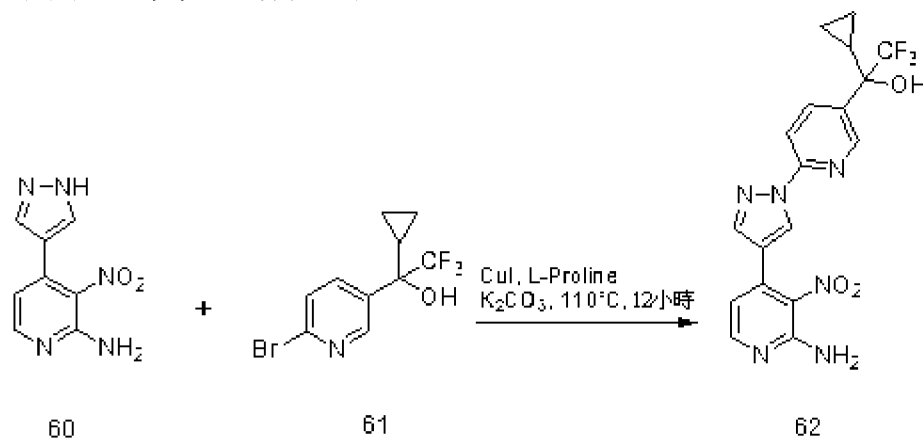
【0102】步驟3：合成1-(6-溴吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇



【0103】在0°C的氮氣下，向(6-溴吡啶-3-基)(環丙基)甲酮（2.0 g，88.49mmol）在DME（25 mL）中的攪拌溶液中加入TMSCF₃（1.86 g，132.74 mmol），然後分批加入CsF（2.01 g，132.74 mmol），在相同溫度下攪拌1小時。加熱至室溫，攪拌6小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用

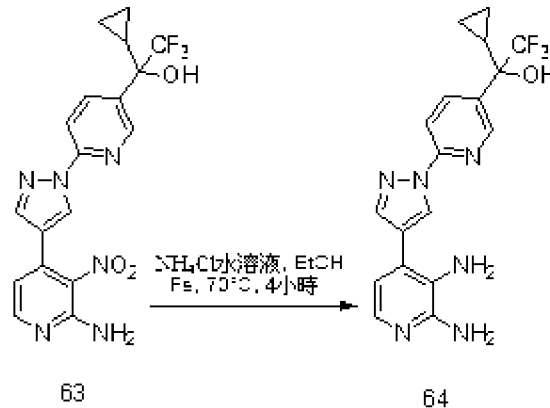
冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將粗產物通過矽膠（100-200目）在快速柱色譜上純化，使用15%-20%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到1-(6-溴吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇（1.45g，55.76%），為黃色油狀。MS: 297.4 [M+1]。

【0104】步驟4：合成1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇



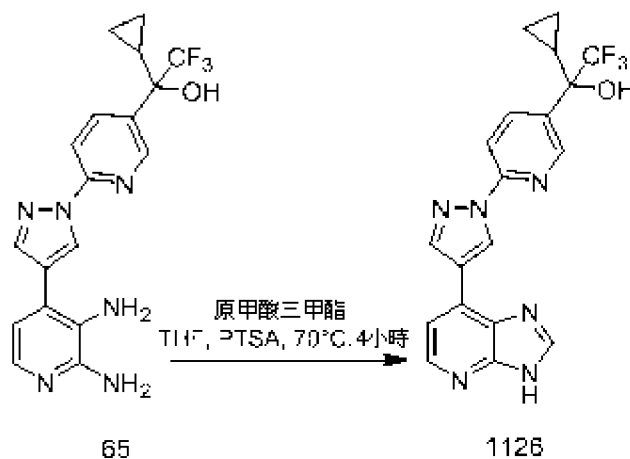
【0105】向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺（0.15g，0.73mmol）和化合物1-(6-溴吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇（0.320g，1.02mmol）在DMSO（5ml）中的攪拌溶液中加入K₂CO₃（0.251g，1.825mmol），然後加入CuI（0.013g，0.073mmol），接著是L-脯胺酸（0.056g，0.365mmol）。將反應在110°C下加熱12小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法純化：用40%-60%丙酮的正己烷溶液洗脫，得到1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇（0.065g，21.10%），為黃色固體。MS: 421.37 [M+1]。

【0106】步驟5：合成1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇



【0107】在室溫下，向1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇（0.065g，1.54mmol）在EtOH（3.0mL）中的攪拌溶液中加入NH₄Cl（2.5mL）。向所得反應混合物中，添加鐵粉（0.043g，7.8mmol），並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc（50mL，5:5）稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，以獲得深褐色固體物質的1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇（0.035g，57.37%）。MS: 391.2 [M+1]。

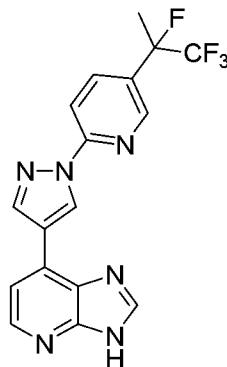
【0108】步驟6：合成1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇



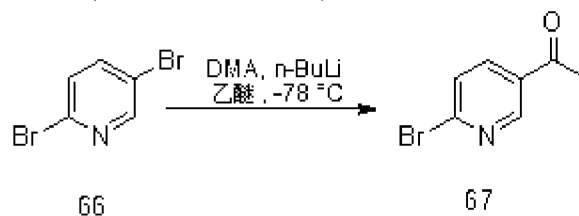
【0109】向1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇 (0.035g, 0.089mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.003g, 0.0017mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，並用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：用3%至5%MeOH的DCM溶液洗脫，得到7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶 (0.06g, 17.19%)，為灰白色固體。MS: 400.9[M+1]。

【0110】化合物編號1128的合成：

【0111】7-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶



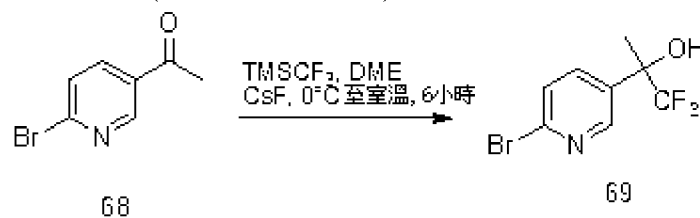
【0112】步驟1：合成1-(6-溴吡啶-3-基)乙酮



【0113】在-78°C的氮氣下，向2,5-二溴吡啶 (12.0g, 50.63mmol) 在乙醚 (250mL) 中的攪拌溶液中加入正丁基鋰 (2.5M在己烷中) (24.30mL, 65.81mmol)，並在相同溫度下攪拌1小時。然後將DMA (7.89g, 60.75mmol)

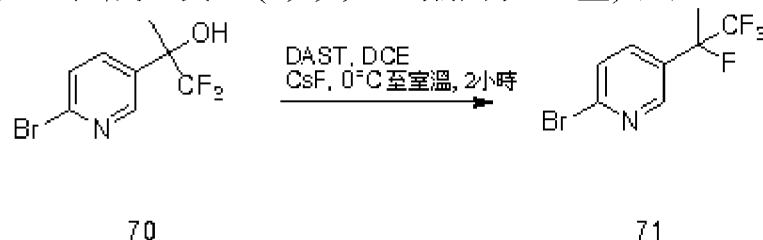
逐滴加入到反應混合物中，在 -78°C 下攪拌1小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，水層用乙醚萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜法純化，使用4%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到1-(6-溴吡啶-3-基)乙酮（4.5g，44.03%），為黃色油狀。MS: 201.1 [M+1]。

【0114】步驟2：合成2-(6-溴吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



【0115】在 0°C 的氮氣下，向1-(6-溴吡啶-3-基)乙酮（2.0 g，11.00mmol）在DME（50 mL）中的攪拌溶液中加入 TMSCF_3 （2.33 g，14.30 mmol），然後分批加入CsF（2.50 g，16.50 mmol），在相同溫度下攪拌1小時。加熱至室溫，攪拌6小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將粗產物通過矽膠（100-200目）在快速柱色譜上純化，用15%-20%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到2-(6-溴吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇（1.45g，53.50%），為黃色油狀。MS: 271.0 [M+1]。

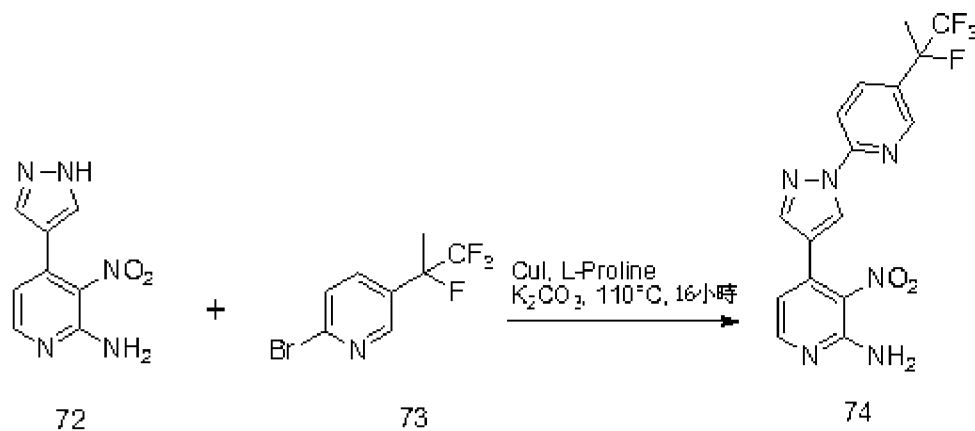
【0116】步驟3：合成2-溴-5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶



【0117】在 0°C 的氮氣下，向2-(6-溴吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇（1.45 g，53.70mmol）在DCE（35 mL）中的攪拌溶液中添加DAST（1.12 g，69.81 mmol），然後在相同溫度下攪拌15分鐘。加熱至室溫，攪拌1小時。經由

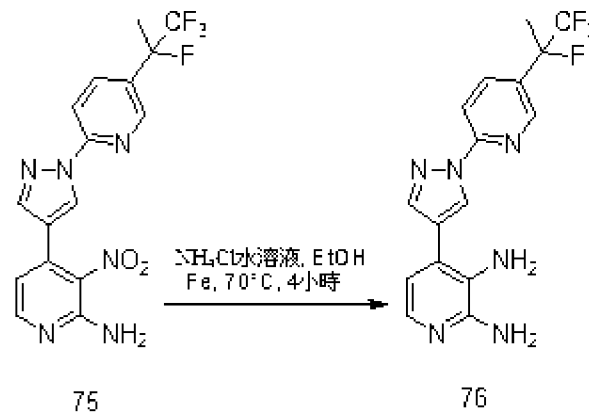
TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將粗產物通過矽膠（100-200目）在快速柱色譜上純化，用15%-20%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到2-溴-5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶（1.1g，75.86%），為黃色油狀。MS: 273.04 [M+1]。

【0118】步驟4：合成4-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺



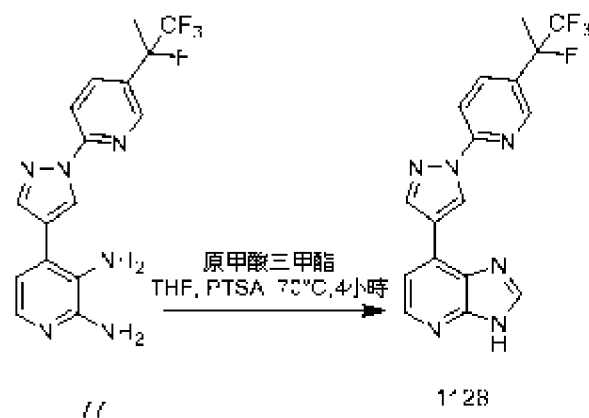
【0119】向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺（0.15g，0.73mmol）和化合物2-溴-5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶（0.298g，1.09mmol）在DMSO（5ml）中的攪拌溶液中加入 K_2CO_3 （0.251g，1.825mmol），然後加入CuI（0.013g，0.073mmol）、L-脯氨酸（0.056g，0.365mmol）。將反應在110°C下加熱16小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其用矽膠（100至200目）柱色譜法純化，在40%-60%丙酮的正己烷溶液中洗脫，得到4-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺（0.065g，22.49%），為黃色固體。MS: 397.1 [M+1]。

【0120】步驟5：合成4-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺



【0121】在室溫下，向4-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺（0.065g，0.16mmol）在EtOH（3.0mL）中的攪拌溶液中，添加NH₄Cl（2.5mL）。向所得反應混合物中，添加鐵粉（0.041g，0.82mmol），並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc（50mL，5:5）稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，得到4-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺（0.035g，58.32%），為深褐色固體物質。MS: 367.4 [M+1]。

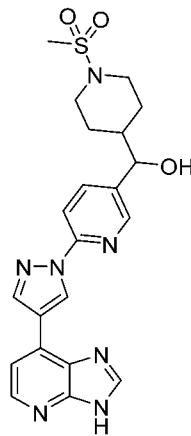
【0122】步驟6：合成7-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶



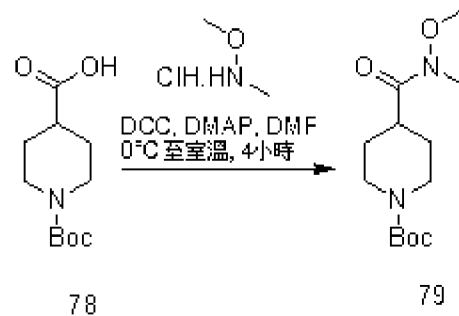
【0123】向4-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.035g, 0.095mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.003g, 0.0017mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：用3%至5%MeOH的DCM溶液洗脫，得到7-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶 (0.06 g, 16.67%)，為灰白色固體。MS: 377.2 [M+1]。

【0124】化合物編號1164的合成：

【0125】(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲醇

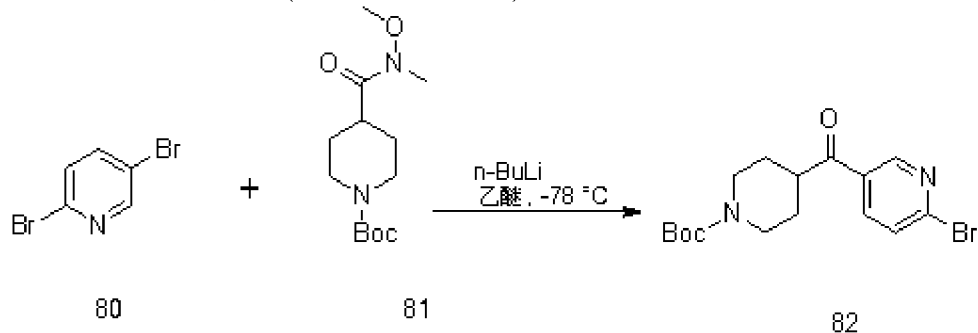


【0126】步驟1：合成N-甲氧基-N-甲基環丙烷羧醯胺



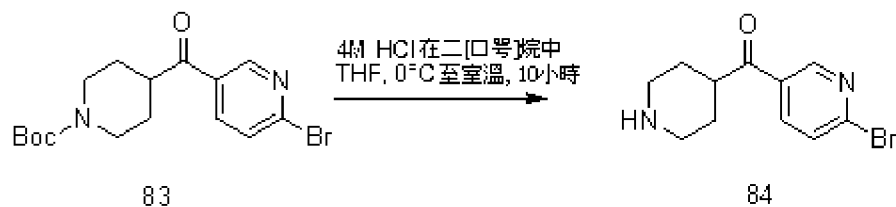
【0127】在0°C下，向1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸（10.0g，43.66mmol）和N-甲氧基甲胺鹽酸鹽（5.56g，56.76mmol）在DMF（35mL）中的攪拌溶液中，依次加入DCC（13.51g，65.49mmol）和DMAP（1.60g，13.98mmol），並攪拌30分鐘。使所得反應物升溫至室溫並攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用1N HCl水驟冷反應混合物，並用EtOAc萃取。有機層用碳酸氫鹽水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其用矽膠（100-200目）柱色譜法純化：用20%丙酮的正己烷溶液洗脫，得到4-(N-甲氧基-N-甲基胺甲醯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（7.45g，60%），為無色油狀。MS: 273.1 [M+1]。

【0128】步驟2：合成4-(6-溴菸鹼醯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



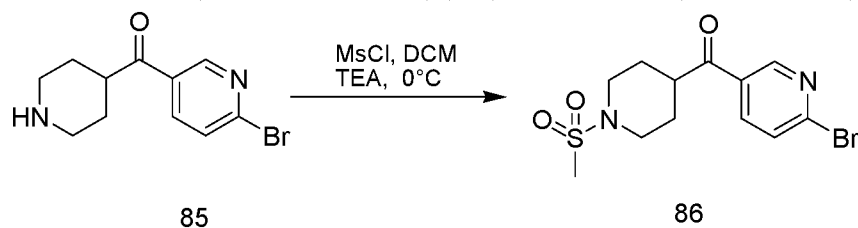
【0129】在-78°C下，向2,5-二溴吡啶（5.0g，21.18mmol）在乙醚（100mL）中的攪拌溶液中加入正丁基鋰（2.5M在己烷中）（8.47mL，21.18mmol），並在相同溫度下攪拌1小時。然後將4-(N-甲氧基-N-甲基胺甲醯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（6.36g，23.29mmol）滴加到反應混合物中，在-78°C下攪拌1小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並用10%MeOH的DCM溶液萃取水層。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到4-(6-溴菸鹼醯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（5.8g，67.12%），為無色油狀物。MS: 371.0 [M+1]。

【0130】步驟3：合成(6-溴吡啶-3-基)(哌啶-4-基)甲酮



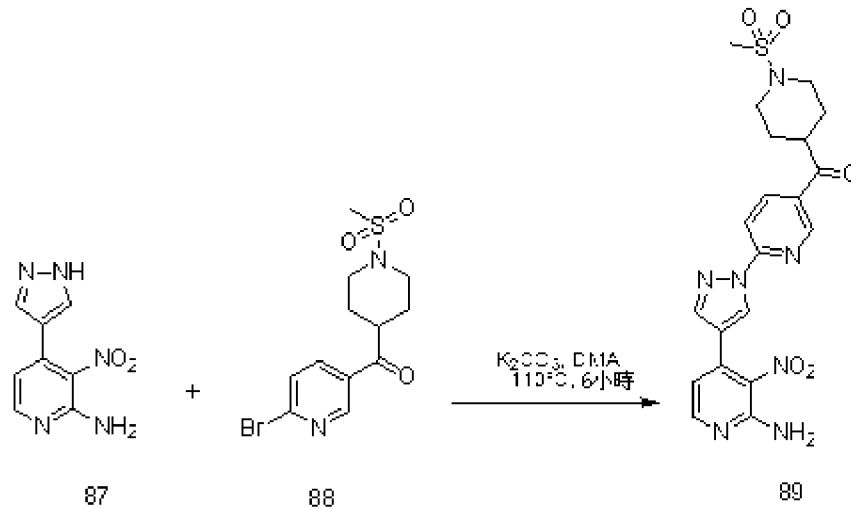
【0131】在 0°C 的氮氣下，向4-(6-溴菸鹼醯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（5.0g，13.51mmol）在THF（50mL）中的攪拌溶液中加入4M HCl在二[口号]烷（25mL）中的溶液。使反應混合物升溫至室溫，並攪拌10小時。完成後，將反應混合物用碳酸氫鹽溶液驟冷，並用10%MeOH的DCM溶液萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜法純化，用4%-5%MeOH的DCM溶液作為洗脫劑，得到(6-溴吡啶-3-基)(哌啶-4-基)甲酮（3.45g，94.52%），為無色結晶固體。MS: 271.0 [M+1]。

【0132】步驟4：合成(6-溴吡啶-3-基)(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲酮



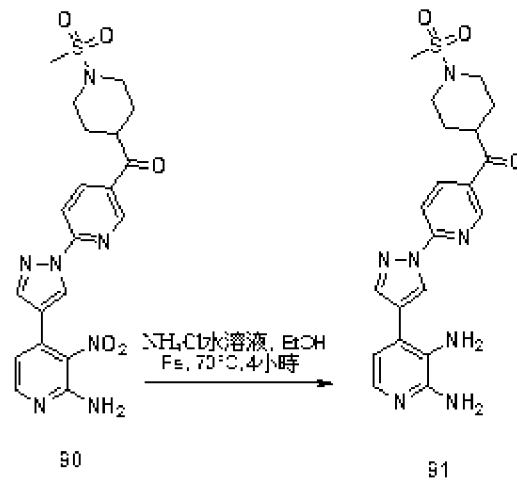
【0133】在 0°C 的氮氣下，向(6-溴吡啶-3-基)(哌啶-4-基)甲酮（2.0g，7.44mmol）在無水DCM（20mL）中的攪拌溶液中加入MsCl（1.11g，9.66mmol）。向所得反應混合物中逐滴加入TEA（1.12g，11.16mmol），在 0°C 下攪拌1小時。加熱至室溫，攪拌1小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將粗產物通過矽膠（100-200目）在快速柱色譜上純化，用2%-3%MeOH的DCM溶液作為洗脫劑，得到(6-溴吡啶-3-基)(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲酮（1.40g，56.00%），為灰白色固體。MS: 349.01 [M+1]。

【0134】步驟5：合成(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲酮



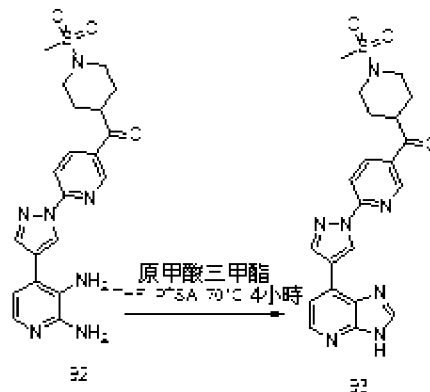
【0135】向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺 (0.15g, 0.73mmol) 和化合物(6-溴吡啶-3-基)(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲酮 (0.254g, mmol) 在DMA (5ml) 中的攪拌溶液中加入K₂CO₃ (0.251g, 1.825mmol)。將反應在110℃下加熱6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用EtOAc萃取。有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將粗產物通過矽膠 (100-200目) 在快速柱色譜上純化，用4%-5%MeOH的DCM溶液作為洗脫劑，得到(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲酮 (0.065g, 18.84%)，為黃色固體。MS: 472.02 [M+1]。

【0136】步驟6：合成1-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇



【0137】在室溫下，向1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇 (0.065g, 1.37mmol) 在EtOH (3.0mL) 中的攪拌溶液中加入NH₄Cl (2.5mL)。向所得反應混合物中，添加鐵粉 (0.037g, 6.8mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc (50mL, 5:5) 稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，得到1-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇 (0.035g, 57.37%)，為深褐色固體物質。MS: 442.0 [M+1]。

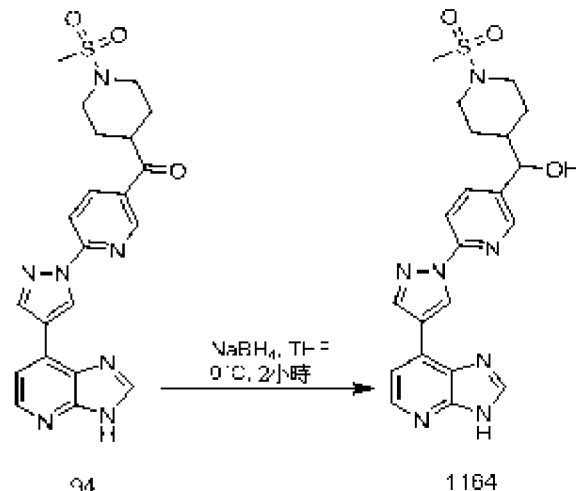
【0138】步驟7：合成(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲酮



【0139】向1-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇 (0.035g, 7.93mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，

加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.003g, 0.0017mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將粗產物通過矽膠 (100-200目) 在快速柱色譜上純化，用5%-6%MeOH的DCM溶液作為洗脫劑，得到(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲酮 (0.006g, 17.41%)，為灰白色固體。MS: 452.0 [M+1]。

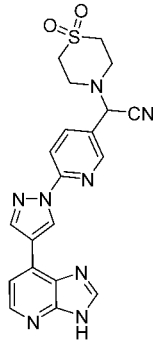
【0140】 步驟8：合成1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇



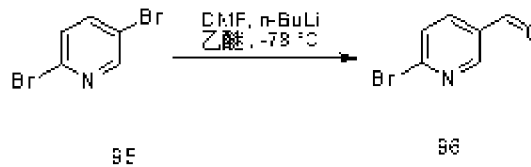
【0141】 向(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲酮 (0.006g, 0.013mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，添加NaBH₄ (0.001g, 0.026mmol)，並在0°C下攪拌2小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，得到(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲醇 (0.03g, 50.00%)，為灰白色固體。MS: 454.0 [M+1]。

【0142】 化合物編號1166的合成：

【0143】 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫嗎啉代)乙腈

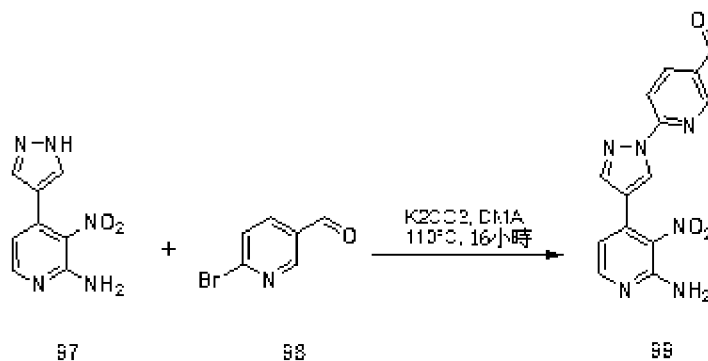


【0144】 步驟1：合成6-溴吡啶-3-甲醛



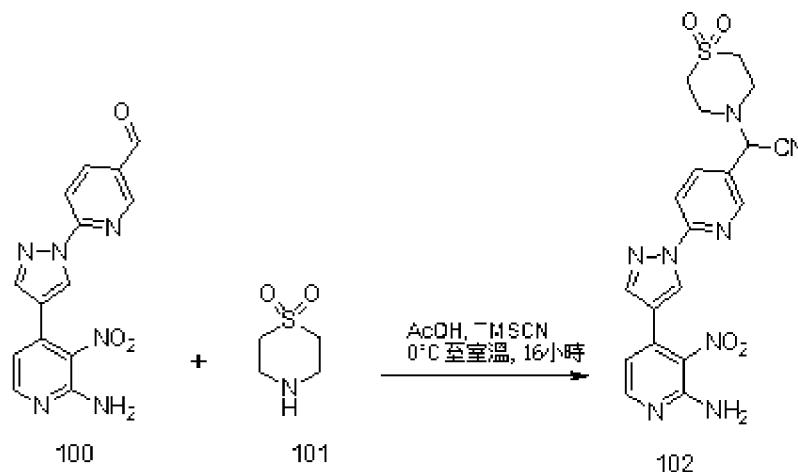
【0145】 在 -78°C 的氮氣下，向2,5-二溴吡啶（26.0 g，109.75 mmol）在乙醚（500 mL）中的攪拌溶液中，加入正丁基鋰（2.5M在己烷中）（66 mL，164.63 mmol），並在相同溫度下攪拌1小時。然後將DMF（13mL，164.63mmol）逐滴加入到反應混合物中，在 -78°C 攪拌1小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，水層用乙醚萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜純化，用4%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到6-溴吡啶-3-甲醛（12.20g，59.8%），為黃色油狀。MS: 187.0 [M+1]。

【0146】 步驟2：合成6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲醛



【0147】向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺 (0.075g, 0.36mmol) 和化合物6-溴吡啶-3-甲醛 (0.075g, 0.40mmol) 在DMA (5ml) 中的攪拌溶液中加入K₂CO₃ (0.124g, 0.90mmol), 並在110°C下加熱反應16小時。經由TLC監測反應。完成後, 將反應混合物用水驟冷, 並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌, 用硫酸鈉乾燥, 並減壓濃縮, 得到所需的粗產物, 將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化: 用1%至3%MeOH/DCM洗脫, 得到6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲醛 (0.065 g, 51.58%), 為黃色固體。MS: 311[M+1]。

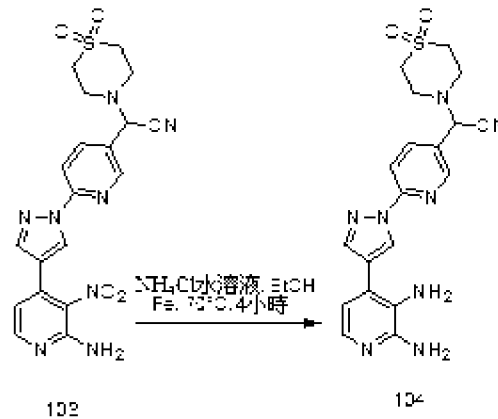
【0148】步驟3: 2-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫嗎啉代)乙腈



【0149】在0°C下向6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲醛 (0.065g, 0.20mmol) 在AcOH (5mL) 中的攪拌溶液中加入三甲基氰矽烷 (TMSCN) (0.031g, 0.31mmol) 和TMSCN (0.051g, 0.38 mmol) 在AcOH (1 mL) 中的溶液, 並使其加熱至室溫。攪拌16小時。經由TLC監測反應。完成後, 將反應混合物用碳酸氫鹽水驟冷, 並用乙酸乙酯萃取。有機層用水、鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠 (100-200目) 柱色譜法純化, 用2%至3%MeOH的DCM溶液作為洗脫劑,

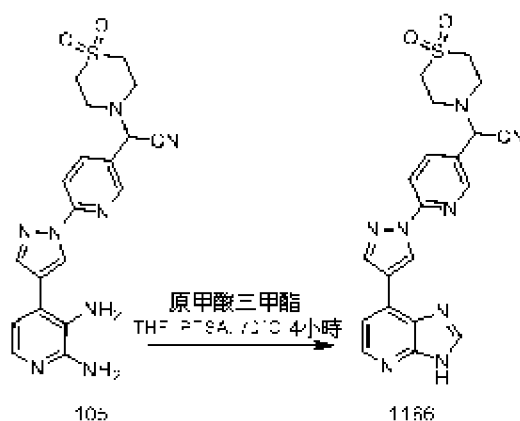
得到2-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫嗎啉代)乙腈 (0.045g, 47.36%)，為黃色固體。MS: 454 [M+1]。

【0150】步驟4：2-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫嗎啉代)乙腈



【0151】在室溫下，向2-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫嗎啉代)乙腈 (0.045g, 0.09mmol) 在EtOH (10mL) 中的攪拌溶液中，加入NH₄Cl (2.5mL)。向所得反應混合物中，添加鐵粉 (0.027g, 0.49mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc 5:5 (50mL) 稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，得到純2-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫嗎啉代)乙腈 (0.016g, 37.20%)，為深褐色固體。MS: 425.1 [M+1]。

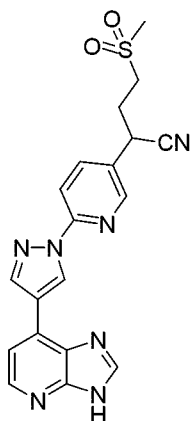
【0152】步驟5：2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫嗎啉代)乙腈



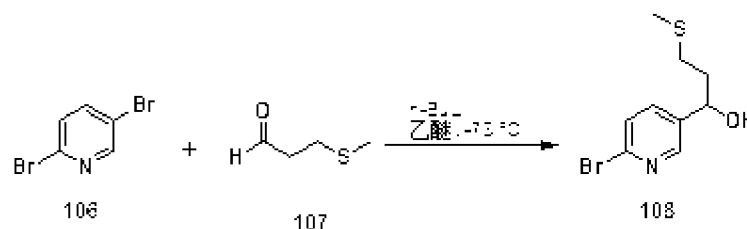
【0153】向2-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫嗎啉代)乙腈 (0.016g, 0.037mmol) 在THF (3.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.003g, 0.07mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠 (100-200目) 柱色譜純化，用4%至6%MeOH的DCM溶液作為洗脫劑，得到2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫嗎啉代)乙腈 (0.03g, 58.82%)，為灰白色固體。MS: 435.2 [M+1]。

【0154】化合物編號1116的合成：

【0155】2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺醯基)丁腈

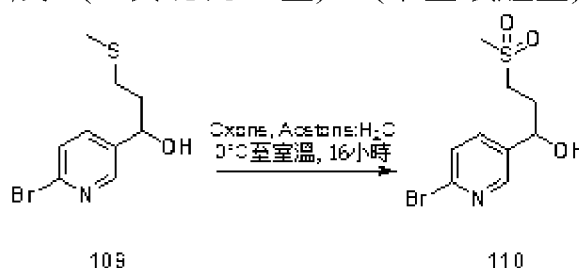


【0156】步驟1：合成1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基磺基)丙-1-醇



【0157】在 -78°C 的氮氣下，向2,5-二溴吡啶(1.5g, 6.32mmol)在乙醚(25mL)中的攪拌溶液中加入正丁基鋰(2.5M在己烷中)(2.5mL, 6.32mmol)，並在相同溫度下攪拌1小時。然後將3-(甲基硫基)丙醛(0.73g, 6.965mmol)逐滴加入到反應混合物中，在 -78°C 下攪拌1小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，水層用乙醚萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠(100-200目)柱色譜法純化，用4%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基硫基)丙-1-醇(0.580g, 35.15%)，為無色油狀。MS: 264.0 [M+1]。

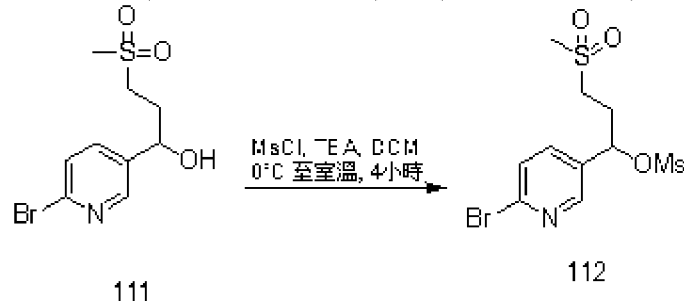
【0158】步驟2：合成1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基磺醯基)丙-1-醇



【0159】在 0°C 的氮氣下，向1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基硫基)丙-1-醇(0.58g, 2.19mmol)在丙酮:H₂O(50mL, 7:3)中的攪拌溶液中加入過氧單磺酸鉀(oxone)(1.68g, 5.49mmol)，在相同溫度下攪拌16小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠(100-200目)柱色譜純化，用3%MeOH的DCM溶液作為洗脫

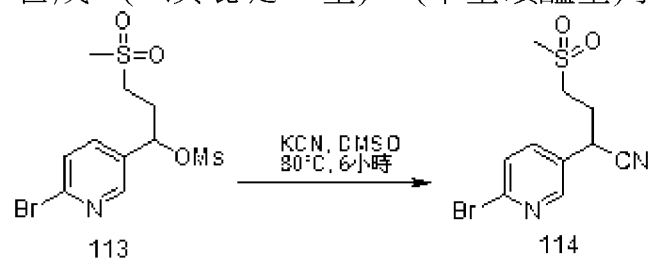
劑，得到1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基磺醯基)丙-1-醇 (0.60g, 93.02%)，為無色油狀。MS: 296.0 [M+1]。

【0160】步驟3：合成1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基磺醯基)丙基甲磺酸酯



【0161】在0°C的氮氣下向2,5-二溴吡啶(0.30g, 1.02mmol)在DCM(5.0mL)中的攪拌溶液中添加MsCl(0.151g, 1.32mmol)。向所得反應混合物中逐滴加入TEA(0.153g, 1.52mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液，在0°C下攪拌15分鐘。使反應混合物緩慢升溫至室溫，並經由TLC監測反應過程。完成後，用水驟冷，用乙酸乙酯萃取。將水層用碳酸氫鹽鹼化至pH試紙呈鹼性，然後用乙酸乙酯萃取，經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基磺醯基)丙基甲磺酸酯(0.320g, 84.43%)，為黃色油狀的粗產物。MS: 374.02 [M+1]。

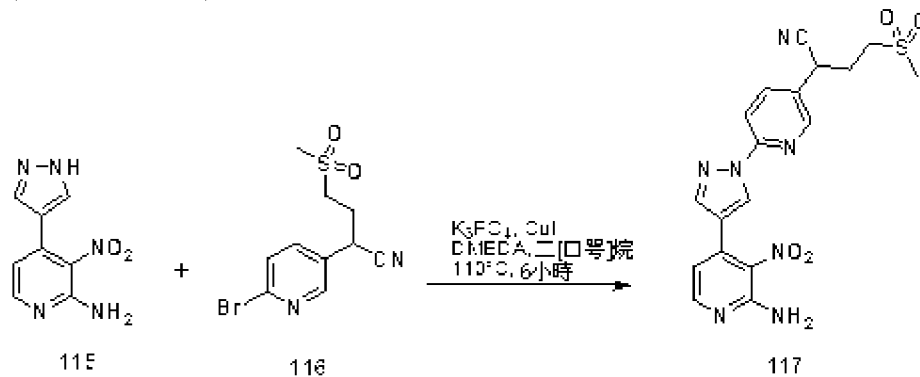
【0162】步驟4：合成2-(6-溴吡啶-3-基)-4-(甲基磺醯基)丁腈



【0163】在室溫的氮氣下，向2,5-二溴吡啶(0.320g, 8.56mmol)在DMSO(1.5mL)中的攪拌溶液中添加氰化鉀(0.067g, 10.27mmol)，並在80°C下攪拌1小時。經由TLC監測反應過程。完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠(100-200目)柱色譜法純化，用2%

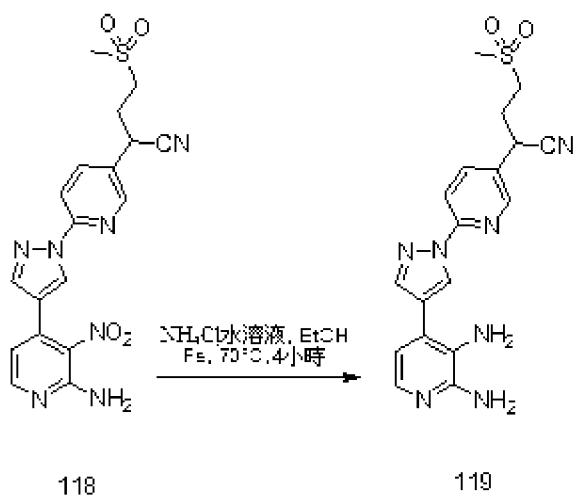
至3%MeOH的DCM溶液作為洗脫劑，得到2-(6-溴吡啶-3-基)-4-(甲基磺醯基)丁腈（0.120g，46.15%），為深棕色粘性物質。MS: 305.01 [M+1]。

