202039481

(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 202039481 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：108146984　(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl.：　*C07D417/12* (2006.01)　*C07D495/04* (2006.01)

A61K31/428 (2006.01)　*A61K31/4365* (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)　*A61P37/00* (2006.01)

(30)優先權：2018/12/21　美國　62/783,742

(71)申請人：美商西建公司 (美國) CELGENE CORPORATION　(US)

美國

(72)發明人：安布拉斯特　凱特 ARMBRUST, KURT (US)；羅馬諾夫　麥可立迪斯　菲德 ROMANOV MICHAILIDIS, FEDOR (CY)；沃瑪　凱倫　伊爾姆高 WORM, KARIN IRMGARD (DE)；伊利斯　約翰　麥克爾 ELLIS, JOHN MICHAEL (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：20 項　圖式數：0　共 449 頁

(54)名稱

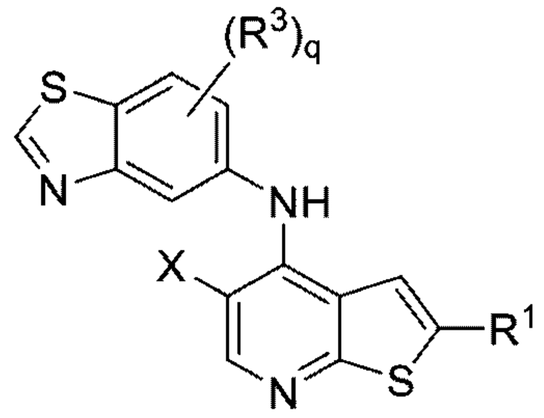
RIPK2 之噻吩并吡啶抑制劑

(57)摘要

本發明提供化合物、其醫藥學上可接受之組合物及其使用方法。

The present invention provides compounds, pharmaceutically acceptable compositions thereof, and methods of using the same.

特徵化學式：



I'

202039481

【發明摘要】

【中文發明名稱】

RIPK2之噻吩并吡啶抑制劑

【英文發明名稱】

THIENOPYRIDINE INHIBITORS OF RIPK2

【中文】

本發明提供化合物、其醫藥學上可接受之組合物及其使用方法。

【英文】

The present invention provides compounds, pharmaceutically acceptable compositions thereof, and methods of using the same.

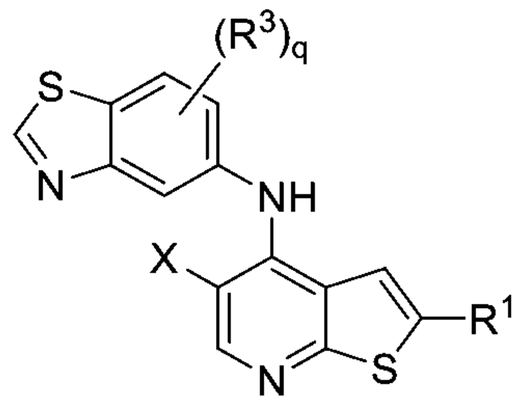
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I'

【發明說明書】

【中文發明名稱】

RIPK2之噻吩并吡啶抑制劑

【英文發明名稱】

THIENOPYRIDINE INHIBITORS OF RIPK2

【技術領域】

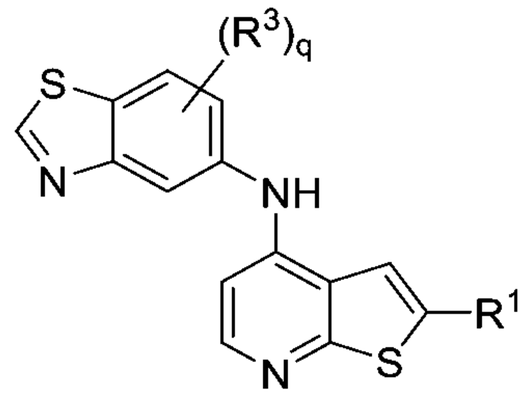
【先前技術】

【0001】 受體相互作用蛋白激酶2 (RIPK2)與促進免疫細胞浸潤至中樞神經系統中相關。Nachbur等人，*Nature Communications*, 6:6442 (2015)。特定而言，RIPK2介導來自含有核苷酸結合寡聚化結構域之蛋白質1及2 (NOD1及NOD2)之促炎性信號傳導，且與許多自體炎性病症有關。Canning等人，*Chemistry and Biology*, 22(9):1174-1184 (2015年9月17日)。諸如炎性腸道疾病(IBD)之自體炎性病症可使人虛弱且有時導致危及生命之併發症。在2011年，研究表明約160萬美國人罹患IBD。因此，抑制RIPK2適用於治療與自體炎性病症相關之某些疾病及病症。

【發明內容】

【0002】 本申請案提供適用於抑制RIPK2之技術。在一些實施例中，所提供之技術尤其適用於治療及/或預防諸如炎性腸道疾病之炎性病症。

【0003】 在一些實施例中，本申請案提供具有如式I中所闡述之結構的化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員單環飽和或部分不飽和雜環；具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9員至10員雙環雜環；或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7員至11員螺環稠合雜環，且其中R^1經$(R^2)_p$取代；

各R^2獨立地為鹵素、視情況經取代之C_{1-6}脂族基團、-OR、$-N(R)_2$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-SO_2R$或視情況經取代之具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至7員飽和雜環；

各R獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-6}脂族基團或視情況經取代之具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至6員飽和雜環；或

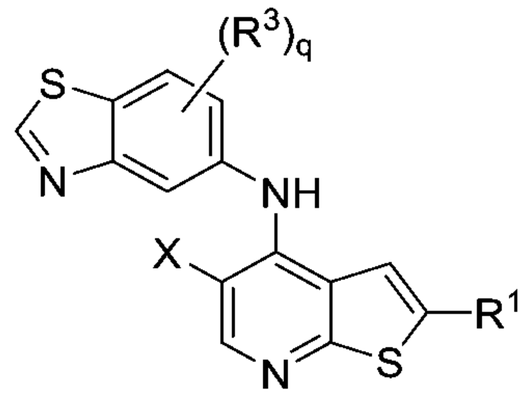
氮原子上之兩個R基團與其所連接之原子一起形成具有1或2個獨立地選自氮、氧或硫之其他雜原子的4員至6員雜環；

各R^3獨立地為鹵素、CN、$-N(R)_2$、-OR或視情況經取代之C_{1-6}脂族基團；

p為0-4；且

q為0-4。

【0004】 在一些實施例中，本申請案提供具有如式I’中所闡述之結構的化合物：



I’

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員單環飽和或部分不飽和雜環；具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9員至10員雙環雜環；或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7員至11員螺環稠合雜環，且其中R^1經$(R^2)_p$取代；

各R^2獨立地為鹵素、視情況經取代之C_{1-6}脂族基團、-OR、$-N(R)_2$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-SO_2R$或視情況經取代之具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至7員飽和雜環；

各R獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-6}脂族基團或視情況經取代之具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至6員飽和雜環；或

氮原子上之兩個R基團與其所連接之原子一起形成具有1或2個獨立地選自氮、氧或硫之其他雜原子的4員至6員雜環；

各R^3獨立地為鹵素、CN、$-N(R)_2$、-OR或視情況經取代之C_{1-6}脂族基團；

X為氫或鹵素；

p為0-4；且

q為0-4。

定義

【0005】 ***脂族***：術語「脂族」係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(亦即，不分枝)或分枝、經取代或未經取代之烴鏈，或完全飽和或含有一或多個不飽和單元之單環烴或雙環烴，但其不為芳族的(本文中亦稱為「環脂族」)，其具有連接至分子其餘部分之單一點。除非另外指明，否則脂族基團含有1-12個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基團含有1-6個脂族碳原子(例如C_{1-6})。在一些實施例中，脂族基團含有1-5個脂族碳原子(例如C_{1-5})。在其他實施例中，脂族基團含有1-4個脂族碳原子(例如C_{1-4})。在其他實施例中，脂族基團含有1-3個脂族碳原子(例如C_{1-3})，且在其他實施例中，脂族基團含有1-2個脂族碳原子(例如C_{1-2})。在一些實施例中，「環脂族」係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元之單環C_{3-8}烴或雙環C_{7-10}烴，但其不為芳族的，其具有連接至分子其餘部分之單一點。適合之脂族基團包括但不限於直鏈或分枝鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其雜合物。較佳脂族基團為C_{1-6}烷基。

【0006】 ***烷基***：單獨使用或作為較大部分之一部分的術語「烷基」係指(除非另外指明，否則)具有1-12、1-10、1-8、1-6、1-4、1-3或1-2個碳原子(例如C_{1-12}、C_{1-10}、C_{1-8}、C_{1-6}、C_{1-4}、C_{1-3}或C_{1-2})之飽和、視情況經取代的直鏈或分枝鏈或環狀烴基。示例性烷基包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基及庚基。術語「環烷基」係指具有約3至約10個環碳原子之視情況經取代之飽和環系統。示例性單環環烷基環包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

【0007】 ***伸烷基***：術語「伸烷基」係指二價烷基。在一些實施例中，「伸烷基」為二價直鏈或分枝鏈烷基。在一些實施例中，「伸烷基鏈」為聚亞甲基，亦即，$-(CH_2)_n-$，其中n為正整數，例如1至6、1至4、1

至3、1至2或2至3。視情況經取代之伸烷基鏈為一或多個亞甲基氫原子視情況經取代基置換之聚亞甲基。適合之取代基包括下文針對經取代之脂族基團所描述的彼等取代基且亦包括本文在說明書中所描述之彼等取代基。應瞭解，伸烷基之兩個取代基可一起形成環系統。在某些實施例中，兩個取代基可一起形成3員至7員環。取代基可位於相同或不同原子上。

【0008】***烯基***：單獨使用或作為較大部分之一部分的術語「烯基」係指視情況經取代之具有至少一個雙鍵且(除非另外指明，否則)具有2-12、2-10、2-8、2-6、2-4或2-3個碳原子(例如C_{2-12}、C_{2-10}、C_{2-8}、C_{2-6}、C_{2-4}或C_{2-3})的直鏈或分枝鏈或環狀烴基。示例性烯基包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基及庚烯基。術語「環烯基」係指含有至少一個碳-碳雙鍵且具有約3至約10個碳原子之視情況經取代之非芳族單環或多環系統。示例性單環環烯基環包括環戊烯基、環己烯基及環庚烯基。

【0009】***炔基***：單獨使用或作為較大部分之一部分的術語「炔基」係指視情況經取代之具有至少一個三鍵且(除非另外指明，否則)具有2-12、2-10、2-8、2-6、2-4或2-3個碳原子(例如C_{2-12}、C_{2-10}、C_{2-8}、C_{2-6}、C_{2-4}或C_{2-3})的直鏈或分枝鏈烴基。示例性炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及庚炔基。

【0010】***芳基***：術語「芳基」係指具有總共五至十四個環成員(例如C_{5-14})之單環及雙環系統，其中系統中至少一個環為芳族環且其中系統中之各環含有三至七個環成員。術語「芳基」可與術語「芳環」互換使用。在本發明之某些實施例中，「芳基」係指包括但不限於苯基、聯苯、萘基、蒽基及類似基團之芳族環系統，其可帶有一或多個取代基。除非另外指明，否則「芳基」基團為烴。

【0011】 ***生物樣品：***如本文所用，術語「生物樣品」典型地係指自如本文所描述之相關生物來源(例如組織或有機體或細胞培養物)獲得或衍生之樣品。在一些實施例中，相關來源包含有機體，諸如動物或人類。在一些實施例中，生物樣品為或包含生物組織或流體。在一些實施例中，生物樣品可為或包含骨髓；血液；血細胞；腹水；組織或細針活檢樣品；含細胞之體液；自由浮動之核酸；痰液；唾液；尿液；腦脊髓液、腹膜液；胸膜液；糞便；淋巴液；婦科流體；皮膚拭子；陰道拭子；口腔拭子；鼻拭子；洗滌液或灌洗液，諸如乳管灌洗液或支氣管肺泡灌洗液；吸出物；刮擦物；骨髓試樣；組織活檢試樣；手術試樣；糞便、其他體液、分泌物及/或排泄物；及/或自其獲得之細胞等。在一些實施例中，生物樣品為或包含自個體獲得之細胞。在一些實施例中，所獲得之細胞為或包括來自獲得樣品之個體的細胞。在一些實施例中，樣品為藉由任何適當手段直接自相關來源獲得之「初級樣品」。舉例而言，在一些實施例中，初級生物樣品係藉由選自由以下組成之群的方法獲得：活組織檢查(例如細針吸引術或組織活檢)、手術、體液(例如血液、淋巴、糞便等)收集等。在一些實施例中，如由上下文將清楚的，術語「樣品」係指藉由對初級樣品進行加工(例如藉由移除其一或多種組分及/或藉由向其中添加一或多種藥劑)所獲得之製劑。舉例而言，過濾使用半透膜。此類「經加工樣品」可包含例如自樣品提取或藉由對初級樣品執行諸如mRNA擴增或逆轉錄、某些組分之分離及/或純化等技術所獲得之核酸或蛋白質。

【0012】 ***載劑：***如本文所用，術語「載劑」係指與組合物一起投與之稀釋劑、佐劑、賦形劑或媒劑。在一些示例性實施例中，載劑可包括無菌液體，諸如水及油，包括石油、動物、植物或合成來源之油，諸如花生

油、大豆油、礦物油、芝麻油及類似物。在一些實施例中，載劑為或包括一或多種固體組分。

【0013】 ***組合療法：***如本文所用，術語「組合療法」係指個體同時暴露於兩種或更多種治療方案(例如兩種或更多種治療劑)之彼等情況。在一些實施例中，兩種或更多種方案可同時投與；在一些實施例中，此類方案可依序投與(例如第一方案之所有「劑量」在投與第二方案之任何劑量之前投與)；在一些實施例中，此類藥劑以重疊給藥方案投與。在一些實施例中，組合療法之「投與」可涉及以組合形式將一或多種藥劑或模式投與給接收其他藥劑或模式之個體。為清楚起見，組合療法不要求個別藥劑在單一組合物中一起(或甚至必要地同時)投與，不過在一些實施例中，兩種或更多種藥劑或其活性部分可在組合組合物中或甚至在組合化合物中(例如作為單一化學複合物或共價實體之一部分)一起投與。

【0014】 ***組合物：***熟習此項技術者將瞭解，術語「組合物」可用於指包含一或多種指定組分之離散物理實體。一般而言，除非另外指明，否則組合物可具有任何形式，例如氣體、凝膠、液體、固體等。

【0015】 ***劑型或單位劑型：***熟習此項技術者將瞭解，術語「劑型」可用於指用於向個體投與之活性劑(例如治療劑或診斷劑)之物理離散單元。典型地，各此類單元含有預定量之活性劑。在一些實施例中，此類量為適合根據已確定當向相關群體投與(亦即，使用治療性給藥方案)時與所需或有益結果有關之給藥方案投與的單位劑量(或其整個部分)。一般熟習此項技術者瞭解，向特定個體投與之治療組合物或藥劑之總量係由一或多個主治醫師確定且可涉及投與多個劑型。

【0016】 ***給藥方案或治療方案：***熟習此項技術者將瞭解，術語「給

藥方案」及「治療方案」可用於指典型地按時間段隔開個別地向個體投與之一組單元劑量(典型地超過一個)。在一些實施例中，給定治療劑具有建議給藥方案，其可涉及一或多個劑量。在一些實施例中，給藥方案包含複數個劑量，其中之每一者在時間上與其他劑量隔開。在一些實施例中，個別劑量彼此隔開相同長度之時間段；在一些實施例中，給藥方案包含複數個劑量及至少兩個將個別劑量隔開之不同時間段。在一些實施例中，給藥方案內之所有劑量具有相同單位劑量量。在一些實施例中，給藥方案內之不同劑量具有不同量。在一些實施例中，給藥方案依次包含呈第一劑量量之第一劑量以及一或多個呈不同於第一劑量量之第二劑量量的其他劑量。在一些實施例中，給藥方案依次包含呈第一劑量量之第一劑量以及一或多個呈與第一劑量量相同之第二劑量量的其他劑量。在一些實施例中，給藥方案當在相關群體中投與時與所需或有益結果相關(亦即，為治療性給藥方案)。

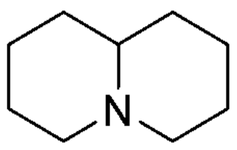
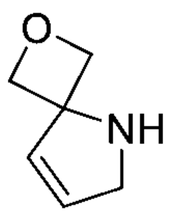
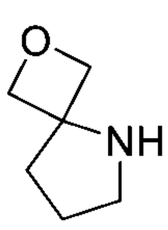
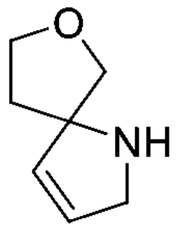
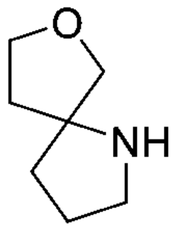
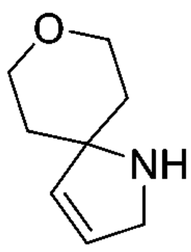
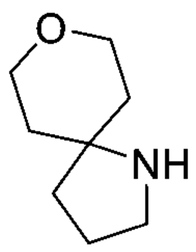
【0017】 ***賦形劑：***如本文所用，術語「賦形劑」係指可包括在醫藥組合物中例如以提供或促進所需一致性或穩定化作用之非治療劑。適合之醫藥賦形劑包括例如澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、脫脂乳粉、甘油、丙烯、二醇、水、乙醇及類似物。

【0018】 ***雜芳基：***單獨使用或作為較大部分(例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」)之一部分的術語「雜芳基」及「雜芳-」係指具有5至10個環原子(例如5員至6員單環雜芳基或9員至10員雙環雜芳基)；具有環狀陣列中共享之6、10或14個π-電子；且除碳原子之外亦具有一至五個雜原子之單環或雙環基團。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之

任何氧化形式及鹼性氮之任何四級銨化形式。雜芳基包括但不限於噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚嗪基、嘌呤基、萘啶基、喋啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻吩并嘧啶基、三唑并吡啶基及苯并異噁唑基。如本文所用，術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括雜芳族環融合至一或多個芳基、環脂族基團或雜環基環之基團，其中連接基團或連接點位於雜芳族環上(亦即，具有1至3個雜原子之雙環雜芳基環)。非限制性實例包括吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹噁啉基、4*H*-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮及苯并異噁唑基。雜芳基可為單環或雙環。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」、「雜芳基基團」或「雜芳族基團」互換使用，該等術語中之任一者包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

【0019】 ***雜原子：***如本文所用之術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式及鹼性氮之任何四級銨化形式。

【0020】 ***雜環：***如本文所用，術語「雜環」、「雜環基」、「雜環基團」及「雜環環」可互換使用且指穩定3員至8員單環或7員至10員雙環雜環部分，其為飽和或部分不飽和的，且除碳原子之外亦具有一或多個(諸如一至四個)如上文所定義之雜原子。當用於提及雜環之環原子時，術

語「氮」包括經取代之氮。作為實例，在具有0-3個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和或部分不飽和環中，氮可為N (如在3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH (如在吡咯啶基中)或NR^+ (如在N-取代之吡咯啶基中)。雜環可在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處連接至其側基，且環原子中之任一者可視情況經取代。此類飽和或部分不飽和雜環基之實例包括但不限於四氫呋喃基、四氫噻吩基、哌啶基、十氫喹啉基、噁唑啶基、哌嗪基、二氧雜環己基、二氧雜環戊基、二氮呼基、氧氮呼基、噻氮呼基、嗎啉基及硫雜嗎啉基。雜環基可為單環、雙環、三環或多環，較佳為單環、雙環或三環，更佳為單環或雙環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。雙環雜環亦包括雜環融合至一或多個芳環之基團。示例性雙環雜環基團包括吲哚啉基、異吲哚啉基、苯并間二氧雜環戊烯基、1,3-二氫異苯并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、四氫喹啉基及  。雙環雜環亦可為螺環系統(例如7員至11員螺環稠合雜環，其除碳原子之外亦具有一或多個如上文所定義之雜原子(例如一個、兩個、三個或四個雜原子))。示例性螺環稠合雜環系統包括  、  、  、  、  及  。

【0021】 ***抑制劑：***如本文所用，術語「抑制劑」係指存在、含量或程度與靶標之含量或活性降低有關的實體、條件或事件。在一些實施例中，抑制劑可直接起作用(在此情況下其例如藉由結合於其靶標直接對靶標施以其影響)；在一些實施例中，抑制劑可間接起作用(在此情況下其藉由與靶標之調控因子相互作用及/或以其他方式改變靶標之調控因子施以

其影響，使得靶標之含量及/或活性降低)。在一些實施例中，抑制劑為存在或水準與相對於特定參考水準或活性降低(例如在諸如存在已知抑制劑或不存在所討論之抑制劑等適當參考條件下所觀測)之目標含量或活性有關的抑制劑。

【0022】 ***經口：***如本文所用之片語「經口投與」及「以經口方式投與」具有其此項技術所理解之含義，指經嘴巴投與化合物或組合物。

【0023】 ***非經腸：***如本文所用之片語「非經腸投與」及「以非經腸方式投與」具有其此項技術所理解之含義，指除經腸及經表面投與外之投與模式，通常藉由注射來進行，且包括但不限於靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、真皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、包囊下、蛛網腹下、脊柱內及胸骨內注射及輸注。

【0024】 ***部分不飽和：***如本文所用，術語「部分不飽和」係指環原子之間包括至少一個雙鍵或三鍵之環部分。術語「部分不飽和」旨在涵蓋具有多個不飽和位點但不旨在包括如本文所定義之芳族(例如芳基或雜芳基)部分的環。

【0025】 ***患者或個體：***如本文所用，術語「患者」或「個體」係指例如為實驗、診斷、預防、美容及/或治療目的而投與或可投與所提供之組合物的任何有機體。典型患者或個體包括動物(例如哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、兔、非人類靈長類動物及/或人類)。在一些實施例中，患者為人類。在一些實施例中，患者或個體罹患或易患一或多種病症或病狀。在一些實施例中，患者或個體展示病症或病狀之一或多種症狀。在一些實施例中，患者或個體已經診斷患有一或多種病症或病狀。在一些實施例中，患者或個體正在接受或已接受某些療法以診斷及/或治療疾病、病症或病

狀。

【0026】 ***醫藥組合物：***如本文所用，術語「醫藥組合物」係指與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配之活性劑。在一些實施例中，活性劑以適合於以顯示當向相關群體投與時達成預定治療作用之統計顯著性概率的治療或給藥方案投與之單位劑量量存在。在一些實施例中，醫藥組合物可專門調配成用於以固體或液體形式投與，包括適合於以下各項之彼等醫藥組合物：經口投與，例如灌服藥(drench) (水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如經靶向用於經頰、舌下及全身性吸收之彼等錠劑)、大丸劑、粉末、顆粒、用於施加至舌部之糊狀物；非經腸投與，例如藉由以例如無菌溶液或懸浮液或持續釋放調配物形式進行皮下、肌肉內、靜脈內或硬膜外注射；表面施加，例如呈乳霜、軟膏或控制釋放貼片或適用於皮膚、肺部或口腔之噴霧形式；陰道內或直腸內使用，例如呈陰道栓、乳霜或泡沫形式；舌下；經眼；經皮；或經鼻、經肺使用及用至其他黏膜表面。

【0027】 ***醫藥學上可接受：***如本文所用，片語「醫藥學上可接受」係指在合理醫學判斷範圍內適合用於與人類及動物之組織接觸而不會有過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且符合合理效益/風險比之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0028】 ***醫藥學上可接受之載劑：***如本文所用，術語「醫藥學上可接受之載劑」意謂參與本發明化合物自一種器官或身體部分至另一器官或身體部分之運輸或轉運的醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填料、稀釋劑、賦形劑或溶劑囊封材料。各載劑在與調配物之其他成分相容且不對患者有害之意義上必須為「可接受的」。可充當醫藥學

上可接受之載劑的材料之一些實例包括：糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原水；等張鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；pH緩衝溶液；聚酯、聚碳酸酯及/或聚酸酐；及用於醫藥調配物中之其他無毒相容物質。

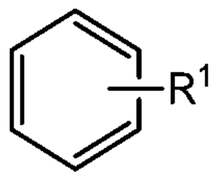
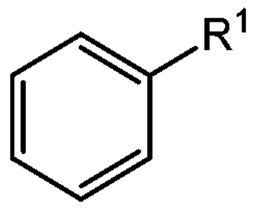
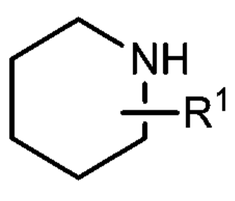
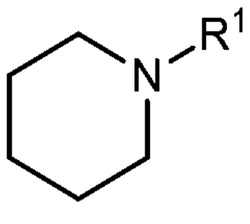
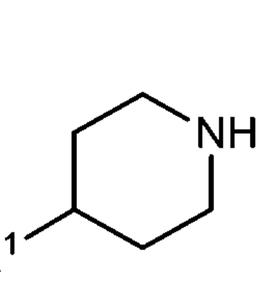
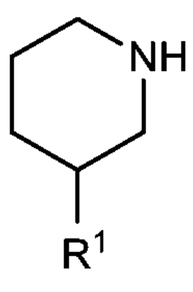
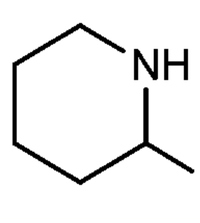
【0029】***醫藥學上可接受之鹽***：如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指適合用於醫藥背景中之此類化合物之鹽，亦即，在合理醫學判斷範疇內適合與人類及低等動物之組織接觸而不會有過度毒性、刺激、過敏反應及類似情況且符合合理效益/風險比的鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中熟知的。舉例而言，S. M. Berge等人在*J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977)中詳細描述了醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽包括但不限於無毒酸加成鹽，其為與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)或藉由使用此項技術中所用之諸如離子交換的其他方法形成之胺基的鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽包括但不限於己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半

硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一酸鹽、戊酸鹽及類似物。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及類似物。在一些實施例中，適當時，醫藥學上可接受之鹽包括無毒銨、四級銨及使用反離子(諸如鹵離子、氫氧根、甲酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1至6個碳原子之烷基、磺酸根及芳基磺酸根)形成之胺陽離子。

【0030】 ***預防(prevent/prevention)***：如本文所用，術語「預防(prevent/prevention)」當結合疾病、病症及/或病狀之發生使用時係指降低發展該疾病、病症及/或病狀之風險及/或延遲該疾病、病症或病狀之一或多種特徵或症狀之發作。當疾病、病症或病狀發作已延遲預定時間段時可認為預防完成。

【0031】 ***特異性***：當提及具有活性之藥劑在本文中使用時，術語「特異性」由熟習此項技術者理解為意味著藥劑辯別潛在目標實體或狀態。舉例而言，在一些實施例中，若在存在一或多種競爭性替代靶標之情況下藥劑優先與其靶標結合，則認為藥劑「特異性」結合於彼靶標。在許多實施例中，特異性相互作用取決於目標實體之特定結構特徵(例如抗原決定基、裂隙、結合位點)的存在。應瞭解，特異性不需要為絕對的。在一些實施例中，特異性可相對於結合劑對一或多種其他潛在目標實體(例如競爭者)來評估。在一些實施例中，特異性係相對於參考特異性結合劑

來評估。在一些實施例中，特異性係相對於參考非特異性結合劑來評估。在一些實施例中，藥劑或實體在結合於其目標實體之條件下不可偵測地結合於競爭性替代靶標。在一些實施例中，結合劑與競爭性替代靶標相比以較高締合速率、較低解離速率、增加之親和力、降低之解離作用及/或增加之穩定性結合至其目標實體。

【0032】*經取代或視情況經取代*：如本文所描述，本發明之化合物可含有「視情況經取代」之部分。一般而言，術語「經取代」前面加上或未加上術語「視情況」意味著指定部分之一或多個氫經適合之取代基置換。「經取代」適用於由結構(例如  至少係指  ；且  至少係指  、  、  或 )清楚或暗示之一或多個氫。除非另外指出，否則「視情況經取代」之基團可在基團之各可取代位置處具有適合之取代基，且當任何給定結構中之超過一個位置可經超過一個選自所指定基團之取代基取代時，在每個位置處取代基可相同或不同。本發明所設想之取代基組合較佳為使得形成穩定或化學上可行之化合物的取代基組合。如本文所用，術語「穩定」係指當經受允許化合物產生、偵測及在某些實施例中允許其回收、純化及用於本文所提供之目的中之一或多者的條件時未實質上改變之化合物。描述為「經取代」之基團較佳具有1至4個取代基，更佳1或2個取代基。描述為「視情況經取代」之基團可為未經取代的或為如上文所描述「經取代」的。

【0033】「視情況經取代」之基團之可取代碳原子上的適合之單價取代基獨立地為鹵素；$-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$；$-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$；$-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$、

-O-$(CH_2)_{0-4}$C(O)OR°；-$(CH_2)_{0-4}$C$H(OR^\circ)_2$；-$(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；-$(CH_2)_{0-4}$Ph，其可經R°取代；-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$Ph，其可經$R^\circ$取代；-CH=CHPh，其可經$R^\circ$取代；-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其可經$R^\circ$取代；-$NO_2$；-CN；-$N_3$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$；-$N(R^\circ)C(S)R^\circ$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；-$N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；-$N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$；-$N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；-$N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$；C$(S)R^\circ$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$；-$(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$；-$OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；-$(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$；-C$(S)NR^\circ_2$；-C$(S)SR^\circ$；-SC$(S)SR^\circ$、-$(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$；-C$(O)N(OR^\circ)R^\circ$；-C$(O)C(O)R^\circ$；-C$(O)CH_2C(O)R^\circ$；-C$(NOR^\circ)R^\circ$；-$(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$；-$(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$；-$S(O)_2NR^\circ_2$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$；-$N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$；-$N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$；-$N(OR^\circ)R^\circ$；-C$(NH)NR^\circ_2$；-$P(O)_2R^\circ$；-$P(O)R^\circ_2$；-$OP(O)R^\circ_2$；-$OP(O)(OR^\circ)_2$；$SiR^\circ_3$；-($C_{1-4}$直鏈或分枝鏈伸烷基)O-$N(R^\circ)_2$；或-($C_{1-4}$直鏈或分枝鏈伸烷基)C(O)O-$N(R^\circ)_2$，其中各$R^\circ$可如下文所定義經取代且獨立地為氫、$C_{1-6}$脂族基團、-$CH_2$Ph、-$O(CH_2)_{0-1}$Ph、-$CH_2$-(5員至6員雜芳基環)或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至6員飽和、部分不飽和環或芳環，或(儘管有以上定義)兩次獨立出現之R°與其中間原子一起形成具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環，其可如下文所定義經取代。

【0034】 R°(或藉由使兩次獨立出現之R°與其中間原子一起所形成之環)上之適合之單價取代基獨立地為鹵素、-$(CH_2)_{0-2}R^\bullet$、-(鹵基$R^\bullet$)、

$-(CH_2)_{0-2}OH$、$-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$、-O(鹵基$R^{\bullet}$)、-CN、$-N_3$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}SH$、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$、$-NO_2$、$-SiR^{\bullet}_3$、$-OSiR^{\bullet}_3$、$-C(O)SR^{\bullet}$、-($C_{1-4}$直鏈或分枝鏈伸烷基)$C(O)OR^{\bullet}$或$-SSR^{\bullet}$，其中各$R^{\bullet}$為未經取代的或在前面加上「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地選自C_{1-4}脂族、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至6員飽和、部分不飽和環或芳環。R°之飽和碳原子上的適合之二價取代基包括=O及=S。

【0035】「視情況經取代」之基團的飽和碳原子上之適合之二價取代基包括以下取代基：=O（「側氧基」）、=S、$=NNR^{*}_2$、$=NNHC(O)R^{*}$、$=NNHC(O)OR^{*}$、$=NNHS(O)_2R^{*}$、$=NR^{*}$、$=NOR^{*}$、$-O(C(R^{*}_2))_{2-3}O-$或$-S(C(R^{*}_2))_{2-3}S-$，其中各獨立出現之R^{*}係選自氫、可如下文所定義經取代之C_{1-6}脂族基團或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5員至6員飽和、部分不飽和環或芳環。結合於「視情況經取代」之基團的鄰近可取代碳之適合之二價取代基包括：$-O(CR^{*}_2)_{2-3}O-$，其中各獨立出現之R^{*}係選自氫、可如下文所定義經取代之C_{1-6}脂族基團或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5員至6員飽和、部分不飽和環或芳環。

【0036】R^{*}之脂族基團上的適合之取代基包括鹵素、$-R^{\bullet}$、-(鹵基$R^{\bullet}$)、-OH、$-OR^{\bullet}$、-O(鹵基$R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、$-C(O)OR^{\bullet}$、$-NH_2$、$-NHR^{\bullet}$、$-NR^{\bullet}_2$或$-NO_2$，其中各$R^{\bullet}$為未經取代的或在前面加上「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為C_{1-4}脂族、$-CH_2Ph$、

-$O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員至6員飽和、部分不飽和或芳環。

【0037】「視情況經取代」之基團的可取代氮上之適合之取代基包括-$R^{\dagger}$、-$NR^{\dagger}_2$、-$C(O)R^{\dagger}$、-$C(O)OR^{\dagger}$、-$C(O)C(O)R^{\dagger}$、-$C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$、-$S(O)_2R^{\dagger}$、-$S(O)_2NR^{\dagger}_2$、-$C(S)NR^{\dagger}_2$、-$C(NH)NR^{\dagger}_2$或-$N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$；其中各$R^{\dagger}$獨立地為氫、可如下文所定義經取代之$C_{1-6}$脂族基團、未經取代之-OPh或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之3員至6員飽和、部分不飽和環和環或芳環，或(儘管有以上定義)兩個獨立出現之$R^{\dagger}$與其中間原子一起形成具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之3員至12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

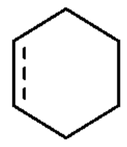
【0038】$R^{\dagger}$之脂族基團上的適合之取代基獨立地為鹵素、-$R^{\bullet}$、-(鹵基$R^{\bullet}$)、-OH、-$OR^{\bullet}$、-O(鹵基$R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、-$C(O)OR^{\bullet}$、-NH_2、-$NHR^{\bullet}$、-$NR^{\bullet}_2$或-NO_2，其中各$R^{\bullet}$為未經取代的或在前面加上「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為C_{1-4}脂族基團、-CH_2Ph、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至6員飽和、部分不飽和環或芳環。

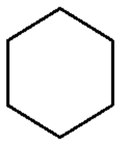
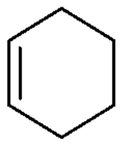
【0039】***治療劑***：如本文所用，片語「治療劑」一般係指當向有機體投與時引發所需藥理學作用之任何藥劑。在一些實施例中，若藥劑在適當群體中展示統計顯著性作用，則將藥劑視為治療劑。在一些實施例中，適當群體可為模式有機體之群體。在一些實施例中，適當群體可藉由各種準則來定義，諸如某一年齡組、性別、遺傳背景、先前存在之臨床條件等。在一些實施例中，治療劑為可用於緩解、改善、緩和、抑制、預防疾病、病症及/或病狀之一或多種症狀或特徵；延遲其發作；降低其嚴重程

度；及/或降低其發生率之物質。在一些實施例中，「治療劑」為在可經出售用於向人類投與之前已由政府機構批准或需要由政府機構批准的藥劑。在一些實施例中，「治療劑」為需要醫學處方以向人類投與之藥劑。

【0040】*治療*：如本文所用，術語「治療(treat/treatment/treating)」係指用於部分或完全緩解、改善、緩和、抑制、預防疾病、病症及/或病狀之一或多種症狀或特徵；延遲其發作；降低其嚴重程度；及/或降低其發生率之任何方法。可向未展現疾病、病症及/或病狀之跡象的個體投與治療。在一些實施例中，可向僅展現疾病、病症及/或病狀之早期跡象的個體投與治療，例如用於降低發展與疾病、病症及/或病狀相關之病變的風險之目的。

【0041】如本文所用，指定為═之鍵係指在一些實施例中為單(例如飽和)鍵而在一些實施例中為雙(例如不飽和)鍵的鍵。舉例而言，以下結構：



旨在涵蓋  與  兩者。

【0042】如本文所用，符號〰係指兩個原子之間的連接點。

【0043】本發明提供式I或式I'化合物或其呈溶劑合物形式之醫藥學上可接受之鹽。溶劑可為水，在此情況下溶劑合物稱為水合物。或者，溶劑可為有機溶劑。因此，本發明之化合物可作為水合物存在，包括單水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物及類似物。

【0044】熟習此項技術者應瞭解，本發明亦包括本文所提供之任何化合物，其可在任何或所有原子處以諸如但不限於氘(^{2}H或D)之一或多個同位素富集至超過天然存在之同位素比。

【0045】 本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可含有對掌性中心，除非另外指定，否則其可為(R)或(S)組態中之任一者，或其可包含其混合物。因此，本申請案在適當時個別地包括本文所描述之化合物之立體異構體或以任何比例混合。立體異構體可包括但不限於對映異構體、非對映異構體、外消旋混合物及其組合。此類立體異構體可藉由使對映異構體起始物質反應或藉由分離本申請案之化合物之異構體使用習知技術來製備及分離。

【實施方式】

RIPK2抑制及相關病症

【0046】 自體炎性病症為以因先天免疫系統異常引起之全身及器官特異性炎症為特徵之疾病。此等異常與許多炎性病症相關，諸如炎性腸道疾病(包括克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、類肉瘤病、炎性關節炎、腹膜炎、多發性硬化、類風濕性關節炎及韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)。此等病症影響數百萬人。

【0047】 NOD1及NOD2 (核苷酸結合性寡聚化結構域1及2)屬於NLR (NOD-LRR)家族之最主要成員，其代表哺乳動物先天免疫系統之重要組分，充當由組織損傷產生之病原體及內源性分子之細胞內受體。Correa等人，*Biosci. Rep.*, 32:597-608 (2012)。編碼NOD1及NOD2之基因中的遺傳多型性與炎性病症相關。在活化後，NOD信號傳導引起NF-κB及MAP激酶之活化，從而引起促炎性激酶之轉錄及自噬之誘導。Nachbur等人，*Nature Communication*, 6:6442 (2015)。

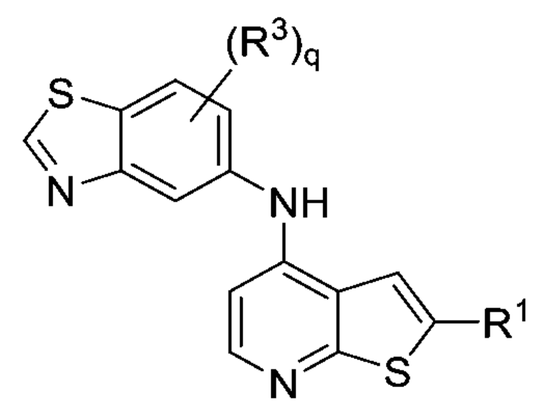
【0048】 受體相互作用蛋白激酶2 (RIPK2)介導來自NOD1及NOD2之促炎性信號傳導。Canning等人，*Chemistry & Biology*, 22(9):1174-

1184 (2015年9月17日)。特定而言，RIPK2為NF-κB活化及細胞因子產生之關健。研究者證實RIPK2之抑制使異常炎症狀態(諸如腸道炎症)消退。Salla等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 365:354-367 (2018年5月)。簽於此等有前景之結果，RIPK2之抑制劑具有充當治療劑之潛力，例如用於減輕或消退諸如以下炎性病症之炎症：炎性腸道疾病(包括克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)、類肉瘤病、炎性關節炎、腹膜炎、多發性硬化、類風濕性關節炎及韋格納氏肉芽腫病。

【0049】 因此，本申請案提供充當RIPK2抑制劑之某些化合物及/或組合物及與其相關之技術。

化合物

【0050】 在一些實施例中，本申請案提供一種式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員單環飽和或部分不飽和雜環；具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9員至10員雙環雜環；或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7員至11員螺環稠合雜環，且其中R^1經$(R^2)_p$取代；

各R^2獨立地為鹵素、視情況經取代之C_{1-6}脂族基團、-OR、$-N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、$-SO_2R$或視情況經取代之具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至7員飽和雜環；

各R獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-6}脂族基團或視情況經取代之具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至6員飽和雜環；或

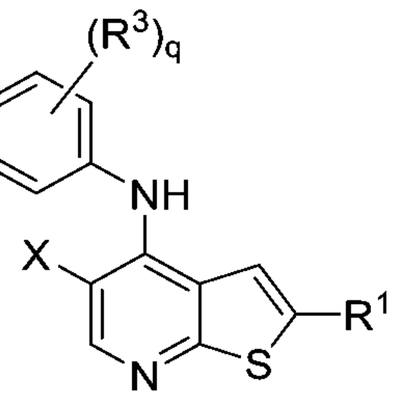
氮原子上之兩個R基團與其所連接之原子一起形成具有1或2個獨立地選自氮、氧或硫之其他雜原子的4員至6員雜環；

各R^3獨立地為鹵素、-CN、$-N(R)_2$、-OR或視情況經取代之C_{1-6}脂族基團；

p為0-4；且

q為0-4。

【0051】 在一些實施例中，本申請案提供具有如式I'中所闡述之結構的化合物：



I'

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員單環飽和或部分不飽和雜環；具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9員至10員雙環雜環；或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7員至11員螺環稠合雜環，且其中R^1經$(R^2)_p$取代；

各R^2獨立地為鹵素、視情況經取代之C_{1-6}脂族基團、-OR、$-N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、$-SO_2R$或視情況經取代之具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至7員飽和雜環；

各R獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-6}脂族基團或視情況經取代之具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至6員飽和雜環；或

氮原子上之兩個R基團與其所連接之原子一起形成具有1或2個獨立地選自氮、氧或硫之其他雜原子的4員至6員雜環；

各R^3獨立地為鹵素、CN、$-N(R)_2$、-OR或視情況經取代之C_{1-6}脂族基團；

X為氫或鹵素；

p為0-4；且

q為0-4。

【0052】 如上文總體上所規定，R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員單環飽和或部分不飽和雜環；具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9員至10員雙環雜環；或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7員至11員螺環稠合雜環，且其中R^1經$(R^2)_p$取代。

【0053】 在一些實施例中，R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員單環飽和或部分不飽和雜環。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。

【0054】 在一些實施例中，R^1為具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的4員單環飽和雜環。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。

【0055】 在一些實施例中，R^1為具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的5員單環飽和雜環。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。

【0056】 在一些實施例中，R^1為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員單環飽和雜環。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。

【0057】 在一些實施例中，R^1為具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的5員單環部分不飽和雜環。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。

【0058】 在一些實施例中，R^1為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員單環部分不飽和雜環。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。

【0059】 在一些實施例中，R^1為經0、1、2、3或4個R^2基團取代之哌啶基。在一些實施例中，R^1為經0、1、2、3或4個R^2基團取代之部分不飽和哌啶基。在一些實施例中，R^1為1,2,3,6-四氫吡啶基。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。在一些實施例中，R^1為經1或2個R^2基團取代之1,2,3,6-四氫吡啶基。

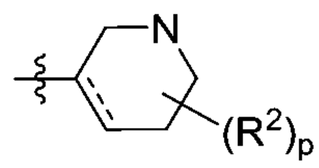
【0060】 在一些實施例中，R^1為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7員單環飽和雜環。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。

【0061】 在一些實施例中，R^1為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7員單環部分不飽和雜環。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。

【0062】 在一些實施例中，R^1為氮雜環庚烷基或2,3,4,7-四氫-1H-氮呼基。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。在一些此類實施例中，R^1為2,3,6,7-四氫-1H-氮呼基。在一些此類實施例中，

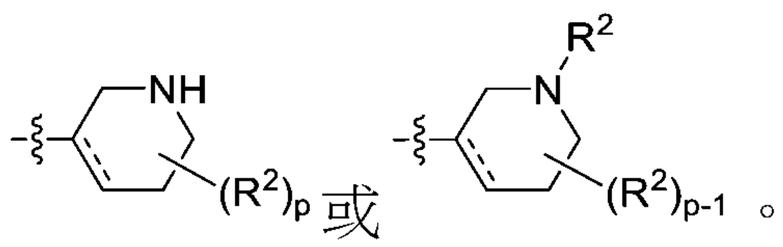
R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。

【0063】 在一些實施例中，R^1為



。

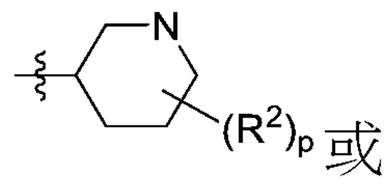
【0064】 在一些實施例中，R^1為



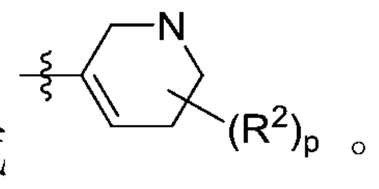
或

。

【0065】 在一些實施例中，R^1為

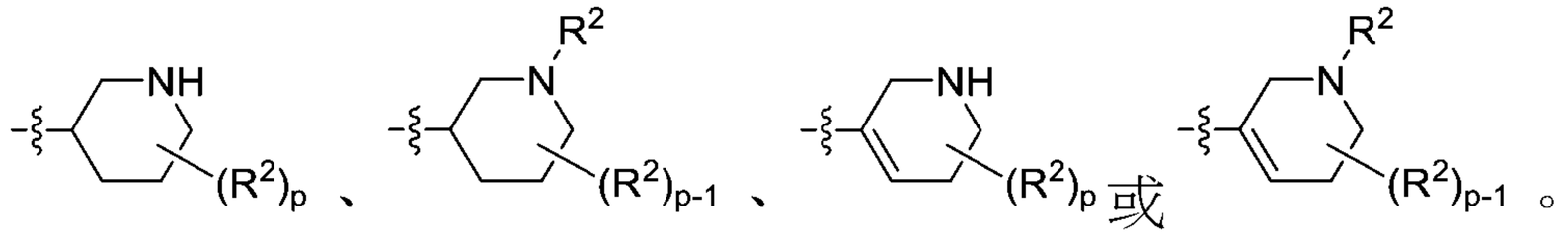


或



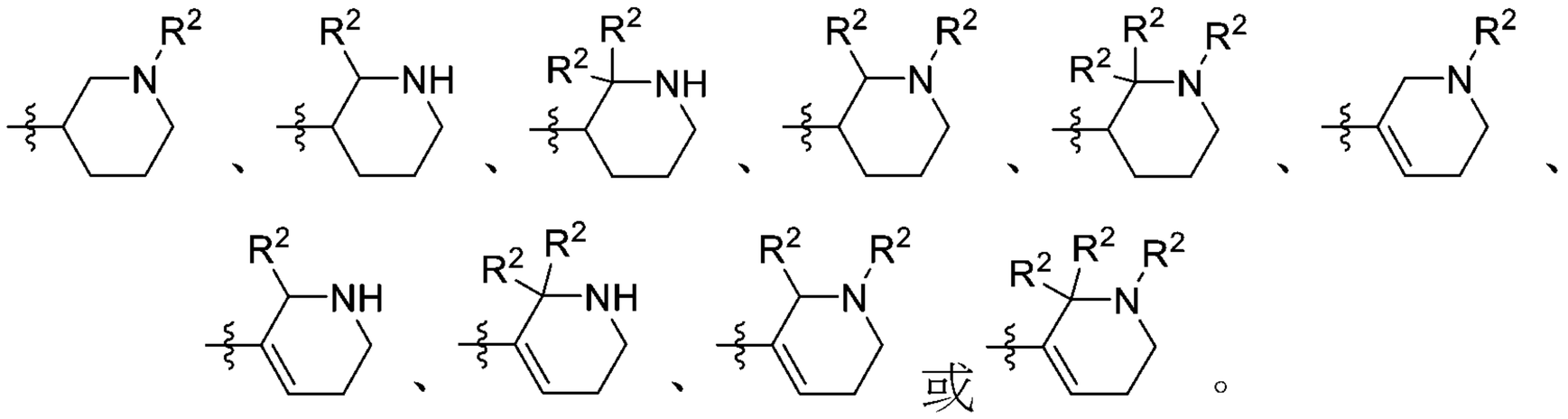
。

【0066】 在一些實施例中，R^1為



。

【0067】 在一些實施例中，R^1為



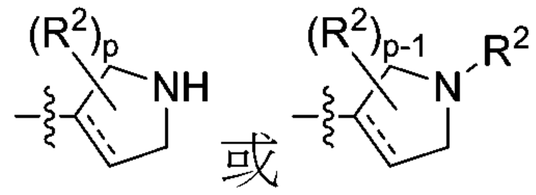
或

。

【0068】 在一些實施例中，R^1為

。

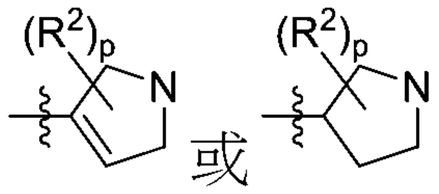
【0069】 在一些實施例中，R^1為



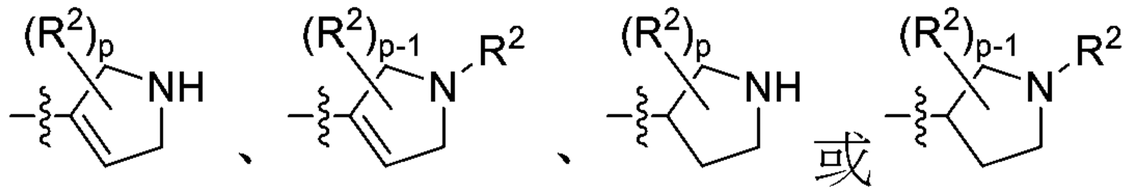
或

。

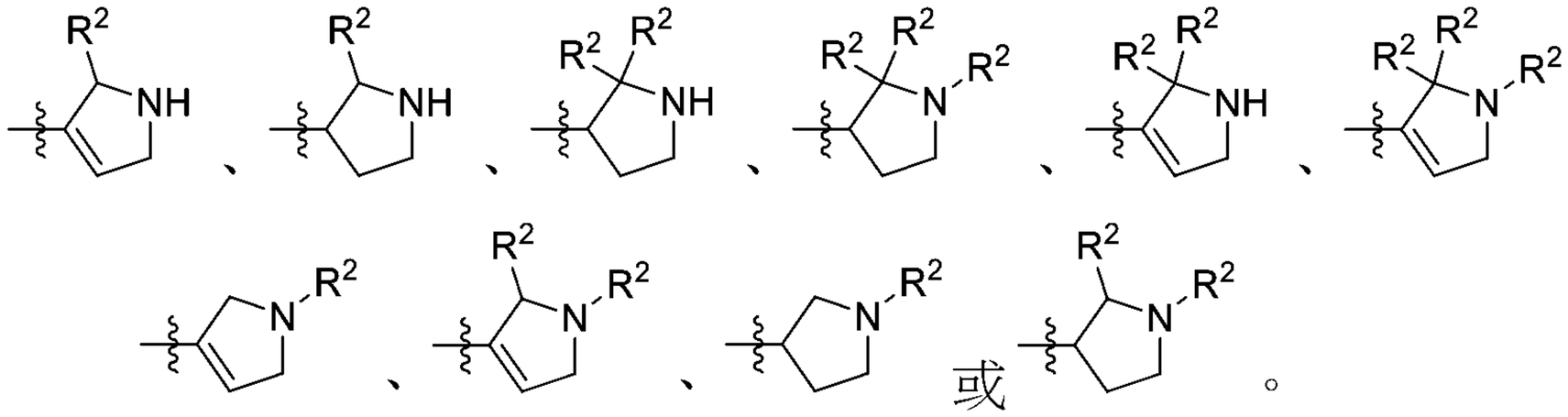
【0070】 在一些實施例中，R^1為



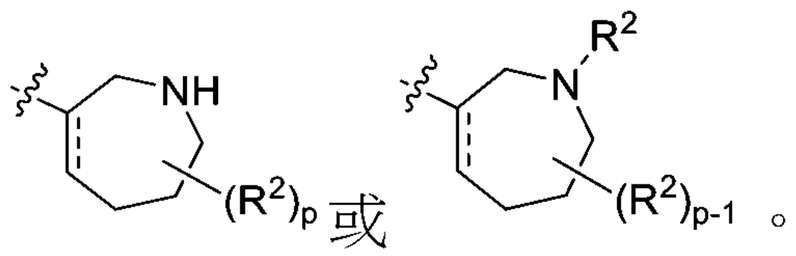
【0071】在一些實施例中，R^1為



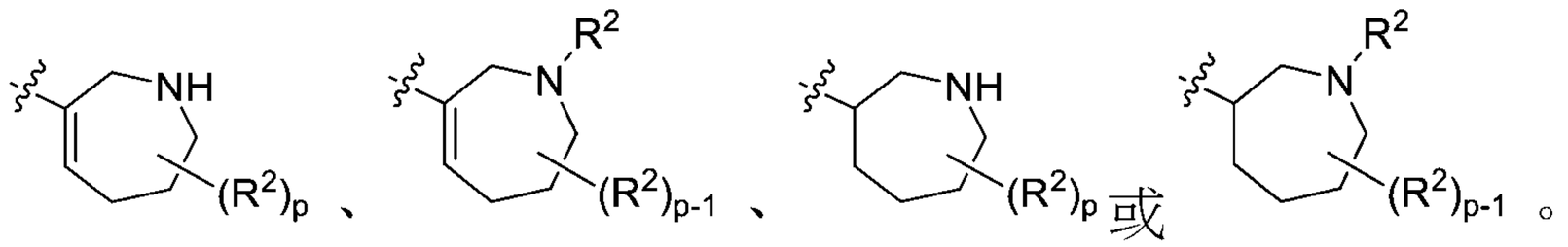
【0072】在一些實施例中，R^1為



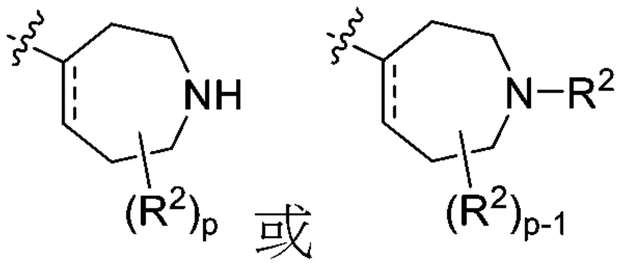
【0073】在一些實施例中，R^1為



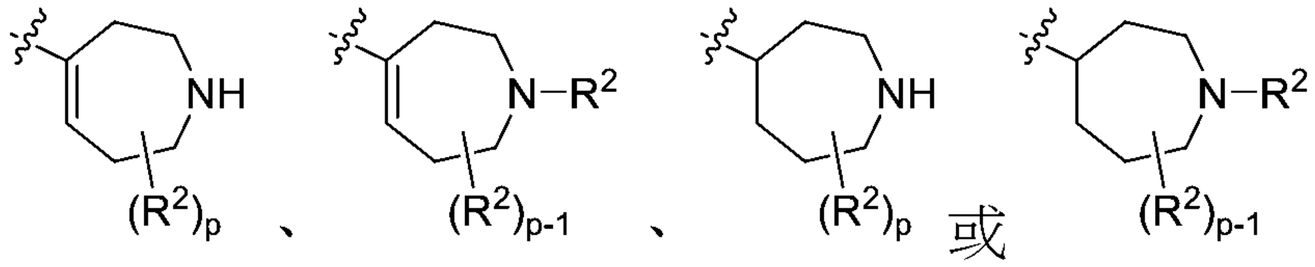
【0074】在一些實施例中，R^1為



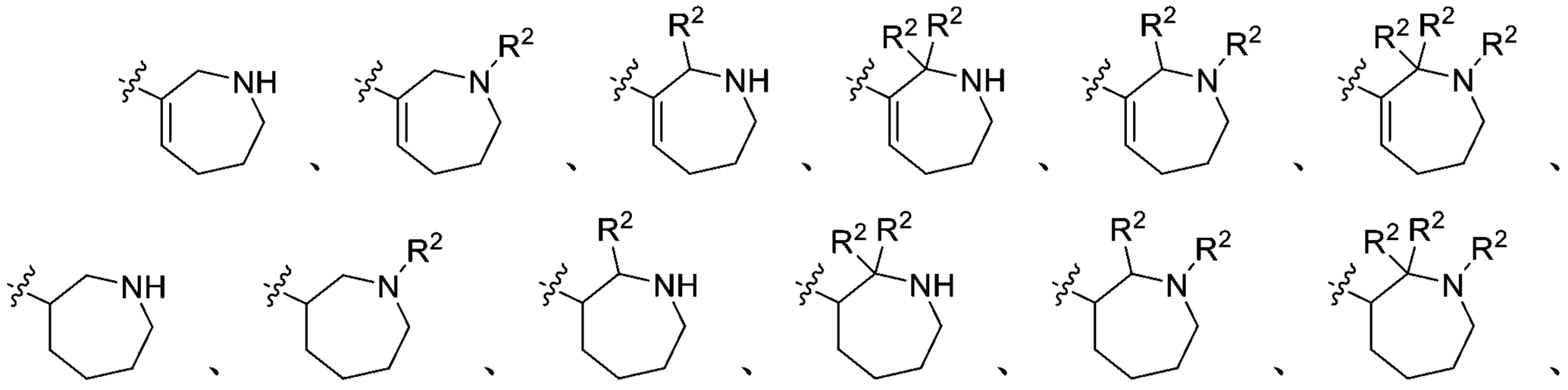
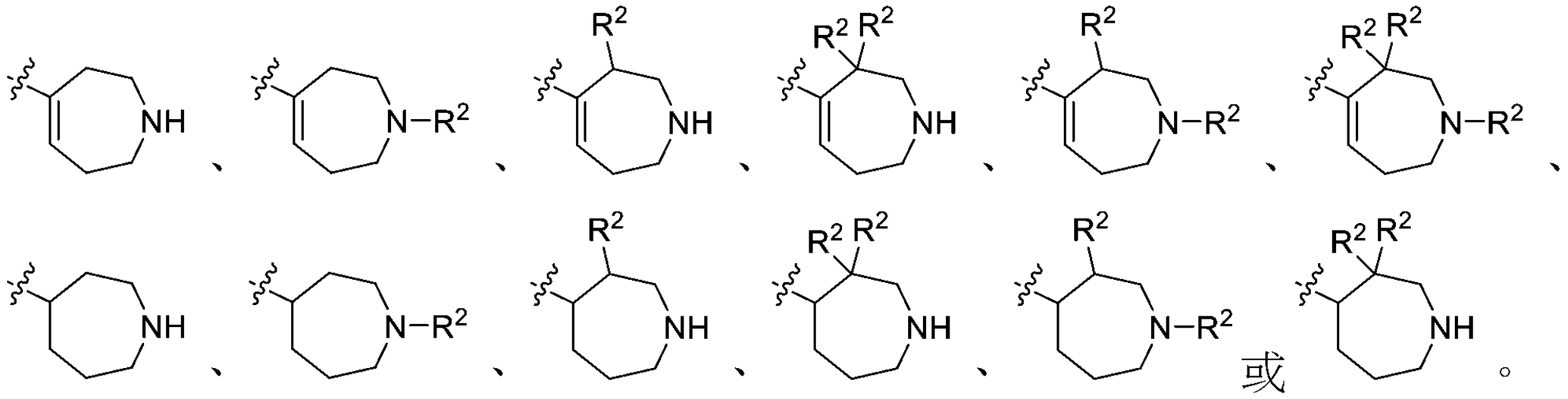
【0075】在一些實施例中，R^1為



【0076】在一些實施例中，R^1為

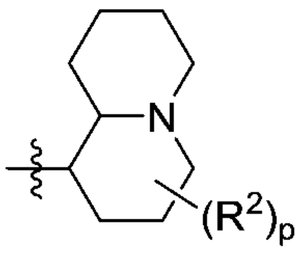


【0077】在一些實施例中，R^1為

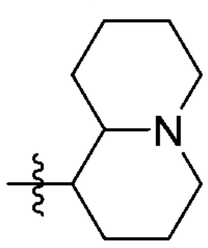
【0078】在一些實施例中，R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9員至10員雙環雜環。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。在一些實施例中，R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的10員雙環雜環。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。在一些實施例中，R^1為具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的10員雙環雜環。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。

【0079】在一些實施例中，R^1為



。

【0080】在一些實施例中，R^1為



。

【0081】在一些實施例中，R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7員至11員螺環稠合雜環。在一些此類實施例中，R^1經0、1、

2、3或4個R^2基團取代。在一些實施例中，R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7員螺環稠合雜環。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。

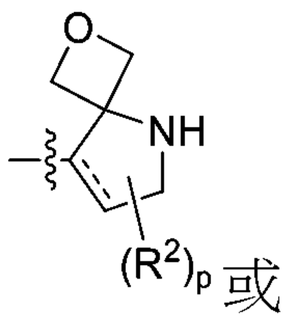
【0082】 在一些實施例中，R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8員螺環稠合雜環。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。

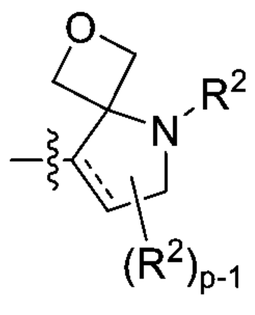
【0083】 在一些實施例中，R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9員螺環稠合雜環。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。

【0084】 在一些實施例中，R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的10員螺環稠合雜環。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。

【0085】 在一些實施例中，R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的11員螺環稠合雜環。在一些此類實施例中，R^1經0、1、2、3或4個R^2基團取代。

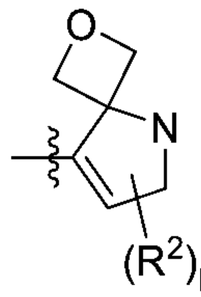
【0086】 在一些實施例中，R^1為



或


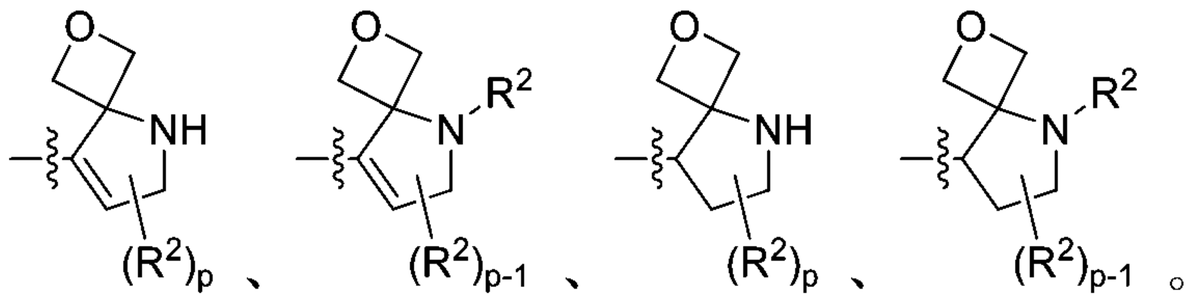
。

【0087】 在一些實施例中，R^1為

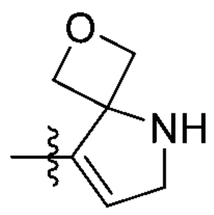


。

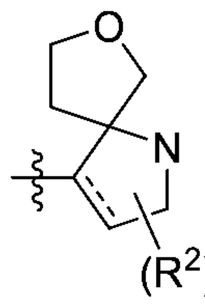
【0088】 在一些實施例中，R^1為


、
、
、
。

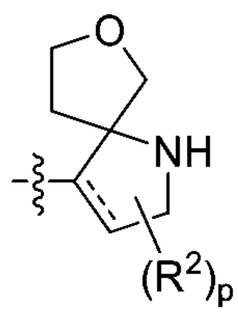
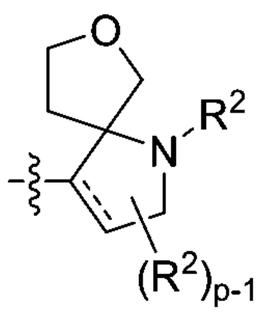
【0089】 在一些實施例中，R^1為


。

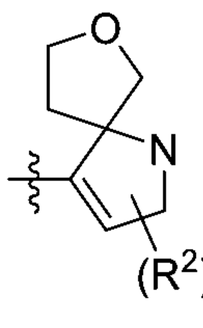
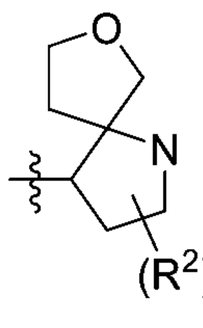
【0090】 在一些實施例中，R^1為


。

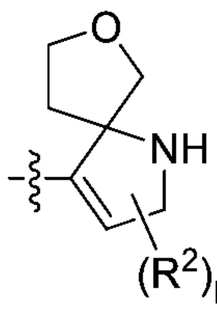
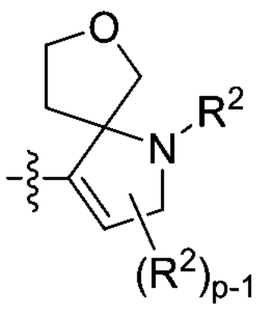
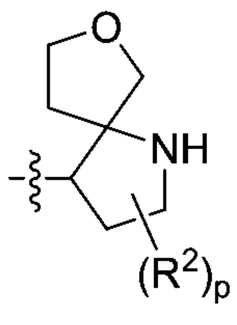
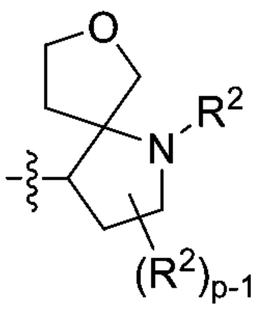
【0091】 在一些實施例中，R^1為


或 
。

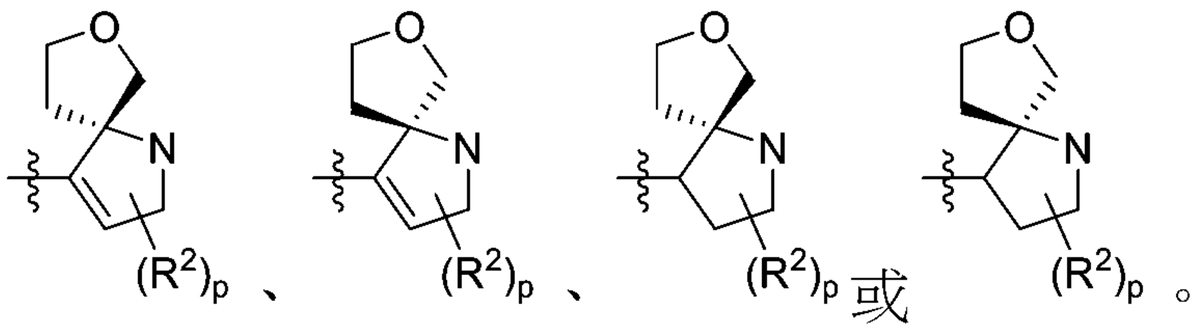
【0092】 在一些實施例中，R^1為


或 
。

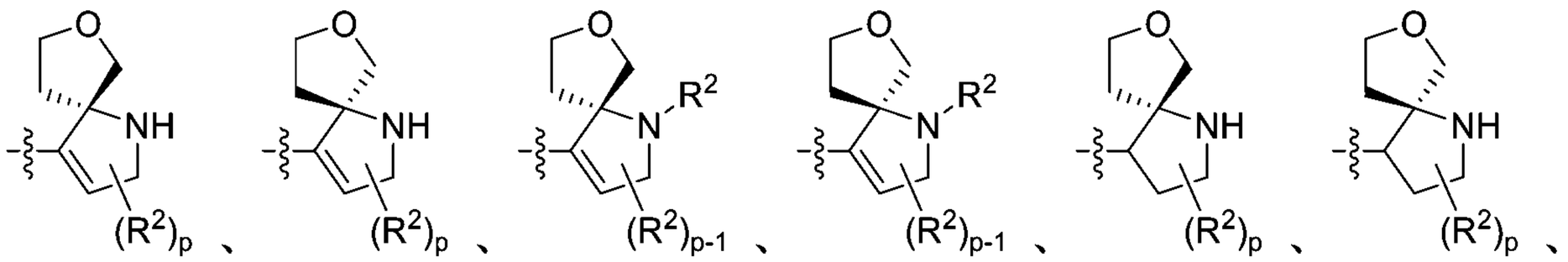
【0093】 在一些實施例中，R^1為


、 
、 
或 
。

【0094】 在一些實施例中，R^1為

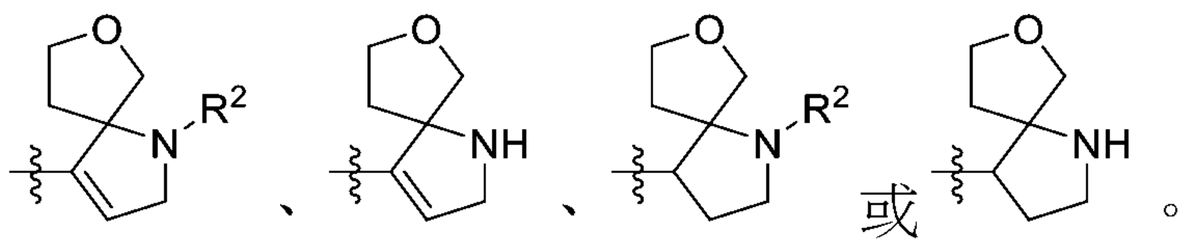

。

【0095】 在一些實施例中，R^1為



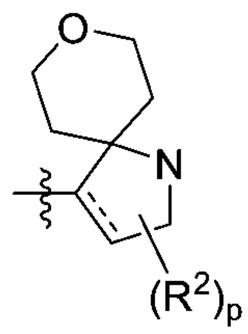
或 。

【0096】 在一些實施例中，R^1為



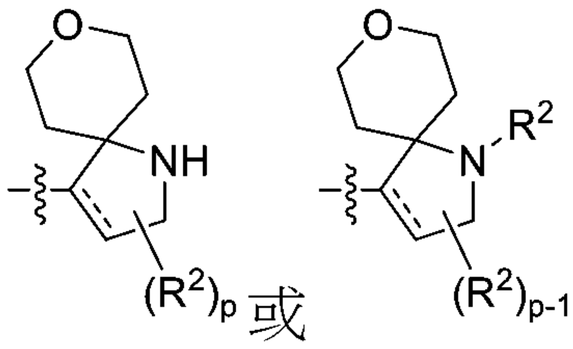
或 。

【0097】 在一些實施例中，R^1為



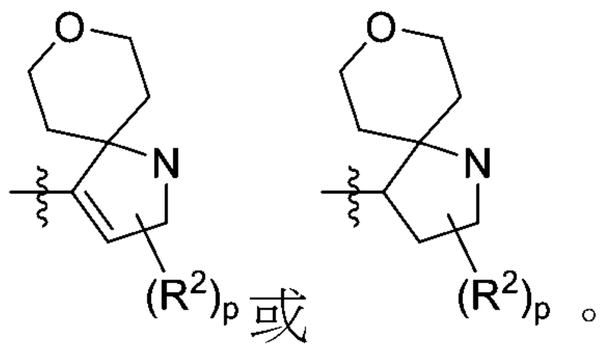
。

【0098】 在一些實施例中，R^1為



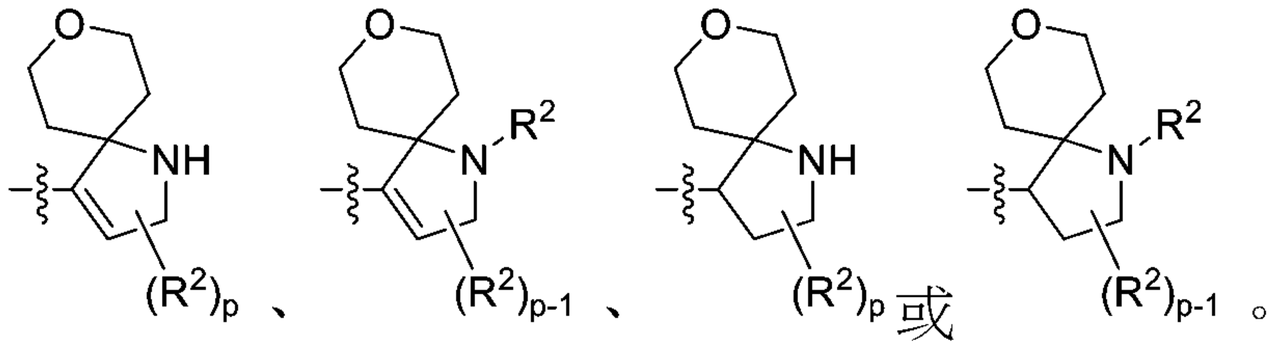
或 。

【0099】 在一些實施例中，R^1為

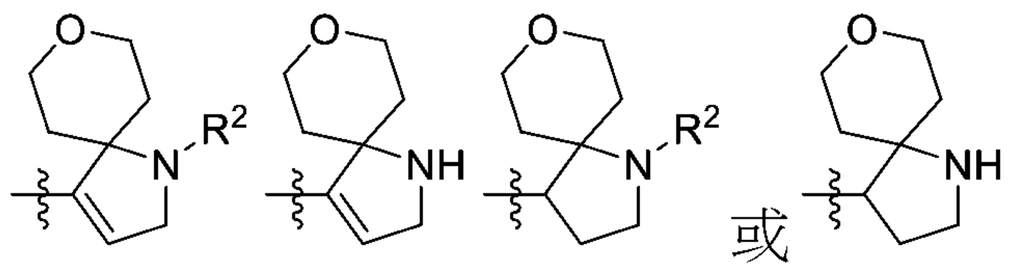


或 。

【0100】 在一些實施例中，R^1為



【0101】在一些實施例中，R^1為



【0102】如上文總體上所規定，各R^2為獨立地視情況經取代之C_{1-6}脂族基團、-OR、$-N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、$-SO_2R$或視情況經取代之具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至7員飽和雜環。

【0103】在一些實施例中，視情況經取代之R^2基團的視情況經取代之碳原子上的取代基係選自：側氧基、鹵素、$-(CH_2)_{0-4}R^\circ$、$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$及$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；其中$R^\circ$為氫、$C_{1-6}$脂族基團或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至6員飽和、部分不飽和環或芳環。

【0104】在一些實施例中，視情況經取代之R^2基團的視情況經取代之碳原子上的取代基係選自：側氧基、鹵素、$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$及$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；其中$R^\circ$為氫或$C_{1-6}$脂族基團。

【0105】在一些實施例中，R^2為視情況經取代之C_{1-6}脂族基團。在一些實施例中，R^2為視情況經選自鹵素、$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$或$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$之基團取代的$C_{1-6}$脂族基團。在一些此類實施例中，$R^\circ$為氫或視情況經$-OR^\bullet$取代之$C_{1-6}$脂族基團，其中$R^\bullet$為$C_{1-4}$脂族基團。在一些實施例中，$R^2$為視情況經選自鹵素、$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$或$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$之基團取代的$C_{1-4}$脂族基團。在一些實施例中，$R^2$為視情況經選自鹵素、$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$或$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$之基團取代的$C_{1-4}$烷基。在一些實施例中，$R^2$為視情況經

選自鹵素、-$(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$或-$(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$之基團取代的$C_{1-2}$烷基。在一些實施例中，$R^2$為視情況經選自鹵素、-$OR^{\circ}$或-$N(R^{\circ})_2$之基團取代的$C_{1-2}$烷基。在一些實施例中，$R^2$為視情況經鹵素取代之$C_{1-2}$烷基。在一些實施例中，$R^2$係選自-$CH_2CH_2F$、-$CH_2CHF_2$及-$CH_2CF_3$。

【0106】在一些實施例中，R^2為經-OR°或-$N(R^{\circ})_2$取代之C_{1-3}烷基。在一些此類實施例中，R°為氫。在一些實施例中，R^2為-CH_2CH_2OH。在一些實施例中，R^2為-$CH_2CH_2NH_2$或-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在一些實施例中，R^2為經-OR°或-$N(R^{\circ})_2$取代之C_{1-2}烷基，其中R°為C_{1-4}脂族基團。在一些實施例中，R^2為經-OR°或-$N(R^{\circ})_2$取代之C_{1-2}烷基，其中R°為C_{1-2}脂族基團。在一些實施例中，R^2為經-OR°取代之C_{1-2}烷基，其中R°為-CH_3或-CH_2CH_3。在一些實施例中，R^2為-$CH_2CH_2OCH_3$或-$CH_2CH_2OCH_2CH_3$。

【0107】在一些實施例中，R^2為C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2為甲基。在一些實施例中，R^2為乙基。在一些實施例中，R^2為異丙基。

【0108】在一些實施例中，R^2為-OR。在一些實施例中，R^2為-OR，其中R為C_{1-4}脂族基團。在一些實施例中，R^2為-OR，其中R為C_{1-2}脂族基團。在一些實施例中，R^2為-OCH_3。

【0109】在一些實施例中，R^2為-$N(R)_2$。在一些實施例中，R^2為-$N(R)_2$，其中各R獨立地為氫或C_{1-4}脂族基團。在一些實施例中，R^2為-$N(R)_2$，其中各R獨立地為氫或C_{1-2}脂族基團。在一些實施例中，R^2為-$N(R)_2$，其中各R獨立地為氫或C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^2為-NH_2。在一些實施例中，R^2為-$N(CH_3)_2$。在一些實施例中，R^2為-$NH(CH_3)$。

【0110】在一些實施例中，R^2為-C(O)R。在一些實施例中，R^2為

-C(O)R，其中R為視情況經取代之C_{1-6}脂族基團。在一些實施例中，R^2為-C(O)R，其中R為視情況經-$(CH_2)_{0-4}OR^\circ$取代之C_{1-4}脂族基團，其中R°為C_{1-4}脂族基團。在一些實施例中，R^2為-C(O)R，其中R為視情況經取代之C_{1-4}脂族基團。在一些實施例中，R^2為-C(O)R，其中R為視情況經取代之C_{1-4}脂族基團。在一些實施例中，R^2為-C(O)R，其中R為視情況經取代之C_{1-2}脂族基團。在一些實施例中，R^2為-C(O)R，其中R為視情況經取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^2為-C(O)R，其中R為甲基(例如R^2為-$C(O)CH_3$)。

【0111】在一些實施例中，R^2為-C(O)R，其中R為視情況經-$(CH_2)_{0-4}OR^\circ$取代之C_{1-6}脂族基團，其中R°為C_{1-4}脂族基團。在一些實施例中，R^2為-C(O)R，其中R為視情況經-$(CH_2)_{0-4}OR^\circ$取代之C_{1-4}脂族基團，其中R°為C_{1-2}脂族基團。在一些實施例中，R^2為-C(O)R，其中R為視情況經-$(CH_2)_{0-4}OR^\circ$取代之C_{1-4}脂族基團，其中R°為C_{1-4}烷基。在一些實施例中，R^2為-C(O)R，其中R為視情況經-$(CH_2)_{0-4}OR^\circ$取代之C_{1-4}脂族基團，其中R°為甲基。在一些實施例中，R^2為-$C(O)CH_2OCH_3$。

【0112】在一些實施例中，R^2為-C(O)OR。在一些實施例中，R^2為-C(O)OR，其中R為C_{1-6}脂族基團。在一些實施例中，R^2為-C(O)OR，其中R為C_{1-4}脂族基團。在一些實施例中，R^2為-C(O)OR，其中R為C_{1-4}烷基。在一些實施例中，R^2為-C(O)OR，其中R為甲基。在一些實施例中，R^2為-C(O)OR，其中R為乙基。在一些實施例中，R^2為-C(O)OR，其中R為丙基。在一些實施例中，R^2為-C(O)OR，其中R為異丙基。在一些實施例中，R^2為-C(O)OR，其中R為丁基。在一些實施例中，R^2為-C(O)OR，其中R為第三丁基(亦即，R^2為-$C(O)OC(CH_3)_3$)。

【0113】在一些實施例中，R^2為-SO_2R。在一些實施例中，R^2為

-SO_2R，其中R為C_{1-4}脂族基團。在一些實施例中，R^2為-SO_2R，其中R為C_{1-2}脂族基團。在一些實施例中，R^2為-SO_2CH_3。

【0114】 在一些實施例中，R^2為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至7員飽和雜環。在一些實施例中，R^2為具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的3員飽和雜環。在一些實施例中，R^2為具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的4員飽和雜環。在一些此類實施例中，R^2為氧雜環丁烷基。在一些實施例中，R^2為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至7員飽和雜環。在一些實施例中，R^2為具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的5員飽和雜環。在一些實施例中，R^2為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員飽和雜環。在一些實施例中，R^2為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員飽和雜環。

【0115】 如上文總體上所描述，各R獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-6}脂族基團或視情況經取代之具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至6員飽和雜環；或氮原子上之兩個R基團與其所連接之原子一起形成具有1或2個獨立地選自氮、氧或硫之其他雜原子的4員至6員雜環。

【0116】 在一些實施例中，視情況經取代之R基團的視情況經取代之碳原子上的取代基係選自：側氧基、鹵素、-$(CH_2)_{0-4}R^\circ$、-$(CH_2)_{0-4}OR^\circ$及-$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；其中R°為氫、C_{1-6}脂族基團或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至6員飽和、部分不飽和環或芳環。

【0117】 在一些實施例中，視情況經取代之R基團的視情況經取代之碳原子上的取代基係選自：側氧基、鹵素、-$(CH_2)_{0-4}OR^\circ$及-$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；其中R°為氫或C_{1-6}脂族基團。

【0118】 在一些實施例中，R為氫。

【0119】 在一些實施例中，R為視情況經取代之C_{1-6}脂族基團。在一些實施例中，R為視情況經取代之C_{1-4}脂族基團。在一些實施例中，R為視情況經取代之C_{1-2}脂族基團。在一些實施例中，R為視情況經取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R為甲基。在一些實施例中，R為乙基。在一些實施例中，R為丙基。在一些實施例中，R為異丙基。在一些實施例中，R為丁基。在一些實施例中，R為第三丁基。在一些實施例中，R為視情況經選自鹵素、$-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$或$-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$之基團取代之$C_{1-6}$脂族基團。在一些此類實施例中，$R^{\circ}$為氫或視情況經$-OR^{\bullet}$取代之$C_{1-6}$脂族基團，其中$R^{\bullet}$為$C_{1-4}$脂族基團。

【0120】 在一些實施例中，R為視情況經選自鹵素、$-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$或$-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$之基團取代之$C_{1-4}$脂族基團。在一些此類實施例中，$R^{\circ}$為氫或視情況經$-OR^{\bullet}$取代之$C_{1-6}$脂族基團，其中$R^{\bullet}$為$C_{1-4}$脂族基團。在一些實施例中，R為視情況經選自鹵素、$-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$或$-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$之基團取代之$C_{1-2}$脂族基團。在一些此類實施例中，$R^{\circ}$為氫或視情況經$-OR^{\bullet}$取代之$C_{1-6}$脂族基團，其中$R^{\bullet}$為$C_{1-4}$脂族基團。在一些實施例中，R為視情況經選自鹵素、$-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$或$-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$之基團取代之$C_{1-2}$烷基。在一些此類實施例中，$R^{\circ}$為氫或視情況經$-OR^{\bullet}$取代之$C_{1-6}$脂族基團，其中$R^{\bullet}$為$C_{1-4}$脂族基團。

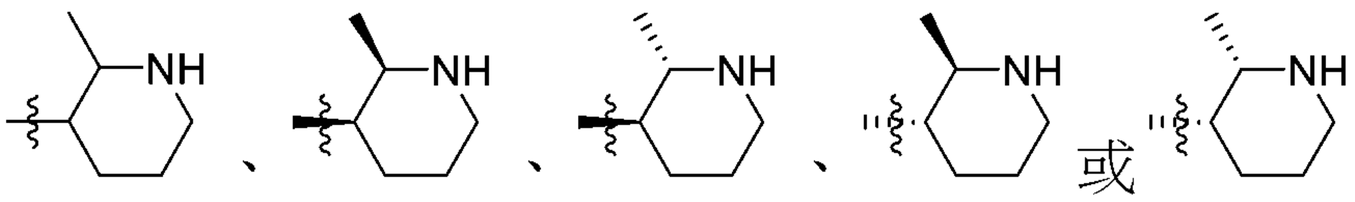
【0121】 在一些實施例中，R為視情況經選自鹵素、$-OR^{\circ}$或$-N(R^{\circ})_2$之基團取代之C_{1-6}脂族基團。在一些此類實施例中，R°為氫或視情況經$-OR^{\bullet}$取代之C_{1-6}脂族基團，其中$R^{\bullet}$為C_{1-4}脂族基團。在一些實施例中，R為視情況經選自鹵素、$-OR^{\circ}$或$-N(R^{\circ})_2$之基團取代之C_{1-4}脂族基團。在一些此類實施例中，R°為氫或視情況經$-OR^{\bullet}$取代之C_{1-6}脂族基團，其中$R^{\bullet}$為

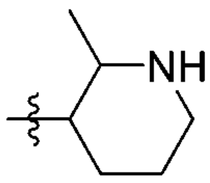
C_{1-4}脂族基團。在一些實施例中，R為視情況經選自鹵素、-OR°或-$N(R^{\circ})_2$之基團取代之C_{1-2}脂族基團。在一些此類實施例中，R°為氫或視情況經-$OR^{\bullet}$取代之C_{1-6}脂族基團，其中$R^{\bullet}$為C_{1-4}脂族基團。在一些實施例中，R為視情況經選自鹵素、-OR°或-$N(R^{\circ})_2$之基團取代之C_{1-2}烷基。在一些此類實施例中，R°為氫或視情況經-$OR^{\bullet}$取代之C_{1-6}脂族基團，其中$R^{\bullet}$為C_{1-4}脂族基團。

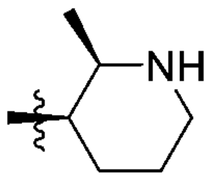
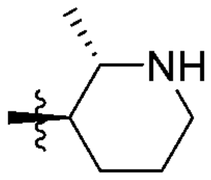
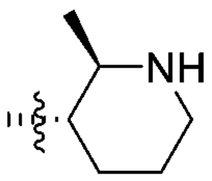
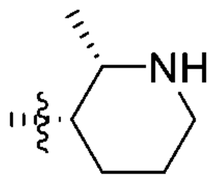
【0122】 在一些實施例中，R為視情況經取代之具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至6員飽和雜環。在一些實施例中，R為視情況經取代之具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的4員飽和雜環。在一些實施例中，R為視情況經取代之具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的5員飽和雜環。在一些實施例中，R為視情況經取代之具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之其他雜原子的6員飽和雜環。

【0123】 在一些實施例中，氮原子上之兩個R基團與其所連接之原子一起形成具有1或2個獨立地選自氮、氧或硫之其他雜原子的4員至6員雜環。在一些實施例中，氮原子上之兩個R基團與其所連接之原子一起形成4員雜環。在一些實施例中，氮原子上之兩個R基團與其所連接之原子一起形成5員雜環。在一些實施例中，氮原子上之兩個R基團與其所連接之原子一起形成具有0或1個選自氮、氧及硫之其他雜原子的6員雜環。

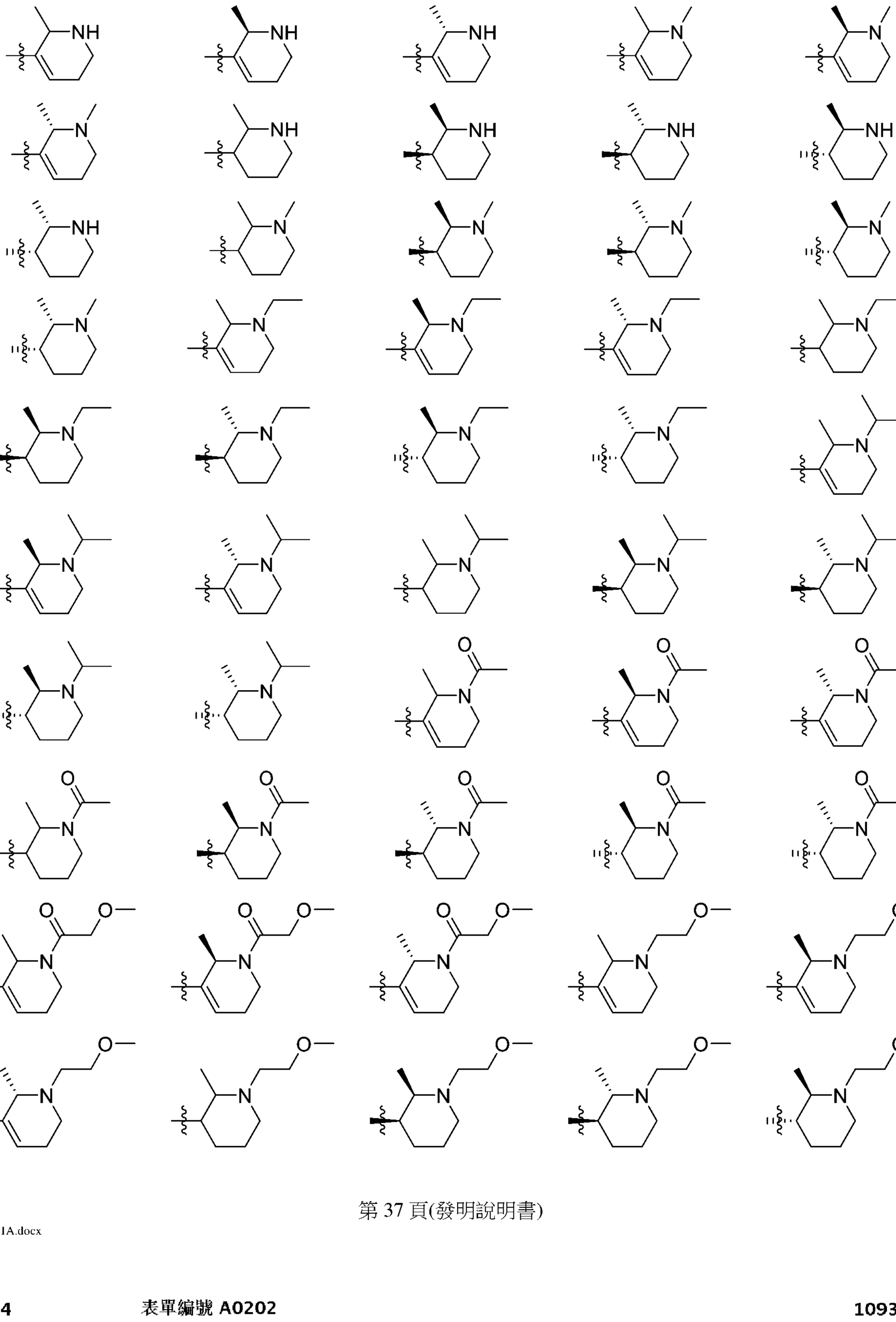
【0124】 在一些實施例中，R^1為哌啶基且R^2為甲基。在一些實施例中，R^1為哌啶基，p為1，且各R^2為甲基。在一些實施例中，R^1為

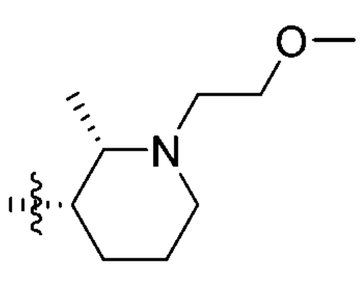
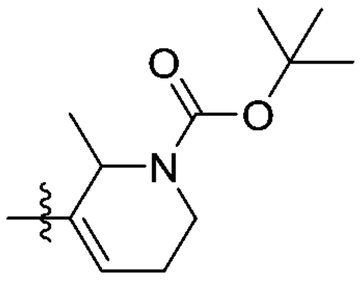
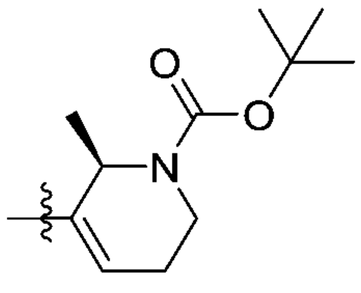
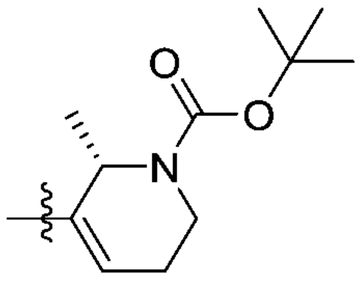
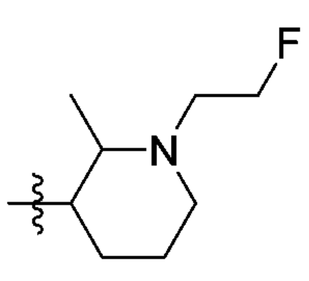
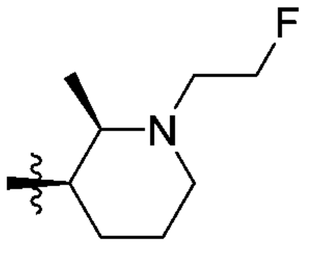
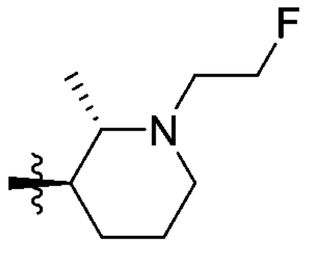
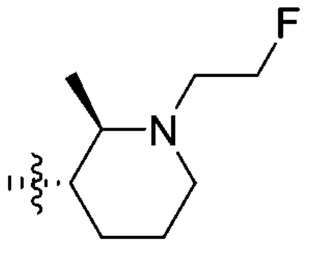
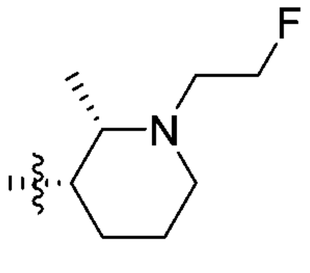
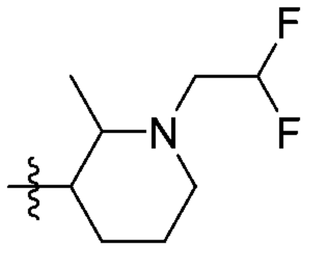
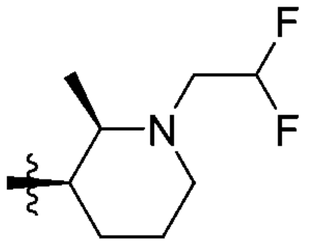
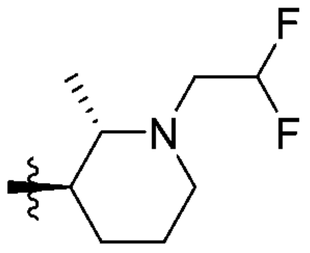
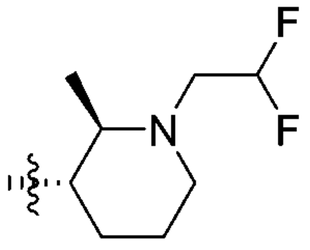
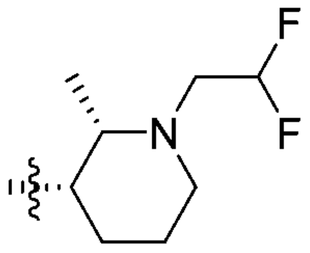
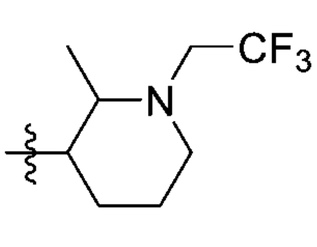
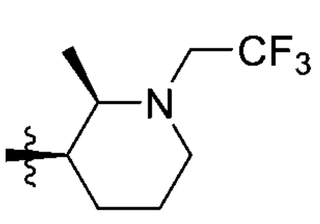
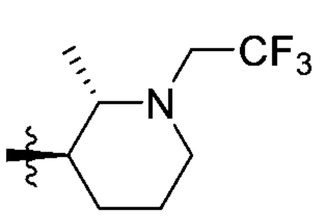
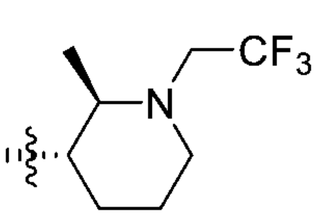
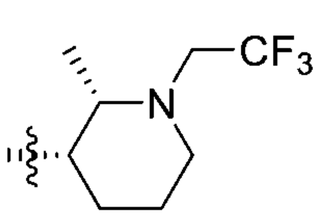
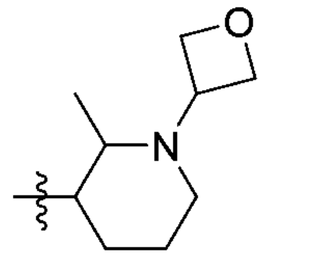
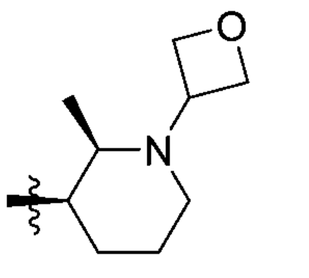
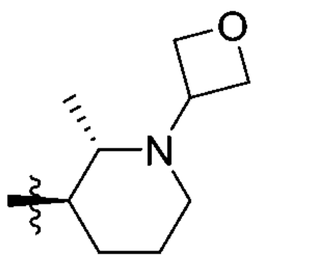
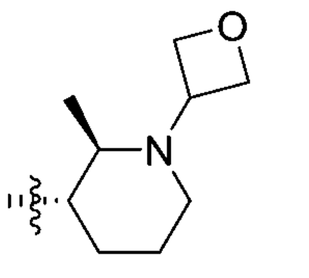
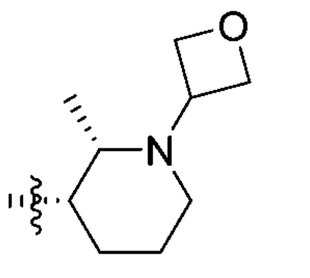
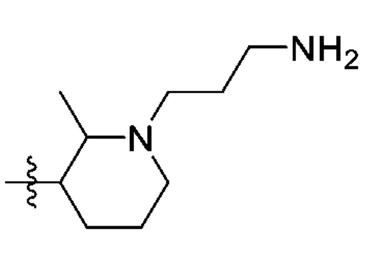
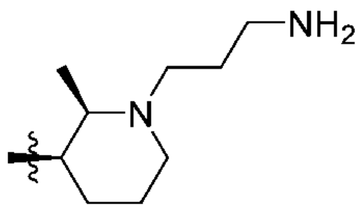
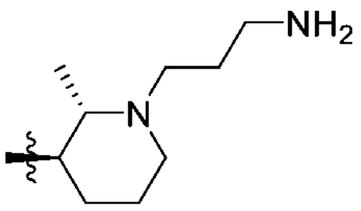
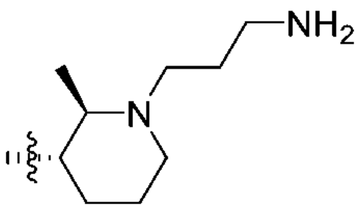
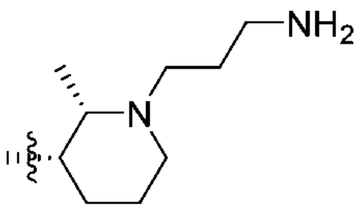
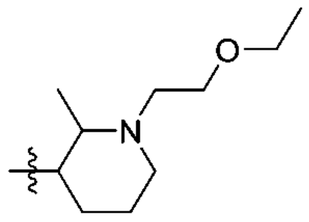
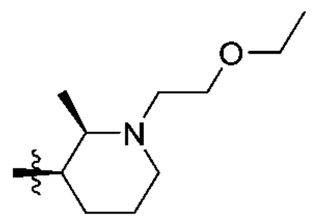
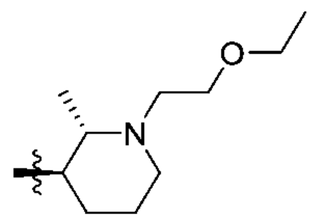
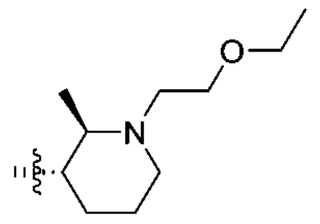
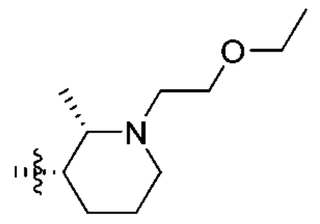
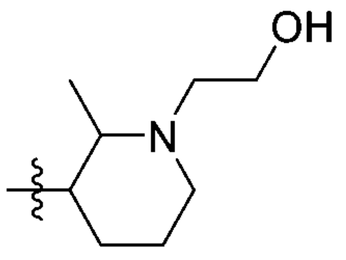
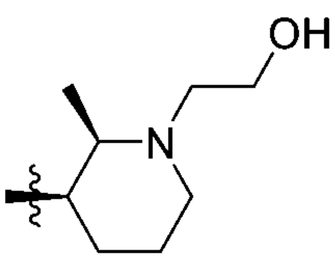
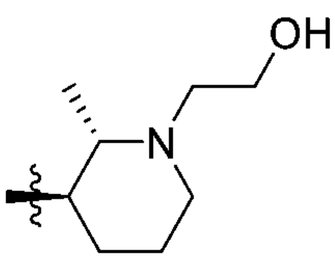
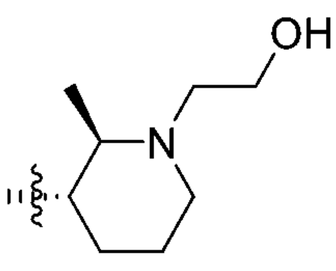
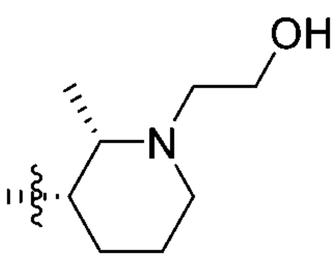
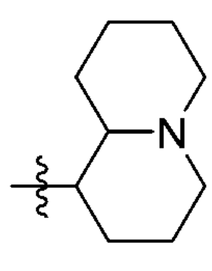
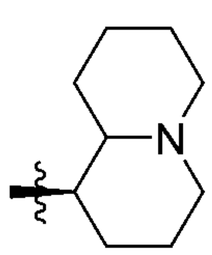
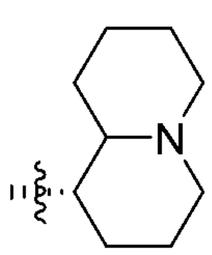
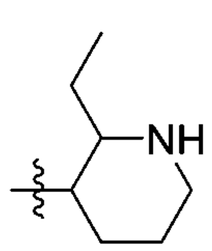
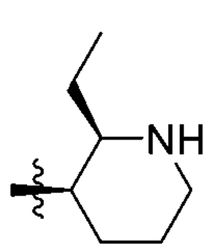
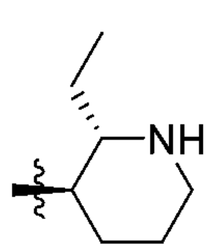
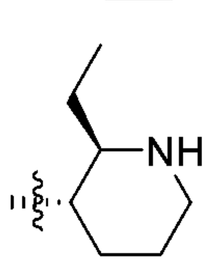
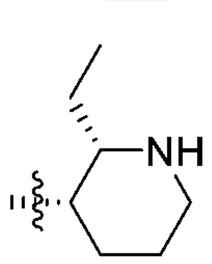
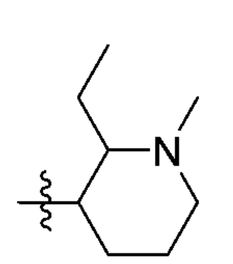
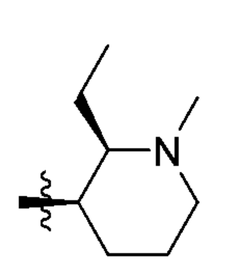
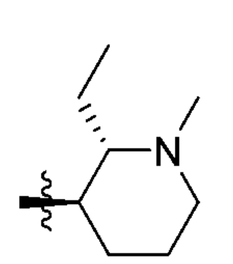
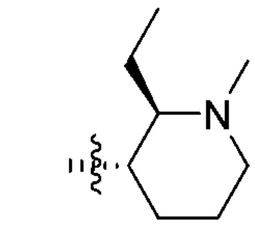
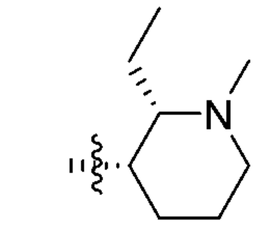
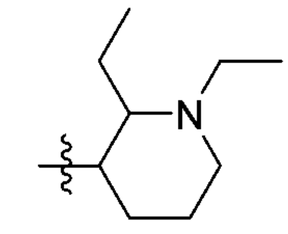
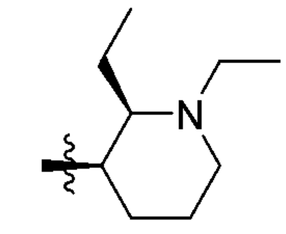
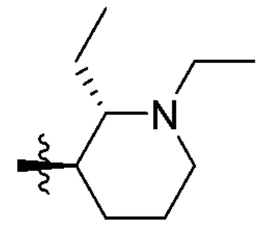


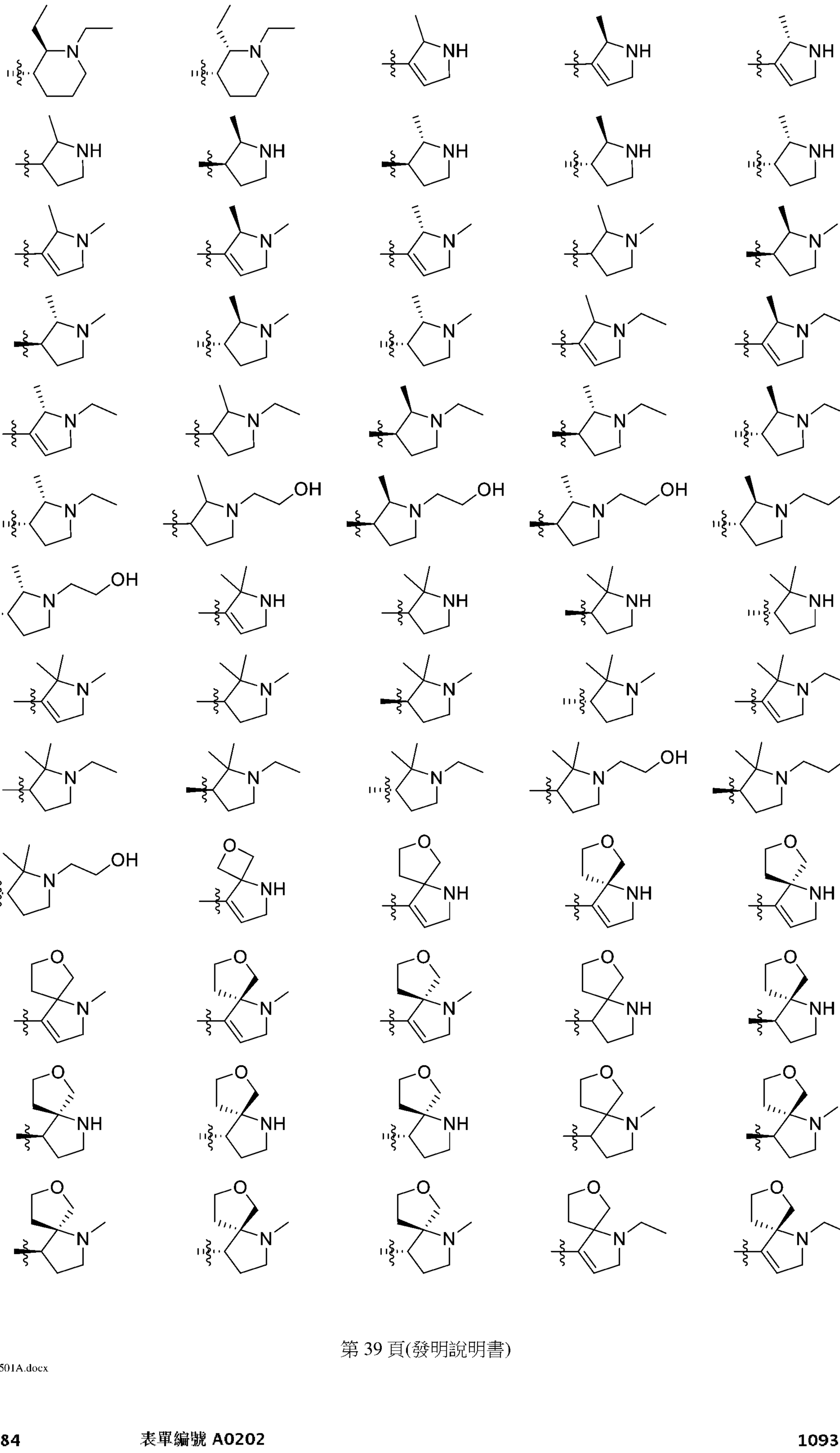
【0125】 在一些實施例中，R^1為  。在一些實施例中，R^1為

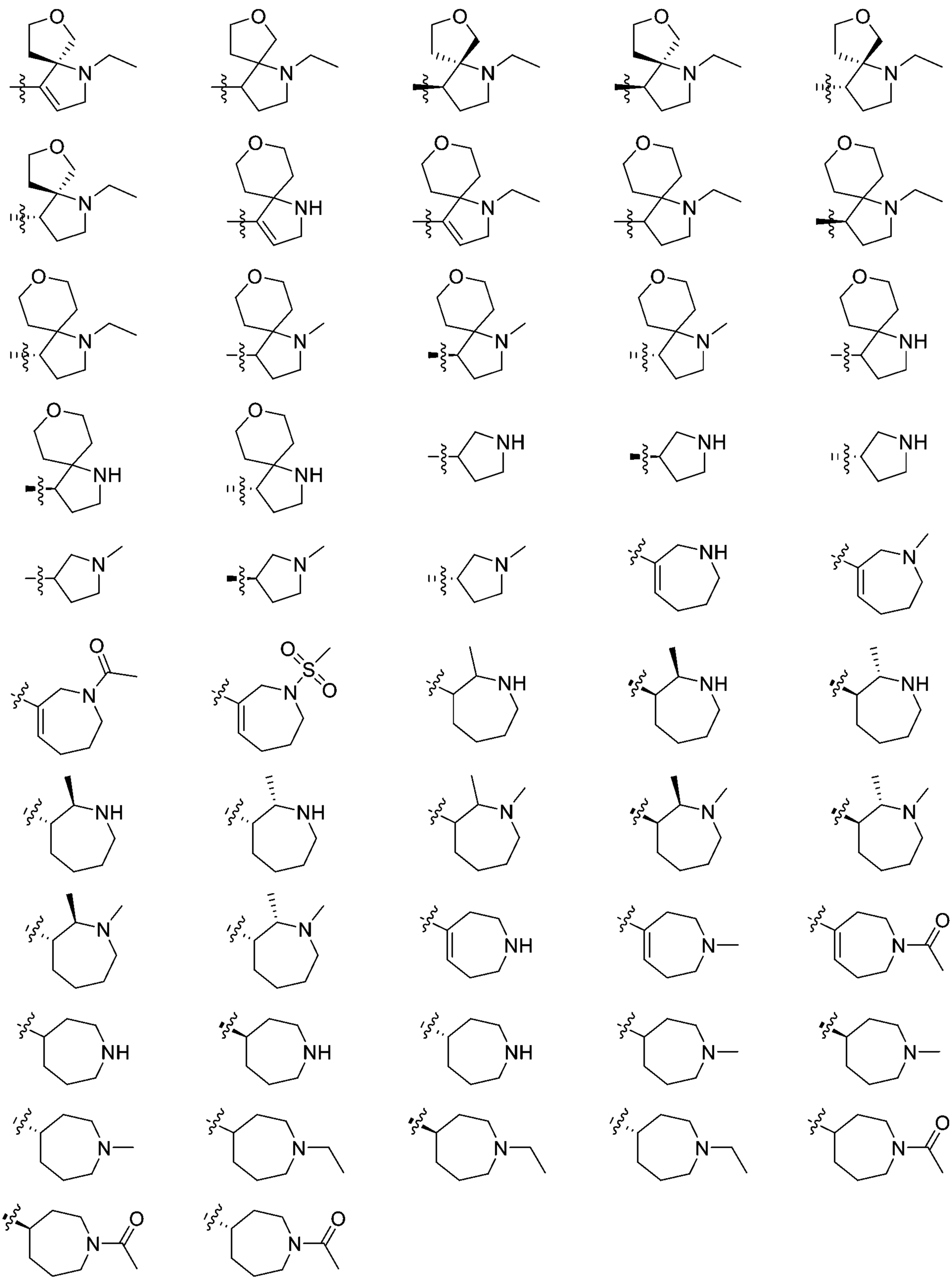

。在一些實施例中，R^1為  。在一些實施例中，R^1為  。在一些實施例中，R^1為  。

【0126】在一些實施例中，R^1係選自：







【0127】在一些實施例中，各R^3獨立地為鹵素、-CN、-$N(R)_2$、-OR或視情況經取代之C_{1-6}脂族基團。

【0128】 在一些實施例中，視情況經取代之R^3基團的視情況經取代之碳原子上的取代基係選自：側氧基、鹵素、$-(CH_2)_{0-4}R^\circ$、$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$及$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；其中$R^\circ$為氫、$C_{1-6}$脂族基團或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至6員飽和、部分不飽和環或芳環。

【0129】 在一些實施例中，視情況經取代之R^3基團的視情況經取代之碳原子上的取代基係選自：鹵素、$-(CH_2)_{0-4}R^\circ$、$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$及$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；其中$R^\circ$為氫、$C_{1-6}$脂族基團或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至6員飽和、部分不飽和環或芳環。

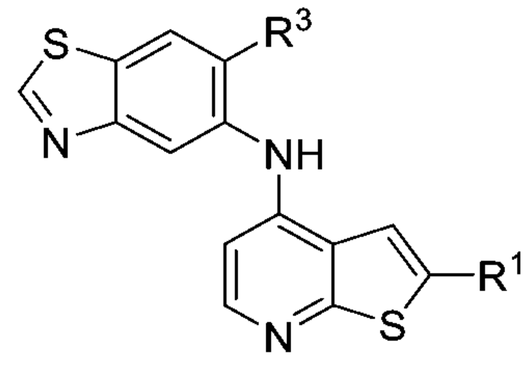
【0130】 在一些實施例中，R^3為鹵素。在一些實施例中，R^3係選自溴、氯或氟。在一些實施例中，R^3為溴。在一些實施例中，R^3為氯。在一些實施例中，R^3為氟。在一些實施例中，R^3為視情況經取代之C_{1-6}脂族基團。在一些實施例中，R^3為視情況經取代之C_{1-4}脂族基團。在一些實施例中，R^3為視情況經取代之C_{1-2}脂族基團。在一些實施例中，R^3為視情況經取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^3為甲基。

【0131】 如上文總體上所規定，p為0-4。在一些實施例中，p為0、1、2、3或4。在一些實施例中，p為0。在一些實施例中，p為1。在一些實施例中，p為2。在一些實施例中，p為3。在一些實施例中，p為4。

【0132】 如上文總體上所規定，q為0-4。在一些實施例中，q為0、1、2、3或4。在一些實施例中，q為0。在一些實施例中，q為1。在一些實施例中，q為2。在一些實施例中，q為3。在一些實施例中，q為4。

【0133】 如上文總體上所規定，X為氫或鹵素。在一些實施例中，X為氫。在一些實施例中，X為鹵素。在一些此類實施例中，X為氟或氯。在一些實施例中，X為氟。

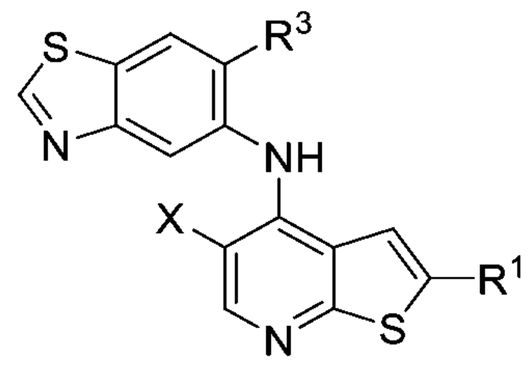
【0134】 在一些實施例中，本申請案提供式**II**化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1及R^3中之每一者如上文所定義及本文所描述。

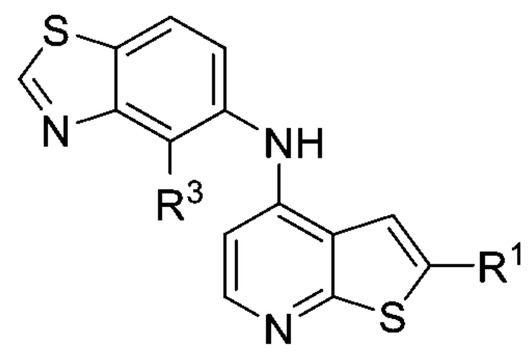
【0135】 在一些實施例中，本申請案提供式**II'**化合物：



II'

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1、R^3及X中之每一者如上文所定義及本文所描述。

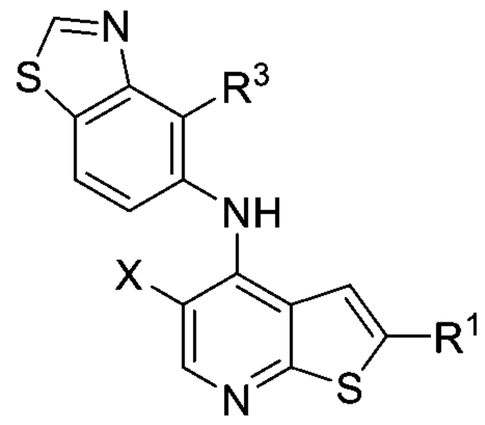
【0136】 在一些實施例中，本申請案提供式**III**化合物：



III

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1及R^3中之每一者如上文所定義及本文所描述。

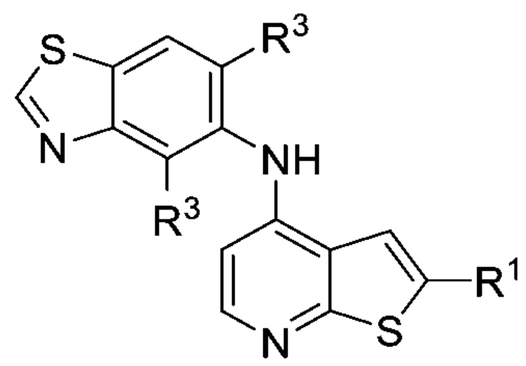
【0137】 在一些實施例中，本申請案提供式**III'**化合物：



III'

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1、R^3及X中之每一者如上文所定義及本文所描述。

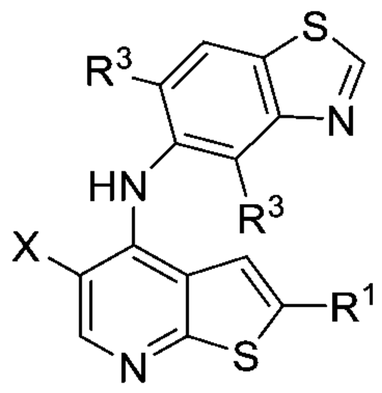
【0138】 在一些實施例中，本申請案提供式**IV**化合物：



IV

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1及R^3中之每一者如上文所定義及本文所描述。

【0139】 在一些實施例中，本申請案提供式**IV'**化合物：

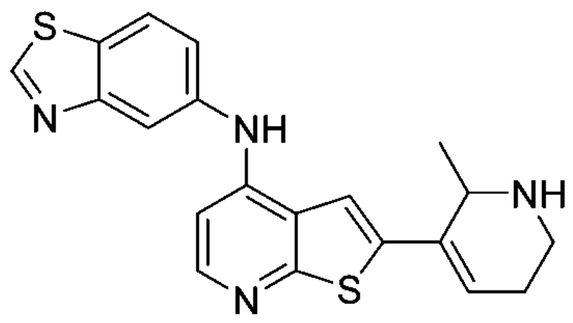


IV'

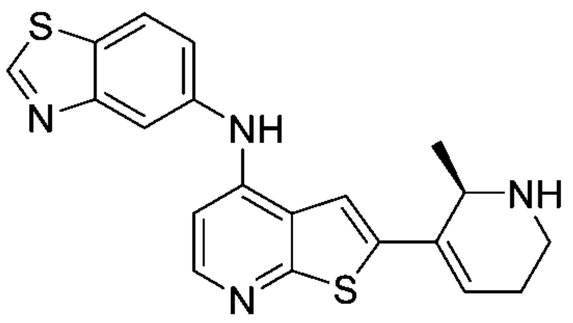
或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1、R^3及X中之每一者如上文所定義及本文所描述。

