201726679

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201726679 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：105136055 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 11 月 04 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*
A61K31/519 (2006.01) *A61K31/5377(2006.01)*

(30)優先權：2015/11/06 美國 62/252,050

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

(72)發明人：史巴斯巴特 亞頓 SHVARTSBART, ARTEM (US)；雪柏德 史黛西 SHEPARD, STACEY (US)；康堡 安德魯 P COMBS, ANDREW P. (US)；蕭 利辛 SHAO, LIXIN (CN)；法拉哈皮遜 尼可 FALAHATPISHEH, NIKOO (US)；鄒 舸 ZOU, GE (CN)；布斯欽 安德魯 BUESKING, ANDREW (US)；史派爾克斯 里查 B SPARKS, RICHARD B. (US)；尤伊 艾迪 W YUE, EDDY W. (US)；傑魯力 拉維 JALLURI, RAVI (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：92 項 圖式數：0 共 356 頁

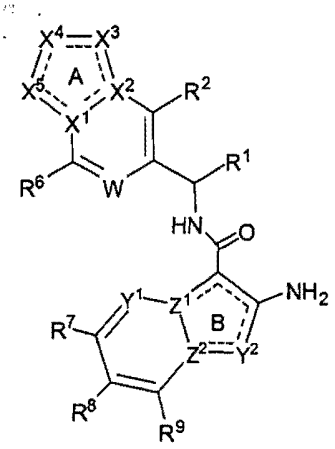
(54)名稱

作為ＰＩ３Ｋ-γ抑制劑之雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS PI3K-γ INHIBITORS

(57)摘要

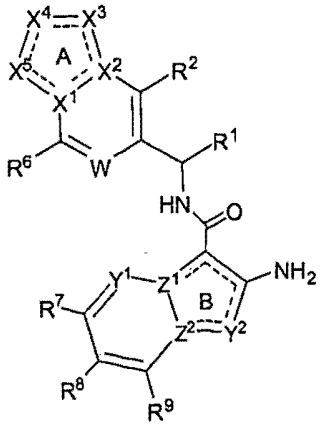
本申請案係關於式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其為適用於治療諸如自體免疫疾病、癌症、心血管疾病及神經退化性疾病之病症的 PI3K-γ 抑制劑。

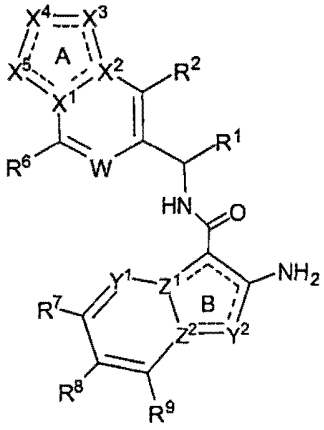
This application relates to compounds of Formula (I):



(I)，

or pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, which are inhibitors of PI3K-γ which are useful for the treatment of disorders such as autoimmune diseases, cancer, cardiovascular diseases, and neurodegenerative diseases.

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

作為 PI3K-γ 抑制劑之雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS PI3K-γ INHIBITORS

對相關申請案之交叉引用

【0001】 本申請案主張 2015 年 11 月 6 日申請之美國序號 62/252,050 之權益，該案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【技術領域】

【0002】 本發明提供可調節磷酸肌醇 3 激酶 γ (PI3Kγ)之活性且適用於治療與 PI3Kγ 活性有關之疾病(包括例如自體免疫疾病、癌症、心血管疾病及神經退化性疾病)的雜環化合物。

【先前技術】

【0003】 磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)屬於可使肌醇環 D3 位置上之磷酸肌醇磷酸化的脂質信號傳導激酶大家族(Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7)。根據其結構、調節及受質特異性，將 PI3K 分成三類(第 I 類、第 II 類及第 III 類)。第 I 類 PI3K，包括 PI3Kα、PI3Kβ、PI3Kγ 及 PI3Kδ，為可催化磷脂醯肌醇-4,5-二磷酸酯(PIP_2)之磷酸化，從而產生磷脂醯肌醇-3,4,5-三磷酸酯(PIP_3)的雙特異性脂質及蛋白質激酶家族。PIP_3 發揮第二傳訊者之功能，其控制許多細胞過程，包括生長、存活、黏附及移行。所有四種第 I 類 PI3K 同功異型體均呈由催化次單元(p110)及控制其表現、活化及次細胞定位之緊密締合之調節次單元構成的異二聚體形式存在。PI3Kα、PI3Kβ 及 PI3Kδ 與稱為 p85 之調節次單元締合且由生長因子及細胞因子經由酪胺酸激酶依賴性機制活化(Jimenez 等人, J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62)，而 PI3Kγ 與兩個調節次單元(p101 及 p84)締合且其活化由 G 蛋白偶合受體活化來驅動(Brock 等人, J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99)。PI3Kα 及 PI3Kβ 被廣泛表現。相比之下，PI3Kγ 及 PI3Kδ 主要表現於白血球中(Vanhaesebroeck 等人, Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204)。

【0004】 PI3Kγ 之表現主要侷限於造血系統，但亦可在內皮、心臟及腦中偵測到其以較低水準存在。PI3Kγ 敲除或無激酶活性敲入小鼠為正常的而且可繁殖，並且不呈現任何明顯不利表型。細胞層級上之分析指示，GPCR 配位體誘導之 PtdINs (3,4,5)P3 產生、趨化性及嗜中性白血球呼吸爆發需要 PI3Kγ。無 PI3Kγ 之巨噬細胞及樹突狀細胞展現向各種趨化因子之移行減少。缺乏 PI3Kγ 之 T 細胞顯示響應於抗 CD3 或 Con A 刺激之細胞因子產生有所減少。腺苷 A3A 受體下游之 PI3Kγ 作用對由 FCεRI 與 IgE 交聯所誘導之肥大細胞持續脫粒而言至關重要。PI3Kγ 對於嗜酸性白血球之存活而言亦為必要的(Ruckle 等人, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2006, *5*, 903-918)。

【0005】 鑒於其獨特表現模式及細胞功能，已利用遺傳學及藥理學工具來研究 PI3Kγ 在多種自體免疫及炎性疾病模型中之潛在作用。在哮喘及過敏反應模型中，PI3Kγ$^{-/-}$小鼠或經 PI3Kγ 抑制劑處理之小鼠顯示缺乏建立接觸型過敏性及延遲型過敏性反應之能力。在此等模型中，據顯示 PI3Kγ 對於將嗜中性白血球及嗜酸性白血球募集至氣道及肥大細胞脫粒而言非常重要(參見例如 Laffargue 等人, *Immunity*, 2002, *16*, 441-451；Prete 等人, *The EMBO Journal,* 2004, *23*, 3505-3515；Pinho 等人, *L. Leukocyte Biology*, 2005, *77*, 800-810；Thomas 等人, *Eur. J. Immunol.* 2005, *35*, 1283-1291；Doukas 等人, *J. Pharmacol. Exp Ther.* 2009, *328*, 758-765)。

【0006】 在兩個不同的急性胰臟炎模型中，PI3Kγ 之基因摘除顯著降低腺泡細胞損傷/壞死及嗜中性白血球浸潤之程度，而對分離之胰臟腺泡的分泌功能無任何影響(Lupia 等人, *Am. J. Pathology*, 2004, *165*, 2003-2011)。在四個不同的變形性關節炎模型(CIA、α-CII-IA、K/BxN 血清轉移及 TNF 轉殖基因)中，PI3Kγ$^{-/-}$小鼠受到很大程度的保護，而且在 CIA 及 α-CII-IA 模型中，PI3Kγ 抑制可阻遏關節炎症及損傷之進展(參見例如 Camps 等人, *Nat. Medicine*, 2005, *11*, 939-943；Randis 等人, *Eur. J. Immunol*, 2008, *38*, 1215-1224；Hayer 等人, *FASB J.*, 2009, 4288-4298)。在人類全身性紅斑狼瘡之 MRL-*lpr* 小鼠模型中，抑制 PI3Kγ 可減輕腎小球性腎炎且延長壽命(Barber 等人, *Nat. Medicine*, 2005, *9*, 933-935)。

【0007】 有證據表明，由於受到骨髓衍生細胞浸潤所致之慢性炎症為

諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease，AD)之神經退化疾病進展的關鍵組分(Giri 等人, Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2005, 289, C264-C276；El Khoury 等人, Nat. Med., 2007, 13, 432-438)。與此意見一致，據顯示，在 AD 之小鼠模型中，PI3Kγ 抑制可減少 Aβ(1-40)誘導之活性星形細胞及小神經膠質細胞在海馬體中積聚，且防止肽誘導之認知缺陷及突觸功能障礙(Passos 等人, Brain Behav. Immun. 2010, 24, 493-501)。亦顯示 PI3Kγ 缺乏或抑制可在實驗自體免疫腦脊髓炎小鼠中延遲發作及減輕症狀，該小鼠為人類多發性硬化(其為神經退化疾病之另一種形式)之小鼠模型(參見例如 Rodrigues 等人, *J. Neuroimmunol.* 2010, *222*, 90-94；Berod 等人, *Euro. J. Immunol.* 2011, *41*, 833-844；Comerford 等人, *PLOS one*, 2012, *7*, e45095；Li 等人, *Neuroscience*, 2013, *253*, 89-99)。

【0008】 已正式承認慢性炎症為許多不同類型之癌症的標誌之一。因此，選擇性消炎藥物代表一類新穎抗癌療法(Hanahan 及 Weinberg, *Cell*, 2011, *144*, 646-674)。因為據報導 PI3Kγ 介導多種炎性過程，故亦已研究其作為免疫腫瘤學標靶之作用。一項最近研究報導，在肺癌、胰臟癌及黑色素瘤之同基因模型(LLC、PAN02 及 B16)中，PI3Kγ 缺乏可阻遏腫瘤生長。在自發性乳癌模型中，PI3Kγ 缺乏或抑制亦抑制腫瘤生長(Schmid 等人, *Cancer Cell*, 2011, *19*, 715-727)。另一項研究報導，在患有結腸炎相關結腸癌之小鼠中，PI3Kγ 缺乏可改善炎症及腫瘤生長(Gonzalez-Garcia 等人, *Gastroenterology*, 2010, *138*, 1373-1384)。詳細機制分析指示，由 $CD11b^{+}$骨髓細胞所致之腫瘤浸潤可在腫瘤部位引起前致腫瘤性炎症，且骨髓細胞中之 PI3Kγ 在介導將細胞帶至腫瘤之多種趨化因子之信號傳導方面至關重要(Schmid 等人, *Cancer Cell*, 2011, *19*, 715-727)。其他研究表明天然骨髓細胞在腫瘤部位分化成 M2 巨噬細胞亦需要 PI3Kγ。M2 巨噬細胞藉由分泌免疫抑制因子，諸如精胺酸酶 1，由此消耗腫瘤微環境之精胺酸，從而促進 T 細胞死亡及 NK 細胞抑制來促進腫瘤生長及進展(Schmidt 等人, *Cancer Res.* 2012, *72 (增刊 1: 摘要 411*；Kaneda 等人, *Cancer Res., 74 (增刊 19: 摘要 3650)*)。

【0009】 除其在促進前致腫瘤性微環境方面之潛在作用以外，PI3Kγ 亦可直接作用於癌細胞。據報導，在肉瘤之小鼠模型中，來自卡波西氏肉

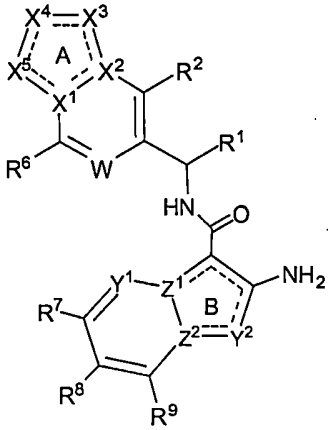
瘤(Kaposi's sarcoma)相關皰疹病毒編碼之 *vGPCR* 致癌基因的信號傳導及腫瘤生長需要 PI3Kγ (Martin 等人, *Cancer Cell*, 2011, *19*, 805-813)。亦表明 T-ALL 細胞生長(Subramanjam 等人, *Cancer Cell,* 2012, *21*, 459-472)、PDAC 細胞生長及 HCC 細胞生長(Falasca 及 Maffucci, *Frontiers in Physiology*, 2014, *5*, 1-10)需要 PI3Kγ。此外，在對胰臟癌中之驅動突變之調查中，發現在先前未鑑別為胰臟癌中之驅動因子的一組基因中，PI3Kγ 基因含有第二高評分預測之驅動突變(R839C) (Carter 等人, *Cancer Biol. Ther.* 2010, *10*, 582-587)。

【0010】 最後，亦已報導在不同的心血管疾病模型中，PI3Kγ 缺乏可對實驗動物提供保護。舉例而言，缺乏 PI3Kγ 將減輕血管緊張激發之平滑肌收縮，且因此保護小鼠免受血管緊張誘導之高血壓影響(Vecchione 等人, *J. Exp. Med.* 2005, 201, 1217-1228)。在嚴格動物心肌梗死模型中，PI3Kγ 抑制提供有效心臟保護，從而減緩梗死發展且保持心肌功能(Doukas 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 19866-19871)。

【0011】 出於此等原因，需要開發可用於治療諸如癌症、自體免疫病症以及炎性疾病及心臟病之疾病的新 PI3Kγ 抑制劑。本申請案針對此需要及其他需要。

【發明內容】

【0012】 本發明尤其係關於式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中組成成員定義於本文中。

【0013】 本發明進一步提供包含式 I 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的醫藥組成物。

【0014】 本發明進一步提供抑制 PI3Kγ 激酶活性之方法，其包括使該激酶與式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0015】 本發明進一步提供藉由向患者投與治療有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽而在患者中治療與異常 PI3Kγ 激酶表現或活性相關之疾病或病症的方法。

【0016】 本發明進一步提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以用於本文中所描述之諸多方法中的任一種中。

【0017】 本發明進一步提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備藥劑以用於本文中所描述之諸多方法中的任一種中。

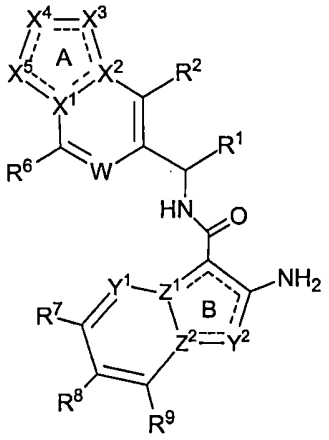
【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

化合物

【0018】 本申請案尤其提供式 I 化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

X^1 及 X^2 各自獨立地為 C 或 N，其限制條件為 X^1 及 X^2 不同時為 N；

X^3 為 N、NR^{3a} 或 CR^3；

X^4 為 N、NR^{4a} 或 CR^4；

X^5 為 N、NR^{5a} 或 CR^5；

W 為 CH 或 N；

Y^1 為 N 或 CR^{10}；

Y^2 為 N 或 CR^{11}；

Z^1 及 Z^2 中之一者為 N，Z^1 及 Z^2 中之另一者為 C；

-----為用於維持環 A 及環 B 為芳族之單鍵或雙鍵；

R^1 為 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基或 4 員至 10 員雜環烷基，其中 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基及 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

R^2 為 OR^{13}、C_{3-6}環烷基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基或 5 員至 10 員雜芳基，其中 R^2 之該 C_{3-6}環烷基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5 員至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

R^3、R^4、R^5 及 R^6 各自獨立地選自 H、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$NHOR^a$、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^a$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^a$、$OC(O)NR^aR^a$、NHR^a、NR^aR^a、$NR^aC(O)R^a$、$NR^aC(O)OR^a$、$NR^aC(O)NR^aR^a$、$C(=NR^a)R^a$、$C(=NR^a)NR^aR^a$、$NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$、$NR^aS(O)R^a$、$NR^aS(O)_2R^a$、$NR^aS(O)_2NR^aR^a$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^a$、$S(O)_2R^a$ 及 $S(O)_2NR^aR^a$，其中 R^3、R^4、R^5 及 R^6 之該 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^{3a}、R^{4a} 及 R^{5a} 各自獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^a$、$C(O)OR^a$、$C(=NR^a)R^a$、$C(=NR^a)NR^aR^a$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^a$、$S(O)_2R^a$ 及 $S(O)_2NR^aR^a$，

其中 R^{3a}、R^{4a} 及 R^{5a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^7 選自 H、鹵基、CN、-OH、-C(O)O(C_{1-4} 烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-4} 烷基)、-C(O)N(C_{1-4} 烷基)$_2$、(C_{1-4} 烷基)C(O)NH-、(C_{1-4} 烷基)C(O)-、C_{1-4} 烷硫基、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)$_2$、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 鹵烷氧基、-SO_2(C_{1-4} 烷基)、-SO_2NH(C_{1-4} 烷基)、-SO_2N(C_{1-4} 烷基)$_2$、(C_{1-4} 烷基)SO_2NH-、4 員至 10 員雜環烷基及 5 員至 10 員雜芳基，其中 R^7 之該 -C(O)O(C_{1-4} 烷基)、-C(O)NH(C_{1-4} 烷基)、-C(O)N(C_{1-4} 烷基)$_2$、(C_{1-4} 烷基)C(O)NH-、(C_{1-4} 烷基)C(O)-、C_{1-4} 烷硫基、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)$_2$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、-SO_2(C_{1-4} 烷基)、-SO_2NH(C_{1-4} 烷基)、-SO_2N(C_{1-4} 烷基)$_2$、(C_{1-4} 烷基)SO_2NH-、4 員至 10 員雜環烷基及 5 員至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^q 取代基取代；

R^8、R^9、R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地為 H、鹵基、CN、-OH、-C(O)O(C_{1-4} 烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-4} 烷基)、-C(O)N(C_{1-4} 烷基)$_2$、(C_{1-4} 烷基)C(O)NH-、(C_{1-4} 烷基)C(O)-、C_{1-4} 烷硫基、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)$_2$、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 鹵烷氧基、-SO_2(C_{1-4} 烷基)、-SO_2NH(C_{1-4} 烷基)、-SO_2N(C_{1-4} 烷基)$_2$ 及(C_{1-4} 烷基)SO_2NH-，其中 R^8、R^9、R^{10} 及 R^{11} 之該-C(O)O(C_{1-4} 烷基)、-C(O)NH(C_{1-4} 烷基)、-C(O)N(C_{1-4} 烷基)$_2$、(C_{1-4} 烷基)C(O)NH-、(C_{1-4} 烷基)C(O)-、C_{1-4} 烷硫基、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)$_2$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、-SO_2(C_{1-4} 烷基)、-SO_2NH(C_{1-4} 烷基)、-SO_2N(C_{1-4} 烷基)$_2$ 及(C_{1-4} 烷基)SO_2NH-基團各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^q 取代基取代；

各 R^{12} 為獨立選擇之 C_{1-6} 烷基；

R^{13} 為 H 或視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^q 取代基取代之 C_{1-6} 烷基；

各 R^a 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員

至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中 R^a 之該 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立選擇之 R^d 取代基取代；

或任兩個 R^a 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個 R^h 取代基取代之 4 員、5 員、6 員、7 員、8 員、9 員或 10 員雜環烷基；

各 R^b 獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}鹵烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、OH、NH_2、NO_2、$NHOR^c$、OR^c、SR^c、$C(O)R^c$、$C(O)NR^cR^c$、$C(O)OR^c$、$OC(O)R^c$、$OC(O)NR^cR^c$、$C(=NR^c)NR^cR^c$、$NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$、NHR^c、NR^cR^c、$NR^cC(O)R^c$、$NR^cC(O)OR^c$、$NR^cC(O)NR^cR^c$、$NR^cS(O)R^c$、$NR^cS(O)_2R^c$、$NR^cS(O)_2NR^cR^c$、$S(O)R^c$、$S(O)NR^cR^c$、$S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$；其中 R^b 之該 C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}鹵烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自進一步視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中 R^c 之該 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立選擇之 R^f 取代基取代；

或任兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^d 獨立地選自鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、NH_2、$NHOR^e$、OR^e、SR^e、$C(O)R^e$、$C(O)NR^eR^e$、$C(O)OR^e$、$OC(O)R^e$、$OC(O)NR^eR^e$、NHR^e、NR^eR^e、$NR^eC(O)R^e$、$NR^eC(O)NR^eR^e$、$NR^eC(O)OR^e$、$C(=NR^e)NR^eR^e$、$NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$、$S(O)R^e$、$S(O)NR^eR^e$、$S(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 及 $S(O)_2NR^eR^e$，其中 R^d 之該 C_{1-4} 烷基、C_{3-10} 環烷基及 4 員至 10 員雜環烷基各自進一步視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^q 取代基取代；

各 R^f 獨立地選自 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、鹵基、CN、$NHOR^g$、OR^g、SR^g、$C(O)R^g$、$C(O)NR^gR^g$、$C(O)OR^g$、$OC(O)R^g$、$OC(O)NR^gR^g$、NHR^g、NR^gR^g、$NR^gC(O)R^g$、$NR^gC(O)NR^gR^g$、$NR^gC(O)OR^g$、$C(=NR^g)NR^gR^g$、$NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$、$S(O)R^g$、$S(O)NR^gR^g$、$S(O)_2R^g$、$NR^gS(O)_2R^g$、$NR^gS(O)_2NR^gR^g$ 及 $S(O)_2NR^gR^g$；其中 R^f 之該 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立選擇之 R^n 取代基取代；

各 R^g 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-，其中 R^g 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^p 取代基取代；

各 R^h 選自 C_{1-6} 烷基、C_{3-10} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5 員至 6 員雜芳基、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 7 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、鹵基、

CN、OR^i、SR^i、$NHOR^i$、$C(O)R^i$、$C(O)NR^iR^i$、$C(O)OR^i$、$OC(O)R^i$、$OC(O)NR^iR^i$、NHR^i、NR^iR^i、$NR^iC(O)R^i$、$NR^iC(O)NR^iR^i$、$NR^iC(O)OR^i$、$C(=NR^i)NR^iR^i$、$NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$、$S(O)R^i$、$S(O)NR^iR^i$、$S(O)_2R^i$、$NR^iS(O)_2R^i$、$NR^iS(O)_2NR^iR^i$及$S(O)_2NR^iR^i$，其中R^h之該C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、4員至7員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5員至6員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至6員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4員至7員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自進一步視情況經1、2或3個獨立選擇之R^j取代基取代；

或與該4員至10員雜環烷基之同一碳原子連接的兩個R^h基團與其所連接之該碳原子一起形成C_{3-6}環烷基或具有1至2個選自O、N或S之雜原子作為環成員的4員至6員雜環烷基；

各R^j取代基獨立地選自C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5員或6員雜芳基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、$NHOR^k$、OR^k、SR^k、$C(O)R^k$、$C(O)NR^kR^k$、$C(O)OR^k$、$OC(O)R^k$、$OC(O)NR^kR^k$、NHR^k、NR^kR^k、$NR^kC(O)R^k$、$NR^kC(O)NR^kR^k$、$NR^kC(O)OR^k$、$C(=NR^k)NR^kR^k$、$NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$、$S(O)R^k$、$S(O)NR^kR^k$、$S(O)_2R^k$、$NR^kS(O)_2R^k$、$NR^kS(O)_2NR^kR^k$及$S(O)_2NR^kR^k$；

各R^n獨立地選自C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、CN、R^o、$NHOR^o$、OR^o、SR^o、$C(O)R^o$、$C(O)NR^oR^o$、$C(O)OR^o$、$OC(O)R^o$、$OC(O)NR^oR^o$、NHR^o、NR^oR^o、$NR^oC(O)R^o$、$NR^oC(O)NR^oR^o$、$NR^oC(O)OR^o$、$C(=NR^o)NR^oR^o$、$NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$、$S(O)R^o$、$S(O)NR^oR^o$、$S(O)_2R^o$、$NR^oS(O)_2R^o$、$NR^oS(O)_2NR^oR^o$及$S(O)_2NR^oR^o$；且

各R^e、R^i、R^k、R^o或R^p獨立地選自H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基及5員或6員雜芳基；其中R^e、R^i、R^k、R^o或R^p之該C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5員或6員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^q取代基取代；

或任兩個R^e取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經1、2或3個獨立選擇之R^h取代基取代的4員、5員、6員或7員雜環烷基；

或任兩個R^g取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經1、2或3

個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任兩個 R^i 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任兩個 R^k 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任兩個 R^o 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；且

各 R^q 獨立地選自 OH、CN、-COOH、NH_2、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、苯基、5 員至 6 員雜芳基、C_{3-6} 環烷基、NHR^{12}、$NR^{12}R^{12}$ 及 C_{1-4} 鹵烷氧基，其中 R^q 之該 C_{1-4} 烷基、苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 OH、CN、-COOH、NH_2、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-10} 環烷基及 4 員至 6 員雜環烷基取代。

【0019】 在一些實施例中：

X^1 及 X^2 各自獨立地為 C 或 N，其限制條件為 X^1 及 X^2 不同時為 N；

X^3 為 N、NR^{3a} 或 CR^3；

X^4 為 N、NR^{4a} 或 CR^4；

X^5 為 N、NR^{5a} 或 CR^5；

W 為 CH 或 N；

Y^1 為 N 或 CR^{10}；

Y^2 為 N 或 CR^{11}；

Z^1 及 Z^2 中之一者為 N，Z^1 及 Z^2 中之另一者為 C；

-----為用於維持環 A 及環 B 為芳族之單鍵或雙鍵；

R^1 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基或 4 員至 10 員雜環烷基，其中 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基及 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

R^2 為 OR^{13}、C_{3-6} 環烷基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基或 5 員至 10 員雜芳基，其中 R^2 之該 C_{3-6} 環烷基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5 員至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立選擇之 R^j 取代基取

代；

R^3、R^4、R^5及R^6各自獨立地選自 H、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$NHOR^a$、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^a$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^a$、$OC(O)NR^aR^a$、NHR^a、NR^aR^a、$NR^aC(O)R^a$、$NR^aC(O)OR^a$、$NR^aC(O)NR^aR^a$、$C(=NR^a)R^a$、$C(=NR^a)NR^aR^a$、$NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$、$NR^aS(O)R^a$、$NR^aS(O)_2R^a$、$NR^aS(O)_2NR^aR^a$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^a$、$S(O)_2R^a$及 $S(O)_2NR^aR^a$，其中 R^3、R^4、R^5及R^6之該 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b取代基取代；

R^{3a}、R^{4a}及R^{5a}各自獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^a$、$C(O)OR^a$、$C(=NR^a)R^a$、$C(=NR^a)NR^aR^a$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^a$、$S(O)_2R^a$及 $S(O)_2NR^aR^a$，其中 R^{3a}、R^{4a}及 R^{5a}之該 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b取代基取代；

R^7、R^8、R^9、R^{10}及R^{11}各自獨立地為 H、鹵基、CN、-OH、$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$、(C_{1-4}烷基)C(O)NH-、(C_{1-4}烷基)C(O)-、C_{1-4}烷硫基、$-NH(C_{1-4}$烷基)、$-N(C_{1-4}$烷基$)_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}鹵烷氧基、$-SO_2(C_{1-4}$烷基)、$-SO_2NH(C_{1-4}$烷基)、$-SO_2N(C_{1-4}$烷基$)_2$及(C_{1-4}烷基)SO_2NH-，其中 R^7、R^8、R^9、R^{10}及 R^{11}之該$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)NH(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$、(C_{1-4}烷基)C(O)NH-、(C_{1-4}烷基)C(O)-、C_{1-4}烷硫基、$-NH(C_{1-4}$烷基)、$-N(C_{1-4}$烷基$)_2$、

C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-SO_2(C_{1-4}烷基)、-SO_2NH(C_{1-4}烷基)、-SO_2N(C_{1-4}烷基)$_2$及(C_{1-4}烷基)SO_2NH-基團各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^q 取代基取代；

各 R^{12} 為獨立選擇之 C_{1-6}烷基；

R^{13} 為 H 或視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^q 取代基取代之 C_{1-6}烷基；

各 R^a 獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中 R^a 之該 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立選擇之 R^d 取代基取代；

或任兩個 R^a 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個 R^h 取代基取代之 4 員、5 員、6 員、7 員、8 員、9 員或 10 員雜環烷基；

各 R^b 獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}鹵烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、OH、NH_2、NO_2、$NHOR^c$、OR^c、SR^c、$C(O)R^c$、$C(O)NR^cR^c$、$C(O)OR^c$、$OC(O)R^c$、$OC(O)NR^cR^c$、$C(=NR^c)NR^cR^c$、$NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$、NHR^c、NR^cR^c、$NR^cC(O)R^c$、$NR^cC(O)OR^c$、$NR^cC(O)NR^cR^c$、$NR^cS(O)R^c$、$NR^cS(O)_2R^c$、$NR^cS(O)_2NR^cR^c$、$S(O)R^c$、$S(O)NR^cR^c$、$S(O)_2R^c$及 $S(O)_2NR^cR^c$；其中 R^b 之該 C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}鹵烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自進一步視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基

-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中 R^c 之該 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立選擇之 R^f 取代基取代；

或任兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^d 獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4 員至 10 員雜環烷基、CN、NH_2、$NHOR^e$、OR^e、SR^e、$C(O)R^e$、$C(O)NR^eR^e$、$C(O)OR^e$、$OC(O)R^e$、$OC(O)NR^eR^e$、NHR^e、NR^eR^e、$NR^eC(O)R^e$、$NR^eC(O)NR^eR^e$、$NR^eC(O)OR^e$、$C(=NR^e)NR^eR^e$、$NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$、$S(O)R^e$、$S(O)NR^eR^e$、$S(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 及 $S(O)_2NR^eR^e$，其中 R^d 之該 C_{1-4}烷基、C_{3-10}環烷基及 4 員至 10 員雜環烷基各自進一步視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^q 取代基取代；

各 R^f 獨立地選自 C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、鹵基、CN、$NHOR^g$、OR^g、SR^g、$C(O)R^g$、$C(O)NR^gR^g$、$C(O)OR^g$、$OC(O)R^g$、$OC(O)NR^gR^g$、NHR^g、NR^gR^g、$NR^gC(O)R^g$、$NR^gC(O)NR^gR^g$、$NR^gC(O)OR^g$、$C(=NR^g)NR^gR^g$、$NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$、$S(O)R^g$、$S(O)NR^gR^g$、$S(O)_2R^g$、$NR^gS(O)_2R^g$、$NR^gS(O)_2NR^gR^g$ 及 $S(O)_2NR^gR^g$；其中 R^f 之該 C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立選擇之 R^n 取代基取代；

各 R^g 獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員

至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中 R^g 之該 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^p 取代基取代；

各 R^h 選自 C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5 員至 6 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4 員至 7 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、鹵基、CN、OR^i、SR^i、$NHOR^i$、$C(O)R^i$、$C(O)NR^iR^i$、$C(O)OR^i$、$OC(O)R^i$、$OC(O)NR^iR^i$、NHR^i、NR^iR^i、$NR^iC(O)R^i$、$NR^iC(O)NR^iR^i$、$NR^iC(O)OR^i$、$C(=NR^i)NR^iR^i$、$NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$、$S(O)R^i$、$S(O)NR^iR^i$、$S(O)_2R^i$、$NR^iS(O)_2R^i$、$NR^iS(O)_2NR^iR^i$及 $S(O)_2NR^iR^i$，其中 R^h 之該 C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5 員至 6 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4 員至 7 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自進一步視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

或與該 4 員至 10 員雜環烷基之同一碳原子連接的兩個 R^h 基團與其所連接之該碳原子一起形成 C_{3-6}環烷基或具有 1 至 2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員的 4 員至 6 員雜環烷基；

各 R^j 取代基獨立地選自 C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5 員或 6 員雜芳基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、$NHOR^k$、OR^k、SR^k、$C(O)R^k$、$C(O)NR^kR^k$、$C(O)OR^k$、$OC(O)R^k$、$OC(O)NR^kR^k$、NHR^k、NR^kR^k、$NR^kC(O)R^k$、$NR^kC(O)NR^kR^k$、$NR^kC(O)OR^k$、$C(=NR^k)NR^kR^k$、$NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$、$S(O)R^k$、$S(O)NR^kR^k$、$S(O)_2R^k$、$NR^kS(O)_2R^k$、$NR^kS(O)_2NR^kR^k$及 $S(O)_2NR^kR^k$；

各 R^n 獨立地選自 C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、CN、R^o、$NHOR^o$、OR^o、SR^o、$C(O)R^o$、$C(O)NR^oR^o$、$C(O)OR^o$、$OC(O)R^o$、$OC(O)NR^oR^o$、NHR^o、NR^oR^o、$NR^oC(O)R^o$、$NR^oC(O)NR^oR^o$、$NR^oC(O)OR^o$、$C(=NR^o)NR^oR^o$、$NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$、$S(O)R^o$、$S(O)NR^oR^o$、$S(O)_2R^o$、$NR^oS(O)_2R^o$、$NR^oS(O)_2NR^oR^o$及 $S(O)_2NR^oR^o$；且

各 R^e、R^i、R^k、R^o 或 R^p 獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 環烷基、C_{6-10} 芳基及 5 員或 6 員雜芳基；其中 R^e、R^i、R^k、R^o 或 R^p 之該 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 環烷基、C_{6-10} 芳基、5 員或 6 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^q 取代基取代；

或任兩個 R^e 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任兩個 R^g 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任兩個 R^i 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任兩個 R^k 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任兩個 R^o 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；且

各 R^q 獨立地選自 OH、CN、-COOH、NH_2、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、苯基、5 員至 6 員雜芳基、C_{3-6} 環烷基、NHR^{12}、$NR^{12}R^{12}$ 及 C_{1-4} 鹵烷氧基，其中 R^q 之該 C_{1-4} 烷基、苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 OH、CN、-COOH、NH_2、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-10} 環烷基及 4 員至 6 員雜環烷基取代。

【0020】 在一些實施例中，X^1 為 C；且 X^2 為 C。

【0021】 在一些實施例中，X^1 為 N；且 X^2 為 C。

【0022】 在一些實施例中，X^1 為 C；且 X^2 為 N。

【0023】 在一些實施例中，X^3 為 N。

【0024】 在一些實施例中，X^3 為 NR^{3a}。

【0025】 在一些實施例中，X^3 為 CR^3。

【0026】 在一些實施例中，X^4 為 N。

【0027】 在一些實施例中，X^4 為 NR^{4a}。

【0028】 在一些實施例中，X^4 為 CR^4。

【0029】 在一些實施例中，X^5 為 N。

【0030】 在一些實施例中，X^5 為 NR^{5a}。

【0031】 在一些實施例中，X^5 為 CR^5。

【0032】 在一些實施例中，W 為 CH。

【0033】 在一些實施例中，W 為 N。

【0034】 在一些實施例中，W 為 CH；X^1 為 C；X^2 為 N；X^3 為 CR^3；X^4 為 N；且 X^5 為 CR^5。

【0035】 在一些實施例中，W 為 CH；X^1 為 C；X^2 為 C；X^3 為 NR^{3a}；X^4 為 N；且 X^5 為 CR^5。

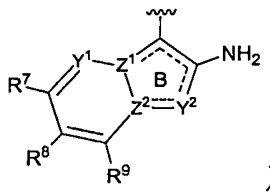
【0036】 在一些實施例中，W 為 CH；X^1 為 C；X^2 為 C；X^3 為 N；X^4 為 NR^{4a}；且 X^5 為 CR^5。

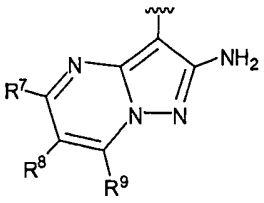
【0037】 在一些實施例中，Y^1 為 N。

【0038】 在一些實施例中，Y^2 為 N。

【0039】 在一些實施例中，Z^1 為 C；且 Z^2 為 N。

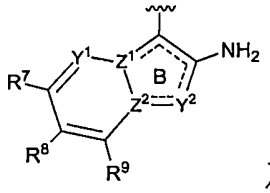
【0040】 在一些實施例中：

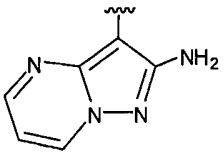


為


。

【0041】 在一些實施例中：



為


。

【0042】 在一些實施例中，R^1 為 H 或 $C_{1\text{-}6}$ 烷基。

【0043】 在一些實施例中，R^1 為 $C_{1\text{-}6}$ 烷基。

【0044】 在一些實施例中，R^1 為甲基。

【0045】 在一些實施例中，R^2 為 OR^{13}、$C_{6\text{-}10}$ 芳基、5 員至 10 員雜環烷基或 5 員至 10 員雜芳基；其中 R^2 之該 $C_{6\text{-}10}$ 芳基、5 員至 10 員雜環烷基及 5 員至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立選擇之 R^j 取代

基取代。

【0046】 在一些實施例中，R^2 為 OR^{13}、C_{6-10} 芳基或 5 員至 10 員雜芳基；其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基或 5 員至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立選擇之 R^j 取代基取代。

【0047】 在一些實施例中，如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 OR^{13} 或 C_{6-10} 芳基；其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代。

【0048】 在一些實施例中，R^2 為 C_{1-6} 烷氧基、苯基或單環 5 員至 6 員雜芳基；其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基或單環 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代。

【0049】 在一些實施例中，R^2 為 C_{1-6} 烷氧基或苯基；其中 R^2 之該苯基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代。

【0050】 在一些實施例中，R^2 為 C_{1-6} 烷氧基、苯基、5 員至 6 員雜環烷基或單環 5 員至 6 員雜芳基；其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基、5 員至 6 員雜環烷基、單環 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代。

【0051】 在一些實施例中，R^2 為視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代之 5 員至 6 員雜環烷基。

【0052】 在一些實施例中，R^2 為視情況經 C_{1-4} 烷基取代之 1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基)。

【0053】 在一些實施例中，R^2 為 2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基)。

【0054】 在一些實施例中，各 R^j 獨立地選自鹵基、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、$NHOR^k$、OR^k、$C(O)R^k$、$C(O)NR^kR^k$、$C(O)OR^k$、$OC(O)R^k$、$OC(O)NR^kR^k$、NHR^k、NR^kR^k、$NR^kC(O)R^k$、$S(O)_2R^k$、$NR^kS(O)_2R^k$ 及 $S(O)_2NR^kR^k$。

【0055】 在一些實施例中，各 R^k 獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵烷基。

【0056】 在一些實施例中，各 R^j 獨立地選自鹵基、CN、C_{1-4} 烷基、

C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 鹵烷氧基、胺基、C_{1-4} 烷基胺基及二(C_{1-4} 烷基)胺基。

【0057】 在一些實施例中，各 R^j 獨立地為鹵基。

【0058】 在一些實施例中，R^2 為乙氧基、苯基或 3-氟苯基。

【0059】 在一些實施例中，R^{3a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{3a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代。

【0060】 在一些實施例中，R^{3a} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{3a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代。在一些實施例中，各 R^b 獨立地選自鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、CN、OH、NH_2、$NHOR^c$、OR^c、$C(O)R^c$、$C(O)NR^cR^c$、$C(O)OR^c$、$OC(O)R^c$、$OC(O)NR^cR^c$、NHR^c、NR^cR^c、$NR^cC(O)R^c$、$NR^cC(O)OR^c$、$NR^cS(O)R^c$、$NR^cS(O)_2R^c$、$S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$。在一些實施例中，各 R^b 獨立地選自 C_{1-4} 烷基、OH、OR^c、CN、$C(O)NR^cR^c$ 及 NR^cR^c。在一些實施例中，各 R^c 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0061】 在一些實施例中，R^{3a} 為 H、甲基、異丙基、異丁基、$-CH_2C{\equiv}CCH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2C(O)NH_2$、苯甲基、環丁基、$-CH_2$-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)或$-CH_2CH_2$-(嗎啉-4-基)。

【0062】 在一些實施例中，R^3 為 H、鹵基、CN、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。

【0063】 在一些實施例中，R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基。

【0064】 在一些實施例中，R^3 為 H、甲基或乙基。

【0065】 在一些實施例中，R^{4a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{4a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代。

【0066】 在一些實施例中，R^{4a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-10} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-，其中 R^{4a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 炔基、C_{3-10} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代。

【0067】 在一些實施例中，R^{4a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-10} 環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-及(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-，其中 R^{4a} 之該 C_{1-6} 烷基及(4 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代。

【0068】 在一些實施例中，各 R^b 獨立地選自鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、CN、OH、NH_2、$NHOR^c$、OR^c、$C(O)R^c$、$C(O)NR^cR^c$、$C(O)OR^c$、$OC(O)R^c$、$OC(O)NR^cR^c$、NHR^c、NR^cR^c、$NR^cC(O)R^c$、$NR^cC(O)OR^c$、$NR^cS(O)R^c$、$NR^cS(O)_2R^c$、$S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$。在一些實施例中，各 R^b 獨立地選自 C_{1-4} 烷基、OH、OR^c、CN、NR^cR^c 及 $C(O)NR^cR^c$。在一些實施例中，各 R^c 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；或任兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基。

【0069】 在一些實施例中，R^{4a} 為 H、甲基、乙基、異丙基、異丁基、$-CH_2C{\equiv}CCH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2NH_2$、環丁基、苯甲基、$-CH_2C(O)NH_2$、$-CH_2$-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)或$-CH_2C(O)$-(嗎啉-4-基)。

【0070】 在一些實施例中，R^4 選自 H、鹵基、CN、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^4 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代。

【0071】 在一些實施例中，R^4 選自 H、鹵基、CN、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-10} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-，其中 R^4 之該 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 炔基、C_{3-10} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代。

【0072】 在一些實施例中，R^4 為 H、鹵基、CN、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。

【0073】 在一些實施例中，R^4 為 H 或 C_{1-6} 烷基。

【0074】 在一些實施例中，R^5 為 H、鹵基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。

【0075】 在一些實施例中，R^5 為 H、鹵基或 C_{1-6} 烷基。

【0076】 在一些實施例中，R^5 為 H、溴、氯、氟、甲基、乙基、正丙基或異丙基。

【0077】 在一些實施例中，R^5 為 H、溴或甲基。

【0078】 在一些實施例中，R^6 為 H、鹵基、CN、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。

【0079】 在一些實施例中，R^6 為鹵基、CN 或 C_{1-6} 烷基。

【0080】 在一些實施例中，R^6 選自氯、CN 及甲基。

【0081】 在一些實施例中，R^7 為 H、4 員至 10 員雜環烷基或 5 員至 10 員雜芳基，其中該 4 員至 10 員雜環烷基及 5 員至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^q 取代基取代。

【0082】 在一些實施例中，R^7 為 H、5 員至 6 員雜環烷基或 5 員至 6

員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜環烷基及 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^q 取代基取代。

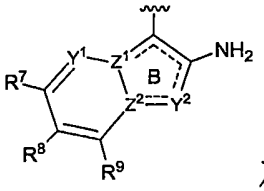
【0083】 在一些實施例中，R^7 為 H、哌啶基或吡啶基，其中該哌啶基及吡啶基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^q 取代基取代。

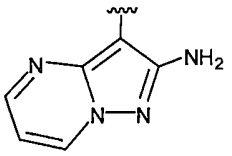
【0084】 在一些實施例中，R^7 為 H、哌啶基或吡啶基，其中該哌啶基及吡啶基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基之基團取代，其中該 C_{1-4} 烷基視情況由 OH 取代。

【0085】 在一些實施例中，R^7 為 H、哌啶-1-基或吡啶-3-基，其中該哌啶-1-基及吡啶-3-基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基之基團取代，其中該 C_{1-4} 烷基視情況由 OH 取代。

【0086】 在一些實施例中，R^7、R^8 及 R^9 各自為 H。

【0087】 在一些實施例中：



為


；

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^2 為 5 員至 6 員雜環烷基，其中 R^2 之該 5 員至 6 員雜環烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

各 R^j 獨立地為 C_{1-4} 烷基；

R^{3a} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{3a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^{4a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{4a} 之該 C_{1-6} 烷基及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^4 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^{5a} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^5 為 H、鹵基或 C_{1-6} 烷基；

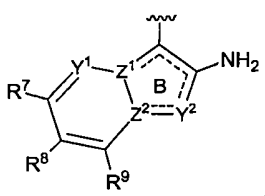
R^6 為鹵基、CN 或 C_{1-6} 烷基；

各 R^b 獨立地選自 C_{1-4} 烷基、OH、OR^c、CN 及 NR^cR^c 及 $C(O)NR^cR^c$；且

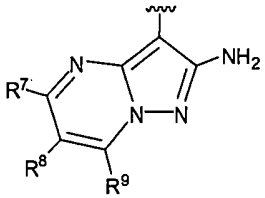
各 R^c 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；

或任兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基。

【0088】 在一些實施例中：



為



；

R^1 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^2 為 OR^{13}、C_{6-10} 芳基或 5 員至 10 員雜芳基；其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基或 5 員至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

各 R^j 獨立地選自鹵基、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、$NHOR^k$、OR^k、$C(O)R^k$、$C(O)NR^kR^k$、$C(O)OR^k$、$OC(O)R^k$、$OC(O)NR^kR^k$、NHR^k、NR^kR^k、$NR^kC(O)R^k$、$S(O)_2R^k$、$NR^kS(O)_2R^k$ 及 $S(O)_2NR^kR^k$；

R^{3a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{3a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^{4a}選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-；其中 R^{4a}之該 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b取代基取代；

R^3為 H 或 C_{1-6}烷基；

R^4為 H 或 C_{1-6}烷基；

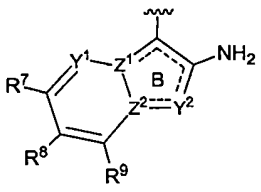
R^5為 H、鹵基、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}鹵烷基；

R^{5a}為 H 或 C_{1-6}烷基；

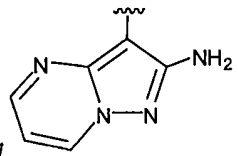
R^6為 H、鹵基、CN、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}鹵烷基；且

R^7為 H、鹵基、CN、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}鹵烷基。

【0089】 在一些實施例中：



為



；

R^1為 C_{1-6}烷基；

R^2為 C_{1-6}烷氧基、苯基或單環 5 員至 6 員雜芳基；其中 R^2之該 C_{6-10}芳基或單環 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j取代基取代；

各 R^j獨立地選自鹵基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、NHOR^k、OR^k、C(O)R^k、C(O)NR^{k}R^k、C(O)OR^k、OC(O)R^k、OC(O)NR^{k}R^k、NHR^k、NR^{k}R^k、NR^{k}C(O)R^k、S(O)$_2$R^k、NR^{k}S(O)$_2$R^{k}及 S(O)$_2$NR^{k}R^k；

各 R^{k}獨立地選自 H、C_{1-4}烷基及 C_{1-4}鹵烷基；

R^{3a}為 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-；其中 R^{3a}之該 C_{1-6}

烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4}烷基及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

各 R^b 獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、OH、NH_2、$NHOR^c$、OR^c、$C(O)R^c$、$C(O)NR^cR^c$、$C(O)OR^c$、$OC(O)R^c$、$OC(O)NR^cR^c$、NHR^c、NR^cR^c、$NR^cC(O)R^c$、$NR^cC(O)OR^c$、$NR^cS(O)R^c$、$NR^cS(O)_2R^c$、$S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$；

R^{4a} 選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-；其中 R^{4a} 之該 C_{1-6}烷基、C_{1-6}炔基、C_{3-7}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^3 為 H 或 C_{1-6}烷基；

R^4 為 H 或 C_{1-6}烷基；

R^{5a} 為 H 或 C_{1-6}烷基；

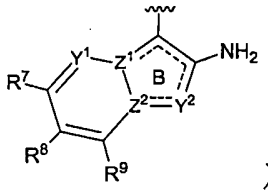
R^5 為 H、鹵基或 C_{1-6}烷基；

R^6 為鹵基、CN 或 C_{1-6}烷基；且

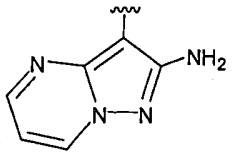
各 R^c 獨立地為 H 或 C_{1-6}烷基；

或任兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基。

【0090】 在一些實施例中：



為



；

R^1 為 C_{1-6}烷基；

R^2 為 C_{1-6}烷氧基或苯基，其中 R^2 之該苯基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

各 R^j 獨立地選自鹵基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基、胺基、C_{1-4}烷基胺基及二(C_{1-4}烷基)胺基；

R^{3a} 為 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 6

員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-；其中 R^{3a}之該 C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4}烷基及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b取代基取代；

R^{4a}選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-；其中 R^{4a}之該 C_{1-6}烷基及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b取代基取代；

R^3為 H 或 C_{1-6}烷基；

R^4為 H 或 C_{1-6}烷基；

R^{5a}為 H 或 C_{1-6}烷基；

R^5為 H、鹵基或 C_{1-6}烷基；

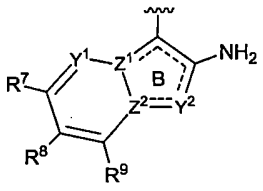
R^6為鹵基、CN 或 C_{1-6}烷基；

各 R^b獨立地選自 C_{1-4}烷基、OH、OR^c、CN 及 NR^cR^c及 $C(O)NR^cR^c$；且

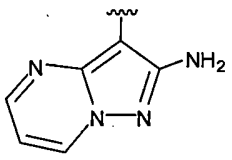
各 R^c獨立地為 H 或 C_{1-6}烷基；

或任兩個 R^c取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基。

【0091】 在一些實施例中：



為



；

R^1為 C_{1-6}烷基；

R^2為 C_{1-6}烷氧基或苯基，其中 R^2之該苯基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j取代基取代；

各 R^j獨立地為鹵基；

R^{3a}為 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-；其中 R^{3a}之該 C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4}烷

基及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^{4a} 選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-；其中 R^{4a} 之該 C_{1-6}烷基及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^3 為 H 或 C_{1-6}烷基；

R^4 為 H 或 C_{1-6}烷基；

R^{5a} 為 H 或 C_{1-6}烷基；

R^5 為 H、鹵基或 C_{1-6}烷基；

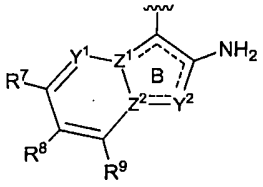
R^6 為鹵基、CN 或 C_{1-6}烷基；

各 R^b 獨立地選自 C_{1-4}烷基、OH、OR^c、CN 及 NR^cR^c 及 $C(O)NR^cR^c$；且

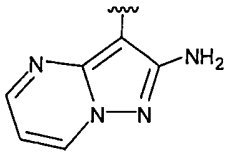
各 R^c 獨立地為 H 或 C_{1-6}烷基；

或任兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基。

【0092】 在一些實施例中：



為



；

R^1 為甲基；

R^2 為乙氧基、苯基或 3-氟苯基；

各 R^j 獨立地為鹵基；

R^{3a} 為 H、甲基、異丙基、異丁基、$-CH_2C{\equiv}CCH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2C(O)NH_2$、苯甲基、環丁基、$-CH_2$-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)或$-CH_2CH_2$-(嗎啉-4-基)；

R^3 為 H 或甲基；

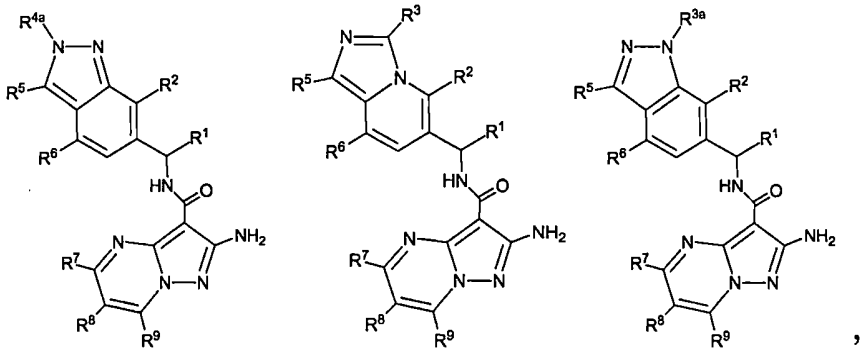
R^{4a} 為 H、甲基、乙基、異丙基、異丁基、$-CH_2C{\equiv}CCH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2NH_2$、環丁基、苯甲基、$-CH_2C(O)NH_2$、

-CH_2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)或-$CH_2C(O)$-(嗎啉-4-基)；

R^5為 H、溴基或甲基；且

R^6為氯基、CN 或甲基。

【0093】 在一些實施例中，該化合物為式 X、式 XI 或式 XII 之化合物：



(X) (XI) (XII)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為 C_{1-6}烷基；

R^2為 C_{1-6}烷氧基、苯基、單環 5 員至 6 員雜環烷基、單環 5 員至 6 員雜芳基；其中 R^2之該 C_{6-10}芳基、單環 5 員至 6 員雜環烷基及單環 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j取代基取代；

各 R^j獨立地選自鹵基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、$NHOR^k$、OR^k、$C(O)R^k$、$C(O)NR^kR^k$、$C(O)OR^k$、$OC(O)R^k$、$OC(O)NR^kR^k$、NHR^k、NR^kR^k、$NR^kC(O)R^k$、$S(O)_2R^k$、$NR^kS(O)_2R^k$及 $S(O)_2NR^kR^k$；

各 R^k獨立地選自 H、C_{1-4}烷基及 C_{1-4}鹵烷基；

R^3為 H 或 C_{1-6}烷基；

R^{3a}為 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-；其中 R^{3a}之該 C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4}烷基及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b取代基取代；

各 R^b獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、OH、NH_2、$NHOR^c$、OR^c、$C(O)R^c$、$C(O)NR^cR^c$、$C(O)OR^c$、$OC(O)R^c$、$OC(O)NR^cR^c$、NHR^c、NR^cR^c、

$NR^cC(O)R^c$、$NR^cC(O)OR^c$、$NR^cS(O)R^c$、$NR^cS(O)_2R^c$、$S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$；

R^{4a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{4a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^4 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^{5a} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^5 為 H、鹵基或 C_{1-6} 烷基；

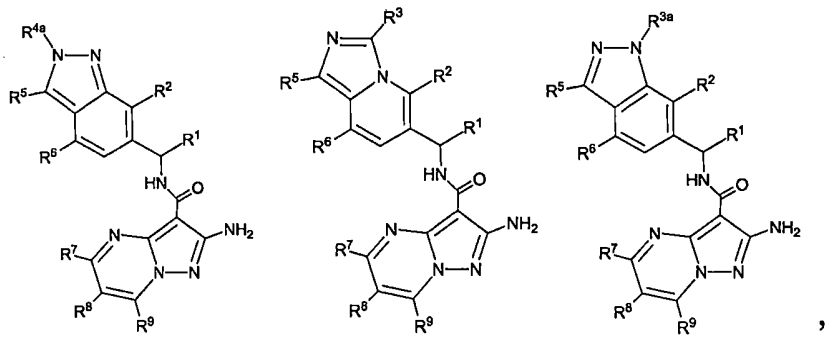
R^6 為鹵基、CN 或 C_{1-6} 烷基；

R^7、R^8、R^9 各自為 H；且

各 R^c 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；

或任兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基。

【0094】 在一些實施例中，該化合物為式 X、式 XI 或式 XII 之化合物：



(X) (XI) (XII)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^2 為 C_{1-6} 烷氧基、苯基或單環 5 員至 6 員雜芳基；其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基或單環 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

各 R^j 獨立地選自鹵基、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔

基、$NHOR^k$、OR^k、$C(O)R^k$、$C(O)NR^kR^k$、$C(O)OR^k$、$OC(O)R^k$、$OC(O)NR^kR^k$、NHR^k、NR^kR^k、$NR^kC(O)R^k$、$S(O)_2R^k$、$NR^kS(O)_2R^k$及$S(O)_2NR^kR^k$；

各R^k獨立地選自H、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；

R^3為H或C_{1-6}烷基；

R^{3a}為H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-、(5員至6員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至6員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-；其中R^{3a}之該C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-、(5員至6員雜芳基)-C_{1-4}烷基及(4員至6員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^b取代基取代；

各R^b獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、OH、NH_2、$NHOR^c$、OR^c、$C(O)R^c$、$C(O)NR^cR^c$、$C(O)OR^c$、$OC(O)R^c$、$OC(O)NR^cR^c$、NHR^c、NR^cR^c、$NR^cC(O)R^c$、$NR^cC(O)OR^c$、$NR^cS(O)R^c$、$NR^cS(O)_2R^c$、$S(O)_2R^c$及$S(O)_2NR^cR^c$；

R^{4a}選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-及(5員至6員雜芳基)-C_{1-4}烷基-；其中R^{4a}之該C_{1-6}烷基、C_{1-6}炔基、C_{3-7}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-及(5員至6員雜芳基)-C_{1-4}烷基-各自視情況由1、2、3或4個獨立選擇之R^b取代基取代；

R^3為H或C_{1-6}烷基；

R^4為H或C_{1-6}烷基；

R^{5a}為H或C_{1-6}烷基；

R^5為H、鹵基或C_{1-6}烷基；

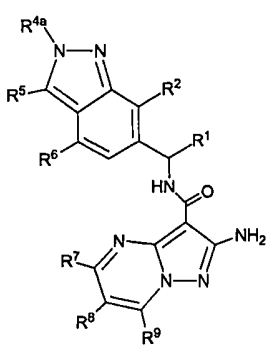
R^6為鹵基、CN或C_{1-6}烷基；

R^7、R^8、R^9各自為H；且

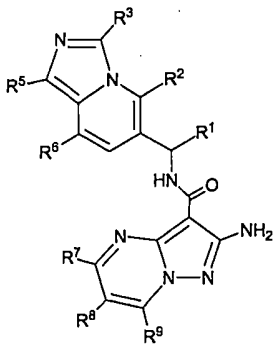
各R^c獨立地為H或C_{1-6}烷基；

或任兩個R^c取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經1、2或3個獨立選擇之R^h取代基取代的4員、5員、6員或7員雜環烷基。

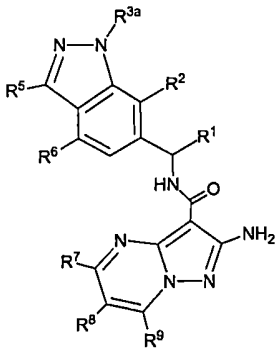
【0095】 在一些實施例中，該化合物為式X、式XI或式XII之化合物：



(X)



(XI)



(XII)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^2 為 C_{1-6} 烷氧基或苯基，其中 R^2 之該苯基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

各 R^j 獨立地選自鹵基、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 鹵烷氧基、胺基、C_{1-4} 烷基胺基及二(C_{1-4} 烷基)胺基；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^{3a} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{3a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^{4a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{4a} 之該 C_{1-6} 烷基及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^4 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^{5a} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^5 為 H、鹵基或 C_{1-6} 烷基；

R^6 為鹵基、CN 或 C_{1-6} 烷基；

R^7、R^8、R^9 各自為 H；

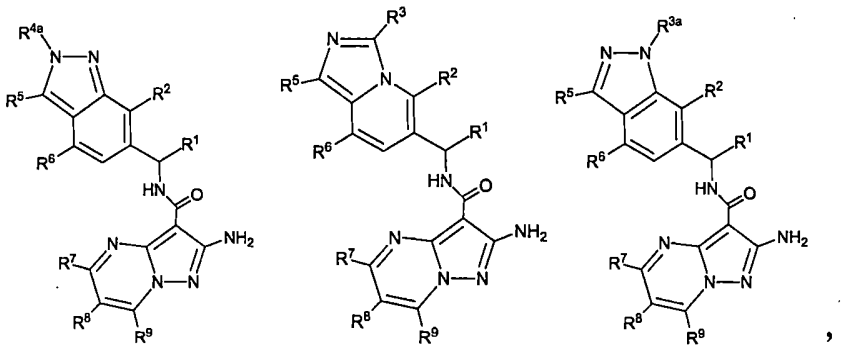
各 R^b 獨立地選自 C_{1-4} 烷基、OH、OR^c、CN 及 NR^cR^c 及 $C(O)NR^cR^c$；

且

各 R^c 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；

或任兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基。

【0096】 在一些實施例中，該化合物為式 X、式 XI 或式 XII 之化合物：



(X) (XI) (XII)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^2 為 C_{1-6} 烷氧基或苯基，其中 R^2 之該苯基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

各 R^j 獨立地為鹵基；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^{3a} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{3a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^{4a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{4a} 之該 C_{1-6} 烷基及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^4 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^{5a}為 H 或 C_{1-6}烷基；

R^5為 H、鹵基或 C_{1-6}烷基；

R^6為鹵基、CN 或 C_{1-6}烷基；

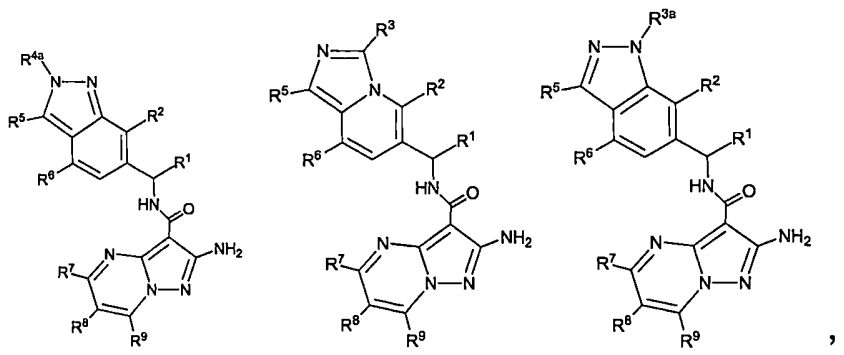
R^7、R^8、R^9各自為 H；

各 R^b獨立地選自 C_{1-4}烷基、OH、OR^c、CN 及 NR^cR^c及 $C(O)NR^cR^c$；且

各 R^c獨立地為 H 或 C_{1-6}烷基；

或任兩個 R^c取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基。

【0097】 在一些實施例中，該化合物為式 X、式 XI 或式 XII 之化合物：



(X) (XI) (XII)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為甲基；

R^2為乙氧基、苯基、3-氟苯基或 2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基)；

各 R^j獨立地為鹵基；

R^3為 H 或甲基；

R^{3a}為 H、甲基、異丙基、異丁基、$-CH_2C{\equiv}CCH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2C(O)NH_2$、苯甲基、環丁基、$-CH_2$-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)或$-CH_2CH_2$-(嗎啉-4-基)；

R^{4a}為 H、甲基、乙基、異丙基、異丁基、$-CH_2C{\equiv}CCH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2NH_2$、環丁基、苯甲基、$-CH_2C(O)NH_2$、

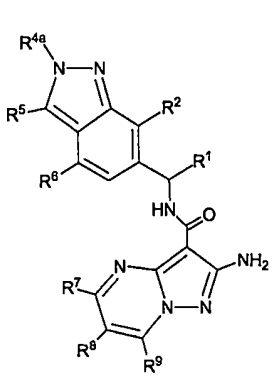
-CH_2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)或-$CH_2C(O)$-(嗎啉-4-基)；

R^5為H、溴基或甲基；

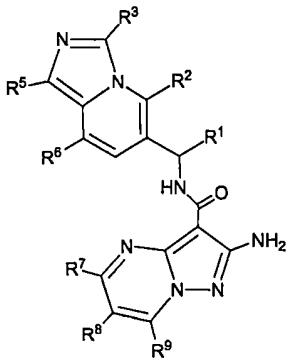
R^6為氯基、CN或甲基；且

R^7、R^8及R^9各自為H。

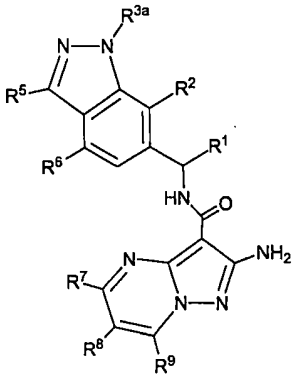
【0098】 在一些實施例中，該化合物為式X、式XI或式XII之化合物：



(X)



(XI)



(XII)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為甲基；

R^2為乙氧基、苯基或3-氟苯基；

各R^j獨立地為鹵基；

R^3為H或甲基；

R^{3a}為 H、甲基、異丙基、異丁基、-$CH_2C{\equiv}CCH_3$、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$、-CH_2CN、-$CH_2CH_2NH_2$、-$CH_2C(O)NH_2$、苯甲基、環丁基、-CH_2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)或-CH_2CH_2-(嗎啉-4-基)；

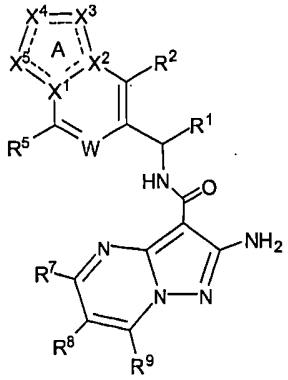
R^{4a}為H、甲基、乙基、異丙基、異丁基、-$CH_2C{\equiv}CCH_3$、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$、-CH_2CN、-$CH_2CH_2NH_2$、環丁基、苯甲基、-$CH_2C(O)NH_2$、-CH_2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)或-$CH_2C(O)$-(嗎啉-4-基)；

R^5為H、溴基或甲基；

R^6為氯基、CN或甲基；且

R^7、R^8及R^9各自為H。

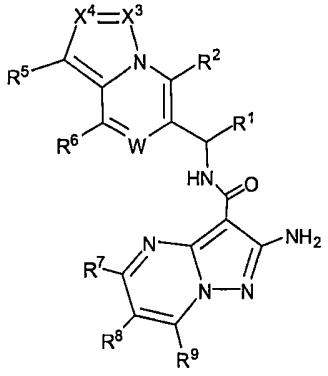
【0099】 在一些實施例中，該化合物為式(II)化合物：



(II)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

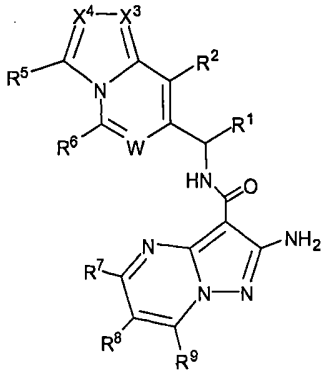
【0100】 在一些實施例中，該化合物為式(III)化合物：



(III)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

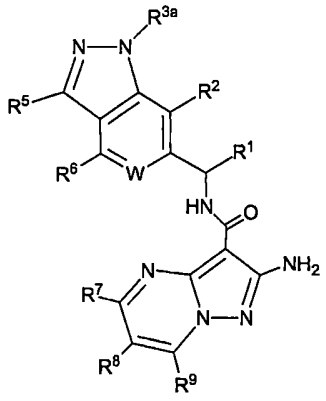
【0101】 在一些實施例中，該化合物為式(IV)化合物：



(IV)，

或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。

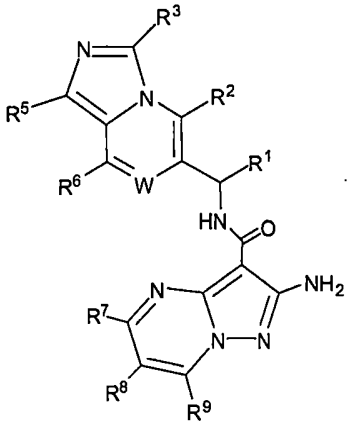
【0102】 在一些實施例中，該化合物為式(V)化合物：



(V)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

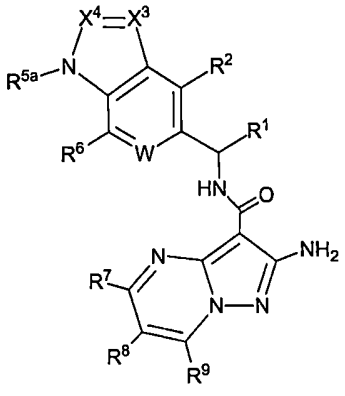
【0103】 在一些實施例中，該化合物為式(VI)化合物：



(VI)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

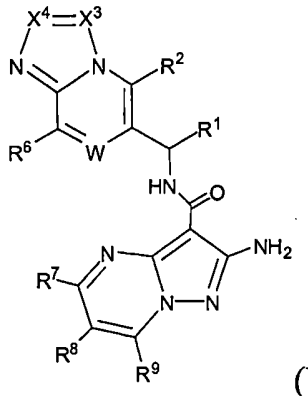
【0104】 在一些實施例中，該化合物為式(VII)化合物：



(VII)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

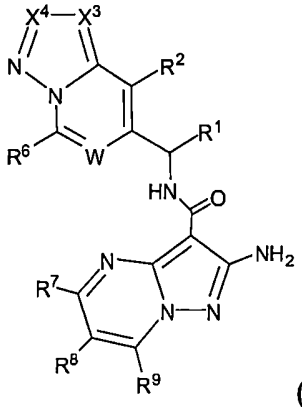
【0105】 在一些實施例中，該化合物為式(VIII)化合物：



(VIII)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

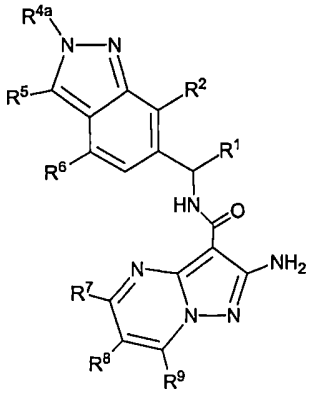
【0106】 在一些實施例中，該化合物為式(IX)化合物：



(IX)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0107】 在一些實施例中，該化合物為式(X)化合物：



(X)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0108】 在一些實施例中，該化合物為式(X)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4a} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、苯甲基、氰基甲基、2-甲氧基乙基、2-羥基乙基、環丁基、環戊基、2-胺基-2-側氧基乙基、N,N-二甲基-2-胺基-2-側氧基乙基、(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基、2-(N-嗎啉基)乙

基、2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基或 2-胺基乙基。

【0109】 在一些實施例中，該化合物為式(X)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為乙氧基或視情況經鹵基取代之苯基。

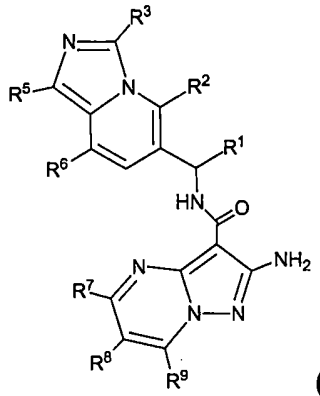
【0110】 在一些實施例中，該化合物為式(X)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為甲基。

【0111】 在一些實施例中，該化合物為式(X)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 H、Br 或甲基。

【0112】 在一些實施例中，該化合物為式(X)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為甲基、CN 或 Cl。

【0113】 在一些實施例中，該化合物為式(X)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7、R^8 及 R^9 各自為 H。

【0114】 在一些實施例中，該化合物為式(XI)化合物：



(XI)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0115】 在一些實施例中，該化合物為式(XI)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4a} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、苯甲基、氰基甲基、2-甲氧基乙基、2-羥基乙基、環丁基、環戊基、2-胺基-2-側氧基乙基、N,N-二甲基-2-胺基-2-側氧基乙基、(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基、2-(N-嗎啉基)乙基、2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基或 2-胺基乙基。

【0116】 在一些實施例中，該化合物為式(XI)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為乙氧基、視情況經 C_{1-4} 烷基取代之 1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基)或視情況經鹵基取代之苯基。

【0117】 在一些實施例中，該化合物為式(XI)化合物或其醫藥學上可

接受之鹽，其中 R^2 為乙氧基或視情況經鹵基取代之苯基。

【0118】 在一些實施例中，該化合物為式(XI)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為甲基。

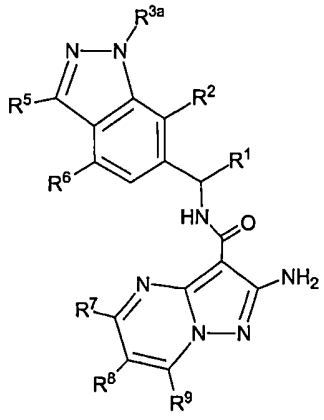
【0119】 在一些實施例中，該化合物為式(XI)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 H、Br 或甲基。

【0120】 在一些實施例中，該化合物為式(XI)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為甲基、CN 或 Cl。

【0121】 在一些實施例中，該化合物為式(XI)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為 H、視情況由 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代之哌啶-1-基或吡啶-3-基，其中該 C_{1-4} 烷基由 OH 取代。

【0122】 在一些實施例中，該化合物為式(XI)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7、R^8 及 R^9 各自為 H。

【0123】 在一些實施例中，該化合物為式(XII)化合物：



(XII)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0124】 應進一步瞭解，個別實施例之內容中出於清楚性之目的而描述的某些本發明特徵亦可組合提供於單一實施例中。相反，單一實施例之內容中出於簡便性目的而描述之各種本發明特徵亦可單獨地或以任何適合之子組合形式提供。

【0125】 術語「n 員」(其中 n 為整數)典型地描述成環原子數目為 n 之部分中的成環原子數目。舉例而言，哌啶基為 6 員雜環烷基環之實例，吡唑基為 5 員雜芳基環之實例，吡啶基為 6 員雜芳基環之實例，且 1,2,3,4-四氫-萘為 10 員環烷基之實例。

【0126】 如本文中所使用，片語「視情況經取代」意謂未經取代或經取代。取代基係獨立地選擇，且取代可在任何化學上可及之位置上進行。如本文中所使用，術語「經取代」意謂移除氫原子且由取代基來置換。單一二價取代基，例如側氧基，可置換兩個氫原子。應理解，指定原子上之取代受原子價限制。

【0127】 貫穿定義，術語「C_{n-m}」指示包括終點之範圍，其中 n 及 m 為整數且指示碳之數目。實例包括 C_{1-4}、C_{1-6} 及其類似術語。

【0128】 如本文中所使用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{n-m}烷基」係指可為直鏈或分支鏈且具有 n 至 m 個碳之飽和烴基。烷基部分之實例包括但不限於化學基團，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基；高級同系物，諸如 2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基及其類似基團。在一些實施例中，烷基含有 1 至 6 個碳原子、1 至 4 個碳原子、1 至 3 個碳原子或 1 至 2 個碳原子。

【0129】 如本文中所使用，「C_{n-m}烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有 n 至 m 個碳之烷基。實例烯基包括但不限於乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及其類似基團。在一些實施例中，烯基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個或 2 至 3 個碳原子。

【0130】 如本文中所使用，「C_{n-m}炔基」係指具有一或多個碳-碳三鍵且具有 n 至 m 個碳之烷基。實例炔基包括但不限於乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及其類似基團。在一些實施例中，炔基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個或 2 至 3 個碳原子。

【0131】 如本文中所使用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{n-m}伸烷基」係指具有 n 至 m 個碳之二價烷基連接基團。伸烷基之實例包括但不限於乙-1,1-二基、乙-1,2-二基、丙-1,1-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、丁-1,2-二基、2-甲基-丙-1,3-二基及其類似基團。在一些實施例中，伸烷基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個、2 至 3 個、1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 2 個碳原子。

【0132】 如本文中所使用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{n-m}烷氧基」係指式-O-烷基之基團，其中該烷基具有 n 至 m 個碳。實例烷氧基

包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)、丁氧基(例如正丁氧基及第三丁氧基)及其類似基團。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0133】 如本文中所使用，術語「C_{n-m} 烷基胺基」係指式-NH(烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。烷基胺基之實例包括但不限於 N-甲基胺基、N-乙基胺基、N-丙基胺基(例如 N-(正丙基)胺基及 N-異丙基胺基)、N-丁基胺基(例如 N-(正丁基)胺基及 N-(第三丁基)胺基)及其類似基團。

【0134】 如本文中所使用，術語「胺基」係指式-NH_2 之基團。

【0135】 如本文中所使用，單獨或與其他術語組合使用之術語「芳基」係指芳族烴基，其可為單環或多環的(例如具有 2、3 或 4 個稠合環)。術語「C_{n-m} 芳基」係指具有 n 至 m 個環碳原子之芳基。芳基包括例如苯基、萘基、蒽基、菲基、茚滿基、茚基及其類似基團。在一些實施例中，芳基具有 6 至 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基為苯基或萘基。

【0136】 如本文中所使用，術語「二(C_{n-m} 烷基)胺基」係指式-N(烷基)$_2$ 之基團，其中兩個烷基各自獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0137】 如本文中所使用，「鹵基」係指 F、Cl、Br 或 I。在一些實施例中，鹵基為 F、Cl 或 Br。

【0138】 如本文中所使用，「C_{n-m} 鹵烷氧基」係指式-O-鹵烷基之基團，其具有 n 至 m 個碳原子。實例鹵烷氧基為 OCF_3。在一些實施例中，鹵烷氧基僅經氟化。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0139】 如本文中所使用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{n-m} 鹵烷基」係指具有一個鹵素原子至 2s+1 個可能相同或不同之鹵素原子的烷基，其中「s」為烷基中之碳原子數目，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，鹵烷基僅經氟化。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0140】 如本文中所使用，「環烷基」係指非芳族環烴，包括環化之

烷基及/或烯基。環烷基可包括單環或多環(例如具有 2、3 或 4 個稠合環)基團及螺環。環烷基之成環碳原子可視情況由側氧基或硫離子基取代(例如 C(O)或 C(S))。環烷基之定義中亦包括具有一或多個與環烷基環稠合(亦即，與其共用一個鍵)之芳族環的部分，例如環戊烷、環己烷及其類似物之苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族環之環烷基可經由任何成環原子，包括稠合芳族環之成環原子而連接。環烷基可具有 3、4、5、6、7、8、9 或 10 個成環碳(C_{3-10})。在一些實施例中，環烷基為 C_{3-10} 單環或雙環環烷基。在一些實施例中，環烷基為 C_{3-7} 單環環烷基。實例環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降莰基、降蒎基、降冰片基及其類似基團。在一些實施例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0141】 如本文中所使用，「雜芳基」係指具有至少一個選自硫、氧及氮之雜原子環成員的單環或多環芳族雜環。在一些實施例中，雜芳基環具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基部分中之任何成環 N 均可為 N-氧化物。在一些實施例中，雜芳基為具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員的 5 員至 10 員單環或雙環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為具有 1 或 2 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員的 5 員至 6 員單環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為五員或六五雜芳基環。五員雜芳基環為存在具有五個環原子之環的雜芳基，其中一或多個(例如 1、2 或 3 個)環原子獨立地選自 N、O 及 S。例示性五員環雜芳基為噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及 1,3,4-噁二唑基。六員雜芳基環為存在具有六個環原子之環的雜芳基，其中一或多個(例如 1、2 或 3 個)環原子獨立地選自 N、O 及 S。例示性六員環雜芳基為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基及噠嗪基。

【0142】 如本文中所使用，「雜環烷基」係指具有一或多個選自 O、N 或 S 之成環雜原子的非芳族單環或多環雜環。雜環烷基包括單環 4 員、5

員、6 員、7 員、8 員、9 員或 10 員雜環烷基。雜環烷基亦可包括螺環。實例雜環烷基包括吡咯啶-2-酮、1,3-異噁唑啶-2-酮、哌喃基、四氫呋喃、氧雜環丁基、氮雜環丁基、N-嗎啉基、硫代(N-嗎啉基)、哌嗪基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、哌啶基、吡咯啶基、異噁唑啶基、異噻唑啶基、吡唑啶基、噁唑啶基、噻唑啶基、咪唑啶基、氮雜環庚基、苯并氮雜環庚三烯及其類似基團。雜環烷基之成環碳原子及雜原子可視情況由側氧基或硫離子基取代(例如 C(O)、S(O)、C(S)或 $S(O)_2$ 等)。雜環烷基可經由成環碳原子或成環雜原子而連接。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 3 個雙鍵。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 2 個雙鍵。雜環烷基之定義中亦包括具有一或多個與環烷基環稠合(亦即，與其共用一個鍵)之芳族環的部分，例如哌啶、嗎啉、氮雜環庚三烯等之苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族環之雜環烷基可經由任何成環原子，包括稠合芳族環之成環原子而連接。在一些實施例中，雜環烷基為具有 1 或 2 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子且具有一或多個氧化之環成員的單環 4 員至 6 員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子且具有一或多個氧化之環成員的單環或雙環 4 員至 10 員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子且具有一或多個選自 C(O)、S(O)、C(S)、$S(O)_2$ 及 S(NH)(O)之環成員的單環或雙環 4 員至 10 員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子且具有一或多個選自 $S(O)_2$ 及 S(NH)(O)之環成員的單環或雙環 4 員至 10 員雜環烷基。

【0143】 在某些位置，該等定義或實施例係指特定環(例如氮雜環丁烷環、吡啶環等)。除非另外指示，否則此等環可與任何環成員連接，其限制條件為不超過該原子之原子價。舉例而言，氮雜環丁烷環可連接於環之任何位置，而吡啶-3-基環連接於 3 位。

【0144】 如本文中所使用，術語「側氧基」係指作為二價取代基，從而當與碳連接時形成羰基(例如 C=O)或當與雜原子連接時形成亞碸基或碸基之氧原子。

【0145】 本文中所描述之化合物可為不對稱的(例如具有一或多個立

體中心)。除非另外指示，否則意指所有立體異構體，諸如對映異構體及非對映異構體。含有經不對稱取代之碳原子的本發明化合物可呈光學活性或外消旋形式分離。關於如何由非光學活性起始物質製備光學活性形式之方法在此項技術中為已知的，諸如藉由解析外消旋混合物或藉由立體選擇性合成。烯烴、C=N 雙鍵及其類似物之許多幾何異構體亦可存在於本文中所描述之化合物中，且所有此種穩定異構體均涵蓋在本發明中。已描述本發明化合物之順式及反式幾何異構體且其可作為異構體混合物或作為經分離之異構體形式加以分離。在一些實施例中，本發明化合物具有(*R*)構形。在一些實施例中，本發明化合物具有(*S*)構形。

【0146】 本文中之式(I)至式(XII)包括該等化合物之立體異構體。在一些實施例中，R^1 所連接之碳原子呈(*R*)構形。在一些實施例中，R^1 所連接之碳原子呈(*S*)構形。

【0147】 化合物之外消旋混合物之解析可藉由此項技術中已知的許多方法中的任一種來進行。一種實例方法包括使用手性解析酸之分步再結晶，該酸為光學活性鹽形成有機酸。適用於分步再結晶法之解析劑為例如光學活性酸，諸如酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、扁桃酸、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸(諸如 β-樟腦磺酸)之 D 及 L 形式。適用於分步結晶法之其他解析劑包括 α-甲基苯甲胺之立體異構純形式(例如 *S* 及 *R* 形式或非對映異構純形式)、2-苯基甘胺醇、降麻黃鹼、麻黃鹼、N-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及其類似物。

【0148】 外消旋混合物之解析亦可藉由在填充有光學活性解析劑(例如二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱上溶離來進行。適合之溶離溶劑組成可由熟習此項技術者來決定。

【0149】 本發明之化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式由交換單鍵與相鄰之雙鍵加之伴隨質子遷移而產生。互變異構形式包括質子移變互變異構體，其為具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態。例示性質子移變互變異構體包括酮-烯醇配對、醯胺-亞胺酸配對、內醯胺-內醯亞胺配對、烯胺-亞胺配對及質子可佔據雜環系統之兩個或更多個位置之環形形式，例如 1H-咪唑及 3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑及 4H-1,2,4-三

唑、1H-異吲哚及 2H-異吲哚，以及 1H-吡唑及 2H-吡唑。互變異構形式可處於平衡狀態，或藉由適當取代而在空間上鎖定成一種形式。

【0150】 可發現所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽與其他物質，諸如水及溶劑在一起(例如水合物及溶劑合物)，或可加以分離。

【0151】 在一些實施例中，化合物之製備可涉及添加酸或鹼以影響例如對所要反應之催化作用或鹽形式(諸如酸加成鹽)之形成。

【0152】 實例酸可為無機酸或有機酸，且包括但不限於強酸及弱酸。一些實例酸包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、對甲苯磺酸、4-硝基苯甲酸、甲磺酸、苯磺酸、三氟乙酸及硝酸。一些弱酸包括但不限於乙酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、酒石酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸及癸酸。

【0153】 實例鹼包括氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀及碳酸氫鈉。一些實例強鹼包括但不限於氫氧化物、醇鹽、金屬醯胺、金屬氫化物、金屬二烷基醯胺及芳基胺，其中：醇鹽包括甲基、乙基及第三丁基氧化物之鋰、鈉及鉀鹽；金屬醯胺包括胺基鈉、胺基鉀及胺基鋰；金屬氫化物包括氫化鈉、氫化鉀及氫化鋰；且金屬二烷基醯胺包括經甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、三甲基甲矽烷及環己基取代之醯胺的鋰、鈉及鉀鹽。

【0154】 在一些實施例中，本文中所提供之化合物或其鹽實質上經分離。「實質上經分離」意謂化合物至少部分或實質上與形成或偵測到其之環境分離。部分分離可包括例如富含本文中所提供之化合物的組成物。實質性分離可包括以重量計含有至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%或至少約 99%之本文中所提供之化合物或其鹽的組成物。用於分離化合物及其鹽之方法在此項技術中為常規的。

【0155】 如本文中所使用之術語「化合物」意在包括所描繪之結構的所有立體異構體、幾何異構體、互變異構體及同位素。除非另外規定，否則本文中藉由名稱或結構鑑別為一種特定互變異構形式之化合物意欲包括其他互變異構形式。

【0156】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷之

範疇內、適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理效益/風險比相稱的彼等化合物、物質、組成物及/或劑型。

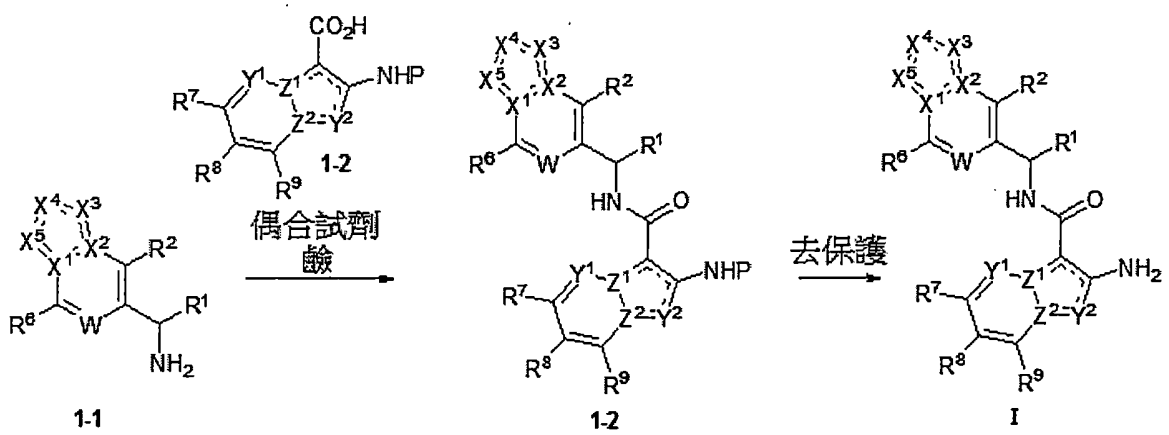
【0157】 本申請案亦包括本文中所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。本發明亦包括本文中所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。如本文中所使用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示之化合物的衍生物，其中藉由將現有酸或鹼部分轉化成其鹽形式而對母體化合物進行改質。醫藥學上可接受之鹽的實例包括但不限於諸如胺之鹼性殘基之無機酸鹽或有機酸鹽；諸如羧酸之酸性殘基之鹼金屬鹽或有機鹽；及其類似物。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括母體化合物之例如由無毒無機酸或有機酸形成之習知無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法由含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。一般而言，該等鹽可藉由使此等化合物之遊離酸或鹼形式與化學計算量之適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在兩者之混合物中反應來製備；一般而言，非水性介質如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)較佳。適合之鹽的清單見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第 1418 頁；及 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中。

合成

【0158】 如應瞭解，本文中所提供之化合物，包括其鹽及立體異構體，可使用已知有機合成技術來製備且可根據許多可能合成途徑中之任一種來合成。

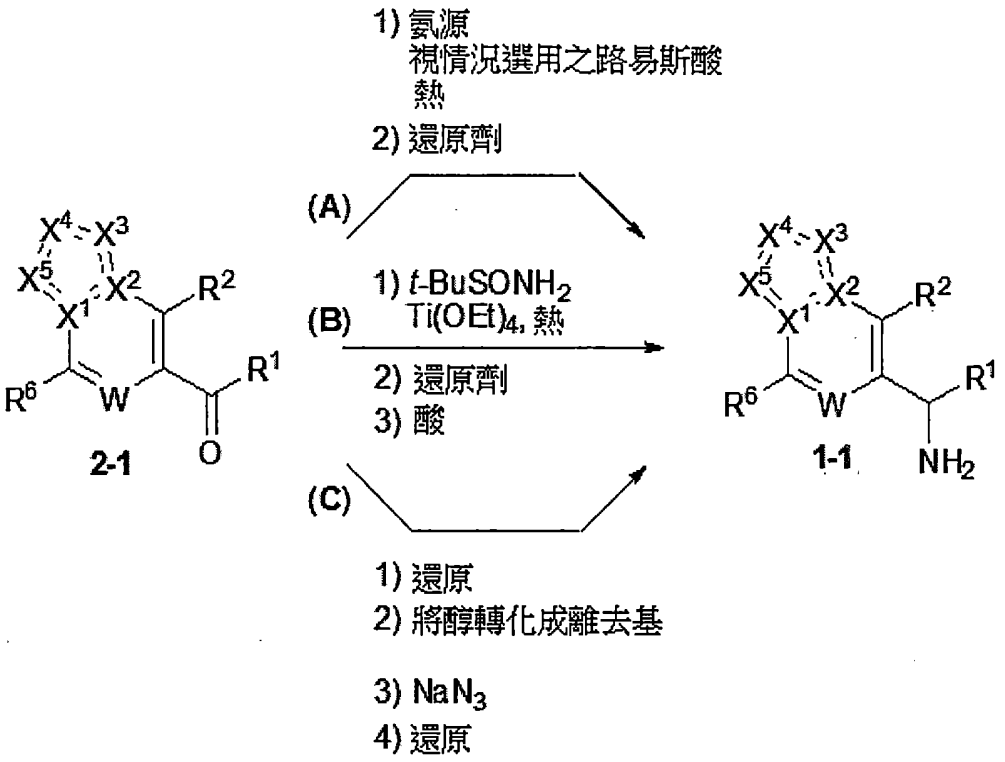
【0159】 可如**流程 1** 中所示由胺 **1-1** 製備**式 I** 化合物。可藉由多種方法(例如在諸如二異丙基乙胺之鹼存在下用諸如六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓之偶合試劑進行處理)使胺 **1-1** 與諸如 **1-2** 之視情況經保護(例如 P=Boc)之羧酸偶合。偶合之後，可在適於進行移除而且亦與所得**式 I** 化合物中所存在之官能度相容的條件下移除視情況選擇之保護基。

流程1.