【0164】步驟5：合成2-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺醯基)丁腈



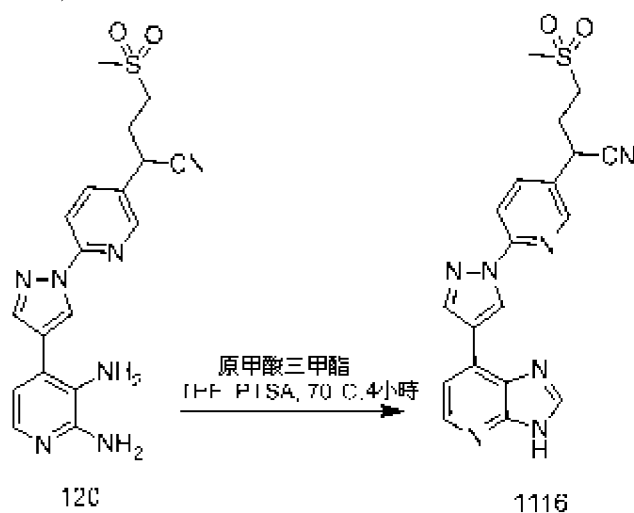
【0165】向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺（0.07g，0.34mmol）和化合物2-(6-溴吡啶-3-基)-4-(甲基磺醯基)丁腈（0.155g，0.51mmol）在二噁烷（5ml）中的攪拌溶液中加入K₃PO₄（0.166g，0.78mmol），然後加入CuI（0.006g，0.034mmol）、DMEDA（0.015g，0.175mmol）。將反應在110°C下加熱6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法純化：在2%至3%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到2-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺醯基)丁腈（0.030g，20.54%），為黃色固體。MS: 428.1 [M+1]。

【0166】步驟6：合成2-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺醯基)丁腈



【0167】在室溫下向2-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺醯基)丁腈 (0.030g, 0.070mmol) 在EtOH (3.0mL) 中的攪拌溶液中加入NH₄Cl (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加鐵粉 (0.019g, 0.35mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc (50mL, 5:5) 稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到純4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.015g, 53.57%)，為深褐色固體物質。MS: 398.2 [M+1]。

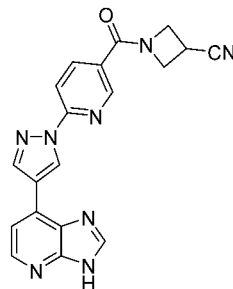
【0168】步驟7：合成2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺醯基)丁腈



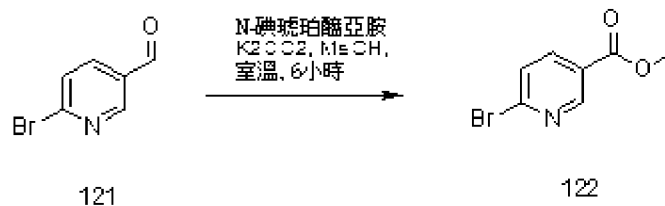
【0169】向4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.015g, 0.037mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.0012g, 0.018mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：用3%至5%MeOH的DCM溶液洗脫，得到2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺醯基)丁腈 (0.004g, 25.92%)，為灰白色固體。MS: 408.0 [M+1]。

【0170】化合物編號1089的合成：

【0171】1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯基)四氫氮吡-3-甲腈



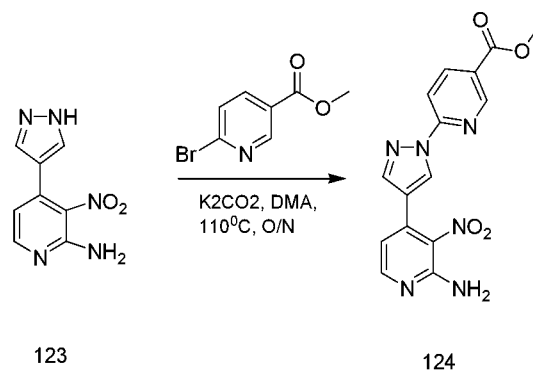
【0172】步驟1：合成6-溴吡啶-3-羧酸甲酯



【0173】在室溫下的黑暗中，向6-溴吡啶-3-甲醛 (1.5 g, 0.810 mmol) 在甲醇 (45 mL) 中的攪拌溶液中添加N-碘琥珀醯亞胺 (2.72 g, 1.210 mmol) 和鹼性碳酸鉀 (1.66g, 1.210mmol)，並在相同溫度下攪拌6小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水

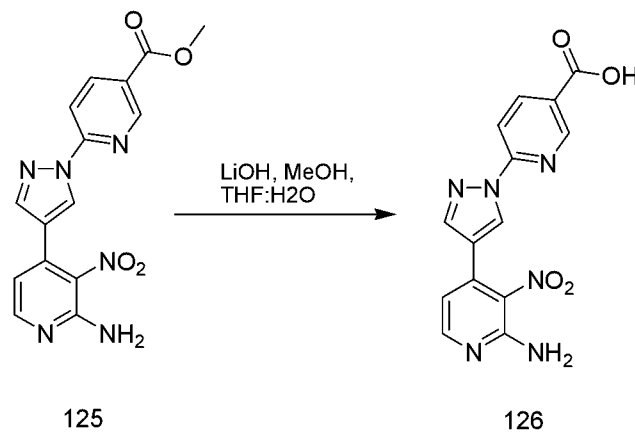
層用乙酸乙酯萃取。有機層用飽和硫代硫酸鈉溶液洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜純化，用8%至12%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到6-溴吡啶-3-羧酸甲酯（1.05g，59.8%），為白色固體。MS: 215.0 [M+1]。

【0174】步驟2：合成6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-羧酸甲酯



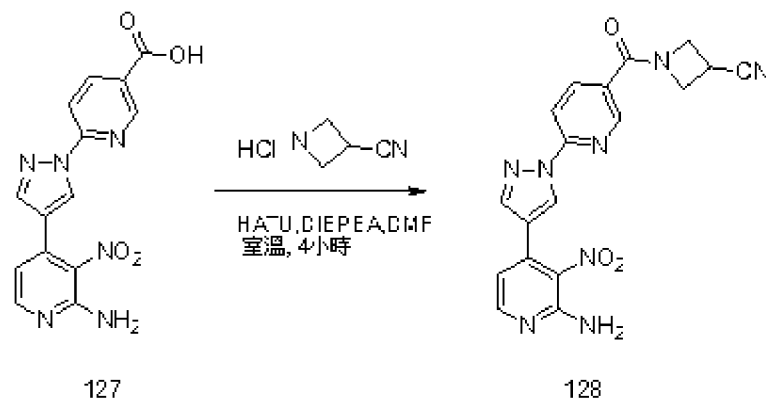
【0175】在室溫下，向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺（0.300g，0.138mmol）和化合物6-溴吡啶-3-羧酸甲酯（0.44g，0.207mmol）在DMA（7ml）中的攪拌溶液中加入K₂CO₃（0.381g，0.276mmol）。將反應在110℃下加熱16小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法純化：在40%至60%丙酮的正己烷溶液中洗脫，得到6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-羧酸甲酯（0.210g，42.85%），為黃色固體。MS: 341.09 [M+1]。

【0176】步驟3：6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-羧酸



【0177】向6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-羧酸甲酯 (0.2g, 0.058mmol) 在THF:MeOH:H₂O (18mL, 5:3:1) 混合物中的攪拌溶液中加入LiOH (0.044g, 0.117mmol), 並在室溫下攪拌2小時。完成時, 所有揮發物在減壓下蒸發。用水稀釋反應物, 用6N HCl酸化, 將pH調節至6, 並用EtOAc萃取。合併有機部分, 經Na₂SO₄乾燥, 在減壓下蒸發得到6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-羧酸 (0.170g, 89%), 為黃色固體。MS: 327[M+1]。

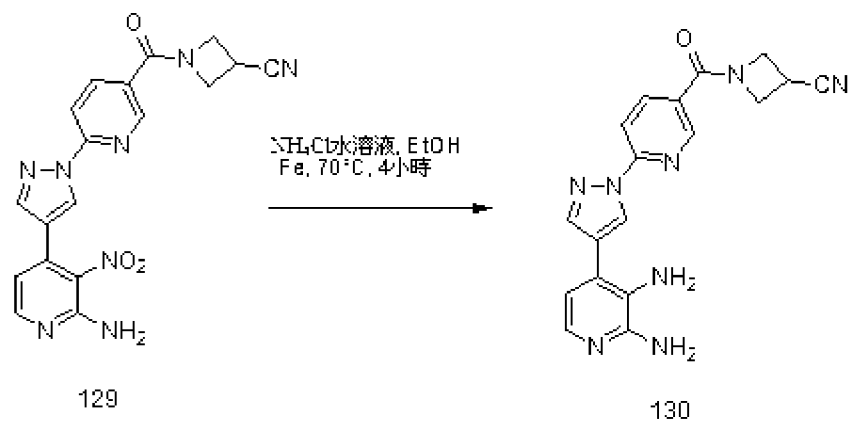
【0178】步驟4: 1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼鹽基)四氫氮吡-3-甲腈



【0179】向6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-羧酸 (0.080g, 0.0271mmol) 和四氫氮吡-3-甲腈鹽酸鹽 (0.039g, 0.049mmol) 在DMF (3mL) 中的攪拌溶液中加入HATU (0.139g, 0.036mmol) 和DIPEA (0.063g, 0.049mmol)。然後將反應混合物在室溫攪拌6小時。經由TLC

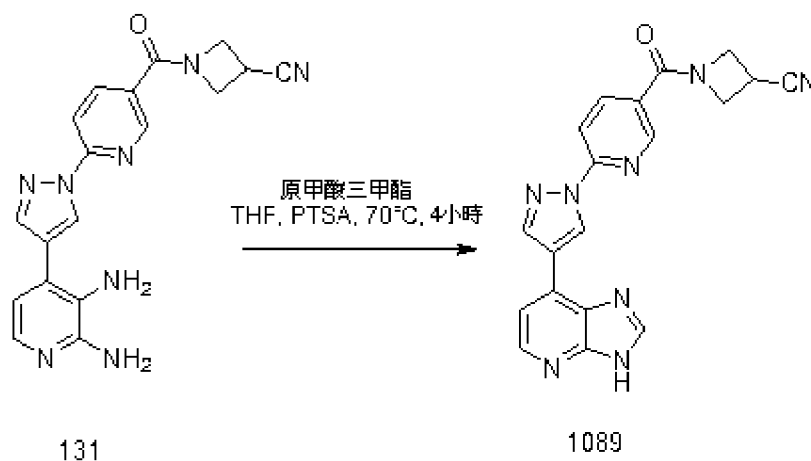
監測反應。完成後，將反應用水驟冷，用乙酸乙酯萃取。有機層用水，鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並減壓蒸發，得到粗產物。粗產物的純化通過矽膠（100-200目）柱色譜進行：在4%MeOH的DCM中洗脫，得到1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯基)四氫氮吡-3-甲腈（0.055g，58%），為淺黃色固體。MS: 391.09[M+1]。

【0180】步驟5：1-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯基)四氫氮吡-3-甲腈



【0181】在室溫下，向1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯基)四氫氮吡-3-甲腈（0.050g，0.012mmol）在EtOH（3.0mL）中的攪拌溶液中加入NH₄Cl（2.5mL）。向所得反應混合物中，加入鐵粉（0.033g，0.064mmol），並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc（50mL，5:5）稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，得到1-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯基)四氫氮吡-3-甲腈（0.035g，76%），為暗褐色固體物質。MS: 361.2 [M+1]。

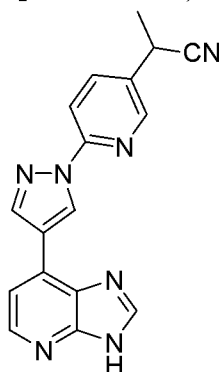
【0182】步驟6：1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯基)四氫氮吡-3-甲腈



【0183】向1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯基)四氫氮唉-3-甲腈 (0.035g, 0.097mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.003g, 0.0017mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：用5%至6%的MeOH的DCM溶液洗脫，得到1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯基)四氫氮唉-3-甲腈 (0.018g, 51.42%)，為灰白色固體。MS: 371.1[M+1]。

【0184】化合物編號1107的合成：

【0185】2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙腈

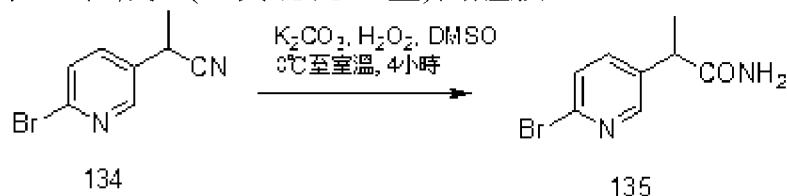


【0186】步驟1：合成2-(6-溴吡啶-3-基)丙腈



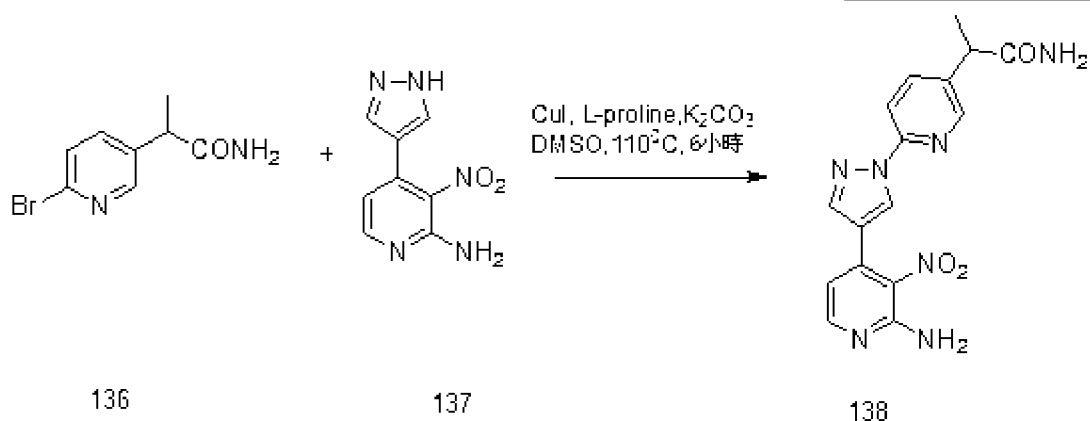
【0187】 在 0°C 的惰性條件下向1-(6-溴吡啶-3-基)乙酮 (0.4g, 0.20mmol) 在DME (12mL) 中的攪拌溶液中加入TosMIC (0.585g 0.30mmol)。然後將鹼性叔丁醇鉀 (0.336g, 0.30mmol) 在叔丁醇中的溶液逐滴加入到反應混合物中。添加後，將混合物在室溫攪拌6小時。經由TLC監測反應過程。完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠 (100-200目) 柱色譜法純化，用15%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到2-(6-溴吡啶-3-基)丙腈 (0.240g, 57.14%)，為無色油狀。MS: 211 [M+1]。

【0188】 步驟2：合成2-(6-溴吡啶-3-基)丙醯胺



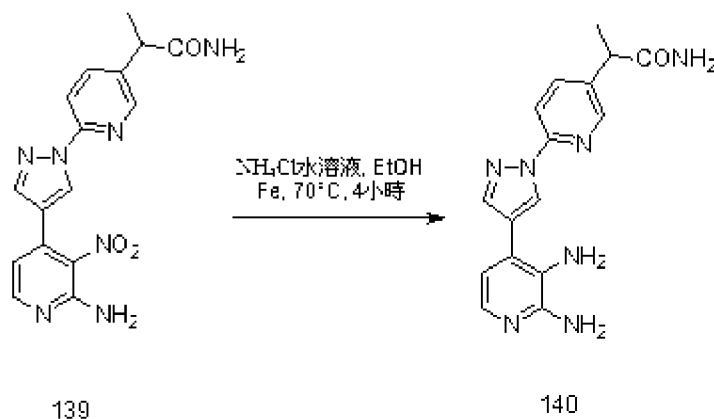
【0189】 在 0°C 的氮氣下向2-(6-溴吡啶-3-基)丙腈 (0.240g, 0.114mmol) 和DMSO (4ml) 的攪拌溶液中加入鹼性碳酸鉀 (0.315g, 0.228mmol)。在 0°C 下逐滴加入過氧化氫 (0.7ml)，並將所得混合物在室溫攪拌4小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，得到純產物2-(6-溴吡啶-3-基)丙醯胺 (0.230g, 88.46%)，為灰白色固體。MS: 228 [M+1]。

【0190】 步驟3：合成2-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙醯胺



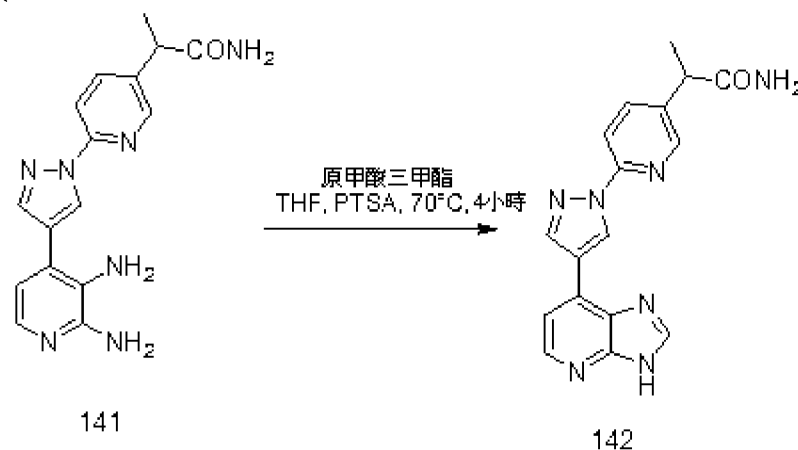
【0191】向3-硝基-4-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-胺（0.160g，0.078mmol）和化合物2-(6-溴吡啶-3-基)丙醯胺（0.200g，0.078mmol）在DMSO（5ml）中的攪拌溶液中，加入 K_2CO_3 （0.215g，0.156mmol），然後加入CuI（0.029g，0.00156mmol），以及L-脯氨酸（0.017g，0.00156mmol）。將反應在110°C下加熱6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法純化：用6%至7%的MeOH的DCM溶液洗脫，得到2-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)丙醯胺（0.140g，45.45%），為黃色固體。MS: 354.1 [M+1]。

【0192】步驟4：合成2-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)丙醯胺



【0193】在室溫下向2-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙醯胺 (0.140g, 0.039mmol) 在EtOH (7.0mL) 中的攪拌溶液中加入NH₄Cl (2.0mL)。向所得反應混合物中，添加鐵粉 (0.105g, 0.198mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc (50mL, 5:5) 稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，得到純2-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙醯胺 (0.090g, 70%)，為深褐色固體物質。MS: 324.2 [M+1]。

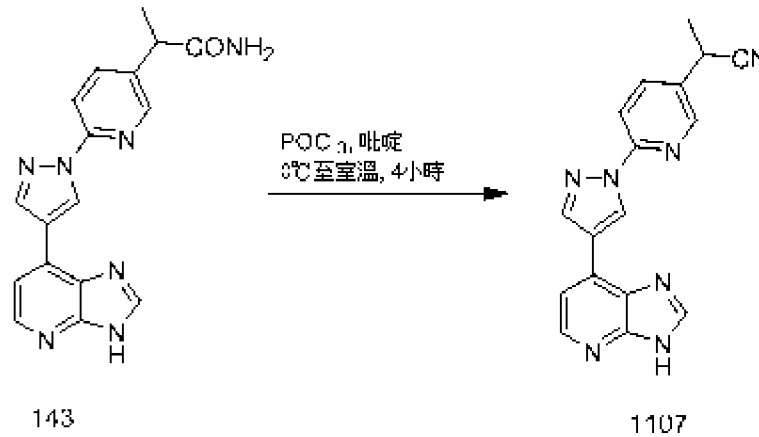
【0194】步驟5：合成2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙醯胺



【0195】向2-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙醯胺 (0.090g, 0.0278mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.0095g, 0.0055mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在8%至9%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到2-(6-(4-(3H-咪

唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)丙醯胺 (0.048g, 52.17%)，
為灰白色固體。MS: 334.1 [M+1]。

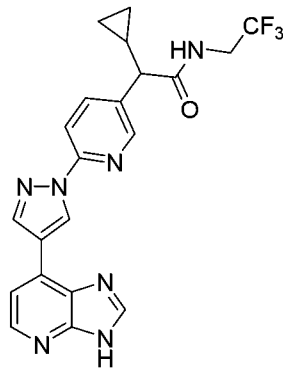
【0196】步驟6：合成2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)丙腈



【0197】在0°C下向2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)丙醯胺 (0.040g, 0.0120mmol) 在吡啶 (3.0mL) 中的攪拌溶液中滴加 POCl₃ (0.091g, 0.60mmol)。添加完後，在室溫下攪拌4小時。經由TLC 監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在4%至6%MeOH 的DCM溶液中洗脫，得到2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)丙腈 (0.021 g, 56.7%)，為灰白色固體。MS: 316.1 [M+1]。

【0198】化合物編號1167的合成：

【0199】2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-環丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺

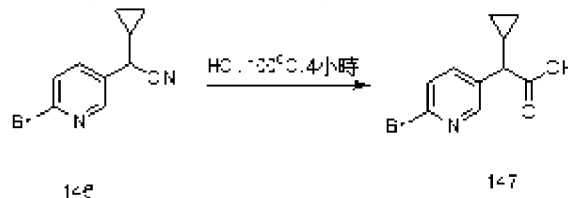


【0200】步驟1：合成2-(6-溴吡啶-3-基)-2-環丙基乙腈



【0201】在0°C的惰性條件下向(6-溴吡啶-3-基)(環丙基)甲酮 (1.0 g, 0.442 mmol) 在DME (12 mL) 中的攪拌溶液中加入TosMIC (1.29g 0.663 mmol)。然後將鹼性叔丁醇鉀 (0.991g, 0.884mmol) 在叔丁醇 (1.0ml) 中的溶液滴加到反應混合物中。添加後，將混合物在室溫攪拌6小時。經由TLC監測反應過程。完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠 (100-200目) 柱色譜法純化，使用15%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到2-(6-溴吡啶-3-基)-2-環丙基乙腈 (0.6g, 56.60%)，為無色油狀。MS: 239 [M+2]。

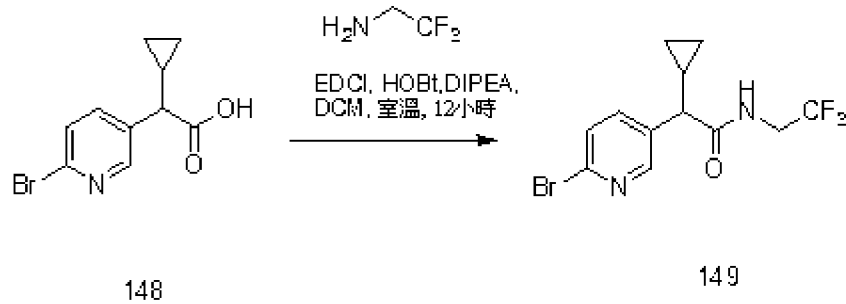
【0202】步驟2：合成2-(6-溴吡啶-3-基)-2-環丙基乙酸



【0203】在室溫下向2-(6-溴吡啶-3-基)-2-環丙基乙腈的攪拌溶液 (0.500g, 0.210mmol) 中加入4M HCl (5.0mL)。將所得反應混合物在100°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用水驟冷，用乙酸乙酯萃取。

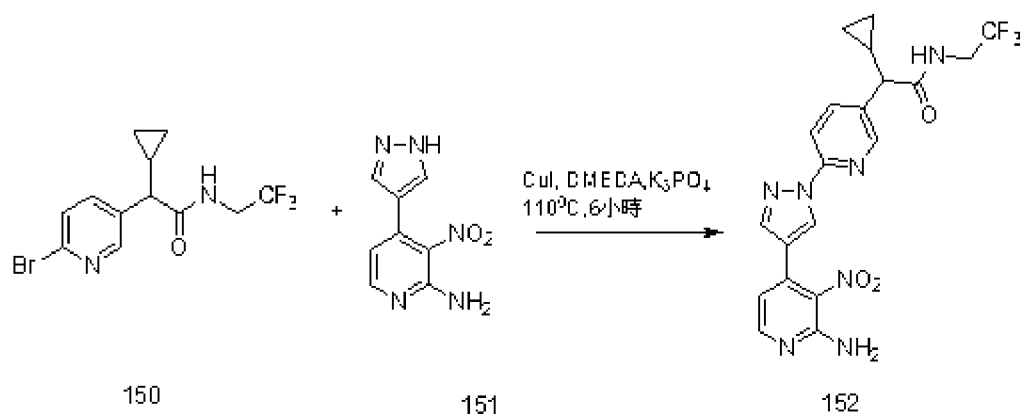
用水、鹽水洗滌合併的有機層，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到純的所需產物2-(6-溴吡啶-3-基)-2-環丙基乙酸 (0.320g, 59.25%)，為黏性油狀。
MS: 258 [M+2]。

【0204】步驟3：合成2-(6-溴吡啶-3-基)-2-環丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺



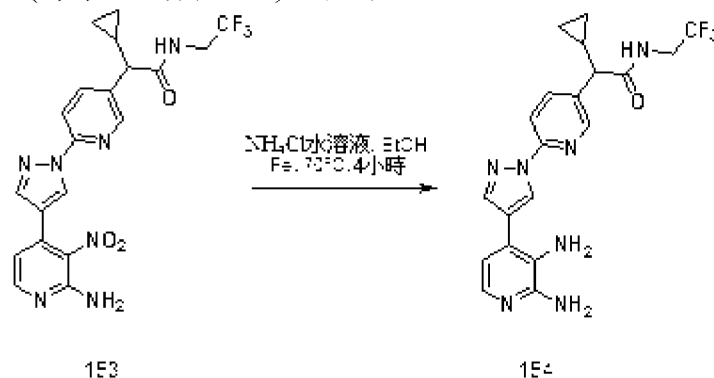
【0205】向2-(6-溴吡啶-3-基)-2-環丙基乙酸 (0.32g, 0.125mmol) 和四氫氮啉-3-甲腈鹽酸鹽 (0.185g, 0.187mmol) 在DMF (3mL) 中的攪拌溶液中加入EDCI (0.357g, 0.187mmol)、HOBT (0.252g, 0.187mmol) 以及DIPEA (0.322g, 0.250mmol)。然後將反應混合物在室溫攪拌12小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應用水驟冷，用乙酸乙酯萃取。有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並減壓蒸發，得到粗產物。粗產物的純化通過矽膠 (100-200目) 柱色譜進行：用30%乙酸乙酯的己烷洗脫，得到2-(6-溴吡啶-3-基)-2-環丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺 (0.260g, 61.90%)，為灰白色固體。MS: 339.09[M+2]。

【0206】步驟4：合成2-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-環丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺



【0207】向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺 (0.100g, 0.0487mmol) 和化合物2-(6-溴吡啶-3-基)-2-環丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺 (0.163g, 0.0487mmol) 在二[口呶]烷 (5ml) 中的攪拌溶液中加入K₃PO₄ (0.206g, 0.0974mmol), 然後加入CuI (0.018g, 0.00974mmol), 以及DMEDA (0.085g, 0.0974mmol)。將反應在110°C下加熱6小時。經由TLC監測反應。完成後, 將反應混合物用水驟冷, 並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌, 用硫酸鈉乾燥, 並減壓濃縮, 得到所需的粗產物, 將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化: 用4%至6%的MeOH的DCM溶液洗脫, 得到2-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-環丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺 (0.130 g, 59%), 為黃色固體。MS: 462.1 [M+1]。

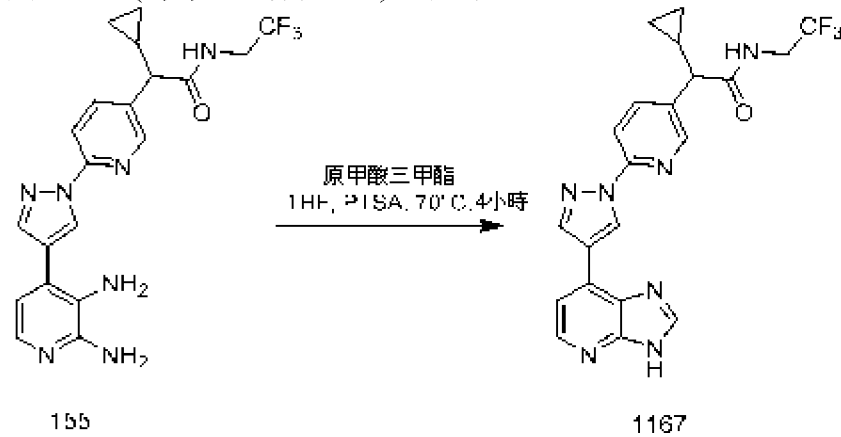
【0208】步驟5: 合成2-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-環丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺



【0209】在室溫下向2-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-環丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺 (0.080g, 0.0173mmol) 在EtOH (7.0mL) 中的攪拌溶液中, 加入NH₄Cl (2.0mL)。向所得反應混合物中, 加入鐵粉 (0.045g, 0.0867mmol), 並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後, 將反應混合物用H₂O:EtOAc (50mL, 5:5) 稀釋, 並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌, 用硫酸鈉乾燥, 並在減壓下濃縮, 得到純2-(6-(4-(2,3-

二胺基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-環丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺 (0.061g, 82.43%)，為深棕色固體物質。MS: 432.2 [M+1]。

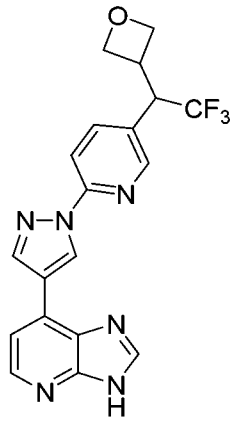
【0210】步驟6：合成2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-環丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺



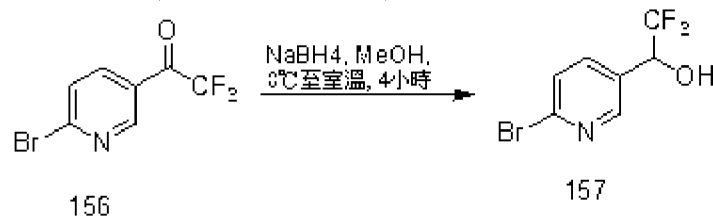
【0211】向2-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-環丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺 (0.060g, 0.0139mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.0046g, 0.0027mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在7%至8%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-環丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺 (0.035g, 57.37%)，為灰白色固體。MS: 442.1 [M+1]。

【0212】化合物編號1136的合成：

【0213】7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶



【0214】步驟1：合成1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇



【0215】在0°C下，向1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酮（2.5g，0.984mmol）在MeOH（50mL）中的攪拌溶液中加入NaBH₄（0.744g，1.962mmol）。將反應在室溫攪拌4小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應用水驟冷，用EtOAc萃取。將有機層用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，在減壓下蒸發，得到的1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇（2.3g，91%），為白色固體。MS: 256.2 [M+1]。

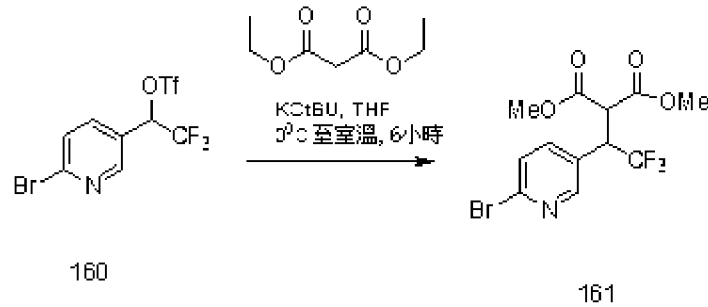
【0216】步驟2：合成1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯



【0217】在0°C下，向1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇（2.3g，0.898mmol）在DCM（46mL）中的攪拌溶液中加入DIPEA（2.31g，1.796mmol）。在0°C下於10分鐘內向所得反應物中滴加三氟甲磺酸酐（3.7g，1.347mmol），並在相同溫度下攪拌反應混合物4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用水驟冷，用DCM萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，

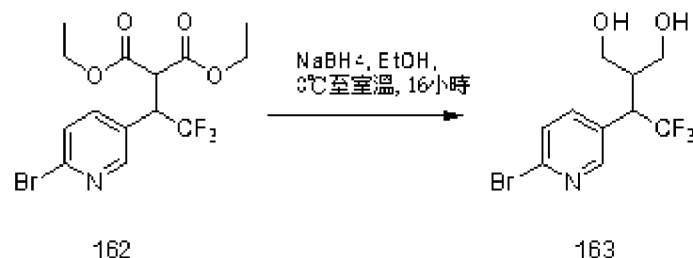
在減壓下濃縮以獲得粗反應物。通過矽膠（100-200目）柱色譜法純化粗產物，所需化合物以10%丙酮/正己烷洗脫，得到1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯（2.5g，72%），為白色固體。MS: 388 [M+1]。

【0218】步驟3：合成2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)丙二酸二乙酯



【0219】在室溫下，向1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯（2.4g，0.620mmol）在THF（50mL）中的攪拌溶液中加入丙二酸二乙酯（1.63g，1.240mmol），並將其冷卻至10°C。在10°C分批加入鹼性叔丁醇鉀（1.38g，1.240mmol），並在室溫下繼續攪拌6小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用水驟冷，用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮以獲得粗反應物。通過矽膠（100-200目）柱色譜法純化粗產物，所需化合物以15%乙酸乙酯/正己烷洗脫，得到2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)丙二酸二乙酯（1.6g，70%），為黃色油狀。MS: 398.2[M+1]。

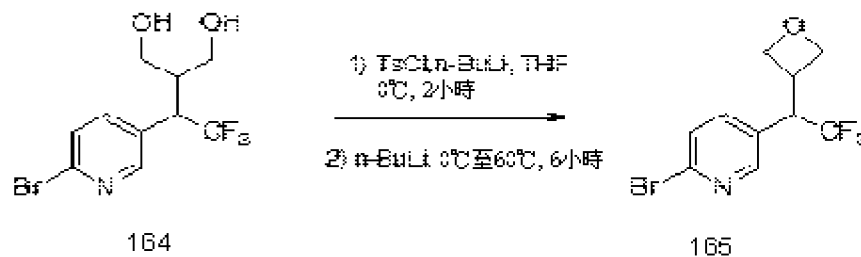
【0220】步驟4：合成2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)丙-1,3-二醇



【0221】在0°C下，向2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)丙二酸二乙酯（1.6g，0.402mmol）在EtOH（32mL）中的攪拌溶液中加入NaBH₄（0.450g，

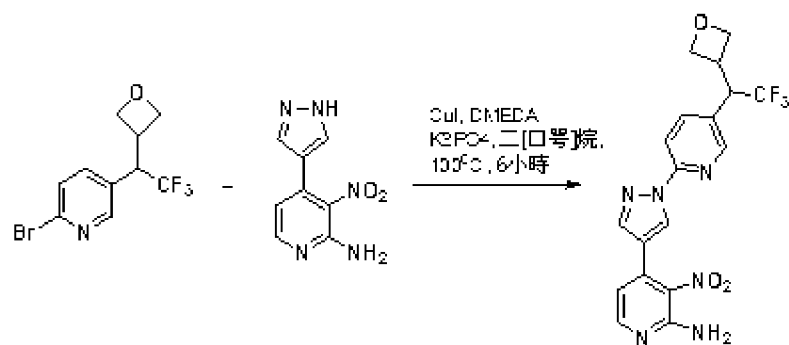
1.206mmol)。將反應在室溫攪拌16小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應用水驟冷，用EtOAc萃取。用水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，在減壓下蒸發以獲得粗反應物。通過矽膠（100-200目）柱色譜法純化粗產物，並將所需化合物在30%丙酮/正己烷中洗脫，得到2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)丙-1,3-二醇（0.460g，35%），為澄清油狀。MS: 314 [M+1]。

【0222】步驟5：合成2-溴-5-(2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶



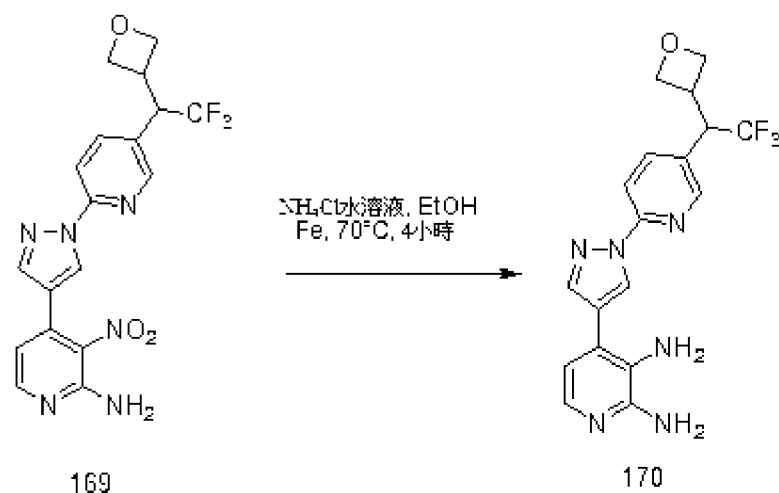
【0223】在0°C的氮氣下，向2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)丙-1,3-二醇（0.450g，0.143mmol）在無水THF（20mL）中的攪拌溶液中，在0°C下滴加正丁基鋰（1.6M在己烷中）（0.890mL，0.143mmol），並攪拌30分鐘。緩慢加入對甲苯磺醯氯（0.271g，0.143mmol）的無水THF溶液。將混合物在0°C攪拌1小時，並滴加第二批正丁基鋰（1.6M在己烷中）（0.890mL，0.143mmol）。添加完後，將混合物在60°C加熱並攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。合併的有機層經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到粗產物。經由矽膠（100-200目）柱色譜法純化粗產物，並將所需化合物在10%丙酮/正己烷中洗脫，得到2-溴-5-(2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶（0.130g，31%），為澄清油狀。MS: 296.1 [M+1]。