【0140】 應瞭解，以上實施例可組合在一起，如同每種組合特定地且個別地列舉一般。

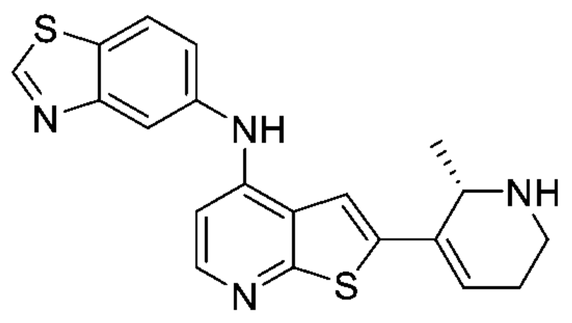
【0141】 在一些實施例中，式I或式I'化合物係選自：



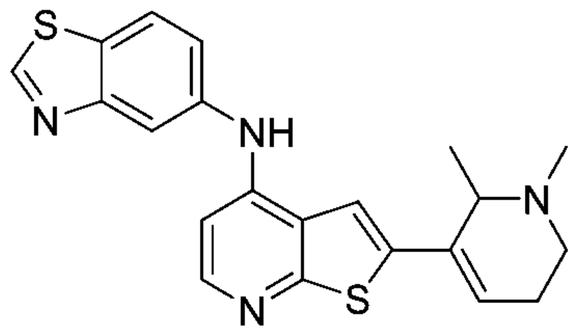
I-1



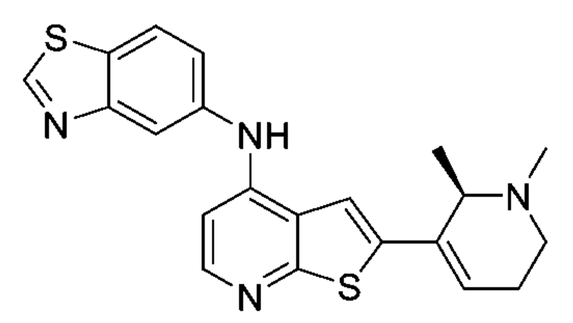
I-1-i



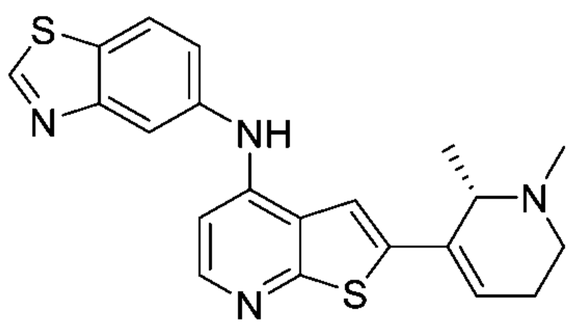
I-1-ii



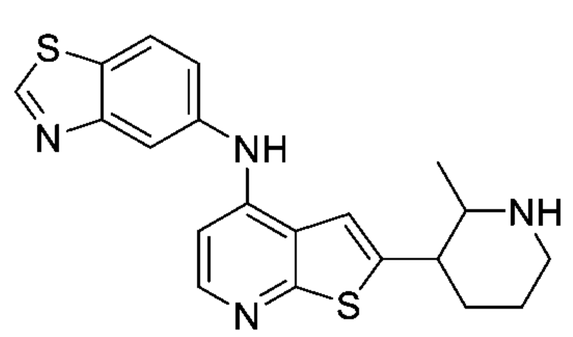
I-2



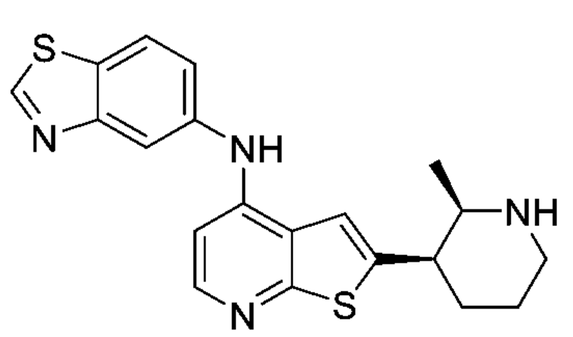
I-2-i



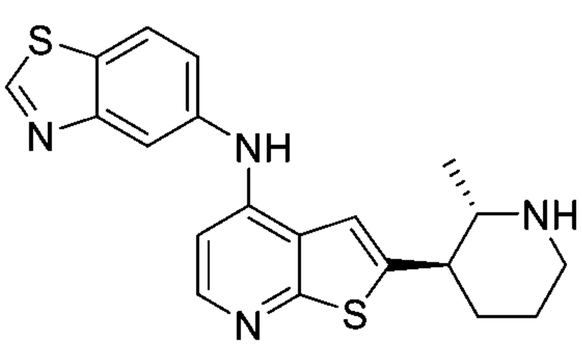
I-2-ii



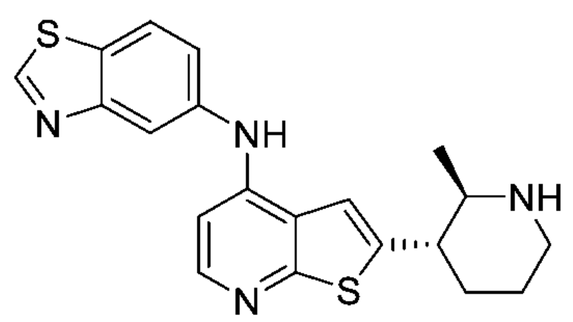
I-3



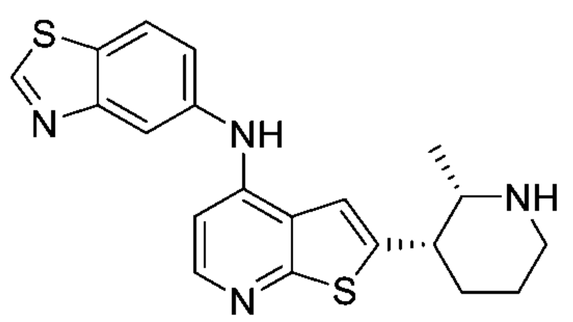
I-3-i



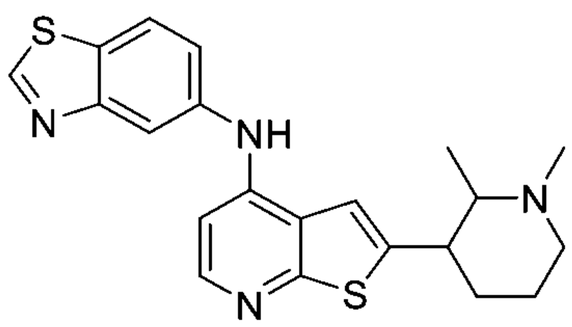
I-3-ii



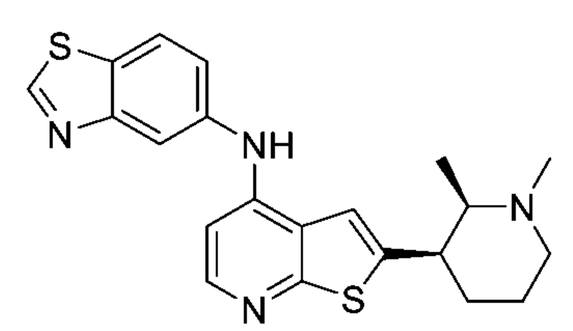
I-3-iii



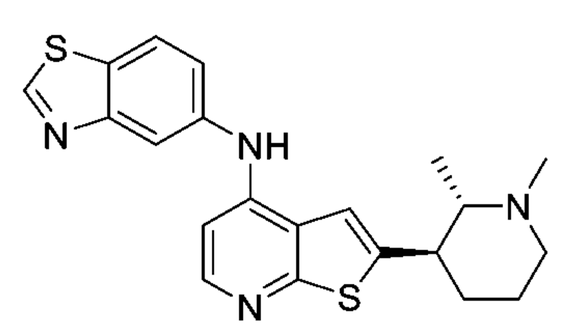
I-3-iv



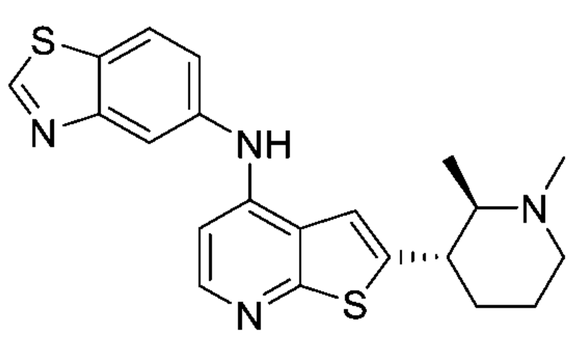
I-4



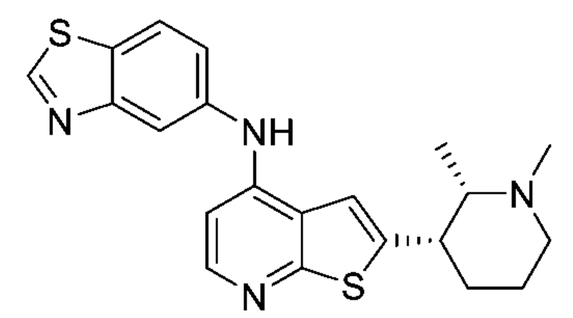
I-4-i



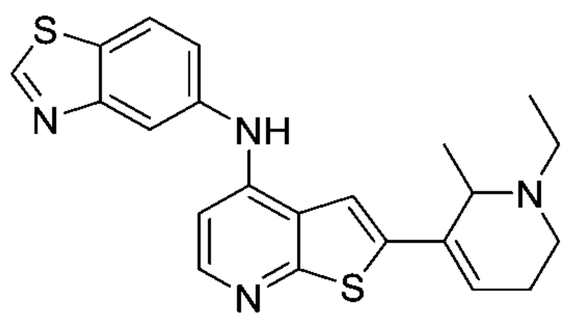
I-4-ii



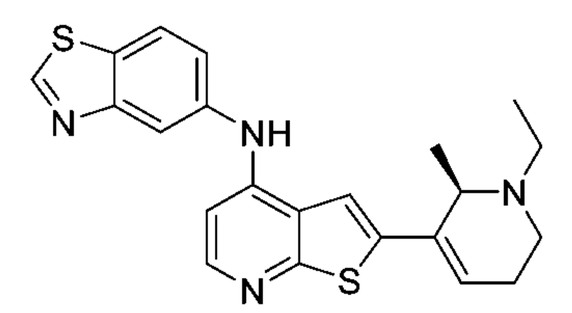
I-4-iii



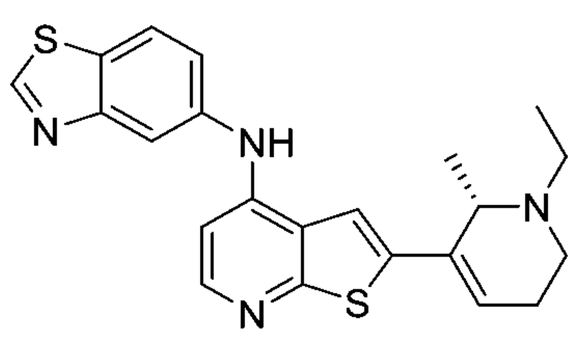
I-4-iv



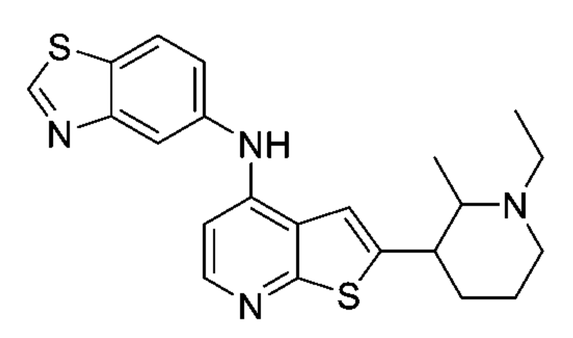
I-5



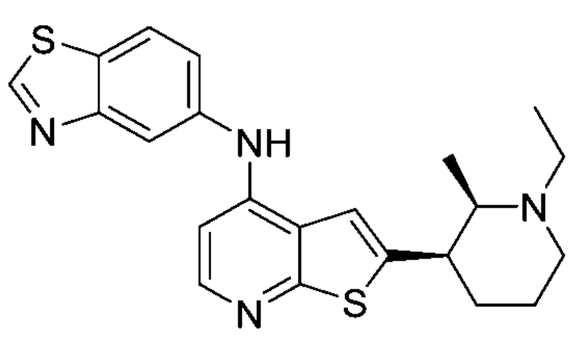
I-5-i



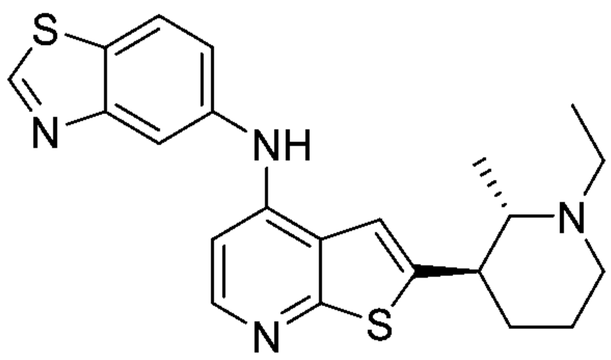
I-5-ii



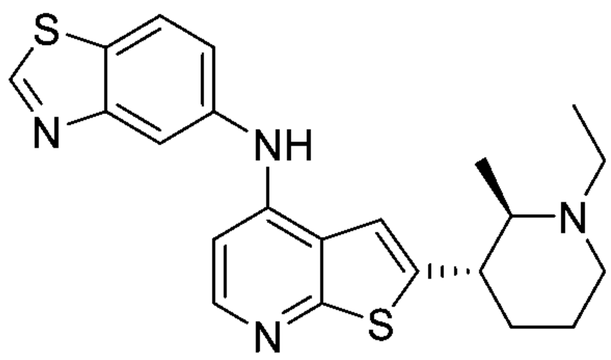
I-6



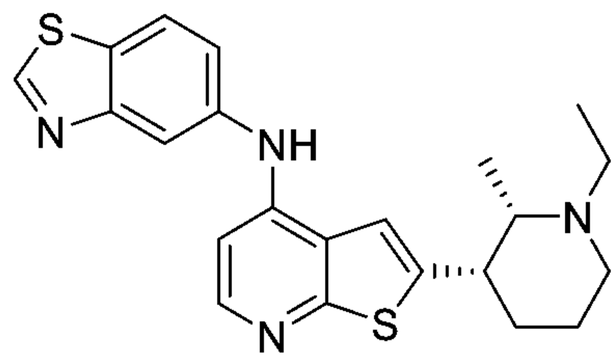
I-6-i



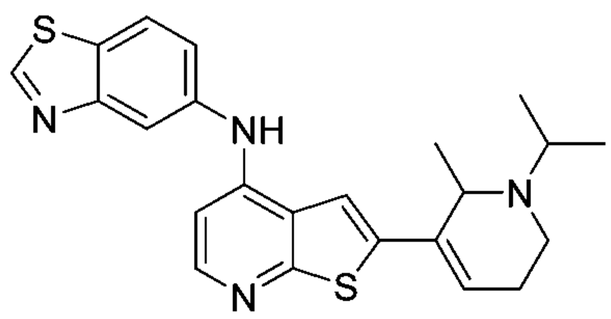
I-6-ii



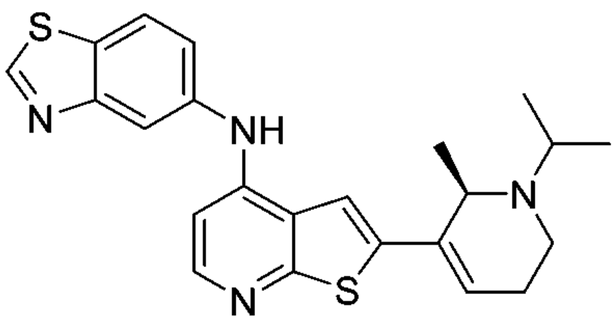
I-6-iii



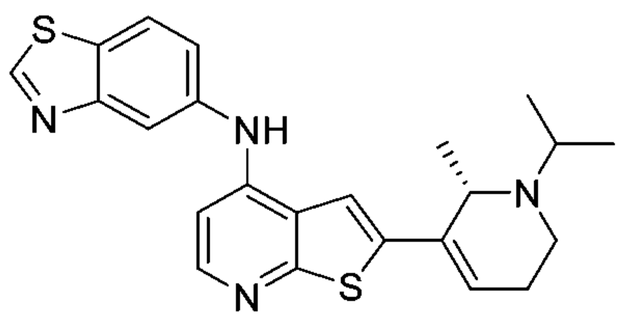
I-6-iv



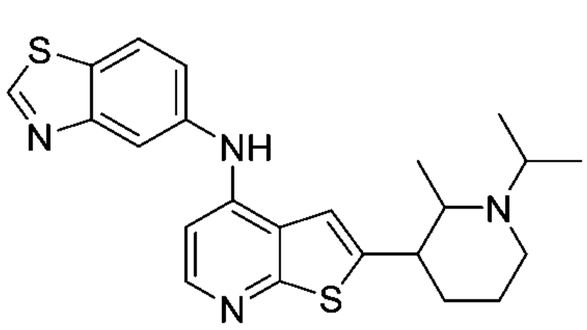
I-7



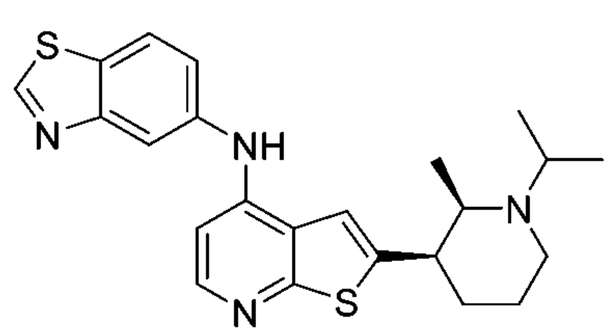
I-7-i



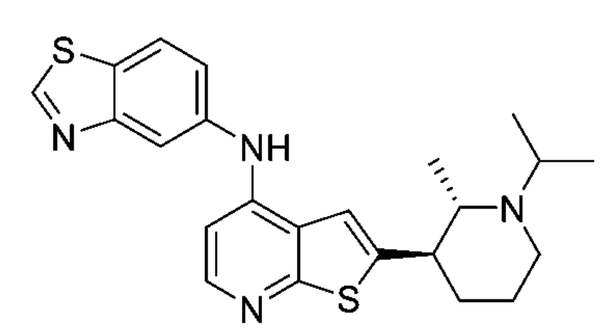
I-7-ii



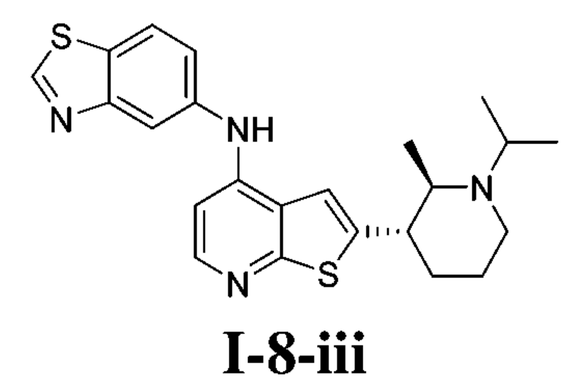
I-8



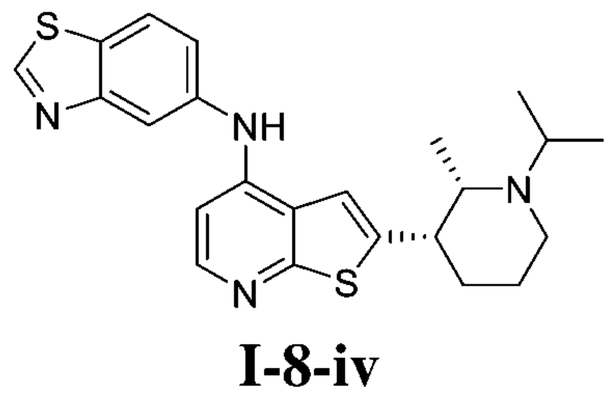
I-8-i



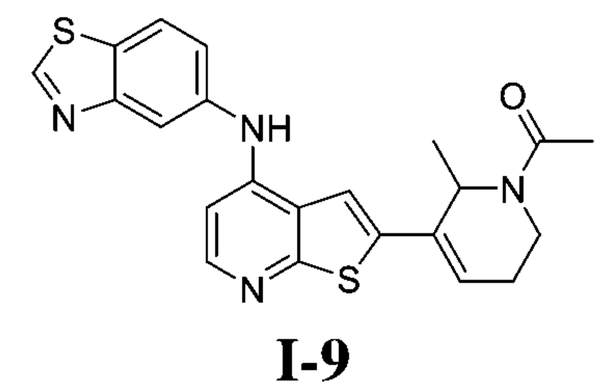
I-8-ii



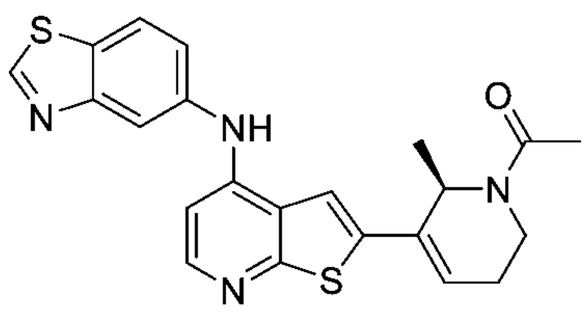
I-8-iii



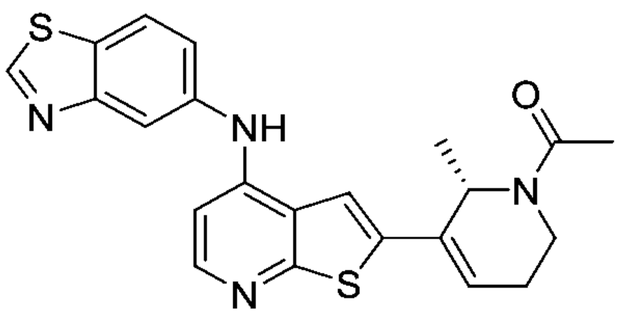
I-8-iv



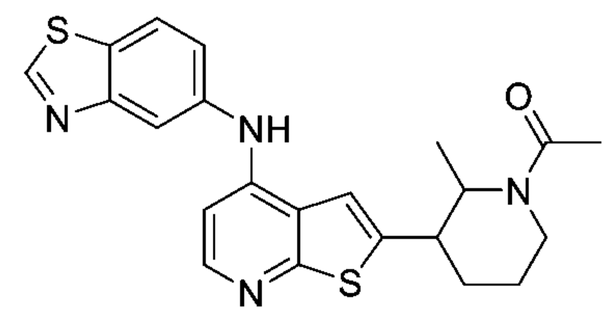
I-9



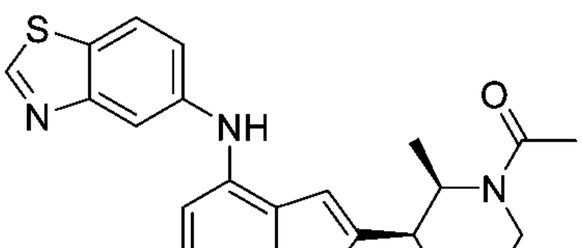
I-9-i



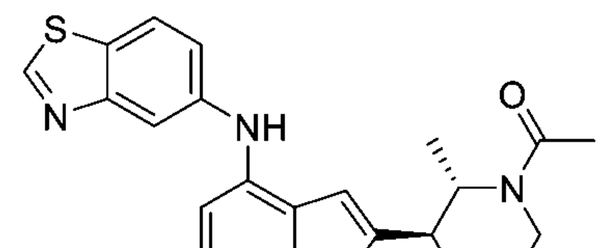
I-9-ii



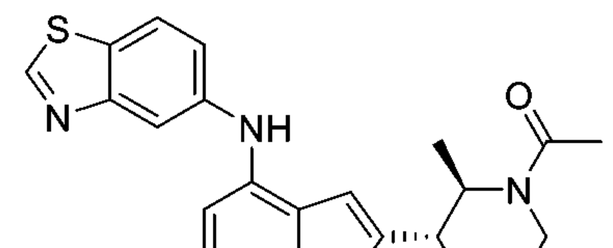
I-10



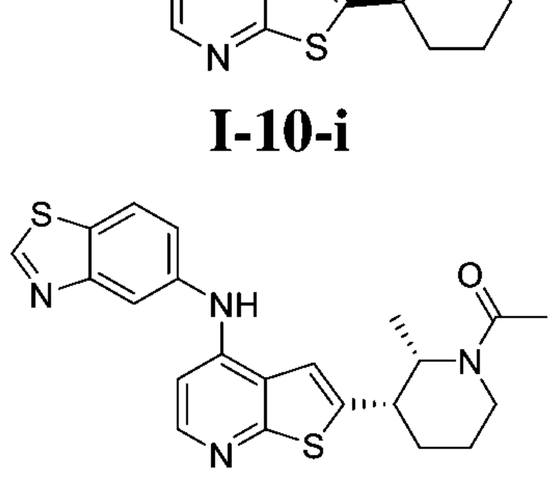
I-10-i



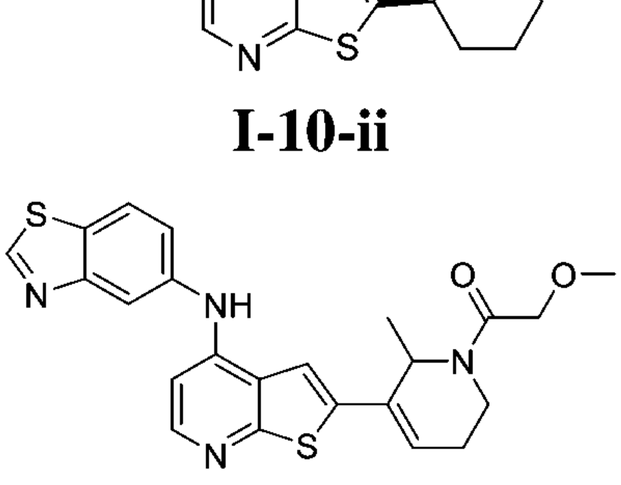
I-10-ii



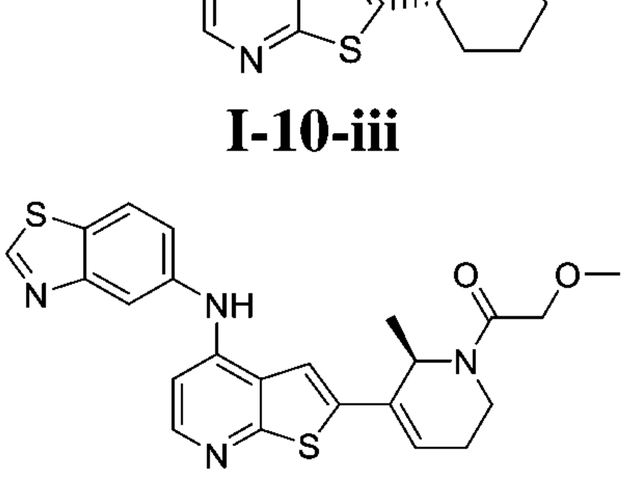
I-10-iii



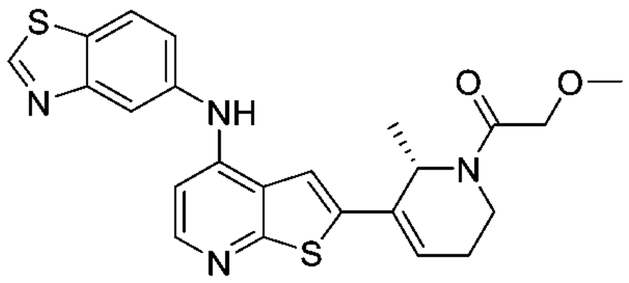
I-10-iv



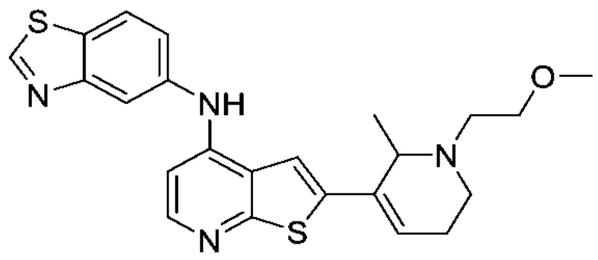
I-11



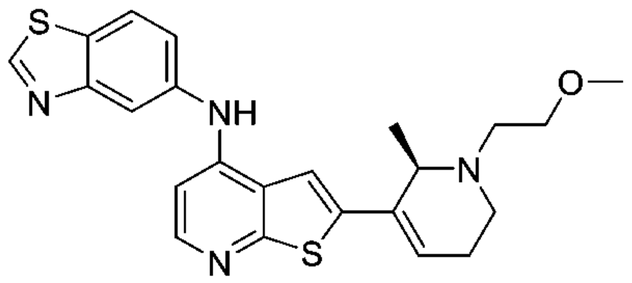
I-11-i



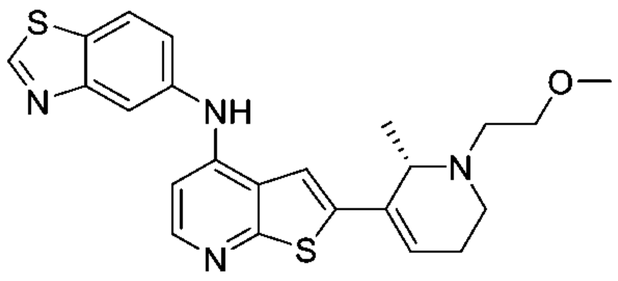
I-11-ii



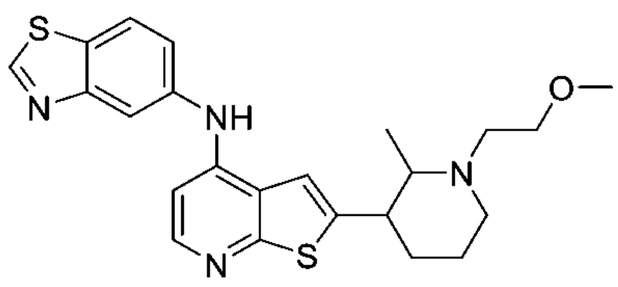
I-12



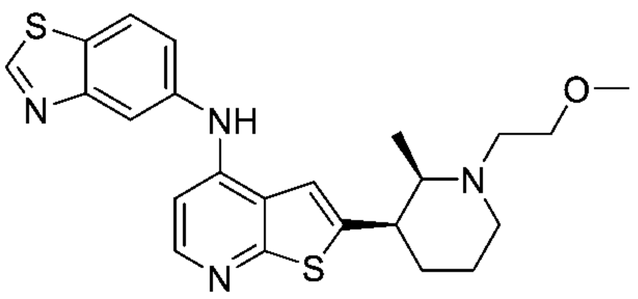
I-12-i



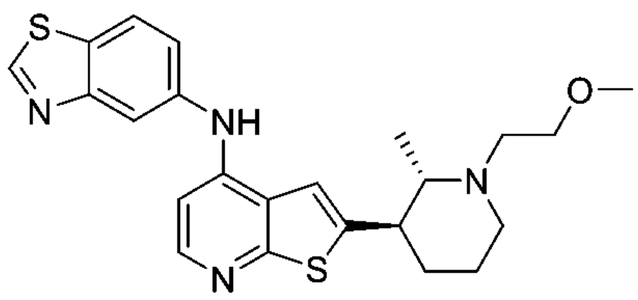
I-12-ii



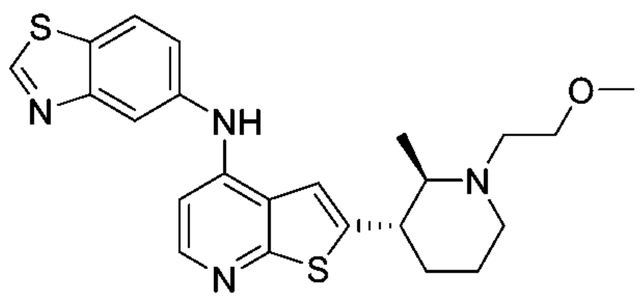
I-13



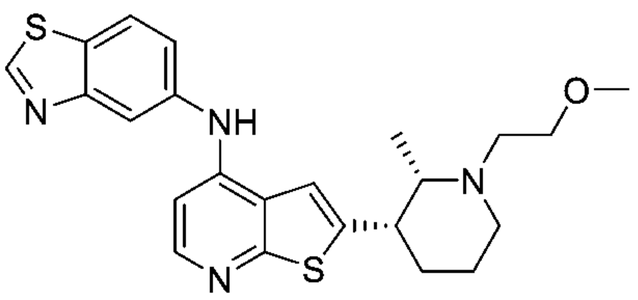
I-13-i



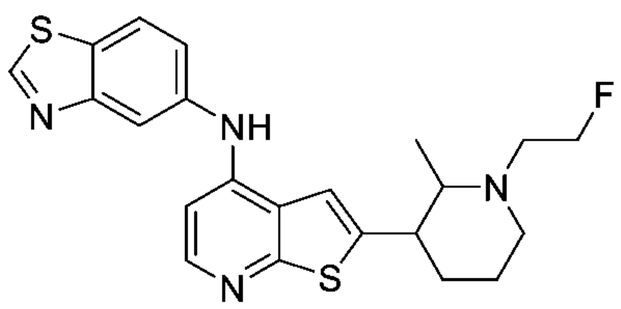
I-13-ii



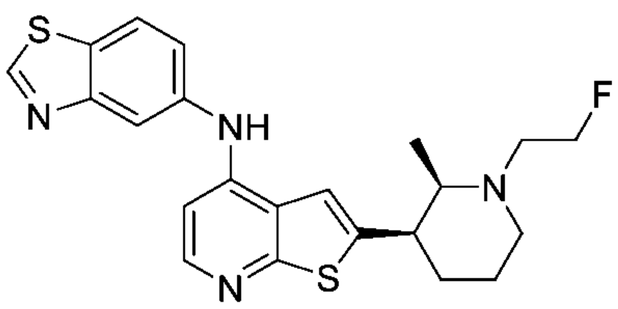
I-13-iii



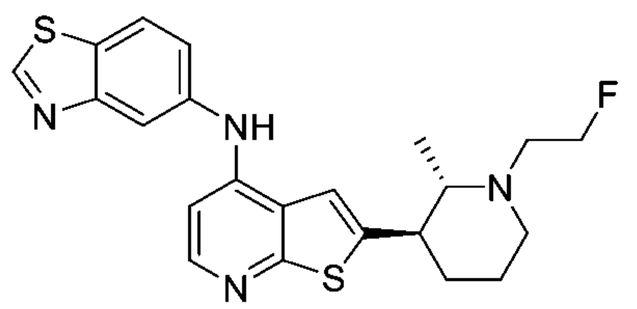
I-13-iv



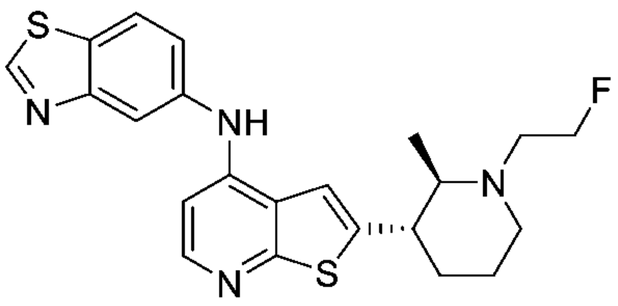
I-14



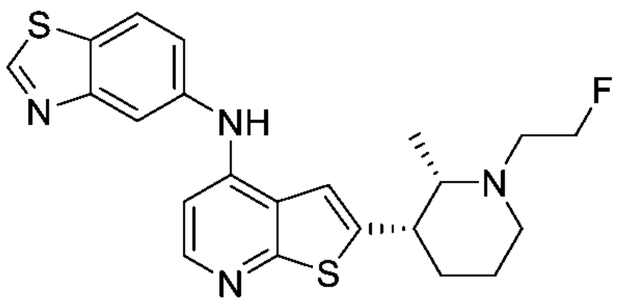
I-14-i



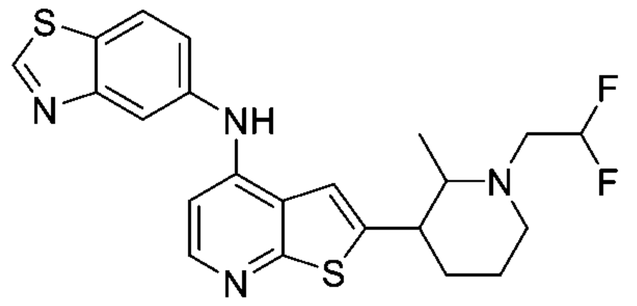
I-14-ii



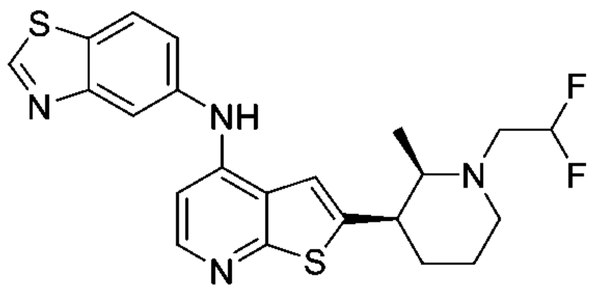
I-14-iii



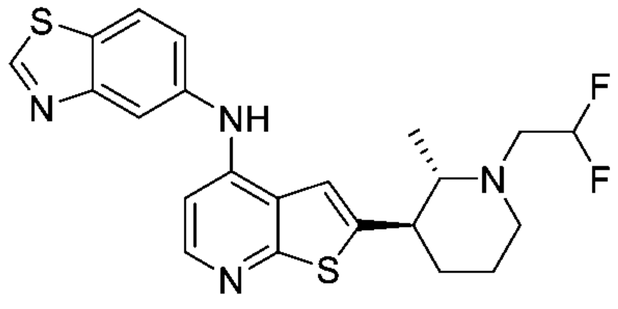
I-14-iv



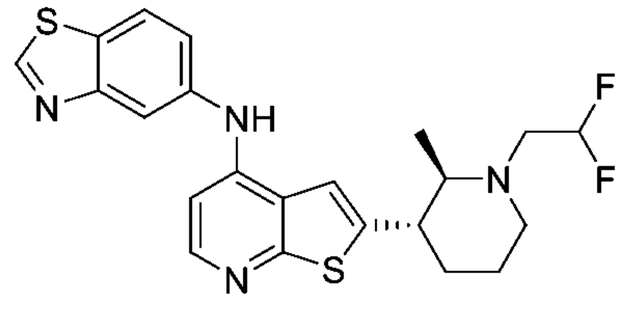
I-15



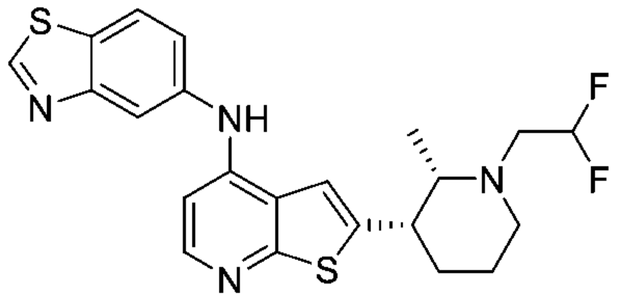
I-15-i



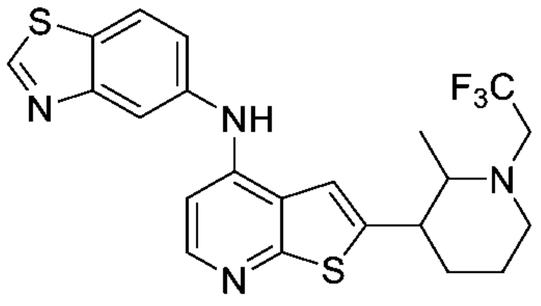
I-15-ii



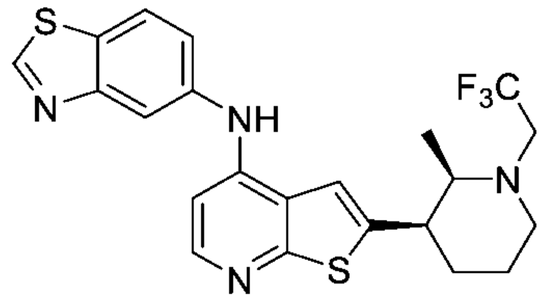
I-15-iii



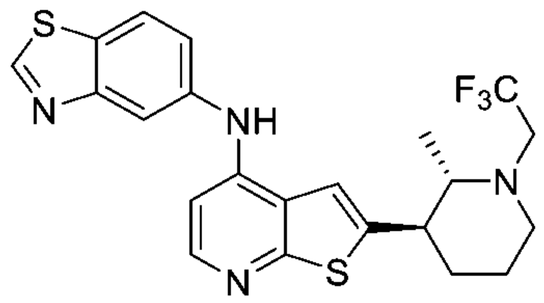
I-15-iv



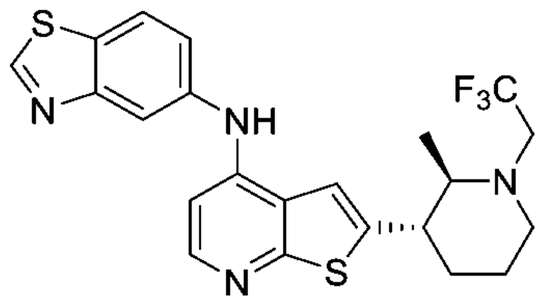
I-16



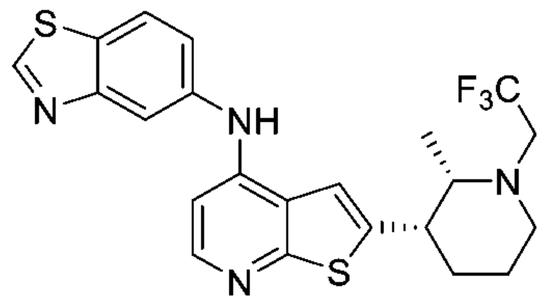
I-16-i



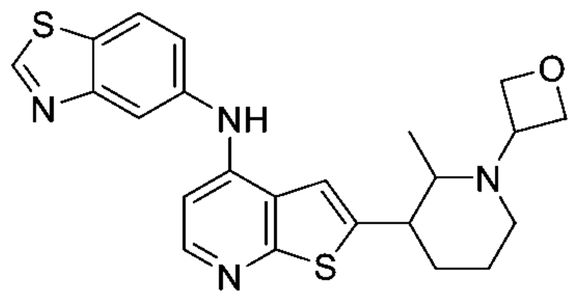
I-16-ii



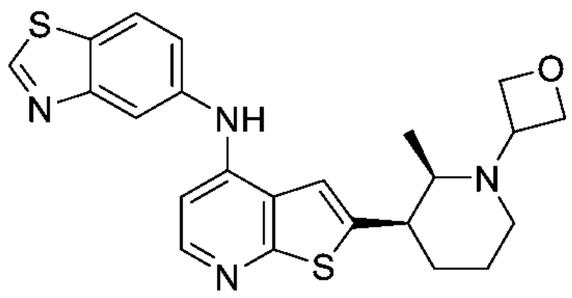
I-16-iii



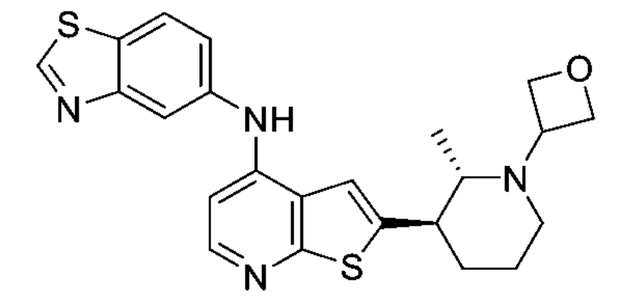
I-16-iv



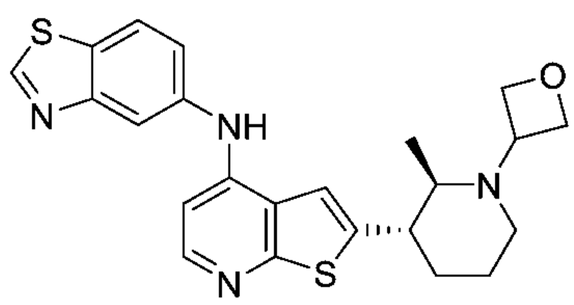
I-17



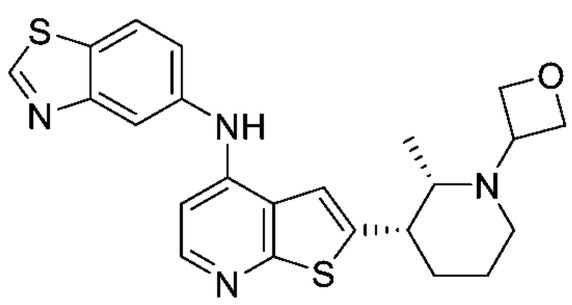
I-17-i



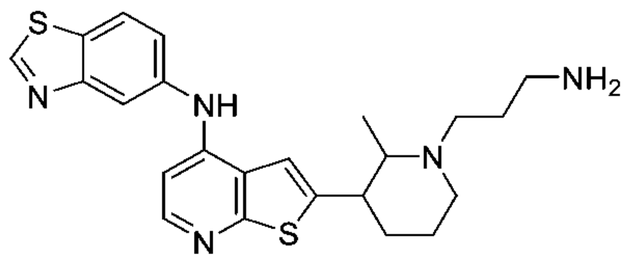
I-17-ii



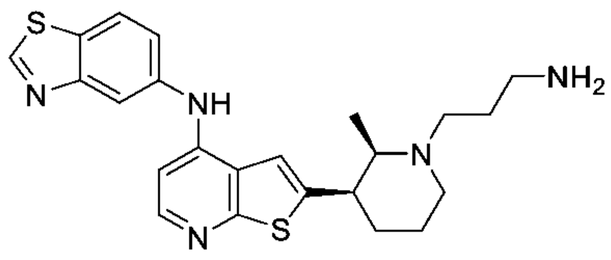
I-17-iii



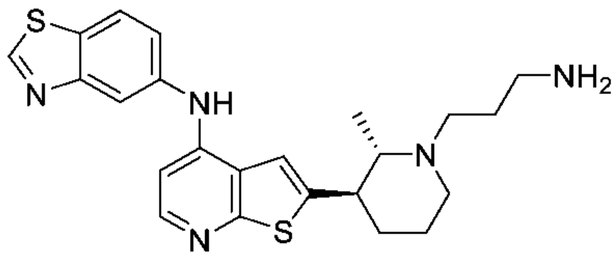
I-17-iv



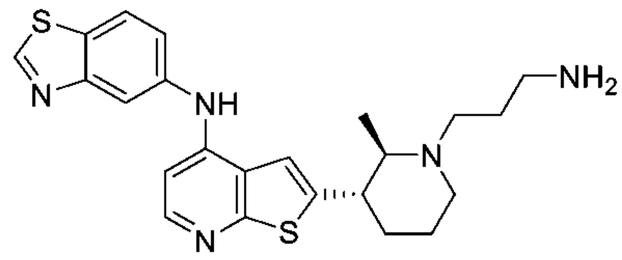
I-18



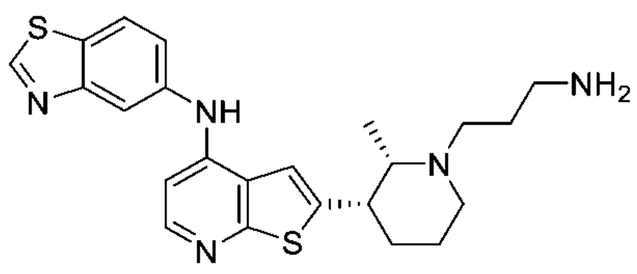
I-18-i



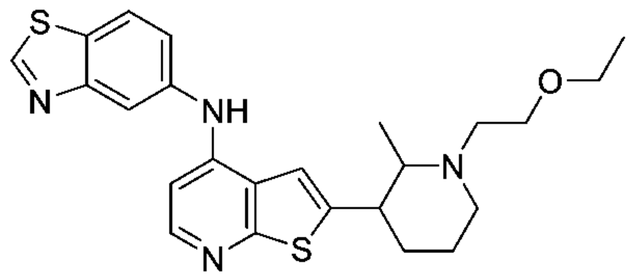
I-18-*ii*



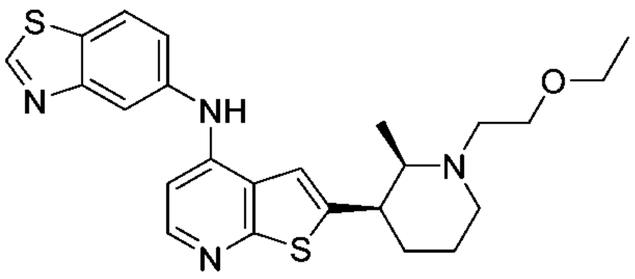
I-18-*iii*



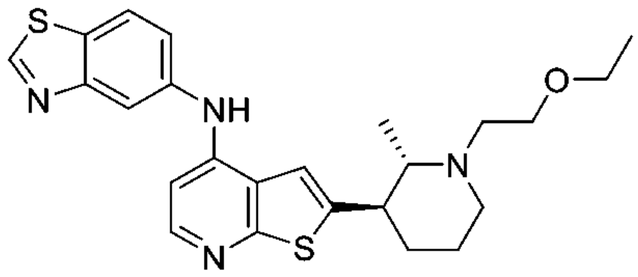
I-18-iv



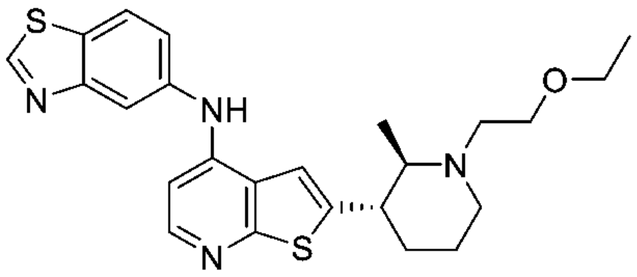
I-19



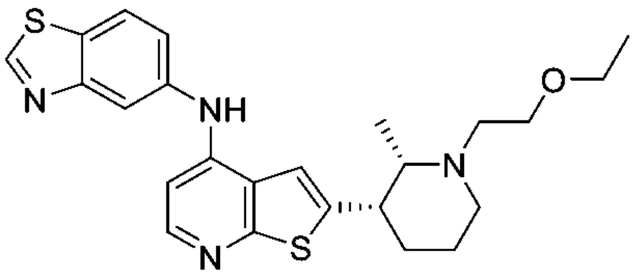
I-19-*i*



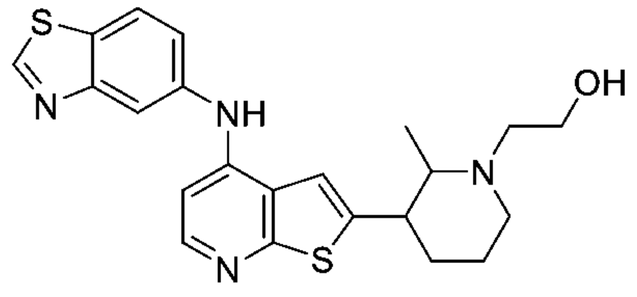
I-19-ii



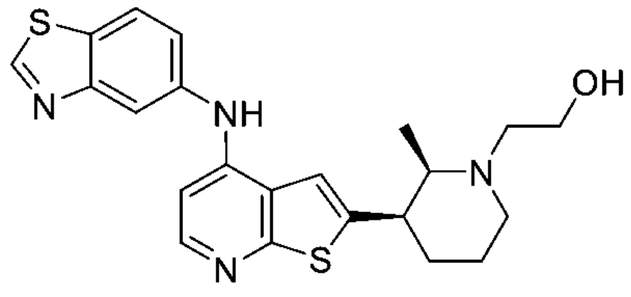
I-19-*iii*



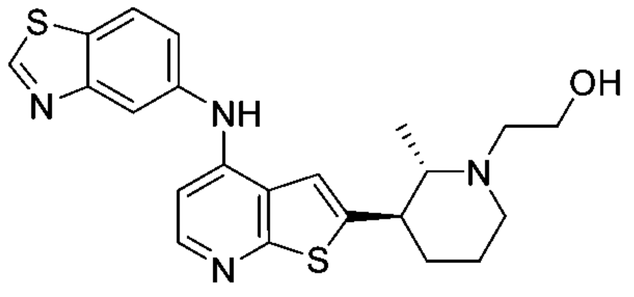
I-19-*iv*



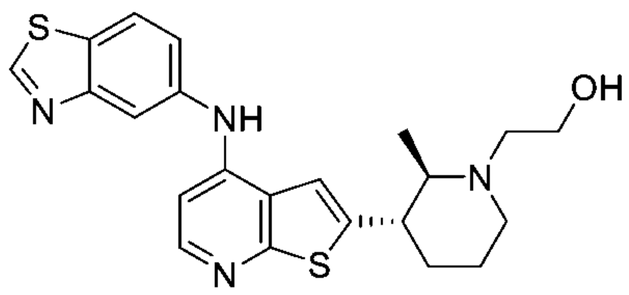
I-20



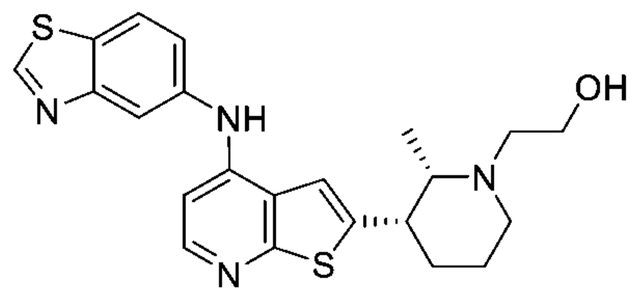
I-20-i



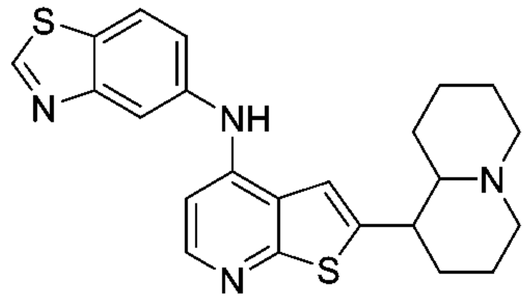
I-20-ii



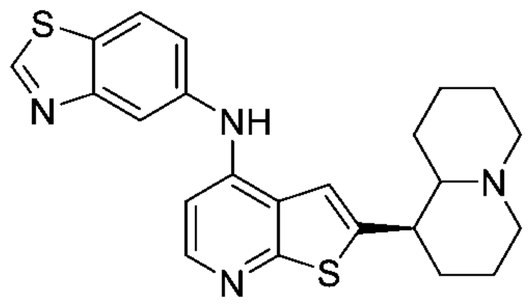
I-20-iii



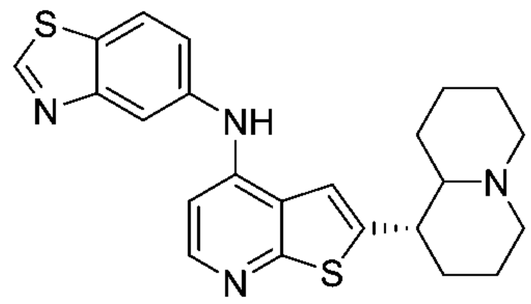
I-20-iv



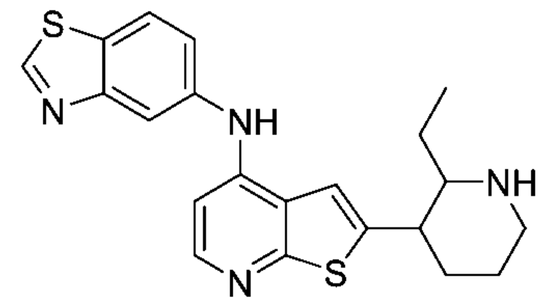
I-21



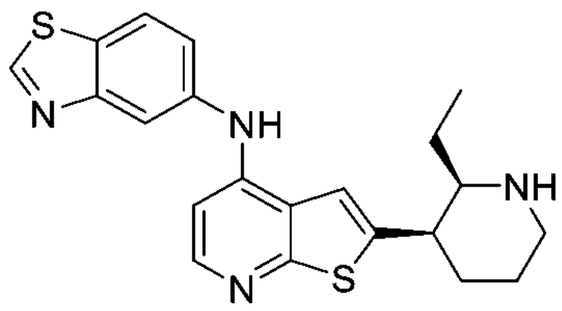
I-21-i



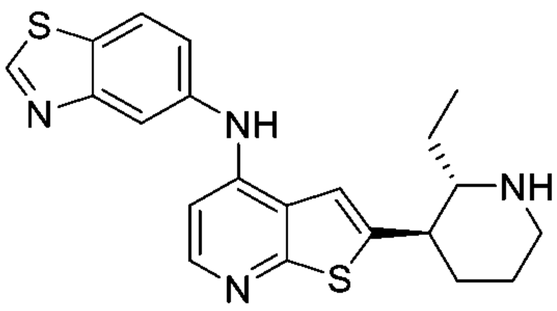
I-21-ii



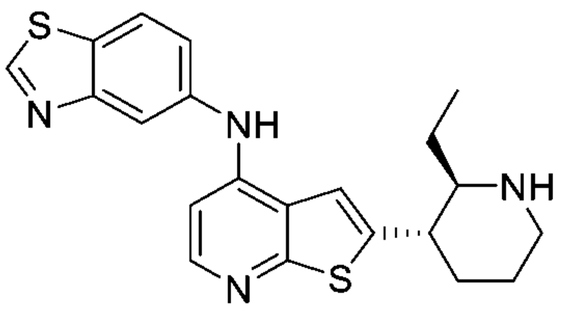
I-22



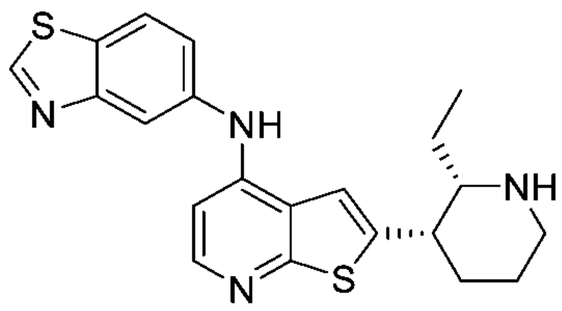
I-22-i



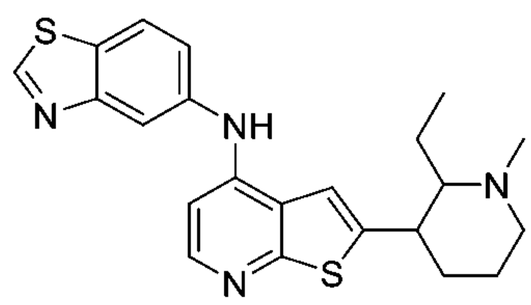
I-22-ii



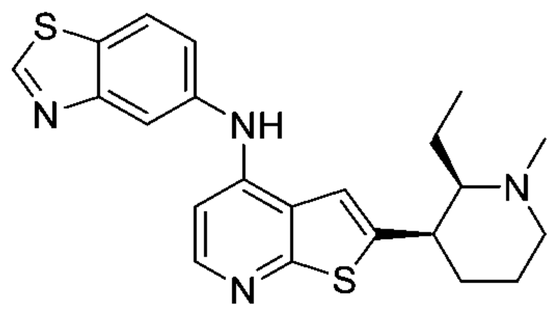
I-22-iii



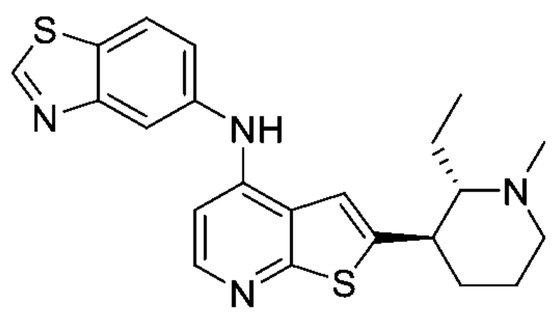
I-22-iv



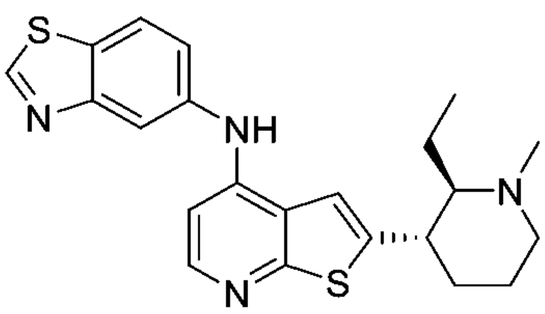
I-23



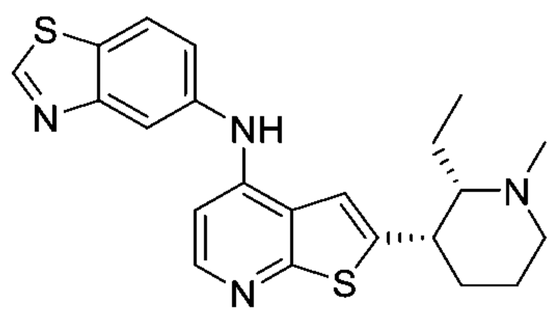
I-23-i



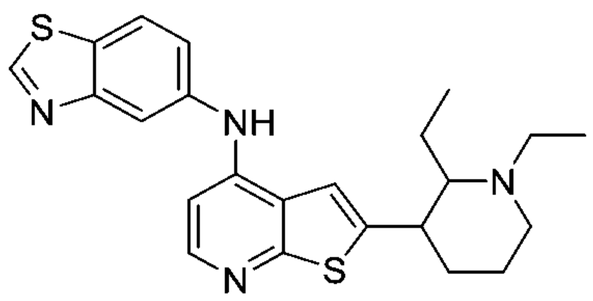
I-23-ii



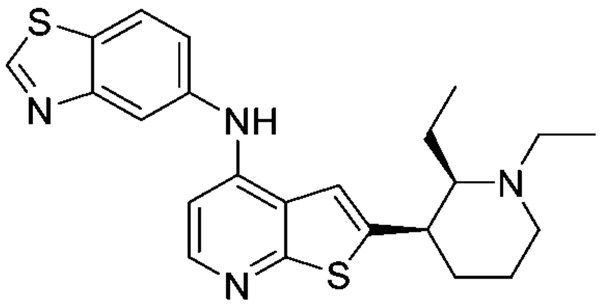
I-23-iii



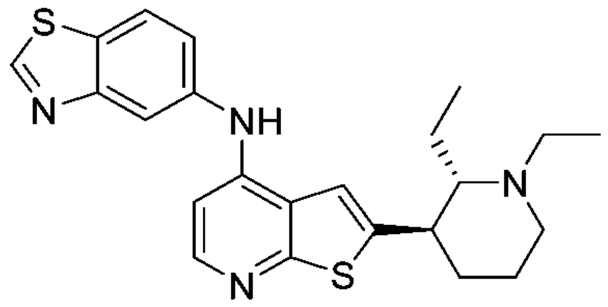
I-23-iv



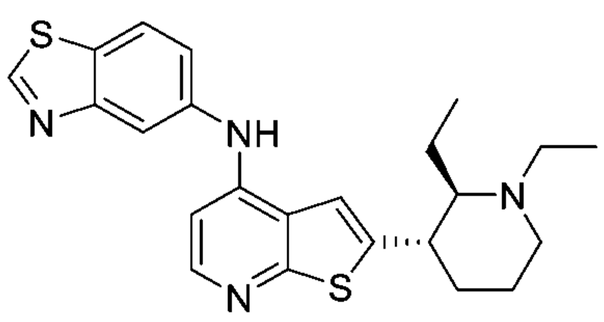
I-24



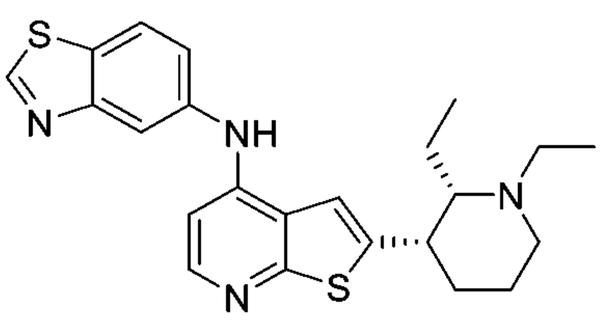
I-24-i



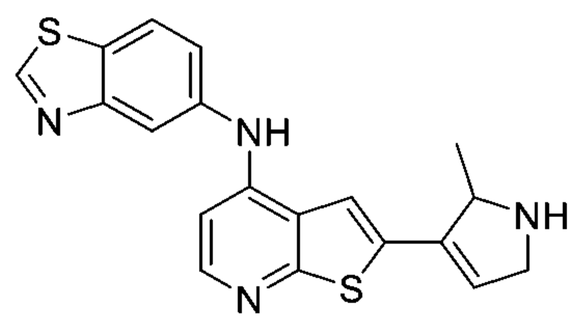
I-24-ii



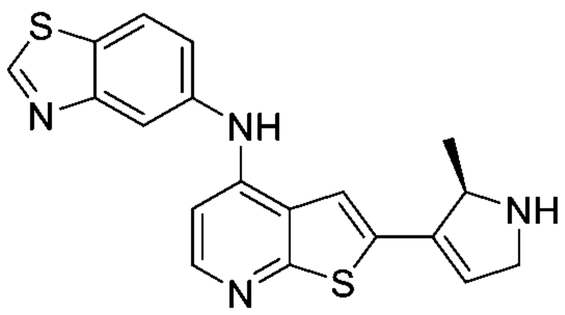
I-24-iii



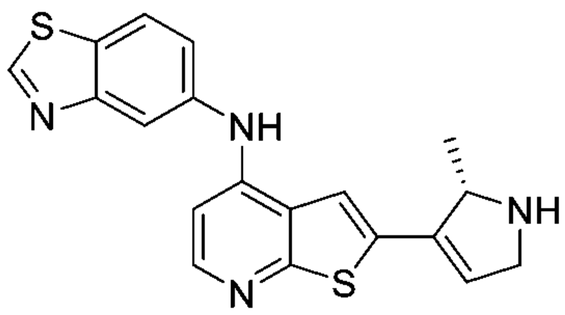
I-24-iv



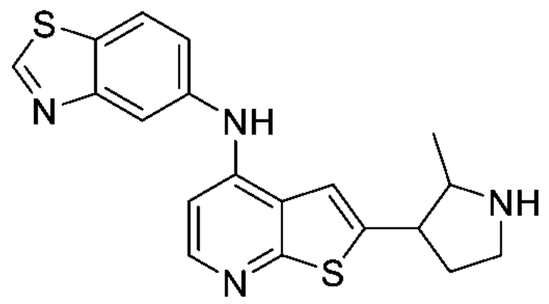
I-25



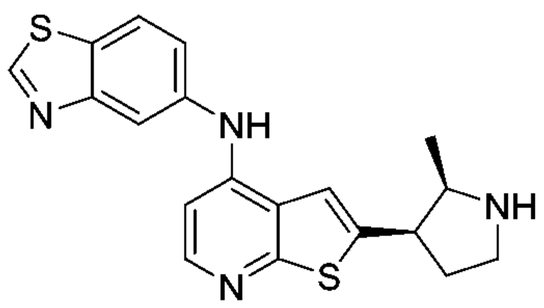
I-25-i



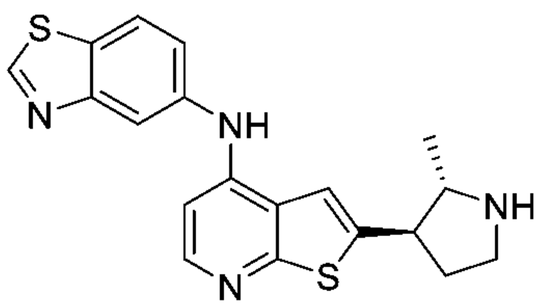
I-25-ii



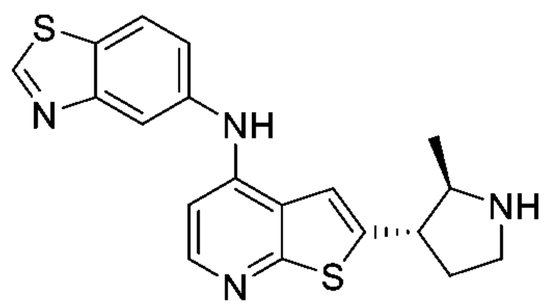
I-26



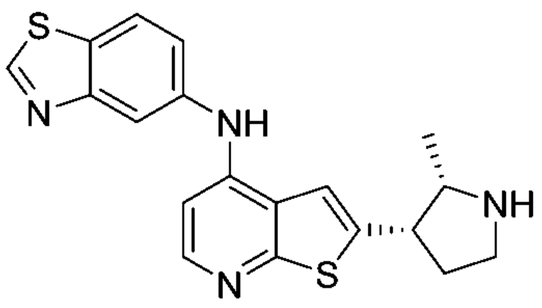
I-26-i



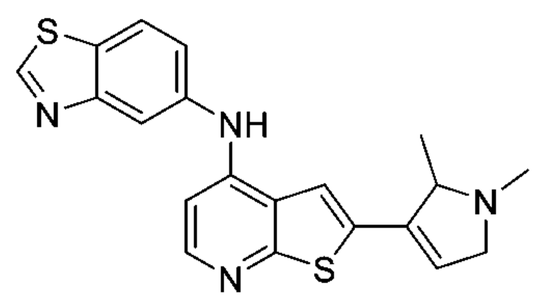
I-26-ii



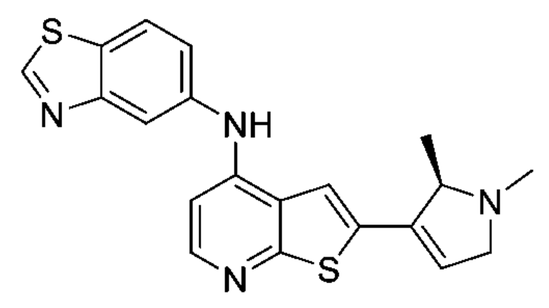
I-26-iii



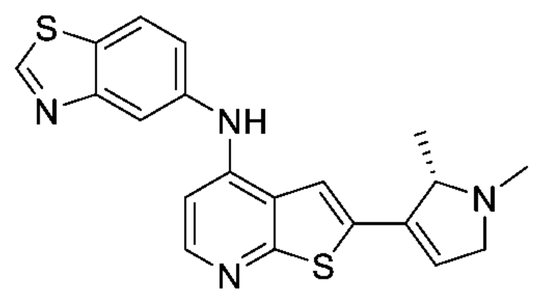
I-26-iv



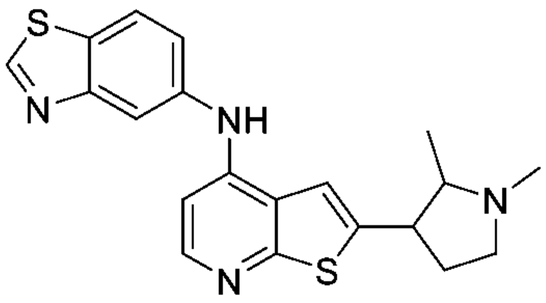
I-27



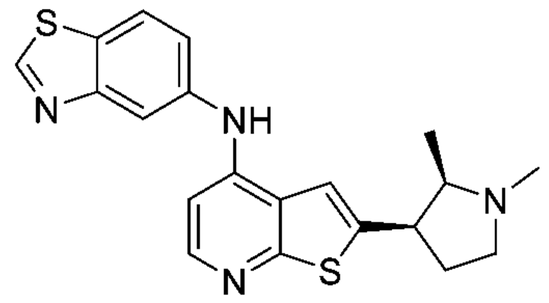
I-27-i



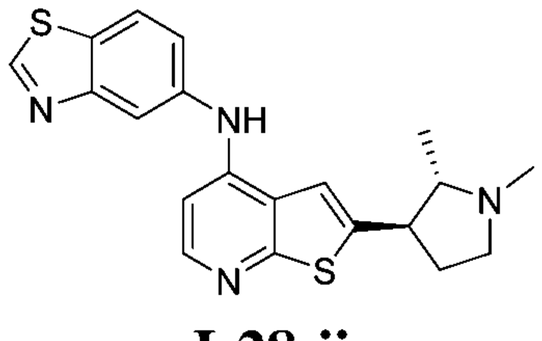
I-27-ii



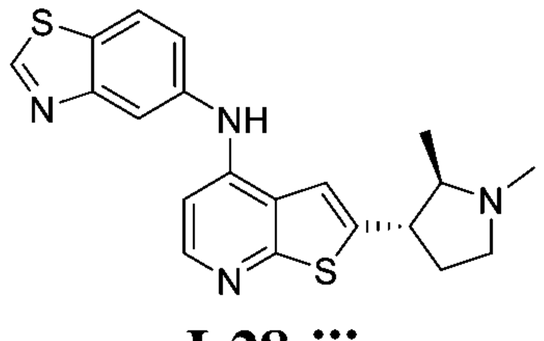
I-28



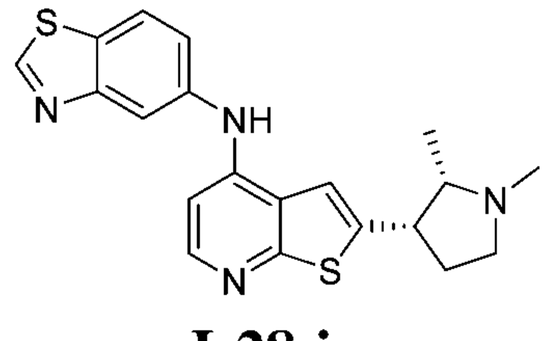
I-28-i



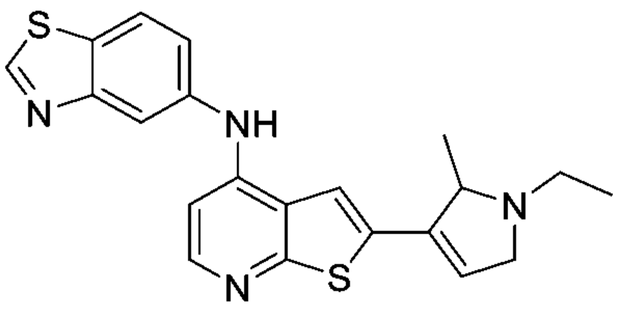
I-28-ii



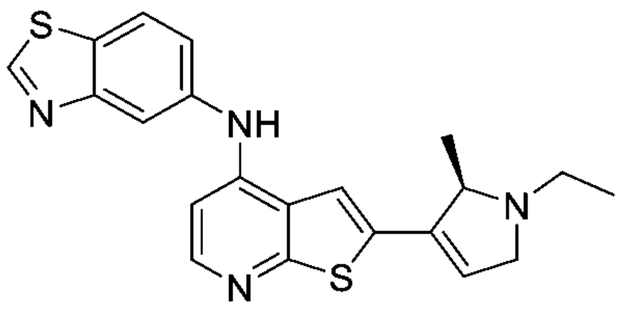
I-28-iii



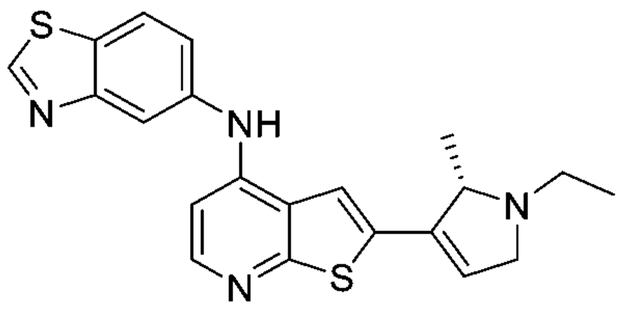
I-28-iv



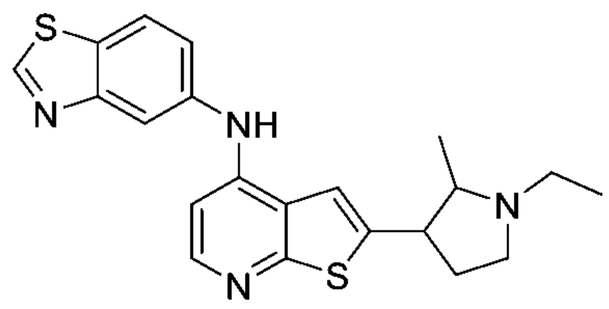
I-29



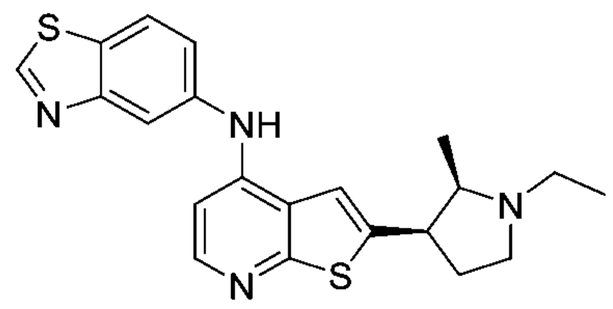
I-29-i



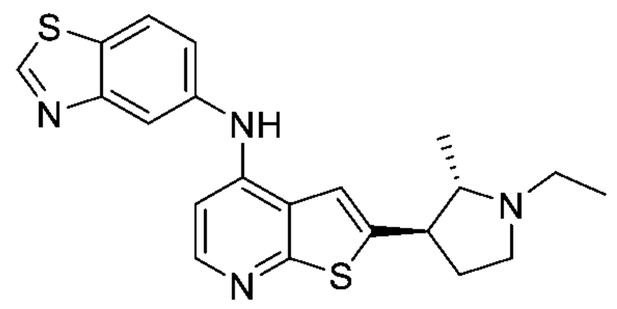
I-29-ii



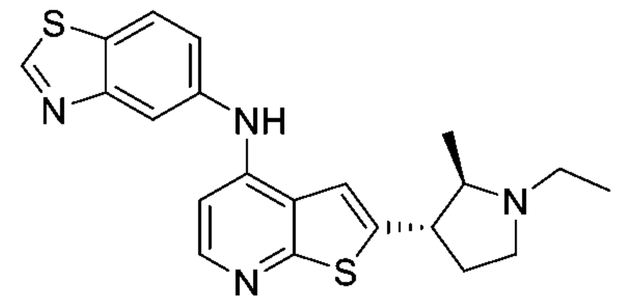
I-30



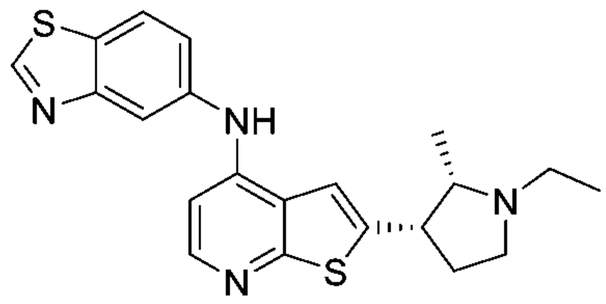
I-30-i



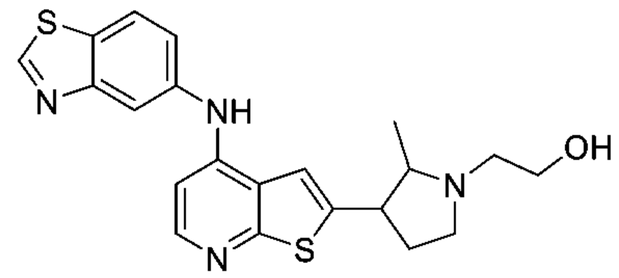
I-30-ii



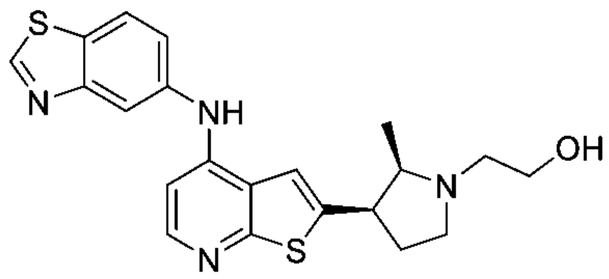
I-30-iii



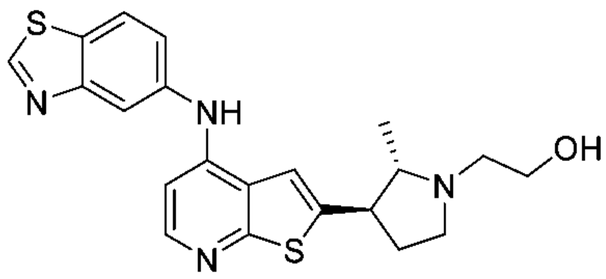
I-30-iv



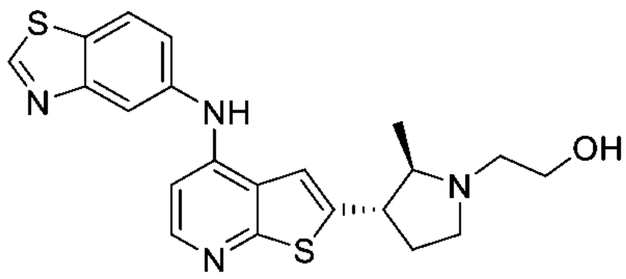
I-31



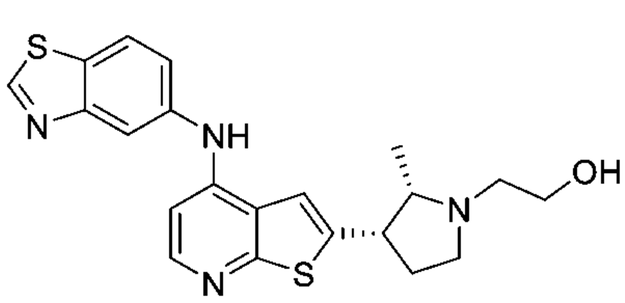
I-31-i



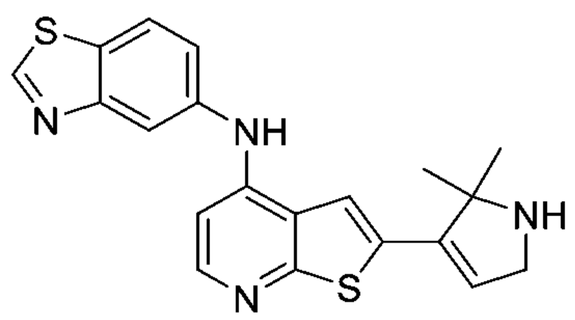
I-31-ii



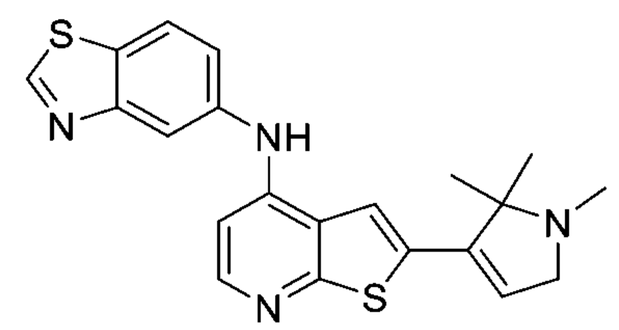
I-31-iii



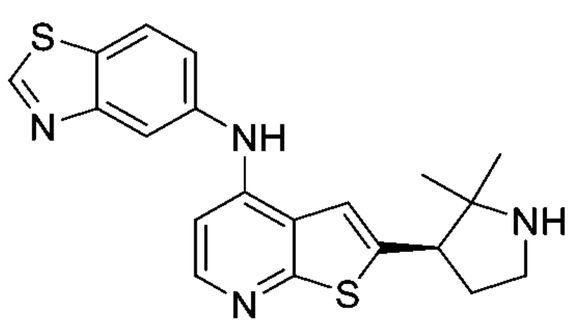
I-31-iv



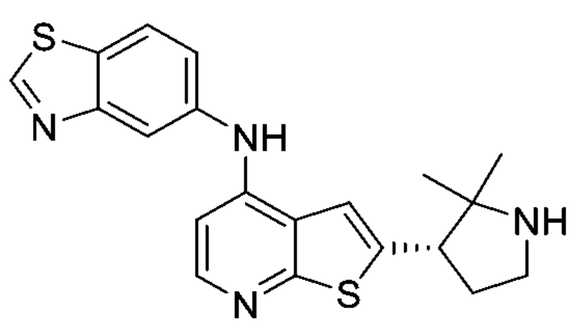
I-32



I-33

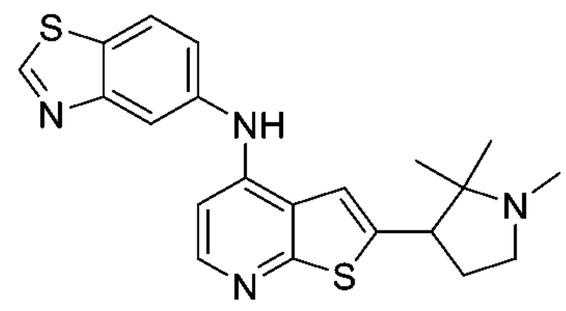


I-33-i

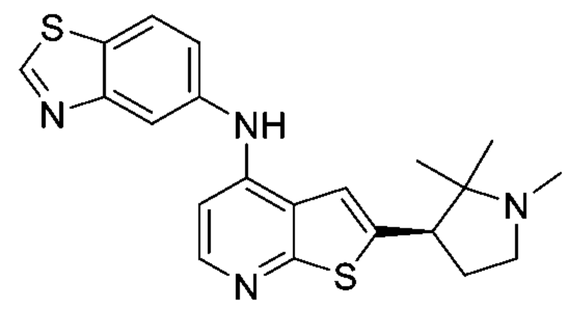


I-33-ii

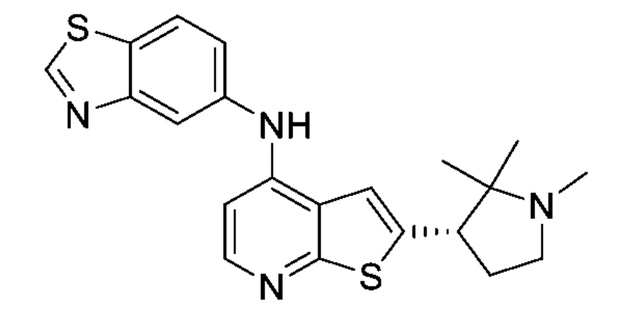
I-34



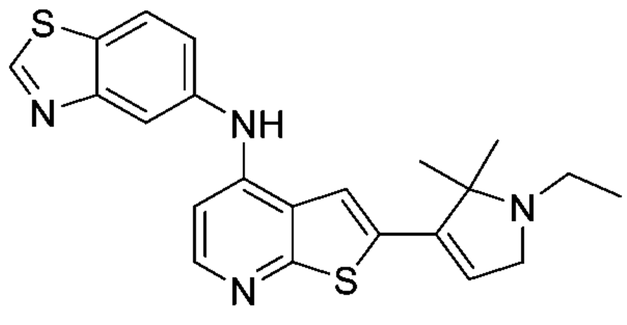
I-35



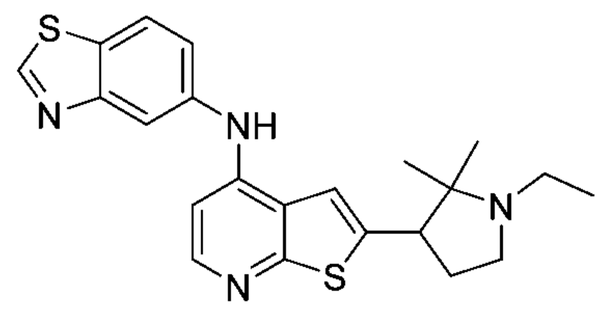
I-35-i



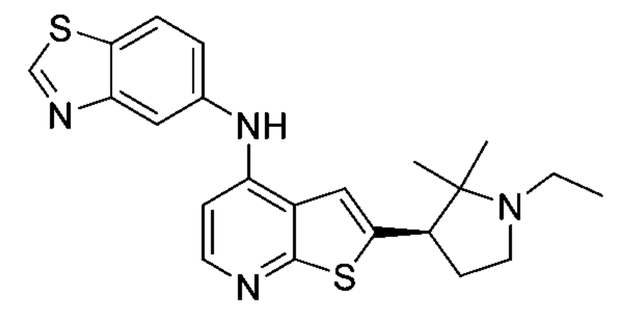
I-35-ii



I-36



I-37

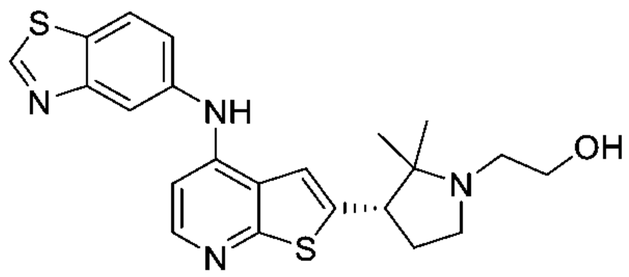


I-37-i

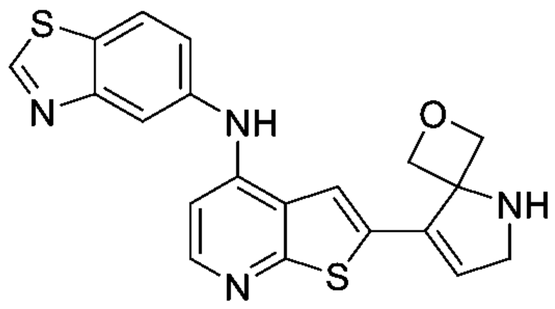
I-37-ii

I-38

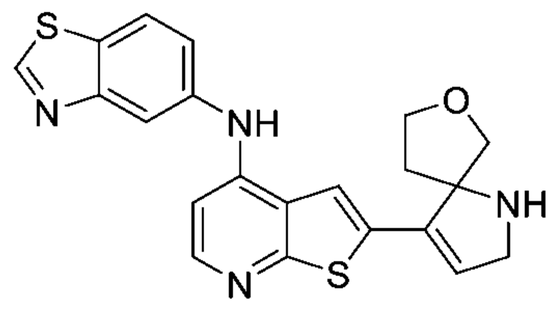
I-38-i



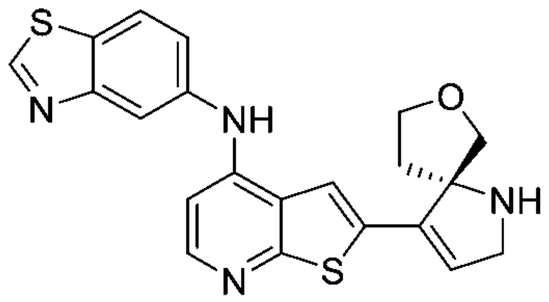
I-38-ii



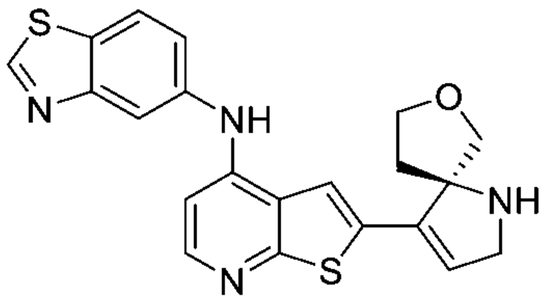
I-39



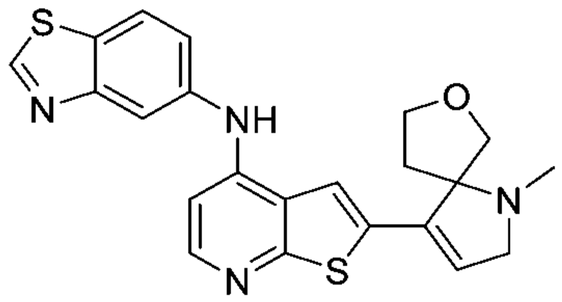
I-40



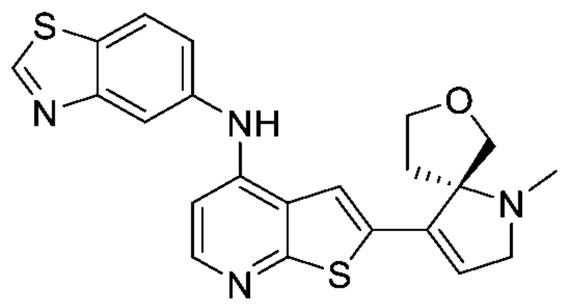
I-40-i



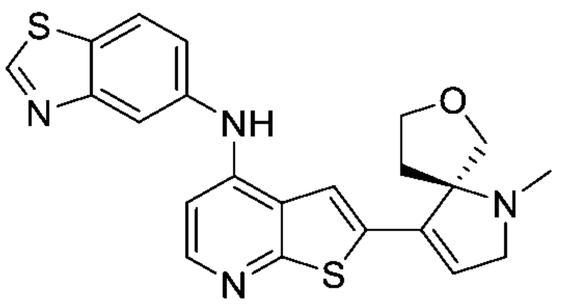
I-40-ii



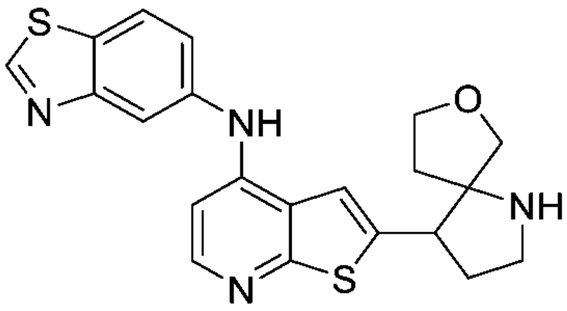
I-41



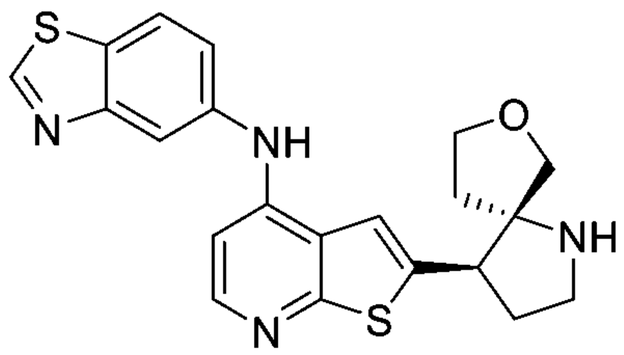
I-41-i



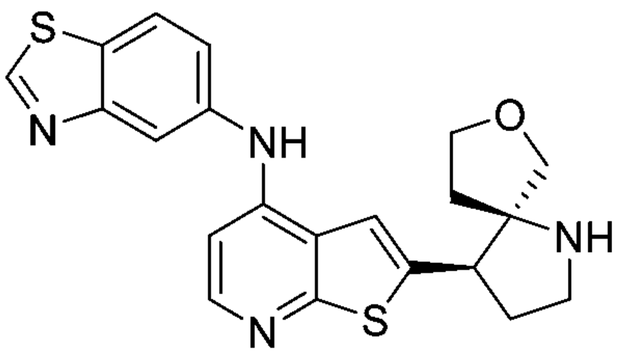
I-41-ii



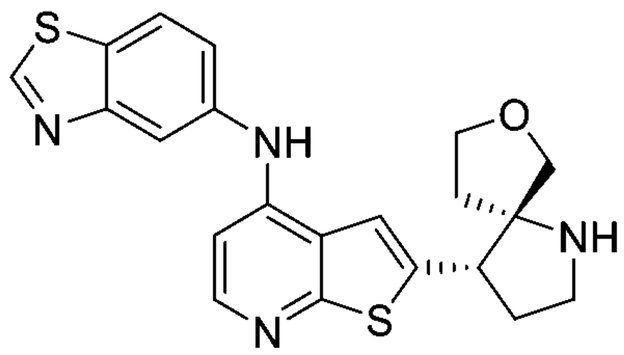
I-42



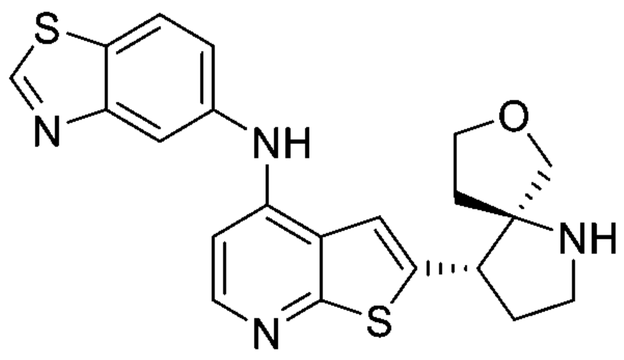
I-42-i



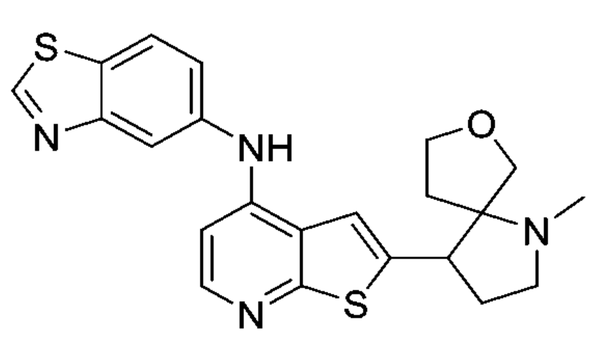
I-42-ii



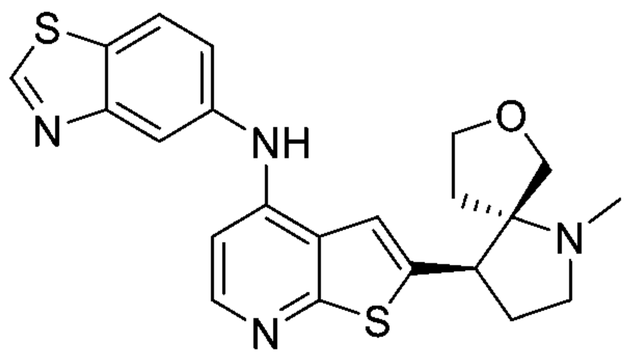
I-42-iii



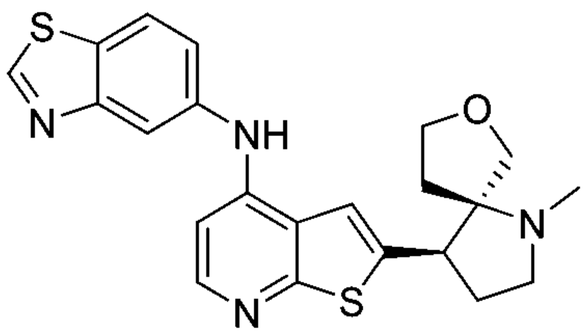
I-42-iv



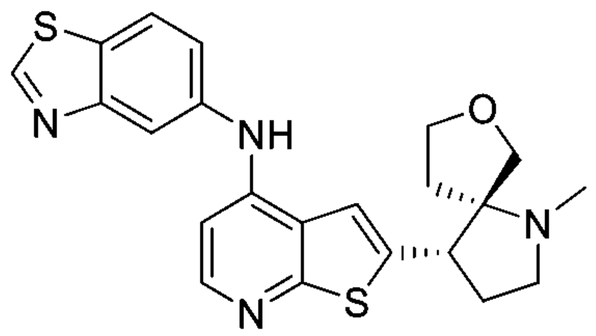
I-43



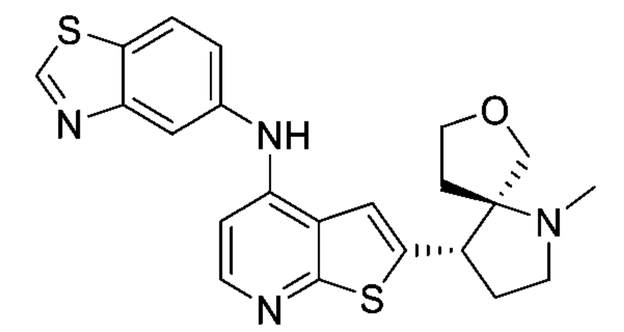
I-43-i



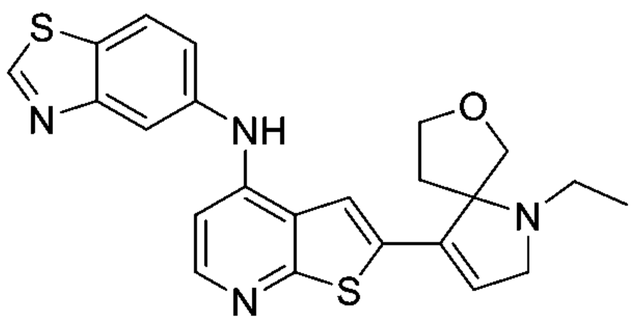
I-43-ii



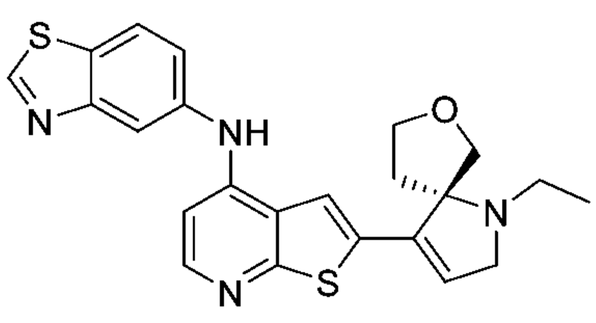
I-43-iii



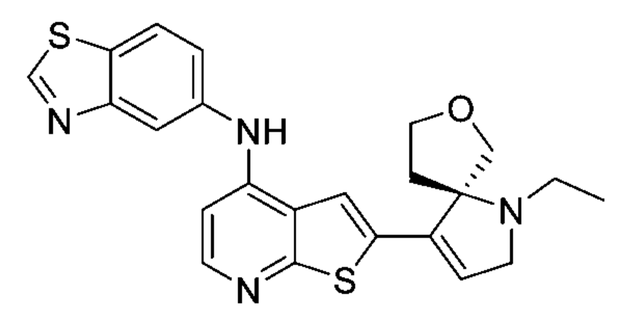
I-43-iv



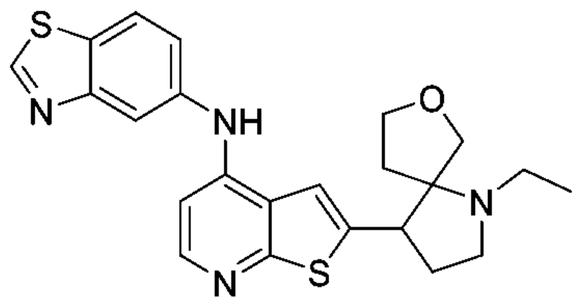
I-44



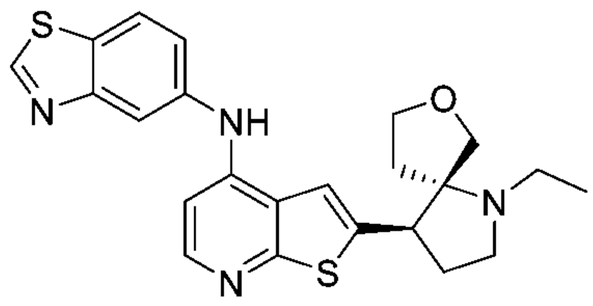
I-44-i



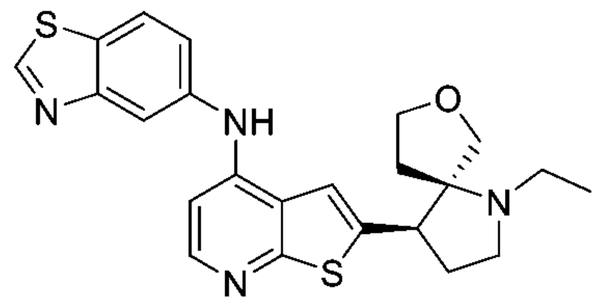
I-44-ii



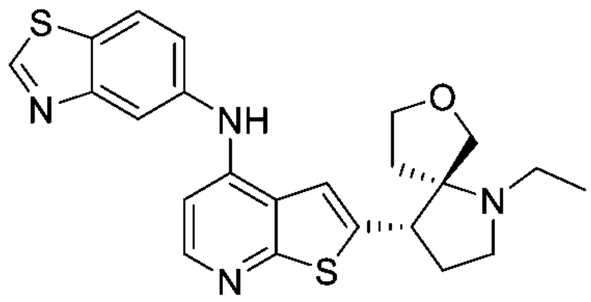
I-45



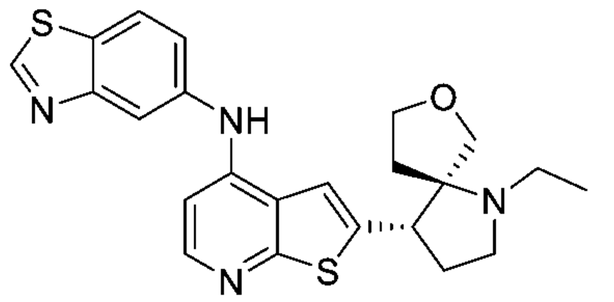
I-45-i



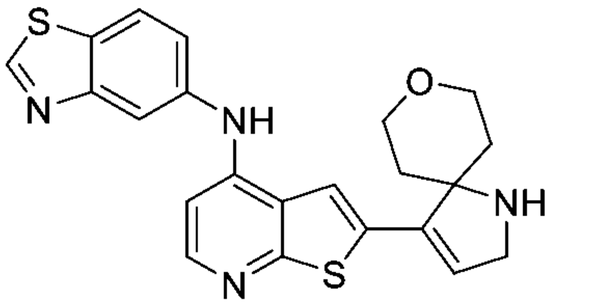
I-45-ii



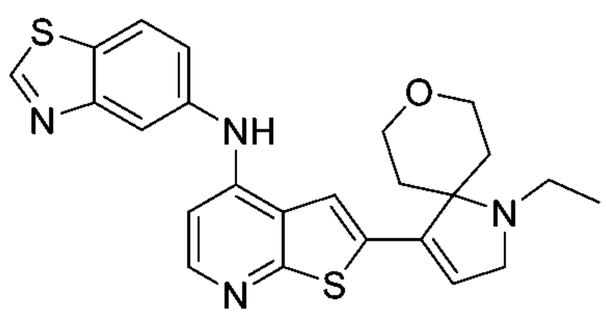
I-45-iii



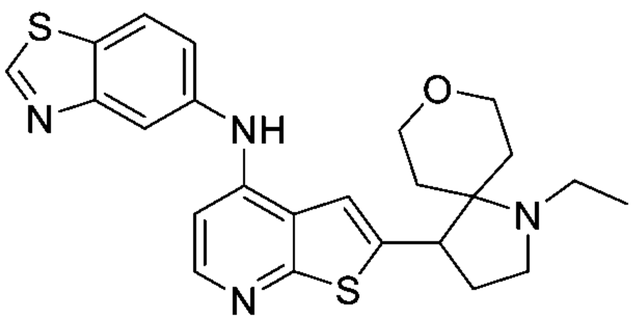
I-45-iv



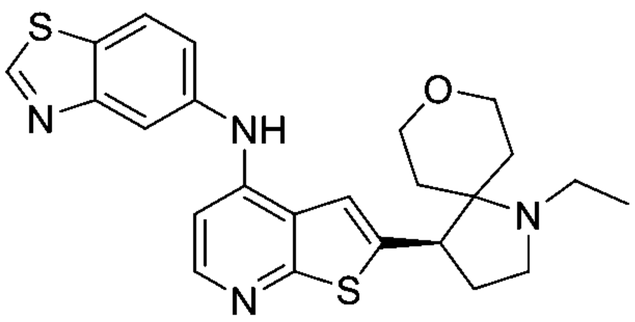
I-46



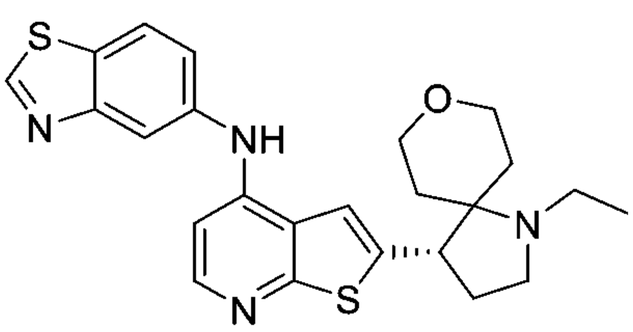
I-47



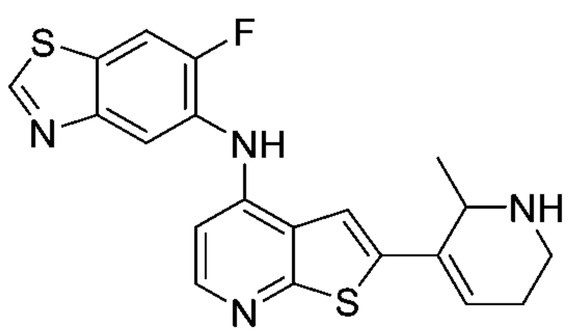
I-48



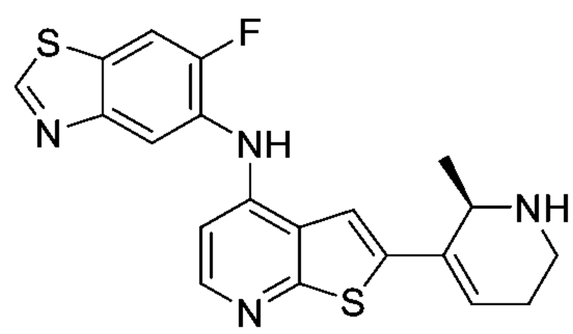
I-48-i



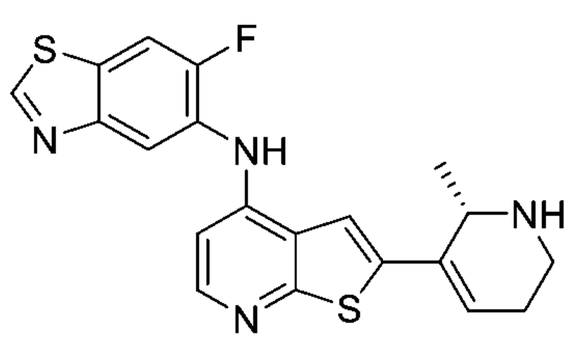
I-48-ii



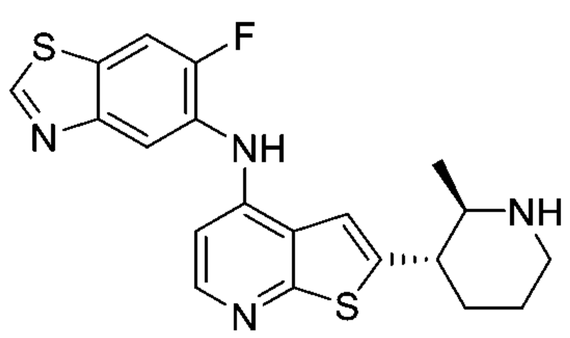
I-49



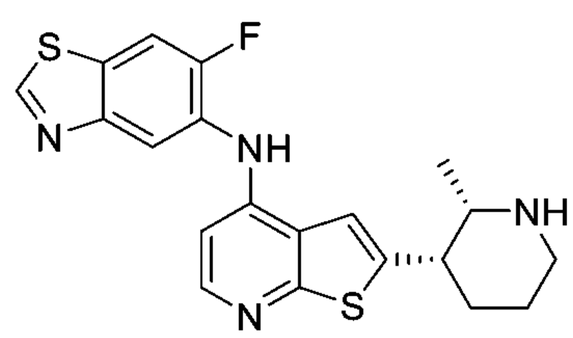
I-49-i



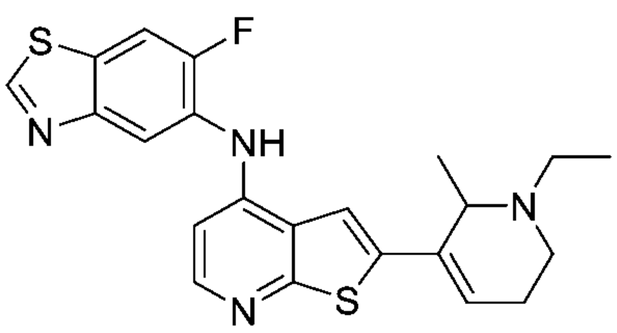
I-49-ii



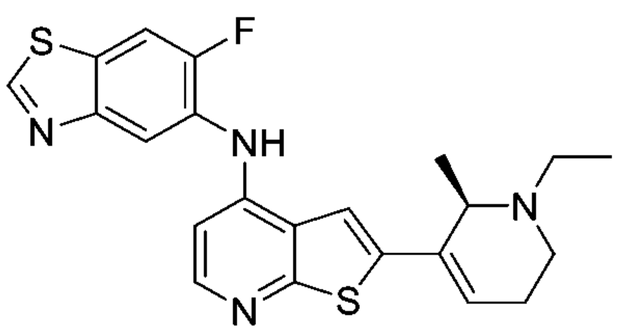
I-50



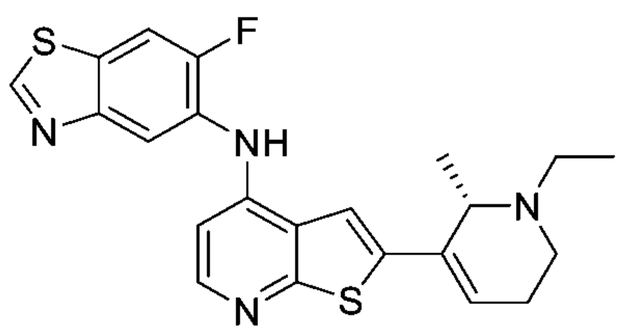
I-50-i



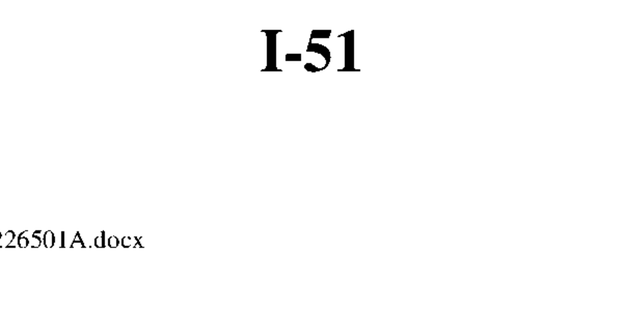
I-50-ii



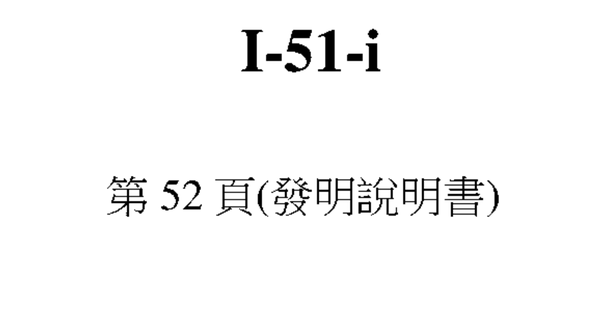
I-50-iii



I-50-iv



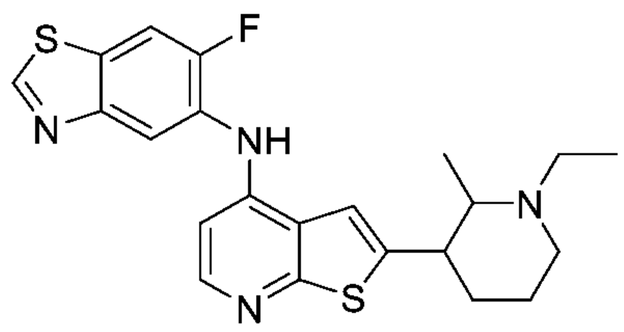
I-51



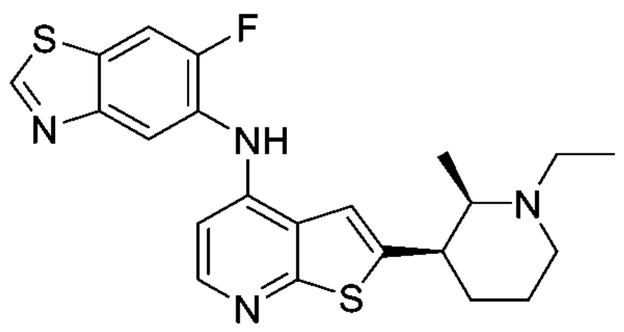
I-51-i



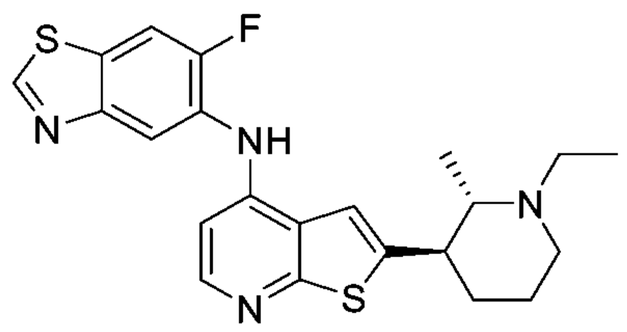
I-51-ii



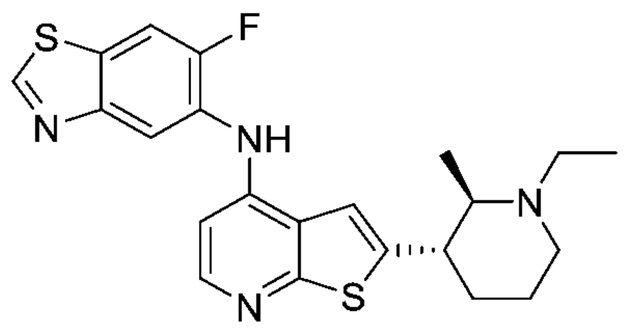
I-52



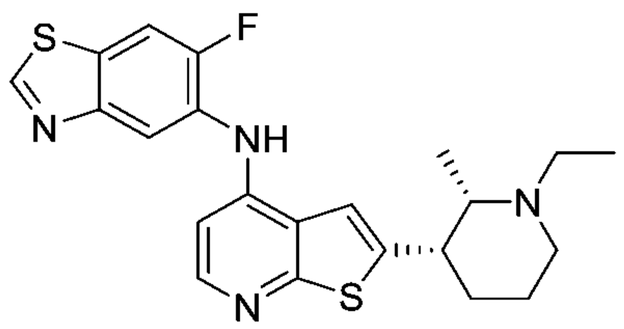
I-52-i



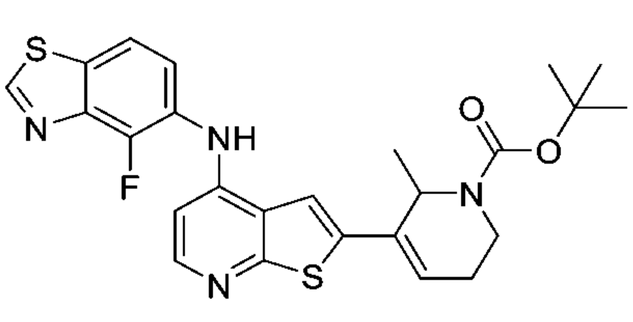
I-52-ii



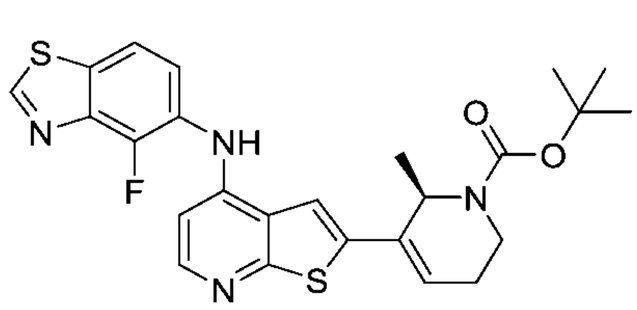
I-52-iii



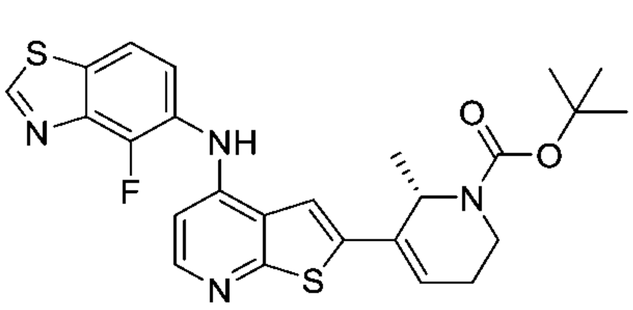
I-52-iv



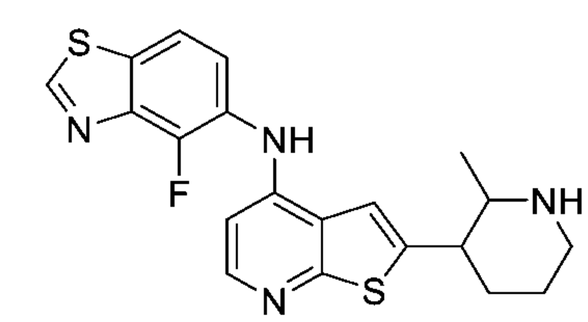
I-53



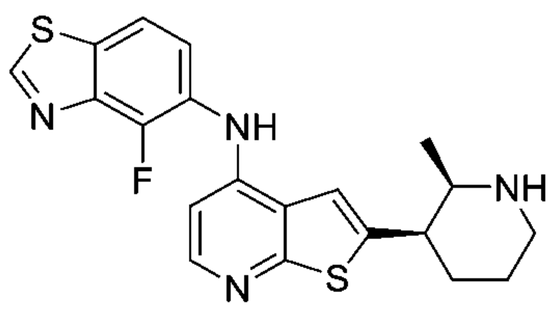
I-53-i



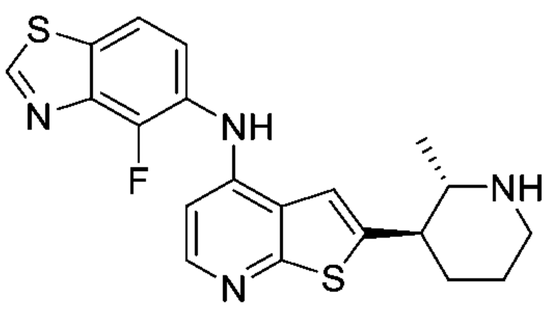
I-53-ii



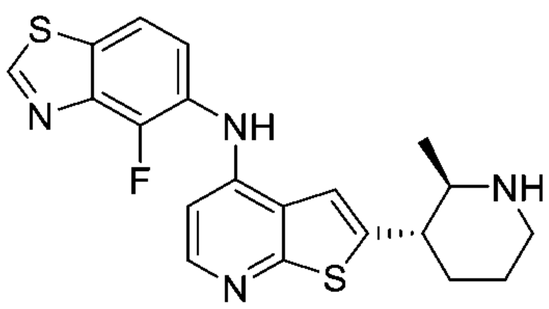
I-54



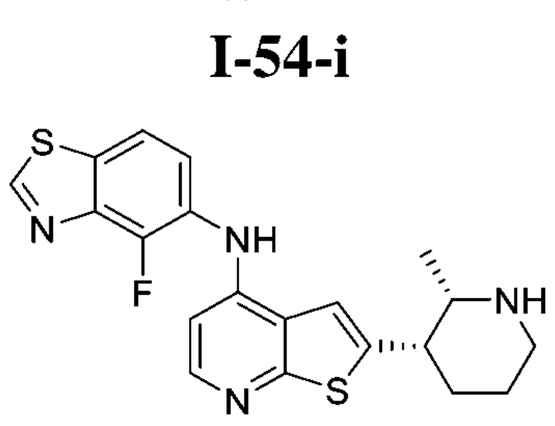
I-54-i



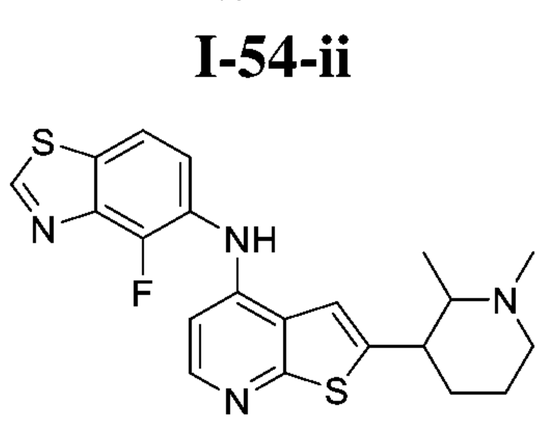
I-54-ii



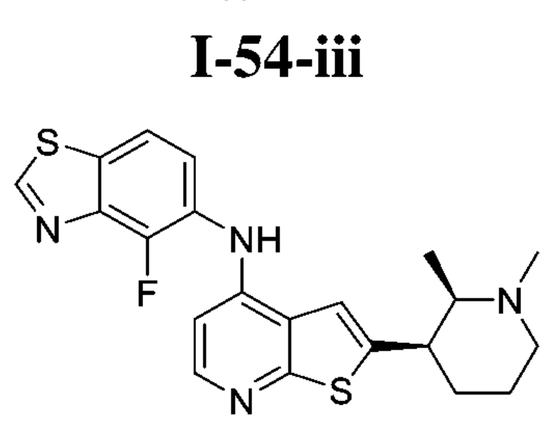
I-54-iii



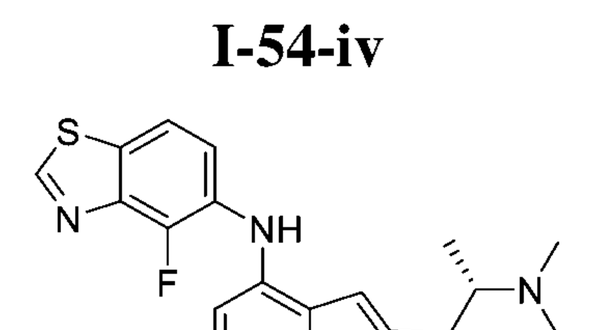
I-54-iv



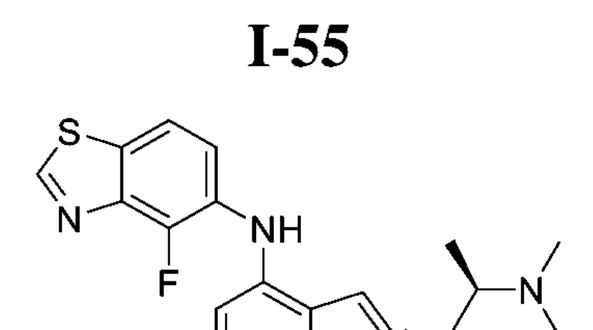
I-55



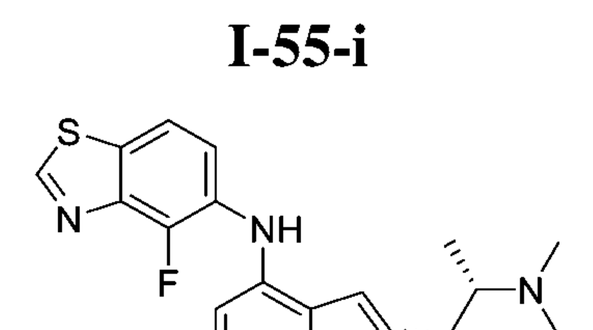
I-55-i



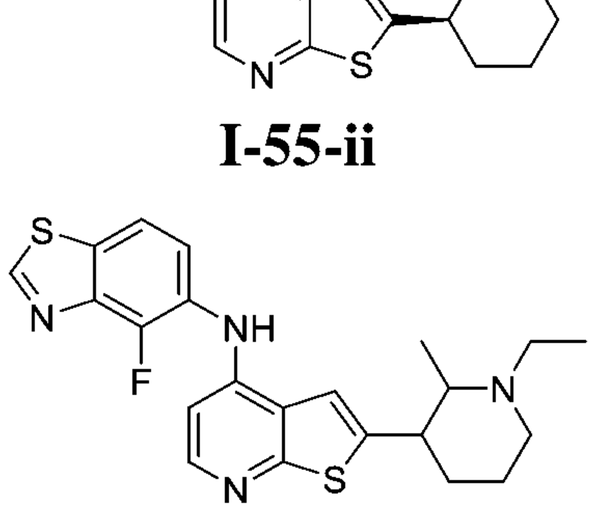
I-55-ii



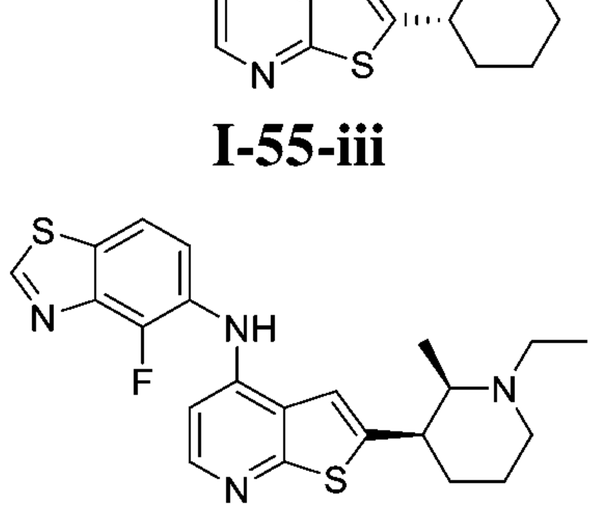
I-55-iii



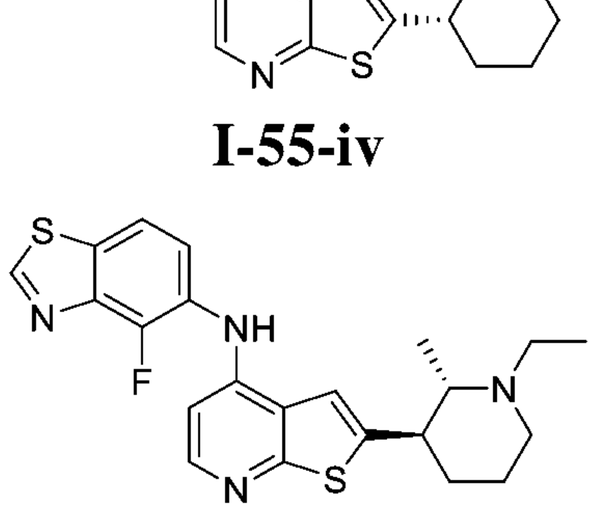
I-55-iv



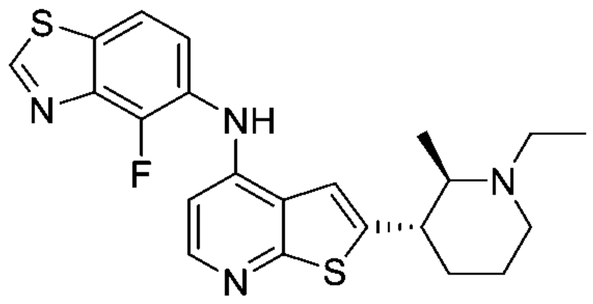
I-56



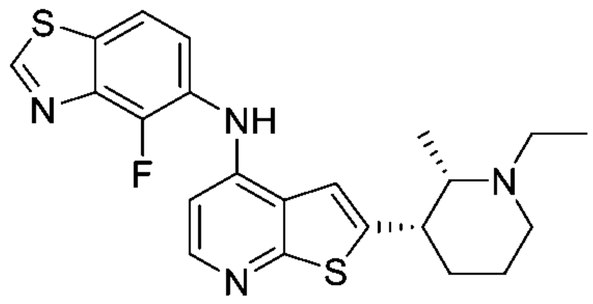
I-56-i



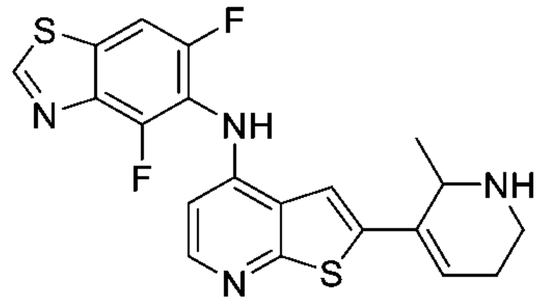
I-56-ii



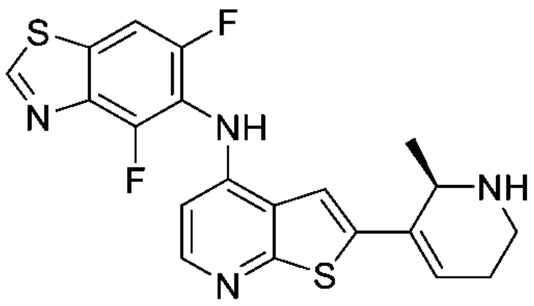
I-56-iii



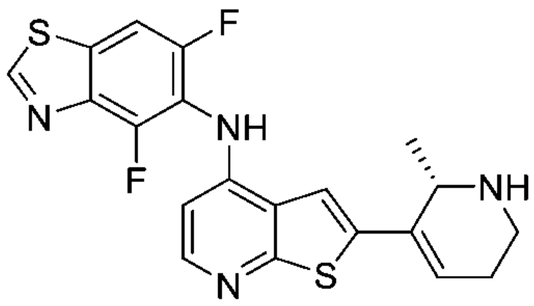
I-56-iv



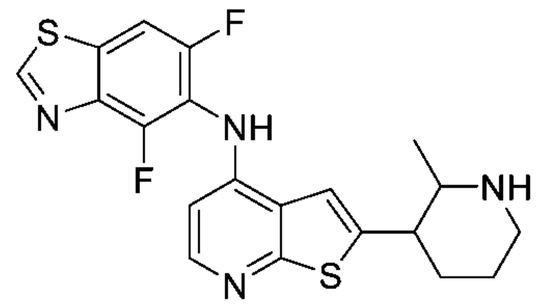
I-57



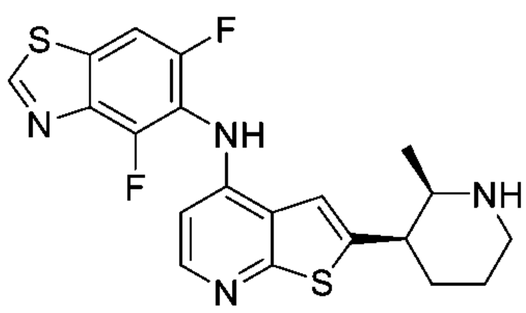
I-57-i



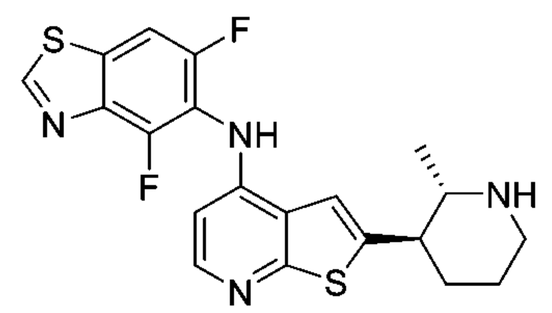
I-57-ii



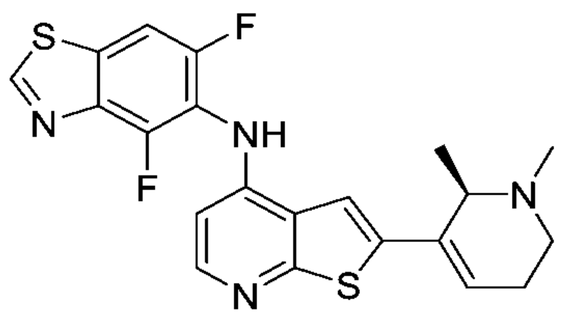
I-58



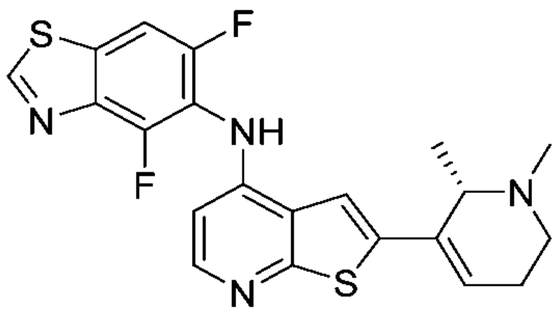
I-58-i



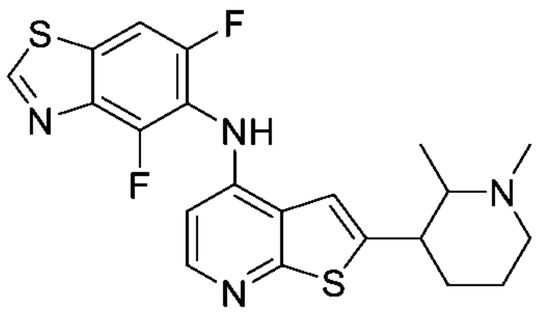
I-58-ii



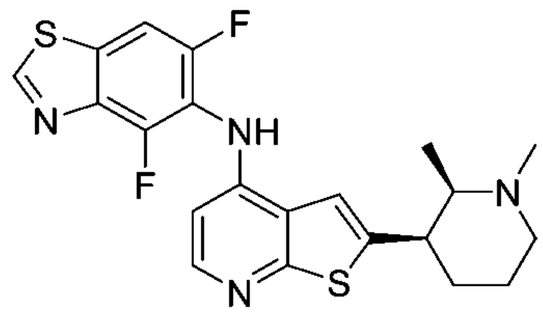
I-58-iii



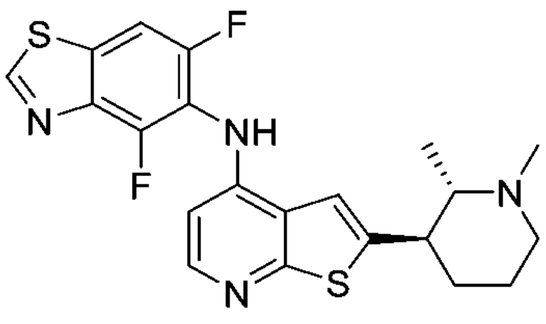
I-58-iv



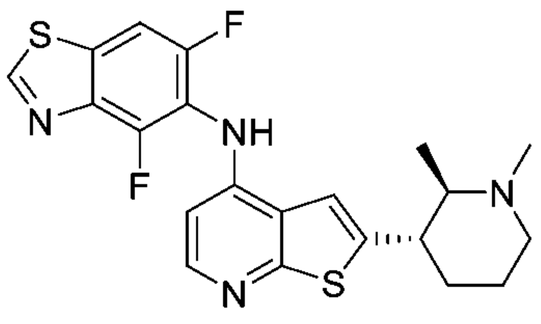
I-59



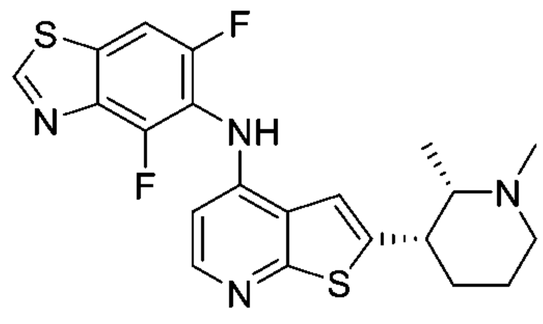
I-59-i



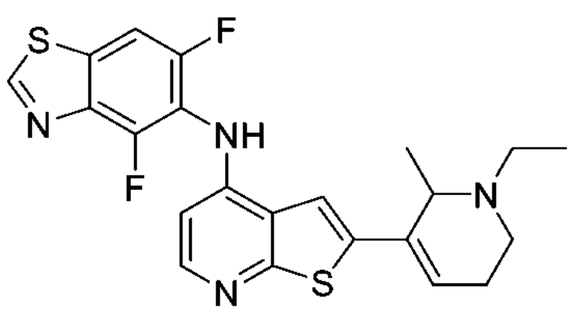
I-59-ii



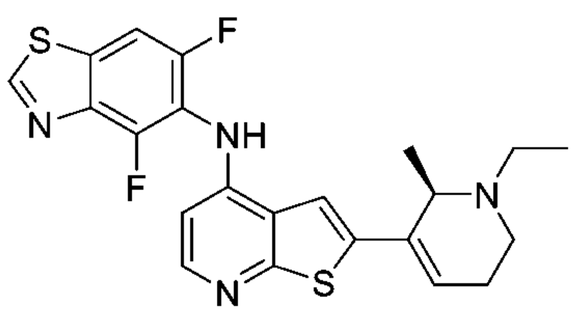
I-60



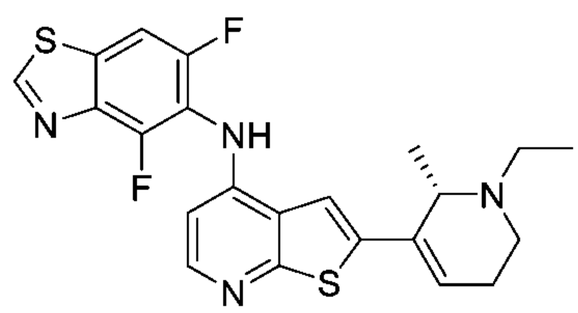
I-60-i



I-60-ii



I-60-iii

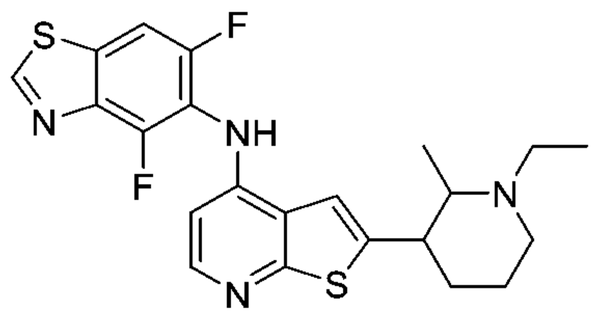


I-60-iv

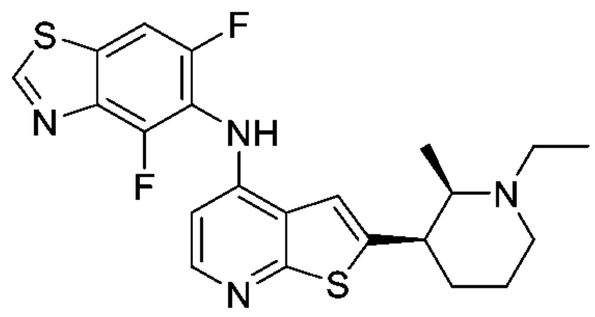
I-61

I-61-i

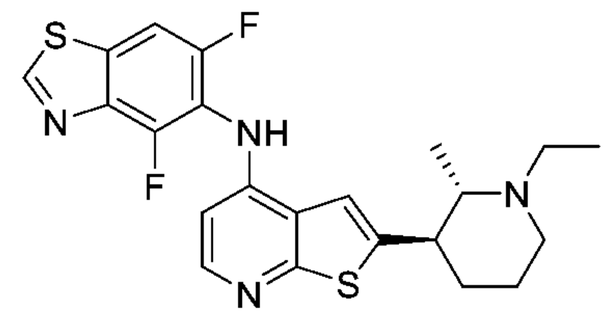
I-61-ii



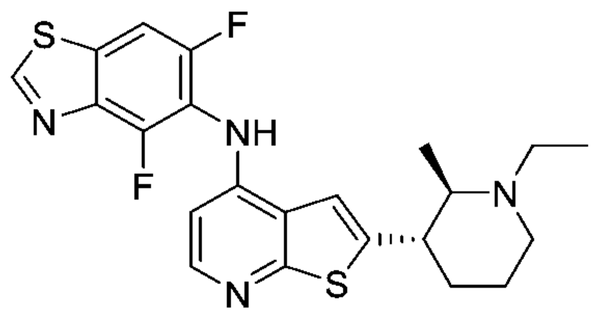
I-62



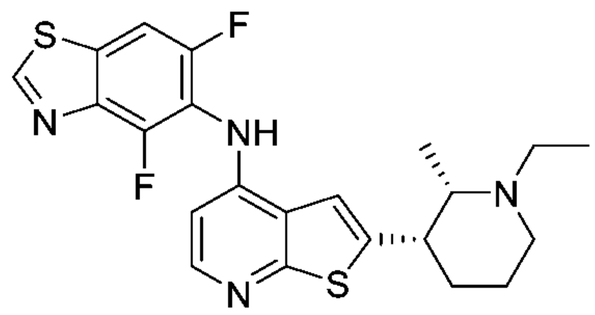
I-62-i



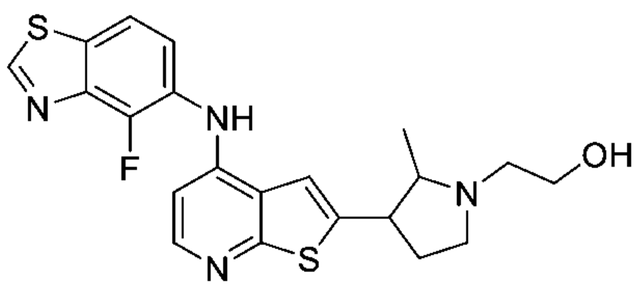
I-62-ii



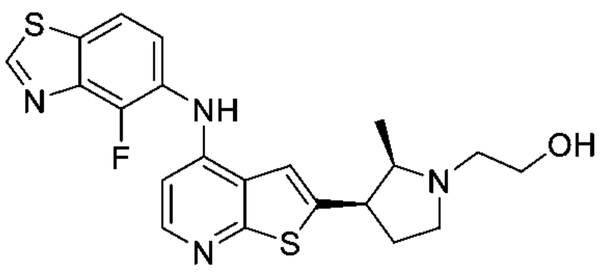
I-62-iii



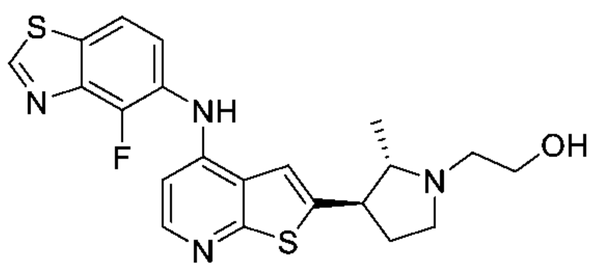
I-62-iv



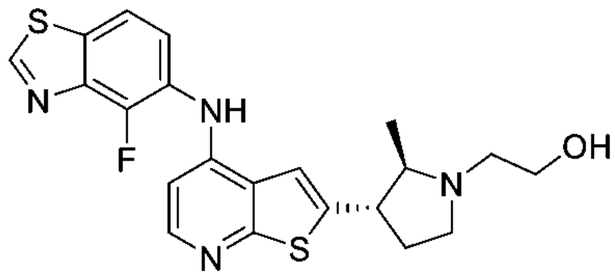
I-63



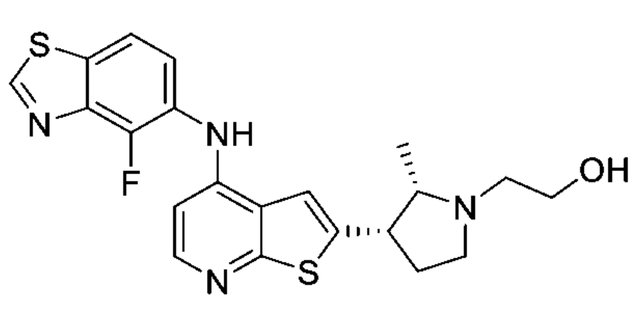
I-63-i



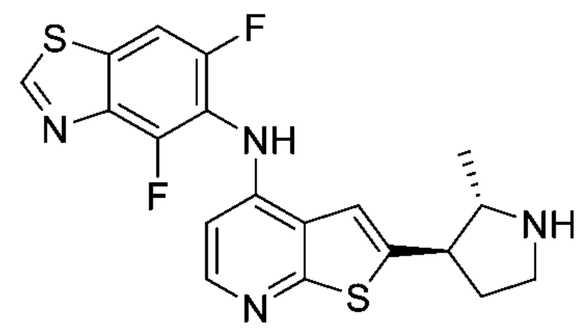
I-63-ii



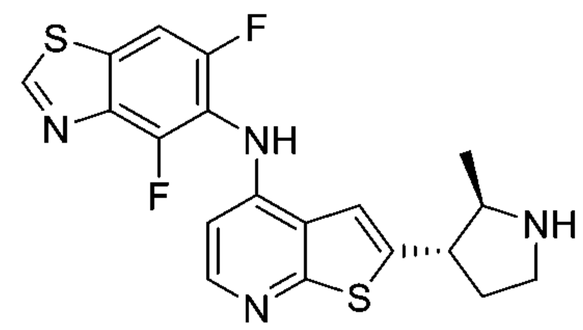
I-63-iii



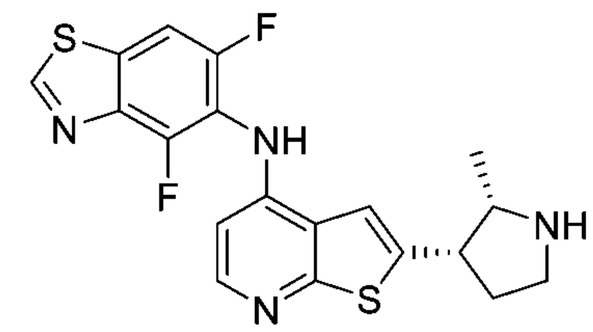
I-63-iv



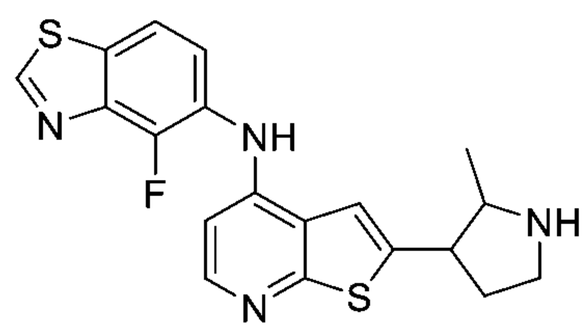
I-64



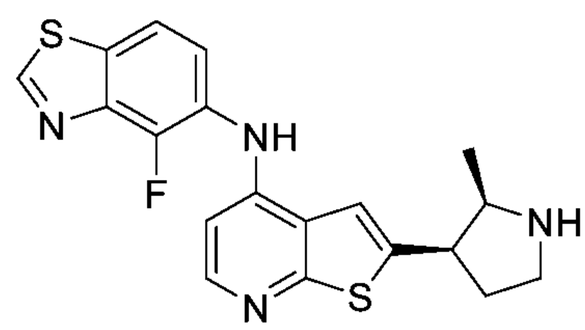
I-64-i



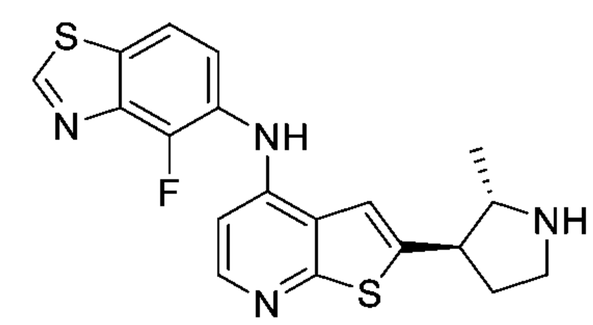
I-64-ii



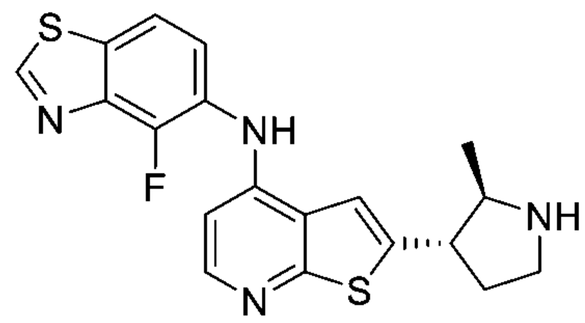
I-64-iii



I-64-iv

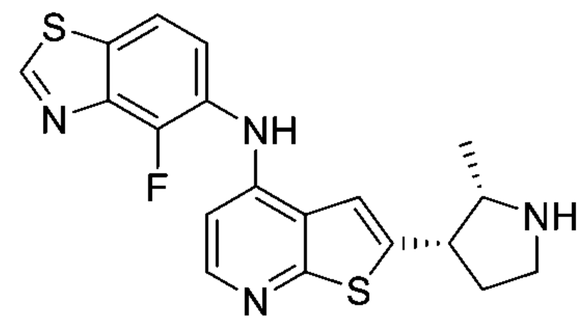


I-65



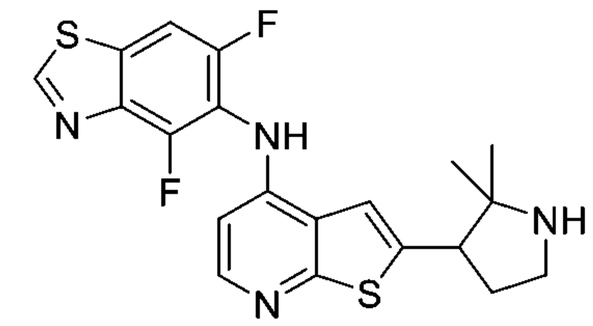
I-65-iii

I-65-i

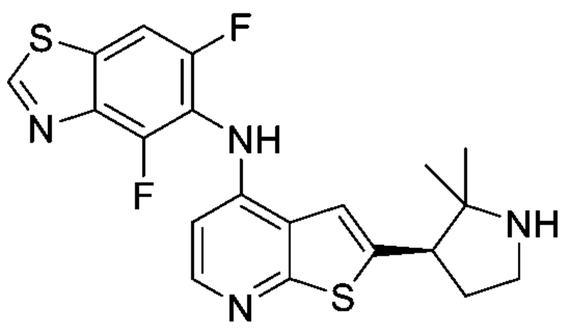


I-65-iv

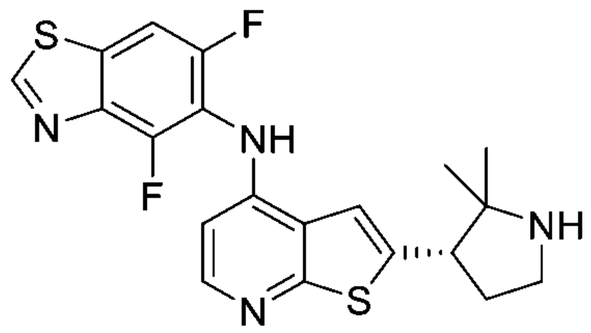
I-65-ii



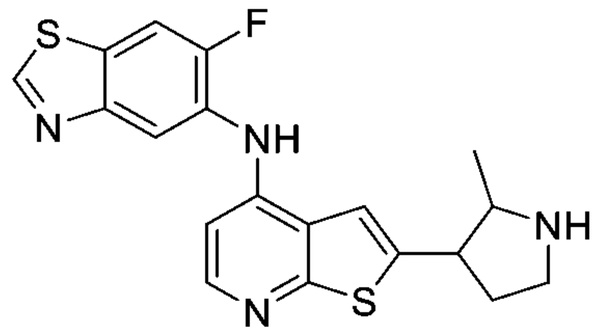
I-66



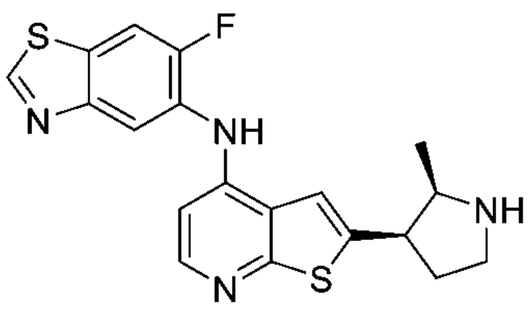
I-66-i



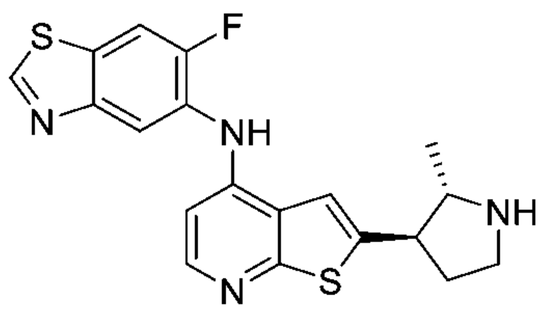
I-66-ii



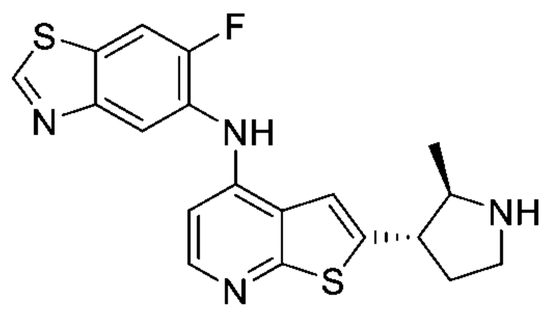
I-67



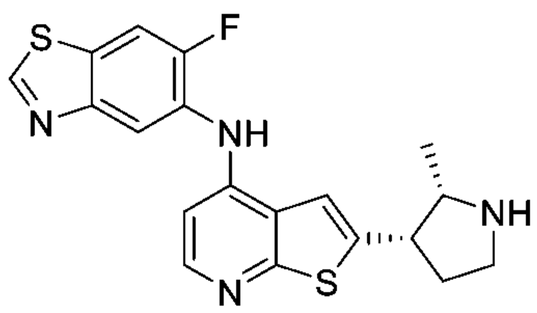
I-67-i



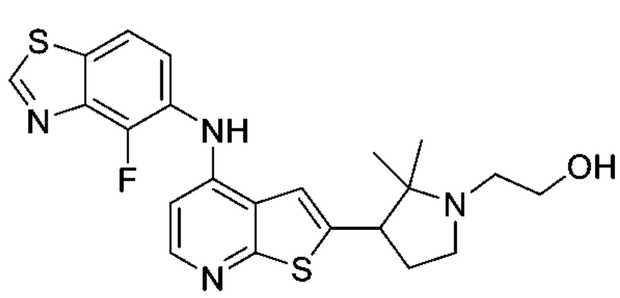
I-67-ii



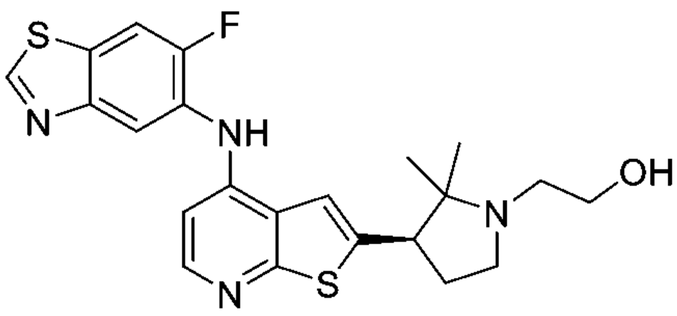
I-67-iii



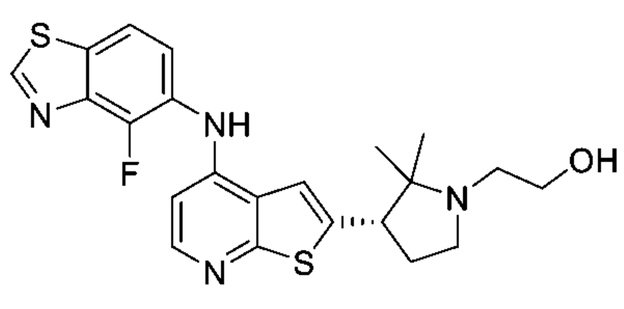
I-67-iv



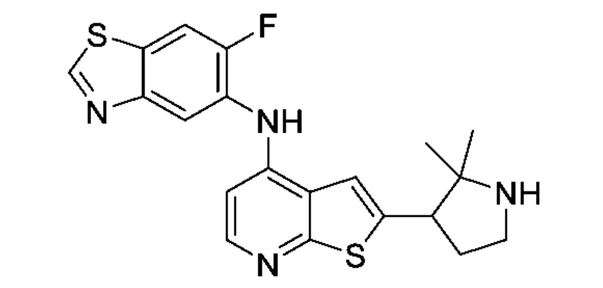
I-68



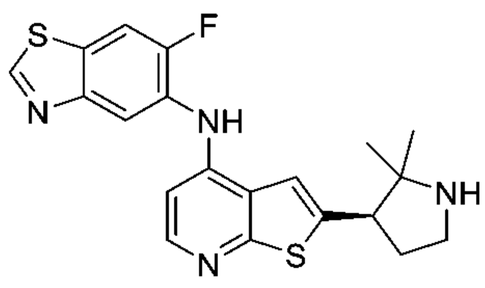
I-68-i



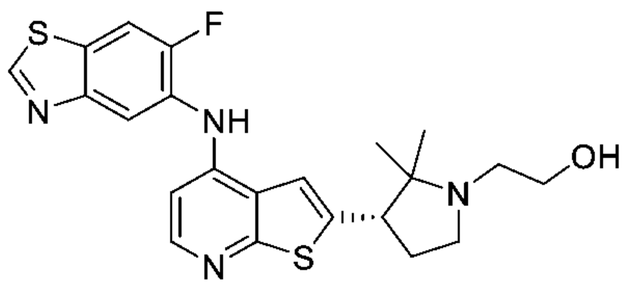
I-68-ii



I-69



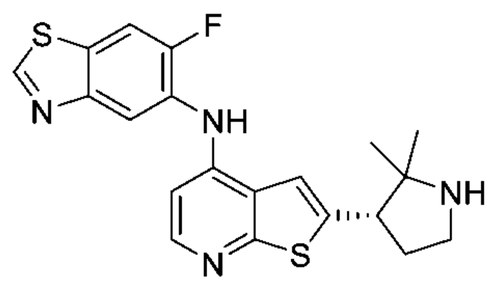
I-69-i



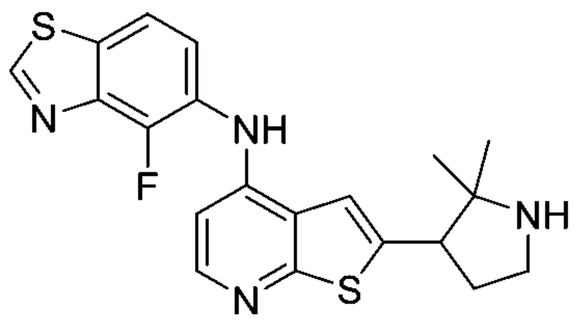
I-69-ii

I-70

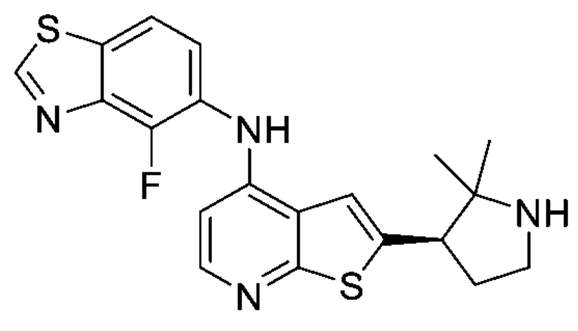
I-70-i



I-70-ii



I-71

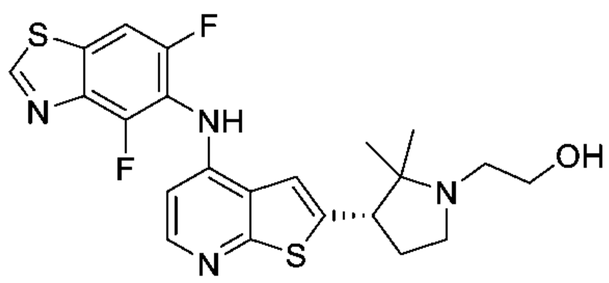


I-71-i

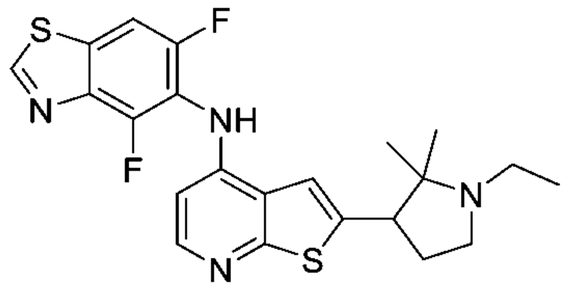
I-71-ii

I-72

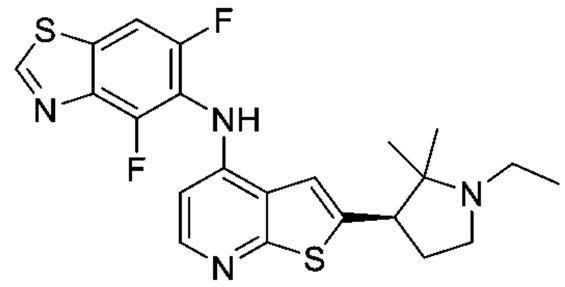
I-72-i



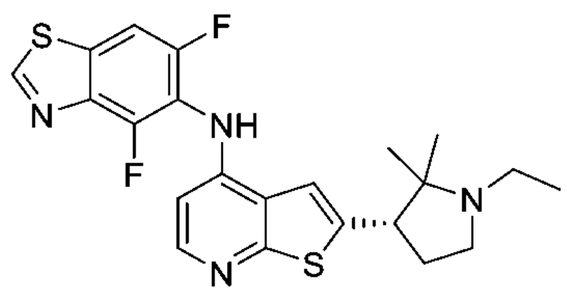
I-72-ii



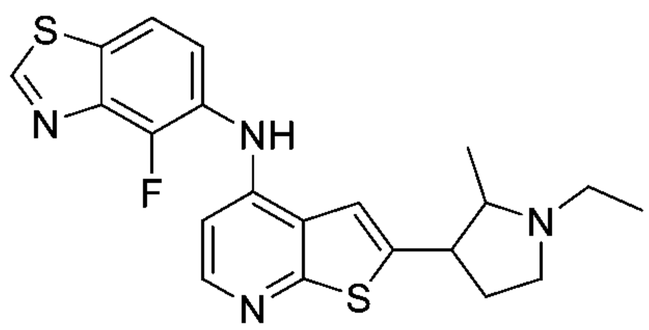
I-73



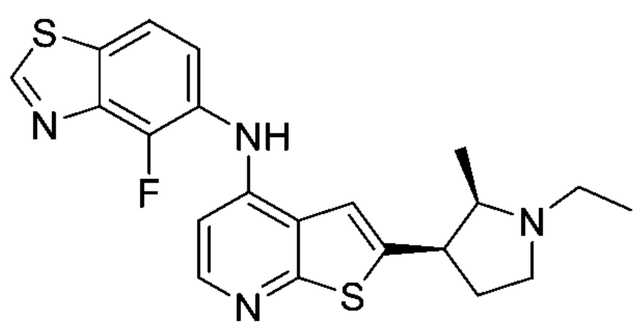
I-73-i



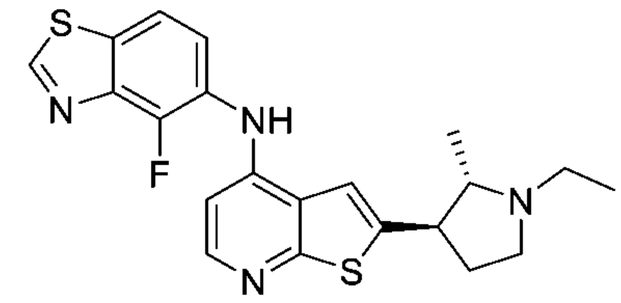
I-73-ii



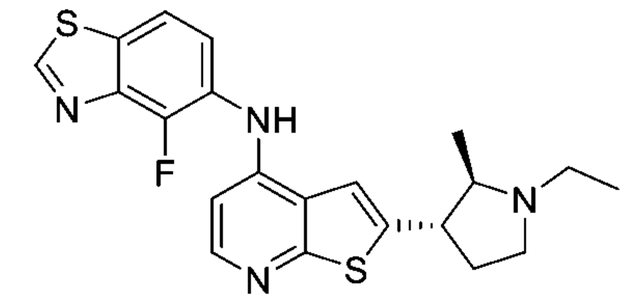
I-74



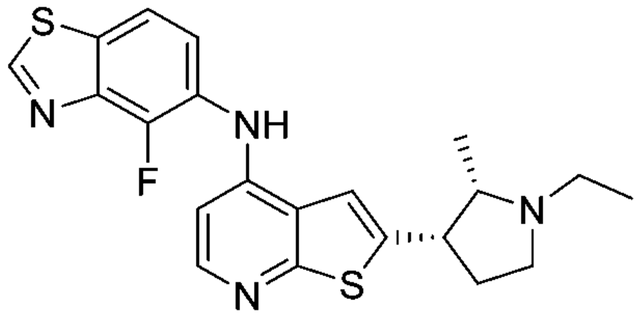
I-74-i



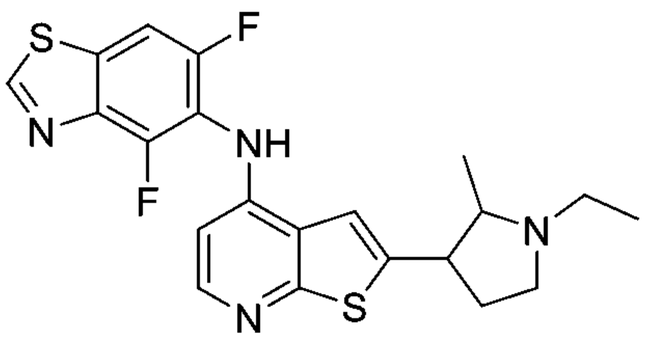
I-74-ii



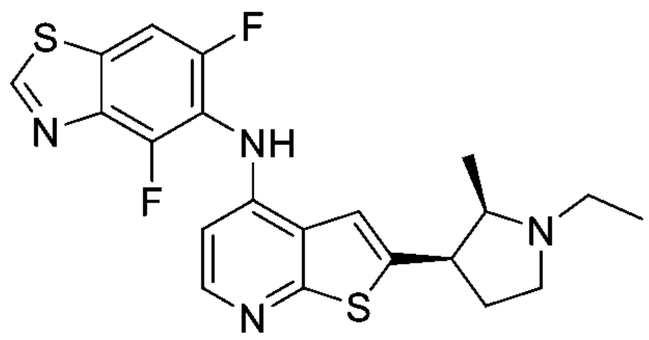
I-74-iii



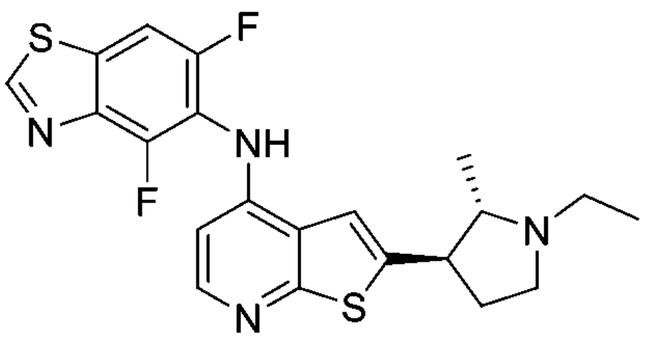
I-74-iv



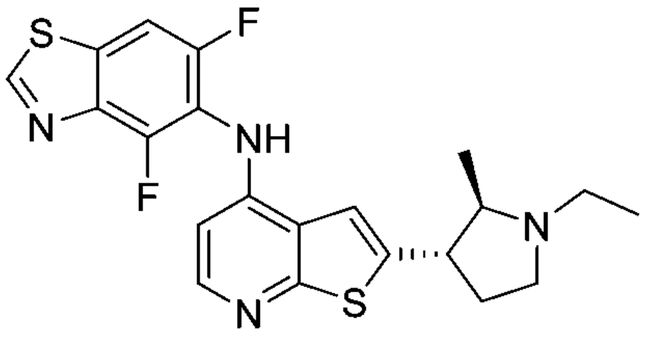
I-75



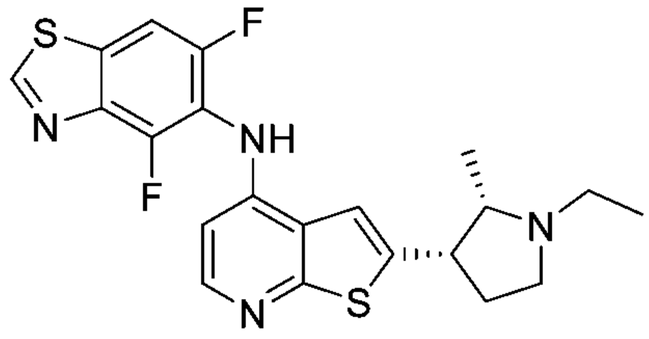
I-75-i



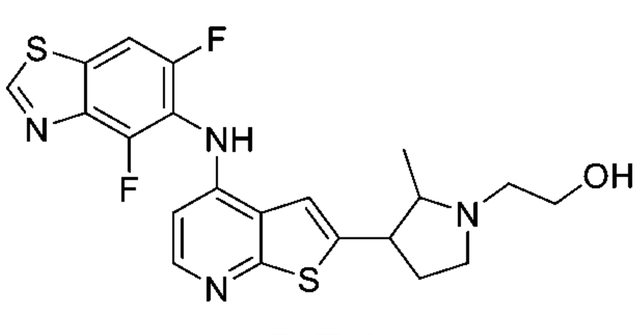
I-75-ii



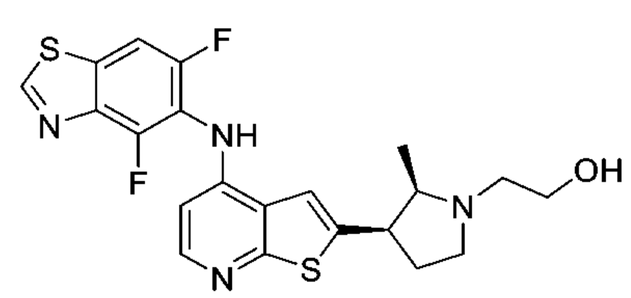
I-75-iii



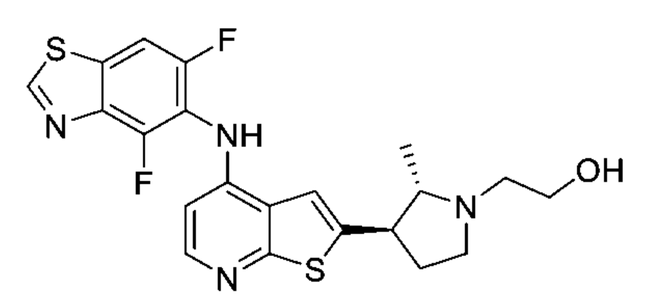
I-75-iv



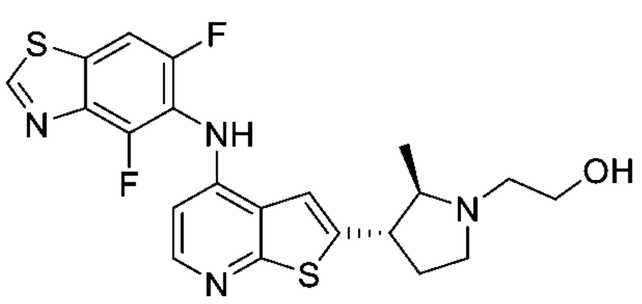
I-76



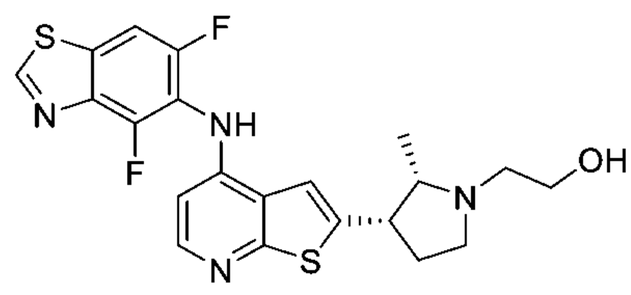
I-76-i



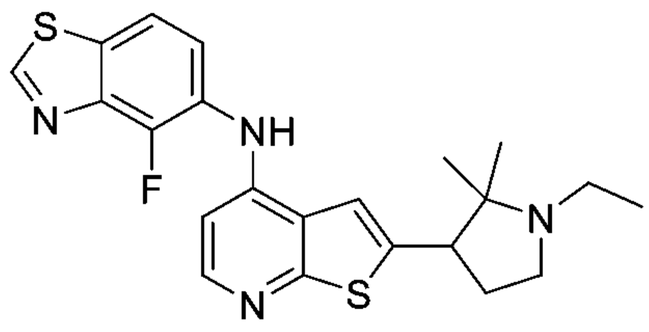
I-76-ii



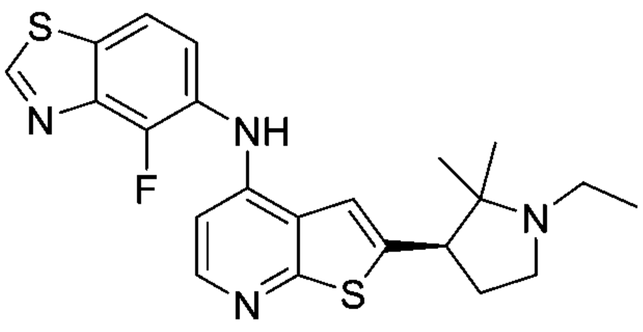
I-76-iii



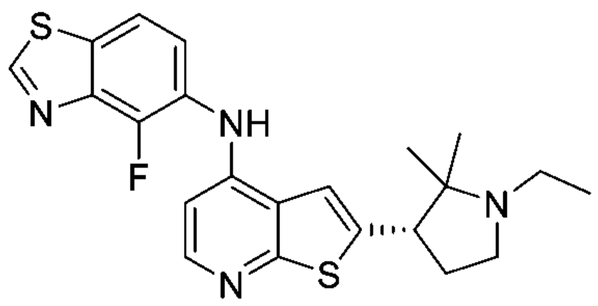
I-76-iv



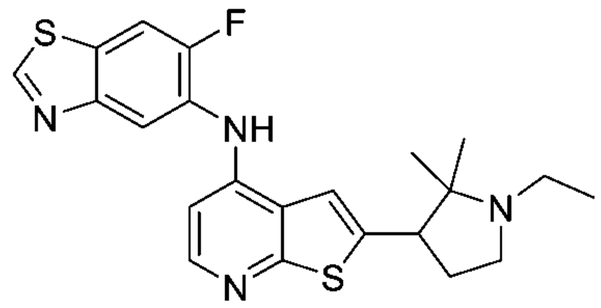
I-77



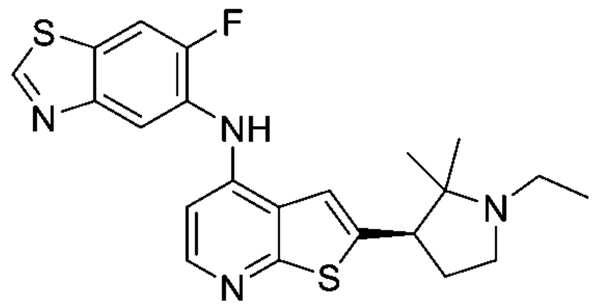
I-77-i



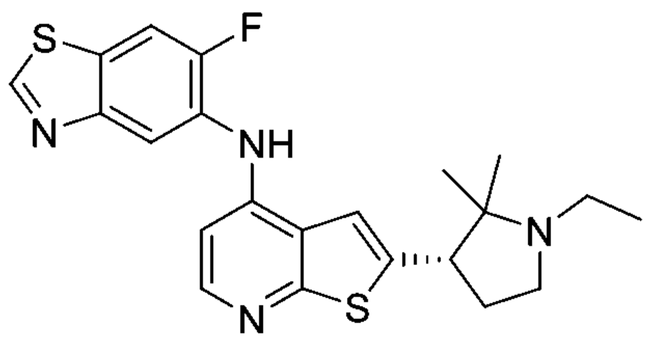
I-77-ii



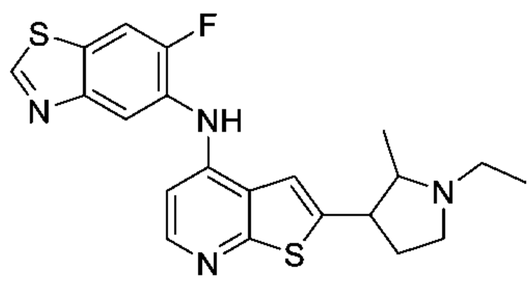
I-78



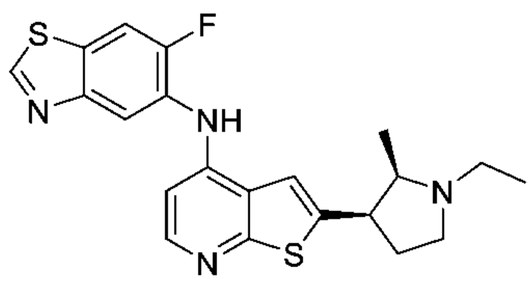
I-78-i



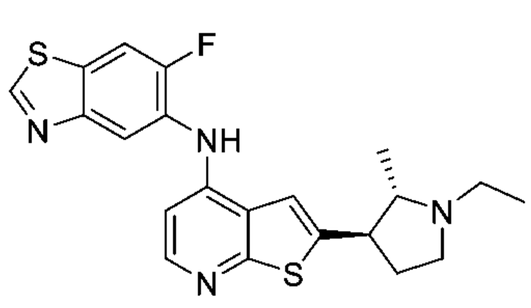
I-78-ii



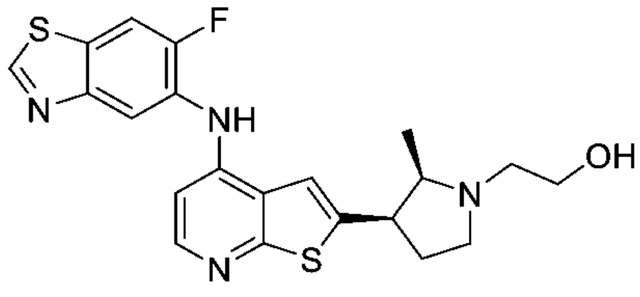
I-79



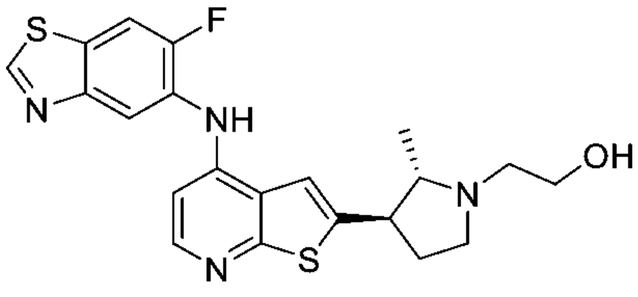
I-79-i



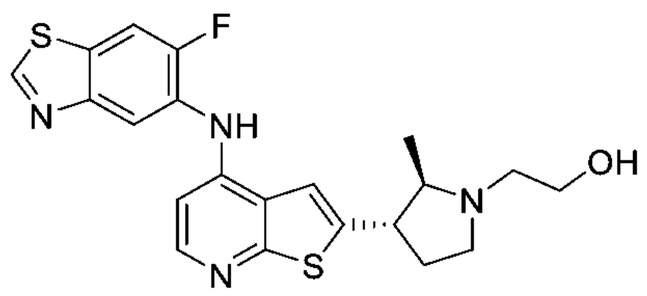
I-79-ii



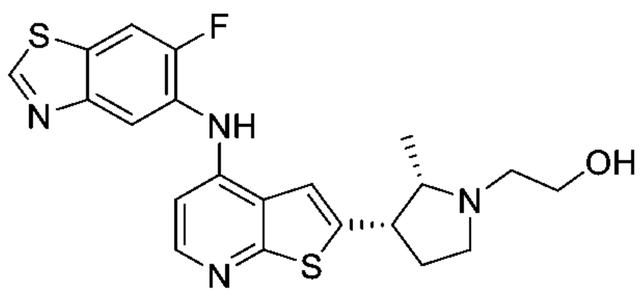
I-79-iii



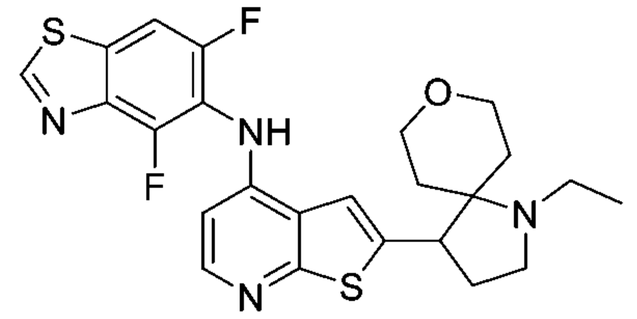
I-79-iv



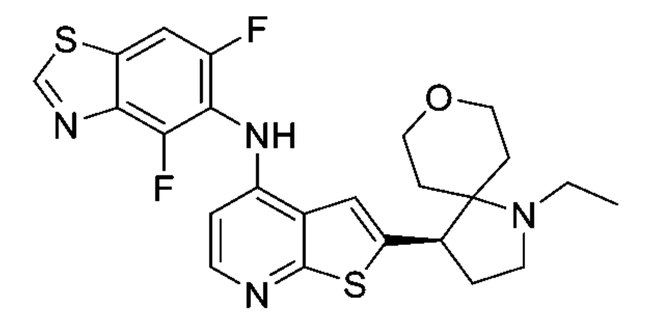
I-80



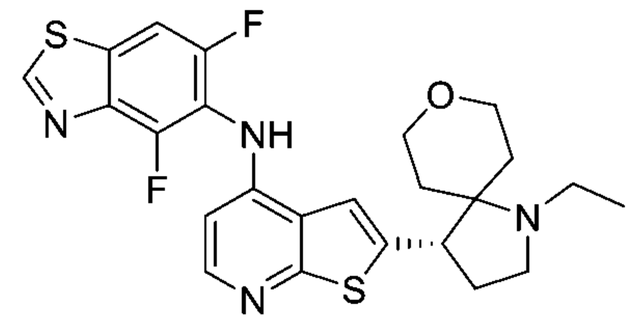
I-80-i



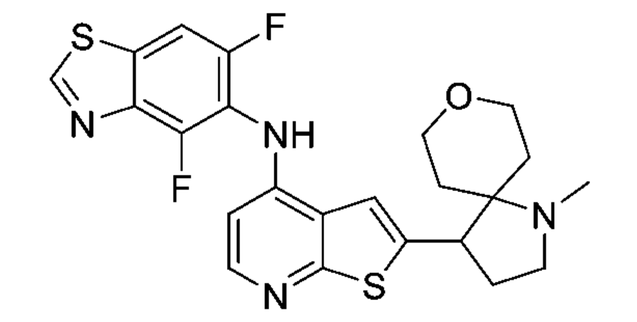
I-80-ii



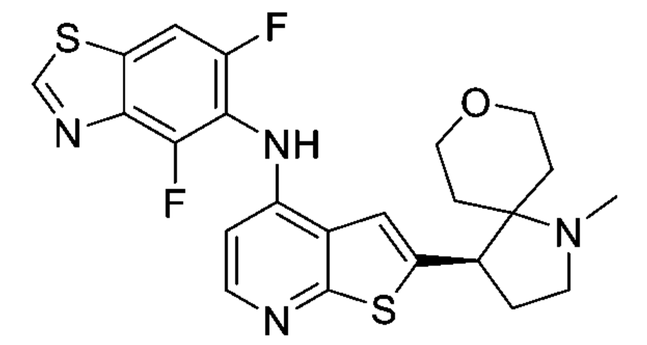
I-80-iii



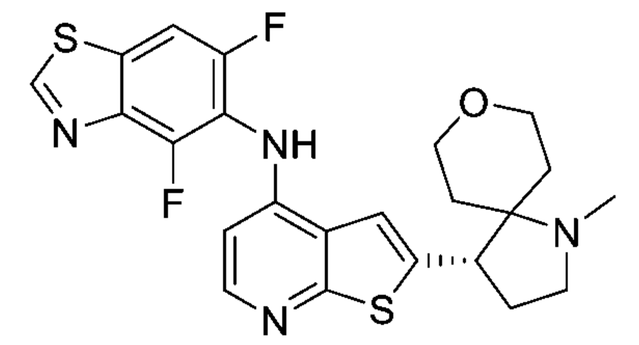
I-80-iv



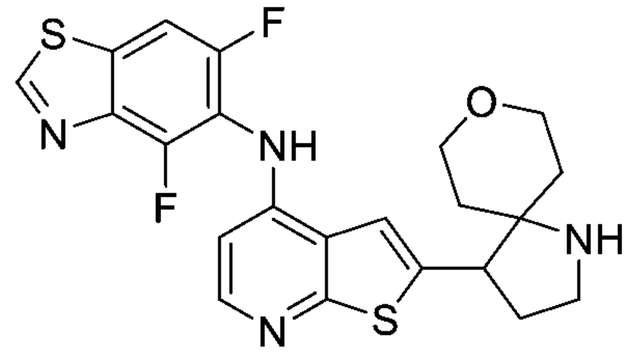
I-81



I-81-i



I-81-ii

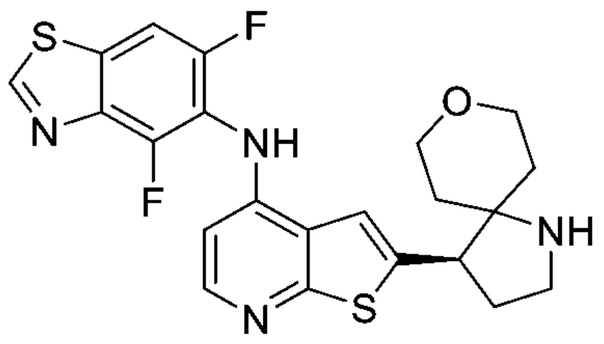


I-82

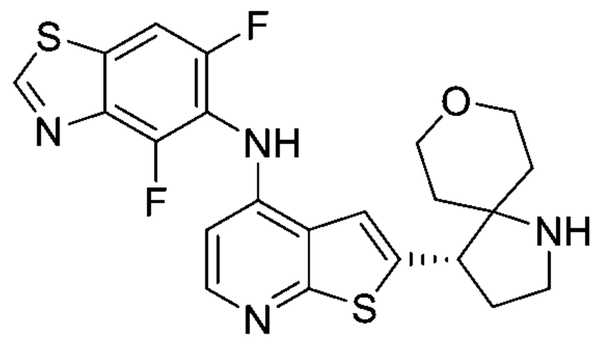
I-82-i

I-82-ii

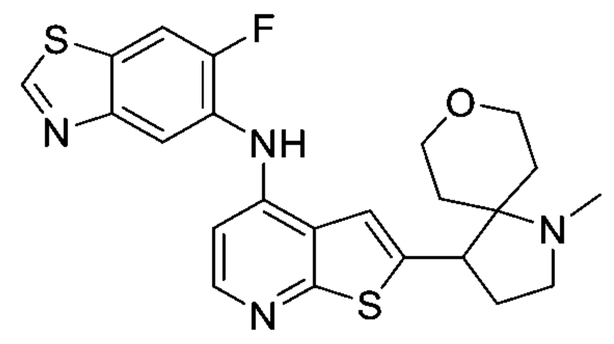
I-83



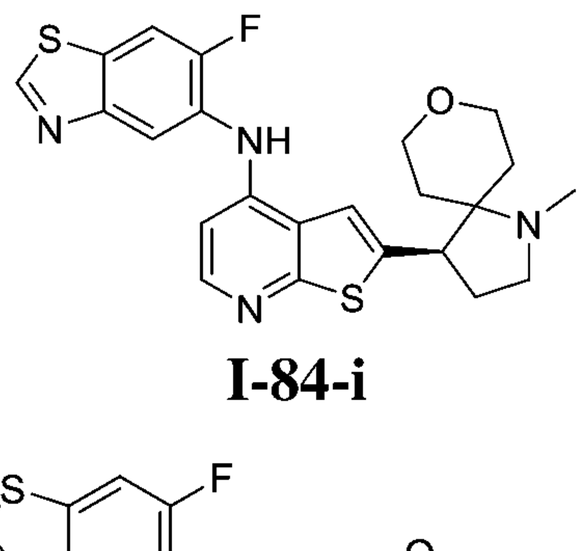
I-83-i



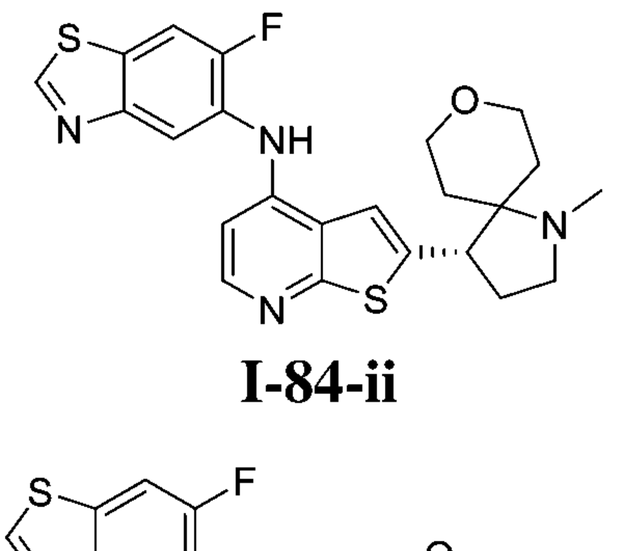
I-83-ii



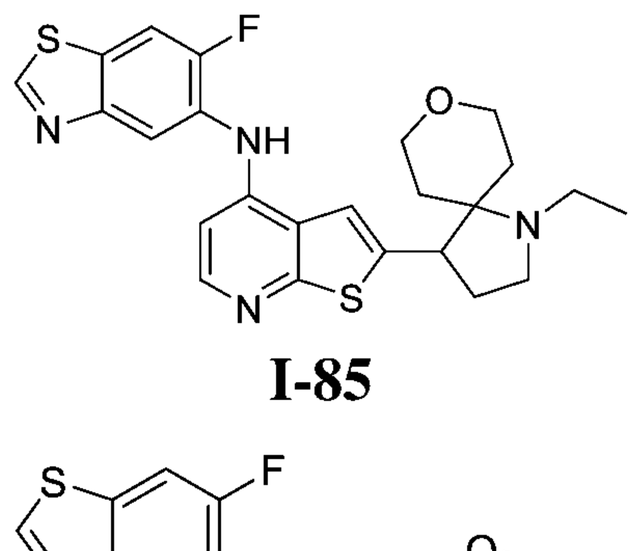
I-84



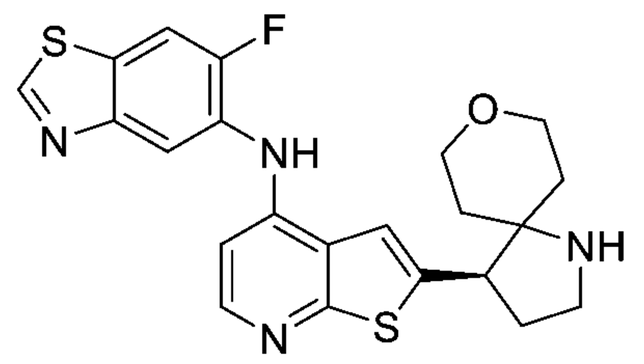
I-84-i



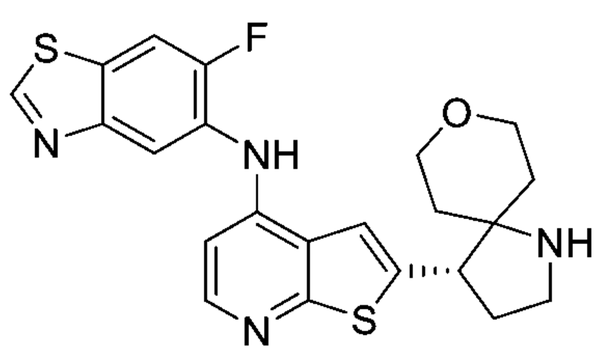
I-84-ii



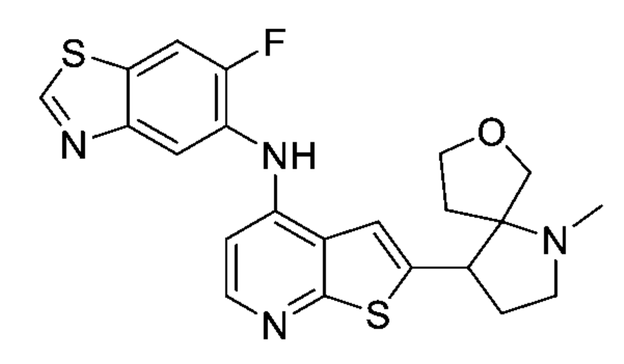
I-85



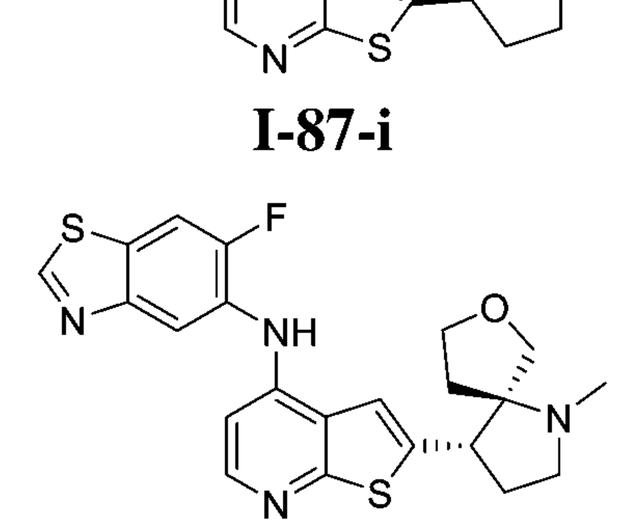
I-85-i



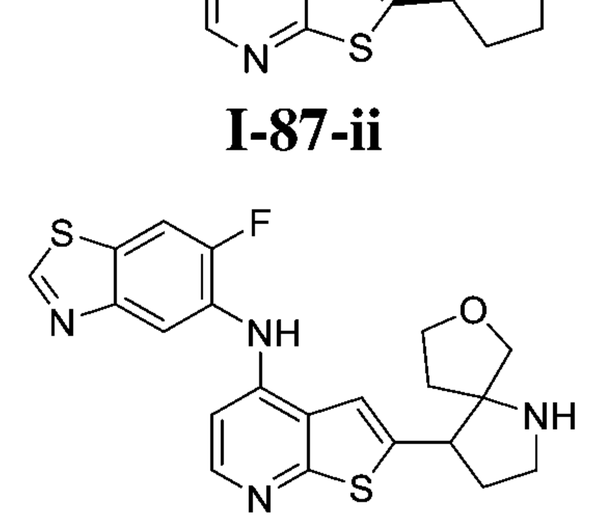
I-85-ii



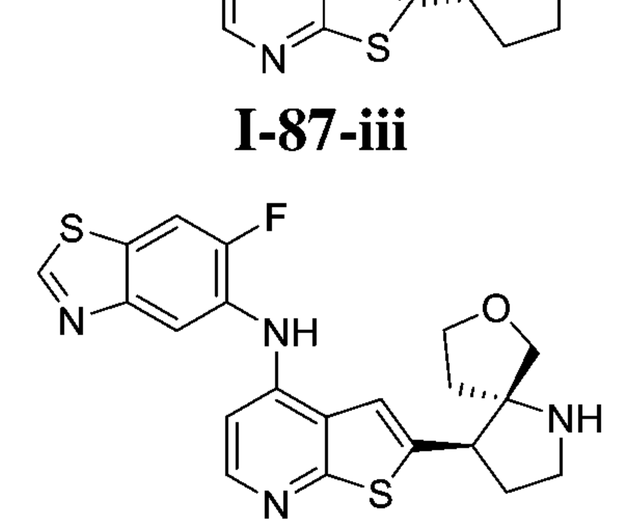
I-86



I-86-i

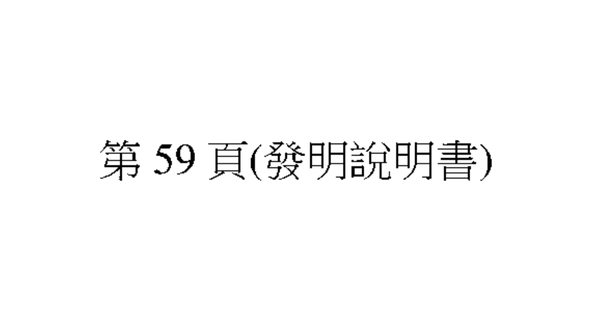


I-86-ii



I-87

I-87-i



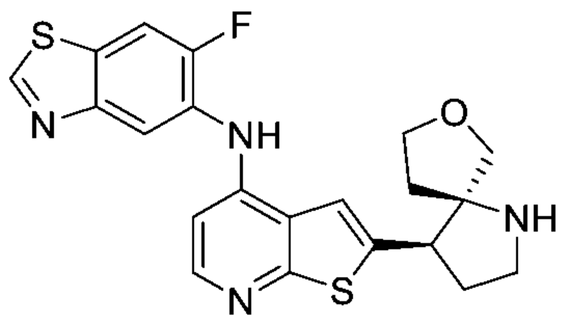
I-87-ii

I-87-iii

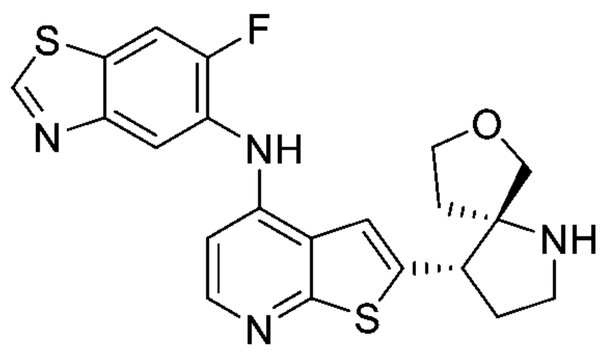
I-87-iv

I-88

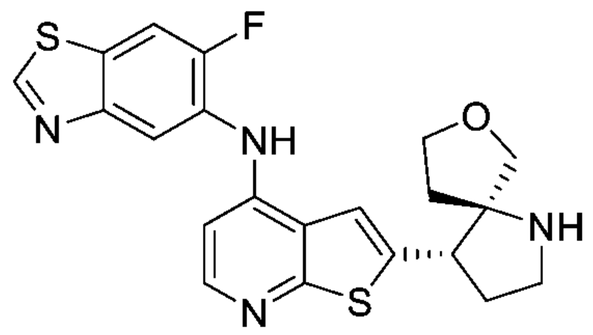
I-88-i



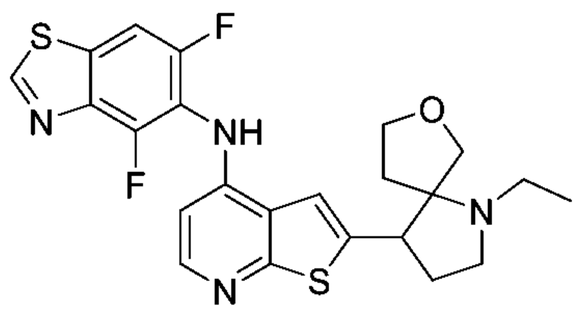
I-88-ii



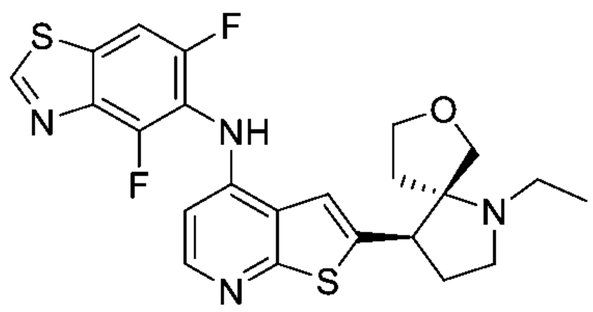
I-88-iii



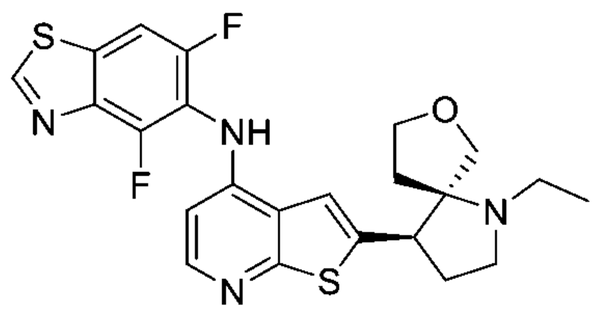
I-88-iv



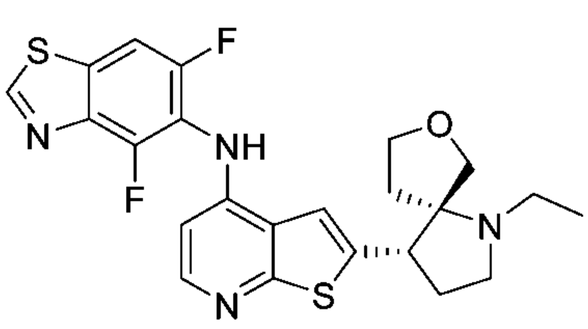
I-89



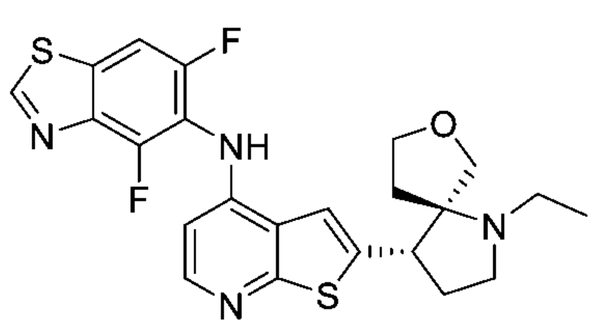
I-89-i



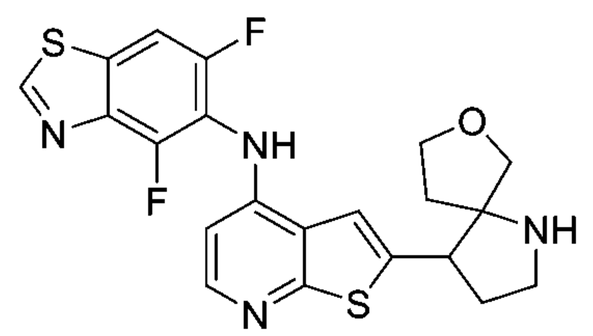
I-89-ii



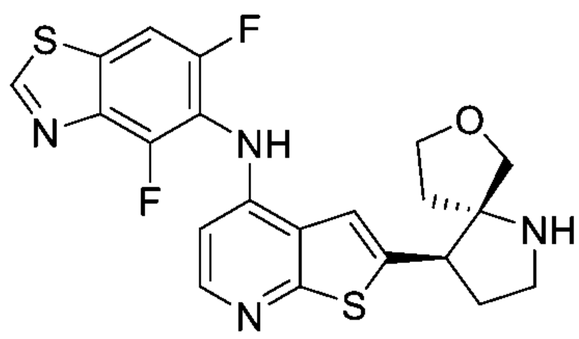
I-89-iii



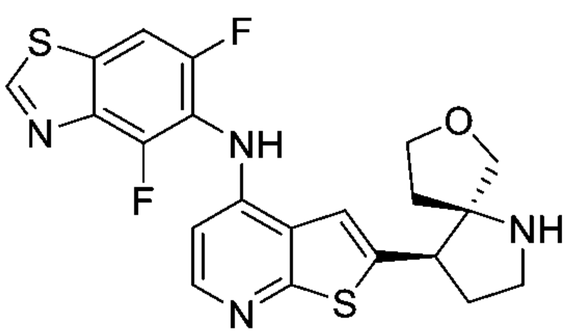
I-89-iv



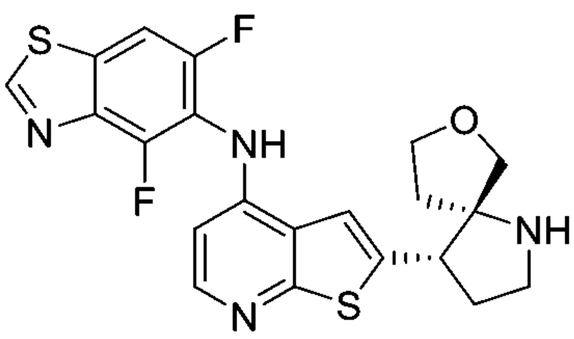
I-90



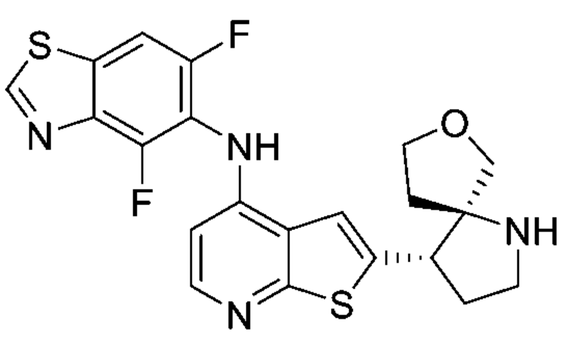
I-90-i



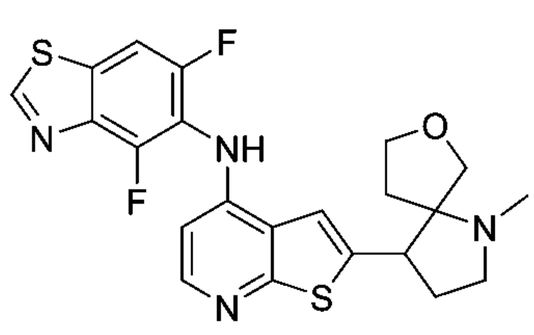
I-90-ii



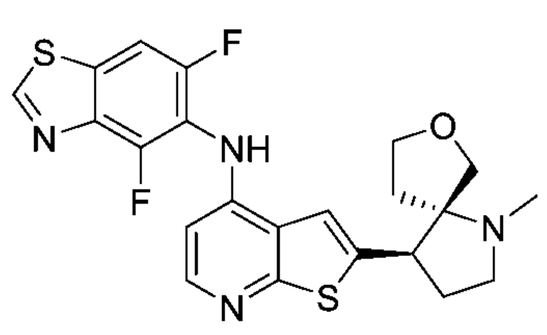
I-90-iii



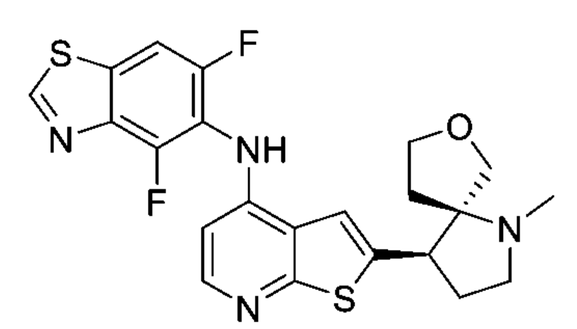
I-90-iv



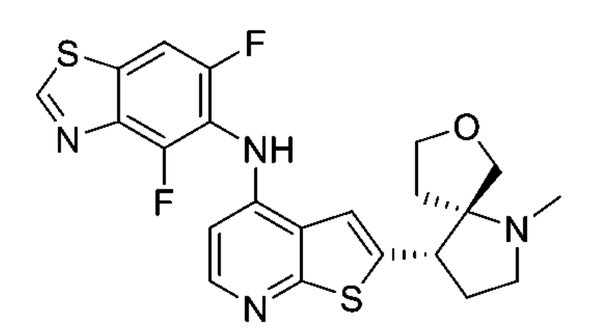
I-91



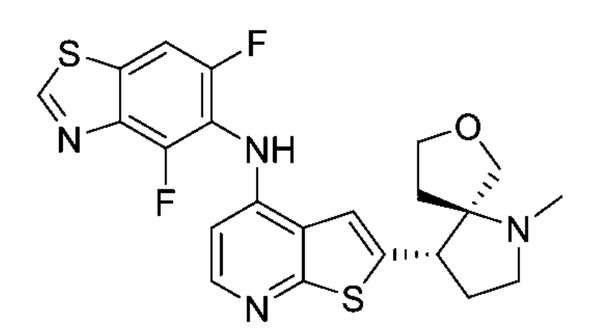
I-91-i



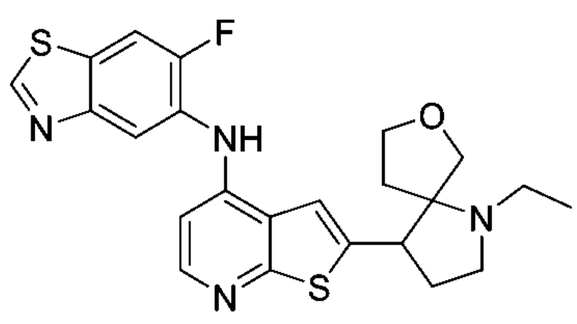
I-91-ii



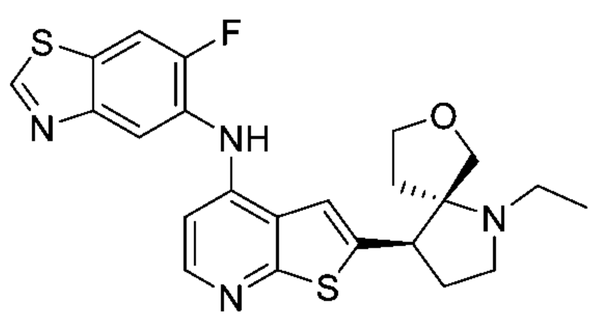
I-91-iii



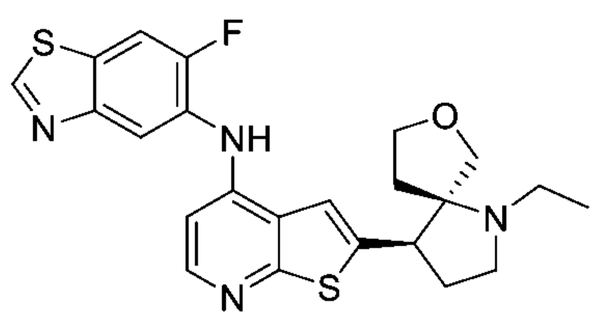
I-91-iv



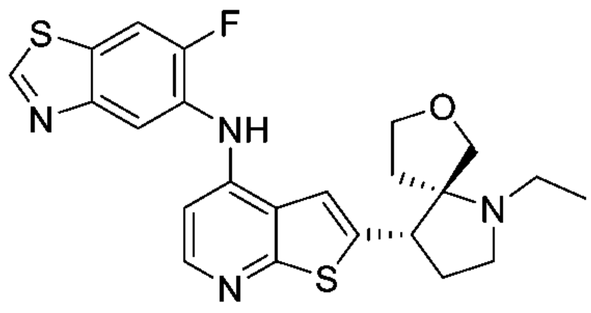
I-92



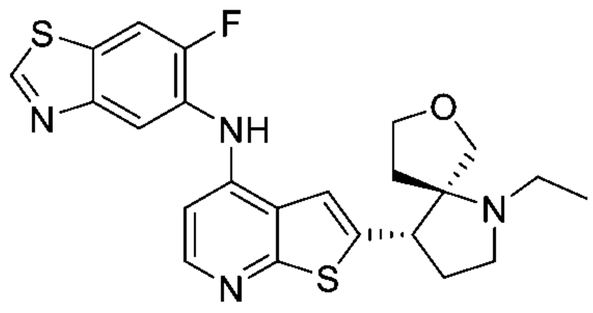
I-92-i



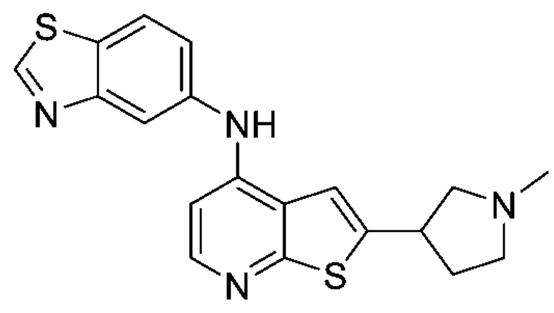
I-92-ii



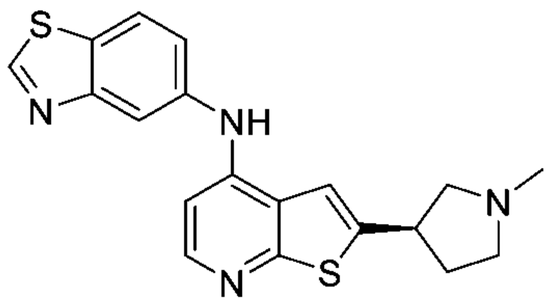
I-92-iii



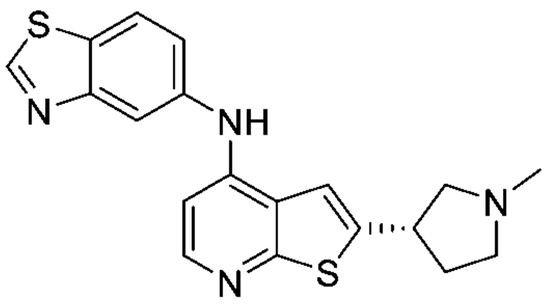
I-92-iv



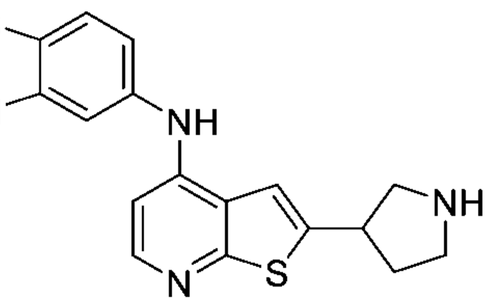
I-93



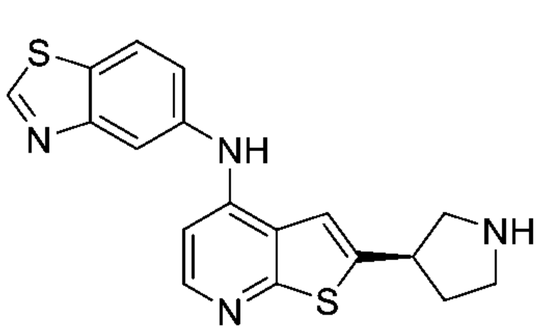
I-93-i



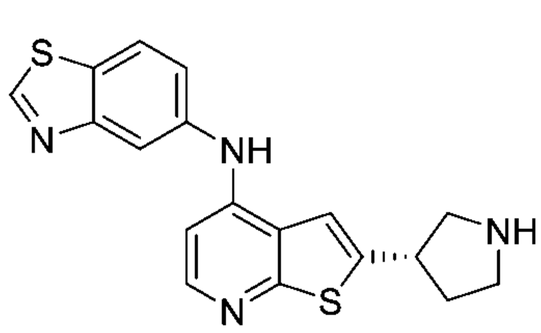
I-93-ii



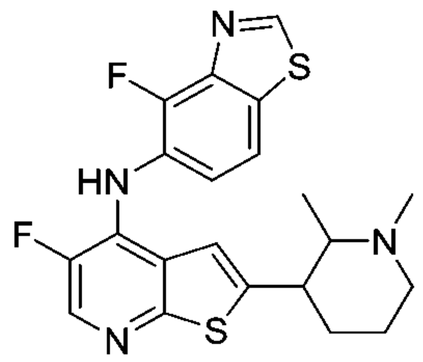
I-94



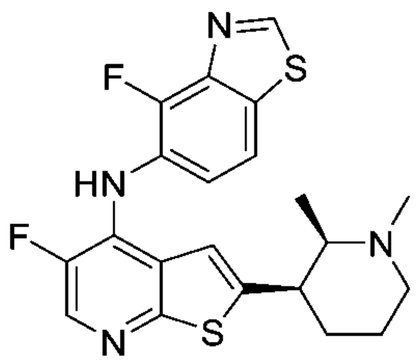
I-94-i



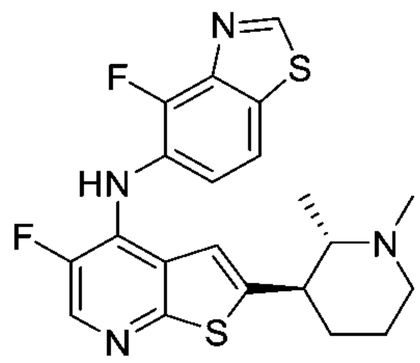
I-94-ii



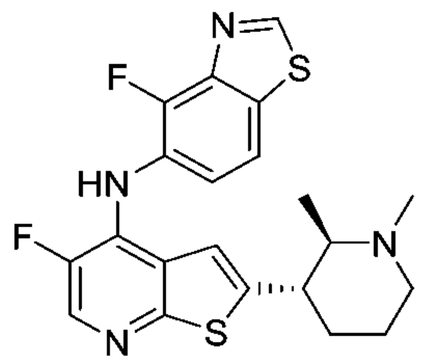
I-95



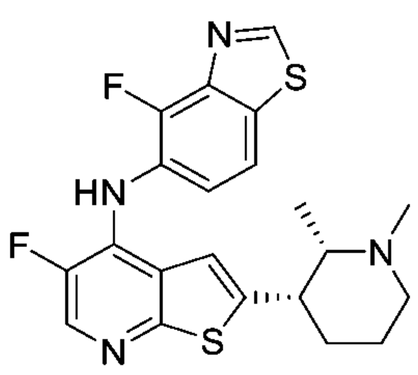
I-95-i



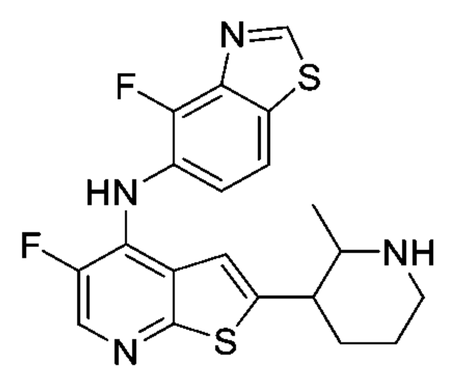
I-95-ii



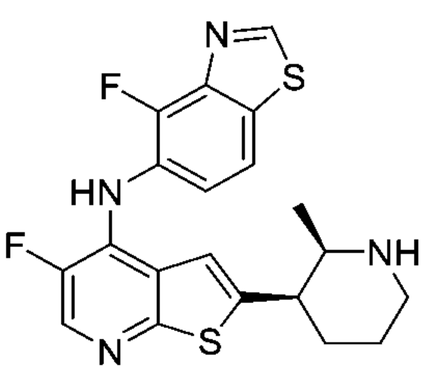
I-95-iii



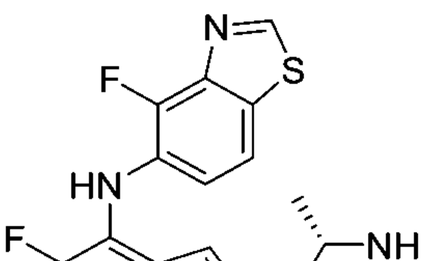
I-95-iv



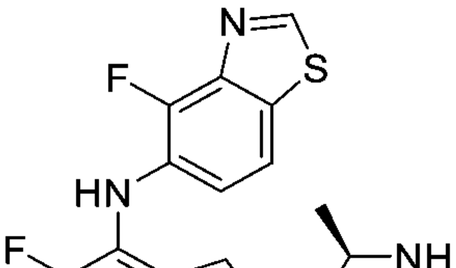
I-96



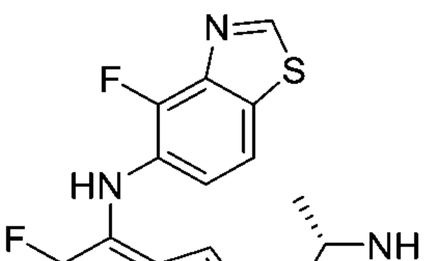
I-96-i



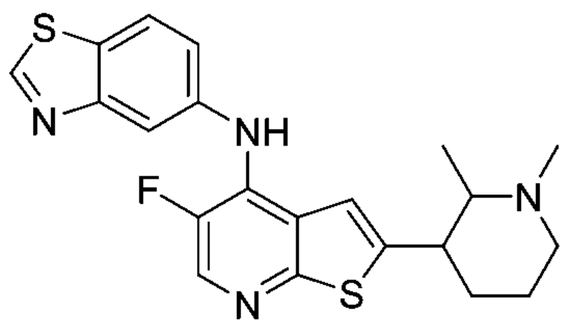
I-96-ii



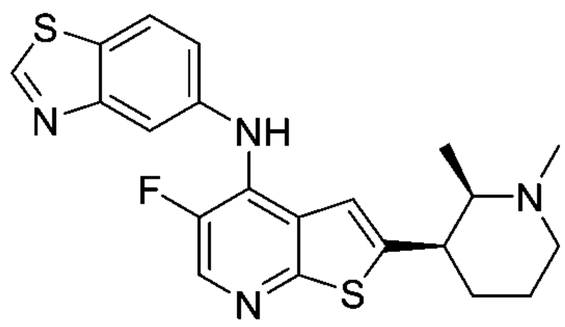
I-96-iii



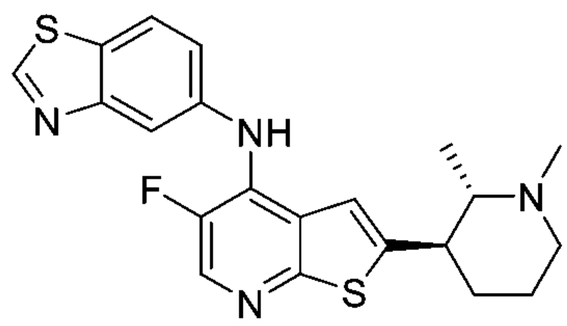
I-96-iv



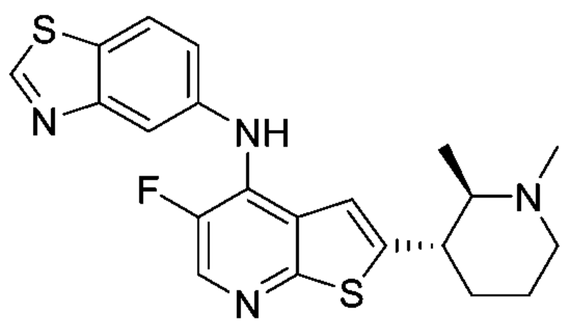
I-97



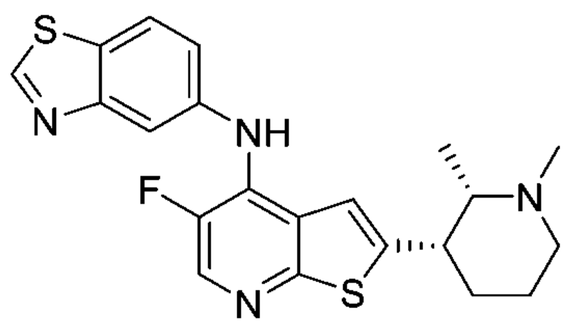
I-97-i



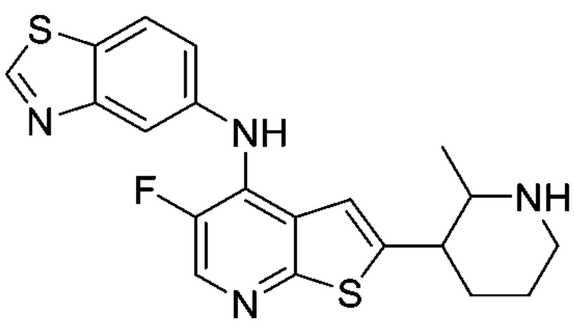
I-97-ii



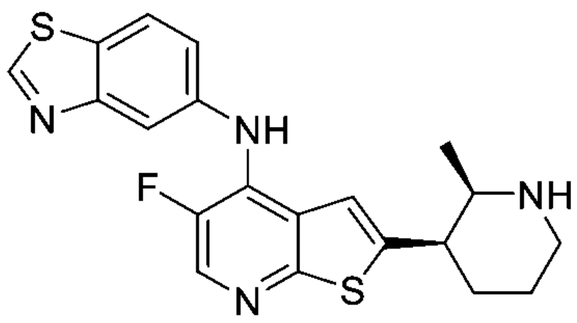
I-97-iii



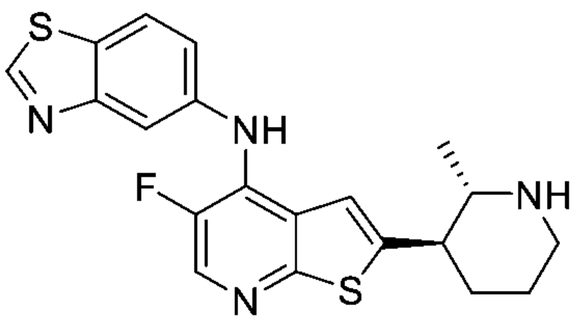
I-97-iv



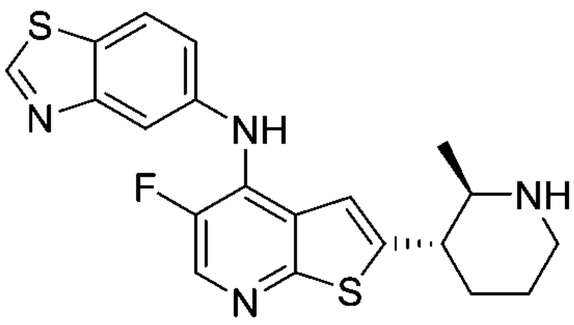
I-98



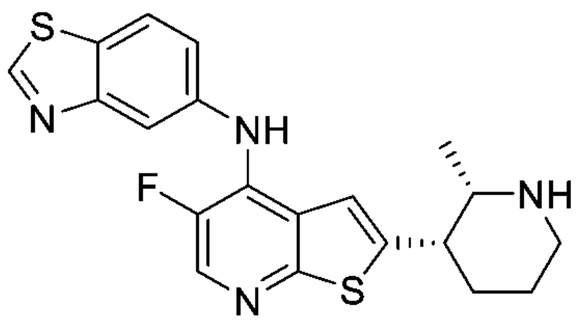
I-98-i



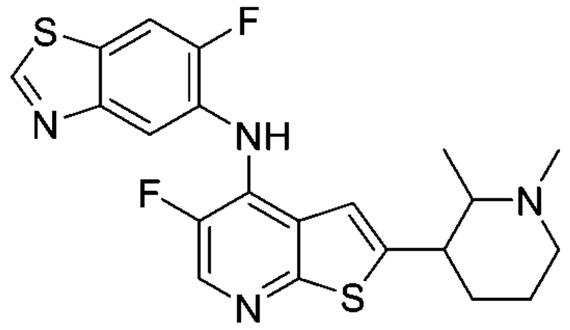
I-98-ii



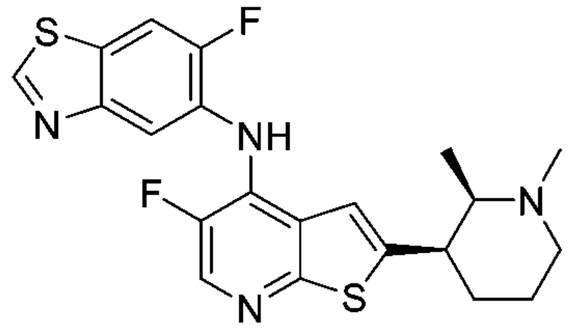
I-98-iii



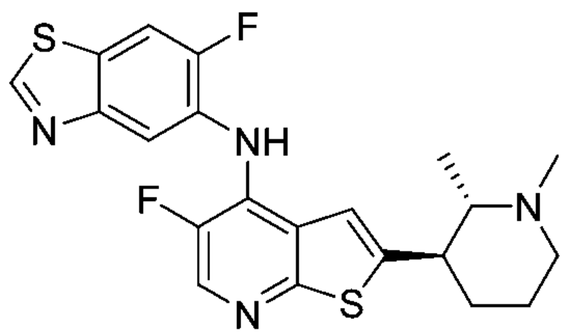
I-98-iv



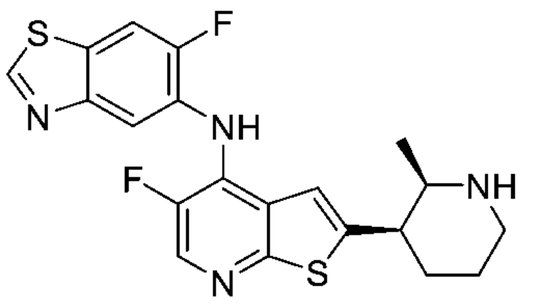
I-99



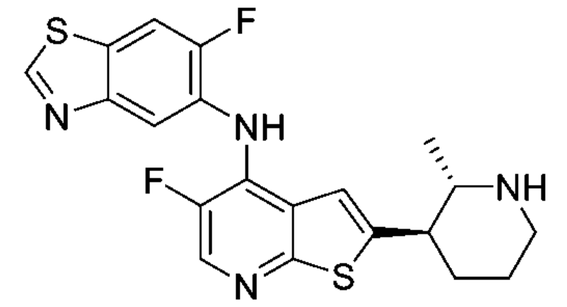
I-99-i



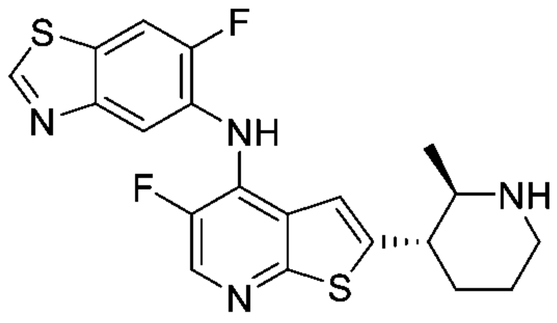
I-99-ii



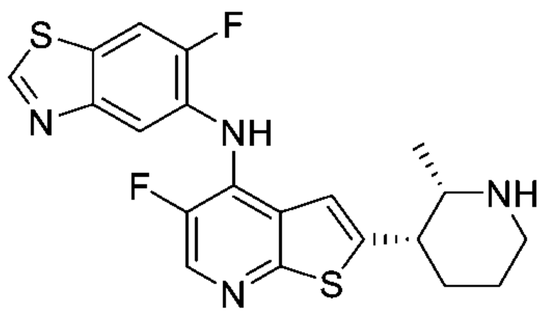
I-99-iii



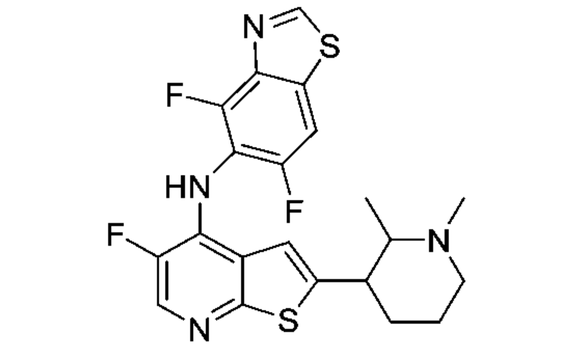
I-99-iv



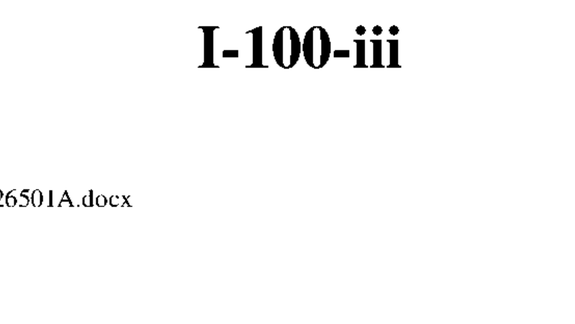
I-100



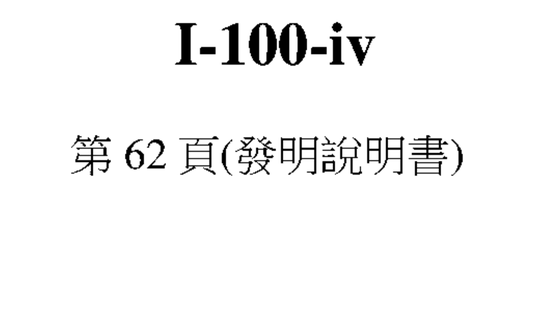
I-100-i



I-100-ii

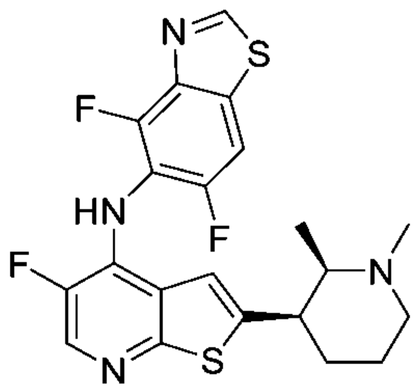


I-100-iii

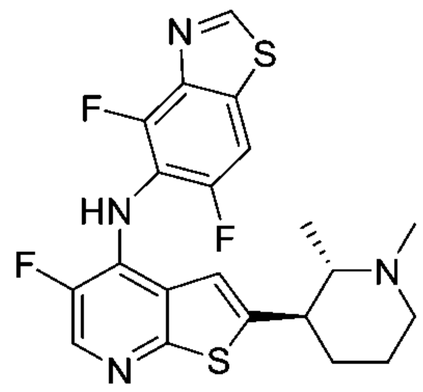


I-100-iv

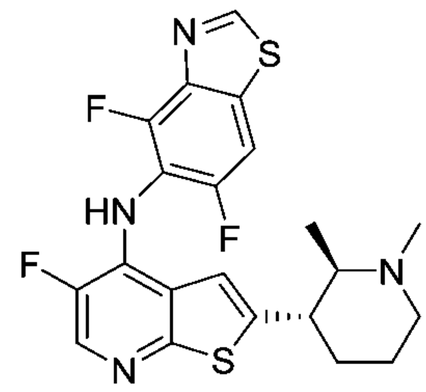
I-101



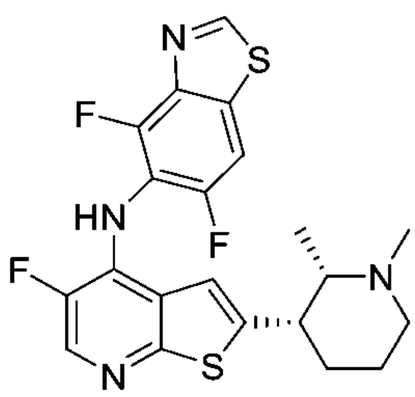
I-101-i



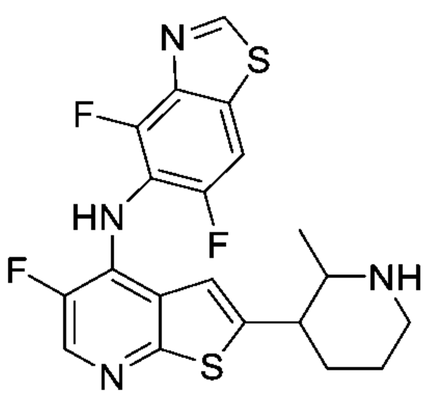
I-101-ii



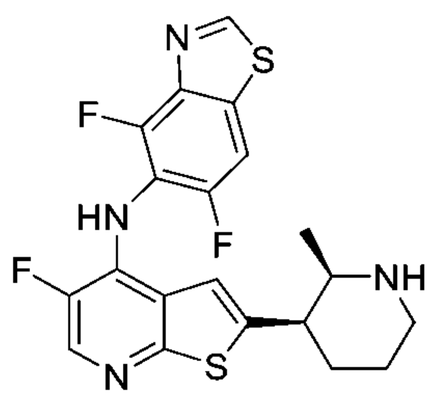
I-101-iii



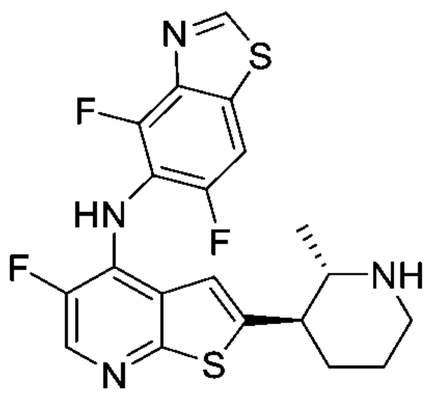
I-101-iv



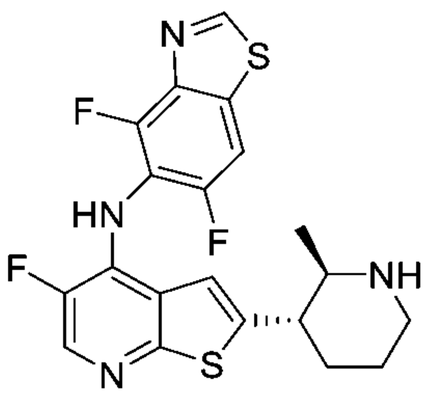
I-102



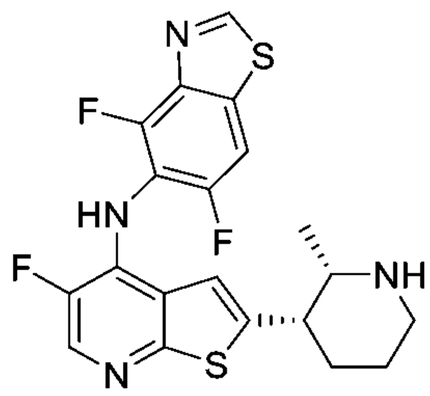
I-102-i



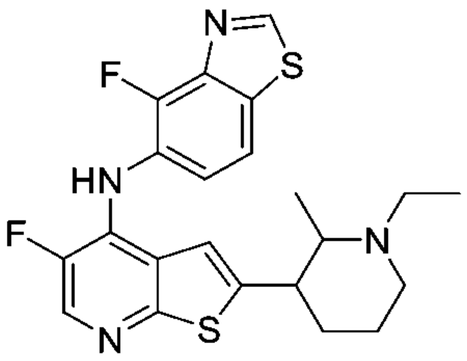
I-102-ii



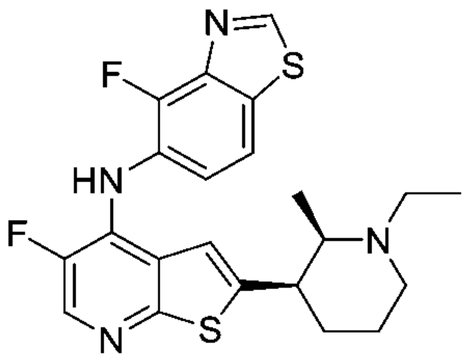
I-102-iii



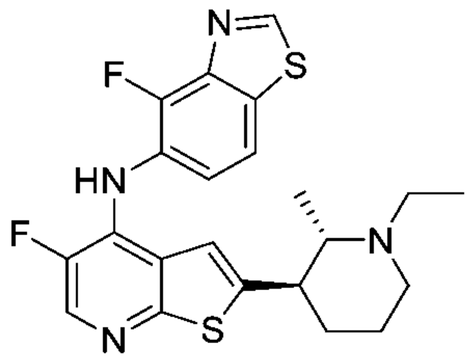
I-102-iv



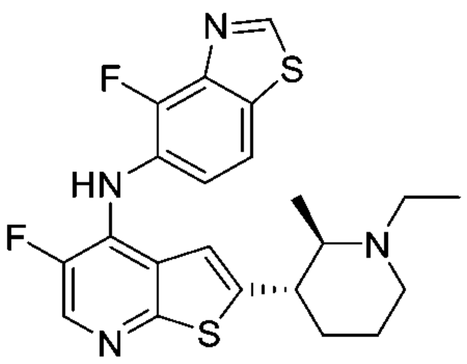
I-103



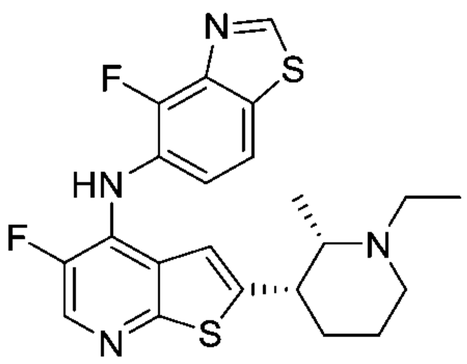
I-103-i



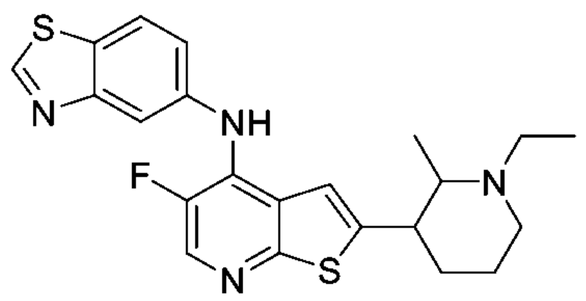
I-103-ii



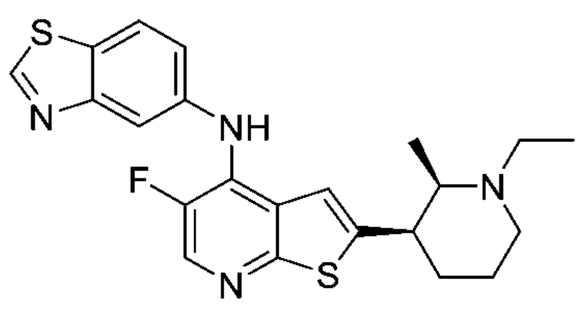
I-103-iii



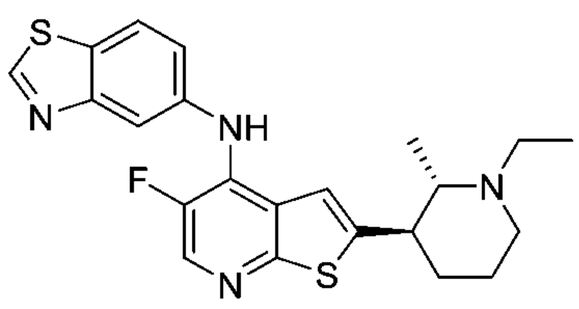
I-103-iv



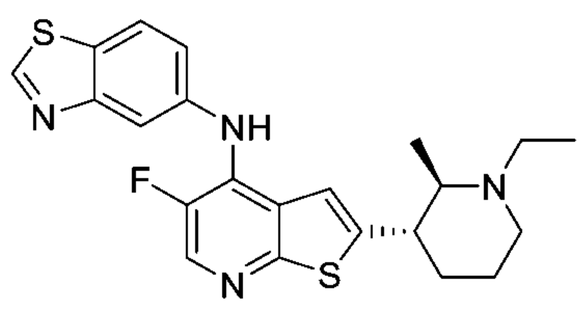
I-104



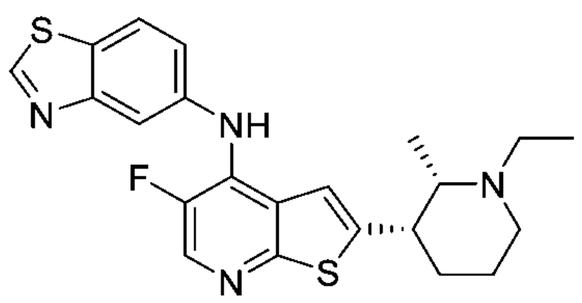
I-104-i



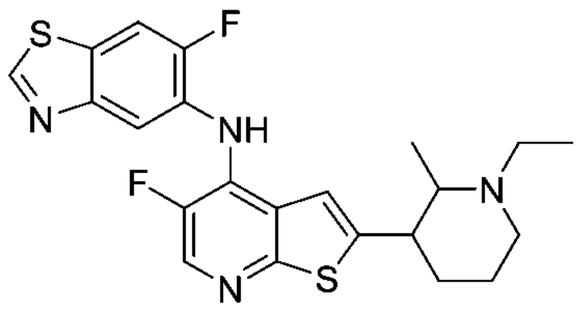
I-104-ii



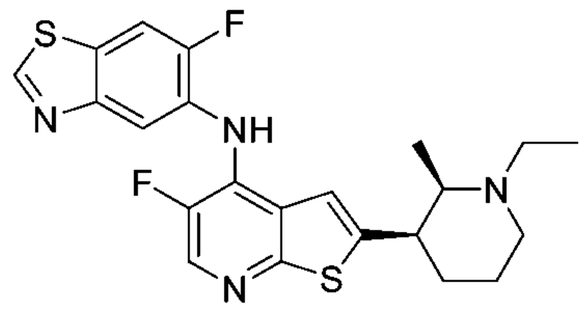
I-104-iii



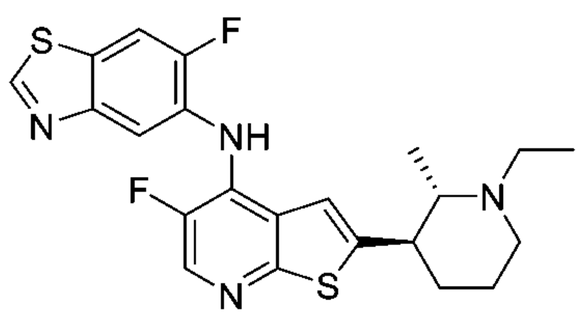
I-104-iv



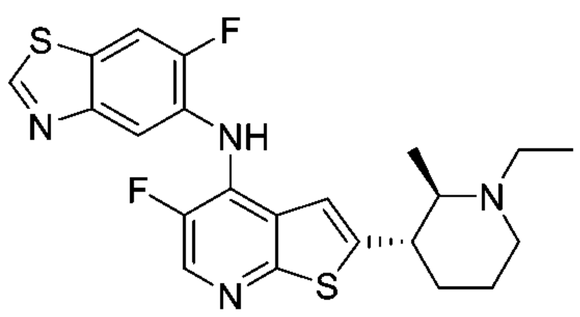
I-105



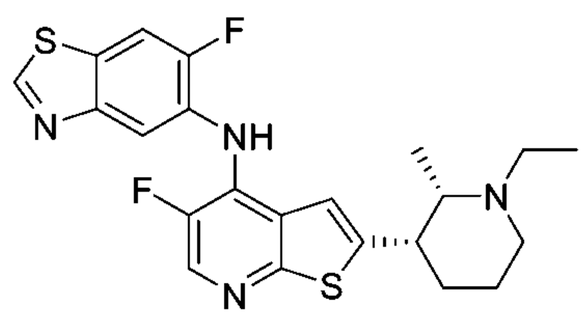
I-105-i



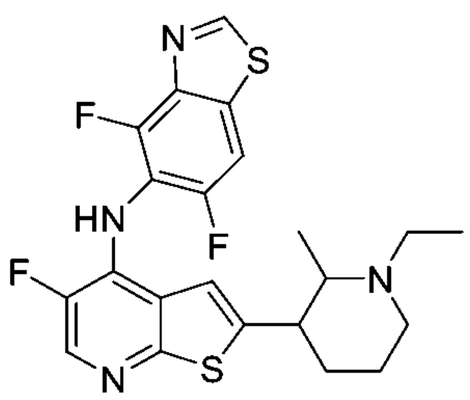
I-105-ii



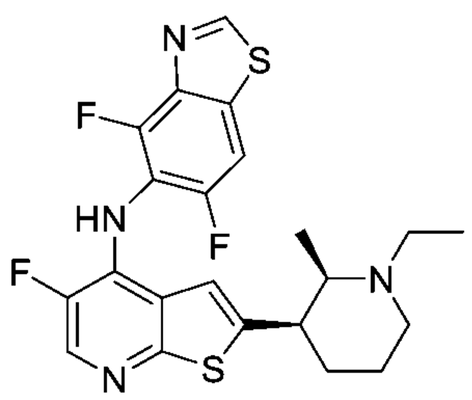
I-105-iii



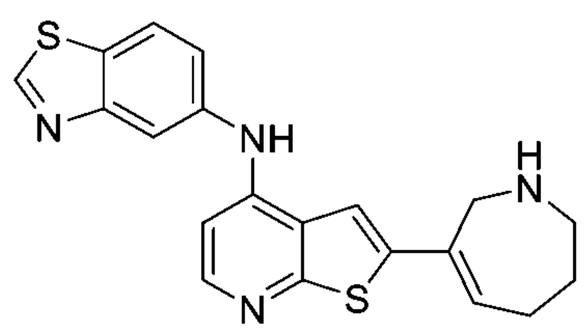
I-105-iv



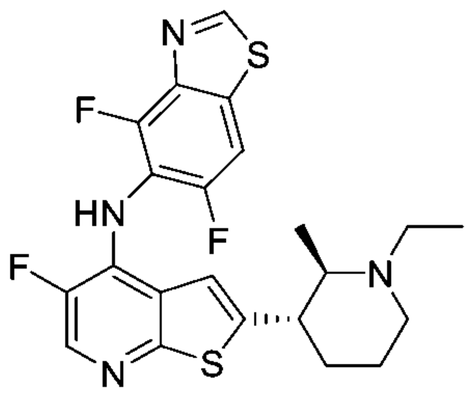
I-106



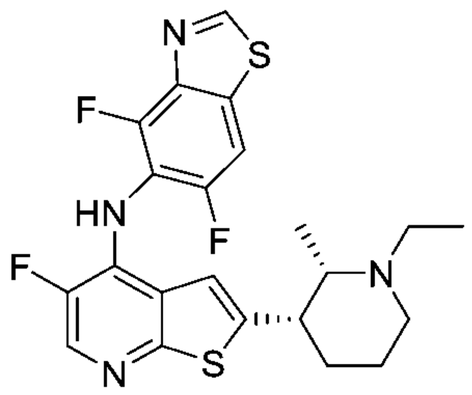
I-106-i



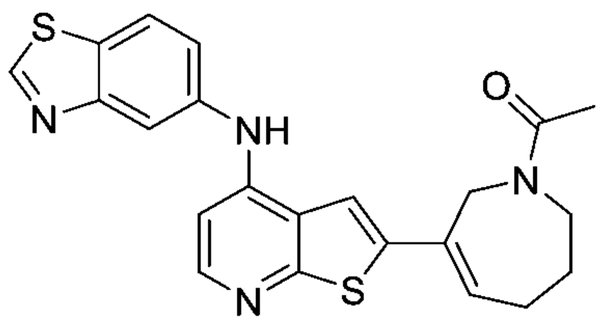
I-107



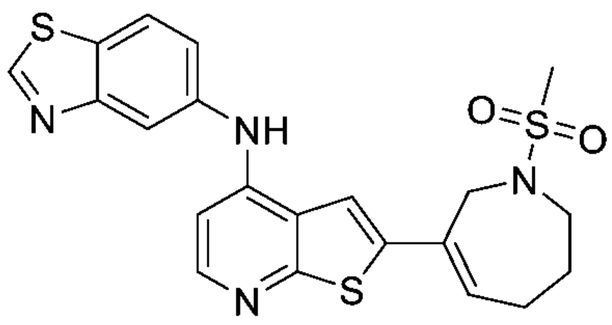
I-106-iii



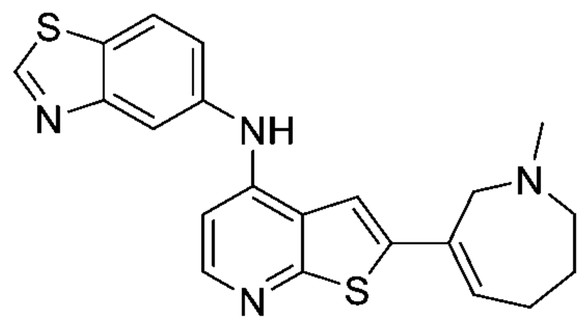
I-106-iv



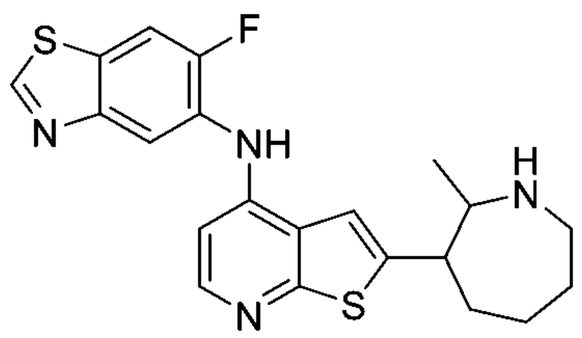
I-108



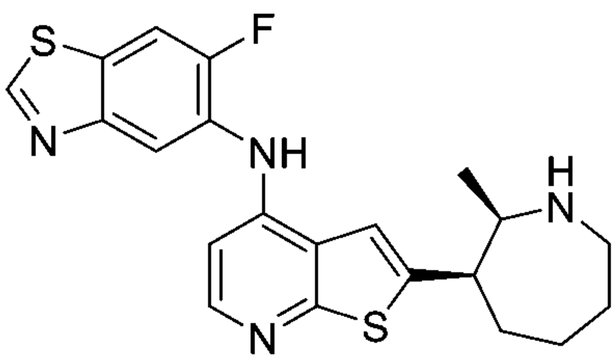
I-109



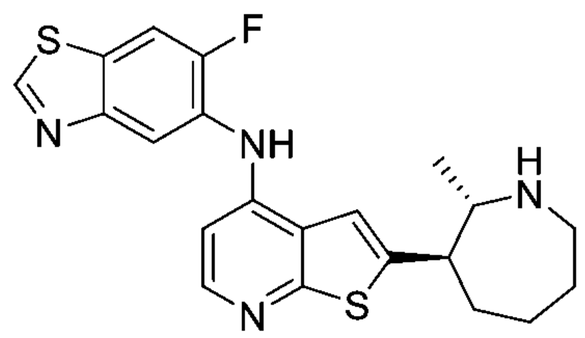
I-110



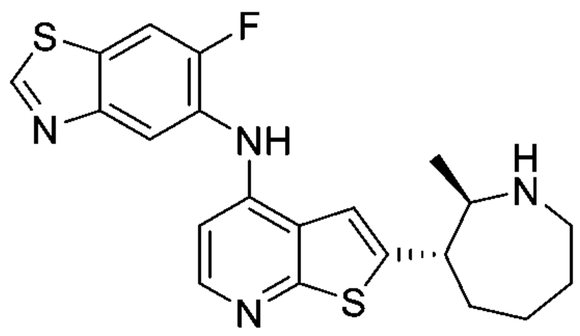
I-111



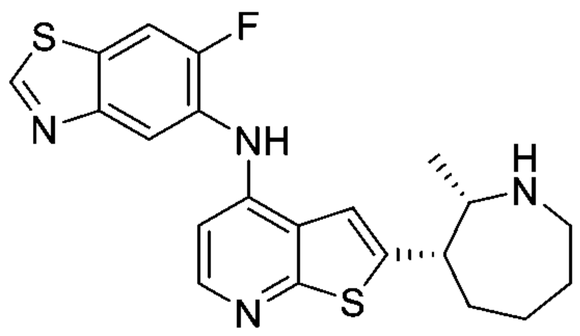
I-111-i



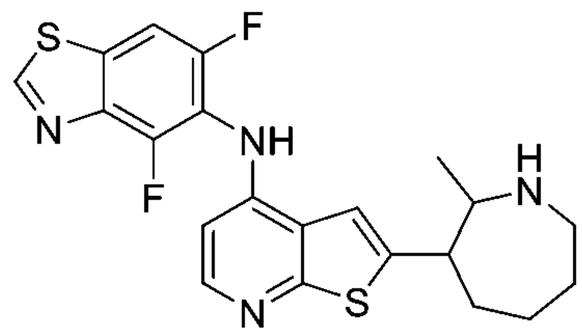
I-111-ii



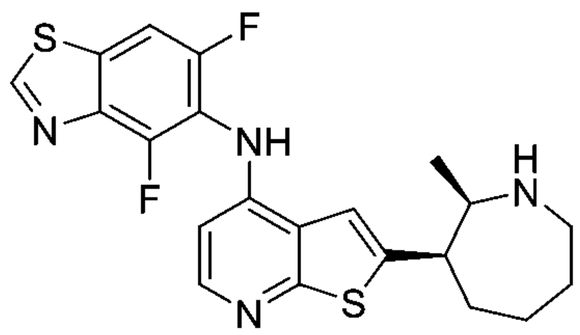
I-111-iii



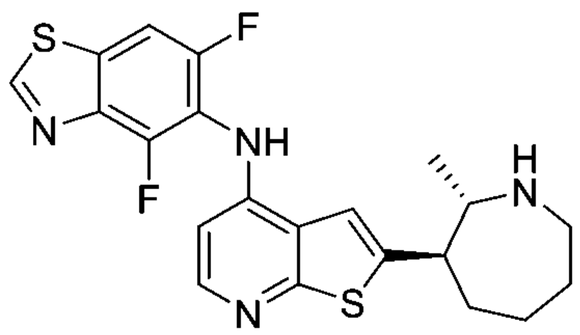
I-111-iv



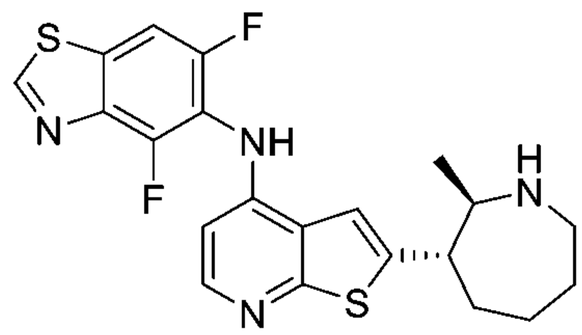
I-112



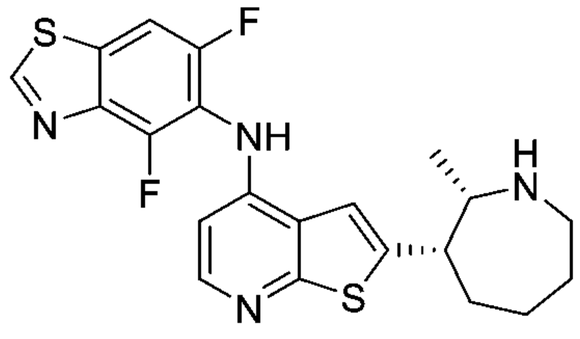
I-112-i



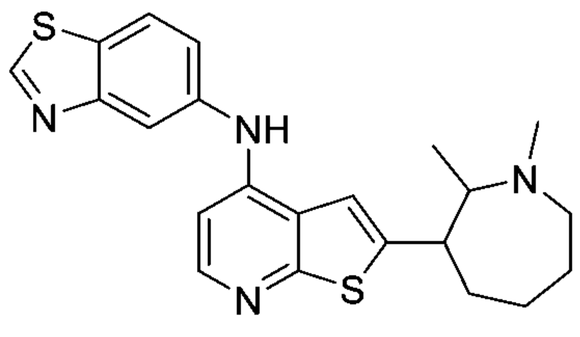
I-112-ii



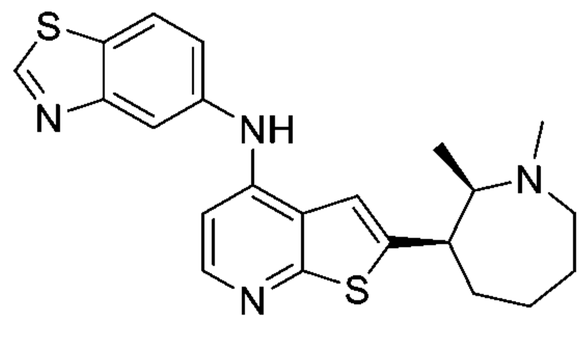
I-112-iii



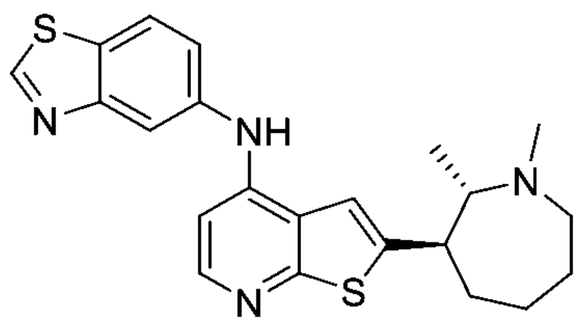
I-112-iv



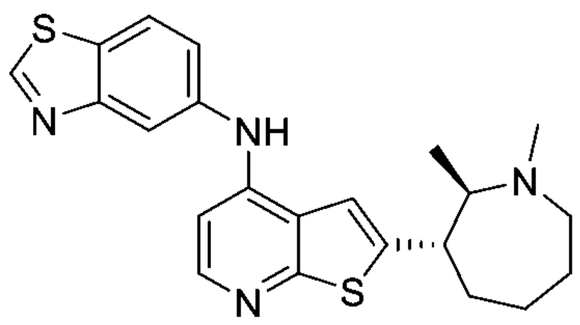
I-113



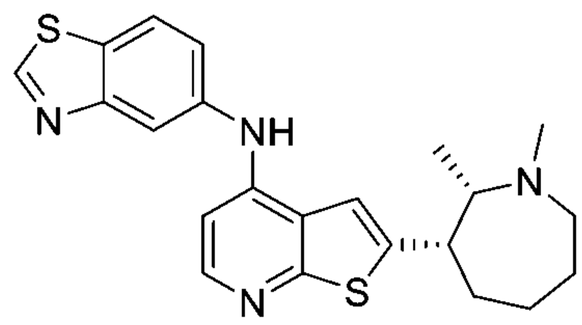
I-113-i



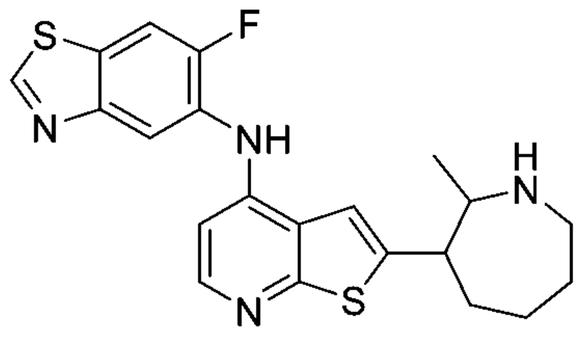
I-113-ii



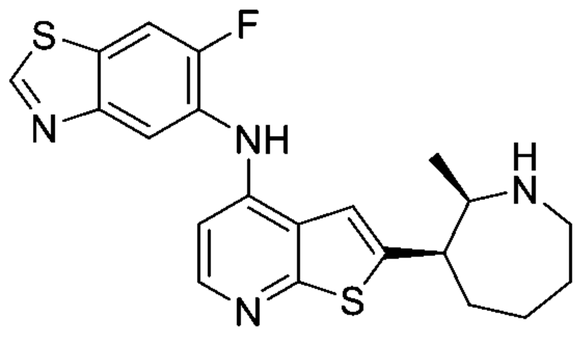
I-113-iii



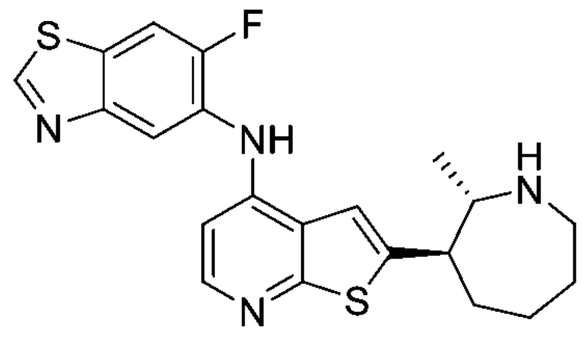
I-113-iv



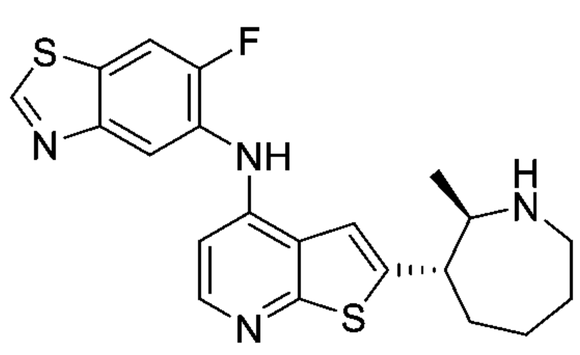
I-114



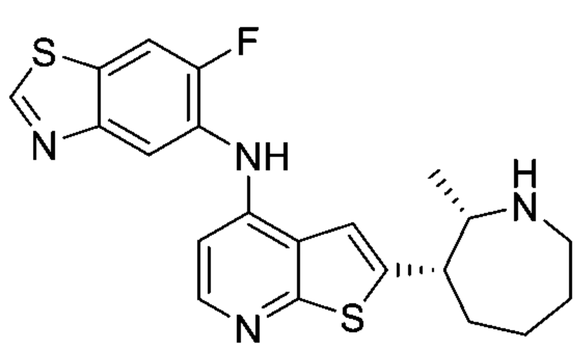
I-114-i



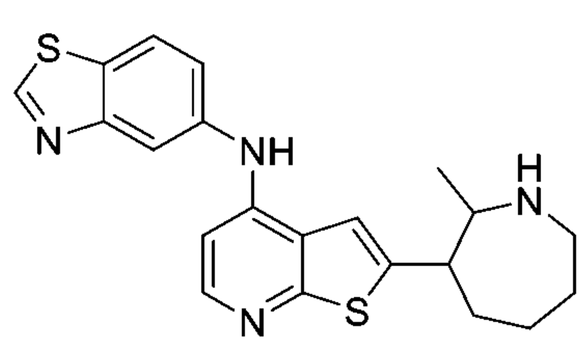
I-114-ii



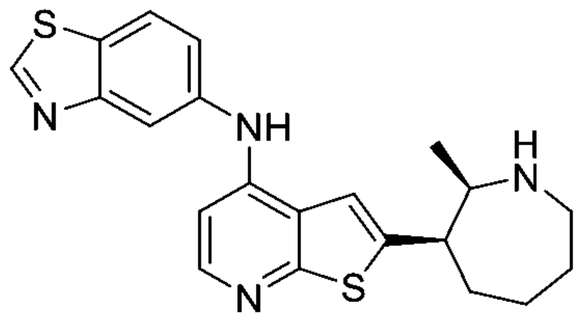
I-114-iii



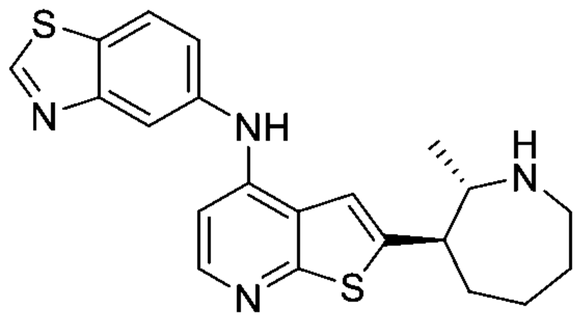
I-114-iv



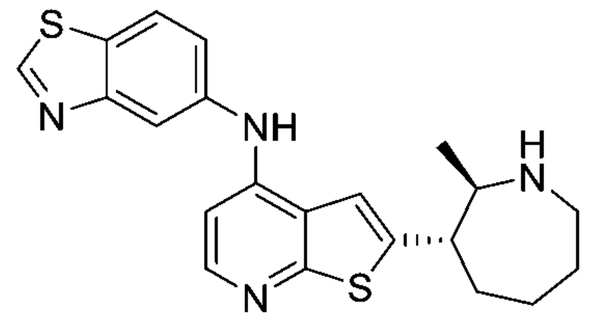
I-115



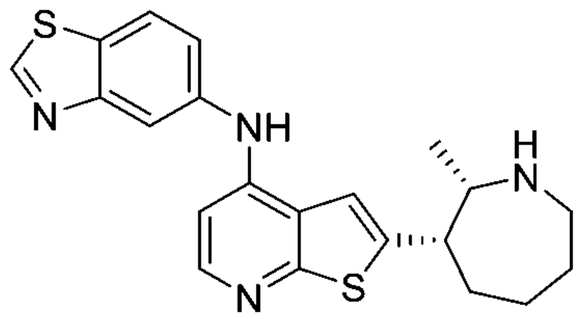
I-115-i



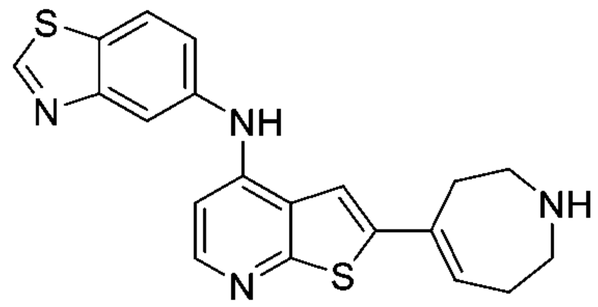
I-115-ii



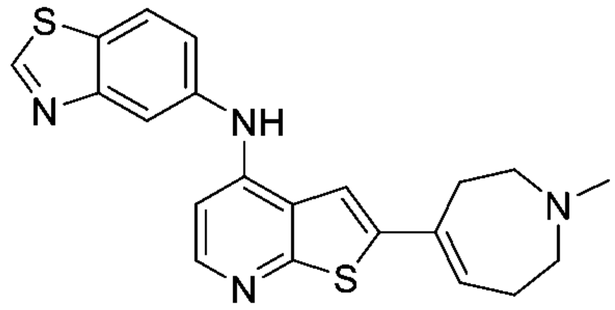
I-115-iii



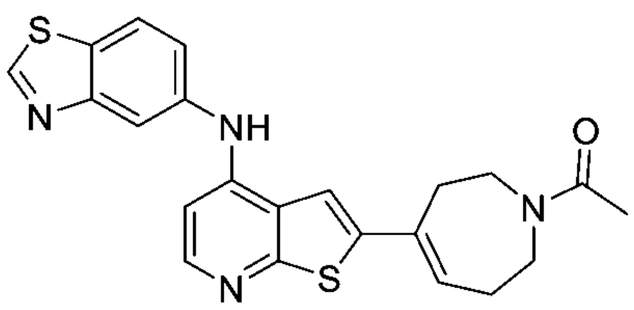
I-115-iv



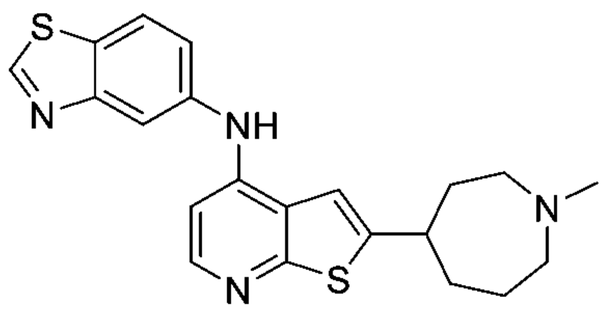
I-116



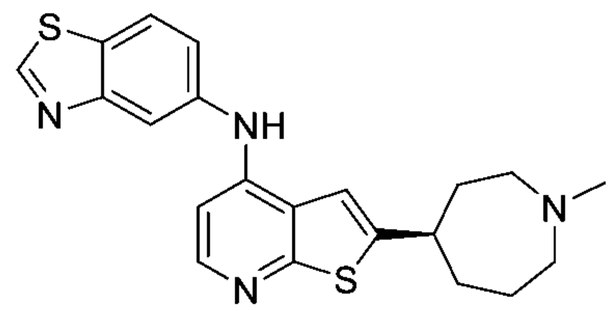
I-117



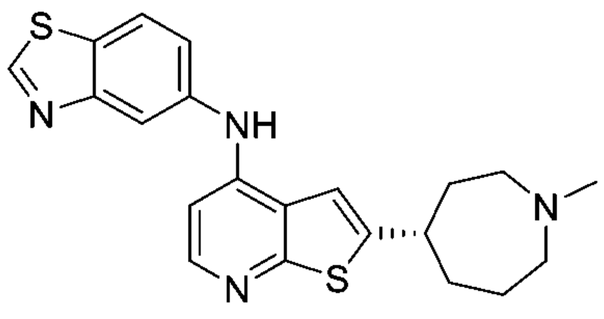
I-118



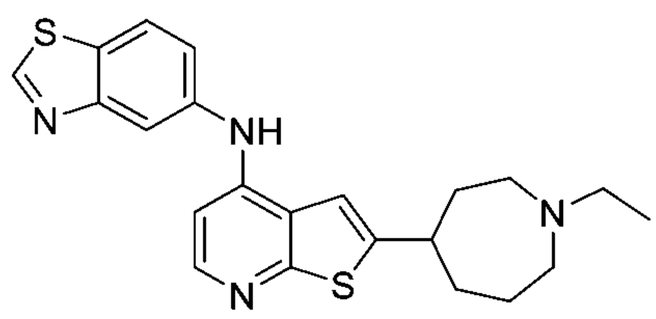
I-119



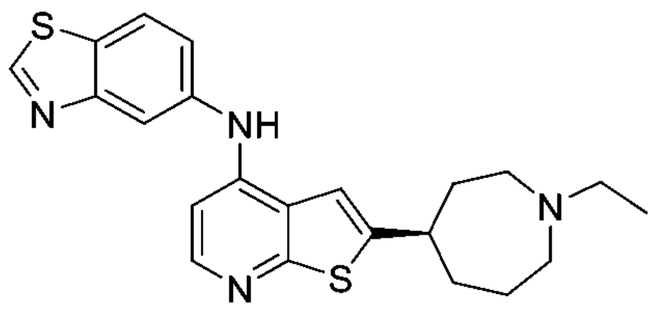
I-119-i



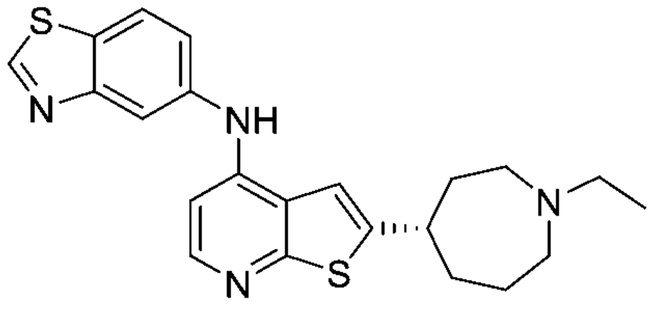
I-119-ii



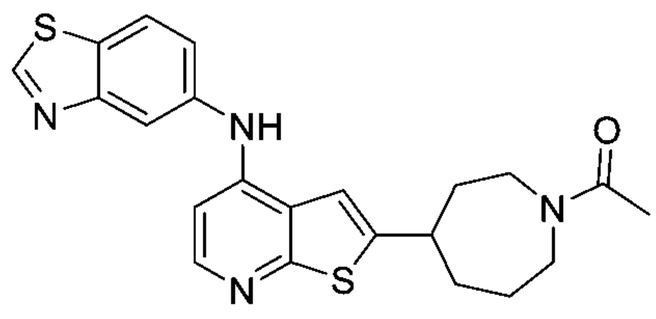
I-120



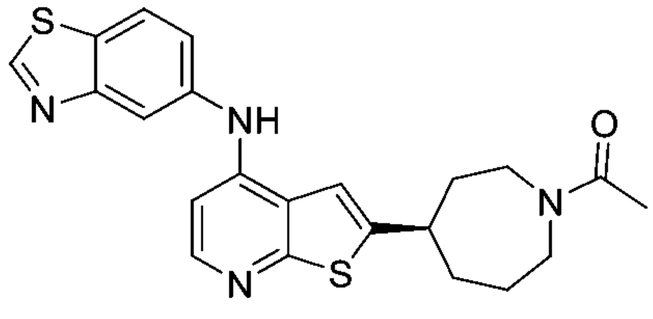
I-120-i



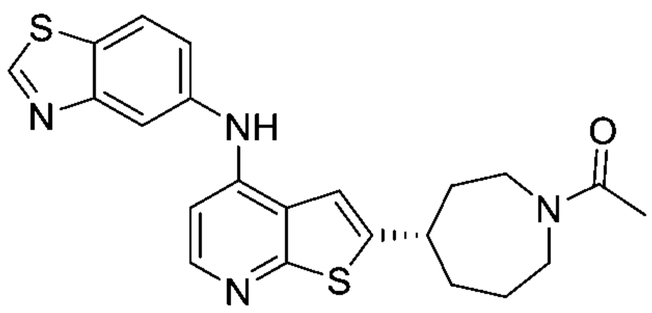
I-120-ii



I-121



I-121-i



I-121-ii

I-122

I-122-i

I-122-ii

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0142】 在一些實施例中，式I或式I’化合物為：

N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-1**)

(R)-N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-1-i**)

(S)-N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-1-ii**)

N-(2-(1,2-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-2**)

(R)-N-(2-(1,2-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-2-i**)

(S)-N-(2-(1,2-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-2-ii**)

N-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-3**)

N-(2-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-3-i**)

N-(2-((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-3-ii**)

N-(2-((2R,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-3-iii**)

N-(2-((2S,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-3-iv**)

N-(2-(1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-4**)

N-(2-((2R,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-4-i**)

N-(2-((2S,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-4-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-4-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-4-iv**)

N-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-5**)

(R)-N-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-5-i**)

(S)-N-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-5-ii**)

N-(2-(1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-6**)

N-(2-((2R,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-6-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-6-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯

并[d]噻唑-5-胺(**I-6-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-6-iv**)

N-(2-(1-異丙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-7**)

(R)-N-(2-(1-異丙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-7-i**)

(S)-N-(2-(1-異丙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-7-ii**)

N-(2-(1-異丙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-8**)

N-(2-((2R,3R)-1-異丙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-8-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-異丙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-8-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-異丙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-8-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-異丙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-8-iv**)

1-(5-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(**I-9**)

(R)-1-(5-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(**I-9-i**)

(S)-1-(5-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(**I-9-ii**)

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**I-10**)

1-((2R,3R)-3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**I-10-i**)

1-((2S,3R)-3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**I-10-ii**)

1-((2R,3S)-3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**I-10-iii**)

1-((2S,3S)-3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**I-10-iv**)

1-(5-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-甲氧基乙-1-酮(**I-11**)

(R)-1-(5-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-甲氧基乙-1-酮(**I-11-i**)

(S)-1-(5-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-甲氧基乙-1-酮(**I-11-ii**)

N-(2-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-12**)

(R)-N-(2-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-12-i**)

(S)-N-(2-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并

[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-12-ii**)

N-(2-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-13**)

N-(2-((2R,3R)-1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-13-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-13-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-13-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-13-iv**)

N-(2-(1-(2-氟乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-14**)

N-(2-((2R,3R)-1-(2-氟乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-14-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-(2-氟乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-14-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-(2-氟乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-14-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-(2-氟乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-14-iv**)

N-(2-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-15**)

N-(2-((2R,3R)-1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-15-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-15-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-15-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-15-iv**)

N-(2-(2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-16**)

N-(2-((2R,3R)-2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-16-i**)

N-(2-((2S,3R)-2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-16-ii**)

N-(2-((2R,3S)-2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-16-iii**)

N-(2-((2S,3S)-2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-16-iv**)

N-(2-(2-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-17**)

N-(2-((2R,3R)-2-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-17-i**)

N-(2-((2S,3R)-2-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]

吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-17-ii**)

N-(2-((2R,3S)-2-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-17-iii**)

N-(2-((2S,3S)-2-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-17-iv**)

N-(2-(1-(3-胺基丙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-18**)

N-(2-((2R,3R)-1-(3-胺基丙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-18-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-(3-胺基丙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-18-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-(3-胺基丙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-18-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-(3-胺基丙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-18-iv**)

N-(2-(1-(2-乙氧基乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-19**)

N-(2-((2R,3R)-1-(2-乙氧基乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-19-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-(2-乙氧基乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-19-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-(2-乙氧基乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-19-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-(2-乙氧基乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-19-iv**)

2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-醇(**I-20**)

2-((2R,3R)-3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-醇(**I-20-i**)

2-((2S,3R)-3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-醇(**I-20-ii**)

2-((2R,3S)-3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-醇(**I-20-iii**)

2-((2S,3S)-3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-醇(**I-20-iv**)

N-(2-(八氫-2H-喹嗪-1-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-21**)

N-(2-((1R)-八氫-2H-喹嗪-1-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-21-i**)

N-(2-((1S)-八氫-2H-喹嗪-1-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-21-ii**)

N-(2-(2-乙基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-22**)

N-(2-((2R,3R)-2-乙基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-22-i**)

N-(2-((2S,3R)-2-乙基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻

唑-5-胺(**I-22-ii**)

N-(2-((2R,3S)-2-乙基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-22-iii**)

N-(2-((2S,3S)-2-乙基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-22-iv**)

N-(2-(2-乙基-1-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-23**)

N-(2-((2R,3R)-2-乙基-1-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-23-i**)

N-(2-((2S,3R)-2-乙基-1-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-23-ii**)

N-(2-((2R,3S)-2-乙基-1-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-23-iii**)

N-(2-((2S,3S)-2-乙基-1-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-23-iv**)

N-(2-(1,2-二乙基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-24**)

N-(2-((2R,3R)-1,2-二乙基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-24-i**)

N-(2-((2S,3R)-1,2-二乙基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-24-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1,2-二乙基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-24-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1,2-二乙基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-24-iv**)

N-(2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-25**)

(R)-N-(2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-25-i**)

(S)-N-(2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-25-ii**)

N-(2-(2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-26**)

N-(2-((2R,3R)-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-26-i**)

N-(2-((2S,3R)-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-26-ii**)

N-(2-((2R,3S)-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-26-iii**)

N-(2-((2S,3S)-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-26-iv**)

N-(2-(1,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-27**)

(R)-N-(2-(1,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-27-i**)

(S)-N-(2-(1,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-

基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-27-ii**)

N-(2-(1,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-28**)

N-(2-((2R,3R)-1,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-28-i**)

N-(2-((2S,3R)-1,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-28-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-28-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-28-iv**)

N-(2-(1-乙基-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-29**)

(R)-N-(2-(1-乙基-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-29-i**)

(S)-N-(2-(1-乙基-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-29-ii**)

N-(2-(1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-29**)

N-(2-((2R,3R)-1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-30-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-30-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-30-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-30-iv**)

2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-31**)

2-((2R,3R)-3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-31-i**)

2-((2S,3R)-3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-31-ii**)

2-((2R,3S)-3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-31-iii**)

2-((2S,3S)-3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-31-iv**)

N-(2-(2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-32**)

N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-33**)

(R)-N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-33-i**)

(S)-N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-33-ii**)

N-(2-(1,2,2-三甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-

基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-34**)

N-(2-(1,2,2-三甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-35**)

(R)-N-(2-(1,2,2-三甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-35-i**)

(S)-N-(2-(1,2,2-三甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-35-ii**)

N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-36**)

N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-37**)

(R)-N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-37-i**)

(S)-N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-37-ii**)

2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-38**)

(R)-2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-38-i**)

(S)-2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-38-ii**)

N-(2-(2-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-7-烯-8-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-39**)

N-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-40**)

(S)-N-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-40-i**)

(R)-N-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-40-ii**)

N-(2-(1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-41**)

(S)-N-(2-(1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-41-i**)

(R)-N-(2-(1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-41-ii**)

N-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-42**)

N-(2-((4R,5S)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-42-i**)

N-(2-((4R,5R)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-42-ii**)

N-(2-((4S,5S)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-42-iii**)

N-(2-((4S,5R)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-42-iv**)

N-(2-(1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)

苯并[d]噻唑-5-胺(**I-43**)

N-(2-((4R,5S)-1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-43-i**)

N-(2-((4R,5R)-1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-43-ii**)

N-(2-((4S,5S)-1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-43-iii**)

N-(2-((4S,5R)-1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-43-iv**)

N-(2-(1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-44**)

(S)-N-(2-(1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-44-i**)

(R)-N-(2-(1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-44-ii**)

N-(2-(1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-45**)

N-(2-((4R,5S)-1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-45-i**)

N-(2-((4R,5R)-1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-45-ii**)

N-(2-((4S,5S)-1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-45-iii**)

N-(2-((4S,5R)-1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-45-iv**)

N-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-46**)

N-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-47**)

N-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-48**)

(R)-N-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-48-i**)

(S)-N-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-48-ii**)

6-氟-N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-49**)

(R)-6-氟-N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-49-i**)

(S)-6-氟-N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-49-ii**)

6-氟-N-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-50**)

6-氟-N-(2-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-50-i**)

6-氟-N-(2-((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并

[d]噻唑-5-胺(**I-50-ii**)

6-氟-N-(2-((2R,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-50-iii**)

6-氟-N-(2-((2S,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-50-iv**)

N-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-51**)

(R)-N-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-51-i**)

(S)-N-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-51-ii**)

N-(2-(1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-52**)

N-(2-((2R,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-52-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-52-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-52-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-52-iv**)

5-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**I-53**)

(R)-5-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**I-53-i**)

(S)-5-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**I-53-ii**)

4-氟-N-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-54**)

4-氟-N-(2-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-54-i**)

4-氟-N-(2-((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-54-ii**)

4-氟-N-(2-((2R,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-54-iii**)

4-氟-N-(2-((2S,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-54-iv**)

N-(2-(1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-55**)

N-(2-((2R,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-55-i**)

N-(2-((2S,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-55-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-55-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯

并[d]噻唑-5-胺(**I-55-iv**)

N-(2-(1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-56**)

N-(2-((2R,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-56-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-56-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-56-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-56-iv**)

