



(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 I825663 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：111113673

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 13 日

(51)Int. Cl.：

*C07D471/04 (2006.01)**A61K31/437 (2006.01)**A61K31/444 (2006.01)**A61K31/4545(2006.01)**A61K31/497 (2006.01)**A61K31/501 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61K31/5377(2006.01)**A61P3/10 (2006.01)**A61P25/28 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/10/14

美國

62/408,464

2016/10/19

美國

62/410,327

2016/10/19

美國

62/410,334

2016/10/27

美國

62/413,829

2016/11/01

美國

62/415,920

2017/03/08

美國

62/468,749

2017/03/08

美國

62/468,767

2017/03/08

美國

62/468,807

2017/08/16

美國

62/546,278

(71)申請人：美商林伯士拉克許米公司(美國) NIMBUS LAKSHMI, INC. (US)

美國

(72)發明人：葛林伍德 傑諾米 羅伯特 GREENWOOD, JEREMY ROBERT (AU)；哈瑞瑪 吉
瑞狄恩 C HARRIMAN, GERALDINE C. (US)；雷 德 莫拉代伊 席瓦娜 馬
賽 LEIT DE MORADEI, SILVANA MARCEL (CA)；瑪斯 卡格 E MASSE,
CRAIG E. (US)；麥克林 湯瑪士 H MCLEAN, THOMAS H. (US)；莫代爾 薩
揚 MONDAL, SAYAN (IN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2007/092531A2

WO 2009/155156A1

WO 2010/126895A1

WO 2012/066061A1

WO 2015/131080A1

期刊 Cha MY, et al. "Synthesis and biological evaluation of
pyrimidine-based dual inhibitors of human epidermal growth factor
receptor 1 (HER-1) and HER-2 tyrosine kinases" Journal of Medicinal
Chemistry 55(6): 2012; 2846-2857

期刊 Ouyang X, et al. Synthesis and structure-activity
relationships of 1,2,4-triazoles as a novel class of potent tubulin
polymerization inhibitors Bioorganic and Medicinal Chemistry
Letters 15(23): 2005; 5154-5159

審查人員：楊婷雅

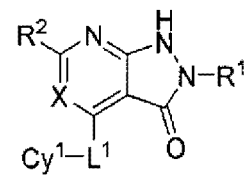
申請專利範圍項數：34 項 圖式數：0 共 437 頁

(54)名稱

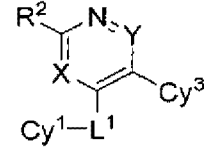
TYK2 抑制劑及其用途

(57)摘要

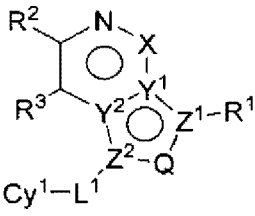
本發明提供抑制 TYK2 之化合物、其組合物及其使用方法，及 TYK2 介導之病症之治療法。
The present invention provides compounds, compositions thereof, and methods of using the same for the inhibition of TYK2, and the treatment of TYK2-mediated disorders.
特徵化學式：



I



VIII



XVI'



I825663

【發明摘要】

【中文發明名稱】

TYK2抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

TYK2 INHIBITORS AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供抑制TYK2之化合物、其組合物及其使用方法，及TYK2介導之病症之治療法。

【英文】

The present invention provides compounds, compositions thereof, and methods of using the same for the inhibition of TYK2, and the treatment of TYK2-mediated disorders.

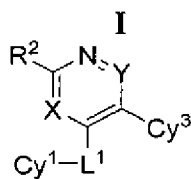
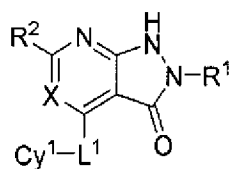
【指定代表圖】

無

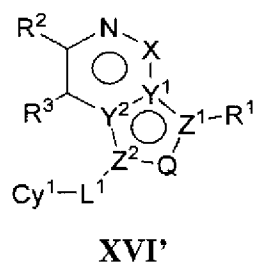
【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



VIII



【發明說明書】

【中文發明名稱】

TYK2抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

TYK2 INHIBITORS AND USES THEREOF

【技術領域】

本發明係關於適用於抑制非受體酪胺酸蛋白質激酶2 (「TYK2」; 亦稱為酪胺酸激酶2)之化合物及方法。本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥學上可接受之組合物及使用該等組合物治療各種病症之方法。

【先前技術】

近年來，藉由更好地理解與疾病相關之酶及其他生物分子的結構，已對新穎治療劑之探索提供了極大的幫助。作為廣泛研究之主題之一類重要的酶為蛋白質激酶家族。

蛋白質激酶構成負責控制細胞內多種信號轉導過程的一大類結構上相關之酶。由於蛋白質激酶之結構及催化功能保守，故認為其係自共同祖先基因演化而來的。幾乎所有激酶均含有類似的具250-300個胺基酸之催化域。激酶可根據其磷酸化受質而分類成多個家族(例如蛋白質-酪胺酸、蛋白質-絲胺酸/蘇胺酸、脂質等)。

一般而言，蛋白質激酶藉由實現磷醯基由核苷三磷酸向涉及信號傳導路徑之蛋白質受體的轉移來介導細胞內信號傳導。此等磷酸化事件充當可調節或調控靶蛋白生物功能之分子開/關轉換器。對多種細胞外刺激及其他刺激作出反應，最終觸發此等磷酸化事件。此類刺激之實例包括環境及化學應激信號(例如滲壓休克、熱休克、紫外輻射、細菌內毒素及

H₂O₂)、細胞激素(例如介白素-1 (IL-1)、介白素-8 (IL-8)及腫瘤壞死因子 α (TNF- α))及生長因子(例如粒細胞巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)及纖維母細胞生長因子(FGF))。細胞外刺激可影響與細胞生長、遷移、分化、激素分泌、轉錄因子活化、肌肉收縮、葡萄糖代謝、蛋白質合成控制及細胞週期調控相關的一或多種細胞反應。

許多疾病與激酶介導事件所觸發之異常細胞反應相關。此等疾病包括(但不限於)自體免疫疾病、發炎性疾病、骨骼疾病、代謝疾病、神經疾病及神經退化性疾病、癌症、心血管疾病、過敏及哮喘、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及激素相關疾病。因此，仍需要尋找適用作治療劑之蛋白質激酶抑制劑。

【發明內容】

現已發現本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物作為TYK2激酶的抑制劑有效。

本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物適用於治療與涉及TYK2激酶之信號傳導路徑之調控相關的多種疾病、病症或病狀。此類疾病、病症或病狀包括本文所描述之彼等疾病、病症或病狀。

本發明提供之化合物亦適用於研究生物學及病理學現象中之TYK2酶；研究身體組織中出現的細胞內信號轉導路徑；及比較評估新穎TYK2抑制劑或其他激酶調控因子、信號傳導路徑及活體外或活體內細胞激素水準。

【實施方式】

1. 本發明之某些實施例之一般描述：

本發明化合物及其組合物適用作TYK2蛋白質激酶之抑制劑。

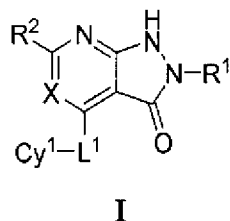
TYK2之假性激酶結合袋含有複數個水合位點，其中之每一者均由單一水分子佔據。此等水分子中之每一者均具有與其相關之穩定性等級。如本文所用，術語「穩定性評級」係指併入與各水分子相關之焓、熵及自由能值之數值計算。此穩定性等級允許對佔據TYK2之結合袋中之水合位點之水分子的相對穩定性進行可量測測定。

將穩定性等級 >2.5 kcal/mol的佔據TYK2之結合袋中之水合位點的水分子稱為「不穩定水」。

在不希望受任何特定理論束縛的情況下，咸信藉由抑制劑取代或破壞不穩定水分子(亦即穩定性評級 > 2.5 kcal/mol之水分子)或置換穩定水(亦即穩定性評級 < 1 kcal/mol之水分子)使得該抑制劑結合更緊密。因此，相比於不取代不穩定水分子之抑制劑，經設計以取代一或多個不穩定水分子(亦即不藉由任何已知抑制劑取代之彼等不穩定水分子)之抑制劑將為更緊密的結合劑，且因此為更強力抑制劑。

出人意料地發現提供之化合物取代或破壞一或多個不穩定水分子。在一些實施例中，提供之化合物取代或破壞至少兩個不穩定水分子。

在某些實施例中，本發明提供一種式I化合物：



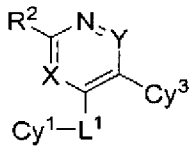
或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、L¹、R¹、R²及Cy¹中之每一者均如下文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或稀釋劑。

在一些實施例中，本發明提供一種治療TYK2介導之疾病、病症或病

狀的方法，其包含向有需要之患者投與式**I**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在某些實施例中，本發明提供一種式**VIII**化合物：



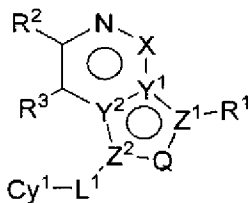
VIII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、L¹、R¹、R²及Cy¹中之每一者均如下文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式**VIII**化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或稀釋劑。

在一些實施例中，本發明提供一種治療TYK2介導之疾病、病症或病狀的方法，其包含向有需要之患者投與式**VIII**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在某些實施例中，本發明提供一種式**XVI'**化合物：



XVI'

或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q、X、Y¹、Y²、Z¹、Z²、L¹、R¹、R²及Cy¹中之每一者均如下文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式**XVI'**化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或稀釋劑。

在一些實施例中，本發明提供一種治療TYK2介導之疾病、病症或病

狀的方法，其包含向有需要之患者投與式**XVI'**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

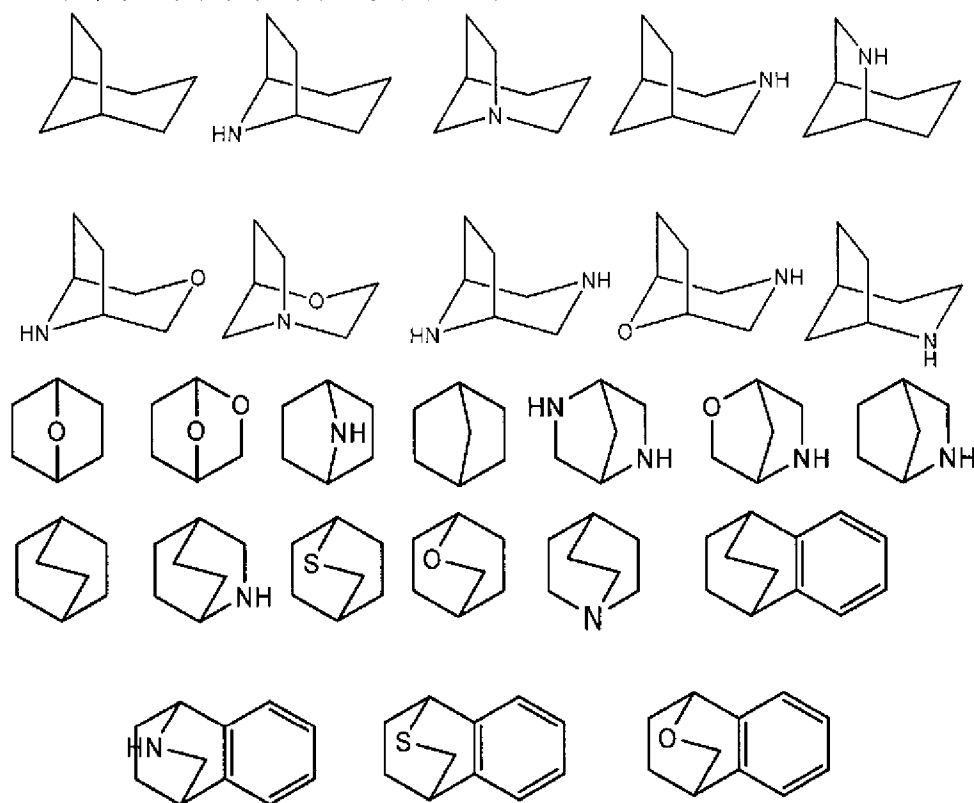
2. 化合物及定義：

本發明化合物包括在本文中一般描述，且藉由本文所揭示之類別、子類及種類進一步說明之彼等化合物。如本文所用，除非另有指示，否則以下定義應適用。出於本發明之目的，化學元素係根據元素週期表 (Periodic Table of the Elements), CAS版本, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版來鑑別。另外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第5版, 編者：Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001，其全部內容以引用之方式併入本文中。

如本文所用，術語「脂族」或「脂族基」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(亦即非分支鏈)或分支鏈之經取代或未經取代之烴鏈，或完全飽和或含有一或多個不飽和單元、但不為芳族之單環烴或雙環烴(本文中亦稱作「碳環」、「環脂族」或「環烷基」)，其與分子之其餘部分具有單一連接點。除非另外指定，否則脂族基含有1至6個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基含有1至5個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1至4個脂族碳原子。在再其他實施例中，脂族基含有1至3個脂族碳原子，且在又其他實施例中，脂族基含有1至2個脂族碳原子。在一些實施例中，「環脂族基」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但不為芳族之單環C₃-C₆烴，其與分子之其餘部分具有單一連接點。適合的脂族基包括(但不限於)直鏈或分支鏈、經取代或未

經取代之烷基、烯基、炔基及其混合物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

如本文所用，術語「橋連雙環」係指具有至少一個橋鍵之任何雙環系統，亦即碳環或雜環，飽和或部分不飽和的。如IUPAC所定義，「橋鍵」為連接兩個橋頭的多個原子之非分支鏈或一個原子或價鍵，其中「橋頭」為鍵結至三個或超過三個骨架原子(除氫以外)之環系統之任何骨架原子。在一些實施例中，橋連雙環基團具有7至12個環成員及0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子。此類橋聯雙環基團已在此項技術中熟知且包括在下文中闡述之彼等基團，其中各基團在任何可取代碳或氮原子處連接至分子之其餘部分。除非另外指定，否則橋連雙環基團視情況經一或多個如關於脂族基闡述之取代基取代。另外又或者，橋聯雙環基團之任何可取代氮視情況經取代。例示性橋連雙環包括：



術語「低碳數烷基」係指C₁₋₄直鏈或分支鏈烷基。例示性低碳數烷基

為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及第三丁基。

術語「低碳數鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之 C_{1-4} 直鏈或分支鏈烷基。

術語「雜原子」意謂氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包括：氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式；或雜環之可經取代氮，例如N (如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH (如在吡咯啉基中)或 NR^+ (如在N經取代之吡咯啉基中))。

如本文所用，術語「不飽和」意謂具有一或多個不飽和單元之部分。

如本文所用，術語「二價 C_{1-8} (或 C_{1-6})飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈」係指如本文所定義為直鏈或分支鏈之二價伸烷基、伸烯基及伸炔基鏈。

術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」為聚亞甲基，亦即 $-(CH_2)_n-$ ，其中n為正整數，較佳為1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。經取代之伸烷基鏈為其中一或多個亞甲基氫原子經取代基置換之聚亞甲基。適合的取代基包括下文關於經取代之脂族基所描述之彼等取代基。

術語「伸烯基」係指二價烯基。經取代之伸烯基鏈為其中一或多個氫原子經取代基置換的含有至少一個雙鍵之聚亞甲基。適合的取代基包括下文關於經取代之脂族基所描述之彼等取代基。

術語「鹵素」意謂F、Cl、Br或I。

單獨使用或作為較大部分之一部分，如在「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中使用之術語「芳基」係指具有總共5至14個環成員之單環或雙環系統，其中系統中之至少一個環為芳族且其中系統中之各環

含有3至7個環成員。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。在本發明之某些實施例中，「芳基」係指包括(但不限於)苯基、聯苯基、萘基、蒽基及其類似基團之芳族環系統，其可帶有一或多個取代基。如本文所用，在術語「芳基」範疇內亦包括芳族環稠合至一或多個非芳族環中之基團，諸如二氫茛基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘醯亞胺基、啡啶基或四氫萘基及其類似基團。

單獨使用或作為例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」之較大部分的一部分使用之術語「雜芳基」及「雜芳-」係指具有5至10個環原子，較佳5、6或9個環原子；在環陣列中具有6、10或14個共用 π 電子；且除碳原子以外，另具有1至5個雜原子之基團。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式；及鹼性氮之任何四級銨化形式。雜芳基包括(但不限於)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基及喋啶基。如本文所用，術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括雜芳基環稠合至一或多個芳基、環脂族或雜環基環之基團，其中除非另外指定，否則基團或連接點處於雜芳基環上或雜芳基環所稠合之環中的一者上。非限制性實例包括吡啶基、異吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、4*H*-喹啉基、吡啶基、吡啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噻嗪基、四氫喹啉基及四氫異喹啉基。雜芳基可為單環或雙環的。術語「雜芳基(heteroaryl)」可與術語「雜芳基環(heteroaryl ring)」、「雜芳基(heteroaryl group)」或「雜芳族基(heteroaromatic)」互換使用，該等術

語中之任一者包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中該烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

如本文所用，術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基(heterocyclic radical)」及「雜環(heterocyclic ring)」可互換使用且係指穩定的5至7員單環或7至10員雙環雜環部分，其為飽和或部分不飽和的，且除碳原子以外具有一或多個，較佳一至四個如上文所定義之雜原子。當參考雜環之環原子使用時，術語「氮」包括經取代之氮。舉例而言，在具有0至3個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和或部分不飽和環中，氮可為N (如在3,4-二氮-2*H*-吡咯基中)、NH (如在吡咯啉基中)或⁺NR (如在*N*經取代之吡咯啉基中)。

雜環可在任何雜原子或碳原子處連接至其側基，從而產生穩定結構，且任何環原子均可視情況經取代。此類飽和或部分不飽和雜環基之實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基吡咯啉基、哌啉基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑啉基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊環基、二氮呋基、噁氮呋基、噻環氮己三烯基、嗎啉基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷及奎寧環基。術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基環(heterocyclyl ring)」、「雜環基(heterocyclic group)」、「雜環部分(heterocyclic moiety)」及「雜環基(heterocyclic radical)」在本文中可互換使用，且亦包括雜環基環稠合至一或多個芳基、雜芳基或環脂族環之基團，諸如二氫吲哚基、3*H*-吲哚基、吡啶基、啡啉基或四氫喹啉基。雜環基可為單環或雙環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中該烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

如本文所用，術語「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或三鍵之環部分。術語「部分不飽和」欲涵蓋具有多個不飽和位點之環，但不欲包括如本文所定義之芳基或雜芳基部分。

如本文所描述，本發明化合物可含有「視情況經取代」部分。一般而言，術語「經取代之」無論之前有術語「視情況」或無均意謂指定部分之一或多個氫經適合之取代基置換。除非另有指示，否則「視情況經取代」之基團可在該基團之各可取代位置處具有適合的取代基，且當任何既定結構中之超過一個位置可經超過一個選自指定基團之取代基取代時，在每一位置處之取代基可相同或不同。本發明所預想之取代基之組合較佳為引起形成穩定或化學可行化合物之彼等組合。如本文所用，術語「穩定」係指化合物在經受允許其產生、偵測及(在某些實施例中)其回收、純化及用於本文所揭示之一或多種目的之條件時基本上不發生改變。

「視情況經取代」之基團之可取代碳原子上之適合單價取代基獨立地為鹵素； $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ，其可經 R° 取代； $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ，其可經 R° 取代； $-CH=CHPh$ ，其可經 R° 取代； $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基，其可經 R° 取代； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ；-

$C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4} \text{直鏈或分支鏈伸烷基})O-N(R^\circ)_2$; 或 $-(C_{1-4} \text{直鏈或分支鏈伸烷基})C(O)O-N(R^\circ)_2$, 其中各 R° 可如下文所定義經取代且獨立地為氫、 C_{1-6} 脂族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5至6員雜芳基環)或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員飽和、部分不飽和或芳基環，或與上文定義無關，兩個獨立出現的 R° 與其插入原子結合在一起以形成具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環，其可如下文所定義經取代。

R° (或由兩個獨立出現之 R° 與其插入原子結合在一起以形成之環)上之適合單價取代基獨立地為鹵素、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基}R^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{鹵基}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4} \text{直鏈或分支鏈伸烷基})C(O)OR^\bullet$ 或 $-SSR^\bullet$ ，其中各 $R^\bullet$ 未經取代或在前面有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地選自 C_{1-4} 脂族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。 R° 之飽和碳原子上之適合的二價取代基包括 $=O$ 及 $=S$ 。

「視情況經取代」之基團之飽和碳原子上之適合二價取代基包括以

下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ ，其中各獨立出現之 R^* 係選自氫、可如下文所定義經取代之 C_{1-6} 脂族基或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。結合至「視情況經取代」之基團之鄰接可取代碳之適合的二價取代基包括： $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$ ，其中各獨立出現之 R^* 係選自氫、可如下文所定義經取代之 C_{1-6} 脂族基或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。

R^* 之脂族基上之適合的取代基包括鹵素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{鹵基}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$ ，其中各 $R^\bullet$ 未經取代或在前面有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為 C_{1-4} 脂族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。

「視情況經取代」之基團的可取代氮上的適合取代基包括 $-R^\dagger$ 、 $-NR^\dagger_2$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR^\dagger_2$ 、 $-C(S)NR^\dagger_2$ 、 $-C(NH)NR^\dagger_2$ 或 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$ ；其中各 $R^\dagger$ 獨立地為氫、可如下文所定義經取代之 C_{1-6} 脂族基、未經取代之 $-OPh$ 或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5至6員飽和、部分不飽和或芳基環，或與上文定義無關，兩個獨立出現之 $R^\dagger$ 與其插入原子結合在一起以形成具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

$R^\dagger$ 之脂族基上之適合的取代基獨立地為鹵素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{鹵基}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-$

$\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ，其中各 $\text{R}^\bullet$ 未經取代或在前面有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為 C_{1-4} 脂族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。

如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷範疇內適用於與人類及低等動物之組織接觸而無不當毒性、刺激、過敏反應及其類似者且與合理益處/風險比相稱的彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽在此項技術中已為所熟知。舉例而言，S. M. Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中詳細描述醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用之方式併入本文中。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合的無機及有機酸及鹼之鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)形成之鹽，或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲

苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似物。

衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及 $N^+(C_{1-4}$ 烷基)₄鹽。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括(適當時)無毒性銨、四級銨及使用相對離子(諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳數烷基磺酸根及芳基磺酸根)形成之胺陽離子。

除非另外說明，否則本文所描繪之結構亦意欲包括該結構之所有異構(例如對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形異構))形式；例如，對各不對稱中心之R及S組態、Z及E雙鍵異構體及Z及E構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形異構)混合物處於本發明之範疇內。除非另外說明，否則本發明化合物之所有互變異構形式均在本發明之範疇內。另外，除非另外說明，否則本文所描繪之結構亦意欲包括僅在存在一或多個經同位素增濃之原子的方面不同之化合物。舉例而言，包括氫由氘或氚置換或碳由¹³C或¹⁴C增濃之碳置換的具有本發明結構之化合物處於本發明之範疇內。此類化合物適用作例如分析工具、生物分析中之探針或根據本發明之治療劑。在某些實施例中，所提供之化合物的彈頭部分R¹包含一或多個氘原子。在某些實施例中，所提供之化合物的環B可經一或多個氘原子取代。

如本文所用，術語「抑制劑」定義為以可量測之親和力結合至及/或抑制TYK2之化合物。在某些實施例中，抑制劑之IC₅₀及/或結合常數小於約50 μM、小於約1 μM、小於約500 nM、小於約100 nM、小於約10 nM或小於約1 nM。

本發明化合物可繫栓至可偵測部分。應瞭解，此類化合物適用作顯

影劑。一般熟習此項技術者將認識到可偵測部分可經由適合的取代基連接至所提供之化合物。如本文所用，術語「適合之取代基」係指能夠共價連接至可偵測部分之部分。此類部分已為一般熟習此項技術者所熟知且包括含有例如羧酸根部分、胺基部分、巰基部分或羟基部分(僅舉幾例)之基團。應瞭解，此類部分可直接連接至所提供化合物或經由繫栓基團，諸如二價飽和或不飽和烴鏈連接。在一些實施例中，此類部分可經由點擊化學連接。在一些實施例中，此類部分可經由疊氮化合物與炔烴視情況在銅催化劑存在下之1,3-環加成連接。使用點擊化學之方法在此項技術中已知且包括Rostovtsev等人, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, **41**, 2596-99及Sun等人, *Bioconjugate Chem.*, 2006, **17**, 52-57描述之彼等方法。

如本文所用，術語「可偵測部分」與術語「標記」可互換使用且係關於任何能夠被偵測到之部分(例如一級標記及二級標記)。諸如放射性同位素(例如氬、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 或 ^{14}C)、質量標籤及螢光標記之一級標記為可在不經進一步修飾之情況下偵測之信號生成報導基團。可偵測部分亦包括發光及磷光基團。

如本文所用之術語「二級標記」係指需要存在第二中間體以產生可偵測信號之部分，諸如生物素及各種蛋白抗原。就生物素而言，二級中間體可包括抗生蛋白鏈菌素-酶結合物。就抗原標記而言，二級中間體可包括抗體-酶結合物。一些螢光基團充當二級標記，因為其在非輻射螢光共振能量轉移(FRET)過程中將能量轉移至另一基團，且第二基團產生偵測信號。

如本文所用之術語「螢光標記」、「螢光染料」及「螢光團」係指以限定激發波長吸收光能且以不同波長發射光能之部分。螢光標記之實例包

括(但不限於)：Alexa Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660及Alexa Fluor 680)、AMCA、AMCA-S、BODIPY染料(BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665)、羧基若丹明 6G、羧基-X-若丹明(rhodamine)(ROX)、Cascade Blue、Cascade Yellow、香豆素343、花青染料(Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5)、丹磺醯基、Dapoxyl、二烷基胺基香豆素、4',5'-二氯-2',7'-二甲氧基-螢光素、DM-NERF、伊紅(Eosin)、赤蘚紅(Erythrosin)、螢光素、FAM、羥基香豆素、IRDye (IRD40、IRD 700、IRD 800)、JOE、麗絲胺(Lissamine)若丹明B、瑪麗娜藍(Marina Blue)、甲氧基香豆素、蔡螢光素、俄勒岡綠(Oregon Green)488、俄勒岡綠500、俄勒岡綠514、太平洋藍、PyMPO、苾、若丹明B、若丹明6G、若丹明綠、若丹明紅、Rhodol Green、2',4',5',7'-四-溴碘-螢光素、四甲基-若丹明(TMR)、羧基四甲基若丹明(TAMRA)、德克薩斯紅(Texas Red)、德克薩斯紅-X。

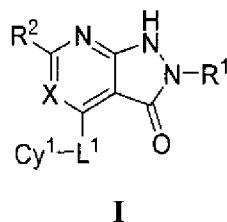
如本文所用之術語「質量標籤」係指任何能夠使用質譜(MS)偵測技術藉助於其質量而特別偵測到之部分。質量標籤之實例包括電泳釋放標籤，諸如N-[3-[4'-[(對甲氧基四氟苯甲基)氧基]苯基]-3-甲基甘油基]異嘧啶甲酸、4'-[2,3,5,6-四氟-4-(五氟苯氧基)]甲基苯乙酮及其衍生物。此等質量標籤之合成及效用描述於美國專利 4,650,750、4,709,016、5,360,8191、5,516,931、5,602,273、5,604,104、5,610,020及5,650,270

中。質量標籤之其他實例包括(但不限於)具有不同長度及鹼基組成之核苷酸、雙脫氧核苷酸、寡核苷酸；具有不同長度及單體組成之寡肽、寡糖及其他合成聚合物。具有適當質量範圍(100道爾頓至2000道爾頓)之多種多樣的有機分子(中性與帶電的(生物分子或合成化合物))亦可用作質量標籤。

如本文所用，術語「可量測親和力」及「可量測地抑制」意謂在包含本發明化合物或其組合物及TYK2蛋白質激酶之樣本與包含TYK2蛋白質激酶但不存在該化合物或其組合物之等效樣本之間的TYK2蛋白質激酶活性之可量測變化。

3. 例示性實施例之說明：

如上文所描述，在某些實施例中，本發明提供一種式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X為N或C(R³)；

R¹為R、R^D或-OR；

R²為H、R^C、-N(R)C(O)Cy²、-N(R)S(O)₂Cy²、-N(R)Cy²、-OCy²、-SCy²或Cy²；

R³為H、鹵素或C₁₋₆脂族基；或

R²及R³與其插入原子結合在一起以形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或芳族環；其中該環經m個R⁴實例取代；

Cy¹及Cy²中之每一者均獨立地為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、

氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；或3至7員飽和或部分不飽和單環碳環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環，其中Cy¹經n個R⁵實例取代；且；其中Cy²經p個R⁶實例取代；

L¹為共價鍵或C₁₋₄二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經-C(R⁷)₂-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂-、-S(O)₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-置換；

R⁴、R⁵、R⁶及R⁷在每次出現時獨立地為R^A或R^B，且經q個R^C實例取代；

R^A在每次出現時獨立地為側氧基、鹵素、-CN、-NO₂、-OR、-OR^D、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-S(O)NR₂、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂、-N(R)C(NR)NR₂、-N(R)S(O)₂NR₂或-N(R)S(O)₂R；

R^B在每次出現時獨立地為C₁₋₆脂族基；苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；3至7員飽和或部分不飽和碳環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環；

R^C 在每次出現時獨立地為側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 或 $-N(R)S(O)_2R$ ，或視情況經取代的選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

R^D 為 C_{1-4} 脂族基，其中一或多個氫經氘置換；

各 R 獨立地為氫或視情況經取代的選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，或：

同一氮上之兩個 R 基團與其插入原子結合在一起以形成除該氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；及

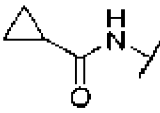
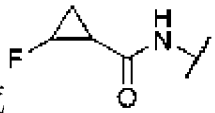
m 、 n 、 p 及 q 中之每一者均獨立地為0、1、2、3或4。

如上文一般所定義， X 為 N 或 $C(R^3)$ 。在一些實施例中， X 為 N 。在一些實施例中， X 為 $C(R^3)$ 。在一些實施例中， X 為 $C(H)$ 。在一些實施例中， X 為 $C(R^3)$ ，其中 R^3 為鹵素。在一些實施例中， X 為 $C(R^3)$ ，其中 R^3 為氟。

如上文一般所定義， R^1 為 R 、 R^D 或 $-OR$ 。在一些實施例中， R^1 為 R 。在一些實施例中， R^1 為 R^D 。在一些實施例中， R^1 為 $-OR$ 。在一些實施例中， R^1 為視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^1 為視情況經取

代之乙基。在一些實施例中， R^1 為氫、甲基或 $-CD_3$ 。在一些實施例中， R^1 為氫。在一些實施例中， R^1 為甲基或 $-CD_3$ 。在一些實施例中， R^1 為甲基。在一些實施例中， R^1 為 $-CD_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-OH$ 。

如上文一般所定義， R^2 為 H 、 R^C 、 $-N(R)C(O)Cy^2$ 、 $-N(R)Cy^2$ 、 $-OCy^2$ 、 $-SCy^2$ 或 Cy^2 。在一些實施例中， R^2 為 H 。在一些實施例中， R^2 為 R^C 、 $-N(R)C(O)Cy^2$ 、 $-N(R)Cy^2$ 、 $-OCy^2$ 、 $-SCy^2$ 或 Cy^2 。在一些實施例中， R^2 為 R^C 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(R)C(O)R$ 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(R)C(O)Cy^2$ 、 $-N(R)Cy^2$ 或 Cy^2 。在一些實施例中， R^2 為 $N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)Cy^2$ 、 $-N(R)Cy^2$ 或 Cy^2 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)R$ 、 $-N(H)C(O)Cy^2$ 、 $-N(H)Cy^2$ 或 Cy^2 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)R$ 、 $-N(H)C(O)Cy^2$ 或 $-N(H)Cy^2$ 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)R$ 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)R$ ，其中 R 在此情況下為視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)Cy^2$ 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)Cy^2$ 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)Cy^2$ ，

其中 Cy^2 為環丙基。在一些實施例中， R^2 為  或 。

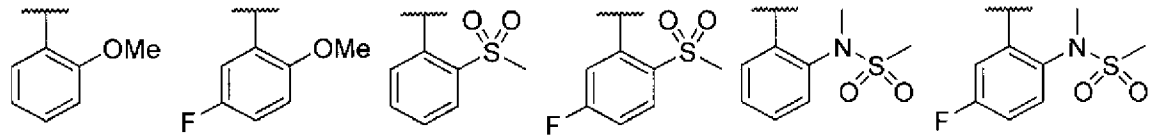
如上文一般所定義， R^3 為 H 、鹵素或 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^3 為 H 。在一些實施例中， R^3 為鹵素或 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^3 為鹵素。在一些實施例中， R^3 為氟。在一些實施例中， R^3 為 C_{1-6} 脂族基。

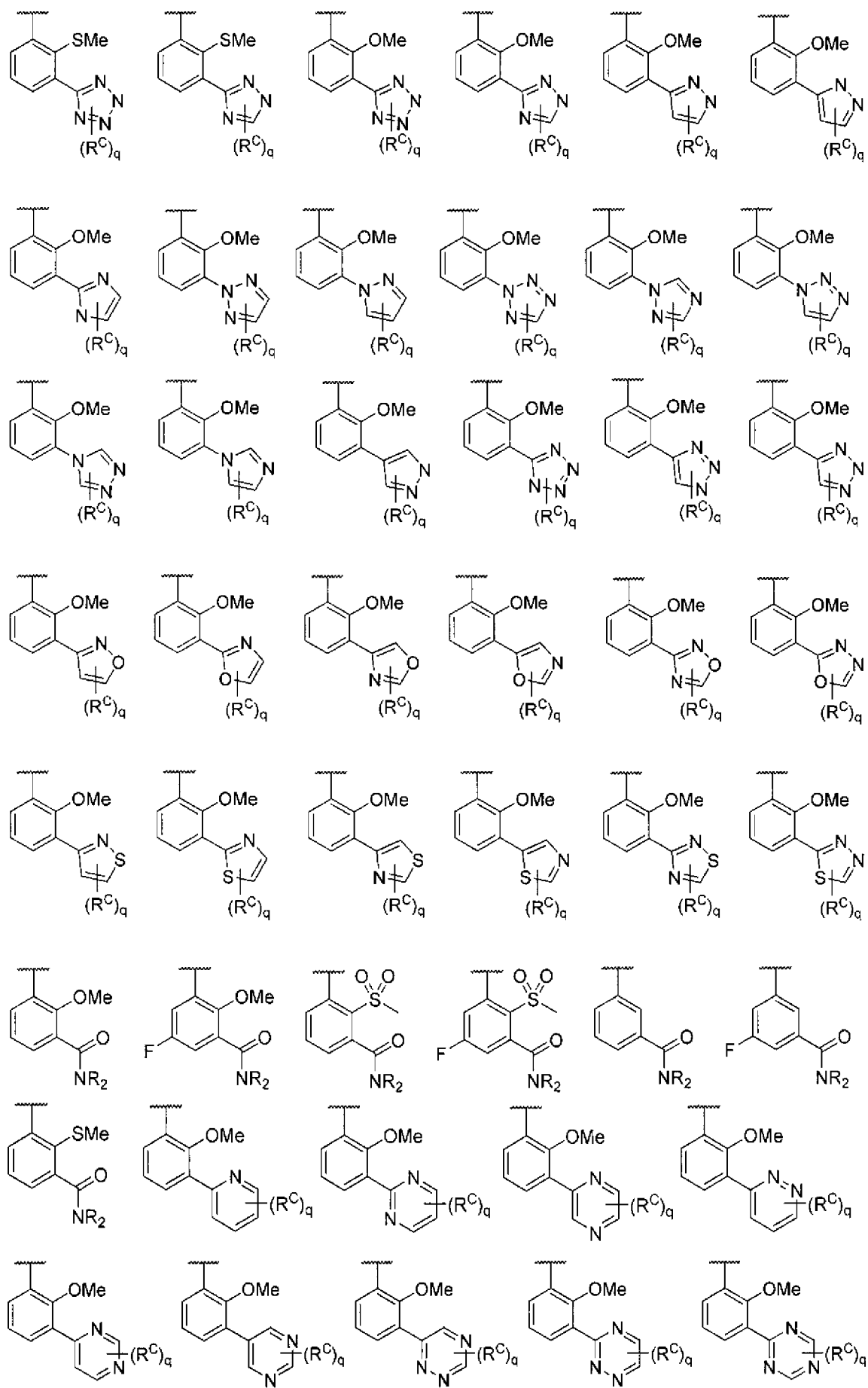
在一些實施例中， R^2 及 R^3 與其插入原子結合在一起以形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或芳族環；其中該環經 m 個 R^4 實例取代。在一些實施例中， R^2 及 R^3 與其插入原子結合在一起以形成具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員部分不飽和或芳族環；其中該環經 m 個 R^4 實例取代。

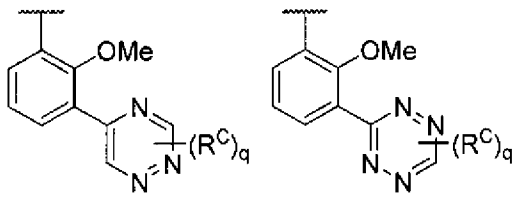
如上文一般所定義， Cy^1 為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；或3至7員飽和或部分不飽和單環碳環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環，其中 Cy^1 經n個 R^5 實例取代。

在一些實施例中， Cy^1 為苯基。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員雜芳基。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至4個氮之6員雜芳基。在一些實施例中， Cy^1 為吡啶基。在一些實施例中， Cy^1 為吡嗪基。在一些實施例中， Cy^1 為嘧啶基。在一些實施例中， Cy^1 為三嗪基。在一些實施例中， Cy^1 為吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基或四唑基。在一些實施例中， Cy^1 為呋喃基、噁唑基、異噁唑基或噁二唑基，在一些實施例中， Cy^1 為噻吩基、噻唑基、異噻唑基或噻二唑基。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中， Cy^1 為3至7員飽和或部分不飽和單環碳環。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環。

在一些實施例中， $Cy^1(R^5)_n$ 結合在一起係選自以下：

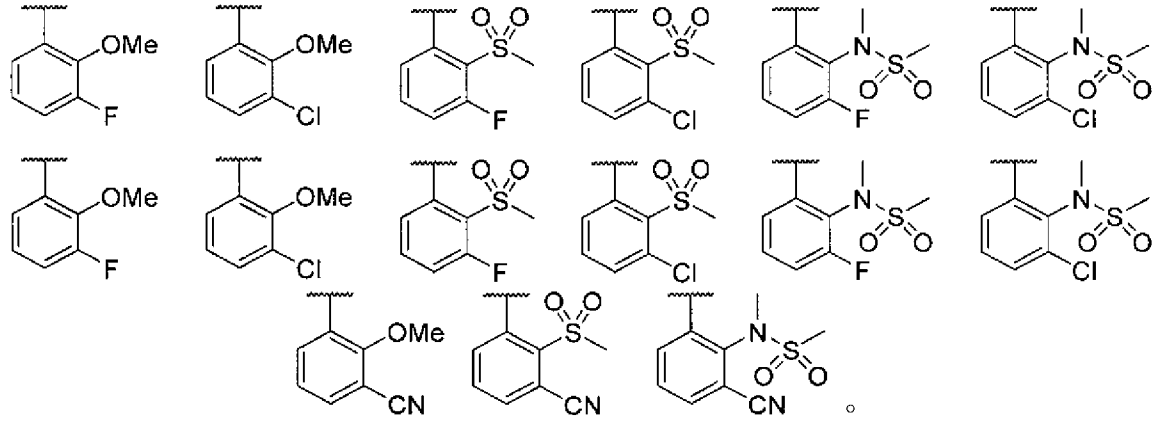




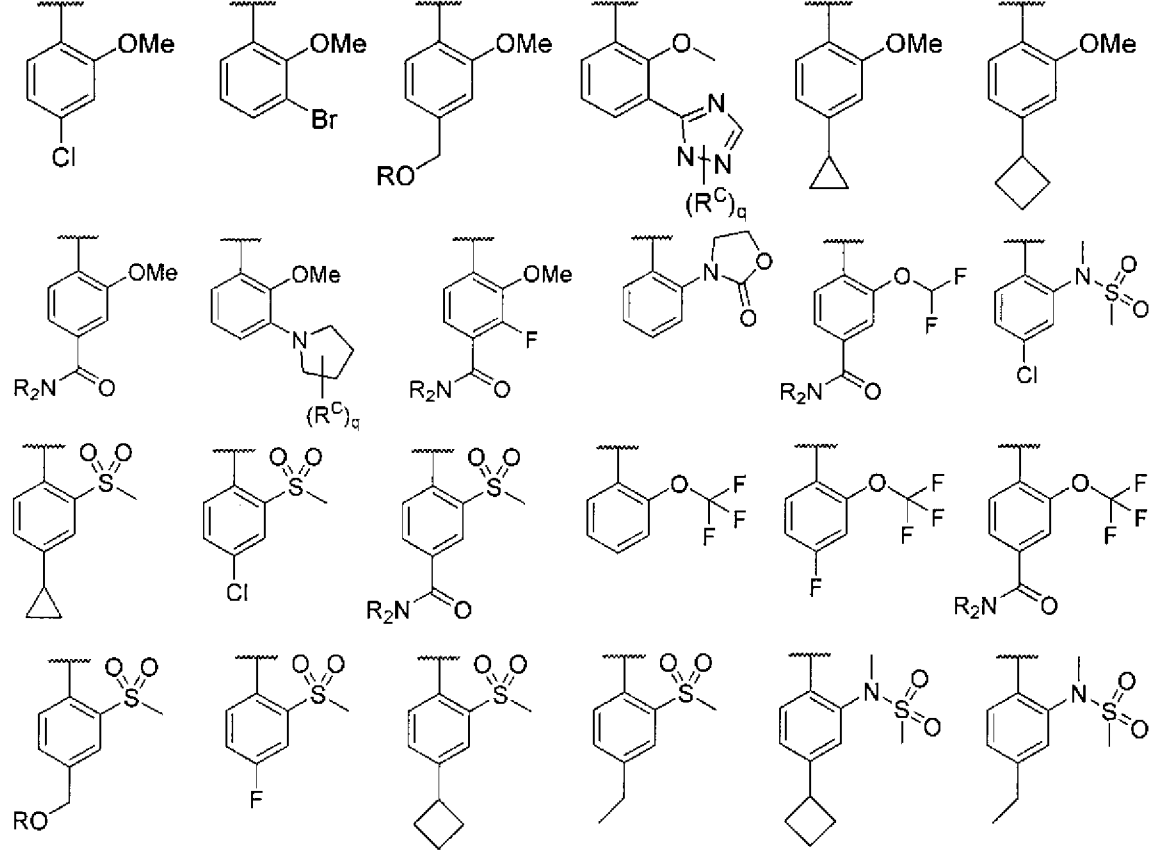


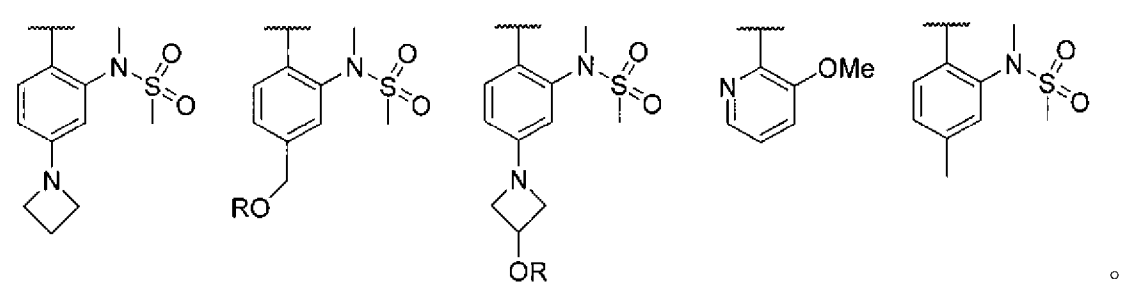
；其中R、R^C及q中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，Cy¹(R⁵)_n結合在一起係選自前述段落中之基團或以下：



在一些實施例中，Cy¹(R⁵)_n結合在一起係選自前述兩個段落中之基團或以下：



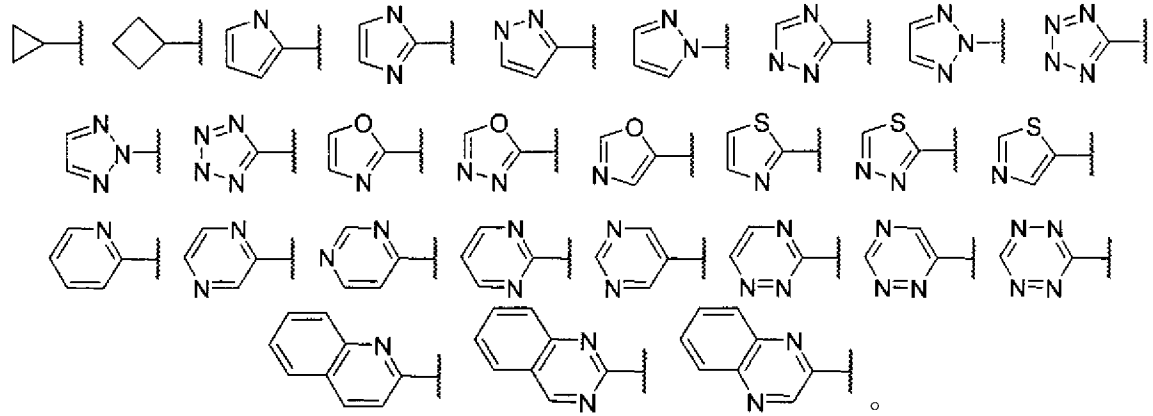


如上文一般所定義，Cy²為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；或3至7員飽和或部分不飽和單環碳環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環，其中Cy²經p個R⁶實例取代。

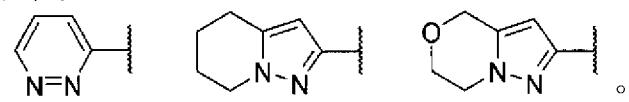
在一些實施例中，Cy²為苯基。在一些實施例中，Cy²為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基。在一些實施例中，Cy²為具有1至4個獨立地選自之雜原子的5員雜芳基。在一些實施例中，Cy²為具有1至4個氮之6員雜芳基。在一些實施例中，Cy²為吡啶基。在一些實施例中，Cy²為吡嗪基。在一些實施例中，Cy²為嘧啶基。在一些實施例中，Cy²為三嗪基。在一些實施例中，Cy²為吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基或四唑基。在一些實施例中，Cy²為呋喃基、噁唑基、異噁唑基或噁二唑基，在一些實施例中，Cy²為噻吩基、噻唑基、異噻唑基或噻二唑基。在一些實施例中，Cy²為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環。在一些實施例中，Cy²為具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，Cy²為3至7員飽和或部分不飽和單環碳環。在一些實施例中，Cy²為C₃₋₇環烷基。在一些實施例中，Cy²為環丙基。在一些實施例中，Cy²為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和

雙環雜環。

在一些實施例中，Cy²係選自以下，其中之每一者均經p個R⁶實例取代：



在一些實施例中，Cy²係選自前述段落中之基團或以下，其中之每一者均經p個R⁶實例取代：



在一些實施例中，p為1或2，且R⁶之至少一個實例為-CN、-CH₃、-CHF₂或-CF₃。

如上文一般所定義，L¹為共價鍵或C₁₋₄二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經-C(R⁷)₂-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂-、-S(O)₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-置換。在一些實施例中，L¹為共價鍵。在一些實施例中，L¹為C₁₋₄二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經-C(R⁷)₂-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂-、-S(O)₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-置換。在一些實施例中，L¹為-N(R)-。在一些實施例中，L¹為-N(H)-。

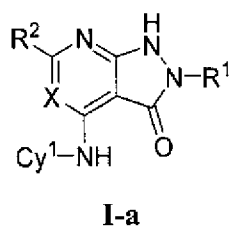
如上文一般所定義，m為0、1、2、3或4。在一些實施例中，m為0。

在一些實施例中， m 為1、2、3或4。在一些實施例中， m 為1。在一些實施例中， m 為2。在一些實施例中， m 為3。在一些實施例中， m 為4。

如上文一般所定義， n 為0、1、2、3或4。在一些實施例中， n 為0。在一些實施例中， n 為1、2、3或4。在一些實施例中， n 為1。在一些實施例中， n 為2。在一些實施例中， n 為3。在一些實施例中， n 為4。

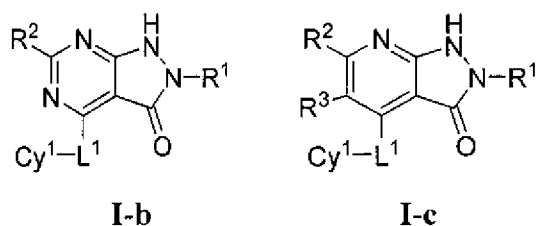
如上文一般所定義， p 為0、1、2、3或4。在一些實施例中， p 為0。在一些實施例中， p 為1、2、3或4。在一些實施例中， p 為1。在一些實施例中， p 為2。在一些實施例中， p 為3。在一些實施例中， p 為4。

在一些實施例中，本發明提供一種式**I**化合物，其中 L^1 為 $-N(H)-$ ，由此形成式**I-a**化合物：



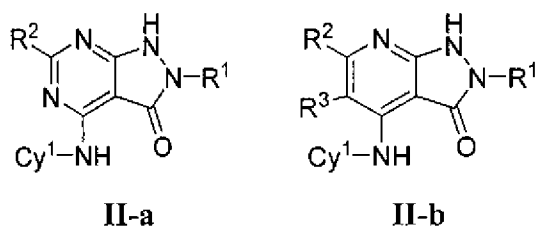
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 、 Cy^1 、 R^1 及 R^2 中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**I**化合物，其中 X 為 N 或 $C(R^3)$ ，由此分別形成式**I-b**或**I-c**化合物：



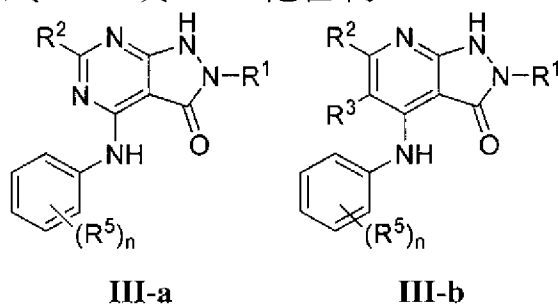
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^1 、 L^1 、 R^1 、 R^2 及 R^3 中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**I-a**化合物，其中 L^1 為 N 或 $C(R^3)$ ，由此分別形成式**II-a**或**II-b**化合物：



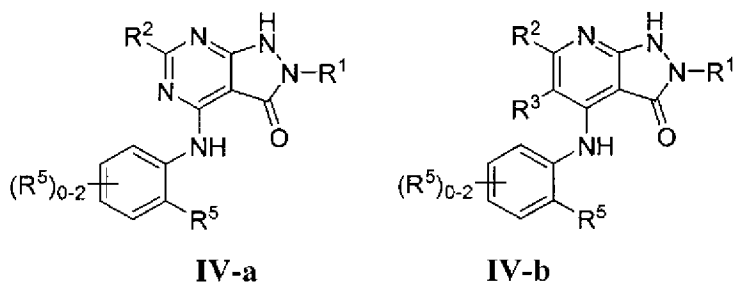
或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy¹、R¹、R²及R³中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**II-a**或**II-b**化合物，其中Cy¹為苯基，由此分別形成式**III-a**或**III-b**化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹、R²、R³、R⁵及n中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

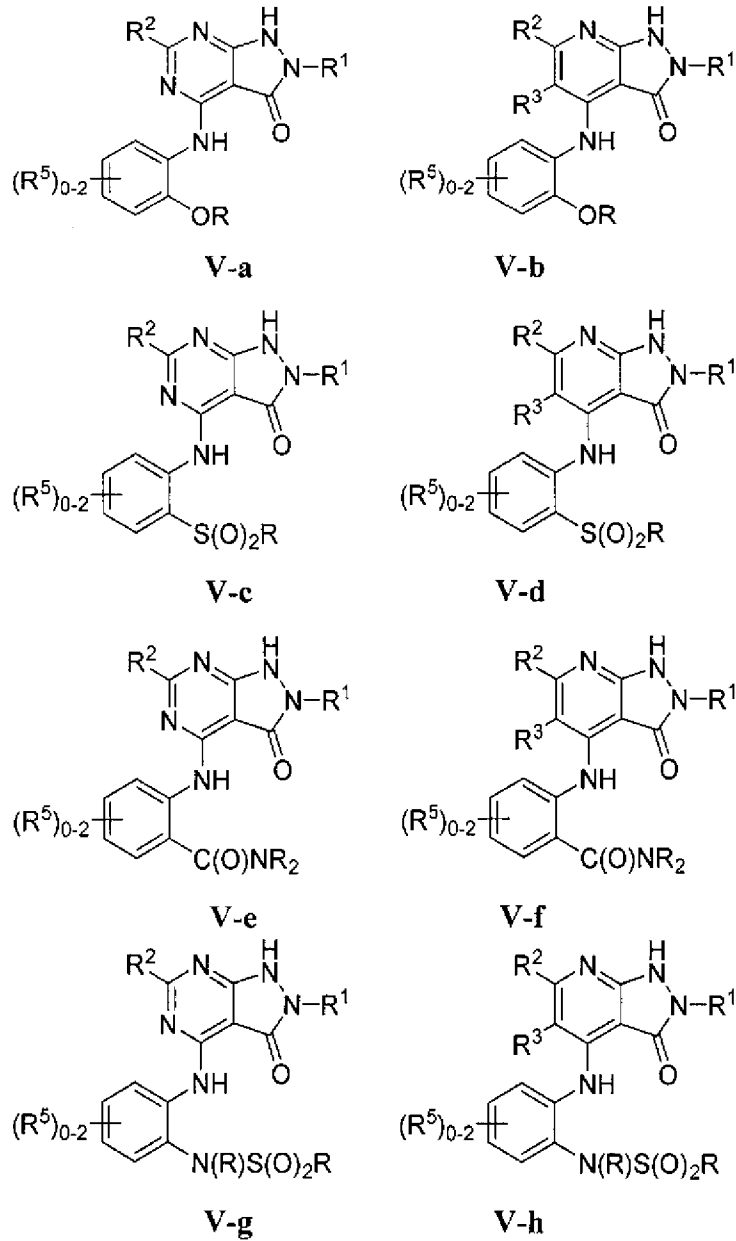
在一些實施例中，本發明提供一種式**III-a**或**III-b**化合物，其中n為1、2或3且R⁵之至少一個實例處於NH連接點之鄰位，由此分別形成式**IV-a**或**IV-b**化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹、R²、R³及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

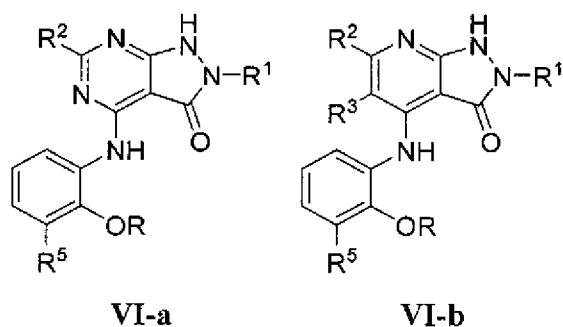
在一些實施例中，本發明提供一種式**IV-a**或**IV-b**化合物，其中鄰位R⁵基團為-OR、-S(O)₂R、-C(O)NR₂或-N(R)S(O)₂R，由此分別形成式**V-**

a、V-b、V-c、V-d、V-e、V-f、V-g或V-h化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R、R¹、R²、R³及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式V-a或V-b化合物，其中第二R⁵基團(R^{5b})處於NH連接點之間位，由此分別形成式VI-a或VI-b化合物：

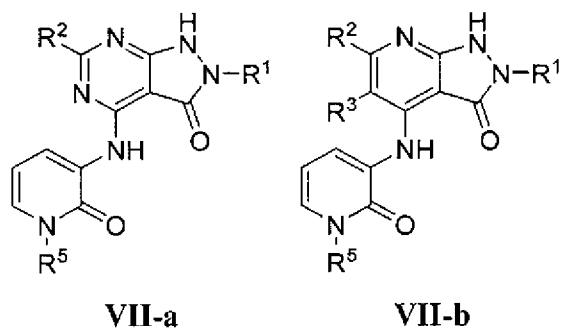


或其醫藥學上可接受之鹽，其中R、R¹、R²、R³及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**VI-a**或**VI-b**化合物，其中R⁵為R^B。在一些實施例中，本發明提供一種式**VI-a**或**VI-b**化合物，其中R⁵為-C(O)NR₂或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環，該環經q個R^C實例取代。

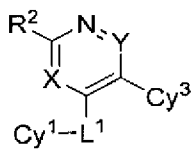
在一些實施例中，本發明提供一種式**VI-a**或**VI-b**化合物，其中-OR為甲氧基、氟甲氧基或二氟甲氧基。

在一些實施例中，本發明提供一種式**II-a**或**II-b**化合物，其中Cy¹為吡啶基，n為2，且R⁵之一個實例為側氧基，由此分別形成式**VII-a**或**VII-b**吡啶酮化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹、R²、R³及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

如上文所描述，在某些實施例中，本發明提供一種式**VIII**化合物：



VIII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X為N或C(R³)；

Y為N或C(R¹)；

R¹為H、D或鹵素；

R、R^D或-OR；

R²為H、R^C、-N(R)C(O)Cy²、-N(R)S(O)₂Cy²、-N(R)Cy²、-OCy²、-SCy²或Cy²；

R³為H、鹵素或C₁₋₆脂族基；或

R²及R³與其插入原子結合在一起以形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或芳族環；其中該環經m個R⁴實例取代；

Cy¹及Cy²中之每一者均獨立地為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；或3至7員飽和或部分不飽和單環碳環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環；其中Cy¹經n個R⁵實例取代；且；其中Cy²經p個R⁶實例取代；

Cy³為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環部分不飽和或雜芳族環；其中Cy³經r個R⁸實例取代；

L¹為共價鍵或C₁₋₄二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈

之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經 $-C(R^7)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 置換；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 在每次出現時獨立地為 R^A 或 R^B ，且經 q 個 R^C 實例取代；

R^A 在每次出現時獨立地為側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-OR^D$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 或 $-N(R)S(O)_2R$ ；

R^B 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 脂族基；苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；3至7員飽和或部分不飽和碳環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環；

R^C 在每次出現時獨立地為側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 或 $-N(R)S(O)_2R$ ，或視情況經取代的選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜

環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

R^D 為 C_{1-4} 脂族基，其中一或多個氫經氘置換；

各R獨立地為氫或視情況經取代的選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，或：

同一氮上之兩個R基團與其插入原子結合在一起以形成除該氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；及

m、n、p、q及r中之每一者均獨立地為0、1、2、3或4。

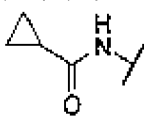
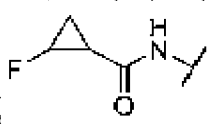
如上文一般所定義，X為N或 $C(R^3)$ 。在一些實施例中，X為N。在一些實施例中，X為 $C(R^3)$ 。在一些實施例中，X為C(H)。在一些實施例中，X為 $C(R^3)$ ，其中 R^3 為鹵素。在一些實施例中，X為 $C(R^3)$ ，其中 R^3 為氟。

如上文一般所定義，Y為N或 $C(R^1)$ 。在一些實施例中，Y為N。在一些實施例中，Y為 $C(R^1)$ 。在一些實施例中，Y為C(H)。在一些實施例中，Y為C(D)。在一些實施例中，Y為 $C(R^1)$ ，其中 R^1 為鹵素。在一些實施例中，X為 $C(R^1)$ ，其中 R^3 為氟。

如上文一般所定義， R^1 為H、D或鹵素。在一些實施例中， R^1 為H。在一些實施例中， R^1 為D。在一些實施例中， R^1 為鹵素。在一些實施例中， R^1 為氟。

如上文一般所定義， R^2 為H、 R^C 、 $-N(R)C(O)Cy^2$ 、 $-N(R)Cy^2$ 、 $-OCy^2$ 、 $-SCy^2$ 或 Cy^2 。在一些實施例中， R^2 為H。在一些實施例中， R^2 為

R^C 、 $-N(R)C(O)Cy^2$ 、 $-N(R)Cy^2$ 、 $-OCy^2$ 、 $-SCy^2$ 或 Cy^2 。在一些實施例中， R^2 為 R^C 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(R)C(O)R$ 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(R)C(O)Cy^2$ 、 $-N(R)Cy^2$ 或 Cy^2 。在一些實施例中， R^2 為 $N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)Cy^2$ 、 $-N(R)Cy^2$ 或 Cy^2 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)R$ 、 $-N(H)C(O)Cy^2$ 、 $-N(H)Cy^2$ 或 Cy^2 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)R$ 、 $-N(H)C(O)Cy^2$ 或 $-N(H)Cy^2$ 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)R$ 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)R$ ，其中R在此情況下為視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)Cy^2$ 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)Cy^2$ 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)Cy^2$ ，

其中 Cy^2 為環丙基。在一些實施例中， R^2 為  或 。

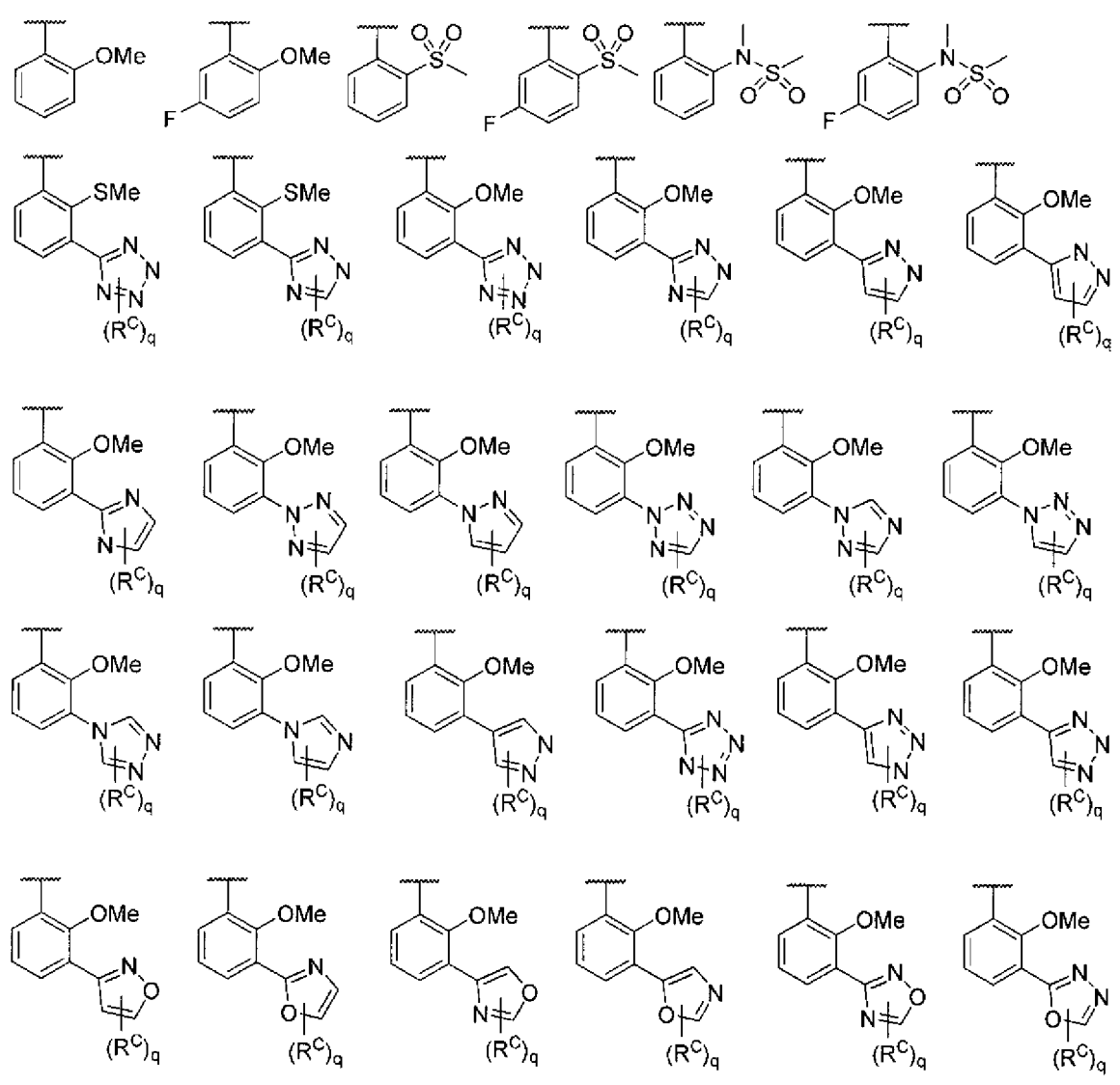
在一些實施例中， R^2 及 R^3 與其插入原子結合在一起以形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或芳族環；其中該環經m個 R^4 實例取代。在一些實施例中， R^2 及 R^3 與其插入原子結合在一起以形成具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員部分不飽和或芳族環；其中該環經m個 R^4 實例取代。

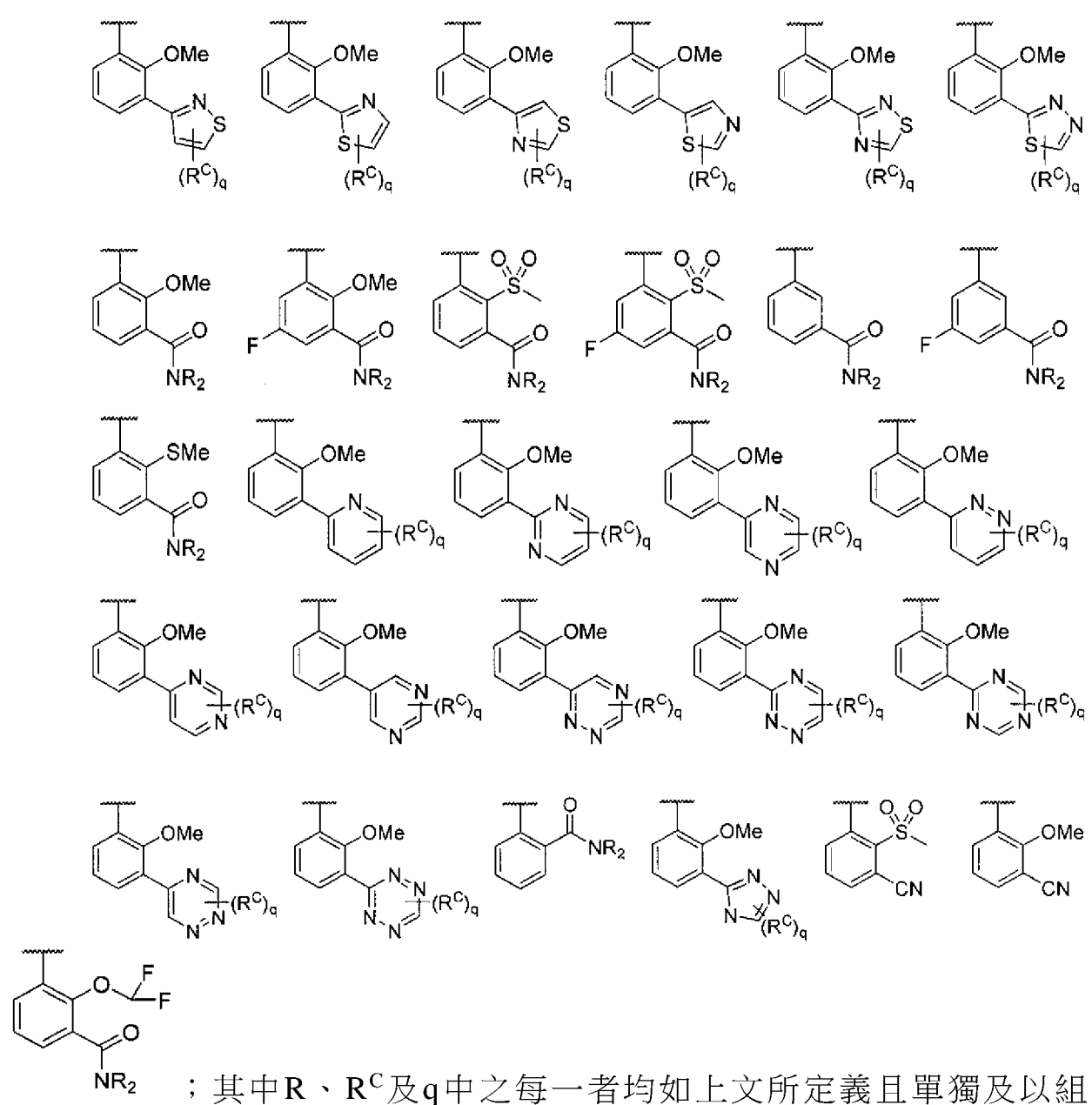
如上文一般所定義， Cy^1 為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；或3至7員飽和或部分不飽和單環碳環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環，其中 Cy^1 經n個 R^5 實例取代。

在一些實施例中， Cy^1 為苯基。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基。在一些實施例中， Cy^1

為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員雜芳基。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至4個氮之6員雜芳基。在一些實施例中， Cy^1 為吡啶基。在一些實施例中， Cy^1 為吡嗪基。在一些實施例中， Cy^1 為嘧啶基。在一些實施例中， Cy^1 為三嗪基。在一些實施例中， Cy^1 為吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基或四唑基。在一些實施例中， Cy^1 為呋喃基、噁唑基、異噁唑基或噁二唑基，在一些實施例中， Cy^1 為噻吩基、噻唑基、異噻唑基或噻二唑基。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中， Cy^1 為3至7員飽和或部分不飽和單環碳環。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環。

在一些實施例中， $Cy^1(R^5)_n$ 結合在一起係選自以下：



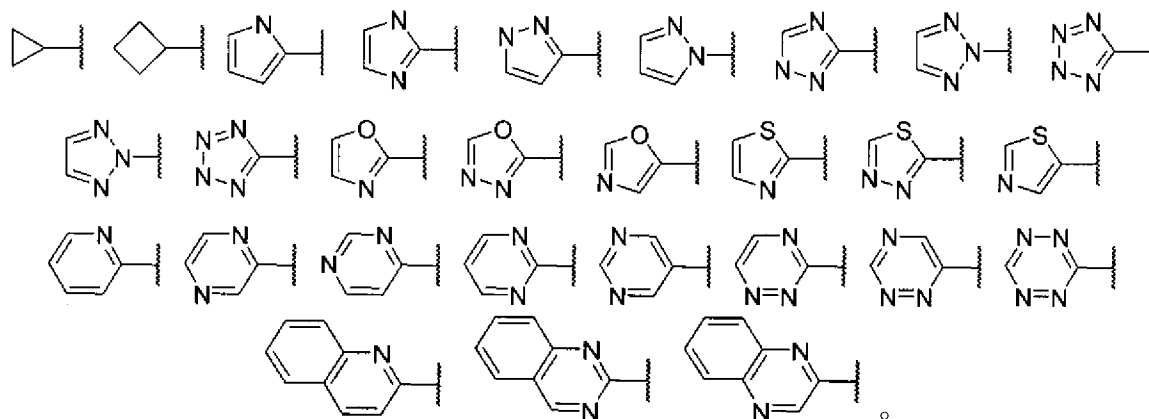


如上文一般所定義，Cy²為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；或3至7員飽和或部分不飽和單環碳環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環，其中Cy²經p個R⁶實例取代。

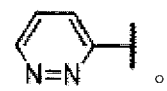
在一些實施例中，Cy²為苯基。在一些實施例中，Cy²為具有1至4個

獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至4個獨立地選自之雜原子的5員雜芳基。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至4個氮之6員雜芳基。在一些實施例中， Cy^2 為吡啶基。在一些實施例中， Cy^2 為吡嗪基。在一些實施例中， Cy^2 為嘧啶基。在一些實施例中， Cy^2 為三嗪基。在一些實施例中， Cy^2 為吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基或四唑基。在一些實施例中， Cy^2 為呋喃基、噁唑基、異噁唑基或噁二唑基，在一些實施例中， Cy^2 為噻吩基、噻唑基、異噻唑基或噻二唑基。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中， Cy^2 為3至7員飽和或部分不飽和單環碳環。在一些實施例中， Cy^2 為 C_{3-7} 環烷基。在一些實施例中， Cy^2 為環丙基。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環。

在一些實施例中， Cy^2 係選自以下，其中之每一者均經p個 R^6 實例取代：

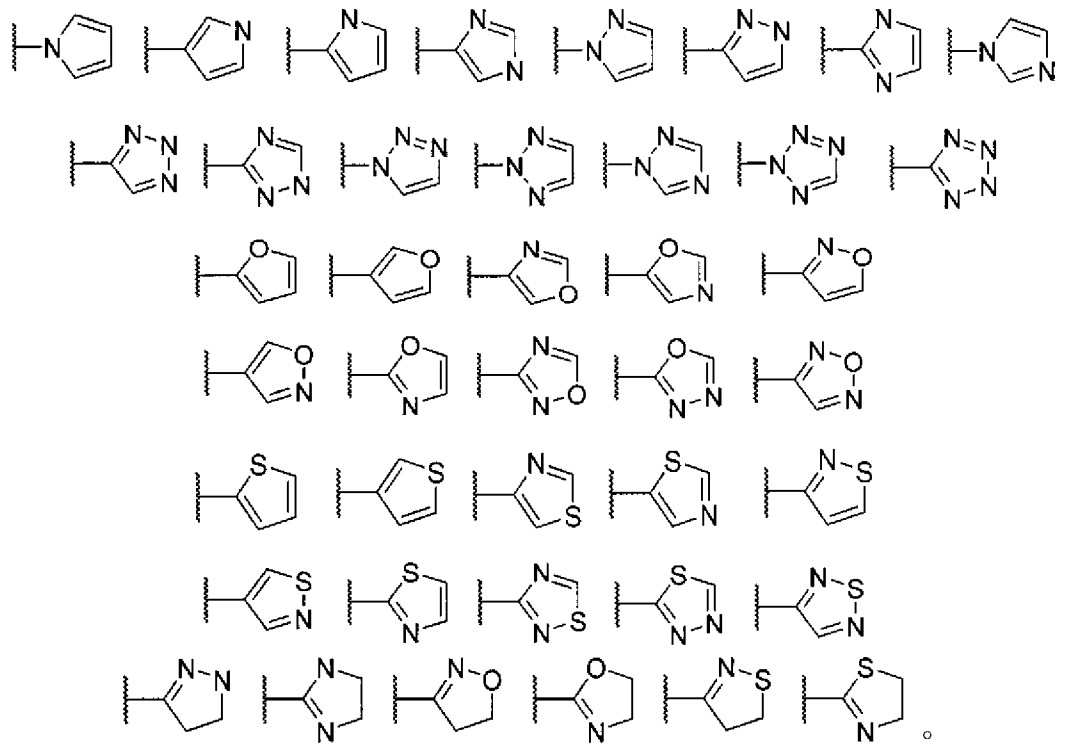


在一些實施例中， Cy^2 係選自前述段落中之基團或以下，其經p個 R^6 實例取代：



如上文一般所定義， Cy^3 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環部分不飽和或雜芳族環；其中 Cy^3 經r個 R^8 實例取代。在一些實施例中， Cy^3 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員單環部分不飽和或雜芳族環。在一些實施例中， Cy^3 為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員單環部分不飽和環。在一些實施例中， Cy^3 為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員單環雜芳族環。

在一些實施例中， Cy^3 係選自以下，其中之每一者均經r個 R^8 實例取代：



如上文一般所定義， L^1 為共價鍵或 C_{1-4} 二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經 $-C(R^7)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 置換。在一些實施例中， L^1 為共價鍵。在一些實施例中， L^1 為 C_{1-4} 二價飽和或不飽和、直鏈

或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經- $C(R^7)_2$ -、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂-、-S(O)₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-置換。在一些實施例中， L^1 為-N(R)-。在一些實施例中， L^1 為-N(H)-。

如上文一般所定義， R^8 獨立地為 R^A 或 R^B ，且經 q 個 R^C 實例取代。在一些實施例中， R^8 為鹵素或經1至2個 R^C 取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^8 為鹵素。在一些實施例中， R^8 為經0至2個 R^C 取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^8 為氯或氟。在一些實施例中， R^8 為羥甲基。在一些實施例中， R^8 為氯、氟、甲基、環丙基或羥甲基。在一些實施例中， R^8 為氯、氟或羥甲基。

如上文一般所定義， m 為0、1、2、3或4。在一些實施例中， m 為0。在一些實施例中， m 為1、2、3或4。在一些實施例中， m 為1。在一些實施例中， m 為2。在一些實施例中， m 為3。在一些實施例中， m 為4。

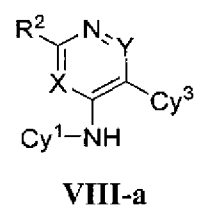
如上文一般所定義， n 為0、1、2、3或4。在一些實施例中， n 為0。在一些實施例中， n 為1、2、3或4。在一些實施例中， n 為1。在一些實施例中， n 為2。在一些實施例中， n 為3。在一些實施例中， n 為4。

如上文一般所定義， p 為0、1、2、3或4。在一些實施例中， p 為0。在一些實施例中， p 為1、2、3或4。在一些實施例中， p 為1。在一些實施例中， p 為2。在一些實施例中， p 為3。在一些實施例中， p 為4。

如上文一般所定義， r 為0、1、2、3或4。在一些實施例中， r 為0。在一些實施例中， r 為1、2、3或4。在一些實施例中， r 為1。在一些實施例中， r 為2。在一些實施例中， r 為3。在一些實施例中， r 為4。

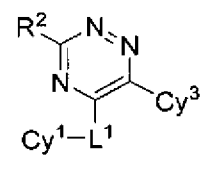
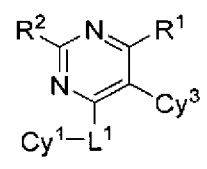
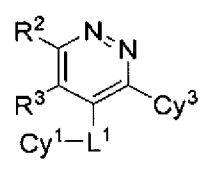
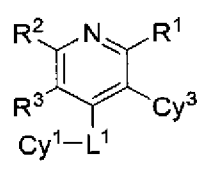
在一些實施例中，本發明提供一種式VIII化合物，其中 L^1 為-N(H)-

，由此形成式**VIII-a**化合物：



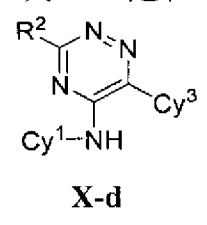
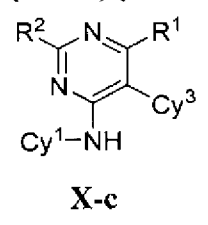
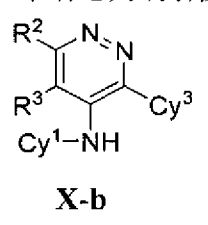
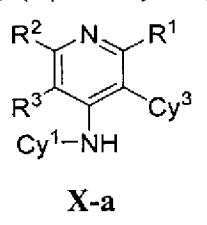
或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Cy¹、R¹及R²中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**VIII**化合物，其中X為C(R³)且Y為C(R¹)，或X為C(R³)且Y為N，或X為N且Y為C(R¹)，或X及Y均為N；由此分別形成式**IX-a**、**IX-b**、**IX-c**或**IX-d**化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy¹、Cy³、L¹、R¹、R²及R³中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

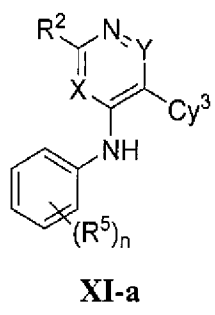
在一些實施例中，本發明提供一種式**IX-a**、**IX-b**、**IX-c**或**IX-d**化合物，其中L¹為-N(H)-，由此分別形成式**X-a**或**X-b**、**X-c**或**X-d**化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy¹、Cy³、R¹、R²及R³中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

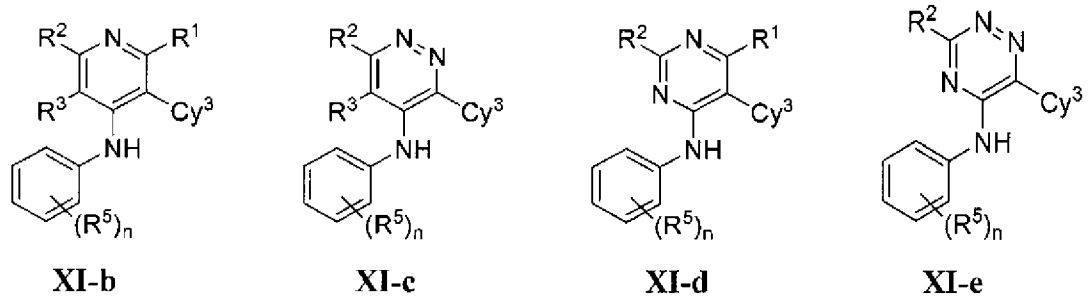
在一些實施例中，本發明提供一種式**VIII-a**化合物，其中Cy¹為苯

基，由此式**XI-a**化合物：



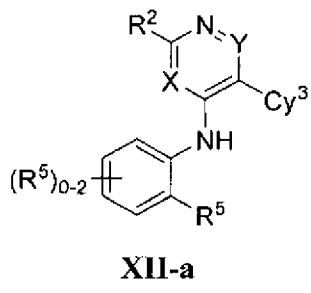
或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、R²、R⁵及n中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**X-a**、**X-b**、**X-c**或**X-d**化合物，其中Cy¹為苯基，由此分別形成式**XI-b**、**XI-c**、**XI-d**或**XI-e**化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹、R²、R³、R⁵及n中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

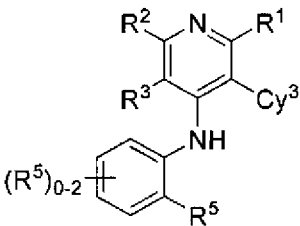
在一些實施例中，本發明提供一種式**XI-a**化合物，其中n為1、2或3且R⁵之至少一個實例處於NH連接點之鄰位，由此形成式**XII-a**化合物：



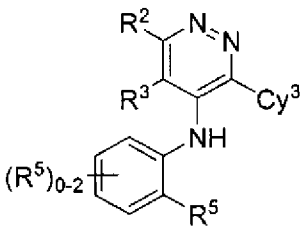
或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、Cy³、R²及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XI-b**、**XI-c**、**XI-d**或**XI-e**化合

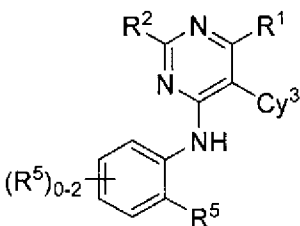
物，其中n為1、2或3且R⁵之至少一個實例處於NH連接點之鄰位，由此分別形成式**XII-b**、**XII-c**、**XII-d**或**XII-e**化合物：



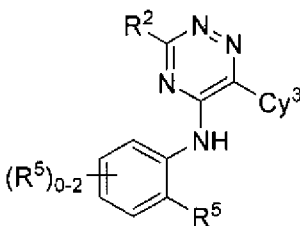
XII-b



XII-c



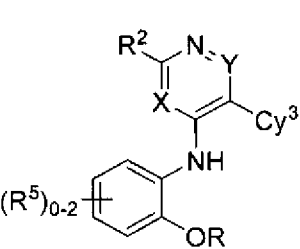
XII-d



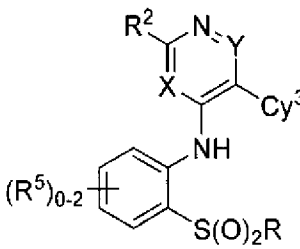
XII-e

或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy³、R¹、R²、R³及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

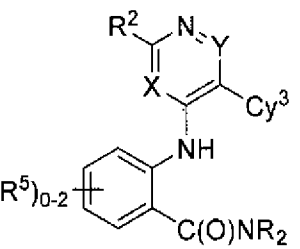
在一些實施例中，本發明提供一種式**XII-a**化合物，其中鄰位R⁵基團為-OR、-S(O)₂R、-C(O)NR₂或-N(R)S(O)₂R，由此分別形成式**XII-a-i**、**XII-a-ii**、**XII-a-iii**或**XII-a-iv**化合物：



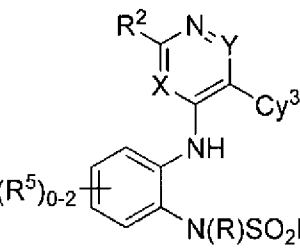
XII-a-i



XII-a-ii



XII-a-iii

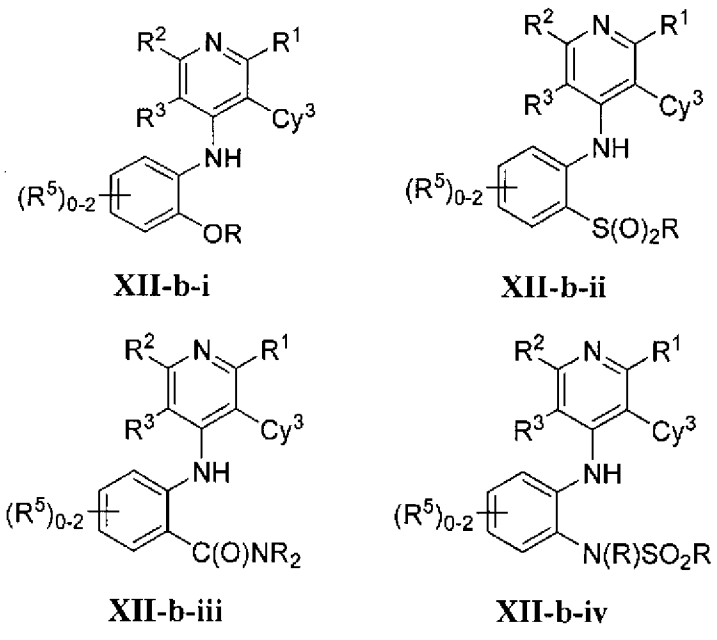


XII-a-iv

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、Cy³、R、R¹、R²、R³及R⁵

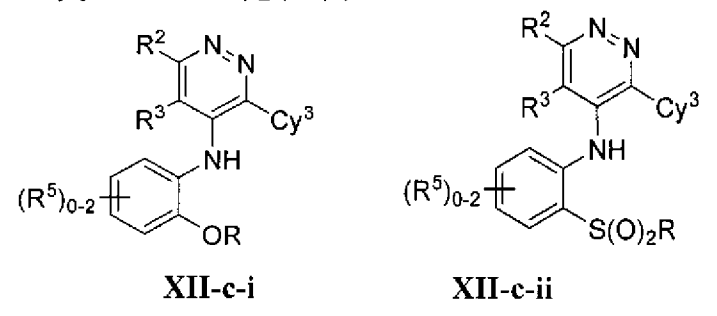
中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

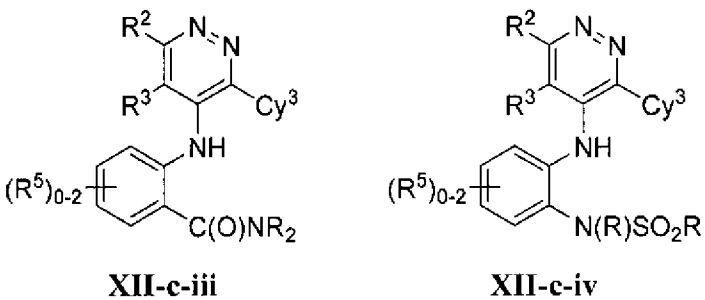
在一些實施例中，本發明提供一種式**XII-b**化合物，其中鄰位 R^5 基團為-OR、-S(O)₂R、-C(O)NR₂或-N(R)S(O)₂R，由此分別形成式**XII-b-i**、**XII-b-ii**、**XII-b-iii**或**XII-b-iv**化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^3 、R、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^5 中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

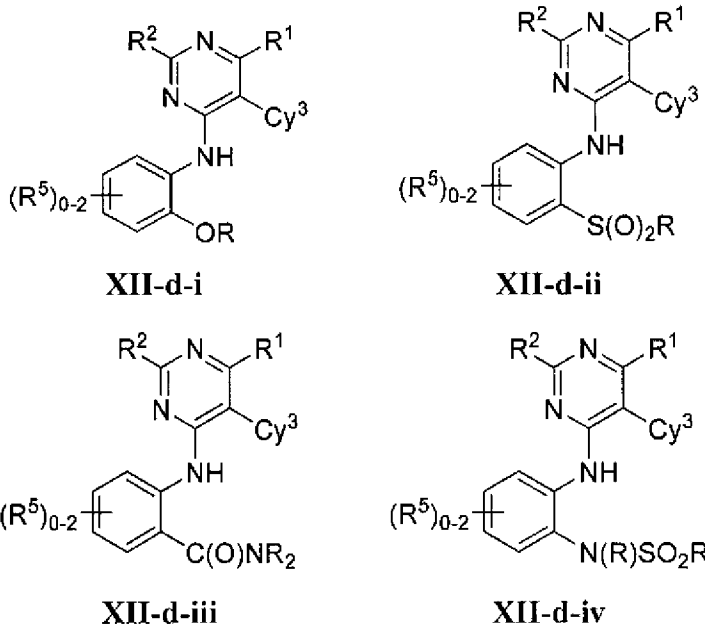
在一些實施例中，本發明提供一種式**XII-c**化合物，其中鄰位 R^5 基團為-OR、-S(O)₂R、-C(O)NR₂或-N(R)S(O)₂R，由此分別形成式**XII-c-i**、**XII-c-ii**、**XII-c-iii**或**XII-c-iv**化合物：





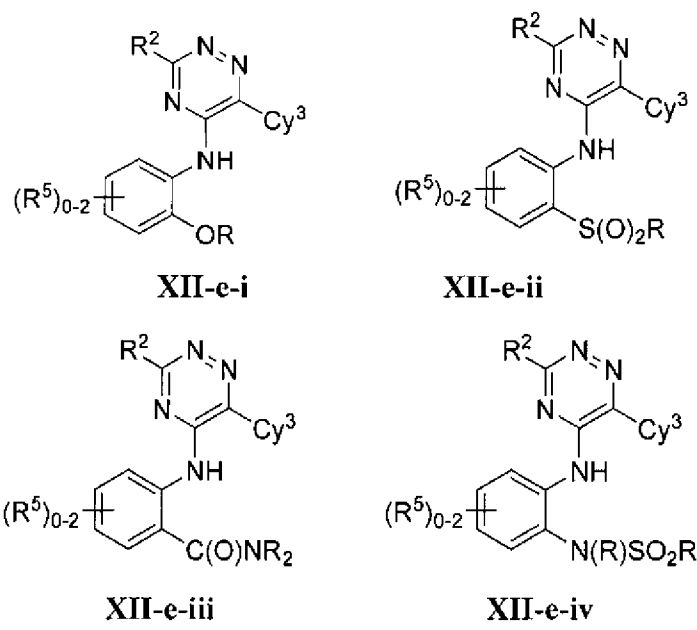
或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy³、R、R²、R³及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XII-d**化合物，其中鄰位R⁵基團為-OR、-S(O)₂R、-C(O)NR₂或-N(R)S(O)₂R，由此分別形成式**XII-d-i**、**XII-d-ii**、**XII-d-iii**或**XII-d-iv**化合物：



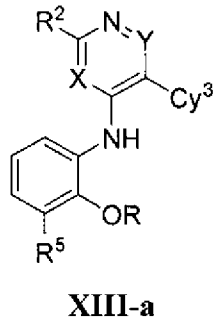
或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy³、R、R¹、R²及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XII-e**化合物，其中鄰位R⁵基團為-OR、-S(O)₂R、-C(O)NR₂或-N(R)S(O)₂R，由此分別形成式**XII-e-i**、**XII-e-ii**、**XII-e-iii**或**XII-e-iv**化合物：



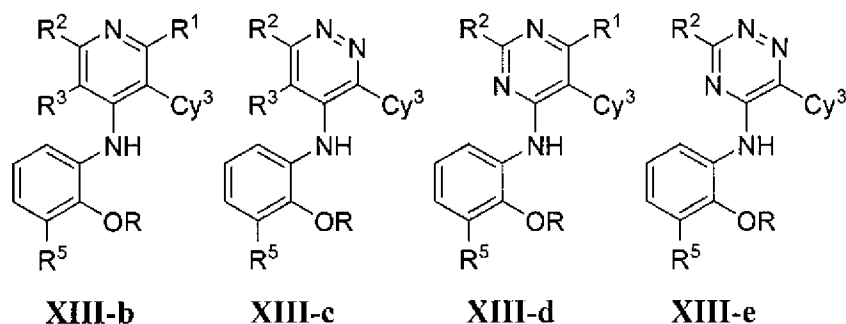
或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy³、R、R²及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XII-a-i**化合物，其中第二R⁵基團處於NH連接點之間位，由此形成式**XIII-a**化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、Cy³、R、R²及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XII-b-i**、**XII-c-i**、**XII-d-i**或**XII-e-i**化合物，其中第二R⁵基團處於NH連接點之間位，由此分別形成式**XIII-b**、**XIII-c**、**XIII-d**或**XIII-e**化合物：

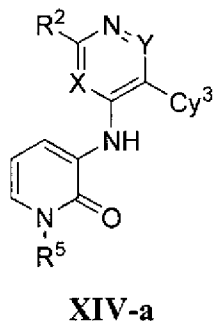


或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy³、R、R¹、R²、R³及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XIII-a**、**XIII-b**、**XIII-c**、**XIII-d**或**XIII-e**化合物，其中R⁵為R^B。在一些實施例中，本發明提供一種式**XIII-a**、**XIII-b**、**XIII-c**、**XIII-d**或**XIII-e**化合物，其中R⁵為-C(O)NR₂或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環，該環經q個R^C實例取代。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XIII-a**、**XIII-b**、**XIII-c**、**XIII-d**或**XIII-e**化合物，其中-OR為甲氧基、氟甲氧基或二氟甲氧基。

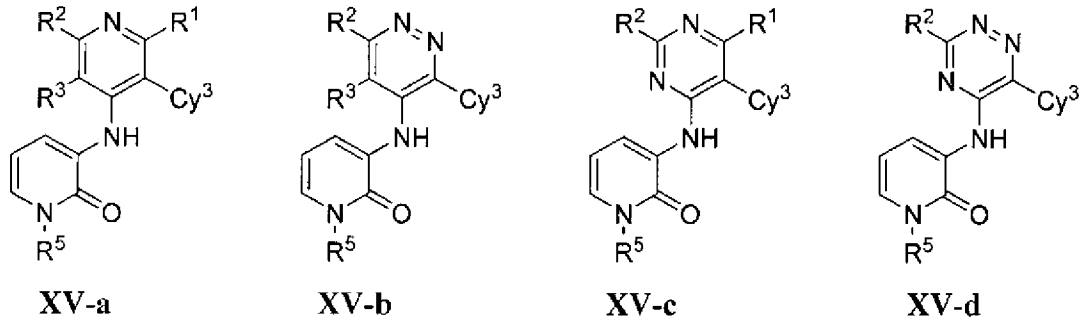
在一些實施例中，本發明提供一種式**I-a**化合物，其中Cy¹為吡啶基，n為2，且R⁵之一個實例為側氧基，由此形成式**XIV-a**吡啶酮化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、Cy³、R²及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

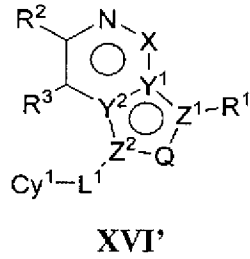
在一些實施例中，本發明提供一種式**X-a**或**X-b**、**X-c**或**X-d**化合物，其中Cy¹為吡啶基，n為2，且R⁵之一個實例為側氧基，由此形成式**XV-a**、

XV-b、**XV-c**或**XV-d**吡啶酮化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy³、R¹、R²、R³及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

如上文所描述，在某些實施例中，本發明提供一種式**XVI'**化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Q為CH或N；

X為N或C(R^x)；

Y¹、Y²、Z¹及Z²中之一者為N，且其他三者為C；

R¹為D、R、R^D、-NR₂、-NRR^D、-N(R^D)₂、-N(R)C(O)NR₂、-N(R)C(NR)NR₂、-N(R)C(O)NRR^D、-N(R)C(NR)NRR^D、-OR或-OR^D；

R²為H、R^C、-N(R)C(O)Cy²、-N(R)S(O)₂Cy²、-N(R)Cy²、-OCy²、-SCy²或Cy²；

R³為H、鹵素或C₁₋₆脂族基；或

R²及R³與其插入原子結合在一起以形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或芳族環；其中該環經m個R⁴實例取代；

Cy¹及Cy²中之每一者均獨立地為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；或3至7員飽和或部分不飽和單環碳環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環，其中Cy¹經n個R⁵實例取代；且；其中Cy²經p個R⁶實例取代；

L¹為共價鍵或C₁₋₄二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經-C(R⁷)₂-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂-、-S(O)₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-置換；

R⁴、R⁵、R⁶及R⁷在每次出現時獨立地為R^A或R^B，且經q個R^C實例取代；

R^A在每次出現時獨立地為側氧基、鹵素、-CN、-NO₂、-OR、-OR^D、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-S(O)NR₂、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂、-N(R)C(NR)NR₂、-N(R)S(O)₂NR₂或-N(R)S(O)₂R；

R^B在每次出現時獨立地為C₁₋₆脂族基；苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；3至7員飽和或部分不飽和碳環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12

員飽和或部分不飽和雙環雜環；

R^C 在每次出現時獨立地為側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 或 $-N(R)S(O)_2R$ ，或視情況經取代的選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

R^D 為 C_{1-4} 脂族基，其中一或多個氫經氘置換；

R^X 為H、鹵素或 C_{1-6} 脂族基

各R獨立地為氫或視情況經取代的選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，或：

同一氮上之兩個R基團與其插入原子結合在一起以形成除該氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；及

m、n、p及q中之每一者均獨立地為0、1、2、3或4。

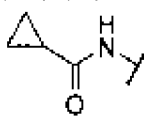
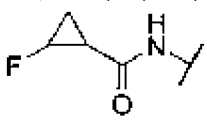
如上文一般所定義，Q為CH或N。在一些實施例中，Q為CH。在一些實施例中，Q為N。

如上文一般所定義，X為N或 $C(R^X)$ 。在一些實施例中，X為N。在一些實施例中，X為 $C(R^X)$ 。在一些實施例中，X為C(H)。在一些實施例中，X為 $C(R^X)$ ，其中 R^X 為鹵素。在一些實施例中，X為 $C(R^X)$ ，其中 R^X 為

氟。

如上文一般所定義， R^1 為D、R、 R^D 、 $-NR_2$ 、 $-NRR^D$ 、 $-N(R^D)_2$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)NRR^D$ 、 $-N(R)C(NR)NRR^D$ 、 $-OR$ 或 $-OR^D$ 。在一些實施例中， R^1 為D。在一些實施例中， R^1 為R。在一些實施例中， R^1 為 R^D 。在一些實施例中， R^1 為 $-NR_2$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-NRR^D$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-N(R^D)_2$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-OR$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-OR^D$ 。在一些實施例中， R^1 為視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^1 為視情況經取代之乙基。在一些實施例中， R^1 為氫、甲基或 $-CD_3$ 。在一些實施例中， R^1 為氫。在一些實施例中， R^1 為甲基或 $-CD_3$ 。在一些實施例中， R^1 為甲基。在一些實施例中， R^1 為 $-CD_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-OCH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為D、R、 R^D 、 $-NR_2$ 、 $-NRR^D$ 、 $-N(R^D)_2$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)NRR^D$ 、 $-N(R)C(NR)NRR^D$ 、 $-OR$ 或 $-OR^D$ ，其中 R^1 不為氫。在一些實施例中， R^1 為 $-NR_2$ 、 $-NRR^D$ 、 $-N(R^D)_2$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)NRR^D$ 、 $-N(R)C(NR)NRR^D$ 、 $-OR$ 或 $-OR^D$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-NR_2$ 、 $-NRR^D$ 、 $-N(R^D)_2$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)NRR^D$ 、 $-N(R)C(NR)NRR^D$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-NR_2$ 或 $-NRR^D$ 。在一些實施例中， R^1 為視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基、 $-NR_2$ 或 $-NRR^D$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-NHR$ 或 NHR^D 。在一些實施例中， R^1 為 $NHCH_3$ 或 $NHCD_3$ 。

如上文一般所定義， R^2 為H、 R^C 、 $-N(R)C(O)Cy^2$ 、 $-N(R)Cy^2$ 、 $-OCy^2$ 、 $-SCy^2$ 或 Cy^2 。在一些實施例中， R^2 為H。在一些實施例中， R^2 為

R^C 、 $-N(R)C(O)Cy^2$ 、 $-N(R)Cy^2$ 、 $-OCy^2$ 、 $-SCy^2$ 或 Cy^2 。在一些實施例中， R^2 為 R^C 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(R)C(O)R$ 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(R)C(O)Cy^2$ 、 $-N(R)Cy^2$ 或 Cy^2 。在一些實施例中， R^2 為 $N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)Cy^2$ 、 $-N(R)Cy^2$ 或 Cy^2 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)R$ 、 $-N(H)C(O)Cy^2$ 、 $-N(H)Cy^2$ 或 Cy^2 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)R$ 、 $-N(H)C(O)Cy^2$ 或 $-N(H)Cy^2$ 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)R$ 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)R$ ，其中R在此情況下為視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)Cy^2$ 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)Cy^2$ 。在一些實施例中， R^2 為 $-N(H)C(O)Cy^2$ ，其中 Cy^2 為環丙基。在一些實施例中， R^2 為  或 。

如上文一般所定義， R^3 為H、鹵素或 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^3 為H。在一些實施例中， R^3 為鹵素或 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^3 為鹵素。在一些實施例中， R^3 為氟。在一些實施例中， R^3 為 C_{1-6} 脂族基。

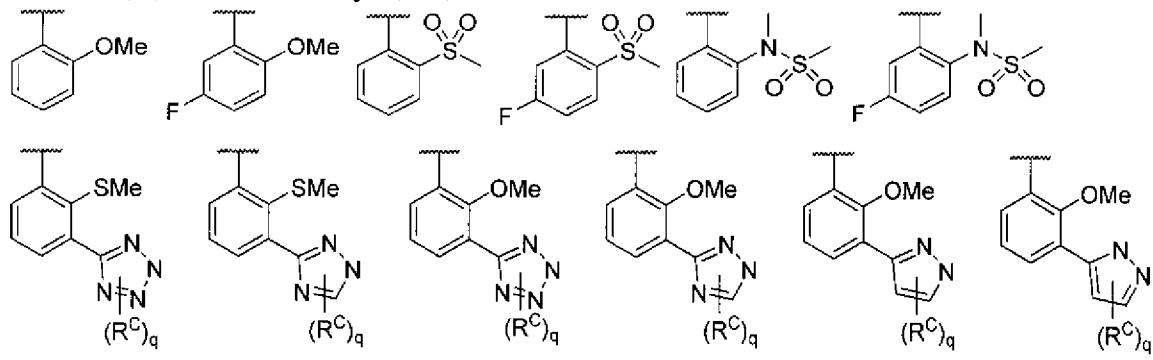
在一些實施例中， R^2 及 R^3 與其插入原子結合在一起以形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或芳族環；其中該環經m個 R^4 實例取代。在一些實施例中， R^2 及 R^3 與其插入原子結合在一起以形成具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員部分不飽和或芳族環；其中該環經m個 R^4 實例取代。

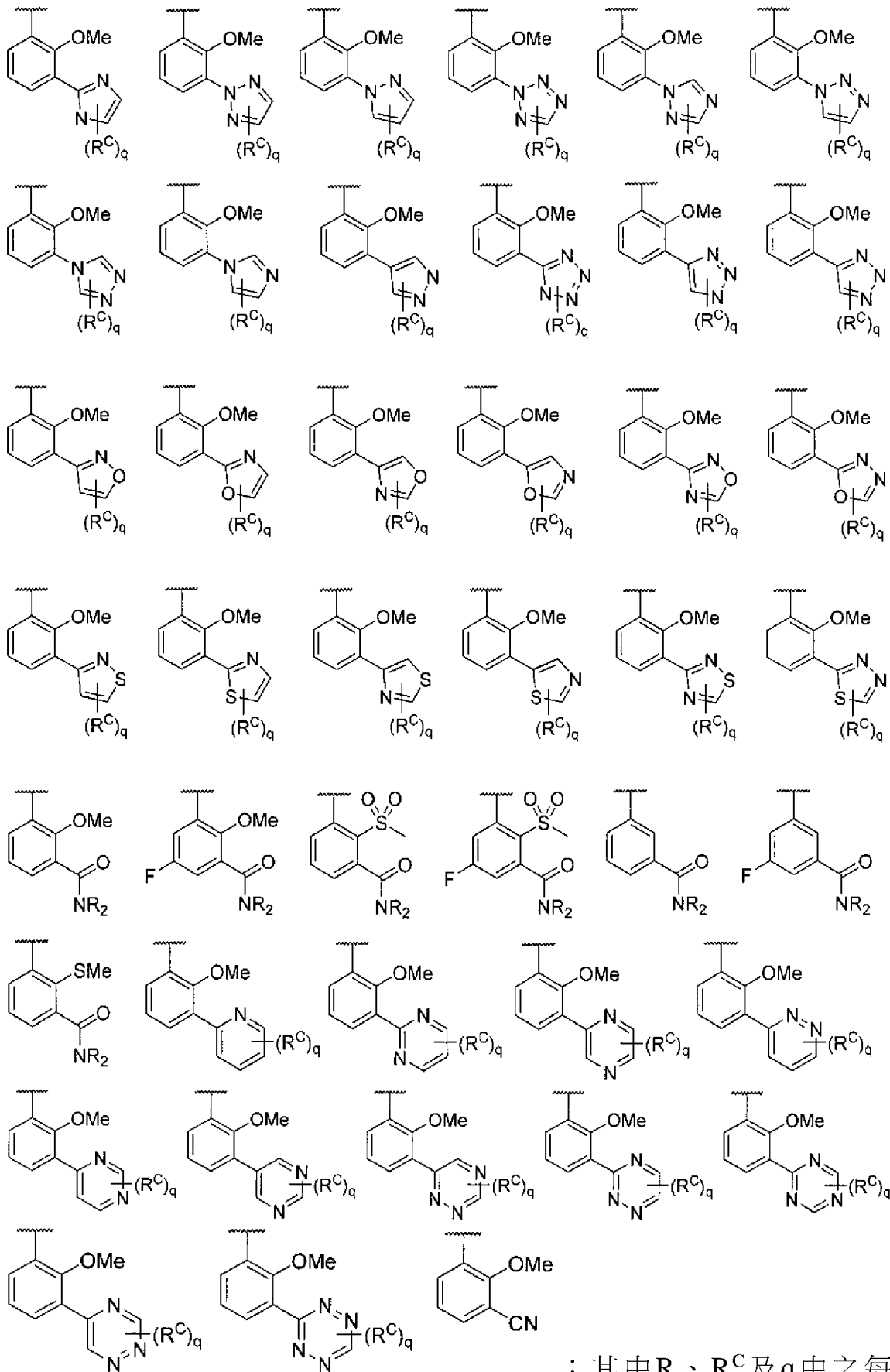
如上文一般所定義， Cy^1 為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；或3至7員飽和或部分不飽和單環碳環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部

分不飽和雙環雜環，其中Cy¹經n個R⁵實例取代。

在一些實施例中，Cy¹為苯基。在一些實施例中，Cy¹為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基。在一些實施例中，Cy¹為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員雜芳基。在一些實施例中，Cy¹為具有1至4個氮之6員雜芳基。在一些實施例中，Cy¹為吡啶基。在一些實施例中，Cy¹為吡嗪基。在一些實施例中，Cy¹為嘧啶基。在一些實施例中，Cy¹為三嗪基。在一些實施例中，Cy¹為吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基或四唑基。在一些實施例中，Cy¹為呋喃基、噁唑基、異噁唑基或噁二唑基，在一些實施例中，Cy¹為噻吩基、噻唑基、異噻唑基或噻二唑基。在一些實施例中，Cy¹為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環。在一些實施例中，Cy¹為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，Cy¹為3至7員飽和或部分不飽和單環碳環。在一些實施例中，Cy¹為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環。

在一些實施例中，Cy¹(R⁵)_n結合在一起係選自以下：





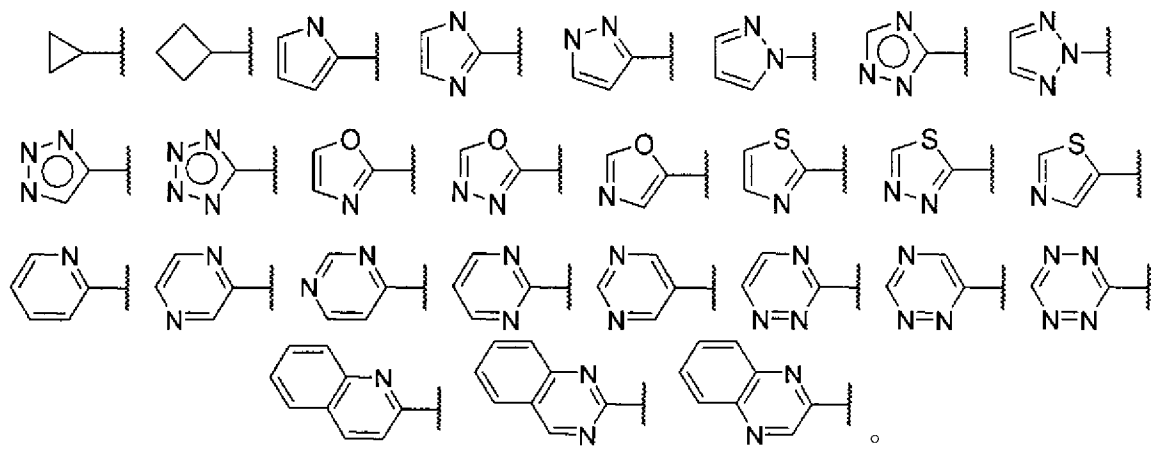
；其中 R 、 R^C 及 q 中之每一

者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

如上文一般所定義， Cy^2 為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；或3至7員飽和或部分不飽和單環碳環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環，其中 Cy^2 經p個 R^6 實例取代。

在一些實施例中， Cy^2 為苯基。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至4個獨立地選自之雜原子的5員雜芳基。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至4個氮之6員雜芳基。在一些實施例中， Cy^2 為吡啶基。在一些實施例中， Cy^2 為吡嗪基。在一些實施例中， Cy^2 為嘧啶基。在一些實施例中， Cy^2 為三嗪基。在一些實施例中， Cy^2 為吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基或四唑基。在一些實施例中， Cy^2 為呋喃基、噁唑基、異噁唑基或噁二唑基，在一些實施例中， Cy^2 為噻吩基、噻唑基、異噻唑基或噻二唑基。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中， Cy^2 為3至7員飽和或部分不飽和單環碳環。在一些實施例中， Cy^2 為 C_{3-7} 環烷基。在一些實施例中， Cy^2 為環丙基。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環。

在一些實施例中， Cy^2 係選自以下，其中之每一者均經p個 R^6 實例取代：



如上文一般所定義， L^1 為共價鍵或 C_{1-4} 二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經 $-C(R^7)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 置換。在一些實施例中， L^1 為共價鍵。在一些實施例中， L^1 為 C_{1-4} 二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經 $-C(R^7)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 置換。

如上文一般所定義， m 為0、1、2、3或4。在一些實施例中， m 為0。在一些實施例中， m 為1、2、3或4。在一些實施例中， m 為1。在一些實施例中， m 為2。在一些實施例中， m 為3。在一些實施例中， m 為4。

如上文一般所定義， n 為0、1、2、3或4。在一些實施例中， n 為0。在一些實施例中， n 為1、2、3或4。在一些實施例中， n 為1。在一些實施例中， n 為2。在一些實施例中， n 為3。在一些實施例中， n 為4。

如上文一般所定義， p 為0、1、2、3或4。在一些實施例中， p 為0。在一些實施例中， p 為1、2、3或4。在一些實施例中， p 為1。在一些實施例中， p 為2。在一些實施例中， p 為3。在一些實施例中， p 為4。

L^1 為共價鍵或 C_{1-4} 二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經 $-C(R^7)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 置換；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 在每次出現時獨立地為 R^A 或 R^B ，且經 q 個 R^C 實例取代；

R^A 在每次出現時獨立地為側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-OR^D$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 或 $-N(R)S(O)_2R$ ；

R^B 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 脂族基；苯基；具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 6 員單環雜芳基環；具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 8 至 10 員雙環雜芳基環；3 至 7 員飽和或部分不飽和碳環；具有 1 至 2 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 7 至 12 員飽和或部分不飽和雙環雜環；

R^C 在每次出現時獨立地為側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 或 $-N(R)S(O)_2R$ ，或視情況經取代的選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、苯基、具有 1 至 2 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 7 員飽和或部分不飽和雜

環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

R^D 為 C_{1-4} 脂族基，其中一或多個氫經氘置換；

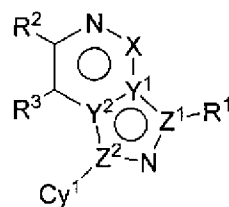
R^X 為H、鹵素或 C_{1-6} 脂族基

各R獨立地為氫或視情況經取代的選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，或：

同一氮上之兩個R基團與其插入原子結合在一起以形成除該氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；及

m、n、p及q中之每一者均獨立地為0、1、2、3或4。

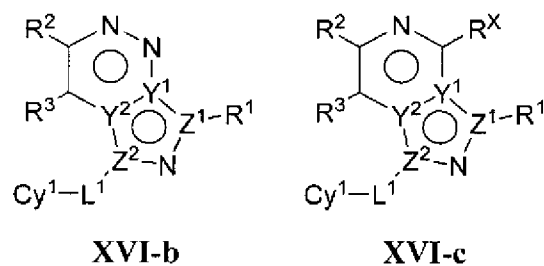
在一些實施例中，本發明提供一種式**XVI**化合物，其中 L^1 為共價鍵，由此形成式**XVI-a**化合物：



XVI-a

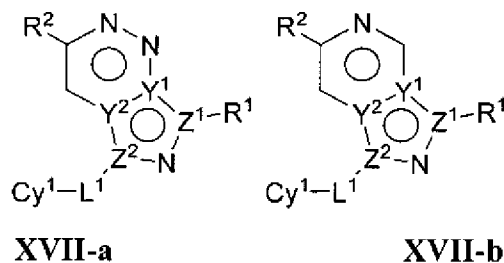
或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y¹、Y²、Z¹、Z²、Cy¹、R¹、R²及R³中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XVI**化合物，其中X為N或C(R^X)，由此分別形成式**XVI-b**或**XVI-c**化合物：



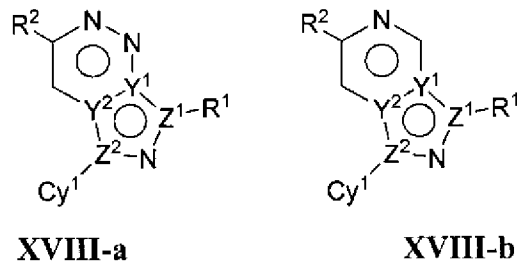
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L^1 、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Cy^1 、 R^X 、 R^1 、 R^2 及 R^3 中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XVI-b**或**XVI-c**化合物，其中 R^X 及 R^3 兩者均為H，由此分別形成式**XVII-a**或**XVII-b**化合物：



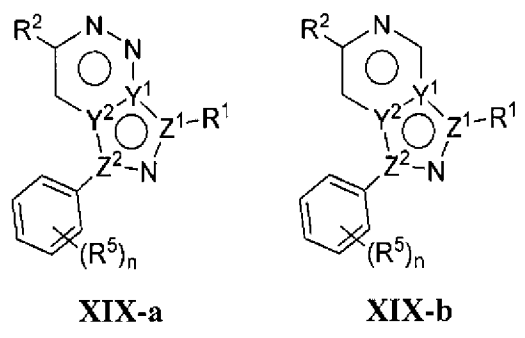
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Cy^1 、 R^1 、 R^2 及 R^3 中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XVII-a**或**XVII-b**化合物，其中 L^1 為共價鍵，由此分別形成式**XVIII-a**或**XVIII-b**化合物：



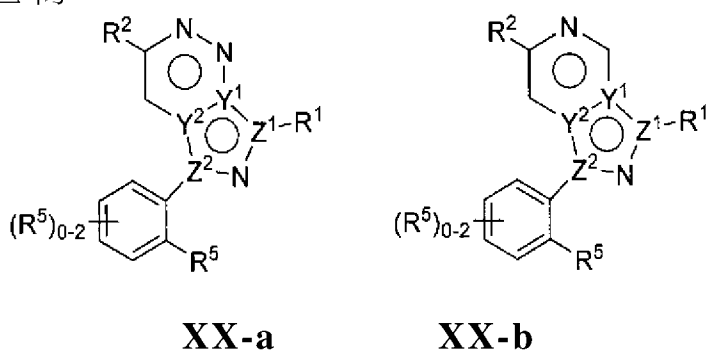
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Cy^1 、 R^1 及 R^2 中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XVIII-a**或**XVIII-b**化合物，其中 Cy^1 為苯基，由此分別形成式**XIX-a**或**XIX-b**化合物：



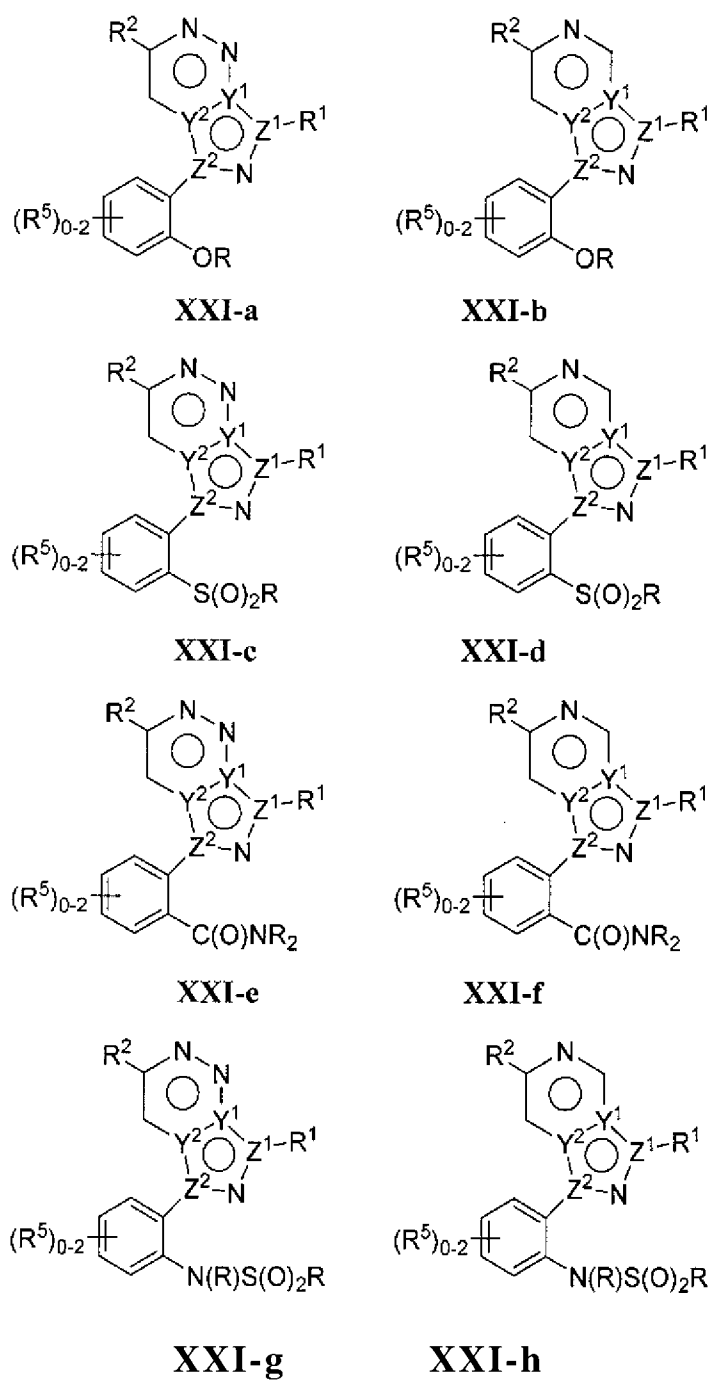
或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y¹、Y²、Z¹、Z²、R¹、R²及n中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XIX-a**或**XIX-b**化合物，其中n為1、2或3且R⁵之至少一個實例處於NH連接點之鄰位，由此分別形成式**XX-a**或**XX-b**化合物：



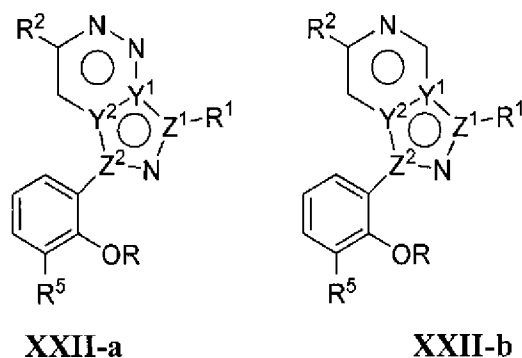
或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y¹、Y²、Z¹、Z²、R¹及R²中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XX-a**或**XX-b**化合物，其中鄰位R⁵基團為-OR、-S(O)₂R、-C(O)NR₂或-N(R)S(O)₂R，由此分別形成式**XXI-a**、**XXI-b**、**XXI-c**、**XXI-d**、**XXI-e**、**XXI-f**、**XXI-g**或**XXI-h**化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y¹、Y²、Z¹、Z²、R、R¹、R²及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XXI-a**或**XXI-b**化合物，其中第二R⁵基團處於NH連接點之間位，由此分別形成式**XXII-a**或**XXII-b**化合物：

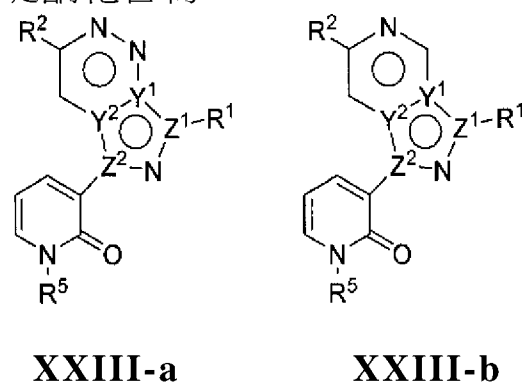


或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y¹、Y²、Z¹、Z²、R、R¹、R²及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XXII-a**或**XXII-b**化合物，其中R⁵為R^B。在一些實施例中，本發明提供一種式**XXII-a**或**XXII-b**化合物，其中R⁵為-CN、-C(O)NR₂或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環，該環經q個R^C實例取代。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XXII-a**或**XXII-b**化合物，其中-OR為甲氧基、氟甲氧基或二氟甲氧基。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XVIII-a**或**XVIII-b**化合物，其中Cy¹為吡啶基，n為2，且R⁵之一個實例為側氧基，由此分別形成式**XXIII-a**或**XXIII-b**吡啶酮化合物：

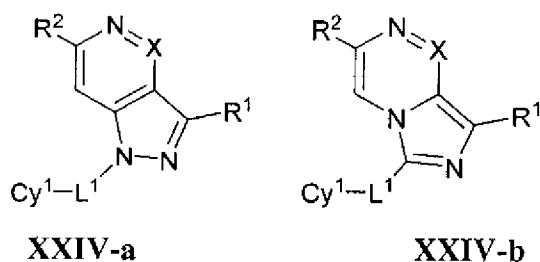


或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y¹、Y²、Z¹、Z²、R¹、R²及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供以下式中之化合物的化合物：**XVI-a**、

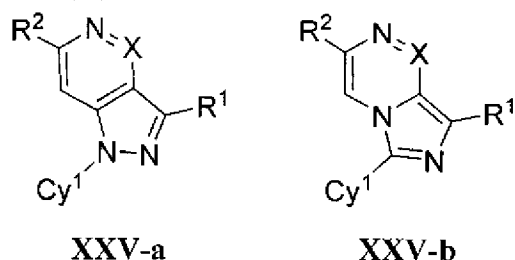
XVI-b、**XVI-c**、**XVII-a**、**XVII-b**、**XVIII-a**、**XVIII-b**、**XIX-a**、**XIX-b**、**XX-a**、**XX-b**、**XXI-a**、**XXI-b**、**XXI-c**、**XXI-d**、**XXI-e**、**XXI-f**、**XXI-g**、**XXI-h**、**XXII-a**、**XXII-b**、**XXIII-a**或**XXIII-b**，其中 Z^2 為N且 Y^1 、 Y^2 及 Z^1 為C。在一些實施例中，本發明提供以下式中之化合物的化合物：**XVI-a**、**XVI-b**、**XVI-c**、**XVII-a**、**XVII-b**、**XVIII-a**、**XVIII-b**、**XIX-a**、**XIX-b**、**XX-a**、**XX-b**、**XXI-a**、**XXI-b**、**XXI-c**、**XXI-d**、**XXI-e**、**XXI-f**、**XXI-g**、**XXI-h**、**XXII-a**、**XXII-b**、**XXIII-a**或**XXIII-b**，其中 Y^2 為N且 Y^1 、 Z^1 及 Z^2 為C。

在一些實施例中，本發明提供一種式I化合物，其中 Z^2 為N且 Y^1 、 Y^2 及 Z^1 為C；或其中 Y^2 為N且 Y^1 、 Z^1 及 Z^2 為C，由此分別形成式**XXIV-a**或**XXIV-b**化合物：



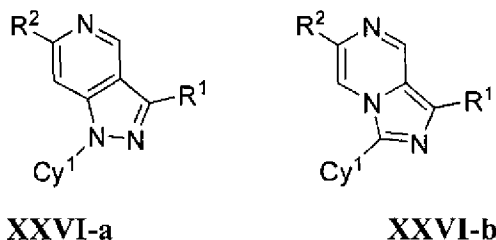
或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、 L^1 、 Cy^1 、 R^1 及 R^2 中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XXIV-a**或**XXIV-b**化合物，其中 L^1 為共價鍵，由此分別形成式**XXV-a**或**XXV-b**化合物：



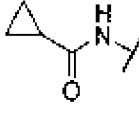
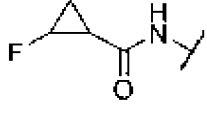
或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、 Cy^1 、 R^1 及 R^2 中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

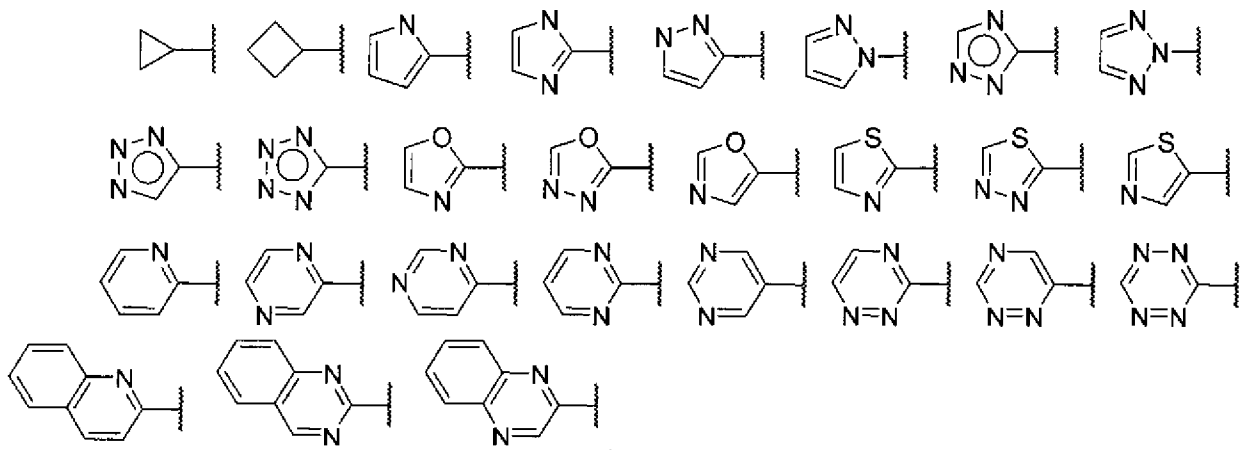
在一些實施例中，本發明提供一種式**XXV-a**或**XXV-b**化合物。其中X為C且R^X為H，由此分別形成式**XXVI-a**或**XXVI-b**化合物：