【0224】步驟6：合成4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺



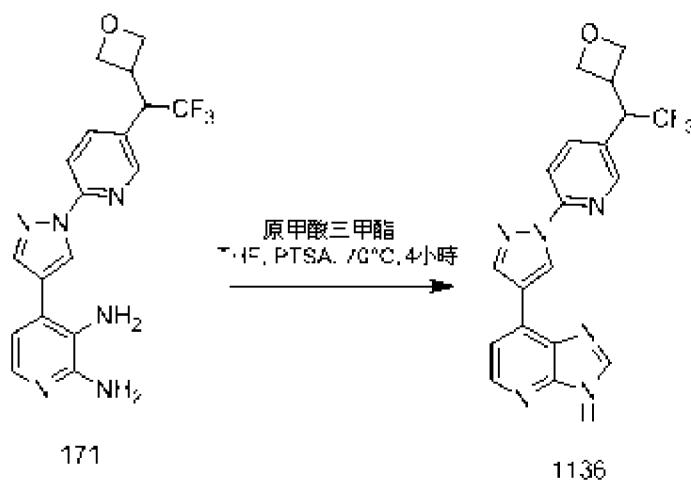
【0225】向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺 (0.088g, 0.0429mmol) 和化合物2-溴-5-(2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶 (0.128g, 0.0429mmol) 在二[口喙]烷 (5ml) 中的攪拌溶液中加入 K_3PO_4 (0.182g, 0.0864mmol), 然後加入CuI (0.016g, 0.00864mmol)、DMEDA (0.076g, 0.0864mmol)。將反應在110°C下加熱6小時。經由TLC監測反應。完成後, 將反應混合物用水驟冷, 並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌, 用硫酸鈉乾燥, 並減壓濃縮, 得到所需的粗產物, 將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化: 在4%至5%MeOH的DCM溶液中洗脫, 得到4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.085g, 47.22%), 為黃色固體。MS: 421.1 [M+1]。

【0226】步驟7: 合成4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺



【0227】在室溫下，向4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.050g, 0.0119mmol) 在EtOH (3.0mL) 中的攪拌溶液中，添加NH₄Cl (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加鐵粉 (0.031g, 0.0591mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc (50mL, 5:5) 稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，得到純4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.032g, 69.56%)，為深褐色固體物質。MS: 391.2 [M+1]。

【0228】步驟8：合成7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

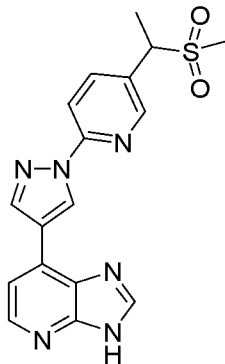


【0229】向4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.030g, 0.0076mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.004g, 0.0015mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：用3%至5%的MeOH的DCM溶液洗脫，得到

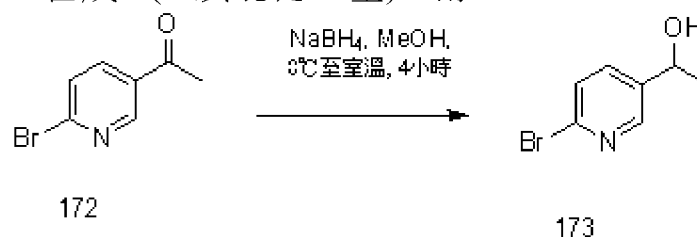
7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑
[4,5-b]吡啶 (0.021g, 70%)，為灰白色固體。MS: 401.0 [M+1]。

【0230】化合物編號1158的合成：

【0231】7-(1-(1-(5-(1-(甲基磺醯基)乙基)吡啶基-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪
唑[4,5-b]吡啶



【0232】步驟1：合成1-(6-溴吡啶-3-基)乙醇



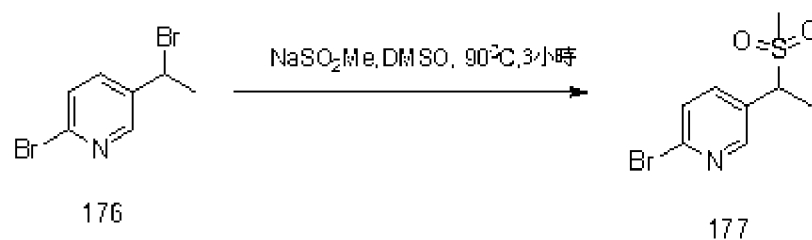
【0233】在0°C下，向1-(6-溴吡啶-3-基)乙酮 (0.5g, 0.250mmol) 在MeOH (20mL) 中的攪拌溶液中加入NaBH₄ (0.190g, 0.500mmol)。將反應在室溫攪拌4小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應用水驟冷，用EtOAc萃取。用水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，在減壓下蒸發以獲得粗反應物。粗產物通過矽膠 (100-200目) 柱色譜法純化，所需化合物在25%乙酸乙酯/正己烷中洗脫，得到1-(6-溴吡啶-3-基)乙醇 (0.450g, 89.10%)，為澄清油狀。MS: 202.1 [M+1]。

【0234】步驟2：合成2-溴-5-(1-溴乙基)吡啶



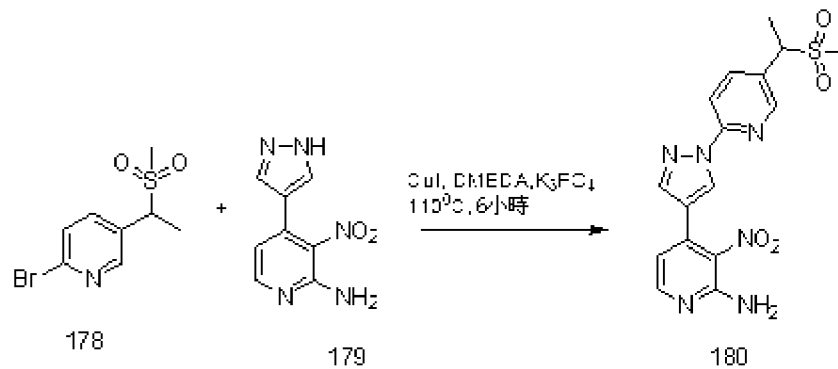
【0235】向1-(6-溴吡啶-3-基)乙醇 (0.400g, 0.198mmol) 在DCE (20mL) 中的攪拌溶液中，加入TPP (0.778g, 0.297mmol)，然後在0°C下分批加入四溴化碳 (0.932g, 0.297mmol)。將所得反應混合物在室溫攪拌6小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應物料用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠 (100-200目) 柱色譜法純化，使用12%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到2-溴-5-(1-溴乙基)吡啶 (0.290g, 55.98%)，為白色固體。MS: 263.1 [M+1]。

【0236】步驟3：合成2-溴-5-(1-(甲基磺醯基)乙基)吡啶



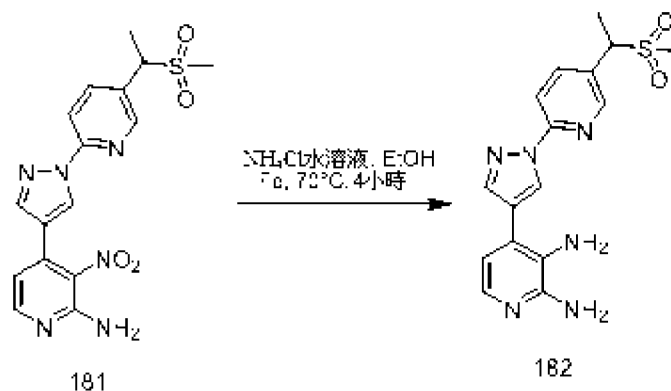
【0237】向2-溴-5-(1-溴乙基)吡啶 (0.280g, 0.106mmol) 在DMSO (3.0mL) 中的攪拌溶液中，加入甲基亞磺酸鈉 (0.163g, 0.160mmol)。向所得反應混合物中在90°C下攪拌3小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用乙酸乙酯萃取。有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到純淨的所需產物2-溴-5-(1-(甲基磺醯基)乙基)吡啶 (0.155g, 55.35%)，為透明油狀。MS: 263 [M+1]。

【0238】步驟4：合成4-(1-(5-(1-(甲基磺醯基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺



【0239】向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺 (0.117g, 0.057mmol) 和化合物2-溴-5-(1-(甲基磺醯基)乙基)吡啶 (0.150g, 0.057mmol) 在二[口号]烷 (7ml) 中的攪拌溶液中加入 K_3PO_4 (0.241g, 0.114mmol), 然後加入CuI (0.021g, 0.0114mmol)、DMEDA (0.100g, 0.114mmol)。將反應在110 $^{\circ}\text{C}$ 下加熱6小時。經由TLC監測反應。完成後, 將反應混合物用水驟冷, 並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌, 用硫酸鈉乾燥, 並減壓濃縮, 得到所需的粗產物, 將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化: 在5%至6% MeOH的DCM溶液中洗脫, 得到4-(1-(5-(1-(甲基磺醯基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.095 g, 42.79%), 為黃色固體。MS: 389.1 [M+1]。

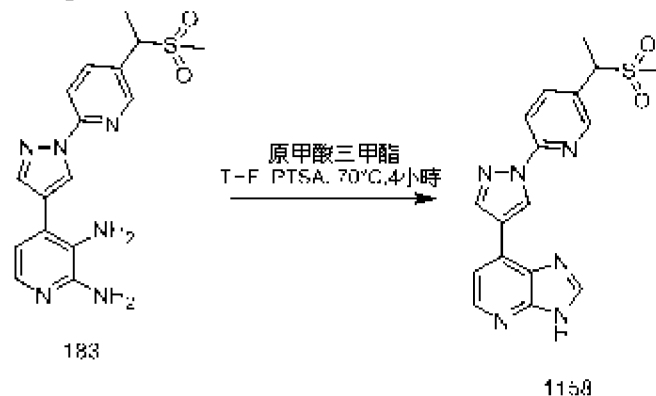
【0240】步驟5: 合成4-(1-(5-(1-(甲基磺醯基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺



【0241】在室溫下, 向4-(1-(5-(1-(甲基磺醯基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.095g, 0.024mmol) 在EtOH (7.0mL) 中的攪拌溶

液中，添加NH₄Cl (2.0mL)。向所得反應混合物中，加入鐵粉 (0.064g, 0.122mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc (50mL, 5:5) 稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到純4-(1-(5-(1-(甲基磺醯基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.060g, 68.96%)，為深褐色固體物質。MS: 359.2 [M+1]。

【0242】步驟6：合成7-(1-(1-(5-(1-(甲基磺醯基)乙基)吡啶基-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

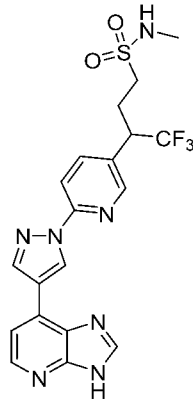


【0243】向4-(1-(5-(1-(甲基磺醯基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.060g, 0.0136mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.0046g, 0.0027mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在7%至8%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到7-(1-(1-(5-(1-(甲基磺醯基)乙基)吡啶基-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶 (0.027g, 44.26%)，為灰白色固體。MS: 369.1 [M+1]。

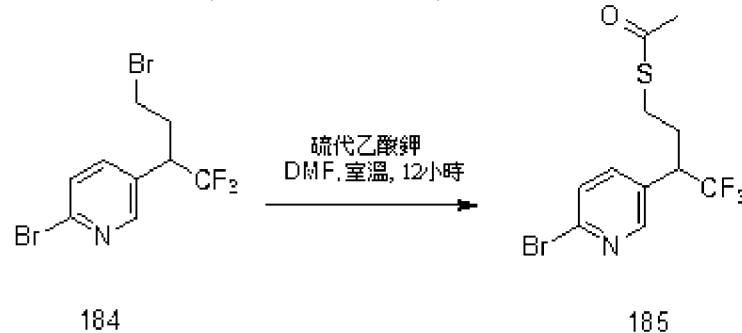
【0244】化合物編號1142的合成：

第 155 頁，共 245 頁(發明說明書)

【0245】 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-磺醯胺

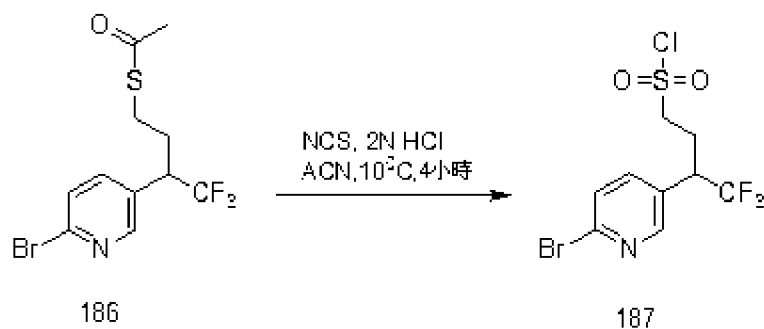


【0246】 步驟1：合成S-3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基乙硫醇酸酯



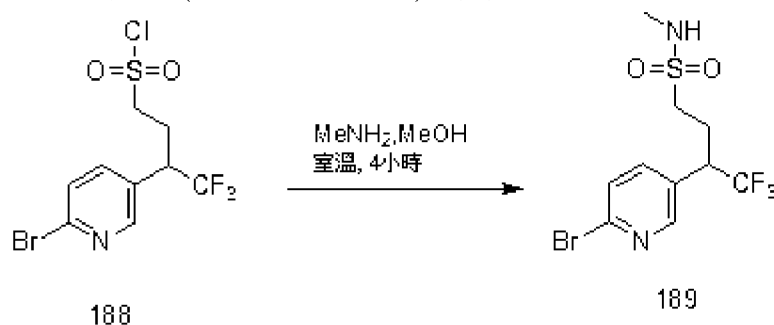
【0247】 在氮氣下向2-溴-5-(4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶（0.300g，0.086mmol）在DMF（5mL）中的攪拌溶液中加入硫代乙酸鉀（0.197，0.172mmol），並在室溫下攪拌12小時。經由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，水層用乙醚萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜純化，使用18%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到S-3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基乙硫醇酸酯（0.200g，68.96%），為黑色固體。

【0248】 步驟2：合成3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-磺醯氯



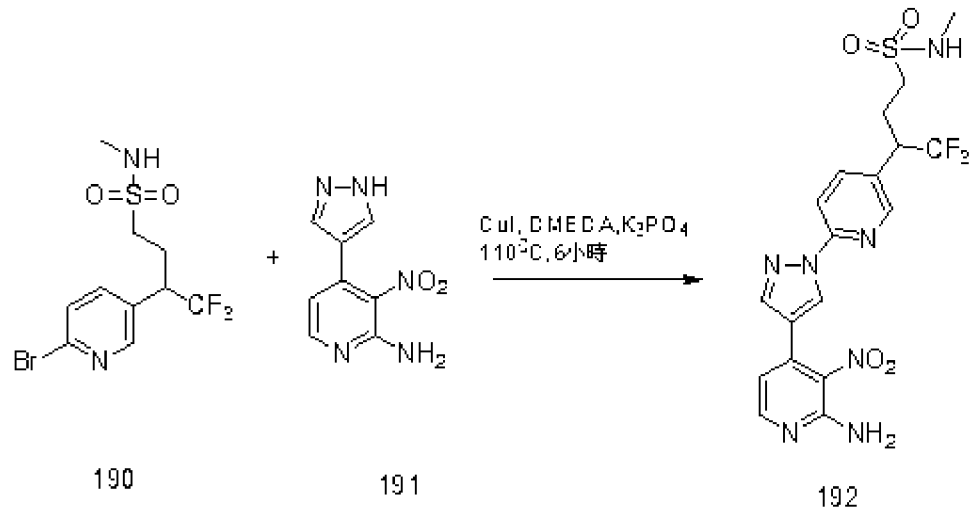
【0249】在0°C的氮氣下，向N-氯代丁二醯亞胺（0.470g，0.350mmol）和2N HCl（0.5ml）在ACN中的攪拌溶液中滴加S-3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基乙硫醇酸酯（0.300g，0.877mmol）在ACN中的溶液。將所得混合物在室溫在室溫攪拌4小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法純化：在9%至15%EA的己烷中洗脫，得到3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-磺醯氯（0.225 g，72.58%），為黃色油狀。MS: 366 [M+1]。

【0250】步驟3：合成3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-磺醯胺



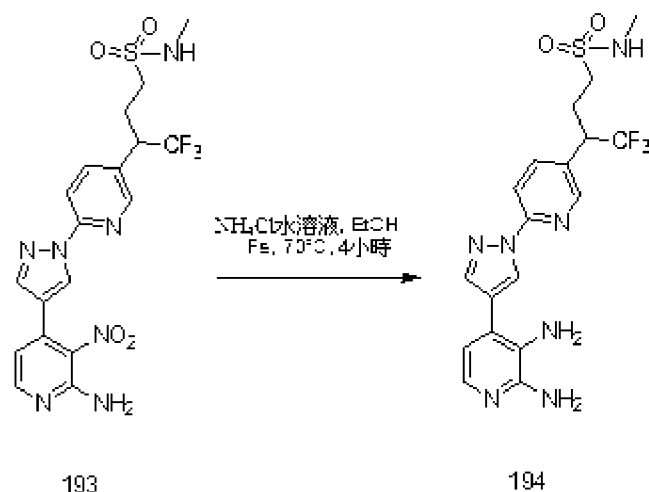
【0251】向3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-磺醯氯（0.150g，0.0409mmol）在MeOH（7mL）中的攪拌溶液中，加入鹼性三甲胺（0.124g，0.122mmol）。然後加入甲胺。在室溫下加入HCl（0.082g，0.122mmol）。將反應在室溫攪拌4小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應用水驟冷，用EtOAc萃取。用水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，在減壓下蒸發，以獲得純化合物3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-磺醯胺（0.130g，87.83%），為澄清油狀。MS: 361 [M+1]。

【0252】步驟4：合成3-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-磺醯胺



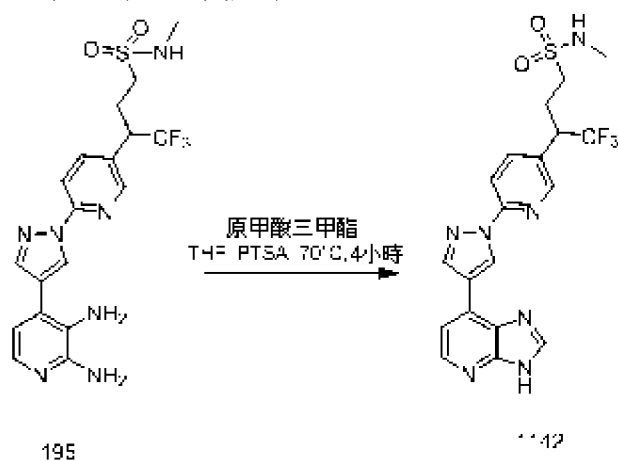
【0253】向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺 (0.073g, 0.036mmol) 和化合物3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-磺醯胺 (0.130g, 0.036mmol) 在二[口号]烷 (5ml) 中的攪拌溶液中加入K₃PO₄ (0.152g, 0.072mmol)，然後加入CuI (0.013g, 0.0072mmol)、DMEDA (0.0066g, 0.072mmol)。將反應在110°C下加熱6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在6%至7%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到3-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-磺醯胺 (0.09 g, 45%)，為黃色固體。MS: 486.1 [M+1]。

【0254】步驟5：合成3-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-磺醯胺



【0255】在室溫下，向3-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-磺醯胺(0.070g, 0.0144mmol)在EtOH(7.0mL)中的攪拌溶液中，添加NH₄Cl(2.0mL)。向所得反應混合物中，加入鐵粉(0.40g, 0.76mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc(50mL, 5:5)稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，得到純3-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-磺醯胺(0.045g, 69.23%)，為深褐色固體。MS: 456.2 [M+1]。

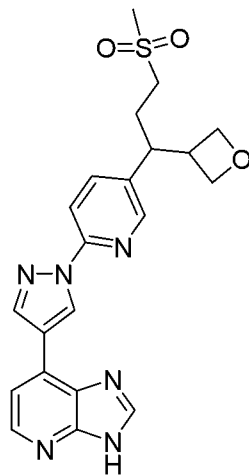
【0256】步驟6：合成3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-磺醯胺



【0257】向3-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-磺醯胺 (0.045g, 0.0098mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.0034g, 0.0019mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在8%至9%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-磺醯胺 (0.021 g, 46.66%)，為灰白色固體。MS: 466.1 [M+1]。

【0258】化合物編號1160的合成：

【0259】7-(1-(5-(3-(甲基磺醯基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

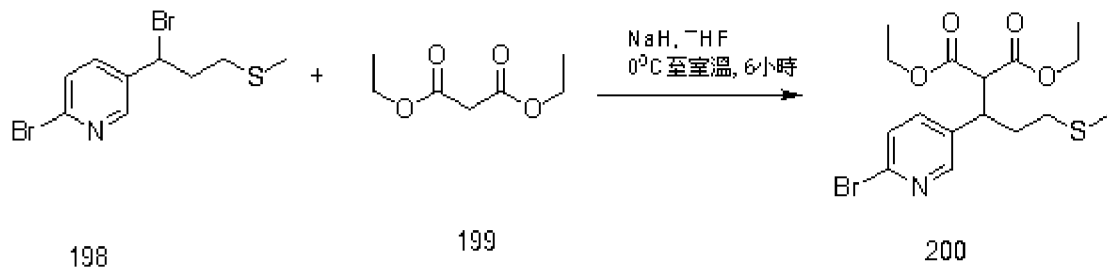


【0260】步驟1：合成2-溴-5-(1-溴-3-(甲基硫基)丙基)吡啶



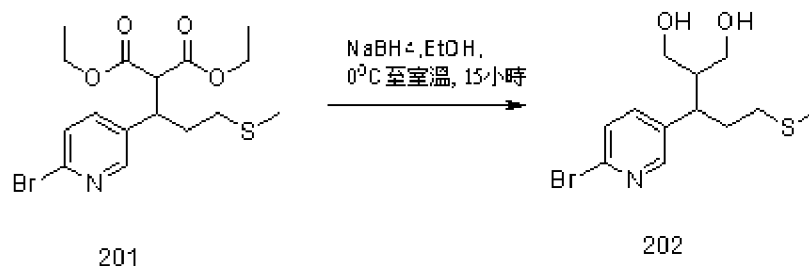
【0261】在0°C下，向1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基硫基)丙-1-醇（3.5 g，1.33 mmol）在DCE（70 mL）中的攪拌溶液中，加入TPP（4.5 g，1.73 mmol），然後分批加入四溴化碳（5.7 g，1.73 mmol）。將所得反應混合物在室溫攪拌7小時。經由TLC監測反應的完成。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜純化，使用4%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到2-溴-5-(1-溴-3-(甲基硫基)丙基)吡啶（2.65g，61.05%），為黃色油狀。MS: 326.1 [M+1]。

【0262】步驟2：合成2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基硫基)丙基)丙二酸二乙酯



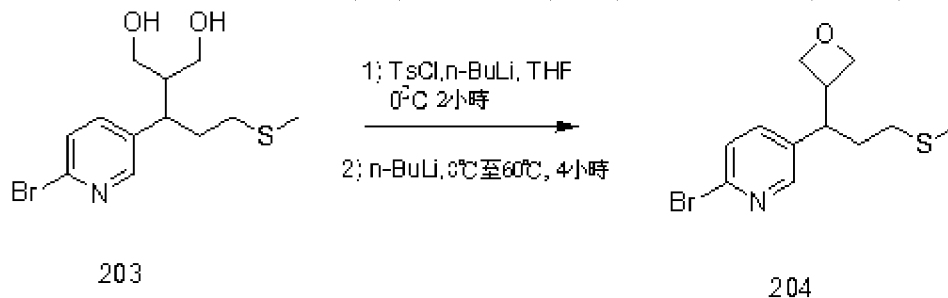
【0263】在室溫下，向2-溴-5-(1-溴-3-(甲基硫基)丙基)吡啶（2.34g，0.720mmol）在THF（50mL）中的攪拌溶液中添加丙二酸二乙酯（1.72g，1.08mmol），並將其冷卻至10°C。在10°C分批加入鹼性氫化鈉（0.420g，1.08mmol），並在室溫下繼續攪拌6小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用水驟冷，用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮以獲得粗反應物。經由矽膠（100-200目）柱色譜法純化粗產物，並將所需化合物在15%乙酸乙酯/正己烷中洗脫，得到2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基硫基)丙基)丙二酸二乙酯（1.05g，37.5%），為黃色油狀。MS: 404.2[M+1]。

【0264】步驟3：合成2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基硫基)丙基)丙-1,3-二醇



【0265】在0°C下，向2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基硫基)丙基)丙二酸二乙酯 (1.05g, 0.259mmol) 在EtOH (20mL) 中的攪拌溶液中加入NaBH₄ (0.290g, 0.777mmol)。將反應在室溫攪拌16小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應用水驟冷，用EtOAc萃取。用水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，在減壓下蒸發以獲得粗反應物。通過矽膠 (100-200目) 柱色譜法純化粗產物，並將所需化合物在30%丙酮/正己烷中洗脫，得到2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基硫基)丙基)丙-1,3-二醇 (0.500g, 60.16%)，為澄清油狀。MS: 320 [M+1]。

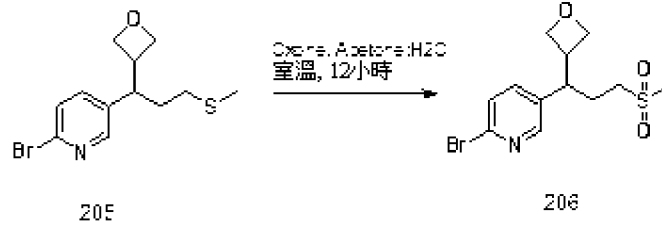
【0266】步驟4：合成2-溴-5-(3-(甲基硫基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶



【0267】在0°C的氮氣下，向2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基硫基)丙基)丙-1,3-二醇 (0.470g, 0.146mmol) 在無水THF (30mL) 中的攪拌溶液中，滴加正丁基鋰 (1.6M在己烷中) (0.908mL, 0.146mmol)，並攪拌30分鐘。緩慢加入對甲苯磺酰氯 (0.277g, 0.146mmol) 的無水THF溶液。將混合物在0°C攪拌1小時，並滴加第二批正丁基鋰 (1.6M在己烷中) (0.908mL, 0.146mmol)。加完後，將混合物在60°C加熱並攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。反應完成後，將反應物料用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。合併的有機層經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到粗產物。經由矽膠 (100-200目) 柱色譜法純化粗產物，並將所需化合物在11%丙酮/

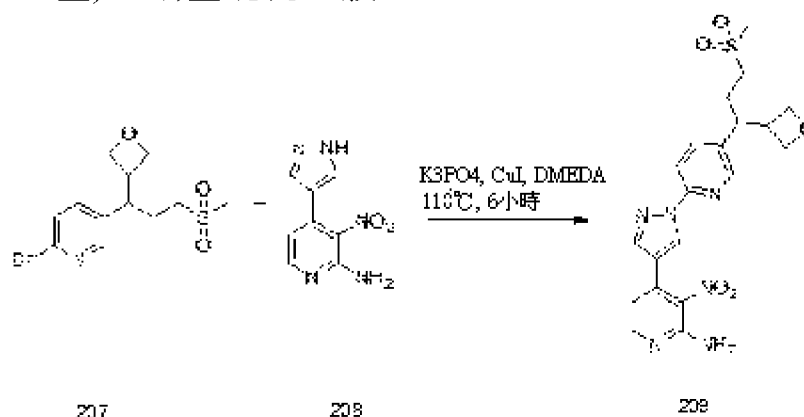
正己烷中洗脫，得到2-溴-5-(3-(甲基硫基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶
(0.160g, 36.1%)，為澄清油狀。MS: 302.1 [M+1]。

【0268】步驟5：合成2-溴-5-(3-(甲基磺醯基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶



【0269】在氮氣下，向2-溴-5-(3-(甲基硫基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶(0.160 g, 0.0520 mmol) 在丙酮:H₂O (20 mL, 7:3) 中的攪拌溶液中加入過氧單磺酸鉀 (0.487 g, 0.158 mmol)，並在相同溫度下攪拌12小時。經由TLC 監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠 (100-200目) 柱色譜純化，用3%MeOH的DCM溶液作為洗脫劑，得到2-溴-5-(3-(甲基磺醯基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶 (0.130g, 73.86%)，為無色油狀。MS: 334.0 [M+1]。

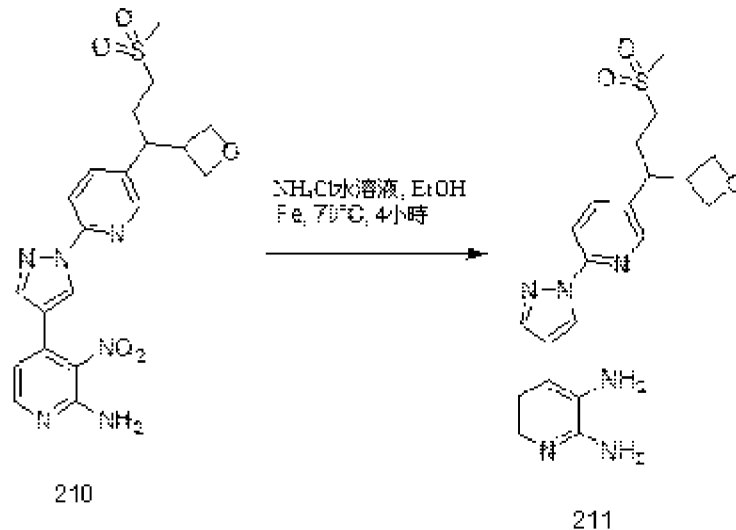
【0270】步驟6：合成4-(1-(5-(3-(甲基磺醯基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺



【0271】向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺 (0.079g, 0.0389mmol) 和化合物2-溴-5-(3-(甲基磺醯基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶 (0.130g, 0.0389mmol) 在二[口]烷 (5ml) 中的攪拌溶液中加入K₃PO₄ (0.164g,

0.0778mmol)，然後加入CuI (0.014g, 0.0077mmol)、DMEDA (0.068g, 0.0778mmol)。將反應在110°C下加熱6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠(100至200目)柱色譜法純化：在4%至5%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到4-(1-(5-(3-(甲基磺醯基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(0.085g, 47.22%)，為黃色固體。MS: 459.1 [M+1]。

【0272】 步驟7：合成4-(1-(5-(3-(甲基磺醯基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺

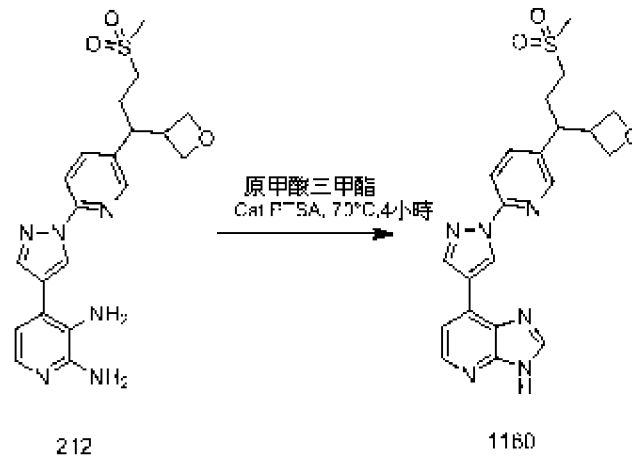


【0273】 在室溫下，向4-(1-(5-(3-(甲基磺醯基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(0.060g, 0.0131mmol)在EtOH(7.0mL)中的攪拌溶液中，添加NH₄Cl(2.0mL)。向所得反應混合物中，添加鐵粉(0.034g, 0.06591mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc(50mL, 5:5)稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，得到純4-(1-(5-(3-(甲基磺

醯基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2,3-二胺

(0.045g, 80.35%)，為深褐色固體物質。MS: 429.2 [M+1]。

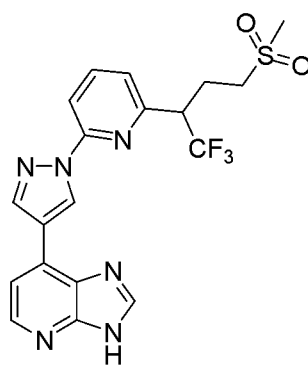
【0274】步驟8：合成7-(1-(5-(3-(甲基磺醯基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶



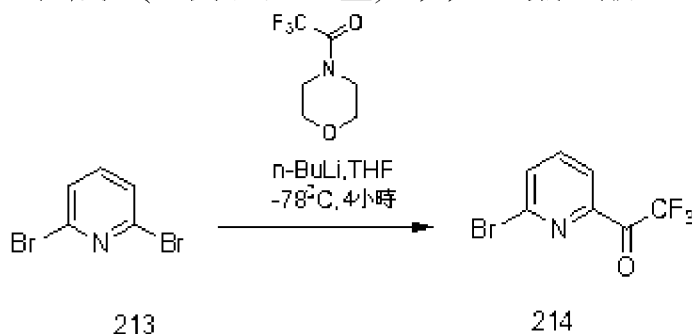
【0275】向4-(1-(5-(3-(甲基磺醯基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.045g, 0.0105mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.0036g, 0.0021mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在6%至7%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到7-(1-(5-(3-(甲基磺醯基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶 (0.025g, 54%)，為灰白色固體。MS: 439.0 [M+1]。

【0276】化合物編號1175的合成：

【0277】7-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

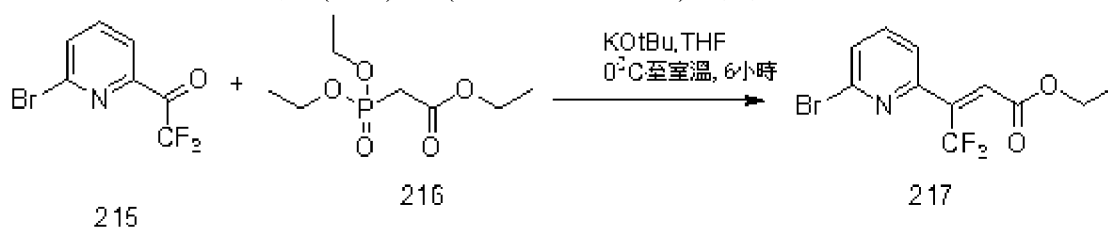


【0278】步驟1：合成1-(6-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙酮



【0279】在 -78°C 的氮氣下，向2,6-二溴吡啶（5.0 g，2.12 mmol）在THF（50 mL）中的攪拌溶液中加入正丁基鋰（2.5M在己烷中）（12.5 mL，3.18 mmol），並在相同溫度下攪拌1小時。然後向反應混合物中逐滴加入2,2,2-三氟-1-嗎啉乙酮（5.06 g，2.76 mmol），在 -78°C 下攪拌1小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，水層用乙醚萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜純化，用18%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到1-(6-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙酮（3.5g，64.81%），為無色油狀。

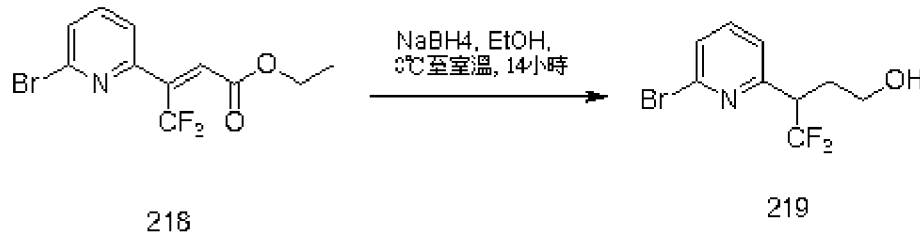
【0280】步驟2：合成(E/Z)-3-(6-溴吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯



【0281】在 0°C 的氮氣下，向膦鹽基乙酸三乙酯（3.9g，1.77mmol）和THF（60ml）的攪拌溶液中，逐滴加入鹼性叔丁醇鉀（1.98g，1.77mmol）。將

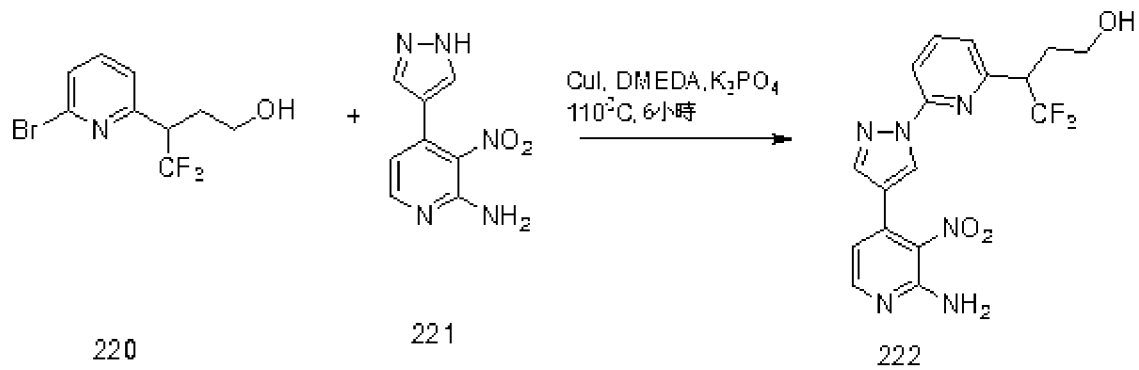
所得混合物在室溫攪拌1小時以產生陰離子。緩慢加入1-(6-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙酮 (3.0g, 1.18mmol) 在THF (15ml) 中的溶液。加完後，將混合物在室溫攪拌6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在9%至15%EA/己烷中洗脫，得到(E/Z)-3-(6-溴吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯 (1.5 g, 40%)，為黃色油狀。MS: 324 [M+1]。

【0282】步驟3：合成3-(6-溴吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇



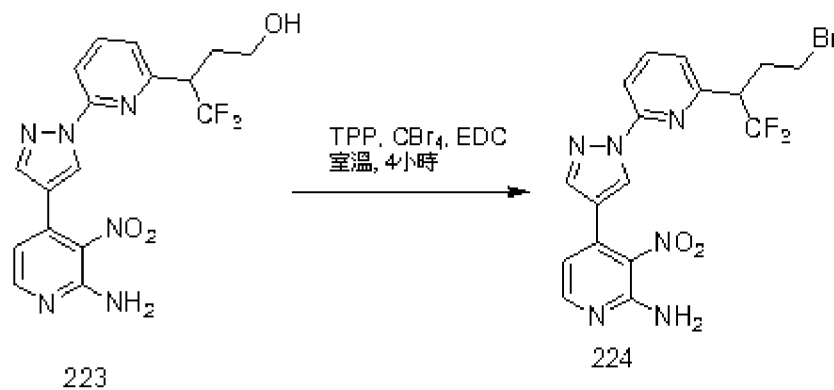
【0283】在0°C下，向(E/Z)-3-(6-溴吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯 (1.5g, 462mmol) 在EtOH (30mL) 中的攪拌溶液中加入NaBH₄ (0.520g, 1380mmol)。將反應在室溫攪拌14小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應用水驟冷，用EtOAc萃取。用水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，在減壓下蒸發以獲得粗反應物。經由矽膠 (100-200目) 柱色譜法純化粗產物，並將所需化合物在30%乙酸乙酯/正己烷中洗脫，得到3-(6-溴吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇 (0.610g, 46.5%)，為澄清油狀。MS: 284 [M+1]。