4,6-二氟-N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-57**)

(R)-4,6-二氟-N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-57-i**)

(S)-4,6-二氟-N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-57-ii**)

4,6-二氟-N-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-58**)

4,6-二氟-N-(2-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-58-i**)

4,6-二氟-N-(2-((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-58-ii**)

4,6-二氟-N-(2-((2R,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-58-iii**)

4,6-二氟-N-(2-((2S,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-58-iv**)

N-(2-(1,2-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-59**)

(R)-N-(2-(1,2-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-59-i**)

(S)-N-(2-(1,2-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-59-ii**)

N-(2-(1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-60**)

N-(2-((2R,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-60-i**)

N-(2-((2R,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-60-ii**)

N-(2-((2S,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-60-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-60-iv**)

N-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-61**)

(R)-N-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-

4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-61-i**)

(S)-N-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-61-ii**)

N-(2-(1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-62**)

N-(2-((2R,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-62-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-62-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-62-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-62-iv**)

2-(3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-63**)

2-((2R,3R)-3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-63-i**)

2-((2S,3R)-3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-63-ii**)

2-((2R,3S)-3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-63-iii**)

2-((2S,3S)-3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-63-iv**)

4,6-二氟-N-(2-(2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-64**)

4,6-二氟-N-(2-((2R,3R)-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-64-i**)

4,6-二氟-N-(2-((2S,3R)-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-64-ii**)

4,6-二氟-N-(2-((2R,3S)-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-64-iii**)

4,6-二氟-N-(2-((2S,3S)-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-64-iv**)

4-氟-N-(2-(2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-65**)

4-氟-N-(2-((2R,3R)-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-65-i**)

4-氟-N-(2-((2S,3R)-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-65-ii**)

4-氟-N-(2-((2R,3S)-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-65-iii**)

4-氟-N-(2-((2S,3S)-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-65-iv**)

N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-66**)

(R)-N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟

苯并[d]噻唑-5-胺(**I-66-i**)

(S)-N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-66-ii**)

6-氟-N-(2-(2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-67**)

6-氟-N-(2-((2R,3R)-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-67-i**)

6-氟-N-(2-((2S,3R)-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-67-ii**)

6-氟-N-(2-((2R,3S)-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-67-iii**)

6-氟-N-(2-((2S,3S)-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-67-iv**)

2-(3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-68**)

(R)-2-(3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-68-i**)

(S)-2-(3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-68-ii**)

2-(3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-69**)

(R)-2-(3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-69-i**)

(S)-2-(3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-69-ii**)

N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-70**)

(R)-N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-70-i**)

(S)-N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-70-ii**)

N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-71**)

(R)-N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-71-i**)

(S)-N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-71-ii**)

2-(3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-72**)

(R)-2-(3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-72-i**)

(S)-2-(3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-72-ii**)

N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-73**)

(R)-N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-

4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-73-i**)

(S)-N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-73-ii**)

N-(2-(1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-74**)

N-(2-((2R,3R)-1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-74-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-74-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-74-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-74-iv**)

N-(2-(1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-75**)

N-(2-((2R,3R)-1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-75-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-75-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-75-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-75-iv**)

2-(3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-76**)

2-((2R,3R)-3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-76-i**)

2-((2S,3R)-3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-76-ii**)

2-((2R,3S)-3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-76-iii**)

2-((2S,3S)-3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-76-iv**)

N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-77**)

(R)-N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-77-i**)

(S)-N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-77-ii**)

N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-78**)

(R)-N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-78-i**)

(S)-N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-78-ii**)

N-(2-(1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并

[d]噻唑-5-胺(**I-79**)

N-(2-((2R,3R)-1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-79-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-79-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-79-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-79-iv**)

2-(3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-80**)

2-((2R,3R)-3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-80-i**)

2-((2S,3R)-3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-80-ii**)

2-((2R,3S)-3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-80-iii**)

2-((2S,3S)-3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**I-80-iv**)

N-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-81**)

(R)-N-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-81-i**)

(S)-N-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-81-ii**)

4,6-二氟-N-(2-(1-甲基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-82**)

(R)-4,6-二氟-N-(2-(1-甲基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-82-i**)

(S)-4,6-二氟-N-(2-(1-甲基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-82-ii**)

N-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-83**)

(R)-N-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-83-i**)

(S)-N-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-83-ii**)

6-氟-N-(2-(1-甲基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-84**)

(R)-6-氟-N-(2-(1-甲基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-84-i**)

(S)-6-氟-N-(2-(1-甲基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-84-ii**)

N-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-85**)

(R)-N-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-

4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-85-i**)

(S)-N-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-85-ii**)

N-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-86**)

(R)-N-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-86-i**)

(S)-N-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-86-ii**)

6-氟-N-(2-(1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-87**)

6-氟-N-(2-((4R,5S)-1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-87-i**)

6-氟-N-(2-((4R,5R)-1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-87-ii**)

6-氟-N-(2-((4S,5R)-1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-87-iii**)

6-氟-N-(2-((4S,5S)-1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-87-iv**)

N-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-88**)

N-(2-((4R,5S)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-88-i**)

N-(2-((4R,5R)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-88-ii**)

N-(2-((4S,5R)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-88-iii**)

N-(2-((4S,5S)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-88-iv**)

N-(2-(1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-89**)

N-(2-((4R,5S)-1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-89-i**)

N-(2-((4R,5R)-1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-89-ii**)

N-(2-((4S,5S)-1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-89-iii**)

N-(2-((4S,5R)-1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-89-iv**)

N-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-90**)

N-(2-((4R,5S)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-90-i**)

N-(2-((4R,5R)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-90-ii**)

N-(2-((4S,5S)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-

基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-90-iii**)

N-(2-((4S,5R)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-90-iv**)

4,6-二氟-N-(2-(1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-91**)

4,6-二氟-N-(2-((4R,5S)-1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-91-i**)

4,6-二氟-N-(2-((4R,5R)-1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-91-ii**)

4,6-二氟-N-(2-((4S,5S)-1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-91-iii**)

4,6-二氟-N-(2-((4S,5R)-1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-91-iv**)

N-(2-(1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-92**)

N-(2-((4R,5S)-1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-92-i**)

N-(2-((4R,5R)-1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-92-ii**)

N-(2-((4S,5S)-1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-92-iii**)

N-(2-((4S,5R)-1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-92-iv**)

N-(2-(1-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-93**)

(R)-N-(2-(1-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-93-i**)

(S)-N-(2-(1-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-93-ii**)

N-(2-(吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-94**)

(R)-N-(2-(吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-94-i**)

(S)-N-(2-(吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-94-ii**)

N-(2-(1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-95**)

N-(2-((2R,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-95-i**)

N-(2-((2S,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-95-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-95-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-95-iv**)

4-氟-N-(5-氟-2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-96**)

4-氟-N-(5-氟-2-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-96-i**)

4-氟-N-(5-氟-2-((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-96-ii**)

4-氟-N-(5-氟-2-((2R,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-96-iii**)

4-氟-N-(5-氟-2-((2S,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-96-iv**)

N-(2-(1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-97**)

N-(2-((2R,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-97-i**)

N-(2-((2S,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-97-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-97-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-97-iv**)

N-(5-氟-2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-98**)

N-(5-氟-2-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-98-i**)

N-(5-氟-2-((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并

[d]噻唑-5-胺(**I-98-ii**)

N-(5-氟-2-((2R,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-98-iii**)

N-(5-氟-2-((2S,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-98-iv**)

N-(2-(1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-99**)

N-(2-((2R,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-99-i**)

N-(2-((2S,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-99-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-99-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-99-iv**)

6-氟-N-(5-氟-2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-100**)

6-氟-N-(5-氟-2-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-100-i**)

6-氟-N-(5-氟-2-((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-100-ii**)

6-氟-N-(5-氟-2-((2R,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-100-iii**)

6-氟-N-(5-氟-2-((2S,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-100-iv**)

N-(2-(1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-101**)

N-(2-((2R,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-101-i**)

N-(2-((2S,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-101-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-101-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-101-iv**)

4,6-二氟-N-(5-氟-2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-102**)

4,6-二氟-N-(5-氟-2-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-102-i**)

4,6-二氟-N-(5-氟-2-((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-102-ii**)

4,6-二氟-N-(5-氟-2-((2R,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-102-iii**)

4,6-二氟-N-(5-氟-2-((2S,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-102-iv**)

N-(2-(1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟

苯并[d]噻唑-5-胺(**I-103**)

N-(2-((2R,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-103-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-103-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-103-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-103-iv**)

N-(2-(1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-104**)

N-(2-((2R,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-104-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-104-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-104-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-104-iv**)

N-(2-(1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-105**)

N-(2-((2R,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-105-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-105-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-105-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-105-iv**)

N-(2-(1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-106**)

N-(2-((2R,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-106-i**)

N-(2-((2S,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-106-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-106-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**I-106-iv**)

N-(2-(2,5,6,7-四氫-1H-氮呼-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-107**)

1-(6-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,3,4,7-四氫-1H-氮呼-1-基)乙-1-酮(**I-108**)

N-(2-(1-(甲基磺醯基)-2,5,6,7-四氫-1H-氮呼-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-109**)

N-(2-(1-甲基-2,5,6,7-四氫-1H-氮呼-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)

苯并[d]噻唑-5-胺(**I-110**)

6-氟-N-(2-(2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-111**)

6-氟-N-(2-((2R,3R)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-111-i**)

6-氟-N-(2-((2S,3R)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-111-ii**)

6-氟-N-(2-((2R,3S)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-111-iii**)

6-氟-N-(2-((2S,3S)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-111-iv**)

4,6-二氟-N-(2-(2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-112**)

4,6-二氟-N-(2-((2R,3R)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-112-i**)

4,6-二氟-N-(2-((2S,3R)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-112-ii**)

4,6-二氟-N-(2-((2R,3S)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-112-iii**)

4,6-二氟-N-(2-((2S,3S)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-112-iv**)

N-(2-(1,2-二甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-113**)

N-(2-((2R,3R)-1,2-二甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-113-i**)

N-(2-((2S,3R)-1,2-二甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-113-ii**)

N-(2-((2R,3S)-1,2-二甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-113-iii**)

N-(2-((2S,3S)-1,2-二甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-113-iv**)

6-氟-N-(2-(2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-114**)

6-氟-N-(2-((2R,3R)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-114-i**)

6-氟-N-(2-((2S,3R)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-114-ii**)

6-氟-N-(2-((2R,3S)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-114-iii**)

6-氟-N-(2-((2S,3S)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-114-iv**)

N-(2-(2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-115**)

N-(2-((2R,3R)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-115-i**)

N-(2-((2S,3R)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并

[d]噻唑-5-胺(**I-115-ii**)

N-(2-((2R,3S)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-115-iii**)

N-(2-((2S,3S)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-115-iv**)

N-(2-(2,3,6,7-四氫-1H-氮呼-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-116**)

N-(2-(1-甲基-2,3,6,7-四氫-1H-氮呼-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-117**)

1-(4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,3,6,7-四氫-1H-氮呼-1-基)乙-1-酮(**I-118**)

N-(2-(氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-119**)

(R)-N-(2-(氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-119-i**)

(S)-N-(2-(氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-119-ii**)

N-(2-(1-甲基氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-120**)

(R)-N-(2-(1-甲基氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-120-i**)

(S)-N-(2-(1-甲基氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-120-ii**)

N-(2-(1-乙基氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-121**)

(R)-N-(2-(1-乙基氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-121-i**)

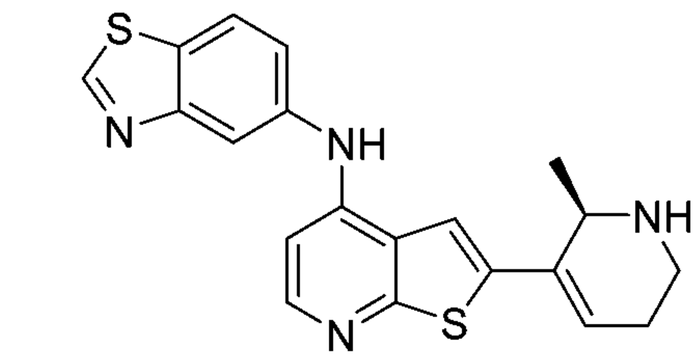
(S)-N-(2-(1-乙基氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**I-121-ii**)

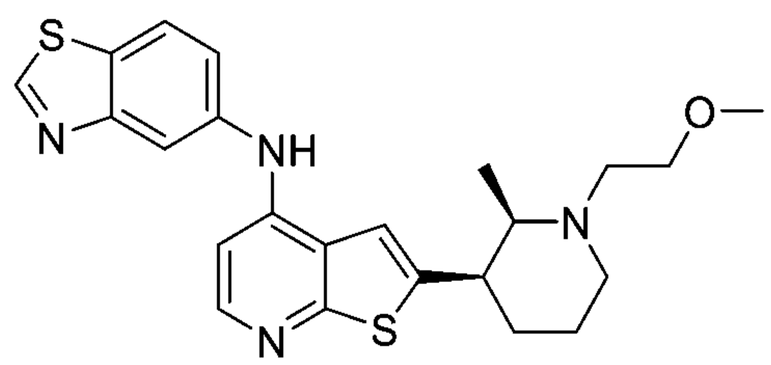
1-(4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)氮雜環庚烷-1-基)乙-1-酮(**I-122**)

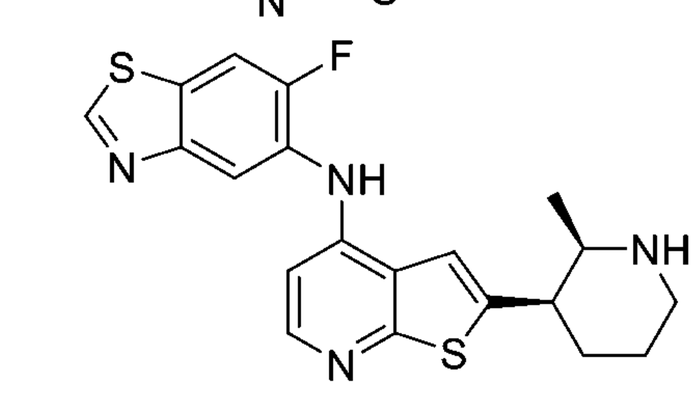
(R)-1-(4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)氮雜環庚烷-1-基)乙-1-酮(**I-122-i**)

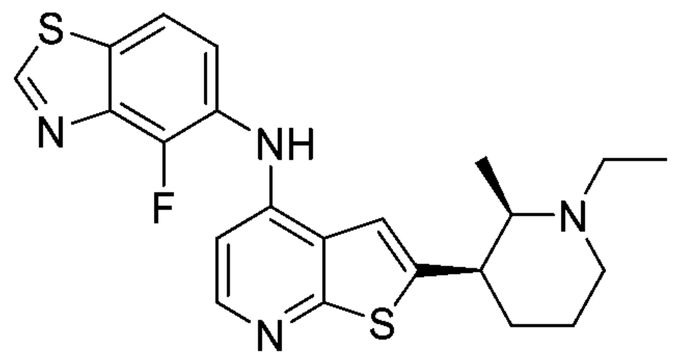
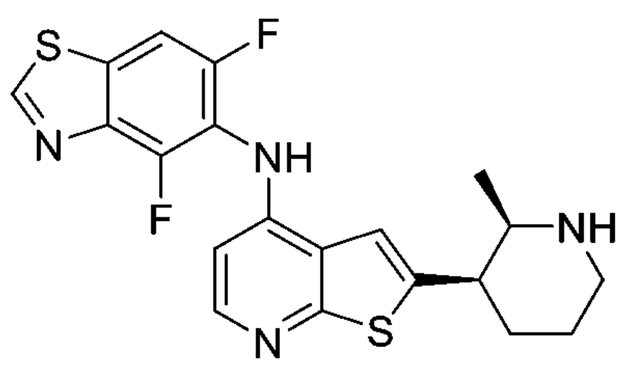
(S)-1-(4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)氮雜環庚烷-1-基)乙-1-酮(**I-122-ii**)。

【0143】 在一些實施例中，式I化合物為：

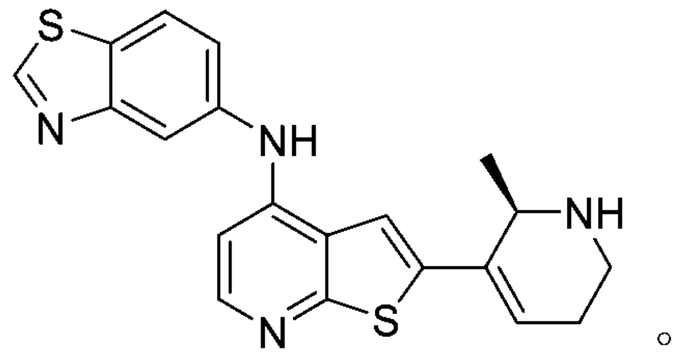




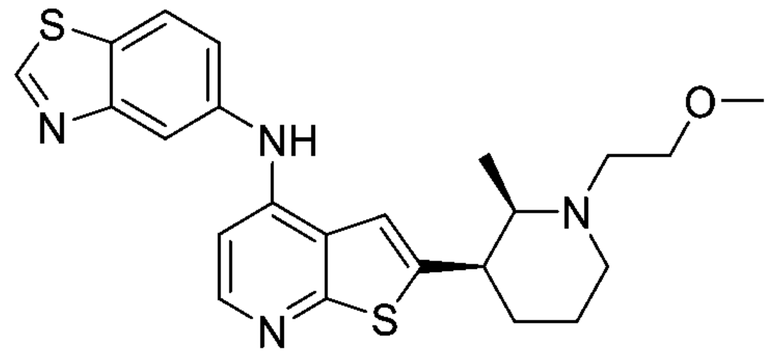



或

。

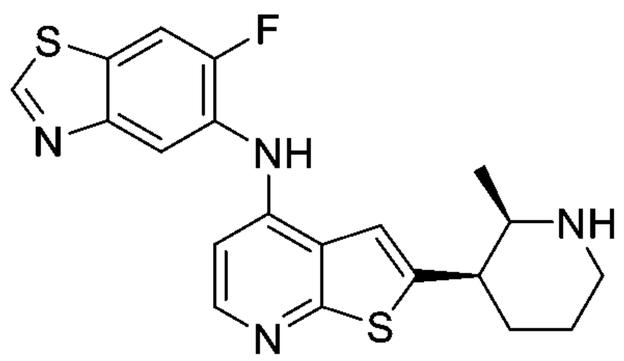
【0144】 在一些實施例中，式I化合物為：


。

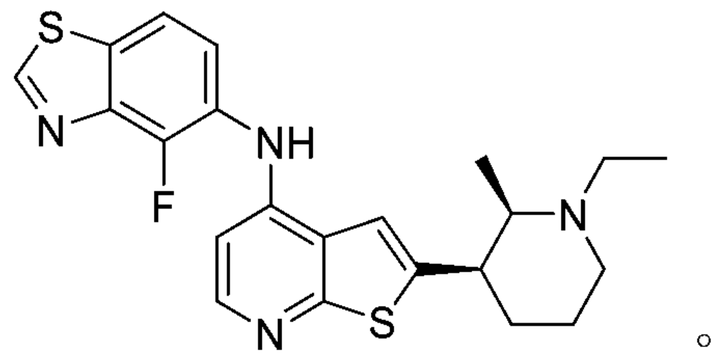
【0145】 在一些實施例中，式I化合物為：


。

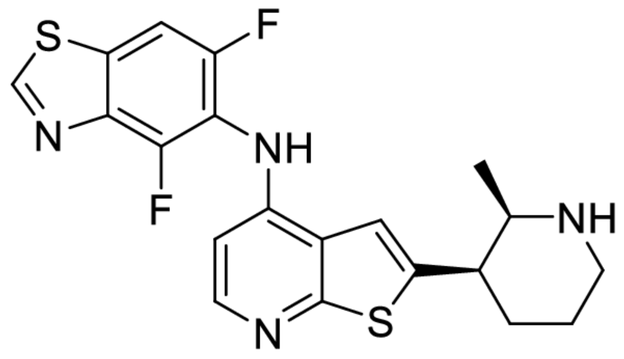
【0146】 在一些實施例中，式I化合物為：


。

【0147】 在一些實施例中，式I化合物為：


。

【0148】 在一些實施例中，式I化合物為：



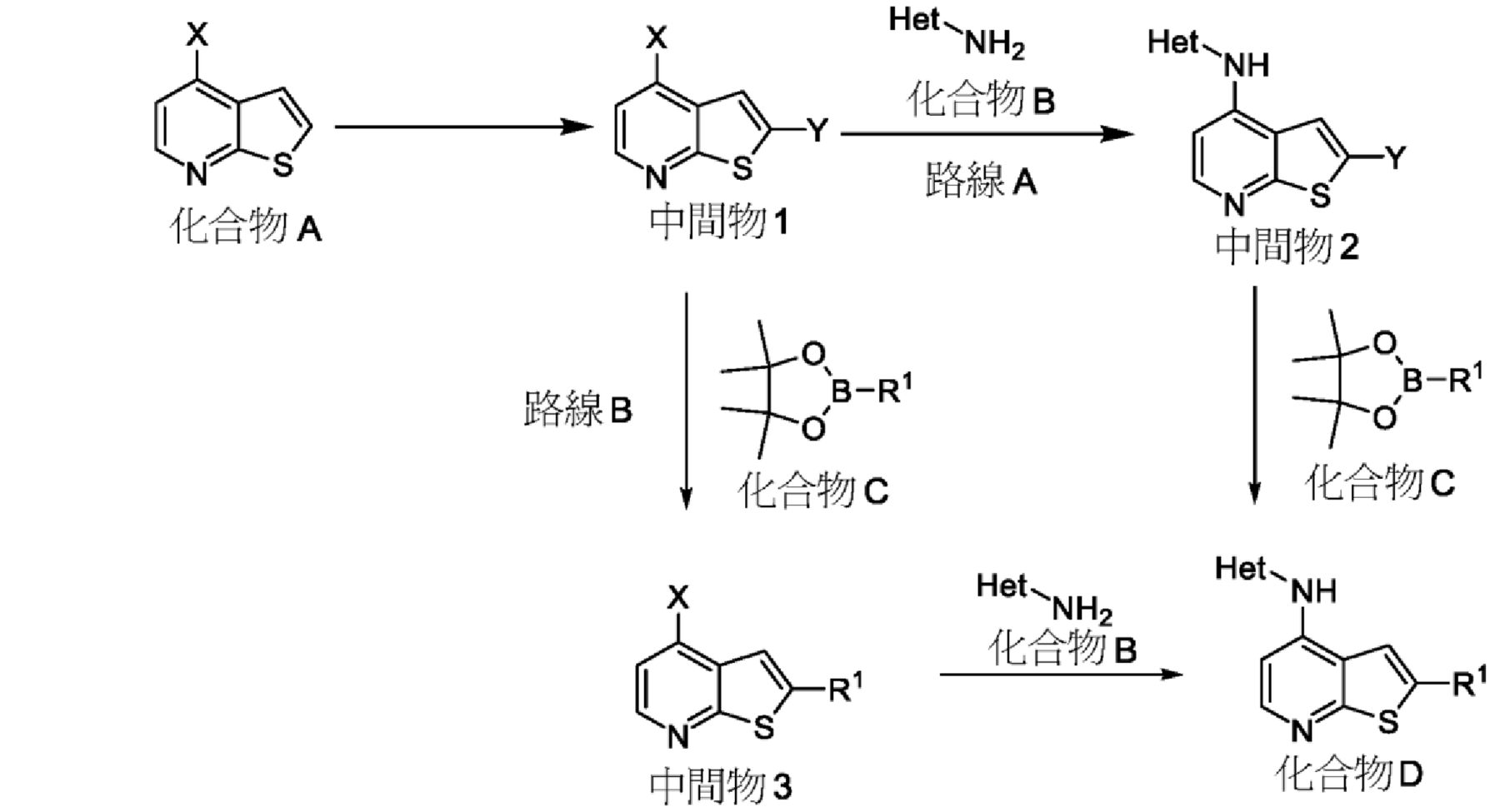
。

【0149】或其醫藥學上可接受之鹽。

合成方法

【0150】在一些實施例中，根據流程I製備式I及式I'化合物：

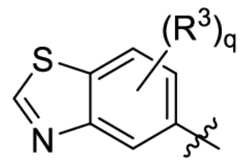
流程I



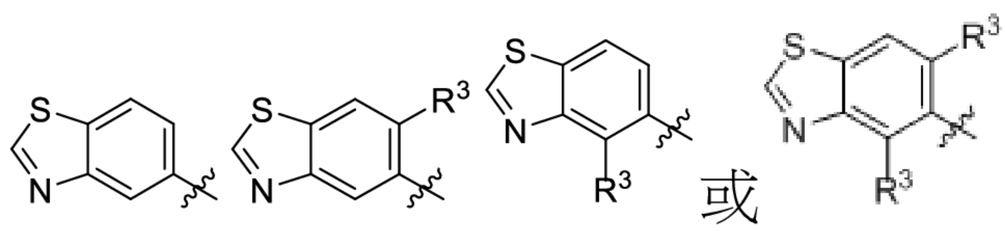
其中X及Y為離去基團(例如鹵素，包括溴、氯及碘)，且可相同或不同，且「Het」為經$(R^3)_q$取代之9員雜芳基，其中R^1、R^3及q如上文所定義及本文所描述。

因此，在一些實施例中，X及Y各為鹵素。在一些實施例中，X係選自溴、氯及碘。在一些實施例中，X為溴。在一些實施例中，X為氯。在一些實施例中，X為碘。在一些實施例中，Y係選自溴、氯及碘。在一些實施例中，Y為溴。在一些實施例中，Y為氯。在一些實施例中，Y為碘。在一些實施例中，X為氯且Y為碘。在一些實施例中，「Het」為經0-4個R^3基團取代之苯并噻唑基。在一些實施例中，「Het」為經1個R^3基團

取代之苯并噻唑基。在一些實施例中，「Het」為經2個R^3基團取代之苯并噻唑基。在一些實施例中，「Het」為經3個R^3基團取代之苯并噻唑基。在一些實施例中，「Het」為經4個R^3基團取代之苯并噻唑基。在一些實施例中，R^3為鹵素。在一些實施例中，各R^3獨立地選自溴、氯或氟。在一些實施例中，R^3為溴。在一些實施例中，R^3為氯。在一些實施例中，R^3為氟。在一些實施例中，「Het」為：



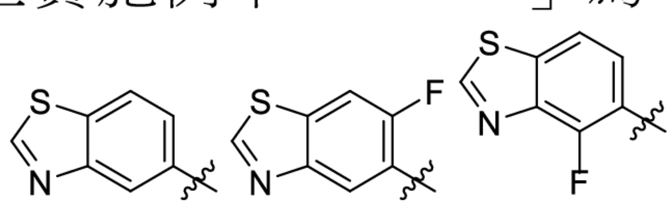
【0151】在一些實施例中，「Het」為：



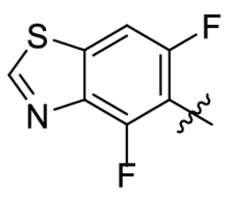
或

。

【0152】在一些實施例中，「Het」為：

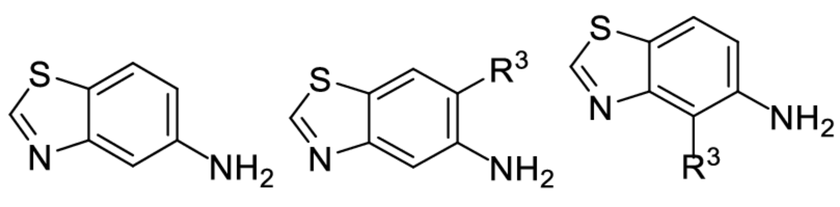


或

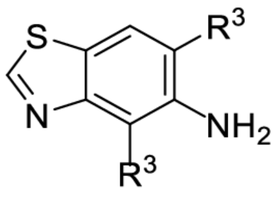


。

【0153】在一些實施例中，藉由使中間物3與化合物B在存在第一鈀催化劑及第一鹼之情況下接觸來製備化合物D。在一些實施例中，第一鈀催化劑為$Pd(OAc)_2$。在一些實施例中，第一鹼為Cs_2CO_3。在一些實施例中，化合物B係選自：

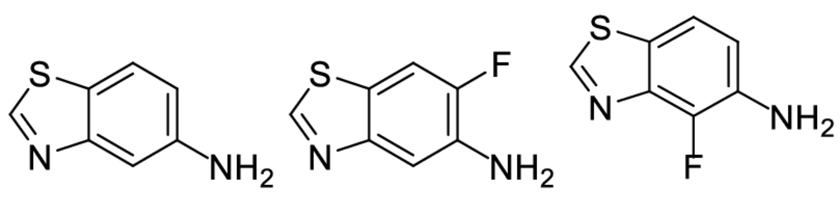


或

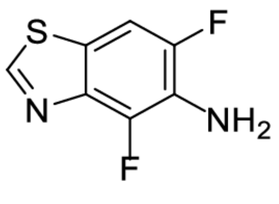


。

其中R^3為鹵素。在一些實施例中，各R^3獨立地選自溴、氯或氟。在一些實施例中，R^3為溴。在一些實施例中，R^3為氯。在一些實施例中，R^3為氟。在一些實施例中，化合物B為：



或



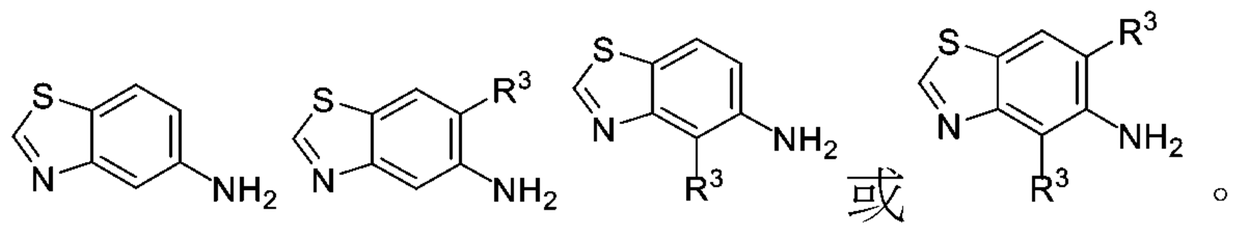
。

【0154】 在一些實施例中，藉由使中間物1與化合物C在存在第二鈀催化劑及第二鹼之情況下接觸來製備中間物3，其中R^1如上文所定義及本文所描述。在一些實施例中，第二鈀催化劑為$Pd(dppf)Cl_2$。在一些實施例中，第二鹼為t-BuONa。

【0155】 在一些實施例中，藉由使化合物A與X_2在存在第三鹼之情況下反應來製備中間物1。在一些實施例中，第三鹼為二異丙基醯胺鋰。在一些實施例中，X_2為I_2。

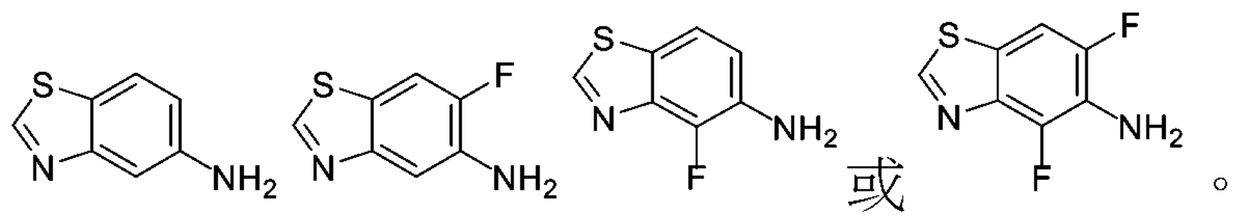
【0156】 在一些實施例中，藉由使中間物2與化合物C在存在第四鈀催化劑及第四鹼之情況下接觸來製備化合物D，其中R^1如上文所定義及本文所描述。在一些實施例中，第四鈀催化劑為$Pd_2(dba)_3$。在一些實施例中，第四鹼為KOH。

【0157】 在一些實施例中，藉由使中間物1與化合物B在存在酸之情況下接觸來製備中間物2。在一些實施例中，酸為*p*-TsOH。在一些實施例中，化合物B係選自：


或

。

其中R^3為鹵素。在一些實施例中，各R^3獨立地選自溴、氯或氟。在一些實施例中，R^3為溴。在一些實施例中，R^3為氯。在一些實施例中，R^3為氟。在一些實施例中，化合物B為：


或

。

組合物

【0158】 在一些實施例中，本文報導之化合物可以具有一或多種其

他組分之組合物(例如以組合)的形式提供。

【0159】 在一些實施例中，本申請案提供例如當與系統或環境(例如該系統或環境可包括RIPK2活性)接觸或以其他方式向該系統或環境投與時包含及/或遞送本文報導之化合物(例如式I、I’、II、II’、III、III’、IV及/或IV’化合物)或其活性代謝產物的組合物；在一些實施例中，向系統或環境投與此類組合物如本文所描述達成RIPK2活性之抑制。

【0160】 在一些實施例中，如本文所描述之所提供之組合物可為醫藥組合物，因為其包含活性劑(例如式I、I’、II、II’、III、III’、IV及/或IV’化合物)及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑；在一些此類實施例中，所提供之醫藥組合物包含本文報導之化合物(例如式I、I’、II、II’、III、III’、IV及/或IV’化合物)或其活性代謝產物及/或如本文所描述將其遞送至相關系統或環境(例如有需要之個體)。

【0161】 在一些實施例中，一或多種本文報導之化合物(例如式I、I’、II、II’、III、III’、IV及/或IV’化合物)係以醫藥學上可接受之鹽形式提供及/或使用。

【0162】 本申請案尤其提供包含本文報導之化合物(例如式I、I’、II、II’、III、III’、IV及/或IV’化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或衍生物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑的組合物。所提供之組合物中之化合物的量使得有效可量測抑制生物樣品中或患者中之RIPK2。在某些實施例中，所提供之化合物或組合物經調配用於向需要此類組合物之患者投與。根據本申請案之方法，化合物及組合物可使用有效治療或減輕本文所描述之任何疾病或病症之嚴重程度的任何量及任何投藥途徑來投與。所提供之化合物較佳以劑量單位形式調配以便獲得投與簡易性及劑量均勻性。

如本文所用之表述「劑量單位形式」係指對所要治療之患者適合的藥劑之物理離散單元。然而，應瞭解，所提供之化合物及組合物之總每天用法將由主治醫師在合理醫學判斷範圍內決定。對於任何特定患者或有機體之特定有效劑量水準將視包括以下之多種因素而定在不同個體間有所變化：所治療之病症及病症之嚴重程度；所採用之特定化合物之活性；所採用之特定組合物及其投藥途徑；患者之物種、年齡、體重、性別及膳食；個體之概況；投與時間；所採用之特定化合物的排泄速率；治療之持續時間；與所採用之特定化合物組合或同時使用之藥物及類似因素。

【0163】 所提供之組合物可視所治療之病狀的嚴重程度而定經口、非經腸、藉由吸入或鼻用噴霧、經表面(例如如藉由粉末、軟膏或滴劑)、經直腸、經頰、經阻道內、經腹膜內、經腦池內或經由植入之儲集器投與。較佳地，組合物係經口、經腹膜內或經靜脈內投與。在某些實施例中，所提供之化合物係以每天每公斤個體體重約0.01 mg至約50 mg之劑量水準一天一或多次經口或非經腸投與以獲得所需治療作用。

【0164】 如本文所用之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑液內、胸骨內、鞘內、肝內、病損內及顱內注射或輸注技術。所提供之組合物的無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可使用適合之分散或潤濕劑及懸浮劑根據此項技術中已知之技術來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈1,3-丁二醇溶液形式。在可接受之媒劑及溶劑之中，可採用的為水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。此外，習知採用無菌、固定油作為溶劑或懸浮介質。

【0165】 出於此目的，可採用任何溫和固定油，包括合成之單甘油

酯或雙甘油酯。脂肪酸(諸如油酸)及其甘油酯衍生物適合用於製備可注射物，天然醫藥學上可接受之油(諸如橄欖油或蓖麻油，尤其呈其聚氧乙烯化型式)亦如此。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或醫藥學上可接受之包括乳液及懸浮液之劑型的調配中常用之類似分散劑。其他常用表面活性劑(諸如吐溫(Tween)、司盤(Span)及其他乳化劑)或醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之製造中常用的生物可用性增強劑亦可用於調配之目的。

【0166】 可注射調配物可例如藉由經細菌截留過濾器過濾及/或藉由併入呈可在使用之前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式之滅菌劑來滅菌。

【0167】 為延長所提供之化合物的作用，常常需要減慢對皮下或肌肉內注射之化合物的吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來實現。化合物之吸收速率則取決於其溶解速率，溶解速率又可取決於晶體尺寸及結晶形式。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來實現非經腸投與之化合物形式的延遲吸收。可注射貯庫形式係藉由在可生物降解之聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成化合物之微囊基質來製備。視化合物與聚合物之比率及所採用之特定聚合物的性質而定，可對化合物釋放之速率加以控制。其他可生物降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。貯庫可注射調配物亦藉由將化合物包埋於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

【0168】 本文所描述之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受之劑型經口投與，包括但不限於膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在此類固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或

澱粉)混合。此類劑型亦可包含(如作為正常操作)除惰性稀釋劑外之其他物質，例如潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。當口服使用需要水性懸浮液時，將活性成分與乳化及懸浮劑組合。若需要，則亦可添加某些增甜劑、調味劑或著色劑。

【0169】 用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末及顆粒。在此類固體劑型中，活性化合物與至少一種惰性、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下各項混合：a)填料或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸，b)結合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠，c)濕潤劑，諸如甘油，d)崩解劑，諸如瓊脂(agar--agar)、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，e)溶解阻滯劑，諸如石蠟，f)吸收加速劑，諸如四級銨化合物，g)潤濕劑，諸如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯，h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土，及/或i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。活性化合物亦可呈使用如上文所提及之一或多種賦形劑之微囊密封形式。

【0170】 在使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及類似物之賦形劑的軟填充及硬填充明膠膠囊中亦可採用類似類型之固體組合物作為填料。錠劑、糖衣丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可經製備具有包衣及外殼，諸如腸溶衣(亦即緩衝劑)及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其可視情況含有不透明劑且亦可具有僅或優先在腸道之某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。

【0171】 用於經口投與之液體劑型包括但不限於醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物之外，液體劑型亦可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(具體而言為棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨醇之脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化及懸浮劑、增甜劑、調味劑及芳香劑。

【0172】 或者，本文所描述之醫藥學上可接受之組合物可以用於經直腸或經陰道投與之栓劑形式投與。此等形式可藉由將本申請案之化合物與適合之非刺激性賦形劑或載劑混合來製備，該等適合之非刺激性賦形劑或載劑在室溫下為固體，但在身體(例如直腸或陰道)溫度下為液體，且因此將在直腸或陰道腔中融化以釋放活性化合物。此類材料包括可可脂、栓劑蠟(例如蜂蠟)及聚乙二醇。

【0173】 本文所描述之醫藥學上可接受之組合物亦可經表面投與，尤其當治療目標包括藉由表面施加可到達之區域或器官時，包括眼部、皮膚或下部腸道之疾病。對於下部腸道而言表面施加可以直腸栓劑調配物(參見上文)或以適合之灌腸劑調配物來實現。

【0174】 用於所提供化合物之經表面及/或經真皮投與之劑型包括軟膏、糊狀物、乳霜、洗劑、凝膠、粉末、溶液、噴霧、吸入劑及/或貼片。在可能需要之情況下，將活性組分在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及任何需要之防腐劑或緩衝劑混合。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑亦

涵蓋在本申請案範疇內。另外，本申請案涵蓋使用經真皮貼片，其具有提供化合物至身體之控制遞送的增加之優點。此類劑型可藉由將化合物溶解或分配於適當介質中來製備。亦可使用吸收增強劑來增加穿過皮膚之化合物通量。速率可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0175】 對於表面施加，所提供之醫藥學上可接受之組合物可調配成含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分的適合之軟膏。用於本申請案之化合物之經表面投與的載劑包括但不限於礦物油、液體礦脂、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，所提供之醫藥學上可接受之組合物可調配成含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中之活性組分的適合之洗劑或乳霜。適合之載劑包括但不限於礦物油、脫水山梨醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇(cetearyl alcohol)、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

【0176】 對於眼部使用，所提供之醫藥學上可接受之組合物可在存在或不存在防腐劑(諸如氯化苯甲烷銨)之情況下調配成於等張、pH經調節無菌鹽水中之微粒化懸浮液的形式，或較佳地，調配成於等張、pH經調節無菌鹽水中之溶液。或者，對於眼部使用，醫藥學上可接受之組合物可調配成軟膏，諸如礦脂。

【0177】 本申請案之醫藥學上可接受之組合物亦可藉由經鼻氣溶膠或吸入來投與。此類組合物係根據醫藥調配技術中熟知之技術來製備，且可採用苯甲醇或其他適合之防腐劑、用於提高生物可用性之吸收促進劑、氟碳化合物及/或其他習知增溶或分散劑製成生理鹽水溶液。

【0178】 最佳地，本申請案之醫藥學上可接受之組合物經調配用於

經口投與。

應用及用途

【0179】本申請案例如根據如本文所描述之化合物及/或組合物的如本文所描述之活性及/或特徵提供其多種用途及應用。在一些實施例中，此類用途可包括治療及/或診斷用途。或者，在一些實施例中，此類用途可包括研究、製備及/或其他技術用途。

【0180】在一個態樣中，本申請案提供包括向個體投與本申請案之一或多種化合物(例如式I、I’、II、II’、III、III’、IV及/或IV’化合物)例如以治療、預防與NOD1、NOD2及/或RIPK2相關之病症(例如炎性或自體炎性病症)或降低發展該病症之風險的方法。因此，在一些實施例中，本申請案之化合物(例如式I、I’、II、II’、III、III’、IV及/或IV’化合物)為RIPK2之抑制劑。

【0181】在一些實施例中，本申請案係關於一種抑制個體中之RIPK2的方法，其包括向個體投與所提供之化合物或包含該化合物之組合物。

【0182】抑制生物樣品中之酶適用於熟習此項技術者已知之多種目的。此類目的之實例包括但不限於生物分析、基因表現研究及生物目標鑑定。

【0183】在一些實施例中，本申請案係關於一種治療炎性病症、自體免疫病症或與生物樣品中之NOD1、NOD2及/或RIPK2相關之病症的方法，其包括使該生物樣品與本文報導之化合物或組合物(例如式I、I’、II、II’、III、III’、IV及/或IV’化合物)接觸的步驟。

【0184】在一些實施例中，如本文所描述之一或多種化合物及/或組

合物為適用的，例如作為治療由RIPK2介導之病症的方法，其包括向個體投與本文所描述之化合物或組合物。在一些實施例中，病症為炎性病症、自體免疫病症或與NOD1、NOD2及/或RIPK2相關之病症。在一些實施例中，病症為炎性病症。在一些實施例中，炎性病症係選自炎性腸道疾病、類肉瘤病、炎性關節炎、克羅恩氏病、腹膜炎、多發性硬化、類風濕性關節炎及韋格納氏肉芽腫病。在一些實施例中，炎性病症為炎性腸道疾病。在一些實施例中，炎性病症為類肉瘤病。在一些實施例中，炎性病症為炎性關節炎。在一些實施例中，炎性病症為克羅恩氏病。在一些實施例中，炎性病症為腹膜炎。在一些實施例中，炎性病症為多發性硬化。在一些實施例中，炎性病症為類風濕性關節炎。在一些實施例中，炎性病症為韋格納氏肉芽腫病。

【0185】 在一些實施例中，如本文所描述之一或多種化合物及/或組合物適用於醫學。

【0186】 在一些實施例中，本申請案係關於一種本文所描述之化合物及/或組合物用於抑制患者中之RIPK2的用途。

【0187】 在一些實施例中，本申請案係關於一種本文所描述之化合物及/或組合物用於治療由RIPK2介導之病症的用途。在一些實施例中，由RIPK2介導之病症為炎性病症、自體免疫病症或與NOD1及/或NOD2受體相關之病症。在一些實施例中，炎性病症係選自炎性腸道疾病、類肉瘤病、炎性關節炎、克羅恩氏病、腹膜炎、多發性硬化、類風濕性關節炎及韋格納氏肉芽腫病。

【0188】 在一些實施例中，本申請案係關於本文所描述之化合物及/或組合物用於製造用於抑制RIPK2之藥劑的用途。

【0189】 在一些實施例中，本申請案係關於本文所描述之化合物及/或組合物用於製造用於治療由RIPK2介導之病症的藥劑之用途。在一些實施例中，由RIPK2介導之病症為炎性病症、自體免疫病症或與NOD1及/或NOD2受體相關之病症。在一些實施例中，炎性病症係選自炎性腸道疾病、類肉瘤病、炎性關節炎、克羅恩氏病、腹膜炎、多發性硬化、類風濕性關節炎及韋格納氏肉芽腫病。

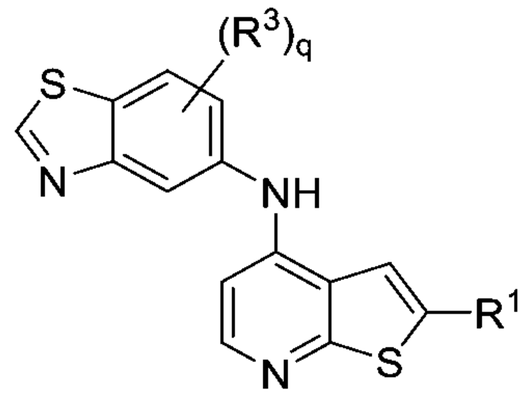
【0190】 在一些實施例中，本申請案係關於一種用於治療由RIPK2介導之病症的本文所描述之化合物或組合物。在一些實施例中，由RIPK2介導之病症為炎性病症、自體免疫病症或與NOD1及/或NOD2受體相關之病症。在一些實施例中，炎性病症係選自炎性腸道疾病、類肉瘤病、炎性關節炎、克羅恩氏病、腹膜炎、多發性硬化、類風濕性關節炎及韋格納氏肉芽腫病。

【0191】 在一些實施例中，本申請案係關於一種用於治療炎性病症、自體免疫病症或與NOD1及/或NOD2受體相關之病症的本文所描述之化合物或組合物。在一些實施例中，炎性病症係選自炎性腸道疾病、類肉瘤病、炎性關節炎、克羅恩氏病、腹膜炎、多發性硬化、類風濕性關節炎及韋格納氏肉芽腫病。

示例性實施例

【0192】 下文所呈現之實施例為本申請案中所描述之化合物、組合物、方法及用途的實例。

【0193】 實施例1. 一種式(I)化合物



I

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員單環飽和或部分不飽和雜環；具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9員至10員雙環雜環；或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7員至11員螺環稠合雜環，且其中R^1經$(R^2)_p$取代；

各R^2獨立地為鹵素、視情況經取代之C_{1-6}脂族基團、-OR、$-N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、$-SO_2R$或視情況經取代之具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至7員飽和雜環；

各R獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-6}脂族基團或視情況經取代之具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至6員飽和雜環；或

氮原子上之兩個R基團與其所連接之原子一起形成具有1或2個獨立地選自氮、氧或硫之其他雜原子的4員至6員雜環；

各R^3獨立地為鹵素、CN、$-N(R)_2$、-OR或視情況經取代之C_{1-6}脂族基團；

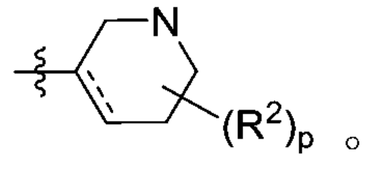
p為0-4；且

q為0-4。

【0194】 實施例2. 如實施例1之化合物，其中R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員單環飽和或部分不飽和雜環，其中

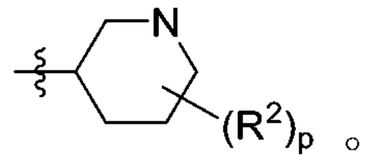
R^1經$(R^2)_p$取代。

【0195】 實施例3. 如實施例1或2之化合物，其中R^1為



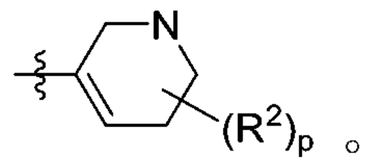
。

【0196】 實施例4. 如實施例1-3中任一項之化合物，其中R^1為



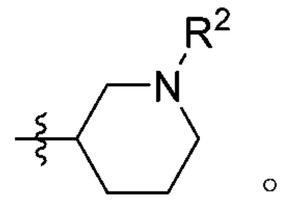
。

【0197】 實施例5. 如實施例1-3中任一項之化合物，其中R^1為



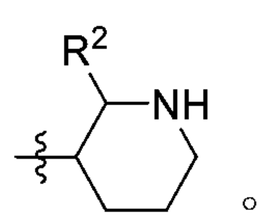
。

【0198】 實施例6. 如實施例1-4中任一項之化合物，其中R^1為



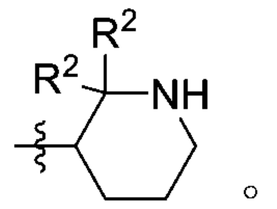
。

【0199】 實施例7. 如實施例1-4中任一項之化合物，其中R^1為



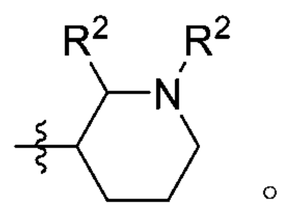
。

【0200】 實施例8. 如實施例1-4中任一項之化合物，其中R^1為



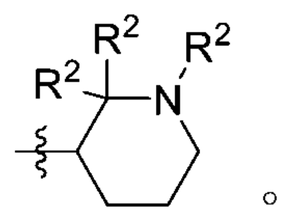
。

【0201】 實施例9. 如實施例1-4中任一項之化合物，其中R^1為



。

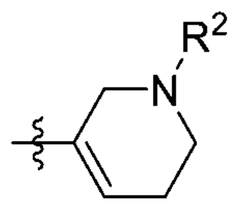
【0202】 實施例10. 如實施例1-4中任一項之化合物，其中R^1為



。

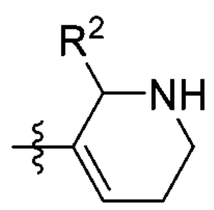
【0203】 實施例11. 如如實施例1-3或5中任一項之化合物，其中R^1

為



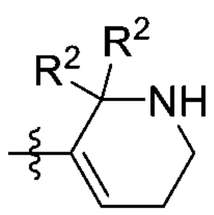
。

【0204】 實施例12. 如如實施例1-3或5中任一項之化合物，其中R^1為



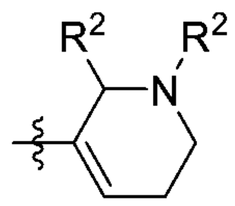
。

【0205】 實施例13. 如如實施例1-3或5中任一項之化合物，其中R^1為



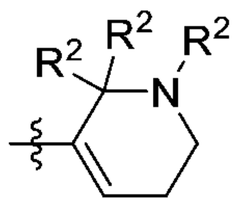
。

【0206】 實施例14. 如如實施例1-3或5中任一項之化合物，其中R^1為



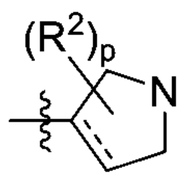
。

【0207】 實施例15. 如如實施例1-3或5中任一項之化合物，其中R^1為



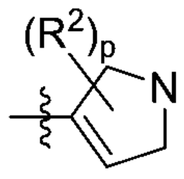
。

【0208】 實施例16. 如如實施例1或2之化合物，其中R^1為



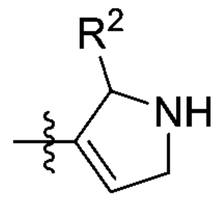
。

【0209】 實施例17. 如如實施例1-2或16中任一項之化合物，其中R^1為



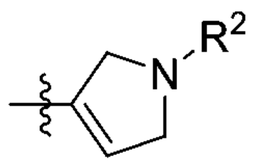
。

【0210】 實施例18. 如實施例1-2或16-17中任一項之化合物，其中R^1為



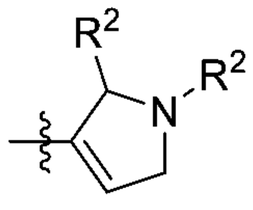
。

【0211】 實施例19. 如實施例1-2或16-17中任一項之化合物，其中R^1為



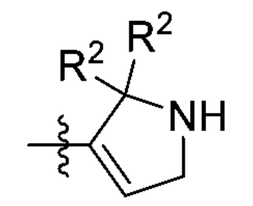
。

【0212】 實施例20. 如實施例1-2或16-17中任一項之化合物，其中R^1為



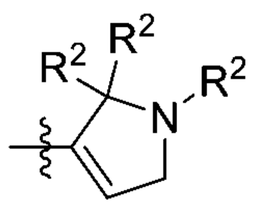
。

【0213】 實施例21. 如實施例1-2或16-17中任一項之化合物，其中R^1為



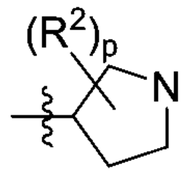
。

【0214】 實施例22. 如實施例1-2或16-17中任一項之化合物，其中R^1為



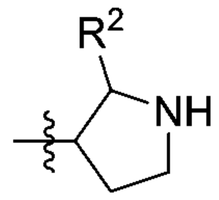
。

【0215】 實施例23. 如實施例1-2或16中任一項之化合物，其中R^1為

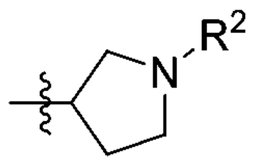


。

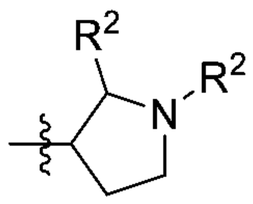
【0216】 實施例24. 如實施例1-2、16或23中任一項之化合物，其中R^1為



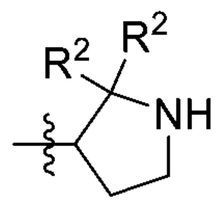
【0217】 實施例25. 如實施例1-2、16或23中任一項之化合物，其中R^1為



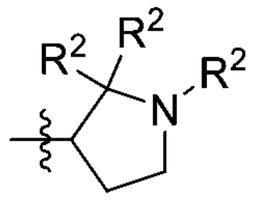
【0218】 實施例26. 如實施例1-2、16或23中任一項之化合物，其中R^1為



【0219】 實施例27. 如實施例1-2、16或23中任一項之化合物，其中R^1為

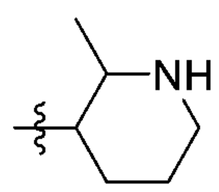


【0220】 實施例28. 如實施例1-2、16或23中任一項之化合物，其中R^1為



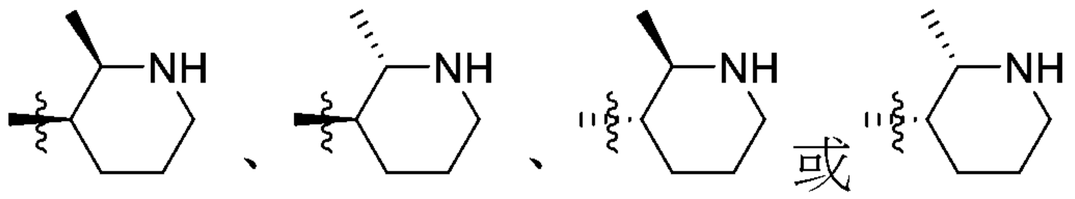
【0221】 實施例29. 如實施例1-28中任一項之化合物，其中R^2為視情況經取代之C_{1-6}脂族基團。

【0222】 實施例30. 如實施例1-3、7或29中任一項之化合物，其中R^1為

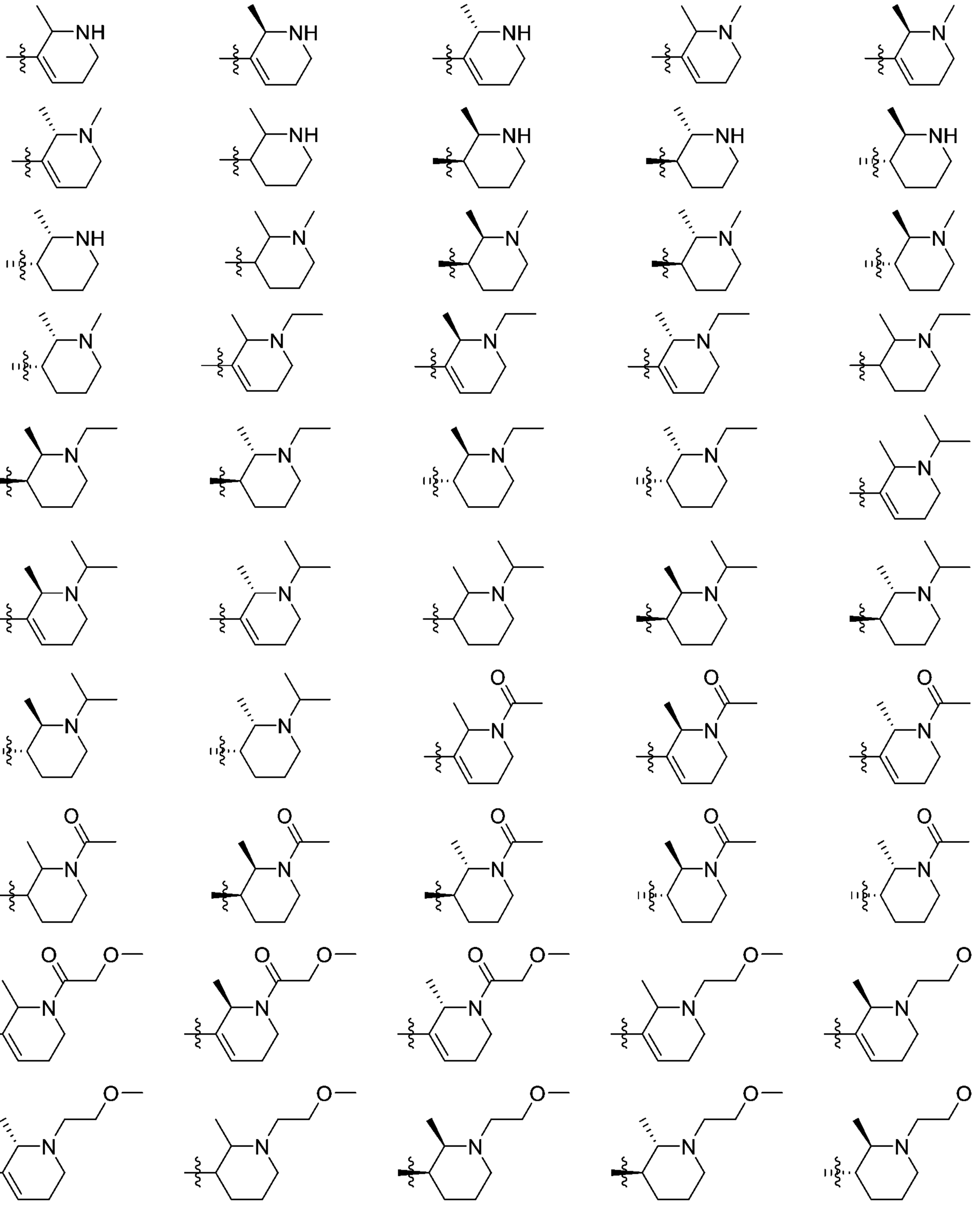


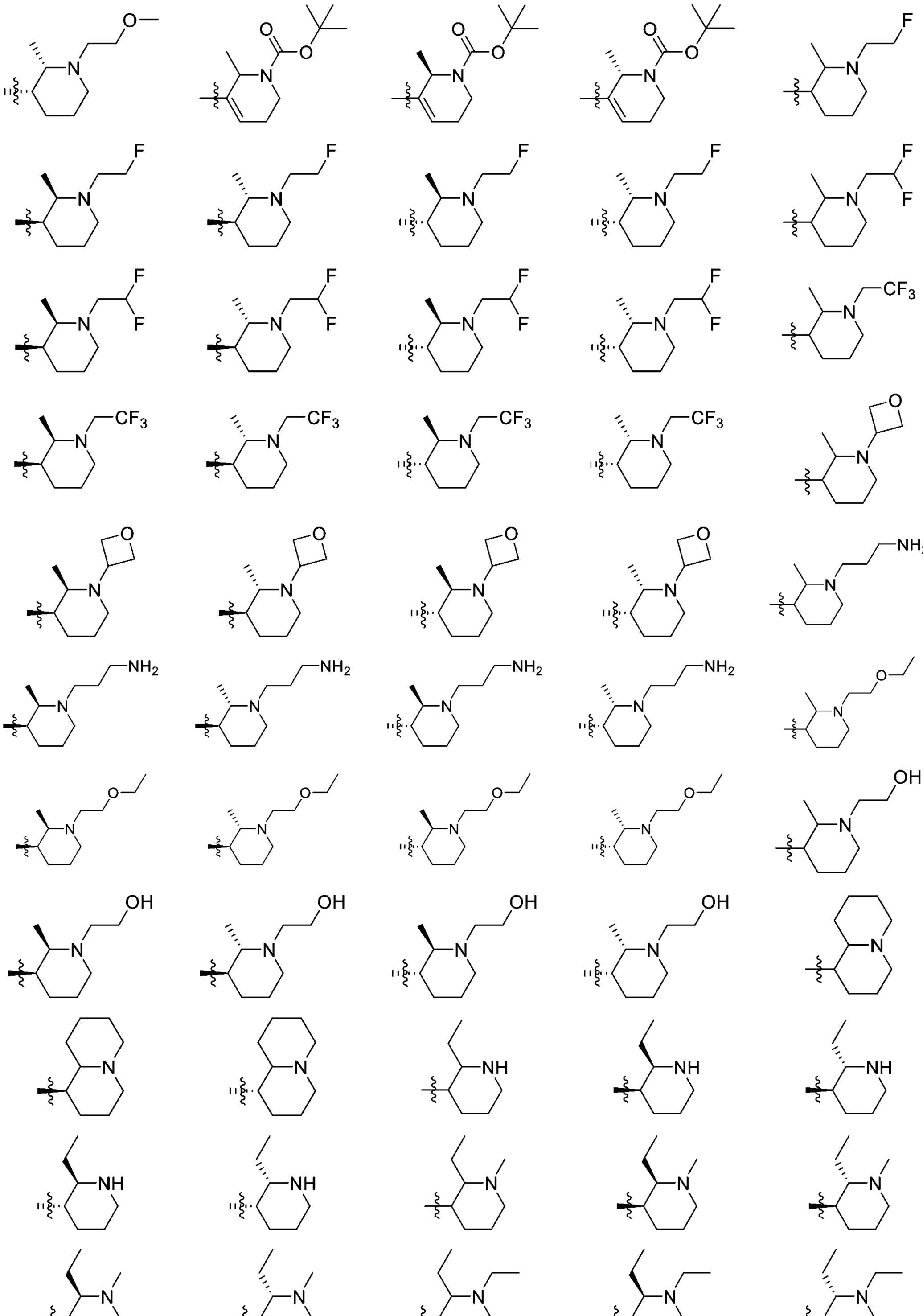
【0223】 實施例31. 如實施例1-3、7、29或30中任一項之化合物，

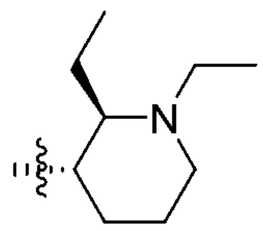
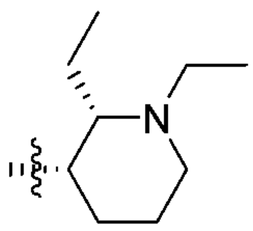
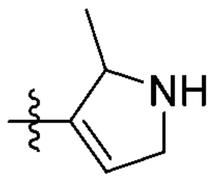
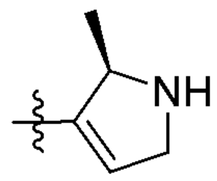
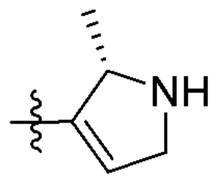
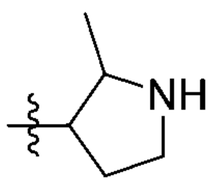
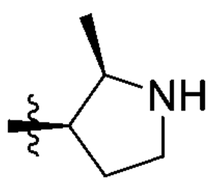
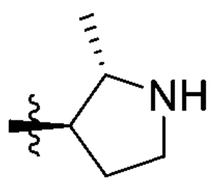
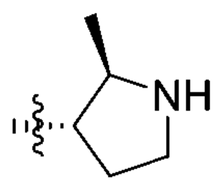
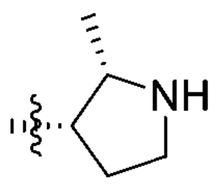
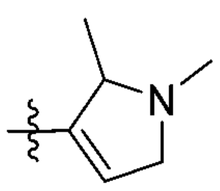
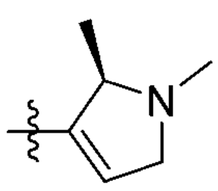
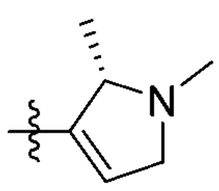
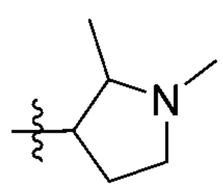
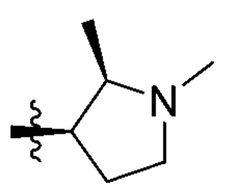
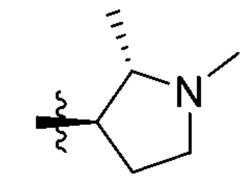
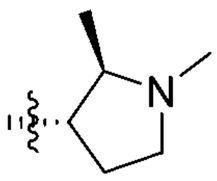
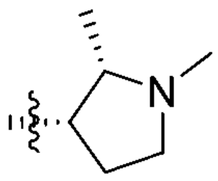
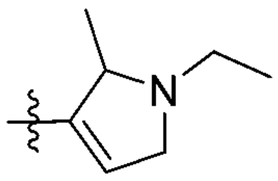
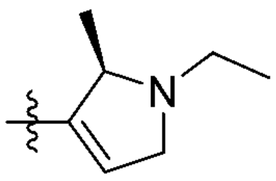
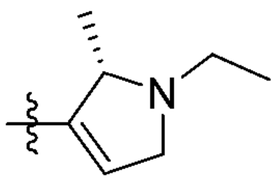
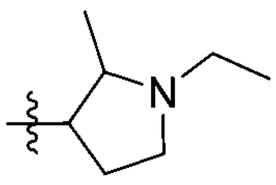
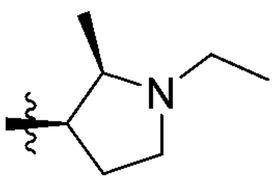
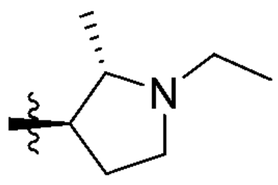
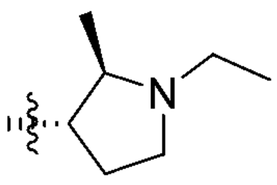
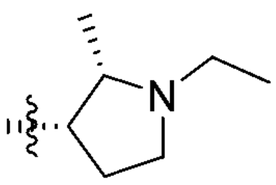
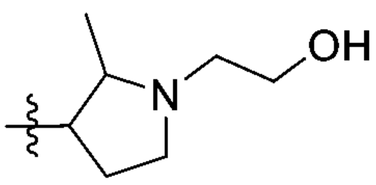
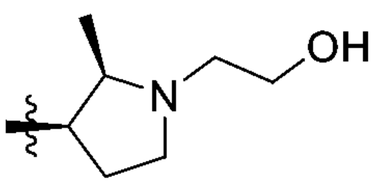
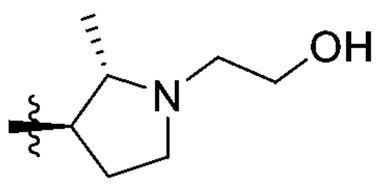
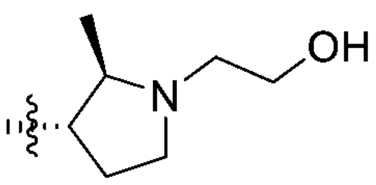
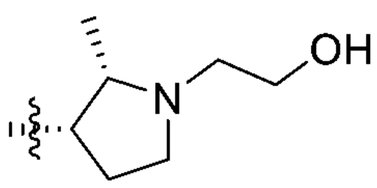
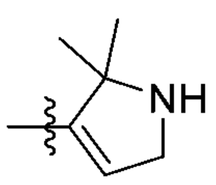
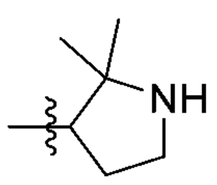
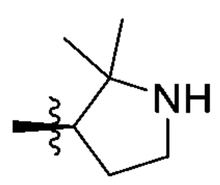
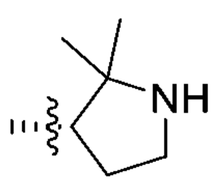
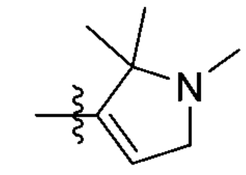
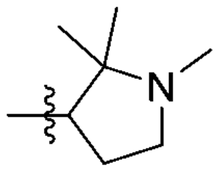
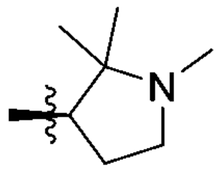
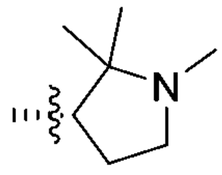
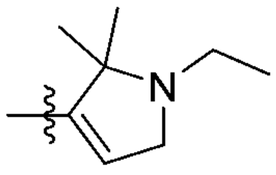
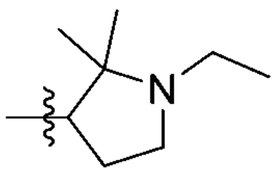
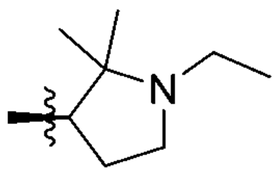
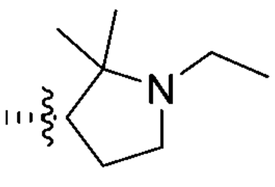
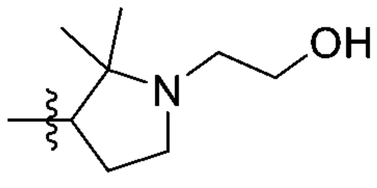
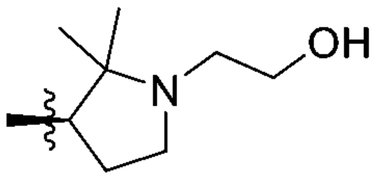
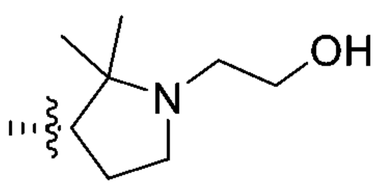
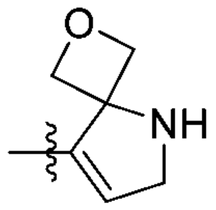
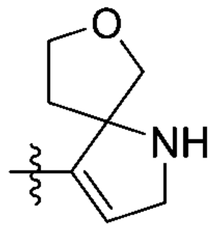
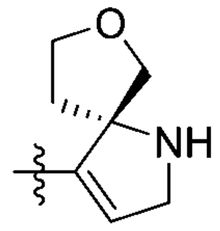
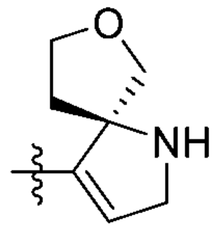
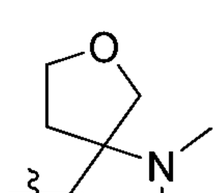
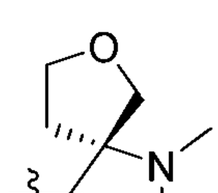
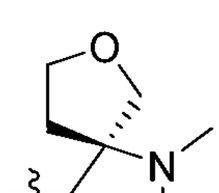
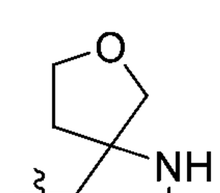
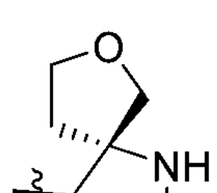
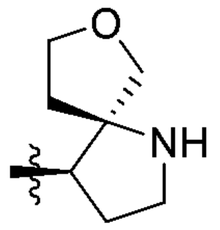
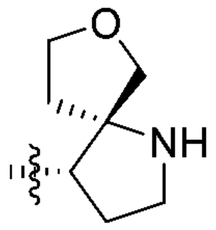
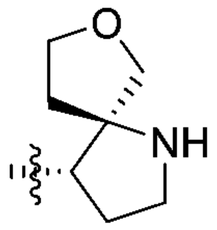
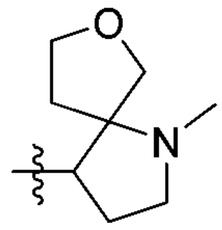
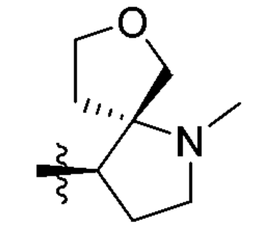
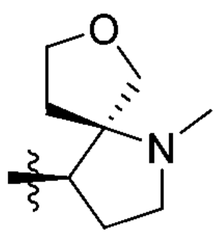
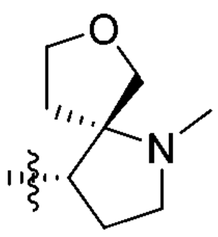
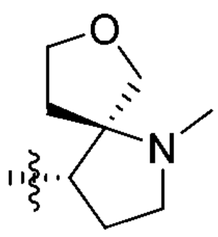
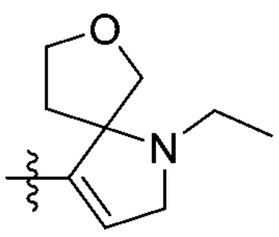
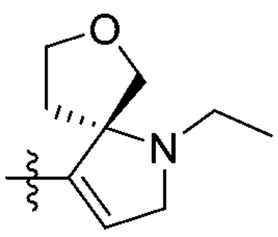
其中R^1為

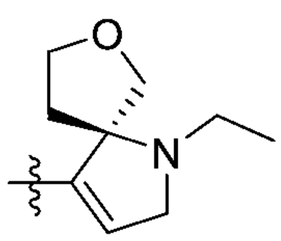
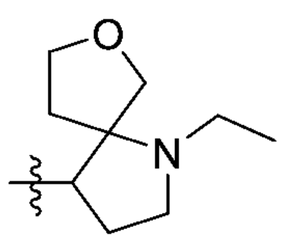
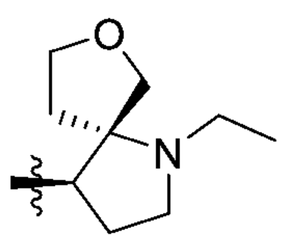
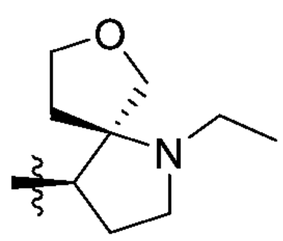
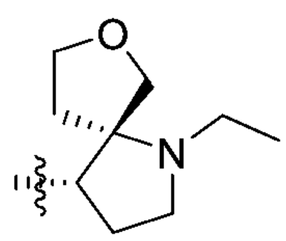
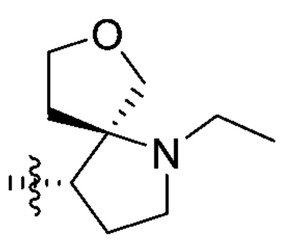
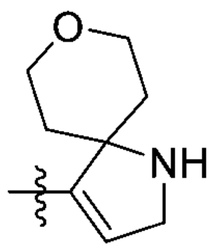
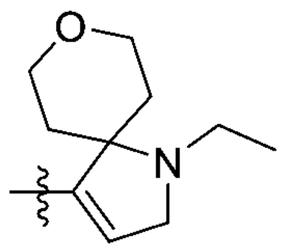
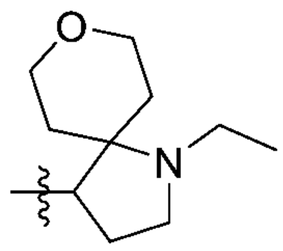
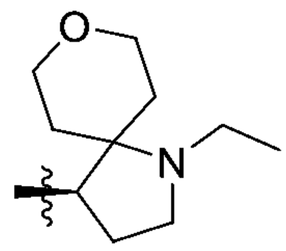
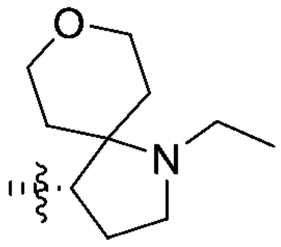


【0224】 實施例32. 如實施例1之化合物，其中R^1係選自

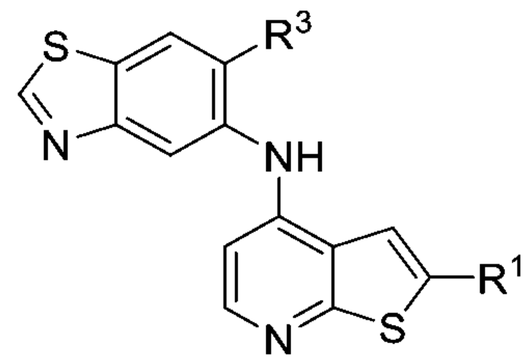




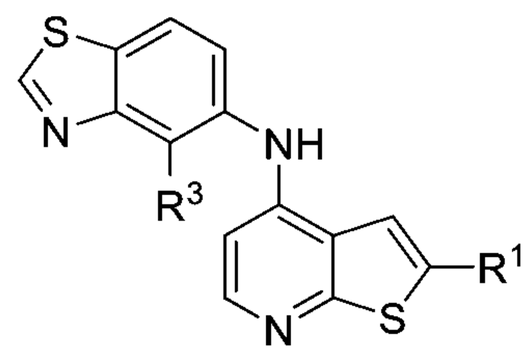
【0225】 實施例33. 如實施例1-32中任一項之化合物，其中該化合物具有式**II**：



II

或其醫藥學上可接受之鹽。

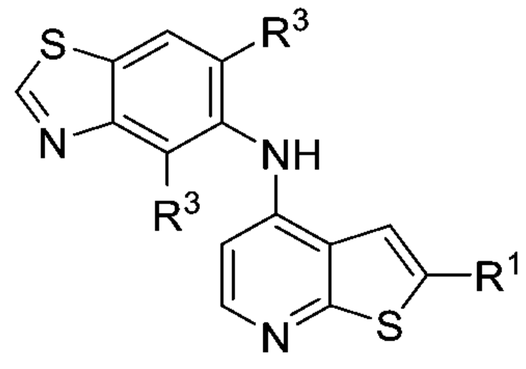
【0226】 實施例34. 如實施例1-32中任一項之化合物，其中該化合物具有式**III**：



III

或其醫藥學上可接受之鹽。

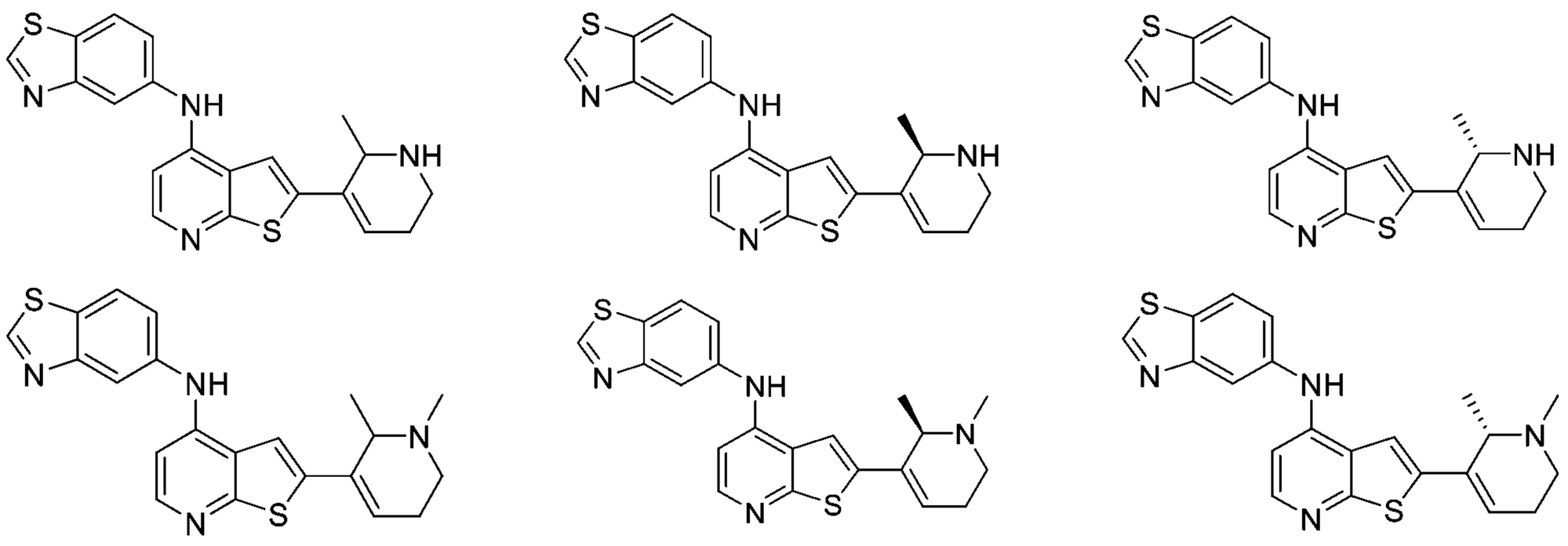
【0227】 實施例35. 如實施例1-32中任一項之化合物，其中該化合物具有式**IV**：

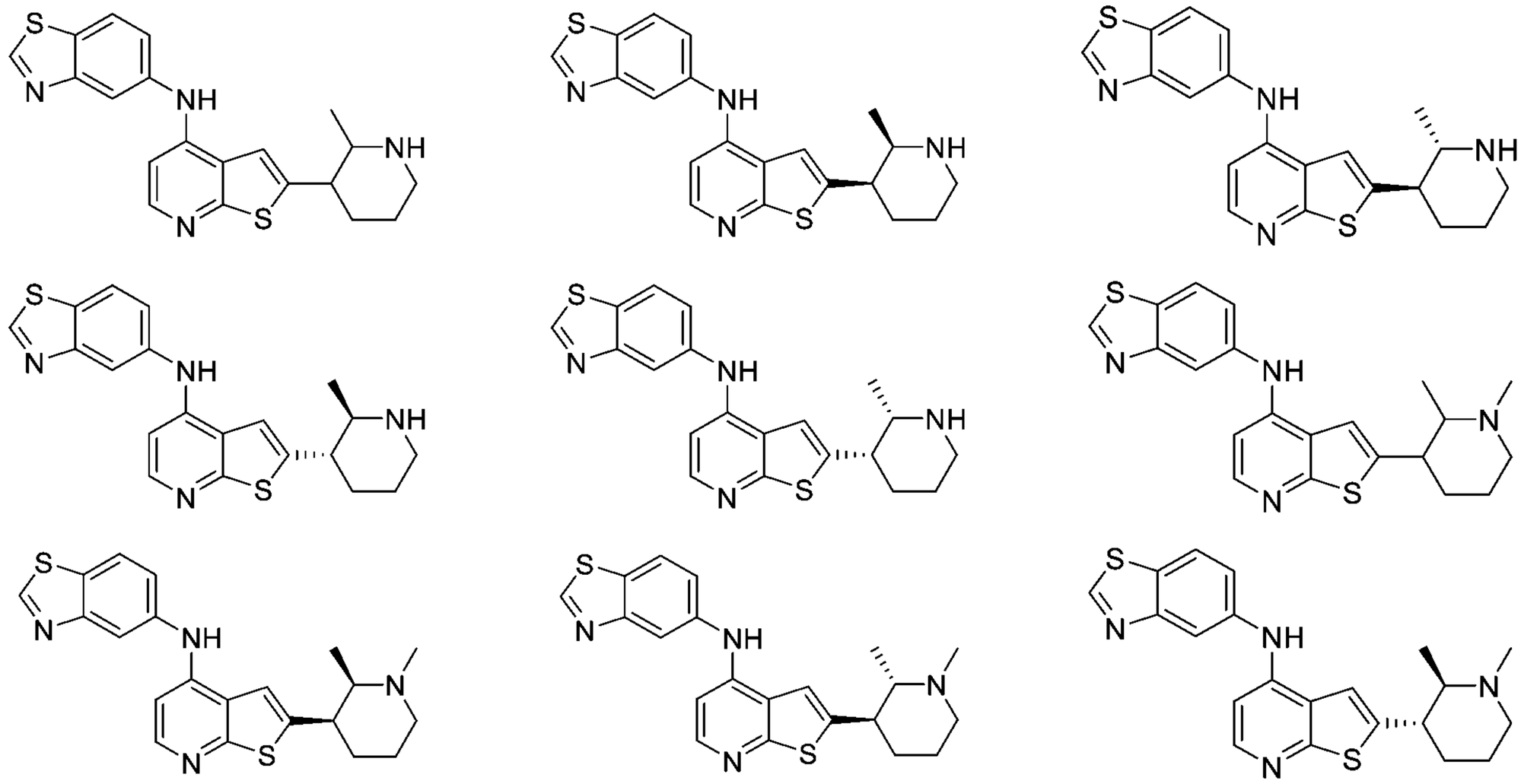


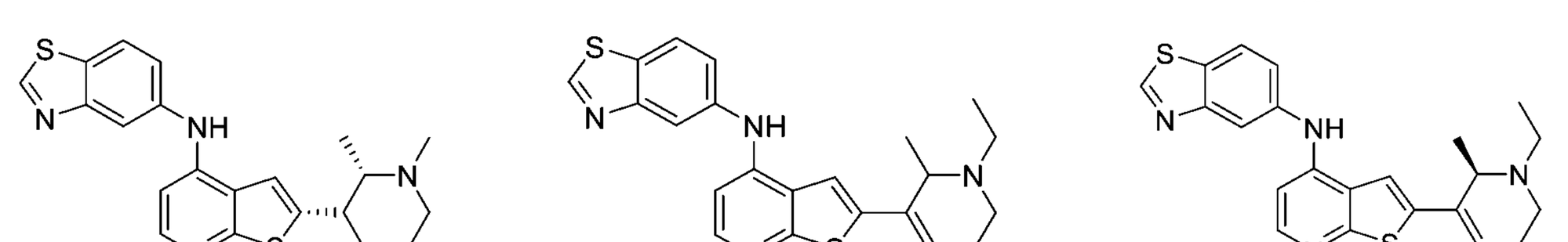
IV

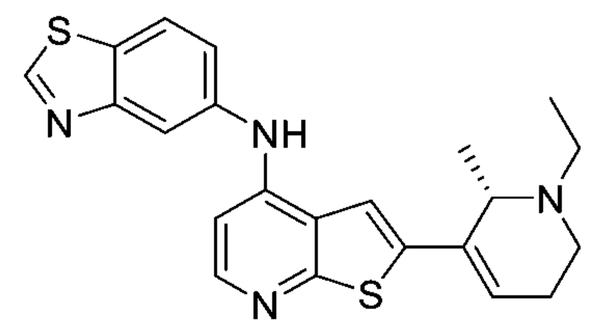
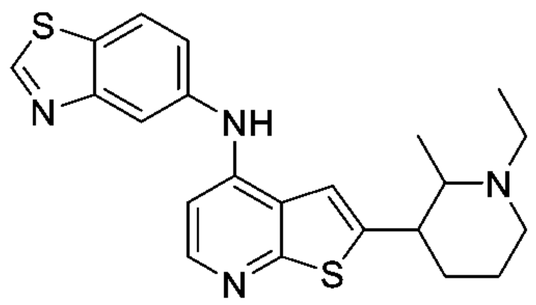
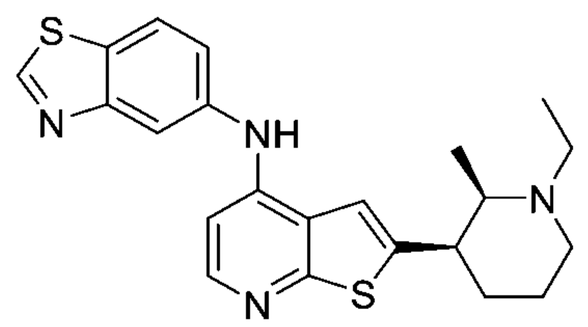
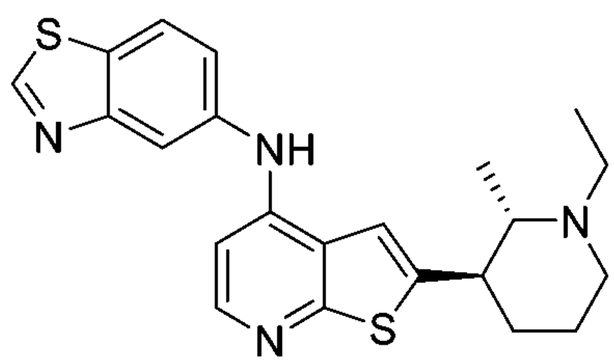
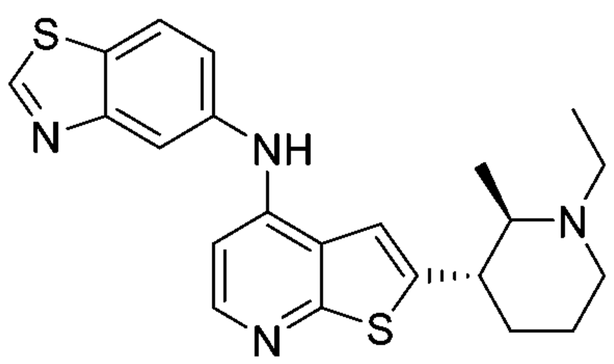
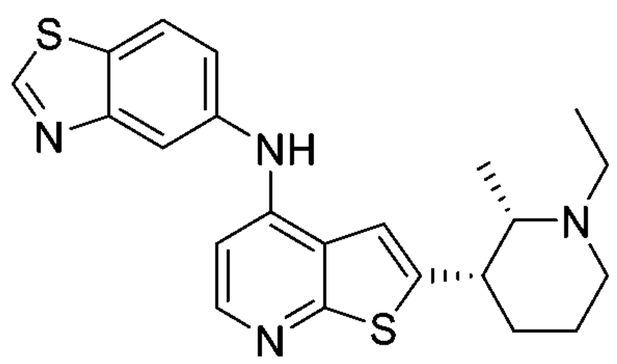
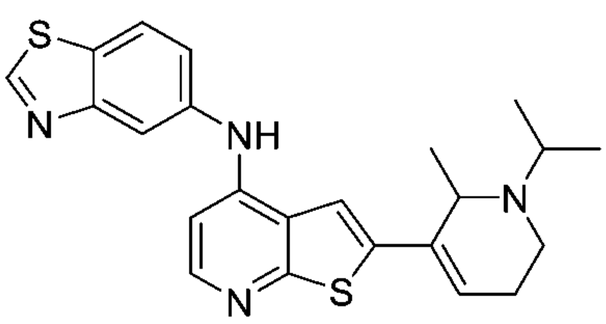
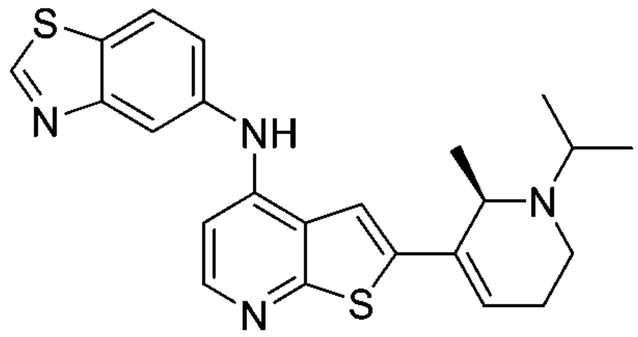
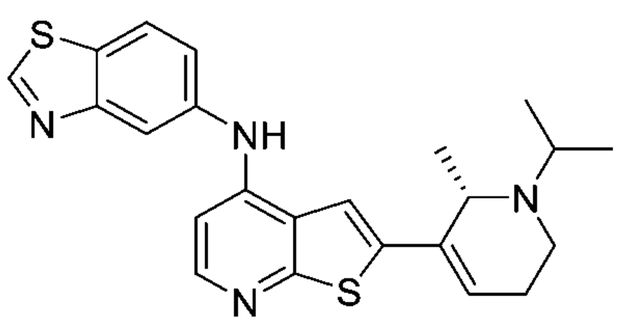
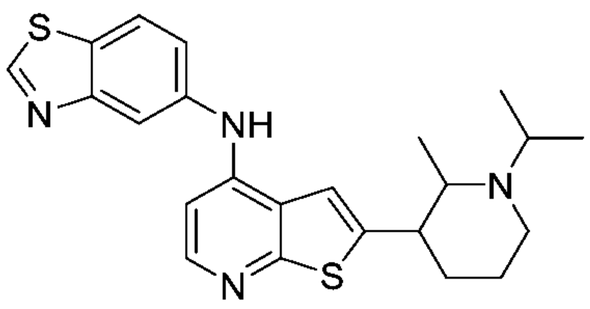
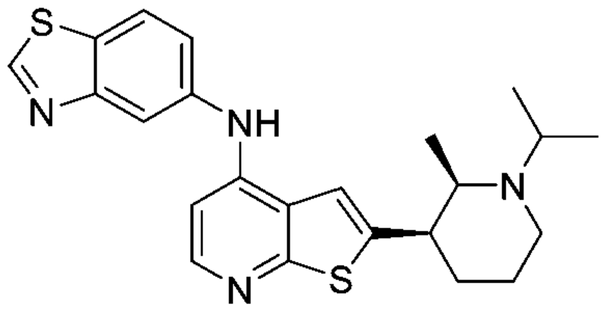
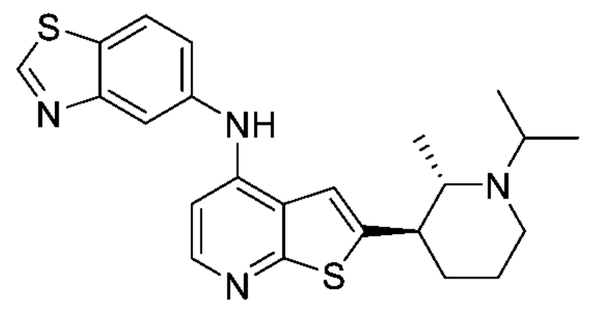
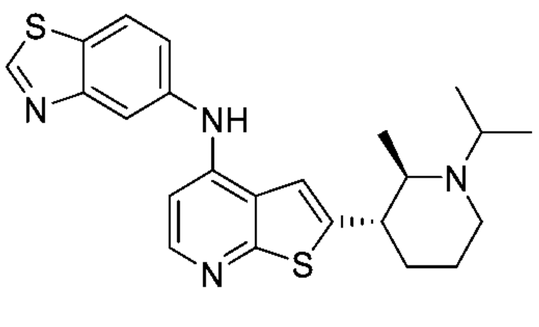
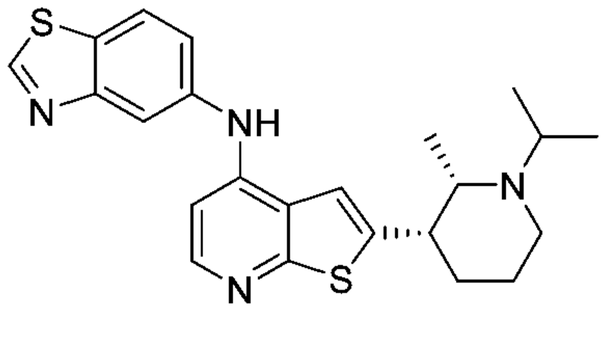
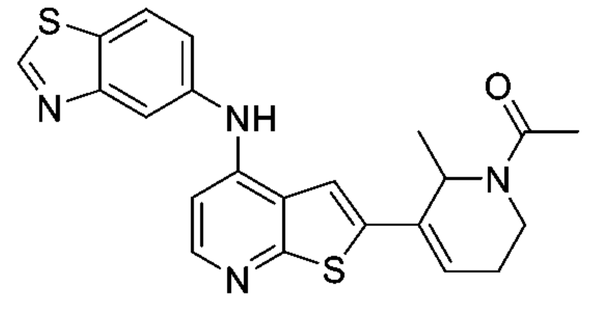
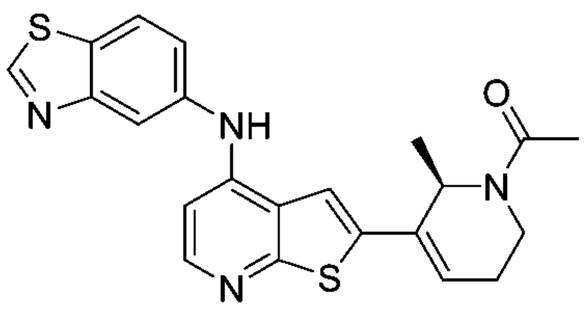
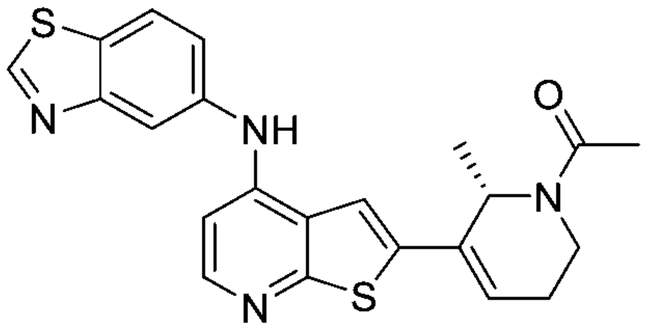
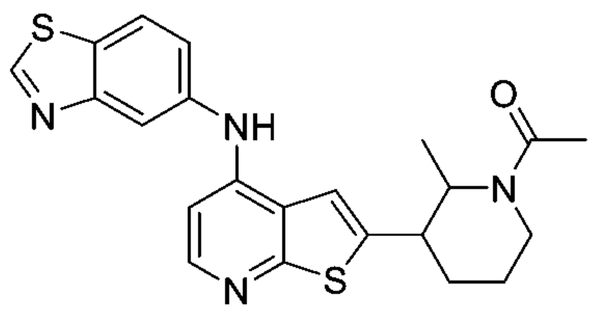
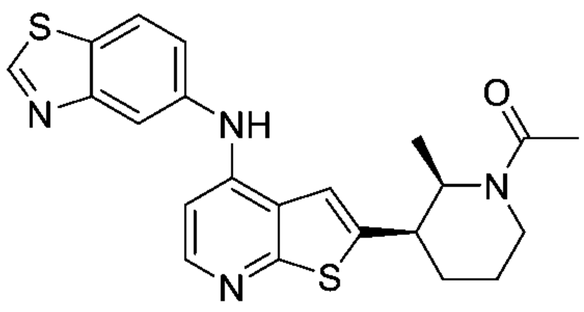
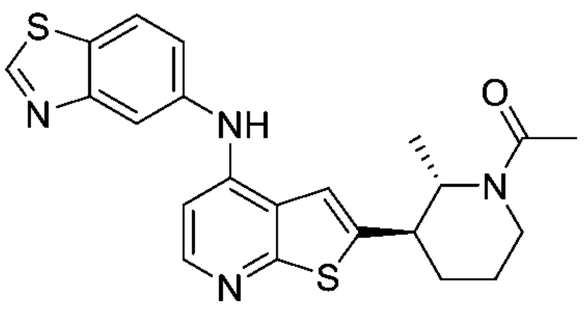
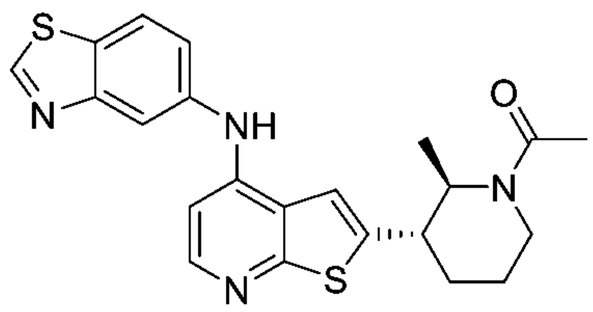
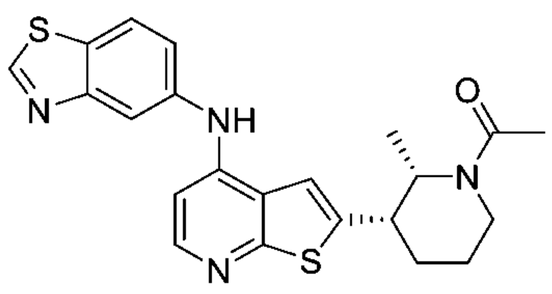
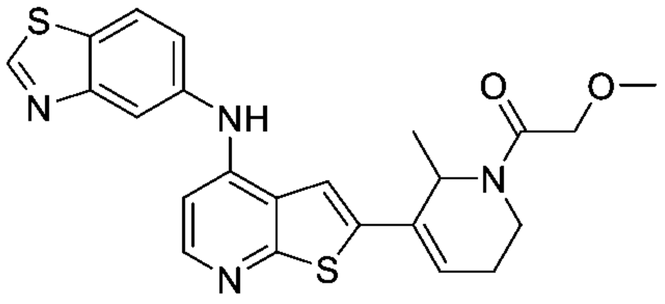
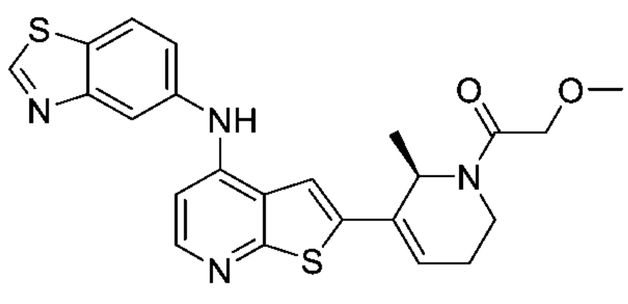
或其醫藥學上可接受之鹽。

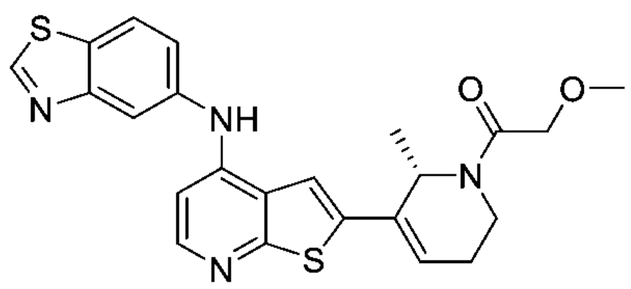
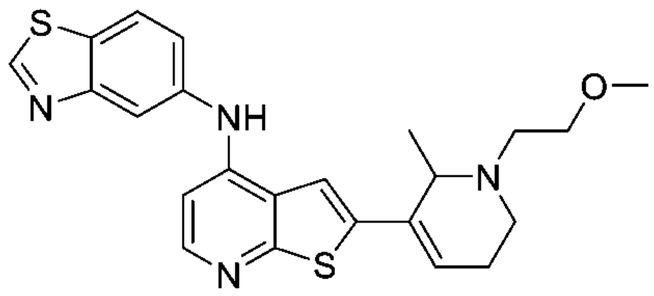
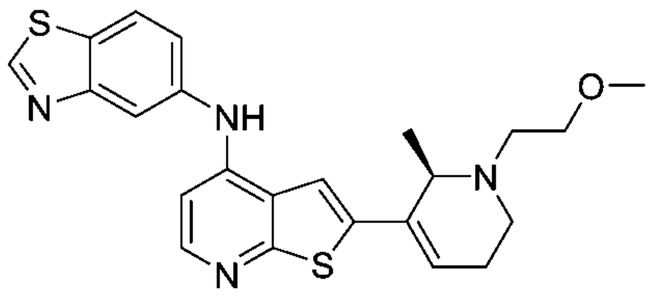
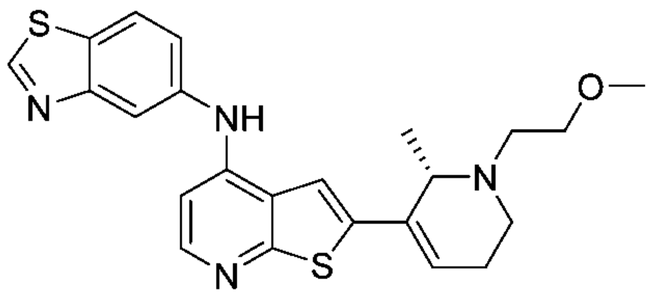
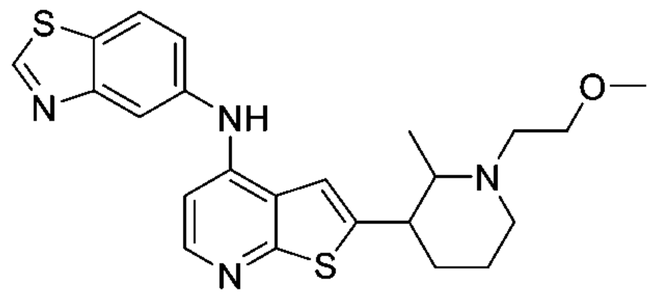
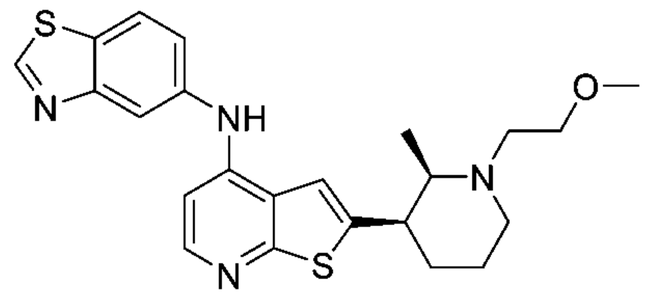
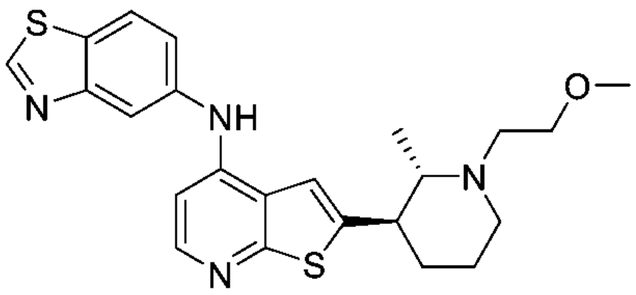
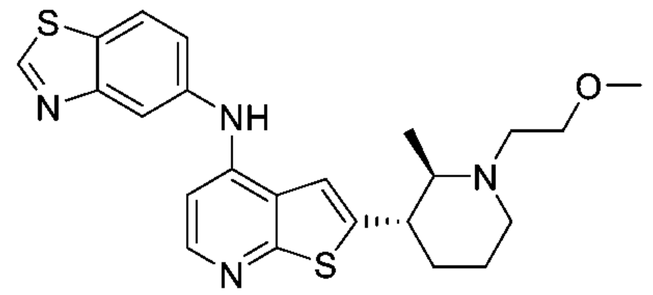
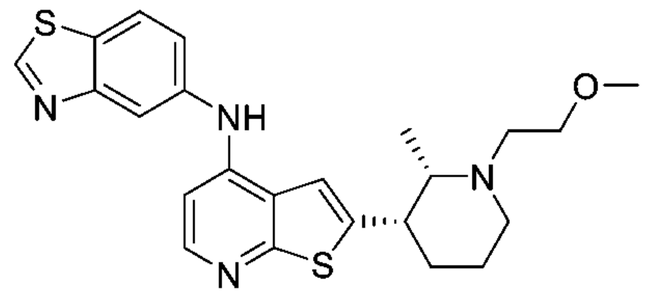
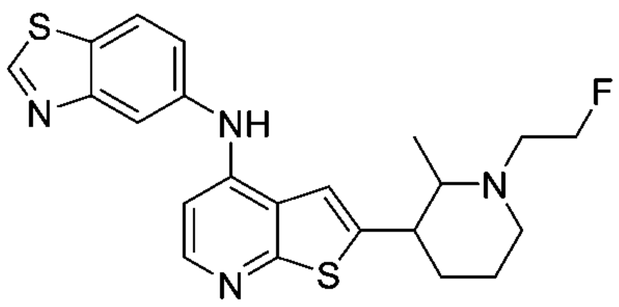
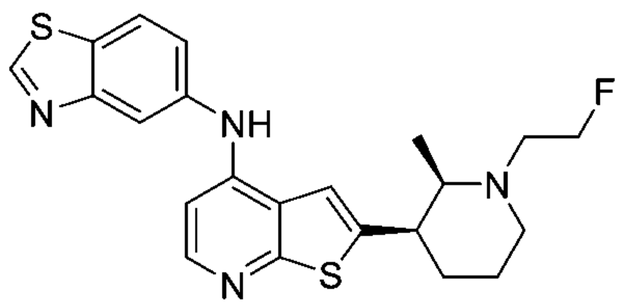
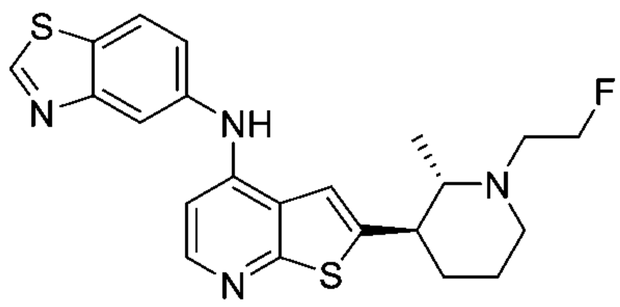
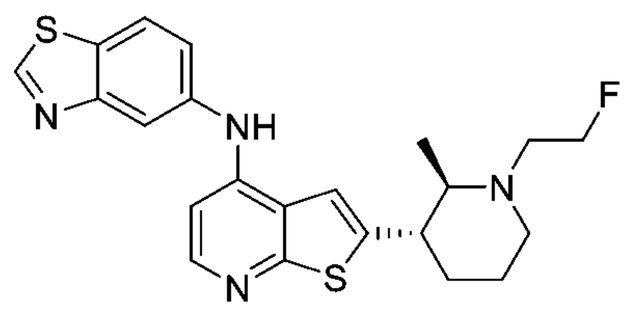
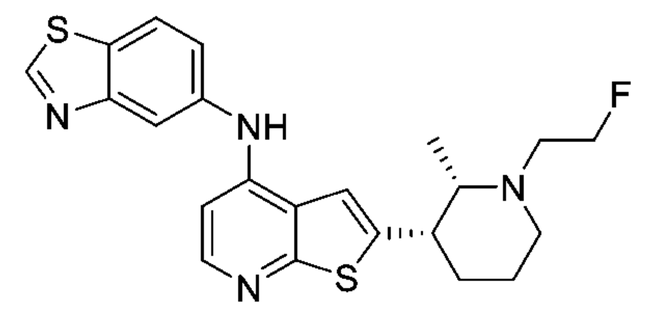
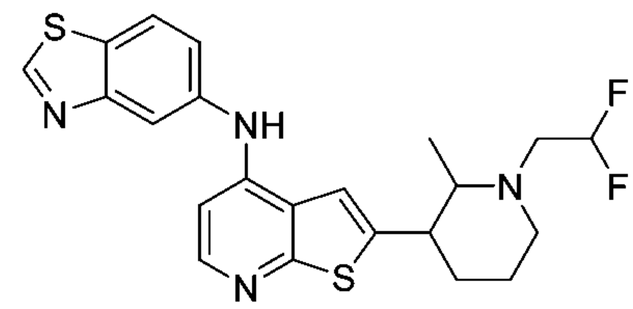
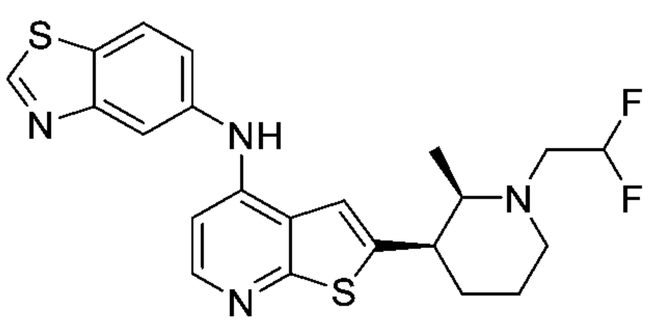
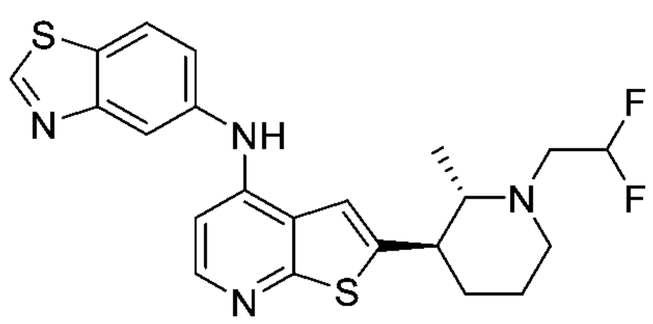
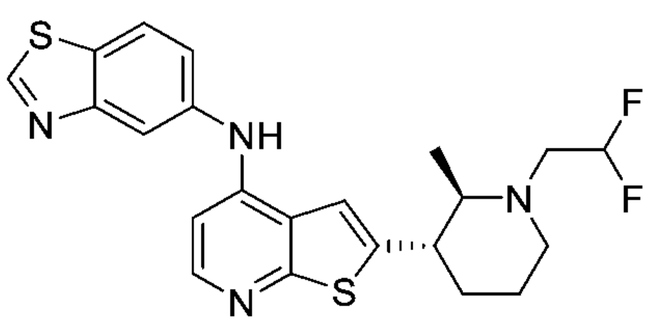
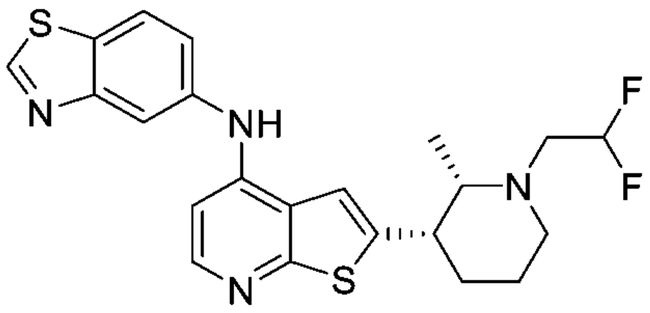
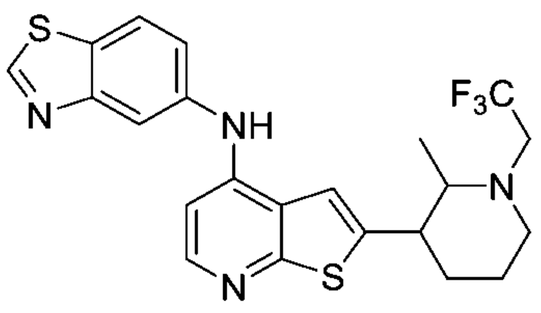
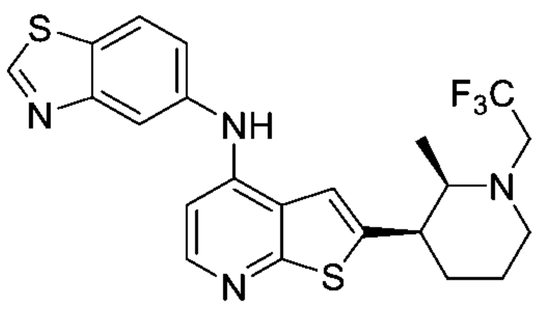
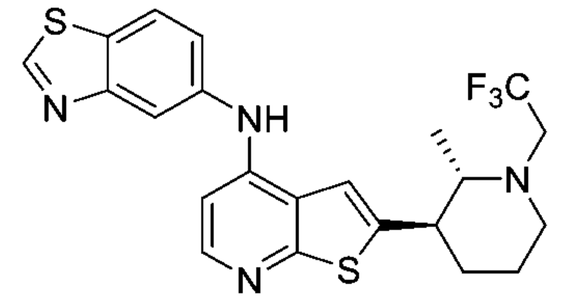
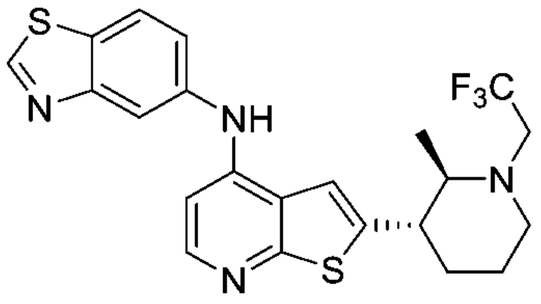
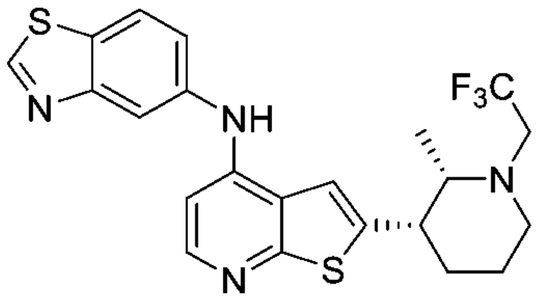
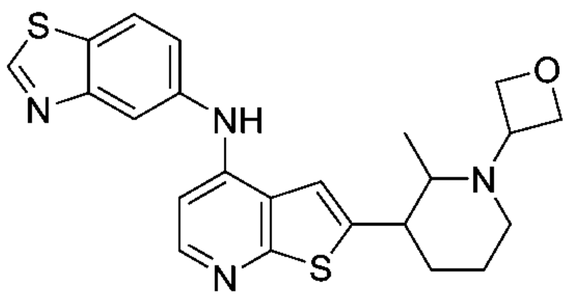
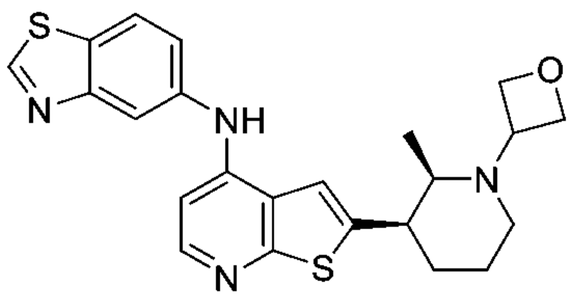
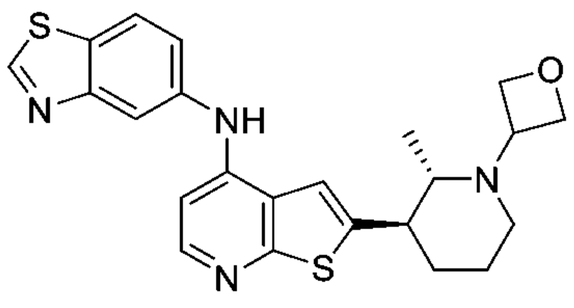
【0228】 實施例36. 如實施例1之化合物，其中該化合物係選自：

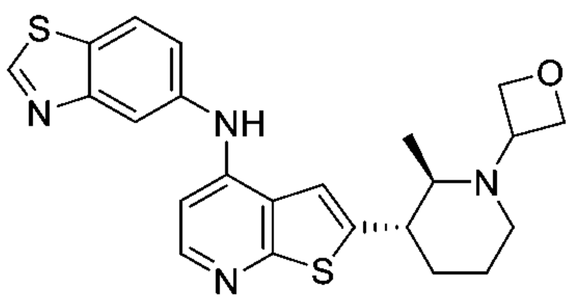
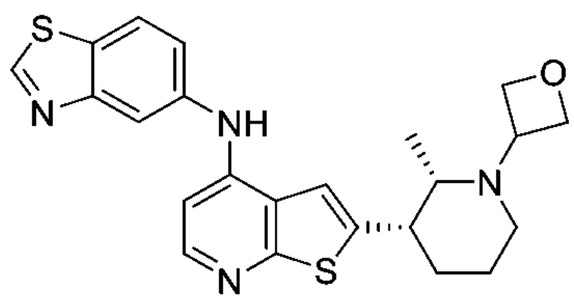
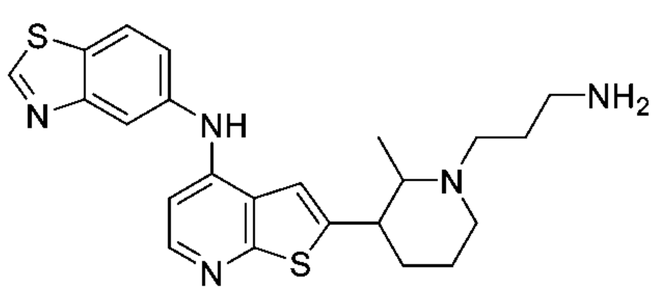
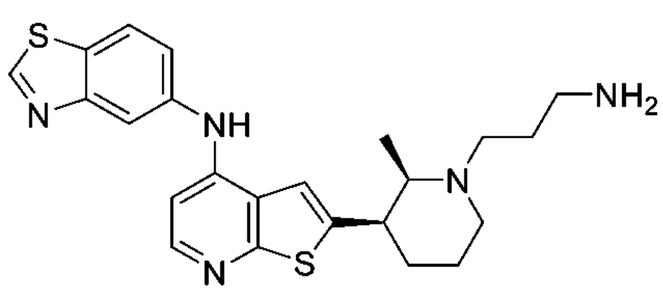
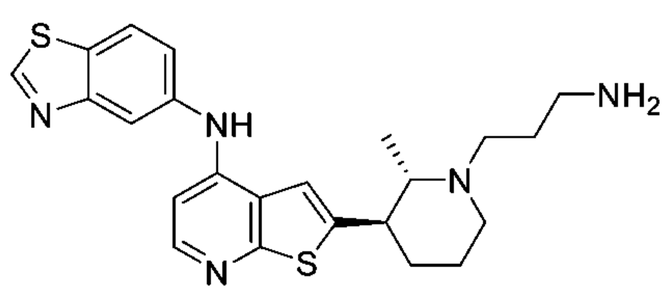
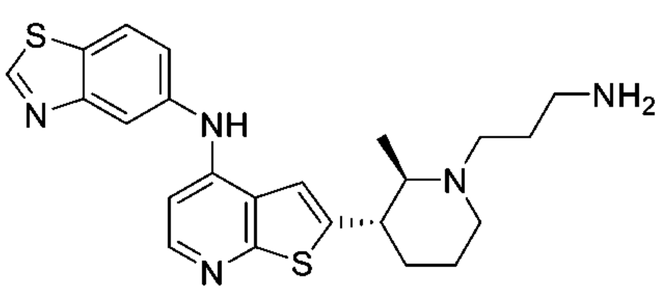
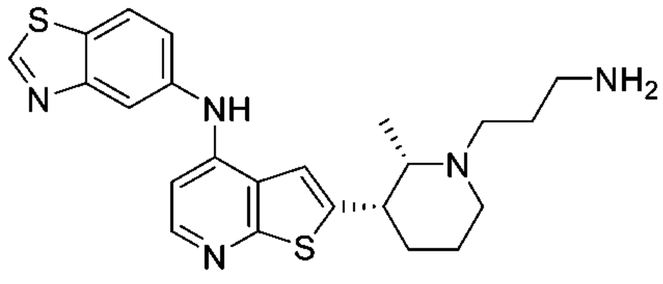
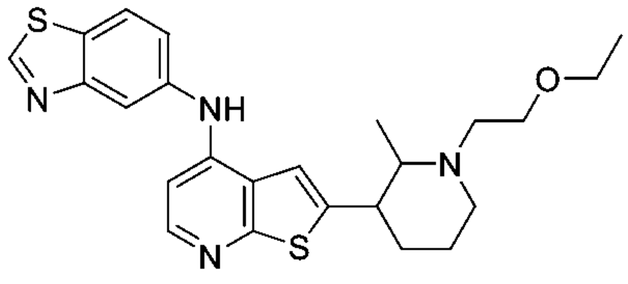
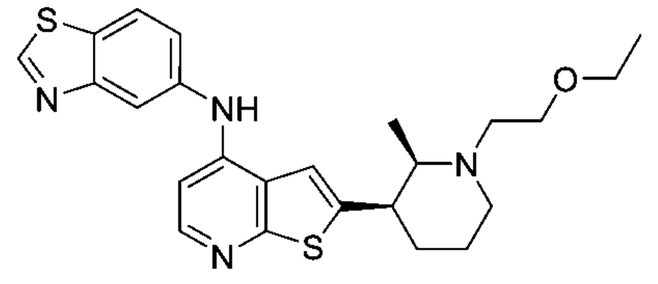
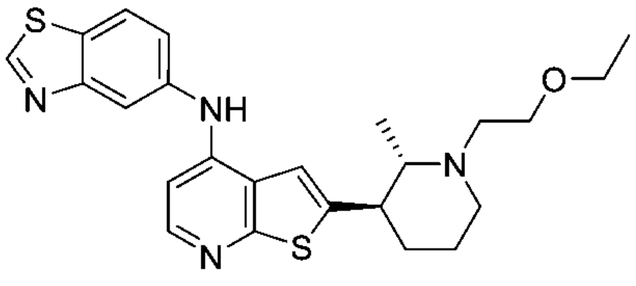
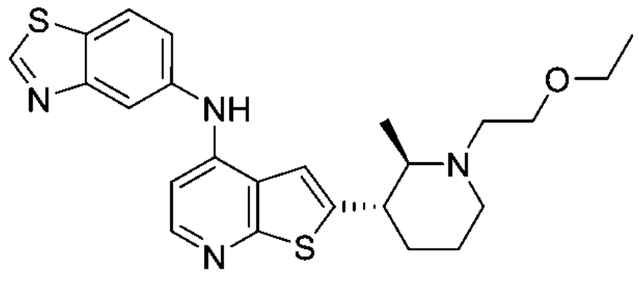
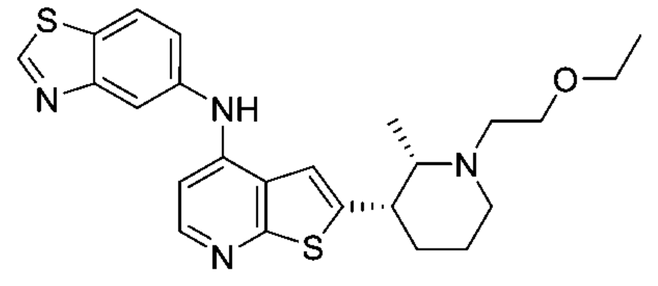
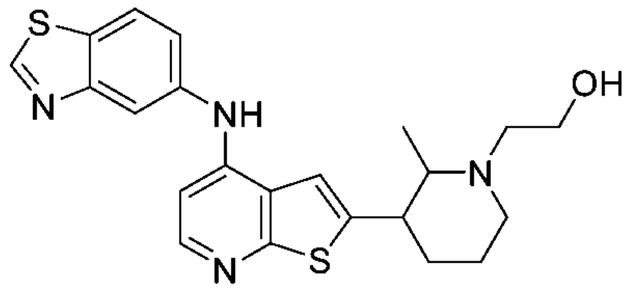
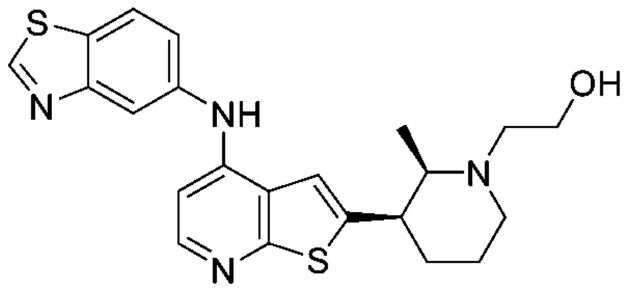
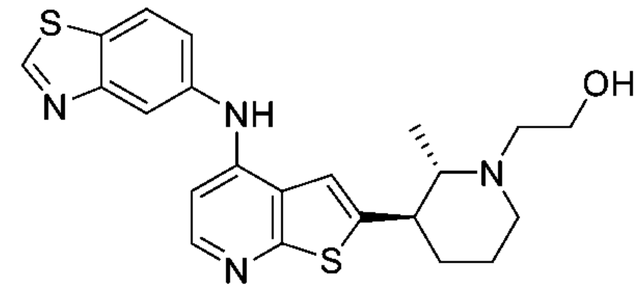
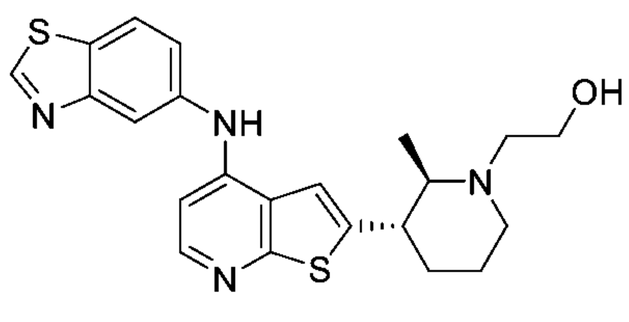
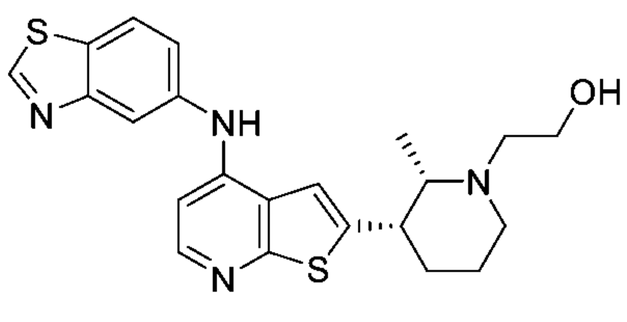
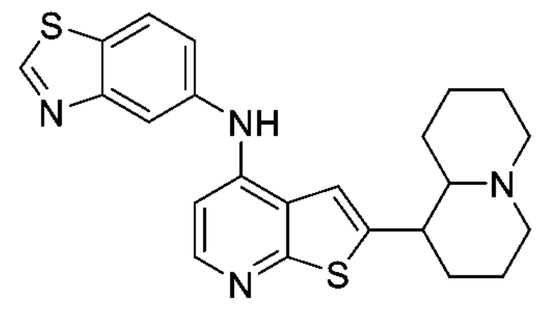
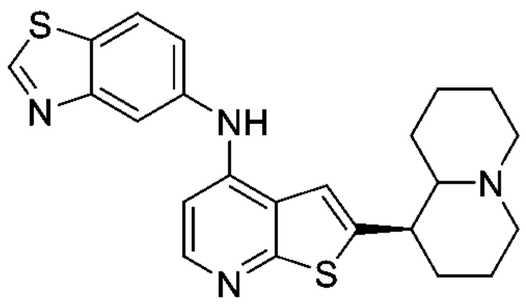
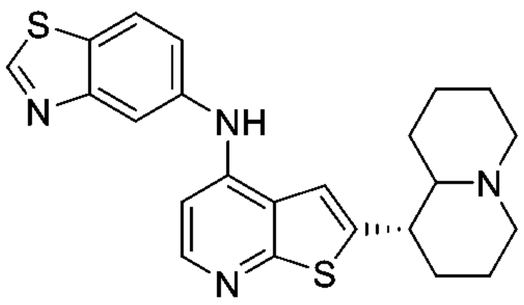
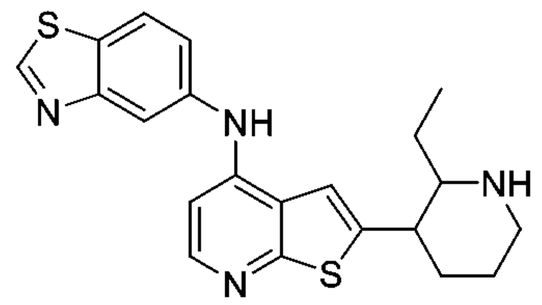
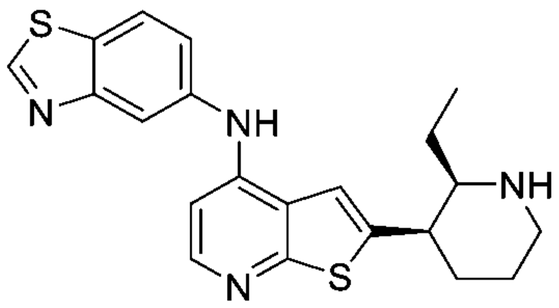
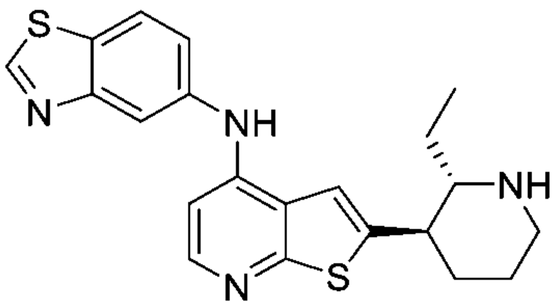
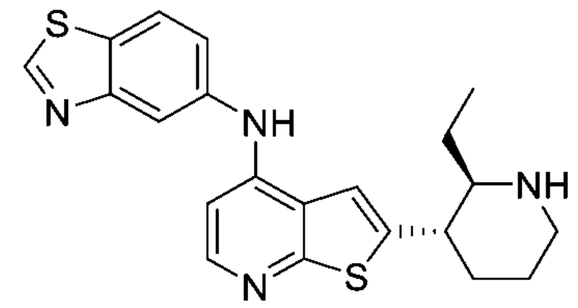
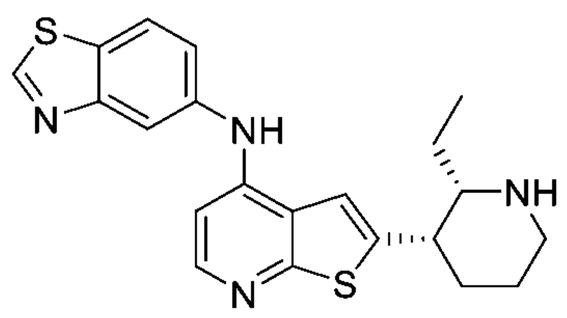
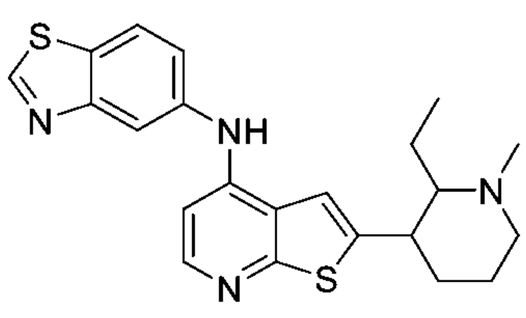
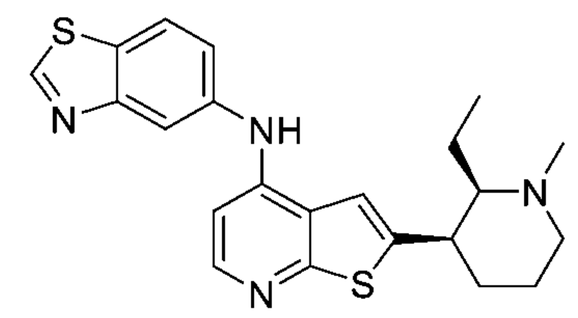