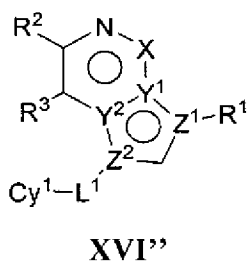
或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy¹、R¹及R²中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供以下式其中之一者的化合物：**XVI-a**、**XVI-b**、**XVI-c**、**XVII-a**、**XVII-b**、**XVIII-a**、**XVIII-b**、**XIX-a**、**XIX-b**、**XX-a**、**XX-b**、**XXI-a**、**XXI-b**、**XXI-c**、**XXI-d**、**XXI-e**、**XXI-f**、**XXI-g**、**XXI-h**、**XXII-a**、**XXII-b**、**XXIII-a**、**XXIII-b**、**XXIV-a**、**XXIV-b**、**XXV-a**、**XXV-b**、**XXVI-a**或**XXVI-b**，其中R²為-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)Cy²、-N(R)Cy²或Cy²。在一些實施例中，本發明提供以下式其中之一者的化合物：**XVI-a**、**XVI-b**、**XVI-c**、**XVII-a**、**XVII-b**、**XVIII-a**、**XVIII-b**、**XIX-a**、**XIX-b**、**XX-a**、**XX-b**、**XXI-a**、**XXI-b**、**XXI-c**、**XXI-d**、**XXI-e**、**XXI-f**、**XXI-g**、**XXI-h**、**XXII-a**、**XXII-b**、**XXIII-a**、**XXIII-b**、**XXIV-a**、**XXIV-b**、**XXV-a**、**XXV-b**、**XXVI-a**或**XXVI-b**，其中R²為-N(H)C(O)R、-N(H)C(O)Cy²、-N(H)Cy²或Cy²。在一些實施例中，本發明提供以下式其中之一者的化合物：**XVI-a**、**XVI-b**、**XVI-c**、**XVII-a**、**XVII-b**、**XVIII-a**、**XVIII-b**、**XIX-a**、**XIX-b**、**XX-a**、**XX-b**、**XXI-a**、**XXI-b**、**XXI-c**、**XXI-d**、**XXI-e**、**XXI-f**、**XXI-g**、**XXI-h**、**XXII-a**、**XXII-b**、**XXIII-a**、**XXIII-b**、**XXIV-a**、**XXIV-b**、**XXV-a**、**XXV-b**、**XXVI-a**或**XXVI-b**，其中R²為-

N(H)C(O)R、-N(H)C(O)Cy²或-N(H)Cy²。在一些實施例中，本發明提供以下式中之一者的化合物：**XVI-a**、**XVI-b**、**XVI-c**、**XVII-a**、**XVII-b**、**XVIII-a**、**XVIII-b**、**XIX-a**、**XIX-b**、**XX-a**、**XX-b**、**XXI-a**、**XXI-b**、**XXI-c**、**XXI-d**、**XXI-e**、**XXI-f**、**XXI-g**、**XXI-h**、**XXII-a**、**XXII-b**、**XXIII-a**、**XXIII-b**、**XXIV-a**、**XXIV-b**、**XXV-a**、**XXV-b**、**XXVI-a**或**XXVI-b**，其中R²為-N(H)C(O)R。在一些實施例中，本發明提供以下式中之一者的化合物：**XVI-a**、**XVI-b**、**XVI-c**、**XVII-a**、**XVII-b**、**XVIII-a**、**XVIII-b**、**XIX-a**、**XIX-b**、**XX-a**、**XX-b**、**XXI-a**、**XXI-b**、**XXI-c**、**XXI-d**、**XXI-e**、**XXI-f**、**XXI-g**、**XXI-h**、**XXII-a**、**XXII-b**、**XXIII-a**、**XXIII-b**、**XXIV-a**、**XXIV-b**、**XXV-a**、**XXV-b**、**XXVI-a**或**XXVI-b**，其中R²為或。在一些實施例中，本發明提供以下式中之一者的化合物：**XVI-a**、**XVI-b**、**XVI-c**、**XVII-a**、**XVII-b**、**XVIII-a**、**XVIII-b**、**XIX-a**、**XIX-b**、**XX-a**、**XX-b**、**XXI-a**、**XXI-b**、**XXI-c**、**XXI-d**、**XXI-e**、**XXI-f**、**XXI-g**、**XXI-h**、**XXII-a**、**XXII-b**、**XXIII-a**、**XXIII-b**、**XXIV-a**、**XXIV-b**、**XXV-a**、**XXV-b**、**XXVI-a**或**XXVI-b**，其中R²為-N(H)Cy²，其中Cy²係選自以下，其中之每一者均經p個R⁶實例取代：

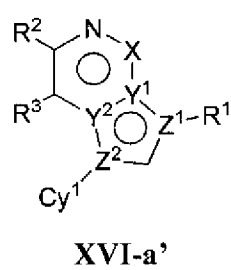


在一些實施例中，本發明提供一種式**XVI'**化合物，其中Q為CH，由此形成式**XVI''**化合物：



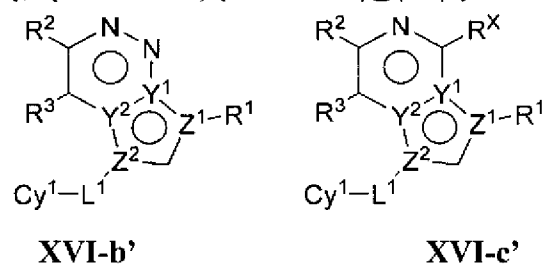
或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y¹、Y²、Z¹、Z²、Cy¹、R¹、R²及R³中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XVI''**化合物，其中L¹為共價鍵，由此形成式**XVI-a'**化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y¹、Y²、Z¹、Z²、Cy¹、R¹、R²及R³中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

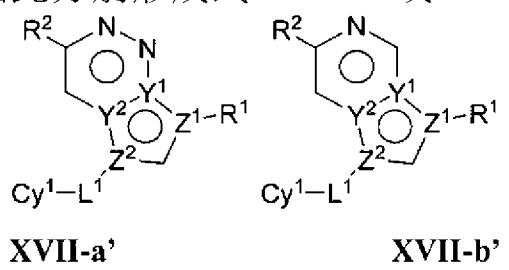
在一些實施例中，本發明提供一種式**XVI''**化合物，其中X為N或C(R^x)，由此分別形成式**XVI-b'**或**XVI-c'**化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中L¹、Y¹、Y²、Z¹、Z²、Cy¹、R^x、R¹、R²及R³中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文

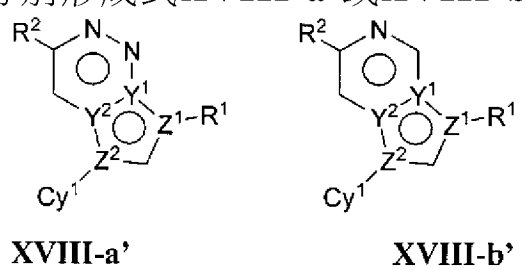
實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XVI-b'**或**XVI-c'**化合物，其中R^x及R³兩者均為H，由此分別形成式**XVII-a'**或**XVII-b'**化合物：



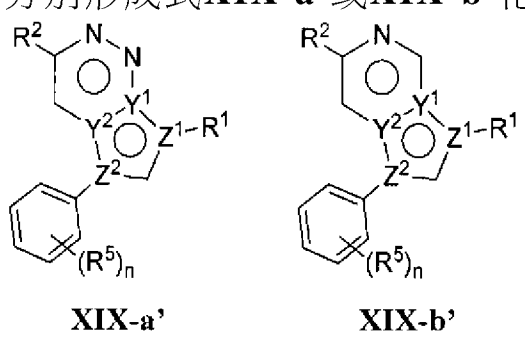
或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y¹、Y²、Z¹、Z²、Cy¹、R¹、R²及R³中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XVII-a'**或**XVII-b'**化合物，其中L¹為共價鍵，由此分別形成式**XVIII-a'**或**XVIII-b'**化合物：



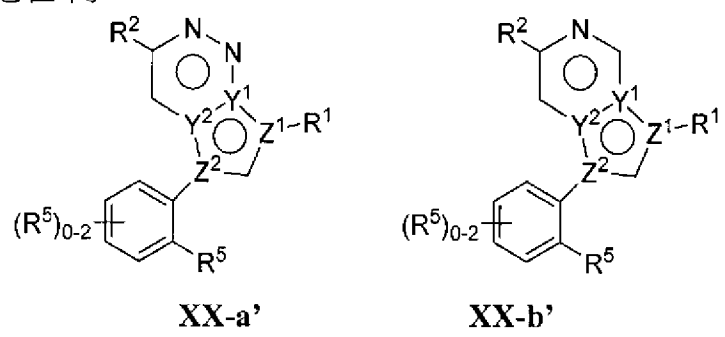
或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y¹、Y²、Z¹、Z²、Cy¹、R¹及R²中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XVIII-a'**或**XVIII-b'**化合物，其中Cy¹為苯基，由此分別形成式**XIX-a'**或**XIX-b'**化合物：



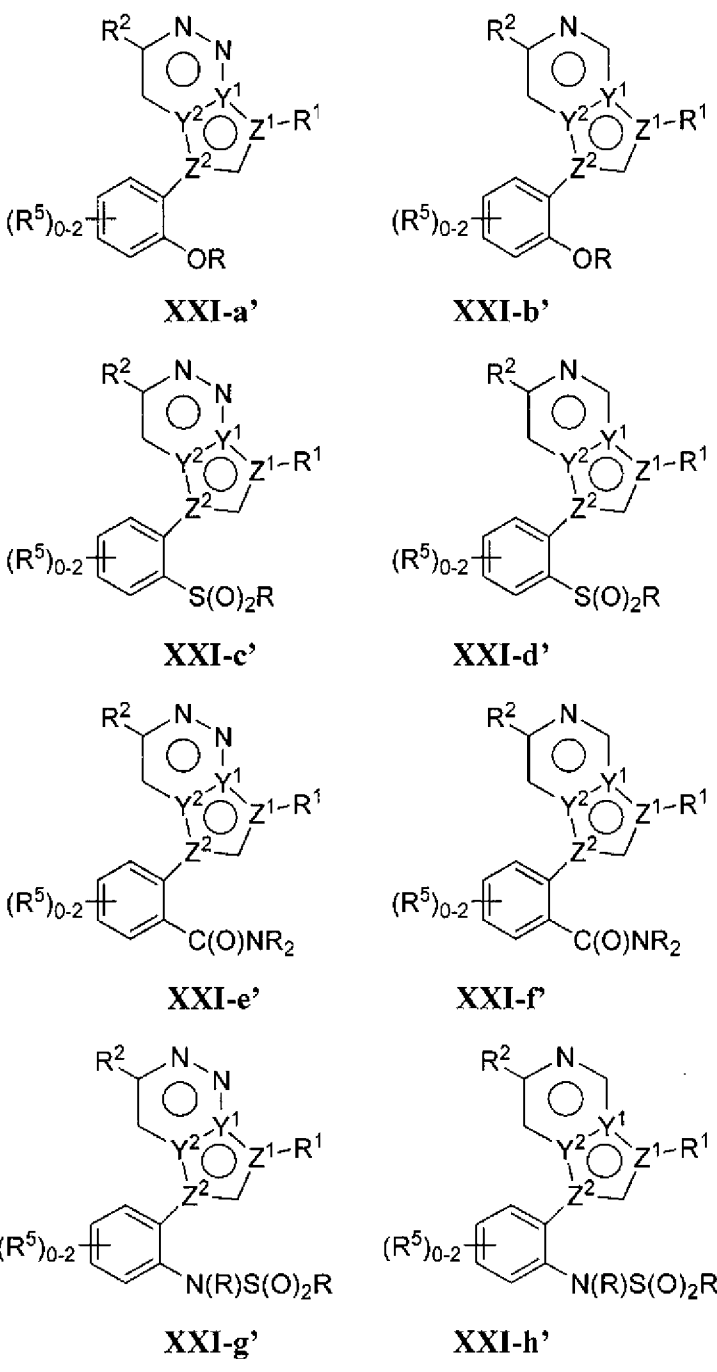
或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y¹、Y²、Z¹、Z²、R¹、R²及n中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XIX-a'**或**XIX-b'**化合物，其中n為1、2或3且R⁵之至少一個實例處於NH連接點之鄰位，由此分別形成式**XX-a'**或**XX-b'**化合物：



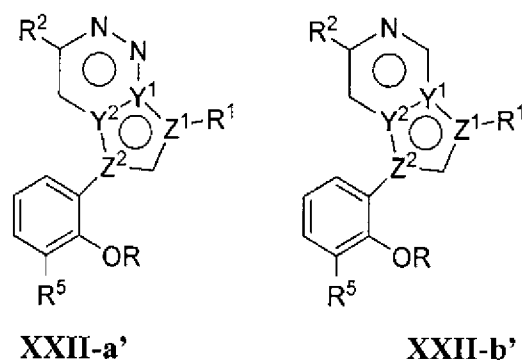
或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y¹、Y²、Z¹、Z²、R¹及R²中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XX-a'**或**XX-b'**化合物，其中鄰位R⁵基團為-OR、-S(O)₂R、-C(O)NR₂或-N(R)S(O)₂R，由此分別形成式**XXI-a'**、**XXI-b'**、**XXI-c'**、**XXI-d'**、**XXI-e'**、**XXI-f'**、**XXI-g'**或**XXI-h'**化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y¹、Y²、Z¹、Z²、R、R¹、R²及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XXI-a'**或**XXI-b'**化合物，其中第二R⁵基團處於NH連接點之間位，由此分別形成式**XXII-a'**或**XXII-b'**化合物：

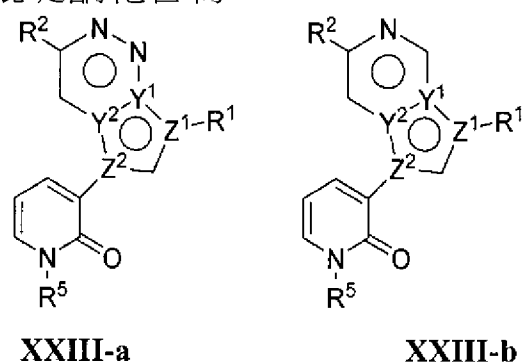


或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y¹、Y²、Z¹、Z²、R、R¹、R²及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XXII-a'**或**XXII-b'**化合物，其中R⁵為R^B。在一些實施例中，本發明提供一種式**XXII-a'**或**XXII-b'**化合物，其中R⁵為-CN、-C(O)NR₂或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環，該環經q個R^C實例取代。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XXII-a'**或**XXII-b'**化合物，其中-OR為甲氧基、氟甲氧基或二氟甲氧基。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XVIII-a'**或**XVIII-b'**化合物，其中Cy¹為吡啶基，n為2，且R⁵之一個實例為側氧基，由此分別形成式**XXIII-a'**或**XXIII-b'**吡啶酮化合物：

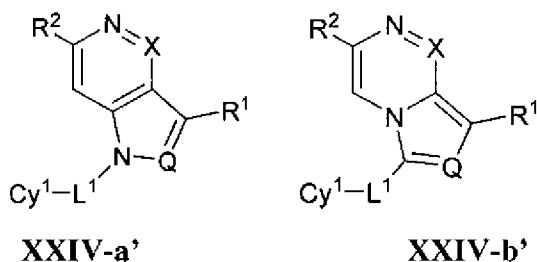


或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y¹、Y²、Z¹、Z²、R¹、R²及R⁵中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供以下式中之一者的化合物：**XVI-a'**、

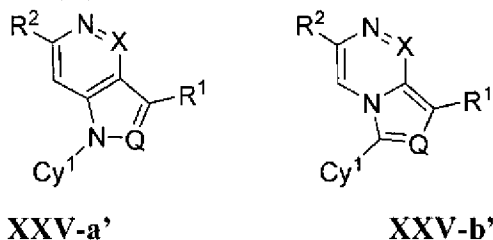
XVI-b'、**XVI-c'**、**XVII-a'**、**XVII-b'**、**XVIII-a'**、**XVIII-b'**、**XIX-a'**、**XIX-b'**、**XX-a'**、**XX-b'**、**XXI-a'**、**XXI-b'**、**XXI-c'**、**XXI-d'**、**XXI-e'**、**XXI-f'**、**XXI-g'**、**XXI-h'**、**XXII-a'**、**XXII-b'**、**XXIII-a'**或**XXIII-b'**，其中 Z^2 為N，且 Y^1 、 Y^2 及 Z^1 為C。在一些實施例中，本發明提供以下式中之一者的化合物：**XVI-a'**、**XVI-b'**、**XVI-c'**、**XVII-a'**、**XVII-b'**、**XVIII-a'**、**XVIII-b'**、**XIX-a'**、**XIX-b'**、**XX-a'**、**XX-b'**、**XXI-a'**、**XXI-b'**、**XXI-c'**、**XXI-d'**、**XXI-e'**、**XXI-f'**、**XXI-g'**、**XXI-h'**、**XXII-a'**、**XXII-b'**、**XXIII-a'**或**XXIII-b'**，其中 Y^2 為N，且 Y^1 、 Z^1 及 Z^2 為C。

在一些實施例中，本發明提供一種式**I'**化合物，其中 Z^2 為N且 Y^1 、 Y^2 及 Z^1 為C；或其中 Y^2 為N且 Y^1 、 Z^1 及 Z^2 為C，由此分別形成式**XXIV-a'**或**XXIV-b'**化合物：



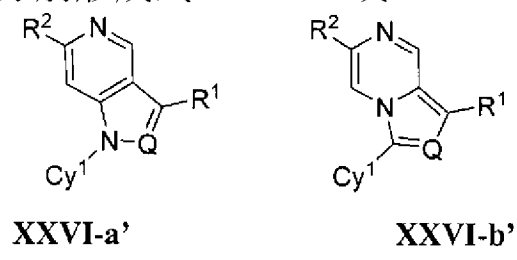
或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q、X、 L^1 、 Cy^1 、 R^1 及 R^2 中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XXIV-a'**或**XXIV-b'**化合物，其中 L^1 為共價鍵，由此分別形成式**XXV-a'**或**XXV-b'**化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q、X、 Cy^1 、 R^1 及 R^2 中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

在一些實施例中，本發明提供一種式**XXV-a'**或**XXV-b'**化合物，其中X為C且R^X為H，由此分別形成式**XXVI-a'**或**XXVI-b'**化合物：

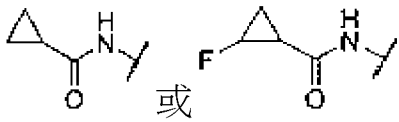


或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q、Cy¹、R¹及R²中之每一者均如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

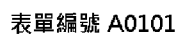
在一些實施例中，本發明提供以下式中之一者的化合物：**XVI-a**、**XVI-b**、**XVI-c**、**XVII-a**、**XVII-b**、**XVIII-a**、**XVIII-b**、**XIX-a**、**XIX-b**、**XX-a**、**XX-b**、**XXI-a**、**XXI-b**、**XXI-c**、**XXI-d**、**XXI-e**、**XXI-f**、**XXI-g**、**XXI-h**、**XXII-a**、**XXII-b**、**XXIII-a**、**XXIII-b**、**XXIV-a**、**XXIV-b**、**XXV-a**、**XXV-b**、**XXVI-a**、**XXVI-b**、**XVI'**、**XVI''**、**XVI-a'**、**XVI-b'**、**XVI-c'**、**XVII-a'**、**XVII-b'**、**XVIII-a'**、**XVIII-b'**、**XIX-a'**、**XIX-b'**、**XX-a'**、**XX-b'**、**XXI-a'**、**XXI-b'**、**XXI-c'**、**XXI-d'**、**XXI-e'**、**XXI-f'**、**XXI-g'**、**XXI-h'**、**XXII-a'**、**XXII-b'**、**XXIII-a'**、**XXIII-b'**、**XXIV-a'**、**XXIV-b'**、**XXV-a'**、**XXV-b'**、**XXVI-a'**或**XXVI-b'**，其中R²為-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)Cy²、-N(R)Cy²或Cy²。在一些實施例中，本發明提供以下式中之一者的化合物：**XVI-a**、**XVI-b**、**XVI-c**、**XVII-a**、**XVII-b**、**XVIII-a**、**XVIII-b**、**XIX-a**、**XIX-b**、**XX-a**、**XX-b**、**XXI-a**、**XXI-b**、**XXI-c**、**XXI-d**、**XXI-e**、**XXI-f**、**XXI-g**、**XXI-h**、**XXII-a**、**XXII-b**、**XXIII-a**、**XXIII-b**、**XXIV-a**、**XXIV-b**、**XXV-a**、**XXV-b**、**XXVI-a**、**XXVI-b**、**XVI'**、**XVI''**、**XVI-a'**、**XVI-b'**、**XVI-c'**、**XVII-a'**、**XVII-b'**、**XVIII-a'**、**XVIII-b'**、**XIX-a'**、**XIX-**

b'、XX-a'、XX-b'、XXI-a'、XXI-b'、XXI-c'、XXI-d'、XXI-e'、XXI-f'、XXI-g'、XXI-h'、XXII-a'、XXII-b'、XXIII-a'、XXIII-b'、XXIV-a'、XXIV-b'、XXV-a'、XXV-b'、XXVI-a'或XXVI-b'，其中 R^2 為-N(H)C(O)R、-N(H)C(O)Cy²、-N(H)Cy²或Cy²。在一些實施例中，本發明提供以下式中之一者的化合物：**XVI-a、XVI-b、XVI-c、XVII-a、XVII-b、XVIII-a、XVIII-b、XIX-a、XIX-b、XX-a、XX-b、XXI-a、XXI-b、XXI-c、XXI-d、XXI-e、XXI-f、XXI-g、XXI-h、XXII-a、XXII-b、XXIII-a、XXIII-b、XXIV-a、XXIV-b、XXV-a、XXV-b、XXVI-a、XXVI-b、XVI'、XVI''、XVI-a'、XVI-b'、XVI-c'、XVII-a'、XVII-b'、XVIII-a'、XVIII-b'、XIX-a'、XIX-b'、XX-a'、XX-b'、XXI-a'、XXI-b'、XXI-c'、XXI-d'、XXI-e'、XXI-f'、XXI-g'、XXI-h'、XXII-a'、XXII-b'、XXIII-a'、XXIII-b'、XXIV-a'、XXIV-b'、XXV-a'、XXV-b'、XXVI-a'或XXVI-b'**，其中 R^2 為-N(H)C(O)R、-N(H)C(O)Cy²或-N(H)Cy²。在一些實施例中，本發明提供以下式中之一者的化合物：**XVI-a、XVI-b、XVI-c、XVII-a、XVII-b、XVIII-a、XVIII-b、XIX-a、XIX-b、XX-a、XX-b、XXI-a、XXI-b、XXI-c、XXI-d、XXI-e、XXI-f、XXI-g、XXI-h、XXII-a、XXII-b、XXIII-a、XXIII-b、XXIV-a、XXIV-b、XXV-a、XXV-b、XXVI-a、XXVI-b、XVI'、XVI''、XVI-a'、XVI-b'、XVI-c'、XVII-a'、XVII-b'、XVIII-a'、XVIII-b'、XIX-a'、XIX-b'、XX-a'、XX-b'、XXI-a'、XXI-b'、XXI-c'、XXI-d'、XXI-e'、XXI-f'、XXI-g'、XXI-h'、XXII-a'、XXII-b'、XXIII-a'、XXIII-b'、XXIV-a'、XXIV-b'、XXV-a'、XXV-b'、XXVI-a'或XXVI-b'**，其中 R^2 為-N(H)C(O)R。在一些實施例

中，本發明提供以下式中之一者的化合物：**XVI-a**、**XVI-b**、**XVI-c**、**XVII-a**、**XVII-b**、**XVIII-a**、**XVIII-b**、**XIX-a**、**XIX-b**、**XX-a**、**XX-b**、**XXI-a**、**XXI-b**、**XXI-c**、**XXI-d**、**XXI-e**、**XXI-f**、**XXI-g**、**XXI-h**、**XXII-a**、**XXII-b**、**XXIII-a**、**XXIII-b**、**XXIV-a**、**XXIV-b**、**XXV-a**、**XXV-b**、**XXVI-a**、**XXVI-b**、**XVI'**、**XVI''**、**XVI-a'**、**XVI-b'**、**XVI-c'**、**XVII-a'**、**XVII-b'**、**XVIII-a'**、**XVIII-b'**、**XIX-a'**、**XIX-b'**、**XX-a'**、**XX-b'**、**XXI-a'**、**XXI-b'**、**XXI-c'**、**XXI-d'**、**XXI-e'**、**XXI-f'**、**XXI-g'**、**XXI-h'**、**XXII-a'**、**XXII-b'**、**XXIII-a'**、**XXIII-b'**、**XXIV-a'**、**XXIV-b'**、**XXV-a'**、**XXV-b'**、**XXVI-a'**或**XXVI-b'**，其中R²為



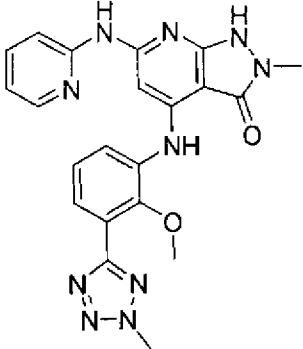
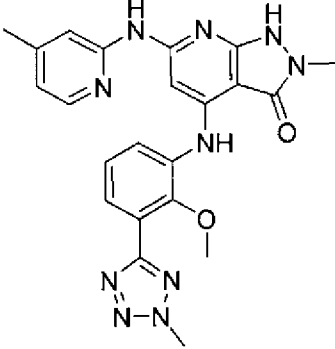
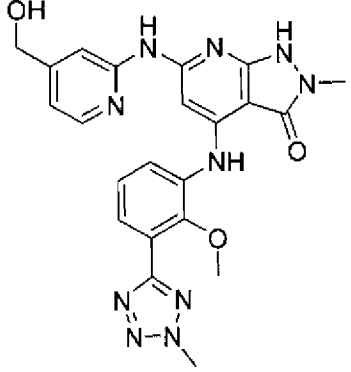
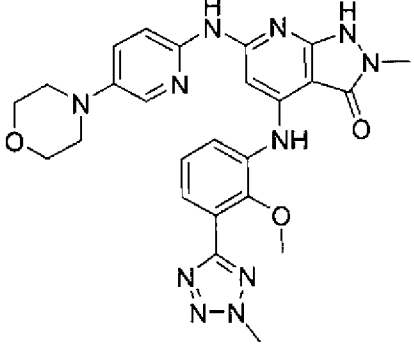
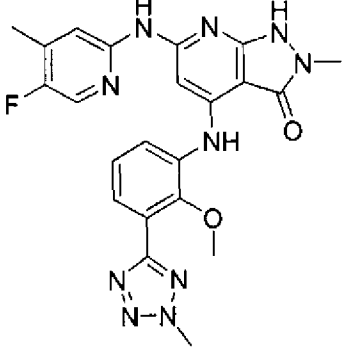
。在一些實施例中，本發明提供以下式中之一者的化合物：**XVI-a**、**XVI-b**、**XVI-c**、**XVII-a**、**XVII-b**、**XVIII-a**、**XVIII-b**、**XIX-a**、**XIX-b**、**XX-a**、**XX-b**、**XXI-a**、**XXI-b**、**XXI-c**、**XXI-d**、**XXI-e**、**XXI-f**、**XXI-g**、**XXI-h**、**XXII-a**、**XXII-b**、**XXIII-a**、**XXIII-b**、**XXIV-a**、**XXIV-b**、**XXV-a**、**XXV-b**、**XXVI-a**、**XXVI-b**、**XVI'**、**XVI''**、**XVI-a'**、**XVI-b'**、**XVI-c'**、**XVII-a'**、**XVII-b'**、**XVIII-a'**、**XVIII-b'**、**XIX-a'**、**XIX-b'**、**XX-a'**、**XX-b'**、**XXI-a'**、**XXI-b'**、**XXI-c'**、**XXI-d'**、**XXI-e'**、**XXI-f'**、**XXI-g'**、**XXI-h'**、**XXII-a'**、**XXII-b'**、**XXIII-a'**、**XXIII-b'**、**XXIV-a'**、**XXIV-b'**、**XXV-a'**、**XXV-b'**、**XXVI-a'**或**XXVI-b'**，其中R²為-N(H)Cy²，其中Cy²係選自以下，其中之每一者均經p個R⁶實例取代：

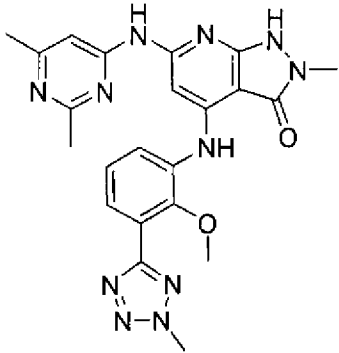
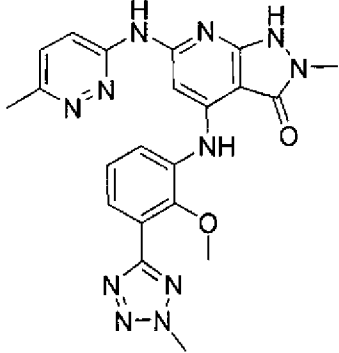
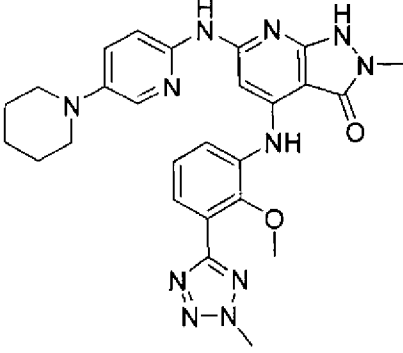
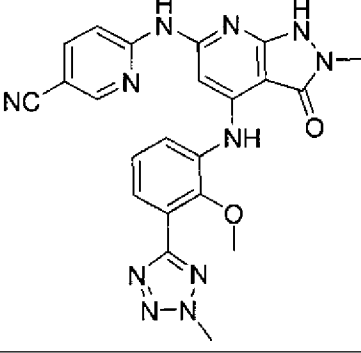
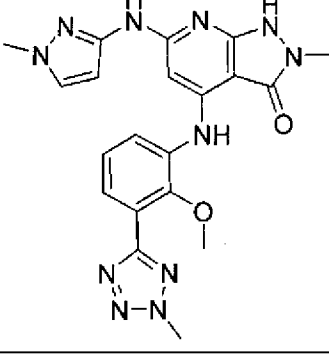


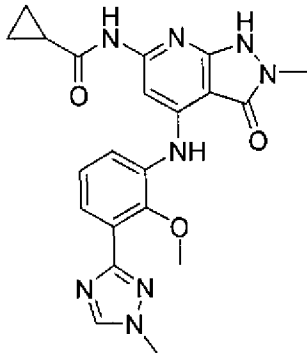
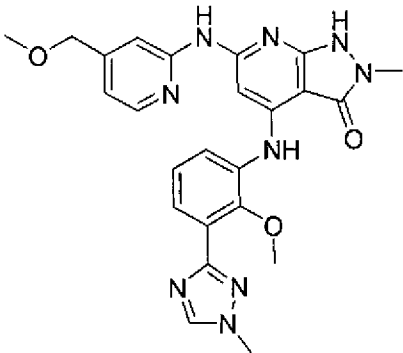
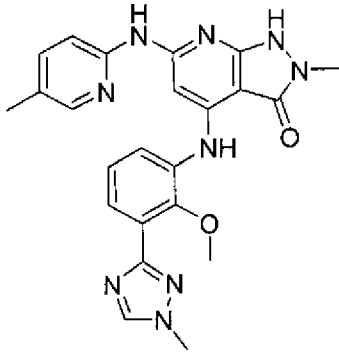
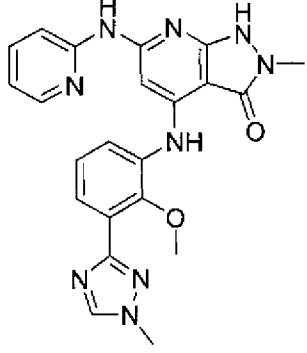
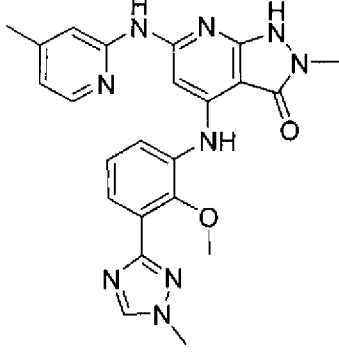
1112019214-0

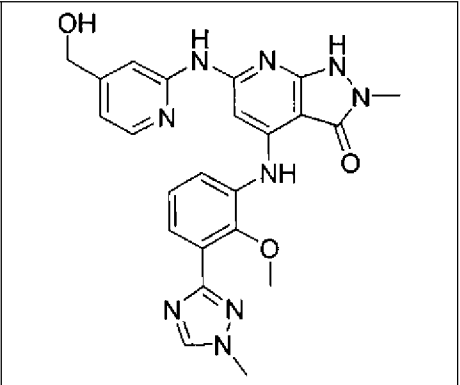
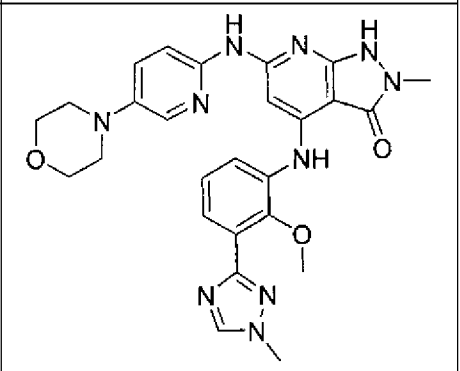
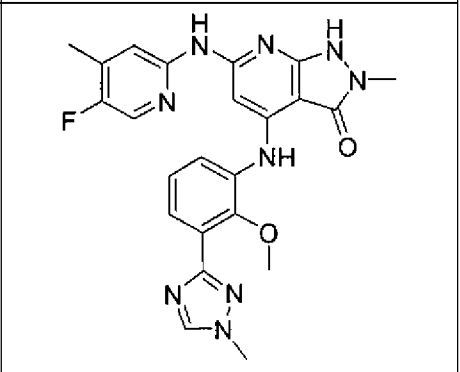
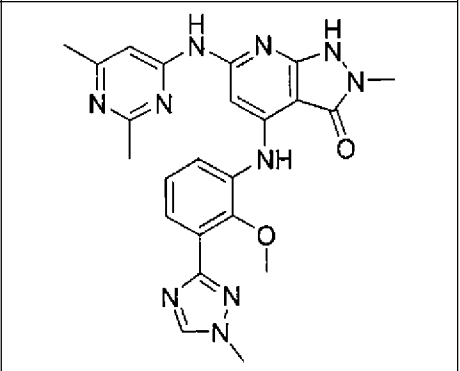
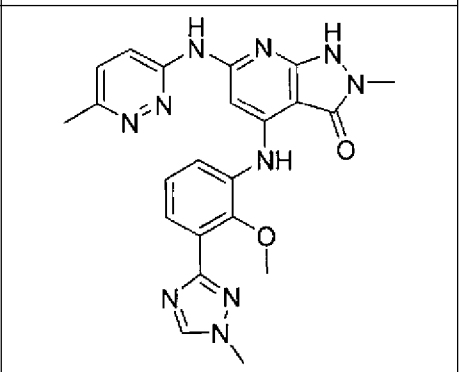
第 75 頁(發明說明書)

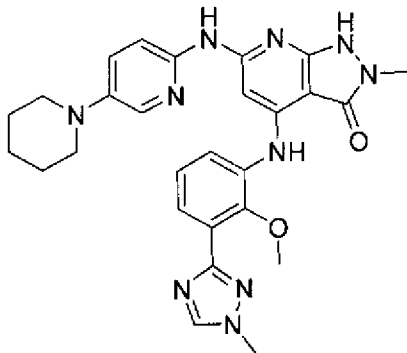
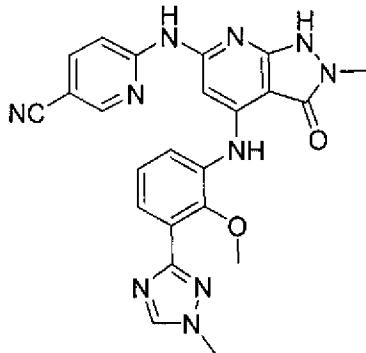
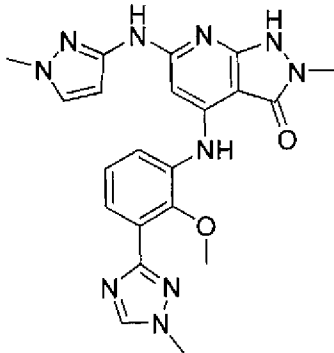
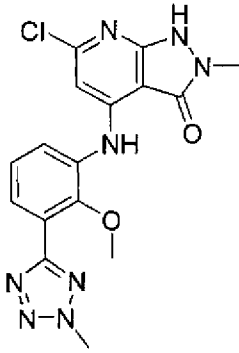
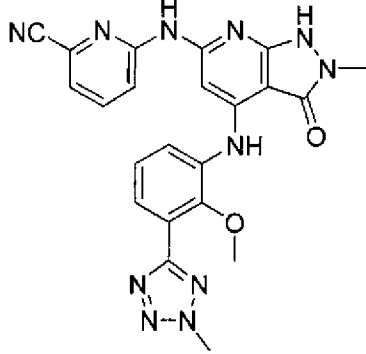
C246776A.docx

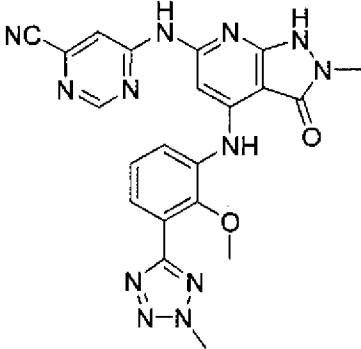
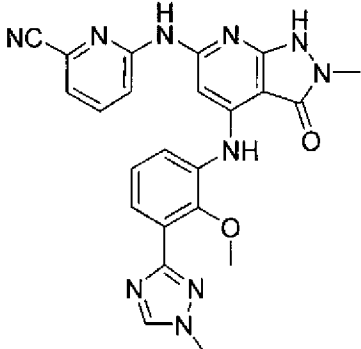
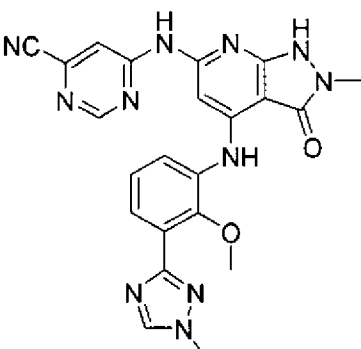
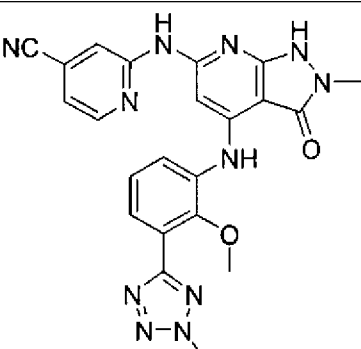
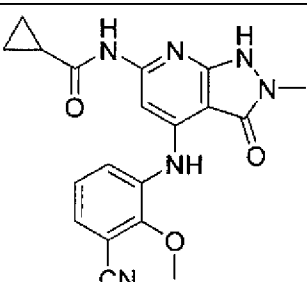
I-4	
I-5	
I-6	
I-7	
I-8	

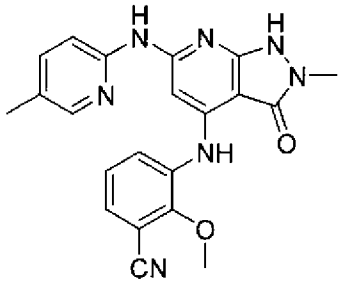
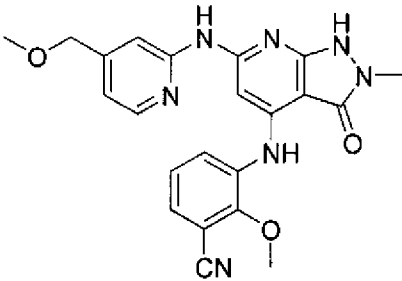
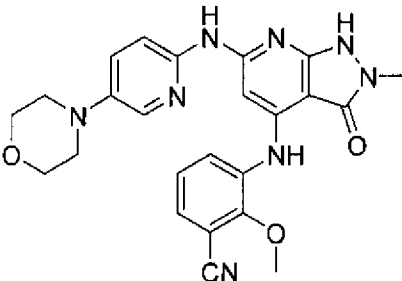
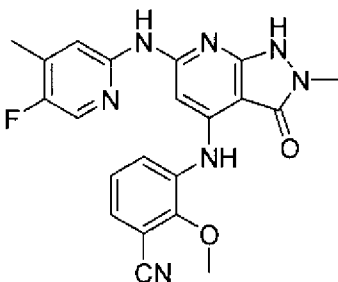
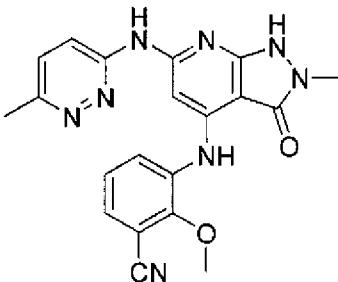
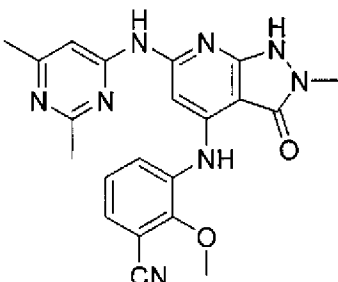
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	

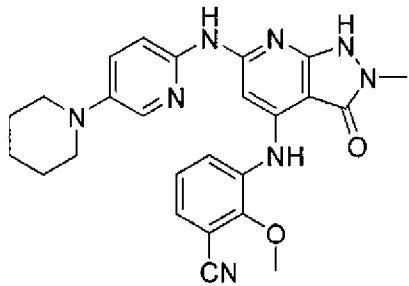
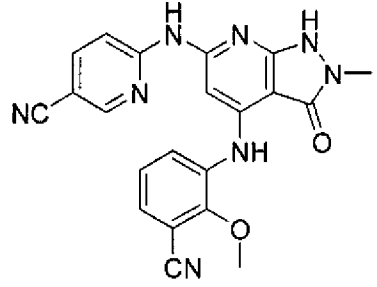
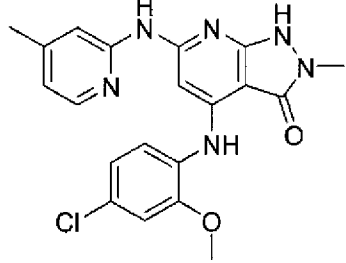
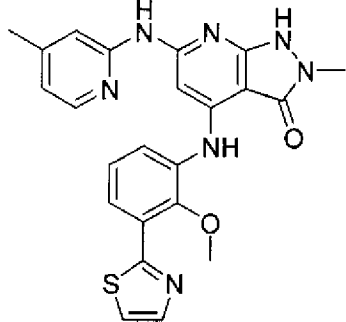
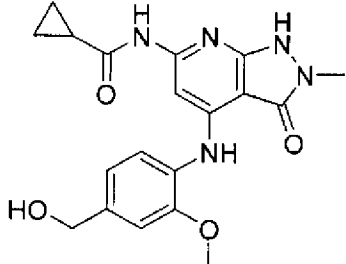
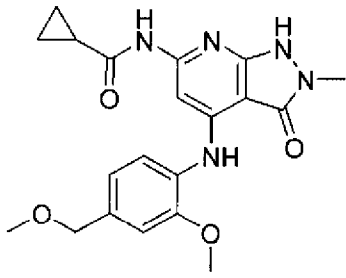
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	

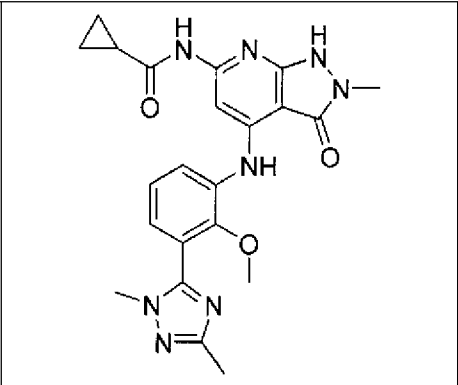
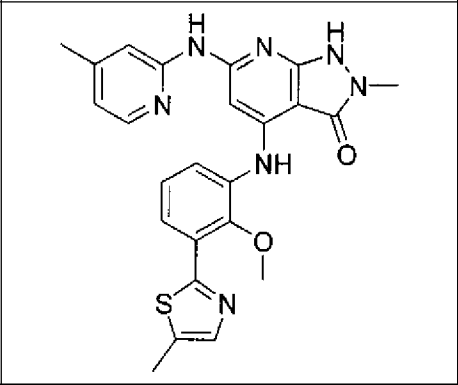
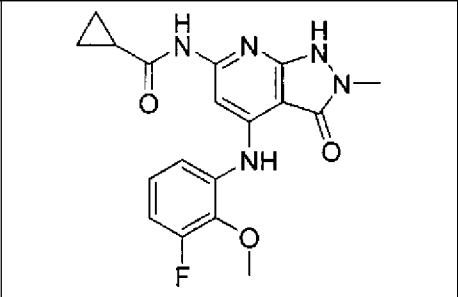
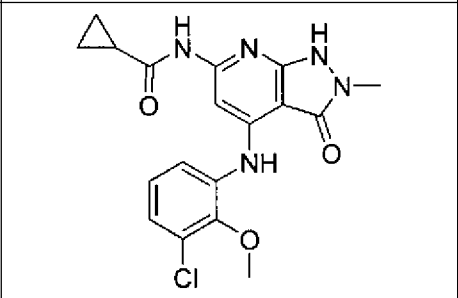
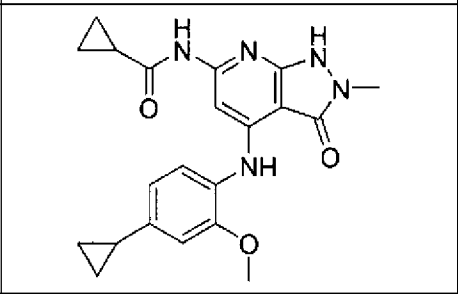
I-19	 Chemical structure of compound I-19: A 1-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrimidin-5(1H)-one core substituted at the 6-position with an amino group linked to a 4-(hydroxymethyl)phenyl ring, and at the 2-position with an amino group linked to a 3-methoxyphenyl ring which is further substituted with a 1-methyl-1H-imidazol-2-yl group.
I-20	 Chemical structure of compound I-20: A 1-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrimidin-5(1H)-one core substituted at the 6-position with an amino group linked to a 4-(4-morpholinyl)phenyl ring, and at the 2-position with an amino group linked to a 3-methoxyphenyl ring which is further substituted with a 1-methyl-1H-imidazol-2-yl group.
I-21	 Chemical structure of compound I-21: A 1-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrimidin-5(1H)-one core substituted at the 6-position with an amino group linked to a 3-fluoro-4-methylphenyl ring, and at the 2-position with an amino group linked to a 3-methoxyphenyl ring which is further substituted with a 1-methyl-1H-imidazol-2-yl group.
I-22	 Chemical structure of compound I-22: A 1-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrimidin-5(1H)-one core substituted at the 6-position with an amino group linked to a 2,6-dimethylpyrimidin-4-yl ring, and at the 2-position with an amino group linked to a 3-methoxyphenyl ring which is further substituted with a 1-methyl-1H-imidazol-2-yl group.
I-23	 Chemical structure of compound I-23: A 1-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrimidin-5(1H)-one core substituted at the 6-position with an amino group linked to a 2-methyl-1H-imidazol-4-yl ring, and at the 2-position with an amino group linked to a 3-methoxyphenyl ring which is further substituted with a 1-methyl-1H-imidazol-2-yl group.

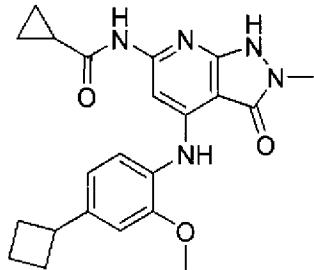
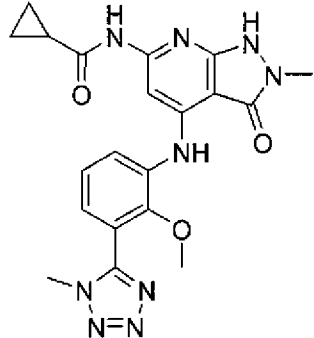
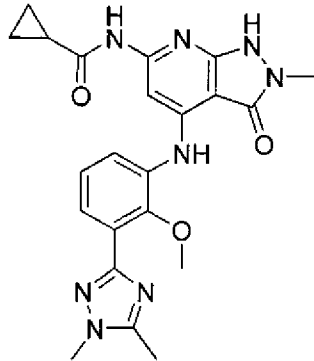
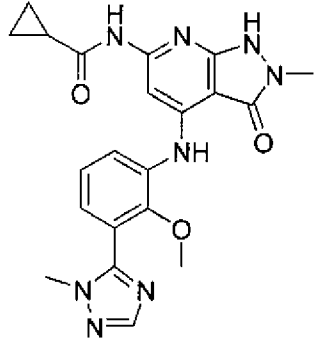
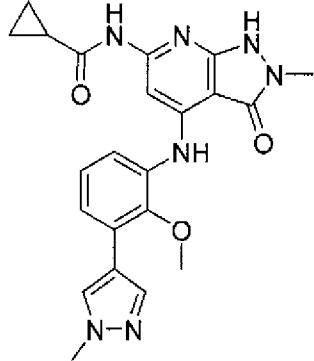
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	

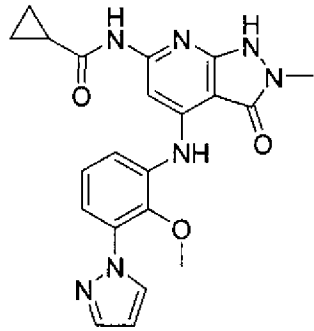
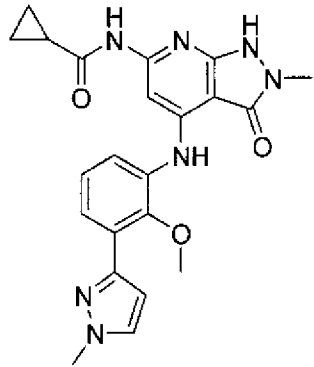
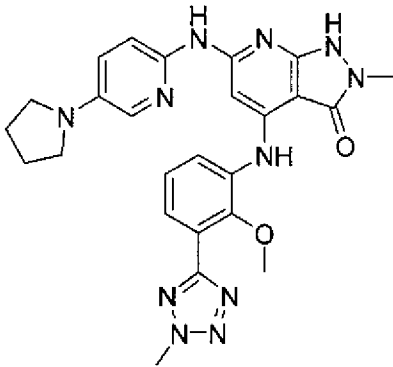
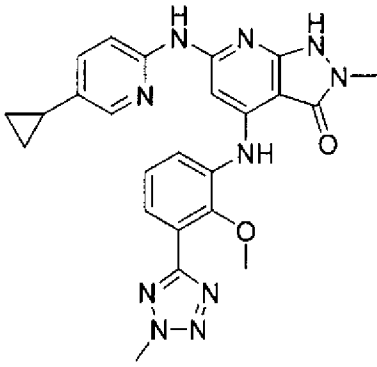
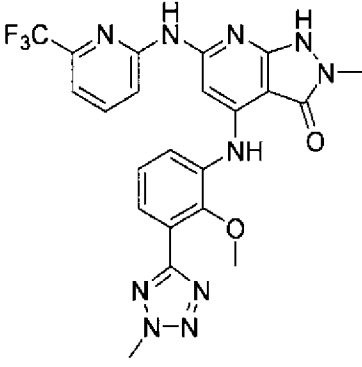
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	

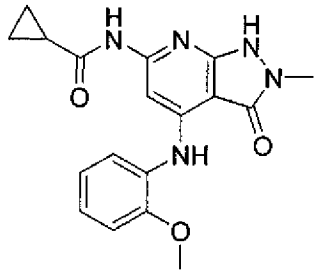
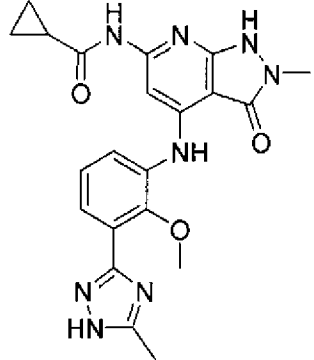
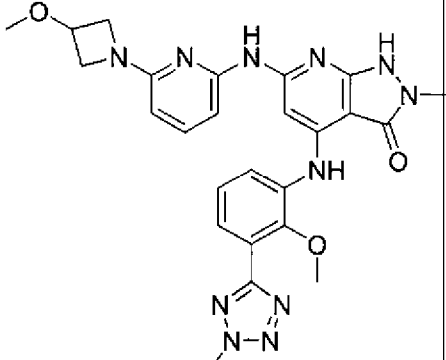
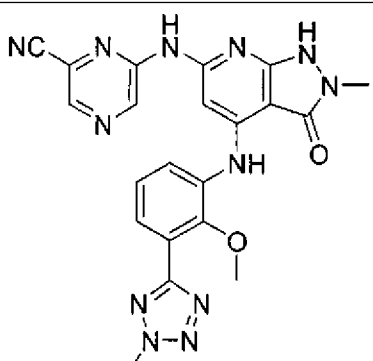
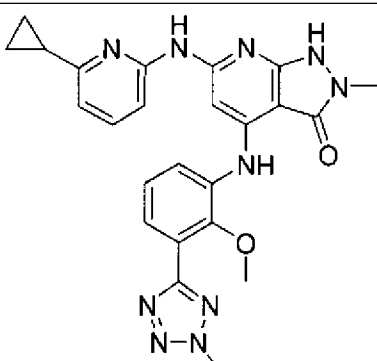
I-34	
I-35	
I-36	
I-37	
I-38	
I-39	

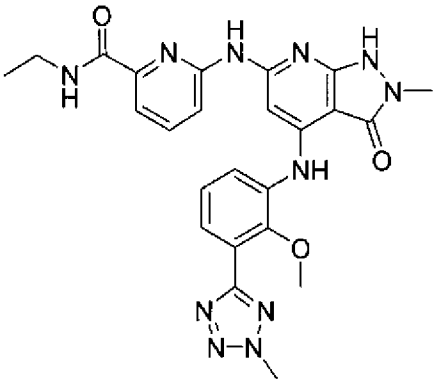
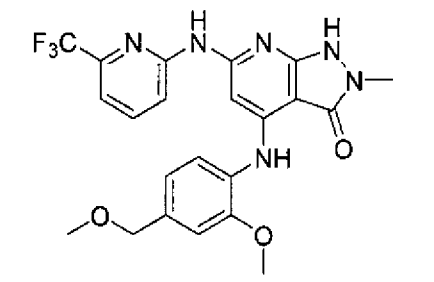
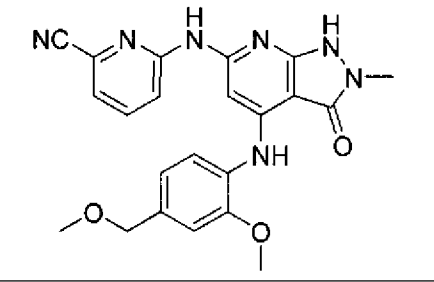
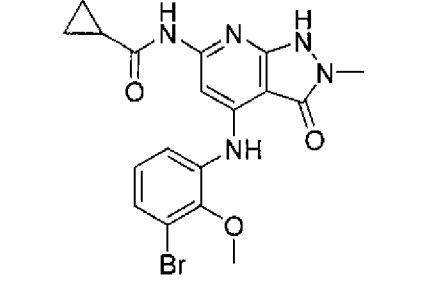
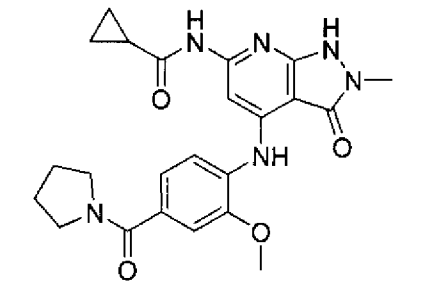
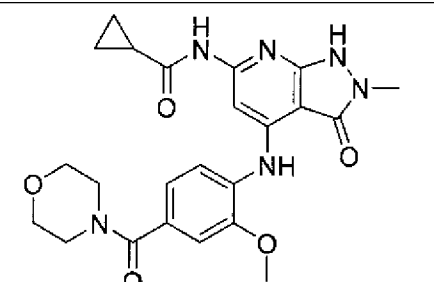
I-40	
I-41	
I-42	
I-43	
I-44	
I-45	

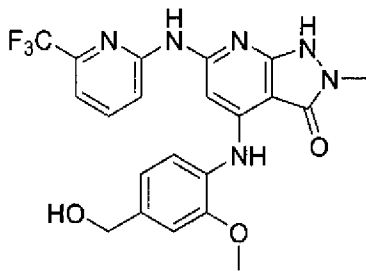
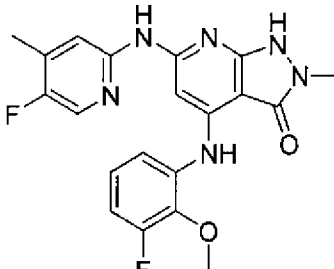
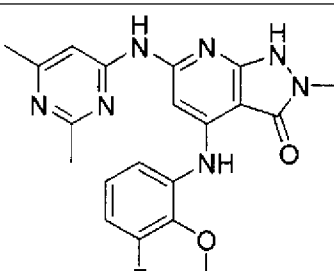
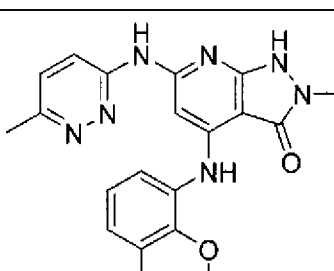
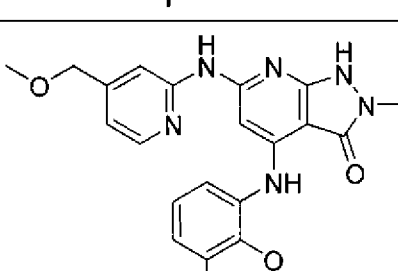
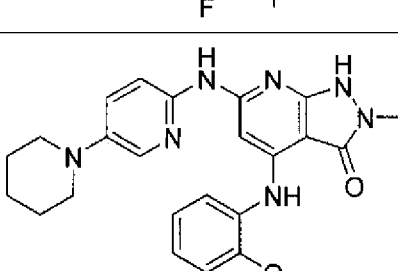
I-46	 Chemical structure of compound I-46: A pyrimidine ring substituted with a cyclopropylcarbamoyl group at position 2, a methylhydantoinyl group at position 4, and a 4-methoxyphenylhydrazinyl group at position 6. The pyrimidine ring is also substituted with a methyl group at position 5.
I-47	 Chemical structure of compound I-47: A pyrimidine ring substituted with a cyclopropylcarbamoyl group at position 2, a methylhydantoinyl group at position 4, and a 4-methoxyphenylhydrazinyl group at position 6. The pyrimidine ring is also substituted with a methyl group at position 5. The phenyl ring of the hydrazinyl group is substituted with a 4-methylthiazol-2-yl group at position 4.
I-48	 Chemical structure of compound I-48: A pyrimidine ring substituted with a cyclopropylcarbamoyl group at position 2, a methylhydantoinyl group at position 4, and a 4-methoxyphenylhydrazinyl group at position 6. The pyrimidine ring is also substituted with a methyl group at position 5. The phenyl ring of the hydrazinyl group is substituted with a fluorine atom at position 3.
I-49	 Chemical structure of compound I-49: A pyrimidine ring substituted with a cyclopropylcarbamoyl group at position 2, a methylhydantoinyl group at position 4, and a 4-methoxyphenylhydrazinyl group at position 6. The pyrimidine ring is also substituted with a methyl group at position 5. The phenyl ring of the hydrazinyl group is substituted with a chlorine atom at position 3.
I-50	 Chemical structure of compound I-50: A pyrimidine ring substituted with a cyclopropylcarbamoyl group at position 2, a methylhydantoinyl group at position 4, and a 4-methoxyphenylhydrazinyl group at position 6. The pyrimidine ring is also substituted with a methyl group at position 5. The phenyl ring of the hydrazinyl group is substituted with a cyclopropyl group at position 4.

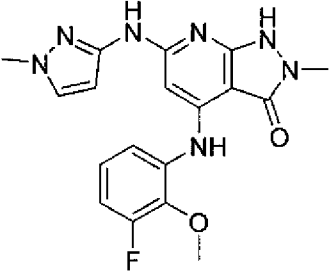
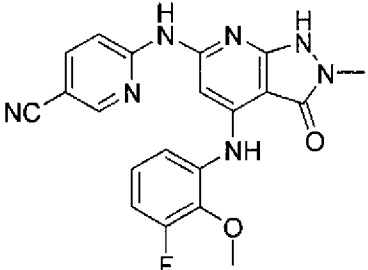
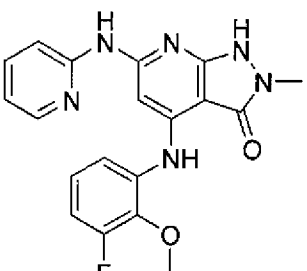
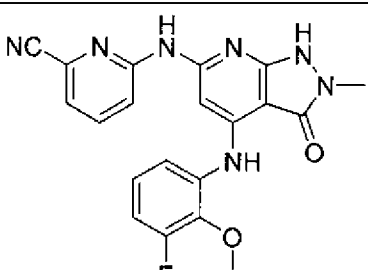
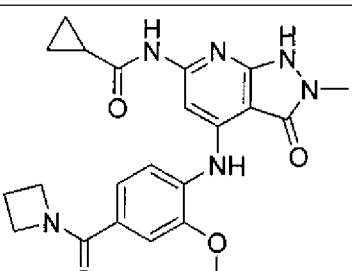
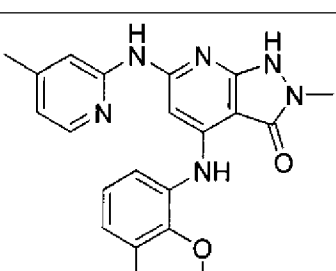
I-51	
I-52	
I-53	
I-54	
I-55	

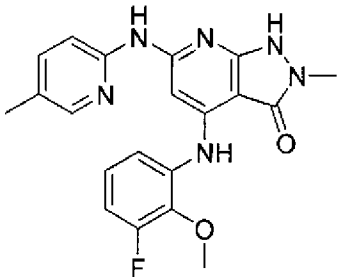
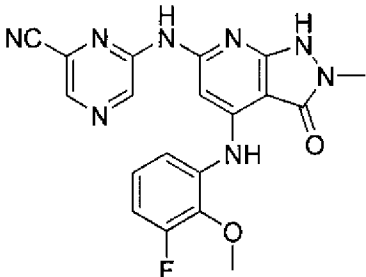
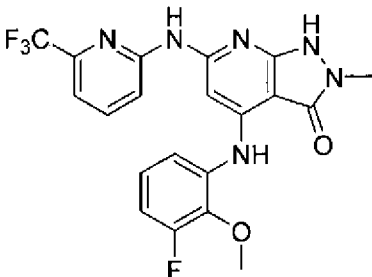
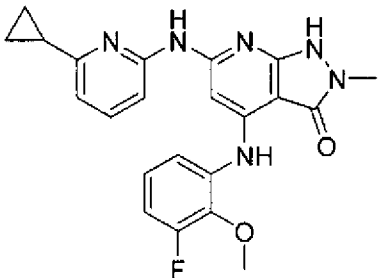
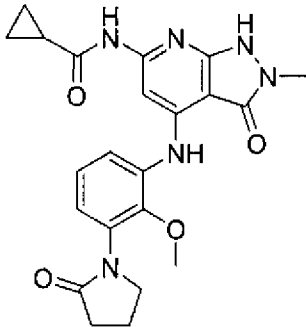
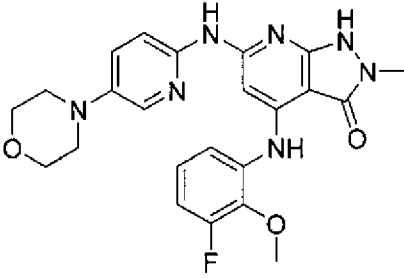
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	
I-60	

I-61	
I-62	
I-63	
I-64	
I-65	

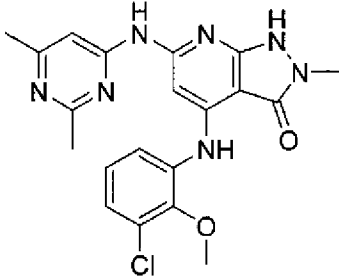
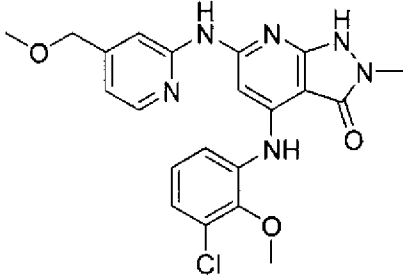
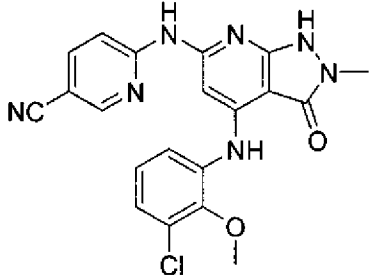
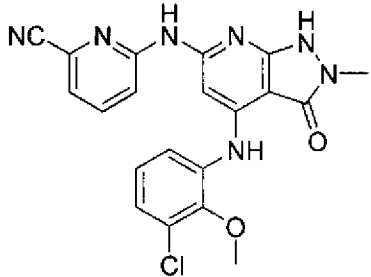
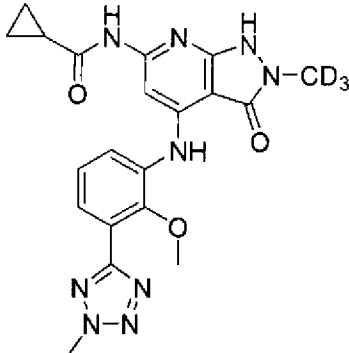
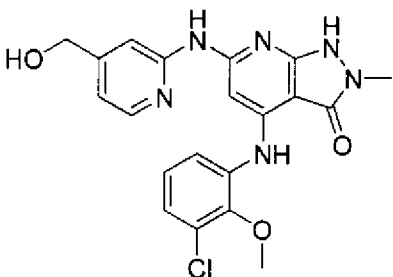
I-66	
I-67	
I-68	
I-69	
I-70	
I-71	

I-72	
I-73	
I-74	
I-75	
I-76	
I-77	

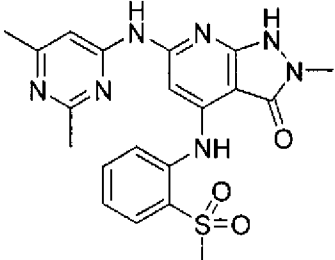
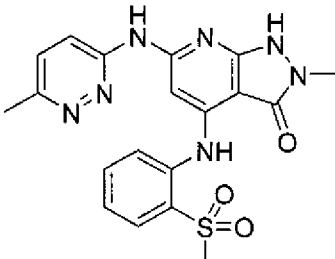
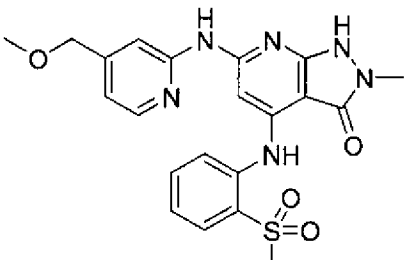
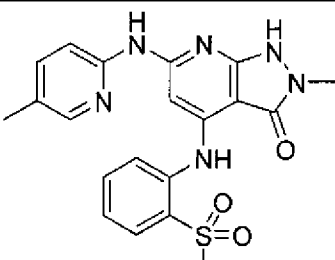
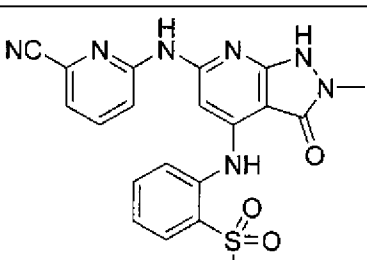
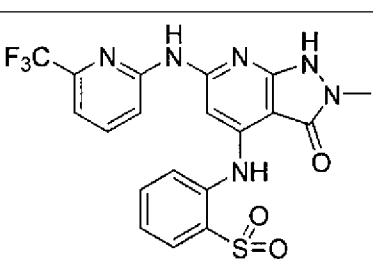
I-78	
I-79	
I-80	
I-81	
I-82	
I-83	

I-84	
I-85	
I-86	
I-87	
I-88	
I-89	

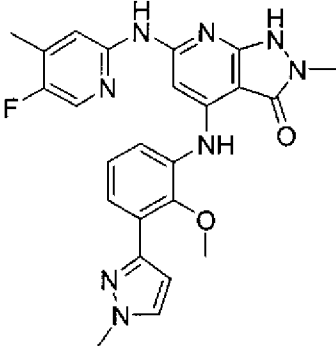
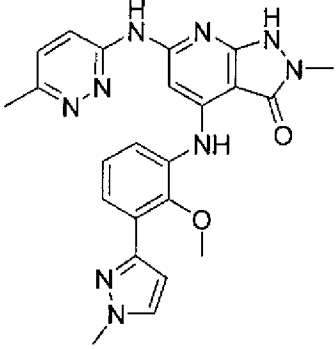
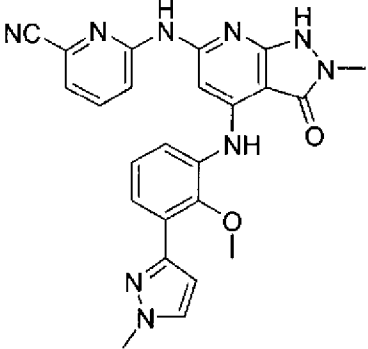
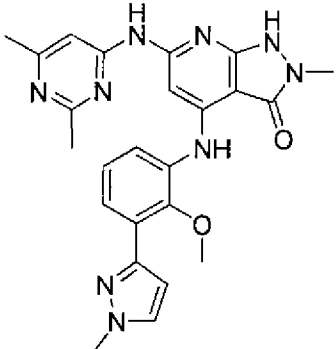
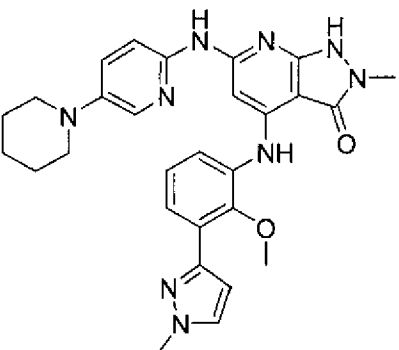
I-90	
I-91	
I-92	
I-93	
I-94	
I-95	

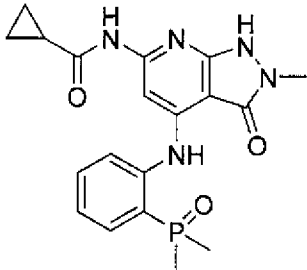
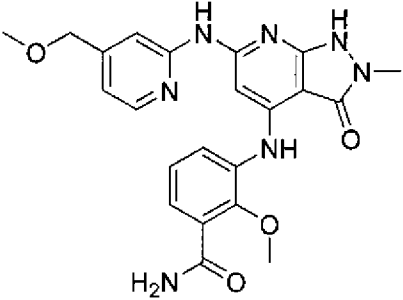
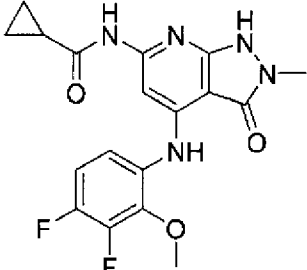
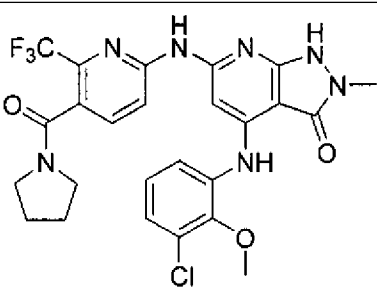
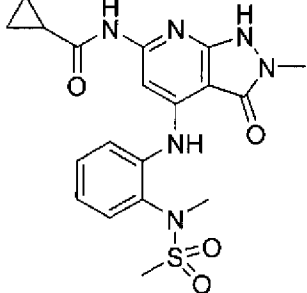
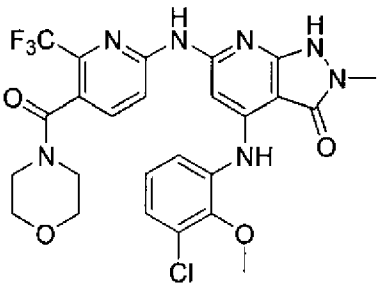
I-96	
I-97	
I-98	
I-99	
I-100	
I-101	

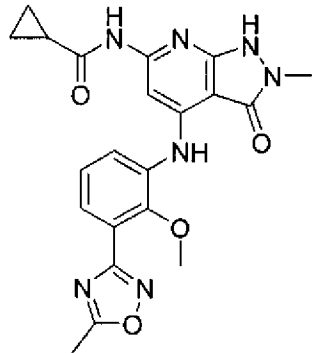
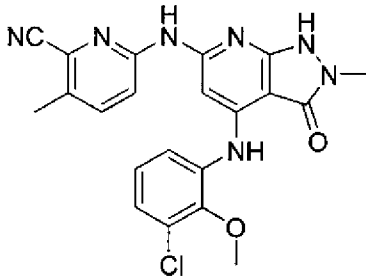
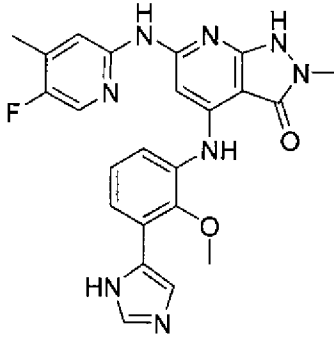
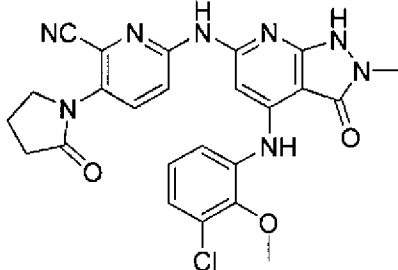
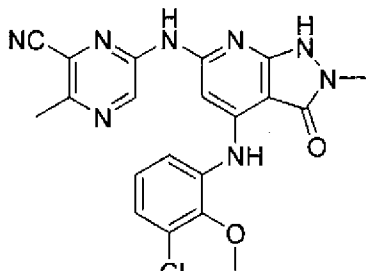
I-102	 <chem>C1CC1C(=O)Nc2nc(Nc3ccc(N)cc3)c4c(n2)c5c[nH]c5n1C</chem>
I-103	 <chem>C1CC1C(=O)Nc2nc(Nc3ccc(N)cc3)c4c(n2)c5c[nH]c5n1C</chem>
I-104	 <chem>C1CC1C(=O)Nc2nc(Nc3ccc(OC)cc3)c4c(n2)c5c[nH]c5n1C</chem>
I-105	 <chem>C1CC1C(=O)Nc2nc(Nc3ccc(OC)cc3)c4c(n2)c5c[nH]c5n1C</chem>
I-106	 <chem>C1CC1C(=O)Nc2nc(Nc3ccc(OC)cc3)c4c(n2)c5c[nH]c5n1C</chem>
I-107	 <chem>C1CC1C(=O)Nc2nc(Nc3ccc(OC)cc3)c4c(n2)c5c[nH]c5n1C</chem>

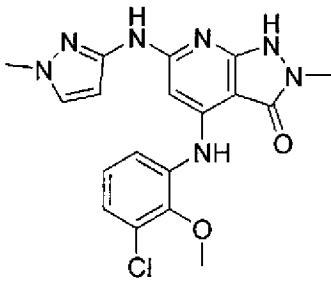
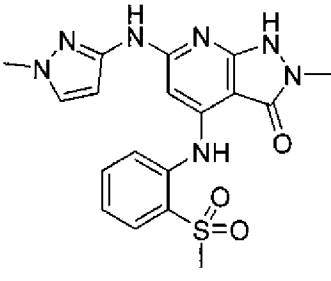
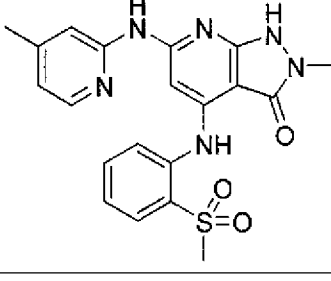
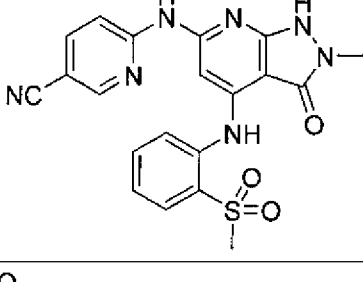
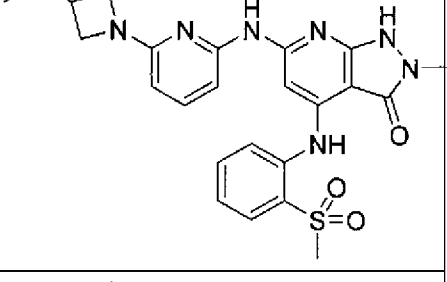
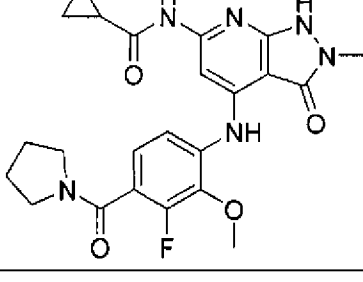
I-108	
I-109	
I-110	
I-111	
I-112	
I-113	

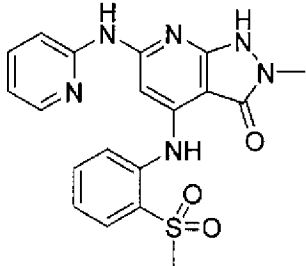
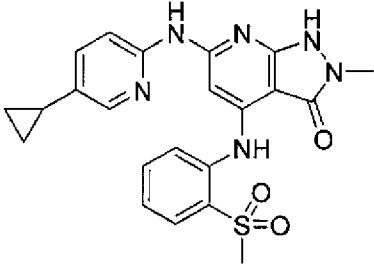
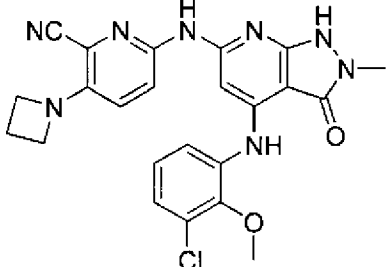
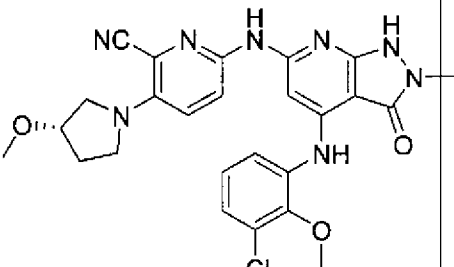
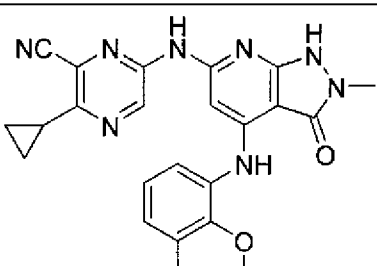
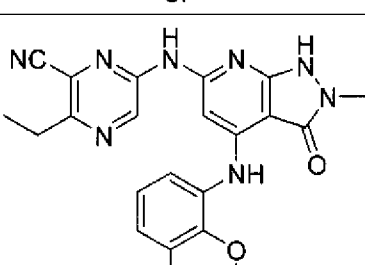
I-114	
I-115	
I-116	
I-117	
I-118	
I-119	

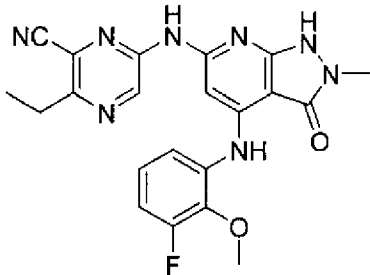
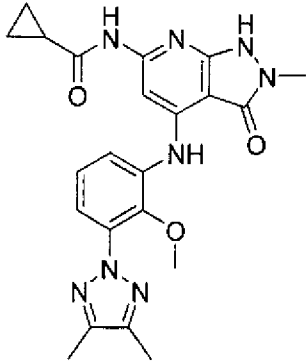
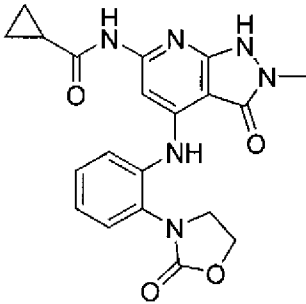
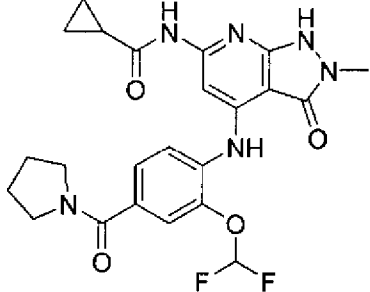
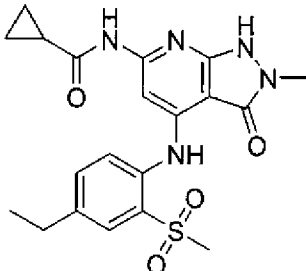
I-120	
I-121	
I-122	
I-123	
I-124	

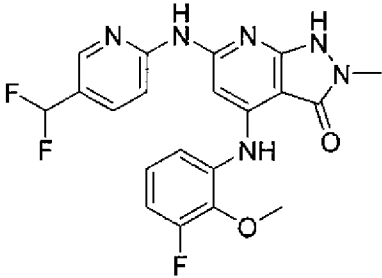
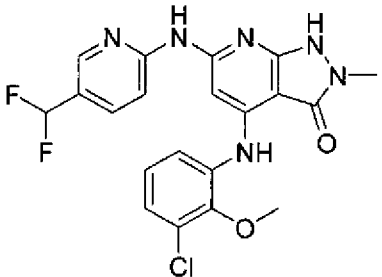
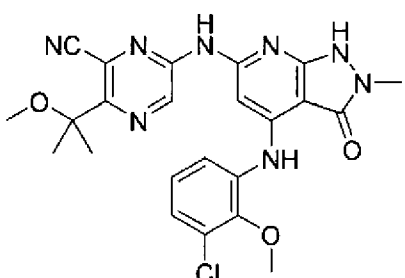
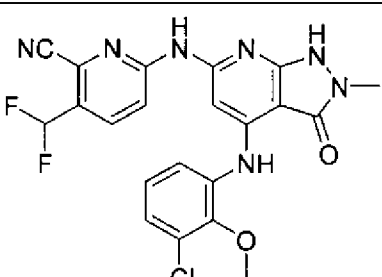
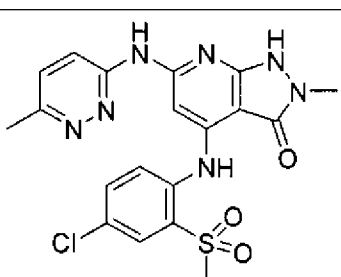
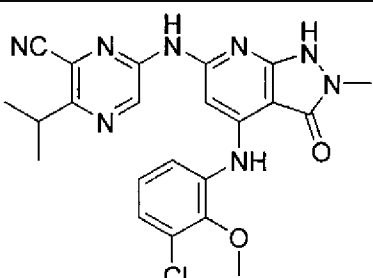
I-125	
I-126	
I-127	
I-128	
I-129	
I-130	

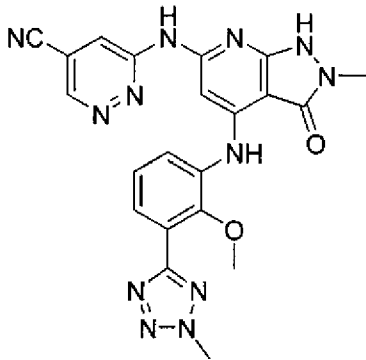
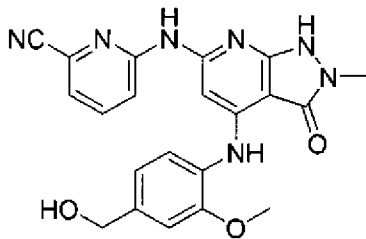
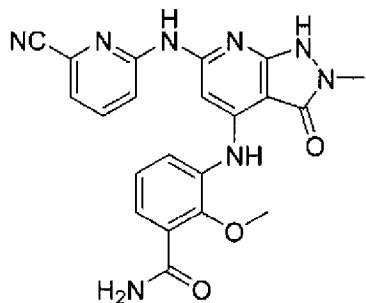
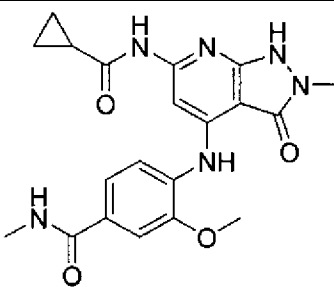
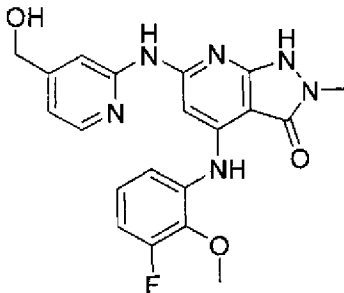
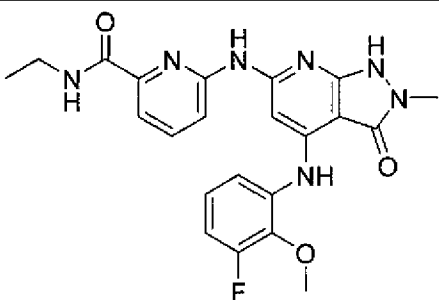
I-131	
I-132	
I-133	
I-134	
I-135	

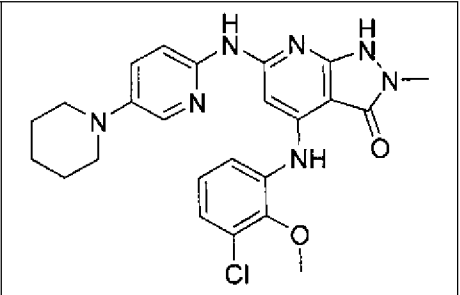
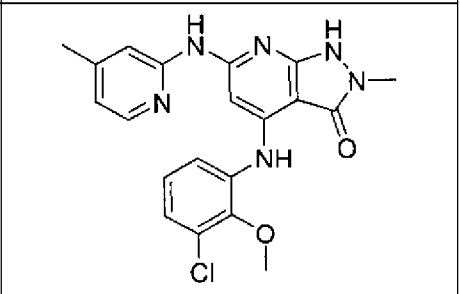
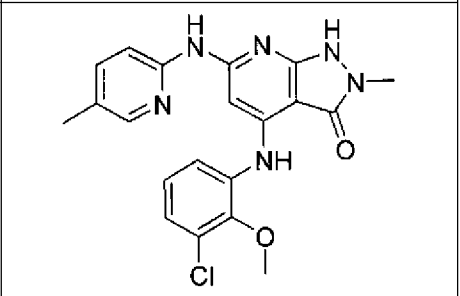
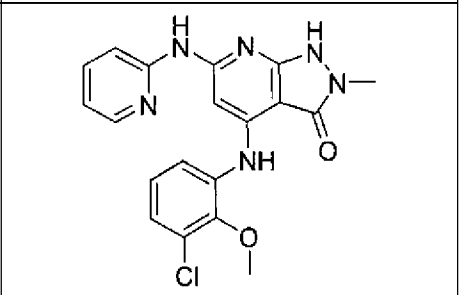
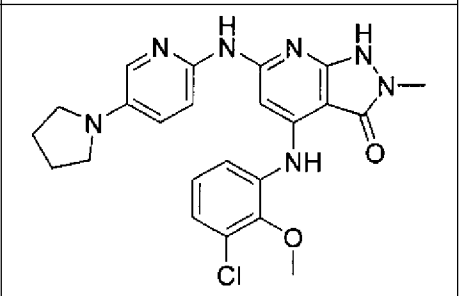
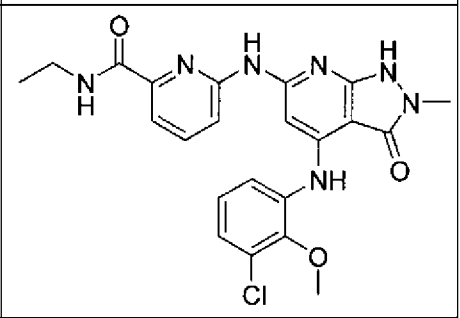
I-136	
I-137	
I-138	
I-139	
I-140	
I-141	

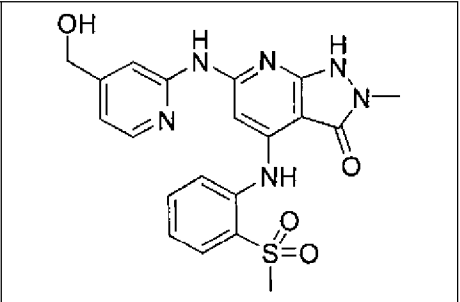
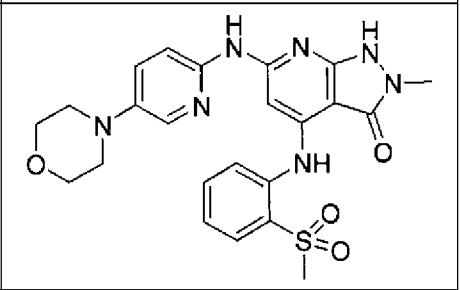
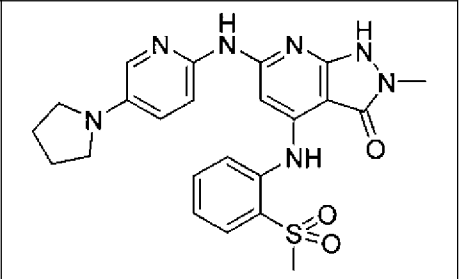
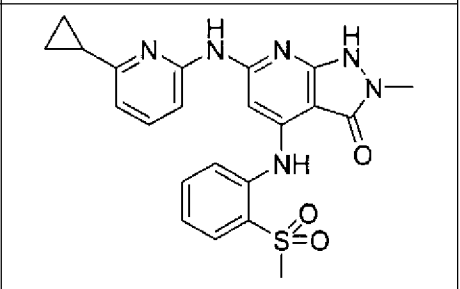
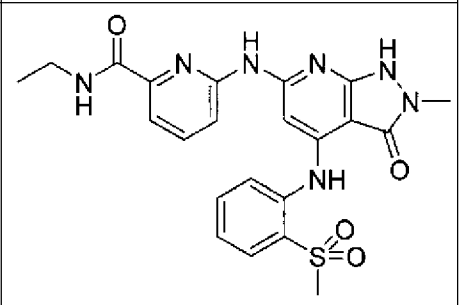
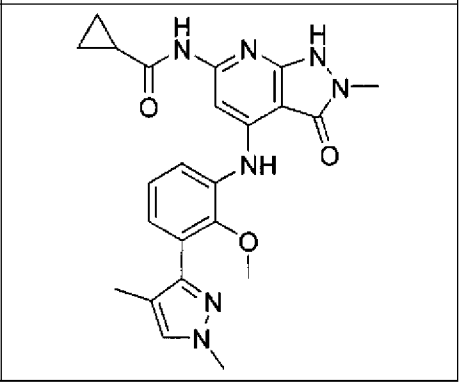
I-142	
I-143	
I-144	
I-145	
I-146	
I-147	

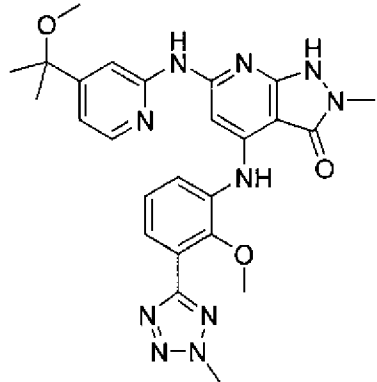
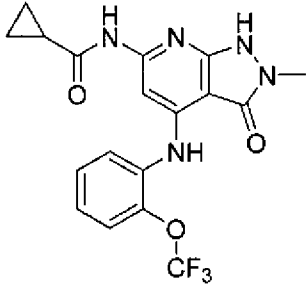
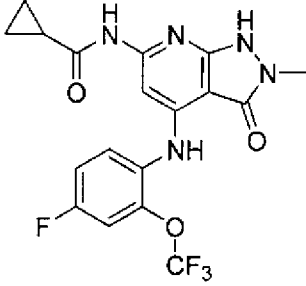
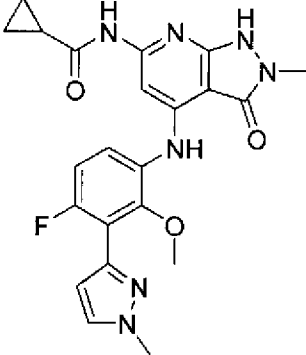
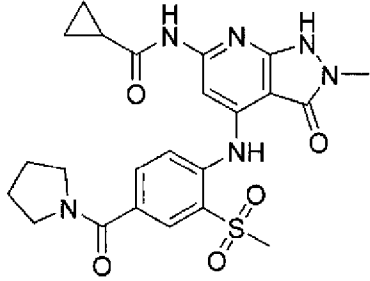
I-148	
I-149	
I-150	
I-151	
I-152	

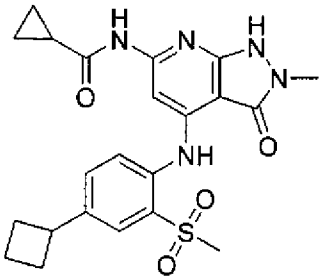
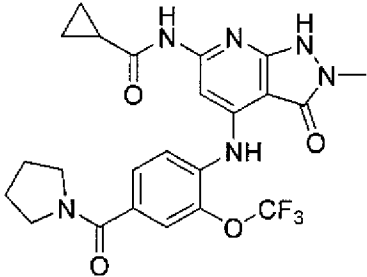
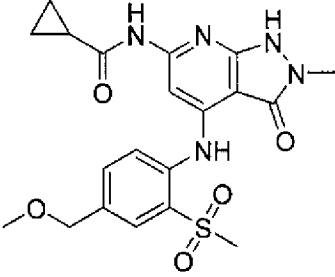
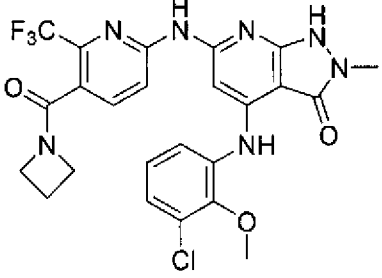
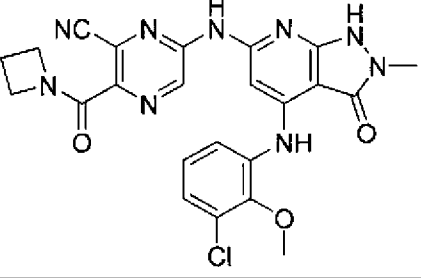
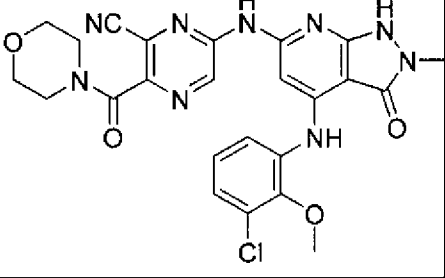
I-153	
I-154	
I-155	
I-156	
I-157	
I-158	

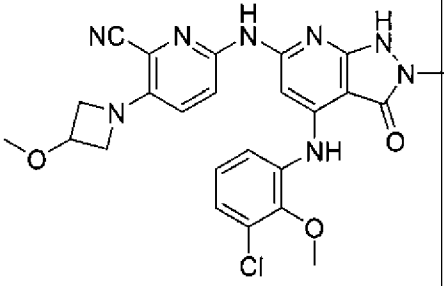
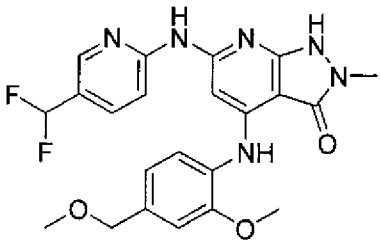
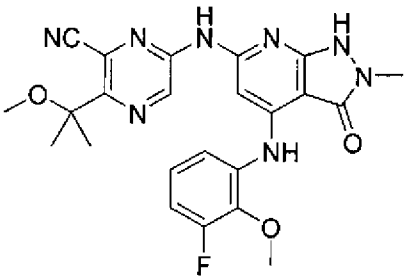
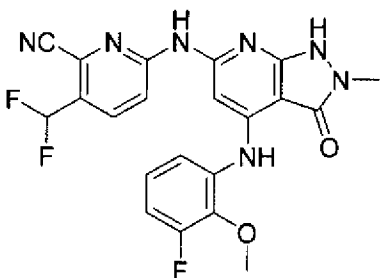
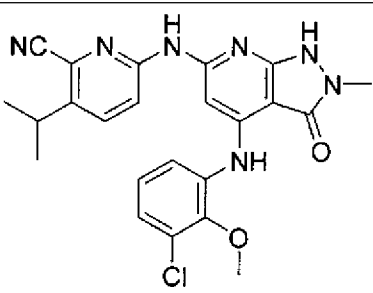
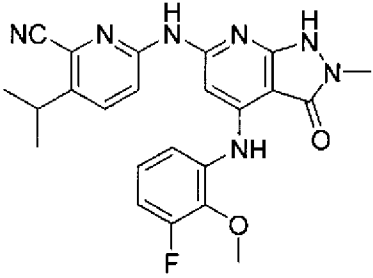
I-159	
I-160	
I-161	
I-162	
I-163	
I-164	

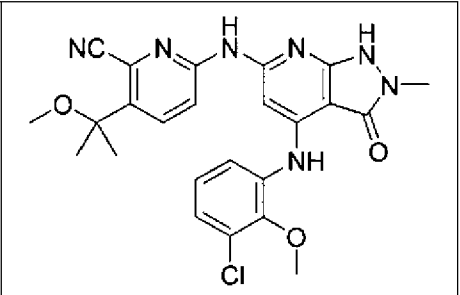
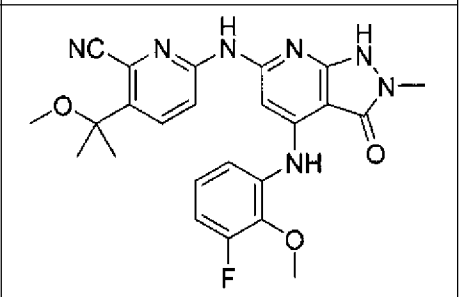
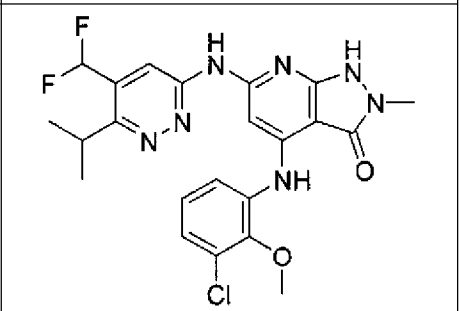
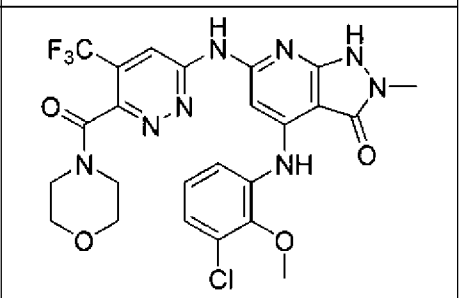
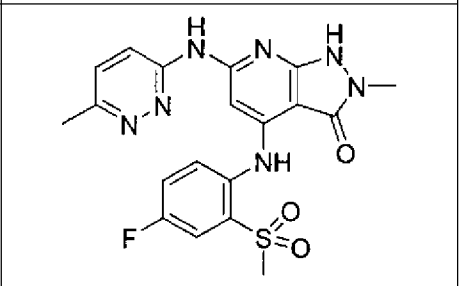
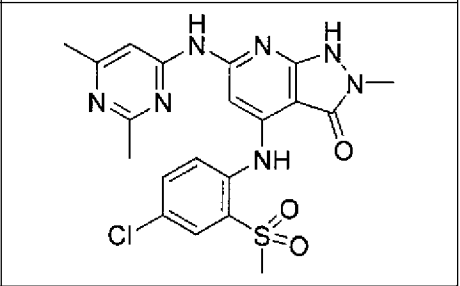
I-165	
I-166	
I-167	
I-168	
I-169	
I-170	

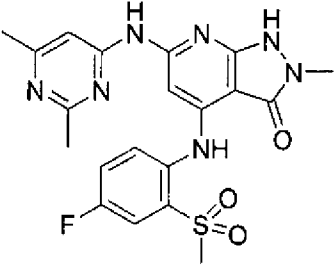
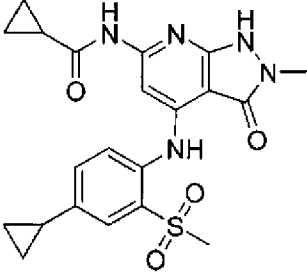
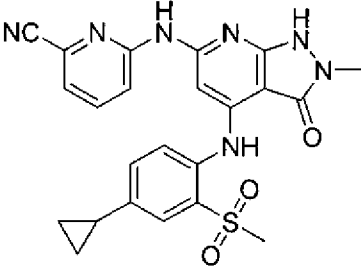
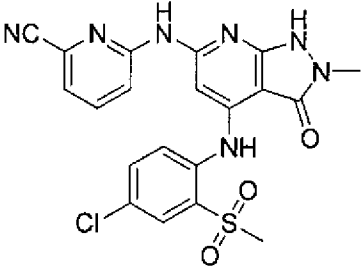
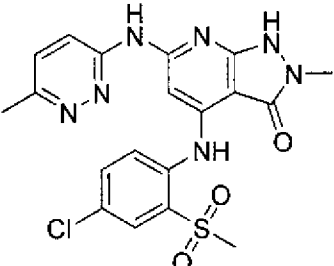
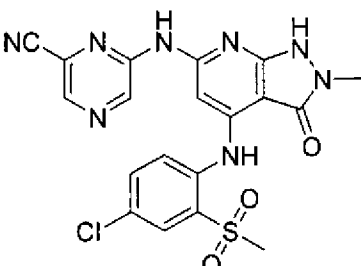
I-171	
I-172	
I-173	
I-174	
I-175	
I-176	

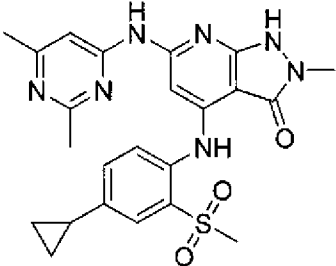
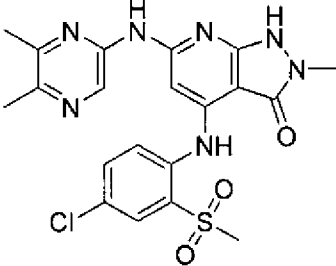
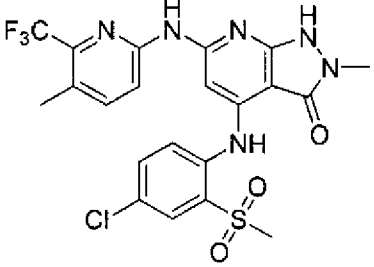
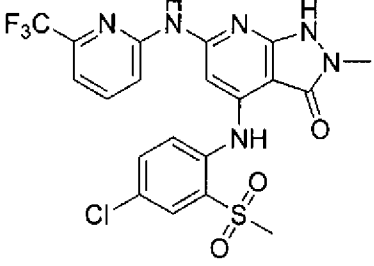
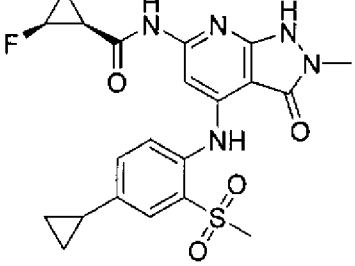
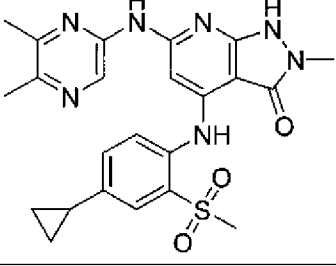
I-177	
I-178	
I-179	
I-180	
I-181	

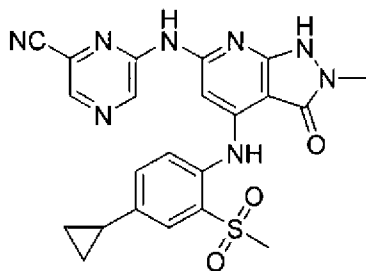
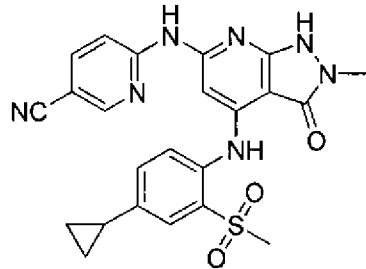
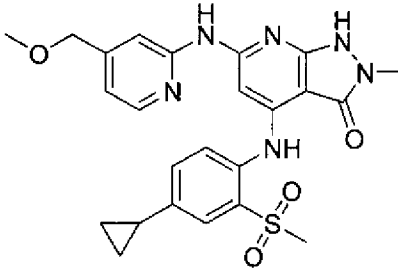
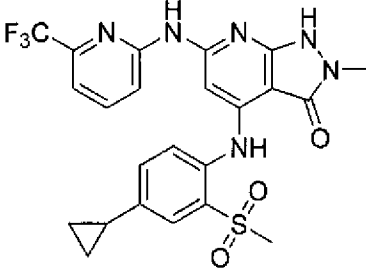
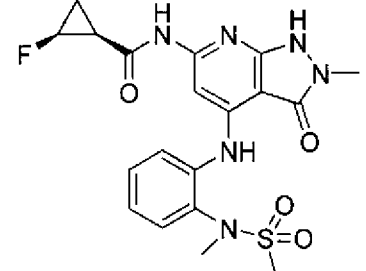
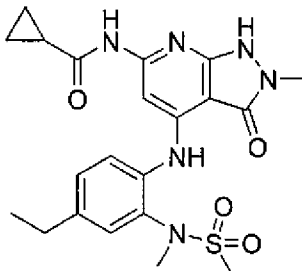
I-182	
I-183	
I-184	
I-185	
I-186	
I-187	

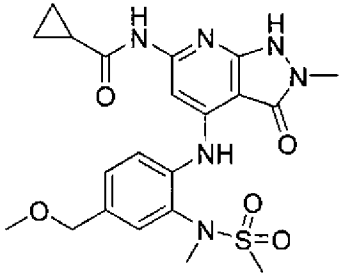
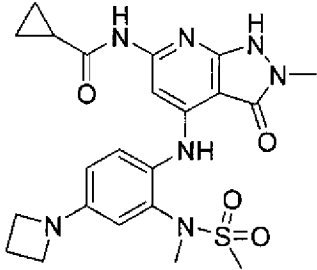
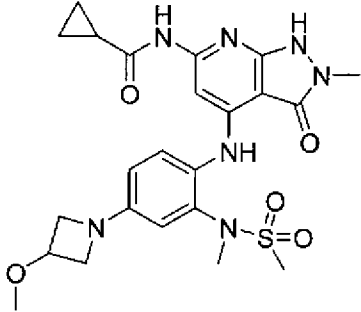
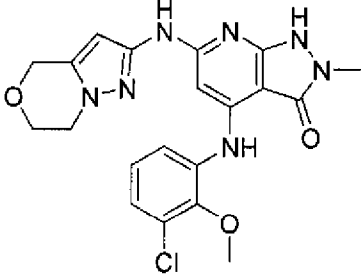
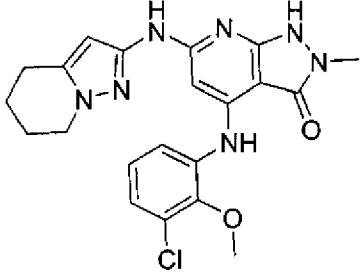
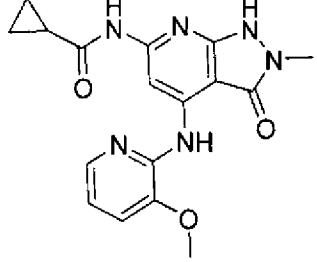
I-188	
I-189	
I-190	
I-191	
I-192	
I-193	

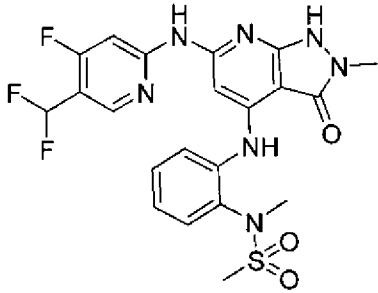
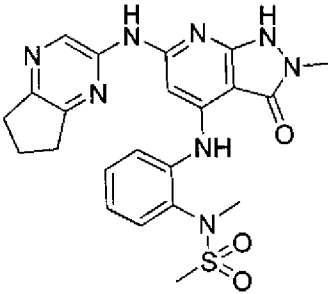
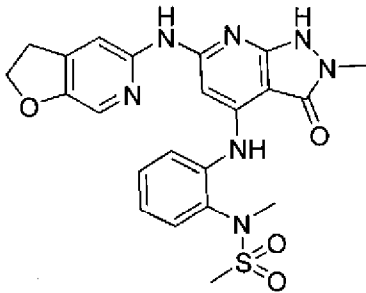
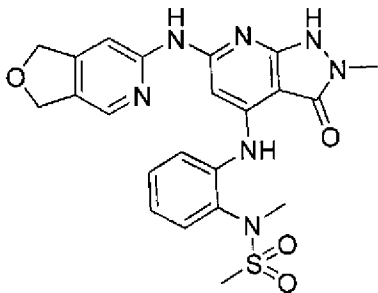
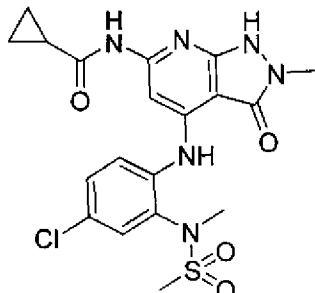
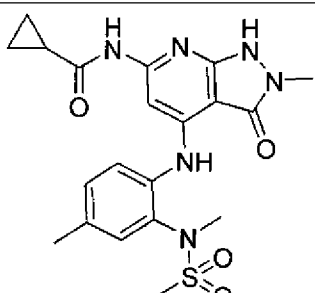
I-194	
I-195	
I-196	
I-197	
I-198	
I-199	

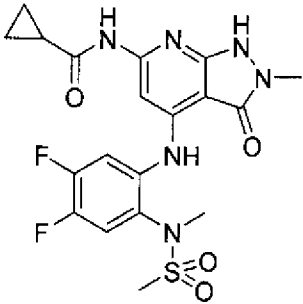
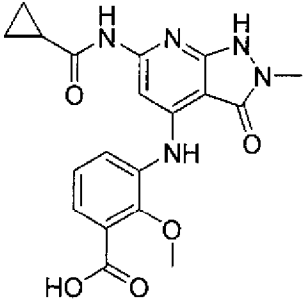
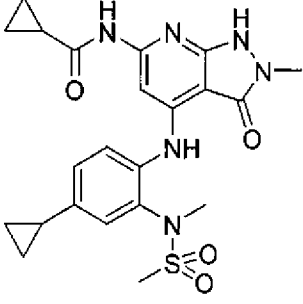
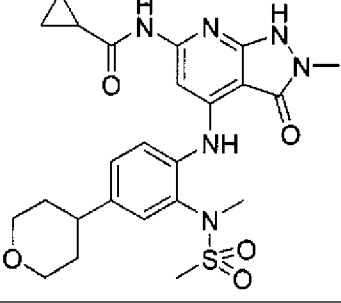
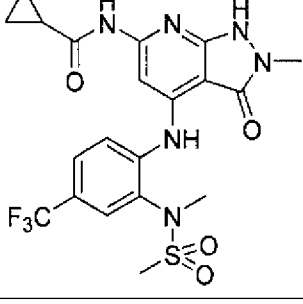
I-200	
I-201	
I-202	
I-203	
I-204	
I-205	

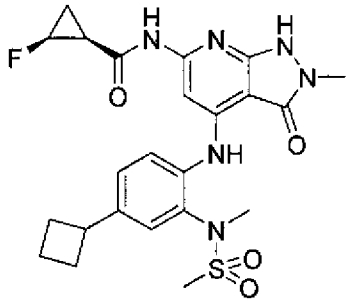
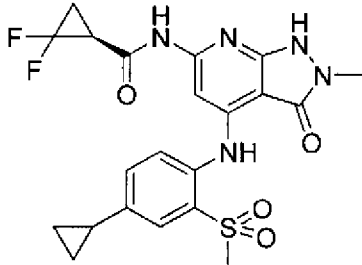
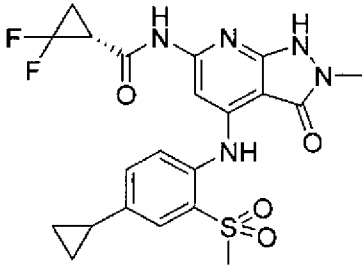
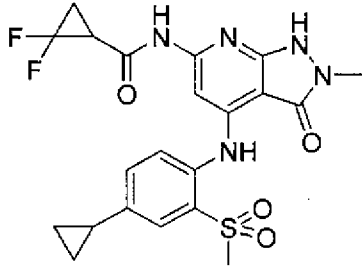
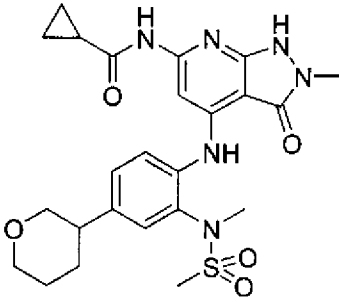
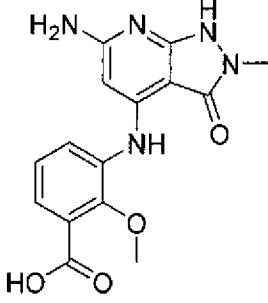
I-206	
I-207	
I-208	
I-209	
I-210	
I-211	

I-212	
I-213	
I-214	
I-215	
I-216	
I-217	

I-218	
I-219	
I-220	
I-221	
I-222	
I-223	

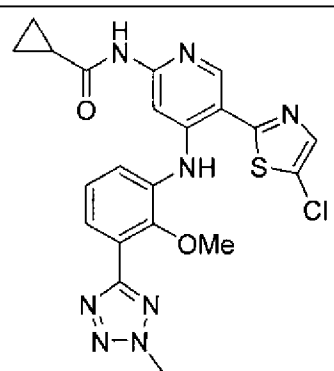
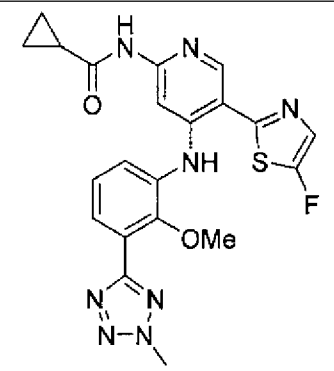
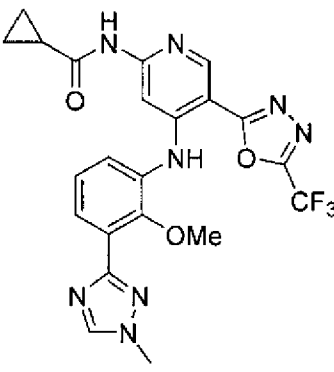
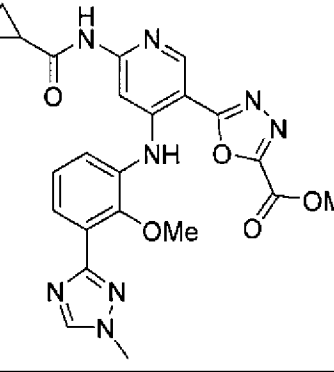
I-224	
I-225	
I-226	
I-227	
I-228	
I-229	

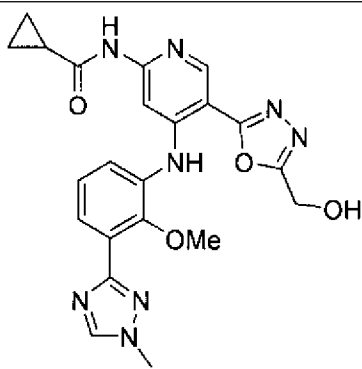
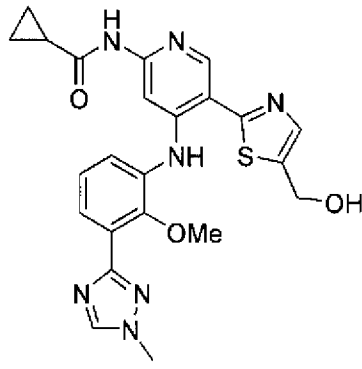
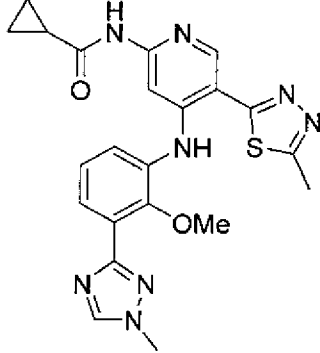
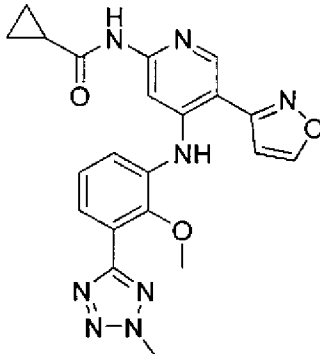
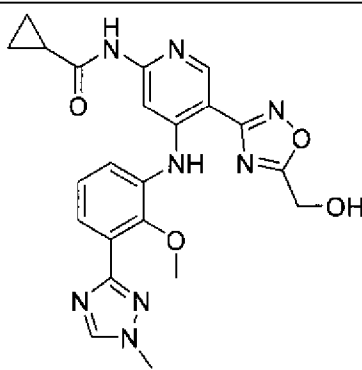
I-230	
I-231	
I-232	
I-234	
I-235	

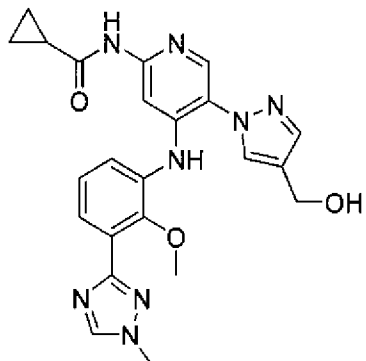
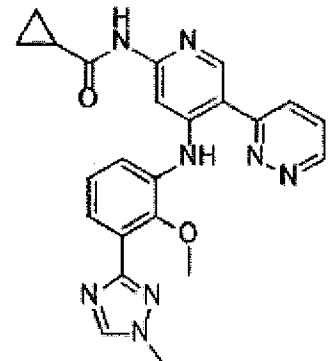
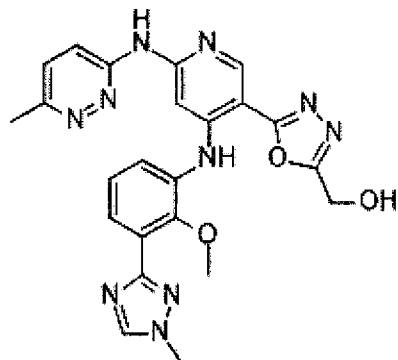
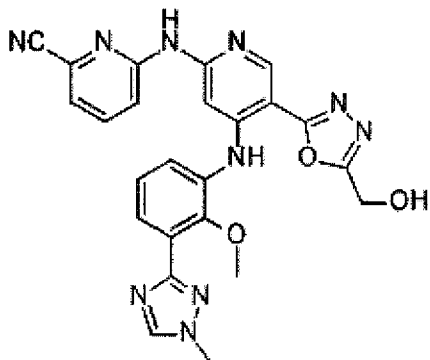
I-236	
I-237	
I-238	
I-239	
I-240	
I-241	

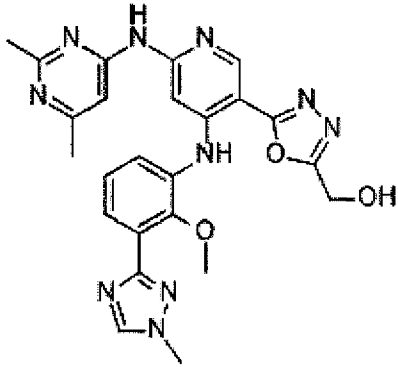
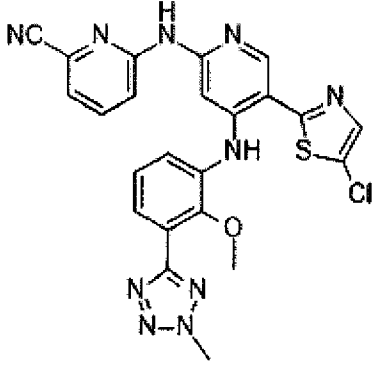
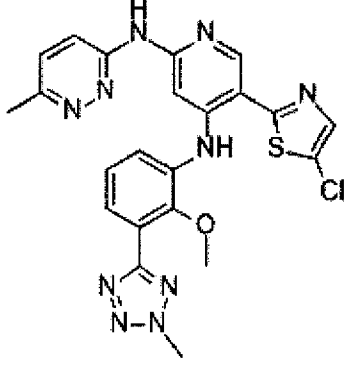
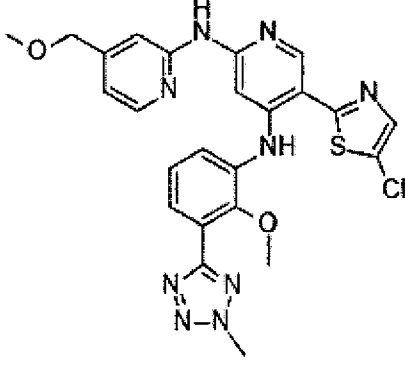
本發明之例示性化合物闡述於下表2中。

表2. 例示性化合物

化合物	結構
VIII-1	
VIII-2	
VIII-3	
VIII-4	

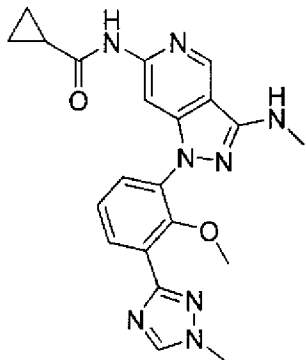
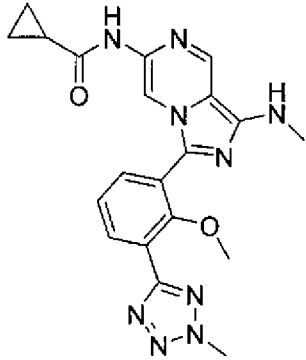
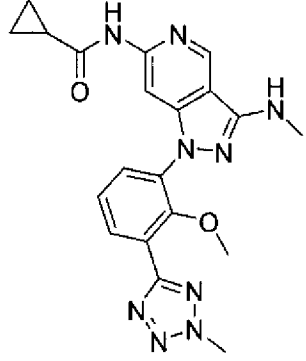
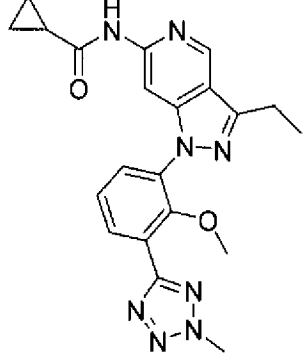
VIII-5	
VIII-6	
VIII-7	
VIII-8	
VIII-9	

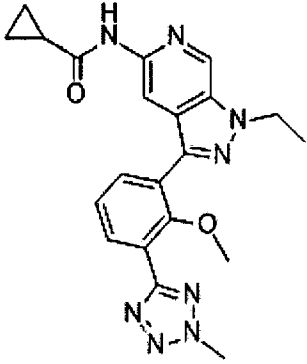
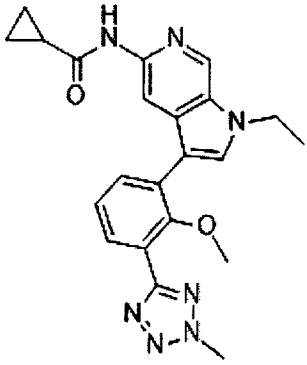
VIII-10	
VIII-11	
VIII-12	
VIII-13	

VIII-14	
VIII-15	
VIII-16	
VIII-17	

本發明之例示性化合物闡述於下表3中。

表3. 例示性化合物

化合物	結構
XVI-1	
XVI-2	
XVI-3	
XVI-4	

XVI-5	
XVI-6	

在一些實施例中，本發明提供上**表1**中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含上**表1**中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

在一些實施例中，該方法採用上**表2**中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本發明提供上**表2**中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含上**表2**中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

在一些實施例中，該方法採用上**表3**中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本發明提供上**表3**中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含上**表3**中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

在不希望受任何特定理論束縛的情況下，咸信抑制劑化合物或抑制劑化合物之側接部分與相關水之接近性促進藉由該抑制劑化合物或抑制劑化合物之側接部分取代或破壞該水。在一些實施例中，藉由抑制劑化合物或抑制劑化合物之側接部分取代或破壞之水分子為不穩定水分子。

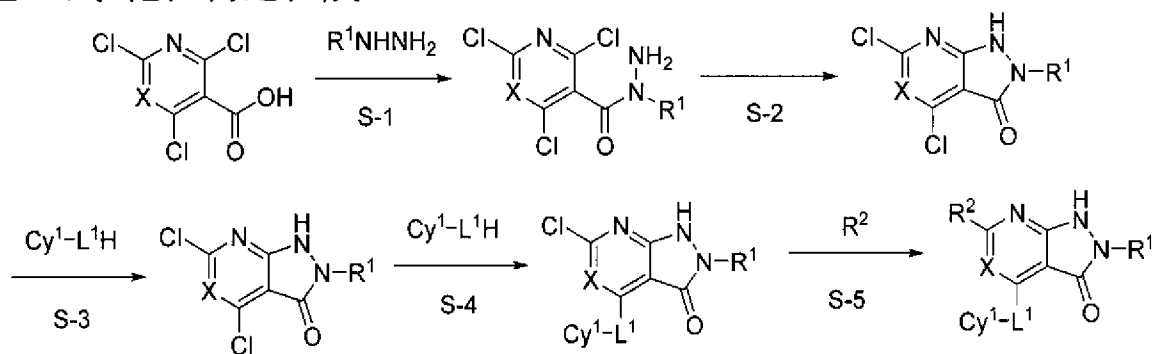
在某些實施例中，該方法採用包含TYK2及抑制劑之複合物，其中藉由抑制劑取代或破壞TYK2之至少一個不穩定水。在一些實施例中，至少兩個所選不穩定水藉由抑制劑取代或破壞。

4. 提供本發明化合物之一般方法

本發明之化合物一般可藉由熟習此項技術者已知的用於類似化合物之合成及/或半合成方法及藉由本文實例中詳細描述之方法製備或分離。

在一些實施例中，根據流程1中所描繪之以下通用程序製備式I化合物。

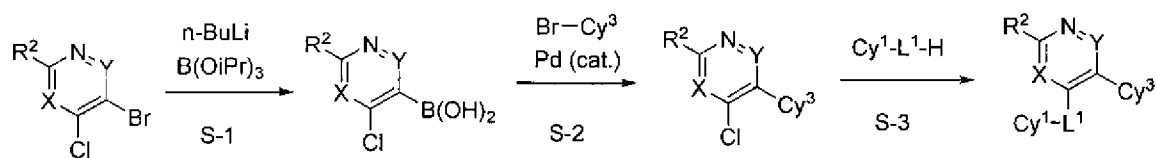
流程1. 式I化合物之合成



在其中 L^1 為 NH 之一些實施例中，式 Cy^1-NH_2 中間物根據 WO2014074660A1、WO2014074661A1 及 WO2015089143A1 中所描述之方法來製備，其中之每一者的全文均以引用之方式併入本文中。