【0284】步驟4：合成3-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇



【0285】向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺（0.253g，123mmol）和化合物3-(6-溴吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇（0.350g，123mmol）在二[口罈]烷（5ml）中的攪拌溶液中加入K₃PO₄（0.521g，246mmol），然後加入CuI（0.046g，0.246 mmol）和DMEDA（0.216g，246 mmol）。將反應在110℃下加熱6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法純化：在6%至7%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到3-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇（0.250 g，50%），為黃色固體。MS: 409.1 [M+1]。

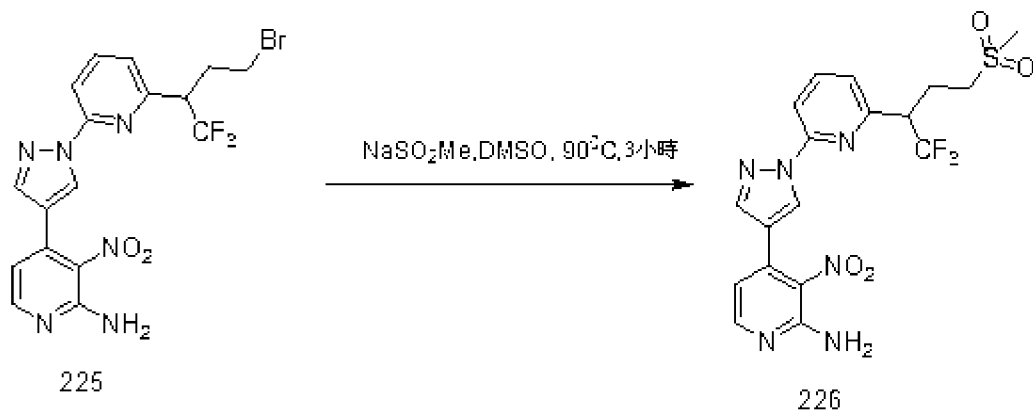
【0286】步驟5：合成4-(1-(6-(4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺



【0287】向3-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇（0.120 g，0.29 mmol）在DCE（10 mL）中的攪拌溶液中，添

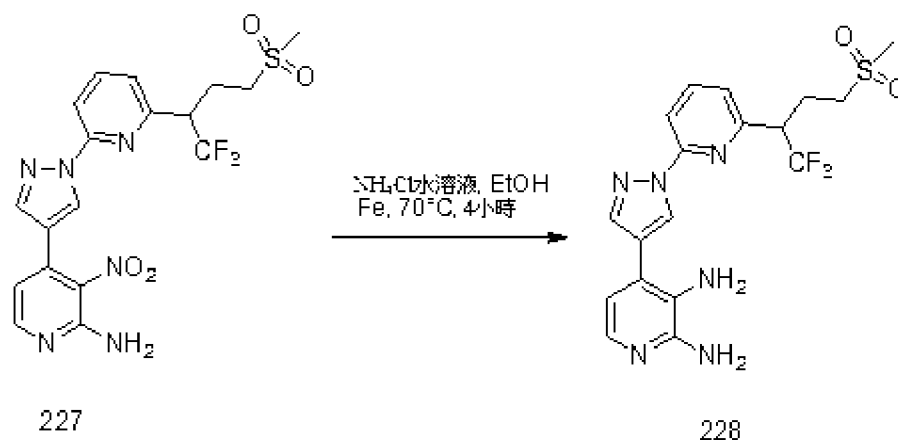
加TPP (0.115 g, 0.44 mmol)，然後在0°C下分批添加四溴化碳 (0.145 g, 0.44 mmol)。將所得反應混合物在室溫攪拌7小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠 (100-200目) 柱色譜純化，使用在DCMA中的2%至3%甲醇作為洗脫劑，得到4-(1-(6-(4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.065g, 47.05%)，為黃色固體。MS: 471.1 [M+1]。

【0288】 步驟6：合成4-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺



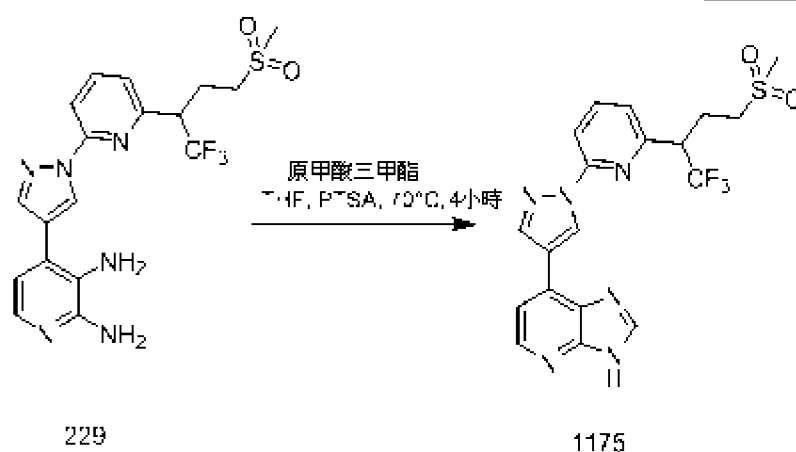
【0289】 向4-(1-(6-(4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.065g, 0.130mmol) 在DMSO (3.0mL) 中的攪拌溶液中，加入甲基亞磺酸鈉 (0.027g, 0.20mmol)。向所得反應混合物中在90°C下攪拌3小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在6%至7%MeOH/DCM中洗脫，得到4-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.052 g, 81.20%)，為黃色固體。MS: 471[M+1]。

【0290】步驟7：合成4-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺



【0291】在室溫下，向4-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺（0.052g，0.11mmol）在EtOH（7.0mL）中的攪拌溶液中，添加NH₄Cl（2.0mL）。向所得反應混合物中，添加鐵粉（0.029g，0.55mmol），並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc（50mL，5:5）稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到純4-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺（0.036g，75%），為深褐色固體物質。MS: 441.2 [M+1]。

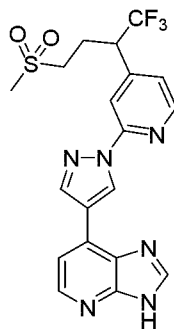
【0292】步驟8：合成7-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶



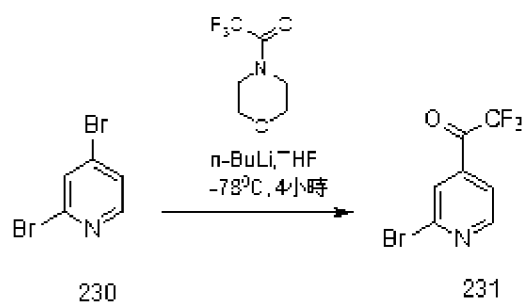
【0293】向4-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.035g, 0.079mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.0027g, 0.015mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在8%至9%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到7-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶 (0.021 g, 60%)，為灰白色固體。MS: 451.1 [M+1]。

【0294】化合物編號1176的合成：

【0295】7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4, 5-b]吡啶

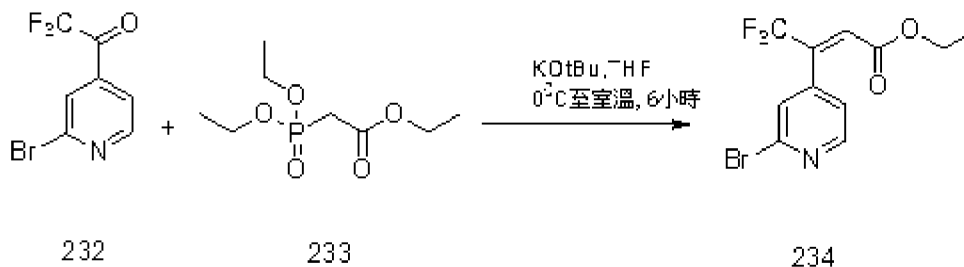


【0296】步驟1：合成1-(2-溴吡啶-4-基)-2,2,2-三氟乙酮



【0297】在 -78°C 的氮氣下，向2,4-二溴吡啶（5.0g，2.12mmol）在THF（50mL）中的攪拌溶液中加入正丁基鋰（2.5M在己烷中）（12.5mL，3.18mmol）並在相同溫度下攪拌1小時。然後向反應混合物中逐滴加入2,2,2-三氟-1-嗎啉乙酮（5.06 g，2.76 mmol），在 -78°C 下攪拌1小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，水層用乙醚萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜純化，使用18%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到1-(2-溴吡啶-4-基)-2,2,2-三氟乙酮（3.5g，64.81%），為無色油狀。

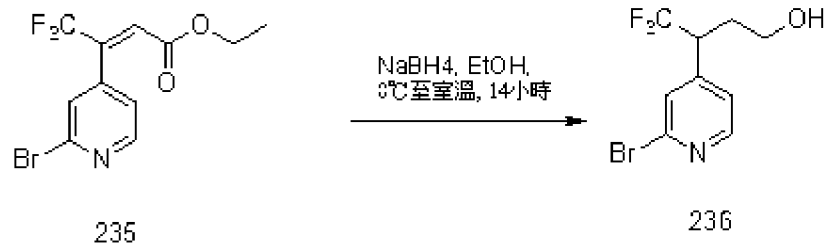
【0298】步驟2：合成(E/Z)-3-(2-溴吡啶-4-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯



【0299】在 0°C 的氮氣下，向膦醯基乙酸三乙酯（3.9g，1.77mmol）和THF（60ml）的攪拌溶液中，逐滴加入鹼性叔丁醇鉀（1.98g，1.77mmol）。將所得混合物在室溫攪拌1小時以產生陰離子。緩慢加入1-(2-溴吡啶-4-基)-2,2,2-三氟乙酮（3.0g，1.18mmol）在THF（15ml）中的溶液。加完後，將混合物在室溫攪拌6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法

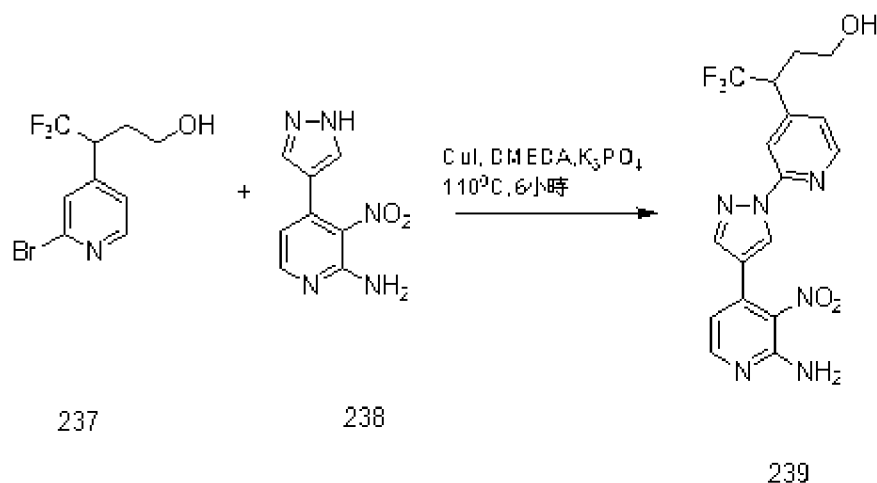
純化：在9%至15%EA/己烷中洗脫，得到(E/Z)-3-(2-溴吡啶-4-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯（1.5 g，40%），為黃色油狀。MS: 324 [M+1]。

【0300】步驟3：合成3-(2-溴吡啶-4-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇



【0301】在0°C下，向(E/Z)-3-(2-溴吡啶-4-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯（1.5g，462mmol）在EtOH（30mL）中的攪拌溶液中加入NaBH₄（0.520g，1380mmol）。將反應在室溫攪拌14小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應用水驟冷，用EtOAc萃取。用水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，在減壓下蒸發以獲得粗反應物。經由矽膠（100-200目）柱色譜法純化粗產物，並將所需化合物在30%乙酸乙酯/正己烷中洗脫，得到3-(2-溴吡啶-4-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇（0.610g，46.5%），為澄清油狀。MS: 284 [M+1]。

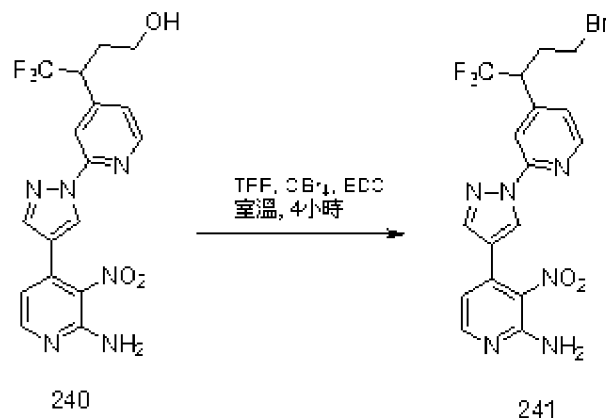
【0302】步驟4：合成3-(2-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇



【0303】向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺（0.253g，123mmol）和化合物3-(2-溴吡啶-4-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇（0.350g，123mmol）在二[口罈]烷

(5ml) 中的攪拌溶液中加入 K_3PO_4 (0.521g, 246mmol)，隨後加入CuI (0.046g, 0.246 mmol) 和DMEDA (0.216g, 246 mmol)。將反應在110 $^{\circ}C$ 下加熱6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在6%至7%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到3-(2-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇 (0.250 g, 50%)，為黃色固體。MS: 409.1 [M+1]。

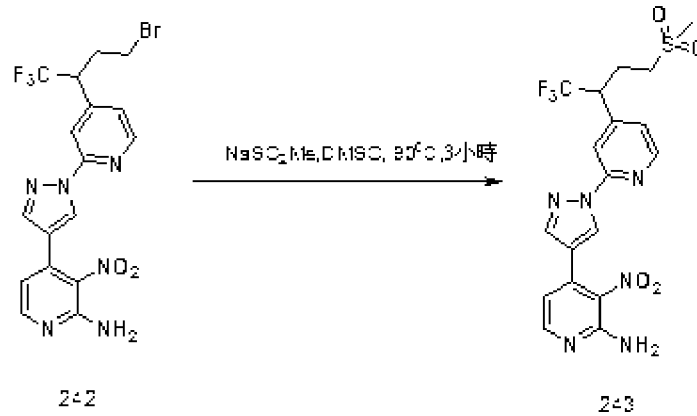
【0304】步驟5：合成4-(1-(4-(4-溴-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺



【0305】向3-(2-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇 (0.120 g, 0.29 mmol) 在DCE (10 mL) 中的攪拌溶液中，添加TPP (0.115 g, 0.44 mmol)，然後在0 $^{\circ}C$ 下分批添加四溴化碳 (0.145 g, 0.44 mmol)。將所得反應混合物在室溫攪拌7小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠 (100-200目) 柱色譜純化，用在DCMA中的2%至3%甲醇作為洗脫劑，得

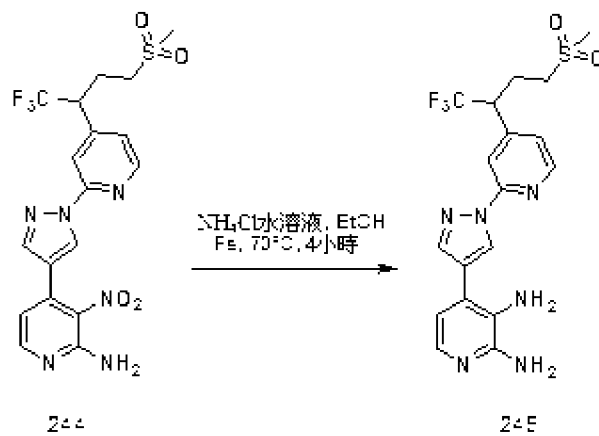
到4-(1-(4-(4-溴-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.065g, 47.05%)，為黃色固體。MS: 471.1 [M+1]。

【0306】步驟6：合成4-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺



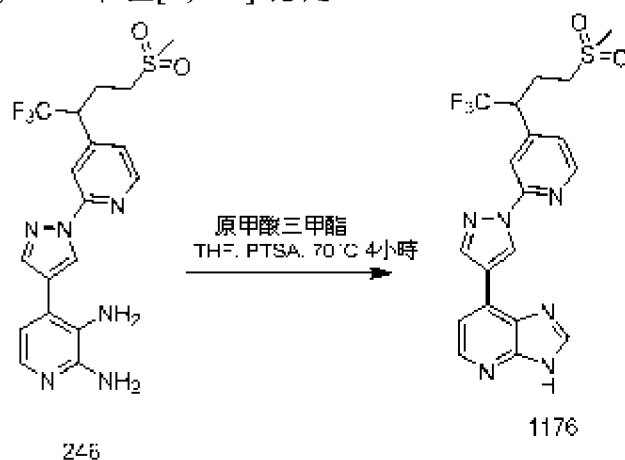
【0307】向4-(1-(4-(4-溴-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.065g, 0.130mmol) 在DMSO (3.0mL) 中的攪拌溶液中，加入甲基亞磺酸鈉 (0.027g, 0.20mmol)。向所得反應混合物中在90°C下攪拌3小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在6%至7%MeOH/DCM中洗脫，得到4-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.052 g, 81.20%)，為黃色固體。MS: 471[M+1]。

【0308】步驟7：合成4-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2,3-二胺



【0309】在室溫下，向4-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.052g, 0.11mmol) 在EtOH (7.0mL) 中的攪拌溶液中，添加NH₄Cl (2.0mL)。向所得反應混合物中，添加鐵粉 (0.029g, 0.55mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc (50mL, 5:5) 稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到純4-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.036g, 75%)，為深褐色固體物質。MS: 441.2 [M+1]。

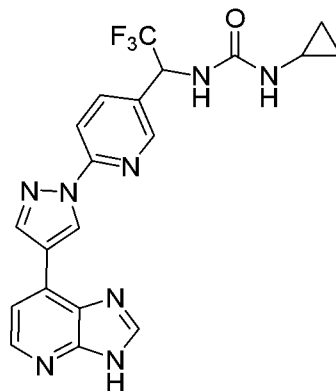
【0310】步驟8：合成7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶



【0311】向4-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.035g, 0.079mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.0027g, 0.015mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在8%至9%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶 (0.021 g, 60%)，為灰白色固體。MS: 451.1 [M+1]。

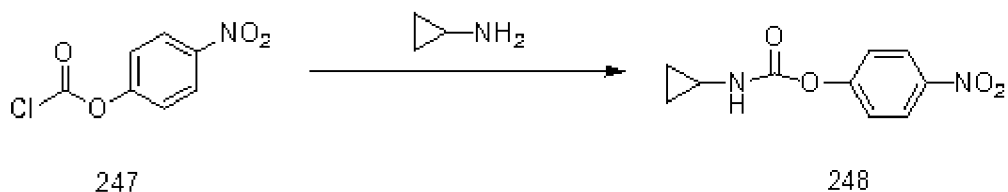
【0312】化合物編號1178的合成：

【0313】1-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-環丙基脲



【0314】步驟1：合成4-硝基苯基環丙基胺甲酸酯

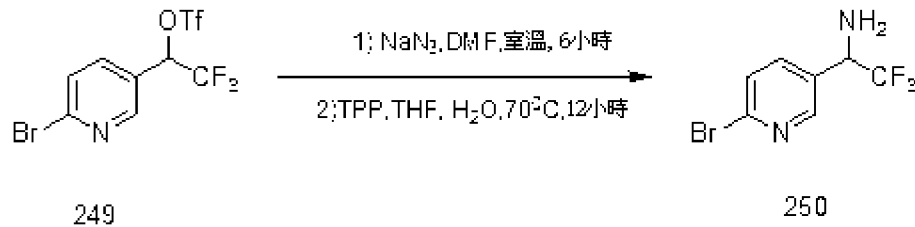
Et3N, DCM, 0°C至室溫, 6小時



【0315】在0°C下，向環丙胺 (2.0g, 3.508mmol) 在DCM (60.0mL) 中的攪拌溶液中加入三甲胺 (5.3g, 5.26mmol)，然後加入氯甲酸4-硝基苯酯

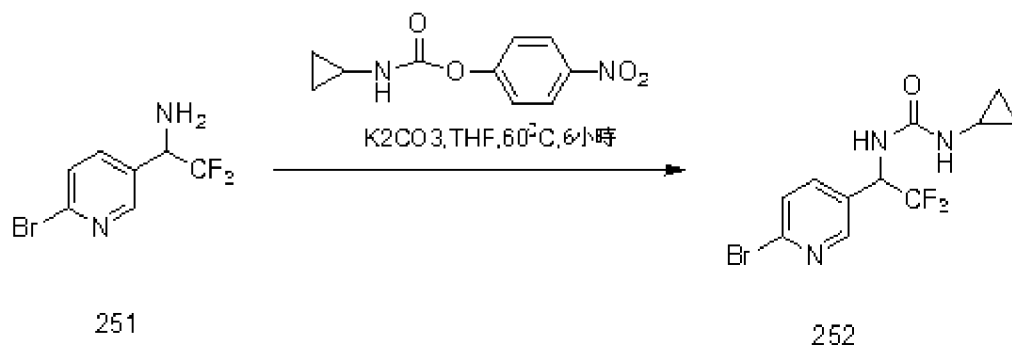
(9.1g, 4.55mmol)。將所得反應混合物在室溫攪拌6小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將固體沉澱物直接在巴克納(Buckner)漏斗上過濾，然後用DCM洗滌，得到純產物(1.2g, 15.58%)，為白色固體。MS: 223 [M+1]。

【0316】 步驟2：合成1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙胺



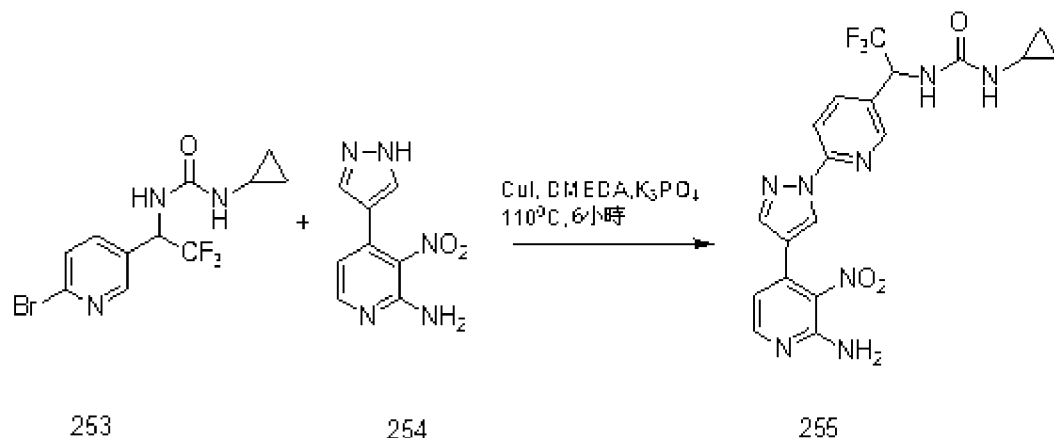
【0317】 在室溫下向1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(0.650g, 0.167mmol)在DMF(5ml)中的攪拌溶液中加入疊氮化鈉(0.108g, 0.167mmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物6小時。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到純的中間體。在室溫下向疊氮化物中間體(0.550g, 0.192mmol)的溶液中加入TPP(0.512g, 0.192mmol)在THF: H_2O (8:2 ml)中的溶液，然後在 60°C 繼續攪拌12小時。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠(100至200目)柱色譜法純化：用20%至30%丙酮的己烷溶液洗脫，得到1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙胺(0.160g, 32%)，為黃色油狀。MS: 255.1 [M+1]。

【0318】 步驟3：合成1-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-環丙基脲



【0319】向1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙胺(0.200g, 0.078mmol)在THF(10.0mL)中的攪拌溶液中，加入碳酸鉀(0.107g, 0.078mmol)，隨後加入4-硝基苯基環丙基胺甲酸酯(0.248g, 0.011mmol)。將所得反應混合物在60°C下攪拌6小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用水驟冷，用乙酸乙酯萃取。用水、鹽水洗滌合併的有機層，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，得到所需的粗產物，將其用矽膠(100至200目)柱色譜法純化：以15%至20%丙酮/己烷洗脫，得到白色固體的化合物(0.120g, 50.84%)。MS: 338[M+1]。

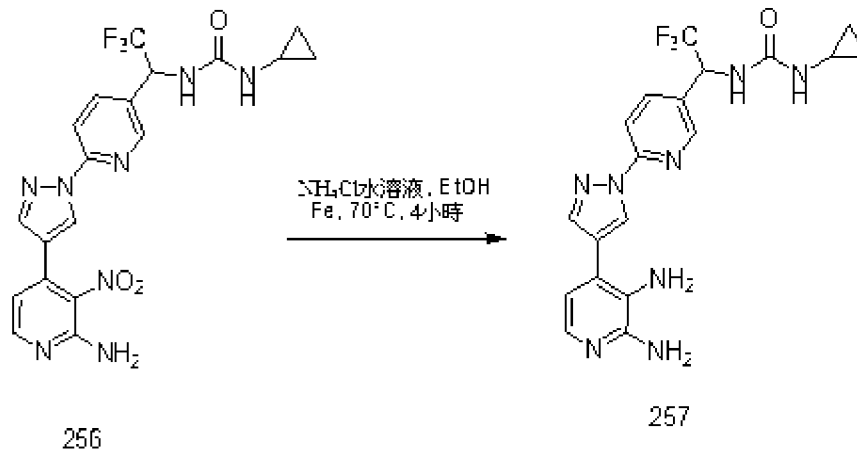
【0320】步驟4：合成1-(1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-環丙基脲



【0321】向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.090g, 0.0443mmol)和化合物1-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-環丙基脲(0.150g, 0.0443mmol)在二[口喩]烷(5ml)中的攪拌溶液中，添加K₃PO₄(0.122g, 0.0886mmol)，然後添加CuI(0.016g, 0.00886mmol)、DMEDA(0.077g, 0.0886mmol)。將反應在110°C下加熱6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠(100至200目)柱色譜法純化：在9%至10%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到1-(1-(6-(4-(2-胺基-3-硝

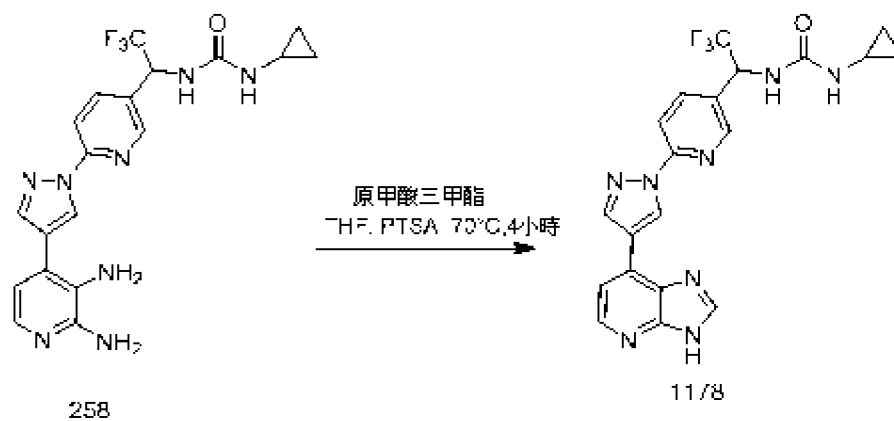
基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-環丙基脲 (0.090 g, 45%)，為黃色固體。MS: 463.1 [M+1]。

【0322】步驟5：合成1-(1-(1-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-環丙基脲



【0323】在室溫下，向1-(1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-環丙基脲 (0.085g, 0.0183mmol) 在EtOH (7.0mL) 中的攪拌溶液中加入NH₄Cl (2.0mL)。向所得反應混合物中，添加鐵粉 (0.048g, 0.0919mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc (50mL, 5:5) 稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到純1-(1-(1-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-環丙基脲 (0.045g, 56.96%)，為深褐色固體物質。MS: 433.2 [M+1]。

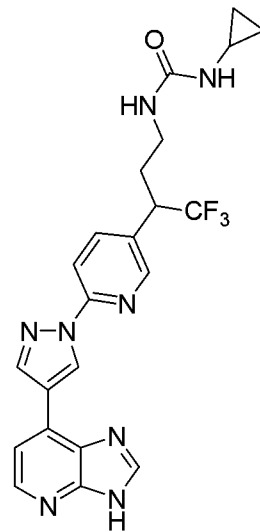
【0324】步驟6：合成1-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-環丙基脲



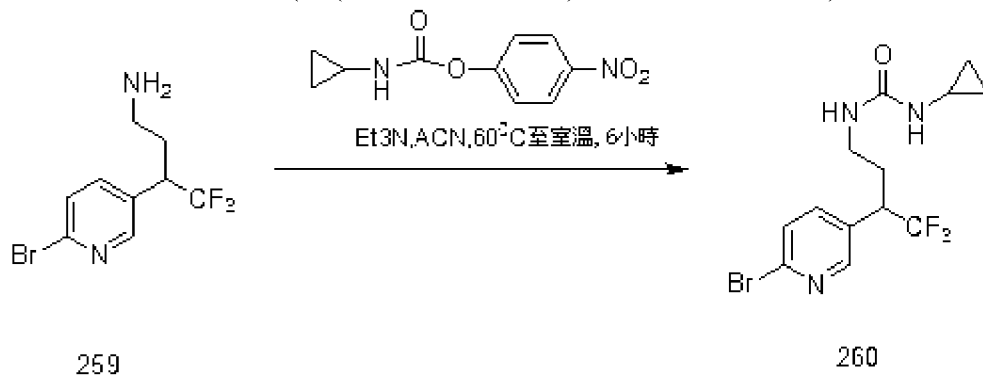
【0325】 向1-(1-(1-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-環丙基脲 (0.045g, 0.0104mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，加入PTSA (0.0035g, 0.0020mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠(100至200目)柱色譜法純化：用10%至11%MeOH的DCM溶液洗脫，得到1-(1-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-環丙基脲 (0.023 g, 51%)，為灰白色固體。MS: 443.1 [M+1]。

【0326】 化合物編號1179的合成：

【0327】 1-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-環丙基脲

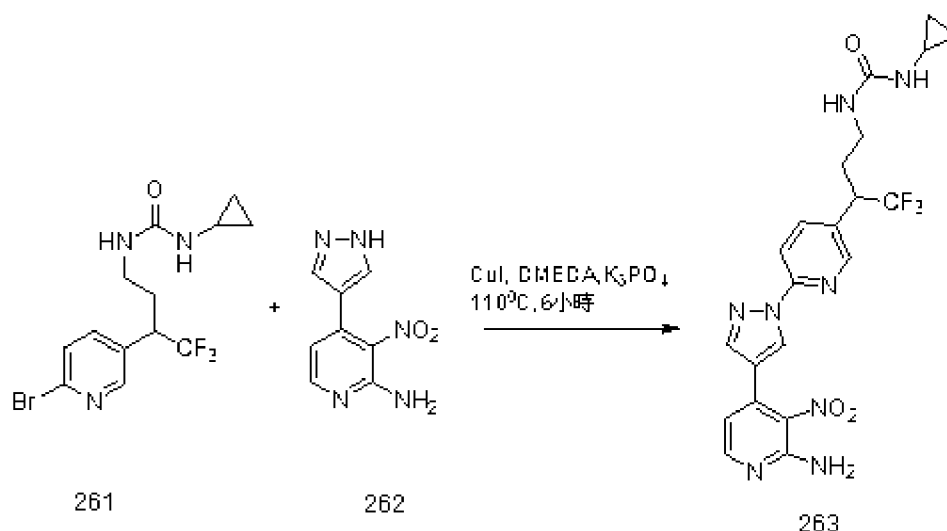


【0328】步驟1：合成1-(3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-環丙基脲



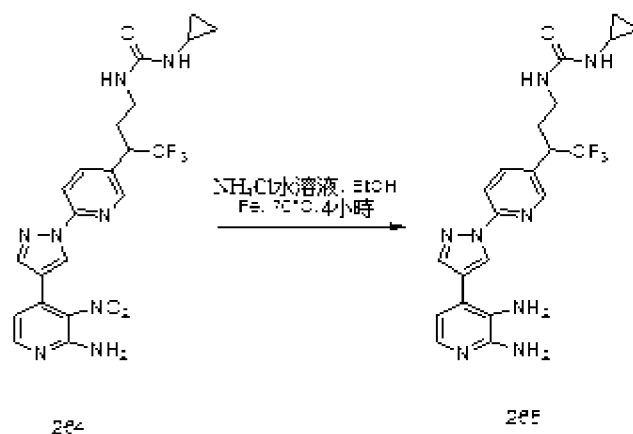
【0329】向3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-胺 (0.130g, 0.045mmol) 在 ACN (10.0mL) 中的攪拌溶液中，加入三甲胺 (0.136g, 0.135mmol)，隨後加入4-硝基苯基環丙基胺甲酸酯 (0.152g, 0.068mmol)。將所得反應混合物在60°C下攪拌6小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用水驟冷，用乙酸乙酯萃取。用水、鹽水洗滌合併的有機層，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，得到所需的粗產物，將其用矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在25%至30%的丙酮/己烷中洗脫得到粘稠的油狀物 (0.140 g, 83.83%)。MS: 367[M+2]。

【0330】步驟2：合成1-(3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-環丙基脲



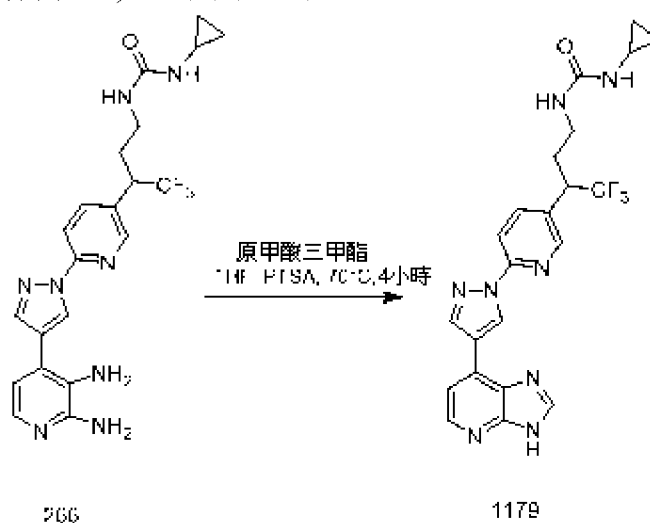
【0331】向3-硝基-4-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-胺 (0.073g, 0.0356mmol) 和化合物1-(3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-環丙基脲(0.130g, 0.0356mmol) 的二[口罌]烷 (5ml) 的攪拌溶液中加入 K_3PO_4 (0.150g, 0.0712mmol) , 然後加入CuI (0.013g, 0.00712mmol) 、DMEDA (0.062g, 0.0712mmol) 。將反應在 110°C 下加熱6小時。經由TLC監測反應。完成後, 將反應混合物用水驟冷, 並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌, 用硫酸鈉乾燥, 並減壓濃縮, 得到所需的粗產物, 將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化: 在7%至8%MeOH的DCM溶液中洗脫, 得到1-(3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-環丙基脲 (0.080g, 45.97%) , 為黃色固體。MS: 491.1 [M+1]。

【0332】步驟3: 合成1-(3-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-環丙基脲



【0333】在室溫下向1-(3-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-環丙基脲 (0.060g, 0.0122mmol) 在EtOH (7.0mL) 中的攪拌溶液中加入NH₄Cl (2.0mL)。向所得反應混合物中，添加鐵粉 (0.032g, 0.0612mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc (50mL, 5:5) 稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到純1-(3-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-環丙基脲 (0.042g, 75%)，為深褐色固體物質。MS: 461.2 [M+1]。

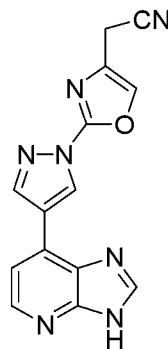
【0334】步驟4：合成1-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-環丙基脲



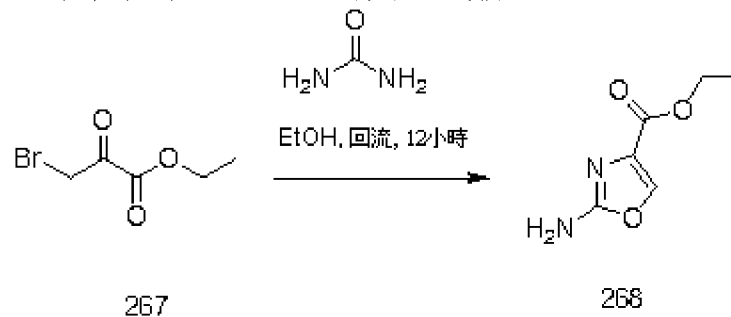
【0335】向1-(3-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-環丙基脲 (0.042g, 0.0091mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.0031g, 0.0018mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：用8%至9%的MeOH的DCM溶液洗脫，得到1-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-環丙基脲 (0.021 g, 48.83%)，為灰白色固體。MS: 471.1 [M+1]。

【0336】化合物編號1075的合成：

【0337】2-(2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-基)乙腈



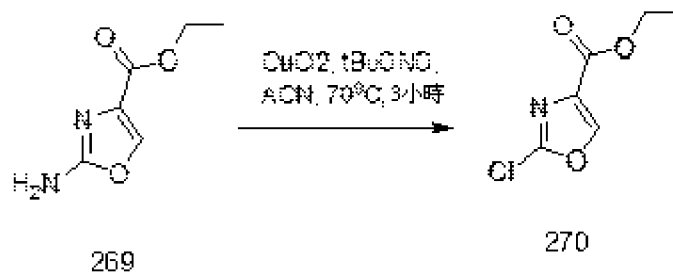
【0338】步驟1：合成2-氨基噁唑-4-羧酸乙酯



【0339】在室溫下向3-溴-2-氧代丙酸乙酯 (1.0g, 5.128mmol) 在乙醇 (20mL) 中的攪拌溶液中添加脲 (0.462g, 7.692mmol)。將所得反應混合物在回流