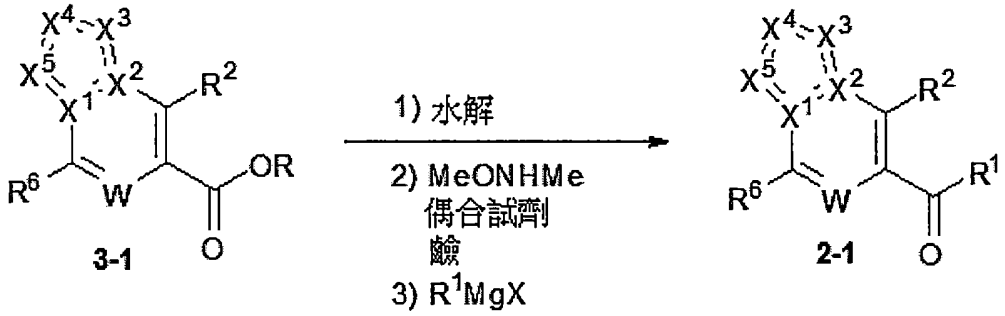
【0160】 如流程 2 中所說明，可藉由多種方法由酮 **2-1** 製備胺 **1-1**。舉例而言，一種方法(**A**)包括利用氨源(例如氨於醇中之溶液，或銨鹽，諸如乙酸銨)進行亞胺形成，此反應可藉由引入路易斯酸(例如乙醇鈦(IV)或四異丙醇鈦)來促進。可使用還原劑(例如 $NaBH_4$ 或 $NaCNBH_3$)來還原亞胺，從而獲得胺 **1-1**。或者，可使用 Ellman 方法(**B**)來獲得呈對映異構體增濃形式之胺 **1-1**。此方法將例如藉由在路易斯酸(例如四乙醇鈦)存在下使酮 **2-1** 與第三丁烷亞磺醯胺(手性，若需要)縮合，繼而還原第三丁烷亞磺醯基酮亞胺(例如使用 L-Selectride®)且用酸(例如 4 N HCl/二噁烷)移除第三丁基亞磺醯基來進行。作為還原胺化之替代方案，可使用轉化序列(**C**)來獲得胺 **1-1**，該轉化序列包括將酮轉化成醇(例如，使用 $NaBH_4$)、將所得醇轉化成離去基(例如，在諸如三乙胺之鹼存在下與 MsCl 反應)、用疊氮化鈉置換離去基，繼而將疊氮化物還原成胺(例如經由氫化或史托丁格還原(Staudinger reduction))。

流程2.



【0161】 如**流程 3** 中所示，可經由相繼進行水解(例如用諸如 NaOH 之氫氧化物鹼進行處理)、溫勒伯醯胺形成(例如藉由在諸如三乙胺或二異丙基乙胺之三級胺鹼存在下使用諸如 EDCI 及 HOBt 之偶合劑使酸與 *N,O*-二甲基羥胺偶合)及用格任亞試劑 R^1-MgX 處理溫勒伯醯胺以得到酮 **2-1** 而由酯 **3-1** 製備酮 **2-1**。

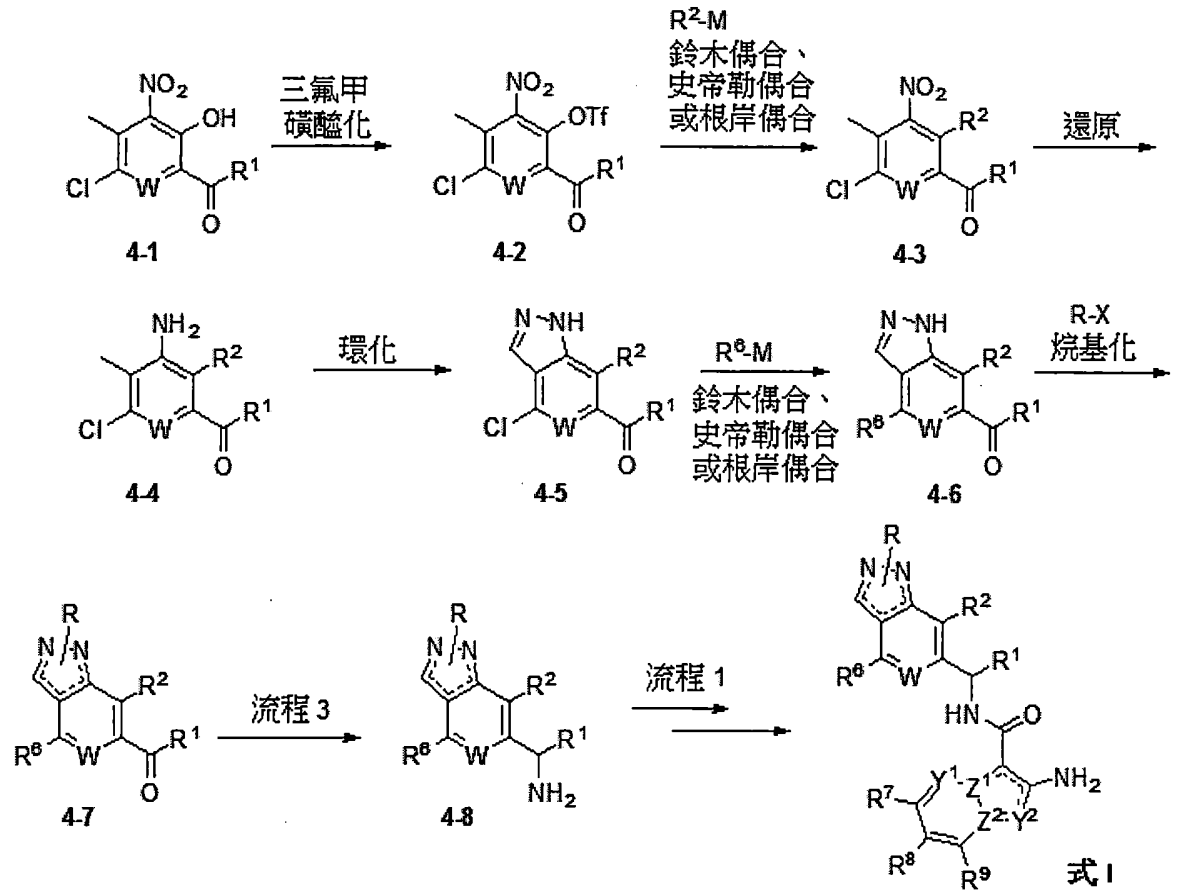
流程3.



【0162】 可如**流程 4** 中所示來製備**式 I** 化合物，其中 W = CH、X^1 = C、X^2 = C、X^3 = N 或 NR^{3a}、X^4 = N 或 NR^{4a}、X^5 = CR^5。可藉由若干方法(例如，藉由用三氟甲磺酸酐及諸如三乙胺之鹼進行處理)將含硝基之起始物質 **4-1** 轉化成相應三氟甲磺酸酯 **4-2**。可藉由在標準鈴木條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或雙(三苯基膦)氯化鈀(II)之鈀催化劑及鹼(例如，碳酸氫鹽

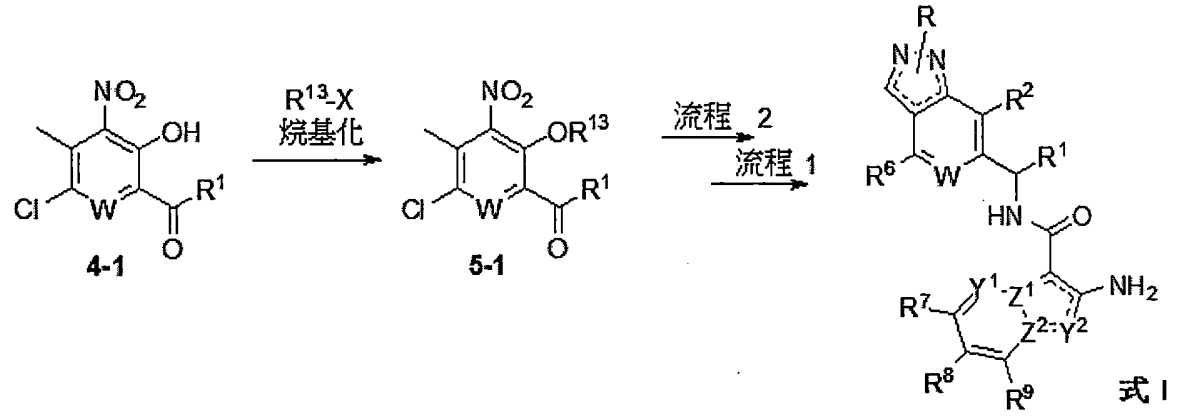
或碳酸鹽鹼，或 CsF)存在下)或標準史帝勒條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)或標準根岸條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之鈀催化劑存在下)下使 **4-2** 與 R^2-M 偶合來引入取代基 R^2，其中 M 為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(諸如 $Sn(Bu)_4$ 或 Zn)，從而得到衍生物 **4-3**。可藉由還原(例如，經 Pt 或 Pd 催化劑、Fe/HCl 或 $LiAlH_4$ 進行氫化)將中間物 **4-3** 之硝基轉化成一級胺。接著可經由胺重氮化及使用亞硝酸烷基酯(例如亞硝酸戊酯)在溫熱 AcOH 中環化而將中間物 **4-4** 轉化成吲唑。需要時，**4-5** 中所存在之鹵素可充當經由在標準鈴木條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或雙(三苯基膦)氯化鈀(II)之鈀催化劑及鹼(例如，碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼，或 CsF)存在下)或標準史帝勒條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)或標準根岸條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之鈀催化劑存在下)下與 R^6-M 偶合來安裝取代基 R^6 之著手點，其中 M 為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(諸如 $Sn(Bu)_4$ 或 Zn)，從而得到衍生物 **4-6**。可藉由用鹼及諸如鹵烷之親電子試劑(例如 K_2CO_3 及 MeI)進行處理或經由光延條件(PPh_3，DEAD)採用適合之醇來使 **4-6** 之吲唑氮發生烷基化，從而得到呈 N1 與 N2 取代吲唑之混合物形式的 **4-7**。可藉由如**流程 2** 中所示之各種方法將 **4-7** 中之酮轉化成胺，從而獲得胺 **4-8**。可藉由如**流程 1** 中所示之各種方法來使胺 **4-8** 與諸如 **1-2** (得自於**流程 1**)之視情況經保護之羧酸偶合。偶合之後，可在適於進行移除而且亦與所得式 I 化合物中所存在之官能度相容的條件下移除任何所選擇之保護基。熟習此項技術者應認識到，考慮到中間物中所存在之官能基的相容性，可改變**流程 4** 中之步驟的順序。

流程 4.



【0163】 可如**流程 5** 中所示來製備式 **I** 化合物之烷氧基衍生物，其中 R^2=OR^{13}。使用鹼及諸如鹵烷之親電子試劑(例如 K_2CO_3 及 MeI)使 **4-1** 中之羥基發生烷基化而獲得烷氧基中間物 **5-1**，該等中間物可使用**流程 1** 及**流程 2** 中所描述之合成方法而轉化成式 **I** 化合物。熟習此項技術者應認識到，考慮到中間物中所存在之官能基的相容性，可改變**流程 5** 中之步驟的順序。

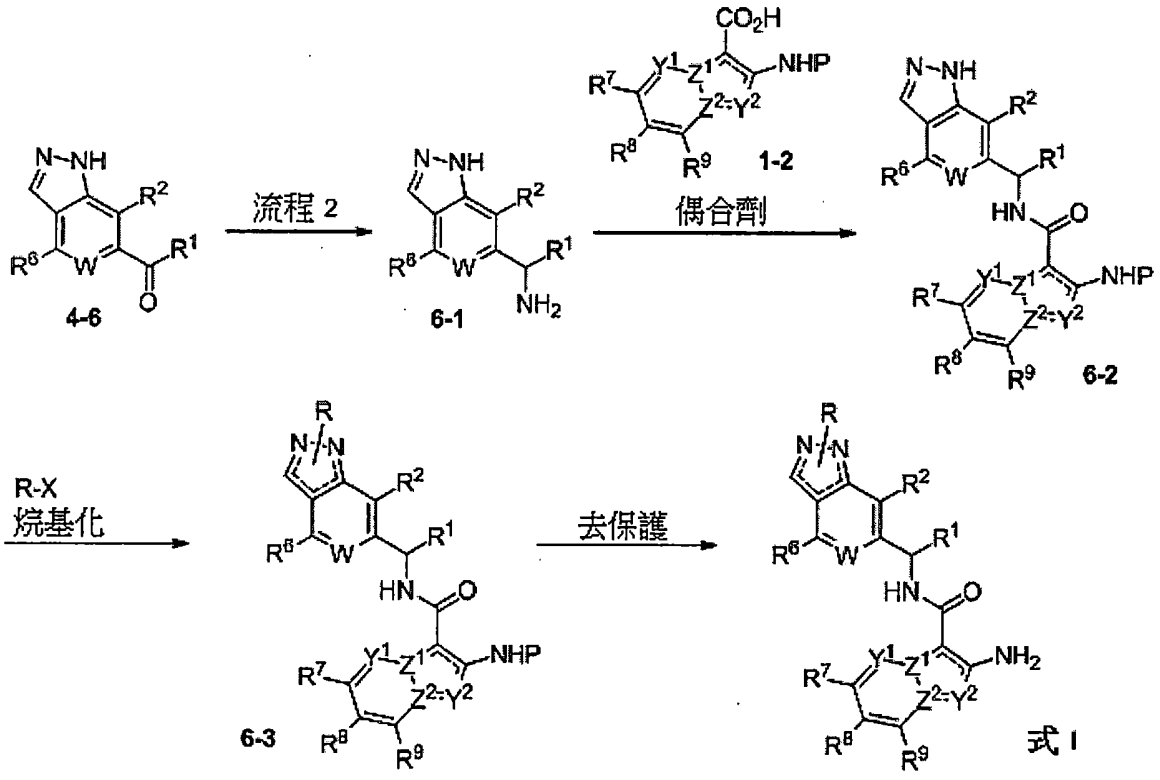
流程 5.



【0164】 或者，可藉由**流程 6** 中所概述之合成途徑來合成式 **I** 化合物，其中 W = CH、X^1 = C、X^2 = C、X^3 = N 或 NR^{3a}、X^4 = N 或 NR^{4a}、X^5 =

CR^5。可藉由如**流程 2** 中所概述之各種方法將**酮 4-6** 轉化成**胺 6-1**。可藉由多種方法(例如在諸如二異丙基乙胺之鹼存在下用諸如六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓之偶合試劑進行處理)使胺 **6-1** 與諸如 **1-2** (得自於**流程 1**)之視情況經保護之羧酸偶合。可藉由用鹼及諸如鹵烷之親電子試劑(例如 K_2CO_3 及 MeI)進行處理或經由光延條件(PPh_3，DEAD)採用適合之醇來使 **6-2** 之吲唑氮發生烷基化，從而得到呈 N1 與 N2 取代吲唑之混合物形式的 **6-3**。接著可在適於進行移除而且亦與所得本發明化合物中所存在之官能度相容的條件下移除任何所選擇之保護基。熟習此項技術者應認識到，考慮到中間物中所存在之官能基的相容性，可改變**流程 6** 中之步驟的順序。

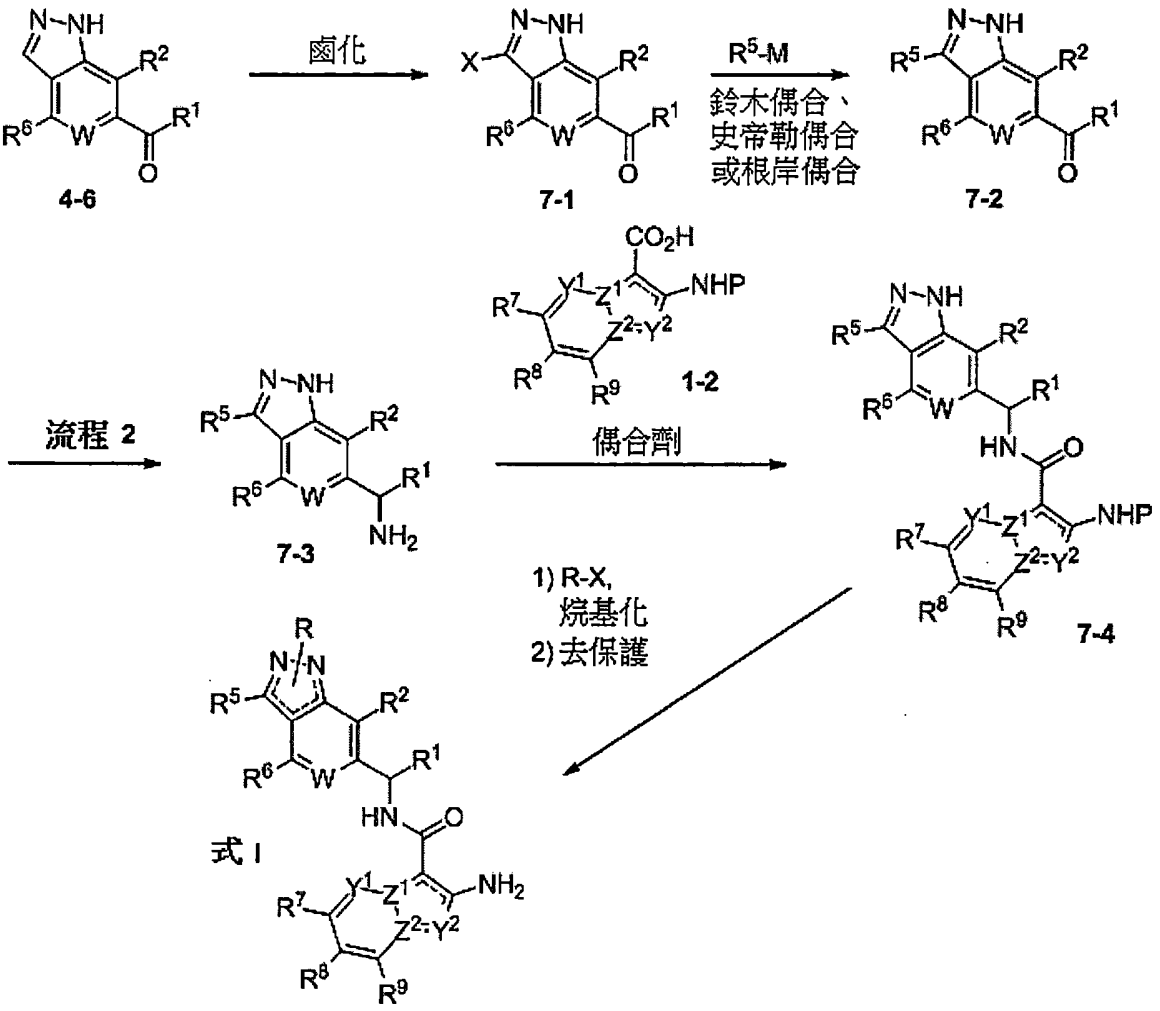
流程 6.



【0165】 亦可藉由**流程 7** 中所描述之合成途徑來製備**式 I** 化合物，其中 $X^1 = C$、$X^2 = C$、$X^3 = N$ 或 NR^{3a}、$X^4 = N$ 或 NR^{4a}、$X^5 = CR^5$。用諸如 I_2、Br_2、*N*-溴丁二醯亞胺或 *N*-碘丁二醯亞胺之試劑對雜環 **4-6** 進行鹵化可獲得中間物 **7-1**，該中間物可充當經由在標準鈴木條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或雙(三苯基膦)氯化鈀(II)之鈀催化劑及鹼(例如，碳酸氫鹽或碳酸鹽

鹼，或 CsF)存在下)或標準史帝勒條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)或標準根岸條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之鈀催化劑存在下)下與 R^5-M 偶合來引入取代基 R^5 之基質，其中 M 為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(諸如 $Sn(Bu)_4$ 或 Zn)，從而得到衍生物 **7-2**。可藉由如**流程 2** 中所說明之各種方法將酮 **7-2** 轉化成胺 **7-3**。可藉由多種方法(例如在諸如二異丙基乙胺之鹼存在下用諸如六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓之偶合試劑進行處理)使胺 **7-3** 與諸如 **1-2** (得自於**流程 1**)之視情況經保護之羧酸偶合，以得到 **7-4**。可視情況藉由用鹼及諸如鹵烷之親電子試劑(例如 K_2CO_3 及 MeI)進行處理或經由光延條件(PPh_3，DEAD)採用適合之醇來使 **7-4** 中之吲唑氮烷基化，從而得到 N1 與 N2 取代吲唑之混合物。接著可在熟習此項技術者已知的亦與所得本發明化合物中所存在之官能度相容的條件下移除任何所選擇之保護基。熟習此項技術者應認識到，考慮到中間物中所存在之官能基的相容性，可改變**流程 7** 中之步驟的順序。

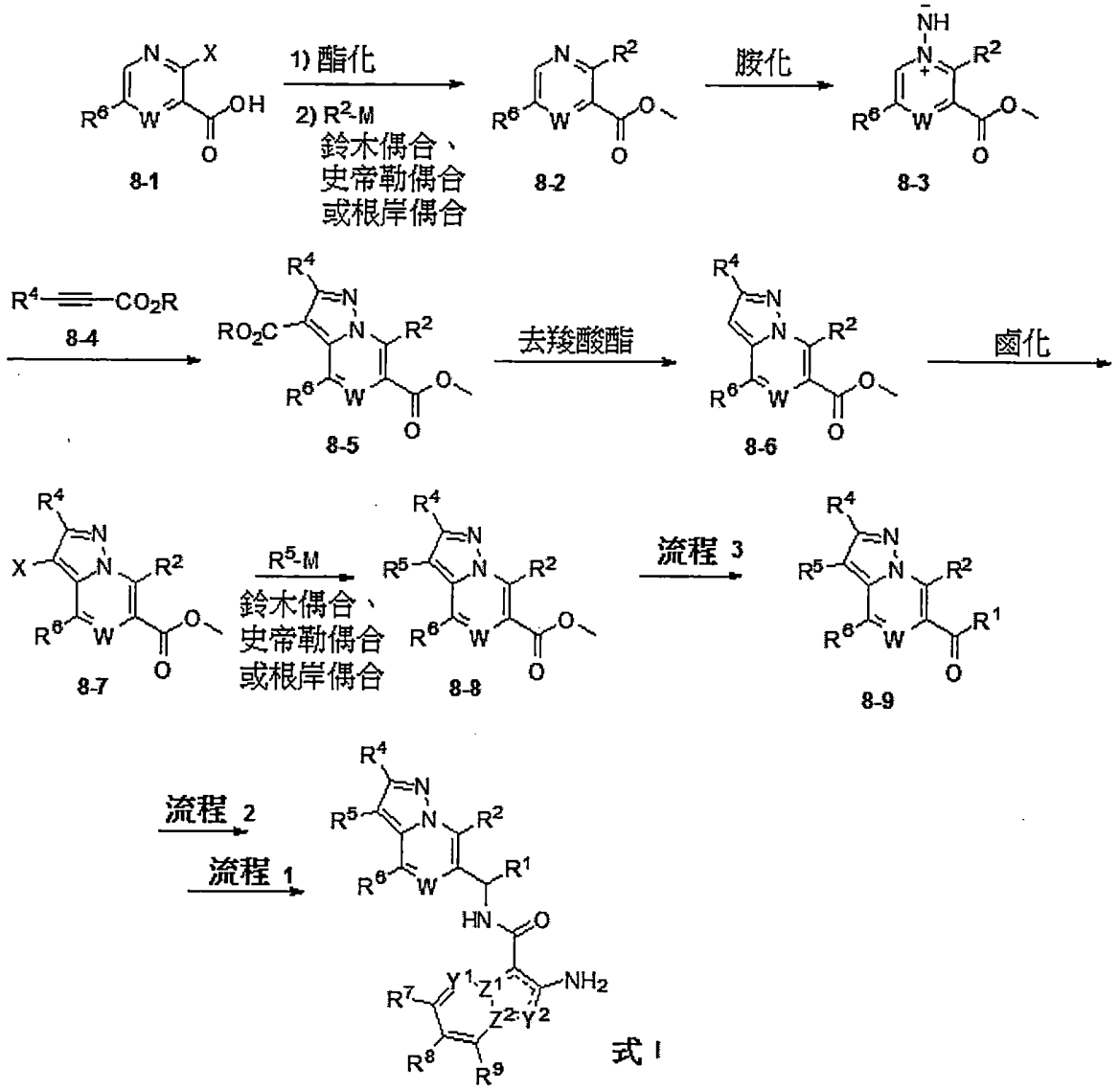
流程 7.



【0166】 可如流程 8 中所示來合成式 I 化合物，其中 W = CH、Z^1 = C、Z^2 = N、X^3 = N、X^4 = CR^4、X^5 = CR^5。因此，可藉由多種方法使式 8-1 之羧酸反應以形成酯，諸如藉由在諸如 DCM 之適合溶劑中與 $COCl_2$ 及 DMF 反應而將該羧酸轉化成醯氯，繼而使該醯氯與適合之醇反應。隨後可藉由在標準鈴木條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或雙(三苯基膦)氯化鈀(II)之鈀催化劑及鹼(例如，碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼，或 CsF)存在下)或標準史帝勒條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)或標準根岸條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之鈀催化劑存在下)下與 R^2-M 偶合來引入取代基 R^2，其中 M 為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(諸如 $Sn(Bu)_4$ 或 Zn)，從而得到衍生物 8-2。接著可用親電子胺化試劑(例如，2-[(胺基氧基)磺醯基]-1,3,5-三甲基苯)使化合物 8-2 發生胺化，以形成式 8-3 之 N-胺基衍生物。接著可使化合物 8-3 與適合之乙炔 8-4 反應，以形成式 8-5 之雜環。接著可選擇性地脫去化合物 8-5 之

羧基(例如，用三氟乙酸對 R=第三丁基進行酸去保護，繼而脫去羧基)以形成式 **8-6** 之雜環，可將該雜環鹵化(例如，X=Cl、Br、I，使用諸如 *N*-鹵基丁二醯亞胺之試劑)，從而得到式 **8-7** 之化合物。需要時，**8-7** 中所存在之鹵素可充當經由在標準鈴木條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或雙(三苯基膦)氯化鈀(II)之鈀催化劑及鹼(例如，碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼，或 CsF)存在下)或標準史帝勒條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)或標準根岸條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之鈀催化劑存在下)下與 R^5-M 偶合來安裝取代基 R^5 之著手點，其中 M 為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(諸如 $Sn(Bu)_4$ 或 Zn)，從而得到衍生物 **8-8**。可藉由若干方法，諸如**流程 3** 中所描述之彼等方法來達成由酯 **8-8** 形成酮 **8-9**。可經由藉由**流程 2** 中所概述之方法轉化成胺，繼而如**流程 1** 中所概述來進行偶合及去保護而將式 **8-9** 之中間物轉化成**式 I** 化合物。熟習此項技術者應認識到，考慮到中間物中所存在之官能基的相容性，可改變**流程 8** 中之步驟的順序。

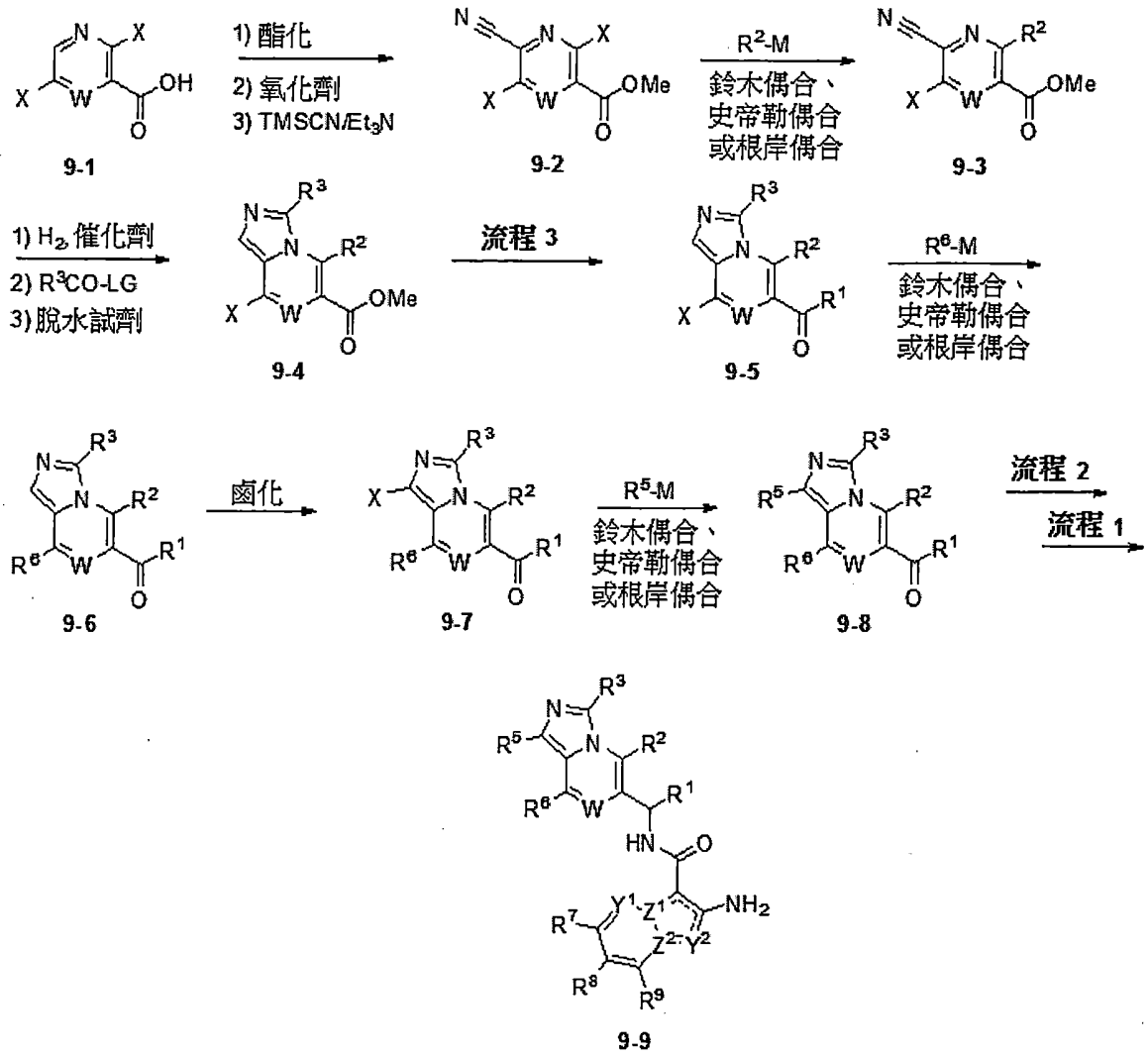
流程 8.



【0167】 可如**流程 9** 中所示來製備式 **I** 化合物，其中 W = CH、X^1 = C、X^2 = N、X^3 = CR^3、X^4 = N 且 X^5 = CR^5。可藉由多種方法(例如藉由在諸如 DCM 之適合溶劑中與 $COCl_2$ 及 DMF 反應而將羧酸轉化成醯氯，繼而使該醯氯與諸如 EtOH 之適合醇反應)來使含鹵基之起始物質(**9-1**)發生酯化。接著可用氧化劑(例如，過氧化物試劑，諸如 H_2O_2/TFA 組合)處理酯中間物，以形成雜環 N-氧化物，且隨後轉化成腈衍生物 **9-2** (例如，藉由與氰化三甲基矽烷及鹼一起加熱)。可藉由在標準鈴木條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或雙(三苯基膦)氯化鈀(II)之鈀催化劑及鹼(例如，碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼，或 CsF)存在下)或標準史帝勒條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)或標準根岸條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之鈀催化劑存在下)下使 **9-2** 與 R^2-M 偶合

來引入取代基 R^2，其中 M 為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(諸如 $Sn(Bu)_4$ 或 Zn)，從而得到衍生物 **9-3**。可藉由還原(例如使用 H_2 及催化劑，諸如 Raney® Ni 或 Pd/C)將中間物 **9-3** 之腈轉化成胺基甲基。還原後，可使胺基甲基發生醯化(例如藉由與 R^3-CO-LG 反應，其中 CO-LG 為適合之已活化羰基(例如醯氯(LG=Cl)或酸酐(LG=O-(CO)R)或羧酸與偶合劑(例如 BOP、HATU 或 EDCI/HOBt)及鹼(例如二異丙基乙胺)之組合)。可在環化脫水條件下(例如藉由在 $POCl_3$ 中加熱或藉由用 P_2O_5、$SOCl_2$ 或用酸進行處理)使已醯化之中間物環化以形成雙環中間物 **9-4**。可如**流程 3** 中所說明來進行由酯 **9-4** 形成酮 **9-5**。需要時，**9-5** 中所存在之鹵素(亦即，基團 X)可充當經由在標準鈴木條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或雙(三苯基膦)氯化鈀(II)之鈀催化劑及鹼(例如，碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼，或 CsF)存在下)或標準史帝勒條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)或標準根岸條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之鈀催化劑存在下)下與 R^6-M 偶合來安裝取代基 R^6 之著手點，其中 M 為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(諸如 $Sn(Bu)_4$ 或 Zn)，從而得到衍生物 **9-6**。需要時，用鹵化試劑(例如 I_2、Br_2、*N*-氯丁二醯亞胺、*N*-溴丁二醯亞胺或 *N*-碘丁二醯亞胺)處理 **9-6** 可獲得中間物 **9-7** (其中 X = Cl、Br、I)，該中間物可經由在標準鈴木條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或雙(三苯基膦)氯化鈀(II)之鈀催化劑及鹼(例如，碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼，或 CsF)存在下)或標準史帝勒條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)或標準根岸條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之鈀催化劑存在下)下與 R^5-M 偶合而經 R^5 取代，其中 M 為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(諸如 $Sn(Bu)_4$ 或 Zn)，從而產生中間物酮 **9-8**。可用**流程 2** 之條件中之一種來處理酮 **9-8** 以獲得胺，該胺可根據**流程 1** 而轉化成本發明化合物 **9-9**。熟習此項技術者應認識到，考慮到中間物中所存在之官能基的相容性，可改變**流程 9** 中之步驟的順序。

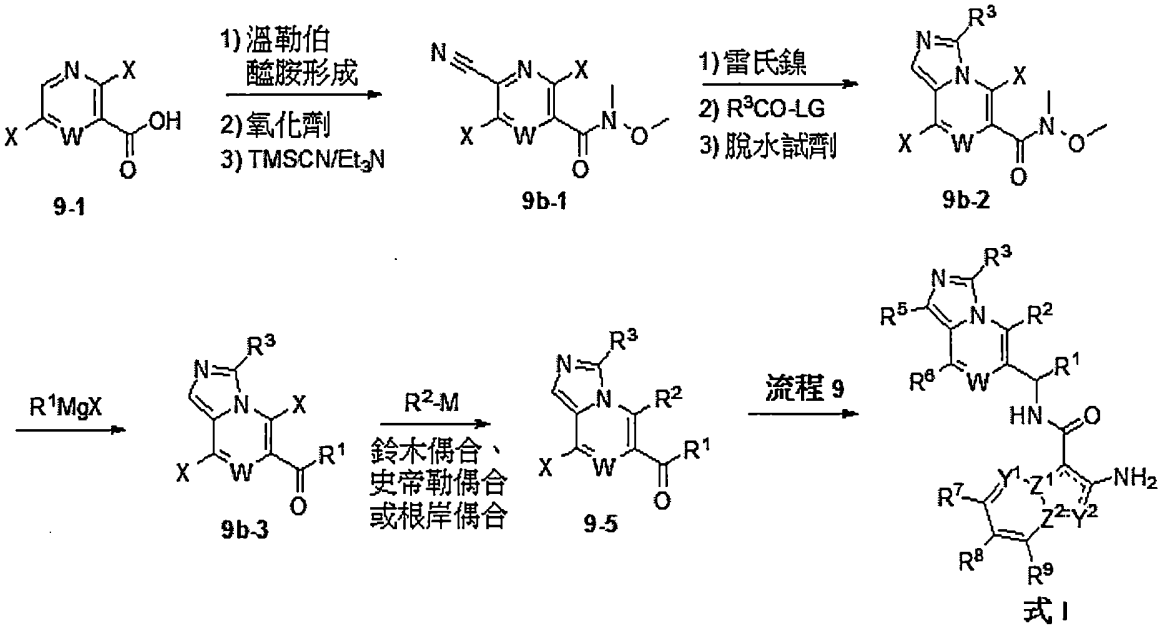
流程9.



【0168】 亦可如**流程 9b** 中所示來製備**式 I** 化合物，其中 W = CH、X^1 = C、X^2 = N、X^3 = CR^3、X^4 = N 且 X^5 = CR^5。對**流程 9** 之步驟的順序作出此種改變使得能夠在合成中在稍後之步驟引入 R^2 且可引入 R^2 與敏感官能基。可將含鹵基之起始物質 **9-1** 轉化成溫勒伯醯胺 **9b-1** (例如，藉由在諸如 EDCI 之適合偶合試劑存在下且在 HOBt 及諸如 Hunig 氏鹼之適合鹼存在下與 MeONHMe 反應)。接著可用氧化劑(例如，過氧化物試劑，諸如 H_2O_2/TFA 組合)處理醯胺中間物 **9b-1**，以形成雜環 N-氧化物，且隨後轉化成腈衍生物 **9b-1** (例如，藉由與氰化三甲基矽烷及鹼一起加熱)。可藉由還原(例如 Raney® Ni，在甲酸中)將中間物 **9b-1** 之腈轉化成胺基甲基。還原後，可使胺基甲基發生醯化(例如藉由與 R^3-CO-LG 反應，其中 CO-LG 為適合之活化羰基(例如醯氯(LG=Cl)或酸酐(LG=O-(CO)R)或羧酸與偶合劑(例如 BOP、HATU 或 EDCI/HOBt)及鹼(例如二異丙基乙胺)之組合)。可在環化脫水條件下(例如藉

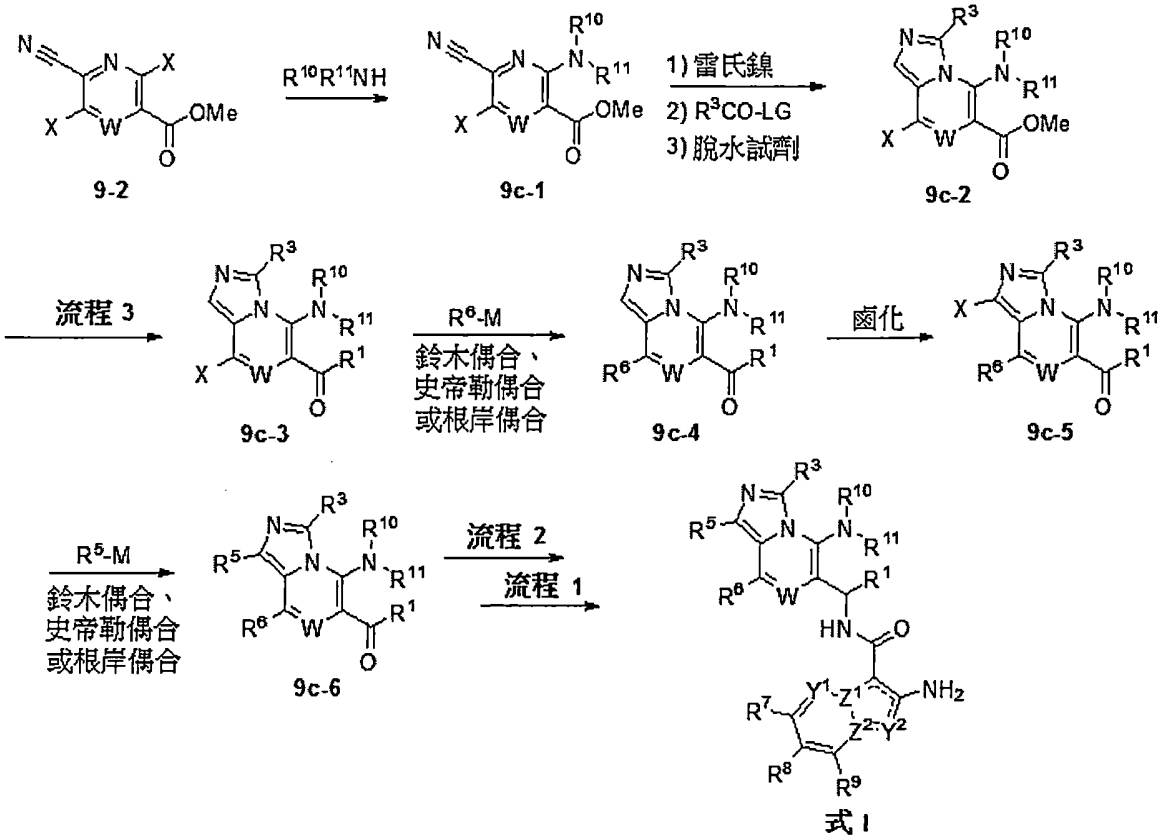
由在 $POCl_3$ 中加熱或藉由用 P_2O_5、$SOCl_2$ 或用酸進行處理)使已醯化之中間物環化以形成雙環中間物 **9b-2**。可使中間物 **9b-2** 之溫勒伯醯胺與格任亞試劑 R^1MgX 反應以得到酮 **9b-3**。可藉由在標準鈴木條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或雙(三苯基膦)氯化鈀(II)之鈀催化劑及鹼(例如，碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼，或 CsF)存在下)或標準史帝勒條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)或標準根岸條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之鈀催化劑存在下)下使 **9b-3** 與 R^2-M 偶合來引入取代基 R^2，其中 M 為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(諸如 $Sn(Bu)_4$ 或 Zn)，從而得到衍生物 **9-5**。可藉由**流程 9** 中所概述之方法將中間物 **9-5** 轉化成進一步官能化之**式 I** 化合物。

流程 9b.



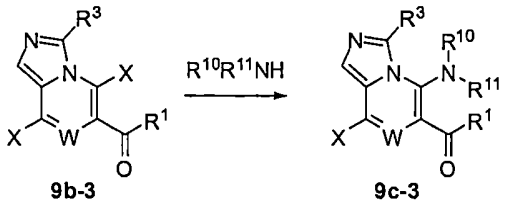
【0169】 可藉由如**流程 9c** 中所示之**流程 9** 修改方案來製備**式 I** 化合物，其中 W=CH、X^1=C、X^2=N、X^3=CR^3、X^4=N、X^5=CR^5 且 R^2=$NR^{10}R^{11}$。可在胺($R^{10}R^{11}NH$)存在下且在適合鹼(例如碳酸銫或 Hunig 氏鹼)存在下在適合溶劑(例如乙腈)中加熱中間物 **9-2**，以獲得中間物 **9c-1**。可對咪唑環進行退火以獲得中間物 **9c-2**，可將該中間物精製成酮 **9c-3**，可對該酮進行官能化以得到 **9c-4**、**9c-5** 及 **9c-6**，且最終使用先前於**流程 9** 中概述之方法精製成**式 I** 化合物。

流程 9c.



【0170】 作為如**流程 9c** 所示之早期引入胺之替代方案，如**流程 9d** 中所示，偶爾偏好在稍後之階段中將其引入。因而，可藉由在適合之鹼(例如碳酸銫或 Hunig 氏鹼)存在下在適合之溶劑(例如乙腈)中加熱(例如，在介於 70℃至 170℃範圍內之溫度下)中間物 **9b-3** 與胺($R^{10}R^{11}NH$)以獲得中間物 **9c-3** 來製備式 **I** 化合物，其中 W = CH、X^1 = C、X^2 = N、X^3 = CR^3、X^4 = N、X^5 = CR^5 且 R^2 = $NR^{10}R^{11}$。可使用已針對**流程 9** 及**流程 9c** 所描述之方法對中間物酮 **9c-3** 進行進一步官能化且精製成式 **I** 化合物。

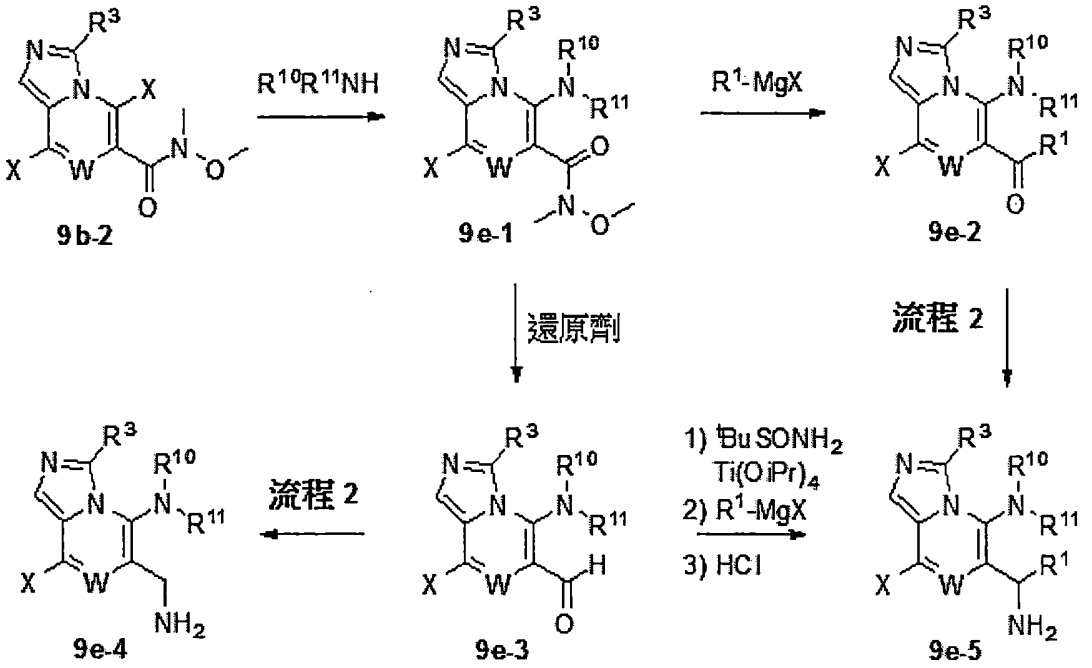
流程 9d.



【0171】 可如**流程 9e** 中所示來製備適用於合成式 **I** 化合物之含胺中間物，其中 W = CH、X^1 = C、X^2 = N、X^3 = CR^3、X^4 = N、X^5 = CR^5 且 R^2 = $NR^{10}R^{11}$。溫勒伯醯胺 **9b-2** 與胺($R^{10}R^{11}NH$)在適合之鹼(例如碳酸銫或 Hunig 氏鹼)存在下在適合之溶劑(例如乙腈)中反應獲得加合物 **9e-1**，該加合物非

常適應於進一步轉化。中間物溫勒伯醯胺 **9e-1** 可與格任亞試劑 R^1MgX 反應以得到類型 **9e-2** 之酮，其可根據**流程 2** 之方法進行處理以得到胺 **9e-5**，後者又可如**流程 1** 中所概述而轉化成式 **I** 化合物。或者，可藉由適合之還原劑(例如二異丁基氫化鋁)來還原溫勒伯醯胺 **9e-1**，以得到醛 **9e-3**。醛 **9e-3** 可藉由**流程 2** 之方法中之一種而轉化成胺 **9e-4**，或藉由在路易斯酸(例如異丙醇鈦)存在下與第三丁基亞磺醯胺(手性，若需要)縮合，繼而使第三丁基亞磺醯基醛亞胺與格任亞試劑 R^1MgX 反應且用酸(例如，4 N HCl/二噁烷)移除第三丁基亞磺醯基而轉化成胺 **9e-5**。胺 **9e-4** 及 **9e-5** 充當適用於根據**流程 9** 中所概述之方法而進一步官能化並精製成式 **I** 化合物之中間物。熟習此項技術者應認識到，可根據官能基與欲進行之後續步驟的相容性，在**流程 9d** 及**流程 9e** 中之不同階段將 R^5 及 R^6 處之取代基引入於許多中間物上。

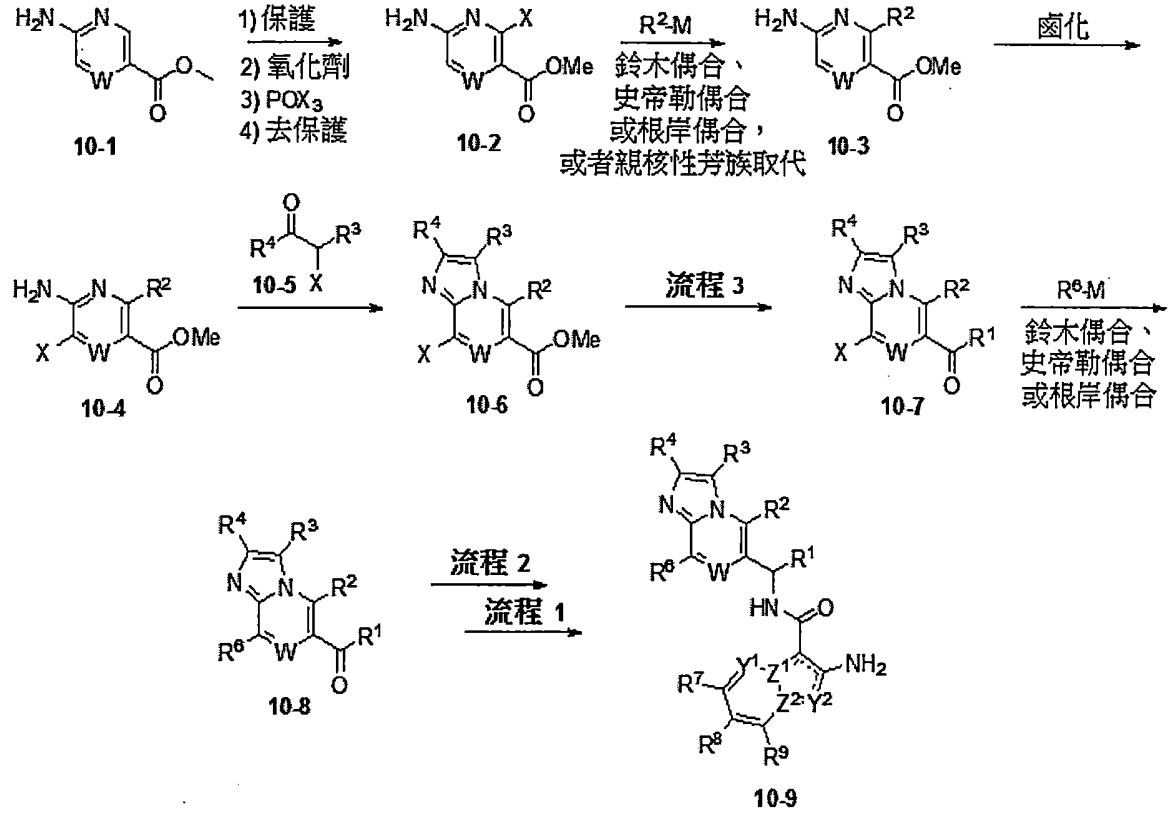
流程 9e.



【0172】 可如**流程 10** 中所示來製備式 **I** 化合物，其中 W = CH、X^1 = C、X^2 = N、X^3 = CR^3、X^4 = CR^4 且 X^5 = N。可根據如在 US 2008-0019915 中所見之程序將胺基雜環(諸如 **10-1**)鹵化，包括用適合保護基(例如酞醯亞胺)保護胺基部分，使用適合氧化劑(例如 *m*-CPBA)形成 *N*-氧化物，及藉由用適合試劑(例如 POX_3、RCOX、RSO_2X)處理該 *N*-氧化物而重排成鹵基衍生物，由此在去保護後將獲得中間物 **10-2** (其中 X=Cl、Br、I)。含鹵基之中

間物 **10-2** 可充當引入取代基 R^2 之基質。可例如經由在標準鈴木條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或雙(三苯基膦)氯化鈀(II)之鈀催化劑及鹼(例如，碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼，或 CsF)存在下)或標準史帝勒條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)或標準根岸條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之鈀催化劑存在下)下與 R^2-M 交叉偶合來引入取代基 R^2，其中 M 為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(諸如 $Sn(Bu)_4$ 或 Zn)，從而產生中間物 **10-3**。或者，舉例而言，可經由用胺對 **10-2** 之鹵素進行親核性芳族取代來安裝 R^2，以提供 **10-3**，其中 R^2 為胺。使用鹵化試劑(例如 I_2、Br_2、*N*-氯丁二醯亞胺、*N*-溴丁二醯亞胺或 *N*-碘丁二醯亞胺)將 **10-3** 鹵化可獲得中間物 **10-4** (其中 X=Cl、Br、I)。可藉由通常在加熱之情況下且在適合之鹼(例如 Na_2CO_3)存在下用 α-鹵基羰基中間物 **10-5** (其中 X=Cl、Br)處理胺基雜環 **10-4** 來進行雙環中間物 **10-6** 之形成。或者，中間物 **10-5** 可呈縮醛或縮酮形式，在此情況下，此種中間物與 **10-4** 之反應可包括酸而非鹼(例如對甲苯磺酸)。可如**流程 3** 中所描述將 **10-6** 中之酯轉化成酮 **10-7**。需要時，**10-7** 中之鹵素可用作經由在標準鈴木條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或雙(三苯基膦)氯化鈀(II)之鈀催化劑及鹼(例如，碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼，或 CsF)存在下)或標準史帝勒條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)或標準根岸條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之鈀催化劑存在下)下與 M-R^6 偶合來引入取代基 R^6 之著手點，其中 M 為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(諸如 $Sn(Bu)_4$ 或 Zn)，從而產生中間物 **10-8**。可用**流程 2** 之條件中之一種來處理酮 **10-8** 以獲得胺，該胺可根據**流程 1** 而轉化成本發明化合物 **10-9**。熟習此項技術者應認識到，考慮到中間物中所存在之官能基的相容性，可改變**流程 10** 中之步驟的順序。

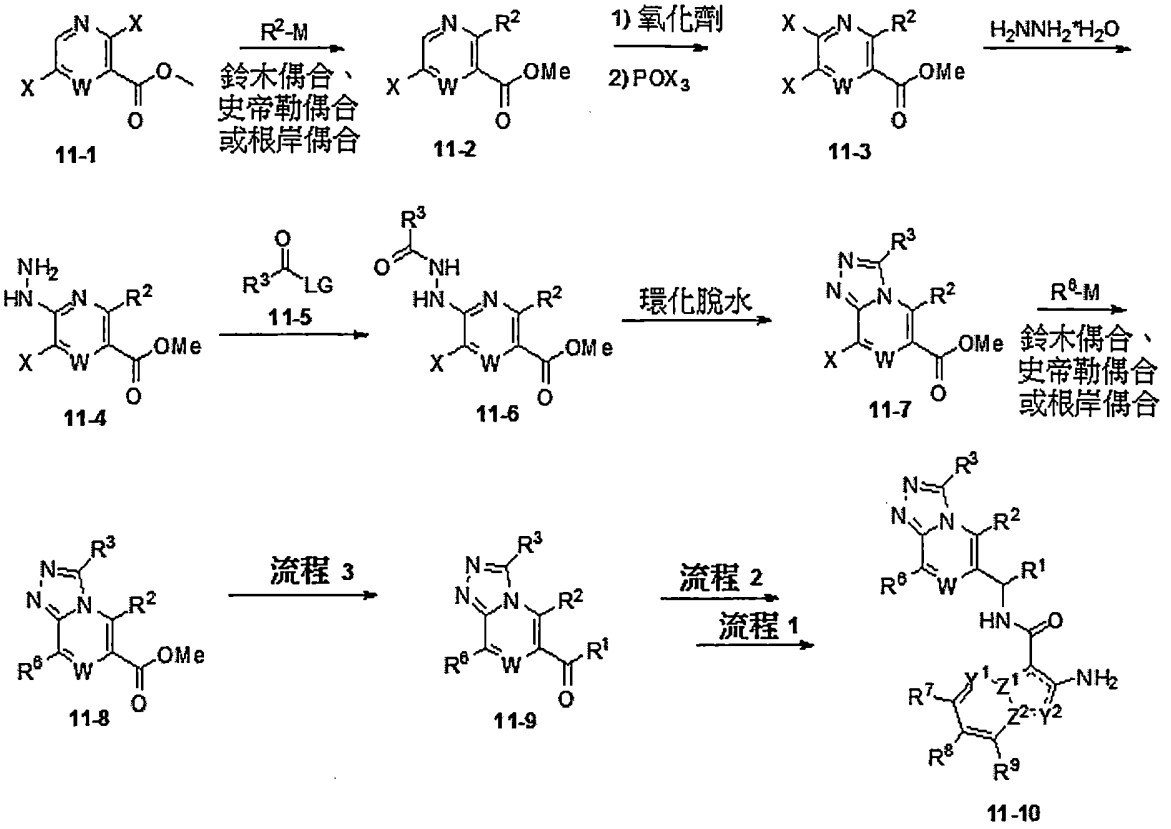
流程10.



【0173】 可如**流程 11** 中所示來製備式 **I** 化合物，其中 W = CH、X^1 = C、X^2 = N、X^3 = CR^3、X^4 = N 且 X^5 = N。可在標準鈴木條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或雙(三苯基膦)氯化鈀(II)之鈀催化劑及鹼(例如，碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼，或 CsF)存在下)或標準史帝勒條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)或標準根岸條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之鈀催化劑存在下)下使雜芳基起始物質 **11-1** 與 R^2-M 偶合，其中 M 為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(諸如 $Sn(Bu)_4$ 或 Zn)，從而產生中間物 **11-2**。使用適合氧化劑(例如 *m*-CPBA)形成 *N*-氧化物且藉由用適合試劑(例如 POX_3、RCOX、RSO_2X)處理該 *N*-氧化物而重排成鹵基衍生物可獲得中間物 **11-3** (其中 X = Cl、Br)。用肼對中間物 **11-3** 中之鹵化物(亦即，基團 X)進行親核性芳族取代可得到中間物 **11-4**。用 **11-5** 使 **11-4** 醯化，其中 CO-LG 為適合之羰基(例如醯氯(LG=Cl)或酸酐(LG=O-(CO)R)或羧酸與偶合劑(例如 BOP、HATU 或 EDCI/HOBt)及鹼(例如二異丙基乙胺)之組合)，可獲得醯基醯肼中間物 **11-6**。亦有可能藉由直接用醯基醯肼(例如 $R^3(CO)NHNH_2$)置換 **11-3** 之鹵化物而將鹵化物 **11-3**

直接轉化成醯基醯肼中間物 **11-6**。醯基醯肼(例如 $R^3(CO)NHNH_2$)與雜芳基鹵化物 **11-3** 之鈀催化交叉偶合(例如，如 *Org. Lett.* 2010, 12(4), 第 792-795 頁中所描述；在升高溫度下使用 $Pd_2(dba)_3$、Josiphos、$NaHCO_3$/DMF)亦可直接由中間物 **11-3** 獲得 **11-6**。可在環化脫水條件下(例如藉由在 $POCl_3$ 中加熱或藉由用 P_2O_5、$SOCl_2$ 或用酸進行處理)使中間物 **11-6** 環化以形成雙環中間物 **11-7**。或者，可通常在酸催化(例如對甲苯磺酸)下將含肼之中間物 **11-4** 與原酸酯(例如原甲酸三甲酯、原乙酸三乙酯或 $R^3C(OR)_3$)一起加熱，以直接獲得 **11-7**。需要時，可經由在標準鈴木條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或雙(三苯基膦)氯化鈀(II)之鈀催化劑及鹼(例如，碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼，或 CsF)存在下)或標準史帝勒條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)或標準根岸條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之鈀催化劑存在下)下與 R^6-M 交叉偶合而將 R^6 引入化合物 **11-7** 中，其中 M 為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(諸如 $Sn(Bu)_4$ 或 Zn)，從而得到中間物 **11-8**。可如**流程 3** 中所描述將酯 **11-8** 轉化成酮 **11-9**。可用**流程 2** 之條件中之一種來處理酮 **11-9** 以獲得胺，該胺可根據**流程 1** 而轉化成本發明化合物 **11-10**。熟習此項技術者應認識到，考慮到中間物中所存在之官能基的相容性，可改變**流程 11** 中之步驟的順序。

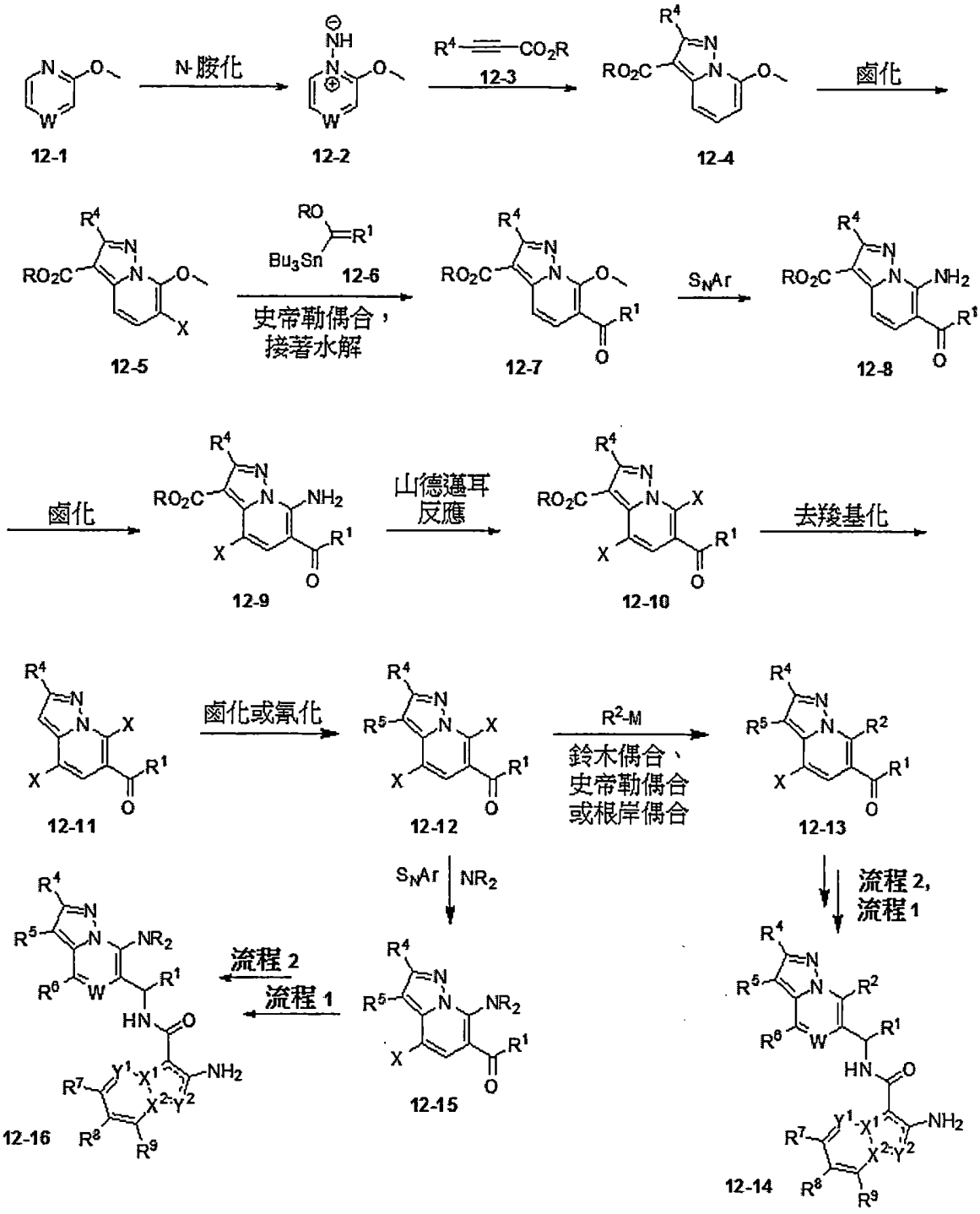
流程11.



【0174】 亦可如**流程 12** 中所示來合成式 **I** 化合物，其中 Z^1 = C、Z^2 = N、X^3 = N、X^4 = CR^4、X^5 = CR^5。可用親電子胺化試劑(諸如 2-[(胺基氧基)磺醯基]-1,3,5-三甲基苯)使雜芳基起始物質 **12-1** 發生胺化，以形成式 **12-2** 之 N-胺基雜環。接著使化合物 **12-2** 與適合之乙炔 **12-3** 反應，以形成式 **12-4** 之雜環。進行鹵化(例如 NCS)，接著得到中間物 **12-5**，該等中間物可在標準史帝勒條件條件下(例如，在鈀(0)催化劑(諸如肆(三苯基膦)鈀(0))以及鹼(諸如 CsF)存在下)與三丁基錫烷基乙烯醚進行交叉偶合，從而在水解之後獲得中間物 **12-7**。用氨進行親核性芳族取代，繼而鹵化，接著得到 **12-9**。山德邁耳反應(例如 $NaNO_2$、HCl、AcOH)獲得式 **12-10** 之化合物，可使其脫去羧基(例如，用 HCl 水溶液進行水解，繼而脫去羧基)，以得到中間物 **12-11**。鹵化(例如 NCS)或氰化(例如依序用 $ClSO_2NCO$ 及 DMF 進行處理)得到式 **12-12** 之化合物。用於引入 R^2 之一種方法為經由在標準鈴木條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或雙(三苯基膦)氯化鈀(II)之鈀催化劑及鹼(例如，碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼，或 CsF)存在下)或標準史帝勒條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)或標準根岸條件(例如，在諸如肆

(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之鈀催化劑存在下)下與 R^2-M 進行選擇性交叉偶合，其中 M 為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(諸如 $Sn(Bu)_4$ 或 Zn)，從而產生中間物 **12-13**。可用**流程 2** 之條件中之一種來處理酮 **12-13** 以獲得胺，該胺可根據**流程 1** 而轉化成本發明化合物 **12-14**。或者，可經由用胺對 **12-12** 之鹵素進行親核性芳族取代來安裝 NR_2。可用**流程 2** 之條件中之一種來處理中間物 **12-15** 以獲得胺，該胺可根據**流程 1** 而轉化成本發明化合物 **12-16**。

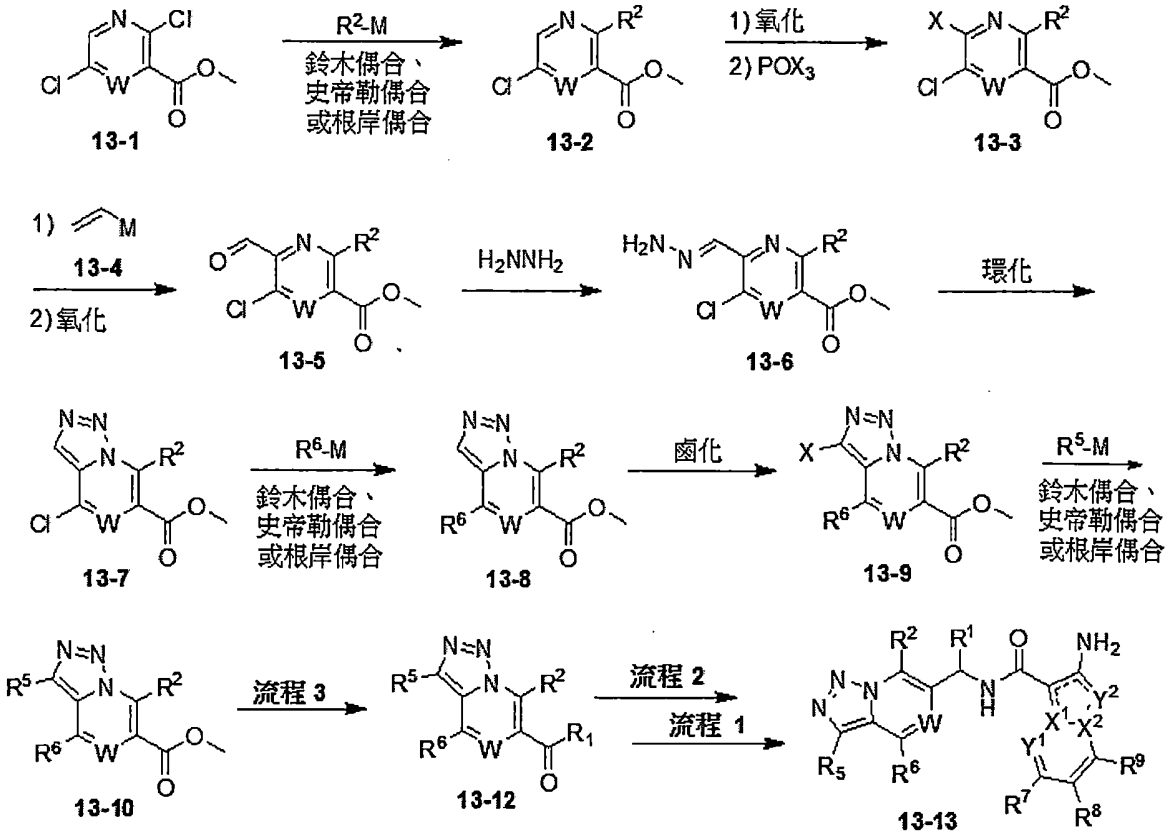
流程12



【0175】 可如流程 13 中所示來製備式 I 化合物，其中 W = C-H、Z^1 = C、Z^2 = N、X^3 = N、X^4 = N、X^5 = CR^5。可在標準鈴木條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或雙(三苯基膦)氯化鈀(II)之鈀催化劑及鹼(例如，碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼，或 CsF)存在下)或標準史帝勒條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)或標準根岸條件(例如，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之鈀催化劑存在下)下使雜芳

基起始物質 **13-1** 與 R^2-M 偶合，其中 M 為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(諸如 $Sn(Bu)_4$ 或 Zn)，從而產生中間物 **13-2**。使用適合氧化劑(例如 *m*-CPBA)形成 *N*-氧化物且藉由用適合試劑(例如 POX_3、RCOX、RSO_2X)處理該 N-氧化物而重排成鹵基衍生物將獲得中間物 **13-3** (其中 X = Cl、Br)。與諸如乙烯基三丁基錫烷之乙烯基金屬物質 **13-4** 進行交叉偶合，繼而使烯烴發生氧化裂解(例如 OsO_4、$NaIO_4$)將得到醛 **13-5**。形成醯肼得到 **13-6**，且用諸如 MnO_2 或 $PhI(OAc)_2$ 之適合試劑進行氧化環化，接著得到三唑 **13-7**。可視情況使鹵素與 R^6-M 交叉偶合，從而獲得中間物 **13-8**。用諸如 LiTMP 之強鹼對三唑環進行選擇性去質子化且與親電子鹵素源(例如 I_2)反應將得到 **13-9**。可視情況使鹵素與 R^5-M 交叉偶合，從而得到化合物 **13-10**。可如**流程 3** 中所描述將 **13-10** 中之酯轉化成酮 **13-11**。可用**流程 2** 之條件中之一種來處理酮 **13-11** 以獲得胺，該胺可根據**流程 1** 而轉化成本發明化合物 **13-12**。

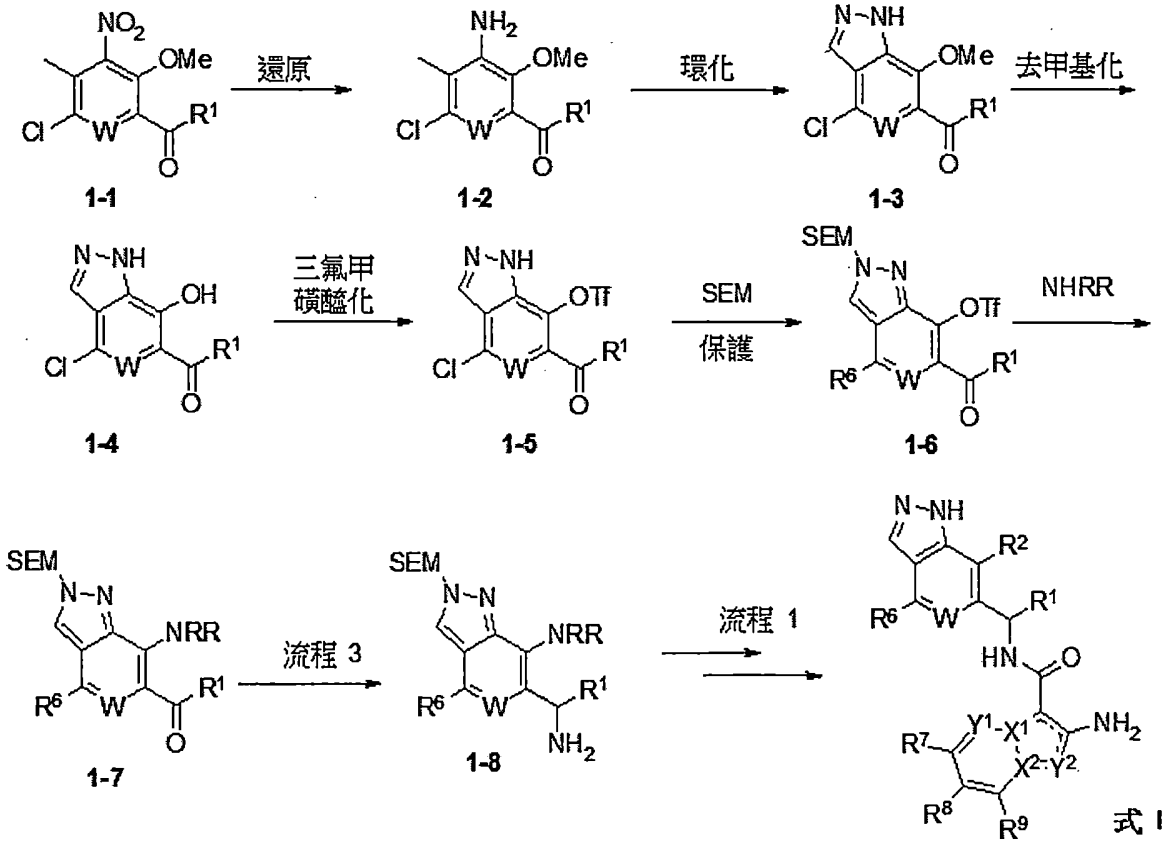
流程 13.



【0176】 可如**流程 14** 中所示來製備式 **I** 化合物，其中 W = C-H、Z^1 =

C、Z^2 = N、X^3 = N、X^4 = N、X^5 = CR^5。可將含硝基之起始物質 **1-1** 還原成苯胺 **1-2**。用諸如亞硝酸戊酯之試劑使 **1-2** 環化可得到吲唑 **1-3**。使用 BBr_3 或強酸使 **1-3** 脫去甲基可得到苯酚 **1-4**。可在標準條件下用三氟甲磺酸酐將苯酚 **1-4** 轉化成三氟甲磺酸酯 **1-5**。可實現對吲唑氮之保護以得到 **1-6** 以及其區位異構體。用適當胺置換三氟甲磺酸酯可得到 **1-7**。可藉由如**流程 3** 中所示之各種方法將 **1-7** 中之酮轉化成胺，從而獲得胺 **1-8**。可藉由如**流程 1** 中所示之各種方法來使胺 **1-8** 與視情況經保護之羧酸，諸如 **1-2** (**流程 1**)偶合。偶合之後，可在適於進行移除而且亦與所得**式 I** 化合物中所存在之官能度相容的條件下移除任何所選擇之保護基。熟習此項技術者應認識到，考慮到中間物中所存在之官能基的相容性，可改變**流程 14** 中之步驟的順序。

流程 14.