在一些實施例中，根據流程2中所描繪之以下通用程序製備式VIII化合物。

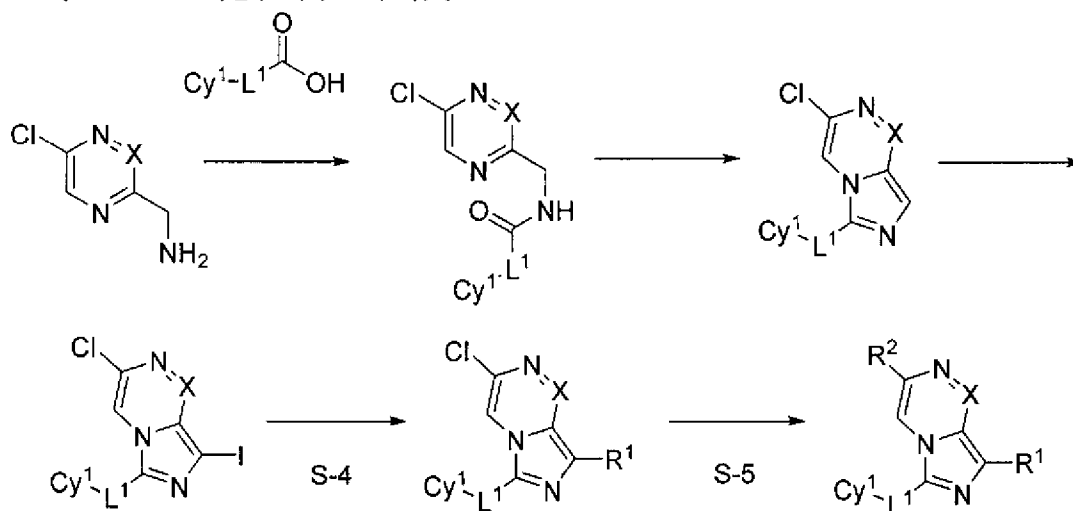
流程2. 式VIII化合物之合成



在其中 L^1 為 NH 之一些實施例中，式 Cy^1-NH_2 中間物根據 WO2014074660A1、WO2014074661A1 及 WO2015089143A1 中所描述之方法來製備，其中之每一者的全文均以引用之方式併入本文中。

在一些實施例中，根據流程3中所描繪之以下通用程序製備式 **XXIV-b** 化合物。

流程3. 式 **XXIV-b** 化合物之合成



其中 X 、 L^1 及 Cy^1 中之每一者均單獨及以組合形式如上文及本文實施例中所定義。

5. 使用、調配及投與

醫藥學上可接受之組合物

根據另一實施例，本發明提供一種組合物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之衍生物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。在某些實施例中，本發明組合物中化合物之量為使得可有效地在生物樣本中或在患者中可量測地抑制 **TYK2** 蛋白質激酶或其突變體。在某些實施例中，調配本發明組合物以用於向需要該組合物之患者投與。在一些實施例中，

調配本發明組合物以用於向患者經口投與。

如本文所用，術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

術語「醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑」係指不破壞與其一起調配之化合物的藥理學活性之無毒載劑、佐劑或媒劑。可在本發明之組合物中使用的醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和蔬菜脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯啉酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

「醫藥學上可接受之衍生物」意謂在向接受者投與時能夠直接或間接提供本發明化合物或其抑制活性代謝物或殘餘物的本發明化合物之任何無毒的鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物。

如本文所用，術語「其抑制活性代謝物或殘餘物」意謂亦為TYK2蛋白質激酶或其突變體之抑制劑之其代謝物或殘餘物。

本發明組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式貯器投與。如本文所用之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，組合物經口、腹膜內或靜脈內投與。本發明之組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調

配。無菌可注射製劑亦可為無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈1,3-丁二醇中之溶液的形式。在可採用之可接受媒劑及溶劑中有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。

出於此目的，可使用任何溫和的不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。脂肪酸(諸如油酸及其甘油酯衍生物)適用於製備可注射劑，天然醫藥學上可接受之油(諸如橄欖油或蓖麻油，尤其其聚氧乙烯化形式)亦然。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或通常用於調配醫藥學上可接受之劑型(包括乳液及懸浮液)之類似分散劑。其他常用界面活性劑(諸如Tween、Span及其他乳化劑)或常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之生物可用性增強劑亦可用於調配之目的。

本發明之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受之劑型經口投與，包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在用於經口使用之錠劑之情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦通常添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式經口投與，適用之稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當需要水性懸浮液用於經口使用時，使活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

或者，本發明之醫藥學上可接受之組合物可以用於經直腸投藥之栓劑形式投與。此等栓劑可藉由將藥劑與適合的非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融以釋放藥物。此類材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可局部投與，當治療目標包括

藉由局部施用容易達到之區域或器官(包括眼睛、皮膚或低位腸道之疾病)時尤其如此。容易製備適合局部調配物用於此等區域或器官中之每一者。

用於低位腸道之局部施用可以經直腸栓劑調配物(參見上文)形式或以適合的灌腸調配物形式實現。亦可使用局部經皮貼片。

對於局部施用，所提供的醫藥學上可接受之組合物可調配為含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分的適合的軟膏形式。用於本發明化合物之局部投與的載劑包括(但不限於)礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，所提供的醫藥學上可接受之組合物可以含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中之活性組分之適合的洗劑或乳膏形式調配。適合載劑包括(但不限於)礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六酯蠟、十六醇十八醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

對於眼科使用，所提供的醫藥學上可接受之組合物可調配為具有或不具有防腐劑(諸如苯紮氯銨(benzylalkonium chloride))、於等張pH值經調整之無菌生理食鹽水中的微米尺寸化懸浮液，或較佳為於等張pH值經調整之無菌生理食鹽水中的溶液。或者，對於眼科使用而言，醫藥學上可接受之組合物可以軟膏(諸如石蠟脂)形式調配。

本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可藉由經鼻氣霧劑或吸入劑來投與。此類組合物係根據醫藥調配技術中熟知之技術製備，且可採用苯甲醇或其他適合防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他習知增溶劑或分散劑製備為於生理食鹽水中的溶液。

最佳地，調配本發明之醫藥學上可接受之組合物以用於經口投與。此類調配物可與或不與食物一起投與。在一些實施例中，本發明之醫藥學

上可接受之組合物不與食物一起投與。在其他實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物與食物一起投與。

可與載劑材料組合以產生呈單一劑型之組合物的本發明化合物之量將視所治療之宿主、特定投藥模式而變化。較佳地，應調配所提供之組合物以使得可向接受此等組合物之患者投與0.01 毫克/公斤體重/天至100 毫克/公斤體重/天之間的劑量的抑制劑。

亦應理解，任何特定患者之具體劑量及治療方案將視多種因素而定，該等因素包括所用具體化合物之活性、年齡、體重、一般健康、性別、膳食、投與時間、排泄速率、藥物組合及治療醫師之判斷及所治療特定疾病之嚴重程度。本發明化合物在組合物中之量亦將視組合物中之特定化合物而定。

化合物及醫藥學上可接受之組合物之用途

本文所描述之化合物及組合物一般適用於抑制一或多種酶之激酶活性。在一些實施例中，本發明之化合物及方法所抑制之激酶為TYK2。

TYK2為蛋白質激酶之傑納斯激酶(Janus kinase, JAK)家族之非受體酪胺酸激酶成員。哺乳動物JAK家族由四個成員TYK2、JAK1、JAK2及JAK3組成。包括TYK2之JAK蛋白與細胞激素信號傳導成一體。TYK2與I型及II型細胞激素受體以及干擾素類型I及III受體之細胞質域締合且在結合細胞激素後被彼等受體活化。TYK2活化中牽涉之細胞激素包括干擾素(例如IFN- α 、IFN- β 、IFN- κ 、IFN- δ 、IFN- ε 、IFN- τ 、IFN- ω 及IFN- ζ (亦稱為限制素(limitin))及介白素(例如IL-4、IL-6、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-22、IL-23、IL-27、IL-31、抑瘤素M、睫狀神經營養因子、心營養素1、心營養素樣細胞激素及LIF)。Velasquez等人, 「A protein

kinase in the interferon α/β signaling pathway」, Cell (1992) 70:313 ; Stahl等人, 「Association and activation of Jak-Tyk kinases by CNTF-LIF-OSM-IL-6 β receptor components」, Science (1994) 263:92 ; Finbloom等人, 「IL-10 induces the tyrosine phosphorylation of Tyk2 and Jak1 and the differential assembly of Stat1 and Stat3 complexes in human T cells and monocytes」, J. Immunol. (1995) 155:1079 ; Bacon等人, 「Interleukin 12 (IL-12) induces tyrosine phosphorylation of Jak2 and Tyk2: differential use of Janus family kinases by IL-2 and IL-12」, J. Exp. Med. (1995) 181:399 ; Welham等人, 「Interleukin-13 signal transduction in lymphohemopoietic cells: similarities and differences in signal transduction with interleukin-4 and insulin」, J. Biol. Chem. (1995) 270:12286 ; Parham等人, 「A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R β 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R」, J. Immunol. (2002) 168:5699。活化之TYK2隨後繼續使其他信號傳導蛋白質磷酸化, 該等蛋白質為諸如STAT家族, 包括STAT1、STAT2、STAT4及STAT6。

IL-23 活化之TYK2與發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎相關。Duerr等人, 「A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene」, Science (2006) 314:1461-1463。作為IL-23之下游效應子, TYK2亦在牛皮癬、僵直性脊椎炎及貝賽特氏病(Behçet's disease)中發揮作用。Cho等人, 「Genomics and the multifactorial nature of human auto-immune disease」, N. Engl. J. Med (2011) 365:1612-1623 ; Cortes

等人，「 Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci 」， Nat. Genet. (2013) 45(7):730-738 ； Remmers 等人，「 Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease 」， Nat. Genet. (2010) 42:698-702 。患有牛皮癬之2,622名個體之全基因組關聯研究鑑別疾病易感性與TYK2之間的關聯。Strange 等人，「 A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1 」， Nat. Genet. (2010) 42:985-992 。TYK2之基因剔除或酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)抑制明顯減少IL-23及IL-22誘發之皮膚炎。Ishizaki等人，「 Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation 」， Intl. Immunol. (2013), doi: 10.1093/intimm/dxt062 。

TYK2亦在諸如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺癌及囊腫性纖維化之呼吸道疾病中發揮作用。杯狀細胞增生(GCH)及黏液分泌過多由IL-13誘發之TYK2活化介導，其反過來使STAT6活化。Zhang 等人，「 Docking protein Gab2 regulates mucin expression and goblet cell hyperplasia through TYK2/STAT6 pathway 」， FASEB J. (2012) 26:1-11 。

降低的TYK2活性保護關節免受膠原蛋白抗體誘發之關節炎，其為一種人類類風濕性關節炎模型。在機理上，降低的Tyk2活性會降低 T_h1/T_h17 相關細胞激素及基質金屬蛋白酶及炎症之其他關鍵標記之產生。Ishizaki 等人，「 Tyk2 deficiency protects joints against destruction in anti-type

II collagen antibody-induced arthritis in mice」, Intl. Immunol. (2011) 23(9):575-582。

與對照組相比，TYK2基因剔除小鼠展示實驗性自體免疫性腦脊髓炎(EAE，一種多發性硬化症(MS)動物模型)的完全抗性，脊髓中之CD4 T細胞無浸潤，表明TYK2對MS中之病原性CD4介導之疾病進展而言至關重要。Oyamada等人，「Tyrosine Kinase 2 Plays Critical Roles in the Pathogenic CD4 T Cell Responses for the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis」, J. Immunol. (2009) 183:7539-7546。此證實早期研究將提高的TYK2表現與MS易感性相聯繫。Ban等人，「Replication analysis identifies TYK2 as a multiple sclerosis susceptibility factor」, Eur J. Hum. Genet. (2009) 17:1309-1313。TYK2之功能突變喪失導致神經元之降低的脫髓鞘及提高的髓鞘再生，進一步表明TYK2抑制劑在治療MS及其他CNS脫髓鞘病症中之作用。

TYK2為IL-12與IL-23共用之唯一的信號傳導信使。TYK2基因剔除減少小鼠中甲基化BSA注射誘發之腳掌厚度、咪喹莫特誘發之牛皮癬樣皮膚炎症及硫酸葡聚糖鈉或2,4,6-三硝基苯磺酸誘發之結腸炎。

各種I型IFN信號傳導基因與全身性紅斑性狼瘡症(SLE，一種自體免疫病症)之共同連接及關聯研究展示TYK2突變功能喪失與具有感染成員之家庭中SLE之發病率降低之間的較強且顯著的相關性。Sigurdsson等人，「Polymorphisms in the Tyrosine Kinase 2 and Interferon Regulatory Factor 5 Genes Are Associated with Systemic Lupus Erythematosus」, Am. J. Hum. Genet. (2005) 76:528-537。患有SLE之個體與未感染群體之全基因組關聯研究展示TYK2基因座與SLE之間的非常顯著的相關性。

Graham等人, 「Association of NCF2, IKZF1, IRF8, IFIH1, and TYK2 with Systemic Lupus Erythematosus」, PLoS Genetics (2011) 7(10):e1002341。

TYK2已展示在維持腫瘤監督中發揮重要作用且TYK2基因剔除小鼠展示受損的細胞毒性T細胞反應及加速的腫瘤發展。然而, 此等作用與自然殺傷細胞(NK)及細胞毒性T淋巴細胞之有效抑制相關, 表明TYK2抑制劑將非常適合於治療自體免疫病症或移植排斥反應。雖然諸如JAK3之其他JAK家庭成員在免疫系統中具有類似作用, 但TYK2已表明為優良的靶標, 因為其參與較少且較緊密相關之信號傳導路徑, 產生較少的脫靶作用。Simma等人 「Identification of an Indispensable Role for Tyrosine Kinase 2 in CTL-Mediated Tumor Surveillance」, Cancer Res. (2009) 69:203-211。

然而, 與Simma等人觀測到之降低的腫瘤監督矛盾的是, T細胞急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)中之研究指示T-ALL藉助於TYK2藉助於STAT1介導之信號轉導高度依賴於IL-10以經由抗凋亡蛋白質BCL2之上調來維持癌細胞存活。TYK2 (而非其他JAK家庭成員)之阻斷基因表現會減少細胞生長。促進癌細胞存活之具體TYK2活化突變包括FERM結構域(G36D、S47N及R425H)、JH2結構域(V731I)及激酶結構域(E957D及R1027H)之彼等突變。然而, 亦鑑別出TYK2之激酶功能對於提高的癌細胞存活率而言是必要的, 因為除活化突變(E957D)以外還具有激酶死亡突變(M978Y或M978F)的TYK2酶導致轉化失效。Sanda等人 「TYK2-STAT1-BCL2 Pathway Dependence in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia」, Cancer Disc. (2013) 3(5):564-577。

因此，TYK2之選擇性抑制已表明為患有IL-10及/或BCL2成癮腫瘤之患者(諸如70%之成人T細胞白血病病例)之適合的靶標。Fontan等人「Discovering What Makes STAT Signaling TYK in T-ALL」, Cancer Disc. (2013) 3:494-496。

TYK2介導之STAT3信號傳導亦展示介導由澱粉狀蛋白- β ($A\beta$)肽引起之神經元細胞死亡。在投與 $A\beta$ 之後，STAT3之減少的TYK2磷酸化導致減少的神經元細胞死亡，且已在阿茲海默氏病患者之死後大腦中觀測到提高的STAT3磷酸化。Wan等人「Tyk/STAT3 Signaling Mediates β -Amyloid-Induced Neuronal Cell Death: Implications in Alzheimer's Disease」, J. Neurosci. (2010) 30(20):6873-6881。

JAK-STAT信號傳導路徑之抑制亦牽涉在頭髮生長及逆轉與斑禿相關之脫髮中。Xing等人，「Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition」, Nat. Med. (2014) 20: 1043-1049；Harel等人，「Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth」, Sci. Adv. (2015) 1(9):e1500973。

因此，抑制TYK2活性之化合物為有利的，尤其對JAK2具有選擇性之彼等化合物。此類化合物應提供在無與JAK2抑制相關的副作用之情況下有利地治療本文所描述之病狀中之一或多者的藥理學反應。

儘管TYK2抑制劑在此項技術中已知，仍持續需要提供具有更有效或有利的醫藥學上相關的特性之新穎抑制劑。舉例而言，具有提高的活性、對其他JAK激酶(尤其JAK2)之選擇性及ADMET (吸收、分佈、代謝、排泄及/或毒性)特性之化合物。因此，在一些實施例中，本發明提供展示對JAK2之選擇性之TYK2抑制劑。

可在活體外、活體內或細胞株中分析在本發明中用作TYK2或其突變體之抑制劑之化合物的活性。活體外分析包括測定磷酸化活性及/或後續功能性結果或活化TYK2或其突變體之ATP酶活性之抑制的分析。替代的活體外分析對抑制劑結合於TYK2之能力進行定量。可藉由在結合之前對抑制劑進行放射性標記、分離抑制劑/TYK2複合物及測定放射性標記結合量來量測抑制劑結合。或者，可藉由在與結合已知放射性配位體之TYK2一起培育新穎抑制劑之情況下運行競爭實驗來測定抑制劑結合。適用於分析TYK2抑制劑之代表性活體外及活體內分析包括在此所描述及所揭示之彼等者：例如其中之每一者以全文引用的方式併入本文。用於分析在本發明中用作TYK2或其突變體之抑制劑之化合物的詳細條件闡述於以下實例中。

如本文所用，術語「治療(treatment)」、「治療(treat)」及「治療(treating)」係指逆轉、減輕如本文所描述之疾病或病症或其一或多種症狀，延遲其發作，或抑制其進展。在一些實施例中，可在已出現一或多種症狀之後投與治療。在其他實施例中，治療可在不存在症狀之情況下投與。舉例來說，治療可在症狀發作之前向易感個體投與(例如根據症狀病史和/或根據遺傳性或其他易感性因素)。亦可在症狀已消退之後繼續治療，例如以預防或延遲其復發。

所提供的化合物為TYK2之抑制劑且因此適用於治療一或多種與TYK2或其突變體活性相關的病症。因此，在某些實施例中，本發明提供用於治療TYK2介導之病症的方法，其包含向有需要之患者投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。

如本文所用，如本文所用之術語「TYK2介導之」病症、疾病及/或

病狀意謂已知TYK2或其突變體在其中發揮作用之任何疾病或其他有害的病狀。因此，本發明之另一實施例係關於治療已知TYK2或其突變體在其中發揮作用之一或多種疾病或減輕其嚴重程度。此類TYK2介導之病症包括(但不限於)自體免疫病症、發炎性病症、增生性病症、內分泌病症、神經病症及與移植相關的病症。

在一些實施例中，本發明提供用於治療一或多種病症之方法，其中該等病症係選自：自體免疫病症、發炎性病症、增生性病症、內分泌病症、神經病症及與移植相關的病症，該方法包含向有需要之患者投與包含有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

在一些實施例中，該病症為自體免疫病症。在一些實施例中，該病症係選自1型糖尿病、全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化症、牛皮癬、貝賽特氏病、POEMS症候群、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病。

在一些實施例中，該病症為發炎性病症。在一些實施例中，該發炎性病症為類風濕性關節炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、牛皮癬、肝腫大、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、發炎性腸病。

在一些實施例中，該病症為增生性病症。在一些實施例中，該增生性病症為血液癌症。在一些實施例中，該增生性病症為白血病。在一些實施例中，該白血病為T細胞白血病。在一些實施例中，該T細胞白血病為T細胞急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)。在一些實施例中，該增生性病症為真性紅血球增多症、骨髓纖維化的、特發性的或血小板增多。

在一些實施例中，該病症為內分泌病症。在一些實施例中，該內分泌病症為多囊性卵巢症候群、克魯宗症候群(Crouzon's syndrome)或1型糖尿病。

在一些實施例中，該病症為神經病症。在一些實施例中，該神經病症為阿茲海默氏病。

在一些實施例中，該增生性病症與TYK2中之一或多種活化突變相關。在一些實施例中，TYK2中之活化突變為FERM結構域、JH2結構域或激酶結構域之突變。在一些實施例中，TYK2中之活化突變係選自G36D、S47N、R425H、V731I、E957D及R1027H。

在一些實施例中，該病症與移植相關。在一些實施例中，與移植相關之病症為移植排斥反應或移植物抗宿主疾病。

在一些實施例中，該病症與I型干擾素、IL-10、IL-12或IL-23信號傳導相關。在一些實施例中，該病症與I型干擾素信號傳導相關。在一些實施例中，該病症與IL-10信號傳導相關。在一些實施例中，該病症與IL-12信號傳導相關。在一些實施例中，該病症與IL-23信號傳導相關。

本發明化合物亦適用於治療皮膚之發炎性或過敏性病狀，例如牛皮癬、接觸性皮炎、異位性皮炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、蕁麻疹、大疱性類天疱瘡、紅斑狼瘡、全身性紅斑性狼瘡症、尋常天疱瘡、落葉型天疱瘡、副腫瘤性天疱瘡、獲得性大疱性表皮鬆解、尋常座瘡及其他發炎性或過敏性皮膚病狀。

本發明化合物亦可用於治療其他疾病或病狀，諸如具有發炎性組分之疾病或病狀，例如治療眼睛之疾病及病狀，諸如眼部過敏、結膜炎、乾眼症及春季結膜炎；影響鼻之疾病，包含過敏性鼻炎；及牽涉自體免疫性反應或具有自體免疫性組分或病因之發炎性疾病，包括自體免疫性血液病症(例如溶血性貧血、再生不全性貧血、純紅血球貧血及特發性血小板減少)、全身性紅斑性狼瘡症、類風濕性關節炎、多軟骨炎、硬皮病、韋格

納肉牙腫病(Wegener granulomatosis)、皮肌炎、慢性活性肝炎、重症肌無力、史蒂芬-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)、特發性口炎性腹瀉、自體免疫性發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病)、大腸急躁症、乳糜瀉、牙周炎、透明膜疾病、腎臟疾病、腎小球疾病、酒精性肝病、多發性硬化症、內分泌眼病變、格雷氏病(Grave's disease)、類肉瘤病、肺泡炎、慢性過敏性肺炎、多發性硬化症、原發性膽汁性肝硬化、葡萄膜炎(前及後)、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、乾眼症及春季角膜結膜炎、間質性肺纖維化、牛皮癬性關節炎、全身型幼年型特發性關節炎、隱熱蛋白相關之週期性症候群、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、絲球體腎炎(有或無腎病症候群，例如包括特發性腎病症候群或微小變化腎病變)、慢性肉芽腫性疾病、子宮內膜異位、鉤端螺旋體病腎病、青光眼、視黃醛疾病、衰老、頭痛、疼痛、複雜區域疼痛症候群、心肥大、肌肉萎縮、分解代謝紊亂、肥胖、胎兒生長延遲、高膽固醇血症、心臟病、慢性心臟衰竭、間皮瘤、無汗性外胚層發育不良、貝賽特氏病、色素失調症、佩吉特氏病(Paget's disease)、胰臟炎、遺傳性週期性發熱症候群、哮喘(過敏性及非過敏性，輕度、中度、重度，支氣管及運動誘發)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、嗜酸性球增多症、過敏反應、全身性過敏反應、鼻竇炎、眼部過敏、二氧化矽誘發之疾病、COPD (損傷減小、氣道炎症、支氣管高反應性、重塑或疾病進程)、肺部疾病、囊腫性纖維化、酸誘發之肺損傷、肺高血壓、多發性神經病、白內障、肌肉炎症以及全身性硬化症、包涵體肌炎、重症肌無力、甲狀腺炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、扁平苔癬、1型糖尿病或2型糖尿病、闌尾炎、異位性皮膚炎、哮喘、過敏、臉炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮

頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植物排斥反應、結腸炎、結膜炎、克羅恩氏病、膀胱炎、淚腺炎、皮膚炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髁炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、亨諾-絲奇恩賴紫斑病(Henoch-Schonlein purpura)、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫球蛋白A腎病、間質性肺病、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、多發性肌炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、鼻竇炎、口腔炎、關節膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、陰道炎、血管炎或外陰炎。

在一些實施例中，可根據本發明方法治療之發炎性疾病係選自急性及慢性痛風、慢性痛風性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、幼年型類風濕性關節炎、全身性幼年型特發性關節炎(SJIA)、隱熱蛋白相關週期症候群(CAPS)及骨關節炎。

在一些實施例中，可根據本發明方法治療之發炎性疾病為 T_h1 或 T_h17 介導之疾病。在一些實施例中， T_h17 介導之疾病係選自全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化症及發炎性腸病(包括克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎)。

在一些實施例中，可根據本發明方法治療之發炎性疾病係選自休格連氏症候群；過敏性病征；骨關節炎；眼睛之病狀，諸如眼部過敏、結膜炎、乾燥性角膜結膜炎及春季結膜炎；及影響鼻部之疾病，諸如過敏性鼻炎。

此外，本發明提供根據本文中之定義之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物或溶劑合物之用途，其用於製備治療自體免疫病症、發炎性

病症或增生性病症或通常與移植結合存在之病症的藥劑。

組合療法

視待治療之特定病狀或疾病而定，通常投與以治療該病狀之額外治療劑可與本發明化合物及組合物組合投與。如本文所用，通常投與以治療特定疾病或病狀之額外治療劑稱作「適於所治療之疾病或病狀」。

在某些實施例中，與另一治療劑組合投與提供之組合，或其組合物。

亦可與本發明之組合組合之藥劑的實例包括(但不限於)：用於阿茲海默氏症之治療，諸如Aricept[®]及Excelon[®]；用於HIV之治療，諸如利托那韋(ritonavir)；用於帕金森氏病(Parkinson's Disease)之治療，諸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、羅匹尼羅(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴麥角環肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、三己芬迪(trihexephendyl)及金剛胺；用於治療多發性硬化症(MS)之藥劑，諸如 β 干擾素(例如Avonex[®]及Rebif[®])、Copaxone[®]及米托蒽醌(mitoxantrone)；用於哮喘之治療，諸如沙丁胺醇及Singulair[®]；用於治療精神分裂症之藥劑，諸如金普薩(zyprexa)、理斯必妥(risperdal)、思樂康(seroquel)及氟哌啶醇(haloperidol)；消炎劑，諸如皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤、環磷醯胺及柳氮磺胺吡啶；免疫調節及免疫抑制劑，諸如環孢素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤及柳氮磺胺吡啶；神經營養因子，諸如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗驚厥劑、離子通道阻斷劑、利魯唑(riluzole)及抗帕金森氏病劑；用於治療心血管疾病之藥劑，諸如 β -阻斷劑、ACE抑制

劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣離子通道阻斷劑及士他汀(statins)；用於治療肝病之藥劑，諸如皮質類固醇、消膽胺、干擾素及抗病毒劑；用於治療血液病症之藥劑，諸如皮質類固醇、抗白血病劑及生長因子；延長或改善藥物動力學之藥劑，諸如細胞色素P450抑制劑(即代謝分解之抑制劑)及CYP3A4抑制劑(例如酮肯唑(ketokenazole)及利托那韋)，用於治療免疫缺陷病症之藥劑，諸如 γ 球蛋白。

在某些實施例中，與單株抗體或siRNA治療劑組合投與本發明之組合療法或其醫藥學上可接受之組合物。

彼等額外藥劑可與所提供之組合療法分開投與，作為多劑量方案之一部分。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，在單一組合物中與本發明化合物一起混合。若作為多劑量方案之一部分投與，則兩種活性劑可同時、依次或彼此間隔一定時間段(通常彼此間隔在5小時以內)提供。

如本文所用，術語「組合(combination/combined)」及相關術語係指同時或依次投與根據本發明之治療劑。舉例而言，本發明之組合可與另一治療劑以個別單位劑型或共同呈單一單位劑型同時或依次投與。

存在於本發明組合物中之額外治療劑的量將不超過通常將以包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物形式投與的量。目前所揭示之組合物中額外治療劑之量較佳將占包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中通常存在之量的約50%至100%的範圍內。

在一個實施例中，本發明提供一種組合物，其包含式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物及一或多種額外治療劑。治療劑可與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物一起投與，或可在投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物之前或之後投與。在下文中進一步詳細描述適合之治療劑。在某些實施例中，可在治療劑之前至多5分

鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物。在其他實施例中，可在治療劑之後至多5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物。

在另一實施例中，本發明提供一種治療發炎性疾病、病症或病狀之方法，其藉由向有需要之患者投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物及一或多種額外治療劑來進行。此類額外治療劑可為小分子或重組生物藥劑且包括例如乙醯胺苯酚、非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、依託度酸(etodolac) (Lodine®)及塞內昔布(celecoxib)、秋水仙鹼(colchicine) (Colcrys®)；皮質類固醇，諸如潑尼松(prednisone)、潑尼龍(prednisolone)、甲基潑尼龍(methylprednisolone)、羥皮質酮(hydrocortisone)及其類似物、丙磺舒(probenecid)、別嘌呤醇(allopurinol)、非布司他(febuxostat) (Uloric®)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine) (Azulfidine®)；抗瘧疾藥，諸如羥基氯奎(hydroxychloroquine) (Plaquenil®)及氯奎(Aralen®)、甲胺喋呤(Rheumatrex®)；金鹽，諸如硫代葡萄糖金(Solganal®)、硫代蘋果酸金(Myochrysine®)及金諾芬(Ridaura®)、D-青黴胺(Depen®或Cuprimine®)、硫唑嘌呤(Imuran®)、環磷醯胺(Cytosan®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、環孢靈(Sandimmune®)、來氟米特(Arava®)；及「抗TNF」藥劑，諸如依那西普(etanercept) (Enbrel®)、英利昔單抗

(infliximab) (Remicade®)、戈利木單抗(golimumab) (Simponi®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol) (Cimzia®)及阿達木單抗(adalimumab) (Humira®)；「抗IL-1」藥劑，諸如阿那白滯素(anakinra) (Kineret®)及利納西普(rilonacept) (Arcalyst®)、康納單抗(canakinumab) (Ilaris®)；抗Jak抑制劑，諸如托法替尼(tofacitinib)；抗體，諸如利妥昔單抗(rituximab) (Rituxan®)；「抗T細胞」藥劑，諸如阿巴西普(abatacept) (Orencia®)；「抗IL-6」藥劑，諸如托西利單抗(tocilizumab) (Actemra®)、雙氯芬酸(diclofenac)、可的松(cortisone)、玻尿酸(Synvisc®或Hyalgan®)；單株抗體，諸如他尼珠單抗(tanezumab)；抗凝血劑，諸如肝素(Calciparine®或Liquaemin®)及華法林(warfarin) (Coumadin®)；止瀉藥，諸如苯乙哌啶(Lomotil®)及洛哌丁胺(Imodium®)；膽酸黏合劑，諸如消膽胺、阿洛司瓊(alosetron) (Lotronex®)、魯比前列酮(lubiprostone) (Amitiza®)；輕瀉劑(laxatives)，諸如氧化鎂乳劑、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®；抗膽鹼激導性劑或鎮痙劑，諸如雙環維林(dicyclomine) (Bentyl®)、Singulair®； β -2促效劑，諸如沙丁胺醇(albuterol) (Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(levsalbuterol) (Xopenex®)、間羟異丙腎上腺素(metaproterenol) (Alupent®)、乙酸吡布特羅(pirbuterol acetate) (Maxair®)、硫酸間羟叔丁腎上腺素(terbutaline sulfate) (Brethaire®)、羟萘甲酸沙美特羅(salmeterol xinafoate) (Serevent®)及福莫特羅(formoterol) (Foradil®)；抗膽鹼激導性劑，諸如異丙托溴銨(ipratropium bromide) (Atrovent®)及噻托銨(tiotropium) (Spiriva®)；吸入之皮質類固醇，諸如二丙酸倍氯米

松(beclomethasone dipropionate) (Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(triamcinolone acetonide) (Azmecort®)、糠酸莫米松(mometasone) (Asthmanex®)、布地奈德(budesonide) (Pulmicort®)及氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®、Dulera®、色甘酸鈉(Intal®)；甲基黃嘌呤，諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyll®、Theo-24®)、及胺茶鹼；IgE 抗體，諸如奧馬珠單抗(omalizumab) (Xolair®)；核苷逆轉錄酶抑制劑，諸如齊多夫定(zidovudine) (Retrovir®)、阿巴卡韋(abacavir) (Ziagen®)、阿巴卡韋/拉米夫定(abacavir/lamivudine) (Epzicom®)、阿巴卡韋/拉米夫定/齊多夫定(abacavir/lamivudine/zidovudine) (Trizivir®)、地達諾新(didanosine) (Videx®)、安卓西他賓(emtricitabine) (Emtriva®)、拉米夫定(lamivudine) (Epivir®)、拉米夫定/齊多夫定(lamivudine/zidovudine) (Combivir®)、司他夫定(stavudine) (Zerit®)及紮西他濱(zalcitabine) (Hivid®)；非核苷類逆轉錄酶抑制劑，諸如地拉韋啉(delavirdine) (Rescriptor®)、依法韋侖(efavirenz) (Sustiva®)、奈韋拉平(nevirapine) (Viramune®)及依曲韋林(etravirine) (Intelence®)；核苷酸逆轉錄酶抑制劑，諸如田諾弗(tenofovir) (Viread®)；蛋白酶抑制劑，諸如安普那韋(amprenavir) (Agenerase®)、阿紮那韋(atazanavir) (Reyataz®)、地瑞那韋(darunavir) (Prezista®)、夫沙那韋(fosamprenavir) (Lexiva®)、茆地那韋(indinavir) (Crixivan®)、咯匹那韋(lopinavir)及利托那韋(ritonavir) (Kaletra®)、奈非那韋(nelfinavir) (Viracept®)、利托那韋(ritonavir) (Norvir®)、沙奎那韋(saquinavir) (Fortovase®或Invirase®)及替拉那韋(tipranavir) (Aptivus®)；進入抑制劑，諸如恩夫韋地(enfuvirtide)

(Fuzeon®)及馬拉維若(maraviroc) (Selzentry®)；整合酶抑制劑，諸如雷特格韋 (raltegravir) (Isentress®)、小紅莓 (doxorubicin) (Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(vincristine) (Oncovin®)、硼替佐米(bortezomib) (Velcade®)及地塞米松(dexamethasone) (Decadron®)以及來那度胺(lenalidomide) (Revlimid®)；或其任何組合。

在另一實施例中，本發明提供一種治療類風濕性關節炎之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼龍、甲基潑尼龍、羥皮質酮及其類似物；柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)；抗瘡疾藥，諸如羥基氯奎(Plaquenil®)及氯奎(Aralen®)；甲胺喋呤(Rheumatrex®)；金鹽，諸如硫代葡萄糖金(Solganal®)、硫代蘋果酸金(Myochrysine®)及金諾芬(Ridaura®)；D-青黴胺(Depen®或Cuprimine®)；硫唑嘌呤(Imuran®)；環磷醯胺(Cytosan®)；苯丁酸氮芥(Leukeran®)；環孢靈(Sandimmune®)；來氟米特(Arava®)及「抗TNF」藥劑；諸如依那西普(Enbrel®)、英利昔單抗(Remicade®)、戈利木單抗(Simponi®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia®)及阿達木單抗(Humira®)；「抗IL-1」藥劑，諸如阿那白滯素(Kineret®)及利納西普(Arcalyst®)；抗體，諸如利妥昔單抗(Rituxan®)；「抗T細胞」藥劑，諸如阿巴西普(Orencia®)；及「抗IL-6」藥劑，諸如托西利單抗(Actemra®)。

在一些實施例中，本發明提供一種治療骨關節炎之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物及一或多種選自以下之額外治

療劑：乙醯胺苯酚；非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；雙氯芬酸；可的松；玻尿酸(Synvisc®或Hyalgan®)及單株抗體，諸如他尼珠單抗。

在一些實施例中，本發明提供一種治療全身性紅斑性狼瘡症之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：乙醯胺苯酚；非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼龍、甲基潑尼龍、羥皮質酮及其類似物；抗瘡疾藥，諸如羥基氯奎(Plaquenil®)及氯奎(Aralen®)；環磷醯胺(Cytosan®)；甲胺喋呤(Rheumatrex®)；硫唑嘌呤(Imuran®)；及抗凝血劑，諸如肝素(Calciparine®或Liquaemin®)及華法林(Coumadin®)。

在一些實施例中，本發明提供一種治療克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎或發炎性腸病之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：美沙拉嗪(mesalamine)(Asacol®)；柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)；止瀉藥，諸如苯乙哌啶(Lomotil®)及洛哌丁胺(Imodium®)；膽酸結合劑，諸如消膽胺；阿洛司瓊(Lotronex®)；魯比前列酮(Amitiza®)；輕瀉劑，諸如氧化鎂乳劑、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®；及抗膽鹼激導性劑或鎮痙劑，諸如雙環維林(Bentyl®)；抗TNF治療劑；類固醇；及抗生素，諸如甲硝噻唑(Flagyl)或環丙沙星(ciprofloxacin)。

在一些實施例中，本發明提供一種治療哮喘之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：Singulair®； β -2促效劑，諸如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、

Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、間羟異丙腎上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特羅(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(Serevent®)及福莫特羅(Foradil®);抗膽鹼激導性劑,諸如異丙托溴銨(Atrovent®)及噻托銨(Spiriva®);吸入性皮質類固醇,諸如潑尼松、潑尼龍、二丙酸倍氯米松(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、糠酸莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmicort®)、氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®及Dulera®;色甘酸鈉(Intal®);甲基黃嘌呤,諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼;及IgE抗體,諸如奧馬珠單抗(Xolair®)。

在一些實施例中,本發明提供一種治療COPD之方法,其包含向有需要之患者投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物及一或多種選自以下之額外治療劑:β-2促效劑,諸如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、間羟異丙腎上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特羅(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(Serevent®)及福莫特羅(Foradil®);抗膽鹼激導性劑,諸如異丙托溴銨(Atrovent®)及噻托銨(Spiriva®);甲基黃嘌呤,諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼;吸入皮質類固醇,諸如潑尼松、潑尼龍、二丙酸倍氯米松(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、糠酸莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmicort®)、氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®及Dulera®。

在另一實施例中,本發明提供一種治療血液科惡性病之方法,其包含向有需要之患者投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物及一或多種選自以下之額

外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytosan®)、小紅莓(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、潑尼松、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑及其組合。

在另一實施例中，本發明提供一種治療實體腫瘤之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytosan®)、小紅莓(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、潑尼松、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑及其組合。

在另一實施例中，本發明提供一種治療血液科惡性病之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物及刺蝟(Hh)信號傳導路徑抑制劑。在一些實施例中，血液科惡性病為DLBCL (Ramirez等人「Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma」 Leuk. Res. (2012)，7月17日在線公開，且以全文引用之方式併入本文中)。

在另一實施例中，本發明提供一種治療彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytosan®)、小紅莓(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、潑尼松、刺蝟信號傳導抑制劑及其組合。

在另一實施例中，本發明提供一種治療多發性骨髓瘤之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物及一或多種選自以下之額

外治療劑：硼替佐米(Velcade®)及地塞米松(Decadron®)、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑以及來那度胺(Revlimid®)。

在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕疾病嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物及BTK抑制劑，其中該疾病係選自發炎性腸病、關節炎、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、血管炎、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、斯蒂爾病(Still's disease)、幼年型關節炎、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奧德氏甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)、格雷夫氏病(Graves' disease)、自體免疫甲狀腺炎、休格連氏症候群、多發性硬化症、全身性硬化症、萊姆神經病(Lyme neuroborreliosis)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、急性播散性腦脊髓炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、斜視眼陣攣肌陣攣症候群、僵直性脊椎炎(ankylosing spondylosis)、抗磷脂抗體症候群、再生不全性貧血、自體免疫性肝炎、自體免疫性胃炎、惡性貧血、乳糜瀉、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顱動脈炎、溫熱自體免疫溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、牛皮癬、普禿、貝賽特氏病、慢性疲勞、自主神經失調、膜性腎小球腎病、子宮內膜異位、間質性膀胱炎、尋常天庖瘡、大疱性類天庖瘡、神經肌強直、硬皮病、外陰疼痛、過度增生性疾病、移植器官或組織之排斥反應、後天免疫缺乏症候群(AIDS，亦稱為HIV)、1型糖尿病、移植物抗宿主疾病、移

植、輸注、全身性過敏反應、過敏(例如對植物花粉、乳膠、藥物、食品、昆蟲毒物、動物頭髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂等過敏)、I型過敏、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎及異位性皮膚炎、哮喘、闌尾炎、異位性皮膚炎、哮喘、過敏、臉炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植物排斥反應、結腸炎、結膜炎、克羅恩氏病膀胱炎、淚腺炎、皮膚炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髌炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、亨諾-絲奇恩賴紫斑病(Henoch-Schonlein purpura)、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫球蛋白A腎病、間質性肺病、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、多發性肌炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、鼻竇炎、口腔炎、關節膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、陰道炎、血管炎或外陰炎、B細胞增生性病(例如彌漫性大B細胞淋巴瘤)、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴球性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、急性淋巴細胞白血病、B細胞前淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、脾邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤(亦稱為漿細胞骨髓瘤)、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、漿細胞瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結內邊緣區B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病或淋巴瘤樣肉芽腫、乳癌、前列腺癌或肥大細胞之癌症(例如肥胖細胞瘤、肥大細胞白血病、肥大細胞肉瘤、全身肥大細胞增多症)、骨癌、結腸直腸癌、胰臟癌、骨骼及關節之疾病(包括(但不限於)類

風濕性關節炎)、血清反應陰性之脊椎關節病(包含僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎及萊特爾氏病(Reiter's disease)、貝賽特氏病、休格連氏症候群、全身性硬化症、骨質疏鬆、骨癌、骨絡癌轉移、血栓栓塞病症(例如心肌梗塞、心絞痛、血管成形術後再閉塞、血管成形術後再狹窄、主動脈冠狀動脈繞道術後再閉塞、主動脈冠狀動脈繞道術後再狹窄、中風、暫時局部缺血、外周動脈閉塞病症、肺栓塞、深度靜脈血栓)、發炎性骨盆疾病、尿道炎、皮膚曬傷、鼻竇炎、肺炎、腦炎、腦膜炎、心肌炎、腎炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、齒齦炎、闌尾炎、胰臟炎、膽囊炎、無 γ 球蛋白血症、牛皮癬、過敏、克羅恩氏病、大腸急躁症、潰瘍性結腸炎、休格連氏病、組織移植物排斥反應、移植器官之超急性排斥反應、哮喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、自體免疫性多腺疾病(亦稱為自體免疫性多腺症候群)、自體免疫性禿髮、惡性貧血、絲球體腎炎、皮肌炎、多發性硬化症、硬皮病、血管炎、自體免疫性溶血性及血小板減少性病狀、古巴士德氏症候群、動脈粥樣硬化、艾迪森氏病、帕金森氏病、阿茲海默氏病、糖尿病、敗血性休克、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、幼年型關節炎、骨關節炎、慢性特發性血小板減少性紫癜、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎、異位性皮膚炎、變性關節病、白斑病、自體免疫性垂體機能減退、格-巴二氏症候群、貝賽特氏病、硬皮病、蕈樣真菌病、急性發炎性反應(諸如急性呼吸窘迫症候群及局部缺血/再灌注損傷)及格雷夫氏病。

在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕疾病嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物及PI3K抑制

劑，其中該疾病係選自癌症、神經退化性病徵、血管生成病徵、病毒性疾病、自體免疫疾病、發炎性病徵、激素相關疾病、與器官移植相關之病狀、免疫缺陷病徵、破壞性骨路病、增生性病徵、傳染病、與細胞死亡相關之病狀、凝血酶誘發之血小板凝集、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、肝病、包含T細胞活化之病理性免疫病狀、心血管病徵及CNS病徵。

在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕疾病嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物及PI3K抑制劑，其中該疾病係選自大腦、腎臟(例如腎細胞癌(RCC))、肝臟、腎上腺、膀胱、乳房、胃、胃腫瘤、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰腺、肺、陰道、子宮內膜、子宮頸、睪丸、泌尿生殖道、食道、喉、皮膚、骨路或甲狀腺之良性或惡性腫瘤、癌瘤或實體腫瘤、肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、多發性骨髓瘤或腸胃癌症，尤其結腸癌或結腸直腸腺瘤或頸頭之腫瘤、表皮過度增生、牛皮癬、前列腺增生、瘤形成、上皮特徵之瘤形成、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺淋巴瘤(包括(例如)非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)及霍奇金氏淋巴瘤(亦稱為霍奇金氏或霍奇金氏病))、乳房癌、濾泡癌、未分化性癌、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑素瘤或白血病；包括考登症候群(Cowden syndrome)、萊爾米特-杜克羅斯疾病(Lhermitte-Duclos disease)及潘納揚-佐納納症候群(Bannayan-Zonana syndrome)之疾病；PI3K/PKB途徑異常活化之疾病；任何類型或成因之哮喘，包含內因性(非過敏性)哮喘及外因性(過敏性)哮喘、輕度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支氣管哮喘、運動誘發之哮喘、職業性哮喘及細菌感染後誘發之哮喘；急性肺損傷(ALI)、成人/急性呼吸窘

迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺部、氣道或肺疾病(COPD、COAD或COLD) (包含慢性支氣管炎或與其相關之呼吸困難、肺氣腫以及由其他藥物治療、尤其其他吸入藥物治療所致之氣道過度反應之惡化)；任何類型或成因之支氣管炎，包括(但不限於)急性、二十烷酸、卡他性(catarrhal)、格魯布性(croupus)、慢性或結核性支氣管炎；任何類型或成因之塵肺症(發炎性、一般職業性肺疾病，通常伴隨慢性或急性氣道阻塞，且藉由重複吸入粉塵引起)，包括例如鋁質沉著病、炭末沈著病、石棉沉著病、石末沉著病、睫毛脫落、鐵末沉著病、矽粉沉著病、菸草中毒及棉屑沉著病；呂氏症候群(Löffler's syndrome)、嗜酸性肺炎、寄生蟲(尤其後生動物)感染(包含熱帶嗜酸性球增多症)、支氣管肺麩黴病、結節性多動脈炎(包含徹奇-斯全司症候群(Churg-Strauss syndrome))、嗜酸性肉芽腫及由藥物反應引起之影響氣道之嗜伊紅血球相關之病症、牛皮癬、接觸性皮炎、異位性皮膚炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮炎、硬皮病、白斑病、過敏血管炎、風疹、大疱性類天疱瘡、紅斑狼瘡、天疱瘡、後天大疱性表皮鬆解、結膜炎、乾眼症及春季結膜炎；影響鼻之疾病，包含過敏性鼻炎；及涉及自體免疫性反應或具有自體免疫性組分或病因之發炎性疾病，包含自體免疫性血液病(例如溶血性貧血、再生不全性貧血、純紅血球貧血及特發性血小板減少)；全身性紅斑性狼瘡症、類風濕性關節炎、多軟骨炎、硬皮病、韋格納肉牙腫病(Wegener granulomatosis)、皮肌炎、慢性活性肝炎、重症肌無力、史蒂芬-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)、特發性口炎性腹瀉、自體免疫性發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病)、內分泌眼病變、格雷氏病(Grave's disease)、類肉瘤病、肺泡炎、慢性過敏性肺炎、多發性硬化症、原發性膽汁性肝硬化

化、葡萄膜炎(前及後)、乾眼症及春季角膜結膜炎、間質性肺纖維化、牛皮癬性關節炎及絲球體腎炎(有或無腎病症候群，例如包含特發性腎病症候群或微小變化腎病變、再狹窄、心肥大、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、缺血性中風及充血性心臟衰竭、阿茲海默氏病、帕金森氏病、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病及大腦缺血；及由創傷性損傷、麩胺酸神經毒性及低氧所導致之神經退化性疾病。

在一些實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕疾病嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物及Bcl-2抑制劑，其中該疾病為發炎性病症、自體免疫病症、增生性病症、內分泌病症、神經病症或與移植相關之病症。在一些實施例中，該病症為增生性病症、狼瘡或狼瘡腎炎。在一些實施例中，增生性病症為慢性淋巴球性白血病、彌漫性大B細胞淋巴瘤、霍奇金氏病、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、骨髓發育不良症候群、淋巴瘤、血液贅瘤或實體腫瘤。

在一些實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕疾病嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與TYK2假性激酶(JH2)結構域結合性化合物及TYK2激酶(JH1)結構域結合性化合物。在一些實施例中，該疾病為自體免疫病症、發炎性病症、增生性病症、內分泌病症、神經病症或與移植相關之病症。在一些實施例中，JH2結合性化合物為式**I**、**VIII**或**XVI'**化合物其他適合之JH2結構域結合性化合物包括WO2014074660A1、WO2014074661A1、WO2015089143A1中所描述之彼等化合物，其中之每一者的全文均以引用之方式併入本文中。適合之JH1結構域結合性化合物包括WO2015131080A1中所描述之彼等化合物，其全文以引用之方式併入本文中。

可使用治療自體免疫病症、發炎性病症、增生性病症、內分泌病症、神經病症或與移植相關之病症或減輕其嚴重程度之任何有效投與量及任何有效投與途徑，投與根據本發明方法之化合物及組合物。所需精確量將隨各個體而變化，視個體之物種、年齡及一般狀況、感染之嚴重程度、特定藥劑、其投藥模式及其類似因素而定。較佳按單位劑型調配本發明化合物以實現易於投藥及劑量均一性。如本文所用之表述「單位劑型」係指適於待治療患者之藥劑的物理離散單位。然而，應理解，本發明化合物及組合物之每日總用量將由主治醫師在合理醫療診斷範疇內來決定。任何特定患者或生物體之具體有效劑量將視多種因素而定，該等因素包括待治療病症及病症嚴重程度；所用具體化合物之活性；所用具體組合物；患者之年齡、體重、一般健康、性別及膳食；投與時間、投與途徑及所用具體化合物之排泄速率；治療持續時間；與所用具體化合物組合或同時使用之藥物；及如醫學技術中熟知之因素。如本文所用，術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

本發明之醫藥學上可接受之組合物可視所治療之感染之嚴重程度而經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由散劑、軟膏或滴劑)、經頰，作為經口或經鼻噴霧或其類似方式向人類及其他動物投與。在某些實施例中，本發明化合物可按以下劑量水準經口或非經腸投與以獲得所要治療效應：每天每公斤個體體重約0.01 mg至約50 mg，且較佳約1 mg至約25 mg，每天一或多次。

用於經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性化合物以外，液體劑型可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸

如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀釋劑以外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

可根據已知技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。可採用之可接受之媒劑及溶劑中有水、林格氏溶液(Ringer's solution)、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成之單甘油酯或二甘油酯。另外，脂肪酸(諸如油酸)用於製備可注射劑中。

可注射調配物可例如藉由經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入殺菌劑來滅菌，該等殺菌劑呈可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式。

為延長本發明化合物之效果，通常需要減緩來自皮下或肌肉內注射之化合物之吸收。此可藉由使用具有不佳水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來實現。化合物之吸收速率則視其溶解速率而定，溶解速率又可能視晶體大小及結晶形式而定。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來實現非經腸投與之化合物之延遲吸收。藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之生物可降解聚合物中形成化合物之微囊封基質來製造可注射積存形式。視化合物與聚合物之比率及所採用之特定聚合物的性質而定，可控制

化合物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將化合物覆埋於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備積存可注射調配物。

用於經直腸或經陰道投與之組合物較佳為可藉由將本發明化合物與適合非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合而製備之栓劑；該等賦形劑或載劑在環境溫度下為固體但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中熔融且釋放活性化合物。

用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉劑及粒劑。在此類固體劑型中，活性化合物可與以下各者混合：至少一種惰性、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣；及/或a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏結劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙基吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂，碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液阻滯劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)濕潤劑，諸如十六醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

相似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中的填充劑。可製備具有包衣及殼層的錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型，該等包衣及殼層諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其可視情況含有遮光劑，且亦可具有僅在或較佳在腸道之某一部分中視情

況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物物質及蠟。亦可使用相似類型之固體組合物作為軟及硬填充明膠膠囊中之填充劑，所述膠囊使用賦形劑，諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物。

活性化合物亦可與一或多種上述賦形劑一起呈微囊封形式。可製備具有包衣及殼層的錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型，該等包衣及殼層諸如腸溶衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。在此類固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混雜。如在一般實踐中，此類劑型亦可包含除惰性稀釋劑以外之其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有遮光劑，且亦可具有僅在或較佳在腸道之某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物物質及蠟。

用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。活性組分在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及如可為所需之任何所需防腐劑或緩衝劑摻合。亦預期眼科調配物、滴耳劑及滴眼劑處於本發明之範疇內。另外，本發明涵蓋使用經皮貼片，其具有向身體提供受控化合物傳遞之附加優點。可藉由將化合物溶解或分配於適當介質中來製造此類劑型。亦可使用吸收增強劑來增加化合物通過皮膚之通量。速率可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

根據一個實施例，本發明係關於一種抑制生物樣本中之蛋白質激酶

活性之方法，其包含使該生物樣本與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

根據另一實施例，本發明係關於一種抑制TYK2或其突變體在生物樣本中之活性的方法，其包含使該生物樣本與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。在某些實施例中，本發明係關於一種不可逆地抑制TYK2或其突變體在生物樣本中之活性的方法，其包含使該生物樣本與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

在另一實施例中，本發明提供一種相比於JAK1、JAK2及JAK3中之一或多者，選擇性地抑制TYK2之方法。在一些實施例中，本發明化合物具有相比於JAK1/2/3大於2倍之選擇性。在一些實施例中，本發明化合物具有相比於JAK1/2/3大於5倍之選擇性。在一些實施例中，本發明化合物具有相比於JAK1/2/3大於10倍之選擇性。在一些實施例中，本發明化合物具有相比於JAK1/2/3大於50倍之選擇性。在一些實施例中，本發明化合物具有相比於JAK1/2/3大於100倍之選擇性。

如本文所用，術語「生物樣本」包括(但不限於)細胞培養物或其提取物；由哺乳動物所獲得之活組織檢查材料或其提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、眼淚或其他體液或其提取物。

抑制生物樣本中之TYK2 (或其突變體)活性適用於熟習此項技術者已知之多種目的。此類目的之實例包括(但不限於)輸血、器官移植、生物樣本儲存及生物分析。

本發明之另一實施例係關於一種抑制患者中之蛋白激酶活性的方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。

根據另一實施例，本發明係關於一種抑制TYK2或其突變體在患者中

之活性的方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。根據某些實施例，本發明係關於一種可逆地或不可逆地抑制 **TYK2** 或其突變體中之一或多者在患者中之活性的方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。在其他實施例中，本發明提供一種用於治療有需要之患者中 **TYK2** 或其突變體介導之病症的方法，其包含向該患者投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。此類病症在本文中詳細描述。

視待治療之特定病狀或疾病而定，通常投與以治療該病狀之額外治療劑亦可存在於本發明組合物中。如本文所用，通常投與以治療特定疾病或病狀之額外治療劑稱作「適於所治療之疾病或病狀」。

本發明化合物亦可與其他治療性化合物組合使用以處於有利地位。在一些實施例中，其他治療性化合物為抗增生化合物。此類抗增生化合物包括(但不限於)芳香酶抑制劑；抗雌激素；拓撲異構酶**I**抑制劑；拓撲異構酶**II**抑制劑；微管活性化合物；烷基化化合物；組蛋白脫乙酰基酶抑制劑；誘導細胞分化過程之化合物；環加氧酶抑制劑；**MMP**抑制劑；**mTOR**抑制劑；抗贅生性抗代謝物；鉑化合物；靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶之活性的化合物；性腺釋放素(**gonadorelin**)促效劑；抗雄激素；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；雙膦酸鹽；生物反應調節劑；抗增生抗體；肝素酶抑制劑；**Ras**致癌同功異型物之抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑制劑；用於治療血液科惡性病之化合物；靶向、降低或抑制**Flt-3**之活性之化合物；**Hsp90**抑制劑，諸如來自 **Conforma Therapeutics** 之 **17-AAG** (**17- 烯 丙 基 胺 基 格 爾 德 黴 素** (**17-**

allylaminogeldanamycin), NSC330507)、17-DMAG (17-二甲基胺基乙基胺基-17-脫甲氧基-格爾德黴素, NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；替莫唑胺(Temodal®)；驅動類紡錘體蛋白抑制劑，諸如來自 GlaxoSmithKline 之 SB715992 或 SB743921，或來自 CombinatoRx 之潘他米丁(pentamidine)/氯丙嗪；MEK 抑制劑，諸如來自 Array BioPharma 之 ARRY142886、來自 AstraZeneca 之 AZD6244、來自 Pfizer 之 PD181461、及甲醯四氫葉酸。如本文所用之術語「芳香酶抑制劑」係關於一種抑制雌激素產生，例如基質雄烯二酮及睾固酮分別轉化為雌酮及雌二醇之化合物。該術語包括(但不限於)類固醇，尤其阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)及福美司坦(formestane)；及尤其非類固醇，尤其胺魯米特(aminoglutethimide)、羅谷亞胺(roglethimide)、吡魯米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睾內酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏羅唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及來曲唑(letrozole)。依西美坦以商標名 Aromasin™ 銷售。福美司坦以商標名 Lentaron™ 銷售。法屈唑以商標名 Afema™ 銷售。阿那曲唑以商標名 Arimidex™ 銷售。來曲唑以商標名 Femara™ 或 Femar™ 銷售。胺魯米特以商標名 Orimeten™ 銷售。包含為芳香酶抑制劑之化學治療劑的本發明之組合尤其適用於治療激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

如本文所用之術語「抗雌激素」係關於一種在雌激素受體水準上拮抗雌激素效應之化合物。該術語包括(但不限於)他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、雷洛昔芬(raloxifene)及雷洛昔芬鹽酸鹽。他莫昔芬以商標名 Nolvadex™ 銷售。雷洛昔芬鹽酸鹽以商標名 Evista™ 銷售。氟維

司群可以商標名Faslodex™投與。包含為抗雌激素之化學治療劑的本發明之組合尤其適用於治療雌激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

如本文所用之術語「抗雄激素」係關於任何能夠抑制雄激素之生物效應之物質且包括(但不限於)比卡魯胺(bicalutamide) (Casodex™)。如本文所用之術語「性腺釋放素促效劑」包括(但不限於)阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)及乙酸戈舍瑞林。戈舍瑞林可以商標名Zoladex™投與。

如本文所用之術語「拓撲異構酶I抑制劑」包括(但不限於)拓撲替康(topotecan)、吉馬替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜樹鹼(camptothecin)及其類似物、9-硝基喜樹鹼及大分子喜樹鹼結合物PNU-166148。伊立替康可例如以其銷售形式，例如以商標Camptosar™投與。拓撲替康以商標名Hycamptin™銷售。

如本文所用之術語「拓撲異構酶II抑制劑」包括(但不限於)蔥環黴素，諸如小紅莓(包括脂質調配物，諸如Caelyx™)、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)及奈莫柔比星(nemorubicin)、蔥醌米托蔥醌(mitoxantrone)及洛索蔥醌(losoxantrone)，及鬼臼毒素依託泊苷(podophyllotoxines etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。依託泊苷以商標名Etopophos™銷售。替尼泊苷以商標名VM 26-Bristol銷售。小紅莓以商標名Acriblastin™或Adriamycin™銷售。表柔比星以商標名Farmorubicin™銷售。伊達比星以商標名Zavedos™銷售。米托蔥醌以商標名Novantron銷售。

術語「微管活性劑」係關於微管穩定化、微管解穩定化化合物及微管聚合抑制劑，其包括(但不限於)紫杉烷，諸如太平洋紫杉醇及多烯紫杉

醇；長春花生物鹼，諸如長春鹼或硫酸長春鹼、長春新鹼或硫酸長春新鹼及長春瑞賓(vinorelbine)；迪斯德莫來(discodermolide)；秋水仙鹼(cochicine)及埃博黴素(epothilone)及其衍生物。太平洋紫杉醇以商標名Taxol™銷售。多烯紫杉醇以商標名Taxotere™銷售。硫酸長春鹼以商標名Vinblastin R.P™銷售。硫酸長春新鹼以商標名Farmistin™銷售。

如本文所用之術語「烷基化劑」包括(但不限於)環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)或亞硝基脲(nitrosourea) (BCNU或Gliadel)。環磷醯胺以商標名Cyclostin™銷售。異環磷醯胺以商標名Holoxan™銷售。

術語「組蛋白脫乙酰基酶抑制劑」或「HDAC抑制劑」係關於抑制組蛋白脫乙酰基酶且具有抗增生活性之化合物。此包括(但不限於)辛二醯苯胺氧肟酸(SAHA)。

術語「抗贅生性抗代謝物」包括(但不限於) 5-氟尿嘧啶或5-FU、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、DNA脫甲基化合物(諸如5-氮雜胞苷(5-azacytidine)及地西他濱(decitabine))、甲胺喋呤(methotrexate)及依達曲沙(edatrexate)及葉酸拮抗劑(諸如培美曲唑(pemetrexed))。卡培他濱以商標名Xeloda™銷售。吉西他濱以商標名Gemzar™銷售。

如本文所用，術語「鉑化合物」包括(但不限於)卡鉑(carboplatin)、順鉑(cis-platin)、順鉑(cisplatinum)及奧賽力鉑(oxaliplatin)。卡鉑可例如其銷售形式，例如以商標Carboplat™投與。奧沙利鉑可以例如其銷售形式，例如以商標Eloxatin™投與。

如本文所用，術語「靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性；或蛋白或脂

質磷酸酶活性之化合物；或其他抗血管生成化合物」包括(但不限於)蛋白質酪胺酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑或脂質激酶抑制劑，諸如a)靶向、降低或抑制血小板衍生生長因子-受體(PDGFR)之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制PDGFR活性之化合物，尤其抑制PDGF受體之化合物，諸如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，諸如伊馬替尼(imatinib)、SU101、SU6668及GFB-111；b)靶向、降低或抑制纖維母細胞生長因子-受體(FGFR)活性之化合物；c)靶向、降低或抑制胰島素樣生長因子受體I(IGF-IR)活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制IGF-IR活性之化合物，尤其抑制IGF-I受體之激酶活性的化合物，或靶向IGF-I受體或其生長因子之細胞外域的抗體；d)靶向、降低或抑制Trk受體酪胺酸激酶家族活性之化合物，或艾普瑞林B4抑制劑；e)靶向、降低或抑制Axl受體酪胺酸激酶家族活性之化合物；f)靶向、降低或抑制Ret受體酪胺酸激酶活性之化合物；g)靶向、降低或抑制Kit/SCFR受體酪胺酸激酶活性之化合物，諸如伊馬替尼；h)靶向、降低或抑制C-kit受體酪胺酸激酶(其為PDGFR家族之一部分)活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Kit受體酪胺酸激酶家族活性之化合物，尤其抑制c-Kit受體之化合物，諸如伊馬替尼；i)靶向、降低或抑制c-Abl家族成員、其基因融合產物(例如BCR-Abl激酶)及突變體之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Abl家族成員及其基因融合產物活性之化合物，諸如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，諸如伊馬替尼或尼羅替尼(nilotinib) (AMN107)；PD180970；AG957；NSC 680410；來自ParkeDavis之PD173955；或達沙替尼(dasatinib) (BMS-354825)；j)靶向、降低或抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之蛋白質激酶C (PKC)及Raf家族成員、MEK、SRC、JAK/pan-JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、

Ras/MAPK、PI3K、SYK、BTK及TEC家族之成員及/或細胞週期素依賴性激酶家族(CDK)之成員之活性的化合物，包括星形孢菌素衍生物，諸如米哚妥林(midostaurin)；其他化合物之實例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔蘚蟲素 1 (Bryostatin 1)、哌立福新(Perifosine)；伊莫福新(ilmofosine)；RO 318220及RO 320432；GO 6976；Isis 3521；LY333531/LY379196；異喹啉化合物；FTIs；PD184352或QAN697 (P13K抑制劑)或AT7519 (CDK抑制劑)；k)靶向、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑活性之化合物，包括甲磺酸伊馬替尼(Gleevec™)或酪胺酸磷酸化抑制劑，諸如酪胺酸磷酸化抑制劑A23/RG-50810；AG 99；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 213；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 1748；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 490；酪胺酸磷酸化抑制劑B44；酪胺酸磷酸化抑制劑B44 (+)對映異構體；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 555；AG 494；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 556、AG957及金剛烷磷酸化抑制劑 (4-[[[(2,5-二羥基苯基)甲基]胺基]-苯甲酸金剛烷基酯；NSC 680410，金剛烷磷酸化抑制劑)；l)靶向、降低或抑制受體酪胺酸激酶之表皮生長因子家族(呈均或雜二聚體之EGFR₁ ErbB2、ErbB3、ErbB4)及其突變體之活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制表皮生長因子受體家族活性之化合物尤其為抑制EGF受體酪胺酸激酶家族成員(諸如EGF受體、ErbB2、ErbB3及ErbB4)或結合於EGF或EGF相關配位體、CP 358774、ZD 1839、ZM 105180之化合物、蛋白或抗體；曲妥珠單抗(trastuzumab)(Herceptin™)、西妥昔單抗(cetuximab)(Erbitux™)、易瑞沙(Iressa)、特羅凱(Tarceva)、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、

E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3及7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物；m)靶向、降低或抑制c-Met受體活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Met活性之化合物，尤其抑制c-Met受體激酶活性之化合物，或靶向c-Met細胞外域或結合於HGF之抗體，n)靶向、降低或抑制一或多個JAK家族成員(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2及/或pan-JAK)之激酶活性之化合物，包括(但不限於) PRT-062070、SB-1578、巴瑞替尼(baricitinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、莫羅替尼(momelotinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼(tofacitinib)及盧佐替尼(ruxolitinib)；o)靶向、降低或抑制PI3激酶(PI3K)之激酶活性之化合物，包括(但不限於) ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布(buparlisib)、皮克特昔布(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、達妥昔布(dactolisib)、XL-147、XL-765及艾德斯布(idelalisib)；及q)靶向、降低或抑制刺蝟蛋白質(Hh)或平滑受體(SMO)路徑之信號傳導效應之化合物，包括(但不限於)環巴胺(cyclopamine)、維莫德吉(vismodegib)、伊曲康唑(itraconazole)、伊莫德吉(erismodegib)及IPI-926 (薩瑞德吉(saridegib))。

如本文所用之術語「PI3K抑制劑」包括(但不限於)具有針對磷脂酰環己六醇-3-激酶家族中之一或多種酶之抑制活性的化合物，該等酶包括(但不限於) PI3K α 、PI3K γ 、PI3K δ 、PI3K β 、PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、PI3K-C2 γ 、Vps34、p110- α 、p110- β 、p110- γ 、p110- δ 、p85- α 、p85- β 、p55- γ 、p150、p101及p87。適用於本發明之PI3K抑制劑之實例包括(但不限於) ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布、皮克特昔布、PF-4691502、BYL-719、達妥昔

布、XL-147、XL-765及艾德斯布。

如本文所用之術語「**BTK**抑制劑」包括(但不限於)具有針對布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's Tyrosine Kinase) (**BTK**)之抑制活性之化合物，包括(但不限於) AVL-292及依魯替尼(ibrutinib)。

如本文所用之術語「**SYK**抑制劑」包括(但不限於)對脾酪胺酸激酶(**SYK**)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於) PRT-062070、R-343、R-333、艾塞萊爾(Excellair)、PRT-062607及福他替尼(fostamatinib)。

如本文所用之術語「**Bcl-2**抑制劑」包括(但不限於)對B細胞淋巴瘤2蛋白質(**Bcl-2**)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於) ABT-199、ABT-731、ABT-737、阿樸棉子酚(apogossypol)、艾森塔(Ascenta)之pan-**Bcl-2**抑制劑、薑黃素(及其類似物)、雙**Bcl-2/Bcl-xL**抑制劑(Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals)、根納三思(Genasense)(G3139)、HA14-1(及其類似物；參見WO2008118802)、納維克拉(navitoclax)(及其類似物，參見US7390799)、NH-1(Shenayng Pharmaceutical University)、奧巴拉西(obatoclax)(及其類似物，參見WO2004106328)、S-001(Gloria Pharmaceuticals)、TW系列化合物(Univ. of Michigan)及凡托克拉(venetoclax)。在一些實施例中，**Bcl-2**抑制劑為小分子治療劑。在一些實施例中，**Bcl-2**抑制劑為肽模擬物。

BTK抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之病狀的其他實例可見於WO2008039218及WO2011090760中，其全部內容以引用之方式併入本文中。

SYK抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之病狀的其他實例可見於WO2003063794、WO2005007623及

WO2006078846中，其全部內容以引用之方式併入本文中。

PI3K抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之病狀的其他實例可見於 WO2004019973 、 WO2004089925 、 WO2007016176 、 US8138347 、 WO2002088112 、 WO2007084786 、 WO2007129161 、 WO2006122806 、 WO2005113554 及 WO2007044729 中，該等專利之全部內容以引用之方式併入本文中。

JAK抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之病狀的其他實例可見於 WO2009114512 、 WO2008109943 、 WO2007053452 、 WO2000142246 及 WO2007070514 中，其全部內容以引用之方式併入本文中。

其他抗血管生成化合物包括具有另一活性機制(例如與蛋白質或脂質激酶抑制無關)之化合物，例如沙立度胺(thalidomide) (Thalomid™) 及 TNP-470。

適用於與本發明化合物組合使用之蛋白酶體抑制劑之實例包括(但不限於)硼替佐米、二硫龍(disulfiram)、表沒食子兒茶素-3-沒食子酸酯(EGCG)、鹽孢菌素A、卡非唑米(carfilzomib)、ONX-0912、CEP-18770 及MLN9708。

靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物為例如磷酸酶1抑制劑、磷酸酶2A抑制劑或CDC25抑制劑，諸如岡田井酸(okadaic acid)或其衍生物。

誘導細胞分化過程之化合物包括(但不限於)視黃酸、 α - γ -生育酚或 δ -生育酚或 α - γ -生育三烯酚或 δ -生育三烯酚。

如本文所用之術語環加氧酶抑制劑包括(但不限於) Cox-2抑制劑、5-

烷基取代之2-芳胺基苯乙酸及衍生物，諸如塞內昔布(celecoxib) (Celebrex™)、羅非考昔(rofecoxib) (Vioxx™)、依託昔布(etoricoxib)、伐地考昔(valdecoxib)或5-烷基-2-芳胺基苯乙酸，諸如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸，盧米羅可(lumiracoxib)。

如本文所用之術語「雙膦酸鹽」包括(但不限於)依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替魯膦酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿侖膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(risedronic acid)及唑來膦酸(zoledronic acid)。依替膦酸以商標名Didronel™銷售。氯膦酸以商標名Bonefos™銷售。替魯膦酸以商標名Skelid™銷售。帕米膦酸以商標名Aredia™銷售。阿侖膦酸以商標名Fosamax™銷售。伊班膦酸以商標名Bondranat™銷售。利塞膦酸以商標名Actonel™銷售。唑來膦酸以商標名Zometa™銷售。術語「mTOR抑制劑」係關於抑制哺乳動物之雷帕黴素(rapamycin)標靶(mTOR)且具有抗增生活性之化合物，諸如西羅莫司(sirolimus) (Rapamune®)、依維莫司(everolimus) (Certican™)、CCI-779及ABT578。

如本文所用之術語「肝素酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制硫酸肝素降解之化合物。該術語包括(但不限於) PI-88。如本文所用之術語「生物反應調節劑」係指淋巴激素或干擾素。

如本文所用之術語「Ras致癌同功異型物(諸如H-Ras、K-Ras或N-Ras)之抑制劑」係指靶向、降低或抑制Ras之致癌活性之化合物；例如「法呢基轉移酶抑制劑(farnesyl transferase inhibitor)」，諸如L-744832、DK8G557或R115777 (Zarnestra™)。如本文所用之術語「端粒酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制端粒酶活性之化合物。靶向、降低或抑

制端粒酶活性之化合物尤其為抑制端粒酶受體之化合物，諸如特羅他汀(telomestatin)。

如本文所用之術語「甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物。靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物包括(但不限於)苯胍麥(bengamide)或其衍生物。

如本文所用之術語「蛋白酶體抑制劑」係指靶向、降低或抑制蛋白酶體活性之化合物。靶向、降低或抑制蛋白酶體活性之化合物包括(但不限於)硼替佐米(Velcade™)及MLN 341。

如本文所用之術語「基質金屬蛋白酶抑制劑」或(「MMP」抑制劑)包括(但不限於)膠原蛋白肽模擬及非肽模擬抑制劑、四環素衍生物，例如氫草醯胺酸酯肽模擬抑制劑巴馬司他(batimastat)及其具有經口生物可用性的類似物馬立馬司他(marimastat) (BB-2516)、普利司他(prinomastat) (AG3340)、美他司他(metastat) (NSC 683551)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

如本文所用，術語「用於治療血液科惡性病之化合物」包括(但不限於) FMS樣酪胺酸激酶抑制劑，其為靶向、降低或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)之活性之化合物；干擾素，1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶(ara-c)及白消安(bisulfan)；ALK抑制劑，其為靶向、降低或抑制多形性淋巴瘤激酶之化合物；及Bcl-2抑制劑。

靶向、降低或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)活性之化合物尤其為抑制 Flt-3R 受體激酶家族成員之化合物、蛋白質或抗體，諸如 PKC412、米喏妥林、星形孢菌素衍生物、SU11248及MLN518。

如本文所用之術語「HSP90抑制劑」包括(但不限於)靶向、降低或抑

制HSP90之固有ATP酶(ATPase)活性之化合物；藉助於泛素蛋白酶體路徑降解、靶向、降低或抑制HSP90客戶蛋白之化合物。靶向、降低或抑制HSP90之固有ATP酶活性之化合物尤其為抑制HSP90之ATP酶活性之化合物、蛋白質或抗體，諸如17-烯丙基胺基、17-脫甲氧基格爾德黴素(17AAG) (一種格爾德黴素衍生物)；其他格爾德黴素相關化合物；根赤殼菌素(radicicol)；及HDAC抑制劑。

如本文所用，術語「抗增生性抗體」包括(但不限於)曲妥珠單抗(Herceptin™)、曲妥珠單抗-DM1、艾必妥(erbitux)、貝伐單抗(bevacizumab) (Avastin™)、利妥昔單抗(Rituxan®)、PRO64553 (抗-CD40)及2C4抗體。抗體意謂完整單株抗體、多株抗體、由至少2種完整抗體形成之多特異性抗體及只要展現所需生物活性即可之抗體片段。

為治療急性骨髓性白血病(AML)，本發明化合物可與標準白血病療法組合，尤其與用於治療AML之療法組合使用。特定言之，本發明化合物可與例如法呢基轉移酶抑制劑及/或其他適用於治療AML之藥物，諸如道諾黴素、阿德力黴素(Adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊達比星(Idarubicin)、卡鉑(Carboplatinum)及PKC412組合投與。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療與ITD及/或D835Y突變相關之AML的方法，其包含與一或多種FLT3抑制劑一起投與本發明化合物。在一些實施例中，FLT3抑制劑係選自喹雜替尼(quizartinib) (AC220)、星形孢菌素衍生物(例如米喹妥林或來他替尼(lestaurtinib))、索拉非尼(sorafenib)、坦度替尼(tandutinib)、LY-2401401、LS-104、EB-10、法米替尼(famitinib)、NOV-110302、NMS-P948、AST-487、G-749、SB-1317、S-209、SC-110219、AKN-028、非達替尼(fedratinib)、陶紫色替

(tozasertib)及舒尼替尼(sunitinib)。在一些實施例中，FLT3抑制劑係選自喹雜替尼、米哌妥林、來他替尼、索拉非尼及舒尼替尼。

其他抗白血病化合物包括例如Ara-C，一種嘧啶類似物，其為脫氧胞苷之2'- α -羥基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。亦包括次黃嘌呤、6-巯基嘌呤(6-MP)及磷酸氟達拉濱之嘌呤類似物。靶向、降低或抑制組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑(諸如丁酸鈉及辛二酰苯胺氧肟酸(SAHA))活性之化合物抑制被稱為組蛋白脫乙酰基酶之酶的活性。具體HDAC抑制劑包括MS275、SAHA、FK228 (以前的FR901228)、曲古黴素A (Trichostatin A)及US 6,552,065中揭示之化合物，包括(但不限於) N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其醫藥學上可接受之鹽，及N-羥基-3-[4-[(2-羥乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其醫藥學上可接受之鹽，尤其乳酸鹽。如本文所用之生長抑素(somatostatin)受體拮抗劑係指靶向、處理或抑制生長抑素受體之化合物，諸如奧曲肽(octreotide)及SOM230。腫瘤細胞破壞方法係指諸如電離輻射之方法。上文及下文中所提及之術語「電離輻射」意謂以電磁射線(諸如X射線及 γ 射線)或粒子(諸如 α 粒子及 β 粒子)形式發生之電離輻射。電離輻射於(但不限於)輻射療法中提供且在此項技術中已知。參見Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita等人編,第4版,第1卷, 第248-275 頁(1993)。

亦包括EDG結合劑及核糖核苷酸還原酶抑制劑。如本文所用之術語「EDG結合劑」係指調節淋巴細胞再循環之一類免疫抑制劑，諸如FTY720。術語「核糖核苷酸還原酶抑制劑」係指嘧啶或嘌呤核苷類似物，包括(但不限於)氟達拉賓及/或胞嘧啶阿拉伯糖苷(ara-C)、6-硫鳥嘌呤

呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈濱(cladribine)、6-巰基嘌呤(尤其與ara-C組合抗ALL)及/或噴司他汀(pentostatin)。核糖核苷酸還原酶抑制劑尤其為羥基脲或2-羥基-1H-異吡啶-1,3-二酮衍生物。

亦尤其包括VEGF之彼等化合物、蛋白質或單株抗體，諸如1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其醫藥學上可接受之鹽、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪丁二酸鹽、Angiostatin™；Endostatin™；鄰胺基苯甲酸醯胺；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；貝伐單抗(bevacizumab)；或抗VEGF抗體或抗VEGF受體抗體，諸如rhUMAb及RHUFab，VEGF適體，諸如Macugen；FLT-4抑制劑、FLT-3抑制劑、VEGFR-2 IgGI抗體、安吉酶(Angiozyme) (RPI 4610)及貝伐單抗(Avastin™)。

如本文所用之光動力療法係指使用某些被稱為光敏化合物之化學製品治療或預防癌症之療法。光動力療法之實例包括藉由諸如Visudyne™及卟吩姆鈉(porfimer sodium)之化合物的治療。

如本文所用之血管生成抑制性類固醇(angiostatic steroid)係指阻斷或抑制血管生成之化合物，諸如阿奈可他(anecortave)、曲安西龍(triamcinolone)、氫皮質酮、11- α -表氫化皮質醇(11- α -epihydrocortisol)、脫氧皮醇(cortexolone)、17-羥基孕酮(17-hydroxyprogesterone)、皮質固酮(corticosterone)、脫氧皮質酮(desoxycorticosterone)、睪固酮、雌酮及地塞米松。

含有皮質類固醇之植入物係指諸如氟新龍(fluocinolone)及地塞米松之化合物。

其他化學治療化合物包括(但不限於)植物鹼、激素化合物及拮抗劑；

生物反應調節劑，較佳為淋巴因子或干擾素；反義寡核苷酸或寡核苷酸衍生物；shRNA或siRNA；或混雜化合物或具有其他或未知作用機制之化合物。

本發明化合物亦適用作共同治療化合物用於與諸如消炎劑、支氣管擴張藥物或抗組胺原料藥之其他原料藥組合，尤其用於治療諸如上文所提及之彼等阻塞性或發炎性氣管疾病，例如作為此類藥物之治療活性增強劑或作為減少此類藥物之所需劑量或潛在副作用的方法。本發明化合物可與其他原料藥以固定醫藥組合物形式混合或其可單獨、於其他原料藥之前、同時或之後投與。因此，本發明包括如上文描述之本發明化合物與消炎藥物、支氣管擴張藥物、抗組胺藥物或止咳原料藥之組合，本發明之該化合物及該原料藥之醫藥組成相同或不同。

適合之消炎藥包括類固醇，特定言之糖皮質類固醇，諸如布地奈德(budesonide)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)或糠酸莫米松(mometasone furoate)；非類固醇糖皮質激素受體促效劑；LTB₄拮抗劑，諸如LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247；LTD₄拮抗劑，諸如孟魯司特(montelukast)及紮魯司特(zafirlukast)；PDE4抑制劑，諸如西洛司特(cilomilast) (Ariflo® GlaxoSmithKline)、羅氟司特(Roflumilast) (Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、阿羅茶鹼(Arofylline) (Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、SeICID(TM) CC-10004(Celgene)、VM554/UM565 (Vernalis)、T-440

(Tanabe)、KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo)；A2a促效劑；A2b拮抗劑；及 β -2腎上腺素受體促效劑，諸如沙丁胺醇(經甲叔丁腎上腺素)、間經異丙腎上腺素、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeterol)、非諾特羅(fenoterol)、丙卡特羅(procaterol)及尤其福莫特羅(formoterol)及其醫藥學上可接受之鹽。適合之支氣管擴張藥物包括抗膽鹼能或抗毒蕈鹼化合物，特定言之異丙托溴銨、氧托溴銨、噻托銨鹽及CHF 4226 (Chiesi)及格隆溴銨(glycopyrrolate)。

適合的抗組胺原料藥包括鹽酸西替利嗪(cetirizine)、乙醯胺苯酚、反丁烯二酸氯馬斯汀(clemastine)、普魯米近(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)及鹽酸菲索芬那定(fexofenadine)、阿伐斯汀(activastine)、阿司咪唑(astemizole)、氮拉斯汀(azelastine)、依巴司汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、咪唑司汀(mizolastine)及特非拉丁(tefenadine)。

本發明化合物與消炎藥物之其他適用組合為與趨化因子受體之拮抗劑，例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9及CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，尤其CCR-5拮抗劑，諸如先靈-葆雅拮抗劑(Schering-Plough antagonist) SC-351125、SCH-55700及SCH-D，及武田拮抗劑(Takeda antagonist)，諸如N-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并-環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲基]四氫-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-氯化銨(TAK-770)之彼等組合。

以編碼序號、類屬或商標名識別之活性化合物之結構可自正版標準概要「摩克索引(The Merck Index)」或自資料庫，例如專利國際組織

(Patents International) (例如IMS世界公開案(IMS World Publications))獲得。

本發明化合物亦可與已知治療方法(例如投與激素或輻射)組合使用。在某些實施例中，所提供之化合物用作放射增敏劑，尤其用於治療對於放射線療法展現不佳敏感性之腫瘤。

本發明化合物可單獨或與一或多種其他治療化合物組合投與，可能的組合療法採用固定組合形式或交錯或彼此獨立地投與本發明化合物及一或多種其他治療化合物，或組合投與固定組合及一或多種其他治療化合物。可此外或另外投與本發明化合物，尤其組合使用化學療法、放射線療法、免疫療法、光療法、手術干預或此等之組合，以用於腫瘤治療。如上文所描述，亦可能為長期療法，在其他治療策略之情形下之作為輔助療法。其他可能的治療為在腫瘤消退後維持患者狀況之療法或甚至化學預防療法(例如針對處於風險中之患者)。

彼等額外藥劑可與含本發明化合物之組合物分開投與，作為多次給藥方案之一部分。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，與本發明化合物一起混合成單一組合物。若作為多次給藥方案之一部分投與，則兩種活性劑可同時、依次或彼此間隔一段時間(通常彼此間隔在5小時以內)提供。

如本文所用，術語「組合(combination/combined)」及相關術語係指同時或依次投與根據本發明之治療劑。舉例而言，本發明化合物可與另一治療劑呈個別單位劑型同時或依次投與，或呈單一單位劑型共同投與。因此，本發明提供一種包含本發明化合物、額外治療劑及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑之單一單位劑型。

可與載劑材料組合產生單一劑型之本發明化合物及額外治療劑(在彼等如上文所描述包含額外治療劑之組合物中)的量將視所治療之宿主及特定投藥模式而變化。較佳地，應調配本發明組合物以使得可投與劑量介於0.01-100毫克/公斤體重/天之間的本發明化合物。

在包含額外治療劑之彼等組合物中，該額外治療劑及本發明化合物可協同作用。因此，此類組合物中額外治療劑之量將小於僅利用該治療劑之單一療法中所需之量。在此類組合物中，可投與劑量介於0.01-1,000微克/公斤體重/天之間的額外治療劑。

存在於本發明組合物中之額外治療劑的量將不超過通常以包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物形式投與時的用量。目前所揭示之組合物中額外治療劑之量較佳將占包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中正常存在之量的約50%至100%的範圍內。

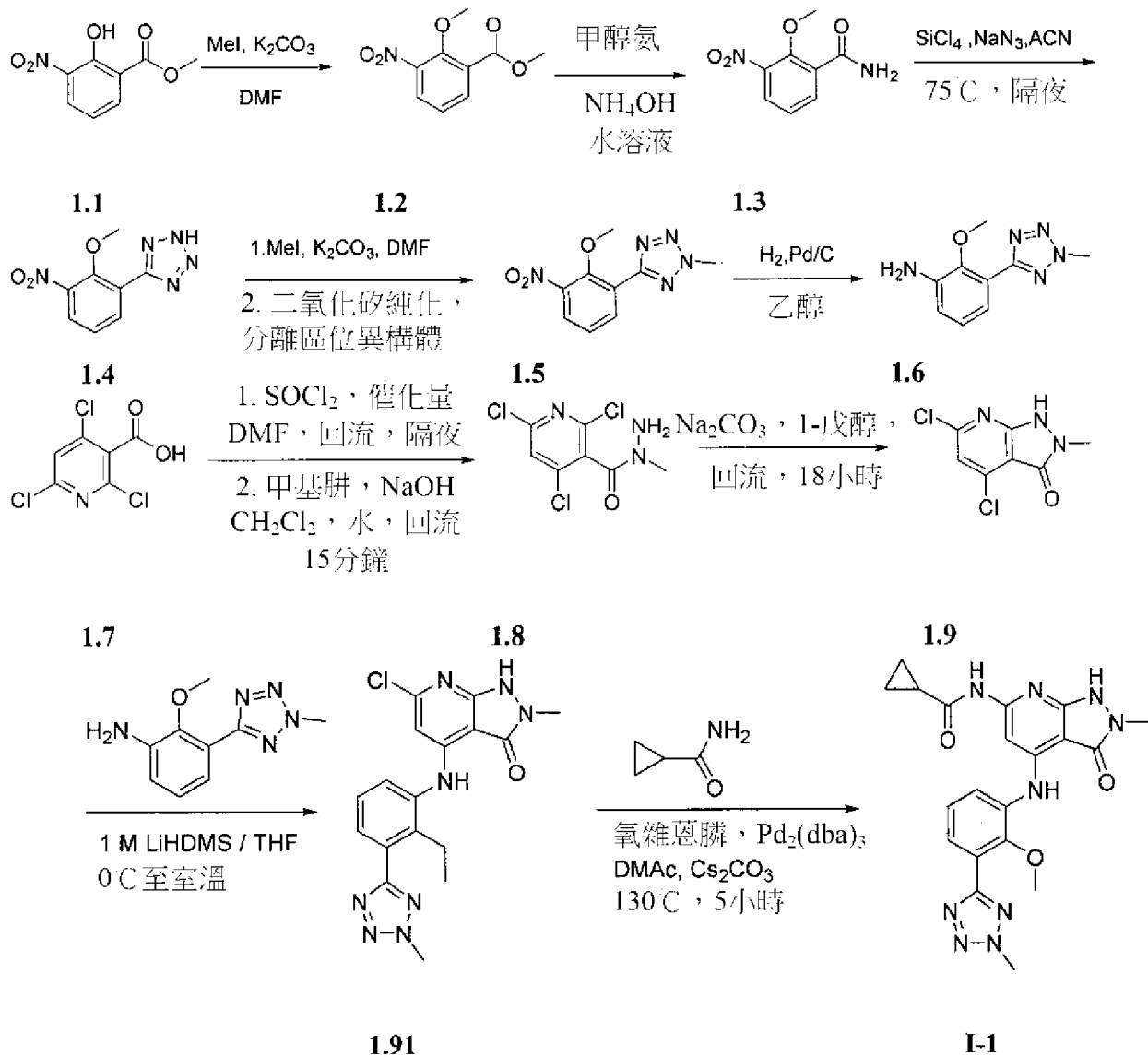
本發明化合物或其醫藥組合物亦可併入用於包覆可植入醫療裝置的組合物中，該等可植入醫療裝置諸如假肢、人工瓣膜、血管移植物、支架及導管。血管支架例如已用於克服再狹窄(損傷後血管壁再變窄)。然而，使用血管支架或其他可植入裝置之患者具有凝塊形成或血小板活化之風險。可藉由用包含激酶抑制劑之醫藥學上可接受之組合物預包覆該裝置來預防或減輕此等非所需作用。用本發明化合物包覆之可植入裝置為本發明之另一實施例。

實例

如以下實例中所描繪，在某些例示性實施例中，根據以下通用程序來製備化合物。應瞭解，儘管一般方法描繪本發明之某些化合物的合成，但以下一般方法及一般熟習此項技術者已知之其他方法可應用於如本文所

描述之所有化合物及此等化合物中之每一者的子類及種類。

實例1. 合成N-(4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-1



合成化合物**1.2**。在0℃下向**1.1** (50 g, 253.6 mmol, 1.0當量)於DMF (500 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (70 g, 507.6 mmol, 2.0當量)且攪拌15分鐘。向懸浮液中逐滴添加MeI (72 g, 507.6 mmol, 2.0當量)，且將反應混合物在60℃下攪拌2小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至冰水中。過濾沈澱產物，乾燥，得到**1.2** (50.0 g, 93.0%)。MS(ES): *m/z* 212.2 [M+H]⁺。

合成化合物1.3。向**1.2** (50 g, 236.7 mmol, 1.0當量)中添加NH₄OH水溶液(300 mL), 後接甲醇NH₃ (1600 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。在反應完成之後, 在減壓下濃縮反應混合物, 且用冰冷水洗滌殘餘物。乾燥沈澱, 得到**1.3** (45.0 g, 96.0%)。MS(ES): m/z 197.2 [M+H]⁺。

合成化合物1.4。向NaN₃ (21.8 g, 336 mmol, 3.0當量)於乙腈(220 mL)中之懸浮液中添加SiCl₄ (28.6 g, 168 mmol, 1.5當量)。向攪拌懸浮液中添加化合物**1.3** (22.0 g, 112 mmol, 1.0當量), 且將反應混合物在75 °C下攪拌16小時。使反應混合物冷卻至室溫, 且添加水。過濾沈澱出之固體, 得到**1.4** (18.0 g, 72.5%)。MS(ES): m/z 222.2 [M+H]⁺。

合成化合物1.5。在0 °C下向**1.4** (15.0 g, 67.8 mmol, 1.0當量)於DMF (150 mL)中之攪拌溶液中添加K₂CO₃ (23.4 g, 169.7 mmol, 2.5當量)。向此溶液中逐滴添加MeI (19.1 g, 135.7 mmol, 2.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌24小時。在反應完成之後, 將混合物轉移至水中, 且用EtOAc萃取。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。藉由管柱層析來純化粗物質, 得到所需區位異構體**1.5** (10.0 g, 62.7%)。MS(ES): m/z 236.2 [M+H]⁺。

合成化合物1.6。向**1.5** (10.0 g, 42.5 mmol, 1.0當量)於MeOH (100 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (2.0 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續4小時。在反應完成之後, 經由矽藻土床過濾混合物, 且用MeOH洗滌。在減壓下濃縮濾液, 獲得**1.6**。(5.3 g, 60.7%)。MS(ES): m/z 206.3 [M+H]⁺。

合成化合物1.8。向**1.7** (1.0 g, 4.42 mmol, 1.0當量)中添加SOCl₂

(5.0 mL)，後接DMF (催化量)，且回流持續16小時。在減壓下濃縮反應混合物，獲得醯基氯化物。將甲基肼(0.20 g，42.5 mmol，1.0當量)溶解於CH₂Cl₂ (20.0 mL)中，後接添加NaOH (0.72 g，177 mmol，4.0當量)於水(5.0 mL)中之溶液。向溶液中逐滴添加先前製造的醯基氯化物於CH₂Cl₂中之溶液(20.0 mL)。使反應混合物回流持續15分鐘。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用CH₂Cl₂萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析來對其進行純化，得到**1.8**。(1.1 g，97.0%)。MS(ES): *m/z* 255.5 [M+H]⁺。

合成化合物1.9。向**1.8** (1.0 g，3.93 mmol，1.0當量)於1-戊醇(15.0 mL)中之懸浮液中添加Na₂CO₃ (0.49 g，3.93 mmol，1.0當量)，且將反應混合物在120°C下攪拌16小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，且使用1 N HCl調節pH = 6.0。在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗物質，藉由製備型HPLC來對其進行純化，得到**1.9**。(0.15 g，17.5%)。MS(ES): *m/z* 219.2 [M+H]⁺。

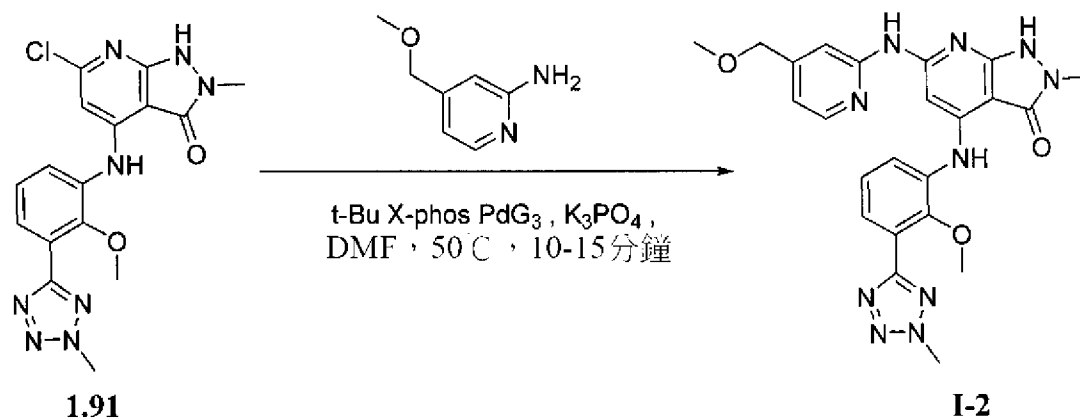
合成化合物1.91。在-78°C下向**1.9** (0.1 g，0.45 mmol，1.0當量)及**1.6** (0.188 g，0.917 mmol，2.0當量)於THF (2.0 mL)中之溶液中添加LHMDS於四氫呋喃中之1.0 M溶液(1.6 mL，1.57 mmol，3.5當量)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用EtOAc萃取。用1.0 N HCl酸化水層，且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到純**1.91**。(0.1 g，56.37%)。MS(ES): *m/z* 387.9 [M+H]⁺。

合成化合物I-1。向含**1.91** (0.020 g，0.051 mmol，1.0當量)之DMA (0.5 mL)中添加環丙烷甲醯胺(0.005 g，0.062 mmol，1.2當量)、Cs₂CO₃

(0.033 g, 0.102 mmol, 2.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加Pd₂(dba)₃ (0.005 g, 0.005 mmol, 0.1當量)及氧雜蒽膦 (0.006 g, 0.01 mmol, 0.2當量)。使懸浮液再脫氣5分鐘。隨後在130°C下加熱反應物持續5小時。在反應完成之後，用CH₂Cl₂ (1 mL)稀釋反應混合物，且使用含10%甲醇之CH₂Cl₂作為溶離劑流經二氧化矽塞柱。合併所獲得之溶離份，且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由逆相HPLC來對此進行進一步純化，獲得**I-1** (0.005 g, 22.2%)。MS(ES): *m/z* 436.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.92 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, 1H), 7.67-7.66 (d, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.13-1.12 (m, 2H), 0.91-0.90 (m, 2H)。

實例2. 合成4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-6-((4-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮

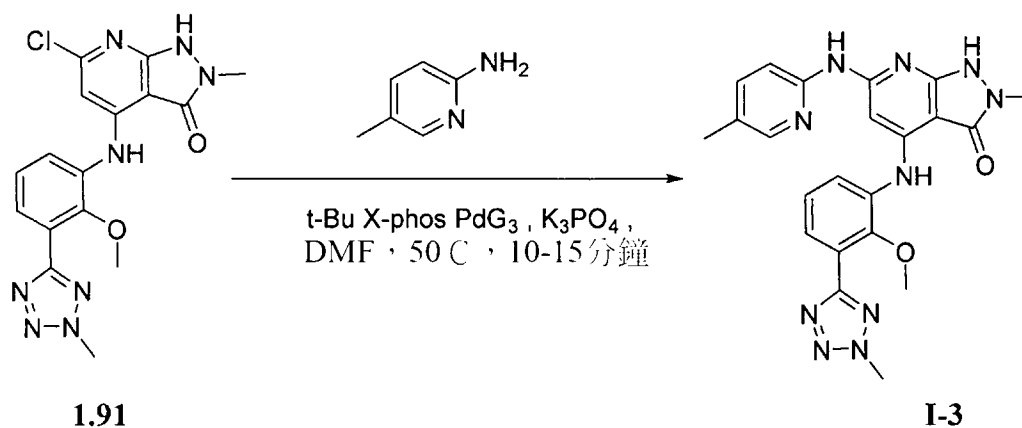
I-2



向含化合物**1.91** (0.040 g, 0.103 mmol, 1.0當量)之DMF (1.0 ml)中添加4-(甲氧基甲基)吡啶-2-胺(0.021 g, 0.155 mmol, 1.5當量)及K₃PO₄ (0.043 g, 0.206 mmol, 2.0當量)。使用氬氣使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加甲烷磺酸[(2-二-第三丁基膦-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯二苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯二苯)]鈹(II) (0.008 g, 0.01 mmol, 0.1當量)。使懸浮液

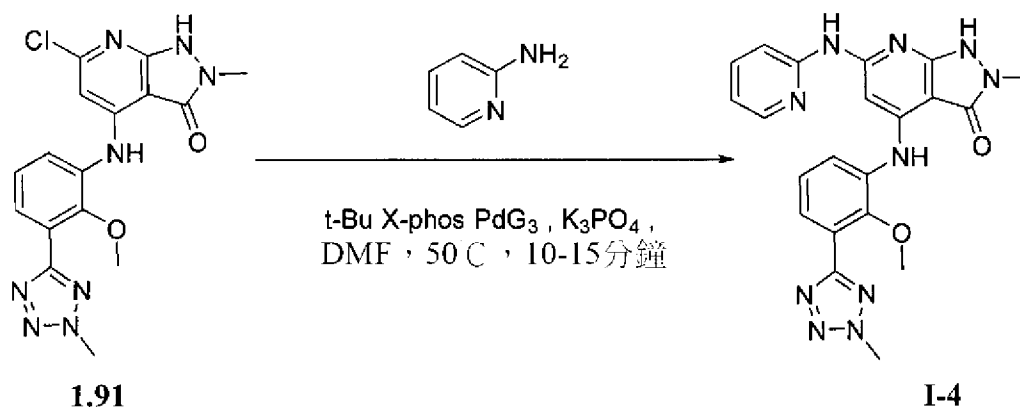
再脫氣五分鐘。將反應物在50℃下攪拌15分鐘。在反應完成之後，用CH₂Cl₂ (1.0 mL)稀釋混合物，且使用含8%甲醇之CH₂Cl₂作為溶離劑流經二氧化矽塞柱。合併所獲得之溶離份，且在減壓下濃縮，獲得粗物質，藉由逆相HPLC來對其進行純化，獲得**I-2** (0.008 g, 15.84%)。MS(ES): *m/z* 489.75 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.27 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, 1H), 7.70-7.68 (d, 1H), 7.41-7.39 (d, 1H), 7.11-7.08 (t, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.89-6.88 (d, 1H), 4.43 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.43 (s, 3H)。

實例3. 合成4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-甲基吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-3



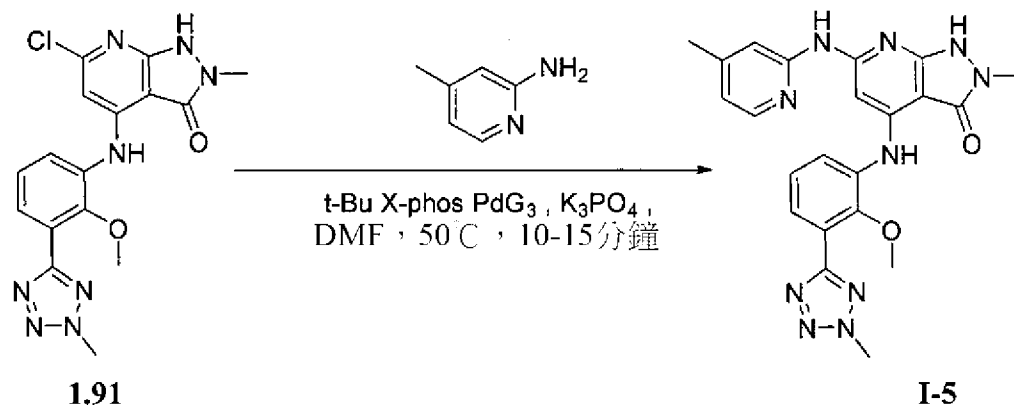
使用實例2中所描述之程序由化合物**1.91**及5-甲基吡啶-2-胺製備化合物**I-3**。MS(ES): *m/z* 459.64 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10.68 (s, 2H), 9.76 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.2 (s, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

實例4. 合成4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-(吡啶-2-基胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-4



使用實例2中所描述之程序由化合物**1.91**及吡啶-2-胺製備化合物**I-4**。MS(ES): m/z 445.68 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.97 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.27-8.26 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80-7.78 (d, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.65-7.63 (d, 1H), 7.42-7.38 (t, 1H), 6.97-6.94 (t, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.29 (s, 3H)。

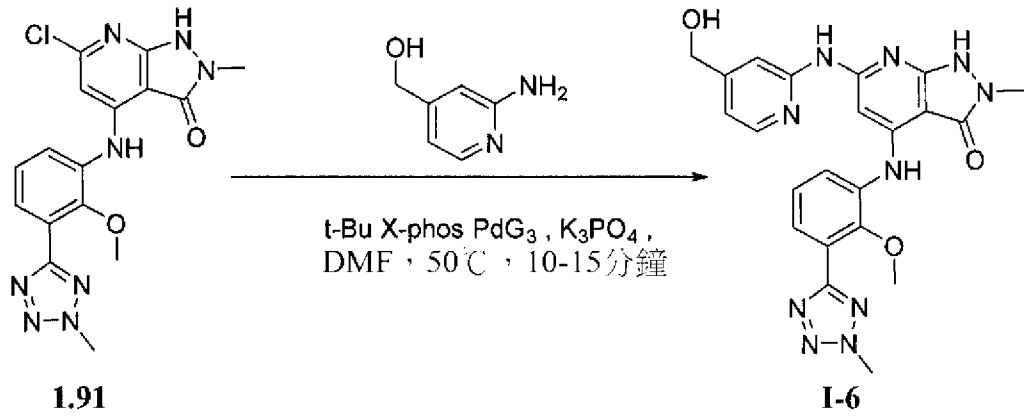
實例5. 合成4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((4-甲基吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-5**



使用實例2中所描述之程序由化合物**1.91**及4-甲基吡啶-2-胺製備化合物**I-5**。MS(ES): m/z 459.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.98 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14-8.13 (d, 1H), 7.79-7.77 (d, 1H), 7.65-7.63 (d, 1H), 7.42-7.38 (t, 1H), 6.82-6.81 (d, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

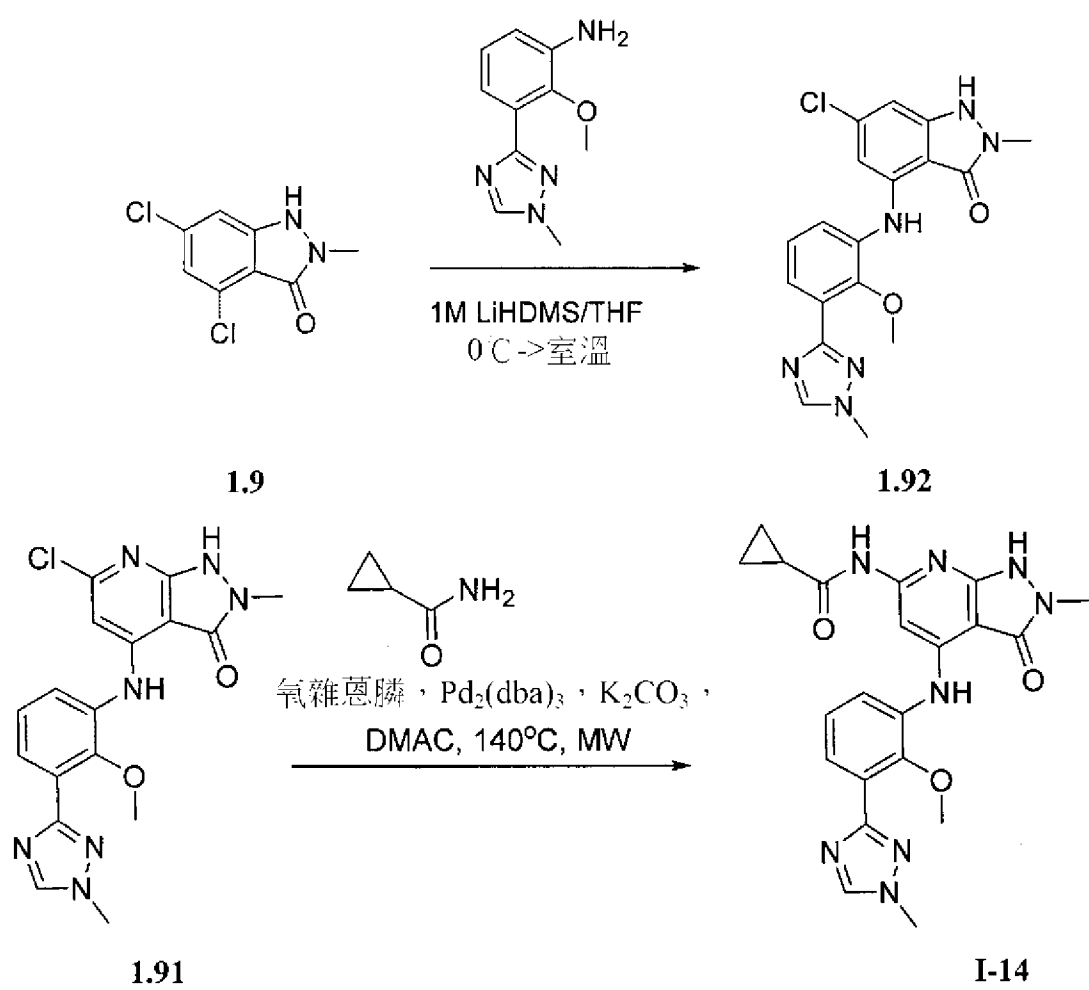
實例6. 合成6-((4-(羥甲基)吡啶-2-基)胺基)-4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-

四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-6



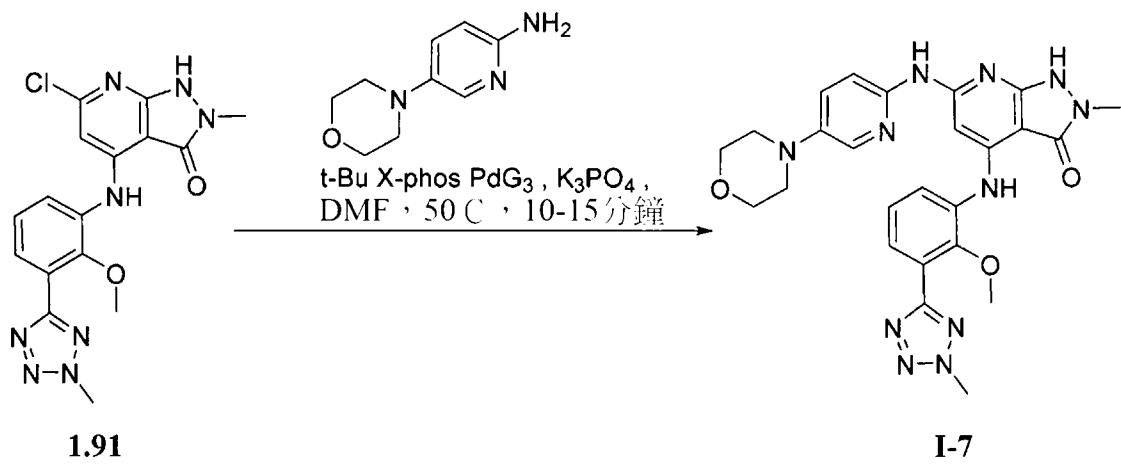
使用實例2中所描述之程序由化合物**1.91**及(2-胺基吡啶-4-基)甲醇製備化合物**I-6**。MS(ES): *m/z* 475.58 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.20-8.19 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, 1H), 7.66-7.64 (d, 1H), 7.42-7.38 (t, 1H), 6.92-6.90 (d, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.47 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)。

實例7. 合成N-(4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-14



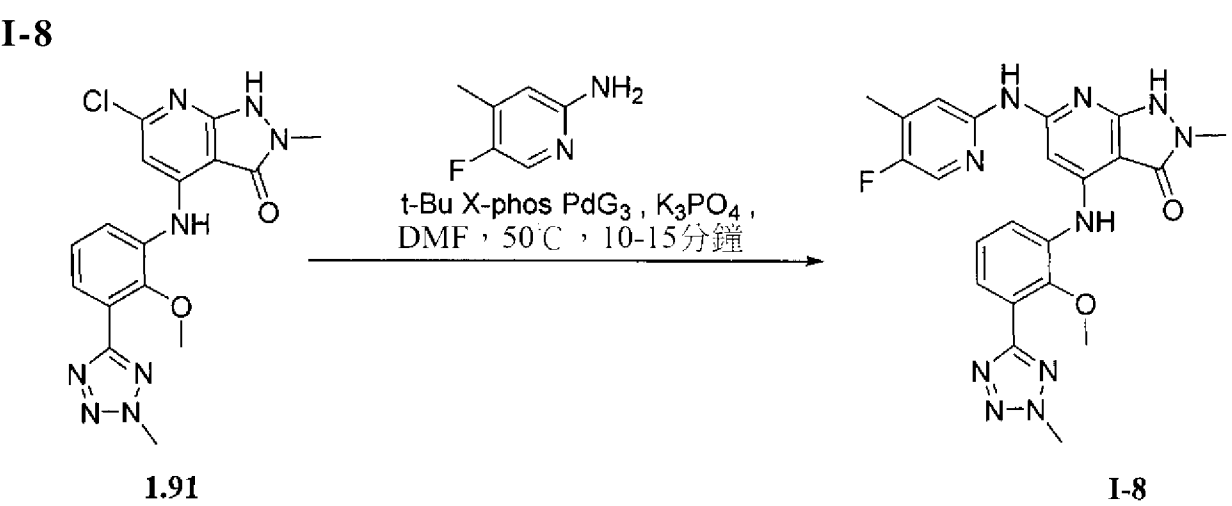
根據用於**1.91**之程序製備化合物**1.92**。使用實例2中所描述之程序由化合物**1.91**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-14**。(產率：22.2%)。MS(ES): m/z 436.6 $[M+H]^+$ ，LCMS 純度：96%，HPLC 純度：91%， 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, $J=8Hz$, 1H), 7.67-7.66 (d, $J=7.2Hz$, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.13-1.12 (m, 2H), 0.91-0.90 (m, 2H)。

實例13. 合成4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-(N-嗎啉基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-



使用實例2中所描述之程序由化合物**1.91**及5-(N-嗎啉基)吡啶-2-胺製備化合物**I-7** (產率：8.76%)。MS(ES): m/z 530.81 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度：100%, HPLC純度：98.59%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHZ): 9.79-9.75 (bs, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78-7.76 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.63(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.38 (m, 3H), 4.47 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77-3.74 (t, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.10-3.08 (t, 4H)。

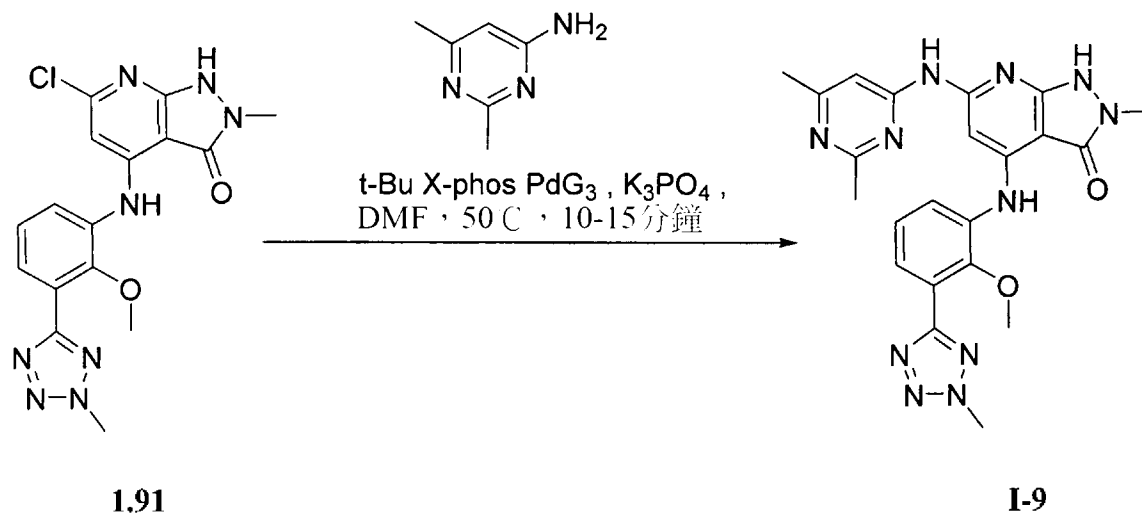
實例14. 合成6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)胺基)-4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，



使用實例2中所描述之程序由化合物**1.91**及5-氟-4-甲基吡啶-2-胺製備化合物**I-8** (產率：16.24%)。MS(ES): m/z 477.43 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度：99.71%, HPLC純度：99.14%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHZ): 9.87

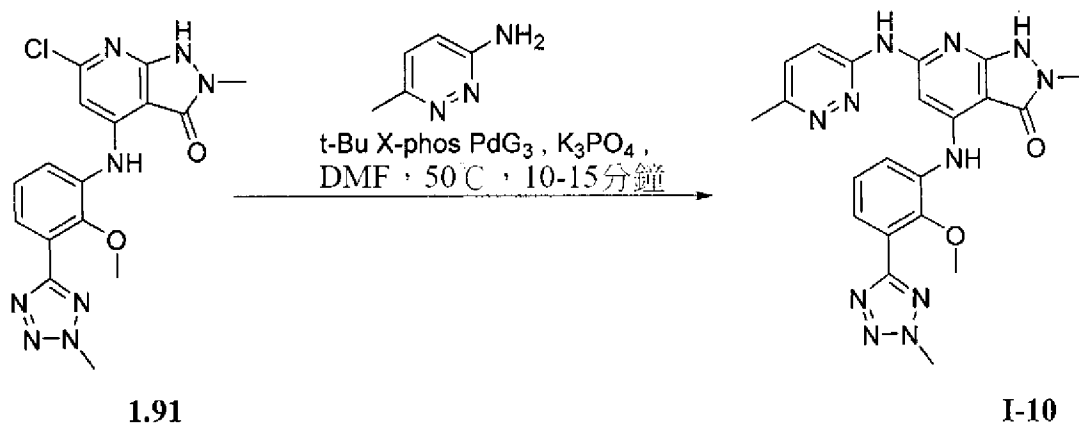
(s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.78-7.76 (d, J=8Hz, 1H), 7.64-7.62(d, J=7.2Hz, 1H), 7.42-7.38 (t, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

實例15. 合成6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)胺基)-4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-9



使用實例2中所描述之程序由化合物**1.91**及2,6-二甲基嘧啶-4-胺製備化合物**I-9** (產率：11.98%)。MS(ES): m/z 474.58 [M+H]⁺，LCMS純度：99.76%，HPLC純度：96.42%，¹H NMR (MeOD, 400MHZ): 8.34-8.29 (bs, 2H), 7.86-7.84 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.73-7.71(d, J=8Hz, 1H), 7.41-7.37 (t, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.48 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

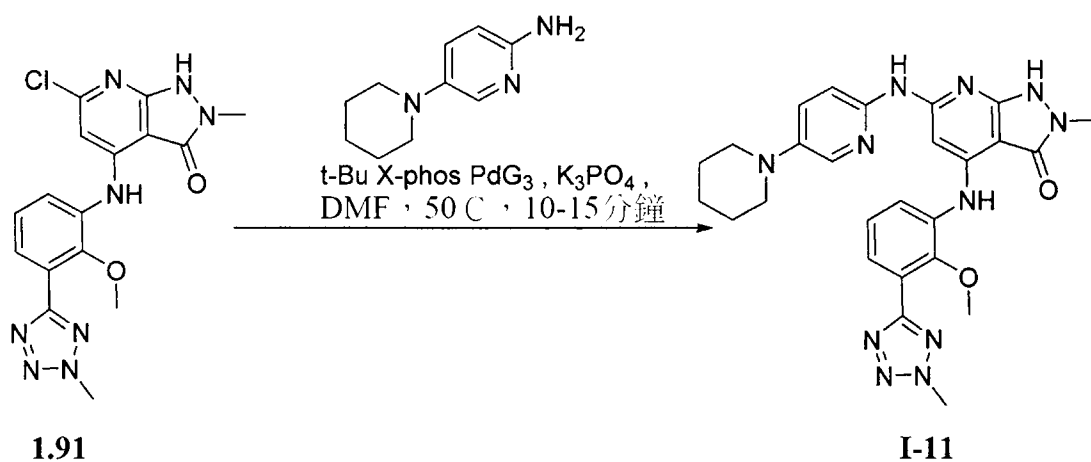
實例16. 合成4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((6-甲基噻嗪-3-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-10



使用實例2中所描述之程序由化合物**1.91**及6-甲基嘧啶-3-胺製備化合物**I-10** (產率: 14.03%)。m/z 460.43 [M+H]⁺, LCMS純度: 98.69%, HPLC純度: 98.00%, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.23 (bs, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, J=8Hz, 1H), 7.65-7.64 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.40-7.36 (t, J=8Hz, 1H), 6.99 (bs, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

實例17. 合成4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，

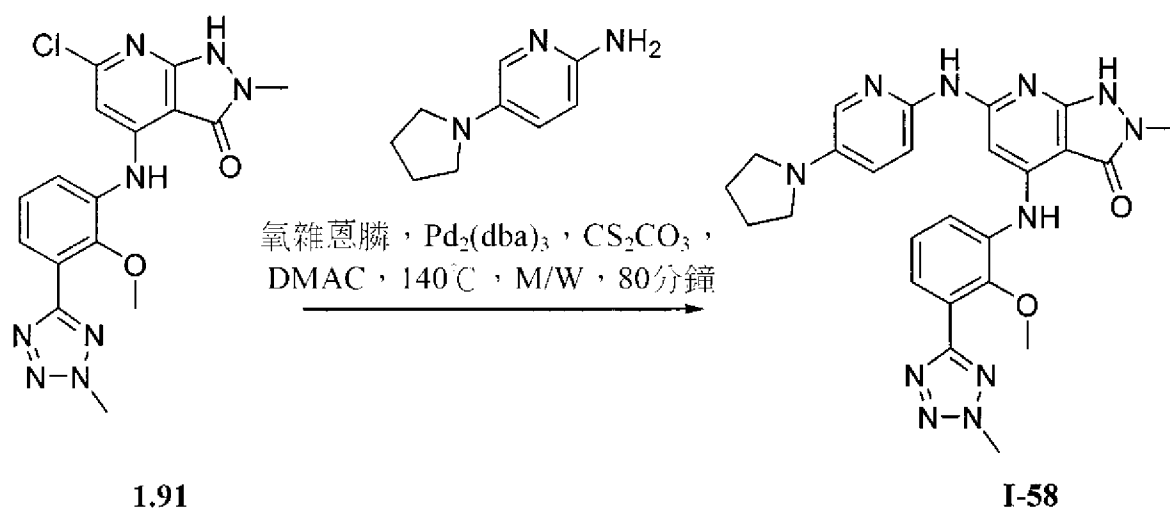
I-11



使用實例2中所描述之程序由化合物**1.91**及5-(哌啶-1-基)吡啶-2-胺製備化合物**I-11** (產率: 9.78%)。MS(ES): m/z 528.68 [M+H]⁺, LCMS純

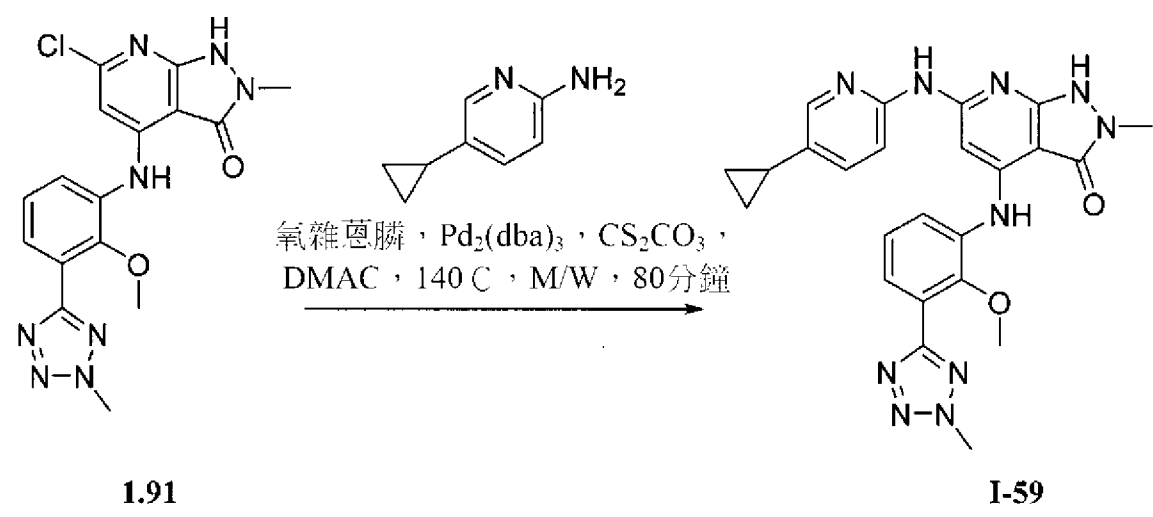
度: 96.10%, HPLC純度: 98.65%, ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): 9.76 (bs, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.40 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.17-3.03 (m, 4H), 2.63 (s, 1H), 1.72 (s, 4H), 1.60-1.59 (d, 2H)。

實例18. 合成4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮, I-58



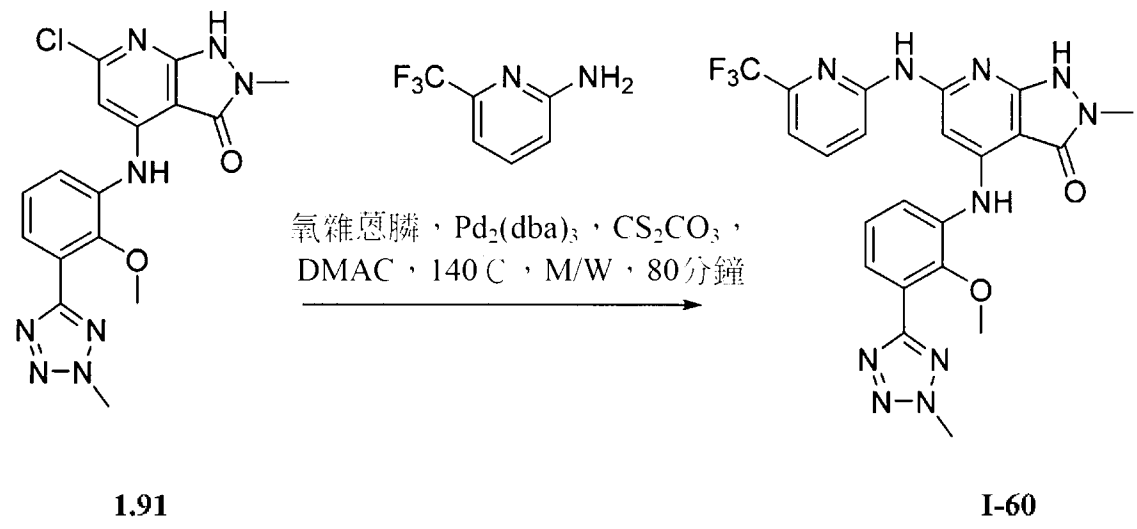
使用實例2中所描述之程序由化合物**1.91**及5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-胺製備化合物**I-58** (產率: 11.08%), MS(ES): m/z 514.46 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度: 96.44%, HPLC純度: 97.39%, ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): 9.96 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.72-7.621 (m, 3H), 7.51 (s, 2H), 7.24-6.98 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.50 (s, 3H), 3.68 (s, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.98 (s, 4H)。

實例19. 合成6-((5-環丙基吡啶-2-基)胺基)-4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮, I-59



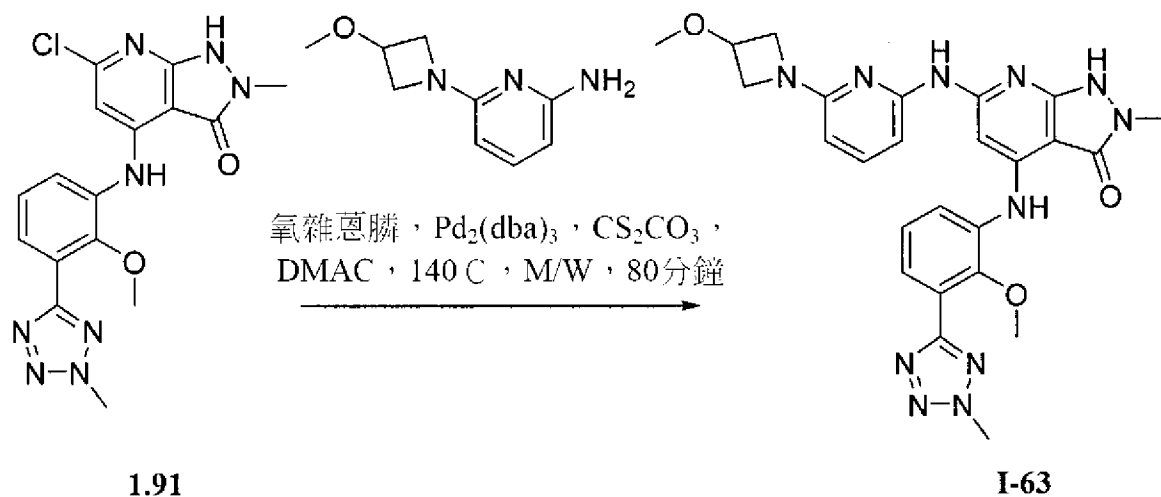
使用實例2中所描述之程序由化合物**1.91**及5-環丙基吡啶-2-胺製備化合物**I-59**（產率：23.28%），MS(ES): m/z 485.53 [M+H]⁺，LCMS純度：98.26%，HPLC純度：97.44%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.72 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95-7.93 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.81-7.79 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.63-7.61 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.48 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.89 (s, 1H), 0.94-0.93 (d, J=6.8Hz, 2H), 0.69-0.68 (d, J=6.8Hz, 2H)。

實例20. 合成4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-60



使用實例2中所描述之程序由化合物**1.91**及6-(三氟甲基)吡啶-2-胺製備化合物**I-60** (產率：39.25%)，MS(ES): m/z 513.43 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：99.01%，HPLC純度：98.84%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.85 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.98-7.94 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.82-7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65-7.64 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 4.48 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.32 (s, 3H)。

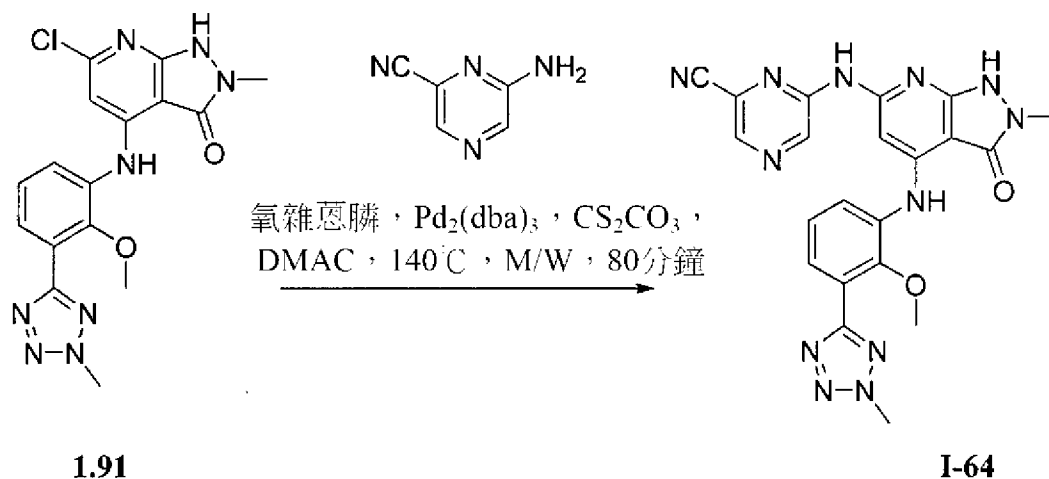
實例21. 合成4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-6-((6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-63