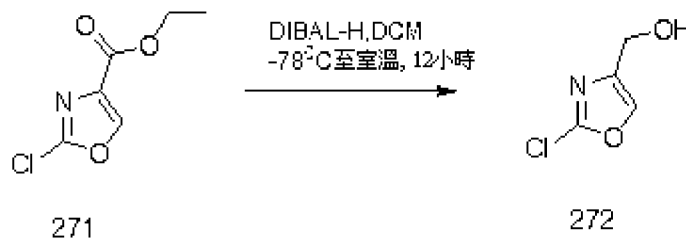
溫度下攪拌過夜。經由TLC監測反應的完成。完成後，用冰水驟冷，用乙酸乙酯萃取。有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，得到粗反應物。經由矽膠（100-200目）柱色譜法純化粗產物，並將所需化合物在40%乙酸乙酯/正己烷中洗脫，得到2-胺基噁唑-4-羧酸乙酯（0.700g，87.5%），為奶油色固體。MS: 157.2 [M+1]。

【0340】步驟2：合成2-氯噁唑-4-羧酸乙酯



【0341】在室溫下向CuCl₂（1.29 g，9.609 mmol）在ACN（20 mL）中的攪拌溶液中，添加叔丁基脒（0.991 g，9.609 mmol）。將所得反應物加熱至65°C。在65°C下分批加入化合物2-胺基噁唑-4-羧酸乙酯（1.0g，6.406mmol），並繼續攪拌2小時。經由TLC監測反應的完成。將反應混合物冷卻至0°C，並用6N HCl酸化，並用乙醚萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮以獲得粗反應物。經由矽膠（100-200目）柱色譜法純化粗產物，並將所需化合物在18%乙酸乙酯/正己烷中洗脫，得到2-氯噁唑-4-羧酸乙酯（0.500g，44.6%），為棕色固體。MS: 176 [M+1]。

【0342】步驟3：合成(2-氯噁唑-4-基)甲醇



【0343】在惰性條件下，將2-氯噁唑-4-羧酸乙酯（0.400g，2.271mmol）在DCM（10mL）中的攪拌溶液冷卻至-78°C。在-78°C下加入DIBAL-H（3.4ml，

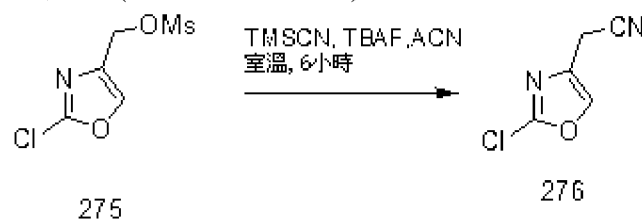
3.410mmol)，並在相同溫度下繼續攪拌1小時。之後，將其在室溫攪拌16小時。經由TLC監測反應的完成。反應混合物用碎冰驟冷，然後用1N HCl驟冷，用乙醚萃取。有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到粗(2-氯噁唑-4-基)甲醇(0.250g, 82.5%)，為黃色液體，將其維持原樣用於下一步。MS: 134.1[M+1]。

【0344】 步驟4：合成(2-氯噁唑-4-基)甲磺酸甲酯



【0345】在室溫下向(2-氯噁唑-4-基)甲醇(0.10g, 0.749mmol)在DCM(10mL)中的攪拌溶液中加入鹼性三乙胺(0.114g, 1.123mmol)，並將其冷卻至0°C。在0°C下逐滴加入甲磺醯氯(0.103g, 0.898mmol)，並繼續攪拌6小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用水驟冷，用DCM萃取。合併的有機層經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到純的(2-氯噁唑-4-基)甲磺酸甲酯(0.155g, 97.77%)，為灰白色固體。MS: 211.1 [M+1]。

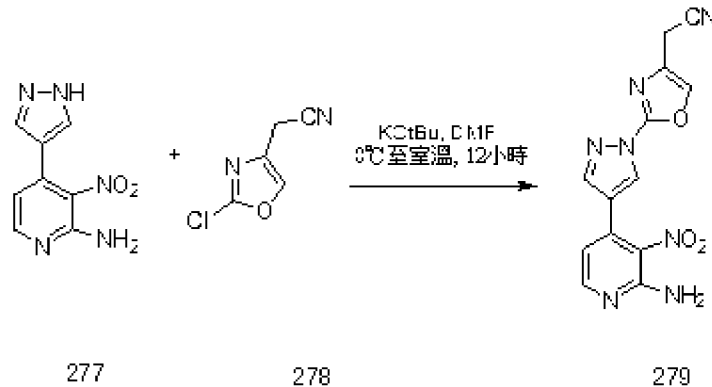
【0346】 步驟5：合成2-(2-氯噁唑-4-基)乙腈



【0347】在室溫下，向(2-氯噁唑-4-基)甲磺酸甲酯(0.500g, 2.362mmol)在ACN(10mL)中的攪拌溶液中加入TBAF 1M在THF(4.72ml, 4.725mmol)中，然後加入TMCSN(0.469g, 4.725mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物6小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用水驟冷，用乙酸乙酯萃取，經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮以獲得粗反應物。經由矽膠(100-200目)

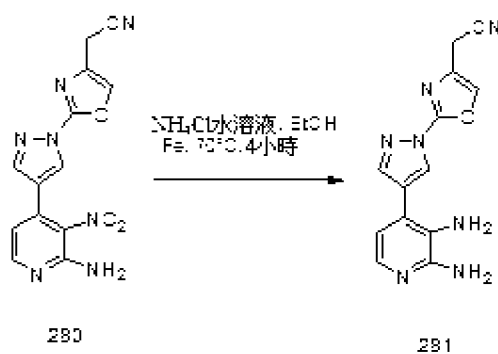
柱色譜法純化粗產物，並將所需化合物在18%乙酸乙酯/正己烷中洗脫，得到純2-(2-(2-氯噁唑-4-基)乙腈) (0.210g, 62.31%)，為白色固體。MS: 143.2 [M+1]。

【0348】步驟6：合成2-(2-(2-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-基)乙腈



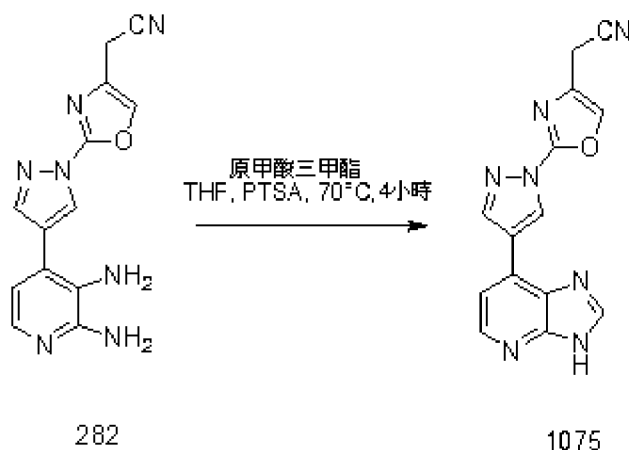
【0349】在室溫下向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺 (0.040g, 0.195mmol) 的攪拌溶液中添加DMF (4ml)，叔丁醇鉀 (0.022g, 0.195mmol) 和化合物2-(2-(2-氯噁唑-4-基)乙腈) (0.028g, 0.39mmol)。將反應在80°C加熱12小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在5%至6%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到2-(2-(2-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-基)乙腈) (0.030 g, 49.45%)，為黃色固體。MS: 312.1 [M+1]。

【0350】步驟7：合成2-(2-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-基)乙腈



【0351】在室溫下，向2-(2-(2-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-基)乙腈 (0.030g, 0.096mmol) 在EtOH (3.0mL) 中的攪拌溶液中，加入NH₄Cl (2.5mL)。向所得反應混合物中，添加鐵粉 (0.017g, 0.48mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc (50mL, 5:5) 稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，得到2-(2-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-基)乙腈 (0.025g, 92%)，為深棕色固體物質。MS: 283.2 [M+1]。

【0352】步驟8：合成2-(2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-基)乙腈

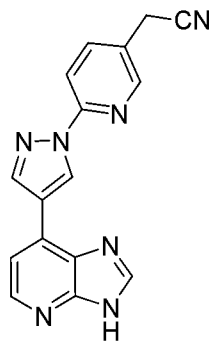


【0353】向2-(2-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-基)乙腈 (0.025g, 0.088mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.003g, 0.0017mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水

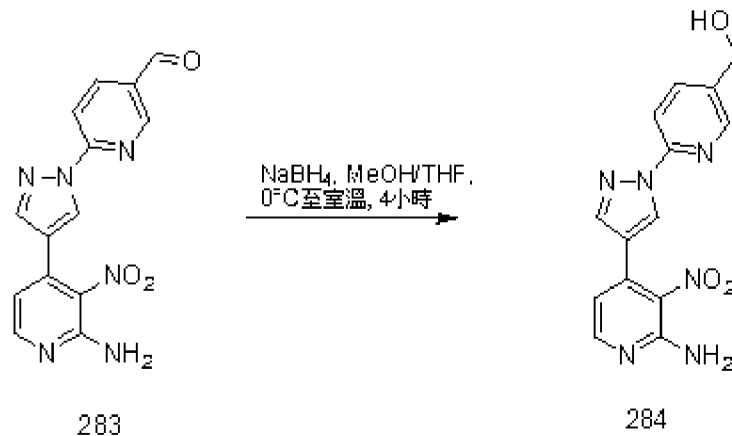
驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法純化：在6%至7%MeOH在DCM中的溶液中洗脫，得到2-(2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)噁唑-4-基)乙腈（0.011g，44%），為灰白色固體。MS: 293.1[M+1]。

【0354】化合物編號1078的合成：

【0355】2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙腈



【0356】步驟1：合成(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲醇

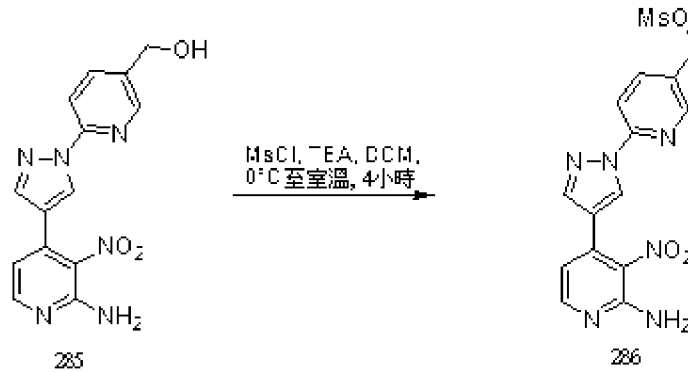


【0357】在0°C下，向6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲腈（0.50g，1.612mmol）在甲醇/THF（10mL，1:1）中的攪拌溶液中加入硼氫化鈉（0.069g，1.612mmol），並將混合物在室溫攪拌3小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將水（10mL）加入反應混合物中，產物用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到(6-(4-(2-氨基-3-

硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲醇 (0.5g, 100%)，為黃色固體。

MS: 313.28 [M+1]。

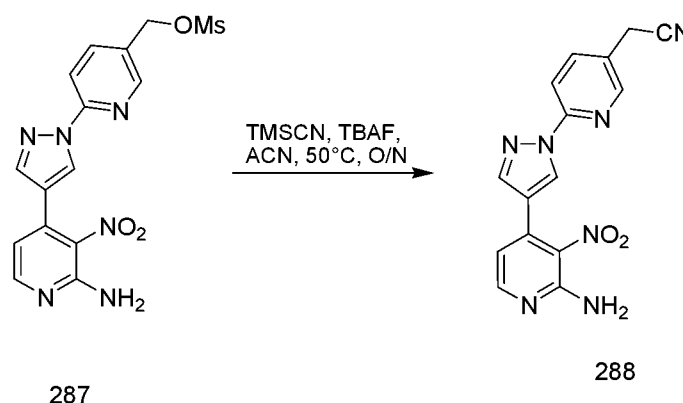
【0358】步驟2：合成(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲磺酸甲酯



【0359】在0°C的氮氣下，向(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲醇 (0.15 g, 0.480 mmol) 在DCM (5.0 mL) 中的攪拌溶液中添加MsCl (0.06 g, 0.528 mmol)。向所得反應混合物中逐滴加入TEA

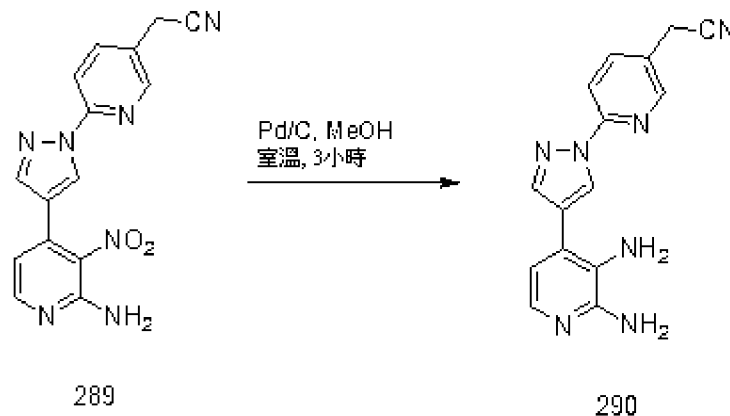
(0.063g, 0.629mmol) 在DCM (1.0mL) 中的溶液，在0°C下攪拌15分鐘，然後升溫至室溫，並經由TLC監測反應過程。完成後，用水驟冷，用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲磺酸甲酯 (0.19g, 100%)，為粗黃色油狀物質。MS: 391.37 [M+1]。

【0360】步驟3：合成2-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈



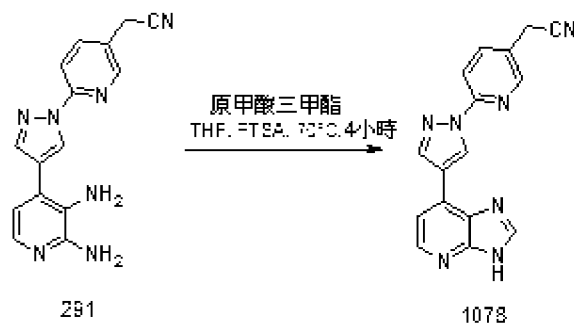
【0361】在0°C的氬氣下，向(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲磺酸甲酯 (0.25 g, 0.641 mmol) 在ACN (5 mL) 中的攪拌溶液中加入TMSCN (0.13 g, 1.282 mmol)，然後加入TBAF (1M THF溶液, 1.3 mL, 1.282 mmol)，所得溶液在50°C加熱過夜。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物冷卻至0°C，並用1M HCl驟冷。用乙酸乙酯萃取產物。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠 (100-200目) 柱色譜純化，使用1%MeOH/DCM作為洗脫劑，得到2-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈 (0.08g, 40%)，為黃色油狀。MS: 322.29 [M+1]。

【0362】步驟4：合成2-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈



【0363】使用氬氣球，將2-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈 (0.05 g, 0.1557 mmol) 在甲醇 (5 mL) 中的攪拌溶液用10% Pd/C (0.005 g, 10%wt / wt) 氬化。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物質通過矽藻土過濾，並將濾液減壓蒸發，得到2-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈 (0.044g, 99%)，為褐色固體。MS: 292.31 [M+1]。

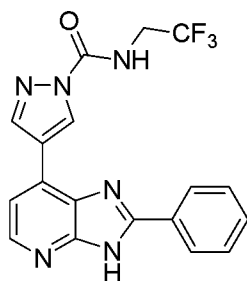
【0364】步驟5：合成2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈



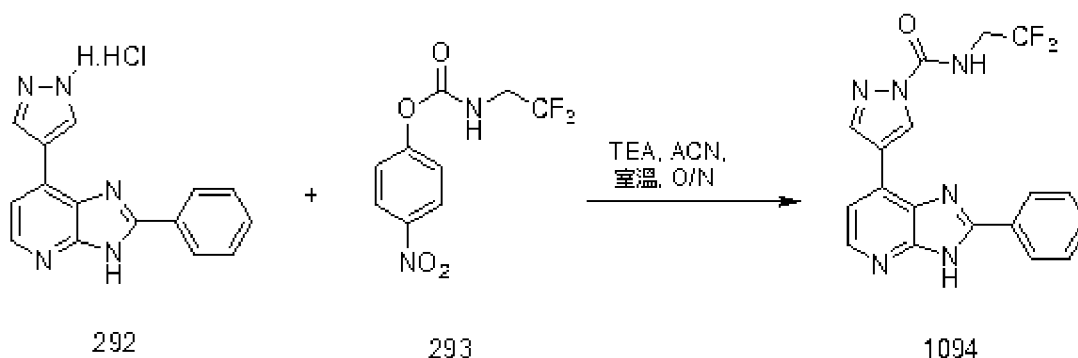
【0365】向2-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈 (0.045g, 0.1512mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.0mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.005g, 0.0302mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鈉水溶液驟冷，用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在3%至5%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈 (0.05g, 10%)，為灰白色固體。MS: 302.31 [M+1]。

【0366】化合物編號1094的合成：

【0367】N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-苯基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺



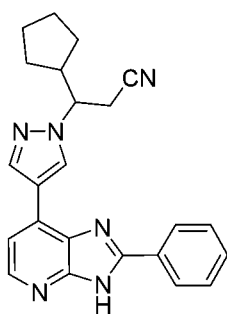
【0368】步驟1：合成N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-苯基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺



【0369】 向叔丁基2-苯基-7-(1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶鹽酸鹽 (0.015g, 0.05042mmol) 和4-硝基苯基2,2,2-三氟乙基胺甲酸酯 (0.013g, 0.05042mmol) 在無水ACN (3mL) 中的攪拌溶液中加入三乙胺 (0.01g, 0.1008mmol), 並在室溫攪拌過夜。經由TLC監測反應過程。反應完成後, 將反應物用冰冷的水驟冷, 並用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠 (100-200目) 柱色譜法純化, 使用2%甲醇的DCM溶液作為洗脫劑, 得到N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-苯基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧醯胺 (0.004g, 20%), 為白色固體。MS: 387.33 [M+1]。

【0370】 化合物編號1180的合成：

【0371】 3-環戊基-3-(4-(2-苯基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

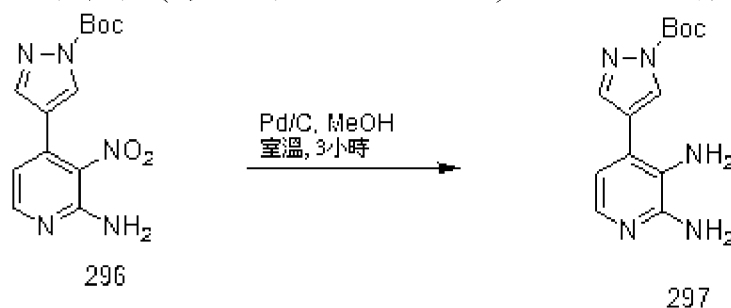


【0372】 步驟1：合成4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯



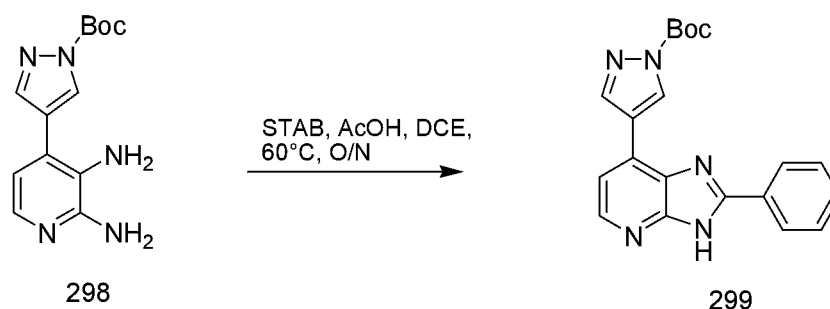
【0373】在室溫下向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺（1g，4.878mmol）在DCM（10mL）中的攪拌溶液中滴加TEA（2.0mL，14.634mmol），並將反應攪拌15分鐘。15分鐘後，加入Boc酸酐（1.59g，7.317mmol）並攪拌6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應用水驟冷，用DCM萃取。有機層用水、NaHCO₃、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，在減壓下蒸發。粗產物通過矽膠（100至200目）柱色譜純化：在1%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯（1.2g，81.0%），為黃色固體。MS: 306.29 [M+1]。

【0374】步驟2：合成4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯



【0375】使用氫氣球，將4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯（0.5 g，1.639 mmol）在甲醇（5 mL）中的攪拌溶液用10% Pd/C（0.05 g，10%wt/wt）氫化。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物質通過矽藻土過濾，並將濾液減壓蒸發，得到4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯（0.45g，99.8%），為棕色固體。MS: 276.31 [M+1]。

【0376】步驟3：合成4-(2-苯基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯



【0377】在 0°C 下，向4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(0.4g, 1.452mmol)和苯甲醛(0.15g, 1.452mmol)在DCE(5mL)中的攪拌溶液中加入AcOH(0.4mL)，並攪拌30分鐘。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.13g, 2.179mmol)，並將所得混合物在 60°C 加熱過夜。經由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應物冷卻至 0°C 並用冰水驟冷。用乙酸乙酯萃取產物。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠(100-200目)柱色譜純化，使用1%MeOH/DCM作為洗脫劑，得到4-(2-苯基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(0.3g, 57.1%)，為白色固體。MS: 362.4 [M+1]。

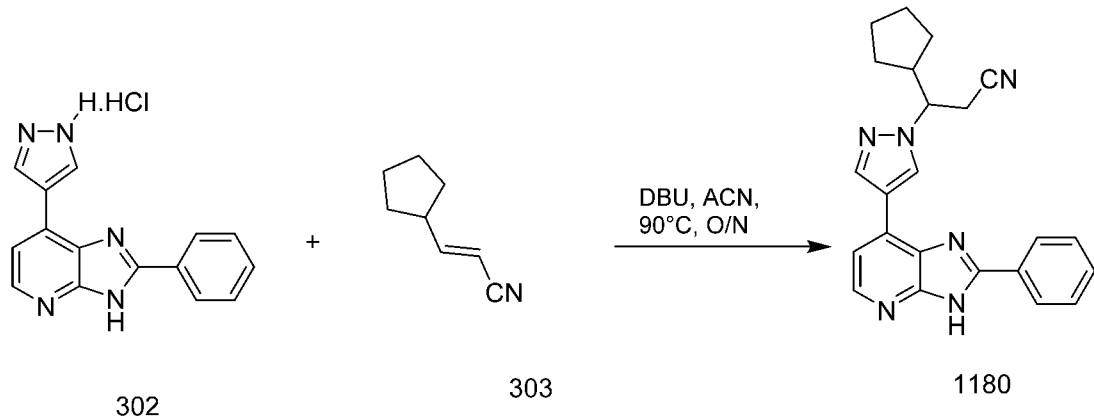
【0378】步驟4：合成叔丁基2-苯基-7-(1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶鹽酸鹽



【0379】向4-(2-苯基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(0.3g, 0.831mmol)中加入4M HCl在二[口喩]烷(3mL)中的溶液，並在室溫攪拌3小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物減壓濃縮，用乙醚洗滌並乾燥，得到叔丁基2-苯基-7-(1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶鹽酸鹽(0.25g, 100%)，為白色固體。MS: 298.4 [M+1]。

第 196 頁，共 245 頁(發明說明書)

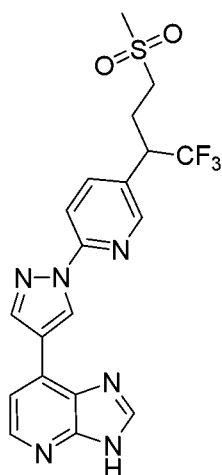
【0380】步驟5：合成3-環戊基-3-(4-(2-苯基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈



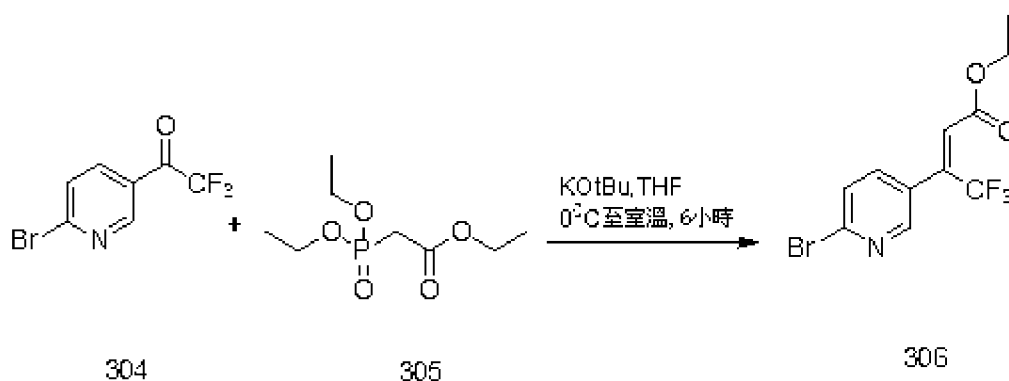
【0381】向叔丁基2-苯基-7-(1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（0.03 g，0.115 mmol）和3-環戊基丙烯腈（0.015 g，0.126 mmol）在無水ACN（5 mL）中的攪拌溶液中添加DBU（0.052 g，0.3448 mmol）並在90°C加熱過夜。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜法純化，使用3%甲醇的DCM溶液作為洗脫劑，得到3-環戊基-3-(4-(2-苯基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈（0.005g，11.3%），為白色固體。MS: 383.46 [M+1]。

【0382】化合物編號1174的合成：

【0383】7-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

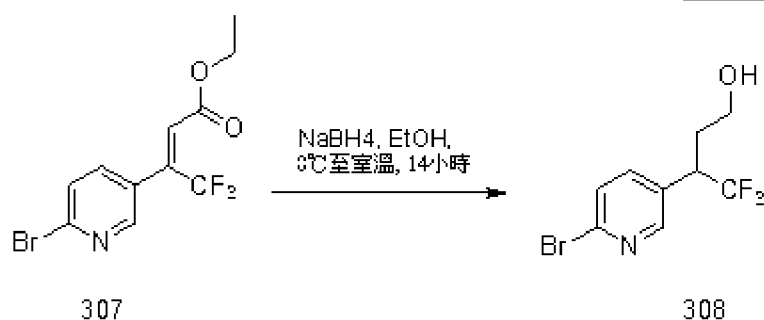


【0384】步驟1：合成(E/Z)-3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯



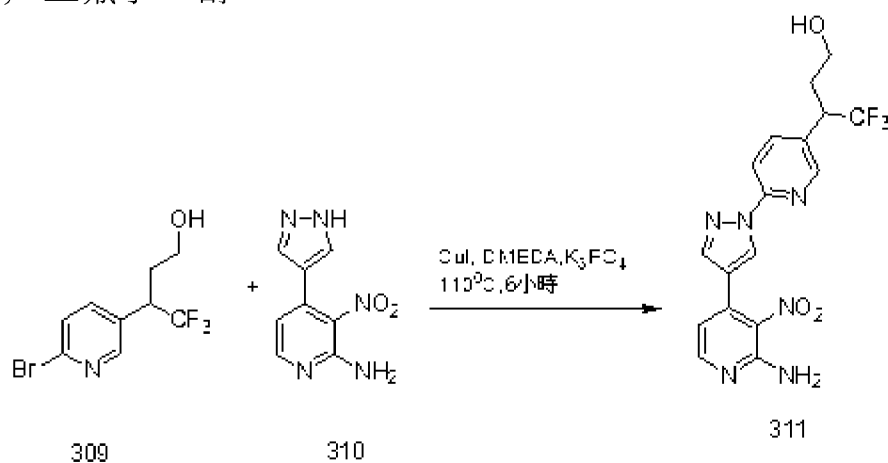
【0385】在0°C的氮氣下，向磷醯基乙酸三乙酯（3.9g，1.77mmol）和THF（60ml）的攪拌溶液中，逐滴加入鹼性叔丁醇鉀（1.98g，1.77mmol）。將所得混合物在室溫攪拌1小時以產生陰離子。緩慢加入1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酮（3.0g，1.18mmol）在THF（15ml）中的溶液。加完後，將混合物在室溫攪拌6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法純化：在9%至15%EA/己烷中洗脫，得到(E/Z)-3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯（1.5 g，40%），為黃色油狀。MS: 324 [M+1]。

【0386】步驟2：合成3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇



【0387】 在 0°C 下，向(E/Z)-3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯（1.5g，462mmol）在EtOH（30mL）中的攪拌溶液中加入 NaBH_4 （0.520g，1380mmol）。將反應在室溫攪拌14小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應用水驟冷，用EtOAc萃取。用水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，在減壓下蒸發以獲得粗反應物。經由矽膠（100-200目）柱色譜法純化粗產物，並將所需化合物在30%乙酸乙酯/正己烷中洗脫，得到3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇（0.610g，46.5%），為澄清油狀。MS: 284 [M+1]。

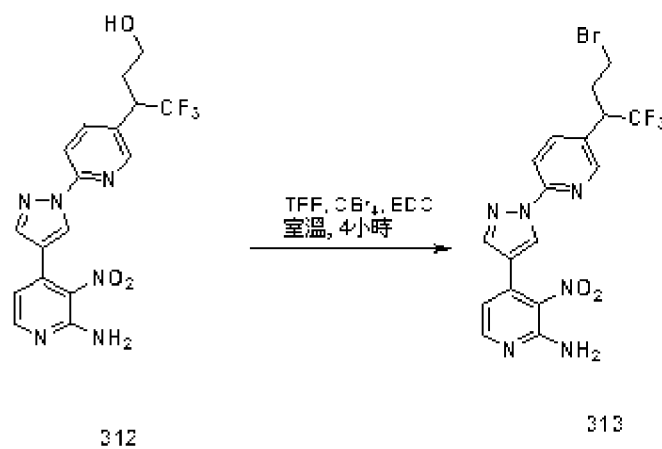
【0388】 步驟3：合成3-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇



【0389】 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺（0.253g，123mmol）和化合物3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇（0.350g，123mmol）在二[口喩]烷（5ml）中的攪拌溶液中，加入 K_3PO_4 （0.521g，246mmol），然後加入CuI（0.046g，0.246 mmol）、DMEDA（0.216g，246 mmol）。將反應在 110°C 下加熱6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並

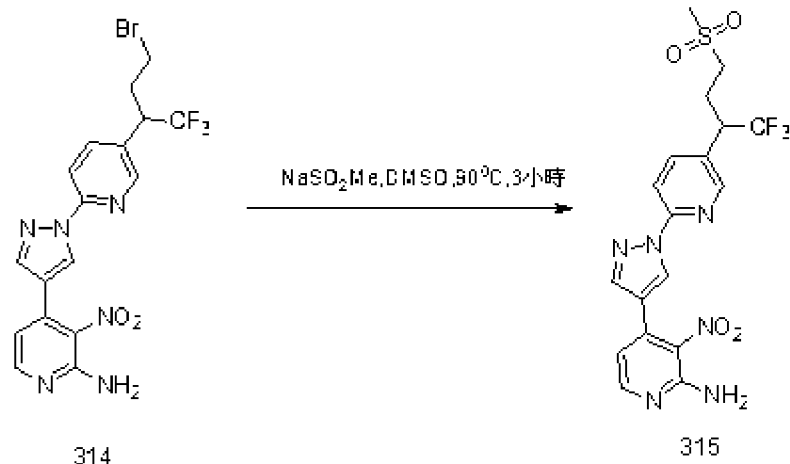
用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法純化：在6%至7%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到3-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇（0.250 g，50%），為黃色固體。MS: 409.1 [M+1]。

【0390】步驟4：合成4-(1-(5-(4-溴-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺



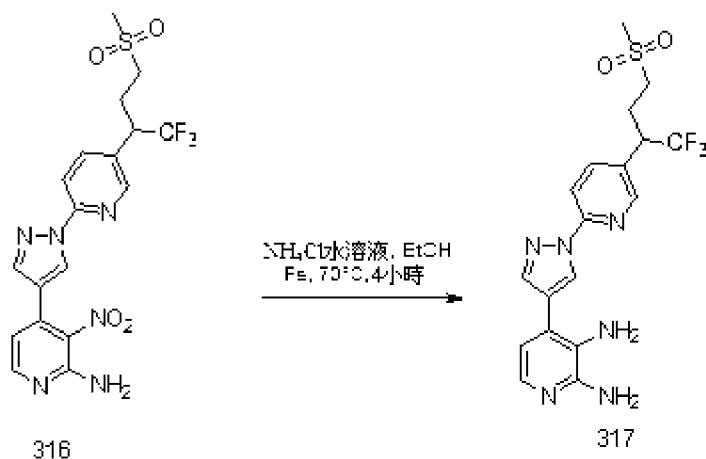
【0391】向3-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇（0.120g，0.29mmol）在DCE（10mL）中的攪拌溶液中，加入TPP（0.115g，0.44mmol），然後在0°C下分批加入四溴化碳（0.145g，0.44mmol）。將所得反應混合物在室溫攪拌7小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜純化，使用2%至3%甲醇在DCMA中作為洗脫劑，得到4-(1-(5-(4-溴-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺（0.065g，47.05%），為黃色固體。MS: 471.1 [M+1]。

【0392】步驟5：合成4-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺



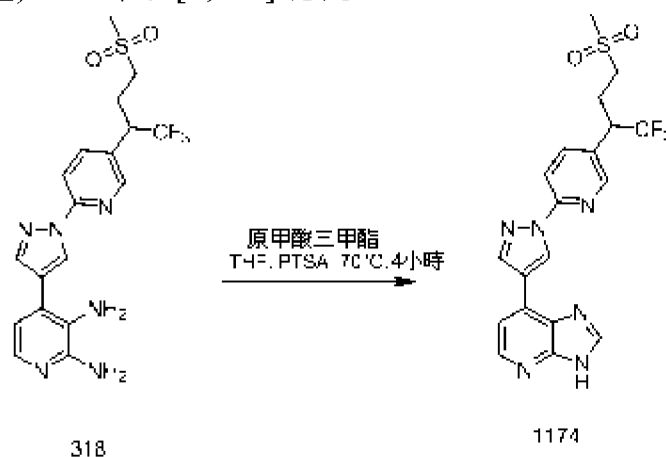
【0393】向4-(1-(5-(4-溴-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.065g, 0.130mmol) 在DMSO (3.0mL) 中的攪拌溶液中，加入甲基亞磺酸鈉 (0.027g, 0.20mmol)。向所得反應混合物中在90°C下攪拌3小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在6%至7%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到4-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.052 g, 81.20%)，為黃色固體。MS: 471[M+1]。

【0394】步驟6：合成4-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺



【0395】在室溫下，向4-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.052g, 0.11mmol) 在EtOH (7.0mL) 中的攪拌溶液中，添加NH₄Cl (2.0mL)。向所得反應混合物中，添加鐵粉 (0.029g, 0.55mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc (50mL, 5:5) 稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到純4-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.036g, 75%)，為深褐色固體物質。MS: 441.2 [M+1]。

【0396】步驟7：合成7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶

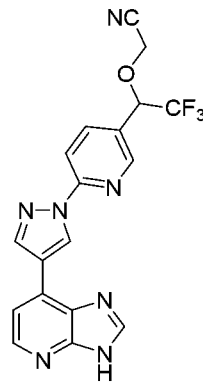


【0397】向4-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.035g, 0.079mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.0027g, 0.015mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在8%至9%MeOH的DCM溶液

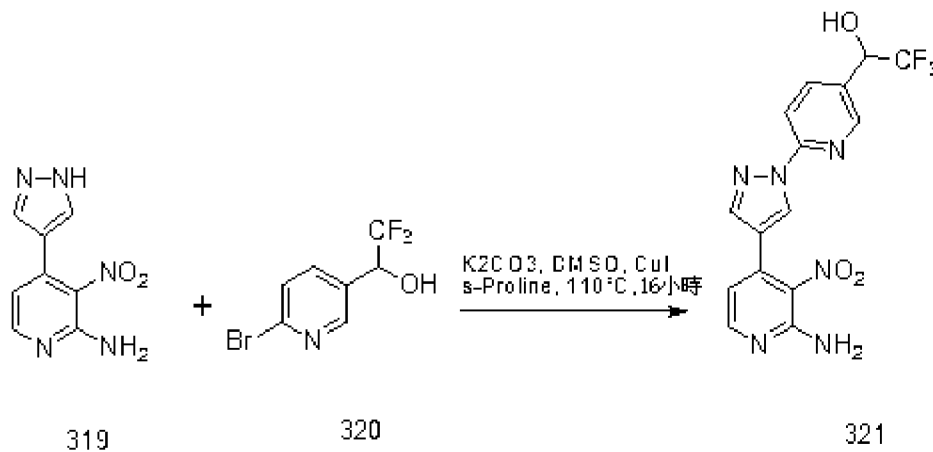
中洗脫，得到7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶 (0.021 g, 60%)，為灰白色固體。MS: 451.1 [M+1]。

【0398】化合物編號1157的合成：

【0399】2-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈



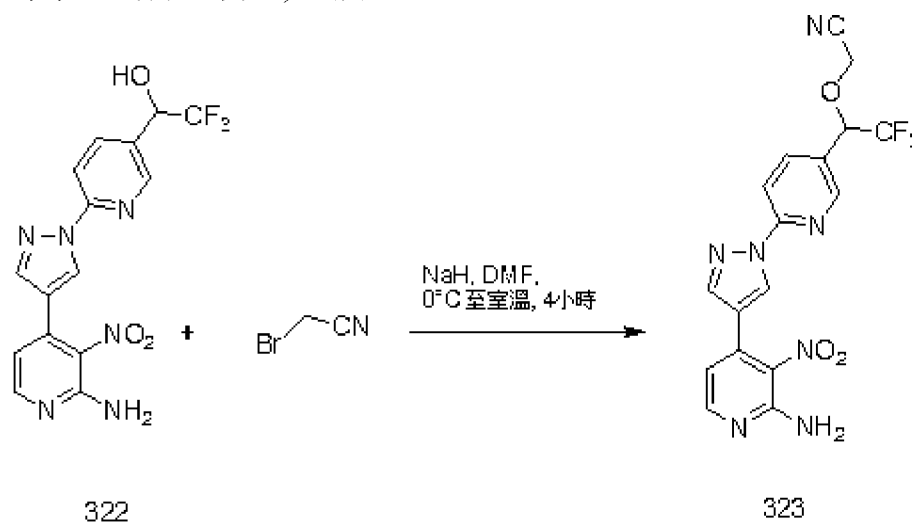
【0400】步驟1：合成1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇



【0401】向3-硝基-4-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-胺 (0.500 g, 2.439 mmol) 和化合物1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇 (0.68 g, 2.682 mmol) 在DMSO (5 ml) 中的攪拌溶液中，加入K₂CO₃ (1.0 g, 7.317 mmol)，然後加入CuI (0.045 g, 0.243 mmol)，以及s-脯胺酸 (0.146 g, 1.219 mmol)。將反應在110°C 下加熱16小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並