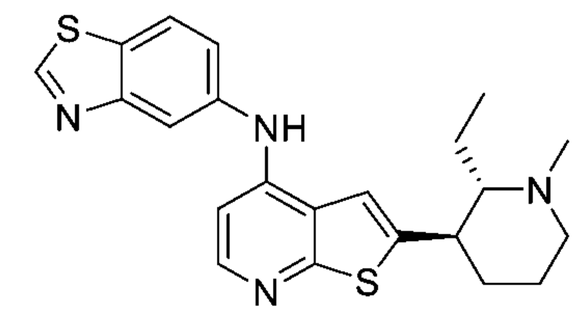
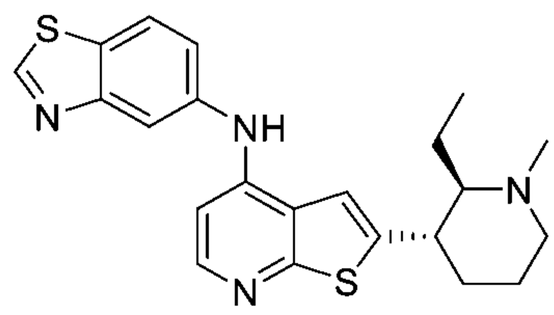
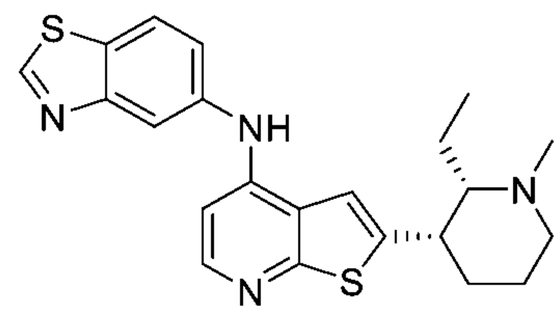
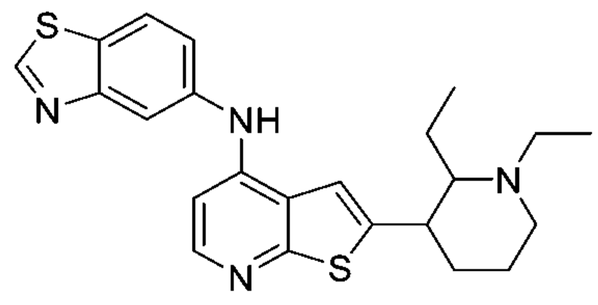
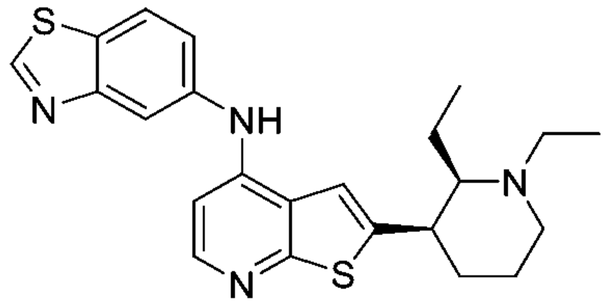
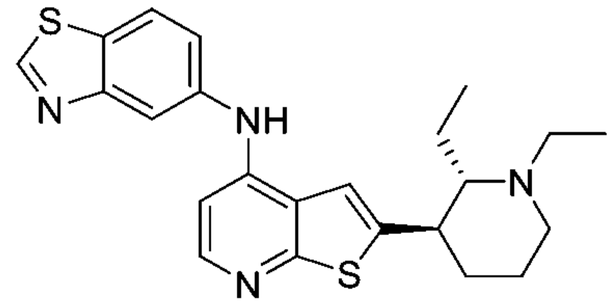
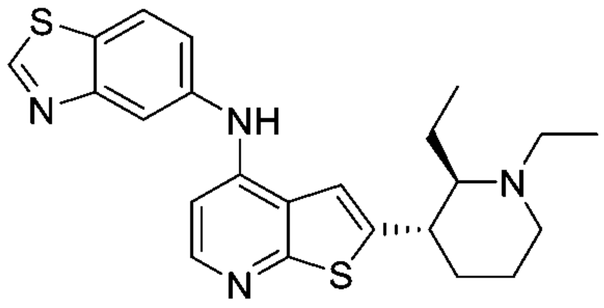
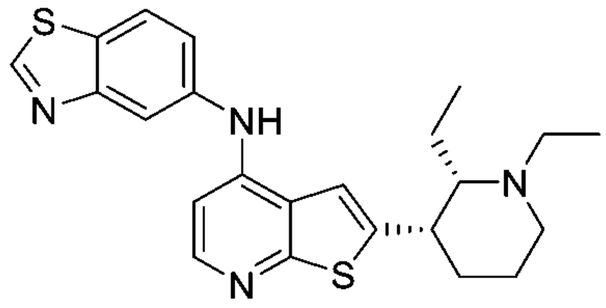
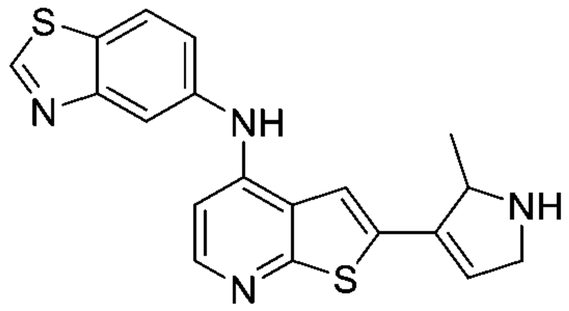
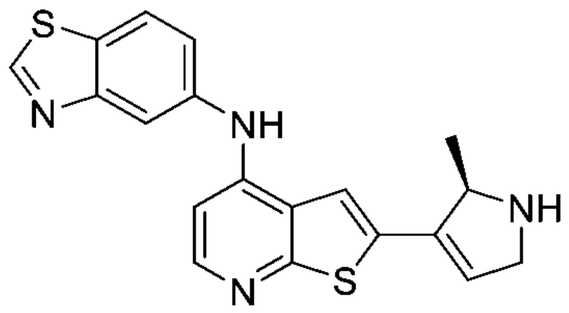
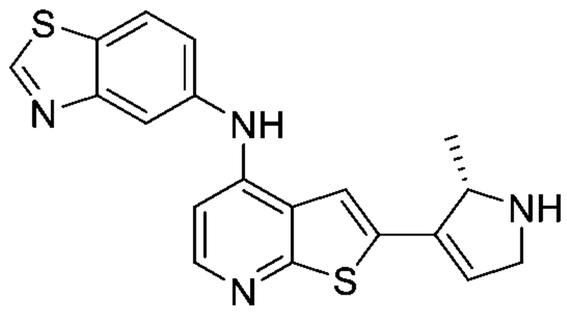
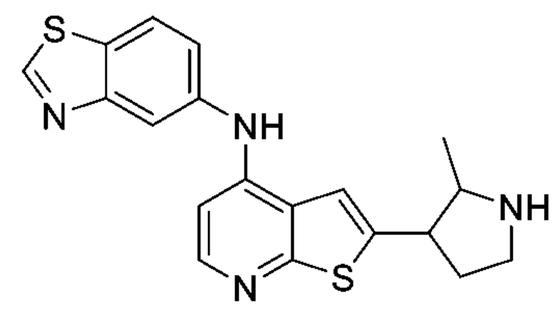
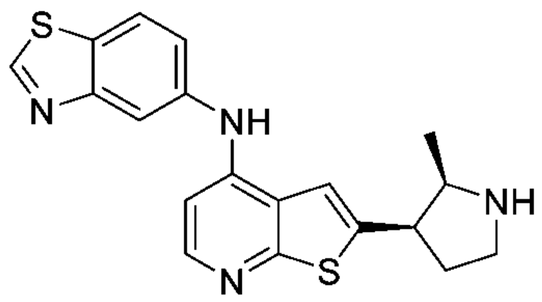
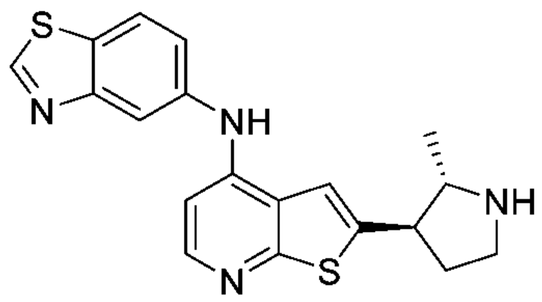
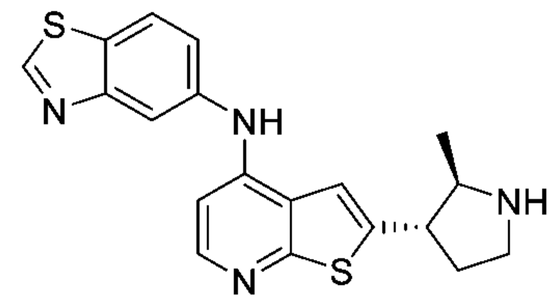
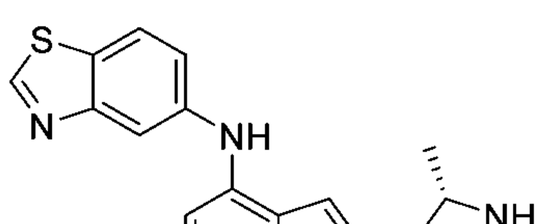
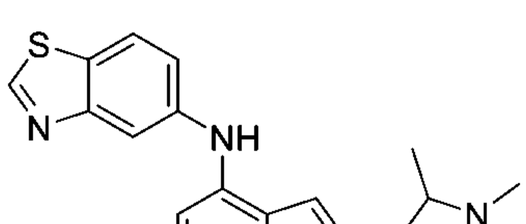
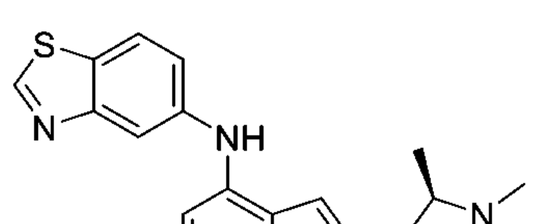
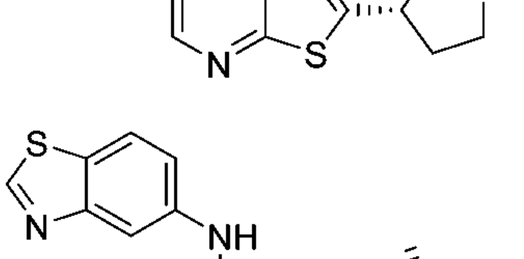
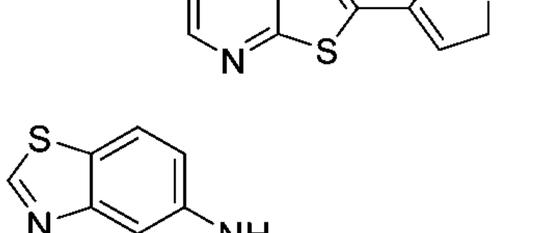
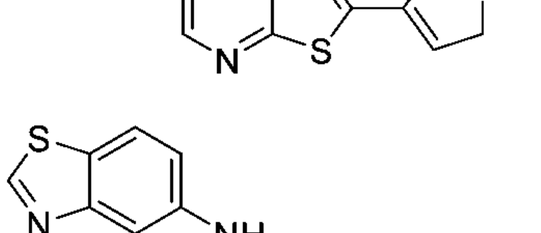
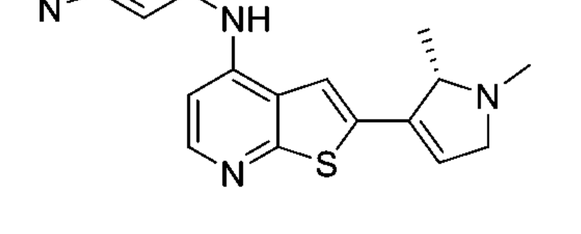
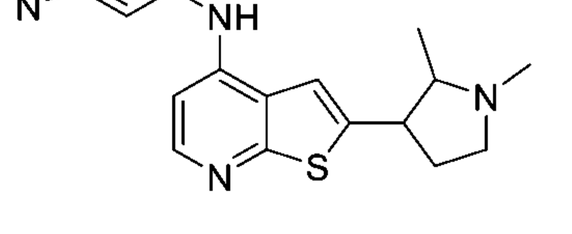
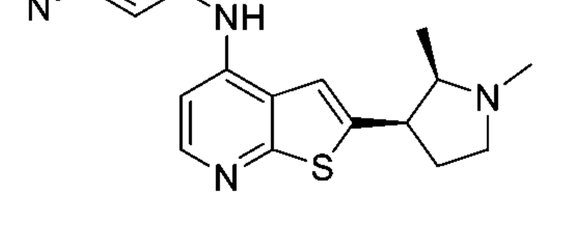
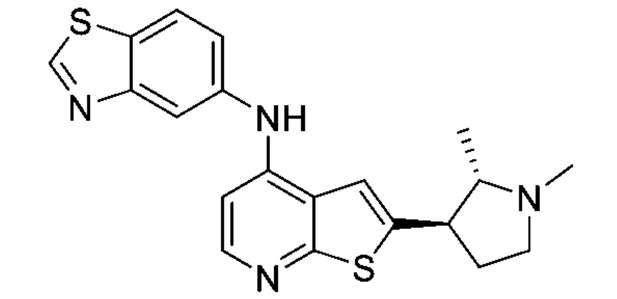
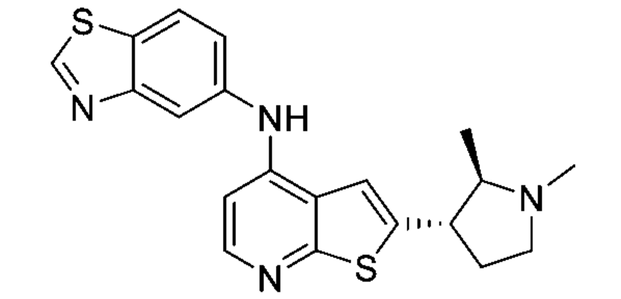
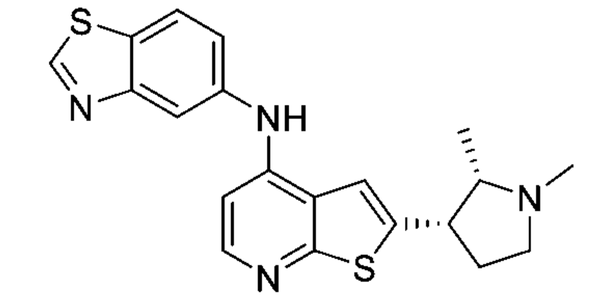
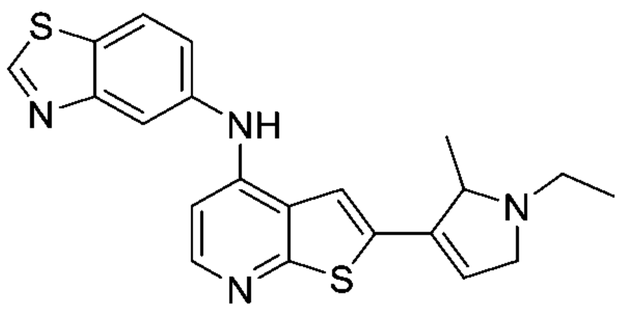
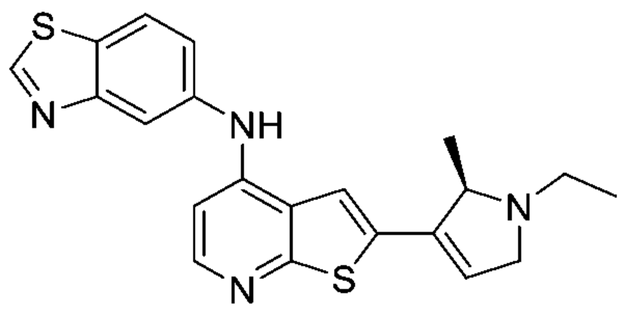
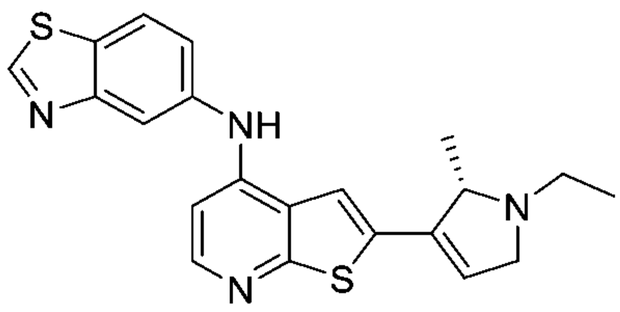


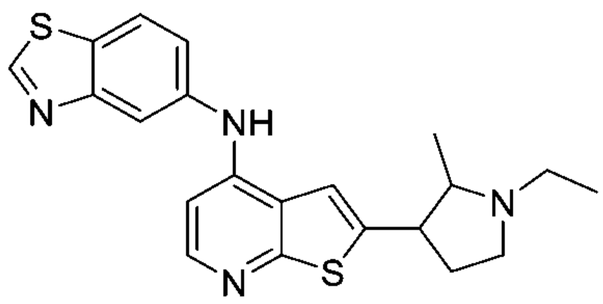
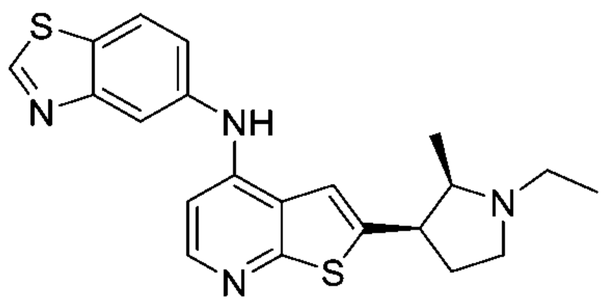
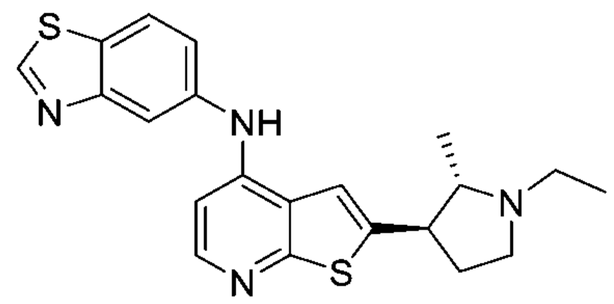
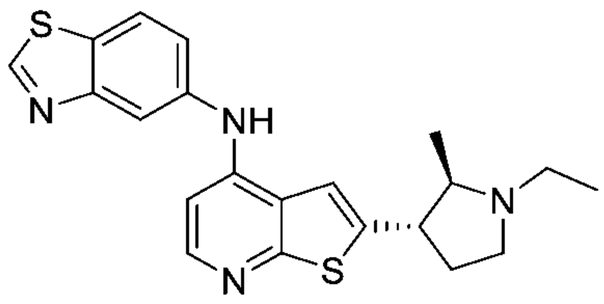
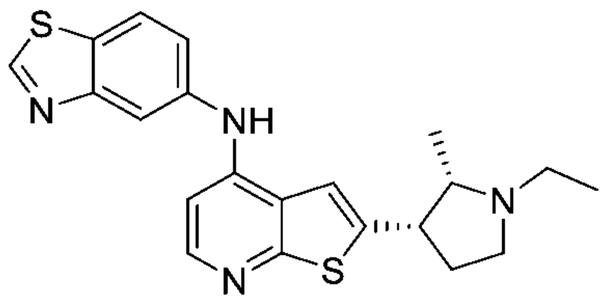
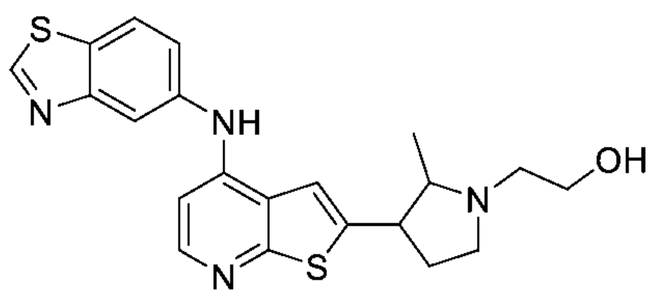
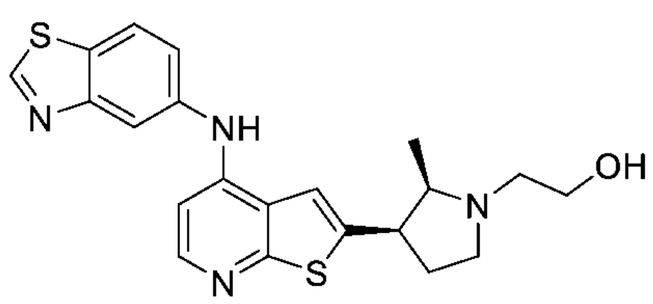
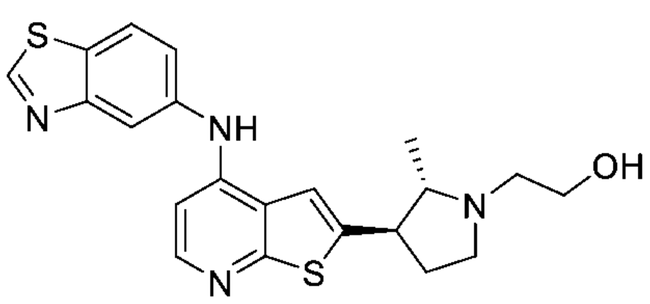
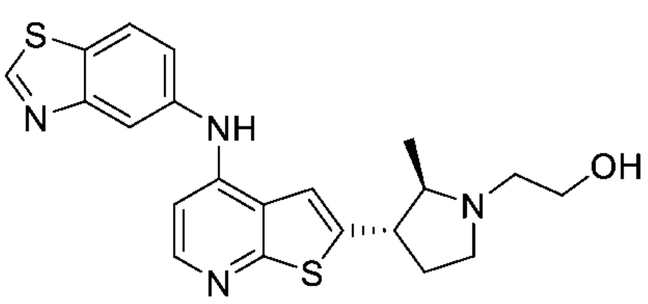
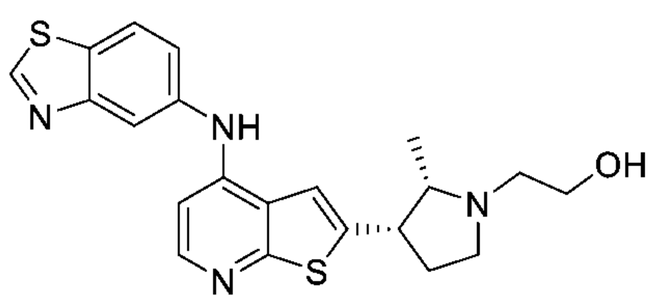
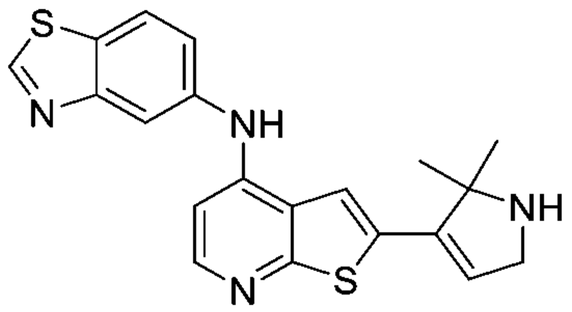
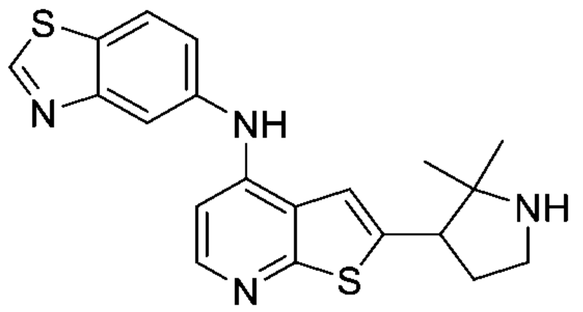
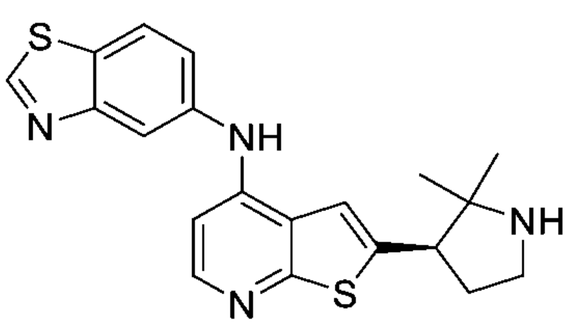
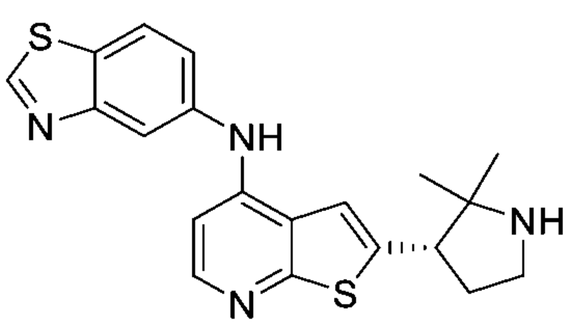
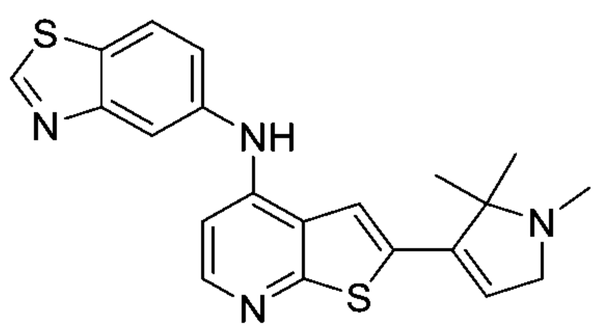
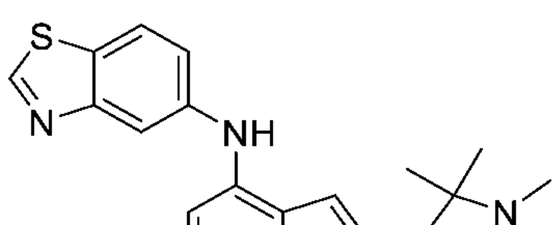
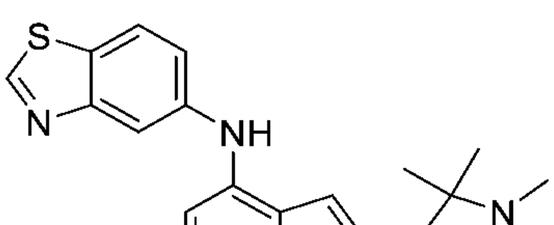
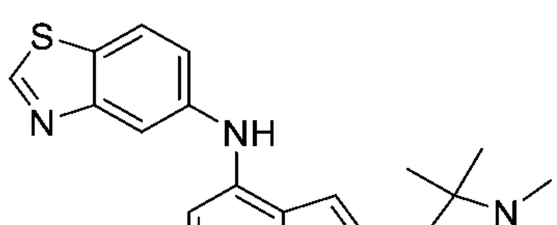
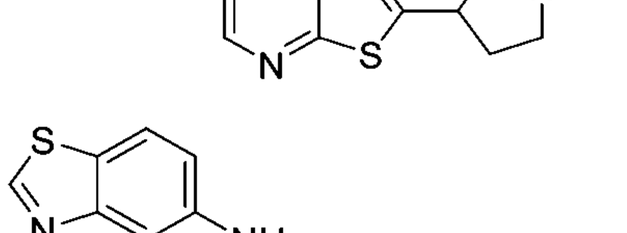
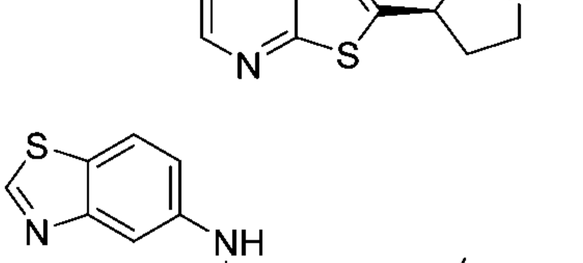
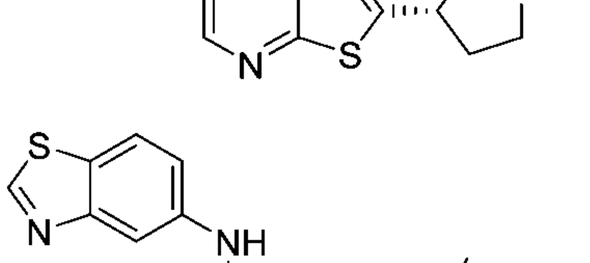
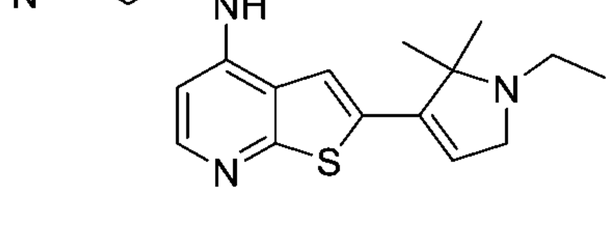
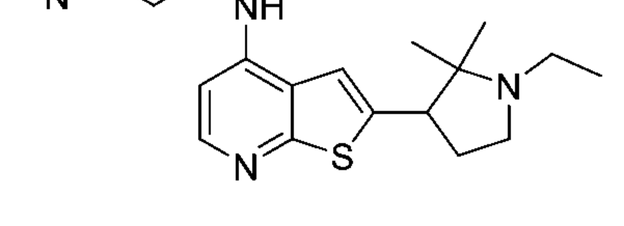
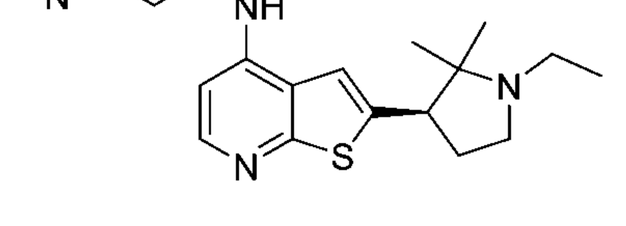
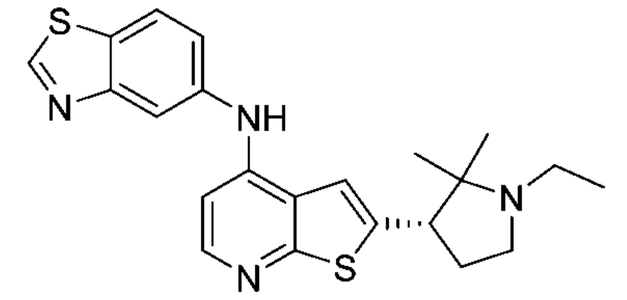
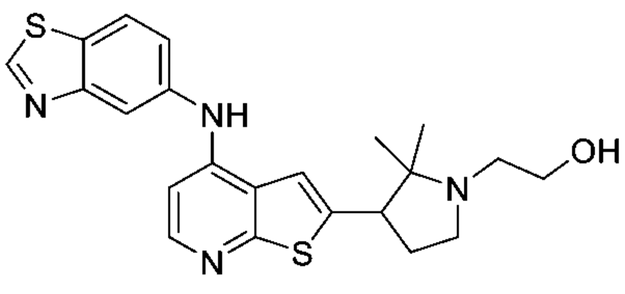
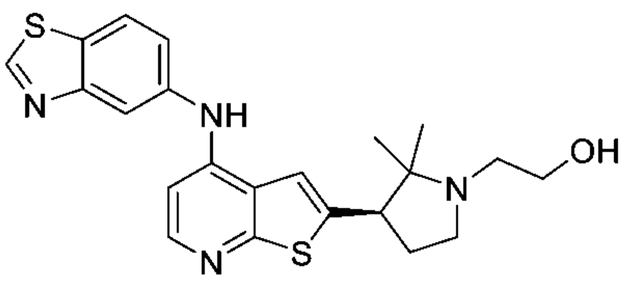
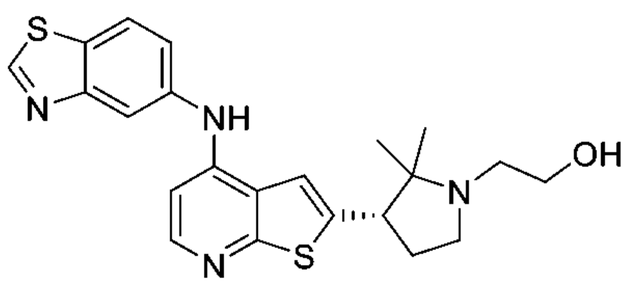
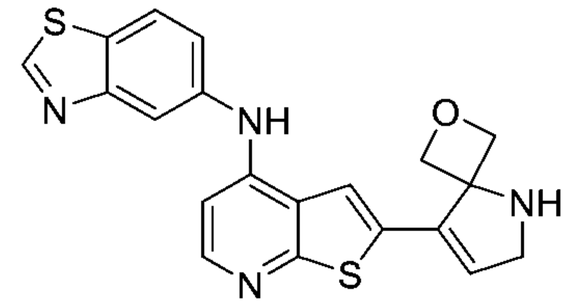
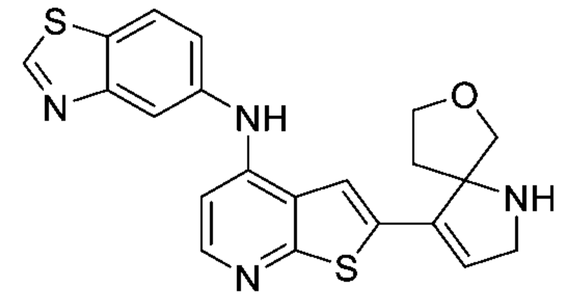


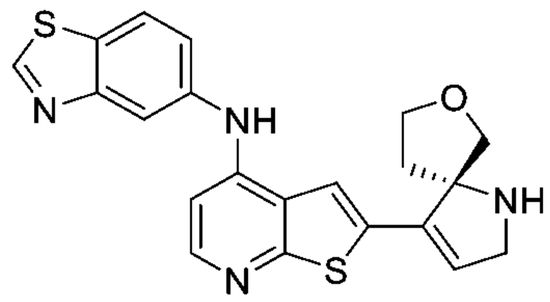
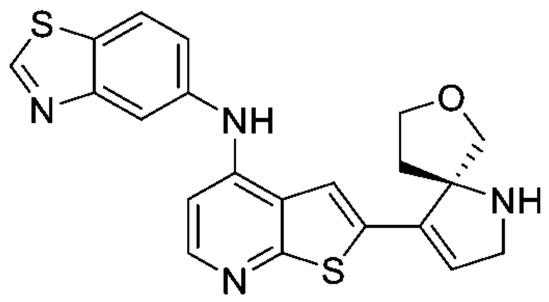
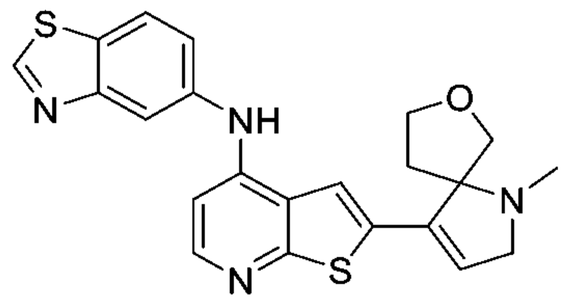
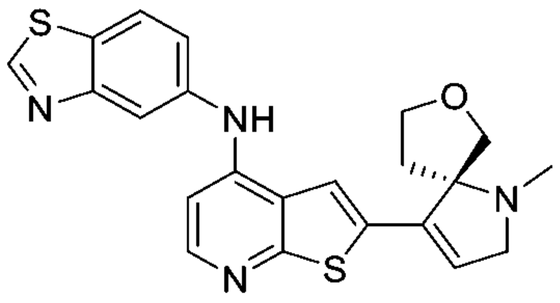
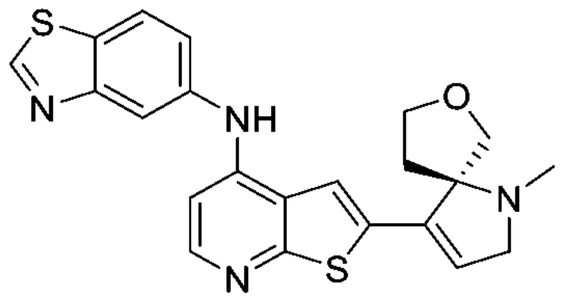
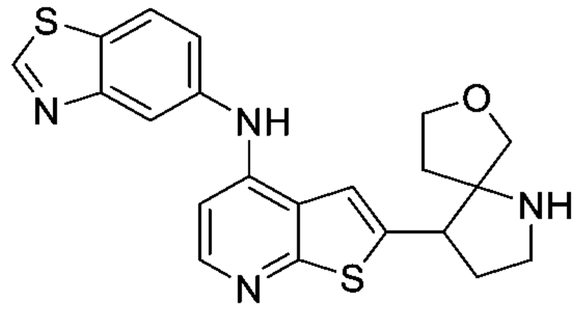
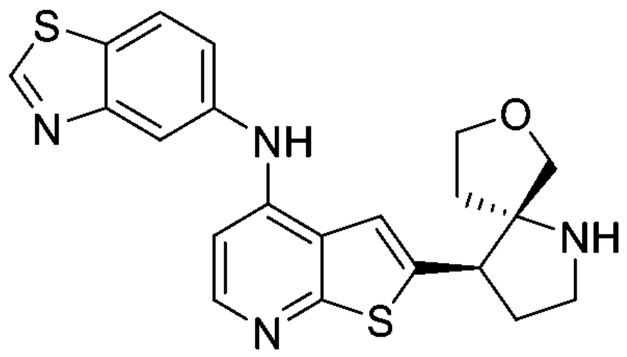
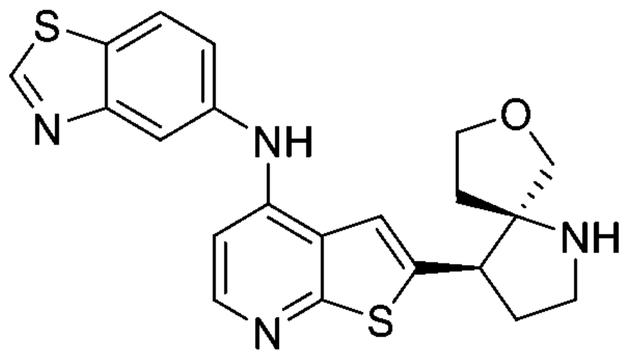
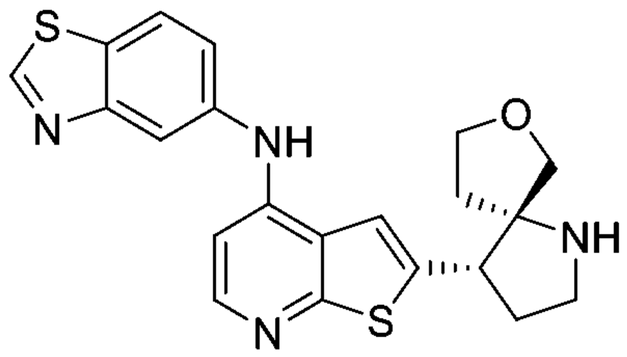
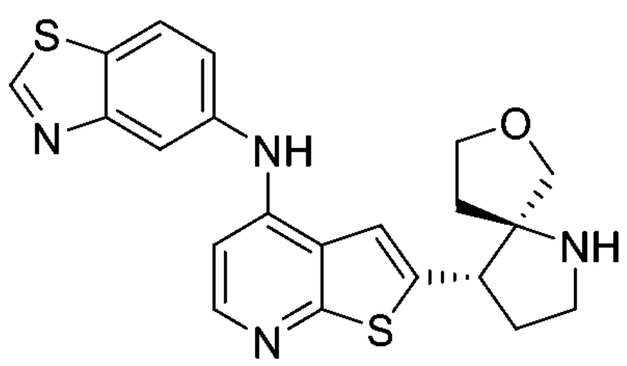
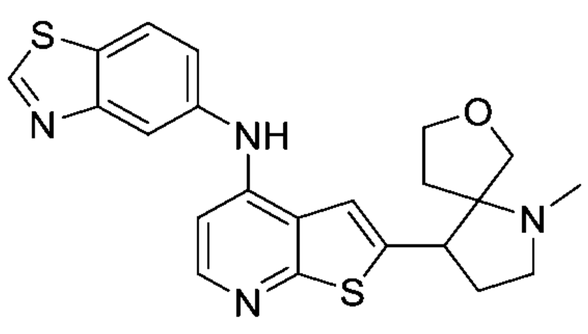
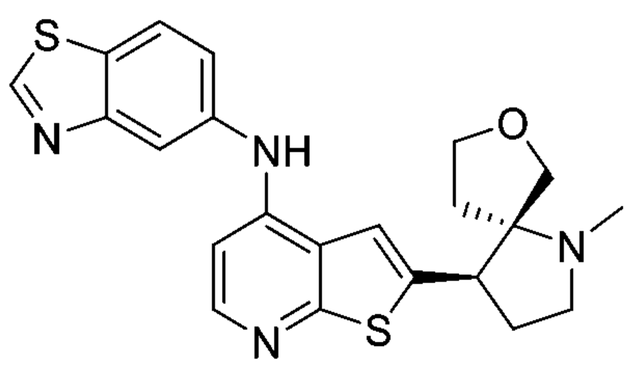
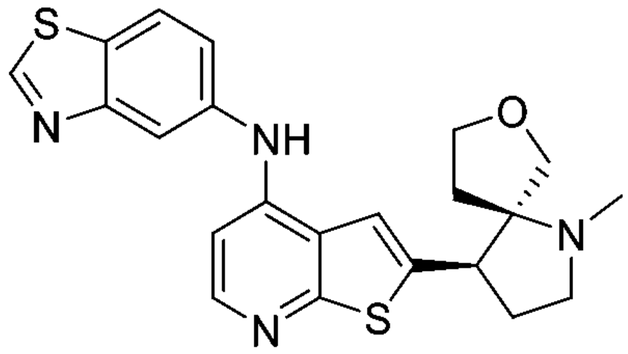
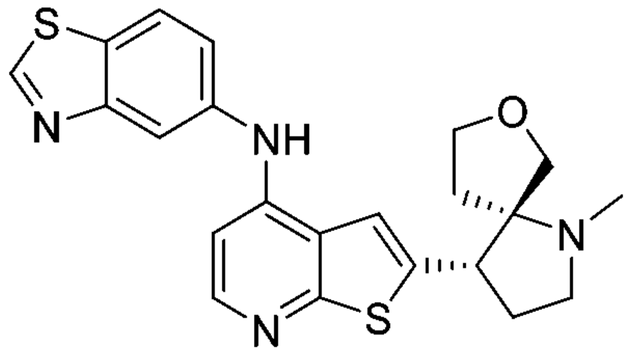
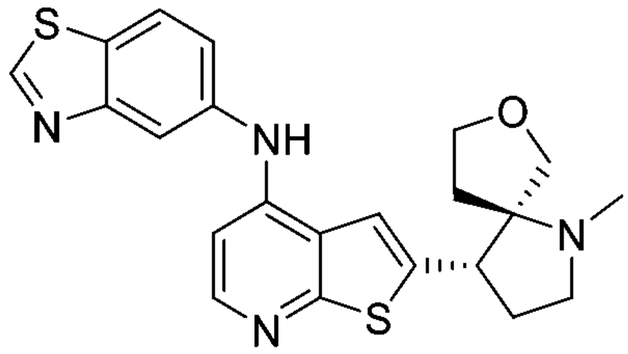
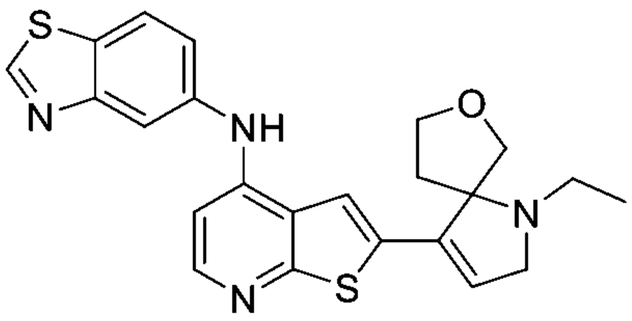
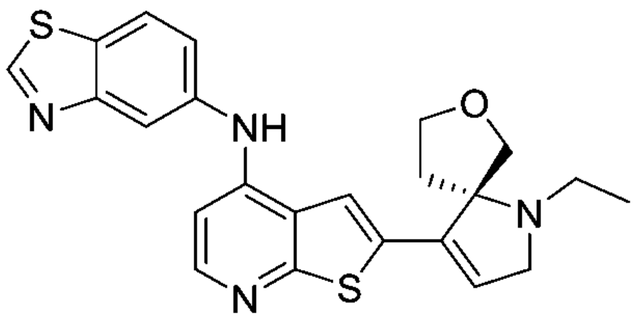
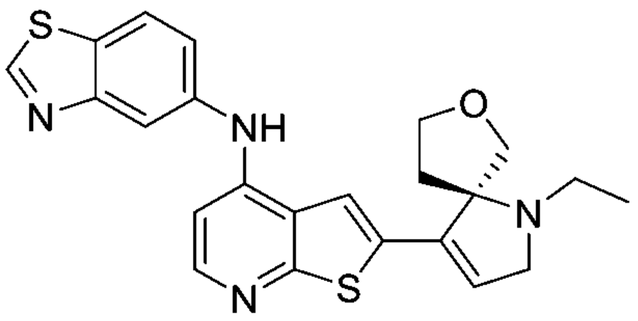
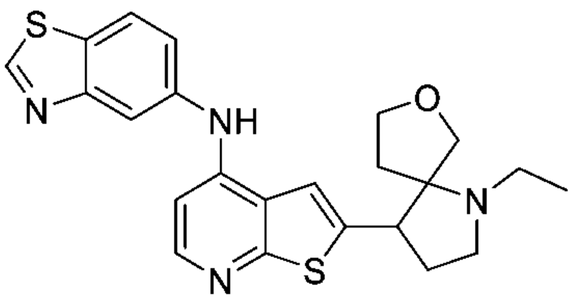
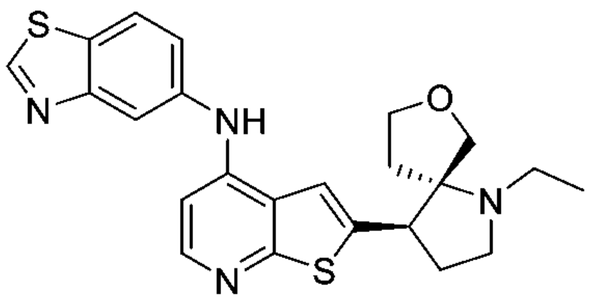
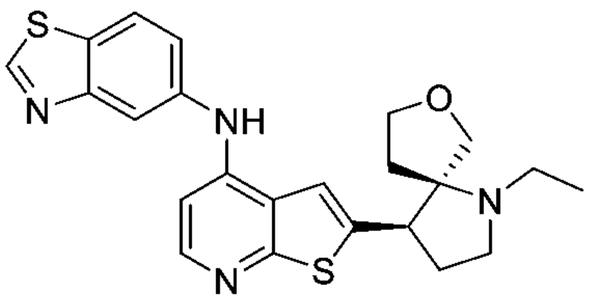
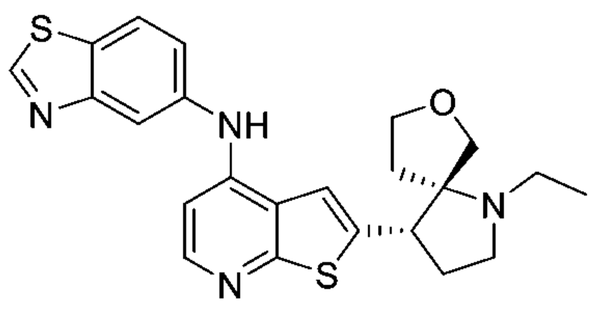
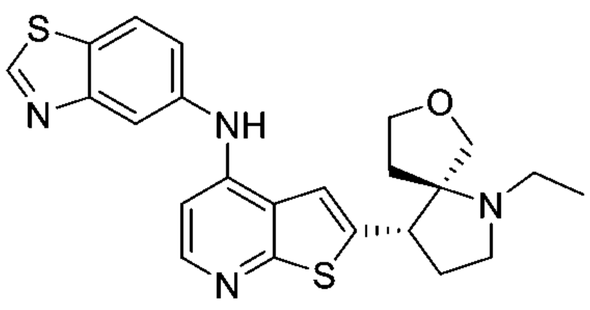
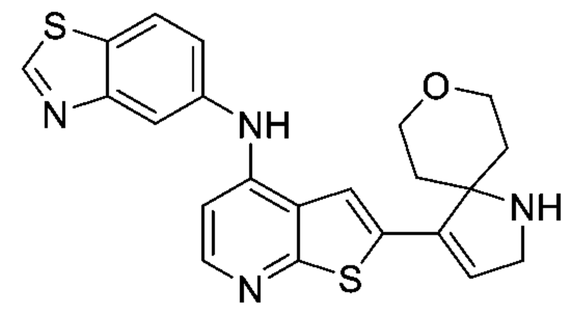

























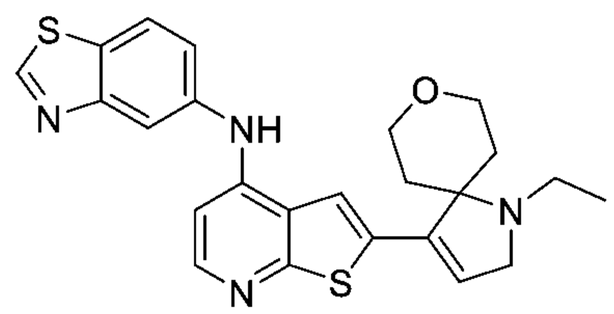
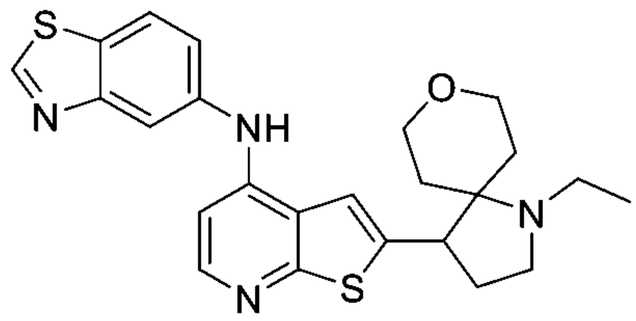
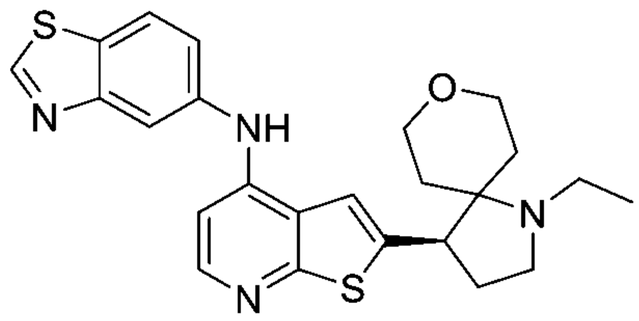
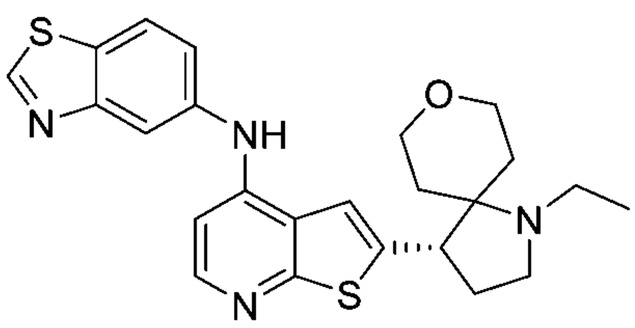
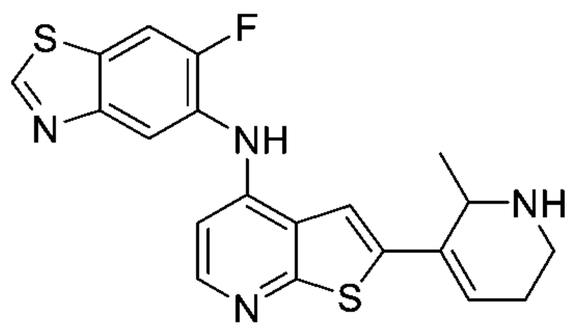
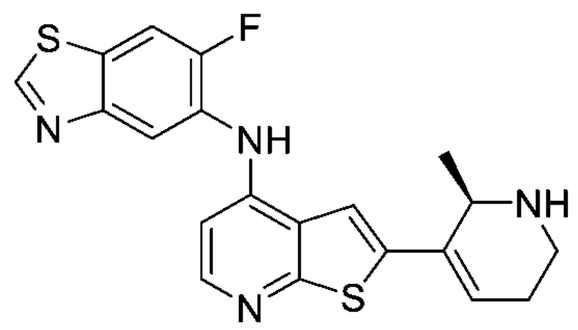
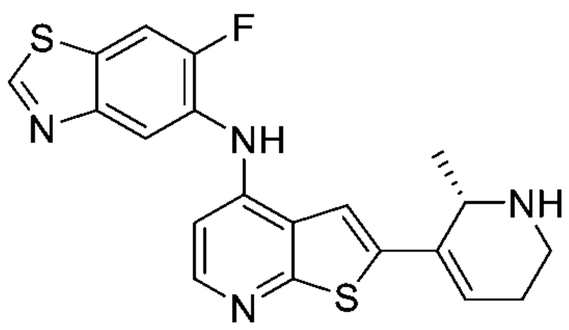
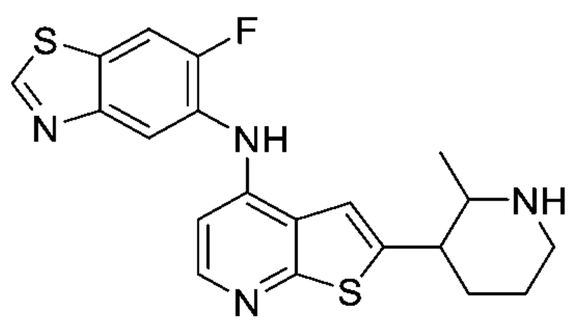
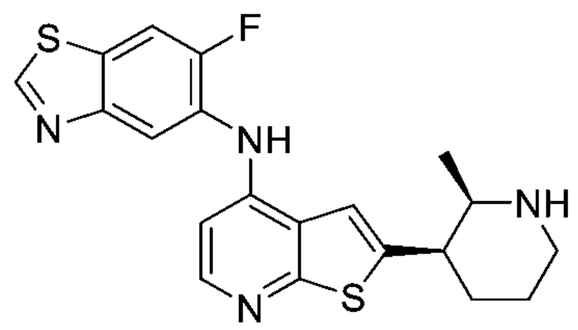
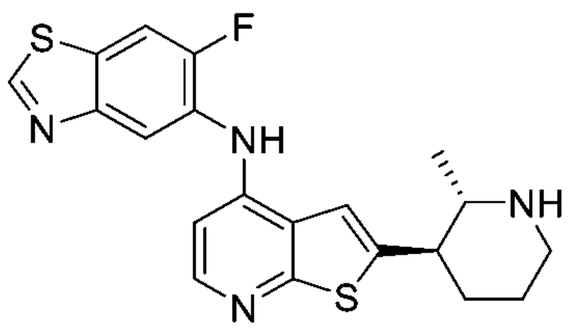
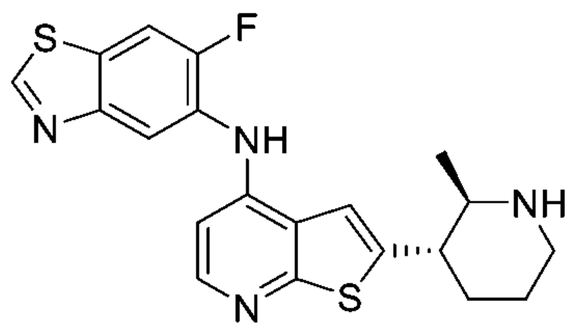
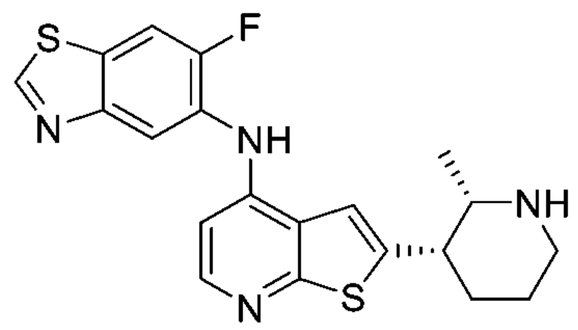
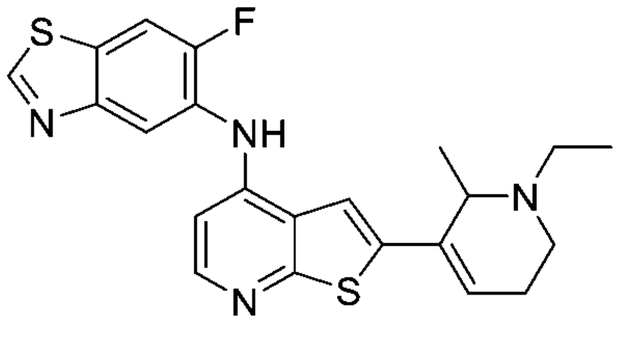
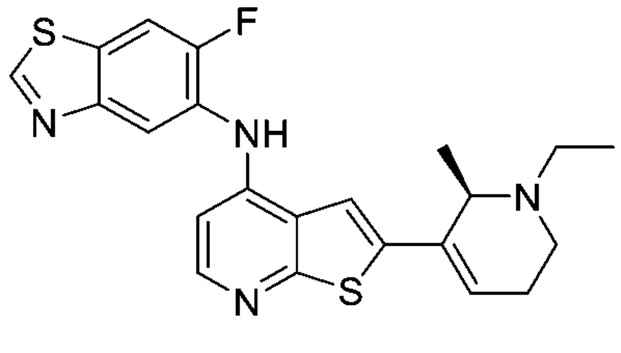
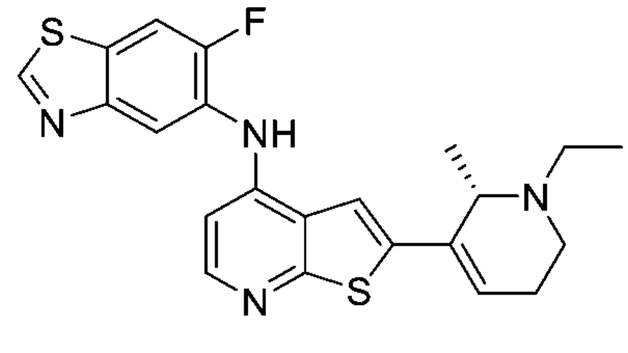
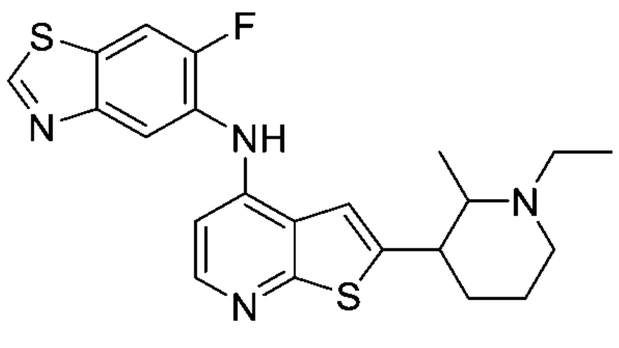
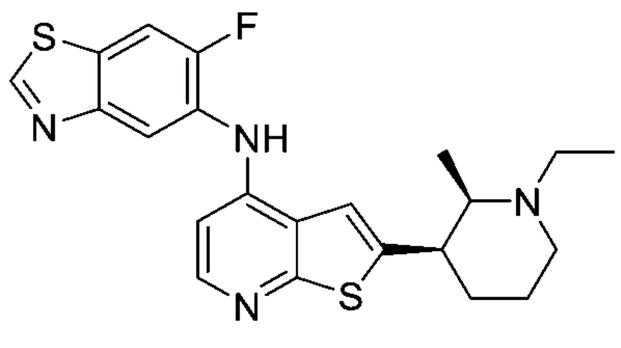
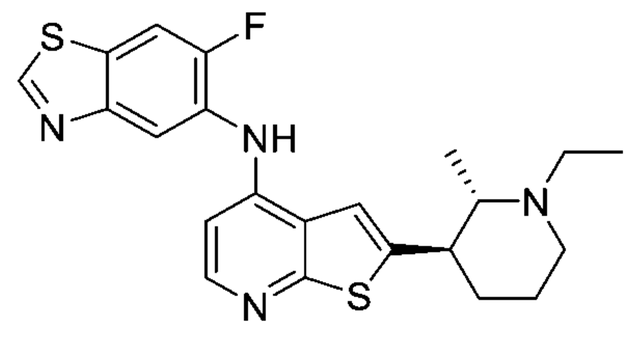
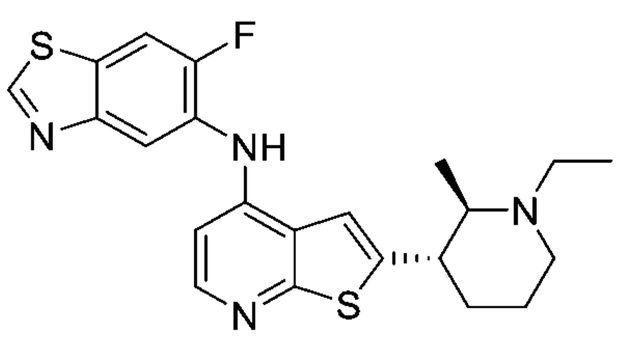
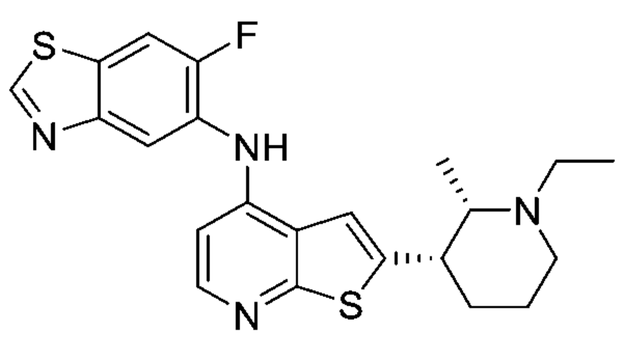
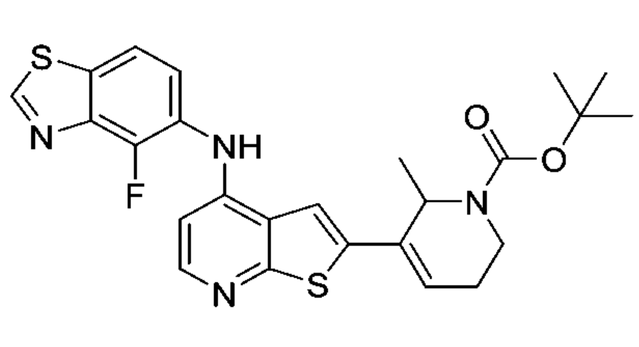
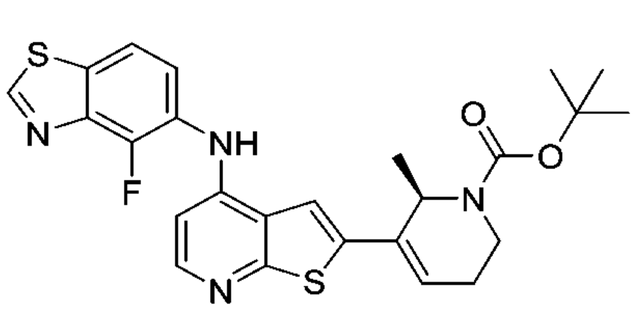
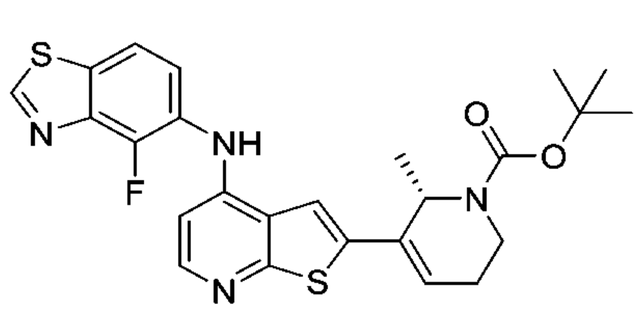
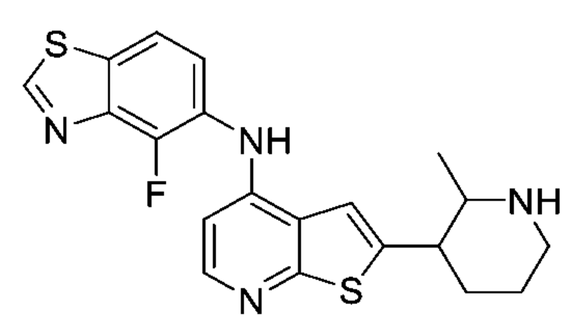




























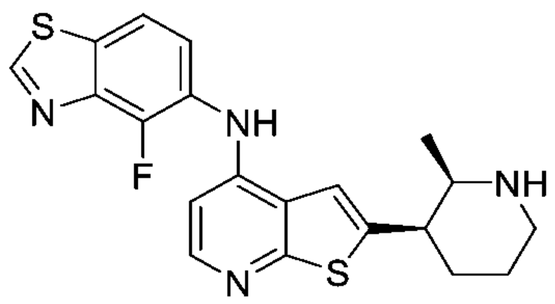
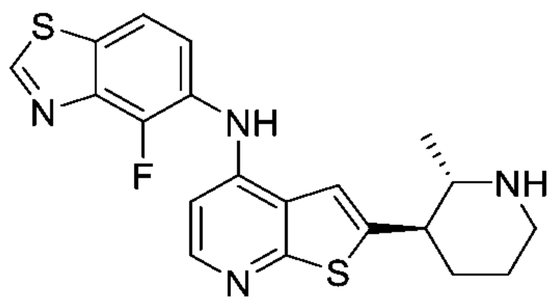
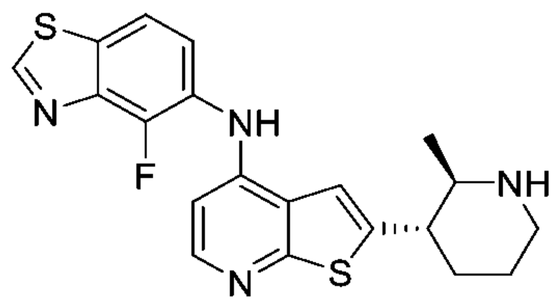
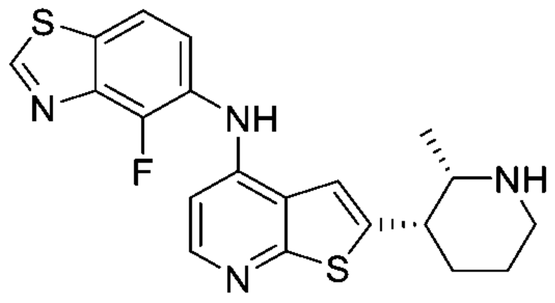
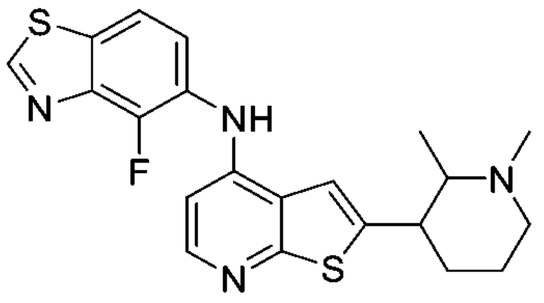
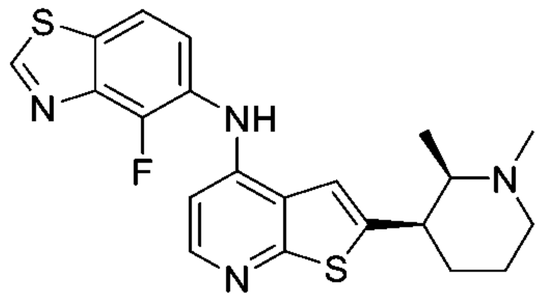
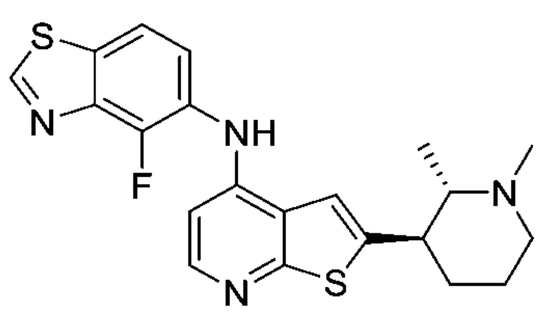
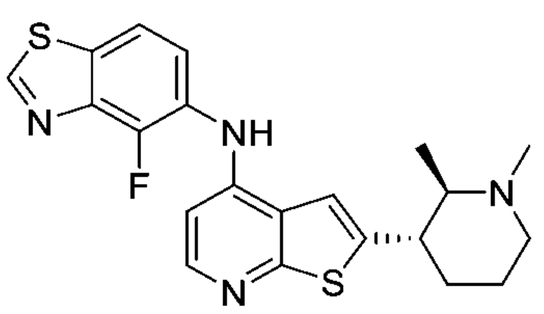
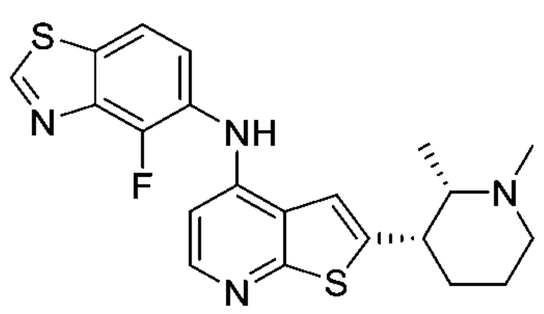
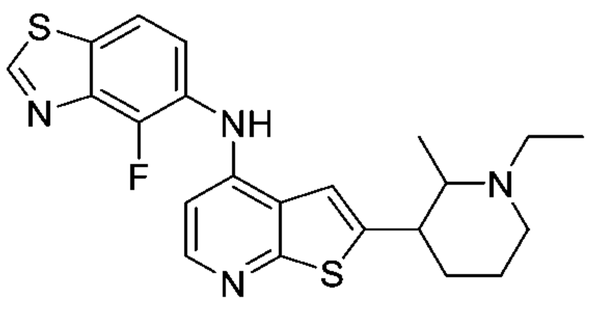
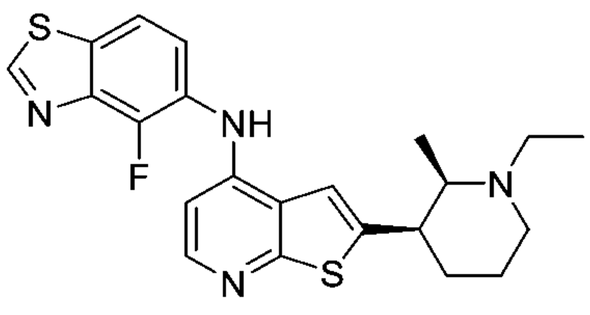
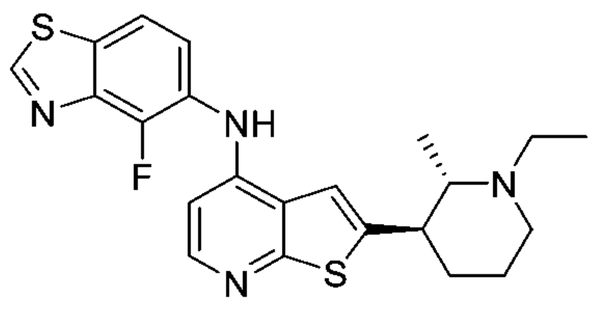
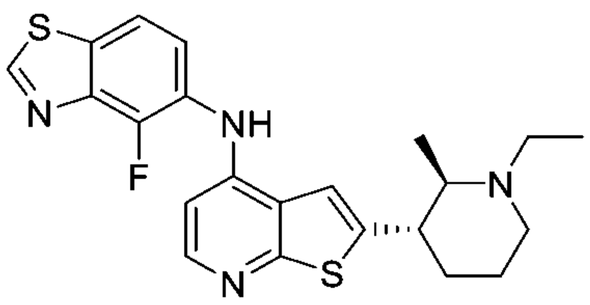
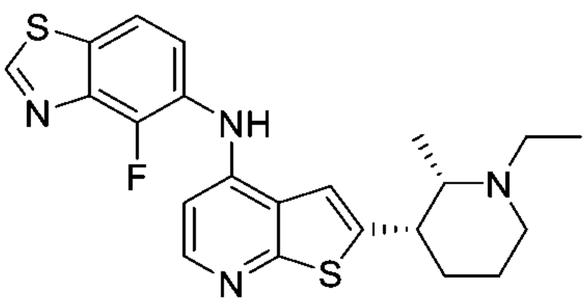
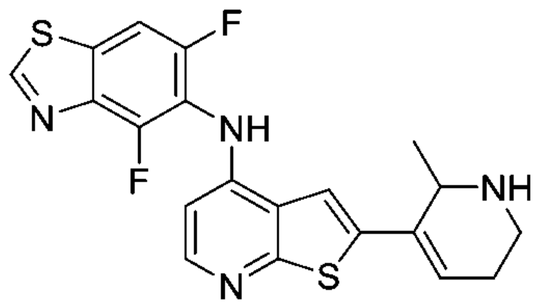
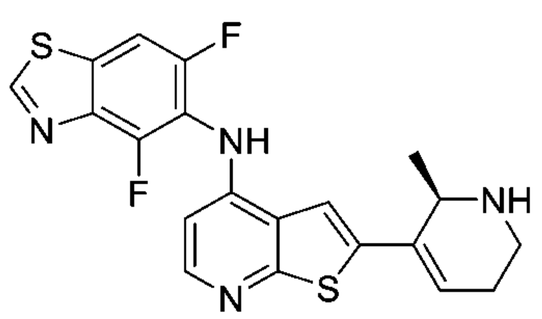
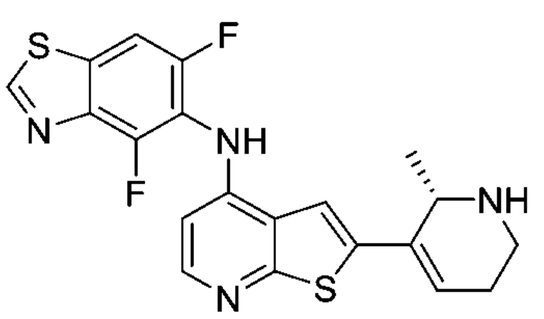
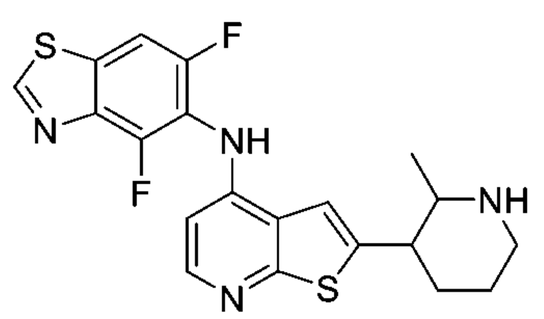
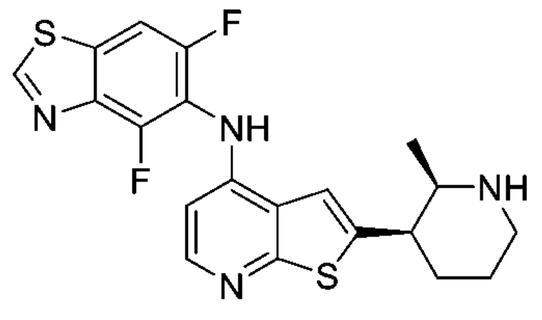
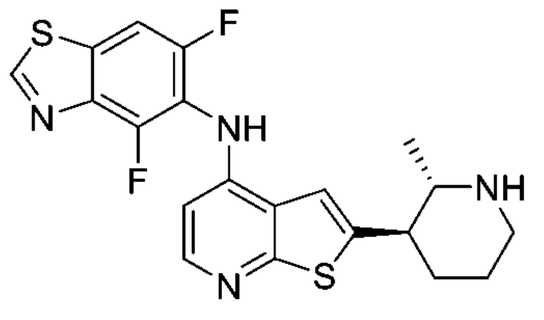
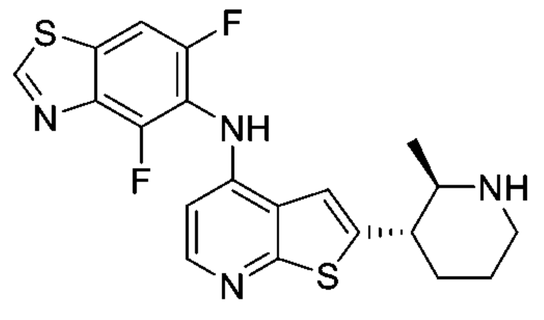
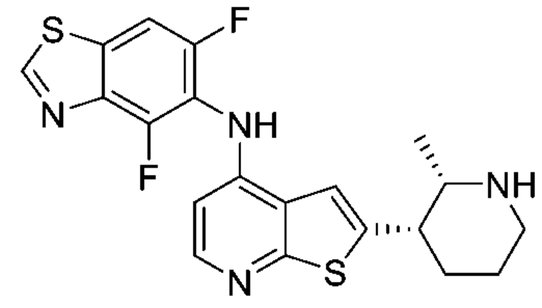
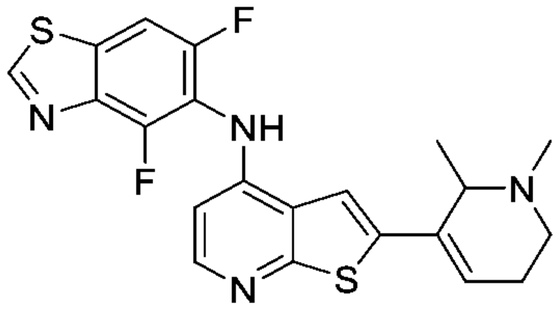
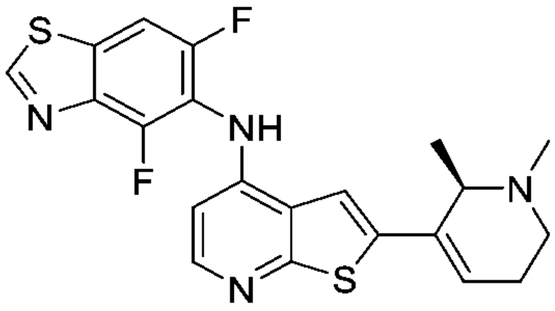
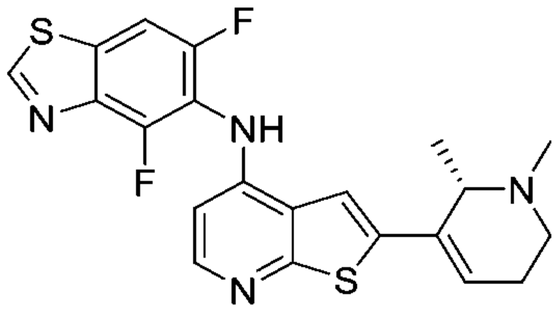
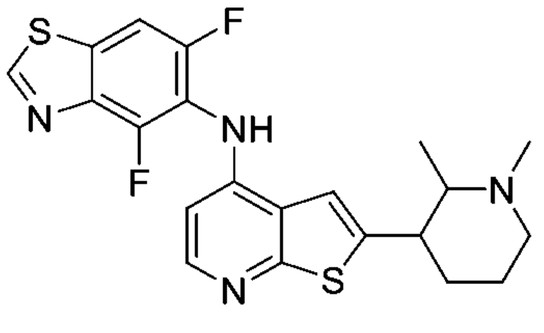
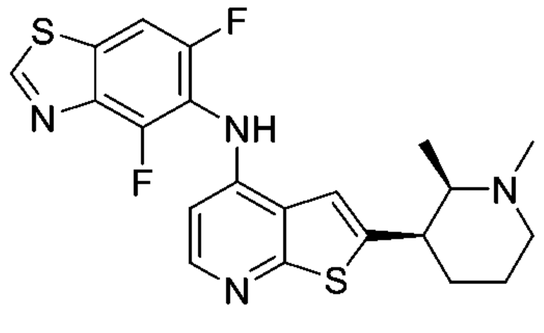




























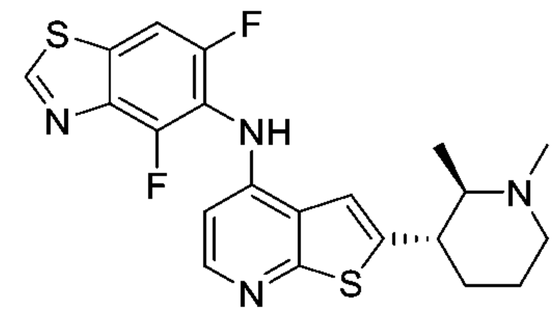
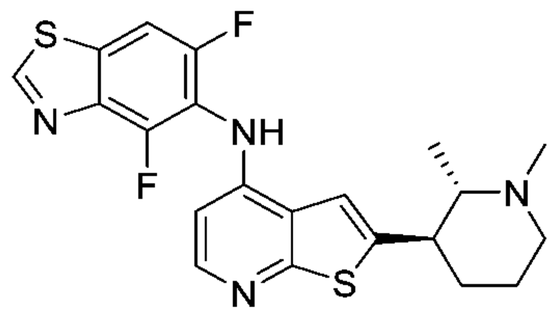
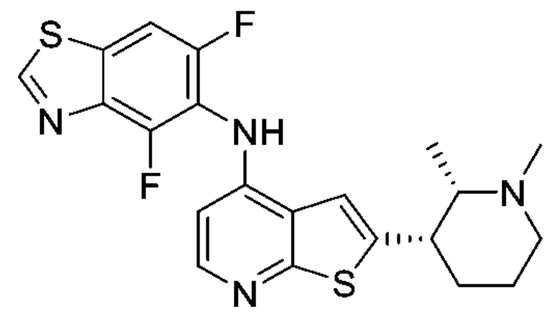
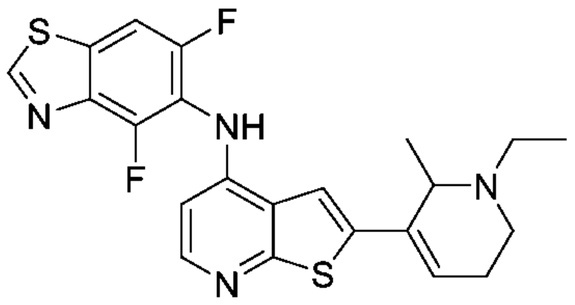
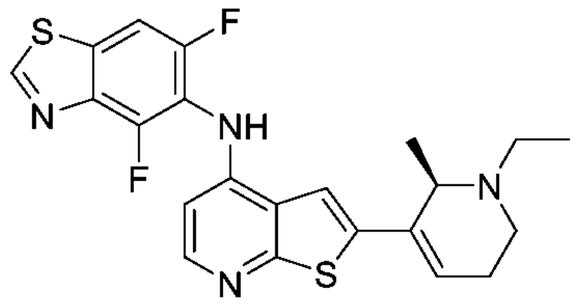
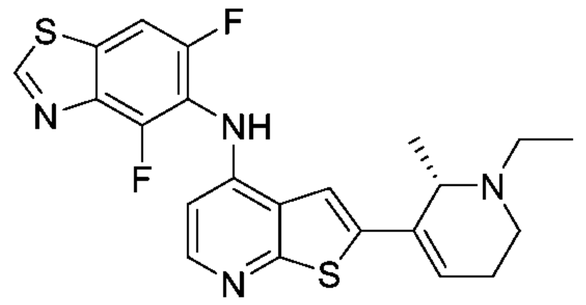
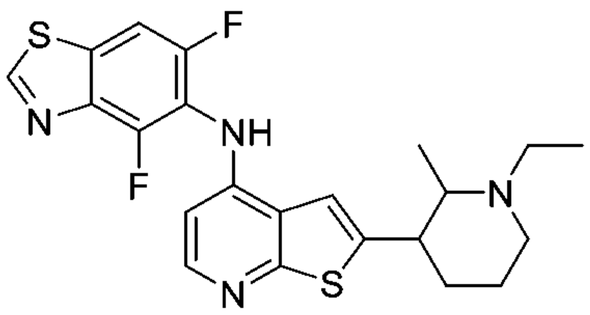
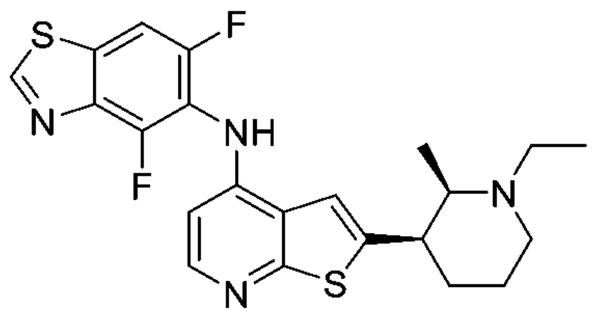
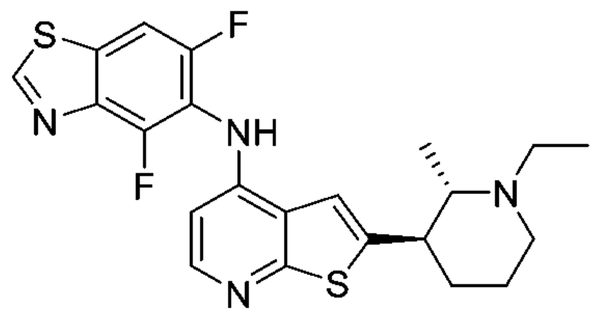
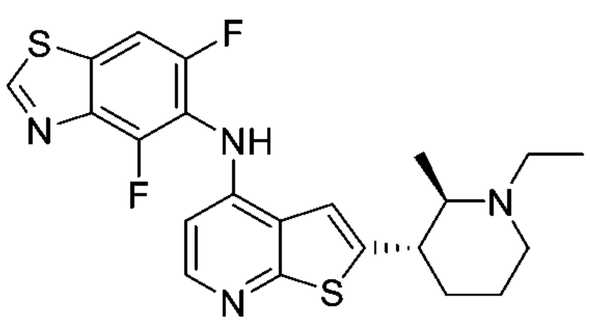
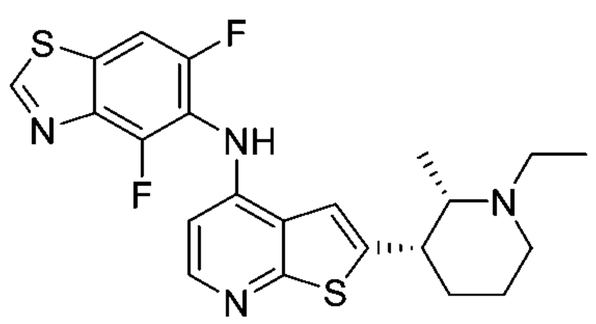































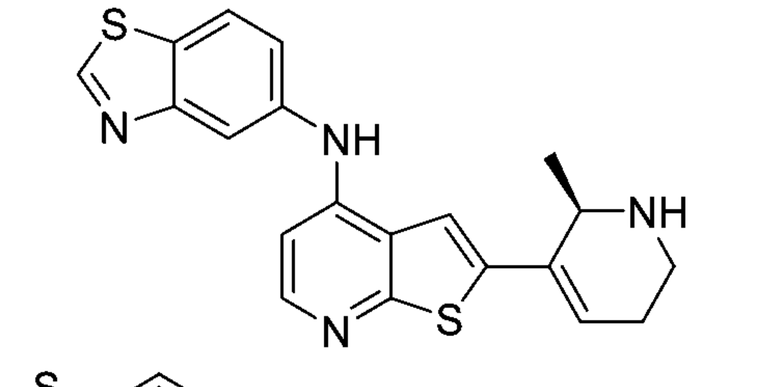
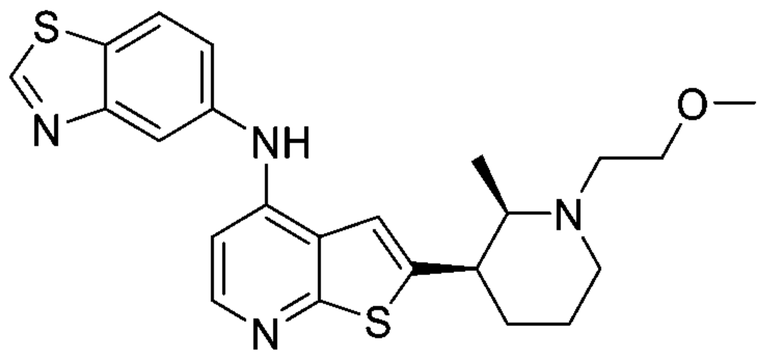
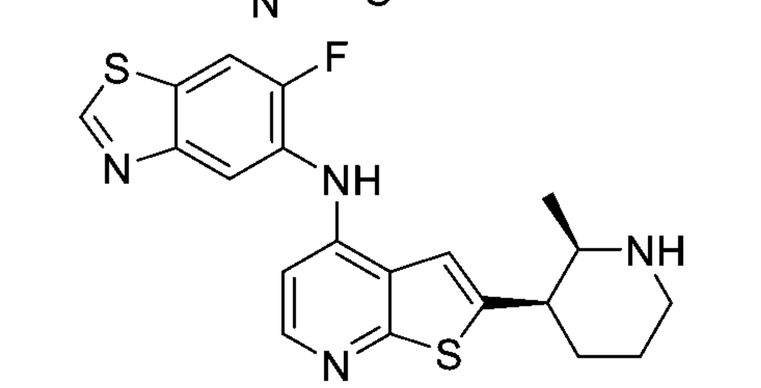
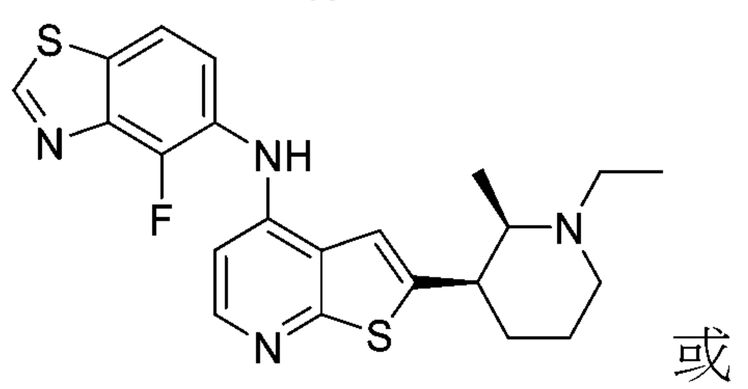

























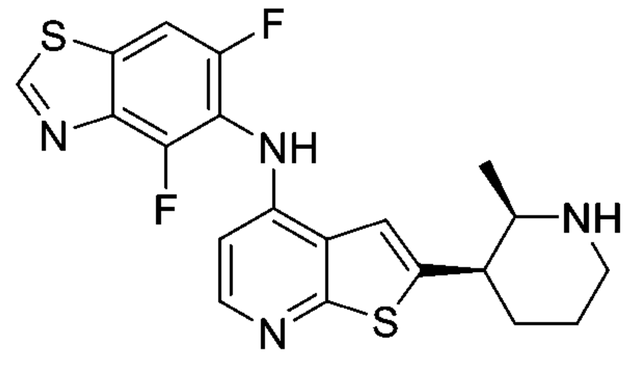




























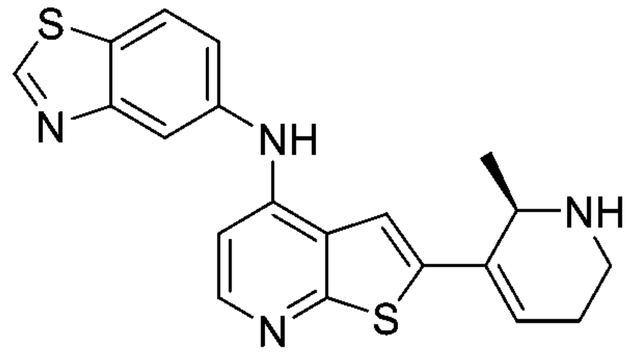
【0229】 實施例37. 如實施例1之化合物，其中該化合物為：

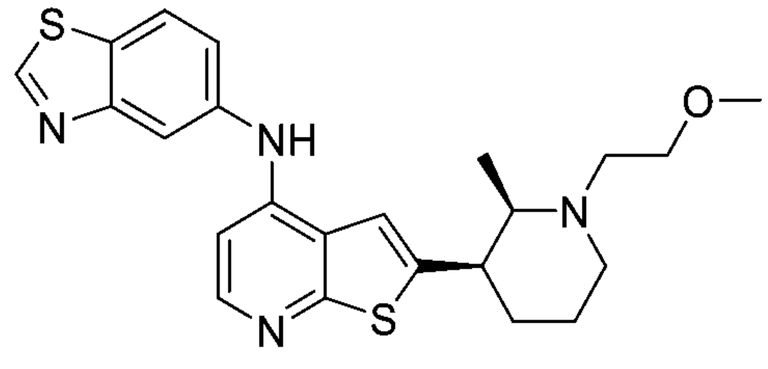
或



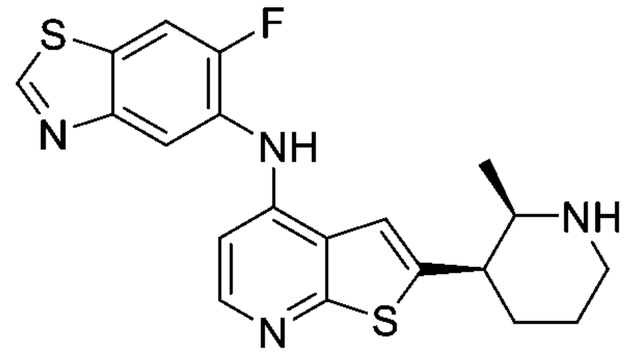
【0230】 實施例38. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



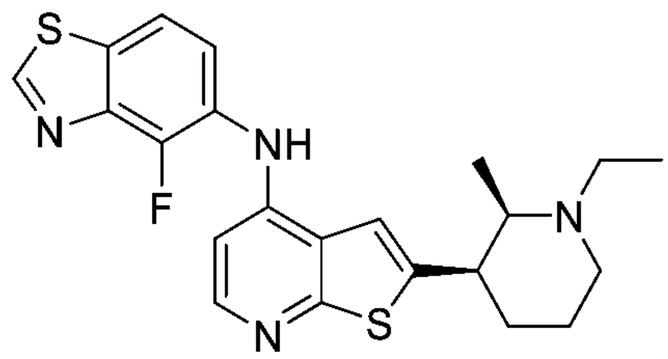
【0231】 實施例39. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



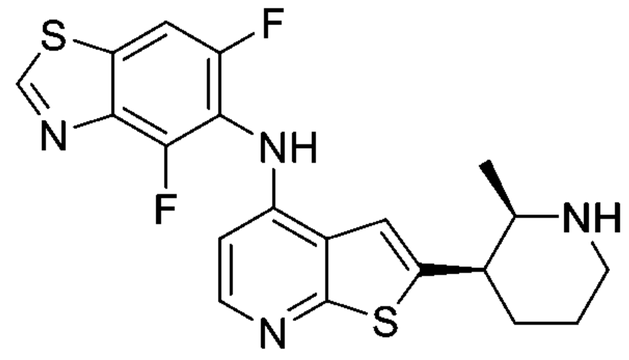
【0232】 實施例40. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



【0233】 實施例41. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



【0234】 實施例42. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



【0235】 實施例43. 一種組合物，其包含實施例1-42中任一項之化

合物及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0236】 實施例44. 一種抑制生物樣品中或患者中之RIPK2之方法，其包括使該生物樣品與治療有效量之實施例1-42中之任一者或其組合物接觸或向該患者投與治療有效量之實施例1-42中之任一者或其組合物。

【0237】 實施例45. 一種治療患者之由RIPK2介導之病症的方法，其包括向該患者投與治療有效量之實施例1-42中之任一者或其組合物。

【0238】 實施例46. 如實施例45之方法，其中該由RIPK2介導之病症為炎性病症、自體免疫病症或與NOD2受體相關之病症。

【0239】 實施例47. 如實施例46之方法，其中該炎性病症係選自炎性腸道疾病、類肉瘤病、炎性關節炎、克羅恩氏病、腹膜炎、多發性硬化、類風濕性關節炎及韋格納氏肉芽腫病。

【0240】 實施例48. 如實施例46或47之方法，其中該炎性病症為炎性腸道疾病。

【0241】 實施例49. 如實施例1-42中任一項之化合物或其組合物，其用於醫學。

【0242】 實施例50. 一種實施例1-42中任一項之化合物或其組合物之用途，其用於抑制生物樣品中或患者中之RIPK2。

【0243】 實施例51. 一種實施例1-42中任一項之化合物或其組合物之用途，其用於治療由RIPK2介導之病症。

【0244】 實施例52. 如實施例51之用途，其中該由RIPK2介導之病症為炎性病症、自體免疫病症或與NOD2受體相關之病症。

【0245】 實施例53. 如實施例52之用途，其中該炎性病症係選自炎性腸道疾病、類肉瘤病、炎性關節炎、克羅恩氏病、腹膜炎、多發性硬

化、類風濕性關節炎及韋格納氏肉芽腫病。

【0246】 實施例54. 一種實施例1-42中任一項之化合物或其組合物之用途，其用於製造用於抑制RIPK2之藥劑。

【0247】 實施例55. 一種實施例1-42中任一項之化合物或其組合物之用途，其用於製造用於治療由RIPK2介導之病症的藥劑。

【0248】 實施例56. 如實施例55之用途，其中該由RIPK2介導之病症為炎性病症、自體免疫病症或與NOD2受體相關之病症。

【0249】 實施例57. 如實施例56之用途，其中該炎性病症係選自炎性腸道疾病、類肉瘤病、炎性關節炎、克羅恩氏病、腹膜炎、多發性硬化、類風濕性關節炎及韋格納氏肉芽腫病。

【0250】 實施例58. 如實施例1-35中任一項之化合物，其中p為1、2或3。

【0251】 實施例59. 如實施例58之化合物，其中p為1。

【0252】 實施例60. 如實施例58之化合物，其中p為2。

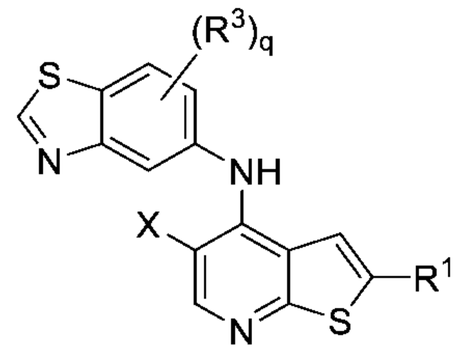
【0253】 實施例61. 如實施例58之化合物，其中p為3。

【0254】 實施例62. 如實施例29之化合物，其中R^2為C_{1-6}脂族基團。

【0255】 實施例63. 如實施例62之化合物，其中R^2為甲基或乙基。

【0256】 實施例64. 如實施例63之化合物，其中R^2為甲基。

【0257】 實施例65. 一種式I’化合物：



I’

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員單環飽和或部分不飽和雜環；具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9員至10員雙環雜環；或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7員至11員螺環稠合雜環，且其中R^1經$(R^2)_p$取代；

各R^2獨立地為鹵素、視情況經取代之C_{1-6}脂族基團、-OR、$-N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、$-SO_2R$或視情況經取代之具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至7員飽和雜環；

各R獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-6}脂族基團或視情況經取代之具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至6員飽和雜環；或

氮原子上之兩個R基團與其所連接之原子一起形成具有1或2個獨立地選自氮、氧或硫之其他雜原子的4員至6員雜環；

各R^3獨立地為鹵素、CN、$-N(R)_2$、-OR或視情況經取代之C_{1-6}脂族基團；

X為氫或鹵素；

p為0-4；且

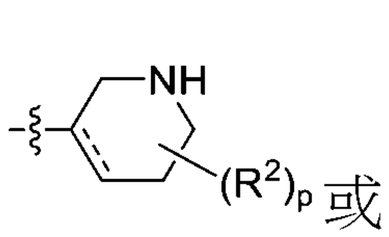
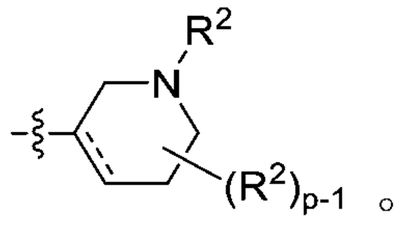
q為0-4。

【0258】 實施例66. 如實施例65之化合物，其中R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員單環飽和或部分不飽和雜環，其中R^1經$(R^2)_p$取代。

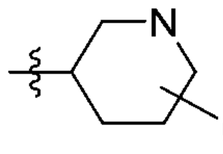
【0259】 實施例67. 如實施例65或66之化合物，其中R^1為

。

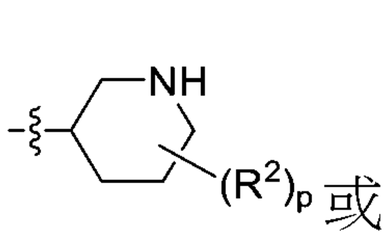
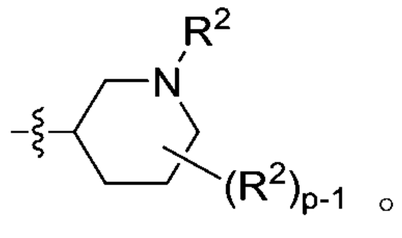
【0260】 實施例68. 如實施例67之化合物，其中R^1為


或

。

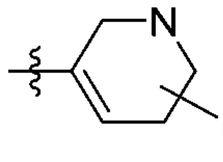
【0261】 實施例69. 如實施例67之化合物，其中R^1為


。

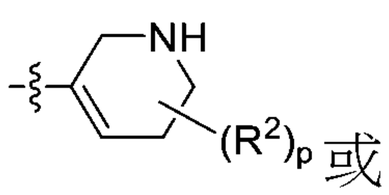
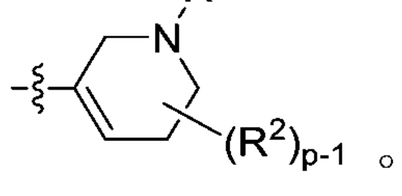
【0262】 實施例70. 如實施例69之化合物，其中R^1為


或

。

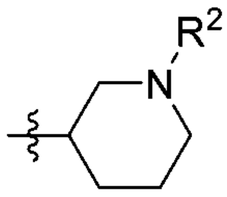
【0263】 實施例71. 如實施例67之化合物，其中R^1為


。

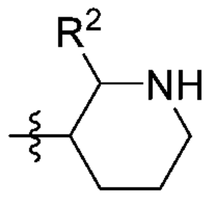
【0264】 實施例72. 如實施例71之化合物，其中R^1為


或

。

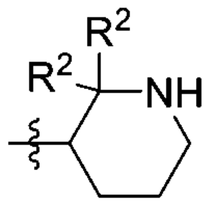
【0265】 實施例73. 如實施例70之化合物，其中R^1為


。

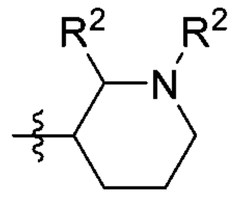
【0266】 實施例74. 如實施例70之化合物，其中R^1為


。

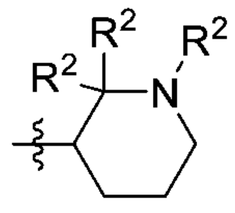
【0267】 實施例75. 如實施例70之化合物，其中R^1為


。

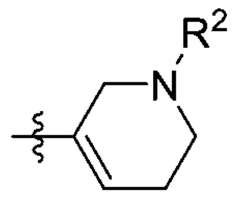
【0268】 實施例76. 如實施例70之化合物，其中R^1為



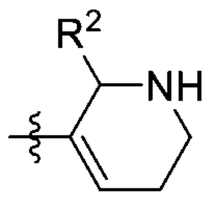
【0269】 實施例77. 如實施例70之化合物，其中R^1為



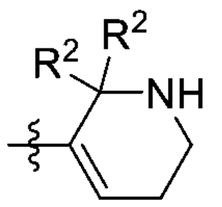
【0270】 實施例78. 如實施例72之化合物，其中R^1為



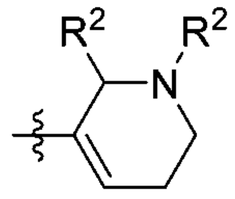
【0271】 實施例79. 如實施例72之化合物，其中R^1為



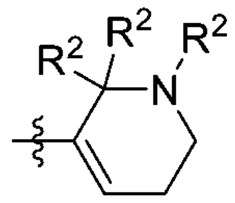
【0272】 實施例80. 如實施例72之化合物，其中R^1為



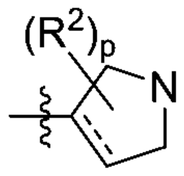
【0273】 實施例81. 如實施例72之化合物，其中R^1為



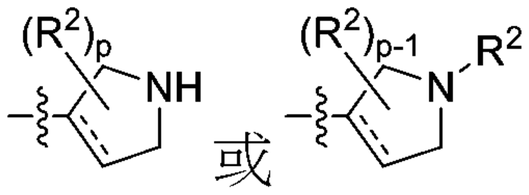
【0274】 實施例82. 如實施例72之化合物，其中R^1為



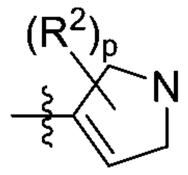
【0275】 實施例83. 如實施例65或66之化合物，其中R^1為



【0276】 實施例84. 如實施例83之化合物，其中R^1為

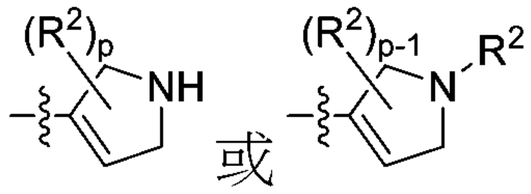


【0277】 實施例85. 如實施例84之化合物，其中R^1為



。

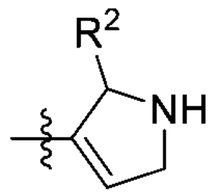
【0278】 實施例86. 如實施例85之化合物，其中R^1為



或

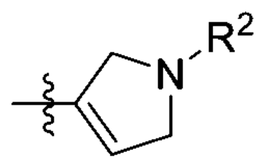
。

【0279】 實施例87. 如實施例86之化合物，其中R^1為



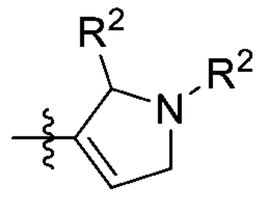
。

【0280】 實施例88. 如實施例86之化合物，其中R^1為



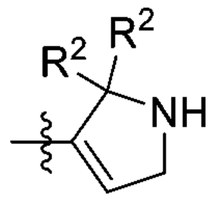
。

【0281】 實施例89. 如實施例86之化合物，其中R^1為



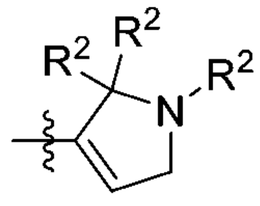
。

【0282】 實施例90. 如實施例86之化合物，其中R^1為



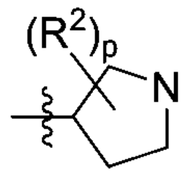
。

【0283】 實施例91. 如實施例86之化合物，其中R^1為



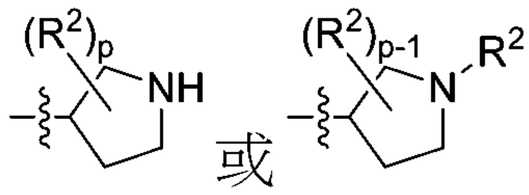
。

【0284】 實施例92. 如實施例84之化合物，其中R^1為

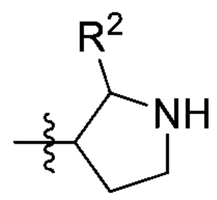


。

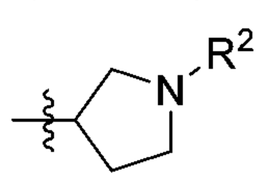
【0285】 實施例93. 如實施例92之化合物，其中R^1為



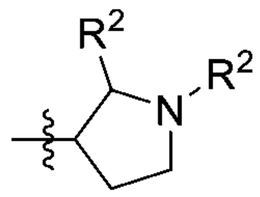
【0286】 實施例94. 如實施例93之化合物，其中R^1為



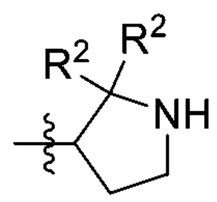
【0287】 實施例95. 如實施例93之化合物，其中R^1為



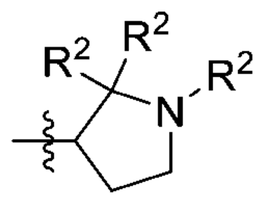
【0288】 實施例96. 如實施例93之化合物，其中R^1為



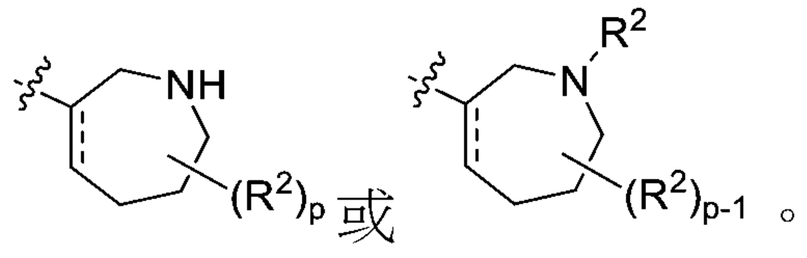
【0289】 實施例97. 如實施例93之化合物，其中R^1為



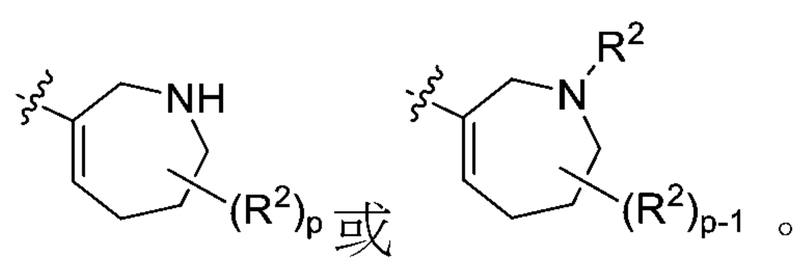
【0290】 實施例98. 如實施例93之化合物，其中R^1為



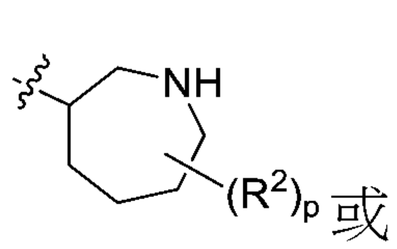
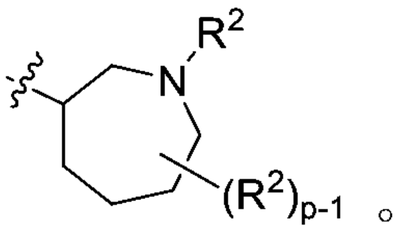
【0291】 實施例99. 如實施例65或66之化合物，其中R^1為



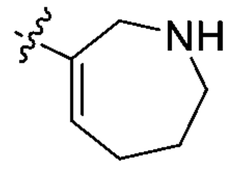
【0292】 實施例100. 如實施例99之化合物，其中R^1為



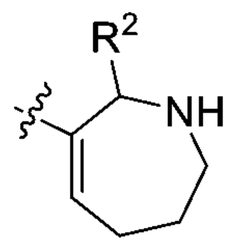
【0293】 實施例101. 如實施例99之化合物，其中R^1為


或

。

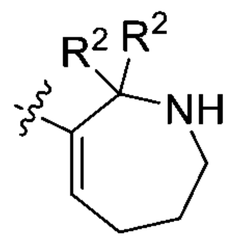
【0294】 實施例102. 如實施例100之化合物，其中R^1為


。

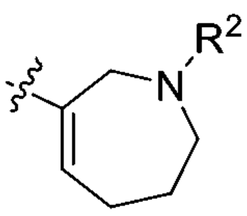
【0295】 實施例103. 如實施例100之化合物，其中R^1為


。

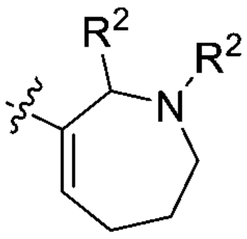
【0296】 實施例104. 如實施例100之化合物，其中R^1為


。

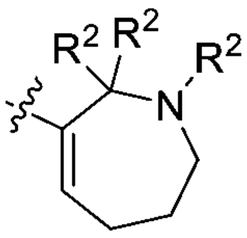
【0297】 實施例105. 如實施例100之化合物，其中R^1為


。

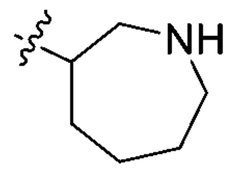
【0298】 實施例106. 如實施例100之化合物，其中R^1為


。

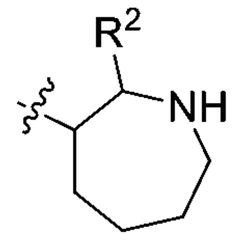
【0299】 實施例107. 如實施例100之化合物，其中R^1為


。

【0300】 實施例108. 如實施例101之化合物，其中R^1為

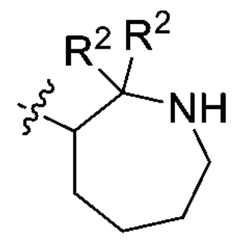

。

【0301】 實施例109. 如實施例101之化合物，其中R^1為



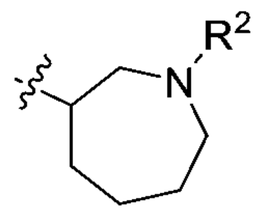
。

【0302】 實施例110. 如實施例101之化合物，其中R^1為



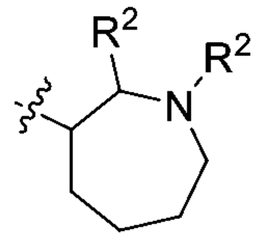
。

【0303】 實施例111. 如實施例101之化合物，其中R^1為



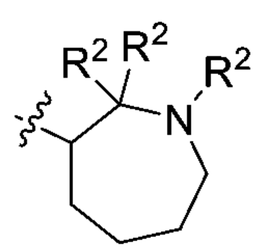
。

【0304】 實施例112. 如實施例101之化合物，其中R^1為



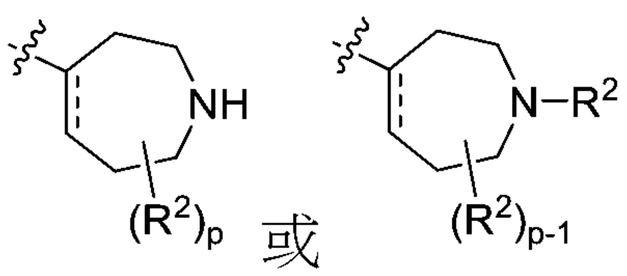
。

【0305】 實施例113. 如實施例101之化合物，其中R^1為



。

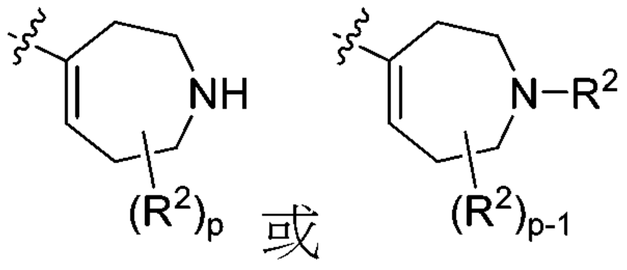
【0306】 實施例114. 如實施例65或66之化合物，其中R^1為



或

。

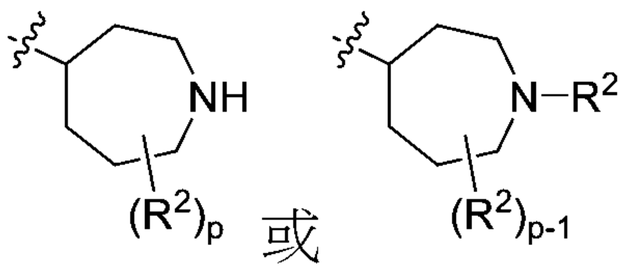
【0307】 實施例115. 如實施例114之化合物，其中R^1為



或

。

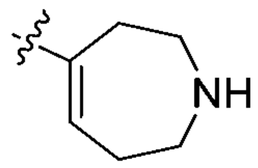
【0308】 實施例116. 如實施例114之化合物，其中R^1為



或

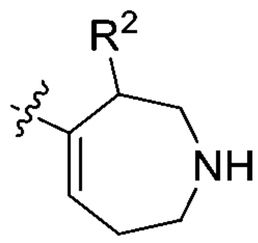
。

【0309】 實施例117. 如實施例115之化合物，其中R^1為



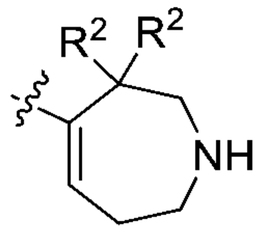
。

【0310】 實施例118. 如實施例115之化合物，其中R^1為



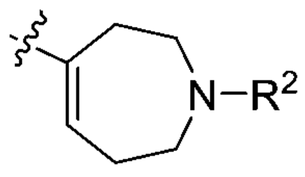
。

【0311】 實施例119. 如實施例115之化合物，其中R^1為



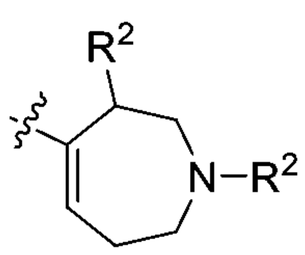
。

【0312】 實施例120. 如實施例115之化合物，其中R^1為



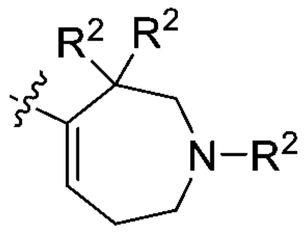
。

【0313】 實施例121. 如實施例115之化合物，其中R^1為



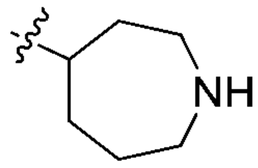
。

【0314】 實施例122. 如實施例115之化合物，其中R^1為



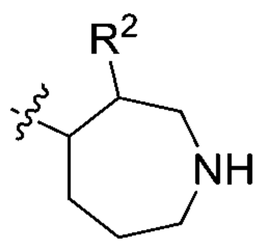
。

【0315】 實施例123. 如實施例116之化合物，其中R1為



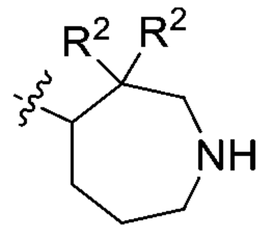
。

【0316】 實施例124. 如實施例116之化合物，其中R^1為



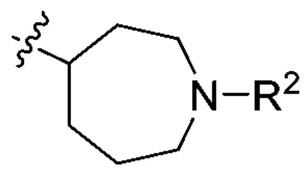
。

【0317】 實施例125. 如實施例116之化合物，其中R^1為



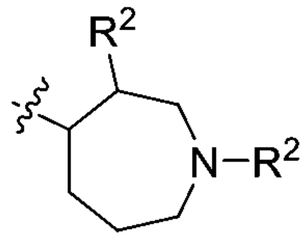
。

【0318】 實施例126. 如實施例116之化合物，其中R^1為



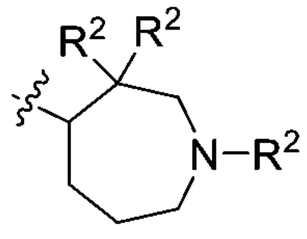
。

【0319】 實施例127. 如實施例116之化合物，其中R^1為



。

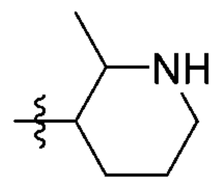
【0320】 實施例128. 如實施例116之化合物，其中R^1為



。

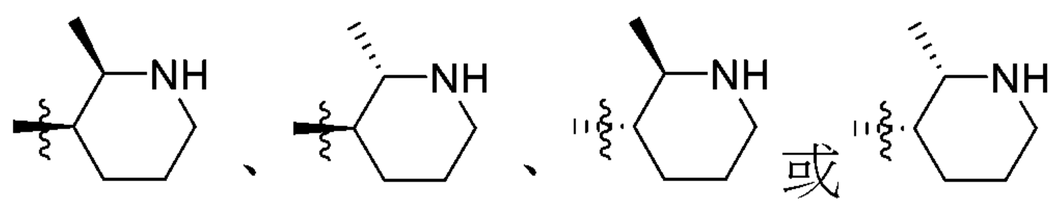
【0321】 實施例129. 如實施例65-128中任一項之化合物，其中R^2為視情況經取代之C_{1-6}脂族基團。

【0322】 實施例130. 如實施例65-70或74中任一項之化合物，其中R^1為



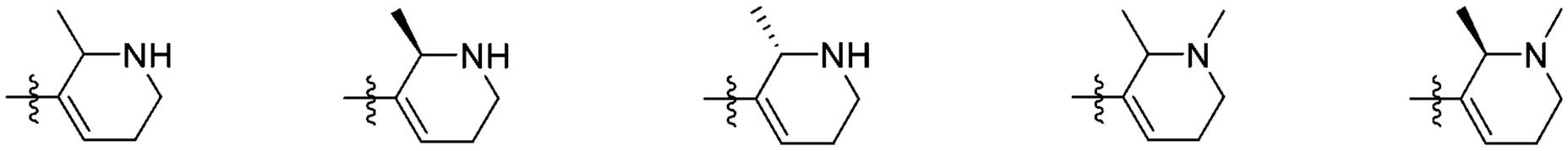
。

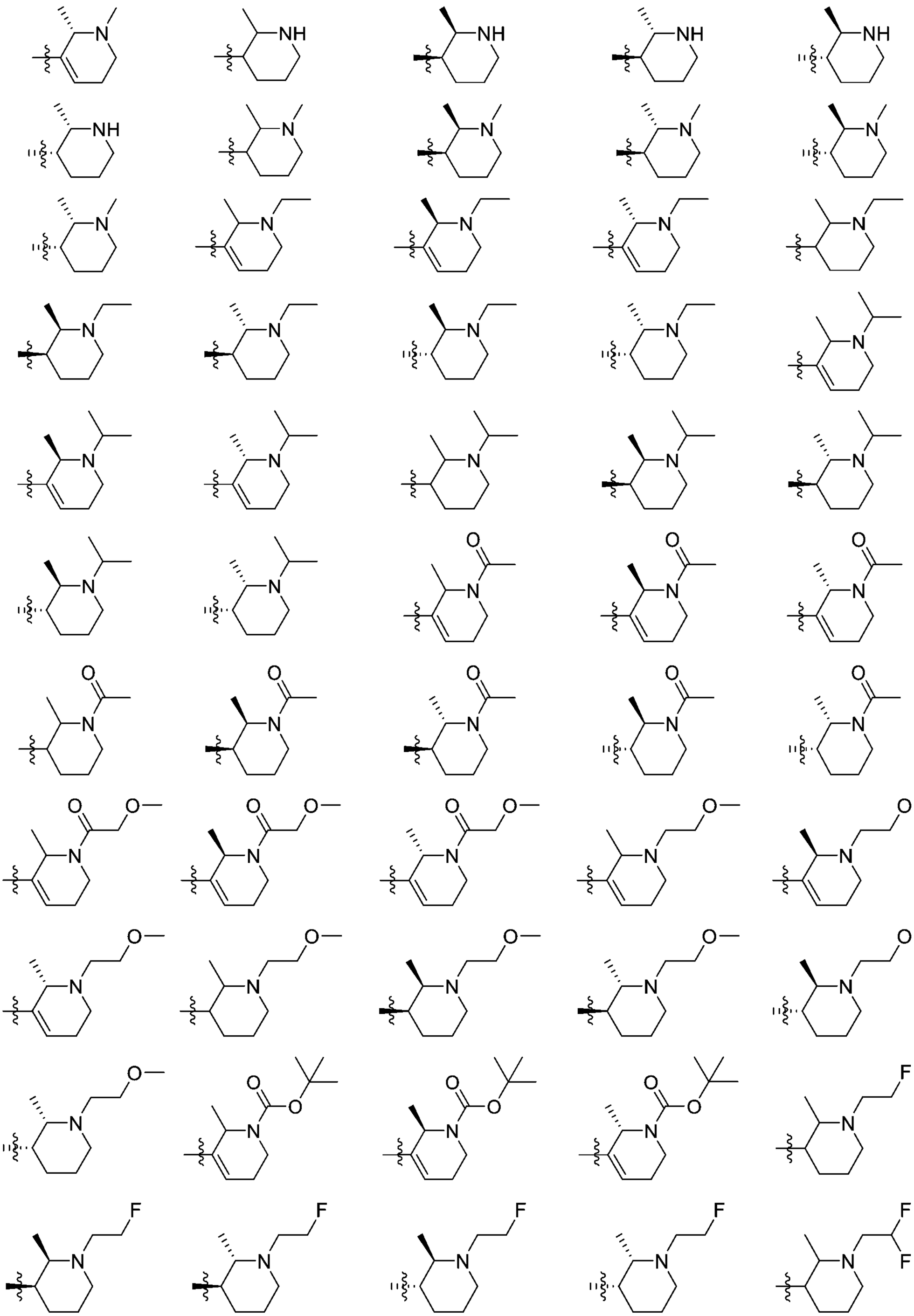
【0323】 實施例131. 如實施例130之化合物，其中R^1為

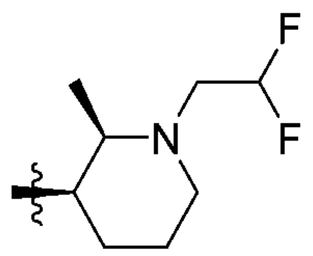
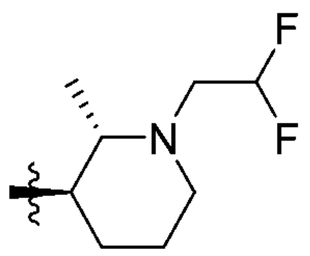
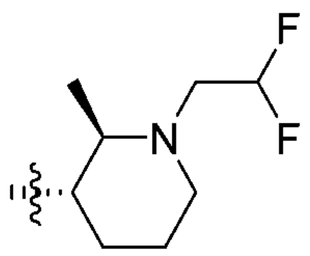
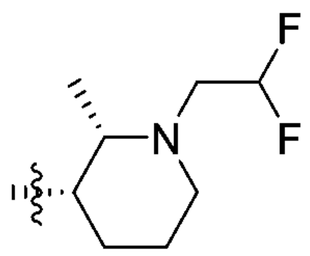
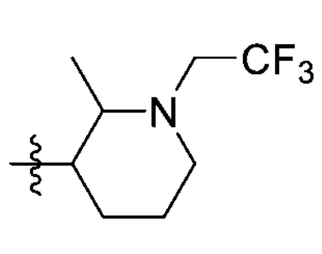
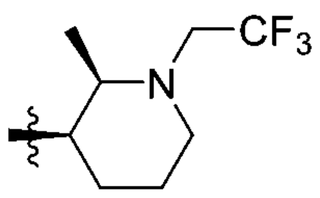
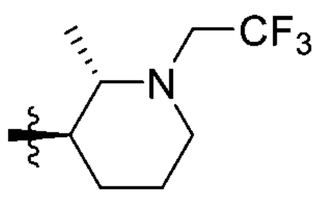
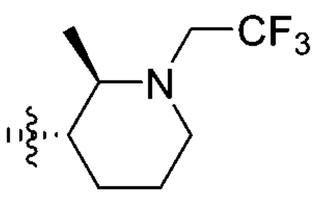
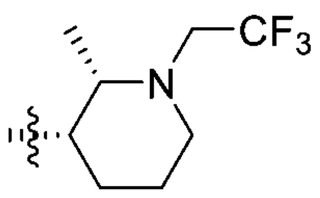
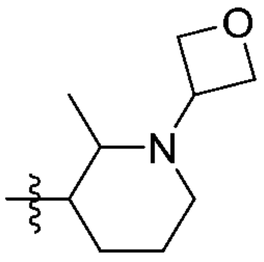
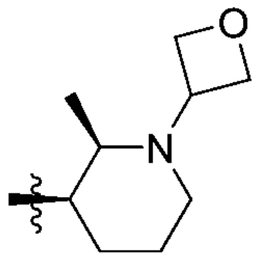
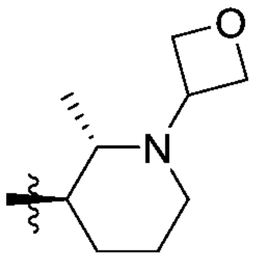
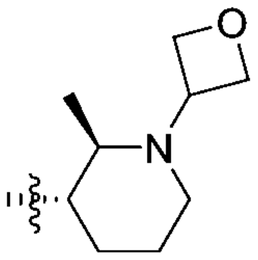
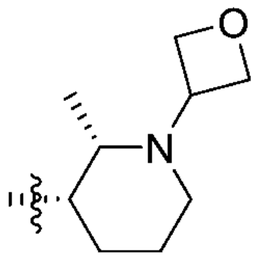
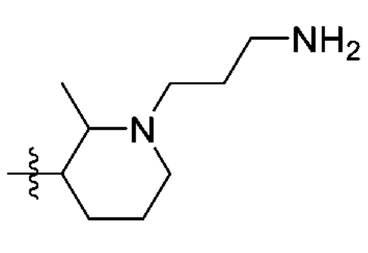
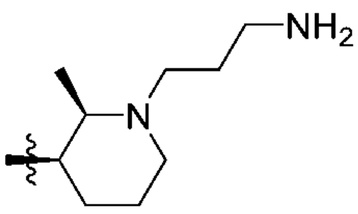
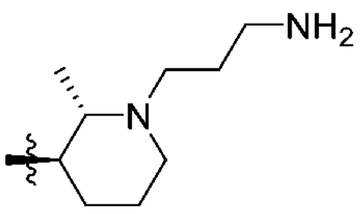
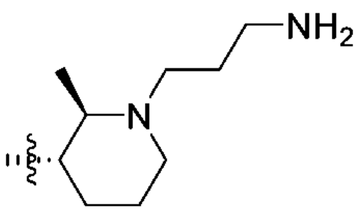
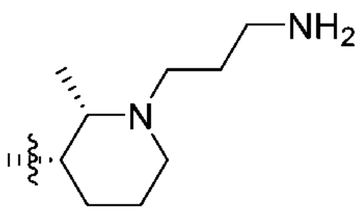
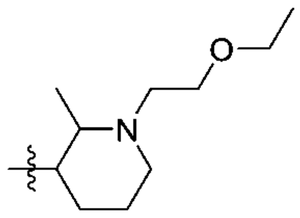
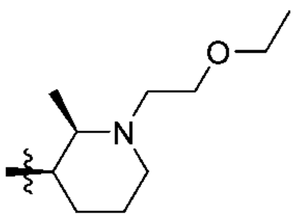
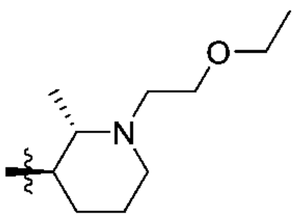
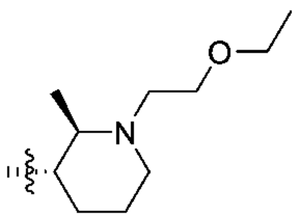
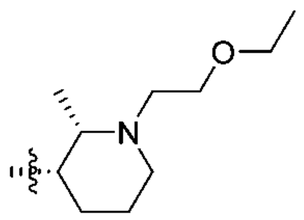
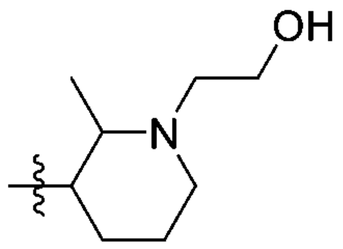
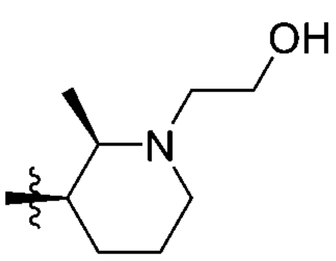
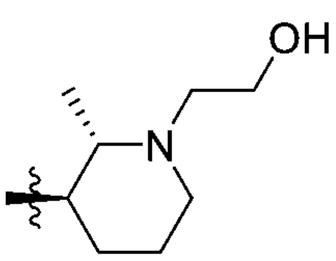
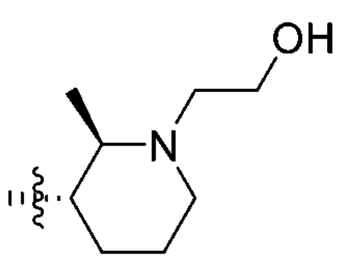
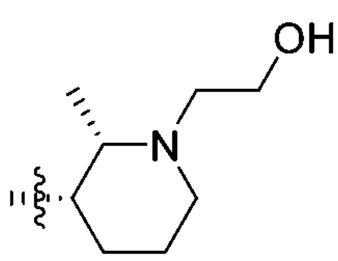
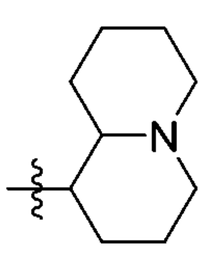
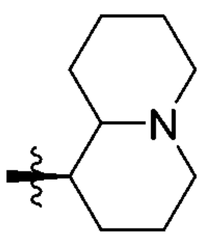
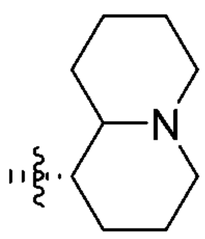
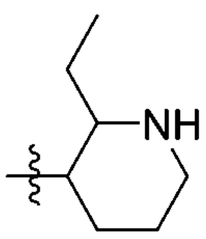
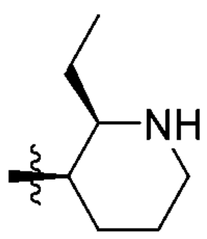
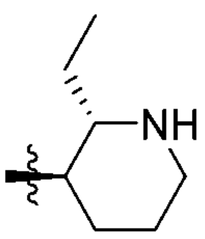
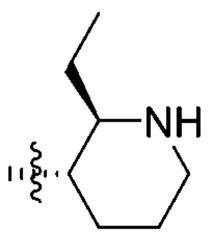
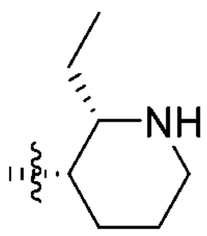
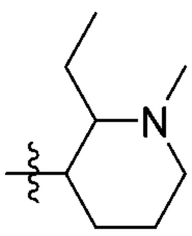
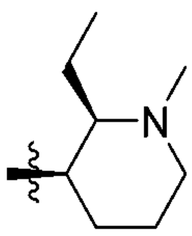
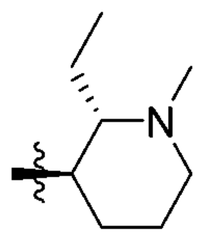
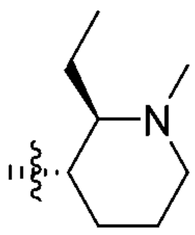
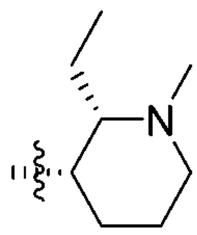
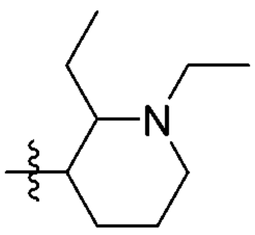
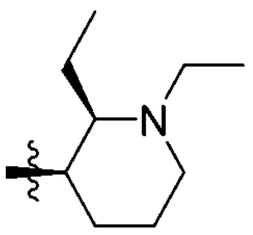
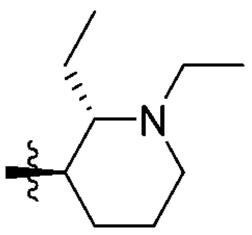
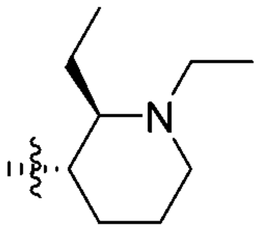
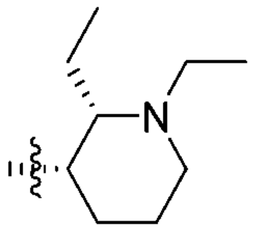
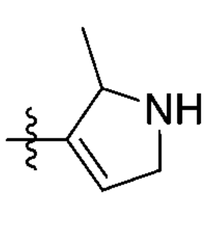
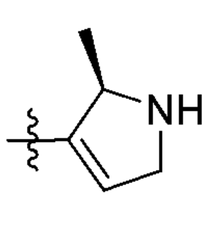
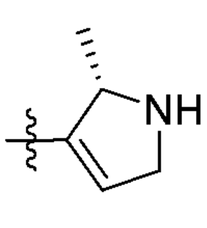
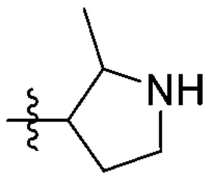
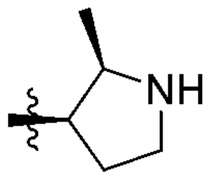
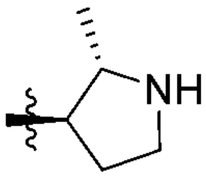
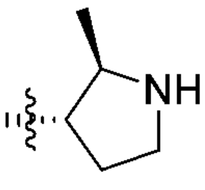
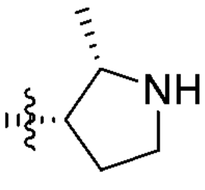


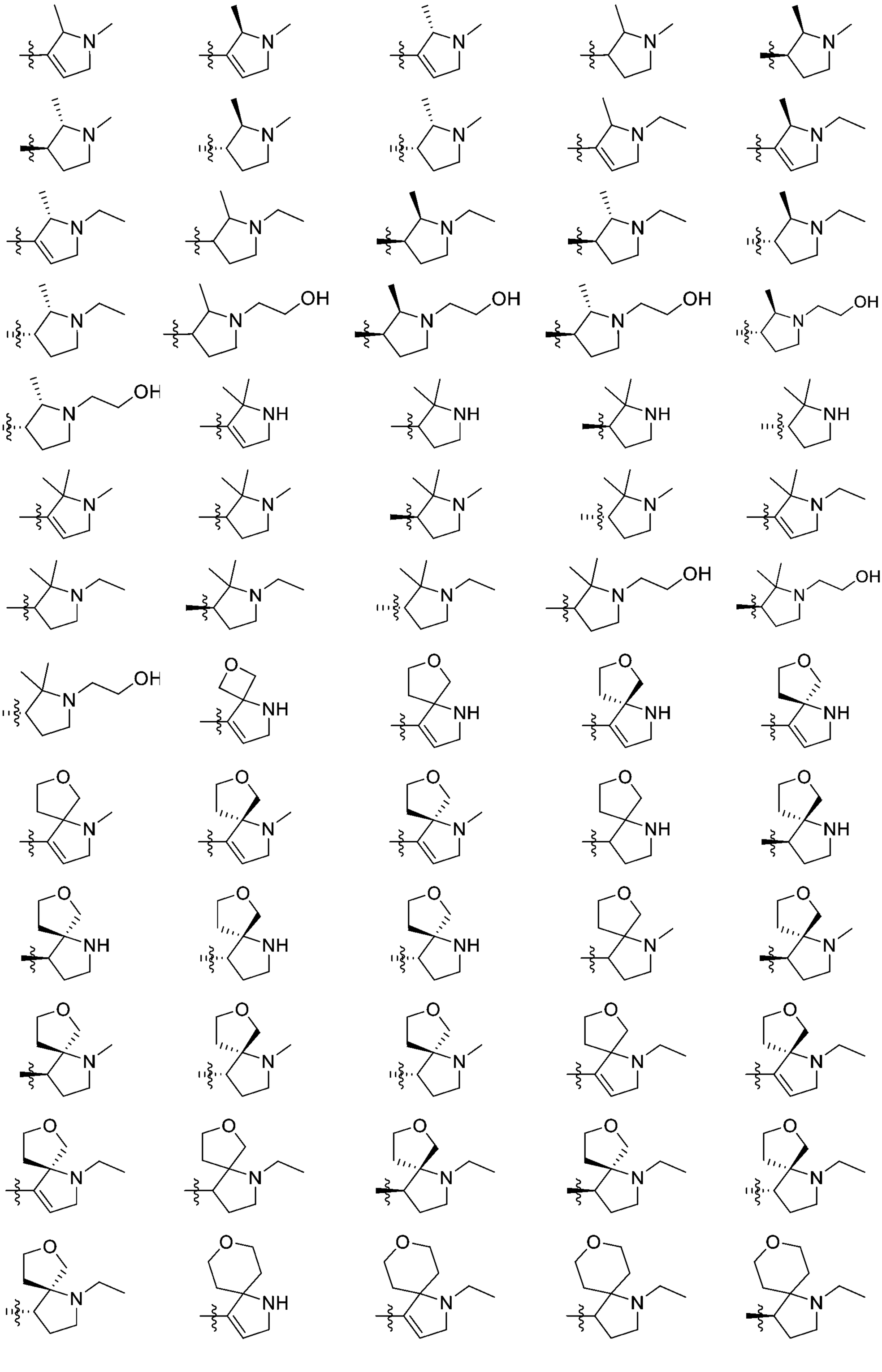
或

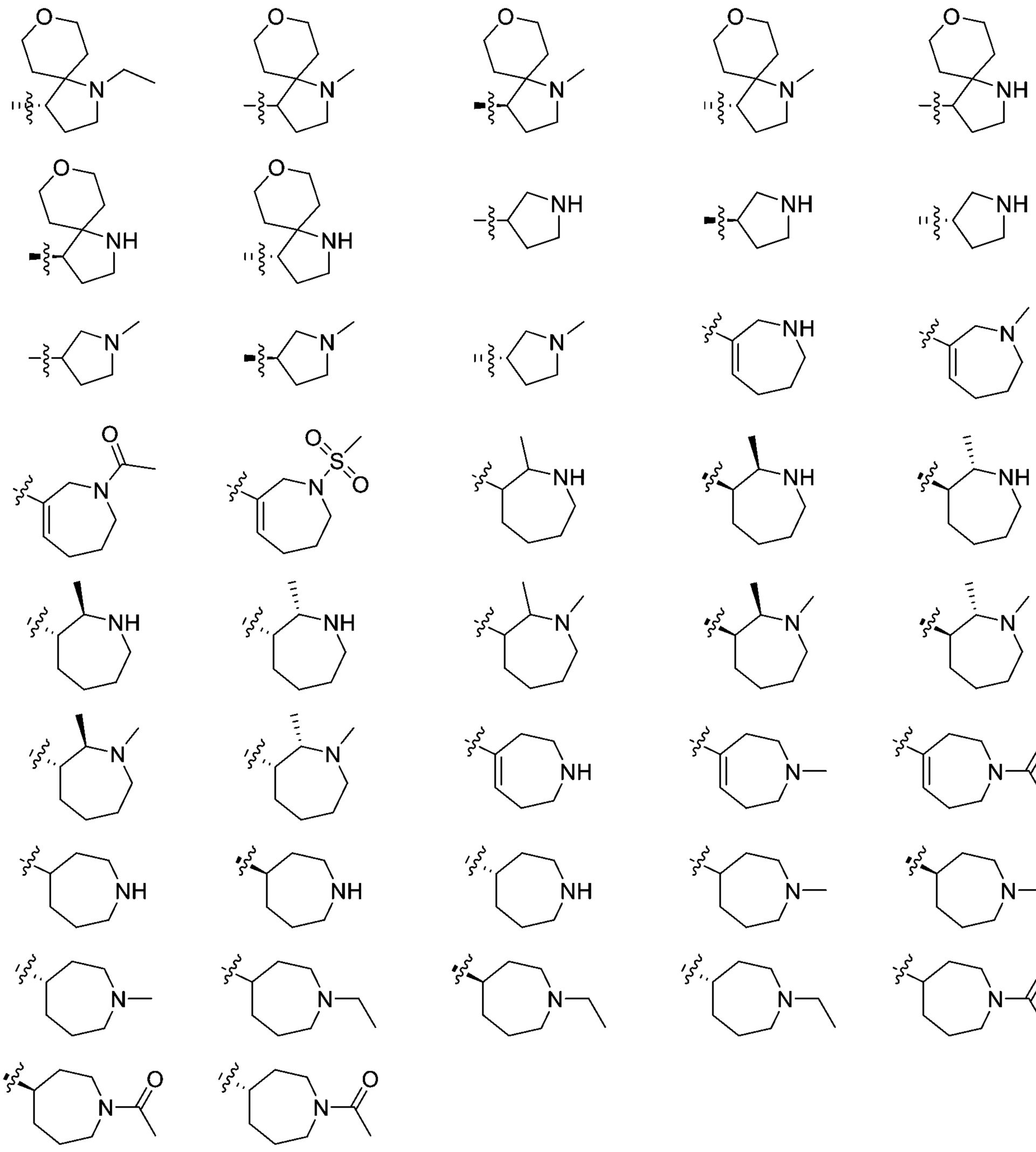
【0324】 實施例132. 如實施例65之化合物，其中R^1係選自



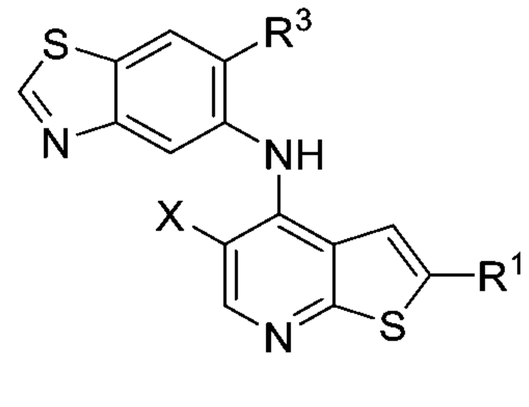






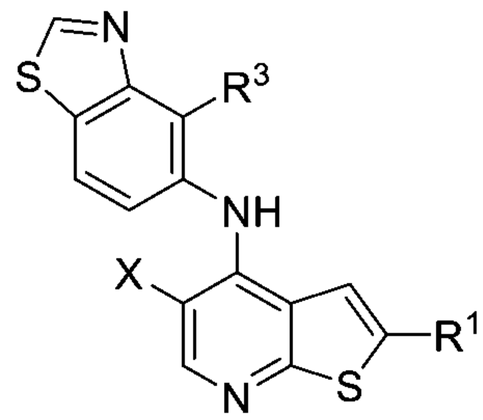
【0325】 實施例133. 如實施例65-132中任一項之化合物，其中該化合物具有式**II'**：



II'

或其醫藥學上可接受之鹽。

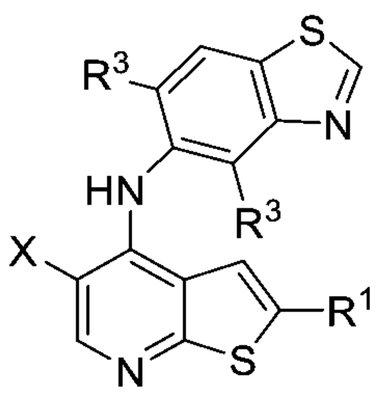
【0326】 實施例134. 如實施例65-132中任一項之化合物，其中該化合物具有式**III'**：



III'

或其醫藥學上可接受之鹽。

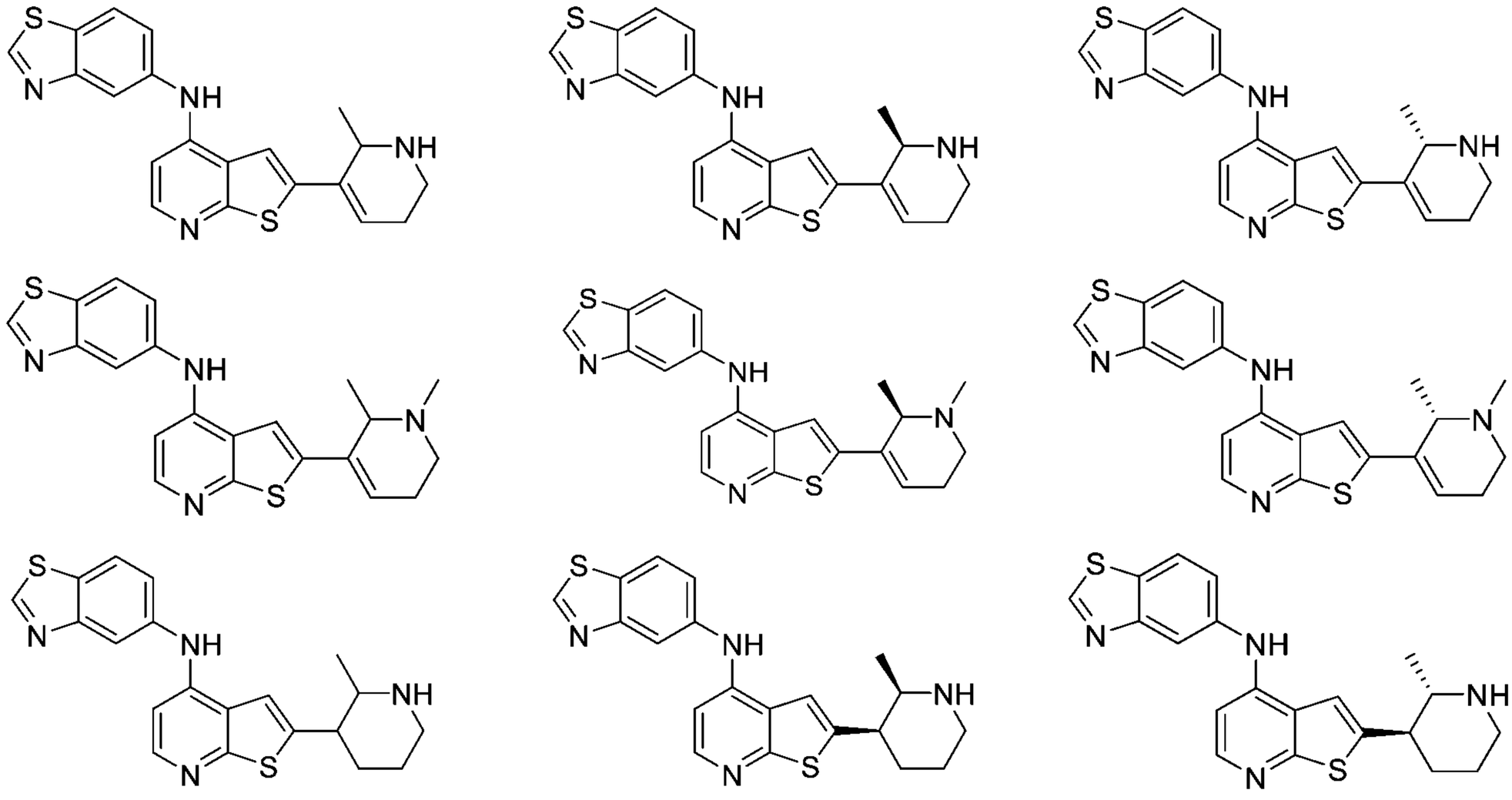
【0327】 實施例135. 如實施例65-132中任一項之化合物，其中該化合物具有式**IV'**：

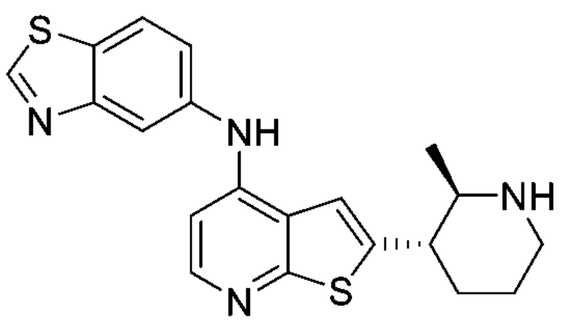
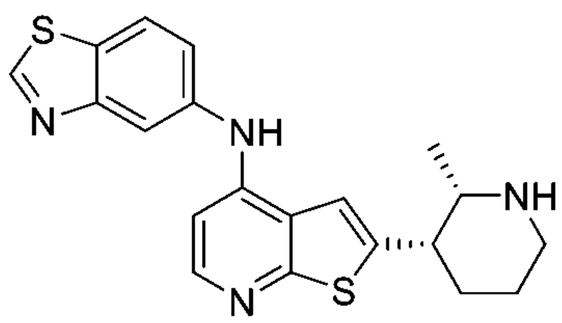
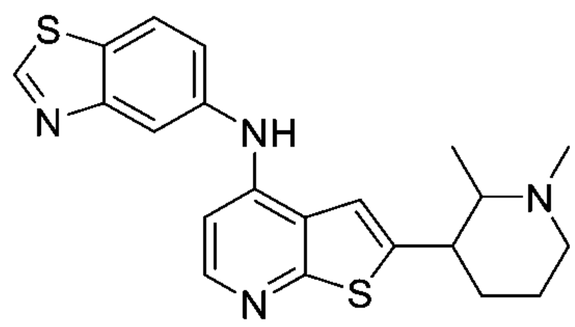
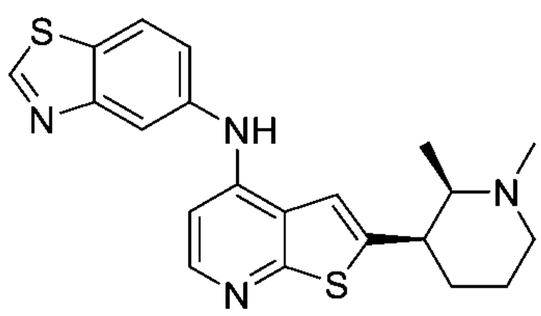
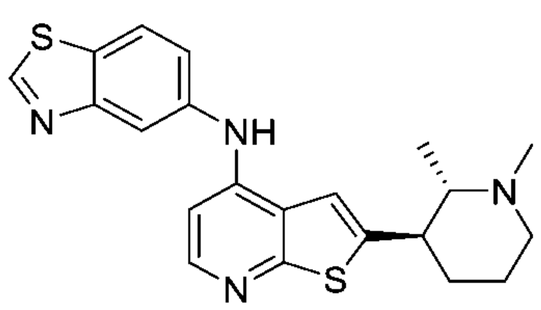
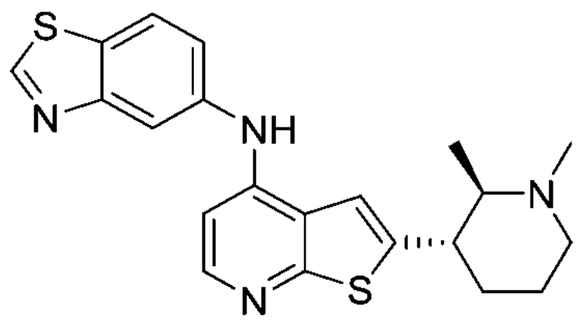
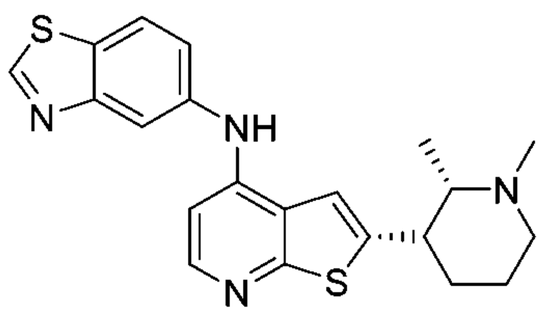
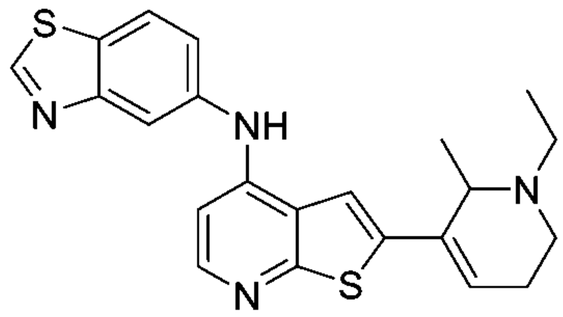
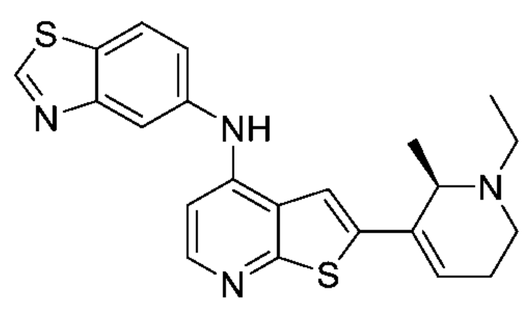
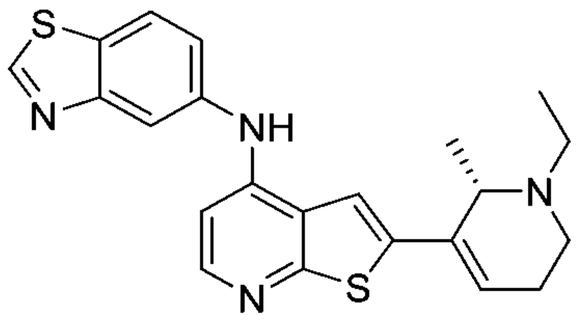
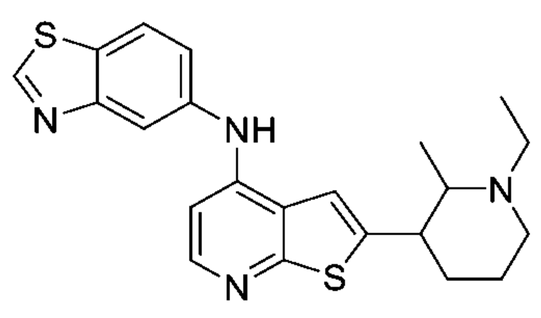
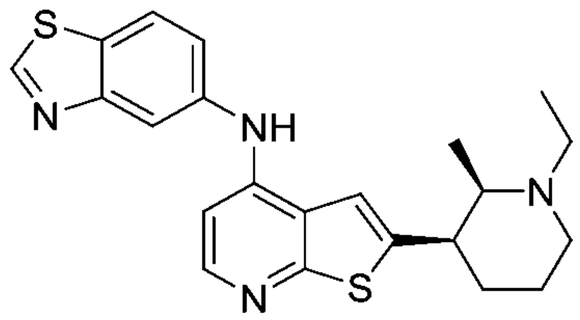
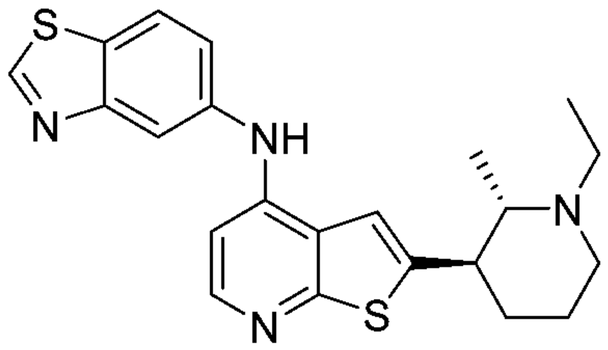
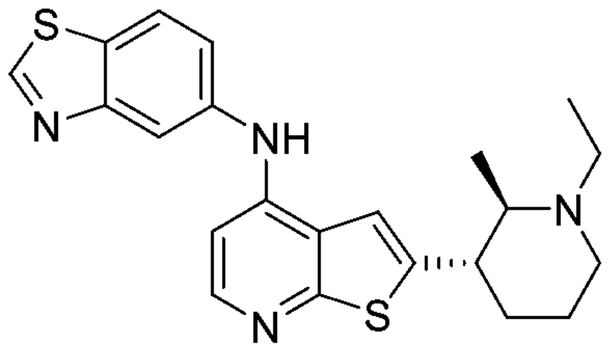
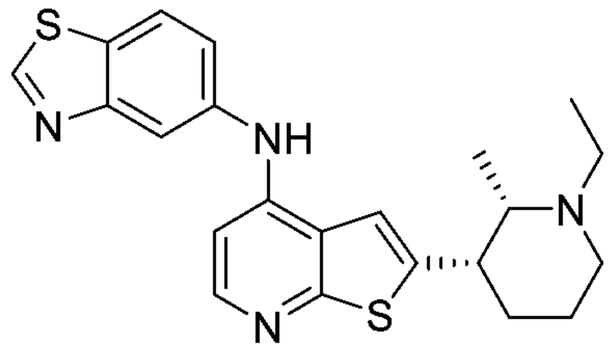
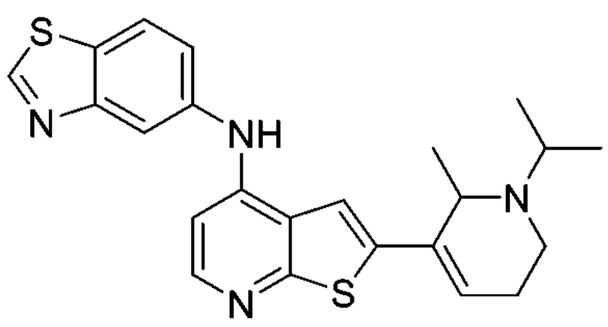
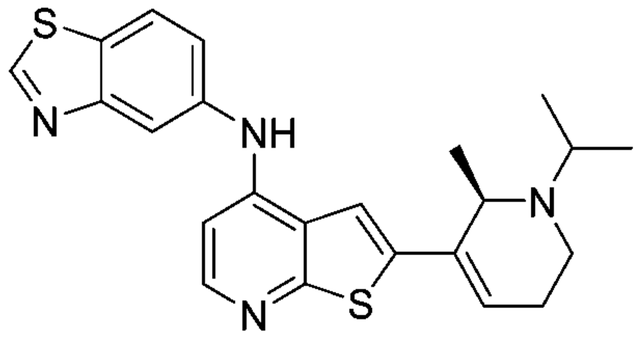
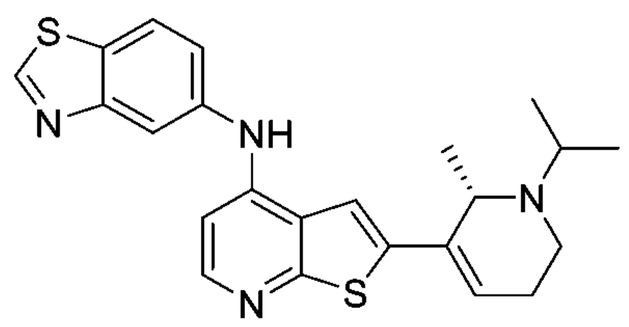
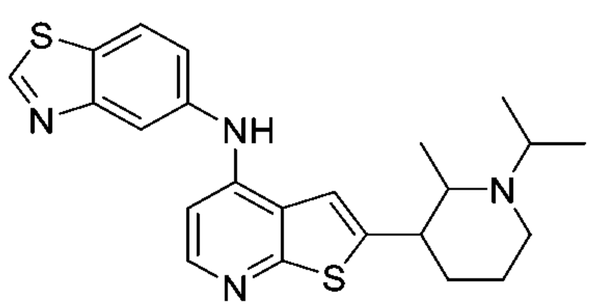
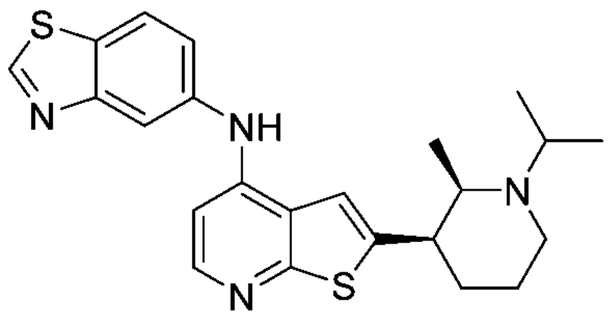
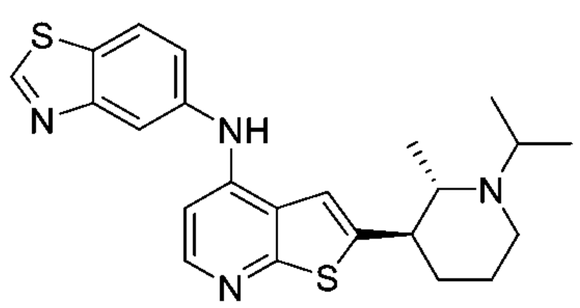
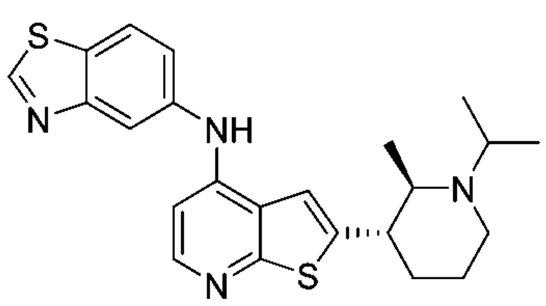
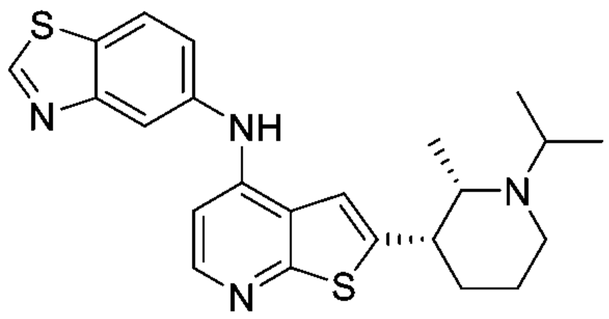
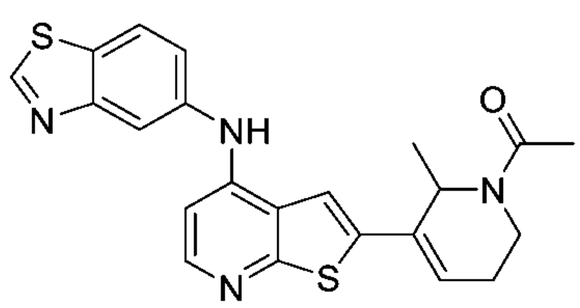


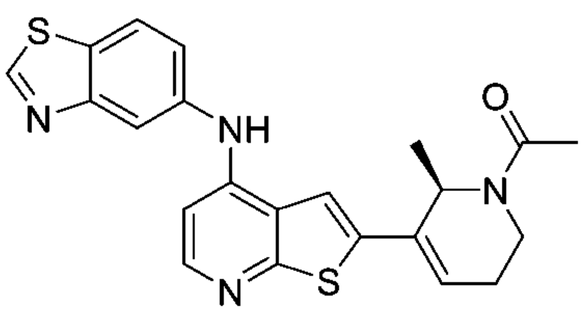
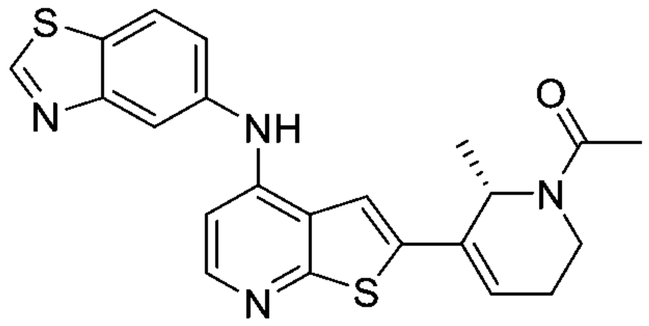
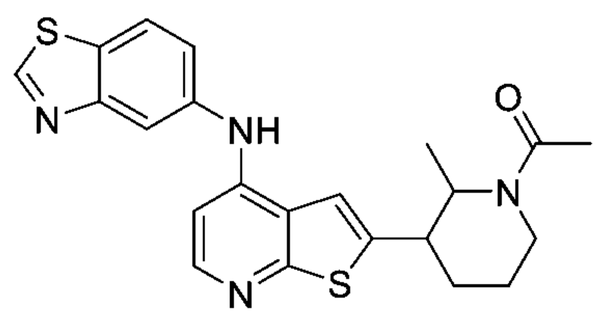
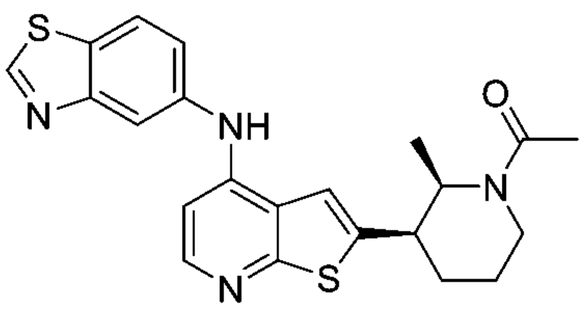
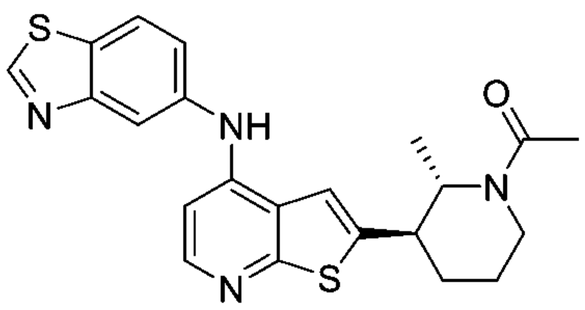
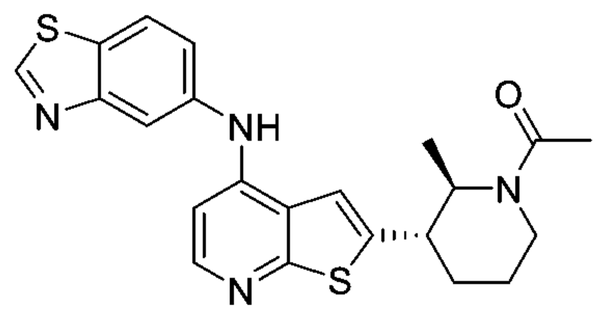
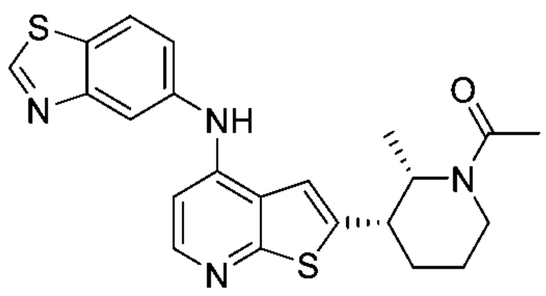
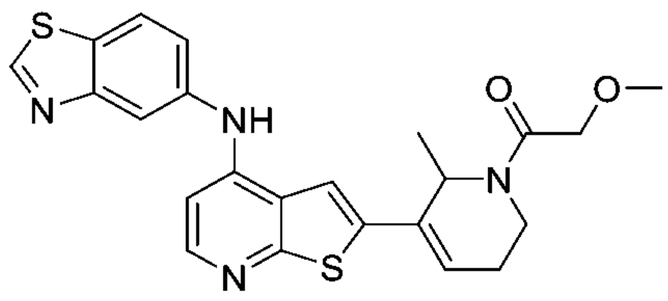
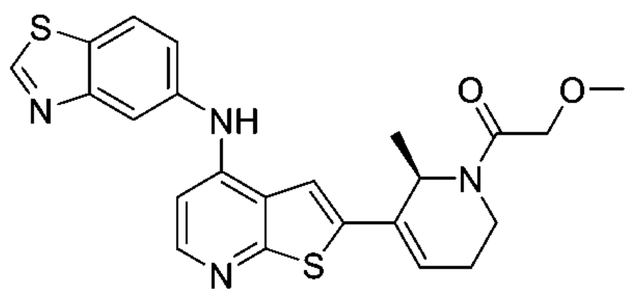
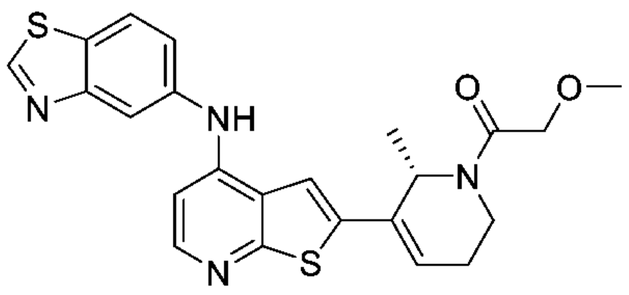
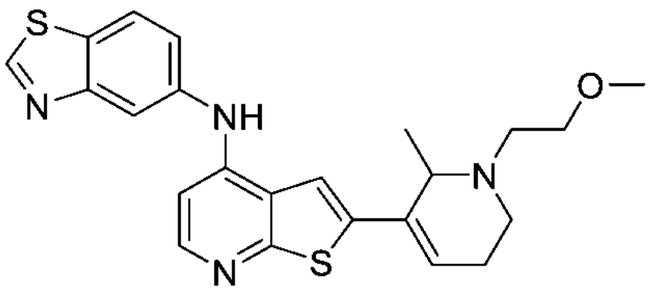
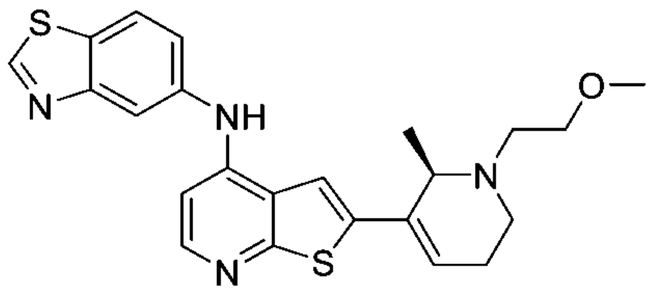
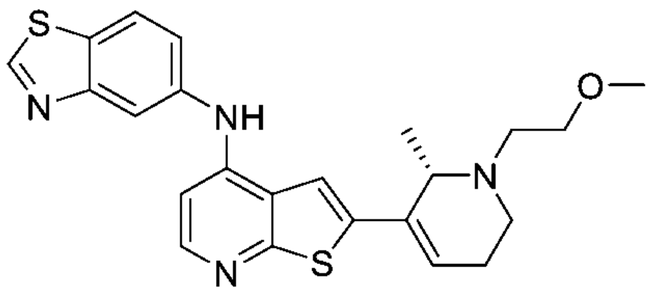
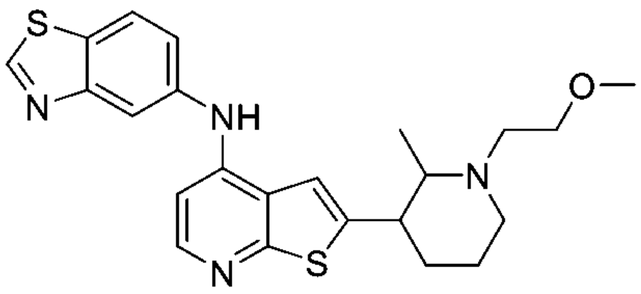
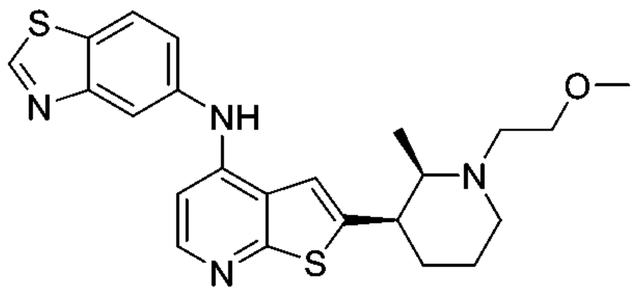
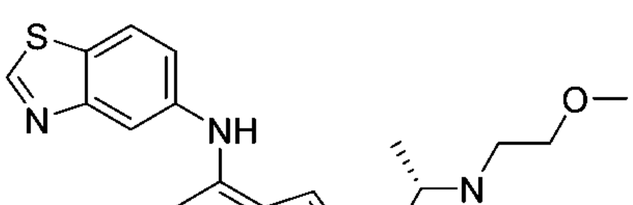
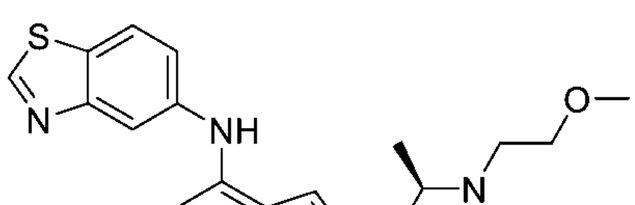
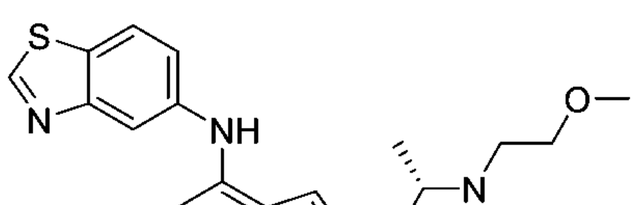
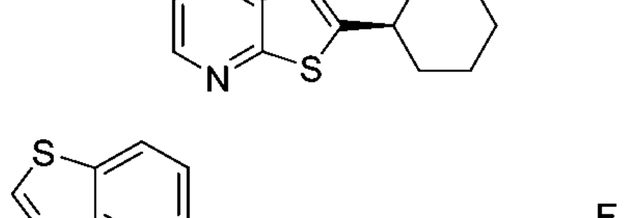
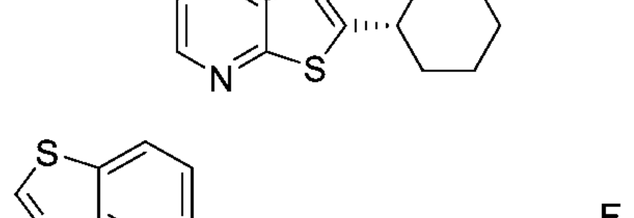
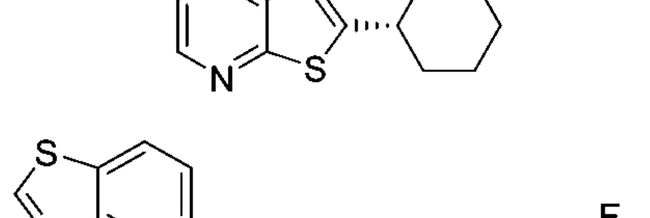
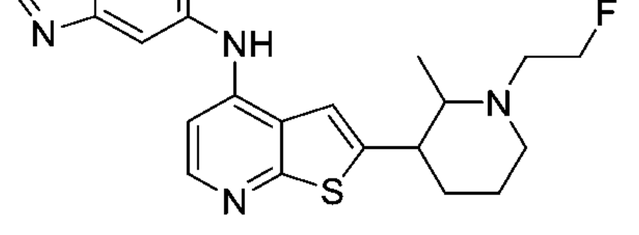
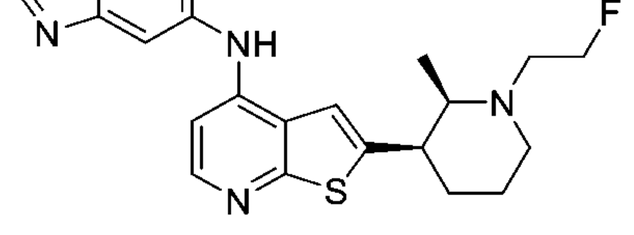
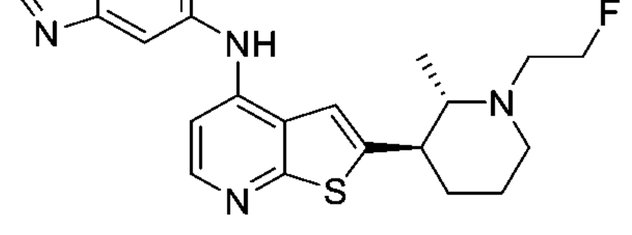
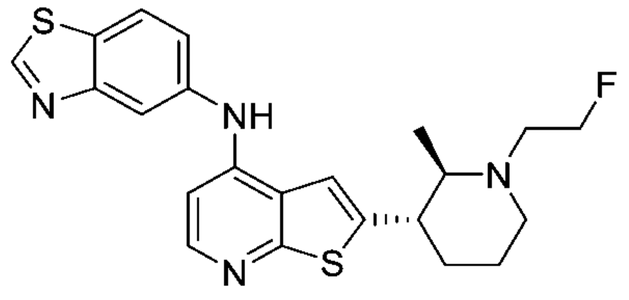
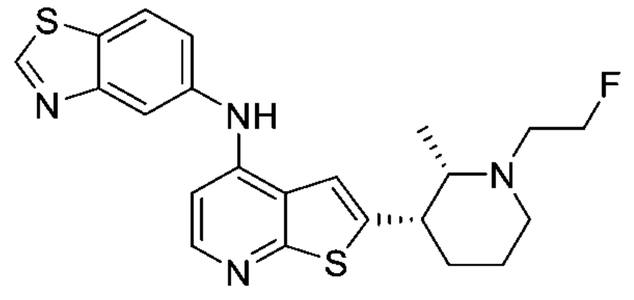
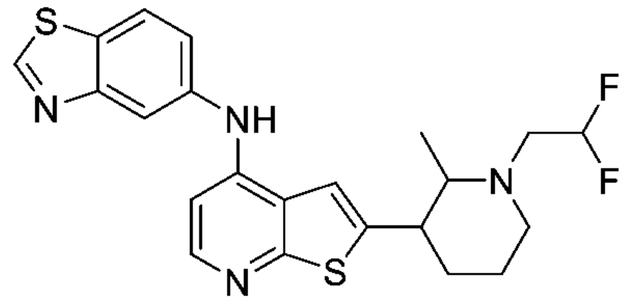
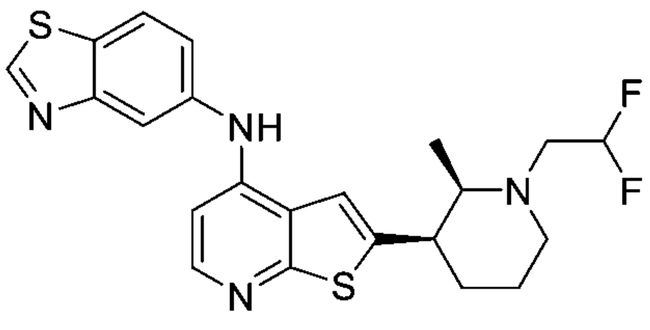
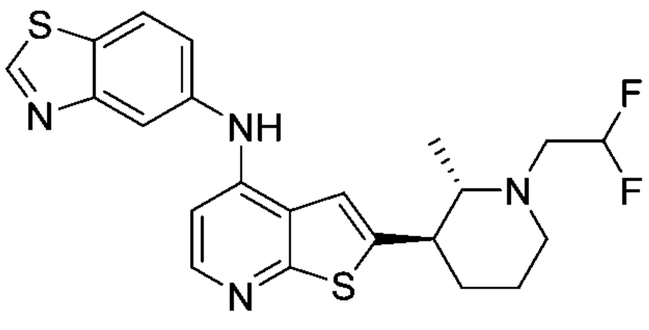
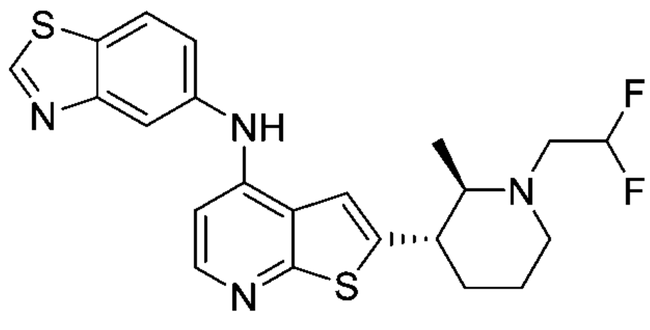
IV'