使用實例2中所描述之程序由化合物**1.91**及6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)吡啶-2-胺製備化合物**I-63** (產率：19.48%)，MS(ES): m/z 530.40 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：98.25%， 1H NMR (CDCl $_3$, 400MHz): 9.49 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.68-7.66 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.38-7.34 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.05-7.01 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.26-6.24 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.88-5.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.73 (bs, 1H), 4.40 (s, 3H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 2H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (s,

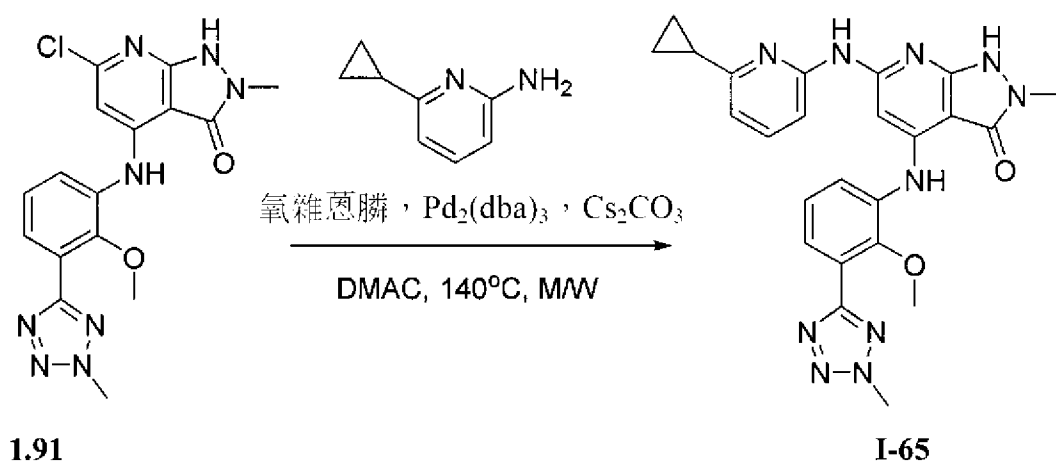
3H), 3.36 (s, 3H)。

實例22. 合成6-((4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)吡嗪-2-甲腈，I-64



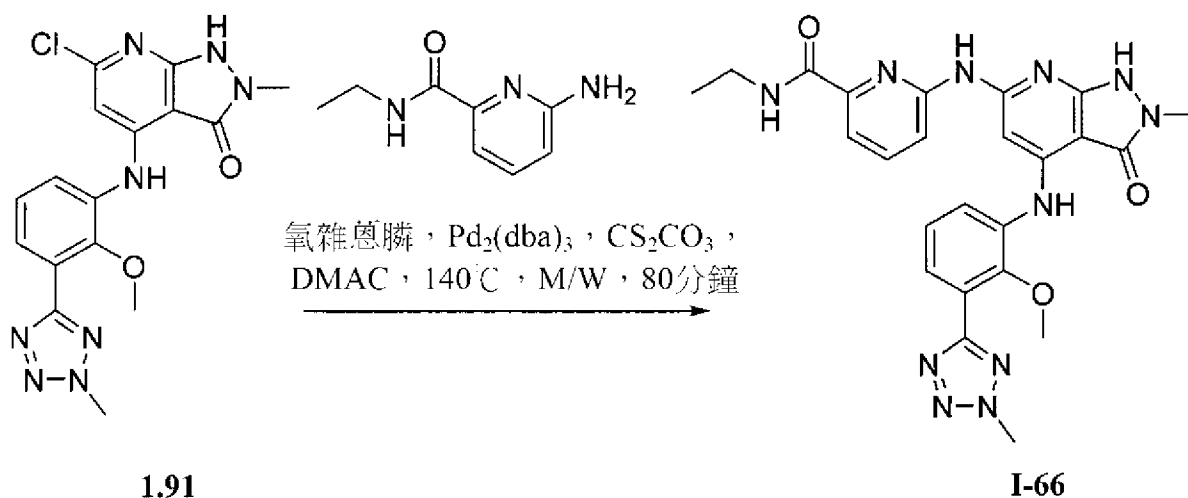
使用實例2中所描述之程序由化合物**1.91**及6-胺基吡嗪-2-甲腈製備化合物**I-64** (產率：20.55%)，MS(ES): m/z 471.48 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：98.79%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.96 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.83-7.81 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.66 (dd, $J=1.2\text{Hz}$, 8.0Hz , 1H), 7.44-7.42 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.38 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (s, 3H)。

實例23. 合成6-((6-環丙基吡啶-2-基)胺基)-4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-65



使用實例2中所描述之程序由化合物**1.91**及6-環丙基吡啶-2-胺製備化合物**I-65** (產率: 7.98%), MS(ES): m/z 485.53 $[M+H]^+$, LCMS純度: 96.64%, HPLC純度: 96.85%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 11.42 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81-7.79 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.64 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.09-7.07 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.98-6.96 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.44 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 1.26 (s, 2H), 1.09 (s, 2H)。

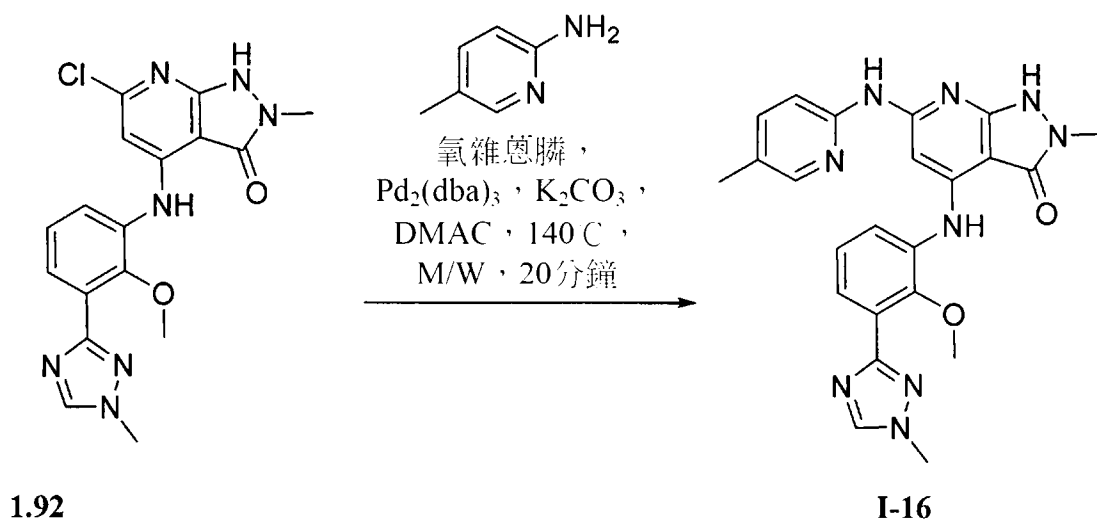
實例24. 合成N-乙基-6-((4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)吡啶甲醯胺, I-66



使用實例2中所描述之程序由化合物**1.91**及6-胺基-N-乙基吡啶甲醯胺

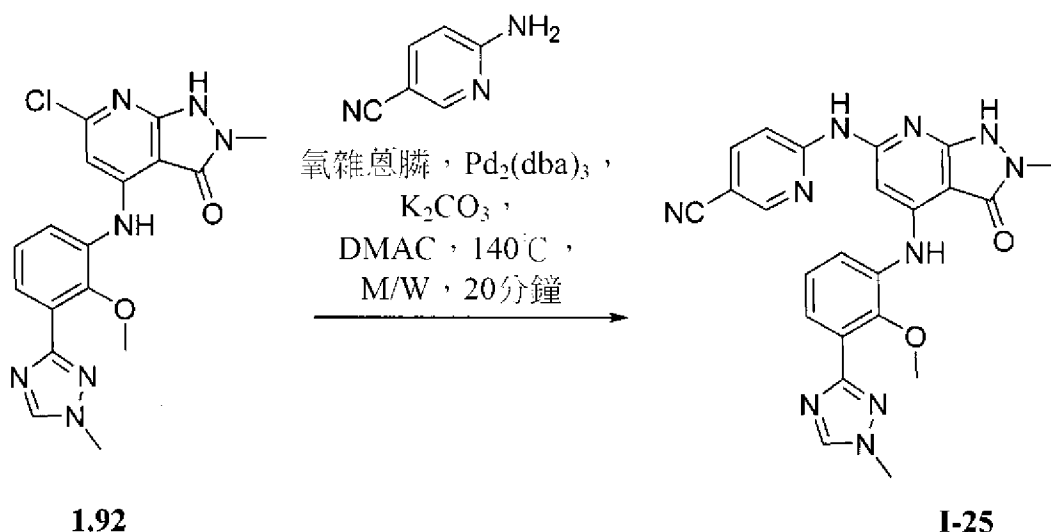
製備化合物**I-66** (產率：12.50%)，MS(ES): m/z 516.41 $[M+H]^+$ ，LCMS 純度：96.85%，HPLC純度：95.48%， 1H NMR (MeOD, 400MHz): 8.18 (s, 1H), 7.91-7.86 (t, 1H), 7.82-7.80 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.68-7.67 (d, 1H), 7.39-7.35 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.48 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.52-3.46 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.28-1.25 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

實例26. 合成4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-甲基吡啶-2-基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3(2H)-酮，I-16



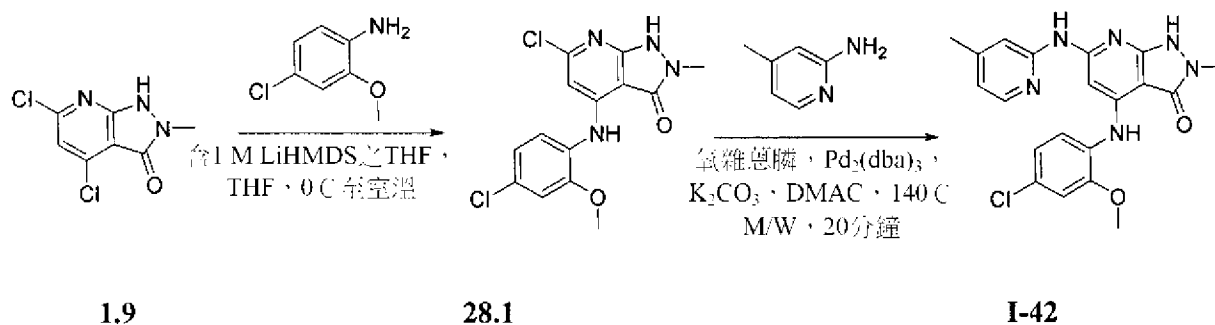
使用實例2中所描述之程序由化合物**1.92**及5-甲基吡啶-2-胺製備化合物**I-16** (產率：19.68%)。MS (ES): m/z 458.2 $[M+H]^+$ ，LCMS 純度：99.65%，HPLC純度：99.81%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.67 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68-7.66 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.32-7.18 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

實例27. 合成6-((4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)菸鹼腈，I-25



使用實例2中所描述之程序由化合物**1.92**及6-氨基菸鹼腈製備化合物**I-25** (產率: 12.08%)。MS (ES): m/z 469.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS 純度: 99.49%, HPLC純度: 99.22%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.39 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 8.14-8.11(m, 1H), 7.68-7.66 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.58 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.31(s, 3H)。

實例28. 合成4-((4-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-6-((4-甲基吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮, I-42

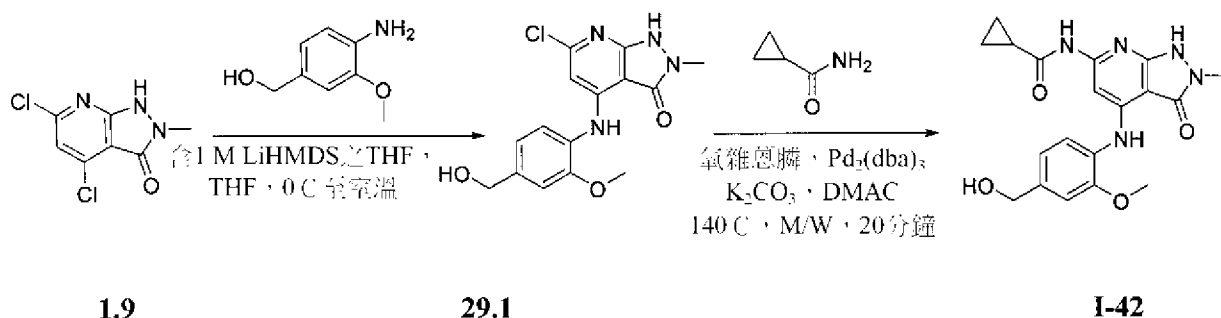


合成化合物**28.1**。遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**28.1** (產率: 24%)。MS (ES): m/z 340.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**28.1**及4-甲基吡啶-2-胺製備化合物**I-42** (產率: 12.53%)，MS(ES): m/z 411.52 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS 純度:

100.00%, HPLC 純度: 98.32%, ^1H NMR (MeOD, 400MHz): 8.18-8.17 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.45 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08- 7.06 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.96- 6.94 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

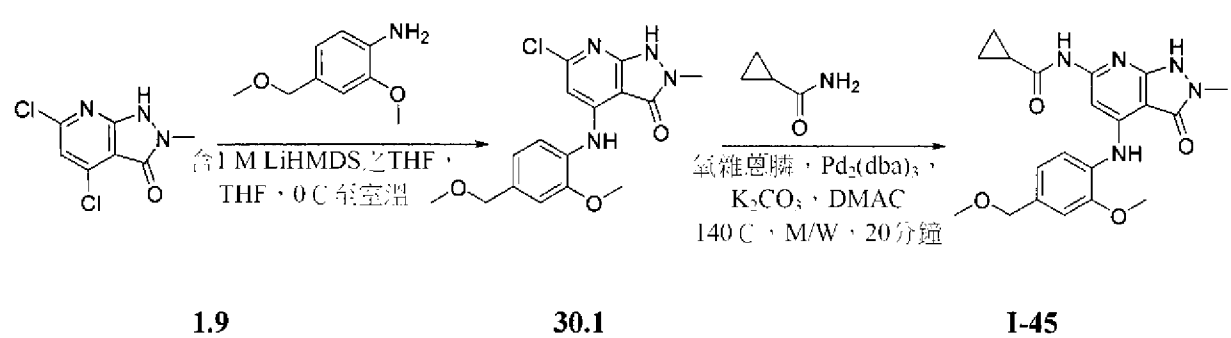
實例29. 合成N-(4-((4-(羥甲基)-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺, I-42



合成化合物**29.1**。遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**29.1**（產率：57.32%）。MS (ES): m/z 335.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**29.1**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-42**（產率：17.46%），MS(ES): m/z 384.51 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS 純度：95.04%，HPLC 純度：93.08%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.67-10.64 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38-7.36 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.96-6.94 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.24 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.51-4.49 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 0.79 (s, 4H)。

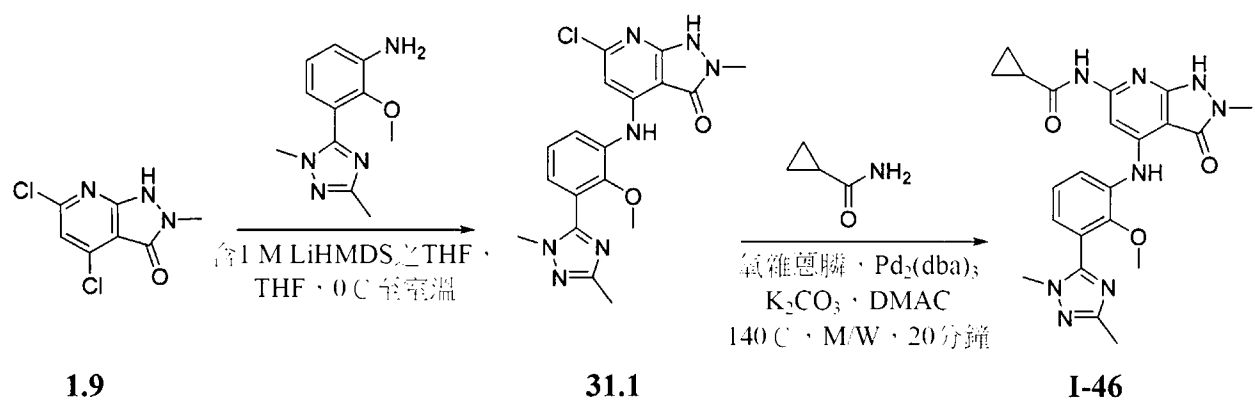
實例30. 合成N-(4-((2-甲氧基-4-(甲氧基甲基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺, I-45



合成化合物**30.1**。遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**30.1**（產率：57.51%）。MS (ES): m/z 349.8 [M+H]⁺。

使用實例2中所描述之程序由化合物**30.1**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-45**（產率：23.4%），MS(ES): m/z 398.38 [M+H]⁺，LCMS 純度：96.46%，HPLC 純度：95.23%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.70-10.67 (d, J=12.4Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41- 7.39 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.96-6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 0.79-0.78 (d, J=3.6Hz, 4H)。

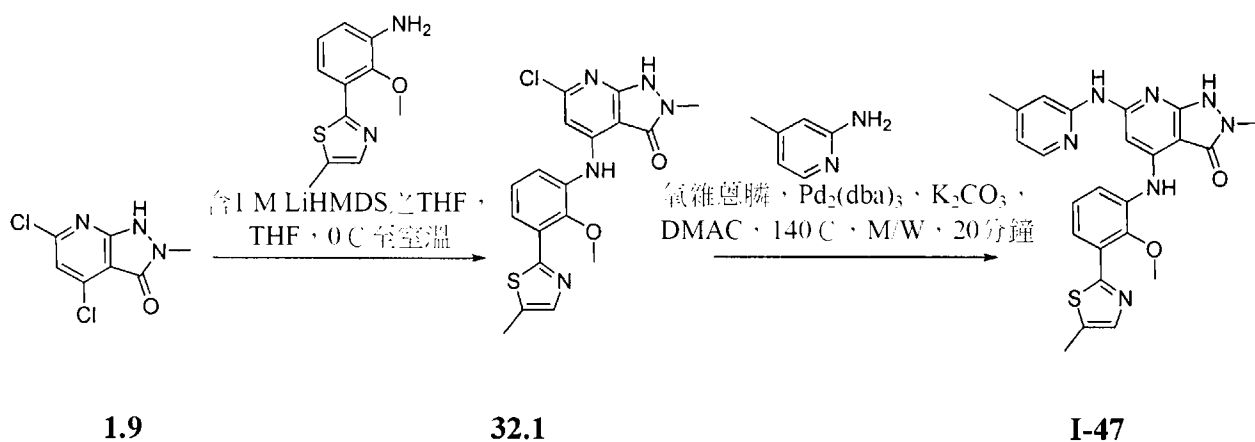
實例31. 合成N-(4-((3-(1,3-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-46



合成化合物**31.1**。遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**31.1**（產率：49.08%）。MS (ES): m/z 400.7 [M+H]⁺。

使用實例2中所描述之程序由化合物**31.1**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-46** (產率: 5.45%), MS(ES): m/z 449.37 $[M+H]^+$, LCMS 純度: 95.95%, HPLC純度: 97.22%, 1H NMR (MeOD, 400MHZ): 7.79-7.77 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.02-0.90 (m, 4H)。

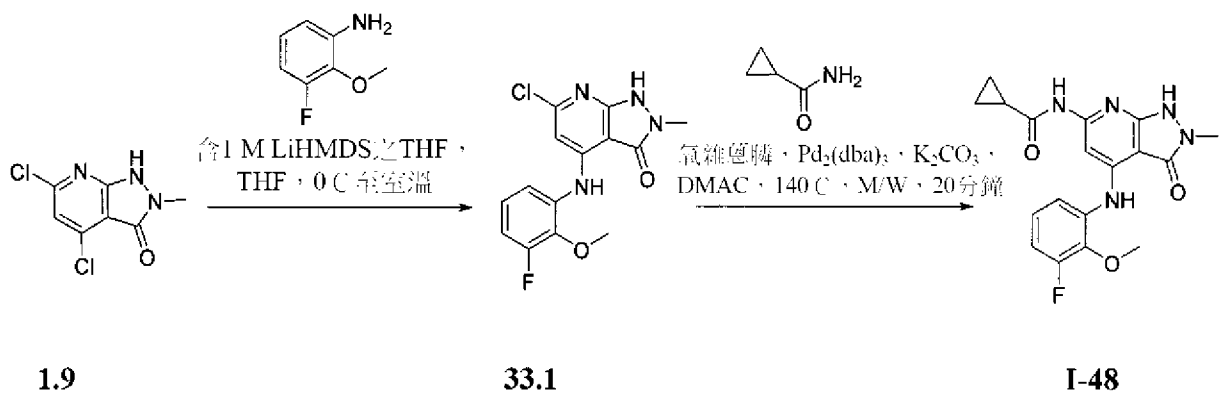
實例32. 合成4-((2-甲氧基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((4-甲基吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮, I-47



合成化合物**32.1**。遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**32.1** (產率: 21.10%)。MS (ES): m/z 402.7 $[M+H]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**32.1**及4-甲基吡啶-2-胺製備化合物**I-47** (產率: 27.88%), MS(ES): m/z 474.48 $[M+H]^+$, LCMS 純度: 97.47%, HPLC純度: 95.33%, 1H NMR (CDCl₃, 400MHZ): 8.71 (s, 1H), 8.10-8.09 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55-7.53 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35-7.33 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.96-6.92 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 2H), 3.39 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

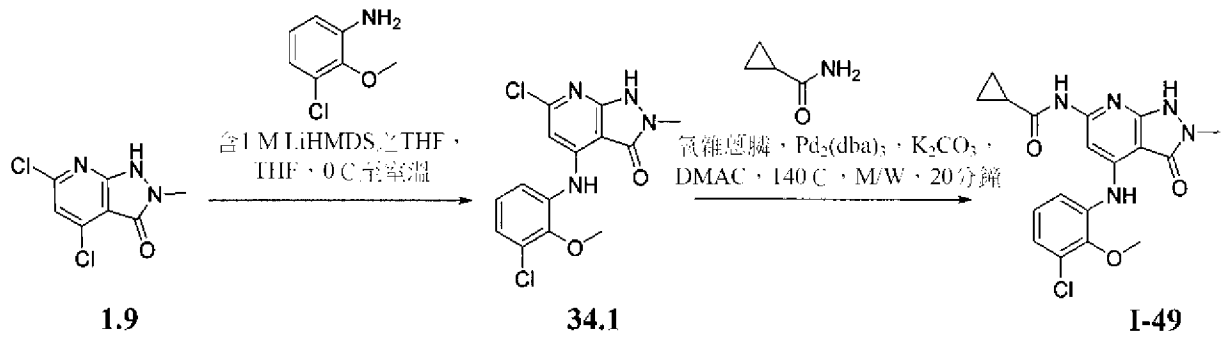
實例33. 合成N-(4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺, I-48



合成化合物**33.1**。遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**33.1**（產率：54.05%）。MS (ES): m/z 323.7 [M+H]⁺。

使用實例2中所描述之程序由化合物**33.1**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-48**（產率：18.47%），MS(ES): m/z 372.33 [M+H]⁺，LCMS 純度：98.91%，HPLC純度：95.67%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.79 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.32-7.30 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.06-7.03 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.03-2.01 (t, J=5.6Hz, 1H), 0.81-0.81 (d, J=5.6Hz, 4H)。

實例34. 合成N-(4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-49

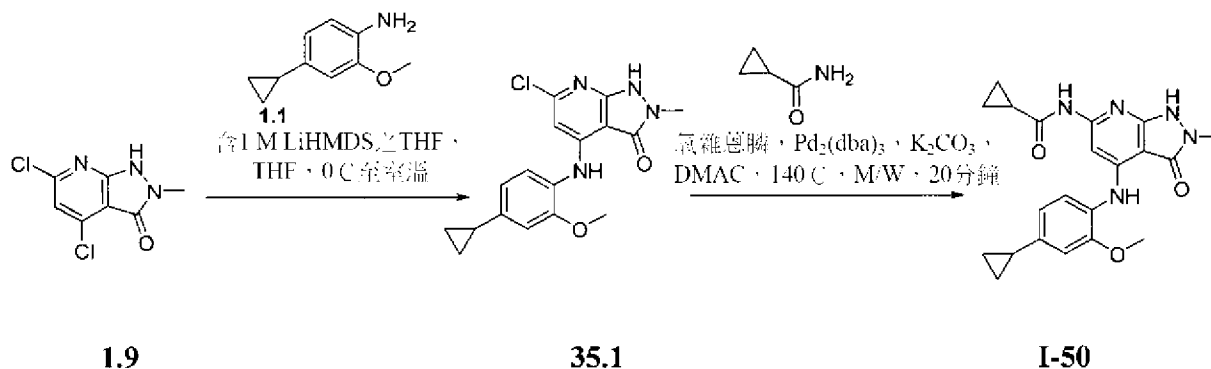


遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**34.1**（產率：47.14%）。MS (ES): m/z 340.2 [M+H]⁺。

使用實例2中所描述之程序由化合物**34.1**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-49**。（產率：39.36%），MS(ES): m/z 388.13 [M+H]⁺，LCMS 純度：

99.46%, HPLC純度: 98.93%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.78 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 7.74 (bs, 1H), 7.46- 7.43 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.20 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 0.77 (s, 4H)。

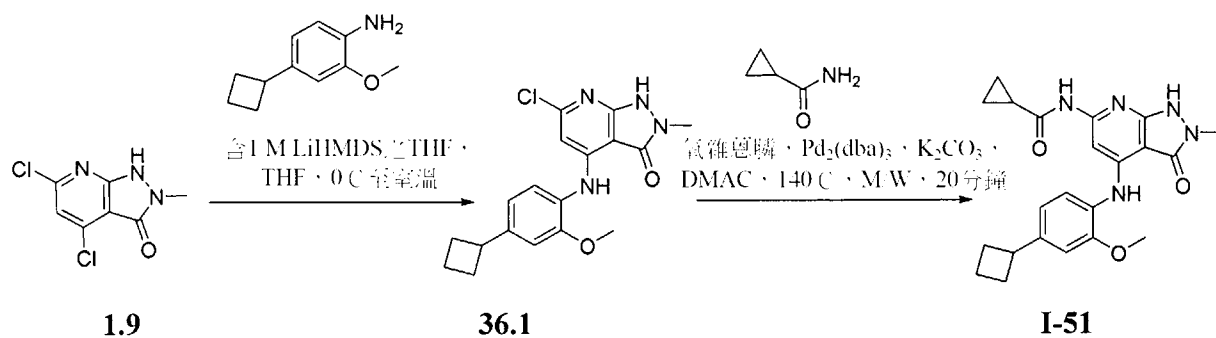
實例35：合成N-(4-((4-環丙基-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-50



遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**35.1**（產率：54.80%）。MS (ES): m/z 345.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**35.1**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-50**（產率：16.18%），MS(ES): m/z 394.61 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度：94.66%，HPLC純度：99.76%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.67-10.62 (d, $J=17.6\text{Hz}$, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.58 (bs, 1H), 7.29-7.268 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.83 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.72-6.69 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, 8.0Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.01-1.90 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.79-0.77 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 0.74-0.72 (dd, $J=3.2\text{Hz}$, 4.8Hz, 2H)。

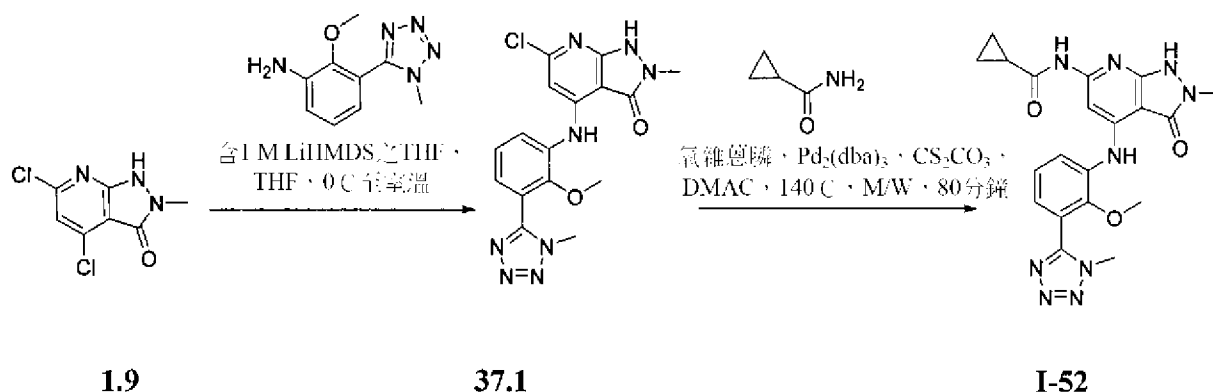
實例36：合成N-(4-((4-環丁基-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-51



遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**36.1**（產率：50.64%）。MS (ES): m/z 359.8 $[M+H]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**36.1**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-51**（產率：42.27%），MS(ES): m/z 408.37 $[M+H]^+$ ，LCMS 純度：96.20%，HPLC 純度：96.45%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.67-10.63 (d, $J=17.2$ Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.35-7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88-6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.54-3.48 (q, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 1H), 0.79-0.78 (d, $J=5.2$ Hz, 4H)。

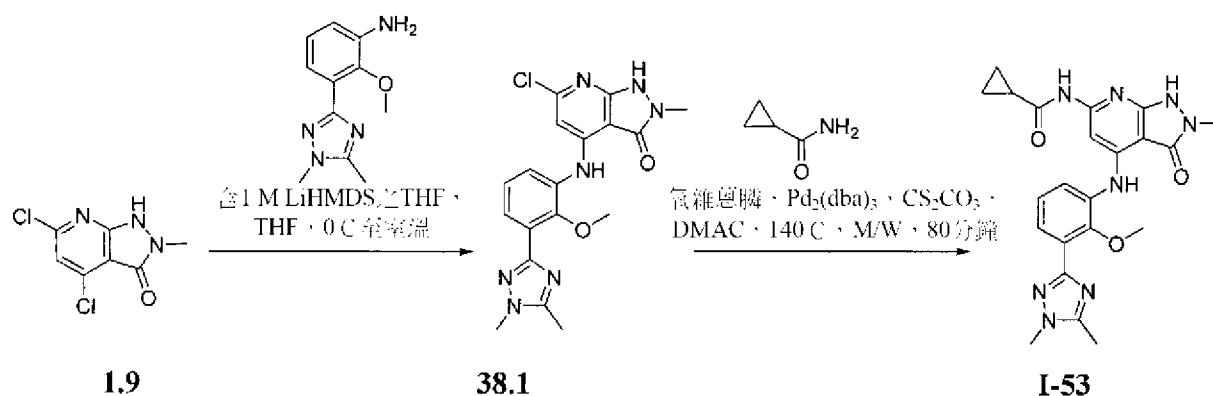
實例37：合成N-(4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-52



遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**37.1**（產率：68.77%）。MS (ES): m/z 387.7 $[M+H]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**37.1**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-52** (產率: 22.21%), MS(ES): m/z 436.37 $[M+H]^+$, LCMS 純度: 97.49%, HPLC純度: 94.04%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.78 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.75-7.73 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.44-7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.36-7.34 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.03-2.00 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 0.81-0.79 (d, $J=6.0$ Hz, 4H)。

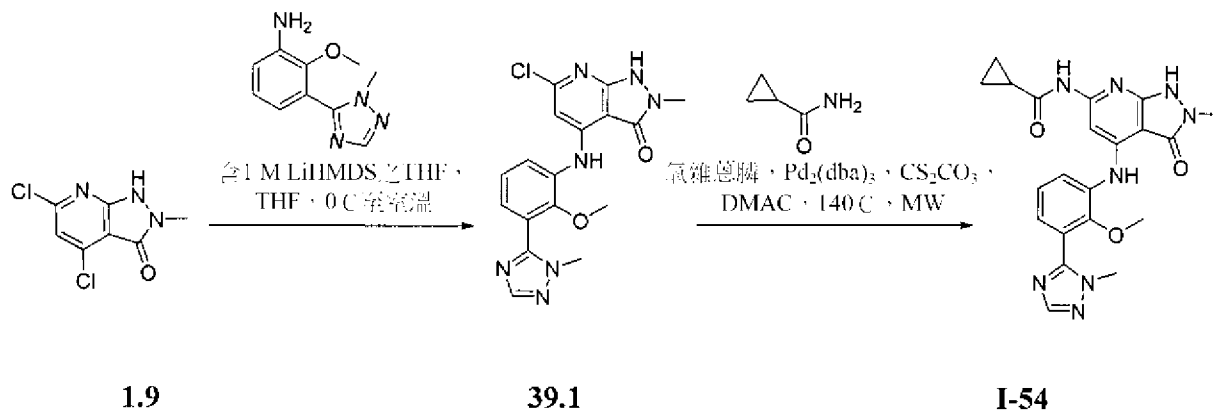
實例38: 合成N-(4-((3-(1,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺, **I-53**



遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**38.1** (產率: 68.16%)。MS (ES): m/z 400.8 $[M+H]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**38.1**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-53** (產率: 30.67%), MS(ES): m/z 449.37 $[M+H]^+$, LCMS 純度: 98.48%, HPLC純度: 95.33%, 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 9.59 (bs, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.59-7.57 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.49-7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.65 (s, 1H), 1.11 (s, 2H), 0.90 (s, 2H)。

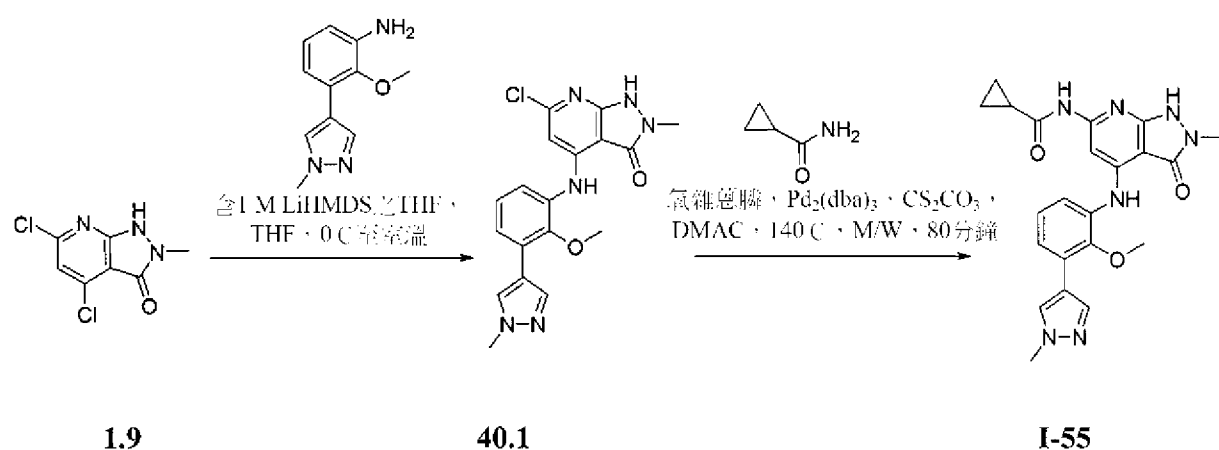
實例39：合成N-(4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，**I-54**



遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**39.1**（產率：62.17%）。MS (ES): m/z 386.6 $[M+H]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**39.1**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-54**（產率：17.76%），MS(ES): m/z 435.32 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：99.53%，HPLC純度：99.60%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.78 (bs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68-7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.25-7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 0.81-0.79 (d, $J=5.2$ Hz, 4H)。

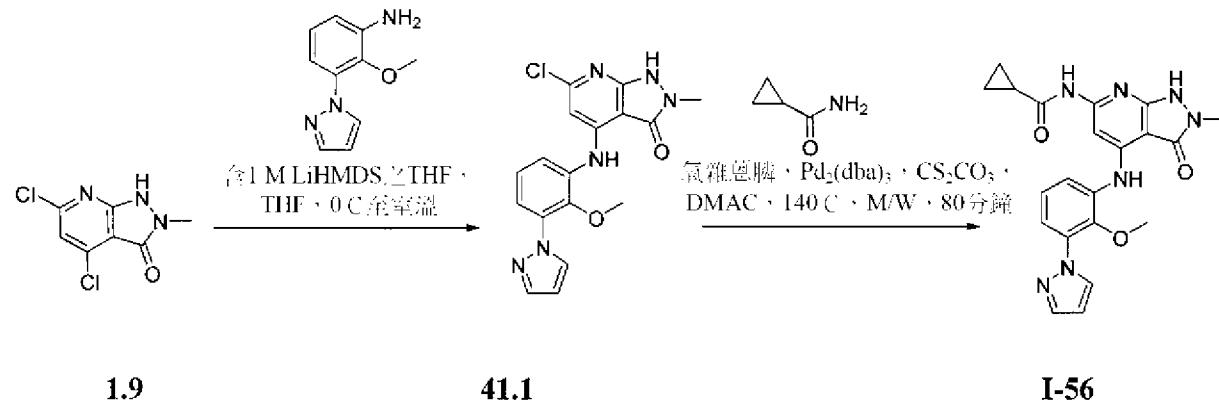
實例40：合成N-(4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，**I-55**



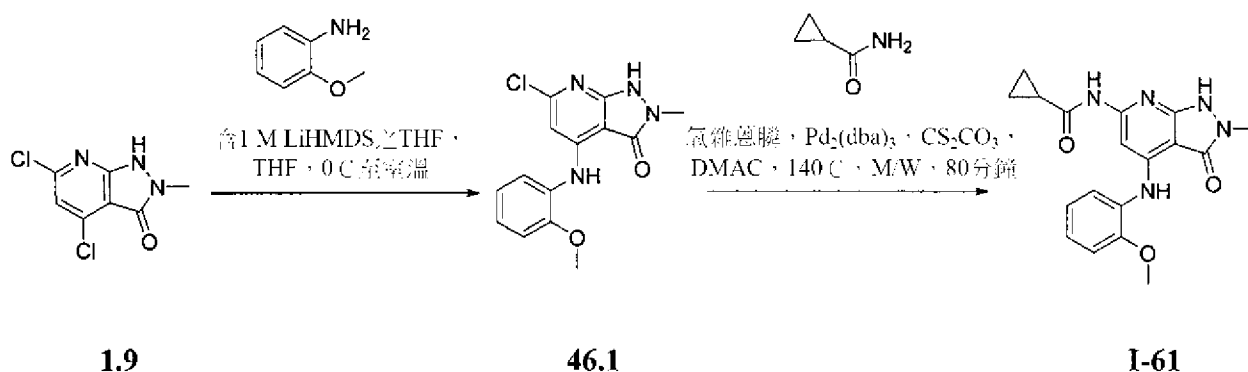
遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**40.1**（產率：48.16%）。MS (ES): m/z 385.7 [M+H]⁺。

使用實例2中所描述之程序由化合物**40.1**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-55**（產率：20.89%），MS(ES): m/z 434.48 [M+H]⁺，LCMS 純度：100.00%，HPLC 純度：100.00%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.76 (bs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38-7.33 (t, J=10.0Hz, 2H), 7.21-7.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 0.80 (s, 4H)。

實例41：合成N-(4-((2-甲氧基-3-(1H-吡唑-1-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-56



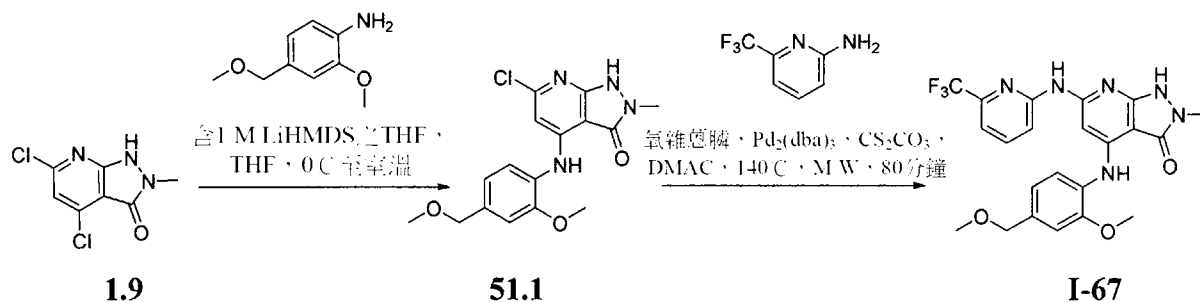
遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**41.1**（產率：58.80%）。MS (ES): m/z 371.8 [M+H]⁺。



遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**46.1**（產率：75.13%）。MS (ES): m/z 305.7 $[M+H]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**46.1**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-61**（產率：19.83%），MS(ES): m/z 354.38 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：98.86%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.69-10.67 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.45-7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.13-7.12 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 0.78 (s, 4H)。

實例51：合成4-((2-甲氧基-4-(甲氧基甲基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-67

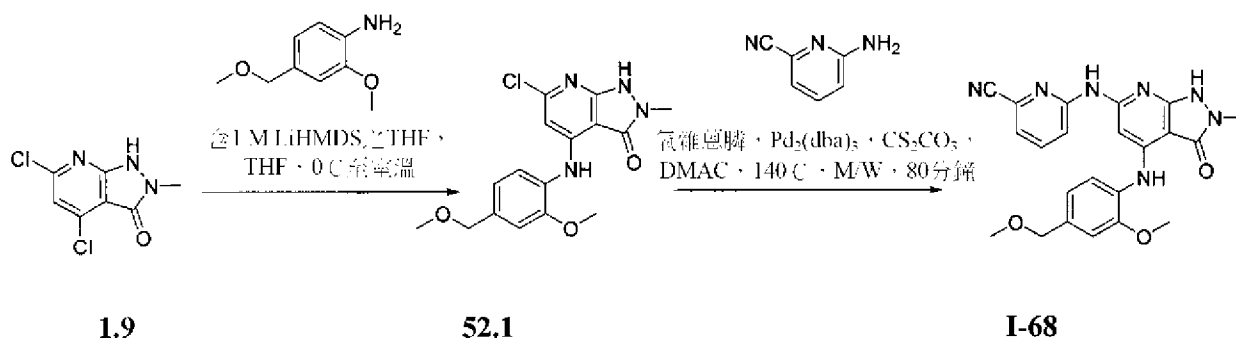


遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**51.1**（產率：78.14%）。MS (ES): m/z 349.7 $[M+H]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**51.1**及6-(三氟甲基)吡啶-2-胺製備化合物**I-67**（產率：14.70%），MS(ES): m/z 475.35 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：95.73%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.72

(s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.13-8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.96-7.92 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.38-7.36 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95-6.93 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (s, 3H)。

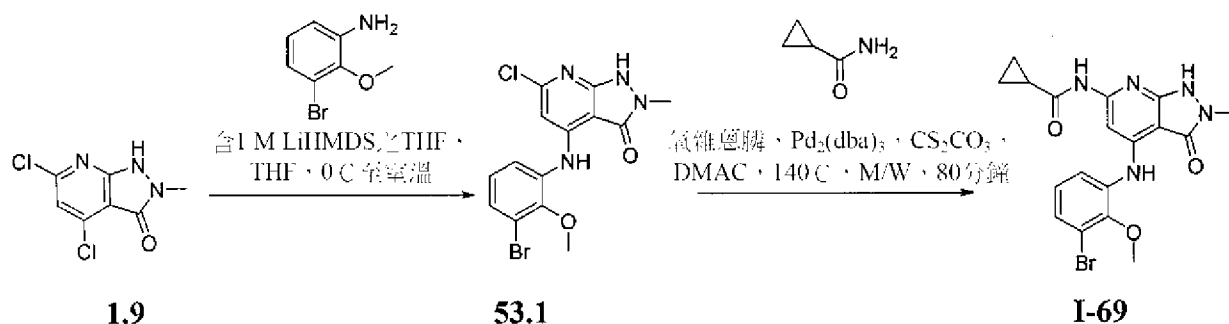
實例52：合成6-((4-((2-甲氧基-4-(甲氧基甲基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)吡啶甲腈，I-68



遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**52.1**（產率：78.14%）。MS (ES): m/z 349.7 [M+H]⁺。

使用實例2中所描述之程序由化合物**52.1**及6-胺基吡啶甲腈製備化合物**I-68**（產率：32.34%），MS(ES): m/z 432.34 [M+H]⁺，LCMS純度：97.69%，HPLC純度：96.47%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.72 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.56-7.53 (d, J=10.0Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.08-7.05 (d, J=10.4Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (s, 3H)。

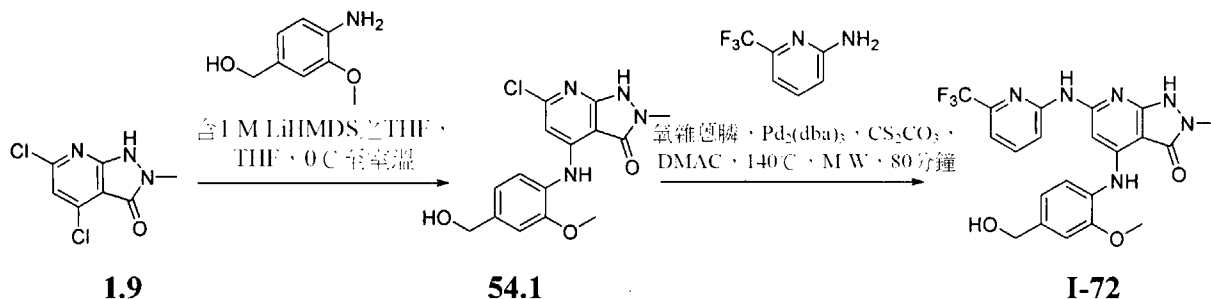
實例53：合成N-(4-((3-溴-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-69



遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**53.1**（產率：56.84%）。MS (ES): m/z 384.6 $[M+H]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**53.1**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-69**（產率：15.53%），MS(ES): m/z 434.27 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：98.62%，HPLC純度：98.29%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.79-10.78 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 8.83 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46-7.44 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 0.79 (s, 4H)。

實例54：合成4-((4-(羥甲基)-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-72

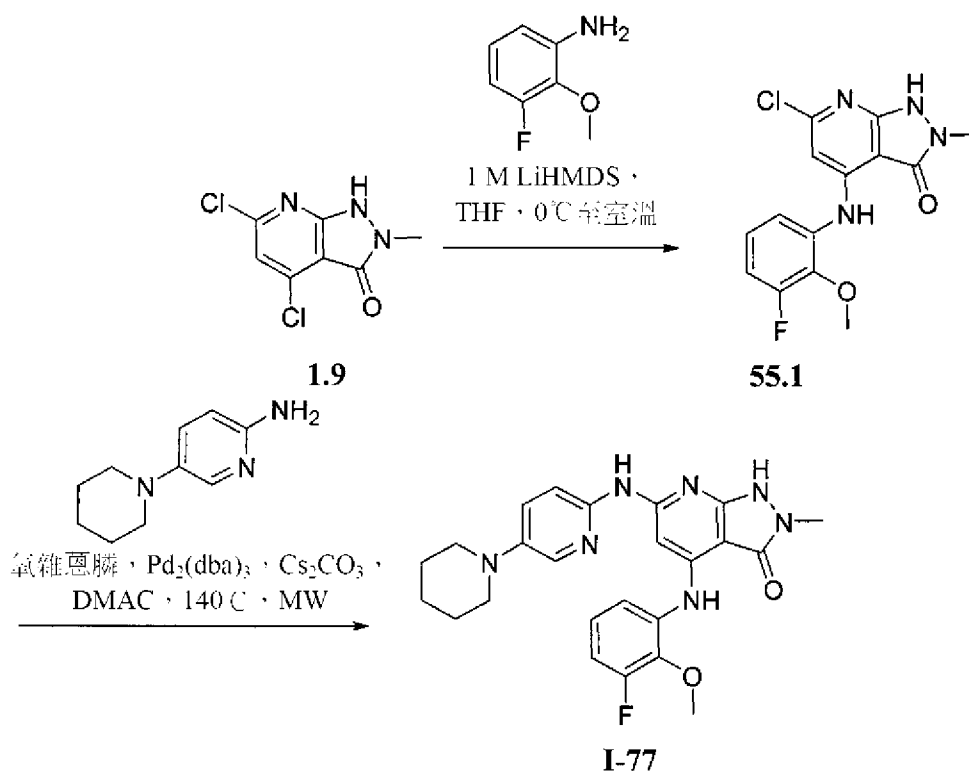


遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**54.1**（產率：65.13%）。MS (ES): m/z 335.8 $[M+H]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**54.1**及6-(三氟甲基)吡啶-2-胺製備化合物**I-72**（產率：14.54%），MS(ES): m/z 461.38 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：98.86%，HPLC純度：95.52%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.71

(s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.96-7.92 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.52-7.49 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.38-7.36 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95-6.94 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.24-5.22 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.51-4.50 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.28 (s, 3H)。

實例55：合成4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-77

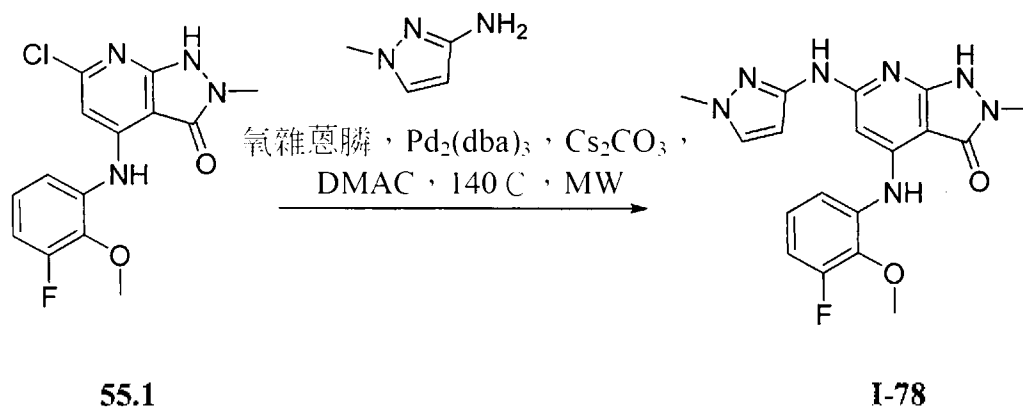


遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**55.1**（產率：81.07%）。MS (ES): m/z 323.7 [M+H]⁺。

使用實例2中所描述之程序由化合物**55.1**及5-(哌啶-1-基)吡啶-2-胺製備化合物**I-77**（產率：20.89%），MS(ES): m/z 464.53 [M+H]⁺，LCMS純度: 100.00%，HPLC純度: 98.80%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.67 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.22-7.17

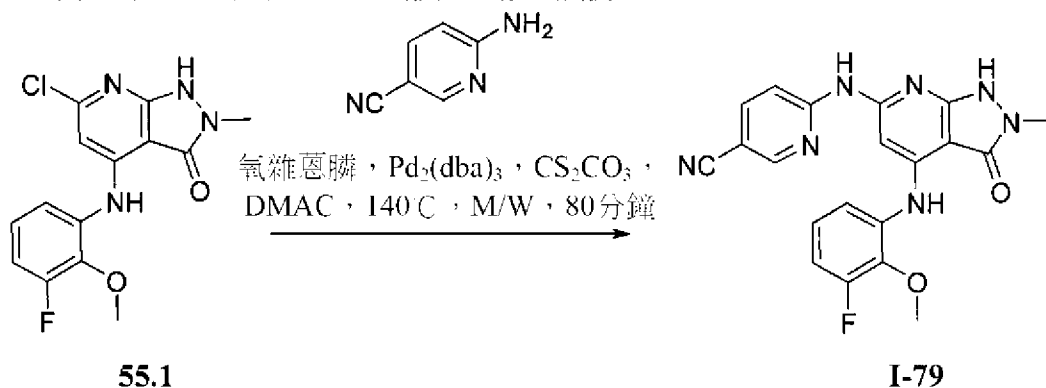
(q, J=8.4Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.08 (s, 4H), 1.64 (s, 4H), 1.23 (s, 2H)。

實例56：合成4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-6-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-78



使用實例2中所描述之程序由化合物**55.1**及1-甲基-1H-吡啶-3-胺製備化合物**I-78** (產率：37.88%)，MS(ES): m/z 384.43 [M+H]⁺，LCMS純度：97.80%，HPLC純度：93.71%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.52 (bs, 1H), 9.52 (bs, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42-7.39 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21-7.15 (q, J=8.4Hz, 1H), 7.01-6.97 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.25 (s, 3H)。

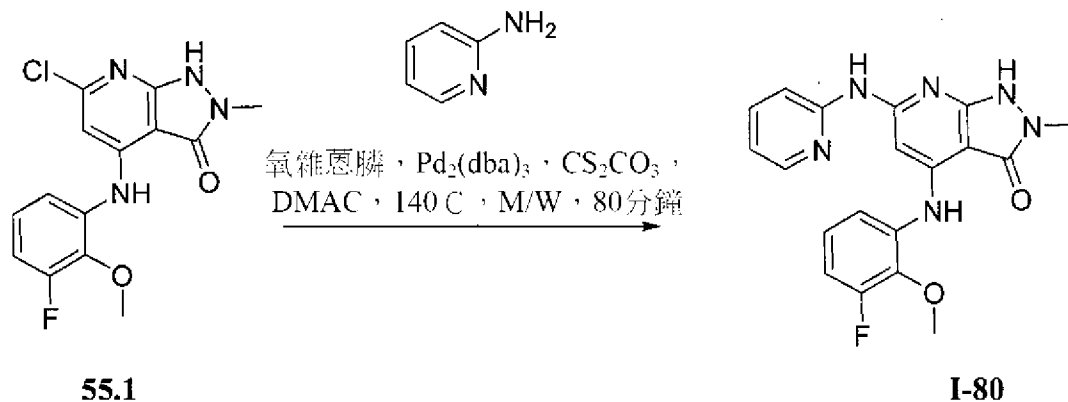
實例57：合成6-((4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)菸鹼腈，I-79



使用實例2中所描述之程序由化合物**55.1**及6-胺基菸鹼腈製備化合物

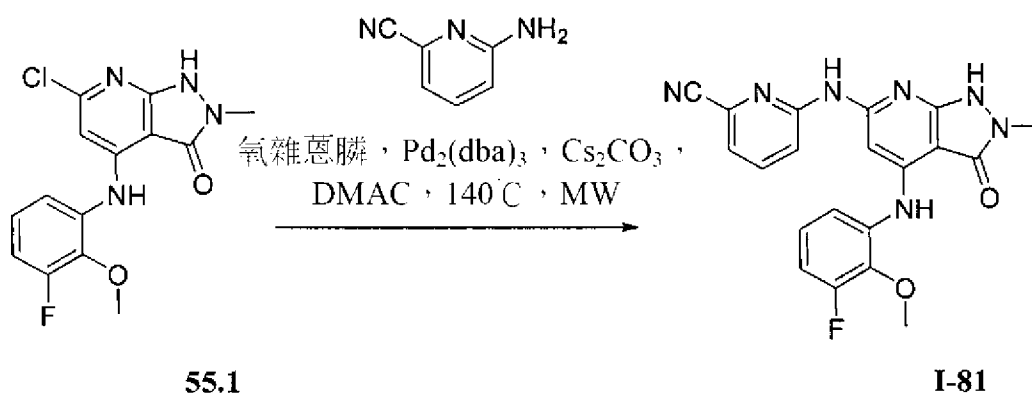
I-79 (產率：39.80%)，MS(ES): m/z 406.29 $[M+H]^+$ ，LCMS 純度：98.61%，HPLC 純度：99.01%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.99 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.15-8.13 (dd, $J=1.6$ Hz, 8.8Hz, 1H), 7.43-7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.25-7.19 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06-7.01 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.35 (s, 3H)。

實例58：合成4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-6-(吡啶-2-基胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-80



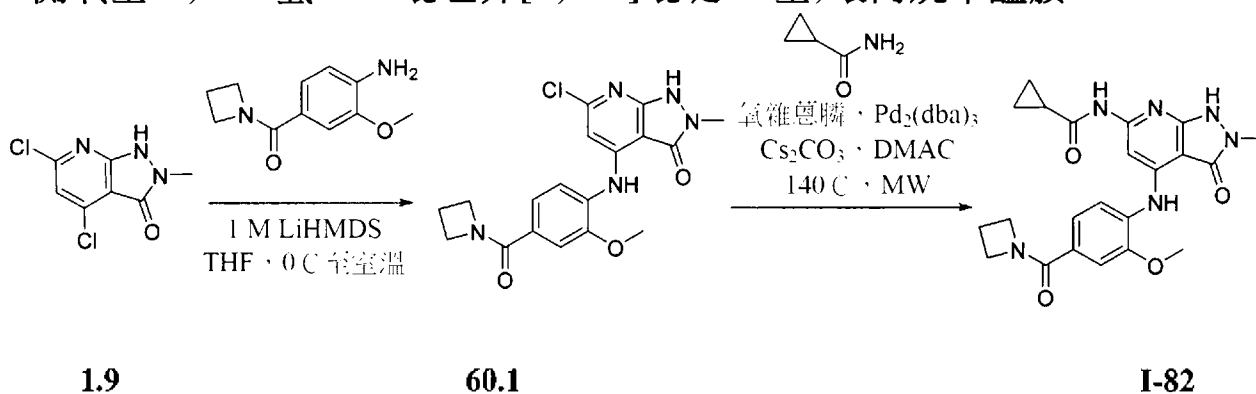
使用實例2中所描述之程序由化合物**55.1**及吡啶-2-胺製備化合物**I-80** (產率：21.21%)，MS(ES): m/z 381.28 $[M+H]^+$ ，LCMS 純度：97.64%，HPLC 純度：97.36%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.78 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.06-6.83 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.29 (s, 3H)。

實例59：合成6-((4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)吡啶甲腈，I-81



使用實例2中所描述之程序由化合物**55.1**及6-氨基吡啶甲腈製備化合物**I-81** (產率: 43.78%), MS(ES): m/z 406.43 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度: 100.00%, HPLC純度: 100.00%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.84 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.93-7.89 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.26-7.20 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.01 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)。

實例60: 合成N-(4-((4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺, **I-82**

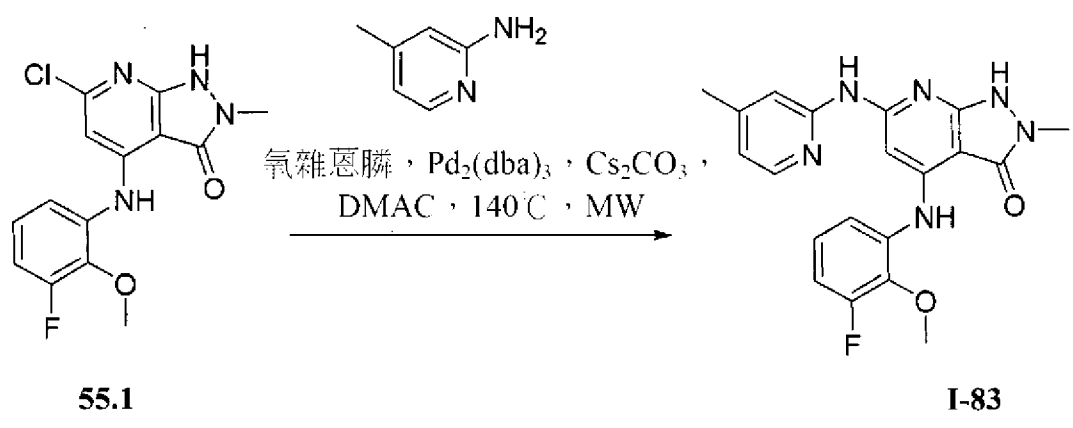


遵循用於製備**1.91**之程序, 獲得**60.1** (產率: 24.74%)。MS (ES): m/z 388.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**60.1**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-82** (產率: 21%), MS(ES): m/z 437.37 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度: 100.00%, HPLC純度: 98.68%, ^1H NMR (MeOD, 400MHz): 7.61-7.59 (d, $J=8.0\text{Hz}$,

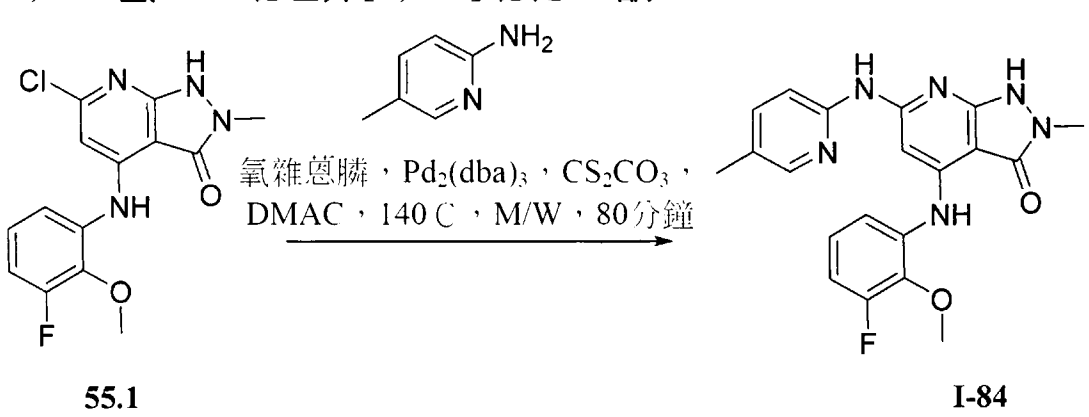
2H), 7.39 (s, 1H), 7.34-7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.51-4.47 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.25-4.21 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.45-2.38 (qui, J=6.4Hz, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.04-0.96 (m, 4H)。

實例61：合成4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-6-((4-甲基吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-83



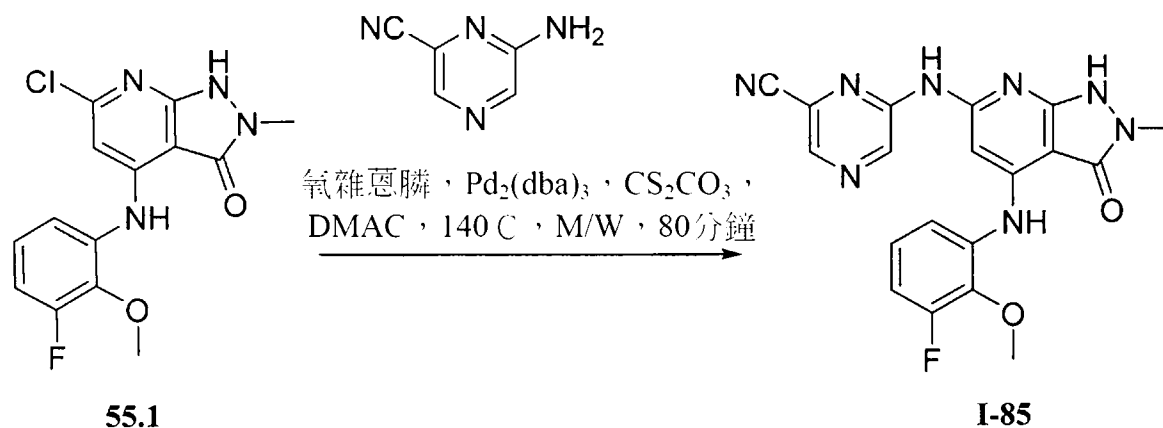
使用實例2中所描述之程序由化合物**55.1**及4-甲基吡啶-2-胺製備化合物**I-83**（產率：30.68%），MS(ES): m/z 395.28 [M+H]⁺，LCMS純度：98.12%，HPLC純度：97.83%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.72 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43-7.42 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

實例62：合成4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-甲基吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-84



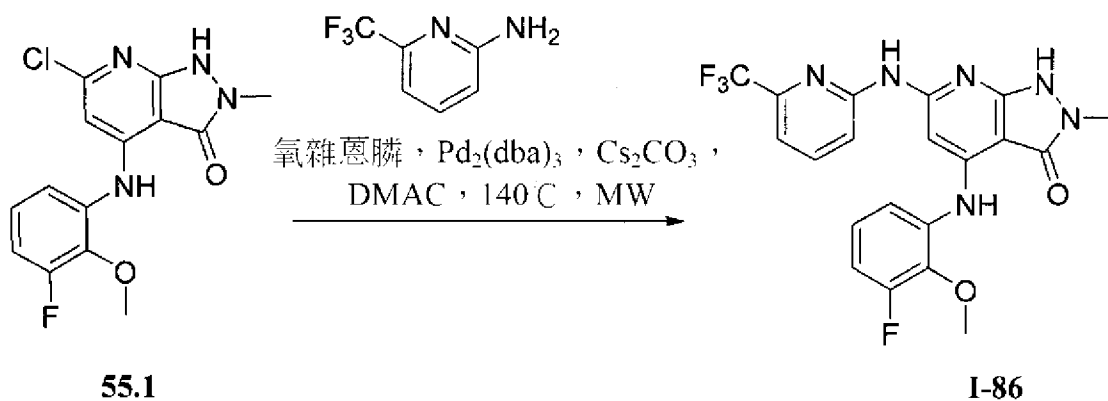
使用實例2中所描述之程序由化合物**55.1**及5-甲基吡啶-2-胺製備化合物**I-84** (產率: 20.46%), MS(ES): m/z 395.32 $[M+H]^+$, LCMS純度: 97.72%, HPLC純度: 97.18%, 1H NMR (MeOD, 400MHz): 8.15 (s, 1H), 7.65-7.62 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 7.33-7.31 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.08-7.03 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.87 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

實例63: 合成6-((4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)吡嗪-2-甲腈, I-85



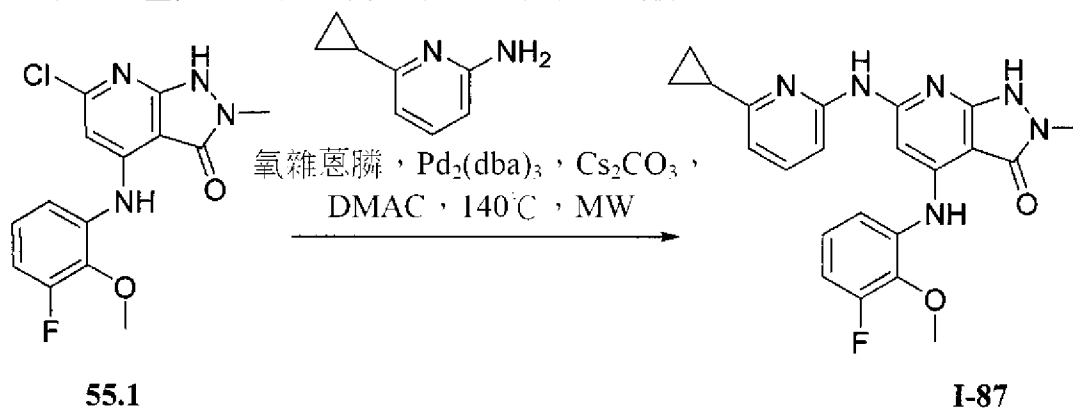
使用實例2中所描述之程序由化合物**55.1**及6-胺基吡嗪-2-甲腈製備化合物**I-85** (產率: 17.87%), MS(ES): m/z 407.27 $[M+H]^+$, LCMS純度: 99.70%, HPLC純度: 99.67%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.96 (bs, 1H), 10.67 (bs, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.47-7.45 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24-7.18 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.08-7.03 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.35 (s, 3H)。

實例64: 合成4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮, I-86



使用實例2中所描述之程序由化合物**55.1**及6-(三氟甲基)吡啶-2-胺製備化合物**I-86** (產率：14.99%)，MS(ES): m/z 449.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度：99.81%，HPLC純度：99.80%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.80 (bs, 1H), 10.24 (bs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.95-7.91 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.14-7.09 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.03-6.98 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.28 (s, 3H)。

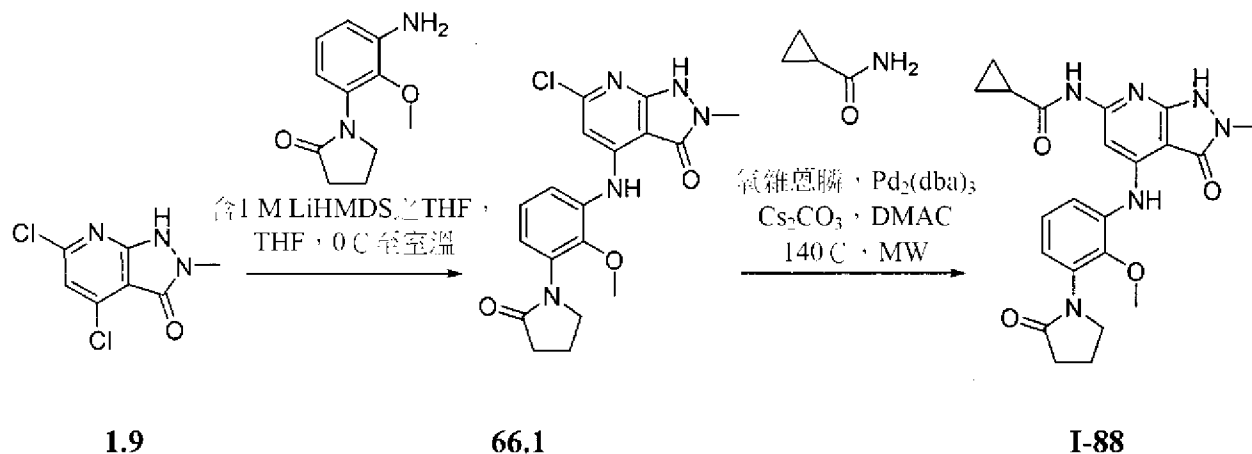
實例65：合成6-((6-環丙基吡啶-2-基)胺基)-4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-87



使用實例2中所描述之程序由化合物**55.1**及6-環丙基吡啶-2-胺製備化合物**I-87** (產率：19.19%)，MS(ES): m/z 421.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度：98.94%，HPLC純度：94.15%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 11.46 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.95-7.91 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.27 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.16 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.08-7.06 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.99-6.97

(d, J=8.4Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H)。

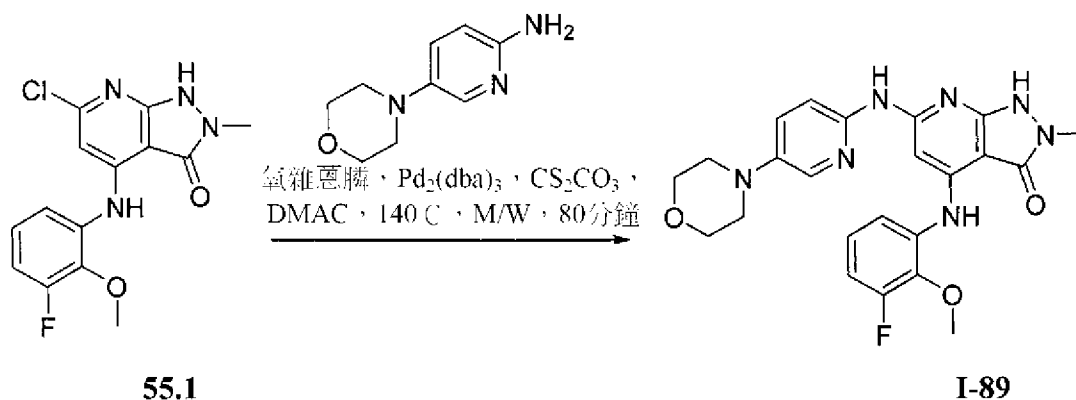
實例66：合成N-(4-((2-甲氧基-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-88



遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**66.1**（產率：56.22%）。MS (ES): m/z 388.7 [M+H]⁺。

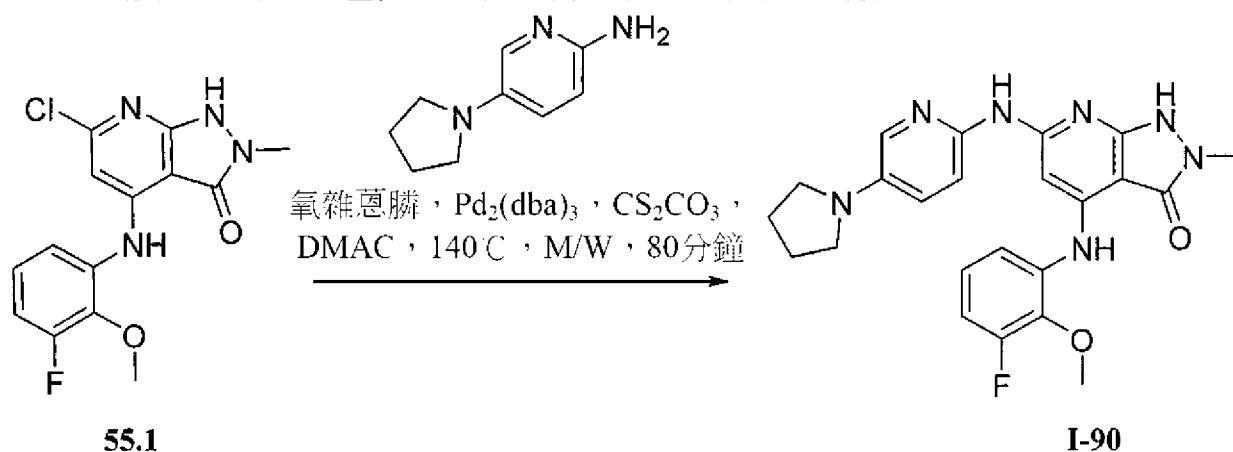
使用實例2中所描述之程序由化合物**66.1**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-88**（產率：17.06%），MS(ES): m/z 437.37 [M+H]⁺，LCMS純度：96.29%，HPLC純度：95.84%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.77 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.44-7.42 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.23-7.19 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.06-7.04 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.74-3.71 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.669 (s, 3H), 3.311 (s, 3H), 2.46-2.42 (d, J=8.0Hz, 2H), 2.17-2.10 (qui, J=6.8Hz, 2H), 2.017 (s, 1H), 0.78 (s, 4H)。

實例67：4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-(N-嗎啶基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-89



使用實例2中所描述之程序由化合物**55.1**及5-(N-嗎啉基)吡啶-2-胺製備化合物**I-89** (產率：13.87%)，MS(ES): m/z 466.52 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：95.70%，HPLC純度：95.05%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 11.33 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.05-8.02 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, 9.2Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.32- 7.11 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.12 (s, 4H)。

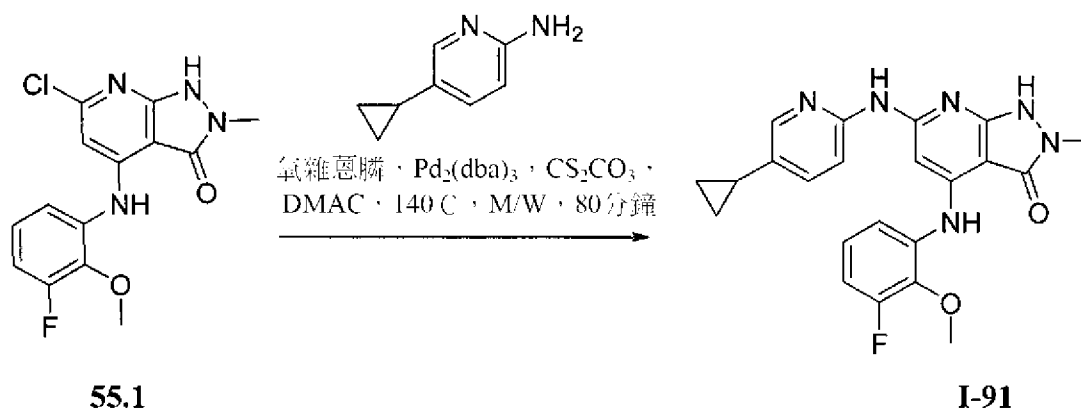
實例68：合成4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-90



使用實例2中所描述之程序由化合物**55.1**及5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-胺製備化合物**I-90** (產率：17.95%)，MS(ES): m/z 450.42 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：97.66%，HPLC純度：96.95%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 7.61-7.58 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, 9.6Hz, 1H), 7.47-7.47 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.28 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.19 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H),

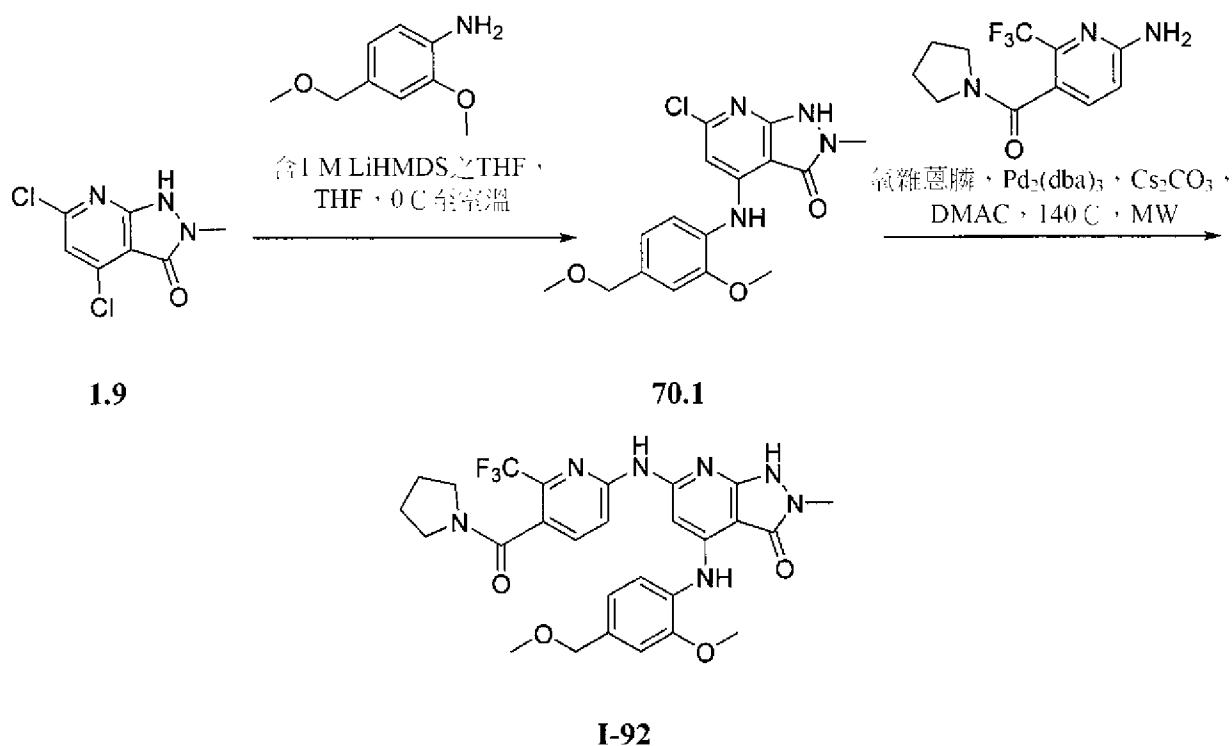
7.05-7.00 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.21 (s, 4H), 1.95 (s, 4H)。

實例69：合成6-((5-環丙基吡啶-2-基)胺基)-4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-91



使用實例2中所描述之程序由化合物**55.1**及5-環丙基吡啶-2-胺製備化合物**I-91** (產率：15.99%)，MS(ES): m/z 421.29 [M+H]⁺，LCMS純度：95.97%，HPLC純度：95.65%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.50 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85-7.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31-7.29 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.23-7.12 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.02 (s, 2H), 0.72 (s, 2H)。

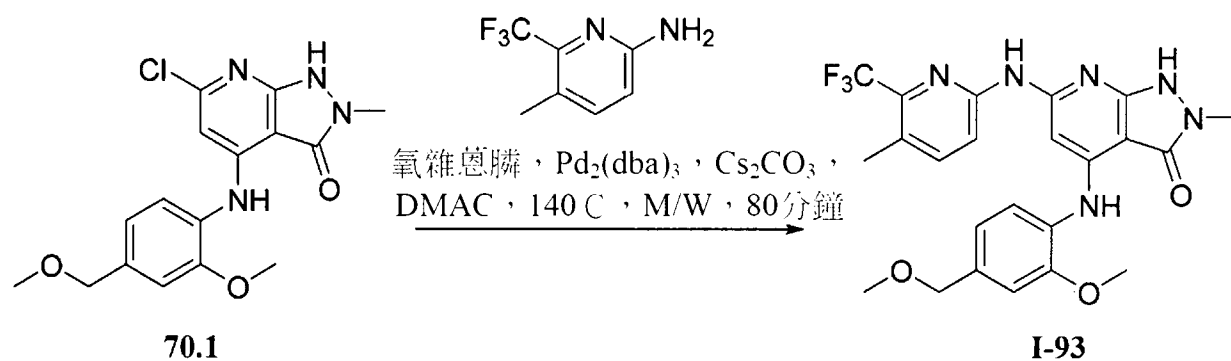
實例70：合成4-((2-甲氧基-4-(甲氧基甲基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-(吡咯啶-1-羰基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-92



遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**70.1**（產率：78.14%）。MS (ES): m/z 349.7 [M+H]⁺。

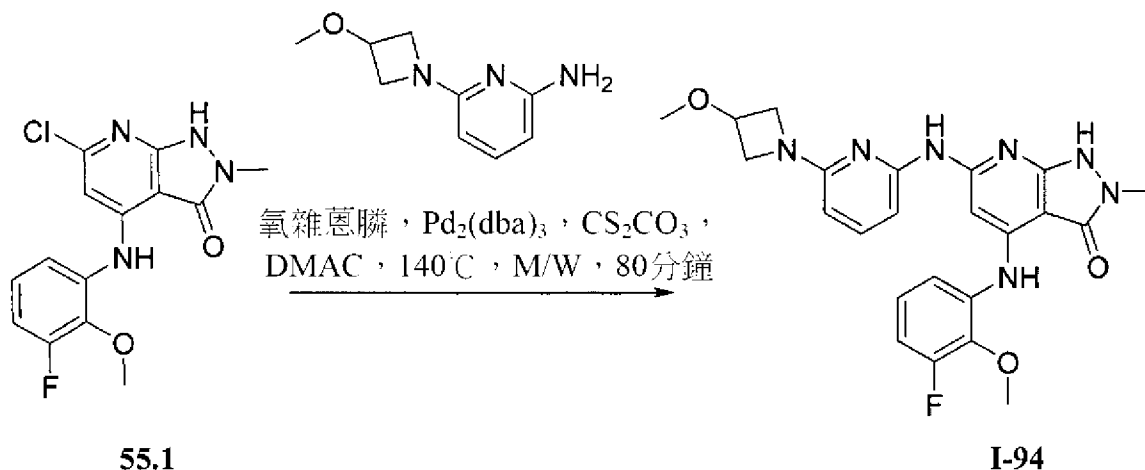
使用實例2中所描述之程序由化合物**70.1**及(6-胺基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)(吡咯啉-1-基)甲酮製備化合物**I-92**（產率：17.09%），MS(ES): m/z 572.37 [M+H]⁺，LCMS純度：94.64%，HPLC純度：95.10%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.78 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.89-7.87 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.95-6.93 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.47-3.43 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.13-3.10 (t, J=6.0Hz, 2H), 1.89-1.81 (m, 4H)。

實例71：合成4-((2-甲氧基-4-(甲氧基甲基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-93



使用實例2中所描述之程序由化合物**70.1**及5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺製備化合物**I-93** (產率: 26.18%), MS(ES): m/z 489.43 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS 純度: 94.92%, HPLC 純度: 99.24%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.68 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.77 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.50 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95-6.93 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

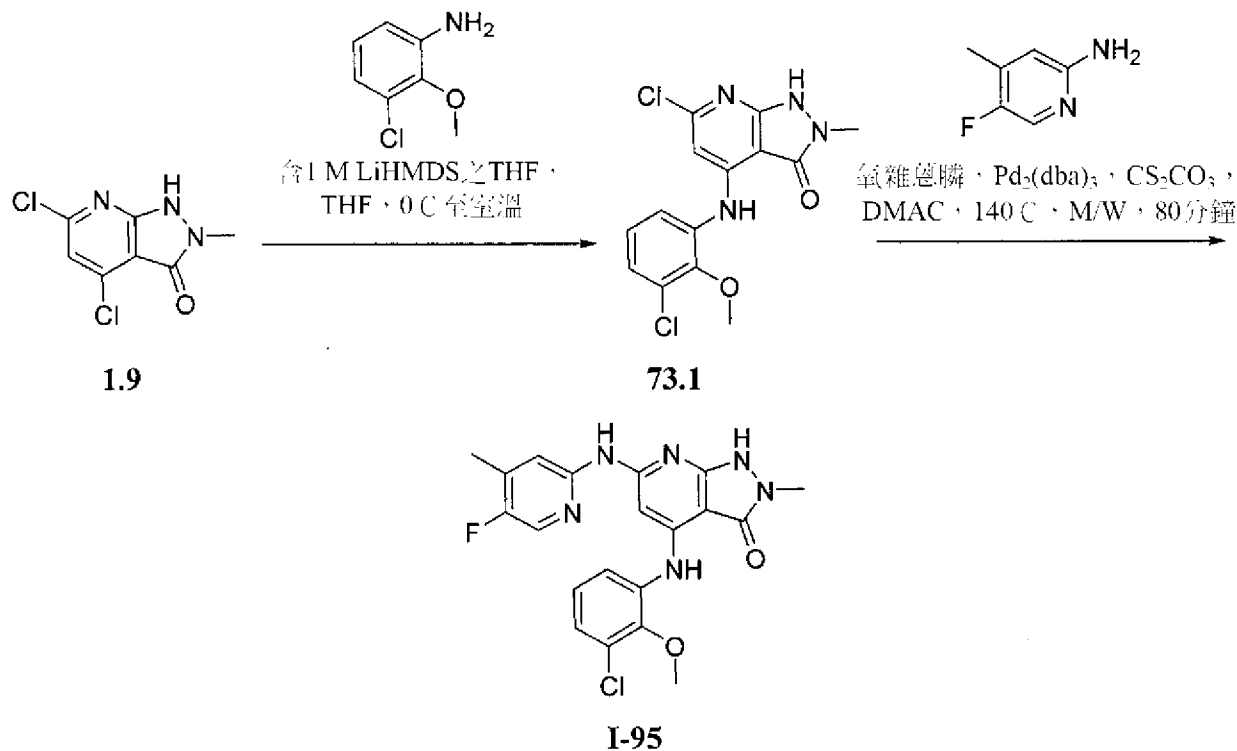
實例72: 合成4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-6-((6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮, I-94



使用實例2中所描述之程序由化合物**55.1**及6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)吡啶-2-胺製備化合物**I-94** (產率: 11.56%), MS(ES): m/z 466.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度: 99.23%, HPLC純度: 99.29%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.66 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H),

7.17-7.00 (m, 2H), 5.94-5.92 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.22 (s, 3H)。

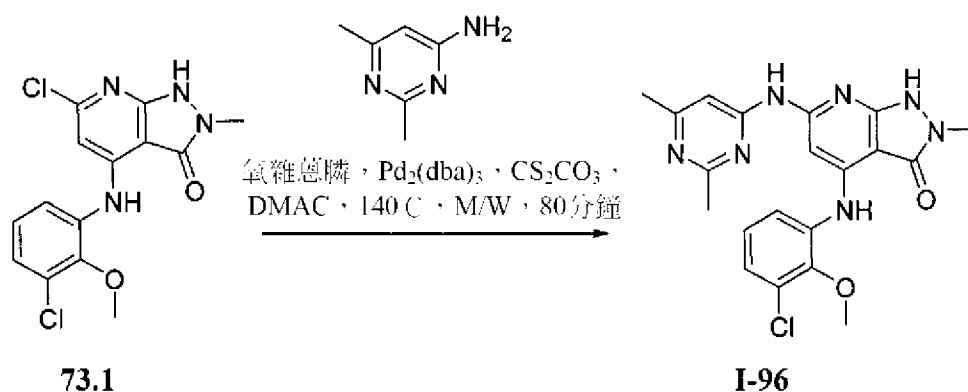
實例73：4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-95



遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**73.1**（產率：70.71%）。MS (ES): m/z 340.2 $[M+H]^+$ 。

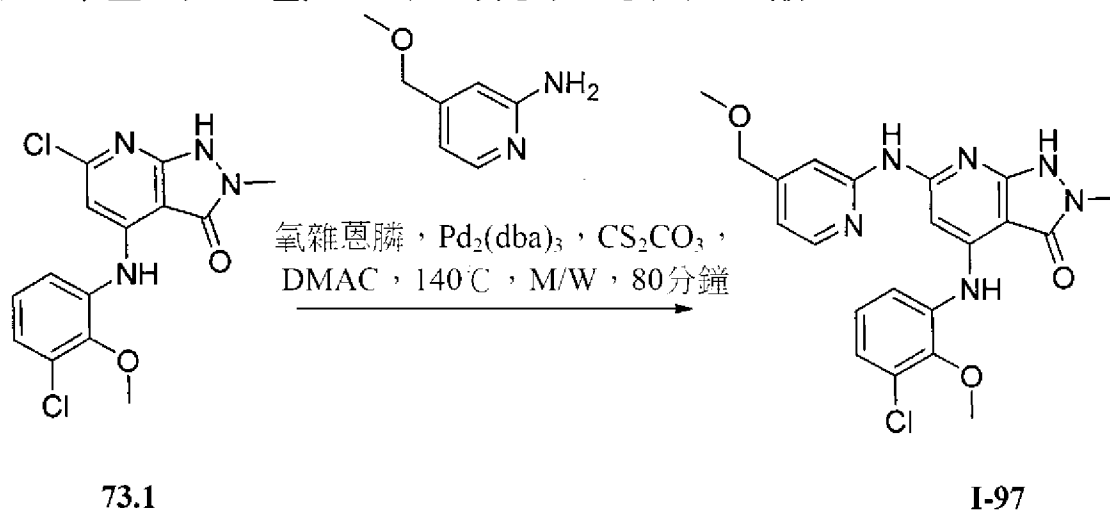
使用實例2中所描述之程序由化合物**73.1**及5-氟-4-甲基吡啶-2-胺製備化合物**I-95**（產率：15.82%），MS(ES): m/z 429.27 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：95.01%，HPLC純度：95.80%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 9.84 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.17-8.13 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56-7.54 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

實例74：合成4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-96



使用實例2中所描述之程序由化合物**73.1**及2,6-二甲基嘧啶-4-胺製備化合物**I-96** (產率: 14.34%), MS(ES): m/z 426.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度: 96.62%, HPLC純度: 96.51%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.13 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63-7.60 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24-7.23 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

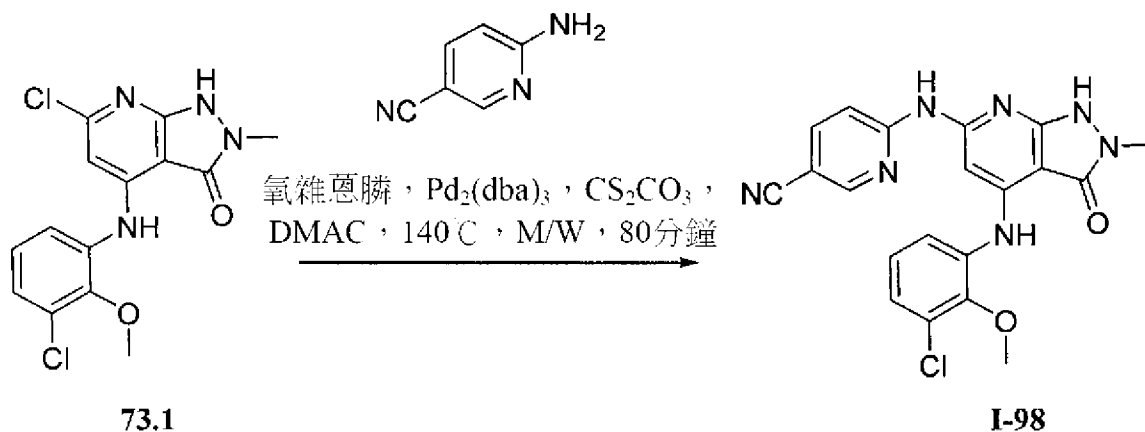
實例75: 合成4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-6-((4-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮, I-97



使用實例2中所描述之程序由化合物**73.1**及4-(甲氧基甲基)吡啶-2-胺製備化合物**I-97** (產率: 12.82%), MS(ES): m/z 441.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度: 98.70%, HPLC純度: 98.80%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.78 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.59

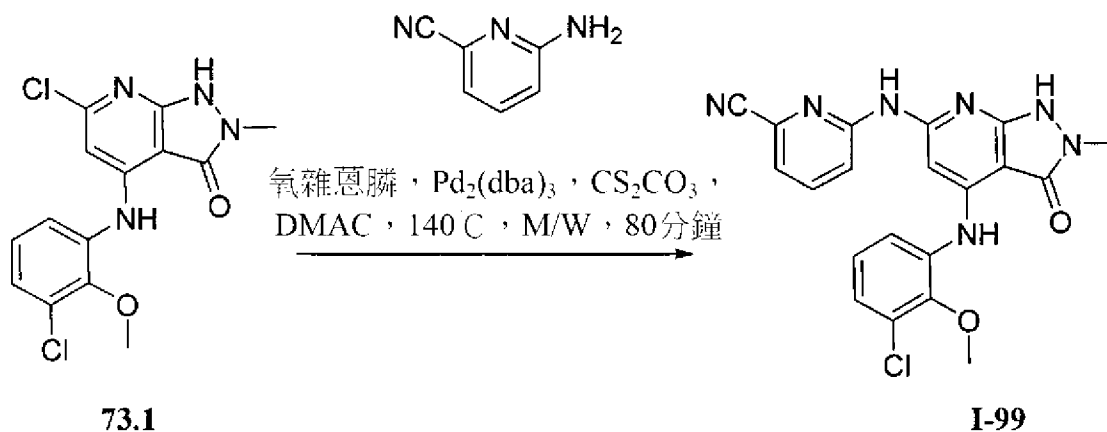
(s, 1H), 7.25-7.23 (d, J=7.6Hz, 3H), 6.87 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.29 (s, 3H)。

實例76：合成6-((4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)菸鹼腈，I-98



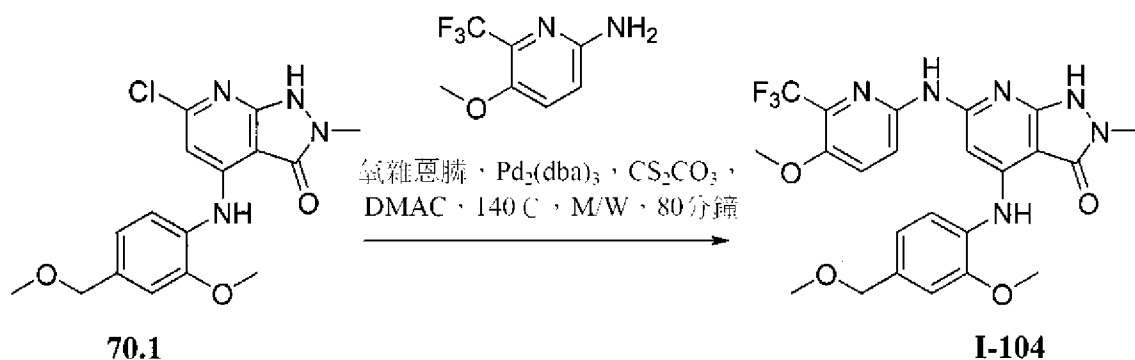
使用實例2中所描述之程序由化合物**73.1**及6-胺基菸鹼腈製備化合物**I-98** (產率：13.40%)，m/z 422.32 [M+H]⁺，LCMS純度：98.00%，HPLC純度：97.94%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.01 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.23-8.16 (m, 2H), 7.59-7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)。

實例77：合成6-((4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)吡啶甲腈，I-99



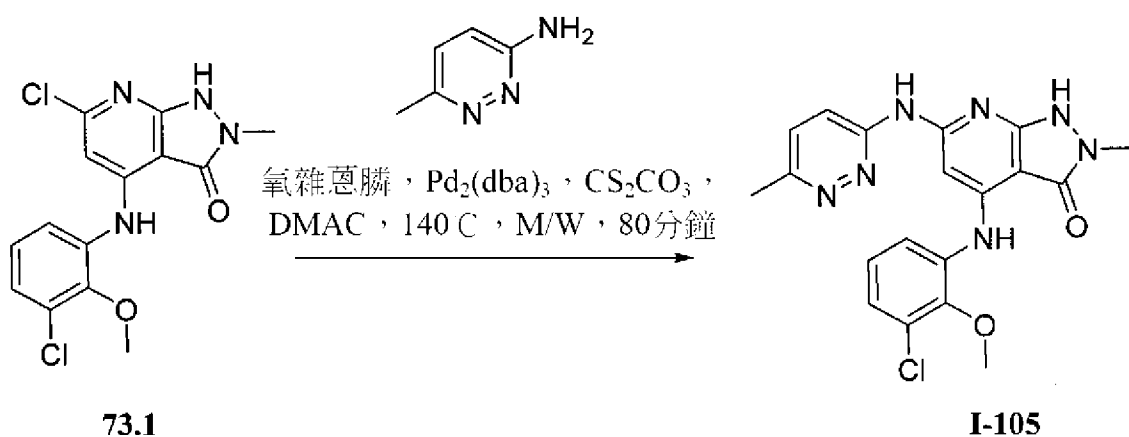
使用實例2中所描述之程序由化合物**73.1**及6-胺基吡啶甲腈製備化合物**I-99** (產率: 13.14%), m/z 422.35 $[M+H]^+$, LCMS純度: 95.93%, HPLC純度: 95.55%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.87 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)。

實例78: 合成4-((2-甲氧基-4-(甲氧基甲基)苯基)胺基)-6-((5-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮, **I-104**



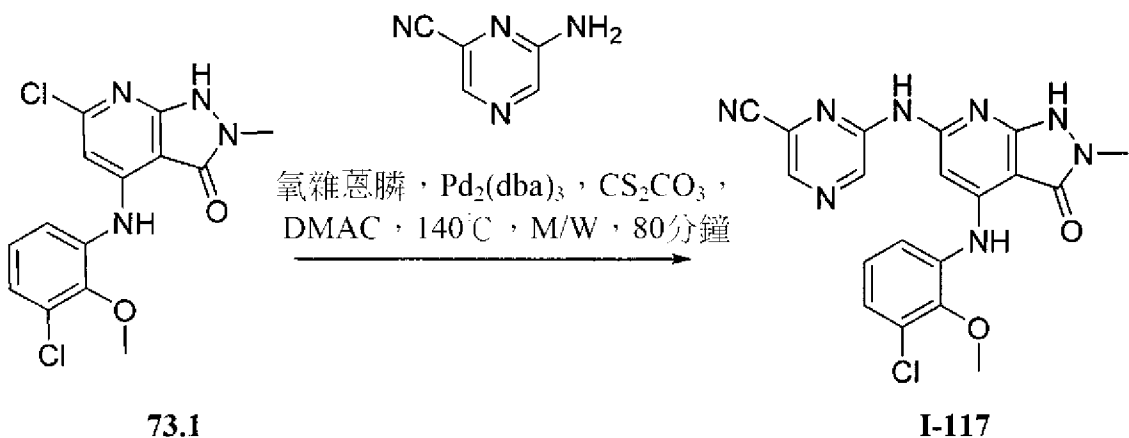
使用實例2中所描述之程序由化合物**70.1**及5-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺製備化合物**I-104** (產率: 11.52%), MS(ES): m/z 505.36 $[M+H]^+$, LCMS純度: 97.99%, HPLC純度: 96.46%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 7.82-7.80 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.98-6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.29 (s, 3H)。

實例79: 合成4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-6-((6-甲基噻嗪-3-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮, **I-105**



使用實例2中所描述之程序由化合物**73.1**及6-甲基嘧啶-3-胺製備化合物**I-105** (產率: 5.49%), m/z 412.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度: 97.66%, HPLC純度: 95.98%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.21 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48-7.46 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.20 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.09 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.69-6.67 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

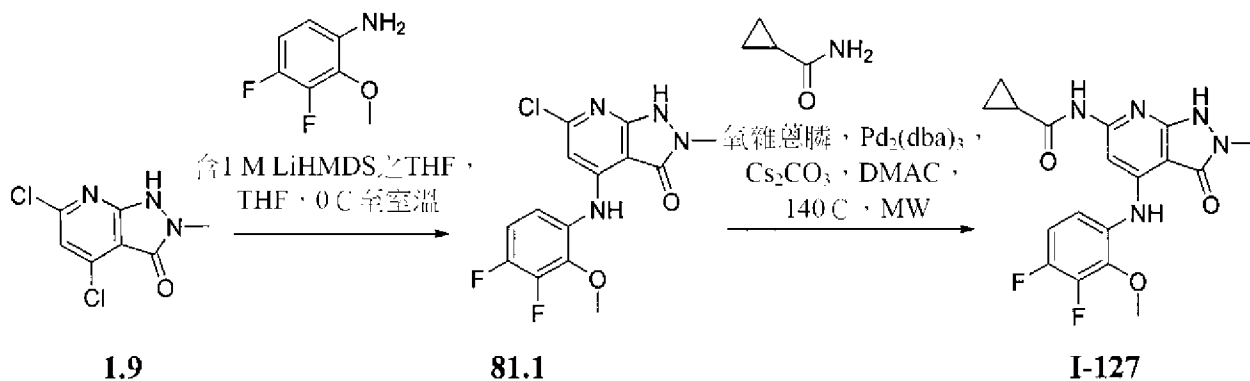
實例80: 合成6-((4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)吡啶-2-甲腈, **I-117**



使用實例2中所描述之程序由化合物**73.1**及6-氨基嘧啶-2-甲腈製備化合物**I-117** (產率: 21.39%), m/z 423.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度: 96.80%, HPLC純度: 95.08%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.96 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.61-7.59 (d,

$J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)。

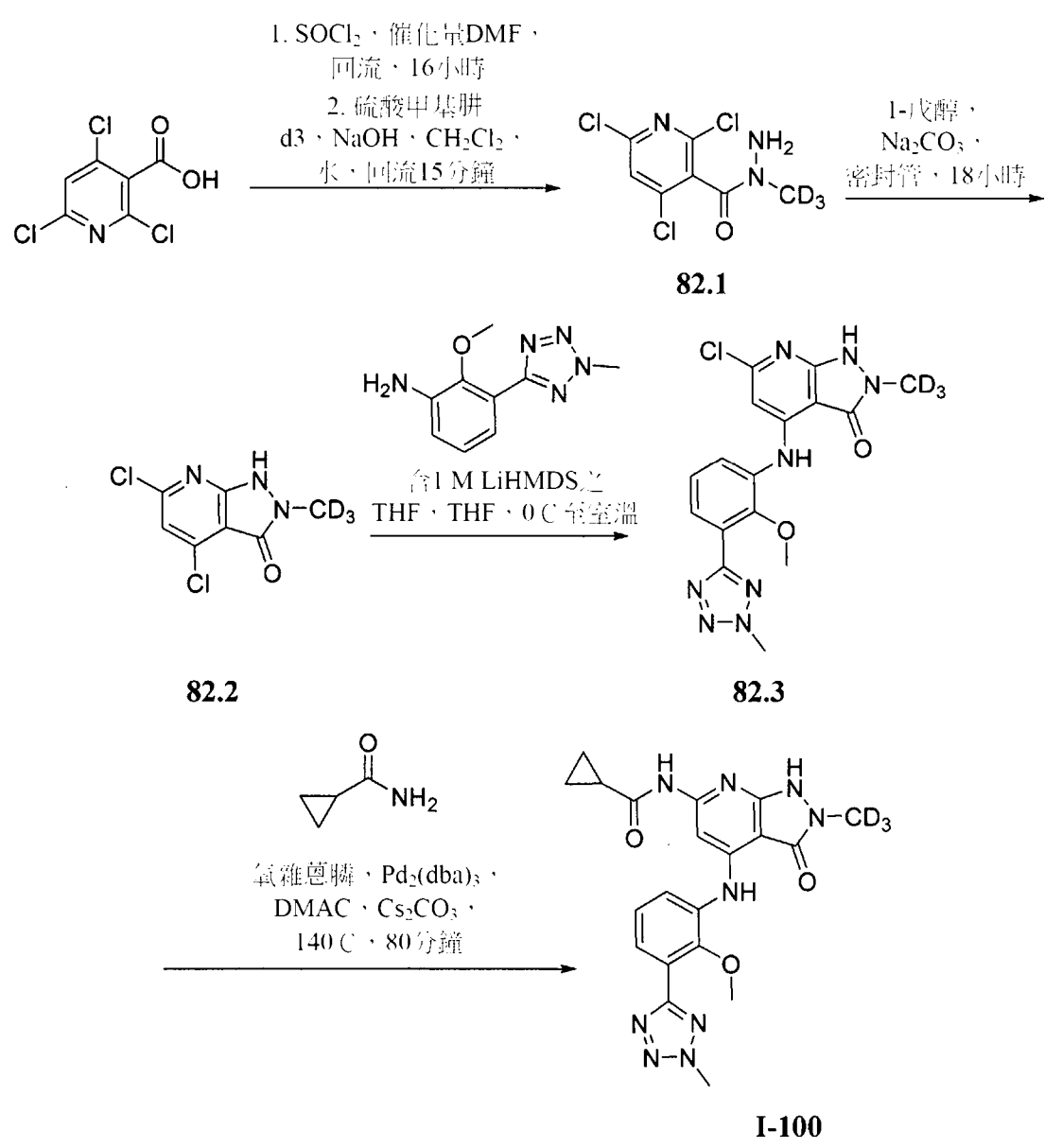
實例81：合成N-(4-((3,4-二氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-127



遵循用於製備**1.9**之程序，獲得**81.1**（產率：63.99%）。MS (ES): m/z 341.7 $[M+H]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**81.1**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-127**（產率：17.5%）， m/z 390.27 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：99.27%，HPLC純度：99.63%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.72 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 1H), 0.77-0.75 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 4H)。

實例82：N-(4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-(甲基- d_3)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-100



合成化合物**82.1**。向2,4,6-菸鹼酸(0.25 g，1.10 mmol，1.0當量)中添加亞硫醯氯(1.2 mL)，後接N,N-二甲基甲醯胺(催化量)，且回流持續16小時。在減壓下濃縮反應混合物，獲得酸氯化物。將硫酸甲基肼d₃ (0.16 g，1.10 mmol，1.0當量)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，後接添加氫氧化鈉(0.18 g，4.40 mmol，4.0當量)於水(1.2 mL)中之溶液。向此溶液中逐滴添加先前製造的酸氯化物於二氯甲烷中之溶液(5 mL)，且使反應混合物回流持續15分鐘。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，

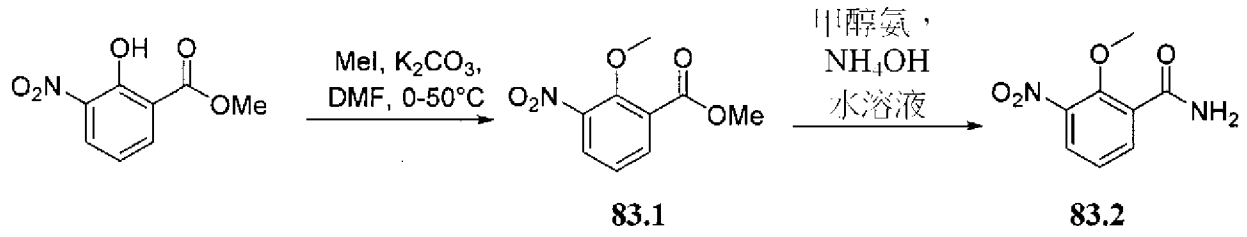
獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在30%乙酸乙酯/己烷中使產物溶離，得到純1.1。(0.2 g，70.35%)。MS(ES): m/z 258.5 [M+H]⁺。

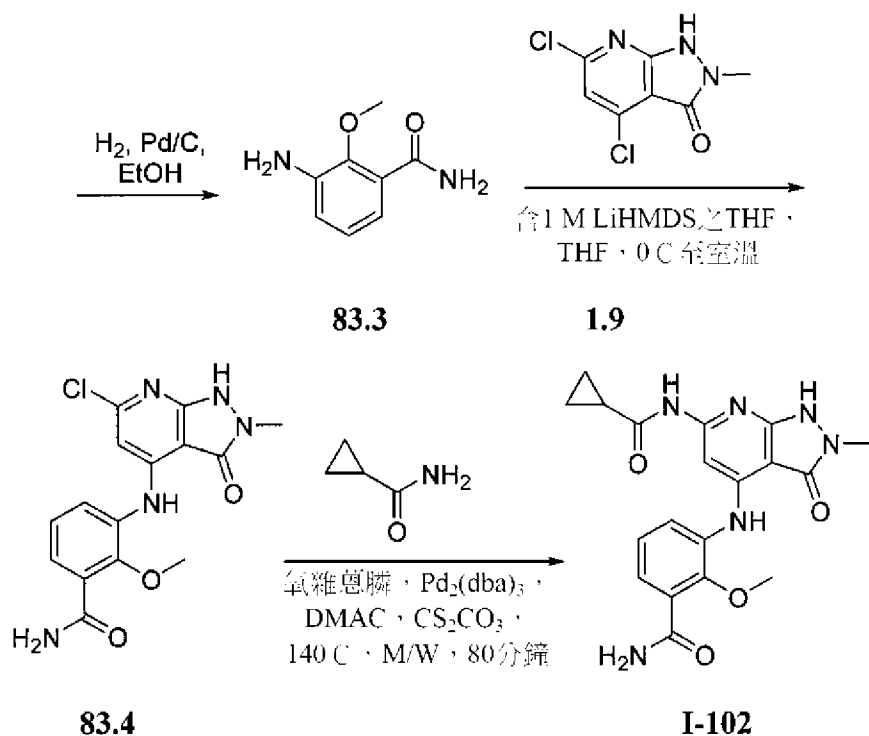
合成化合物82.2。向83.1 (0.2 g，0.776 mmol，1.0當量)於1-戊醇(5 mL)中之懸浮液中添加碳酸鈉(0.083 g，0.776 mmol，1.0當量)，且將反應混合物在120℃下攪拌18小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，且使用1 N鹽酸調節pH=6。在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗物質。藉由製備型HPLC使用含0.1%甲酸之水/乙腈以梯度方法來對此進行進一步純化，獲得純1.2。(0.085 g，49.51%)。MS(ES): m/z 222.06 [M+H]⁺。

合成化合物82.3 遵循用於製備1.91之程序，獲得82.3 (產率：30.78%)。MS (ES): m/z 390.82 [M+H]⁺。

使用實例2中所描述之程序由化合物82.3及環丙烷甲醯胺製備化合物I-100 (0.025 g，產率：23.40%)。MS(ES): m/z 439.42 [M+H]⁺，LCMS純度：99.10%，HPLC純度：97.85%，¹H NMR (DMSO-d₆，400MHz): 10.79 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68-7.64 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.40-7.36 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 0.81 (s, 4H)。

實例83：合成3-((6-(環丙烷甲醯胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)-2-甲氧基苯甲醯胺，I-102





合成化合物**83.1**。在0℃下向2-羟基-3-硝基苯甲酸甲酯(5.0 g，25.36 mmol，1.0當量)於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(7.0 g，50.76 mmol，2.0當量)，且攪拌15分鐘。向此溶液中逐滴添加碘甲烷(7.2 g，50.76 mmol，2當量)，且將反應混合物在60℃下攪拌2小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至冰水中，且過濾沈澱產物，充分乾燥，獲得**83.1** (5.0 g，93%)。MS(ES): m/z 212.2 [M+H]⁺。

合成化合物**83.2**。向**83.1** (5 g，23.67 mmol，1.0當量)中添加氨水(30 mL)，後接甲醇氨溶液(160 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。在反應完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，且用冰冷水洗滌殘餘物。充分乾燥固體，獲得**83.2** (4.5 g，96%)。MS(ES): m/z 197.2 [M+H]⁺。

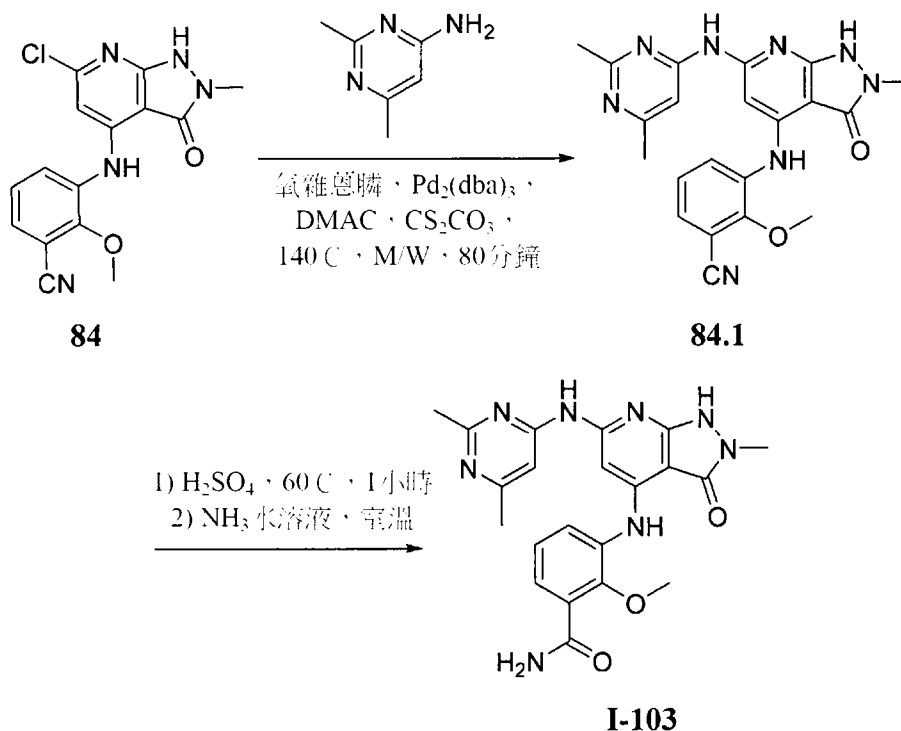
合成化合物**83.3**。向**83.2** (4.5 g，22.94 mmol，1.0當量)於甲醇(45 mL)中之溶液中添加10%鈀/木炭(1.0 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續4小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用甲醇洗

滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**83.3**。(3.0 g, 78.69%)。MS(ES): m/z 167.18 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**83.4**遵循用於製備1.91之程序，獲得**84.4** (產率：62.70%)。MS (ES): m/z 348.76 $[M+H]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**83.4**及環丙烷甲醯胺製備化合物**I-102** (產率：2.63%)。MS(ES): m/z 397.41 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：98.76%，HPLC純度：98.65%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.81 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69-7.68 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.65-7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.95-6.91 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.49-1.46 (m, 1H), 0.78-0.77 (m, 4H)。

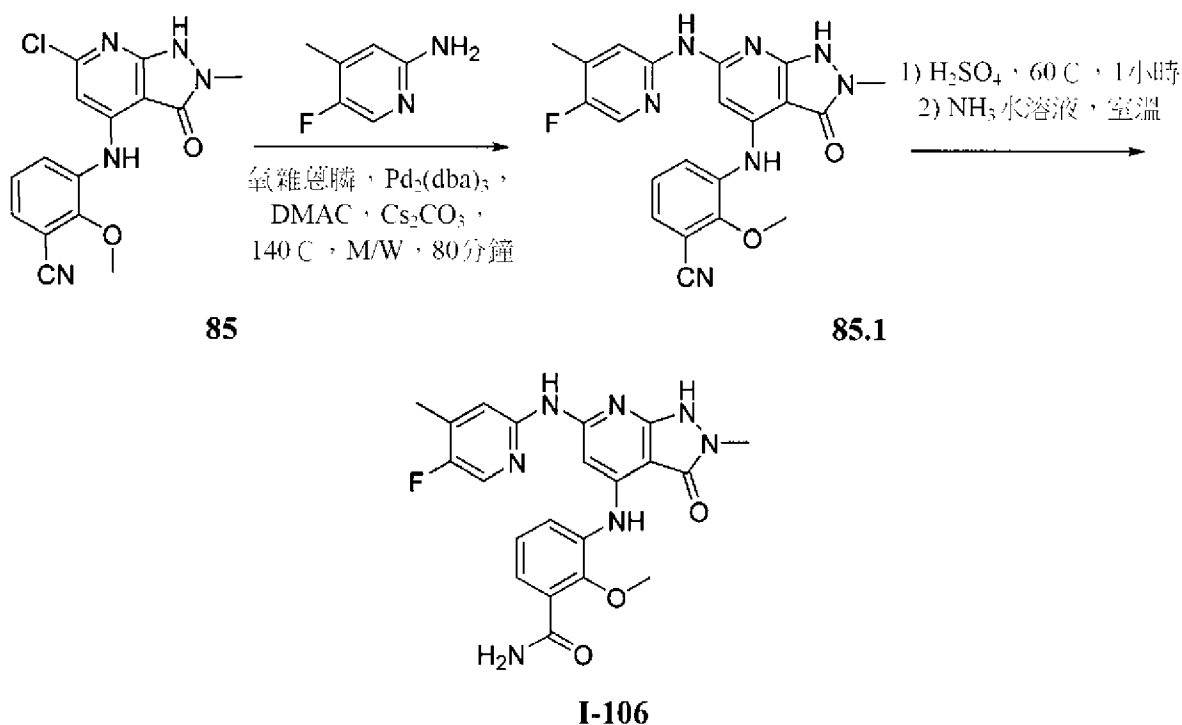
實例84：合成3-((6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)-2-甲氧基苯甲醯胺，I-103



使用實例2中所描述之程序由化合物**84**及2,6-二甲基嘧啶-4-胺製備化合物**84.1** (產率：19.00%)。MS (ES): m/z 417.45 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**I-103**。向**84.1** (0.120 g, 0.363 mmol, 1當量)中添加硫酸(2 mL)，且在60℃下攪拌1小時。在反應完成之後，向反應混合物中添加水及氨水，且在室溫下攪拌10分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗物質。藉由製備型HPLC使用含0.1%甲酸之水/乙腈以梯度方法來對此進行進一步純化，獲得純**I-84** (0.02 g, 產率：15.98%)。MS(ES): m/z 435.46 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：95.03%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 14.19 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.73-7.65 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.48 (s, 2H), 6.97-6.93 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

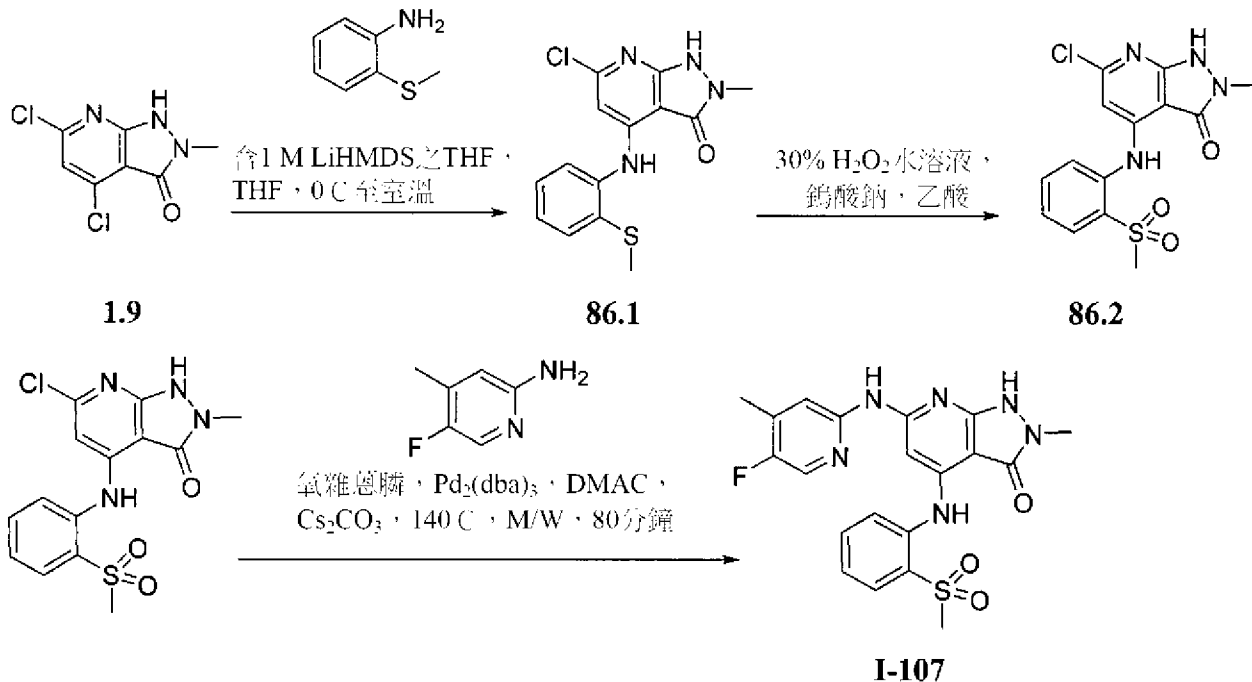
實例85：合成4-((2-甲氧基-4-(甲氧基甲基)苯基)胺基)-6-((5-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-106**



使用實例2中所描述之程序由化合物85及5-氟-4-甲基吡啶-2-胺製備化合物**85.1** (產率：19.65%)。MS (ES): m/z 420.42 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**I-106**。向**85.1** (0.125 g, 0.298 mmol, 1當量)中添加硫酸(2 mL)，且在60℃下攪拌1小時。在反應完成之後，向反應混合物中添加水及氨水，且在室溫下攪拌10分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗物質。藉由製備型HPLC使用含0.1%甲酸之水/乙腈以梯度方法來對此進行進一步純化，獲得純**I-106** (0.022 g, 產率：16.88%)。MS(ES): m/z 438.44 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：98.97%，HPLC純度：96.36%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 14.21 (bs, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15-8.11 (m, 2H), 8.02-8.01 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.61 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.00-6.92 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

實例86：合成6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-4-((2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-107**



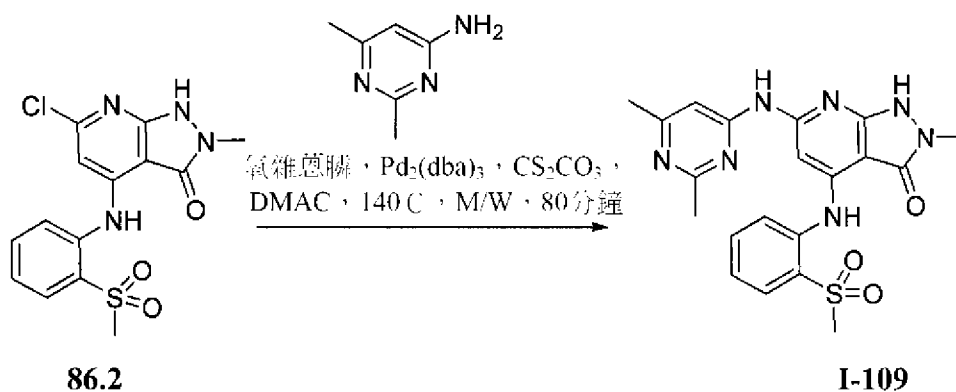
遵循用於製備**1.91**之程序，獲得**86.1** (產率：76.89%)。MS (ES): m/z 321.80 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**86.2**。向**86.1**(1.81 g, 5.64 mmol, 1當量)於乙酸(2.5

mL)中之溶液中添加30%過氧化氫(3.83 g, 112.8 mmol, 20當量)及鎢酸鈉二水合物(1.85 g, 5.64 mmol, 1當量)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至冰水中，且過濾沈澱產物，用50%乙酸乙酯/己烷洗滌且充分乾燥，獲得**86.2** (1.25 g, 產率：62.80%)。MS(ES): m/z 353.79 $[M+H]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**86.2**及5-氟-4-甲基吡啶-2-胺製備化合物**I-107** (0.060 g, 產率：31.89%)。MS(ES): m/z 443.47 $[M+H]^+$, LCMS純度: 99.63%, HPLC純度: 99.37%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.72 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.39-7.36 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

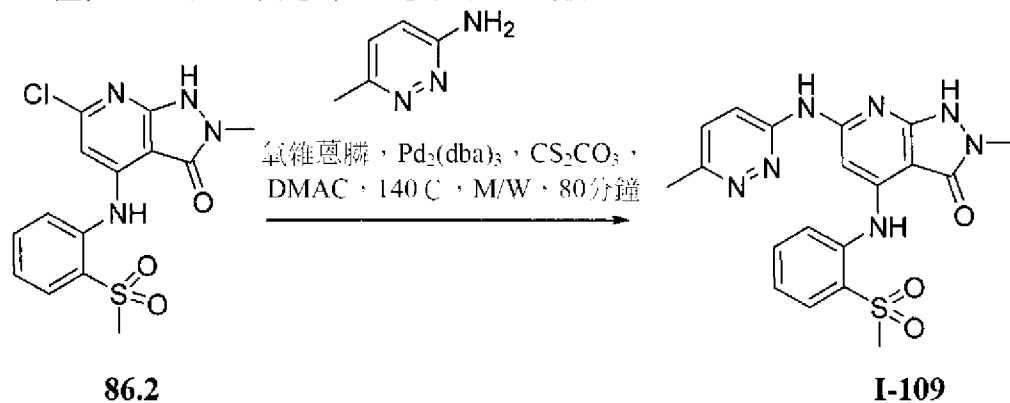
實例I-87：合成6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基-4-((2-(甲磺基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-109



使用實例2中所描述之程序由化合物**86.2**及2,6-二甲基嘧啶-4-胺製備化合物**I-109** (產率：27.52%)，MS(ES): m/z 440.40 $[M+H]^+$, LCMS純度: 98.42%, HPLC純度: 95.04%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.84 (bs, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.94-7.92 (dd, $J=1.2$ Hz, 8.0Hz, 1H), 7.87-7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.81-7.77 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.44-7.34

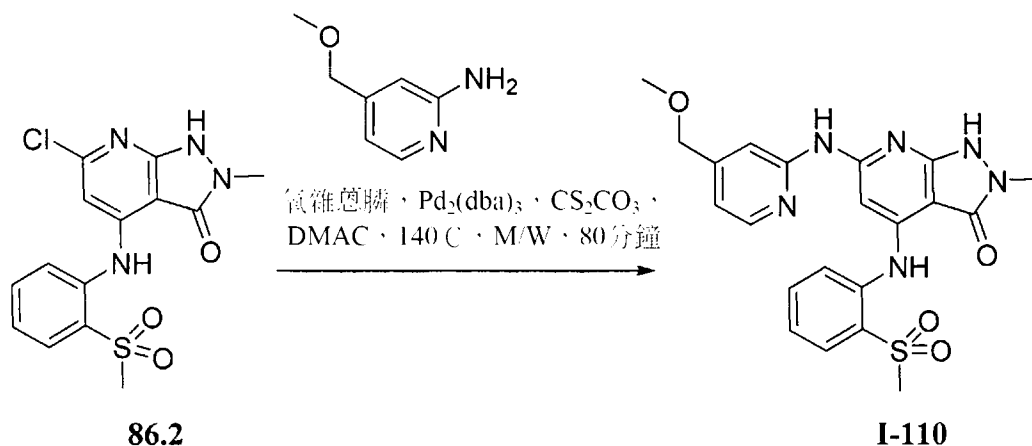
(m, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

實例88：合成2-甲基-6-((6-甲基噻嗪-3-基)胺基)-4-((2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-109



使用實例2中所描述之程序由化合物**86.2**及6-甲基噻嗪-3-胺製備化合物**I-109** (產率：32.58%)，MS(ES): m/z 426.19 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：97.90%，HPLC純度：96.09%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.59 (bs, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94-7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.171 (s, 3H), 3.059 (s, 3H), 2.314 (s, 3H)。