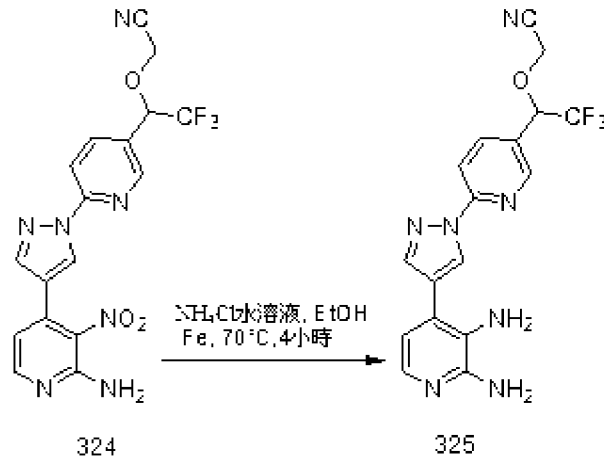
用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法純化：在2%至3%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇(0.35 g, 37.8%)，為黃色固體。MS: 381.28 [M+1]。

【0402】步驟2：合成2-(1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈



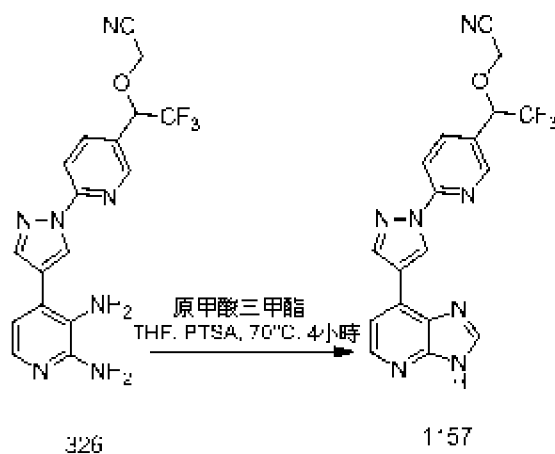
【0403】在0°C的氮氣下，向1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇（0.3 g, 0.7894 mmol）在DMF（10 mL）中的攪拌溶液中，添加NaH（0.31 g, 0.7894 mmol），並在相同溫度下攪拌30分鐘。向所得反應物中加入2-溴乙腈（0.094g, 0.7894mmol），並在室溫攪拌4小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。通過矽膠（100-200目）柱色譜法純化粗製物，使用1%甲醇的DCM溶液作為洗脫劑，得到2-(1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈（0.14g, 42.4%），為黃色固體。MS: 420.32 [M+1]。

【0404】步驟3：合成2-(1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈



【0405】在室溫下，向2-(1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈（0.050g，0.119mmol）在EtOH（10mL）中的攪拌溶液中，添加NH₄Cl（2.5mL）。向所得反應混合物中，添加鐵粉（0.033g，0.59mmol），並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc（50mL，5:5）稀釋，並通過矽藻土過濾以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，得到純2-(1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈（0.040g，86.9%），為深褐色固體物質。MS: 389.33 [M+1]。

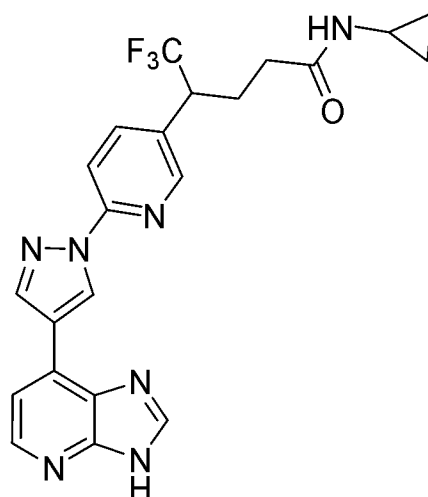
【0406】步驟4：合成2-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈



【0407】向2-(1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈 (0.040g, 0.102mmol) 在THF (3.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.003g, 0.0205mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜純化，使用3%至5%的MeOH的DCM溶液作為洗脫劑，得到2-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈 (0.008 g, 19.5%)，為白色固體。MS: 400.33 [M+1]。

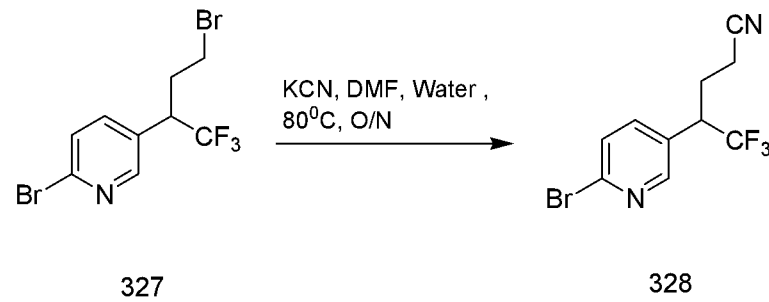
【0408】化合物編號1150的合成：

【0409】4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-環丙基-5,5,5-三氟戊醯胺



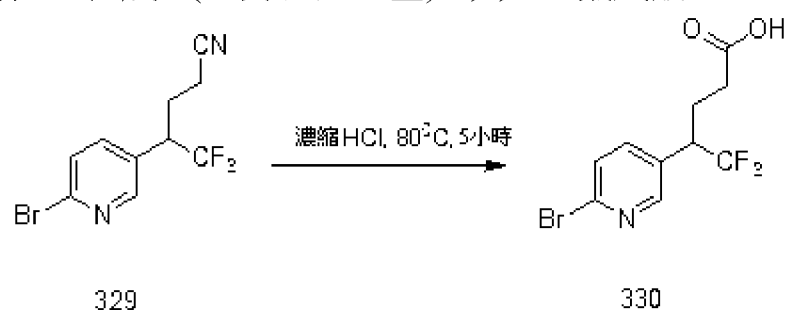
第 206 頁，共 245 頁(發明說明書)

【0410】步驟1：合成4-(6-溴吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊腈



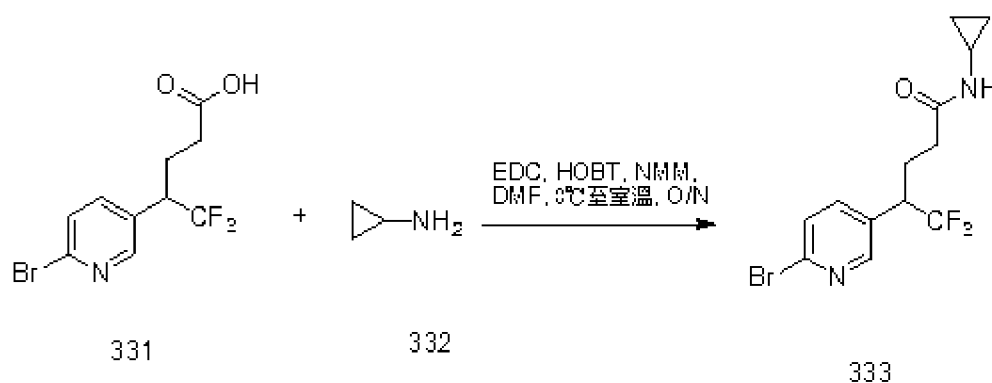
【0411】在氮氣下，向2-溴-5-(4-溴-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶（2.0 g，5.797 mmol）在DMSO（10 mL）和水（2 mL）中的攪拌溶液中，添加氰化鉀（0.75 g，11.594 mmol），並在80°C加熱過夜。經由TLC監測反應過程。完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜純化，使用15%丙酮的己烷溶液作為洗脫劑，得到4-(6-溴吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊腈（1.1g，65.08%），為深棕色黏性物質。MS: 293.08 [M+1]。

【0412】步驟2：合成4-(6-溴吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊酸



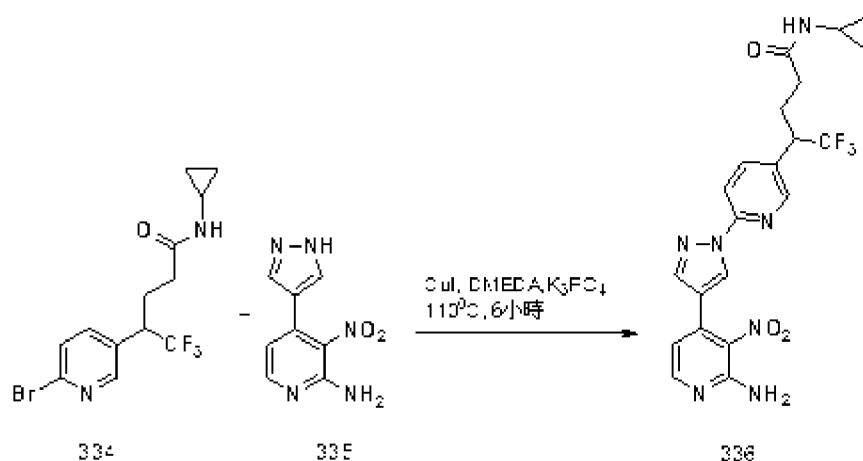
【0413】在密封管中將濃縮HCl（10 mL）添加到4-(6-溴吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊腈（1.0 g，3.412 mmol）中，並加熱至80°C 5小時。經由TLC監測反應過程。完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，得到4-(6-溴吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊酸（0.6g，56.6%），為深褐色黏性物質。MS: 312.08 [M+1]。

【0414】步驟3：合成4-(6-溴吡啶-3-基)-N-環丙基-5,5,5-三氟戊醯胺



【0415】在10°C下，向4-(6-溴吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊酸（0.15 g，0.4823 mmol）和環丙胺（0.033 g，0.5787 mmol）在DMF（5 mL）中的攪拌溶液中加入EDCI（0.110 g，0.5787 mmol），HOBT（0.097 g，0.723 mmol）和NMM（0.146 g，1.446 mmol）。將所得反應混合物在室溫攪拌16小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應用水驟冷，用乙酸乙酯萃取。有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到粗製的4-(6-溴吡啶-3-基)-N-環丙基-5,5,5-三氟戊醯胺（0.150g，88.8%），為黃色油狀。MS: 351.16 [M+1]。

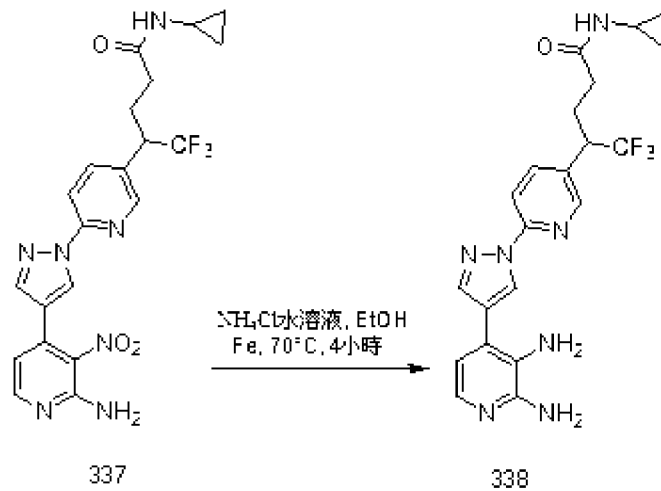
【0416】步驟4：合成4-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-環丙基-5,5,5-三氟戊醯胺



【0417】向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺（0.06g，0.292mmol）和化合物4-(6-溴吡啶-3-基)-N-環丙基-5,5,5-三氟戊醯胺（0.150g，0.536mmol）在二[口喙]烷（5ml）中的攪拌溶液中加入K₃PO₄（0.124g，0.585mmol），然後加入CuI（0.011g，0.0585mmol）、DMEDA（0.128g，1.463mmol）。將

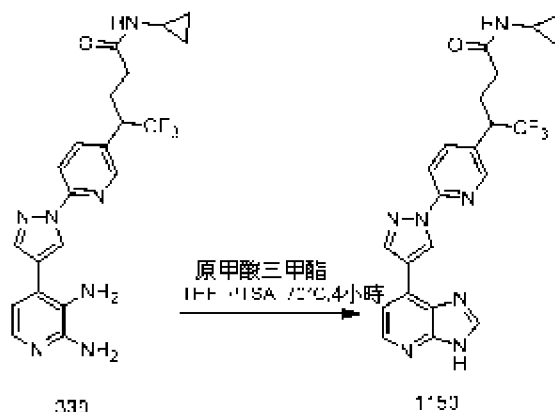
反應在110°C下加熱6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜純化，使用2%MeOH的DCM溶液作為洗脫劑，得到4-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-環丙基-5,5,5-三氟戊醯胺（0.05g，35.9%），為黃色固體。MS: 476.42 [M+1]。

【0418】步驟5：合成4-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-環丙基-5,5,5-三氟戊醯胺



【0419】在室溫下，向4-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-環丙基-5,5,5-三氟戊醯胺（0.050g，0.105mmol）在EtOH（10mL）中的攪拌溶液中加入NH₄Cl（2.5mL）。向所得反應混合物中，加入鐵粉（0.029g，0.526mmol），並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc（50mL，5:5）稀釋，並通過矽藻土過濾以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，得到純4-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-環丙基-5,5,5-三氟戊醯胺（0.040g，85.4%），為深褐色固體物質。MS: 446.44 [M+1]。

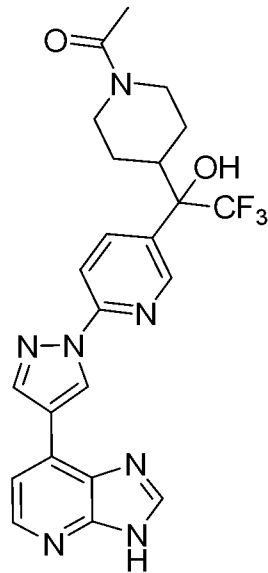
【0420】步驟6：合成4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-環丙基-5,5,5-三氟戊醯胺



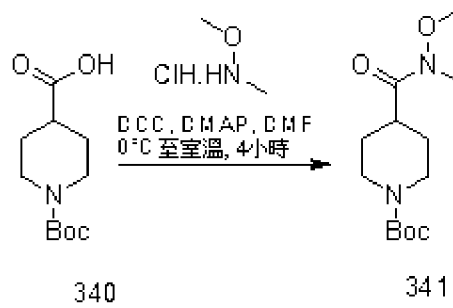
【0421】向4-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-環丙基-5,5,5-三氟戊醯胺 (0.040g, 0.0898mmol) 在THF (3.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.003g, 0.0179mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜純化，使用3%至5% MeOH的DCM溶液作為洗脫劑，得到4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-環丙基-5,5,5-三氟戊醯胺 (0.020 g, 49.0%)，為灰白色固體。MS: 456.44 [M+1]。

【0422】化合物編號1131的合成：

【0423】1-(4-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶-1-基)乙酮

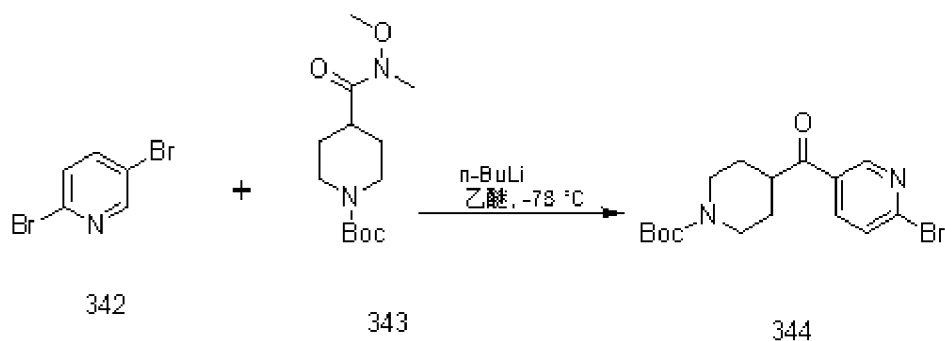


【0424】步驟1：合成N-甲氧基-N-甲基環丙烷羧醯胺



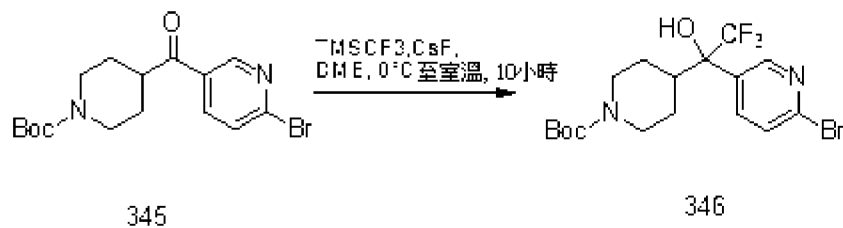
【0425】在0°C下，向1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸（10.0g，43.66mmol）和N-甲氧基甲胺鹽酸鹽（5.56g，56.76mmol）在DMF（35mL）中的攪拌溶液中，依次加入DCC（13.51g，65.49mmol）和DMAP（1.60g，13.98mmol），並攪拌30分鐘。使所得反應物升溫至室溫並攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用1N HCl水驟冷反應混合物，並用EtOAc萃取。有機層用碳酸氫鹽水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其用矽膠（100-200目）柱色譜法純化：用20%丙酮的正己烷溶液洗脫，得到4-(N-甲氧基-N-甲基胺甲醯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（7.45g，60%），為無色油狀。MS: 273.1 [M+1]。

【0426】步驟2：合成4-(6-溴菸鹼醯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



【0427】在 -78°C 的氮氣下，向2,5-二溴吡啶（5.0g，21.18mmol）在乙醚（100mL）中的攪拌溶液中加入正丁基鋰（2.5M在己烷中）（8.47mL，21.18mmol），並在相同溫度下攪拌1小時。然後將4-(N-甲氧基-N-甲基胺甲醯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（6.36g，23.29mmol）滴加到反應混合物中，在 -78°C 下攪拌1小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並用10%MeOH的DCM溶液萃取水層。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到4-(6-溴菸鹼醯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（5.8g，67.12%），為無色油狀物。MS: 371.0 [M+1]。

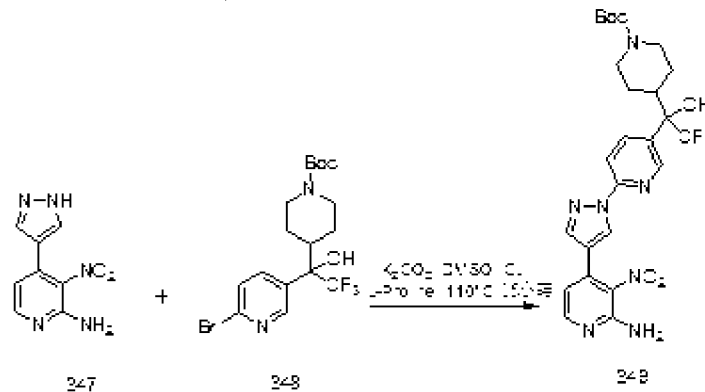
【0428】步驟3：合成4-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



【0429】在 0°C 的氮氣下，向4-(6-溴菸鹼醯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（1g，2.71mmol）在DME（50 mL）中的攪拌溶液中加入TMCSF3（0.77g，5.43mmol），然後分批加入CsF（0.82g，5.43mmol）至反應混合物。使反應混合物升溫至室溫，並攪拌10小時。完成後，將反應混合物用0.1N HCl驟冷，並用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。通過矽膠（100-200目）柱色譜法純化粗產物，使用10%丙酮的己烷溶液作為洗脫

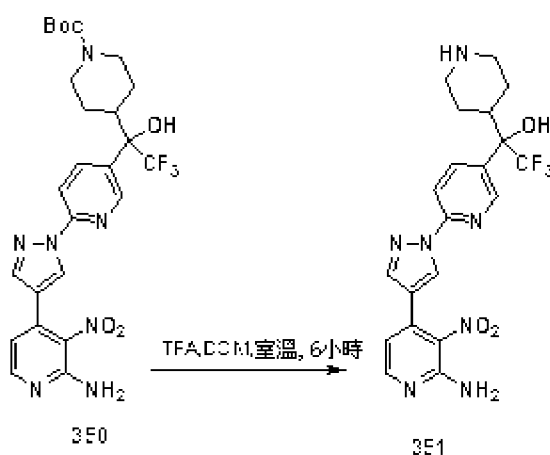
劑，得到4-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯
(0.52g, 45.45%)，為白色固體。MS: 440 [M+2]。

【0430】步驟4：合成4-(1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



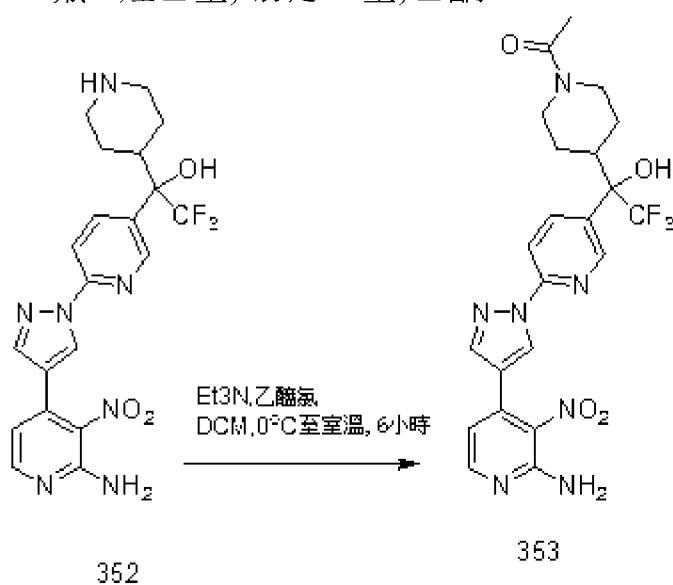
【0431】向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺 (0.20g, 0.975mmol) 和化合物4-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶-1-羧酸酯 (0.428g, 0.975mmol) 在DMSO (6ml) 中的攪拌溶液中，加入K₂CO₃ (0.403g, 2.92mmol)，然後加入CuI (0.016g, 0.0975mmol)，以及L-脯胺酸 (0.056g, 0.487 mmol)。將反應在110°C下加熱16小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在40%至60%丙酮的正己烷溶液中洗脫，得到4-(1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.075 g, 15.12%)，為黃色固體。MS: 564.02 [M+1]。

【0432】步驟5：合成1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(哌啶-4-基)乙醇



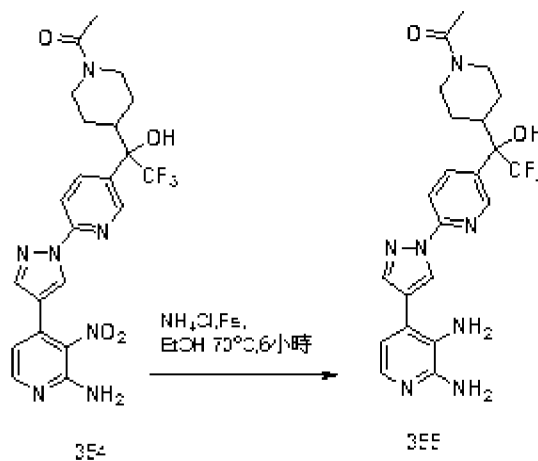
【0433】在室溫的氮氣下，向4-(1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.075g, 13.51mmol) 在DCM (50mL) 中的攪拌溶液中滴加TFA (0.2g, 13.51mmol)。使反應混合物溫熱至室溫並攪拌6小時。完成後，將反應混合物用碳酸氫鹽溶液驟冷，並用10%MeOH的DCM溶液萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠 (100-200目) 柱色譜法純化，使用4%至5%MeOH的DCM溶液作為洗脫劑，得到(6-溴吡啶-3-基)(哌啶-4-基)甲酮 (43 g, 74.52%)，為黃色固體。MS: 364.16 [M+1]。

【0434】步驟6：合成1-(4-(1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶-1-基)乙酮



【0435】在0°C的氮氣下，向(6-溴吡啶-3-基)(哌啶-4-基)甲酮1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(哌啶-4-基)乙醇(0.040g, 0.109mmol)在無水DCM(5mL)中的攪拌溶液中加入Et₃N(0.033g, 0.329mmol)。向所得反應混合物中逐滴添加乙醯氯(0.005g, 0.109mmol)至反應混合物中，在0°C下攪拌1小時。加熱至室溫，攪拌1小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將粗產物通過矽膠(100-200目)在快速柱色譜上純化，使用2%至3%MeOH的DCM溶液作為洗脫劑，得到1-(4-(1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶-1-基)乙酮(0.035g, 63.63%)，為黃色固體。MS: 506.01 [M+1]。

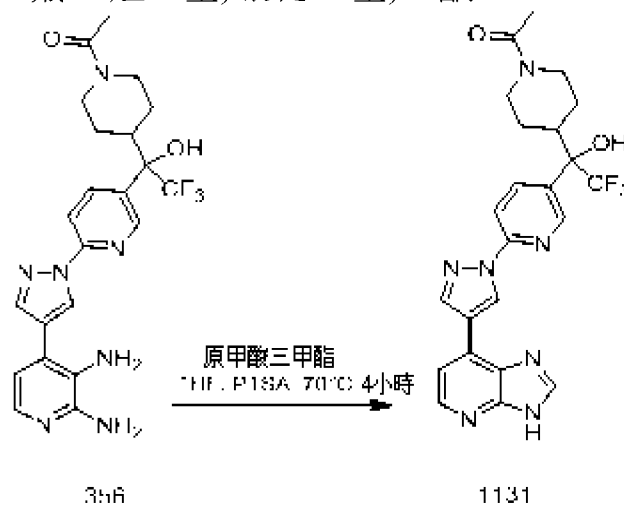
【0436】步驟7：合成1-(4-(1-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶-1-基)乙酮



【0437】在室溫下，向1-(4-(1-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶-1-基)乙酮(0.035g, 0.0693mmol)在EtOH(3.0mL)中的攪拌溶液中，添加NH₄Cl(2.5mL)。向所得反應混合物中，添加鐵粉(0.019g, 0.346mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc(50mL, 5:5)

稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，得到1-(4-(1-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶-1-基)乙酮 (0.025g, 78.12%)，為暗褐色固體物質。MS: 476.19 [M+1]。

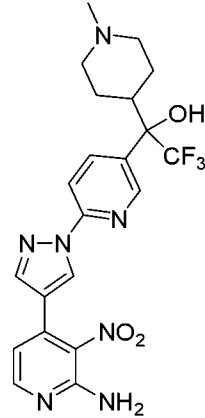
【0438】步驟8：合成1-(4-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶-1-基)乙酮



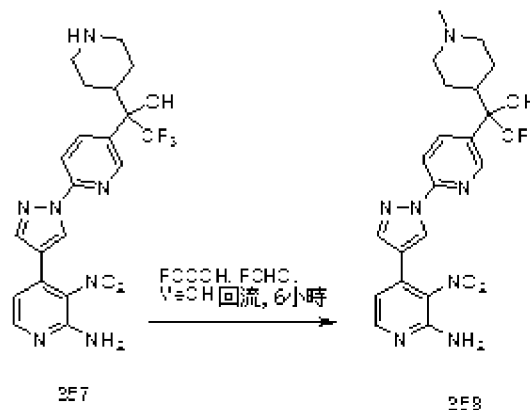
【0439】向1-(4-(1-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶-1-基)乙酮 (0.025g, 0.05263mmol) 的THF (1.0mL) 溶液中加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.003g, 0.0052mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠 (100-200目) 在快速柱色譜上純化，使用5%至6%MeOH的DCM溶液作為洗脫劑，得到1-(4-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶-1-基)乙酮 (0.006g, 17.41%)，為灰白色固體。MS: 486.02 [M+1]。

【0440】化合物編號1133的合成：

【0441】1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇



【0442】步驟1：合成1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇

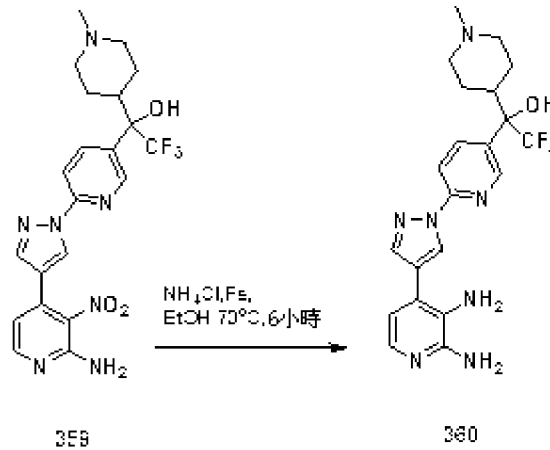


【0443】在室溫的氮氣下，向1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(哌啶-4-基)乙醇（0.110 g，0.023 mmol）在無水甲醇（5 mL）中的攪拌溶液中添加甲酸（0.030 g，0.071 mmol）和甲醛（0.021 g，0.071 mmol）。將反應混合物在70°C下攪拌6小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）在快速柱色譜上純化，使用5%至6%MeOH的DCM溶液作為洗脫劑，得到1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-

基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇 (0.060g, 53.63%)，為黃色固體。

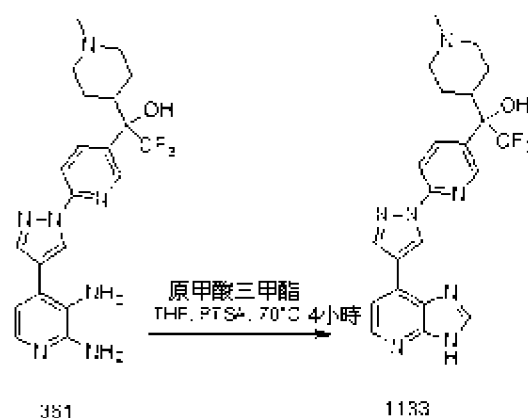
MS: 478.01 [M+1]。

【0444】步驟2：合成1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇



【0445】在室溫下，向1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇 (0.060g, 0.0125mmol) 在EtOH (7.0mL) 中的攪拌溶液中，添加NH₄Cl (2.5mL)。向所得反應混合物中，添加鐵粉 (0.033g, 0.062mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc (50mL, 5:5) 稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，得到1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇 (0.040g, 71.4%)，為深褐色固體。MS: 448.19 [M+1]。

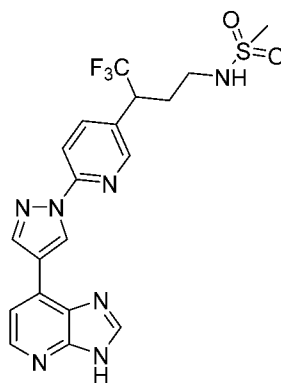
【0446】步驟3：合成1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇



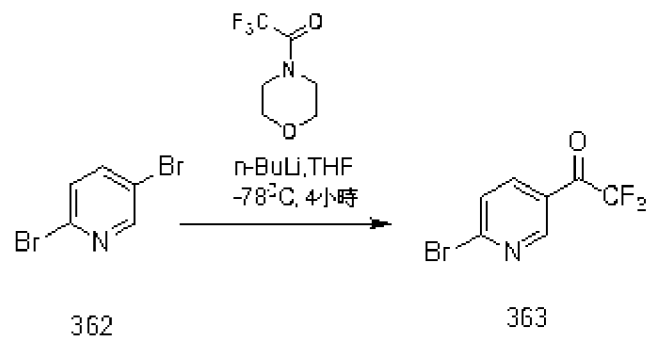
【0447】向1-(6-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇 (0.040g, 0.0089mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中加入原甲酸三甲酯 (2.0mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.003g, 0.0052mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠(100-200目)在快速柱色譜上純化，使用5%至6%MeOH的DCM溶液作為洗脫劑，得到1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇 (0.014g, 34.41%)，為灰白色固體。MS: 458.02 [M+1]。

【0448】化合物編號1146的合成：

【0449】N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基]-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲磺醯胺

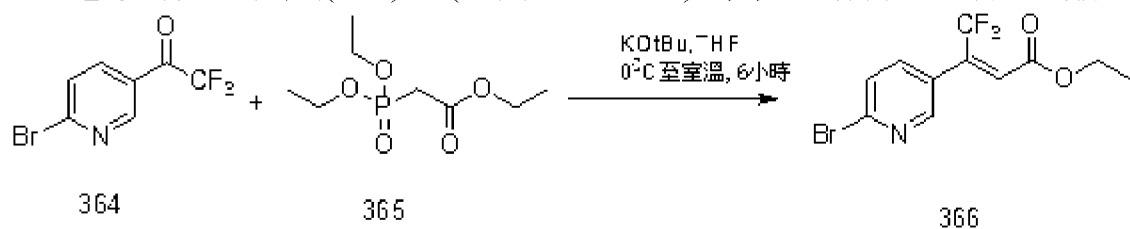


【0450】步驟1：合成1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酮



【0451】在 -78°C 下向2,5-二溴吡啶（5.0g，2.12mmol）在THF（50mL）中的攪拌溶液中加入正丁基鋰（2.5M在己烷中）（12.5mL，3.18mmol）並在相同溫度下攪拌1小時。然後向反應混合物中逐滴加入2,2,2-三氟-1-嗎啉乙酮（5.06g，2.76mmol），在 -78°C 下攪拌1小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，水層用乙醚萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜純化，使用18%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到1-(6-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙酮（3.5g，64.81%），為無色油狀。

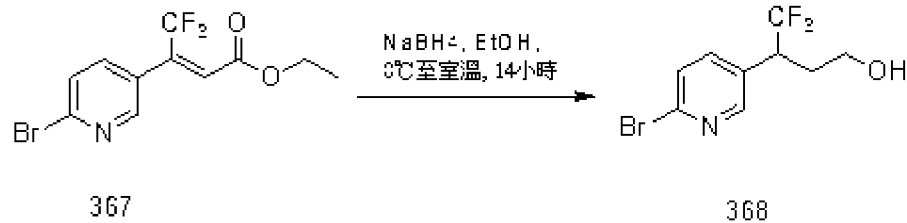
【0452】步驟2：合成(E/Z)-3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯



【0453】在 0°C 的氮氣下，向膦鹽基乙酸三乙酯（3.9g，1.77mmol）和THF（60ml）的攪拌溶液中，逐滴加入鹼性叔丁醇鉀（1.98g，1.77mmol）。將所得混合物在室溫攪拌1小時以產生陰離子。緩慢加入1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酮（3.0g，1.18mmol）在THF（15ml）中的溶液。加完後，將混合物在室溫攪拌6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，

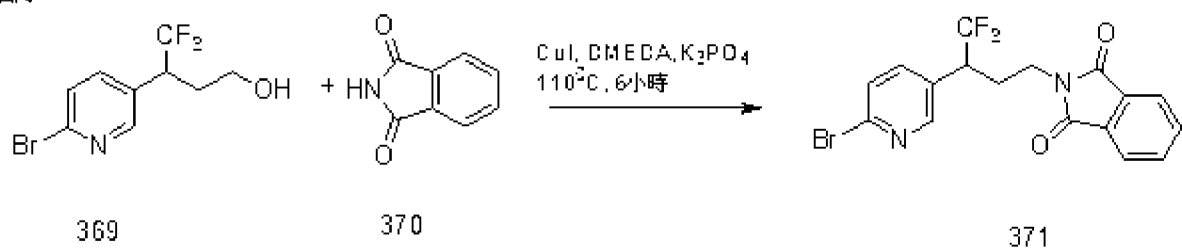
並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法純化：在9%至15%EA/己烷中洗脫，得到(E/Z)-3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯（1.5 g，40%），為黃色油狀。MS: 324 [M+1]。

【0454】步驟3：合成3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇



【0455】在0°C下，向(E/Z)-3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯（1.5g，462mmol）在EtOH（30mL）中的攪拌溶液中加入NaBH₄（0.520g，1380mmol）。將反應在室溫攪拌14小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應用水驟冷，用EtOAc萃取。用水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，在減壓下蒸發以獲得粗反應物。經由矽膠（100-200目）柱色譜法純化粗產物，並將所需化合物在30%乙酸乙酯/正己烷中洗脫，得到3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇（0.610g，46.5%），為澄清油狀。MS: 284 [M+1]。

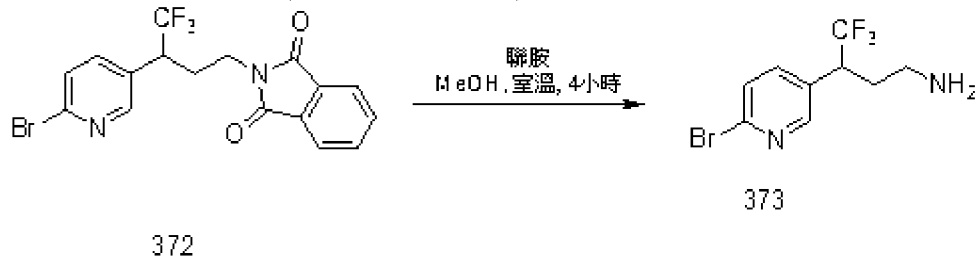
【0456】步驟4：合成2-(3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)異吲哚啉-1,3-二酮



【0457】向冰冷卻的異吲哚啉-1,3-二酮（0.774g，5.28mmol）和化合物3-(6-溴吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇（1g，3.53mmol）和TPP（1.3g，5.28mmol）在THF（10ml）中的攪拌溶液中加入DEAD（0.919g，5.28mmol）。將反應在室溫攪拌16小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃

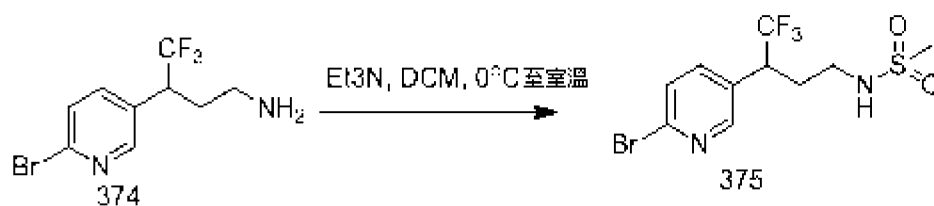
縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法純化：以20%丙酮在己烷中洗脫，得到2-(3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)異吲哚啉-1,3-二酮（0.600 g，42%），為淡黃色自由流動固體。MS: 409.1 [M+1]。

【0458】 步驟5：合成3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-胺



【0459】 在0°C下，向2-(3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)異吲哚啉-1,3-二酮（0.500g，0.29mmol）在MeOH（10mL）中的攪拌溶液中滴加聯胺（3ml）。將所得反應混合物在室溫攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應物質用1N NaOH溶液驟冷。分離相，並將水層用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。得到3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-胺（0.200 g，47.05%），為淡紅色半固體，用於下一步。MS: 284.09 [M+1]。