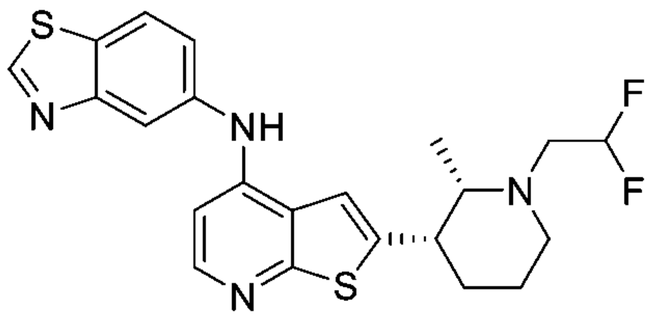
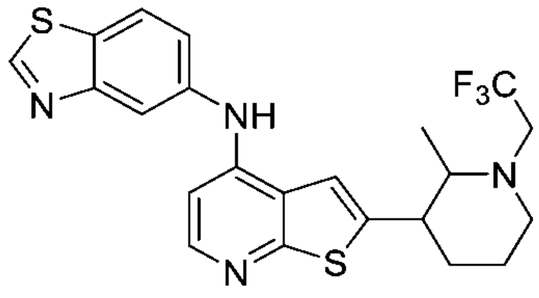
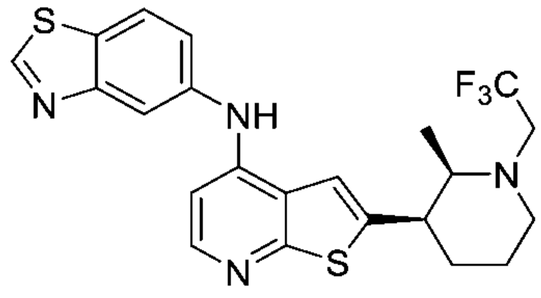
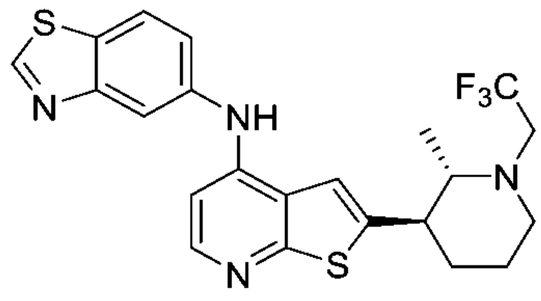
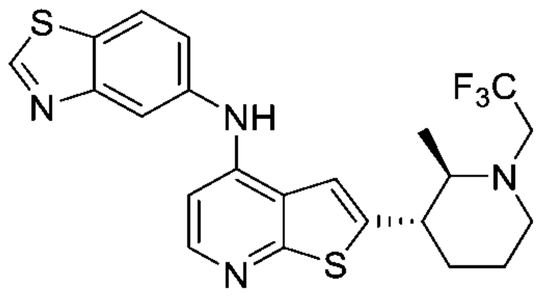
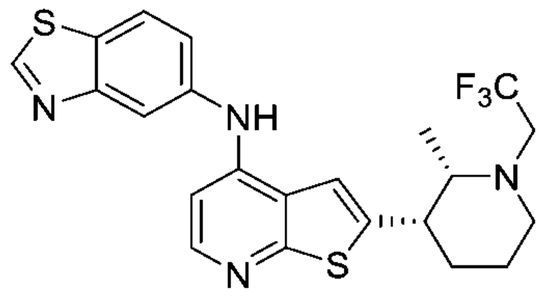
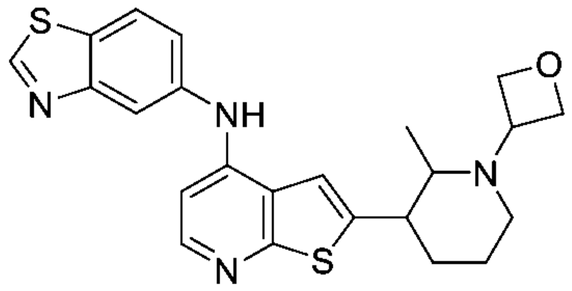
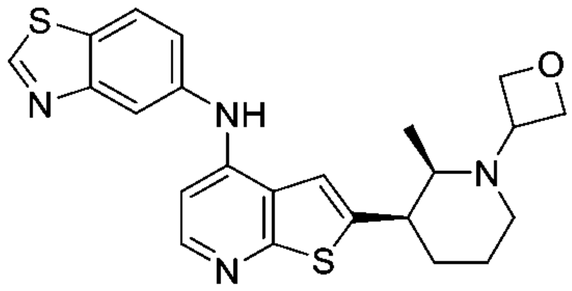
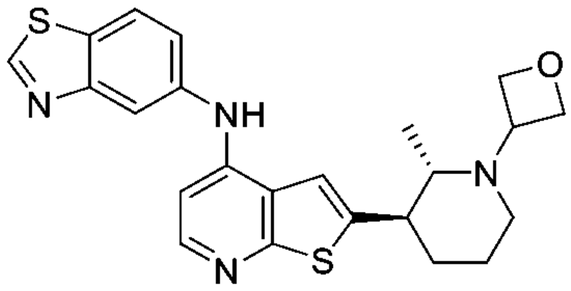
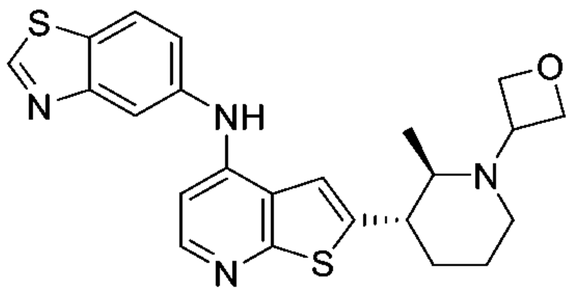
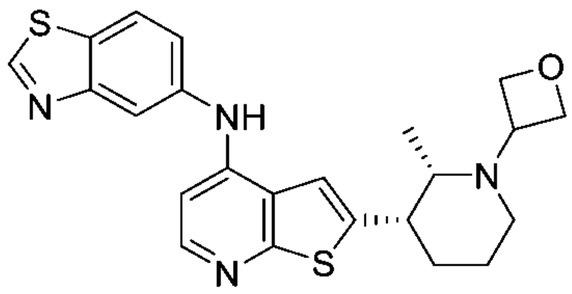
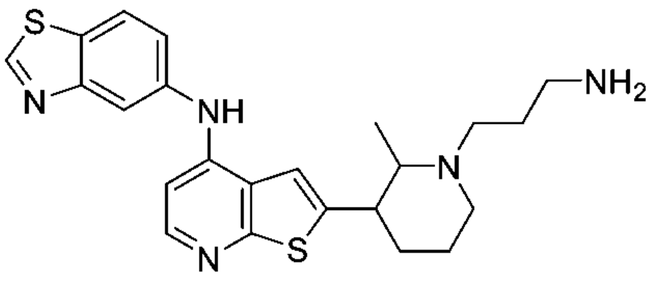
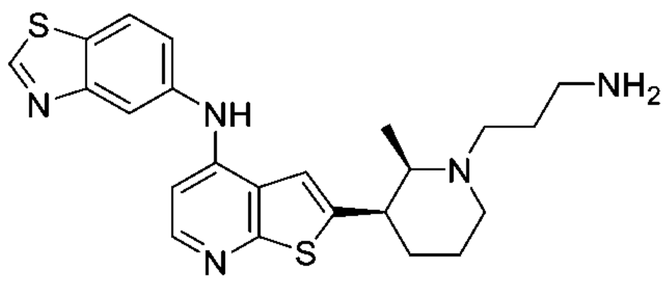
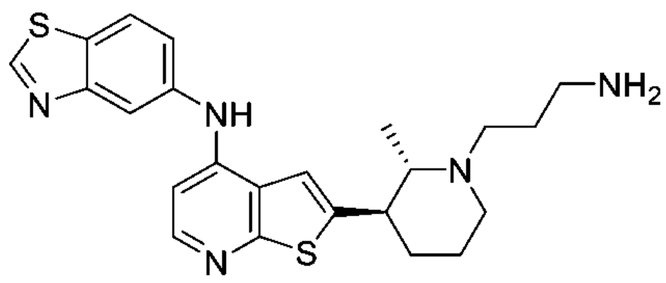
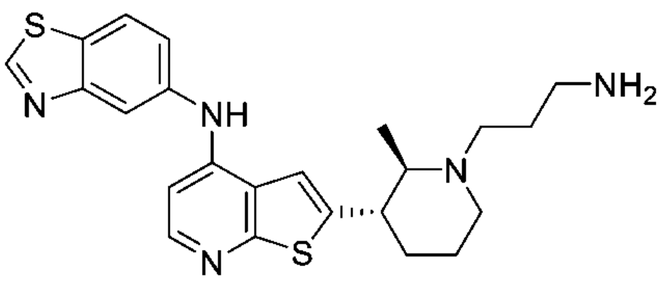
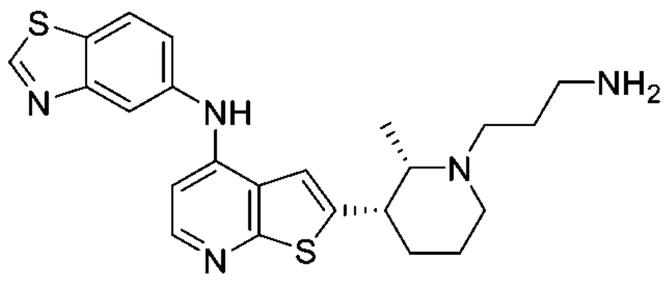
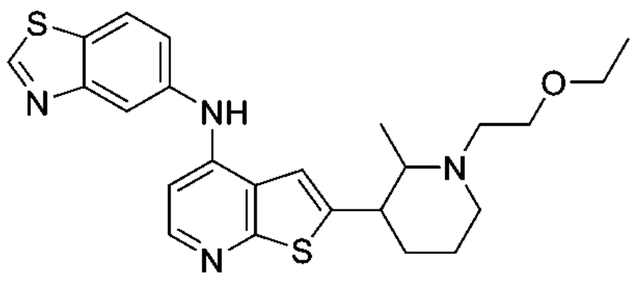
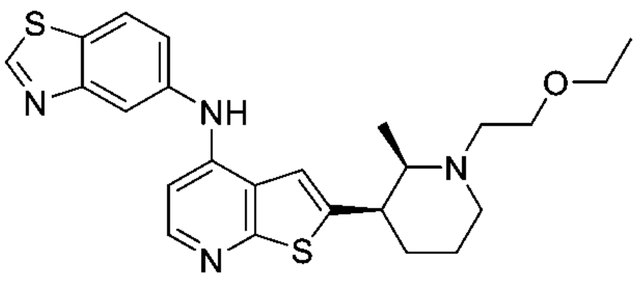
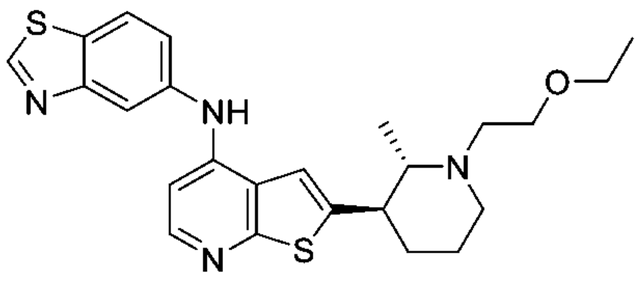
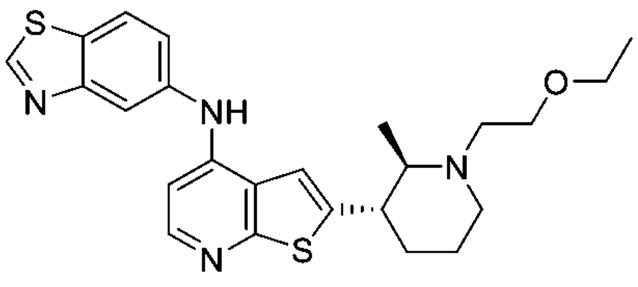
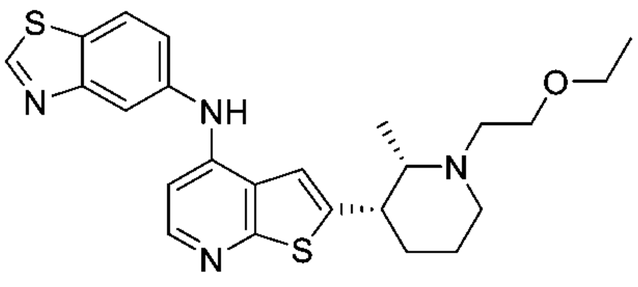
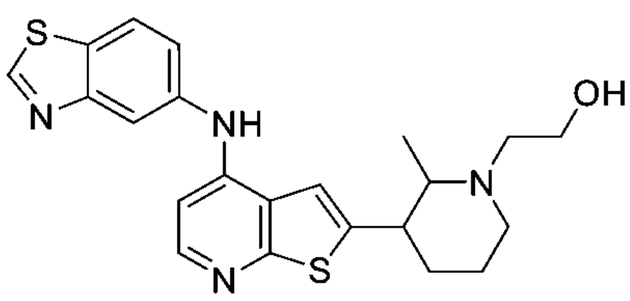
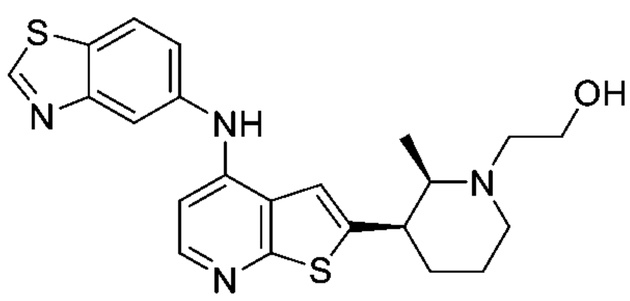
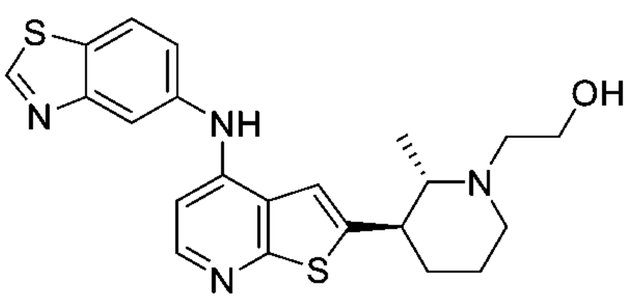
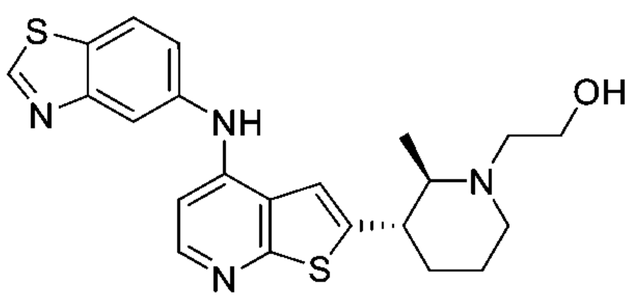
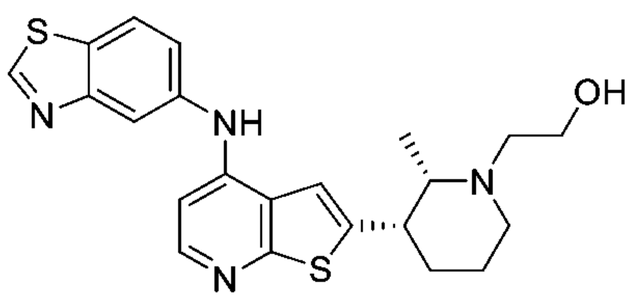
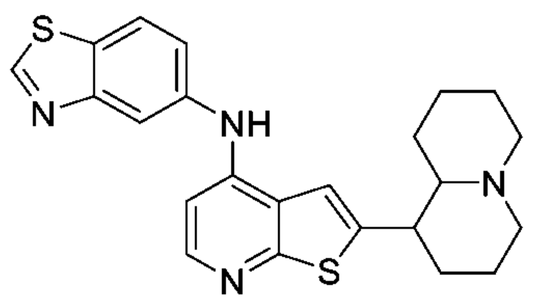
或其醫藥學上可接受之鹽。

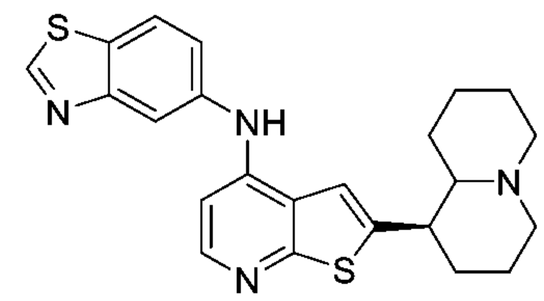
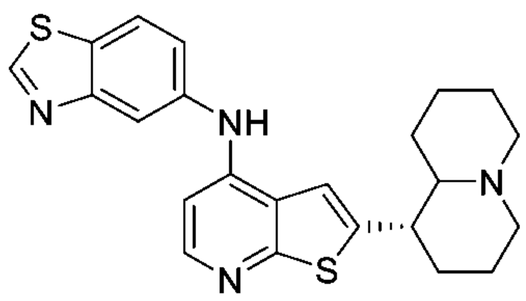
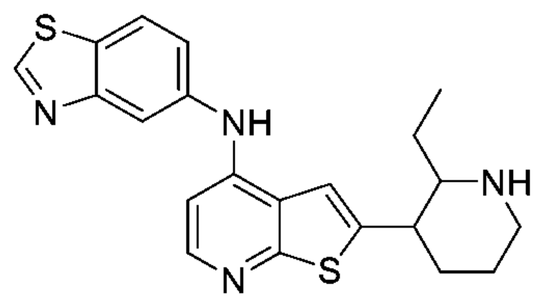
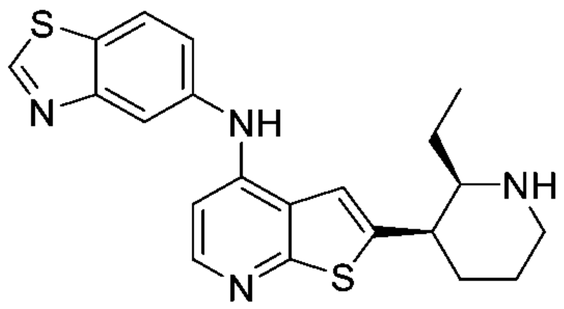
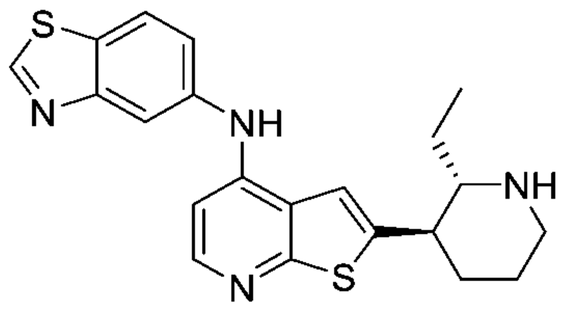
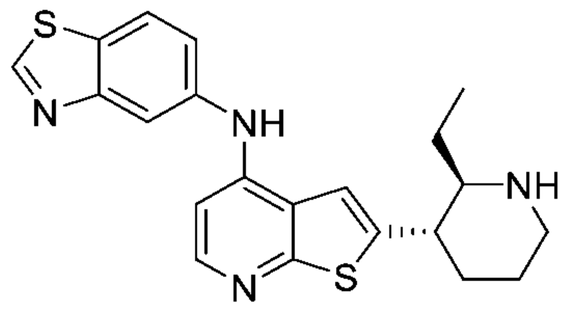
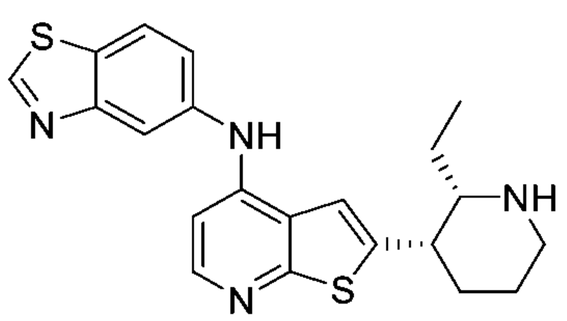
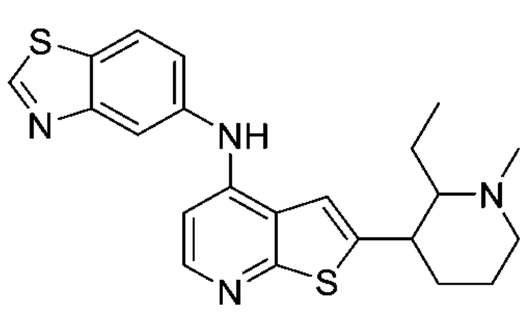
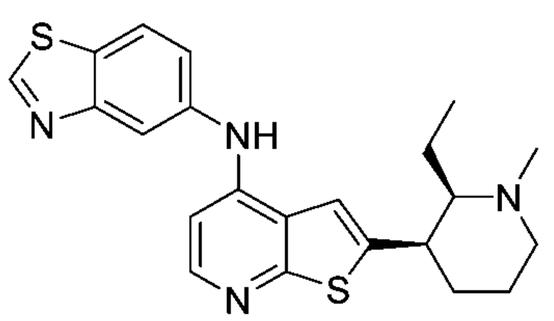
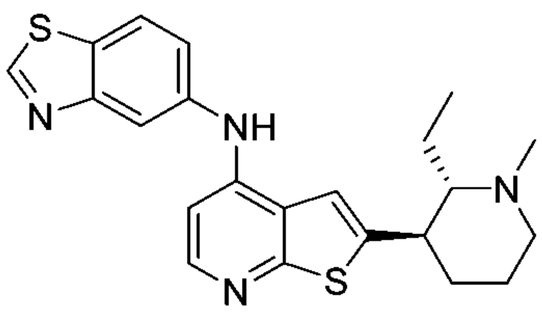
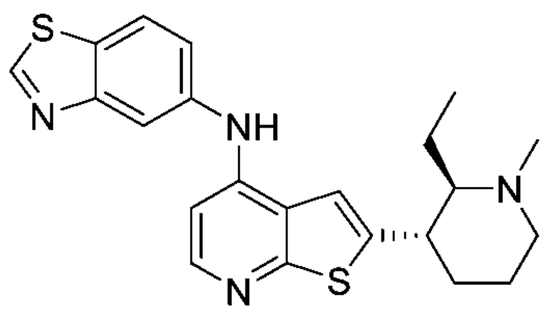
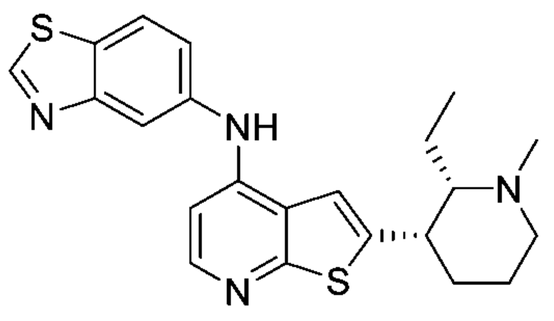
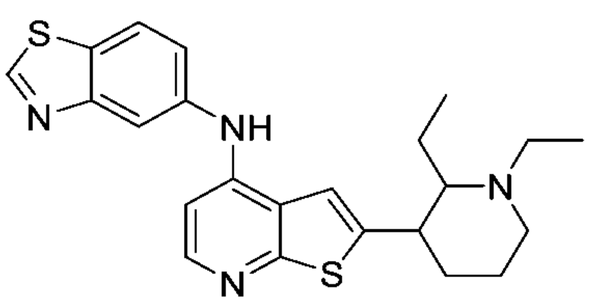
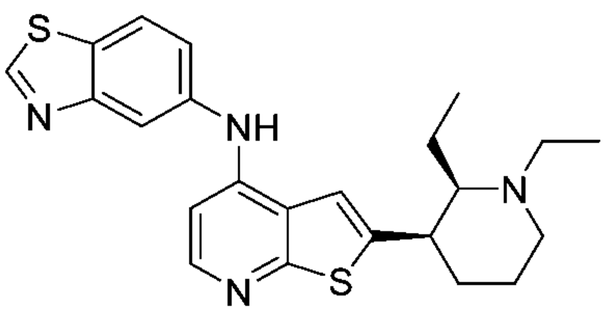
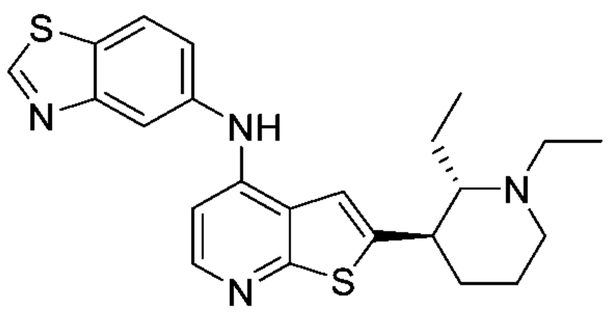
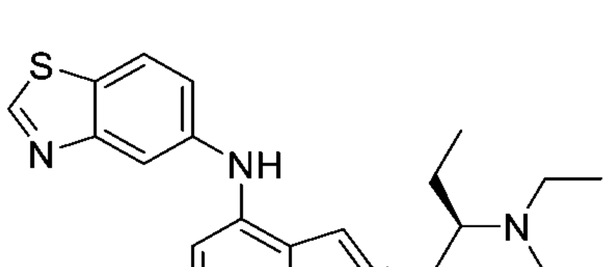
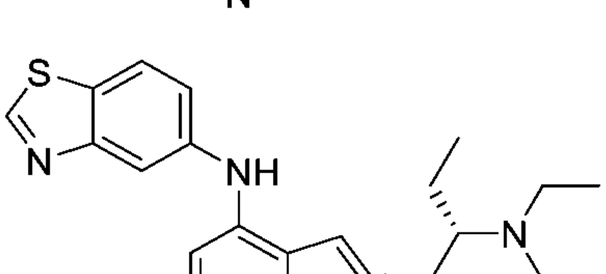
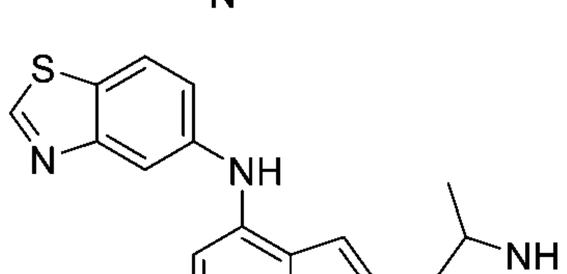
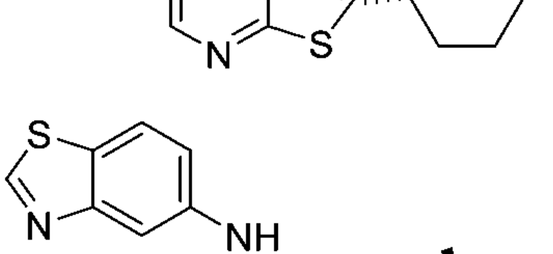
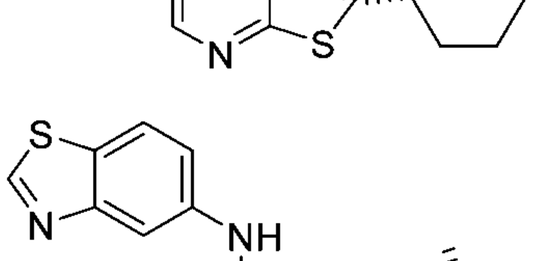
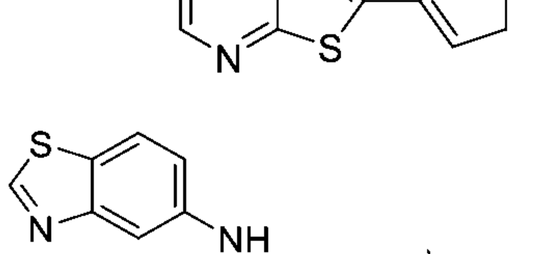
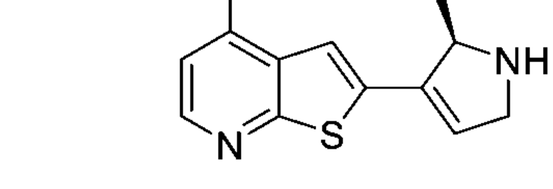
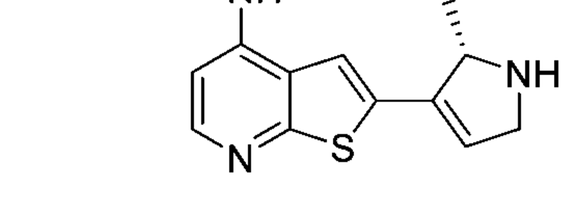
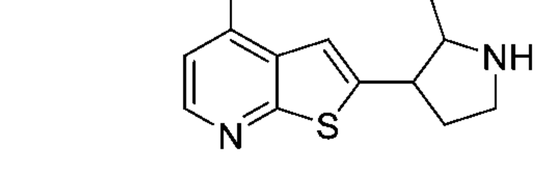
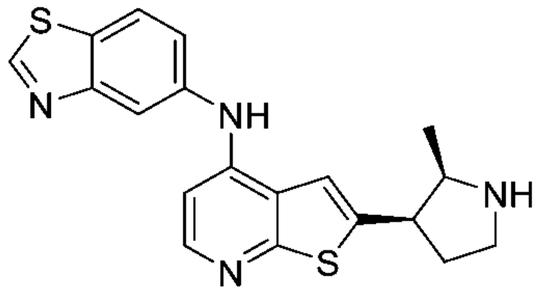
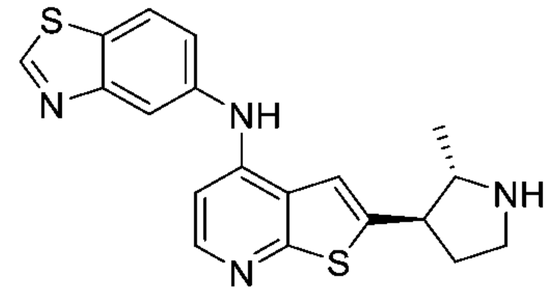
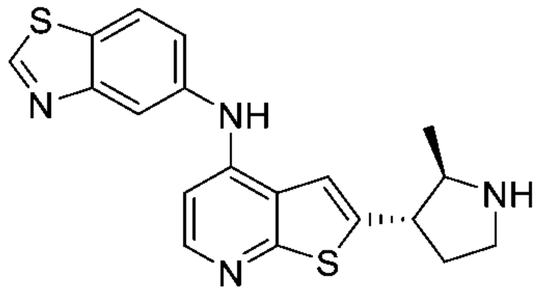
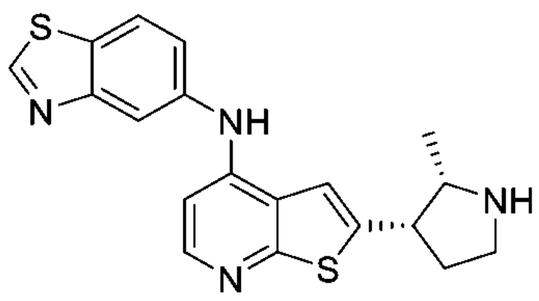
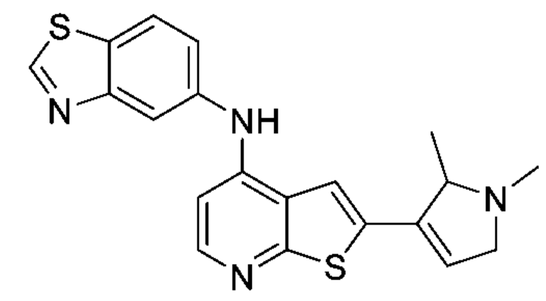
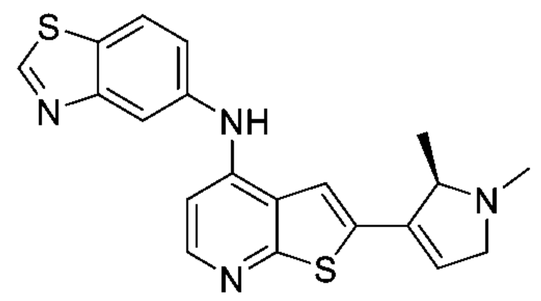
【0328】 實施例136. 如實施例65之化合物，其中該化合物係選自：

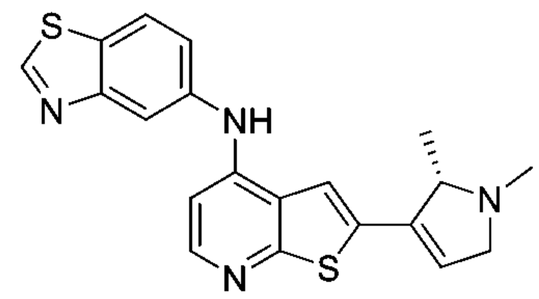
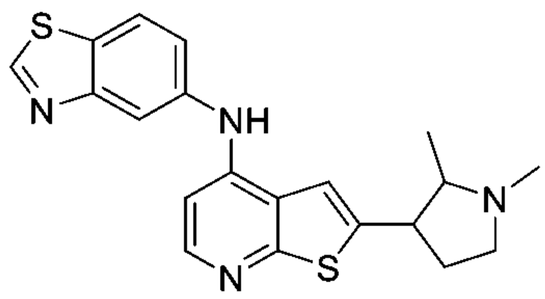
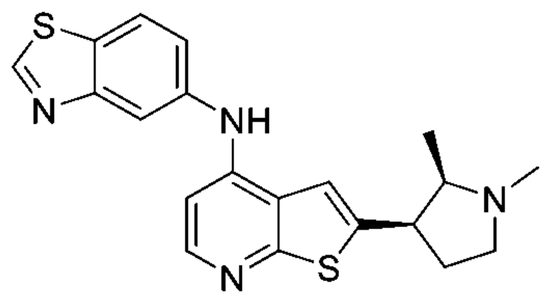
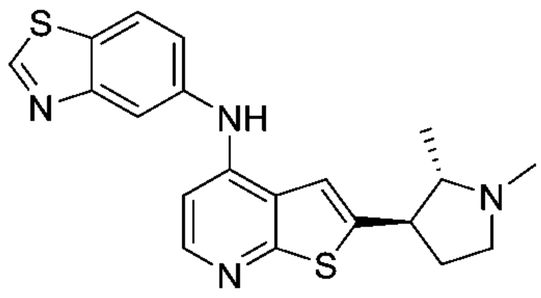
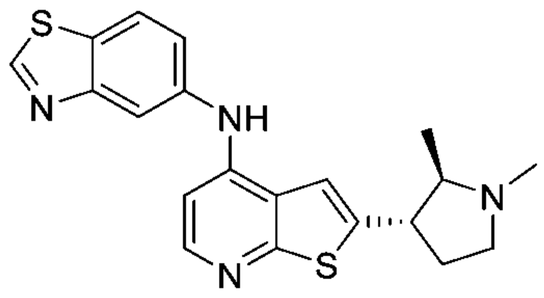
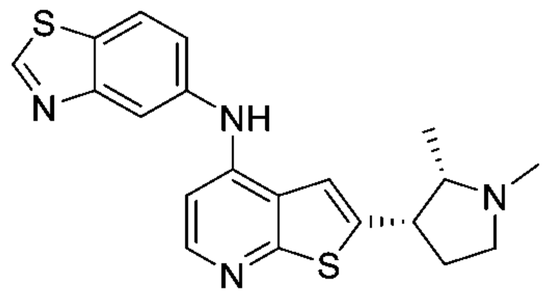
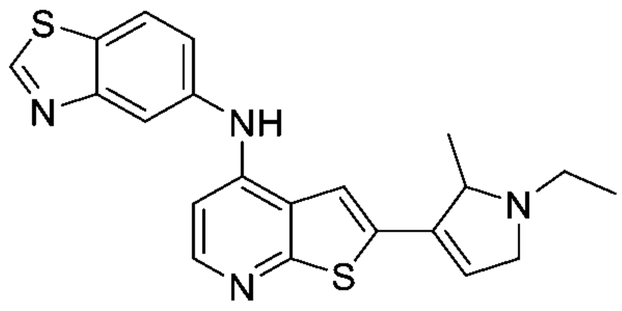
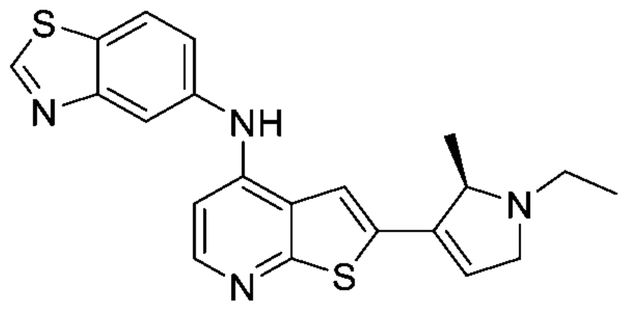
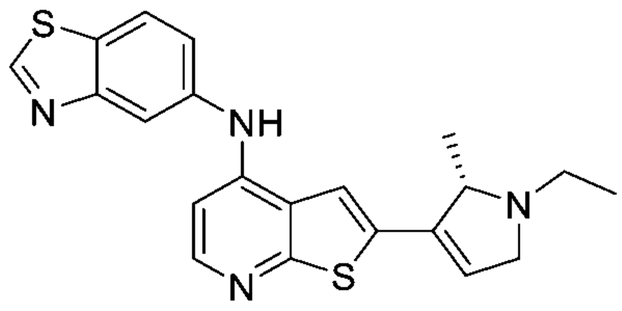
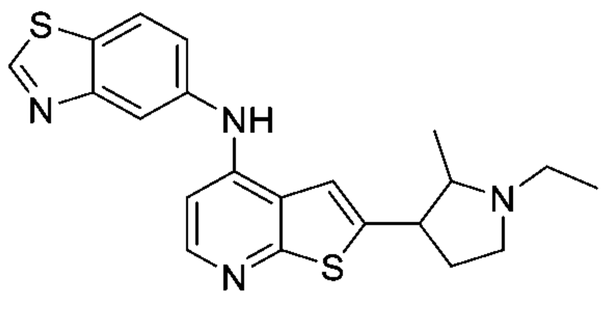
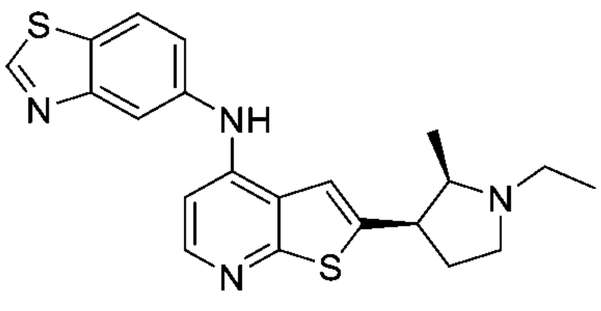
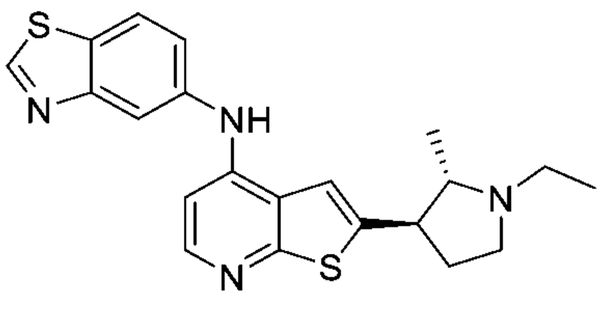
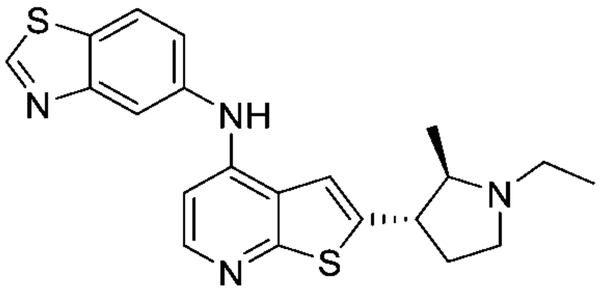
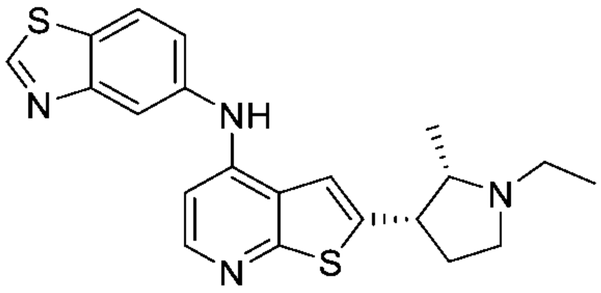
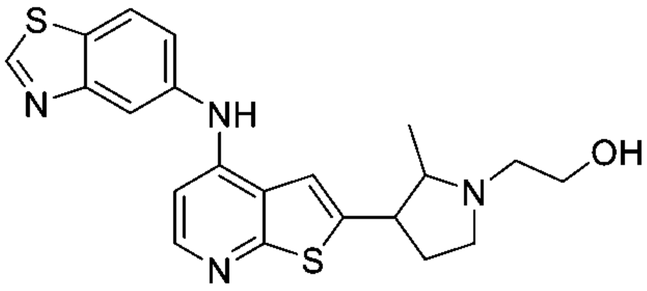
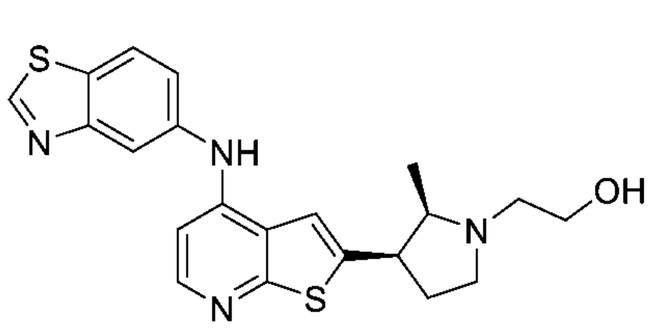
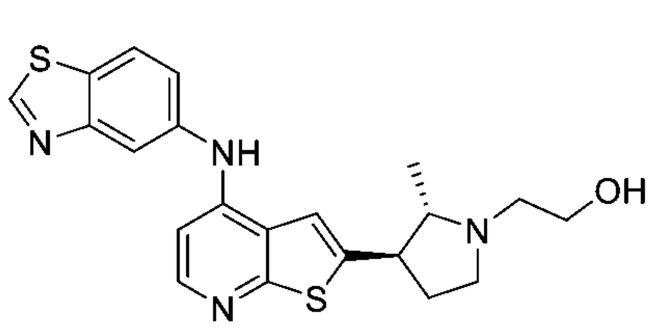
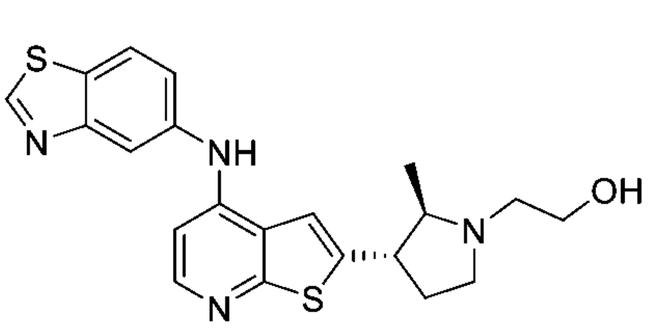
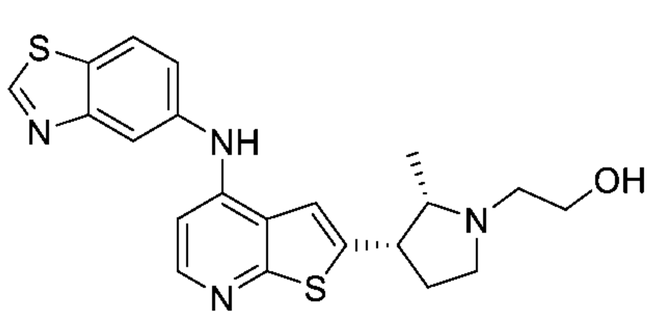
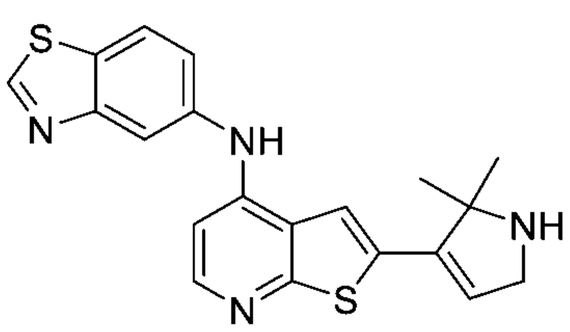
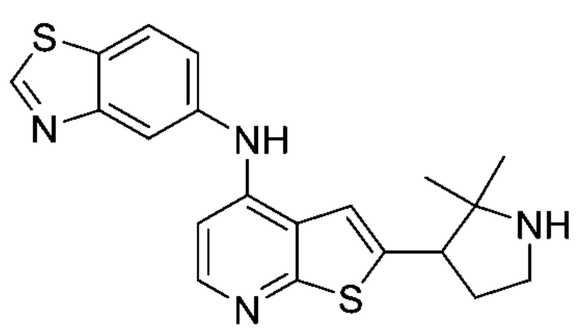
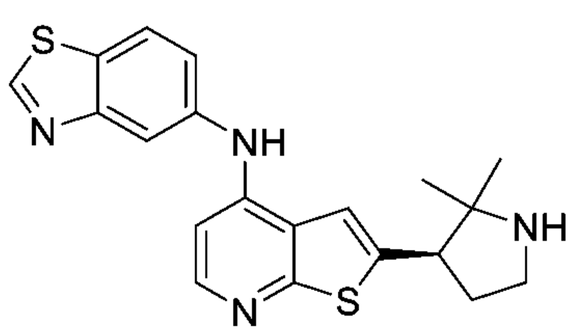
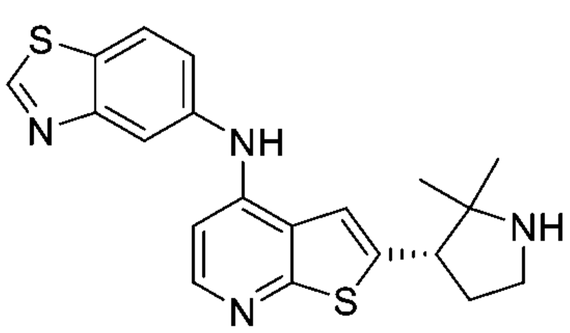
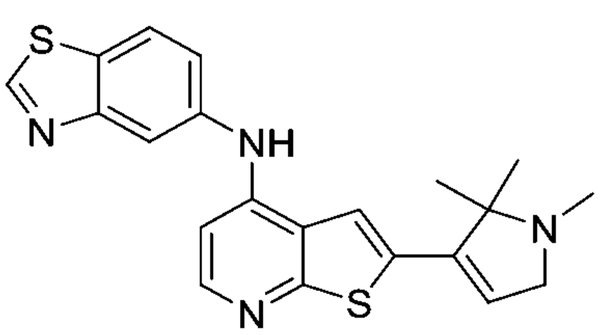
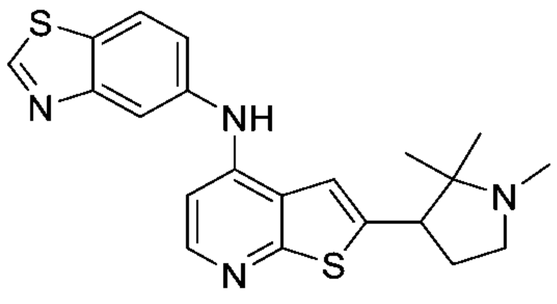
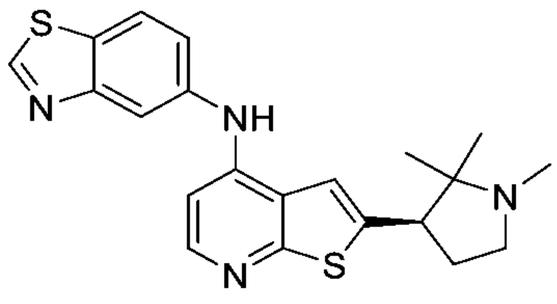
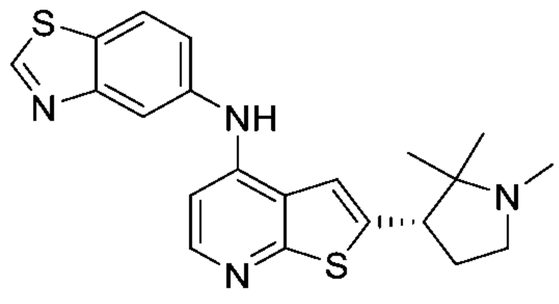


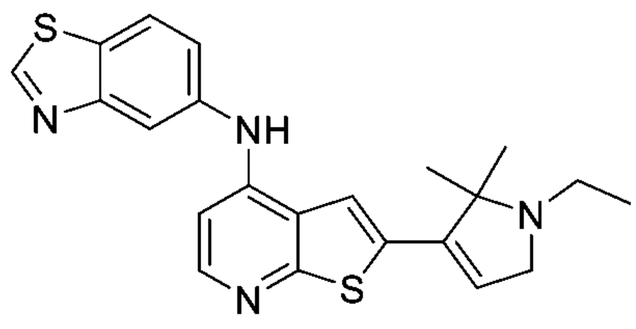

























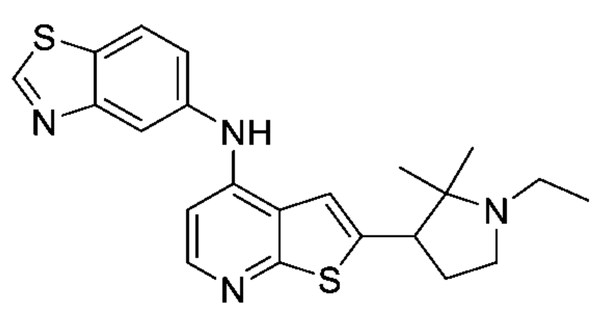































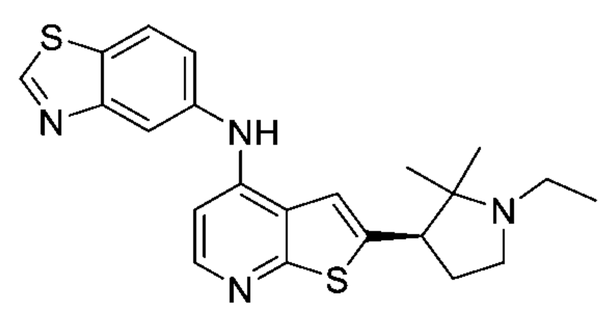




























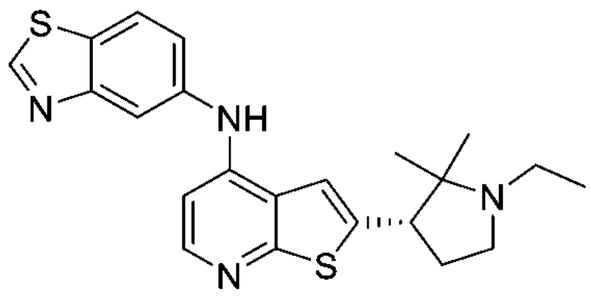































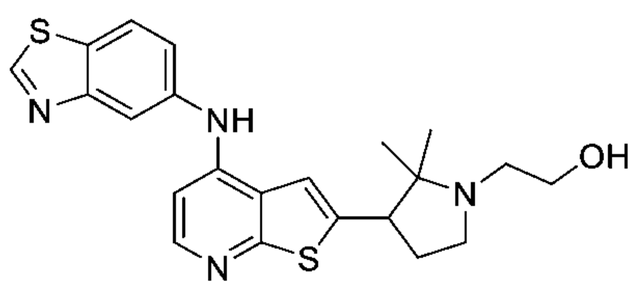




























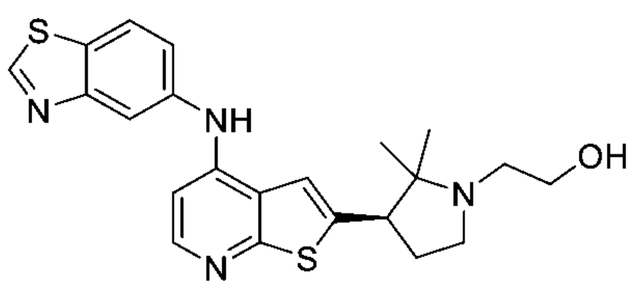


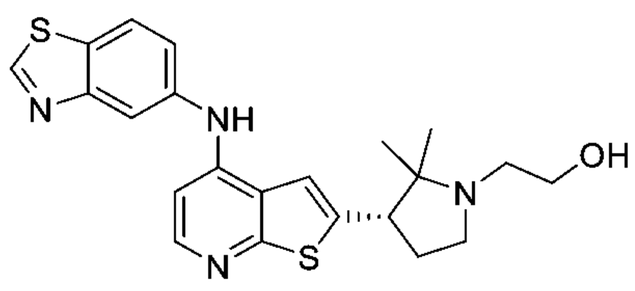


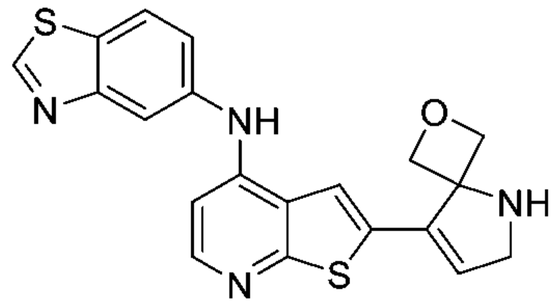


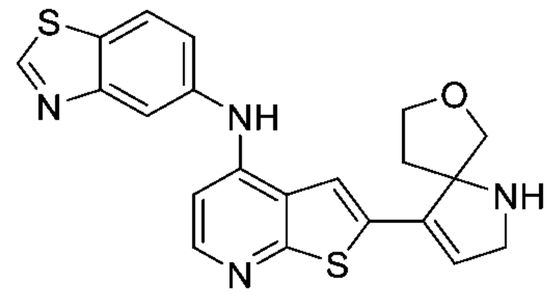


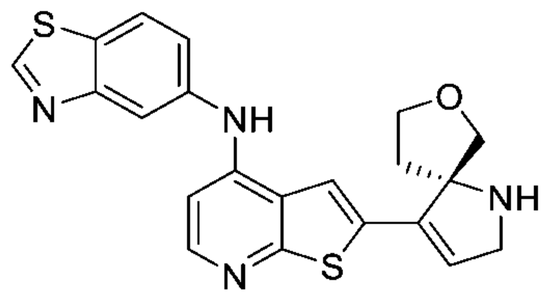


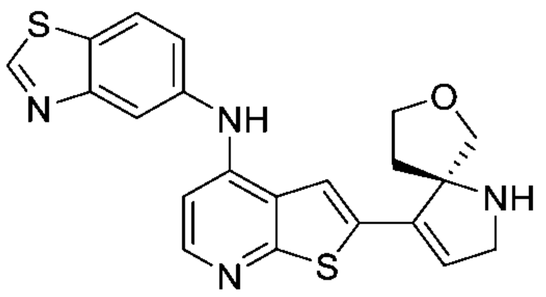


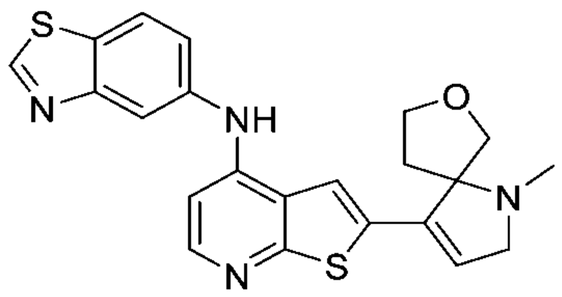


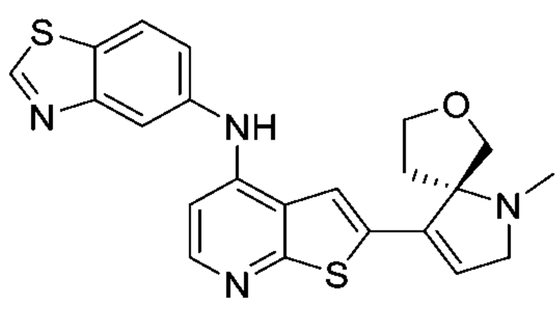


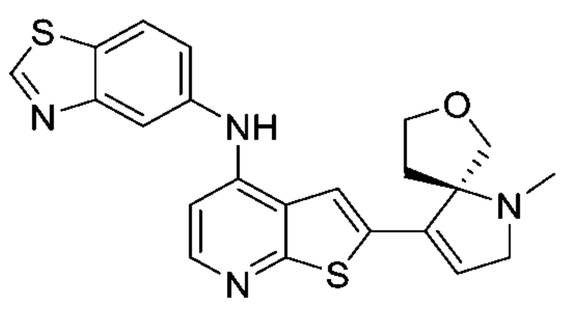


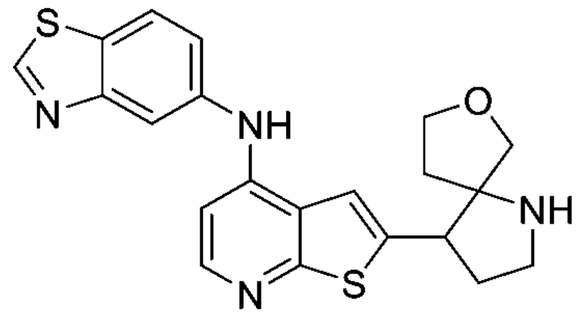


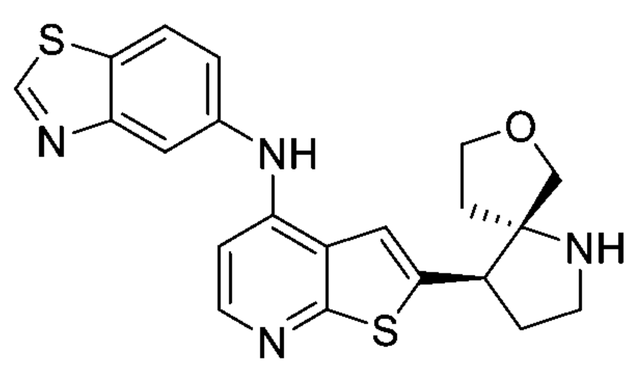


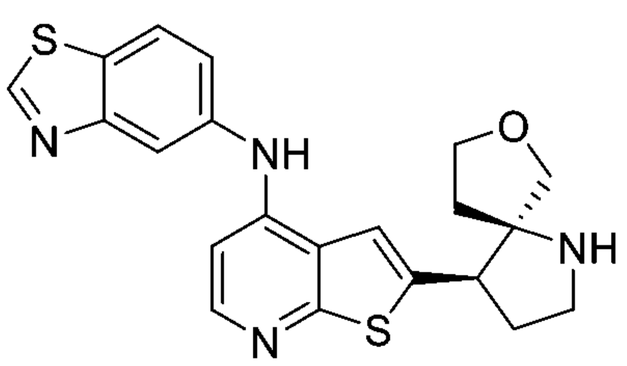


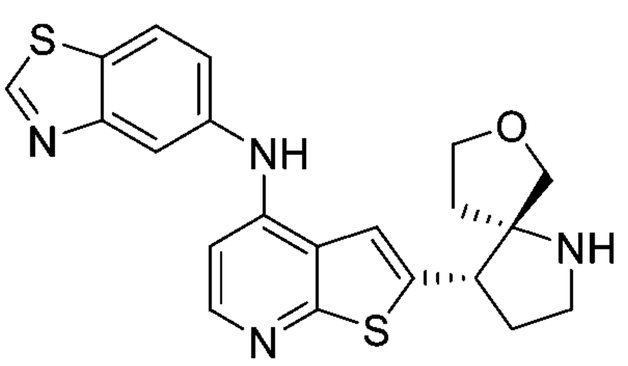


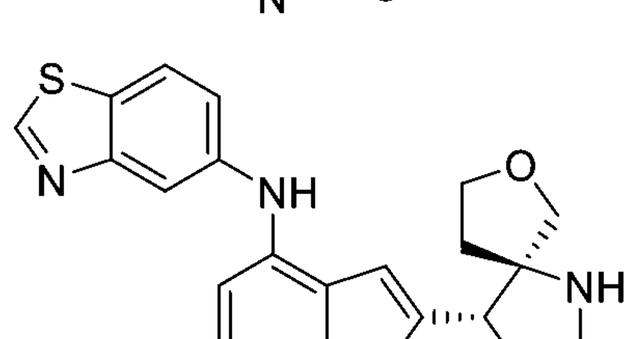


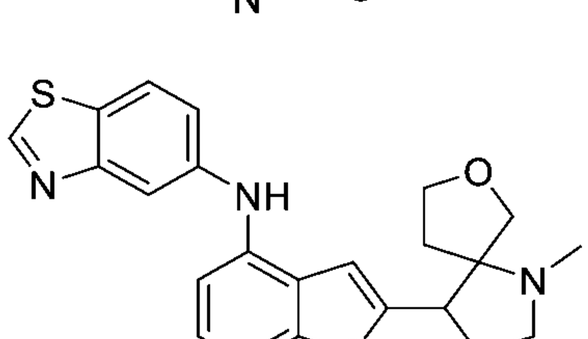


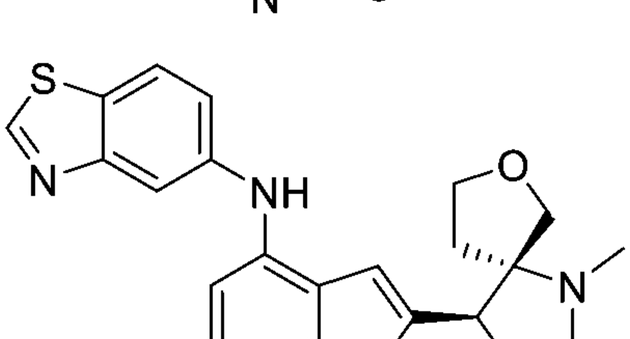


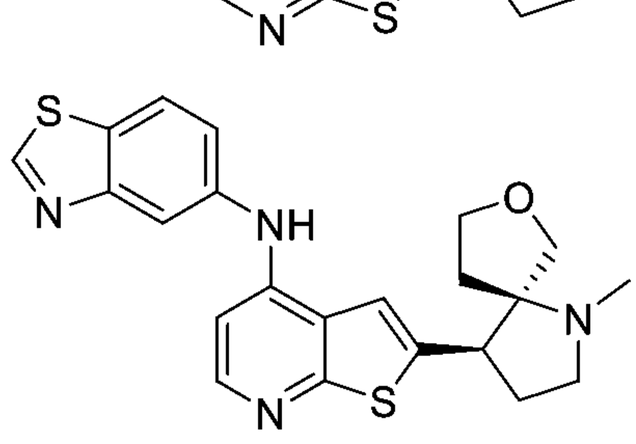


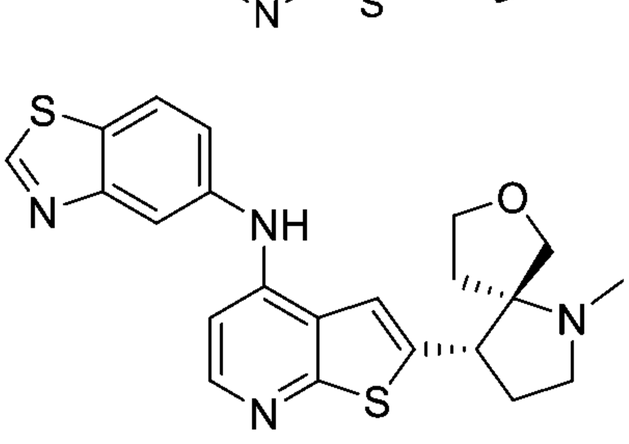


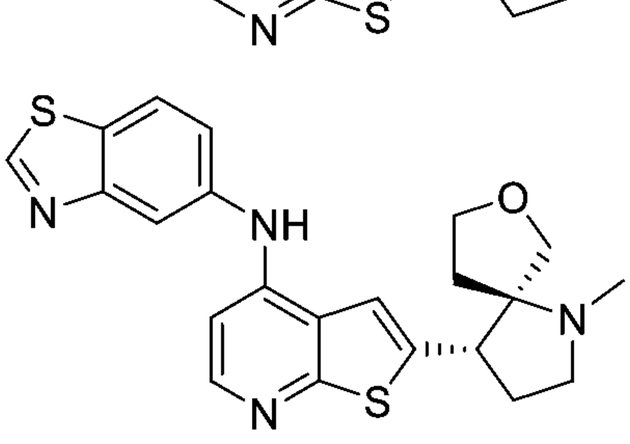


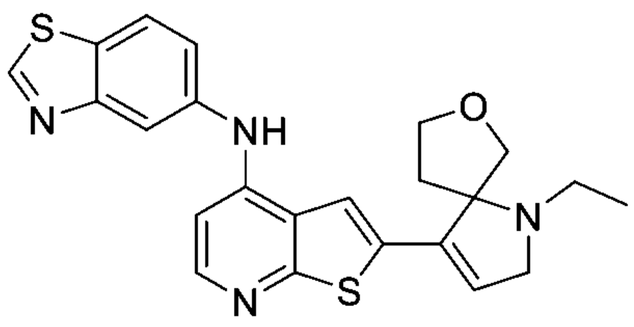
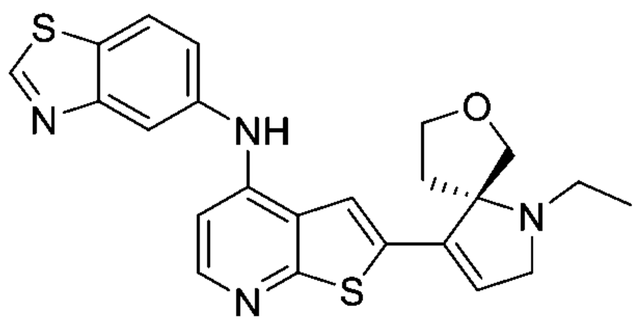
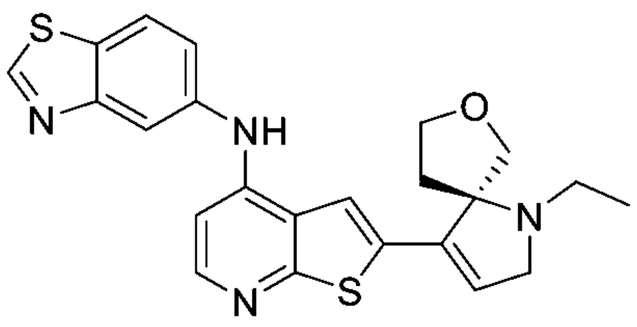
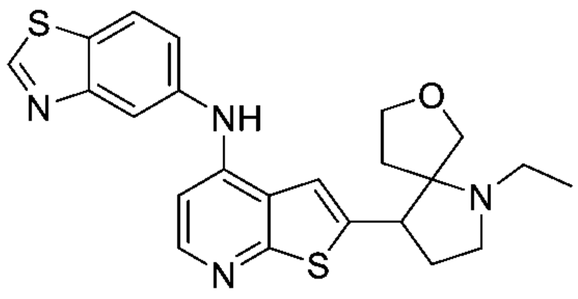
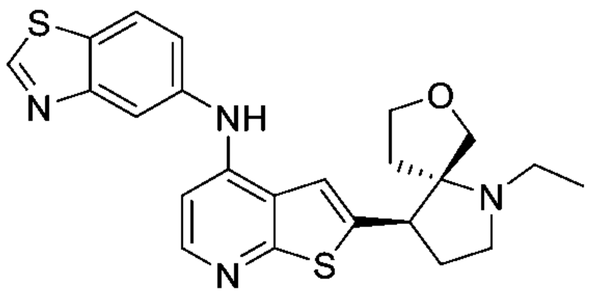
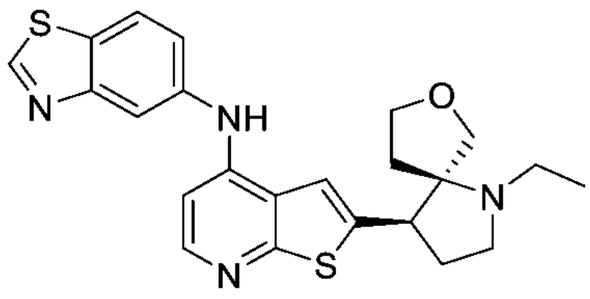
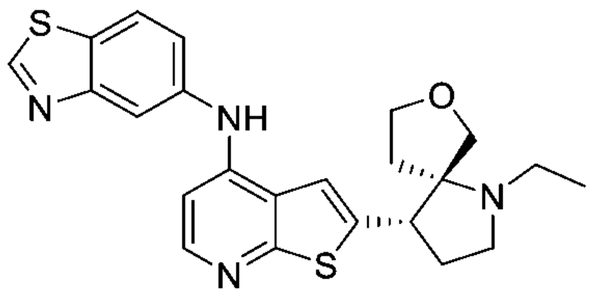
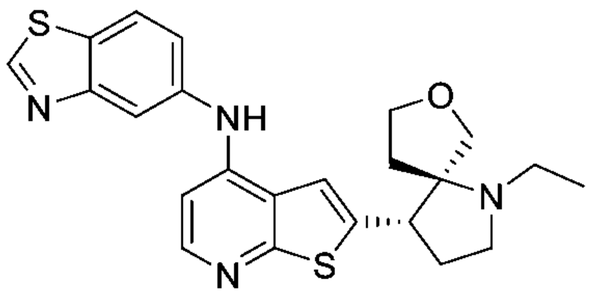
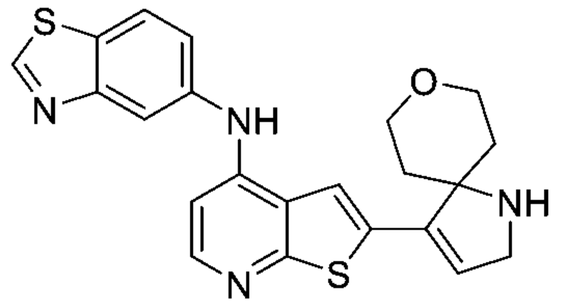
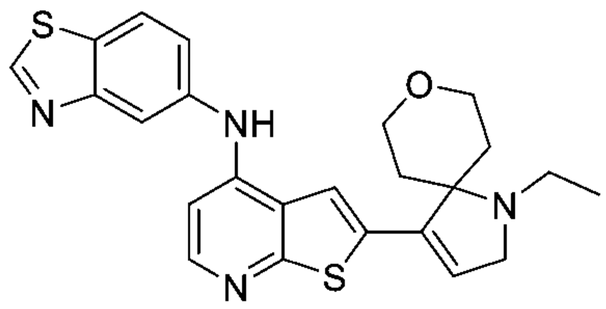
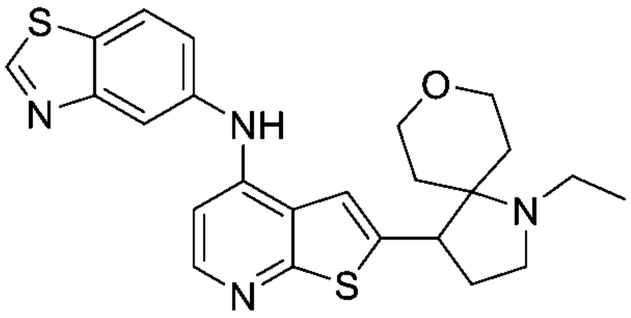
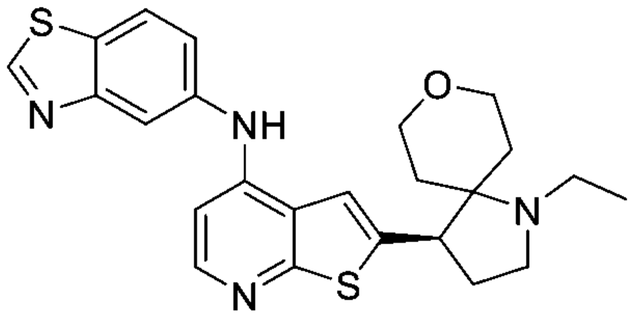
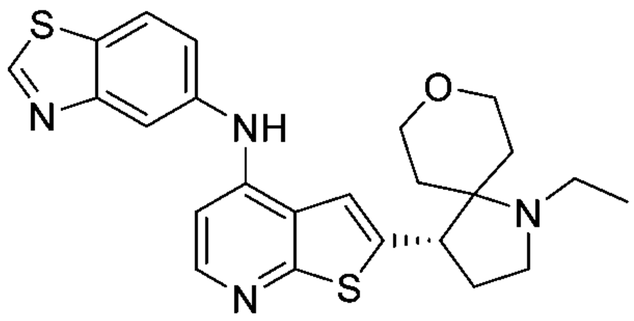
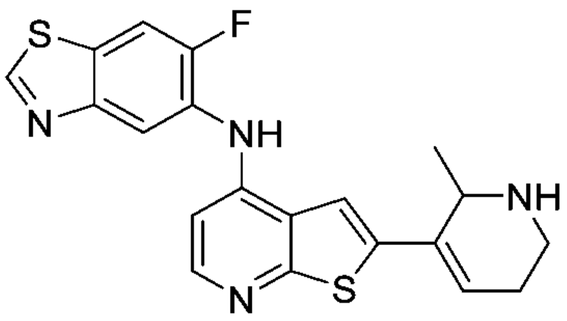
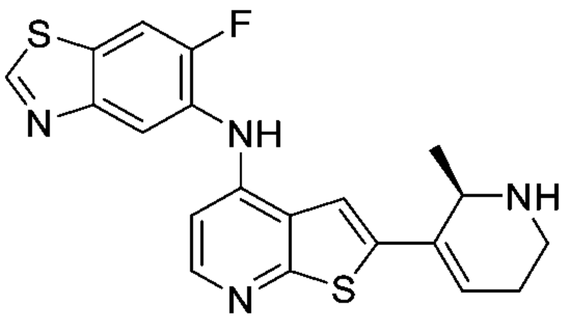
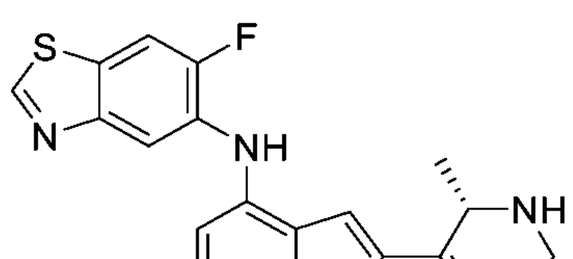
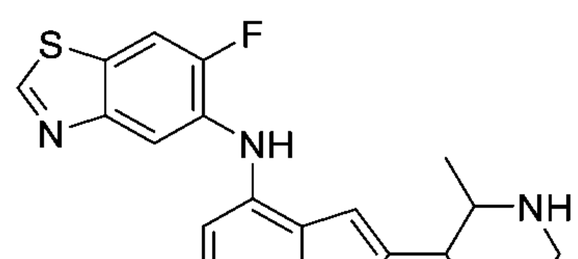
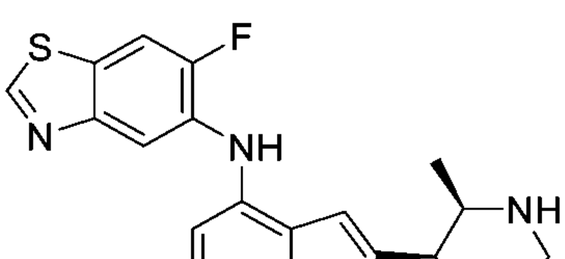
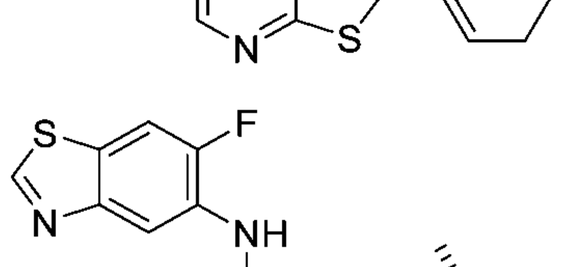
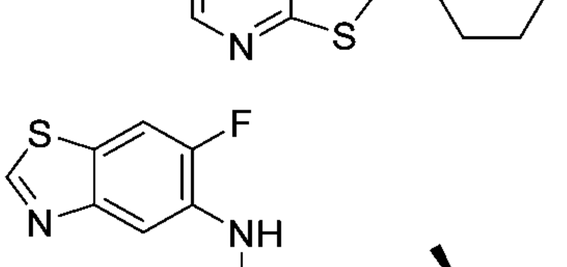
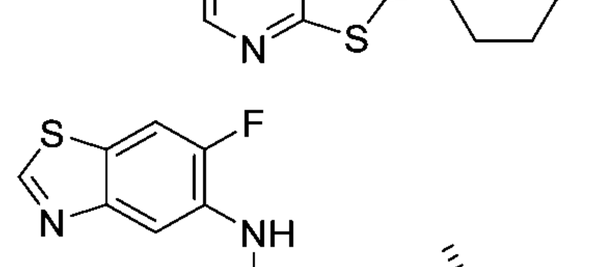
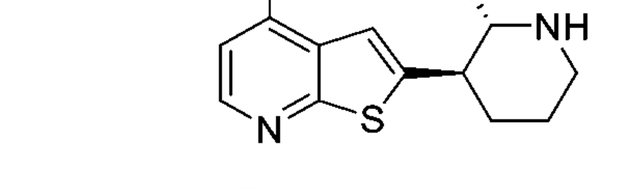
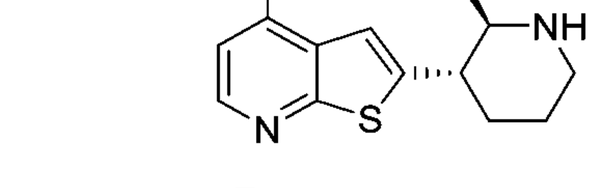
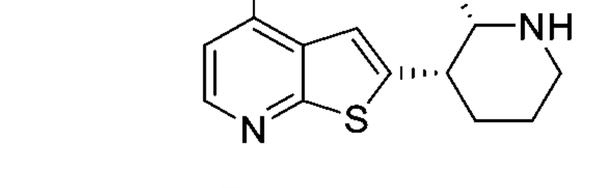


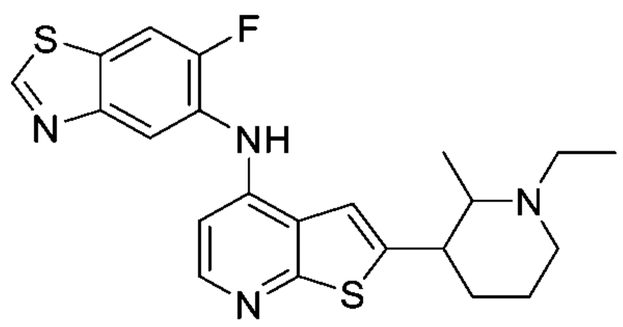
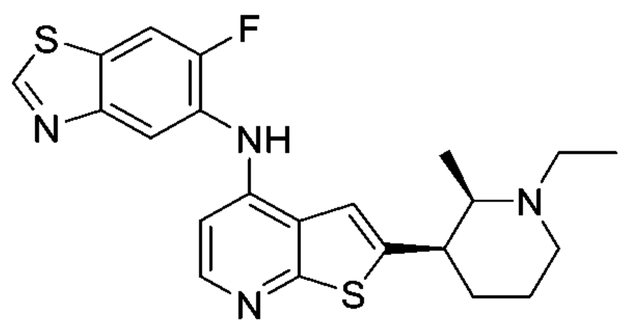
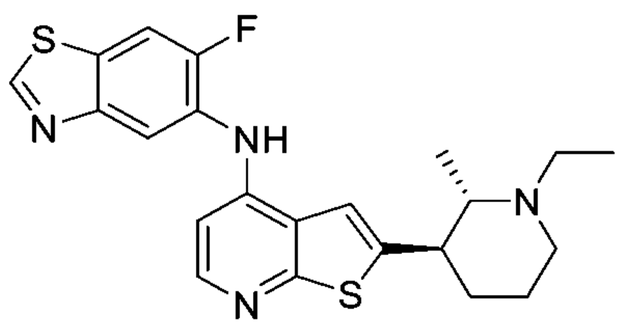
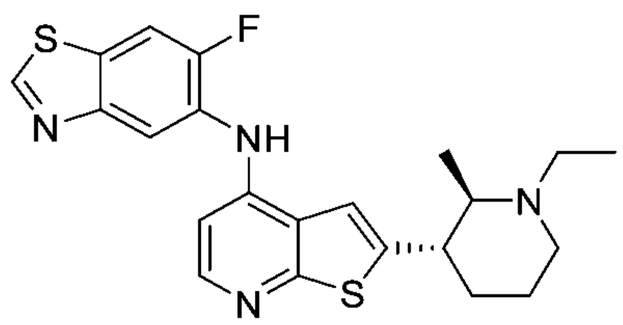
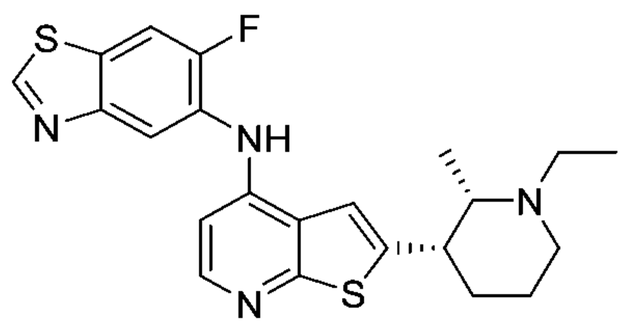
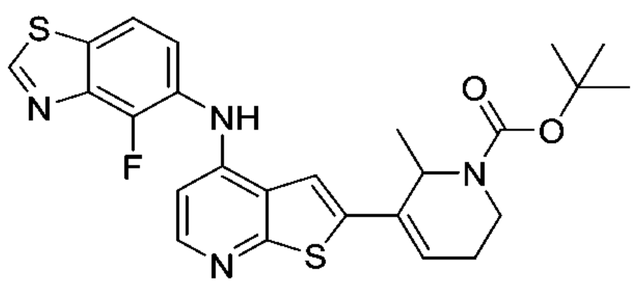
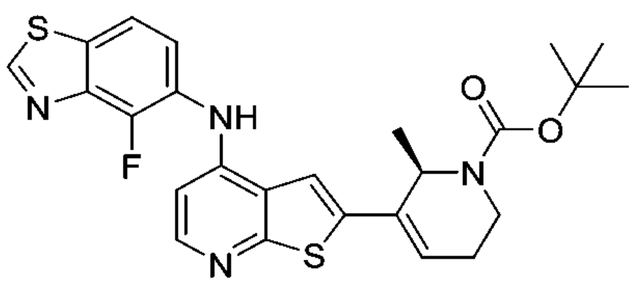
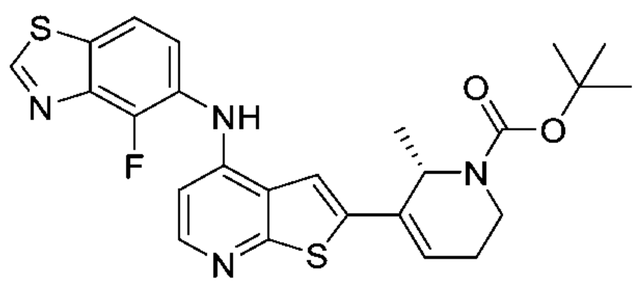
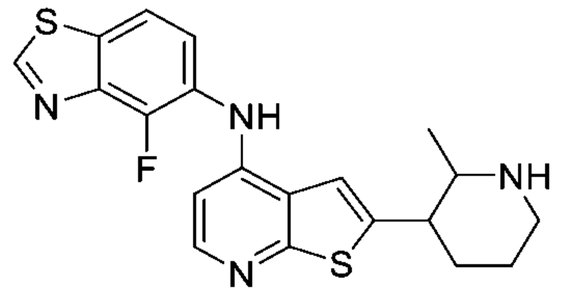
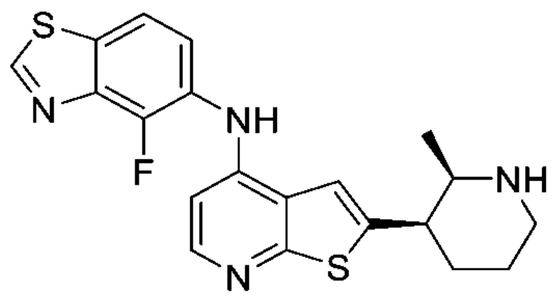
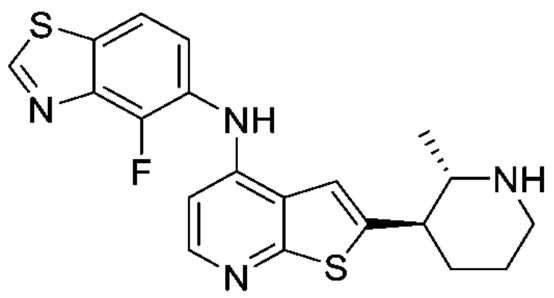
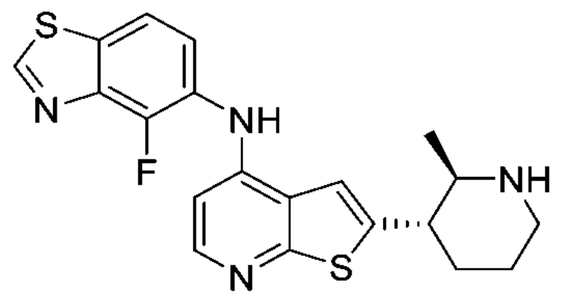
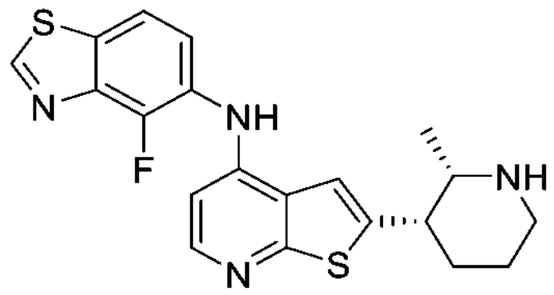
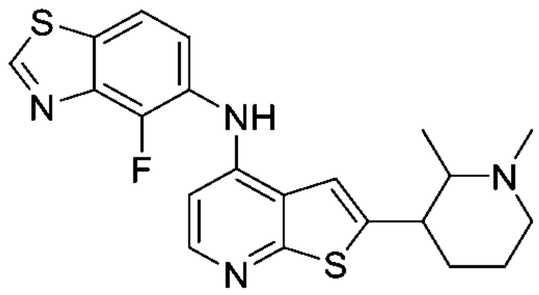
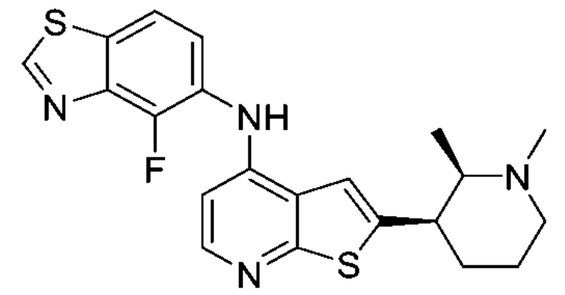
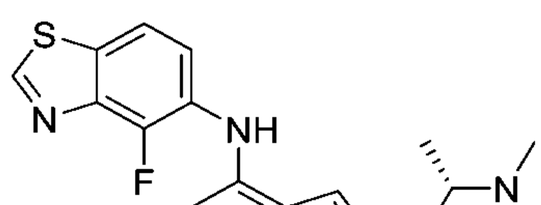
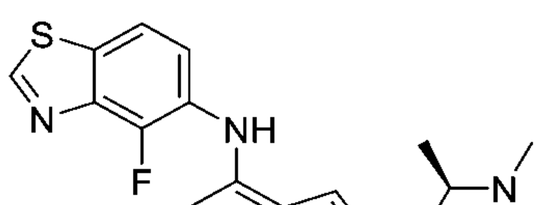
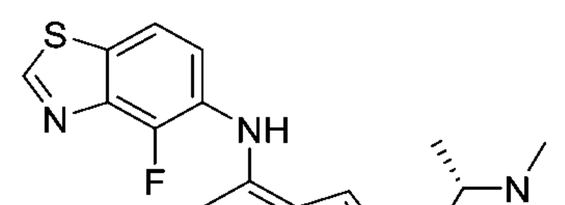
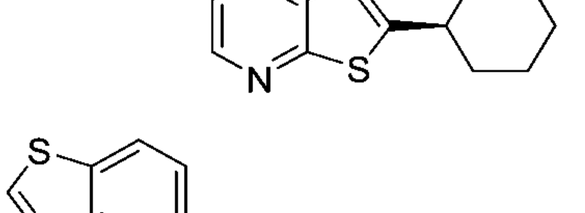
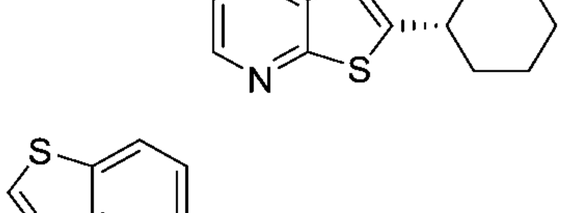
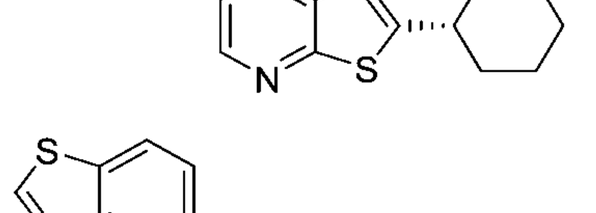
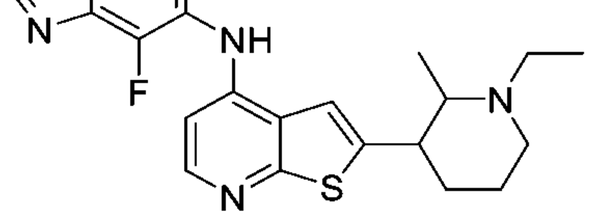
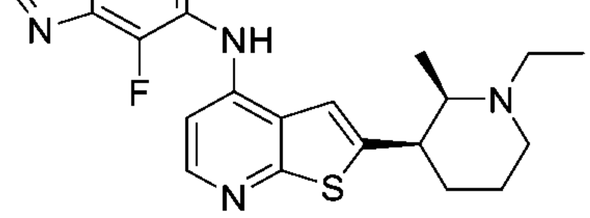


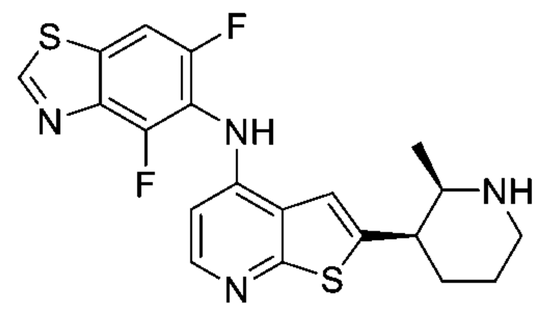
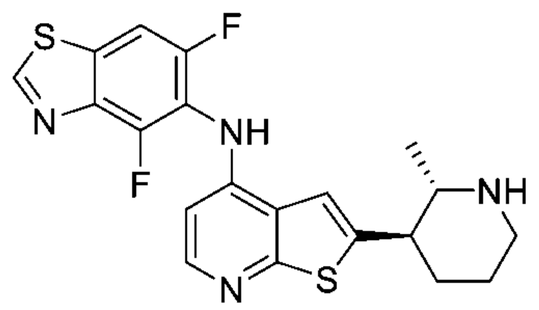
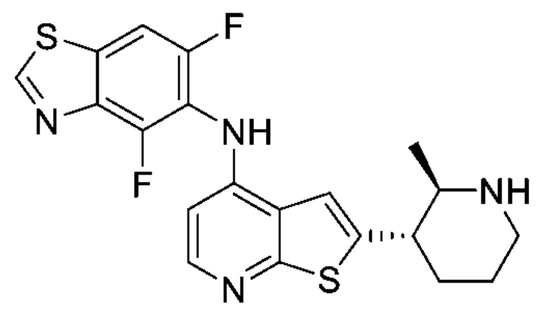
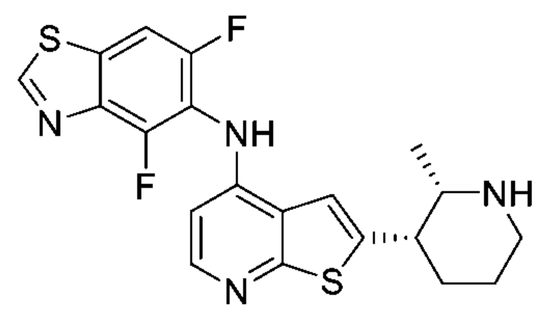
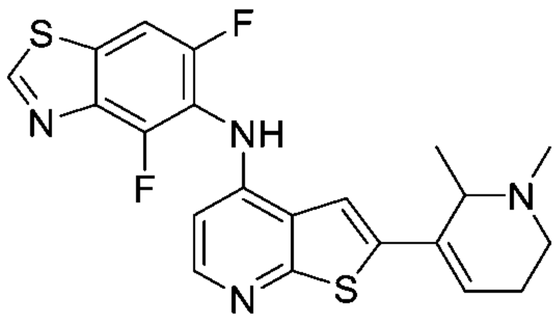
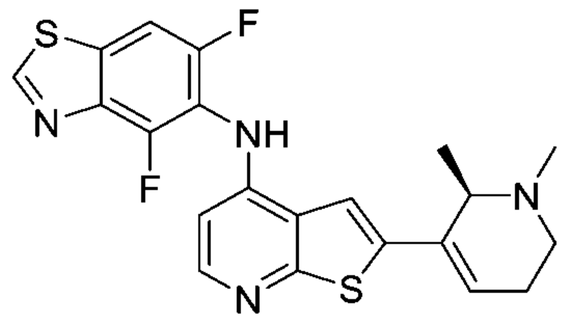
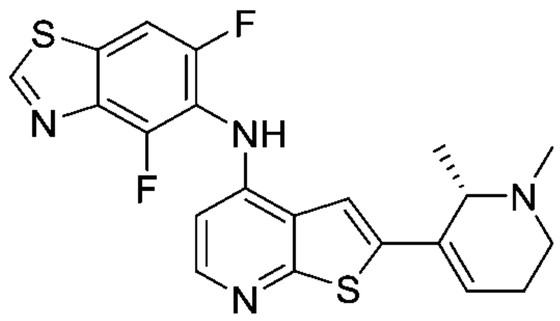
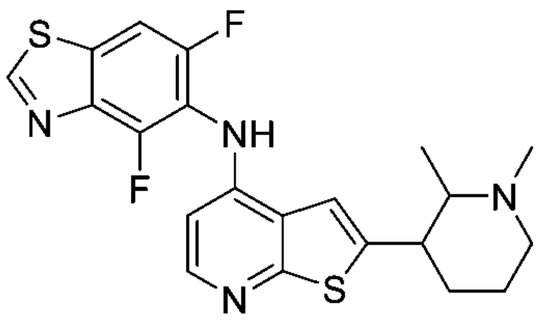
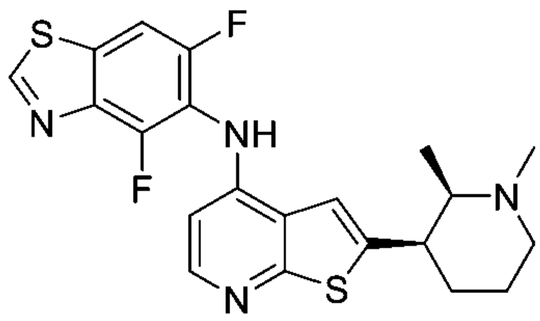
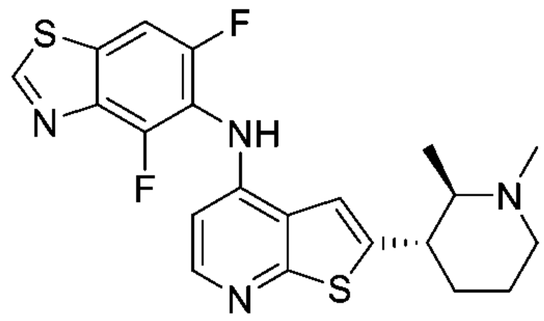
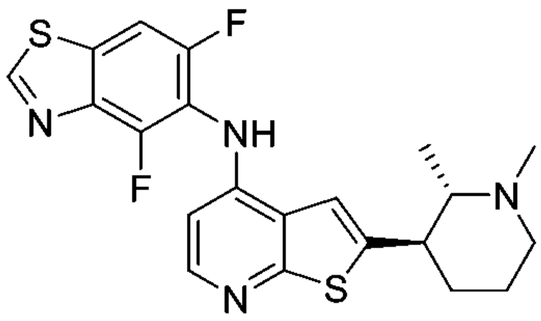
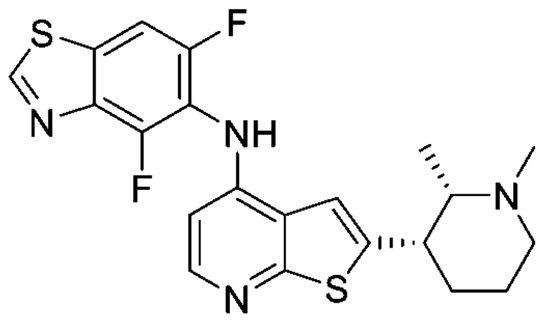
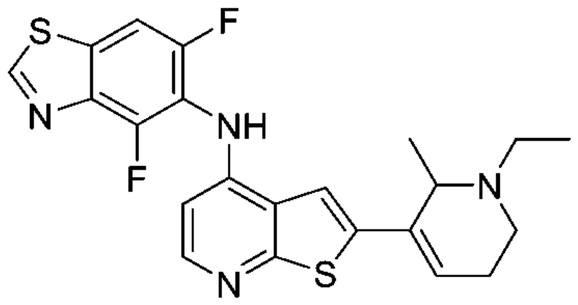
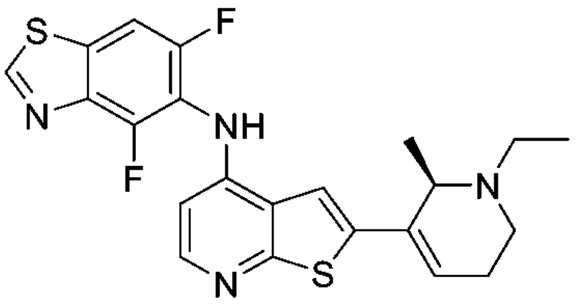
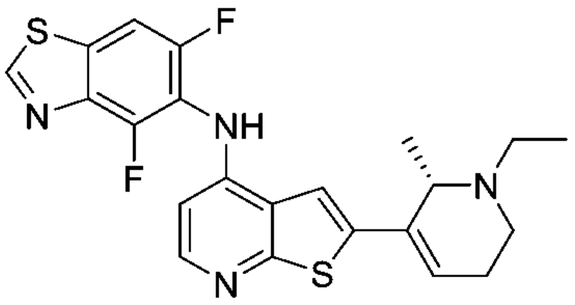
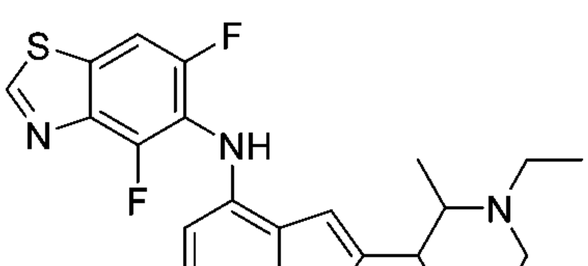
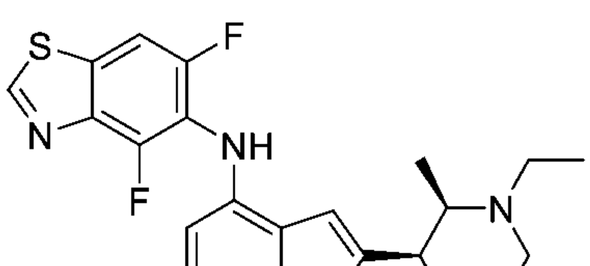
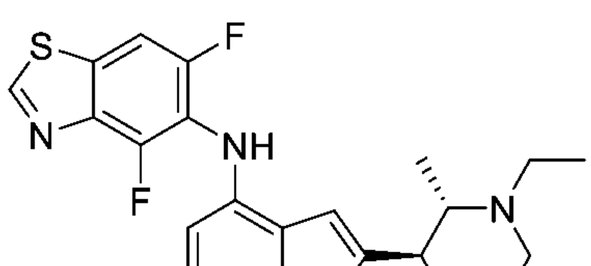
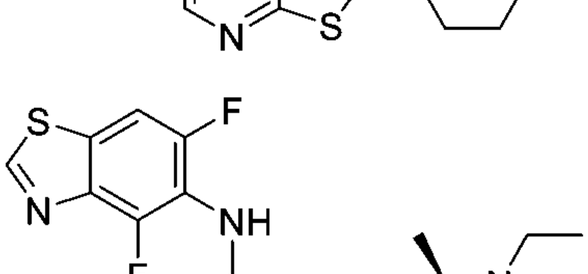
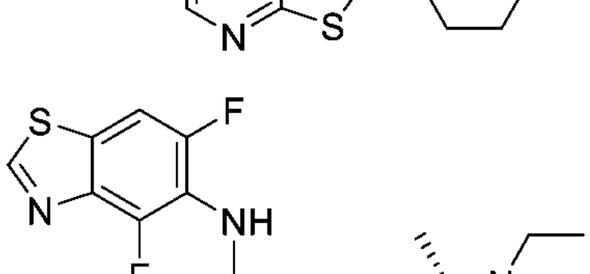
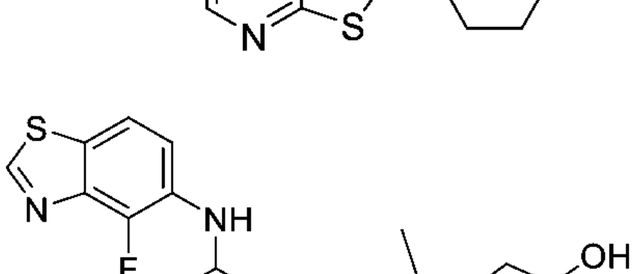
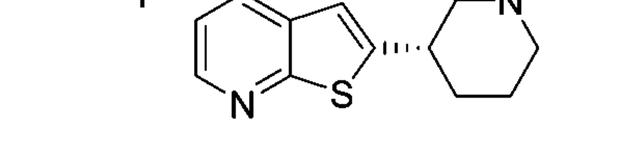
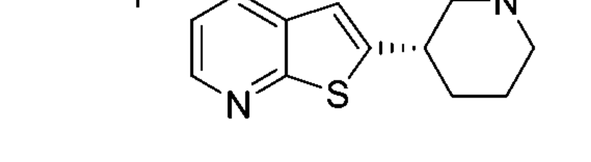
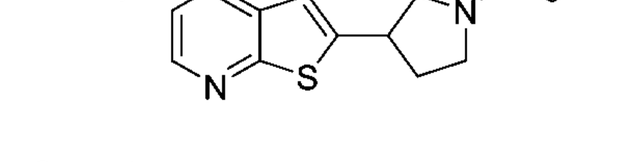


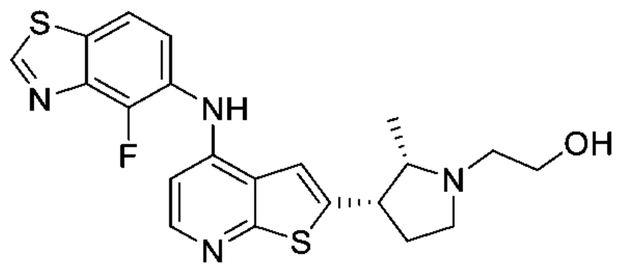
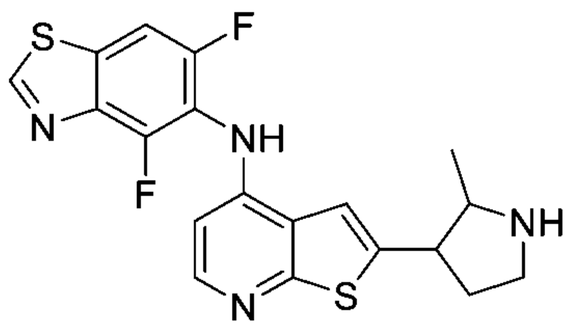
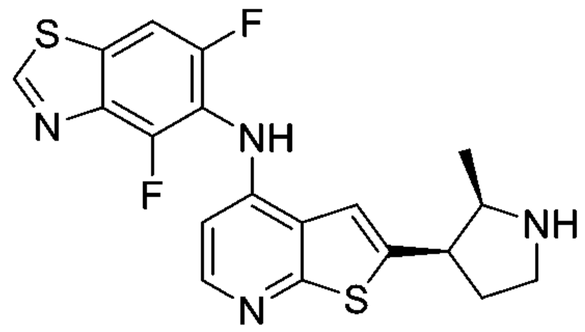
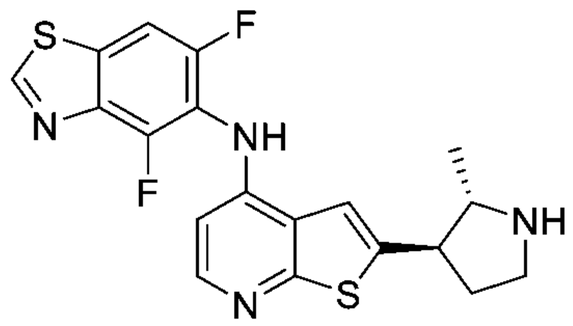
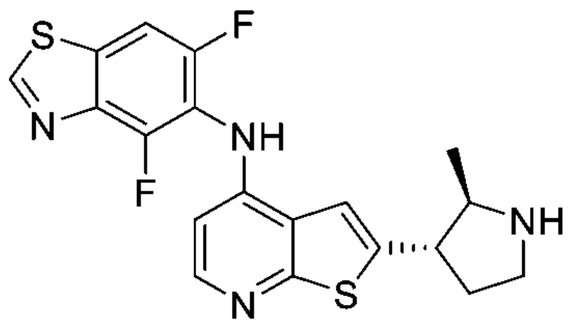
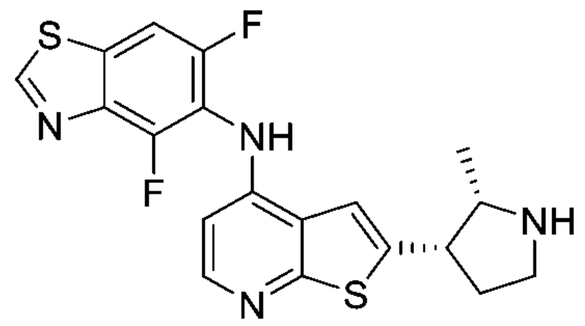
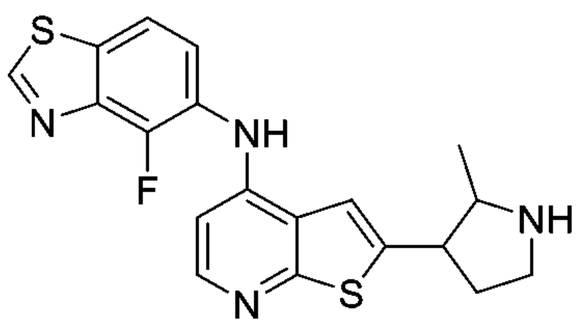
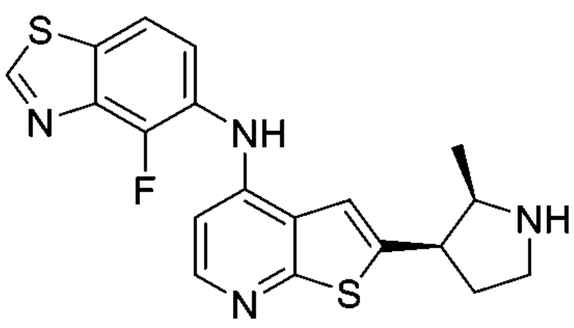
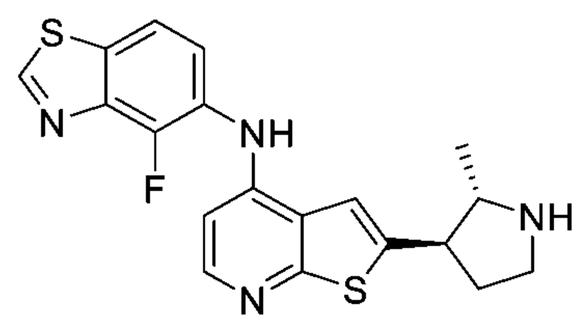
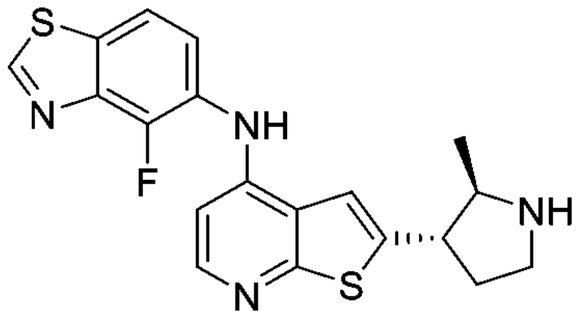
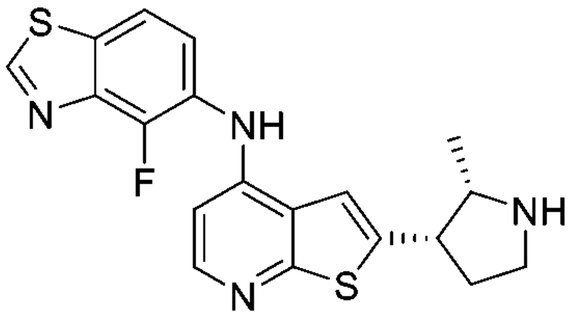
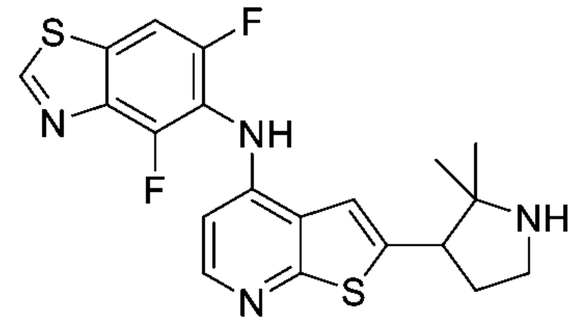
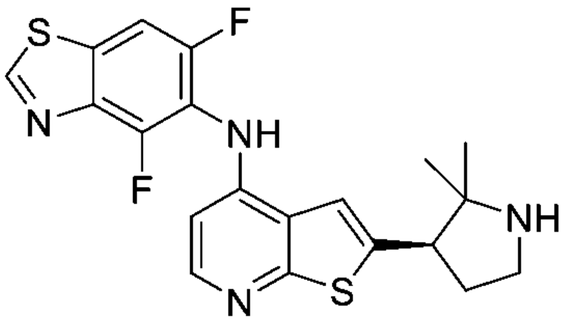
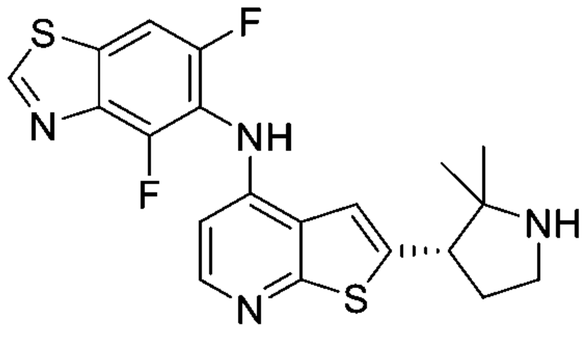
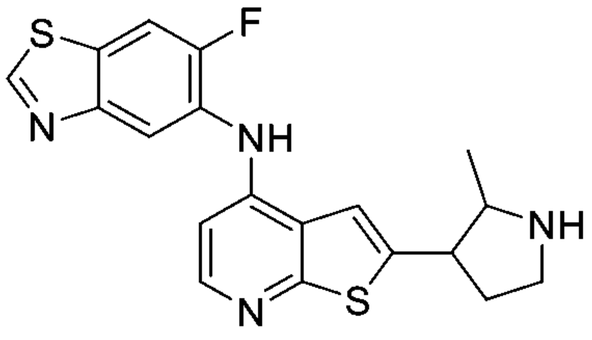
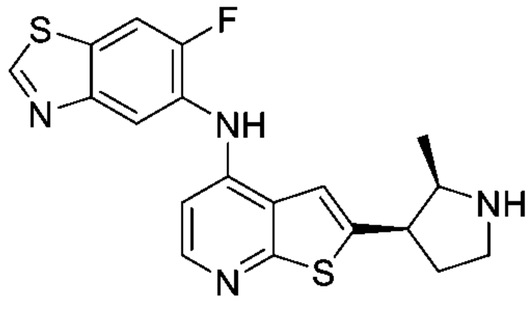
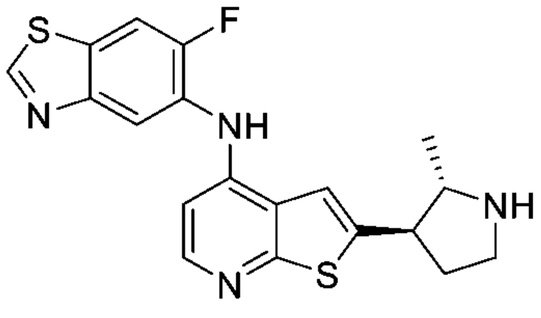
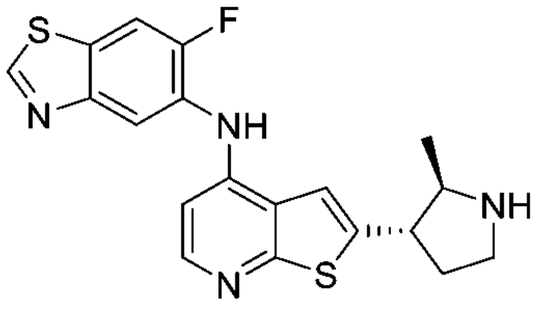
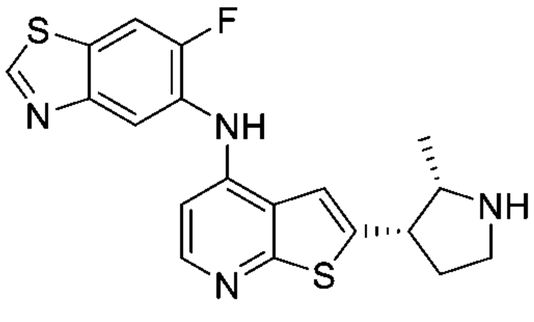
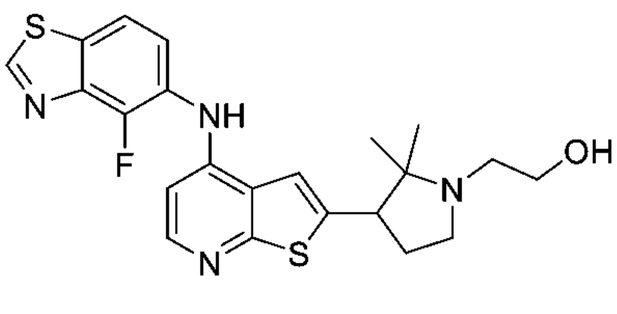
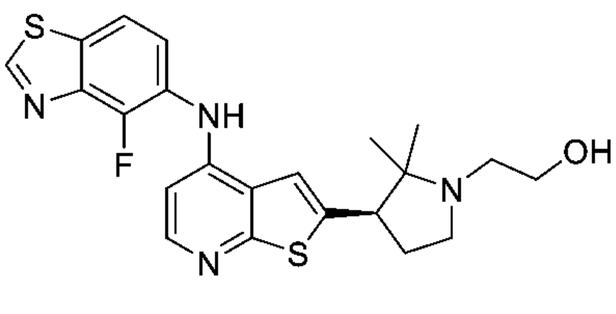
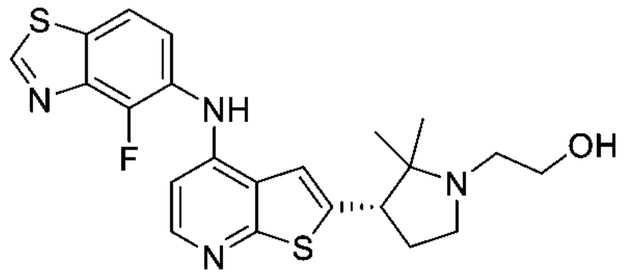
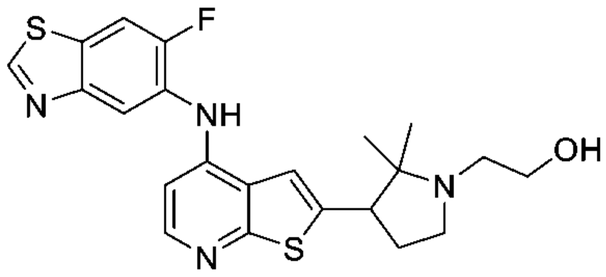
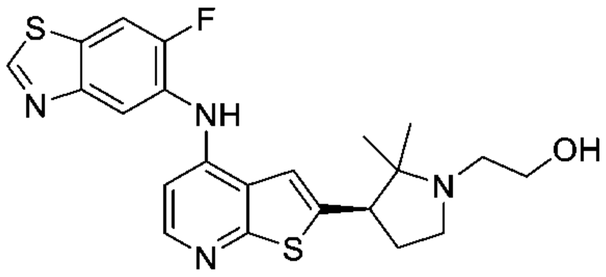
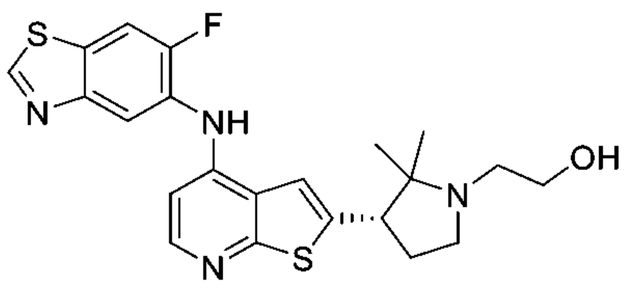
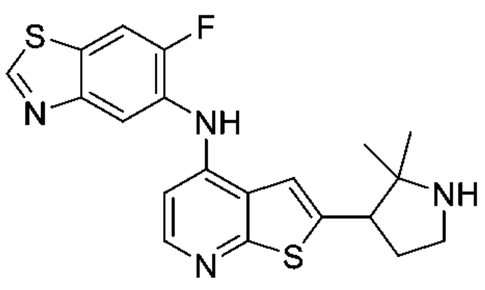
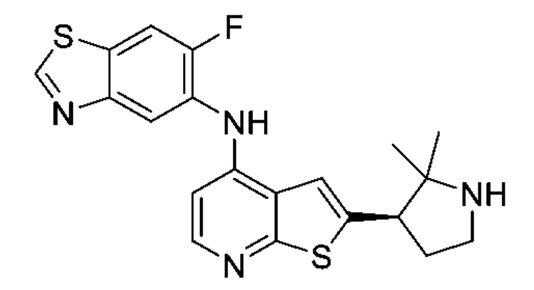


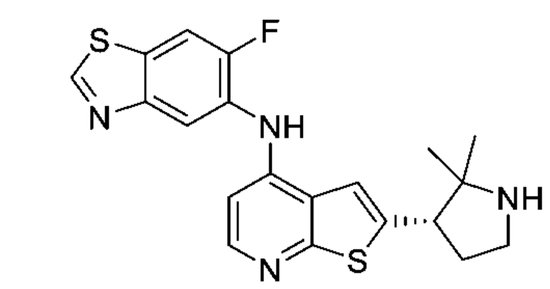
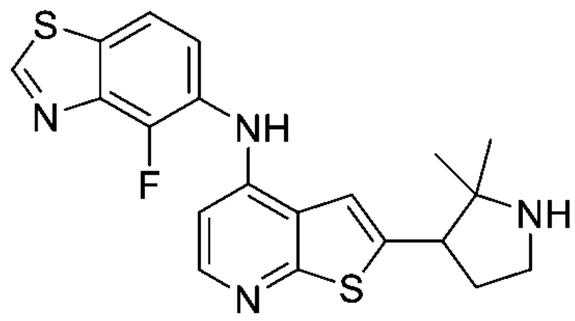
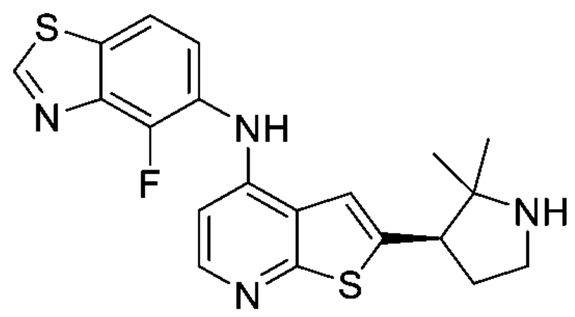
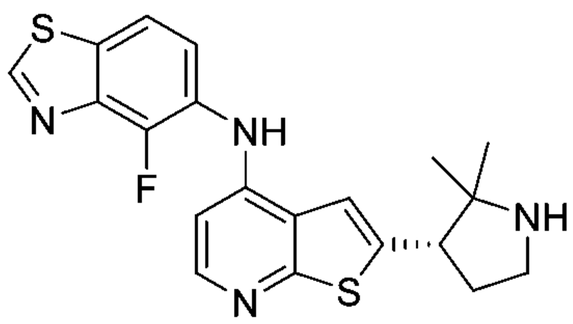
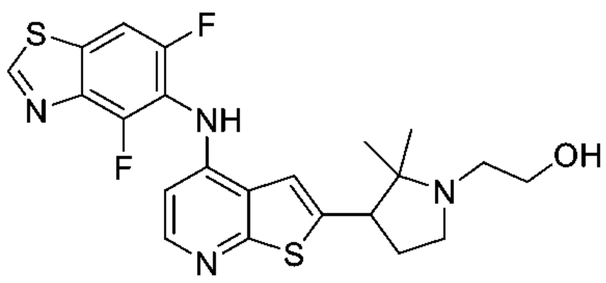
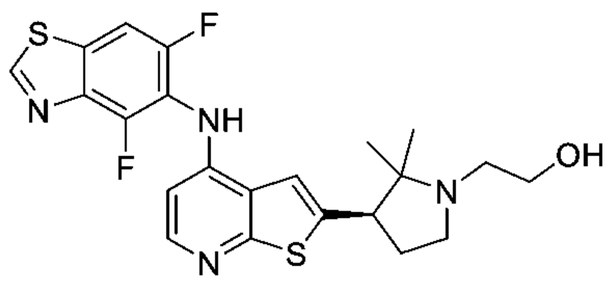
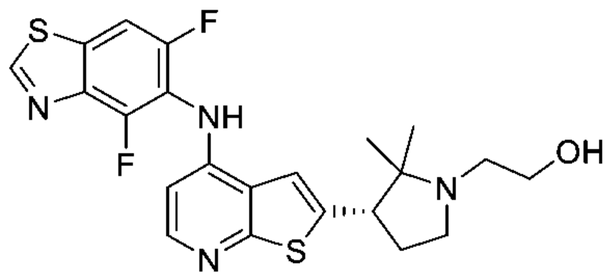
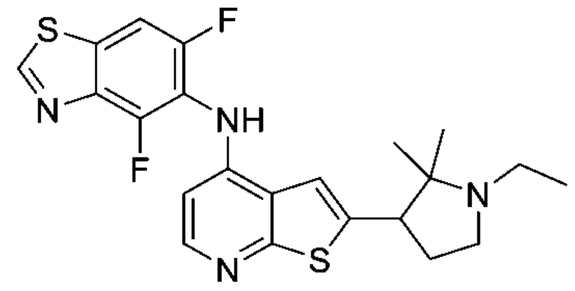
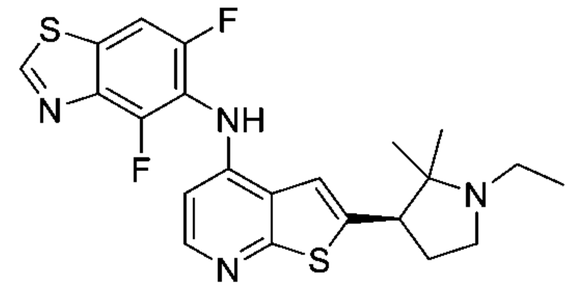
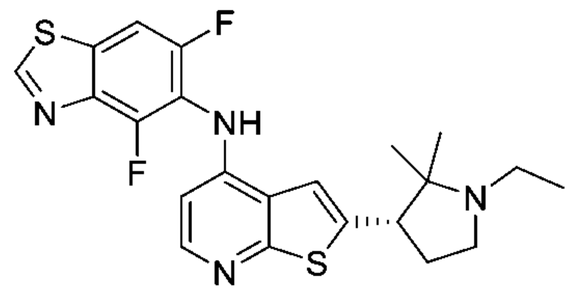
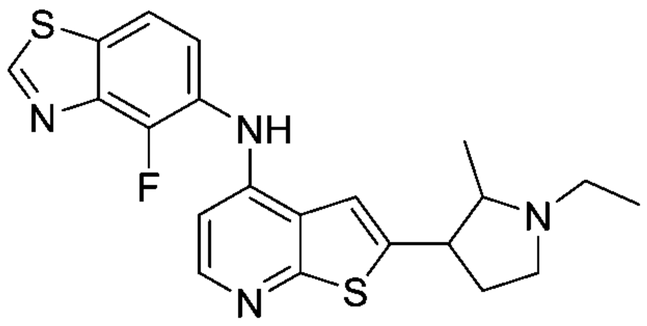
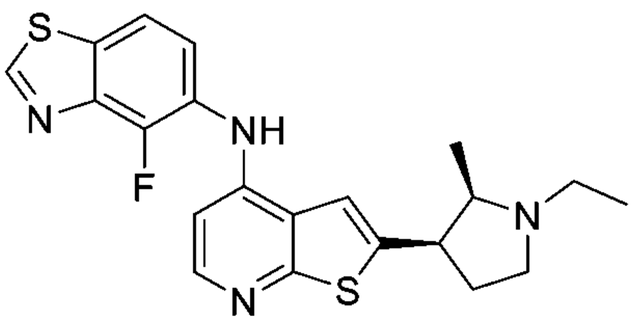
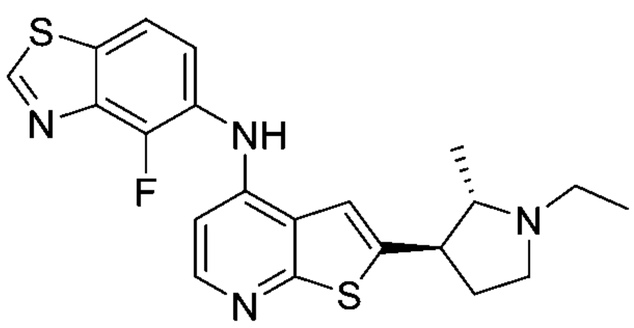
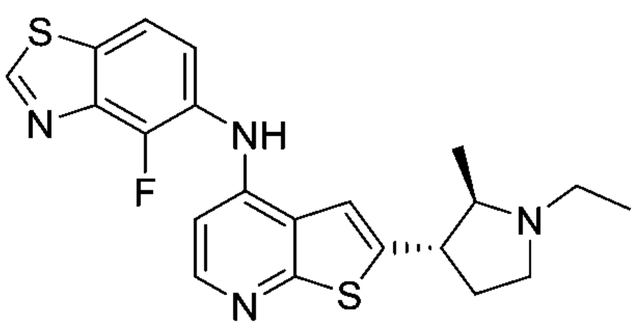
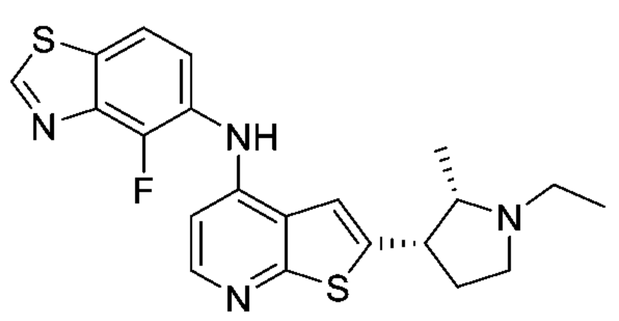
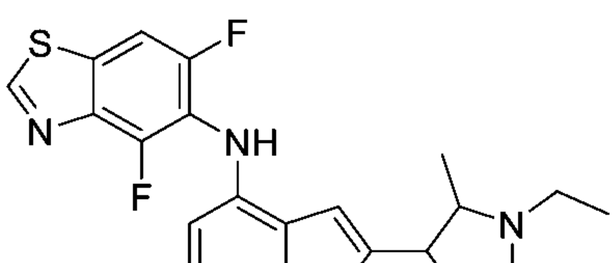
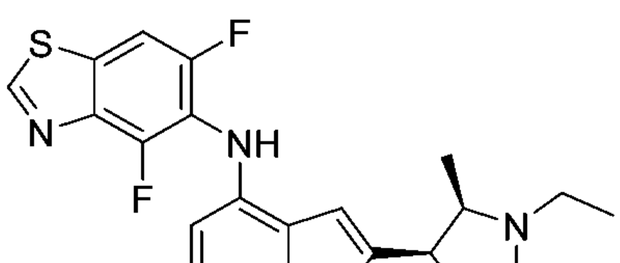
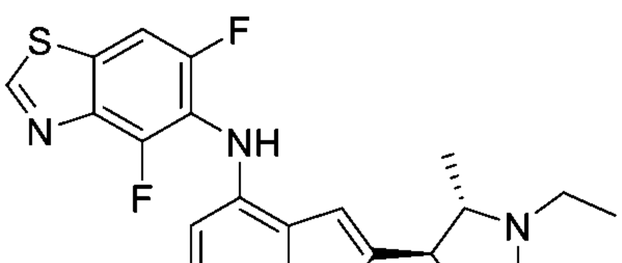
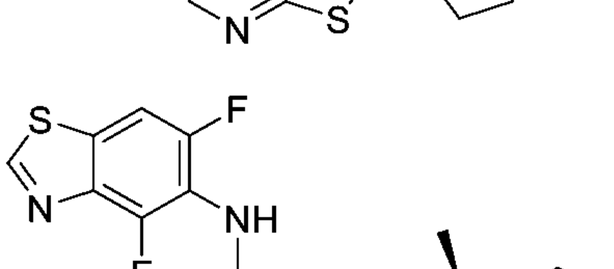
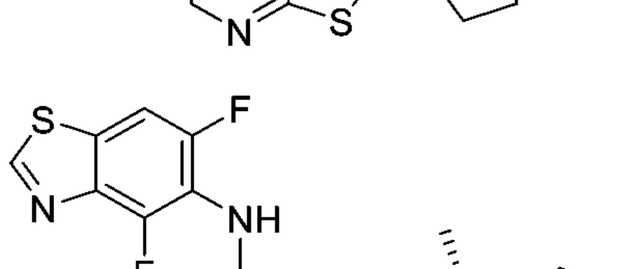
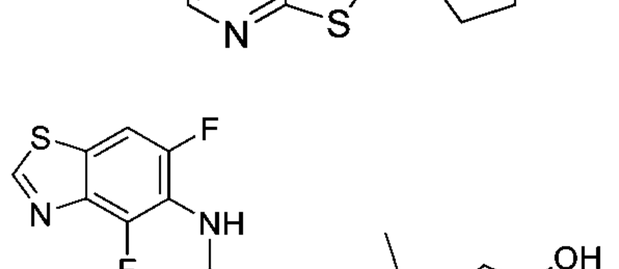
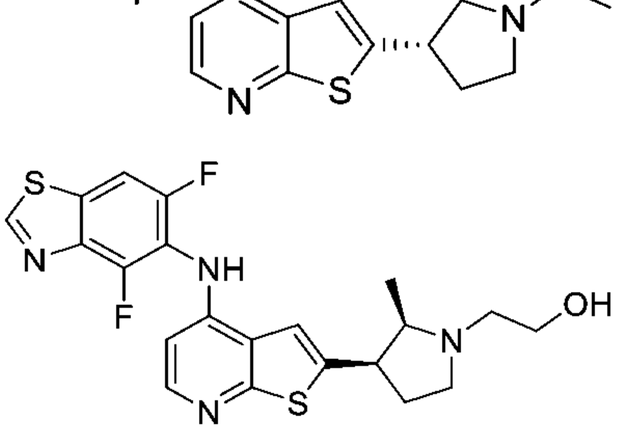
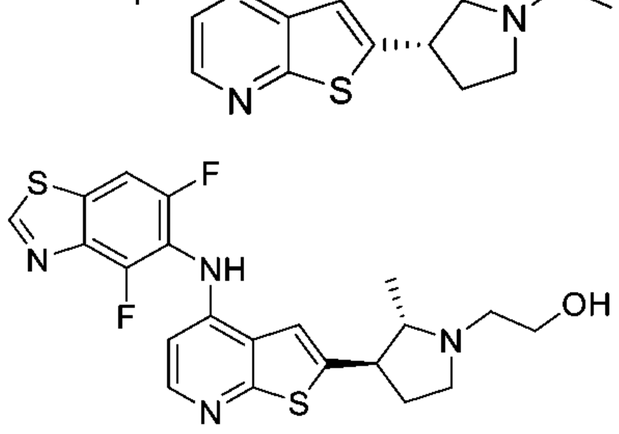
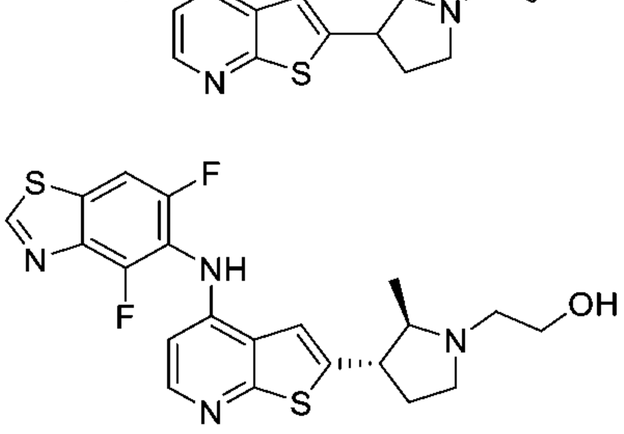
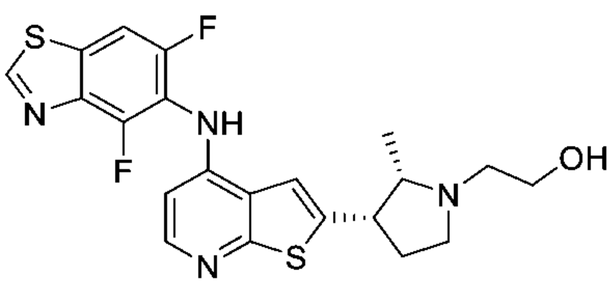
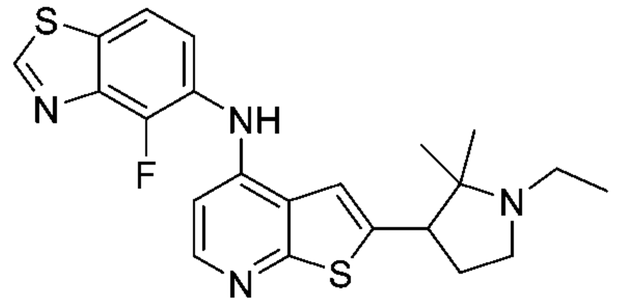
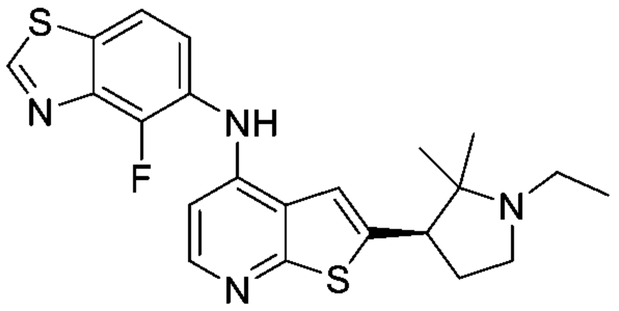


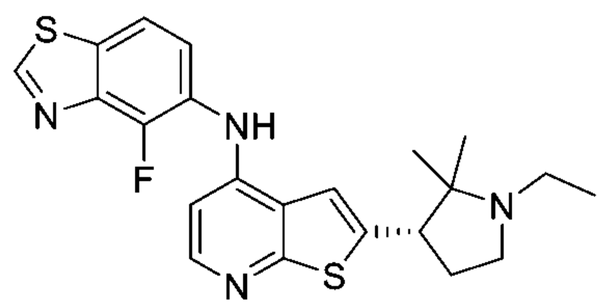
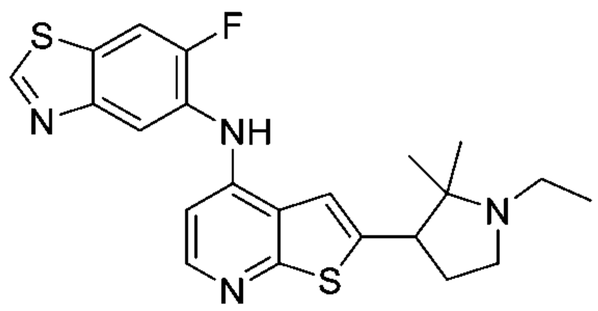
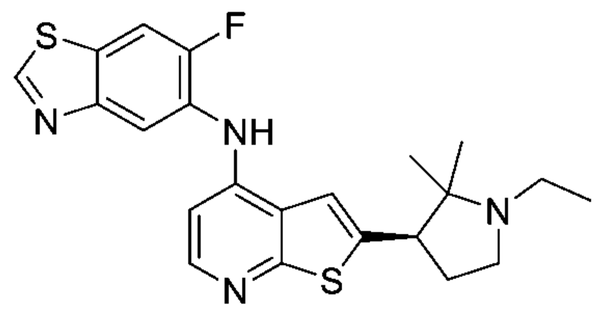
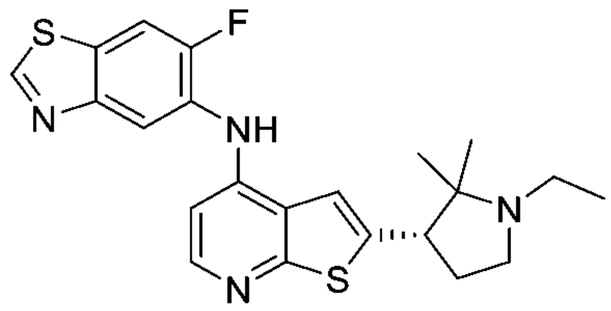
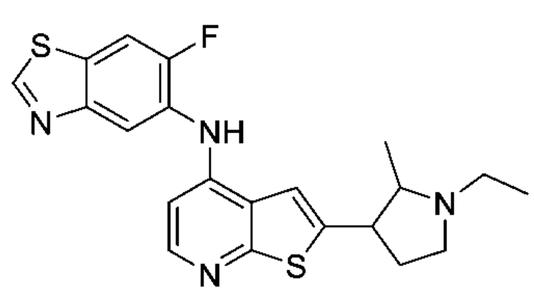
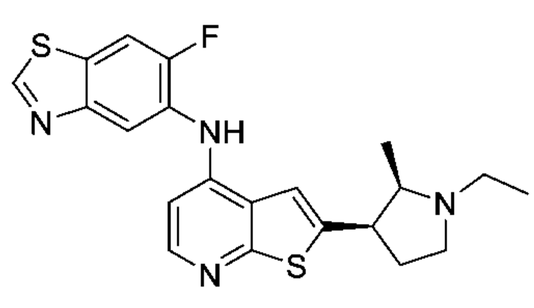
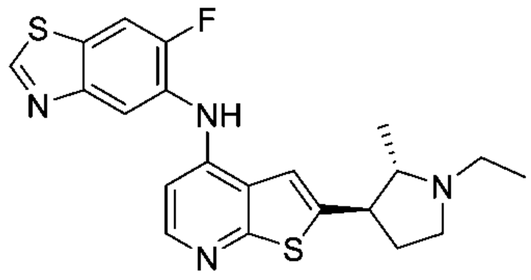
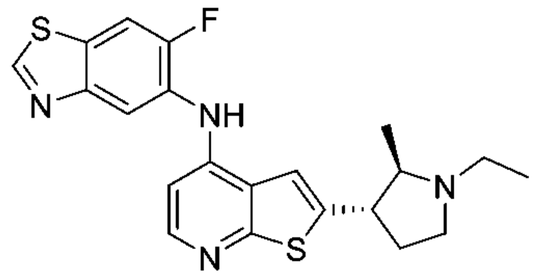
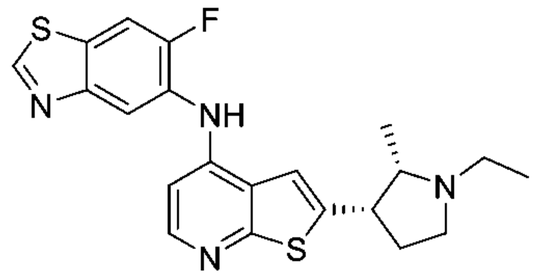
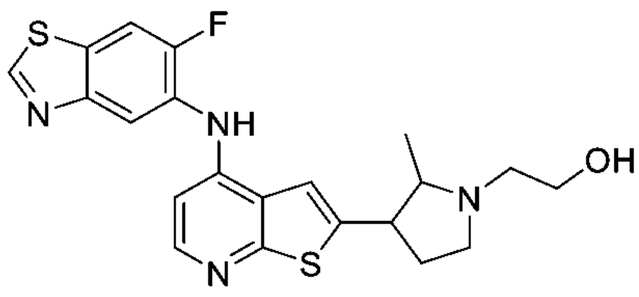
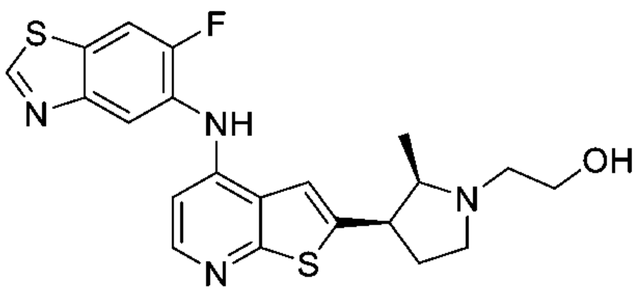
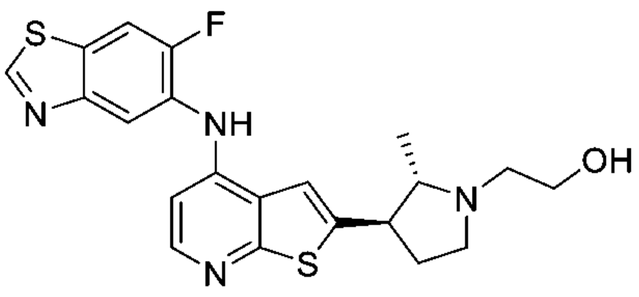
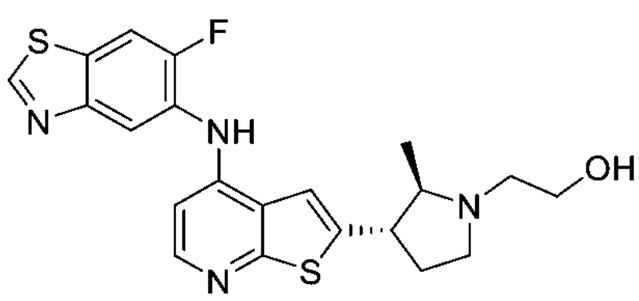
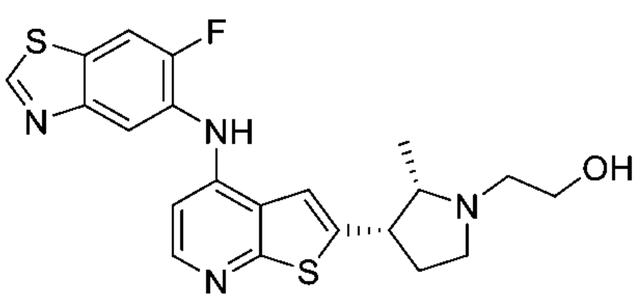
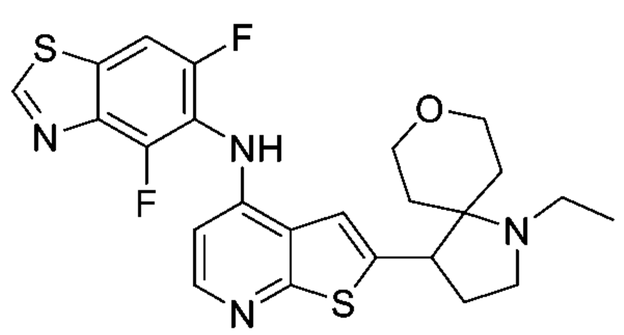
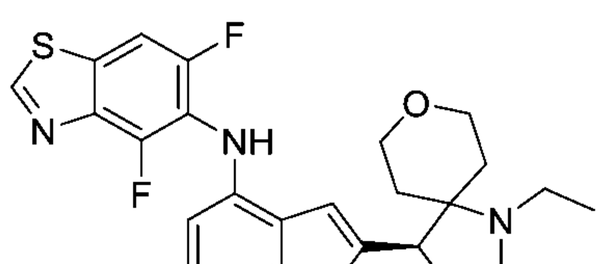
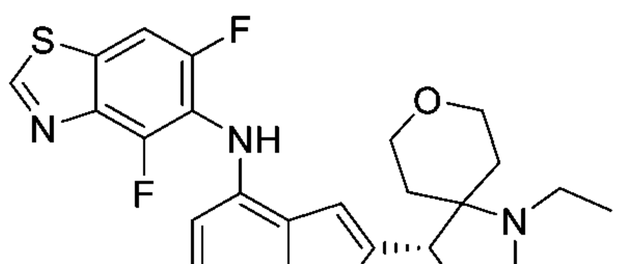
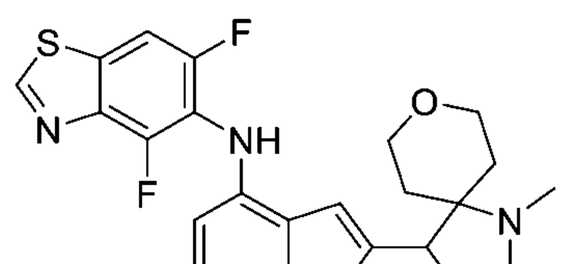
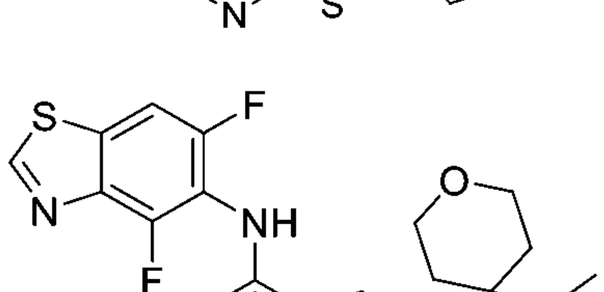
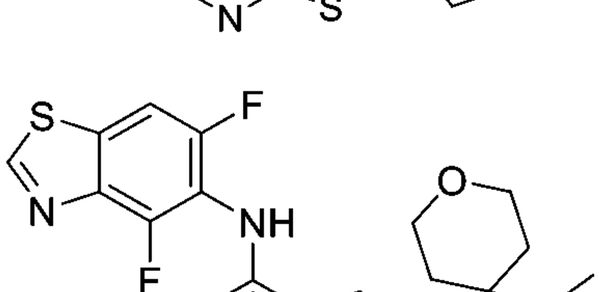
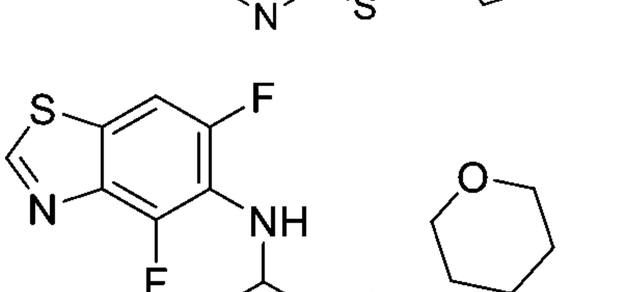
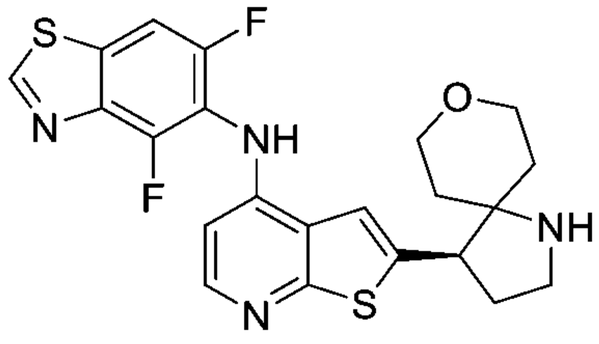
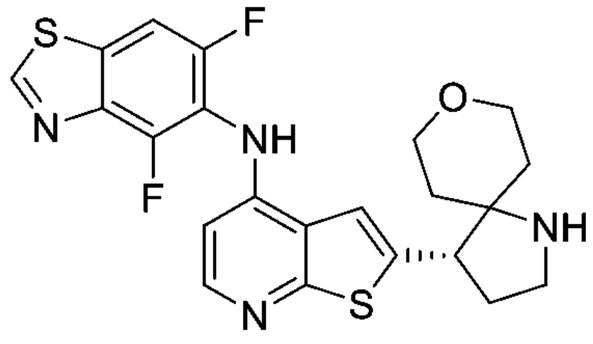
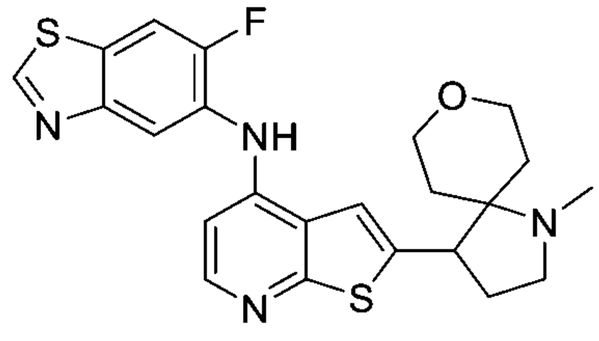

























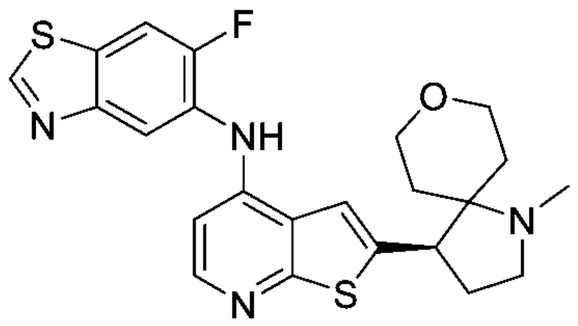
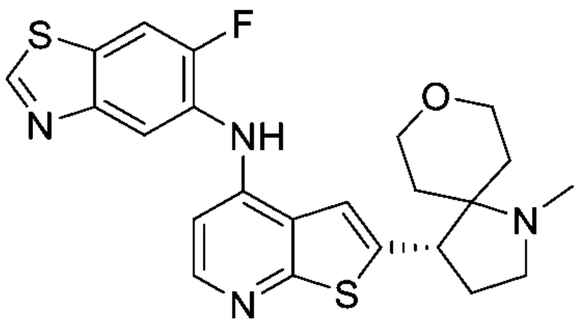
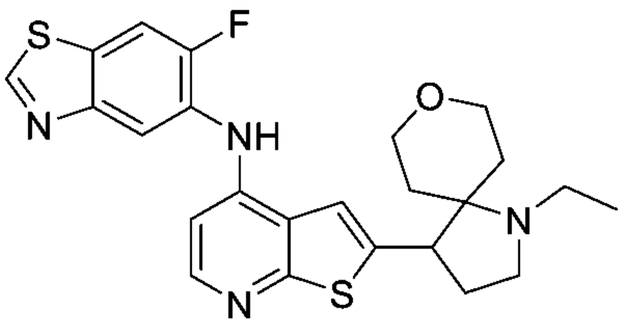
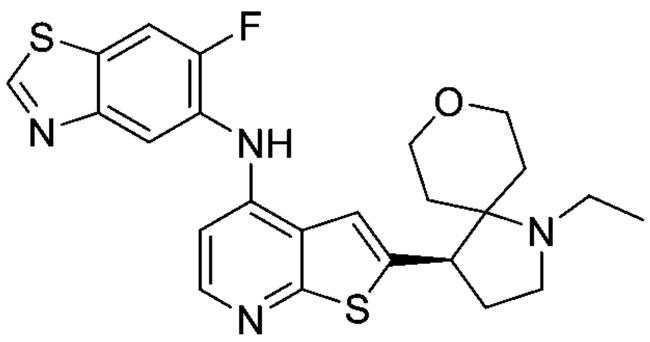
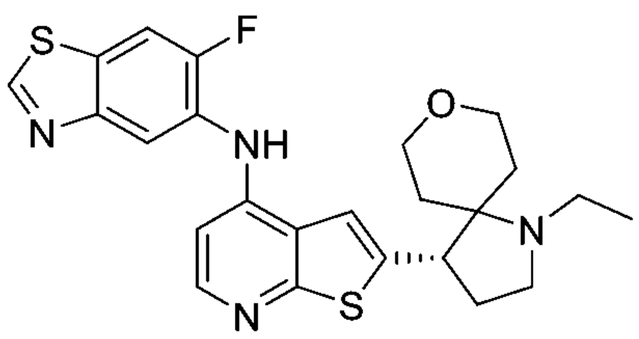
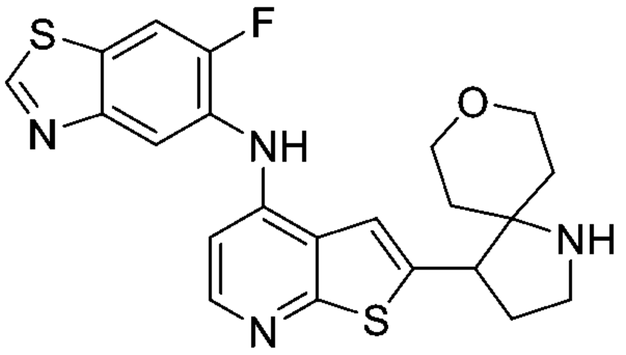
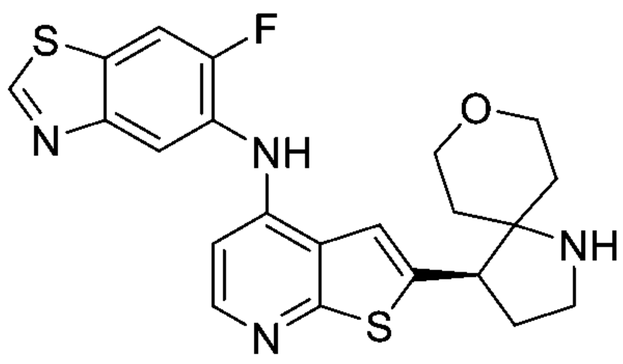
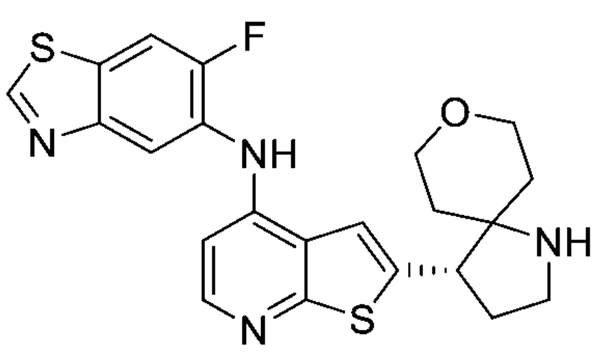
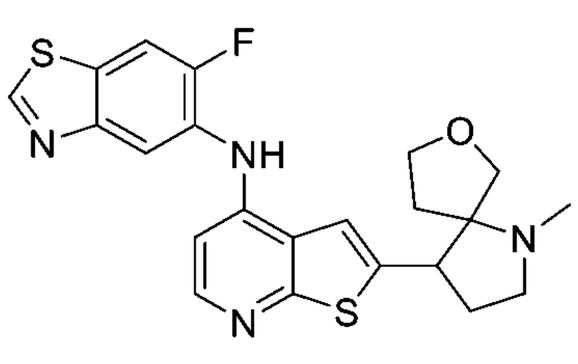
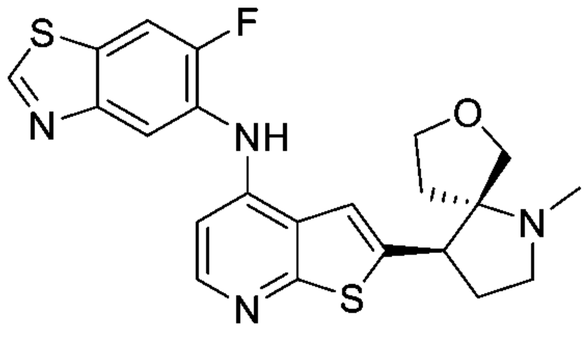
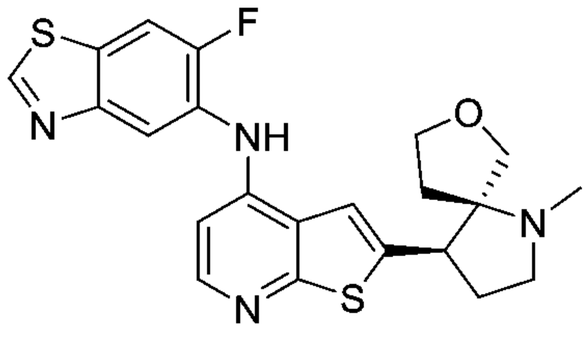
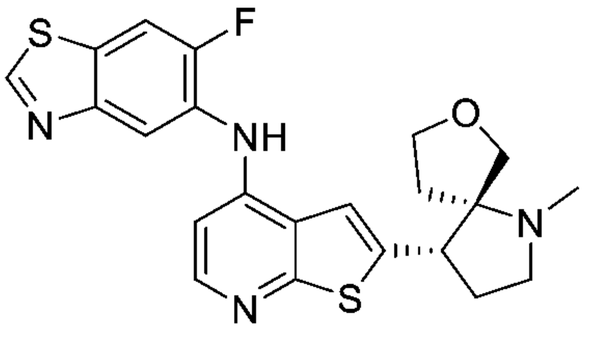
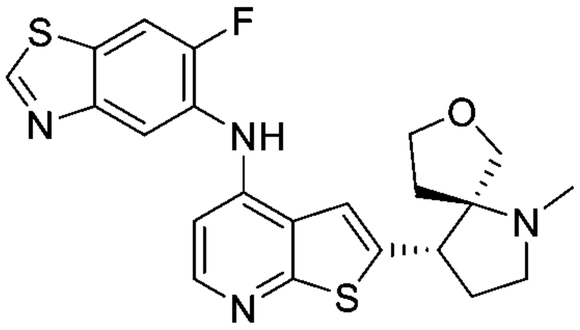
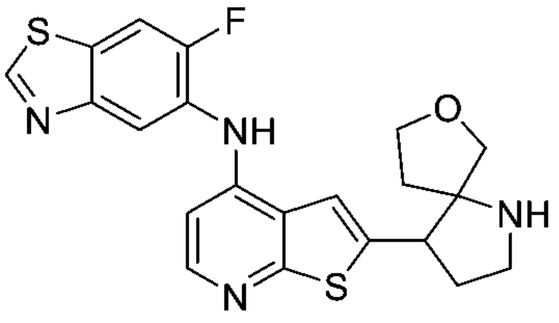
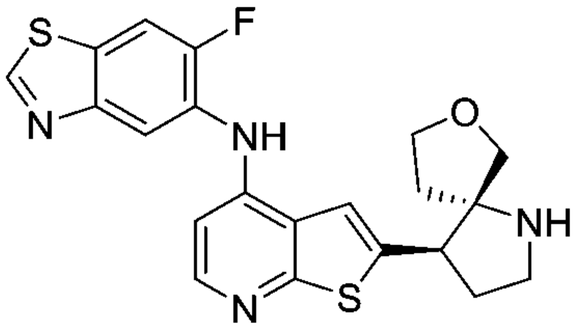
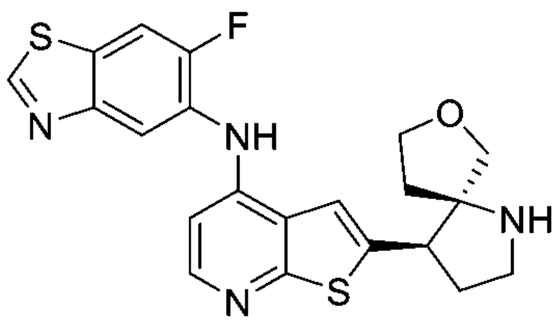
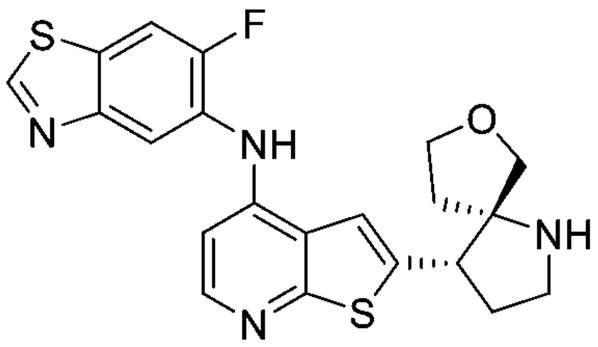
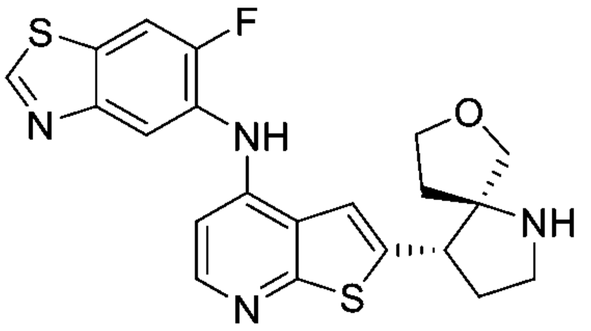
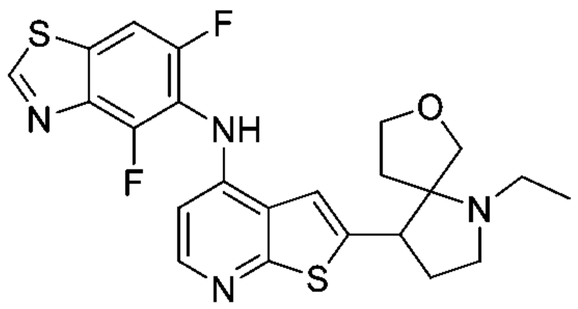
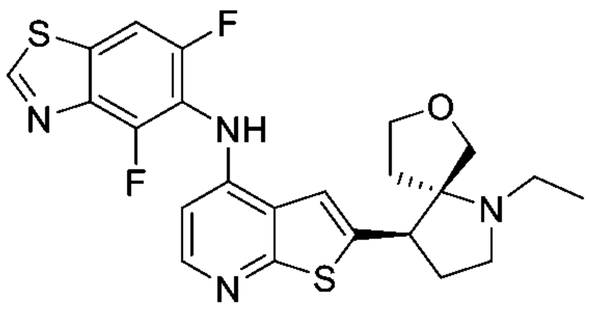
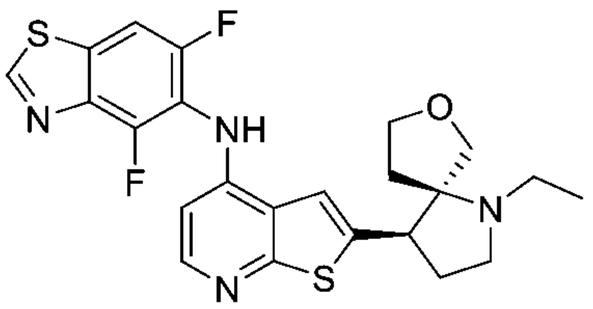
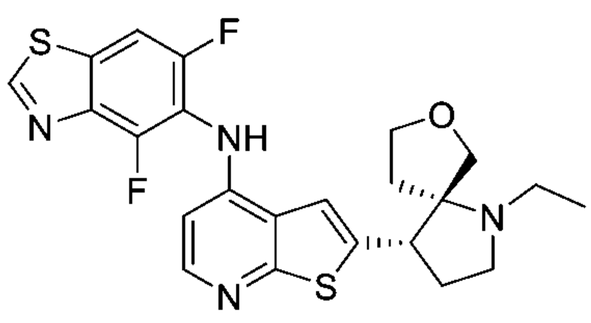
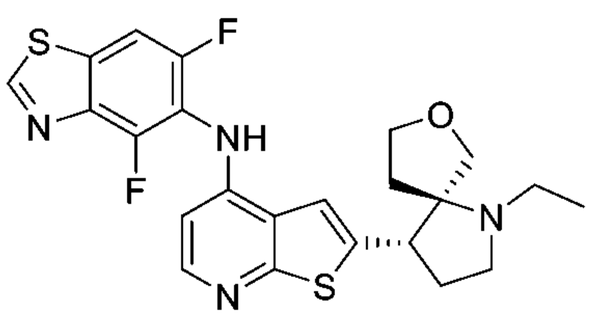
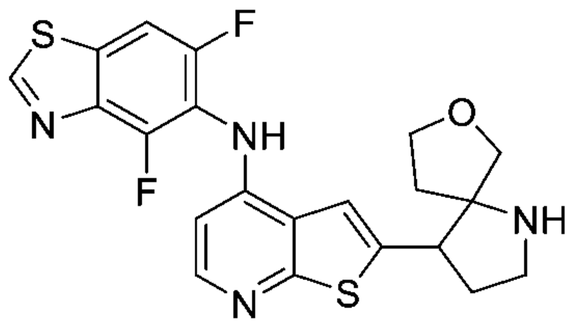
























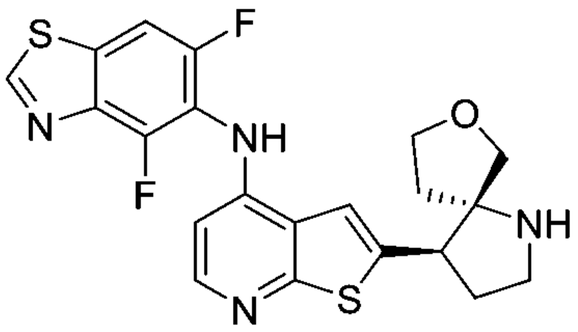
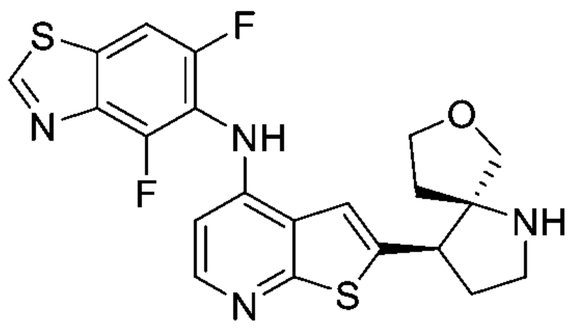
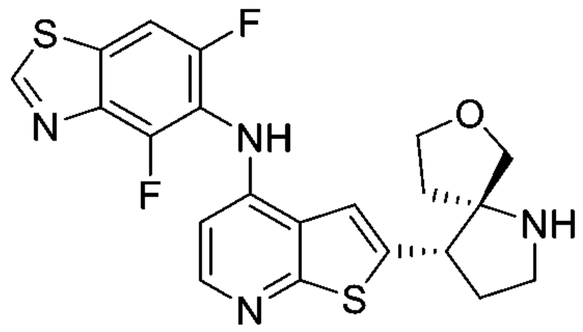
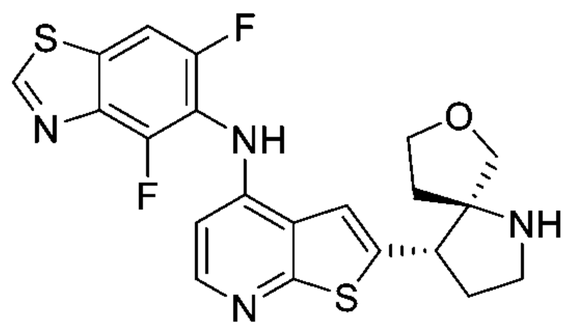
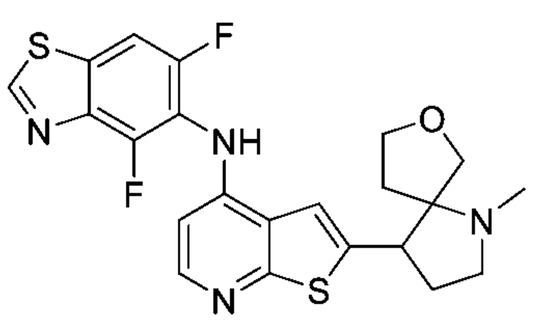
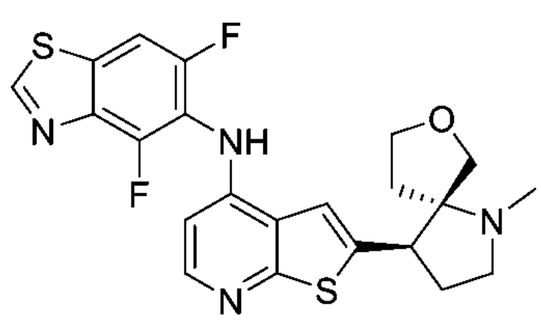
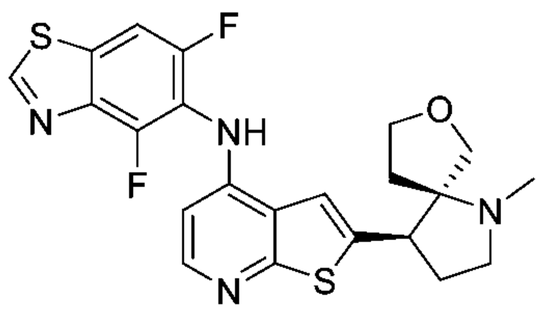
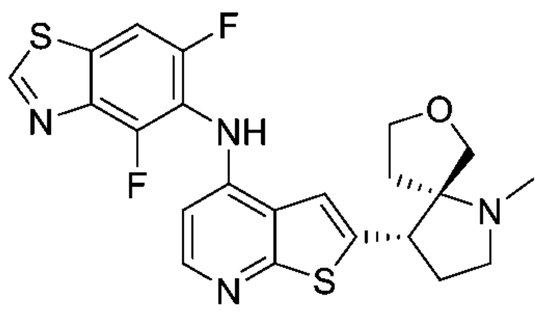
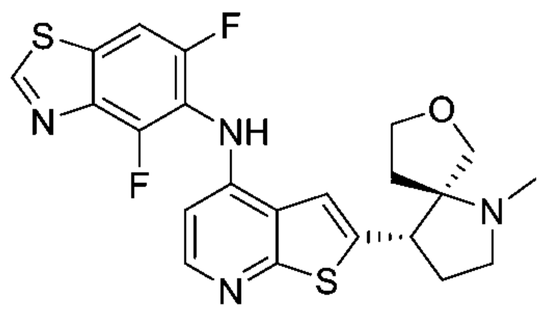
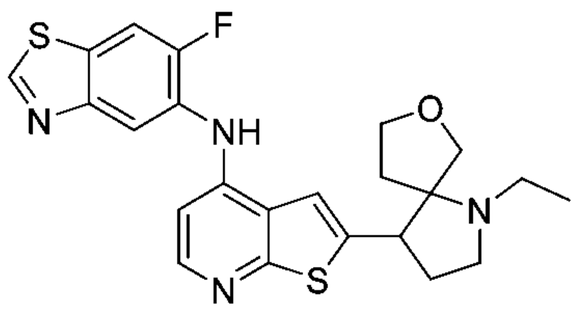
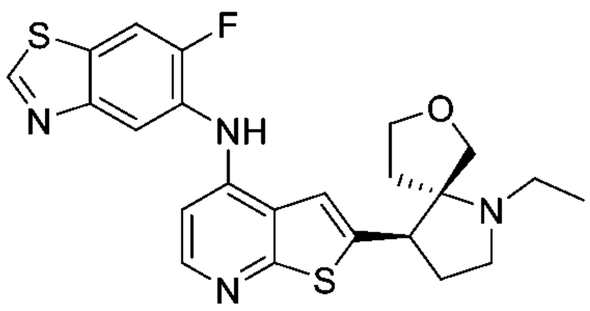
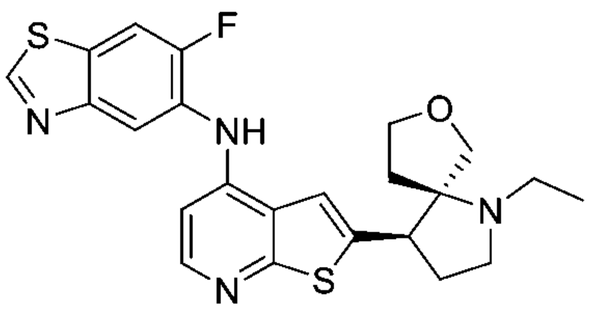
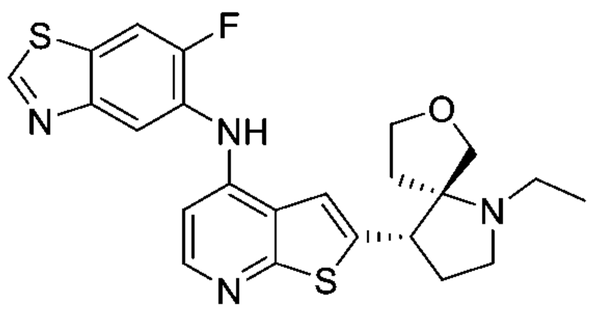
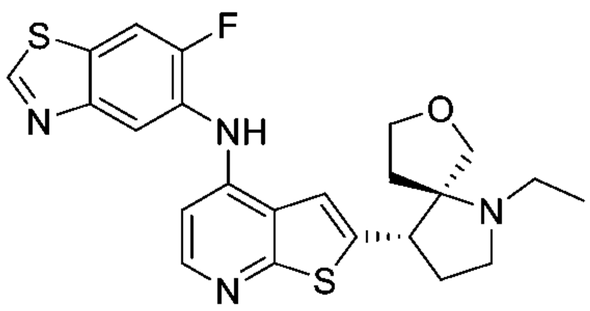
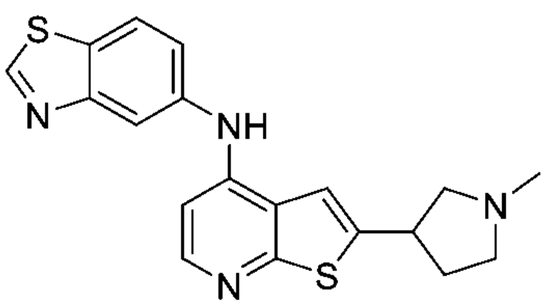
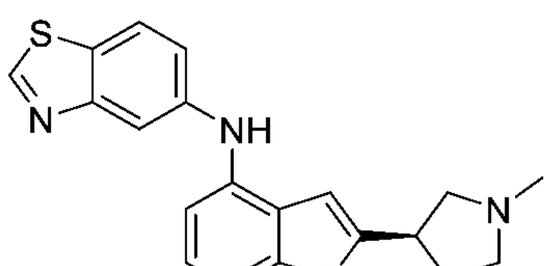
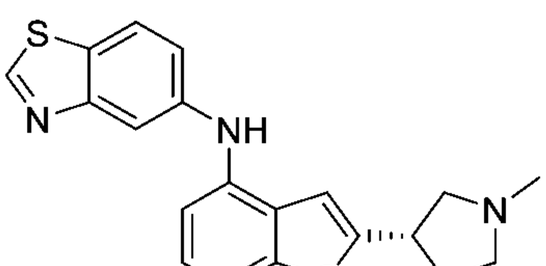
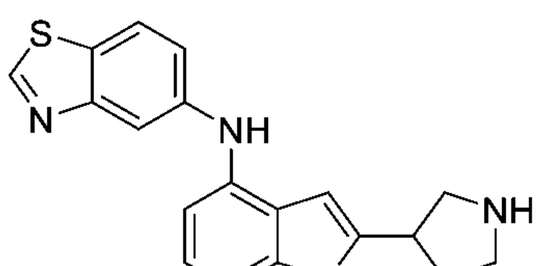
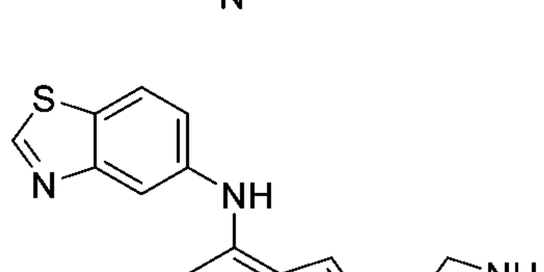
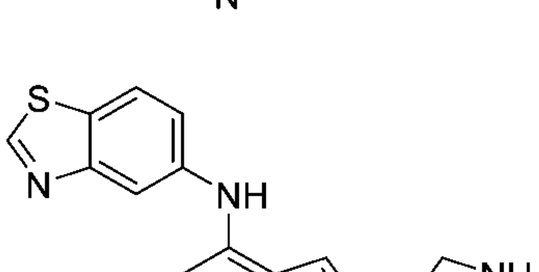
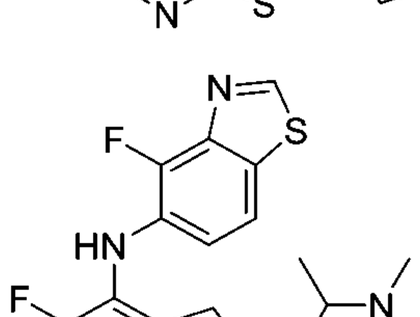
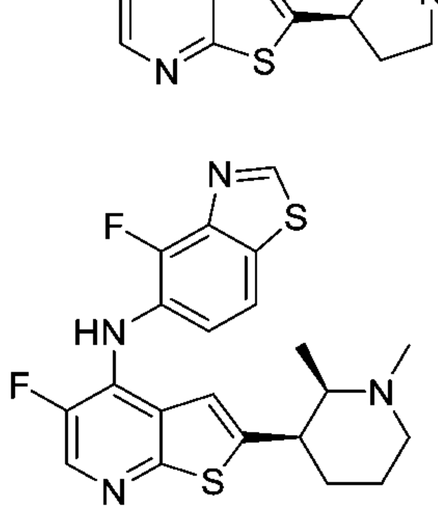
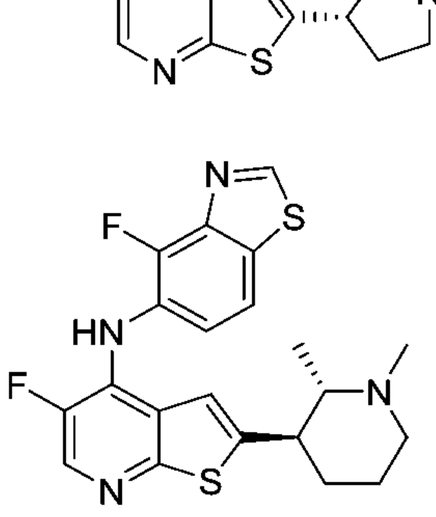
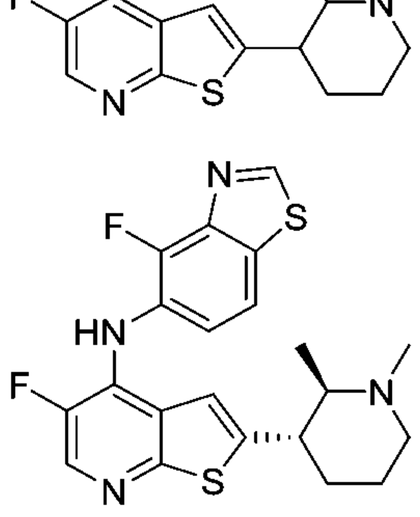

