【0177】 用於製備本文中所描述之化合物的反應可在適合之溶劑中進行，該等溶劑可由熟習有機合成技術者容易地選擇。適合之溶劑在進行反應之溫度(例如可介於溶劑之冰點溫度至溶劑之沸點溫度範圍內的溫度)下可能與起始物質(反應物)、中間物或產物不具實質反應性。指定反應可在

一種溶劑或多於一種溶劑之混合物中進行。視特定反應步驟而定，可由熟習此項技術者選擇適用於特定反應步驟之溶劑。

【0178】 此項技術中應理解如本文中所使用之表述「環境溫度」及「室溫」且其大體上係指約為進行反應之室內的溫度(例如約 20℃至約 30℃之溫度)的溫度，例如反應溫度。

【0179】 本文中所描述之化合物的製備可涉及對各種化學基團進行保護及去保護。對保護及去保護之需要以及適當保護基之選擇可由熟習此項技術者容易地決定。保護基之化學性質可見於例如 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley & Sons, Inc., New York (1999)中。

【0180】 可根據此項技術中已知的任何適合之方法來監測反應。舉例而言，可藉由諸如核磁共振光譜法(例如 ^{1}H 或 ^{13}C)、紅外光譜法、光譜光度測定法(例如紫外-可見光)、質譜法之光譜手段或藉由諸如高效液相層析法(HPLC)、液相層析-質譜法(LCMS)或薄層層析法(TLC)之層析方法來監測產物形成。熟習此項技術者可藉由多種方法來純化化合物，包括高效液相層析法(HPLC)及正相矽膠層析法。

使用方法

【0181】 本文中所描述之化合物、其鹽或立體異構體抑制 PI3Kγ 激酶之活性。因此，本文中所描述之化合物、鹽或立體異構體可用於藉由使 PI3Kγ 激酶與本文中所描述之化合物、鹽或組成物中之任何一或多者接觸來抑制該激酶之方法中。在一些實施例中，該等化合物或鹽可用於藉由投與抑制量之本文中所描述之化合物或鹽而在有需要之個體中抑制 PI3Kγ 之活性之方法中。在一些實施例中，調節為抑制。在一些實施例中，接觸係在活體內進行。在一些實施例中，接觸係離體進行。

【0182】 在一些實施例中，PI3Kγ 包括突變。突變可為一個胺基酸置換另一個胺基酸，或缺失一或多個胺基酸。在此種實施例中，突變可存在於 PI3Kγ 之激酶結構域中。

【0183】 在一些實施例中，該化合物或鹽進一步抑制 PI3Kδ。

【0184】 本文中所描述之化合物或鹽可具選擇性。「選擇性」意謂與

至少一種其他激酶相比，化合物分別以更大親和力或效力結合或抑制 PI3Kγ。在一些實施例中，相對於 PI3Kδ、PI3Kα 及 PI3Kβ，本發明化合物為 PI3Kγ 之選擇性抑制劑。在一些實施例中，相對於 PI3Kα 及 PI3Kβ，本發明化合物為 PI3Kγ 之選擇性抑制劑。在一些實施例中，如藉由本文中所描述之分析法所量測，相對於 PI3Kδ，選擇性可為至少約 2 倍、3 倍、5 倍、10 倍或 20 倍。在一些實施例中，可在各酶之 K_m ATP 濃度下測試選擇性。在一些實施例中，可藉由與特定 PI3K 激酶活性相關之細胞分析來測定本發明化合物之選擇性。

【0185】 本發明之另一態樣關於在個體(例如患者)中治療激酶 PI3Kγ 相關疾病或病症之方法，該等方法係藉由向需要此種治療之個體投與治療有效量或劑量之一或多種本發明化合物或其醫藥組成物。PI3Kγ 相關疾病或病症可包括直接或間接與 PI3Kγ 表現或活性(包括過度表現及/或異常活性水準)相關之任何疾病、病症或病狀。

【0186】 在一些實施例中，該疾病或病症為自體免疫疾病或病症、癌症、心血管疾病或神經退化性疾病。

【0187】 在一些實施例中，該疾病或病症為肺癌(例如，非小細胞肺癌)、黑色素瘤、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肝癌、結腸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮癌、腎癌、胃癌或肉瘤。在一些實施例中，該肉瘤為阿金氏腫瘤(Askin's tumor)、葡萄樣肉瘤、軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、惡性血管內皮細胞瘤、惡性神經鞘瘤、骨肉瘤、肺泡軟部肉瘤、血管肉瘤、葉狀囊肉瘤、隆突性皮膚纖維肉瘤、類結締織腫瘤、結締組織增生性小圓細胞腫瘤、上皮樣肉瘤、骨外軟骨肉瘤、骨外骨肉瘤、纖維肉瘤、胃腸基質腫瘤(GIST)、血管外皮細胞瘤、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴肉瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)、神經纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、滑膜肉瘤或未分化多形性肉瘤。

【0188】 在一些實施例中，該疾病或病症為急性骨髓性白血病(例如急性單核細胞性白血病)、小淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、T 細胞急性淋巴母細胞性白血病(T-ALL)、皮膚 T 細胞淋巴瘤、大顆粒性淋巴細胞性白血病、成熟

(周邊) t 細胞贅瘤(PTCL)、間變性大細胞淋巴瘤(ALCL)或淋巴母細胞性淋巴瘤。在一些實施例中，該成熟(周邊) t 細胞贅瘤(PTCL)為 T 細胞前淋巴細胞性白血病、T 細胞顆粒性淋巴細胞性白血病、侵襲性 NK 細胞白血病、蕈樣真菌病/塞紮萊症候群(Sezary syndrome)、間變性大細胞淋巴瘤(T 細胞型)、腸病型 T 細胞淋巴瘤、成人 T 細胞白血病/淋巴瘤或血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該間變性大細胞淋巴瘤(ALCL)為全身性 ALCL 或原發性皮膚 ALCL。

【0189】 在一些實施例中，該疾病或病症為伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、急性髓母細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、毛細胞白血病、套細胞淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、結節外邊緣區淋巴瘤、瓦登斯特隆氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、前淋巴細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、骨髓纖維化、黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、縱隔(胸腺)大 B 細胞淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫病、脾邊緣區淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、血管內大 B 細胞淋巴瘤、漿細胞性白血病、髓外漿細胞瘤、潛伏骨髓瘤(又名無症狀骨髓瘤)、無確定意義單株丙球蛋白病(MGUS)或彌漫性大 B 細胞淋巴瘤。

【0190】 在一些實施例中，該非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)為復發性 NHL、難治性 NHL、復發性濾泡性 NHL、無痛性 NHL (iNHL)或侵襲性 NHL (aNHL)。

【0191】 在一些實施例中，該彌漫性大 B 細胞淋巴瘤為活化型 B 細胞樣(ABC)彌漫性大 B 細胞淋巴瘤或生發中心 B 細胞(GCB)彌漫性大 B 細胞淋巴瘤。

【0192】 在一些實施例中，該伯基特氏淋巴瘤為地方性伯基特氏淋巴瘤、散發性伯基特氏淋巴瘤或類伯基特氏淋巴瘤。

【0193】 在一些實施例中，該疾病或病症為變形性關節炎、多發性硬化、全身性紅斑狼瘡、哮喘、過敏反應、胰臟炎、牛皮癬、過敏、腎小球性腎炎、炎症性腸病(例如克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、血

栓形成、腦膜炎、腦炎、糖尿病性視網膜病變、良性前列腺肥大、重症肌無力、休格倫氏症候群(Sjögren's syndrome)、骨關節炎、再狹窄或動脈粥樣硬化。

【0194】 在一些實施例中，疾病或病症為心臟肥大、心肌細胞功能障礙、慢性阻塞性肺病(COPD)、血壓升高、局部缺血、局部缺血-再灌注、血管收縮、貧血(例如溶血性貧血、再生不良性貧血或純紅血球貧血)、細菌感染、病毒感染、移植物排斥、腎病、過敏性休克纖維化、骨骼肌萎縮、骨骼肌肥大、血管生成、敗血症、移植物排斥、腎小球硬化、漸進性腎纖維化、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、自體免疫溶血性貧血、血管炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、天皰瘡或膜性腎病變。

【0195】 在一些實施例中，該疾病或病症為阿茲海默氏病、中樞神經系統損傷或中風。

【0196】 在一些實施例中，該特發性血小板減少性紫癜(ITP)為復發性 ITP 或難治性 ITP。

【0197】 在一些實施例中，該血管炎為白塞氏病(Behçet's disease)、寇甘氏症候群(Cogan's syndrome)、巨細胞性動脈炎、風濕性多肌痛症(PMR)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、柏格氏病(Buerger's disease) (閉塞性血栓性血管炎)、中樞神經系統血管炎、川崎病(Kawasaki disease)、多發性結節性動脈炎、查格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss syndrome)、混合型冷凝球蛋白血症性血管炎(原發性或 C 型肝炎病毒(HCV)誘導型)、亨-舒二氏紫癜(Henoch-Schönlein purpura，HSP)、過敏性血管炎、顯微多血管炎、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)或抗嗜中性白血球細胞質抗體相關(ANCA)全身性血管炎(AASV)。

【0198】 本發明進一步提供本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以用於本文中所描述之諸多方法中的任一種中。

【0199】 本發明進一步提供本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備藥劑以用於本文中所描述之諸多方法中的任一種中。

【0200】 如本文中所使用，術語「接觸」係指在試管內系統或活體內

系統中使所指示之部分在一起。舉例而言，使 PI3K 與本發明化合物「接觸」包括向具有 PI3K 之個體或患者(諸如人類)投與本發明化合物，以及例如將本發明化合物引入含有含 PI3K 之細胞製劑或經純化製劑的樣品中。

【0201】 如本文中所使用，可互換使用之術語「個體」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他齧齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0202】 如本文中所使用，片語「治療有效量」係指可引發研究人員、獸醫、醫學醫生或其他臨床醫師正在組織、系統、動物、個體或人類中尋求之生物學或醫學反應的活性化合物或藥劑用量。

【0203】 如本文中所使用，術語「治療」可能係指以下各項中之一或多項：(1)抑制疾病，例如，在正經曆或呈現疾病、病狀或病症之病理學或症狀學之個體中抑制疾病、病狀或病症(亦即，阻遏病理學及/或症狀學之進一步發展)；及(2)改善疾病，例如在正經曆或呈現疾病、病狀或病症之病理學或症狀學之個體中改善疾病、病狀或病症(亦即，逆轉病理學及/或症狀學)，諸如降低疾病之嚴重程度。

組合療法

【0204】 一或多種附加醫藥劑，諸如，例如化學治療劑、消炎劑、類固醇、免疫抑制劑、腫瘤免疫劑、代謝酶抑制劑、趨化因子受體抑制劑及磷酸酶抑制劑，以及 Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、cKit、IGF-1R、RAF 及 FAK 激酶抑制劑，諸如，例如 WO 2006/056399 中所描述者。諸如治療性抗體之其他藥劑可與本發明化合物組合用於治療 PI3K 相關疾病、病症或病狀。該一或多種附加醫藥劑可同時或相繼投與患者。

【0205】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物或鹽與 PI3Kδ 抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中所描述之化合物或鹽與 JAK 抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中所描述之化合物或鹽與 JAK1 或 JAK2 抑制劑(例如巴瑞替尼(baricitinib)或盧梭替尼(ruxolitinib))一起投與。在一些實施例中，本文中所描述之化合物或鹽與 JAK1 抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中所描述之化合物或鹽與相對於 JAK2 具有選擇性之 JAK1 抑

制劑一起投與。

【0206】 用於組合療法中之實例抗體包括但不限於曲妥珠單抗(Trastuzumab)（例如抗 HER2）、雷尼珠單抗(Ranibizumab)（例如抗 VEGF-A）、貝伐珠單抗(Bevacizumab)（商品名癌思停(Avastin)，例如抗 VEGF）、帕尼單抗(Panitumumab)（例如抗 EGFR）、西妥昔單抗(Cetuximab)（例如抗 EGFR）、利妥昔單抗(Rituxan)（抗 CD20)及針對 c-MET 之抗體。

【0207】 以下藥劑中之一或多種可與本發明化合物組合使用且呈現為非限制性清單：細胞抑制劑、順鉑(cisplatin)、艾黴素(doxorubicin)、剋癌易(taxotere)、紫杉酚(taxol)、依託泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、抗癌妥(camptostar)、拓撲替康(topotecan)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、埃博黴素(epothilones)、他莫西芬(tamoxifen)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、甲胺蝶呤(methoxtrexate)、替莫唑胺(temozolomide)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、艾瑞莎(Iressa)、得舒緩(Tarceva)、針對 EGFR 之抗體、Gleevec™、內含子(intron)、ara-C、阿德力黴素(adriamycin)、環磷醯胺(cytoxan)、吉西他濱(gemcitabine)、尿嘧啶氮芥(Uracil mustard)、氮芥(Chlormethine)、依弗醯胺(Ifosfamide)、黴法蘭(Melphalan)、氯芥苯丁酸(Chlorambucil)、哌泊溴烷(Pipobroman)、三乙烯蜜胺(Triethylenemelamine)、三乙烯硫代磷醯胺(Triethylenethiophosphoramine)、白消安(Busulfan)、卡莫司汀(Carmustine)、洛莫司汀(Lomustine)、鏈脲黴素(Streptozocin)、達卡巴仁(Dacarbazine)、氟尿苷(Floxuridine)、阿糖胞苷(Cytarabine)、6-巯基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(Fludarabine phosphate)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、亞葉酸(leucovirin)、ELOXATIN™、噴司他丁(Pentostatine)、長春花鹼(Vinblastine)、長春新鹼(Vincristine)、長春地辛(Vindesine)、博來黴素(Bleomycin)、放線菌素(Dactinomycin)、道諾黴素(Daunorubicin)、艾黴素(Doxorubicin)、泛艾黴素(Epirubicin)、艾達魯比辛(Idarubicin)、光輝黴素(Mithramycin)、脫氧助間型黴素(Deoxycoformycin)、絲裂黴素 C (Mitomycin-C)、左旋天冬醯胺酸酶、替尼泊苷 17α-炔雌醇(Teniposide 17.alpha.-Ethinylestradiol)、乙烯雌酚(Diethylstilbestrol)、睪丸激素(Testosterone)、強體松(Prednisone)、氟每特隆

(Fluoxymesterone)、丙酸屈他雄酮(Dromostanolone propionate)、睾內酯(Testolactone)、醋酸美皆斯妥(Megestrolacetate)、培尼皮質醇(Prednisolone)、曲安西龍(Triamcinolone)、氯烯雌酚(Chlorotrianisene)、羥孕酮(Hydroxyprogesterone)、胺麩精(Aminoglutethimide)、雌二醇氮芥(Estramustine)、乙酸甲羥黃體酮(Medroxyprogesterone acetate)、亮丙瑞林(亮丙瑞林)、氟他胺(Flutamide)、托瑞米芬(Toremifene)、戈舍瑞林(goserelin)、順鉑(Cisplatin)、卡鉑(Carboplatin)、羥基脲(Hydroxyurea)、安吖啶(Amsacrine)、丙卡巴肼(Procarbazine)、米托坦(Mitotane)、米托蒽醌(Mitoxantrone)、左旋咪唑(Levamisole)、溫諾平(Navelbene)、安美達錠(Anastrazole)、來曲唑(Letrazole)、卡培他濱(Capecitabine)、雷洛昔芬(Reloxafine)、屈洛昔芬(Droloxafine)、六甲三聚氰胺(Hexamethylmelamine)、癌思停(Avastin)、賀癌平(herceptin)、百克沙(Bexxar)、萬科(Velcade)、澤娃靈(Zevalin)、三氧化二砷(Trisenox)、截瘤達(Xeloda)、長春瑞濱(Vinorelbine)、葡吩姆(Porfimer)、爾必得舒(Erbitux)、微脂體(Liposomal)、沙奧特帕(Thiotepa)、六甲密胺(Altretamine)、黴法蘭、曲妥珠單抗(Trastuzumab)、蕾卓洛(Lerozole)、氟維司群(Fulvestrant)、依西美坦(Exemestane)、氟維司群、愛弗醯胺(Ifosfomide)、利妥昔單抗(Rituximab)、C225、坎帕斯(Campath)、氯法拉濱(Clofarabine)、克拉屈濱(cladribine)、阿菲迪可隆(aphidicolon)、利妥昔單抗(rituxan)、舒尼替尼(sunitinib)、達沙替尼(dasatinib)、替紮他濱(tezacitabine)、Sml1、氟達拉濱(fludarabine)、噴司他丁(pentostatin)、曲安平(triapine)、滴多克斯(didox)、曲米多斯(trimidox)、阿米克斯(amidox)、3-AP及MDL-101,731。

【0208】 化學治療劑之其他實例包括蛋白體抑制劑(例如硼替佐米(bortezomib))、沙利多邁(thalidomide)、瑞復美(revlimid)及DNA損傷劑，諸如黴法蘭、艾黴素、環磷醯胺、長春新鹼、伊妥普賽、雙氯乙基亞硝脲及其類似物。

【0209】 實例類固醇包括皮質類固醇，諸如地塞米松或強體松。

【0210】 實例Bcr-Abl抑制劑包括屬於美國專利第5,521,184號、WO 04/005281及美國序號60/578,491中所揭示之屬類及種類的化合物及其醫藥

學上可接受之鹽。

【0211】 實例適合 Flt-3 抑制劑包括如 WO 03/037347、WO 03/099771 及 WO 04/046120 中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0212】 實例適合 RAF 抑制劑包括如 WO 00/09495 及 WO 05/028444 中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0213】 實例適合 FAK 抑制劑包括如 WO 04/080980、WO 04/056786、WO 03/024967、WO 01/064655、WO 00/053595 及 WO 01/014402 中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0214】 在一些實施例中，本發明化合物可與一或多種其他激酶抑制劑組合使用，包括伊馬替尼(imatinib)，尤其用於治療對伊馬替尼或其他激酶抑制劑具有抗性之患者。

【0215】 在一些實施例中，本發明化合物可與化學治療劑組合用於治療癌症，且與對單獨化學治療劑之反應相比可改良治療反應，而不加重其毒性效應。在一些實施例中，本發明化合物可與本文中所提供之化學治療劑組合使用。舉例而言，用於治療多發性骨髓瘤之附加醫藥劑可包括但不限於黴法蘭、黴法蘭加強體松[MP]、艾黴素、地塞米松及萬科(硼替佐米)。用於治療多發性骨髓瘤之其他附加藥劑包括 Bcr-Abl、Flt-3、RAF 及 FAK 激酶抑制劑。加和或協同效應為組合本發明之 PI3K 抑制劑與附加藥劑的理想結果。

【0216】 在一些實施例中，本文中所提供之 PI3Kγ 抑制劑可如本文中所描述與一或多種免疫檢查點抑制劑組合用於治療癌症。在一個實施例中，如本文中所描述與一或多種免疫檢查點抑制劑組合可用於治療黑色素瘤。例示性免疫檢查點抑制劑包括針對諸如 CD27、CD28、CD40、CD122、OX40、GITR、CD137、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、PD-1、PD-L1 及 PD-L2 之免疫檢查點分子的抑制劑。在一些實施例中，本文中所提供之化合物 1 可與選自 KIR 抑制劑、TIGIT 抑制劑、LAIR1 抑制劑、CD160 抑制劑、2B4 抑制劑及 TGFRβ 抑制劑之一或多種藥劑組合使用。

【0217】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為抗 PD1 抗體、

抗 PD-L1 抗體或抗 CTLA-4 抗體。

【0218】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 PD-1 之抑制劑，例如抗 PD-1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體為尼魯單抗(nivolumab)、噴羅珠單抗(pembrolizumab) (亦稱為 MK-3475)、皮地珠單抗(pidilizumab)、SHR-1210 或 AMP-224。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體為尼魯單抗或噴羅珠單抗。在一些實施例中，抗 PD1 抗體為噴羅珠單抗。

【0219】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 PD-L1 之抑制劑，例如抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (亦稱為 RG7446)或 MSB0010718C。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 MPDL3280A 或 MEDI4736。

【0220】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 CTLA-4 之抑制劑，例如抗 CTLA-4 抗體。在一些實施例中，抗 CTLA-4 抗體為伊匹單抗。

【0221】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 LAG3 之抑制劑，例如抗 LAG3 抗體。在一些實施例中，抗 LAG3 抗體為 BMS-986016。

【0222】 在一些實施例中，本發明化合物可與一或多種代謝酶抑制劑組合使用。在一些實施例中，代謝酶抑制劑為 IDO1、TDO 或精胺酸酶之抑制劑。IDO1 抑制劑之實例包括伊卡多他(epacadostat)及 NGL919。

【0223】 在一些實施例中，本發明化合物可與 JAK 或 PI3Kδ 之抑制劑組合使用。

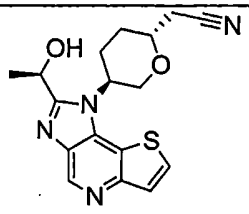
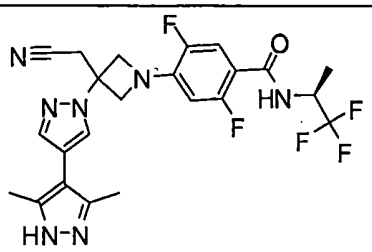
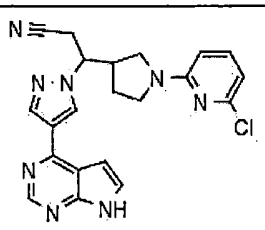
【0224】 在一些實施例中，相對於 JAK3 及 TYK2，JAK 抑制劑對 JAK1 及 JAK1 具選擇性。在一些實施例中，相對於 JAK2、JAK3 及 TYK2，JAK 抑制劑對 JAK1 具選擇性。在一些實施例中，相對於 JAK2，JAK 抑制劑優先抑制 JAK1 (例如，JAK1/JAK2 IC_{50} 比率>1)。在一些實施例中，JAK 抑制劑對 JAK1 之選擇性相對於 JAK2 高出約 10 倍。

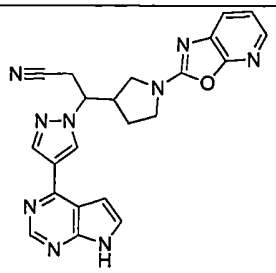
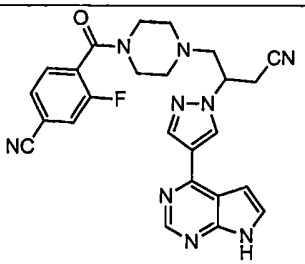
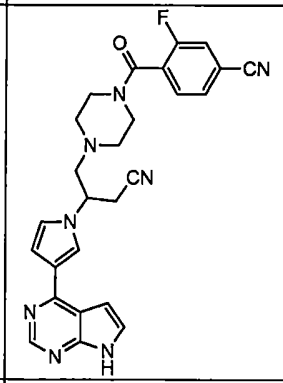
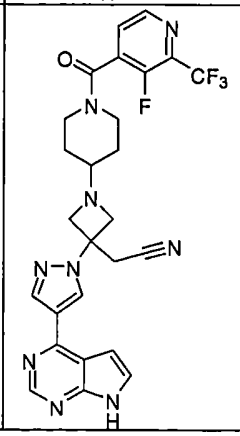
【0225】 在一些實施例中，JAK 抑制劑為 3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈。在一些實施例中，JAK 抑制劑為(3*R*)-3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(盧梭替尼；亦稱為 INCB018424)。盧梭替尼在 1 mM ATP (分析 D)下在 JAK1 及 JAK2 下具有小於 10 nM 之 IC_{50}。3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-

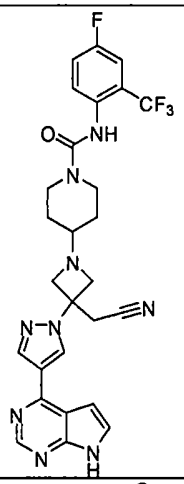
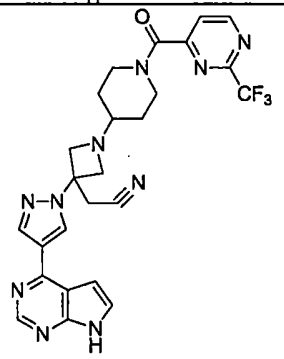
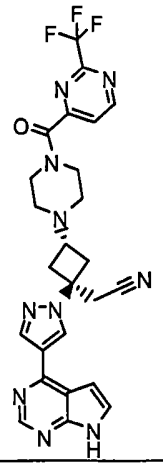
吡唑-1-基]丙腈及盧梭替尼可藉由 2006 年 12 月 12 日申請之 US 7,598,257 (實例 67)中所描述之程序來製造，該案以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，JAK1 及/或 JAK2 抑制劑為(3R)-3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈磷酸鹽。在一些實施例中，JAK1 及/或 JAK2 抑制劑為 2-(3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(乙基磺醯基)氮雜環丁-3-基)乙腈(巴瑞替尼；亦稱為 INCB028050)。

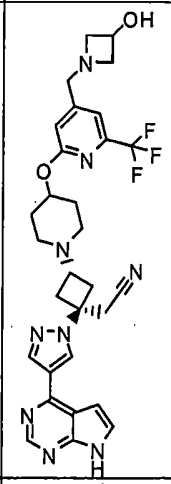
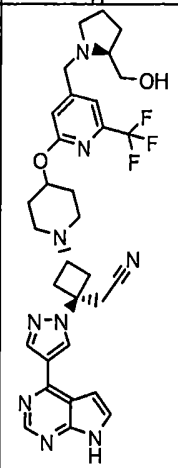
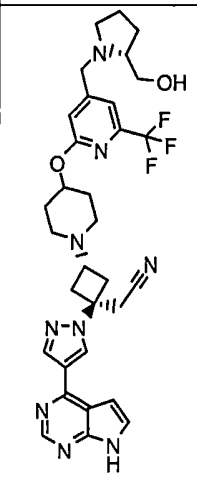
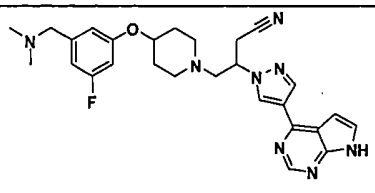
【0226】 在一些實施例中，JAK 抑制劑為表 A 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。表 1 中之化合物為選擇性 JAK1 抑制劑(選擇性超過 JAK2、JAK3 及 TYK2)。藉由分析 D 之方法在 1 mM ATP 下獲得 IC_{50}。

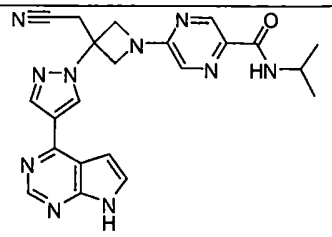
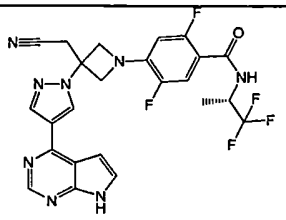
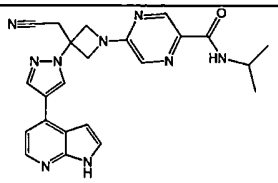
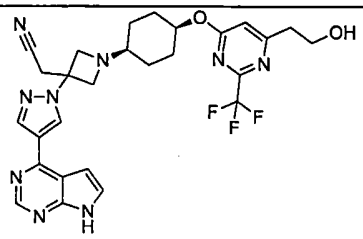
表 A

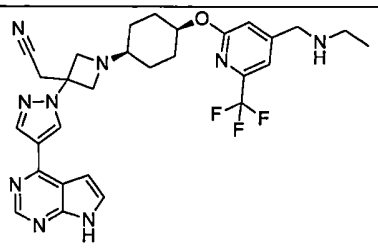
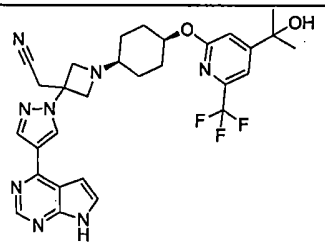
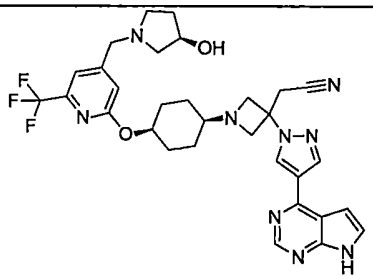
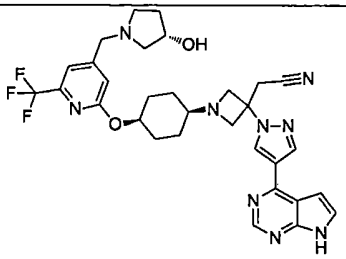
#	製備	名稱	結構	JAK 1 IC_{50} (nM)	JAK2 / JAK1
1	US 2014/0 121198	((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-羥基乙基]-1H-咪唑并[4,5-d]噻吩并 [3,2-b] 吡 啶 -1-基}四氫-2H-哌喃-2-基)乙腈		++	>10
2	US 2014/0 343030	4-[3-(氰 基 甲 基)-3-(3',5'- 二 甲 基 -1H,1'H-4,4'- 聯 吡 唑-1-基)氮雜環丁 -1- 基]-2,5- 二 氟 -N-[(1S)-2,2,2- 三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺		+++	>10
3	US 2010/ 029833 4 (實 例 2)[a]	3-[1-(6- 氯 吡 啶 -2-基) 吡 咯 啶 -3- 基]-3-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基)-1H-吡唑-1-基]丙腈		+	>10

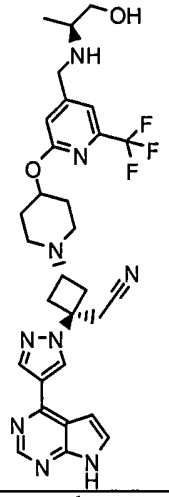
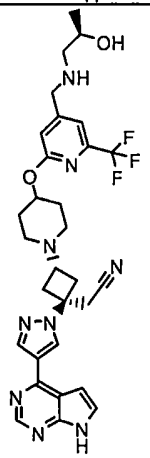
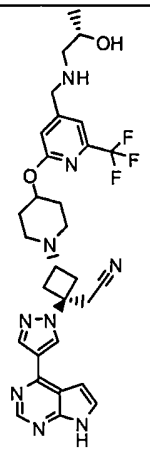
#	製備	名稱	結構	JAK 1 IC_{50} (nM)	JAK2 / JAK1
4	US 2010/ 0298334 (實例 13c)	3-(1-[1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基吡咯啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈		+	>10
5	US 2011/ 0059951 (實例 12)	4-[(4-{3-氰基-2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙基}哌嗪-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈		+	>10
6	US 2011/ 0059951 (實例 13)	4-[(4-{3-氰基-2-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]丙基}哌嗪-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈		+	>10
7	US 2011/ 0224190 (實例 1)	{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁-3-基}乙腈		+	>10

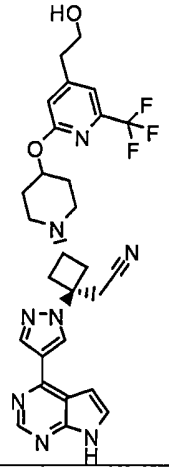
#	製備	名稱	結構	JAK 1 IC_{50} (nM)	JAK2 / JAK1
8	US 2011/ 022419 0 (實例 154)	4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺		+	>10
9	US 2011/ 022419 0 (實例 85)	[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氮雜環丁-3-基]乙腈		+	>10
10	US 2012/ 014968 1 (實例 7b)	[反-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-(4-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌嗪-1-基)環丁基]乙腈		+	>10

#	製備	名稱	結構	JAK 1 IC_{50} (nM)	JAK2 / JAK1
11	US 2012/0149681 (實例 157)	{反-3-(4-{[4-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環丁基}乙腈		+	>10
12	US 2012/0149681 (實例 161)	{反-3-(4-{[4-{[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]甲基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環丁基}乙腈		+	>10
13	US 2012/0149681 (實例 162)	{反-3-(4-{[4-{[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]甲基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環丁基}乙腈		+	>10
14	US 2012/0149682 (實例 20)[b]	4-(4-{3-[(二甲基胺基)甲基]-5-氟苯氧基}哌啶-1-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁		+	>10

#	製備	名稱	結構	JAK 1 IC_{50} (nM)	JAK2 / JAK1
		腈			
15	US 2013/0018034 (實例 18)	5-{3-(氰基甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁-1-基}-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺		+	>10
16	US 2013/0018034 (實例 28)	4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺		+	>10
17	US 2013/0018034 (實例 34)	5-{3-(氰基甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁-1-基}-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺		+	>10
18	US 2013/0045963 (實例 45)	{1-(*順*-4-{[6-(2-羥基乙基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氧基}環己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁-3-基}乙腈		+	>10

#	製備	名稱	結構	JAK 1 IC_{50} (nM)	JAK2 / JAK1
19	US 2013/ 0045963 (實例 65)	{1-(*順*-4-{[4-[(乙基胺基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}環己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁-3-基}乙腈		+	>10
20	US 2013/ 0045963 (實例 69)	{1-(*順*-4-{[4-(1-羥基-1-甲基乙基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}環己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁-3-基}乙腈		+	>10
21	US 2013/ 0045963 (實例 95)	{1-(*順*-4-{[4-{[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]甲基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}環己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁-3-基}乙腈		+	>10
22	US 2013/ 0045963 (實例 95)	{1-(*順*-4-{[4-{[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]甲基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}環己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁-3-基		+	>10

#	製備	名稱	結構	JAK 1 IC_{50} (nM)	JAK2 / JAK1
		}乙腈			
23	US 2014/0005166 (實例 1)	{反-3-(4-{[4-({[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環丁基}乙腈		+	>10
24	US 2014/0005166 (實例 14)	{反-3-(4-{[4-({[(2R)-2-羥基丙基]胺基}甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環丁基}乙腈		+	>10
25	US 2014/0005166 (實例 15)	{反-3-(4-{[4-({[(2S)-2-羥基丙基]胺基}甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環丁基}乙腈		+	>10

#	製備	名稱	結構	JAK 1 IC_{50} (nM)	JAK2 / JAK1
26	US 2014/0005166 (實例 20)	{反-3-(4-{[4-(2-羥基乙基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環丁基}乙腈		+	>10

+意謂<10 nM (關於分析條件，參見實例 D)

++意謂≤ 100 nM (關於分析條件，參見實例 D)

+++意謂≤ 300 nM (關於分析條件，參見實例 D)

[a] 對映異構體 1 之資料

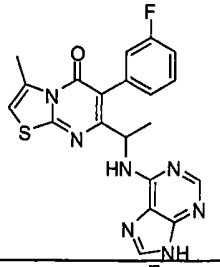
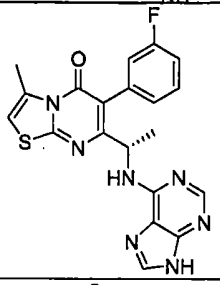
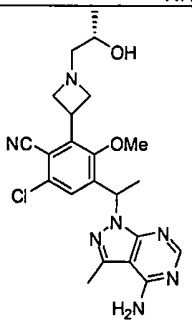
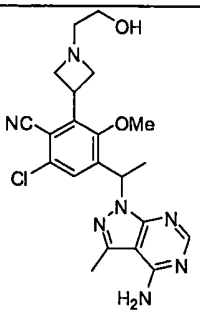
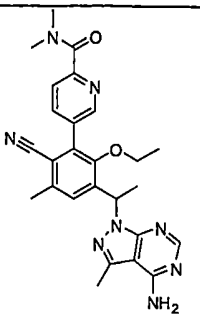
[b] 對映異構體 2 之資料

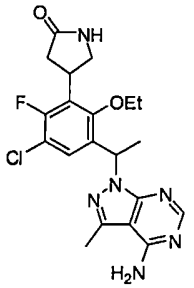
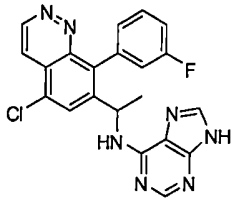
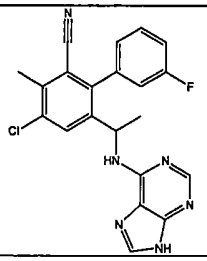
【0227】 PI3Kδ 抑制劑可具選擇性。「選擇性」意謂與至少一種其他激酶相比，化合物分別以更大親和力或效力結合或抑制激酶。在一些實施例中，PI3Kδ 抑制劑為選擇性 PI3Kδ 抑制劑(例如相對於 PI3Kα、PI3Kβ 及 PI3Kγ)。在一些實施例中，選擇性可為至少約 2 倍、5 倍、10 倍、至少約 20 倍、至少約 50 倍、至少約 100 倍、至少約 200 倍、至少約 500 倍或至少約 1000 倍。可藉由此項技術中之常規方法來量測選擇性。在一些實施例中，可在各酶之 K_m ATP 濃度下測試選擇性。在一些實施例中，可藉由與特定 PI3K 激酶活性相關之細胞分析來測定本文中所描述之化合物的選擇性。

【0228】 在一些實施例中，PI3Kδ 抑制劑為表 B 中所示之化合物。分析 C 中已測試表 B 之化合物且顯示其為具有表 B 中之 IC_{50} 的 PI3Kδ 抑制劑。

表 B

編號	製備	名稱	結構	PI3Kδ IC_{50} (nM)

編號	製備	名稱	結構	PI3Kδ IC_{50} (nM)
27	US 2011/0015212 (實例 10)	7-(1-(9H-嘌呤-6-基胺基)乙基)-6-(3-氟苯基)-3-甲基-5H-噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮		+
28	US 2011/0015212 (實例 15)	(S)-7-(1-(9H-嘌呤-6-基胺基)乙基)-6-(3-氟苯基)-3-甲基-5H-噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮		+
29	US 2013/0059835 (實例 269)	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-{1-[(2S)-2-羥基丙基]氮雜環丁-3-基}-3-甲氧基苯甲腈		+
30	US 2013/0059835 (實例 268)	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(2-羥基乙基)氮雜環丁-3-基]-3-甲氧基苯甲腈		+
31	US 2013/0059835 (實例 314)	5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-乙氧基-5-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺		+

編號	製備	名稱	結構	PI3Kδ IC_{50} (nM)
32a, 32b, 32c, 32d	US 2013/0059835 (實例 345-348 (四種非對映異構體)) 化合物 32a、32b、32c 及 32d 分別為實例 345、346、347 及 348	4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯啶-2-酮		32a (++), 32b (+) 32c (+) 32d (++)
33	US 2011/0183985 (實例 17-單一對映異構體)	N-{1-[5-氯-8-(3-氟苯基)噌啉-7-基]乙基}-9H-嘌呤-6-胺		+
34	US 2012/0157430	4-氯-3'-氟-3-甲基-6-[1-(9H-嘌呤-6-基胺基)乙基]聯苯-2-甲腈		+++

+意謂<50 nM

++意謂 50 nM 至 200 nM

+++意謂 50 nM 至 100 nM

【0229】 在一些實施例中，該 PI3Kδ 抑制劑選自：

(S)-4-(3-((S)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-(3-((S)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-(3-((R)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-(3-((R)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮；

N-{(1S)-1-[5-氯-8-(3-氟苯基)噌啉-7-基]乙基}-9H-嘌呤-6-胺；

及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0230】 在一些實施例中，該 PI3Kδ 抑制劑選自：

4-[(R)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-{1-[(2S)-2-羥基丙基]氮雜環丁-3-基}-3-甲氧基苯甲腈；

4-[1(R)-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(2-羥基乙基)氮雜環丁-3-基]-3-甲氧基苯甲腈；

5-{3-[1(R)-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-乙氧基-5-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

4-[(S)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-{1-[(2S)-2-羥基丙基]氮雜環丁-3-基}-3-甲氧基苯甲腈；

4-[1(S)-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(2-羥基乙基)氮雜環丁-3-基]-3-甲氧基苯甲腈；

5-{3-[1(S)-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-乙氧基-5-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0231】 該等藥劑可與本發明化合物組合於單一或連續劑型中，或該等藥劑可作為單獨的劑型同時或相繼投與。

【0232】 在一些實施例中，向患者投與諸如地塞米松之皮質類固醇與本發明化合物之組合，其中與連續投與相反，間歇性地投與地塞米松。

【0233】 在一些其他實施例中，本發明化合物與其他治療劑之組合可在骨髓移植或幹細胞之前、期間及/或之後投與患者。

醫藥調配物及劑型

【0234】 當用作醫藥時，本發明化合物可呈醫藥組成物形式投與。此等組成物可用醫藥技術中眾所周知的方式製備，且可藉由多種途徑投與，視需要局部治療或是全身治療以及欲治療之區域而定。投藥可為局部(包括經皮、經表皮、經眼及投與黏膜，包括鼻內、陰道及直腸遞送)、經肺(例如藉由吸入或吹入粉劑或氣霧劑，包括藉由噴霧器；經氣管內或經鼻內)、經口或非經腸。非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、肌肉內或

注射或輸注；或顱內(例如鞘內)或心室內投藥。非經腸投藥可呈單次團注劑量形式，或可例如藉由連續灌注泵。用於局部施用之醫藥組成物及調配物可包括經皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧、液體及粉劑。習知醫藥載劑、水溶液、粉劑或油性基質、增稠劑及其類似物可能為必需的或合乎需要的。

【0235】 本發明亦包括含有作為活性成分之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑(賦形劑)之組合的醫藥組成物。在一些實施例中，該組成物適合於局部投藥。在製造本發明之組成物時，典型地將活性成分與賦形劑混合，藉由賦形劑加以稀釋或囊封於呈例如膠囊、香囊、紙張或其他容器形式之此種載劑內。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，其充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因而，該等組成物可呈錠劑、丸劑、粉劑、口含錠、香囊、扁囊、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或處於液體介質中)、含有例如至多 10 重量%活性化合物之軟膏、軟明膠膠囊及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝粉劑形式。

【0236】 在製備調配物時，可研磨活性化合物以提供適當粒徑，隨後與其他成分組合。若活性化合物實質上不可溶，則可將其研磨至小於 200 目之粒徑。若活性化合物實質上可溶於水，則可藉由研磨以便在調配物中提供實質上均勻分佈來調節粒徑，例如約 40 目。

【0237】 可使用諸如濕式研磨之已知研磨程序來研磨本發明化合物，以獲得適合於錠劑形成及其他調配物類型之粒徑。可藉由此項技術中已知的方法來製備本發明化合物之精細分散(奈米顆粒)製劑，例如，參見國際申請案第 WO 2002/000196 號。

【0238】 適合之賦形劑的一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯樹膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃芪膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。該調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。可調配本發明之組成物以便在藉由使用此項技術中已知的程序投

與患者之後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

【0239】 可調配該組成物而呈單位劑量形式，各劑量含有約 5 至約 1000 毫克(1 g)、更通常約 100 mg 至約 500 mg 活性成分。術語「單位劑量形式」係指適合作為用於人類個體及其他哺乳動物之單位劑量的物理離散單元，各單元含有經計算能產生所要治療效果且與適合之醫藥賦形劑締合的預定量之活性材料。

【0240】 在一些實施例中，本發明之組成物含有約 5 mg 至約 50 mg 活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此包括含有約 5 mg 至約 10 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 15 mg 至約 20 mg、約 20 mg 至約 25 mg、約 25 mg 至約 30 mg、約 30 mg 至約 35 mg、約 35 mg 至約 40 mg、約 40 mg 至約 45 mg 或約 45 mg 至約 50 mg 活性成分之組成物。

【0241】 在一些實施例中，本發明之組成物含有約 50 mg 至約 500 mg 活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此包括含有約 50 mg 至約 100 mg、約 100 mg 至約 150 mg、約 150 mg 至約 200 mg、約 200 mg 至約 250 mg、約 250 mg 至約 300 mg、約 350 mg 至約 400 mg 或約 450 mg 至約 500 mg 活性成分之組成物。

【0242】 在一些實施例中，本發明之組成物含有約 500 mg 至約 1000 mg 活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此包括含有約 500 mg 至約 550 mg、約 550 mg 至約 600 mg、約 600 mg 至約 650 mg、約 650 mg 至約 700 mg、約 700 mg 至約 750 mg、約 750 mg 至約 800 mg、約 800 mg 至約 850 mg、約 850 mg 至約 900 mg、約 900 mg 至約 950 mg 或約 950 mg 至約 1000 mg 活性成分之組成物。

【0243】 類似劑量之本文中所描述之化合物可用於本發明之方法及用途中。

【0244】 活性化合物在較寬劑量範圍內可為有效的且一般以醫藥學上有效之量投與。然而應理解，實際投與之化合物之量通常將由醫師根據相關情形(包括欲治療之病狀、所選擇之投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及其類似因素)來決定。

【0245】 為了製備諸如錠劑之固體組成物，將主要活性成分與醫藥賦

形劑混合，以形成含有本發明化合物之均質混合物的固體預調配組成物。當稱此等預調配組成物為均質時，活性成分典型地均勻分散於整個組成物中，使得該組成物可容易地再分成同樣有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊劑。接著將此固體預調配物再分成含有例如約 0.1 至約 1000 mg 本發明活性成分的上述類型之單位劑型。

【0246】 本發明之錠劑或丸劑可經塗佈或以其他方式混配以提供能獲得延長作用時間優勢之劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量組分，後者呈處於前者上之封套形式。該兩種組分可由腸衣層隔開，該腸衣層用於在胃中抵抗崩解且允許內部組分完整地進入十二指腸或延遲釋放。多種材料可用於該等腸衣層或包衣層，該等材料包括許多聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及醋酸纖維素之材料的混合物。

【0247】 可併入本發明之化合物及組成物以便經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液、適當調味之糖漿、水或油懸浮液及含諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油之可食用油以及酏劑及類似醫藥媒劑之調味乳液。

【0248】 用於吸入或吹入之組成物包括處於醫藥學上可接受之水性溶劑或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液以及粉末。液體或固體組成物可含有如上文所描述之適合之醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，該等組成物係藉由經口或經鼻呼吸途徑投與以達成局部或全身效應。可利用惰性氣體將組成物霧化。可自霧化裝置直接呼吸已霧化之溶液，或可將霧化裝置與面罩幕或間歇性正壓呼吸機連接。可自以適當方式遞送調配物之裝置經口或經鼻投與溶液、懸浮液或粉劑組成物。

【0249】 局部調配物可含有一或多種習知載劑。在一些實施例中，軟膏可含有水及選自例如液體石蠟、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林及其類似物之一或多種疏水性載劑。乳膏之載劑組成物可基於水與甘油及一或多種其他組分(例如單硬脂酸甘油酯、PEG-單硬脂酸甘油酯及鯨蠟基硬脂醇)之組合。可使用適當地與諸如例如甘油、羥乙基纖維素及其類似物之其他組分組合之異丙醇及水來調配凝膠。在一些實施例中，局部調配物含有至少約 0.1 wt%、至少約 0.25 wt%、至少約 0.5 wt%、至少約 1 wt%、至少約 2 wt%或至少約 5 wt%本發明化合物。局部調配物可適當地封裝於管中，

例如，100 g，其視情況關聯有關於治療所選適應症(例如牛皮癬或其他皮膚病狀)之說明書。

【0250】 投與患者之化合物或組成物之量將視投與何物、投與目的(諸如預防或治療)、患者狀態、投與方式及其類似因素而變化。在治療性應用中，可投與已罹患疾病之患者的組成物的量足以治癒或至少部分阻遏該疾病及其併發症之症狀。有效劑量將視所治療之疾病病狀以及由護理醫師視諸如疾病嚴重程度、患者之年齡、體重及一般狀況及其類似因素之因素而作出之判斷而定。

【0251】 投與患者之組成物可呈上述醫藥組成物形式。此等組成物可藉由習知滅菌技術進行滅菌，或可進行無菌過濾。水溶液可經封裝以供依原樣使用，或經凍乾，凍乾製劑可在投藥前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之 pH 值典型地將介於 3 與 11 之間，更佳為 5 至 9 且最佳為 7 至 8。應理解，使用某些前述賦形劑、載劑或穩定劑將形成醫藥鹽。

【0252】 本發明化合物之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、投與化合物之方式、患者之健康狀況及病狀以及處方醫師之判斷而變化。本發明化合物在醫藥組成物中之比例或濃度可視許多因素而變化，包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投藥途徑。舉例而言，本發明化合物可呈含有約 0.1%至約 10% w/v 化合物之水性生理學緩衝溶液形式提供以用於非經腸投藥。一些典型劑量範圍為每日約 1 μg/kg 至約 1 g/kg 體重。在一些實施例中，劑量範圍為每日約 0.01 mg/kg 至約 100 mg/kg 體重。劑量有可能視諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀態、所選化合物之相對生物學效力、賦形劑之配方及其投藥途徑之變數而定。有效劑量可由得自於試管內或動物模型測試系統之劑量反應曲線外推。

【0253】 本發明之組成物可進一步包括一或多種附加醫藥劑，諸如化學治療劑、類固醇、消炎化合物或免疫抑制劑，其實例於本文中列出。

經標記之化合物及分析方法

【0254】 本發明之另一態樣係關於不僅適用於成像技術而且適用於試管內及活體內分析中以便對組織樣品(包括人類)中之 PI3K 進行定位及定量，以及藉由抑制經標記化合物之結合來鑑別 PI3K 配位體的經標記之本發

明化合物(經放射標記、螢光標記等)。因此，本發明包括含有該等經標記化合物之 PI3K 分析。

【0255】 本發明進一步包括經同位素標記之本發明化合物。經「同位素」或「放射標記」之化合物為一或多個原子由原子質量或質量數與自然界中通常所發現(亦即，天然存在)之原子質量或質量數不同的原子置換或取代的本發明化合物。可併入本發明化合物中之適合放射性核種包括但不限於 ^{2}H (亦寫作 D，即氘)、^{3}H (亦寫作 T，即氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{18}F、^{35}S、^{36}Cl、^{82}Br、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I 及 ^{131}I。併入本發明之經放射性標記之化合物中的放射性核種將視該經放射性標記之化合物的特定應用而定。舉例而言，對於試管內 PI3K 標記及競爭分析，併入 ^{3}H、^{14}C、^{82}Br、^{125}I、^{131}I、^{35}S 或之化合物一般將最為適用。對於放射成像應用，^{11}C、^{18}F、^{125}I、^{123}I、^{124}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br 或 ^{77}Br 一般將最為適用。

【0256】 應理解，「經放射性標記」或「經標記之化合物」為已併入至少一個放射性核種之化合物。在一些實施例中，放射性核種係選自由以下各項組成之群：^{3}H、^{14}C、^{125}I、^{35}S 及 ^{82}Br。

【0257】 本發明可進一步包括用於將放射性同位素併入本發明化合物中之合成方法。用於將放射性同位素併入有機化合物中之合成方法在此項技術中為眾所周知的，且熟習此項技術者將容易地辨別適用於本發明化合物之方法。

【0258】 本發明之經標記化合物可用於篩選分析以鑑別/評估化合物。舉例而言，新合成或鑑別之經標記化合物(亦即，測試化合物)可藉由追蹤標記從而監測其在與 PI3K 接觸時之濃度變化來評估其結合 PI3K 的能力。舉例而言，可評估測試化合物(經標記)減少已知可結合 PI3K 之另一化合物(亦即，標準化合物)之結合的能力。因此，測試化合物與標準化合物競爭結合 PI3K 的能力與其結合親和力直接相關。相反，在一些其他篩選分析中，標準化合物經標記而測試化合物未經標記。因此，監測經標記之標準化合物之濃度以便評估標準化合物與測試化合物之間的競爭，且因而確定測試化合物之相對結合親和力。

套組

【0259】 本發明亦包括適用於例如治療或預防 PI3K 相關疾病或病症(諸如癌症)之醫藥套組，其包括一或多個含有包含治療有效量之本發明化合物的醫藥組成物的容器。如熟習此項技術者應顯而易見，該等套組可視需要進一步包括多種習知醫藥套組組件中之一或多種，諸如，舉例而言，含一或多種醫藥學上可接受之載劑的容器、附加容器等。套組中亦可包括呈插頁形式或呈標籤形式之說明書，從而指示欲投與之組分之量、關於投藥之指導及/或關於混合組分之指導。

【0260】 將藉由特定實例更詳細地描述本發明。以下實例係出於說明之目的而提供，且不意欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者應容易地識別可加以變化或修改的多個非重要參數以產生基本上相同之結果。根據本文中所描述之至少一種分析法，已發現實例之化合物為 PI3Kγ 抑制劑。

實例

【0261】 在 Waters 質量指導分餾系統上對一些所製備之化合物進行製備型 LC-MS 純化。文獻中已詳細描述用於操作此等系統之基本設備設置、方案及控制軟體(參見例如「Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS」, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002);「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003)；及「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004))。典型地在以下條件下對所分離之化合物進行分析型液相層析質譜(LCMS)以進行純度分析：儀器：Agilent 1100 系列，LC/MSD；管柱：Waters Sunfire™ C_{18} 5 μm，2.1×50 mm；緩衝液：移動相 A：0.025% TFA/水，及移動相 B：乙腈；梯度 2%至 80% B，3 分鐘，流速 2.0 mL/min。

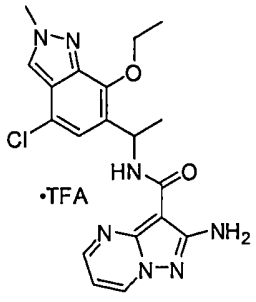
【0262】 亦如實例中所指示藉由利用 MS 偵測器之逆相高效液相層析法(RP-HPLC)或急驟層析法(矽膠)以製備規模分離一些所製備之化合物。典型製備型逆相高效液相層析法(RP-HPLC)管柱條件如下：

pH = 2 純化：Waters Sunfire™ C_{18} 5 μm，19×100 mm 管柱，用移動相 A：0.1% TFA (三氟乙酸)/水及移動相 B：乙腈來進行溶離；流速為 30 mL/min，使用如文獻中所描述之 Compound Specific Method Optimization 方案針對各化合物最佳化分離梯度(參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004))。典型地，與 30×100 mm 管柱一起使用之流速為 60 mL/min。

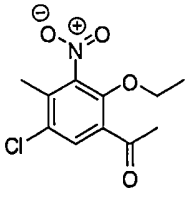
pH = 10 純化：Waters XBridge C_{18} 5 μm，19×100 mm 管柱，用移動相 A：0.15% NH_4OH/水及移動相 B：乙腈進行溶離；流速為 30 mL/min，使用如文獻中所描述之 Compound Specific Method Optimization 方案針對各化合物來最佳化分離梯度(參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004))。典型地，與 30×100 mm 管柱一起使用之流速為 60 mL/min。

【0263】 將藉由特定實例更詳細地描述本發明。以下實例係出於說明之目的而提供，且不意欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者應容易地識別可加以變化或修改以產生本質上相同之結果的多種非重要參數。

實例1. 2-胺基-N-[1-(4-氯-7-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



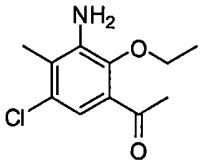
步驟1. 1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮



【0264】 向 1-(5-氯-2-羥基-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮(1.0 g，4.4

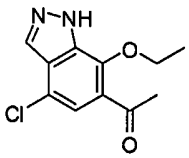
mmol，得自於 Oakwood)於 DMF (10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.2 g，8.7 mmol)及碘乙烷(0.52 mL，6.5 mmol)，並且將反應混合物加熱至 60℃後維持 1.5 h。冷卻至室溫之後，使反應混合物分配在水(30 mL)與 EtOAc (30 mL)之間，且分離諸層。用 EtOAc (20 mL)萃取水層，且使所合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上進行急驟層析(0-20% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(1.07 g，95%)。LCMS $C_{11}H_{13}ClNO_4$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 258.0; 實驗值: 258.0。

步驟2. 1-(3-胺基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙酮



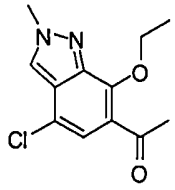
【0265】 向 1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮(1.0 g，3.9 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中添加 Pt/C (5 wt%，200 mg，0.04 mmol)。將氛圍替換為氫氣且在氫氣球壓力下將反應混合物攪拌隔夜。使反應混合物通過矽藻土襯墊進行過濾，用額外的 MeOH (20 mL)洗滌，且蒸發揮發性物質。藉由在矽膠上進行急驟層析(0-20% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之產物(630 mg，71%)。LCMS $C_{11}H_{15}ClNO_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 228.1; 實驗值: 228.1。

步驟3. 1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙酮



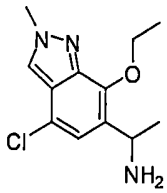
【0266】 在室溫下向 1-(3-胺基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙酮(630 mg，2.8 mmol)於 AcOH (17 mL)中之溶液中逐滴添加亞硝酸戊酯(0.41 mL，3.0 mmol)。攪拌 0.5 h 之後，觀測到沈澱物，並且將反應混合物加熱至 110 ℃後維持 1 h。將溶液冷卻至室溫且蒸發揮發性物質。使殘餘物與甲苯(50 mL)一起共沸，以移除任何殘餘 AcOH。在高真空下將所得橙色固體(630 mg，95%)乾燥隔夜且未進行純化便使用。LCMS $C_{11}H_{12}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 239.1; 實驗值: 239.1。

步驟4. 1-(4-氯-7-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-6-基)乙酮



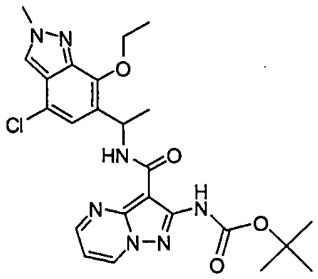
【0267】 在室溫下向 1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙酮(30.0 mg，0.126 mmol)於無水 EtOAc (1 mL)中之溶液中添加四氟硼酸三甲基氧鎓(24 mg，0.16 mmol)。將懸浮液加熱至 40℃直至完全溶解，且在室溫下將所得溶液攪拌 3 h。用 EtOAc (10 mL)稀釋溶液且用飽和 $NaHCO_3$ (5 mL)洗滌。使有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮，且藉由急驟層析(0-30% EtOAc/己烷)來純化所得固體，得到呈白色固體狀之標題化合物(27.1 mg，85%)。LCMS $C_{12}H_{14}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 253.1; 實驗值: 253.1。

步驟5. 1-(4-氯-7-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-6-基)乙胺



【0268】 在 65℃下將 1-(4-氯-7-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-6-基)乙酮(27.1 mg，0.107 mmol)及乙酸銨(120 mg，1.6 mmol)於 MeCN (1 mL)及 MeOH (1 mL)中之溶液加熱 0.5 h。將溶液冷卻至室溫，且添加氰基硼氫化鈉(17 mg，0.27 mmol)。將反應混合物加熱至 65℃後維持隔夜。將溶液冷卻至室溫，用 EtOAc (10 mL)稀釋且用飽和 $NaHCO_3$ (5 mL)淬滅。分離諸層且用 EtOAc (10 mL)萃取水層。使所合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮，且未對產物進行純化便加以使用(採用理論產率)。LCMS $C_{12}H_{14}ClN_2O$ $(M-NH_2)^+$: 計算值 m/z = 237.1; 實驗值: 237.1。

步驟6. 3-(1-(4-氯-7-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯

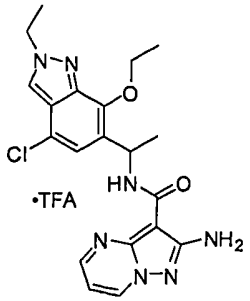


【0269】 在室溫下向含有 1-(4-氯-7-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-6-基)乙胺(27.2 mg，0.107 mmol，得自於實例 1，步驟 5)、2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(39 mg，0.14 mmol，得自於 J&W Pharmlab)及六氟磷酸*N,N,N',N'*-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(53 mg，0.14 mmol)之小瓶中添加DMF (2 mL)，繼而逐滴添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.037 mL，0.21 mmol)。攪拌 1 h 之後，用 EtOAc (10 mL)稀釋反應混合物且用水(5 mL)淬滅。分離諸層，且使有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。未對產物進行純化便加以使用(採用理論產率)。LCMS $C_{24}H_{29}ClN_7O_4$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 514.2; 實驗值: 514.2。

步驟7. 2-胺基-N-[1-(4-氯-7-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

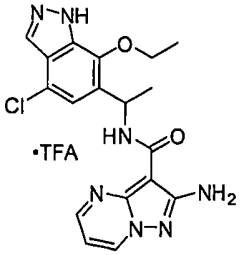
【0270】 將 3-(1-(4-氯-7-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯(54 mg，0.107 mmol，得自於實例 1，步驟 6)溶解於 CH_2Cl_2 (2 mL)中，且在室溫下添加三氟乙酸(0.6 mL，7 mmol)。1 h 之後，蒸發揮發性物質。將殘餘物溶解於 MeOH 中且藉由製備型 HPLC (C-18 管柱，用在 pH 2 下經 0.1%三氟乙酸緩衝之水:乙腈梯度進行溶離)加以純化，得到呈白色固體狀之標題化合物。^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.5, 1.7 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.51 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)；LCMS $C_{19}H_{20}ClN_7O_2Na$ $(M+Na)^+$: 計算值 m/z = 436.1; 實驗值: 436.1。

實例2. 2-胺基-N-[1-(4-氯-7-乙氧基-2-乙基-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

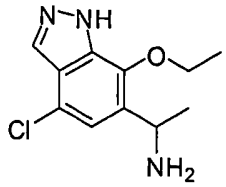


【0271】 根據針對實例 1 所描述之程序，在步驟 4 中以四氟硼酸三乙基氧鎓替代四氟硼酸三甲基氧鎓來合成此化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.5, 1.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.50 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.69 (dq, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1H), 4.63 (dq, *J* = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)；LCMS $C_{20}H_{22}ClN_7O_2$ $(M+Na)^+$: 計算值 m/z = 450.1; 實驗值: 450.1。

實例3a及實例3b. 2-胺基-N-[1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所分離之單一對映異構體)

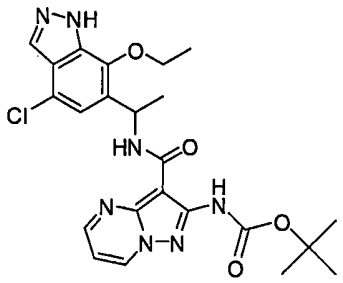


步驟1. 1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙胺



【0272】 根據實例 1 步驟 5 中所描述之程序，以 1-(4-氯-7-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-6-基)乙酮(450 mg，1.9 mmol，得自於實例 1，步驟 3)為起始物來合成此化合物。LCMS $C_{11}H_{10}ClN_1O$ $(M-NH_2)^+$: 計算值 m/z = 223.1; 實驗值: 223.1。

步驟2. 3-(1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯

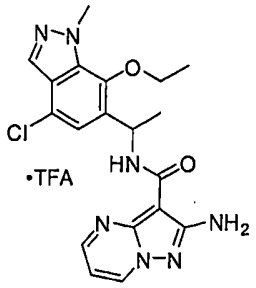


【0273】 根據實例 1 步驟 6 中所描述之程序，以 1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙胺(先前步驟中所製備)為起始物來合成此化合物。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物，得到呈灰白色固體狀之外消旋標題化合物(560 mg，59%)。LCMS $C_{23}H_{27}ClN_7O_4$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 500.2; 實驗值: 500.2。藉由手性 HPLC (Chiral Technologies Chiralcel AD-H，5 μm，20×250 mm，用 20% EtOH/己烷溶離，18 mL/min)分離出此物質之一部分(120 mg)，得到對映異構體 1 (首先溶離，滯留時間 8.4 min；30 mg)及對映異構體 2 (第二溶離，滯留時間 11.2 min；30 mg)。

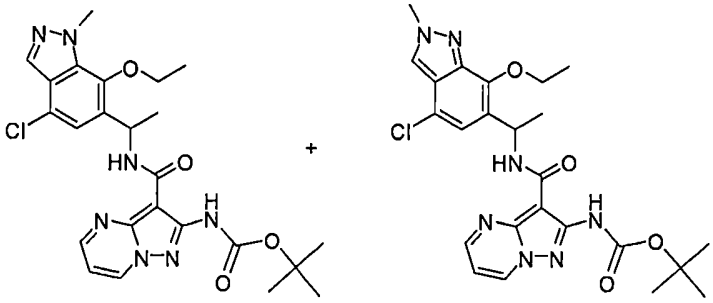
步驟3. 2-胺基-N-[1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所分離之單一對映異構體)

【0274】 在真空中移除溶劑之後，分別藉由與 TFA (0.5 mL)一起在 CH_2Cl_2 (2 mL)中攪拌 0.5 h 對得自於實例 3 步驟 2 之各對映異構體進行去保護。在真空中移除揮發性物質，得到呈單一對映異構體形式之標題化合物，由此不需要進行純化。**對映異構體 1 (實例 3a)**: ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.55 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LCMS $C_{18}H_{18}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 400.1; 實驗值: 400.2。**對映異構體 2 (實例 3b)**：LCMS $C_{18}H_{18}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 400.1; 實驗值: 400.2。

實例4. 2-胺基-N-[1-(4-氯-7-乙氧基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1. 3-(1-(4-氯-7-乙氧基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯及3-(1-(4-氯-7-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯



【0275】 向[3-({[1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基]胺基}羰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]胺基甲酸第三丁酯(30 mg，0.06 mmol，得自於實例 3，步驟 2)於 DMF (0.5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(16 mg，0.12 mmol)，繼之以碘甲烷(6 μL，0.09 mmol)，並且將反應混合物加熱至 60℃後維持 3 h。冷卻至室溫之後，用 EtOAc (10 mL)稀釋反應混合物並且用水(5 mL)洗滌。使有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮，且未對產物進行純化便加以使用。以約 1:1 比率獲得標題化合物。LCMS $C_{24}H_{29}ClN_7O_4$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 514.2; 實驗值: 514.1。

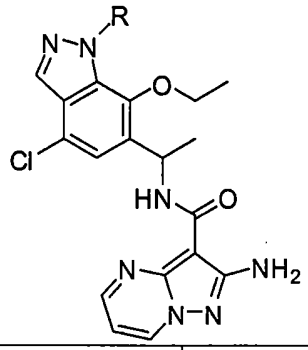
步驟2. 2-胺基-N-[1-(4-氯-7-乙氧基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽及2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

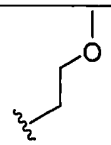
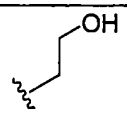
【0276】 如實例 1 步驟 7 中所描述來進行去保護。與所要吲唑 N1 區位異構體一起，亦以約 1:1 比率獲得 N2 區位異構體。將殘餘物溶解於 MeOH 中且藉由製備型 HPLC (C-18 管柱，用在 pH 2 下經 0.1%三氟乙酸緩衝之水:乙腈梯度[37.4%-57.4%乙腈]進行溶離)加以純化。標題化合物為可分離的且各自呈白色固體形式獲得。N1 異構體(實例 4)：滯留時間= 5.9 min。LCMS

$C_{19}H_{21}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 414.1; 實驗值: 414.1。N2 異構體(實例 1)：滯留時間= 4.9 min。

【0277】 經由如針對實例 4 所描述用適當鹵烷烴進行烷基化且隨後去保護來合成實例 **5** 至實例 **13**。在各情況下，烷基化步驟得到 N1 吲唑區位異構體與 N2 吲唑區位異構體之不同混合物。除非另外指示，否則可在去保護之後藉由製備型 HPLC 來分離此等異構體。所製備之 N1 區位異構體及相應資料列出於表 1 中。所製備之 N2 區位異構體及相應資料列出於表 2 中。

表1.



實例編號	名稱	R =	LCMS	^{1}H NMR
5	2-胺基-N-{1-[4-氯-7-乙氧基-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{21}H_{25}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 458.2; 實驗值: 458.2	
6	2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1-(2-羥基乙基)-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{20}H_{23}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 444.2; 實驗值: 444.2	
7	2-胺基-N-(1-(4-氯-1-(氰基甲基)-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯		$C_{20}H_{20}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 439.1; 實驗值: 439.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.28 (s,

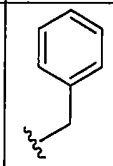
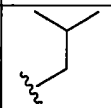
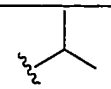
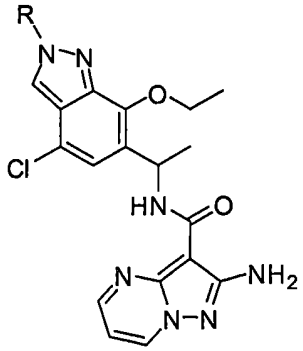
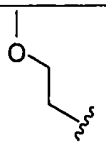
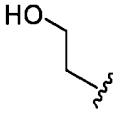
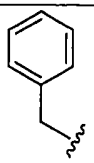
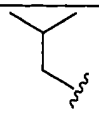
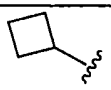
	胺三氟乙酸鹽			1H), 8.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.84 - 5.69 (m, 2H), 5.53 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 4.12 (dq, J = 9.2, 7.0 Hz, 1H), 1.54 (t, J = 6.8 Hz, 6H)。
8	2-胺基-N-(1-(1-苯甲基-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{25}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 490.2; 實驗值: 490.2	
9	2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1-異丁基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 456.2; 實驗值: 456.2	
10	2-胺基-N-(1-(4-氯-1-環丁基-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{22}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 454.2; 實驗值: 454.2	
11	2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1-異丙基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 442.2; 實驗值: 442.1	

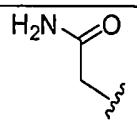
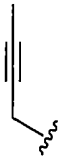
表2.



實例編號	名稱	R =	LCMS	^{1}H NMR
5a	2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{21}H_{25}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 458.2; 實驗值: 458.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.50 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.62 (m, 2H), 4.61 (dd, *J* = 6.4, 4.0 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 10.2, 5.4 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。
6a	2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-2-(2-羥基乙基)-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{20}H_{23}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 444.2; 實驗值: 444.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.50 (p, *J* = 7.0

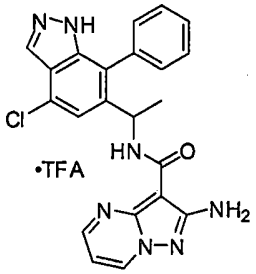
				Hz, 1H), 4.69 (dq, J = 9.6, 7.0 Hz, 1H), 4.63 (dq, J = 9.6, 7.0 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
7a	2-胺基-N-(1-(4-氯-2-(氰基甲基)-7-乙氧基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{20}H_{20}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 439.1; 實驗值: 439.2	
8a	2-胺基-N-(1-(2-苯甲基-4-氯-7-乙氧基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{25}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 490.2; 實驗值: 490.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (dd, J = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.49 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.66 (dq, J = 9.8, 7.1 Hz, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
9a	2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-2-異丁基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 456.2; 實驗值: 456.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (dd, J = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03

				(s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.50 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.68 (dq, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1H), 4.63 (dq, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (dd, *J* = 6.7, 3.7 Hz, 6H)。
10a	2-胺基-N-(1-(4-氯-2-環丁基-7-乙氧基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{22}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 454.2; 實驗值: 454.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.5, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.50 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 4.72 (dq, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1H), 4.65 (dq, *J* = 9.7, 7.0 Hz, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.49 (m, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。
11a	2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-2-異丙基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 442.2; 實驗值: 442.1	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, *J* =

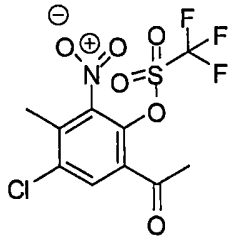
				8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.50 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.85 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.71 (dq, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1H), 4.64 (dq, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。
12	2-胺基-N-(1-(2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-氯-7-乙氧基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽 *分離為 N2:N1 區位異構體之不可分離 3:1 混合物；所報導之 NMR 資料針對N2 異構體(主要)*		$C_{20}H_{22}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 457.1; 實驗值: 457.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.65 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1H), 4.60 (dq, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 1.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。
13	2-胺基-N-(1-(2-(丁-2-炔基)-4-氯-7-乙氧基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽 *分離為 N2:N1 區位異構體之不可*		$C_{22}H_{23}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 452.2; 實驗值: 452.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (dd, *J*

	分離 3:1 混合物；所報導之 NMR 資料針對 N2 異構體(主要)			= 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.51 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.33 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.67 (dq, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dq, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1H), 1.86 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例14. 2-胺基-N-(1-(4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

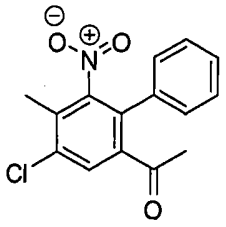


步驟1. 三氟甲磺酸6-乙醯基-4-氯-3-甲基-2-硝基苯酯



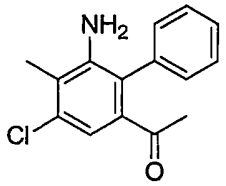
【0278】 在-78℃下將三氟甲磺酸酐(1 M/CH_2Cl_2，13 mL，13 mmol)添加至 1-(5-氯-2-羥基-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮(2.0 g，8.7 mmol，得自於 Oakwood)及三乙胺(2.4 mL，17 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液中。允許溶液升溫至室溫且攪拌 0.5 h。用 EtOAc (30 mL)稀釋反應混合物並且用飽和 $NaHCO_3$ (20 mL)淬滅。分離諸層且用飽和 NaCl (20 mL)洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由在矽膠上進行急驟層析(0-15% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈橙色油狀之產物(3.2 g，100%)。LCMS $C_{10}H_8ClF_3NO_6S$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 362.0; 實驗值: 361.8。

步驟2. 1-(4-氯-5-甲基-6-硝基聯苯-2-基)乙酮



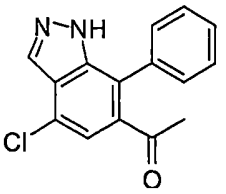
【0279】 向三氟甲磺酸 6-乙醯基-4-氯-3-甲基-2-硝基苯酯(3.2 g，8.8 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(1.4 g，17 mmol)於水(20 mL)中之溶液，繼之以苯基硼酸(1.2 g，10.0 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (0.48 g，0.41 mmol)。使氮氣鼓泡通過該溶液持續 5 min，且在 80℃(浴液溫度)下將反應混合物加熱 2 h。用 EtOAc (30 mL)稀釋反應混合物，分離諸層且用飽和 NaCl (20 mL)洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由在矽膠上進行急驟層析(0-10% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.3 g，88%)。LCMS $C_{15}H_{13}ClNO_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 290.1; 實驗值: 290.0。

步驟3. 1-(6-胺基-4-氯-5-甲基聯苯-2-基)乙酮



【0280】 根據實例 1 步驟 2 中所描述之程序，以 1-(4-氯-5-甲基-6-硝基聯苯-2-基)乙酮(2.25 g，7.77 mmol)為起始物來合成此化合物。藉由在矽膠上進行急驟層析(0-20% EtOAc/己烷)來純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.57 g，78%)。LCMS $C_{15}H_{15}ClNO$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 260.1; 實驗值: 260.0。

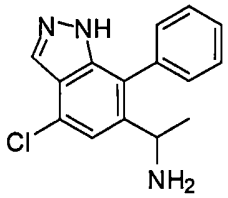
步驟4. 1-(4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙酮



【0281】 根據實例 1 步驟 3 中所描述之程序，以 1-(6-胺基-4-氯-5-甲基聯苯-2-基)乙酮(1.57 g，6.04 mmol)為起始物來合成此化合物。獲得呈橙

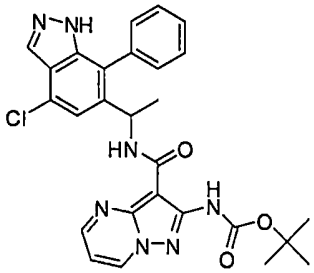
色固體狀之產物(1.64 g，100%)。LCMS $C_{15}H_{12}ClN_2O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 271.1; 實驗值: 271.0。

步驟5. 1-(4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙胺



【0282】 根據實例 1 步驟 5 中所描述之程序，以 1-(4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙酮(591 mg，2.18 mmol)為起始物來合成此化合物。未對產物進行純化便加以使用(採用理論產率)。LCMS $C_{15}H_{12}ClN_2$ $(M-NH_2)^+$: 計算值 m/z = 255.1; 實驗值: 255.1。

步驟6. 3-(1-(4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯



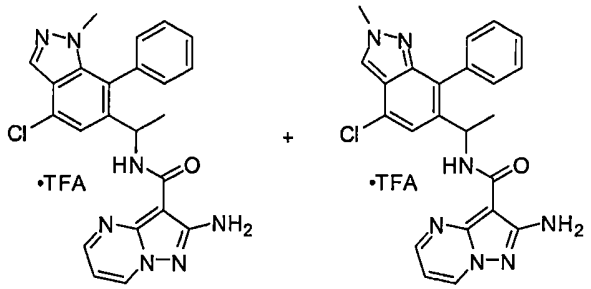
【0283】 根據實例 1 步驟 6 中所描述之一般程序，以 1-(4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙胺(593 mg，2.18 mmol)為起始物來合成此化合物。藉由在矽膠上進行急驟層析(0-60% EtOAc/己烷)來純化產物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(562 mg，48%)。LCMS $C_{27}H_{26}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 532.2; 實驗值: 532.2。

步驟7. 2-胺基-N-(1-(4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

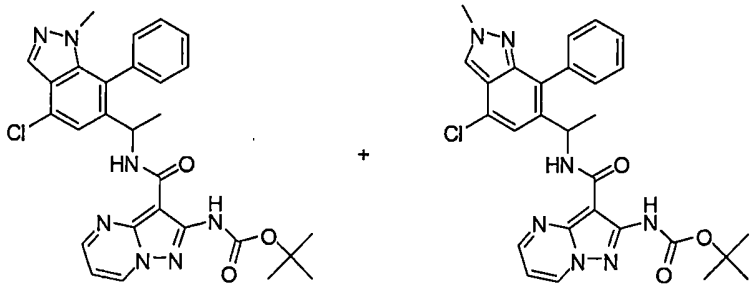
【0284】 如實例 1 步驟 7 中所描述，以 3-(1-(4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯(10 mg，0.020 mmol)為起始物來進行去保護。將殘餘物溶解於 MeOH 中且藉由製備型 HPLC (C-18 管柱，用在 pH 2 下經 0.1%三氟乙酸緩衝之水:乙腈梯度進行溶離)加以純化，得到呈白色固體狀之標題化合物。LCMS $C_{22}H_{19}ClN_7O$ $(M+H)^+$:

計算值 m/z = 432.1; 實驗值: 432.1。

實例15及實例16. 2-胺基-N-(1-(4-氯-1-甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽及2-胺基-N-(1-(4-氯-2-甲基-7-苯基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1. 3-(1-(4-氯-1-甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯及3-(1-(4-氯-2-甲基-7-苯基-2H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯



【0285】 根據實例4步驟1中所描述之程序，以3-(1-(4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯(30 mg，0.060 mmol，得自於實例14，步驟6)為起始物來合成此化合物。獲得呈約1:1.5 N2:N1區位異構體形式之標題化合物。未對產物進行純化便加以使用(採用理論產率)。

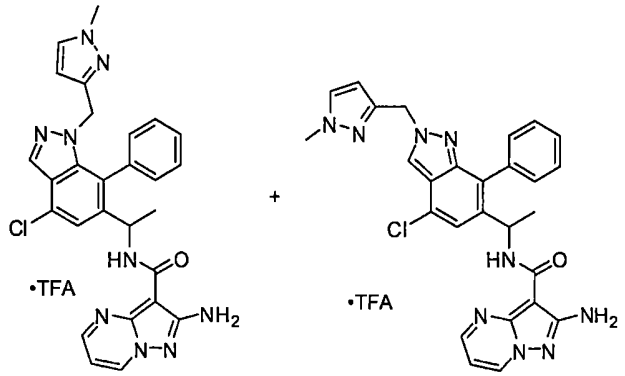
【0286】 峰1：LCMS $C_{28}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 546.2; 實驗值: 546.2。

【0287】 峰2：LCMS $C_{28}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 546.2; 實驗值: 546.3。

步驟2. 2-胺基-N-(1-(4-氯-1-甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽及2-胺基-N-(1-(4-氯-2-甲基-7-苯基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

【0288】 如實例 1 步驟 7 中所描述，以 3-(1-(4-氯-1-甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯及 3-(1-(4-氯-2-甲基-7-苯基-2H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯之 1:1.5 混合物(32.7 mg，0.060 mmol)為起始物來進行去保護。將殘餘物溶解於 MeOH 中且藉由製備型 HPLC (C-18 管柱，用在 pH 2 下經 0.1%三氟乙酸緩衝之水:乙腈梯度[38.5%-58.5%乙腈]進行溶離)加以純化。標題化合物可分離且各自呈白色固體形式獲得。**峰 1 (實例 16)**：滯留時間= 5.6 min。LCMS $C_{23}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 446.1; 實驗值: 446.2。**峰 2 (實例 15)**：滯留時間= 7.0 min。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 4H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.16 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)；LCMS $C_{23}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 446.1; 實驗值: 446.2。LCMS $C_{23}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 446.1; 實驗值: 446.2。

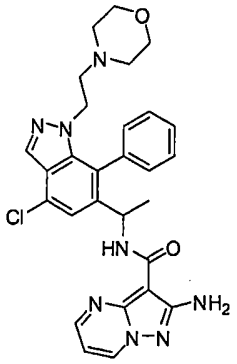
實例17及實例18. 2-胺基-N-(1-(4-氯-1-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽及2-胺基-N-(1-(4-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-7-苯基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



【0289】 根據針對實例 15 所描述之程序，利用 3-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑(得自於 Maybridge)替代碘甲烷來合成此等化合物。將殘餘物溶解於 MeOH 中且藉由製備型 HPLC (C-18 管柱，用在 pH 2 下經 0.1%三氟乙酸緩衝之水:乙腈梯度[36.4%-56.4%乙腈]進行溶離)加以純化。標題化合物可分離且各自呈白色固體形式獲得。**峰 1 (實例 18)**：滯留時間= 5.4 min。^{1}H NMR

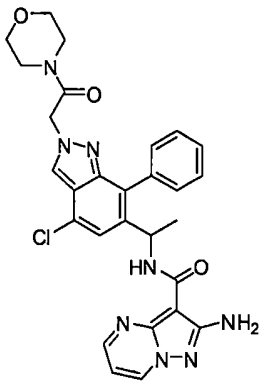
(500 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 4H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.13 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。LCMS $C_{27}H_{25}ClN_9O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 526.2; 實驗值: 526.2。LCMS $C_{27}H_{25}ClN_9O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 526.2; 實驗值: 526.2。**峰 2 (實例 17)**：滯留時間= 6.2 min。LCMS $C_{27}H_{25}ClN_9O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 526.2; 實驗值: 526.2。

實例19. 2-胺基-N-(1-(4-氯-1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



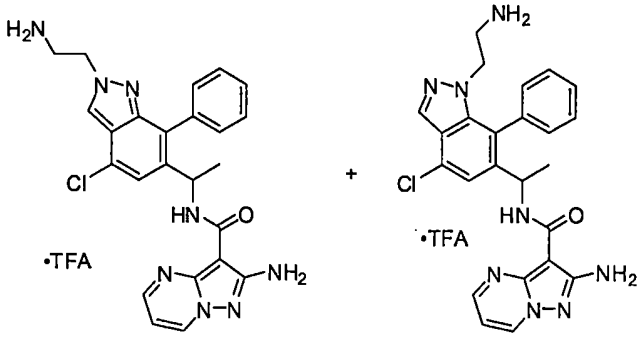
【0290】 根據針對實例 15 所描述之程序，利用 4-(2-溴甲基)嗎啉替代碘甲烷來合成此化合物。將殘餘物溶解於 MeOH 中且藉由製備型 HPLC (C-18 管柱，用在 pH 10 下經 0.1%氫氧化銨緩衝之水:乙腈梯度進行溶離)加以純化，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.85 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.64 (m, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 4H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 4H), 1.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)；LCMS $C_{28}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 545.2; 實驗值: 545.2。

實例20. 2-胺基-N-(1-(4-氯-2-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基)-7-苯基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

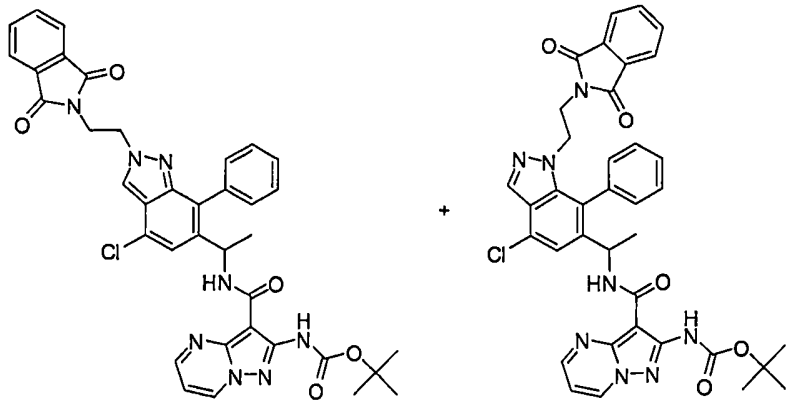


【0291】 根據針對實例 15 所描述之程序，利用 2-氯-1-(N-嗎啉基)乙酮替代碘甲烷來合成此化合物。將殘餘物溶解於 MeOH 中且藉由製備型 HPLC (C-18 管柱，用在 pH 10 下經 0.1%氫氧化銨緩衝之水:乙腈梯度進行溶離)加以純化，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 4H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 5.12 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)；LCMS $C_{28}H_{28}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 559.2; 實驗值: 559.2。

實例21及實例22. 2-胺基-N-(1-(2-(2-胺基乙基)-4-氯-7-苯基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽及2-胺基-N-(1-(1-(2-胺基乙基)-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

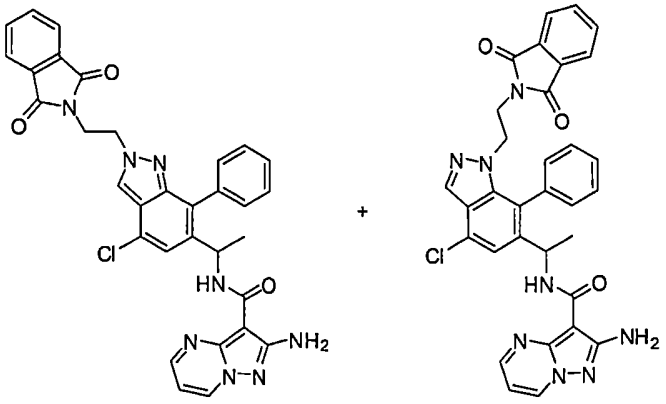


步驟1. 3-(1-(4-氯-2-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉基-2-基)乙基)-7-苯基-2H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯及3-(1-(4-氯-1-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉基-2-基)乙基)-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯



【0292】 向 3-(1-(4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯(30 mg，0.06 mmol，得自於實例 14，步驟 6)於 DMF (0.5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(23 mg，0.17 mmol)，繼之以 *N*-(2-溴甲基)酞醯亞胺(43 mg，0.17 mmol)，並且將反應混合物加熱至 80℃後維持隔夜。冷卻至室溫之後，用 EtOAc (10 mL)稀釋反應混合物並且用水(5 mL)洗滌。使有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。未對以約 1:1 比率獲得之標題化合物進行純化便加以使用(採用理論產率)。峰 1：LCMS $C_{37}H_{33}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 705.2; 實驗值: 705.2。峰 2：LCMS $C_{37}H_{33}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 705.2; 實驗值: 705.2。

步驟2. 2-胺基-N-(1-(4-氯-2-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉基-2-基)乙基)-7-苯基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及2-胺基-N-(1-(4-氯-1-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉基-2-基)乙基)-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



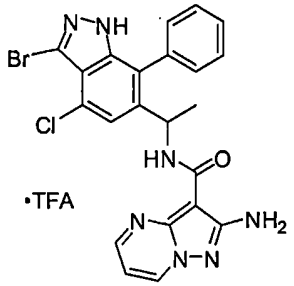
【0293】 將得自於先前步驟之產物混合物(42 mg，0.060 mmol，與 N1 取代異構體之約 1.5:1 混合物)溶解於 CH_2Cl_2 (2 mL)中且在室溫下添加三

氟乙酸(0.5 mL，6 mmol)。0.5 h 之後，在真空中移除揮發性物質且未對殘餘物進行純化便加以使用(採用理論產率)。峰 1：LCMS $C_{32}H_{26}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 605.2; 實驗值: 605.2。峰 2：LCMS $C_{32}H_{26}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 605.2; 實驗值: 605.2。

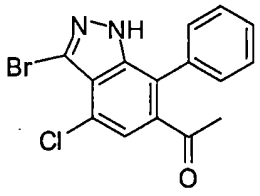
步驟3. 2-胺基-N-(1-(2-(2-胺基乙基)-4-氯-7-苯基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽及2-胺基-N-(1-(1-(2-胺基乙基)-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

【0294】 將得自於先前步驟之產物混合物(36 mg，0.06 mmol)溶解於 MeOH (2 mL)中並且在室溫下用肼(90 μL，3 mmol)處理。2 h 之後，蒸發揮發性物質且使殘餘物分配在水(10 mL)與 EtOAc (10 mL)之間。分離諸層，且使有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物溶解於 MeOH 中且藉由製備型 HPLC (C-18 管柱，用在 pH 2 下經 0.1%三氟乙酸緩衝之水:乙腈梯度[23%-43%乙腈]進行溶離)加以純化。標題化合物可分離，且各自呈白色固體形式獲得。**峰 1 (實例 21)**：滯留時間= 4.43。LCMS $C_{24}H_{24}ClN_8O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 475.2; 實驗值: 475.2。**峰 2 (實例 22)**：滯留時間= 4.67。LCMS $C_{24}H_{24}ClN_8O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 475.2; 實驗值: 475.2。