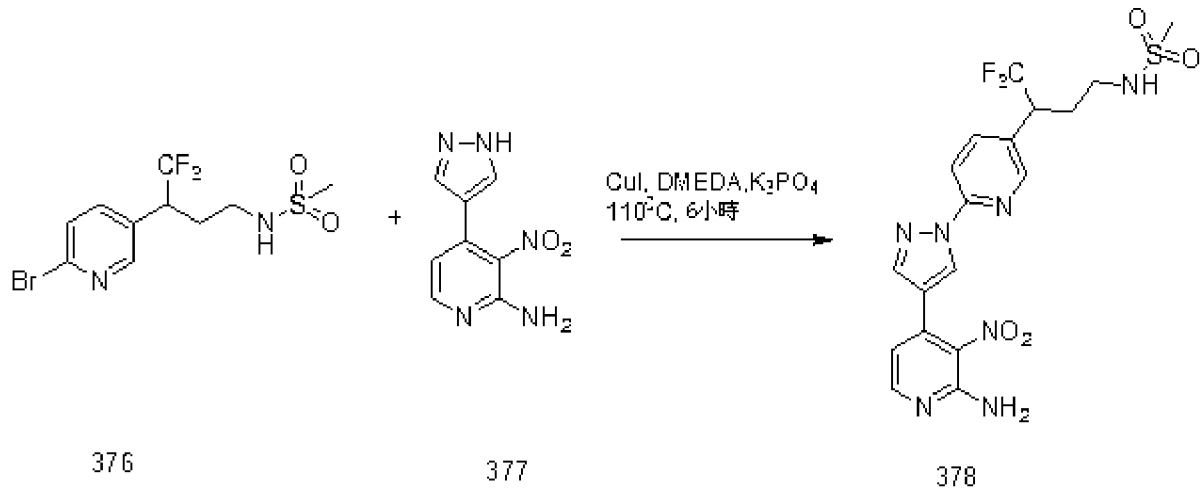
【0460】 步驟6：合成



【0461】 向冰冷卻的3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-胺（0.080g，0.282mmol）在DCM（4.0mL）中的攪拌溶液中，加入三甲胺（0.057ml，0.424mmol），然後加入MsCl（0.035g，0.252mmol）。向得到的反應混合物中加入在室溫攪拌3小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用二氯甲烷萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法

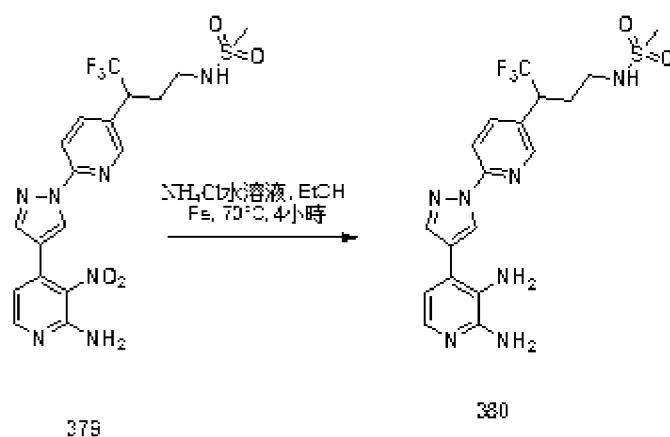
純化：在10%至15%丙酮/己烷中洗脫，得到淡紅色半固體（0.070 g，81.20%）。MS: 363[M+2]。

【0462】步驟7：合成N-(3-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲磺醯胺



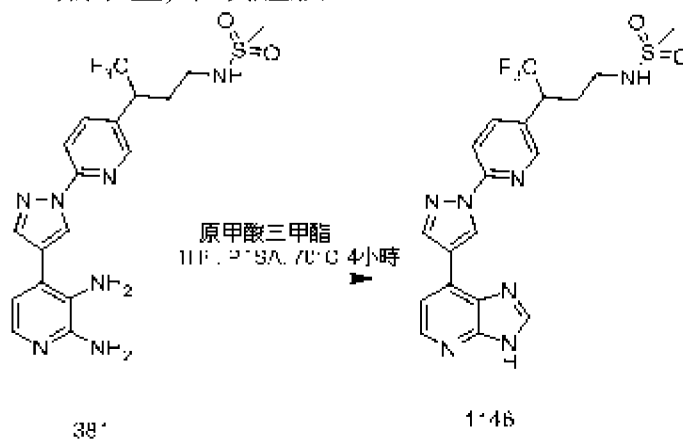
【0463】向3-硝基-4-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-胺（0.040g，0.195mmol）和化合物N-(3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲磺醯胺（0.070g，0.195mmol）在二[口呔]烷（5ml）中的攪拌溶液中，加入K₃PO₄（0.080g，0.585mmol），然後加入CuI（0.005g，0.0195mmol），以及DMEDA（0.017g，0.195mmol）。將反應在110°C下加熱6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法純化：在6%至7%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到N-(3-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲磺醯胺（0.035 g，50%），為黃色固體。MS: 466.1 [M+1]。

【0464】步驟8：合成N-(3-(6-(4-(4-(2,3-二胺基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲磺醯胺



【0465】在室溫下向N-(3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲磺醯胺 (0.035g, 0.11mmol) 在EtOH (7.0mL) 中的攪拌溶液中加入NH₄Cl (2.0mL)。向所得反應混合物中，添加鐵粉 (0.029g, 0.55mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應混合物用H₂O:EtOAc (50mL, 5:5) 稀釋，並通過矽藻土以從反應混合物中除去無機雜質。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，得到純N-(3-(6-(4-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲磺醯胺 (0.025g, 75%)，為深棕色固體物質。MS: 456.2 [M+1]。

【0466】步驟9：合成N-(3-(6-(4-(3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲磺醯胺

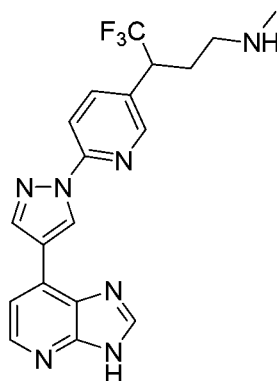


【0467】向N-(3-(6-(4-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲磺醯胺 (0.025g, 0.079mmol) 在THF (1.0mL) 中的

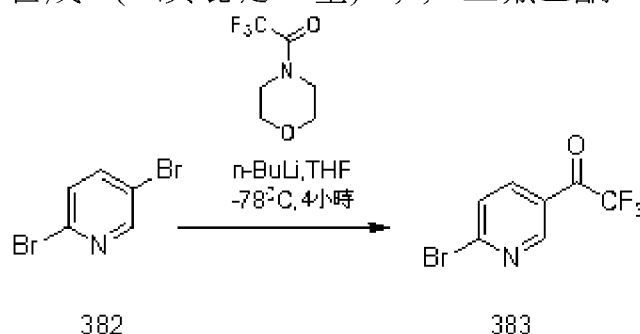
攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯（1.5mL）。向所得反應混合物中，添加PTSA（0.0027g，0.015mmol），並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法純化：在8%至9%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到N-(3-(6-(4-(3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲磺醯胺（0.006 g，60%），為灰白色固體。MS: 466.45 [M+1]。

【0468】化合物編號1152的合成：

【0469】3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-胺



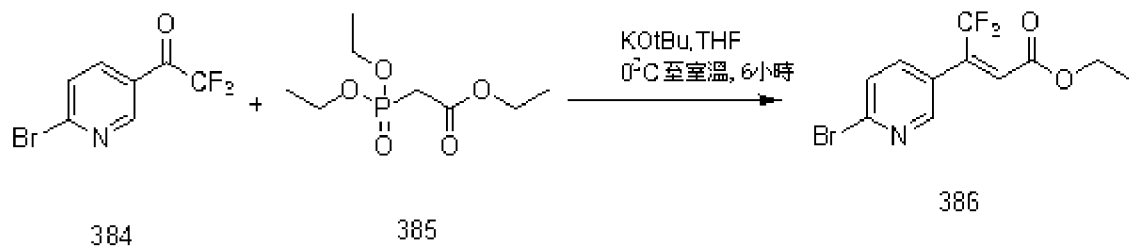
【0470】步驟1：合成1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酮



【0471】在-78°C的氮氣下，向2,5-二溴吡啶（5.0g，2.12mmol）在THF（50mL）中的攪拌溶液中加入正丁基鋰（2.5M在己烷中）（12.5mL，3.18mmol）並在相同溫度下攪拌1小時。然後向反應混合物中逐滴加入2,2,2-三氟-1-嗎啉

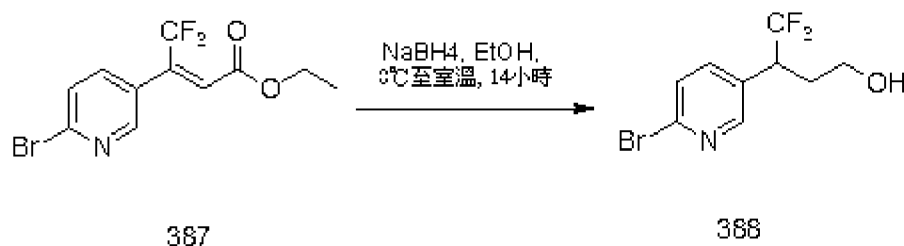
乙酮 (5.06 g, 2.76 mmol)，在 -78°C 下攪拌1小時。經由TLC監測反應過程。反應完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，水層用乙醚萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠 (100-200目) 柱色譜純化，使用18%乙酸乙酯的己烷溶液作為洗脫劑，得到1-(6-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙酮 (3.5g, 64.81%)，為無色油狀。

【0472】步驟2：合成(E/Z)-3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯



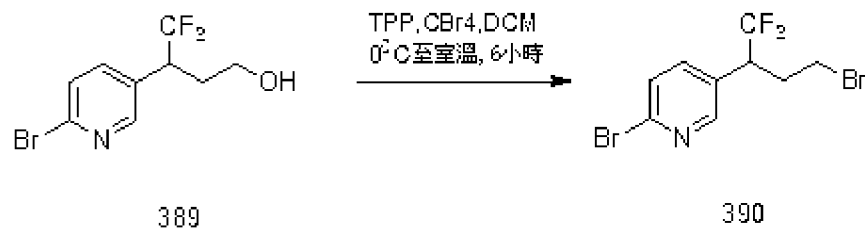
【0473】在 0°C 的氮氣下，向磷醯基乙酸三乙酯 (3.9g, 1.77mmol) 和THF (60ml) 的攪拌溶液中，逐滴加入鹼性叔丁醇鉀 (1.98g, 1.77mmol)。將所得混合物在室溫攪拌1小時以產生陰離子。緩慢加入1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酮 (3.0g, 1.18mmol) 在THF (15ml) 中的溶液。加完後，將混合物在室溫攪拌6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在9%至15%EA/己烷中洗脫，得到(E/Z)-3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯 (1.5 g, 40%)，為黃色油狀。MS: 254 [M+2]。

【0474】步驟3：合成3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇



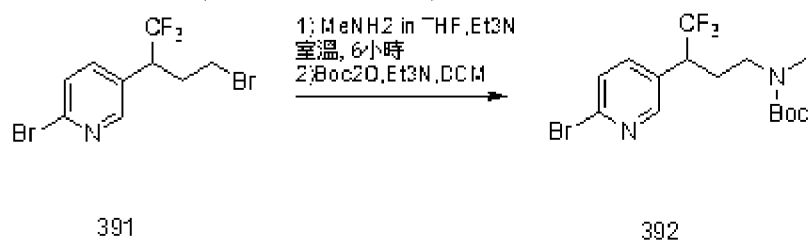
【0475】在0°C下，向(E/Z)-3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯（1.5g，462mmol）在EtOH（30mL）中的攪拌溶液中加入NaBH₄（0.520g，1380mmol）。將反應在室溫攪拌14小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應用水驟冷，用EtOAc萃取。用水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，在減壓下蒸發以獲得粗反應物。通過矽膠（100-200目）柱色譜法純化粗產物，並將所需化合物在30%乙酸乙酯/正己烷中洗脫，得到3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇（0.610g，46.5%），為澄清油狀。MS: 284 [M+1]。

【0476】步驟4：合成2-溴-5-(4-溴-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶



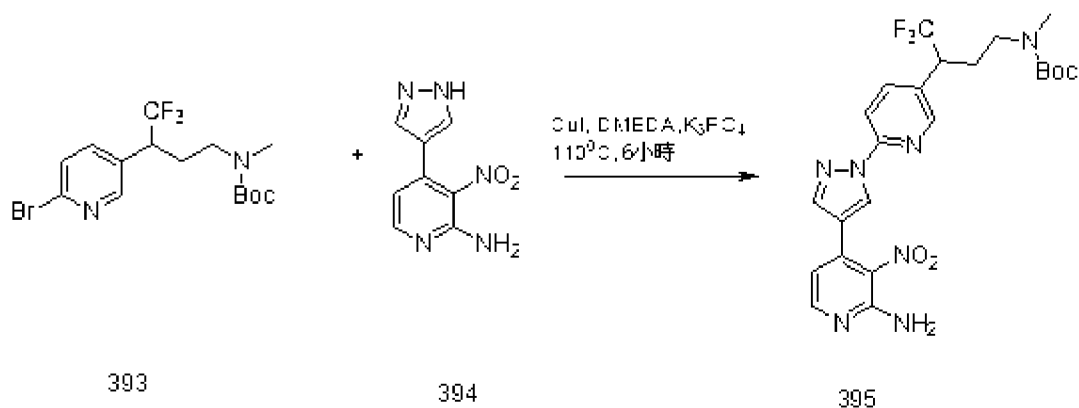
【0477】向3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇（0.500 g，1.76 mmol）在DCM（20 mL）中的攪拌溶液中，加入TPP（0.922 g，3.52 mmol），然後在0°C下分批加入四溴化碳（1.16 g，3.521 mmol）。將所得反應混合物在室溫攪拌7小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應物用冰冷的水驟冷。分離相，並將水層用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜法純化，使用5%至7%丙酮在己烷中作為洗脫劑，得到2-溴-5-(4-溴-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶（0.300g，47.05%），為紅色半固體。MS: 346.97 [M+1]。

【0478】步驟5：合成3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基胺甲酸叔丁酯



【0479】在0°C下，向2-溴-5-(4-溴-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶（0.300g，0.867mmol）在THF（10mL）中的攪拌溶液中，加入甲胺在THF（3ml）中的溶液，然後加入Et₃N（0.262g，2.60mmol）。將所得反應混合物在室溫攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應物質用水驟冷。分離相，並將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。獲得3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-胺（93.75%）（0.240g，0.8080mmol）溶解於DCM（10mL）中，在0°C下加入Boc酸酐（0.264g，1.21mmol），然後加入Et₃N（0.204g，2.02mmol）。將所得反應混合物在室溫攪拌6小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，將反應物質用水驟冷。分離相，並將水層用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，得到3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基胺甲酸叔丁酯（0.200g，49.05%），為灰白色固體，用於下一步。MS: 397.09 [M+1]。

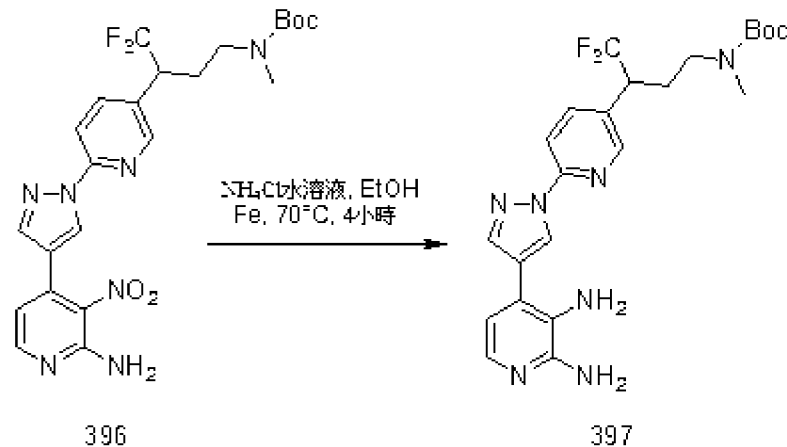
【0480】步驟6：合成3-(6-(4-(2-胺基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基胺甲酸叔丁酯



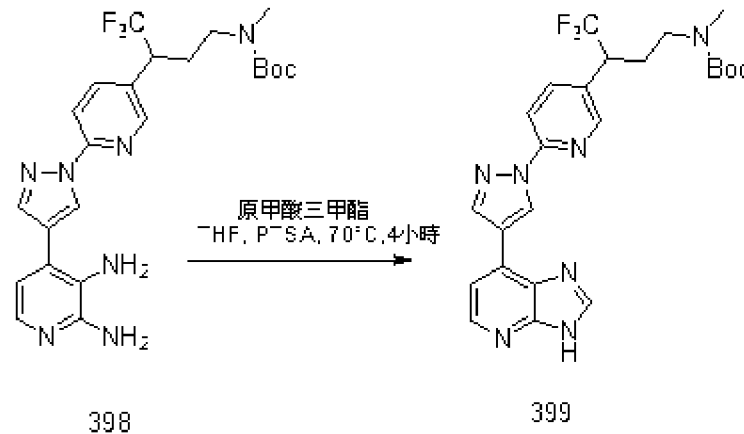
【0481】向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺（0.100g，0.487mmol）和化合物3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基胺甲酸叔丁酯（0.193g，0.48mmol）在二[口喙]烷（5ml）中的攪拌溶液中加入K₃PO₄（0.305g，1.44mmol），然後加入CuI（0.009g，0.048mmol），以及DMEDA（0.042g，

0.48mmol)。將反應在110°C下加熱6小時。經由TLC監測反應。完成後，將反應混合物用水驟冷，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠（100至200目）柱色譜法純化：在3%至5%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基胺甲酸叔丁酯（0.070 g，50%），為黃色固體。MS: 522.1 [M+1]。

【0482】步驟7：合成3-(6-(4-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-),4,4-三氟丁基甲基胺甲酸叔丁酯

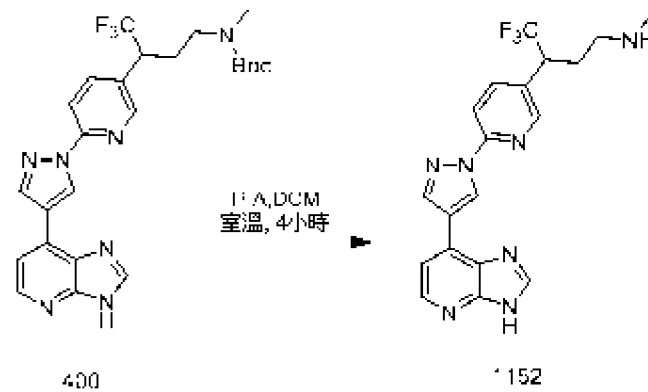


【0484】步驟8：合成3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基胺甲酸叔丁酯



【0485】向3-(6-(4-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-),4,4-三氟丁基甲基胺甲酸叔丁酯 (0.035g, 0.079mmol) 在THF (1.0mL) 中的攪拌溶液中，加入原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反應混合物中，添加PTSA (0.0027g, 0.015mmol)，並在70°C下攪拌4小時。經由TLC監測反應的完成。完成後，用碳酸氫鹽水驟冷，用10%MeOH的DCM溶液萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到所需的粗產物，將其通過矽膠 (100至200目) 柱色譜法純化：在8%至9%MeOH的DCM溶液中洗脫，得到3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基胺甲酸叔丁酯 (0.021 g, 60%)，為灰白色固體。MS: 502.1 [M+1]。

【0486】步驟9：合成3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-胺



【0487】在室溫的氮氣下，向3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基胺甲酸叔丁酯（0.021g，0.0419mmol）在DCM（50mL）中的攪拌溶液中滴加TFA（0.004g，0.0419mmol）。使反應混合物溫熱至室溫並攪拌6小時。完成後，將反應混合物用碳酸氫鹽溶液驟冷，並用10%MeOH的DCM溶液萃取。有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物通過矽膠（100-200目）柱色譜法純化，使用4%至5%MeOH的DCM溶液作為洗脫劑，得到3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-胺（0.05g，31.25%），為灰白色固體。MS: 402.1 [M+1]。

【0488】測試了本發明的化合物的活性，且確認為活性的。測定和結果如下所示。

【0489】生物學實施例1：JAK生化測定

【0490】重組JAK1、JAK2、JAK3和TYK2（Carna Biosciences）用於在50 mM HEPES pH 7.5、1 mM EGTA、10 mM MgCl₂、2 mM DTT和0.01% Tween-20中進行生化分析。通過各自的滴定和K_m研究確定每種激酶測定所用的酶、基質（ULigh-JAK-1（Tyr1023）肽和ATP的濃度。生化測定是經由LANCE Ultra TR-FRET技術（Perkin Elmer）開發。將酶和化合物在白色的384孔板（Perkin Elmer）中於22°C 孵育60分鐘。將基質和ATP添加到上述混合物中，並進一步孵育90分鐘。通過添加EDTA終止反應，並添加檢測抗體（Euro

抗磷酸酪胺酸(PT66)抗體)。在BMG FLUOstar多模式讀數器中以TR-FRET模式測量測定的讀數。在320 nm處照射後，來自Eu供體的能量轉移到ULight受體染料上，後者又在665 nm處產生光。發光強度與ULight基質的磷酸化程度成正比。干擾JAK酶活性的化合物顯示較少的基質磷酸化以及相對於載體對照，以抑制百分比的形式預測數值。

【0491】 生物學實施例2：JAK細胞測定-藉由IL-6和GMCSF使STAT3和STAT5磷酸化

【0492】 TF-1細胞在OptiMEM培養基中飢餓過夜，該培養基中有0.5%的木炭剝離的胎牛血清，0.1mM的非必需胺基酸（NEAA），1mM的丙酮酸鈉且在37°C的CO₂培養箱中沒有酚紅。第二天，將細胞重懸於無酚紅的RPMI中，並以每孔120,000個細胞的最終細胞密度分配到96孔板中。將化合物在DMSO中稀釋並添加到細胞中，並在保持在37°C的CO₂培養箱中培養30分鐘。在基於細胞的測定中，最終DMSO濃度為0.2%。將人重組細胞因子IL-6（30ng/ml）和GMCSF（5ng/ml）與化合物一起加入含有細胞的平板中，每5分鐘輕輕敲打一次，孵育20分鐘。在通過CIRF的pSTAT3和pSTAT5檢測劑盒通過HTRF方法製備的裂解物中，測量了化合物對STAT3和STAT5磷酸化的介導作用。從載體對照和化合物處理的孔中減去從未被細胞因子活化的細胞獲得的背景訊號。由載體對照算出化合物對pSTAT3/5程度的抑制百分數，將其視為100%pSTAT3/5對照。

【0493】 生物學實施例3：藉由IL-2使STAT5磷酸化

【0494】 將HT-2細胞在含有10%胎牛血清的RPMI酚紅中飢餓過夜，在保持在37°C的CO₂培養箱中飢餓4小時。將化合物在DMSO中稀釋並添加至96孔板中，該板的最終密度為每孔120,000個細胞。將細胞和化合物在保持在37°C的CO₂培養箱中培養30分鐘，基於細胞的測定中的最終DMSO濃度為

0.2%。將人重組細胞因子IL-2 (50U/ml) 添加到含有細胞和化合物的平板中，每5分鐘輕輕敲打/搖動一次，孵育20分鐘。在通過HTRF法使用CISBIO pSTAT5檢測試劑盒製備的裂解物中，測量化合物介導的對STAT5磷酸化的作用。從載體對照和化合物處理的孔中減去從未被細胞因子活化的細胞獲得的背景訊號。由載體對照算出化合物對pSTAT5程度的抑制百分數，將其視為100%pSTAT5對照。

【0495】生物學實施例4：藉由IL-12在NK 92細胞中產生IFN- γ

【0496】將NK 92細胞在不含IL-2的培養基中培養過夜。第二天，每孔5000個細胞將NK 92細胞接種在96孔板中。將化合物添加到細胞中並孵育1小時。隨後將10U/ml的IL-12加入細胞中並孵育過夜。從孔中收集上清液，並使用人IFN- γ ELISA試劑盒測量IFN- γ 的分泌。

【0497】在BMG FLUOstar中在450nm處測量吸光度。從載體對照和化合物處理的孔中減去從未被細胞因子活化的細胞獲得的背景訊號。由載體對照計算化合物對IFN- γ 分泌的抑制百分比，其被認為是100%的IFN- γ 分泌。

【0498】按照生物學實施例1-4測試了本發明的化合物，其結果如下列表2中所示。

表2：本發明化合物的活性

S. No.	生化分析 (μM)				基於細胞的分析 (μM)			
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK 2	TF-1/IL-6/ pSTAT3	TF-1/GM CSF/ pSTAT5	HT-2/IL-2 / pSTAT5	NK-92/I L-2/ IFN-γ
1001.	>10	>10	>10	>10				
1002.	<0.5	<0.5	<0.5	>0.5	>10	>10		
1003.	0.021	0.036	0.175	0.182	>10			
1004.	>10	>10	>10	>10				
1005.	0.5	0.5	0.5	>1	>10			
1006.	0.5	0.5	0.5	>1				
1007.	>0.5	>0.5	>1	>1	>10			
1008.	>1	>1	>1	>10				
1009.	>10	>0.5	>1	>10				
1010.	<0.5	<0.5	>0.5	>1				
1011.	0.5	>1	>1	>1	>10	>10	>10	
1012.	0.5	0.5	>1	1				
1013.	>10	>10	>10	>10				
1014.	0.5	1	>1	>1	>10	>10	>10	
1015.	1	>1	>1	>1				
1016.	>10	>10	>10	>10				
1017.	>1	>1	>10	>10				
1018.	>10	>10	>10	>10				
1019.	0.5	>1	>1	>1				
1020.	>10	>10	>10	>10				
1021.	1	>1	>1	>1				
1022.	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	>10			
1023.	>10	>10	>10	>10				
1024.	>1	>1	>1	>1				
1025.	>10	>10	>10	>10				
1026.	0.041	0.048	0.283	0.122	>1	>10		
1027.	0.028	0.044	0.146	0.096	>10	>10	>10	
1028.	>1	>1	>1	>1				
1029.	>10	>10	>10	>10				

1030.	0.039	0.066	0.43	0.093	10			
1031.	>1	>1	>1	>1				
1032.	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	>10			
1033.	0.5	0.5	>1	>1				
1034.	>1	>1	>10	>10				
1035.	>10	>10	>10	>10	>10			
1036.	>10	>10	>10	>10				
1037.	>0.5	>1	>1	>0.5	>10			
1038.	>0.5	>0.5	>0.5	>0.5	10			
1039.	<0.5	<0.5	0.5	<0.5	10			
1040.	0.5	0.5	0.5	>1				
1041.	>1	>1	>10	>1	>10			
1042.	>10	>1	>10	>10				
1043.	0.03	0.031	0.123	0.053	4.7	>10		
1044.	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	10			
1045.	>1	>1	>1	>1				
1046.	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	>10	>10		
1047.	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	4.9	10		
1048.	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	>10	>10		
1049.	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<10	>10		
1050.	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<10	>10		
1051.	<0.5	<0.5	>1	<0.5	<10	>10		
1052.	<0.5	<0.5	>0.5	<0.5	>10	>10		
1053.	<1	<1	1	>1	>10	>10		
1054.	>10	>0.5	>1	>1	>1	10		
1055.	>1	<0.5	>1	>0.5	>10	>10		
1056.	<0.5	<0.5	<0.5	>0.5	>10	>10		
1057.	>0.5	>0.5	>0.5	>1				
1058.	>1	>1	>10	>10	>10	>10		
1059.	>1	>1	>10	>10				
1060.	>0.5	>0.5	>0.5	>1				
1061.	>1	1	>1	>1	>10	>10		
1062.	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5				
1063.	>0.5	<0.5	>0.5	<0.5				

1064.	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	>10			
1065.	>0.5	<0.5	>0.5	>0.5				
1066.	1	>0.5	>0.5	>0.5	>10			
1067.	>1	>0.5	>0.5	>10	>10	>10		
1068.	>1	>1	>1	>1	>10	>10		
1069.	>10	>1	>0.5	>1				
1070.	>0.5	<0.5	>0.5	>0.5	>10	>10		
1071.	>0.5	>0.5	>0.5	>0.5	>10			
1072.	>0.5	>0.5	>0.5	1	>10	>10		
1073.	>1	>0.5	>0.5	>0.5	>1	>10		
1074.	>10	>1	>1	>1	>10	>10		
1075.	0.046	0.19	<0.5	>1	3.1	>10		
1076.	0.037	0.085	<0.5	>1	6	>10		
1077.	>1	>1	>1	>10	>10	>10		
1078.	0.025	0.108	0.07	>1	1.05	>10	>1	>10
1079.	>10	>1	>1	>10				
1080.	0.068	<0.5	<0.5	>10	>1	>10		
1081.	<0.5	>0.5	<0.5	>10	>1	>10		
1082.	<0.5	<0.5	<0.5	>1	>1	>10		
1083.	>0.5	>0.5	<0.5	>1				
1084.	NA	NA	NA	NA	>1	>10		
1085.	>1	>1	>1	>10				
1086.	<0.5	>0.5	>0.5	>10	>10	>10		
1087.	>0.5	>1	>1	>10				
1088.	>1	>1	>1	>1				
1089.	>0.5	>0.5	>1	>1				
1090.	0.053	0.3	0.12	>1	>1	>10	>1	
1091.	>0.5	>1	>0.5	>10				
1092.	>1	>1	>1	>1				
1093.	>0.5	<0.5	<0.5	>10				
1094.	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	>1	>1		
1095.	<1	<1	<1	>10				
1096.	>10	>1	>1	>10				
1097.	>10	>0.5	>10	>1				

1098.	>1	>1	>1	>10				
1099.	<0.5	<0.5	<0.5	>1	>1	>10		
1100.	>0.5	>0.5	>0.5	>10	>10	>10		
1101.	>0.5	>0.5	>1	>10	>10	>10		
1102.	<0.5	>0.5	>0.5	>1	>10	>10		
1103.	>0.5	>0.5	>10	>10	>1	>10		
1104.	>1	<0.5	<0.5	>1				
1105.	>1	>0.5	>0.5	>10				
1106.	<0.5	<0.5	<0.5	>1	>1	>10		
1107.	<0.1	>0.1	<0.1	>1	>1	>10		
1108.	>0.1	>0.5	>0.1	>1	>10	>10		
1109.	<0.5	<0.5	<0.5	>10	>1	>10		
1110.	>0.1	>0.5	>0.1	>1				
1111.	<0.5	>0.5	<0.5	>10	>10	>10		
1112.	0.5	>0.5	>1	>1	10	>10		
1113.	>1	>0.1	>0.5	>1	>10	>10		
1114.	>0.1	>0.5	>0.1	>1				
1115.	>0.5	>0.5	>0.5	>1				
1116.	>0.1	>0.5	>0.1	>1	>1	>10		
1117.	NA	NA	NA	NA	>1	>10		
1118.	>0.5	>0.5	>0.5	>1	>10	>10		
1119.	0.03	0.2	0.07	>1	1.3	>10	>1	10
1120.	>0.05	>0.1	>0.1	>1	>1	>10		
1121.	0.1	>0.1	>0.1	>1				
1122.	>0.1	>0.5	>0.5	>1	>1	>1	>1	
1123.	>0.1	>0.5	>0.1	>1	>1	10		
1124.	>1	>1	>0.5	>1				
1125.	0.004	0.023	0.009	0.15	0.27	>10	0.26	>10
1126.	0.003	0.036	0.007	>1	0.34	>1	<1	
1127.	>0.5	>1	>1	>1	>1	>10		
1128.	<0.1	>0.5	>0.5	>1	>1	>10		
1129.	<0.1	>0.1	<0.1	>1	>0.5	>10	>1	
1130.	>0.1	>0.1	>0.1	>1	>1	>10		
1131.	0.053	0.38	0.11	>1	>0.5	>10	>1	

1132.	0.1	>0.5	>0.1	>1				
1133.	<0.1	0.1	0.1	>1	0.6	>10	2.3	
1134.	<0.1	0.5	<0.1	>1	>1	>10		
1135.	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>10		
1136.	<0.1	<0.1	<0.1	>1	0.7	>1	0.8	
1137.	0.5	>0.5	>0.5	>1				
1138.	<0.1	>0.1	>0.1	>1	>1	>10		
1139.	>0.5	>0.5	>0.1	>1	1			
1140.	<0.1	<0.1	<0.1	>1				
1141.	<0.1	<0.1	<0.1	>1	<1	>10		
1142.	<0.1	0.1	<0.1	>1	>0.5	>1	>0.5	
1143.	<0.1	<0.1	<0.1	>1	0.47	<1	0.67	
1144.	0.1	0.5	>0.1	>1	>1	>10		
1145.	<0.1	>0.1	<0.1	>1	>0.5	>1	>1	
1146.	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	>0.1	>0.1	>0.1	
1147.	>0.5	>1	>1	>1				
1148.	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>0.5		>1	
1149.	<0.1	>0.1	<0.1	>1	>0.5		>0.5	
1150.	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>0.5	>1	>1	
1151.	<0.1	>0.1	>0.1	>1	>0.5	>1	>1	
1152.	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	>0.1		>0.1	
1153.	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	0.36	>1	2.1	
1154.	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	>0.5	>1	>0.5	
1155.	>0.1	>0.5	>0.1	>1				
1156.	>0.1	>0.5	>0.5	>1	>0.5		>1	
1157.	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	<1	>10		
1158.	<0.1	>0.1	>0.1	>1	>1	>1		
1159.	<0.1	>0.1	<0.1	>1				
1160.	>0.1	>0.5	>0.5	>1				
1161.	>1	>1	>0.5	>1				
1162.	>0.5	>0.5	>0.5	>1				
1163.	>0.5	>0.5	>0.5	>1				
1164.	>1	>1	>1	>1				
1165.	>1	>1	>1	>1				

1166.	>0.5	>1	>0.5	>1				
1167.	0.096	0.3	0.173	>10	10	>10		
1168.	>0.1	>0.5	>0.1	>1	>1		>1	
1169.	0.013	0.073	0.014	>1	0.45	>10	<1	>10
1170.	>0.1	>0.1	>0.05	>1	>10	>10		
1171.	>1	>1	>1	>1	>10	>10		
1172.	0.5	0.5	<0.1	>1				
1173.	<0.1	<0.1	<0.1	>1	10	>10		
1174.	0.018	0.108	0.055	>1	0.3	>10	1.3	
1175.	>1	>1	>1	>1				
1176.	>1	>1	>1	>1				
1177.	>1	<0.5	>1	>0.5	>10	>10		
1178.	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>1	1	>1	
1179	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>1	>1	>1	
1180	<1	<1	<1	<1	>1	>1		
1181	<0.1	0.1	<0.1	>1	>0.5	>1	>1	
1182	0.015	0.1	0.041	>1	0.35	>1	0.9	>3
1183	>0.1	>0.5	>0.1	>1	1	>1		
1184	<0.1	>0.1	<0.1	>1	>0.8	>1	1.5	
1185	<0.1	>0.1	>0.1	>1	2	>1	>3	
1186	<0.1	>0.1	>0.1	>1	>0.8	>1	>1	
1187	<0.1	>0.1	<0.1	>1	>1	>1		
1188	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>0.5	>1	>0.75	
1189	>0.5	>1	>1	>1				
1190	<0.1	<0.1	<0.1	>1	1		3.6	
1191	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>1	>1		
1192	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>0.8		>0.8	
1193	>0.1	>0.5	>0.1	>1				
1194	>0.5	>0.5	>0.5	>1				
1195	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>0.5	>1		
1196	>0.1	>0.5	>0.1	>1				
1197	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	>0.3	>1		
1198	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	0.1	1	0.6	
1199	<0.1	>0.1	<0.1	>0.5				

1200	0.023	0.015	0.009	0.52	0.1	1	0.6	
1201	<0.1	>0.5	<0.1	>1	>0.5	>1		
1202	<0.1	>0.1	<0.1	>0.5	>0.5	>1		
1203	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	>0.1	>1	>0.5	
1204	<0.1	<0.1	<0.1	>1				
1205	<0.1	>0.1	>0.1	>1				
1206	>0.1	>0.1	>0.5	>1				
1207	0.005	0.01	0.005	>0.5	0.43		1.08	
1208	0.01	0.01	0.005	>0.5	>1			
1209	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>0.75	>1		
1210	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>0.75	>1		
1211	<0.1	>0.1	>0.1	>1				
1212	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	>0.75	>1		
1213	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	0.55		0.7	
1214	<0.1	<0.5	<0.1	>1	>1		>1	
1215	<0.1	<0.1	<0.1	>1	0.32		0.75	
1216	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	0.28		0.51	
1217	0.0026	0.007	0.006	0.08	>0.1		>0.5	
1218	NA	NA	NA	NA	>0.5			
1219	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	>0.75	>1		
1220	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	>1	>1		
1221	<0.1	<0.1	<0.1	>0.1	>0.75	>1		
1222	NA	NA	NA	NA	>0.8	>1		
1223	0.002	0.015	0.004	0.39	>0.1	>1	>0.5	
1224	0.001	0.03	0.001	>0.1	>0.75	>1		
1225	.0025	0.064	0.018	>1	0.16	>1	0.47	>3
1226	<0.01	>0.03	>0.03	>1	>0.5	>1	>0.75	
1227	<0.1	<0.1	<0.1	>0.1	>0.1	>0.75	>0.5	
1228	<0.1	<0.1	<0.1	>0.1	>0.5	>1	>0.5	
1229	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>1		>1	
1230	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	>0.5		>0.5	
1231	.0003	0.005	0.003	0.1	0.05	1.5	0.15	>3
1232	0.003	0.023	0.015	0.2	0.09	>1	0.34	>3
1233	<0.1	<0.1	<0.1	<0.5	0.21	>1	>0.5	>3

1234	0.006	0.03	0.035	0.67	0.14	>1	0.47	>1
1235	0.001	>0.03	0.001	>1	0.36	>1	0.55	>1
1236	0.001	>0.03	>0.03	>0.1	>1		>0.75	
1237	0.001	0.01	0.005	0.1	0.19	>1	>0.5	>3
1238	0.003	>0.03	0.003	>0.1	>0.1	1	>0.1	
1239	0.006	0.056	0.023	0.06	0.05	0.26		
1240	>0.01	>0.03	>0.03	>1	>0.5	>1		
1241	<0.1	>0.1	<0.1	>1	>0.5	>1	>0.75	
1242	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>1	>1	>1	
1243	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>1	>1	>1	
1244	<0.1	>0.1	>0.1	>1	>1			
1245	>.001	>0.03	>.003	>1	>1			
1246	0.006	0.034	0.006	0.79	1.5		2	
1247	0.01	0.06	0.023	0.19	>1		>1	
1248	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	>0.75		>0.8	
1249	>0.5	>0.5	>0.5	>1				
1250	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>1		>1	
1251	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	1		>2	
1252	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	1.1		1.63	