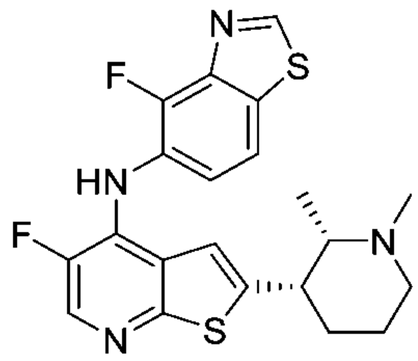
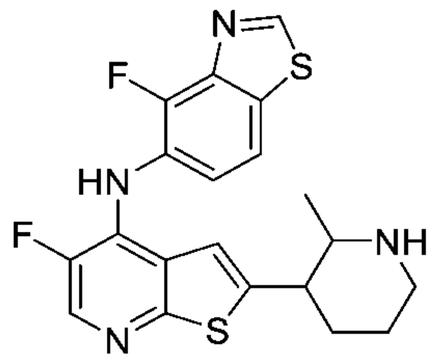
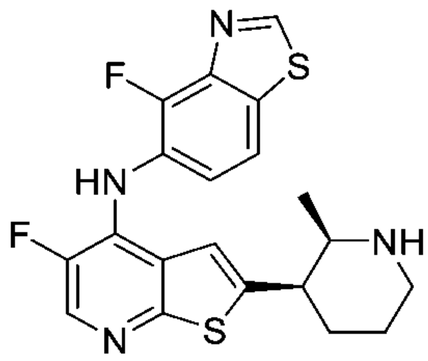
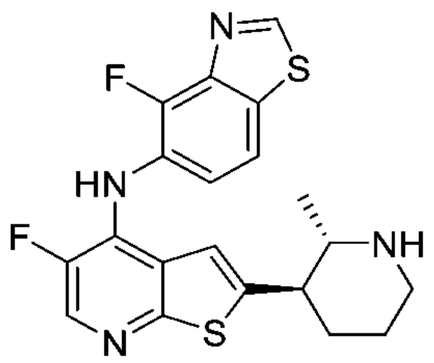
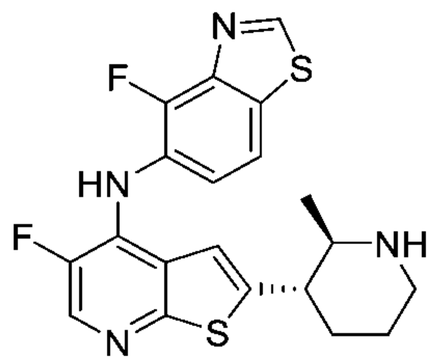
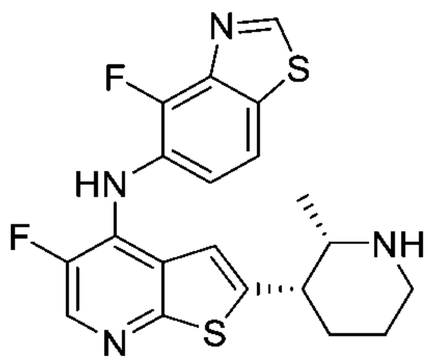
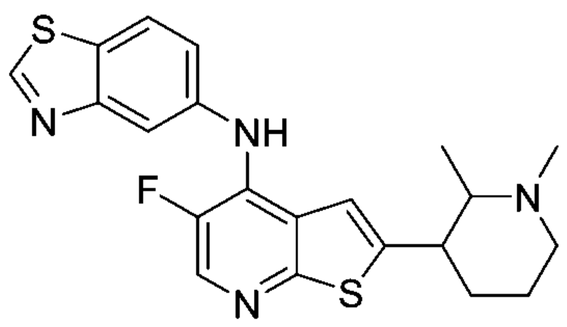
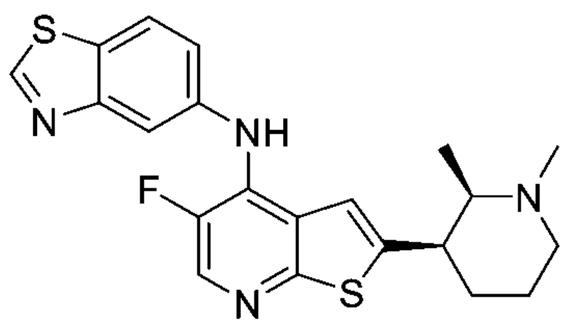
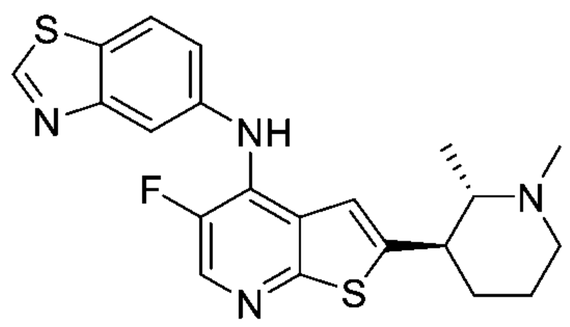
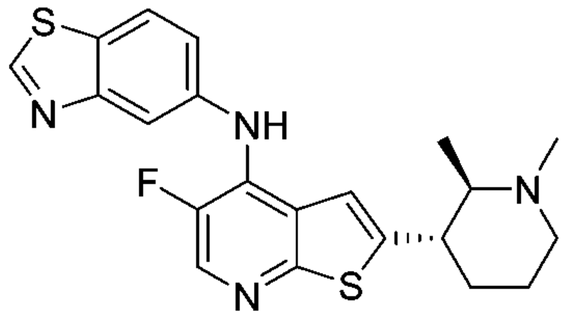
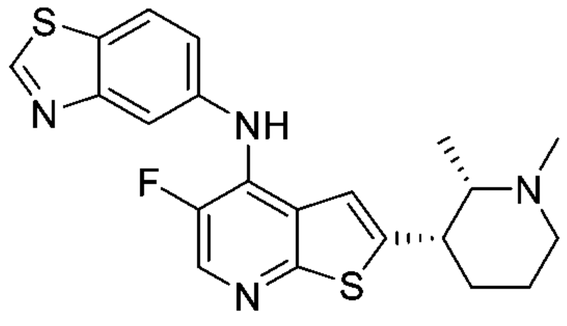
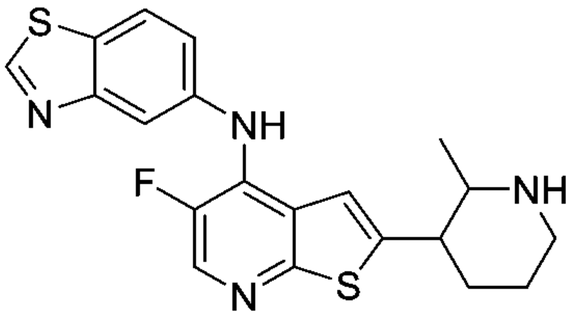
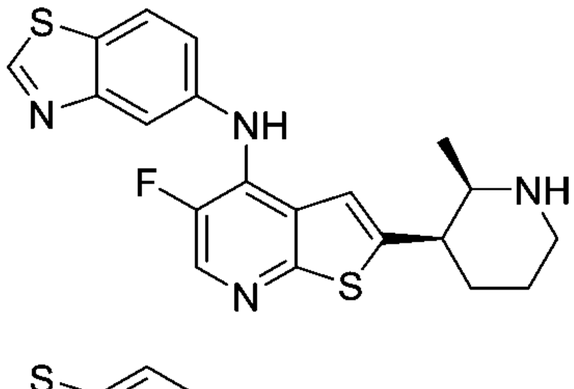
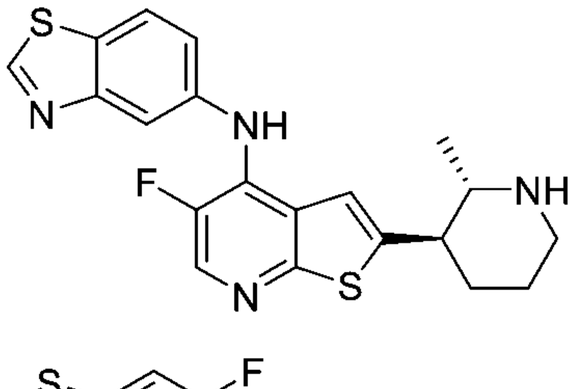
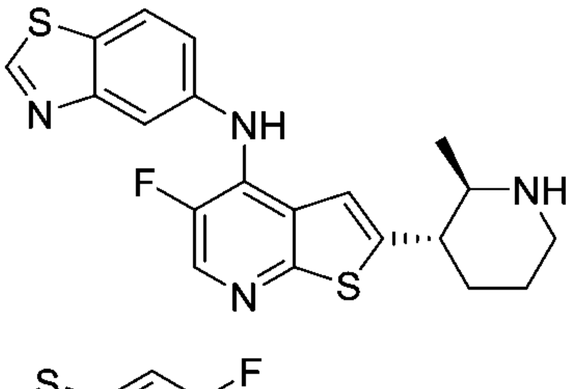
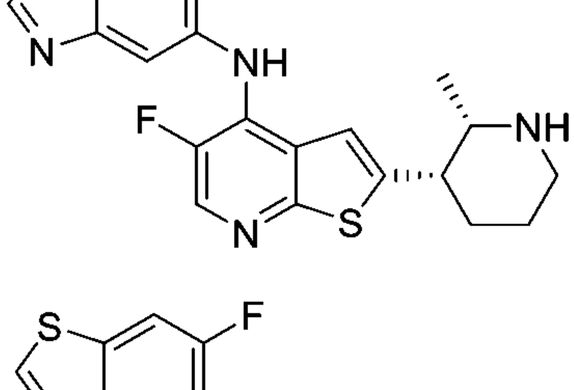
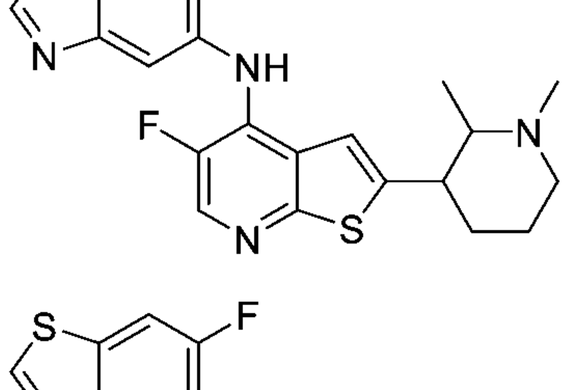
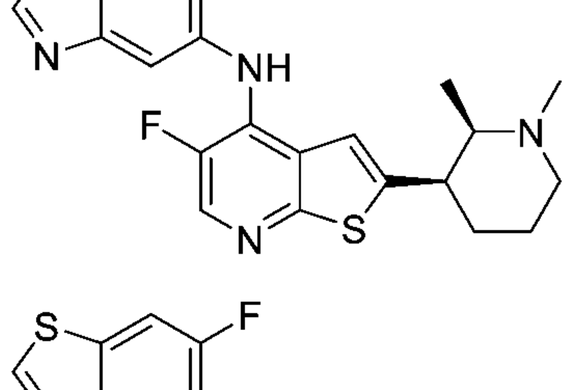
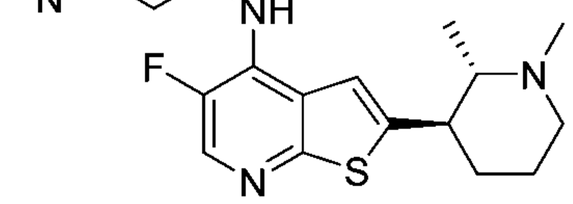
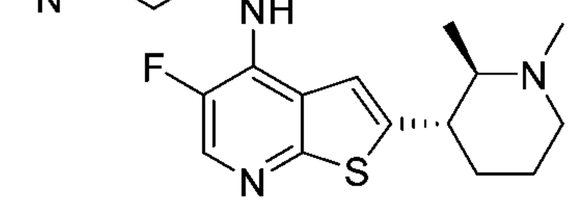
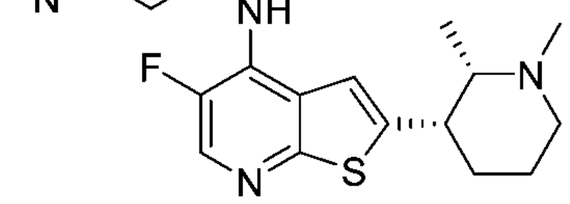
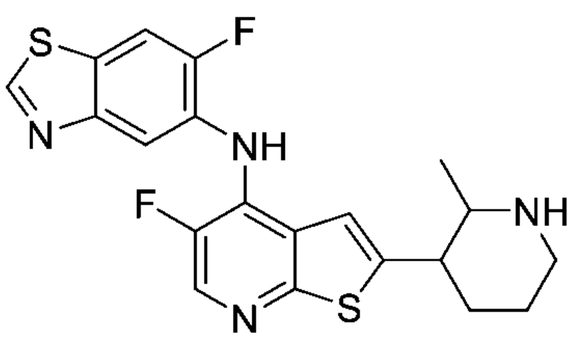
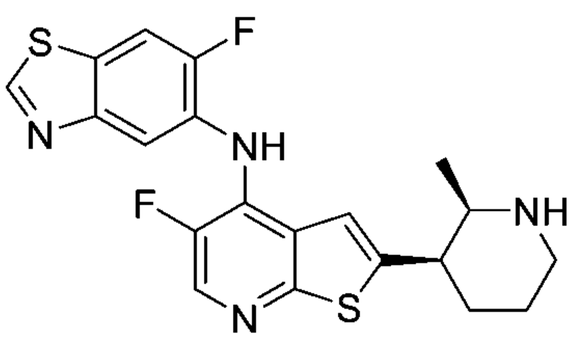
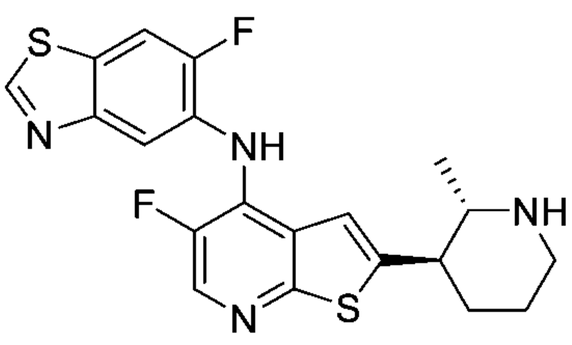




























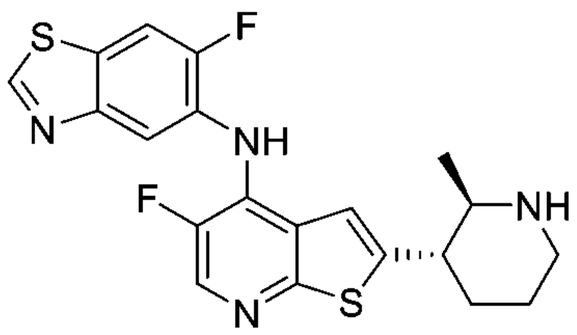




























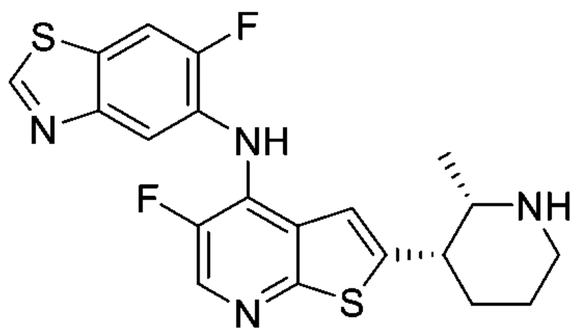

























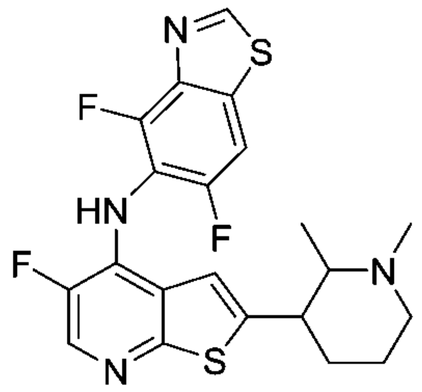

























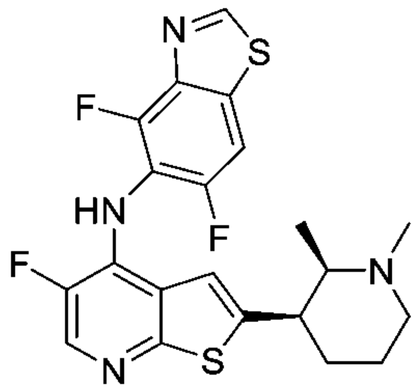

























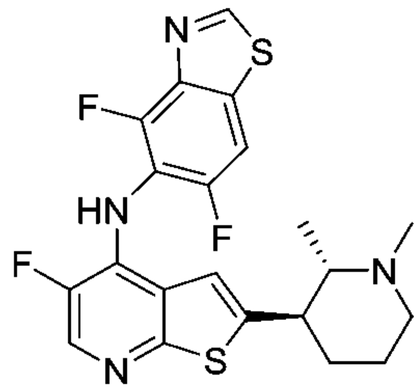

























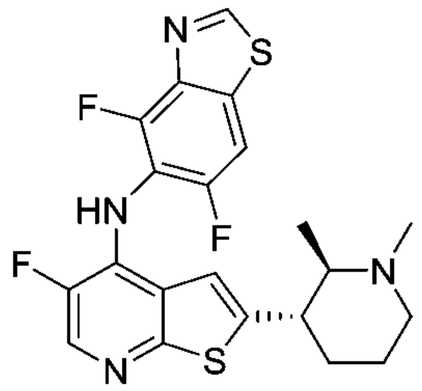


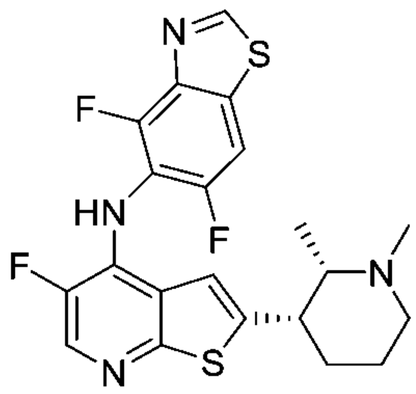


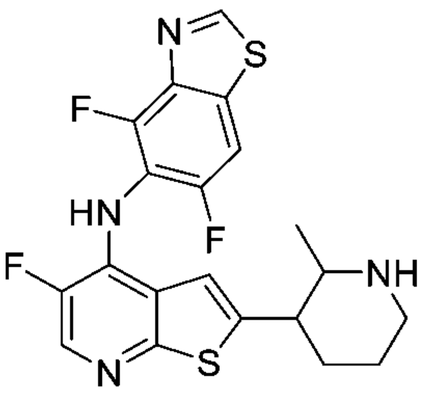


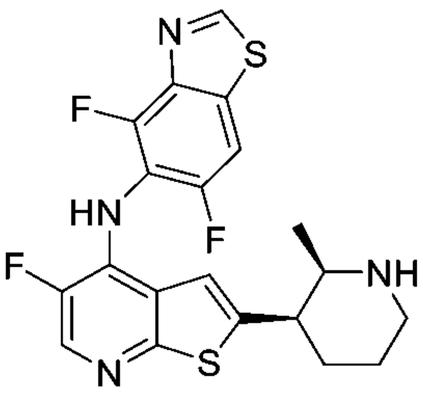


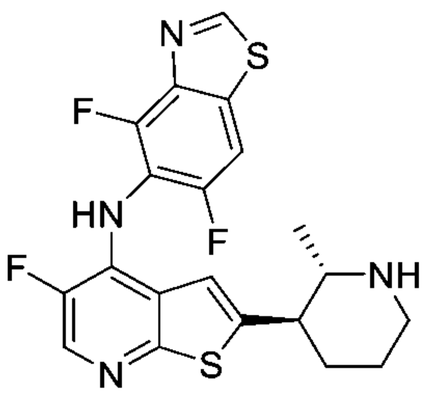


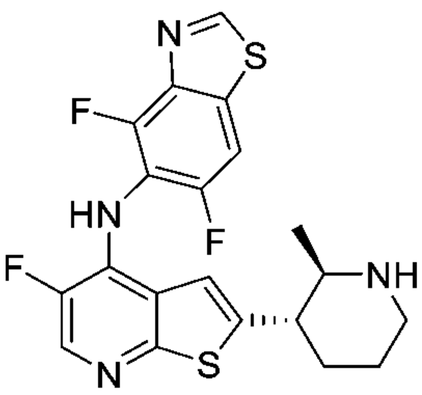


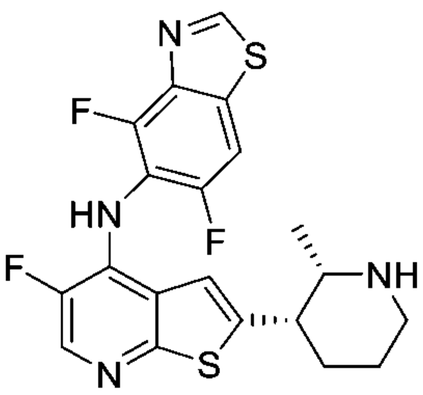


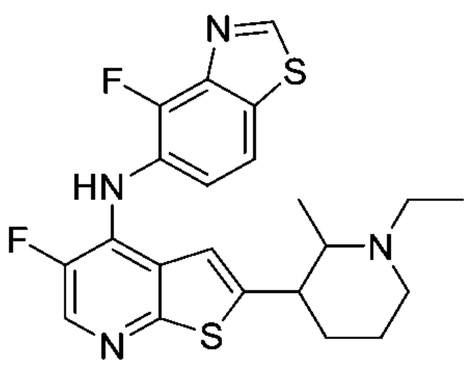


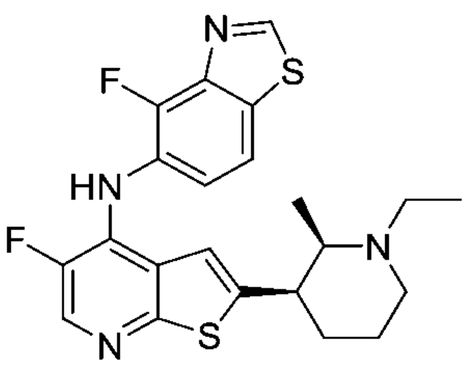


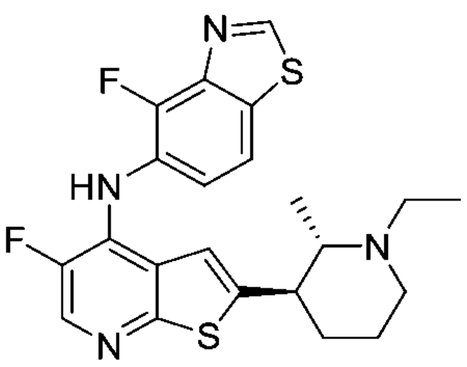


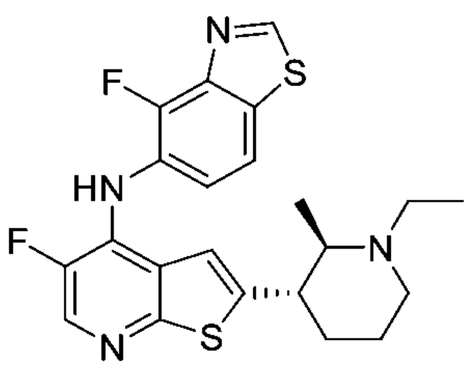


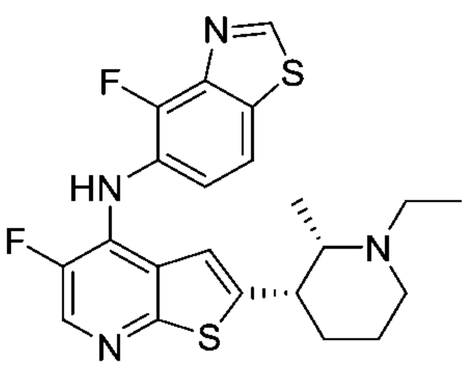


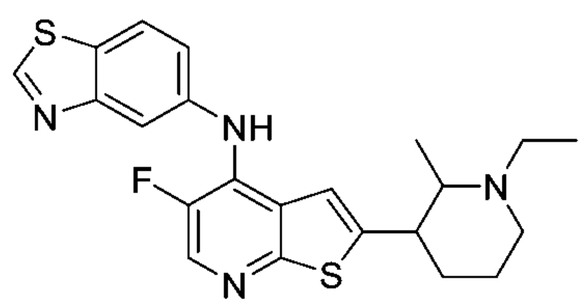


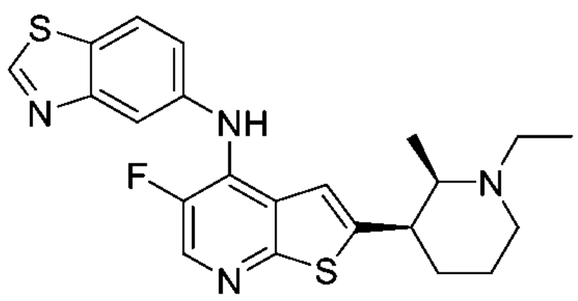


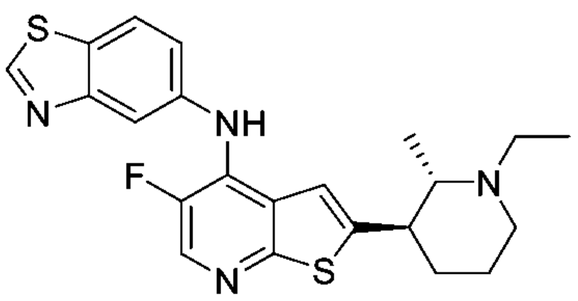


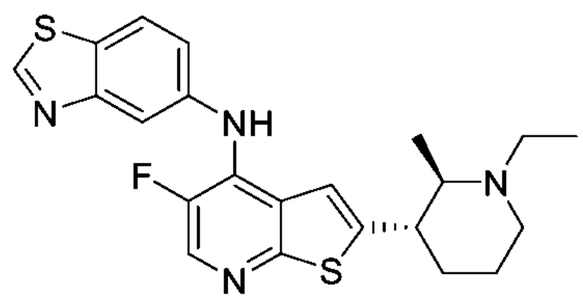


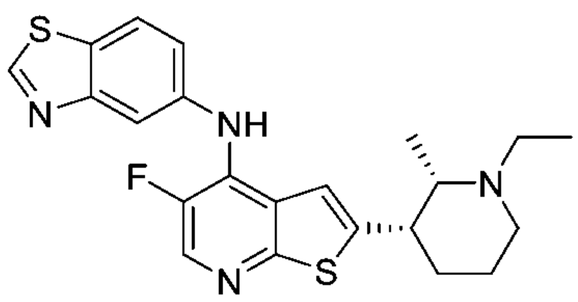


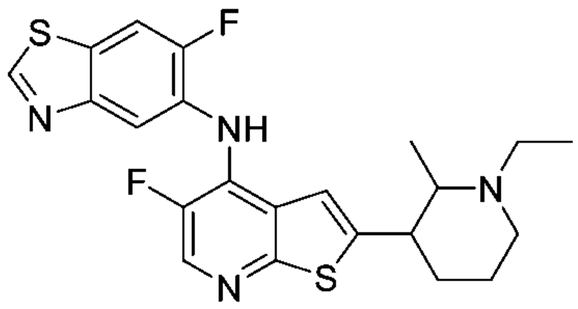


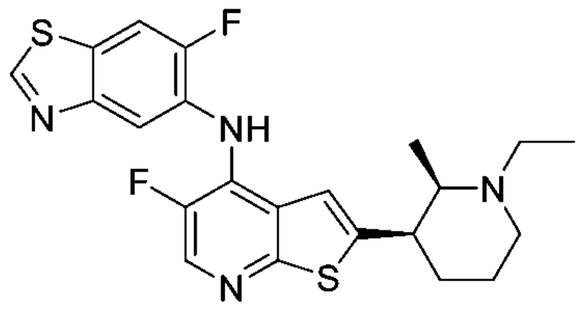


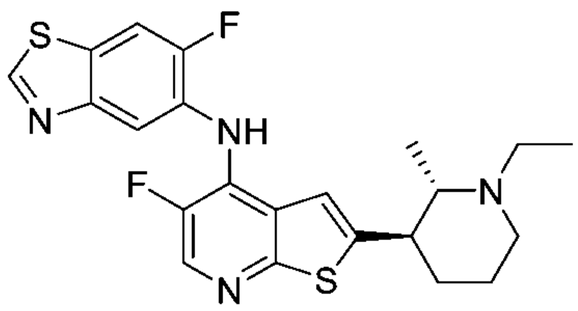


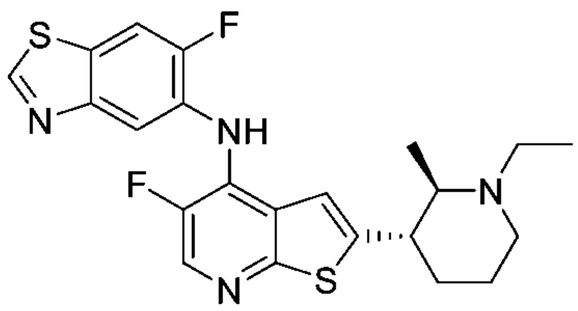


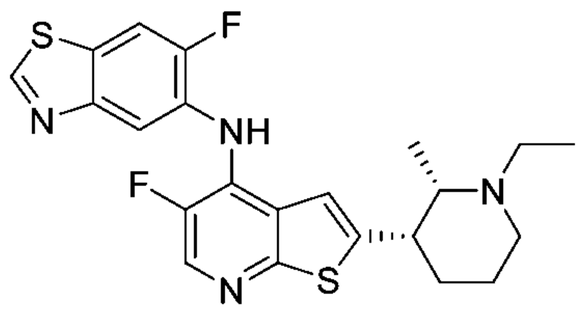


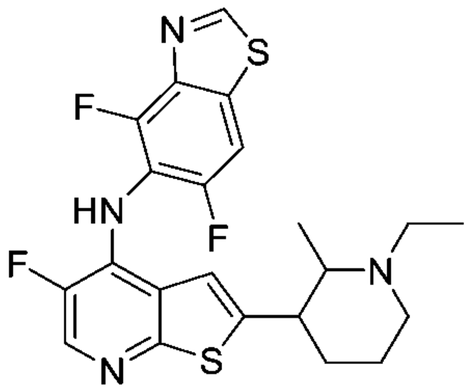


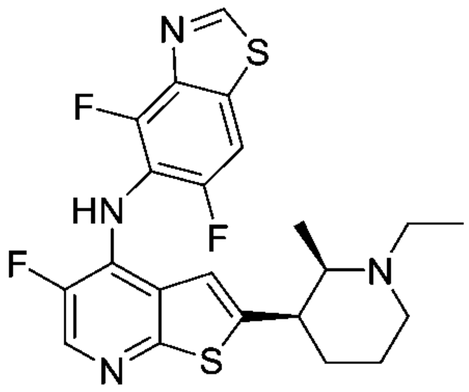


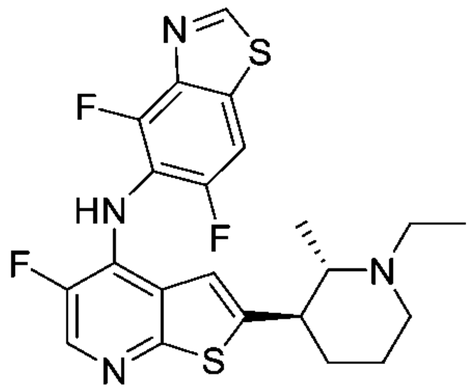


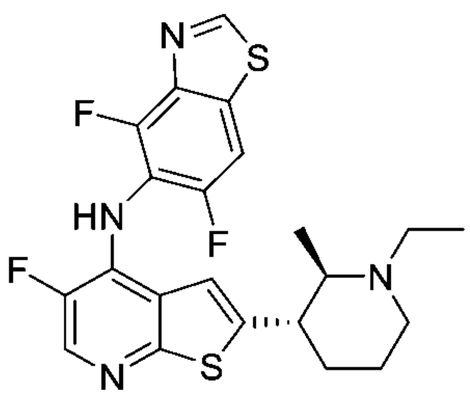


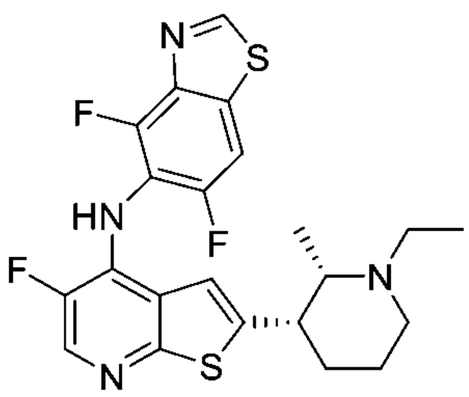


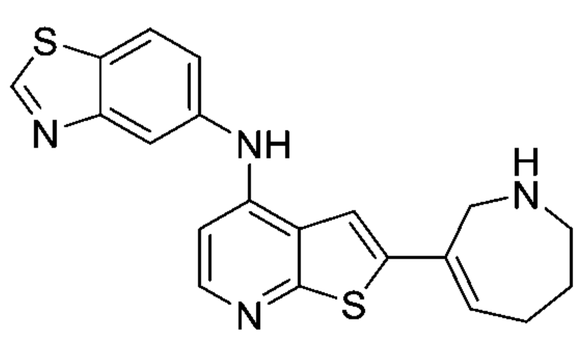


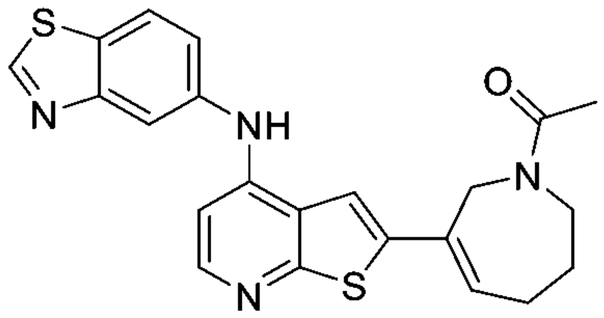


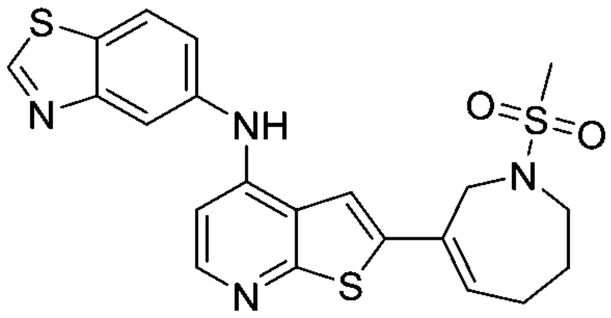


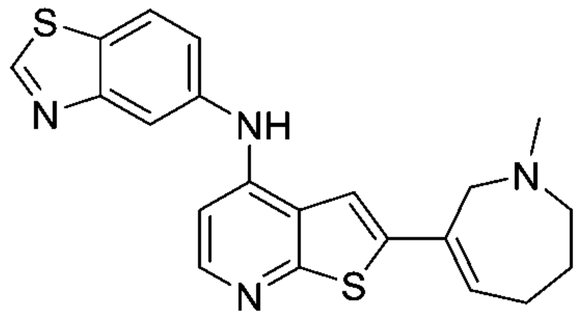


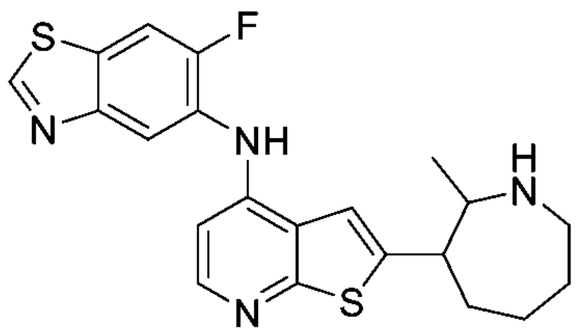


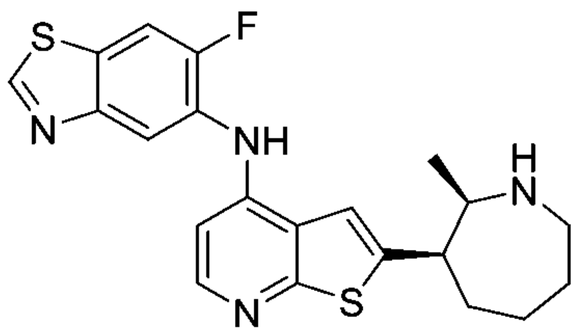


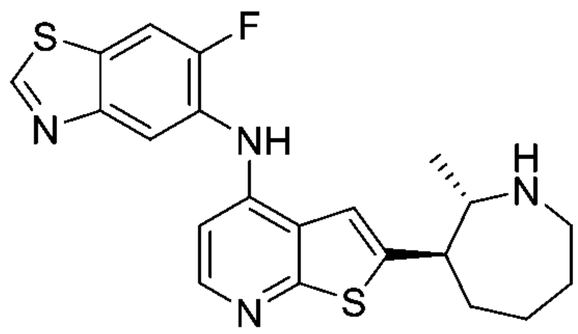


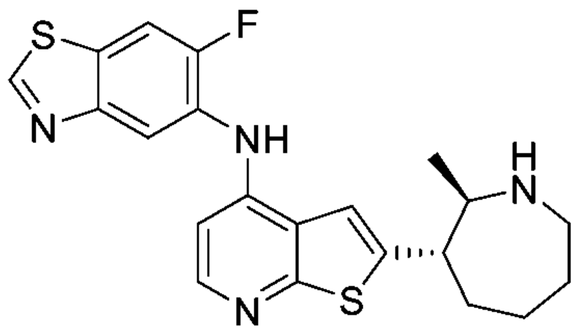


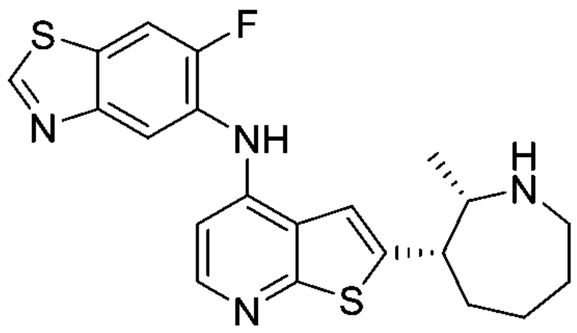


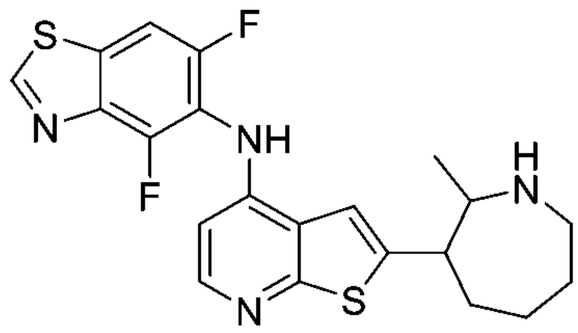


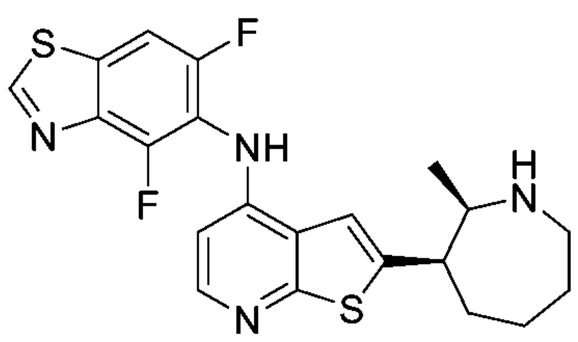


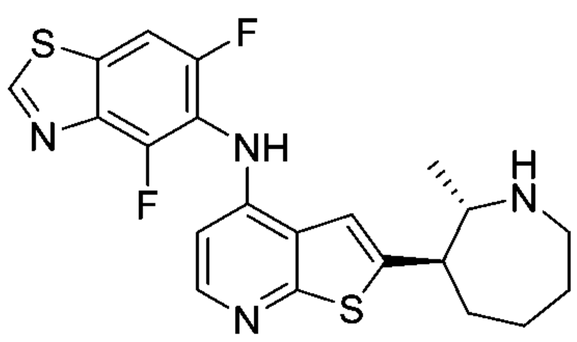


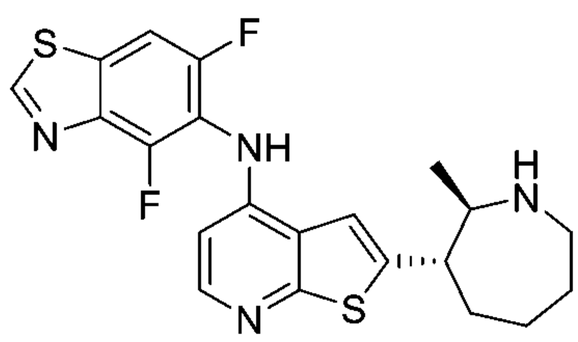


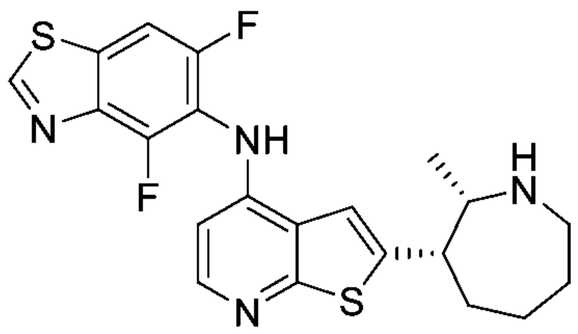
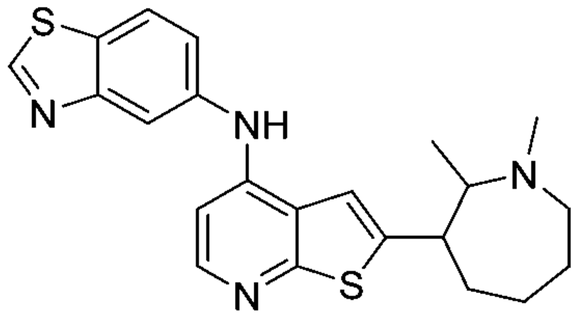
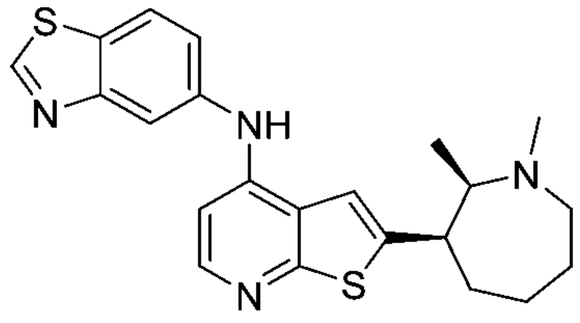
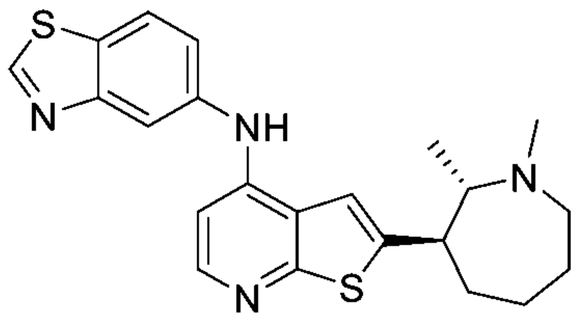
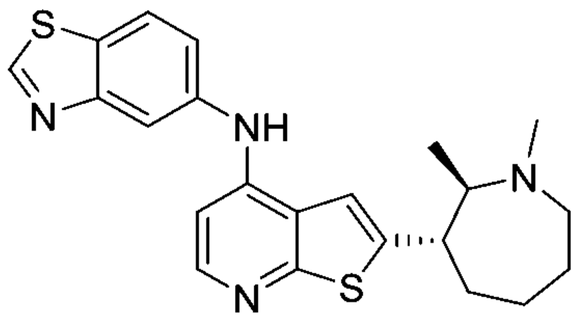
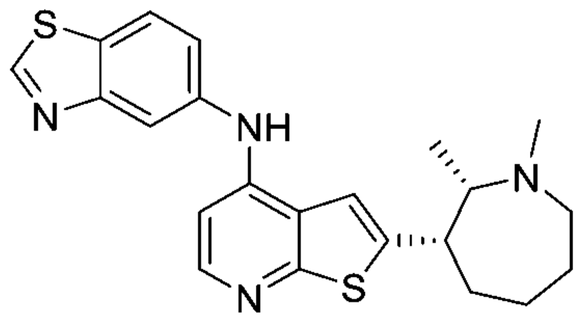
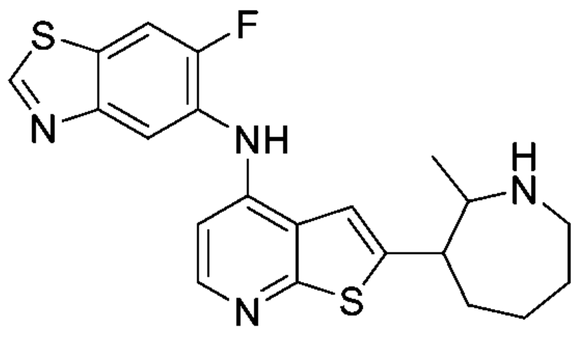
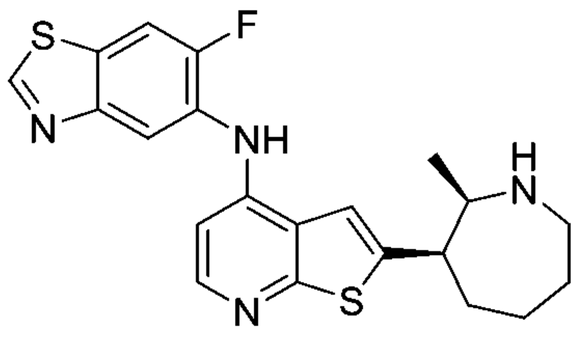
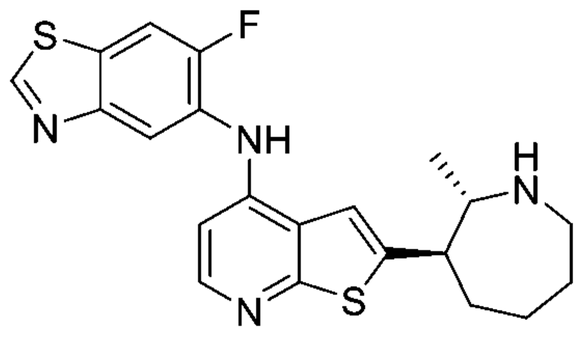
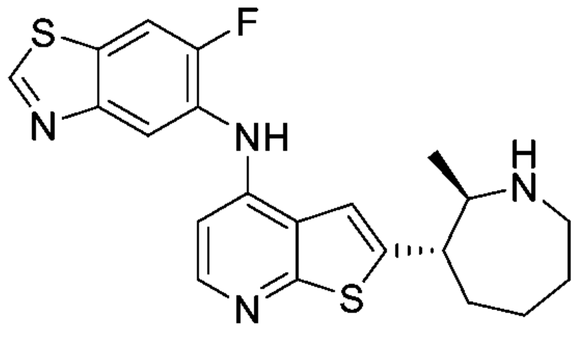
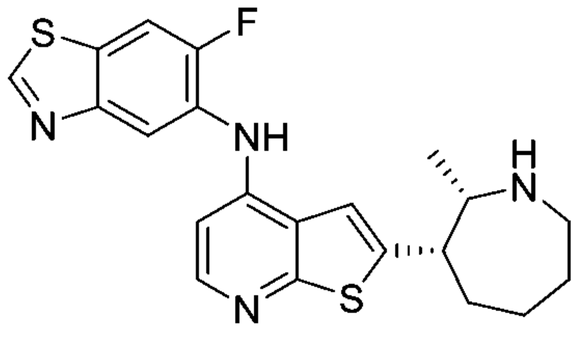
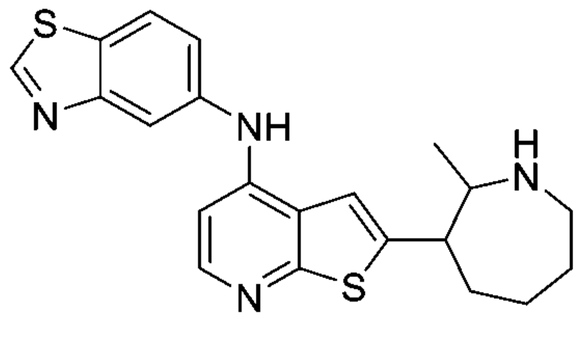
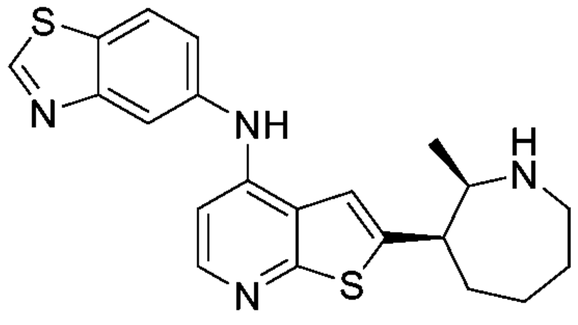
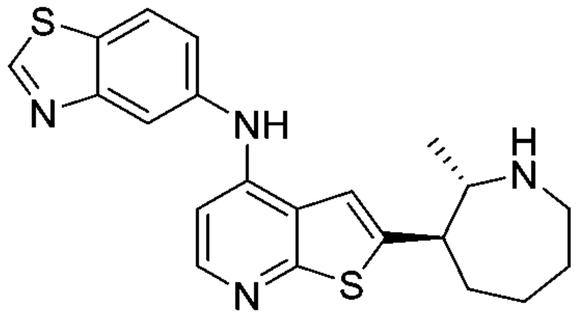
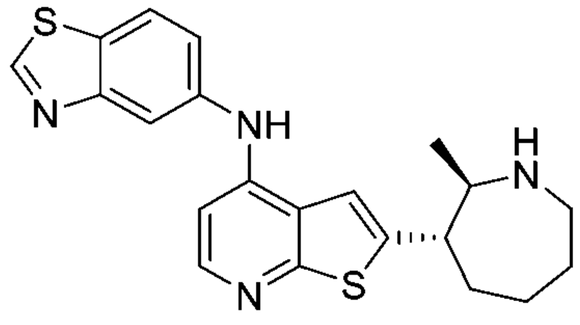
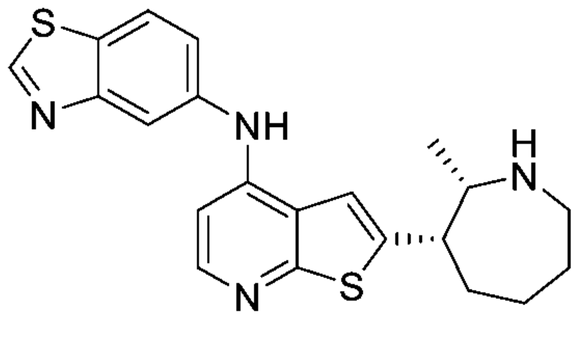
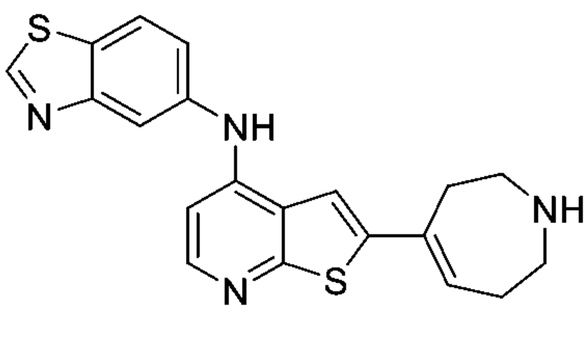
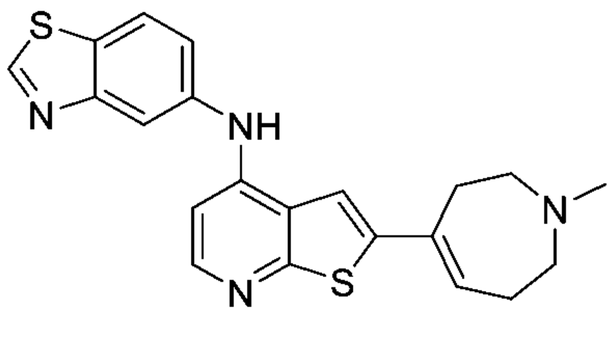
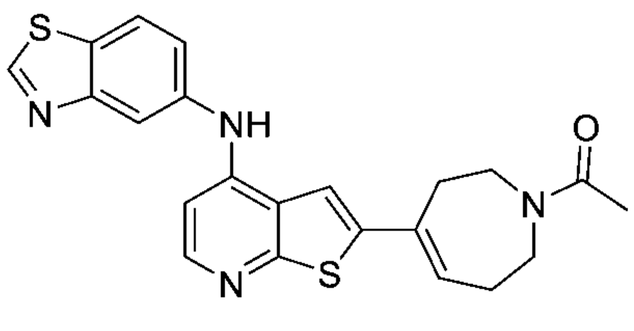
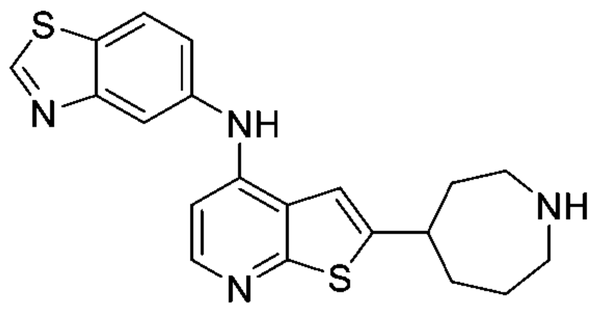
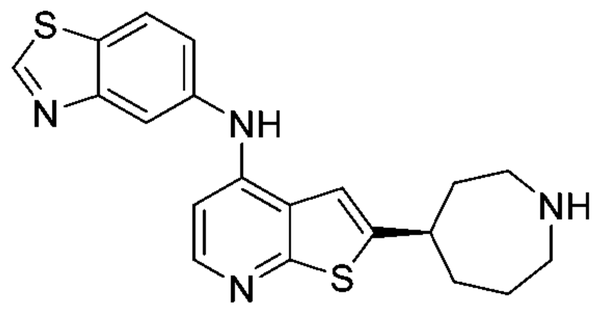
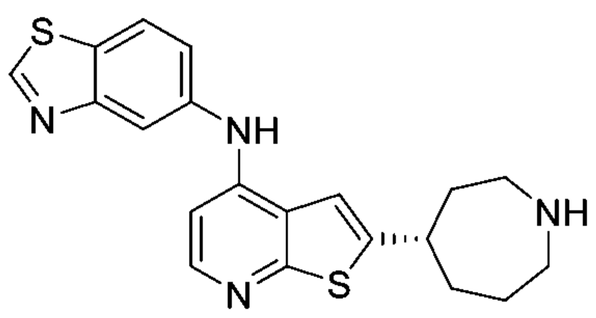
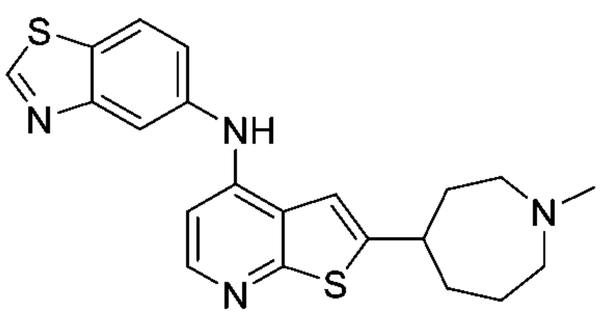
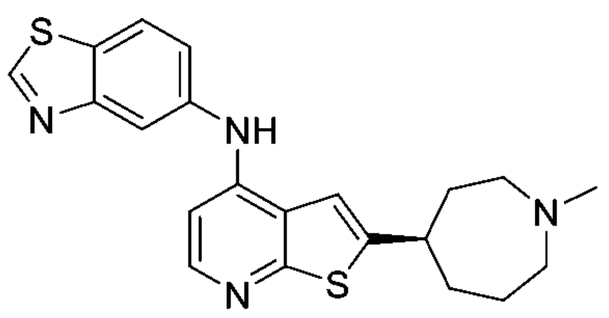


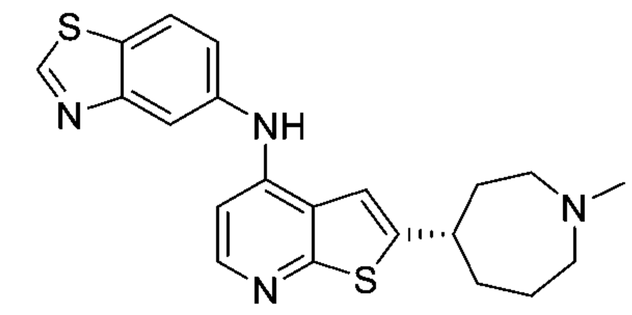
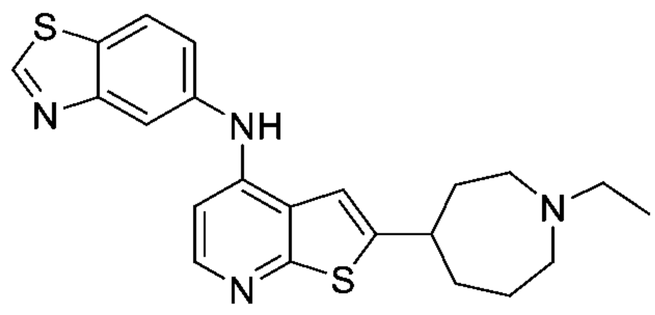
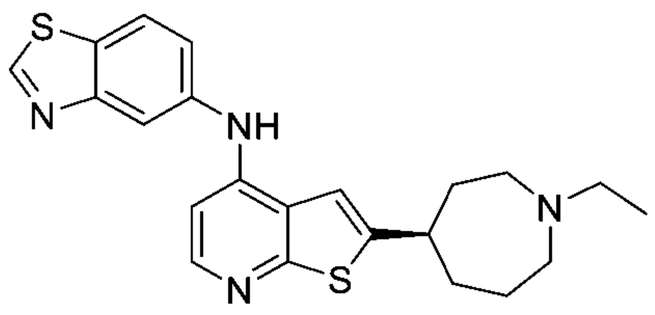
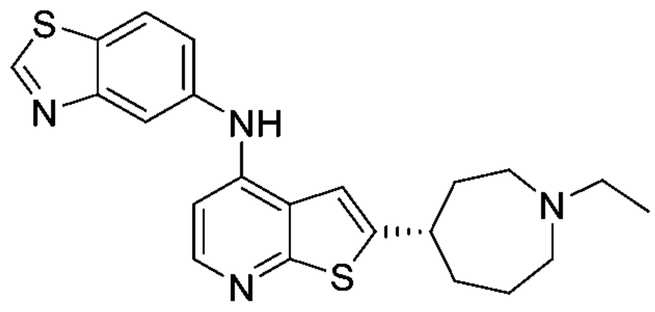
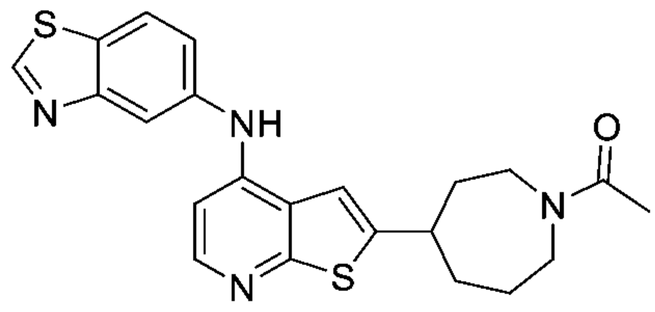
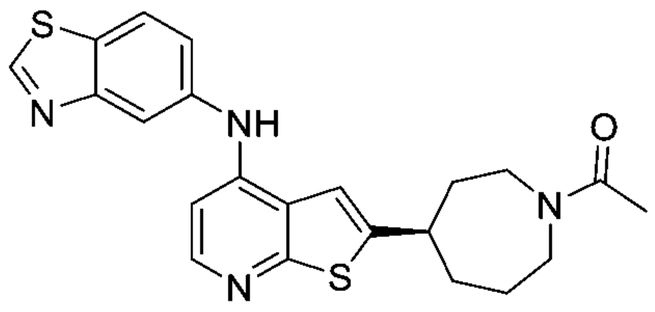
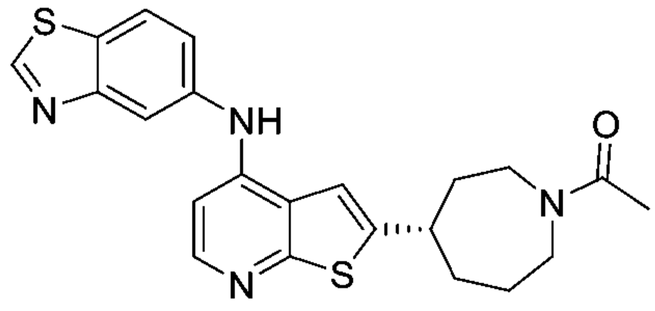








【0329】 實施例137. 一種組合物，其包含實施例65-136中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0330】 實施例138. 一種抑制生物樣品中或患者中之RIPK2之方法，其包括使該生物樣品與治療有效量之實施例65-136中之任一者或其組合物接觸或向該患者投與治療有效量之實施例65-136中之任一者或其組合物。

【0331】 實施例139. 一種治療患者之由RIPK2介導之病症的方法，其包括向該患者投與治療有效量之實施例65-136中之任一者或其組合物。

【0332】 實施例140. 如實施例139之方法，其中該由RIPK2介導之病症為炎性病症、自體免疫病症或與NOD2受體相關之病症。

【0333】 實施例141. 如實施例140之方法，其中該炎性病症係選自炎性腸道疾病、類肉瘤病、炎性關節炎、克羅恩氏病、腹膜炎、多發性硬化、類風濕性關節炎及韋格納氏肉芽腫病。

【0334】 實施例142. 如實施例140或141之方法，其中該炎性病症為炎性腸道疾病。

【0335】 實施例143. 如實施例65-136中任一項之化合物或其組合

物，其用於醫學。

【0336】 實施例144. 一種實施例65-136中任一項之化合物或其組合物之用途，其用於抑制生物樣品中或患者中之RIPK2。

【0337】 實施例145. 一種實施例65-136中任一項之化合物或其組合物之用途，其用於治療由RIPK2介導之病症。

【0338】 實施例146. 如實施例145之用途，其中該由RIPK2介導之病症為炎性病症、自體免疫病症或與NOD2受體相關之病症。

【0339】 實施例147. 如實施例146之用途，其中該炎性病症係選自炎性腸道疾病、類肉瘤病、炎性關節炎、克羅恩氏病、腹膜炎、多發性硬化、類風濕性關節炎及韋格納氏肉芽腫病。

【0340】 實施例148. 一種實施例65-136中任一項之化合物或其組合物之用途，其用於製造用於抑制RIPK2之藥劑。

【0341】 實施例149. 一種實施例65-136中任一項之化合物或其組合物之用途，其用於製造用於治療由RIPK2介導之病症的藥劑。

【0342】 實施例150. 如實施例149之用途，其中該由RIPK2介導之病症為炎性病症、自體免疫病症或與NOD2受體相關之病症。

【0343】 實施例151. 如實施例150之用途，其中該炎性病症係選自炎性腸道疾病、類肉瘤病、炎性關節炎、克羅恩氏病、腹膜炎、多發性硬化、類風濕性關節炎及韋格納氏肉芽腫病。

【0344】 實施例152. 如實施例65-101、103-107、109-116、118-122及124-129中任一項之化合物，其中p為1、2或3。

【0345】 實施例153. 如實施例152之化合物，其中p為1。

【0346】 實施例154. 如實施例152之化合物，其中p為2。

【0347】 實施例155. 如實施例152之化合物，其中p為3。

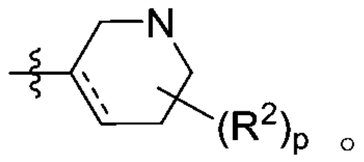
【0348】 實施例156. 如實施例129之化合物，其中R^2為C_{1-6}脂族基團。

【0349】 實施例157. 如實施例156之化合物，其中R^2為甲基或乙基。

【0350】 實施例158. 如實施例157之化合物，其中R^2為甲基。

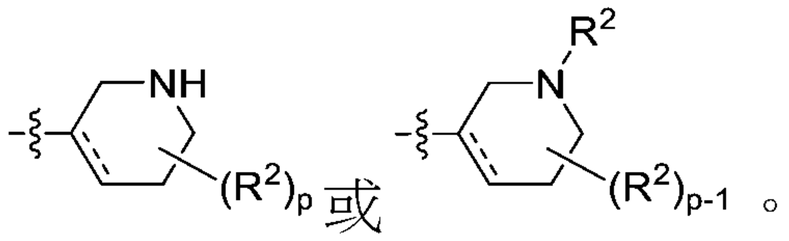
【0351】 實施例159. 如實施例1或實施例65之化合物，其中R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員單環飽和或部分不飽和雜環，其中R^1經$(R^2)_p$取代。

【0352】 實施例160. 如實施例159之化合物，其中R^1為



。

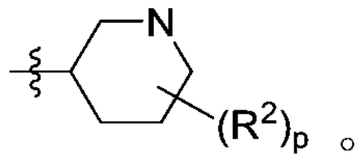
【0353】 實施例161. 如實施例160之化合物，其中R^1為



或

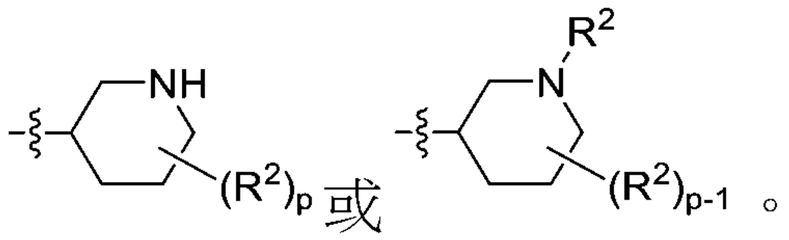
。

【0354】 實施例162. 如實施例160之化合物，其中R^1為



。

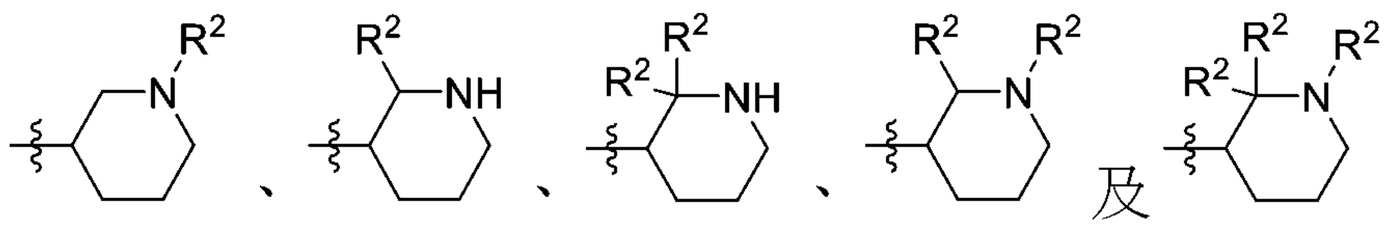
【0355】 實施例163. 如實施例161或實施例162之化合物，其中R^1為



或

。

【0356】 實施例164. 如實施例163之化合物，其中R^1係選自



、

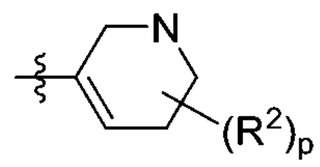
、

、

及

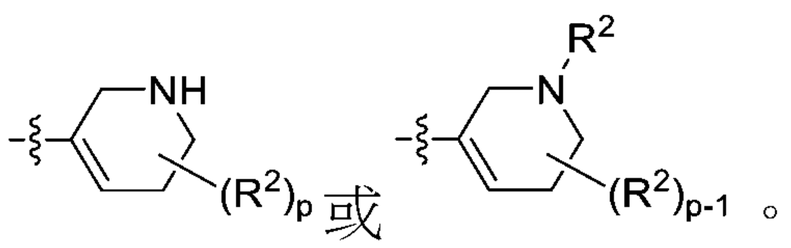
。

【0357】 實施例165. 如實施例160之化合物，其中R^1為



。

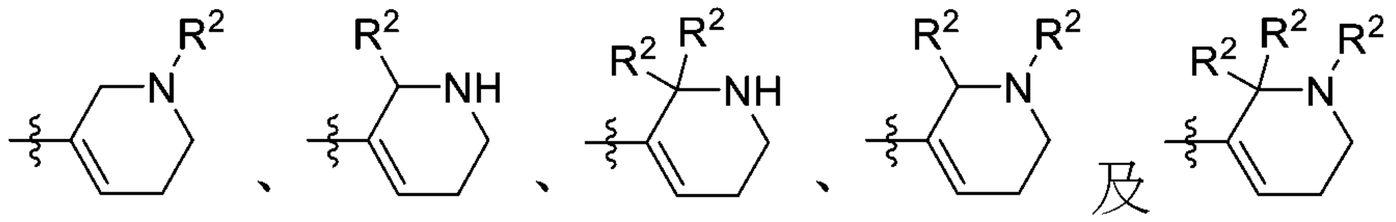
【0358】 實施例166. 如實施例161或實施例165之化合物，其中R^1為



或

。

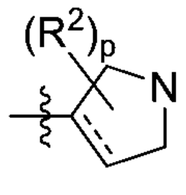
【0359】 實施例167. 如實施例166之化合物，其中R^1係選自



及

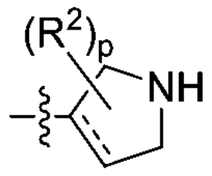
。

【0360】 實施例168. 如實施例159之化合物，其中R^1為

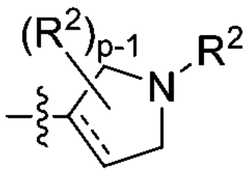


。

【0361】 實施例169. 如實施例168之化合物，其中R^1為

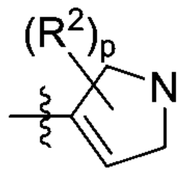


或



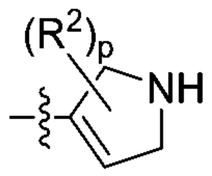
。

【0362】 實施例170. 如實施例168之化合物，其中R^1為

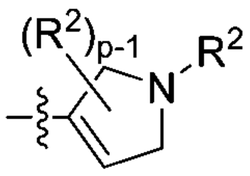


。

【0363】 實施例171. 如實施例169或實施例170之化合物，其中R^1為

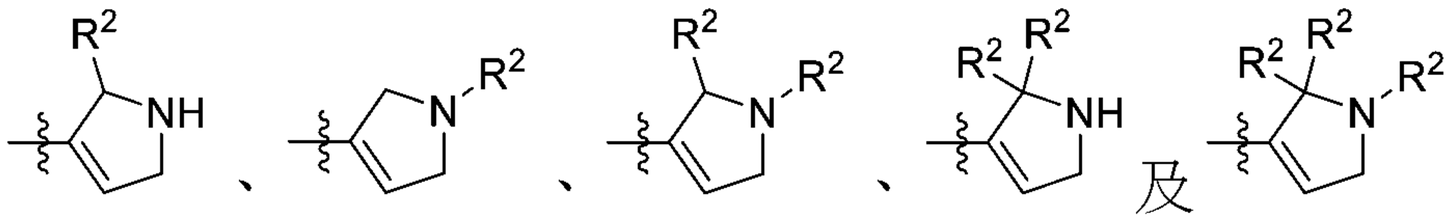


或



。

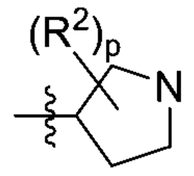
【0364】 實施例172. 如實施例171之化合物，其中R^1係選自



及

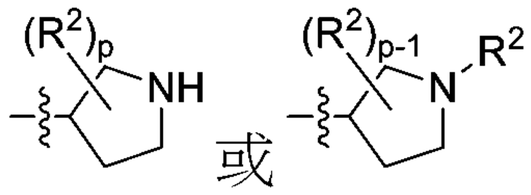
。

【0365】 實施例173. 如實施例168之化合物，其中R^1為



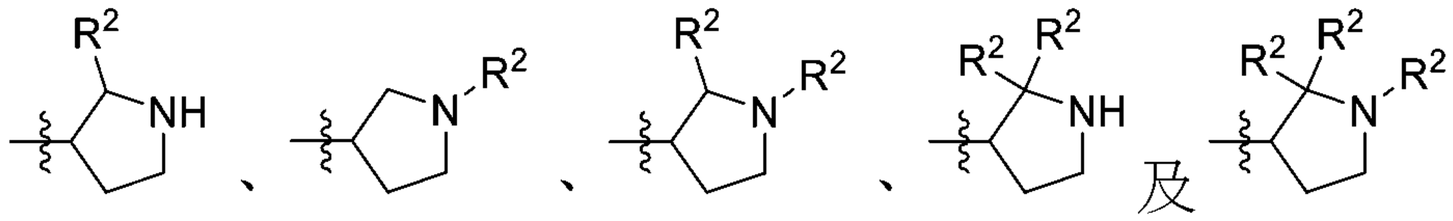
。

【0366】 實施例174. 如實施例169或實施例173之化合物，其中R^1為



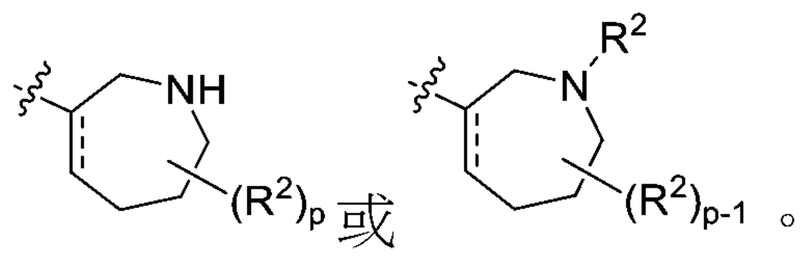
。

【0367】 實施例175. 如實施例174之化合物，其中R^1係選自



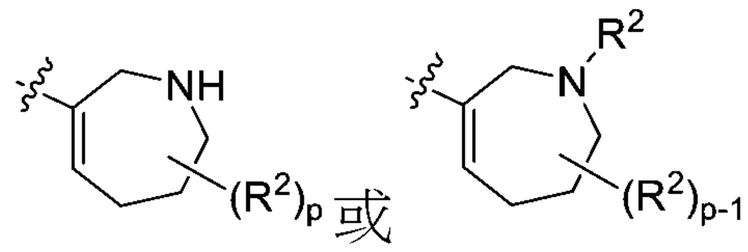
。

【0368】 實施例176. 如實施例159之化合物，其中R^1為



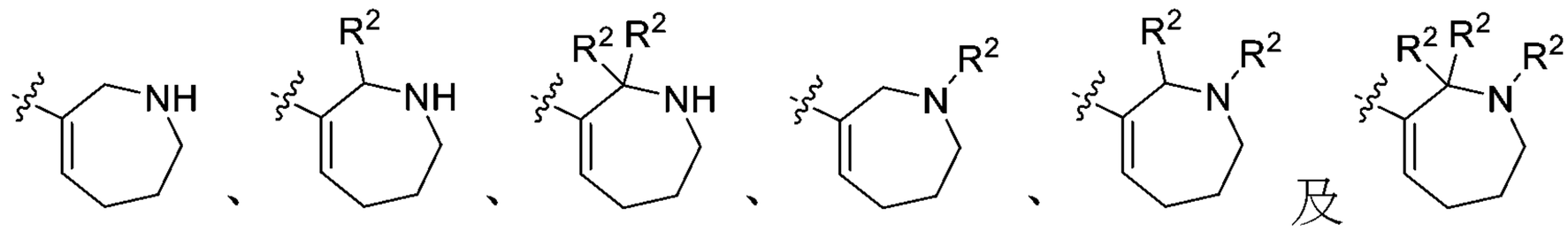
。

【0369】 實施例177. 如實施例176之化合物，其中R^1為



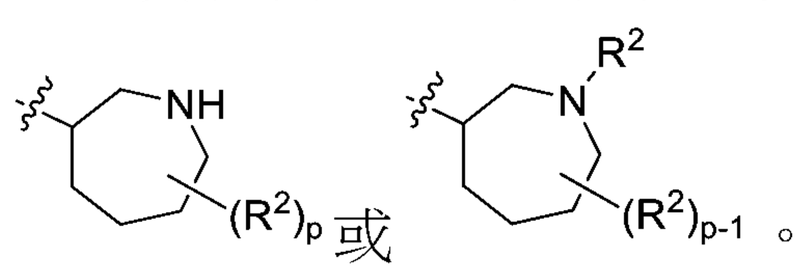
。

【0370】 實施例178. 如實施例177之化合物，其中R^1係選自



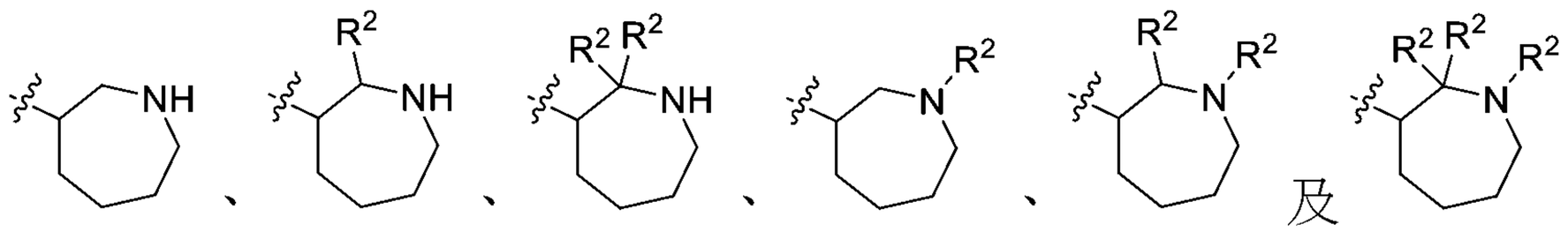
。

【0371】 實施例179. 如實施例176之化合物，其中R^1為



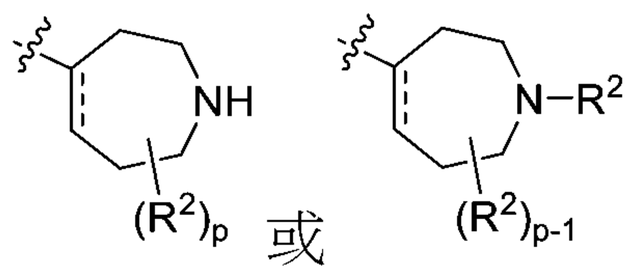
。

【0372】 實施例180. 如實施例179之化合物，其中R^1係選自



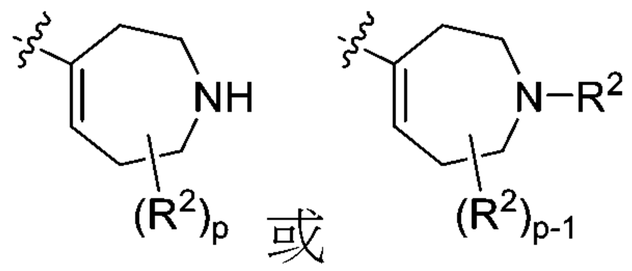
及 。

【0373】 實施例181. 如實施例159之化合物，其中R^1為



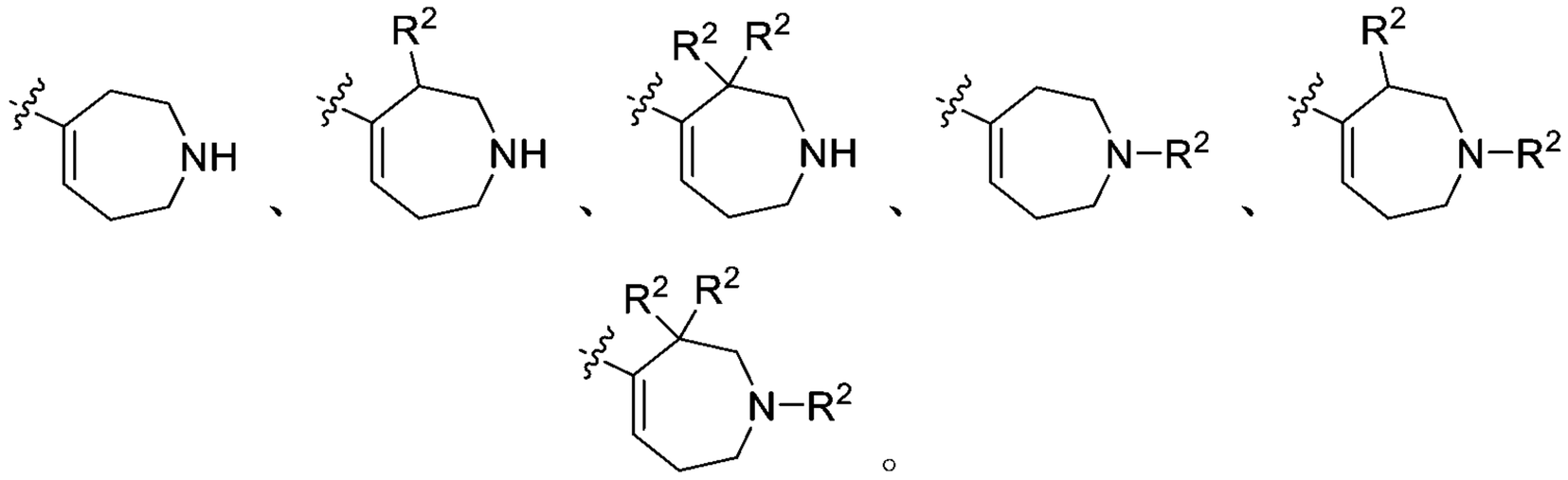
。

【0374】 實施例182. 如實施例181之化合物，其中R^1為



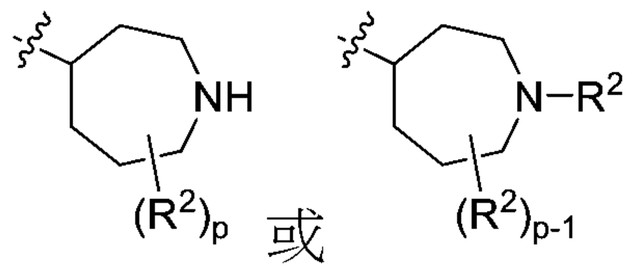
。

【0375】 實施例183. 如實施例182之化合物，其中R^1係選自



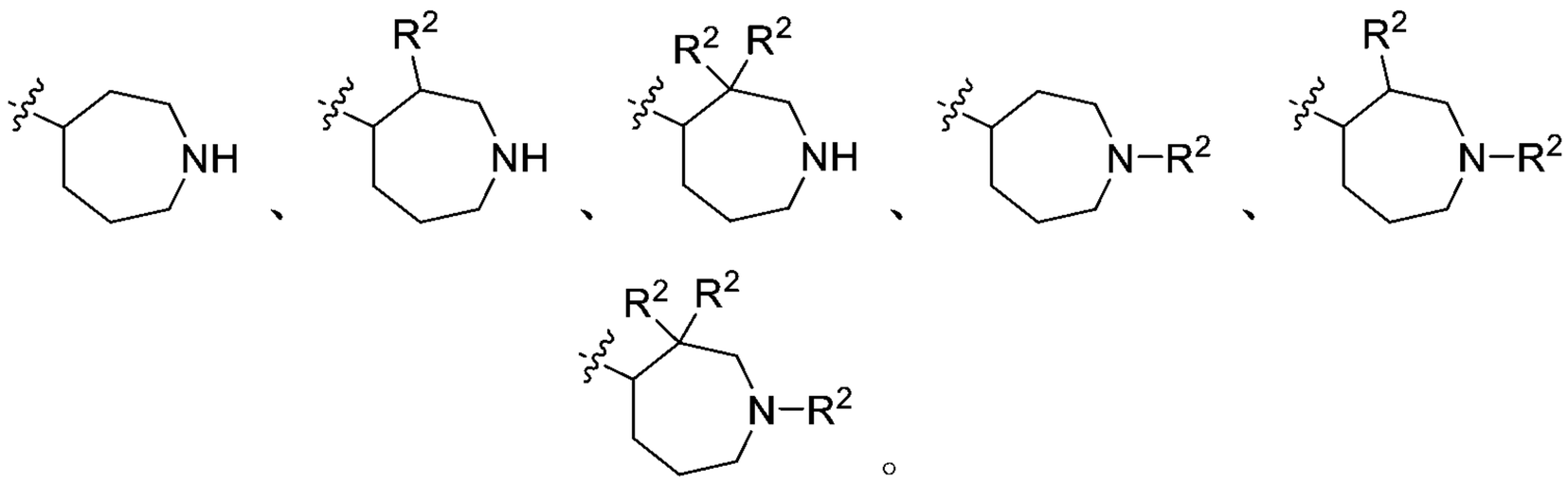
及 。

【0376】 實施例184. 如實施例181之化合物，其中R^1為



。

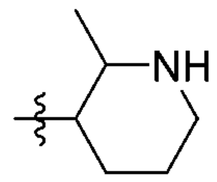
【0377】 實施例185. 如實施例184之化合物，其中R^1係選自



及 。

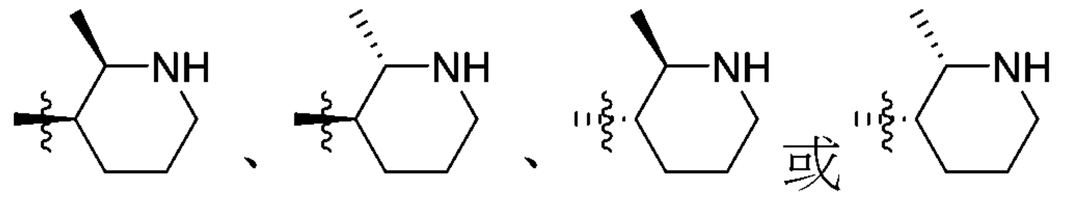
【0378】 實施例186. 如實施例159-185中任一項之化合物，其中R^2為視情況經取代之C_{1-6}脂族基團。

【0379】 實施例187. 如實施例159之化合物，其中R^1為



。

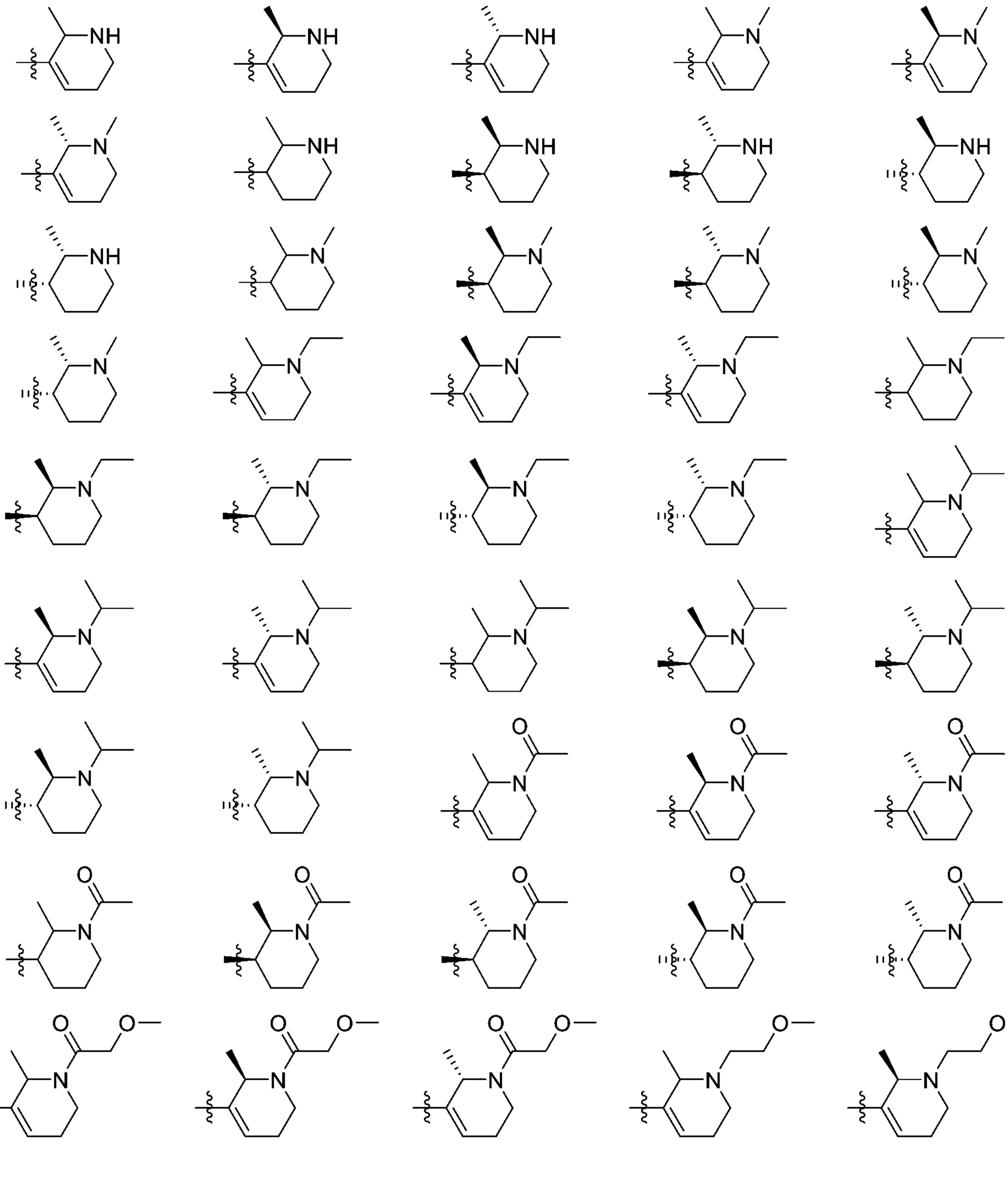
【0380】 實施例188. 如實施例187之化合物，其中R^1為

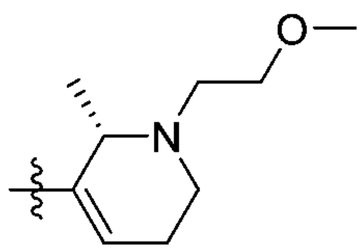


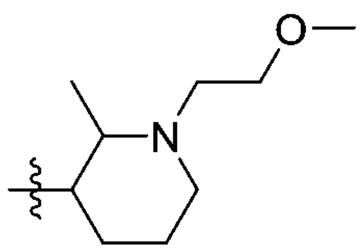
或

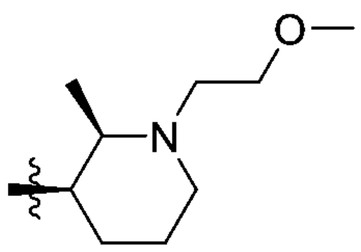
。

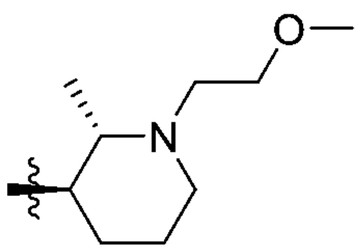
【0381】 實施例189. 如實施例159之化合物，其中R^1係選自

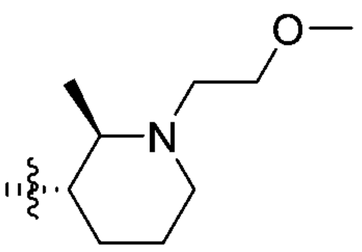


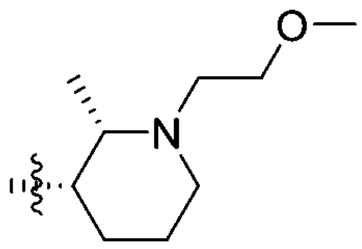


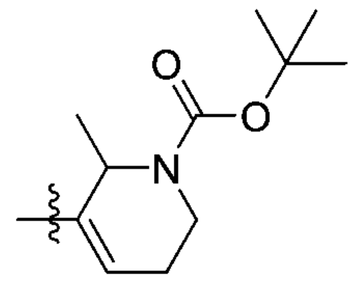


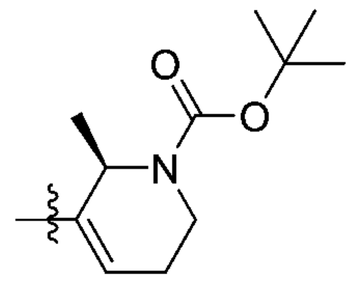


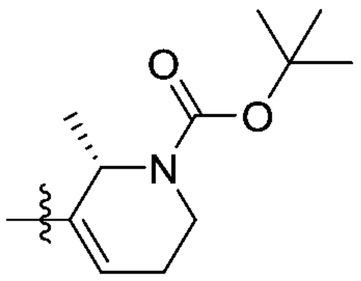


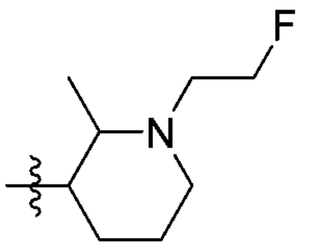


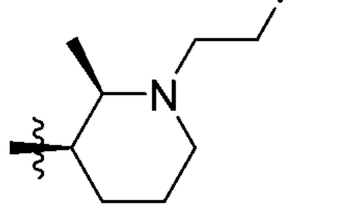


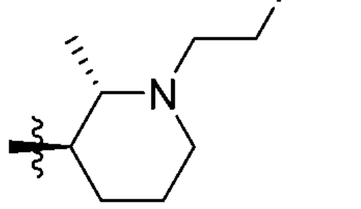


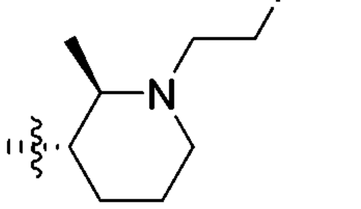


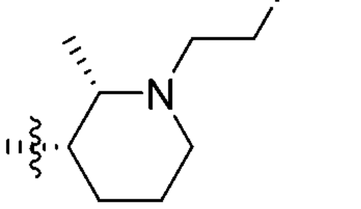


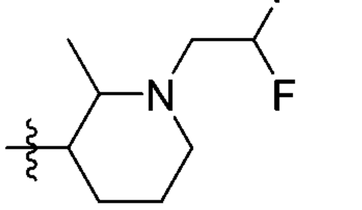


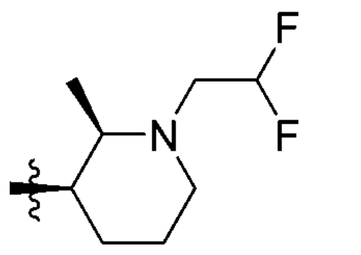


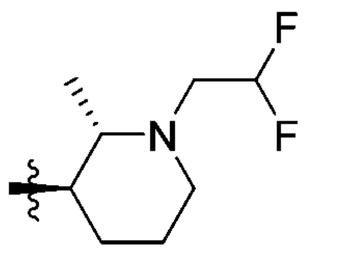


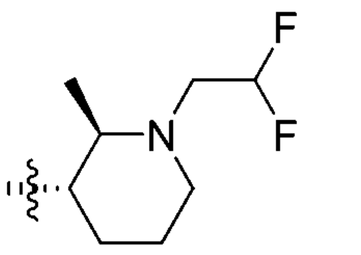


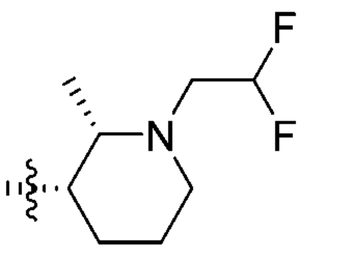


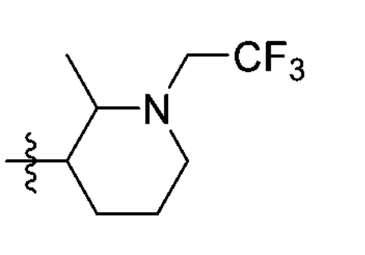


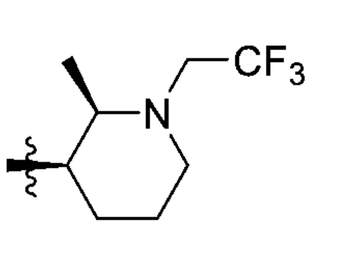


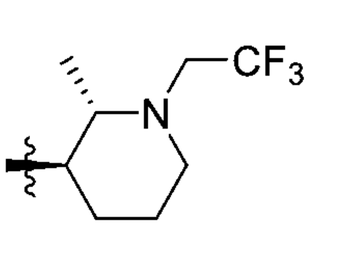


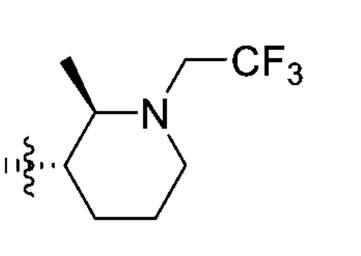


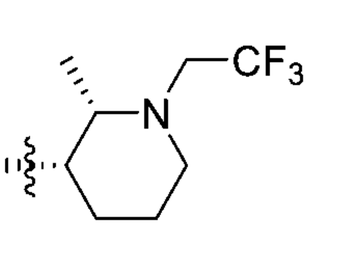


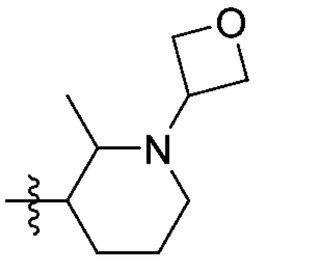


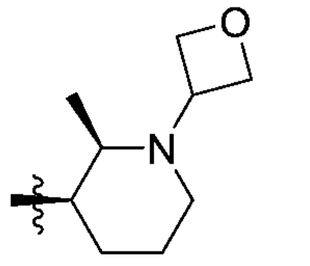


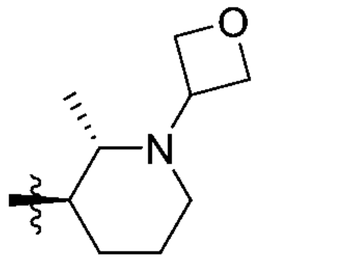


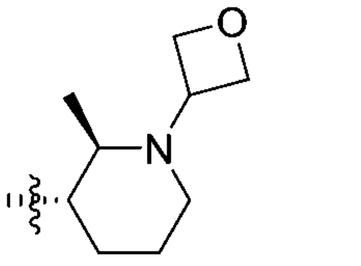


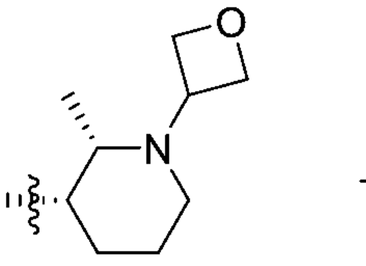


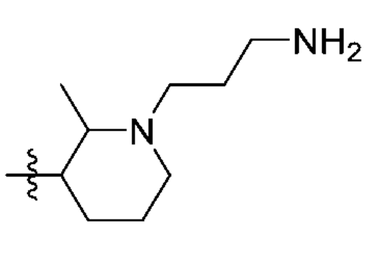


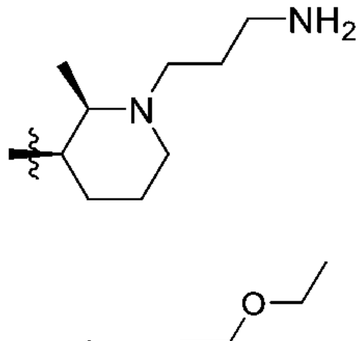


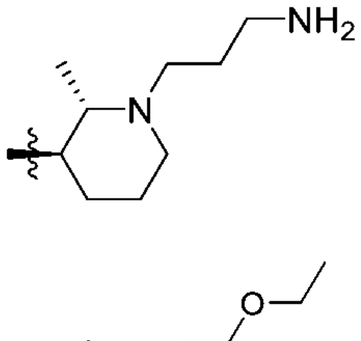


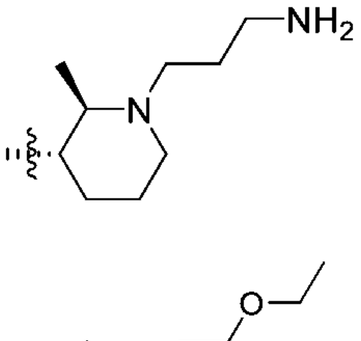


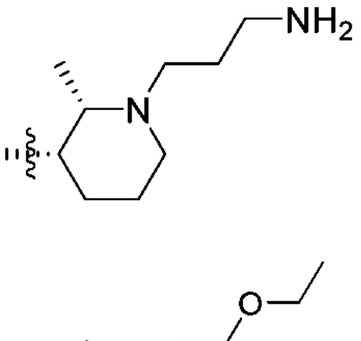


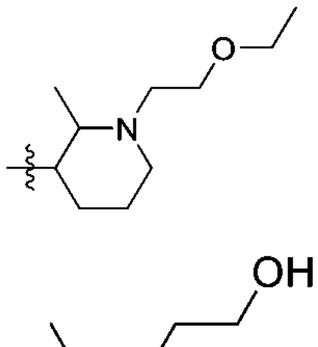


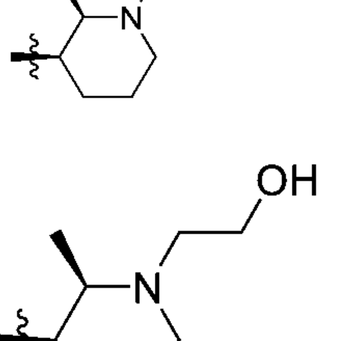


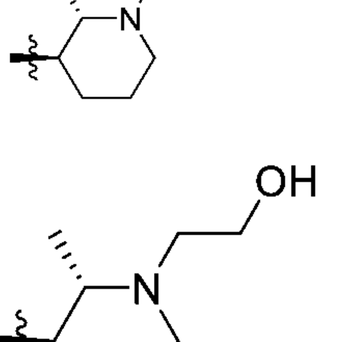


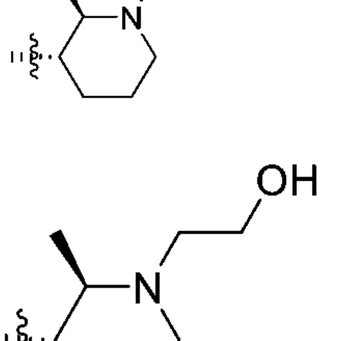


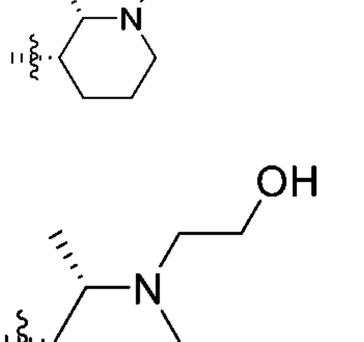


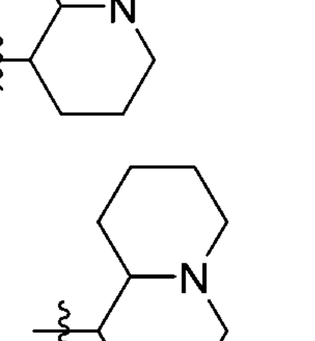


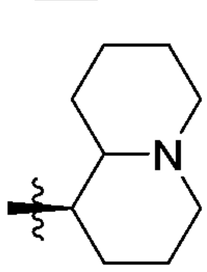


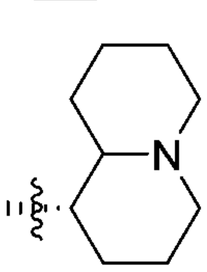


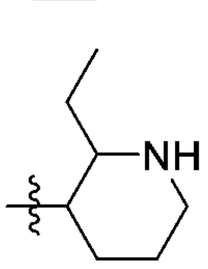


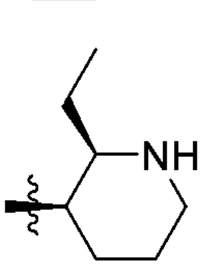


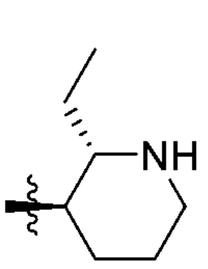


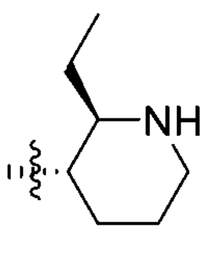


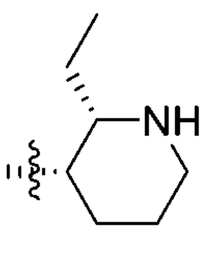


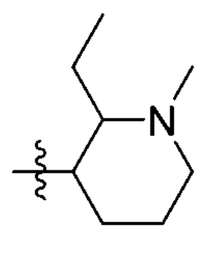


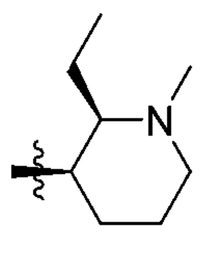


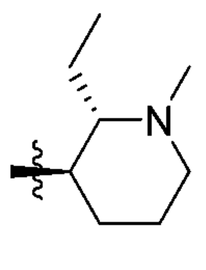


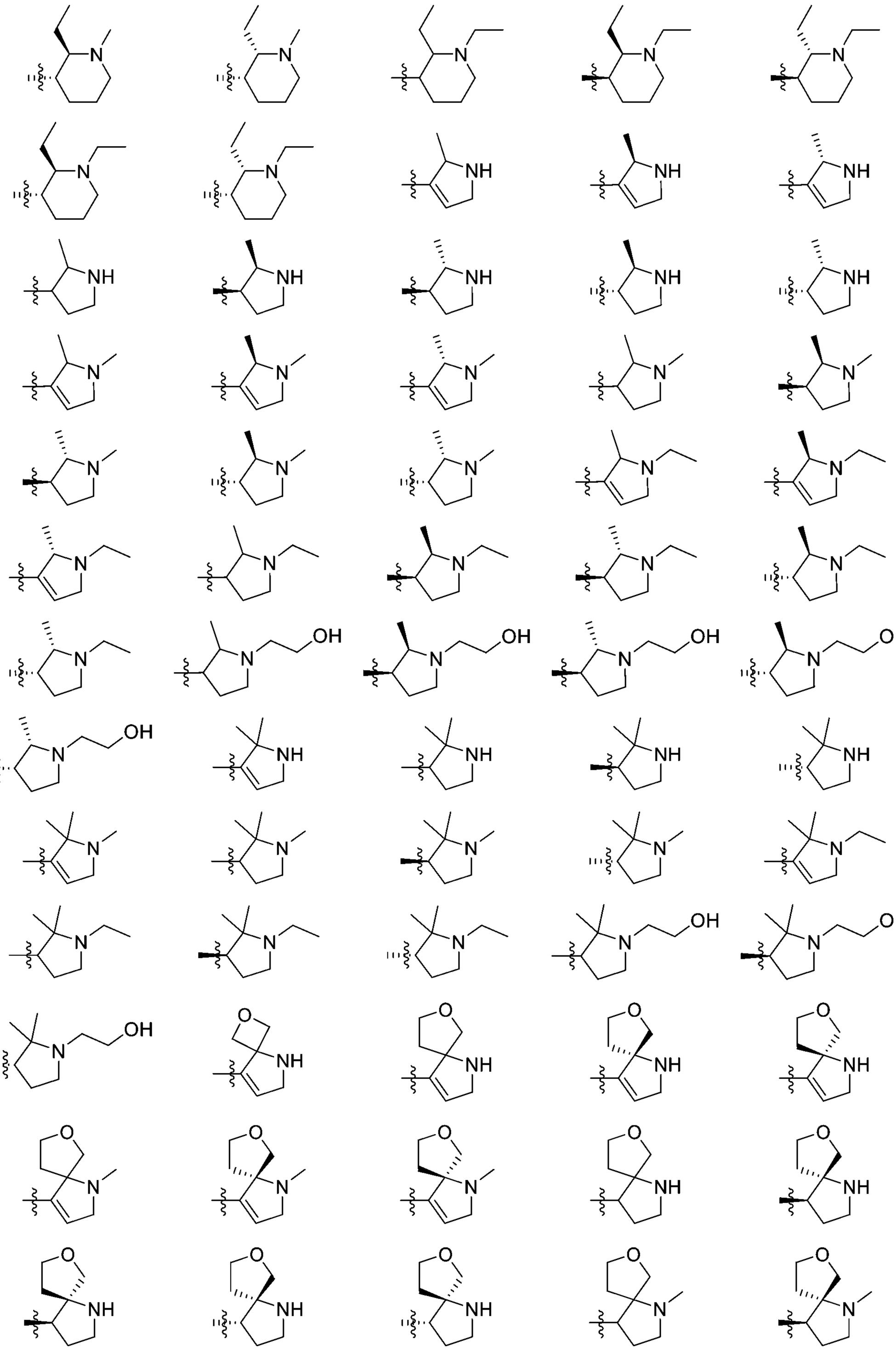


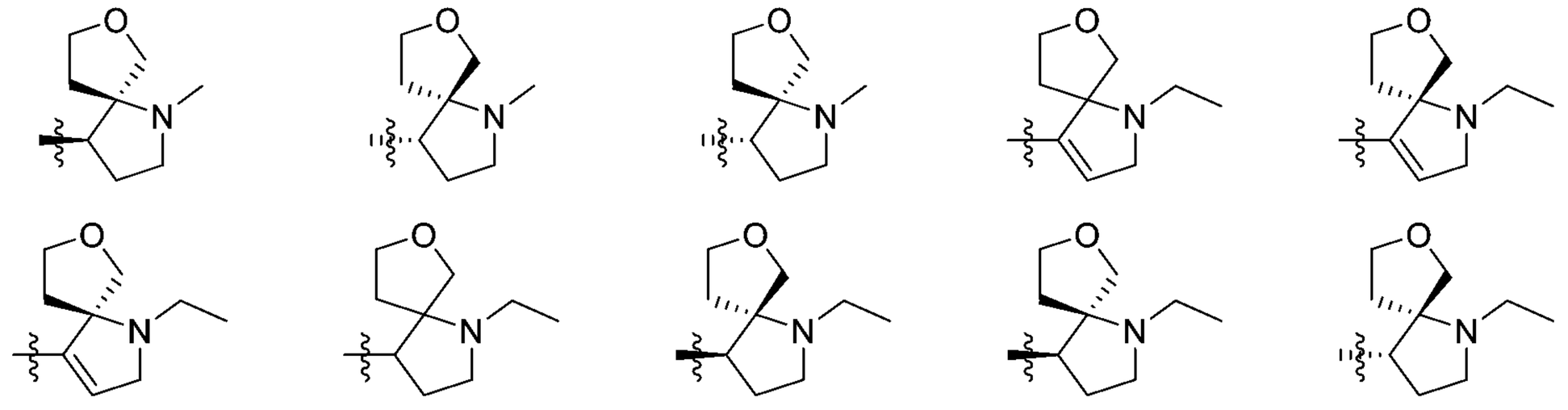


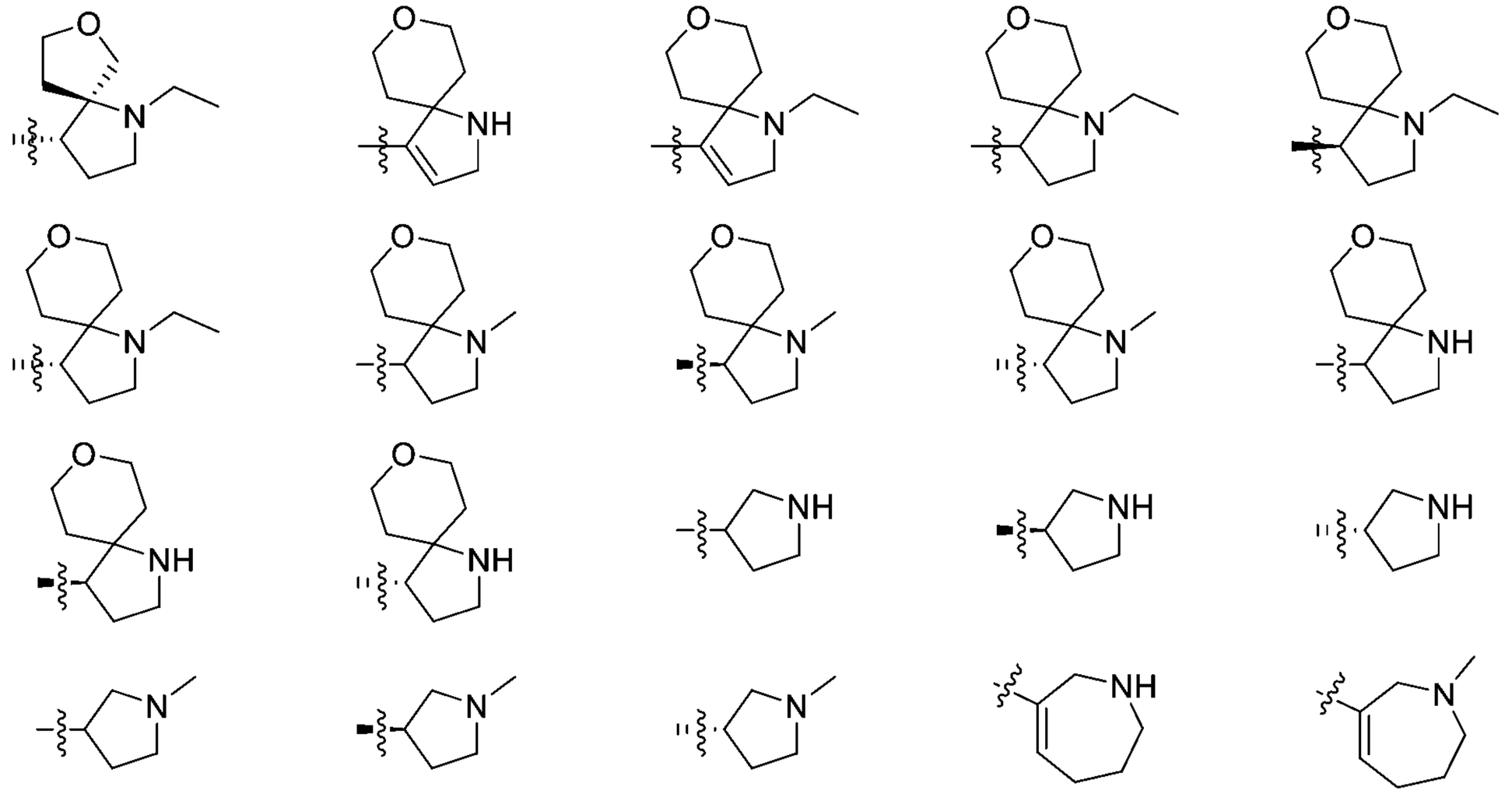


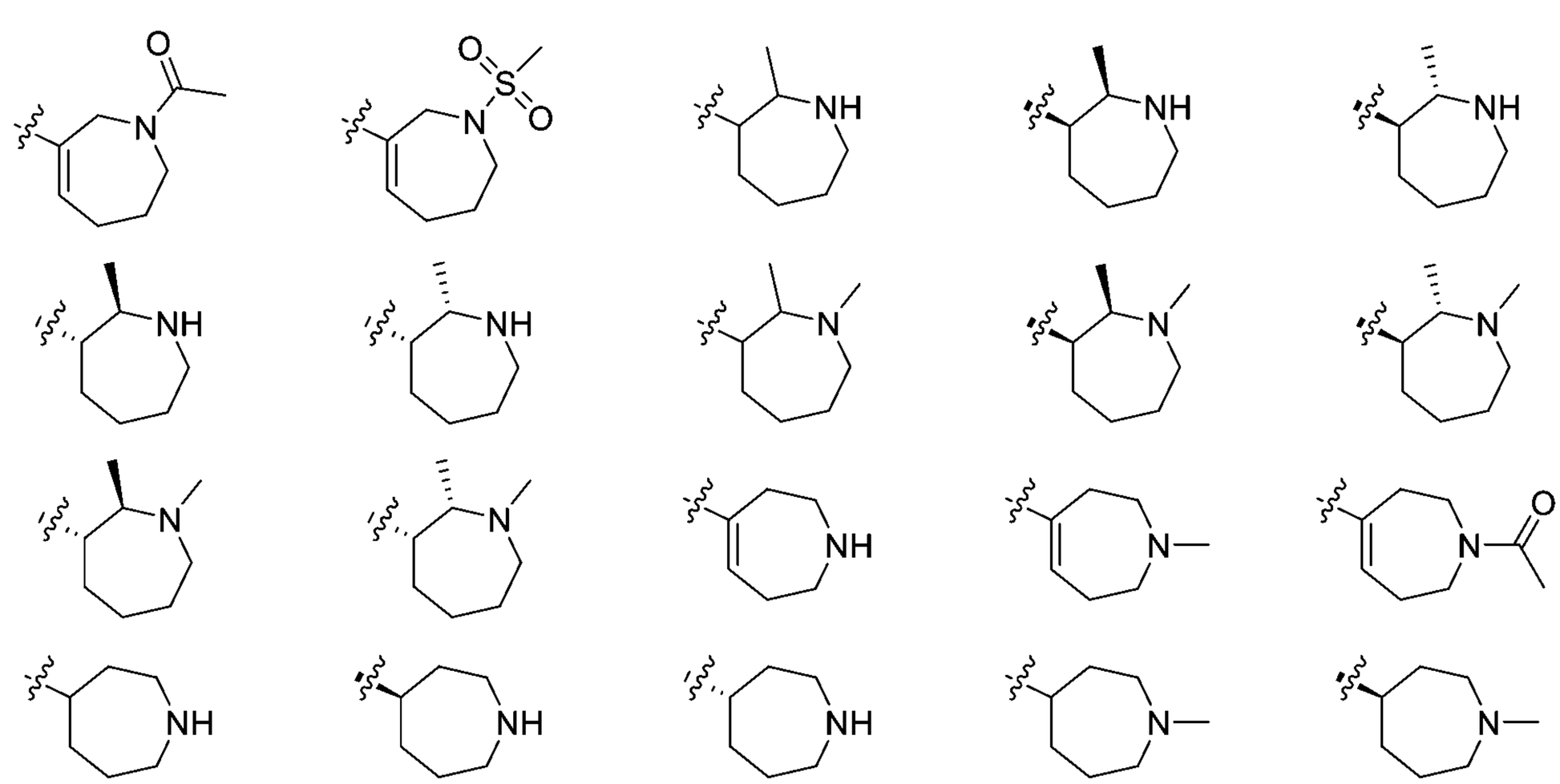


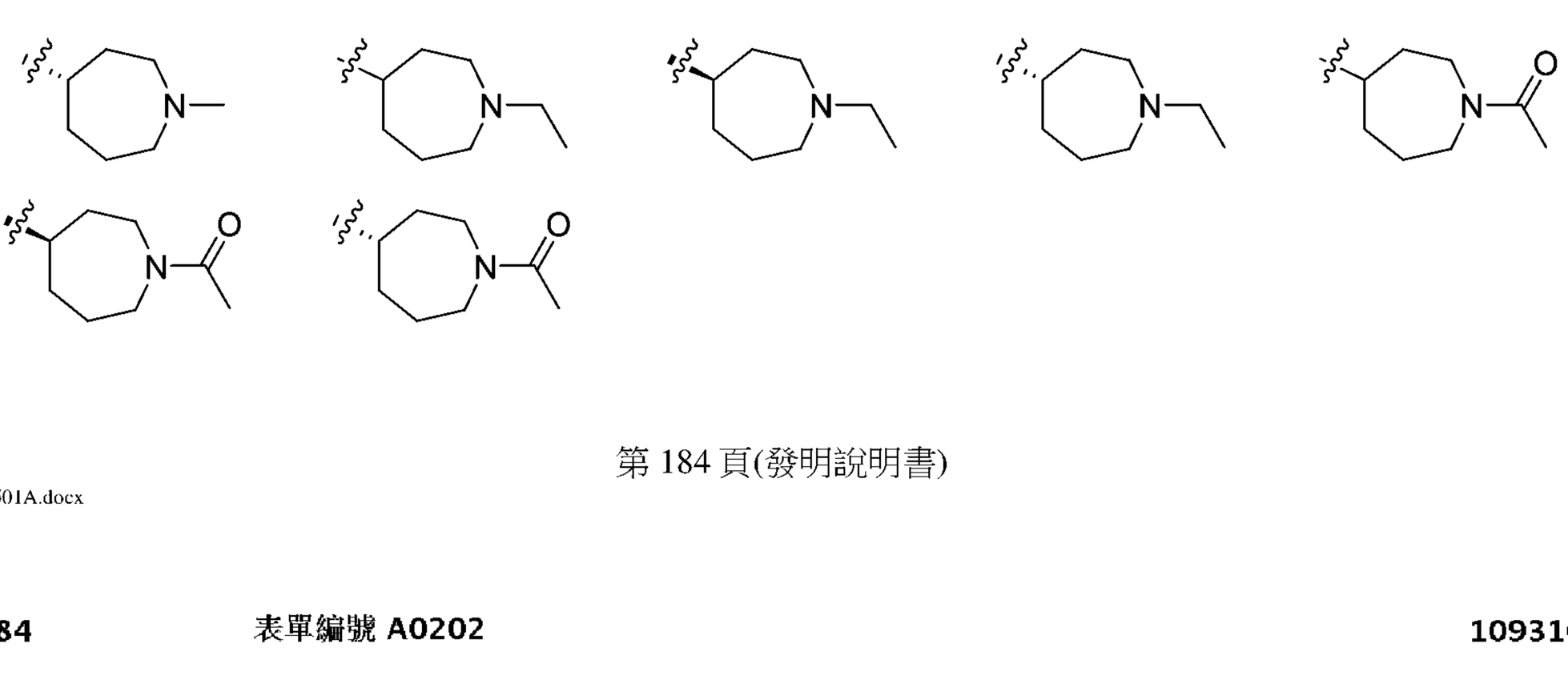




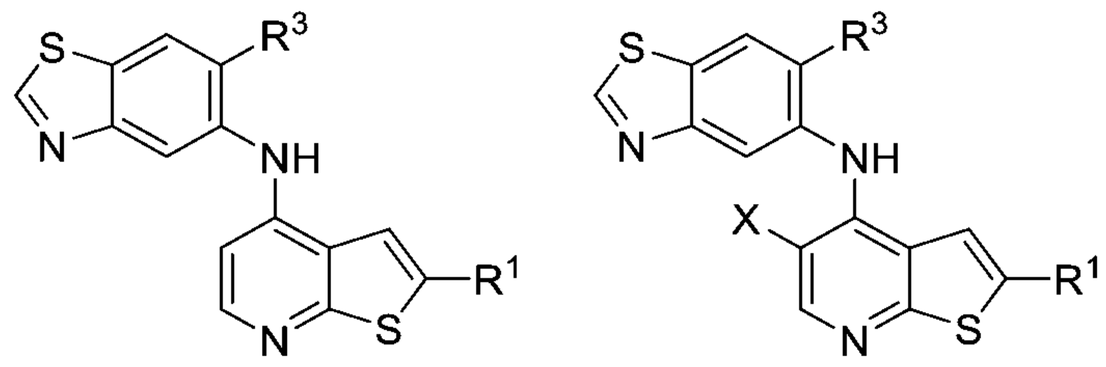








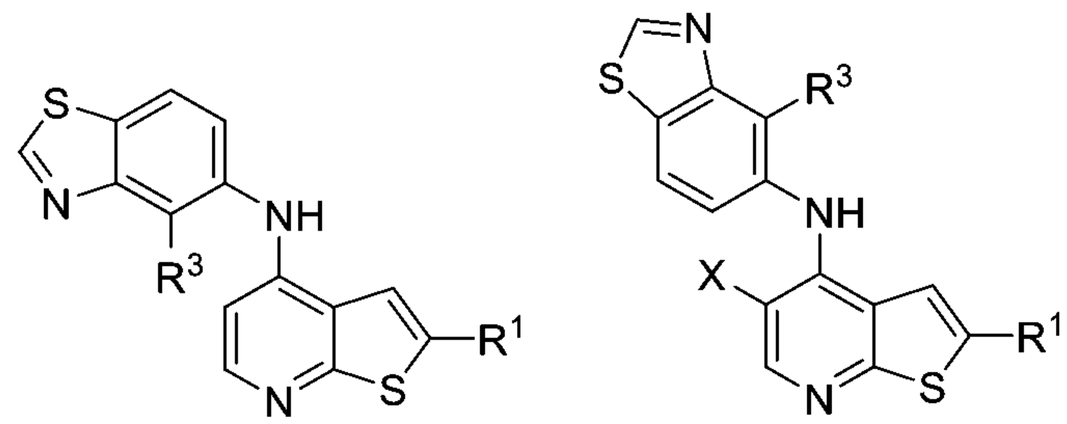
【0382】 實施例190. 如實施例159-189中任一項之化合物，其中該化合物具有式**II**或**II’**：



II **II’**

或其醫藥學上可接受之鹽。

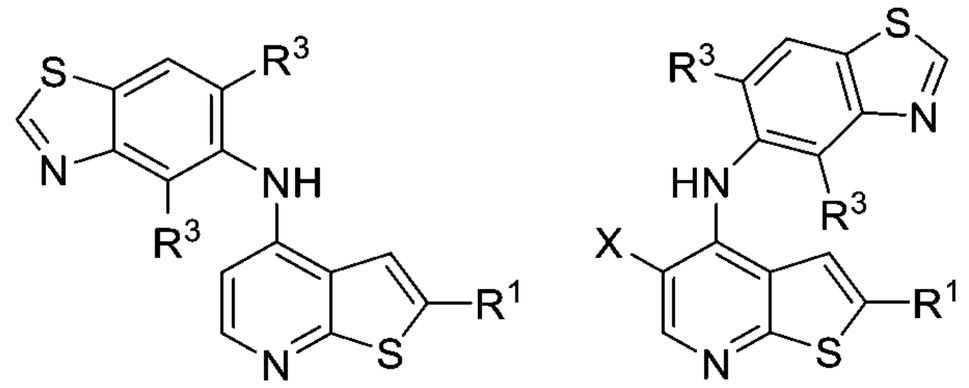
【0383】 實施例191. 如實施例159-189中任一項之化合物，其中該化合物具有式**III**或**III’**：



III **III’**

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0384】 實施例192. 如實施例159-189中任一項之化合物，其中該化合物具有式**IV**或**IV’**：



IV **IV’**

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0385】 實施例193. 一種組合物，其包含實施例159-192中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0386】 實施例194. 一種抑制生物樣品中或患者中之RIPK2之方法，其包括使該生物樣品與治療有效量之實施例159-192中之任一者或其組合物接觸或向該患者投與治療有效量之實施例159-192中之任一者或其組合物。

【0387】 實施例195. 一種治療患者之由RIPK2介導之病症的方法，其包括向該患者投與治療有效量之實施例159-192中之任一者或其組合物。

【0388】 實施例196. 如實施例195之方法，其中該由RIPK2介導之病症為炎性病症、自體免疫病症或與NOD2受體相關之病症。

【0389】 實施例197. 如實施例196之方法，其中該炎性病症係選自炎性腸道疾病、類肉瘤病、炎性關節炎、克羅恩氏病、腹膜炎、多發性硬化、類風濕性關節炎及韋格納氏肉芽腫病。

【0390】 實施例198. 如實施例196或197之方法，其中該炎性病症為炎性腸道疾病。

【0391】 實施例199. 如實施例159-192中任一項之化合物或其組合物，其用於醫學。

【0392】 實施例200. 一種如實施例159-192中任一項之化合物或其組合物之用途，其用於抑制生物樣品中或患者中之RIPK2。

【0393】 實施例201. 一種如實施例159-192中任一項之化合物或其組合物之用途，其用於治療由RIPK2介導之病症。

【0394】 實施例202. 如實施例201之用途，其中該由RIPK2介導之病症為炎性病症、自體免疫病症或與NOD2受體相關之病症。

【0395】 實施例203. 如實施例202之用途，其中該炎性病症係選自

炎性腸道疾病、類肉瘤病、炎性關節炎、克羅恩氏病、腹膜炎、多發性硬化、類風濕性關節炎及韋格納氏肉芽腫病。

【0396】 實施例204. 一種如實施例159-192中任一項之化合物或其組合物之用途，其用於製造用於抑制RIPK2之藥劑。

【0397】 實施例205. 一種如實施例159-192中任一項之化合物或其組合物之用途，其用於製造用於治療由RIPK2介導之病症的藥劑。

【0398】 實施例206. 如實施例205之用途，其中該由RIPK2介導之病症為炎性病症、自體免疫病症或與NOD2受體相關之病症。

【0399】 實施例207. 如實施例206之用途，其中該炎性病症係選自炎性腸道疾病、類肉瘤病、炎性關節炎、克羅恩氏病、腹膜炎、多發性硬化、類風濕性關節炎及韋格納氏肉芽腫病。

【0400】 實施例208. 如實施例159-192中任一項之化合物，其中p為1、2或3。

【0401】 實施例209. 如實施例208之化合物，其中p為1。

【0402】 實施例210. 如實施例208之化合物，其中p為2。

【0403】 實施例211. 如實施例208之化合物，其中p為3。

【0404】 實施例212. 如實施例186之化合物，其中R^2為C_{1-6}脂族基團。

【0405】 實施例213. 如實施例212之化合物，其中R^2為甲基或乙基。

【0406】 實施例214. 如實施例213之化合物，其中R^2為甲基。

例示

【0407】 本發明教示包括實例中所提供之描述，其不旨在限制任何

申請專利範圍之範疇。除非特定地以過去時態呈現，否則包括於實例中不旨在暗示實際上進行了實驗。提供以下非限制性實例以進一步說明本發明教示。熟習此項技術者根據本申請案將瞭解，可在不背離本發明教示之精神及範疇的情況下在本文所提供之特定實施例中作出許多改變且仍獲得相同或類似結果。

縮寫之表格

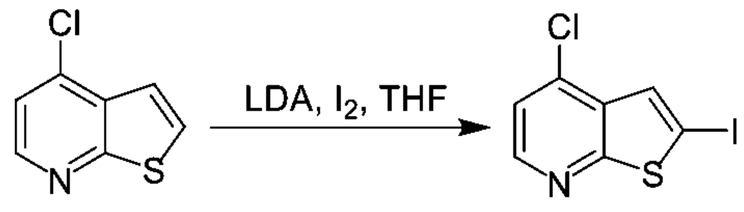
縮寫	定義
「ACN」或「MeCN」	乙腈
「atm」	氛圍
「BINAP」	2,2′-雙(二苯基膦基)-1,1′-聯萘
「Boc」	第三丁氧基羰基
「Bpin」	雙(頻那醇合)二硼
「BzCl」	苯甲基氯
「Cbz」	羧基苯甲基
「康明斯試劑」	N,N-雙(三氟甲基磺醯基)-5-氯-2-吡啶基胺
「dba」	二苯亞甲基丙酮
「DCM」	二氯甲烷
「DEA」	二乙醇胺
「DIEA」	二異丙基乙胺
「DMF」	二甲基甲醯胺
「dppf」	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
「EA」或「EtOAc」	乙酸乙酯
「ESI」	電噴霧電離
「EtOH」	乙醇
「G3-Brettphos Pd」	甲烷磺酸[(2-二-環己基膦基-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯)-2-(2′-胺基-1,1′-聯苯)]鈀(II)甲烷磺酸鹽
「h」	小時
「HATU」	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽

「Het」	雜芳基
「HMDS」	雙(三甲基矽基)醯胺
「HPLC」	高壓液相層析
「Hz」	赫茲
「*i*-PrOH」	異丙醇
「LCMS」	液相層析質譜法
「LDA」	二異丙基醯胺鋰
「MeOH」	甲醇
「NMR」	核磁共振
「OBD」	最佳層密度
「PE」	石油醚
「*p*-TSA」	對甲苯磺酸
「Py」	吡啶
「Rockphos」	2-二(第三丁基)膦基-2′,4′,6′-三異丙基-3-甲氧基-6-甲基聯苯
「rt」	室溫
「SFC」	超臨界流體層析
「*t*-BuBrettphos」	2-(二-第三丁基膦基)-2′,4′,6′-三異丙基-3,6-二甲氧基-1,1′-聯苯
「TEA」	三乙胺
「Tf」	三氟甲磺酸酯(三氟甲烷磺酸酯)
「TFA」	三氟乙酸
「THF」	四氫呋喃
「THP」	四氫哌喃
「TLC」	薄層層析
「TMS」	三甲基矽基

合成實例

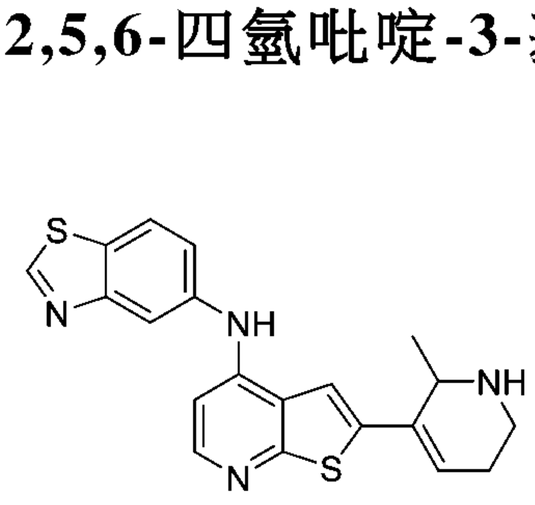
【0408】如以下實例中所描繪，在某些示例性實施例中，根據以下一般程序來製備化合物。應瞭解，雖然該等一般方法描繪了本發明之某些化合物之合成，但以下一般方法及一般熟習此項技術者已知之其他方法可適用於所有化合物及如本文所描述之此等化合物中之每一者的子類及種類。

4-氯-2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶之合成

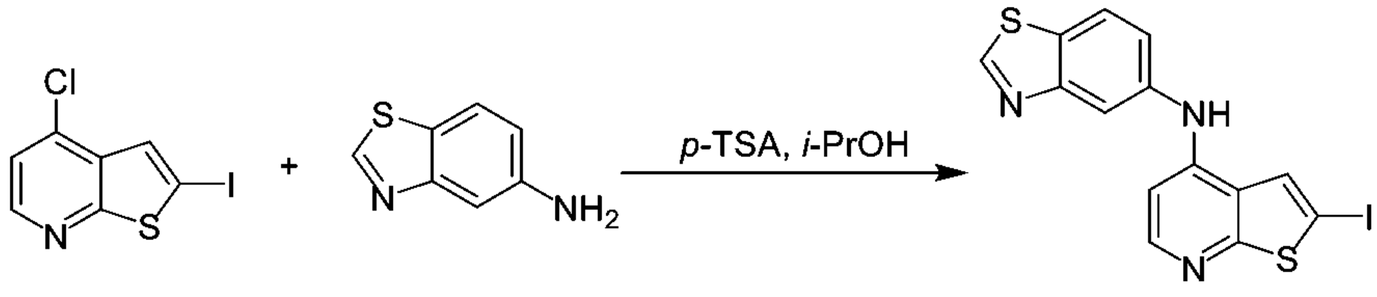


【0409】將4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶(290 mg，1.710 mmol，1.00當量)溶解於THF (8 mL)中且在-78℃下在N_2氛圍下逐滴添加二異丙基醯胺鋰(1.3 mL，2.560 mmol，1.50當量)。將所得溶液在-78℃下攪拌30 min，隨後在-78℃下添加含二碘(456 mg，1.800 mmol，1.05當量)之5 ml THF。使反應溫度升溫至室溫且攪拌30 min。將反應溶液用NH_4Cl (水溶液) (20 ml)中止反應且用EA (4 x 50 ml)萃取。將經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之4-氯-2-碘-噻酚并[2,3-b]吡啶(470 mg，93%)。LCMS (ESI, *m/z*): 296 $[M+H]^+$。

實例1：*N*-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



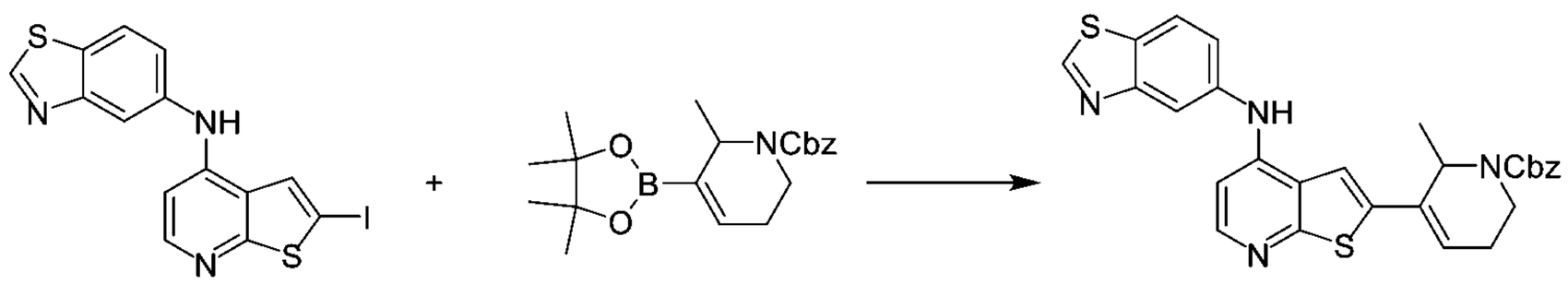
步驟1



【0410】將4-氯-2-碘-噻酚并[2,3-b]吡啶(250 mg，0.850 mmol，1.00當量)及1,3-苯并噻唑-5-胺(127 mg，0.850 mmol，1.00當量)及催化性對甲苯磺酸溶解於異丙醇(10 mL)中。將所得溶液回流隔夜。將反應混合物過濾且將濾餅乾燥以提供呈灰色固體狀之N-(2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(250 mg，72%)。LCMS (ESI, *m/z*): 410

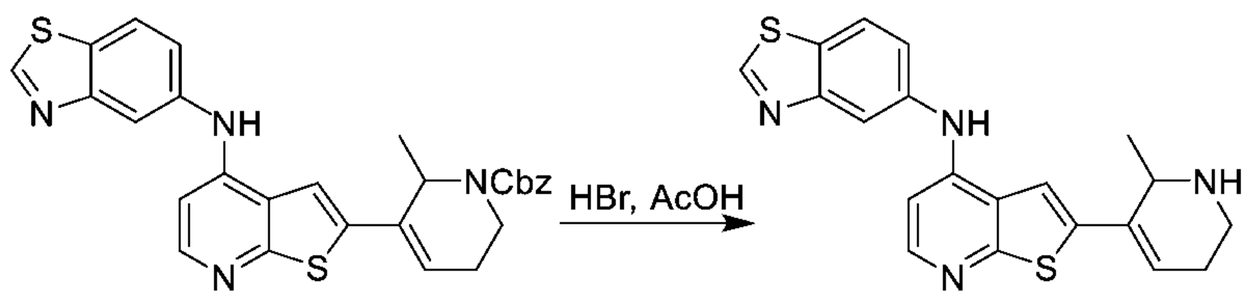
$[M+H]^+$。

步驟2



【0411】向N-(1,3-苯并噻唑-5-基)-2-碘-噻酚并[2,3-b]吡啶-4-胺(500 mg，1.22 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷/H_2O (10 mL/2 ml)中之溶液中添加6-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜-硼雜環戊-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(436.45 mg，1.22 mmol，1.00當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (26.82 mg，0.037 mmol，0.03當量)及Cs_2CO_3 (1.19 g，3.66 mmol，3.00當量)。將混合物在氮氣下在90℃下攪拌2 h。TLC顯示起始物質完全消耗。將反應混合物用EA稀釋且用水洗滌，將有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。將產物藉由矽膠急驟層析(PE:EA = 1:1)純化且獲得呈黃色固體狀之5-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苯甲酯(**實例1**，400 mg，0.78 mmol，64%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 513 $[M+H]^+$。

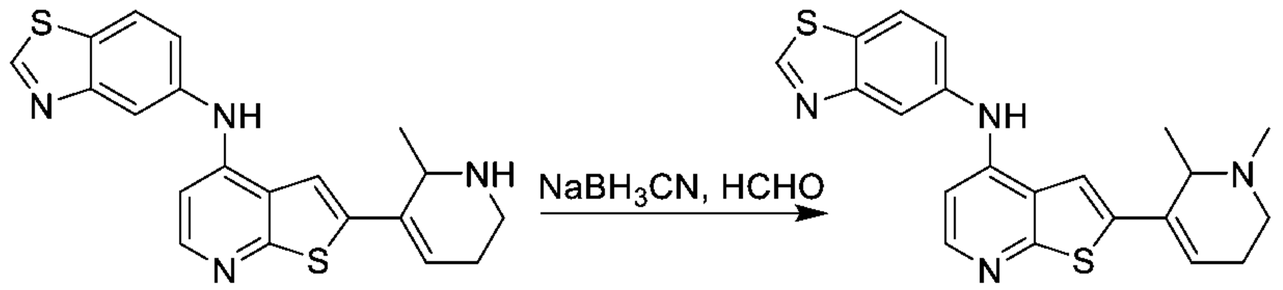
步驟3



【0412】將5-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苯甲酯(500 mg，1.22 mmol，1.00當量)用HBr (40% AcOH溶液)溶解。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。TLC顯示反應完成。將反應混合物濃縮，得到所需產物N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(510 mg，粗)。

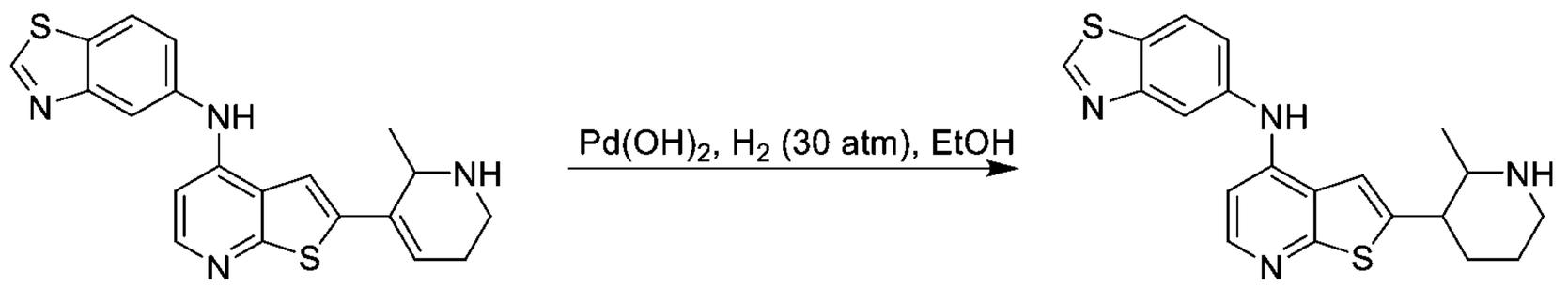
LCMS (ESI, *m/z*): 379 $[M+H]^+$。

實例2：*N*-(2-(1,2-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并-[d]噻唑-5-胺之合成



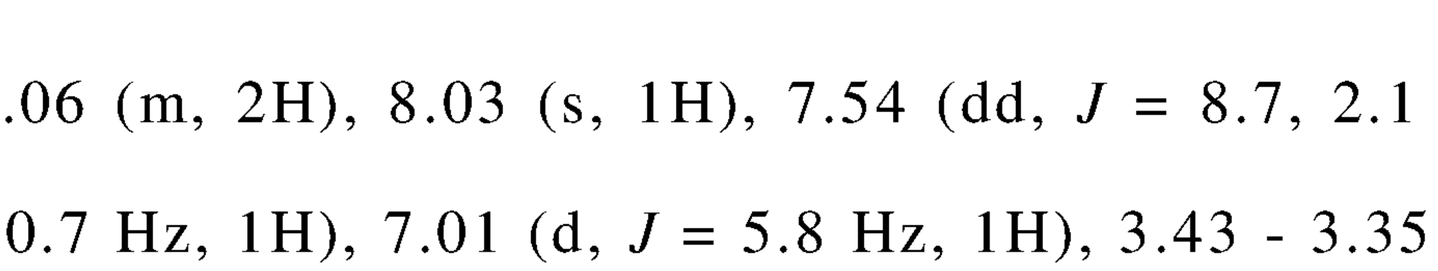
【0413】 向N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例1**，200 mg，0.530 mmol，1.00當量)之攪拌溶液中添加含甲醛(0.3 mL，10.890 mmol，20.55當量)之甲醇(5 mL)。30 min之後，添加$NaBH_3CN$ (40 mg，0.630 mmol，1.19當量)。將所得溶液在室溫下攪拌18 h。TLC顯示反應完成。將反應混合物用DCM稀釋且用水洗滌。將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化以獲得呈黃色固體狀之N-(2-(1,2-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例2**，101.8 mg，49%)。^1H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.28 (s, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 2H), 8.01 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.27 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.78 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 393 $[M+H]^+$。分離條件：管柱：XBridge C18 OBD-製備型管柱100 Å，10 μm，19 mm X 250 mm；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流速：20 mL/min；梯度：8 min內48% B至60% B；210/254 nm；Rt：6.85 min。

實例3：*N*-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0414】 向N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例1**，110 mg，0.290 mmol，1.00當量)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加無水$Pd(OH)_2/C$ (110 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在65℃下在氫氣氛圍(30 atm)下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。過濾出固體。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19 x 250 mm，10 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：15 min內35% B至40% B；254/210 nm；Rt：9.00；14.10 min)純化，得到呈灰白色固體狀之產物N-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(21.1 mg，19%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.17 - 3.02 (m, 1H), 2.86 - 2.67 (m, 2H), 2.10 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.61 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 381 [M+H]+。

實例4：*N*-(2-(1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成

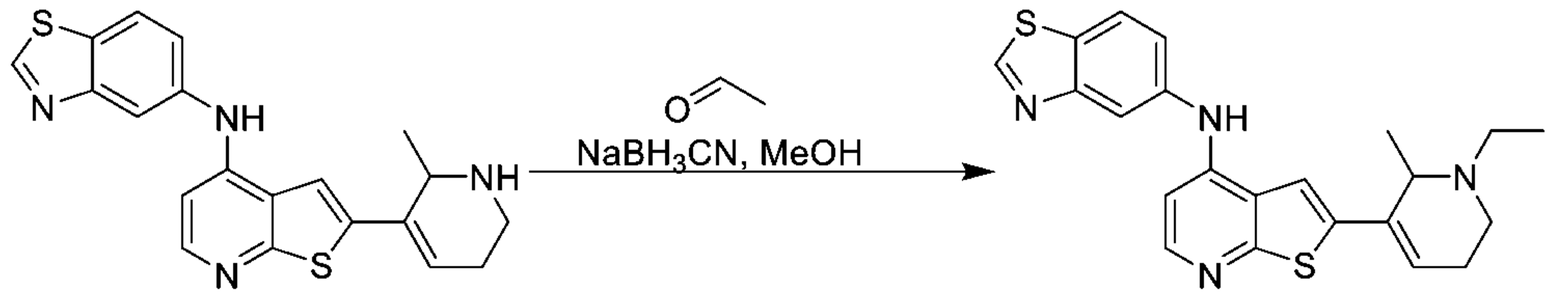


【0415】 向N-(2-(1,2-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯并[d]噻唑-5-胺(**實例2**，200 mg，0.510 mmol，1.00當量)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加無水$Pd(OH)_2/C$ (200 mg，1.00 w/w)。將

所得混合物在65℃下在氫氣氛圍(30 atm.)下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。過濾出固體。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19 x 250 mm，10 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：8 min內45% B至63% B；254/210 nm；Rt：7 min)純化，得到呈淡黃色固體狀之所需產物N-(2-(1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例4**，120.7 mg，60%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 3.58 - 3.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.30 - 1.95 (m, 4H), 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 395 [M+H]+。

【0416】對掌性SFC分離：管柱Lux纖維素-4，4.6 x 150mm，5μm，共溶劑：EtOH (0.1% DEA)，梯度(B%) 4.0 min內10-50，在50% B下保持2.0 min，反壓力1500.000 psi，4 mL/min，35℃，Rt = 4.136 (**實例4a**)，4.296 (**實例4b**)，4.703 (**實例4c**)及5.218 (**實例4d**)。

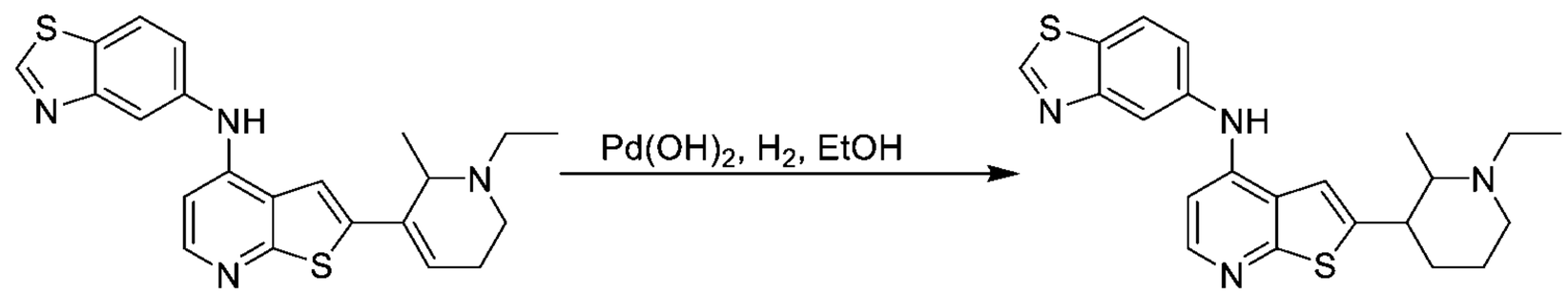
實例5：*N*-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并-[d]噻唑-5-胺之合成



【0417】向*N*-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并-[d]噻唑-5-胺(**實例1**，80 mg，0.210 mmol，1.00當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加乙醛(70 mg，0.630 mmol，3.00當量)。30 min後，添加$NaBH_3CN$ (40 mg，0.630 mmol，3.00當量)且將反應混合物在

室溫下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物在減壓下濃縮且將殘餘物使用EA/PE = 1/1在矽膠上藉由急驟層析純化，得到呈淡黃色固體狀之所需產物*N*-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(20.4 mg，19%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.35 - 8.20 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.60 - 6.50 (m, 1H), 4.70 - 4.50 (m, 1H), 3.90 - 3.35 (m, 4H), 2.95 - 2.60 (m, 2H), 1.90 - 1.60 (t, 3H), 1.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 407 $[M+H]^+$。

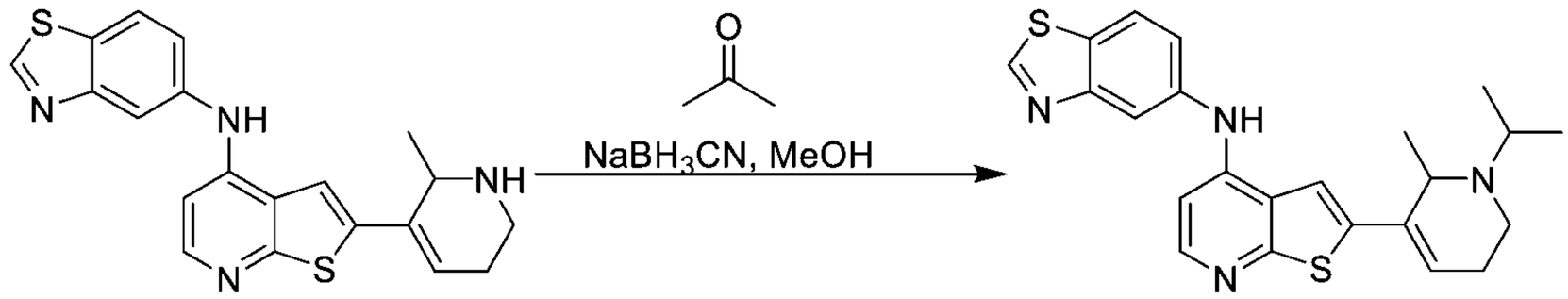
實例6：*N*-(2-(1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0418】向*N*-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例5**，60 mg，0.150 mmol，1.00當量)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加無水$Pd(OH)_2/C$ (60 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在65℃下在H_2氛圍(3 atm.)下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。過濾出固體。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物在矽膠上藉由急驟層析純化，得到呈灰白色固體狀之所需產物*N*-(2-(1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺(**實例6**，12.9 mg，16%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.30 - 8.20 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.15 - 3.90 (m, 1H), 3.80 - 3.60 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 3H), 2.30 - 2.10 (m, 3H), 2.09 - 1.90 (m, 1H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz,

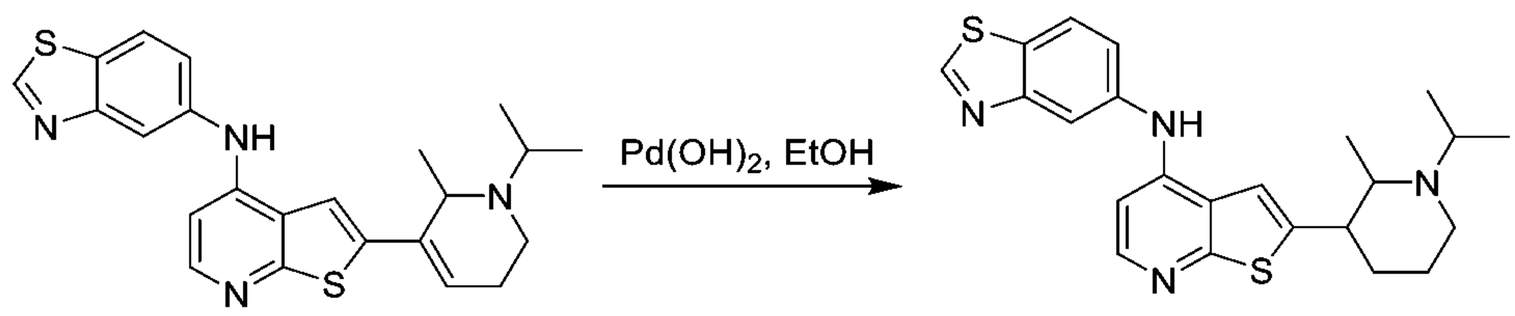
3H), 1.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 409 $[M+H]^+$。

實例7：*N*-(2-(1-異丙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



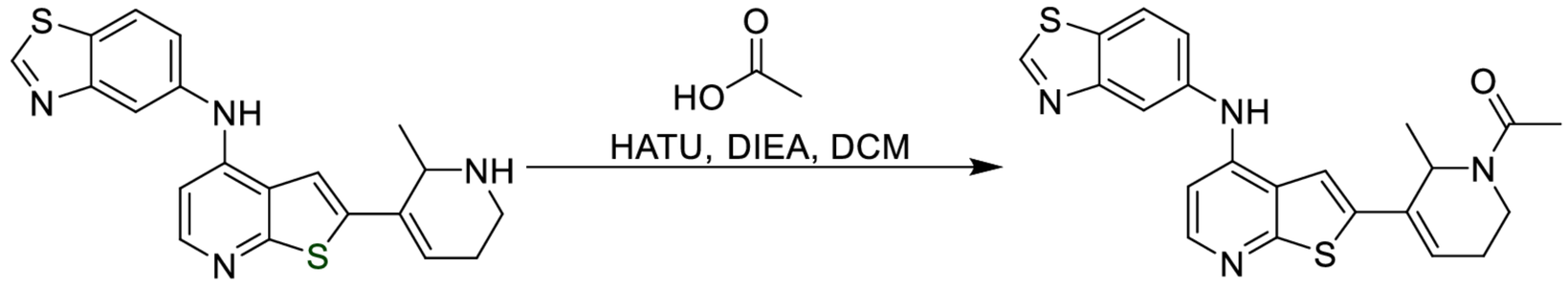
【0419】向*N*-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺(**實例1**，60 mg，0.160 mmol，1.00當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加丙酮(0.2 mL，1.600 mmol，10.00當量)。30分鐘之後，將$NaBH_3CN$ (30 mg，0.480 mmol，3.00當量)添加至反應物中且在40℃下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物在減壓下濃縮且將殘餘物使用EA/PE = 1/1在矽膠上藉由急驟層析純化，得到呈淡黃色固體狀之所需產物*N*-(2-(1-異丙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例7**，27 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.65 - 6.50 (m, 1H), 4.80 - 4.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.30 (m, 3H), 2.90 - 2.60 (m, 2H), 1.60 (d, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). LCMS (ESI, m/z): 421 [M+H]+。

實例8：*N*-(2-(1-異丙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0420】 向化合物*N*-(2-(1-異丙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)-噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例7**，60 mg，0.140 mmol，1.00當量)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (60 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在60℃下在H_2氛圍(1-3 atm.)下攪拌15 h。TLC顯示反應完成。過濾出固體且將濾液濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC (DCM/MeOH = 5/1)及製備型HPLC (管柱：Sunfire製備型C18 OBD管柱，10 μm，19 x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：8 min內30% B至50% B；254/210 nm；Rt：7.65 min)純化以提供呈灰白色固體狀之N-(2-(1-異丙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺TFA鹽(**實例8**，15.9 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.33 - 8.26 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.54 (dq, *J* = 11.0, 5.4, 4.5 Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.22 (t, *J* = 10.5 Hz, 3H), 2.02 (q, *J* = 18.0, 17.1 Hz, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 6H), 1.31 (dd, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 423 $[M+H]^+$。

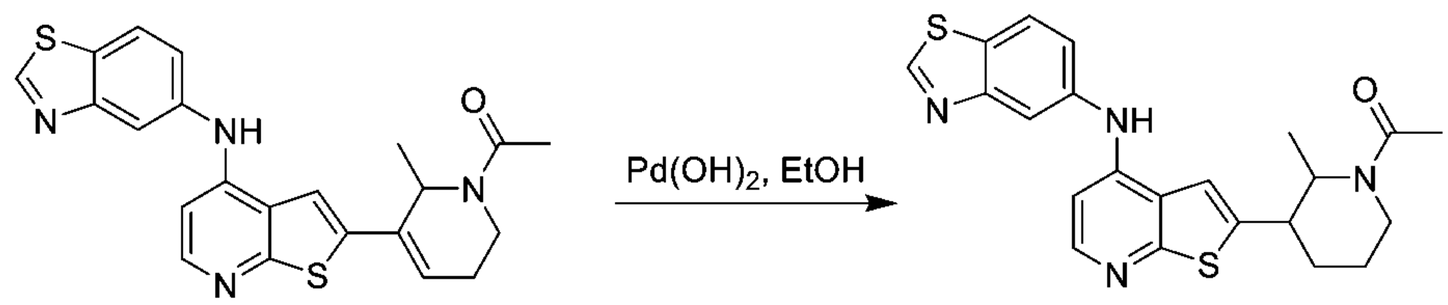
實例9：1-(5-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮之合成



【0421】 在0℃下向N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并-[d]噻唑-5-胺(**實例1**，80 mg，0.210 mmol，1.00

當量)、CH_3COOH (17 mg，0.270 mmol，1.30當量)及HATU (121 mg，0.320 mmol，1.50當量)於DCM (8 mL)中之溶液中逐滴添加DIEA (0.2 mL，0.850 mmol，4.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物直至LCMS顯示反應完成。將混合物用水(10 mL)稀釋且用DCM (3 x 20 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，乾燥且濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之1-(5-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(**實例9**，25.5 mg，產率22%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 2H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 6.49 - 6.45 (m, 1H), 5.64 - 5.62 (m, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 2.48 - 2.26 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.58 - 1.44 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 421 $[M+H]^+$

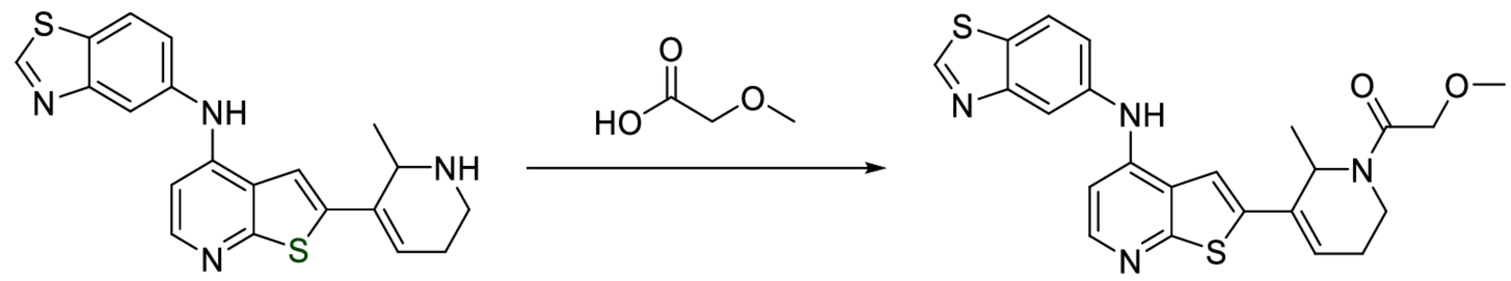
實例10：1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮之合成



【0422】向化合物1-(5-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(**實例9**，100 mg，0.240 mmol，1.00當量)於乙醇(8 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2$/C (100 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在60℃下在H_2氛圍(1-3 atm.)下攪拌15 h。TLC顯示反應完成。過濾出固體且將濾液濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC及製備型HPLC (管柱：Sunfire製備型C18 OBD管柱，10 μm，19 x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；

梯度：8 min內30% B至50% B；254/210 nm；Rt：7.65 min)純化以提供呈白色固體狀之1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**實例10**，9.7 mg，8%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.35 - 8.20 (m, 2H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.30 - 5.10 (m, 1H), 4.60 - 4.35 (m, 1H), 3.86 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.60 - 3.30 (m, 1H), 2.31 - 2.09 (m, 5H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.45 - 1.00 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 423 $[M+H]^+$。

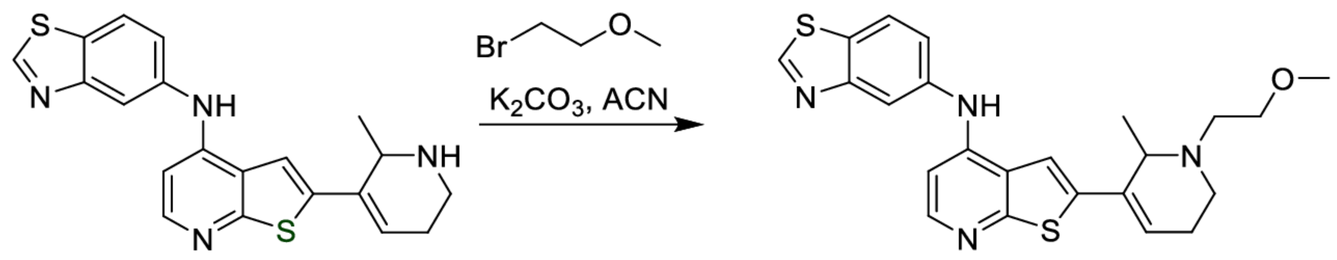
實例11：1-(5-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫-吡啶-1(2H)-基)-2-甲氧基乙-1-酮之合成



【0423】向2-甲氧基乙酸(21 mg，0.240 mmol，1.20當量)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加HATU (90 mg，0.240 mmol，1.20當量)及TEA (60 mg，0.590 mmol，3.00當量)。將所得混合物在室溫下攪拌30 min。接著添加*N*-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例1**，75 mg，0.200 mmol，1.00當量)且將所得溶液攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物在減壓下濃縮。使用以下梯度條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19 x 250 mm，10 μm；移動相A：ACN，移動相B：水(5 mmol/L TFA)；流速：20 mL/min；梯度：7 min內35% B至90% B；210/254 nm；Rt：6.67 min。純化產生呈白色固體狀之1-(5-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-

基)-2-甲氧基乙-1-酮(**實例11**，34 mg，38%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.58 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.15 (m, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.61 - 3.43 (m, 4H), 2.70 - 2.50 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 1.59 - 1.47(m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 451 $[M+H]^+$。

實例12：*N*-(2-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



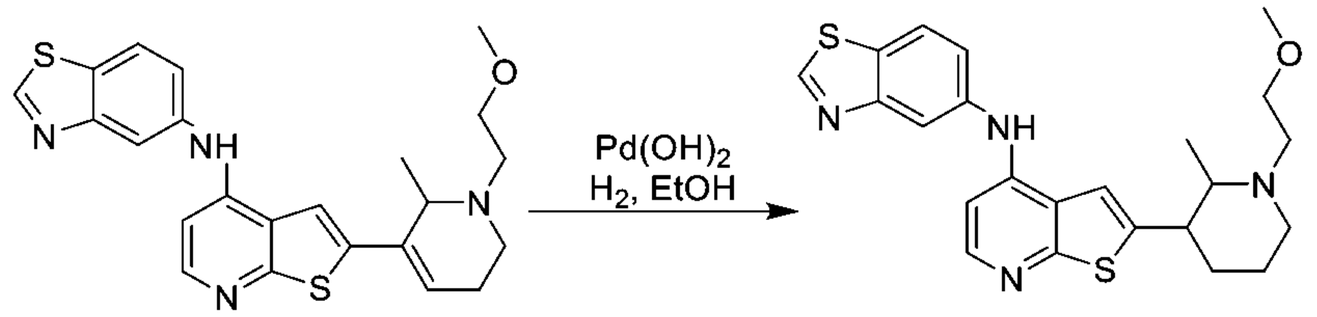
【0424】在室溫下向*N*-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例1**，120 mg，0.320 mmol，1.00當量)及K_2CO_3 (134 mg，1.270 mmol，3.97當量)於MeCN (3 mL)中之攪拌混合物中添加1-溴-2-甲氧基-乙烷(48 mg，0.340 mmol，1.06當量)且在80℃下加熱3小時。接著添加額外的1-溴-2-甲氧基-乙烷(48 mg，0.340 mmol，1.06當量)且再攪拌3小時。LCMS顯示反應完成。將混合物過濾且將濾液濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體狀之所需產物*N*-(2-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例12**，39.3 mg，28%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.29 (s, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 6.99 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.33 - 6.26 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.62 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.16 - 3.00 (m, 1H), 2.97 - 2.77 (m, 3H), 2.63 - 2.48 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 1.38 (d, J

= 6.7 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 437 $[M+H]^+$。

對掌性分離

【0425】使用以下梯度條件將*N*-(2-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯并[d]噻唑-5-胺(**實例12**，200 mg，0.460 mmol)藉由SFC純化：管柱：CHIRALPAK AS-H，2x25 cm (5 μm)；移動相A：CO_2：60，移動相B：MeOH (2 mM NH_3-MeOH)：40；流速：40 mL/min；220 nm；RT^1：3.94 (**實例12a**)；RT^2：6.39 (**實例12b**)。接著使用以下梯度條件將各產物藉由製備型HPLC進一步純化：管柱：SunFire C_{18} OBD製備型管柱，100Å，5 μm，19 mm x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：10 min內10% B至30% B；254/210 nm；Rt：8.70 min。純化產生呈淺黃色固體狀之**實例12a** (61 mg，30%，100% ee)及**實例12b** (55.3 mg，27%，99.1% ee)。

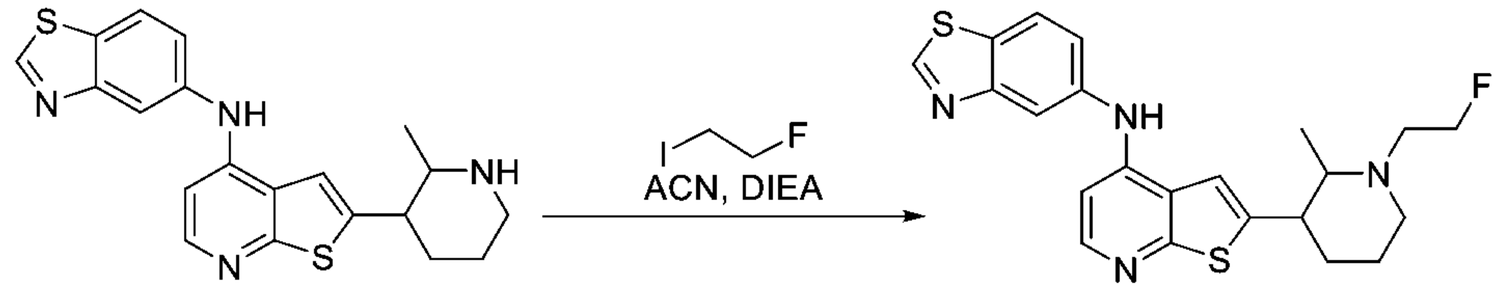
實例13：*N*-(2-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0426】向*N*-(2-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例12**，80 mg，0.180 mmol，1.00當量)於乙醇(8 mL)中之溶液中添加$PdOH_2/C$ (80 mg，w/w = 1/1)。將混合物在65℃下在氫氣氛圍(1-3 atm.)下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。使所得混合物穿過矽藻土墊且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19 x 250 mm，

10 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：16 min內29% B至52% B；254/210 nm；Rt：15.52 min)純化以提供呈灰白色固體狀之*N*-(2-(1-(2-甲氧基-乙基)-2-甲基-哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例13**，15.3 mg，18%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 3.60 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.70 - 2.60 (s, 2H), 1.97 (dd, *J* = 12.3, 8.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 439 $[M+H]^+$

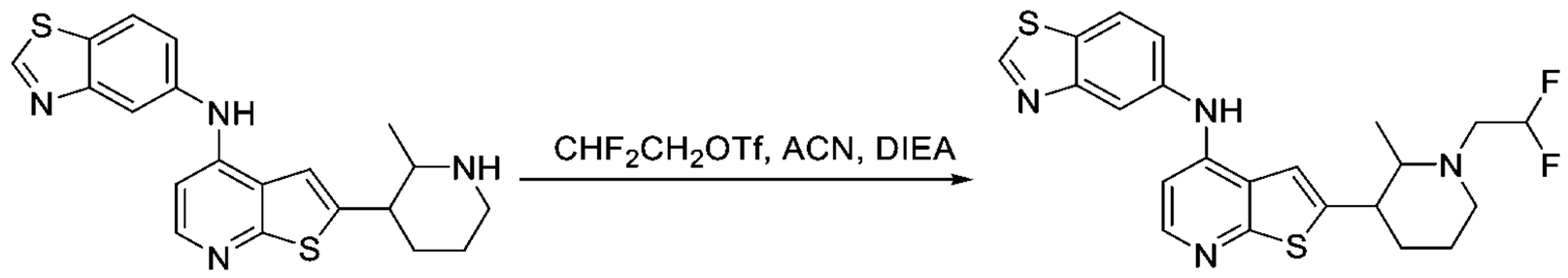
實例14：*N*-(2-(1-(2-氟乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0427】 向*N*-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例3**，80 mg，0.210 mmol，1.00當量)於MeCN (5 mL)中之攪拌溶液中添加1-氟-2-碘乙烷(55 mg，0.320 mmol，1.50當量)及DIEA (0.15 mL，0.840 mmol，4.00當量)。將所得溶液在80℃下攪拌48 h。LCMS顯示反應完成。將混合物在減壓下濃縮。使用以下梯度條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：SunFire C18 OBD製備型管柱，100 Å，5 μm，19 mm x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：8 min內10% B至40% B；254/210 nm；Rt：7.68 min。純化產生呈黃色固體狀之TFA鹽形式之*N*-(2-(1-(2-氟

乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例14**，20.2 mg，22%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.35 - 8.27 (m, 2H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.90 - 4.85 (m, 1H), 4.21 - 3.39 (m, 6H), 2.32 - 1.97 (m, 4H), 1.97 - 1.32 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 427 $[M+H]^+$。

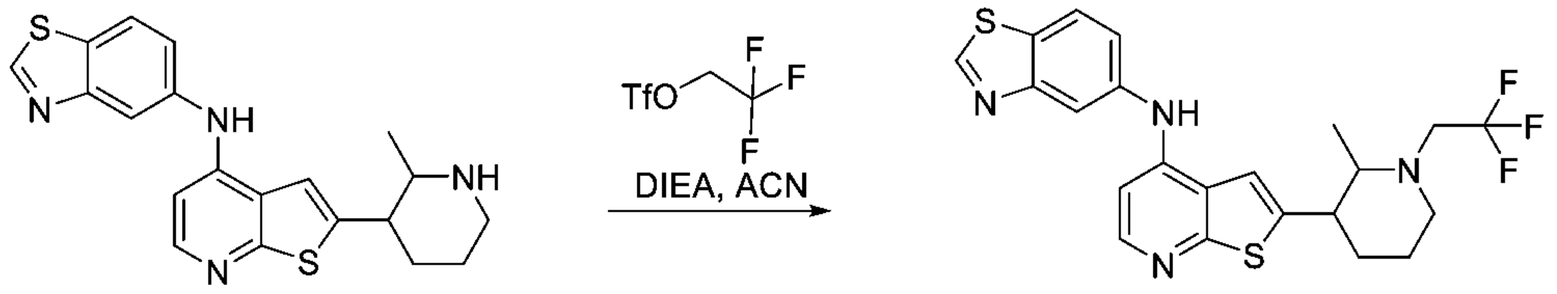
實例15：*N*-(2-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并-[d]噻唑-5-胺之合成



【0428】 向*N*-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例3**，80 mg，0.210 mmol，1.00當量)於MeCN (4 mL)中之攪拌溶液中添加三氟-甲烷磺酸2,2-二氟乙酯(45 mg，0.210 mmol，1.00當量)及DIEA (0.15mL，0.840 mmol，4.00當量)。將所得溶液在80℃下攪拌48 h。LCMS顯示反應完成。將混合物在減壓下濃縮。使用以下梯度條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：SunFire C18 OBD製備型管柱，100 Å，5 μm，19 mm x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：10 min內5% B至30% B；254/210 nm；Rt：9.52 min。純化產生呈白色固體狀之TFA鹽形式之*N*-(2-(1-(2,2-二氟乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例15**，15.5 mg，16%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.50 - 8.23 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.60 - 6.30 (m, 1H), 4.08 - 3.55 (m,

4H), 3.50 - 3.33 (m, 2H), 2.30 - 2.00 (m, 4H), 1.47 - 1.32 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 445 [M+H]+。

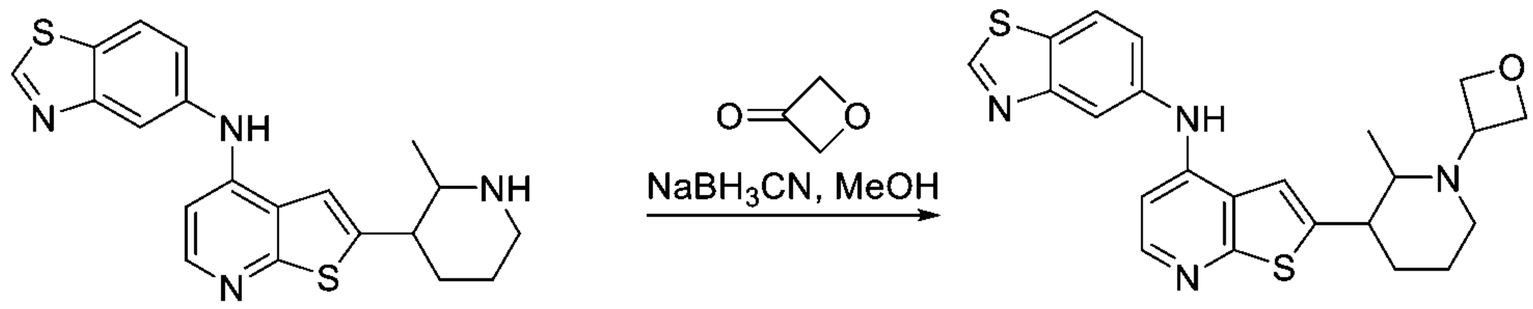
實例16：*N*-(2-(2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0429】 向*N*-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例3**，100 mg，0.260 mmol，1.00當量)及三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(61 mg，0.260 mmol，1.00當量)於ACN (1 mL)中之溶液中添加DIEA (0.07 mL，0.530 mmol，2.00當量)。將所得混合物在80℃下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮且將粗產物藉由製備型HPLC (管柱：SunFire C18 OBD製備型管柱，100 Å，5 μm，19 mm x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：10 min內15% B至45% B；254/210 nm；Rt：8.63,9.40 min)純化，得到*N*-(2-(2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例16**，8.5 mg，7%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 463 $[M+H]^+$。

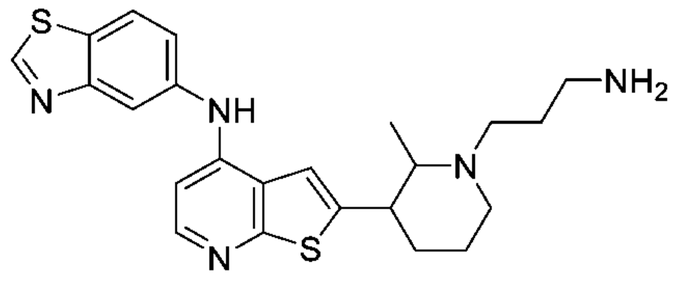
實例17：*N*-(2-(2-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]

吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成

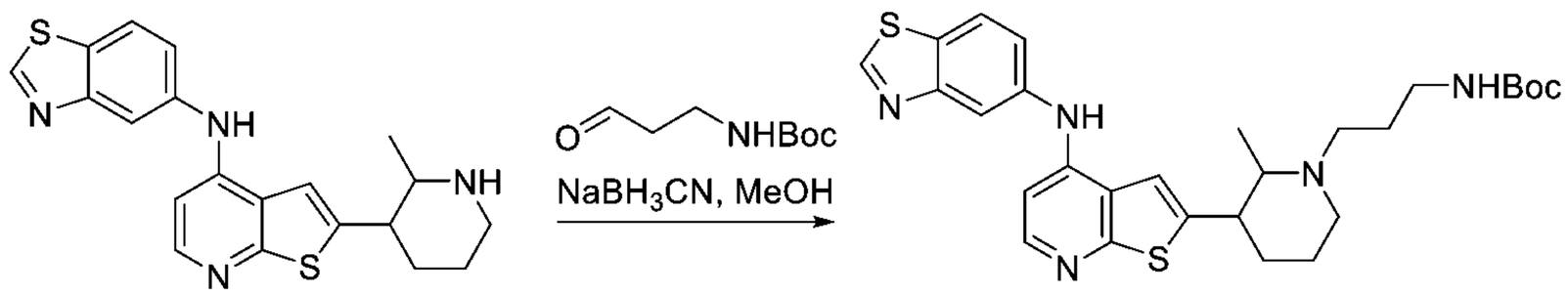


【0430】 向10-mL密封管中放入*N*-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例3**，50 mg，0.130 mmol，1.00當量)、氧雜環丁烷-3-酮(10 mg，0.140 mmol，1.00當量)及甲醇(2 mL)。在攪拌10 min之後，逐份添加$NaBH_3CN$ (25 mg，0.400 mmol，3.00當量)。將所得溶液在80℃下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。將所得溶液濃縮。使用以下梯度條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：XBridge製備型C_{18} OBD管柱，5 μm，19 x 150 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內10% B至40% B；254/210 nm；Rt：6.12 min。純化得到呈淺黃色固體狀之*N*-(2-(2-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例17**，8.5 mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.28 - 8.24 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.0, 2.9 Hz, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 4H), 4.74 - 4.67 (m, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 2H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 2.22 - 1.98 (m, 4H), 1.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 437 $[M+H]^+$。

實例18：(3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-哌啶-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯之合成

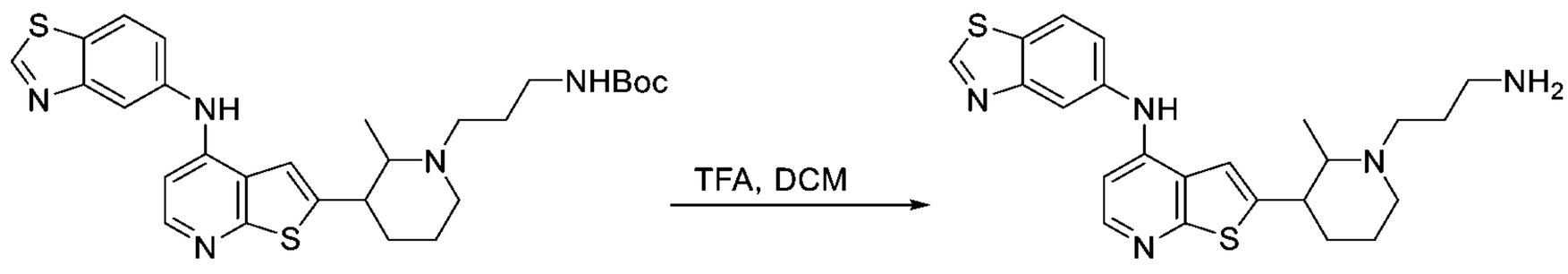


步驟1



【0431】 向10-mL密封管中放入*N*-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并-[d]噻唑-5-胺(**實例3**，30 mg，0.080 mmol，1.00當量)、N-(3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯(14 mg，0.080 mmol，1.00當量)及甲醇(1 mL)。在攪拌10 min之後，逐份添加$NaBH_3CN$ (15 mg，0.240 mmol，3.00當量)。將所得溶液在80℃下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。將所得溶液濃縮。使用以下梯度條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：SunFire C_{18} OBD製備型管柱，100 Å，5 μm，19 mm x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內20% B至40% B；254/210 nm；Rt：5.93 min。純化得到呈淺黃色固體狀之所需產物(3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻吩并-[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-哌啶-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(**實例18-1**，7 mg，35%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.10 - 3.35 (m, 4H), 3.22 - 3.14 (m, 4H), 2.35 - 1.91 (m, 6H), 1.52 - 1.44 (m, 9H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 538 $[M+H]^+$。

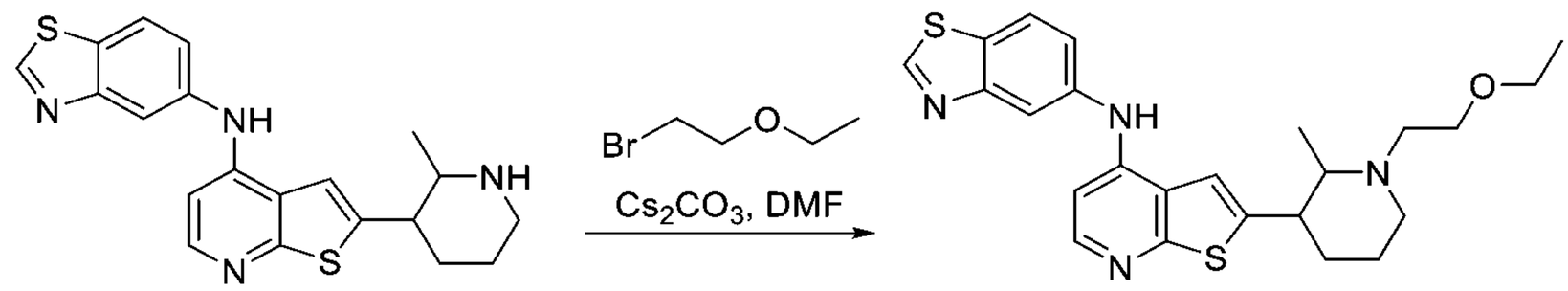
步驟2



【0432】 向(3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-

基)-2-甲基哌啶-1-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(**實例18-1**，80 mg，0.150 mmol，1.00當量)於DCM (6 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌30 min。LCMS顯示反應完成。在減壓下移除溶劑。使用以下梯度條件將反應混合物藉由製備型HPLC純化：管柱：SunFire C_{18} OBD製備型管柱，100 Å，5 μm，19 mm x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：11 min內5% B至25% B；254/210 nm；Rt：10.83 min。純化得到呈白色固體狀之所需產物*N*-(2-(1-(3-胺基丙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例18**，28.0 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.28 - 8.24 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.22 - 3.41 (m, 4H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.39 - 1.95 (m, 6H), 1.45 - 1.25 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 438 $[M+H]^+$。

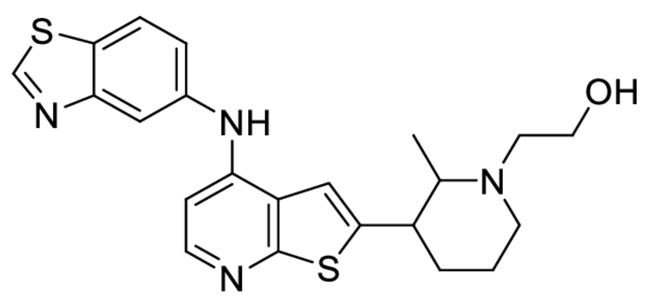
實例19：*N*-(2-(1-(2-乙氧基乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



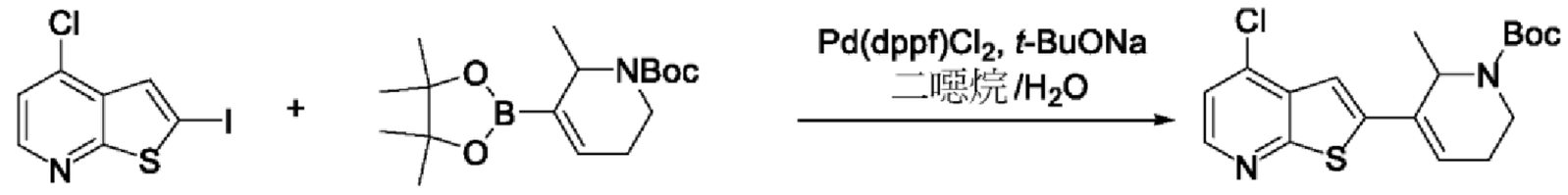
【0433】向10-mL密封管中放入Cs_2CO_3 (129 mg，0.395 mmol，3.00當量)、*N*-(2-(2-甲基-哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例3**，50 mg，0.130 mmol，1.00當量)、1-溴-2-乙氧基-乙烷(20 mg，0.130 mmol，1.00當量)及DMF (1 mL)。將所得溶液在110℃下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。使用以下梯度條件將混合物藉由製備型HPLC純化：管柱：SunFire C_{18} OBD製備型管柱，100 Å，5 μm，19 mm x