實例23. 2-胺基-N-(1-(3-溴-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



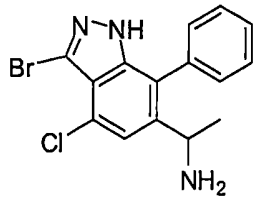
步驟1. 1-(3-溴-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙酮



【0295】 在室溫下向 1-(4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙酮(39 mg，0.14 mmol，得自於實例 14，步驟 4)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 *N*-溴丁二醯

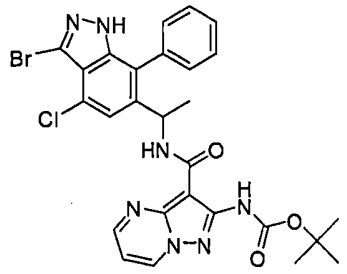
亞胺(31 mg，0.17 mmol)。攪拌 2 h 之後，用飽和 $NaHCO_3$ (5 mL)淬滅反應混合物且用 EtOAc (10 mL)萃取。分離諸層，且使有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由在矽膠上進行急驟層析(0-35% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈橙色固體狀之標題化合物(47 mg，93%)。LCMS $C_{15}H_{11}BrClN_2O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 349.0; 實驗值: 348.9。

步驟2. 1-(3-溴-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙胺



【0296】 向 1-(3-溴-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙酮(30.0 mg，0.0858 mmol)於氨(2 M/EtOH，2 mL)中之溶液中添加四異丙醇鈦(51 μL，0.17 mmol)且在 60℃下將反應混合物加熱隔夜。將所得溶液冷卻至室溫，接著冷卻至 0℃，並且添加硼氫化鈉(9.7 mg，0.26 mmol)。攪拌 0.5 h 之後，用 1 M NH_4OH 淬滅反應混合物，過濾，並且用 EtOAc (20 mL)洗滌濾液。用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。未對產物進行純化便加以使用(採用理論產率)。LCMS $C_{15}H_{11}BrClN_2$ $(M-NH_2)^+$: 計算值 m/z = 333.0; 實驗值: 333.0。

步驟3. 3-(1-(3-溴-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯



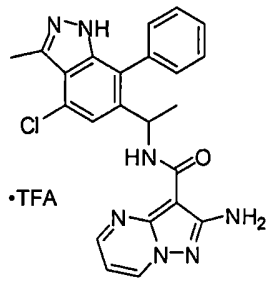
【0297】 根據實例 1 步驟 6 中所描述之程序，以 1-(3-溴-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙胺(30 mg，0.086 mmol)為起始物來合成此化合物。未對產物進行純化便加以使用(採用理論產率)。LCMS $C_{27}H_{25}BrClN_7O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 610.1; 實驗值: 610.1。

步驟4. 2-胺基-N-(1-(3-溴-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]

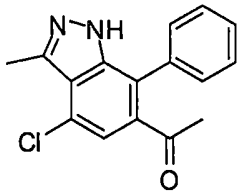
嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

【0298】 如實例 1 步驟 7 中所描述，以 3-(1-(3-溴-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯(52 mg，0.086 mmol)為起始物來進行去保護。將殘餘物溶解於 MeOH 中且藉由製備型 HPLC (C-18 管柱，用在 pH 2 下經 0.1%三氟乙酸緩衝之水:乙腈梯度進行溶離)加以純化，得到呈白色固體狀之標題化合物。LCMS $C_{22}H_{18}BrClN_7O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 510.0; 實驗值: 510.0。

實例24. 2-胺基-N-(1-(4-氯-3-甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

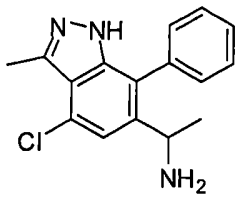


步驟1. 1-(4-氯-3-甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙酮



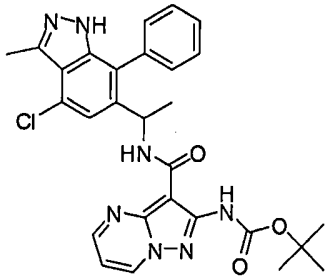
【0299】 在室溫下向 1-(3-溴-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙酮(30.0 mg，0.0858 mmol，得自於實例 23，步驟 1)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (6.3 mg，0.0086 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中逐滴添加 1.0 M 二甲基鋅之庚烷溶液(90.1 μL，0.0901 mmol)，並且將反應混合物加熱至回流後維持 2 h。LCMS 指示 50%轉化率，故再添加 0.5 當量二甲基鋅並且再繼續加熱 1 h。過濾反應混合物且在真空中蒸發揮發性物質。藉由在矽膠上進行急驟層析(0-35% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(7 mg，29%)。LCMS $C_{16}H_{14}ClN_2O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 285.1; 實驗值: 285.1。

步驟2. 1-(4-氯-3-甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙胺



【0300】 根據實例 23 步驟 2 中所描述之程序，以 1-(4-氯-3-甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙酮(7 mg，0.024 mmol)為起始物來合成此化合物。未對產物進行純化便加以使用(採用理論產率)。LCMS $C_{16}H_{14}ClN_2$ $(M-NH_2)^+$: 計算值 m/z = 269.1; 實驗值: 269.0。

步驟3. 3-(1-(4-氯-3-甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯

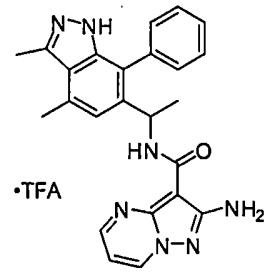


【0301】 根據實例 1 步驟 6 中所描述之程序，以 1-(4-氯-3-甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙胺(7 mg，0.024 mmol)為起始物來合成此化合物。未對產物進行純化便加以使用(採用理論產率)。LCMS $C_{28}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 546.2; 實驗值: 546.2。

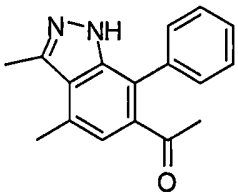
步驟4. 2-胺基-N-(1-(4-氯-3-甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

【0302】 如實例 1 步驟 7 中所描述，以 3-(1-(4-氯-3-甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯(13 mg，0.024 mmol)為起始物來進行去保護。將殘餘物溶解於 MeOH 中且藉由製備型 HPLC (C-18 管柱，用在 pH 2 下經 0.1%三氟乙酸緩衝之水:乙腈梯度進行溶離)加以純化，得到呈白色固體狀之標題化合物。LCMS $C_{23}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 446.1; 實驗值: 446.1。

實例25. 2-胺基-N-(1-(3,4-二甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1. 1-(3,4-二甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙酮

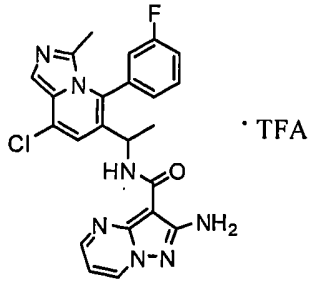


【0303】 在室溫下向 1-(3-溴-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙酮(20.0 mg，0.0857 mmol，得自於實例 23，步驟 1)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (4.2 mg，0.0057 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中逐滴添加 1.0 M 二甲基鋅之庚烷溶液(110 μL，0.11 mmol)，並且將反應混合物加熱至回流後維持 4 h。過濾反應混合物且在真空中蒸發揮發性物質。藉由在矽膠上進行急驟層析(0-35% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(10 mg，67%)。LCMS $C_{17}H_{17}N_2O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 265.1; 實驗值: 265.1。

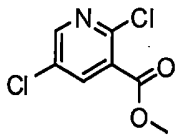
步驟2至步驟4. 2-胺基-N-(1-(3,4-二甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

【0304】 根據實例 24 步驟 2 至步驟 4 中所描述之程序，以 1-(3,4-二甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙酮(10 mg，0.038 mmol)為起始物來合成此化合物。將殘餘物溶解於 MeOH 中且藉由製備型 HPLC (C-18 管柱，用在 pH 2 下經 0.1%三氟乙酸緩衝之水:乙腈梯度進行溶離)加以純化，得到呈白色固體狀之標題化合物。LCMS $C_{24}H_{24}N_7O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 426.2; 實驗值: 426.3。

實例26. 2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(3-氟苯基)-3-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之非對映異構體混合物)

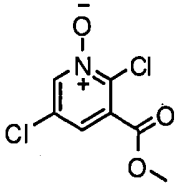


步驟1. 2,5-二氯菸鹼酸甲酯



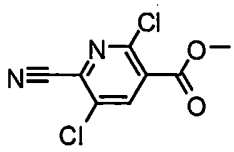
【0305】 依序用草醯氯(26. mL，310 mmol)及 DMF (0.015 mL，0.19 mmol)處理 2,5-二氯菸鹼酸(20.0 g，104 mmol，OChem)於 DCM (520 mL)中之溶液。將反應物攪拌隔夜。接著在真空中濃縮反應混合物。用 DCM (200 mL)稀釋醯氯，冷卻至 0℃並且用 MeOH (110 mL)處理。攪拌 30 分鐘之後，在真空中移除溶劑。將粗殘餘物溶解於 DCM 中且相繼用飽和 $NaHCO_3$ 溶液、水及飽和 NaCl 溶液進行洗滌。使有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮，得到白色結晶固體，未進行進一步純化便使用。產量：18.8 g，90%。LCMS $C_7H_6Cl_2NO_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 206.0; 實驗值: 206.0。

步驟2. 2,5-二氯菸鹼酸甲酯1-氧化物



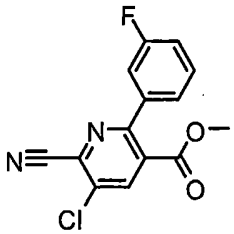
【0306】 將 H_2O_2 (30%水溶液，19.6 mL，640 mmol)添加至含 2,5-二氯菸鹼酸甲酯(19.4 g，94.2 mmol，如步驟 1 中所製備)之 TFA (118 mL)中。將反應混合物加熱至 70℃後維持 1 小時。在真空中移除溶劑且藉由急驟層析法來純化產物，用 0-100%乙酸乙酯/己烷梯度進行溶離，得到白色固體。產量：17.4 g，83%。LCMS $C_7H_6Cl_2NO_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 222.0; 實驗值: 222.0。

步驟3. 2,5-二氯-6-氰基菸鹼酸甲酯



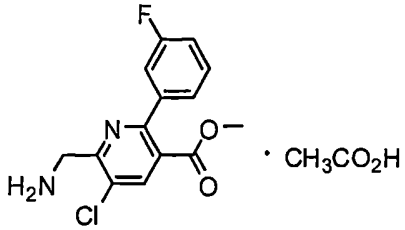
【0307】 將三乙胺(16.6 mL，119 mmol)及氰化三甲基矽烷(25.9 mL，194 mmol)添加至 2,5-二氯菸鹼酸甲酯 1-氧化物(17.4 g，78.4 mmol，得自於步驟 2)於乙腈(150 mL)中之溶液中。將反應混合物加熱至 70℃後維持 20 分鐘。在冷卻至室溫後，用 EtOAc 稀釋反應混合物，且藉由緩慢添加至冷 K_2CO_3 水溶液(500 mL)中來淬滅該溶液。用 DCM 萃取所得水性混合物。依序用水及鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析來純化產物，用 0-50% EtOAc/己烷梯度進行溶離。產量：16.3 g，90%。LCMS $C_8H_4Cl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 231.0; 實驗值: 231.0。

步驟4. 5-氯-6-氰基-2-(3-氟苯基)菸鹼酸甲酯



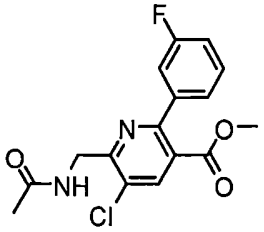
【0308】 在 80℃下將 2,5-二氯-6-氰基菸鹼酸甲酯(5.0 g，22 mmol，得自於步驟 3)、(3-氟苯基)硼酸(3.33 g，23.8 mmol，Aldrich)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (1.05 g，1.50 mmol)、K_2CO_3 (6.52 g，47.2 mmol)於水(39.0 mL)及 1,4-二噁烷(101 mL)中之混合物加熱 1 小時。用 EtOAc 及水稀釋反應混合物。分離水層且用額外的 EtOAc 進行萃取。依序用水及鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析來純化產物，用 0-30% EtOAc/己烷梯度進行溶離，得到呈淡黃色固體狀之產物。產量：5.5 g，87%。LCMS $C_{14}H_9ClFN_2O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 291.0; 實驗值: 291.0。

步驟5. 6-(胺基甲基)-5-氯-2-(3-氟苯基)菸鹼酸甲酯乙酸鹽



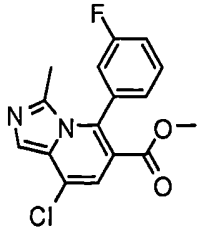
【0309】 對 5-氯-6-氰基-2-(3-氟苯基)菸鹼酸甲酯(5.5 g，19 mmol，得自於步驟 4)於乙酸(55 mL)中之溶液進行脫氣，接著在 1 atm H_2 下在 Pd/C (5%，2.4 g，1.1 mmol)上攪拌 3 小時。使混合物通過 Celite®進行過濾，且在真空中移除溶劑，從而得到結晶固體。使該固體在水中漿液化並過濾，並且用水洗滌固體，得到受少量脫氯副產物污染之呈乙酸鹽形式之所要化合物，該副產物大部分留在濾液中。產量：1.9 g，26%。LCMS $C_{14}H_{13}ClFN_2O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 295.1; 實驗值: 295.0。

步驟6. 6-[(乙醯基胺基)甲基]-5-氯-2-(3-氟苯基)菸鹼酸甲酯



【0310】 向含 6-(胺基甲基)-5-氯-2-(3-氟苯基)菸鹼酸甲酯乙酸鹽(0.90 g，2.5 mmol，得自於步驟 5)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.88 mL，5.1 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(7.4 mL)中添加乙酸酐(0.26 mL，2.8 mmol)。30 分鐘之後，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬滅混合物且用水稀釋。用 EtOAc 萃取該水性混合物。相繼用水及鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮，得到產物，未進行進一步純化便使用。產量：0.85 g，100%。LCMS $C_{16}H_{15}ClFN_2O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 337.1; 實驗值: 337.1。

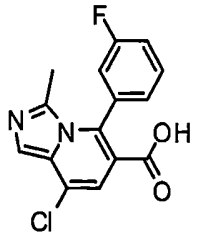
步驟7. 8-氯-5-(3-氟苯基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯



【0311】 將含 6-[(乙醯基胺基)甲基]-5-氯-2-(3-氟苯基)菸鹼酸甲酯

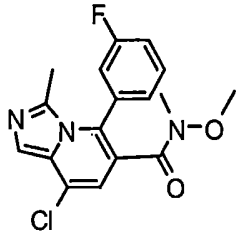
(0.85 g，2.5 mmol，得自於步驟 6)之 $POCl_3$ (10 mL，110 mmol)加熱至 90℃後維持 35 分鐘。接著蒸發混合物以移除 $POCl_3$。藉由急驟層析來純化產物，用 0-100% EtOAc (含 1% MeOH 及 1% NH_4OH)/己烷梯度進行溶離。產量：0.70 g，78%。LCMS $C_{16}H_{13}ClFN_2O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 319.1; 實驗值: 319.1。

步驟8. 8-氯-5-(3-氟苯基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸



【0312】 用 3.0 M NaOH 水溶液(0.96 mL，2.9 mmol)處理含 8-氯-5-(3-氟苯基)-3-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲酸甲酯(230 mg，0.72 mmol，得自於步驟 7)之 MeOH (5 mL)並且攪拌 5 小時。用乙酸對混合物進行酸化且在真空中移除溶劑。與水一起濕磨得到呈淡黃色固體狀之所要化合物，藉由過濾加以分離並且風乾。產量：0.20 g，91%。LCMS $C_{15}H_{11}ClFN_2O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 305.0; 實驗值: 305.0。

步驟9. 8-氯-5-(3-氟苯基)-N-甲氧基-N,3-二甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醯胺

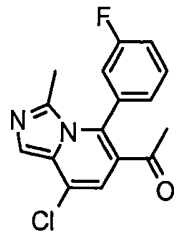


【0313】 向 8-氯-5-(3-氟苯基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(0.20 g，0.66 mmol，得自於步驟 8)於 DMF (1.8 mL)中之懸浮液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(0.572 mL，3.28 mmol)、*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(0.192 g，1.97 mmol)、0.6 M 1-羥基-7-氮雜苯并三唑之 DMF 溶液(0.219 mL，0.131 mmol)及 *N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.189 g，0.984 mmol)。使沈澱物緩慢溶解，並且將所得溶液攪拌隔夜隔夜。添加飽和 $NaHCO_3$，用三份 EtOAc 萃取該混合物。相繼用水及鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經

Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析來純化產物，用 0-80% EtOAc/己烷梯度進行溶離，得到呈黃色固體狀之產物。產量：0.18 g，79%。

【0314】 LCMS $C_{17}H_{16}ClFN_3O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 348.1; 實驗值: 348.0。

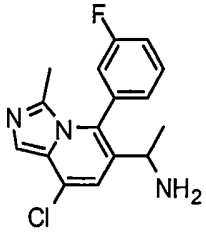
步驟10. 1-[8-氯-5-(3-氟苯基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙酮



【0315】 在N_2下將3.0 M甲基溴化鎂之THF溶液(0.78 mL，2.3 mmol)逐滴添加至 8-氯-5-(3-氟苯基)-*N*-甲氧基-*N*,3-二甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醯胺(0.18 g，0.52 mmol，得自於步驟 9)於無水 THF (5.0 mL，62 mmol)中之0℃溶液中。在 0℃下將該溶液攪拌 1.5 小時。在 0℃下藉由添加 1.0 M HCl水溶液(2.6 mL，2.6 mmol)來淬滅反應物。接著藉由添加飽和 $NaHCO_3$ 溶液使該混合物呈鹼性。用 EtOAc (75 mL)萃取該混合物。依序用水及鹽水洗滌有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮，得到呈黃色固體狀之產物，未進行進一步純化便使用。產量：0.14 g，89%。

【0316】 LCMS $C_{16}H_{13}ClFN_2O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 303.1; 實驗值: 303.0。

步驟11. 1-[8-氯-5-(3-氟苯基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙胺(所製備之非對映異構體混合物)



【0317】 在 65℃下將 1-[8-氯-5-(3-氟苯基)-3-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮(0.14 g，0.46 mmol，得自於步驟 10)及乙酸銨(0.356 g，4.62 mmol)於甲醇(5.2 mL)中之混合物加熱 1 小時。接著添加氰基硼氫化鈉(87 mg，1.4 mmol)且繼續加熱 1 小時。再添加乙酸銨(0.356 g，4.62 mmol)及氰基硼氫化

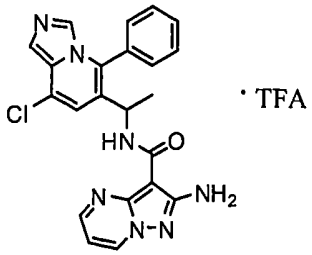
鈉(0.087 g，1.4 mmol)，且繼續加熱總計 22 小時。在冷卻至室溫後，添加飽和 $NaHCO_3$ 溶液且用兩份 EtOAc 萃取混合物。使所合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。為了移除其他雜質，將殘餘物溶解於 1 N HCl 中且用 EtOAc 洗滌。再次藉由添加 $NaHCO_3$ 溶液使水層呈鹼性，且用 EtOAc 萃取。再次使萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。藉由製備型 HPLC-MS (pH 10)來純化產物。產量：61 mg，43%。

【0318】 LCMS $C_{16}H_{16}ClFN_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 304.1; 實驗值: 304.1。

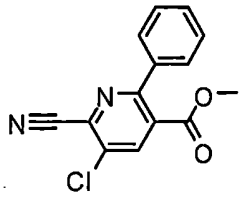
步驟12. 2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(3-氟苯基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之非對映異構體混合物)

【0319】 將含 1-[8-氯-5-(3-氟苯基)-3-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙胺(20. mg，0.066 mmol，得自於步驟 11)之 DMF (0.45 mL)添加至 2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸(18 mg，0.066 mmol，J&W Pharmlab)、六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(30. mg，0.079 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(23 μL，0.13 mmol)於 DMF (0.4 mL)中之混合物中。攪拌 40 分鐘之後，添加水且藉由過濾來分離出沈澱之產物並且風乾。將如此獲得之白色固體與 TFA (0.2 mL)一起在 DCM (0.5 mL)中攪拌 30 分鐘。在真空中移除溶劑且在乙腈中復原殘餘物，並且藉由製備型 HPLC-MS (pH 2)加以純化。產量：20 mg。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 非對映異構體混合物) δ 8.95 - 8.88 (m, 2H), 8.60 - 8.50 (m, 2H), 8.09 - 7.95 (m, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.76 - 7.59 (m, 4H), 7.59 - 7.42 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 6.43 (br s, 4H), 4.68 - 4.38 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H)；LCMS $C_{23}H_{20}ClFN_7O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 464.1; 實驗值: 464.1。

實例27. 2-胺基-*N*-(1-(8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之單一對映異構體)

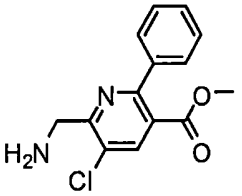


步驟1. 5-氯-6-氰基-2-苯基菸鹼酸甲酯



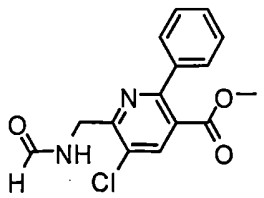
【0320】 如在實例 26 步驟 4 中，使用 2,5-二氯-6-氰基菸鹼酸酯(5.80 g，25.1 mmol，如實例 26 步驟 3 中所製備)及苯基硼酸(3.67 g，30.1 mmol，Aldrich)來製備標題化合物。產量：6.33 g，93%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 5H), 3.74 (s, 3H)；LCMS $C_{14}H_{20}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 273.0; 實驗值: 273.0。

步驟2. 6-(胺基甲基)-5-氯-2-苯基菸鹼酸甲酯



【0321】 向含 5-氯-6-氰基-2-苯基菸鹼酸甲酯(1.01 g，3.70 mmol，得自於步驟 1)之甲醇(50. mL)中添加雷氏鎳(1.0 mL Raney®鎳於水中之懸浮液)。對混合物進行脫氣且在 H_2 (1 atm)下攪拌 2 小時。使混合物通過 Celite® 進行過濾，且用甲醇洗滌 Celite®。自濾液中移除溶劑，得到產物，未進行進一步純化便用於步驟 3 中。產量：1.0 g，97%。LCMS $C_{14}H_{14}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 277.1; 實驗值: 277.1。

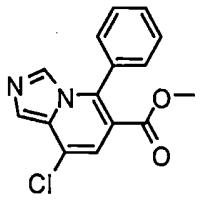
步驟3. 5-氯-6-[(甲醯基胺基)甲基]-2-苯基菸鹼酸甲酯



【0322】 合併甲酸(6.7 mL，180 mmol)與乙酸酐(1.7 mL，18 mmol)

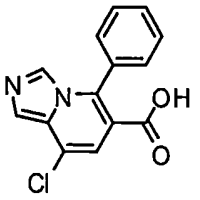
且攪拌 40 分鐘，接著將該混合物逐滴添加至 6-(胺基甲基)-5-氯-2-苯基菸鹼酸甲酯(1.0 g，3.6 mmol，得自於步驟 2)於 DCM (20 mL)中之 0℃溶液中。在 0℃下攪拌 50 分鐘之後，將溶液升溫至室溫且攪拌隔夜。在真空中移除溶劑，得到 1.34 g 粗產物，未進行進一步純化便用於步驟 4 中。LCMS $C_{15}H_{14}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 305.1; 實驗值: 305.0。

步驟4. 8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯



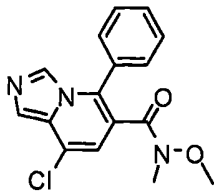
【0323】 將含 5-氯-6-[(甲醯基胺基)甲基]-2-苯基菸鹼酸甲酯(1.13 g，3.71 mmol，得自於步驟 3)之 $POCl_3$ (5.5 mL，59 mmol)加熱至 75℃後維持 35 分鐘。在冷卻至室溫後，將混合物緩慢傾倒至碎冰上，且藉由添加固體 Na_2CO_3 來中和該冰冷混合物。用 DCM 萃取該水性混合物。使有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析來純化產物，用 0-30% EtOAc/己烷梯度進行溶離。產量：0.76 g，71%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 3H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 3.57 (s, 3H)；LCMS $C_{15}H_{12}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 287.1; 實驗值: 287.1。

步驟5. 8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸



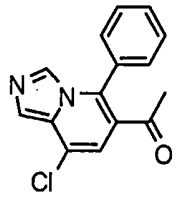
【0324】 如在實例 26 步驟 8 中，使用 8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲酸甲酯(0.75 g，2.6 mmol，得自於步驟 4)來製備標題化合物。產量：0.70 g，98%。LCMS $C_{14}H_{10}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 273.0; 實驗值: 273.0。

步驟6. 8-氯-N-甲氧基-N-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醯胺



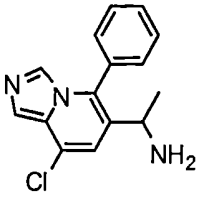
【0325】 如在實例 26 步驟 9 中，使用 8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲酸(0.70 g，2.6 mmol，得自於步驟 5)來製備標題化合物。產量：0.62 g，76%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 5H), 7.22 (s, 1H), 3.49 (br s, 3H), 3.00 (br s, 3H)；LCMS $C_{16}H_{15}ClN_3O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 316.1; 實驗值: 316.0。

步驟7. 1-(8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮



【0326】 藉由實例 26 步驟 10 之程序，由 8-氯-*N*-甲氧基-*N*-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醯胺(0.62 g，2.0 mmol，得自於步驟 6)來製備標題化合物。未對產物進行進一步純化便用於步驟 8 中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 3H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 1.96 (s, 3H)；LCMS $C_{15}H_{12}ClN_2O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 271.1; 實驗值: 271.1。

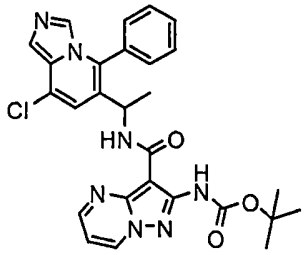
步驟8. 1-(8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙胺(所製備之固定比率混合物)



【0327】 用乙醇鈦(IV) (380 μL，1.8 mmol，Strem)處理 1-(8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(0.28 g，0.83 mmol，得自於步驟 7)及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.22 g，1.8 mmol, CombiBlocks)於 THF (3.0 mL)中之溶液，且在密封反應容器中加熱至 70℃隔夜。將反應混合物冷卻至-44℃且逐滴添加 1.0 M L-Selectride®之 THF 溶液(2.9 mL，2.9 mmol)。使反應混合

物經 1 小時升溫至室溫。接著將反應混合物冷卻至 0℃且藉由添加 MeOH (0.50 mL)將其淬滅。在升溫至室溫後，用 EtOAc (25 mL)及鹽水(0.20 mL)稀釋混合物並且攪拌 5 分鐘。使漿液通過 Celite®進行過濾，且用 EtOAc 洗滌濾餅。濃縮濾液，得到殘餘物。LCMS 指示未分離之非對映異構體(主要異構體與次要異構體)之混合物。將殘餘物溶解於甲醇(7.5 mL)中且用 4.0 N HCl 之二噁烷溶液(6.2 mL，25 mmol)處理 1 小時。在真空中移除溶劑且在 MeOH 中復原殘餘物，並且經由製備型 HPLC-MS (pH=2)加以純化。蒸發含有產物之溶離份以移除大部分乙腈。藉由添加碳酸鈉來使水性混合物呈鹼性(pH 10)。用 NaCl 使該鹼性水性混合物飽和且用 DCM 萃取兩次。使所合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮，得到呈白色固體狀之產物。產量：91 mg，40%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 - 7.56 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 3.65 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.90 (br s, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)；LCMS $C_{15}H_{15}ClN_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 272.1; 實驗值: 272.1。

步驟9. [3-({[-1-(8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]胺基}羰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]胺基甲酸第三丁酯(所分離之單一對映異構體)



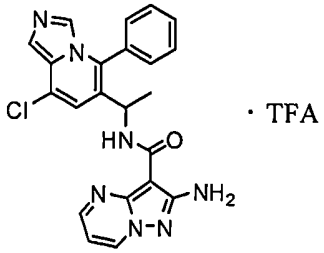
【0328】 將 1-(8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙胺(84 mg，0.31 mmol，得自於步驟 8)於 DMF (2.1 mL)中之溶液添加至 2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸(95 mg，0.34 mmol，J&W Pharmlab)、六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(130 mg，0.34 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(110 μL，0.62 mmol)於 DMF (2 mL)中之混合物中。30 分鐘之後，添加飽和 $NaHCO_3$。用水稀釋產生沈澱物，藉由過濾加以分離。用水洗滌固體產物，並且風乾。接著將固體溶解於 DCM 中，且過濾溶液以移除不溶性雜質。濃縮濾液，得到呈淡黃色固體狀之產物。產量：0.15 g，91%。LCMS $C_{27}H_{27}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 532.2; 實驗值: 532.2。藉由

HPLC (Phenomenex Lux Cellulose C-1，5 μm，21.2×250 mm，9 mg/900 μL 負載，用 20% EtOH/己烷以 18 mL/min 在 13 min 內溶離)來分離固定比率混合物。由此獲得對映異構體 1 (首先溶離，主要組分，滯留時間 8.3 min，產量：76 mg)及對映異構體 2 (第二溶離，次要組分，滯留時間 10.9 min，產量：10 mg)。

步驟10. 2-胺基-N-[1-(8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(單一對映異構體)

【0329】 將[3-({[1-(8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]胺基}羰基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-2-基]胺基甲酸第三丁酯(76 mg，0.14 mmol，得自於步驟 9 之對映異構體 1)與 TFA (0.5 mL)一起在 DCM (2.0 mL)中攪拌 30 分鐘。在真空中移除溶劑，且在乙腈中復原產物，並且藉由製備型 HPLC-MS (pH 2)加以純化。產量：69 mg，83%，(1.4×三氟乙酸鹽)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.75 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)；LCMS $C_{22}H_{19}ClN_7O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 432.1; 實驗值: 432.1。

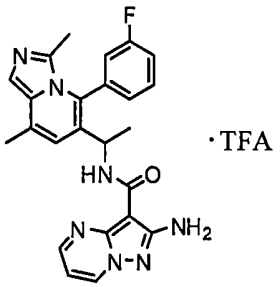
實例28. 2-胺基-*N*-[1-(8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(單一對映異構體)



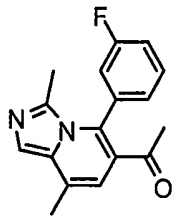
【0330】 將[3-({[1-(8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]胺基}羰基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-2-基]胺基甲酸第三丁酯(10 mg，0.019 mmol，得自於實例 27 步驟 9 之對映異構體 2)與 TFA (0.2 mL)一起在 DCM (1.0 mL)中攪拌 30 分鐘。在真空中移除溶劑，且在乙腈中復原產物，並且藉由製備型 HPLC-MS (pH=2)加以純化。產量：4.9 mg，45%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.04

(d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.77 - 7.52 (m, 5H), 7.32 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.76 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3H)；LCMS $C_{22}H_{19}ClN_7O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 432.1; 實驗值: 432.1。

實例29. 2-胺基-*N*-{1-[5-(3-氟苯基)-3,8-二甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之非對映異構體混合物)

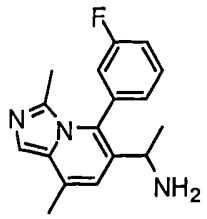


步驟1. 1-[5-(3-氟苯基)-3,8-二甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙酮



【0331】 對 1-[8-氯-5-(3-氟苯基)-3-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮(0.046 g，0.15 mmol，得自於實例 26，步驟 10)及 1.0 M 二甲基鋅之庚烷溶液(0.30 mL，0.30 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液進行脫氣且添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.011 g，0.015 mmol)。在密封反應小瓶中將反應混合物加熱至 100℃後維持 2 小時。接著將反應混合物傾入飽和 $NaHCO_3$ 中且用三份 EtOAc 萃取水性混合物。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析來純化產物，用 0-100% EtOAc/己烷梯度進行溶離。LCMS $C_{17}H_{16}FNO_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 283.1; 實驗值: 283.1。

步驟2. 1-[5-(3-氟苯基)-3,8-二甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙胺(所製備之非對映異構體混合物)

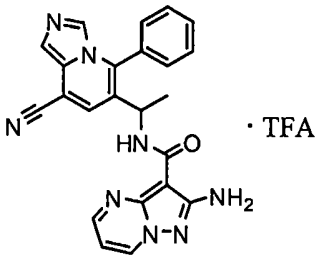


【0332】 將四異丙醇鈦(0.052 mL，0.18 mmol)添加至 1-[5-(3-氟苯基)-3,8-二甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮(0.025 g，0.088 mmol，如步驟 1 中所製備)於 2.0 M 氨之乙醇溶液(0.22 mL，0.44 mmol)中之混合物中。將反應物加熱至 60℃後維持 2 小時。接著將反應混合物冷卻至 0℃，且添加 $NaBH_4$ (0.0050 g，0.13 mmol)。30 分鐘之後，用水淬滅反應混合物且藉由過濾移除不溶性物質。用乙腈洗滌固體。濃縮濾液且未對產物進行進一步純化便用於步驟 3 中。LCMS $C_{17}H_{19}FN_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 284.1; 實驗值: 284.1。

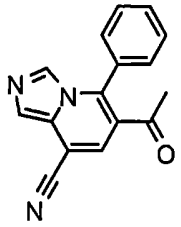
步驟3. 2-胺基-N-{1-[5-(3-氟苯基)-3,8-二甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之非對映異構體混合物)

【0333】 將 1-[5-(3-氟苯基)-3,8-二甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙胺(0.025 g，0.088 mmol，呈得自於步驟 2 之非對映異構體混合物形式)於 DMF (2 mL)中之溶液用 2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸(0.039 g，0.14 mmol，J&W Pharmlab)、*N,N*-二異丙基乙胺(0.046 mL，0.26 mmol)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(0.074 g，0.19 mmol)進行處理。攪拌 2 小時之後，用水稀釋反應混合物且用 EtOAc 萃取。使所合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。藉由與 TFA (1 mL)一起在 DCM (1 mL)中攪拌 1 小時來對粗產物進行去保護。在真空中移除溶劑，且在 MeCN 中復原殘餘物，並且經由製備型 HPLC-MS (pH 2)加以純化。產量：8 mg。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, 非對映異構體混合物) δ 8.74 - 8.68 (m, 2H), 8.58 - 8.53 (m, 2H), 8.00 (s, 2H), 7.77 - 7.58 (m, 4H), 7.50 - 7.35 (m, 4H), 7.17 (s, 2H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 4.82 - 4.69 (m, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.09 (s, 6H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 3H)；LCMS $C_{24}H_{23}FN_7O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 444.1; 實驗值: 444.1。

實例30. 2-胺基-*N*-[1-(8-氰基-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

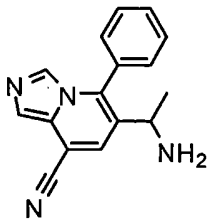


步驟1. 6-乙醯基-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈



【0334】 將可微波小瓶中裝入 1-(8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮(50. mg，0.18 mmol，得自於實例 27，步驟 7)、$Zn(CN)_2$ (24 mg，0.20 mmol)、叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0)三氯甲烷加合物(11 mg，0.011 mmol)及 2-(二環己基膦基)-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯(7.6 mg，0.018 mmol)。添加 DMF (3.35 mL)及水(17 μL，0.92 mmol)。對混合物進行脫氣且在微波中將反應物加熱至 150℃後維持 30 分鐘。將反應混合物傾入飽和 $NaHCO_3$ 中且用三份 EtOAc 進行萃取。依序用水及鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析來純化產物，用 0-40% EtOAc/己烷梯度進行溶離，得到黃色固體。產量：37 mg，77%。LCMS $C_{16}H_{11}N_3O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 262.1; 實驗值: 262.2。

步驟2. 6-(1-胺基乙基)-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈(所製備之外消旋混合物)



【0335】 將 6-乙醯基-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈(36 mg，0.14 mmol，得自於步驟 1)溶解於 MeOH (1.5 mL)中且添加乙酸銨(106 mg，1.38

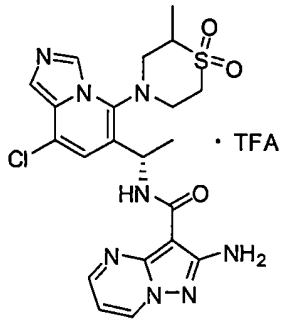
mmol)。在 65℃下將所得混合物加熱 1 小時。添加氰基硼氫化鈉(26 mg，0.41 mmol)且在 65℃下將溶液加熱隔夜。在冷卻至室溫後，藉由添加水來淬滅反應物。用乙腈稀釋混合物且藉由製備型 HPLC-MS (pH 10；用 19.4%-37.4% MeCN/水梯度在 12 分鐘內溶離)來純化產物，得到具有所要質量的兩個峰。所要產物為峰 1，即次要異構體(以 7.0 min 之滯留時間溶離)，在蒸發後得到黃色固體，將其用於步驟 3 中。產量：2.8 mg，8%。LCMS $C_{16}H_{15}N_4$ $(M+)H^+$: 計算值 m/z = 263.1; 實驗值: 263.1。

步驟3. 2-胺基-N-[1-(8-氰基-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

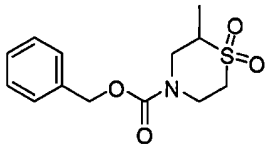
【0336】 將 2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3.3 mg，0.012 mmol)、六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(4.5 mg，0.012 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(3.7 μL，0.021 mmol)於 DMF (0.20 mL)中之混合物攪拌 5 分鐘，接著添加含 6-(1-胺基乙基)-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-8-甲腈(2.8 mg，0.011 mmol，得自於步驟 2 之峰 1)之 DMF (0.22 mL)。30 分鐘之後，依序用飽和 $NaHCO_3$ 及水稀釋反應物。用 EtOAc 萃取水性混合物且在真空中移除溶劑。將粗產物與 TFA (0.10 mL)一起在 DCM (0.50 mL)中攪拌 1 小時且蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙腈中且藉由製備型 HPLC-MS (pH=2)加以純化。產量：2.5 mg。

【0337】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.57 (m, 6H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.44 (br s, 2H), 4.74 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)；LCMS $C_{23}H_{19}N_8O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 423.1; 實驗值: 423.1。

實例31A. 2-胺基-*N*-(1-[8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(異構體1，所製備之固定比率混合物)

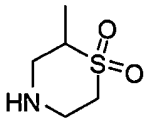


步驟1. 2-甲基硫代嗎啉-4-甲酸苯甲酯1,1-二氧化物(單一異構體)



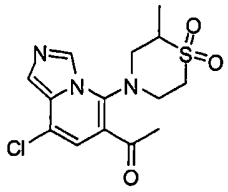
【0338】 向 2-甲基硫代嗎啉 1,1-二氧化物鹽酸鹽(0.25 g，1.4 mmol)(外消旋混合物，烯胺構建塊，EN300-137734)於二氯甲烷(4.5 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(0.75 mL，3.5 mmol)。將混合物冷卻至 0℃。逐滴添加氯甲酸苯甲酯(0.29 mL，2.0 mmol)。觀測到白色懸浮液。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 2 h，隨後在真空下移除溶劑。藉由急驟管柱層析來純化粗產物(0.35 g，93%產率)。提交經純化之產物以進行手性 HPLC 純化(Phenomenex Lux Amylose 1 管柱)，得到兩種對映純異構體。

步驟2. 2-甲基硫代嗎啉1,1-二氧化物(單一異構體)



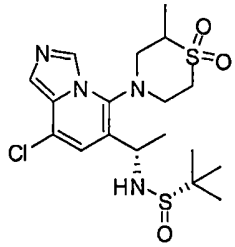
【0339】 用氮氣將 2-甲基硫代嗎啉-4-甲酸苯甲酯 1,1-二氧化物(0.12 g，0.42 mmol，*峰 2，步驟 1*)於乙酸乙酯(2 ml)中之溶液脫氣 3 分鐘，隨後添加鈀(10%於碳上，0.045 g，0.04 mmol)。再脫氣 3 min 之後，將混合物置於真空下，接著將氫氣(1 atm)饋入反應容器中。在室溫下將混合物攪拌 12 h。通過矽藻土進行過濾之後，在真空下濃縮所得溶液，得到 2-甲基硫代嗎啉 1,1-二氧化物(單一異構體 1，0.06 g，0.402 mmol，95%產率)。根據以上程序，使用得自於步驟 1 之峰 1 作為起始物質來合成單一異構體 2。

步驟 3. 1-(8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙-1-酮(單一異構體)



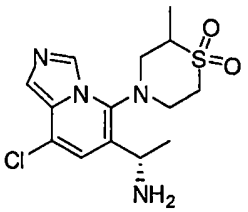
【0340】 在微波反應器中在 140℃下加熱 1-(5,8-二氯咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙-1-酮(0.64 g，2.8 mmol) (實例 130，步驟 7)、2-甲基硫代嗎啉 1,1-二氧化物(單一異構體 1，步驟 2，0.54 g，3.6 mmol)及 *N,N*-二乙基丙-2-胺(1.3 mL，8.4 mmol)於乙腈(9 mL)中之溶液且攪拌 5 h。冷卻至室溫之後，在真空下移除溶劑且藉由急驟管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷至 0-35%甲醇/乙酸乙酯)來純化所得殘餘物，得到 1-(8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙-1-酮(0.9 g，94 %產率)。LCMS $C_{14}H_{17}O_3N_3SCl$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 342.1; 實驗值: 342.0。

步驟4. (S)-N-((1S)-1-(8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(單一異構體，固定比率混合物)



【0341】 向 1-(8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙-1-酮(1.9 g，5.6 mmol)及(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(6.7 g，55.6 mmol)於環戊基甲醚(4 mL)中之懸浮液中添加四異丙醇鈦(4.9 mL，16.6 mmol)。將反應混合物加熱至 100℃並且攪拌 36 h。將反應混合物冷卻至 0℃且一次性添加四氫硼酸鈉(1.05 g，27.8 mmol)。將混合物升溫至室溫並且攪拌 8 h。將反應混合物冷卻至 0℃且藉由逐滴添加甲醇(1 mL)將其淬滅。將所得溶液傾入鹽水中。使懸浮液通過矽藻土進行過濾。用乙酸乙酯稀釋濾液且分離諸層。使有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，並且藉由急驟管柱層析來純化殘餘物，得到所要產物(1.9 g，77%產率)。LCMS $C_{18}H_{28}O_3N_4S_2Cl$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 447.1; 實驗值: 447.2。

步驟5. (1S)-1-[1,8-二氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙胺鹽酸鹽(單一非對映異構體，固定比率混合物)



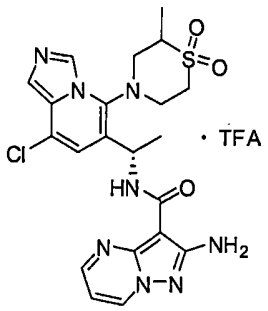
【0342】 在 0℃下向(*S*)-*N*-(1-(8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.9 g，4.2 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 M/二噁烷溶，10 mL)。將混合物升溫至室溫且攪拌 1 h。在真空下移除揮發性物質，得到呈鹽酸鹽形式之粗產物，未進行進一步純化便使用。LCMS $C_{14}H_{20}ClN_4O_2S$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 343.1; 實驗值: 343.1。

步驟 6. 2-胺基-N-(1-[8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(單一非對映異構體，固定比率混合物)

【0343】 將 *N,N*-二乙基丙-2-胺(2.45 ml，15.8 mmol)添加至含 2-((第三丁氧基羰基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸(1.32 g，4.7 mmol)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(1.65 g，4.3 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(8 mL)中。攪拌 10 分鐘之後，逐滴添加(1*S*)-1-[1,8-二氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙胺鹽酸鹽(步驟 5，1.5 g，3.9 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之懸浮液。在室溫下將反應物攪拌 1 h。用水(100 mL)稀釋反應物並且過濾。用水(10 mL)洗滌濾餅並且風乾 2 h。向粗產物於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(10 mL)。在室溫下攪拌 1 h 之後，在真空中移除揮發性物質且藉由製備型 LCMS (pH 2)來純化產物，得到 2-胺基-*N*-(1-[8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(0.2 g，8.2%產率)。LCMS $C_{21}H_{24}O_3N_8SCl$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 503.1; 實驗值: 503.1。^1H NMR (600 MHz, DMSO, 固定比率異構體之混合

物): δ 9.31 (s, 0.6H), 8.94 - 8.86 (m, 1H), 8.82 (s, 0.4H), 8.62 - 8.48 (m, 1H), 8.16 - 8.01 (m, 1H), 7.88 (s, 0.6 H), 7.73 (s, 0.4 H), 7.26 (m, 1H), 7.06 - 6.91 (m, 1H), 5.54 (p, *J* = 7.0 Hz, 0.4 H), 5.20 (p, *J* = 6.9 Hz, 0.6 H), 3.89 - 3.77 (m, 0.6 H), 3.77 - 3.51 (m, 4H), 3.50 - 3.36 (m, 0.4 H), 3.34 - 3.17 (m, 2H), 1.56 (m, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H)。

實例31B. 2-胺基-*N*-(1-[8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(異構體2，所製備之固定比率混合物)

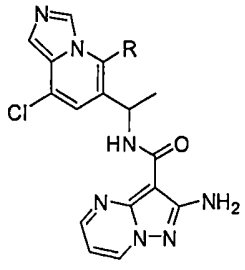


【0344】 根據實例 31A 步驟 3 至步驟 6 之程序，使用得自於步驟 2 之單一異構體 2 作為步驟 3 之起始物質來合成此化合物。LCMS $C_{21}H_{24}O_3N_8SCl$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 503.1; 實驗值: 503.1。

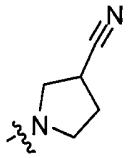
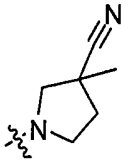
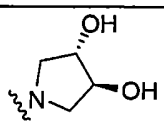
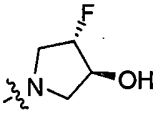
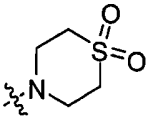
實例 32 至實例 40.

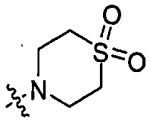
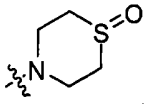
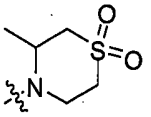
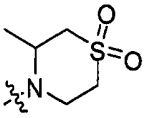
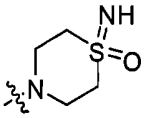
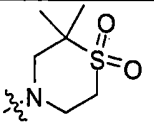
【0345】 藉由實例 149 之方法來製備表 3 中之以下實例 32 至實例 40。表 3 之代表性化合物之 NMR 資料提供於表 3a 中。

表3.



實例編號	名稱	R =	LCMS

實例編號	名稱	R =	LCMS
32	2-胺基-*N*-(1-(8-氯-5-(3-氰基吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之非對映異構體混合物)		$C_{21}H_{21}ClN_9O$ $(M+H)^+$: 計算值m/z = 450.2; 實驗值: 450.2
33	2-胺基-*N*-(1-(8-氯-5-(3-氰基-3-甲基吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之非對映異構體混合物)		$C_{22}H_{23}ClN_9O$ $(M+H)^+$: 計算值m/z = 464.2; 實驗值: 464.3
34	2-胺基-*N*-(1-(8-氯-5-((3*S*,4*S*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之非對映異構體混合物)		$C_{20}H_{22}ClN_8O_3(M+H)^+$: 計算值m/z = 457.2; 實驗值: 457.2
35	2-胺基-*N*-(1-(8-氯-5-((3*S*,4*S*)-3-氟-4-羥基吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之非對映異構體混合物)		$C_{20}H_{21}ClFN_8O_2$ $(M+H)^+$: 計算值m/z = 459.1; 實驗值: 459.2
36	2-胺基-*N*-(1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之非對映異構體混合物)		$C_{20}H_{22}ClN_8O_3S$ $(M+H)^+$: 計算值m/z = 489.1; 實驗值: 489.1

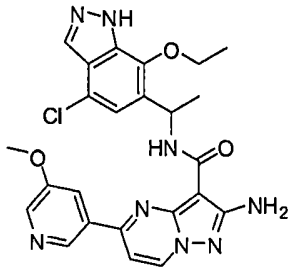
實例編號	名稱	R =	LCMS
36A	2-胺基-*N*-(1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(異構體1)		$C_{20}H_{22}ClN_8O_3S$ $(M+H)^+$: 計算值m/z = 489.1; 實驗值: 489.1
37	2-胺基-*N*-(1-[8-氯-5-(1-氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之非對映異構體混合物)		$C_{20}H_{22}ClN_8O_2S$ $(M+H)^+$: 計算值m/z = 473.1; 實驗值: 473.1
38A	2-胺基-*N*-(1-[8-氯-5-(3-甲基-1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之非對映異構體混合物) (異構體1)		$C_{21}H_{24}ClN_8O_3S$ $(M+H)^+$: 計算值m/z = 503.1; 實驗值: 503.1
38B	2-胺基-*N*-(1-[8-氯-5-(3-甲基-1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之非對映異構體混合物) (異構體2)		$C_{21}H_{24}ClN_8O_3S$ $(M+H)^+$: 計算值m/z = 503.1; 實驗值: 503.1
39	2-胺基-*N*-(1-[8-氯-5-(1-亞胺基-1-氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(所製備之非對映異構體混合物)		$C_{20}H_{23}ClN_9O_2S$ $(M+H)^+$: 計算值m/z = 488.1; 實驗值: 488.1
40	2-胺基-*N*-(1-[8-氯-5-(2,2-二甲基-1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基)吡		$C_{22}H_{26}ClN_8O_3S$ $(M+H)^+$: 計算值m/z = 517.2; 實驗值: 517.2

實例編號	名稱	R =	LCMS
	唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之固定比率混合物)		

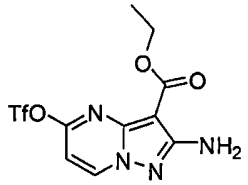
表3a.

實例編號	^{1}H NMR 資料
32	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.31 (m, 1H), 8.72 (d, *J* = 6.8, , 1H), 8.59 (d, *J* = 4.5, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 5.59 - 5.30 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.71 - 3.45 (m, 4H), 2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.58 - 2.42 (m, 1H), 1.67 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 3H).
33	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.16 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.10 - 6.94 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.78 (m, 4H), 2.69 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.79 - 1.56 (m, 6H)。
36	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.53 (s, 1H), 8.70 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 5.51 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.06 (m, 1H), 4.01 - 3.73 (m, 3H), 3.68 - 3.41 (m, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 1.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例41. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

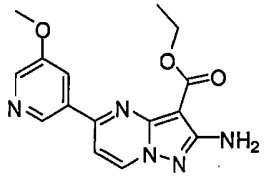


步驟1. 2-胺基-5-(三氟甲基磺醯基氧基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯



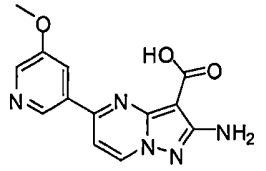
【0346】 在-78℃下將三氟甲磺酸酐(2 mL，9 mmol)逐滴添加至含2-胺基-5-側氧基-4,5-二氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(0.7 g，3 mmol)之二氯甲烷(20 mL)及三乙胺(3 mL，20 mmol)中。在-78℃下將所得混合物攪拌1 h。藉由在-78℃下添加碳酸氫鈉(飽和)來淬滅反應物。用二氯甲烷(10 mL)進一步稀釋混合物並且自-78℃攪拌至室溫。進行水溶液處理之後，使所合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析(0-20%甲醇/二氯甲烷)進行純化，得到所要產物(0.09 g，8%)。LCMS $C_{10}H_{10}F_3N_4O_5S$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 355.0; 實驗值: 355.0。

步驟2. 2-胺基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯



【0347】 用氮氣對2-胺基-5-(三氟甲基磺醯基氧基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(0.02 g，0.06 mmol)、3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶(0.017 g，0.073 mmol) (676624，Aldrich)、二氯(雙{二-第三丁基[4-(二甲基胺基)苯基]磷烷基})鈀(0.004 g，0.006 mmol)、碳酸鈉(0.01 g，0.1 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)及水(0.5 mL)中之懸浮液進行脫氣，接著在80℃下加熱1 h。將混合物冷卻至室溫，用甲醇稀釋，通過矽藻土進行過濾，且在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析來純化殘餘物，得到所要產物(0.020 g，100%)。LCMS $C_{15}H_{16}N_5O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 314.1; 實驗值: 314.0。

步驟3. 2-胺基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

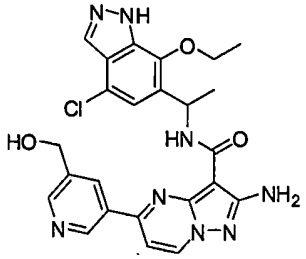


【0348】 將氫氧化鋰(14 mg，0.42 mmol)添加至2-胺基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(0.014 g，0.042 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中。將混合物加熱至80℃後維持2 h。在真空下蒸發溶劑。未進行純化便將殘餘物用於下一步驟中。LCMS $C_{13}H_{12}N_5O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 286.1; 實驗值: 286.1。

步驟4. 2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

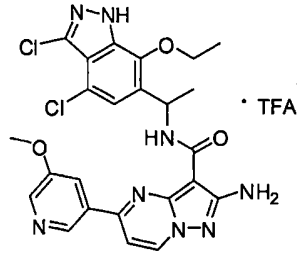
【0349】 向粗 2-胺基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸(得自於步驟 3)、1-(4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙胺(實例 3a 至實例 3b，步驟 1，0.010 g，0.042 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(20 μL，0.1 mmol)於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物中添加六氟磷酸 *N,N,N′,N′*-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(0.016 g，0.042 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌 1 h。向反應混合物中添加冰水(0.2 mL)，接著攪拌 10 min。用甲醇(4 mL)稀釋混合物。藉由製備型 LCMS (pH 10)進行純化，得到所要產物(9 mg，20%，經兩個步驟)。LCMS $C_{24}H_{24}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 507.2; 實驗值: 507.1。

實例42. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙基)-5-(5-(羥基甲基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

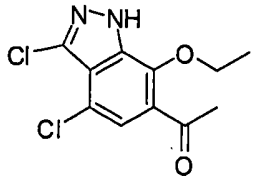


【0350】 根據實例 41 之程序，在步驟 2 中使用[5-(羥基甲基)吡啶-3-基]硼酸(BB-3541，Combi-Blocks)替代 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶作為起始物質之一來合成此化合物。LCMS $C_{24}H_{24}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 507.2; 實驗值: 507.2。

實例43. 2-胺基-*N*-(1-(3,4-二氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

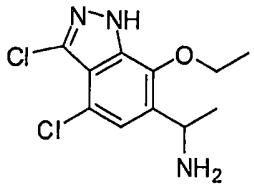


步驟1. 1-(3,4-二氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙酮



【0351】 在室溫下向 1-(4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙酮(90 mg，0.4 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加 *N*-氯丁二醯亞胺(76 mg，0.56 mmol)。攪拌 4 h 之後，用 EtOAc 稀釋反應混合物，用碳酸鈉(飽和)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析進行純化，得到所要產物。LCMS $C_{11}H_{11}Cl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 273.0; 實驗值: 273.0。

步驟2. 1-(3,4-二氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙胺



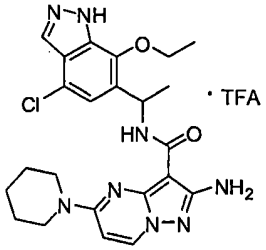
【0352】 向 1-(3,4-二氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙酮(0.10 g，0.37 mmol)於 2.0 *M* 氨之乙醇溶液(4 mL，8 mmol)中之溶液中添加四異丙醇鈦(300 μL，1 mmol)。在 80℃下將反應混合物加熱 3 h，接著冷卻至 0℃。向混合物中添加四氫硼酸鈉(40 mg，1 mmol)。攪拌 0.5 h 之後，用氫氧化銨(1 M)淬滅反應物，過濾，並且用乙腈洗滌固體。在真空中移除揮發性物質，並且將殘餘物溶解於 EtOAc 中且用水及鹽水洗滌。使有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。未進行純化便將粗產物直接用於下一步驟中。LCMS $C_{11}H_{14}Cl_2N_3O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 274.1; 實驗值: 274.0。

步驟3. 2-胺基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

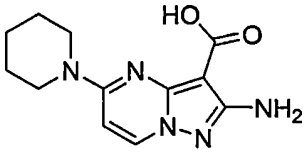
【0353】 根據實例 41 之程序，在步驟 4 中使用 1-(3,4-二氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基) 乙胺 替代 1-(4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙胺作為起始物質來合成此化合物。LCMS $C_{24}H_{23}Cl_2N_8O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 541.1; 實驗值: 541.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.76 (s, 1H), 9.12 - 8.98 (m, 2H), 8.49 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.68 - 5.23 (m, 1H), 4.45 - 4.02 (m, 2H), 3.95 (s, 3H),

1.59 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例44. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙基)-5-(哌啶-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1. 2-胺基-5-(哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸



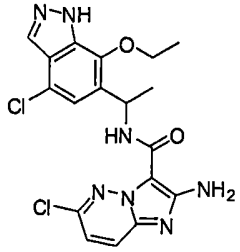
【0354】 向 2-胺基-5-{[(三氟甲基)磺醯基]氧基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(實例 43，步驟 1，20 mg，0.056 mmol)於乙腈(0.6 mL)中之溶液中添加哌啶(0.017 mL，0.17 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.1 mL，0.6 mmol)。在 80℃下將所得混合物攪拌 1 h。向混合物中添加氫氧化鋰水溶液(4.0 M，0.1 mL，0.6 mmol)。在 80℃下將所得混合物加熱 1 h。移除溶劑且藉由製備型 LCMS (pH 10)來純化殘餘物，得到所要產物(14 mg，95%產率)。LCMS $C_{12}H_{16}N_5O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 262.1; 實驗值: 262.0。

步驟2. 2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)-5-(哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

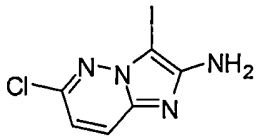
【0355】 在室溫下向含有 1-(4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙胺三氟乙酸(5.4 mg，0.015 mmol)、2-胺基-5-(哌啶-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸(4.0 mg，0.015 mmol)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(5.8 mg，0.015 mmol)之小瓶中添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)，繼之以逐滴添加 *N,N*-二異丙基乙胺(10 μL，0.08 mmol)。攪拌 1 h 之後，向反應混合物中添加冰水(0.2 mL)且攪拌 10 min。用甲醇(4 mL)稀釋混合物。藉由製備型 LCMS (pH 2)進行純化，得到所要產物。LCMS $C_{23}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 483.2; 實驗值: 483.2。

實例45. 2-胺基-6-氯-*N*-(1-(4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙基)咪唑并

[1,2-*b*]噠嗪-3-甲醯胺

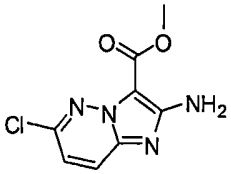


步驟1. 6-氯-3-碘咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-胺



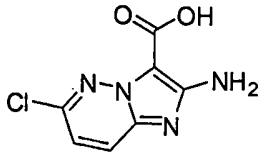
【0356】 在0℃下向6-氯咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-胺(0.50 g，2.96 mmol)(32325，Affinity Research Chemicals)於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中添加*N*-碘丁二醯亞胺(0.80 g，3.6 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌1 h。添加水(20 mL)以淬滅反應物。進行水溶液處理之後，使所合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。用急驟管柱層析進行純化，得到所要產物(0.87 g，62%產率)。LCMS $C_6H_5ClIN_4$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 294.9; 實驗值: 294.8。

步驟2. 2-胺基-6-氯咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-甲酸甲酯



【0357】 在40 mL小瓶中，用氮氣流將含6-氯-3-碘咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-胺(300 mg，1.0 mmol)之甲醇(20 mL)及三乙胺(0.52 mL，3.8 mmol)脫氣5 min。向溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(1:1) (40 mg，0.05 mmol)。藉由使一氧化碳氣體鼓泡通過反應物表面下持續3 min而用一氧化碳使該溶液飽和。密封容器且加熱至55℃後維持12 h。將反應物冷卻至室溫且在真空下移除溶劑。藉由急驟管柱層析進行純化，得到所要產物(0.12 g，52%產率)。LCMS $C_8H_8ClN_4O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 227.0; 實驗值: 227.0。

步驟3. 2-胺基-6-氯咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-甲酸

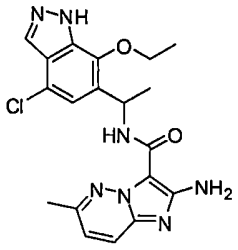


【0358】 在 80℃下將 2-胺基-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-3-甲酸甲酯(15 mg，0.066 mmol)及氫氧化鋰(8 mg，0.3 mmol)於四氫呋喃(1 mL)及水(0.050 mL)中之混合物加熱 3 h。將反應混合物冷卻至室溫且用甲醇(4 mL)稀釋。藉由製備型 LCMS (pH 10)進行純化，得到所要產物(14 mg，60%產率)。LCMS $C_7H_6ClN_4O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 213.0; 實驗值: 213.0。

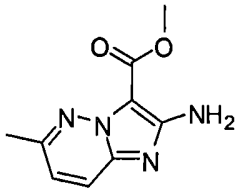
步驟4. 2-胺基-6-氯-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-甲醯胺

【0359】 向 2-胺基-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-3-甲酸(20 mg，0.09 mmol)、1-(4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙胺(實例 3a 至實例 3b，步驟 1，32 mg，0.13 mmol)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(43 mg，0.11 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2.4 mL)中之混合物中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(50 μL，0.3 mmol)且在室溫下將所得混合物攪拌 1 h。向反應混合物中添加冰水，接著攪拌 10 min。用甲醇(4 mL)進一步稀釋混合物。藉由製備型 LCMS (pH 10)進行純化，得到所要產物。(14 mg，60%產率)。LCMS $C_{18}H_{18}Cl_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 434.1; 實驗值: 434.2。

實例46. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙基)-6-甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-3-甲醯胺



步驟1. 2-胺基-6-甲基咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-甲酸甲酯



【0360】 向含有三甲基硼環氧烷(25 μL，0.18 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈀(1:1) (6 mg，0.008 mmol)及磷酸鉀(56 mg，0.26 mmol)之混合物的小瓶中添加 2-胺基-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-3-甲酸酯(實例 45，步驟 2，0.020 g，0.088 mmol)於 1,4-二噁烷(1 mL)及水(100 μL)中之溶液。用氮氣對反應物進行脫氣且在 50℃下攪拌 5 h。冷卻至室溫之後，用甲醇(4 mL)稀釋混合物且藉由製備型 LCMS (pH 10)進行純化，得到所要產物(12.0 mg，67%產率)。LCMS $C_9H_{11}N_4O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 207.1; 實驗值: 207.1。

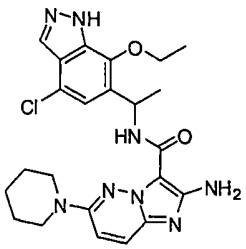
步驟2. 2-胺基-6-甲基咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-甲酸

【0361】 根據實例 45 步驟 3 之程序，使用 2-胺基-6-甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-3-甲酸甲酯替代 2-胺基-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-3-甲酸甲酯作為起始物質來合成此化合物。LCMS $C_8H_9N_4O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 193.1; 實驗值: 193.1。

步驟3. 2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-甲醯胺

【0362】 根據實例 45 步驟 4 之程序，使用 2-胺基-6-甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-3-甲酸替代 2-胺基-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-3-甲酸作為起始物質來合成此化合物。LCMS $C_{19}H_{21}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 414.1; 實驗值: 414.1。

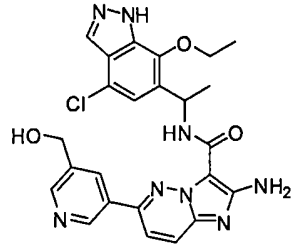
實例47. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙基)-6-(哌啶-1-基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-3-甲醯胺



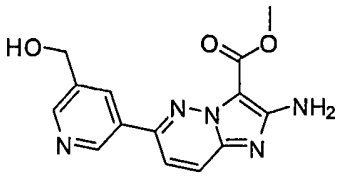
【0363】 根據實例 44 之程序，在步驟 1 中使用 2-胺基-6-氯咪唑并

[1,2-*b*]噠嗪-3-甲酸甲酯(實例 45，步驟 2)替代 2-胺基-5-{[(三氟甲基)磺醯基]氧基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯作為起始物質之一來合成此化合物。LCMS $C_{23}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 483.2; 實驗值: 483.2。

實例48. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙基)-6-(5-(羥基甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-3-甲醯胺

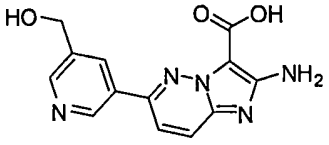


步驟1. 2-胺基-6-(5-(羥基甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-甲酸甲酯



【0364】 藉由用氮氣鼓泡對 2-胺基-6-氯咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-甲酸甲酯(實例 45，步驟 2，0.02 g，0.09 mmol)、[5-(羥基甲基)吡啶-3-基]硼酸(0.018 g，0.11 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.003 g，0.004 mmol)、碳酸鈉(0.028 g，0.26 mmol)於 1,4-二噁烷(1 mL)及水(0.2 mL)中之懸浮液進行脫氣。將混合物加熱至 80℃且攪拌 1 h。冷卻至室溫之後，用甲醇(8 mL)稀釋混合物，通過矽藻土進行過濾，且在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析進行純化，得到所要產物(20.0 mg，80%產率)。LCMS $C_{14}H_{14}N_5O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 300.1; 實驗值: 300.1。

步驟2. 2-胺基-6-甲基咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-甲酸

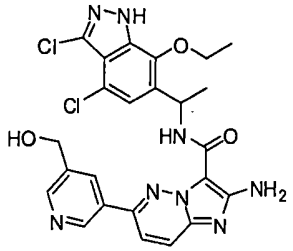


【0365】 根據實例 45 步驟 3 之程序，使用 2-胺基-6-(5-(羥基甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-3-甲酸甲酯替代 2-胺基-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-3-甲酸甲酯作為起始物質來合成此化合物。LCMS $C_{13}H_{12}N_5O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 286.1; 實驗值: 286.1。

步驟3. 2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-甲醯胺

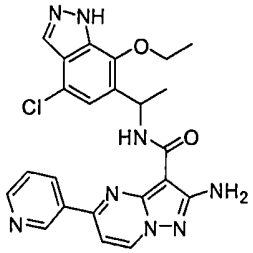
【0366】 根據實例45步驟4之程序，使用2-胺基-6-甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-3-甲酸替代 2-胺基-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-3-甲酸作為起始物質來合成此化合物。LCMS $C_{24}H_{24}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 507.2; 實驗值: 507.1。

實例49. 2-胺基-*N*-(1-(3,4-二氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙基)-6-(5-(羥基甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-3-甲醯胺



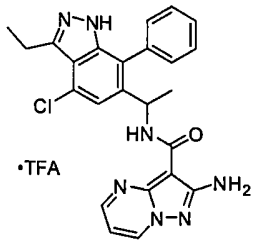
【0367】 根據實例48之程序，在步驟3中使用1-(3,4-二氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙胺(實例 43，步驟 2)替代 1-(4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙胺作為起始物質來合成此化合物。LCMS $C_{24}H_{23}Cl_2N_8O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 541.1; 實驗值: 541.1。

實例50. 2-胺基-*N*-[1-(4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙基]-5-吡啶-3-基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)

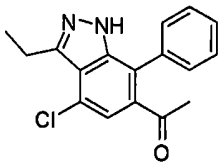


【0368】 根據實例41之程序，在步驟2中使用3-吡啶基硼酸替代3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶作為起始物質之一來合成此化合物。LCMS $C_{23}H_{22}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 477.2; 實驗值: 477.2。

實例51. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-3-乙基-7-苯基-1*H*-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

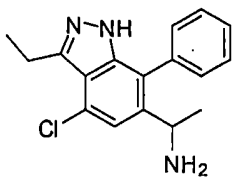


步驟1. 1-(4-氯-3-乙基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙酮



【0369】 在室溫下向 1-(3-溴-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙酮(60.0 mg，0.172 mmol，得自於實例 23，步驟 1)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (6 mg，0.008 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加 1.0 M 二乙基鋅己烷溶液(0.26 mL，0.26 mmol)並且將反應混合物加熱至 80℃後維持 2 h。冷卻至室溫之後，在真空中蒸發揮發性物質且藉由急驟層析(0-30% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到受微量雙乙基化產物(來自於 Cl 偶合)污染之呈白色固體狀之標題化合物(27 mg，53%)。LCMS $C_{17}H_{16}ClN_2O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 299.1; 實驗值: 299.1。

步驟2. 1-(4-氯-3-乙基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙胺



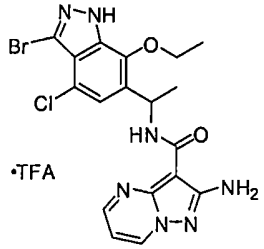
【0370】 根據實例 23 步驟 2 中所描述之程序，以 1-(4-氯-3-乙基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙酮(27 mg，0.090 mmol)為起始物來合成此化合物。未對產物進行純化便加以使用(採用理論產率)。LCMS $C_{17}H_{16}ClN_2$ $(M-NH_2)^+$: 計算值 m/z = 283.1; 實驗值: 283.1。

步驟3. 2-胺基-N-(1-(4-氯-3-乙基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

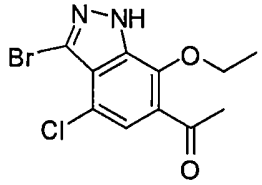
【0371】 在室溫下向含有 1-(4-氯-3-乙基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙胺(27 mg，0.090 mmol)、2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(28 mg，0.099 mmol，得自於 J&W Pharmlab)及六氟磷酸 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-

氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(38 mg，0.099 mmol)之小瓶中添加 DMF (2 mL)，繼之以逐滴添加 N,N-二異丙基乙胺(0.047 mL，0.27 mmol)。攪拌 1 h 之後，用 EtOAc (10 mL)稀釋反應混合物且用水(5 mL)淬滅。分離諸層，且使有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物與 TFA (1 mL)一起在 CH_2Cl_2 (2 mL)中攪拌 0.5 h。在真空中移除揮發性物質並且將殘餘物溶解於 MeOH 中且藉由製備型 HPLC (pH 2)進行純化。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.92 (dd, J = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.57 (br s, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.07 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.08 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。LCMS $C_{24}H_{23}ClN_7O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 460.2; 實驗值: 460.1。

實例52. 2-胺基-*N*-(1-(3-溴-4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

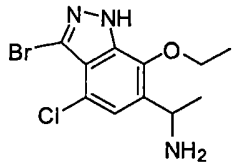


步驟1. 1-(3-溴-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙酮



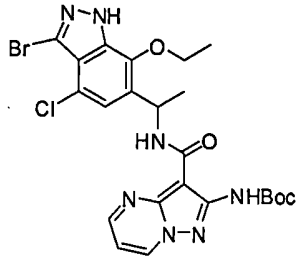
【0372】 在室溫下向 1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙酮(100 mg，0.419 mmol，得自於實例 1，步驟 3)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 N-溴丁二醯亞胺(89 mg，0.50 mmol)。攪拌 2 h 之後，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅反應混合物且用 EtOAc 萃取。使有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮，得到橙色固體，未進行純化便使用。LCMS $C_{11}H_{11}BrClN_2O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 317.0; 實驗值: 316.9。

步驟 2. 1-(3-溴-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙胺



【0373】 根據實例 23 步驟 2 中所描述之程序，以 1-(3-溴-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙酮(120 mg，0.380 mmol)為起始物來合成此化合物。未對產物進行純化便加以使用(採用理論產率)。LCMS $C_{11}H_{11}BrClN_2O$ $(M-NH_2)^+$: 計算值 m/z = 301.0; 實驗值: 300.9。

步驟 3. 3-(1-(3-溴-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯



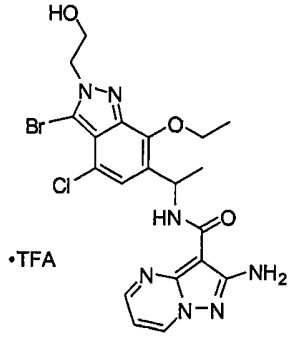
【0374】 根據實例 1 步驟 6 中所描述之程序，以 1-(3-溴-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙胺(120 mg，0.380 mmol)為起始物來合成此化合物。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之產物。LCMS $C_{23}H_{26}BrClN_7O_4$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 578.1; 實驗值: 578.0。

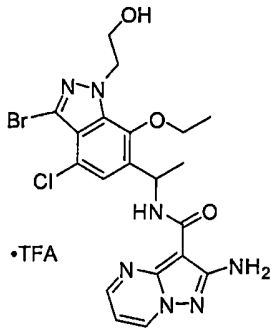
步驟 4. 2-胺基-N-(1-(3-溴-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

【0375】 根據實例 1 步驟 7 中所描述之程序，以 3-(1-(3-溴-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯(10 mg，0.02 mmol)為起始物來合成此化合物。藉由製備型 HPLC (pH 2)來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之產物。^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 13.92 (s, 1H), 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.45 (br s, 2H), 5.51 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LCMS $C_{18}H_{18}BrClN_7O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 478.1; 實驗值: 478.0。

實例53至實例54. 2-胺基-*N*-(1-(3-溴-4-氯-7-乙氧基-2-(2-羥基乙基)-2*H*-

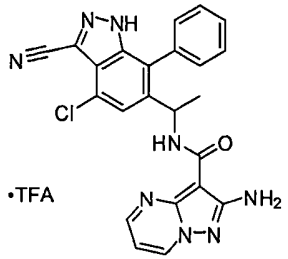
吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(實例53)及2-胺基-*N*-(1-(3-溴-4-氯-7-乙氧基-1-(2-羥基乙基)-1*H*-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(實例54)



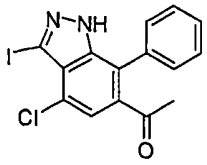


【0376】 向 3-(1-(3-溴-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基胺基甲酸第三丁酯(35 mg，0.060 mmol，得自於實例 52，步驟 3)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(40 mg，0.3 mmol)，繼之以 2-碘乙醇(50 μL，0.60 mmol)，並且將反應混合物加熱至 70℃隔夜。冷卻至室溫之後，用 EtOAc 稀釋混合物且用水洗滌。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (2 mL)中，且添加 TFA (1 mL)。攪拌 0.5 h 之後，在真空中移除揮發性物質且藉由製備型 HPLC (pH 2)來純化殘餘物，得到可容易地分離(36.1%-56.1% MeCN/水梯度)之標題化合物。**峰 1 (實例 53)**：滯留時間= 5.05。LCMS $C_{20}H_{22}BrClN_7O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 522.1; 實驗值: 522.1。**峰 2 (實例 54)**：滯留時間= 5.68。LCMS $C_{20}H_{22}BrClN_7O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 522.1; 實驗值: 522.1。

實例55. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-3-氰基-7-苯基-1*H*-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

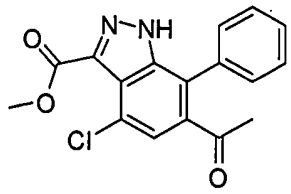


步驟1. 1-(4-氯-3-碘-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙酮



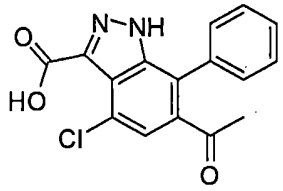
【0377】 向 1-(4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙酮(實例 14，步驟 4，500 mg，1.85 mmol)於 DMF (9 mL)中之溶液中添加 N-碘丁二醯亞胺(540 mg，2.4 mmol)並且將反應混合物攪拌隔夜。用飽和 $NaHCO_3$ 淬滅反應物且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(0-35% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(640 mg，87%)。LCMS $C_{15}H_{11}ClIN_2O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 397.0; 實驗值: 396.9。

步驟2. 6-乙醯基-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-3-甲酸甲酯



【0378】 用 CO 使 1-(4-氯-3-碘-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙酮(40 mg，0.101 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (4 mg，0.005 mmol)及三乙胺(42 μL，0.30 mmol)於 DMF (1.6 mL)及 MeOH (0.4 mL)中之溶液飽和，歷時 10 min。接著在 90 ℃下在 CO 氣球壓力下將反應混合物加熱隔夜。蒸發揮發性物質且藉由急驟層析(0-40% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物(33 mg，定量)。LCMS $C_{17}H_{14}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 329.1; 實驗值: 329.0。

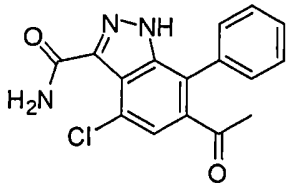
步驟3. 6-乙醯基-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-3-甲酸



【0379】 向 6-乙醯基-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-3-甲酸甲酯(33.0 mg，0.100 mmol)於 THF/甲醇/水(1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鈉(40 mg，1 mmol)並且在 65℃下將反應混合物加熱 4 h。冷卻至室溫之後，在真空中蒸發揮發性物質且用 1 M HCl 處理殘餘物，從而形成沈澱物，藉由添加 EtOAc 使其溶液化。用額外的 EtOAc 及 1 M HCl 稀釋該溶液，並且分離諸層。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(31 mg，98%)，

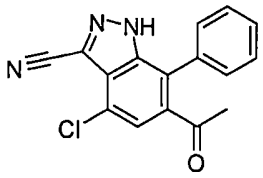
未進行純化便使用。LCMS $C_{16}H_{12}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 315.1; 實驗值: 315.0。

步驟4. 6-乙醯基-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-3-甲醯胺



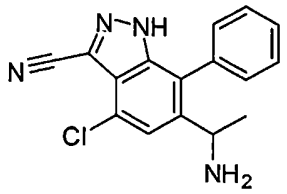
【0380】 在室溫下向 6-乙醯基-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-3-甲酸(31.0 mg，0.0985 mmol)、氯化銨(10 mg，0.20 mmol)及 HATU (75 mg，0.20 mmol)於 DMF (3 mL)中之混合物中添加 N,N-二異丙基乙胺(86 μL, 0.49 mmol)。攪拌隔夜之後，用 EtOAc 稀釋反應混合物且用水淬滅。分離諸層且用 EtOAc 萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥並濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到仍含有殘餘 DMF 之呈白色固體狀之產物。採用定量產率。LCMS $C_{16}H_{13}ClN_3O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 314.1; 實驗值: 314.0。

步驟5. 6-乙醯基-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-3-甲腈



【0381】 在 0℃下向 6-乙醯基-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-3-甲醯胺(30.0 mg，0.0956 mmol)於 CH_2Cl_2 (39 mmol)中之懸浮液中添加 Et_3N (40 μL，0.29 mmol)，繼之以逐滴添加 1.0 M 三氟甲磺酸酐(1 M/CH_2Cl_2，0.29 mL，0.29 mmol)。在添加期間，白色懸浮液逐漸變成黃色溶液，接著變成深紅色溶液。添加完畢之後，移除冰浴且在室溫下將溶液攪拌 1 h。用飽和 $NaHCO_3$ 淬滅反應物，且用 DCM 萃取所得混合物。使有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(0-45% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈微紅色固體狀之標題化合物(8.2 mg，29%)。LCMS $C_{16}H_{11}ClN_3O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 296.0; 實驗值: 296.0。

步驟6. 6-(1-胺基乙基)-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-3-甲腈

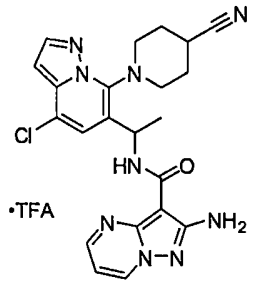


【0382】 根據實例 23 步驟 2 中所描述之程序，以 6-乙醯基-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-3-甲腈(8.0 mg，0.027 mmol)為起始物來合成此化合物。未對產物進行純化便加以使用(採用理論產率)。LCMS $C_{16}H_{11}ClN_3$ $(M-NH_2)^+$: 計算值 m/z = 280.0; 實驗值: 280.0。

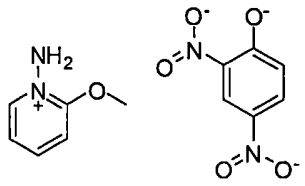
步驟7. 2-胺基-N-(1-(4-氯-3-氰基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

【0383】 根據實例 26 步驟 3 中所描述之程序，以 6-(1-胺基乙基)-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-3-甲腈(8.0 mg，0.027 mmol)為起始物來合成此化合物。藉由製備型 HPLC (pH 2)來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.5 mg，20%)。LCMS $C_{23}H_{18}ClN_8O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 457.1; 實驗值: 457.1。

實例56. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-7-(4-氰基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



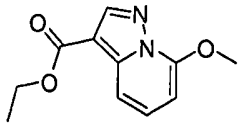
步驟1. 2,4-二硝基苯酚1-胺基-2-甲氧基吡啶鎓



【0384】 向 O-(2,4-二硝基苯基)羥胺(9.1 g，46 mmol)於乙腈(30 mL，600 mmol)中之溶液中添加 2-甲氧基吡啶(4.8 mL，46 mmol)並且將反應混合物加熱至 40℃後維持經週末。在真空中移除溶劑且過濾固體，用乙醚(20 mL)

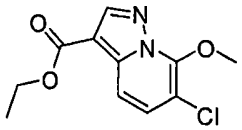
洗滌，並且乾燥，產生呈淡橙色固體狀之標題化合物(9.17 g，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 6.5, 1.4 Hz, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 1H), 7.85 (dd, *J* = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 3H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 6.43 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H)。LCMS $C_6H_9N_2O$ $(M)^+$: 計算值 m/z = 125.1; 實驗值: 125.1。

步驟2. 7-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯



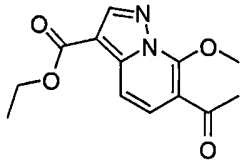
【0385】 在室溫下向 2,4-二硝基苯酚 1-胺基-2-甲氧基吡啶鎓(9.17 g，29.7 mmol)於 DMF (79 mL)中之懸浮液中添加碳酸鉀(6.2 g，45 mmol)，繼之以逐滴添加丙炔酸乙酯(4.5 mL，45 mmol)。攪拌 2 h 之後，將反應混合物傾入水中且用 EtOAc 稀釋。分離諸層且用 EtOAc 萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(0-60% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈米色固體狀之標題化合物(3.1 g，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.42 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 6.70 - 6.63 (m, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。LCMS $C_{11}H_{13}N_2O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 221.1; 實驗值: 221.1。

步驟3. 6-氯-7-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯



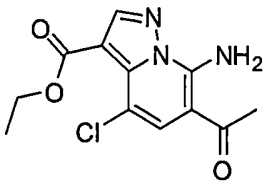
【0386】 向 7-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(294 mg，1.34 mmol)於 DMF (6.0 mL)中之溶液中添加 N-氯丁二醯亞胺(187 mg，1.40 mmol)並且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。用 EtOAc 稀釋反應混合物並且用水及鹽水洗滌。使有機層經 $MgSO_4$ 乾燥並濃縮，且藉由急驟層析(0-15% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(237 mg，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H)。LCMS $C_{11}H_{12}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 255.1; 實驗值: 255.1。

步驟4. 6-乙醯基-7-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯



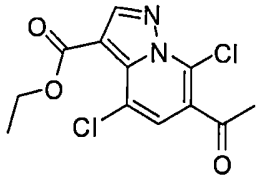
【0387】 向 6-氯-7-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(237.0 mg，0.93 mmol)、氟化銫(280 mg，1.9 mmol)及 XPhos Pd G2 (70 mg，0.09 mmol)於 1,4-二噁烷(5.0 mL)中之混合物中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(0.38 mL，1.1 mmol)並且將反應混合物加熱至回流後維持 4 h。冷卻至室溫後，添加 1 M HCl 並且將反應混合物攪拌 1 h。使反應混合物分配在水與 EtOAc 之間，且分離諸層。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(0-30% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(621 mg，91%)。LCMS $C_{13}H_{15}N_2O_4$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 263.1; 實驗值: 263.1。

步驟5. 6-乙醯基-7-胺基-4-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯



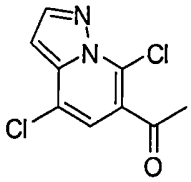
【0388】 將 6-乙醯基-7-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(300.0 mg，1.144 mmol)於 2.0 M 氨之乙醇溶液(7.0 mL，14 mmol)中之溶液加熱至 60℃後維持 2 h。在真空中移除揮發性物質，使所得固體懸浮於乙酸(9.0 mL，160 mmol)中且添加 N-氯丁二醯亞胺(460 mg，3.4 mmol)。將反應混合物加熱至 45℃後維持 3 h。使反應混合物分配在水與 EtOAc 之間，且分離諸層。用 EtOAc 萃取水層且用鹽水洗滌所合併之有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-25% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到標題化合物(208 mg，65%)。LCMS $C_{12}H_{13}ClN_3O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 282.1; 實驗值: 282.1。