【0499】從表2可以清楚地看出，本發明的化合物均具有作為選擇性JAK1抑制劑的活性。

【0500】生物學實施例5：與現有JAK抑制劑的比較

【0501】舉例說明，與現有的JAK抑制劑相比，測試了某些示例性化合物的活性。將實施例1133、1181和1215與相同實驗條件下現有JAK抑制劑的結果進行比較，結果示於表3中。

表3：本發明的示例性化合物與已知JAK抑制劑的比較

實施例	生化 IC50 (nM)				基於細胞 IC50 (μM)			
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2	TF-1/IL-6	TF-1/GM-CSF	HT-2/IL-2	NK-92/IL-12*
1133	8	152	100	850	0.6	>10	2.3	>10

1181	15	105	42	>1	0.35	>10	0.9	>10
1215	0.5	40	11	>100	0.3	>10	0.7	>10
菲格替尼	64	58	750	490	0.6	3.4	0.95	>10
托法替尼	1.2	1.7	0.34	33	0.033	0.24	0.019	3

*表示從細胞上清液中檢測到IFN- γ 。

【0502】將由此產生的化合物數據與兩個參考標準品進行比較，其中一種是菲格替尼（Filgotinib）（JAK1選擇性抑制劑），另一種是托法替尼（Tofacitinib）（泛JAK抑制劑）。與菲格替尼（0.9倍JAK1 vs JAK2; 12倍JAK1 vs JAK3）相比，實施例1133、1181和1215顯示出對JAK1（7至80倍選擇性的JAK1 vs JAK2；3至22倍選擇性的JAK1 vs JAK3）更好的效價和選擇性。與泛抑制劑（例如托法替尼）相比，這些化合物在JAK1選擇性方面也要優越得多。

【0503】生物學實施例6：類風濕關節炎的小鼠模型

【0504】類風濕性關節炎（Rheumatoid Arthritis，RA）是一種自身免疫性疾病，可引起關節疼痛和全身傷害。幾種細胞因子（例如IL-6和IFN- γ ）活化Janus激酶/訊號傳導子和轉錄活化子（JAK/STAT）途徑。抑制JAK/STAT途徑被認為是治療類風濕性關節炎的治療選擇之一。關節炎的嚙齒動物模型可用於評估預防性或治療性給藥的化合物的治療潛力。這些模型包括但不限於小鼠或大鼠膠原誘導的關節炎、大鼠佐劑誘導的關節炎和膠原抗體誘導的關節炎。

【0505】測試本文描述的化合物在膠原誘導的小鼠關節炎模型中JAK/STAT途徑抑制驅動的功效。口服化合物，QD 21天，並在研究結束時測量踝關

節和腳掌的臨床症狀、體重及組織病理學。計算化合物以及參考標準菲格替尼的關節炎評分。經由舉例的方式，實施例1215、1181和1133顯示出非常好的功效，並且與菲格替尼更好或相當。

【0506】 生物學實施例7：咪喹莫特（imiquimod）誘導的牛皮癬的小鼠模型

【0507】 咪喹莫特（IMQ）誘發的皮炎不僅在表型和組織學特徵上而且在病變的發展中都非常類似於人類牛皮癬病變。咪喹莫特是Toll樣受體7

（TLR7）和TLR8的配體，並且是有效的免疫活化劑。咪喹莫特引發牛皮癬的免疫調節作用歸因於漿細胞樣樹突細胞（pDC）刺激TLR7和TLR8以及I型干擾素途徑上調。活化的皮膚樹突細胞向皮膚淋巴結的遷移會觸發一系列導致牛皮癬晚期的事件。測試本文所述的化合物在咪喹莫特誘導的小鼠皮炎中JAK抑制驅動的功效。

【0508】 給雌性BALB/c小鼠局部用含測試化合物的3%乳膏製劑給藥。在施用測試化合物四個小時之後，將5%咪喹莫特施用於背部皮膚和右耳五天。在第6天服藥後，監測牛皮癬的嚴重程度，並根據牛皮癬面積和嚴重程度指數（PASI）進行分級。基於PASI評分評估化合物的功效。在各組之間評估了背部皮膚和耳朵的發紅、厚度和鱗屑，以進行評分。

【0509】 與載體相比，本發明的化合物，例如實施例1133，實施例1215和菲格替尼顯示出累積的牛皮癬評分在統計學上顯著降低。在施用實施例1133、1215和菲格替尼（3%局部用藥，QD）後，背部皮膚厚度、耳朵厚度顯著降低。實施例1215顯示出比1133和參考化合物菲格替尼更好的功效。數據通過圖1表示。從圖中可以清楚地看到，與市售的化合物如菲格替尼相比，本發明的示例性化合物顯示出增強的功效。

【0510】 生物學實施例9：[口罈]唑啉酮誘導的結腸炎的小鼠模型

第 243 頁，共 245 頁(發明說明書)

【0511】產生結腸炎的動物可以是任何哺乳動物，並且可以包括但不限於小鼠、大鼠、豚鼠、倉鼠、兔子、貓、狗、山羊、猴子和黑猩猩。結腸炎可以通過本領域已知的任何方法在動物中產生。[口号]唑啉酮誘導的結腸炎的小鼠模型用於研究JAK抑制劑的功效。[口号]唑啉酮結腸炎在組織學上與人潰瘍性結腸炎相似。潰瘍性結腸炎中升高的促炎細胞因子依賴酪胺酸激酶的JAK家族進行訊號傳導。已經提出抑制JAK可能在潰瘍性結腸炎的治療中是有益的。

【0512】在研究中使用雄性BALB/c小鼠，在第1天的第10至12週，將4%[口号]唑啉酮（在4：1丙酮：橄欖油配方中）或載體溶液施用於麻醉動物的肩膀之間。皮膚致敏後7天，小鼠在直腸內給藥1%[口号]唑啉酮（1：1乙醇：水的製劑）之前禁食6小時。在直腸內[口号]唑啉酮供給前一天的第6天開始進行藥物治療或載體給藥（PO，BID）。給動物施用測試化合物或載體直至第9天。治療盲測實驗人員對每隻小鼠的疾病活動指數（DAI）進行分級。評估DAI評分，包括體重減輕（0 = 無，2 => 5-10%，4 => 20%），糞便稠度（0 = 正常，2 = 柔軟無沉澱，4 = 嚴重腹瀉）和直腸出血（0 = 無血，2 = 血便，4 = 肛門和尾巴部分有血液黏連）。

【0513】在下表4中，提到了與載體治療組相比，化合物在疾病活性指數參數方面的得分。

表4：在[口号]唑啉酮誘導的結腸炎的鼠模型中測試本發明的示例性化合物

	糞便稠度指數	直腸出血指數	體重減輕指數	疾病活動指數
載體	3-3.5	2.5-2.8	3.5-3.7	9-10
1181	1.5-2.0	1.5-1.8	1.7-1.9	2-3
1215	1.0-1.2	0.2-0.4	0.2-0.3	1-2
菲格替尼	0.9-1.3	0.3-0.5	0.2-0.3	1-2

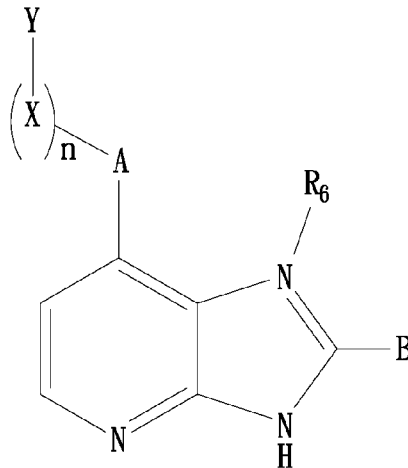
【0514】與載體相比，本發明的化合物例如實施例1181、1215和菲格替尼顯示出疾病活性指數的統計學顯著降低。在施用實施例1181、1215和菲格替尼（30mpk，PO，BID）時，糞便稠度、直腸出血和體重減輕參數顯著降低。與市售化合物菲格替尼相比，實施例1215顯示出更好的功效。

【符號說明】

【0515】無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種作為JAK 1的抑制劑的1H-咪唑[4,5-b]吡啶、其可藥用的鹽或立體異構物，如式I所示：



式I

其中，式I化合物選自以下群組，包括：

1026. N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1027. N-(氰基甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1029. N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-1-甲基-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1030. N-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1031. 7-(1-(4,4,4-三氟丁醯基)-1H-吡啶-4-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮；

1032. N-(1-氰基環丙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1033. N-(2-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1034. N-(環戊基甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1035. N-(氰基甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺氯化氫；
1036. N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-苯並[d]咪唑 1-4-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1037. 7-(1-(3,3-二甲基四氫氮啞-1-羰基)-1H-吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-酮；
1038. N-(氰基(環戊基)甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1039. N-(2-氰基-1-環戊基乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1040. N-(2-氰基丁-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1041. N-(1-環戊基-2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1042. 4-(1-乙基-2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1043. N-(氰基(環丙基)甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1044. N-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1045. N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-pyrrolo[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1046. N-(1-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1047. N-((S)-1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1048. 1-(4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧基)四氫氮啞-3-甲脞；

1049. N-((R)-1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1050. N-(3-氰基-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1051. N-(2-氰基-1-環丙基乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1052. N-(1-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1053. N-(1-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1054. N-((R)-氰基(環丙基)甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1055. 1-(4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羰基)吡咯啉-3-甲腈；

1056. N-(3-氰基環丁基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1057. 2-(1-(4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羰基)吡咯啉-3-基)乙腈；

1058. N-(1-(3-氰基四氫氮啞-1-基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1059. N-(2-(3-氰基四氫氮啞-1-基)-2-氧代乙基)-4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1060. N-(2-(3-氰基四氫氮啞-1-基)-2-氧代乙基)-4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1061. 3-(1-(4-(2-氧代-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羰基)吡咯啉-3-基)丙腈；

1062. N-(2-氰基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1063. N-(氰基(苯基)甲基)-4-(2,3-二氫-2-氧代-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1064. N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；

1065. N-(2-氰基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1066. N-(2-氰基環己基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1067. 1-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羰基)哌啶-4-甲脞；
1068. N-(1-(3-氰基四氫氮呋-1-基)丙烷-2-基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1069. N-(1-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羰基)吡咯啶-3-基)丙烷-1-磺醯胺；
1070. N-(氰基(苯基)甲基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1071. N-(1-氰基-3-甲氧丙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1072. N-(1-氰基-3-(甲基磺醯基)丙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1073. N-((S)-1-氰基-2-甲基丙基)-4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羧醯胺；
1074. 1-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羰基)-4-甲基吡咯啶-3-甲脞；
1075. 2-(2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)噁唑-4-基)乙脞；
1076. 2-(2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-基)乙脞；
1077. 7-(1-((噁唑-5-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1078. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙脞；

1079. 6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-甲腈；

1080. 7-(1-(5-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1081. 7-(1-(5-((氧環丁-3-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1082. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙腈氯化氫；

1083. (6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲醇；

1084. 7-(1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1085. 7-(1-(5-(嗎啉代甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1086. 4-((6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)硫代嗎啉 1,1-二氧化碳；

1087. 1-((6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)四氫氮唉-3-甲腈；

1088. 6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)-N-(氰基甲基)吡啶-3-羧醯胺；

1089. N-((6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)甲烷磺醯胺；

1090. N-((6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)甲烷磺醯胺；

1091. N-((6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2-
氰基乙醯胺；
1092. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-(2,2,2-
三氟乙基)乙醯胺；
1093. 2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(氰基甲基)嘧啶-5-
羧醯胺；
1094. N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-苯基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-
羧醯胺；
1095. 4-(2-乙氧基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑
-1-羧醯胺；
1096. 4-(2-環丙基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑
-1-羧醯胺；
1098. 4-(2-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙
基)-1H-吡唑-1-羧醯胺；
1099. 2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙腈；
1100. 2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2-環丙基乙腈；
1101. 2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2-嗎啉代乙腈；
1102. N-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2-氰基乙醯
胺；
1103. 2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟苯基)乙腈；
1104. 2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氟苯基)乙腈；
1105. 2-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲氧苯基)乙腈；

1106. 2-(3-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)苯基)乙腈；
1107. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)丙腈；
1108. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)丙醯胺；
1109. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)環丙烷甲腈；
1110. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-環丙基乙腈；
1111. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-(3,3-二氟四氫氮啞-1-基)乙腈；
1112. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-嗎啉代乙腈；
1113. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫嗎啉代)乙腈；
1114. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-(1-(甲基磺醯基)四氫氮啞-3-基)乙腈；
1115. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-(1-(甲基磺醯基)四氫氮啞-3-基)乙腈；
1116. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺醯基)丁腈；
1117. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)乙腈；
1118. 2-(2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-4-基)乙腈；

1119. 7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑
[4,5-b]吡啶；
1120. 7-(1-(5-(1-氯-2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑
[4,5-b]吡啶；
1121. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三
氟-N,N-二甲基乙胺；
1122. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]
吡啶；
1123. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三
氟丁腈；
1124. 7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-異丙氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪
唑[4,5-b]吡啶；
1125. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三
氟丙烷-2-醇；
1126. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1-環丙
基-2,2,2-三氟乙醇；
1127. 7-(1-(5-(1-環丙基-2,2,2-三氟-1-甲氧乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-
基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1128. 7-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑
[4,5-b]吡啶；
1129. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三
氟-3-甲基丁-2-醇；

1130. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1-環己基-2,2,2-三氟乙醇；
1131. 1-(4-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基)哌啶-1-基)乙酮；
1132. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1-環戊基-2,2,2-三氟乙醇；
1133. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇；
1134. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醇；
1135. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(哌啶-4-基)乙-1-醇；
1136. 7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1137. 7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-嗎啉代乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1138. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-3-(甲基磺醯基)丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1139. 7-(1-(5-(4-(環丙基磺醯基)-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1140. 7-(1-(5-(1-((甲基磺醯基)甲氧)-2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1141. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-磺醯胺；

1142. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺醯胺；

1143. N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲烷磺醯胺；

1144. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N,N-二甲基丁醯胺；

1145. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁醯胺；

1146. 1-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-環丙基脲；

1147. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮；

1148. 4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-N-甲基戊醯胺；

1149. N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)環丙烷羧醯胺；

1150. 4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-N-環丙基-5,5,5-三氟戊醯胺；

1151. N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)環戊烷羧醯胺；

1152. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-胺；

1153. N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)環丙胺；

1154. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-1-醇；

1155. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-甲氧丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1156. 4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊腈；

1157. 2-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈；

1158. 7-(1-(5-(1-(甲基磺醯基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1159. (6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)(環丙基)甲醇；

1160. 7-(1-(5-(3-(甲基磺醯基)-1-(氧環丁-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1161. 7-(1-(5-(1-甲氧-3-(甲基磺醯基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1162. 7-(1-(5-(1-氟-3-(甲基磺醯基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1163. 7-(1-(5-(4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑
[4,5-b]吡啶；
1164. (6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺
醯基)哌啶-4-基)甲醇；
1165. (6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)(1-甲基哌
啶-4-基)甲醇；
1166. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-N-(2,2,2-
三氟乙基)-2-羥基乙醯胺；
1167. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-環丙
基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；
1168. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氰基
-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；
1169. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三
氟乙醇；
1170. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)-2,2,2-三
氟乙醇；
1171. 7-(1-(6-(2,2,2-三氟-1-甲氧乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑
[4,5-b]吡啶；
1172. 1-(2-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-4-基)-2,2,2-三
氟乙醇；
1173. 1-(5-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)-2,2,2-三
氟乙醇；

1174. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1175. 7-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1176. 7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1177. 1-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-羰基)吡咯啉-3-甲脞；
1178. 1-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-環丙基脲；
1179. 1-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-環丙基脲；
1180. 3-環戊基-3-(4-(2-苯基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)丙脞；
1181. 7-(1-(5-((S)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1182. 7-(1-(5-((R)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1183. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇；
1184. 7-(1-(5-((R)-2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1185. 7-(1-(5-((S)-2,2,2-三氟-1-(氧環丁-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1186. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(異丙基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1187. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-(甲基磺醯基)1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙胺；

1188. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-(環丙基胺基磺醯基)1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1189. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮；

1190. 7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1191. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲基)丙烷-1-醇；

1192. N-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-氰基乙醯胺；

1193. 4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-2-甲基戊-2-醇；

1194. 7-(1-(5-(3,3,3-三氟-2-((甲基磺醯基)甲基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1195. N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-N-甲基環丙胺；

1196. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-2,2-二甲基丁-1-醇；

1197. N-(2-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙基)環丙胺；

1198. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-胺；

1199. N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)環己胺；

1200. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-胺；

1201. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-嗎啉代丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1202. 1-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)四氫氮唉-3-甲脞；

1203. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-異丙基丁-1-胺；

1204. 7-(1-(5-(4-(環丙基甲基磺醯基)-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1205. 7-(1-(5-(3-(環丙基甲基磺醯基)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1206. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-3-嗎啉代丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1207. (S)-3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-異丙基丁-1-胺；

1208. (R)-3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-異丙基丁-1-胺；

1209. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-(甲基 磺醯基)1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-胺；

1210. 4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-N-異丙基戊醯胺；

1211. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N,N-二異丙基丁-1-胺；

1212. N-(2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-3,3,3-三氟丙基)環丙胺；

1213. (R)-3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁醯胺；

1214. (S)-3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁醯胺；

1215. (S)-4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-N-異丙基戊醯胺；

1216. 7-(1-(5-((S)-4-(環丙基磺醯基)-1,1,1-三氟丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1217. (S)-3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁-1-胺，TFA 鹽；

1218. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-3,3,3-三氟-N-異丙基丙烷-1-胺；

1219. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(4-甲基哌[口井]-1-基)丁-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1220. (4-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮；
1221. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙基哌啶-4-基)-2,2,2-三氟乙醇；
1222. 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-3-(4-甲基哌[口井]-1-基)丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
1223. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺醯基)丁-2-醇；
1224. 5-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-6,6,6-三氟己-2-胺，TFA 鹽；
1225. (R)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基吡咯啶-3-基)乙醇；
1226. (S)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基吡咯啶-3-基)乙醇；
1227. 4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-4-羥基戊腈；
1228. 2-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)-N-甲基乙胺；
1229. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-3-嗎啉代丙烷-2-醇；

1230. 2-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-4-嗎啉代丁-2-醇；

1231. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基四氫氮啞-3-基)乙醇；

1232. (R)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙基吡咯啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇；

1233. (S)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙基吡咯啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇；

1234. (S)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基吡咯啶-3-基)乙醇；

1235. (R)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基吡咯啶-3-基)乙醇；

1236. 1-(3-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基)四氫氮啞-1-基)乙酮；

1237. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基四氫氮啞-3-基)乙醇；

1238. 4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-4-羥基-N-異丙基戊醯胺；

1239. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙基四氫氮啞-3-基)-2,2,2-三氟乙醇；

1240. 1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基哌啶-4-基)乙醇；

1241. N-(2-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙基)丙烷-2-胺，TFA 鹽；

1242. (R)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-(氧環丁-3-基)吡咯啉-3-基)乙醇；

1243. (S)-1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-(氧環丁-3-基)吡咯啉-3-基)乙醇；

1244. 7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

1245. 3-(3-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基)四氫氮啞-1-基)-3-氧代丙腈；

1246. 3-(1-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基)-N-甲基四氫氮啞-1-羧醯胺；

1247. N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)異丁醯胺；

1248. N-(3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-2-氰基乙醯胺；

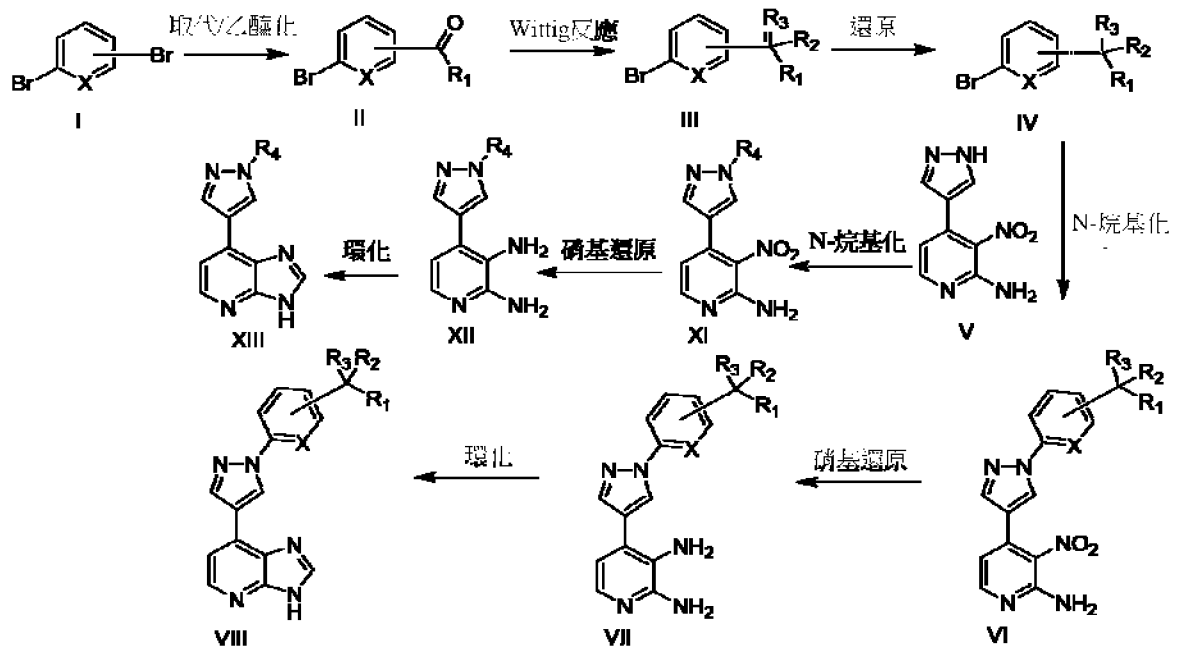
1249. 3-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-1-嗎啉代丁-1-酮；

1250. 1-(4-(6-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊醯基)四氫氮啞-3-甲腈；

1251. (S)-1-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)苯基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基吡咯啉-3-基)乙醇；

1252. (R)-1-(4-(4-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)苯基)-2,2,2-三氟-1-(1-異丙基吡咯啉-3-基)乙醇。

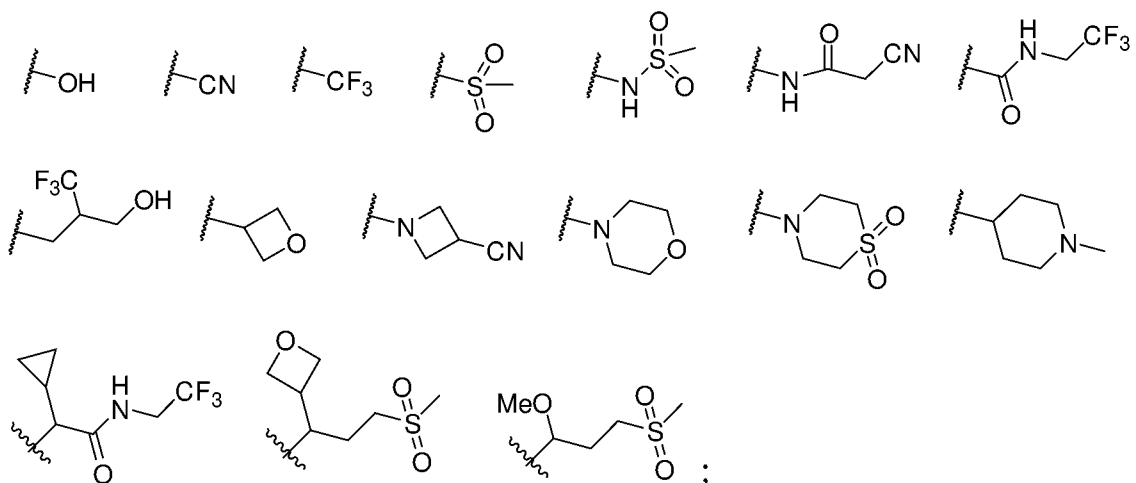
【請求項2】一種製備如請求項1所述之化合物、其可藥用的鹽或立體異構物的方法，包括以下步驟：



其中，

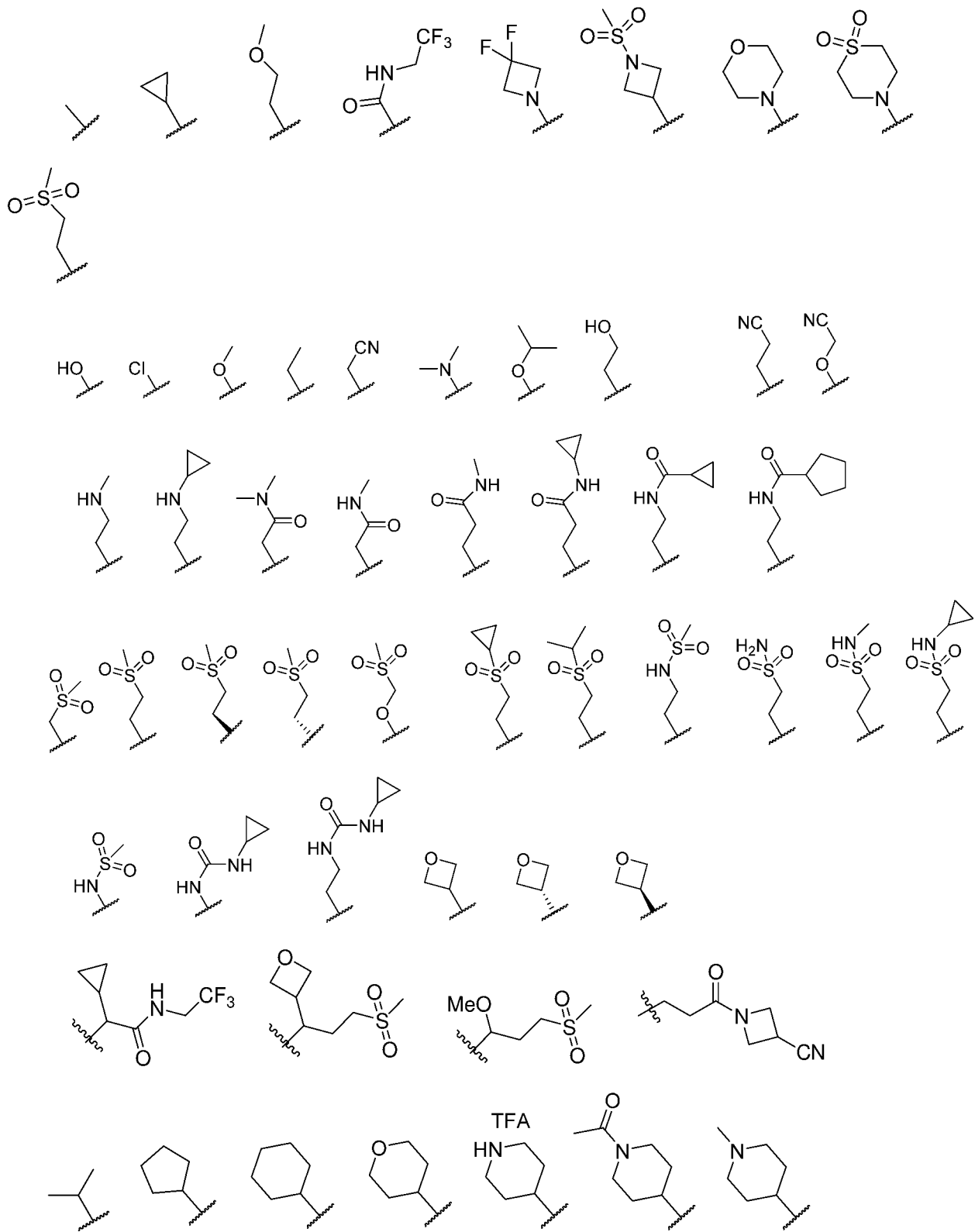
X為C、N；

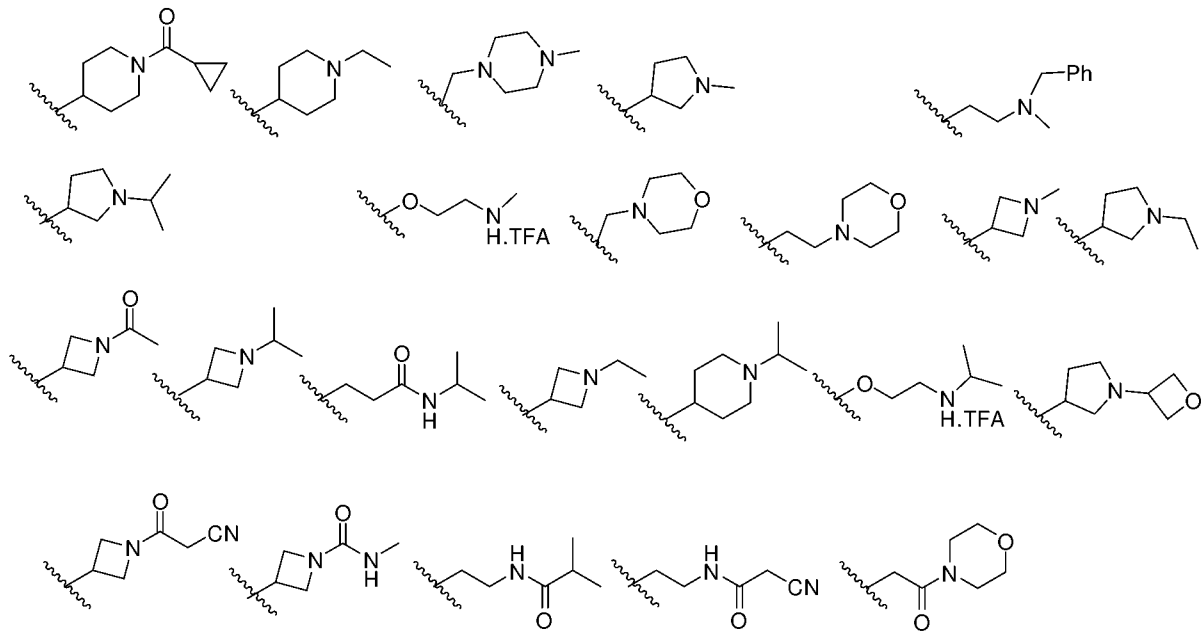
R₁如下：



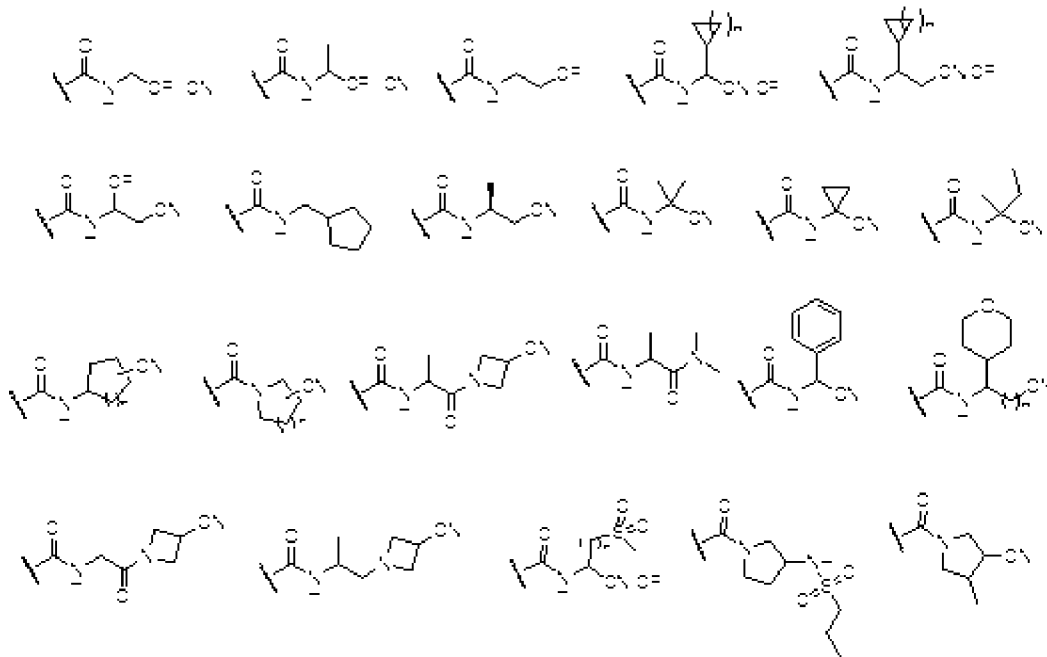
R₂為H、OH或OMe；

R₃如下：





R₄如下：



【請求項3】 一種藥物組合物，包括如請求項1所述的化合物、其可藥用的鹽及或體異構物以及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項4】 如請求項3所述之藥物組合物，其中當以口服、經鼻、靜脈內、肌肉內、皮下、局部、透皮、陰道內、膀胱內、顱內或直腸內給藥時，呈固體、半固體、凍乾粉劑或液體劑型形式。

【請求項5】 一種如請求項1所述的化合物、其可藥用的鹽或立體異構物的用途，其是用於製備抑制JAK 1的藥物。

【請求項6】 如請求項5所述的化合物、其可藥用的鹽或立體異構物的用途，其是用於製備治療癌症的藥物，所述癌症包括上皮癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、生殖細胞腫瘤、胚細胞瘤、中樞和周邊神經系統腫瘤、黑色素瘤、精原細胞瘤和卡波西氏肉瘤，或用於製備治療其他疾病的藥物，所述疾病包括後天免疫缺乏症候群、愛迪生氏病、成人呼吸窘迫症候群、過敏、關節黏連性脊椎炎、類澱粉變性症、自體免疫溶血性貧血、自體免疫甲狀腺炎、克隆氏病、發作性淋巴球減少症伴淋巴細胞毒素、胎兒紅血球母細胞增多症、Goodpasture氏症候群、格雷氏病、橋本氏甲狀腺炎、嗜伊紅性白過多症、腸躁症候群及其他腸內疾病、狼瘡、重症肌無力、心肌或心包炎、胰腺炎、多肌炎、牛皮癬、Reiter氏症候群、硬皮病、潰瘍性結腸炎、腎炎、痛風、關節炎、紅斑、皮膚炎、皮肌炎、支氣管炎、膽囊炎、敗血症及胃炎。

【請求項7】 如請求項6所述的化合物、其可藥用的鹽或立體異構物的用途，其中所述過敏為系統性過敏症。

【請求項8】 如請求項7所述的化合物、其可藥用的鹽或立體異構物的用途，其中所述系統性過敏症為哮喘。

【發明圖式】

累積牛皮癬分數(背部皮膚+耳朵)

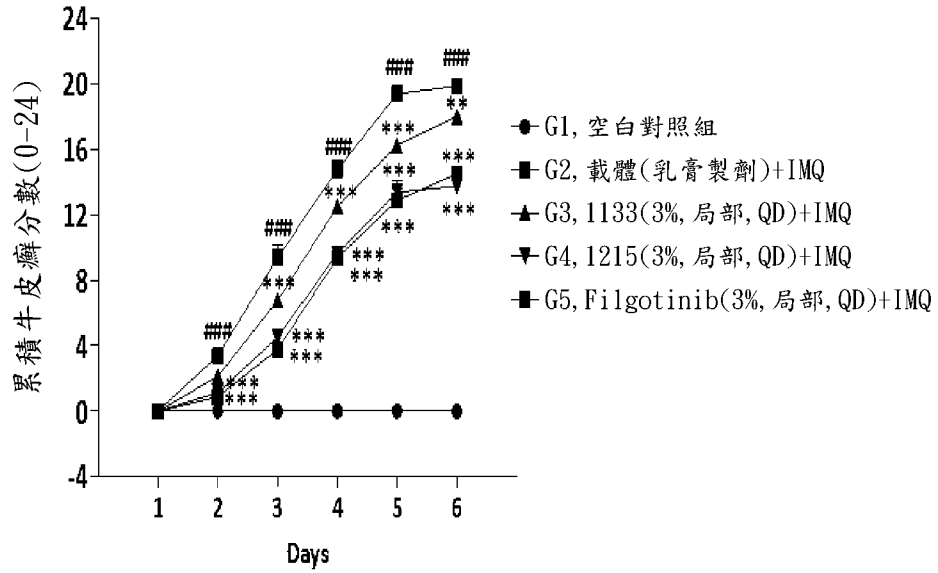


圖 1A

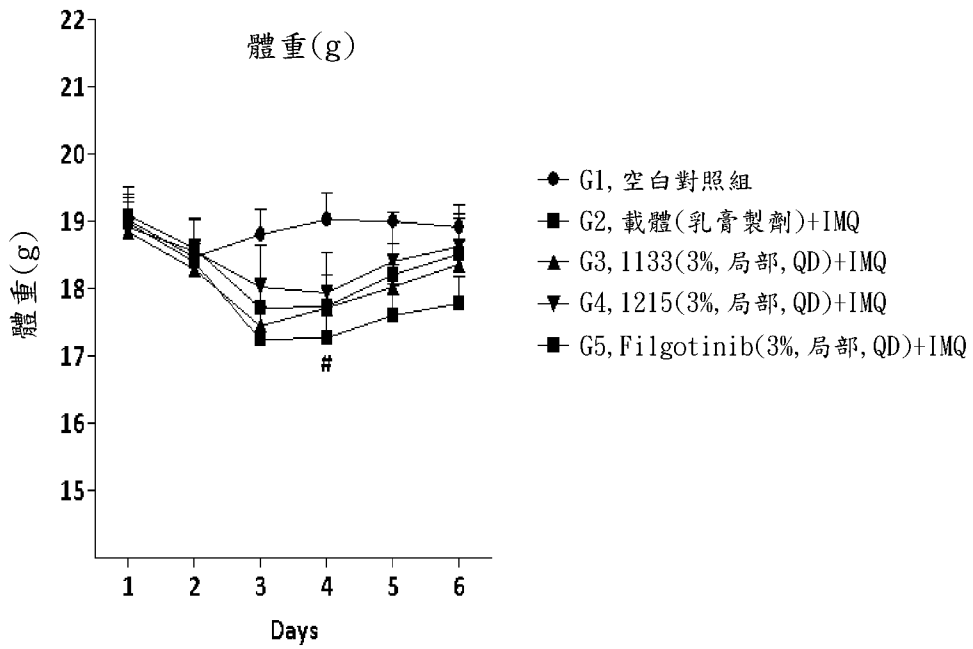


圖 1B