250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：8 min內15% B至27% B；254/210 nm；Rt：5.3 min。純化得到呈淺黃色固體狀之*N*-(2-(1-(2-乙氧基乙基)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]-吡啶-4-基)苯并-[d]噻唑-5-胺(**實例19**，26.3 mg，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.39 (s, 1H), 8.30 - 8.23 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.54 (m, 7H), 3.54 - 3.36 (m, 3H), 2.41 - 1.92 (m, 4H), 1.52 - 1.19 (m, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 453 $[M+H]^+$。

實例20：2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-醇之合成



步驟1



【0434】 向4-氯-2-碘-噻酚并[2,3-b]吡啶(2.0 g，6.770 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷(30 mL)及水(5 mL)中之攪拌溶液中添加Pd(dppf)Cl_2 (0.5 g，0.680 mmol，0.10當量)、*t*-BuONa (1.9 g，20.300 mmol，3.00當量)及6-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(2.2 g，6.770 mmol，1.00當量)。將所得混合物在80℃下攪拌3 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物在減壓下濃縮。將粗產物使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)在矽膠上藉由急驟層析純化以提供呈

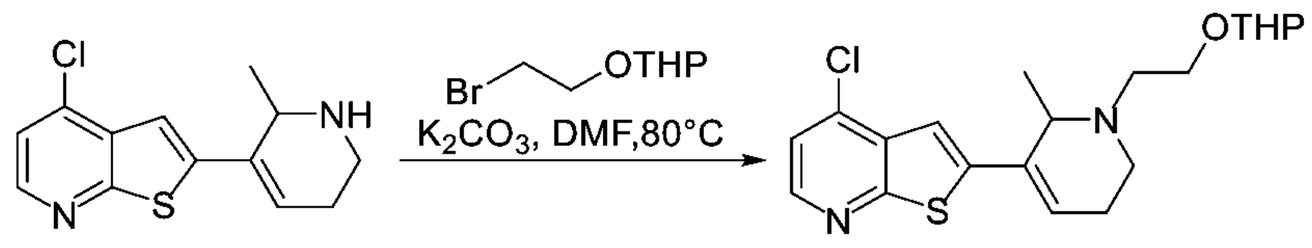
黃色固體狀之5-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**實例20-1**，1.6 g，65%)。LCMS (ESI, *m/z*): 365 $[M+H]^+$。

步驟2



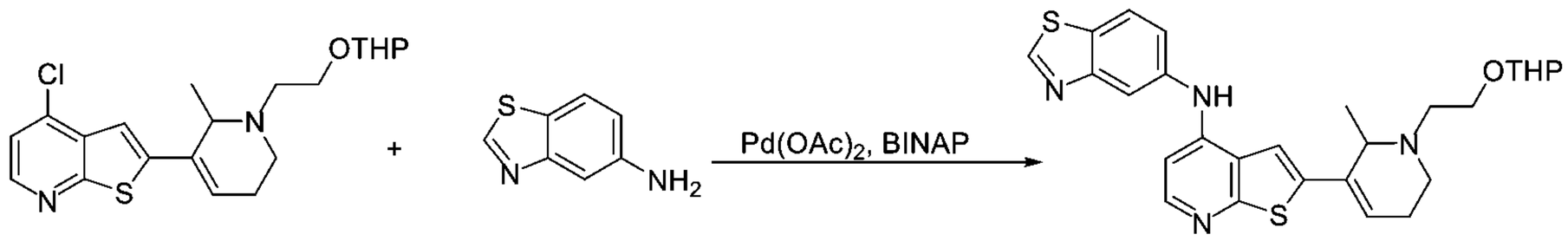
【0435】 向5-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫-吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**實例20-1**，1.6 g，4.380 mmol，1.00當量)於DCM (12 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (6 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌30 min。LCMS顯示反應完成。將溶液在減壓下濃縮以提供呈黃色油狀之TFA鹽形式之4-氯-2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**實例20-2**，1.1 g，粗)。LCMS (ESI, *m/z*): 265 $[M+H]^+$。

步驟3



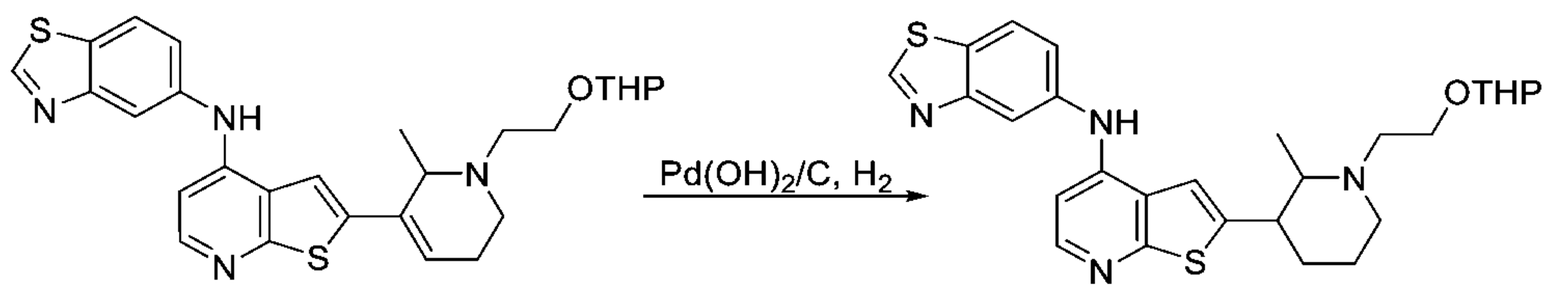
【0436】 向4-氯-2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**實例20-2**，500 mg，1.890 mmol，1.00當量)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加2-(2-溴乙氧基)四氫-哌喃(592 mg，2.830 mmol，1.50當量)、K_2CO_3 (600 mg，5.670 mmol，3.00當量)。將所得溶液在80℃下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物在減壓下濃縮。將粗產物使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)在矽膠上藉由急驟層析純化以提供呈黃色油狀之4-氯-2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**實例20-3**，650 mg，88%)。LCMS (ESI, *m/z*): 393 $[M+H]^+$。

步驟4



【0437】 在N_2氛圍下向4-氯-2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**實例20-3**，650 mg，1.650 mmol，1.00當量)、1,3-苯并-噻唑-5-胺(248 mg，1.650 mmol，1.00當量)及Cs_2CO_3 (1.6 g，4.960 mmol，3.00當量)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加$Pd(OAc)_2$ (37 mg，0.170 mmol，0.10當量)及BINAP (206 mg，0.330 mmol，0.20當量)。將所得混合物在90℃下攪拌3 h。TLC及LCMS顯示反應完成。將粗產物使用乙酸乙酯在矽膠上藉由急驟層析純化以提供呈黃色固體狀之*N*-(2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例20-4**，300 mg，36%)。LCMS (ESI, *m/z*): 507 $[M+H]^+$。

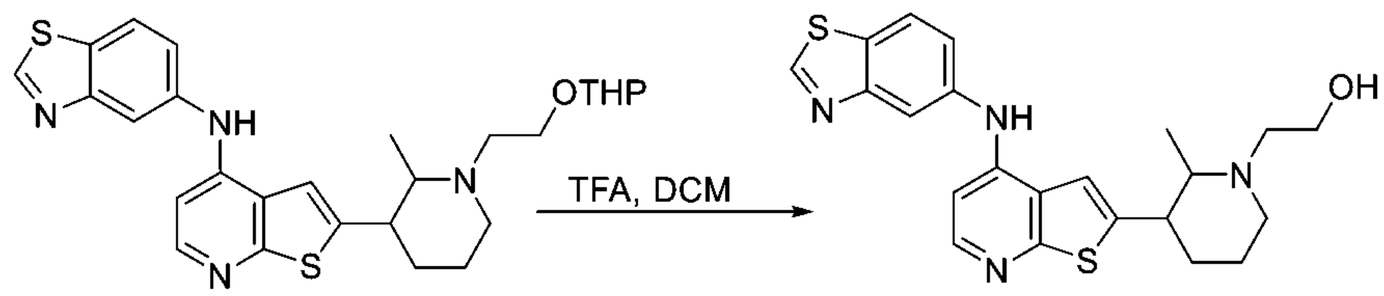
步驟5



【0438】 向*N*-(2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例20-4**，200 mg，0.100 mmol，1.00當量)於乙醇(15 mL)中之攪拌溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (200 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在65℃下在氫氣氛圍(2 atm.)下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。將所得混合物經矽藻土過濾且將濾液在減壓下濃縮。將粗產物使用甲醇/二氯甲烷(1:15)在矽膠上藉由急驟層析純化以提供*N*-(2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)-乙基)

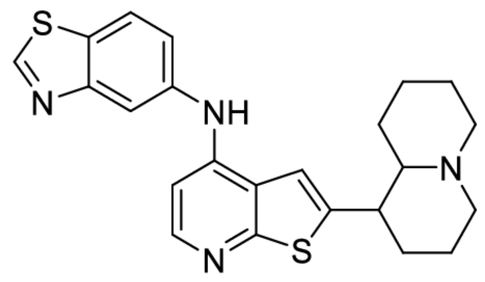
哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例20-5**，60 mg，30%)。LCMS (ESI, *m/z*): 509 $[M+H]^+$。

步驟6

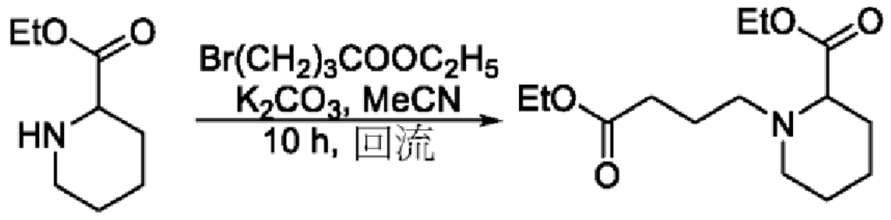


【0439】 向*N*-(2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例20-5**，60 mg，0.120 mmol，1.00當量)於DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2 ml)。將所得混合物在室溫下攪拌30 min。LCMS顯示反應完成。將反應混合物在減壓下濃縮。使用以下梯度條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：Sunfire製備型C18 OBD管柱，10 μm，19 x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：8 min內10% B至30% B；254/210 nm；Rt：7.65 min。純化產生呈白色固體狀之2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-醇(**實例20**，34.2 mg，38%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 2H), 8.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.61 -7.56 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.15 (m, 1H), 4.14 - 3.95 (m, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 2.71 - 2.03 (m, 4H), 1.73 - 1.23 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 425 $[M+H]^+$。

實例21：*N*-(2-(八氫-2H-喹嗪-1-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成

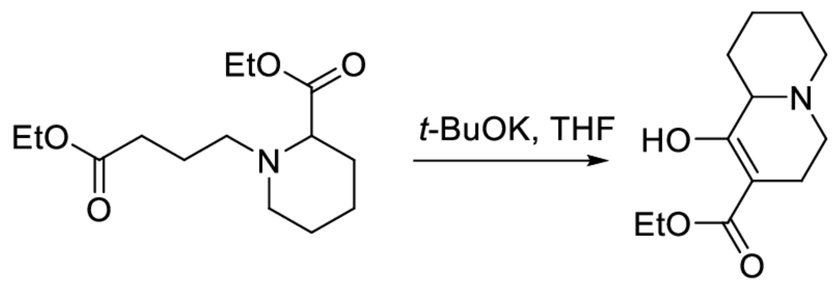


步驟1



【0440】將含哌啶-2-甲酸乙酯(2.0 g，12.739 mmol，1.00當量)、$Br(CH_2)_3COOC_2H_5$ (2.8 g，14.508 mmol，1.00當量)及K_2CO_3 (5.6 g，40.580 mmol，3.00當量)之MeCN (200 ml)放入100-ml圓底燒瓶中。將所得溶液在60℃下攪拌10 h。LCMS顯示反應完成。過濾出固體且將濾液在減壓下濃縮，得到粗產物1-(4-乙氧基-4-側氧基丁基)哌啶-2-甲酸乙酯(**實例21-1**)，其未進一步純化直接用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*): 272 $[M+H]^+$。

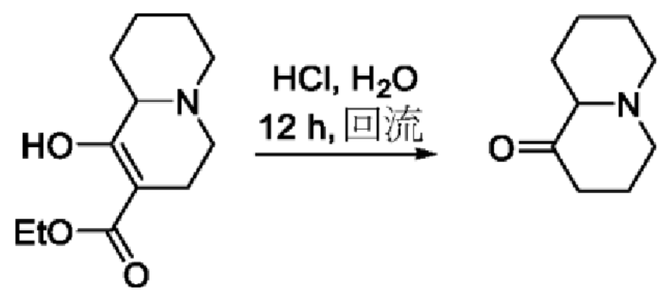
步驟2



【0441】將含1-(4-乙氧基-4-側氧基-丁基)哌啶-2-甲酸乙酯(**實例21-1**，粗，1.8 g，6.617 mmol，1.00當量)及*t*-BuOK (2.5 g，22.321 mmol，3.00當量)之THF (10 ml)放入100-ml圓底燒瓶中。將所得溶液在0℃下攪拌1 h。使反應溶液緩慢升溫至室溫且攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。將所得溶液用水(100 mL)中止反應且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將經合併之有機層用碳酸鈉及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟逆相層析(H_2O/ACN = 5/1)純化，得到呈黃色油狀之所需產物9-羥基-1,3,4,6,7,9a-六氫-2H-喹嗪-8-甲酸乙酯(**實例21-2**，0.7

g，47%)。LCMS (ESI, *m/z*): 226 $[M+H]^+$。

步驟3



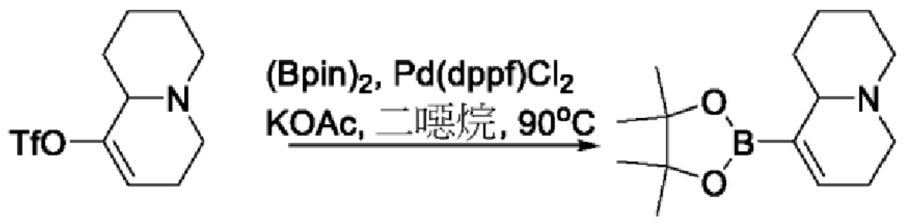
【0442】將含9-羥基-1,3,4,6,7,9a-六氫-2H-喹嗪-8-甲酸乙酯(**實例21-2**，700 mg，3.097 mmol，1.00當量)之鹽酸(濃，2 ml)及H_2O (2 ml)放入100-ml圓底燒瓶中。將所得溶液在100℃下攪拌12 h。LCMS顯示反應完成。將溶液在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀之粗產物六氫-2H-喹嗪-1(6H)-酮(**實例21-3**，500 mg)。LCMS (ESI, *m/z*): 154 $[M+H]^+$。

步驟4



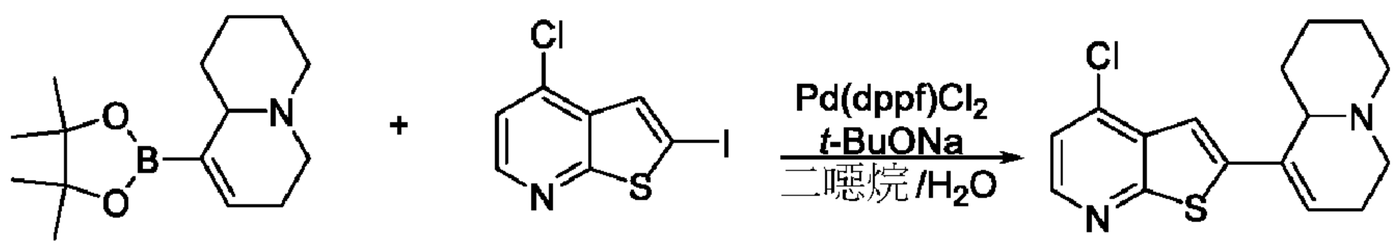
【0443】將六氫-2H-喹嗪-1(6H)-酮(**實例21-3**，350 mg，2.272 mmol，1.00當量)於THF (20 ml)中之溶液在-78℃下用NaHMDS (2 mol/mL於THF中，2 mL，4.000 mmol，1.75當量)處理0.5 h。在N_2氛圍下逐滴添加康明斯試劑(896 mg，2.286 mmol，2.50當量)且將所得混合物在室溫下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。用冰-水(50 mL)中止反應。將水層用EA (3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機萃取物用飽和鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且在矽膠上藉由急驟層析(EA/PE = 1/10)純化，得到呈黃色油狀之三氟甲烷磺酸1,3,4,6,7,9a-六氫-2H-喹嗪-9-基酯(**實例21-4**，300 mg，46%)。LCMS (ESI, *m/z*): 286 $[M+H]^+$。

步驟5



【0444】將三氟甲烷磺酸1,3,4,6,7,9a-六氫-2H-喹嗪-9-基酯(**實例21-4**，300 mg，1.049 mmol，1.00當量)、$(Bpin)_2$ (346 mg，1.362 mmol，1.30當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (38 mg，0.052 mmol. 0.50當量)及乙酸鉀(308 mg，3.142 mmol，3.00當量)於1,4-二噁烷(20 ml)中之溶液放入100-ml圓底燒瓶中。將所得溶液在90℃下在N_2氛圍下攪拌2 h。LCMS顯示反應完成。將溶液用20 ml之水稀釋且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將經合併之有機層用碳酸鈉及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮。將殘餘物在矽膠上藉由急驟層析(MeOH/DCM = 1/10)純化，得到呈棕色油狀之所需產物9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,4,6,7,9a-六氫-2H-喹嗪(**實例21-5**，200 mg，72%)。LCMS (ESI, *m/z*): 264 $[M+H]^+$

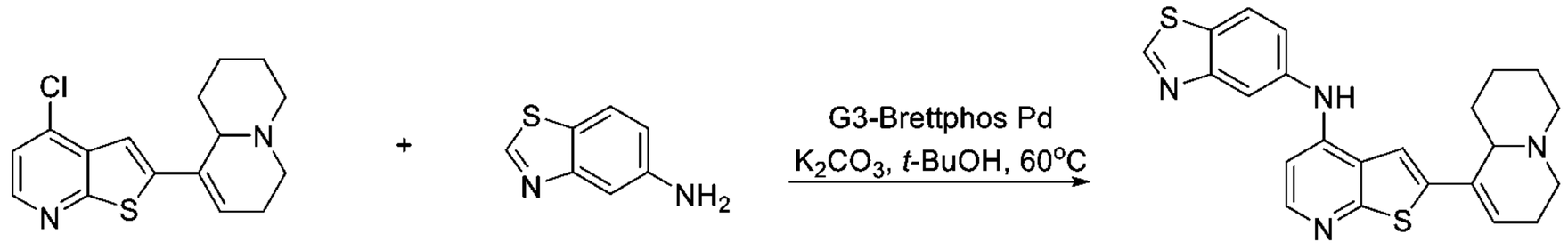
步驟6



【0445】將4-氯-2-碘-噻酚并[2,3-b]吡啶(1.g，3.38mmol)及9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2,3,4,6,7,9a-六氫-1H-喹嗪(**實例21-5**，0.89g，3.38mmol)、Pd(dppf)Cl2 (0.25g，0.3400mmol)、t-BuONa (0.97g，10.15mmol)於1,4-二噁烷(20mL)及水(2mL)中之混合物放入100ml圓底燒瓶中。對燒瓶進行抽氣且用氮氣沖洗三次，隨後用氮氣吹掃。將所得溶液在油浴中在90℃下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。將混合物用50 ml之水稀釋，接著用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用碳酸

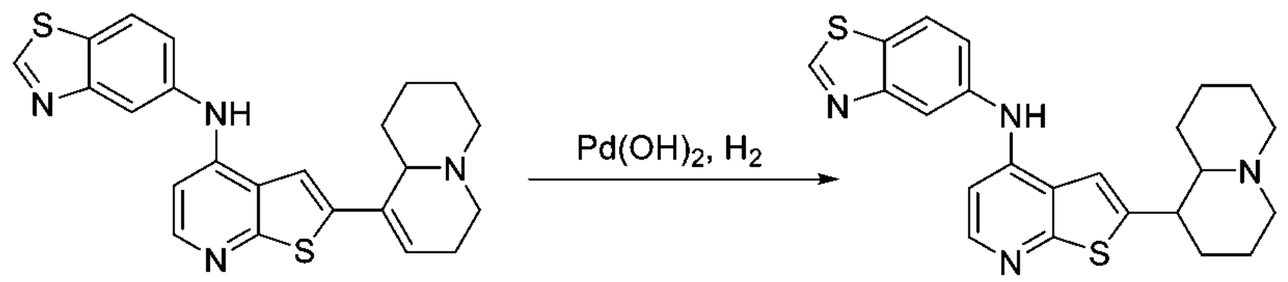
鈉洗滌，乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物在矽膠上藉由急驟層析(EA/PE = 1/1)純化，得到呈淺棕色固體狀之4-氯-2-(1,3,4,6,7,9a-六氫-2H-喹嗪-9-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**實例21-6**，800 mg，77%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 305 $[M+H]^+$。

步驟7



【0446】 將4-氯-2-(1,3,4,6,7,9a-六氫-2H-喹嗪-9-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**實例21-6**，100 mg，0.329 mmol，1.00當量)、苯并[d]噻唑-5-胺(55 mg，0.294 mmol，1.00當量)、K_2CO_3 (135 mg，0.967 mmol，3.00當量)及G3-Brettphos Pd (30 mg，0.033 mmol，0.10當量)於*t*-BuOH (5 ml)中之溶液放入25-ml圓底燒瓶中。將所得溶液在60℃下在N_2氛圍下攪拌2 h。LCMS顯示反應完成。將殘餘物在矽膠上藉由急驟層析(MeOH/DCM = 1/10)純化，得到呈黃色油狀之所需產物N-(2-(1,3,4,6,7,9a-六氫-2H-喹嗪-9-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例21-7**，60 mg，36%)。LCMS (ESI, *m/z*): 417 $[M+H]^+$。

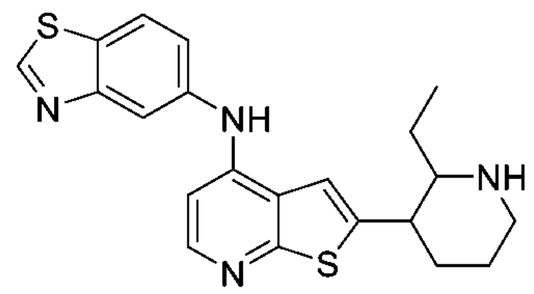
步驟8



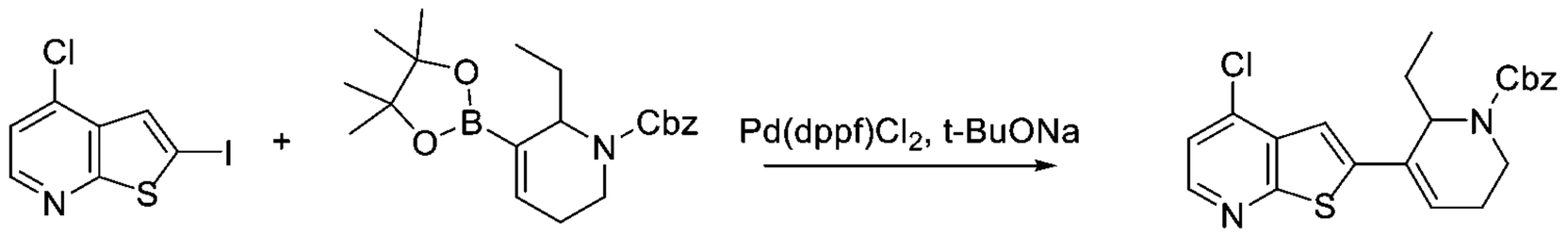
【0447】 向*N*-(2-(1,3,4,6,7,9a-六氫-2H-喹嗪-9-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例21-7**，100.0 mg，0.240 mmol，1.00當量)之溶液中添加含$Pd(OH)_2$ (100 mg，1.00 w/w)之乙醇(10 mL)。將所得溶液在室溫下在H_2氛圍下攪拌15 h。LCMS顯示反應完成。過濾出固體且將

濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19 x 250 mm，10 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內70% B至90% B；254/210 nm；Rt：6.95 min)純化，得到呈白色固體狀之所需產物*N*-(2-(八氫-2H-喹嗪-1-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例21**，19.2 mg，19%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.27 (s, 1H), 8.08-8.07 (m, 2H),7.99 (s, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.89 (m, 2H), 2.42 - 1.95 (m, 4H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 3H), 1.44-1.28(m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 421 $[M+H]^+$。

實例22：*N*-(2-(2-乙基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



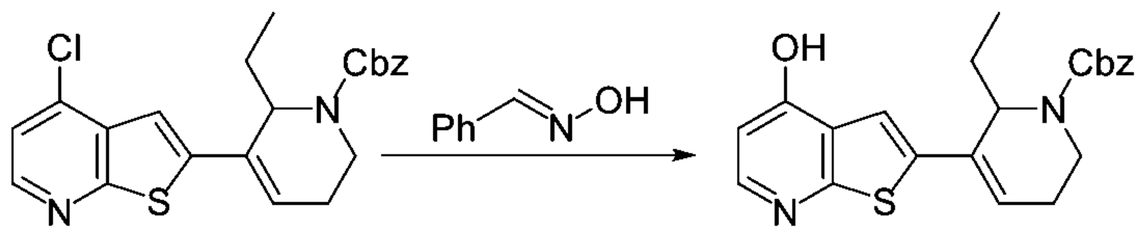
步驟1



【0448】 向4-氯-2-碘-噻酚并[2,3-b]吡啶(660 mg，2.233 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷(10 mL)及H_2O (1mL)中之攪拌溶液中添加6-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苯甲酯(1.0 g，2.693 mmol，1.20當量)、Pd(dppf)Cl_2 (175 mg，0.224 mmol，0.10當量)及*t*-BuONa (680 mg，7.0833 mmol，3.00當量)。將反應混合物在80℃下攪拌4 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物用水(25

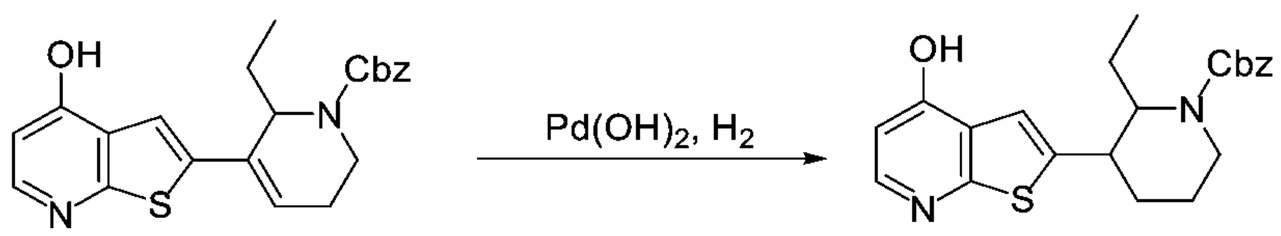
mL)稀釋且用EA (3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗產物藉由二氧化矽層析(EA/PE = 20/80)純化以獲得呈淺黃色固體狀之5-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-乙基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苯甲酯(**實例22-1**，330 mg，36%)。LCMS (ESI, *m/z*): 413 $[M+H]^+$。

步驟2



【0449】 向5-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-乙基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苯甲酯(**實例22-1**，330 mg，0.799 mmol，1.00當量)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加*(E)*-苯甲醛肟(290 mg，2.397 mmol，3.00當量)、K_2CO_3 (330 mg，2.397 mmol，3.00當量)及Rockphos (33 mg，0.040 mmol，0.05當量)。將反應混合物在80℃下攪拌20 h。LCMS顯示反應完成。將粗產物藉由矽膠急驟層析(MeOH/DCM = 1/10)純化以獲得呈淺黃色油狀之6-乙基-5-(4-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苯甲酯(**實例22-2**，170 mg，54%)。LCMS (ESI, *m/z*): 395 $[M+H]^+$。

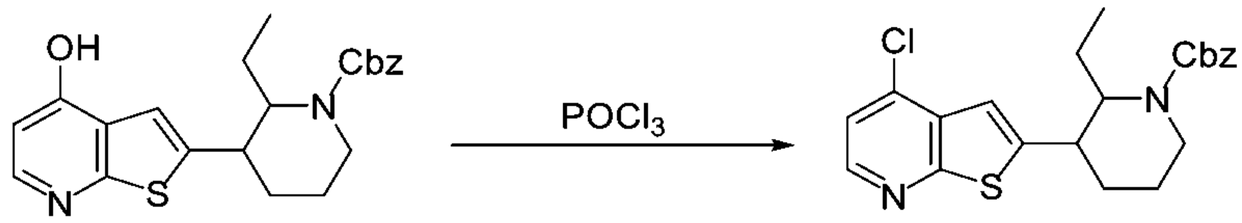
步驟3



【0450】 向6-乙基-5-(4-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苯甲酯(**實例22-2**，150 mg，0.380 mmol，1.00當量)於EtOH (20 mL)中之攪拌溶液中添加$Pd(OH)_2$ (150 mg，1.00 w/w)。將混合物在65℃下在H_2氛圍(1-3 atm)下攪拌24 h。LCMS顯示反應完成。接著將混合

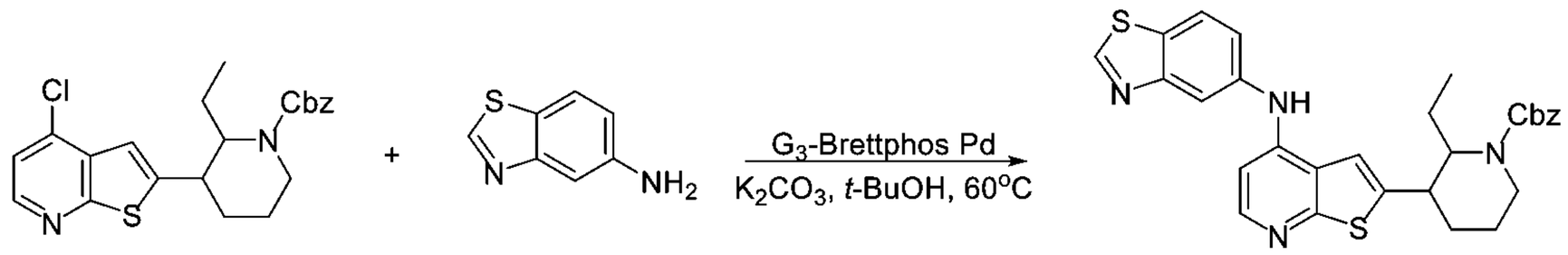
物過濾且濃縮以獲得呈淺黃色油狀之2-乙基-3-(4-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(**實例22-3**，140 mg，粗)。LCMS (ESI, *m/z*): 397 $[M+H]^+$。

步驟4



【0451】 將2-乙基-3-(4-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(**實例22-3**，160 mg，0.404 mmol，1.00當量)溶解於$POCl_3$ (4 mL，1.21 mmol，3.00當量)中。將所得混合物在75℃下攪拌3 h。LCMS顯示反應完成。在減壓下移除溶劑且將殘餘物用$NaHCO_3$ (水溶液，10 mL)中止反應。將混合物用EA (3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗產物藉由矽膠急驟層析(EA/PE = 75/25)純化，得到呈淺黃色固體狀之3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-乙基-哌啶-1-甲酸苯甲酯(**實例22-4**，80 mg，48%)。LCMS (ESI, *m/z*): 415 $[M+H]^+$。

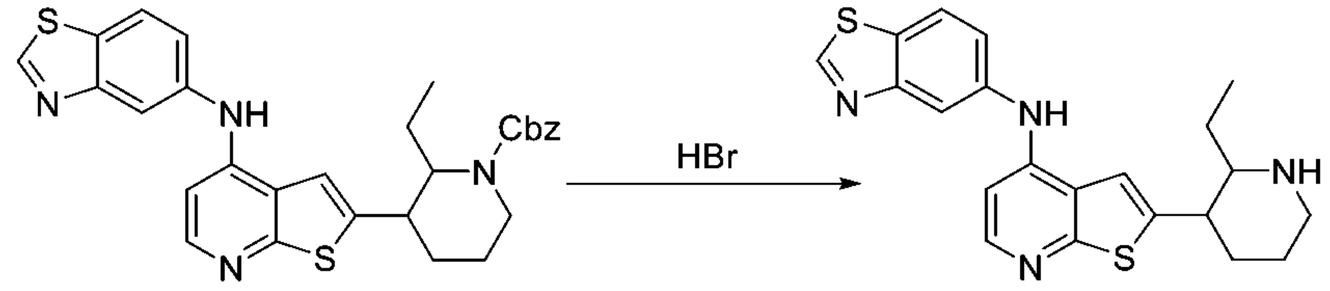
步驟5



【0452】 向3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-乙基-哌啶-1-甲酸苯甲酯(**實例22-4**，80 mg，0.193 mmol，1.00當量)於*t*-BuOH (3 mL)中之攪拌溶液中添加1,3-苯并噻唑-5-胺(29 mg，0.193 mmol，1.00當量)、G3-Brettphos Pd (17.4 mg，0.019 mmol，0.10當量)及K_2CO_3 (80 mg，0.578 mmol，3.00當量)。將所得混合物在60℃下在N_2氛圍下攪拌2 h。

LCMS顯示反應完成。在減壓下移除溶劑且將殘餘物藉由二氧化矽管柱(MeOH/DCM = 1/10)純化以獲得呈淺黃色固體狀之3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-乙基哌啶-1-甲酸苯甲酯(**實例22-5**，50 mg，50%)。LCMS (ESI, *m/z*): 529 $[M+H]^+$。

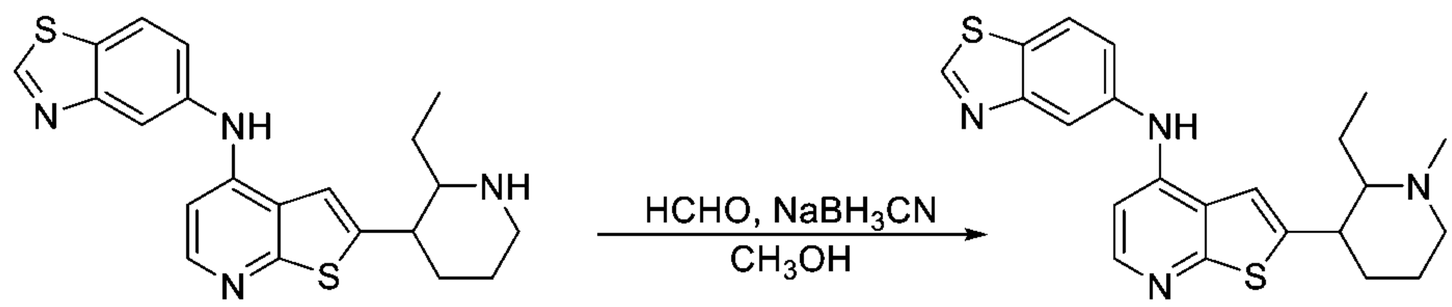
步驟6



【0453】 在室溫下向3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-乙基哌啶-1-甲酸苯甲酯(**實例22-5**，50 mg，0.095 mmol)於HBr (8 mL)及H_2O (12 mL)中之攪拌溶液持續1.5 h。LCMS顯示反應完成。在減壓下移除溶劑。使用以下梯度條件將所獲得之粗*N*-(2-(2-乙基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例22**)之橙色黏性固體藉由製備型HPLC進一步純化：管柱：XBridge製備型C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% NH_3 H_2O)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內30% B至58% B；254 nm；Rt：6.03/6.55 min。純化得到**實例22a** (6.4 mg，17%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.53 (dq, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 1.31 (dq, *J* = 14.4, 7.0 Hz, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 395 $[M+H]^+$；及**實例22b** (3.2 mg，9%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ

9.30 (s, 1H), 8.05 - 8.15 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.90 - 2.76 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.88 - 1.56 (m, 4H), 1.34 (dt, *J* = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 395 $[M+H]^+$。

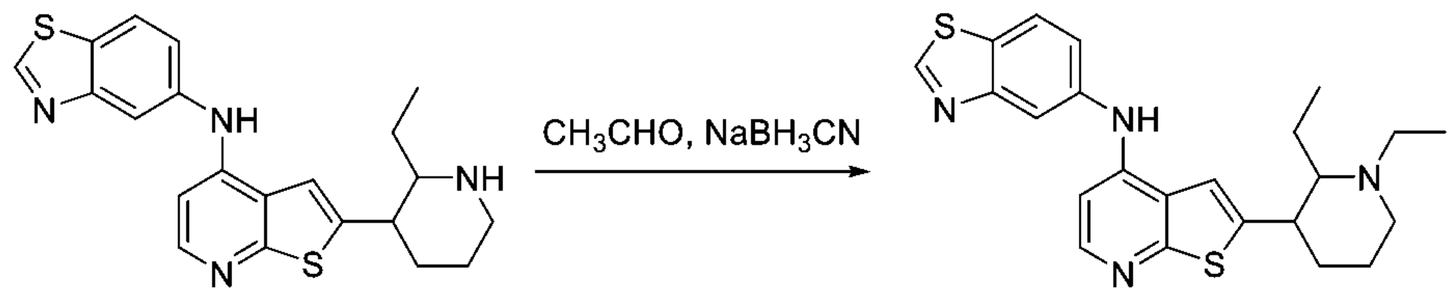
實例23：*N*-(2-(2-乙基-1-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0454】 向粗*N*-(2-(2-乙基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺(**實例22**，80 mg，0.203 mmol，1.00當量)於MeOH (3 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (催化劑)以製備游離鹼，隨後添加HCHO (12 mg，0.406 mmol，2.00當量)。在用HOAc酸化之後，添加$NaBH_3CN$ (25 mg，0.406 mmol，2.00當量)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。在減壓下移除溶劑且使用以下梯度條件將粗產物*N*-(2-(2-乙基-1-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例23**)藉由製備型HPLC純化：管柱：XBridge製備型C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% NH_3 H_2O)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：13 min內30% B至52% B；254 nm；Rt：9.40/11.92 min。純化得到呈白色固體狀之**實例23a** (11.5 mg，14%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m,

1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 4H), 1.98 - 1.86 (m, 3H), 1.80 - 1.60 (s, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 0.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 409 $[M+H]^+$。以及呈白色固體狀之**實例23b** (7.7 mg，9%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ 9.30 (s, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.20 - 3.00 (m, 2H), 2.50 - 2.30 (m, 5H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.65 (m, 4H), 1.55 - 1.40 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 409 $[M+H]^+$。

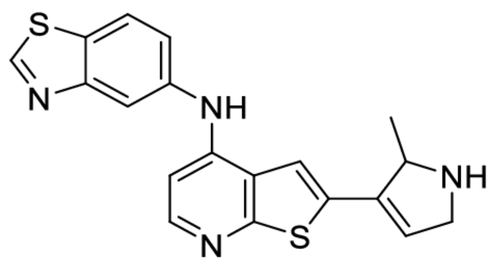
實例24：*N*-(2-(1,2-二乙基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0455】向25-mL圓底燒瓶中放入*N*-(2-(2-乙基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例22**，70 mg，0.180 mmol，1.00當量)。添加甲醇(5 mL)、20 μL TEA (催化劑)及CH_3CHO (16 mg，0.350 mmol，2.00當量)。將混合物攪拌10 min，接著添加HOAc (50 μL)及$NaBH_3CN$ (22 mg，0.350 mmol，2.00當量)。將所得溶液在室溫下攪拌20 min。LCMS顯示反應完成。在減壓下移除溶劑且使用以下梯度條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：Atlantis HILIC OBD管柱，19 x 150 mm，5 μm；相A：水(0.05% TFA)，相B：ACN；流速：25 mL/min；波長：254/210。純化得到呈淺黃色固體狀之所需產物*N*-(2-(1,2-二乙基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例24**，22 mg，29%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.39 -

8.21 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.45 (m, 3H), 3.44 - 25 (m, 3H), 2.53 - 1.92 (m, 5H), 1.88 - 1.58 (m, 1H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 423 $[M+H]^+$。

實例25：*N*-(2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成

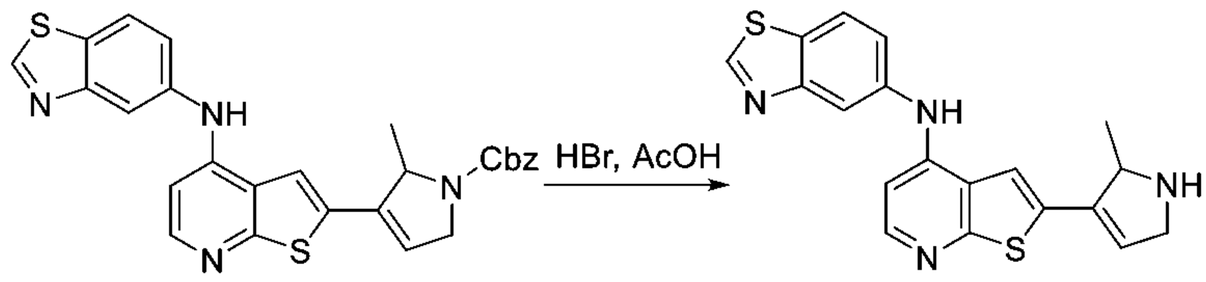


步驟1



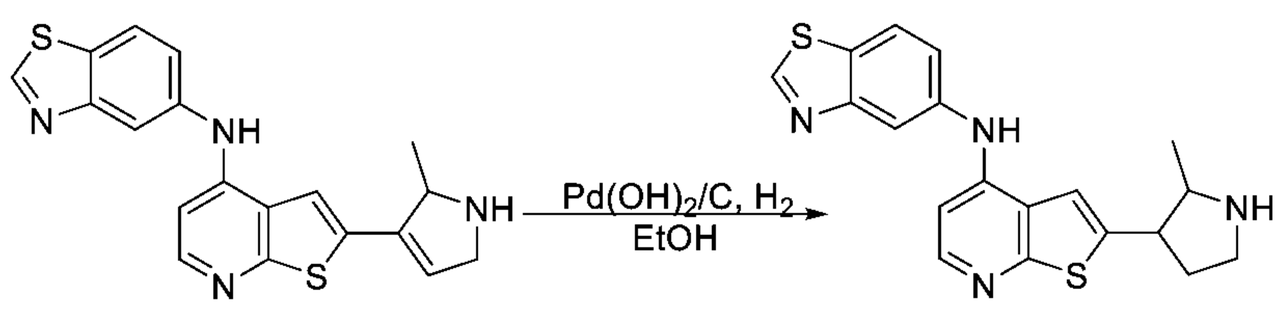
【0456】向*N*-(2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(450 mg，0.770 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷(4 mL)及水(0.4 mL)中之溶液中添加2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(266 mg，0.770 mmol，1.00當量)、$Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (63 mg，0.080 mmol，0.10當量)及*t*-BuONa (223 mg，2.320 mmol，3.00當量)。將所得混合物在80℃下攪拌15h。TLC顯示反應完成。過濾出固體且將濾液濃縮。將殘餘物藉由矽膠急驟層析(PE/EA = 1/1)純化以提供呈淺黃色固體狀之3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(**實例25-1**，260 mg，68%)。LCMS (ESI, *m/z*): 499 $[M+H]^+$。

步驟2



【0457】 將3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(**實例25-1**，540 mg，1.080 mmol，1.00當量)溶解於HBr (40% AcOH溶液，5 mL)中。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。TLC顯示反應完成。將反應混合物用飽和Na_2CO_3 (水溶液)中止反應且用EA萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮以提供500 mg之粗產物。將80 mg之粗產物藉由製備型HPLC (管柱：SunFire C18 OBD製備型管柱，100 Å，5 μm，19 mm x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內9% B至30% B；254 nm；Rt：6.12 min)純化以提供呈白色固體狀之*N*-(2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例25**，21.5 mg，6%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.39 (s, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.14 - 5.01 (m, 1H), 4.47 - 4.21 (m, 2H), 1.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 365 $[M+H]^+$。

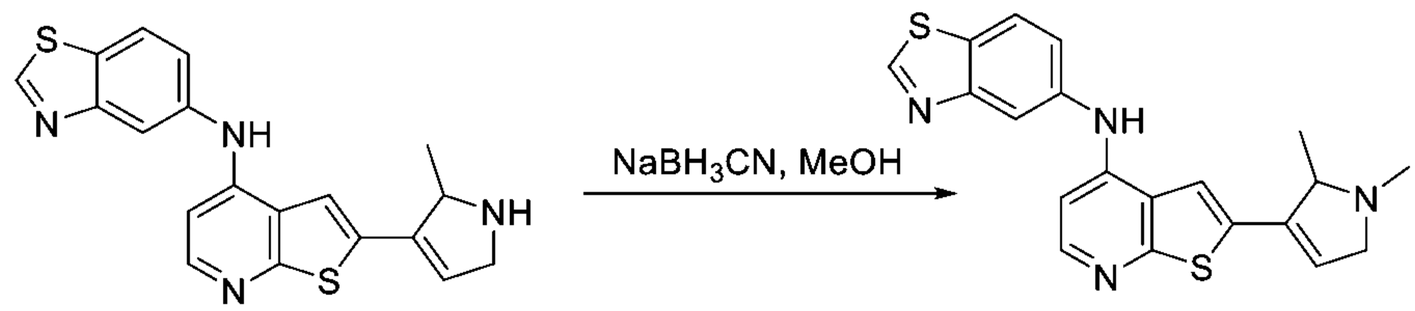
實例26：*N*-(2-(2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0458】 向化合物*N*-(2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例25**，110 mg，0.300 mmol，1.00

當量)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (110 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在60℃下在氫氣氛圍(1-3 atm.)下攪拌48 h。TLC顯示反應完成。過濾出固體且將濾液濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Sunfire製備型C18 OBD管柱，19 x 250 mm，10 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：8 min內30% B至50% B；254/210 nm；Rt：7.65 min)純化以提供呈白色固體狀之*N*-(2-(2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例26**，22.2 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.40 (s, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.30 - 4.02 (m, 1H), 3.86 - 3.45 (m, 3H), 2.80 - 2.31 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 2H). LCMS (ESI, m/z): 367 $[M+H]^+$。

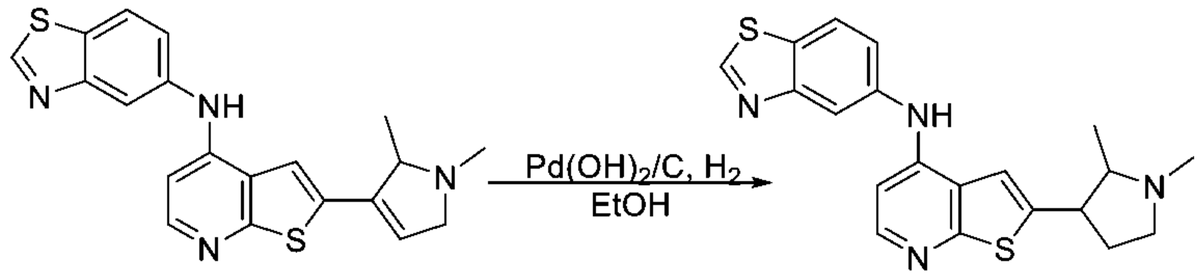
實例27：*N*-(2-(1,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0459】 向*N*-(2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺(**實例25**，395 mg，1.080 mmol，1.00當量)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加AcOH (0.01 mL，0.110 mmol，0.10當量)、HCHO (97 mg，3.250 mmol，3.00當量)。將混合物在0℃下攪拌10 min。接著緩慢添加$NaBH_3CN$ (204 mg，3.250 mmol，3.00當量)。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。TLC顯示反應完成。將反應混合物用水中止反應且用EA萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。

將殘餘物藉由製備型HPLC（管柱：XBridge製備型C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：8 min內30% B至45% B；254/220 nm；Rt：6.75 min)純化以提供呈淺黃色固體狀之*N*-(2-(1,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例27**，33.6 mg，8%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.45 (brs, 1H), 5.00 - 4.80 (m, 1H), 4.70 - 4.50 (m, 1H), 4.30 - 4.10 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 379 $[M+H]^+$。

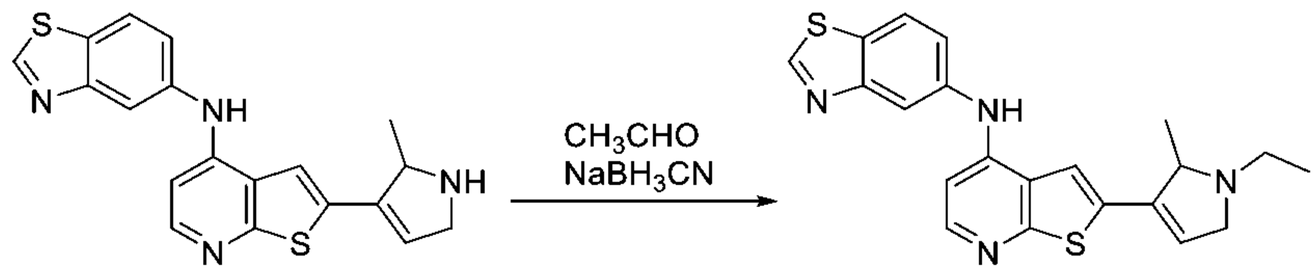
實例28：*N*-(2-(1,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0460】 向*N*-(2-(1,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺(**實例27**，80 mg，0.210 mmol，1.00當量)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (80 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在60℃下在氫氣氛圍(1-3 atm.)下攪拌48 h。TLC顯示反應完成。過濾出固體且將濾液濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC（管柱：XBridge製備型C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：8 min內30% B至50% B；254/220 nm；Rt：7.65 min)純化以提供呈白色固體狀之*N*-(2-(1,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]-吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例28**，12.1

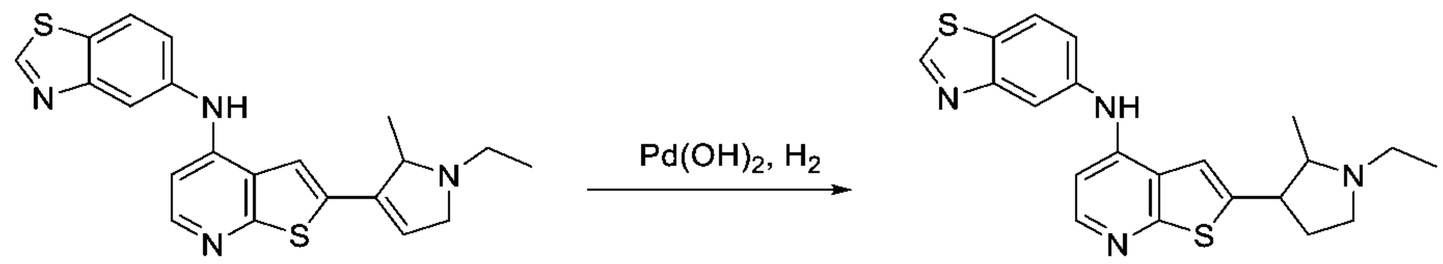
mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.40 (s, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 2H), 8.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.42 - 3.84 (m, 2H), 3.83 - 3.39 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.84 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.35 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 2H). LCMS (ESI, m/z): 381 $[M+H]^+$。

實例29：*N*-(2-(1-乙基-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



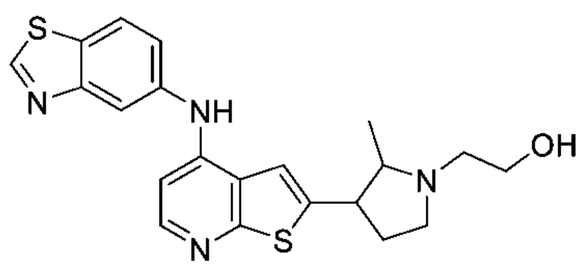
【0461】 向*N*-(2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺(**實例25**，120 mg，0.328 mmol，1.00當量)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加CH_3CHO (29 mg，0.658 mmol，2.00當量)。將所得溶液在室溫下攪拌30 min且添加$NaBH_3CN$ (62 mg，0.986 mmol，3.00當量)。在攪拌1 h之後，LCMS顯示反應完成。將反應混合物在減壓下濃縮。將粗產物在矽膠上藉由急驟層析(EA/PE = 1/2)純化以提供呈黃色油狀之*N*-(2-(1-乙基-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例29**，100 mg，78%)。LCMS (ESI, *m/z*): 393 $[M+H]^+$。

實例30：*N*-(2-(1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成

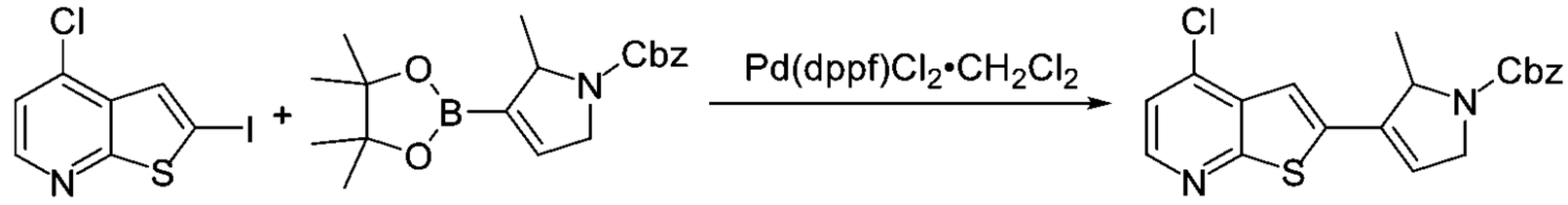


【0462】 將*N*-(2-(1-乙基-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯并[d]噻唑-5-胺(**實例29**，100 mg，0.254 mmol，1.00當量)及$Pd(OH)_2$ (100 mg)於乙醇(10 mL)中之溶液在室溫下在H_2氛圍(1-3 atm.)下攪拌3 h。LCMS顯示反應完成。將殘餘物藉由製備型HPLC(管柱：Sunfire製備型C18 OBD管柱，10 μm，19 x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：8 min內10% B至50% B；254/210 nm；Rt：7.65 min)純化，得到呈黃色固體狀之所需產物*N*-(2-(1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例30**，32.4 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.27-8.25 (m, 2H),8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.29 (m, 1H), 4.27 - 3.92 (m, 2H), 3.84 - 3.48 (m, 2H), 2.72-2.70 (m, 1H), 2.69-2.67 (m, 1H), 1.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.54-1.43 (m, 3H), 1.41-1.26 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 395 $[M+H]^+$。

實例31：2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇之合成



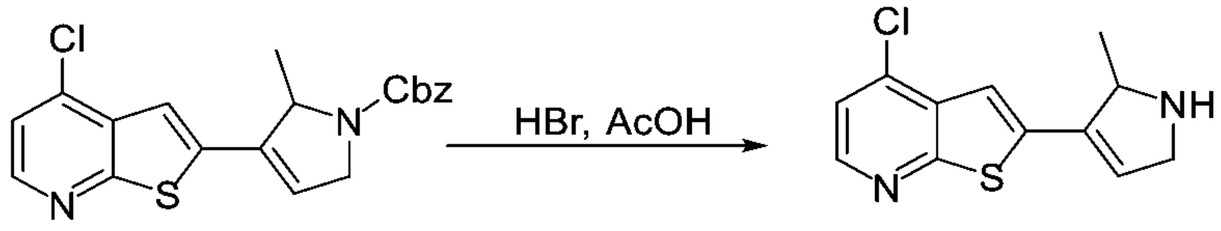
步驟1



【0463】 向4-氯-2-碘-噻酚并[2,3-b]吡啶(2.0 g，6.770 mmol，1.00當量)、*t*-BuONa (1.9 g，20.300 mmol，3.00當量)及2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜-硼雜環戊-2-基)-2,5-二氫吡咯-1-甲酸苯甲酯(2.5 g，

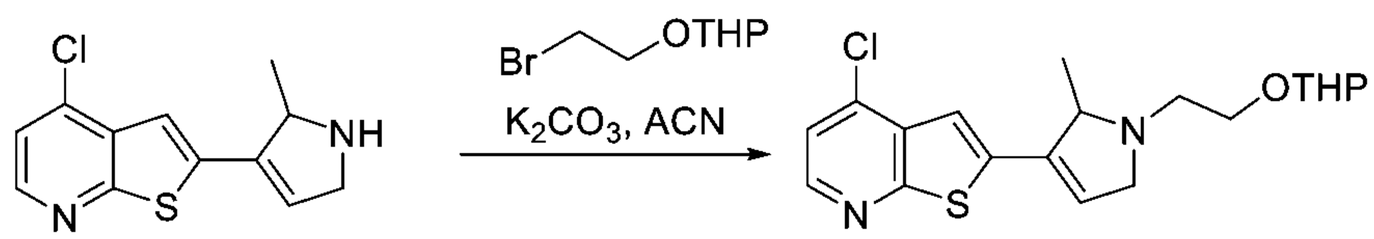
7.440 mmol，1.10當量)於1,4-二噁烷(30 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (552 mg，0.680 mmol，0.10當量)。將所得混合物在80℃下在氮氣氛圍下攪拌3 h。TLC顯示反應完成。將反應混合物濃縮且將殘餘物在矽膠上藉由急驟層析(PE/EA = 3/1)純化以提供呈淡黃色固體狀之3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(**實例31-1**，2.4 g，91%)。LCMS (ESI, *m/z*): 385 $[M+H]^+$。

步驟2



【0464】 將3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(**實例31-1**，420 mg，1.090 mmol，1.00當量)用HBr (40% AcOH溶液，10 mL)溶解且將所得溶液在室溫下攪拌30 min。LCMS顯示反應完成。移除溶劑且得到4-氯-2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**實例31-2**，273 mg，粗)。LCMS (ESI, *m/z*): 251 $[M+H]^+$。

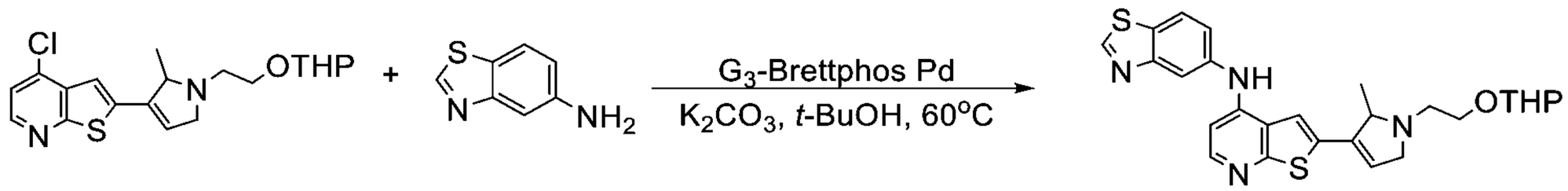
步驟3



【0465】 向4-氯-2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**實例31-2**，350 mg，1.400 mmol，1.00當量)及K_2CO_3 (577 mg，4.190 mmol，3.00當量)於DMF (7 mL)中之溶液中添加2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-哌喃(437 mg，2.090 mmol，1.50當量)。接著添加TEA以將pH值調節至8-9。將反應混合物在80℃下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。將所得混合物用水稀釋且用EA萃取。將經合併之有機層在減壓下濃縮且將

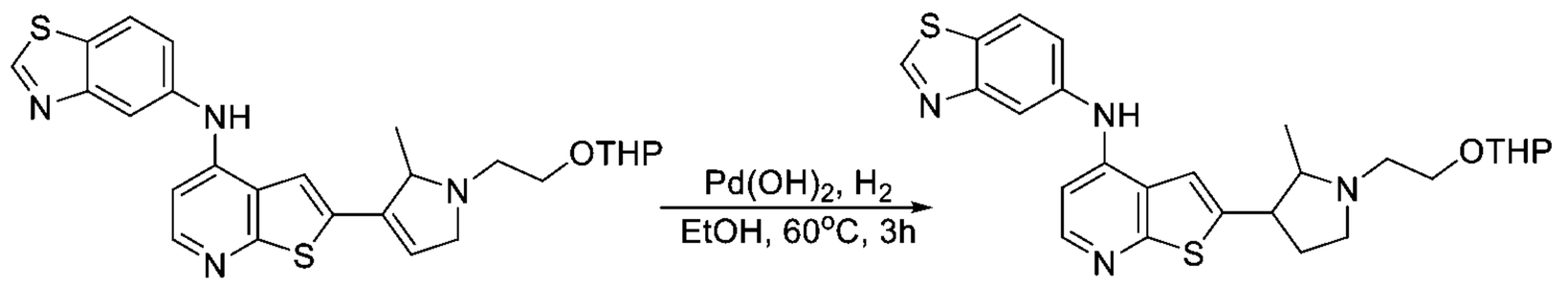
殘餘物藉由製備型TLC (PE:EA = 1:1)純化以提供4-氯-2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**實例31-3**，30 mg，6%)。LCMS (ESI, *m/z*): 379 $[M+H]^+$。

步驟4



【0466】 將4-氯-2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**實例31-3**，140 mg，0.370 mmol，1.00當量)、苯并[d]噻唑-5-胺(83 mg，0.550 mmol，1.49當量)、G3-BrettPhos Pd (33 mg，0.040 mol，0.10當量)及K_2CO_3 (143 mg，1.110 mmol，3.00當量)溶解於第三丁醇(10 mL)中且將反應混合物在60℃下在N_2氛圍下攪拌3 h。過濾出固體且將濾液濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC (MeOH:DCM = 1:15)純化，得到呈淺黃色固體狀之*N*-(2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例31-4**，50 mg，23%)。LCMS (ESI, *m/z*): 493 $[M+H]^+$。

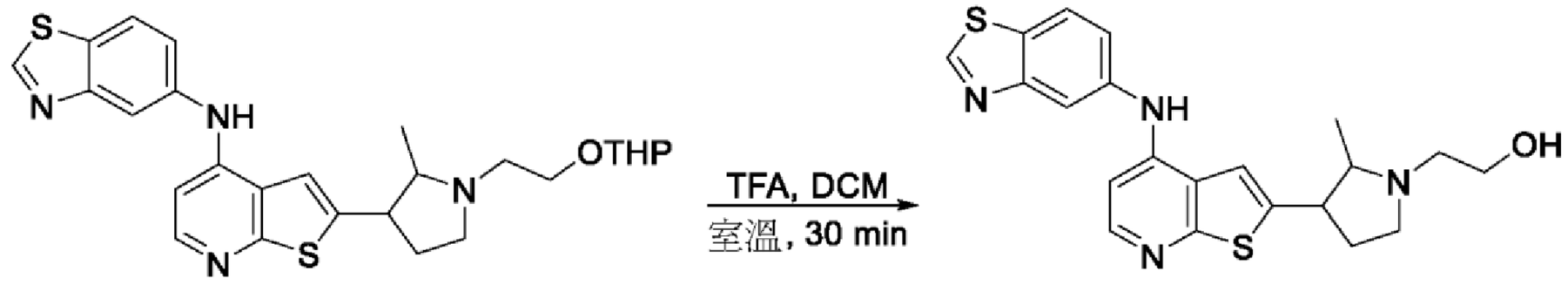
步驟5



【0467】 將*N*-(2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻吩并-[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例31-4**，50 mg，0.10 mmol，1.00當量)溶解於乙醇(50 mL)中，接著添加10% $Pd(OH)_2$ (50 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在60℃下在H_2氛圍(5

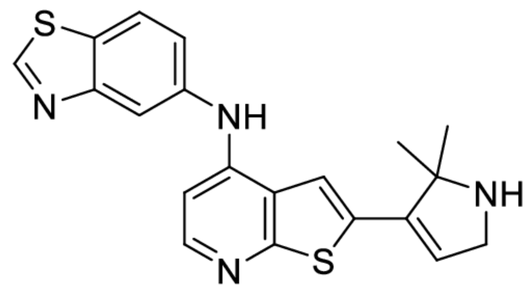
atm.)下攪拌3 h。過濾出固體且將濾液濃縮成呈淺黃色固體狀之*N*-(2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例31-5**，50 mg，粗)。LCMS (ESI, *m/z*): 495 $[M+H]^+$。

步驟6

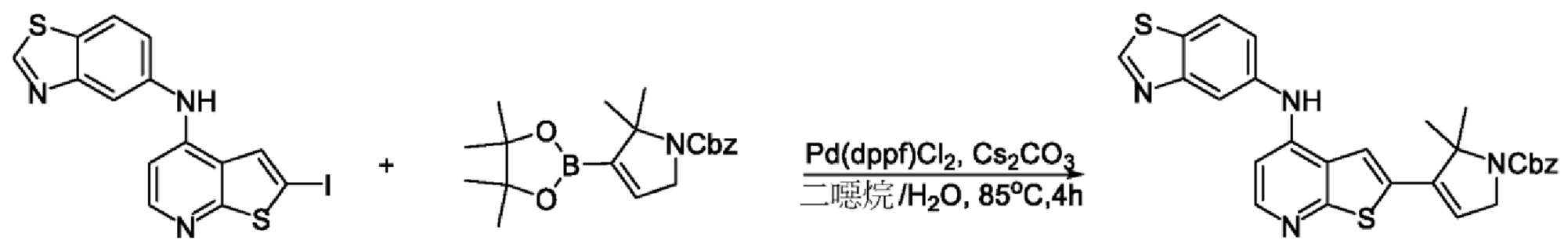


【0468】 將*N*-(2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例31-5**，50 mg，0.100 mmol，1.00當量)溶解於DCM (10 mL)中且添加TFA (5 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌30 min。LCMS顯示反應完成。移除溶劑且將殘餘物藉由製備型HPLC (分離條件：管柱：Sunfire製備型C18 OBD管柱，10 μm，19 x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：9 min內10% B至30% B；254/210 nm；Rt：8.65 min.)純化，得到呈淺黃色固體狀之2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**實例31**，10.6 mg，26%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.36 (s, 1H), 8.23 - 8.21 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28- 4.13 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.70 - 3.31 (m, 4H), 2.80 - 2.50 (m, 2H), 1.56 - 1.20 (d, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 411 $[M+H]^+$。

實例32：*N*-(2-(2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成

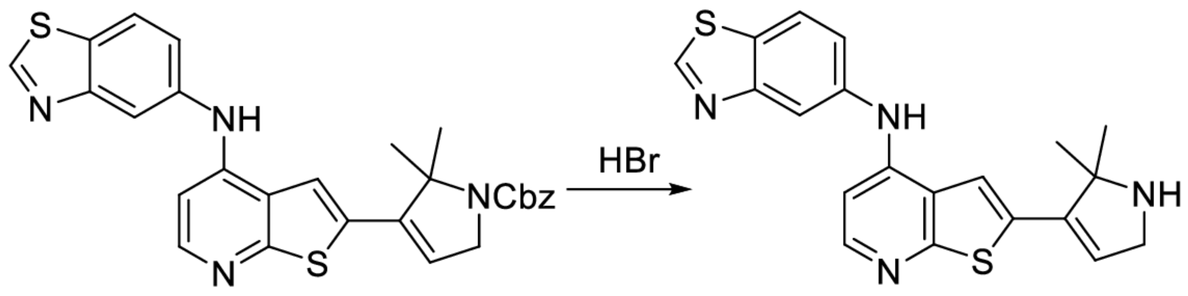


步驟1



【0469】 在N_2氛圍下向2,2-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(300 mg，0.840 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷(6 mL)及水(0.6 mL)中之溶液中添加*N*-(2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(378 mg，0.920 mmol，1.10當量)、Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2 (69 mg，0.080 mmol，0.10當量)及Cs_2CO_3 (1.6 g，5.040 mmol，6.00當量)。將反應物在85℃下攪拌4 h。LCMS顯示反應完成。將溶液濃縮，用水(100 mL)稀釋且用EA (3 x 100 mL)萃取。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC (PE/EA = 1/1)純化，得到呈淺黃色固體狀之3-(4-(苯并[d]-噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(**實例32-1**，100 mg，23%)。LCMS (ESI, *m/z*): 513 $[M+H]^+$。

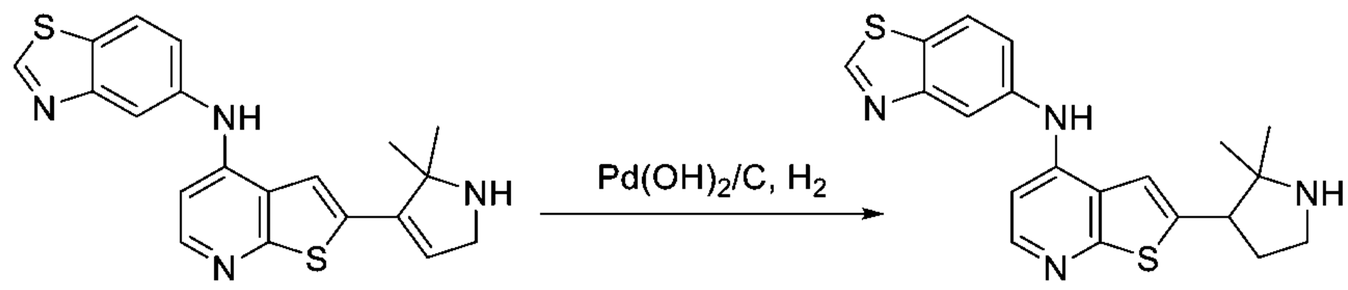
步驟2



【0470】 向HBr (33% AcOH溶液) (1 mL)之攪拌溶液中添加3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2,5-二氫-

1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(**實例32-1**，60 mg，0.120 mmol，1.00當量)。將反應溶液在室溫下攪拌1 h。TLC顯示反應完成。將反應溶液在真空下濃縮且使用以下條件藉由製備型HPLC純化：管柱，XBridge製備型C18 OBD管柱；5 μm，19 x 150 mm；移動相，水(0.05% TFA)及ACN (8 min內30%至60%)；偵測器，254/210 nm。藉由凍乾將混合物乾燥，得到呈淺黃色固體狀之N-(2-(2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻吩并-[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例32**，26.5 mg，60%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.39 (s, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.41 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.87 (s, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 379 $[M+H]^+$。

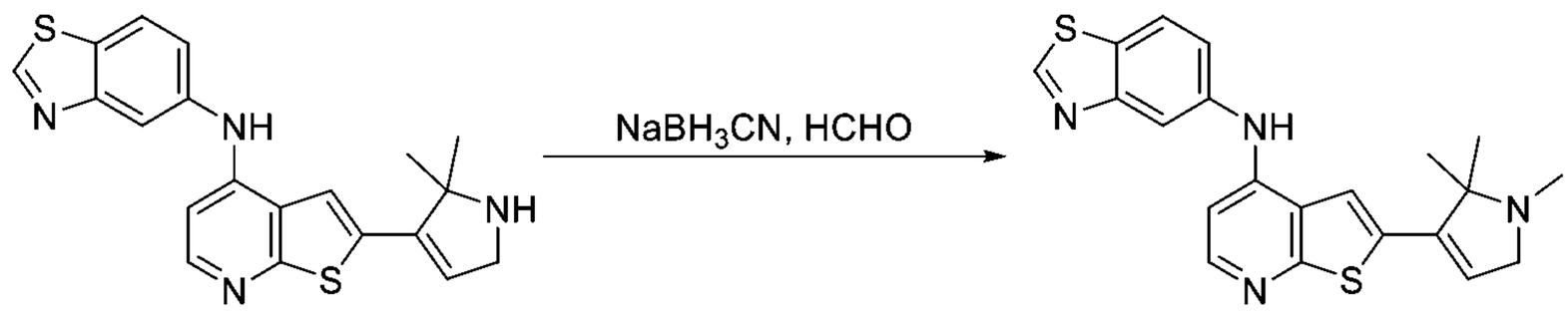
實例33：*N*-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0471】 在氮氣氛圍下向*N*-(2-(2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例32**，100 mg，0.260 mmol，1.00當量)於乙醇(15 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (200 mg，2.00 w/w)。將反應溶液脫氣且用氫氣回填。將反應物在60℃下在H_2氛圍(1-3 atm.)下攪拌2天。LCMS顯示反應完成。將所得混合物經矽藻土過濾。將濾液濃縮且使用以下條件將殘餘物藉由製備型TLC (PE/EA = 1/1)及製備型HPLC純化：管柱，XBridge製備型C18 OBD管柱；5 μm，19 x 150 mm；移動相，水(0.05% TFA)及ACN (7 min內15%至18%)；偵測

器，254/210 nm。藉由凍乾將混合物乾燥，得到呈淺黃色半固體狀之*N*-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并-[d]噻唑-5-胺(**實例33**，5.2 mg，5%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.36 (s, 1H), 8.30 - 8.15 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.76 - 3.49 (m, 3H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 381 $[M+H]^+$。

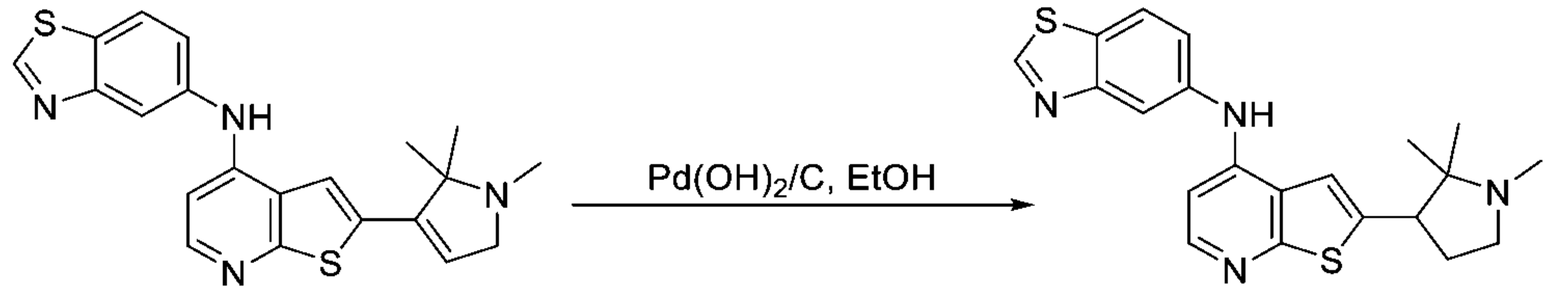
實例34：*N*-(2-(1,2,2-三甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0472】 向*N*-(2-(2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺(**實例32**，200 mg，0.530 mmol，1.00當量)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加HCHO (64 mg，0.790 mmol，1.50當量)且在室溫下攪拌0.5 h，隨後添加$NaBH_3CN$ (100 mg，1.590 mmol，3.00當量)。將反應物在室溫下攪拌0.5 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用水(100 mL)中止反應且用EA (3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使用以下條件將殘餘物藉由製備型HPLC純化：管柱，Sunfire製備型C18 OBD管柱；10 μm，19 x 250 mm；移動相，水(0.05% TFA)及ACN (8 min內20%至40%)；偵測器，254 / 210 nm。藉由凍乾將混合物乾燥，得到呈淺黃色固體狀之所需化合物*N*-(2-(1,2,2-三甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例34**，22.8 mg，11%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 1.8

Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.45 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.85 (s, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 393 $[M+H]^+$。

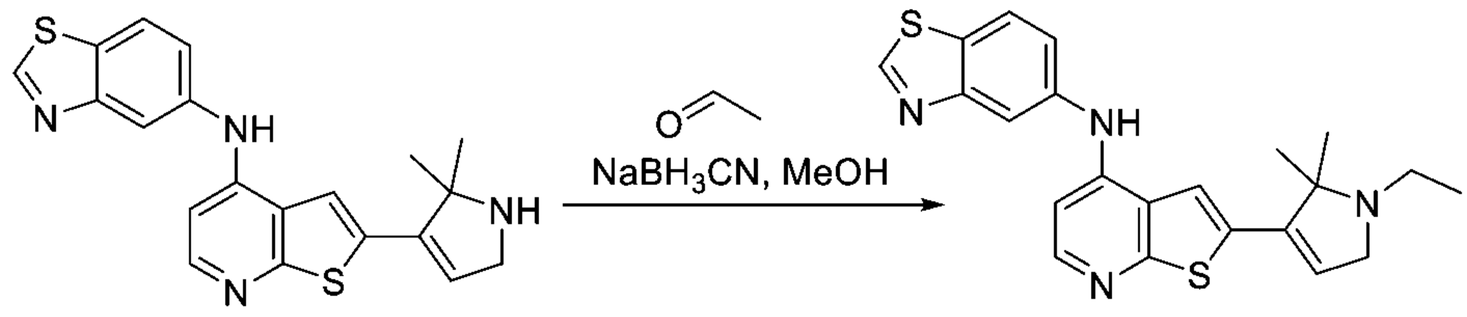
實例35：*N*-(2-(1,2,2-三甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0473】 向*N*-(2-(1,2,2-三甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺(**實例34**，95 mg，0.240 mmol，1.00當量)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加無水$Pd(OH)_2$ (95 mg，1.00 w/w)。將溶液脫氣且用氫氣回填。將反應物在60℃下在H_2氛圍(1-3 atm.)下攪拌72 h。LCMS顯示反應完成且過濾出固體。將濾液濃縮且使用以下條件藉由製備型HPLC純化：管柱，XBridge BEH130製備型C18 OBD管柱；5 μm，19 x 150 mm；移動相，水(0.05% TFA)及ACN (8 min內15%至50%)；偵測器，254/210 nm。藉由凍乾將混合物乾燥，得到呈黃色半固體狀之所需化合物*N*-(2-(1,2,2-三甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺(**實例35**，26.3 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.35 - 8.20 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.79 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.22 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 395 $[M+H]^+$。

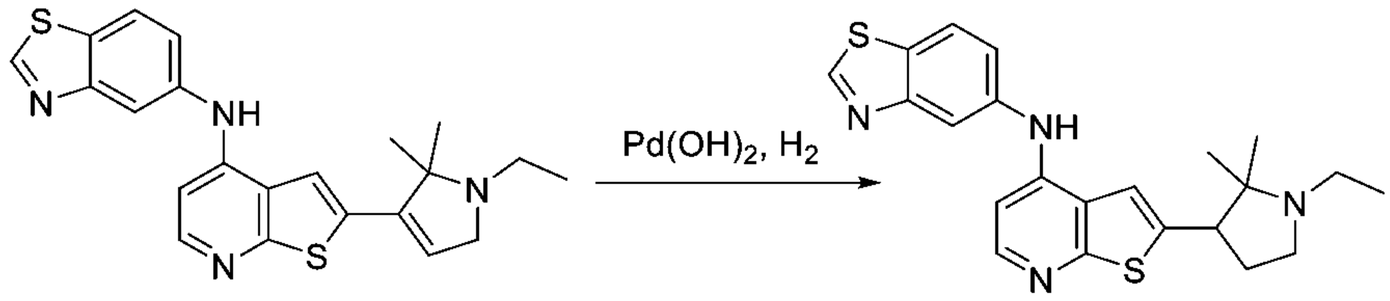
實例36：*N*-(2-(1-乙基-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并

[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0474】 向*N*-(2-(2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并-[d]噻唑-5-胺(**實例32**，50 mg 0.130 mmol，1.00當量)於CH_3OH (5 mL)中之溶液中添加CH_3CHO (6 mg，0.130 mmol，1.00當量)及$NaBH_3CN$ (25 mg，0.390 mmol，3.00當量)。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物濃縮且將殘餘物在矽膠上藉由急驟層析(DCM:MeOH = 15:1)純化，得到呈淺黃色固體狀之所需產物N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例36**，20 mg，37%)。LCMS (ESI, m/z): 407 $[M+H]^+$。

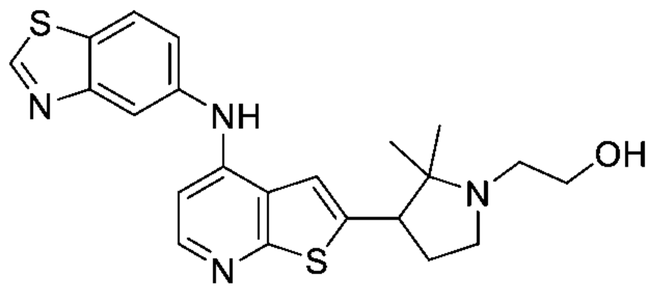
實例37：*N*-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



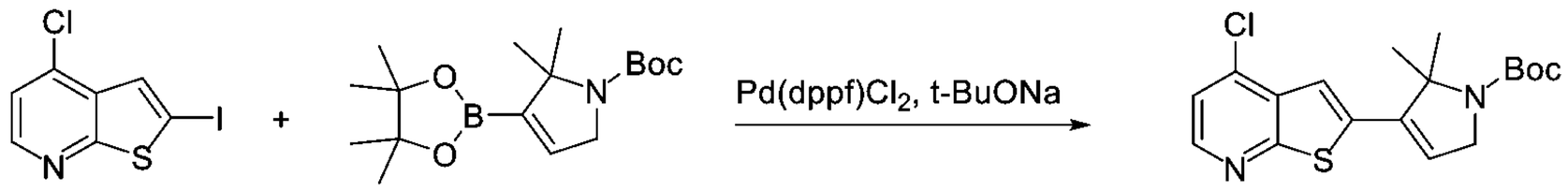
【0475】 向*N*-(2-(1-乙基-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例36**，20 mg，0.050 mmol，1.00當量)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (20 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在60°C下在氫氣氛圍(2-3 atm.)下攪拌24 h。LCMS顯示反應完成。過濾出固體且將濾液在真空下濃縮且使用以下梯度條件將殘餘物藉由製備型HPLC純化：管柱：SunFire C_{18} OBD製備型管柱，100 Å，5 μm，19 mm x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；

流速：25 mL/min；梯度：8 min內15% B至27% B；254/210 nm；Rt：5.3 min。純化得到所需產物N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基-吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例37**，16.2 mg，81%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.39 (s, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 2H), 8.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.53 - 3.42(m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 409 $[M+H]^+$。

實例38：2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇之合成



步驟1



【0476】在70℃下在N_2氛圍下向4-氯-2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶(4.5 g，15.227 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷(30 mL)及H_2O (5 mL)中之攪拌溶液中添加5,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜-硼雜環戊-2-基)-2H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(5.9 g，18.270 mmol，1.20當量)、Pd(dppf)Cl_2 (1.1 g，1.520 mmol，0.10當量)及*t*-BuONa (4.4 g，45.680 mmol，3.00當量)持續4 h。TLC顯示反應完成。將反應混合物用水中止反應且用EA萃取。將有機層用鹽水洗滌且濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(EA/PE = 1/1)純化以提供呈淺黃色固體狀之所需產物3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-

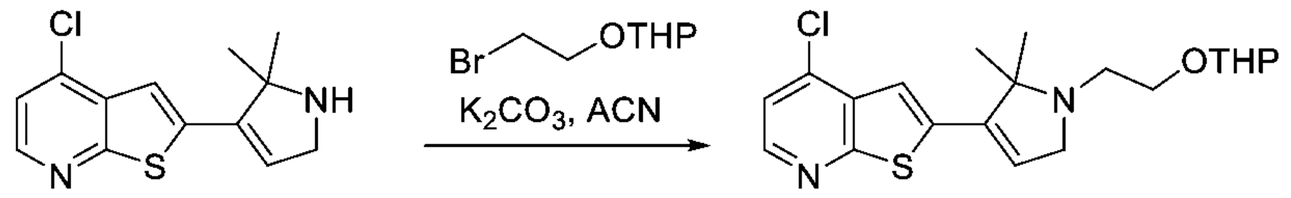
2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**實例38-1**，4.4 g，79%)。LCMS (ESI, *m/z*): 365 $[M+H]^+$。

步驟2



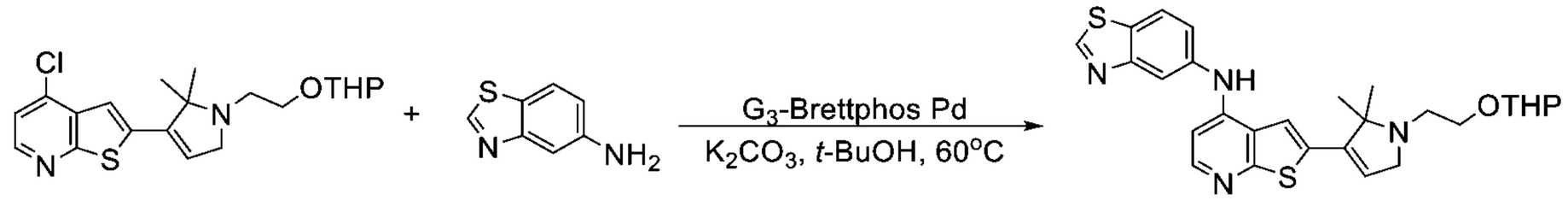
【0477】向3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**實例38-1**，700 mg，1.750 mmol，1.00當量)之攪拌溶液中添加DCM (4 mL)及TFA (2 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜。TLC顯示反應完成。將反應混合物濃縮，得到粗產物4-氯-2-(2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**實例38-2**，400 mg)。LCMS (ESI, *m/z*): 265 $[M+H]^+$。

步驟3



【0478】在80℃下向4-氯-2-(2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**實例38-2**，400 mg，1.510 mmol，1.00當量)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加2-(2-溴乙氧基)四氫哌喃(474 mg，2.267 mmol，1.50當量)、K_2CO_3 (625 mg，4.530 mmol，3.00當量)及Et_3N (168 mg，1.660 mmol，1.10當量)隔夜。TLC顯示反應完成。將反應混合物用水中止反應且用EA萃取。將有機層用鹽水洗滌且濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(EA/PE = 1/1)純化以提供呈淺黃色油狀之所需產物4-氯-2-(2,2-二甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**實例38-3**，200 mg，34%)。LCMS (ESI, *m/z*): 393 $[M+H]^+$。

步驟4



【0479】向經吹掃且維持在氮氣惰性氛圍下之25-mL密封管中放入4-氯-2-(2,2-二甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻吩并-[2,3-b]吡啶(**實例38-3**，105 mg，0.270 mmol，1.00當量)、苯并[d]噻唑-5-胺(40 mg，0.270 mmol，1.00當量)、K_2CO_3 (111 mg，0.800 mmol，3.00當量)、G3-brettphos Pd (24 mg，0.030 mmol，0.10當量)及第三丁醇(5 mL)。將所得溶液在60℃下攪拌2 h。將溶液過濾且將濾液濃縮。將粗產物藉由矽膠急驟層析(EA/PE = 2/1)純化，得到呈灰白色固體狀之所需產物*N*-(2-(2,2-二甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)-乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例38-4**，65 mg，48%)。LCMS (ESI, *m/z*): 507 $[M+H]^+$。

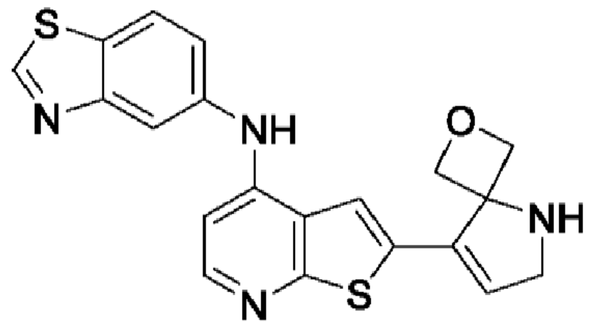
步驟5



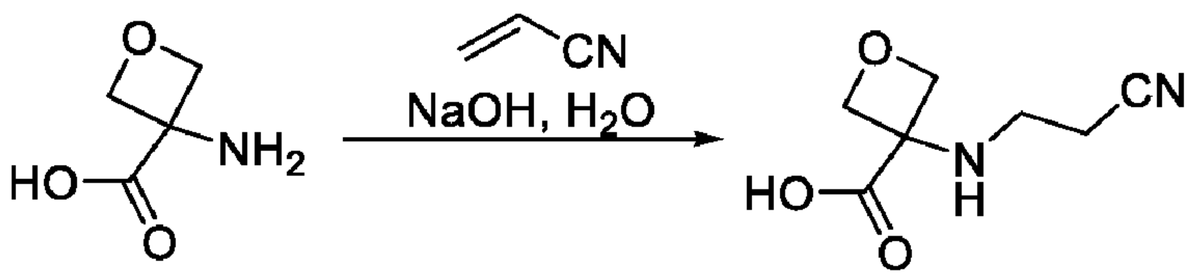
【0480】將*N*-(2-(2,2-二甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例38-4**，25 mg，0.049 mmol，1.00當量)及$Pd(OH)_2/C$ (25 mg，1.00 w/w)於EtOH (2 mL)中之混合物在65℃下在H_2氛圍(1-3 atm.)下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物過濾且將濾液濃縮。將粗產物用DCM (2 mL)溶解且添加TFA (1 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌30 min。TLC指示反應完成。將反應混合物濃縮且將粗產物藉由製備型HPLC (管

柱：Sunfire製備型C18 OBD管柱，10 μm，19 x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：9 min內10% B至30% B；254/210 nm；Rt：8.65 min)純化，得到呈灰白色固體狀之所需產物2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**實例38**，7.4 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.34 (s, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.83 (m, 4H), 3.65 - 3.50(m, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.83 - 2.31 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 425 $[M+H]^+$。

實例39：*N*-(2-(2-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-7-烯-8-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成

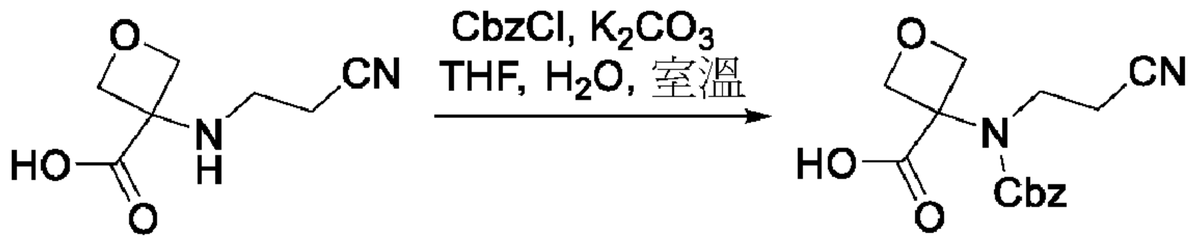


步驟1



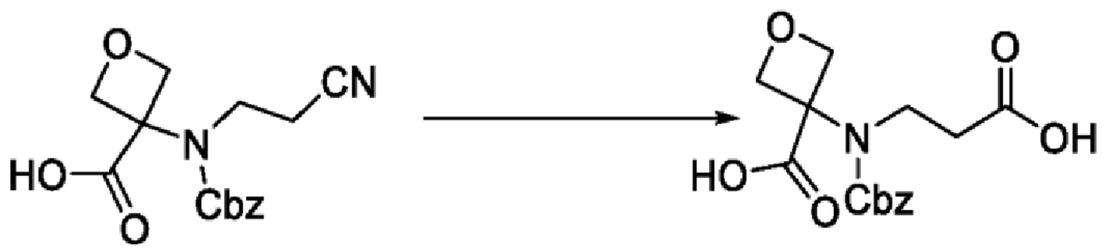
【0481】向100-mL圓底燒瓶中放入3-胺基氧雜環丁烷-3-甲酸(9.0 g，76.860 mmol，1.00當量)、丙烯腈(8.2 g，153.710 mmol，2.00當量)、NaOH (3.4 g，84.540 mmol，1.20當量)及水(20 mL)。將所得混合物在60℃下攪拌12 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物在減壓下濃縮。粗產物3-((2-氰乙基)胺基)氧雜環丁烷-3-甲酸(**實例39-1**)未經進一步純化直接用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*): 171 $[M+H]^+$。

步驟2



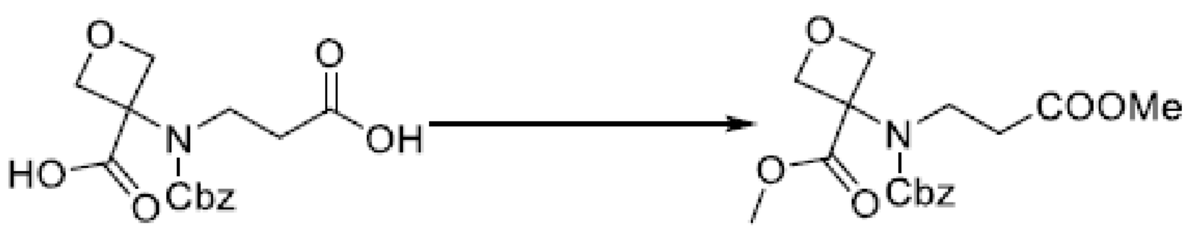
【0482】 向100-mL圓底燒瓶中放入3-(2-氰乙基胺基)-3-甲酸(**實例39-1**，13.1 g，76.980 mmol，1.00當量)、氯甲酸苯甲酯(15.8 g，92.380 mmol，1.20當量)、K_2CO_3 (16.3 g，153.960 mmol，2.00當量)、THF (50 mL)及水(50 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌12 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物濃縮。將粗物質藉由逆相急驟層析純化。純化得到呈白色固體狀之所需產物3-[苯甲氧基羰基(2-氰乙基)胺基]氧雜環丁烷-3-甲酸(**實例39-2**，2.9 g，12%)。LCMS (ESI, *m/z*): 305 $[M+H]^+$。

步驟3



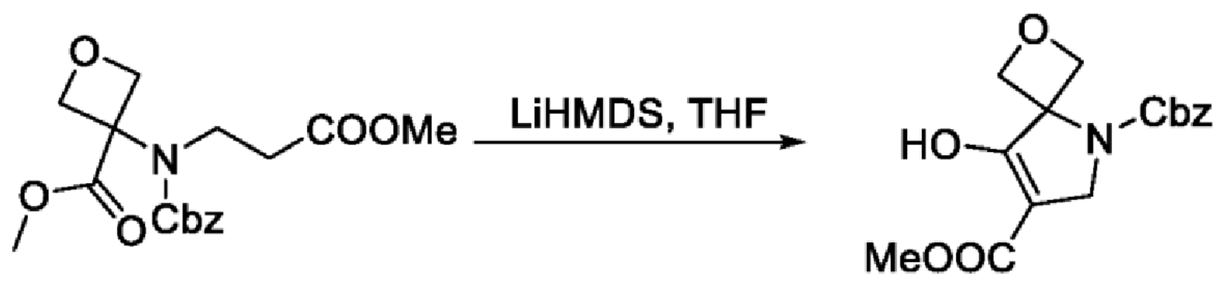
【0483】 將3-[苯甲氧基羰基(2-氰乙基)胺基]氧雜環丁烷-3-甲酸(**實例39-2**，22.0 g，72.300 mmol，1.00當量)、KOH (20.3 g，361.490 mmol，5.00當量)及水(100 mL)之混合物放入100-ml圓底燒瓶中。將所得混合物在100℃下攪拌3 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物濃縮。將粗物質藉由逆相急驟層析純化，得到呈白色固體狀之所需產物3-[苯甲氧基羰基(2-羧基乙基)胺基]氧雜環丁烷-3-甲酸(**實例39-3**，17.0 g，72%)。LCMS (ESI, *m/z*): 324 $[M+H]^+$。

步驟4



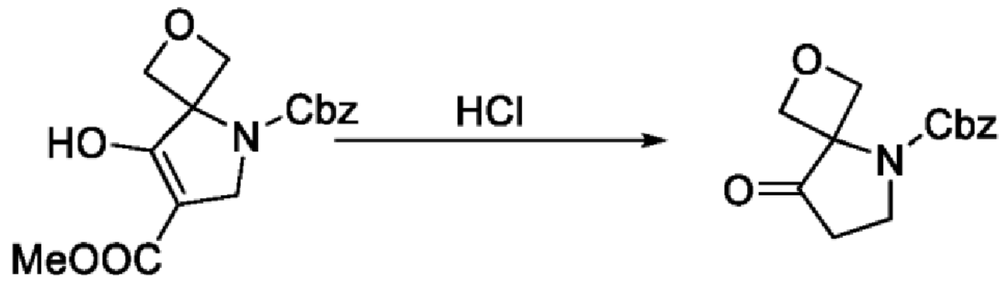
【0484】 將3-[苯甲氧基羰基(2-羧基乙基)胺基]氧雜環丁烷-3-甲酸(**實例39-3**，16.0 g，49.490 mmol，1.0當量)、碘甲烷(15.4 g，108.880 mmol，2.20當量)及DMF (50 mL)之混合物放入100-ml圓底燒瓶中。將所得混合物在室溫下攪拌12 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物濃縮。將粗物質藉由逆相急驟層析純化，得到呈白色固體狀之所需產物3-[苯甲氧基羰基-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)胺基]氧雜環丁烷-3-甲酸甲酯(**實例39-4**，3.7 g，21%)。LCMS (ESI, *m/z*): 352 $[M+H]^+$。

步驟5



【0485】 在-78℃下向3-[苯甲氧基羰基-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)胺基]氧雜環丁烷-3-甲酸甲酯(**實例39-4**，3.7 g，10.530 mmol，1.00當量)於THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加LiHMDS (3.5 g，21.06 mmol，2.00當量)。將所得混合物在0℃下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物濃縮。將粗物質藉由逆相急驟層析純化，得到呈白色固體狀之所需產物8-羥基-2-氧雜-5-氮雜-螺[3.4]辛-7-烯-5,7-二甲酸5-苯甲酯7-甲酯(**實例39-5**，3 g，89%)。LCMS (ESI, *m/z*): 320 $[M+H]^+$。

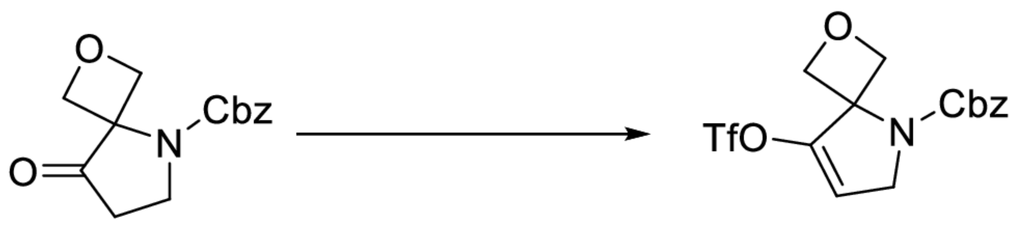
步驟6



【0486】 將8-羥基-2-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-7-烯-5,7-二甲酸O5-苯甲酯O7-甲酯(**實例39-5**，3.7 g，11.590 mmol，1.00當量)、HCl (12M水溶液，3 mL)及水(50 mL)之混合物放入25-ml圓底燒瓶中。將所得混合物

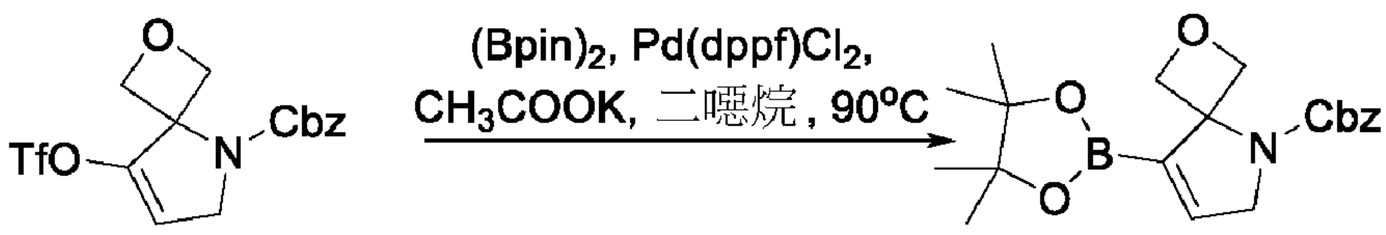
在100℃下攪拌12 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物用水(50 mL)中止反應且用EA (3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗物質在矽膠上藉由急驟層析(EA/PE = 1/5)純化，得到呈棕色油狀之所需產物8-側氧基-2-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-5-甲酸苯甲酯(**實例39-6**，577 mg，19%)。LCMS (ESI, *m/z*): 262 $[M+H]^+$。

步驟7



【0487】 向8-側氧基-2-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-5-甲酸苯甲酯(**實例39-6**，100 mg，0.190 mmol，1.00當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1.0 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌3 h。LCMS顯示反應完成。將混合物濃縮且將殘餘物在矽膠上藉由急驟層析(EA/PE = 1/20)純化以提供半固體狀之所需產物8-(三氟甲基磺醯氧基)-2-氧雜-5-氮雜螺-[3.4]辛-7-烯-5-甲酸苯甲酯(**實例39-7**，66.5 mg，44%)產物。LCMS (ESI, *m/z*): 394 $[M+H]^+$。

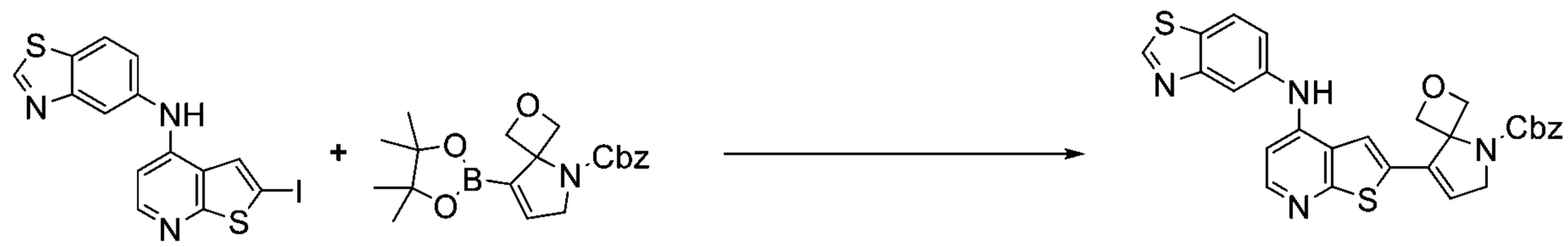
步驟8



【0488】 將4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,2-二氧雜-硼雜環戊烷(482 mg，1.900 mmol，1.20當量)、8-(三氟甲基磺醯氧基)-2-氧雜-5-氮雜螺-[3.4]辛-7-烯-5-甲酸苯甲酯(**實例39-7**，622 mg，1.580 mmol，1.00當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (116 mg，0.160 mmol，0.10當量)、CH_3COOK (399 mg，4.740 mmol，3.00當量)及1,4-二噁烷(15 mL)之混合物放入100-ml圓底燒瓶中。將所得混合物在90℃下

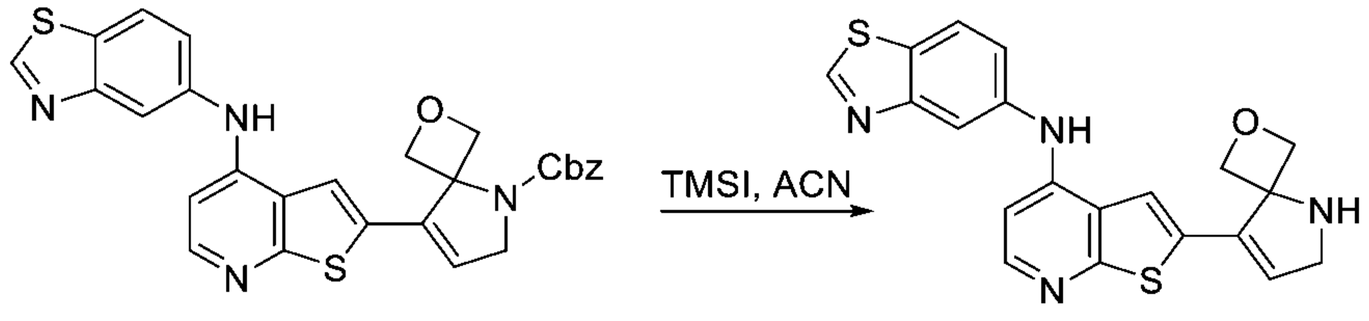
在氮氣氛圍下攪拌6 h。LCMS顯示反應完成。將混合物濃縮。將粗產物在矽膠上藉由急驟層析(PE/EA = 10/1)純化以提供呈黃色油狀之所需產物8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-7-烯-5-甲酸苯甲酯(**實例39-8**，375 mg，82%)。LCMS (ESI, *m/z*): 372 $[M+H]^+$。

步驟9



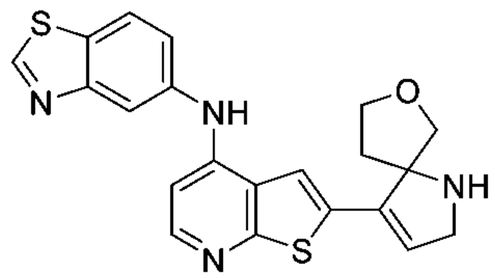
【0489】 將8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-7-烯-5-甲酸苯甲酯(**實例39-8**，375 mg，1.010 mmol，1.00當量)、*N*-(2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺(409 mg，1.000 mmol，1.00當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (73 mg，0.100 mmol，0.10當量)、Cs_2CO_3 (977 mg，3.000 mmol，3.00當量)、1,4-二噁烷(15 mL)及水(1.5 mL)之混合物放入50-ml圓底燒瓶中。將所得混合物在90℃下在氮氣氛圍下攪拌3 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物用水(20 mL)中止反應且用EA (3 x 20 mL)萃取。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗物質在矽膠上藉由急驟層析(DCM/MeOH = 50/1)純化以提供呈黃色固體狀之所需產物8-(4-(苯并-[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-7-烯-5-甲酸苯甲酯(**實例39-9**，90 mg，17%)。LCMS (ESI, *m/z*): 527 $[M+H]^+$。

步驟10

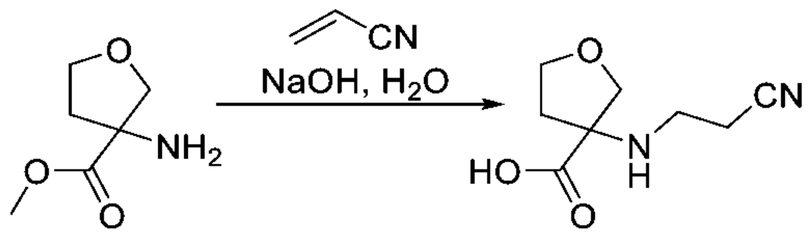


【0490】 將8-[4-(1,3-苯并噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基]-2-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-7-烯-5-甲酸苯甲酯(**實例39-9**，70 mg，0.130 mmol，1.00當量)、TMSI (70 mg，0.870 mmol，7.00當量)及ACN (15 mL)之混合物放入100-ml圓底燒瓶中。將所得混合物在室溫下攪拌16 h。LCMS顯示反應完成。將混合物用TEA中止反應且在減壓下濃縮。使用以下條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：XBridge製備型OBD C18管柱30 x 150 mm；5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7.5 min內20% B至38% B；210/254 nm；Rt：7.15 min。純化得到呈白色固體狀之所需產物*N*-(2-(2-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-7-烯-8-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺(**實例39**，19.6 mg，38%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 17.9, 2.3 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.70 (s, 1H). LCMS (ESI, *m/z*): 393 $[M+H]^+$。

實例40：*N*-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成

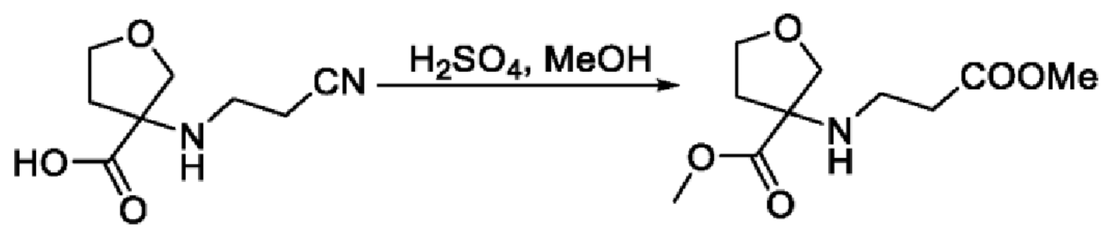


步驟1



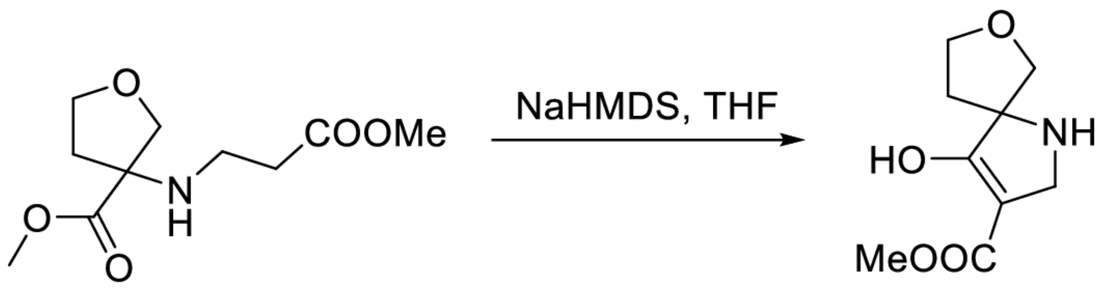
【0491】 將3-胺基四氫呋喃-3-甲酸甲酯(15.0 g，103.330 mmol，1.00當量)、丙-2-烯腈 (11.0 g，206.670 mmol，2.00當量)及NaOH (4.1 g，103.330 mmol，1.00當量)於水(33 mL)中之混合物放入500-ml圓底燒瓶中。將所得混合物在80℃下攪拌12 h。LCMS顯示反應完成。將混合物濃縮，得到20 g之呈黃色固體狀之粗產物3-((2-氰乙基)胺基)四氫呋喃-3-甲酸(**實例40-1**)。LCMS (ESI, *m/z*): 185 $[M+H]^+$。

步驟2



【0492】 將3-(2-氰乙基胺基)四氫呋喃-3-甲酸(**實例40-1**，20 g，108.580 mmol，1.00當量)、甲醇(150 mL)及H_2SO_4 (30 mL)之混合物放入250-ml圓底燒瓶中。將所得混合物在70℃下攪拌12 h。LCMS顯示反應完成。將混合物用$NaHCO_3$中止反應，用DCM萃取。將有機層用鹽水洗滌且濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(DCM/MeOH = 10/1)純化以提供呈黃色油狀之所需產物3-((3-甲氧基-3-側氧基丙基)胺基)四氫呋喃-3-甲酸甲酯(**實例40-2**，10.5 g，2個步驟44%)。LCMS (ESI, *m/z*): 232 $[M+H]^+$。

步驟3



【0493】 將3-[(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)胺基]四氫呋喃-3-甲酸甲酯(**實例40-2**，10.5 g，45.410 mmol，1.00當量)、LiHMDS (15.2 g，90.810 mmol，2.00當量)及THF (91 mL)之混合物放入500-ml圓底燒瓶中。將所得混合物在0℃下攪拌10 min。TLC顯示反應完成。將混合物用

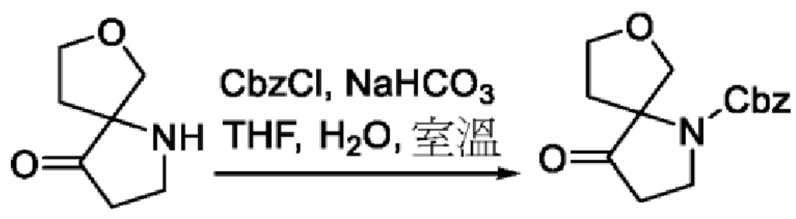
HCl (1N，136 mL)中止反應且用DCM (3 x 200 mL)萃取。將經合併之有機相濃縮，得到15 g之呈棕色油狀之粗產物4-羥基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-3-甲酸甲酯(**實例40-3**)。LCMS (ESI, *m/z*): 200 $[M+H]^+$。

步驟4



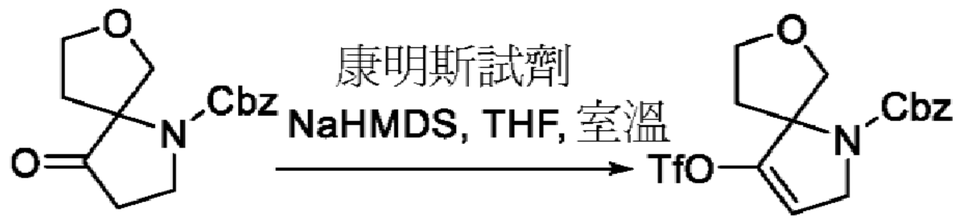
【0494】 將4-羥基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-3-甲酸甲酯(**實例40-3**，15.0 g，75.300 mmol，1.00當量)與HCl (4N水溶液，95 mL)之混合物放入250-ml圓底燒瓶中。將所得混合物在70℃下攪拌12 h。LCMS顯示反應完成，且將混合物濃縮，得到11 g之呈黃色油狀之粗產物7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-酮(**實例40-4**)。LCMS (ESI, *m/z*): 142 $[M+H]^+$。

步驟5



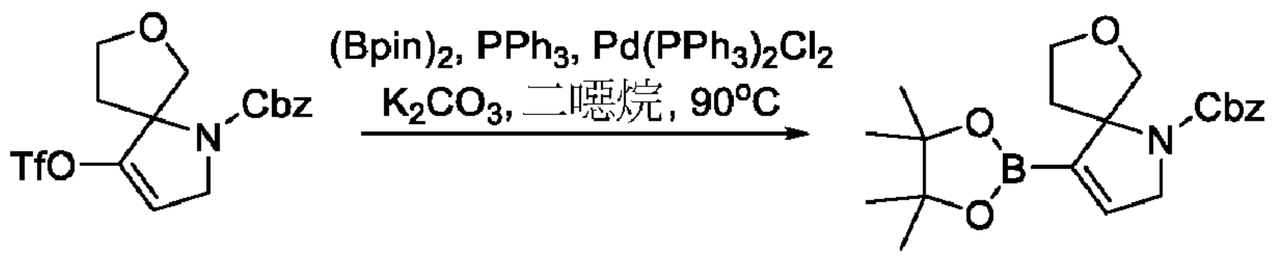
【0495】 將7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-酮(**實例40-4**，11.0 g，77.920 mmol，1.00當量)、氯甲酸苯甲酯(15.9 g，93.500 mmol，1.20當量)、K_2CO_3 (24.8 g，233.760 mmol，3.00當量)、THF (120 mL)及水(15 mL)之混合物放入100-ml圓底燒瓶中。將所得混合物在室溫下攪拌3 h。LCMS顯示反應完成。將混合物用水中止反應且用EA萃取。將有機層用鹽水洗滌且濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(DCM/MeOH = 80/1)純化以提供呈黃色油狀之所需產物4-側氧基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷-1-甲酸苯甲酯(**實例40-5**，4.5 g，21%)。LCMS (ESI, *m/z*): 276 $[M+H]^+$。

步驟6



【0496】 將4-側氧基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷-1-甲酸苯甲酯(**實例40-5**，4.5 g，16.160 mmol，1.00當量)、NaHMDS (3.8 g，21.010 mmol，1.30當量)及THF (80 mL)之混合物放入100-ml 3-頸圓底燒瓶中。將所得混合物在-78℃下攪拌30 min。添加N-(5-氯-2-吡啶基)-1,1,1-三氟-N-(三氟甲基磺醯基)甲烷磺醯胺(8.2 g，21.010 mmol，1.30當量)且將所得混合物在-78℃下攪拌1 h。接著使反應溫度升溫至室溫且將混合物攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。將混合物用水中止反應且用EA萃取。將有機層用鹽水洗滌且濃縮。將殘餘物藉由矽膠急驟層析(PE/EA = 40/1)純化以提供呈黃色油狀之所需產物4-(((三氟-甲基)磺醯基)-氧基)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-1-甲酸苯甲酯(**實例40-6**，6.6 g，99%)。LCMS (ESI, *m/z*): 408 $[M+H]^+$。

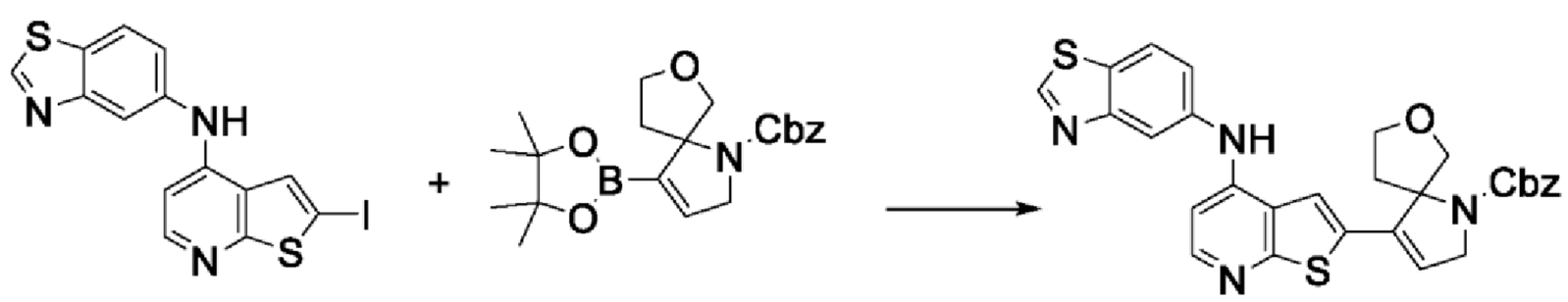
步驟7



【0497】 將4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-1-甲酸苯甲酯(**實例40-6**，6.6 g，16.200 mmol，1.00當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(4.9 g，19.440 mmol，1.20當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.2 g，1.620 mmol，0.10當量)及CH_3COOK (4.1 g，48.610 mmol，3.00當量)於1,4-二噁烷(80 mL)中之混合物放入25-ml圓底燒瓶中。將所得混合物在90℃下在氮氣氛圍下攪拌3 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物過濾且將濾

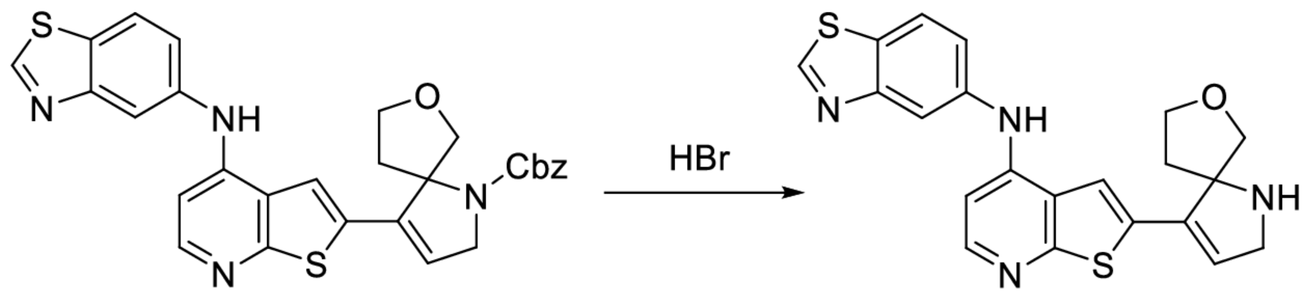
液濃縮。將粗混合物藉由矽膠急驟層析(PE/EA = 4/1)純化以提供呈黃色油狀之所需產物4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-7-氧雜-1-氮雜-螺[4.4]壬-3-烯-1-甲酸苯甲酯(**實例40-7**，2.6 g，42%)。LCMS (ESI, *m/z*): 386 $[M+H]^+$。

步驟8



【0498】 將*N*-(2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(1.1 g，2.600 mmol，1.00當量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-1-甲酸苯甲酯(**實例40-7**，1.0 g，2.600 mmol，1.00當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (190 mg，0.2600 mmol，0.10當量)、Cs_2CO_3 (2.5 g，7.790 mmol，3.00當量)、1,4-二噁烷(15 mL)及水(1.5 mL)之混合物放入100-ml圓底燒瓶中。將所得混合物在90℃下在氮氣氛圍下攪拌6 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物過濾且將濾液濃縮。將殘餘物在矽膠上藉由矽膠急驟層析(EA/PE = 1/1)純化，得到呈黃色固體狀之所需產物(4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-1-甲酸苯甲酯(**實例40-8**，700 mg，50%)。LCMS (ESI, *m/z*): 541 $[M+H]^+$。

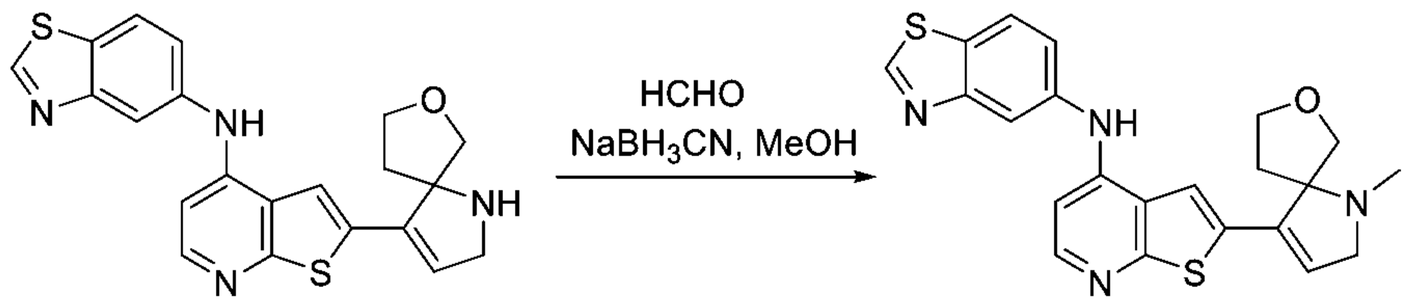
步驟9



【0499】 將4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-

7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-1-甲酸苯甲酯(**實例40-8**，100 mg，0.180 mmol，1.00當量)與HBr (40%水溶液，5 mL)之混合物放入100-ml圓底燒瓶中。將所得混合物在室溫下攪拌12 h。LCMS顯示反應完成。將混合物濃縮且使用以下條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：XBridge BEH130製備型C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm，13 nm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：10 min內30% B至50% B；254/210 nm；Rt：9.65 min。純化得到呈白色固體狀之所需產物*N*-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例40**，33.4 mg，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 8.00 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.39 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.07 (td, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.92 (td, *J* = 9.3, 6.3 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.51 (dt, *J* = 13.1, 9.2 Hz, 1H), 2.06 (ddd, *J* = 13.0, 6.1, 2.6 Hz, 1H). LCMS (ESI, *m/z*): 407 $[M+H]^+$。

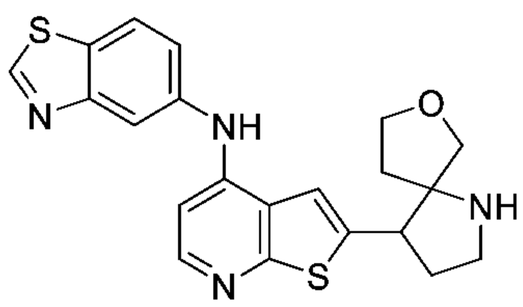
實例41：*N*-(2-(1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



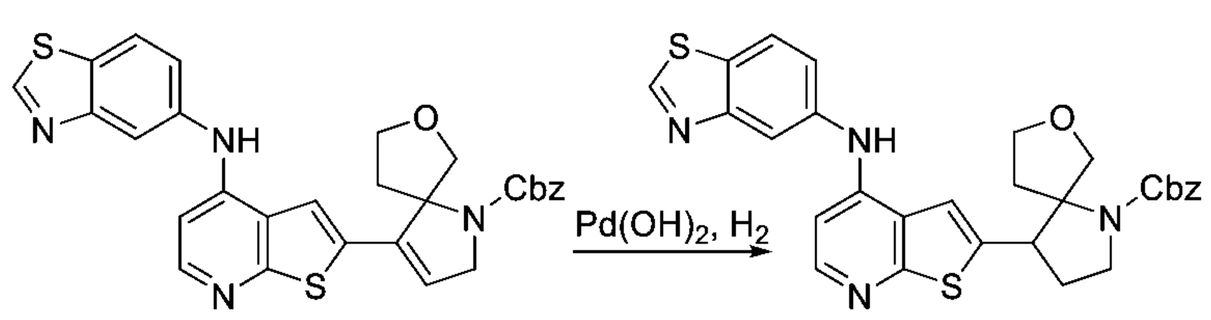
【0500】 將*N*-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例40**，100 mg，0.250 mmol，1.00當量)、TEA (0.1mL，0.740 mmol，3.00當量)、HCHO (74 mg，2.460 mmol，1.50當量)、AcOH (0.14mL，2.460 mmol，10.00當量)於甲醇

(5mL)中之混合物在25℃下攪拌0.5小時，隨後添加$NaBH_3CN$ (46 mg，0.740 mmol，3.00當量)。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用水(10 ml)中止反應且用EA (3 x 10 ml)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，濃縮且藉由製備型HPLC純化以提供呈黃色固體狀之所需產物N-(2-(1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例41**，26 mg，25%)。管柱：XBridge BEH130製備型C18 OBD管柱，19 x 150 mm，5 μm，13 nm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內10% B至40% B；254/210 nm；Rt：6.95 min。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.30 - 8.27 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.69 - 6.24 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.13 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.91 - 2.58 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 421 $[M+H]^+$。

實例42：*N*-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



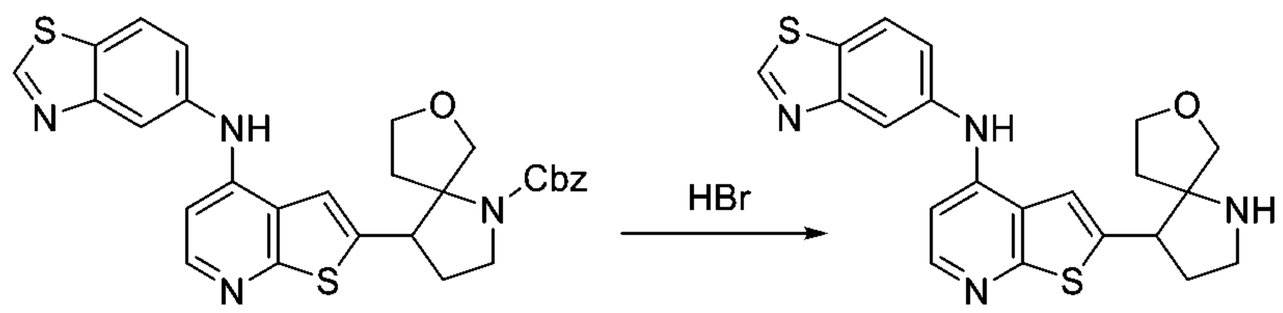
步驟1



【0501】 將(4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-氧雜-1-氮雜螺-[4.4]壬-3-烯-1-甲酸苯甲酯(**實例40-8**，200 mg，0.370 mmol，1.00當量)及$Pd(OH)_2$ (200 mg，1.00 w/w)於乙醇(15mL)中之混合

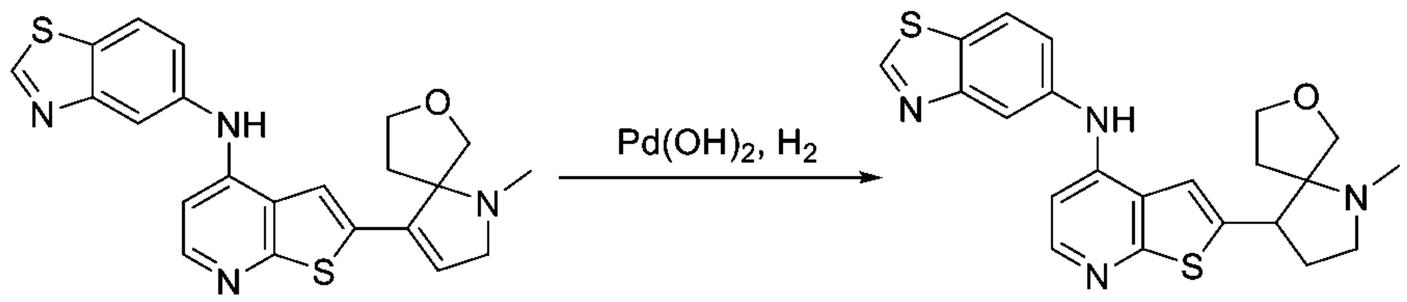
物放入25-ml圓底燒瓶中。將所得混合物在氫氣氛圍(1-3 atm.)下在60℃下攪拌36 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物過濾且將濾液濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠急驟層析(PE/EA = 1/1)純化以提供呈黃色固體狀之所需產物4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基-胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷-1-甲酸苯甲酯(**實例42-1**，105 mg，52%)。LCMS (ESI, *m/z*): 543 $[M+H]^+$。

步驟2



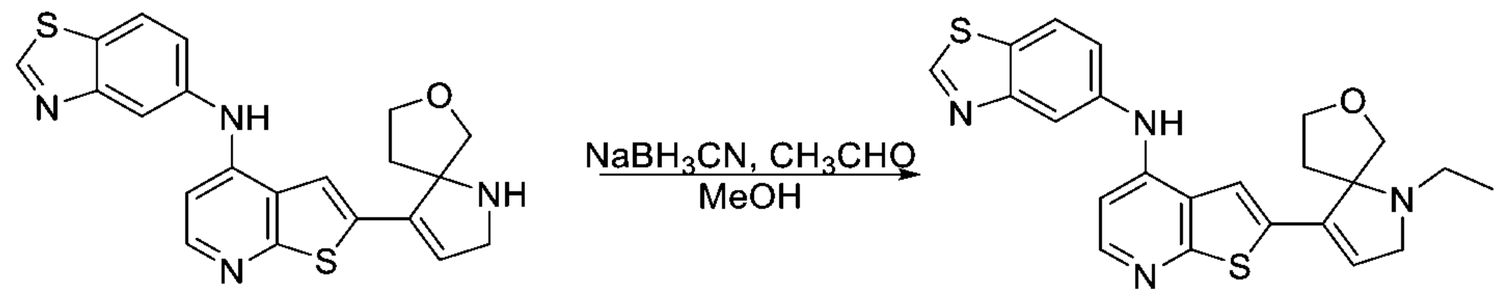
【0502】 將4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-氧雜-1-氮雜-螺[4.4]壬烷-1-甲酸苯甲酯(**實例42-1**，105 mg，0.190 mmol，1.00當量)於HBr (40%水溶液，5 mL)中之溶液放入100-ml圓底燒瓶中。將所得混合物在室溫下攪拌4 h。LCMS顯示反應完成且將混合物濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC (管柱：XBridge製備型C18 OBD管柱，19 x 150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：9 min內20% B至45% B；254/210 nm；Rt：7.95 min)純化，得到呈白色固體狀之所需產物*N*-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例42**，34 mg，44%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.01 - 3.73 (m, 3H), 3.70 - 3.45 (m, 2H), 3.41 - 3.28 (m, 1H), 3.30 - 3.01 (m, 1H), 2.60 - 1.62 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 409 $[M+H]^+$。

實例43：*N*-(2-(1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0503】 將*N*-(2-(1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺(**實例41**，50 mg，0.120 mmol，1.00當量)及$Pd(OH)_2$ (50 mg，1.00 w/w)於乙醇(4mL)中之混合物在60℃下在H_2氛圍(1-3 atm.)下攪拌12小時。LCMS顯示反應完成。藉助於矽藻土過濾反應混合物且將過濾物濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化以提供呈黃色固體狀之所需產物N-(2-(1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺-[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例43**，26.7 mg，53%)。管柱：XBridge BEH130製備型C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm，13 nm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內10% B至40% B；254/210 nm；Rt：6.95 min。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.44 - 8.21 (m, 3H), 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.53 - 3.94 (m, 4H), 3.91 - 3.53 (m, 3H), 3.03 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 2.89 - 2.09 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 423 $[M+H]^+$。

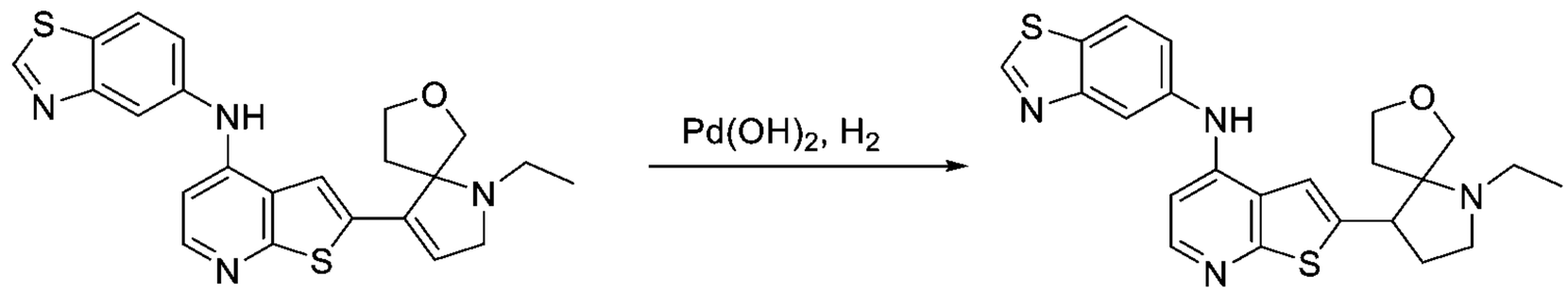
實例44：*N*-(2-(1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0504】 將*N*-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]

吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例40**，100 mg，0.250 mmol，1.00當量)、TEA (0.1 mL，0.740 mmol，3.00當量)、CH_3CHO (5M THF溶液，0.5 mL)及AcOH (0.14 mL，2.460 mmol，10.00當量)於甲醇(5 mL)中之混合物在25℃下攪拌0.5小時，隨後添加$NaBH_3CN$ (46 mg，0.740 mmol，3.00當量)。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用水(10 ml)中止反應且用EA (3 x 10 ml)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，濃縮且藉由製備型HPLC純化以提供呈黃色固體狀之所需產物N-(2-(1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯并[d]噻唑-5-胺(**實例44**，33.9 mg，32%)。管柱：XBridge BEH130製備型C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm，13 nm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：10 min內10% B至35% B；254/210 nm；Rt：9.56 min。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 2H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.72 - 3.97 (m, 6H), 3.72 - 3.45 (m, 2H), 3.01 - 2.47 (m, 2H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 435$[M+H]^+$。

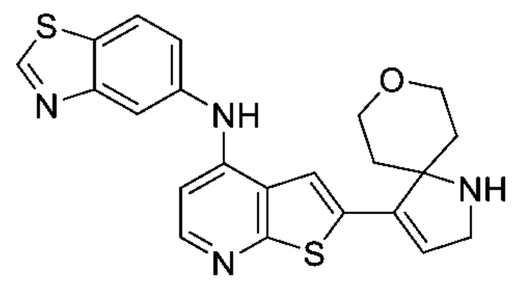
實例45：*N*-(2-(1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



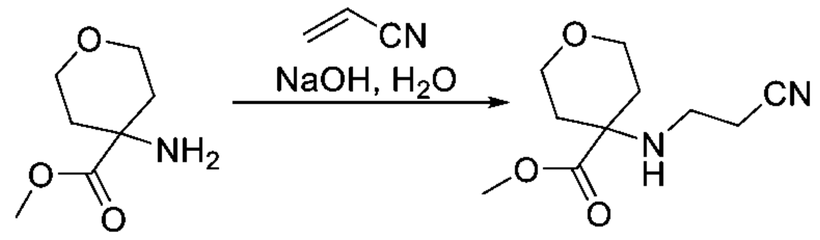
【0505】 將*N*-(2-(1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺(**實例44**，50 mg，0.120 mmol，1.00當量)及$Pd(OH)_2$ (50 mg，1.00 w/w)於乙醇(4 mL)中之混合物在60℃下在

H_2氛圍(1-3 atm.)下攪拌12小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物經矽藻土過濾且將濾液濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化以提供呈黃色固體狀之所需產物N-(2-(1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)-噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例45**，16.2 mg，50%)。管柱：Sunfire製備型C18 OBD管柱，10 μm，19 x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：8 min內15% B至20% B；254/210 nm；Rt：5.76 min。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.51 - 3.80 (m, 5H), 3.69 - 3.42 (m, 4H), 2.90 - 2.08 (m, 4H), 1.58 - 1.25 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 437[M+H]$^+$。

實例46：*N*-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



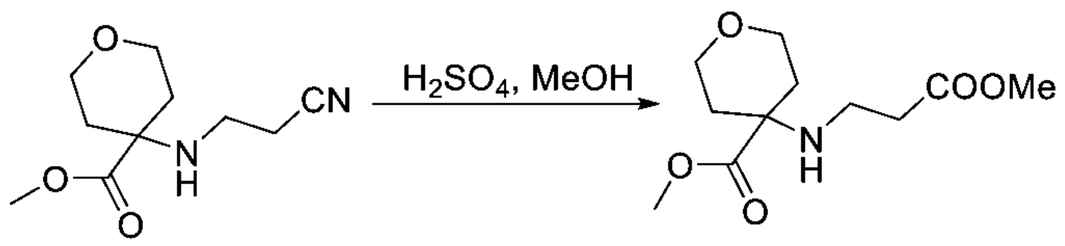
步驟1



【0506】 在0℃下向4-胺基四氫-2H-哌喃-4-甲酸甲酯(2.0 g，12.560 mmol，1.00當量)於水(3 mL)中之溶液中添加NaOH (0.5 g，12.560 mmol，1.00當量)，隨後逐滴添加丙-2-烯腈(0.7 mL，12.560 mmol，1.00當量)。將反應溶液在80℃下攪拌3 h。接著再添加一份丙-2-烯腈(0.7 mL，12.560 mmol，1.00當量)。將反應混合物在80℃下攪拌16 h。

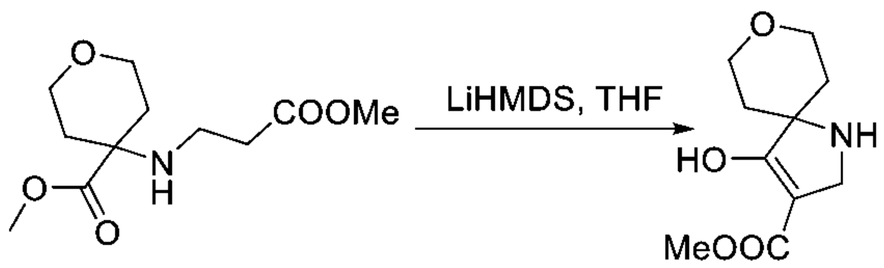
LCMS顯示反應完成。將所得溶液濃縮。粗產物4-((2-氰乙基)-胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸甲酯(**實例46-1**)未進一步純化直接用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*): 213 $[M+H]^+$

步驟2



【0507】 向4-((2-氰乙基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸甲酯(**實例46-1**，2.2 g，10.220 mmol，1.00當量)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加H_2SO_4 (3.5 mL，71.570 mmol，7.00當量)。將所得溶液在75℃下攪拌16 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物用$NaHCO_3$ (飽和水溶液，60 mL)中止反應且用DCM (3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗產物使用DCM/MeOH (10:1)在矽膠上藉由急驟層析純化以提供呈橙色油狀之4-((3-甲氧基-3-側氧基丙基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸甲酯(**實例46-2**，1.73 g，69%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 246 $[M+H]^+$。

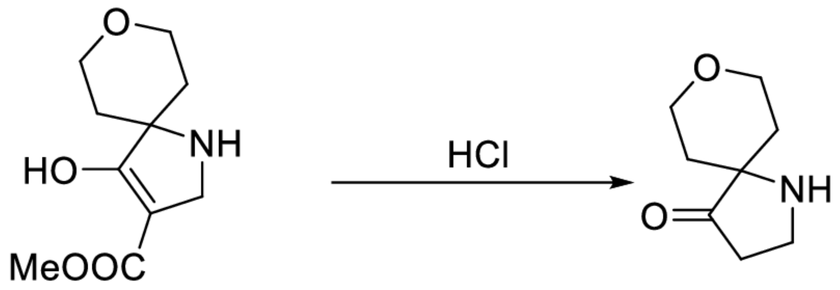
步驟3



【0508】 在0℃下向4-((3-甲氧基-3-側氧基丙基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸甲酯(**實例46-2**，1.7 g，7.050 mmol，1.00當量)於THF (15 mL)中之溶液中逐滴添加含LiHMDS之THF (1 mol/mL，14 mL，14.100 mmol，2.00當量)。將反應混合物在0℃下在氮氣下氛圍攪拌10 min。LCMS顯示反應完成。將所得混合物用1N HCl (50 mL)中止反應，用

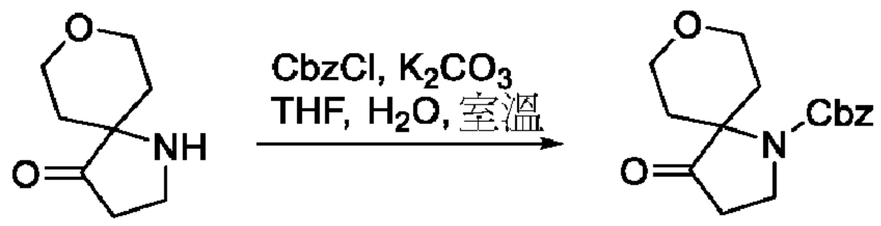
DCM (3 x 50 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗產物4-羥基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-3-甲酸甲酯(**實例46-3**)未進一步純化直接用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*): 214 $[M+H]^+$。

步驟4



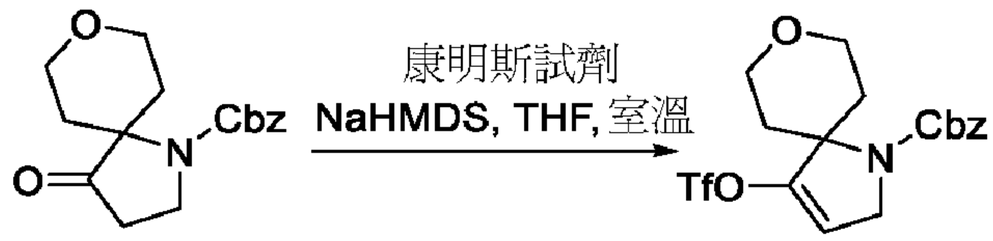
【0509】 向4-羥基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-3-甲酸甲酯(**實例46-3**，粗，1.5 g，7.030 mmol，1.00當量)於水(20 mL)中之溶液中添加鹽酸(濃，15 mL)。將所得溶液在70℃下攪拌16 h。LCMS顯示反應完成。移除溶劑且粗產物8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-酮(**實例46-4**)未進一步純化直接用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*): 156 $[M+H]^+$

步驟5



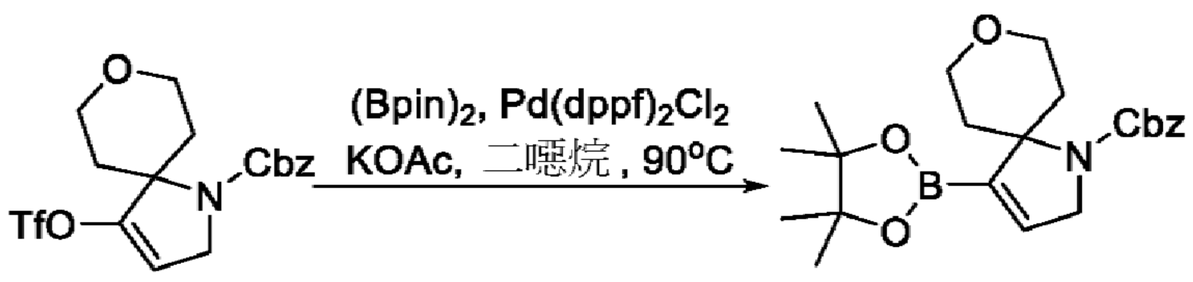
【0510】 向8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-酮(**實例46-4**，粗，1.1 g，7.020 mmol，1.00當量)於THF/水(15 mL/15 mL)中之溶液中添加K_2CO_3(3.9 g，28.090 mmol，4.00當量)及氯甲酸苯甲酯(1.4 g，8.430 mmol，1.20當量)且將所得溶液在室溫下攪拌30 min。LCMS顯示反應完成。將反應用水(30 mL)中止反應且用EA (2 x 20 mL)萃取。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由HPLC (0% ACN至100% ACN)純化以提供呈淺黃色油狀之4-側氧基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸烷-1-甲酸苯甲酯(**實例46-5**，1.03 g，3.560 mmol，50%)。LCMS (ESI, *m/z*): 290 $[M+H]^+$。

步驟6



【0511】 在-78℃下向4-側氧基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸烷-1-甲酸苯甲酯(**實例46-5**，1.0 g，3.560 mmol，1.00當量)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加NaHMDS (2.5 M THF溶液，2 mL，4.500 mmol，1.30當量)。將所得混合物在-78℃下在氮氣下氛圍攪拌0.5 h。接著逐滴添加康明斯試劑(1.8 g，4.500 mmol，1.30當量)於THF (5 mL)中之溶液且在-78℃下攪拌10 min。使反應溶液升溫至室溫且攪拌16 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物用NH_4Cl (飽和水溶液，20 mL)中止反應且用EA (3 x 10 mL)萃取。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗產物在矽膠上藉由急驟層析(100% PE至30% EtOAc)純化以提供呈淺黃色油狀之4-(((三氟甲基)-磺醯基)氧基)-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-1-甲酸苯甲酯(**實例46-6**，1.3 g，3.080 mmol，86%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 422 $[M+H]^+$。

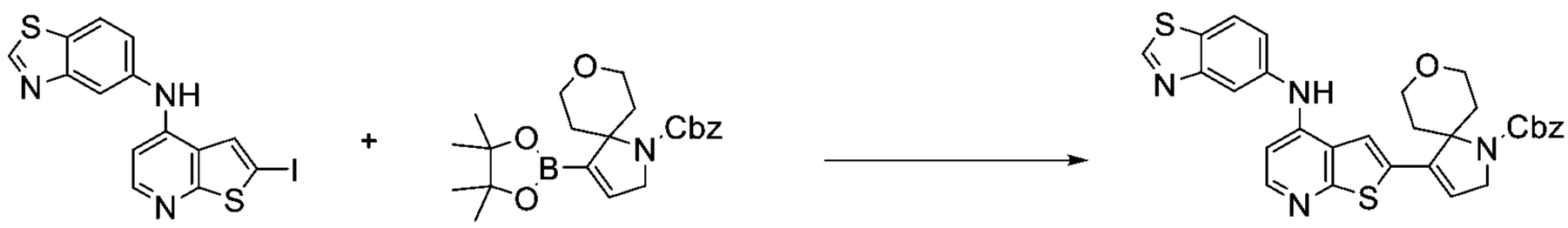
步驟7



【0512】 向經吹掃且維持在氮氣惰性氛圍下之40-mL密封管中放入4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-1-甲酸苯甲酯(**實例46-6**，1.3 g，3.090 mmol，1.00當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,2-二氧雜-硼雜環戊烷(783 mg，3.090 mmol，1.00當量)、KOAc (908 mg，9.260 mmol，3.00當量)、

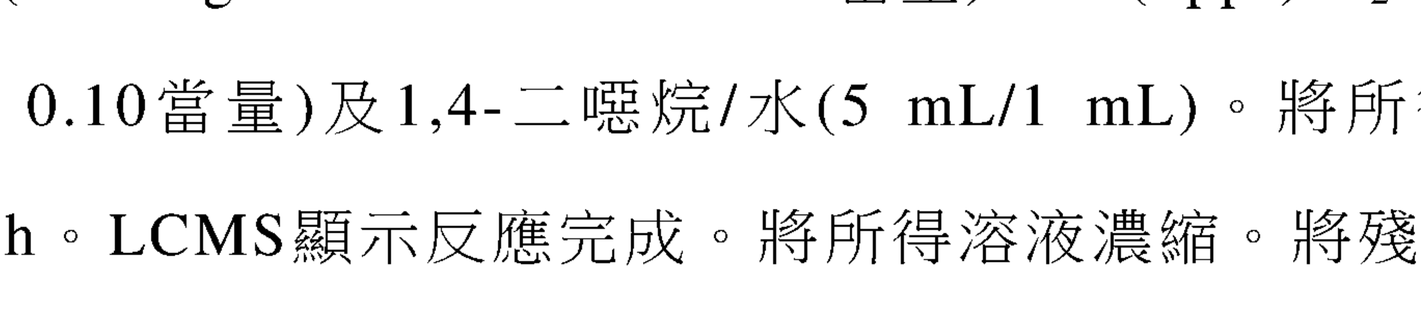
$Pd(dppf)Cl_2$ (226 mg，0.310 mmol，0.10當量)及1,4-二噁烷(4 mL)。將所得溶液在90℃下攪拌5 h。將所得溶液濃縮。將殘餘物在矽膠上藉由急驟層析(PE:EA = 8:1)純化，得到1.0 g (81%)之呈淺黃色油狀之4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-1-甲酸苯甲酯(**實例46-7**)。LCMS (ESI, *m/z*): 400 $[M+H]^+$。

步驟8



【0513】向經吹掃且維持氮氣惰性氛圍之40-mL密封管中放入*N*-(2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(300 mg，0.730 mmol，1.00當量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-1-甲酸苯甲酯(**實例46-7**，293 mg，0.730 mmol，1.00當量)、Cs_2CO_3 (717 mg，2.200 mmol，3.00當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (54 mg，0.070 mmol，0.10當量)及1,4-二噁烷/水(5 mL/1 mL)。將所得溶液在90℃下攪拌2 h。LCMS顯示反應完成。將所得溶液濃縮。將殘餘物在矽膠上藉由急驟層析(PE:EA = 4:1)純化，得到210 mg (51%)之呈淺黃色油狀之4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-1-甲酸苯甲酯(**實例46-8**)。LCMS (ESI, *m/z*): 555 $[M+H]^+$。

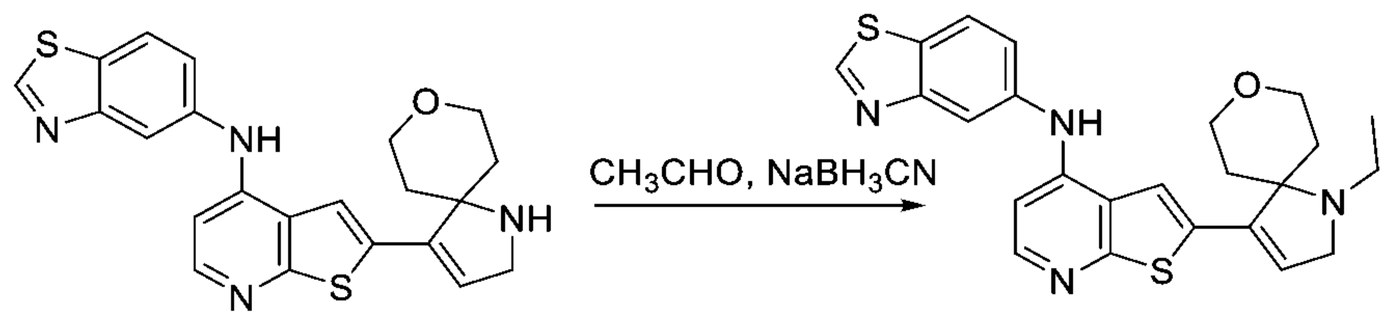
步驟9



【0514】向50-mL圓底燒瓶中放入4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚

并[2,3-b]吡啶-2-基)-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-1-甲酸苯甲酯(**實例46-8**，100 mg，0.180 mmol，1.00當量)、HBr (約30%水溶液，6 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌30 min。LCMS顯示反應完成。使用以下梯度條件將混合物藉由製備型HPLC純化：管柱：Sunfire製備型C18 OBD管柱，10 μm，19 x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：8 min內5% B至30% B；254/210 nm；Rt：6.95 min。純化得到呈淺黃色固體狀之*N*-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例46**，28.2 mg，37%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.28 - 8.24 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.14 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 2H), 3.74 (dd, *J* = 13.6, 11.7 Hz, 2H), 2.69 (td, *J* = 14.0, 13.4, 5.6 Hz, 2H), 2.02 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 421 $[M+H]^+$。

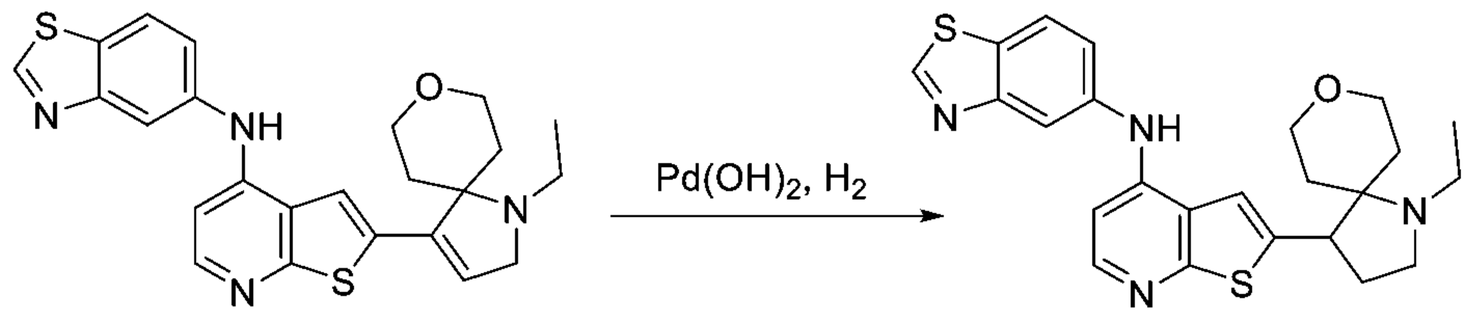
實例47：*N*-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0515】 向10-mL密封管中放入*N*-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例46**，80 mg，0.190 mmol，1.00當量)、CH_3CHO (17 mg，0.380 mmol，2.00當量)及甲醇(2 mL)。在攪拌10 min之後，逐份添加$NaBH_3CN$ (23.9 mg，0.380 mmol，2.00當量)。將所得溶液在室溫下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。將所得

溶液濃縮。使用以下梯度條件將殘餘物藉由製備型HPLC純化：管柱：XBridge BEH130製備型C_{18} OBD管柱，19 x 150 mm，5 μm，13 nm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內30% B至60% B；254/210 nm；Rt：6.95 min。純化得到呈淺粉色固體狀之*N*-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例47**，23.5 mg，27%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 2H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 449 $[M+H]^+$。

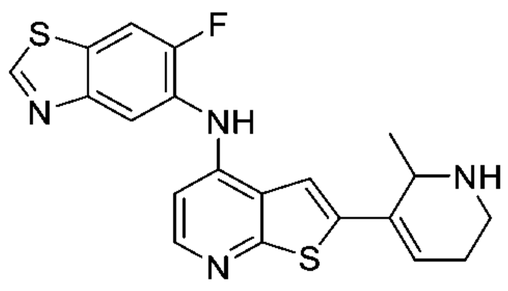
實例48：*N*-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



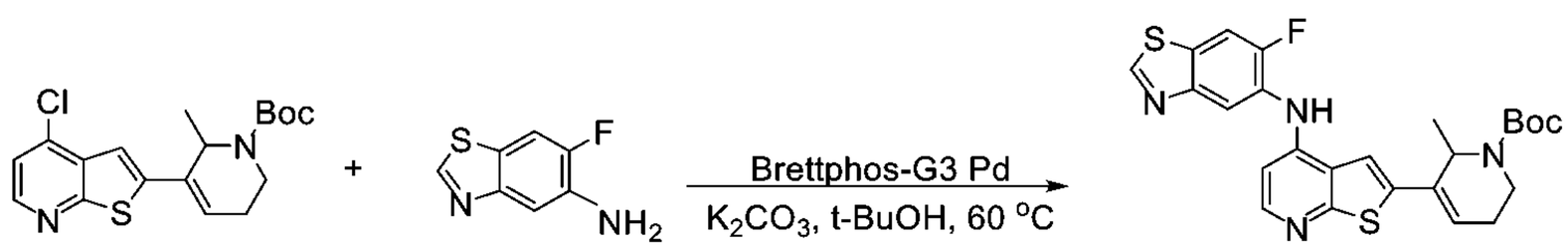
【0516】向*N*-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并-[d]噻唑-5-胺(**實例47**，30 mg，0.070 mmol，1.00當量)於乙醇(8 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2$/C (30 mg，1.00 w/w)。將所得混合物脫氣且用氫氣(1-3 atm)反填充。將反應混合物在60℃下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。過濾出固體。將濾液濃縮。使用以下梯度條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：Sunfire製備型C18 OBD管柱10 μm，19 x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：13 min內12% B至18% B；254/210 nm；Rt：

12.57 min。純化得到呈白色固體狀之*N*-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺-[4.5]-癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例48**，7.9 mg，26%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 2H), 8.16 - 8.10 (m, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 3.92 - 3.67(m, 4H), 3.67 - 3.36 (m, 3H), 2.97 - 1.82 (m, 7H), 1.47 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 451 $[M+H]^+$。

實例49：6-氟-N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



步驟1



【0517】 向5-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**實例20-1**，1.4 g，3.790 mmol，1.00當量)、6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(701 mg，4.170 mmol，1.10當量)及K_2CO_3 (1.6 g，11.370 mmol，3.00當量)於*t*-BuOH (20 mL)中之溶液中添加Brettphos-G3 Pd (344 mg，0.380 mmol，0.10當量)。將所得混合物在60℃下在氮氣氛圍下攪拌3 h。LCMS顯示反應完成。過濾出固體。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物使用乙酸乙酯/石油醚(1/1)在矽膠上藉由藉由急驟層析純化以提供呈淡黃色固體狀之所需產物5-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫-吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**實**

例49-1，1.68 g，89%)。LCMS (ESI, *m/z*): 497 $[M+H]^+$。

步驟2



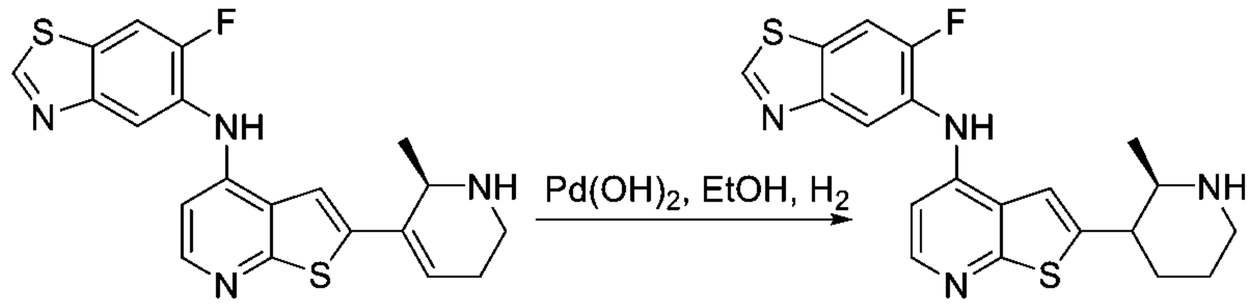
【0518】向5-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**實例49-1**，1.0 g，2.010 mmol，1.00當量)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物在減壓下濃縮以提供呈淡黃色固體狀之所需產物6-氟-*N*-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例49**，750 mg，粗)。LCMS (ESI, *m/z*): 397 $[M+H]^+$。

對掌性分離

【0519】使用以下梯度條件將6-氟-*N*-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例49**，770 mg，1.940 mmol，1.00當量)藉由SFC分離：管柱：CHIRALPAK AD-H SFC，5x25 cm，5 μm；移動相A：CO_2：50，移動相B：MeOH (2 mM NH_3-MeOH)：50；流速：200 mL/min；220 nm；RT^1：3.13 (**實例49a**)；RT^2：5.76 (**實例49b**)。接著將各別級分合併且藉由凍乾乾燥，得到呈灰白色固體狀之所需產物(**實例49a**，352 mg，46%；**實例49b**，268mg，35%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.28 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.60 - 6.50 (m, 2H), 4.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 397

[M+H]+。

實例50：6-氟-N-(2-((2R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



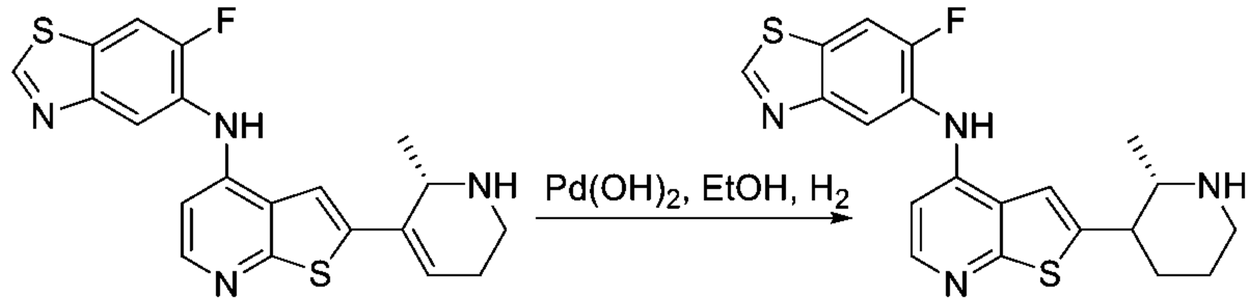
【0520】向6-氟-*N*-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例49a**，250 mg，0.630 mmol，1.00當量)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加無水$Pd(OH)_2$ (250 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在65℃下在氫氣氛圍(1-3 atm.)下攪拌4天。LCMS顯示反應完成。過濾出固體。將過濾物在減壓下濃縮且將殘餘物藉由製備型TLC (MeOH:DCM = 1:1)純化，得到呈灰白色固體狀之所需產物6-氟-N-(2-((2R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例50**，60 mg，24%)。LCMS (ESI, *m/z*): 399 $[M+H]^+$。

對掌性分離

【0521】使用以下梯度條件將*N*-(6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基)-2-(2-甲基-3-哌啶基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-胺(**實例50**，60 mg，0.150 mmol，1.00當量)藉由SFC純化：管柱：CHIRALPAK IG，20 x 250 mm，5 μm；移動相A：Hex (8 mmol/L NH_3•MeOH)-HPLC，移動相B：EtOH-HPLC；流速：17 mL/min；梯度：12 min內50% B至50% B；220/254 nm；RT^1：9.922，得到呈灰白色固體狀之所需產物(**實例50b**，24.8 mg，41%，99.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 10, 9.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.79

- 3.72 (m, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 3H), 2.10 - 1.90 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 399 [M+H]+。偵測到痕量之其他異構體**實例50a**。

實例51：6-氟-N-(2-((2S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



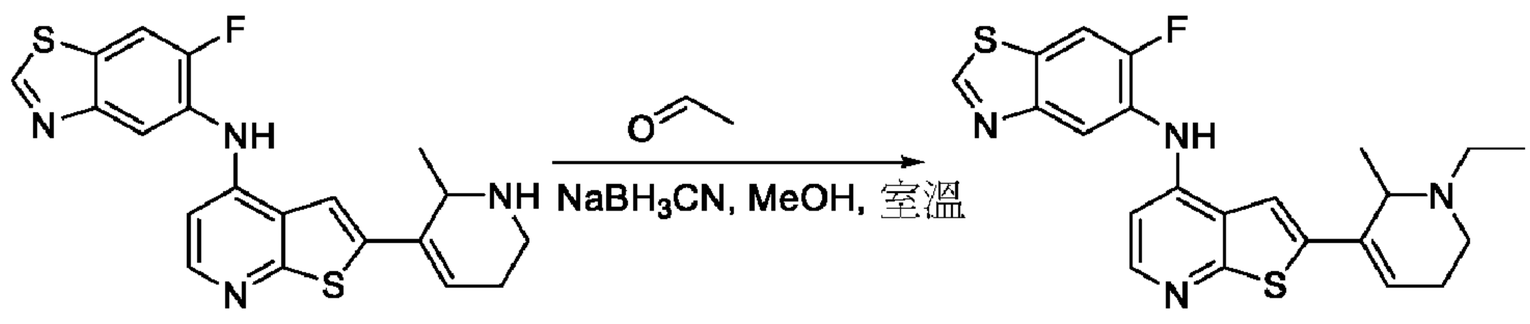
【0522】 向6-氟-*N*-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例49b**，240 mg，0.610 mmol，1.00當量)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加無水$Pd(OH)_2$ (240 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在65℃下在氫氣氛圍(1-3 atm)下攪拌4天。LCMS顯示反應完成。過濾出固體。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物藉由製備型TLC (MeOH:DCM = 1:1)純化，得到呈灰白色固體狀之所需產物6-氟-N-(2-((2S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例51**，90 mg，37%)。LCMS (ESI, *m/z*): 399 $[M+H]^+$。

對掌性分離

【0523】 使用以下梯度條件將6-氟-*N*-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例51**，60 mg，0.150 mmol，1.00當量)藉由SFC純化：管柱：CHIRALPAK IG，20 x 250 mm，5 μm；移動相A：Hex (8 mmol/L NH_3.MeOH)-HPLC，移動相B：EtOH-HPLC；流速：17 mL/min；梯度：12 min內50% B至50% B；220/254 nm；RT^1：9.922，得到呈灰白色固體狀之所需產物(**實例51b**，33.2 mg，41%，98.6% ee)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.27 (d,

J = 6.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 10.0, 9.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.30 - 2.14 (m, 3H), 2.10 - 1.90 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 399 [M+H]+。偵測到痕量之其他異構體**實例51a**。

實例52：*N*-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



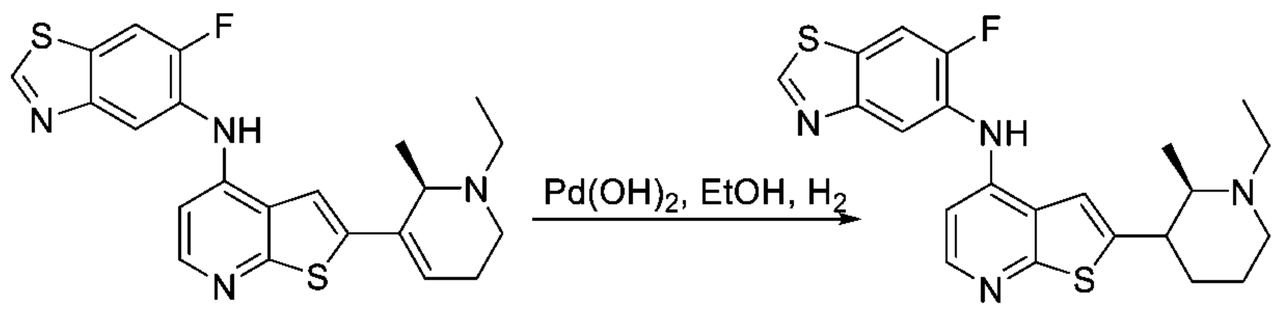
【0524】 向6-氟-*N*-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例49**，750 mg，1.890 mmol，1.00當量)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加乙醛(40%水溶液，625 mg，5.670 mmol，3.00當量)及$NaBH_3CN$ (357 mg，5.670 mmol，3.00當量)。將所得混合物在室溫下攪拌2 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物在減壓下濃縮且將殘餘物在矽膠上藉由急驟層析純化，得到呈淡黃色固體狀之所需產物*N*-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例52**，680 mg，85%)。LCMS (ESI, *m/z*): 425 $[M+H]^+$。

對掌性分離

【0525】 使用以下梯度條件將*N*-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并-[d]噻唑-5-胺(**實例52**，680 mg，1.640 mmol，1.00當量)藉由SFC分離：管柱：CHIRALPAK AS-H，5 x 25 cm，5 μm；移動相A：CO_2：50，移動相B：EtOH (2 mmol

NH_3-MeOH)-HPLC：50；流速：150 mL/min；220 nm；RT^1：3.41；RT^2：4.90，得到呈灰白色固體狀之所需產物(**實例52a**，236 mg，33%及**實例52b**，250 mg，35%))。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.20 (s, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 2.86 (dd, *J* = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 425 $[M+H]^+$。

實例53：N-(2-((2R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并-[d]噻唑-5-胺之合成

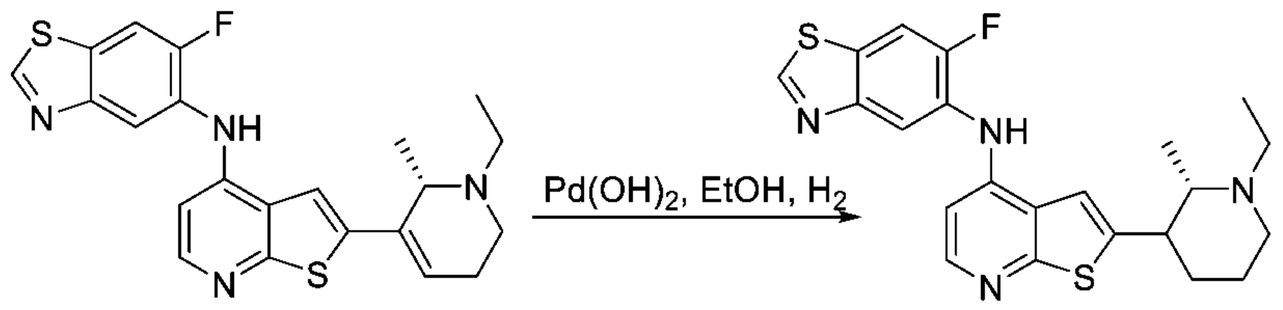


【0526】向*N*-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例52a**，220 mg，0.520 mmol，1.00當量)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加無水$Pd(OH)_2$ (220 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在60℃下在氫氣氛圍(1-3 atm.)下攪拌4天。LCMS顯示反應完成。過濾出固體。將濾液在減壓下濃縮且使用以下梯度條件將殘餘物藉由製備型HPLC純化：管柱：SunFire C18 OBD製備型管柱，100 Å，5 μm，19 mm x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7.5 min內8% B至50% B；254/210 nm；Rt：6.28 min，得到呈灰白色固體狀之所需產物N-(2-((2R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例53**，130 mg，59%)。LCMS (ESI, *m/z*): 427 $[M+H]^+$。

對掌性分離

【0527】 使用以下梯度條件將2-(1-乙基-2-甲基-3-哌啶基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-胺(**實例53**，130 mg，0.300mmol，1.00當量)藉由SFC純化：管柱：CHIRALPAK IG-03，2.0 cm I.D x 25 cm L (5 μm)；移動相A：Hex (8 mmol/L NH_3•MeOH)-HPLC，移動相B：EtOH-HPLC；流速：20 mL/min；梯度：16 min內30 B%至30 B%；254/220 nm，得到呈淡黃色固體狀之所需產物(**實例53b**；53.0 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.33 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 10.0, 9.2 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 4.20 - 3.90 (m, 2H), 3.49 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 3H), 2.30 - 2.24 (m, 4H), 1.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 427 [M+H]+。偵測到痕量之**實例53a**。

實例54：N-(2-(1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



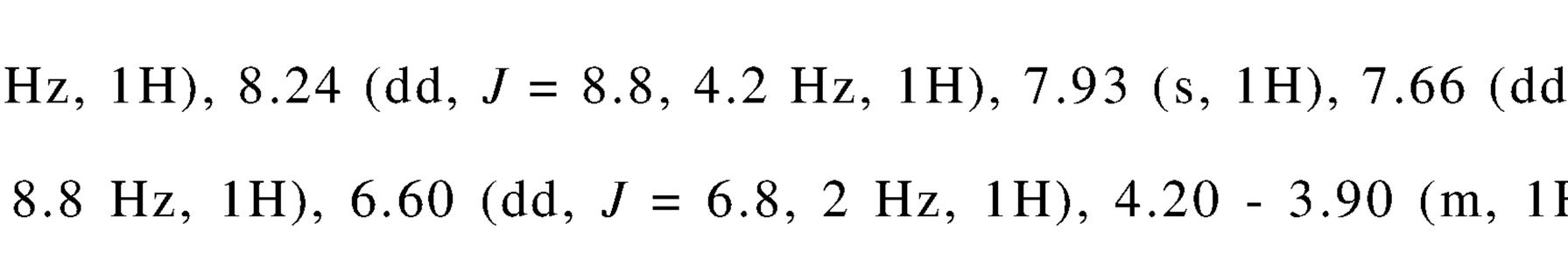
【0528】 向*N*-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例52b**，240 mg，0.570 mmol，1.00當量)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加無水$Pd(OH)_2$ (240 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在60℃下在氫氣氛圍(1-3 atm.)下攪拌4天。LCMS顯示反應完成。過濾出固體。將過濾物在減壓下濃縮且使用以下梯度條件將殘餘物藉由製備型HPLC純化：管柱：SunFire C18 OBD製備型

管柱，100 Å，5 μm，19 mm x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7.5 min內8% B至50% B；254/210 nm；Rt：6.28 min，得到呈灰白色固體狀之所需產物*N*-(2-(1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例54**，120 mg，50%)。LCMS (ESI, m/z): 427 [M+H]+。

對掌性分離

【0529】 使用以下梯度條件將2-(1-乙基-2-甲基-3-哌啶基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-5-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-胺(**實例54**，120 mg，0.282 mmol，1.00當量)藉由SFC純化：管柱：CHIRALPAK IG-03，2.0cm I.D x 25 cm L (5 μm)；移動相A：Hex (8 mmol/L NH_3.MeOH)-HPLC，移動相B：EtOH-HPLC；流速：20 mL/min；梯度：16 min內30% B至30% B；254/220 nm，得到呈淡黃色固體狀之所需產物(**實例54b**；53.0 mg，40%，99.3% ee)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.32 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 6.8, 2 Hz, 1H), 4.20 - 3.90 (m, 1H), 3.49 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.40 - 3.15 (m, 3H), 2.27-2.22 (m, 4H), 1.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 427 [M+H]+。偵測到痕量之其他異構體**實例54a**。

實例55：5-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯之合成



【0530】 向經吹掃且維持在氮氣惰性氛圍下之100-mL圓底燒瓶中放

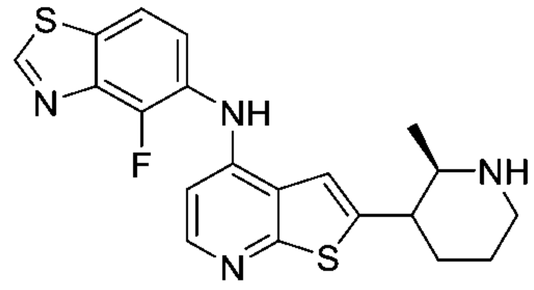
入5-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**實例20-1**，2.7 g，7.440 mmol，1.00當量)、4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(1.3 g，7.440 mmol，1.00當量)、K_2CO_3 (3.1 g，22.330 mmol，3.00當量)、G_3-Brettphos Pd (0.7 g，0.740 mmol，0.10當量)及第三丁醇(25 mL)。將所得溶液在60℃下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。將所得溶液濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(PE:EA = 1:1)純化，得到呈淺黃色固體狀之5-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**實例55**，2.8 g，77%)。LCMS (ESI, *m/z*): 497 $[M+H]^+$。

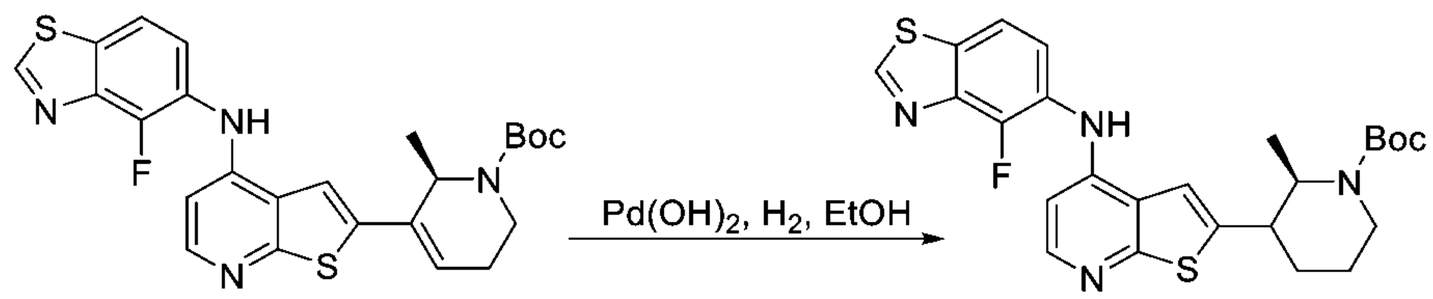
對掌性分離

【0531】使用以下梯度條件將5-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**實例55**，2.8 g，5.74 mmol)藉由SFC純化：管柱：CHIRAL ART直鏈澱粉-SA S-5 μm，250 x 20 mm；移動相A：CO_2：65，移動相B：EtOH (2 mM NH_3-MeOH)：35；流速：40 mL/min；254 nm；RT^1：6.86；RT^2：9.45。純化得到呈淺黃色固體狀之所需異構體(**實例55a**，1.2 g，42%；及**實例55b**，1.3g)。LCMS (ESI, *m/z*): 497 $[M+H]^+$。

實例56：4-氟-*N*-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成

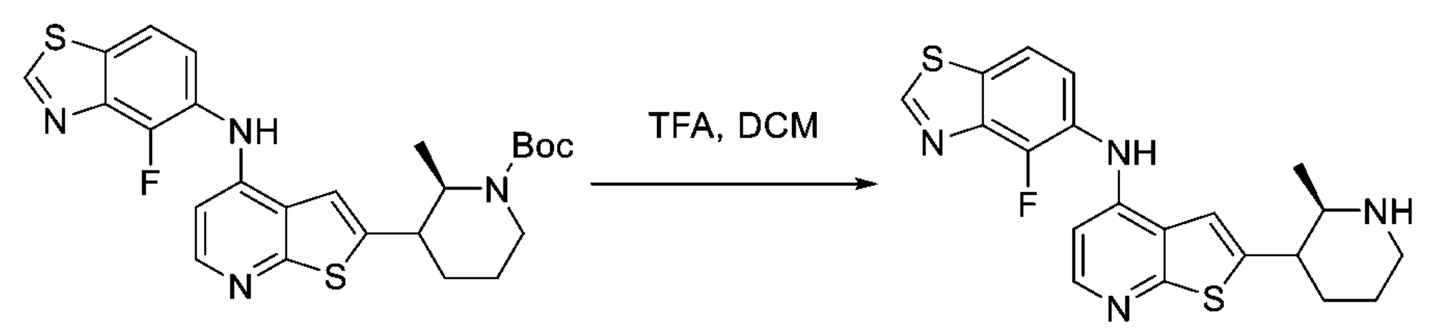
步驟1





【0532】 向5-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**實例55a**，1.2 g，2.420 mmol，1.00當量)於乙醇(35 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (2.4 g，1.00 w/w)。將混合物脫氣且用氫氣(1-3 atm)反填充。將所得溶液在60℃下攪拌16 h。LCMS顯示反應完成。過濾出固體。將濾液濃縮。使用以下梯度條件將殘餘物藉由製備型HPLC純化：管柱：Xselect CSH OBD管柱30 x 150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：8 min內10% B至30% B；254/210 nm；Rt：7.65 min。純化得到呈黃色固體狀之3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**實例56-1**，620 mg，51%)。LCMS (ESI, *m/z*): 499 $[M+H]^+$。

步驟2



【0533】 向50 mL圓底燒瓶中放入3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**實例56-1**，620 mg，1.240 mmol，1.00當量)、TFA (7 mL)及DCM (14 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌30 min。LCMS顯示反應完成。將混合物濃縮，得到400 mg (粗)之呈淺黃色固體狀之4-氟-*N*-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例56**)。LCMS (ESI, *m/z*): 399 $[M+H]^+$。

對掌性分離

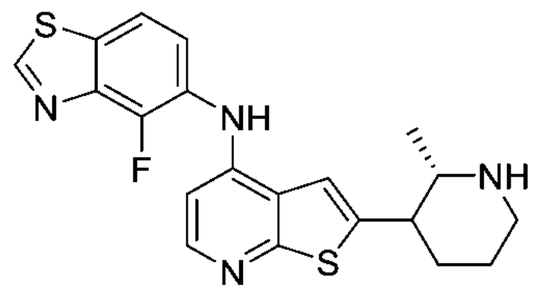
【0534】使用以下梯度條件將4-氟-*N*-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例56**，100 mg，0.250 mmol)藉由Pre-SFC-HPLC純化：管柱：CHIRAL ART纖維素-SB S-5 μm-02，250*20 mm；移動相A：CO_2：60，移動相B：EtOH (0.1% DEA)--HPLC：40；流速：50 mL/min；254 nm；RT^1：3.98 (**實例56a**)；RT2：5.43 (**實例56b**)。

【0535】使用以下梯度條件藉由製備型HPLC將**實例56a**進一步純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19 x 250 mm，10 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內15% B至28% B；254 /210 nm；Rt：5.43 min。純化得到49.2 mg (49%，99.1% ee)之呈淺黃色固體狀之4-氟-N-(2-((2R,3S)-2-甲基-哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺) (**實例56a**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.42 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 3.31 - 3.17 (m, 2H), 2.32 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 399 $[M+H]^+$。

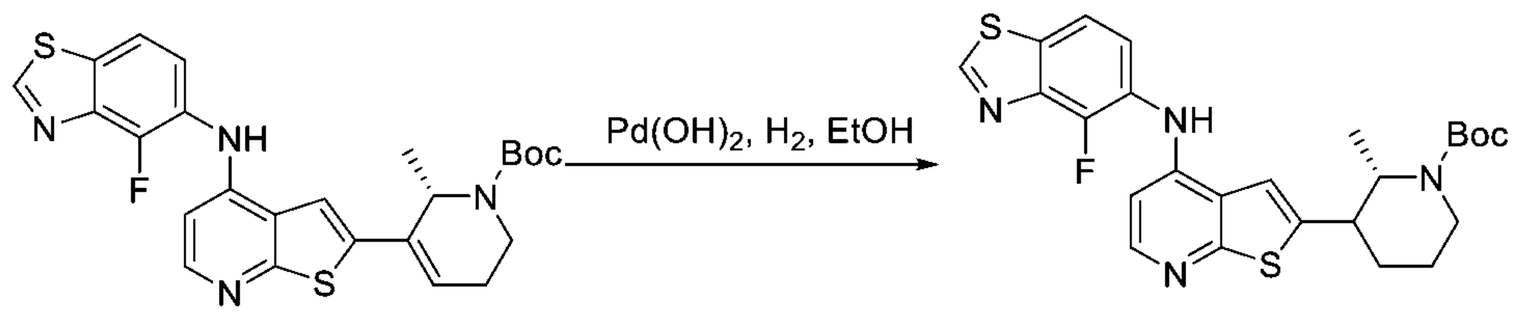
【0536】使用以下梯度條件藉由製備型HPLC將**實例56b**進一步純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19 x 250 mm，10 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內15% B至35% B；254 /210 nm；Rt：4.78 min。純化得到10.4 mg (10%，100% ee)之呈淺黃色固體狀之4-氟-N-(2-((2R,3R)-2-甲基-哌啶-3-

基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例56b**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.29 - 2.14 (m, 4H), 1.32 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 399 $[M+H]^+$。