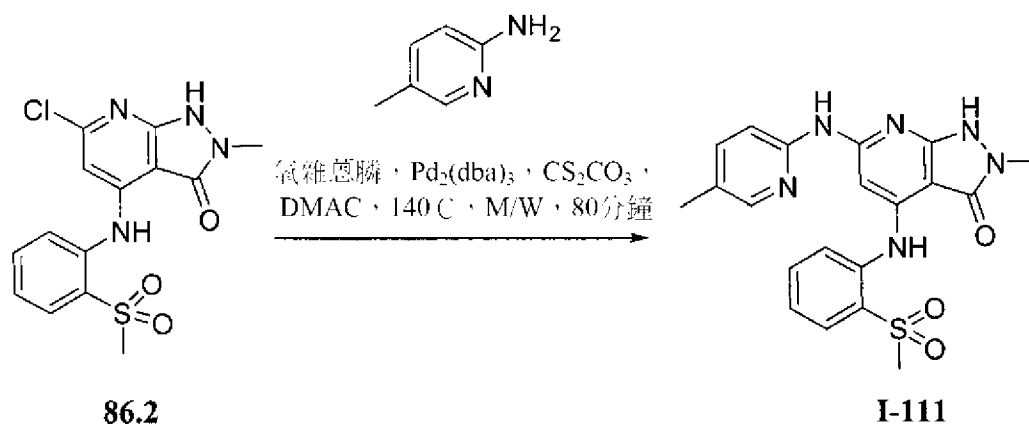
實例89：合成6-((4-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-4-((2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-110



使用實例2中所描述之程序由化合物**86.2**及4-(甲氧基甲基)吡啶-2-胺

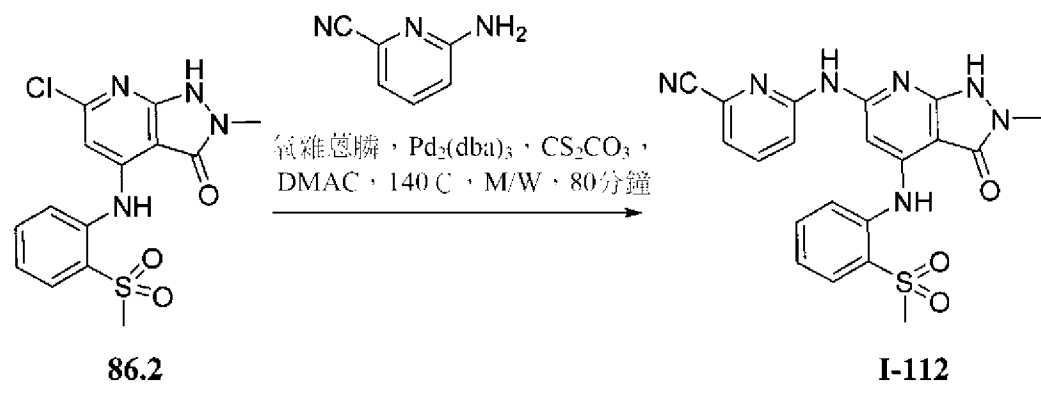
製備化合物**I-110** (產率：14.42%)，MS(ES): m/z 455.20 $[M+H]^+$ ，LCMS 純度：94.46%，HPLC 純度：95.28%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 11.62 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.32-8.30 (d, J = 6.4Hz, 1H), 8.00-7.98 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.19 (s, 3H)。

實例90：合成2-甲基-6-((5-甲基吡啶-2-基)胺基)-4-((2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-111



使用實例2中所描述之程序由化合物**86.2**及5-甲基吡啶-2-胺製備化合物**I-111** (產率：20.78%)，MS(ES): m/z 425.19 $[M+H]^+$ ，LCMS 純度：97.76%，HPLC 純度：96.61%， 1H NMR (MeOD, 400MHz): 8.14 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.63-7.61 (d, J =8.0Hz, 1H), 7.49-7.46 (t, J =6.8Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

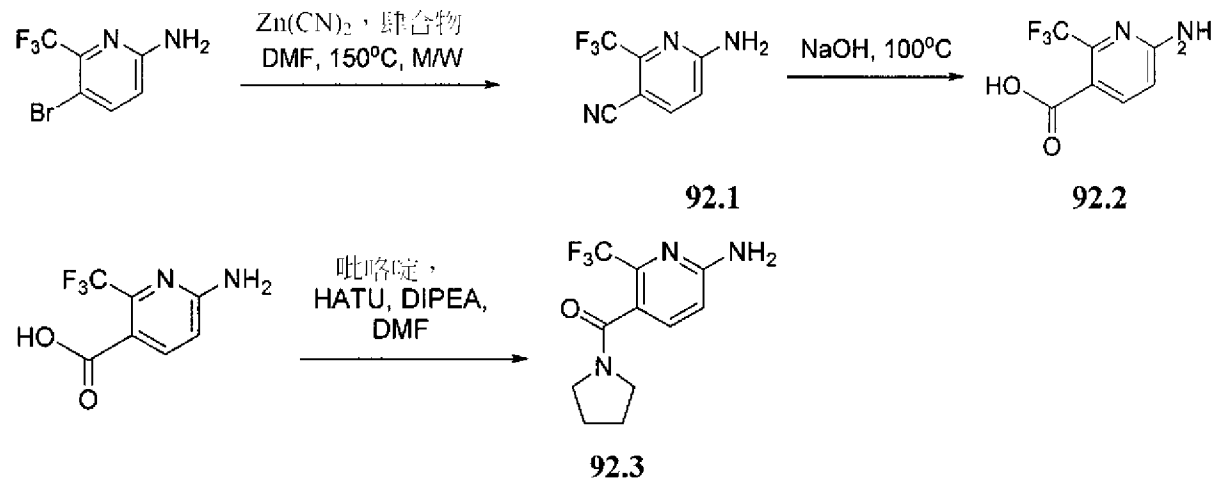
實例91：合成6-((2-甲基-4-((2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)吡啶甲腈，I-112

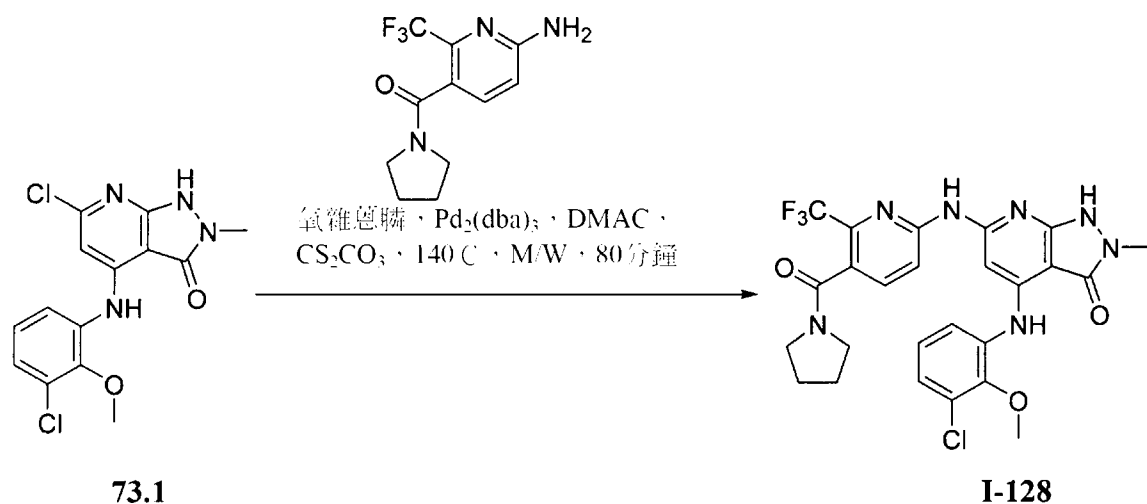


使用實例2中所描述之程序由化合物**86.2**及6-胺基吡啶甲腈製備化合物**I-112**（產率：23.15%），MS(ES): m/z 436.35 [M+H]⁺，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：100.00%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.81 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, J= 8.8Hz, 1H), 7.94-7.80 (m, 4H), 7.52-7.50 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.41-7.38 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.16 (s, 3H)。

實例92：合成4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-(吡咯啶-1-羰基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，

I-128





合成化合物92.1。向含5-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(3.0 g, 12.45 mmol, 1.0當量)之二甲基甲醯胺(1 ml)中添加氰化鋅(1.456 g, 12.45 mmol, 1.0當量)。隨後在微波中在150℃下加熱反應混合物15分鐘。在反應完成之後，向反應混合物中添加水，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在20%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**92.1**。(產率：68.69%)。MS (ES): m/z 188.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

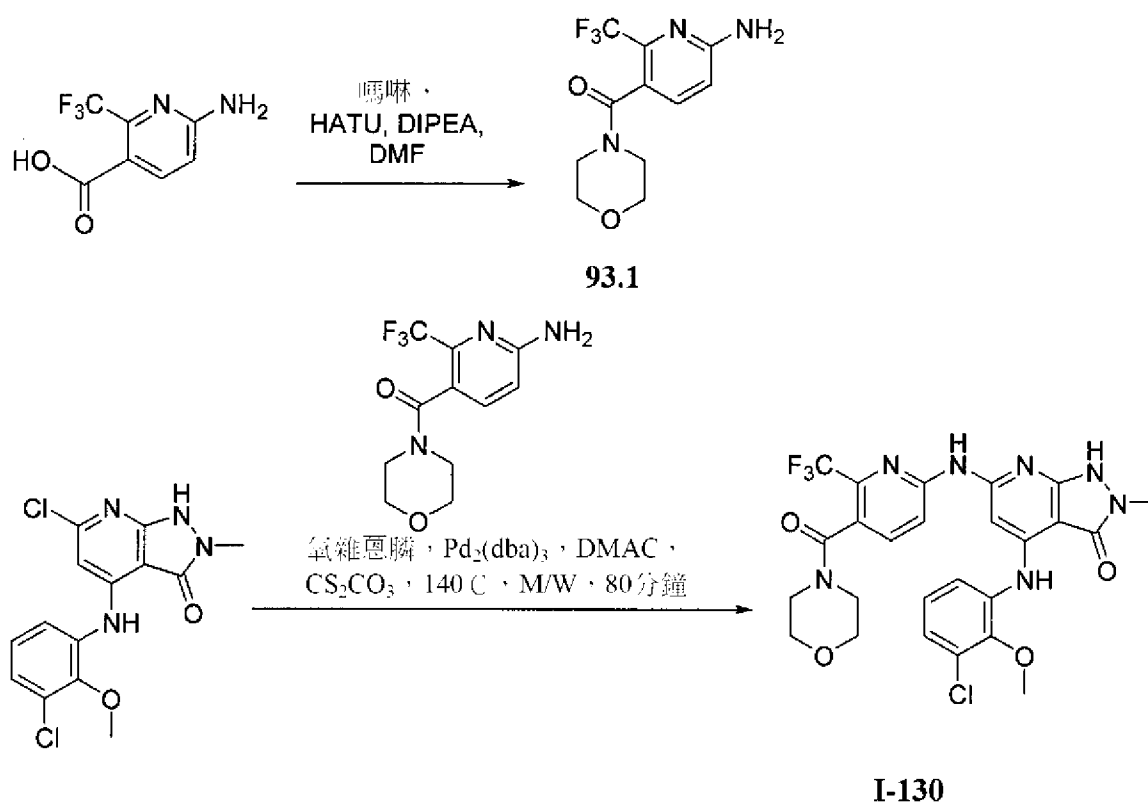
合成化合物92.2。向化合物**92.1** (1.6 g, 8.55 mmol, 1.0當量)及氫氧化鈉(1.0 g, 25.65 mmol, 3.0當量)中添加水(30 mL)，將反應混合物在100℃下攪拌16小時。在反應完成之後，用乙酸乙酯萃取反應混合物。用鹽酸酸化水層，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在5%甲醇/二氯甲烷中使化合物溶離，獲得**93.2**。(產率：62.41%)。MS (ES): m/z 207.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物92.3。在0℃下向**92.2** (0.5 g, 2.43 mmol, 1.0當量)及吡咯啶(0.19 g, 2.67 mmol, 1.1當量)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之經冷卻溶液中添加((1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎬

3-氧化物六氟-磷酸鹽)) (1.846 g, 4.86 mmol, 2.0當量), 後接N,N-二異丙基乙胺(0.94 g, 7.29 mmol, 3.0當量), 且將反應混合物在室溫下攪拌16小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至水中, 且用乙酸乙酯萃取。合併有機層, 經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化, 且在3%甲醇/二氯甲烷中使化合物溶離, 獲得純**92.3** (0.39 g, 62.34%)。MS(ES): m/z 260.23 [M+H]⁺。

使用實例2中所描述之程序由化合物**73.1**及化合物**93.3**製備化合物**I-128** (產率: 10.06%)。MS(ES): m/z 563.35 [M+H]⁺, LCMS純度: 90.57%, HPLC純度: 94.43%, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.91 (bs, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.89-7.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58-7.55 (dd, J=1.6Hz, 7.6Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.12-3.08 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 4H)。

實例93: 合成4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-(嗎啉-4-羰基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮, **I-130**

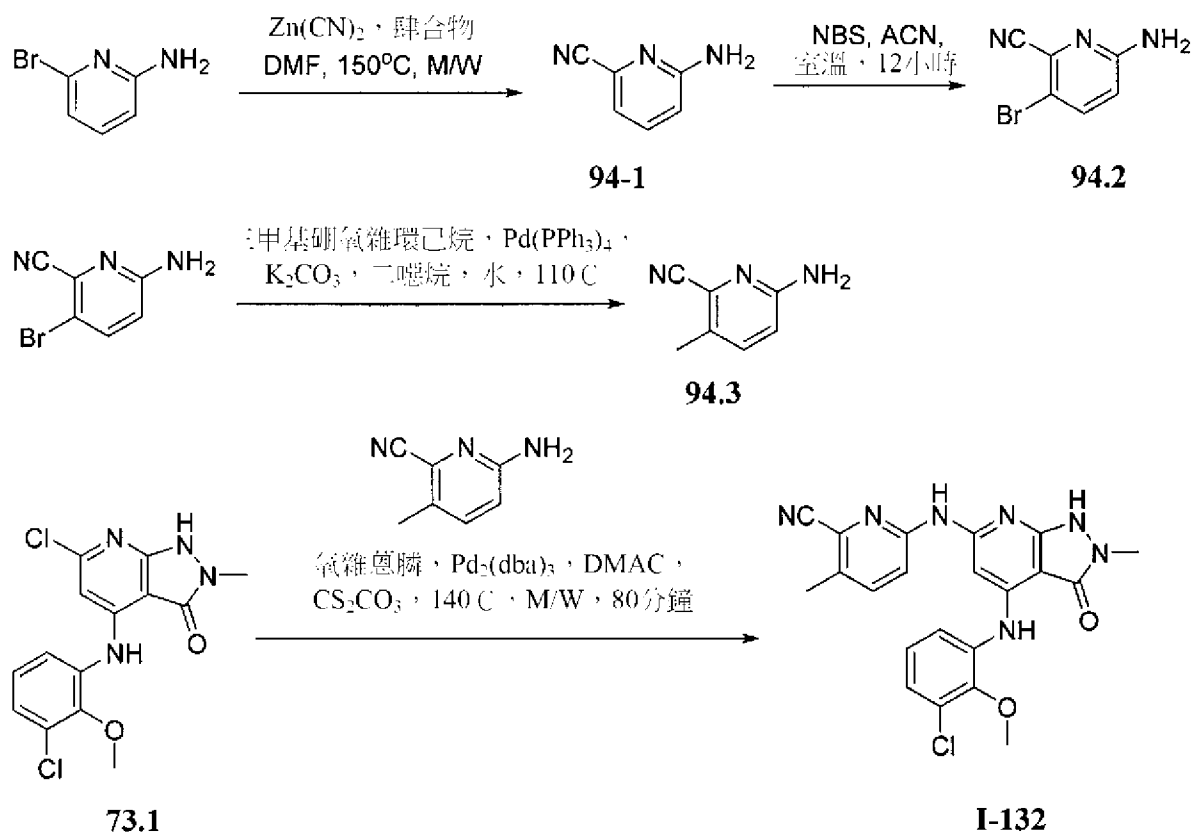


合成化合物**93.1**。在0℃下向6-氨基-2-(三氟甲基)菸鹼酸(0.5 g，2.43 mmol，1.0當量)及嗎啉(0.23 g，2.67 mmol，1.1當量)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之經冷卻溶液中添加((1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘3-氧化物六氟-磷酸鹽)) (1.846 g，4.86 mmol，2.0當量)，後接N,N-二異丙基乙胺(0.94 g，7.29 mmol，3.0當量)，且將反應混合物在室溫下攪拌16小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在3%甲醇/二氯甲烷中使化合物溶離，獲得純**93.1** (0.4 g，59.91%)。MS(ES): m/z 276.23 [M+H]⁺。

使用實例2中所描述之程序由化合物**73.1**及化合物**93.1**製備化合物**I-130** (產率：30.52%)，MS(ES): m/z 578.41 [M+H]⁺，LCMS純度：97.65%，HPLC純度：97.61%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.89 (s,

1H), 10.38 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.87-7.84 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.57-7.56 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66-3.42 (m, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 2H)。

實例94：合成6-((4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)-3-甲基吡啶甲腈，I-132



合成化合物94.1。向含6-溴吡啶-2-胺(2.0 g, 11.56 mmol, 1.0當量)之二甲基甲醯胺(1 ml)中添加氰化鋅(1.35 g, 11.56 mmol, 1.0當量)。隨後在微波中在150°C下加熱反應混合物15分鐘。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在20% 乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**94.1**。(1.0 g, 產率：72.62%)。MS (ES): m/z 120.13 [M+H]⁺。

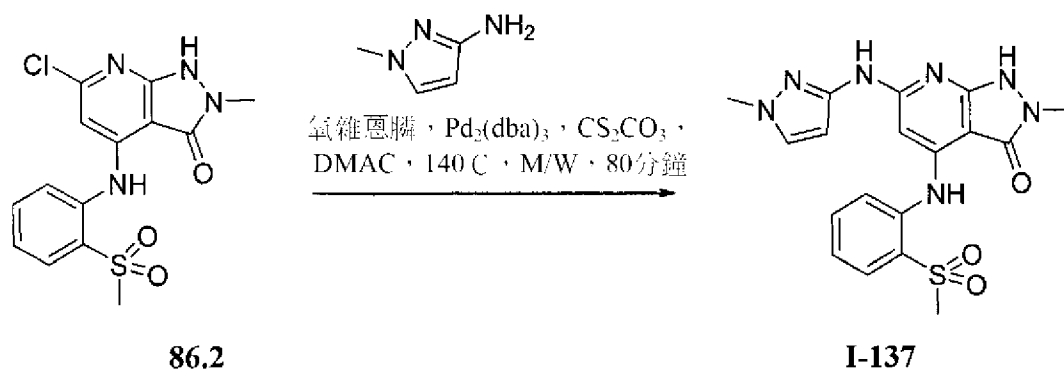
合成化合物94.2。向含化合物**94.1** (1.0 g, 8.39 mmol, 1.0當量)之乙腈中添加N-溴丁二醯亞胺(2.24 g, 12.58 mmol, 1.5當量)。將反應混合物在室溫下攪拌12小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在25%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**94.2**。(0.42 g, 產率：25.27%)。MS (ES): m/z 199.02 [M+H]⁺。

合成化合物94.3。向**94.2** (0.42 g, 2.12 mmol, 1.0當量)於水(5 mL)及1,4-二噁烷(15 mL)之混合物中的溶液中添加三甲基硼氧雜環己烷 (0.4 g, 3.18 mmol, 1.5當量)、肆合物(0.073 g, 0.064 mmol, 0.03當量)及碳酸鉀(0.878 g, 6.36 mmol, 3.0當量)。藉由氫氣使反應混合物脫氣30分鐘。將反應混合物在110℃下再攪拌4小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。在20%乙酸乙酯/己烷中對此進行進一步純化，得到純**95.3** (0.1 g, 35.41%)。MS(ES): m/z 134.15 [M+H]⁺。

使用實例2中所描述之程序由化合物**73.1**及化合物**94.3**製備化合物**I-132** (產率：17.51%) MS(ES): m/z 436.40 [M+H]⁺, LCMS純度: 95.36%, HPLC純度: 95.07%, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.80 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.80-7.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.64-7.62 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

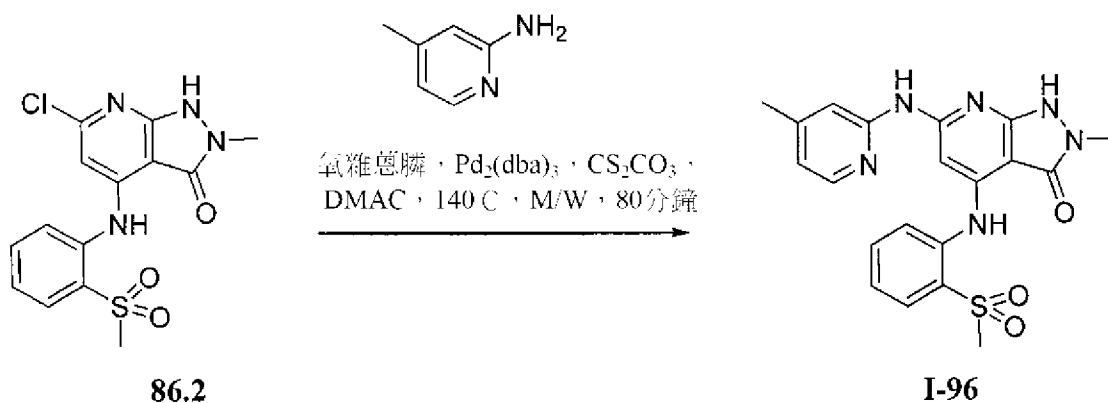
實例95：合成2-甲基-6-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)-4-((2-(甲磺醯基)苯

基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-137



使用實例2中所描述之程序由化合物**86.2**及1-甲基-1H-吡唑-3-胺製備化合物**I-137** (產率：31.03%)，MS(ES): m/z 414.19 [M+H]⁺，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：95.12%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.49 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.94-7.92 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 6.76 (bs, 1H), 6.34 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.17 (s, 3H)。

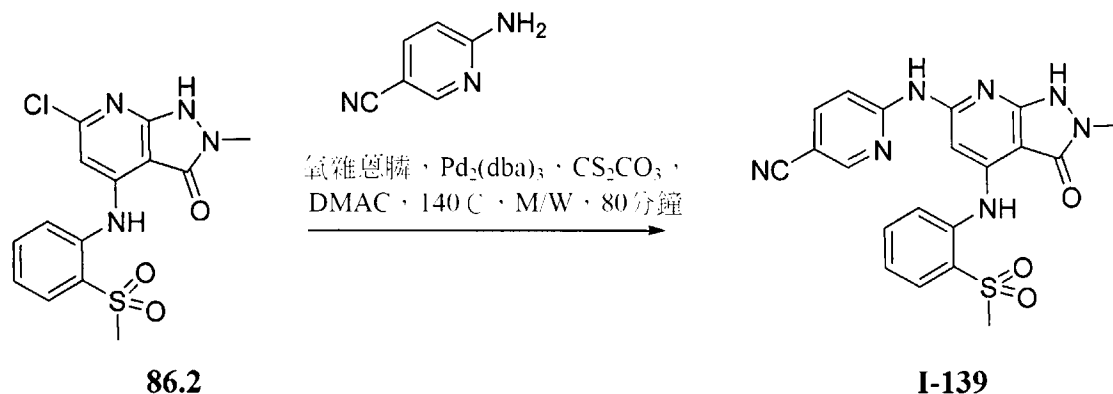
實例96：合成2-甲基-6-((4-甲基吡啶-2-基)胺基)-4-((2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-138



使用實例2中所描述之程序由化合物**86.2**及4-甲基吡啶-2-胺製備化合物**I-138** (產率：22.67%)，MS(ES): m/z 425.07 [M+H]⁺，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：99.85%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.69 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, J=8.0Hz, 1H),

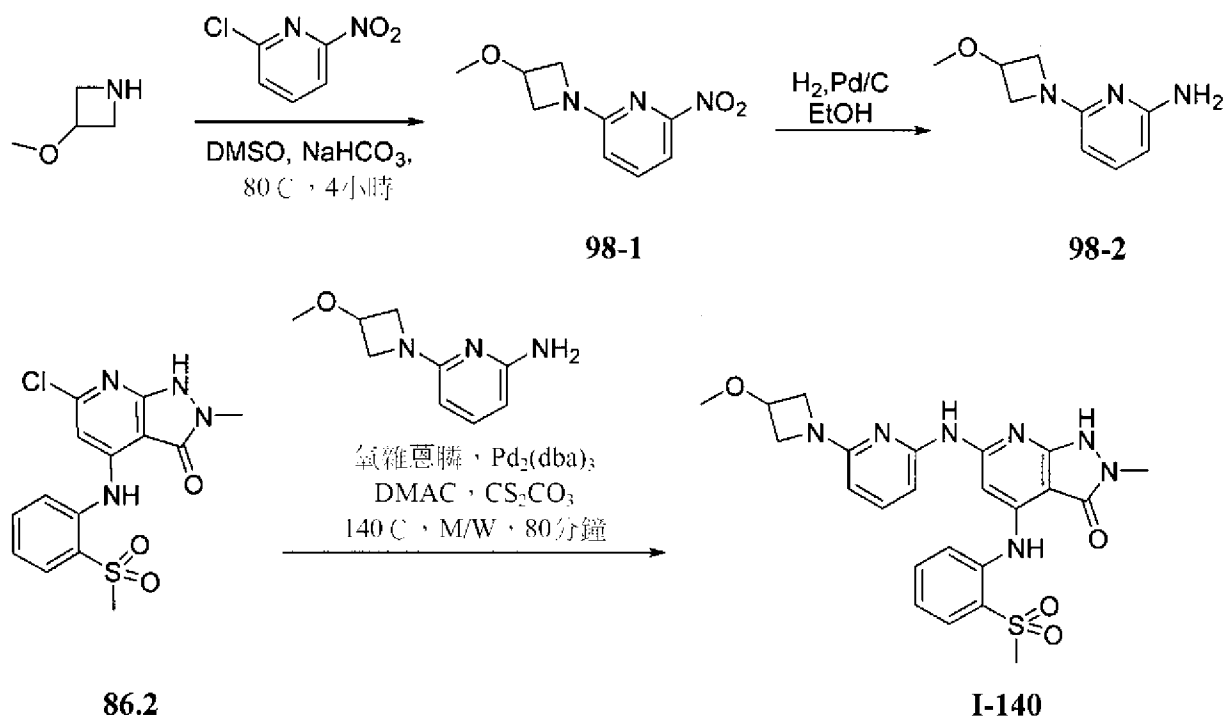
7.85-7.73 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

實例97：合成6-((2-甲基-4-((2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)菸鹼腈，I-139



使用實例2中所描述之程序由化合物**86.2**及6-胺基菸鹼腈製備化合物**I-139**（產率：16.20%），MS(ES): m/z 436.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度：94.62%，HPLC純度：94.64%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.99 (bs, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.97-7.95 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.19 (s, 3H)。

實例98：合成6-((6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-4-((2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-140



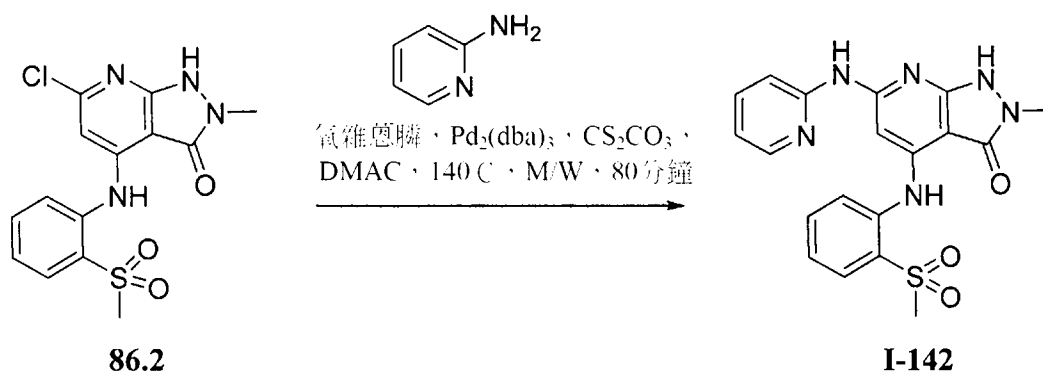
合成化合物98.1。向2-氯-6-硝基吡啶(2.0 g, 22.96 mmol, 1.5當量)及3-甲氧基氮雜環丁烷(2.43 g, 15.30 mmol, 1.0當量)於二甲亞砜(20 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(2.57 g, 30.60 mmol, 2.0當量)。將反應混合物在80℃下攪拌4小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之20%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得純**98.1** (2.0 g, 62.47%)。MS(ES): m/z 210.21 [M+H]⁺。

合成化合物98.2。向**1.2** (2.0 g, 9.56 mmol, 1.0當量)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加10%鈀/木炭(0.4 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續4小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**98.2**。(1.5 g, 87.55%)。MS(ES): m/z 180.22 [M+H]⁺。

使用實例2中所描述之程序由化合物**86.2**及**98.2**製備化合物**I-140** (產

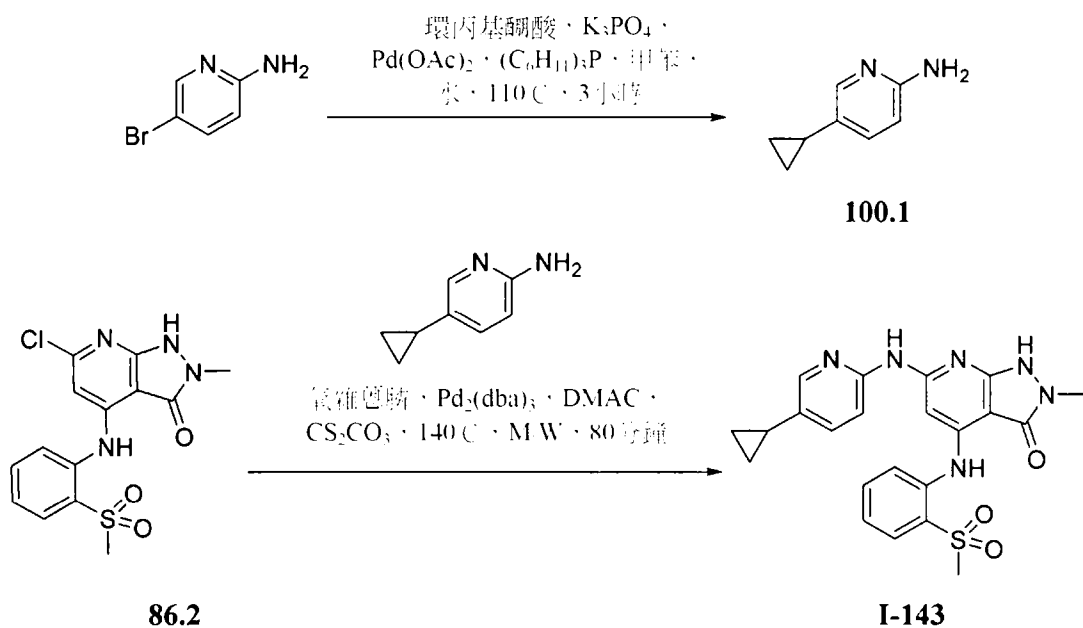
率：12.34%)，MS(ES): m/z 496.38 $[M+H]^+$ ，LCMS 純度：99.42%，HPLC 純度：100.00%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.593 (s, 1H), 9.492 (s, 1H), 8.906 (s, 1H), 7.950-7.932 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.802 (s, 2H), 7.534-7.391 (m, 3H), 6.986 (s, 1H), 5.879-5.860 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.179-4.060 (m, 1H), 3.951-3.722 (m, 2H), 3.590-3.484 (m, 2H), 3.265 (s, 3H), 3.201 (s, 3H), 3.182 (s, 3H)。

實例99：合成2-甲基-4-((2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-142



使用實例2中所描述之程序由化合物**86.2**及吡啶-2-胺製備化合物**I-142** (產率：27.77%)，MS(ES): m/z 411.39 $[M+H]^+$ ，LCMS 純度：93.51%，HPLC 純度：96.50%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.73 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.88-7.79 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.19 (s, 3H)。

實例100：合成6-((5-環丙基吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-4-((2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-143

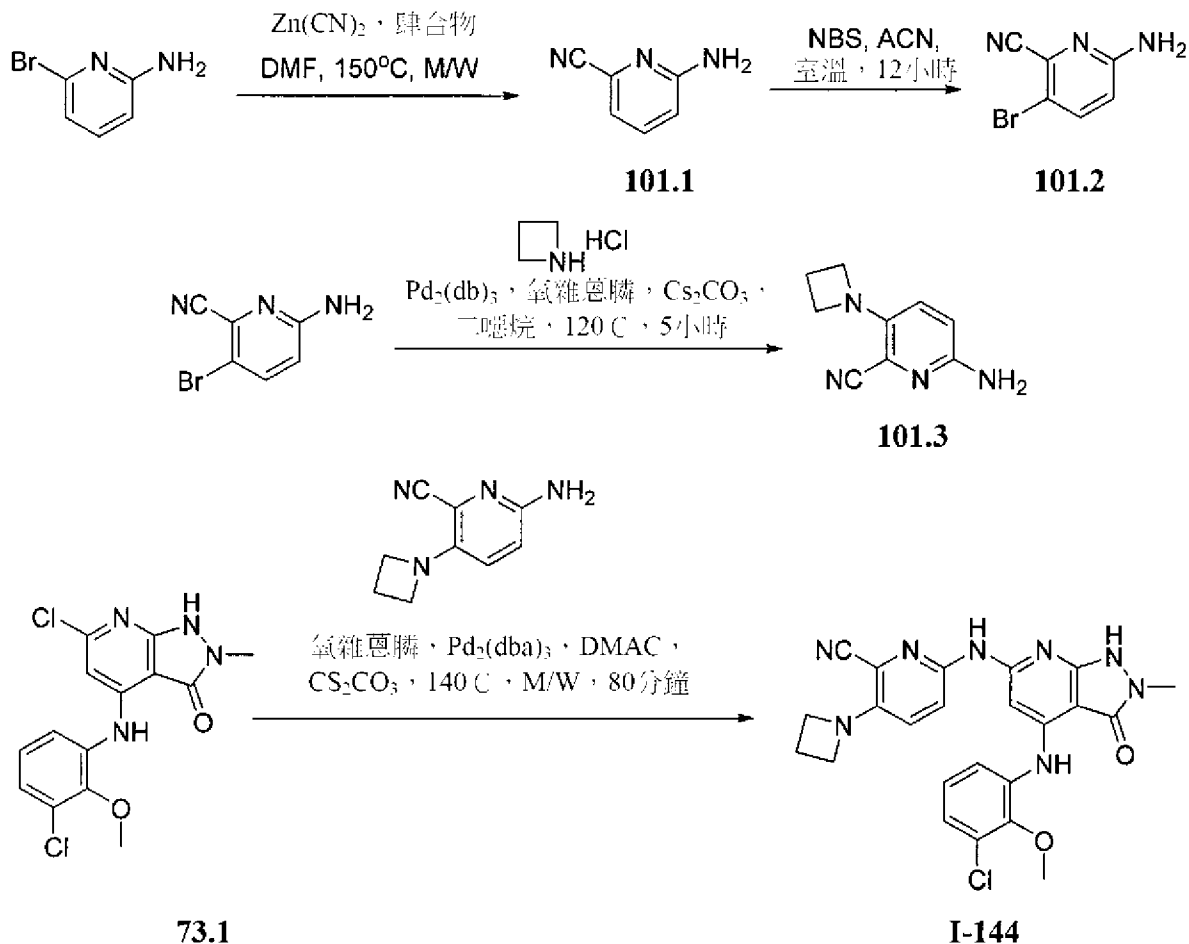


合成化合物**100.1**。向5-溴吡啶-2-胺(1 g, 5.78 mmol, 1.0當量)於甲苯(12 mL)及水(1 mL)之混合物中的溶液中添加環丙基胺(0.65 g, 7.51 mmol, 1.3當量)及磷酸鉀(2.45 g, 11.56 mmol, 2.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，且添加乙酸鉀(0.13 g, 0.578 mmol, 0.1當量)及三環己基膦(0.324 g, 1.15 mmol, 0.2當量)。使反應混合物再次脫氣10分鐘，且在 $110^\circ C$ 下攪拌3小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之20%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**101.1** (0.5 g, 64.47%)。MS(ES): m/z 135.18 $[M+H]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**86.2**及化合物**100.1**製備化合物**I-143** (0.030 g, 產率: 15.66%)。MS(ES): m/z 451.32 $[M+H]^+$, LCMS純度: 97.01%, HPLC純度: 98.86%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.67 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95-7.93 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 3H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 3.26 (s, 3H),

3.18 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.67 (m, 2H)。

實例101：合成3-(氮雜環丁-1-基)-6-((4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)吡啶甲腈，I-144



合成化合物101.1。向含6-溴吡啶-2-胺(2.0 g，11.56 mmol，1.0當量)之二甲基甲醯胺(1 ml)中添加氰化鋅(1.35 g，11.56 mmol，1.0當量)。隨後在微波中在 150°C 下加熱反應混合物15分鐘。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在20% 乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**101.1**。(1.0 g，產率：72.62%)。MS (ES): m/z 120.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物101.2。向含化合物**101.1** (1.0 g，8.39 mmol，1.0當量)

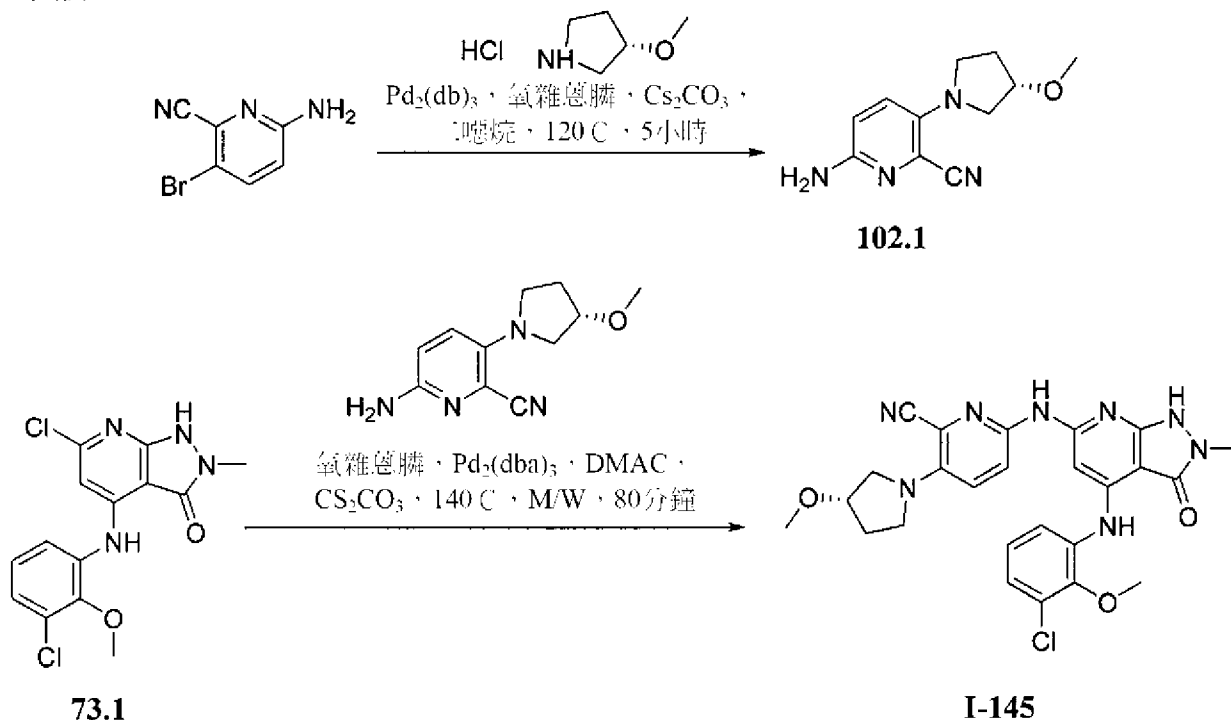
之乙腈中添加N-溴丁二醯亞胺(2.24 g, 12.58 mmol, 1.5當量)。將反應混合物在室溫下攪拌12小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在25%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**101.2**。(0.42 g, 產率：25.27%)。MS (ES): m/z 199.02 $[M+H]^+$ 。

合成化合物101.3。向**101.2**(2.0 g, 10.10 mmol, 1.0當量)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中添加氮雜環丁烷鹽酸鹽(1.9 g, 20.20 mmol, 2.0當量)，後接參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (0.277 g, 0.303 mmol, 0.03當量)、9,9-二甲基-4,5-雙(二第三丁基膦基)二苯并呋喃(0.351 g, 0.606 mmol, 0.06當量)及碳酸銨(16.4 g, 50.50 mmol, 5.0當量)。藉由氬氣使反應混合物脫氣30分鐘。將反應混合物在120°C下再攪拌5小時。在反應完成之後，向反應混合物中添加水，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在20%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得純**102.3** (0.52 g, 29.95%)。MS(ES): m/z 175.21 $[M+H]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**73.1**及化合物**101.3**製備化合物**I-144** (產率：14.22%) MS(ES): m/z 477.31 $[M+H]^+$, LCMS純度: 97.17%, HPLC純度: 95.19%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.65 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.62-7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27-7.13 (m, 3H), 4.10-4.06 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 2H)。

實例102：合成(S)-6-((4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-

2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)-3-(3-甲氧基吡咯啉-1-基)吡啶甲腈，I-145

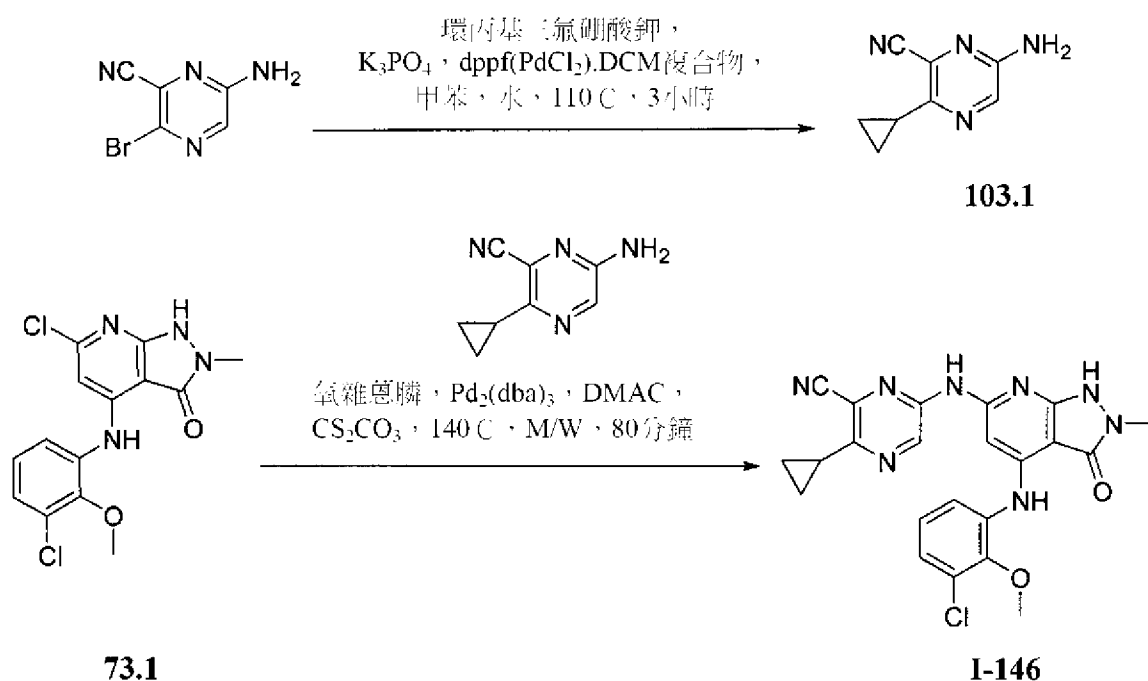


合成化合物**102.1**。向6-胺基-3-溴吡啶甲腈(0.5 g, 7.57 mmol, 1.0當量)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中添加(S)-3-甲氧基吡咯啉鹽酸鹽(2.1 g, 15.14 mmol, 2.0當量)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.21 g, 0.227 mmol, 0.03當量)、9,9-二甲基-4,5-雙(二第三丁基膦基)二苯并哌喃(0.26 g, 0.454 mmol, 0.06當量)及碳酸鉀(3.13 g, 22.71 mmol, 3.0當量)。藉由氬氣使反應混合物脫氣30分鐘。將反應混合物在120℃下再攪拌5小時。在反應完成之後，向反應混合物中添加水，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在20%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得純**102.1** (0.055 g, 9.07%)。MS(ES): m/z 219.26 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**73.1**及化合物**102.1**製備化合物**I-145** (產率：16.28%) MS(ES): m/z 522.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度：93.16%，

HPLC純度: 91.93%, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.66 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.82-7.81 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.66-7.64 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39-7.37 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.31-7.27 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.19-7.18 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 3H), 3.28 (s, 6H), 2.09-2.03 (m, 2H)。

實例103：6-((4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)-3-環丙基吡嗪-2-甲腈，I-146

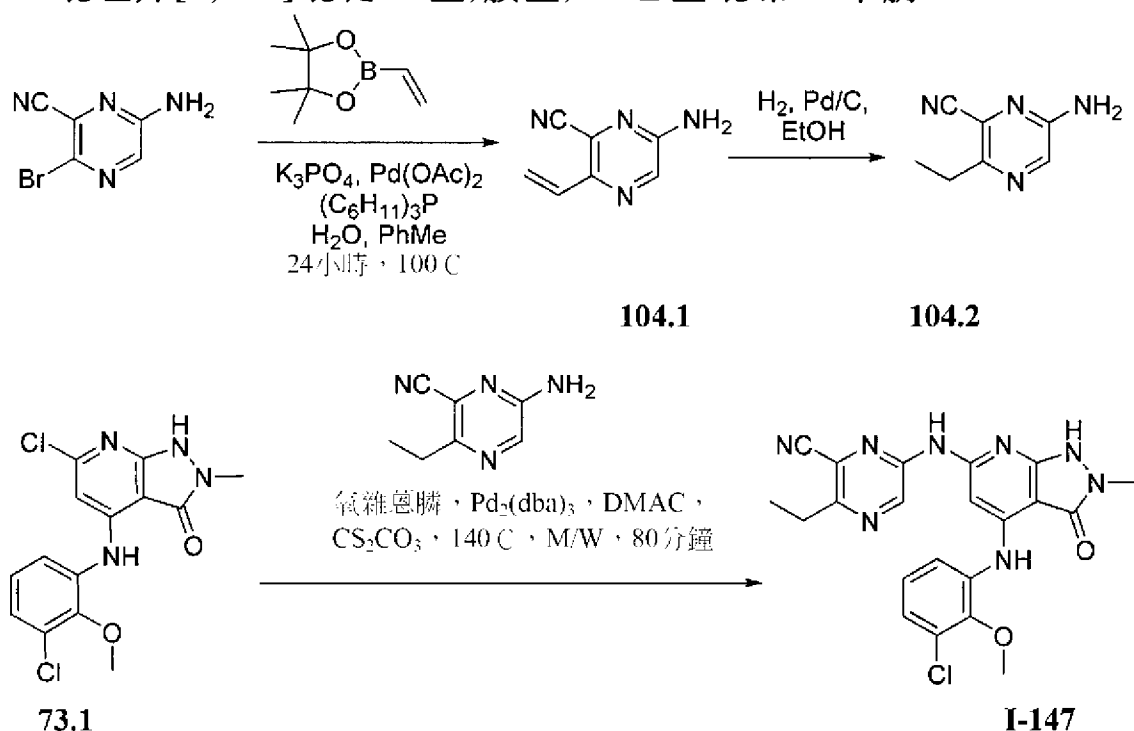


合成化合物103.1。向6-氨基-3-溴吡嗪-2-甲腈(1 g, 5.02 mmol, 1.0當量)於甲苯(12 mL)及水(1 mL)之混合物中的溶液中添加環丙基三氟硼酸鉀(0.965 g, 6.526 mmol, 1.3當量)、磷酸鉀(2.13 g, 10.04 mmol, 2.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，且隨後添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)與二氯甲烷的複合物(0.205 g, 0.251 mmol, 0.05當量)，再次脫氣10分鐘。隨後將反應物在110°C下攪拌3小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進

行進一步純化，且在作為溶離劑之20%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**103.1**。(0.49 g，60.88%)。MS(ES): m/z 161.18 $[M+H]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由化合物**73.1**及化合物**103.1**製備化合物**I-146**(產率：15.66%) MS(ES): m/z 463.25 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：98.63%，HPLC純度：96.05%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.53 (bs, 2H), 9.21(s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.64-7.62 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.16-1.13 (m, 2H), 1.01 (m, 2H)。

實例104：合成6-((4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)-3-乙基吡嗪-2-甲腈，I-147



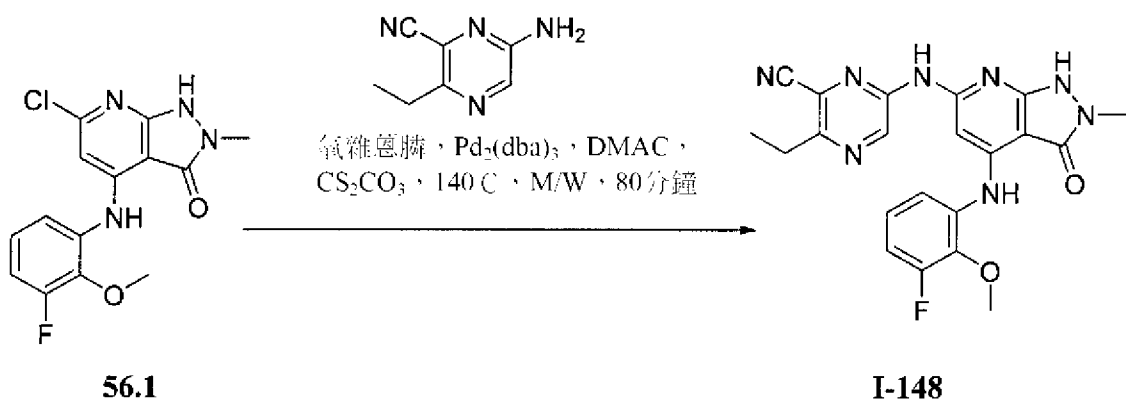
合成化合物104.1。向6-氨基-3-溴吡嗪-2-甲腈(0.2 g，1.0 mmol，1.0當量)於甲苯(2.5 mL)及水(0.5 mL)之混合物中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧硼啉(0.201 g，1.31 mmol，1.3當量)及磷酸鉀(0.424 g，2.0 mmol，2.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分

鐘，且添加乙酸鈹(0.022 g，0.1 mmol，0.1當量)及三環己基膦(0.056 g，0.2 mmol，0.2當量)。使反應混合物再次脫氣10分鐘，且在100°C下攪拌24小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之15%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**104.1**。(0.12 g，81.70%)。MS(ES): m/z 147.15 [M+H]⁺。

合成化合物104.2。向**104.1** (0.12 g，0.821 mmol，1.0當量)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加10%鈹/木炭(0.030 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續2-3小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用乙醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**104.2** (0.09 g，73.98%)。MS(ES): m/z 149.17 [M+H]⁺。

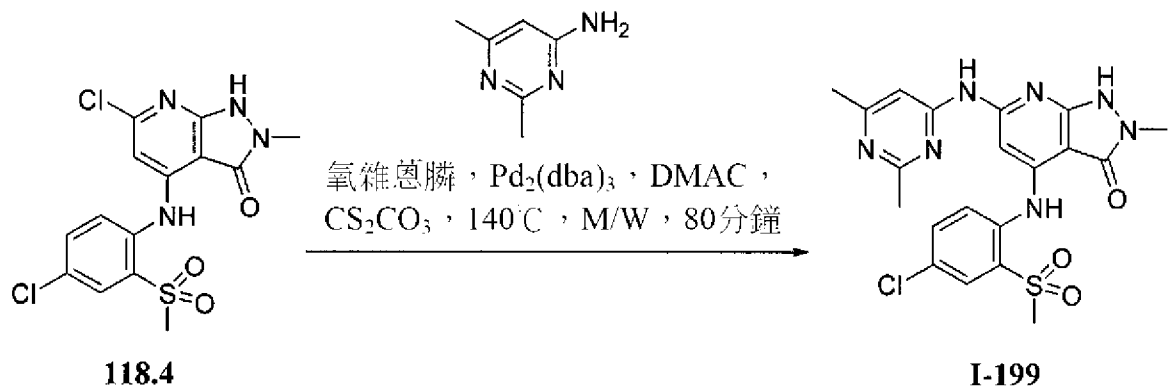
使用實例中所描述之程序由化合物**73.1**及化合物**104.2**製備化合物**I-147** (產率：20.34%)。MS(ES): m/z 451.25 [M+H]⁺，LCMS純度：98.20%，HPLC純度：96.27%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.92 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.63-7.61 (dd, J=2.0Hz, 7.2Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.93-2.87 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.29-1.25 (t, J=7.2Hz, 3H)。

實例105：合成3-乙基-6-((4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)吡嗪-2-甲腈，I-148



使用實例2中所描述之程序由化合物**56.1**及6-胺基-3-乙基吡嗪-2-甲腈製備化合物**I-148** (產率 : 18.57%)。MS(ES): m/z 435.24 [M+H]⁺, LCMS 純度 : 96.91%, HPLC 純度 : 96.60%, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.90 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.47-7.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 3.05 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.91-2.87 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.29-1.25 (t, J=7.2Hz, 3H)。

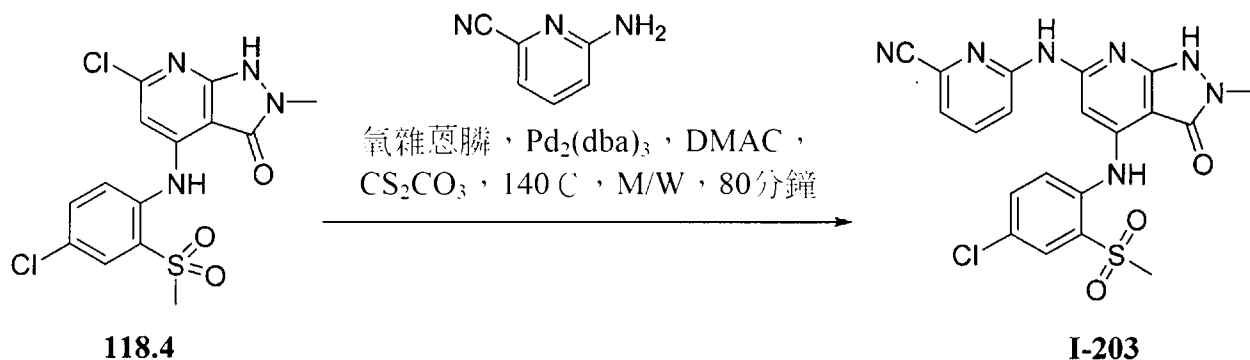
實例106：合成4-((4-氯-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡嗪并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-199



使用實例2中所描述之程序由2,6-二甲基嘧啶-4-胺及**118.4**製備化合物**I-199** (產率: 14.71%)。MS(ES): m/z 474.15 [M+H]⁺, LCMS純度: 98.47%, HPLC純度: 97.08%, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.20 (bs, 2H), 9.23 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.56

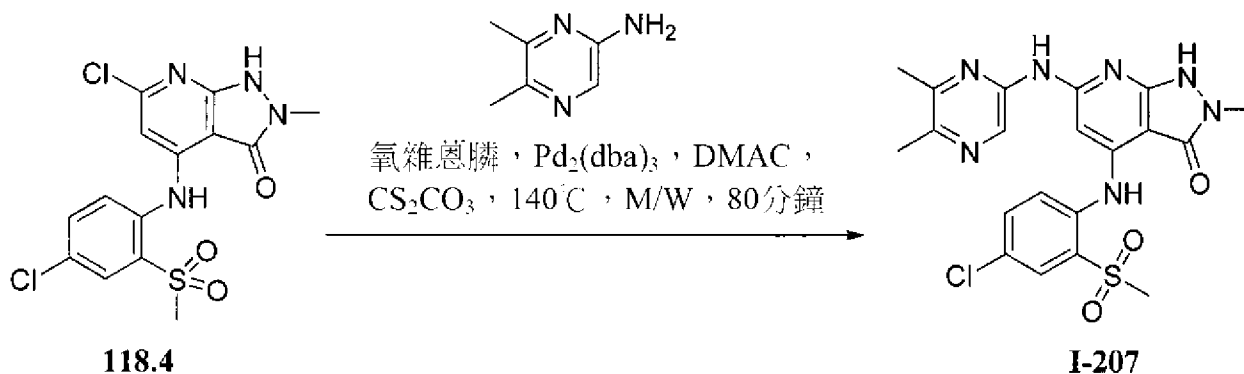
(s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

實例107：合成6-((4-((4-氯-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)吡啶甲腈，I-203



使用實例2中所描述之程序由6-胺基吡啶甲腈及**118.4**製備化合物**I-203** (產率：17.58%)。MS(ES): m/z 470.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度：100.00%, HPLC純度：98.56%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.71 (bs, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.54-7.52 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.26 (s, 3H)。

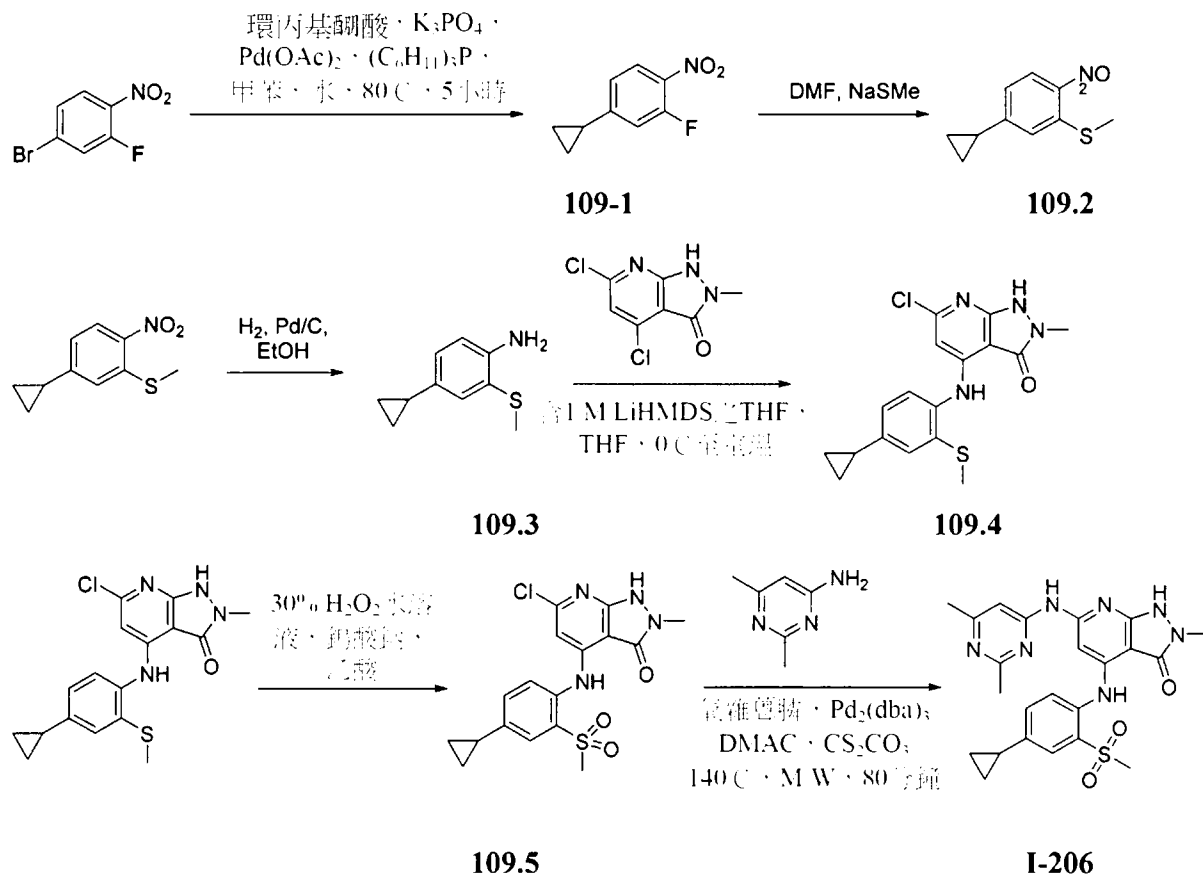
實例108：合成4-((4-氯-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-6-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-207



使用實例2中所描述之程序由5,6-二甲基吡嗪-2-胺及**118.4**製備化合物**I-207** (產率：19.06%)。MS(ES): m/z 474.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度：100.00%, HPLC純度：98.78%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.75

(bs, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

實例I-109：合成4-((4-環丙基-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-206



合成化合物109.1。向2-氟-4-溴硝基苯(1.0 g, 4.55 mmol, 1.0當量)於甲苯(12 mL)及水(5 mL)之混合物中的溶液中添加環丙基硼酸(0.51 g, 5.91 mmol, 1.3當量)及碳酸鉀(1.25 g, 9.1 mmol, 2.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，且添加乙酸鉀(0.102 g, 0.455 mmol, 0.1當量)及三環己基磷(0.255 g, 0.91 mmol, 0.2當量)。使反應混合物再次脫氣10分鐘，且在80°C下攪拌5小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離

劑之10%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**109.1**。(0.81 g，98.36%)。MS(ES): m/z 182.17 $[M+H]^+$ 。

合成化合物109.2。向**109.1** (0.81 g，4.47 mmol，1.0當量)及硫代甲醇鈉(0.313 g，4.47 mmol，1.0當量)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加。將反應混合物在150°C下攪拌5小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之15%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**110.2**。(0.78 g，83.37%)。MS(ES): m/z 210.26 $[M+H]^+$ 。

合成化合物109.3。向**109.2** (0.78 g，3.73 mmol，1.0當量)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加10%鈹/木炭(0.060 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續2-3小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用乙醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**109.3** (0.63 g，94.28%)。MS(ES): m/z 180.28 $[M+H]^+$ 。

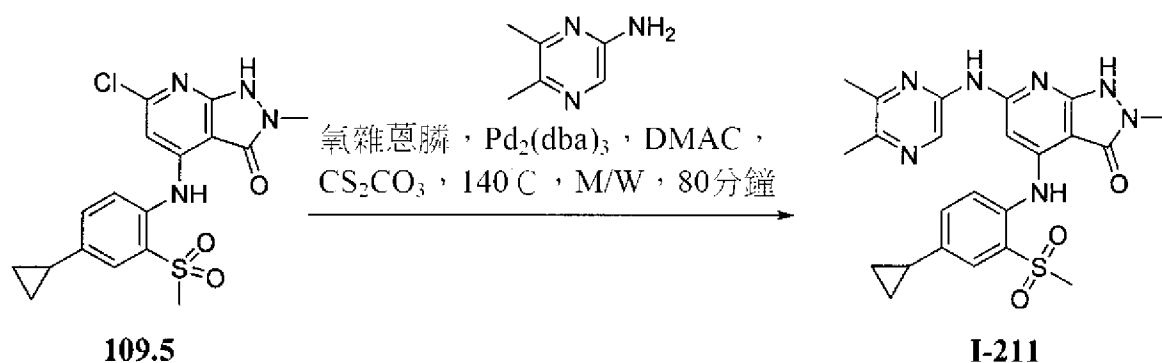
合成化合物109.4。使用通用程序A由**109.3**及**1.9**合成化合物，獲得**109.4** (產率：58.41%)。MS (ES): m/z 361.86 $[M+H]^+$ 。

合成化合物109.5。向**109.4** (0.58 g，1.61 mmol，1當量)於乙酸(1.0 mL)中之溶液中添加30%過氧化氫(1.1 g，32.2 mmol，20當量)及鎢酸鈉二水合物(0.53 g，1.61 mmol，1當量)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至冰水中，且過濾沈澱產物，用50%乙酸乙酯/己烷洗滌且充分乾燥，獲得**109.5**。(0.36 g，產率：57.01%)。MS(ES): m/z 393.86 $[M+H]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由2,6-二甲基嘧啶-4-胺及化合物**109.5**製

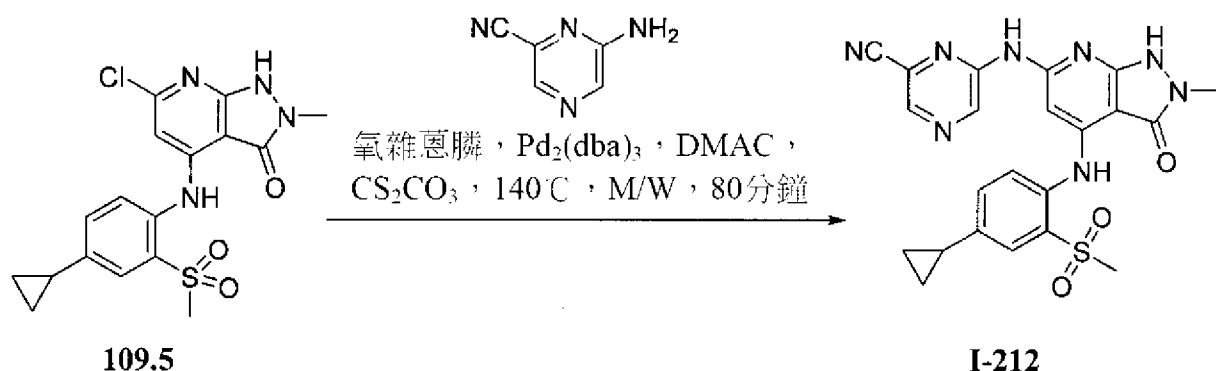
備化合物**I-206** (產率：5.69%)。MS(ES): m/z 480.42 $[M+H]^+$, LCMS純度: 94.51%, HPLC純度: 95.04%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.81 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.74-7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.68-7.67 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.10-2.13 (m, 1H), 1.05-1.10 (m, 2H), 0.76-1.73 (m, 2H)。

實例110：合成4-((4-環丙基-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-6-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-211



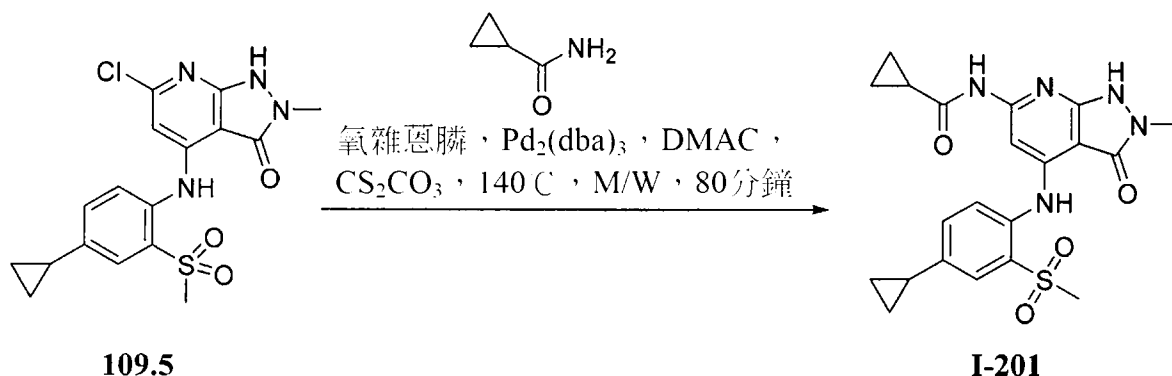
使用實例2中所描述之程序由5,6-二甲基吡嗪-2-胺及化合物**109.5**製備化合物**I-211** (產率：17.07%)。MS(ES): m/z 480.25 $[M+H]^+$, LCMS純度: 98.64%, HPLC純度: 96.56%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.75 (bs, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.83-0.79 (m, 2H)。

實例111：合成6-((4-((4-環丙基-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)吡嗪-2-甲腈，I-212



使用實例2中所描述之程序由6-氨基吡嗪-2-甲腈及化合物**109.5**製備化合物**I-212** (產率: 13.40%)。MS(ES): m/z 477.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度: 97.15%, HPLC純度: 96.84%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.89 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.78-7.76 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.70 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.46 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.05-1.02 (m, 2H), 0.79-1.77 (m, 2H)。

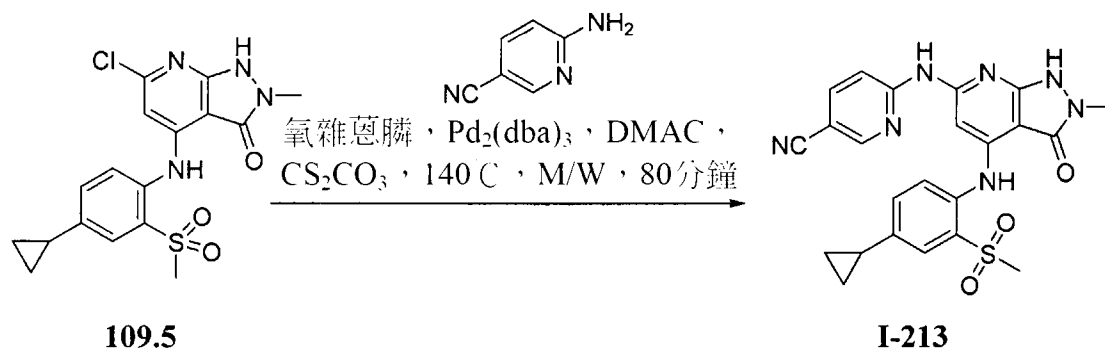
實例112: 合成N-(4-((4-環丙基-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺, I-201



使用實例2中所描述之程序由環丙烷甲醯胺及化合物**109.5**製備化合物**I-112** (產率: 3.71%)。MS(ES): m/z 442.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度: 97.07%, HPLC純度: 95.46%, ^1H NMR (MeOD, 400MHz): 7.77 (s, 1H), 7.72-7.70 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.49 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 3.48 (s, 3H),

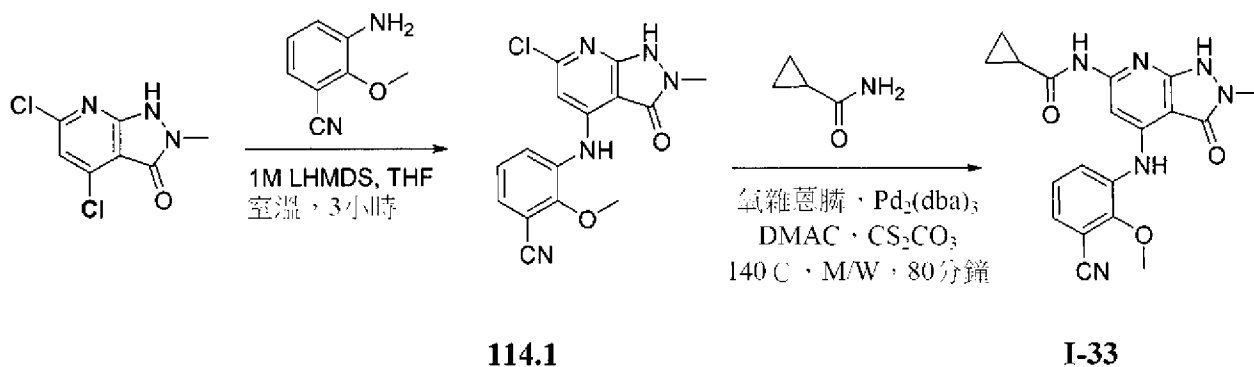
3.09 (s, 3H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.13-1.09 (m, 2H), 0.99-0.93 (m, 4H), 0.83-0.79 (m, 2H)。

實例113：合成6-((4-((4-環丙基-2-(甲磺基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)菸鹼腈，I-213



使用實例2中所描述之程序由6-胺基菸鹼腈及化合物**109.5**製備化合物**I-213** (產率：15.34%)。MS(ES): m/z 476.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度：98.48%，HPLC純度：95.09%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.91 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.72-7.70 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.64 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.51 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.0Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 2H), 0.79-0.75 (m, 2H)。

實例114：合成6-((4-((4-環丙基-2-(甲磺基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)菸鹼腈，I-33

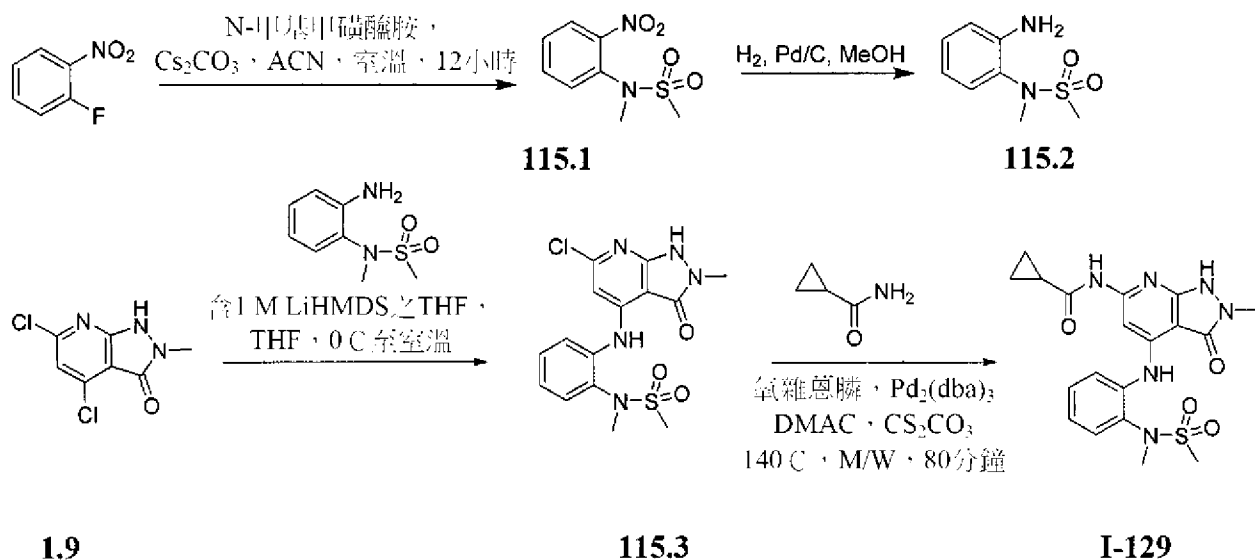


合成化合物**114.1**。使用通用程序A由3-胺基-2-甲氧基苯甲腈及**1.9**合

成化合物，獲得**114.1** (產率：66.12%)。MS(ES): m/z 330.74 $[M+H]^+$ 。

使用實例2中所描述之程序由環丙烷甲磺胺及化合物**115.1**製備化合物**I-33** (產率：11.62%)。MS(ES): m/z 379.23 $[M+H]^+$, LCMS純度：99.15%, HPLC純度：96.87%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.78 (bs, 2H), 8.81 (s, 1H), 7.80-7.78 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.39-7.35 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 0.81-0.80 (m, 4H)。

實例115：合成N-(2-甲基-4-((2-(N-甲基甲磺醯胺基)苯基)胺基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲磺胺，I-129。



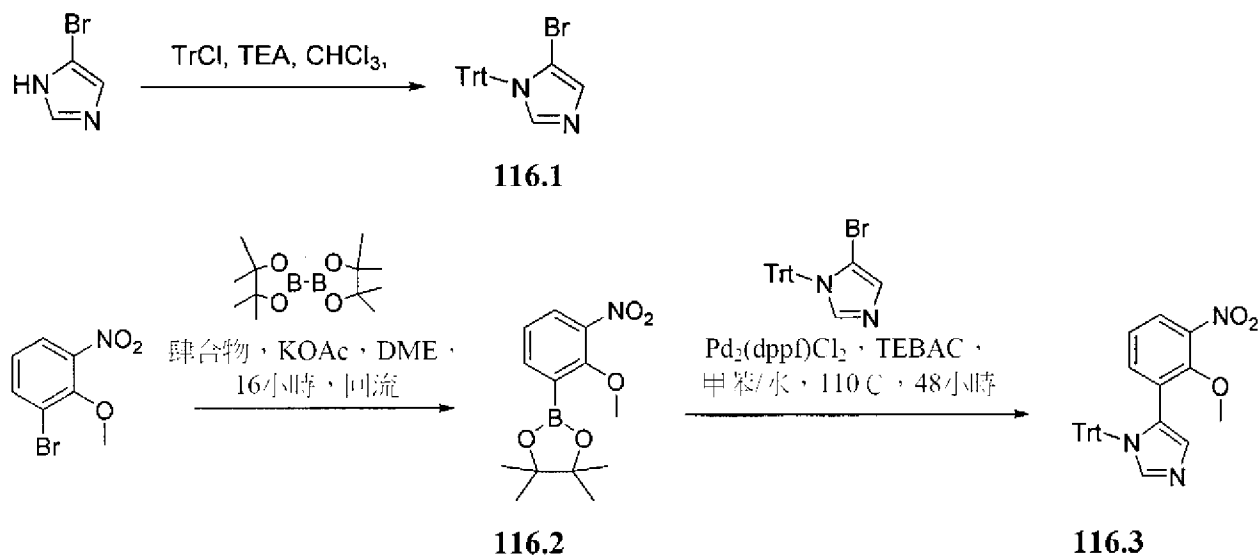
合成化合物115.1。向N-甲基甲烷磺醯胺(0.85 g, 7.79 mmol, 1.1當量)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(.608 g, 14.18 mmol, 2.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。向反應混合物中逐滴添加1-氟-2-硝基苯(1.0 g, 7.09 mmol, 1.0當量)，且在室溫下攪拌3小時。在反應完成之後，過濾反應混合物。將經過濾之固體轉移至水中，攪拌30分鐘，且在減壓下乾燥，獲得純**115.1**。(0.48 g, 29.42%)。MS(ES): m/z 231.24 $[M+H]^+$ 。

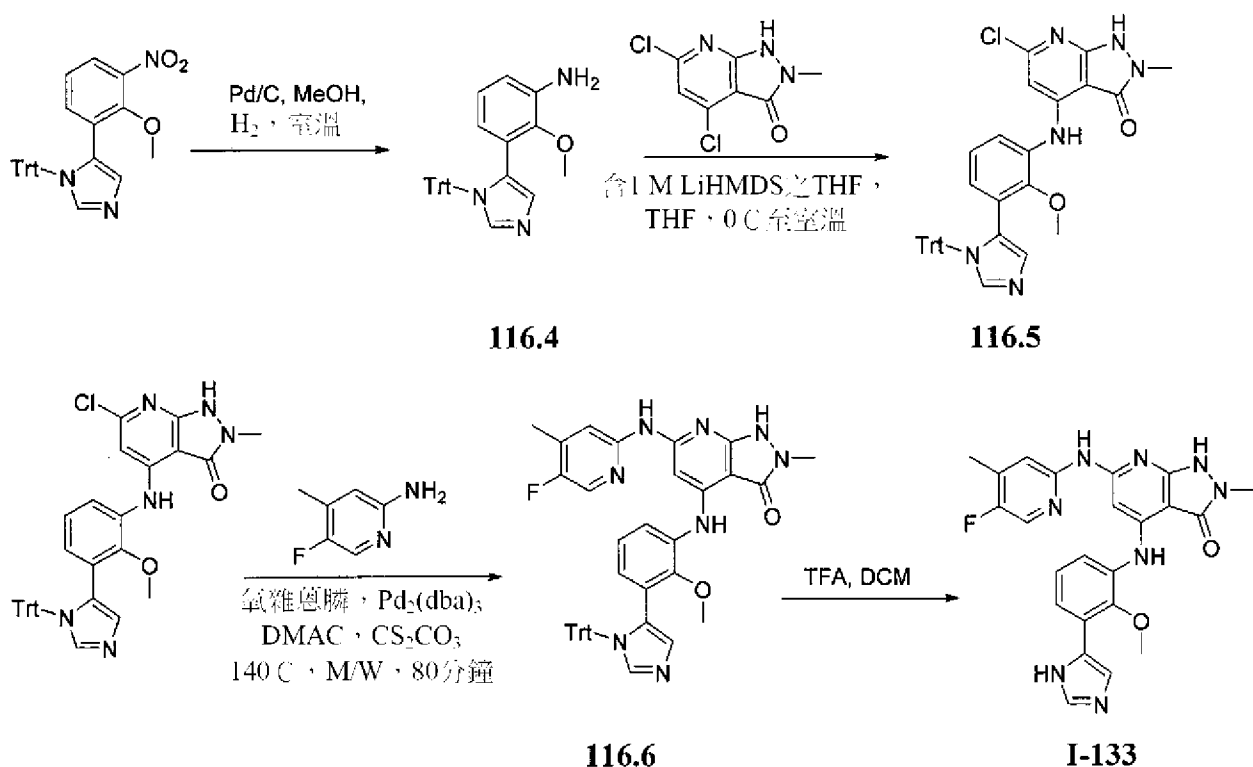
合成化合物**115.2**。向**115.1** (0.48 g, 2.08 mmol, 1.0當量)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加10%鈦/木炭(0.08 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續2-3小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用乙醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**115.2** (0.322 g, 77.13%)。MS(ES): m/z 201.26 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**115.3**。使用通用程序A由**1.9**及**115.2**合成化合物**115.3** (產率：34.26%)。

使用實例2中所描述之程序由環丙烷甲醯胺及化合物**115.3**製備化合物**I-129** (產率：18.48%)。MS(ES): m/z 431.35 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：98.23%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.74 (s, 2H), 8.84(s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61-7.57 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.47-7.45 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.25-7.23 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.34 (s, 6H), 3.16 (s, 3H), 1.24 (m, 1H), 0.87-0.72 (m, 4H)。

實例116：合成I-133





合成化合物**116.1**。向5-溴-1H-咪唑(3.0 g, 20.41 mmol, 1.0當量)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加三乙胺(5.833 g, 57.76 mmol, 2.83當量)。在0℃下向反應混合物中逐滴添加三苯甲基氯化物(6.15 g, 22.04 mmol, 1.08當量)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用二氯甲烷萃取產物。用鹽水溶液洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。用乙醚來對此進行進一步濕磨，獲得純**116.1**。(6.0 g, 75.51%)。MS(ES): m/z 390.30 [M+H]⁺。

合成化合物**116.2**。用氫氣使**116.1** (3.0 g, 12.93 mmol, 1.0當量)、1-溴-2-甲氧基-3-硝基苯(16.42 g, 64.65 mmol, 5.0當量)、肆(三苯基膦)鈰(0) (0.746 g, 0.646 mmol, 0.05當量)及乙酸鉀(3.80 g, 38.79 mmol, 3.0當量)於二甲氧基乙烷(15 mL)中之混合物脫氣30分鐘。將反應混合物再回流持續16小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在減壓下濃

縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在20%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得純**116.2** (3.0 g, 83.14%)。MS(ES): m/z 280.10 $[M+H]^+$ 。

合成化合物116.3。用氫氣使**116.2** (3.0 g, 10.75 mmol, 1.0當量)、**116.1** (6.28 g, 16.12 mmol, 1.5當量)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.393 g, 0.537 mmol, 0.05當量)及碳酸鉀(4.45 g, 32.25 mmol, 3.0當量)於甲苯(25 mL)及水(09 mL)之混合物中的混合物脫氣30分鐘。將反應混合物在110°C下再攪拌48小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在15%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得純**116.3** (2.5 g, 50.39%)。MS(ES): m/z 462.52 $[M+H]^+$ 。

合成化合物116.4。向**116.3** (2.5 g, 5.42 mmol, 1.0當量)於乙醇(25 mL)中之溶液中添加10%鈀/木炭(0.2 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續2-3小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用乙醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**117.4** (1.79 g, 76.57%)。MS(ES): m/z 432.54 $[M+H]^+$ 。

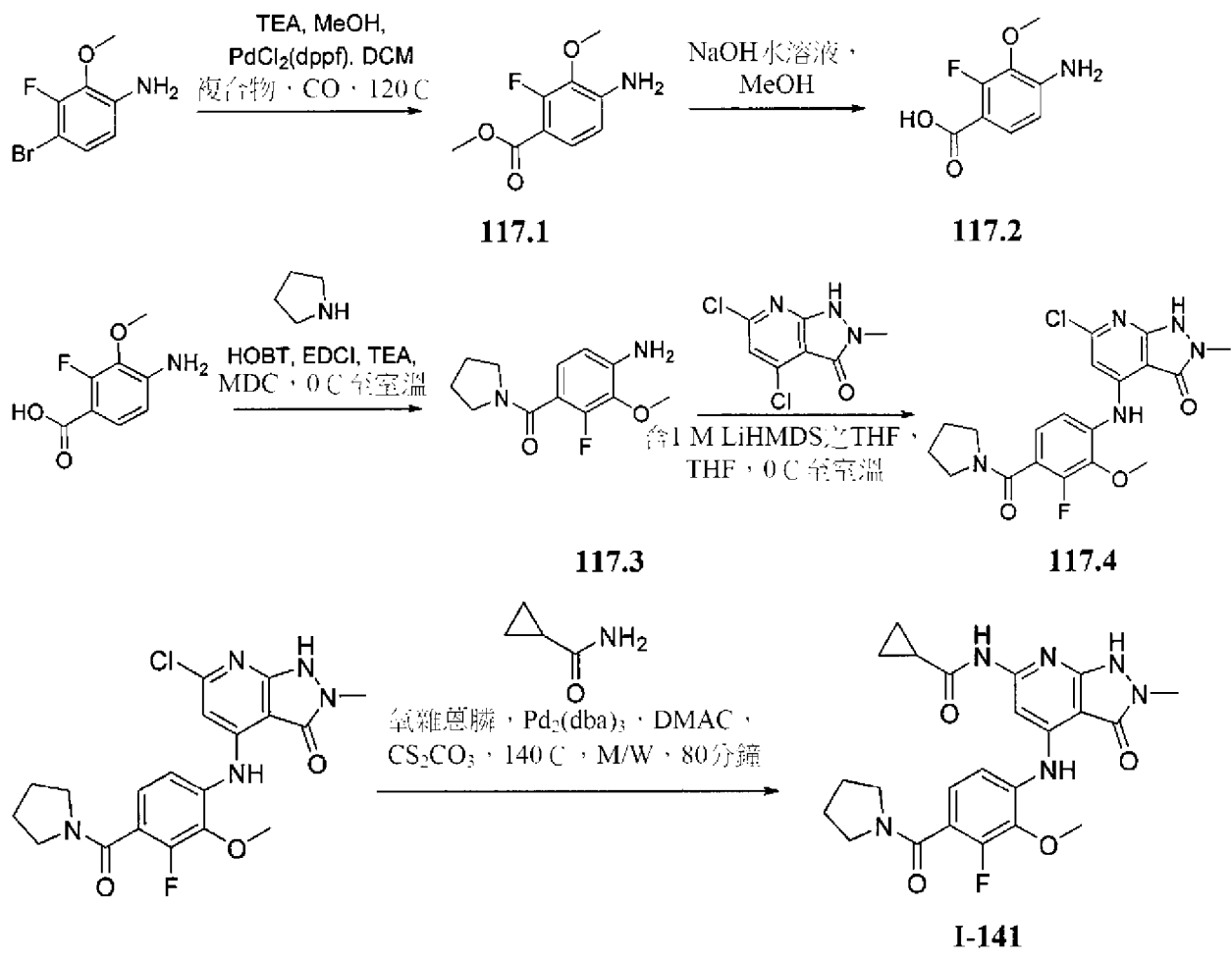
合成化合物116.5。使用通用程序A由**1.9**及**116.4**合成化合物**116.5** (產率：49.79%)。

合成化合物116.6。使用通用程序B由**116.5**及5-氟-4-甲基吡啶-2-胺合成化合物(產率：28.66%)。

合成化合物I-133。在0°C下向**116.6** (0.23 g, 0.327 mmol, 1.0當量)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.373 g, 3.27 mmol, 10.0

當量)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鈉溶液中。用乙酸乙酯萃取反應混合物。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用5% 甲醇/二氯甲烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得純**I-133** (0.015 g，9.95%)。MS(ES): m/z 461.40 [M+H]⁺，LCMS純度: 100.00%，HPLC純度: 99.14%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 14.62 (bs, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64-7.60 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

實例117：合成N-(4-((3-氟-2-甲氧基-4-(吡咯啶-1-羰基)苯基)氨基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-141



合成化合物117.1。向4-溴-3-氟-2-甲氧基苯胺(2.0 g, 9.09 mmol, 1.0當量)於甲醇(40 mL)中之溶液中添加三乙胺(7.344 g, 72.72 mmol, 8.0當量), 且用氫氣脫氣15分鐘。添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈾(II)與二氯甲烷的複合物(0.742 g, 0.909 mmol, 0.1當量), 且再次脫氣15分鐘。在一氧化碳氛圍下將反應混合物在110℃下攪拌10小時。在反應完成之後, 經由矽藻土墊過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液, 獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化, 且在20%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離, 獲得純**117.1** (0.8 g, 44.19%)。MS(ES): m/z 200.18 $[M+H]^+$ 。

合成化合物117.2。向**1.1** (0.8 g, 4.02 mmol, 1.0當量)於甲醇(40 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉水溶液(0.322 g, 8.04 mmol, 2.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至水中, 且用檸檬酸酸化。用水洗滌所得固體沈澱, 後接用己烷洗滌。在減壓下乾燥固體, 獲得純**117.2** (0.8 g, 80.68%)。MS(ES): m/z 186.15 $[M+H]^+$ 。

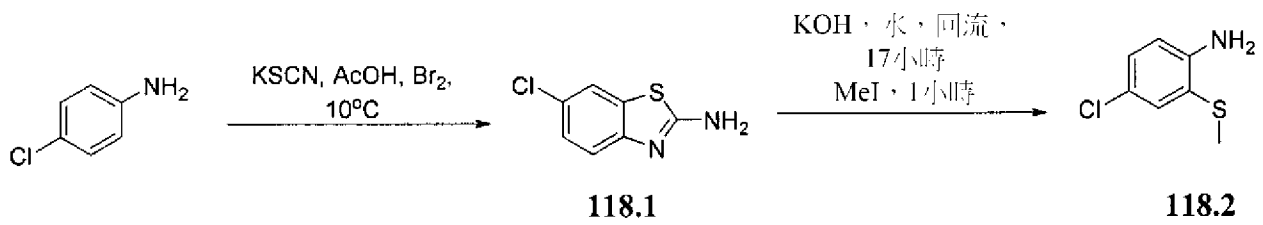
合成化合物113.3。向**117.2** (0.6 g, 3.24 mmol, 1.0當量)及吡咯啉(0.230 g, 3.24 mmol, 1.0當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.981 g, 9.72 mmol, 3.0當量)。使反應混合物冷卻至0℃, 且添加羥基苯并三唑(0.991 g, 6.48 mmol, 2.0當量), 且攪拌10分鐘, 後接添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(1.0 g, 6.48 mmol, 2.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至水中, 且用乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化, 且在2%甲醇/二

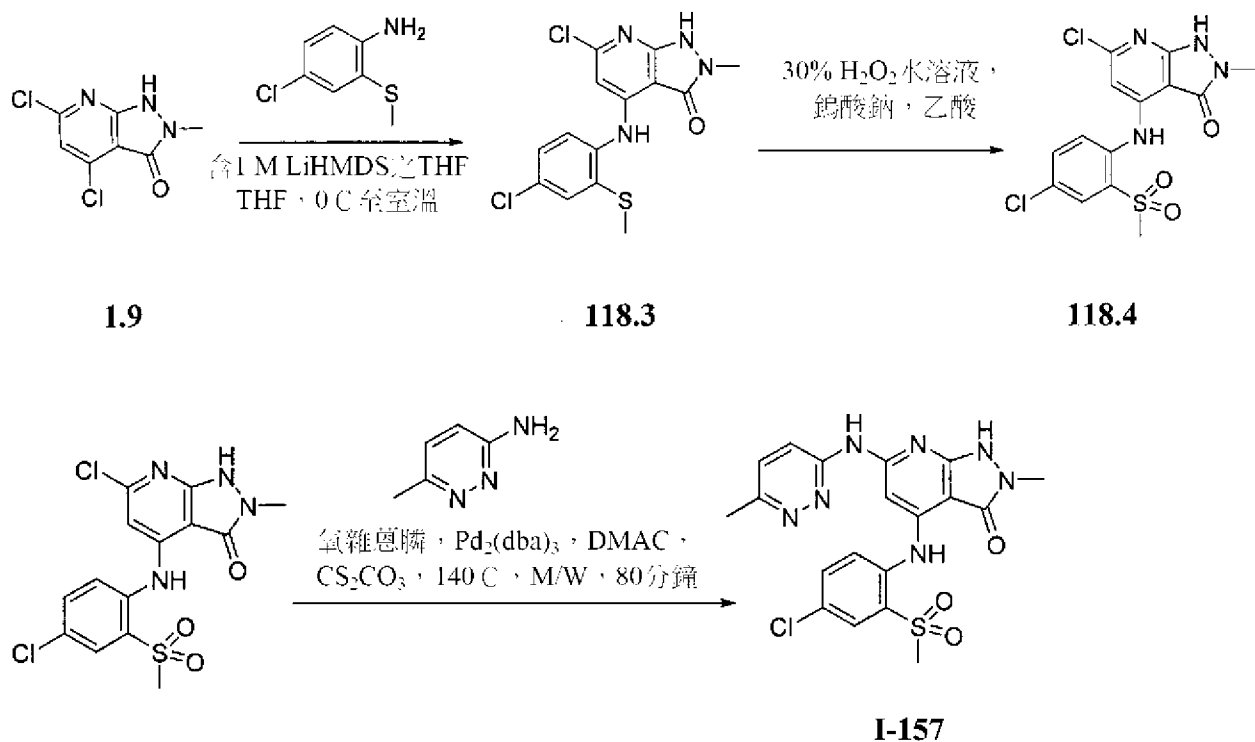
氯甲烷中使化合物溶離，獲得純**117.3** (0.485 g，58.28%)。MS(ES): m/z 238.26 [M+H]⁺。

合成化合物**117.4**。使用通用程序A由**1.9**及**118.3**合成化合物**117.4** (產率：51.93%)。

合成化合物**I-141**。使用通用程序B由**117.4**及環丙烷甲醯胺合成化合物(產率：6.73%)。MS(ES): m/z 469.42 [M+H]⁺，LCMS純度：95.09%，HPLC純度：98.20%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.83 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.36-7.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.22-7.19 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.48-3.45 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.29-3.26 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 4H), 0.88-0.80 (m, 4H)。

實例118：合成4-((4-氯-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((6-甲基噻嗪-3-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-157**





合成化合物**118.1**。向4-氯苯胺(3.0 g, 23.52 mmol, 1.0當量)於乙酸(90 mL)中之溶液中添加硫氰化鉀(2.28 g, 23.52 mmol, 1.0當量)。使反應混合物在10°C下冷卻，且逐滴添加溴溶液(3.76 g, 23.52 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在室溫下再攪拌3小時。在反應完成之後，過濾反應混合物，且用乙酸洗滌。在水中加熱經過濾之固體，且隨後用氨水中和，獲得固體，對其進行過濾且充分乾燥，獲得純**118.1**。(2.5 g, 57.58%)。MS(ES): m/z 185.64 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**118.2**。向**118.1** (2.5 g, 13.54 mmol, 1.0當量)中添加氫氧化鉀(9.1 g, 162.48 mmol, 12.0當量)於水(50 mL)中之溶液。使反應混合物回流持續17小時。使反應混合物冷卻至室溫。且添加碘甲烷(2.11 g, 14.89 mmol, 1.1當量)，且攪拌1小時。在反應完成之後，用乙酸乙酯萃取反應混合物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之20%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**118.2**。(1.3 g, 55.29%)。MS(ES): m/z

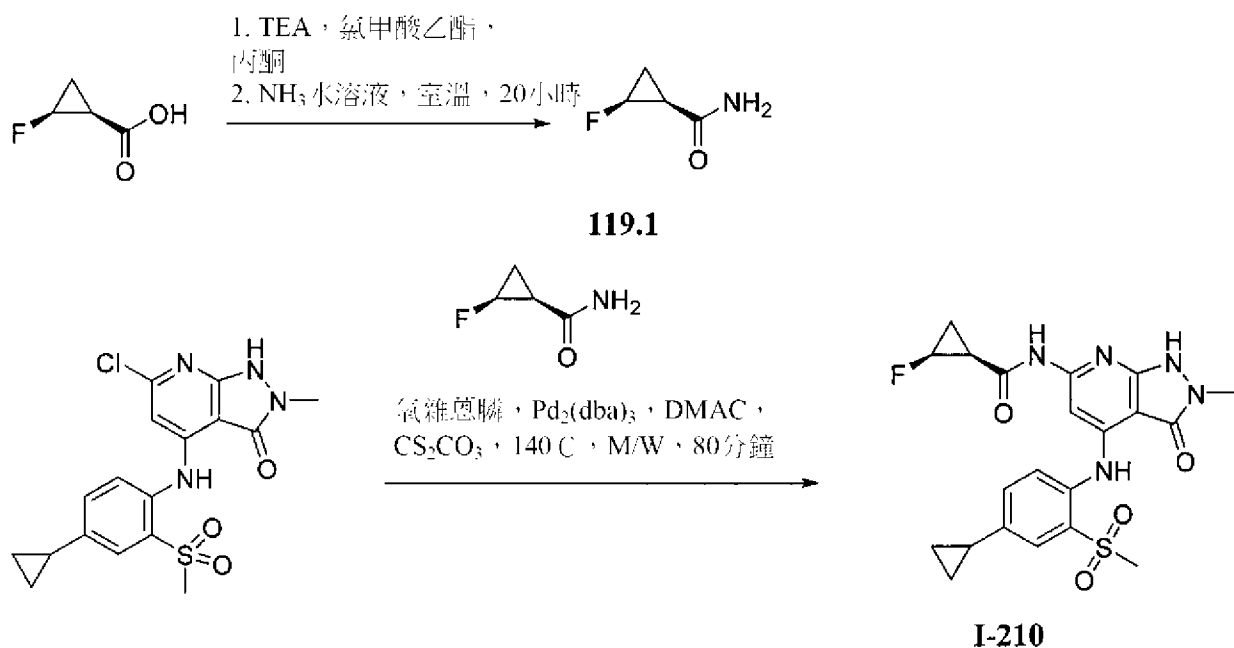
174.66 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**118.3**。使用通用程序A由**1.9**及**118.2**合成化合物**118.3**。
(產率：46.03%)。MS (ES): m/z 356.24 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**118.4**。向**118.3** (0.15 g, 0.422 mmol, 1當量)於乙酸 (1.0 mL)中之溶液中添加30%過氧化氫(0.287 g, 8.44 mmol, 20當量)及鎢酸鈉二水合物(0.14 g, 0.422 mmol, 1當量)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至冰水中，且過濾沈澱產物，用5%乙酸乙酯/己烷洗滌且充分乾燥，獲得**118.4**。(0.11 g, 產率：67.27%)。MS(ES): m/z 388.24 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**I-157**。使用通用程序B由**118.4**及6-甲基噻嗪-3-胺合成化合物，獲得**I-157** (產率：27.56%)。MS(ES): m/z 460.32 $[M+H]^+$, LCMS 純度：100.00%, HPLC 純度：99.62%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.94 (bs, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 3H), 7.50-7.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。

實例119：合成(1S,2S)-N-(4-((4-環丙基-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟環丙烷-1-甲磺胺，
I-210

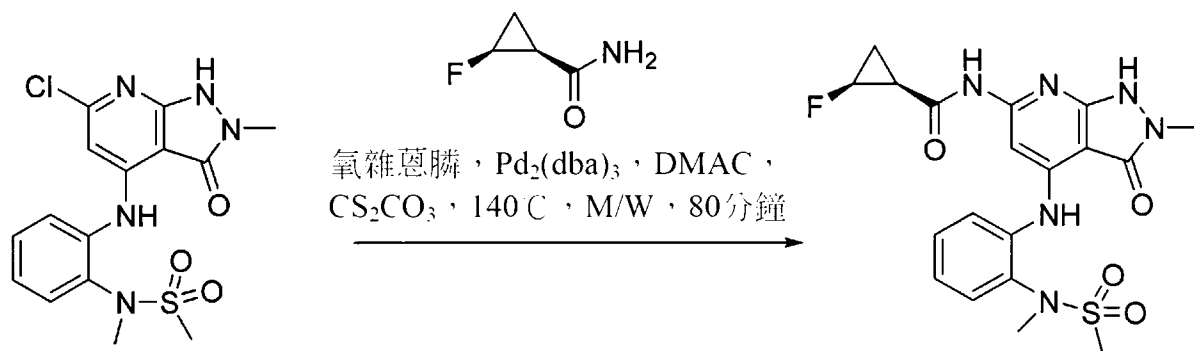


合成化合物**119.1**。向(1S,2S)-2-氟環丙烷-1-甲酸(0.25 g, 2.40 mmol, 1.0當量)於丙酮(4 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.364 g, 3.6 mmol, 1.5當量)及氯甲酸乙酯(0.286 g, 2.64 mmol, 1.1當量)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。過濾反應混合物, 且向濾液中逐滴添加氨水(4 mL)。此外, 將反應混合物在室溫下攪拌16小時。在反應完成之後, 過濾反應混合物。在減壓下乾燥經過濾之固體, 獲得純**119.1**。(0.2 g, 80.76%)。MS(ES): m/z 104.10 [M+H]⁺。

合成化合物**I-210**。使用通用程序B由**119.1**及**109.5**合成化合物(產率: 11.11%)。MS(ES): m/z 460.41 [M+H]⁺, LCMS純度: 97.95%, HPLC純度: 100.00%, 手性HPLC (Chiral HPLC)純度: 97%, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.82 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 3H), 7.51-7.49 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.98-4.81 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.33-2.08 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 2H), 0.75-1.73 (m, 2H)。

實例120: 合成(1S,2S)-2-氟-N-(2-甲基-4-((2-(N-甲基甲磺醯胺基)苯基)胺基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷-1-甲醯胺,

I-216

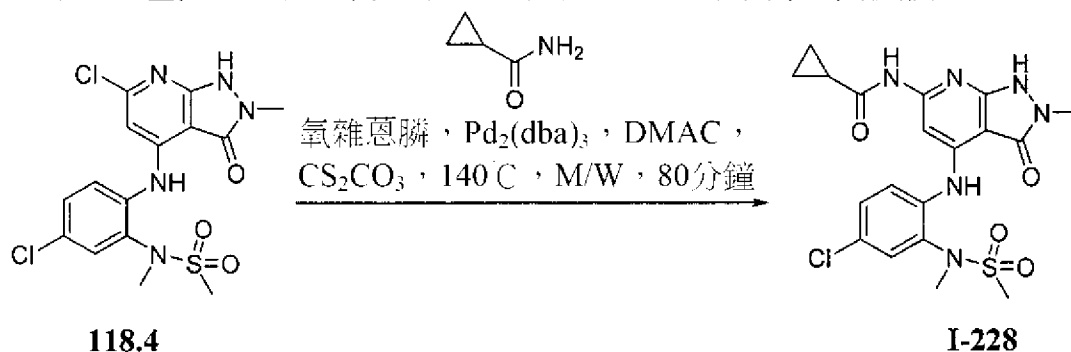


110.5

I-216

合成化合物I-216。使用通用程序B由109.5及119.1合成化合物I-216 (產率：11.07%)。MS(ES): m/z 449.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：98.69%，手性HPLC：100%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.79 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.49-7.45 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.23 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.01-4.80 (m, 1H), 3.16 (s, 6H), 2.54 (s, 3H), 2.23-2.21 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.19-1.10 (m, 1H)。

實例121：合成N-(4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺醯胺基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-228



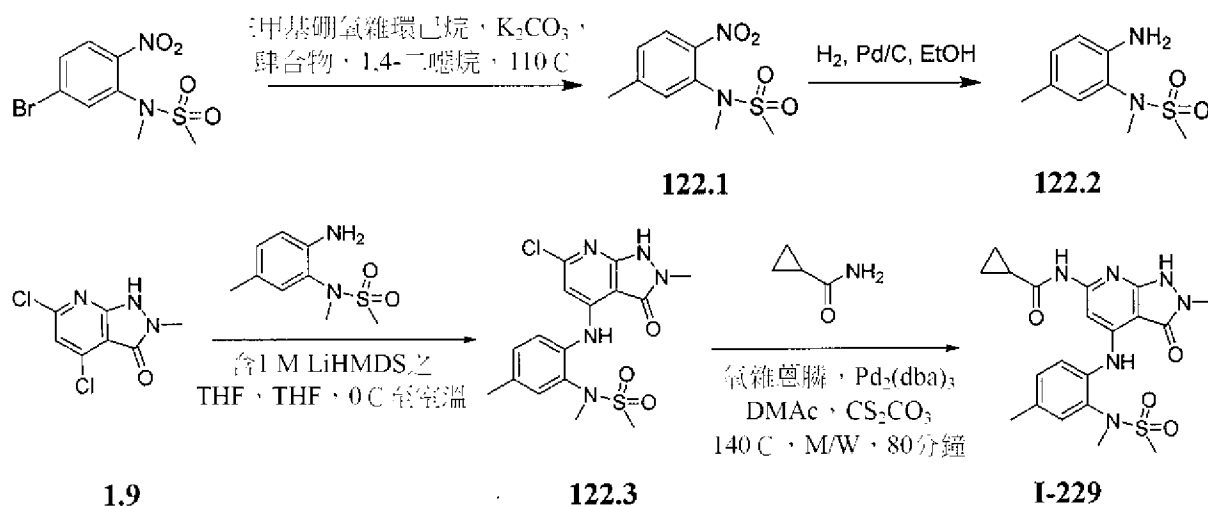
118.4

I-228

合成化合物I-228。使用通用程序B由118.4及環丙烷甲醯胺合成化合物I-228 (產率：27.98%)。MS(ES): m/z 465.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：99.36%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.76 (s,

1H), 8.81 (s, 1H), 7.75-7.74 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.03-2.00 (qui, J=6.0Hz, 1H), 0.81-0.79 (d, J=6.0Hz, 4H)。

實例122：合成N-(2-甲基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺醯胺基)苯基)胺基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲磺醯胺，I-229



合成化合物122.1。用氫氣使N-(5-溴-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺醯胺(1.5 g, 4.85 mmol, 1.0當量)、三甲基硼氧雜環己烷(1.83 g, 14.55 mmol, 3.0當量)、肆(三苯基膦)鈀(0) (0.28 g, 0.242 mmol, 0.05當量)及碳酸鉀(2.0 g, 14.55 mmol, 3.0當量)於1,4-二噁烷(15 mL)中之混合物脫氣30分鐘。將反應混合物在110℃下再攪拌4小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在20%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得純**122.1** (0.9 g, 75.93%)。MS(ES): m/z 245.27 [M+H]⁺。

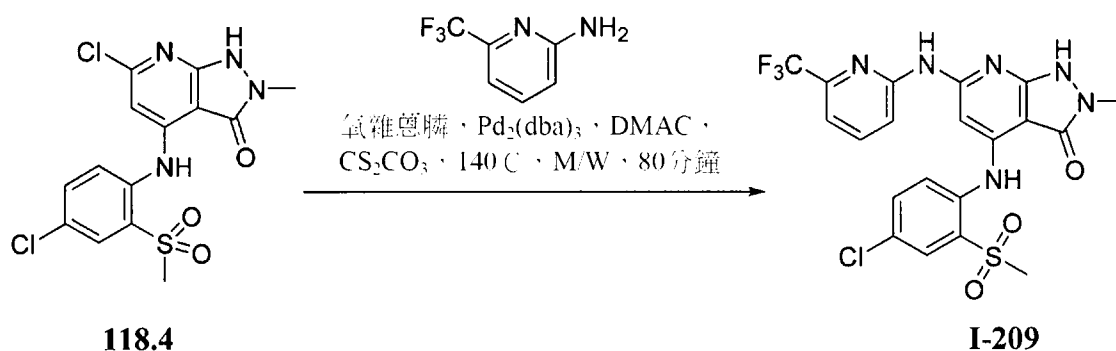
合成化合物122.2。向123.1 (0.9 g, 3.68 mmol, 1.0當量)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加10%鈀/木炭(0.2 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續2-3小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用乙醇洗

滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**122.2** (0.7 g, 88.66%)。MS(ES): m/z 215.28 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**122.3**。使用通用程序A由**122.2**及**1.9**合成化合物**122.3** (產率：41.31%)。

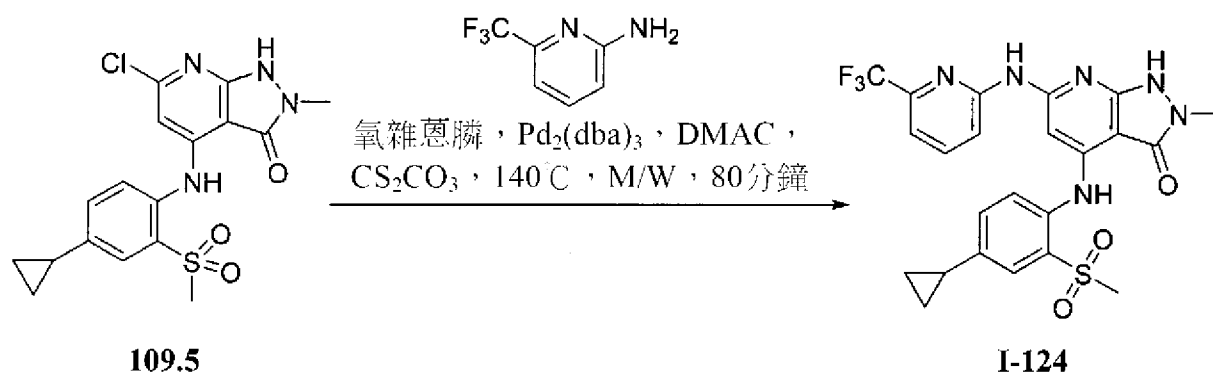
合成化合物**I-229**。使用通用程序B由**122.3**及**1.9**合成化合物。(產率：29.69%)。MS(ES): m/z 445.32 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：99.31%，HPLC純度：98.78%， 1H NMR (MeOD, 400MHz): 7.52-7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.33-7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.03-0.94 (m, 4H)。

實例123：合成4-((4-氯-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((6-(三氟甲基)-吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-209**



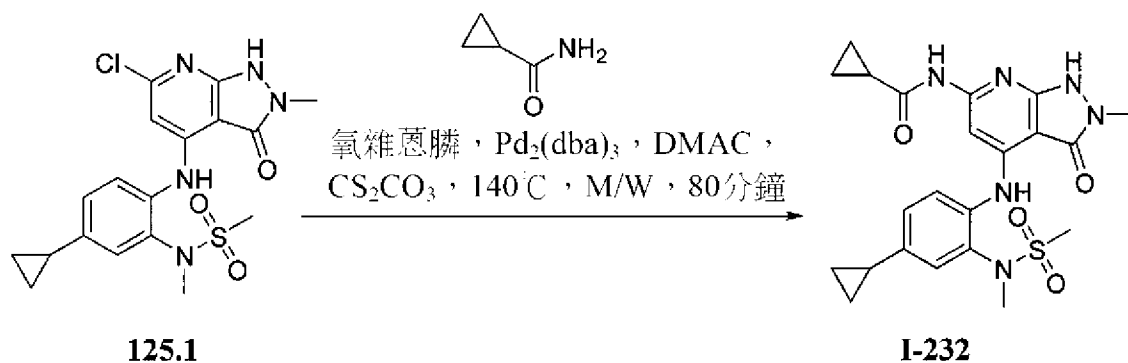
合成化合物**I-209**。使用通用程序B由**118.4**及6-(三氟甲基)吡啶-2-胺合成化合物**I-209** (產率：12.58%)。MS(ES): m/z 513.34 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：98.38%，HPLC純度：97.15%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.90 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.97-7.78 (m, 4H), 7.39-7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.27 (s, 3H)。

實例124：合成4-((4-環丙基-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-215**



合成化合物**I-215**。使用通用程序B由**109.5**及6-(三氟甲基)吡啶-2-胺合成化合物**I-215** (產率：19.70%)。MS(ES): m/z 519.39 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度：96.47%, HPLC純度：97.77%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.77 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.95-7.91 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.67 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.42-7.40 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.34 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 10.6-1.04 (m, 2H), 0.75-0.74 (m, 2H)。

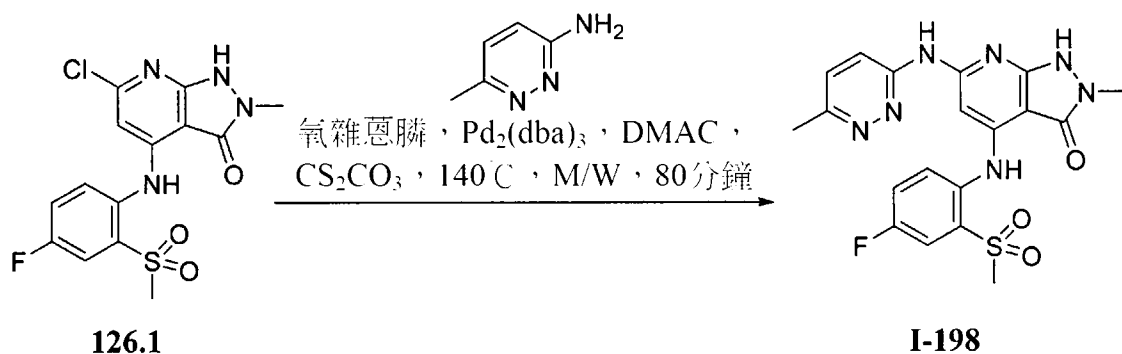
實例125：合成N-(4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺醯胺基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，**I-232**



合成化合物**I-232**。使用程序B由**125.1** (以類似於109.5之方式製備)及環丙烷甲醯胺合成化合物**I-232** (產率：25.62%)。MS(ES): m/z 471.37 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度：98.97%, HPLC純度：94.23%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.71 (s, 2H), 8.68 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.43 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.31 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.14 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H),

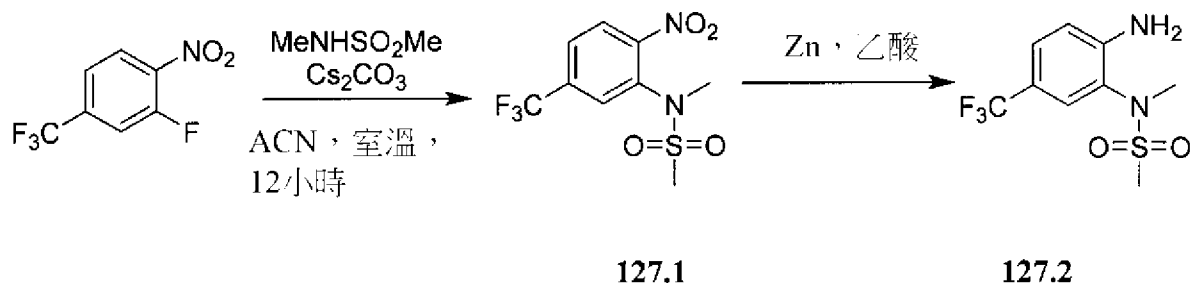
3.29 (s, 3H), 3.14 (s, 6H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.00-0.98 (m, 2H), 0.79-0.73 (m, 6H)。

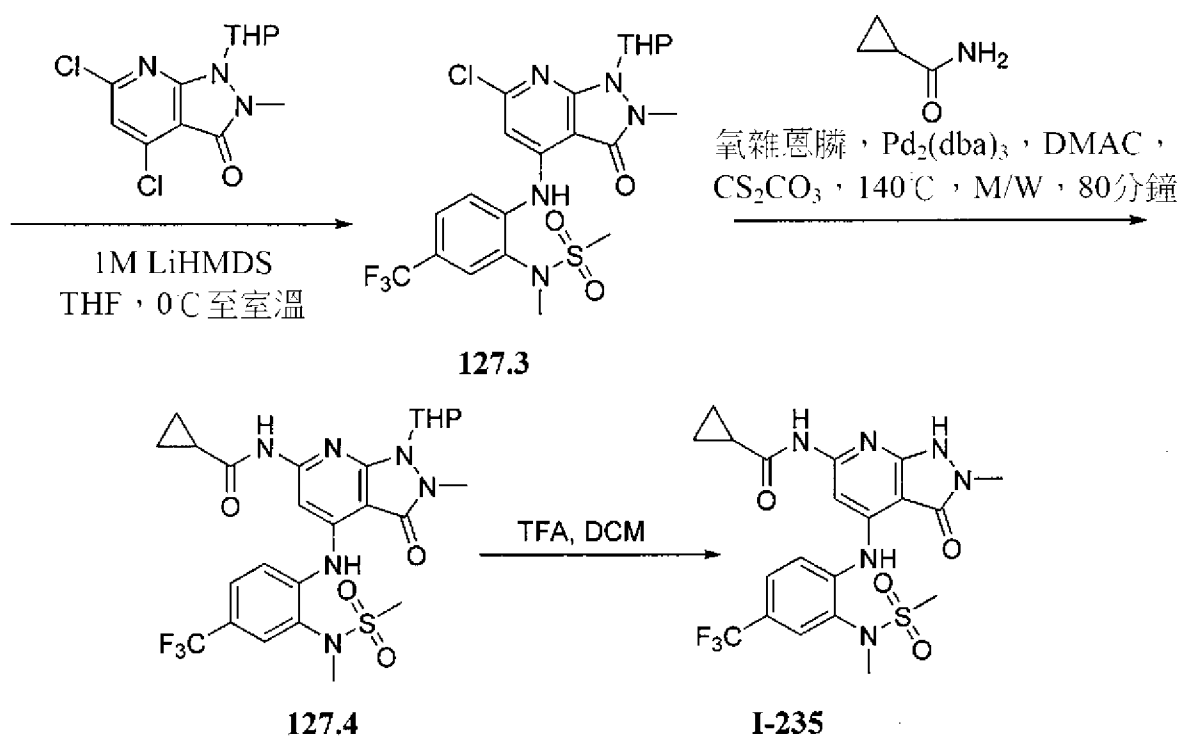
實例I-126：合成4-((4-氟-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((6-甲基噻嗪-3-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-198



合成化合物**I-198**。使用程序B由**126.1**（以類似於**118.4**之方式製備）及6-甲基噻嗪-3-胺合成化合物**I-198**（產率：9.48%）。MS(ES): m/z 444.32 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：97.70%，HPLC純度：97.02%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.19 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.23-8.20 (d, $J=12$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.50-7.48 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。

實例127：合成N-(2-甲基-4-((2-(N-甲基甲磺醯胺基)-4-(三氟甲基)苯基)胺基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲磺醯胺，I-235





合成化合物**127.1**。向N-甲基甲烷磺醯胺(5.733 g, 52.60 mmol, 1.1當量)於乙腈(100 mL)中之溶液中添加碳酸銨(31.18 g, 95.64 mmol, 2.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。向反應混合物中逐滴添加化合物1 (10.0 g, 47.82 mmol, 1.0當量), 且在室溫下攪拌3小時。在反應完成之後, 過濾反應混合物。將經過濾之固體轉移至水中, 攪拌30分鐘, 且在減壓下乾燥, 獲得純**127.1**。(10 g, 70.11%)。MS(ES): m/z 299.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**127.2**。向**128.1** (10.0 g, 33.53 mmol, 1.0當量)於乙酸(100 mL)中之溶液中分批添加鋅粉末(10.9 g, 167.65 mmol, 5.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌20小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鈉溶液中。用乙酸乙酯萃取反應混合物。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。用乙醚來對此進行進一步濕磨, 獲得純**127.2**。(8.0 g, 88.94%)。MS(ES): m/z 269.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

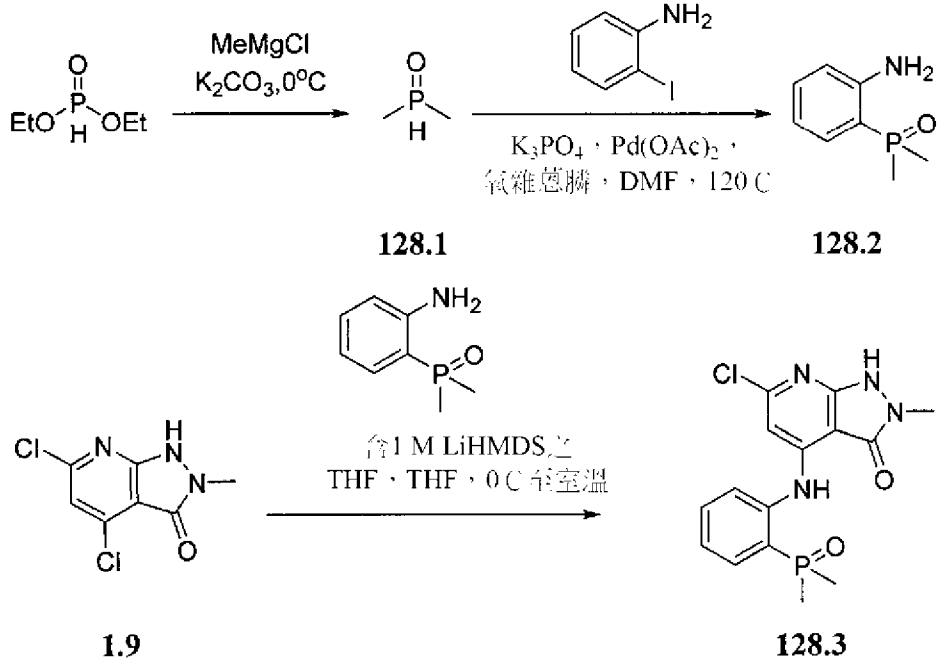
合成化合物**127.3**。使用通用程序A由**127.2**合成化合物**127.3** (產率:

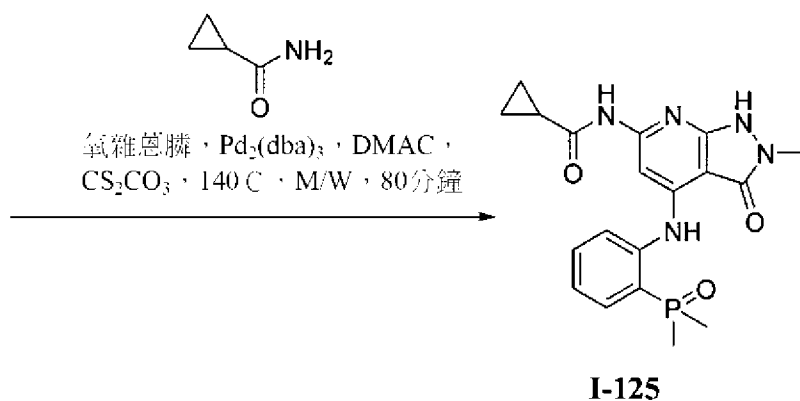
56.59%)。

合成化合物**127.4**。使用程序B由**128.3**及環丙烷甲醯胺合成化合物**127.4** (產率：54.99%)。

合成化合物**I-235**。在0°C下向**127.4**(0.18 g，0.31 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.353 g，3.1 mmol，10.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鈉溶液中。用乙酸乙酯萃取反應混合物。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在5%甲醇/二氯甲烷中使化合物溶離，獲得純**I-235**。(0.12 g，77.92%)。MS(ES): m/z 499.36 [M+H]⁺，LCMS純度: 95.31%，HPLC純度: 95.29%，¹H NMR (MeOD, 400MHz): 7.92 (s, 1H), 7.90-7.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.80-7.78 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.03-0.90 (m, 4H)。

實例128：合成N-(4-((2-(二甲基磷醯基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，**I-125**





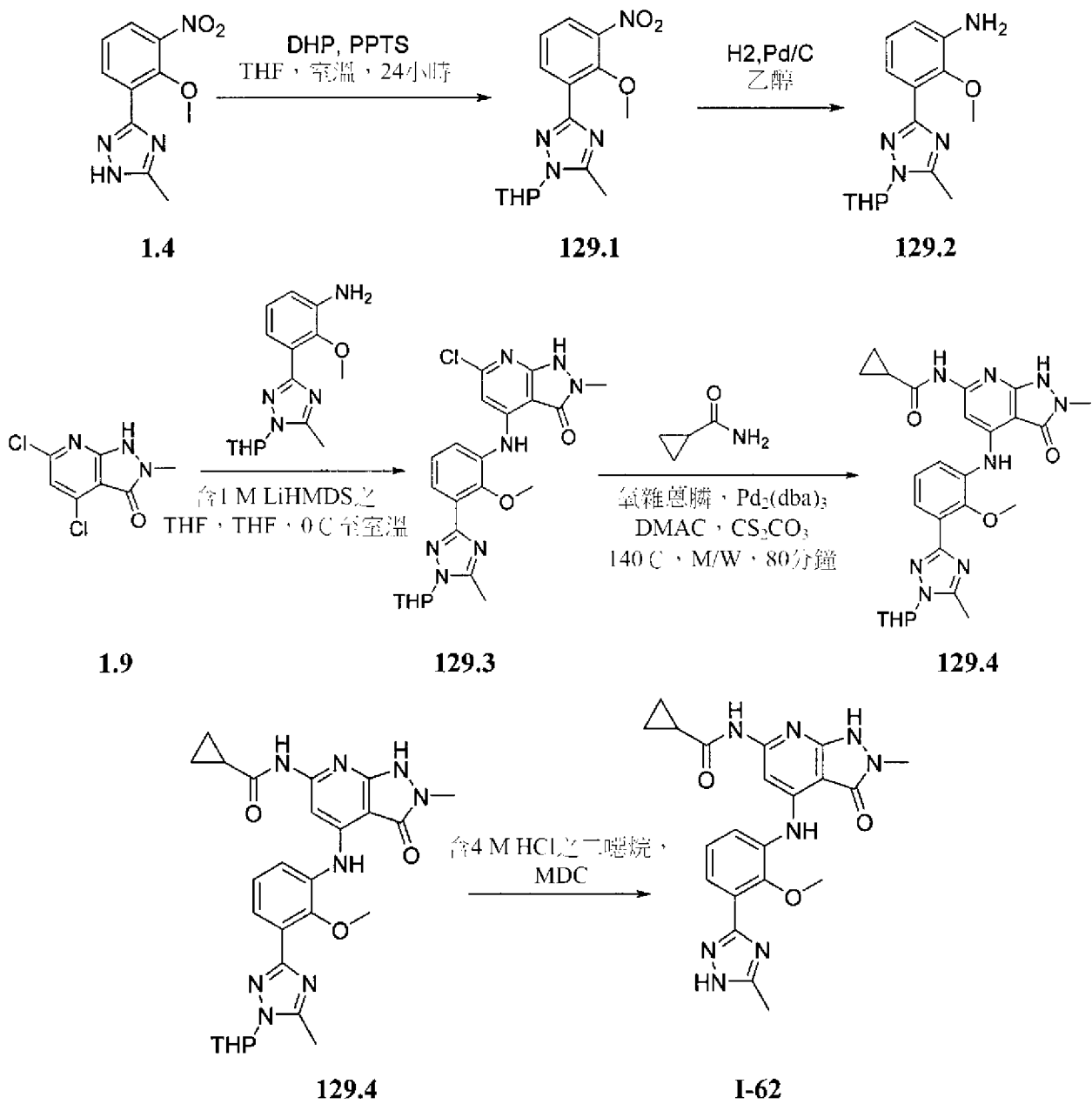
合成化合物128.1。向膦酸二乙酯(5.0 g, 36.20 mmol, 1當量)於四氫呋喃中之溶液中添加氯化甲基鎂(5.43 g, 72.4 mmol, 2當量)及碳酸鉀(14.98 g, 108.6 mmol, 3當量)。將反應混合物在0℃下攪拌4小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得**128.1**。(2.3 g, 81.39%)。MS(ES): m/z 79.05 [M+H]⁺。

合成化合物128.2。向2-碘苯胺(1.0 g, 4.57 mmol, 1.0當量)於二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加化合物**128.1** (0.463 g, 5.94 mmol, 1.3當量)及磷酸鉀(1.937 g, 9.14 mmol, 2.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，且添加乙酸鈣(0.103 g, 0.457 mmol, 0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.529 g, 0.914 mmol, 0.2當量)。使反應混合物再次脫氣10分鐘，且在120℃下攪拌6小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之3%甲醇/二氯甲烷中使化合物溶離，獲得**128.2**。(0.48 g, 62.15%)。MS(ES): m/z 170.16 [M+H]⁺。

合成化合物128.3。使用通用程序A由**1.9**及**128.2**合成化合物，獲得**128.3** (產率：5.02%)。MS(ES): m/z 351.74 [M+H]⁺。

合成化合物**I-125**。使用通用程序B由**128.3**及環丙烷甲醯胺合成化合物**I-125** (產率：19.32%)。MS(ES): m/z 400.39 $[M+H]^+$, LCMS純度：100.00%, HPLC純度：98.05%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.71 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.73-7.68 (dd, $J=8.0\text{Hz}$, 12.0Hz , 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.33-7.29 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.97-1.96 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 0.77-0.75 (m, 4H)。

實例129：合成N-(4-((2-甲氧基-3-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，**I-62**



合成化合物**129.1**。在氮氣氛圍下向**1.4** (0.300 g，1.28 mmol，1.0當量)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液中添加二氫嘧啶(0.430 g，5.12 mmol，4.0當量)及對甲苯磺酸吡啶鎊鹽(0.032 g，0.128 mmol，0.1當量)，且在90℃下攪拌隔夜。在反應完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，且獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在30%乙酸乙酯-己烷中使化合物溶離，得到純的**129.1** (0.325 g，79.71%)。MS(ES): m/z 319.33 [M+H]⁺。

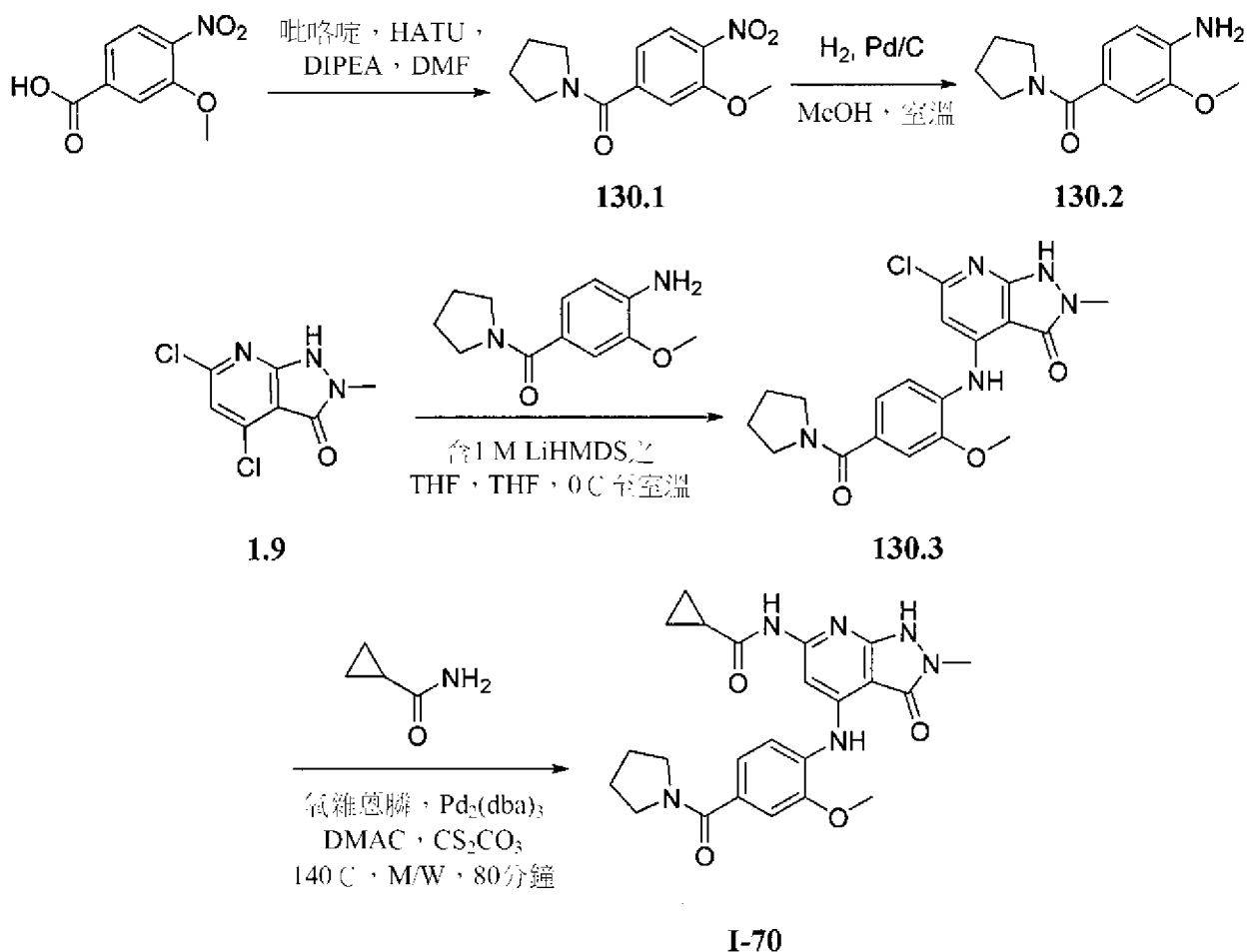
合成化合物129.2。向**129.1** (0.325 g, 1.02 mmol, 1.0當量)於乙醇 (5 mL)中之溶液中添加10%鈹/木炭(0.065 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續2-3小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用乙醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**129.2** (0.215 g, 73.03%)。MS(ES): m/z 289.35 [M+H]⁺.