步驟6. 6-乙醯基-4,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯



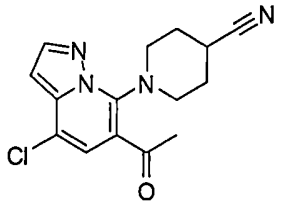
【0389】 將 6-乙醯基-7-胺基-4-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(413 mg，1.47 mmol)溶解於濃鹽酸(6.0 mL)及乙酸(6.0 mL)中且冷卻至 0℃。逐滴添加亞硝酸鈉(300 mg，4.4 mmol)於水(1.0 mL)中之溶液，且溶液自黃色變成暗綠色。0.5 h 之後，用水及 EtOAc 稀釋反應混合物，且分離諸層。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，並濃縮。用己烷洗滌所得深棕色固體，過濾，並風乾，得到呈淡棕色固體狀之標題化合物(410 mg，93%)。LCMS $C_{12}H_{11}Cl_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 301.0; 實驗值: 301.0。

步驟7. 1-(4,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮



【0390】 將 6-乙醯基-4,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(410 mg，1.4 mmol)溶解於 6 M HCl (6.0 mL)及乙酸(6.0 mL)中，且加熱至 100℃隔夜。冷卻至室溫之後，使反應混合物分配在水與 EtOAc 之間，且分離諸層。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，並濃縮。藉由急驟層析(0-20% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(296 mg，95%)。LCMS $C_9H_7Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 229.0; 實驗值: 229.0。

步驟8. 1-(6-乙醯基-4-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)哌啶-4-甲腈



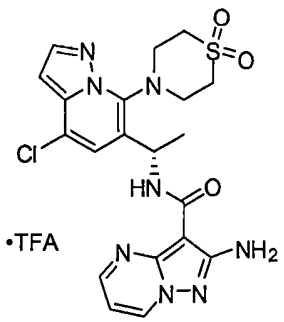
【0391】 將 1-(4,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮(15.0 mg，0.065 mmol)、哌啶-4-甲腈(11 μL，0.098 mmol)及碳酸銫(43 mg，0.13 mmol)之混合物溶解於乙腈(2.0 mL，38 mmol)中且加熱至 70℃後維持 1.5 h。使反應混合物分配在 EtOAc 與水之間，且分離諸層。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$

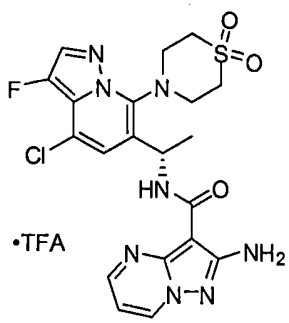
乾燥並濃縮。未對殘餘物進行純化便加以使用(採用理論產率)。LCMS $C_{15}H_{16}ClN_4O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 303.1; 實驗值: 303.1。

步驟9. 2-胺基-N-(1-(4-氯-7-(4-氰基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

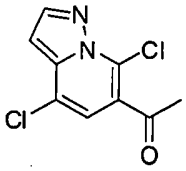
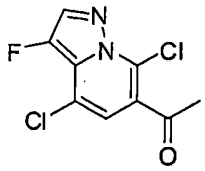
【0392】 向 1-(6-乙醯基-4-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)哌啶-4-甲腈(19.0 mg，0.0628 mmol)於 2.0 M 氨之乙醇溶液(3.0 mL，6.0 mmol)中之溶液中添加四異丙醇鈦(56 μL，0.19 mmol)並且在 60℃下將反應混合物加熱隔夜。將所得溶液冷卻至室溫，接著至 0℃，並且添加硼氫化鈉(7.1 mg，0.19 mmol)。攪拌 0.5 h 之後，用 1 M NH_4OH 淬滅反應物，過濾，並且用 EtOAc 洗滌固體。用水、鹽水洗滌濾液，經 $MgSO_4$ 乾燥，並濃縮。未對產物進行純化便加以使用。在室溫下向含有該粗胺、2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(21 mg，0.075 mmol)及 HATU (29 mg，0.075 mmol)之小瓶中添加 DMF (3 mL)，繼之以逐滴添加 N,N-二異丙基乙胺(33 μL，0.19 mmol)。攪拌 1 h 之後，用水淬滅反應物且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。在室溫下將殘餘物溶解於 DCM (2 mL)中並且添加 TFA (1.0 mL，13 mmol)。攪拌 1 h 之後，在真空中蒸發揮發性物質且藉由製備型 HPLC (pH 2)來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(11.2 mg，39%)。LCMS $C_{22}H_{23}ClN_9O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 464.2; 實驗值: 464.2。

實例57至實例58. (*S*)-2-胺基-*N*-(1-(4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(實例57)及(*S*)-2-胺基-*N*-(1-(4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))-3-氟吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(實例58)



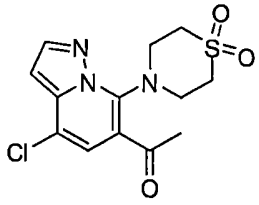
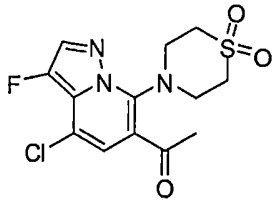


步驟1. 1-(4,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮 & 1-(4,7-二氯-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮

【0393】 向 1-(4,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙-1-酮(820 mg，3.58 mmol，得自於實例 56，步驟 7)於乙腈(7.0 ml)中之溶液中添加 Selectfluor (2.54 g，7.16 mmol)並且在室溫下將反應混合物攪拌 8.5 h。用 EtOAc 稀釋反應混合物並且用水及鹽水洗滌。使有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(0-10% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到標題化合物之 1:1 混合物(701 mg，79%)。峰 1：LCMS $C_9H_7Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 229.0; 實驗值: 229.0。峰 2：LCMS $C_9H_6Cl_2FN_2O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 247.0; 實驗值: 247.0。

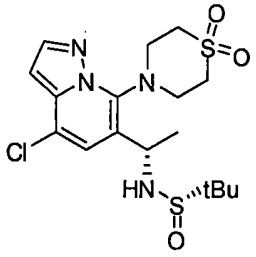
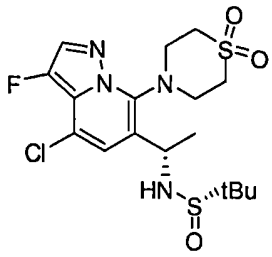
步驟 2. 1-(4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙-1-酮& 1-(4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙-1-酮

【0394】 在微波中將 1-(4,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙-1-酮與 1-(4,7-二氯-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙-1-酮之 1:1 混合物(701 mg，~3.06 mmol)、硫代嗎啉二氧化物(827 mg，6.12 mmol)及 DIPEA (1.069 ml，6.12 mmol)加熱至 140℃後維持 1 h。LCMS 指示完全轉化至所要產物。用 EtOAc 稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥並濃縮。未對殘餘物進行純化便加以使用。峰 1：LCMS $C_{13}H_{15}ClN_3O_3S$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 328.0; 實驗值: 328.0。峰 2：LCMS $C_{13}H_{14}ClFN_3O_3S$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 346.0; 實驗值: 346.0。

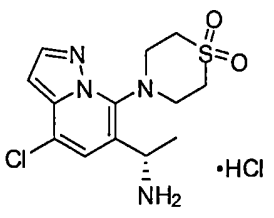
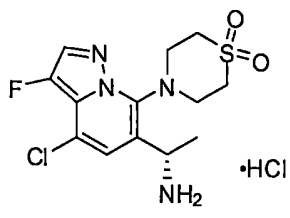
步驟 3. N-((S)-1-(4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及 N-((S)-1-(4-氯-7-(1,1-二氧

負離子基硫代(N-嗎啉基))-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

【0395】 向 1-(4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙-1-酮及 1-(4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙-1-酮(1.03 g，~3.14 mmol)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(3.81 g，31.4 mmol)於環戊基甲醚(20 ml)中之溶液中添加異丙醇鈦(IV) (2.76 ml，9.43 mmol)，並且將反應混合物加熱至 100℃隔夜。將所得亞磺醯亞胺混合物冷卻至 0℃並且分若干份添加硼氫化鈉(1.189 g，31.4 mmol)。允許反應混合物升溫至室溫且逐滴添加少量 EtOH (~0.5 mL)。攪拌 0.5 h 之後，LCMS 指示完全轉化(兩種化合物之非對映異構體比率為 6:1)。將反應混合物冷卻至 0℃，藉由逐滴添加 MeOH 進行淬滅，並且強力攪拌直至不再觀測到氣體逸出。將溶液傾入鹽水中，並且使所得懸浮液通過矽藻土進行過濾。用 EtOAc 及水稀釋濾液，且分離諸層。使有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(0-70%-100% EtOAc/己烷)來純化殘餘物。分離兩種不合需要之非對映異構體，得到標題化合物之呈單一非對映異構體形式之不可分離 1:1 混合物(842 mg，62%)。峰 1：LCMS $C_{17}H_{26}ClN_4O_3S_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 433.1; 實驗值: 433.1。峰 2：LCMS $C_{17}H_{25}ClFN_4O_3S_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 451.1; 實驗值: 451.1。

步驟4. (S)-4-(6-(1-胺基乙基)-4-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)硫代嗎啉1,1-二氧化物鹽酸鹽及(S)-4-(6-(1-胺基乙基)-4-氯-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)硫代嗎啉1,1-二氧化物鹽酸鹽

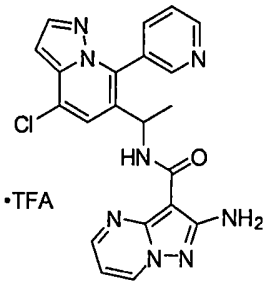
【0396】 向 N-((S)-1-(4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及 N-((S)-1-(4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1:1 混合物，842 mg，~1.945 mmol)於 MeOH (10 ml)中之溶液中添加 HCl (4.0 M/二噁烷) (10 mL，40 mmol)且在室溫下將反應混合物攪拌 0.5 h。LCMS 指示反應完畢，並且在真空中移除揮發性物質。未對殘餘物進行純化便加以使用。峰 1：LCMS $C_{13}H_{15}ClN_3O_2S$ $(M-NH_2)^+$: 計算值 m/z = 312.1; 實驗值: 312.0。峰 2：LCMS $C_{13}H_{14}ClFN_3O_2S$ $(M-NH_2)^+$: 計算值 m/z = 330.1; 實驗值: 330.0。

步驟5. (S)-2-胺基-N-(1-(4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽及(S)-2-胺基-N-(1-(4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

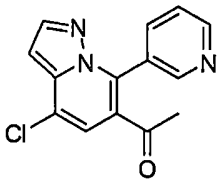
【0397】 在室溫下向含有(*S*)-4-(6-(1-胺基乙基)-4-氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物鹽酸鹽及(*S*)-4-(6-(1-胺基乙基)-4-氯-3-氟吡唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物鹽酸鹽(1:1 混合物，710 mg，~1.944 mmol)、2-((第三丁氧基羰基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸(649 mg，2.333 mmol)及 HATU (887 mg，2.333 mmol)之小瓶中添加 DMF (12 ml)，繼之以逐滴添加 DIPEA (1.018 ml，5.83 mmol)。攪拌 0.5 h 之後，用水淬滅反應物且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，並濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (6.0 ml)中且在室溫下添加 TFA (6 ml，78 mmol)。攪拌 0.5 h 之後，在真空中蒸發揮發性物質且藉由製備型 HPLC (pH 2)來純化產物。**峰 1 (實例 57)**：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.73 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 3H), 3.37 - 3.21 (m, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LCMS $C_{20}H_{22}ClN_8O_3S$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 489.1; 實驗值: 489.0。**峰 2 (實例 58)**：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H),

8.26 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.68 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.35 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.26 (m, 2H), 1.55 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LCMS $C_{20}H_{21}ClFN_8O_3S$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 507.1; 實驗值: 507.1。

實例59. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-7-(吡啶-3-基)吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

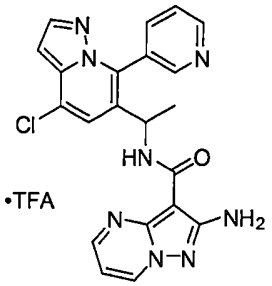


步驟1. 1-(4-氯-7-(吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮



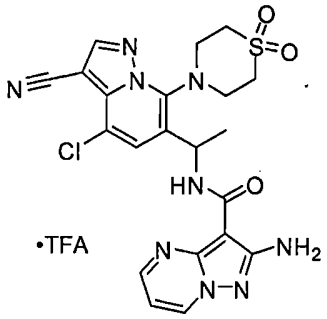
【0398】 將 1-(4,7-二氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(19.0 mg，0.0829 mmol，得自於實例 56，步驟 7)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶(26 mg，0.12 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (10 mg，0.008 mmol)及碳酸鈉(18 mg，0.16 mmol)之混合物溶解於 1,4-二噁烷(2.5 mL，32 mmol)及水(0.5 mL，30 mmol)中且加熱至 100℃後維持 2 h。將反應混合物冷卻至室溫，分配在 EtOAc 與水之間，且分離諸層。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，並濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(16.4 mg，73%)。LCMS $C_{14}H_{11}ClN_3O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 272.1; 實驗值: 272.1。

步驟2. 2-胺基-N-(1-(4-氯-7-(吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

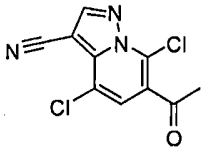


【0399】 根據實例 56 步驟 9 中所描述之程序，以 1-(4-氯-7-(吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮替代 1-(6-乙醯基-4-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)哌啶-4-甲腈為起始物來製備此化合物。藉由製備型 HPLC (pH 2)來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(4.3 mg，16%)。LCMS $C_{21}H_{18}ClN_8O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 433.1; 實驗值: 433.0。

實例60. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-3-氰基-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



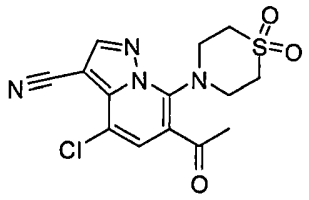
步驟1. 6-乙醯基-4,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



【0400】 在室溫下向 1-(4,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙-1-酮(110 mg，0.480 mmol，得自於實例 56，步驟 7)於乙腈(3.0 ml)中之溶液中添加氯磺醯基異氰酸酯(0.13 ml，1.44 mmol)。攪拌 1 h 之後，將反應混合物冷卻至 0℃且逐滴添加 DMF (0.11 ml，1.44 mmol)。移除冰浴且在室溫下將反應混合物攪拌 0.5 h。用 EtOAc 稀釋反應混合物且用冰屑淬滅，並且分離諸層。用 EtOAc 萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(0-30% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(103 mg，84%)。LCMS $C_{10}H_6Cl_2N_3O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z

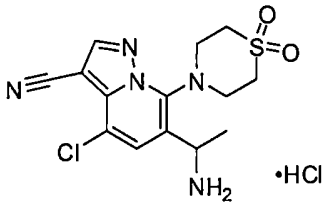
= 254.0; 實驗值: 253.8。

步驟2. 6-乙醯基-4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



【0401】 在微波反應器中將 6-乙醯基-4,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(20 mg，0.079 mmol)、硫代嗎啉 1,1-二氧化物(21.3 mg，0.157 mmol)及 DIPEA (0.027 ml，0.157 mmol)之混合物加熱至 140℃後維持 1 h。LCMS 指示完全轉化至所要產物。用 EtOAc 稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，並濃縮。未對產物進行純化便加以使用。LCMS $C_{14}H_{14}ClN_4O_3S$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 353.0; 實驗值: 353.0。

步驟3. 6-(1-胺基乙基)-4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽



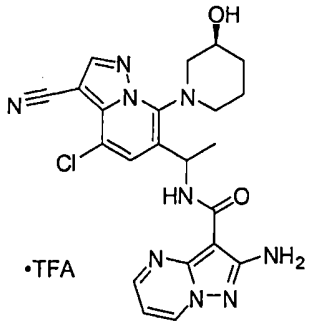
【0402】 根據實例 57 至實例 58 步驟 3 至步驟 4 中所描述之程序，以 6-乙醯基-4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈為起始物來製備此化合物，但不分離得自於還原胺化步驟之非對映異構體。未對產物進行純化便加以使用。LCMS $C_{14}H_{14}ClN_4O_2S$ $(M-NH_2)^+$: 計算值 m/z = 337.1; 實驗值: 337.1。

步驟4. 2-胺基-N-(1-(4-氯-3-氰基-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

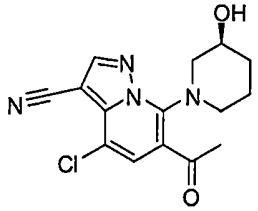
【0403】 根據實例 57 至實例 58 步驟 5 中所描述之程序，以 6-(1-胺基乙基)-4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽為起始物來製備此化合物。藉由製備型 HPLC (pH 2)來純化產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。LCMS $C_{21}H_{21}ClN_9O_3S$ $(M+H)^+$: 計算值

m/z = 514.1; 實驗值: 514.1。

實例61. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-3-氰基-7-((*S*)-3-羥基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1. (S)-6-乙醯基-4-氯-7-(3-羥基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

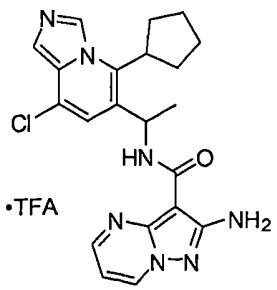


【0404】 根據實例 60 步驟 2 中所描述之程序，利用(*S*)-哌啶-3-醇替代硫代嗎啉 1,1-二氧化物來製備此化合物。LCMS $C_{15}H_{16}ClN_4O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 319.1; 實驗值: 319.0。

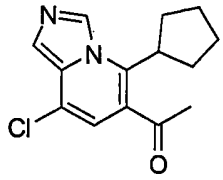
步驟2. 2-胺基-N-(1-(4-氯-3-氰基-7-((S)-3-羥基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之非對映異構體混合物)

【0405】 根據實例 56 步驟 9 中所描述之程序，以(*S*)-6-乙醯基-4-氯-7-(3-羥基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈為起始物來製備此化合物。藉由製備型 HPLC (pH 2)來純化產物。LCMS $C_{22}H_{23}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 480.2; 實驗值: 480.0。

實例62. 2-胺基-N-(1-(8-氯-5-環戊基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1. 1-(8-氯-5-環戊基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮

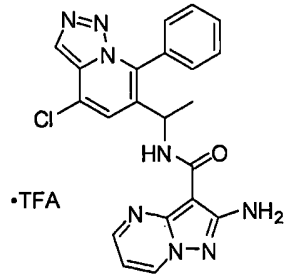


【0406】 在-78℃下向氰化銅(39 mg，0.44 mmol)於 THF (0.8 mL)及 HMPA (0.2 mL)中之懸浮液中逐滴添加環戊基溴化鎂(2 M/Et_2O，0.22 mL，0.44 mmol)。在此溫度下攪拌 15 min 之後，逐滴添加 1-(5,8-二氯咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮(20.0 mg，0.0873 mmol，得自於實例 130，步驟 7)於 THF (0.5 mL)中之溶液，並且允許反應混合物升溫至室溫隔夜。用 1 M HCl 淬滅反應物且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，並濃縮。藉由急驟層析(0-40% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到標題化合物(11 mg，48%)。LCMS $C_{14}H_{16}ClN_2O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 263.1; 實驗值: 263.1。

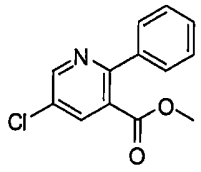
步驟2. 2-胺基-N-(1-(8-氯-5-環戊基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

【0407】 根據實例 56 步驟 9 中所描述之程序，以 1-(8-氯-5-環戊基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮為起始物來製備此化合物。藉由製備型 HPLC (pH 2)來純化產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.45 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.10 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.16 - 1.98 (m, 4H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.84 - 1.79 (m, 2H), 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LCMS $C_{21}H_{23}ClN_7O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 424.2; 實驗值: 424.2。

實例63. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-7-苯基-[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

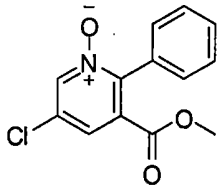


步驟1. 5-氯-2-苯基菸鹼酸甲酯



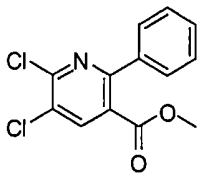
【0408】 用氮氣對 2,5-二氯菸鹼酸甲酯(10.7 g，51.9 mmol，得自於 WO 2011/130342，實例 1，步驟 A，該案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中)、苯基硼酸(6.65 g，54.5 mmol)及碳酸鉀(15.6 g，113 mmol)於水(50 mL)及 1,4-二噁烷(200 mL)中之溶液進行脫氣(10 min)。用雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (2 g，2 mmol)處理反應混合物，用氮氣進行脫氣(10 min)，且在 80℃下加熱 3 小時。用 EtOAc 及水稀釋反應混合物。分離水層且用 EtOAc 萃取。用水及鹽水洗滌所合併之有機層，用硫酸鎂乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(0-40% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物(11.3 g，88%)，其在靜置後固化。LCMS $C_{13}H_{11}ClNO_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 248.0; 實驗值: 248.0。

步驟2. 5-氯-3-(甲氧基羰基)-2-苯基吡啶1-氧化物



【0409】 在 90℃下在過氧乙酸(14 mmol，3 mL mL)中將 5-氯-2-苯基菸鹼酸甲酯(400.0 mg，1.615 mmol)攪拌 1.5 h。在真空中移除揮發性物質且藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈黏性油狀之標題化合物(283 mg，66%)。LCMS $C_{13}H_{11}ClNO_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 264.0; 實驗值: 264.0。

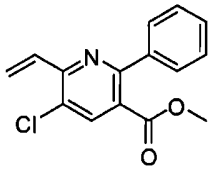
步驟3. 5,6-二氯-2-苯基菸鹼酸甲酯



【0410】 在 90℃下在磷醯氯(32 mmol，3 mL)中將 5-氯-2-苯基菸鹼酸甲酯 1-氧化物(243.0 mg，0.9216 mmol)攪拌 1 h。將黑色反應混合物冷卻至

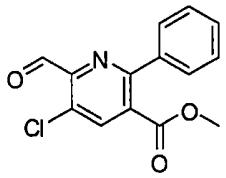
室溫且蒸發揮發性物質。藉由急驟層析(0-20% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈白色粉末狀之標題化合物(193 mg，74%)。LCMS $C_{13}H_{10}Cl_2NO_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 282.0; 實驗值: 282.0。

步驟4. 5-氯-2-苯基-6-乙烯基菸鹼酸甲酯



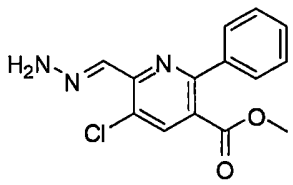
【0411】 將 5,6-二氯-2-苯基菸鹼酸甲酯(54.0 mg，0.191 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (10 mg，0.01 mmol)、吡啶-三乙烯基硼環氧烷(1:1) (55 mg，0.23 mmol)及碳酸鉀(79 mg，0.57 mmol)於二噁烷(2 mL)及水(0.5 mL)中之混合物用 N_2 吹掃 5 分鐘且加熱至 100℃後維持 1 h。用 EtOAc 稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(0-20% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(37 mg，71%)。LCMS $C_{15}H_{13}ClNO_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 274.1; 實驗值: 274.0。

步驟5. 5-氯-6-甲醯基-2-苯基菸鹼酸甲酯



【0412】 向 5-氯-2-苯基-6-乙烯基菸鹼酸甲酯(254 mg，0.928 mmol)於 THF (4 mL)中之溶液中添加過碘酸鈉(0.60 g，2.8 mmol)，繼之以四氧化鋨(4%/H_2O，60 μL，0.009 mmol)並且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。用 EtOAc 稀釋反應混合物並過濾。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。未對殘餘物進行純化便加以使用。LCMS $C_{14}H_{11}ClNO_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 276.0; 實驗值: 276.0。

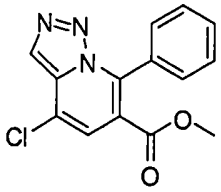
步驟6. 5-氯-6-(亞肼基甲基)-2-苯基菸鹼酸甲酯



【0413】 向 5-氯-6-甲醯基-2-苯基菸鹼酸甲酯(254 mg，0.921 mmol)

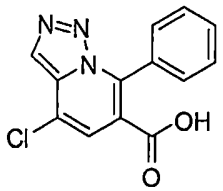
於甲醇(120 mmol)中之溶液中添加肼(58 μL，1.8 mmol)並且將反應混合物加熱至 55℃後維持 0.5 h。過濾反應混合物且蒸發揮發性物質。未對殘餘物進行純化便加以使用。LCMS $C_{14}H_{13}ClN_3O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 290.1; 實驗值: 290.0。

步驟7. 1-(4-氯-7-苯基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮



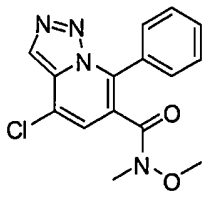
【0414】 向 5-氯-6-(亞肼基甲基)-2-苯基菸鹼酸甲酯(267 mg，0.922 mmol)於 DCM (6 mL)中之溶液中添加碘苯雙乙酸鹽(440 mg，1.4 mmol)並且在室溫下將反應混合物攪拌 2 h。在真空中蒸發揮發性物質且藉由急驟層析(0-25% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到標題化合物(165 mg，62%，經 3 個步驟)。LCMS $C_{14}H_{11}ClN_3O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 288.1; 實驗值: 288.0。

步驟8. 4-氯-7-苯基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸



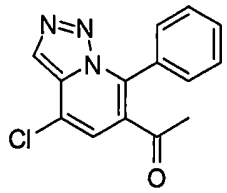
【0415】 向 4-氯-7-苯基[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(165 mg，0.574 mmol)於甲醇(74 mmol)中之溶液中添加 3.0 M 氫氧化鈉水溶液(1.91 mL，5.74 mmol)並且在室溫下將反應混合物攪拌 1 h。在真空中蒸發揮發性物質且用 1 M HCl 處理殘餘物，從而形成沈澱物，藉由添加 EtOAc 使其溶液化。用額外的 EtOAc 及 1 M HCl 稀釋該溶液，並且分離諸層。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮，從而獲得白色固體，未進行純化便使用。LCMS $C_{13}H_9ClN_3O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 274.0; 實驗值: 274.0。

步驟 9. 4-氯-N-甲氧基-N-甲基-7-苯基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醯胺



【0416】 向 4-氯-7-苯基[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(157 mg，0.574 mmol)、*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(110 mg，1.1 mmol)及 HATU (440 mg，1.1 mmol)於 DMF (4 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙胺(0.40 mL，2.9 mmol)並且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。用 EtOAc 稀釋之後，用水淬滅反應混合物且用 EtOAc 萃取。使有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(0-40% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到標題化合物(127 mg，70%)。LCMS $C_{15}H_{14}ClN_4O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 317.1; 實驗值: 317.1。

步驟10. 1-(4-氯-7-苯基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮



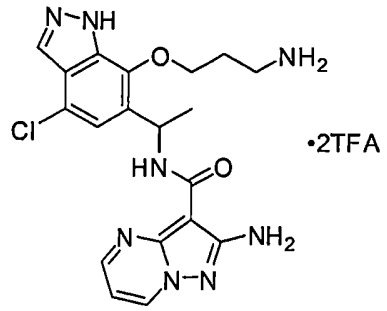
【0417】 在0℃下向4-氯-*N*-甲氧基-*N*-甲基-7-苯基[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醯胺(127 mg，0.401 mmol)於 THF (3 mL)中之溶液中逐滴添加甲基溴化鎂(3 M/THF，0.53 mL，1.6 mmol)。攪拌 1 h 之後，用 1 M HCl 淬滅反應物且升溫至室溫。用 EtOAc 稀釋反應混合物並且傾入飽和 $NaHCO_3$ 水溶液中。分離諸層且使有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(0-25% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(31 mg，28%)。LCMS $C_{14}H_{11}ClN_3O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 272.1; 實驗值: 271.9。

步驟11. 2-胺基-N-(1-(4-氯-7-苯基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

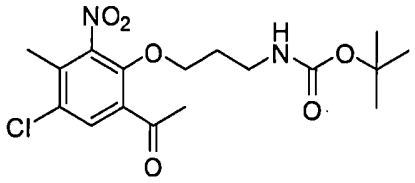
【0418】 根據實例56步驟9中所描述之程序，以1-(4-氯-7-苯基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮為起始物來製備此化合物。藉由製備型 HPLC (pH 2)來純化產物。^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 4H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H),

4.91 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LCMS $C_{21}H_{18}ClN_8O$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 433.1; 實驗值: 433.1。

實例64. 2-胺基-*N*-{1-[7-(3-胺基丙氧基)-4-氯-1*H*-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)

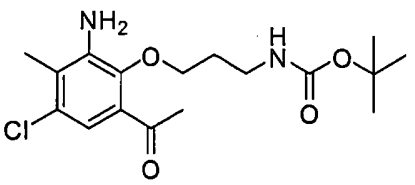


步驟1. [3-(6-乙醯基-4-氯-3-甲基-2-硝基苯氧基)丙基]胺基甲酸第三丁酯



【0419】 在 0℃下向 1-(5-氯-2-羥基-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮(0.50 g，2.2 mmol)、(3-羥基丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.74 mL，4.4 mmol)及三苯基膦(1.3 g，4.9 mmol)於四氫呋喃(5.0 mL)中之混合物中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.86 mL，4.4 mmol)。移除 0℃浴液並且將反應混合物攪拌隔夜。使反應混合物分配在水與 EtOAc 之間。分離有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。經由矽膠層析(5%-40% EtOAc/己烷)進行純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.81 g，97%)。LCMS $C_{17}H_{23}ClN_2NaO_6$ $(M+Na)^+$: 計算值 m/z = 409.1; 實驗值: 409.1。

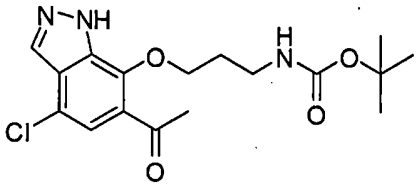
步驟2：[3-(6-乙醯基-2-胺基-4-氯-3-甲基苯氧基)丙基]胺基甲酸第三丁酯



【0420】 向[3-(6-乙醯基-4-氯-3-甲基-2-硝基苯氧基)丙基]胺基甲酸第

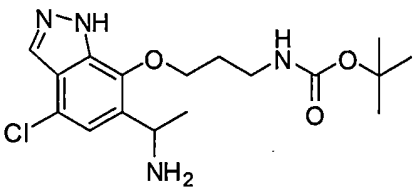
三丁酯(760 mg，2.0 mmol)於甲醇(10.0 mL)及乙酸(2.4 mL)中之溶液中添加鋅(604.7 mg，9.248 mmol)。在室溫下將反應混合物快速攪拌 1 小時。使反應混合物通過矽藻土進行過濾，並且用 MeOH 沖洗濾餅。濃縮濾液。將所得殘餘物溶解於 EtOAc 中且依序用飽和 $NaHCO_3$ 及鹽水洗滌。使有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮，得到標題化合物(0.75 g，106%)，未進行進一步純化便使用。LCMS $C_{17}H_{25}ClN_2NaO_4$ $(M+Na)^+$: 計算值 m/z = 379.1; 實驗值: 379.1。

步驟3：{3-[(6-乙醯基-4-氯-1H-吲唑-7-基)氧基]丙基}胺基甲酸第三丁酯



【0421】 向[3-(6-乙醯基-2-胺基-4-氯-3-甲基苯氧基)丙基]胺基甲酸第三丁酯(750.0 mg，2.1 mmol)於乙酸(10.0 mL)中之溶液中逐滴添加亞硝酸鈉(140 mg，2.1 mmol)於水(11 mL)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。用 EtOAc 稀釋反應混合物，且用飽和 $NaHCO_3$ 淬滅反應物直至水層達到 pH 8。移除有機層且用 EtOAc 萃取水層。使所合併之有機層經 Mg_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。在矽膠管柱上使用 EtOAc/己烷作為溶離劑進行純化，得到標題化合物(0.60 g，78%)。LCMS $C_{17}H_{22}ClN_3NaO_4$ $(M+Na)^+$: 計算值 m/z = 390.1; 實驗值: 390.1。

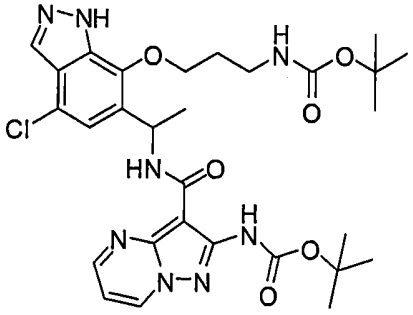
步驟4：(3-{[6-(1-胺基乙基)-4-氯-1H-吲唑-7-基]氧基}丙基)胺基甲酸第三丁酯



【0422】 向{3-[(6-乙醯基-4-氯-1*H*-吲唑-7-基)氧基]丙基}胺基甲酸第三丁酯(300 mg，0.82 mmol)於 2.0 M 氨之乙醇溶液(15 mL，30. mmol)中之溶液中添加四異丙醇鈦(0.72 mL，2.4 mmol)，並且在 60℃下將反應混合物加熱 5 小時。將反應混合物冷卻至室溫，接著至 0℃，並且添加四氫硼酸鈉

(92 mg，2.4 mmol)。在 0℃下將反應混合物攪拌 45 min。用 1 M NH_4OH (5.0 mL)淬滅混合物，過濾，並且用乙腈洗滌固體。在真空中移除揮發性物質。將所得殘餘物溶解於 EtOAc 中且相繼用水及鹽水洗滌。使有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，得到標題化合物(0.30 g，100%)，未進行純化便用於下一步驟中。LCMS $C_{17}H_{25}ClN_4NaO_3$ $(M+Na)^+$: 計算值 m/z = 391.2; 實驗值: 391.1。

步驟5：[3-({[1-(7-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙氧基}-4-氯-1H-吲唑-6-基)乙基]胺基}羰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]胺基甲酸第三丁酯



【0423】 向含有 2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸(270 mg，0.98 mmol)、(3-{[6-(1-胺基乙基)-4-氯-1H-吲唑-7-基]氧基}丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.30 g，0.82 mmol)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(370 mg，0.98 mmol)之燒瓶中添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(60 mL)。逐滴添加 *N,N*-二異丙基乙胺(1.4 mL，8.2 mmol)。攪拌 5 min 之後，使反應混合物分配在 EtOAc 與飽和 $NaHCO_3$ 之間。移除有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。在矽膠管柱上純化粗物質，得到標題化合物(340 mg，66%)。LCMS $C_{29}H_{37}ClN_8NaO_6$ $(M+Na)^+$: 計算值 m/z = 651.1; 實驗值: 651.1。

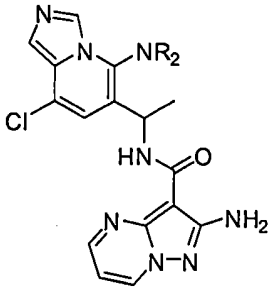
步驟6: 2-胺基-N-{1-[7-(3-胺基丙氧基)-4-氯-1H-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)

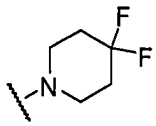
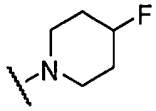
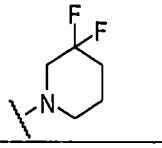
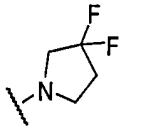
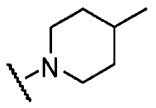
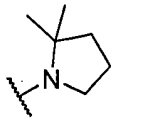
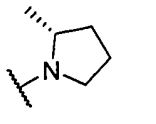
【0424】 在室溫下將[3-({[1-(7-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙氧基}-4-氯-1*H*-吲唑-6-基)乙基]胺基}羰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]胺基甲酸第三丁酯(76 mg，0.12 mmol)於三氟乙酸(0.5 mL)及二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液攪拌 1 h。濃縮反應混合物，得到標題化合物(78 mg，99%)。LCMS $C_{19}H_{22}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 429.1; 實驗值: 429.1。

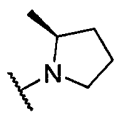
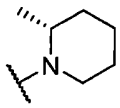
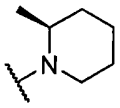
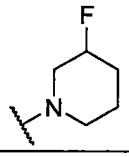
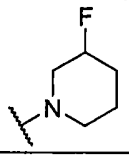
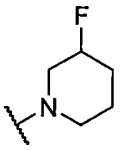
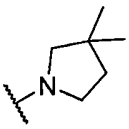
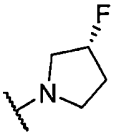
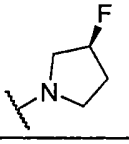
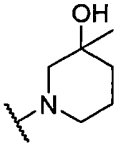
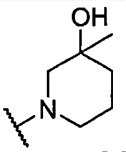
實例65至實例80.

【0425】 以下實例 65 至實例 80 示於以下表 4 中。表 4 之代表性化合物之 NMR 資料提供於表 4a 中。

表4.



實例編號	名稱	NR_2	LCMS [M+H]$^+$
65	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽		475.1
66	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(4-氟哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽		457.2
67	2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽		475.2
68	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽		461.2
69	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(4-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽		453.2
70	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽		453.2
71A	2-胺基-*N*-(1-{8-氯-5-[(2*R*)-2-甲基吡咯啶-1-基]咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽		439.2

實例編號	名稱	NR_2	LCMS [M+H]$^+$
71B	2-胺基-*N*-(1-{8-氯-5-[(2*S*)-2-甲基吡咯啶-1-基]咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽		439.2
72A	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-[(2*R*)-2-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽		453.2
72B	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-[(2*S*)-2-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽		453.2
73A	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(3-氟哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		457.2
73B	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(3-氟哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		457.2
73C-73D	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(3-氟哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		457.2
74	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(3,3-二甲基吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽		453.2
75A	2-胺基-*N*-(1-{8-氯-5-[(3*R*)-3-氟吡咯啶-1-基]咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽		443.2
75B	2-胺基-*N*-(1-{8-氯-5-[(3*S*)-3-氟吡咯啶-1-基]咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽		443.2
76A	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		469.2
76B	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		469.2

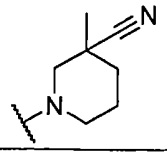
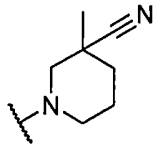
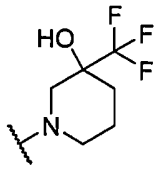
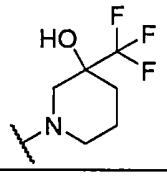
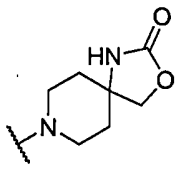
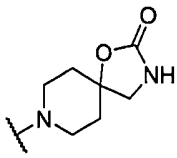
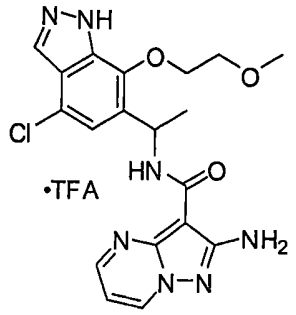
實例編號	名稱	NR_2	LCMS [M+H]$^+$
77A	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(3-氰基-3-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		478.2
77B	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(3-氰基-3-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		478.2
78A	2-胺基-*N*-(1-{8-氯-5-[3-羥基-3-(三氟甲基)哌啶-1-基]咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		523.2
78B	2-胺基-*N*-(1-{8-氯-5-[3-羥基-3-(三氟甲基)哌啶-1-基]咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		523.2
79	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(2-側氧基-3-氧雜-1,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		510.2
80	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		510.2

表4a.

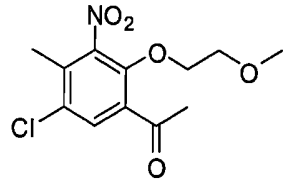
實例編號	^{1}H NMR 資料
73B	^{1}H NMR (DMSO) δ: 8.90 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.59 - 8.54 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.40 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 5.40 (dt, J = 24.6, 6.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.75 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 21.2, 10.9 Hz, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 3H), 1.30 - 1.13 (m, 2H)

實例編號	^{1}H NMR 資料
75A	^{1}H NMR (DMSO) δ: 8.91 (dt, J = 6.7, 1.9 Hz, 1H), 8.56 (dt, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 10.3, 6.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.13 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 6.8, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.37 (dt, J = 22.4, 7.0 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 36.4, 13.3 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 2.42 - 2.23 (m, 1H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

實例81. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)-1*H*-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

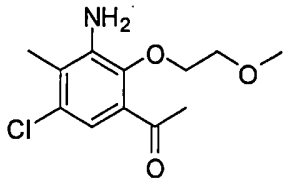


步驟1. 1-(5-氯-2-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮



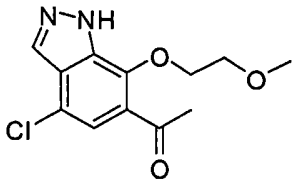
【0426】 將 1-溴-2-甲氧基乙烷(62 μL，0.65 mmol)添加至 1-(5-氯-2-羥基-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮(0.10 g，0.44 mmol，得自於 Biogene Organics，BG-C1031)及 K_2CO_3 (0.12 g，0.87 mmol)於 DMF (1.0 mL)中之混合物中。接著在 60℃下將反應混合物加熱 1.5 h。再添加一份 1-溴-2-甲氧基乙烷(62 μL，0.65 mmol)，並且在 80℃下將反應混合物攪拌 1.5 天。冷卻至室溫之後，用 EtOAc (2 mL)稀釋反應混合物並且依序用水(2×2 mL)及鹽水(2 mL)進行洗滌。使有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。經由矽膠層析法(100% DCM)進行純化，得到呈橙紅色油狀之標題化合物(0.077 g，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

步驟2. 1-(3-胺基-5-氯-2-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基苯基)乙酮



【0427】 向 1-(5-氯-2-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮(76 mg，0.26 mmol)於 MeOH (5.2 mL)及乙酸(AcOH，1.3 mL)中之溶液中添加鋅粉(0.10 g，1.6 mmol)。在室溫下將反應混合物快速攪拌 25 min。使反應混合物通過矽藻土進行過濾，用 MeOH 沖洗。濃縮濾液。將所得殘餘物溶解於 EtOAc 中且依序用飽和 $NaHCO_3$ 及鹽水洗滌。使有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到呈棕黃色固體狀之標題化合物(69.7 mg，>99%)。LCMS $C_{12}H_{17}ClNO_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 258.1; 實驗值: 258.0。

步驟3. 1-(4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲唑-6-基)乙酮



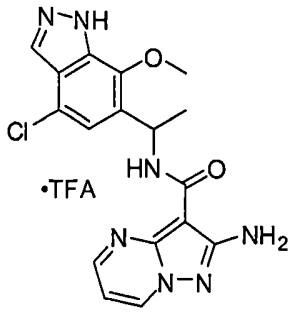
【0428】 根據與實例 1 步驟 3 之合成類似的實驗程序，以 1-(3-胺基-5-氯-2-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基苯基)乙酮替代 1-(3-胺基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙酮來合成標題化合物。LCMS $C_{12}H_{14}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 269.1; 實驗值: 269.0。

步驟4. 2-胺基-N-(1-(4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

【0429】 向 1-(4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)-1*H*-吲唑-6-基)乙酮(10 mg，0.037 mmol)及外消旋 2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(12 mg，0.099 mmol)於 THF (0.090 mL)中之溶液中添加乙醇鈦(IV) (0.02 mL，0.07 mmol)。在 70℃下在密封小瓶中將反應混合物攪拌 7 h。接著將反應混合物冷卻至-44℃。接著逐滴添加三異丁基硼氫化鋰(0.11 mL，0.11 mmol，1.0 M/THF)，並且在攪拌的同時將反應混合物升溫至室溫隔夜。接著將反應混合物冷卻至 0℃，且添加硼氫化鈉(6 mg，0.1 mmol)。在達到室溫之後，將反應混合物攪拌隔夜。再

次將反應混合物冷卻至 0℃，且用 MeOH (0.1 mL)淬滅反應物。將混合物升溫至室溫且用 EtOAC (0.25 mL)稀釋。接著添加鹽水(10 μL)，並且將所得漿液攪拌 5 min。使漿液通過矽藻土進行過濾，且用 EtOAc 洗滌濾餅。濃縮濾液。將所得殘餘物溶解於 MeOH (1.1 mL)中，且在反應燒瓶處於室溫水浴中的同時逐滴添加 HCl (0.05 mL，0.2 mmol，4.0 M/1,4-二噁烷)。移除水浴，且在室溫下攪拌 1 h 之後，濃縮反應混合物。向所得殘餘物、2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(14 mg，0.050 mmol，得自於 J&W PharmLab，68R0546)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(21 mg，0.055 mmol)於 DMF 中之混合物中逐滴添加 *N,N*-二異丙基乙胺(0.05 mL，0.3 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 2 h。接著使反應混合物分配在 EtOAc 與飽和 $NaHCO_3$ 之間。移除有機層，通過 Na_2SO_4 插塞進行過濾，並濃縮。將所得殘餘物溶解於 DCM (2.3 mL)及 TFA (0.2 mL)中。接著將反應混合物攪拌 1 h。經由在 C-18 管柱上進行製備型 HPLC (pH 2，36%-51% MeCN/0.1% TFA (水溶液)，經 5 min，60 mL/min)加以純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(7.7 mg，38%)。^{1}H NMR (600 MHz, d_6-DMSO) δ 13.53 (s, 1H), 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.69 - 5.40 (m, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 3.86 - 3.62 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LCMS $C_{19}H_{20}ClN_7NaO_3$ $(M+Na)^+$: 計算值 m/z = 452.1; 實驗值: 452.1。

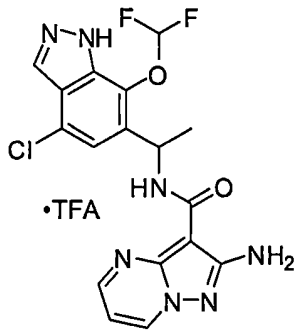
實例82. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-7-甲氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



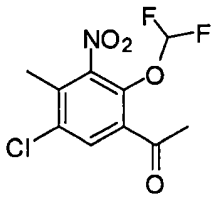
【0430】 根據與實例 81 步驟 2 至步驟 4 之合成類似的實驗程序，在

步驟2中以1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮替代1-[5-氯-2-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基-3-硝基苯基]乙酮來合成標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, d_6-DMSO) δ 13.64 (br s, 1H), 8.91 (dd, J = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.5, 1.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.45 (br s, 2H), 5.52 (明顯 p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LCMS $C_{17}H_{16}ClN_7NaO_2$ $(M+Na)^+$: 計算值 m/z = 408.1; 實驗值: 408.1。

實例83. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-7-(二氟甲氧基)-1*H*-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1. 1-(5-氯-2-(二氟甲氧基)-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮



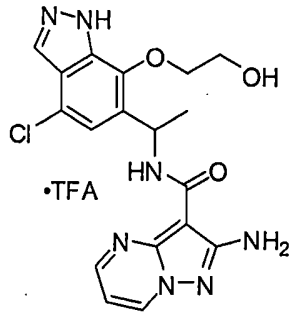
【0431】 在-78℃下向 1-(5-氯-2-羥基-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮(50. mg，0.22 mmol，得自於 Biogene Organics，BG-C1031)於 1:1 MeCN/H_2O (2.2 mL)中之混合物中添加 KOH (0.24 g，4.4 mmol)，接著添加[溴(二氟)甲基]膦酸二乙酯(80 μL，0.4 mmol，得自於 Matrix Scientific，007430)。將反應混合物升溫至室溫。攪拌 30 min 之後，將反應混合物冷卻至-78℃，且再添加一份[溴(二氟)甲基]膦酸二乙酯(80 μL，0.4 mmol)。將反應混合物攪拌 30 min，在此期間，其達到室溫。接著用 Et_2O (3×3 mL)萃取反應混合物。使所合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。經由矽膠層析(1%-20% EtOAc/己烷)加以純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(26 mg，43%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 6.55 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s,

3H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -81.80。

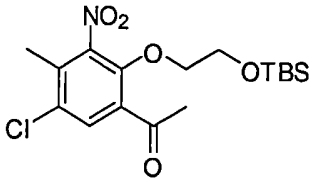
步驟2. 2-胺基-N-(1-(4-氯-7-(二氟甲氧基)-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

【0432】 根據與實例 81 步驟 2 至步驟 4 類似的實驗程序，在步驟 2 中以 1-(5-氯-2-(二氟甲氧基)-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮替代 1-[5-氯-2-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基-3-硝基苯基]乙酮來合成標題化合物。LCMS $C_{17}H_{15}ClF_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 422.1; 實驗值: 422.1。

實例84. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-7-(2-羥基乙氧基)-1*H*-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

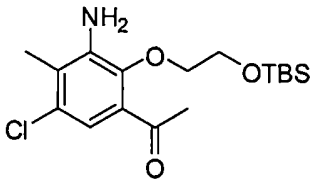


步驟1. 1-(2-(2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙氧基)-5-氯-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮



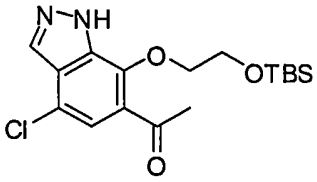
【0433】 在 0℃下將偶氮二甲酸二異丙酯(0.26 mL，1.3 mmol)逐滴添加至 1-(5-氯-2-羥基-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮(0.15 g，0.65 mmol，得自於 Biogene Organics，BG-C1031)、2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙醇(0.26 mL，1.3 mmol)及三苯基膦(0.39 g，1.5 mmol)於 THF 中之混合物中。移除 0℃浴液，並且在室溫下將反應混合物攪拌 6 h。使反應混合物分配在水與 EtOAc 之間。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。經由矽膠層析(1%-12% EtOAc/己烷)加以純化，得到呈澄清油狀之標題化合物(0.17 g，67%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (s, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

步驟2. 1-(3-胺基-2-(2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙氧基)-5-氯-4-甲基苯基)乙酮



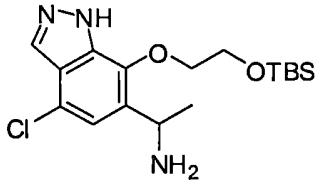
【0434】 根據與實例 81 步驟 2 之合成類似的實驗程序，以 1-(2-(2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙氧基)-5-氯-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮替代 1-[5-氯-2-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基-3-硝基苯基]乙酮來合成標題化合物。LCMS $C_{17}H_{29}ClNO_3Si$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 358.2; 實驗值: 358.1。

步驟3. 1-[7-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙氧基)-4-氯-1H-吲唑-6-基]乙酮



【0435】 向 1-(3-胺基-2-(2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙氧基)-5-氯-4-甲基苯基)乙酮(0.13 g，0.37 mmol)於 AcOH (3.8 mL)中之溶液中逐滴添加亞硝酸鈉(26 mg，0.38 mmol)於 H_2O (1.9 mL)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌 1.5 h，接著濃縮。將所得橙色油溶解於 DCM 中，並且依序用飽和 $NaHCO_3$ 及鹽水洗滌所得有機溶液。使有機層經 Mg_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。經由矽膠層析(5%-40% EtOAc/己烷[1% DCM])加以純化，得到呈橙黃色固體狀之標題化合物(0.070 g，52%)。LCMS $C_{17}H_{26}ClN_2O_3Si$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 369.1; 實驗值: 369.1。

步驟4. 1-[7-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙氧基)-4-氯-1H-吲唑-6-基]乙胺



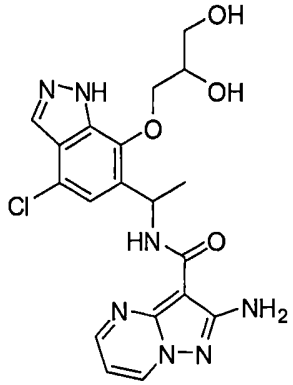
【0436】 根據與實例 23 步驟 2 之合成類似的實驗程序，以

1-[7-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙氧基)-4-氯-1*H*-吲唑-6-基]乙酮替代 1-(3-溴-4-氯-7-苯基-1*H*-吲唑-6-基)乙酮來合成標題化合物。LCMS $C_{17}H_{26}ClN_2O_2Si$ $(M-NH_2)^+$: 計算值 m/z = 353.1; 實驗值: 353.1。

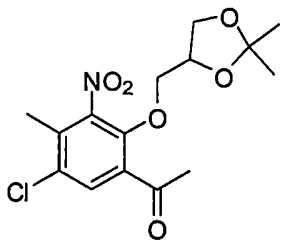
步驟5. 2-胺基-N-(1-(4-氯-7-(2-羥基乙氧基)-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

【0437】 向 1-[7-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙氧基)-4-氯-1*H*-吲唑-6-基]乙胺、2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(11 mg，0.039 mmol，得自於 J&W PharmLab，68R0546)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(16 mg，0.043 mmol)於 DMF (0.82 mL)中之混合物中逐滴添加 *N,N*-二異丙基乙胺(30 μL，0.1 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。接著使反應混合物分配在 EtOAc 與飽和 $NaHCO_3$ 之間。移除有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。將所得殘餘物溶解於 MeOH (2.2 mL)中，且添加濃鹽酸(0.15 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 h，接著濃縮。將所得殘餘物溶解於 DCM (1.8 mL)及 TFA (0.2 mL)中。將反應混合物攪拌 1 h，接著濃縮。經由在 C-18 管柱上進行製備型 HPLC (pH 2，26%-46% MeCN/0.1% TFA (水溶液)，經 5 min，60 mL/min)加以純化，得到呈白色至褐色固體狀之標題化合物(6.7 mg)。LCMS $C_{18}H_{19}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 416.1; 實驗值: 416.0。

實例85. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-7-(2,3-二羥基丙氧基)-1*H*-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

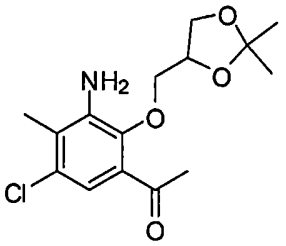


步驟1. 1-(5-氯-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮



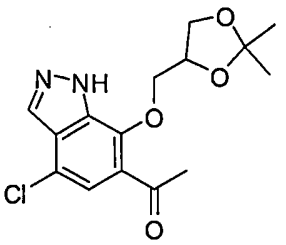
【0438】 根據與實例 84 步驟 1 之合成類似的實驗程序，以 2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-甲醇替代 2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙醇來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (s, 1H), 4.38 (明顯 p, J = 5.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)。LCMS $C_{15}H_{19}ClNO_6$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 344.1; 實驗值: 344.0。

步驟2. 1-(3-胺基-5-氯-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酮



【0439】 根據與實例 81 步驟 2 之合成類似的實驗程序，以 1-(5-氯-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮替代 1-[5-氯-2-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基-3-硝基苯基]乙酮來合成標題化合物。LCMS $C_{15}H_{20}ClNNaO_4$ $(M+Na)^+$: 計算值 m/z = 336.1; 實驗值: 336.0。

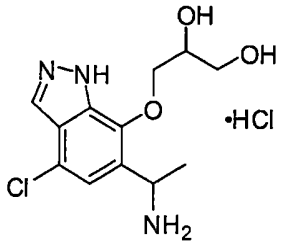
步驟3. 1-(4-氯-7-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)-1H-吲唑-6-基)乙酮



【0440】 根據與實例 84 步驟 3 之合成類似的實驗程序，以 1-(3-胺基-5-氯-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酮替代 1-[3-胺基-2-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙氧基)-5-氯-4-甲基苯基]乙酮

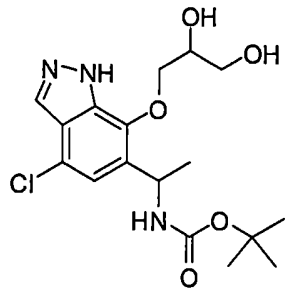
來合成標題化合物。LCMS $C_{15}H_{18}ClN_2O_4$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 325.1; 實驗值: 325.0。

步驟4. 3-(6-(1-胺基乙基)-4-氯-1H-吲唑-7-基氧基)丙-1,2-二醇鹽酸鹽



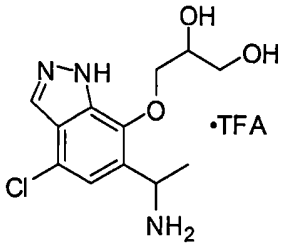
【0441】 向 1-(4-氯-7-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)-1*H*-吲唑-6-基)乙酮(61 mg，0.19 mmol)於 2.0 M NH_3 之 EtOH 溶液(3.5 mL，7.0 mmol)中之溶液中添加異丙醇鈦(IV) (0.16 mL，0.55 mmol)，並且在 60℃下將反應混合物加熱 2 h。將反應混合物冷卻至室溫，接著至 0℃。添加 $NaBH_4$ (21 mg，0.55 mmol)，並且在 0℃下將反應混合物攪拌 30 min。用 1 M NH_4OH (1 mL)淬滅反應物且用 MeCN 稀釋。在室溫下將所得懸浮液攪拌 5 min。接著使混合物通過矽藻土進行過濾，且用 MeCN 洗滌濾餅。在真空中移除揮發性物質。將所得殘餘物溶解於丙酮(0.60 mL)中，且添加 1.0 M HCl (0.18 mL，0.18 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1.5 h。再添加一份 1.0 M HCl (0.18 mL，0.18 mmol)，並且在 50℃下將反應混合物加熱 2 h。濃縮反應混合物。在反應燒瓶處於室溫水浴中的同時使所得殘餘物溶解於 4.0 M HCl 之 1,4-二噁烷溶液(4 mL，20 mmol)中。添加 H_2O (14 μL，0.75 mmol)，且在移除水浴之後，在室溫下將反應混合物攪拌 45 min。添加 MeOH(1 mL，20 mmol)，且在室溫下將反應混合物攪拌 1.5 h。濃縮反應混合物，且未對產物進行純化便加以使用(採用理論產率)。LCMS $C_{12}H_{16}ClN_3NaO_3$ $(M+Na)^+$: 計算值 m/z = 308.1; 實驗值: 308.0。

步驟5. 1-(4-氯-7-(2,3-二羥基丙氧基)-1H-吲唑-6-基)乙基胺基甲酸第三丁酯



【0442】 將三乙胺(50 μL，0.36 mmol)添加至 3-(6-(1-胺基乙基)-4-氯-1*H*-吲唑-7-基氧基)丙-1,2-二醇鹽酸鹽(0.061 g，0.19 mmol)及二碳酸二第三丁酯(64 μL，0.28 mmol)於 1,4-二噁烷(1.2 mL)/H_2O (58 μL)中之混合物中。在室溫下將反應混合物攪拌 1.5 h。添加 DCM (1.0 mL，16 mmol)，並且將反應混合物再攪拌 2 h。再添加一份二碳酸二第三丁酯(64 μL，0.28 mmol)及三乙胺(50 μL，0.36 mmol)，並且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。濃縮反應混合物。經由矽膠層析(1%-15% MeOH/DCM)加以純化，得到標題化合物(25 mg)。LCMS $C_{17}H_{24}ClN_3NaO_5$ $(M+Na)^+$: 計算值 m/z = 408.1; 實驗值: 408.0。

步驟6. 3-(6-(1-胺基乙基)-4-氯-1H-吲唑-7-基氧基)丙-1,2-二醇三氟乙酸鹽



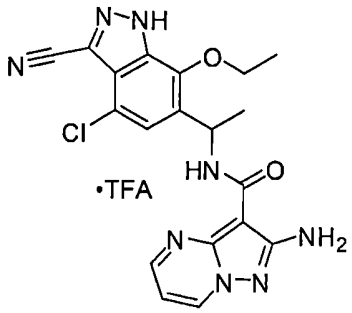
【0443】 將 1-(4-氯-7-(2,3-二羥基丙氧基)-1*H*-吲唑-6-基)乙基胺基甲酸第三丁酯(12.5 mg，0.0324 mmol)溶解於 DCM (2.0 mL)及 TFA (0.2 mL)中。在室溫下攪拌 1 h 之後，接著濃縮反應混合物，得到標題化合物。未對產物進行純化便加以使用(採用理論產率)。LCMS $C_{12}H_{16}ClN_3NaO_3$ $(M+Na)^+$: 計算值 m/z = 308.1; 實驗值: 308.0。

步驟7. 2-胺基-N-(1-(4-氯-7-(2,3-二羥基丙氧基)-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

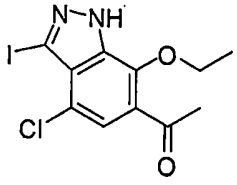
【0444】 向 3-(6-(1-胺基乙基)-4-氯-1*H*-吲唑-7-基氧基)丙-1,2-二醇三氟乙酸鹽(0.0130 g，0.0324 mmol)、2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]

嘧啶-3-甲酸(12 mg，0.043 mmol)及六氟磷酸 *N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(18 mg，0.047 mmol)於 DMF (0.9 mL)中之混合物中逐滴添加 *N*,*N*-二異丙基乙胺(40 μL，0.2 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 h。接著使反應混合物分配在 EtOAc 與飽和 $NaHCO_3$ 之間。移除有機層，通過 Na_2SO_4 插塞進行過濾，並濃縮。將所得殘餘物溶解於 DCM (2 mL)及 TFA (0.2 mL)中。接著將反應混合物攪拌 1 h，接著濃縮。經由在 C-18 管柱上進行製備型 HPLC (pH 2，25%-45% MeCN/0.1% TFA (水溶液)，經 5 min，60 mL/min)加以純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(4 mg)。LCMS $C_{19}H_{20}ClN_7NaO_4$ $(M+Na)^+$: 計算值 m/z = 468.1; 實驗值: 468.1。

實例86. 2-胺基-*N*-(1-(4-氯-3-氰基-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



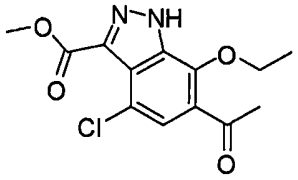
步驟1. 1-(4-氯-7-乙氧基-3-碘-1H-吲唑-6-基)乙酮



【0445】 向 1-(4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-6-基)乙酮(0.266 g，1.11 mmol，得自於實例 1，步驟 3)於 DMF (5 mL)中之溶液中添加 *N*-碘丁二醯亞胺(0.29 g，1.3 mmol)。在室溫下攪拌隔夜之後，用飽和 $NaHCO_3$ 稀釋反應混合物且用 EtOAc 萃取。用飽和硫代硫酸鈉洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，且在真空中濃縮。使粗產物通過矽膠插塞，用 1:1 DCM/EtOAc 溶離。濃縮濾液，溶解於 DCM 與己烷之混合物中，並且濃縮，得到呈褐色固體狀之標題化合物(0.175 g，43%)。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 7.32 (s, 1H), 4.24 (br s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LCMS $C_{11}H_{11}ClIN_2O_2$ $(M+H)^+$:

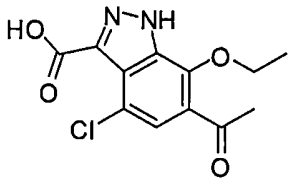
計算值 m/z = 365.0; 實驗值: 364.8。

步驟2. 6-乙醯基-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-3-甲酸甲酯



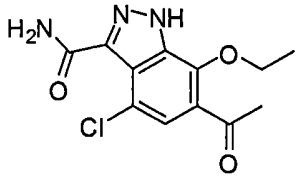
【0446】 用 N_2 將 1-(4-氯-7-乙氧基-3-碘-1*H*-吲唑-6-基)乙酮(50 mg，0.14 mmol)及三乙胺(53 μL，0.38 mmol)於 4:1 DMF/MeOH (2.5 mL)中之混合物脫氣 5 min。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(6 mg，0.007 mmol)，並且使一氧化碳鼓泡通過反應混合物，持續 10 min。接著在 90℃下在密封小瓶中將反應混合物加熱隔夜。濃縮反應混合物。經由矽膠層析(1%-40% EtOAc/己烷)進行純化，得到呈棕色固體狀之標題化合物。LCMS $C_{13}H_{14}ClN_2O_4$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 297.1; 實驗值: 297.0。

步驟3. 6-乙醯基-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-3-甲酸



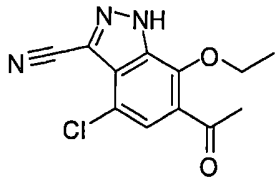
【0447】 在 65℃下將 6-乙醯基-4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-3-甲酸甲酯(53 mg，0.18 mmol)於 THF (1.8 mL)、MeOH (1.8 mL)及 1.0 M NaOH (1.8 mL，1.8 mmol)之混合物中的溶液加熱 4 h。冷卻至室溫之後，將反應混合物濃縮約一半，接著用 EtOAc 稀釋。添加 1 M HCl 且分離諸層。用鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮，獲得呈褐色固體狀之標題化合物(39 mg，77%)。LCMS $C_{12}H_{12}ClN_2O_4$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 283.0; 實驗值: 283.1。

步驟4. 6-乙醯基-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-3-甲醯胺



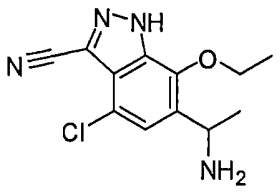
【0448】 在室溫下向 6-乙醯基-4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-3-甲酸(39 mg，0.14 mmol)、NH_4Cl (16 mg，0.30 mmol)及六氟磷酸 *N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(0.10 g，0.28 mmol)於 DMF (1.7 mL)中之混合物中添加 *N*,*N*-二異丙基乙胺(0.12 mL，0.69 mmol)。攪拌 1.5 h 之後，使反應混合物分配在 EtOAc 與飽和 $NaHCO_3$ 之間。分離諸層，且使有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮，得到棕色固體。未對此粗產物進行純化便加以使用(採用理論產率)。LCMS $C_{12}H_{13}ClN_3O_3$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 282.1; 實驗值: 281.9。

步驟5. 6-乙醯基-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-3-甲腈



【0449】 在 0℃下向 6-乙醯基-4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-3-甲醯胺(0.039 g，0.14 mmol)於 DCM (3.9 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(58 μL，0.42 mmol)。接著逐滴添加三氟甲磺酸酐之 DCM 溶液(0.42 mL，0.42 mmol，1.0 M)。添加完畢之後，在室溫下將反應混合物攪拌 1 h。將反應小瓶置於室溫水浴中，且用飽和 $NaHCO_3$ 淬滅反應物。移除有機層，且用 DCM (2×)萃取水層。使所合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠層析(15%-50% EtOAc/己烷)加以純化，得到呈淡棕色固體狀之標題化合物(6.7 mg，18%)。LCMS $C_{12}H_{11}ClN_3O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 264.1; 實驗值: 264.0。

步驟6. 6-(1-胺基乙基)-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-3-甲腈



【0450】 根據與實例 23 步驟 2 之合成類似的實驗程序，以 6-乙醯基-4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-3-甲腈替代 1-(3-溴-4-氯-7-苯基-1*H*-吲唑-6-基)乙酮來合成標題化合物。LCMS $C_{12}H_{11}ClN_3O$ $(M-NH_2)^+$: 計算值 m/z = 248.1; 實驗值: 248.0。

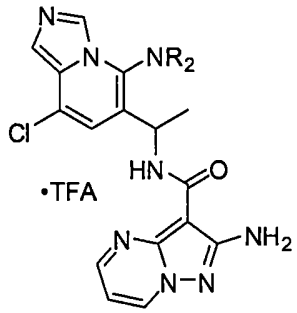
步驟7. 2-胺基-N-(1-(4-氯-3-氰基-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

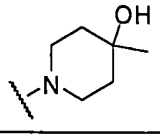
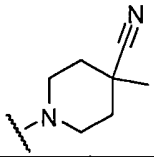
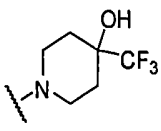
【0451】 根據與實例 85 步驟 7 之合成類似的實驗程序，以 6-(1-胺基乙基)-4-氯-7-乙氧基-1*H*-吲唑-3-甲腈替代 3-(6-(1-胺基乙基)-4-氯-1*H*-吲唑-7-基氧基)丙-1,2-二醇三氟乙酸鹽來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 5.82 - 5.51 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.43 - 4.20 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.55 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LCMS $C_{19}H_{18}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 425.1; 實驗值: 425.1。

實例87至實例89.

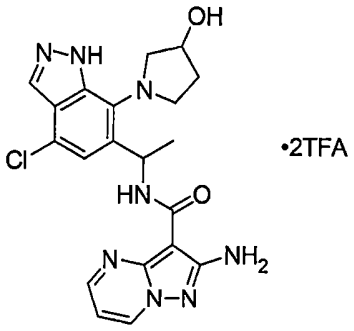
【0452】 以下實例 87 至實例 89 示於以下表 5 中。

表5.

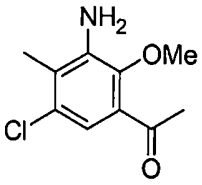


實例編號	名稱	NR_2	LCMS [M+H]$^+$
87	2-胺基-*N*-(1-(8-氯-5-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		469.1
88	2-胺基-*N*-(1-(8-氯-5-(4-氰基-4-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		478.2
89	2-胺基-*N*-(1-(8-氯-5-(4-羥基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		523.1

實例90A至實例90B. 2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(3-羥基吡咯啶-1-基)-2H-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)

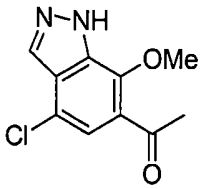


步驟1. 1-(3-胺基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮



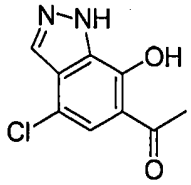
【0453】 用鋅(24.2 g，369 mmol)處理 1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基苯基)乙酮(15.0 g，61.6 mmol) [Oakwood，019298]於甲醇(1.20 L)及乙酸(310 mL)中之溶液且在 20℃下攪拌 15 min。 傾析反應混合物以留下鋅。 濃縮溶液至形成淡棕色固體，與甲苯一起共沸(2 次)。 用甲醇稀釋固體且過濾不溶性白色固體。 濃縮濾液，用乙酸乙酯再稀釋，且用水及鹽水洗滌。 分離有機層，用硫酸鎂乾燥，過濾，並濃縮，得到呈棕色固體狀之所要產物(13.3 g，101%)，不進行進一步純化便使用。 LCMS $C_{10}H_{13}ClNO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 214.1; 實驗值: 214.1。

步驟2. 1-(4-氯-7-甲氧基-1H-吲唑-6-基)乙酮



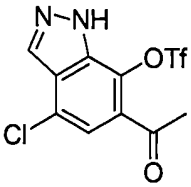
【0454】 用亞硝酸戊酯(9.1 mL，68 mmol)逐滴處理 1-(3-胺基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮(13.2 g，61.6 mmol)於乙酸(300 mL)中之溶液且在 110℃下攪拌 30 min。濃縮反應混合物且使所得殘餘物與甲苯一起共沸(2 次)。用乙醚稀釋粗物質固體且對非均質混合物進行過濾，得到呈橙棕色固體狀之所要產物(9.95 g，72%)，未進行進一步純化便使用。LCMS $C_{10}H_{10}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 225.0; 實驗值: 225.1。

步驟3. 1-(4-氯-7-羥基-1H-吲唑-6-基)乙酮



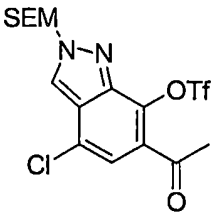
【0455】 在配備有冷凝器之圓底燒瓶中，在 80℃下將 1-(4-氯-7-甲氧基-1H-吲唑-6-基)乙酮(11.4 g，50.6 mmol)於溴化氫(57.2 mL，506 mmol)中之溶液攪拌 15 h。用冰淬滅反應混合物且用水稀釋。過濾出沈澱之固體且用水洗滌，得到呈棕色固體狀之所要產物(9.21 g，87%)，未進行進一步純化便使用。LCMS $C_9H_8ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 211.0; 實驗值: 211.0。

步驟4. 三氟甲磺酸6-乙醯基-4-氯-1H-吲唑-7-基酯



【0456】 用三乙胺(2.3 mL，17 mmol)處理 1-(4-氯-7-羥基-1H-吲唑-6-基)乙酮(1.00 g，4.75 mmol)於四氫呋喃(40.0 mL)中之溶液，冷卻至-78℃，用 1.0 M 三氟甲磺酸酐於二氯甲烷(10.0 mL)中之溶液進行處理，且在-78℃下攪拌 1 h。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用飽和碳酸氫鈉洗滌。分離有機層，用硫酸鎂乾燥，過濾，並濃縮，得到黑色油。藉由急驟管柱層析，使用乙酸乙酯/己烷(0%-20%)加以純化，得到呈棕色固體狀之所要產物(912 mg，56%)。LCMS $C_{10}H_7ClF_3N_2O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 343.0; 實驗值: 342.9。

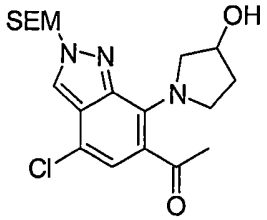
步驟5. 三氟甲磺酸6-乙醯基-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基酯



【0457】 在-78℃下用[β-(三甲基矽烷基)乙氧基]氯甲烷(0.785 mL，4.44 mmol)逐滴處理三氟甲磺酸 6-乙醯基-4-氯-1H-吲唑-7-基酯(0.8940 g，2.609 mmol)及 *N*-環己基-*N*-甲基-環己胺(1.00 mL，4.70 mmol)於四氫呋喃(25.5 mL)中之攪拌溶液。使反應混合物緩慢升溫至室溫並且攪拌隔夜。將

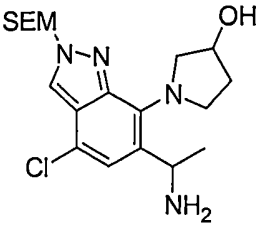
反應混合物冷卻至 0℃，用水(100 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(100 mL)萃取。分離有機層，用鹽水(40 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到黃色油。藉由急驟管柱層析使用乙醚/己烷(0%-30%)加以純化，得到兩種單獨的異構體。所溶離之第二峰為所要產物(594 mg，48%)。LCMS $C_{16}H_{20}ClF_3N_2O_5SSiNa$ $(M+Na)^+$: m/z = 495.0; 實驗值: 495.0。

步驟6. 1-(4-氯-7-(3-羥基吡咯啶-1-基)-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-6-基)乙酮



【0458】 用 3-吡咯啶醇(0.0316 g，0.363 mmol)於乙腈(1.02 mL)中之溶液處理三氟甲磺酸 6-乙醯基-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基酯(0.0687 g，0.145 mmol)及碳酸氫鈉(0.0488 g，0.581 mmol)於乙腈(0.578 mL)中之攪拌懸浮液。將懸浮液在環境溫度下攪拌 2 h 且在 50℃下攪拌 15 min。將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉溶液(15 mL)中且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，得到黃色殘餘物。藉由急驟管柱層析，使用乙酸乙酯/己烷(0%-80%)加以純化，得到呈黃綠色發泡體狀之所要產物(56 mg，94%)。LCMS $C_{19}H_{29}ClN_3O_3Si$ $(M+H)^+$: m/z = 410.2; 實驗值: 410.1。

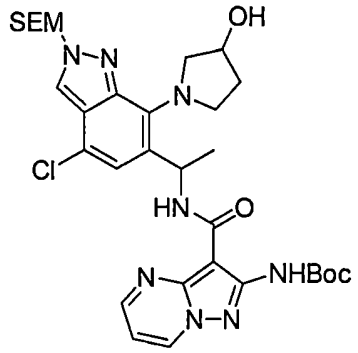
步驟7. 1-(6-(1-胺基乙基)-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)吡咯啶-3-醇



【0459】 用四異丙醇鈦(102 μL，0.344 mmol)處理 1-(4-氯-7-(3-羥基吡咯啶-1-基)-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-6-基)乙酮(56.4 mg，0.138 mmol)於 2.0 M 氨之乙醇溶液(2.92 mL，5.83 mmol)中之溶液且在

密封管中在 60℃下加熱 14 h。將反應混合物冷卻至 0℃，用四氫硼酸鈉(13.0 mg，0.344 mmol)處理，在 0℃下攪拌 30 min 並且在室溫下攪拌 30 min。用數滴水淬滅反應混合物，經矽藻土過濾，且用乙腈洗滌矽藻土。濃縮濾液得到殘餘物，用飽和碳酸氫鈉加以稀釋，且用二氯甲烷(2×20 mL)萃取。使所合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，得到呈褐色發泡體狀之所要產物(55 mg，96%)，未進行進一步純化便使用。LCMS $C_{19}H_{32}ClN_4O_2Si$ $(M+H)^+$: m/z = 411.2; 實驗值: 411.2。

步驟8. [3-({[1-(4-氯-7-(3-羥基吡咯啶-1-基)-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-6-基)乙基]胺基}羰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]胺基甲酸第三丁酯



【0460】 根據實例 1 步驟 6 之程序，使用 1-(6-(1-胺基乙基)-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)吡咯啶-3-醇作為起始物質來製備所要化合物。LCMS $C_{31}H_{44}ClN_8O_5Si$ $(M+H)^+$: m/z = 671.3; 實驗值: 671.3。

步驟9. 2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(3-羥基吡咯啶-1-基)-2H-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)

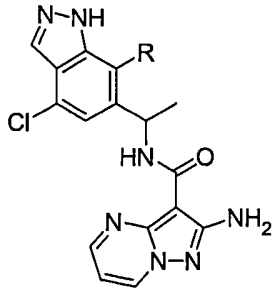
【0461】 將[3-({[1-(4-氯-7-(3-羥基吡咯啶-1-基)-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-6-基)乙基]胺基}羰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]胺基甲酸第三丁酯(21.3 mg，0.0317 mmol)於 4.0 M 氯化氫之二噁烷溶液(1.0 mL)及甲醇(0.5 mL)中之溶液攪拌 2 h。蒸發揮發性物質且藉由製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用含 0.1%三氟乙酸之乙腈/水梯度以 60 mL/min 之流速進行溶離)來純化粗殘餘物，得到兩組非對映異構體，每一組含有對映異構體混合物。所溶離之第一峰(實例 90A，5.5 mg，26%)及所溶離之第二峰(實

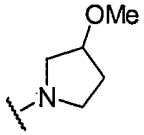
例 90B，6.1 mg，29%)均為白色固體。**實例 90A**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.22 (s, 1H), 8.89 (dd, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (dd, *J* = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.74-5.56 (m, 1H), 4.63 - 4.44 (m, 1H), 3.36 - 3.24 (m, 1H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 3H)。LCMS $C_{20}H_{22}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 441.2; 實驗值: 441.1。**實例 90B**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.22 (s, 1H), 8.90 (dd, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 8.78 - 8.64 (m, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.6, 4.6 Hz, 1H), 5.78-5.59 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 1H), 3.11 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。LCMS $C_{20}H_{22}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 441.2; 實驗值: 441.1。

實例91至實例94.

【0462】 根據實例 90A 至實例 90B 之程序來合成表 6 之以下實例 91 至實例 94。表 6 之化合物之 NMR 資料提供於表 6a 中。

表6.



實例編號	名稱	R	LCMS
91	2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)-2H-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)		$C_{21}H_{24}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 455.2; 實驗值: 455.1

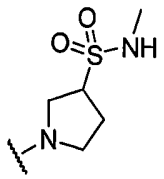
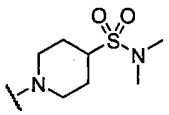
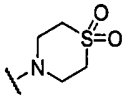
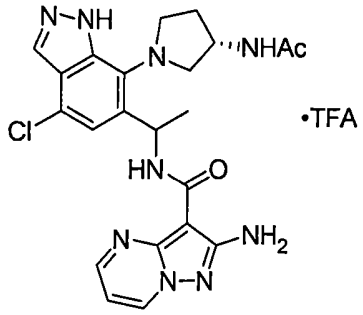
實例編號	名稱	R	LCMS
92	2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{3-[(甲基胺基)磺醯基]吡咯啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		$C_{21}H_{25}ClN_9O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 518.1; 實驗值: 518.2
93	2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{4-[(二甲基胺基)磺醯基]哌啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		$C_{23}H_{29}ClN_9O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 546.2; 實驗值: 546.3
94	2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)-2H-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{20}H_{22}ClN_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 489.1; 實驗值: 489.1

表 6a.