合成化合物129.3。在0°C下向**1.9** (0.1 g, 0.458 mmol, 1.0當量)及**129.2** (1.0 g, 1.603 mmol, 3.5當量)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(1 M THF溶液) (2.0 mL, 1.603 mmol, 3.5當量)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯洗滌。用1 N鹽酸酸化水層，過濾所沈澱固體，且用水洗滌，充分乾燥，獲得**129.3** (0.162 g, 75.16%)。MS (ES): m/z 470.93 [M+H]⁺。

合成化合物129.4。向含**129.3** (0.162 g, 0.344 mmol, 1.0當量)之二甲基乙醯胺(2.5 mL)中添加環丙烷甲醯胺(0.117 g, 1.376 mmol, 4.0當量)、碳酸銣(0.336 g, 1.032 mmol, 3.0當量)。使反應混合物在氫氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (0.031 g, 0.034 mmol, 0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.0399 g, 0.069 mmol, 0.2當量)，再次脫氣5分鐘。隨後在微波照射下在140°C下加熱反應物。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由製備型HPLC使用含0.1%甲酸之水/乙腈以梯度方法來對此進行進一步純化。在減壓下濃縮純溶離份，獲得純**129.4** (0.120 g, 67.13%)。MS(ES): m/z 519.58 [M+H]⁺

合成化合物**I-62**。向在0℃下冷卻的**129.4** (0.120 g, 0.231 mmol, 1.0當量)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中逐滴添加含4 M HCl之二噁烷，且攪拌1小時。在反應完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，且獲得粗物質，將粗物質溶解在甲醇(5 mL)上且用聚合物結合之四烷基銨碳酸鹽中和。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，獲得殘餘物，用乙醚對其進行濕磨，獲得純**I-62** (0.075 g, 74.60%)。MS(ES): m/z 435.37 [M+H]⁺, LCMS 純度：99.64%，HPLC 純度：98.47%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 13.70 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65-7.63 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31-7.27 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 0.80 (s, 4H)。

實例130：合成N-(4-((2-甲氧基-4-(吡咯啶-1-羰基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-70



合成化合物**130.1**。在0℃下向3-甲氧基-4-硝基苯甲酸(1.5 g, 7.61 mmol, 1.0當量)及吡咯啉(0.594 g, 8.37 mmol, 1.1當量)於N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之經冷卻溶液中添加(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎢3-氧化物六氟-磷酸鹽(5.78 g, 15.21 mmol, 2.0當量), 後接N,N-二異丙基乙胺(2.95 g, 22.82 mmol, 3.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至水中, 且用乙酸乙酯萃取。合併有機層, 經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化, 且在作為溶離劑之50%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離, 獲得純**130.1** (1.0 g, 52.52%)。MS(ES): m/z 251.25 [M+H]⁺。

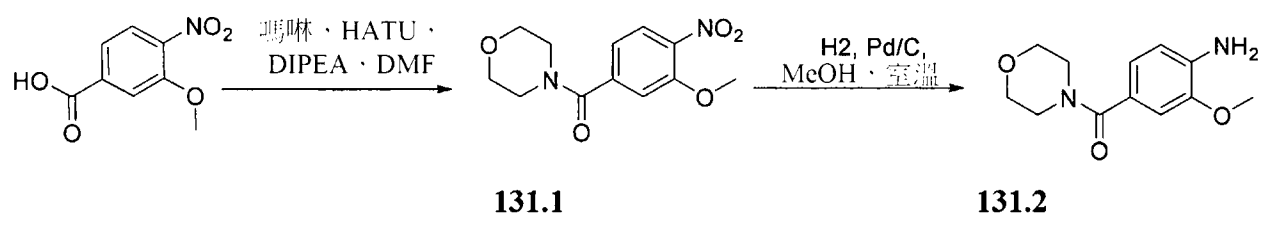
合成化合物**130.2**。向**130.1** (1.0 g, 3.99 mmol, 1.0當量)於甲醇(10

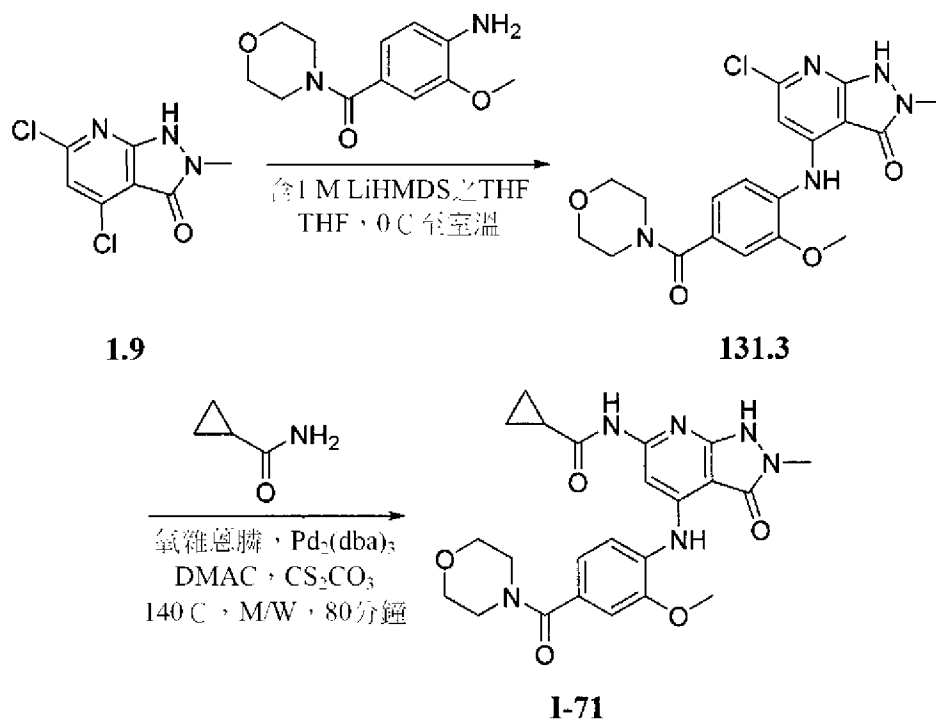
mL)中之溶液中添加10%鈹/木炭(0.2 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續4小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**130.2**。(0.8 g，90.89%)。MS(ES): m/z 221.27 [M+H]⁺。

合成化合物**130.3**。使用通用程序A由**1.9**及**130.2**合成化合物**130.3**(產率：43.41%)。MS (ES): m/z 402.85 [M+H]⁺。

合成化合物**I-70**。使用通用程序B由**130.3**及環丙烷甲醯胺合成化合物**I-70** (產率：44.6%)，MS(ES): m/z 451.53 [M+H]⁺，LCMS純度：97.09%，HPLC純度：95.0%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.77 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49-7.47 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20-7.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.48 (s, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.85 (s, 4H), 0.81 (s, 4H)。

實例131：合成N-(4-((2-甲氧基-4-(嗎啉-4-羰基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，**I-71**





合成化合物**131.1**。在 0°C 下向3-甲氧基-4-硝基苯甲酸(1.0 g, 5.07 mmol, 1.0當量)及嗎啉(0.485 g, 5.57 mmol, 1.1當量)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之經冷卻溶液添加(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘-3-氧化物六氟磷酸鹽)(3.85 g, 10.14 mmol, 2.0當量)，後接N,N-二異丙基乙胺(1.96 g, 15.21 mmol, 3.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在50%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得純**131.1** (1.2 g, 88.85%)。MS(ES): m/z 267.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

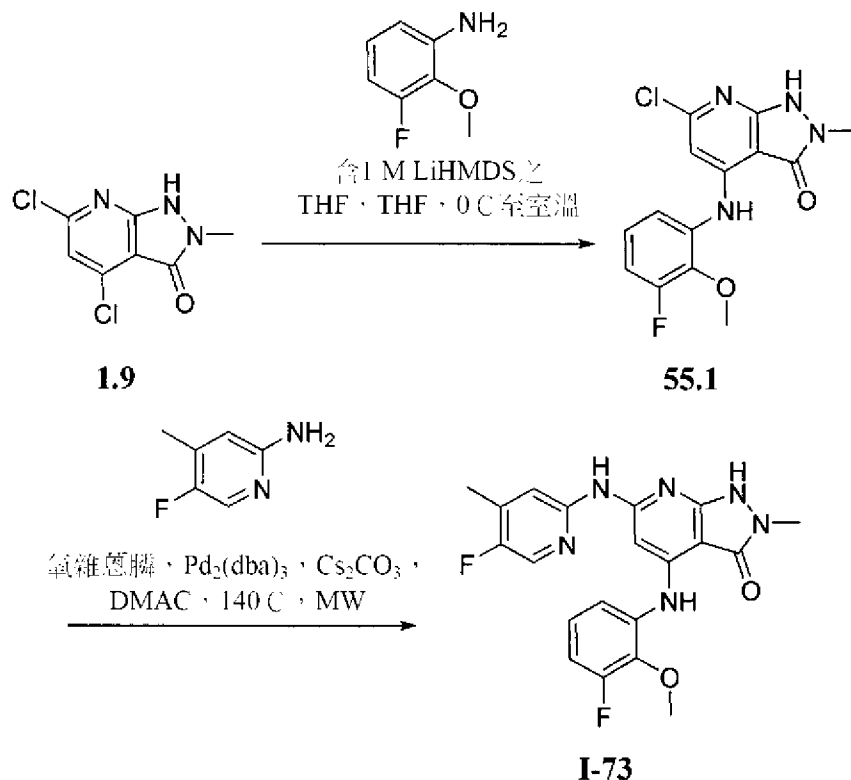
合成化合物**131.2**。向**131.1** (1.2 g, 4.51 mmol, 1.0當量)於甲醇(12 mL)中之溶液中添加10%鈀/木炭(0.25 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續4小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**131.2**。(0.9 g, 84.52%)。MS(ES): m/z

237.27 [M+H]⁺。

合成化合物**131.3**。使用通用程序A由**1.9**及**131.2**合成化合物，獲得**131.3** (產率：33.92%)。MS (ES): m/z 418.85 [M+H]⁺。

合成化合物**I-71**。使用通用程序B由**131.3**及環丙烷甲醯胺合成化合物**I-71** (0.005 g, 1.72%)。MS (ES): m/z 467.35 [M+H]⁺，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：99.34%，¹H NMR (MeOD, 400MHz): 7.64-7.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14-7.12 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.73 (bs, 4H), 3.67 (bs, 4H), 3.48 (s, 3H), 1.83 (s, 1H), 1.04-1.02 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 2H)。

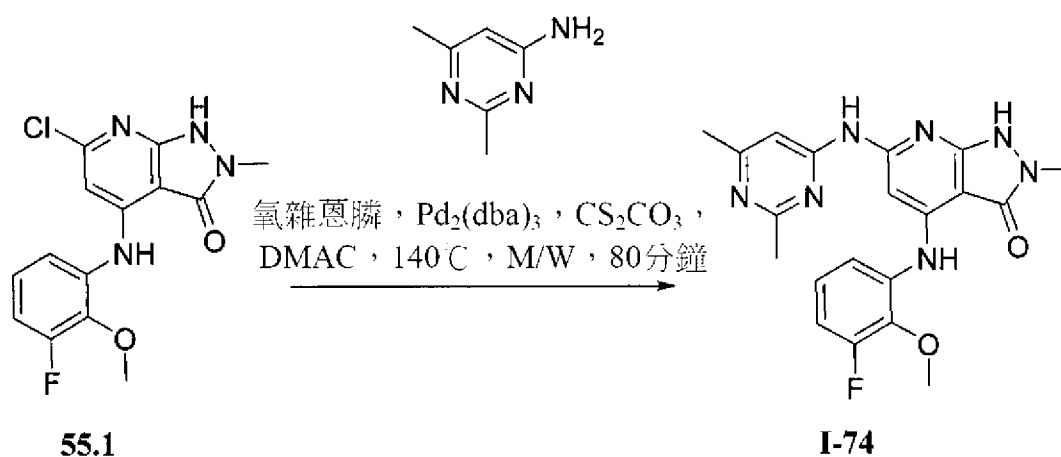
實例132：合成4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-73**



合成化合物**55.1**。使用通用程序A由**1.9**及3-氟-2-甲氧基苯胺合成化合物**55.1** (產率：81.07%)。MS (ES): m/z 323.7 [M+H]⁺。

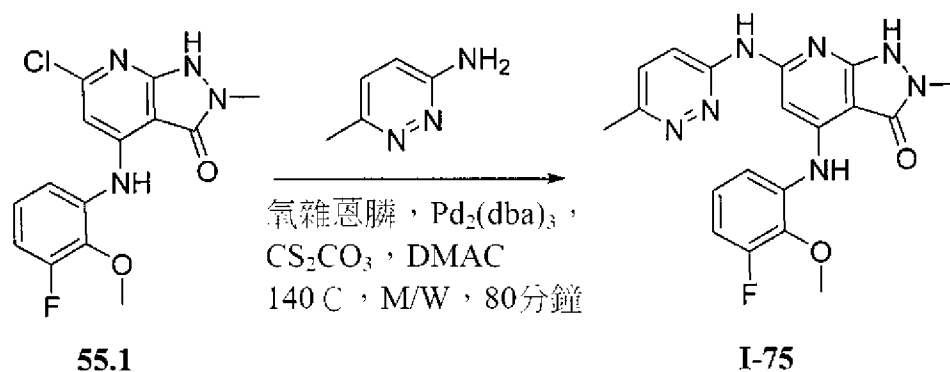
合成化合物**I-73**。使用通用程序B由**55.1**及5-氟-4-甲基吡啶-2-胺合成化合物**I-73** (產率：46.95%)，MS(ES): m/z 413.29 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：98.05%，HPLC純度：96.79%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.86 (bs, 1H), 9.86 (bs, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.43-7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

實例133：合成6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)胺基)-4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-74**



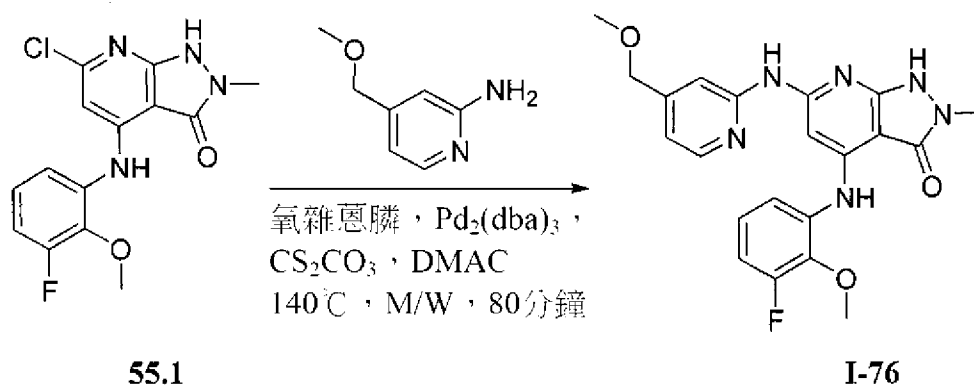
合成化合物**I-74**。使用通用程序B由**55.1**及2,6-二甲基嘧啶-4-胺合成化合物**I-74** (產率：39.41%)，MS(ES): m/z 410.34 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：95.95%，HPLC純度：96.80%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.13 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.49-7.45 (t, $J=8.0$ Hz, 3H), 7.21-7.15 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.06-7.01 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

實例134：合成4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-6-((6-甲基嘧啶-3-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-75**



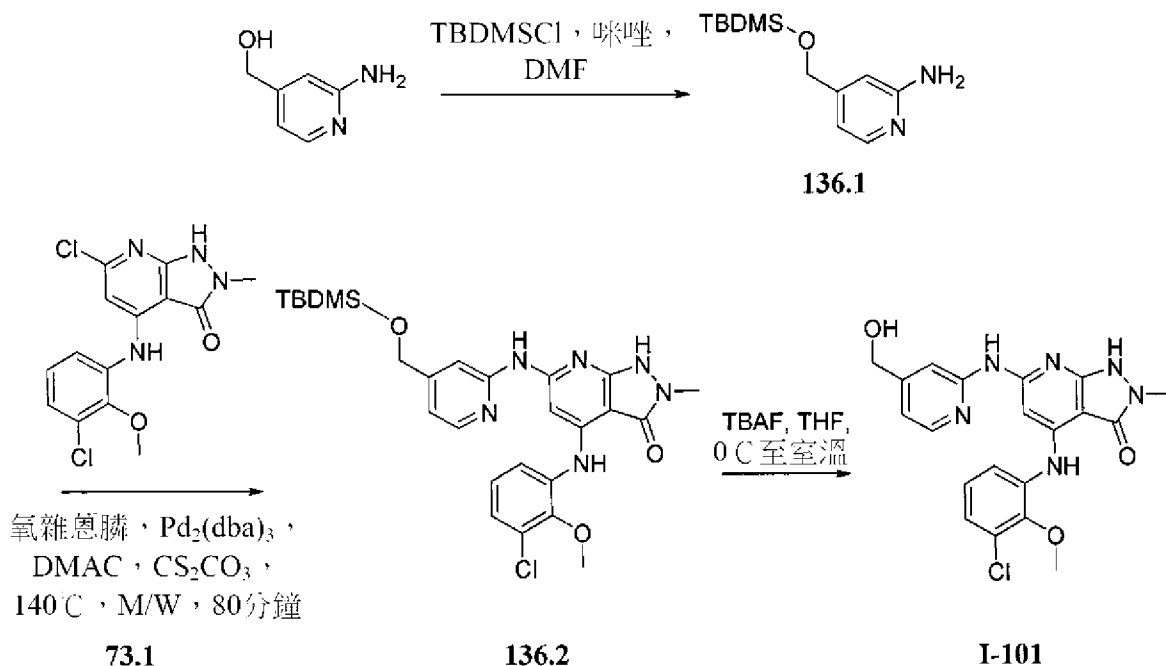
合成化合物**I-75**。使用通用程序B由**55.1**及6-甲基嘧啶-3-胺合成化合物**I-75**。(產率：32.65%)，MS(ES): m/z 396.27 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：97.57%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.85 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.32-8.30 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.50-7.47 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.43-7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.15 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.04-7.01 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

實例135：合成4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-6-((4-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-76**



合成化合物**I-76**。使用通用程序B由**55.1**及4-(甲氧基甲基)吡啶-2-胺合成化合物**I-76**。(產率：30.41%)，MS(ES): m/z 425.43 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：97.57%，HPLC純度：95.02%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.77 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H)。

實例136：合成4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-6-((4-(羥甲基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-101



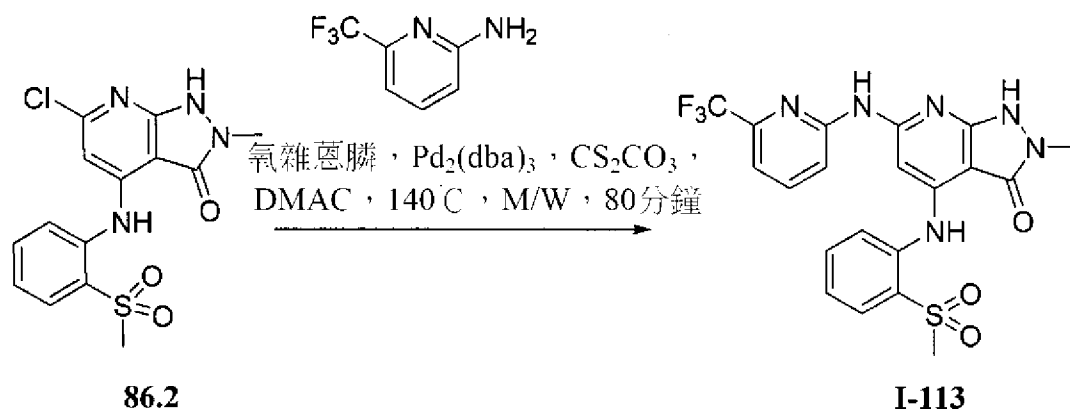
合成化合物136.1。在 0°C 下向(2-胺基吡啶-4-基)甲醇(0.5 g，4.03 mmol，1.0當量)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之經冷卻溶液中添加咪唑(0.274 g，4.03 mmol，1.0當量)，且將反應混合物攪拌5分鐘。向此溶液中添加第三丁基二甲基氯矽烷(0.616 g，4.03 mmol，1.0當量)，且在 0°C 下攪拌12小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在2-3%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得純**55.1** (0.6 g，62.49%)。MS(ES): m/z 239.41 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物136.2。使用通用程序B由**73.1**及**136.1**合成化合物**136.2**。(產率：25.70%)。MS (ES): m/z 542.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物I-101。在 0°C 下向**136.2**(0.082 g，0.151 mmol，1.0當量)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液中逐滴添加氟化四丁基銨(0.081 g，0.302

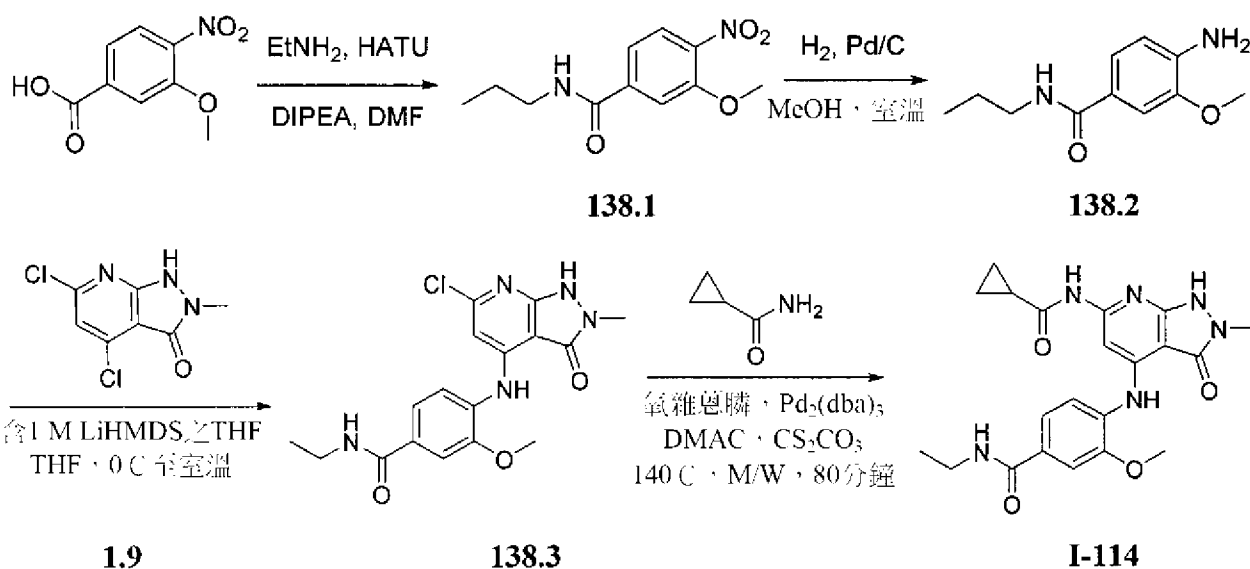
mmol, 2.0當量), 且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。在反應完成之後, 過濾反應混合物, 獲得粗固體。將此粗固體溶解於10%甲醇/二氯甲烷中, 用鹽水洗滌且在減壓下濃縮, 獲得純**I-101** (0.032 g, 49.47%), MS(ES): m/z 427.86 $[M+H]^+$, LCMS 純度: 100.00%, HPLC 純度: 99.07%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.752 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60-7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.12-4.08 (q, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.27 (s, 3H)。

實例137：合成2-甲基-4-((2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-113



合成I-113。使用通用程序B由**86.2**及6-(三氟甲基)吡啶-2-胺合成化合物**I-113**。(產率: 21.07%), MS(ES): m/z 479.31 $[M+H]^+$, LCMS純度: 93.97%, HPLC純度: 97.02%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.807 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.827-7.737 (m, 2H), 7.21-7.33 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.16 (s, 3H)。

實例I-138：合成4-((6-(環丙烷甲磺醯胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)-N-乙基-3-甲氧基苯甲磺醯胺，I-114



合成化合物138.1。在0℃下向3-甲氧基-4-硝基苯甲酸(1.0 g, 5.07 mmol, 1.0當量)及乙胺(0.296 g, 6.59 mmol, 1.3當量)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之經冷卻溶液中添加(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘3-氧化物六氟-磷酸鹽))(2.9 g, 7.60 mmol, 1.5當量), 後接N,N-二異丙基乙胺(1.96 g, 15.21 mmol, 3.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至水中, 且用乙酸乙酯萃取。合併有機層, 經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化, 且在作為溶離劑之50%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離, 獲得純**138.1** (1.0 g, 87.93%)。MS(ES): m/z 225.22 [M+H]⁺。

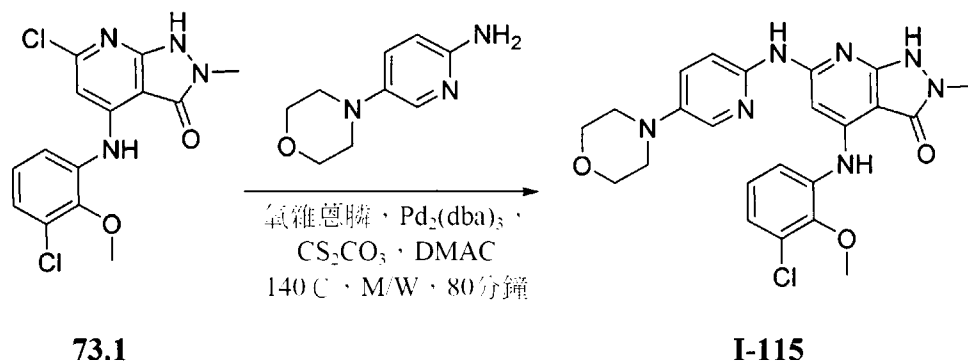
合成化合物138.2。向**138.1** (1.0 g, 4.46 mmol, 1.0當量)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加10%鈀/木炭(0.2 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續4小時。在反應完成之後, 經由矽藻土床過濾反應混合物, 且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液, 獲得**139.2** (0.85 g, 98.12%)。MS(ES): m/z 195.23 [M+H]⁺。

合成化合物138.3。使用通用程序A由**139.2**及**1.9**合成化合物**138.3**。

(產率：49.31%)。MS (ES): m/z 376.81 $[M+H]^+$ 。

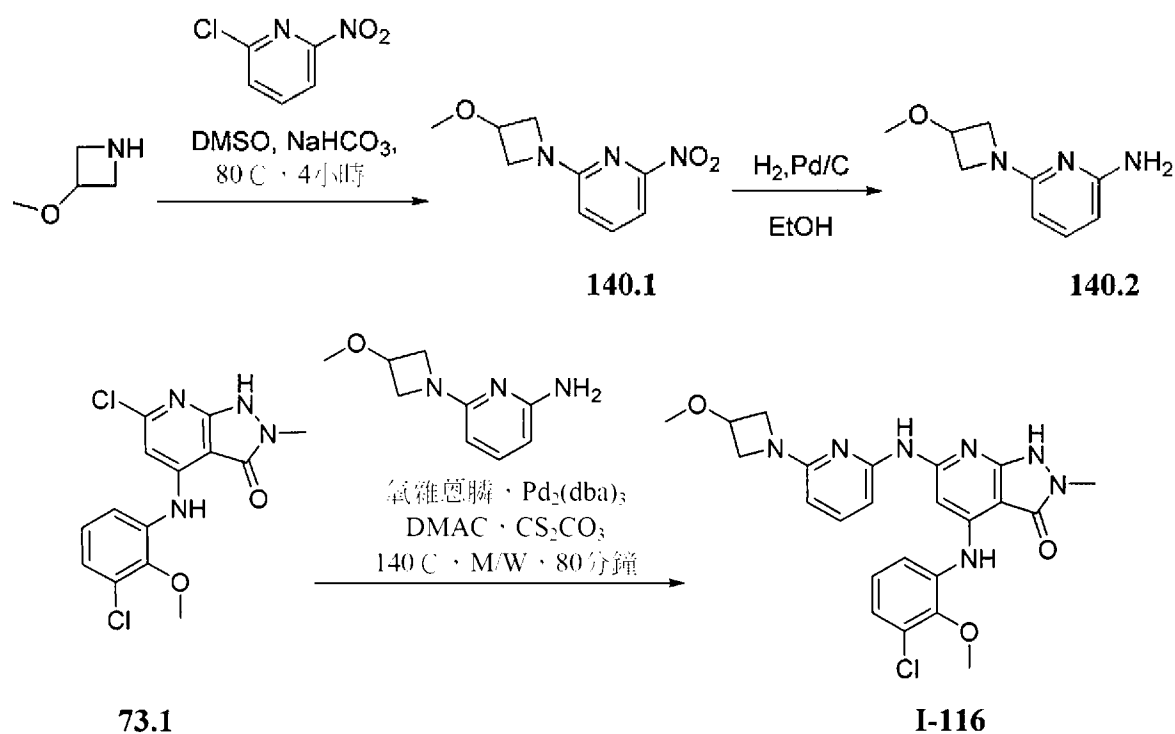
合成化合物**I-114**。使用通用程序B由**138.3**及環丙烷甲醯胺合成化合物**I-114**。(產率：22.13%)，MS(ES): m/z 425.46 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：96.40%，HPLC純度：95.03%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.77 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.28-3.26 (m, 5H), 1.99 (m, 1H), 1.13-1.09 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.79 (s, 4H)。

實例139：合成4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-(N-嗎啉基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-115**



合成化合物**I-115**。使用通用程序B由5-(N-嗎啉基)吡啶-2-胺及**73.1**合成化合物**I-115**。(產率：18.77%)，MS(ES): m/z 482.25 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：96.54%，HPLC純度：96.43%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 13.70 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.56-7.55 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32-7.03 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (t, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.07 (t, 4H)。

實例140：合成4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-6-((6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-116**



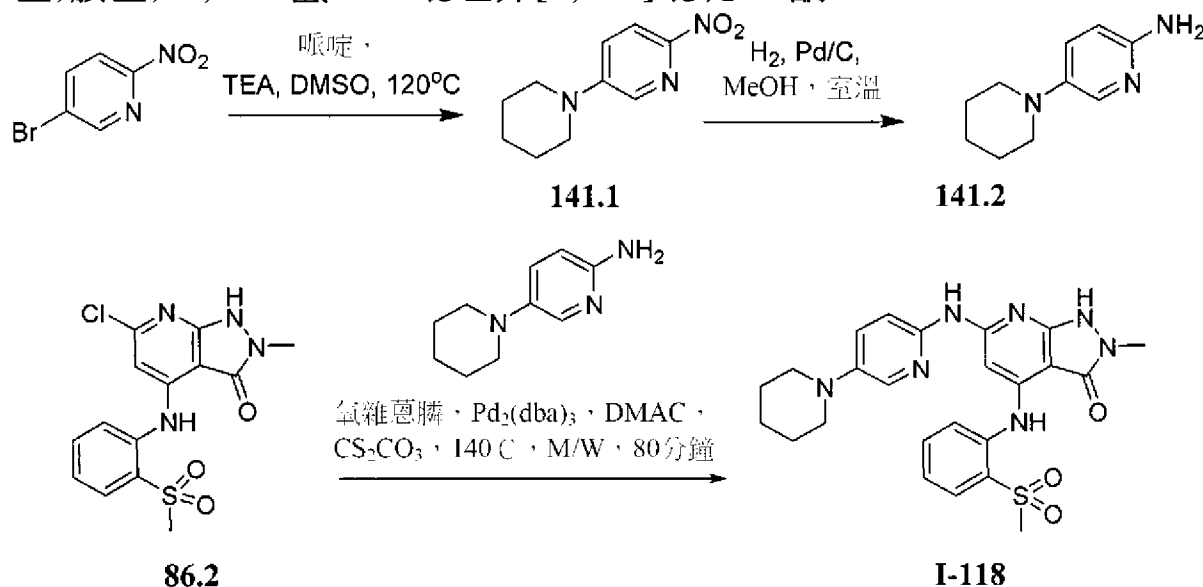
合成化合物**140.1**。向3-甲氧基氮雜環丁烷(2.0 g , 22.96 mmol , 1.5當量)及2-氯-6-硝基吡啶(2.43 g , 15.30 mmol , 1.0當量)於二甲亞砜(20 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(2.57 g , 30.60 mmol , 2.0當量)。將反應混合物在80°C下攪拌4小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之20%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得純**141.1** (2.0 g , 62.47%)。MS(ES): m/z 210.21 [M+H]⁺。

合成化合物**140.2**。向**140.1** (2.0 g , 9.56 mmol , 1.0當量)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加10%鈀/木炭(0.4 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續4小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**141.2**。(1.5 g , 87.55%)。MS(ES): m/z 180.22 [M+H]⁺。

合成化合物**I-116**。使用通用程序B由**73.1**及**140.2**合成化合物**I-116**

(產率：3.75%)，MS(ES): m/z 482.94 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：96.80%，HPLC純度：95.08%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 13.98 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (s, 3H), 5.91 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.22 (s, 3H)。

實例141：合成2-甲基-4-((2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-6-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-118



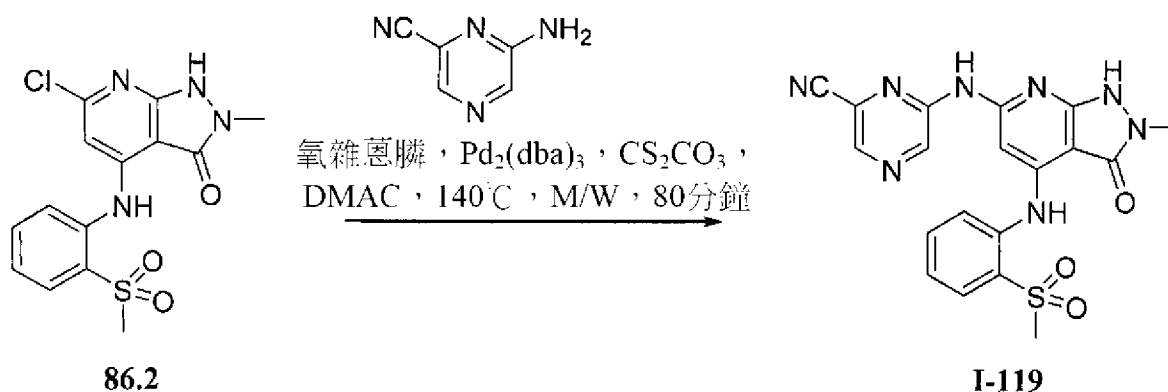
合成化合物141.1。向5-溴-2-硝基吡啶(2.0 g，9.85 mmol，1.0當量)溶液中添加於二甲亞砜(20 mL)中之哌啶(1.674 g，19.7 mmol，2.0當量)及三乙胺(1.09 g，10.83 mmol，1.1當量)。將反應混合物在120℃下攪拌16小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之20%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得純**141.1** (1.1 g，53.88%)。MS(ES): m/z 208.23 $[M+H]^+$ 。

合成化合物141.2。向**141.1** (1.1 g，5.31 mmol，1.0當量)於甲醇(10

mL)中之溶液中添加10%鈹/木炭(0.2 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續4小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**141.2**。(0.7 g, 74.40%)。MS(ES): m/z 178.25 $[M+H]^+$ 。

合成化合物I-118。使用通用程序B由**86.2**及**141.2**合成化合物**I-118**。(產率：9.29%)，MS(ES): m/z 494.59 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：98.43%，HPLC純度：98.72%， 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 14.41 (bs, 1H), 11.36 (bs, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.44-7.42 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.29-7.28 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.01-6.97 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 1.72 (m, 4H), 1.59-1.57 (m, 2H)。

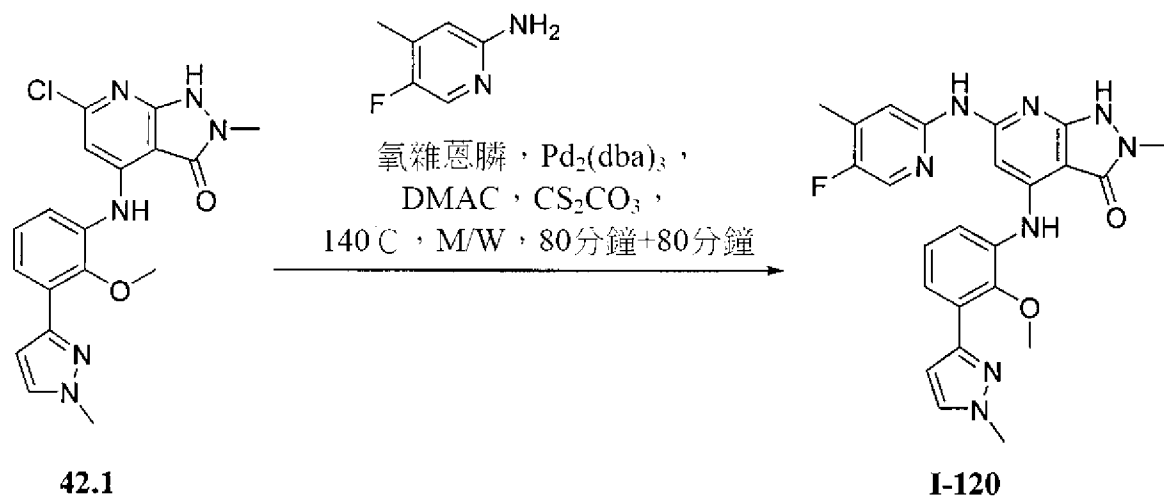
實例142：合成6-((2-甲基-4-((2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)吡嗪-2-甲腈，I-119



合成化合物I-119。使用通用程序B由6-胺基吡嗪-2-甲腈及**86.2**合成化合物**I-119**。(產率：24.25%)，MS(ES): m/z 437.19 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：98.05%， 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz): 10.94 (s, 1H), 10.64 (bs, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.95-7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88-7.79 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.19 (s,

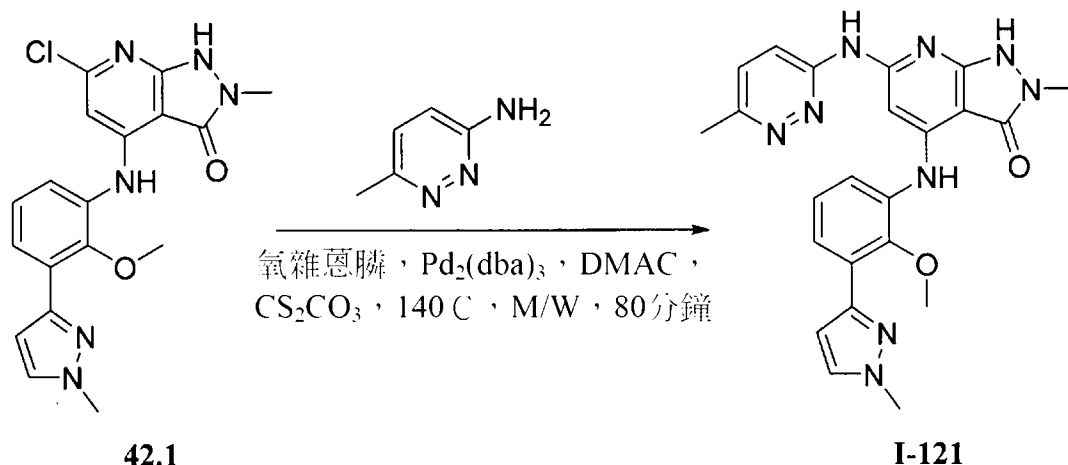
1H), 3.28 (s, 3H), 3.17 (s, 3H)。

實例143：6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-120**



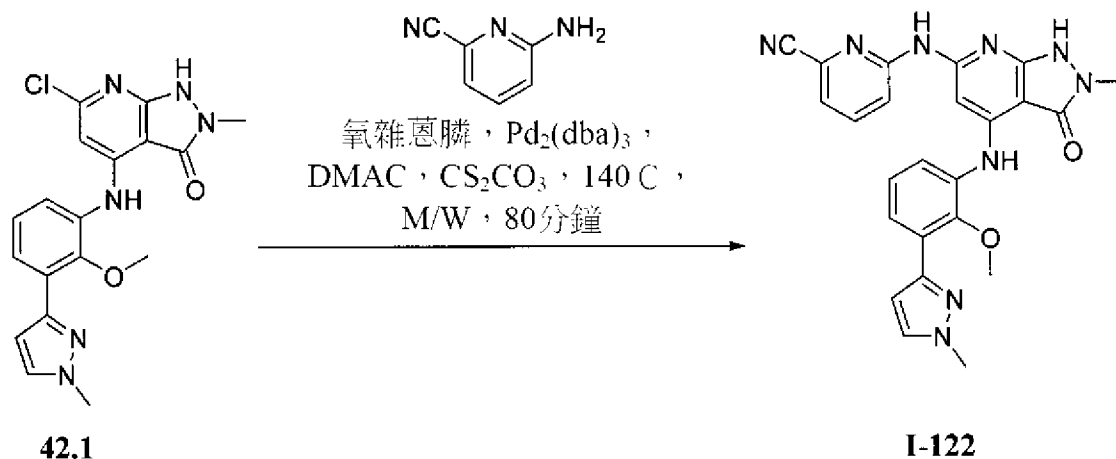
合成化合物I-120。使用通用程序B由5-氟-4-甲基吡啶-2-胺及**42.1**合成化合物**I-120**。(0.040 g，產率：27.03%)。MS(ES): m/z 475.50 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度: 99.34%，HPLC純度: 97.70%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.71 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.24-7.20 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

實例144：合成4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((6-甲基噻嗪-3-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-121**



合成化合物**I-121**。使用通用程序B由6-甲基噻嗪-3-胺及**42.1**合成化合物**I-121**。(0.040 g, 產率：28.04%)。MS(ES): m/z 458.50 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS 純度：99.36%, HPLC 純度：95.11%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.78 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59-7.46 (m, 3H), 7.23-7.19 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

實例145：合成6-((4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)吡啶甲腈，**I-122**

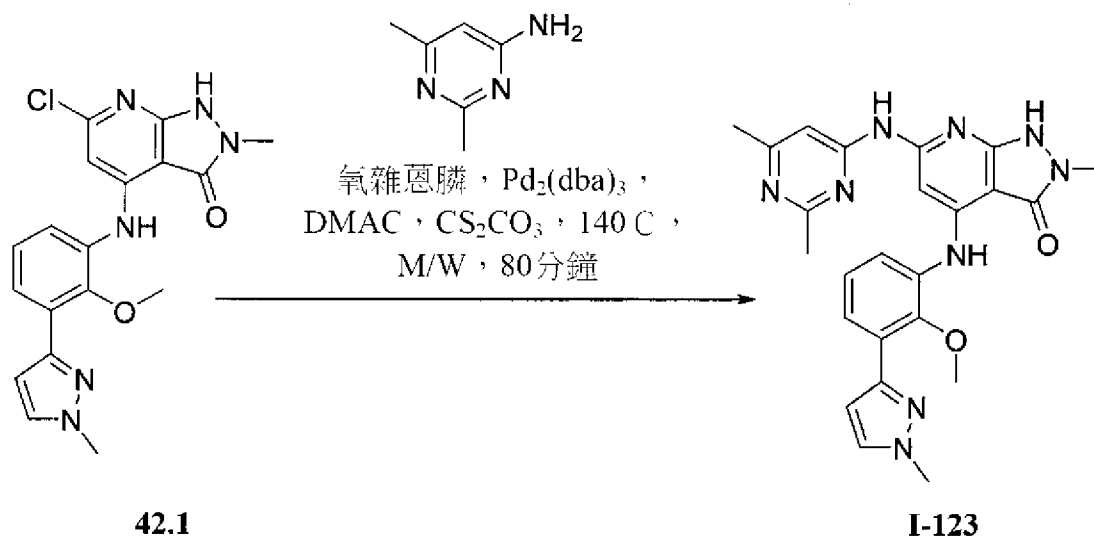


合成化合物**I-122**。使用通用程序B由6-胺基吡啶甲腈及**42.1**合成化合物**I-122**。(0.035 g, 產率：24.01%)。MS(ES): m/z 468.37 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

LCMS 純度：99.31%，HPLC 純度：99.49%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.79 (bs, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.08-8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.91-7.87 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.78-7.78 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.29-7.25 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.74-6.73 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.29 (s, 3H)。

實例146：合成6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，

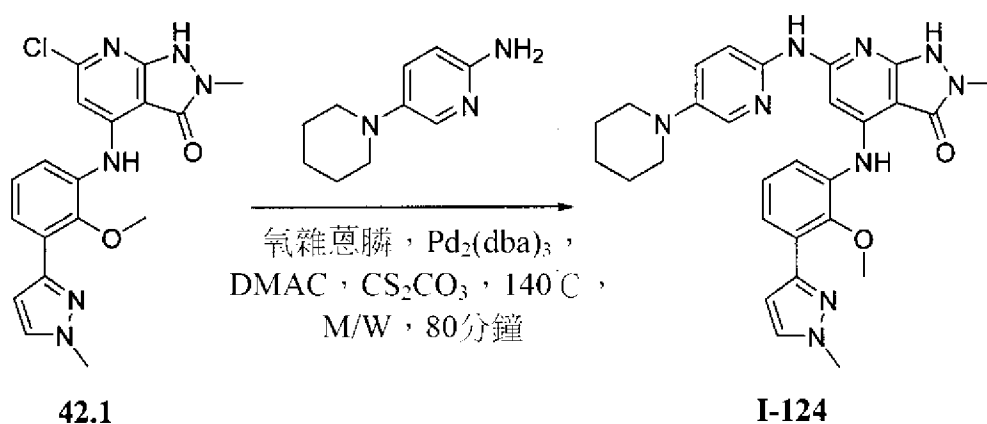
I-123



合成化合物**I-123**。使用通用程序B由2,6-二甲基嘧啶-4-胺及**42.1**合成化合物**I-146** (0.039 g，產率：26.52%)。MS(ES): m/z 472.35 [M+H]⁺，LCMS純度：99.48%，HPLC純度：95.82%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.83 (bs, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

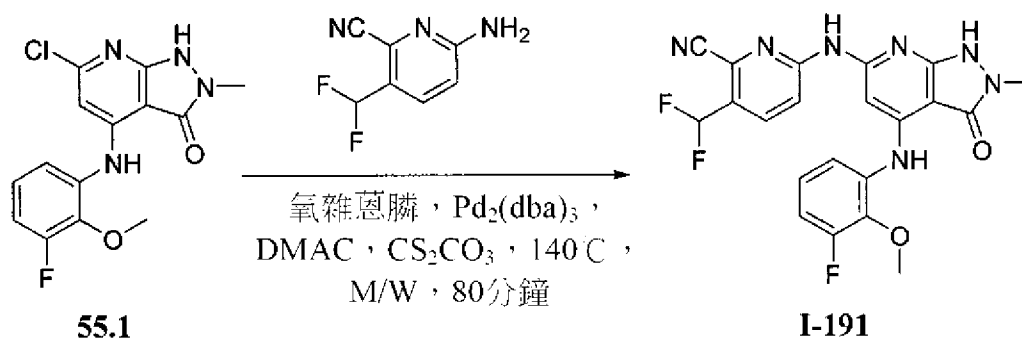
實例147：合成4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-

酮，I-124



合成化合物I-124。使用通用程序B由5-(哌啶-1-基)吡啶-2-胺及42.1合成化合物I-124。(0.055 g, 產率：33.56%)。MS(ES): m/z 526.54 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度: 99.19%, HPLC純度: 97.65%, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.60 (bs, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.78-7.77 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.39 (m, 3H), 7.24-7.20 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.73-6.72 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.06 (m, 4H), 1.62 (m, 4H), 1.51 (m, 2H)。

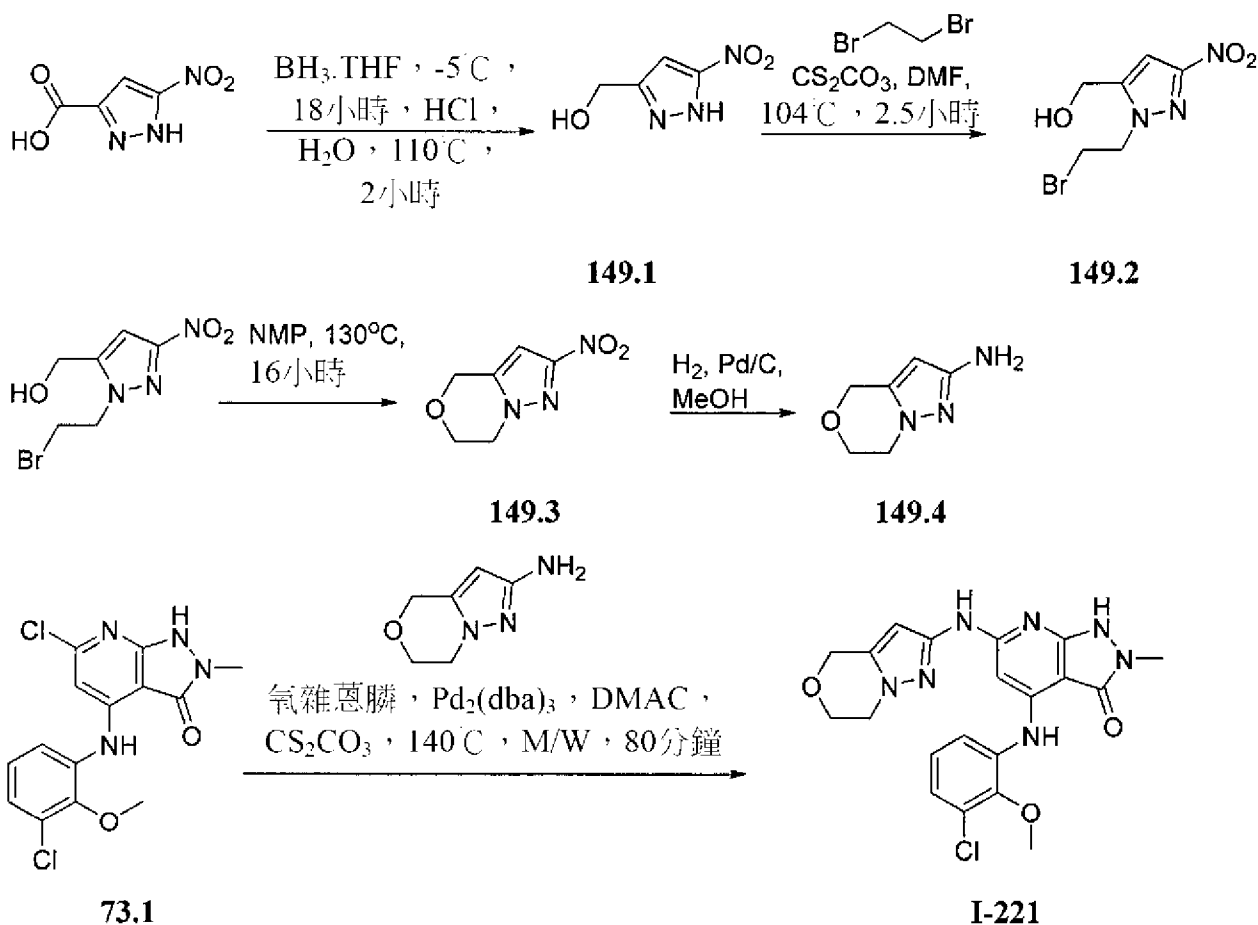
實例148：合成3-(二氟甲基)-6-((4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)吡啶甲腈，I-191



合成化合物I-191。使用通用程序B由55.1及6-胺基-3-(二氟甲基)吡啶甲腈合成化合物I-191。(產率：27.26%)。MS(ES): m/z 456.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度: 99.36%, HPLC純度: 97.87%, ^1H NMR (DMSO- d_6 ,

400MHz): 10.79 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.19-8.17 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.79-7.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.61-7.62 (t, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.10 (s, 3H)。

實例149：合成4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-6-((6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-221



合成化合物149.1。在 -0.5°C 下向5-硝基-1H-吡唑-3-甲酸(10.0 g, 63.66 mmol, 1.0當量)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中逐滴添加硼烷四氫呋喃複合物(194 mL, 190.98 mmol, 3.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。使反應混合物冷卻至 -0.5°C ，添加水(30 mL)，後接添加4N鹽酸(30 mL)。將反應混合物在 110°C 下攪拌2小時。在反應完成之後，過濾反應混合物，用乙酸乙酯洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，且在減壓下濃

縮，獲得**149.1** (5.8 g , 63.67%)。MS(ES): m/z 144.10 [M+H]⁺。

合成化合物149.2。向**149.1**(5.8 g , 40.53 mmol , 1.0當量)於N,N-二甲基甲醯胺(70 mL)中之溶液中添加碳酸鉍(16.12 g , 49.45 mmol , 1.22當量)。向反應混合物中逐滴添加1,2-二溴乙烷(60.91 g , 324.24 mmol , 1.22當量)。將反應混合物在室溫下攪拌2.5小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至10%磷酸鈉溶液(90 mL)中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之35%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**149.2**。(4.0 g , 39.47%)。MS(ES): m/z 251.05 [M+H]⁺。

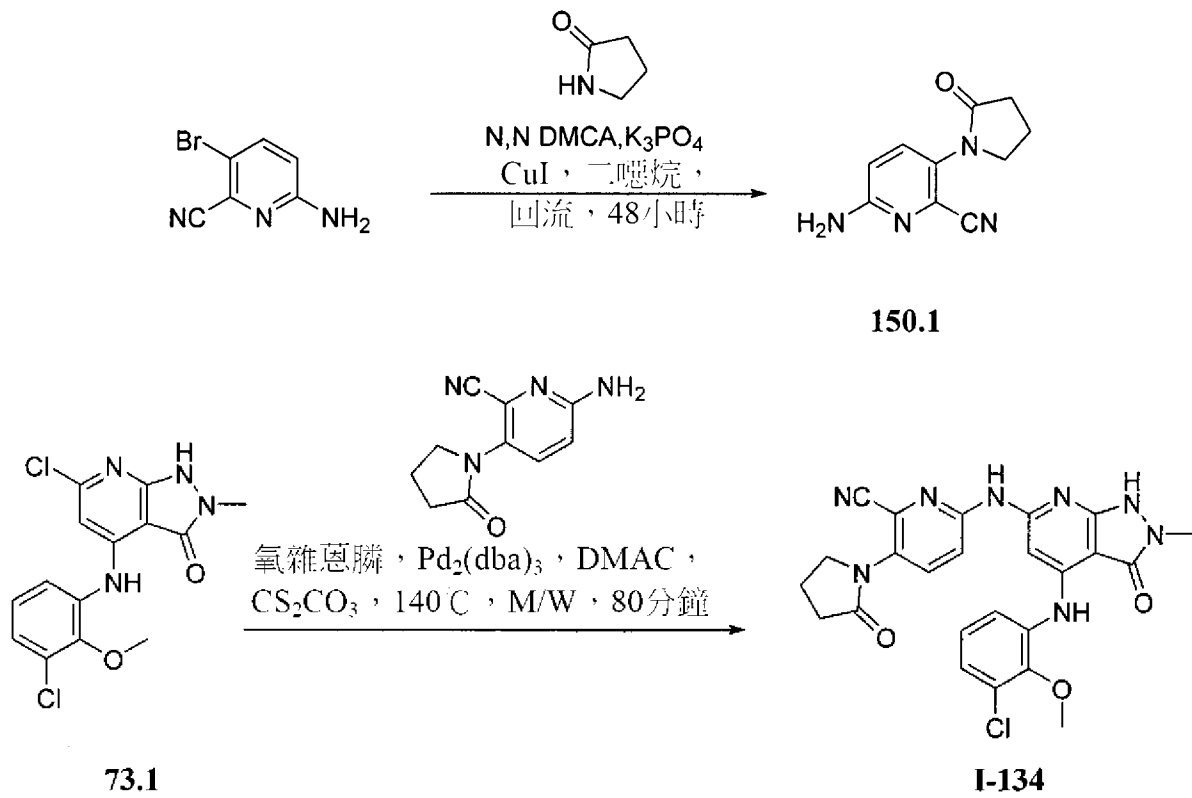
合成化合物149.3。向**149.2**(3.0 g , 12.00 mmol , 1.0當量)於N-甲基吡咯啉(12 mL)中之溶液中添加。將反應混合物在135℃下攪拌18小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之1%甲醇/二氯甲烷中使化合物溶離，獲得**149.3**。(0.30 g , 14.78%)。MS(ES): m/z 170.14 [M+H]⁺。

合成化合物149.4。向**149.3** (0.3 g , 1.77 mmol , 1.0當量)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加10%鈹/木炭(0.05 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續2-3小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用乙醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**149.4**(0.22 g , 89.13%)。MS(ES): m/z 140.16 [M+H]⁺。

合成化合物I-221。使用通用程序B由**149.4**及**73.1**合成化合物**I-221**。(產率：19.96%)。MS(ES): m/z 442.41 [M+H]⁺ , LCMS純度：96.79%, HPLC純度：98.27%, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.58 (s, 1H), 9.59

(s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.59-7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.33-7.19 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.08-4.00 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.18 (s, 3H) °

實例150：合成6-((4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)-3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)吡啶甲腈，I-134

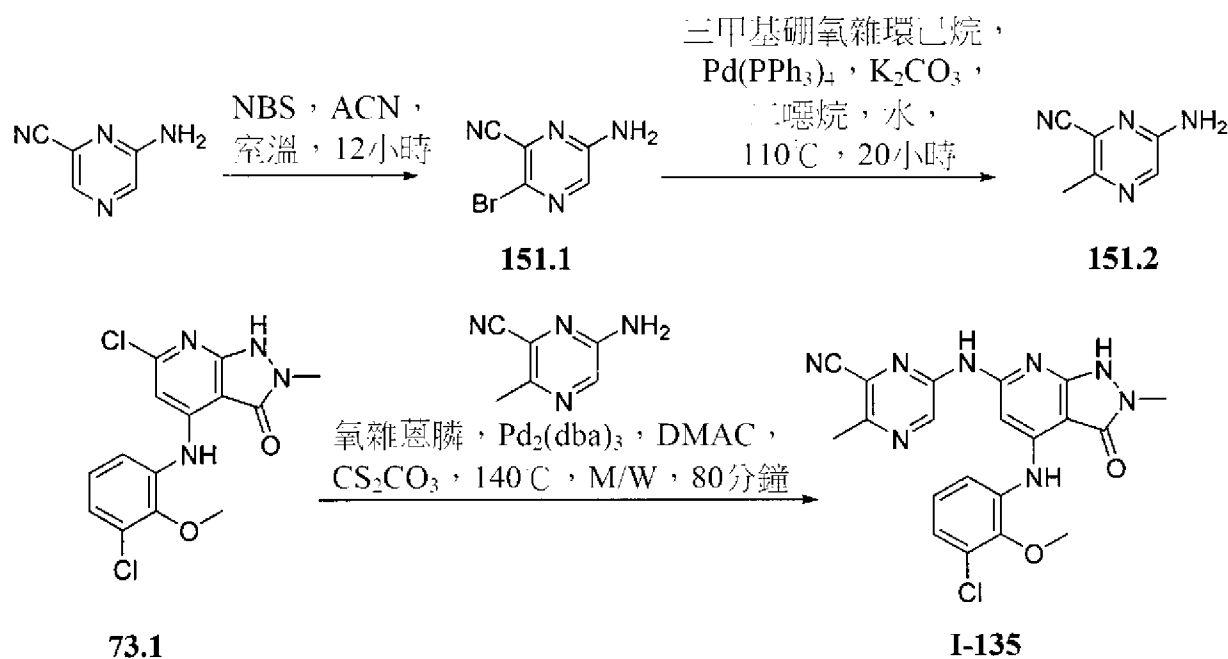


合成化合物150.1。向含6-氨基-3-溴吡啶甲腈(0.5 g, 2.52 mmol, 1.0當量)及吡咯啉-2-酮(0.258 g, 3.03 mmol, 1.2當量)之1,4-二噁烷(0.5 mL)中添加N-脫甲基氯氮平(0.079 g, 0.252 mmol, 0.1當量)、磷酸鉀(1.07 g, 5.04 mmol, 2.0當量)及碘化銅(0.024 g, 0.126 mmol, 0.05當量)。使反應混合物在氫氣氛圍下脫氣10分鐘。使反應物回流持續48小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。

藉由管柱層析使用40%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**150.1** (0.125 g, 29.38%)。MS(ES): m/z 203.22 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**I-134**。使用通用程序B由**73-1**及**150.1**合成化合物**I-134**。(0.028 g, 產率: 37.62%)。MS(ES): m/z 505.28 $[M+H]^+$, LCMS 純度: 100%, HPLC純度: 98.40%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.86 (bs, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.14-8.11 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.63-7.61 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 3.15-3.14 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H)。

實例151：合成6-((4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)-3-甲基吡嗪-2-甲腈，**I-135**



合成化合物**151.1**。向6-胺基吡嗪-2-甲腈(1.0 g, 8.33 mmol, 1.0當量)於乙腈(0.5 mL)中之溶液中添加N-溴丁二醯亞胺(2.22 g, 12.50 mmol, 1.5當量)。將反應物在室溫下攪拌12小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機

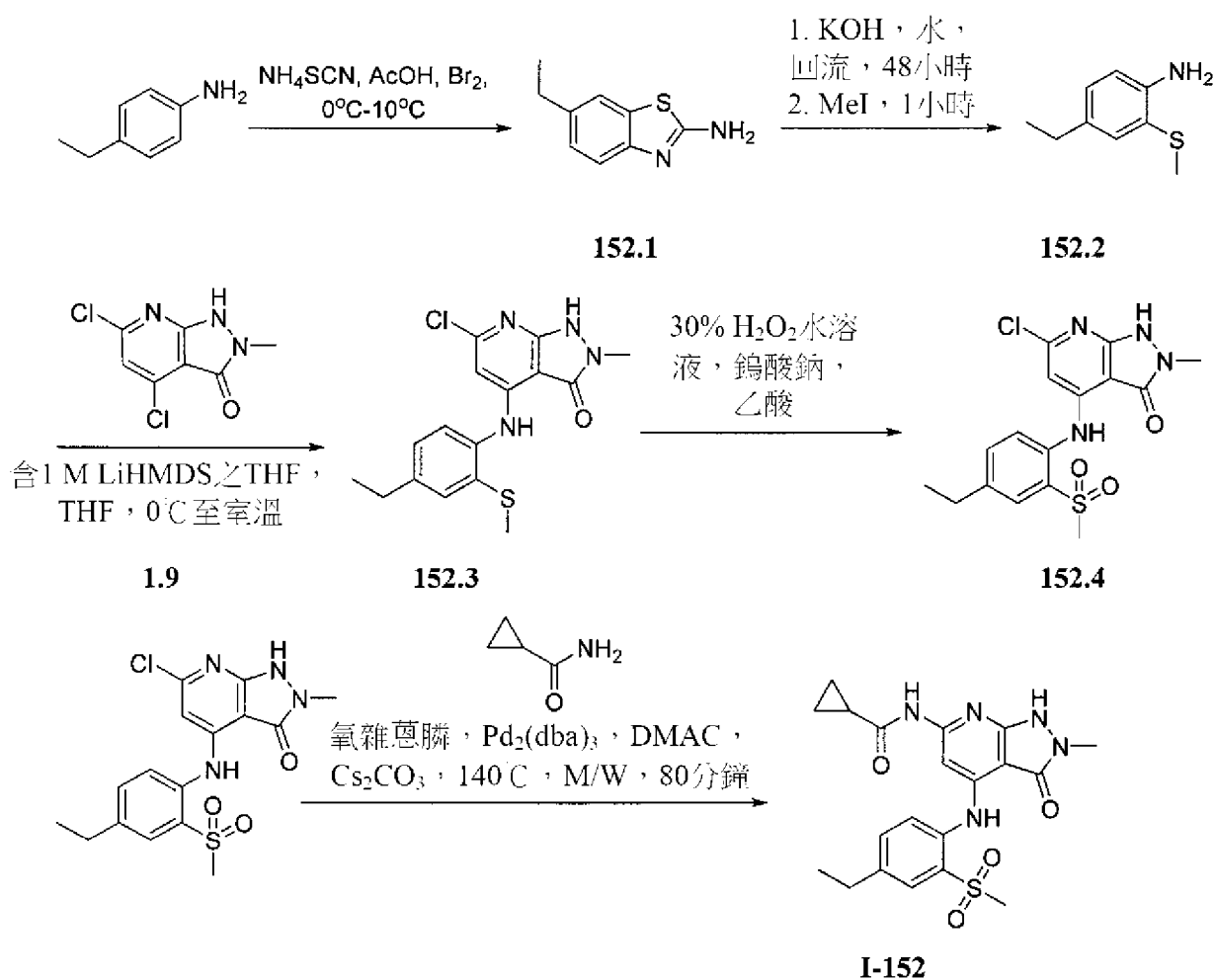
層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用20%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**151.1** (0.75 g, 45.27%)。

MS(ES): m/z 200.01 [M+H]⁺

合成化合物151.2。向含**151.1** (0.75 g, 3.77 mmol, 1.0當量)的1,4-二噁烷(0.5 mL)及水之混合物中添加三甲基硼氧雜環己烷 (0.40 g, 7.54 mmol, 2.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘。碳酸鉀(1.56 g, 11.31 mmol, 3.0當量)及肆(三苯基膦)鈀(0) (0.435 g, 0.377 mmol, 0.1當量)，使反應混合物在氬氣氛圍下再次脫氣10分鐘。將反應物在110℃下攪拌20小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用15%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**151.2** (0.15 g, 29.67%)。MS(ES): m/z 135.14 [M+H]⁺

合成化合物I-135。使用通用程序B由**73.1**及**151.2**合成化合物，獲得**I-135** (0.125 g, 產率：31.06%)。MS(ES): m/z 437.24 [M+H]⁺, LCMS 純度：93.43%, HPLC 純度：94.00%, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.91 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.59-7.58 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

實例152：合成N-(4-((4-乙基-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲磺胺，I-152



合成化合物152.1。向4-乙基苯胺(3.0 g, 24.76 mmol, 1.0當量)於乙酸(30 mL)中之溶液中添加硫氰酸銨(1.88 g, 24.76 mmol, 1.0當量)。使反應混合物冷卻至0℃，且逐滴添加溴溶液(3.96 g, 24.76 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在10℃下攪拌3小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之15%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**152.1**。(1.10 g, 24.93%)。MS(ES): m/z 179.25 [M+H]⁺。

合成化合物**152.2**。向**152.1** (1.1 g, 6.17 mmol, 1.0當量)於水(10 mL)中之溶液中添加氫氧化鉀水溶液(4.14 g, 74.04 mmol, 12.0當量)。使反應混合物回流持續48小時。將反應混合物維持在室溫下，添加碘甲烷

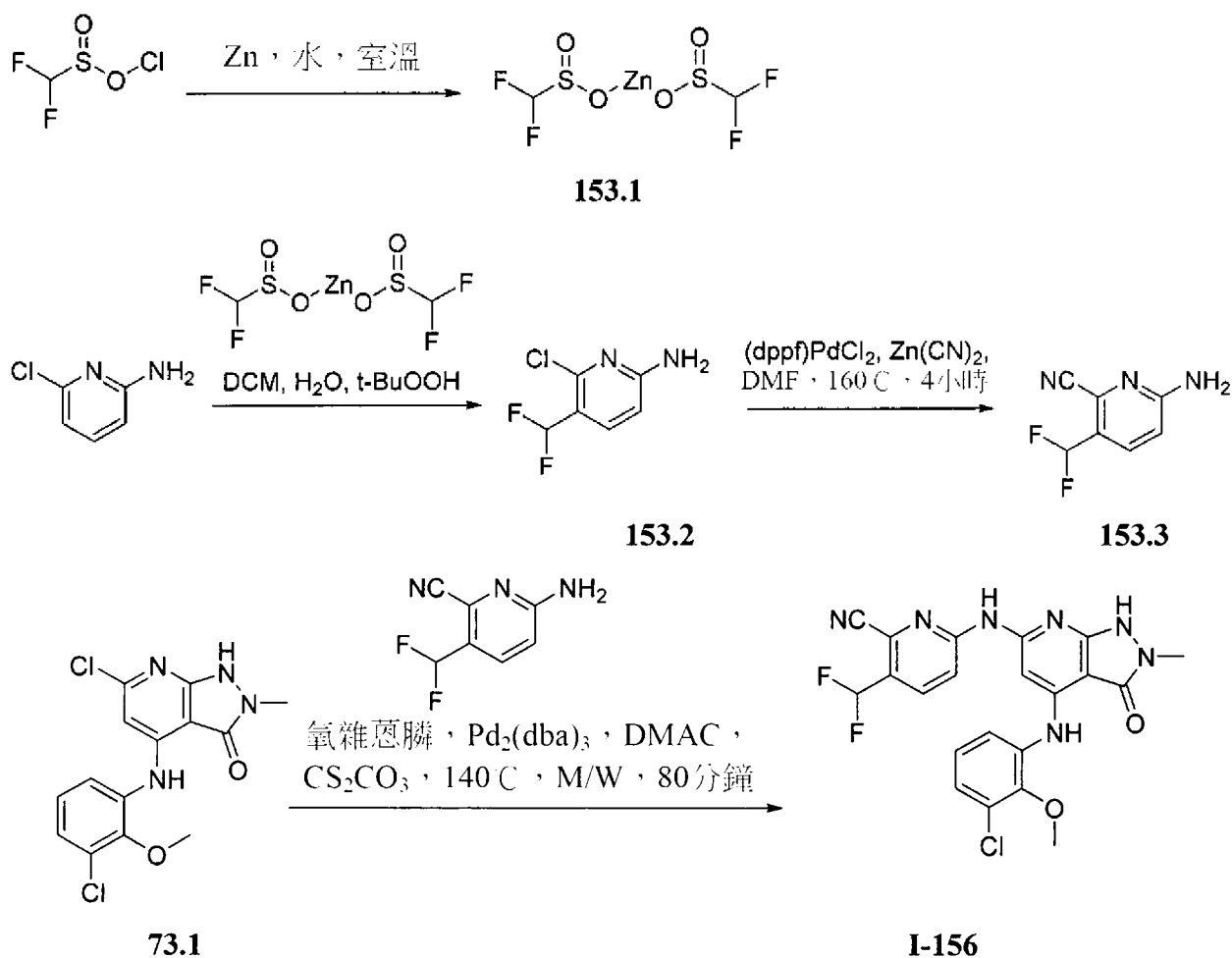
(0.963 g, 6.78 mmol, 1.1當量), 且將反應物攪拌1小時。在反應完成之後, 用乙酸乙酯萃取反應混合物。合併有機層, 經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化, 且在作為溶離劑之20%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離, 獲得**152.2** (0.5 g, 48.44%)。MS(ES): m/z 168.27 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**152.3**。使用通用程序A由**1.9**及**152.2**合成化合物**152.3**。(產率: 68.75%)。MS (ES): m/z 349.85 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**152.4**。向**152.3** (0.11 g, 0.315 mmol, 1當量)於乙酸(0.2 mL)中之溶液中添加30%過氧化氫(0.214 g, 6.3 mmol, 20.0當量)及鎢酸鈉二水合物(0.104 g, 0.315 mmol, 1當量)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至冰水中, 且過濾沈澱產物, 用50%乙酸乙酯/己烷洗滌且充分乾燥, 獲得**152.4**。(0.097 g, 產率: 80.77%)。MS(ES): m/z 381.85 $[M+H]^+$

合成化合物**I-152**。使用通用程序B由**152.4**及環丙烷甲醯胺合成化合物**I-152**(產率: 23.77%)。MS(ES): m/z 430.24 $[M+H]^+$, LCMS純度: 98.41%, HPLC純度: 100%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.75-10.73 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 9.03 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.69-7.63 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.75-2.70 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.25-1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.78-0.76 (m, 4H)。

實例153: 6-((4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)-3-(二氟甲基)吡啶甲腈, I-156



合成化合物**153.1**。在0℃下向鋅粉(6.08 g, 93.03 mmol, 7.0當量)於水(7 mL)中之經冷卻懸浮液中逐滴添加二氟甲烷亞磺酸次氯酸酐(2.0 g, 13.29 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。在反應完成之後，過濾反應混合物，用乙酸乙酯洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，且在減壓下濃縮，獲得**153.1**。(2.10 g, 53.48%)。MS(ES): m/z 296.53 $[M+H]^+$ 。

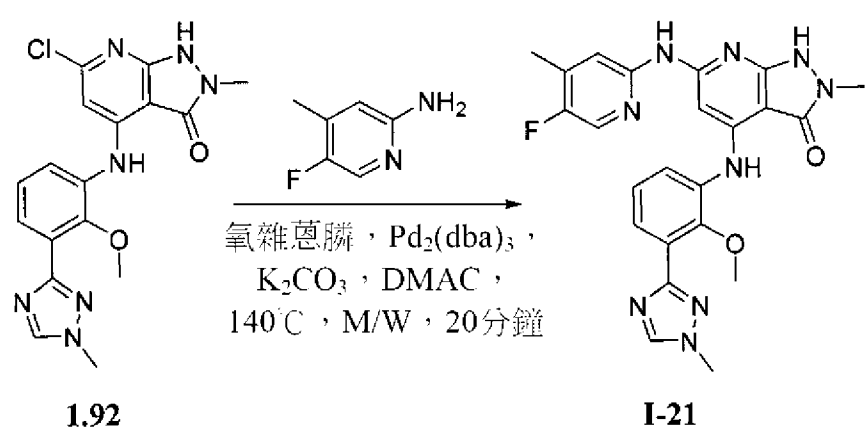
合成化合物**153.2**。向6-氯吡啶-2-胺(0.5 g, 3.89 mmol, 1.0當量)及**153.1** (3.45 g, 11.67 mmol, 3.0當量)於二氯甲烷(1 mL)及水(0.4mL)之混合物中的溶液中逐滴添加第三丁基氫過氧化物(1.75 g, 19.45 mmol, 5.0當量)。在密閉容器中將反應混合物在室溫下攪拌8小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鈉溶液中，且用二氯甲烷萃取。合

併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之15%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**153.2**。(0.095 g，13.68%)。MS(ES): m/z 179.57 $[M+H]^+$ 。

合成化合物153.3。向**153.2** (0.095 g，0.532 mmol，1.0當量)及氰化鋅(0.037 g，0.319 mmol，0.6當量)於N,N-二甲基甲醯胺(2.0 mL)中之溶液中。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘。添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II) (0.008 g，0.011 mmol，0.02當量)，且在氬氣氛圍下再次脫氣10分鐘。將反應混合物在160℃下攪拌4小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鈉溶液中，且用二氯甲烷萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之15%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**153.3**。(0.06 g，66.68%)。MS(ES): m/z 170.13 $[M+H]^+$ 。

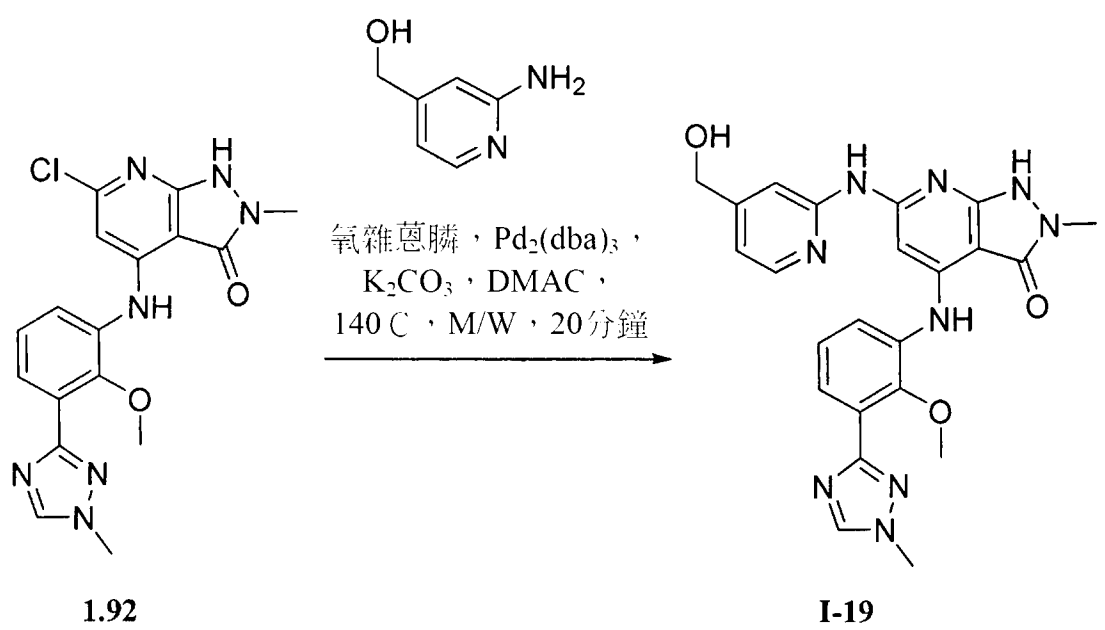
合成化合物I-156。使用通用程序B由**73.1**及**153.3**合成化合物**I-156**(產率：28.75%)。MS(ES): m/z 472.27 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：98.10%，HPLC純度：96.85%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.84 (bs, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.20-8.18 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.80-7.78 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.67-7.65 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.10 (s, 1H)。

實例154：合成6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-21



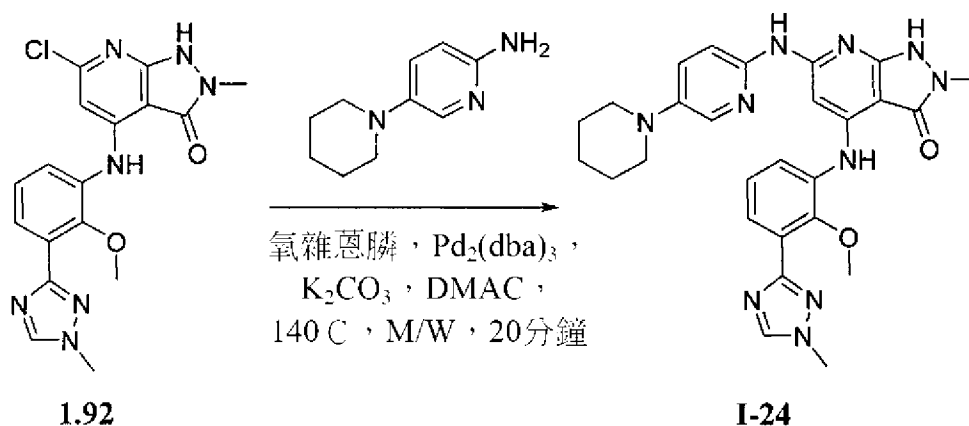
合成化合物I-21。使用通用程序B由5-氟-4-甲基吡啶-2-胺及**1.92**合成化合物**I-21**。(產率：22.72%)，MS(ES): m/z 476.48 [M+H]⁺，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：99.07%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHZ): 9.86 (bs, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.67-7.65 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.59-7.57 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.32-7.28 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.98 (bs, 1H), 5.8 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

實例155：合成6-((4-(羥甲基)吡啶-2-基)胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-19**



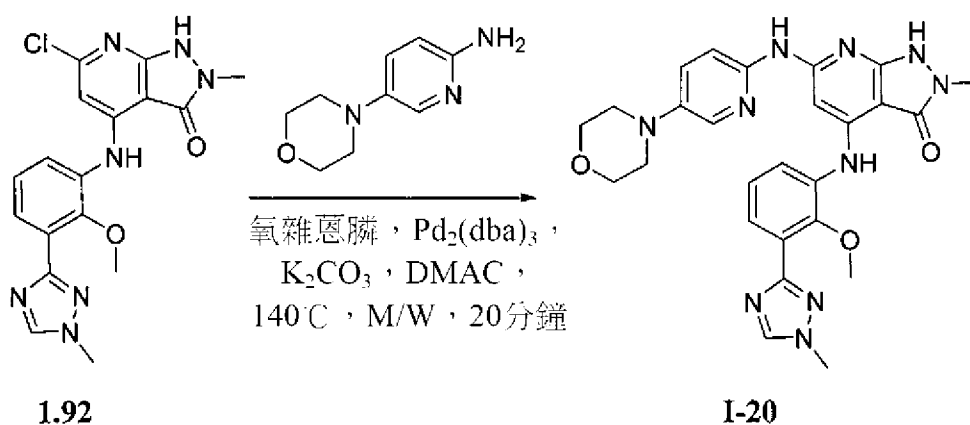
合成化合物**I-19**。使用通用程序B由(2-氨基吡啶-4-基)甲醇及**1.92**合成化合物**I-19** (產率：5.43%)。MS(ES): m/z 474.58 $[M+H]^+$, LCMS純度: 98.36%, HPLC純度: 96.55%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.02 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.20 (s, 3H), 7.68-7.59 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 6.92-6.90 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.54 (s, 1H)。

實例**I-156**：合成4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-24**



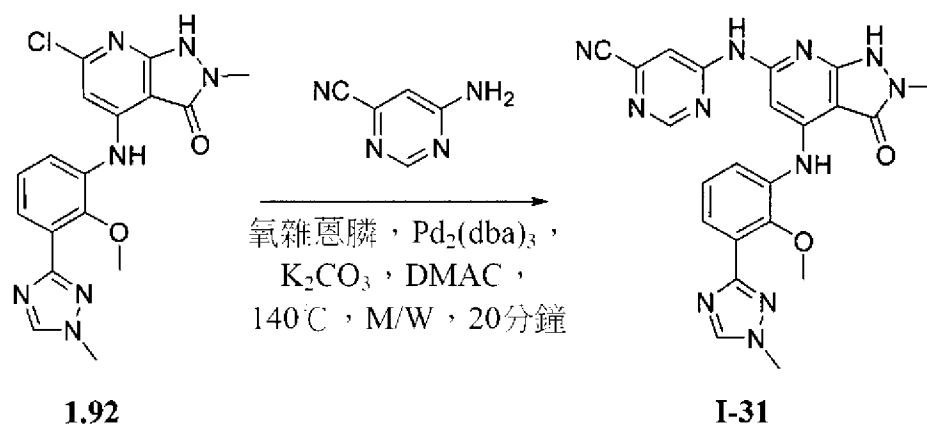
合成化合物**I-24**。使用通用程序B由5-(哌啶-1-基)吡啶-2-胺及**1.92**合成化合物**I-24**。(產率：13.68%)，MS(ES): m/z 527.76 $[M+H]^+$, LCMS純度: 99.24%, HPLC純度: 96.02%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 9.79 (bs, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.58 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.43 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.28 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.77-6.44 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.09 (s, 4H), 1.64 (s, 4H), 1.52 (s, 2H)。

實例**157**：合成4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-(N-嗎啶基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶

-3-酮，I-20

合成化合物**I-20**。使用通用程序B由5-(N-嗎啉基)吡啶-2-胺及**1.92**合成化合物**I-20**。(產率：13.68%)，MS(ES): m/z 527.76 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度：99.24%，HPLC純度：96.02%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 9.79 (bs, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.58 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.43 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.28 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.77-6.44 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.09 (s, 4H), 1.64 (s, 4H), 1.52 (s, 2H)。

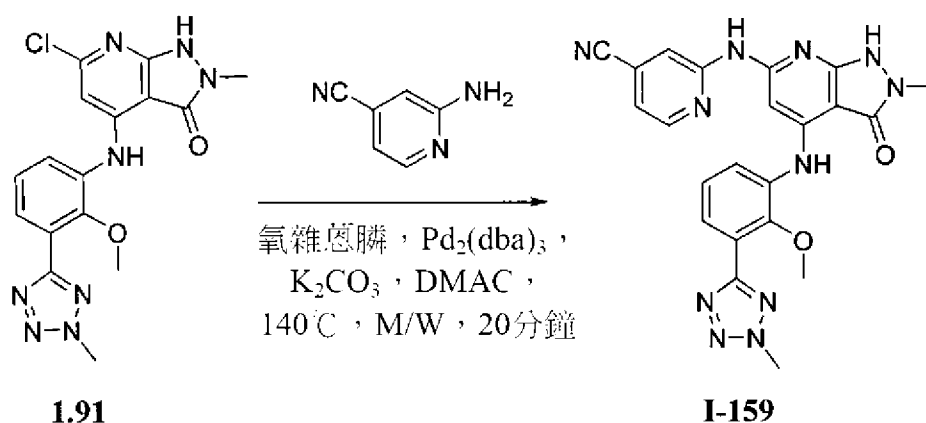
實例158：合成 6-((4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)嘧啶-4-甲腈，**I-31**



合成化合物**I-31**。使用通用程序B由6-胺基嘧啶-4-甲腈及**1.92**合成化

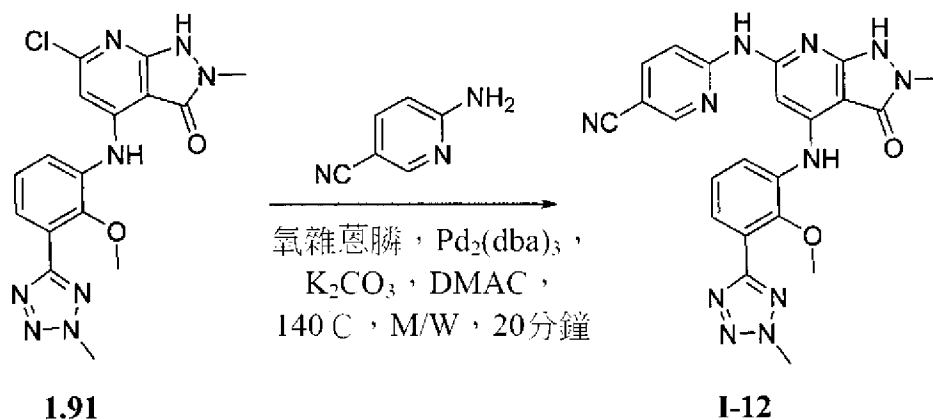
合物**I-31** (產率：13.7%)。MS(ES): m/z 470.64 $[M+H]^+$, LCMS純度: 94.47%, HPLC純度: 93.57%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 11.17 (bs, 1H), 10.85 (bs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.65-7.61 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.31-7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (s, 3H)。

實例159：合成2-((4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)異菸鹼腈，**I-32**



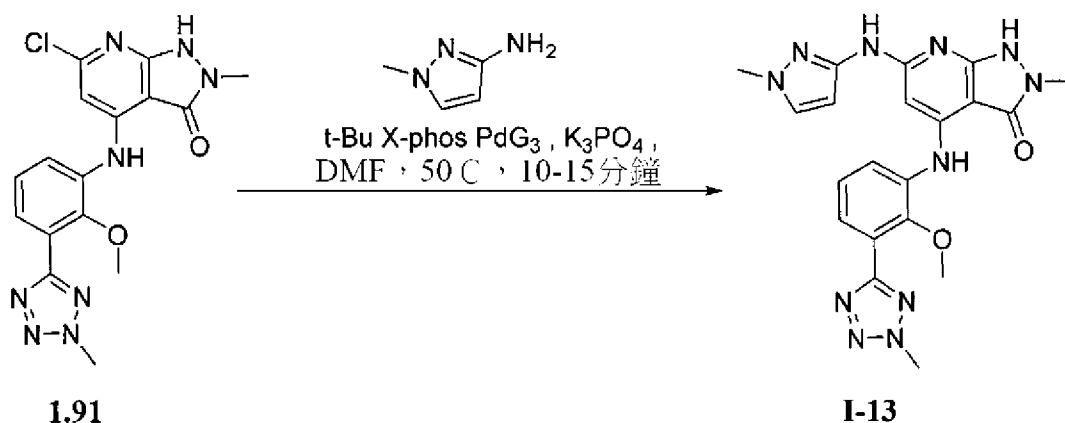
合成化合物**I-159**。使用通用程序B由2-胺基異菸鹼腈及**1.91**合成化合物**I-159** (產率：24.72%)。MS(ES): m/z 470.43 $[M+H]^+$, LCMS純度: 95.52%, HPLC純度: 96.87%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 11.01 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48-8.48 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.78-7.76 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.66-7.64 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (s, 3H)。

實例160：合成6-((4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)菸鹼腈，**I-12**



合成化合物**I-12**。使用通用程序B由**1.91**及6-氨基菸鹼腈合成化合物**I-12**。(產率：20.60%)。MS(ES): m/z 470.68 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度：97.03%，HPLC純度：99.75%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.99 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25-8.22 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.15-8.13 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.78 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.64 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.40 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.39 (s, 3H)。

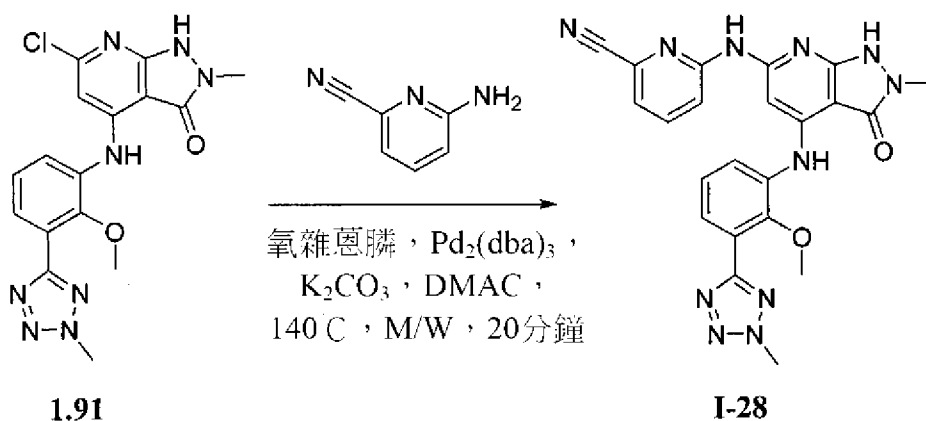
實例161：合成4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-13**



合成化合物**I-13**。使用通用程序C由1-甲基-1H-吡唑-3-胺及**1.91**合成化合物**I-13** (產率：17.29%)。MS(ES): m/z 448.43 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：99.64%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.52 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25-8.22 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.15-8.13 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.78 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.64 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.40 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.39 (s, 3H)。

1H), 9.51 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.78-7.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.62-7.60 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40-7.36 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.93 (bs, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.26 (s, 3H) .

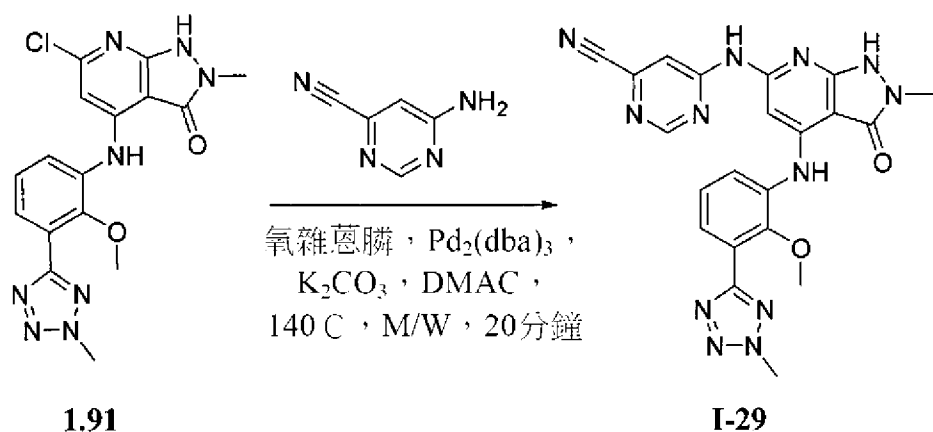
實例162：合成6-((4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)吡啶甲腈，I-28 ()



合成化合物**I-28**。使用通用程序B由6-氨基吡啶甲腈及**1.91**合成化合物**I-28**。(產率：18.13%)，MS(ES): m/z 470.43 [M+H]⁺，LCMS純度：97.40%，HPLC純度：98.61%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.32 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.10- 8.08 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.94-7.89 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.86-7.84 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.65- 7.63 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.56-7.54 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 4.47 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.32 (s, 3H)。

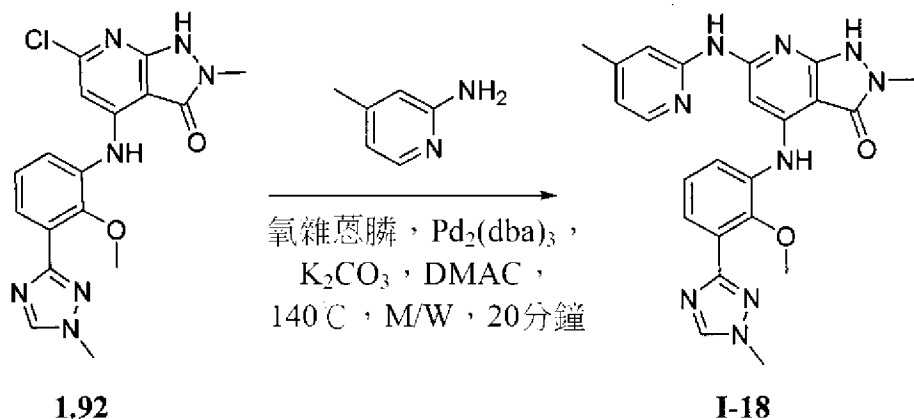
實例163：合成6-((4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)嘧啶-4-甲腈，

I-29



合成化合物**I-29**。使用通用程序B由6-氨基嘧啶-4-甲腈及**1.91**合成化合物**I-29**。(產率：17.27%)，MS(ES): m/z 471.48 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：99.45%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHZ): 11.20 (bs, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.76-7.74 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.67 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.39 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.33 (s, 3H)。

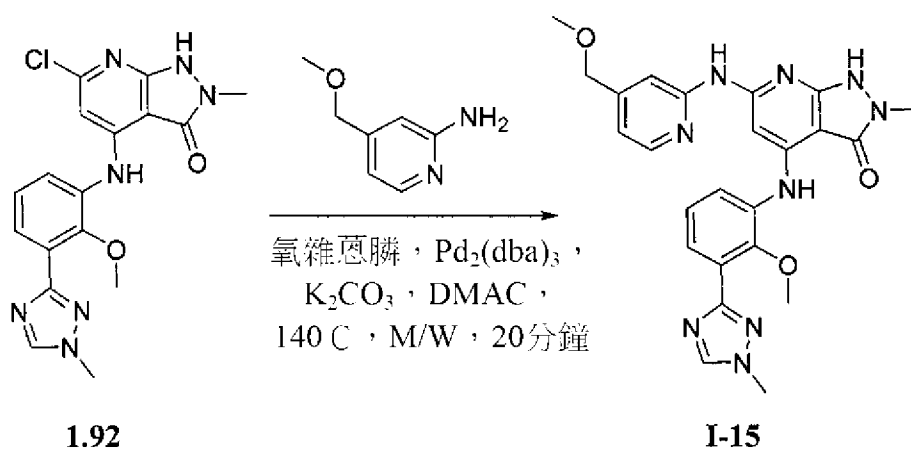
實例164：合成4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((4-甲基吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-18**



合成化合物**I-18**。使用通用程序B由4-甲基吡啶-2-胺及**1.92**合成化合物**I-18** (產率：11.24%)，MS(ES): m/z 458.48 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度：99.71%，HPLC純度：98.00%， ^1H NMR (CDCl $_3$, 400MHZ): 9.49 (bs,

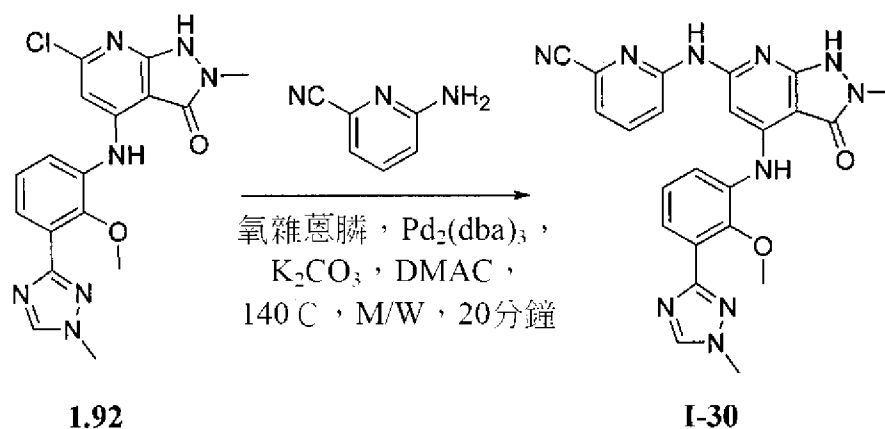
1H), 8.91 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03- 8.01 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.60- 7.59 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.02-6.98 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.75-6.74 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

實例165：合成4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-6-((4-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-15**



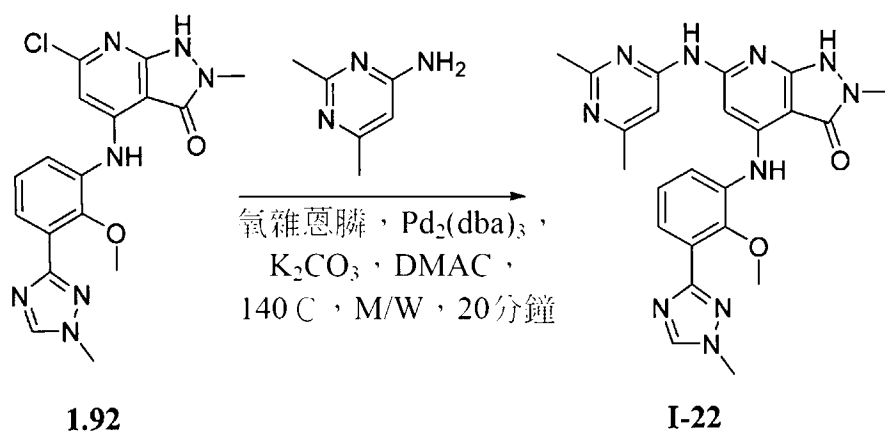
合成化合物I-15。使用通用程序B由4-(甲氧基甲基)吡啶-2-胺及**1.92**合成化合物**I-15**。(產率：15.83%)，MS(ES): m/z 488.53 [M+H]⁺，LCMS純度：98.20%，HPLC純度：98.44%，¹H NMR (MeOD, 400MHz): 8.51 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.76-7.74 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.65-7.63 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.36-7.32 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.05-7.04 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.46 (s, 3H)。

實例166：合成6-((4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)吡啶甲腈，**I-30**



合成化合物**I-30**。使用通用程序B由6-氨基吡啶甲腈及**1.92**合成化合物**I-30**。(產率：13.73%)，MS(ES): m/z 469.48 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度：95.85%，HPLC純度：96.87%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.81 (bs, 1H), 10.31 (bs, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.93-7.89 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.74 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.36-7.32 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)。

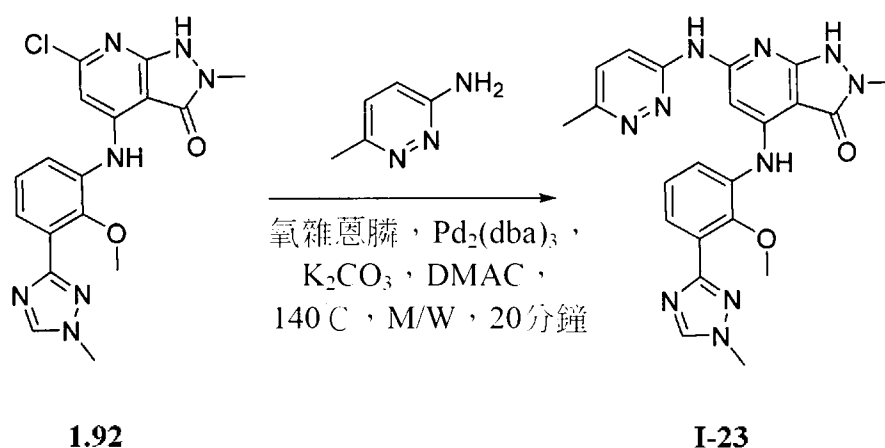
實例167：合成6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-22**



合成化合物**I-22**。使用通用程序B由2,6-二甲基嘧啶-4-胺及**1.92**合成化合物**I-22**。(產率：9.25%)，MS(ES): m/z 473.38 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度：

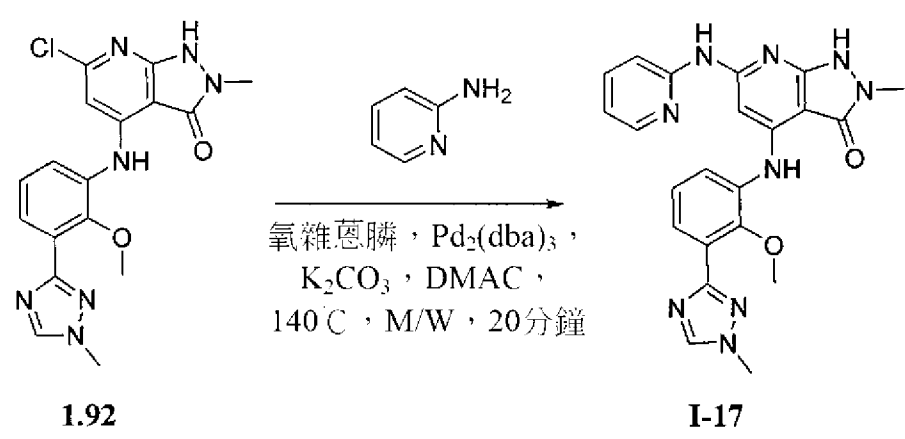
94.70 %, HPLC純度: 96.65 %, ^1H NMR (MeOD, 400MHz): 8.52 (s, 1H), 7.74-7.64 (m, 3H), 7.36-7.32 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

實例168：合成4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((6-甲基噻嗪-3-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-23



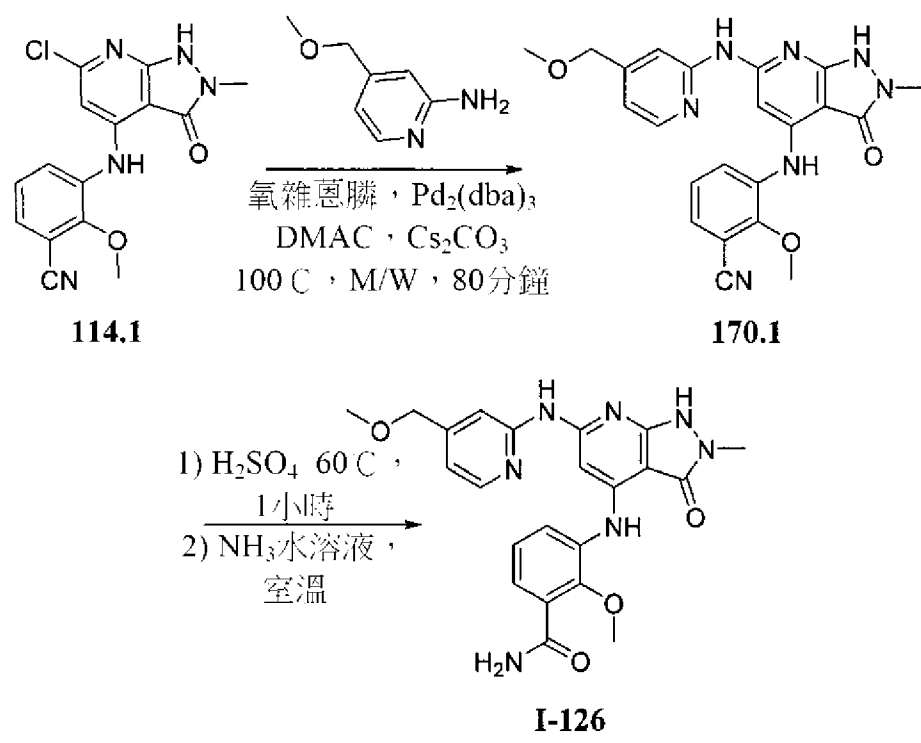
合成化合物I-23。使用通用程序B由6-甲基噻嗪-3-胺及合成化合物I-23。(產率：7.29%)，MS(ES): m/z 459.63 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度: 99.85%，HPLC純度: 95.09%， ^1H NMR (MeOD, 400MHz): 8.52 (s, 1H), 7.82-7.55 (m, 3H), 7.36-7.32 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。

實例169：合成4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-6-(吡啶-2-基胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-17



合成化合物I-17。通用程序B由吡啶-2-胺及**1.92**合成化合物I-17（產率：31.9%），MS(ES): m/z 444.43 [M+H]⁺，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：99.55%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHZ): 9.96-9.86 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73- 7.67 (m, 2H), 7.60- 7.58 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.32-7.28 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)。

實例170：合成2-甲氧基-3-((6-((4-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)苯甲醯胺，I-126

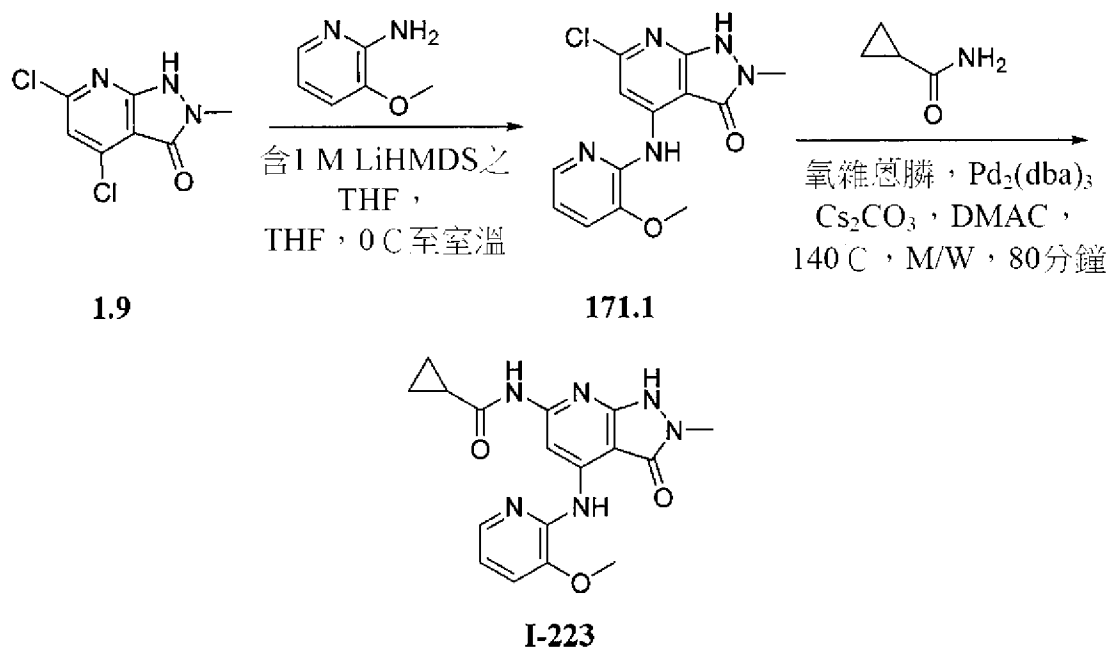


合成化合物**1.2**。使用通用程序B由**114.1**及4-(甲氧基甲基)吡啶-2-胺

合成化合物**170.1**。(產率：48.91%)。MS (ES): m/z 432.46 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**I-126**。在60℃下加熱化合物**170.1** (0.110 g, 0.250 mmol, 1.0當量)於硫酸(2 mL)中之溶液持續1小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物轉移至水中，且藉由使用氨水來將溶液pH調節至7，得到固體沈澱，對其進行過濾以得到粗物質。藉由使用戊烷濕磨來對此等粗物質進行進一步純化，獲得純**I-126**。(產率：21.28%)。MS(ES): m/z 450.46 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.39%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 14.14 (s, 1H), 10.81 (bs, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.29-8.28 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.04-7.02 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.98-6.94 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.59 (bs, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.15 (s, 3H)。

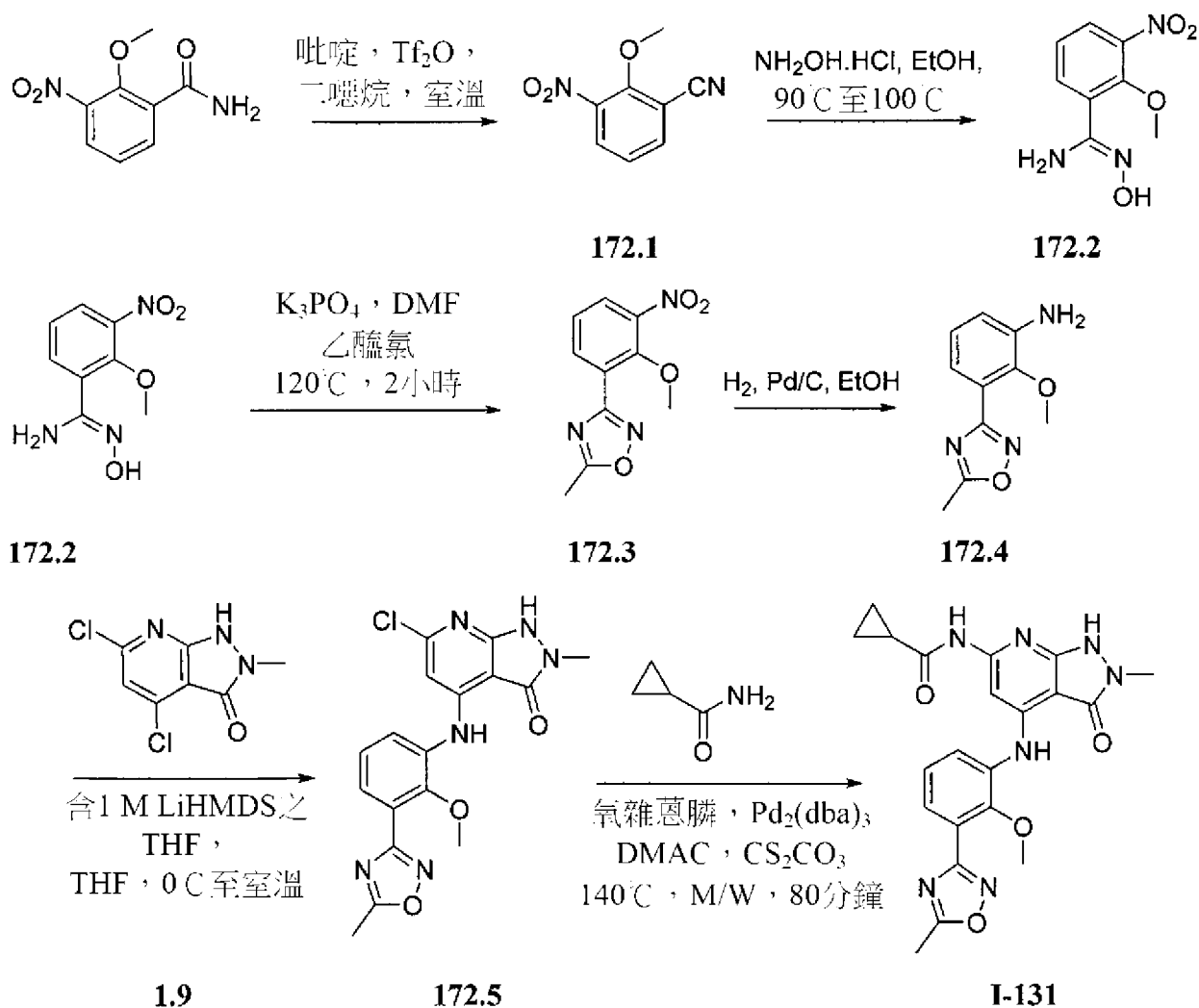
實例171：合成N-(4-((3-甲氧基吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，**I-223**



合成化合物**171.1**。使用通用程序A由3-甲氧基吡啶-2-胺及**1.9**合成化合物**171.1**。(產率：89.15%)。MS (ES): m/z 306.7 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**I-223**。使用通用程序B由**171.1**及環丙烷甲醯胺合成化合物**I-223** (產率：17.25%)，MS(ES): m/z 355.17 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：99.64%，HPLC純度：100.00%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.70 (s, 2H), 9.63 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.87-7.86 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.38-7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.83-0.78 (m, 4H)。

實例172：合成N-(4-((2-甲氧基-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，**I-131**



合成化合物**172.1**。向2-甲氧基-3-硝基苯甲醯胺(2.0 g，10.20

mmol, 1.0 當量) 於 1,4-二噁烷(80 mL) 中之經冷卻溶液中逐滴添加吡啶(2.417 g, 30.6 mmol, 3.0 當量) 及三氟甲烷磺酸酐(5.75 g, 20.40 mmol, 2.0 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至水中, 且用二氯甲烷萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。在二氯甲烷中對此進行進一步濕磨, 獲得純**172.1** (1.0 g, 55.06%)。MS(ES): m/z 179.15 $[M+H]^+$ 。

合成化合物172.2。向**172.1** (2.5 g, 14.03 mmol, 1.0 當量) 於乙醇(40 mL) 中之溶液中添加50%脛胺溶液(25 mL)。將反應混合物在90°C 下攪拌1小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至水中, 且用乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化, 且在1%甲醇/二氯甲烷中使化合物溶離, 獲得純172.2 (1.3 g, 43.87%)。MS(ES): m/z 212.18 $[M+H]^+$ 。

合成化合物172.3。向**172.2** (0.7 g, 3.31 mmol, 1.0 當量) 於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL) 中之溶液中添加磷酸鉀(2.10 g, 9.93 mmol, 3.0 當量)。使反應混合物在0°C 下冷卻, 且添加乙醯氯(0.516 g, 6.62 mmol, 2.0 當量)。將反應混合物在120°C 下攪拌2小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至水中, 且用乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化, 且在1%甲醇/二氯甲烷中使化合物溶離, 獲得純**172.3** (0.3 g, 38.48%)。MS(ES): m/z 236.20 $[M+H]^+$ 。

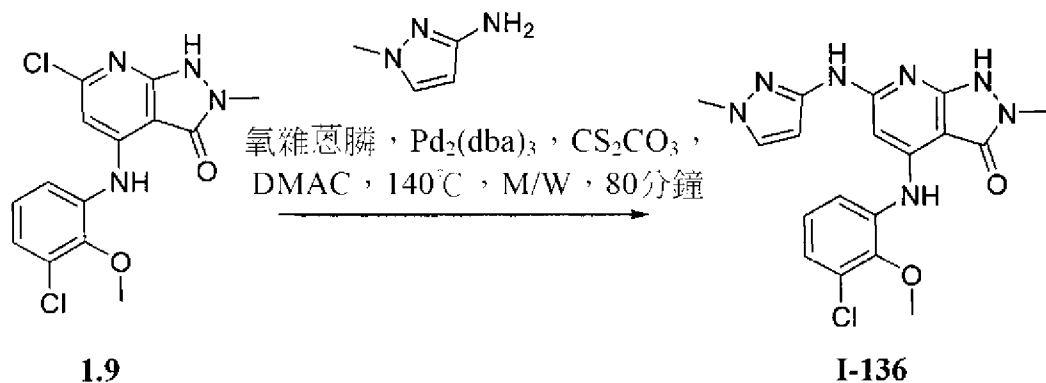
合成化合物172.4。向**172.3** (0.1 g, 0.425 mmol, 1.0 當量) 於甲醇(1 mL) 中之溶液中添加10%鈹/木炭(0.08 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續2-3小時。在反應完成之後, 經由矽藻土床過濾反應混合物, 且用乙醇

洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**172.4** (0.04 g, 45.84%)。MS(ES): m/z 206.22 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**172.5**。使用通用程序A由**1.9**及**172.4**合成化合物**172.5**以獲得**1.5** (產率：26.31%)。

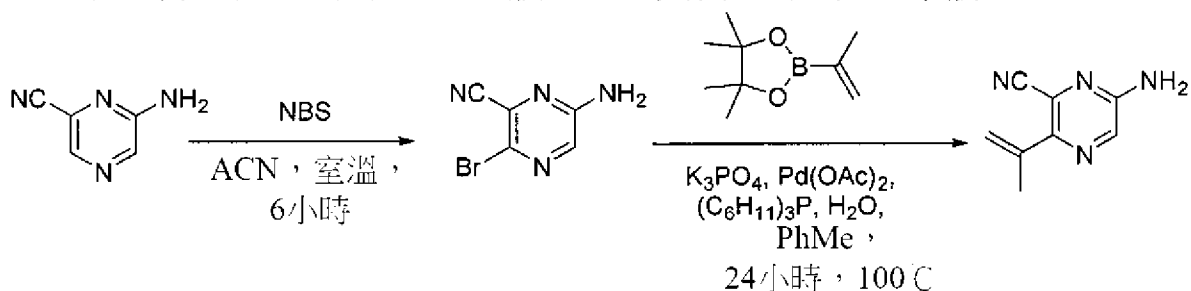
合成化合物**I-131**。使用通用程序B由**172.5**及環丙烷甲醯胺合成化合物**I-131**。(產率：4.44%)。

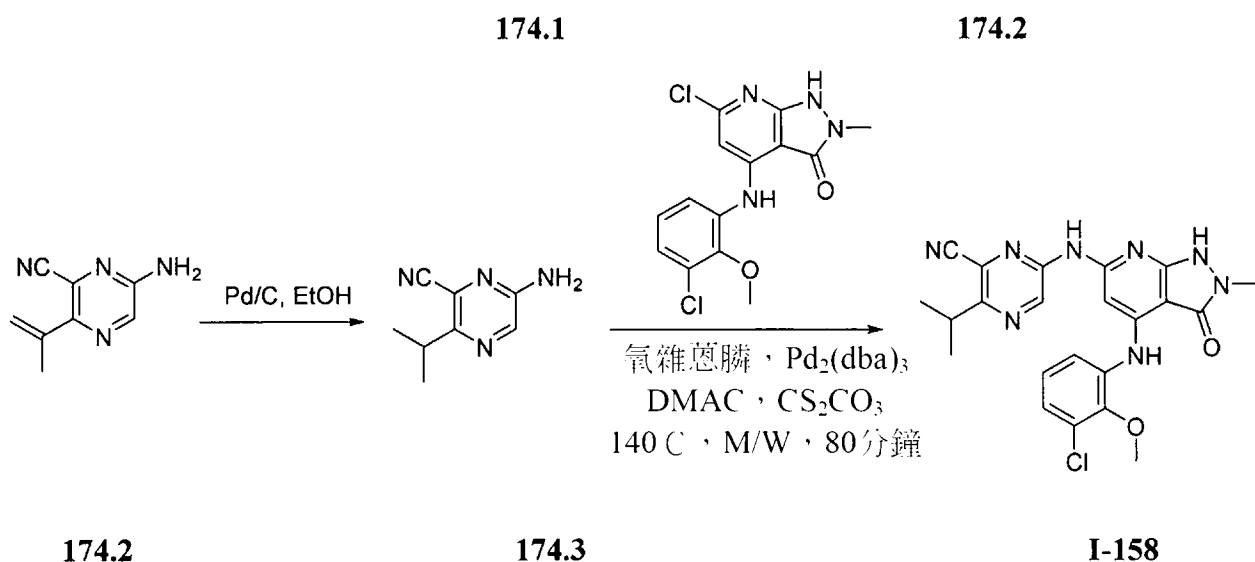
實例173：合成4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-6-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-136**



合成化合物**I-136**。使用通用程序B由1-甲基-1H-吡啶-3-胺及**1.9**合成化合物**I-136**。(產率：14.14%)，MS(ES): m/z 400.27 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：98.81%，HPLC純度：98.21%， ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): 9.72 (bs, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.21 (s, 2H), 6.67 (bs, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.28 (s, 3H)。

實例174：合成6-((4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)-3-異丙基吡嗪-2-甲腈，**I-158**





合成化合物**174.1**。向含化合物6-氨基吡嗪-2-甲腈(5.0 g, 41.63 mmol, 1.0當量)之乙腈中添加N-溴丁二醯亞胺(11.115 g, 62.44 mmol, 1.5當量)。將反應混合物在室溫下攪拌6小時。在反應完成之後，向反應混合物中添加水，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在2% 甲醇/二氯甲烷中使化合物溶離，獲得**174.1**。(5.3 g, 產率：63.98%)。MS (ES): m/z 200.01 $[M+H]^+$ 。

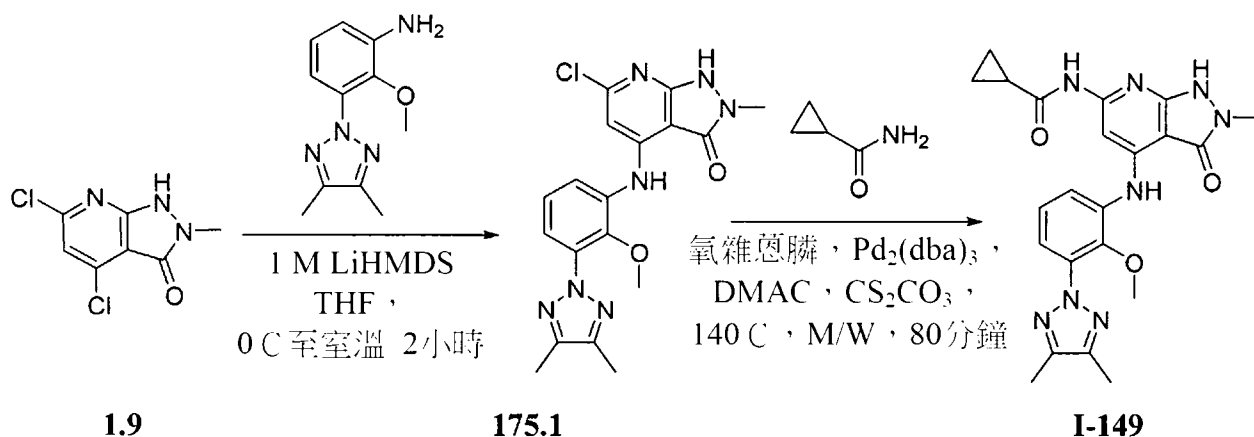
合成化合物**174.2**。向**174.1** (0.5 g, 2.51 mmol, 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼啉(1.10 g, 6.53 mmol, 2.6當量)於甲苯(13 mL)及水(2 mL)之混合物中的溶液中。藉由氬氣使反應混合物脫氣30分鐘。向反應混合物中添加乙酸鈣(0.056 g, 0.251 mmol, 0.1當量)、三苯基膦(0.131 g, 0.502 mmol, 0.2當量)及磷酸鉀(1.59 g, 7.53 mmol, 3.0當量)，且藉由氬氣使反應混合物再次脫氣30分鐘。將反應混合物在100°C下再攪拌24小時。在反應完成之後，向反應混合物中添加水，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在2% 甲醇/二氯甲烷

中使化合物溶離，獲得純**174.2** (0.3 g, 74.55%)。MS(ES): m/z 161.18 $[M+H]^+$ 。

合成化合物174.3。向**174.2** (0.4 g, 2.50 mmol, 1.0當量)於甲醇(4 mL)中之溶液中添加10%鈹/木炭(0.016 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續2-3小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用乙醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**1.3** (0.38 g, 93.82%)。MS(ES): m/z 163.20 $[M+H]^+$ 。

合成化合物I-158。使用通用程序B由**174.3**及**1.91**合成化合物**I-158**。(產率：16.05%)。MS(ES): m/z 465.42 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：97.37%，HPLC純度：97.61%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.89 (bs, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.64-7.61 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, 7.8Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.93-2.90 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。

實例175：合成N-(4-((3-(4,5-二甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-149

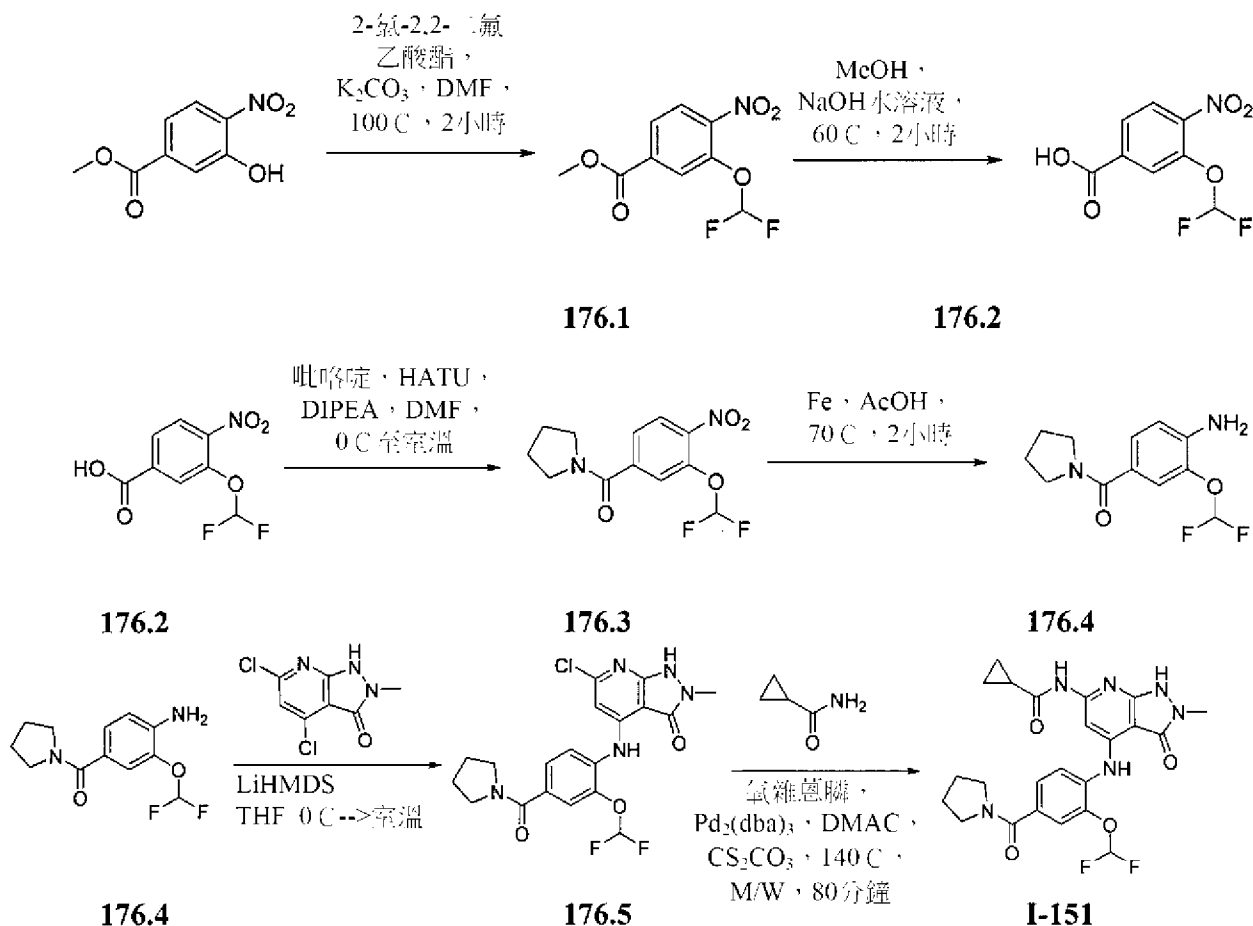


合成化合物175.1。使用通用程序B由3-(4,5-二甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-2-甲氧基苯胺及**1.9**合成化合物。(產率：32.72%)。MS(ES): m/z

400.25 [M+H]⁺。

合成化合物**I-149**。使用通用程序B由環丙烷甲醯胺及**175.1**合成化合物**I-149**。(產率：52.71%)。MS(ES): m/z 449.46 [M+H]⁺，LCMS純度：99.65%，HPLC純度：95.05%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.67 (bs, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59-7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.81-0.78 (m, 4H)。

實例176：合成N-(4-((2-(二氟甲氧基)-4-(吡咯啶-1-羰基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，**I-151**



合成化合物**176.1**。在0°C下向3-羥基-4-硝基苯甲酸甲酯(3.0 g，15.2 mmol，1.0當量)於二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.14 g，22.82 mmol，1.5當量)。隨後添加2-氯-2,2-二氟乙酸酯(3.29 g，22.82

mmol，1.5當量)，且將反應混合物在100℃下攪拌2小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至經冷卻之水中，得到固體沈澱。對此進行過濾，獲得**176.1**。(3.0 g，79.77%)。MS(ES): m/z 248.51 $[M+H]^+$ 。

合成化合物176.2。向化合物**176.1** (1.5 g，6.07 mmol，1.0當量)於甲醇(104 mL)及水(26 mL)之混合物中的溶液中添加氫氧化鈉(1.94 g，48.56 mmol，8.0當量)。將反應混合物在60℃下攪拌2小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至0℃。藉由使用2 N HCl將溶液之pH調節至6-7，得到固體沈澱，對其進行過濾及乾燥，獲得**176.2** (1.0 g，70.68%)。MS(ES): m/z 234.76 $[M+H]^+$ 。

合成化合物176.3。在0℃下向**176.2** (0.1 g，0.42 mmol，1.0當量)於二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽) (0.195 g，0.51 mmol，1.2當量)及二異丙基乙胺(0.083 g，0.64 mmol，1.5當量)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘。隨後添加吡咯啉(0.045 g，0.64 mmol，1.5當量)，且將反應混合物在室溫下攪拌24小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質。藉由管柱層析使用1%甲醇/二氯甲烷來對此進行進一步純化，獲得**176.3** (0.120 g，56.12%)。MS(ES): m/z 229.48 $[M+H]^+$ 。

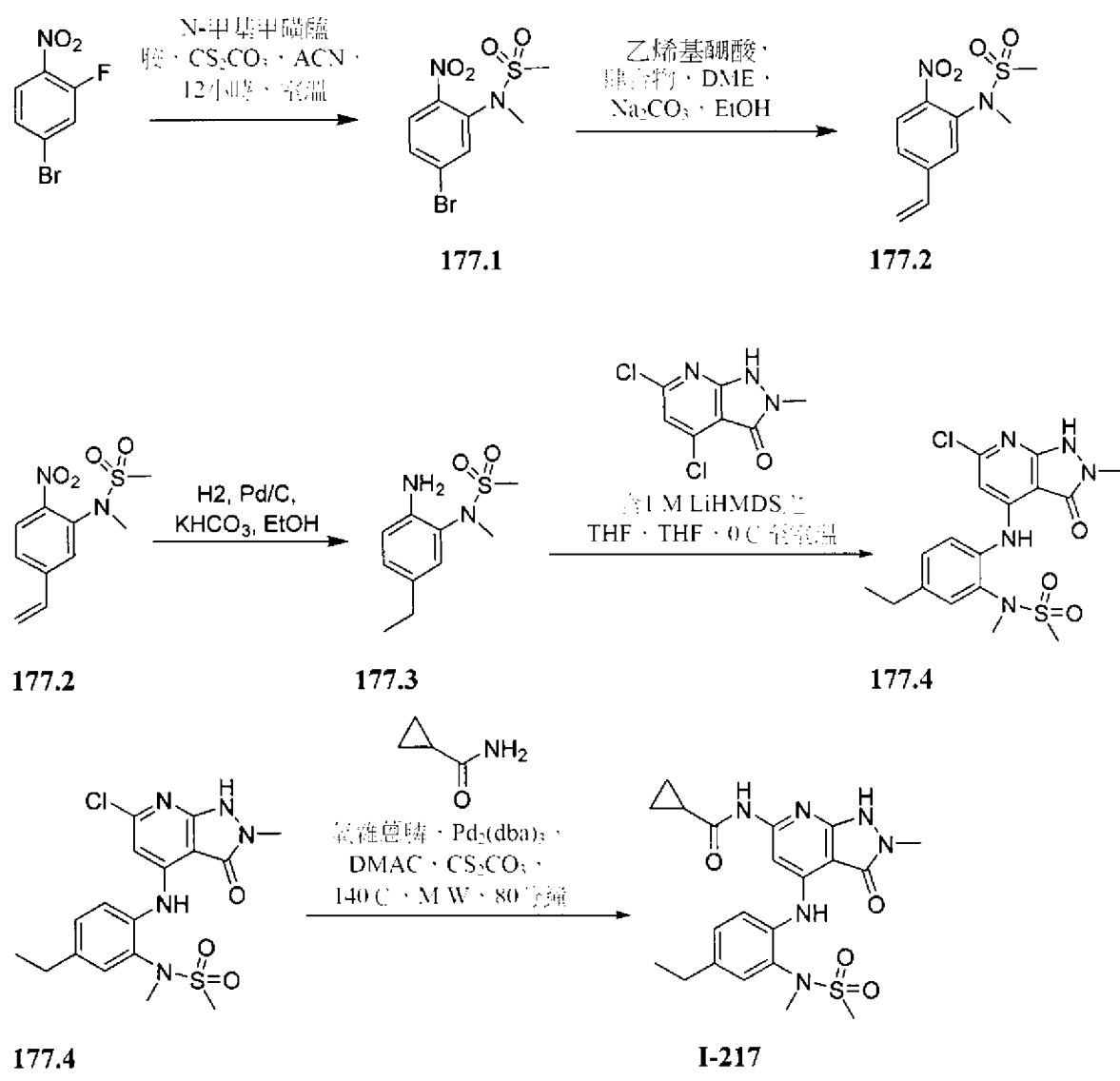
合成化合物176.4。向**176.3** (0.48 g，1.68 mmol，1.0當量)於乙酸(6 mL)中之溶液中添加鐵粉(0.275 g，5 mmol，3.0當量)。將反應混合物在70℃下攪拌2小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲

得**176.4** (0.350 g, 81.11%)。MS(ES): m/z 257.29 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**176.5**。在0°C下向**176.4** (0.48 g, 1.68 mmol, 1.0當量) 於四氫呋喃(6 mL)中之溶液中逐滴添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(0.275 g, 5 mmol, 3.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得**176.5** (0.055 g, 10.73%)。MS(ES): m/z 438.52 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**I-151**。使用通用程序B由**176.5**及環丙烷甲醯胺合成化合物**I-151**。(產率：23.40%)。MS(ES): m/z 487.41 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：96.51%，HPLC純度：95.50%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.77 (bs, 2H), 8.81 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64-7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.49-7.15 (t, 1H), 3.49 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 0.81-0.79 (m, 4H)。

實例177：合成N-(4-((4-乙基-2-(N-甲基甲磺醯胺基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，**I-217**



合成化合物**177.1**。向碳酸鉍(2.8 g，0.008 mmol，1.9當量)於乙腈(28 mL)中之懸浮液中添加N-甲基甲烷磺醯胺(0.5 g，0.004 mmol，1.1當量)，且冷卻至0℃。隨後在15分鐘內在反應混合物中逐滴添加4-溴-2-氟-1-硝基苯(1 g，0.004 mmol，1當量)。將反應混合物在室溫下攪拌12小時。在反應完成之後，過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，獲得**177.1**。(0.8 g，56.93%)。MS(ES): m/z 310. 12 [M+H]⁺。

合成化合物**177.2**。向化合物**177.1** (0.2 g，0.64 mmol，1.0當量)及乙烯基硼酸(0.24 g，1.61 mmol，2.5當量)於甲苯(5 mL)及水(0.2 mL)之混合物中的溶液中添加磷酸鉀(0.48 g，2.26 mmol，3.5當量)及肆合物

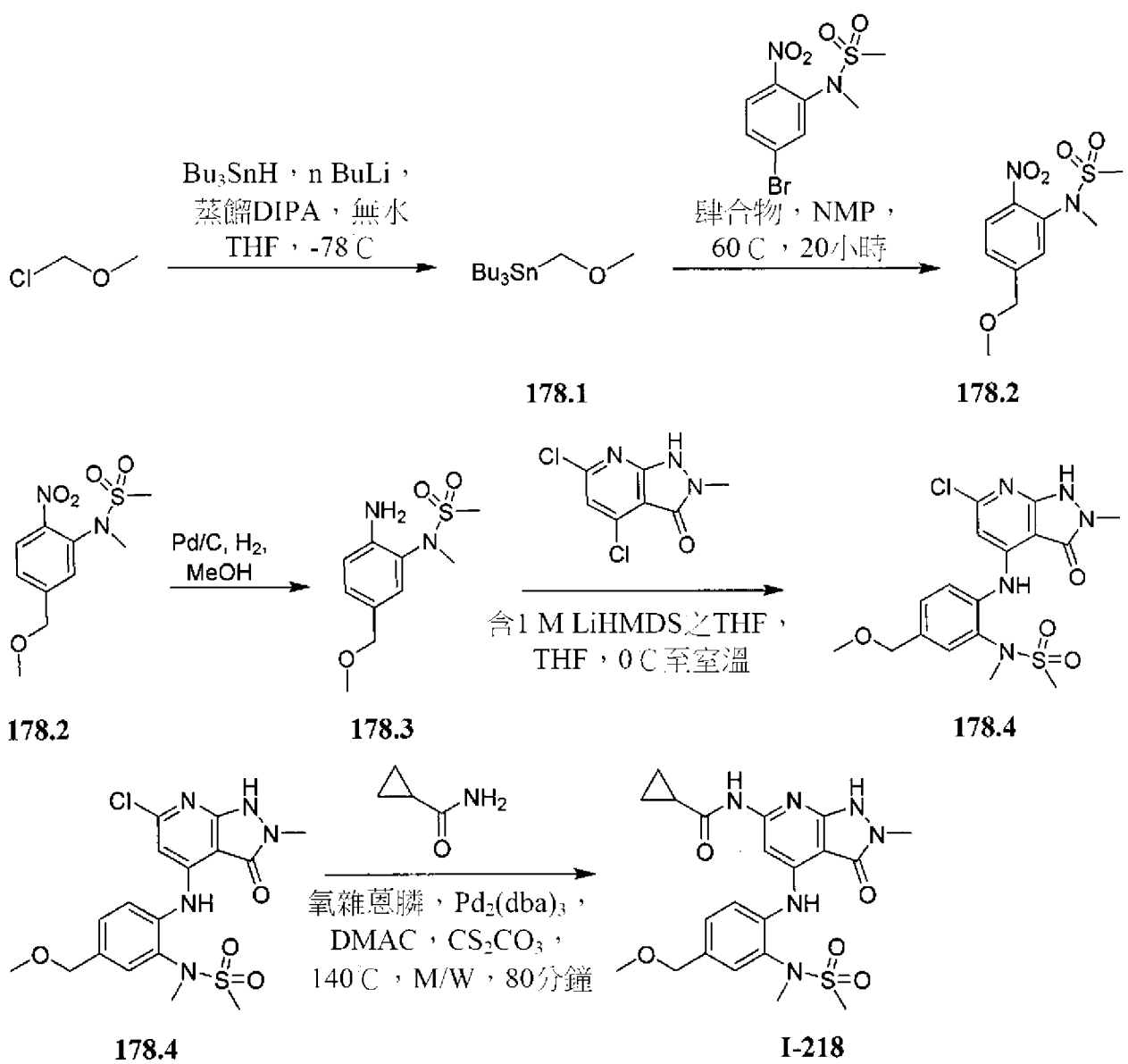
(0.03 g, 0.12 mmol, 0.2當量)，且使反應混合物脫氣10分鐘。隨後添加乙酸鈹(0.014 g, 0.064 mmol, 0.1當量)，且使反應混合物再次脫氣5分鐘。將反應混合物在100℃下攪拌1小時。在反應完成之後，向反應混合物中添加水，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且負壓濃縮，獲得**177.2**。(0.8 g, 80.14%)。MS(ES): m/z 257.86 [M+H]⁺。

合成化合物177.3。向**177.2** (0.2 g, 1.77 mmol, 1.0當量)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加10%鈹/木炭(0.06 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續12小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用乙醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**177.3** (0.1 g, 56.12%)。MS(ES): m/z 229.48 [M+H]⁺。

合成化合物177.4。使用通用程序A由**177.3**及**1.9**合成化合物**177.4**。(產率：24.88%)。MS(ES): m/z 410.16 [M+H]⁺。

合成化合物I-217。使用通用程序B由**177.4**及環丙烷甲醯胺合成化合物**I-217**。(產率：51.05%)。MS(ES): m/z 459.46 [M+H]⁺，LCMS純度：96.79%，HPLC純度：97.19%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.71 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.31-7.29 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.16 (s, 6H), 2.68-2.63 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.25-1.21 (t, J=7.6Hz, 3H), 0.79-0.78 (m, 4H)。

實例178：合成N-(4-((4-(甲氧基甲基)-2-(N-甲基甲磺醯胺基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-218



合成化合物**178.1**。使二異丙基胺(30.11 g，298.1 mmol，2.4當量)於四氫呋喃(150 mL)中之溶液冷卻至 -78°C ，後接向其中添加正丁基鋰(19.08 g，298.1 mmol，2.4當量)，且在相同溫度下攪拌反應混合物30分鐘。在相同溫度下向反應混合物中添加氫化三丁基錫(86.75 g，298.1 mmol，2.4當量)，且隨後維持 0°C 且攪拌30分鐘。使反應混合物冷卻至 -78°C ，添加化合物氯(甲氧基)甲烷(10 g，124.21 mmol，1.0當量)，且使反應混合物升溫至室溫。將反應混合物在室溫下攪拌5小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至鹽水溶液中，且用乙醚萃取。合併有機層，用

鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且用己烷作為溶離劑使化合物溶離，獲得**178.1**。(7.0 g, 16.82%)。MS(ES): m/z 336.12 $[M+H]^+$ 。

合成化合物178.2。向**177.1** (3.0 g, 9.70 mmol, 1.0當量)於N-甲基吡咯啉(35 mL)中之溶液中添加**178.1** (7.0 g, 20.89 mmol, 2.15當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘。肆(三苯基膦)鈀(0) (1.12 g, 0.97 mmol, 0.1當量)，使反應混合物在氬氣氛圍下再次脫氣10分鐘。將反應物在60°C下攪拌20小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用15%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**178.2** (1.2 g, 45.03%)。MS(ES): m/z 275.29 $[M+H]^+$

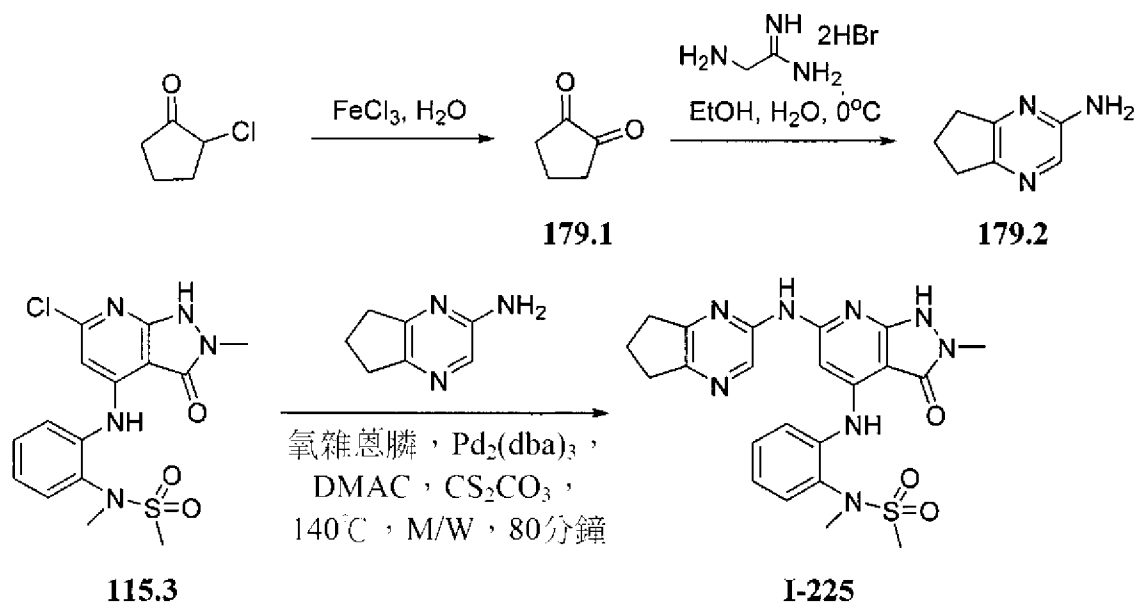
合成化合物178.3。向**178.2** (1.2 g, 4.37 mmol, 1.0當量)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加10%鈀/木炭(0.5 g)。使氬氣吹掃通過反應混合物持續4小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**178.3**。(0.750 g, 70.17%)。MS(ES): m/z 245.31 $[M+H]^+$ 。

合成化合物178.4。使用通用程序A由**178.3**及**1.9**合成化合物**178.4**。(產率：13.65%)。MS(ES): m/z 426.89 $[M+H]^+$ 。

合成化合物I-218。使用通用程序B由**178.4**及環丙烷甲醯胺合成化合物**I-218** (產率：13.46%)，MS(ES): m/z 475.42 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：97.30%，HPLC純度：99.18%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 8.82 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55-7.53 (d, $J=6.4$ Hz, 1H),

7.40-7.38 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 0.87-0.73 (m, 4H)。

實例179：合成N-(2-((6-((6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡嗪-2-基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)苯基)-N-甲基甲烷磺醯胺，**I-225**



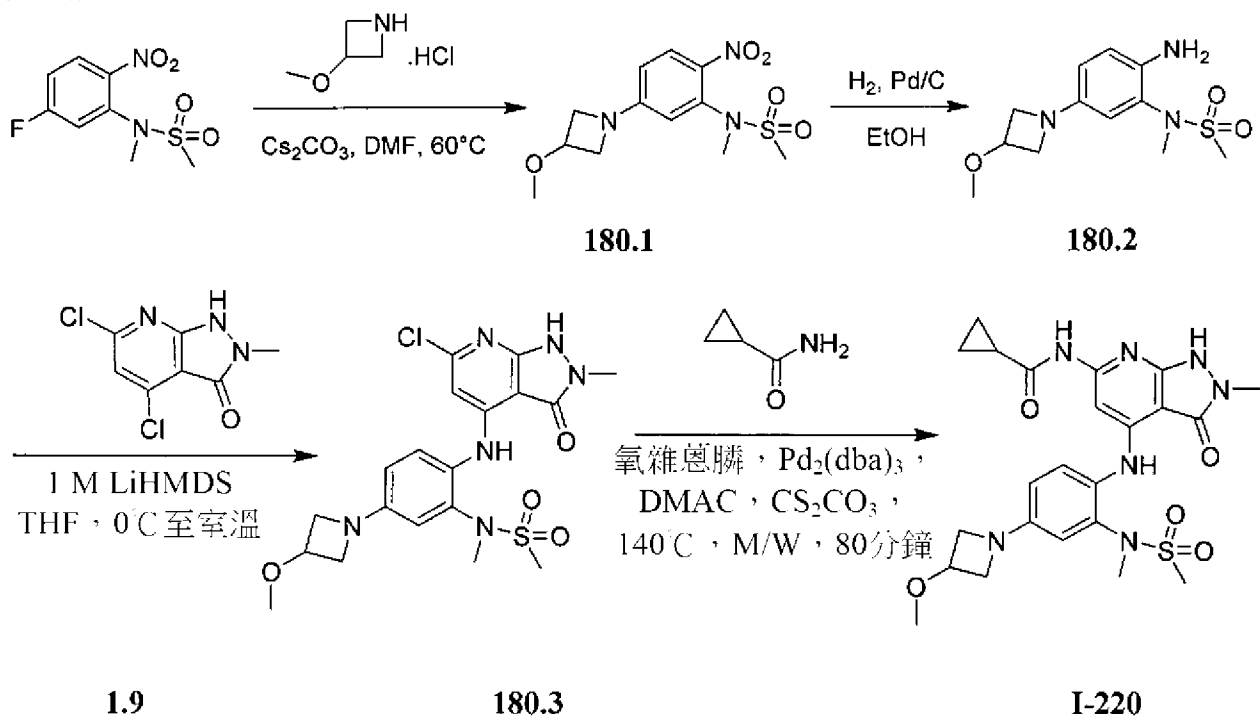
合成化合物179.1。將含2-氯環戊-1-酮(1.0 g, 4.58 mmol, 1.0當量)之水(20 mL)加熱至 100°C ，向其中添加氯化鐵(1.48 g, 9.17 mmol, 2當量)之經預加熱溶液。將反應混合物在 100°C 下攪拌20分鐘。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫。藉由使用硫酸銨溶液將溶液之調節至7，且隨後藉由乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得**179.1**。(0.55 g, 66.47%)。MS(ES): m/z 99.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物179.2。在 0°C 下向化合物**179.1** (0.100 g, 0.10 mmol, 1.0當量)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加胺基乙醯胺二氫溴酸鹽(0.23 g, 0.10 mmol, 1.0當量)。將反應混合物攪拌10分鐘。隨後，藉由使用氫氧化銨溶液將反應混合物之pH調節至8-9。將反應混合物在室溫下攪拌隔

夜。在反應完成之後，藉由使用1 N HCl將反應混合物之pH調節至7，且用二氯甲烷萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，獲得純**179.2** (0.021 g, 15.83%)。MS(ES): m/z 136.48 $[M]^+$ 。

合成化合物**I-225**。使用通用程序B由**115.3**及**179.2**合成化合物**I-225**。(產率：35.76%)。MS(ES): m/z 481.36 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：97.58%，HPLC純度：98.32%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.71 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.71-7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59-7.57 (dd, $J=1.2$ Hz, 8.0Hz, 1H), 7.49-7.45 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 4H), 2.17-2.09 (qui, $J=7.6$ Hz, 2H)。

實例180：N-(4-((4-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-2-(N-甲基甲磺醯胺基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷-甲磺胺，**I-220**



合成化合物**180.1**。向N-(5-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺醯胺(2.0

g, 8.06 mmol, 1.0當量)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中添加碳酸鉍(1.35 g, 9.83 mmol, 1.22當量), 後接逐滴添加3-甲氧基氮雜環丁烷鹽酸鹽(1.21 g, 9.83 mmol, 1.22當量)。將反應混合物在60°C下攪拌48小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至10%磷酸鈉溶液(90 mL)中, 且用乙酸乙酯萃取。合併有機層, 經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化, 且在作為溶離劑之35%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離, 獲得**180.1**。(1.6 g, 62.97%)。MS(ES): m/z 316.34 [M+H]⁺。

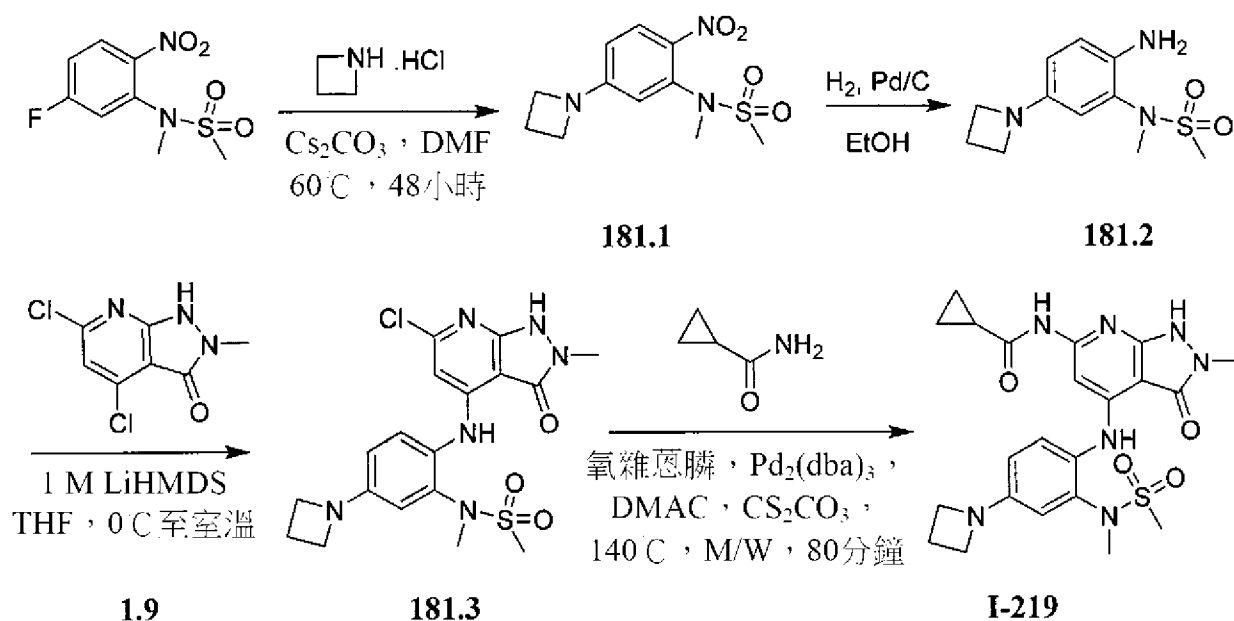
合成化合物180.2。向**180.1** (1.6 g, 5.07 mmol, 1.0當量)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加10%鈀/木炭(0.6 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續4小時。在反應完成之後, 經由矽藻土床過濾反應混合物, 且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液, 獲得**180.2**。(1.2 g, 82.88%)。MS(ES): m/z 286.36 [M+H]⁺。

合成化合物180.3。使用通用程序A由**180.2**及**1.9**合成化合物**180.3**。(產率: 32.69%)。MS(ES): m/z 467.94 [M+H]⁺。

合成化合物I-220。使用通用程序B由**180.3**及環丙烷甲醯胺合成化合物**I-220** (產率: 12.51%), MS(ES): m/z 516.31 [M+H]⁺, LCMS純度: 100.00%, HPLC純度: 98.39%, ¹H NMR (MeOD, 400MHz): 8.49 (s, 1H), 7.36-7.33 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.59-7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.01-0.93 (m, 4H)。

實例181: 合成N-(4-((4-(氮雜環丁-1-基)-2-(N-甲基甲磺醯胺基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯

胺，I-219



合成化合物181.1。向N-(5-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲烷磺醯胺(5.0 g, 20.14 mmol, 1.0當量)於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(7.98 g, 24.57 mmol, 1.22當量)，後接添加氮雜環丁烷鹽酸鹽(1.88 g, 24.57 mmol, 1.22當量)。將反應混合物在 60°C 下攪拌48小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至10%磷酸鈉溶液(90 mL)中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之35%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**181.1**。(3.4 g, 59.16%)。MS(ES): m/z 286.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物181.2。向**181.1** (2.0 g, 7.01 mmol, 1.0當量)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加10%鈀/木炭(0.8 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續4小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**181.2**。(1.5 g, 83.84%)。MS(ES): m/z 256.34 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

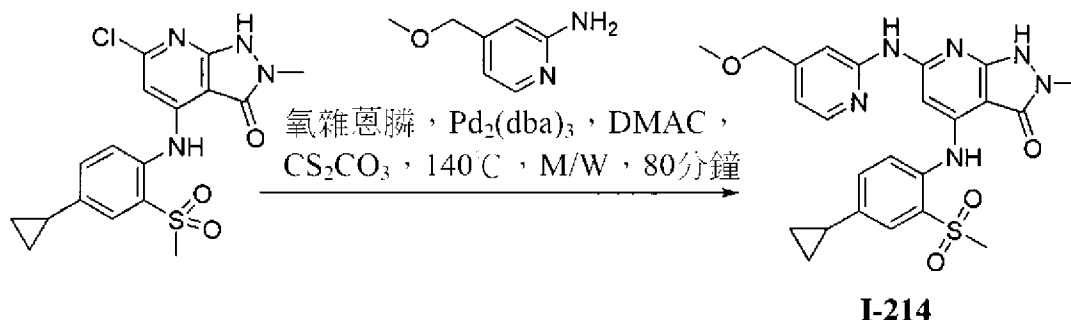
合成化合物181.3。使用通用程序A由**181.2**及**1.9**合成化合物**181.3**。

第 335 頁(發明說明書)

(產率：39.92%)。MS(ES): m/z 437.92 $[M+H]^+$ 。

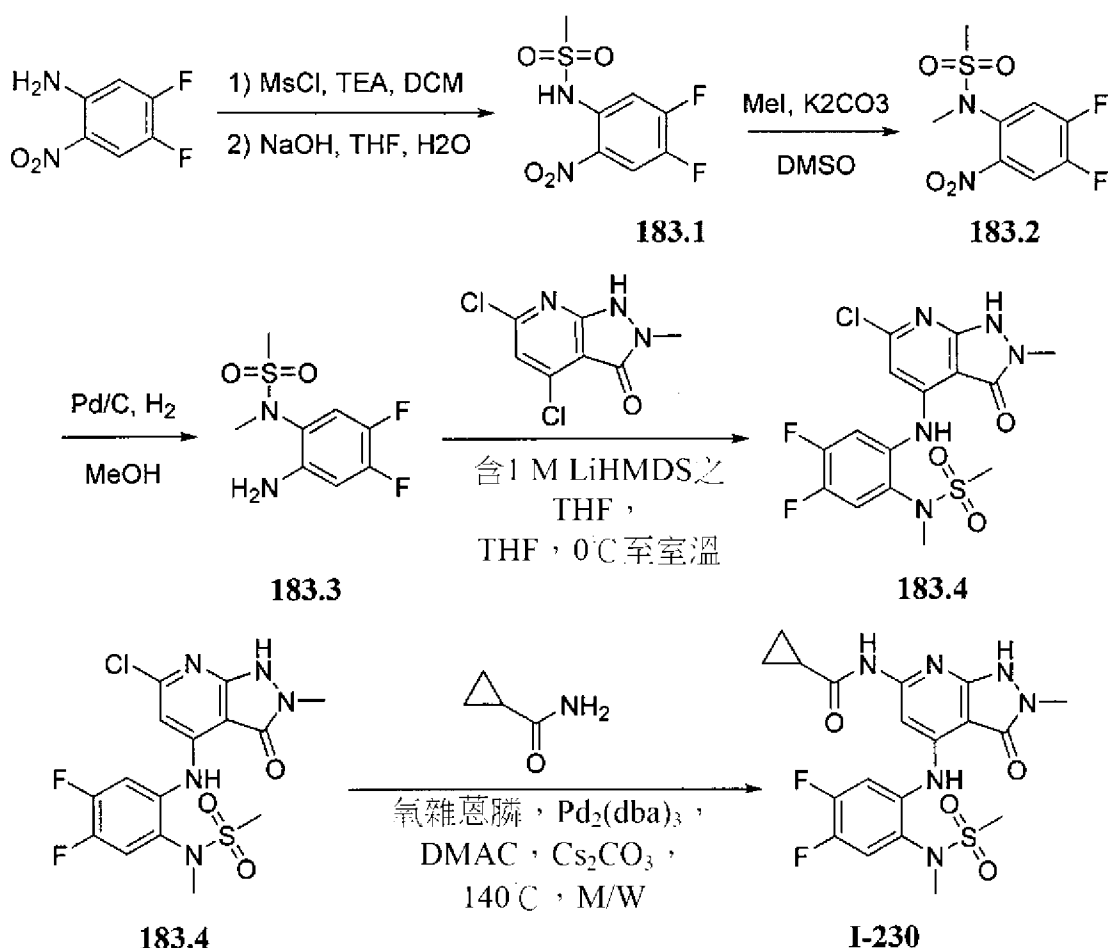
合成化合物**I-219**。使用通用程序B由**181.3**及環丙烷甲醯胺合成化合物**I-219**。(產率：37.12%)，MS(ES): m/z 486.30 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：100.00%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.60 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 6.82-6.64 (m, 2H), 3.58-3.38 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.05-3.00 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 1H), 0.74-0.71 (m, 4H)。

實例182：合成4-((4-環丙基-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-6-((4-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，**I-214**



合成化合物**I-214**。使用通用程序B由4-(甲氧基甲基)吡啶-2-胺合成化合物**I-214** (產率：18.91%)。MS(ES): m/z 495.26 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：96.75%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.79 (bs, 1H), 9.04 (s, 1H), 6.25-6.24(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59-7.57 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.24-7.11 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.79-0.75 (m, 2H)。

實例183：合成N-(4-((4,5-二氟-2-(N-甲基甲磺醯胺基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，**I-230**



合成化合物**183.1**。向4,5-二氟-2-硝基苯胺(5.0 g, 0.287 mmol, 1.0 當量)於二氯甲烷(100 mL)中之經冷卻溶液中逐滴添加三乙胺(9.6 mL, 0.0686 mmol, 2.39當量), 後接甲烷磺醯氯(4.8 mL, 0.0619 mmol, 2.16 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至水中, 且用二氯甲烷萃取。合併有機層, 經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化, 且在作為溶離劑之20%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離, 獲得中間物5.2 g。向此中間物中添加含1 M氫氧化鈉的水及四氫呋喃之混合物(50 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至水中, 且用乙酸乙酯萃取。合併有機層, 經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化, 且在作為溶離劑之30%乙酸

乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得中間物**183.1**。(2.1 g，29.00%)。

MS(ES): m/z 253.19 $[M+H]^+$ 。

合成化合物183.2。向**183.1** (2.1 g，8.33 mmol，1.0當量)於二甲亞砜(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.6 g，33.32 mmol，4.0當量)及碘甲烷(3.55 g，24.99 mmol，3.0當量)。將反應混合物在80℃下攪拌24小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之30%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**183.2**。(1.5 g，67.67%)。MS(ES): m/z 267.22 $[M+H]^+$ 。

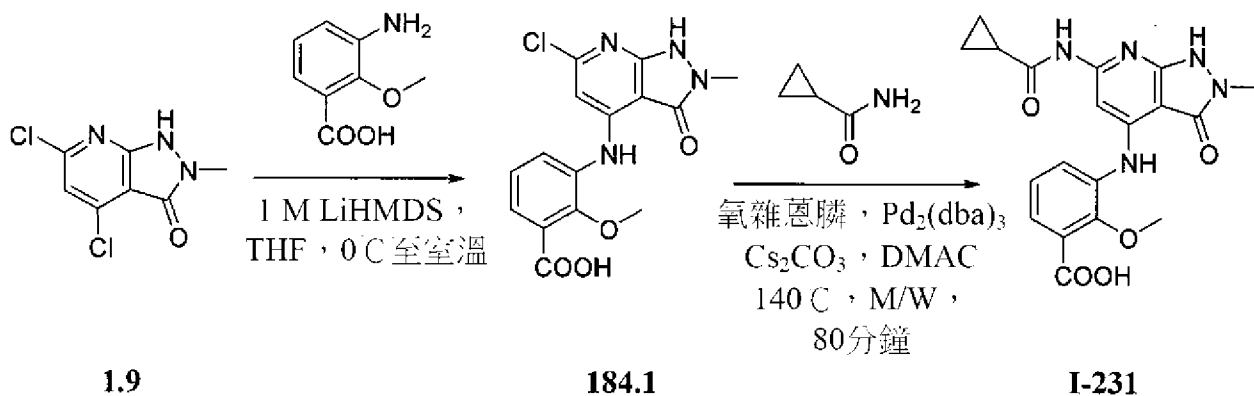
合成化合物183.3。向**183.2** (1.5 g，5.63 mmol，1.0當量)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加10%鈹/木炭(0.2 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續2-3小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用乙醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**183.3**(0.3 g，22.54%)。MS(ES): m/z 237.24 $[M+H]^+$ 。

合成化合物183.4。使用通用程序A由**183.3**及**1.9**合成化合物**183.4**。(產率：31.89%)。MS (ES): m/z 418.82 $[M+H]^+$ 。

合成化合物I-230。使用通用程序B由**183.4**及環丙烷甲醯胺合成化合物**I-230**。(產率：21.99%)。MS(ES): m/z 467.37 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：98.04%，HPLC純度：97.69%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90-7.85 (dd, $J=2.8\text{Hz}$, 8.4Hz , 1H), 7.67-7.62 (dd, $J=4.0\text{Hz}$, 8.0Hz , 1H), 7.60 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 0.80-0.78 (m, 4H)。

實例184：合成3-((6-(環丙烷甲醯胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡

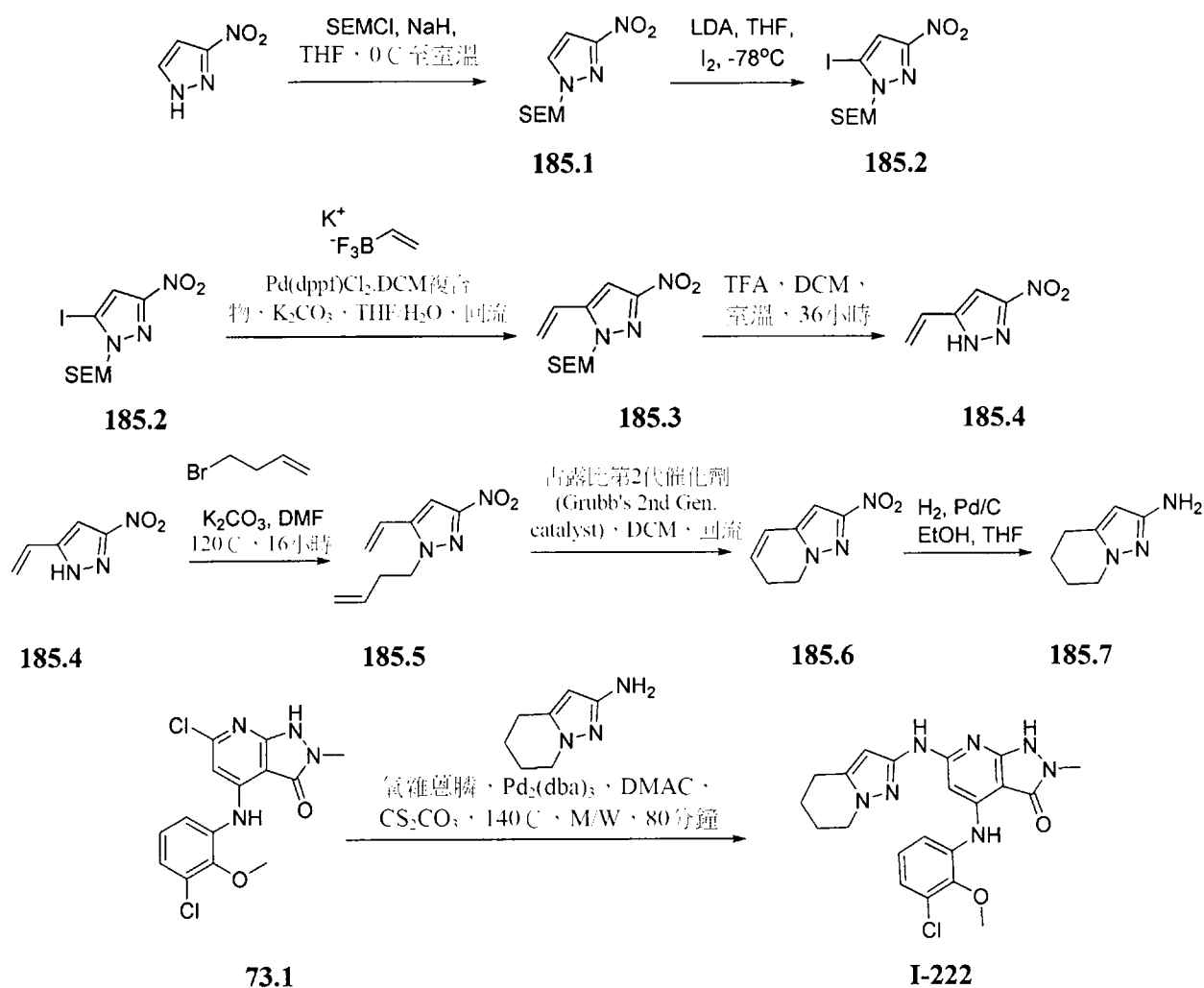
唑并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)-2-甲氧基苯甲酸，I-231



合成化合物**184.1**。使用通用程序A由3-胺基-2-甲氧基苯甲酸及**1.9**合成化合物**184.1**。(產率：37.51%)。MS (ES): m/z 349.7 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**I-231**。使用通用程序B由**184.1**及環丙烷甲醯胺合成化合物**I-231**。(產率：15.80%)，MS(ES): m/z 398.43 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：99.57%，HPLC純度：94.80%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 13.08 (bs, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69-7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.48-7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.31-7.27 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H), 0.89-0.80 (m, 4H)。

實例185：合成4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-6-((4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-222



合成化合物**185.1**。在0°C下向3-硝基-1H-吡唑(5.0 g, 44.22 mmol, 1.0當量)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中添加氫化鈉(1.6 g, 66.33 mmol, 1.5當量)，且將反應混合物攪拌30分鐘，後接在相同溫度下添加2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯化物(8.86 g, 53.06 mmol, 1.2當量)。使反應混合物達到室溫，且攪拌24小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至冰冷水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之15%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**185.1**。(7.9 g, 73.42%)。MS(ES): m/z 244.34 [M+H]⁺。

合成化合物**185.2**。在-78°C下向二異丙基胺(0.622 g, 6.165 mmol,

1.5當量)於四氫呋喃(10 mL)中之經冷卻溶液中添加正丁基鋰(0.394 g, 6.165 mmol, 1.5當量), 且在相同溫度下攪拌反應混合物30分鐘。向反應混合物中添加化合物**185.1**(1.0 g, 4.11 mmol, 1.0當量), 且在-78°C下攪拌1小時。在相同溫度下添加四氫呋喃中之碘溶液(0.635 g, 2.50 mmol, 0.5當量)。在1小時之後, 使反應混合物達到室溫, 且攪拌20小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至硫代硫酸鈉水溶液中, 且用乙酸乙酯萃取。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化, 且在作為溶離劑之15%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離, 獲得**185.2**。(1.0 g, 65.90%)。MS(ES): m/z 370.23 $[M+H]^+$ 。

合成化合物185.3。向**185.2** (0.15 g, 0.406 mmol, 1.0當量)及乙烯基三氟硼酸鉀(0.098 g, 0.731 mmol, 1.8當量)於四氫呋喃(1 mL)及水(0.2 mL)之混合物中的溶液中添加碳酸鉀(0.168 g, 1.22 mmol, 3.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘。添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物(0.017 g, 0.020 mmol, 0.05當量), 使反應混合物在氬氣氛圍下再次脫氣10分鐘。將反應物在100°C下攪拌24小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至水中, 且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。藉由管柱層析使用5%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化, 獲得純**185.3** (0.080 g, 73.10%)。MS(ES): m/z 270.38 $[M+H]^+$ 。

合成化合物185.4。在0°C下向**185.3**(0.07 g, 0.259 mmol, 1.0當量)於二氯甲烷(1 mL)之混合物中的溶液中添加三氟乙酸(1 mL)。將反應物在室溫下攪拌6小時。在反應完成之後, 在真空下濃縮反應混合物, 且用碳

酸氫鈉溶液鹼化，隨後用乙酸乙酯萃取，獲得純 **185.4** (0.025 g，69.16%)。MS(ES): m/z 140.11 $[M+H]^+$ 。

合成化合物185.5。在0℃下向**185.4** (0.5 g，3.59 mmol，1.0當量)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.486 g，10.77 mmol，3.0當量)及4-溴丁-1-烯(0.534 g，3.95 mmol，1.1當量)。將反應混合物在室溫下攪拌20小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之10%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**185.5**。(0.34 g，48.96%)。MS(ES): m/z 194.21 $[M+H]^+$ 。

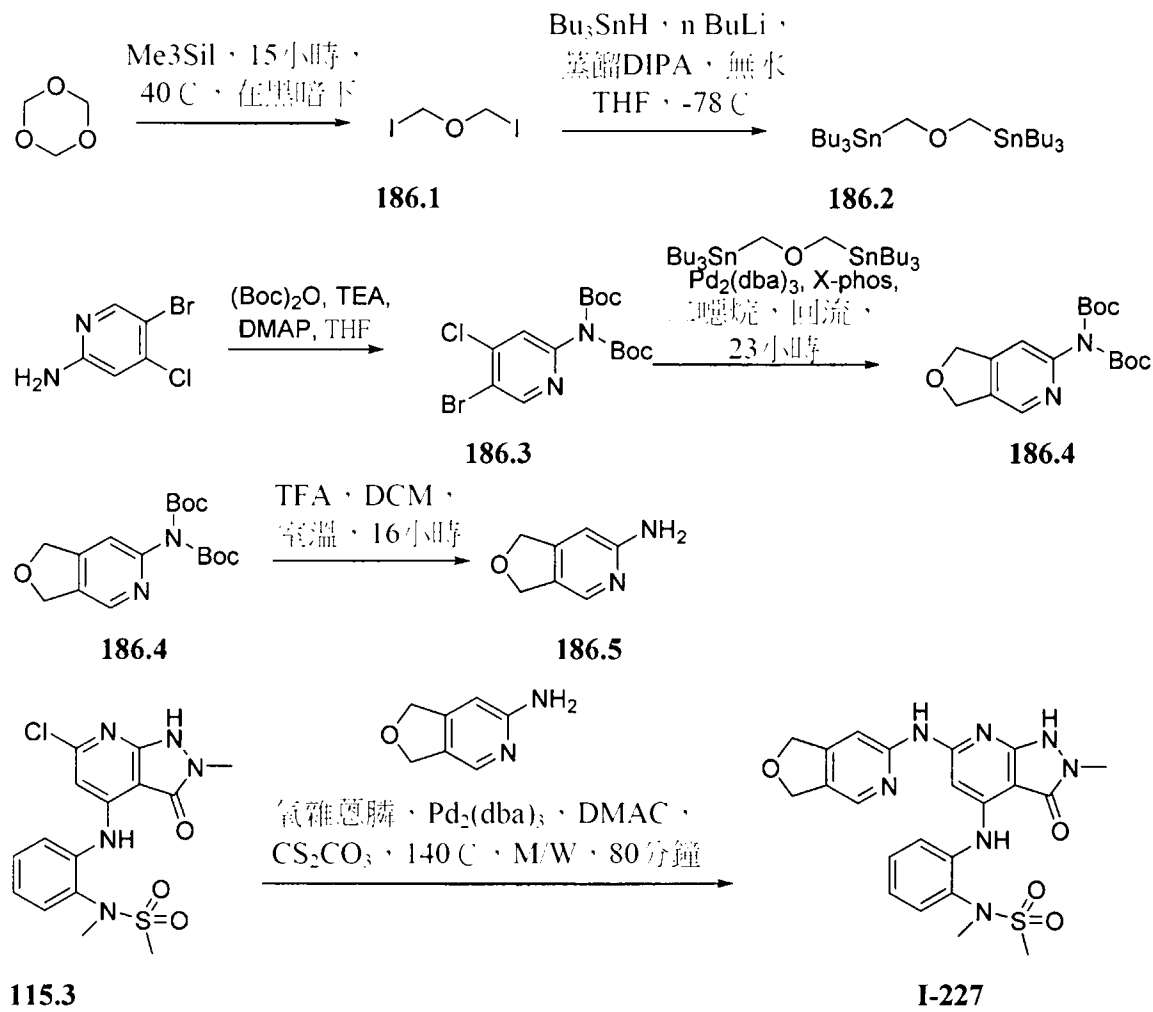
合成化合物185.6。向**185.5**(0.34 g，1.76 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(7 mL)中之溶液中添加古露比第二代催化劑(0.110 g，0.176 mmol，0.1當量)。將反應混合物在50℃下攪拌16小時。在反應完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之15%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**185.6**。(0.19 g，65.37%)。MS(ES): m/z 166.15 $[M+H]^+$ 。

合成化合物185.7。向**185.6** (0.19 g，1.15 mmol，1.0當量)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加10%鈹/木炭(0.05 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續2-3小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用乙醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**185.7** (0.13 g，82.37%)。MS(ES): m/z 138.19 $[M+H]^+$ 。

合成化合物I-222。使用通用程序B由**185.7**及**73.1**合成化合物**I-222**。(產率：11.82%)。MS(ES): m/z 440.32 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：98.23%，

HPLC純度: 97.74%, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.52 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.57-7.55 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.72-2.67 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H)。

實例186：合成N-(2-((6-((1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-6-基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)苯基)-N-甲基甲烷磺醯胺，**I-227**



合成化合物181.1。將1,3,5-三噁烷(12.0 g, 133.22 mmol, 1.0當量)及三甲基矽烷基碘化物(75.9 g, 379.6 mmol, 2.85當量)之反應混合物在40 °C下攪拌48小時。藉由NMR分析監測反應進程。在反應完成之後，藉

由在5 mmHg，105℃下真空蒸餾來純化反應混合物，獲得所需純產物**186.1**。(35 g，88.20%)。1H NMR (CDCl₃, 400MHz):5.75 (S, 4H)。

合成化合物186.2。使二異丙基胺(16.27 g，161.16 mmol，2.4當量)於四氫呋喃(70 mL)中之溶液冷卻至-78℃，後接添加正丁基鋰(10.31 g，161.16 mmol，2.4當量)，且在相同溫度下攪拌反應混合物30分鐘。在相同溫度下向反應混合物中添加氯化三丁基錫(46.90 g，161.16 mmol，2.4當量)，且隨後維持0℃且攪拌30分鐘。使反應混合物冷卻至-78℃，添加化合物1 (20 g，67.15 mmol，1.0當量)，且使反應混合物升溫至室溫。將反應混合物在室溫下攪拌5小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至鹽水溶液中，且用乙醚萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在己烷作為溶離劑的情況下使化合物溶離，獲得**186.2**。(0.85 g，2.03%)。MS(ES): m/z 625.17 [M+H]⁺。

合成化合物186.3。向5-溴-4-氯吡啶-2-胺(2.0 g，9.64 mmol，1.0當量)、二碳酸二第三丁酯(5.25 g，24.1 mmol，2.5當量)及三乙胺(2.423 g，24.1 mmol，2.5當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加。隨後添加4-二甲基胺基吡啶(0.117 g，0.964 mmol，0.1當量)，且將反應混合物在室溫下攪拌18小時。在反應完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之10%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**186.3**。(2.10 g，53.43%)。MS(ES): m/z 408.69 [M+H]⁺。

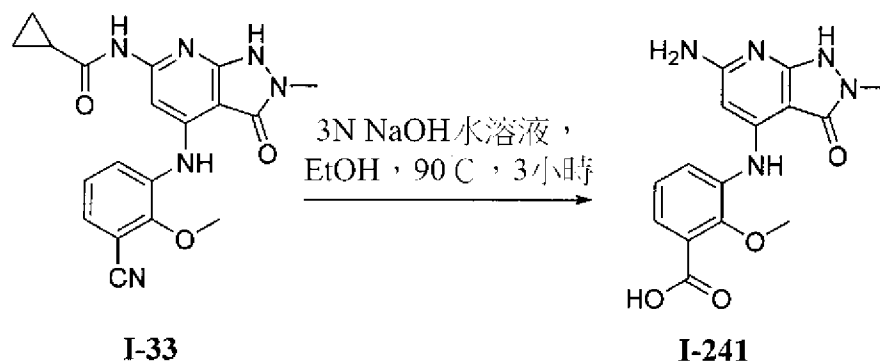
合成化合物186.4。向**186.3** (0.650 g，1.59 mmol，1.0當量)之溶液中添加於二噁烷(20 mL)中之氧基雙(亞甲基)雙(三丁基錫烷) (0.995 g，

1.59 mmol, 1.0 當量)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (0.146 g, 1.59 mmol, 0.1 當量)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯二苯(0.152 g, 3.19 mmol, 0.2 當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣15分鐘。將反應混合物在120°C下攪拌20小時。在反應完成之後,將反應混合物轉移至乙酸乙酯中。經由矽藻土床過濾有機層,且用乙酸乙酯洗滌。在減壓下濃縮濾液,獲得粗物質。藉由管柱層析使用18%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化,獲得純**186.4** (0.250 g, 46.61%)。MS(ES): m/z 337.39 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**186.5**。使用通用程序C由**186.4**合成化合物**186.5**。(產率: 79.06%)。MS(ES): m/z 137.15 $[M+H]^+$ 。

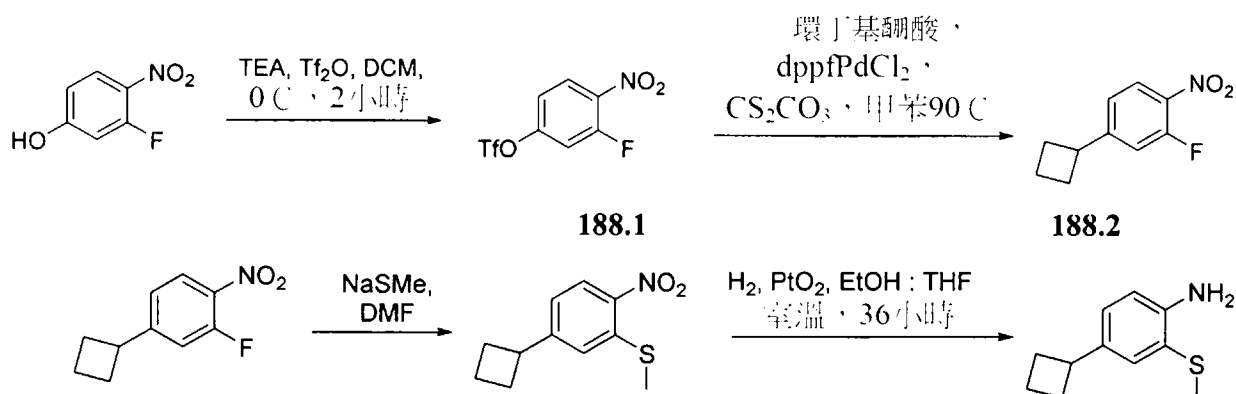
合成化合物**I-227**。使用通用程序B由**115.3**及**186.5**合成化合物**I-227**。(產率: 24.78%)。MS(ES): m/z 482.36 $[M+H]^+$, LCMS 純度: 98.38%, HPLC 純度: 96.23%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.74 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72-7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59-7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 1.50-1.48 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.00 (s, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.18 (s, 3H)。

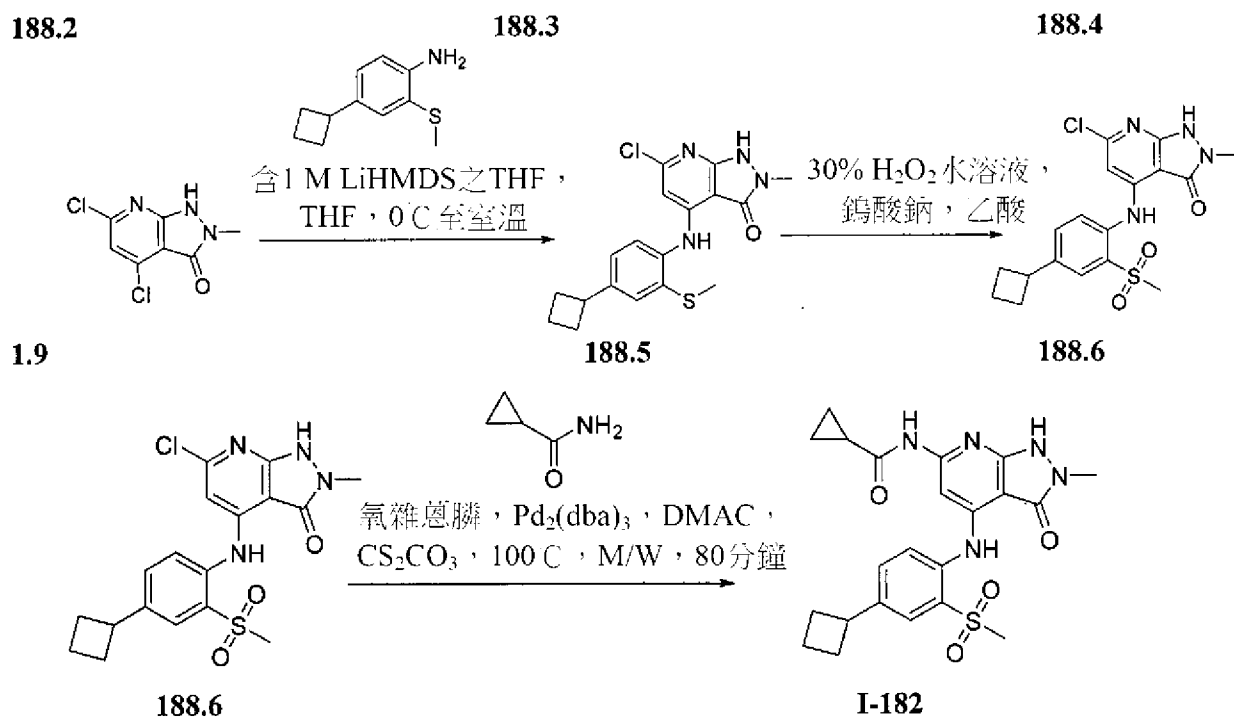
實例187: 合成3-((6-胺基-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)-2-甲氧基苯甲酸, **I-241**



合成化合物**I-241**。向**I-33** (0.070 g, 0.184 mmol, 1.0當量)於乙醇 (1 mL)中之溶液中逐滴添加3N氫氧化鈉水溶液(5 mL)，且將反應混合物在90°C下攪拌3小時。在反應完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗物質。藉由製備型HPLC使用含0.1%甲酸之水/乙腈以梯度方法來對此進行進一步純化，獲得純**I-241** (0.013 g, 產率：21.34%)，MS(ES): m/z 330.25 [M+H]⁺，LCMS純度：100.00%，HPLC純度：98.07%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.89 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.64-7.62 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.41-7.39 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.25-7.21 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.18 (s, 3H)。

實例188：合成N-(4-((4-環丁基-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，I-182





合成化合物 **188.1**。在 0 °C 下向 3- 氯 -4- 硝基苯酚 (5.0 g , 31.83 mmol , 1.0當量) 於二氯甲烷 (50 mL) 中之經冷卻溶液中添加三氟甲烷磺酸酐 (0.520 g , 4.14 mmol , 2.0當量) , 攪拌 15 分鐘 , 後接在相同溫度下逐滴添加三乙胺 (0.520 g , 4.14 mmol , 2.0當量) 。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。在反應完成之後 , 將反應混合物轉移至水中 , 且用二氯甲烷萃取。合併有機層 , 用鹽水洗滌 , 經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮 , 獲得粗物質。藉由管柱層析在中性氧化鋁中對此進行進一步純化 , 且在作為溶離劑之 15% 乙酸乙酯 / 己烷中使化合物溶離 , 獲得 **188.1** 。 (3.0 g , 32.60%) 。 MS(ES): m/z 290.16 [M+H]⁺ 。

合成化合物 **188.2**。向 **1.1** (3.0 g , 10.38 mmol , 1.0當量) 及環丁基酮 (1.3 g , 12.97 mmol , 1.25當量) 於甲苯 (30 mL) 中之溶液中添加碳酸鉀 (6.74 g , 20.76 mmol , 2.0當量) 。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣 10 分鐘。添加 [1,1'- 雙(二苯膦基)二茂鐵] 二氧化鈣 (II) (0.607 g , 0.83 mmol , 0.08當量) , 使反應混合物在氬氣氛圍下再次脫氣 10 分鐘。將反應物在 90

℃下攪拌4小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用5%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**188.2** (0.32 g, 15.80%)。MS(ES): m/z 196.19 $[M+H]^+$ 。

合成化合物188.3。在0℃下向**188.2** (0.34 g, 1.64 mmol, 1.0當量)於N-N-二甲基甲醯胺(6 mL)及水(4 mL)之混合物中的溶液中逐滴添加硫代甲醇鈉水溶液(0.252 g, 3.61 mmol, 2.2當量)。將反應物在15-20℃下攪拌1小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用5%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**188.3** (0.24 g, 65.56%)。MS(ES): m/z 224.29 $[M+H]^+$ 。

合成化合物188.4。向**188.3** (0.14 g, 0.623 mmol, 1.0當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加10%鈀/木炭(0.05 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續2-3小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用乙醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**188.4** (0.08 g, 66.01%)。MS(ES): m/z 194.31 $[M+H]^+$ 。

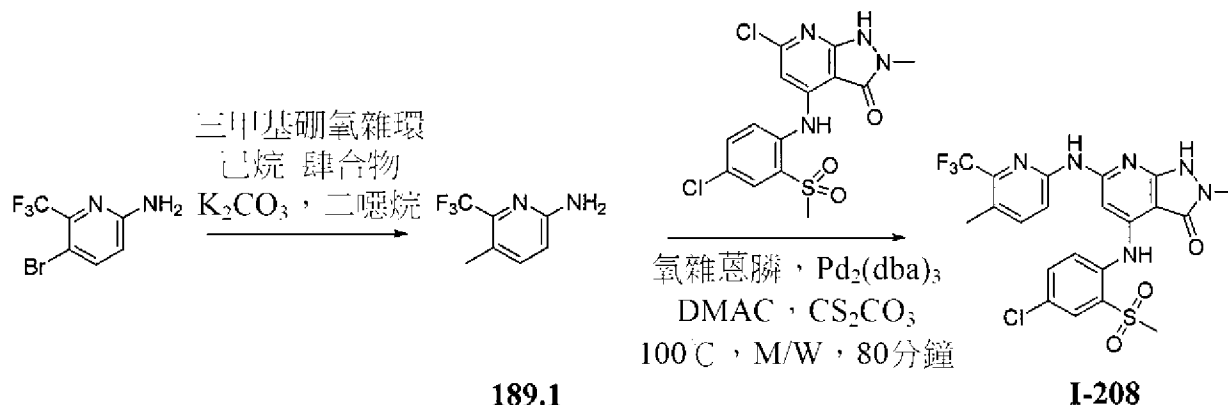
合成化合物188.5。使用通用程序A由**1.9**及**188.4**合成化合物**188.5** (產率：58.16%)。MS (ES): m/z 375.89 $[M+H]^+$ 。

合成化合物188.6。向**188.5** (0.075 g, 0.200 mmol, 1當量)於乙酸(1 mL)中之溶液中添加30%過氧化氫(0.144 g, 4.0 mmol, 20.0當量)及鎢酸鈉二水合物(0.066 g, 0.200 mmol, 1當量)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至冰水中，且過濾沈澱產物，用25%乙酸乙酯/己烷洗滌且充分乾燥，獲得**188.6**。(0.070 g, 產

率：85.99%)。MS(ES): m/z 407.89 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**I-182**。使用通用程序B由**188.6**及環丙烷甲醯胺合成化合物**I-182**。(產率：31.90%)。MS(ES): m/z 456.37 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：95.00%，HPLC純度：98.84%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.80 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 7.75-7.68 (m, 4H), 3.65 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 0.77 (m, 4H)。

實例189：合成4-((4-氯-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-2-甲基-6-((5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-3-酮，**I-208**



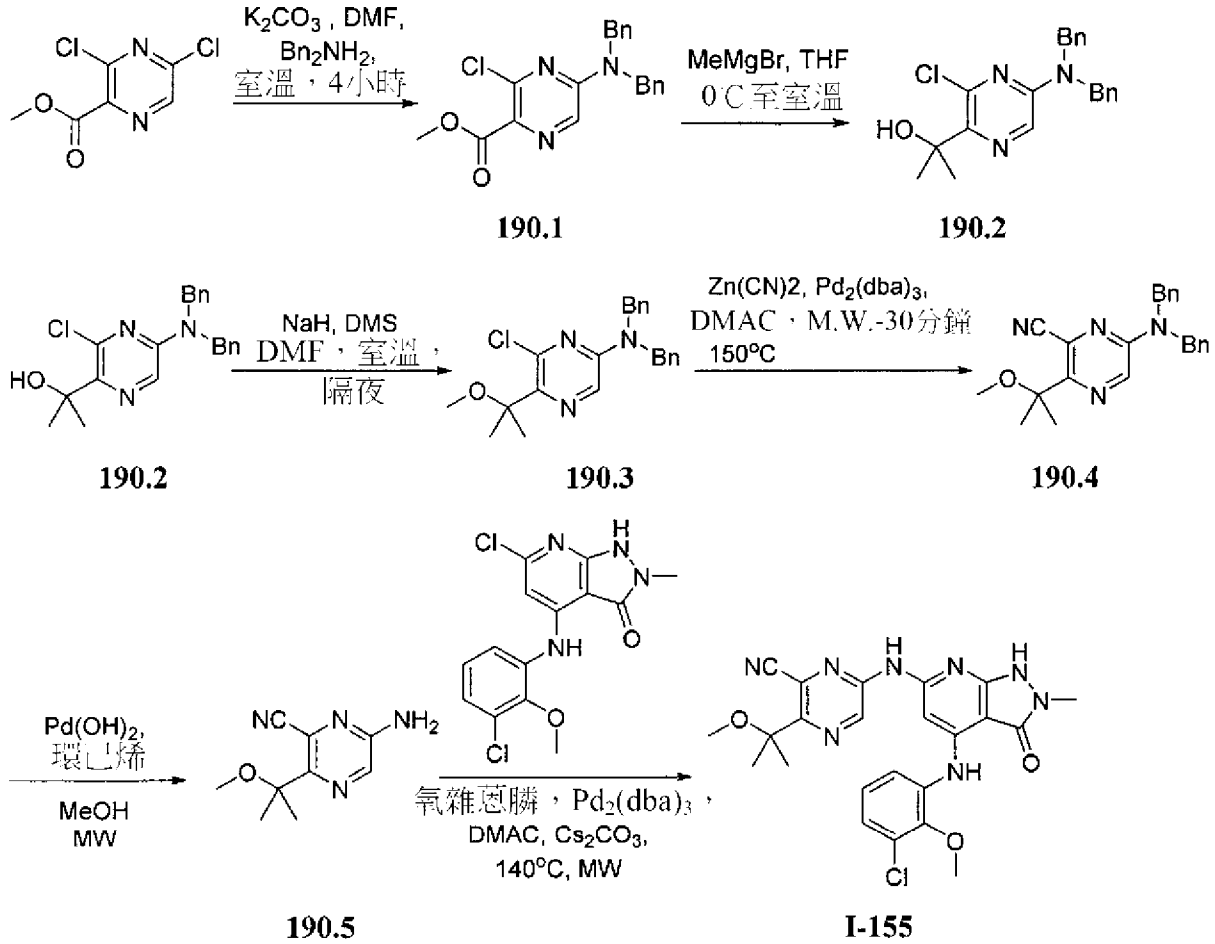
合成化合物**189.1**。向5-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(0.500 g，2.07 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(0.5 mL)中之溶液中添加三甲基硼氧雜環己烷(0.520 g，4.14 mmol，2.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘。碳酸鉀(0.858 g，6.22 mmol，3.0當量)及肆(三苯基膦)鈀(0) (0.239 g，0.207 mmol，0.1當量)，使反應混合物在氬氣氛圍下再次脫氣10分鐘。將反應物在110℃下攪拌20小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用15%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**189.1** (0.230 g，62.94%)。MS(ES): m/z

177.14 [M+H]⁺。

合成化合物**I-208**。使用通用程序B由**189.1**及**118.4**合成化合物**I-208** (產率：7.10%)。MS(ES): m/z 527.34 [M+H]⁺，LCMS純度：98.28%，HPLC純度：96.27%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.83 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.91-7.90 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

實例190：合成6-((4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)-3-(2-甲氧基丙-2-基)吡嗪-2-甲腈，

I-155



合成化合物**190.1**。向化合物3,5-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(0.55 g，2.6

mmol，1.0當量)於二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加碳酸銨(0.8 g，3.1 mmol，1.2當量)及二苯甲基胺(0.61 g，3.1 mmol，1.2當量)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得**190.1**。(0.5 g，51.16%)。MS(ES): m/z 368.54 $[M+H]^+$ 。

合成化合物190.2。在0°C下向化合物**190.1** (0.18 g，0.4 mmol，1.0當量)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加溴化甲基鎂(0.36 g，1.09 mmol，2.2當量)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得**190.2**。(0.15 g，83.32%)。MS(ES): m/z 368.43 $[M+H]^+$ 。

合成化合物190.3在0°C下在5分鐘內向**190.2** (0.15 g，0.413 mmol，1.0當量)於二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.025 g，0.490 mmol，1.2當量)。隨後添加碘甲烷(0.07 g，0.490 mmol，1.2當量)，且將反應混合物在室溫下攪拌4小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得**190.3**。(0.1 g，64.22%)。MS(ES): m/z 382.51 $[M+H]^+$ 。

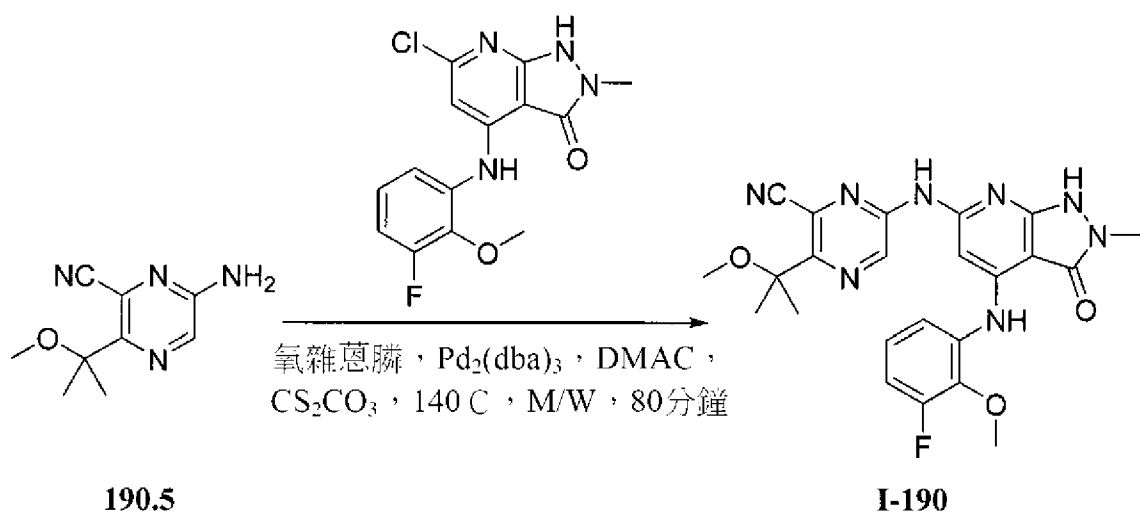
合成化合物190.4。向**190.3** (0.08 g，0.29 mmol，1.0當量)於二甲基乙醯胺(1 mL)中之溶液中添加鋅粉(0.003 g，0.041 mmol，0.2當量)及氰化鋅(0.012 g，0.10 mmol，0.5當量)。使反應混合物脫氣15分鐘，且隨後添加鈹參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (0.02 g，0.020 mmol，0.1當量)，且將反應混合物保持在120°C下微波照射持續30分鐘。在反應完成之後，將

反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得**190.4**。(0.05 g，64.08%)。MS(ES): m/z 373.28 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**190.5**。向**190.4** (0.08 g，0.29 mmol，1.0當量)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加環己烯(0.003 g，0.041 mmol，0.2當量)及氫氧化鈣(0.012 g，0.10 mmol，0.5當量)。將反應混合物保持在100℃下微波照射4小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到**190.5** (0.2 g，38.75%)。MS(ES): m/z 193.53 $[M+H]^+$ 。

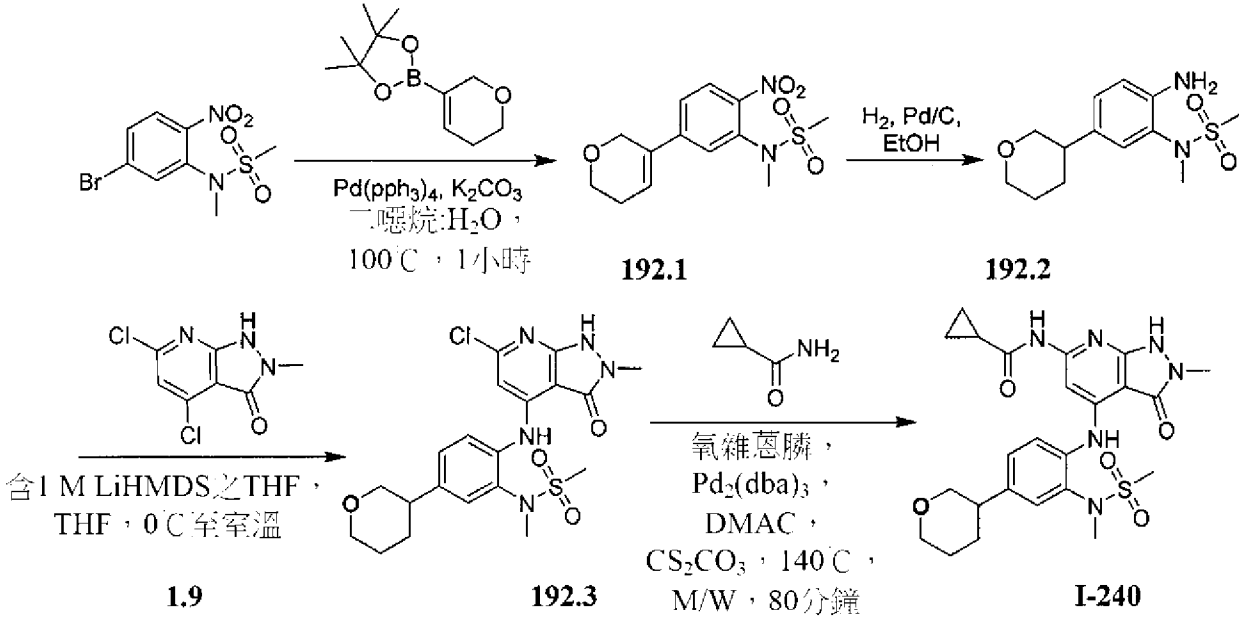
合成化合物**I-155**。使用通用程序B由**190.5**及**73.1**合成化合物**I-155**。(產率：29.13%)。MS(ES): m/z 495.58 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：98.63%，HPLC純度：98.19%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.95 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.64-7.61 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, 8.0Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.55 (s, 6H)。

實例191：合成6-((4-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)-3-(2-甲氧基丙-2-基)吡嗪-2-甲腈，**I-190**



合成化合物**I-190**。使用通用程序B由**190.5**及**55.1**合成化合物**I-190**。
(產率：14.92%)。MS(ES): m/z 479.62 [M+H]⁺，LCMS純度：95.39%，
HPLC純度：95.38%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.92 (s, 1H),
10.64 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.48-7.46 (d, J=8.4Hz, 1H),
7.33 (s, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.32 (s,
3H), 3.17 (s, 3H), 1.54 (s, 6H)。

實例192：合成N-(4-((4-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-2-(N-甲基甲磺醯胺基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)環丙烷甲磺胺，**I-240**



合成化合物192.1。向N-(5-溴-2-硝基苯基)-N-甲基甲烷磺醯胺(0.6 g, 1.94 mmol, 1.0當量)於1,4-二噁烷(4 mL)及水(2 mL)之混合物中的溶液中添加2-(5,6-二氫-2H-嘓喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(0.611 g, 2.91 mmol, 1.5當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘。碳酸鉀(0.803 g, 5.82 mmol, 3.0當量)及肆(三苯基膦)鈰(0) (0.224 g, 0.194 mmol, 0.1當量), 使反應混合物在氬氣氛圍下再次脫氣10分鐘。將反應物在100°C下攪拌20小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至水中, 且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。藉由管柱層析使用15%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化, 獲得純**192.1** (0.5 g, 82.48%)。MS(ES): m/z 313.34 [M+H]⁺

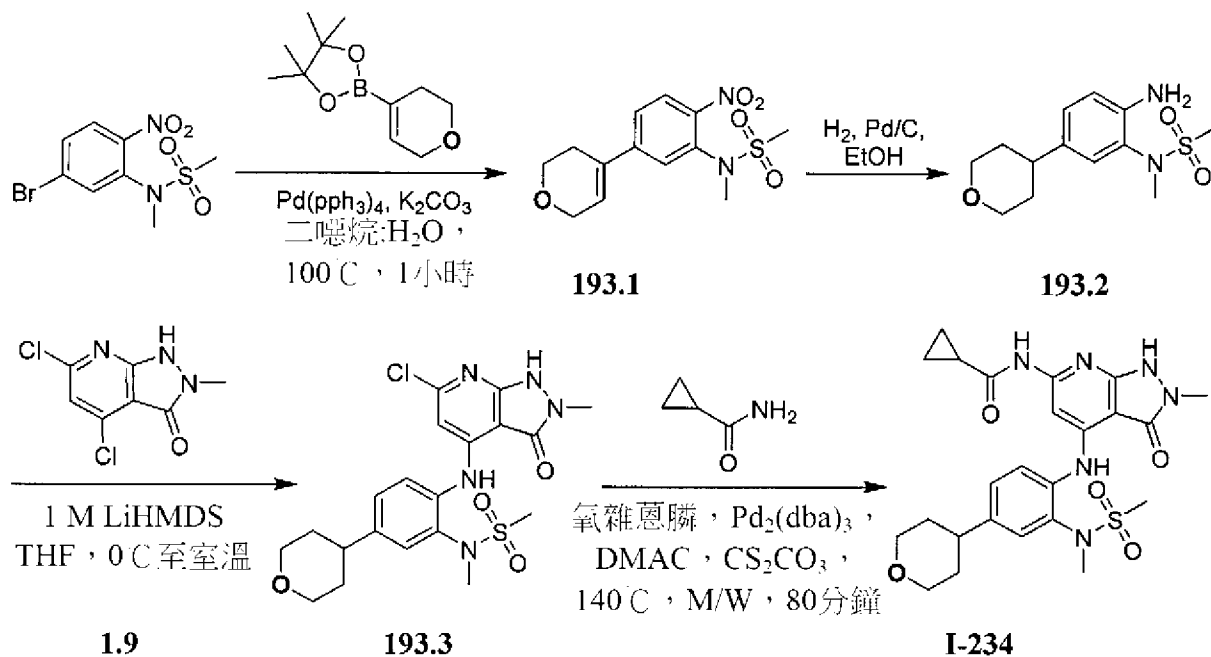
合成化合物192.2。向**192.1** (0.5 g, 1.6 mmol, 1.0當量)於乙醇(25 mL)中之溶液中, 添加10%鈰/木炭(0.3 g)。使氬氣吹掃通過反應混合物持續4小時。在反應完成之後, 經由矽藻土床過濾反應混合物, 且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液, 獲得**192.2**。(0.4 g, 87.87%)。MS(ES): m/z 285.37 [M+H]⁺。

合成化合物192.3。使用通用程序A由**1.9**及**192.2**合成化合物**192.3**。(產率: 19.56%)。MS(ES): m/z 466.94 [M+H]⁺。

合成化合物I-240。使用通用程序B由**192.3**及環丙烷甲磺醯胺合成化合物**I-240**。(產率: 28.97%), MS(ES): m/z 515.46 [M+H]⁺, LCMS純度: 97.79%, HPLC純度: 98.19%, 手性HPLC: (43:57), ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.73 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.37-7.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.40 (m,

2H), 3.30 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 4H)。

實例193：合成4-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-6-((6,7-二氫-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)胺基)-2-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-酮，I-234



合成化合物193.1。向N-(5-溴-2-硝基苯基)-N-甲基甲烷磺醯胺(1.0 g, 3.58 mmol, 1.0當量)於四氫呋喃(10 mL)及水(5 mL)之混合物中的溶液中添加2-(環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(1.51 g, 7.16 mmol, 2.0當量)及碳酸鉀(1.48 g, 10.74 mmol, 3.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘。[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II) (0.262 g, 0.358 mmol, 0.1當量)，使反應混合物在氬氣氛圍下再次脫氣10分鐘。將反應物在 60°C 下攪拌20小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用15%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**193.1** (1.0 g, 98.86%)。MS(ES):

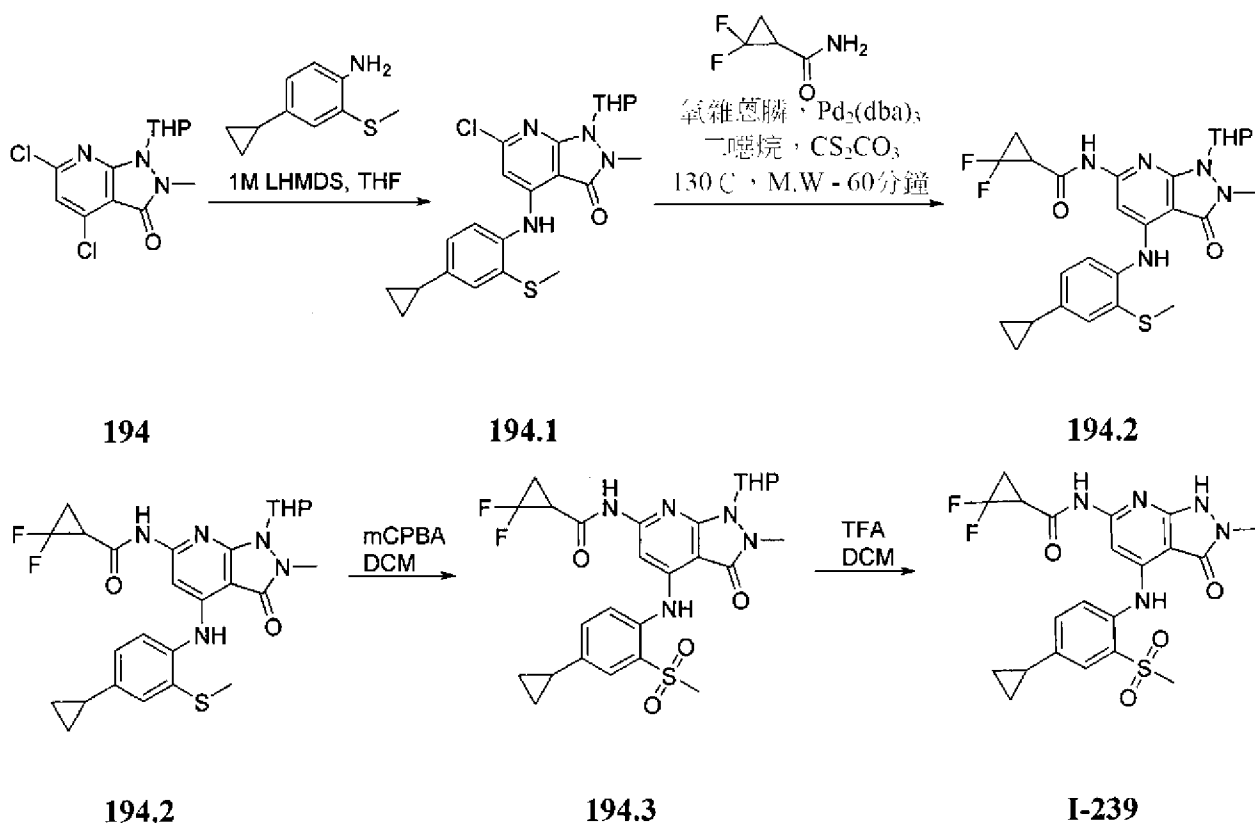
m/z 283.36 [M+H]⁺。

合成化合物193.2。向**193.1** (1 g, 3.54 mmol, 1.0當量)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加10%鈀/木炭(0.15 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續2-3小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用乙醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**193.2** (0.42 g, 41.70%)。MS(ES): m/z 285.37 [M+H]⁺。

合成化合物193.3。使用通用程序A由**1.9**及**193.2**合成化合物**193.3** (產率：22.84%)。MS(ES): m/z 466.95 [M+H]⁺。

合成化合物I-234。使用通用程序B由**193.3**及環丙烷甲醯胺合成化合物**I-234**。(產率：51.95%)。MS(ES): m/z 515.46 [M+H]⁺，LCMS純度：98.21%，HPLC純度：95.25%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.72 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.36-7.34 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.74 (m, 4H), 0.87-0.79 (m, 4H)。

實例194：合成N-(4-((4-環丙基-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環丙烷-1-甲醯胺，I-239



合成化合物**194.1**。向化合物**194** (藉由1.9與二氫哌喃之反應製備，0.3 g，0.25 mmol，1.0當量)及**109.4**於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(0.86 g，0.75 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌反應混合物，獲得**194.1**。(0.28 g，63.38%)。MS(ES): m/z 445.58 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**194.2**。向化合物**194.1** (0.150 g，0.33 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加2,2-二氟環丙烷-1-甲醯胺(0.123 g，1.013 mmol，3.0當量)及碳酸銨(0.44 g，1.35 mmol，4.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈾(0) (0.031 g，0.033 mmol，0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(0.040 g，0.65 mmol，0.2當量)，再次脫氣5分鐘。隨後在微波中在130°C下加熱反應混合物60分鐘。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且

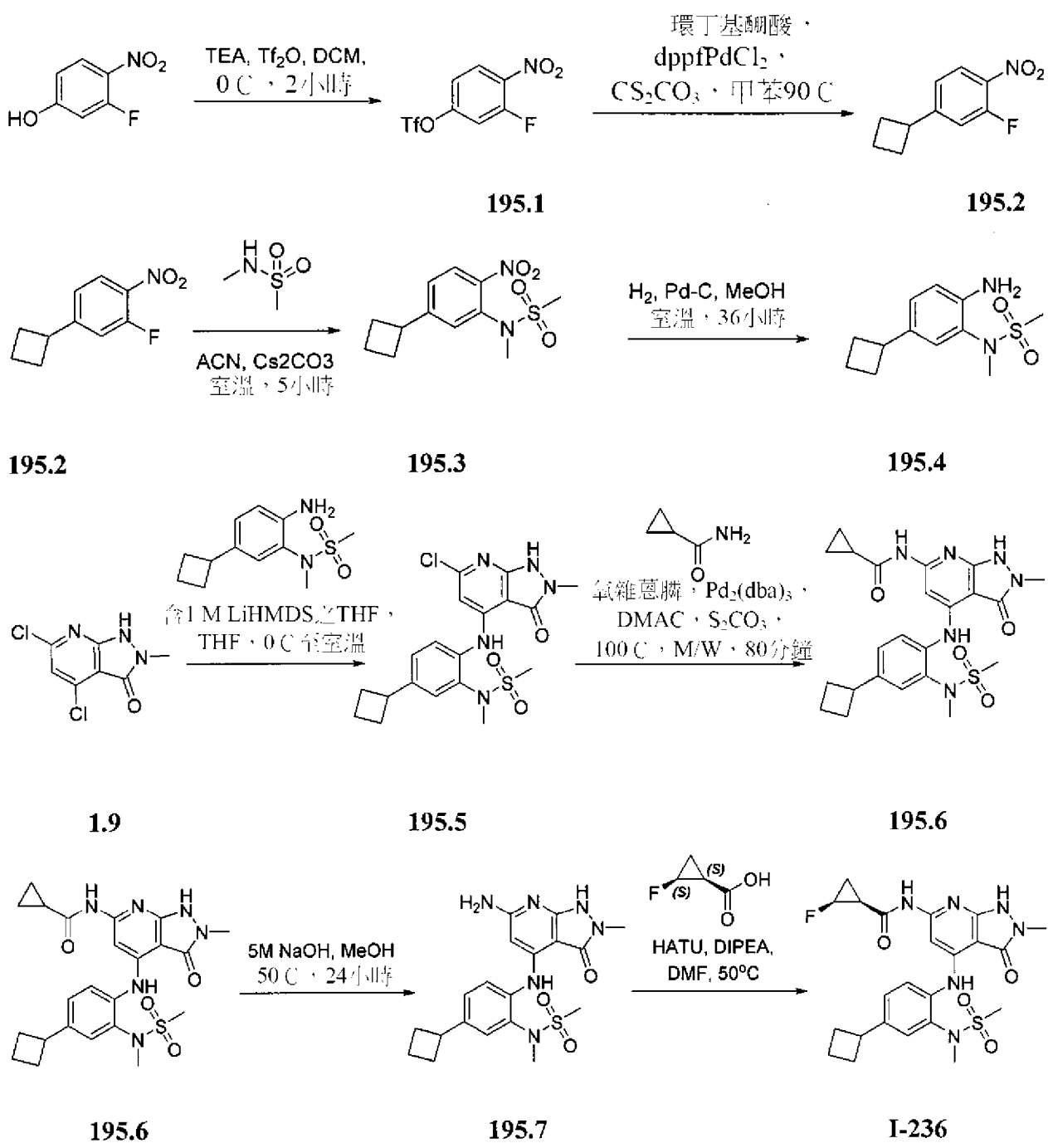
在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用13%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得純**194.2** (0.140 g，78.42%)。

MS(ES): m/z 530.46 $[M]^+$ 。

合成化合物194.3。在0℃下向**194.2** (0.2 g，0.04 mmol，1.0當量)於乙酸乙酯(3 mL)中之溶液中添加間-氯過氧苯甲酸(0.28 g，0.12 mmol，3.0當量)。將反應混合物在0℃下攪拌3小時。在反應完成之後，向反應混合物中添加水，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得**194.3**。(0.15 g，70.73%)。MS(ES): m/z 562.47 $[M+H]^+$ 。

合成化合物I-239。在0℃下向**194.3** (0.150 g，0.167 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(1.5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1.0 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鈉溶液中，且用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由用乙醚/正戊烷混合物濕磨來對此進行進一步純化，獲得純**I-239** (0.080 g，62.73%)。MS(ES): m/z 478.42 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：99.70%，HPLC純度：98.80%，手性HPLC：(51:49)， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.98 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.65-7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.79-0.76 (m, 2H)。

實例I-195：合成(1S,2S)-N-(4-((4-環丁基-2-(N-甲基甲磺醯胺基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟環丙烷-1-甲磺胺，I-236



合成化合物 **195.1**。在 0℃ 下向 3-氟-4-硝基苯酚 (5.0 g, 31.83 mmol, 1.0 當量) 於二氯甲烷 (50 mL) 中之經冷卻溶液中添加三氟甲烷磺酸酐 (0.520 g, 4.14 mmol, 2.0 當量), 攪拌 15 分鐘, 後接在相同溫度下逐滴添加三乙胺 (0.520 g, 4.14 mmol, 2.0 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至水中, 且用二氯甲烷萃取。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮, 獲得粗物

質。藉由管柱層析在中性氧化鋁中對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之15%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**195.1**。(3.0 g，32.60%)。

MS(ES): m/z 290.16 $[M+H]^+$ 。

合成化合物195.2。向**1.1**(3.0 g，10.38 mmol，1.0當量)及環丁基酮酸(1.3 g，12.97 mmol，1.25當量)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(6.74 g，20.76 mmol，2.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘。添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II) (0.607 g，0.83 mmol，0.08當量)，使反應混合物在氬氣氛圍下再次脫氣10分鐘。將反應物在90℃下攪拌4小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用5%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**195.2** (0.32 g，15.80%)。MS(ES): m/z 196.19 $[M+H]^+$ 。

合成化合物195.3。向N-甲基甲烷磺醯胺(0.615 g，5.64 mmol，1.1當量)於乙腈(6 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.33 g，10.24 mmol，2.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。向反應混合物中逐滴添加化合物**195.2** (1.0 g，5.12 mmol，1.0當量)，且在室溫下攪拌3小時。在反應完成之後，過濾反應混合物。將經過濾之固體轉移至水中，攪拌30分鐘，且在減壓下乾燥，獲得純**195.3**。(1.0 g，68.65%)。MS(ES): m/z 285.33 $[M+H]^+$ 。

合成化合物195.4。向**195.3** (0.14 g，0.492 mmol，1.0當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加10%鈣/木炭(0.05 g)。使氬氣吹掃通過反應混合物持續2-3小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用乙醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**195.4** (0.08 g，63.88%)。MS(ES):

m/z 255.35 $[M+H]^+$ 。

合成化合物195.5。使用通用程序A由**195.4**及環丙烷甲醯胺合成化合物**195.5**。(產率：22.51%)。MS (ES): m/z 436.93 $[M+H]^+$ 。

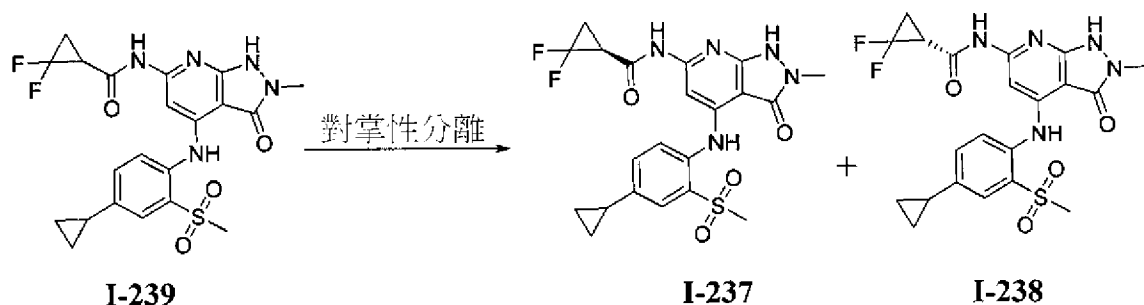
合成化合物195.6。使用通用程序B由**195.6**及環丙烷甲醯胺合成化合物**195.6**。(產率：33.32%)。MS(ES): m/z 485.58 $[M+H]^+$ 。

合成化合物195.7。向**195.6** (0.1 g, 0.206 mmol, 1當量)於甲醇(4 mL)中之溶液中添加5M氫氧化鈉(1.5 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌36小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在5%甲醇/二氯甲烷中使化合物溶離，獲得純**195.7**。(0.070 g, 81.44%)。MS(ES): m/z 417.50 $[M+H]^+$ 。

合成化合物I-236。向**195.7** (0.070 g, 0.168 mmol, 1.0當量)及(1S,2S)-2-氟環丙烷-1-甲酸(0.026 g, 0.252 mmol, 1.5當量)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中，且在0℃下冷卻。添加((1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘3-氧化物六氟-磷酸鹽)) (0.096 g, 0.252 mmol, 1.5當量)及N,N-二異丙基乙胺(0.065 g, 0.504 mmol, 3.0當量)，且在50℃下攪拌反應混合物2小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在5%甲醇/二氯甲烷中使化合物溶離，獲得純**I-236**。(0.024 g, 28.41%)。MS(ES): m/z 503.41 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：94.63%，HPLC純度：99.76%，¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): 8.52 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.35-7.33 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.23-5.06 (m, 1H),

3.64-3.52 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.33-2.29 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.40-1.36 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 1H)。

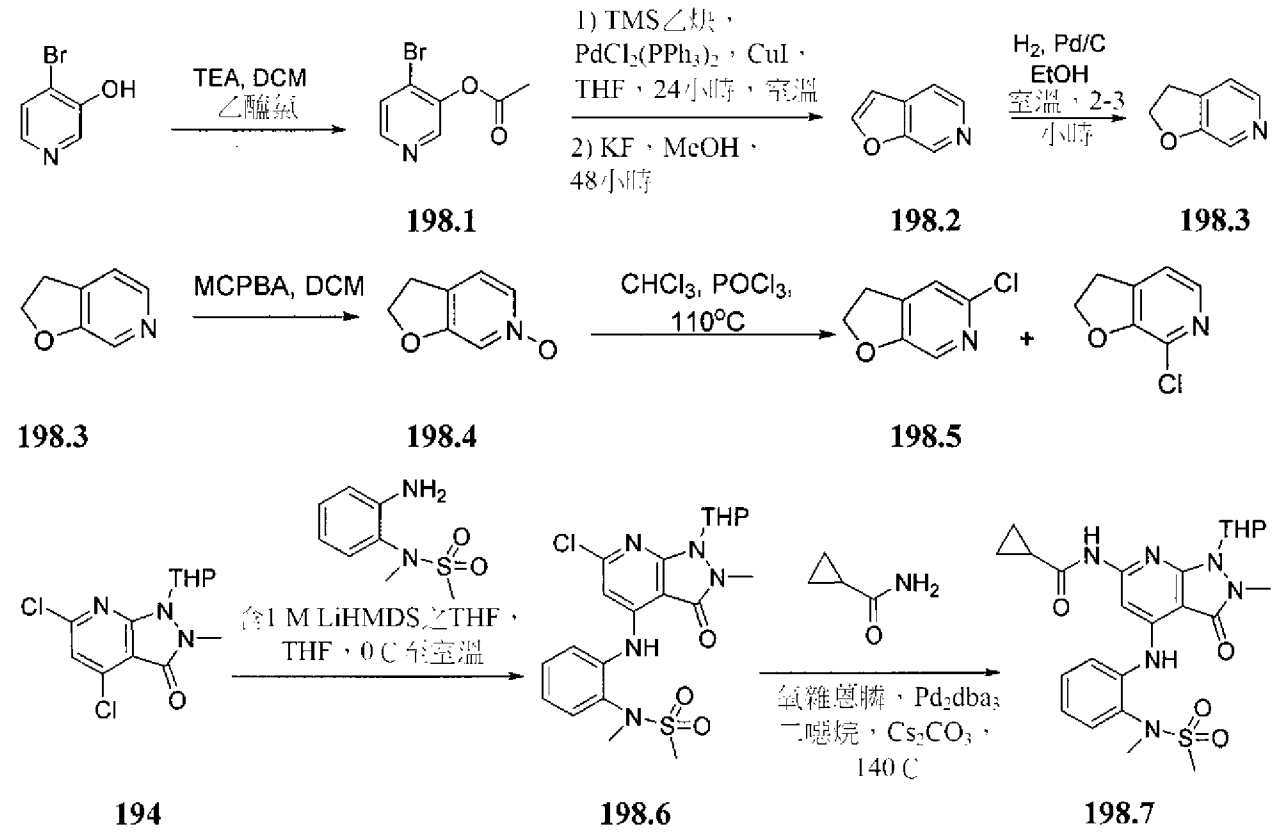
實例196/197：合成(S)-N-(4-((4-環丙基-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環丙烷-1-甲醯胺，I-237及(R)-N-(4-((4-環丙基-2-(甲磺醯基)苯基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環丙烷-1-甲醯胺，I-238

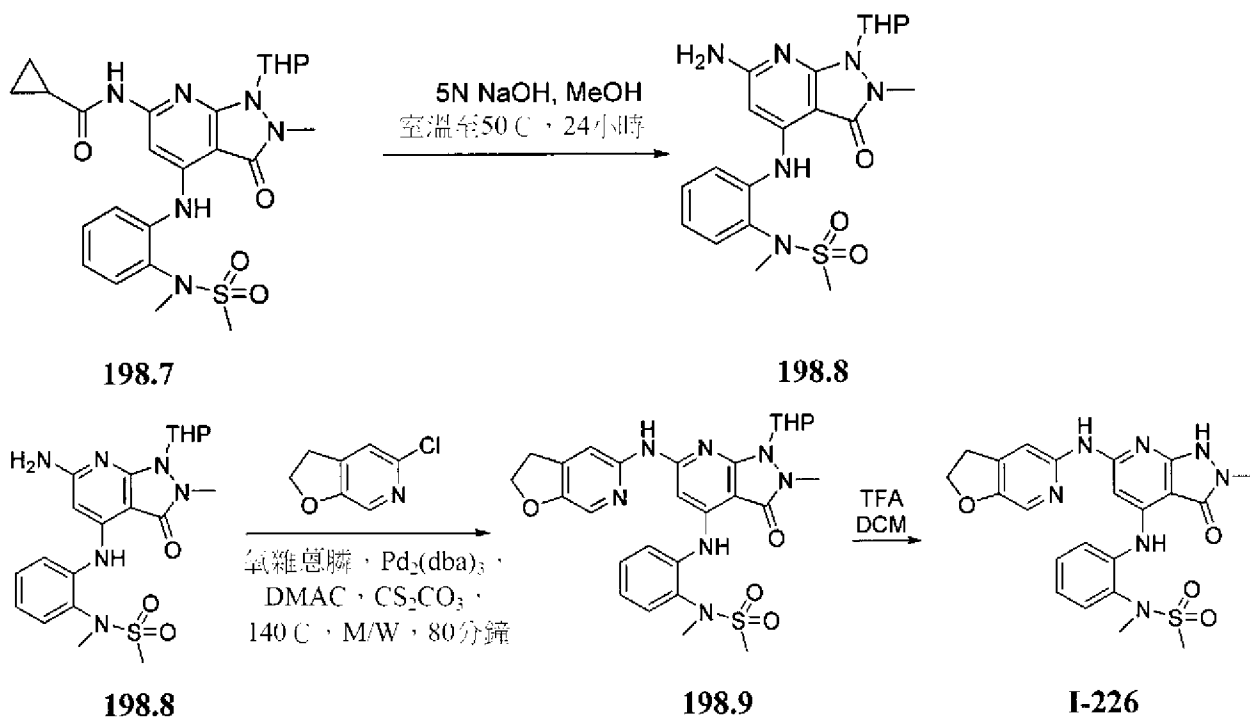


合成化合物I-237及I-238。使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5u)及流動速率為4 mL/min的含0.1 DEA之甲醇作為共溶劑分離I-239 (0.090 g)之異構體，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。在減壓下在30℃下濃縮FR-a，得到純I-237 (0.021 g)。MS(ES): m/z 478.46 [M+H]⁺，LCMS純度：96.96%，HPLC純度：96.45%，對掌性HPLC純度：97.25%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.80 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.49-7.47 (dd, J=2.0Hz, 8.4Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.12-1.08 (t, J=7.2Hz, 1H), 1.05-1.00 (m, 2H), 0.77-0.74 (m, 2H)。在減壓下在30℃下濃縮FR-b，得到純I-238 (0.022 g)。MS(ES): m/z 478.51 [M+H]⁺，LCMS純度：95.67%，HPLC純度：96.64%，對掌性HPLC純度：95%，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.79 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.64-

7.61 (m, 2H), 7.48-7.46 (dd, J=2.0Hz, 8.4Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.11-1.08 (t, J=6.8Hz, 1H), 1.04-1.00 (m, 2H), 0.77-0.74 (m, 2H)。

實例198：合成N-(2-((6-((2,3-二氫呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基)胺基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)苯基)-N-甲基甲烷磺醯胺，I-226





合成化合物**198.1**。在 0°C 下向4-溴吡啶-3-醇(5.0 g, 28.74 mmol, 1.0當量)於二氯甲烷(75 mL)中之溶液中逐滴添加三乙胺(11.61 g, 114.96 mmol, 4.0當量)，後接乙醯氯(4.512 g, 57.48 mmol, 2.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。在反應完成之後，藉由矽藻土床過濾反應混合物。將濾液轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之5%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得**198.1**。(4.9 g, 78.93%)。MS(ES): m/z 217.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**198.2**向**198.1** (16.0 g, 74.06 mmol, 1.0當量)、三甲基矽烷基乙炔(9.43 g, 96.78 mmol, 1.3當量)及三乙胺(112.2 g, 1110.9 mmol, 15當量)於四氫呋喃(1.6 L)中之溶液中。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘。添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II) (1.6 g, 2.22 mmol, 0.03當量)及碘化銅(0.843 g, 4.44 mmol, 0.06當量)，使反應混合物在氬氣氛圍下再次脫氣10分鐘。將反應物在室溫下攪拌24小時。在

反應完成之後，過濾反應混合物，且在真空下濃縮殘餘物。用甲醇(2.2 L)稀釋殘餘物，且向反應混合物中添加氟化鉀。將反應混合物在室溫下攪拌48小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用乙酸乙酯洗滌。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用10%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**1.2** (3.82 g, 43.30%)。MS(ES): m/z 120.12 $[M+H]^+$ 。

合成化合物198.3。向**198.2** (3.82 g, 32.07 mmol, 1.0當量)於甲醇(300 mL)中之溶液中添加10%鈰/木炭(7.0 g)。使氫氣吹掃通過反應混合物持續2-3小時。在反應完成之後，經由矽藻土床過濾反應混合物，且用乙醇洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得**198.3** (3.5 g, 90.11%)。MS(ES): m/z 122.14 $[M+H]^+$ 。

合成化合物198.4。向**198.3** (3.5 g, 28.89 mmol, 1.0當量)於二氯甲烷(140 mL)中之溶液中添加間-氯過苯甲酸(5.96 g, 34.66 mmol, 1.2當量)。將反應物在室溫下攪拌18小時。在反應完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗物質。藉由管柱層析在鹼性氧化鋁中使用0.1%甲醇/二氯甲烷來對此進行進一步純化，獲得純**198.4** (3.4 g, 85.81%)。MS(ES): m/z 138.14 $[M+H]^+$ 。

合成化合物198.5。向**198.4** (1.1 g, 8.02 mmol, 1.0當量)於氯仿(33 mL)中之溶液中添加磷醯氯(4.91 g, 32.08 mmol, 4.0當量)。將反應物在70°C下攪拌7小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至冰中，且用碳酸氫鈉溶液鹼化，隨後用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在作為溶離劑之15%乙酸乙酯/己烷中使化合物溶離，獲得

198.5。(0.3 g, 24.04%)。MS(ES): m/z 156.58 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**198.6**。使用通用程序A由**194**及**115.2**合成化合物**198.6**。
(產率：38.91%)。MS(ES): m/z 466.95 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**198.7**。使用通用程序B由**198.6**及環丙烷甲醯胺合成化合物**198.7**。(產率：72.44%)。MS(ES): m/z 515.60 $[M+H]^+$ 。

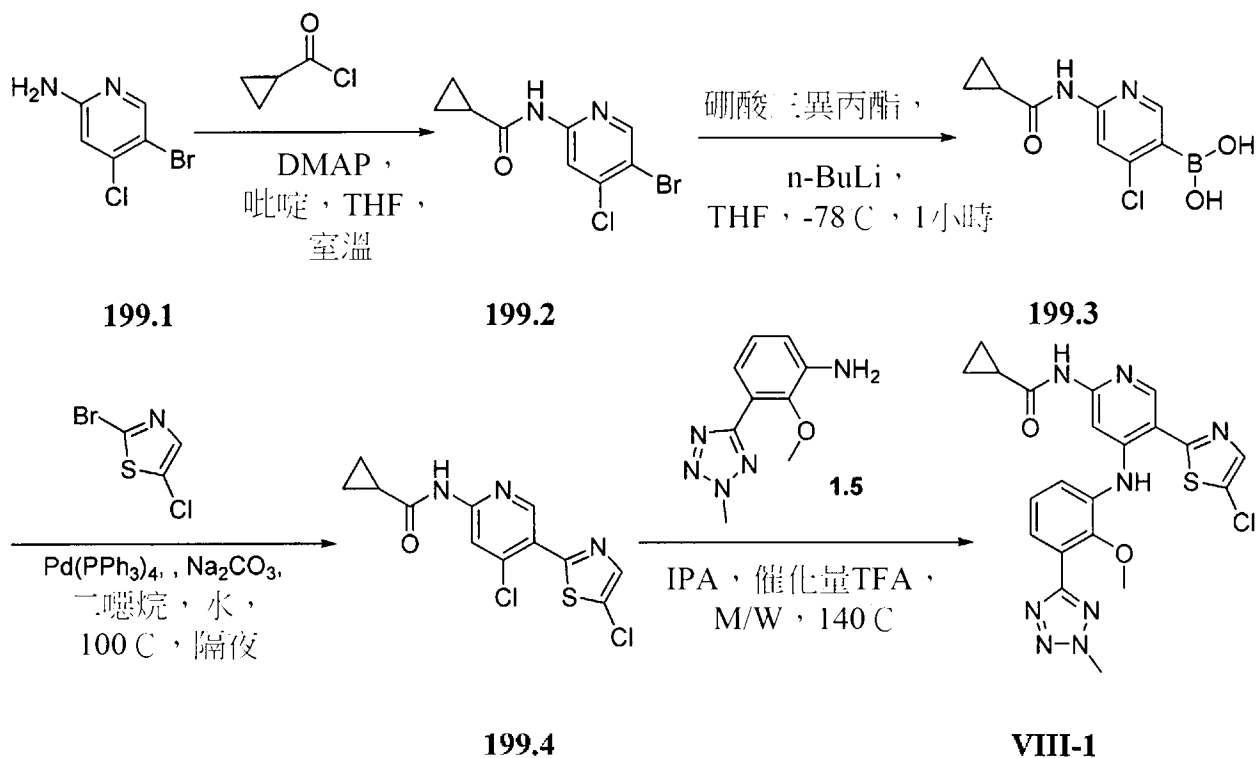
合成化合物**198.8**。向**198.7** (0.16 g, 0.311 mmol, 1當量)於甲醇(6 mL)中之溶液中添加5N氫氧化鈉(1 mL)。將反應混合物在50℃下攪拌24小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在減壓下濃縮，獲得粗物質。在30%乙醚/己烷中對此進行進一步濕磨。獲得純**198.8**。(0.12 g, 86.43%)。MS(ES): m/z 447.53 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**198.9**。使用通用程序B由**198.8**及**198.5**合成化合物**198.9**。(產率：46.05%)。MS(ES): m/z 566.65 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**I-226**。在0℃下向**198.9** (0.070 g, 0.123 mmol, 1當量)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.21 g, 1.845 mmol, 15當量)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。在反應完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，轉移至碳酸氫鈉水溶液中，且用乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在減壓下濃縮，獲得粗物質。在乙醚中對此進行進一步濕磨，獲得純**I-226** (0.05 g, 83.91%)。MS(ES): m/z 482.53 $[M+H]^+$ 。LCMS 純度：100%，HPLC 純度：100%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 9.05 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.03-6.99 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.56-4.52 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.26-3.22 (t, $J=8.4$ Hz, 2H),

3.17 (s, 3H)。

實例199. 合成N-(5-(5-氯噻唑-2-基)-4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺，VIII-1



合成化合物 199.2。 向 **199.1** (20.0 g, 96.4 mmol, 1.0 當量) 於 THF(200 mL)中之溶液中添加吡啶(15.7 mL, 193.2 mmol, 2.0當量)。使反應混合物冷卻至0°C。向此溶液中添加DMAP (1.18 g, 9.64 mmol, 0.1 當量)。後接環丙烷碳醯氯(15.12 g, 144.6 mmol, 1.5當量)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。在反應完成之後，用冰水使反應混合物淬滅。過濾沈澱且乾燥，得到**199.2** (16.5 g, 62.1%)。MS(ES): m/z 275.3 $[M]^+$ 。

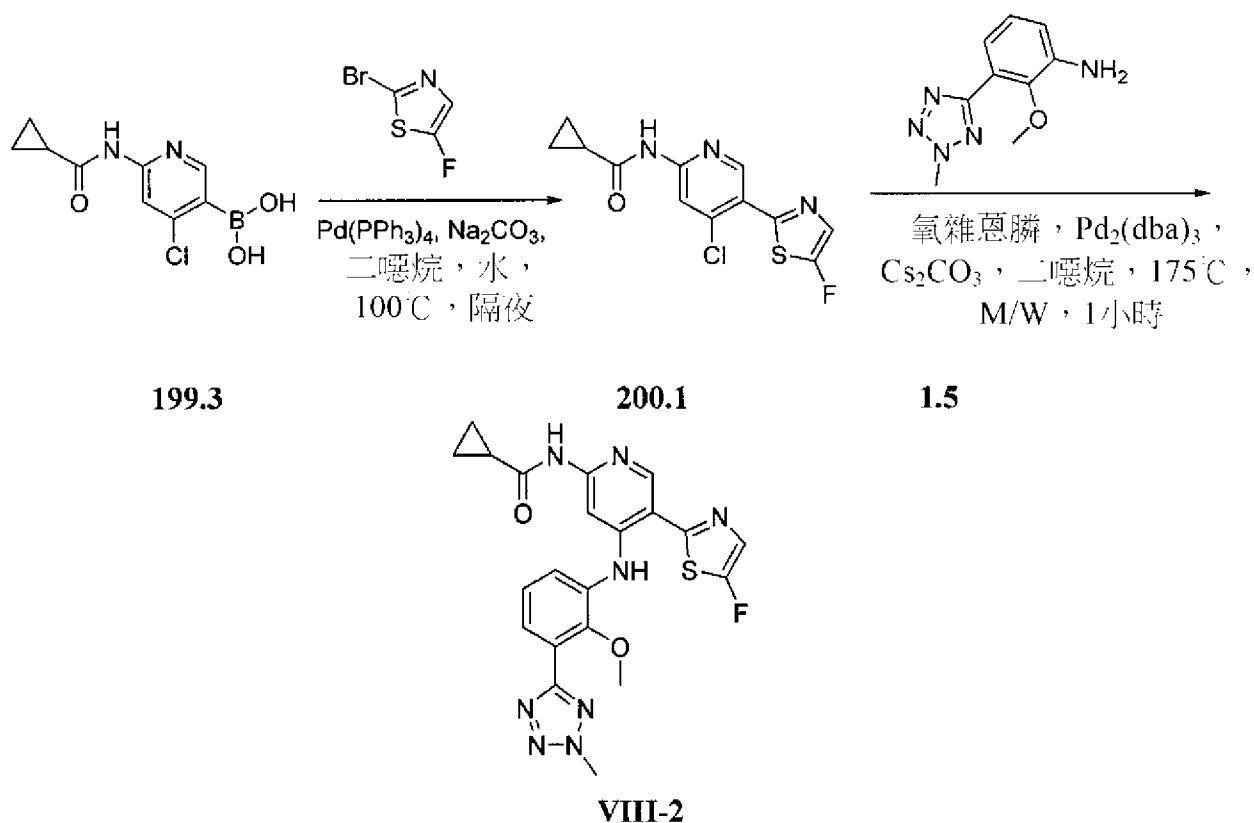
合成化合物199.3。 在-78°C下向**199.2** (1.0 g, 3.63 mmol, 1.0當量) 於THF (20 mL)中之溶液中添加n-BuLi (7.5 mL, 18.18 mmol, 5.0當量)，且攪拌30分鐘。向溶液中添加硼酸三異丙酯(3.4 mL, 14.53 mmol, 4.0當量)，且將反應物在-78°C下攪拌1小時。在完成之後，使反應緩慢淬

滅，且在減壓下移除溶劑。用1.0 N HCl酸化殘餘物。過濾出所獲得之沈澱，用冰冷水洗滌，得到**199.3** (0.35 g，40.1%)。MS(ES): m/z 241.5 $[M+H]^+$ 。

合成化合物199.4。向2-溴-5-氯噻唑(0.068 g，0.34 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2.0 mL)中之溶液中添加化合物**199.3** (0.10 g，0.41 mmol，1.2當量)，後接添加1 M Na_2CO_3 水溶液(0.68 mL，0.68 mmol，2.0當量)。用氬氣使反應混合物脫氣10分鐘，且添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.037 g，0.034 mmol，0.1當量)。將反應混合物在100°C下攪拌16小時。在反應完成之後，用水淬滅且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來純化粗物質，得到**1.4**。(0.025 g，23.0%)。MS(ES): m/z 314.4 $[M]^+$ 。

合成化合物VIII-1。向**199.4** (0.025 g，0.079 mmol，1.2當量)於*i*-PrOH (2.5 mL)中之溶液中添加**1.5** (0.014 g，0.066 mmol，1.0當量)，後接添加TFA (催化量)。在微波中在140°C下加熱反應混合物4小時。在反應完成之後，在減壓下濃縮混合物，獲得粗物質。藉由製備型HPLC來純化粗物質，得到**VIII-1** (0.0035 g，10.9%)。MS(ES): m/z 483.7 $[M+H]^+$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 10.99 (s,1H), 8.35 (s,1H), 8.27 (s,1H), 8.18 (s,1H), 7.81-7.79 (d,1H), 7.74-7.72 (d,1H), 7.37-7.31 (m,2H), 4.44 (s,3H), 3.80 (s,3H), 1.59-1.52 (m,1H), 1.10-1.08 (m,2H), 0.90-0.87 (m,2H)。

實例200. 合成N-(5-(5-氟噻唑-2-基)-4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺，VIII-2

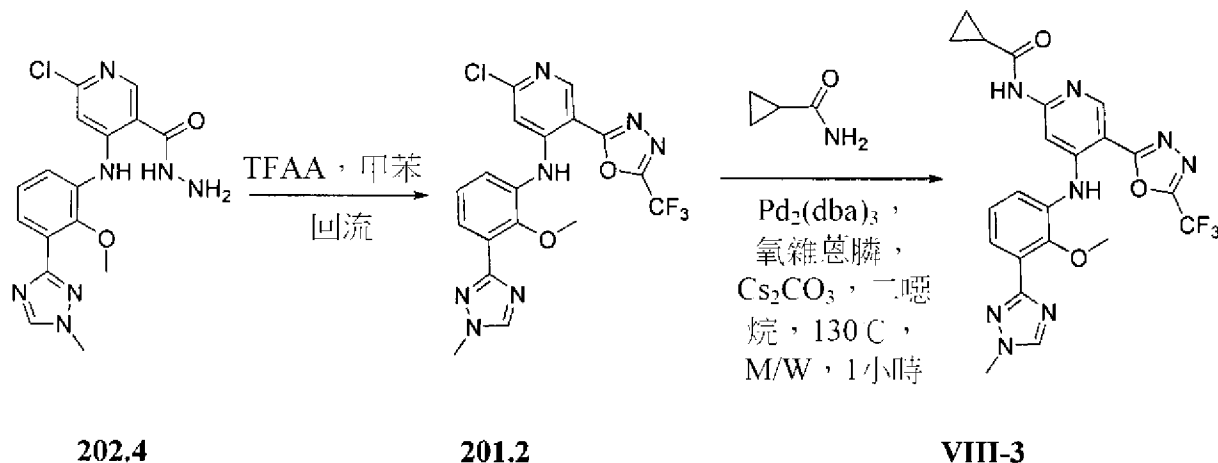


合成化合物**2.1**。使用實例7中所描述之程序由化合物**199.3**及2-溴-5-氟噻唑製備化合物**200.1**。

合成化合物**VIII-2**。向**200.1** (0.080 g, 0.268 mmol, 1.0當量)於1,4-二噁烷(2.0 mL)中之溶液中添加**1.5** (0.055 g, 0.268 mmol, 1.0當量)及Cs₂CO₃ (0.261 g, 0.804 mmol, 3.0當量)。使用氬氣使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加Pd₂(dba)₃ (0.025 g, 0.026 mmol, 0.1當量)及氧雜蔥膦 (0.030 g, 0.053 mmol, 0.2當量)。使懸浮液再脫氣5分鐘。隨後在微波中在175℃下加熱反應物1小時。在反應完成之後，使混合物冷卻至室溫，用水淬滅且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析來對其進行純化，得到**VIII-2** (0.025 g, 19.94%)。MS(ES): *m/z* 467.48 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 11.02 (s,1H), 8.37 (s,1H), 8.29 (s,1H), 8.23 (s,1H), 7.84-7.81 (dd,1H), 7.77-7.75 (m,1H), 7.44-7.34 (m,2H), 4.47 (s,3H), 3.82 (s,3H),

1.58-1.55 (m, 1H), 1.13-1.10 (m, 2H), 0.90-0.87 (m, 2H)。

實例201. 合成N-(4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺，VIII-3

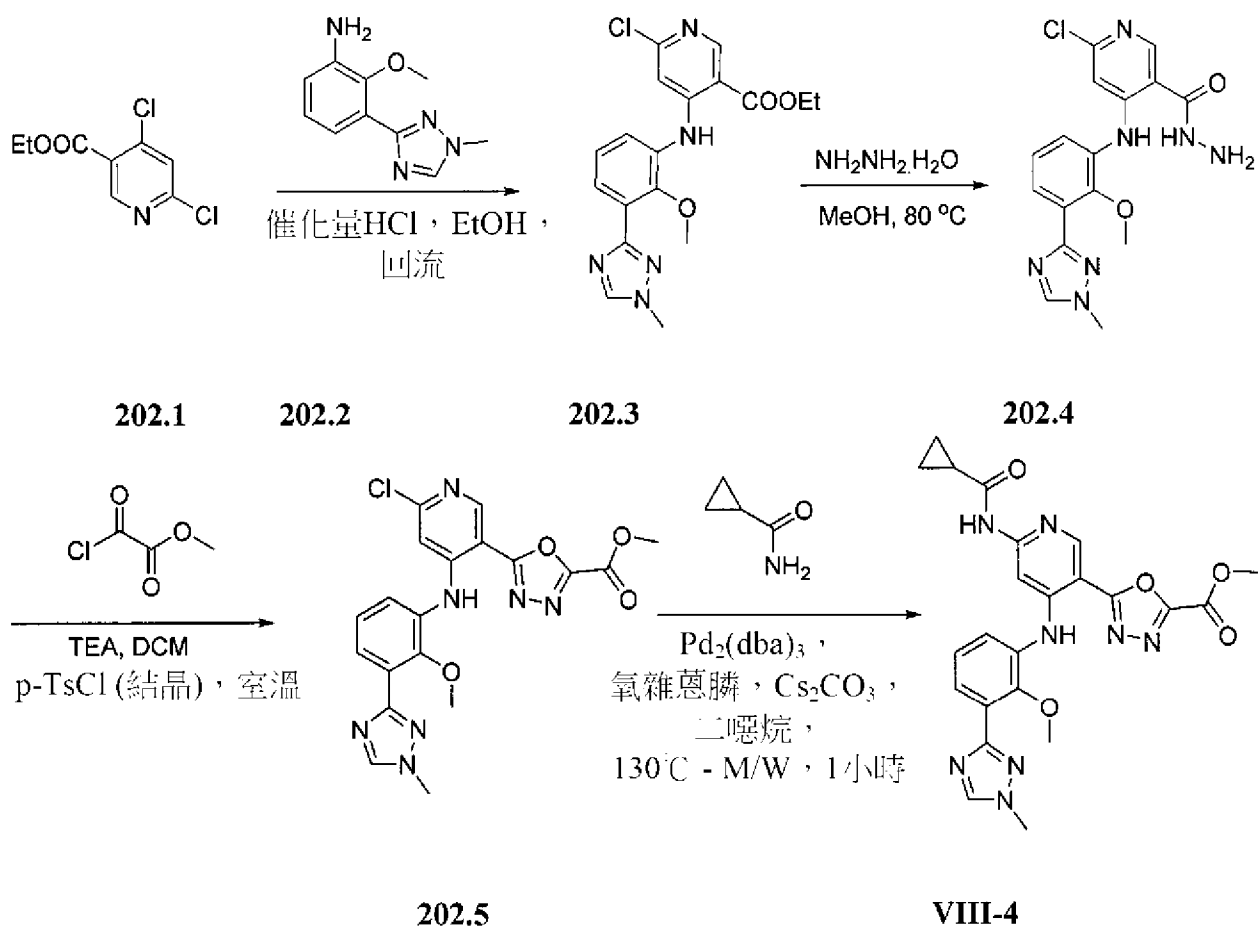


合成化合物201.2。向含化合物**202.4** (0.3 g, 0.802 mmol, 1.0當量)之甲苯(3.0 mL)中添加TFAA (1.5 mL)，且使反應混合物回流持續1小時。在反應完成之後，在減壓下濃縮混合物，獲得粗物質，藉由管柱層析來對其進行純化，得到**201.2**。(0.070 g, 19.31%)。MS(ES): m/z 452.7 [M]⁺。

合成化合物VIII-3。向含**201.2** (0.050 g, 0.110 mmol, 1.0當量)之1,4-二噁烷(2.0 mL)中添加環丙烷甲醯胺(0.011 g, 0.132 mmol, 1.0當量)及Cs₂CO₃ (0.080 g, 0.27 mmol, 2.5當量)。使用氬氣使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加Pd₂(dba)₃ (0.010 g, 0.011 mmol, 0.1當量)及氧雜蒽膦(0.012 g, 0.022 mmol, 0.2當量)。使懸浮液再脫氣五分鐘。隨後在微波中在130°C下加熱反應物1小時。在反應完成之後，使混合物冷卻至室溫，用水淬滅且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗產物。藉由管柱層析來純化粗物質，得到**VIII-3** (0.019 g, 34.3%)。MS(ES): m/z 501.53 [M+H]⁺; ¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): 9.86 (s,1H), 8.72 (s,1H), 8.26 (s,1H), 8.20 (s,1H), 8.13 (s, 1H), 7.86-7.84 (d,1H), 7.65-7.63 (d,1H), 7.33-7.28 (m,1H), 4.03 (s,3H), 3.81 (s,3H), 1.48-1.42 (m,1H), 1.12-1.11 (m,2H), 0.93-0.91 (m,2H)。

實例202. 合成5-(6-(環丙烷甲醯胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酸甲酯，VIII-4