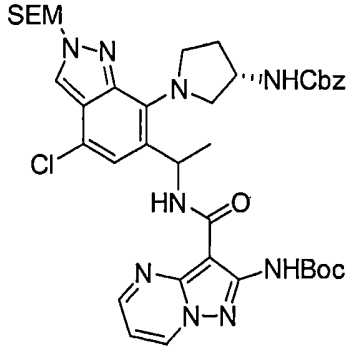
實例編號	^{1}H NMR 資料
91	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.05 (s, 1H), 8.90 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.78-5.48 (m, 1H), 4.35 - 4.11 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.21 - 3.07 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.14 - 1.92 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
92	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.22 (s, 0.5H), 8.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.68 - 8.47 (m, 1H), 8.29 - 8.03 (m, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.04 - 6.90 (m, 1H), 6.53 - 6.30 (m, 2H), 5.85 - 5.66 (m, 0.5H), 5.66 - 5.51 (m, 0.5H), 4.33 - 4.12 (m, 1H), 3.78 - 3.54 (m, 1H), 3.56 - 3.35 (m, 2H), 3.24 - 3.10 (m, 0.5H), 2.67 (s, 3H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 1.62 - 1.39 (m, 3H)。
93	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.34 (s, 1H), 9.08 - 8.71 (m, 1H), 8.54 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.34 - 7.93 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 6.6, 4.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.76 - 5.54 (m, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 3.21 - 3.04 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.15 - 1.81 (m, 4H), 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

實例編號	^{1}H NMR 資料
94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.49 (s, 0.5H), 8.90 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.83 - 5.60 (m, 1H), 4.05 - 3.86 (m, 2H), 3.85 - 3.52 (m, 2H), 3.49 - 3.22 (m, 5H), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

實例95. N-(1-{7-[(3S)-3-(乙醯基胺基)吡咯啶-1-基]-4-氯-2H-吲唑-6-基}乙基)-2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

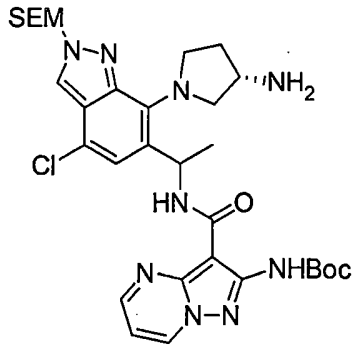


步驟1. [(3S)-1-(6-{1-[({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}羰基)胺基]乙基}-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯



【0463】 根據實例 90A 至實例 90B 步驟 1 至步驟 8 之程序，在步驟 6 中使用(3S)-吡咯啶-3-基胺基甲酸苯甲酯替代 3-吡咯啶醇來製備所要化合物。LCMS $C_{39}H_{51}ClN_9O_6Si$ $(M+H)^+$: m/z = 804.3; 實驗值: 804.5。

步驟2. [3-({[1-(7-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-基]-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-6-基)乙基]胺基}羰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]胺基甲酸第三丁酯



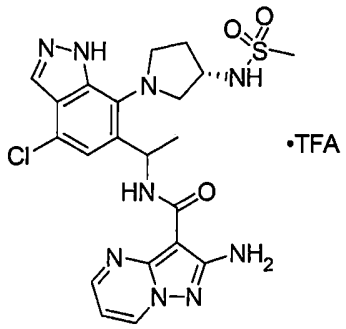
【0464】 用氮氣對[(3S)-1-(6-{1-[({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}羰基)胺基]乙基}-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯(0.101 g，0.126 mmol)於甲醇(3.0 mL)中之溶液進行脫氣，用 30 mg 10% Pd/C (Degussa 型)處理，且用氫氣球氫化 2 h。經拋棄式燒結濾筒過濾反應混合物，用甲醇沖洗，並濃縮，得到呈褐色固體狀之所要產物(77.8 mg，92%)，未進行進一步純化便使用。LCMS $C_{31}H_{45}ClN_9O_4Si$ $(M+H)^+$: m/z = 670.3; 實驗值: 670.5。

步驟3. N-(1-{7-[(3S)-3-(乙醯基胺基)吡咯啶-1-基]-4-氯-2H-吲唑-6-基}乙基)-2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

【0465】 在 0 ℃ 下用三乙胺 (0.0243 mL，0.174 mmol) 處理 [3-({[1-(7-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-基]-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2*H*-吲唑-6-基)乙基]胺基}羰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]胺基甲酸第三丁酯(38.9 mg，0.0580 mmol)於二氯甲烷(1.1 mL)中之溶液，繼之以逐滴添加 0.2 M 乙酸酐之 DMF 溶液(0.377 mL，0.0754 mmol)。移除冰浴且將反應混合物攪拌 30 min。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，得到仍含有 SEM 及 Boc 保護基之中間物乙酸鹽。將此中間物溶解於甲醇(0.5 mL)中，用 4.0 M 氯化氫之二噁烷溶液(1.0 mL，4.0 mmol)加以處理，且在室溫下攪拌 1 h 並且在 60℃下加熱 15 min。蒸發揮發性物質，得到粗殘餘物，藉由製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用含 0.1%三氟乙酸之乙腈/水梯度以 60 mL/min 之流速進行溶離)加以純化，得到兩個峰。所溶離之第二峰為所要產物(3 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.31 (s, 1H), 8.90 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.29 - 7.99 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.99

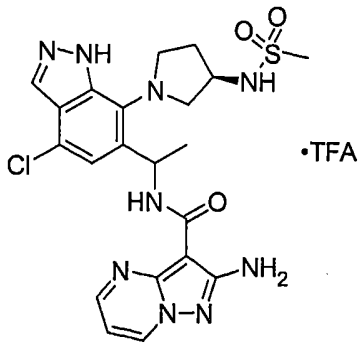
(dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.76-5.63 (m, 1H), 4.64 - 4.46 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.10 - 2.94 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LCMS $C_{22}H_{25}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 482.2; 實驗值: 482.1。

實例96A. 2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{(3S)-3-[(甲基磺醯基)胺基]吡咯啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



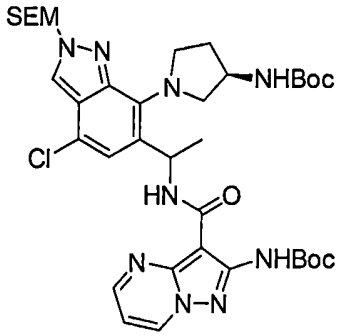
【0466】 根據實例 95 步驟 3 之程序，使用 0.2 M 甲磺醯氯之 DMF 溶液替代 0.2 M 乙酸酐之 DMF 溶液來製備所要化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.28 (s, 1H), 8.89 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.79-5.59 (m, 1H), 4.38 - 4.14 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LCMS $C_{21}H_{25}ClN_9O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 518.1; 實驗值: 518.1。

實例96B. 2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{(3R)-3-[(甲基磺醯基)胺基]吡咯啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



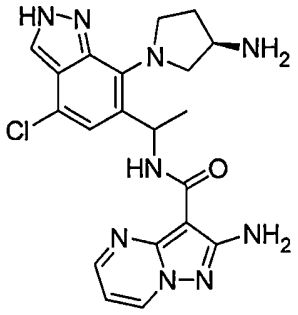
步驟1. [(3R)-1-(6-{1-[({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-

基}羰基)胺基]乙基}-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)吡咯啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯



【0467】 根據實例 90A 至實例 90B 步驟 1 至步驟 8 之程序，在步驟 6 中使用(3R)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯替代 3-吡咯啶醇來製備所要化合物。LCMS $C_{36}H_{53}ClN_9O_6Si$ $(M+H)^+$: m/z = 770.4; 實驗值: 770.5。

步驟2. 2-胺基-N-(1-{7-[(3R)-3-胺基吡咯啶-1-基]-4-氯-2H-吲唑-6-基}乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



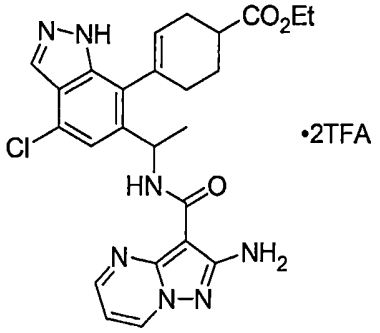
【0468】 根據實例 90A 步驟 9 之程序，使用[(3R)-1-(6-{1-[({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}羰基)胺基]乙基}-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)吡咯啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯作為起始物質來製備所要化合物。LCMS $C_{20}H_{23}ClN_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 440.2; 實驗值: 440.2。

步驟3. 2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{(3R)-3-[(甲基磺醯基)胺基]吡咯啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

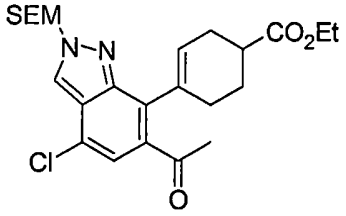
【0469】 根據實例 95 步驟 3 之程序，使用 2-胺基-N-(1-{7-[(3R)-3-胺基吡咯啶-1-基]-4-氯-2H-吲唑-6-基}乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及 0.2 M 甲磺醯氯之 DMF 溶液替代 0.2 M 乙酸酐之 DMF 溶液來製備所要化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.30 (s, 1H), 8.90 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H),

8.55 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.26 - 7.97 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 5.84-5.54 (m,1H), 4.43 - 4.09 (m, 1H), 3.76 - 3.55 (m, 1H), 3.20 - 3.01 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.43 - 2.29 (m, 1H), 2.16 - 1.87 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LCMS $C_{21}H_{25}ClN_9O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 518.1; 實驗值: 518.3。

實例97. 4-[6-(1-{[(2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)羰基]胺基}乙基)-4-氯-2H-吲唑-7-基]環己-3-烯-1-甲酸乙酯雙三氟乙酸鹽

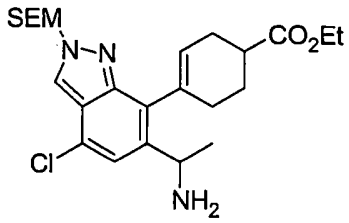


步驟1. 4-(6-乙醯基-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)環己-3-烯-1-甲酸乙酯



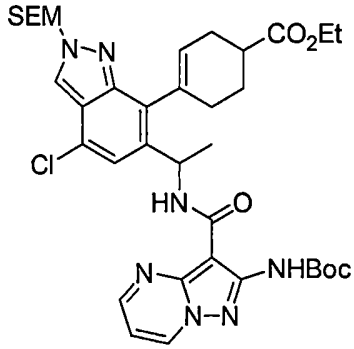
【0470】 向三氟甲磺酸 6-乙醯基-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基酯(實例 90A 至實例 90B，步驟 5，0.0950 g，0.201 mmol)於甲苯(0.712 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(0.0321 g，0.382 mmol)於水(0.475 mL，26.4 mmol)中之溶液，繼之以 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)環己-3-烯-1-甲酸乙酯(0.0732 g，0.261 mmol)並且用氮氣對混合物鼓泡 5 min。添加肆(三苯基膦)鈀(0) (0.012 g，0.010 mmol)，再用氮氣鼓泡 5 min，且在 80℃下加熱 4.5 h。將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)中且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，得到棕色膠。藉由急驟管柱層析，使用乙酸乙酯/己烷(0%-30%)加以純化，得到呈無色油狀之所要產物(78.8 mg，82%)。LCMS $C_{24}H_{34}ClN_2O_4Si$ $(M+H)^+$: m/z = 477.2; 實驗值: 477.1。

步驟2. 4-(6-(1-胺基乙基)-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)環己-3-烯-1-甲酸乙酯



【0471】 根據實例 1 步驟 5 之程序，使用 4-(6-乙醯基-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)環己-3-烯-1-甲酸乙酯作為起始物質來製備所要化合物。LCMS $C_{24}H_{37}ClN_3O_3Si$ $(M+H)^+$: m/z = 478.2; 實驗值: 478.2。

步驟3. 4-(6-{1-[({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}羰基)胺基]乙基}-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)環己-3-烯-1-甲酸乙酯



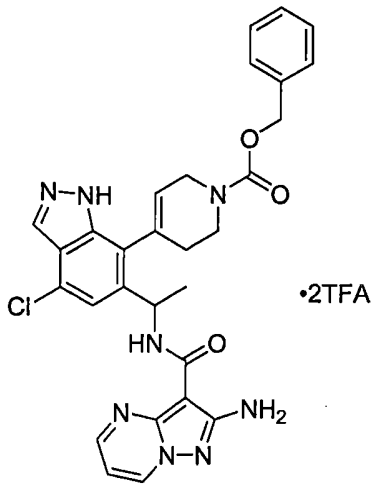
【0472】 根據實例 1 步驟 6 之程序，使用 4-(6-(1-胺基乙基)-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)環己-3-烯-1-甲酸乙酯作為起始物質來製備所要化合物。LCMS $C_{36}H_{49}ClN_7O_6Si$ $(M+H)^+$: m/z = 738.3; 實驗值: 738.3。

步驟4. 4-[6-(1-{[(2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)羰基]胺基}乙基)-4-氯-2H-吲唑-7-基]環己-3-烯-1-甲酸乙酯雙三氟乙酸鹽

【0473】 根據實例 90A 至 90B 步驟 9 之程序，使用 4-(6-{1-[({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}羰基)胺基]乙基}-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)環己-3-烯-1-甲酸乙酯作為起始物質來製備所要化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.25 (s, 1H),

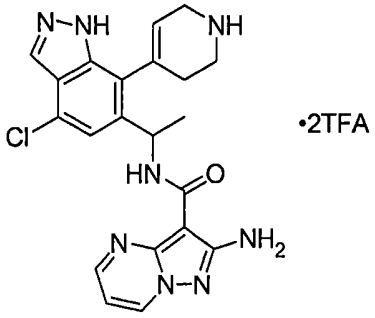
8.90 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.99 - 5.58 (m, 1H), 5.44 - 5.01 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 1H), 2.19 - 1.96 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS $C_{25}H_{27}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 508.2; 實驗值: 508.2。

實例98. 4-[6-(1-{[(2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)羰基]胺基}乙基)-4-氯-2H-吲唑-7-基]-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苯甲酯雙(三氟乙酸鹽)



【0474】 根據實例 97 之程序，使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苯甲酯作為起始物質來製備所要化合物。LCMS $C_{29}H_{28}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 571.2; 實驗值: 571.2。

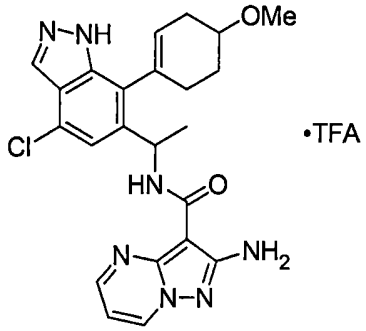
實例99. 2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2H-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



【0475】 用 1.0 M 氯化氫水溶液(0.0734 mL，0.0734 mmol)處理 4-[6-(1-{[(2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)羰基]胺基}乙基)-4-氯-2H-吲唑-7-基]-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苯甲酯三氟乙酸鹽(實例 98，20.1 mg，0.0293

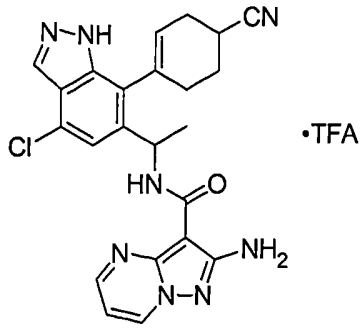
mmol)於甲醇(2.5 mL)中之溶液，用氮氣進行脫氣，且用 20.1 mg 10% Pd/C (Degussa 型)加以處理，並且用氫氣球氫化 1.5 h。經拋棄式燒結濾筒過濾反應混合物，用甲醇沖洗，並濃縮，得到粗殘餘物。藉由製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用含 0.1%三氟乙酸之乙腈/水梯度以 60 mL/min 之流速進行溶離)加以純化，得到呈白色固體狀之所要產物(3 mg，10%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.39 - 13.10 (m, 1H), 8.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.6, 4.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 6.12 - 5.71 (m, 1H), 5.49 - 5.09 (m, 1H), 4.01 - 3.61 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 1.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。LCMS $C_{21}H_{22}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 437.2; 實驗值: 437.1。

實例100. 2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(4-甲氧基環己-1-烯-1-基)-2H-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



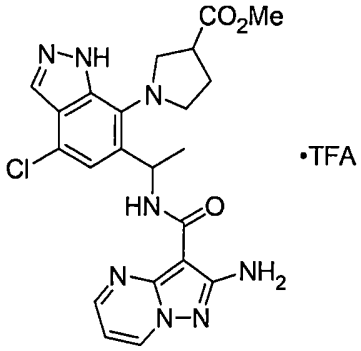
【0476】 根據實例 97 之程序，使用 2-(4-甲氧基環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環作為起始物質來製備所要化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.24 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 - 7.92 (m, 2H), 7.36 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.83 - 5.56 (m, 1H), 5.48 - 5.09 (m, 1H), 3.89 - 3.64 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.21 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.56 (m, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LCMS $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 466.2; 實驗值: 466.2。

實例101. 2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(4-氰基環己-1-烯-1-基)-2H-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

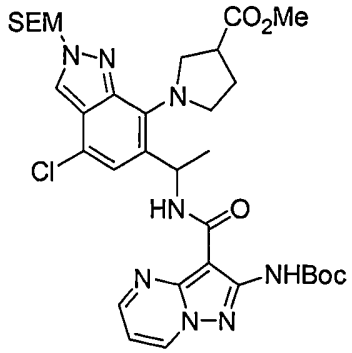


【0477】 根據實例 97 之程序，使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)環己-3-烯-1-甲腈作為起始物質來製備所要化合物。LCMS $C_{23}H_{22}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 466.2; 實驗值: 461.1。

實例102. 1-[6-(1-{[(2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)羰基]胺基}乙基)-4-氯-2H-吲唑-7-基]吡咯啶-3-甲酸甲酯三氟乙酸鹽



步驟1. 1-(6-{1-[({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}羰基)胺基]乙基}-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)吡咯啶-3-甲酸甲酯

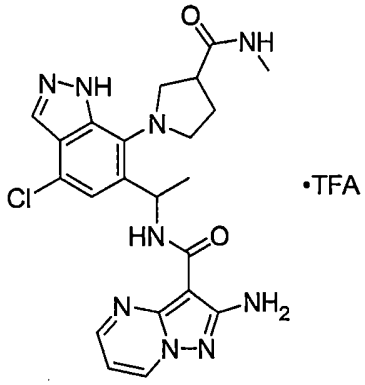


【0478】 根據實例 90A 至實例 90B 步驟 1 至步驟 8 之程序，在步驟 6 中使用吡咯啶-3-甲酸甲酯鹽酸鹽替代 3-吡咯啶醇來製備所要化合物。LCMS $C_{33}H_{46}ClN_8O_6Si$ $(M+H)^+$: m/z = 713.3; 實驗值: 713.4。

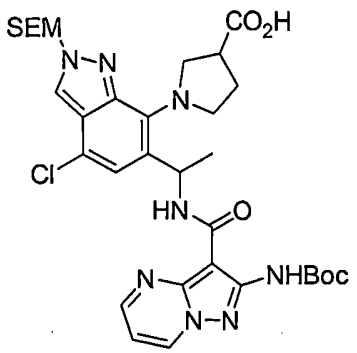
步驟2. 1-[6-(1-{[(2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)羰基]胺基}乙基)-4-氯-2H-吲唑-7-基]吡咯啶-3-甲酸甲酯三氟乙酸鹽

【0479】 根據實例 90A 至實例 90B 步驟 9 之程序，使用 1-(6-{1-[({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}羰基)胺基]乙基}-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)吡咯啶-3-甲酸甲酯作為起始物質來製備所要化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.34 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.34 - 7.93 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.71 - 5.46 (m, 1H), 3.49 - 3.30 (m, 2H), 3.27 - 3.08 (m, 2H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 1.61 - 1.37 (m, 3H)。LCMS $C_{22}H_{24}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 483.2; 實驗值: 483.2。

實例103A至實例103B. 2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{3-[(甲基胺基)羰基]吡咯啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(異構體1-2)



步驟1. 1-(6-{1-[({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}羰基)胺基]乙基}-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)吡咯啶-3-甲酸



【0480】 用 2.0 M 氫氧化鋰水溶液(0.151 mL，0.302 mmol)處理

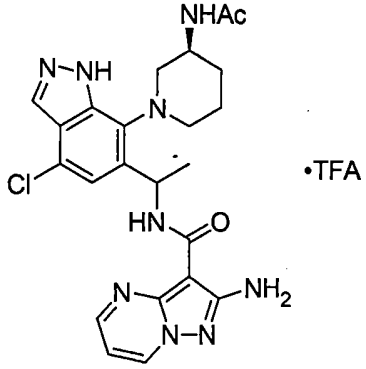
1-(6-{1-[({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}羰基)胺基]乙基}-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(實例 102，步驟 1，71.8 mg，0.101 mmol)於四氫呋喃(0.50 mL)及甲醇(0.50 mL)中之溶液並且攪拌 16 h。在 0℃下冷卻反應混合物，用水(5 mL)稀釋且逐滴添加 1.0 M 氯化氫水溶液(0.453 mL，0.453 mmol)直至 pH 值為酸性，並且用乙酸乙酯(25 mL)萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，得到呈褐色固體狀之所要產物(65.4 mg，93%)，未進行進一步純化便使用。LCMS $C_{32}H_{44}ClN_8O_6Si$ $(M+H)^+$: m/z = 699.3; 實驗值: 699.4。

步驟2. 2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{3-[(甲基胺基)羰基]吡咯啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

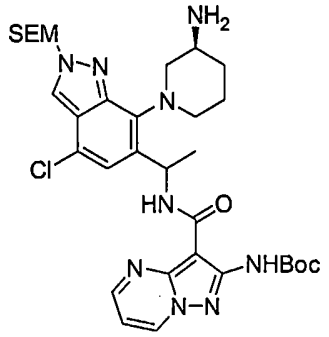
【0481】 依序用 2.0 M 甲胺之 THF 溶液(69.7 μL，0.139 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(32.4 μL，0.186 mmol)處理 1-(6-{1-[({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}羰基)胺基]乙基}-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)吡咯啶-3-甲酸(32.5 mg，0.0465 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(0.50 mL，6.46 mmol)中之溶液。將反應混合物攪拌數分鐘，用苯并三唑-1-基氧基叁(二甲基胺基)六氟磷酸鏻(28.8 mg，0.0651 mmol)處理，並且在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物傾入水(10 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)中且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，得到仍含有 SEM 及 Boc 保護基之中間物乙酸鹽。將此中間物溶解於甲醇(0.50 mL)中，用 4.0 M 氯化氫之二噁烷溶液(1.0 mL，4.0 mmol)處理，並且攪拌 2 h。蒸發揮發性物質，得到粗殘餘物，藉由製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用含 0.1%三氟乙酸之乙腈/水梯度以 60 mL/min 之流速進行溶離)加以純化，得到兩組非對映異構體，每一組含有對映異構體混合物。所溶離之第一峰(實例 103A，6 mg，22%)及所溶離之第二峰(實例 103B，7.3 mg，26%)均為白色固體。**實例 103A**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.89 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.40 - 8.26 (m, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.45 (br s, 2H), 5.77 - 5.50 (m, 1H), 3.39 - 3.20 (m, 4H), 3.15 - 2.99 (m,

1H), 2.69 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 1H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LCMS $C_{22}H_{25}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 482.2; 實驗值: 482.3。**實例 103B**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 6.5, 4.6 Hz, 1H), 6.44 (br s, 1H), 5.64 (dd, J = 7.4 Hz, 1H), 3.41 - 3.23 (m, 6H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.70 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.44 - 2.27 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LCMS $C_{22}H_{25}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 482.2; 實驗值: 482.3。

實例104. N-(1-(7-((S)-3-乙醯胺基哌啶-1-基)-4-氯-1H-吲唑-6-基)乙基)-2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1. [3-({[1-(7-[(3S)-3-胺基哌啶-1-基]-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-6-基)乙基]胺基}羰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]胺基甲酸第三丁酯



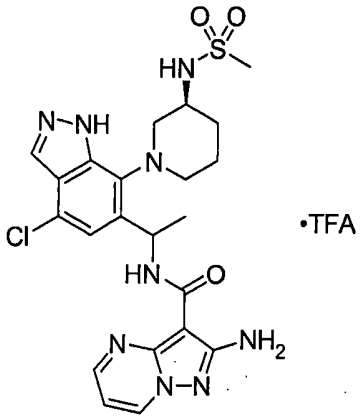
【0482】 根據實例 95 步驟 1 至步驟 2 之程序，使用(3S)-哌啶-3-基胺基甲酸苯甲酯來製備所要化合物。LCMS $C_{32}H_{47}ClN_9O_4Si$ $(M+H)^+$: m/z = 684.3; 實驗值: 684.5。

步驟2. N-(1-(7-((S)-3-乙醯胺基哌啶-1-基)-4-氯-1H-吲唑-6-基)乙基)-2-

胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

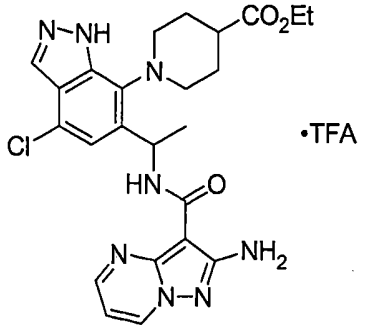
【0483】 根據實例 95 步驟 3 之程序，使用[3-({[1-(7-[(3S)-3-胺基哌啶-1-基]-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-6-基)乙基]胺基}羰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]胺基甲酸第三丁酯作為起始物質來製備所要化合物。LCMS $C_{23}H_{27}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 496.2; 實驗值: 496.3。

實例105. 2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{(3S)-3-[(甲基磺醯基)胺基]哌啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

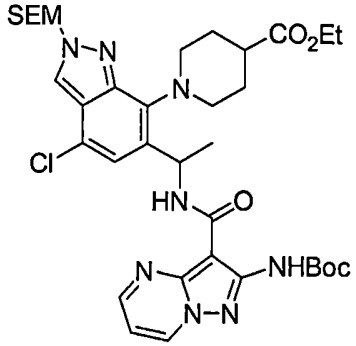


【0484】 根據實例 95 步驟 3 之程序，使用[3-({[1-(7-[(3S)-3-胺基哌啶-1-基]-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-6-基)乙基]胺基}羰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]胺基甲酸第三丁酯及 0.2 M 甲磺醯氯之 DMF 溶液替代 0.2 M 乙酸酐之 DMF 溶液來製備所要化合物。LCMS $C_{22}H_{27}ClN_9O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 532.2; 實驗值: 532.3。

實例106. 1-[6-(1-{[(2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)羰基]胺基}乙基)-4-氯-2H-吲唑-7-基]哌啶-4-甲酸乙酯三氟乙酸鹽



步驟1. 1-(6-{1-[({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}羰基)胺基]乙基}-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲酸乙酯

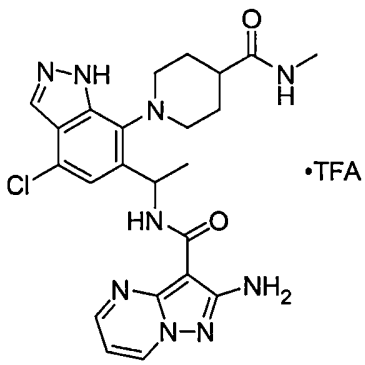


【0485】 根據實例 90A 至實例 90B 步驟 1 至步驟 8 之程序，在步驟 6 中使用哌啶-4-甲酸乙酯替代 3-吡咯啶醇來製備所要化合物。LCMS $C_{35}H_{50}ClN_8O_6Si$ $(M+H)^+$: m/z = 741.3; 實驗值: 741.5。

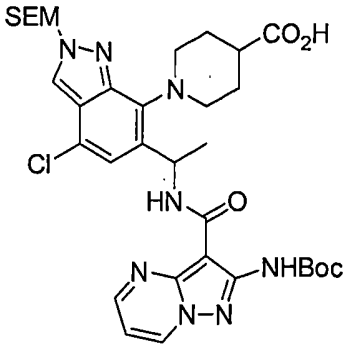
步驟2. 1-[6-(1-{[(2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)羰基]胺基}乙基)-4-氯-2H-吲唑-7-基]哌啶-4-甲酸乙酯三氟乙酸鹽

【0486】 根據實例 90A 至實例 90B 步驟 9 之程序，使用 1-(6-{1-[({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}羰基)胺基]乙基}-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲酸乙酯作為起始物質來製備所要化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.38 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.23 - 8.00 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.79 - 5.58 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.59 - 3.43 (m, 1H), 3.15 - 2.99 (m, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。LCMS $C_{24}H_{28}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 511.2; 實驗值: 511.3。

實例107. 2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{4-[(甲基胺基)羰基]哌啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1. 1-(6-{1-[({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}羰基)胺基]乙基}-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲酸

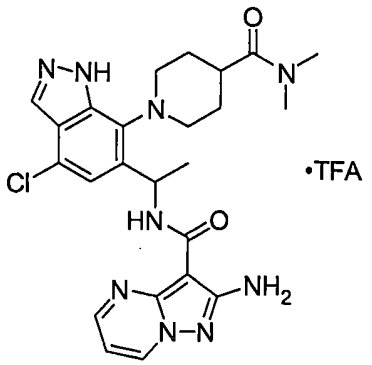


【0487】 根據實例 103A 至實例 103B 步驟 1 之程序，使用 1-(6-{1-[({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}羰基)胺基]乙基}-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲酸乙酯作為起始物質來製備所要化合物。LCMS $C_{33}H_{46}ClN_8O_6Si$ $(M+H)^+$: m/z = 713.3; 實驗值: 713.4。

步驟2. 2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{4-[(甲基胺基)羰基]哌啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

【0488】 根據實例 103A 至實例 103B 步驟 2 之程序，使用 1-(6-{1-[({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}羰基)胺基]乙基}-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲酸作為起始物質來製備所要化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.41 (br s, 0.5H), 8.90 (dd, J = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.23 - 8.01 (m, 2H), 7.77 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.81 - 5.63 (m, 1H), 3.61 - 3.44 (m, 1H), 3.38 - 3.22 (m, 1H), 3.16 - 2.98 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 1H), 2.60 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 1.98 - 1.67 (m, 4H), 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LCMS $C_{23}H_{27}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 496.2; 實驗值: 496.3。

實例108. 2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{4-[(二甲基胺基)羰基]哌啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

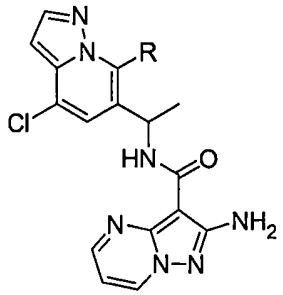


【0489】 根據實例 103A 至實例 103B 之程序，使用 1-(6-{1-[({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}羰基)胺基]乙基}-4-氯-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲酸及 2.0 M 二甲胺之 THF 溶液替代 2.0 M 甲胺之 THF 溶液來製備所要化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.38 (s, 0.5H), 8.89 (dd, J = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.23 - 8.02 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.81 - 5.57 (m, 1H), 3.65 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.31 (m, 1H), 3.16 - 3.00 (m, 4H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.01 - 1.63 (m, 4H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LCMS $C_{24}H_{29}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 510.2; 實驗值: 510.3。

實例 109 至實例 111.

【0490】 根據實例 56 之程序來合成表 7 之以下實例 109 至實例 111。表 7 之化合物之 NMR 資料提供於表 7a 中。

表7.



實例編號	名稱	R	LCMS

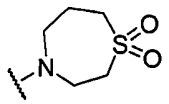
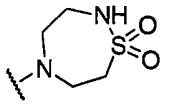
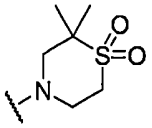
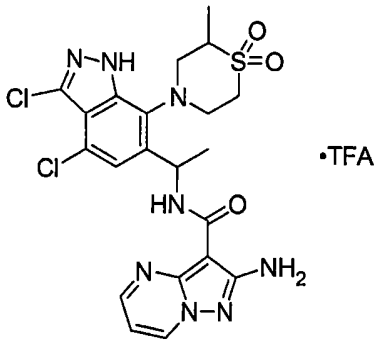
實例編號	名稱	R	LCMS
109	2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(1,1-二氧負離子基-1,4-硫氮雜環庚烷-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{21}H_{24}ClN_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 503.1; 實驗值: 503.2
110	2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{20}H_{23}ClN_9O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 504.1; 實驗值: 504.3
111	2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(2,2-二甲基-1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{22}H_{26}ClN_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 517.2; 實驗值: 517.1

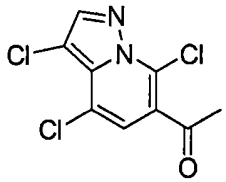
表 7a.

實例編號	^{1}H NMR 資料
109	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.65 - 8.50 (m, 1H), 8.24 - 7.96 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.08 - 6.90 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.39 (br s, 2H), 5.95 - 5.56 (m, 1H), 4.00 - 3.67 (m, 3H), 3.66 - 3.40 (m, 3H), 3.16 - 3.02 (m, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 0.5H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
110	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.71 - 8.43 (m, 1H), 8.18 - 8.04 (m, 2H), 7.76 - 7.64 (m, 0.5H), 7.64 - 7.55 (m, 0.5H), 7.44 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.6, 4.7 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.90 - 5.68 (m, 1H), 3.48 - 3.26 (m, 3H), 3.25 - 3.04 (m, 2H), 1.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
111	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.12 - 8.75 (m, 1H), 8.65 - 8.45 (m, 1H), 8.25 - 8.01 (m, 2H), 7.53 (s, 0.66H), 7.43 (s, 0.33H), 7.08 - 6.94 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.97 - 5.79 (m, 0.66H), 5.78 - 5.58 (m, 0.33H), 4.41 - 4.26 (m, 0.33H), 4.27 - 4.15 (m, 1H), 4.14 - 3.96 (m, 0.66H), 3.81 - 3.55 (m, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

實例112A至實例112B. 2-胺基-N-{1-[3,4-二氯-7-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(異構體1-2)

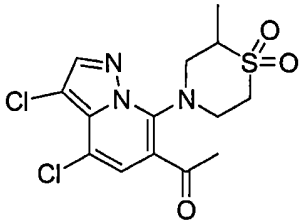


步驟1. 1-(3,4,7-三氯吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮



【0491】 用 N-氯丁二醯亞胺(33.2 mg，0.249 mmol)處理 1-(4,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮(實例 56，步驟 7，38.0 mg，0.166 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(1.14 mL)中之溶液且在 50℃下攪拌 2 h。用水(15 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(15 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，得到呈黃色固體狀之所要產物(46.6 mg，>100%)，未進行進一步純化便使用。LCMS $C_9H_6Cl_3N_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 263.0, 264.9; 實驗值: 263.0, 264.9。

步驟2. 1-[3,4-二氯-7-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙酮



【0492】 在微波中在 140℃下將 1-(3,4,7-三氯吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮(16.0 mg，0.0607 mmol)、2-甲基硫代嗎啉 1,1-二氧化物鹽酸鹽(28.2 mg，0.152 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(52.9 μL, 0.304 mmol)之混合物加熱 1

h。用乙酸乙酯(30 mL)稀釋反應混合物，用水(20 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，得到呈棕色固體狀之所要產物(25.6 mg，>100%)，未進行進一步純化便使用。LCMS $C_{14}H_{16}Cl_2N_3O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 376.0, 378.0; 實驗值: 376.0, 378.0。

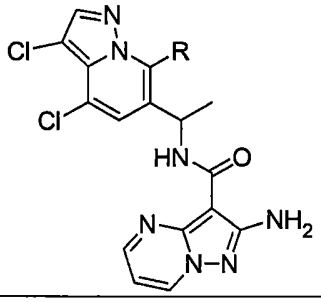
步驟3. 2-胺基-N-{1-[3,4-二氯-7-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

【0493】 根據實例 56 步驟 9 之程序，使用 1-[3,4-二氯-7-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙酮作為起始物質來製備所要化合物。蒸發粗反應混合物且藉由製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用含 0.1%三氟乙酸之乙腈/水梯度以 60 mL/min 之流速進行溶離)來純化粗殘餘物，得到兩組非對映異構體，每一組含有對映異構體混合物。所溶離之第一峰(實例 112A，4.3 mg，11%)及所溶離之第二峰(實例 112B，3.9 mg，10%)均為白色固體。**實例 112A**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.06 - 8.75 (m, 1H), 8.54 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.17 - 7.99 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 0.66H), 6.42 (s, 1.33H), 5.80 - 5.58 (m, 1H), 4.34 - 4.13 (m, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 0.5H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.59 - 3.38 (m, 2H), 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H)。LCMS $C_{21}H_{23}Cl_2N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 537.1; 實驗值: 537.1。**實例 112B**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.62 - 8.49 (m, 1H), 8.31 - 8.21 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 0.75H), 7.47 (s, 0.25H), 7.00 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 0.5H), 6.41 (s, 1.5H), 5.77 - 5.60 (m, 0.75H), 5.58 - 5.42 (m, 0.25H), 4.26 - 4.15 (m, 0.25H), 4.15 - 3.98 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 2.5H), 3.47 - 3.38 (m, 0.5H), 3.22 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.47 (d, *J* = 6.2 Hz, 0.5H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 2.5H)。LCMS $C_{21}H_{23}Cl_2N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 537.1; 實驗值: 537.1。

實例113至實例116.

【0494】 根據實例 112A 至實例 112B 之程序來合成表 8 之以下實例 113 至實例 116。表 8 之化合物之 NMR 資料提供於表 8a 中。

表8.



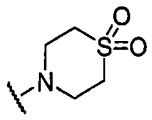
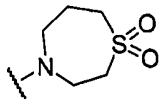
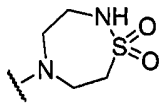
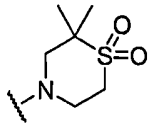
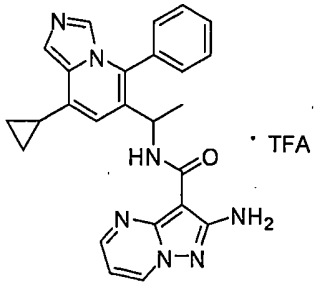
實例編號	名稱	R	LCMS
113	2-胺基-N-{1-[3,4-二氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{20}H_{21}Cl_2N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 523.1; 實驗值: 523.2
114	2-胺基-N-{1-[3,4-二氯-7-(1,1-二氧負離子基-1,4-硫氮雜環庚烷-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{21}H_{23}Cl_2N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 537.1; 實驗值: 537.1
115	2-胺基-N-{1-[3,4-二氯-7-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{20}H_{22}Cl_2N_9O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 538.1; 實驗值: 538.1
116	2-胺基-N-{1-[3,4-二氯-7-(2,2-二甲基-1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{22}H_{25}Cl_2N_8O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 551.1; 實驗值: 551.1

表 8a.

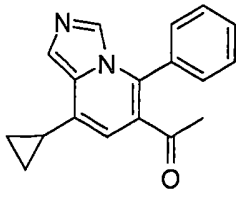
實例編號	^{1}H NMR 資料

實例編號	^{1}H NMR 資料
113	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 6.6, 4.6 Hz, 1H), 6.40 (br s, 2H), 5.88 - 5.47 (m, 1H), 4.26 - 3.97 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
114	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.65 - 8.50 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 - 8.02 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.08 - 6.93 (m, 1H), 6.40 (br s, 2H), 5.86 - 5.55 (m, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 0.5H), 3.83 - 3.62 (m, 2H), 3.62 - 3.40 (m, 3H), 3.19 - 3.02 (m, 0.5H), 2.41 - 2.22 (m, 0.5H), 2.19 - 1.99 (m, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
115	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.65 - 8.51 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 - 8.03 (m, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 0.66H), 7.63 - 7.54 (m, 0.33H), 7.49 (s, 1H), 7.10 - 6.93 (m, 1H), 6.50 (s, 0.5H), 6.39 (s, 2H), 5.87 - 5.63 (m, 1H), 4.08 - 3.91 (m, 1H), 3.89 - 3.66 (m, 2H), 3.62 - 3.47 (m, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 2H), 1.58 - 1.42 (m, 3H)。
116	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.08 - 8.76 (m, 1H), 8.64 - 8.47 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 0.75H), 7.46 (s, 0.25H), 7.07 - 6.94 (m, 1H), 6.52 (s, 0.5H), 6.41 (s, 2H), 5.92 - 5.73 (m, 0.75H), 5.71 - 5.53 (m, 0.25H), 4.31 - 4.19 (m, 0.33H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 0.66H), 3.82 - 3.58 (m, 2H), 3.10 (d, *J* = 12.4 Hz, 0.75H), 1.66 (s, 1H), 1.62 (s, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 3H), 1.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H)。

實例117. 2-胺基-*N*-[1-(8-環丙基-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



步驟1. 1-(8-環丙基-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮

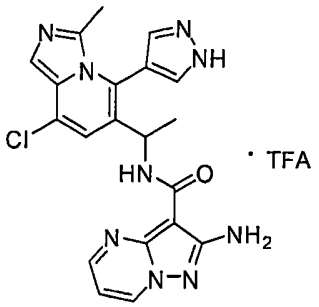


【0495】 將 1-(8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(30. mg，0.11 mmol，得自於實例 27，步驟 7)、環丙基硼酸(14 mg，0.17 mmol，Aldrich)、Cs_2CO_3 (180 mg，0.55 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (6.4 mg，0.0055 mmol)於 1,4-二噁烷(1.2 mL)及水(0.30 mL)中之脫氣混合物加熱至 80℃後維持 1 小時。再添加肆(三苯基膦)鈀(0) (13 mg，0.011 mmol)及環丙基硼酸(28 mg，0.33 mmol)。對混合物進行脫氣，密封並且加熱至 80℃隔夜。再添加環丙基硼酸(19 mg，0.22 mmol)、Cs_2CO_3 (72 mg，0.22 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (13 mg，0.011 mmol)。再次對混合物進行脫氣並且加熱至 100℃後維持 3 小時。冷卻至室溫後，使反應混合物分配在 EtOAc 與水之間。使有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型 HPLC/MS (pH=10)來純化產物。產量：15 mg，57%。LCMS $C_{18}H_{17}N_2O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 277.1; 實驗值: 277.1。

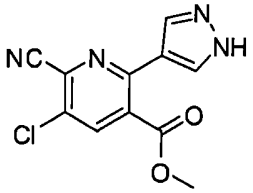
步驟2. 2-胺基-N-[1-(8-環丙基-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

【0496】 使用 1-(8-環丙基-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(15 mg，0.054 mmol)，遵循實例 26 之步驟 11 及步驟 12，以得到標題化合物。產量：5.2 mg。LCMS $C_{25}H_{24}N_7O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 438.2; 實驗值: 438.2。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.93 (dd, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.53 (m, 4H), 7.02 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.40 (br s, 2H), 4.81 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.24 (tt, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.16 - 1.01 (m, 2H), 1.01 - 0.91 (m, 1H), 0.91 - 0.79 (m, 1H)。

實例118. 2-胺基-*N*-{1-[8-氯-3-甲基-5-(1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

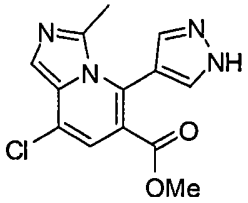


步驟1. 5-氯-6-氰基-2-(1H-吡唑-4-基)菸鹼酸甲酯



【0497】 向 2,5-二氯-6-氰基菸鹼酸甲酯(0.80 g，3.5 mmol，實例 26，步驟 3)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯(2.0 g，6.9 mmol，Aldrich)及氟化銫(1.6 g，10. mmol)於水(6.08 mL)及 1,4-二噁烷(15.8 mL)中之溶液中添加雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (0.14 g，0.21 mmol)。藉由用氮氣對溶液鼓泡 10 分鐘來對混合物進行脫氣。將反應物加熱至 80℃後維持 2 小時 20 分鐘。冷卻至室溫後，添加飽和 $NaHCO_3$ 且用 EtOAc 萃取混合物。使有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(0-50% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：0.76 g，90%。LCMS $C_{11}H_8ClN_4O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 263.0; 實驗值: 263.0。

步驟2. 8-氯-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯



【0498】 用 Raney®鎳 2800 (0.030 mL 於水中之漿液)處理 5-氯-6-氰基-2-(1*H*-吡唑-4-基)菸鹼酸甲酯(0.79 g，2.7 mmol)於 MeOH (44. mL)中之脫氣溶液。在 1 atm H_2 (由氣球提供)下將混合物攪拌 2 小時。再添加一份 Raney® 鎳 2800 (0.030 mL)，並且在 H_2 氛圍下將混合物再攪拌 2 小時。使反應混合物通過 Celite®進行過濾並且用 MeOH 洗滌過濾助劑。濃縮濾液。將粗產物溶解於 DMF (6.0 mL)中，且添加 *N,N*-二異丙基乙胺(1.2 mL，6.8 mmol)及乙

酸酐(0.28 mL，3.0 mmol)。30 分鐘之後，藉由添加飽和 $NaHCO_3$ 溶液來淬滅反應物，且用 EtOAc 萃取水性混合物。用水及鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮，得到呈固體狀之粗產物。使粗物質固體懸浮於磷醯氯(5.0 mL，54 mmol)中且在室溫下攪拌 4 小時。將反應混合物緩慢傾倒至碎冰上，接著用固體 K_2CO_3 處理以達到 pH=10。用三份 DCM 萃取水性混合物。使所合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-5% MeOH/DCM)來純化產物。產量：0.40 g，51%。LCMS $C_{13}H_{12}ClN_4O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 291.0; 實驗值: 291.0。

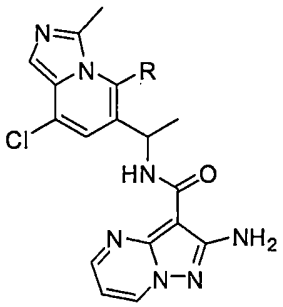
步驟3. 2-胺基-N-{1-[8-氯-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

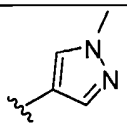
【0499】 使用 8-氯-3-甲基-5-(1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲酸甲酯，遵循實例 26 之步驟 8 至步驟 12，以得到標題化合物。LCMS $C_{20}H_{19}ClN_9O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 436.1; 實驗值: 436.2。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.73 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例 119 至實例 121.

【0500】 藉由實例 118 之方法來製備表 9 中之實例 119 至實例 121。表 9 之化合物之 NMR 資料提供於表 9a 中。

表9.



實例編號	名稱	R =	LCMS
119	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-3-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		$C_{21}H_{21}ClN_9O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算

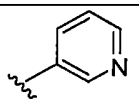
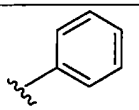
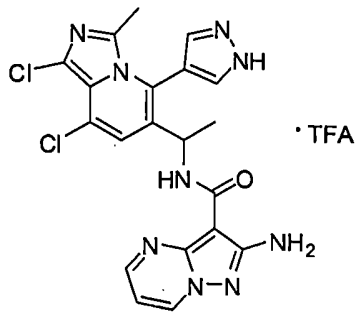
	三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)		值 m/z = 450.1; 實驗值: 450.1
120	2-胺基-*N*-[1-(8-氯-3-甲基-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)		$C_{22}H_{20}ClN_8O$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 447.1; 實驗值: 447.1
121	2-胺基-*N*-[1-(8-氯-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)		$C_{23}H_{21}ClN_7O$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 446.2; 實驗值: 446.1

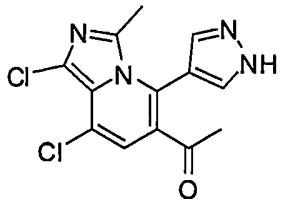
表 9a.

實例編號	**^{1}H NMR**
119	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.5, 1.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 0.5H), 8.09 (s, 0.5H), 8.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (s, 0.5H), 7.75 (s, 0.5H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 1H), 4.76 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 1.5H), 3.98 (s, 1.5H), 2.08 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。
120	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 0.5H), 8.95 - 8.90 (m, 1H), 8.85 (dd, *J* = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 0.5H), 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.32 (dt, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 0.5H), 8.12 (dt, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 0.5H), 8.05 (d, *J* = 6.3 Hz 0.5H), 8.05 (d, *J* = 6.2 Hz 0.5H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 0.5H), 7.67 (dd, *J* = 7.7, 4.9 Hz, 0.5H), 7.42 (s, 0.5H), 7.42 (s, 0.5H), 7.02 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.49 (p, *J* = 7.3, 6.7 Hz, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 1.5H), 1.41 (d, *J* = 7.3 Hz, 1.5H)
121	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)

實例122. 2-胺基-*N*-{1-[1,8-二氯-3-甲基-5-(1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



步驟1. 1-[1,8-二氯-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙酮



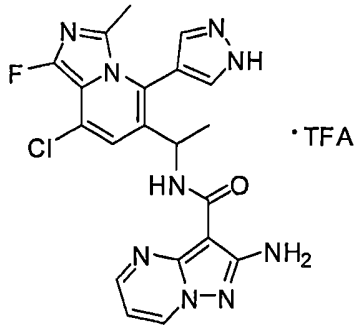
【0501】 藉由用實例 26 步驟 8 至步驟 10 之方法處理實例 118 步驟 2 之產物以獲得 1-[8-氯-3-甲基-5-(1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮來製備 1-[8-氯-3-甲基-5-(1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮。向 1-[8-氯-3-甲基-5-(1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮(15.0 mg，0.0546 mmol)於 DMF (0.20 mL)中之溶液中添加含 *N*-氯丁二醯亞胺(8.7 mg，0.066 mmol)之 DMF (0.20 mL)。在環境溫度下將混合物攪拌 22 小時。添加飽和 $NaHCO_3$，且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：5.6 mg，33%。LCMS $C_{13}H_{11}Cl_2N_4O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 309.0; 實驗值: 309.1。

步驟2. 2-胺基-N-{1-[1,8-二氯-3-甲基-5-(1I-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

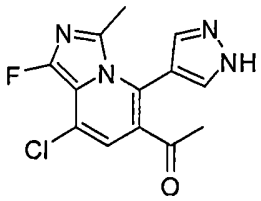
【0502】 使用 1-[1,8-二氯-3-甲基-5-(1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮(5.0 mg，0.016 mmol)，遵循實例 26 之步驟 11 及步驟 12，以得到標題化合物。產量：2.4 mg。LCMS $C_{20}H_{18}Cl_2N_9O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 470.1; 實驗值: 470.2。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 3H), 7.03 (s, 1H),

7.01 (dd, J = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (p, J = 7.3, 6.8 Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例123. 2-胺基-*N*-{1-[8-氯-1-氟-3-甲基-5-(1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



步驟1. 1-[8-氯-1-氟-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙酮



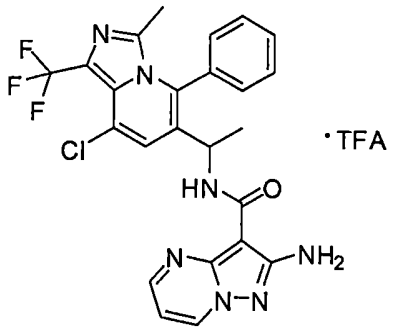
【0503】 向 1-[8-氯-3-甲基-5-(1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮(45 mg，0.16 mmol，藉由用實例 26 步驟 8 至步驟 10 之方法處理實例 118 步驟 2 之產物而製得)於 DMF (1.8 mL)中之溶液中添加四氟硼酸 1-氟-2,4,6-三甲基吡啶鎓(254 mg，1.15 mmol，Aldrich)。將反應物加熱至 60℃後維持 3 小時。冷卻後，添加 1 N NaOH，且用三份 DCM 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型 HPLC/MS (pH=2)來純化產物。自溶離液中蒸發乙腈並且藉由添加固體 $NaHCO_3$ 而將水性混合物鹼化至 pH=8。用兩份 DCM 萃取鹼性水性混合物且使萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。產量：10. mg，14%。LCMS $C_{13}H_{11}ClFN_4O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 293.1; 實驗值: 293.0。

步驟2. 2-胺基-N-{1-[8-氯-1-氟-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(所製備之外消旋混合物)

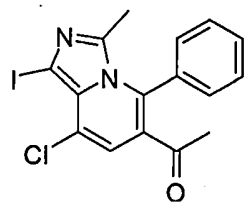
【0504】 使用 1-[8-氯-1-氟-3-甲基-5-(1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡

啶-6-基]乙酮(10.0 mg，0.024 mmol)，遵循實例 26 之步驟 11 及步驟 12，以得到標題化合物。藉由製備型 HPLC/MS (pH=10)來純化產物。產量：2.5 mg。LCMS $C_{20}H_{18}ClFN_9O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 454.1; 實驗值: 454.1。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.99 (br s, 2H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.67 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例124. 2-胺基-*N*-{1-[8-氯-3-甲基-5-苯基-1-(三氟甲基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



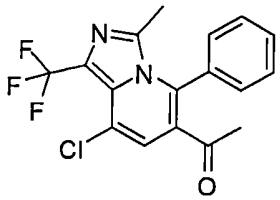
步驟1. 1-(8-氯-1-碘-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮



【0505】 藉由實例 26 步驟 1 至 10 之方法，在步驟 4 中以苯基硼酸(Aldrich)替代(3-氟苯基)硼酸來製備 1-(8-氯-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮。向 1-(8-氯-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(0.28 g，0.98 mmol)於 DMF (5.3 mL)中之溶液中添加 *N*-碘丁二醯亞胺(0.24 g，1.1 mmol)。攪拌 70 分鐘之後，藉由添加飽和 $NaHCO_3$ 溶液來淬滅反應物。用 EtOAc 萃取混合物，且使所合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-20% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：0.40 g，99%。LCMS $C_{16}H_{13}ClIN_2O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 411.0; 實驗值: 411.0。

步驟 2. 1-[8-氯-3-甲基-5-苯基-1-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙

酮

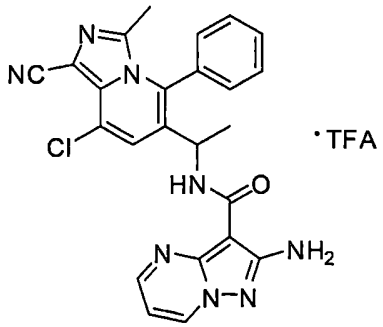


【0506】 向 1-(8-氯-1-碘-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(40. mg，0.097 mmol)於 DMF (2.0 mL)中之溶液中添加碘化銅(I) (93 mg，0.49 mmol)、六甲基磷醯胺(169 μL，0.974 mmol)及二氟(氟磺醯基)乙酸甲酯(80. μL，0.63 mmol，Aldrich)。在氮氣下將混合物加熱至 80℃後維持 2 小時。冷卻至室溫後，添加水。用 Et_2O 萃取混合物。用水洗滌所合併之有機萃取物且用 EtOAc 稀釋。用飽和 $NaHCO_3$ 溶液接著用鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-20% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：0.030 g，87%。LCMS $C_{17}H_{13}ClF_3N_2O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 353.1; 實驗值: 353.0。

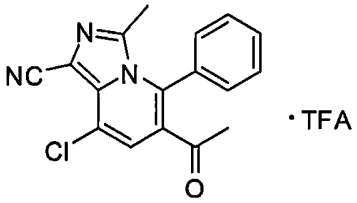
步驟3. 2-胺基-N-{1-[8-氯-3-甲基-5-苯基-1-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

【0507】 使用 1-[8-氯-3-甲基-5-苯基-1-(三氟甲基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮(7.3 mg，0.021 mmol)，遵循實例 26 之步驟 11 及步驟 12，以得到標題化合物。產量：6.1 mg。LCMS $C_{24}H_{20}ClF_3N_7O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 514.1; 實驗值: 514.1。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例125. 2-胺基-*N*-[1-(8-氯-1-氰基-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



步驟1. 6-乙醯基-8-氯-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈三氟乙酸鹽



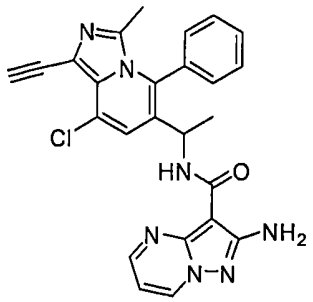
【0508】 在微波中將 1-(8-氯-1-碘-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(125 mg，0.304 mmol，得自於實例 124，步驟 1)、氰化鋅(180 mg，1.5 mmol)、叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0)三氯甲烷加合物(32 mg，0.030 mmol)及 2-(二環己基膦基)-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯(25 mg，0.061 mmol)於 DMF (5.5 mL)及水(27 μL)中之脫氣混合物加熱至 160℃後維持 45 分鐘。用乙腈稀釋混合物並過濾。藉由製備型 HPLC/MS (pH=2)來純化產物。產量：0.020 g，21%。LCMS $C_{17}H_{13}ClN_3O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 310.1; 實驗值: 310.0。

步驟2. 2-胺基-N-[1-(8-氯-1-氰基-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

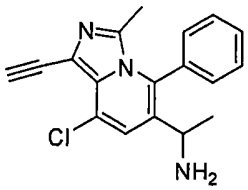
【0509】 使用 6-乙醯基-8-氯-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-1-甲腈三氟乙酸鹽，遵循實例 26 步驟 11 及步驟 12，以得到標題化合物。產量：4.3 mg。LCMS $C_{24}H_{20}ClN_8O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 471.1; 實驗值: 471.1。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.58 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例126. 2-胺基-*N*-[1-(8-氯-1-乙炔基-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶

-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(所製備之外消旋混合物)



步驟1. 1-(8-氯-1-乙炔基-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙胺



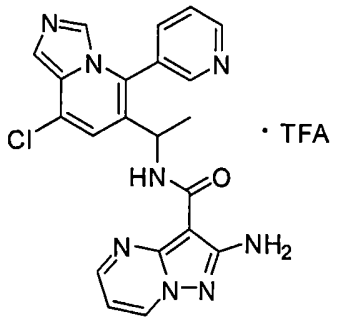
【0510】 將(三甲基矽烷基)乙炔(72 μL，0.51 mmol，Aldrich)及三乙胺(92 μL，0.66 mmol)添加至 1-(8-氯-1-碘-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(30. mg，0.073 mmol，得自於實例 124，步驟 1)、肆(三苯基膦)鈀(0) (5.1 mg，0.0044 mmol)及碘化銅(I) (1.4 mg，0.0073 mmol)於 DMF (1.0 mL)中之脫氣混合物中。在微波中將反應混合物加熱至 100℃後維持 30 分鐘。冷卻後，添加飽和 $NaHCO_3$ 溶液。用水稀釋混合物且用 EtOAc 萃取。依序用水及鹽水洗滌有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於甲醇(2.0 mL)中，且添加乙酸銨(84.5 mg，1.10 mmol)及氰基硼氫化鈉(23 mg，0.36 mmol)。密封反應容器且加熱至 65℃隔夜。藉由製備型 HPLC/MS (pH=10)來純化產物。產量：5.0 mg，22%。LCMS $C_{18}H_{17}ClN_3$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 310.1; 實驗值: 310.1。

步驟2. 2-胺基-N-[1-(8-氯-1-乙炔基-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(所製備之外消旋混合物)

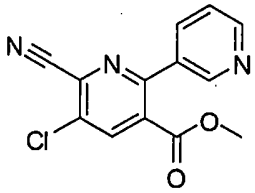
【0511】 使用 1-(8-氯-1-乙炔基-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙胺(5.0 mg，0.016 mmol)，遵循實例 26 之步驟 12，以獲得標題化合物。產量：0.8 mg。LCMS $C_{25}H_{21}ClN_7O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 470.1; 實驗值: 470.1。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.6, 4.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.55 (p,

J = 7.5 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

實例127. 2-胺基-*N*-[1-(8-氯-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

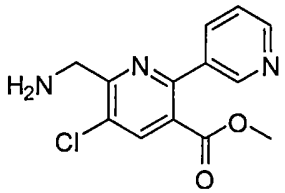


步驟1. 5-氯-6-氰基-2,3'-聯吡啶-3-甲酸甲酯



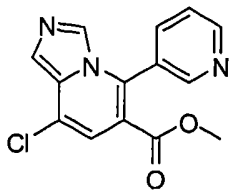
【0512】 藉由實例 118 步驟 1 之方法，使用 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶(4.0 g，19 mmol，Aldrich)及 2,5-二氯-6-氰基菸鹼酸甲酯(3.0 g，13 mmol，得自於實例 26，步驟 3)來製備產物。產量：3.6 g，93%。LCMS $C_{13}H_9ClN_3O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 274.1; 實驗值: 274.0。

步驟2. 6-(胺基甲基)-5-氯-2,3'-聯吡啶-3-甲酸甲酯



【0513】 用 Raney®鎳 2800 (1.0 mL 於水中之漿液，Aldrich)處理 5-氯-6-氰基-2,3'-聯吡啶-3-甲酸甲酯(3.3 g，12 mmol)於 MeOH (200 mL)中之脫氣溶液且在 1 atm H_2 (由氣球提供)下攪拌隔夜。使反應混合物通過 Celite® 進行過濾並且在真空中濃縮濾液。未對產物進行進一步純化便加以使用。產量：3.2 g，86%。LCMS $C_{13}H_{13}ClN_3O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 278.1; 實驗值: 278.0。

步驟3. 8-氯-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

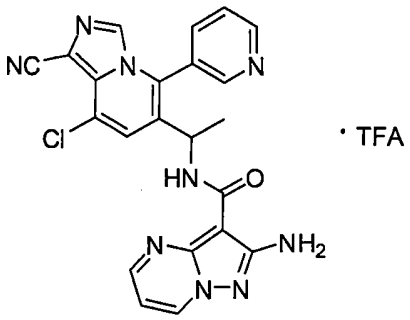


【0514】 合併甲酸(19 mL)與乙酸酐(5.0 mL)且在室溫下攪拌 40 分鐘，接著將混合物逐滴添加至 6-(胺基甲基)-5-氯-2,3'-聯吡啶-3-甲酸甲酯(3.2 g，10. mmol)於 DCM (57 mL)中之 0℃溶液中。移除冷卻浴，並且將混合物升溫至室溫且在達到室溫之後攪拌 30 分鐘。在真空中移除揮發性物質。將殘餘物溶解於磷醯氯(12 mL，130 mmol)中。在室溫下攪拌 1 小時之後，將混合物緩慢傾倒至碎冰上且藉由添加 Na_2CO_3 來中和水溶液。用 DCM 將水性混合物萃取兩次。使所合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-5% MeOH/DCM)來純化產物。產量：1.92 g，64%。LCMS $C_{14}H_{11}ClN_3O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 288.1; 實驗值: 288.1。

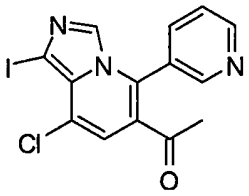
步驟4. 2-胺基-N-[1-(8-氯-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

【0515】 使用 8-氯-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲酸甲酯，遵循實例 26 之步驟 8 至步驟 12，以得到標題化合物。LCMS $C_{21}H_{18}ClN_8O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 433.1; 實驗值: 433.1。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9.13 - 9.08 (m, 0.5H), 8.95 - 8.85 (m, 2.5H), 8.58 - 8.54 (m, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 0.5H), 8.26 - 8.21 (m, 0.5H), 8.19 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.8, 5.1 Hz, 0.5H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.7, 5.2 Hz, 0.5H), 7.44 (s, 0.5H), 7.44 (s, 0.5H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 4.65 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H), 1.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H)。

實例128. 2-胺基-*N*-[1-(8-氯-1-氧基-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

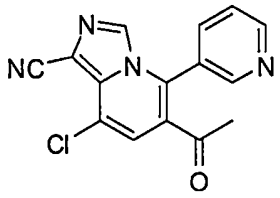


步驟1. 1-(8-氯-1-碘-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮



【0516】 藉由用實例 26 步驟 8 至步驟 10 之方法處理 8-氯-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲酸甲酯(實例 127，步驟 3)以得到 1-(8-氯-5-(吡啶-3-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮來製備 1-(8-氯-5-(吡啶-3-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮。藉由實例 124 步驟 1 之方法對 1-(8-氯-5-(吡啶-3-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(0.300 g，1.10 mmol)進行碘化，從而獲得標題化合物。產量：0.44 g，100%。LCMS $C_{14}H_{10}ClIN_3O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 398.0; 實驗值: 397.9。

步驟2. 6-乙醯基-8-氯-5-(吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈



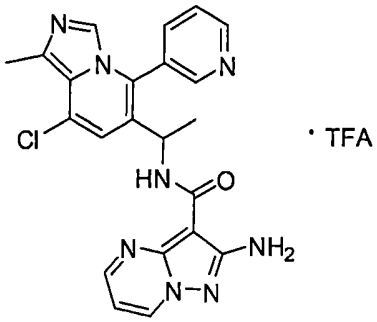
【0517】 使用 1-(8-氯-1-碘-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮，遵循實例 164 步驟 2 至步驟 5 之方法，以得到標題化合物。LCMS $C_{15}H_{10}ClN_4O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 297.1; 實驗值: 297.0。

步驟3. 2-胺基-N-[1-(8-氯-1-氰基-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

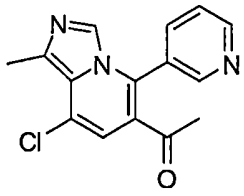
【0518】 以 6-乙醯基-8-氯-5-(吡啶-3-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-1-甲腈(19 mg，0.064 mmol)為起始物，遵循實例 26 步驟 11 及步驟 12 之方法，以得到標題化合物。產量：3.5 mg。LCMS $C_{22}H_{17}ClN_9O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算

值 m/z = 458.1; 實驗值: 458.1。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9.05 - 9.03 (m, 0.5H), 8.93 (dd, *J* = 2.7, 1.6 Hz, 0.5H), 8.91 (dd, *J* = 2.7, 1.7 Hz, 0.5H), 8.86 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.82 - 8.80 (m, 0.5H), 8.57 - 8.54 (m, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 0.5H), 8.17 - 8.10 (m, 0.5H), 8.07 (d, *J* = 6.2 Hz, 0.5H), 8.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 0.5H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (s, 0.5H), 7.78 (s, 0.5H), 7.76 (dd, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 0.5H), 7.70 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 0.5H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 4.73 - 4.59 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H), 1.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 1.5H)。

實例129. 2-胺基-*N*-[1-(8-氯-1-甲基-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



步驟1. 1-(8-氯-1-甲基-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮

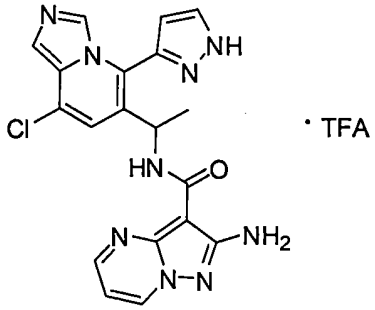


【0519】 在微波中將 1-(8-氯-1-碘-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(25 mg，0.063 mmol，實例 128，步驟 1)、三甲基硼環氧烷(11 μL，0.078 mmol，Aldrich)、K_2CO_3 (35 mg，0.25 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(1:1)] (5.1 mg，0.0063 mmol)於 DMF (1.0 mL)中之脫氣混合物加熱至 140℃後維持 30 分鐘。冷卻至室溫後，用 MeCN 稀釋混合物，過濾且藉由製備型 HPLC/MS (pH=10)加以純化。產量：2.6 mg，14%。LCMS $C_{15}H_{13}ClN_3O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 286.1; 實驗值: 286.1。

步驟2. 2-胺基-N-[1-(8-氯-1-甲基-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

【0520】 使用 1-(8-氯-1-甲基-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(2.6 mg，0.0091 mmol)，遵循實例 26 步驟 11 及步驟 12 中之程序，以得到標題化合物。產量：2.7 mg。LCMS $C_{22}H_{20}ClN_8O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 447.1; 實驗值: 447.2。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.19 - 9.14 (m, 0.5H), 8.93 - 8.85 (m, 1H), 8.82 - 8.77 (m, 1.5H), 8.69 (dd, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.51 - 8.48 (m, 0.5H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.5H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 6.7, 4.7 Hz, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1.5H), 1.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1.5H)。

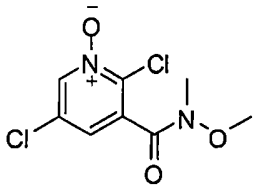
實例130. 2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



步驟1. 2,5-二氯-N-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺

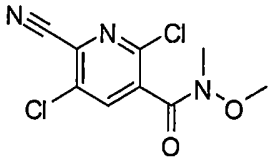
【0521】 用 *N,N*-二異丙基乙胺(110 mL，630 mmol)、*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(30. g，160 mmol)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(5 g，40 mmol)及 *N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(19 g，200 mmol)處理含 2,5-二氯菸鹼酸(25.0 g，120 mmol，Combi-Blocks)之 DMF (500 mL)。將反應物攪拌 60 小時。添加水且用兩份 EtOAc 萃取混合物。依序用水及鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。未對產物進行進一步純化便加以使用。產量：30.6 g，81%。LCMS $C_8H_9Cl_2N_2O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 235.0; 實驗值: 234.9。

步驟2. 2,5-二氯-N-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺1-氧化物



【0522】 在 0℃下將尿素過氧化氫加成化合物(21 g，220 mmol)添加至含 2,5-二氯-*N*-甲氧基-*N*-甲基菸鹼醯胺(24.7 g，105 mmol)之 DCM (200 mL)中。此後逐滴添加三氟乙酸酐(30 mL，210 mmol)。允許反應混合物緩慢升溫至室溫並且攪拌隔夜。添加 $Na_2S_2O_3$ 溶液並且將混合物攪拌 10 分鐘。接著小心地添加飽和 $NaHCO_3$ 溶液(200 mL)。再添加固體 Na_2CO_3 至達到 pH=8。分離諸層且用 DCM 萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-70% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：14.9 g，57%。LCMS $C_8H_9Cl_2N_2O_3$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 251.0; 實驗值: 250.9。

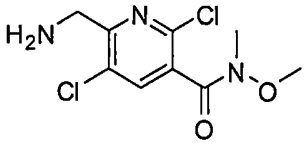
步驟3. 2,5-二氯-6-氰基-N-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺



【0523】 在室溫下用氰化三甲基矽烷(20. mL，150 mmol)逐滴處理於 MeCN (250 mL)及三乙胺(26 mL，190 mmol)中之 2,5-二氯-*N*-甲氧基-*N*-甲基菸鹼醯胺 1-氧化物(14.9 g，59.3 mmol)。接著將混合物加熱至 70℃後維持 6.5 小時。

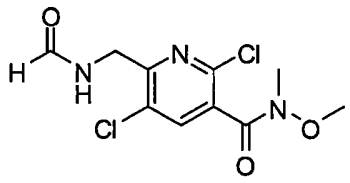
【0524】 將反應物冷卻至室溫且傾入 K_2CO_3 溶液中。攪拌 20 分鐘之後，分離諸層且用兩份 EtOAc 萃取水層。使所合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(25%-65% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：13.4 g，87%。LCMS $C_9H_8Cl_2N_3O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 260.0; 實驗值: 259.9。

步驟4. 6-(胺基甲基)-2,5-二氯-N-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺



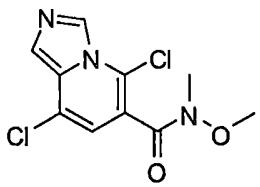
【0525】 向 2,5-二氯-6-氰基-*N*-甲氧基-*N*-甲基菸鹼醯胺(4000. mg，15.38 mmol)於甲酸(120 mL)中之脫氣溶液中快速添加 Raney®鎳 2800 (28 mL 於水中之漿液)。在室溫下將反應混合物攪拌 5 分鐘。使反應混合物通過 Celite®進行過濾，接著用 MeOH 及水洗滌過濾助劑，且在真空中自濾液中移除所有溶劑。向殘餘物中添加水，且用 EtOAc 將混合物洗滌一次以移除雜質。向水層中添加 6 N 氫氧化鈉溶液至達到 pH=10。再次藉由通過 Celite®進行過濾來移除所形成之固體，且用過量 EtOAc 洗滌過濾助劑。分離雙相濾液之諸層，且用 NaCl 使水層飽和並且再用三份 EtOAc 進行萃取。使所合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。未對產物進行進一步純化便加以使用。產量：2.6 g (64%)。LCMS $C_9H_{12}Cl_2N_3O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 264.0; 實驗值: 264.0。

步驟5. 2,5-二氯-6-[(甲醯基胺基)甲基]-N-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺



【0526】 在室溫下將甲酸(24 mL，630 mmol)與乙酸酐(6.2 mL，65 mmol)一起攪拌 40 分鐘，並且在 0℃下將混合物逐滴添加至 6-(胺基甲基)-2,5-二氯-*N*-甲氧基-*N*-甲基菸鹼醯胺(5.37 g，20.3 mmol)於 DCM (130 mL)中之溶液中。在 0℃下將混合物攪拌 30 分鐘，接著允許緩慢升溫至室溫後隔夜。在環境溫度下在真空中移除揮發性物質，且未對產物進行進一步純化便加以使用。LCMS $C_{10}H_{12}Cl_2N_3O_3$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 292.0; 實驗值: 292.0。

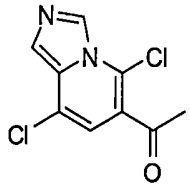
步驟6. 5,8-二氯-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醯胺



【0527】 在室溫下用磷醯氯(13 mL，140 mmol)將含 2,5-二氯-6-[(甲醯基胺基)甲基]-*N*-甲氧基-*N*-甲基菸鹼醯胺(5.94 g，20.3 mmol)之 THF (300

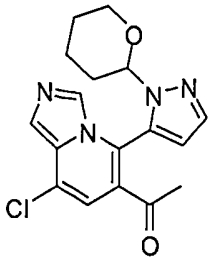
mL)處理 7 小時。將反應混合物緩慢傾倒至碎冰上且藉由添加固體 K_2CO_3 將冷水性混合物之 pH 值調節至 pH=8。在真空中移除一些 THF。接著分離有機層且添加固體 NaCl 以使水層飽和。接著用 DCM 萃取水層(3 次)。合併全部有機萃取物，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：4.35 g，78.0%。LCMS $C_{10}H_{10}Cl_2N_3O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 274.0; 實驗值: 274.0。

步驟7. 1-(5,8-二氯咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮



【0528】 在 0℃下將 3.0 M 甲基氯化鎂之 THF 溶液(8 mL，20 mmol)添加至 5,8-二氯-*N*-甲氧基-*N*-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醯胺(2.1 g，7.7 mmol)於 THF (40 mL)中之溶液中。將反應物攪拌 2 小時，接著允許逐漸升溫至室溫。接著將反應物冷卻至 0℃且藉由添加 1.0 N HCl (8 mL，8 mmol)將其淬滅。用水稀釋混合物且用 EtOAc 萃取兩次。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(0-80% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：1.45 g，81%。LCMS $C_9H_7Cl_2N_2O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 229.0; 實驗值: 229.1。

步驟8. 1-{8-氯-5-[1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙酮



【0529】 將 1-(5,8-二氯咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(20 mg，0.086 mmol)、1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑(36 mg，0.13 mmol，Aldrich)、氟化銫(39 mg，0.26 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (6.1 mg，0.0086 mmol)於水(0.15 mL)及 1,4-二噁烷(0.4 mL)

中之脫氣混合物加熱至80℃後維持3小時，接著在70℃下隔夜。再添加1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑(24 mg，0.086 mmol)、氟化銫(39 mg，0.26 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (6.1 mg，0.0086 mmol)且在85℃下繼續加熱3小時。將混合物冷卻至室溫且添加飽和 $NaHCO_3$ 溶液。用 EtOAc 萃取混合物(3次)。使所合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-80% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：14 mg，47%。LCMS $C_{17}H_{18}ClN_4O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 345.1; 實驗值: 345.1。

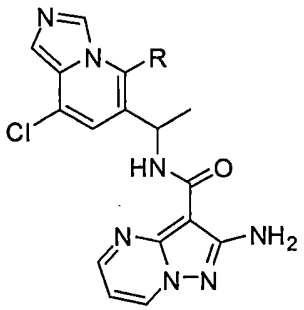
步驟9. 2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

【0530】 使用 1-{8-氯-5-[1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基]咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙酮(14 mg，0.041 mmol)，遵循實例26步驟11及步驟12，以獲得標題化合物。產量：3.9 mg。LCMS $C_{19}H_{17}ClN_9O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 422.1; 實驗值: 422.1。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.11 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

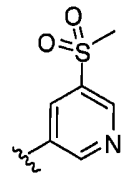
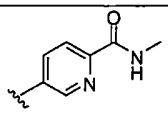
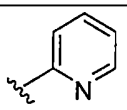
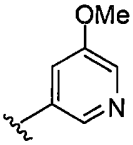
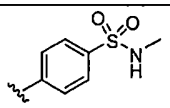
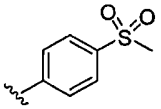
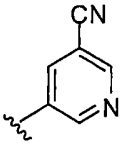
實例131至實例138.

【0531】 如在實例130中，在步驟8中使用經適當取代之硼酸酯、硼酸或錫烷作為起始物質來製備表10之以下實例。表10之化合物之NMR資料提供於表10a中。

表10.



實例編號	名稱	R =	LCMS

131	2-胺基-*N*-(1-{8-氯-5-[5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基]咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)		$C_{22}H_{20}ClN_8O_3S$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 511.1; 實驗值: 511.1
132	2-胺基-*N*-[1-(8-氯-5-{6-[(甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)		$C_{23}H_{21}ClN_9O_2$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 490.1; 實驗值: 490.1
133	2-胺基-*N*-[1-(8-氯-5-吡啶-2-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)		$C_{21}H_{18}ClN_8O$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 433.1; 實驗值: 433.1
134	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)		$C_{22}H_{20}ClN_8O_2$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 463.1; 實驗值: 463.1
135	2-胺基-*N*-[1-(8-氯-5-{4-[(甲基胺基)磺醯基]苯基}咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)		$C_{23}H_{22}ClN_8O_3S$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 525.1; 實驗值: 525.1
136	2-胺基-*N*-(1-{8-氯-5-[4-(甲基磺醯基)苯基]咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)		$C_{23}H_{21}ClN_7O_3S$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 510.1; 實驗值: 510.1
137	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(5-氰基吡啶-3-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)		$C_{22}H_{17}ClN_9O$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z =

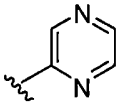
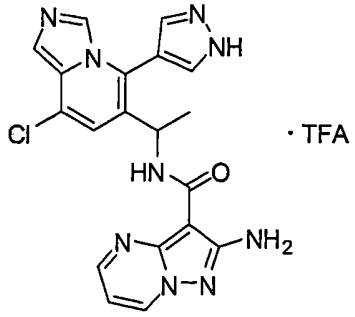
			458.1; 實驗值: 458.1
138	2-胺基-*N*-[1-(8-氯-5-吡嗪-2-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)		$C_{20}H_{17}ClN_9O$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 434.1; 實驗值: 434.1

表 10a.

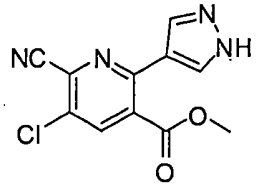
實例編號	^{1}H NMR
131	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 0.5H), 9.31 (d, *J* = 2.2 Hz, 0.5H), 9.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 0.5H), 9.12 (d, *J* = 1.9 Hz, 0.5H), 8.93 - 8.88 (m, 1H), 8.76 (t, *J* = 2.0 Hz, 0.5H), 8.64 (t, *J* = 2.0 Hz, 0.5H), 8.57 - 8.53 (m, 1H), 8.14 (s, 0.5H), 8.13 (s, 0.5H), 8.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 0.5H), 8.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.5H), 7.74 (s, 0.5H), 7.73 (s, 0.5H), 7.45 (s, 0.5H), 7.38 (s, 0.5H), 7.01 (dd, *J* = 6.5, 4.8 Hz, 1H), 4.63 (p, *J* = 6.8 Hz, 0.5H), 4.58 (p, *J* = 6.9 Hz, 0.5H), 3.42 (s, 1.5H), 3.42 (s, 1.5H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H), 1.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H)
132	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9.11 - 9.06 (m, 0.5H), 9.05 - 9.00 (m, 0.5H), 8.93 - 8.86 (m, 1.5H), 8.80 - 8.78 (m, 0.5H), 8.56 - 8.53 (m, 0.5H), 8.51 - 8.49 (m, 0.5H), 8.43 - 8.38 (m, 0.5H), 8.32 - 8.18 (m, 1.5H), 8.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 0.5H), 7.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 0.5H), 7.90 (s, 0.5H), 7.89 (s, 0.5H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (s, 0.5H), 7.32 (s, 0.5H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 6.41 (br s, 2H), 4.65 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 4.0 Hz, 1.5H), 2.87 (d, *J* = 4.0 Hz, 1.5H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H), 1.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H)。
133	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.87 - 8.85 (m, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.88 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)
134	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 8.65 - 8.62 (m, 1H), 8.60 - 8.57 (m, 0.5H), 8.56 - 8.51 (m, 1H), 8.50 - 8.47 (m, 0.5H), 8.47 - 8.43 (m, 0.5H), 8.36 - 8.34 (m, 0.5H), 8.07 - 8.04 (m, 0.5H), 8.03 (s, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 0.5H), 7.52 (s, 0.5H), 7.51 (s, 0.5H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 4.00 (s, 1.5H), 3.84 (s, 1.5H), 1.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H), 1.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 1.5H)
135	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.55

	(dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 4H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.68 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
136	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.92 (dd, J = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
137	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9.28 - 9.24 (m, 1.5H), 9.06 (d, J = 2.1 Hz, 0.5H), 8.93 (dd, J = 2.9, 1.8 Hz, 0.5H), 8.91 (dd, J = 3.0, 1.7 Hz, 0.5H), 8.76 (t, J = 2.0 Hz, 0.5H), 8.67 (t, J = 2.0 Hz, 0.5H), 8.55 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 0.5H), 7.31 (s, 0.5H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H)
138	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9.20 (s, 1H), 8.94 (dd, J = 2.3, 1.6 Hz, 1H), 8.91 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.80 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

實例 139. 2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



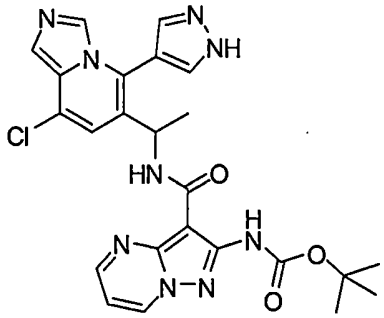
步驟1. 5-氯-6-氰基-2-(1H-吡唑-4-基)菸鹼酸甲酯



【0532】 將2,5-二氯-6-氰基菸鹼酸甲酯(1.5 g，6.5 mmol，實例26，步驟3)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯(3.8 g，13 mmol，Aldrich)、氟化銫(3.0 g，19 mmol)及雙(三苯基膦)氯化

鈀(II) (0.27 g，0.39 mmol)於水(11.4 mL)及 1,4-二噁烷(29.6 mL)中之脫氣混合物加熱至 80℃後維持 3 小時，接著在 70℃下隔夜。僅觀測到脫去 Boc 保護基之產物。冷卻至室溫後，添加飽和 $NaHCO_3$ 且用 EtOAc 萃取混合物。使 EtOAc 萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-50% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：1.4 g，82%。LCMS $C_{11}H_8ClN_4O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 263.0; 實驗值: 263.1。

步驟2. {3-[({1-[8-氯-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}胺基)羰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基}胺基甲酸第三丁酯



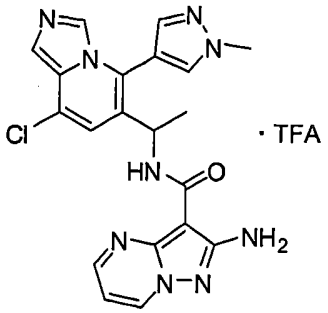
【0533】 使用 5-氯-6-氰基-2-(1*H*-吡唑-4-基)菸鹼酸甲酯，遵循實例 27 步驟 2 至 9，以得到標題化合物。LCMS $C_{24}H_{25}ClN_9O_3$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 522.2; 實驗值: 522.1。

步驟3. 2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

【0534】 遵循實例 27 步驟 10 之方法，以{3-[({1-[8-氯-5-(1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}胺基)羰基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-2-基}胺基甲酸第三丁酯(10. mg，0.019 mmol)為起始物，以得到標題化合物。產量：8.5 mg。LCMS $C_{19}H_{17}ClN_9O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 422.1; 實驗值: 422.1。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.98 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

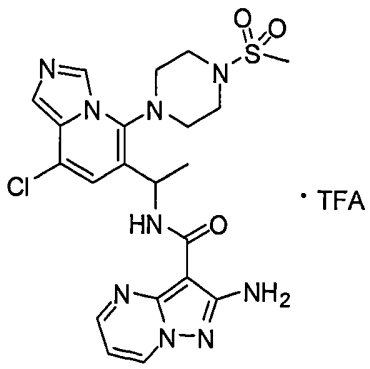
實例 140. 2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合

物)

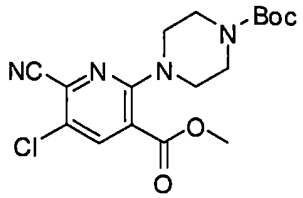


【0535】 用 Cs_2CO_3 (15 mg，0.046 mmol)及 MeI (0.10 mL 儲備溶液，由向 10 mL DMF 中添加 0.16 mL MeI 而製得)處理含{3[({1-[8-氯-5-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}胺基)羰基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-2-基}胺基甲酸第三丁酯(12 mg，0.023 mmol，實例 139，步驟 2)之 DMF (0.20 mL)。將反應物攪拌 15 分鐘，接著用 DCM 稀釋，過濾，並濃縮。將殘餘物與 TFA (0.1 mL)一起在 DCM (0.7 mL)中攪拌 2 小時。在真空中移除揮發性物質且藉由製備型 HPLC/MS (pH=2)來純化產物。產量：5.9 mg。LCMS $C_{20}H_{19}ClN_9O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 436.1; 實驗值: 436.1。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 1H), 5.00 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例141. 2-胺基-*N*-(1-{8-氯-5-[4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基]咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

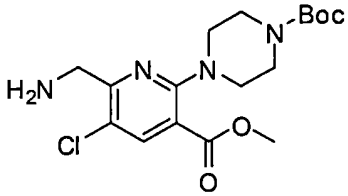


步驟1. 4-[5-氯-6-氰基-3-(甲氧基羰基)吡啶-2-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



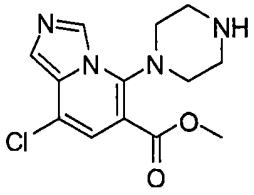
【0536】 將 2,5-二氯-6-氰基菸鹼酸甲酯(370 mg，1.6 mmol，實例 26，步驟 3)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，2 mmol，Aldrich)及 Cs_2CO_3 (1 g，3 mmol)於乙腈(3 mL)中之混合物加熱至 70℃後維持 1 小時。冷卻後，使反應混合物分配在 EtOAc 與水之間。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-50% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：0.45 g，74%。LCMS $C_{17}H_{22}ClN_4O_4$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 381.1; 實驗值: 381.1。

步驟2. 4-[6-(胺基甲基)-5-氯-3-(甲氧基羰基)吡啶-2-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0537】 用 Raney®鎳 2800 (200 μL 於水中之漿液)處理含 4-[5-氯-6-氰基-3-(甲氧基羰基)吡啶-2-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(450 mg，1.2 mmol)之甲醇(10 mL)且在 20 psi H_2 下攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在真空中移除溶劑。未對產物進行進一步純化便加以使用。產量：0.40 g，90%。LCMS $C_{17}H_{26}ClN_4O_4$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 385.2; 實驗值: 385.1。

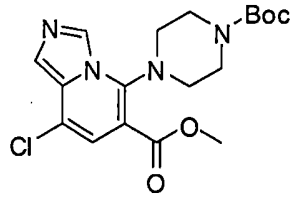
步驟3. 8-氯-5-哌嗪-1-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯



【0538】 在室溫下將甲酸(3.5 mL)與乙酸酐(0.90 mL)攪拌 40 分鐘，接著將混合物逐滴添加至 4-[6-(胺基甲基)-5-氯-3-(甲氧基羰基)吡啶-2-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(720 mg，1.9 mmol)於 DCM (10. mL)中之 0℃溶液中。在 0℃下將混合物攪拌 50 分鐘，接著升溫至室溫並且攪拌隔夜。在真空中移除溶劑且將殘餘物溶解於磷醯氯(6 mL，60 mmol)中，並且加熱至 75℃後維

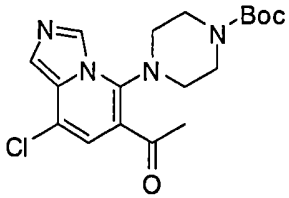
持 1 小時。冷卻至室溫後，將混合物傾入冰中且添加飽和 $NaHCO_3$，以中和至 pH=7。用 DCM 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。未對產物進行進一步純化便加以使用。產量：0.22 g，40%。LCMS $C_{13}H_{16}ClN_4O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 295.1; 實驗值: 295.0。

步驟4. 5-[4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯



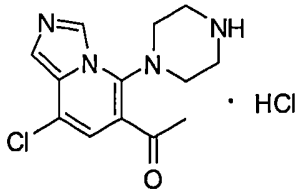
【0539】 將二碳酸二第三丁酯(380 mg，1.7 mmol)添加至 8-氯-5-哌嗪-1-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲酸甲酯(220 mg，0.75 mmol)及 $NaHCO_3$ (380 mg，4.5 mmol)於 THF (9 mL)及水(6 mL)中之混合物中。將反應物攪拌隔夜，接著在真空中濃縮。使殘餘物分配在 EtOAc 與水之間。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：0.20 g，70%。LCMS $C_{18}H_{24}ClN_4O_4$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 395.1; 實驗值: 395.2。

步驟5. 4-(6-乙醯基-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



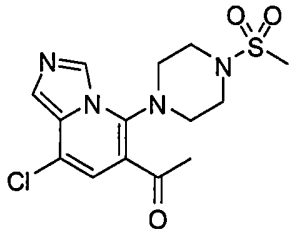
【0540】 使用 5-[4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲酸甲酯，遵循實例 26 之步驟 8 至步驟 10，以得到標題化合物。LCMS $C_{18}H_{24}ClN_4O_3$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 379.2; 實驗值: 379.2。

步驟6. 1-(8-氯-5-哌嗪-1-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮鹽酸鹽



【0541】 將 4.0 M 氯化氫之二噁烷溶液(2 mL，8 mmol)添加至 4-(6-乙醯基-8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(70 mg，0.2 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中。將反應物攪拌 30 分鐘，且在真空中移除揮發性物質。未對產物進行進一步純化便加以使用。產量：0.060 g，100%。LCMS $C_{13}H_{16}ClN_4O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 279.1; 實驗值: 279.2。

步驟7. 1-{8-氯-5-[4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙酮

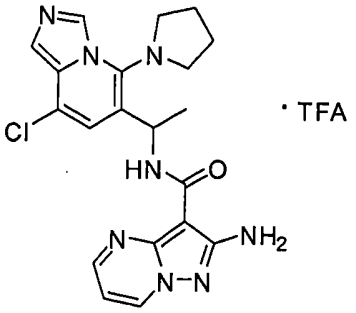


【0542】 將甲磺醯氯(11 μL，0.14 mmol)添加至 1-(8-氯-5-哌嗪-1-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮鹽酸鹽(30 mg，0.1 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(80 μL，0.5 mmol)於 DCM (2 mL)中之溶液中。將反應物攪拌 30 分鐘並且在真空中移除揮發性物質。未對產物進行進一步純化便加以使用。產量：0.030 g，90%。LCMS $C_{14}H_{18}ClN_4O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 357.1; 實驗值: 357.1。

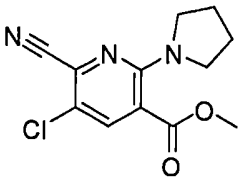
步驟8. 2-胺基-N-(1-{8-氯-5-[4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

【0543】 使用 1-{8-氯-5-[4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基]咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙酮(30. mg，0.08 mmol)，遵循實例 26 步驟 11 及步驟 12，以得到標題化合物。產量：3.0 mg。LCMS $C_{21}H_{25}ClN_9O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 518.1; 實驗值: 518.1。^{1}H NMR (600 MHz, d_6-DMSO) δ 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.45 (br s, 2H), 5.48 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.59 - 3.26 (m, 8H), 2.99 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例 142. 2-胺基-*N*-[1-(8-氯-5-吡咯啶-1-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

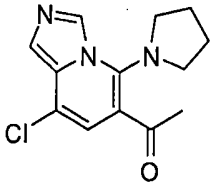


步驟 1. 5-氯-6-氰基-2-吡咯啶-1-基菸鹼酸甲酯



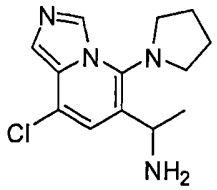
【0544】 將 2,5-二氯-6-氰基菸鹼酸甲酯(300 mg，1 mmol，實例 26，步驟 3)、吡咯啶(90 mg，1 mmol)及 Cs_2CO_3 (800 mg，2 mmol)於乙腈(2 mL)中之混合物加熱至 70℃後維持 1 小時。冷卻後，使反應混合物分配在 EtOAc 與水之間，且用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：300 mg，90%。LCMS $C_{12}H_{13}ClN_3O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 266.1; 實驗值: 266.1。

步驟 2. 1-(8-氯-5-吡咯啶-1-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮



【0545】 使用 5-氯-6-氰基-2-吡咯啶-1-基菸鹼酸甲酯，遵循實例 27 之步驟 2 至步驟 7，以得到標題化合物。LCMS $C_{13}H_{15}ClN_3O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 264.1; 實驗值: 264.1。

步驟 3. 1-(8-氯-5-吡咯啶-1-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙胺(所製備之外消旋混合物)

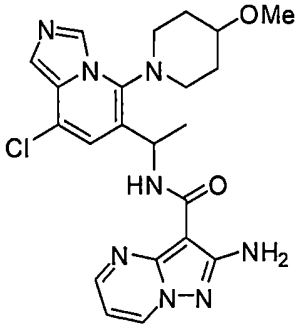


【0546】 在密封反應容器中將 1-(8-氯-5-吡咯啶-1-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(80 mg，0.3 mmol)、乙酸銨(440 mg，5.7 mmol)及氰基硼氫化鈉(120 mg，1.9 mmol)於甲醇(12 mL)中之混合物加熱至 65℃隔夜。冷卻後，添加水及甲醇且過濾混合物，並且藉由製備型 HPLC/MS (pH=10)加以純化。產量：8.0 mg，10%。LCMS $C_{13}H_{18}ClN_4$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 265.1; 實驗值: 265.1。

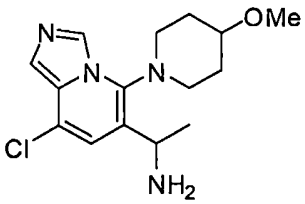
步驟 4. 2-胺基-N-[1-(8-氯-5-吡咯啶-1-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

【0547】 使用 1-(8-氯-5-吡咯啶-1-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙胺(外消旋) (6.0 mg，0.02 mmol)，遵循實例 26 步驟 12 之方法，以得到標題化合物。產量：3.0 mg。LCMS $C_{20}H_{22}ClN_8O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 425.2; 實驗值: 425.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.20 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 5.43 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.69 - 3.54 (m, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 2.25 - 2.16 (m, 4H), 1.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例143. 2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(4-甲氧基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(所製備之外消旋混合物)



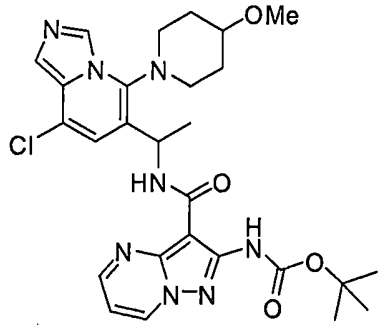
步驟1. 1-[8-氯-5-(4-甲氧基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙胺(所製備之外消旋混合物)



【0548】 將四異丙醇鈦(300 μL，1 mmol)添加至含 1-[8-氯-5-(4-甲氧

基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮(50 mg，0.2 mmol，藉由實例 142 步驟 1 及步驟 2 之方法，在步驟 1 中使用 4-甲氧基哌啶而製得)之 2.0 M 氨之乙醇溶液(800 μL，2mmol)中，並且在密封小瓶中將反應混合物加熱至 65 ℃隔夜。接著將反應混合物冷卻至 0℃，且添加硼氫化鈉(9.6 mg，0.26 mmol)。攪拌 1 小時之後，藉由添加 1 N NH_4OH 來淬滅反應物。藉由過濾來移除所形成之固體且用乙腈洗滌。將濾液蒸發至乾燥，用 EtOAc 復原，使用 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。未對產物進行進一步純化便加以使用。產量：40 mg，30%。LCMS $C_{15}H_{22}ClN_4O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 309.1; 實驗值: 309.1。

步驟2. {3-[({1-[8-氯-5-(4-甲氧基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}胺基)羰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基}胺基甲酸第三丁酯(所製備之外消旋混合物)



【0549】 使用 1-[8-氯-5-(4-甲氧基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙胺(20 mg，0.06 mmol)，遵循實例 27 步驟 9 之方法，以得到標題化合物。外消旋未對產物進行進一步純化便加以使用。LCMS $C_{27}H_{34}ClN_8O_4$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 569.2; 實驗值: 569.2。

步驟3. 2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(4-甲氧基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(所製備之外消旋混合物)

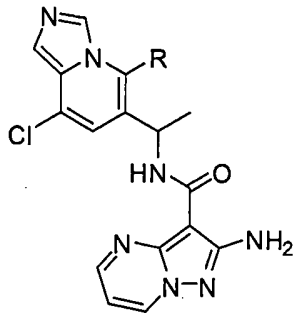
【0550】 使用{3-[({1-[8-氯-5-(4-甲氧基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}胺基)羰基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-2-基}胺基甲酸第三丁酯(外消旋)，使用實例 27 步驟 10 之方法，以得到標題化合物。使用 pH=10 方法來純化產物。產量：7 mg，經兩個步驟。LCMS $C_{22}H_{26}ClN_8O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值m/z = 469.2; 實驗值: 469.2。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.92 (dd,

J = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 8.58 - 8.55 (m, 1H), 8.52 (s, 0.6H), 8.32 (s, 0.4H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.05 (s, 0.4H), 7.03 - 6.99 (m, 1.6H), 6.42 (s, 2H), 5.53 - 5.44 (m, 0.6H), 5.45 - 5.35 (m, 0.4H), 3.55 - 3.09 (m, 8H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 2H), 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.2H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.8H)。

實例144至實例145.

【0551】 根據實例 143 之方法來製備表 11 中之實例 144 至實例 145。表 11 之化合物之 NMR 資料提供於表 11a 中。

表11.



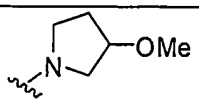
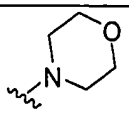
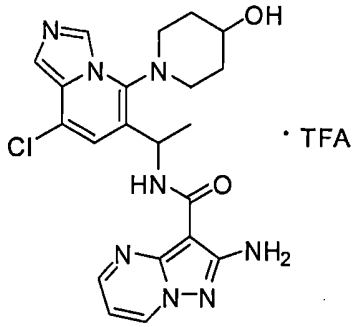
實例編號	名稱	R =	LCMS
144	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之非對映異構體混合物)		$C_{21}H_{24}ClN_8O_2$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 455.2; 實驗值: 455.2
145	2-胺基-*N*-[1-(8-氯-5-嗎啉-4-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)		$C_{20}H_{22}ClN_8O_2$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 441.2; 實驗值: 441.2

表 11a.

實例編號	^{1}H NMR
144	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.33 - 9.24 (m, 2H), 8.72 - 8.64 (m, 2H), 8.58 - 8.53 (m, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 5.58 - 5.47 (m, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 3.81 - 3.39 (m, 8H), 3.47 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.39 - 2.12 (m, 4H), 1.62

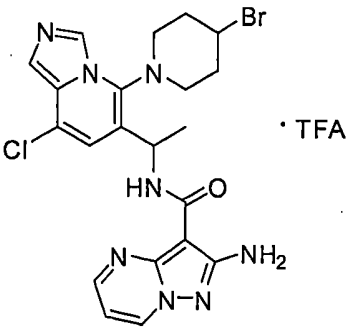
	(d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.60 (d, J = 6.9 Hz, 3H)
145	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.91 (dd, J = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.53 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 3.99 - 3.68 (m, 4H), 3.55 - 3.38 (m, 2H), 3.33 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.26 - 3.09 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 3H)

實例 146. 2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(4-羥基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



【0552】 在-78℃下將 1.0 M 三溴化硼之 DCM 溶液(188 μL，0.188 mmol)逐份添加至{3-[({1-[8-氯-5-(4-甲氧基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}胺基)羰基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-2-基}胺基甲酸第三丁酯(25 mg，0.044 mmol，實例 143，步驟 2)於 DCM (2 mL)中之溶液中。將反應物升溫至室溫且藉由添加飽和 $NaHCO_3$ 將其淬滅。用 EtOAc 萃取混合物。使所合併之有機萃取物經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。在反應條件下發生 Boc 保護基移除。藉由製備型 HPLC/MS (pH=2)來純化產物。產量：2 mg。LCMS $C_{21}H_{24}ClN_8O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 455.2; 實驗值: 455.2。

實例 147. 2-胺基-*N*-{1-[5-(4-溴哌啶-1-基)-8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



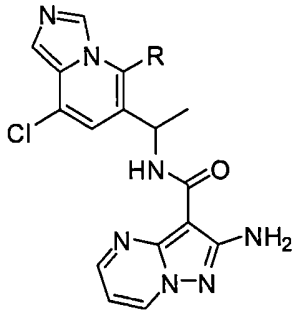
【0553】 標題化合物分離為實例 146 中所描述之反應的副產物。產量：3 mg。LCMS $C_{21}H_{23}BrClN_8O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 517.1; 實

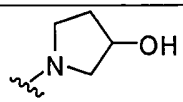
驗值: 517.1。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.94 - 8.90 (m, 1H), 8.72 (s, 0.6H), 8.65 (s, 0.4H), 8.57 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 7.67 (s, 0.4H), 7.60 (s, 0.6H), 7.16 (s, 0.4H), 7.11 (s, 0.6H), 7.02 (dd, *J* = 6.7, 4.4 Hz, 1H), 5.56 - 5.48 (m, 0.6H), 5.43 - 5.34 (m, 0.4H), 4.73 - 4.57 (m, 1H), 3.56 - 3.12 (m, 4H), 2.43 - 2.05 (m, 4H), 1.56 (d, *J* = 3.7 Hz, 1.2H), 1.54 (d, *J* = 3.4 Hz, 1.8H)。

實例 148.

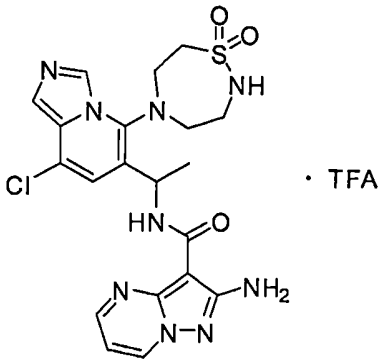
【0554】 藉由實例 146 之方法，使用實例 144 作為起始物質(已脫去 Boc 保護基)來製備表 12 中之實例 148。

表12.

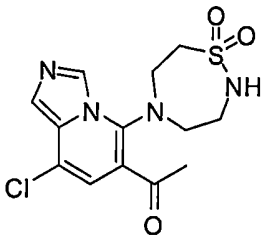


實例編號	名稱	R =	LCMS
148	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(3-羥基吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之非對映異構體混合物)		$C_{20}H_{22}ClN_8O_2$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 441.2; 實驗值: 441.1

實例149. 2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

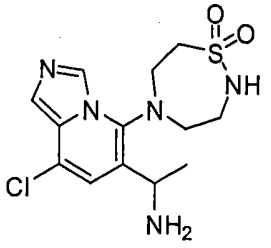


步驟1. 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙酮



【0555】 將 1-(5,8-二氯咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(30.0 mg，0.131 mmol，實例 130，步驟 7)、1,2,5-硫二氮雜環庚烷 1,1-二氧化物(0.051 g，0.17 mmol，以重量計與 TEA 為 1:1，如 WO 2014/009295 中所描述來製備)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.068 mL，0.39 mmol)於 MeCN (1.0 mL)中之混合物加熱至 70℃後維持 1 小時。再添加 1,2,5-硫二氮雜環庚烷 1,1-二氧化物(0.051 g，0.17 mmol)且繼續加熱 16 小時。在真空中移除揮發性物質且藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：0.022 g，49%。LCMS $C_{13}H_{16}O_3N_4SCl$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 343.1; 實驗值: 343.0。

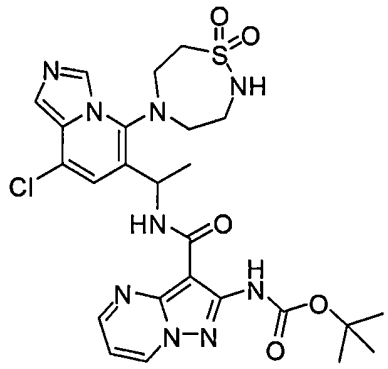
步驟2. 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙胺(所製備之外消旋混合物)



【0556】 用四異丙醇鈦(100 μL，0.4 mmol)處理 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮(22 mg，0.064 mmol)於 2.0 M NH_3 之 EtOH 溶液(3 mL，6mmol)中之混合物並且將反

應混合物加熱至 65℃隔夜。將反應混合物冷卻至 0℃且添加硼氫化鈉(7 mg，0.2 mmol)。在 0℃下將反應物攪拌 1 小時。再添加硼氫化鈉(4 mg，1 mmol)並且將反應混合物攪拌 4 小時。添加 NH_4OH 之稀溶液(0.2 mL)。使混合物通過 PTFE 針筒過濾器進行過濾且用 MeCN (10 mL)沖洗過濾器。濃縮濾液。使殘餘物分配在 EtOAc 與水之間且分離諸層。用額外的兩份 EtOAc 萃取水溶液部分。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。未對產物進行進一步純化便加以使用且採用理論產率。LCMS $C_{13}H_{19}O_2N_5SCl$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 344.1; 實驗值: 344.0。

步驟3. {3-[({1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}胺基)羰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基}胺基甲酸第三丁酯(所製備之外消旋混合物)



【0557】 將 *N,N*-二異丙基乙胺(30 μL，0.2 mmol)添加至 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙胺(22 mg，0.064 mmol)、2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸(21 mg，0.077 mmol，J&W Pharmlab)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(36 mg，0.096 mmol)於 DMF (2.5 mL)中之混合物中。攪拌 1 小時之後，用水稀釋反應物且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到產物，未進行進一步純化便使用。採用理論產率。LCMS $C_{25}H_{31}ClN_9O_5S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 604.2, 實驗值 604.3。

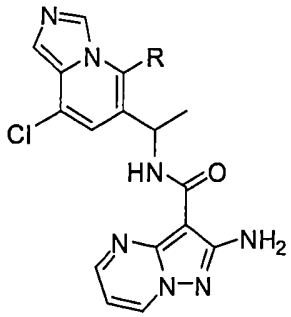
步驟4. 2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(所製備之外消旋混合物)

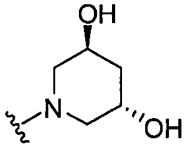
【0558】 向含{3-[({1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}胺基)羰基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-2-基}胺基甲酸第三丁酯(0.039 g，0.064 mmol)之 DCM (2 mL)中添加 TFA (2 mL)。將溶液攪拌 1 小時。在真空中移除揮發性物質。將殘餘物溶解於 MeOH/H_2O/MeCN 中且藉由製備型 HPLC/MS (pH=2)加以純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之產物。產量：30 mg。LCMS $C_{20}H_{23}O_3N_9SCl$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 504.1; 實驗值: 504.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.43 (s, 0.5H), 9.34 (s, 0.5H), 8.69 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 1H), 7.98 (s, 0.5H), 7.97 (s, 0.5H), 7.37 (s, 0.5H), 7.35 (s, 0.5H), 6.98 (dd, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 1H), 5.63 (q, *J* = 7.0, 6.2 Hz, 0.5H), 5.54 (q, *J* = 7.1, 6.0 Hz, 0.5H), 4.14 - 3.32 (m, 8H), 1.65 (d, *J* = 3.6 Hz, 1.5H), 1.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1.5H)。

實例 150 至實例 153.

【0559】 藉由實例 149 之方法，在步驟 1 中使用經適當取代之市售胺來製備表 13 中之實例 150 至實例 153。表 13 之代表性化合物之 NMR 資料提供於表 13a 中。

表13.



實例編號	名稱	R =	LCMS
150	2-胺基-*N*-(1-{8-氯-5-[(3*S*,5*S*)-3,5-二羥基哌啶-1-基]咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(經由分離非對映異構體而製備之單一異構體-峰 2，在製備型 HPLC/MS (pH=2)期間第二溶離)		$C_{21}H_{24}ClN_8O_3$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 471.2; 實驗值: 471.1

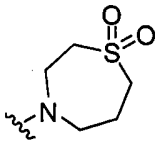
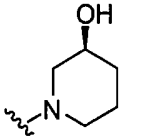
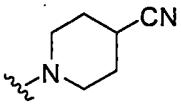
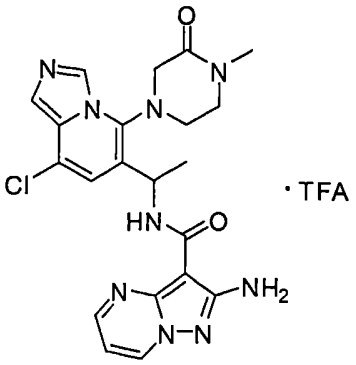
實例編號	名稱	R =	LCMS
151	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,4-硫氮雜環庚烷-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)		$C_{21}H_{24}ClN_8O_3S$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 503.1; 實驗值: 503.2
152	2-胺基-*N*-(1-{8-氯-5-[(3*S*)-3-羥基哌啶-1-基]咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之兩種非對映異構體之混合物)		$C_{21}H_{24}ClN_8O_2$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 455.2; 實驗值: 455.2
153	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(4-氰基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)		$C_{22}H_{23}ClN_9O$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 464.2; 實驗值: 464.2

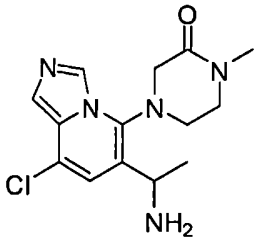
表13a.

實例編號	^{1}H NMR
150	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9.00 (s, 1H), 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.43 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 4H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)
151	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.46 (s, 1H), 8.74 - 8.69 (m, 1H), 8.60 - 8.56 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 5.56 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.10 - 3.36 (m, 8H), 2.42 - 2.16 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H), 1.66 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.5H)

實例154. 2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



步驟1. 4-[6-(1-胺基乙基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-1-甲基哌嗪-2-酮



【0560】 將 4-(6-乙醯基-8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-1-甲基哌嗪-2-酮(7.0 mg，0.016 mmol，如在實例 149 步驟 1 中使用 1-甲基哌嗪-2-酮替代 1,2,5-硫二氮雜環庚烷 1,1-二氧化物而製得)、乙酸銨(26 mg，0.34 mmol)及氰基硼氫化鈉(7.2 mg，0.11 mmol)之混合物加熱至 70℃隔夜。冷卻至室溫後，添加飽和 $NaHCO_3$ (5 mL)。接著用 10% iPrOH/DCM 將混合物萃取兩次。使所合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。未對產物進行進一步純化便加以使用，且採用理論產率。LCMS $C_{14}H_{19}ClN_5O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 308.1; 實驗值: 308.1。

步驟2. 2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

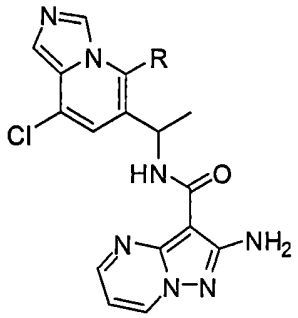
【0561】 使用 4-[6-(1-胺基乙基)-8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基]-1-甲基哌嗪-2-酮，遵循實例 26 步驟 12 之方法，以得到標題化合物。產量：4.0 mg。LCMS $C_{21}H_{23}ClN_9O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 468.2; 實驗值: 468.2。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9.05 (s, 0.5H), 8.98 (s, 0.5H), 8.95 - 8.87 (m, 1H), 8.60 - 8.53 (m, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 1H), 7.79 (s, 0.5H), 7.76 (s, 0.5H), 7.24 (s, 0.5H), 7.23 (s, 0.5H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 5.49 - 5.33 (m, 1H), 4.34 - 3.39 (m,

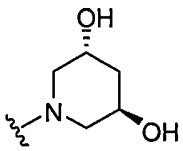
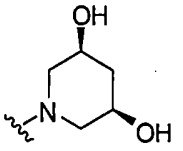
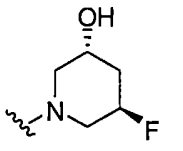
6H), 2.98 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H)。

實例 155A 至實例 157.

【0562】 藉由實例 154 之方法，使用如 Tetrahedron Letters, 36(4), 549-52; 1995 中所描述而製備之胺來製備或使用熟習此項技術者已知的方法由其衍生表 14 中之實例 155A 至實例 157。表 14 之代表性化合物之 NMR 資料提供於表 14a 中。

表14.



實例編號	名稱	R =	LCMS
155A	2-胺基-*N*-(1-{8-氯-5-[(3*R*,5*R*)-3,5-二羥基哌啶-1-基]咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之兩種非對映異構體之混合物)		$C_{21}H_{24}ClN_8O_3$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 471.2; 實驗值: 471.1
155B	2-胺基-*N*-(1-{8-氯-5-[(3*R*,5*S*)-3,5-二羥基哌啶-1-基]咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之兩種非對映異構體之混合物)		$C_{21}H_{24}ClN_8O_3$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 471.2; 實驗值: 471.2
156	2-胺基-*N*-(1-{8-氯-5-[(3*R*,5*R*)-3-氟-5-羥基哌啶-1-基]咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之兩種非對映異構體之混合物)		$C_{21}H_{23}ClFN_8O_2$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 473.2; 實驗值: 473.1

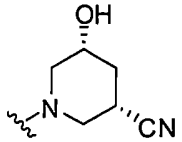
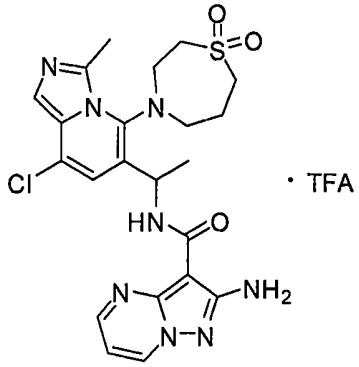
實例編號	名稱	R =	LCMS
157	2-胺基-*N*-(1-{8-氯-5-[(3*S*,5*R*)-3-氰基-5-羥基哌啶-1-基]咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之兩種非對映異構體之混合物)		$C_{22}H_{23}ClN_9O_2$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 480.2; 實驗值: 480.1

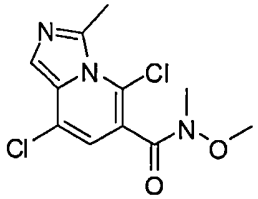
表 14a.

實例編號	^{1}H NMR
156	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.90 - 9.72 (m, 0.5H), 9.29 - 9.13 (m, 0.5H), 8.71 - 8.65 (m, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 7.41 (s, 0.5H), 7.39 (s, 0.5H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 5.51 - 5.41 (m, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 0.5H), 5.06 - 4.97 (m, 0.5H), 4.27 - 4.15 (m, 1H), 3.88 - 3.21 (m, 4H), 2.50 - 1.69 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H), 1.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H)

實例158. 2-胺基-*N*-(1-(8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,4-硫氮雜環庚烷-4-基)-3-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



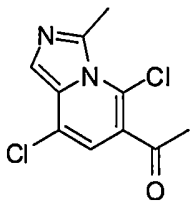
步驟1. 5,8-二氯-N-甲氧基-N,3-二甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醯胺



【0563】 向含 6-(胺基甲基)-2,5-二氯-*N*-甲氧基-*N*-甲基菸鹼醯胺(700 mg，3 mmol，得自於實例130，步驟4)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.2 mL, 6.6 mmol)之 DMF (6.4 mL)中添加乙酸酐(380 μL，4.0 mmol)。30 分鐘之後，添加飽和

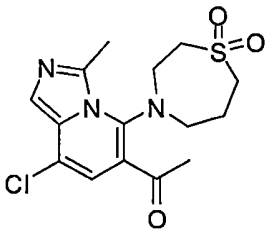
$NaHCO_3$ 溶液且用 EtOAc 萃取混合物。依序用水及鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。在室溫下將粗產物與磷醯氯(7.1 mL，76 mmol)一起攪拌一小時。在旋轉蒸發器上移除磷醯氯且向燒瓶中添加碎冰。添加固體 Na_2CO_3 至達到 pH=7。用 EtOAc 萃取混合物。使有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。未對產物進行進一步純化便加以使用。產量：550 mg，70%。LCMS $C_{11}H_{12}Cl_2N_3O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 288.0; 實驗值: 288.1。

步驟2. 1-(5,8-二氯-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮



【0564】 在 0℃下將 3.0 M 甲基氯化鎂之 THF 溶液(4 mL，10 mmol)添加至 5,8-二氯-*N*-甲氧基-*N*,3-二甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醯胺(1.1 g，3.8 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液中。2 小時之後，移除浴液且使混合物升溫至室溫。將反應混合物再冷卻至 0℃且添加 3.0 M 甲基氯化鎂之 THF 溶液(1.26 mL，3.8 mmol)。移除冷卻浴且在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物再冷卻至 0℃且添加 1.0 N HCl (2 mL，2 mmol)。用水稀釋混合物且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機萃取物，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：0.80 g，90%。LCMS $C_{10}H_9Cl_2N_2O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 243.0; 實驗值: 243.1。

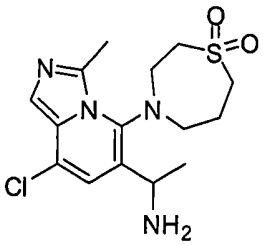
步驟3. 1-(8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,4-硫氮雜環庚烷-4-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙-1-酮



【0565】 在微波中將含 1-(5,8-二氯-3-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(20 mg，0.09 mmol)、1,4-硫氮雜環庚烷 1,1-二氧化物鹽酸鹽(30 mg，0.2

mmol，Enamine)及 *N,N*-二異丙基乙胺(40 μL，0.3 mmol)之 MeCN (1 mL)加熱至 150℃後維持 3 小時。冷卻後，使反應混合物分配在 EtOAc 與水之間。使有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：25 mg，80%。LCMS $C_{15}H_{19}ClN_3O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 356.1; 實驗值: 356.1。

步驟4. 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,4-硫氮雜環庚烷-4-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙胺(所製備之外消旋混合物)



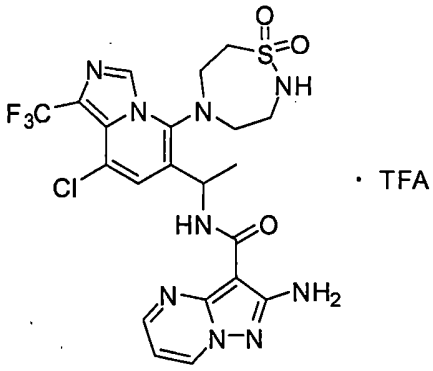
【0566】 將四異丙醇鈦(200 μL，0.5 mmol)添加至 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,4-硫氮雜環庚烷-4-基)-3-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮(30 mg，0.09 mmol)於 2.0 M 氨之乙醇溶液(3 mL，6mmol)中之混合物中。在 65℃下在密封管中將反應物攪拌隔夜。添加硼氫化鈉(10 mg，0.3 mmol)並且將混合物攪拌 1 小時。添加 1 N 氫氧化銨溶液並且濾出所形成之沈澱物且用乙腈沖洗。使蒸發濾液後所獲得之粗產物分配在水與 EtOAc 之間。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮，得到產物，未進行進一步純化便使用。產量：20 mg，60%。LCMS $C_{15}H_{22}ClN_4O_2S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 357.1; 實驗值: 357.1。

步驟5. 2-胺基-N-(1-(8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,4-硫氮雜環庚烷-4-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

【0567】 以 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,4-硫氮雜環庚烷-4-基)-3-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙胺(外消旋) (20 mg，0.06 mmol)為起始物，使用實例 26 步驟 12 之方法來獲得標題化合物。產量：5 mg。LCMS $C_{22}H_{26}ClN_8O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 517.2; 實驗值: 517.1。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (dd, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 8.58 - 8.54 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (s, 0.4H), 7.33 (s, 0.6H), 6.98 (dd, *J* = 6.4, 4.7 Hz, 1H), 5.59

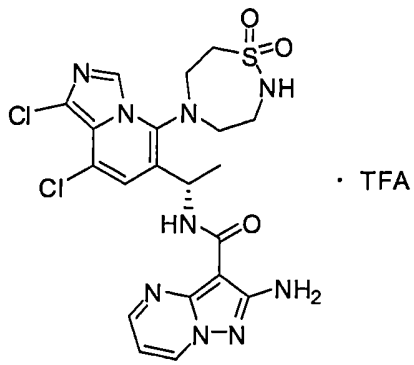
(q, J = 6.6 Hz, 0.4H), 5.51 (q, J = 7.0 Hz, 0.6H), 4.18 - 3.34 (m, 8H), 3.07 (s, 1.8H), 3.05 (s, 1.2H), 2.60 - 2.20 (m, 2H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實例159. 2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)-1-(三氟甲基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

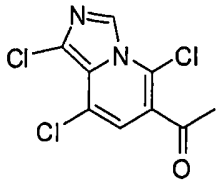


【0568】 在 0℃下向含 2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(0.023 g，0.037 mmol，得自於實例 149)及雙(三氟甲烷亞磺酸)鋅(0.037 g，0.11 mmol, Aldrich)之 $CHCl_3$ (0.6 mL)及 H_2O (0.150 mL)中添加氫過氧化第三丁基(0.025 mL，0.19 mmol)。使反應混合物升溫至室溫並且攪拌隔夜。藉由在 EtOAc 與水之間進行分配來處理反應物。用另外兩份 EtOAc 萃取水層。使所合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。使用 DMF 及 MeOH 來復原殘餘物，藉由製備型 HPLC/MS (pH=2)加以純化。產量：2 mg。LCMS $C_{21}H_{22}ClF_3N_9O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 572.1; 實驗值: 572.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (dd, J = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 0.5H), 8.63 (s, 0.5H), 8.57 - 8.54 (m, 1H), 7.38 (s, 0.5H), 7.34 (s, 0.5H), 6.98 (dd, J = 6.8, 4.7 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 6.8 Hz, 0.5H), 5.63 (q, J = 6.9 Hz, 0.5H), 4.17 - 3.34 (m, 8H), 1.63 (d, J = 7.4 Hz, 1.5H), 1.61 (d, J = 7.3 Hz, 1.5H)。

實例160. 2-胺基-*N*-{(1*S*)-1-[1,8-二氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之固定比率混合物)

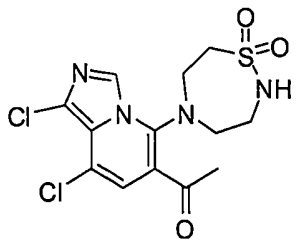


步驟1. 1-(1,5,8-三氯咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮



【0569】 用 *N*-氯丁二醯亞胺(0.19 g，1.4 mmol)處理含 1-(5,8-二氯咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(0.300 g，1.31 mmol，得自於實例 130，步驟 7)之 DMF (10 mL)。將反應物攪拌隔夜。再添加一份 N-氯丁二醯亞胺(0.040 g，0.29 mmol)並且將反應物攪拌 1 小時。用水稀釋反應混合物且用三份 EtOAc 進行萃取。用水洗滌所合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-75% EtOAc/己烷)來純化粗產物。產量：0.24 g，70%。LCMS $C_9H_6ON_2Cl_3$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 263.0; 實驗值: 262.9。

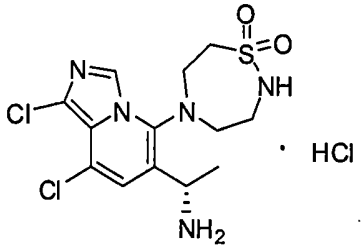
步驟2. 1-[1,8-二氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙酮



【0570】 將 1-(1,5,8-三氯咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(50.0 mg，0.190 mmol)、1,2,5-硫二氮雜環庚烷 1,1-二氧化物(0.074 g，0.25 mmol，以重量計與 TEA 為 1:1，如 WO2014/009295 中所描述來製備)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.10 mL，0.57 mmol)於乙腈(1.4 mL)中之混合物加熱至 70℃後維持 2.5 小時。再添加 1,2,5-硫二氮雜環庚烷 1,1-二氧化物(0.074 g，0.25 mmol)且繼續

加熱 2 小時。用水稀釋反應物且用三份 EtOAc 進行萃取。使所合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將產物與 MeOH 一起濕磨以得到黃色粉末。產量：0.055 g，77%。LCMS $C_{13}H_{15}O_3N_4SCl_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 377.0; 實驗值: 377.0。

步驟3. (1S)-1-[1,8-二氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙胺鹽酸鹽(所製備之固定比率混合物)



【0571】 向 1-[1,8-二氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮(27 mg，0.072 mmol)及(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(87 mg，0.72 mmol，Aldrich)於 1.1 mL 環戊基甲醚(CPME)中之溶液中添加四異丙醇鈦(0.063 mL，0.21 mmol)並且將反應混合物加熱至 100℃後維持 6 小時。再添加 CPME (1.5 mL)、(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(20 mg，0.17 mmol)及 $Ti(OiPr)_4$ (30 μL，0.1 mmol)並且將反應物加熱隔夜。添加第三份(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(20 mg，0.17 mmol)及 $Ti(OiPr)_4$ (30 uL，0.1 mmol)並且繼續加熱 6 小時。將反應混合物冷卻至 0℃並且添加乙醇(0.5 mL，8 mmol)及硼氫化鈉(15 mg，0.40 mmol，粉末狀，一次性)。15 分鐘之後，移除浴液並且將反應混合物快速升溫至環境溫度。藉由逐滴添加水來淬滅反應物。用水稀釋混合物且用三份 EtOAc 進行萃取。使所合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型 HPLC/MS (pH=2)來純化產物且蒸發溶離劑。將所獲得之亞磺醯胺(0.020 g，0.034 mmol)溶解於 MeOH (1.0 mL)中且用 4.0 M HCl 之二噁烷溶液(1.0 mL，4.0 mmol)進行處理。攪拌 45 分鐘之後，在真空中移除揮發性物質，得到呈鹽酸鹽形式之粗產物，未進行進一步純化便使用。產量：16 mg。LCMS $C_{13}H_{18}Cl_2N_5O_2S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 378.1; 實驗值: 378.1。

步驟4. 2-胺基-N-{(1S)-1-[1,8-二氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟

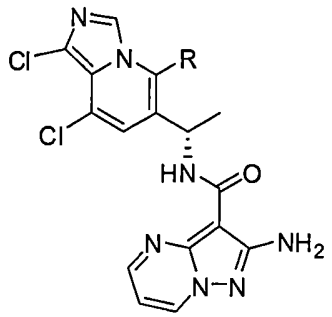
乙酸鹽(所製備之固定比率混合物)

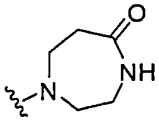
【0572】 將 *N,N*-二異丙基乙胺(20 μL，0.1 mmol)添加至含 2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸(15 mg，0.055 mmol，J&W Pharmlab)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(24 mg，0.063 mmol)之 DMF (1 mL)中。攪拌 10 分鐘之後，逐滴添加含(1*S*)-1-[1,8-二氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮雜環庚烷-5-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙胺(16 mg，0.042 mmol)之 DMF (1 mL)。將反應物攪拌 1 小時。用水稀釋反應物且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。向粗產物於 DCM (1 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1 mL)。攪拌 1 小時之後，在真空中移除揮發性物質並且藉由製備型 HPLC/MS (pH=2)來純化產物。產量：6 mg。LCMS $C_{20}H_{22}O_3N_9SCl_2$ $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 538.1; 實驗值: 538.0。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.5, 1.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 0.5H), 8.42 (s, 0.5H), 7.04 (s, 0.5H), 6.99 (s, 0.5H), 6.97 (dd, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 5.68 (q, *J* = 6.9 Hz, 0.5H), 5.60 (q, *J* = 6.9 Hz, 0.5H), 4.04 - 3.32 (m, 8H), 1.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1.5H), 1.58 (d, *J* = 7.3 Hz, 1.5H)。

實例 161.

【0573】 藉由實例 160 之方法，在步驟 2 中使用經適當取代之胺來製備表 15 之實例 161。表 15 之化合物之 NMR 資料提供於表 15a 中。

表15.



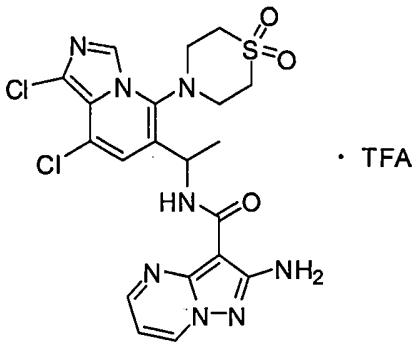
實例編號	名稱	R =	LCMS
161	2-胺基-*N*-{(1*S*)-1-[1,8-二氯-5-(5-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡		$C_{21}H_{22}Cl_2N_9O_2$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算

	唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之固定比率混合物)		值 m/z = 502.1; 實驗值: 502.1

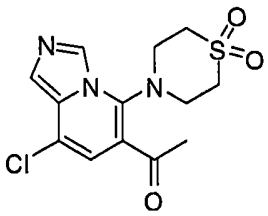
表 15a.

實例編號	^{1}H NMR
161	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 - 8.65 (m, 1H), 8.54 (m, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 0.5H), 8.43 (s, 0.5H), 7.00 (s, 0.5H), 6.99 (s, 0.5H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 5.58 - 5.50 (m, 1H), 3.71 - 3.32 (m, 6H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)

實例162. 2-胺基-*N*-{1-[1,8-二氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



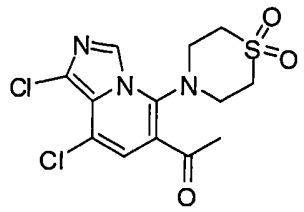
步驟1. 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙酮



【0574】 在微波中將 1-(5,8-二氯咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(30 mg，0.1 mmol，實例 130，步驟 7)、*N,N*-二異丙基乙胺(70 μL, 0.4 mmol)及硫代嗎啉 1,1-二氧化物(40 mg，0.3 mmol，TCI)於 MeCN (1 mL)中之混合物加熱至 150℃後維持 2 小時。使反應混合物分配在 EtOAc 與水之間且分離諸層。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：30 mg，70%。LCMS $C_{13}H_{15}ClN_3O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 328.0; 實驗值: 328.1。

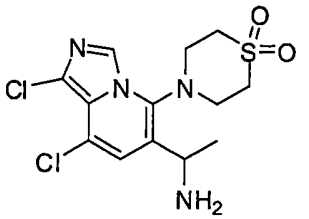
步驟2. 1-[1,8-二氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡

啶-6-基]乙酮



【0575】 將 N-氯丁二醯亞胺(18 mg，0.13 mmol)添加至含 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮(40 mg，0.1 mmol)之 DMF (1 mL)中。將反應物加熱至 70℃後維持 2 小時。冷卻至室溫後，用 EtOAc 及水稀釋反應物，且分離諸層。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：30 mg，80%。LCMS $C_{13}H_{14}Cl_2N_3O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 362.0; 實驗值: 362.1。

步驟3. 1-[1,8-二氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙胺(所製備之外消旋混合物)

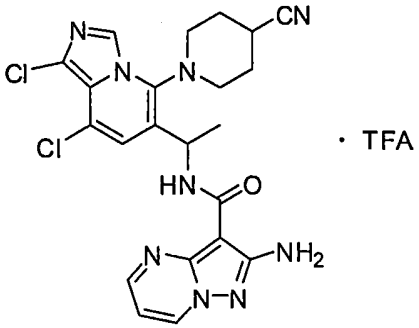


【0576】 將四異丙醇鈦(100 μL，0.4 mmol)添加至 1-[1,8-二氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮(20 mg，0.06 mmol)於 2.0 M 氨之乙醇溶液(3 mL，5mmol)中之混合物中。在 65℃下在密封容器中將反應物攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至 0℃且添加硼氫化鈉(7 mg，0.2 mmol)。當完畢時，藉由添加 1 N NH_4OH 溶液來淬滅反應物。過濾反應混合物且用 MeCN 洗滌固體。在真空中濃縮濾液且使殘餘物分配在水與 EtOAc 之間。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮，得到產物，未進行進一步純化便使用。產量：20 mg，90%。LCMS $C_{13}H_{17}Cl_2N_4O_2S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 363.0; 實驗值: 363.1。

步驟4. 2-胺基-N-{1-[1,8-二氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

【0577】 將 *N,N*-二異丙基乙胺(30 μL，0.2 mmol)添加至 1-[1,8-二氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙胺(20 mg，0.06 mmol)、2-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸(20 mg，0.07 mmol)及六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(34 mg，0.090 mmol)於 DMF (2 mL)中之混合物中。攪拌 1 小時之後，用水稀釋反應物且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (1 mL)中且添加 TFA (1 mL)。將反應物攪拌 1 小時並且在真空中移除揮發性物質。藉由製備型 HPLC/MS (pH=2)來純化產物。產量：5 mg。LCMS $C_{20}H_{21}Cl_2N_8O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z =523.1; 實驗值: 523.1。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.30 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.07 - 3.19 (m, 8H), 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

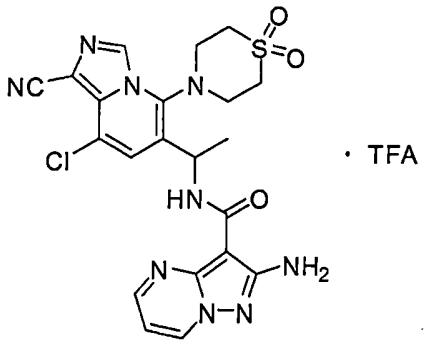
實例163. 2-胺基-*N*-{1-[1,8-二氯-5-(4-氰基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



【0578】 藉由實例 162 之方法，在步驟 1 中以哌啶-4-甲腈(29 mg，0.26 mmol，Aldrich)替代胺且以 Cs_2CO_3 (100 mg，0.4 mmol)替代鹼並且在微波中在 70℃下進行步驟 1 之反應歷時 1 小時來製備標題化合物。LCMS $C_{22}H_{22}Cl_2N_9O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 498.1; 實驗值: 498.1。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.94 - 8.87 (m, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 1H), 8.47 (s, 0.5H), 8.42 (s, 0.5H), 8.10 - 8.01 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.42 (br s, 2H), 5.45 - 5.37 (m, 0.5H), 5.32 - 5.24 (m, 0.5H), 3.59 - 2.96 (m, 5H), 2.20 -

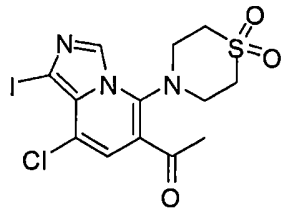
1.85 (m, 4H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例164. 2-胺基-*N*-{1-[8-氯-1-氰基-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



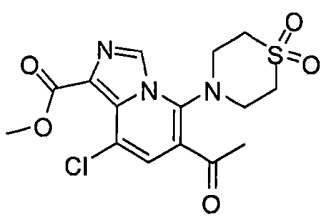
· TFA

步驟1. 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)-1-碘咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙酮



【0579】 向 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮(200 mg，0.6 mmol，實例 162，步驟 1)於 DMF (1.6 mL)中之溶液中添加 *N*-碘丁二醯亞胺(151 mg，0.671 mmol)並且將反應物攪拌 1 小時。藉由添加飽和 $NaHCO_3$ 溶液來淬滅反應物。用水稀釋混合物且用 EtOAc 萃取。依序用水及鹽水洗滌萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。未對產物進行進一步純化便加以使用。產量：300 mg，100%。LCMS $C_{13}H_{14}ClIN_3O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 453.9; 實驗值: 453.9。

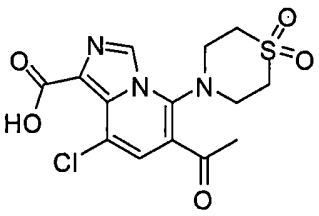
步驟2. 6-乙醯基-8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯



【0580】 向 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮(300 mg，0.7 mmol)於 MeOH (8 mL)及 DMF (5 mL)中

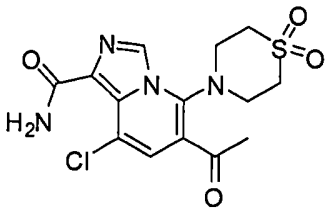
之混合物中添加三乙胺(0.24 mL，1.7 mmol)且用氮氣流將混合物脫氣 5 分鐘。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(1:1)(60 mg，0.07 mmol)。藉由使用 CO 氣球使該氣體鼓泡通過反應物表面下而用一氧化碳使溶液飽和。在由該氣球提供之 CO 氛圍下將燒瓶加熱至 60℃後維持 2 小時。將反應物冷卻至室溫並且攪拌隔夜。使混合物分配在水與 EtOAc 之間。用另外一份 EtOAc 萃取水層。使所合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：0.18 g，70%。LCMS $C_{15}H_{17}ClN_3O_5S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 386.1; 實驗值: 386.1。

步驟3. 6-乙醯基-8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸



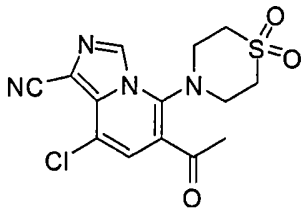
【0581】 向含 6-乙醯基-8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(200 mg，0.5 mmol)之 MeOH (10 mL)及 THF (10 mL)中添加含氫氧化鋰(50 mg，2 mmol)之水(3 mL)。攪拌 1 小時之後，再添加含氫氧化鋰(25 mg，1.0 mmol)之水(2 mL)並且將反應物攪拌 3 小時。在真空中將混合物濃縮至原始體積之一半。接著添加水且用 EtOAc 洗滌鹼性水性混合物以移除雜質。接著藉由添加 1 N HCl 將水層酸化至 pH=4。用 EtOAc 將酸性水性混合物萃取一次且用 5% iPrOH/DCM 萃取三次，以獲得所要產物。用鹽水洗滌所合併之萃取物，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。未對產物進行進一步純化便加以使用。產量：60 mg，30%。LCMS $C_{14}H_{15}ClN_3O_5S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 372.0; 實驗值: 372.1。

步驟4. 6-乙醯基-8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醯胺



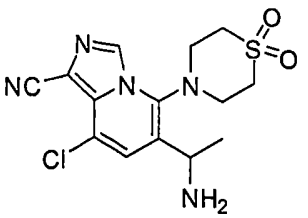
【0582】 向 6-乙醯基-8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-1-甲酸(60 mg，0.2 mmol)、氯化銨(20 mg，0.3 mmol)及六氟磷酸 *N,N,N′,N′*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓(100 mg，0.3 mmol)於 DMF (3 mL)中之混合物中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(100 μL，0.6 mmol)。攪拌隔夜之後，用 EtOAc 稀釋反應混合物且用水洗滌。分離諸層且用 EtOAc 萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-5% MeOH/DCM)來純化產物。產量：50 mg，80%。LCMS $C_{14}H_{16}ClN_4O_4S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 371.1; 實驗值: 371.2。

步驟5. 6-乙醯基-8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈



【0583】 在 0℃下用三乙醯氯(60 μL，0.5 mmol)處理 6-乙醯基-8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-1-甲醯胺(50 mg，0.1 mmol)及 TEA (200 μL，1 mmol)於 DCM (2 mL)中之混合物。15 分鐘之後，藉由添加飽和 $NaHCO_3$ 溶液來淬滅反應物且用 DCM 萃取。使有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：15 mg，30%。LCMS $C_{14}H_{14}ClN_4O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 353.0; 實驗值: 353.1。

步驟6. 6-(1-胺基乙基)-8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈(所製備之外消旋混合物)

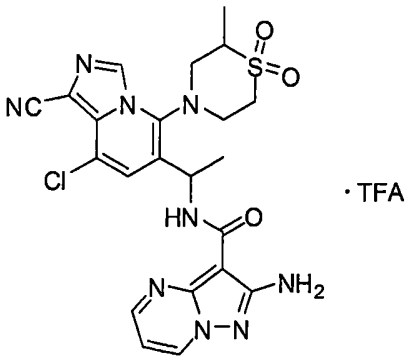


【0584】 將四異丙醇鈦(40 μL，0.1 mmol)添加至含 6-乙醯基-8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-1-甲腈(15 mg，0.042 mmol)之 2.0 M 氨之乙醇溶液(2 mL，4mmol)中。在密封反應容器中將反應物加熱至 65℃隔夜。將反應混合物冷卻至 0℃且添加硼氫化鈉(5 mg，0.1 mmol)。1 小時之後，再添加一份 $NaBH_4$ 並且將反應物再攪拌 1 小時。藉由添加 1 N NH_4OH 來淬滅反應物，且藉由過濾移除所形成之固體並且用乙腈洗滌。接著使自濾液中蒸發溶劑後所獲得之殘餘物分配在水與 EtOAc 之間。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。未對產物進行進一步純化便加以使用。產量：10 mg，67%。LCMS $C_{14}H_{17}ClN_5O_2S$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 354.1; 實驗值: 354.1。

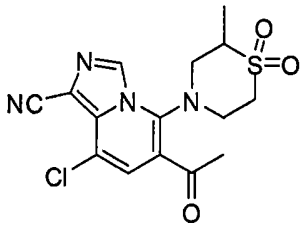
步驟7. 2-胺基-N-{1-[8-氯-1-氰基-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

【0585】 使用 6-(1-胺基乙基)-8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-1-甲腈(10 mg，0.03 mmol)，遵循實例 26 步驟 12 之方法，以得到標題化合物。產量：2 mg。LCMS $C_{21}H_{21}ClN_9O_3S$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 514.1; 實驗值: 514.1。^1H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 8.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.34 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 3H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例165. 2-胺基-*N*-(1-(8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之四種非對映異構體之混合物)

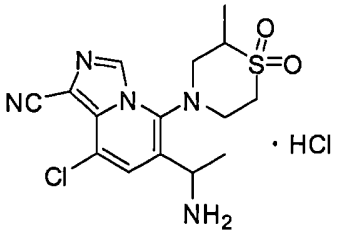


步驟1. 6-乙醯基-8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈(所製備之外消旋混合物)



【0586】 藉由實例 162 步驟 1 之方法，繼而如實例 164 步驟 1 中所描述來進行碘化而由 1-(5,8-二氯咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(實例 130，步驟 7)及 2-甲基硫代嗎啉 1,1-二氧化物(烯胺)製備 1-[8-氯-1-碘-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮。在微波中將 1-[8-氯-1-碘-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙酮(0.050 g，0.107 mmol)及氰化銅(I) (0.029 g，0.321 mmol)於 DMF (2 mL)中之混合物加熱至 130℃後維持 80 分鐘。冷卻後，添加水且用 DCM 萃取混合物(2 次)。使所合併之有機萃取物經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：20 mg，51%。LCMS $C_{15}H_{16}ClN_4O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 367.1; 實驗值: 367.1。

步驟2. 6-(1-胺基乙基)-8-氯-5-)2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈鹽酸鹽(所製備之四種非對映異構體之混合物)



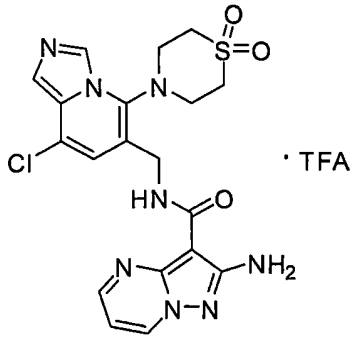
【0587】 將異丙醇鈦(IV) (0.073 mL，0.245 mmol)添加至 6-乙醯基-8-

氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-1-甲腈(0.030 g，0.082 mmol)及外消旋 2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.099 g，0.818 mmol)於環戊基甲醚(1.90 mL)中之混合物中。在 100℃下在密封小瓶中將混合物加熱隔夜。冷卻後，用 EtOH (1 mL)稀釋混合物且用硼氫化鈉(9.3 mg，0.25 mmol)進行處理。攪拌 1 小時之後，將反應混合物傾入鹽水中，且濾出固體。用 EtOAc 洗滌固體。分離濾液之諸層，且使有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。未對產物進行進一步純化便加以使用。LCMS $C_{19}H_{27}ClN_5O_3S_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 472.1; 實驗值: 472.1。將 4 N HCl 之二噁烷溶液(2 mL)添加至 *N*-(1-(8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。將混合物攪拌 1 小時且在真空中移除揮發性物質，得到呈鹽酸鹽形式之產物。產量：26 mg，79%。LCMS $C_{15}H_{19}ClN_5O_2S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 368.1; 實驗值: 368.1。

步驟3. 2-胺基-N-(1-(8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之四種非對映異構體之混合物)

【0588】 使用 6-(1-胺基乙基)-8-氯-5-)2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-1-甲腈鹽酸鹽(15 mg，0.037 mmol)，遵循實例 26 步驟 12，以得到標題化合物。產量：4 mg。LCMS $C_{22}H_{23}ClN_9O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 528.1; 實驗值: 528.1。

實例166. 2-胺基-*N*-{[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]甲基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

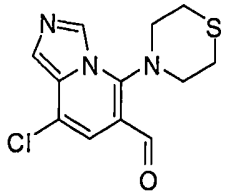


步驟1. 8-氯-N-甲氧基-N-甲基-5-硫代嗎啉-4-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲

醯胺

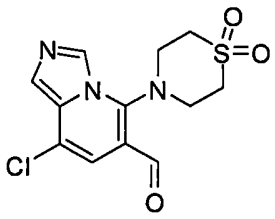
【0589】 在微波中將 5,8-二氯-*N*-甲氧基-*N*-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醯胺(0.20 g，0.73 mmol，實例 130，步驟 6)、硫代嗎啉(0.28 mL，2.9 mmol，Aldrich)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.45 mL, 2.6 mmol)於乙腈(7 mL)中之混合物加熱至 120℃後維持 1.5 小時。在真空中移除揮發性物質且藉由急驟層析(0-50% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：0.23 g，92%。LCMS $C_{14}H_{18}ClN_4O_2S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 341.1; 實驗值: 341.0。

步驟2. 8-氯-5-硫代嗎啉-4-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醛



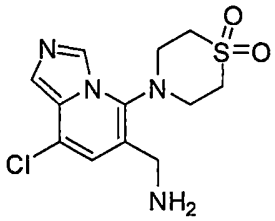
【0590】 在-78℃下向含 8-氯-*N*-甲氧基-*N*-甲基-5-硫代嗎啉-4-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醯胺(0.18 g，0.53 mmol)之 THF (12 mL)中添加 1.0 M 二異丁基氫化鋁之己烷溶液(2.1 mL，2.1 mmol)。在-78℃下將混合物攪拌 1.5 小時，且再添加 1.0 M 二異丁基氫化鋁之己烷溶液(2.1 mL，2.1 mmol)並且繼續反應 2 小時。接著在-78℃下藉由逐滴添加 MeOH 來淬滅反應物。添加飽和羅雪鹽溶液且在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘。接著用 EtOAc 萃取混合物。使萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(0-50% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：0.091 g，49%。LCMS $C_{12}H_{13}ClN_3OS$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 282.0; 實驗值: 282.1。

步驟3. 8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醛



【0591】 用間氯過苯甲酸(89 mg，0.52 mmol)來處理於乙酸乙酯(7 mL)中之 8-氯-5-硫代嗎啉-4-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醛(91 mg，0.26 mmol)。攪拌 1 小時之後，在真空中移除溶劑。將粗產物溶解於 MeCN 與 MeOH 之混合物中且藉由製備型 HPLC/MS (pH=10)加以純化。產量：34 mg，42%。LCMS $C_{12}H_{13}ClN_3O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 314.0; 實驗值: 314.0。

步驟4. 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]甲胺



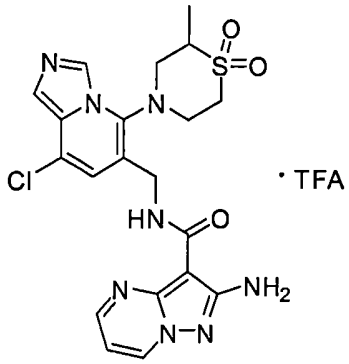
【0592】 將四異丙醇鈦(30 μL，0.1 mmol)添加至 8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醛(8.0 mg，0.025 mmol)於 2.0 M 氨之乙醇溶液(1 mL，2mmol)中之混合物中。在 65℃下在密封反應容器中將反應物攪拌 70 分鐘。將反應混合物冷卻至 0℃，且添加硼氫化鈉(3 mg，0.08 mmol)並且在 0℃下將反應物攪拌 30 分鐘。添加少量 1 N NH_4OH 溶液，繼之以乙腈(5 mL)。藉由過濾來移除已沈澱之固體且用乙腈洗滌。濃縮濾液，得到呈固體狀之粗產物，在 10% IPA/DCM (50 mL)中漿液化。藉由過濾獲得固體產物。產量：7.9 mg，98%。LCMS $C_{12}H_{16}ClN_4O_2S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 315.1; 實驗值: 315.0。

步驟5. 2-胺基-N-{[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]甲基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

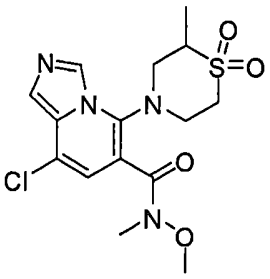
【0593】 使用 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]甲胺(7.9 mg，0.025 mmol)，遵循實例 26 步驟 12 之程序，以得到標題化合物。產量：5.1 mg。LCMS $C_{19}H_{20}ClN_8O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 475.1; 實驗值: 475.1。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9.09 (s,

1H), 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.83 - 3.67 (m, 4H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 3.40 - 3.28 (m, 2H)。

實例167. 2-胺基-*N*-((8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

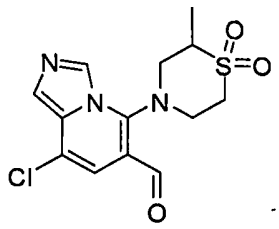


步驟1. 8-氯-N-甲氧基-N-甲基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醯胺(所製備之外消旋混合物)



【0594】 在微波中將 5,8-二氯-*N*-甲氧基-*N*-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醯胺(150. mg，0.547 mmol，實例 130，步驟 6)、2-甲基硫代嗎啉 1,1-二氧化物鹽酸鹽(203 mg，1.09 mmol，烯胺)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.191 mL, 1.094 mmol)於乙腈(3.0 mL)中之混合物加熱至 170℃後維持 12 小時。在真空中移除溶劑且藉由急驟層析(0-80%-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：91 mg，43%。LCMS $C_{15}H_{20}ClN_4O_4S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 387.1; 實驗值: 387.1。

步驟2. 8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醛(所製備之外消旋混合物)



【0595】 在-78℃下用 DIBAL-H (1.0 M 己烷溶液，0.310 mL，0.310 mmol)處理於 THF (1.0 mL)中之 8-氯-*N*-甲氧基-*N*-甲基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醯胺(20. mg，0.052 mmol)。在-78℃下 50 分鐘之後，藉由逐滴添加水來淬滅反應物並且添加一公克羅雪鹽。使反應物升溫至室溫且添加 DCM (5 mL)。將混合物攪拌 30 分鐘且藉由添加無水 $MgSO_4$ 使其乾燥。添加乙腈(5 mL)且使混合物通過 Celite®進行過濾。濃縮濾液以得到產物，未進行進一步純化便使用。產量：13.3 mg，78%。LCMS $C_{13}H_{15}ClN_3O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 328.0; 實驗值: 328.1。

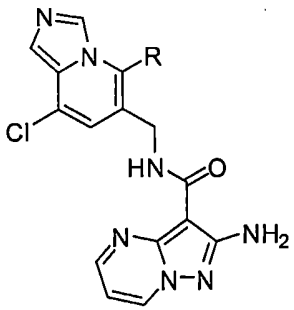
步驟3. 2-胺基-N-((8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

【0596】 使用 8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醛 (13 mg，0.040 mmol)，遵循實例 166 步驟 4 及步驟 5，以得到標題化合物。產量：4.8 mg。LCMS $C_{20}H_{22}ClN_8O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 489.1; 實驗值: 489.2。

實例 168.

【0597】 藉由實例 167 之方法來製備表 16 中之實例 168。表 16 之化合物之 NMR 資料提供於表 16a 中。

表16.



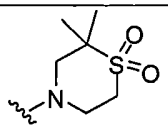
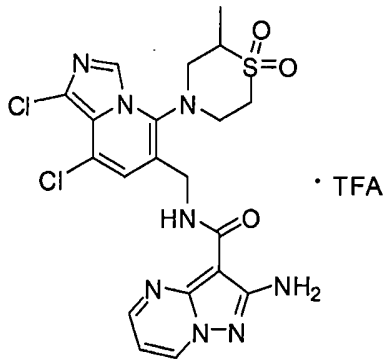
實例編號	名稱	R =	LCMS
168	2-胺基-*N*-((8-氯-5-(2,2-二甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{21}H_{24}ClN_8O_3S$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 503.1; 實驗值: 503.1

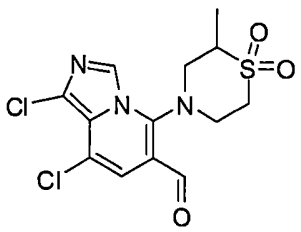
表16a.

實例編號	^{1}H NMR
168	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9.00 - 8.83 (m, 1H), 8.50 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.28 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 14.9, 6.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 14.9, 5.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.81 - 3.62 (m, 3H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.28 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

實例169. 2-胺基-*N*-((1,8-二氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



步驟1. 1,8-二氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醛 (所製備之外消旋混合物)



【0598】 在 60℃下用 *N*-氯丁二醯亞胺(12. mg，0.091 mmol)將處於 DMF (1.0 mL)中之 8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并

[1,5-*a*]吡啶-6-甲醛(27 mg，0.082 mmol，實例 167，步驟 2)處理 20 分鐘。冷卻至室溫後，添加水且藉由添加飽和 $NaHCO_3$ 溶液(1 mL)而使溶液呈鹼性。添加固體 NaCl 且攪拌 10 分鐘。藉由過濾來分離出沈澱產物，即黃色固體。未對產物進行進一步純化便加以使用。產量：14 mg，47%。LCMS $C_{13}H_{14}Cl_2N_3O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 362.0; 實驗值: 362.0。

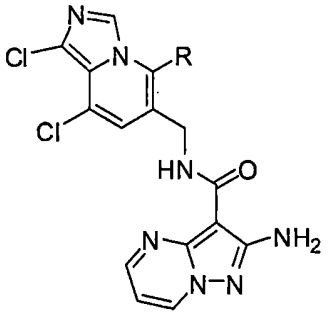
步驟2. 2-胺基-N-((1,8-二氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

【0599】 使用 1,8-二氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醛(外消旋) (20 mg，0.039 mmol)，遵循實例 166 步驟 4 及步驟 5，以得到標題化合物。產量：6.3 mg。LCMS $C_{20}H_{21}Cl_2N_8O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 523.1; 實驗值: 523.0。

實例 170.

【0600】 藉由實例 169 之方法來製備表 17 中之實例 170。表 17 之化合物之 NMR 資料示於表 17a 中。

表17.



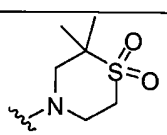
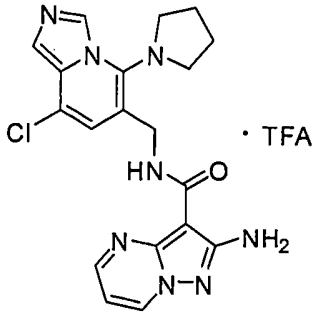
實例編號	名稱	R =	LCMS
170	2-胺基-*N*-((1,8-二氯-5-(2,2-二甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽		$C_{21}H_{23}Cl_2N_8O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 537.1; 實驗值: 537.1

表 17a.

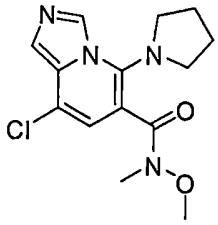
實例編	^{1}H NMR

號	
170	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.95 - 8.87 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 - 8.45 (m, 1H), 8.25 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 6.52 (br s, 2H), 4.63 (dd, *J* = 14.9, 6.3 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.79 - 3.46 (m, 5H), 1.52 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)

實例171. 2-胺基-*N*-((8-氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

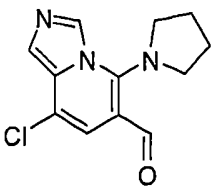


步驟1. 8-氯-N-甲氧基-N-甲基-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醯胺



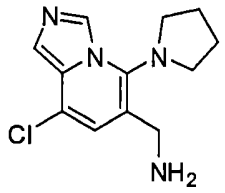
【0601】 向處於乙腈(5 mL)中之 5,8-二氯-*N*-甲氧基-*N*-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醯胺(50 mg，0.182 mmol，實例 130，步驟 6)及碳酸銫(178 mg，0.547 mmol)中添加吡咯啶(14.27 mg，0.201 mmol)。將反應物加熱至 70℃後維持 2 小時。冷卻至室溫後，使反應混合物分配在水與 EtOAc 之間。分離諸層且用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：45 mg，80%。LCMS $C_{14}H_{18}ClN_4O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 309.1; 實驗值: 309.1。

步驟2. 8-氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醛



【0602】 在-78℃下向處於 THF (1.0 mL)中之 8-氯-*N*-甲氧基-*N*-甲基-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醯胺(45 mg，0.146 mmol)中添加 DIBAL-H (1.0M 己烷溶液，0.874 mL，0.874 mmol)。在-78℃下攪拌 50 分鐘之後，藉由逐滴添加水來淬滅反應物且添加一公克羅雪鹽。移除冷卻浴且添加 DCM (5 mL)。將混合物攪拌 30 分鐘，添加無水 $MgSO_4$。用乙腈(5 mL)稀釋混合物且通過 Celite®過濾。濃縮濾液且未對產物進行進一步純化便加以使用。採用理論產率。LCMS $C_{12}H_{13}ClN_3O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 250.1; 實驗值: 250.1。

步驟3. (8-氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲胺



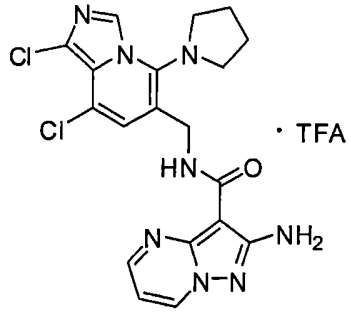
【0603】 將異丙醇鈦(IV) (0.213 mL，0.721 mmol)添加至 8-氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醛(0.036 g，0.146 mmol)於 2.0 M 氨之乙醇溶液(2 mL，4.00 mmol)中之溶液中。在密封小瓶中將混合物加熱至 65℃後維持 40 分鐘。將反應混合物冷卻至 0℃且添加硼氫化鈉(0.020 g，0.541 mmol)。在 0℃下 30 分鐘之後，藉由添加 1 N NH_4OH 溶液來淬滅反應物。添加乙腈(5 mL)且藉由過濾來移除固體。藉由製備型 HPLC/MS (pH=10)來純化產物(包含於濾液中)。產量：20 mg，48%。LCMS $C_{12}H_{16}ClN_4$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 251.1; 實驗值: 251.1。

步驟4. 2-胺基-N-((8-氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

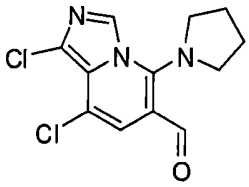
【0604】 使用(8-氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)甲胺(20 mg，0.07 mmol)，使用實例 26 步驟 12 之方法，以得到標題產物。產量：5 mg。LCMS $C_{19}H_{20}ClN_8O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 411.1; 實驗值: 411.1。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.90 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.2 Hz,

4H), 2.08 (t, J = 6.2 Hz, 4H)。

實例172. 2-胺基-N-((1,8-二氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

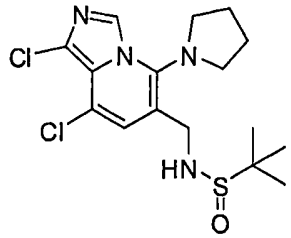


步驟1. 1,8-二氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醛



【0605】 在60℃下用 *N*-氯丁二醯亞胺(0.027 g，0.200 mmol)將 8-氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醛 (0.050 g，0.200 mmol，實例 171，步驟 2)於 DMF (3 mL)中之混合物處理 3 小時。冷卻後，使反應混合物分配在水與 EtOAc 之間。用鹽水洗滌有機萃取物，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：40 mg，70%。LCMS $C_{12}H_{12}Cl_2N_3O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 284.0; 實驗值: 284.1。

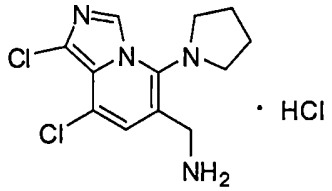
步驟2. N-((1,8-二氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0606】 將異丙醇鈦(IV) (0.063 mL，0.211 mmol)添加至 1,8-二氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醛(0.020 g，0.070 mmol)及(外消旋)2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.085 g，0.704 mmol)於環戊基甲醚(3 mL)中之混合物中並且在密封小瓶中將反應物加熱至 60℃後維持 1 小時。冷卻至室溫後，

添加乙醇(1.0 mL)及硼氫化鈉(8.0 mg，0.21 mmol)並且將反應物攪拌 30 分鐘。將反應混合物傾入飽和 NaCl 溶液中，接著過濾混合物。用 EtOAc 洗滌過濾器。分離濾液之諸層且用 EtOAc 萃取水層。使所合併之有機溶液經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：20. mg，73%。LCMS $C_{16}H_{23}Cl_2N_4OS$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 389.1; 實驗值: 389.1。

步驟3. (1,8-二氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲胺鹽酸鹽

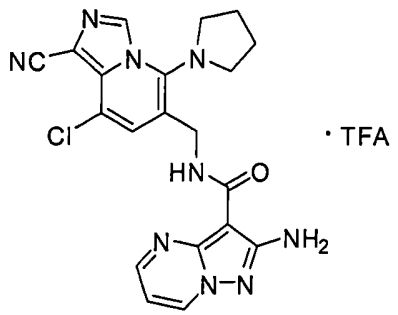


【0607】 將 4 N HCl 之二噁烷溶液(1 mL，4.0 mmol)添加至 *N*-((1,8-二氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(30 mg，0.077 mmol)於 MeOH (1 mL)中之混合物中。1 小時之後，在真空中移除溶劑並且藉由製備型 HPLC/MS (pH=10)來純化殘餘物。產量：20 mg，81%產率。LCMS $C_{12}H_{15}Cl_2N_4$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 285.1; 實驗值: 285.1。

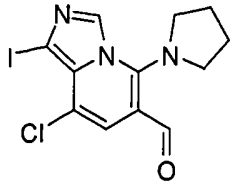
步驟4. 2-胺基-N-((8-氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

【0608】 使用(1,8-二氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)甲胺鹽酸鹽(20 mg，0.06 mmol)，遵循實例 26 步驟 12，以得到標題化合物。產量：10 mg。LCMS $C_{19}H_{19}Cl_2N_8O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 445.1; 實驗值: 445.1。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.93 - 8.86 (m, 1H), 8.52 - 8.42 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 6.1, 4.1 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.50 - 3.18 (m, 4H), 2.12 - 1.94 (m, 4H)。

實例 173. 2-胺基-*N*-((8-氯-1-氰基-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

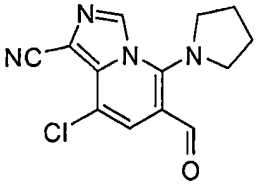


步驟1. 8-氯-1-碘-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醛



【0609】 在室溫下將 8-氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醛(0.050 g，0.200 mmol，得自於實例 171，步驟 2)及 *N*-碘丁二醯亞胺(0.050 g，0.220 mmol)於 DMF (3 mL)中之混合物攪拌 3 小時。使反應混合物分配在水與 EtOAc 之間。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：50. mg，67%。LCMS $C_{12}H_{12}ClIN_3O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 376.0; 實驗值: 376.0。

步驟2. 8-氯-6-甲醯基-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈



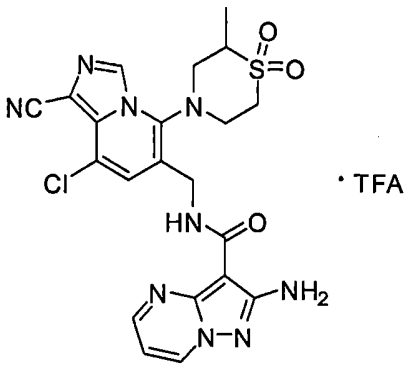
【0610】 在微波中將 8-氯-1-碘-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醛(0.050 g，0.13 mmol)及氰化銅(I) (0.036 g，0.399 mmol)於 DMF (2 mL)中之混合物加熱至 130℃後維持 80 分鐘。冷卻後，添加水且用 DCM 萃取混合物兩次。使所合併之有機萃取物經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。未對產物進行進一步純化便加以使用。LCMS $C_{13}H_{12}ClN_4O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 275.1; 實驗值: 275.1。

步驟3. 2-胺基-N-((8-氯-1-氰基-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

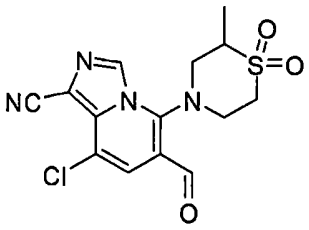
【0611】 以 8-氯-6-甲醯基-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-1-甲腈

(0.02 g，0.073 mmol)為起始物，遵循實例 172 之步驟 2 至步驟 4，以得到標題化合物。產量：5 mg。LCMS $C_{20}H_{19}ClN_9O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 436.1; 實驗值: 436.1。

實例174. 2-胺基-*N*-((8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



步驟1. 8-氯-6-甲醯基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈(所製備之外消旋混合物)

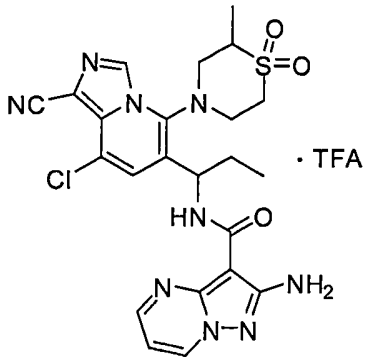


【0612】 使用 8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醛(外消旋，實例 167，步驟 2)，遵循實例 173 之步驟 1 及步驟 2，以得到標題化合物。LCMS $C_{14}H_{14}ClN_4O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 353.0; 實驗值: 353.0。

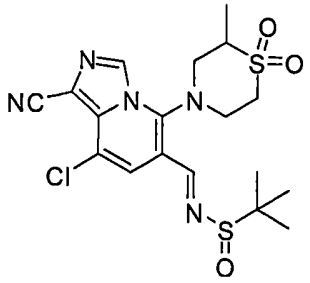
步驟2. 2-胺基-N-((8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

【0613】 使用 8-氯-6-甲醯基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-1-甲腈(28 mg，0.079 mmol)，遵循實例 172 之步驟 2 至步驟 4，以得到標題化合物。LCMS $C_{21}H_{21}ClN_9O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 514.1; 實驗值: 514.2。

實例175. 2-胺基-*N*-(1-(8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)丙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之四種非對映異構體之混合物)

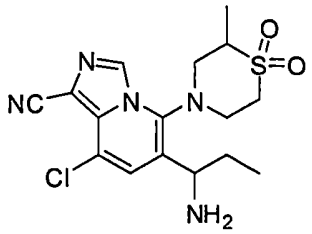


步驟1. N-((8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(所製備之非對映異構體混合物)



【0614】 向 8-氯-6-甲醯基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-1-甲腈(28 mg，0.079 mmol，實例 174，步驟 1)及 2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(19.24 mg，0.159 mmol，外消旋)於 THF (2.0 mL)中之混合物中添加異丙醇鈦(IV) (0.070 mL，0.24 mmol)。在 70℃下在密封小瓶中將混合物攪拌 50 分鐘。將混合物冷卻至 0℃且用水(0.50 mL)進行處理。接著用各 5 mL 之乙腈及 EtOAc 來稀釋混合物。攪拌 10 分鐘之後，添加 Na_2SO_4。將混合物攪拌 5 分鐘且通過 Celite®進行過濾。用額外的 EtOAc 洗滌過濾助劑並且濃縮濾液，得到粗產物。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：32 mg，88%。LCMS $C_{18}H_{23}ClN_5O_3S_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 456.1; 實驗值: 456.0。

步驟2. 6-(1-胺基丙基)-8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈(所製備之四種非對映異構體之混合物)



【0615】 在 0℃下用乙基氯化鎂(2.0 M 乙醚溶液，0.175 mL，0.351 mmol)處理含 *N*-((8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(20 mg，0.044 mmol)之 THF (2.0 mL)。移除冷卻浴，並且允許反應物升溫至室溫且在室溫下攪拌 10 分鐘。接著將反應混合物再冷卻至 0℃並且添加 MeOH (0.5 mL)。引入 4.0 M HCl 之二噁烷溶液(0.44 mL，1.8 mmol)。使反應混合物升溫至室溫並且攪拌 30 分鐘。在真空中移除溶劑並且藉由製備型 HPLC/MS (pH=10)來純化產物。產量：12.6 mg，75%。LCMS $C_{16}H_{21}ClN_5O_2S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 382.1; 實驗值: 382.1。

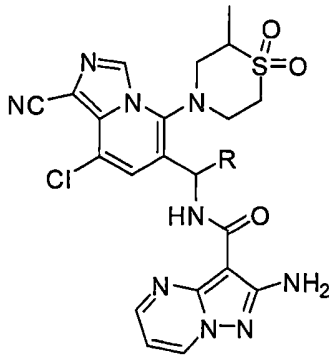
步驟3. 2-胺基-N-(1-(8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之四種非對映異構體之混合物)

【0616】 使用 6-(1-胺基丙基)-8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-1-甲腈(非對映異構體混合物) (12.6 mg，0.033 mmol)，遵循實例 26 步驟 12 之方法，以得到標題化合物。產量：13.7 mg。LCMS $C_{23}H_{25}ClN_9O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 542.1, 實驗值 542.2。

實例 176.

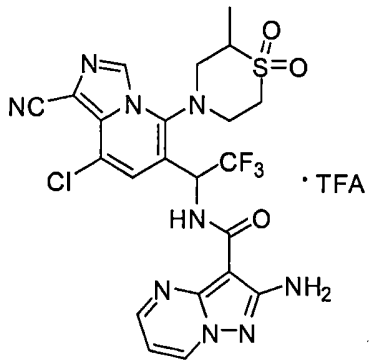
【0617】 藉由實例 175 之方法，在步驟 2 中使用環丙基溴化鎂來製備表 18 中之實例 176。

表 18.

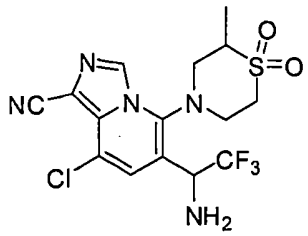


實例編號	名稱	R =	LCMS
176	2-胺基-*N*-((8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)(環丙基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之四種非對映異構體之混合物)		$C_{24}H_{25}ClN_9O_3S$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 554.1; 實驗值: 554.1

實例177. 2-胺基-*N*-(1-(8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-2,2,2-三氟乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之四種非對映異構體之混合物)



步驟1. 6-(1-胺基-2,2,2-三氟乙基)-8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈(所製備之四種非對映異構體之混合物)



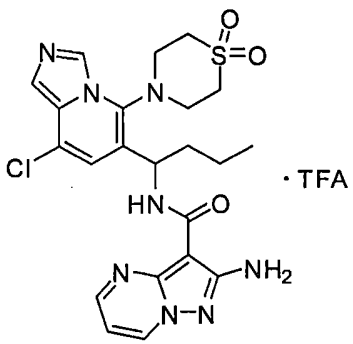
【0618】 在 0℃下向含 *N*-((8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基

硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(22. mg，0.048 mmol，實例 175，步驟 1)及四甲基氟化銨(5.39 mg，0.058 mmol，Aldrich)之 DMF (1.0 mL)中添加三甲基(三氟甲基)矽烷(0.018 mL，0.121 mmol，Aldrich)。在 0℃下將混合物攪拌 2 小時。再逐份添加三甲基(三氟甲基)矽烷(23 mg，0.18 mmol)，同時在 0℃下將反應物再攪拌 1 小時 20 分鐘。添加飽和 NH_4Cl 溶液且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物溶解於 MeOH (1.0 mL)中，冷卻至 0℃且添加 4.0 M HCl 之二噁烷溶液(0.36 mL，1.4 mmol)。15 分鐘之後，在真空中移除揮發性物質。將殘餘物溶解於 MeOH 中並且添加三乙胺來進行中和。再次在真空中移除揮發性物質。接著藉由急驟層析(0-5% MeOH/DCM)來純化產物。產量：5.7 mg，28%。LCMS $C_{15}H_{16}ClF_3N_5O_2S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 422.1; 實驗值: 422.1。

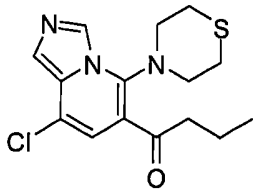
步驟2. 2-胺基-N-(1-(8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,2,2-三氟乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之四種非對映異構體之混合物)

【0619】 使用 6-(1-胺基-2,2,2-三氟乙基)-8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-1-甲腈(5.7 mg，0.014 mmol)，遵循實例 26 步驟 12 之方法，以得到標題化合物。產量：3.8 mg。LCMS $C_{22}H_{20}ClF_3N_9O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 582.1; 實驗值: 582.1。

實例 178. 2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]丙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

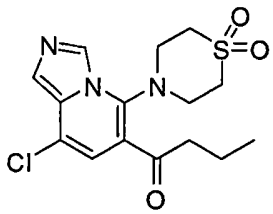


步驟 1. 1-(8-氯-5-硫代嗎啉-4-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)丁-1-酮



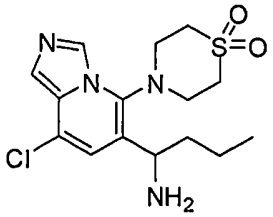
【0620】 在 0℃下將 2.0 M 丙基氯化鎂之乙醚溶液(0.14 mL，0.29 mmol)添加至 8-氯-*N*-甲氧基-*N*-甲基-5-硫代嗎啉-4-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醯胺(33 mg，0.097 mmol，實例 166，步驟 1)於 THF 中之溶液中。在 0℃下將反應物攪拌一小時，接著允許在升溫至室溫之情況下攪拌 2 小時。將反應物再冷卻至 0℃且藉由添加 1.0 M HCl (0.3 mL)將其淬滅。將溶液攪拌 15 分鐘。添加飽和 $NaHCO_3$ 以確保鹼性，且用 EtOAc 將混合物萃取三次。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-50% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：12 mg，38%。LCMS $C_{15}H_{19}ClN_3OS$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 324.1; 實驗值: 324.1。

步驟2. 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]丁-1-酮



【0621】 用間氯過苯甲酸(18 mg，0.11 mmol)處理含 1-(8-氯-5-硫代嗎啉-4-基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)丁-1-酮(11 mg，0.035 mmol)之乙酸乙酯(1 mL)。將反應物攪拌 1 小時並且在真空中移除溶劑。藉由製備型 HPLC/MS (pH=10)來純化產物且蒸發溶離劑。產量：6.0 mg，48%。LCMS $C_{15}H_{19}ClN_3O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 356.1, 實驗值 356.1。

步驟3. 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]丁-1-胺(所製備之外消旋混合物)



【0622】 將氰基硼氫化鈉(7.6 mg，0.12 mmol)添加至 1-[8-氯-5-(1,1-

二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]丁-1-酮(6.0 mg，0.017 mmol)及乙酸銨(28 mg，0.36 mmol)於 MeOH (0.75 mL)中之混合物中。密封混合物且加熱至 70℃後維持 2 天。再添加乙酸銨(28 mg，0.36 mmol)及氰基硼氫化鈉(7.6 mg，0.12 mmol)且繼續加熱 2 天。冷卻至室溫後，添加飽和 $NaHCO_3$。用水稀釋混合物且用 NaCl 使水性混合物飽和。用 10% iPrOH/DCM 將水性混合物萃取三次。使所合併之萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。未對產物進行進一步純化便加以使用。LCMS $C_{15}H_{22}ClN_4O_2S$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 357.1, 實驗值 357.1。

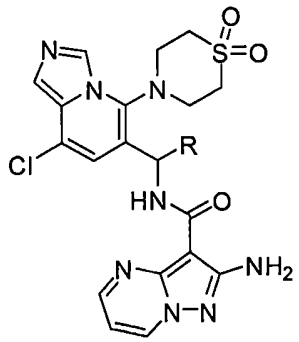
步驟4. 2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]丙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

【0623】 使用 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]丁-1-胺，遵循實例 26 步驟 12 之方法，以獲得標題化合物。產量：3.1 mg。LCMS $C_{22}H_{26}ClN_8O_3S$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 517.2, 實驗值 517.1。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9.01 (s, 1H), 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 1H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 4.01 - 3.21 (m, 8H), 2.07 - 1.91 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.58 - 1.44 (m, 1H), 1.43 - 1.27 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例 179.