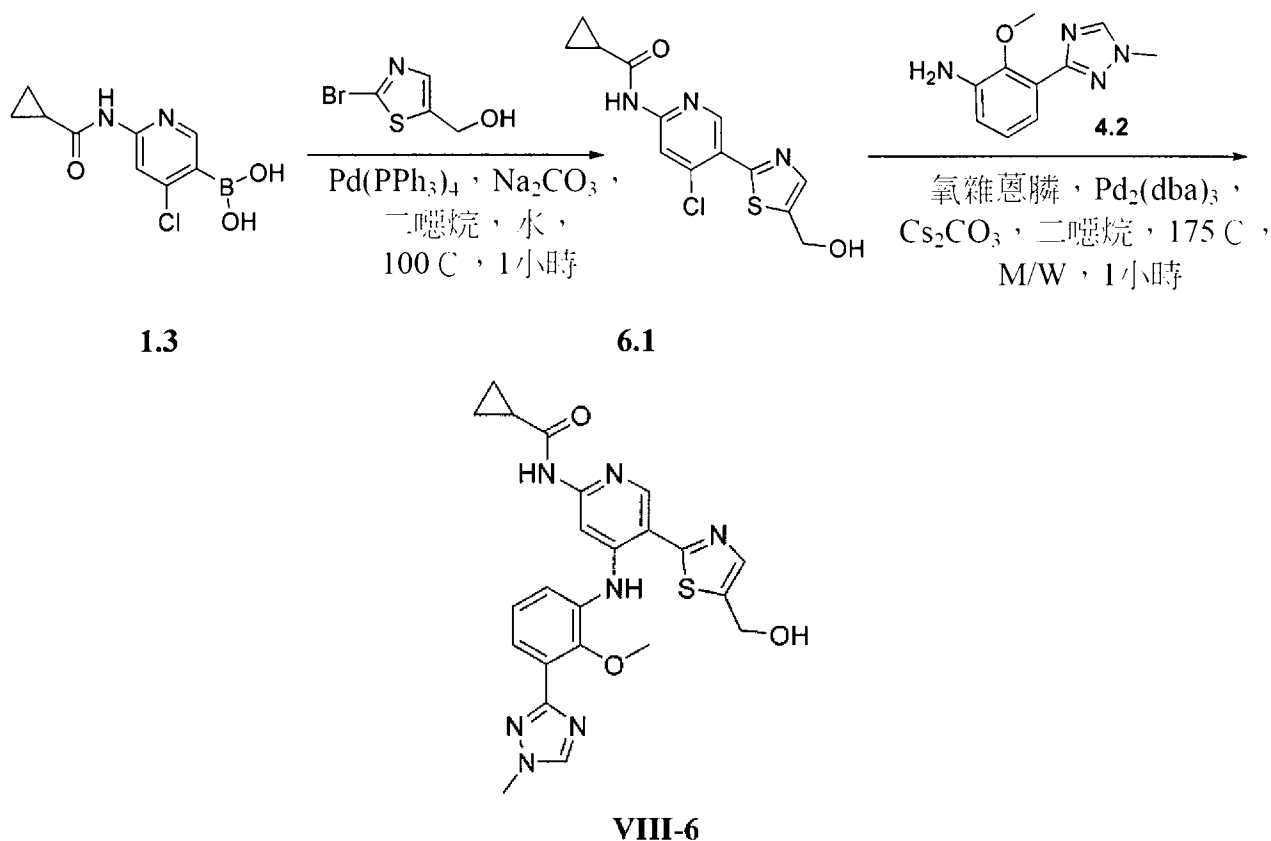
合成化合物202.3。向化合物**202.1** (2.0 g, 9.09 mmol, 1.0當量)於EtOH (20.0 mL)中之溶液中添加化合物**202.2** (1.86 g, 9.09 mmol, 1.0當量)，後接添加濃HCl (催化量)。使反應混合物回流持續4小時。在反應完成之後，在減壓下濃縮混合物。將殘餘物溶解於CH₂Cl₂中，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，隨後經Na₂SO₄乾燥，且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來純化粗物質，得到**202.3**。(1.4 g, 39.7%)。MS(ES):

m/z 388.7 $[M]^+$ 。

合成化合物 **202.4**。向 **202.3** (1.4 g, 3.61 mmol, 1.0 當量) 於 MeOH (20.0 mL) 中之溶液中添加水合肼(3.0 當量)。將反應混合物在 80 °C 下攪拌 3 小時。在反應完成之後，在減壓下濃縮混合物。用乙醚濕磨所獲得之殘餘物，得到 **202.4**。(0.83 g, 61.51%)。MS(ES): m/z 374.5 $[M]^+$ 。

合成化合物 **202.5**。向 **202.4** (0.7 g, 1.87 mmol, 1.0 當量) 於 CH₂Cl₂ (7.0 mL) 中之溶液中添加 Et₃N (0.56 g, 5.63 mmol, 3.0 當量)。使溶液冷卻至 0 °C，隨後添加甲基乙二醯氯(0.275 g, 2.25 mmol, 1.2 當量)。將混合物在室溫下攪拌 4 小時。向此溶液中添加 p-TsCl (0.73 g, 3.75 mmol, 2.0 當量)。將反應物在室溫下攪拌 16 小時。在反應完成之後，用水淬滅且用 CH₂Cl₂ 萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析來對其進行純化，得到 **202.5**。(0.3 g, 36.3%)。MS(ES): m/z 442.6 $[M]^+$ 。

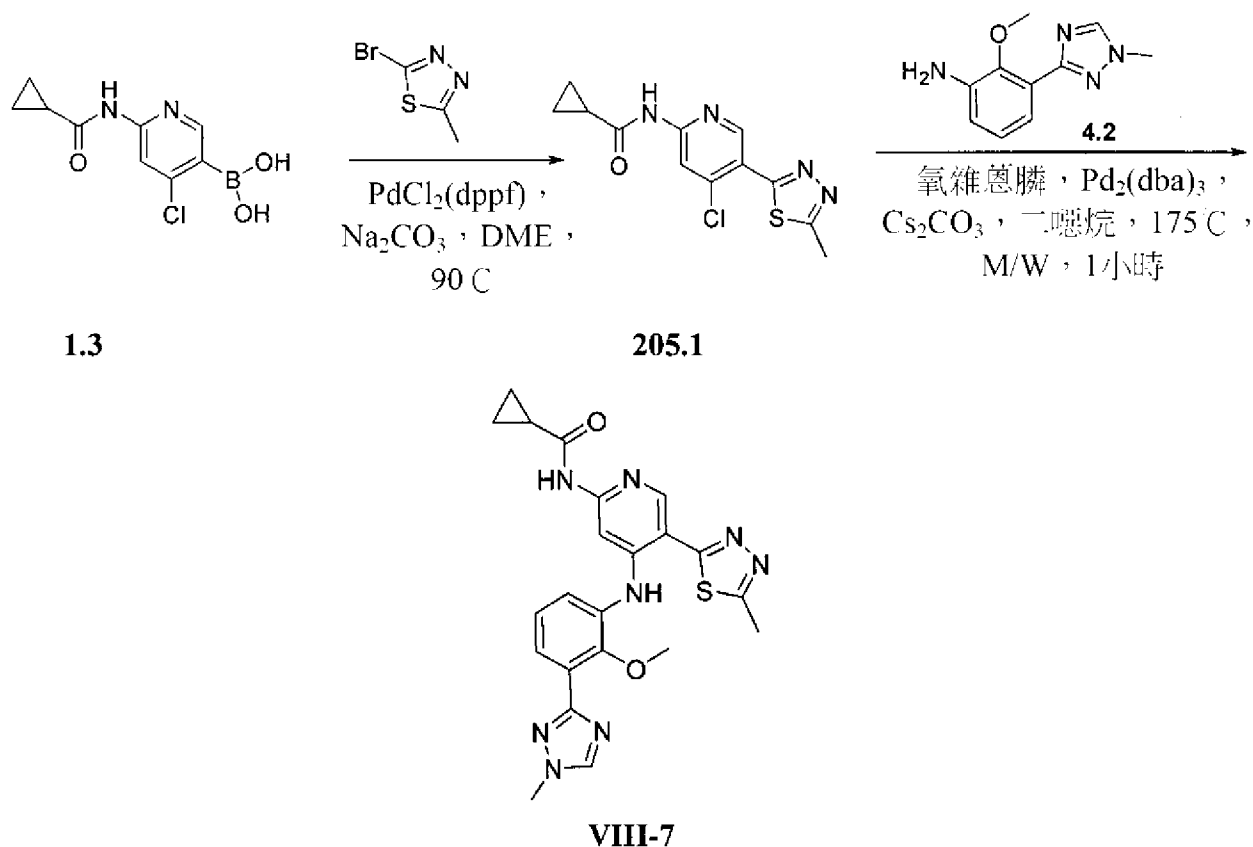
合成化合物 **VIII-4**。向含 **202.5** (0.10 g, 0.226 mmol, 1.0 當量) 之 1,4-二噁烷(2.0 mL) 中添加環丙烷甲醯胺(0.021 g, 0.248 mmol, 1.0 當量)、Cs₂CO₃ (0.060 g, 0.44 mmol, 2.0 當量)。使用氬氣使反應混合物脫氣 10 分鐘，隨後添加 Pd₂(dba)₃ (0.022 g, 0.026 mmol, 0.1 當量) 及氧雜蒽膦(0.025 g, 0.044 mmol, 0.2 當量)，再次脫氣 5 分鐘。在微波中在 130 °C 下加熱反應物 1 小時。在反應完成之後，使混合物冷卻至室溫，用水淬滅且用 EtOAc 萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來純化粗物質，得到 **VIII-4** (0.04 g, 36.0%)。MS(ES): m/z 491.7 $[M+H]^+$; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.98



合成化合物**6.1**。使用實例7中所描述之程序由**1.3**及(2-溴噻唑-5-基)甲醇製備化合物**6.1**。

合成化合物**VIII-6**。使用實例8中所描述之程序由**6.1**及**4.2**製備化合物**VIII-6**。(0.008 g, 3.71%)。MS(ES): m/z 478.69 $[M+H]^+$; 1H NMR (MeOD, 400 MHz): 8.58 (s,1H), 8.49 (s,1H), 8.38 (s,1H), 8.18 (s,1H), 7.77 (s,1H), 7.70-7.68 (d,1H), 7.65-7.63 (d,1H), 7.32-7.28 (t,1H), 4.88 (s, 2H), 4.04 (s,3H), 3.74 (s,3H), 1.89 (bs,1H), 1.31 (bs,1H), 0.98-0.90 (m,4H)。

實例205. 合成N-(4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺，**VIII-7**

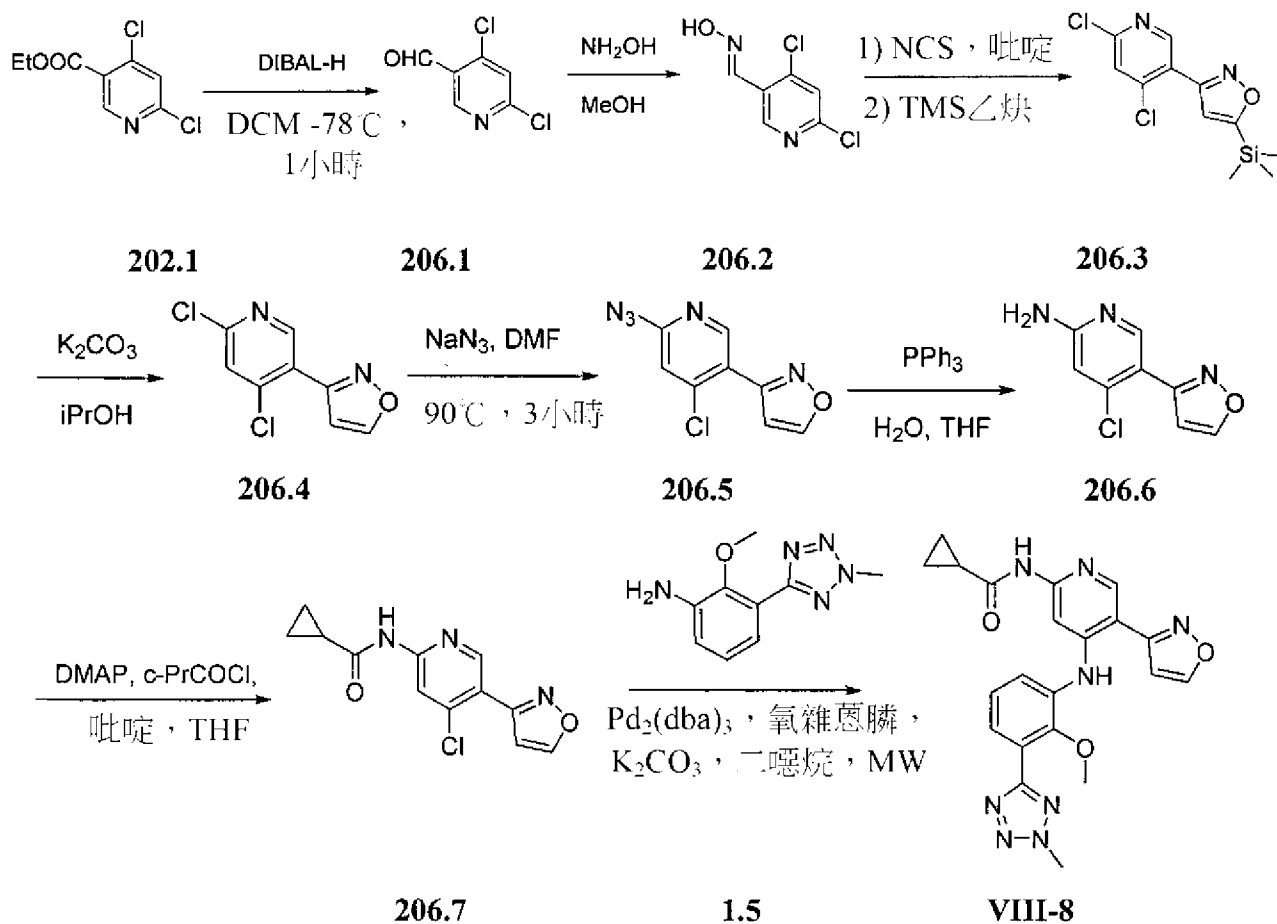


合成化合物 **205.1**。向 2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑 (0.62 g, 3.47 mmol, 1.0當量) 於 DME (10 mL) 中之溶液中添加化合物 **1.3** (1.0 g, 4016 mmol, 1.2當量)，後接添加 Na_2CO_3 (0.735 g, 6.94 mmol, 2.0當量)。用氬氣使反應混合物脫氣 10 分鐘，且添加 (dppf) PdCl_2 (0.253 g, 0.347 mmol, 0.1當量)。將反應混合物在 90°C 下攪拌 16 小時。在反應完成之後，將混合物轉移至水中，且用 EtOAc 萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質，藉由製備型 HPLC 來對其進行純化，得到 **7.1**。(0.08 g, 7.83%)。MS(ES): m/z 295.7 $[\text{M}]^+$ 。

合成化合物 **VIII-7**。使用實例 8 中所描述之程序由 **7.1** 及 **4.2** 製備化合物 **VIII-7** (0.019 g, 15.1%)。MS(ES): m/z 463.48 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 10.80 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80-7.78 (d, 1H), 7.66-7.64 (d, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.56-1.54 (m, 1H), 1.12-1.10 (m, 2H),

0.91-0.88 (m, 2H)。

實例206：N-(5-(異噁唑-3-基)-4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺，VIII-8



合成化合物206.1。在-78°C下向**202.1** (10 g, 0.045 mmol, 1.0當量) 於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加二異丁基鋁氫化物(54 mL, 0.054mmol, 1.2當量)。將反應混合物在-78°C下攪拌1小時。在反應完成之後，在-78°C下向反應混合物中緩慢添加甲醇，後接添加1 N HCl，且用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得**206.1**。(7.0 g, 87.52%)。MS(ES): m/z 175.48 [M]⁺。

合成化合物206.2。在0°C下向**206.1** (8.0 g, 0.045 mmol, 1.0當量) 於甲醇(150 mL)中之溶液中添加羥胺(70 mL, 0.045 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在40°C下攪拌24小時。在反應完成之後，將反應混合物緩

慢轉移至水中，且用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得**206.2**。(2.0 g，23.03%)。MS(ES): m/z 192.38 $[M]^+$ 。

合成化合物206.3。在0℃下向化合物**206.2** (2.0 g，10.4 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加吡啶(4.2 mL，41.88 mmol，5.0當量)、N-氯丁二醯亞胺(7.0 g，52.35 mmol，5.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。隨後，添加三甲基矽烷乙炔(4.11 g，41.8 mmol，4.0當量)及三乙胺(5.9 mL，41.8 mmol，4.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在3%乙酸乙酯/己烷中使產物溶離，獲得**206.3**。(1.0 g，33.25%)。MS(ES): m/z 288.41 $[M]^+$ 。

合成化合物206.4。向化合物**206.3** (0.4 g，1.3 mmol，1.0當量)於異丙醇(4 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.192 mL，1.3 mmol，1.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌24小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在5%乙酸乙酯/己烷中使產物溶離，獲得**206.4**。(0.150 g，50.09%)。MS(ES): m/z 216.53 $[M]^+$ 。

合成化合物206.5。向化合物**206.4** (0.150 g，0.69 mmol，1.0當量)於二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(0.045 g，0.69 mmol，1.0當量)。將反應混合物在90℃下攪拌3小時。在反應完成之後，將反應

混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在10%乙酸乙酯/己烷中使產物溶離，獲得**206.5**。(0.060 g，38.81%)。MS(ES): m/z 222.53 $[M]^+$ 。

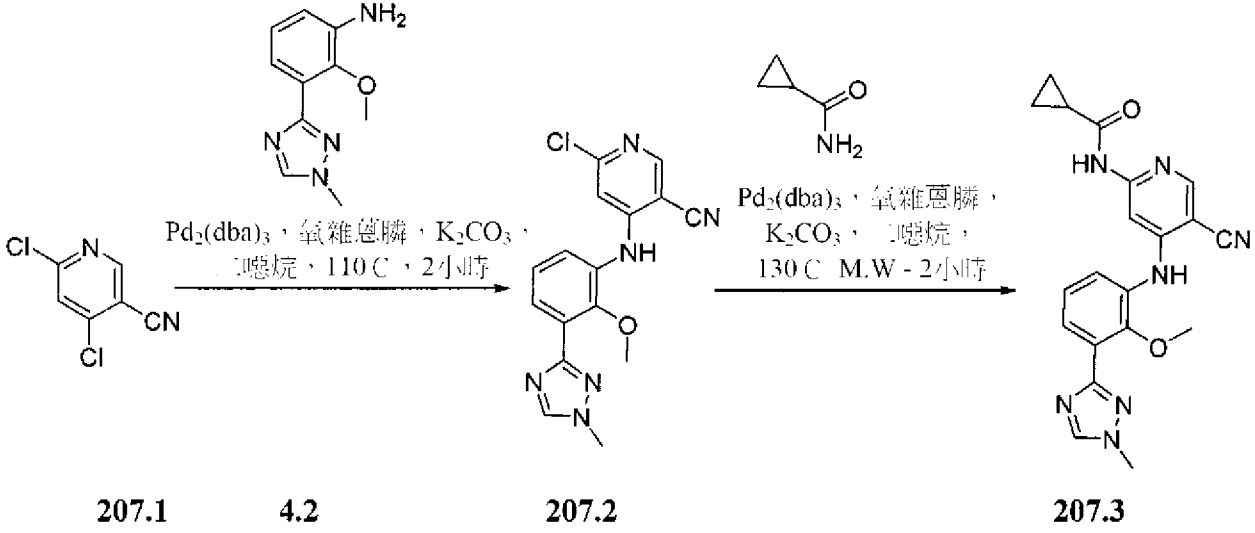
合成化合物206.6。向化合物**206.5** (0.060 g，0.26 mmol，1.0當量)於四氫呋喃(2.4 mL)及水(0.4 mL)之混合物中的溶液中添加三苯基膦(0.14 g，0.54 mmol，2.0當量)。將反應混合物在75°C下攪拌3小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在10%乙酸乙酯/己烷中使產物溶離，獲得**1.6**。(0.050 g，68.41%)。MS(ES): m/z 196.35 $[M]^+$ 。

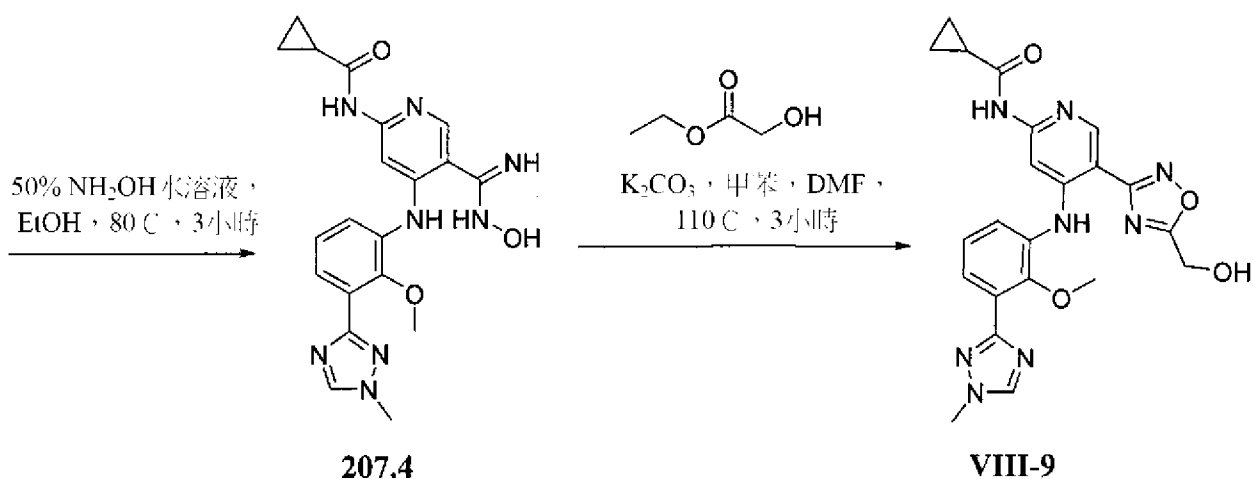
合成化合物206.7。向化合物**206.6** (0.050 g，0.2 mmol，1.0當量)於吡啶(0.5 mL)中之溶液中添加4-二甲基胺基吡啶(0.071 mL，0.27 mmol，2.0當量)及環丙基甲醯氯(0.1 mL，1.22 mmol，5當量)。在微波中在90°C下加熱反應混合物1小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在10%乙酸乙酯/己烷中使產物溶離，獲得**206.7**。(0.050 g，74.15%)。MS(ES): m/z 264.53 $[M]^+$ 。

合成VIII-8。向化合物**206.7** (0.05 g，0.11 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加**1.5** (0.058 g，0.22 mmol，1.5當量)、碳酸鉀(0.065 g，0.47 mmol，2.5當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.017 g，0.019 mmol，0.1當

量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.021 g , 0.037 mmol , 0.2當量), 再次脫氣5分鐘。將反應物在100℃下攪拌30分鐘。在反應完成之後, 使反應混合物冷卻至室溫, 轉移至水中, 且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層, 用鹽水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。藉由管柱層析使用5%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑來對此進行進一步純化, 獲得純**VIII-8** (0.023 g , 28.05%)。MS(ES): *m/z* 433.25 [M+H]⁺ , LCMS純度: 97.99%, HPLC純度: 96.22%, ¹H NMR (CDCl₃, 400MHZ): 10.59 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46-8.40 (d, *J*=10.2Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.71-7.69 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.49 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.19-1.16 (m, 2H), 1.00-0.98 (m, 2H), 0.90 (s, 1H)。

實例207：N-(5-(5-(羥甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺，VIII-9





合成化合物**207.2**。向化合物**4.2** (2 g, 9.8 mmol, 1.0當量)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中添加**207.1** (1.7 g, 9.8 mmol, 1.0當量)、碳酸鉀(3.38 g, 24.5 mmol, 2.5當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.89 g, 0.098 mmol, 0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(1.13 g, 1.9 mmol, 0.2當量)，再次脫氣5分鐘。將反應物在110°C下攪拌2小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用1%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得純**207.2** (0.9 g, 22.84%)。MS(ES): m/z 341.45 $[M+H]^+$ 。

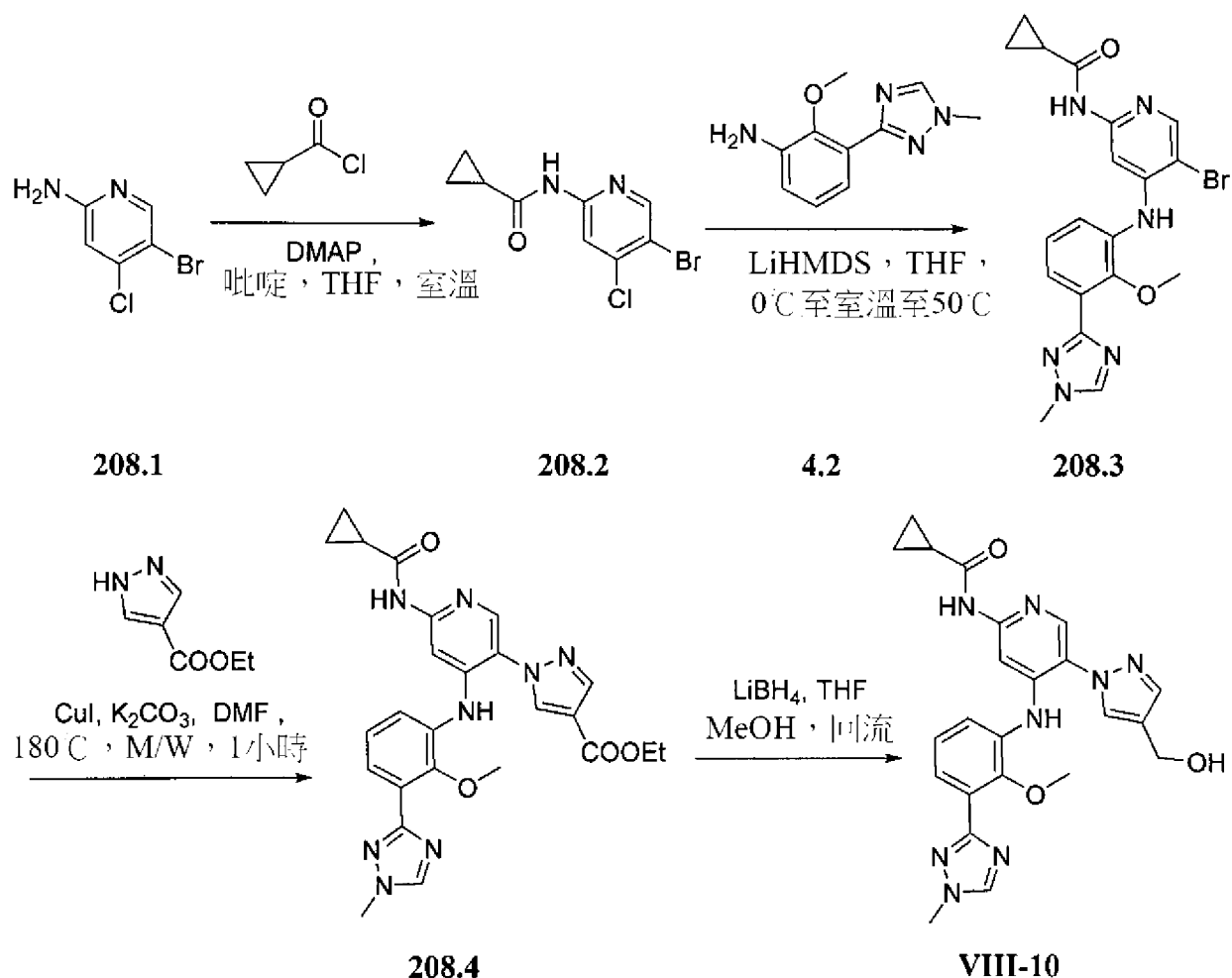
合成化合物**207.3**。向**207.2** (0.270 g, 0.79 mmol, 1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加環丙烷甲醯胺(0.101 g, 1.19 mmol, 1.5當量)、碳酸鉀(0.27 g, 1.98 mmol, 2.5當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.072 g, 0.079 mmol, 0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.091 g, 0.158 mmol, 0.2當量)，再次脫氣5分鐘。在微波照射下在130°C下攪拌反應物2小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，

且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用2%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得純**207.3** (0.250 g，81.03%)。MS(ES): m/z 390.25 $[M+H]^+$ 。

合成化合物207.4向**207.3** (0.250 g，0.64 mmol，1.0當量)於乙醇(2 mL)中之溶液中添加羥胺(2 mL)。將反應混合物在80°C下攪拌3小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，且蒸發溶劑，得到粗物質。將此進一步轉移至冰水中，得到固體沈澱，對其進行過濾，充分乾燥，獲得**207.4** (0.220 g，81.81%)。MS(ES): m/z 423.58 $[M+H]^+$ 。

合成VIII-9。向**207.4** (0.150 g，0.35 mmol，1.0當量)於甲苯(0.9 mL)及二甲基甲醯胺(0.1 mL)之混合物中的溶液中添加碳酸鉀(0.058 g，0.42 mmol，1.2當量)及2-羥基乙酸乙酯(0.055 g，0.53 mmol，1.5當量)。將反應混合物在110°C下攪拌3小時。在反應完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗物質。藉由製備型HPLC來對此進行進一步純化，獲得**VIII-9** (0.028g，17.05%)。MS(ES): m/z 463.59 $[M+H]^+$ ，LCMS純度: 98.10%，HPLC純度: 98.82%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHZ): 10.33 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.52-7.50 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.19-7.15 (t, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.15(s, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.84-1.79 (m, 1H), 0.93-0.91 (m, 4H)。

實例208：N-(5-(4-(羥甲基)-1H-吡啶-1-基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺，**VIII-10**



合成化合物**208.2**。向**208.1** (20 g, 96.4 mmol, 1.0當量)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液中添加吡啶(15.7 mL, 193.2 mmol, 2.0當量), 且使反應混合物冷卻至0°C。向此溶液中添加二甲基氨基吡啶(1.18 g, 9.64 mmol, 0.1當量), 後接環丙烷碳醯氯(15.12 g, 144.6 mmol, 1.5當量), 且將反應混合物在室溫下攪拌3小時。在反應完成之後, 將反應混合物轉移至冰水中, 且過濾沈澱產物, 充分乾燥, 獲得**208.2** (16.5 g, 62.1%)。MS(ES): m/z 275.3 [M]⁺。

合成化合物**208.3**。在0°C下向化合物**208.2** (4.5 g, 16.36 mmol, 1.0當量)於四氫呋喃(60 mL)中之溶液中添加化合物**4.2** (4.0 g, 19.63 mmol, 1.2當量)。隨後, 在0°C下逐滴添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(49 mL, 49.09 mmol, 3當量)。將反應混合物在50°C下攪拌24小時。在反應

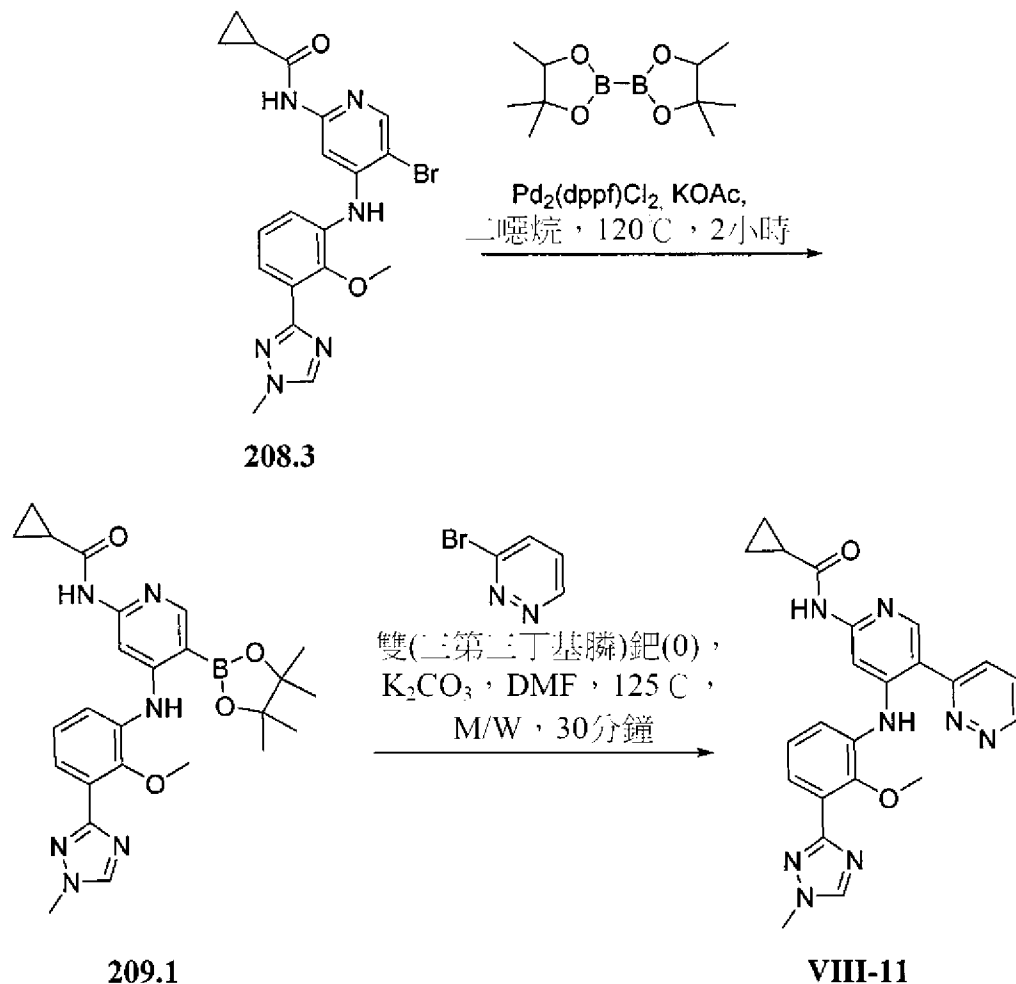
完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質。藉由管柱層析使用30%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**208.3**。(3.5 g, 48.34%)。MS(ES): m/z 444.25 $[M]^+$ 。

合成化合物208.4。向化合物**208.3** (0.5 g, 1.12 mmol, 1.0當量)於二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加吡啶乙酯(0.48 g, 3.35 mmol, 3當量)。用氫氣使反應混合物脫氣15分鐘。隨後，添加碘化銅(0.010 g, 0.05 mmol, 0.05當量)及碳酸鉀(0.4 g, 2.84 mmol, 2.5當量)。在微波中在180°C下攪拌反應混合物40分鐘。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在0.5%甲醇/二氯甲烷中使產物溶離，獲得**208.4**。(0.045 g, 7.94%)。MS(ES): m/z 502.64 $[M]^+$ 。

合成VIII-10。在0°C下向**208.4** (0.040 g, 0.07 mmol, 1.0當量)於甲醇(1 mL)及四氫呋喃(1 mL)之混合物中的溶液中添加硼氫化鋰(0.008 g, 0.39 mmol, 5.0當量)。將反應混合物在40°C下攪拌24小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由製備型薄層層析使用5%甲醇/二氯甲烷作為流動相來對此進行進一步純化，獲得純**VIII-10** (0.014 g, 33.95%)。MS(ES): m/z 461.53 $[M+H]^+$, LCMS純度: 100%, HPLC純度: 99.77%, 1H NMR (MeOD, 400MHz): 8.49 (s, 1H), 8.26-8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62-7.57 (t, $J=11.2$ Hz, 2H), 7.28-7.24 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.03 (s, 3H),

3.72 (s, 3H), 1.88 (s, 1H), 0.98-0.90 (bs, 4H)。

實例209： N-(4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(噻嗪-3-基)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺，VIII-11



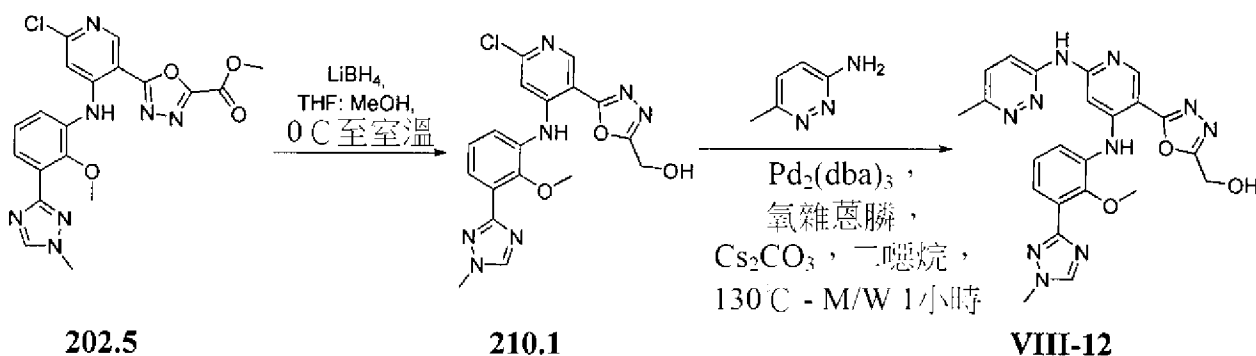
合成化合物209.1。向化合物**208.3** (2.0 g, 4.50 mmol, 1.0當量)於1,4-二噁烷(40 mL)中之溶液中添加雙頻哪醇根基-二硼(4.59 g, 18.02 mmol, 4.0當量)。用氫氣使反應混合物脫氣15分鐘。隨後，添加乙酸鉀(0.88 g, 9.05 mmol, 2.0當量)，且用氫氣再次脫氣10分鐘。隨後添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈣(II)與二氯甲烷之複合物(0.36 g, 0.45 mmol, 0.1當量)，且在120°C下加熱反應混合物2小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由使用乙醚

及己烷濕磨來對此進行進一步純化，獲得 **209.1** (1.7 g, 76.84%)。

MS(ES): m/z 491.26 $[M]^+$ 。

合成 VIII-11。向化合物 **209.1** (1.0 g, 0.204 mmol, 1.0 當量) 於水 (0.5 mL) 及二甲基甲醯胺 (1.5 mL) 之混合物中的溶液中添加溴噻嗪 (0.48 g, 0.306 mmol, 1.5 當量) 及碳酸鉀 (0.098 g, 0.714 mmol, 3.5 當量)。用氫氣使反應混合物脫氣 15 分鐘。隨後，添加雙(三第三丁基膦)鈀(0) (0.028 g, 0.040 mmol, 0.2 當量)。在微波照射下在 125°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在 3% 甲醇/二氯甲烷中使產物溶離，獲得 **VIII-11** (0.020 g, 22.16%)。MS(ES): m/z 443.43 $[M+H]^+$ ，LCMS 純度: 98.78%，HPLC 純度: 99.38%， 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 11.48 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97-7.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.66-7.64 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.12-1.11 (m, 2H), 0.91-0.89 (m, 2H)。

實例 210：(5-(4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-6-((6-甲基噻嗪-3-基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇，**VIII-12**

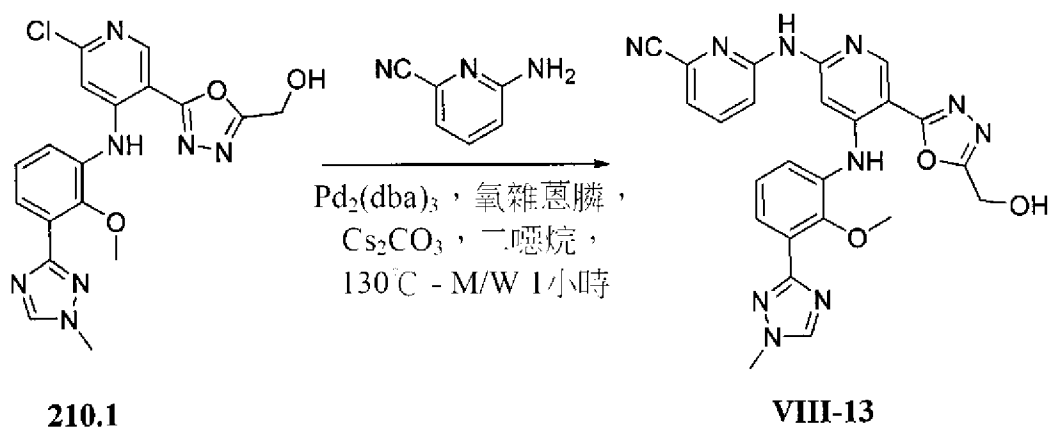


合成化合物 210.1。在 0°C 下向化合物 **202.5** (0.15 g, 1.13 mmol, 1.0

當量)於水(5 mL)及四氫呋喃(5 mL)之混合物中的溶液中添加硼氫化鋰(2.93 mL, 20.9 mmol, 3當量)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。在反應完成之後，濃縮反應混合物，轉移至水中且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質。藉由管柱層析使用10%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**210.1**。(0.1 g, 71.18%)。MS(ES): m/z 414.57 $[M]^+$ 。

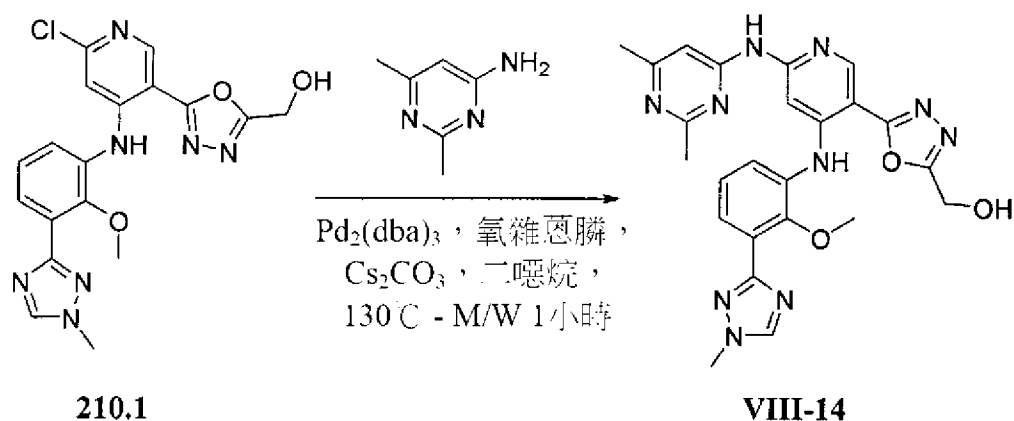
合成 VIII-12。向化合物**210.1** (0.150 g, 0.12 mmol, 1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加甲基噻嗪胺(0.015 g, 0.14 mmol, 1.2當量)、碳酸銨(0.05 g, 0.36 mmol, 3.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.011 g, 0.012 mmol, 0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.013 g, 0.024 mmol, 0.2當量)，再次脫氣5分鐘。在微波照射下在130°C下攪拌反應混合物1小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用1.5%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得純**VIII-12** (0.037 g, 20.98%)。MS(ES): m/z 487.43 $[M+H]^+$ ，LCMS純度: 100%，HPLC純度: 99.01%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.24 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.96-7.93 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72-7.68 (t, $J=11.5$ Hz, 2H), 7.47-7.44 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.33-7.29 (t, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

實例211：6-((5-(5-(羥甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)吡啶-2-基)胺基)吡啶甲腈，**VIII-13**



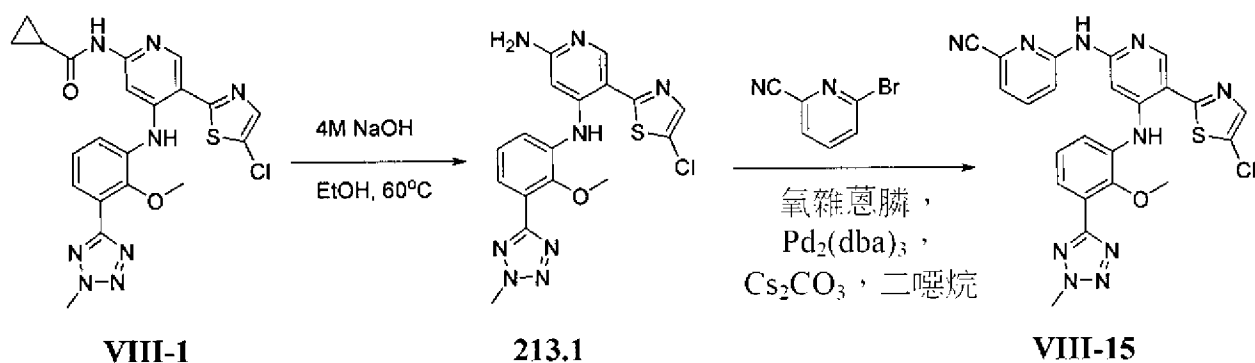
合成**VIII-13**。向化合物**210.1** (0.150 g, 0.36 mmol, 1.0當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加6-胺基吡啶甲腈(0.051 g, 0.43 mmol, 1.2當量)、碳酸鉀(0.15 g, 1.08 mmol, 3.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.032 g, 0.036 mmol, 0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.041 g, 0.072 mmol, 0.2當量)，再次脫氣5分鐘。在微波照射下在130℃下攪拌反應物1小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用1.5%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得純**VIII-13** (0.027 g, 15.00%)。MS(ES): *m/z* 497.65 [M+H]⁺, LCMS純度: 97.91%, HPLC純度: 97.55%, ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHZ): 10.47 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.77-7.47 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.53-7.4 (m, 1H), 6.03-6.00 (t, *J*=12.4Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)。

實例212：(5-(6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇，**VIII-14**



合成VIII-14。向化合物**210.1** (0.150 g, 0.36 mmol, 1.0當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加二甲基嘧啶胺(0.059 g, 0.43 mmol, 1.2當量)、碳酸鉀(0.15 g, 1.08 mmol, 3.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.032 g, 0.036 mmol, 0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.041 g, 0.072 mmol, 0.2當量)，再次脫氣5分鐘。在微波照射下在130°C下攪拌反應物1小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用1.5%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得純**VIII-14** (0.021 g, 11.57%)。MS(ES): m/z 501.58 $[M+H]^+$, LCMS純度: 98.90%, HPLC純度: 98.6%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.27 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.03-6.00 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)。

實例213：6-((5-(5-氯噻唑-2-基)-4-((2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)胺基)吡啶-2-基)胺基)吡啶甲腈，VIII-15

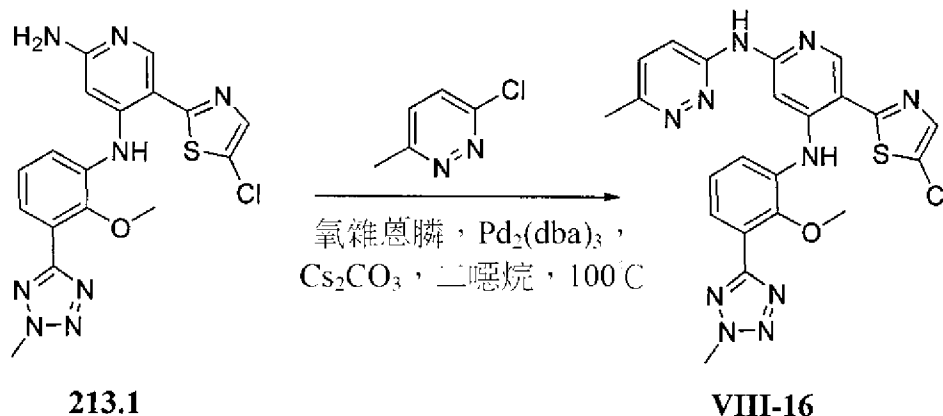


合成化合物213.1。向化合物**VIII-1** (0.3 g, 0.62 mmol, 1.0當量)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加4 M氫氧化鈉溶液(4.1 mLg, 3.11 mmol, 5.0當量)。將反應混合物在60°C下攪拌3小時。在反應完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，獲得殘餘物，將其轉移至水中，且用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得**213.1** (0.25 g, 83.15%)。MS(ES): m/z 416.57 $[M]^+$ 。

合成VIII-15。向化合物**213.1** (0.08 g, 0.19 mmol, 1.0當量)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加6-溴吡啶甲腈(0.04 g, 0.231 mmol, 1.2當量)、碳酸銨(0.187 g, 0.57 mmol, 3.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.017 g, 0.019 mmol, 0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.027 g, 0.037 mmol, 0.2當量)，再次脫氣5分鐘。將反應物在100°C下攪拌30分鐘。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用2%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得純**VIII-15** (0.018 g, 18.06%)。MS(ES): m/z 517.43 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：91.32%，HPLC純度：95.86%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHZ): 11.05 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.78-7.76 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.67-

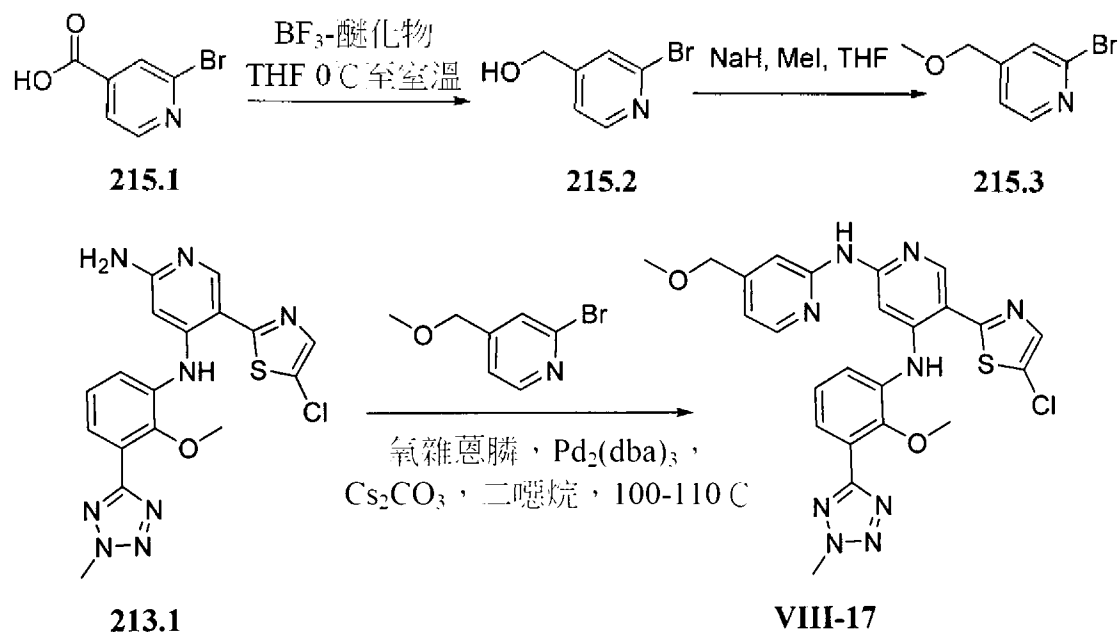
7.65 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 4.45 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)。

實例214：5-(5-氯噻唑-2-基)-N4-(2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)-N2-(6-甲基噻嗪-3-基)吡啶-2,4-二胺，VIII-16



合成VIII-16。向化合物**213.1** (0.08 g, 0.19 mmol, 1.0當量)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加甲基氯噻嗪(0.04 g, 0.231 mmol, 1.2當量)、碳酸銨(0.187 g, 0.57 mmol, 3.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.017 g, 0.019 mmol, 0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.027 g, 0.037 mmol, 0.2當量)，再次脫氣5分鐘。將反應物在100℃下攪拌30分鐘。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用2%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得純**VIII-16** (0.020 g, 20.46%)。MS(ES): m/z 507.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，LCMS純度：97.53%，HPLC純度：97.31%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.84 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.83-7.81 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.69-7.67 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.43 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.36 (t, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

實例215：5-(5-氯噻唑-2-基)-N4-(2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)-N2-(4-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)吡啶-2,4-二胺，VIII-17

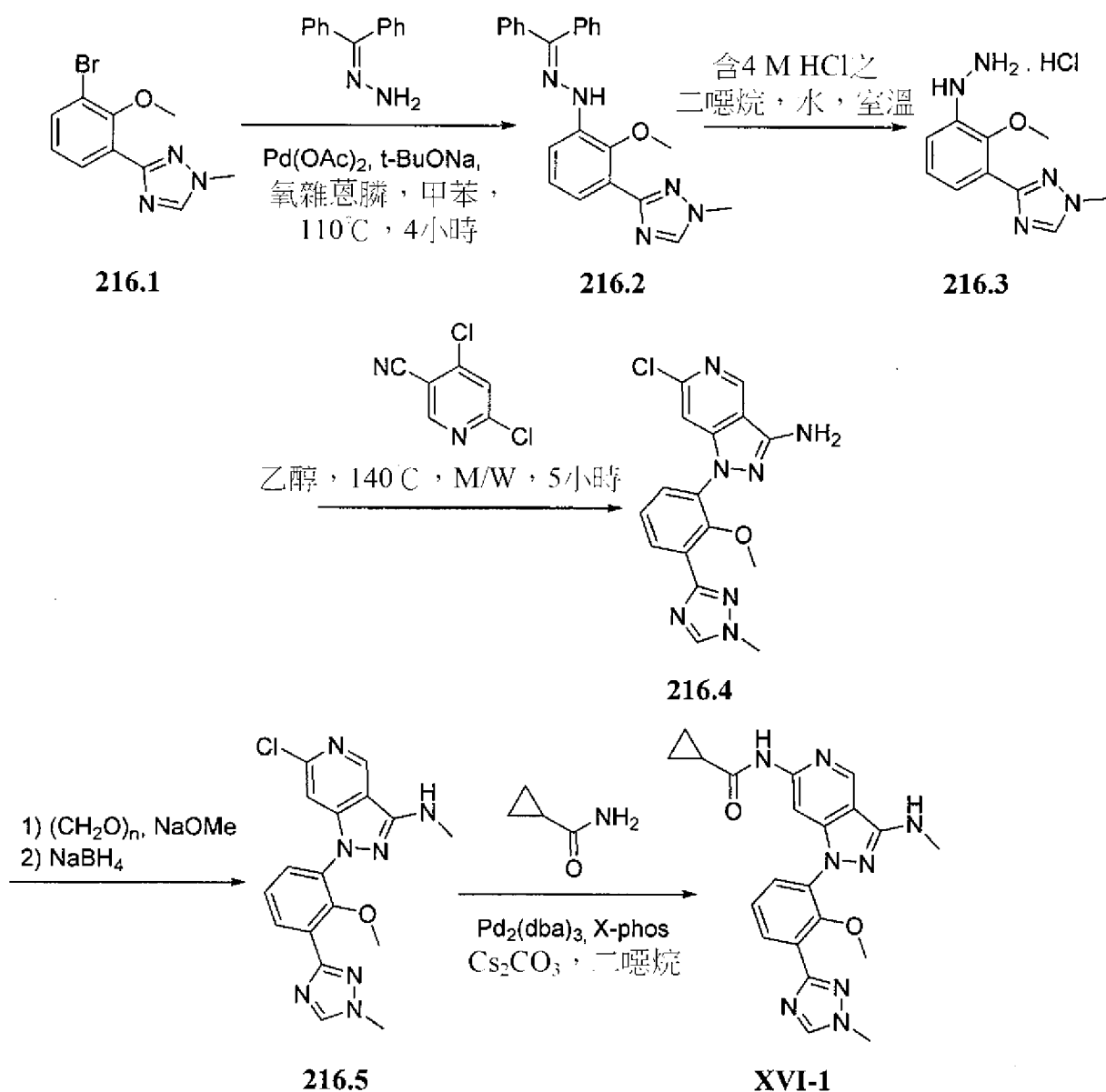


合成化合物215.2。在0℃下向**215.1** (2 g, 9.9 mmol, 1.0當量)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中逐滴添加三氟化硼醚化物(4.18 g, 29.7 mmol, 3.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至冰水中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得**1.1** (1.4 g, 75.21%)。MS(ES): m/z 189.65 [M]⁺。

合成化合物215.3。在0℃下向**215.2** (1.4 g, 7.4 mmol, 1.0當量)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.35 g, 14.8 mmol, 2.0當量)。將反應混合物在0℃下攪拌20分鐘。隨後，添加碘甲烷(1.57 g, 11.2 mmol, 1.5當量)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至冰水中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得**215.3** (0.7 g, 46.53%)。MS(ES): m/z 203.58 [M]⁺。

合成 VIII-17。向化合物**215.3** (0.046 g, 0.23 mmol, 1.2 當量)於 1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加**213.1** (0.080 g, 0.19 mmol, 1.0 當量)、碳酸鉍(0.187 g, 0.57 mmol, 3.0 當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.017 g, 0.019 mmol, 0.1 當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.027 g, 0.037 mmol, 0.2 當量)，再次脫氣5分鐘。將反應物在110℃下攪拌30分鐘。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用2%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得純**VIII-17** (0.016 g, 15.48%)。MS(ES): m/z 536.35 $[M+H]^+$ ，LCMS 純度: 96.59%，HPLC 純度: 98.40%， 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 10.84 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.16-8.15 (d, $J=5.60$ Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.88-7.86 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.67-7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.47 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.34 (s, 3H)。

實例216：N-(1-(2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3-(甲基胺基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，**XVI-1**



合成化合物**216.2**。向化合物**216.1** (2.0 g, 7.4 mmol, 1.0當量)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加化合物二苯甲酮腙(1.5 g, 7.4 mmol, 1.0當量)及第三丁醇鈉(1.8 g, 18.50 mmol, 2.5當量)。用氫氣使反應混合物脫氣15分鐘。隨後，添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.68 g, 0.74 mmol, 0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并吡喃(0.86 g, 1.49 mmol, 0.2當量)。將反應混合物在 110°C 下攪拌4小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用11%

甲醇/二氯甲烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得**216.2** (1.5 g，52.44%)。MS(ES): m/z 384.15 $[M+H]^+$ 。

合成化合物216.3。向**216.2** (1.5 g，3.91 mmol，1.0當量)於水(3 mL)中之懸浮液中添加含4 M鹽酸之二噁烷(15 mL)，且在室溫下攪拌24小時。在反應完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗物質。藉由用二氯甲烷及乙醚濕磨來對此進行進一步純化，獲得**216.3** (0.7 g，69.98%)。MS(ES): m/z 256.46 $[M+H]^+$ 。

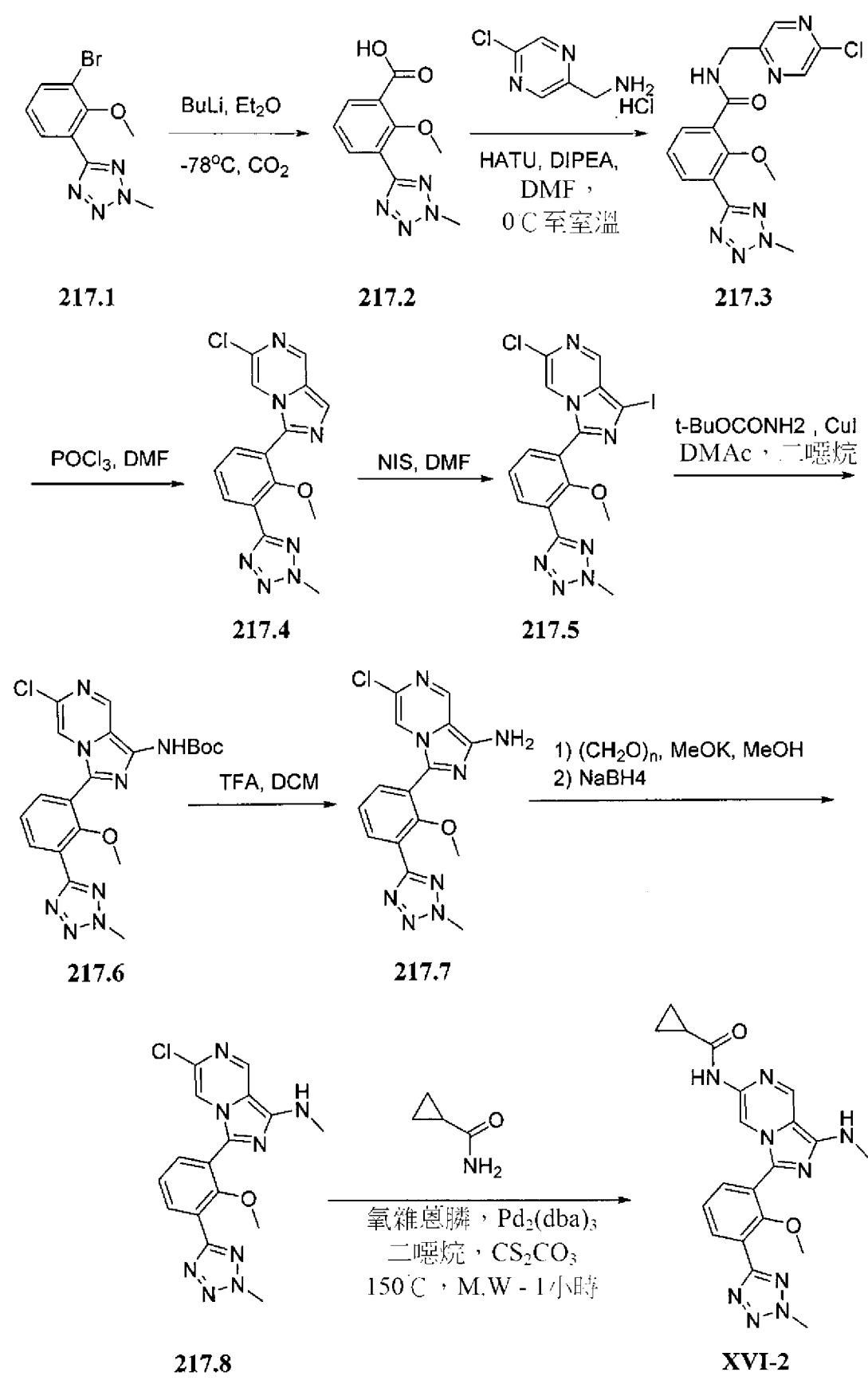
合成化合物216.4。向化合物**216.3** (0.4 g，1.8 mmol，1.0當量)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加二氯吡啶甲腈(0.35 g，1.8 mmol，1.0當量)。在微波中在140℃下加熱反應混合物5小時。在反應完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗產物。藉由管柱層析使用5%甲醇/二氯甲烷來對此進行進一步純化，獲得純**216.4**。(0.09 g，16.17%)。MS(ES): m/z 356.48 $[M]^+$ 。

合成化合物216.5。向化合物**216.4** (0.050 g，0.14 mmol，1.0當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加多聚甲醛(0.025 g，0.84 mmol，6.0當量)及甲醇鈉(0.023 g，0.43 mmol，3.0當量)。將反應混合物在60℃-65℃下攪拌3小時。使反應混合物冷卻至室溫，且逐份添加硼氫化鈉(0.005 g，0.35 mmol，2.5當量)。將反應混合物在60℃-65℃下再次攪拌24小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用二氯甲烷萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到**216.5**。(0.04 g，76.97%)。MS(ES): m/z 370.28 $[M]^+$ 。

合成XVI-1。向化合物**216.5** (0.040 g，0.10 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加環丙烷甲醯胺(0.010 g，0.10 mmol，1.0當

量)、碳酸銨(0.08 g, 0.25 mmol, 2.5當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘, 隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.016 g, 0.010 mmol, 0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.013 g, 0.020 mmol, 0.2當量), 再次脫氣5分鐘。在微波照射下在130°C下攪拌反應物1小時。在反應完成之後, 使反應混合物冷卻至室溫, 轉移至水中, 且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層, 用鹽水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮, 獲得粗物質。藉由管柱層析使用1.5%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑來對此進行進一步純化, 獲得純**XVI-1** (0.010 g, 22.09%)。MS(ES): m/z 419.48 $[M+H]^+$, LCMS純度: 99.86%, HPLC純度: 99.81%, ^1H NMR (MeOD, 400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61-7.59 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.46-7.42 (t, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.02 (s, 2H), 0.92 (s, 2H)。

實例217: (6-氯-3-(2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)胺基甲酸第三丁酯 XVI-2



合成化合物**217.2**。在-78℃下在氬氣氛圍下向化合物**217.1**(0.1 g , 0.37 mmol , 1.0 當量)於乙醚(1 mL)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰(0.7

mL, 0.74 mmol, 2.0當量)。將反應混合物在 -78°C 下攪拌40分鐘，且使二氧化碳鼓泡通過反應混合物持續45分鐘。在反應完成之後，將反應混合物轉移至1 N鹽酸中，使用1 N氫氧化鈉溶液來中和，且用二氯甲烷萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得**217.2** (0.070 g, 80.43%)。MS(ES): m/z 235.48 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

合成化合物217.3。在 0°C 下向**217.2** (0.083 g, 0.35 mmol, 1.0當量) 於N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之溶液中添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎢3-氧化物六氟磷酸鹽(0.1 g, 24.6 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在 0°C 下攪拌40分鐘。隨後，在 0°C 下添加化合物1.2及二-異丙基乙基胺。將反應混合物在室溫下攪拌4小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在10%乙酸乙酯/己烷中使產物溶離，獲得**217.3** (0.080 g, 38.46%)。MS(ES): m/z 360.54 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

合成化合物217.4。向化合物**217.3** (0.1 g, 0.27 mmol, 1.0當量) 於N,N-二甲基甲醯胺(0.7 mL)中之溶液中添加氧氯化磷(0.7 mL)。將反應混合物在 55°C 下攪拌3小時。在反應完成之後，使用氨水溶液使反應混合物淬滅，且用二氯甲烷萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質。藉由管柱層析使用1%甲醇/二氯甲烷來對此進行進一步純化，獲得純**217.4**。(0.070 g, 73.69%)。MS(ES): m/z 342.52 $[\text{M}]^{+}$ 。

合成化合物217.5。向化合物**217.4** (0.050 g, 0.14 mmol, 1.0當量) 於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加N-碘丁二醯亞胺(0.035 mL，

0.15 mmol, 1.05當量)。將反應混合物在60℃下攪拌3小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用0.2% 甲醇/二氯甲烷來對此進行進一步純化，獲得純**217.5**。(0.045 g, 65.77%)。MS(ES): m/z 468.51 $[M]^+$ 。

合成化合物217.6。向化合物**217.5** (0.16 g, 0.34 mmol, 1.0當量)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加胺基甲酸第三丁酯(0.4 g, 3.42 mmol, 10.0當量)。用氫氣使反應混合物脫氣15分鐘，後接添加N,N-二甲基環己胺(0.097 g, 0.68 mmol, 2.0當量)，且用氫氣再次脫氣5分鐘。隨後，添加碘化銅(0.067 g, 0.34 mmol, 2.0當量)。將反應混合物在75℃攪拌6小時。在反應完成之後，濃縮反應混合物，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用40% 乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**217.6** (0.055 g, 35.18%)。MS(ES): m/z 457.82 $[M]^+$ 。

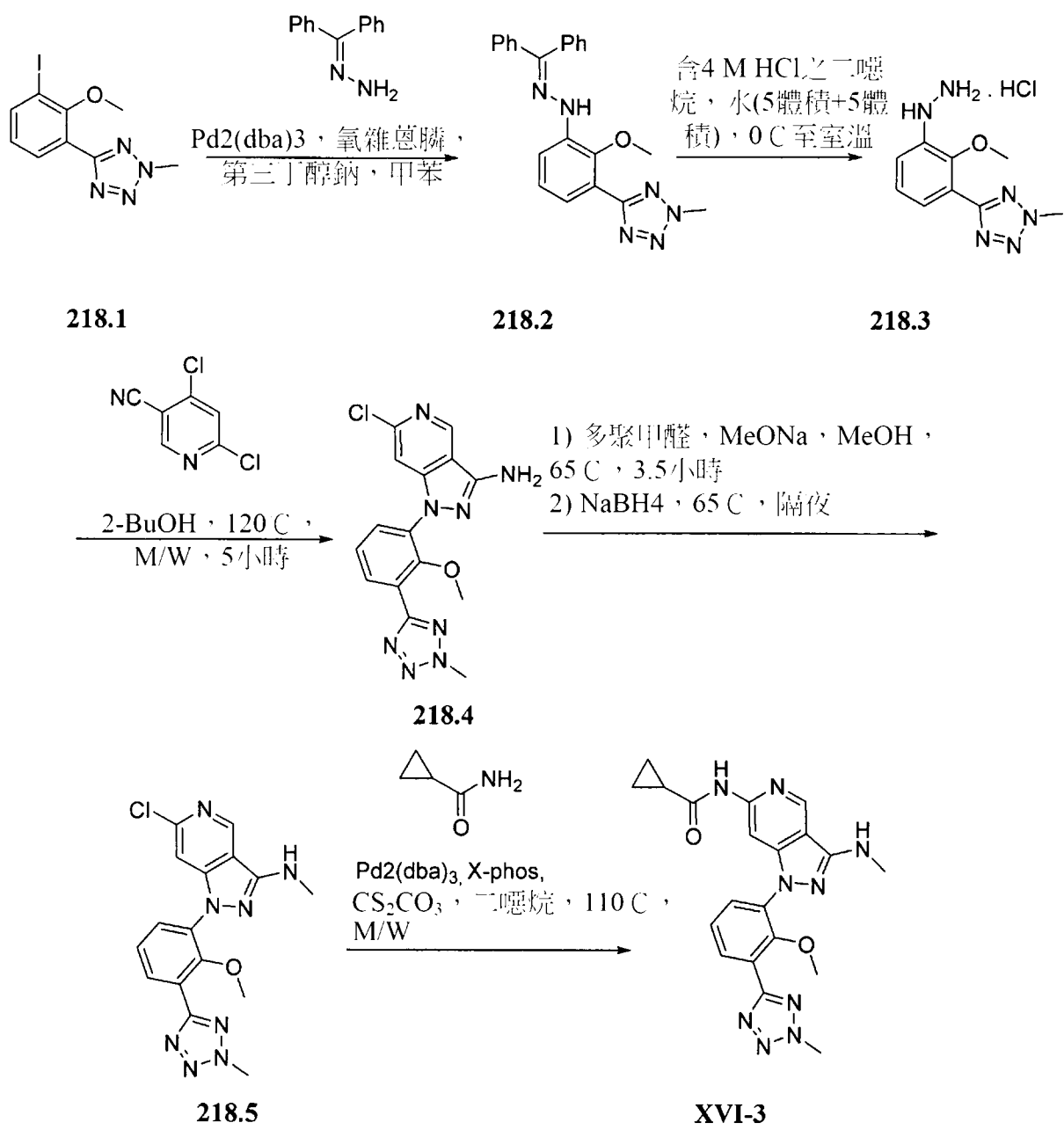
合成化合物217.7。向化合物**217.6** (0.055 g, 0.12 mmol, 1.0當量)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.2 mL)。將反應混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌30分鐘。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，使用碳酸氫鈉溶液來中和，且隨後用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得**217.7**。(0.037 g, 86.15%)。MS(ES): m/z 357.28 $[M]^+$ 。

合成化合物217.8。向化合物**217.7**(0.037 g, 0.10 mmol, 1.0當量)於甲醇(2.3 mL)中之溶液中添加多聚甲醛(0.020 g, 0.62 mmol, 6.0當量)及甲醇鈉(0.017 g, 0.312 mmol, 3.0當量)。將反應混合物在65℃下攪拌

2小時。隨後，使反應混合物冷卻至室溫，且添加硼氫化鈉(0.011 g，0.270 mmol，2.6當量)。將反應混合物在65℃下攪拌45分鐘。在反應完成之後，濃縮反應混合物，轉移至水中，且用二氯甲烷萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得**217.8**。(0.025 g，65.01%)。MS(ES): m/z 371.47 $[M]^+$ 。

合成XVI-2。向化合物**217.8** (0.025 g，0.067 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加環丙烷甲醯胺(0.040 g，0.47 mmol，7.0當量)、碳酸銨(0.087 g，0.26 mmol，4.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.006 g，0.006 mmol，0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.008 g，0.013 mmol，0.2當量)，再次脫氣5分鐘。在微波照射下在150℃下攪拌反應物1小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用1.5%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得純**XVI-2** (0.006 g，21.22%)。MS(ES): m/z 420.53 $[M+H]^+$ ，LCMS純度: 99.42%，HPLC純度: 96.00%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHZ): 8.65 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.74-7.73 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.48 (s, 3H), 3.41(s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.30 (s, 2H), 0.92-0.82 (m, 4H)。

實例218：N-(1-(2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)-3-(甲基胺基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，**XVI-3**



合成化合物**218.2**。向化合物**218.1** (2.0 g, 7.4 mmol, 1.0當量)於甲苯(15 mL)中之溶液中添加化合物二苯甲酮腙(1.8 g, 8.9 mmol, 1.2當量)及第三丁醇鈉(1.8 g, 18.5 mmol, 2.5當量)。用氫氣吹掃反應混合物持續15分鐘。隨後，添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (0.68 g, 0.74 mmol, 0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.86 g, 1.49 mmol, 0.2當量)。將反應混合物在110℃下攪拌4小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗

滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用20%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得**218.2** (1.6 g，65.78%)。MS(ES): m/z 384.15 $[M+H]^+$ 。

合成化合物218.3。向**218.2** (1.7 g，4.4 mmol，1.0當量)於水(2 mL)中之懸浮液中逐滴添加含4 M鹽酸之二噁烷(17 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌24小時。在反應完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗物質。藉由用二氯甲烷及醚濕磨來對此進行進一步純化，獲得**218.3** (0.8 g，70.48%)。MS(ES): m/z 256.46 $[M+H]^+$ 。

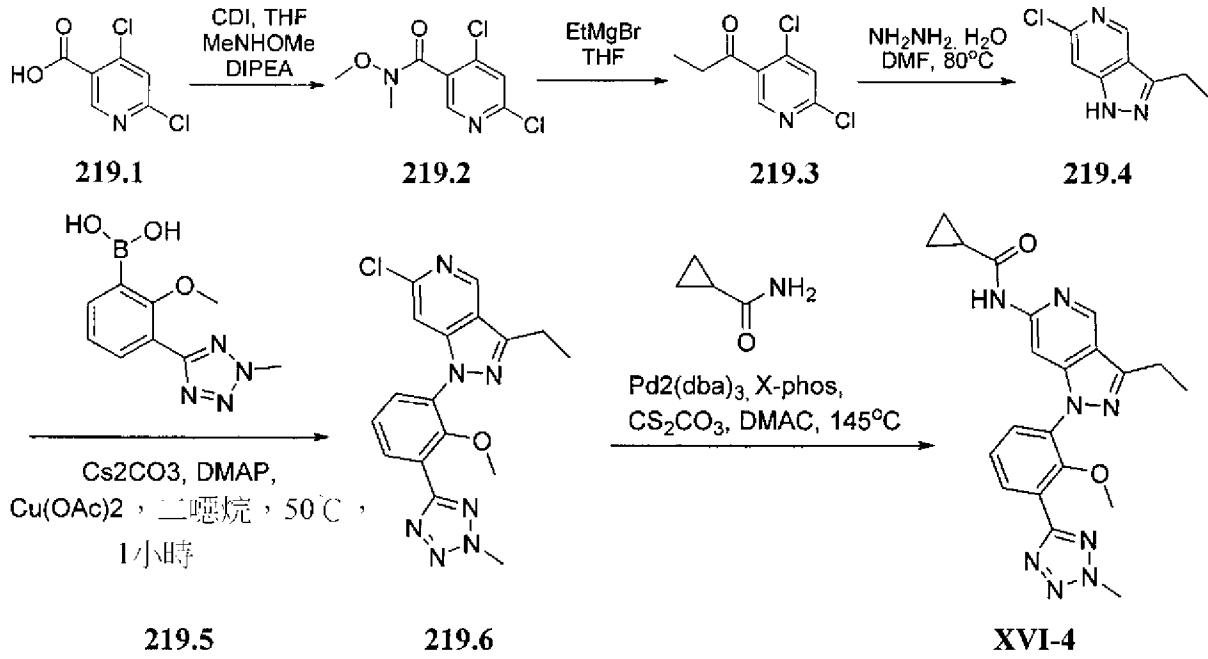
合成化合物218.4。向二氯吡啶甲腈(0.3 g，1.3 mmol，1.0當量)於丁醇(2 mL)中之溶液中添加化合物**218.3** (0.23 g，1.3 mmol，1.0當量)。在微波中在120°C下加熱反應混合物5小時。在反應完成之後，濃縮反應混合物，得到粗產物。藉由管柱層析使用5%甲醇/二氯甲烷來對此進行進一步純化，獲得純**218.4**。(0.17 g，40.77%)。MS(ES): m/z 357.48 $[M]^+$ 。

合成化合物218.5。向化合物**218.4** (0.2 g，0.56 mmol，1.0當量)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加多聚甲醛(0.1 g，3.3 mmol，6.0 當量)及甲醇鈉(0.09 g，1.6 mmol，3.0當量)。將反應混合物在60°C-65°C下攪拌3小時，冷卻至室溫且逐份添加硼氫化鈉(0.005 g，0.14 mmol，2.5當量)。將反應混合物在60°C-65°C下再次攪拌24小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用二氯甲烷萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得**218.5**。(0.12 g，57.73%)。MS(ES): m/z 371.48 $[M]^+$ 。

合成XVI-3。向化合物**218.5** (0.050 g，0.13 mmol，1.0當量)於1,4-

二噁烷(2 mL)中之溶液中添加環丙烷甲醯胺(0.057 g, 0.67 mmol, 5.0當量)、碳酸銨(0.1 g, 3.3 mmol, 2.5當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈣(0) (0.012 g, 0.013 mmol, 0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.015g, 0.021 mmol, mmol, 0.2當量)，再次脫氣5分鐘。在微波照射下在110℃下攪拌反應物1小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用1.5%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得純 **XVI-3** (0.015 g, 26.52%)。MS(ES): m/z 420.38 $[M+H]^+$, LCMS純度: 100%, HPLC純度: 100%, 1H NMR (MeOD, 400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.18-8.17 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 1H), 4.48 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.04-1.01 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 2H)。

實例219：N-(3-乙基-1-(2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)環丙烷甲醯胺，XVI-4



合成化合物219.2。向化合物**219.1** (0.5 g, 2.61 mmol, 1.0當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(0.63 g, 3.91 mmol, 1.5當量)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。隨後，添加二-異丙基乙基胺(0.67 g, 5.22 mmol, 2.0當量)及N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(0.30 g, 3.13 mmol, 1.2當量)，且將反應混合物攪拌18小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用20%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**219.2** (0.3 g, 49.01%)。MS(ES): m/z 236.06 $[M+H]^+$ 。

合成化合物219.3。在0°C下向**219.2**(0.1 g, 0.42 mmol, 1.0當量)於四氫呋喃(0.5 mL)中之溶液中添加溴化乙基鎂(1 M THF溶液) (0.84 mL, 0.84mmol, 2.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至氯化銨中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純化，且在10%乙酸乙酯/己烷中使產物溶離，獲得**219.3** (0.8 g, 92.16%)。MS(ES): m/z 205.48 $[M+H]^+$ 。

合成化合物219.4。向化合物**219.3** (0.028 g, 0.13 mmol, 1.0當量)於二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中添加二-異丙基乙基胺(0.084 g, 0.65 mmol, 5當量)及水合肼(0.022 g, 0.45 mmol, 3.5當量)。將反應混合物在80°C下攪拌18小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得**1.3** (0.023 g, 99.99%)。MS(ES): m/z 182.37 $[M+H]^+$ 。

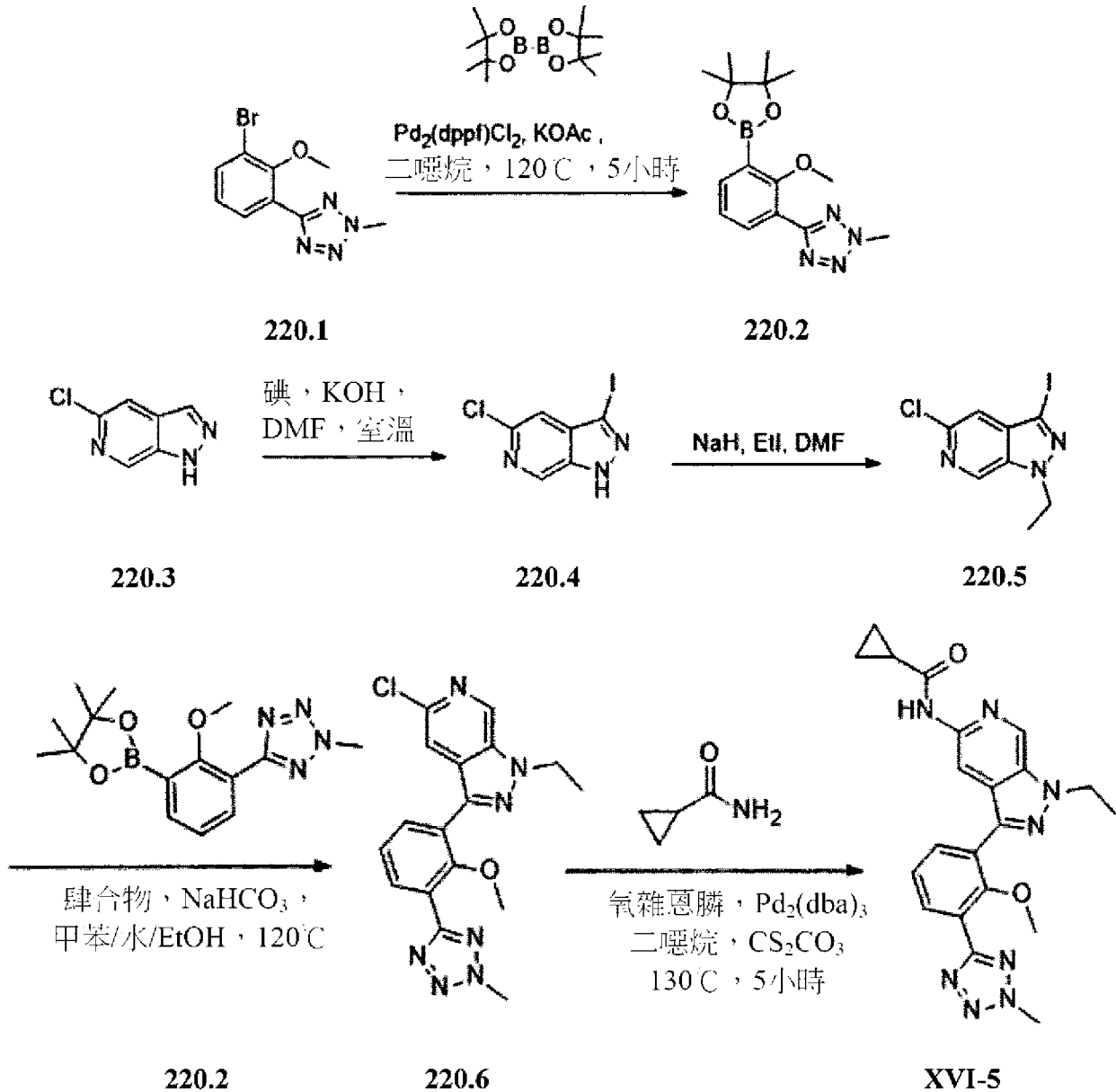
合成化合物219.6。向化合物**219.4** (0.07 g, 0.38 mmol, 1.0當量)於

二噁烷(5 mL)中之溶液中添加化合物**219.5** (0.18 mL, 0.77 mmol, 2.0當量)。使反應混合物脫氣5分鐘。隨後，添加4-二甲基胺基吡啶(0.188 g, 1.54 mmol, 4.0當量)及碳酸銨(0.32 g, 0.98 mmol, 2.5當量)，且再次脫氣15分鐘。隨後，添加乙酸銅(0.07 g, 0.42 mmol, 1.1當量)。將反應混合物在50℃下攪拌1小時。在反應完成之後，濃縮反應混合物，轉移至水中且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質。藉由管柱層析使用12%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**219.6**。(0.05 g, 41.45%)。MS(ES): m/z 370.48 $[M]^+$ 。

合成XVI-4。向化合物**219.6** (0.05 g, 0.14 mmol, 1.0當量)於N,N'-二甲基乙醯胺(1 mL)中之溶液中添加環丙烷甲醯胺(0.038 g, 0.44 mmol, 3.0當量)、碳酸銨(0.14 g, 0.44 mmol, 3.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.013 g, 0.013 mmol, 0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呿喃(0.017 g, 0.029 mmol, 0.2當量)，再次脫氣5分鐘。在微波照射下在130℃下攪拌反應混合物1小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用1.5%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得純**XVI-4** (0.020 g, 32.14%)。MS(ES): m/z 419.63 $[M+H]^+$ ，LCMS純度: 100%，HPLC純度: 100%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.99 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71-7.69 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.53-7.49 (t, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.10-

3.05 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.42 -1.39 (t, $J=11.5\text{Hz}$, 3H), 0.77-0.74 (m, 4H)。

實例220： N-(1-乙基-3-(2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)環丙烷甲醯胺，XVI-5



合成化合物**220.2**。向化合物**220.1** (0.5 g, 1.85 mmol, 1.0當量)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加化合物雙頻哪醇根基二硼(0.70 g, 2.2 mmol, 1.2當量)、(1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵)二氯化鈣(II) (0.04 g, 0.05 mmol, 0.03當量)及乙酸鉀(0.54 g, 5.52 mmol, 3當量)。用氬氣使反應

混合物脫氣15分鐘，且隨後在120℃下攪拌5小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用20%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得純**220.2** (0.4 g，68.09%)。MS(ES): m/z 317.58 $[M+H]^+$ 。

合成化合物220.4。在室溫下向**220.3** (1.0 g，0.50 mmol，1.0當量)於二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加氫氧化鉀(0.54 g，0.75 mmol，1.5當量)及碘(2.2 g，0.75 mmol，1.5當量)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。在反應完成之後，向反應混合物中緩慢添加碳酸鈉溶液，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得**220.4** (1.3 g，71.44%)。MS(ES): m/z 280.53 $[M+H]^+$ 。

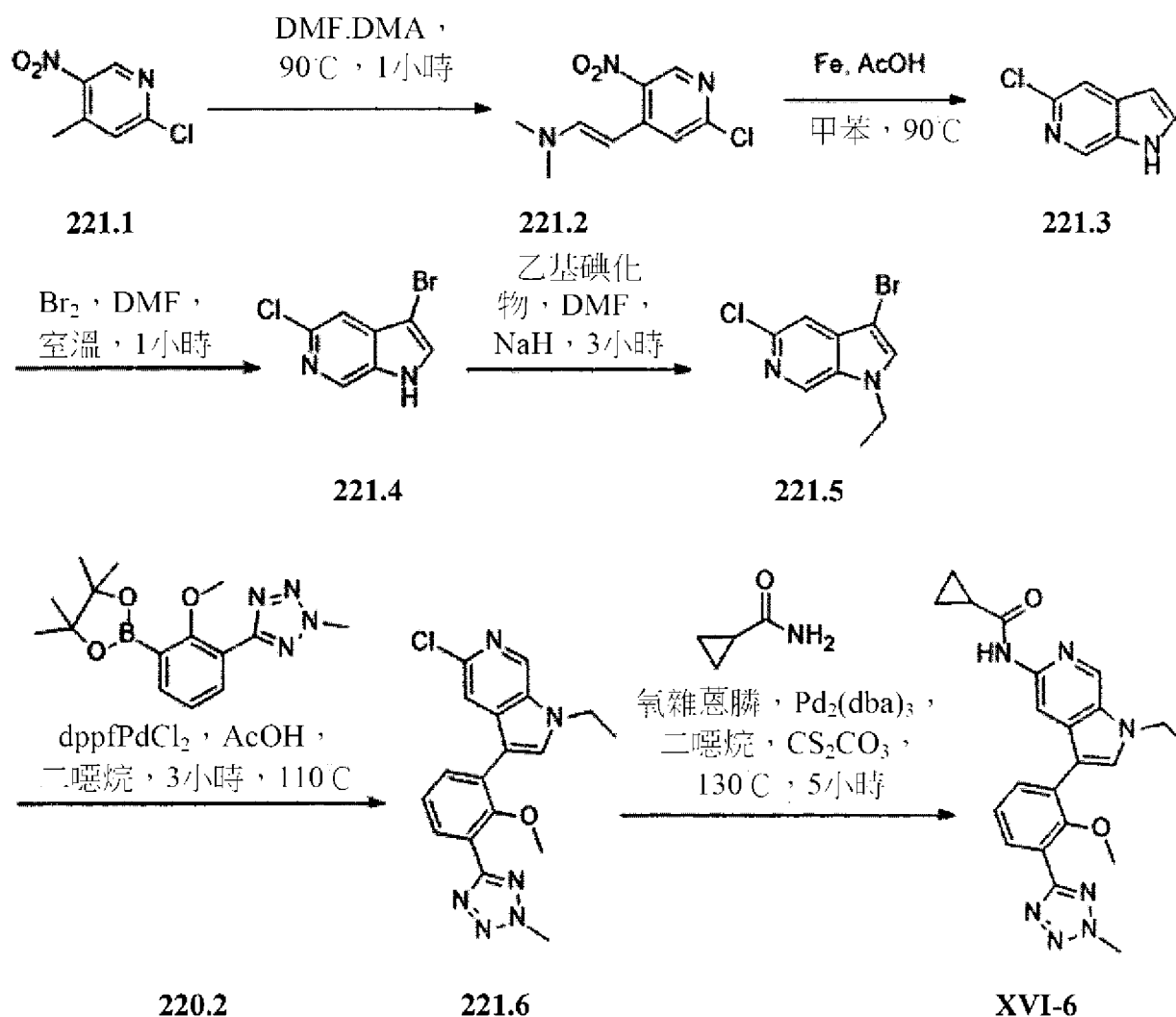
合成化合物220.5。在0℃下向化合物**220.5** (1.5 g，5.30 mmol，1.0當量)於二甲基甲醯胺(15 mL)中之溶液中添加乙基碘化物(0.32 g，6.3 mmol，1.2當量)。隨後，在0℃下逐份添加氫化鈉(1.0 g，7.9 mmol，1.5當量)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用10%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**220.5**。(1.0 g，60.58%)。MS(ES): m/z 308.56 $[M]^+$ 。

合成化合物220.6。向化合物**220.5** (0.1 g，0.32 mmol，1.0當量)於甲苯(1.0 mL)、乙醇(0.5 mL)及水(0.5 mL)之混合物中的溶液中添加化合物**220.2** (0.12 g，0.39 mmol，1.2當量)。隨後，添加碳酸氫鈉(0.08 g，0.9 mmol，3.0當量)及肆(三苯基膦)鈀(0) (0.030 g，0.032 mmol，0.1當

量)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用二氯甲烷萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用60%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**220.6** (0.033 g, 27.44%)。MS(ES): m/z 370.43 $[M]^+$ 。

合成XVI-5。向化合物**220.6** (0.150 g, 0.40 mmol, 1.0當量)於1,4-二噁烷(1.5 mL)中之溶液中添加環丙烷甲醯胺(0.052 g, 0.60 mmol, 1.5當量)、碳酸銨(0.26 g, 0.81 mmol, 2.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (0.037 g, 0.040 mmol, 0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并吡喃(0.047 g, 0.081 mmol, 0.2當量)，再次脫氣5分鐘。在微波照射下在130°C下攪拌反應物5小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用1.5%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得純**XVI-5** (0.030 g, 17.67%)。MS(ES): m/z 419.48 $[M+H]^+$, LCMS純度: 98.63%, HPLC純度: 96.58%, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHZ): 10.77 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95-7.93 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.78-7.76 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 2H), 4.45 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.99-1.96 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.52-1.48 (m, 2H), 0.74 (s, 4H)。

實例221：N-(1-乙基-3-(2-甲氧基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)環丙烷甲醯胺，**XVI-6**



合成化合物**221.2**。向化合物**221.1** (2 g, 11.62 mmol, 1.0當量)於二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加二甲基甲醯胺二甲基縮醛(2 mL)。將反應混合物在90°C下攪拌2小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得**221.2** (1.2 g, 45.48%)。MS(ES): m/z 228.15 [M+H]⁺。

合成化合物**221.3**。在室溫下向**221.2** (1.0 g, 4.4 mmol, 1.0當量)於乙酸(10 mL)中之溶液中添加鐵粉(1.2 g, 22.0 mmol, 5.0當量)。將反應混合物在90°C下攪拌2小時。在反應完成之後，向反應混合物中緩慢添加碳酸鈉溶液，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析來對此進行進一步純

化，且在30%乙酸乙酯/己烷中使產物溶離，獲得**221.3**(0.65 g，96.98%)。MS(ES): m/z 153.47 $[M+H]^+$ 。

合成化合物221.4。向化合物**221.3** (1.2 g，7.7 mmol，1.0當量)於二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加溴溶液(1.2 g，7.7 mmol，1.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，獲得沈澱，對其進行過濾，用水洗滌且在真空下充分乾燥，獲得**221.4**。(1.1 g，60.42%)。MS(ES): m/z 232.53 $[M]^+$ 。

合成化合物221.5。在0℃下向化合物**221.4** (1.1 g，7.2 mmol，1.0當量)於二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.5 mL，10.8 mmol，1.5當量)將反應混合物在0℃下攪拌20分鐘。隨後，添加乙基碘化物(1.6 mL，10.8 mmol，1.5當量)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。在反應完成之後，將反應混合物轉移至水中，獲得沈澱，對其進行過濾，用水洗滌且在真空下充分乾燥，獲得**221.5**。(0.9 g，72.97%)。MS(ES): m/z 260.37 $[M]^+$ 。

合成化合物221.6。向化合物**221.5** (0.4 g，1.5 mmol，1.0當量)於水(2 mL)、乙醇(4 mL)及甲苯(4 mL)之混合物中的溶液中添加化合物**220.2** (0.63 mL，2.0 mmol，1.3當量)及碳酸氫鈉(0.3 g，3.6 mmol，3.0當量)。用氫氣使反應混合物脫氣15分鐘。隨後，添加肆(三苯基磷)鈀(0) (0.17 g，0.15 mmol，0.1當量)，且再次脫氣5分鐘。將反應混合物在110℃下攪拌24小時。在反應完成之後，濃縮反應混合物，轉移至水中且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用55%乙酸乙酯/己烷來對此進行進一步純化，獲得純**221.6**。(0.15 g，26.39%)。MS(ES): m/z 369.43 $[M]^+$ 。

合成XVI-6。向化合物**221.6** (0.150 g, 0.40 mmol, 1.0當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加環丙烷甲醯胺(0.052 g, 0.61 mmol, 1.5當量)、碳酸鉀(0.1 g, 1.92 mmol, 3.0當量)。使反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.058 g, 0.040 mmol, 0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.036 g, 0.080 mmol, 0.2當量)，再次脫氣5分鐘。將反應物在130°C下攪拌5小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗物質。藉由管柱層析使用2%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑來對此進行進一步純化，獲得純**XVI-6** (0.050 g, 29.45%)。MS(ES): m/z 418.48 $[M+H]^+$ ，LCMS 純度：99.91%，HPLC 純度：100%， 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.58 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79-7.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.69-7.67 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.41-7.37 (t, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.46 (s, 3H), 4.41-4.35 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.48-1.44 (t, $J=14.4$, 3H), 0.77-0.74 (m, 4H)。

實例222. TYK2 JH2結構域結合分析

本發明化合物針對JH2結構域之結合常數藉由用於KINOMEscan®分析(DiscoveRx)之以下方案來測定。在瞬時轉染之HEK293細胞中表達人類TYK2 (JH2結合域-假性激酶)之部分長度構築體 (基於參考序列NP_003322.3之胺基酸G556至D888)及NFkB之DNA結合域的融合蛋白質。按製造商說明，自此等HEK 293細胞在M-PER提取緩衝液(Pierce)中在完全蛋白酶抑制劑混合液(Roche)及第II組磷酸酶抑制劑混合液(Merck)存在下製備提取物。TYK2 (JH2結合域-假性激酶)融合蛋白質經含有與用

於qPCR讀取之擴增子融合之NFkB結合位點(5'-GGGAATTCCC-3')的嵌合雙鏈DNA標籤標記，該標籤直接加成至表達提取物上(DNA標籤在結合反應中之最終濃度為0.1 nM)。

在室溫下用生物素化小分子配位體處理經抗生蛋白鏈菌素塗佈之磁性珠粒(Dynal M280)持續30分鐘，以生成用於結合分析之親和樹脂。用過量生物素阻斷經配位之珠粒，且用阻斷緩衝液(SeaBlock (Pierce)，1% BSA、0.05% Tween 20、1 mM DTT)洗滌以移除未結合之配位體及減少非特異性結合。

結合反應藉由組合16 μ l DNA標記之激酶提取物、3.8 μ l 經配位之親和珠粒及0.18 μ l測試化合物(PBS/0.05% Tween 20/10 mM DTT/0.1% BSA/2 μ g/ml經音波處理之鮭魚精子DNA)]來組裝。在結合分析中以 $\geq 10,000$ 倍整體儲備液稀釋直接使用提取物而不經任何酶純化步驟(最終DNA標記之酶濃度 < 0.1 nM)。提取物負載有DNA標籤，且在二步法中稀釋至結合反應中。第一提取物在含有10 nM DNA標籤之1 $\times$ 結合緩衝液(PBS/0.05% Tween 20/10 mM DTT/0.1% BSA/2 μ g/ml經音波處理之鮭魚精子DNA)中1:100稀釋。在室溫下使此稀釋平衡15分鐘，且隨後在1 $\times$ 結合緩衝液中1:100稀釋。測試化合物製備為100% DMSO中之111 $\times$ 儲備液。使用具有三個DMSO對照點的11點之3倍化合物稀釋系列來測定 K_d 。用於 K_d 量測之所有化合物均藉由聲波轉移(非接觸分配)而分佈在100% DMSO中。隨後將化合物直接稀釋至分析物中，以使得DMSO之最終濃度為0.9%。所有反應均在聚丙稀384孔培養盤中進行。各自最終體積為0.02 mL。將分析物在室溫下在搖晃情況下培育1小時。隨後使珠粒集結且用洗滌緩衝液(1 $\times$ PBS，0.05% Tween 20)洗滌以移除經取代激酶及測試化合

物。將經洗滌之基礎再懸浮於溶離緩衝液(1× PBS，0.05% Tween 20，0.5 μM非生物素化親和配位體)中，且在室溫下在搖晃情況下培育30分鐘。溶離液中之激酶濃度藉由qPCR來量測。qPCR反應藉由將2.5 μL激酶溶離液添加至7.5 μL含有0.15 μM擴增子引子及0.15 μM擴增子探針之qPCR主混合物中來組裝。qPCR方案由以下組成：在95℃下10分鐘熱起始，後接35個循環的95℃持續15秒，60℃持續1分鐘。

測試化合物製備為100% DMSO中之111×儲備液。使用具有三個DMSO對照點的11點之3倍化合物稀釋系列來測定K_d。用於K_d量測之所有化合物均藉由聲波轉移(非接觸分配)而分佈在100% DMSO中。隨後將化合物直接稀釋至分析物中，以使得DMSO之最終濃度為0.9%。使用化合物最高濃度=30,000 nM來測定K_d。K_d量測一式兩份進行。

根據標準劑量-反應曲線，使用希爾方程(Hill equation)計算結合常數(K_ds)：

$$\text{反應} = \text{背景} + \frac{(\text{信號}-\text{背景})}{(1+(\frac{K_d \text{ 希爾斜率}}{\text{劑量}^{\text{希爾斜率}}})}$$

希爾斜率設定成-1。用雷文柏格-馬括特算法(Levenberg-Marquardt algorithm)使用非線性最小平方擬合來擬合曲線(Levenberg, K., A method for the solution of certain non-linear problems in least squares, *Q. Appl. Math.* **2**, 164-168 (1944))。

JH2結合分析之結果報導於表4中。描述為「A」之化合物的K_d小於100 pM。描述為「B」之化合物的K_d等於或大於100 pM且小於500 pM。描述為「C」之化合物的K_d等於或大於500 pM且小於1 nM。描述為「D」之化合物的K_d等於或大於1 nM且小於10 nM。描述為「E」之化合物的K_d等於或大於10 nM。

表4. JH2結合分析

化合物	JH2 K _d
I-1	A
I-2	B
I-3	B
I-4	B
I-5	E
I-6	E
I-7	D
I-8	A
I-9	A
I-10	A
I-11	E
I-12	A
I-13	A
I-14	B
I-15	B
I-16	B
I-17	A
I-18	B
I-19	D
I-20	B
I-21	B
I-22	C
I-23	E
I-24	B
I-25	B
I-27	E
I-28	D
I-29	B
I-30	E
I-31	A
I-32	E
I-33	E
I-34	E

I-35	E
I-36	E
I-37	E
I-38	E
I-39	E
I-40	E
I-41	E
I-42	E
I-43	E
I-44	D
I-45	D
I-46	C
I-47	E
I-48	C
I-49	C
I-50	D
I-51	E
I-52	D
I-53	B
I-54	C
I-55	C
I-56	C
I-57	A
I-58	E
I-59	B
I-60	B
I-61	D
I-62	A
I-63	B
I-64	A
I-65	B
I-66	C
I-67	D
I-68	B

I-69	D
I-70	B
I-71	C
I-72	D
I-73	D
I-74	B
I-75	B
I-76	D
I-77	D
I-78	D
I-79	D
I-80	D
I-81	B
I-82	B
I-83	D
I-84	D
I-85	C
I-86	D
I-87	D
I-88	D
I-89	D
I-90	E
I-91	D
I-92	B
I-93	D
I-94	D
I-95	D
I-96	B
I-97	C
I-98	C
I-99	C
I-100	A
I-101	D
I-102	E

I-103	E
I-104	E
I-105	D
I-106	D
I-107	B
I-108	B
I-109	B
I-110	D
I-111	B
I-112	A
I-113	B
I-114	D
I-115	D
I-116	E
I-117	E
I-118	E
I-119	D
I-120	D
I-121	C
I-122	B
I-123	B
I-124	D
I-125	E
I-126	E
I-127	E
I-128	B
I-129	B
I-130	B
I-131	B
I-132	B
I-133	B
I-134	B
I-135	D
I-136	D

I-137	C
I-138	C
I-139	B
I-140	D
I-141	D
I-142	B
I-143	B
I-144	B
I-145	B
I-146	E
I-147	E
I-148	E
I-149	E
I-151	E
I-152	C
I-155	C
I-156	E
I-157	C
I-158	E
I-182	B
I-190	C
I-191	E
I-198	B
I-199	B
I-201	A
I-203	C
I-206	C
I-207	D
I-208	C
I-209	C
I-210	B
I-211	C
I-212	E
I-213	B

I-214	B
I-215	B
I-216	B
I-217	A
I-218	A
I-219	B
I-220	B
I-221	B
I-222	D
I-223	D
I-225	A
I-226	B
I-227	A
I-228	B
I-229	A
I-230	C
I-231	D
I-232	A
I-234	B
I-235	B
I-236	E
I-237	D
I-238	B
I-239	B
I-240	B
I-241	E

JH2結合分析之結果列出於下**表5**中。特指為「A」之化合物的K_d介於100 pM與1 nM之間。特指為「B」之化合物的K_d介於1 nM與10 nM之間。特指為「C」之化合物的K_d介於10 nM與100 nM之間。特指為「D」之化合物的K_d大於100 nM。

表5. Tyk2 JH2結構域結合分析之結果

化合物	JH2 K _d
VIII-1	B
VIII-2	C
VIII-3	D
VIII-4	B
VIII-5	B
VIII-6	C
VIII-7	B
VIII-8	D
VIII-9	D
VIII-10	D
VIII-11	C
VIII-12	A
VIII-13	A
VIII-14	A
VIII-15	B
VIII-16	A
VIII-17	A
XVI-1	C
XVI-2	D
XVI-3	D
XVI-4	A
XVI-5	C
XVI-6	C

Tyk2 JH2結構域結合分析之結果指示，化合物**XVI-1**及**XVI-3**之K_d介於7-10 μM之間，且化合物**XVI-2**及**XVI-4**至**XVI-6**之Kd介於10-185 nM之間。

實例223. Tyk2及JAK2放射性激酶分析

在反應緩衝液 (20 mM Hepes pH 7.5、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.02% Brij35、0.02 mg/mL BSA、0.1 mM Na₃PO₄、2 mM

DTT、1% DMSO)中製備肽受質[KKSRGDYMTMQIG] (20 μ M)。添加TYK2 (Invitrogen)激酶，後接含化合物之DMSO。以10 μ M 添加³³PATP以起始ATP中之反應。將激酶反應物在室溫下培育120分鐘且將反應物點樣在P81離子交換紙(Whatman # 3698-915)上，且隨後在0.75%磷酸中充分洗滌，隨後讀取放射性計數。對於JAK2 (Invitrogen)激酶分析，在與TYK2相同進行之反應中使用肽受質聚[Glu:Tyr] (4:1) 0.2 mg/ml。

活性激酶分析之結果指示化合物**I-1**及**I-2**不具有可偵測的針對TYK2 JH1激酶功能之抑制活性。

活性激酶分析之結果指示化合物**VIII-1**、**VIII-2**、**VIII-3**及**VIII-4**不具有可偵測的針對TYK2或JAK2 JH1激酶功能之抑制活性。

實例224. Tyk2及JAK2測徑規分析

測徑規機採用晶片外遷移率變動分析，使用微流體技術來偵測來自激酶分析之磷酸化肽受質。該等分析在與ATP K_m 相等之ATP濃度下且在1 mM ATP下進行。化合物在DMSO中連續稀釋，隨後在分析緩衝液(25 mM HEPES，pH 7.5、0.01% Brij-35、0.01% Triton、0.5 mM EGTA)中進一步稀釋。首先向各孔中添加5 μ l經稀釋化合物，隨後向各孔中添加10 μ l酶混合物，後接10 μ L受質混合物(10 mM $MgCl_2$ 中之肽及ATP)以起始反應。在28°C下培育反應物25分鐘，且隨後添加25 μ l停止緩衝液(100 mM HEPES、0.015% Brij-35、50 mM EDTA)，後接使用測徑規讀取。1 nM最終濃度之JAK2及9.75 nM之TYK2來自Carna，且所用受質分別為20及16 μ M之ATP。JAK2分析使用肽22且TYK2使用肽30 (Caliper)，各3 μ M。

實例225. 人類PBMC中IL-12誘導之pSTAT4

自白血球層分離人類PBMC，且按需要冷凍儲存以用於分析。將分析用細胞解凍且再懸浮於含有血清之完全培養基中，隨後將稀釋細胞至 1.67×10^6 個細胞/毫升，以使得每孔 $120 \mu\text{l}$ 為200,000個細胞。向各孔中添加 $15 \mu\text{l}$ 所要濃度之化合物或DMSO，且在 37°C 下培育1小時。在使用所製備之細胞溶解產物分析pSTAT4及總STAT4之前30分鐘添加 $15 \mu\text{l}$ 刺激物(最終濃度為 1.7 ng/mL IL-12)，且根據製造商方案藉由MSD試劑分析。分析中化合物之最終DMSO濃度為0.1%。

人類PBMC中IL-12誘導之pSTAT4分析的結果指示，化合物VIII-1至VIII-17中之每一者均以介於 100 nM 與 $10 \mu\text{M}$ 之間的 IC_{50} 抑制pSTAT4產生。

實例226. 人類PBMC中GM-CSF誘導之pSTAT5

製備細胞以用於如上文程序中之分析，且在使用所製備之細胞溶解產物分析pSTAT5及總STAT5之前20分鐘添加 $15 \mu\text{l GM-CSF}$ (最終濃度 5 ng/mL)，且根據製造商方案藉由MSD試劑分析。分析中化合物之最終DMSO濃度為0.1%。

人類PBMC中GM-CSF誘導之pSTAT5分析的結果指示，化合物VIII-1以大於 $50 \mu\text{M}$ 之 IC_{50} 抑制pSTAT5產生。

實例227. 離體小鼠IL-12誘導之 $\text{IFN}\gamma$ 研究

給予C57/BL6小鼠 10 mL/kg 體積之單次口服劑量的媒劑或不同劑量之化合物。在給藥之後30分鐘至1小時，對動物實施安樂死且將血液經腔靜脈收集至肝素鈉血液收集管中且倒轉若干次。隨後將血液塗鋪於經抗CD3塗佈之培養盤上且在 37°C 下，在具有5% CO_2 之含濕氣培育箱中用 2 ng/ml 含小鼠IL-12之RPMI培養基刺激24小時。在培育結束時，在 260g 下

離心血液5分鐘以收集清液層。根據製造商說明(Meso Scale Discovery)使用小鼠IFN γ MSD套組測定清液層中之IFN γ 濃度。在收集血液時，收集血漿以用於藉由LC-MS/MS分析藥物含量。

實例228. T-ALL細胞增殖分析

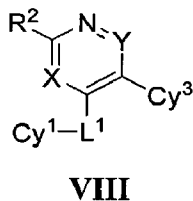
在具有10%胎牛血清及青黴素(penicillin)/鏈黴素(streptomycin)之RPMI-1640培養基中培養T-ALL細胞株KOPT-K1、HPB-ALL、DND-41、PEER及CCRF-CEM。以每孔 1×10^4 個細胞將細胞一式三份地塗鋪於96孔培養盤中。在相同培養基中培養T-ALL細胞株DU.528、LOUCY及SUP-T13且以每孔 1.5×10^4 個細胞之密度塗鋪。細胞用DMSO或不同濃度之各本發明化合物處理。藉由CellTiter-Glo發光細胞活力分析(Promega)評定72小時暴露於藥物的細胞活力。向孔中添加CellTiter-Glo試劑且培育10分鐘。隨後使用96孔培養盤發光讀取器量測發光。藉由使用經DMSO處理之樣本作為100%來計算細胞活力。使用GraphPad Prism軟體藉由非線性回歸計算IC₅₀值。

儘管吾人已描述多個本發明實施例，但顯而易見，可改變吾等基礎實例以提供利用本發明之化合物及方法之其他實施例。因此，應瞭解，本發明範疇應由隨附申請專利範圍而非以實例方式表示之特定實施例來界定。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式VIII化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中：

X為C(R³)；

Y為C(R¹)；

R¹為H、D或鹵素；

R²為-N(R)C(O)Cy²、-N(R)S(O)₂Cy²或-N(R)Cy²；

R³為H或鹵素；

Cy¹為苯基或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；其中Cy¹經n個R⁵實例取代；

Cy²為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；或3至7員飽和或部分不飽和單環碳環；其中Cy²經p個R⁶實例取代；

Cy³為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳族環；其中Cy³經r個R⁸實例取代；

L¹為-N(R)-；

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及R⁸在每次出現時獨立地為R^A或R^B，且經q個R^C實例取代；

R^A 在每次出現時獨立地為側氧基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{OR}^D$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{NR})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 或 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ；

R^B 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 脂族基；苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；3至7員飽和或部分不飽和碳環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環；

R^C 在每次出現時獨立地為側氧基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{NR})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 或 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ，或視情況經取代的選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

R^D 為 C_{1-4} 脂族基，其中一或多個氫經氘置換；

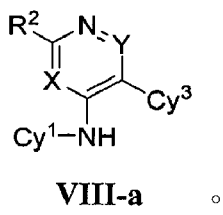
各 R 獨立地為氫或視情況經取代的選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，或：

同一氮上之兩個R基團與其插入原子結合在一起以形成除該氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；及

m、n、p、q及r中之每一者均獨立地為0、1、2、3或4。

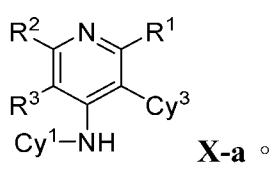
【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式VIII-a：



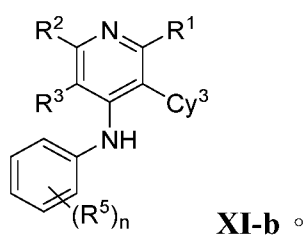
【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式X-a：



【請求項4】

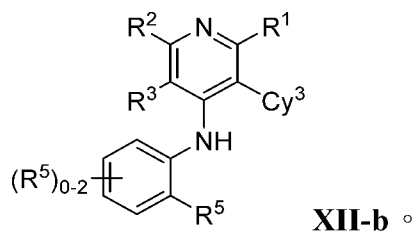
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式XI-b：



【請求項5】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式

XII-b :



【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為H。

【請求項7】

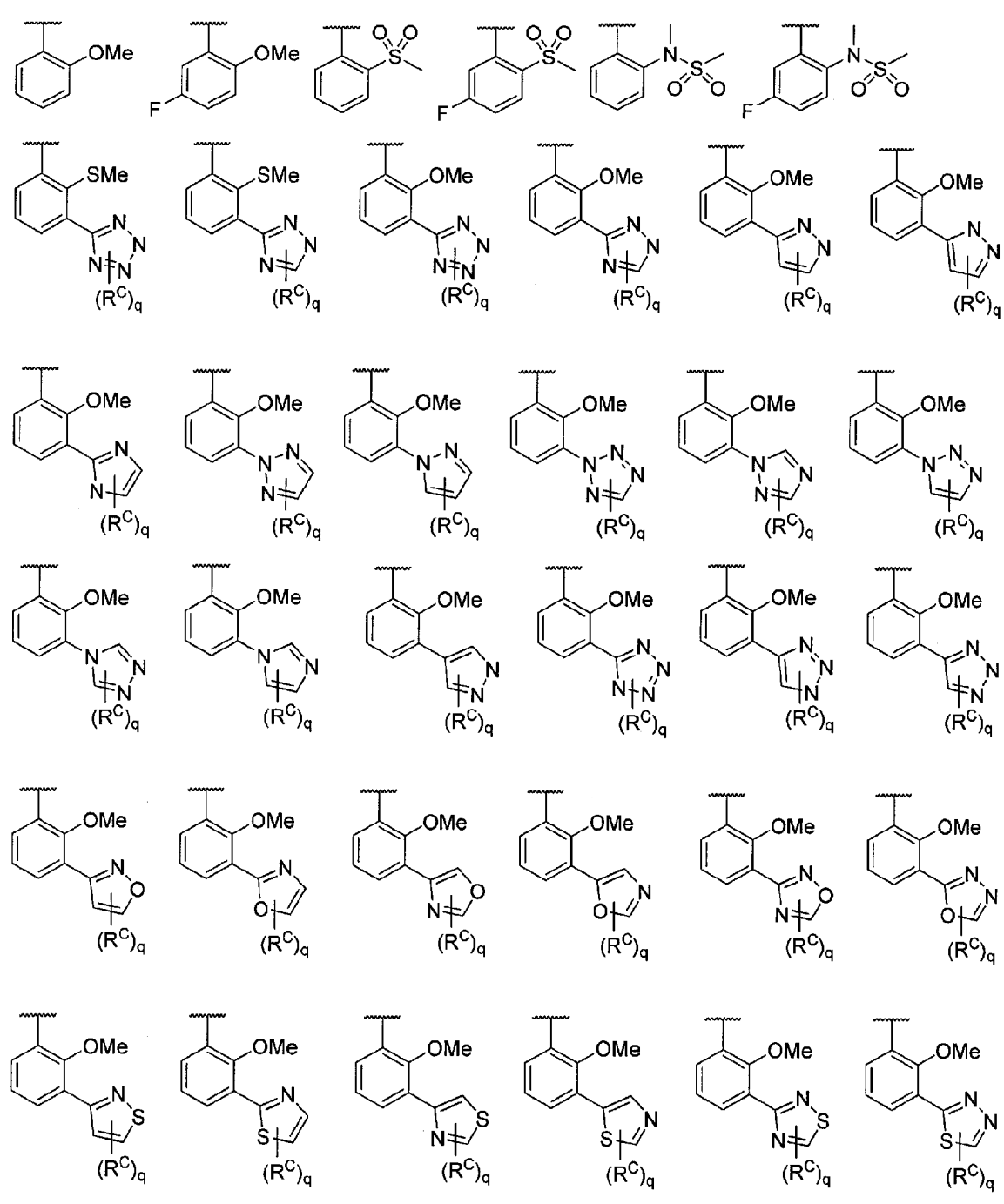
如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為H。

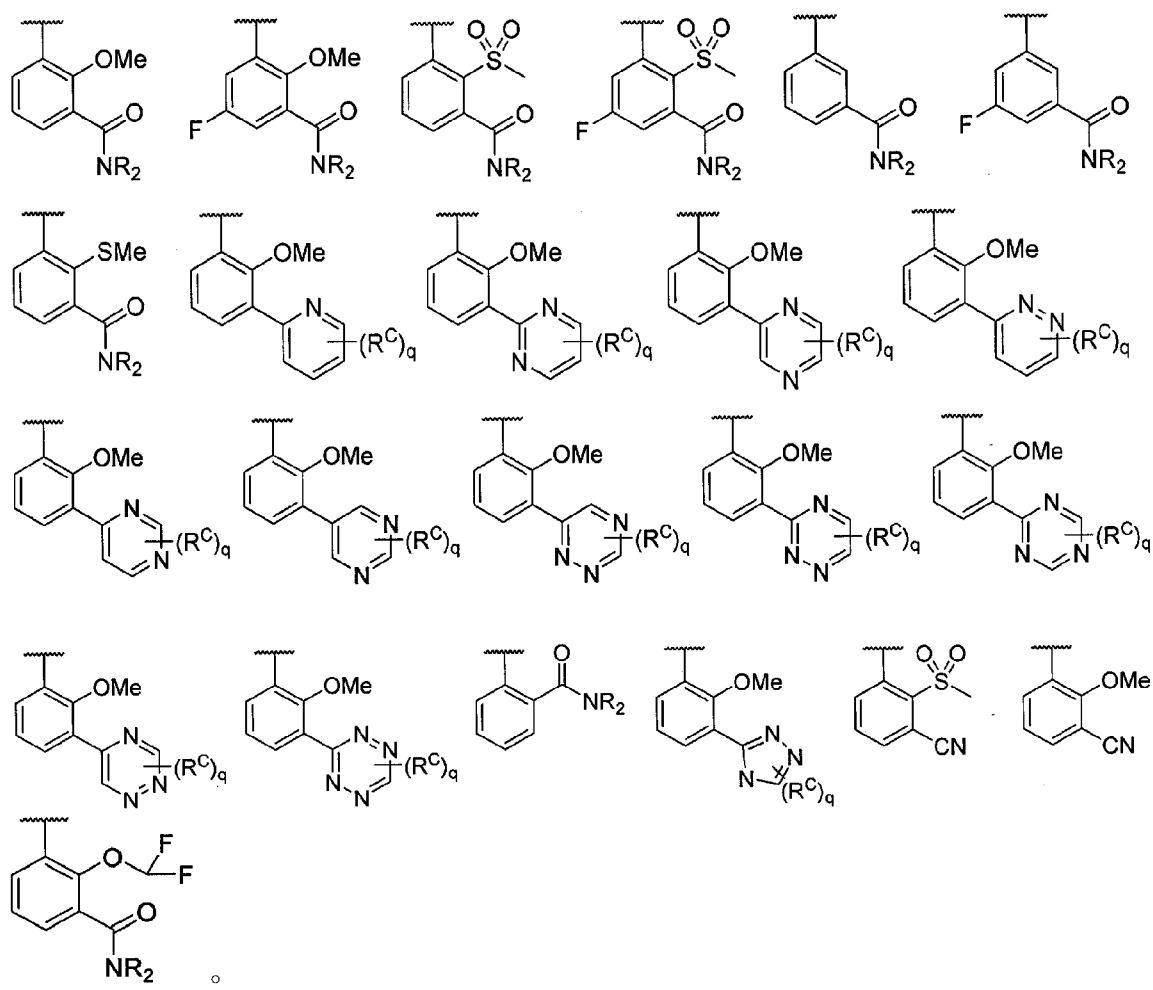
【請求項8】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Cy^3 為5員環。

【請求項9】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $Cy^1(R^5)_n$ 結合在一起為以下中之一者：



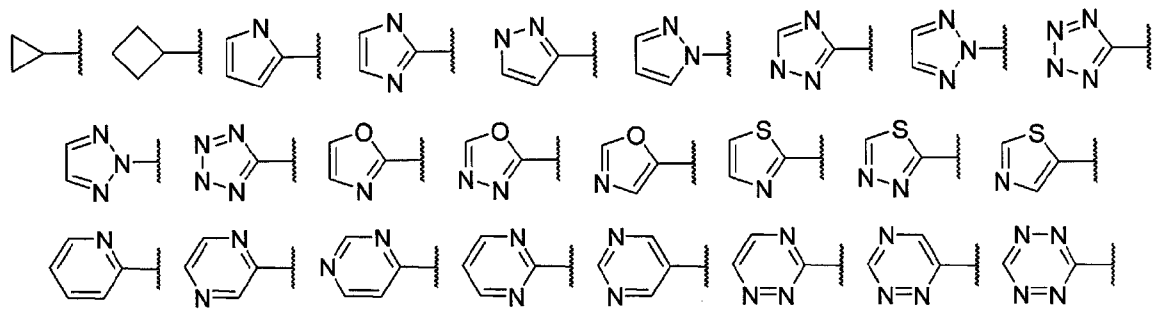


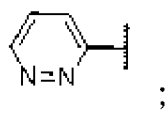
【請求項10】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為-N(H)Cy²或-N(H)C(O)Cy²。

【請求項11】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy²係選自以下：

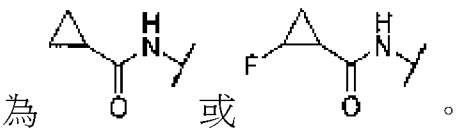




其中之每一者均經p個R⁶實例取代。

【請求項12】

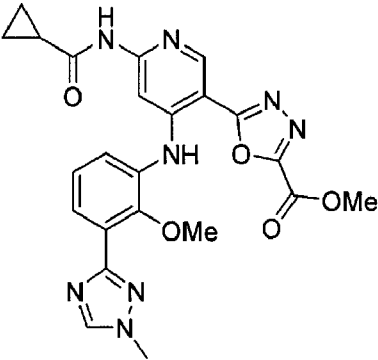
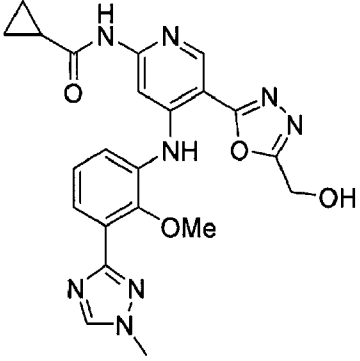
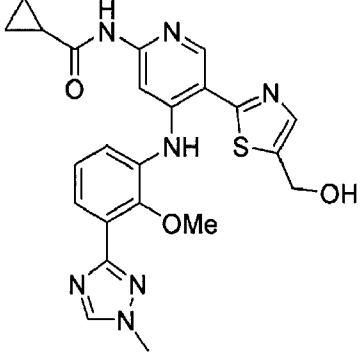
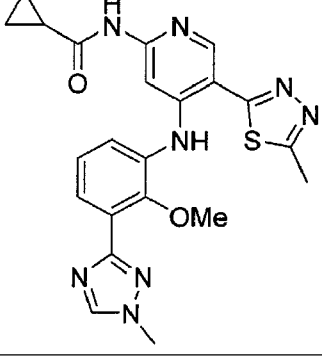
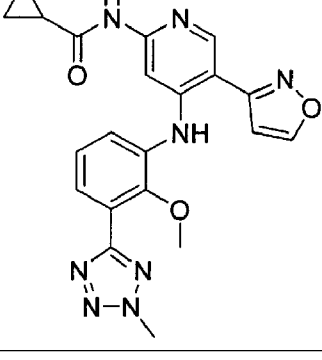
如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²

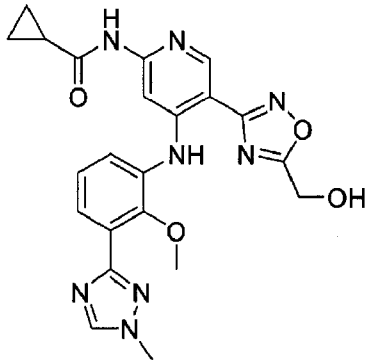
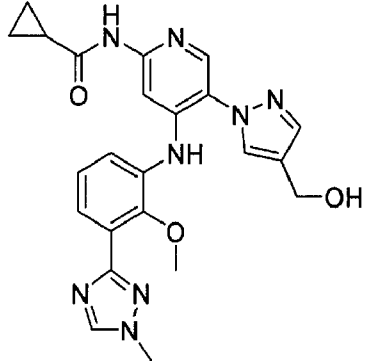
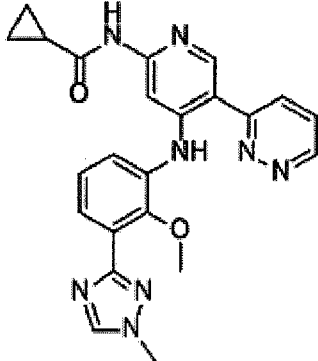
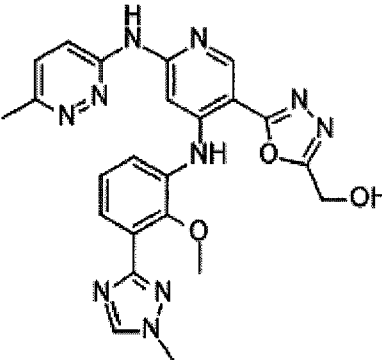


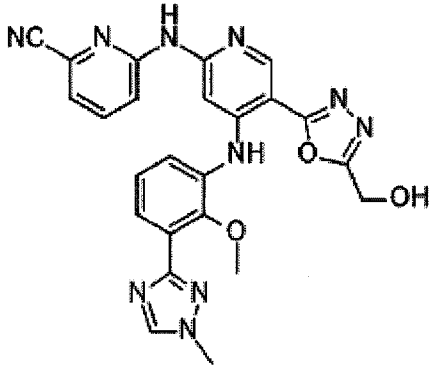
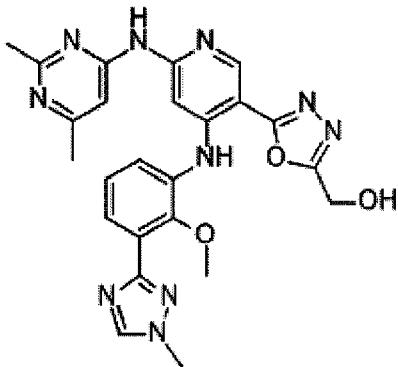
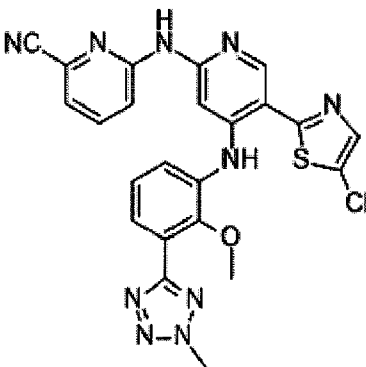
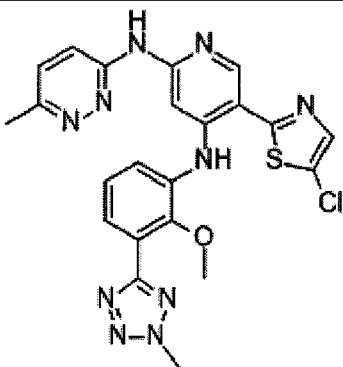
【請求項13】

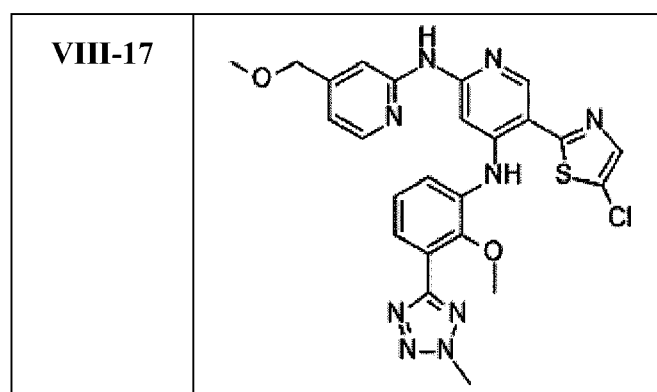
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自：

化合物	結構
VIII-1	
VIII-2	
VIII-3	

VIII-4	
VIII-5	
VIII-6	
VIII-7	
VIII-8	

VIII-9	
VIII-10	
VIII-11	
VIII-12	

VIII-13	
VIII-14	
VIII-15	
VIII-16	

**【請求項14】**

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【請求項15】

一種抑制生物樣本中之TYK2的活體外方法，其包含使該樣本與如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【請求項16】

一種如請求項14之醫藥組合物的用途，其用以製造用於在患者中治療TYK2介導之病症、疾病或病狀的藥劑。

【請求項17】

如請求項16之用途，其中該病症係選自自體免疫病症、發炎性病症、增生性病症、內分泌病症、神經病症或與移植相關之病症。

【請求項18】

如請求項17之用途，其中該病症為自體免疫病症。

【請求項19】

如請求項18之用途，其中該自體免疫病症係選自1型糖尿病、僵直性脊椎炎、全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化症、全身性硬化症、牛皮癬、克羅恩氏病（Crohn's disease）、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病。

【請求項20】

如請求項17之用途，其中該病症為發炎性病症。

【請求項21】

如請求項20之用途，其中該發炎性病症係選自類風濕性關節炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、牛皮癬、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病。

【請求項22】

如請求項17之用途，其中該病症為增生性病症。

【請求項23】

如請求項22之用途，其中該增生性病症為血液癌症。

【請求項24】

如請求項22之用途，其中該增生性病症為白血病。

【請求項25】

如請求項24之用途，其中該白血病為T細胞白血病。

【請求項26】

如請求項25之用途，其中該T細胞白血病為T細胞急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)。

【請求項27】

如請求項22之用途，其中該增生性病症與TYK2中之一或多個活化突變相關。

【請求項28】

如請求項17之用途，其中該病症與移植相關。

【請求項29】

如請求項28之用途，其中該病症為移植排斥反應或移植物抗宿主疾病。

【請求項30】

如請求項17之用途，其中該病症為內分泌病症。

【請求項31】

如請求項30之用途，其中該內分泌病症為多囊性卵巢症候群、克魯宗症候群(Crouzon's syndrome)或1型糖尿病。

【請求項32】

如請求項17之用途，其中該病症為神經病症。

【請求項33】

如請求項32之用途，其中該神經病症為阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)。

【請求項34】

如請求項17之用途，其中該病症與I型干擾素、IL-10、IL-12或IL-23信號傳導相關。