【0624】 藉由實例 178 之方法，在步驟 1 中使用乙基氯化鎂來製備表 19 中之實例 179。表 19 之化合物之 NMR 資料示於表 19a 中。

表 19.

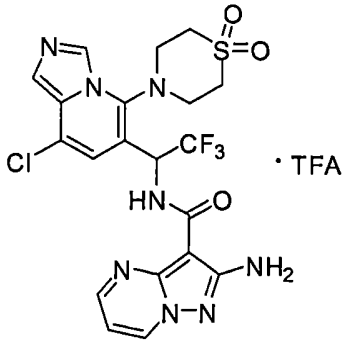


實例編號	名稱	R =	LCMS
179	2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]丙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)		$C_{21}H_{24}ClN_8O_3S$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 503.1; 實驗值: 503.1

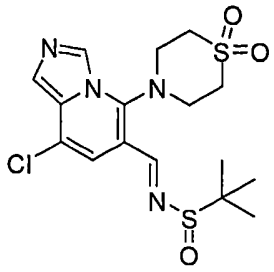
表 19a.

實例編號	^{1}H NMR
179	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.50 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 3.67 - 3.31 (m, 4H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

實例180. 2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]-2,2,2-三氟乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



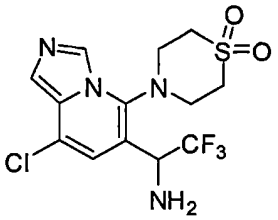
步驟1. N-{(1E)-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]亞甲基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0625】 使用實例 175 步驟 1 之方法，以 8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醛 (20 mg，0.064 mmol，實例 166，

步驟 3)為起始物來得到標題化合物。產量：20 mg，75%。LCMS $C_{16}H_{22}ClN_4O_3S_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 417.1; 實驗值: 417.1。

步驟2. 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,2,2-三氟乙胺(所製備之外消旋混合物)



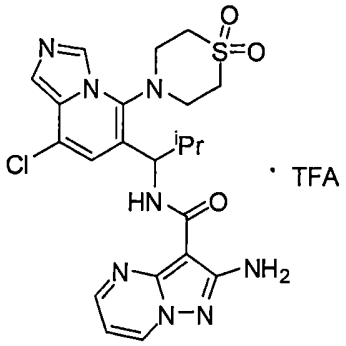
【0626】 在-45℃下用四甲基氟化銨(2.4 mg，0.026 mmol，Aldrich)繼之以含(三氟甲基)三甲基矽烷(4.6 μL，0.031 mmol，Aldrich)之 THF (0.10 mL)來處理含 *N*-{(1*E*)-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]亞甲基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(10. mg，0.024 mmol)之 THF (1.5 mL)。接著允許混合物升溫至-20℃，且再添加含(三氟甲基)三甲基矽烷(4.6 μL，0.031 mmol)之 THF (0.1 mL)。使溶液升溫至 0℃，且再添加(三氟甲基)三甲基矽烷(4.6 μL，0.031 mmol)及四甲基氟化銨(2.4 mg，0.026 mmol)。在 0℃下攪拌 30 分鐘之後，添加 1 N HCl (0.5 mL)。在真空中移除揮發性物質。將殘餘物溶解於 MeOH (1.0 mL)中且在 0℃下用 4.0 M HCl 之二噁烷溶液(0.18 mL，0.72 mmol)處理 15 分鐘。在真空中移除揮發性物質並且藉由製備型 HPLC/MS (pH=10)來純化產物。產量：2.0 mg，22%。LCMS $C_{13}H_{15}ClF_3N_4O_2S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 383.1; 實驗值: 383.0。

步驟3. 2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,2,2-三氟乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

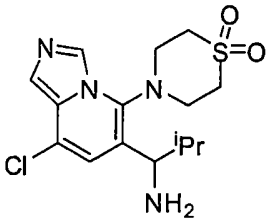
【0627】 根據實例 26 步驟 12 之方法來處理 1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代嗎啉-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]-2,2,2-三氟乙胺(2.0 mg，0.0052 mmol)，以得到標題化合物。產量：1.2 mg。LCMS $C_{20}H_{19}ClF_3N_8O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 543.1; 實驗值: 543.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.46 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.73 (dd, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 1H),

6.70 - 6.54 (m, 1H), 4.13 - 3.31 (m, 8H)。

實例181. 2-胺基-*N*-(1-(8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-2-甲基丙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



步驟1. 4-(6-(1-胺基-2-甲基丙基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)硫代嗎啉1,1-二氧化物



【0628】 使用(*E*)-*N*-((8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(45 mg，0.11 mmol，實例 180，步驟 1)，遵循實例 175 步驟 2 之方法，使用異丙基氯化鎂(2.0 M THF 溶液，0.43 mL，0.86 mmol)來得到標題化合物。產量：4.0 mg，10%。LCMS $C_{15}H_{22}ClN_4O_2S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 357.1; 實驗值: 357.1。

步驟2. 2-胺基-N-(1-(8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-甲基丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

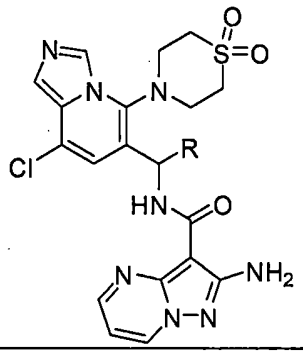
【0629】 使用 4-(6-(1-胺基-2-甲基丙基)-8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物(4.0 mg，0.011 mmol)，遵循實例 26 步驟 12 之方法，以得到標題化合物。產量：3.6 mg。LCMS $C_{22}H_{26}ClN_8O_3S$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 517.2; 實驗值: 517.2。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.92 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.0

Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.25 (m, 8H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例 182.

【0630】 藉由實例 181 之方法，在步驟 1 中使用環丙基溴化鎂來製備表 20 中之實例 182。表 20 之化合物之 NMR 資料示於表 20a 中。

表20.

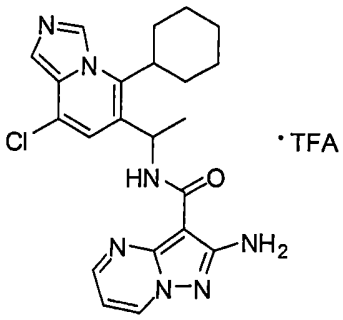


實例編號	名稱	R =	LCMS
182	2-胺基-*N*-((8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基))咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)(環丙基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)		$C_{22}H_{24}ClN_8O_3S$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 515.1; 實驗值: 515.1

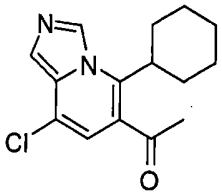
表 20a.

實例編號	^{1}H NMR
182	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.95 (s, 1H), 8.93 (dd, J = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.95 - 3.66 (m, 3H), 3.62 - 3.38 (m, 4H), 3.38 - 3.21 (m, 1H), 1.56 - 1.43 (m, 1H), 0.74 - 0.61 (m, 2H), 0.60 - 0.45 (m, 1H), 0.37 - 0.22 (m, 1H)

實例183. 2-胺基-*N*-[1-(8-氯-5-環己基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

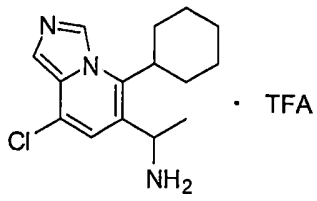


步驟1. 1-(8-氯-5-環己基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙酮



【0631】 向 1-(5,8-二氯咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(10.0 mg，0.0436 mmol，實例 130，步驟 7)於 1,4-二噁烷(2 mL)中之脫氣溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(1:1) (2 mg，0.002 mmol)及 0.4 M 二環己基鋅之乙醚溶液(0.2 mL，0.08 mmol)。將所得混合物加熱至 50℃後維持 1 小時。再添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(1:1) (2 mg)及 0.4 M 二環己基鋅之乙醚溶液(0.2 mL)並且將反應物加熱至 60℃隔夜。冷卻後，添加水且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌有機萃取物，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-60% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：10 mg，80%。LCMS $C_{15}H_{18}ClN_2O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 277.1; 實驗值: 277.1。

步驟2. 1-(8-氯-5-環己基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



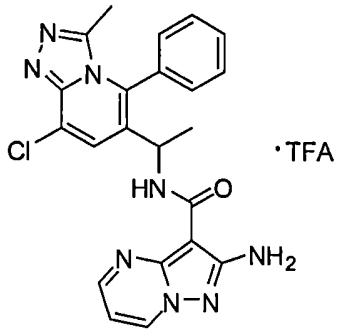
【0632】 將 2.0 M 氨之乙醇溶液(2 mL，4 mmol)及四異丙醇鈦(50 μL，0.2 mmol)添加至 1-(8-氯-5-環己基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙酮(12 mg，0.043 mmol)。在密封小瓶中將混合物加熱至 65℃。冷卻至室溫之後，添加硼氫化鈉(3 mg，0.07 mmol)並且將反應物攪拌 1 小時。引入 1 N NH_4OH 且

用乙腈稀釋混合物。藉由過濾移除所形成之沈澱物。收集濾液且在真空中移除乙腈。使殘餘物分配在水與 EtOAc 之間。再次用 EtOAc 萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由製備型 HPLC/MS (pH=2)來純化產物。產量：5 mg。LCMS $C_{15}H_{21}ClN_3$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 278.1; 實驗值: 278.1。

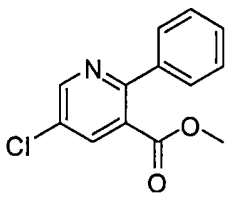
步驟3. 2-胺基-N-[1-(8-氯-5-環己基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

【0633】 藉由實例 26 步驟 12 之方法處理 1-(8-氯-5-環己基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙胺三氟乙酸鹽(5 mg，0.02 mmol)，以得到標題化合物。產量：3 mg。LCMS $C_{22}H_{25}ClN_7O$ 單同位素 $(M+H)^+$: 計算值 m/z = 438.2; 實驗值: 438.1。

實例 184. 2-胺基-*N*-[1-(8-氯-3-甲基-5-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



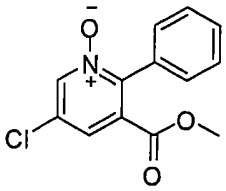
步驟1. 5-氯-2-苯基菸鹼酸甲酯



【0634】 將 2,5-二氯菸鹼酸甲酯(4.25 g，20.6 mmol)、苯基硼酸(2.77 g，22.7 mmol，Aldrich)、K_2CO_3 (6.13 g，44.4 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (1.6 g，2.3 mmol)於水(15 mL)及 1,4-二噁烷(40 mL)中之脫氣混合物加熱至 80℃隔夜。冷卻後，用 EtOAc 稀釋反應混合物且通過 Celite®進行過濾。分離水層且用另外兩份 EtOAc 萃取。用水及鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-80% EtOAc/己烷)來純

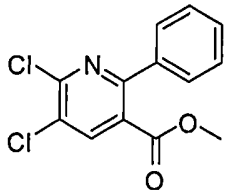
化產物。產量：3.9 g，76%。LCMS $C_{13}H_{11}ClNO_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 248.0; 實驗值: 248.0。

步驟2. 5-氯-2-苯基菸鹼酸甲酯1-氧化物



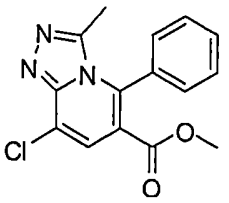
【0635】 將含 5-氯-2-苯基菸鹼酸甲酯(3.9 g，16 mmol)之過氧乙酸(8.1 mL，38 mmol)加熱至 90℃後維持 3.5 小時。在 4 小時內以 1 小時增量再逐份添加過氧乙酸(16.0 mL，76 mmol)。在真空中移除溶劑且藉由急驟層析(0-50% EtOAc/己烷)來純化產物。產量：2.74 g，66%。LCMS $C_{13}H_{11}ClNO_3$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 264.0; 實驗值: 264.0。

步驟3. 5,6-二氯-2-苯基菸鹼酸甲酯



【0636】 將含 5-氯-2-苯基菸鹼酸甲酯 1-氧化物(2.74 g，10.4 mmol)之磷醯氯(27 mL，290 mmol)加熱至 90℃後維持 1.5 小時。在旋轉蒸發器上蒸發 $POCl_3$ 且對殘餘物進行急驟層析(0-30% EtOAc/己烷)。產量：2.20 g，75.0%。LCMS $C_{13}H_{10}Cl_2NO_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 282.0; 實驗值: 282.0。

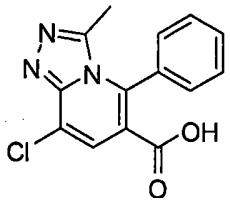
步驟4. 8-氯-3-甲基-5-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酸甲酯



【0637】 將 5,6-二氯-2-苯基菸鹼酸甲酯(0.500 g，1.77 mmol)及水合肼(0.10 mL, 2.0 mmol)於乙醇(5 mL)中之混合物加熱至 75℃後維持 1 小時。再添加水合肼(0.10 mL，2.0 mmol)且繼續加熱 3.5 小時。再添加水合肼(0.1 mL)且繼續加熱 45 分鐘，接著中止且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。在真空

中移除揮發性物質且未對產物進行進一步純化便以三唑形式使用。向殘餘物中添加原乙酸三乙酯(5 mL，30 mmol)並且將反應物加熱至 85℃後維持 1 小時。再次在真空中移除揮發性物質，得到固體，未進行進一步純化便使用。採用理論產率。LCMS $C_{15}H_{13}ClN_3O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 302.1; 實驗值: 302.1。

步驟5. 8-氯-3-甲基-5-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酸

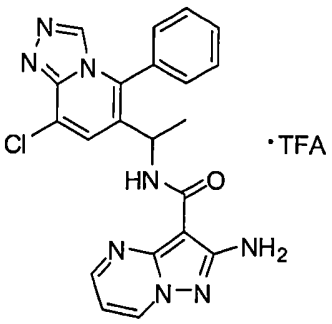


【0638】 用 3.0 M NaOH (2.3 mL，7.0 mmol)處理含 8-氯-3-甲基-5-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-甲酸甲酯(0.524 g，1.74 mmol)之甲醇(10 mL)。攪拌 20 分鐘之後，添加 1 N HCl 至達到 pH=4。固體白色產物發生沈澱且藉由過濾加以分析並且風乾。產量：0.36 g，72%。LCMS $C_{14}H_{11}ClN_3O_2$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 288.1; 實驗值: 288.0。

步驟6. 2-胺基-N-[1-(8-氯-3-甲基-5-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)

【0639】 使用 8-氯-3-甲基-5-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-甲酸，遵循實例 26 步驟 9 至步驟 12 中所描述之方法，以得到標題化合物。LCMS $C_{22}H_{20}ClN_8O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 447.1; 實驗值: 447.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 - 7.47 (m, 4H), 6.97 (dd, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 4.79 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例 185. 2-胺基-*N*-[1-(8-氯-5-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(所製備之外消旋混合物)



【0640】 藉由實例 184 之方法，在步驟 4 中以原甲酸三甲酯替代原乙酸三乙酯來製備標題化合物。LCMS $C_{21}H_{18}ClN_8O$ 單同位素$(M+H)^+$: 計算值 m/z = 433.1; 實驗值: 433.1。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 - 7.51 (m, 4H), 6.97 (dd, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 4.97 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例 A. THP-1 RPS6 ELISA 分析

【0641】 為了量測細胞溶解物中之磷酸化核糖體蛋白 S6 (RPS6)，自 ATCC (Manassas，VA)購得 THP-1 細胞(人類急性單核細胞性白血病)且維持在含 10% FBS 之 RPMI (Gibco/Life Technologies，Carlsbad，CA)中。對於分析而言，使 THP-1 細胞在 RPMI 中進行血清饑餓隔夜，接著在存在或不存在一定濃度範圍之測試化合物的情況下於 RPMI 中接種(2×10^5 個細胞/孔，90 μL)至 96 孔平底組織培養處理板(Corning，Corning，NY)中。在 37℃、5% CO_2 下將被覆蓋之諸板培育 2 小時，接著在 37℃、5% CO_2 下在有或無 10 nM MCP-1 (MYBioSource，San Diego，CA)之情況下處理 15 分鐘。在 1600 RPM 下對諸板進行離心且移除上清液。在濕冰上將細胞溶解於含蛋白酶抑制劑(Calbiochem/EMD，Germany)、PMSF (Sigma，St Louis MO)、HALTS (Thermo Fisher，Rockford，IL)之溶解緩衝液(Cell Signaling，Danvers，MA)中後維持 30 min。測試之前在-80℃下冷凍細胞溶解物。在人類/小鼠/大鼠 Phospho-RPS6 ELISA (R&D Systems, Inc.，Minn，MN)中測試溶解物。使用設至 450 nm 之微板讀數器(SpectraMax M5-Molecular Devices，LLC Sunnyvale，CA)在波長修正為 540 之情況下對板進行量測。藉由使用 GraphPad Prism 5.0 軟體擬合抑制劑抑制百分比相對於抑制劑濃度對數之曲

線來進行 IC_{50} 確定。

實例 B. PI3K-γ 閃爍鄰近性分析

材料

【0642】 自 Perkin-Elmer (Waltham，MA)購得[γ-^{33}P]ATP (10 mCi/mL)及小麥胚芽凝集素(Wheat Germ Agglutinin，WGA) YSi SPA 閃爍珠粒。自 Echelon Biosciences (Salt Lake City，UT)購得脂質激酶受質 D-myo-磷脂醯肌醇 4,5-二磷酸酯(PtdIns(4,5)P2)，即 3-O-磷酸連接之 D (+)-sn-1,2-二-O-辛醯基甘油基(PIP2)，CAS 204858-53-7。自 Life technology (Grand Island，NY)購得 PI3Kγ (p110γ)重組人類蛋白質。自 Sigma-Aldrich (St. Louis，MO)購得 ATP、$MgCl_2$、DTT、EDTA、MOPS 及 CHAPS。

【0643】 在得自於 Thermo Fisher Scientific 之聚苯乙烯 384 孔 Greiner Bio-one 白色板中以 25 μL 之最終體積進行激酶反應。首先將抑制劑連續稀釋於 DMSO 中且添加至該板之諸孔中，隨後添加其他反應組分。在該分析中，DMSO 之最終濃度為 2%。在室溫下在 20 mM MOPS pH 6.7、10 mM $MgCl_2$、5 mM DTT 及 0.03% CHAPS 中進行 PI3Kγ 分析。藉由添加 ATP 來引發反應，最終反應混合物由 20 μM PIP2、2 μM ATP、0.5 μCi [γ-^{33}P] ATP、13 nM PI3Kγ 組成。將反應物培育 120 min 且藉由添加 40 μL 懸浮於淬滅緩衝液中之 SPA 珠粒加以終止，該淬滅緩衝液為：163 mM 磷酸鉀 pH 7.8、20%甘油、25 mM EDTA。SPA 珠粒之最終濃度為 1.0 mg/mL。進行板密封之後，在室溫下將諸板振盪隔夜且在 1500 rpm 下離心 10 min，藉由在 Topcount (Perkin-Elmer)上進行閃爍計數來測定產物之放射性。藉由使用 GraphPad Prism 6.0 軟體擬合溶劑對照活性百分比相對於抑制劑濃度對數之曲線來進行 IC_{50} 確定。使用實例 B 中所描述之方法獲得的實例資料提供於表 B 中。

實例 C. PI3Kδ 閃爍鄰近性分析

材料

【0644】 自 Perkin-Elmer (Waltham，MA)購得[γ-^{33}P]ATP (10 mCi/mL)及小麥胚芽凝集素(WGA) YSi SPA 閃爍珠粒。自 Echelon Biosciences (Salt Lake City，UT)購得脂質激酶受質 D-myo-磷脂醯肌醇 4,5-二磷酸酯(PtdIns(4,5)P2)，即 3-O-磷酸連接之 D (+)-sn-1,2-二-O-辛醯基甘油基(PIP2)，

CAS 204858-53-7。自 Eurofins (St Charles，MO)購得 PI3Kδ (p110δ/p85α)重組人類蛋白質。自 Sigma-Aldrich (St. Louis，MO)購得 ATP、$MgCl_2$、DTT、EDTA、MOPS 及 CHAPS。

【0645】 在得自於 Thermo Fisher Scientific 之聚苯乙烯 384 孔 Greiner Bio-one 白色板中以 25 μL 之最終體積進行激酶反應。首先將抑制劑連續稀釋於 DMSO 中且添加至該板之諸孔中，隨後添加其他反應組分。在該分析中，DMSO 之最終濃度為 2%。在室溫下在 20 mM MOPS pH 6.7、10 mM $MgCl_2$、5 mM DTT 及 0.03% CHAPS 中進行 PI3Kδ 分析。藉由添加 ATP 來引發反應，最終反應混合物由 20 μM PIP2、2 μM ATP、0.5 μCi [γ-^{33}P] ATP、3.4 nM PI3Kδ 組成。將反應物培育 120 min 且藉由添加 40 μL 懸浮於淬滅緩衝液中之 SPA 珠粒加以終止，該淬滅緩衝液為：163 mM 磷酸鉀 pH 7.8、20% 甘油、25 mM EDTA。SPA 珠粒之最終濃度為 1.0 mg/mL。進行板密封之後，在室溫下將諸板振盪隔夜且在 1500 rpm 下離心 10 min，藉由在 Topcount (Perkin-Elmer)上進行閃爍計數來測定產物之放射性。藉由使用 GraphPad Prism 6.0 軟體擬合溶劑對照活性百分比相對於抑制劑濃度對數之曲線來進行 IC_{50} 確定。

【0646】 使用實例 A、實例 B 及實例 C 中所描述之方法獲得的實例資料提供於表 21 中。

表 21.

實例編號	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
1	++	++	
2	++	+++	
3a	+	+	#
3b	++++	++++	
4	+	+	#
5	+	+	#
6	+	+	#
7	+	+	#
8	+++	+++	
9	++	++	
10	++	+++	
11	++	++	

實例編號	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
5a	+++	+++	
6a	+++	+++	
7a	++++	++++	
8a	+++	++++	
9a	+++	++++	
10a	+++	++++	
11a	+++	++++	
12	++	++	
13	++	++	
14	+	++	##
15	+	++	###
16	++	+++	
17	++	+++	
18	++	+++	
19	+	+	#
20	++	++	
21	+++	++++	
22	++	++	
23	+	+++	##
24	+	++	
25	++	+++	
26	+	+	#
27	+	+	
28	++	+++	
29	+	+++	
30	++	++	
31A	+	+	#
31B	+	+	#
32	+	+	#
33	+	+	#
34	+	+	#
35	+	+	#
36	+	+	#
36A	+	+	#
37	+	++	#
38A	+	+	#
38B	+	+	#
39	+	+	#
40	+	+	#
41	+	+	#

實例編號	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
42	+	+	#
43	+	+	#
44	++	+++	###
45	+	+	#
46	++	++	
47	++	++	
48	+	+	#
49	+	+	#
50	+	+	#
51	+++	++++	NT
52	+	++	#
53	+	+++	###
54	+	+	###
55	+	+++	###
56	+	+	#
57	+	+	#
58	+	+	#
59	+	+	#
60	+	++	#
61	+	+++	##
62	+	++	#
63	++	++	#
64	++	++	
65	+	+	#
66	+	+	#
67	+	+	#
68	+	+	#
69	+	++	##
70	+	+	#
71A	+	++	##
71B	+	+	#
72A	+	+	#
72B	+	+	#
73A	+	+	#
73B	+	+	#
73C-73D	++	++++	
74	+	+	#
75A	+	++	#
75B	+	+	#
76A	+	+	#

實例編號	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
76B	+	++	#
77A	+	++	#
77B	+	+	#
78A	+	++	#
78B	+	+	#
79	+	++	###
80	+	++	#
81	+	+	#
82	+	+	#
83	+	+	#
84	+	+	#
85	+	+	#
86	+	++	###
87	+	++	#
88	+	+	#
89	+	++	#
90A	+	++	#
90B	+	++	#
91	+	+	##
92	+	++	#
93	+	+++	###
94	+	++	#
95	+	+	##
96A	+	+	##
96B	+	+	###
97	+	++	##
98	++	+++	NA
99	++	+	NA
100	+	++	###
101	+	++	#
102	+	++	###
103A	+	++	##
103B	+	++	#
104	+	+	#
105	+	+	#
106	+	++	###
107	+	++	#
108	+	++	NA
109	+	+	#
110	+	+	#

實例編號	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
111	+	+	#
112A	+	+	#
112B	+	+	#
113	+	+	#
114	+	+	#
115	+	+	#
116	+	+	#
117	++	+++	NT
118	+	+	#
119	+	++	#
120	+	+	#
121	+	++	#
122	+	+	#
123	+	+	#
124	++	++++	###
125	+	++	#
126	+	+++	#
127	+	+	#
128	+	+++	###
129	+	+++	##
130	+	++	#
131	+	+	#
132	++	++	NT
133	+	++	#
134	+	++	###
135	+	++	###
136	+	++	###
137	+	+	#
138	+	++	##
139	+	+	#
140	+	+	#
141	+	++	#
142	+	+	#
143	+	++	##
144	+	++	#
145	+	+	###
146	+	+	#
147	+	++	#
148	++	++	#
149	+	+	#

實例編號	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
150	+	+	#
151	+	+	#
152	+	+	#
153	+	+	#
154	++	++	##
155A	+	++	#
155B	+	+	#
156	+	+++	##
157	+	++	##
158	+	++	#
159	++	+++	NT
160	+	+	NT
161	+	+	NT
162	+	++	#
163	+	+	#
164	+	+++	###
165	+	+++	#
166	+	+++	##
167	+	++	#
168	+	+++	###
169	+	++	#
170	+		###
171	+	++	###
172	+	++	##
173	++	+++	###
174	+	+++	###
175	+	+++	#
176	+	+++	#
177	+	++++	##
178	+	+	#
179	+	+	#
180	+	+	#
181	+	+	#
182	+	+	#
183	++	+++	NT
184	++	++++	NT
185	++	++++	NT

+係指 $IC_{50} < 100$ nM；++係指 $IC_{50} < 500$ nM；+++係指 $IC_{50} < 2000$ nM；++++係指 $IC_{50} \geq 2000$ nM。

#係指 IC_{50} < 500 nM；##係指 IC_{50} < 1000 nM；###係指 IC_{50} ≥ 1000 nM。

實例D：試管內JAK激酶分析

【0647】 根據 Park 等人, *Analytical Biochemistry* **1999**, *269*, 94-104 中所描述之以下試管內分析法來測試本文中之化合物對 JAK 標靶之抑制活性。使用杆狀病毒在昆蟲細胞中表現人類 JAK1 之催化結構域(a.a. 837-1142)、JAK2 之催化結構域(a.a. 828-1132)及 JAK3 之催化結構域(a.a. 781-1124)並且加以純化。藉由量測生物素標記肽之磷酸化來分析 JAK1、JAK2 或 JAK3 之催化活性。藉由均質時間解析螢光(HTRF)來偵測磷酸化之肽。針對各激酶，在含有處於 50 mM Tris (pH 7.8)緩衝液+ 100 mM NaCl、5 mM DTT 及 0.1 mg/mL (0.01%) BSA 中之該酶、ATP 及 500 nM 肽的 40 μL 反應物中量測化合物之 IC_{50}。對於 1 mM IC_{50} 量測，該反應物中之 ATP 濃度為 1 mM。在室溫下進行反應 1 小時，接著用 20 μL 含 45 mM EDTA、300 nM SA-APC、6 nM Eu-Py20 之分析緩衝液(Perkin Elmer，Boston，MA)來終止。與經銪標記之抗體之結合發生 40 分鐘，且在 PHERA 星形板讀數器(BMG，Cary，NC)上量測 HTRF 信號。

【0648】 根據先前描述，除本文中所描述之彼等修改以外，對本發明之多種修改對於熟習此項技術者而言亦將顯而易知。此種修改亦意欲屬於所附申請專利範圍之範疇內。本申請案中所引用之各參考文獻，包括所有專利、專利申請案及公開案，均以全文引用之方式併入本文中。

【符號說明】

無。

201726679

發明摘要

※ 申請案號：105136055

※ 申請日：105/11/04

※IPC 分類：C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

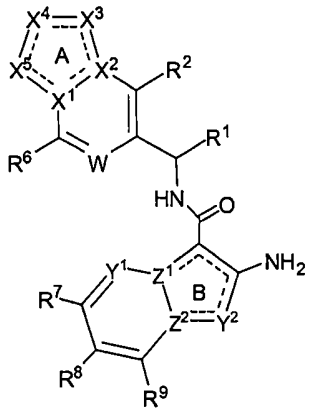
【發明名稱】（中文/英文）

作為 PI3K-γ 抑制劑之雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS PI3K-γ INHIBITORS

【中文】

本申請案係關於式(I)化合物：

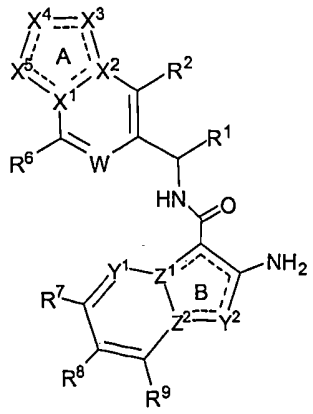


(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其為適用於治療諸如自體免疫疾病、癌症、心血管疾病及神經退化性疾病之病症的 PI3K-γ 抑制劑。

【英文】

This application relates to compounds of Formula (I):



(I)，

or pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, which are inhibitors of PI3K-γ which are useful for the treatment of disorders such as autoimmune diseases, cancer, cardiovascular diseases, and neurodegenerative diseases.

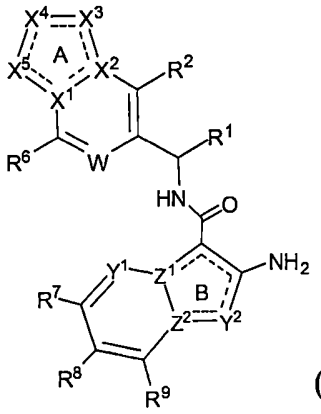
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（無）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

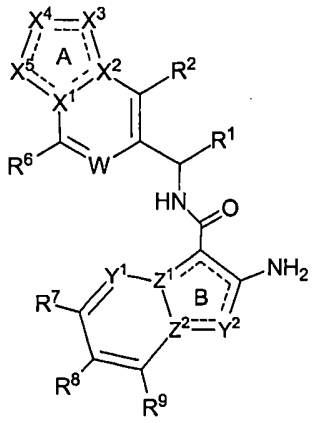
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

X^1 及 X^2 各自獨立地為 C 或 N，其限制條件為 X^1 及 X^2 不同時為 N；

X^3 為 N、NR^{3a} 或 CR^3；

X^4 為 N、NR^{4a} 或 CR^4；

X^5 為 N、NR^{5a} 或 CR^5；

W 為 CH 或 N；

Y^1 為 N 或 CR^{10}；

Y^2 為 N 或 CR^{11}；

Z^1 及 Z^2 中之一者為 N，Z^1 及 Z^2 中之另一者為 C；

-----為用於維持環 A 及環 B 為芳族之單鍵或雙鍵；

R^1 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基或 4 員至 10 員雜環烷基，其中 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基及 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

R^2 為 OR^{13}、C_{3-6} 環烷基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基或 5 員至 10 員雜芳基，其中 R^2 之該 C_{3-6} 環烷基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5 員至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

R^3、R^4、R^5 及 R^6 各自獨立地選自 H、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10

員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$NHOR^a$、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^a$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^a$、$OC(O)NR^aR^a$、NHR^a、NR^aR^a、$NR^aC(O)R^a$、$NR^aC(O)OR^a$、$NR^aC(O)NR^aR^a$、$C(=NR^a)R^a$、$C(=NR^a)NR^aR^a$、$NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$、$NR^aS(O)R^a$、$NR^aS(O)_2R^a$、$NR^aS(O)_2NR^aR^a$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^a$、$S(O)_2R^a$及$S(O)_2NR^aR^a$，其中R^3、R^4、R^5及R^6之該 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^{3a}、R^{4a}及R^{5a}各自獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^a$、$C(O)OR^a$、$C(=NR^a)R^a$、$C(=NR^a)NR^aR^a$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^a$、$S(O)_2R^a$及$S(O)_2NR^aR^a$，其中 R^{3a}、R^{4a}及 R^{5a}之該 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^7 選自 H、鹵基、CN、-OH、$-C(O)O(C_{1-4}$ 烷基)、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、$-C(O)N(C_{1-4}$ 烷基)$_2$、(C_{1-4} 烷基)C(O)NH-、(C_{1-4} 烷基)C(O)-、C_{1-4} 烷硫基、$-NH(C_{1-4}$ 烷基)、$-N(C_{1-4}$ 烷基)$_2$、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 鹵烷氧基、$-SO_2(C_{1-4}$ 烷基)、$-SO_2NH(C_{1-4}$ 烷基)、$-SO_2N(C_{1-4}$烷基)$_2$、(C_{1-4}烷基)SO_2NH-、4 員至 10 員雜環烷基及 5 員至 10 員雜芳基，其中 R^7 之該-$C(O)O(C_{1-4}$ 烷基)、$-C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、$-C(O)N(C_{1-4}$烷基)$_2$、(C_{1-4}烷基)C(O)NH-、(C_{1-4}烷基)C(O)-、C_{1-4}烷硫基、$-NH(C_{1-4}$烷基)、$-N(C_{1-4}$烷基)$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、$-SO_2(C_{1-4}$ 烷基)、$-SO_2NH(C_{1-4}$ 烷基)、$-SO_2N(C_{1-4}$ 烷

基)$_2$、(C_{1-4}烷基)SO_2NH-、4員至10員雜環烷基及5員至10員雜芳基各自視情況經1或2個獨立選擇之R^q取代基取代；

R^8、R^9、R^{10}及R^{11}各自獨立地為H、鹵基、CN、-OH、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-4}烷基)、-C(O)N(C_{1-4}烷基)$_2$、(C_{1-4}烷基)C(O)NH-、(C_{1-4}烷基)C(O)-、C_{1-4}烷硫基、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}鹵烷氧基、-SO_2(C_{1-4}烷基)、-SO_2NH(C_{1-4}烷基)、-SO_2N(C_{1-4}烷基)$_2$及(C_{1-4}烷基)SO_2NH-，其中R^8、R^9、R^{10}及R^{11}之該-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)NH(C_{1-4}烷基)、-C(O)N(C_{1-4}烷基)$_2$、(C_{1-4}烷基)C(O)NH-、(C_{1-4}烷基)C(O)-、C_{1-4}烷硫基、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-SO_2(C_{1-4}烷基)、-SO_2NH(C_{1-4}烷基)、-SO_2N(C_{1-4}烷基)$_2$及(C_{1-4}烷基)SO_2NH-基團各自視情況經1或2個獨立選擇之R^q取代基取代；

各R^{12}為獨立選擇之C_{1-6}烷基；

R^{13}為H或視情況經1、2或3個獨立選擇之R^q取代基取代之C_{1-6}烷基；

各R^a獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中R^a之該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3、4或5個獨立選擇之R^d取代基取代；

或任兩個R^a取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經1、2或3個R^h取代基取代之4員、5員、6員、7員、8員、9員或10員雜環烷基；

各R^b獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}鹵烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、OH、NH_2、NO_2、$NHOR^c$、OR^c、SR^c、$C(O)R^c$、$C(O)NR^cR^c$、$C(O)OR^c$、$OC(O)R^c$、$OC(O)NR^cR^c$、

$C(=NR^c)NR^cR^c$、$NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$、NHR^c、NR^cR^c、$NR^cC(O)R^c$、$NR^cC(O)OR^c$、$NR^cC(O)NR^cR^c$、$NR^cS(O)R^c$、$NR^cS(O)_2R^c$、$NR^cS(O)_2NR^cR^c$、$S(O)R^c$、$S(O)NR^cR^c$、$S(O)_2R^c$及$S(O)_2NR^cR^c$；其中R^b之該C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}鹵烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自進一步視情況經1、2或3個獨立選擇之R^d取代基取代；

各R^c獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中R^c之該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3、4或5個獨立選擇之R^f取代基取代；

或任兩個R^c取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經1、2或3個獨立選擇之R^h取代基取代的4員、5員、6員或7員雜環烷基；

各R^d獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4員至10員雜環烷基、CN、NH_2、$NHOR^e$、OR^e、SR^e、$C(O)R^e$、$C(O)NR^eR^e$、$C(O)OR^e$、$OC(O)R^e$、$OC(O)NR^eR^e$、NHR^e、NR^eR^e、$NR^eC(O)R^e$、$NR^eC(O)NR^eR^e$、$NR^eC(O)OR^e$、$C(=NR^e)NR^eR^e$、$NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$、$S(O)R^e$、$S(O)NR^eR^e$、$S(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2NR^eR^e$及$S(O)_2NR^eR^e$，其中R^d之該C_{1-4}烷基、C_{3-10}環烷基及4員至10員雜環烷基各自進一步視情況經1、2或3個獨立選擇之R^q取代基取代；

各R^f獨立地選自C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、鹵基、CN、$NHOR^g$、OR^g、SR^g、$C(O)R^g$、$C(O)NR^gR^g$、$C(O)OR^g$、$OC(O)R^g$、$OC(O)NR^gR^g$、NHR^g、NR^gR^g、

$NR^gC(O)R^g$、$NR^gC(O)NR^gR^g$、$NR^gC(O)OR^g$、$C(=NR^g)NR^gR^g$、$NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$、$S(O)R^g$、$S(O)NR^gR^g$、$S(O)_2R^g$、$NR^gS(O)_2R^g$、$NR^gS(O)_2NR^gR^g$及$S(O)_2NR^gR^g$；其中R^f之該C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3、4或5個獨立選擇之R^n取代基取代；

各R^g獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中R^g之該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^p取代基取代；

各R^h選自C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、4員至7員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5員至6員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至6員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4員至7員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、鹵基、CN、OR^i、SR^i、$NHOR^i$、$C(O)R^i$、$C(O)NR^iR^i$、$C(O)OR^i$、$OC(O)R^i$、$OC(O)NR^iR^i$、NHR^i、NR^iR^i、$NR^iC(O)R^i$、$NR^iC(O)NR^iR^i$、$NR^iC(O)OR^i$、$C(=NR^i)NR^iR^i$、$NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$、$S(O)R^i$、$S(O)NR^iR^i$、$S(O)_2R^i$、$NR^iS(O)_2R^i$、$NR^iS(O)_2NR^iR^i$及$S(O)_2NR^iR^i$，其中R^h之該C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、4員至7員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5員至6員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至6員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4員至7員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自進一步視情況經1、2或3個獨立選擇之R^j取代基取代；

或與該4員至10員雜環烷基之同一碳原子連接的兩個R^h基團與其所連接之該碳原子一起形成C_{3-6}環烷基或具有1至2個選自O、N或S之雜原子作為環成員的4員至6員雜環烷基；

各R^j取代基獨立地選自C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5員或6員雜芳基、C_{2-4}

烯基、C_{2-4} 炔基、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、CN、$NHOR^k$、OR^k、SR^k、$C(O)R^k$、$C(O)NR^kR^k$、$C(O)OR^k$、$OC(O)R^k$、$OC(O)NR^kR^k$、NHR^k、NR^kR^k、$NR^kC(O)R^k$、$NR^kC(O)NR^kR^k$、$NR^kC(O)OR^k$、$C(=NR^k)NR^kR^k$、$NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$、$S(O)R^k$、$S(O)NR^kR^k$、$S(O)_2R^k$、$NR^kS(O)_2R^k$、$NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 及 $S(O)_2NR^kR^k$；

各 R^n 獨立地選自 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、CN、R^o、$NHOR^o$、OR^o、SR^o、$C(O)R^o$、$C(O)NR^oR^o$、$C(O)OR^o$、$OC(O)R^o$、$OC(O)NR^oR^o$、NHR^o、NR^oR^o、$NR^oC(O)R^o$、$NR^oC(O)NR^oR^o$、$NR^oC(O)OR^o$、$C(=NR^o)NR^oR^o$、$NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$、$S(O)R^o$、$S(O)NR^oR^o$、$S(O)_2R^o$、$NR^oS(O)_2R^o$、$NR^oS(O)_2NR^oR^o$ 及 $S(O)_2NR^oR^o$；且

各 R^e、R^i、R^k、R^o 或 R^p 獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 環烷基、C_{6-10} 芳基及 5 員或 6 員雜芳基；其中 R^e、R^i、R^k、R^o 或 R^p 之該 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 環烷基、C_{6-10} 芳基、5 員或 6 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^q 取代基取代；

或任兩個 R^e 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任兩個 R^g 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任兩個 R^i 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任兩個 R^k 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任兩個 R^o 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；且

各 R^q 獨立地選自 OH、CN、-COOH、NH_2、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、苯基、5 員至 6 員雜芳基、C_{3-6} 環烷基、NHR^{12}、$NR^{12}R^{12}$ 及 C_{1-4} 鹵烷氧基，其中 R^q 之該 C_{1-4} 烷基、苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 OH、CN、-COOH、NH_2、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-10} 環烷基及 4 員至 6 員雜環烷基取代。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1 及 X^2 各自獨立地為 C 或 N，其限制條件為 X^1 及 X^2 不同時為 N；

X^3 為 N、NR^{3a} 或 CR^3；

X^4 為 N、NR^{4a} 或 CR^4；

X^5 為 N、NR^{5a} 或 CR^5；

W 為 CH 或 N；

Y^1 為 N 或 CR^{10}；

Y^2 為 N 或 CR^{11}；

Z^1 及 Z^2 中之一者為 N，Z^1 及 Z^2 中之另一者為 C；

-----為用於維持環 A 及環 B 為芳族之單鍵或雙鍵；

R^1 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基或 4 員至 10 員雜環烷基，其中 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基及 4 員至 10 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

R^2 為 OR^{13}、C_{3-6} 環烷基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基或 5 員至 10 員雜芳基，其中 R^2 之該 C_{3-6} 環烷基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5 員至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

R^3、R^4、R^5 及 R^6 各自獨立地選自 H、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$NHOR^a$、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^a$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^a$、$OC(O)NR^aR^a$、NHR^a、NR^aR^a、$NR^aC(O)R^a$、$NR^aC(O)OR^a$、$NR^aC(O)NR^aR^a$、$C(=NR^a)R^a$、$C(=NR^a)NR^aR^a$、$NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$、$NR^aS(O)R^a$、$NR^aS(O)_2R^a$、$NR^aS(O)_2NR^aR^a$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^a$、$S(O)_2R^a$ 及 $S(O)_2NR^aR^a$，其中 R^3、R^4、R^5 及 R^6 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}

烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^{3a}、R^{4a} 及 R^{5a} 各自獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^a$、$C(O)OR^a$、$C(=NR^a)R^a$、$C(=NR^a)NR^aR^a$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^a$、$S(O)_2R^a$ 及 $S(O)_2NR^aR^a$，其中 R^{3a}、R^{4a} 及 R^{5a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^7、R^8、R^9、R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地為 H、鹵基、CN、-OH、-C(O)O(C_{1-4} 烷基)、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH(C_{1-4} 烷基)、-C(O)N(C_{1-4} 烷基)$_2$、(C_{1-4} 烷基)C(O)NH-、(C_{1-4} 烷基)C(O)-、C_{1-4} 烷硫基、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)$_2$、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 鹵烷氧基、$-SO_2$(C_{1-4} 烷基)、$-SO_2NH$(C_{1-4} 烷基)、$-SO_2N$(C_{1-4} 烷基)$_2$ 及(C_{1-4} 烷基)SO_2NH-，其中 R^7、R^8、R^9、R^{10} 及 R^{11} 之該-C(O)O(C_{1-4} 烷基)、-C(O)NH(C_{1-4} 烷基)、-C(O)N(C_{1-4} 烷基)$_2$、(C_{1-4} 烷基)C(O)NH-、(C_{1-4} 烷基)C(O)-、C_{1-4} 烷硫基、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)$_2$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、$-SO_2$(C_{1-4} 烷基)、$-SO_2NH$(C_{1-4} 烷基)、$-SO_2N$(C_{1-4} 烷基)$_2$ 及(C_{1-4} 烷基)SO_2NH-基團各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^q 取代基取代；

各 R^{12} 為獨立選擇之 C_{1-6} 烷基；

R^{13} 為 H 或視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^q 取代基取代之 C_{1-6} 烷基；

各 R^a 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-，其中 R^a 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員

雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3、4或5個獨立選擇之R^d取代基取代；

或任兩個R^a取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經1、2或3個R^h取代基取代之4員、5員、6員、7員、8員、9員或10員雜環烷基；

各R^b獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}鹵烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、OH、NH_2、NO_2、$NHOR^c$、OR^c、SR^c、$C(O)R^c$、$C(O)NR^cR^c$、$C(O)OR^c$、$OC(O)R^c$、$OC(O)NR^cR^c$、$C(=NR^c)NR^cR^c$、$NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$、NHR^c、NR^cR^c、$NR^cC(O)R^c$、$NR^cC(O)OR^c$、$NR^cC(O)NR^cR^c$、$NR^cS(O)R^c$、$NR^cS(O)_2R^c$、$NR^cS(O)_2NR^cR^c$、$S(O)R^c$、$S(O)NR^cR^c$、$S(O)_2R^c$及$S(O)_2NR^cR^c$；其中R^b之該C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}鹵烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自進一步視情況經1、2或3個獨立選擇之R^d取代基取代；

各R^c獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中R^c之該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3、4或5個獨立選擇之R^f取代基取代；

或任兩個R^c取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經1、2或3個獨立選擇之R^h取代基取代的4員、5員、6員或7員雜環烷基；

各R^d獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4員至10員雜環烷基、CN、NH_2、$NHOR^e$、OR^e、SR^e、$C(O)R^e$、$C(O)NR^eR^e$、$C(O)OR^e$、$OC(O)R^e$、$OC(O)NR^eR^e$、NHR^e、NR^eR^e、$NR^eC(O)R^e$、

$NR^eC(O)NR^eR^e$、$NR^eC(O)OR^e$、$C(=NR^e)NR^eR^e$、$NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$、$S(O)R^e$、$S(O)NR^eR^e$、$S(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2NR^eR^e$及$S(O)_2NR^eR^e$，其中R^d之該C_{1-4}烷基、C_{3-10}環烷基及4員至10員雜環烷基各自進一步視情況經1、2或3個獨立選擇之R^q取代基取代；

各R^f獨立地選自C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、鹵基、CN、$NHOR^g$、OR^g、SR^g、$C(O)R^g$、$C(O)NR^gR^g$、$C(O)OR^g$、$OC(O)R^g$、$OC(O)NR^gR^g$、NHR^g、NR^gR^g、$NR^gC(O)R^g$、$NR^gC(O)NR^gR^g$、$NR^gC(O)OR^g$、$C(=NR^g)NR^gR^g$、$NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$、$S(O)R^g$、$S(O)NR^gR^g$、$S(O)_2R^g$、$NR^gS(O)_2R^g$、$NR^gS(O)_2NR^gR^g$及$S(O)_2NR^gR^g$；其中R^f之該C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3、4或5個獨立選擇之R^n取代基取代；

各R^g獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中R^g之該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^p取代基取代；

各R^h選自C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、4員至7員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5員至6員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至6員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4員至7員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、鹵基、CN、OR^i、SR^i、$NHOR^i$、$C(O)R^i$、$C(O)NR^iR^i$、$C(O)OR^i$、$OC(O)R^i$、$OC(O)NR^iR^i$、NHR^i、NR^iR^i、$NR^iC(O)R^i$、$NR^iC(O)NR^iR^i$、$NR^iC(O)OR^i$、$C(=NR^i)NR^iR^i$、$NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$、$S(O)R^i$、$S(O)NR^iR^i$、S

$(O)_2R^i$、$NR^iS(O)_2R^i$、$NR^iS(O)_2NR^iR^i$ 及 $S(O)_2NR^iR^i$，其中 R^h 之該 C_{1-6} 烷基、C_{3-10} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5 員至 6 員雜芳基、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 7 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自進一步視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

或與該 4 員至 10 員雜環烷基之同一碳原子連接的兩個 R^h 基團與其所連接之該碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基或具有 1 至 2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員的 4 員至 6 員雜環烷基；

各 R^j 取代基獨立地選自 C_{3-6} 環烷基、C_{6-10} 芳基、5 員或 6 員雜芳基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、CN、$NHOR^k$、OR^k、SR^k、$C(O)R^k$、$C(O)NR^kR^k$、$C(O)OR^k$、$OC(O)R^k$、$OC(O)NR^kR^k$、NHR^k、NR^kR^k、$NR^kC(O)R^k$、$NR^kC(O)NR^kR^k$、$NR^kC(O)OR^k$、$C(=NR^k)NR^kR^k$、$NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$、$S(O)R^k$、$S(O)NR^kR^k$、$S(O)_2R^k$、$NR^kS(O)_2R^k$、$NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 及 $S(O)_2NR^kR^k$；

各 R^n 獨立地選自 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、CN、R^o、$NHOR^o$、OR^o、SR^o、$C(O)R^o$、$C(O)NR^oR^o$、$C(O)OR^o$、$OC(O)R^o$、$OC(O)NR^oR^o$、NHR^o、NR^oR^o、$NR^oC(O)R^o$、$NR^oC(O)NR^oR^o$、$NR^oC(O)OR^o$、$C(=NR^o)NR^oR^o$、$NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$、$S(O)R^o$、$S(O)NR^oR^o$、$S(O)_2R^o$、$NR^oS(O)_2R^o$、$NR^oS(O)_2NR^oR^o$ 及 $S(O)_2NR^oR^o$；且

各 R^e、R^i、R^k、R^o 或 R^p 獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 環烷基、C_{6-10} 芳基及 5 員或 6 員雜芳基；其中 R^e、R^i、R^k、R^o 或 R^p 之該 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 環烷基、C_{6-10} 芳基、5 員或 6 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^q 取代基取代；

或任兩個 R^e 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任兩個 R^g 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任兩個 R^i 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任兩個 R^k 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；
或任兩個 R^o 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；且
各 R^q 獨立地選自 OH、CN、-COOH、NH_2、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、苯基、5 員至 6 員雜芳基、C_{3-6} 環烷基、NHR^{12}、$NR^{12}R^{12}$ 及 C_{1-4} 鹵烷氧基，其中 R^q 之該 C_{1-4} 烷基、苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 OH、CN、-COOH、NH_2、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-10} 環烷基及 4 員至 6 員雜環烷基取代。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 H 或 C_{1-6} 烷基。
4. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基。
5. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為甲基。
6. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 OR^{13}、C_{6-10} 芳基、5 員至 10 員雜環烷基或 5 員至 10 員雜芳基；其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基、5 員至 10 員雜環烷基及 5 員至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立選擇之 R^j 取代基取代。
7. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 OR^{13}、C_{6-10} 芳基或 5 員至 10 員雜芳基；其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基或 5 員至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立選擇之 R^j 取代基取代。
8. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 OR^{13} 或 C_{6-10} 芳基；其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代。
9. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 C_{1-6} 烷氧基、苯基或單環 5 員至 6 員雜芳基；其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基或單環 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代。

10. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 C_{1-6} 烷氧基或苯基；其中 R^2 之該苯基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代。
11. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 C_{1-6} 烷氧基、苯基、5 員至 6 員雜環烷基或單環 5 員至 6 員雜芳基；其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基、5 員至 6 員雜環烷基、單環 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代。
12. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^j 獨立地選自鹵基、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、$NHOR^k$、OR^k、$C(O)R^k$、$C(O)NR^kR^k$、$C(O)OR^k$、$OC(O)R^k$、$OC(O)NR^kR^k$、NHR^k、NR^kR^k、$NR^kC(O)R^k$、$S(O)_2R^k$、$NR^kS(O)_2R^k$ 及 $S(O)_2NR^kR^k$。
13. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^k 獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵烷基。
14. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^j 獨立地選自鹵基、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 鹵烷氧基、胺基、C_{1-4} 烷基胺基及二(C_{1-4} 烷基)胺基。
15. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^j 獨立地為鹵基。
16. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為乙氧基、苯基或 3-氟苯基。
17. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{3a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{3a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代。

18. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{3a} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{3a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代。
19. 如申請專利範圍第 17 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^b 獨立地選自鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、CN、OH、NH_2、$NHOR^c$、OR^c、$C(O)R^c$、$C(O)NR^cR^c$、$C(O)OR^c$、$OC(O)R^c$、$OC(O)NR^cR^c$、NHR^c、NR^cR^c、$NR^cC(O)R^c$、$NR^cC(O)OR^c$、$NR^cS(O)R^c$、$NR^cS(O)_2R^c$、$S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$。
20. 如申請專利範圍第 17 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^b 獨立地選自 C_{1-4} 烷基、OH、OR^c、CN、$C(O)NR^cR^c$ 及 NR^cR^c。
21. 如申請專利範圍第 17 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^c 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。
22. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{3a} 為 H、甲基、異丙基、異丁基、$-CH_2C{\equiv}CCH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2C(O)NH_2$、苯甲基、環丁基、$-CH_2$-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)或$-CH_2CH_2$-(嗎啉-4-基)。
23. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為 H、鹵基、CN、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。
24. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基。
25. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為 H、甲基或乙基。
26. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{4a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、

C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代。

27. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4a} 選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-，其中 R^{4a} 之該 C_{1-6}烷基、C_{1-6}炔基、C_{3-10}環烷基、苯基-C_{1-4}烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代。

28. 如申請專利範圍第 27 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^b 獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、OH、NH_2、$NHOR^c$、OR^c、$C(O)R^c$、$C(O)NR^cR^c$、$C(O)OR^c$、$OC(O)R^c$、$OC(O)NR^cR^c$、NHR^c、NR^cR^c、$NR^cC(O)R^c$、$NR^cC(O)OR^c$、$NR^cS(O)R^c$、$NR^cS(O)_2R^c$、$S(O)_2R^c$及 $S(O)_2NR^cR^c$。

29. 如申請專利範圍第 27 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^b 獨立地選自 C_{1-4}烷基、OH、OR^c、CN、NR^cR^c及 $C(O)NR^cR^c$。

30. 如申請專利範圍第 28 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^c 獨立地為 H 或 C_{1-6}烷基；或任兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基。

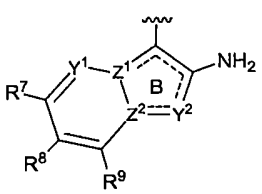
31. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4a} 為 H、甲基、乙基、異丙基、異丁基、$-CH_2C{\equiv}CCH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2NH_2$、環丁基、苯甲基、$-CH_2C(O)NH_2$、$-CH_2$-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)或$-CH_2C(O)$-(嗎啉-4-基)。

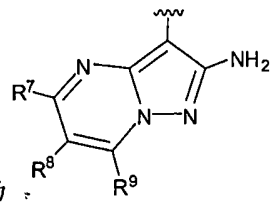
32. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為 H、鹵基、CN、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}鹵烷基。

33. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為 H 或 C_{1-6}烷基。

34. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 H、鹵基、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}鹵烷基。

35. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 H、鹵基或 C_{1-6} 烷基。
36. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 H、溴基或甲基。
37. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為 H、鹵基、CN、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。
38. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為鹵基、CN 或 C_{1-6} 烷基。
39. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氯基、CN 或甲基。
40. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為 H、4 員至 10 員雜環烷基或 5 員至 10 員雜芳基，其中該 4 員至 10 員雜環烷基及 5 員至 10 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^q 取代基取代。
41. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為 H、5 員至 6 員雜環烷基或 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜環烷基及 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^q 取代基取代。
42. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為 H、哌啶基或吡啶基，其中該哌啶基及吡啶基各自視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^q 取代基取代。
43. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7、R^8 及 R^9 各自為 H。
44. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



為


；

R^1 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^2 為 OR^{13}、C_{6-10} 芳基、4 員至 10 員雜環烷基或 5 員至 10 員雜芳基；

其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基、4 員至 10 員雜環烷基及 5 員至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

各 R^j 獨立地選自鹵基、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、$NHOR^k$、OR^k、$C(O)R^k$、$C(O)NR^kR^k$、$C(O)OR^k$、$OC(O)R^k$、$OC(O)NR^kR^k$、NHR^k、NR^kR^k、$NR^kC(O)R^k$、$S(O)_2R^k$、$NR^kS(O)_2R^k$ 及 $S(O)_2NR^kR^k$；

R^{3a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{3a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^{4a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{4a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^4 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

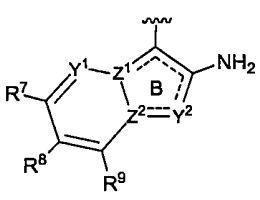
R^5 為 H、鹵基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

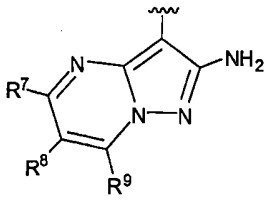
R^{5a} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^6 為 H、鹵基、CN、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；且

R^7 為 H、鹵基、CN、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。

45. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



為


；

R^1 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^2 為 OR^{13}、C_{6-10} 芳基或 5 員至 10 員雜芳基；其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基或 5 員至 10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

各 R^j 獨立地選自鹵基、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、$NHOR^k$、OR^k、$C(O)R^k$、$C(O)NR^kR^k$、$C(O)OR^k$、$OC(O)R^k$、$OC(O)NR^kR^k$、NHR^k、NR^kR^k、$NR^kC(O)R^k$、$S(O)_2R^k$、$NR^kS(O)_2R^k$ 及 $S(O)_2NR^kR^k$；

R^{3a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{3a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^{4a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{4a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^4 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

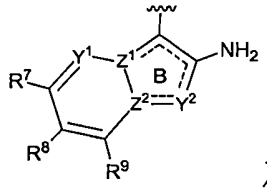
R^5 為 H、鹵基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

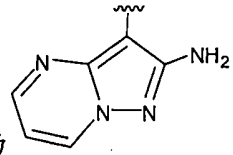
R^{5a} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^6 為 H、鹵基、CN、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；且

R^7 為 H、鹵基、CN、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。

46. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



為


；

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^2 為 C_{1-6} 烷氧基、苯基或單環 5 員至 6 員雜芳基；其中 R^2 之該 C_{6-10} 芳基或單環 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

各 R^j 獨立地選自鹵基、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、$NHOR^k$、OR^k、$C(O)R^k$、$C(O)NR^kR^k$、$C(O)OR^k$、$OC(O)R^k$、$OC(O)NR^kR^k$、NHR^k、NR^kR^k、$NR^kC(O)R^k$、$S(O)_2R^k$、$NR^kS(O)_2R^k$ 及 $S(O)_2NR^kR^k$；

各 R^k 獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵烷基；

R^{3a} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{3a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

各 R^b 獨立地選自鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、CN、OH、NH_2、$NHOR^c$、OR^c、$C(O)R^c$、$C(O)NR^cR^c$、$C(O)OR^c$、$OC(O)R^c$、$OC(O)NR^cR^c$、NHR^c、NR^cR^c、$NR^cC(O)R^c$、$NR^cC(O)OR^c$、$NR^cS(O)R^c$、$NR^cS(O)_2R^c$、$S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$；

R^{4a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{4a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^4 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^{5a} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

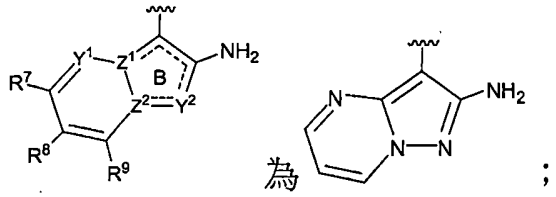
R^5 為 H、鹵基或 C_{1-6} 烷基；

R^6 為鹵基、CN 或 C_{1-6} 烷基；且

各 R^c 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；

或任兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基。

47. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



；

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^2 為 C_{1-6} 烷氧基或苯基，其中 R^2 之該苯基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

各 R^j 獨立地選自鹵基、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 鹵烷氧基、胺基、C_{1-4} 烷基胺基及二(C_{1-4} 烷基)胺基；

R^{3a} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{3a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^{4a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{4a} 之該 C_{1-6} 烷基及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^4 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^{5a} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^5 為 H、鹵基或 C_{1-6} 烷基；

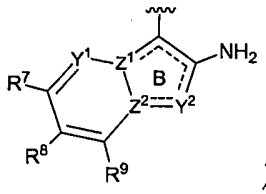
R^6 為鹵基、CN 或 C_{1-6} 烷基；

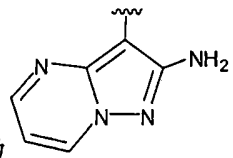
各 R^b 獨立地選自 C_{1-4} 烷基、OH、OR^c、CN 及 NR^cR^c 及 $C(O)NR^cR^c$；且

各 R^c 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；

或任兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基。

48. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



為


；

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^2 為 5 員至 6 員雜環烷基，其中 R^2 之該 5 員至 6 員雜環烷基視情況經 1 或 2 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

各 R^j 獨立地為 C_{1-4} 烷基；

R^{3a} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{3a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^{4a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{4a} 之該 C_{1-6} 烷基及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^4 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^{5a} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^5 為 H、鹵基或 C_{1-6} 烷基；

R^6 為鹵基、CN 或 C_{1-6} 烷基；

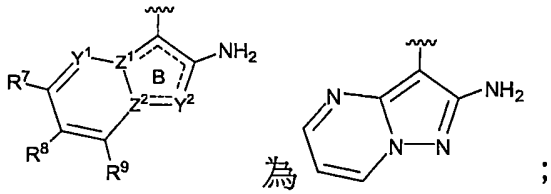
各 R^b 獨立地選自 C_{1-4} 烷基、OH、OR^c、CN 及 NR^cR^c 及 $C(O)NR^cR^c$；且

各 R^c 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；

或任兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個

獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基。

49. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



；

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^2 為 C_{1-6} 烷氧基或苯基，其中 R^2 之該苯基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^j 取代基取代；

各 R^j 獨立地為鹵基；

R^{3a} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{3a} 之該 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 6 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^{4a} 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、苯基-C_{1-4} 烷基-及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-；其中 R^{4a} 之該 C_{1-6} 烷基及(5 員至 6 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況由 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^4 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^{5a} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

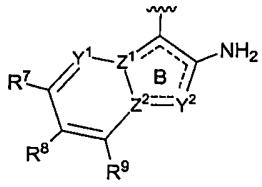
R^5 為 H、鹵基或 C_{1-6} 烷基；

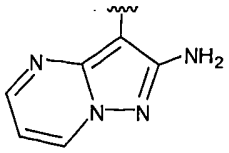
R^6 為鹵基、CN 或 C_{1-6} 烷基；

各 R^b 獨立地選自 C_{1-4} 烷基、OH、OR^c、CN 及 NR^cR^c 及 $C(O)NR^cR^c$；且各 R^c 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；

或任兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基。

50. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



為


；

R^1 為甲基；

R^2 為乙氧基、苯基或 3-氟苯基；

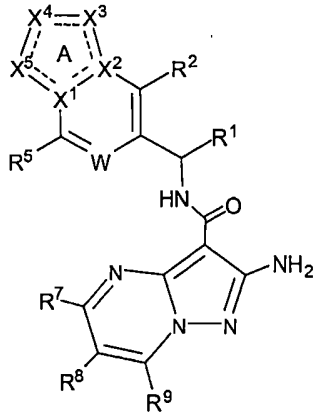
R^{3a} 為 H、甲基、異丙基、異丁基、$-CH_2C{\equiv}CCH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2C(O)NH_2$、苯甲基、環丁基、$-CH_2$-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)或$-CH_2CH_2$-(嗎啉-4-基)；

R^{4a} 為 H、甲基、乙基、異丙基、異丁基、$-CH_2C{\equiv}CCH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2NH_2$、環丁基、苯甲基、$-CH_2C(O)NH_2$、$-CH_2$-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)或$-CH_2C(O)$-(嗎啉-4-基)；

R^5 為 H、溴基或甲基；且

R^6 為氯基、CN 或甲基。

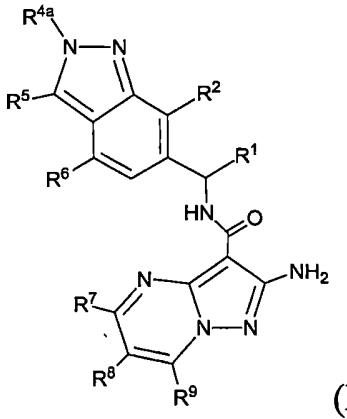
51. 如申請專利範圍第 1 項、第 2 項及第 50 項中任一項之化合物，其具有式(II)：



(II)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

52. 如申請專利範圍第 1 項、第 2 項及第 50 項中任一項之化合物，其具有式(X)：



(X)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

53. 如申請專利範圍第 52 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4a} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、苯甲基、氰基甲基、2-甲氧基乙基、2-羥基乙基、環丁基、環戊基、2-胺基-2-側氧基乙基、N,N-二甲基-2-胺基-2-側氧基乙基、(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基、2-(N-嗎啉基)乙基、2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基或 2-胺基乙基。

54. 如申請專利範圍第 52 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為乙氧基或視情況經鹵基取代之苯基。

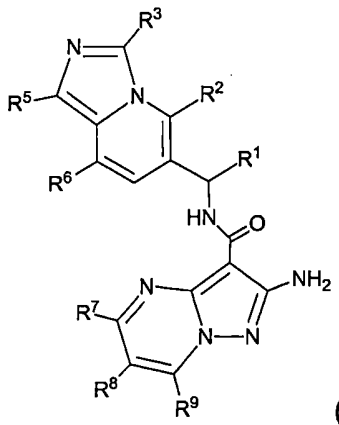
55. 如申請專利範圍第 52 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為甲基。

56. 如申請專利範圍第 52 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 H、Br 或甲基。

57. 如申請專利範圍第 52 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為甲基、CN 或 Cl。

58. 如申請專利範圍第 52 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7、R^8 及 R^9 各自為 H。

59. 如申請專利範圍第 1 項、第 2 項及第 50 項中任一項之化合物，其具有式(XI)：



(XI)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

60. 如申請專利範圍第 59 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4a} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、苯甲基、氰基甲基、2-甲氧基乙基、2-羥基乙基、環丁基、環戊基、2-胺基-2-側氧基乙基、N,N-二甲基-2-胺基-2-側氧基乙基、(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基、2-(N-嗎啉基)乙基、2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基或 2-胺基乙基。

61. 如申請專利範圍第 59 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為乙氧基、視情況經 C_{1-4} 烷基取代之 1,1-二氧負離子基硫代(N-嗎啉基)或視情況經鹵基取代之苯基。

62. 如申請專利範圍第 59 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為乙氧基或視情況經鹵基取代之苯基。

63. 如申請專利範圍第 59 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為甲基。

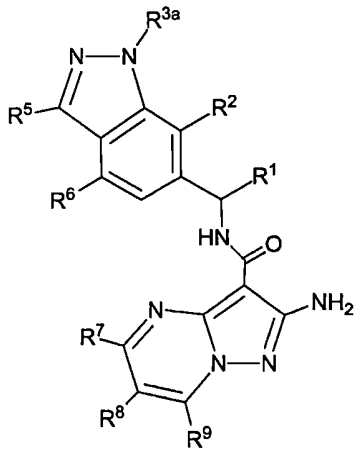
64. 如申請專利範圍第 59 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 H、Br 或甲基。

65. 如申請專利範圍第 59 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為甲基、CN 或 Cl。

66. 如申請專利範圍第 59 項之化合物，其中 R^7 為 H、視情況由 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代之哌啶-1-基或吡啶-3-基，其中該 C_{1-4} 烷基由 OH 取代。

67. 如申請專利範圍第 59 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7、R^8 及 R^9 各自為 H。

68. 如申請專利範圍第 1 項、第 2 項及第 50 項中任一項之化合物，其具有式(XII)：



(XII)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

69. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，其選自：

2-胺基-N-[1-(4-氯-7-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(4-氯-7-乙氧基-2-乙基-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(4-氯-7-乙氧基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[4-氯-7-乙氧基-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1-(2-羥基乙基)-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-1-(氰基甲基)-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(1-苯甲基-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1-異丁基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-1-環丁基-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1-異丙基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-2-(2-羥基乙基)-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-2-(氰基甲基)-7-乙氧基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(2-苯甲基-4-氯-7-乙氧基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-2-異丁基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-2-環丁基-7-乙氧基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-2-異丙基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-氯-7-乙氧基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(2-(丁-2-炔基)-4-氯-7-乙氧基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(1-(丁-2-炔-1-基)-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-1-甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-2-甲基-7-苯基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-1-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-7-苯基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-1-(2-(N-吗啉基)乙基)-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-2-(2-(N-吗啉基)-2-側氧基乙基)-7-苯基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(2-(2-胺基乙基)-4-氯-7-苯基-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(1-(2-胺基乙基)-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(3-溴-4-氯-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-3-甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(3,4-二甲基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-*N*-{1-[8-氯-5-(3-氟苯基)-3-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-*N*-(1-(8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-*N*-[1-(8-氯-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-*N*-{1-[5-(3-氟苯基)-3,8-二甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-*N*-[1-(8-氰基-5-苯基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

70. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自：

2-胺基-N-(1-[8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代吗啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(8-氯-5-(3-氰基吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(8-氯-5-(3-氰基-3-甲基吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(8-氯-5-((3S,4S)-3,4-二羥基吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(8-氯-5-((3S,4S)-3-氟-4-羥基吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代吗啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-[8-氯-5-(1-氧負離子基硫代吗啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-[8-氯-5-(3-甲基-1,1-二氧負離子基硫代吗啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-[8-氯-5-(1-亞胺基-1-氧負離子基硫代吗啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-[8-氯-5-(2,2-二甲基-1,1-二氧負離子基硫代吗啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)-5-(5-(羥基甲基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(3,4-二氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)-5-(哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-6-氯-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)-6-(哌啶-1-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)-6-(5-(羥基甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(3,4-二氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)-6-(5-(羥基甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基]-5-吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-3-乙基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(3-溴-4-氯-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(3-溴-4-氯-7-乙氧基-2-(2-羥基乙基)-2H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(3-溴-4-氯-7-乙氧基-1-(2-羥基乙基)-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-3-氰基-7-苯基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-(4-氰基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

(*S*)-2-胺基-N-(1-(4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-吗啉基))吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

(*S*)-2-胺基-N-(1-(4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-吗啉基))-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-(吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-3-氰基-7-(1,1-二氧負離子基硫代(N-吗啉基))吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-3-氰基-7-((S)-3-羥基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(8-氯-5-環戊基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-苯基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[7-(3-胺基丙氧基)-4-氯-1H-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(4-氟哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(4-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-{8-氯-5-[(2R)-2-甲基吡咯啶-1-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-{8-氯-5-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-[(2R)-2-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-[(2S)-2-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(3-氟哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(3,3-二甲基吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-{8-氯-5-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-{8-氯-5-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(3-氰基-3-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-{8-氯-5-[3-羥基-3-(三氟甲基)哌啶-1-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(2-側氧基-3-氧雜-1,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-甲氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-(二氟甲氧基)-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-(2-羥基乙氧基)-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-7-(2,3-二羥基丙氧基)-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(4-氯-3-氰基-7-乙氧基-1H-吲唑-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(8-氯-5-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(8-氯-5-(4-氰基-4-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(8-氯-5-(4-羥基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(3-羥基吡咯啶-1-基)-2H-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)-2H-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{3-[(甲基胺基)磺醯基]吡咯啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{4-[(二甲基胺基)磺醯基]哌啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代吗啉-4-基)-2H-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

N-(1-{7-[(3S)-3-(乙醯基胺基)吡咯啶-1-基]-4-氯-2H-吲唑-6-基}乙基)-2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{(3S)-3-[(甲基磺醯基)胺基]吡咯啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{(3R)-3-[(甲基磺醯基)胺基]吡咯啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

4-[6-(1-{[(2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)羰基]胺基}乙基)-4-氯-2H-吲唑-7-基]環己-3-烯-1-甲酸乙酯；

4-[6-(1-{[(2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)羰基]胺基}乙基)-4-氯-2H-吲唑-7-基]-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苯甲酯；

2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2H-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(4-甲氧基環己-1-烯-1-基)-2H-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(4-氰基環己-1-烯-1-基)-2H-吲唑-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

1-[6-(1-{[(2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)羰基]胺基}乙基)-4-氯-2H-吲唑-7-基]吡咯啶-3-甲酸甲酯；

2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{3-[(甲基胺基)羰基]吡咯啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

N-(1-(7-((S)-3-乙醯胺基哌啶-1-基)-4-氯-1H-吲唑-6-基)乙基)-2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{(3S)-3-[(甲基磺醯基)胺基]哌啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

1-[6-(1-{[(2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)羰基]胺基}乙基)-4-氯-2H-吲唑-7-基]哌啶-4-甲酸乙酯；

2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{4-[(甲基胺基)羰基]哌啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(4-氯-7-{4-[(二甲基胺基)羰基]哌啶-1-基}-2H-吲唑-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(1,1-二氧負離子基-1,4-硫氮杂环庚烷-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮杂环庚烷-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[4-氯-7-(2,2-二甲基-1,1-二氧負離子基硫代吗啉-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[3,4-二氯-7-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代吗啉-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[3,4-二氯-7-(1,1-二氧負離子基硫代吗啉-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[3,4-二氯-7-(1,1-二氧負離子基-1,4-硫氮杂环庚烷-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[3,4-二氯-7-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮杂环庚烷-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[3,4-二氯-7-(2,2-二甲基-1,1-二氧負離子基硫代吗啉-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(8-環丙基-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-3-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(8-氯-3-甲基-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(8-氯-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[1,8-二氯-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-1-氟-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-3-甲基-5-苯基-1-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(8-氯-1-氰基-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(8-氯-1-乙炔基-3-甲基-5-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(8-氯-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(8-氯-1-氰基-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(8-氯-1-甲基-5-吡啶-3-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-{8-氯-5-[5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(8-氯-5-{6-[(甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(8-氯-5-吡啶-2-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(8-氯-5-{4-[(甲基胺基)磺醯基]苯基}咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-{8-氯-5-[4-(甲基磺醯基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(5-氰基吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(8-氯-5-吡嗪-2-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-{8-氯-5-[4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(8-氯-5-吡咯啶-1-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(4-甲氧基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(8-氯-5-吗啉-4-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(4-羥基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[5-(4-溴哌啶-1-基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(3-羥基吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮杂环庚烷-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-{8-氯-5-[(3S,5S)-3,5-二羥基哌啶-1-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,4-硫氮杂环庚烷-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-{8-氯-5-[(3S)-3-羥基哌啶-1-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(4-氰基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-{8-氯-5-[(3R,5R)-3,5-二羥基哌啶-1-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-{8-氯-5-[(3R,5S)-3,5-二羥基哌啶-1-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-{8-氯-5-[(3R,5R)-3-氟-5-羥基哌啶-1-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-{8-氯-5-[(3S,5R)-3-氰基-5-羥基哌啶-1-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,4-硫氮杂环庚烷-4-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮杂环庚烷-5-基)-1-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{(1S)-1-[1,8-二氯-5-(1,1-二氧負離子基-1,2,5-硫二氮杂环庚烷-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{(1S)-1-[1,8-二氯-5-(5-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[1,8-二氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代吗啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[1,8-二氯-5-(4-氰基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-1-氰基-5-(1,1-二氧負離子基硫代吗啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-吗啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代吗啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]甲基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-((8-氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-吗啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-((8-氯-5-(2,2-二甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-吗啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-((1,8-二氯-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-吗啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-((1,8-二氯-5-(2,2-二甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-吗啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-((8-氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-((1,8-二氯-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-((8-氯-1-氰基-5-(吡咯啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-((8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-吗啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-吗啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-((8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-吗啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(環丙基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(8-氯-1-氰基-5-(2-甲基-1,1-二氧負離子基硫代(N-吗啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,2,2-三氟乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代吗啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]丙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代吗啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]丙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-{1-[8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代吗啉-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,2,2-三氟乙基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-(1-(8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代(N-吗啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-甲基丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-((8-氯-5-(1,1-二氧負離子基硫代(N-吗啉基))咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(環丙基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(8-氯-5-環己基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(8-氯-3-甲基-5-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

2-胺基-N-[1-(8-氯-5-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

71. 如申請專利範圍第 1 項、第 2 項、第 50 項及第 70 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中與 R^1 連接之碳原子呈(*R*)立體構形。

72. 如申請專利範圍第 1 項、第 2 項、第 50 項及第 70 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中與 R^1 連接之碳原子呈(*S*)立體構形。

73. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 72 項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。

74. 一種抑制 PI3Kγ 激酶之活體外(*in vitro*)方法，其包括使該 PI3Kγ 激酶與如申請專利範圍第 1 項至第 72 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

75. 如申請專利範圍第 74 項之活體外方法，其中相對於 PI3Kα、PI3Kβ 及 PI3Kδ 激酶中之一或多者，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽選擇性地抑制 PI3Kγ 激酶。
76. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 72 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造供治療與 PI3Kγ 激酶之異常表現或活性相關之疾病或病症的藥劑。
77. 如申請專利範圍第 76 項之用途，其中該疾病或病症為自體免疫疾病或病症、癌症、心血管疾病或神經退化性疾病。
78. 如申請專利範圍第 76 項之用途，其中疾病或病症為肺癌、黑色素瘤、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肝癌、結腸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮癌、腎癌、胃癌或肉瘤。
79. 如申請專利範圍第 78 項之用途，其中該肉瘤為阿金氏腫瘤(Askin's tumor)、葡萄樣肉瘤、軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、惡性血管內皮細胞瘤、惡性神經鞘瘤、骨肉瘤、肺泡軟部肉瘤、血管肉瘤、葉狀囊肉瘤、隆突性皮膚纖維肉瘤、類結締織腫瘤、結締組織增生性小圓細胞腫瘤、上皮樣肉瘤、骨外軟骨肉瘤、骨外骨肉瘤、纖維肉瘤、胃腸基質腫瘤(GIST)、血管外皮細胞瘤、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌肉瘤、脂肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴肉瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)、神經纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、滑膜肉瘤或未分化多形性肉瘤。
80. 如申請專利範圍第 76 項之用途，其中該疾病或病症為急性骨髓性白血病、急性單核細胞性白血病、小淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、T 細胞急性淋巴母細胞性白血病(T-ALL)、皮膚 T 細胞淋巴瘤、大顆粒性淋巴細胞性白血病、成熟(周邊) t 細胞贅瘤(PTCL)、間變性大細胞淋巴瘤(ALCL)或淋巴母細胞性淋巴瘤。
81. 如申請專利範圍第 80 項之用途，其中該成熟(周邊) t 細胞贅瘤(PTCL)為 T 細胞前淋巴細胞性白血病、T 細胞顆粒性淋巴細胞性白血病、侵襲性 NK 細胞白血病、蕈樣真菌病/塞扎萊症候群(Sezary syndrome)、間變性大細胞淋巴瘤(T 細胞型)、腸病型 T 細胞淋巴瘤、成人 T 細胞白血病

/淋巴瘤或血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤。

82. 如申請專利範圍第 80 項之用途，其中該間變性大細胞淋巴瘤(ALCL)為全身性 ALCL 或原發性皮膚 ALCL。

83. 如申請專利範圍第 76 項之用途，其中該疾病或病症為伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、急性髓母細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、毛細胞白血病、套細胞淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、結節外邊緣區淋巴瘤、瓦登斯特隆氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、前淋巴細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、骨髓纖維化、黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、縱隔(胸腺)大 B 細胞淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫病、脾邊緣區淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、血管內大 B 細胞淋巴瘤、漿細胞性白血病、髓外漿細胞瘤、潛伏骨髓瘤(又名無症狀骨髓瘤)、無確定意義單株丙球蛋白病(MGUS)或彌漫性大 B 細胞淋巴瘤。

84. 如申請專利範圍第 83 項之用途，其中非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)為復發性 NHL、難治性 NHL、復發性濾泡性 NHL、無痛性 NHL (iNHL)或侵襲性 NHL (aNHL)。

85. 如申請專利範圍第 83 項之用途，其中該彌漫性大 B 細胞淋巴瘤為活化型 B 細胞樣(ABC)彌漫性大 B 細胞淋巴瘤或生發中心 B 細胞(GCB)彌漫性大 B 細胞淋巴瘤。

86. 如申請專利範圍第 83 項之用途，其中該伯基特氏淋巴瘤為地方性伯基特氏淋巴瘤、散發性伯基特氏淋巴瘤或類伯基特氏淋巴瘤。

87. 如申請專利範圍第 76 項之用途，其中該疾病或病症為變形性關節炎、多發性硬化、全身性紅斑狼瘡、哮喘、過敏反應、胰臟炎、牛皮癬、過敏、腎小球性腎炎、炎症性腸病(例如克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、血栓形成、腦膜炎、腦炎、糖尿病性視網膜病變、良性前列腺肥大、重症肌無力、休格倫氏症候群(Sjögren's syndrome)、骨關節炎、再狹窄或動脈粥樣硬化。

88. 如申請專利範圍第 76 項之用途，其中該疾病或病症為心臟肥大、心肌細胞功能障礙、慢性阻塞性肺病(COPD)、血壓升高、局部缺血、局部

缺血-再灌注、血管收縮、貧血(例如溶血性貧血、再生不良性貧血或純紅血球貧血)、細菌感染、病毒感染、移植物排斥、腎病、過敏性休克纖維化、骨骼肌萎縮、骨骼肌肥大、血管生成、敗血症、移植物排斥、腎小球硬化、漸進性腎纖維化、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、自體免疫溶血性貧血、血管炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、天皰瘡或膜性腎病變。

89. 如申請專利範圍第 88 項之用途，其中該特發性血小板減少性紫癜(ITP)為復發性 ITP 或難治性 ITP。

90. 如申請專利範圍第 88 項之用途，其中該血管炎為白塞氏病(Behçet's disease)、寇甘氏症候群(Cogan's syndrome)、巨細胞性動脈炎、風濕性多肌痛症(PMR)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、柏格氏病(Buerger's disease) (閉塞性血栓性血管炎)、中樞神經系統血管炎、川崎病(Kawasaki disease)、多發性結節性動脈炎、查格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss syndrome)、混合型冷凝球蛋白血症性血管炎(原發性或 C 型肝炎病毒(HCV)誘導型)、亨-舒二氏紫癜(Henoch-Schönlein purpura，HSP)、過敏性血管炎、顯微多血管炎、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)或抗嗜中性白血球細胞質抗體相關(ANCA)全身性血管炎(AASV)。

91. 如申請專利範圍第 76 項之用途，其中該疾病或病症為阿茲海默氏病、中樞神經系統損傷或中風。

92. 如申請專利範圍第 76 項至第 91 項中任一項之用途，其中該藥劑進一步包括或與 JAK1 及/或 JAK2 之抑制劑或 PI3Kδ 之抑制劑合併投與。