實例57：4-氟-*N*-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成

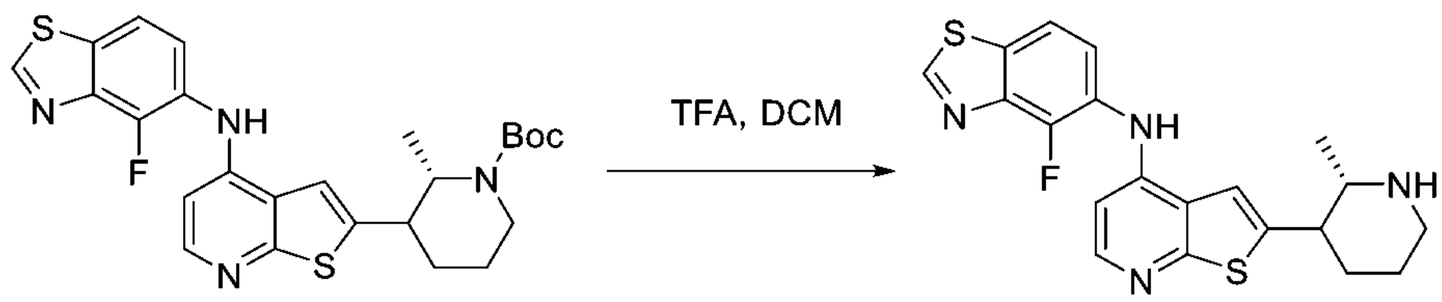


步驟1



【0537】向5-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**實例55b**，1.3 g，2.560 mmol，1.00當量)於乙醇(35 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2$/C (2.6 g，2.00 w/w)。將反應混合物脫氣且用氫氣(1-3 atm)反填充。將所得溶液在60℃下攪拌16 h。LCMS顯示反應完成。過濾出固體。將濾液濃縮。使用以下梯度條件將殘餘物藉由製備型HPLC純化：管柱：Xselect CSH OBD管柱 30 x 150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：8 min內20% B至30% B；254/210 nm；Rt：7.65 min。純化得到呈黃色固體狀之3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(**實例57-1**，620 mg，48%)。LCMS (ESI, *m/z*): 499 $[M+H]^+$。

步驟2



【0538】 向3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**實例57-1**，620 mg，1.240 mmol，1.00當量)於DCM (14 mL)中之溶液中添加TFA (7 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌30 min。LCMS顯示反應完成。使用以下梯度條件將混合物藉由製備型HPLC純化：管柱：Xselect CSH OBD管柱30 x 150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：8 min內20% B至30% B；254/210 nm；Rt：7.65 min。純化得到呈淺黃色固體狀之4-氟-*N*-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻吩并-[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例57**，400 mg，77%)。LCMS (ESI, *m/z*): 399 $[M+H]^+$。

對掌性分離

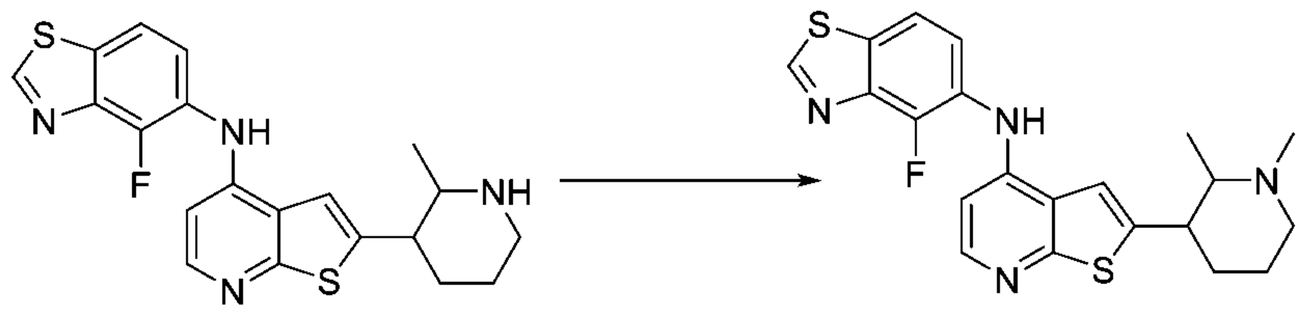
【0539】 使用以下梯度條件將4-氟-N-[2-(2-甲基-3-哌啶基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-5-胺(**實例57**，100 mg，0.250 mmol)藉由Pre-SFC-HPLC純化：管柱：CHIRAL ART纖維素-SB S-5μm-02，250x20 mm；移動相A：CO_2：60，移動相B：EtOH (0.1% DEA)--HPLC：40；流速：50 mL/min；254 nm；RT^1：3.98 (**實例57a**)；RT^2：5.43 (**實例57b**)。

【0540】 使用以下梯度條件藉由製備型HPLC將**實例57a**進一步純化：管柱：Xselect CSH OBD管柱30x150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7 min內5%

B至30% B；254/210 nm；Rt：6.95 min。純化得到38.9 mg (39%，99.3% ee)之呈淺黃色固體狀之4-氟-N-(2-((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻吩并-[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例57a**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.42 (m, 2H), 3.26 - 3.10 (m, 2H), 2.31 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.07 - 1.85 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 399 $[M+H]^+$。

【0541】使用以下梯度條件藉由製備型HPLC將**實例57b**進一步純化：管柱：Xselect CSH OBD管柱30x150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：8 min內5% B至30% B；254/210 nm；Rt：7.65 min。純化得到21.6 mg (21%，91.9% ee)之呈淺黃色固體狀之4-氟-N-(2-((2S,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻吩并-[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例57b**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.7, 5.0 Hz, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 2H), 2.34 - 2.14 (m, 3H), 2.05 - 1.84 (m,1H), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 399 $[M+H]^+$。

實例58-61：*N*-(2-(1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0542】 使用以下一般程序來製備實例58、59、60及61。向10-mL密封管中放入4-氟-*N*-[2-(2-甲基-3-哌啶基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-5-胺(60 mg，0.150 mmol，1.00當量)、HCHO (10 mg，0.320 mmol，2.00當量)及乙醇(3 mL)。在攪拌10 min之後，逐份添加$NaBH_3CN$ (19 mg，0.300 mmol，2.00當量)且將所得溶液在室溫下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。將混合物濃縮且將殘餘物藉由製備型HPLC純化。

實例58：*N*-(2-((2R,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺

【0543】 以**實例56a** (60 mg，0.150 mmol)為起始物質，遵循以上一般程序，使用以下梯度條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19x250 mm，10 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：8 min內15% B至25% B；254 /210 nm；Rt：6.1 min。純化得到49.6 mg (80%，100% ee)之呈淺黃色固體狀之*N*-(2-((2R,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例58**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.42 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.45 - 3.37(m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 413 $[M+H]^+$。

實例59：*N*-(2-((2S,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺

【0544】 以**實例57a** (60 mg，0.150 mmol)為起始物質，遵循以上一般程序，使用以下梯度條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19x250 mm，10 μm；移動相A：IPA (0.1% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：8 min內18% B至31% B；254 /210 nm；Rt：5.82 min。純化得到43.9 mg (70%，100% ee)之呈淺黃色固體狀之*N*-(2-((2S,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例59**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.42 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.0, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.79- 7.71 (m, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 3.67- 3.51 (m, 2H), 3.57 - 3.36 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.31-2.91 (m, 4H), 1.42 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 413 $[M+H]^+$。

實例60：*N*-(2-(1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺

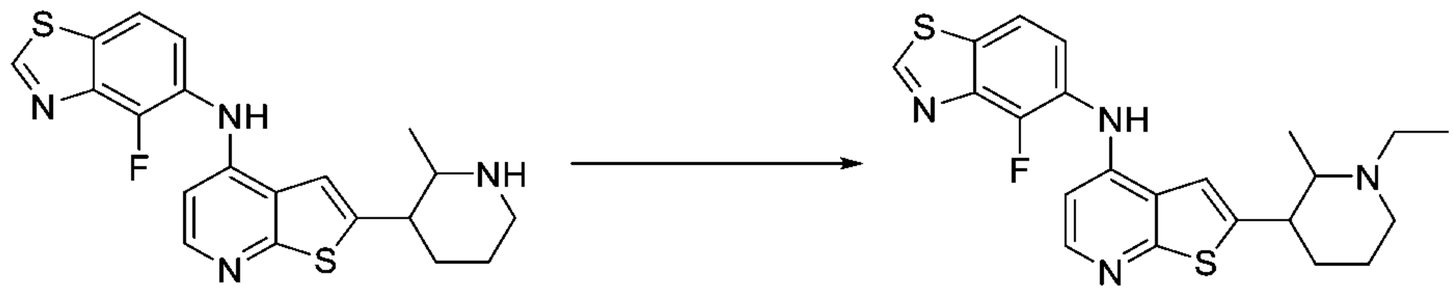
【0545】 以**實例56b** (30 mg，0.080 mmol)為起始物質，遵循以上一般程序，使用以下梯度條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：Xselect CSH OBD管柱30x150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：8 min內5% B至30% B；254/210 nm；Rt：7.65 min。純化得到9.8 mg (32%，100% ee)之呈淺黃色固體狀之*N*-(2-((2R,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例60**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.33 - 3.15(m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.21 (dt, *J* = 9.4,

4.4 Hz, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 414 $[M+H]^+$。

實例61：*N*-(2-((2S,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺

【0546】 以**實例57b** (30 mg，0.080 mmol)為起始物質，遵循以上一般程序，使用以下梯度條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：Sunfire製備型C18 OBD管柱，10 μm，19x250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內5% B至30% B；254/210 nm；Rt：6.95 min。純化得到9.9 mg (32%，100% ee)之呈淺黃色固體狀之*N*-(2-((2S,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例61**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.24 - 1.98 (m, 4H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 413 $[M+H]^+$。

實例62-65：*N*-(2-(1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0547】 向10-mL密封管中放入4-氟-N-[2-(2-甲基-3-哌啶基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-5-胺(1.00當量)、CH_3CHO (2.00當量)及甲醇(2 mL)。在攪拌10 min之後，按份添加$NaBH_3CN$ (2.00當量)且將

所得溶液在室溫下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。將混合物濃縮且將殘餘物藉由製備型HPLC純化。

實例62：*N*-(2-((2R,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺

【0548】 以**實例56a** (60 mg，0.150 mmol)為起始物質，遵循以上一般程序，使用以下梯度條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19x250 mm，10 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：8 min內15% B至25% B；254 /210 nm；Rt：6.38 min。純化得到44.4 mg (72%，100% ee)之呈淺黃色固體狀之N-(2-((2R,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例62**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 3H), 2.29 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.17-2.04 (m, 3H), 1.46 - 1.38 (m, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 427 $[M+H]^+$。

實例63：*N*-(2-((2S,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺

【0549】 以**實例57a** (60 mg，0.150 mmol)為起始物質，遵循以上一般程序，使用以下梯度條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19x250 mm，10 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：8 min內15% B至40% B；254 /210 nm；Rt：6.13 min。純化得到57 mg (89%，100%

ee)之呈淺黃色固體狀之*N*-(2-((2S,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例63**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.42 (s, 1H), 8.30-8.26 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 1H), 7.79 (dd, *J* = 12.3, 7.2 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 3.68 - 3.35 (m, 6H), 2.29 - 1.97 (m, 4H), 1.46 - 1.38 (m, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 427 $[M+H]^+$。

實例64：*N*-(2-((2R,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺

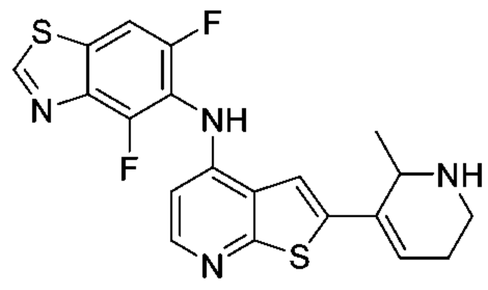
【0550】 以**實例56b** (30 mg，0.080 mmol)為起始物質，遵循以上一般程序，使用以下梯度條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：Xselect CSH OBD管柱30x150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：8 min內5% B至30% B；254/210 nm；Rt：7.65 min。純化得到19.1 mg (62%，100% ee)之呈淺黃色固體狀之*N*-(2-((2R,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例64**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.42 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.15 - 3.45 (m, 4H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 2.28 - 1.44 (m, 4H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 427 $[M+H]^+$。

實例65：*N*-(2-((2S,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺

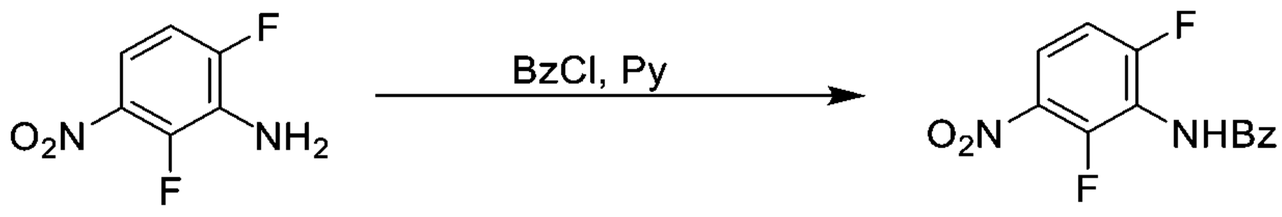
【0551】 以**實例57b** (30 mg，0.080 mmol)為起始物質，遵循以上

一般程序，使用以下梯度條件將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：Xselect CSH OBD管柱30x150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：8 min內5% B至30% B；254/210 nm；Rt：7.65 min。純化得到9.4 mg (30%，100% ee)之呈淺黃色固體狀之所需產物*N*-(2-((2S,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例65**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 4.10 - 3.41 (m, 3H), 3.31 - 3.17 (m, 3H), 2.23 - 2.03 (m, 4H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 427 $[M+H]^+$。

實例66：4,6-二氟-*N*-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并-[d]噻唑-5-胺之合成



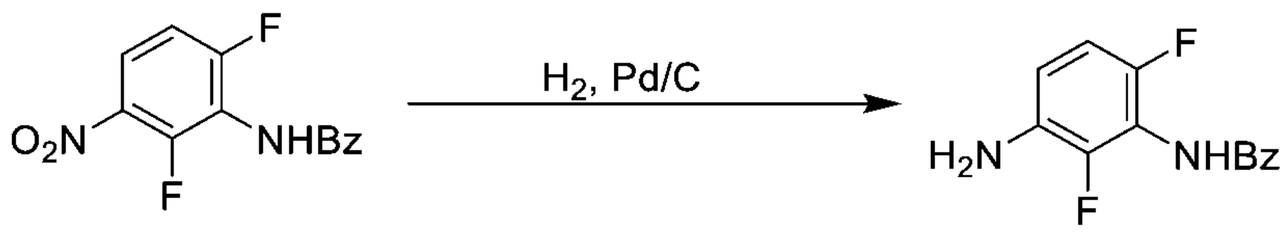
步驟1



【0552】 向2,6-二氟-3-硝基苯胺(**實例66-1**，40g，229.75mmol)於吡啶(100mL)中之溶液中逐滴添加苯甲醯氯(32.03mL，275.7mmol)。將混合物在50℃下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成，且將混合物用水中止反應且用EA萃取。將有機層用5% HCl (水溶液)及鹽水洗滌，濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA = 8/1)純化，得到呈淡黃色固體狀之N-(2,6-

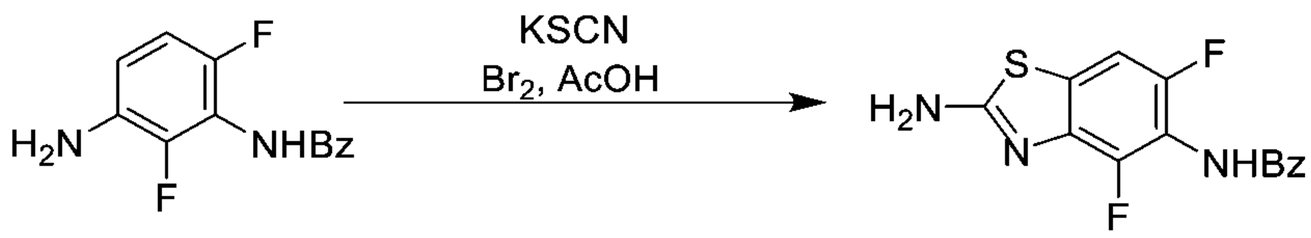
二氟-3-硝基苯基)苯甲醯胺(**實例66-2**，44 g，68%)。

步驟2



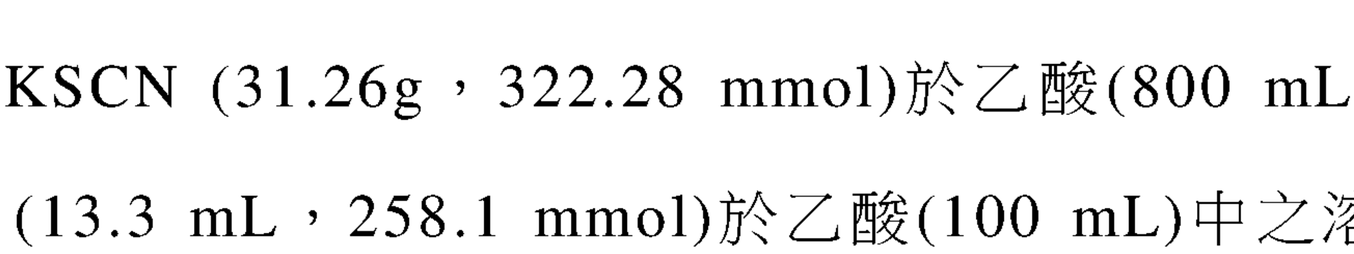
【0553】 向N-(2,6-二氟-3-硝基苯基)苯甲醯胺(**實例66-2**，44 g，158.3mmol)於甲醇(500 mL)中之溶液中添加Pd/C (2g)。將氫氣引入混合物中。將混合物在室溫下攪拌4 h。LCMS顯示反應完成。過濾出固體。將濾液在真空下濃縮，得到呈灰白色固體狀之N-(3-胺基-2,6-二氟-苯基)苯甲醯胺(**實例66-3**，32 g，81%)。

步驟3



【0554】 向N-(3-胺基-2,6-二氟-苯基)苯甲醯胺(**實例66-3**，32 g，129.0 mmol)及KSCN (31.26g，322.28 mmol)於乙酸(800 mL)中之溶液中逐滴添加Br_2 (13.3 mL，258.1 mmol)於乙酸(100 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。藉由過濾收集固體且濃縮。用$NH_3•H_2O$將pH值調節至10，收集固體，用水洗滌且乾燥，得到呈淡黃色固體狀之N-(2-胺基-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)苯甲醯胺(**實例66-4**，26 g，66%)。

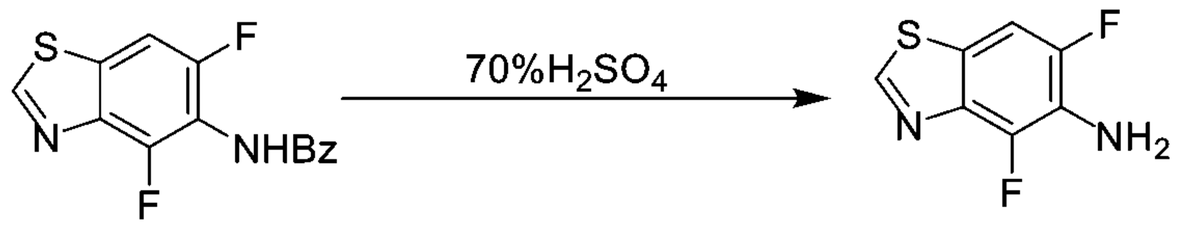
步驟4



【0555】 向N-(2-胺基-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)苯甲醯胺(**實例66-4**，26 g，85.25 mmol)於THF (400mL)中之溶液中添加t-BuONO (13.49

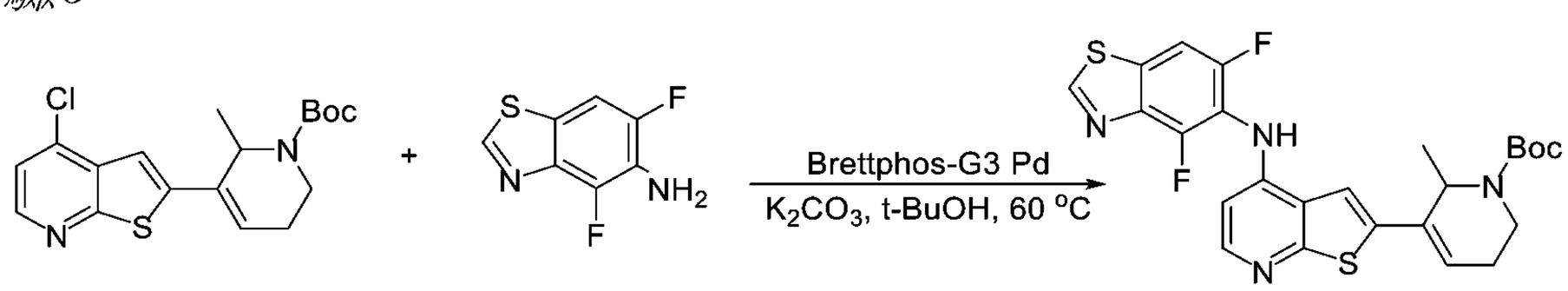
g，131.02 mmol)。將混合物在65℃下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。將所得溶液濃縮且藉由矽膠急驟層析(PE:EA = 2:1)純化，得到呈紅色固體狀之N-(4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)苯甲醯胺(實例**66-5**，21 g，85%)。

步驟5



【0556】 將N-(4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)苯甲醯胺(**實例66-5**，21.g，72.4mmol)於70% H_2SO_4 (100.mL)中之溶液在100℃下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。用飽和Na_2CO_3將pH值調節至10。收集固體，乾燥，接著藉由矽膠急驟層析(PE/EA = 4/1)純化以提供呈淡黃色固體狀之4,6-二氟苯并-[d]噻唑-5-胺(**實例66-6**，11.4 g，84%)。

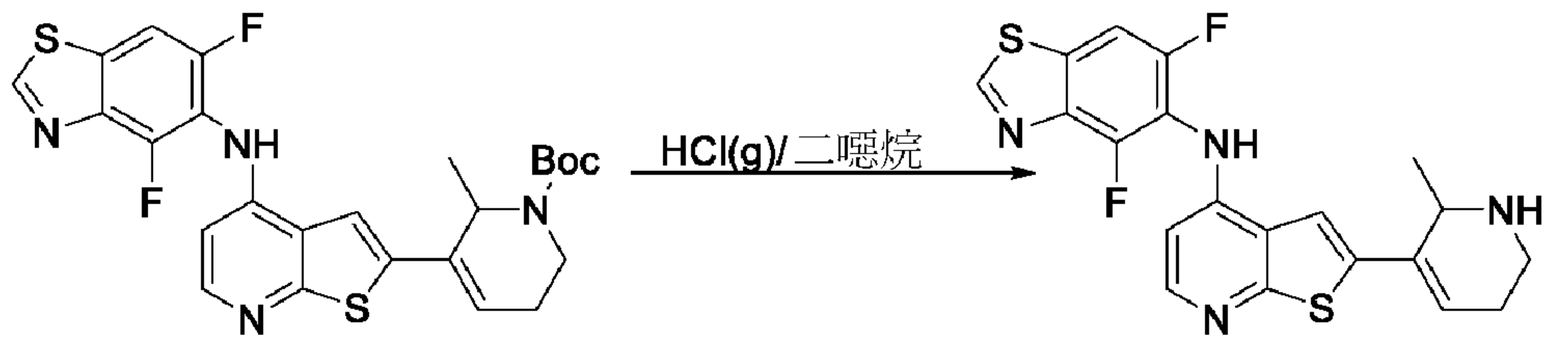
步驟6



【0557】 向5-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**實例20-1**，7.0 g，19.180 mmol，1.00當量)、4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例66-6**，3.9 g，21.100 mmol，1.10當量)及K_2CO_3 (7.9 g，57.550 mmol，3.00當量)於第三丁醇(150 mL)中之溶液中添加BrettPhos-G3 Pd (1.7 g，1.920 mmol，0.10當量)。將所得混合物在60℃下在氮氣氛圍下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。過濾出固體。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物使用乙酸乙酯/石油醚(1/1)在矽膠上藉由急驟層析純化以提供呈淡黃色固體狀之5-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**實例**

66-7，9.1 g，93%)。LCMS (ESI, *m/z*): 515 $[M+H]^+$。

步驟7



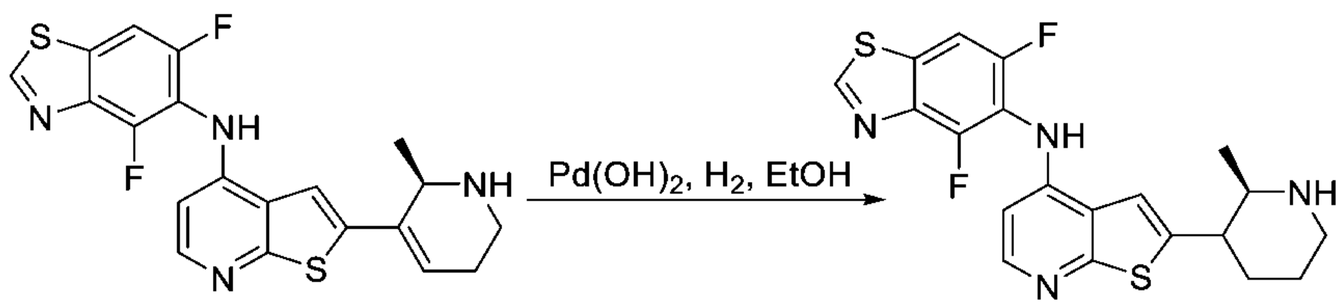
【0558】向5-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**實例66-7**，4.3 g，8.320 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷(30 mL)及甲醇(1.5 mL)中之溶液中添加HCl (g) (4M二噁烷溶液，30 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。將混合物用Et_2O稀釋。藉由過濾收集固體，用Et_2O洗滌且在減壓下乾燥以提供呈淡黃色固體狀之4,6-二氟-N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并-[d]噻唑-5-胺(**實例66**，3.9 g，96%)。LCMS (ESI, *m/z*): 415 $[M+H]^+$。

對掌性分離

【0559】使用以下梯度條件將4,6-二氟-N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯并[d]噻唑-5-胺(實例**66**，790 mg，1.910 mmol)藉由SFC純化：管柱：CHIRALPAK AS-H，5x25 cm，5 μm；移動相A：CO_2：50，移動相B：MeOH (2 mM NH_3-MeOH)：50；流速：180 mL/min；220 nm；RT^1：3.81 (**實例66a**)；RT^2：5.2 (**實例66b**)以提供呈灰白色固體狀之(R)-4,6-二氟-N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例66a** 29.8 mg，4%，>99% ee)及(S)-4,6-二氟-N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯并[d]噻唑-5-胺(**實例66b** 20.6 mg，3%，>99%

ee)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.32 (s, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.34 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 2.96 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.50 - 2.20 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 415 $[M+H]^+$。

實例67：4,6-二氟-N-(2-((2R)-2-甲基-哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0560】 向(R)-4,6-二氟-N-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并-[d]噻唑-5-胺(**實例66a**，310 mg，0.750 mmol，1.00當量)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2$/C (310 mg，w/w = 1/1)。將混合物在65℃下在氫氣氛圍(1-3 atm.)下攪拌72小時。LCMS顯示形成所需產物。將所得溶液過濾且將濾液在減壓下濃縮。使用以下梯度條件將殘餘物藉由製備型HPLC純化：管柱：SunFire C18 OBD製備型管柱，100 Å，5 μm，19 mm x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/ min；梯度：7.5 min內16% B至18% B；254/210 nm；Rt：6.38 min以提供呈灰白色固體狀之4,6-二氟-N-(2-((2R)-2-甲基-哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例67**，100 mg，32%)。LCMS (ESI, m/z): 417$[M+H]^+$。

對掌性分離

【0561】 使用以下梯度條件將4,6-二氟-N-(2-((2R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例67**，300 mg)藉由製備型SFC純化：管柱：CHIRALPAK IG UL001，20x250 mm，5 μm；移動

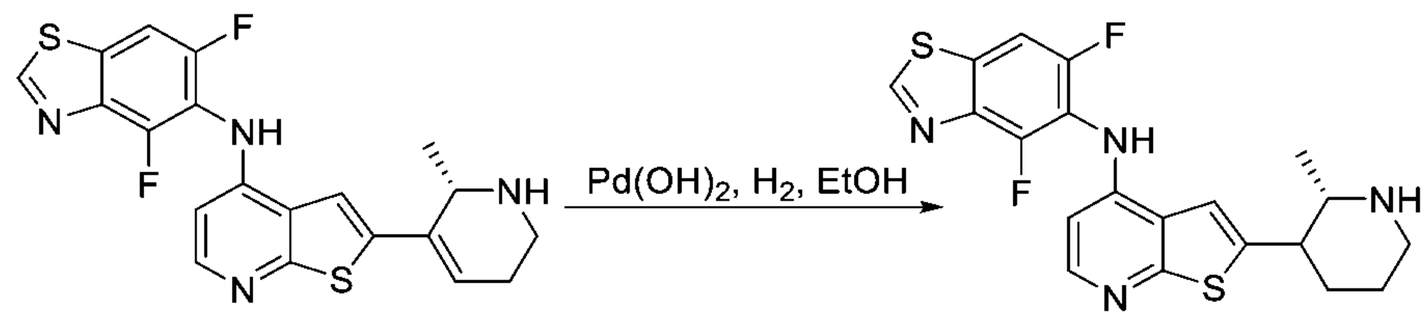
相A：Hex (8 mmol/L NH_3•MeOH)-HPLC，移動相B：EtOH-HPLC；流速：20 mL/min；梯度：12.5 min內50% B至50% B；220/254 nm；RT^1：6.535，4,6-二氟-N-(2-((2R,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例67a**，50 mg，17%)；RT^2：9.344，4,6-二氟-N-(2-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例67b**，191mg，65%)，得到呈灰白色固體狀之所需產物。LCMS (ESI, *m/z*): 417 $[M+H]^+$。

【0562】使用以下梯度條件藉由製備型HPLC將**實例67a**進一步純化：管柱：Xselect CSH OBD管柱30x150 mm 5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：8 min內20% B至50% B；254/210 nm；Rt：7.66 min，得到呈淡黃色固體狀之所需產物4,6-二氟-N-(2-((2R,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并-[d]噻唑-5-胺(**實例67a**，82.2 mg，82%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d4) δ 9.36 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 18 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.65 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.50 (td, J = 12.9, 6.7 Hz, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.30 - 3.10 (m, 1H), 2.40 - 1.86 (m, 4H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0563】使用以下梯度條件藉由製備型HPLC將**實例67b**進一步純化：管柱：CHIRALPAK AD-3 3x100 mm，3 μm；共溶劑：EtOH (0.1% DEA)；梯度(B%)：4.0 min內10%至50%，在50%下保持2.0 min；反壓力(psi)：1500.000；流速(ml/min)：2；溫度：35；偵測器：220 nm，得到呈灰白色固體狀之所需產物4,6-二氟-N-(2-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并-[d]噻唑-5-胺(**實例67b**，65 mg，65%，>95% ee)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.39 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 6.9

Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.45 - 3.25 (m, 2H), 2.35 - 2.15 (m, 3H), 2.10 - 1.90 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 417 $[M+H]^+$。

實例68：4,6-二氟-N-[2-[(2S)-2-甲基-3-哌啶基]-噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-5-胺之合成



【0564】 向(S)-4,6-二氟-N-(2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺(**實例66b**，330 mg，0.800 mmol，1.00當量)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (330 mg，w/w = 1/1)。將混合物在65℃下在氫氣氛圍(1-3 atm.)下攪拌72小時。LCMS顯示反應完成。將所得溶液過濾且將過濾物在減壓下濃縮。使用以下梯度條件將殘餘物藉由製備型HPLC純化：管柱：SunFire C18 OBD製備型管柱，100 Å，5 μm，19 mm x 250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7.5 min內16% B至18% B；254/210 nm；Rt：6.38 min以提供呈灰白色固體狀之4,6-二氟-N-[2-[(2S)-2-甲基-3-哌啶基]-噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-5-胺(**實例68**，110 mg，33%)。LCMS (ESI, *m/z*): 417 $[M+H]^+$。

對掌性分離

【0565】 將**實例68**藉由SFC純化(管柱：CHIRALPAK AD-H SFC，5x25 cm，5 μm；移動相A：CO_2：50，移動相B：EtOH (2 mM NH_3-MeOH)：50；流速：180 mL/min；220 nm；RT^1：4.2，**實例68a**；

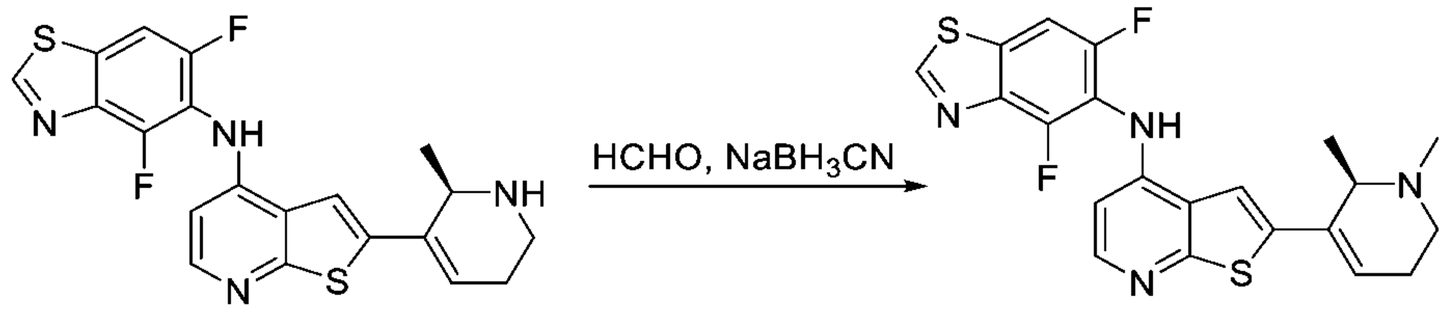
RT^2：6.0，**實例68b**。

【0566】將**實例68a**經由製備型HPLC進一步純化(管柱：XBridge製備型OBD C18管柱，30x150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmoL/L NH4HCO3 + 0.1% NH3.H2O)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7 min內23 B至43 B；254/210 nm；RT^1：6.73)。純化產生呈灰白色固體狀之4,6-二氟-N-(2-((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例68a**，23.3 mg，產率：22%，99% ee)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.32 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.33 (dt, J = 5.6, 1.9 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.93 - 2.60 (m, 3H), 2.17 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.91 - 1.60 (m, 3H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$。

【0567】將**實例68b**經由製備型HPLC進一步純化，管柱：CHIRALPAK AD-3 3*100 mm，3 μm；共溶劑：EtOH(0.1% DEA)；梯度(B%)：4.0 min內10%至50%，在50%下保持2.0 min；反壓力(psi)：1500.000；流速(ml/min)：2；溫度：35；偵測器：220 nm以提供4,6-二氟-N-(2-((2S,3S)-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例68b**，6 mg，5%，99% ee)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.37 (s, 1H), 8.30 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 2H), 2.31 - 2.14 (m, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$。

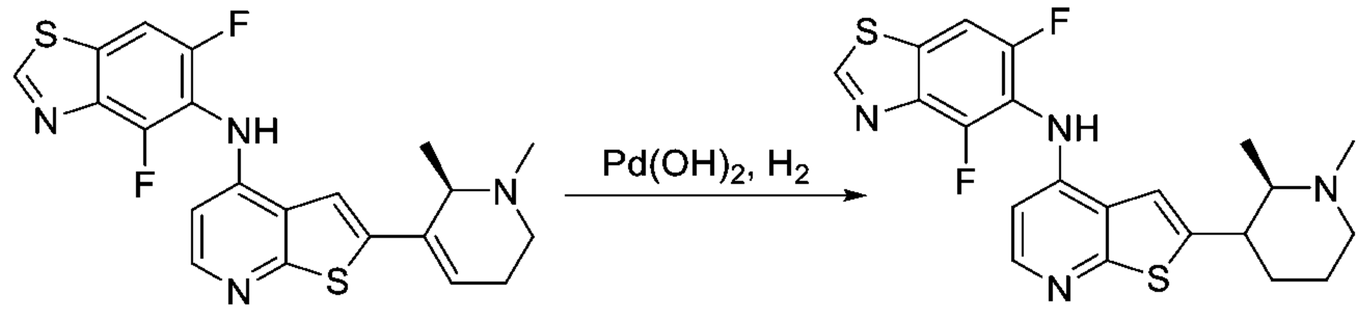
實例69：(R)-N-(2-(1,2-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-

b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0568】 向(R)-4,6-二氟-N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例66a**，400 mg，0.970 mmol，1.00當量)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加HCHO (391 mg，4.830 mmol，5.00當量)及$NaBH_3CN$ (182 mg，2.900 mmol，3.00當量)。將所得溶液在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。將所得溶液用水中止反應且用EA萃取。將經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物使用二氯甲烷/甲醇(1:1)藉由製備型TLC純化以提供(R)-N-(2-(1,2-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例69**，320 mg，78%)。LCMS (ESI, *m/z*): 429 $[M+H]^+$

實例70：N-(2-((2R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并-[d]噻唑-5-胺之合成



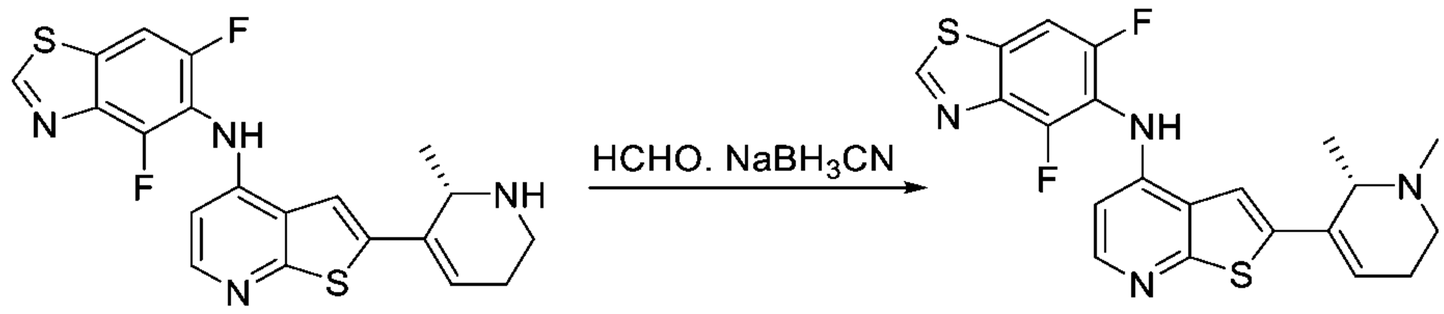
【0569】 向(R)-N-(2-(1,2-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例69**，320 mg，0.750 mmol，1.00當量)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (320 mg，w/w = 1/1)。將所得混合物在60℃下在氫氣氛圍(1-3 atm.)下攪拌隔夜。將反應混合物過濾且將過濾物濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，管柱：Sunfire製備型C18 OBD管柱，10 μm，19*250 mm；移動相A：水

(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：8 min內30% B至60% B；254/210 nm；Rt：7.65 min，得到呈灰白色固體狀之N-(2-((2R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并-[d]噻唑-5-胺(**實例70**，80 mg，25%)。LCMS (ESI, *m/z*): 431 $[M+H]^+$。

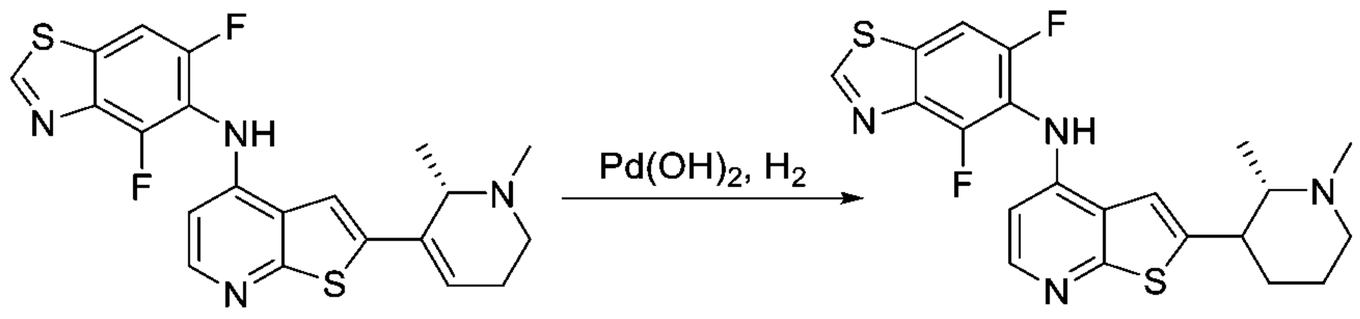
對掌性分離

【0570】使用以下梯度條件將N-(2-((2R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并-[d]噻唑-5-胺(**實例70**，80 mg，0.190 mmol，1.00當量)藉由對掌性HPLC純化：管柱：CHIRALPAK IG UL001，20x250 mm，5 μm；移動相A：Hex (8 mmol/L NH_3-MeOH)--HPLC，移動相B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：12.5 min內50% B至50% B；220/254 nm；分離得到RT^1：6.535，痕量之呈灰白色固體狀之N-(2-((2R,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例70a**)；RT^2：9.344，N-(2-((2R,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]-噻唑-5-胺(**實例70b**，50.3 mg，62%)。LCMS (ESI, *m/z*): 431 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 1H), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.30 - 2.00 (m, 4H), 1.39 - 1.20 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 431 $[M+H]^+$。

實例71：N-(2-((2S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻吩并-[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0571】 向(S)-4,6-二氟-N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例66b**，400 mg，0.970 mmol，1.00當量)於甲醇(16 mL)中之溶液中添加HCHO (391 mg，4.830 mmol，5.00當量)及$NaBH_3CN$ (182 mg，2.90 mmol，3.00當量)。將所得溶液在室溫下攪拌1小時。將所得混合物用水中止反應且用EA萃取。將經合併之有機相濃縮且將殘餘物使用二氯甲烷:甲醇(1:1)藉由製備型TLC純化以提供N-(2-((2S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻吩并-[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例71-1**，300 mg，73%)。LCMS (ESI, *m/z*): 429 $[M+H]^+$。



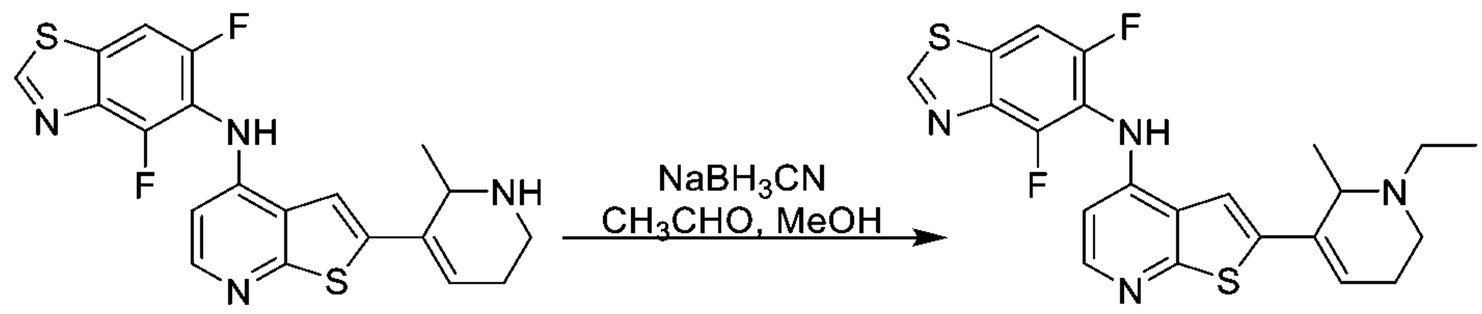
【0572】 向N-(2-((2S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟-苯并[d]噻唑-5-胺(**實例71-1**，300 mg，0.700 mmol，1.00當量)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (300 mg，w/w = 1/1)。將所得混合物在60℃下在氫氣氛圍(1-3 atm.)下攪拌隔夜。將反應混合物過濾。將濾液濃縮且將殘餘物藉由製備型HPLC純化，管柱：Sunfire製備型C18 OBD管柱，10 μm，19x250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：8 min內30% B至60% B；254/210 nm；Rt：7.65 min以提供呈灰白色固體狀之N-[2-[(2S)-1,2-二甲基-3-哌啶基]-噻吩并-[2,3-b]吡啶-4-基]-4,6-二氟-1,3-苯并噻唑-5-胺(**實例71**，90 mg，30%)。LCMS (ESI, *m/z*): 431 $[M+H]^+$。

對掌性分離

【0573】 使用以下梯度條件將N-[2-[(2S)-1,2-二甲基-3-哌啶基]-噻

吩并-[2,3-b]吡啶-4-基]-4,6-二氟-1,3-苯并噻唑-5-胺(**實例71**，90 mg，0.210 mmol，1.00當量)藉由對掌性HPLC純化：管柱：CHIRALPAK IG UL001，20x250 mm，5 μm；移動相A：Hex (8 mmol/L NH_3-MeOH)，移動相B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：12.5 min內50% B至50% B；220/254 nm；RT^1：6.535，痕量呈灰白色固體狀之N-(2-((2S,3R)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例71a**)；RT^2：9.344，N-(2-((2S,3S)-1,2-二甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例71b**，57.7 mg，63%)。$[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.39 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 3.50 - 3.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.30 - 1.95 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 431$[M+H]^+$。

實例72：*N*-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



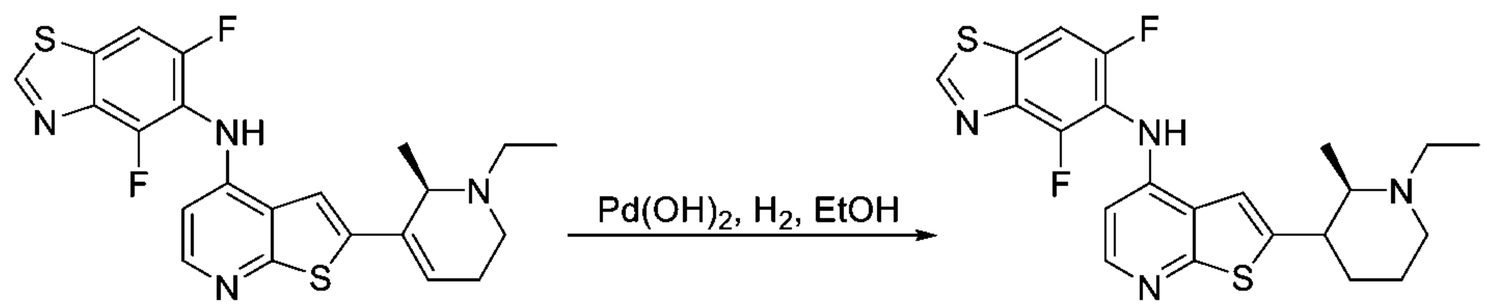
【0574】向4,6-二氟-N-(2-(2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例66**，1.1 g，2.650 mmol，1.00當量)及CH_3CHO (875 mg，7.951 mmol，3.00當量)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加$NaBH_3CN$ (510 mg，7.951 mmol，3.00當量)。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用水(50 mL)稀釋。藉由過濾收集固體，乾燥且使用DCM/MeOH (8:1)在矽膠上藉由急驟層析

純化以提供呈灰白色固體狀之*N*-(4,6-二氟苯并-[d]噻唑-5-基)-2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-胺(**實例72**，1.1 g，90%)。LCMS (ESI, *m/z*): 443 $[M+H]^+$。

對掌性分離

【0575】使用以下梯度條件將異構體之混合物(**實例72**，1.1 g，2.365 mmol)藉由SFC純化：管柱：CHIRALPAK AS-H SFC，5x25 cm，5 μm；移動相A：CO_2：50，移動相B：MeOH (2 mMNH_3-MeOH)：50；流速：150 mL/min；220 nm；RT^1：4.09 (**實例72a**)；RT^2：7.39 (**實例72b**)。純化得到呈灰白色固體狀之**實例72a** (60.2 mg，6%，100% ee)及**實例72b** (57.0 mg，6%，100% ee)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.29 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.35 - 6.28 (m, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 443 $[M+H]^+$。

實例73：*N*-(2-((2R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]-吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并-[d]噻唑-5-胺之合成



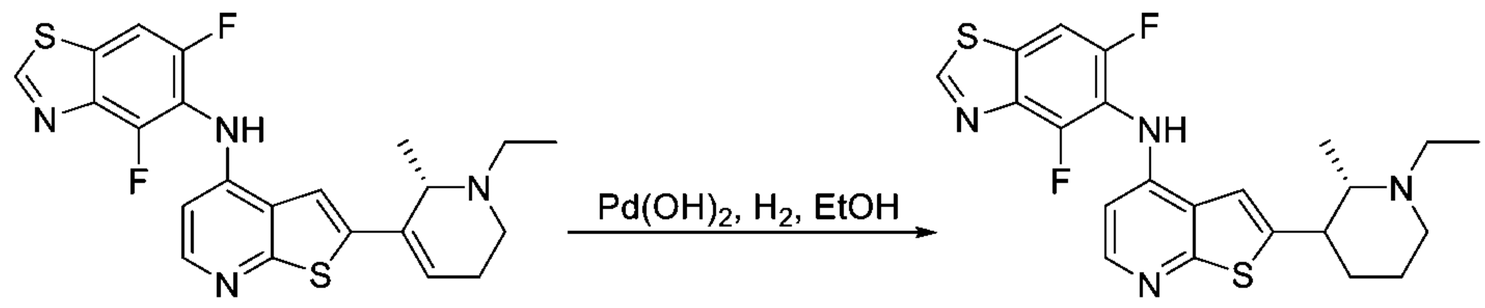
【0576】向(*R*)-N-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]-吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例72a**，360 mg，0.810 mmol，1.00當量)於乙醇(30 mL)中之溶液中添加無水$Pd(OH)_2$ (360 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在65℃下在氫氣氛圍(10 atm.)下攪拌24 h。

LCMS顯示反應完成。藉助於矽藻土過濾所得混合物。將過濾物濃縮且將殘餘物使用DCM/MeOH (7:1)藉由製備型TLC純化，得到呈灰白色固體狀之N-(2-((2R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-噻吩并[2,3-b]-吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例73**，140 mg，39%)。LCMS (ESI, *m/z*): 445 $[M+H]^+$。

對掌性分離

【0577】使用以下梯度條件將N-(2-(1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例73**，140 mg，0.315 mmol)藉由SFC純化：管柱：CHIRALPAK IG HPLC，20x250 mm，5 μm；移動相A：Hex (8 mmol/L NH_3.MeOH)，移動相B：EtOH；流速：17 mL/min；梯度：13 min內50% B至50% B；220/254 nm；RT^1：9.434。純化得到呈白色固體狀之*N*-[2-((2R,3R)1-乙基-2-甲基-3-哌啶基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基]-4,6-二氟-1,3-苯并噻唑-5-胺(**實例73b**，70 mg，50%，100% ee)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.35 (s, 1H), 8.23 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.54 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 3.82 - 3.79 (m, 1H), 3.50 - 3.47 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 3H), 2.26 - 2.01 (m, 4H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 445 $[M+H]^+$。偵測到痕量之其他異構體**實例73a**。

實例74：*N*-[2-[(2S)-1-乙基-2-甲基-3-哌啶基]噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基]-4,6-二氟-1,3-苯并噻唑-5-胺之合成



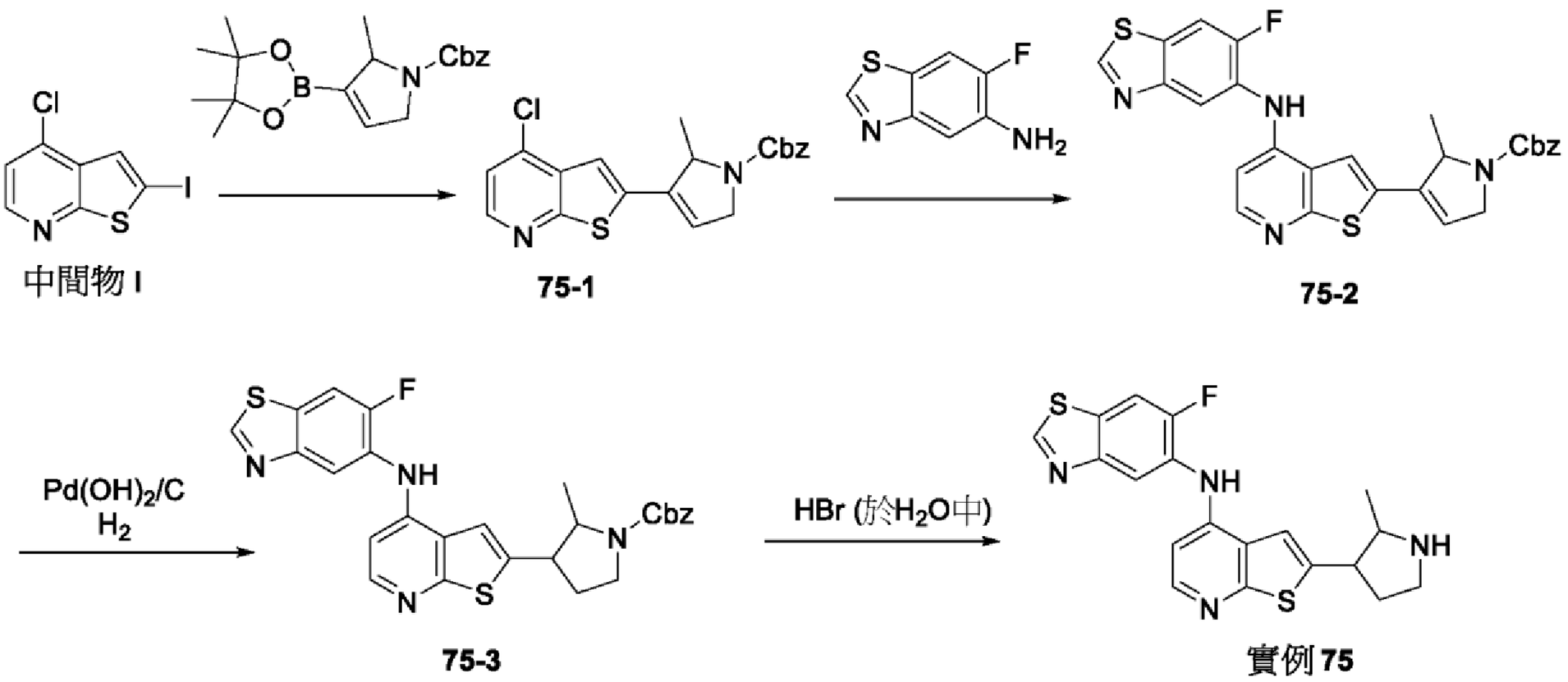
【0578】 向*(S)*-N-(2-(1-乙基-2-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例72a**，370 mg，0.835 mmol，1.00當量)於乙醇(30 mL)中之溶液中添加無水$Pd(OH)_2$ (360 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在65℃下在氫氣氛圍(10 atm.)下攪拌24 h。LCMS顯示反應完成。藉助於矽藻土過濾所得混合物。將過濾物濃縮且將殘餘物使用DCM/MeOH (8:1)藉由製備型TLC純化，得到呈灰白色固體狀之*N*-[2-[(2S)-1-乙基-2-甲基-3-哌啶基]-噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]-4,6-二氟-1,3-苯并噻唑-5-胺(**實例74**，130 mg，35%)。LCMS (ESI, *m/z*): 445 $[M+H]^+$。

對掌性分離

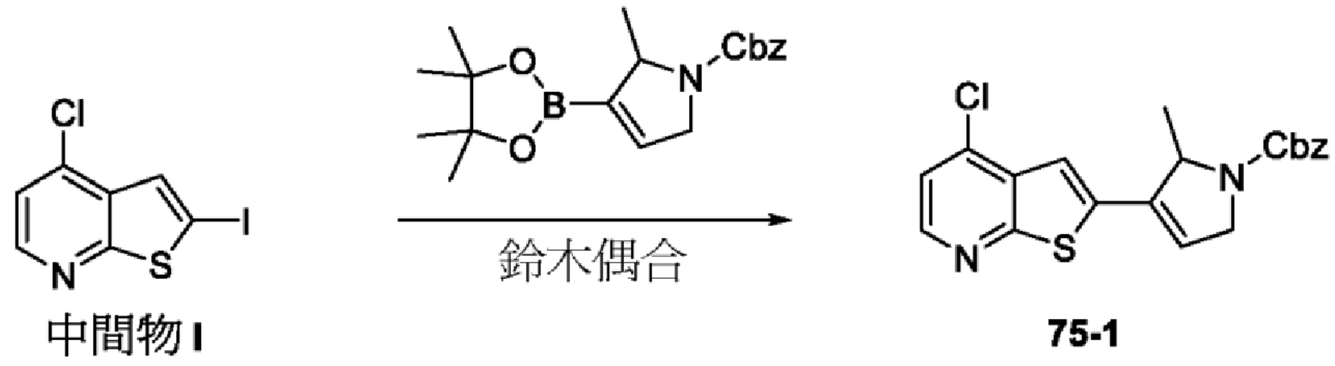
【0579】 使用以下梯度條件將**實例74** (130 mg，0.293 mmol)藉由SFC純化：管柱：CHIRALPAK IG HPLC，20x250 mm，5 μm；移動相A：Hex (8 mmol/L NH_3-MeOH)，移動相B：EtOH；流速：17 mL/min；梯度：12 min內50% B至50% B；220/254 nm；RT^1：16.078。純化得到呈白色固體狀之*N*-(2-((2S,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例74b**，70 mg，54%，99.8% ee)。LCMS (ESI, *m/z*): 445 $[M+H]^+$。分析條件：管柱：CHIRALPAK IG-3 0.46x5 cm，3 μm；移動相：Hex (0.2% DEA):EtOH = 50:50；流速(ml/min)：1；溫度：25；偵測器：254 nm。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.37 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.63 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.12 - 4.10 (m, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 1H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 3H), 2.31 - 2.02 (m, 4H), 1.54 - 1.42 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.31 - 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

LCMS (ESI, m/z): 445 $[M+H]^+$。偵測到痕量之其他異構體**實例74a**。

實例75：6-氟-N-(2-(2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



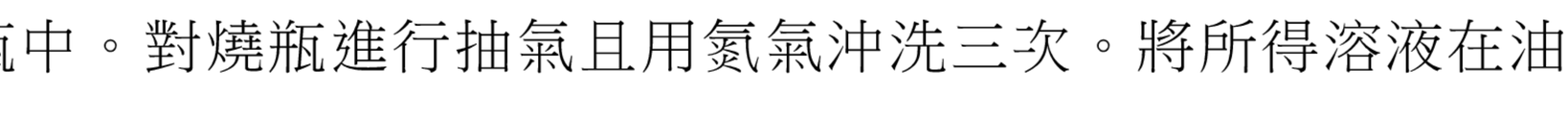
3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯之合成



【0580】 將4-氯-2-碘-噻酚并[2,3-b]吡啶(**中間物I**，1.9 g，6.440 mmol，1.00當量)、2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2,5-二氫-吡咯-1-甲酸苯甲酯(2.2 g，6.440 mmol，1.00當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (0.4 g，0.644 mmol，0.10當量)及*t*-BuONa (1.8 g，19.320 mmol，3.00當量)於1,4-二噁烷(20.0 mL)及水(2.0 mL)中之溶液放入250-ml圓底燒瓶中。對燒瓶進行抽氣且用氮氣沖洗三次。將所得溶液在70℃下攪拌2 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物施加至矽膠上且用乙酸乙酯/石油醚(1/4)溶離，得到呈黃色油狀之所需產物3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-

甲酸苯甲酯(**75-1**，2.2 g，89%)。LCMS (ESI, *m/z*): 385 $[M+H]^+$。

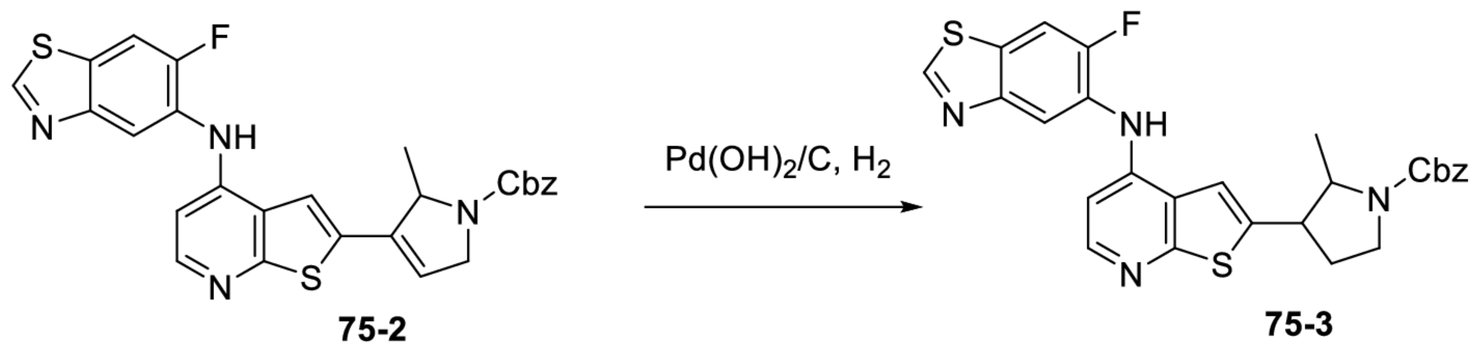
3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯之合成



75-1 **75-2**

【0581】 將3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫吡咯-1-甲酸苯甲酯(**75-1**，300 mg，0.780 mmol，1.00當量)、6-氟-1,3-苯并噻唑-5-胺(131 mg，0.780 mmol，1.00當量)、Cs_2CO_3 (762 mg，2.340 mmol，3.00當量)、$Pd(OAc)_2$ (18 mg，0.078 mmol，0.10當量)及BINAP (97 mg，0.390 mmol，0.20當量)於1,4-二噁烷(10.0 mL)中之溶液放入50-ml圓底燒瓶中。對燒瓶進行抽氣且用氮氣沖洗三次。將所得溶液在油浴中在90℃下攪拌15 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物施加至矽膠上且用乙酸乙酯/石油醚(1/5)溶離，得到呈黃色油狀之所需產物3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(**75-2**，170 mg，42%)。LCMS (ESI, *m/z*): 517 $[M+H]^+$。

3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯之合成

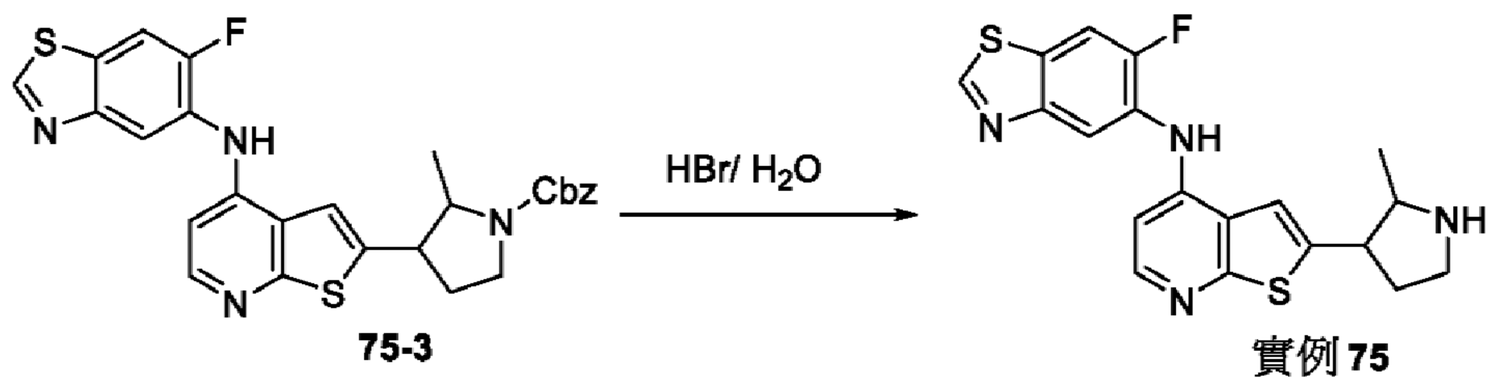


75-2 **75-3**

【0582】 向3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-

2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(**75-2**，170 mg，0.330 mmol，1.00當量)於乙醇(10.0 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (170 mg，1.00 w/w)。對燒瓶進行抽氣且用氮氣沖洗三次，隨後用氫氣沖洗。將反應混合物在油浴中在90℃下在氫氣氛圍(氣囊)下攪拌15 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物過濾且在減壓下濃縮。粗3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯**75-3**未進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*): 519 $[M+H]^+$。

6-氟-N-(2-(2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



75-3 **實例75**

【0583】將3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(**75-3**，105 mg，0.200 mmol，1.00當量)於HBr (40% H_2O溶液，3.0 ml)中之溶液在室溫下攪拌0.5 h。LCMS顯示反應完成。將所得溶液藉由製備型-HPLC (管柱：X Bridge製備型C18 OBD 19×150 mm，5 um；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3\bullet H_2O$)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7.5 min內5% B至52% B；254/210 nm；Rt：7.17 min)純化，得到呈無色固體狀之所需產物6-氟-N-(2-(2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例75**，21 mg，27%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.23 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 3.68 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 1H),

3.23 - 3.00 (m, 2H), 2.56 - 2.37 (m, 1H), 2.30 - 2.03 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 385 $[M+H]^+$。分析條件：管柱：XBridge BEH Shield RP18管柱2.1×50 mm，2.5 um；移動相A：水+6.5 mM NH_4HCO_3 (pH=10)，移動相B：乙腈；流速：0.8000 mL/min；梯度：2.0 min內10% B至95% B；254 nm；Rt：1.378 min。

對掌性分離：

【0584】將異構體之混合物藉由對掌性-HPLC分離(管柱：CHIRALPAK IG，2.0 ×25 cm (5 um)；移動相A：Hex (8 mmol/L NH_3●MeOH)，移動相B：EtOH；流速：20 mL/min；在30% B下保持23 min。

【0585】**實例75a**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.26 - 8.14 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 3.88 - 3.49 (m, 4H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 385 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALCEL OD-3，4.6×100 mm，3 um；移動相：EtOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10% B至50% B；220 nm；Rt：3.386 min。

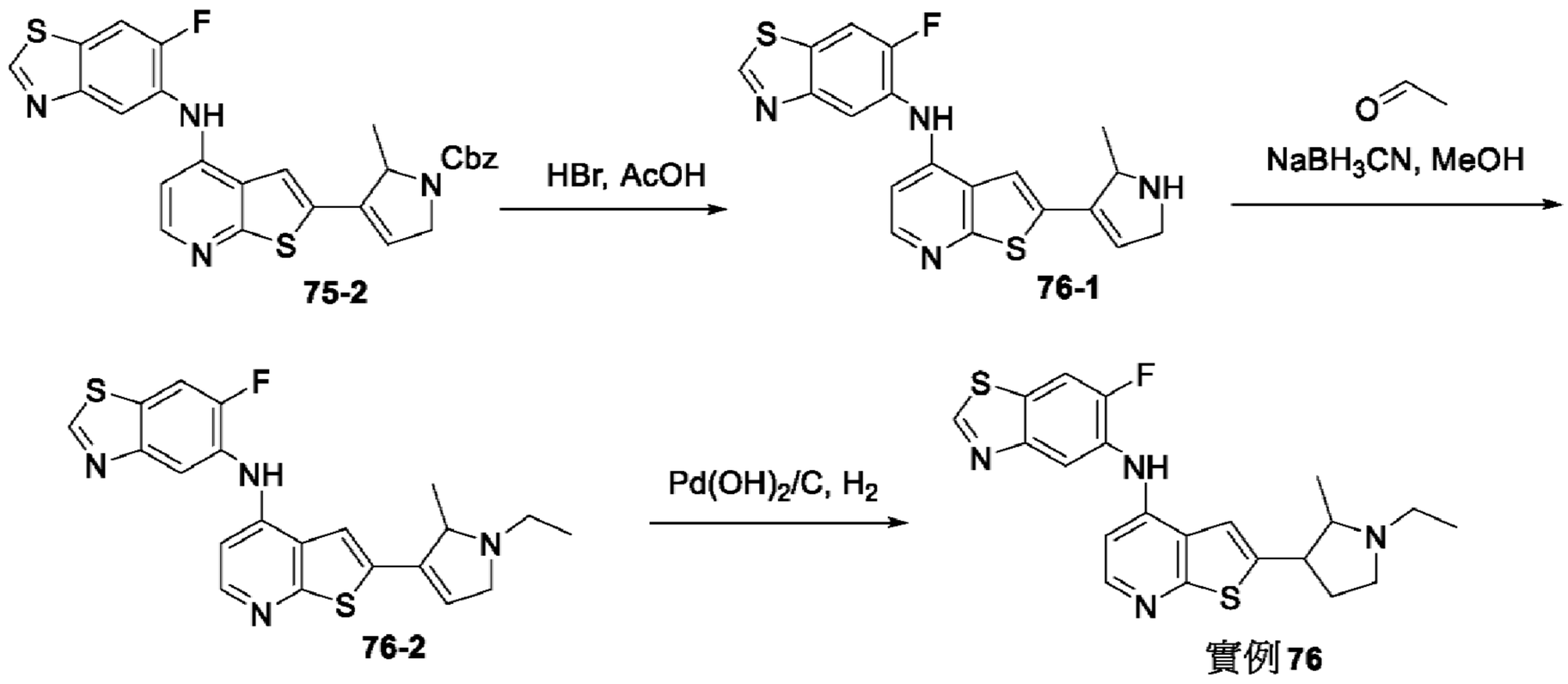
【0586】**實例75b**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.14 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 3.90 - 3.45 (m, 4H), 2.82 - 2.65 (m, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 385 $[M+H]^+$。分析條件：管柱：Shim-pack XR-ODS 3.0×50 mm，2.2 um；

移動相A：水/0.05% TFA，移動相B：乙腈/0.05% TFA；流速：1.2000 mL/min；梯度：2.0 min內5% B至100% B；254 nm；Rt：1.283 min。對掌性分析條件：管柱：CHIRALCEL OD-3，4.6×100 mm，3 um；移動相：EtOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10% B至50% B；220 nm；Rt：3.224 min。

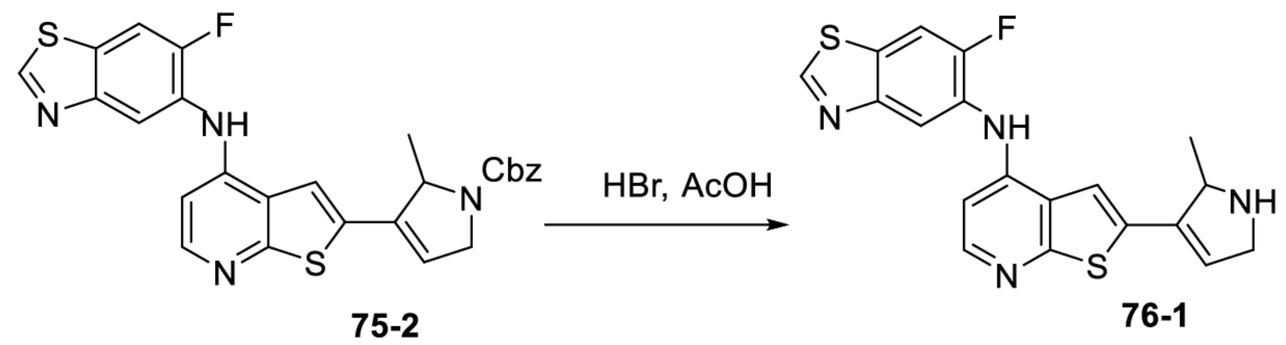
【0587】 **實例75c**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 6.9, 2.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 385 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALCEL OD-3，4.6×100mm，3um；移動相：EtOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0min內10% B至50% B；220 nm；Rt：3.669 min。

【0588】 **實例75d**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.14 (m, 2H), 7.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 385 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALCEL OD-3，4.6×100 mm，3 um；移動相A：CO_2；移動相B：EtOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10% B至50% B；220 nm；Rt：3.864 min。

實例76：N-(2-(1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成

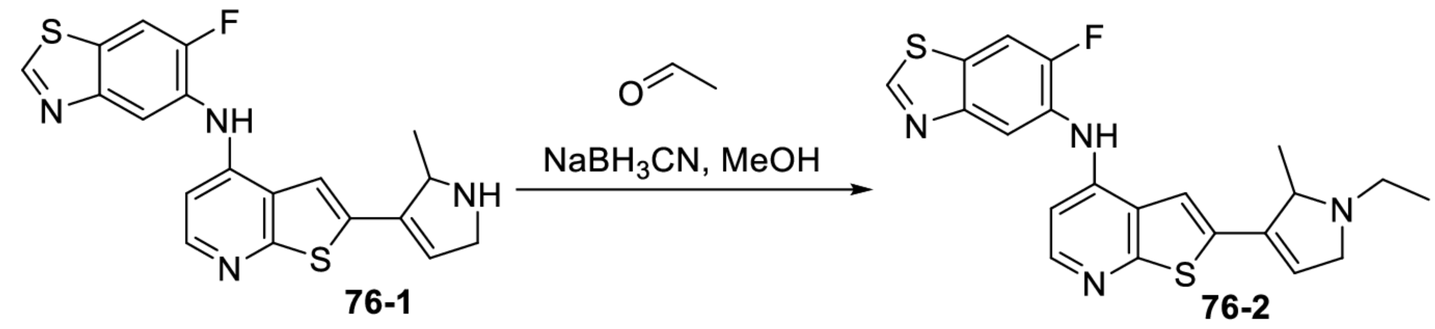


6-氟-N-(2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0589】 將3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(**75-2**，190 mg，0.370 mmol，1.00當量)於40% HBr (6.0 mL，0.370 mmol，1.00當量)中之溶液在室溫下攪拌3 h。向所得混合物中添加丙酮(20.0 mL)且藉由過濾收集沈澱以提供6-氟-N-(2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**76-1**，100 mg，71%)。LCMS (ESI, *m/z*): 383 $[M+H]^+$。

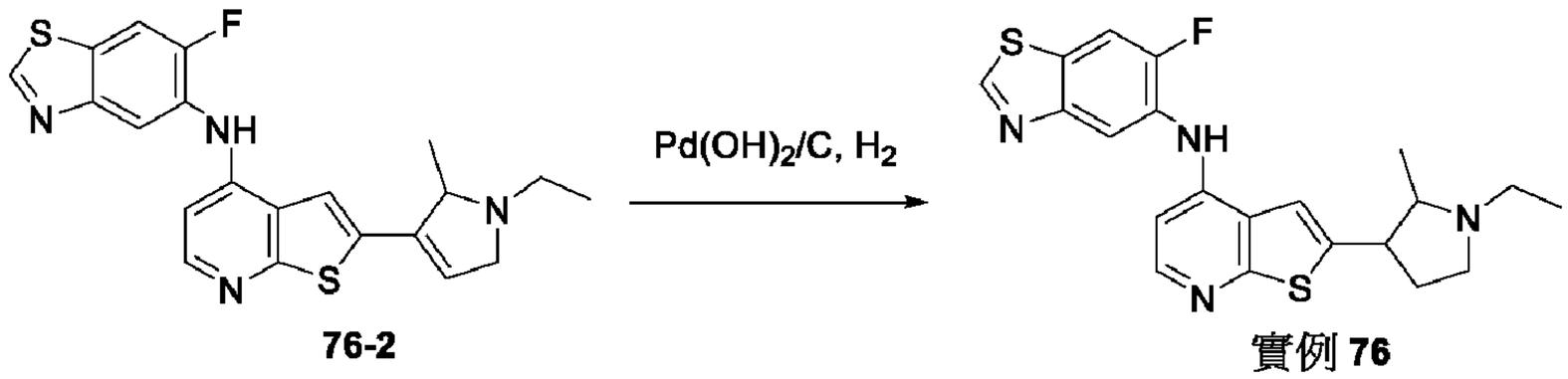
N-(2-(1-乙基-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0590】 向6-氟-N-(2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-

b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺(**76-1**，100 mg，0.260 mmol，1.00當量)於甲醇(10.0 mL)中之溶液中添加CH_3CHO (144 mg，1.310 mmol，5.00當量)及$NaBH_3CN$ (49 mg，0.780 mmol，3.00當量)。將反應混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1 h。將所得混合物用水(60 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗產物使用二氯甲烷/甲醇(15:1)藉由製備型-TLC純化以提供N-(2-(1-乙基-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**76-1**，60 mg，56%)。LCMS (ESI, *m/z*): 411 $[M+H]^+$。

N-(2-(1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成

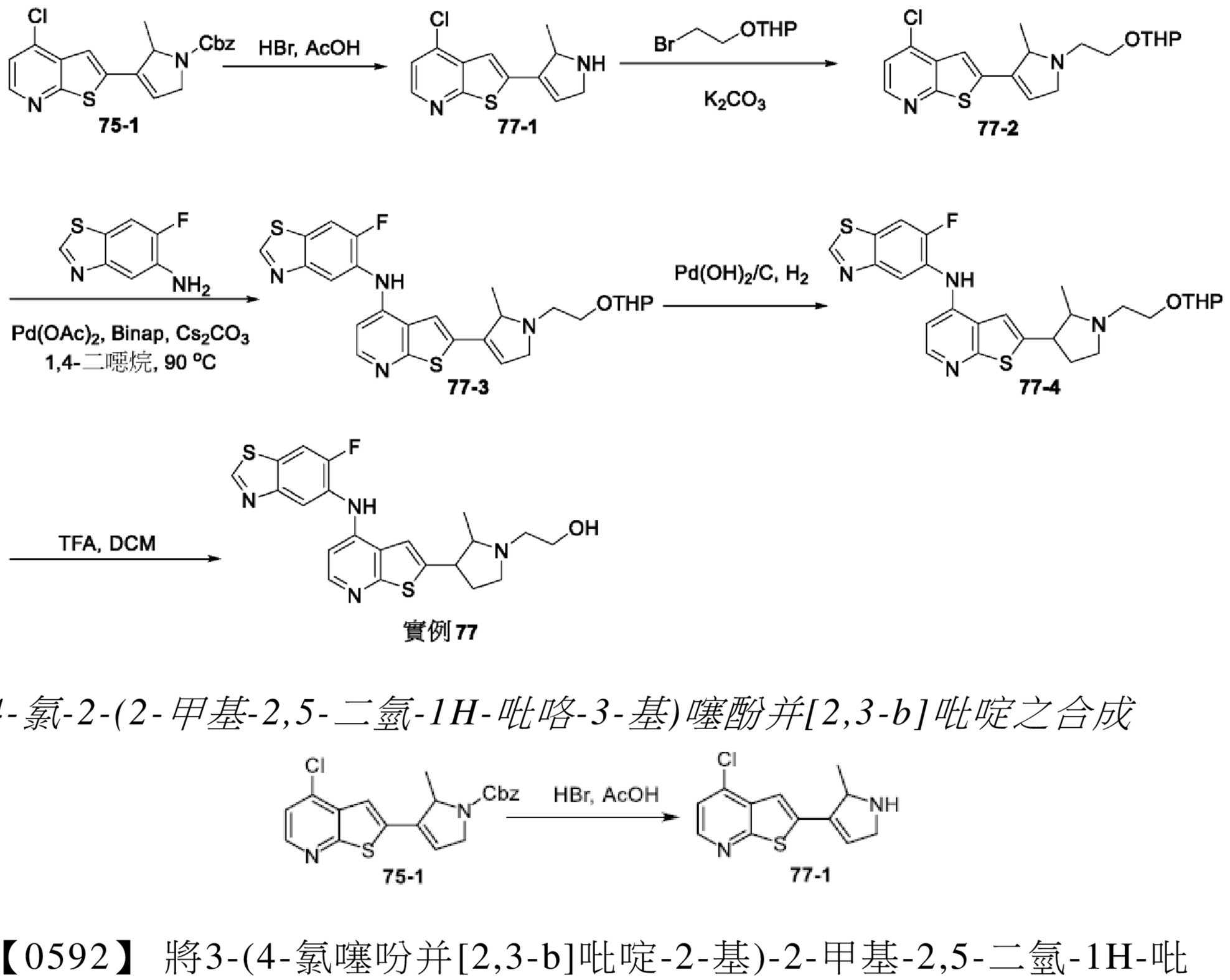


76-2　　實例 76

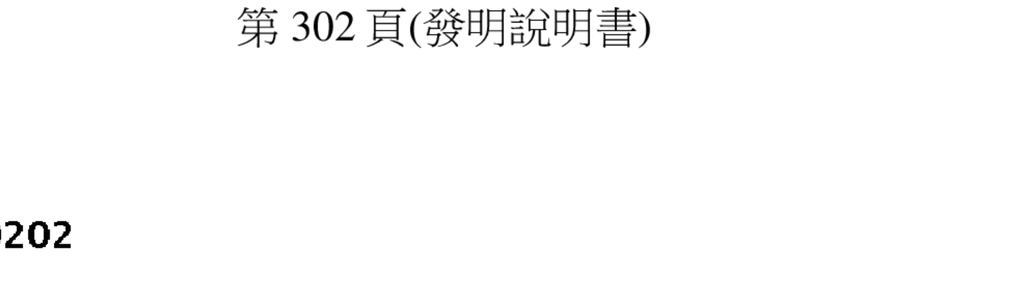
【0591】向N-(2-(1-乙基-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**76-2**，60 mg，0.150 mmol，1.00當量)於乙醇(10.0 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (60 mg，1.00 w/w)。將反應混合物在60℃下在氫氣氛圍(氣囊)下攪拌隔夜。將所得混合物過濾且在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型-HPLC純化。管柱：Sunfire製備型C18 OBD，19×250 mm，10 um；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內10% B至50% B；254/210 nm；RT：6.95 min。純化產生呈灰白色固體狀之N-(2-(1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-

胺(**實例76**，8.8 mg，14%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.29 (s, 1H), 8.31 - 8.12 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.31 - 4.09 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.77 - 3.48 (m, 3H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 2.80 - 2.46 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 4.6 Hz, 1H). LCMS (ESI, m/z): 413 $[M+H]^+$。

實例77：2-(3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇之合成



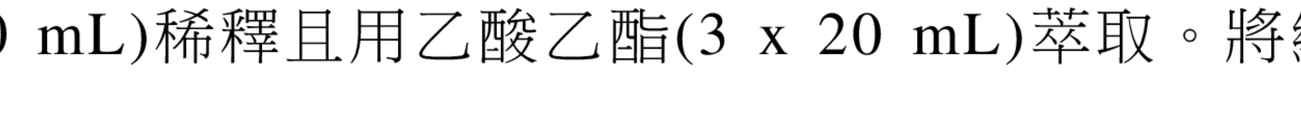
4-氯-2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶之合成



【0592】將3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(**75-1**，340 mg，0.880 mmol，1.00當量)於HBr (40% AcOH溶液，5.0 mL)中之溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。向所得混合物中添加丙酮(20.0 mL)且藉由過濾收集沈澱以

提供4-氯-2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**77-1**，150 mg，68%)。LCMS (ESI, *m/z*): 251 $[M+H]^+$。

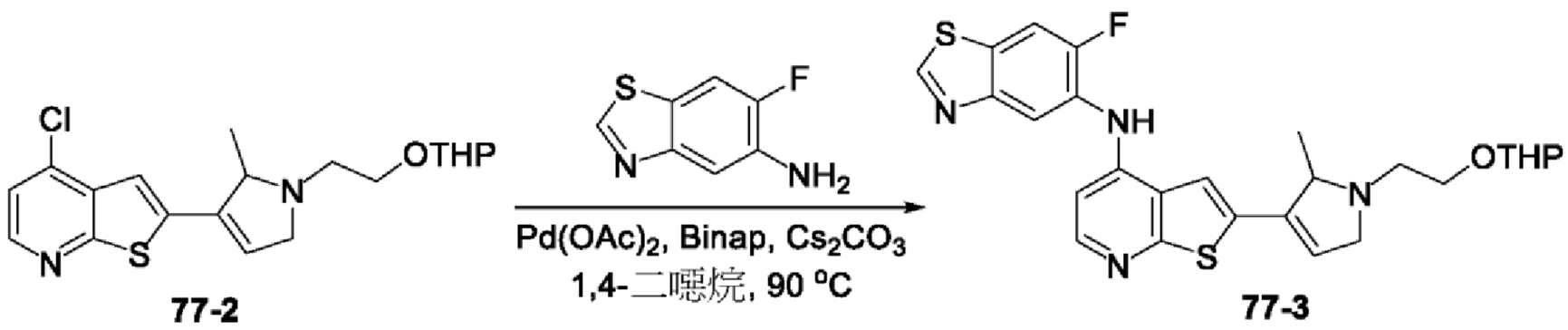
4-氯-2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶之合成



77-1 77-2

【0593】 向4-氯-2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**77-1**，180 mg，0.702 mmol，1.00當量)於DMF (10.0 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (198 mg，1.440 mmol，2.00當量)，且用Et_3N將pH值調節至8-9。在5 min之後，添加2-(2-溴-乙氧基)四氫哌喃(225 mg，1.080 mmol，1.50當量)。將反應混合物在80℃下在氮氣氛圍下攪拌隔夜。將所得混合物用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗產物使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)藉由製備型-TLC純化以提供4-氯-2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**77-2**，200 mg，74%)。LCMS (ESI, *m/z*): 379 $[M+H]^+$。

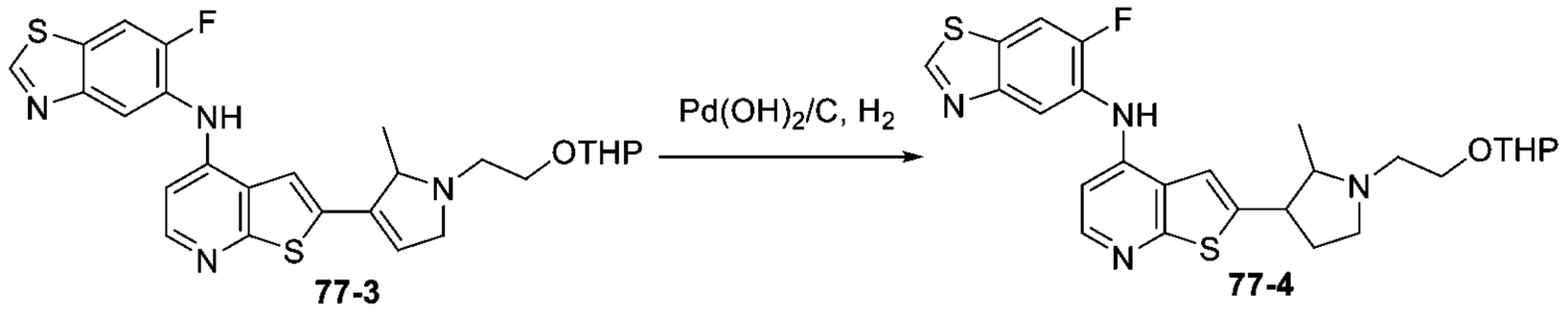
6-氟-N-(2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0594】 向4-氯-2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-

2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**77-2**，150 mg，0.400 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷(6.0 mL)中之溶液中添加6-氟-1,3-苯并噻唑-5-胺(80 mg，0.480 mmol，1.20當量)、$Pd(OAc)_2$ (9 mg，0.040 mmol，0.10當量)、BINAP (49 mg，0.080 mmol，0.20當量)及Cs_2CO_3 (387 mg，1.190 mmol，3.00當量)。將反應混合物在90℃下在氮氣氛圍下攪拌隔夜。將所得溶液用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。將所得混合物過濾且在減壓下濃縮。將粗產物使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)藉由製備型-TLC純化以提供6-氟-N-(2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**77-3**，120 mg，59%)。LCMS (ESI, *m/z*): 511 $[M+H]^+$。

6-氟-N-(2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0595】 向6-氟-N-(2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**77-3**，120 mg，0.230 mmol，1.00當量)於乙醇(20.0 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (120 mg，1.00 w/w)。將反應混合物在60℃下在氫氣氛圍(氣囊)下攪拌隔夜。將所得混合物過濾且在減壓下濃縮。將粗產物使用二氯甲烷/甲醇(5:1)藉由製備型-TLC純化以提供6-氟-N-(2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**77-4**，60 mg，50%)。LCMS (ESI, *m/z*): 513 $[M+H]^+$。

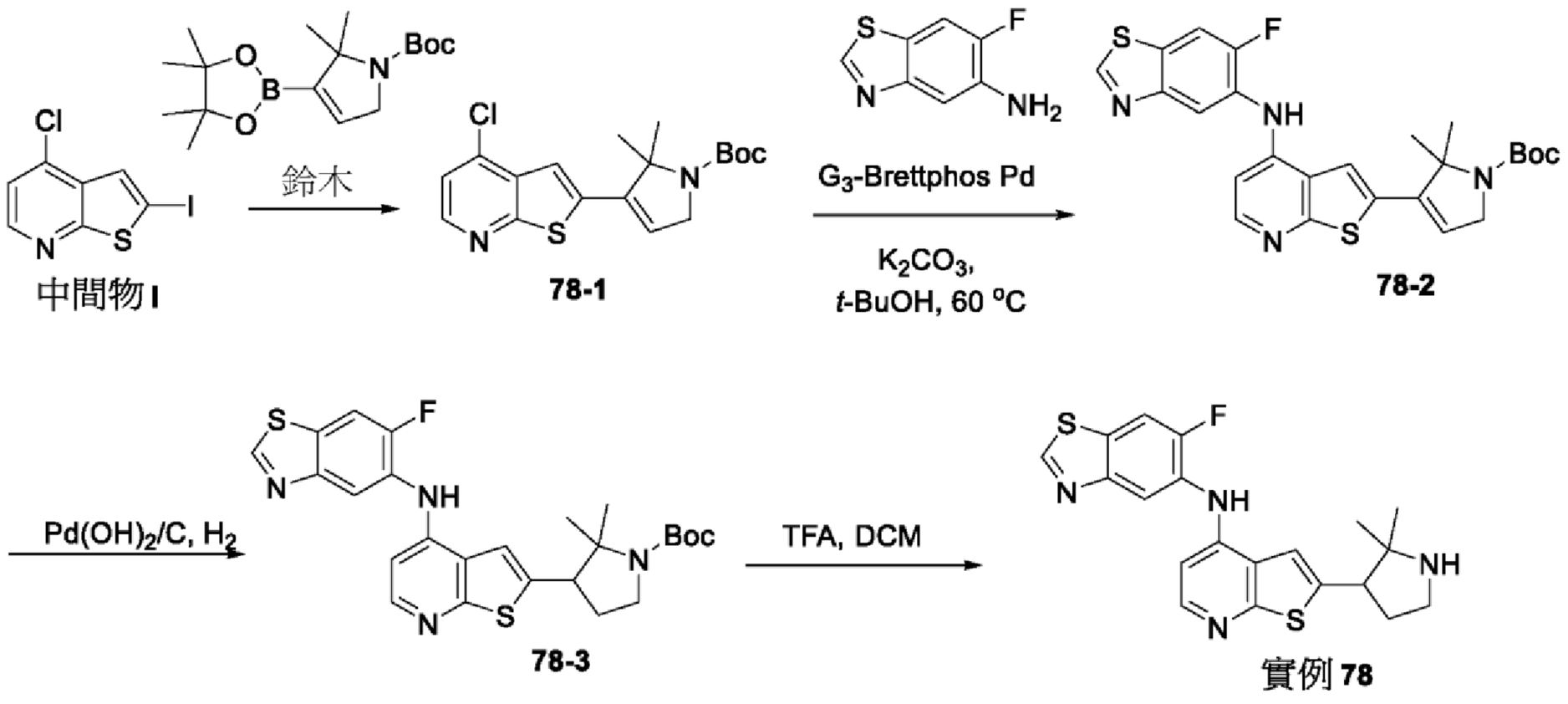
2-(3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲

基-吡咯啶-1-基)乙-1-醇之合成

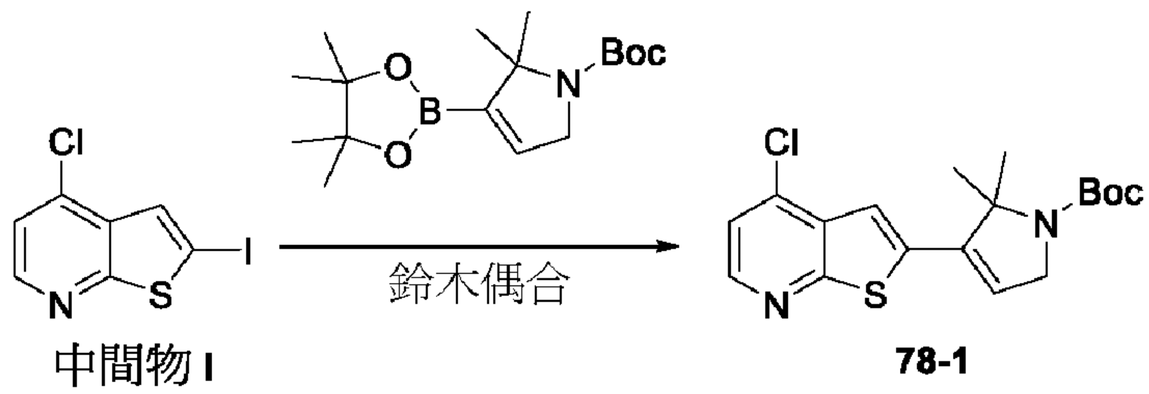


【0596】 向6-氟-N-(2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**77-4**，60 mg，0.120 mmol，1.00當量)於DCM (5.0 mL)中之溶液中添加TFA (0.2 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h。將所得溶液在減壓下濃縮且藉由製備型-HPLC純化。管柱：Xselect CSH OBD 30×150 mm，5 um；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7 min內10% B至30% B；254/210 nm；RT：6.95 min。純化產生呈灰白色固體狀之2-(3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**實例77**，17.5 mg，35%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.29 (s, 1H), 8.35 - 8.03 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 28.6 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 3.83 - 3.38 (m, 4H), 2.82 - 2.39 (m, 2H), 1.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.31 (s, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 429 $[M+H]^+$。

實例78：N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



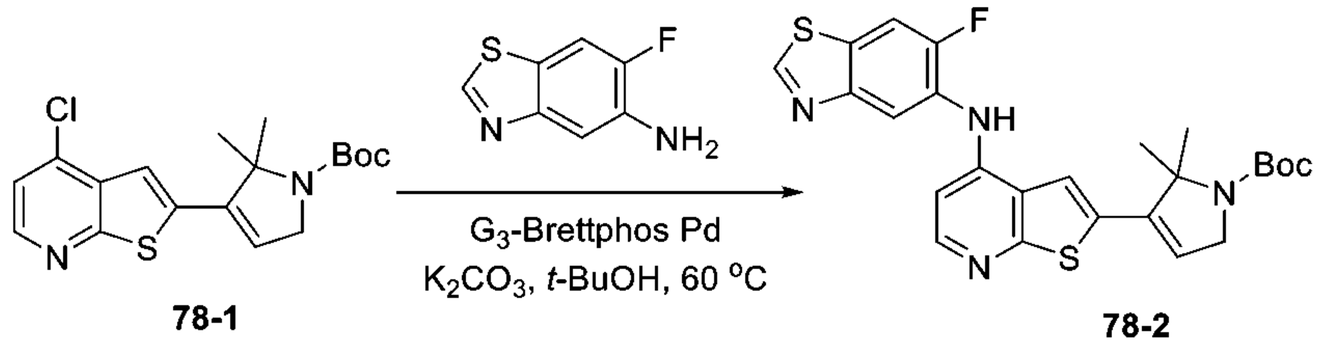
3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯之合成



【0597】在氮氣氛圍下向4-氯-2-碘-噻酚并[2,3-b]吡啶(**中間物I**，2.5 g，8.470 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷(20.0 mL)及水(5.0 mL)中之攪拌溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (692 mg，0.850 mmol，0.10當量)、*t*-BuONa (2.4 g，25.410 mmol，3.00當量)及2,2-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(2.8 g，8.470 mmol，1.00當量)。將所得混合物在80℃下攪拌3 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物在減壓下濃縮且使用乙酸乙酯/石油醚(1:9)在矽膠上藉由急驟層析純化以提供呈黃色固體狀之3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**78-1**，1.8 g，58%)。LCMS (ESI, *m/z*): 365 $[M+H]^+$。

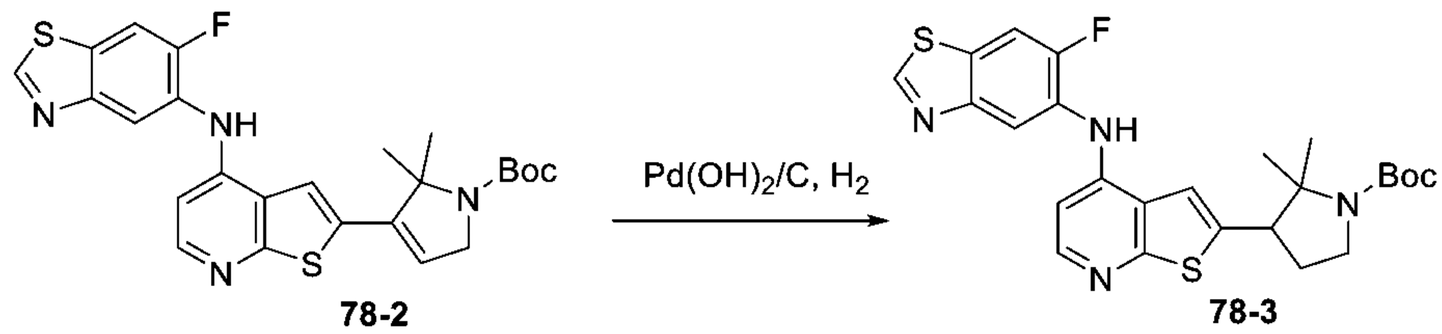
3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二

甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯之合成



【0598】 向用氮氣吹掃且維持氮氣惰性氛圍之100-mL密封管中放入3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**78-1**，300 mg，0.820 mmol，1.00當量)、6-氟-1,3-苯并噻唑-5-胺(138 mg，0.820 mmol，1.00當量)、K_2CO_3 (340 mg，2.470 mmol，3.00當量)、G_3-brettphos (74 mg，0.080 mmol，0.10當量)及第三丁醇(10.0 mL)。將所得溶液在60℃下攪拌4 h。TLC顯示反應完成。將所得混合物在減壓下濃縮且在矽膠上藉由管柱層析純化(DCM/MeOH = 10/1)，得到呈黃色油狀之3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**78-2**，260 mg，64%)。LCMS (ESI, *m/z*): 497 $[M+H]^+$。

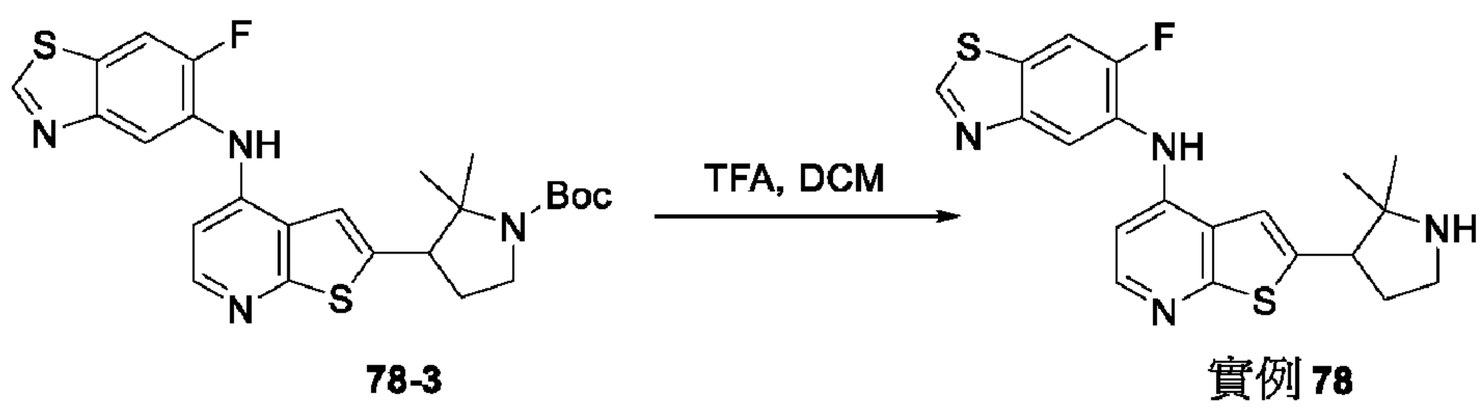
3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯之合成



【0599】 在氮氣氛圍下向3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**78-2**，260 mg，0.520 mmol，1.00當量)於乙醇(10.0 mL)中之溶液中添加10% $Pd(OH)_2/C$ (260 mg，1.00 w/w)。將反應溶液脫氣且用氫氣回填。將反應物在60℃下在H_2氛圍(氣囊)下攪拌7天。LCMS顯示反應完成。將所得混

合物經矽藻土墊過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(**78-3**，200 mg，粗)。LCMS (ESI, *m/z*): 499 $[M+H]^+$。

N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]-噻唑-5-胺之合成



78-3 **實例78**

【0600】 在室溫下向3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(**78-3**，85 mg，0.170 mmol，1.00當量)於DCM (4.0 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2.0 mL)且攪拌30 min。LCMS顯示反應完成。將所得混合物在減壓下濃縮且藉由製備型HPLC純化。管柱：Sunfire製備型C18 OBD，10 um，19×250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內5% B至25% B；254/210 nm；Rt：6.95 min。純化產生呈白色固體狀之N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]-噻唑-5-胺(**實例78**，64.6 mg，92%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.27 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 10.2, 9.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 2.74 - 2.56 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 399 $[M+H]^+$。

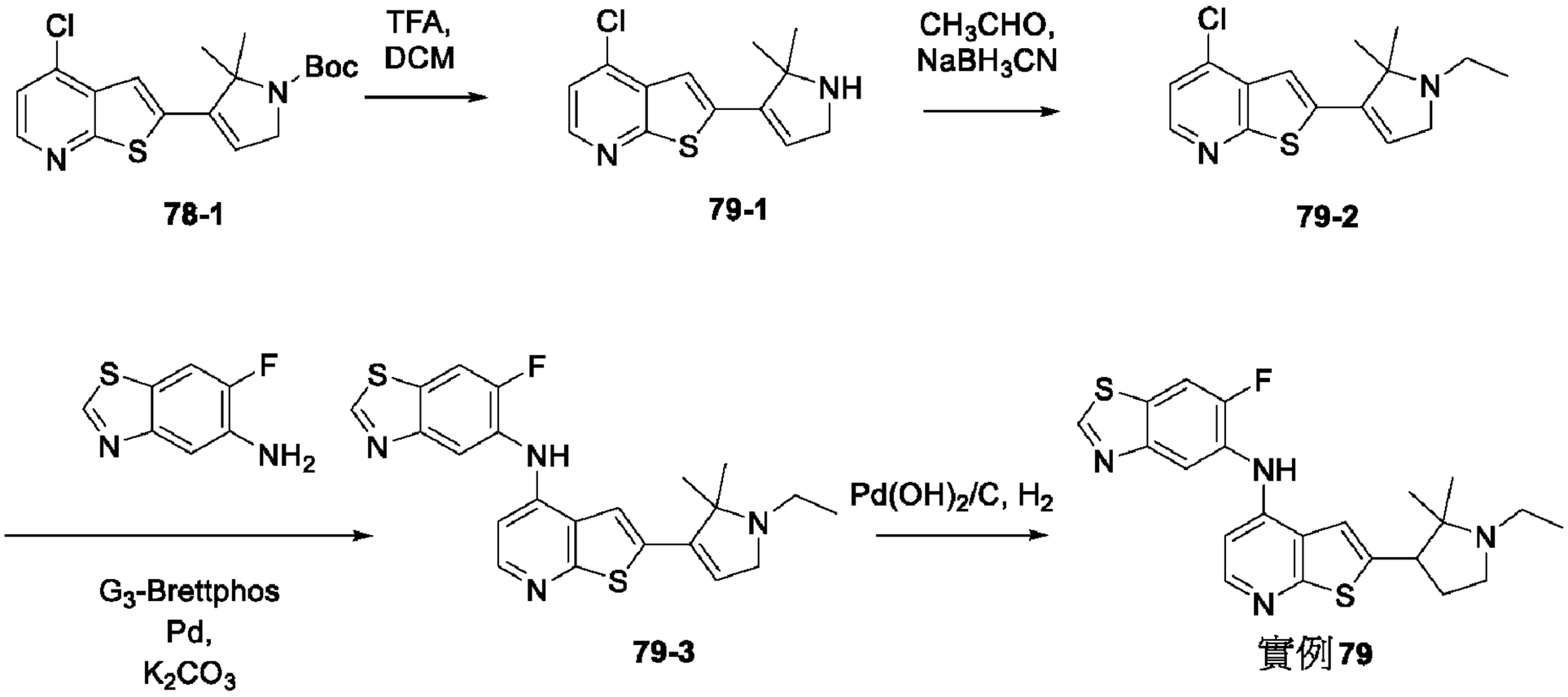
對掌性分離

【0601】藉由對掌性HPLC分離異構體之混合物(管柱：CHIRALPAK IG，2.0 ×25 cm，5 um；移動相A：Hex (8 mmol/L NH_3.MeOH)，移動相B：EtOH；流速：20 mL/min；在30% B下保持17 min；220/254 nm；RT：10.39；RT2：14.274；注射體積：0.8 ml；運行次數：9)，得到所需產物。

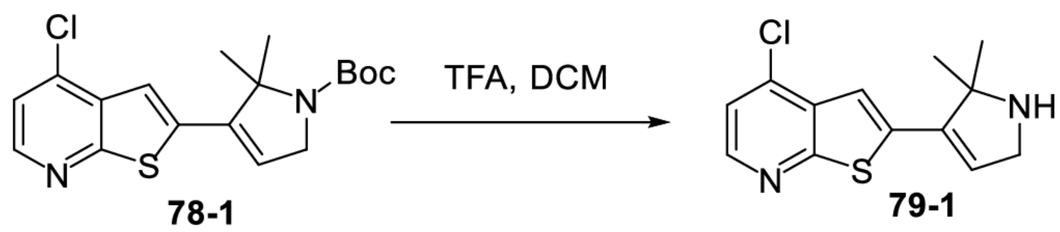
【0602】峰1 - **實例78a**：(27.6 mg，28%，99.1% ee)，呈白色固體狀。LCMS (ESI, *m/z*): 399 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.36 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 2.80 - 2.60 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。對掌性分析條件：CHIRALPAK IG-3，0.46×5 cm，3 um；移動相：Hex (0.1% DEA):EtOH = 70:30；流速：1 mL/min；254 nm；RT：2.435min。

【0603】峰2 - **實例78b**：(29.9 mg，30%，100% ee)，呈白色固體狀。LCMS (ESI, *m/z*): 399 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.36 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 2.80 - 2.60 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。對掌性分析條件：CHIRALPAK IG-3，0.46×5 cm，3 um；移動相：Hex (0.1% DEA):EtOH = 70:30；流速：1 mL/min；254 nm；RT：3.000 min。

實例79：N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成

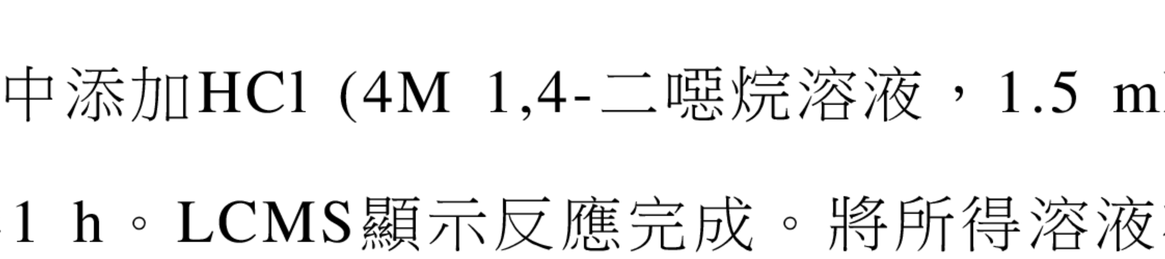


4-氯-2-(2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶之合成



【0604】 向3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**78-1**，600 mg，1.640 mmol，1.00當量)於甲醇(5.0 mL)中之溶液中添加HCl (4M 1,4-二噁烷溶液，1.5 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。將所得溶液在減壓下濃縮以提供呈淺黃色固體狀之鹽酸鹽形式之4-氯-2-(5,5-二甲基-1,2-二氫吡咯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**79-1**，450 mg，粗)。LCMS (ESI, *m/z*): 265 $[M+H]^+$。

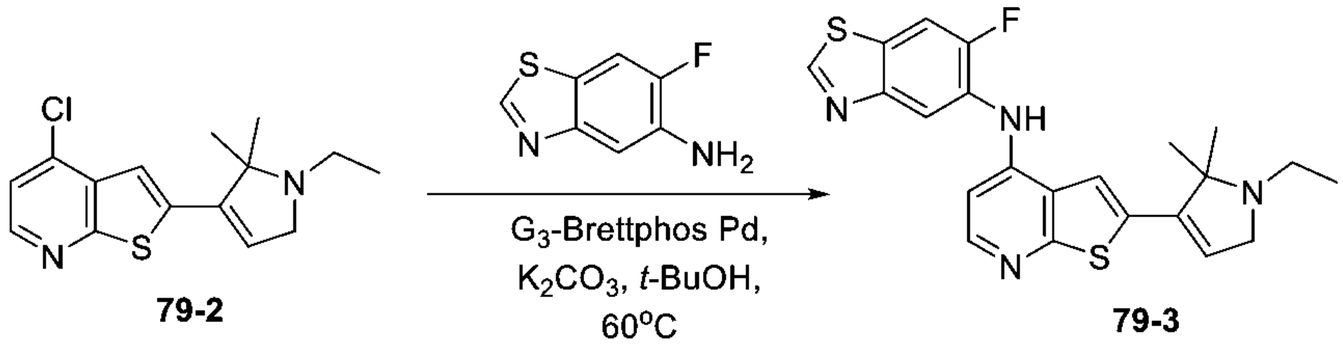
4-氯-2-(1-乙基-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶之合成



【0605】 向4-氯-2-(2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**79-1**，90 mg，0.340 mmol，1.00當量)於甲醇(5.0 mL)中之溶液

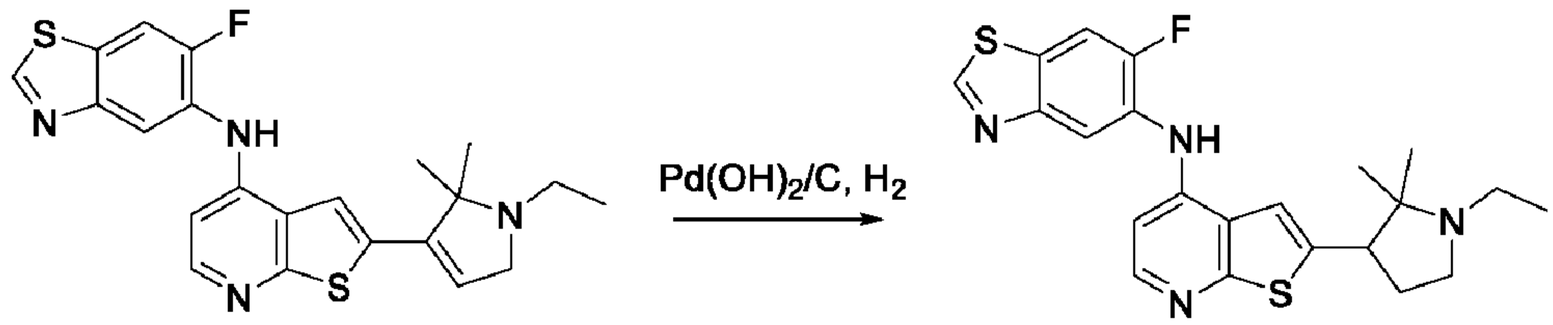
中添加乙醛(75 mg，0.680 mmol，2.00當量)。將所得混合物在室溫下攪拌0.5 h且添加$NaBH_3CN$ (66 mg，1.020 mmol，3.00當量)。將反應混合物在室溫下攪拌0.5 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用水(50 mL)中止反應且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型-TLC (DCM/MeOH = 10/1)純化以提供呈淺黃色油狀之4-氯-2-(1-乙基-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**79-2**，90 mg，90%)。LCMS (ESI, *m/z*): 293 $[M+H]^+$。

N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0606】 在氮氣氛圍下向4-氯-2-(1-乙基-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**79-2**，90 mg，0.310 mmol，1.00當量)於第三丁醇(3.0 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (128 mg，0.930 mmol，3.00當量)、6-氟-1,3-苯并噻唑-5-胺(57 mg，0.341 mmol，1.20當量)及G_3-BrettPhos (56 mg，0.062 mmol，0.02當量)。將反應混合物在60℃下攪拌16 h。TLC顯示反應完成。將所得混合物用水(50 mL)中止反應且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌且在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型-TLC (DCM/MeOH = 8/1)純化以提供呈淺黃色固體狀之N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**79-3**，80 mg，61%)。LCMS (ESI, *m/z*): 425 $[M+H]^+$

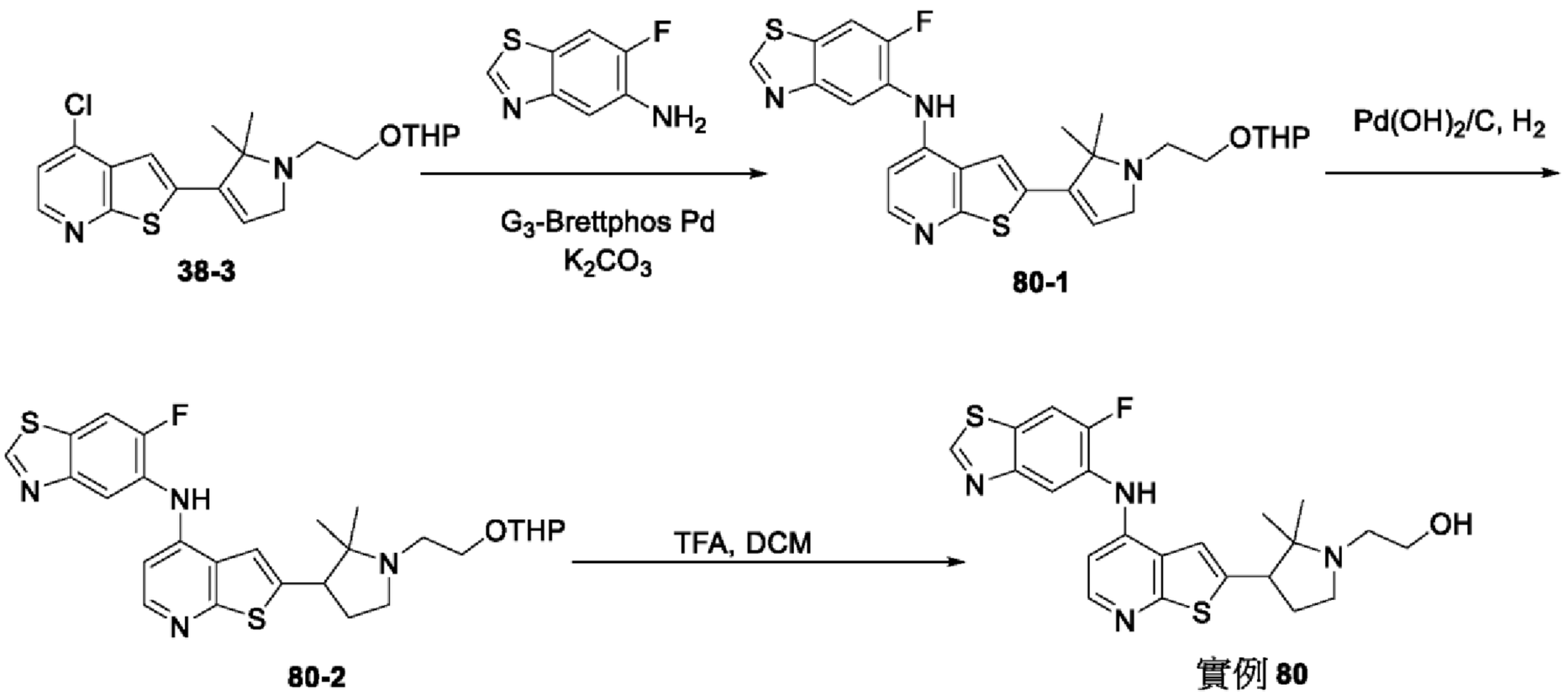
N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



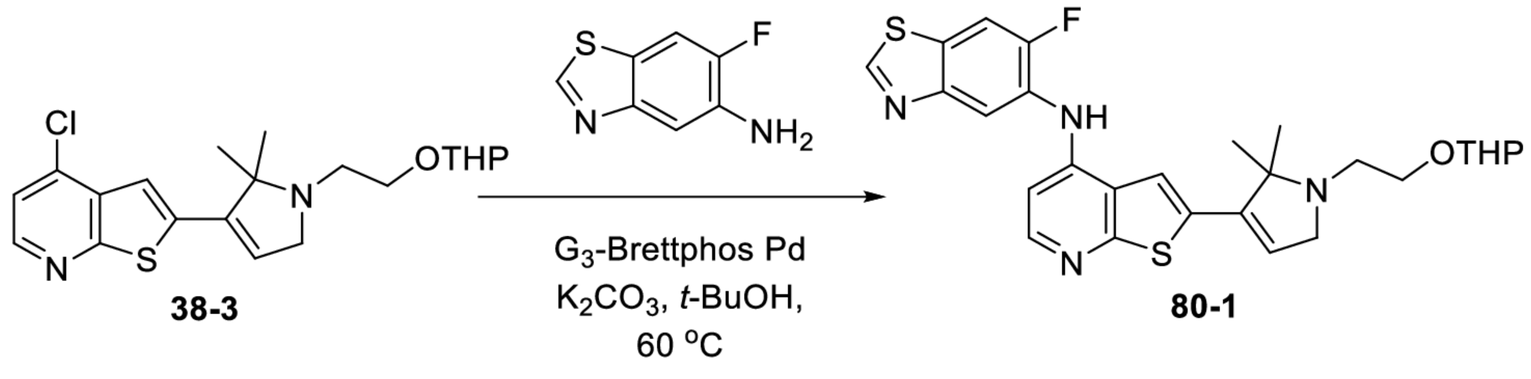
79-3 **實例79**

【0607】 在氮氣氛圍下向N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**79-3**，80 mg，0.190 mmol，1.00當量)於乙醇(20.0 mL)中之溶液中添加10% $Pd(OH)_2/C$ (80 mg，1.00 w/w)。將所得溶液脫氣且用氫氣回填3次。將反應混合物在60℃下在H_2 (2 atm)下攪拌90 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物經矽藻土墊過濾且將濾液在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化。管柱：Sunfire製備型C18 OBD，10 um，19×250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內5% B至25% B；254/210 nm；Rt：6.95 min。純化產生呈白色固體狀之N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例79**，30.0 mg，37%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.29 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 1H), 6.52 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.62 - 3.86 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 1H), 3.60 - 3.37 (m, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.72 - 2.55 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 427 $[M+H]^+$。

實例80：2-(3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)乙-1-醇之合成

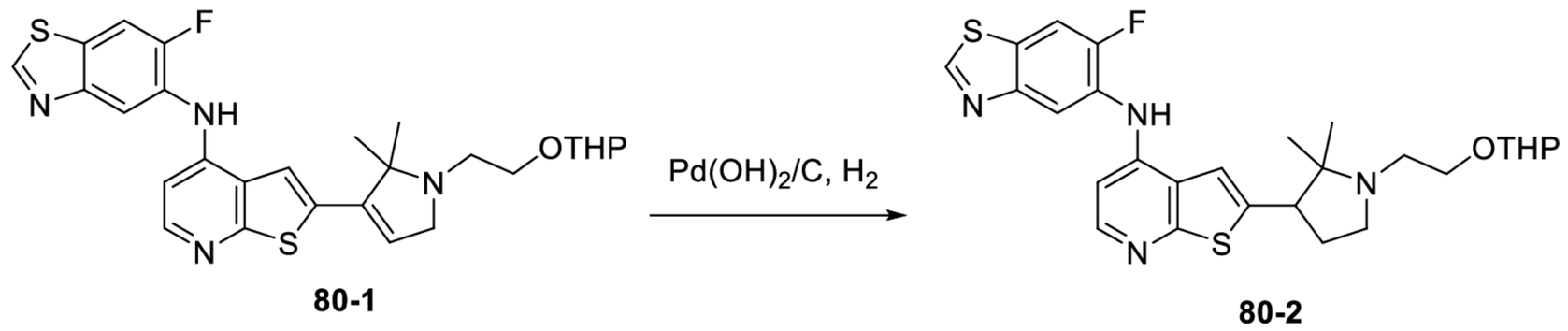


N-(2-(2,2-二甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0608】 在氮氣氛圍下向4-氯-2-(2,2-二甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**38-3**，200 mg，0.510 mmol，1.00當量)、6-氟-1,3-苯并噻唑-5-胺(86 mg，0.510 mmol，1.00當量)及K_2CO_3 (162 mg，1.530 mmol，3.00當量)於第三丁醇(10.0 mL)中之攪拌溶液中添加G_3-Brettphos (46 mg，0.050 mmol，0.10當量)。將所得混合物在60℃下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。將所得混合物過濾且在減壓下濃縮。將粗產物使用乙酸乙酯/石油醚(3:1)在矽膠上藉由急驟層析純化以提供N-(2-(2,2-二甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**80-1**，130 mg，48%)。LCMS (ESI, *m/z*): 525 $[M+H]^+$。

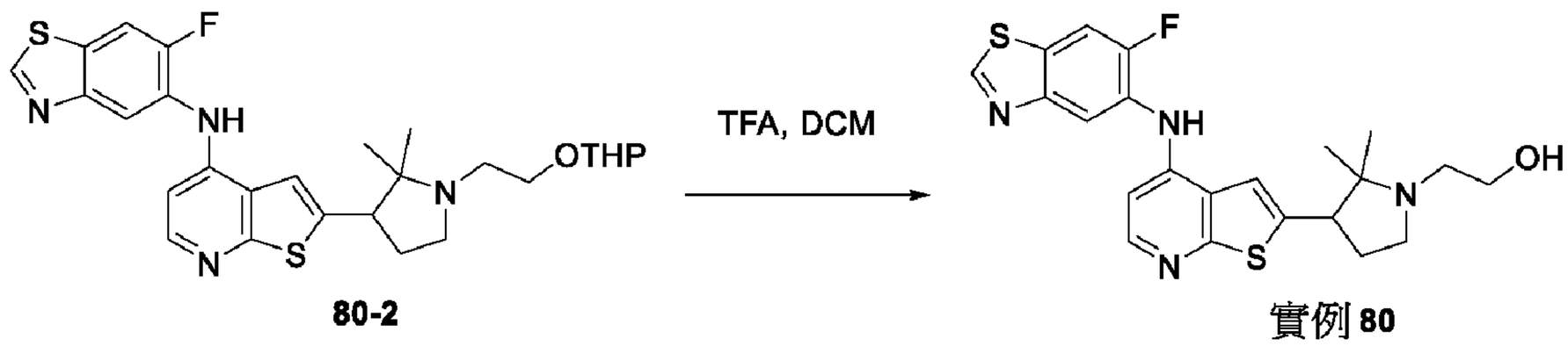
N-(2-(2,2-二甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



80-1　　80-2

【0609】 向N-(2-(2,2-二甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**80-1**，130 mg，0.250 mmol，1.00當量)於乙醇(25.0 mL)中之攪拌溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (130 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在60℃下在氫氣氛圍(2 atm)下攪拌24 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物經矽藻土過濾且在減壓下濃縮。將粗產物使用DCM/MeOH (10:1)在矽膠上藉由急驟層析純化以提供N-(2-(2,2-二甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**80-2**，120 mg，92%)。LCMS (ESI, m/z): 527 $[M+H]^+$。

2-(3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇之合成

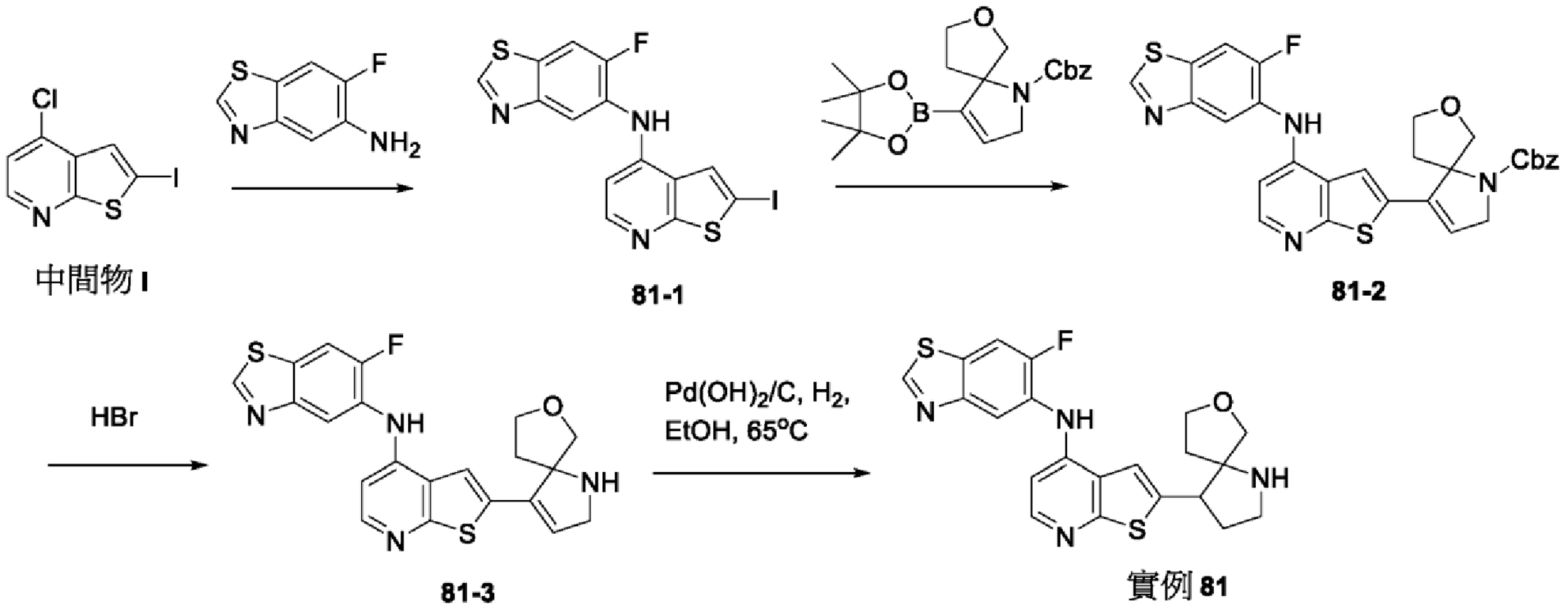


80-2　　實例 80

【0610】 向N-(2-(2,2-二甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**80-2**，120 mg，0.230 mmol，1.00當量)於DCM (4.0 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2.0 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌30 min。LCMS顯示反應完成。將粗產物藉由製備型HPLC純化：管柱：XBridge製備型C18 OBD，19×150 mm，5 um；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3{\bullet}H_2O$)，移

動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7.5 min內15% B至51% B；254/210 nm；RT：7.62 min。純化產生呈白色固體狀之2-(3-(4-((6-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**實例80**，69.0 mg，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.22 (s, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 2H), 7.56 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.95 - 2.75 (m, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 443 $[M+H]^+$。

實例81：N-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



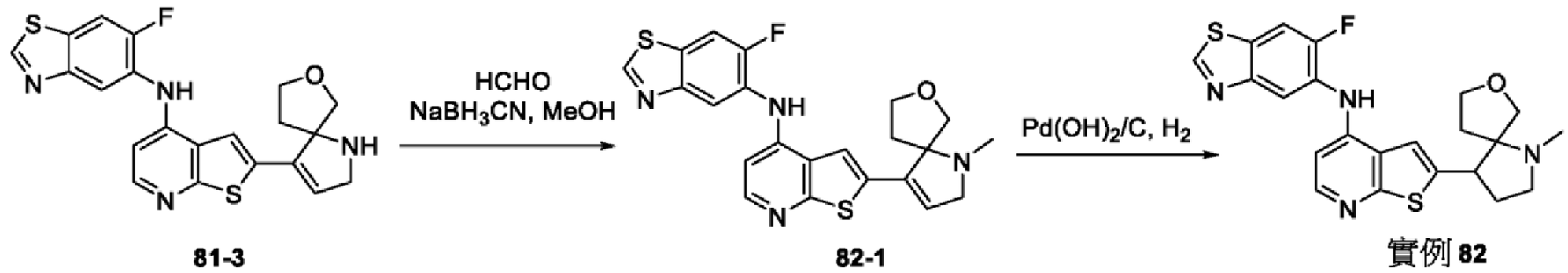
【0611】 以類似於**實例1**中所描述之N-(2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成的方式製備6-氟-N-(2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**81-1**)。

【0612】 以類似於針對**實例40**所描述之程序的方式由6-氟-N-(2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**81-1**)製備N-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**81-**

3)。

【0613】 向*N*-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**81-3**，100 mg，0.240 mmol，1.00當量)於乙醇(10.0 mL)中之溶液中添加無水$Pd(OH)_2/C$ (100 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在65℃下在氫氣氛圍(2 atm.)下攪拌3天。LCMS顯示反應完成。將所得混合物過濾且在減壓下濃縮。使用以下梯度條件將殘餘物藉由製備型-HPLC純化：管柱：XBridge製備型C18 OBD，19×150 mm，5 um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7.5 min內15% B至48% B；254/210 nm；RT：6.65。純化產生呈白色固體狀之*N*-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例81**，25.8 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.22 (s, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 10.2, 8.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 5.6, 1.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.72 (m, 3H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.28 - 3.01 (m, 2H), 2.55 - 2.40 (m, 1H), 2.31 - 2.03 (m, 2H), 1.90 - 1.65 (m, 1H). LCMS (ESI, m/z): 427 $[M+H]^+$。

實例82：6-氟-N-(2-(1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成

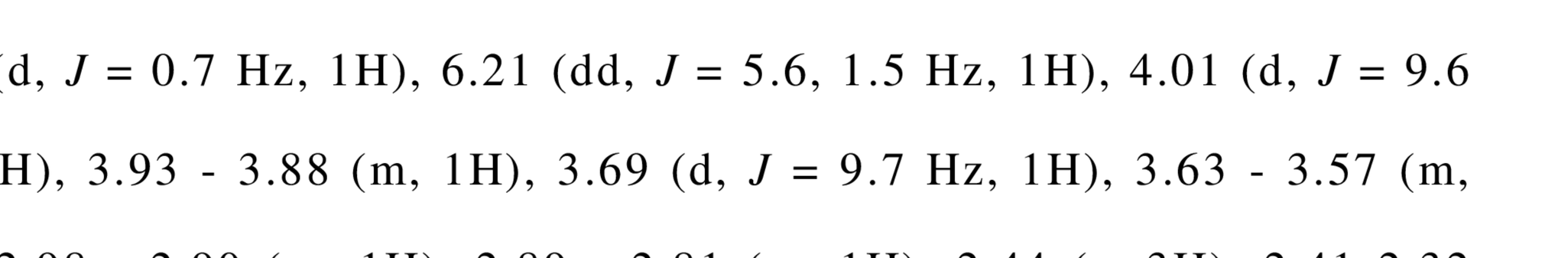


【0614】 以類似於**實例41**中所描述之程序的方式由N-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺

(**81-3**)製備6-氟-N-(2-(1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**82-1**)。

【0615】 向6-氟-N-(2-(1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**82-1**，100 mg，0.230 mmol，1.00當量)於乙醇(10.0 mL)中之溶液中添加無水$Pd(OH)_2/C$ (100 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在65℃下在氫氣氛圍(2 atm)下攪拌3天。LCMS顯示反應完成。將所得混合物過濾且在減壓下濃縮且將殘餘物藉由製備型-HPLC純化。管柱：XBridge製備型C18 OBD，19×150 mm，5 um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：10 min內25% B至42% B。純化產生呈白色固體狀之6-氟-N-(2-(1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例82**，21.2 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.22 (s, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 7.56 (dd, *J* = 10.2, 8.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H). LCMS (ESI, m/z): 441 $[M+H]^+$。

實例83：N-(2-(1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成

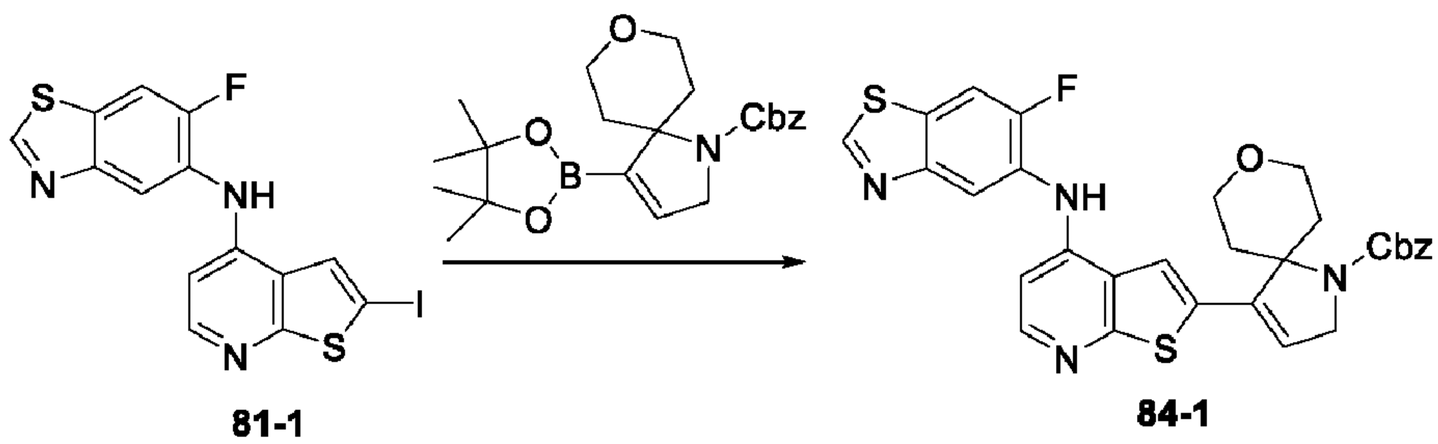


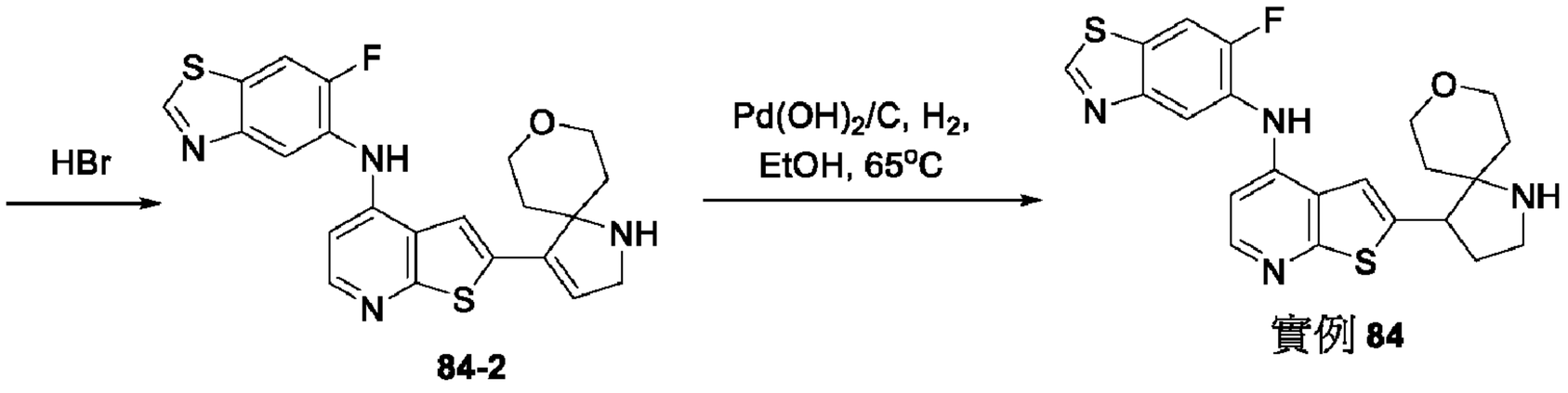
【0616】 以類似於**實例44**中所描述之程序的方式由N-(2-(7-氧雜-1-

氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**81-3**)製備N-(2-(1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**83-1**)。

【0617】 向N-(2-(1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**83-1**，60 mg，0.131 mmol，1.00當量)於乙醇(10.0 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (60 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在60℃下在H_2氛圍(氣囊)下攪拌48 h。TLC顯示反應完成。將所得混合物過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型-TLC (DCM/MeOH = 20/1)純化以提供30 mg淺黃色固體。藉由製備型-HPLC將所得固體進一步純化。管柱：Sunfire製備型C18 OBD，10 um，19×250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：10 min內20% B至30% B；以提供呈白色固體狀之N-(2-(1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例83**，16.8 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.62 - 3.80 (m, 5H), 3.72 - 3.42 (m, 4H), 2.90 - 1.91 (m, 4H), 1.45 (td, J = 7.2, 3.7 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 455 $[M+H]^+$。

實例84：N-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



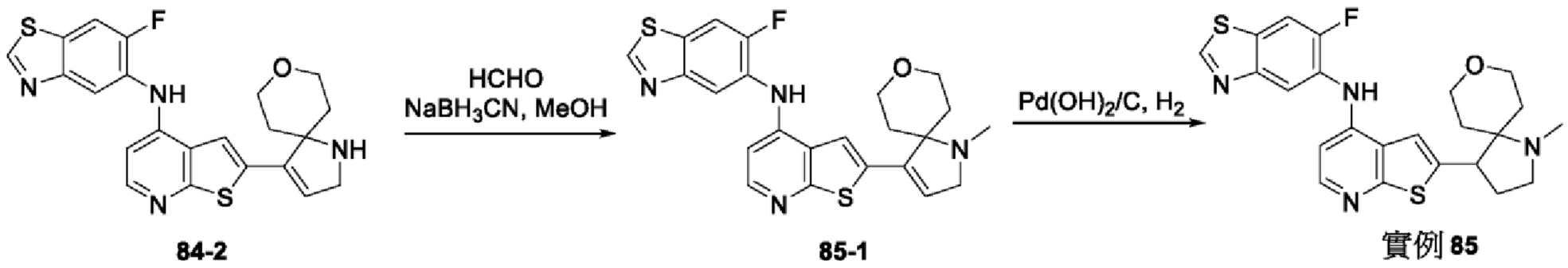


【0618】 以類似於針對**實例46**所描述之程序的方式由6-氟-N-(2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**81-1**)製備N-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**84-2**)。

【0619】 向*N*-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**84-2**，100 mg，0.230 mmol，1.00當量)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加無水$Pd(OH)_2/C$ (100 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在65℃下在氫氣氛圍(2 atm)下攪拌24 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物過濾，在減壓下濃縮，且藉由製備型-HPLC純化。管柱：XBridge製備型C18 OBD，19×150 mm，5 um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7.5 min內8% B至55% B；254/210 nm；RT：6.98。純化產生呈白色固體狀之*N*-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例84**，31.1 mg，31%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.20 (s, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 2H), 7.54 (dd, *J* = 10.2, 8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 5.7, 1.4 Hz, 1H), 3.88 - 3.60 (m, 4H),

3.29 - 3.02 (m, 3H), 2.5 - 2.35 (m, 1H), 2.15 - 2.33 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.47 - 1.33 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 441 $[M+H]^+$。

實例85：6-氟-N-(2-(1-甲基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



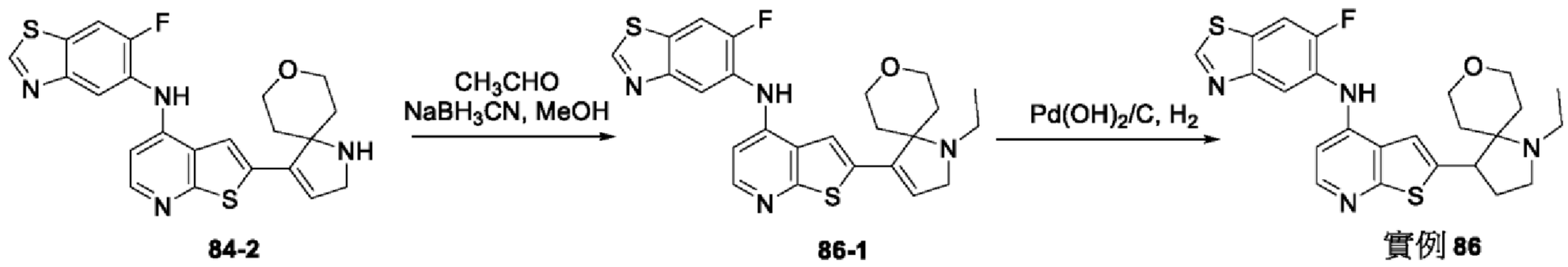
84-2 **85-1** **實例 85**

【0620】 以類似於針對**實例41**所描述之程序的方式由*N*-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**84-2**)製備6-氟-N-(2-(1-甲基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**85-1**)。

【0621】 向6-氟-N-(2-(1-甲基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**85-1**，90 mg，0.200 mmol，1.00當量)於乙醇(20.0 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (90 mg，1.00 w/w)。將反應混合物在60℃下在氫氣氛圍(球囊)下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。將所得混合物過濾且在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型-HPLC純化。管柱：Xselect CSH OBD 30×150 mm，5 um；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7 min內10% B至40% B；254/210 nm；RT：6.95 min。純化產生呈灰白色固體狀之6-氟-N-(2-(1-甲基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例85**，41.9 mg，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz,

1H), 4.42 - 4.24 (m, 1H), 4.09 - 3.80 (m, 4H), 3.68 - 3.45 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.97 - 2.82 (m, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 1H). LCMS (ESI, *m/z*): 455 $[M+H]^+$。

實例86：N-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成

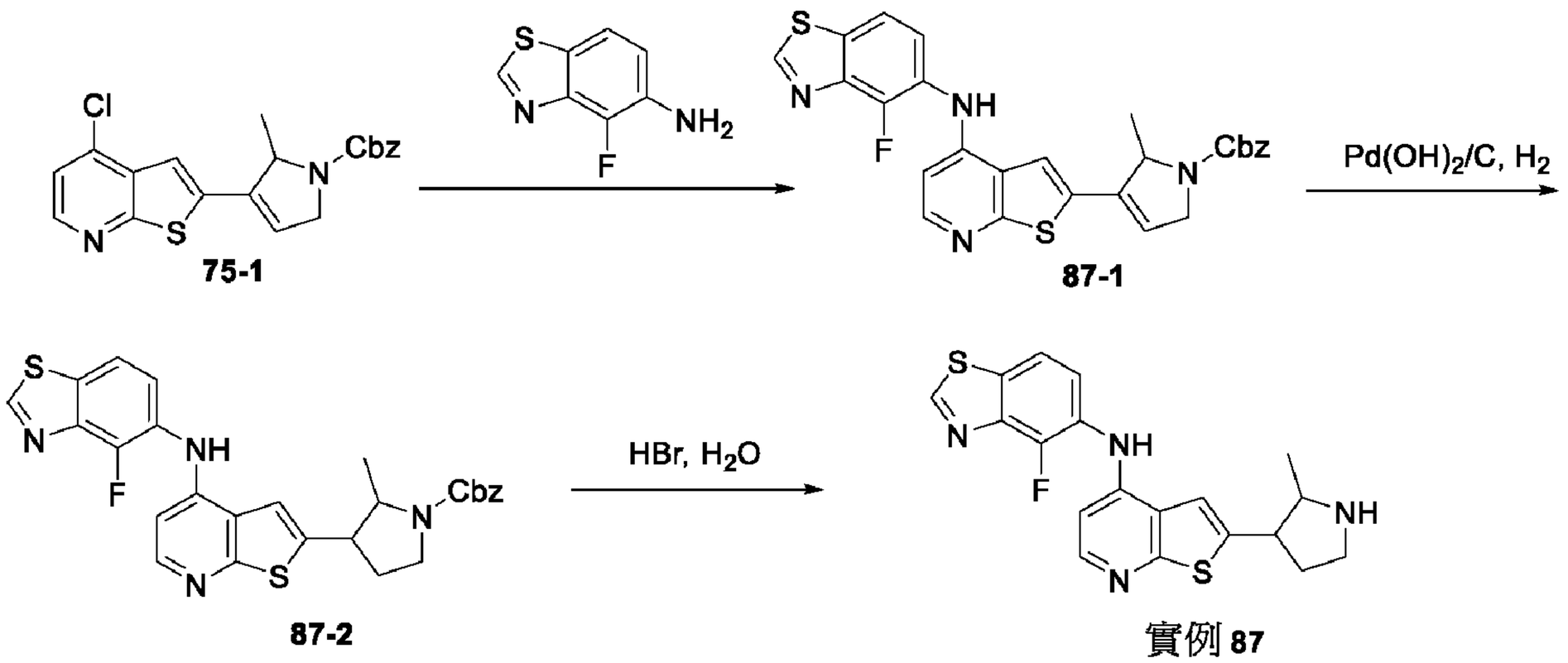


【0622】 以類似於針對**實例47**所描述之程序的方式由N-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**84-2**)製備N-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**86-1**)。

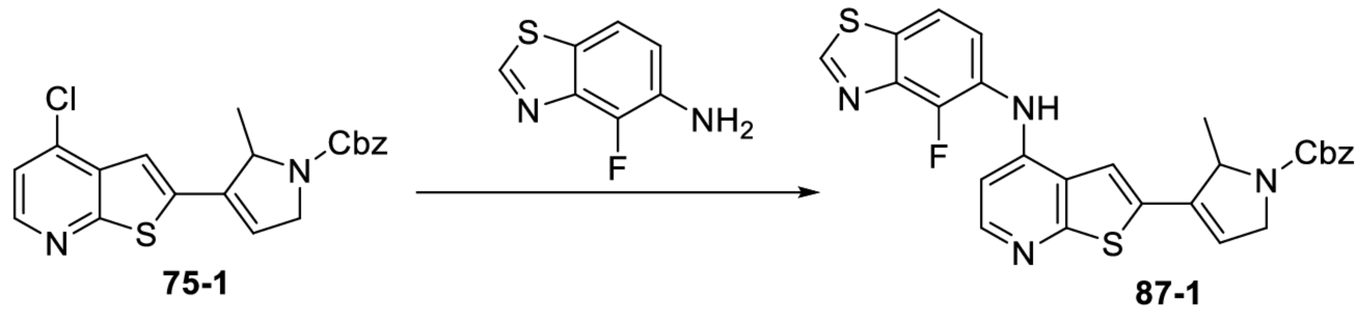
【0623】 向N-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**86-1**，100 mg，0.211 mmol，1.00當量)於乙醇(20.0 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (100 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在60℃下在H_2氛圍(氣囊)下攪拌48 h。TLC顯示反應完成。將所得混合物過濾且在減壓下濃縮。將所得固體藉由製備型-HPLC純化。管柱：Xselect CSH OBD 30×150 mm，5 um；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7 min內10% B至30% B；以提供呈白色固體狀之N-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例86**，48.8 mg，48%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.28 (s, 1H), 8.32 - 8.11 (m, 2H), 7.94 -7.82 (m, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 6.64 - 6.44 (m, 1H), 4.40 -

4.20 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.84 - 3.60 (m, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 3H), 3.34 - 3.11 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.55 - 2.40 (m, 1H), 2.31 - 1.85 (m, 4H), 1.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 469 $[M+H]^+$。

實例87：4-氟-N-(2-(2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



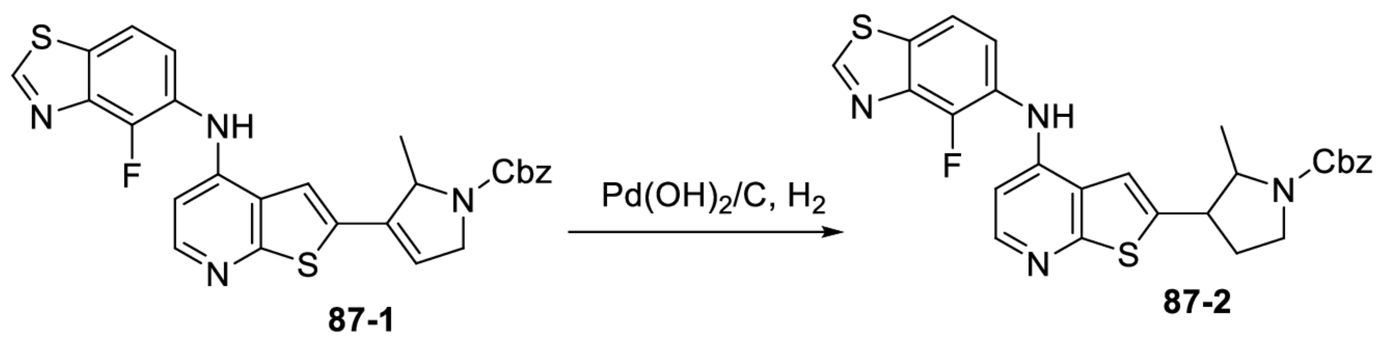
3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯之合成



【0624】 將3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(**75-1**，384 mg，1.000 mmol，1.00當量)、4-氟-1,3-苯并噻唑-5-胺(184 mg，1.100 mmol，1.10當量)、G_3-BrettPhos (90 mg，0.100 mmol，0.10當量)及K_2CO_3 (386 mg，2.990 mmol，3.00當量)溶解於第三丁醇(10.0 mL)中。將所得混合物在60℃下在N_2氛圍下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。將所得混合物過濾且在減壓下濃縮。將粗產物藉由

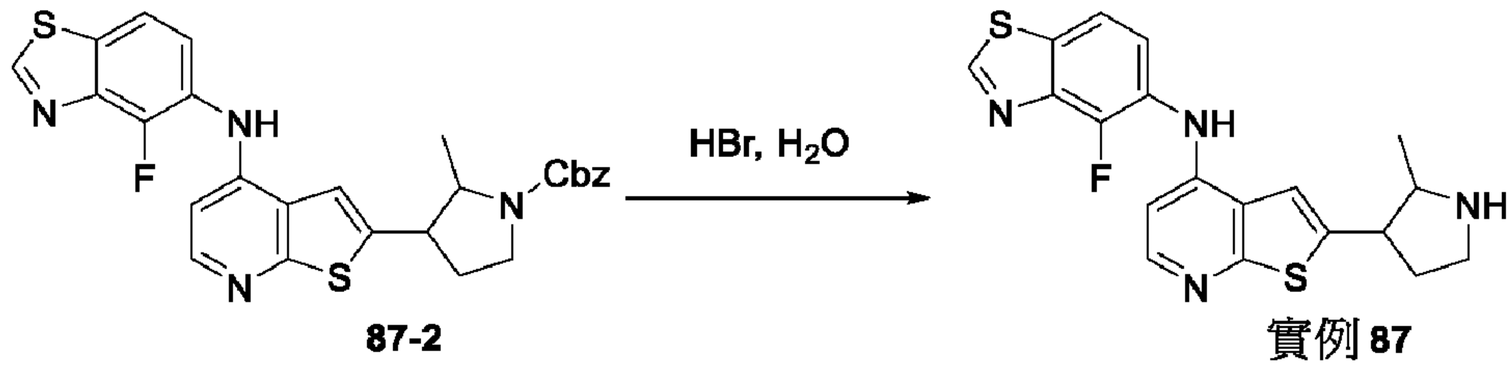
製備型-TLC (乙酸乙酯:石油醚= 1:1)純化以提供呈淺黃色固體狀之3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(**87-1**，220 mg，43%)。LCMS (ESI, *m/z*): 517 $[M+H]^+$。

3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯之合成



【0625】 將3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(**87-1**，220 mg，0.430 mmol，1.00當量)溶解於乙醇(42.0 mL)中，接著添加$Pd(OH)_2/C$ (212 mg，1.00 w/w)。將反應混合物在60℃下在H_2 (氣囊)下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成。將所得混合物過濾且在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型-TLC (乙酸乙酯:石油醚= 1:1)純化以提供呈灰白色固體狀之3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(**87-2**，90 mg，41%)。LCMS (ESI, *m/z*): 519 $[M+H]^+$。

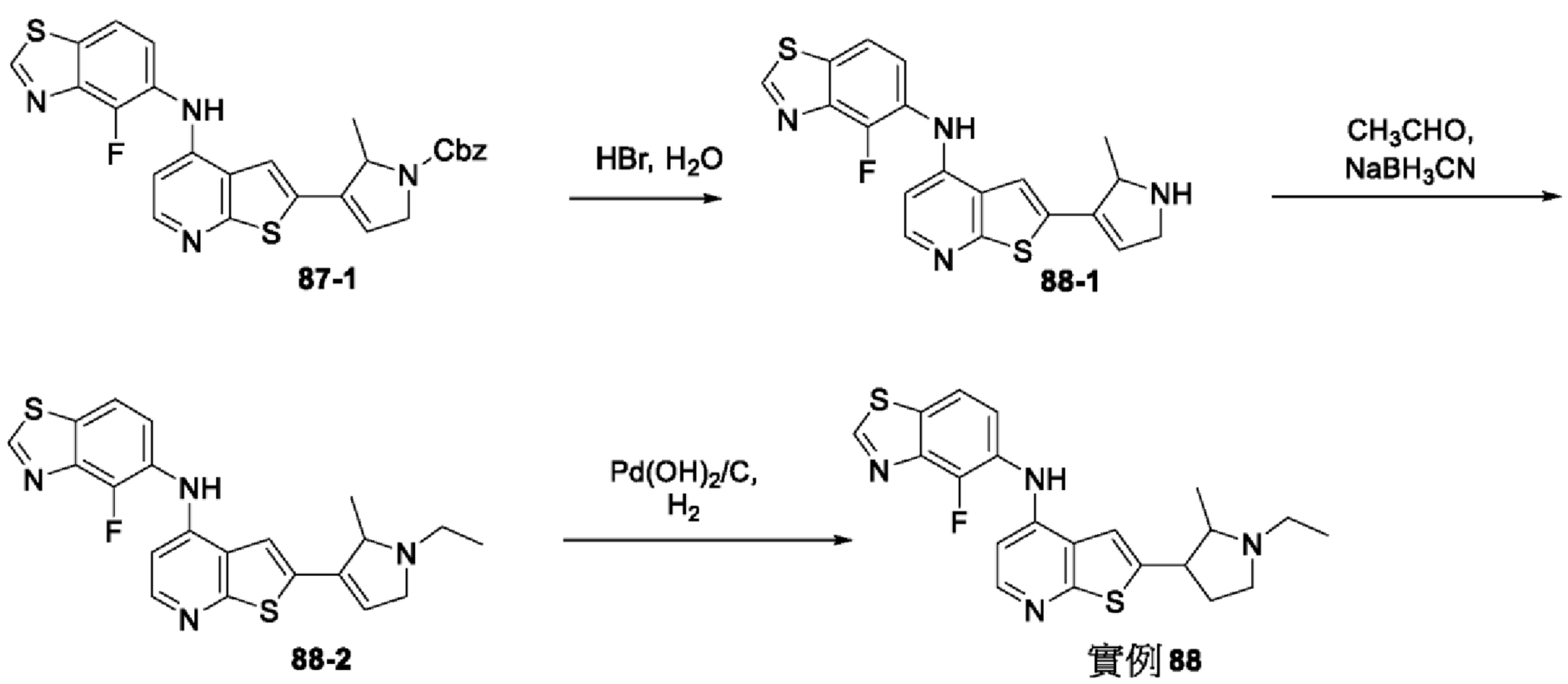
4-氟-N-(2-(2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺之合成



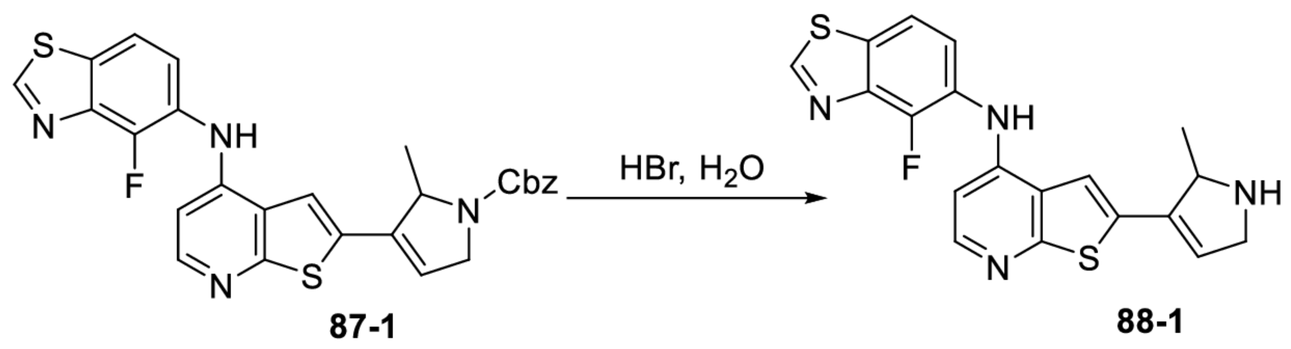
【0626】 將3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(**87-2**，80 mg，0.150 mmol，1.00當

量)溶解於氫溴酸(40%水溶液，5.0 mL)中且將反應溶液在室溫下攪拌30 min。LCMS顯示反應完成。將溶劑蒸發且將殘餘物藉由製備型-HPLC純化。管柱：Xselect CSH OBD 30×150 mm，5 um；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：8 min內5% B至30% B；以提供呈白色固體狀之4-氟-N-(2-(2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例87**，41.3 mg，70%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*) δ 9.41 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.13 - 8.02 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 4.33 - 3.45 (m, 4H), 2.84 - 2.23 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 385 $[M+H]^+$。

實例88：*N*-(2-(1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成

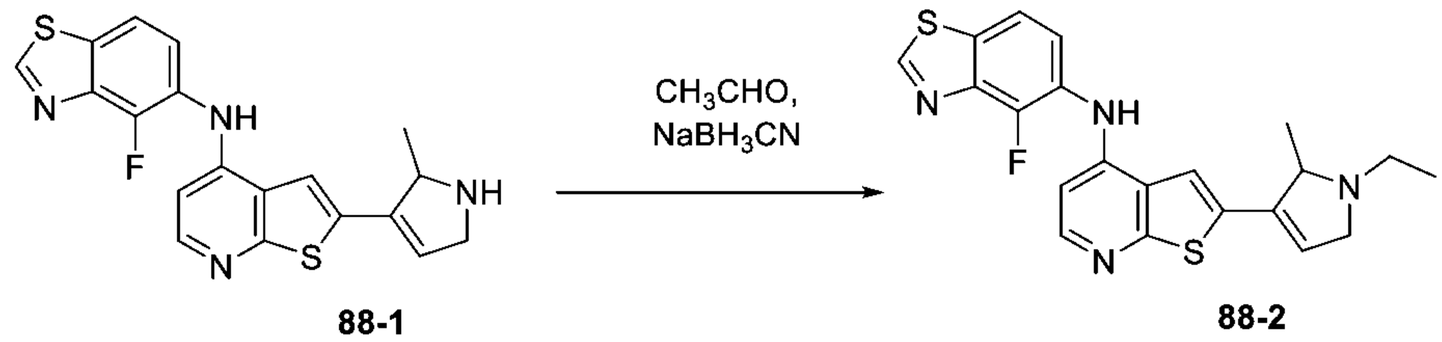


4-氟-N-(2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0627】 將3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(**87-1**，210 mg，0.411 mmol，1.00當量)於HBr (40% H_2O溶液，10.0 mL)中之溶液在室溫下攪拌4 h。TLC顯示反應完成。將所得混合物蒸發至乾燥且用丙酮洗滌以提供呈灰白色固體狀之4-氟-N-(2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**88-1**，220 mg，粗)。LCMS (ESI, *m/z*): 382 $[M+H]^+$。

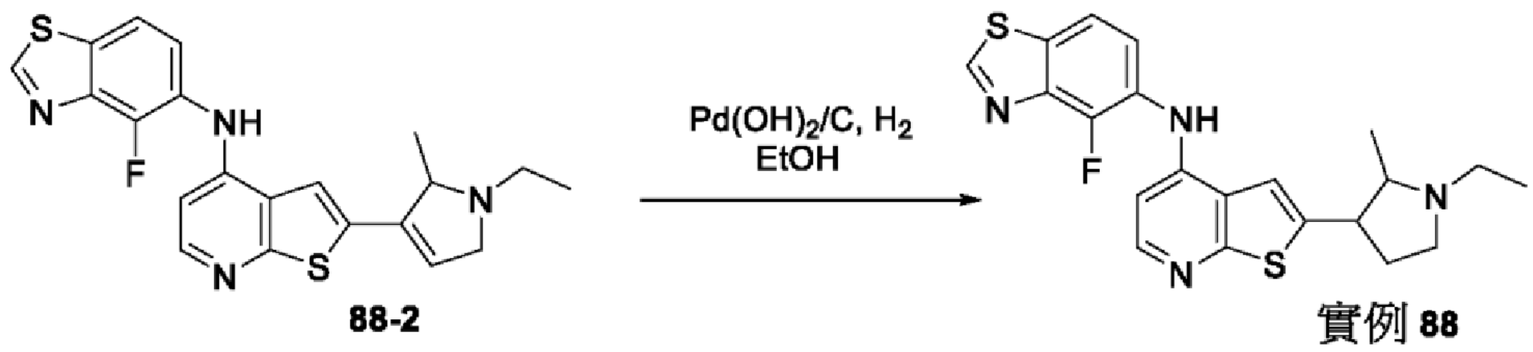
N-(2-(1-乙基-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



88-1 **88-2**

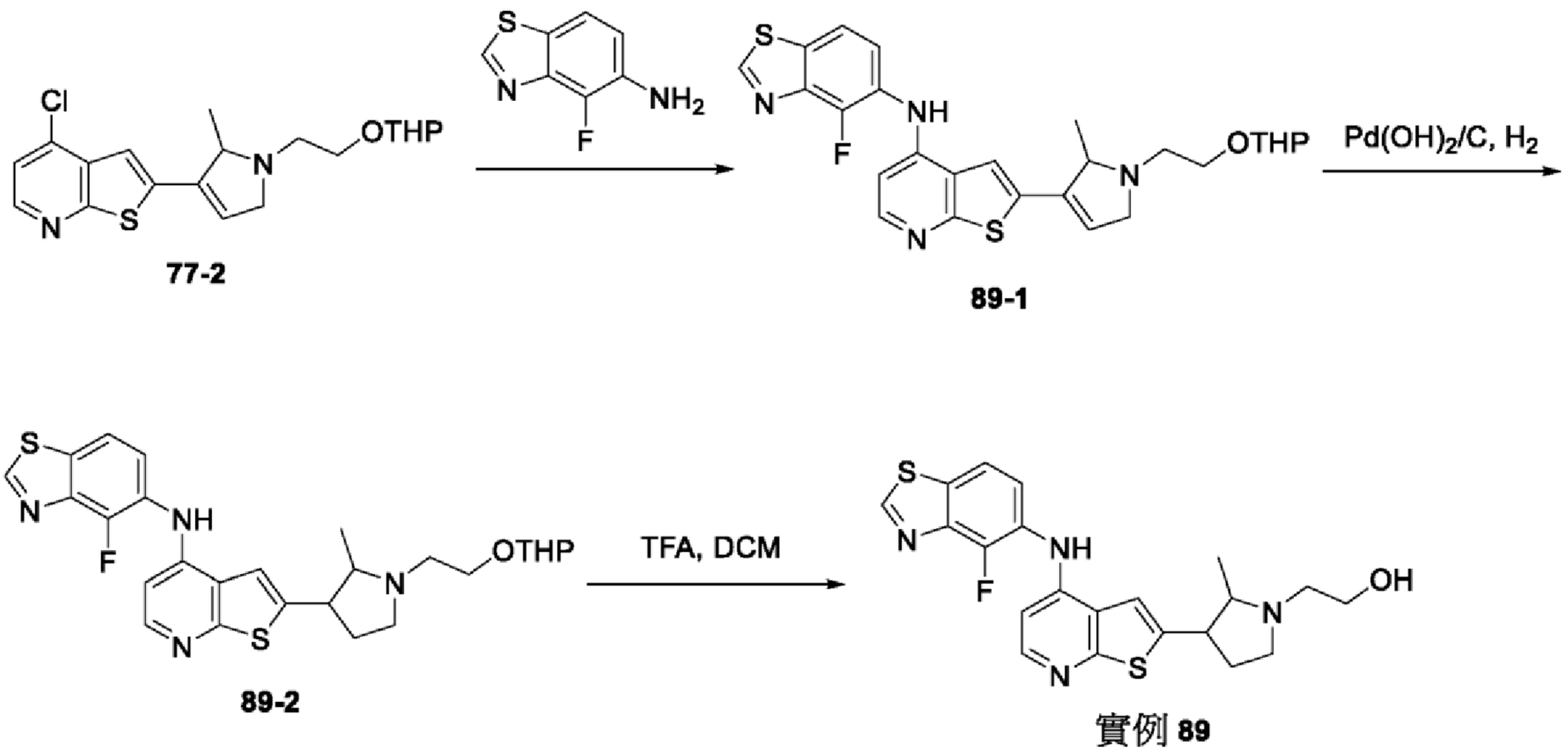
【0628】 向4-氟-N-(2-(2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**88-1**，190 mg，0.412 mmol，1.00當量)於甲醇(10.0 mL)中之溶液中添加CH_3COOH (一滴)、CH_3CHO (90 mg，2.051 mmol，5.00當量)及$NaBH_3CN$ (77 mg，1.232 mmol，3.00當量)。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。TLC顯示反應完成。將反應混合物用$NaHCO_3$ (飽和水溶液，100 ml)中止反應，用DCM (3 x 100 ml)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型-TLC (DCM/MeOH = 8/1)純化以提供呈灰白色固體狀之N-(2-(1-乙基-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**88-2**，80 mg，48%)。LCMS (ESI, *m/z*): 411$[M+H]^+$。

N-(2-(1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



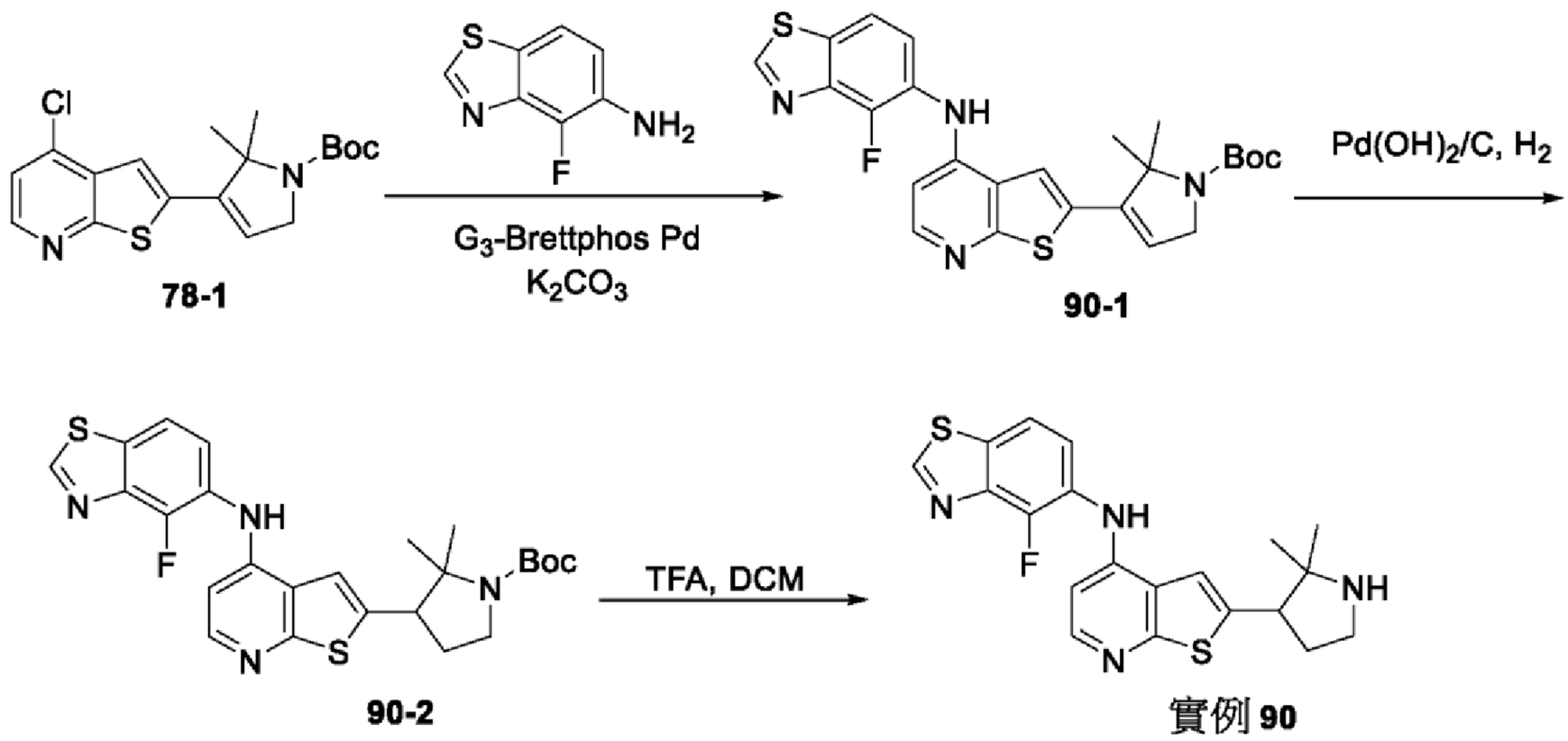
【0629】 向N-(2-(1-乙基-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**88-2**，80 mg，0.191 mmol，1.00當量)於乙醇(20.0 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (80 mg，1.00 w/w)。將所得混合物在60℃下在H_2氛圍(氣囊)下攪拌48 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型-TLC (DCM/MeOH = 8/1)及製備型-HPLC (管柱：Xselect CSH OBD 30×150 mm，5 um；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：8 min內10% B至30% B)純化以提供呈灰白色固體狀之N-(2-(1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例88**，8.4 mg，10%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 4.31 - 4.30 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 2H), 2.72 - 2.68 (m, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 1.45 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 413 $[M+H]^+$。

實例89：2-(3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇之合成

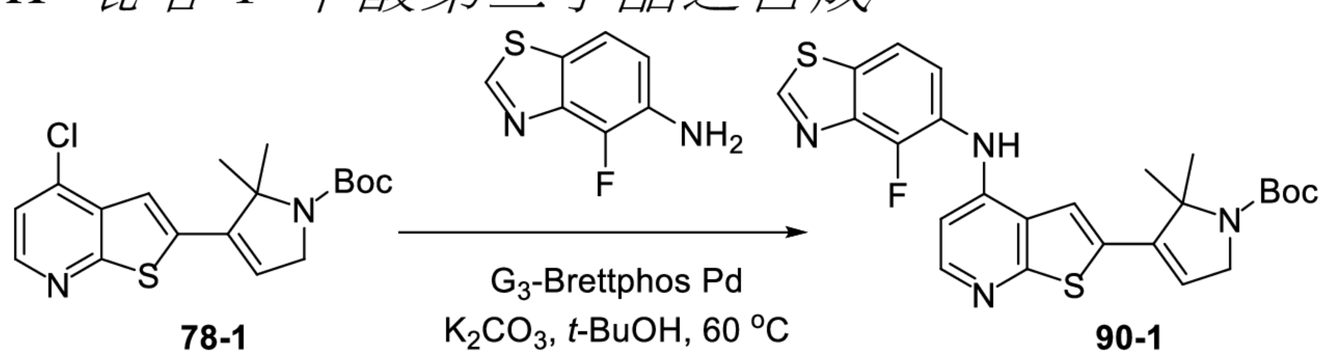


【0630】 以類似於針對**實例77**所描述之程序的方式由4-氯-2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**77-2**)製備**實例89**，以提供呈白色固體狀之2-[3-[4-[(4-氟-1,3-苯并噻唑-5-基)胺基]噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基]-2-甲基吡咯啶-1-基]乙醇(**實例89**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*) δ 9.41 (s, 1H), 8.29 (brs, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 4.10 - 3.89 (m, 3H), 3.80 - 3.40 (m, 4H), 2.80 - 2.40 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 2.4 Hz , 1H), 1.30 (brs, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 429 $[M+H]^{+}$。

實例90：N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成

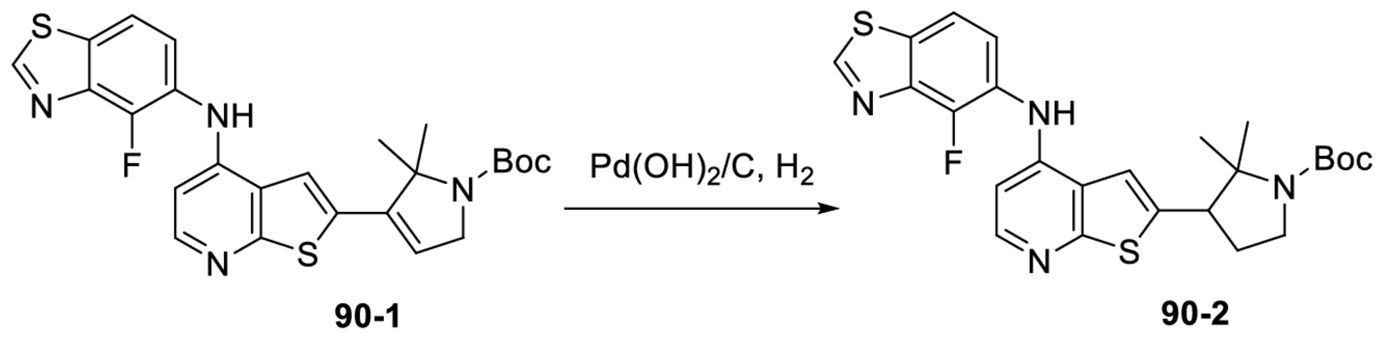


3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯之合成



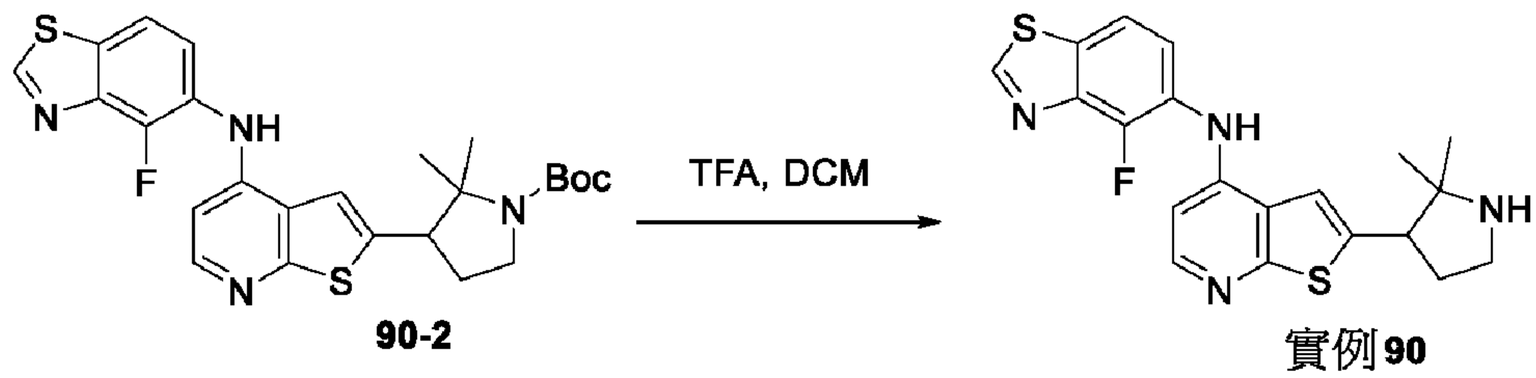
【0631】向經吹掃且維持氮氣惰性氛圍之100-mL密封管中放入3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**78-1**，300 mg，0.820 mmol，1.00當量)、4-氟-1,3-苯并噻唑-5-胺(138 mg，0.820 mmol，1.00當量)、K_2CO_3 (340 mg，2.470 mmol，3.00當量)、G_3-brettphos (74 mg，0.080 mmol，0.10當量)及第三丁醇(10.0 mL)。將所得溶液在60℃下攪拌4 h。接著將混合物在減壓下濃縮且將粗產物在矽膠上藉由管柱層析(DCM/MeOH = 10/1)純化，得到呈黃色油狀之3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**90-1**，280 mg，69%)。LCMS (ESI, *m/z*): 497 $[M+H]^+$。

3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯之合成



【0632】 在氮氣氛圍下向3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**90-1**，260 mg，0.520 mmol，1.00當量)於乙醇(10.0 mL)中之溶液中添加10% $Pd(OH)_2/C$ (260 mg，1.00 w/w)。將溶液脫氣且用氫氣回填。將反應混合物在60℃下在H_2氛圍(2.0 atm.)下攪拌7天。LCMS顯示反應完成。將所得混合物經矽藻土過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(**90-2**，200 mg，粗)。LCMS (ESI, *m/z*): 499 $[M+H]^+$。

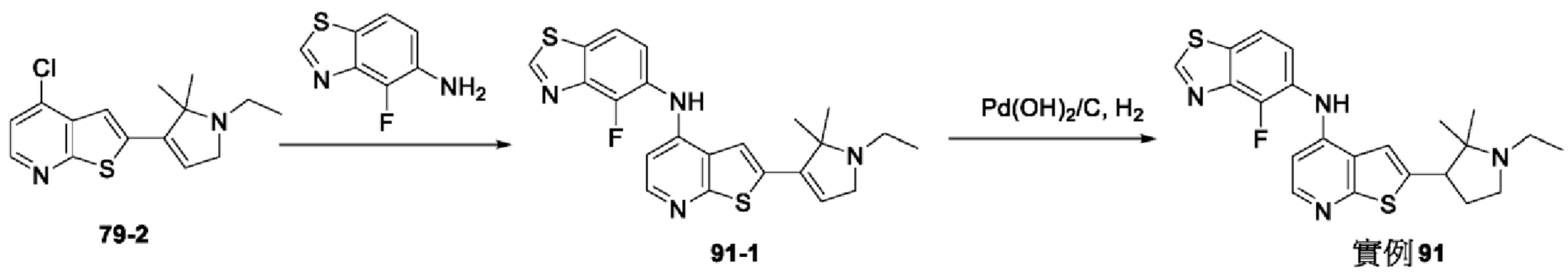
N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]-噻唑-5-胺之合成



【0633】 在室溫下向3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(**90-2**，85 mg，0.170 mmol，1.00當量)於DCM (4.0 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2.0 mL)持續30 min。LCMS顯示反應完成。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化。管柱：Sunfire製備型C18 OBD，10 um，19×250 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內5% B至25% B。純化產生呈白色固體狀之N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺(**實例90**，

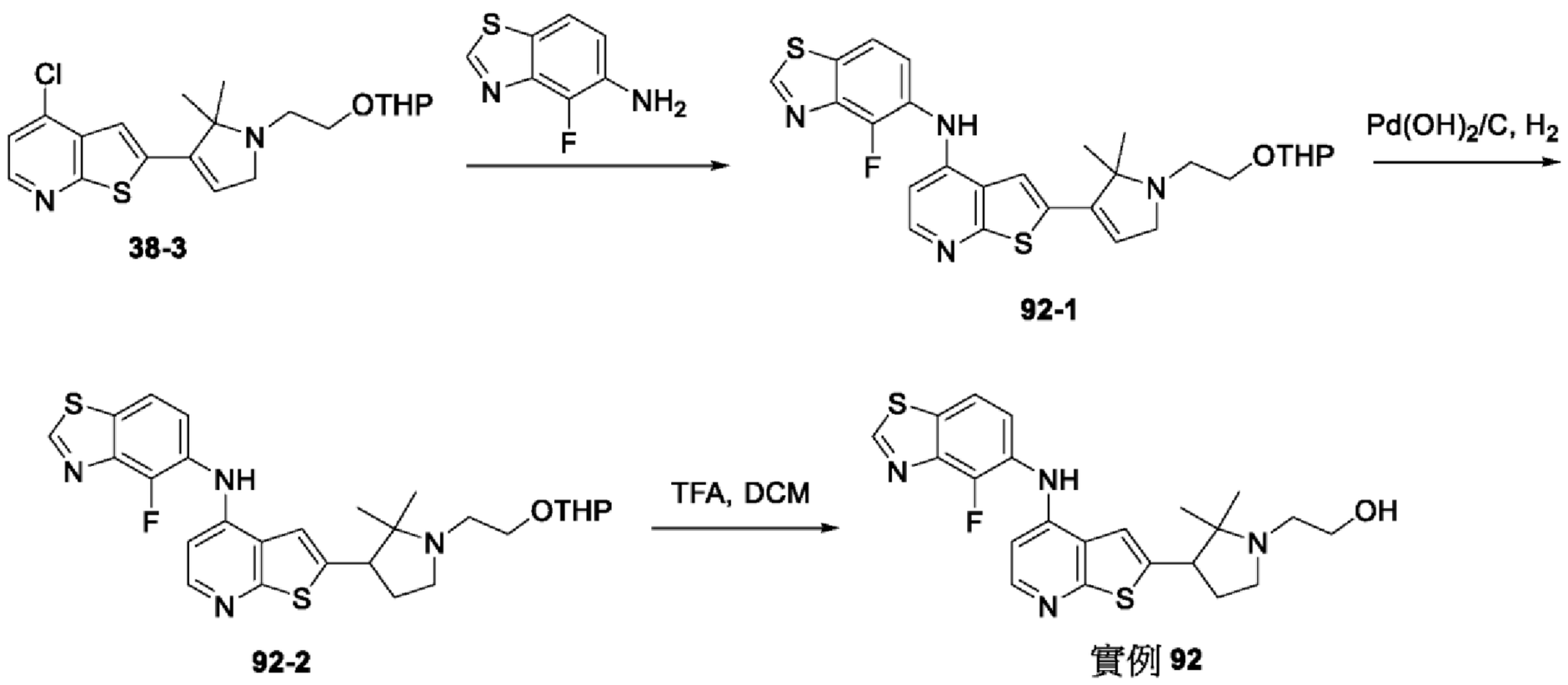
21.8 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.32 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 2.53 - 2.30 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 399 $[M+H]^+$。

實例91：N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0634】 以類似於針對**實例79**所描述之程序的方式由4-氯-2-(1-乙基-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**79-2**)製備**實例91**以提供呈白色固體狀之N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 427 $[M+H]^+$。

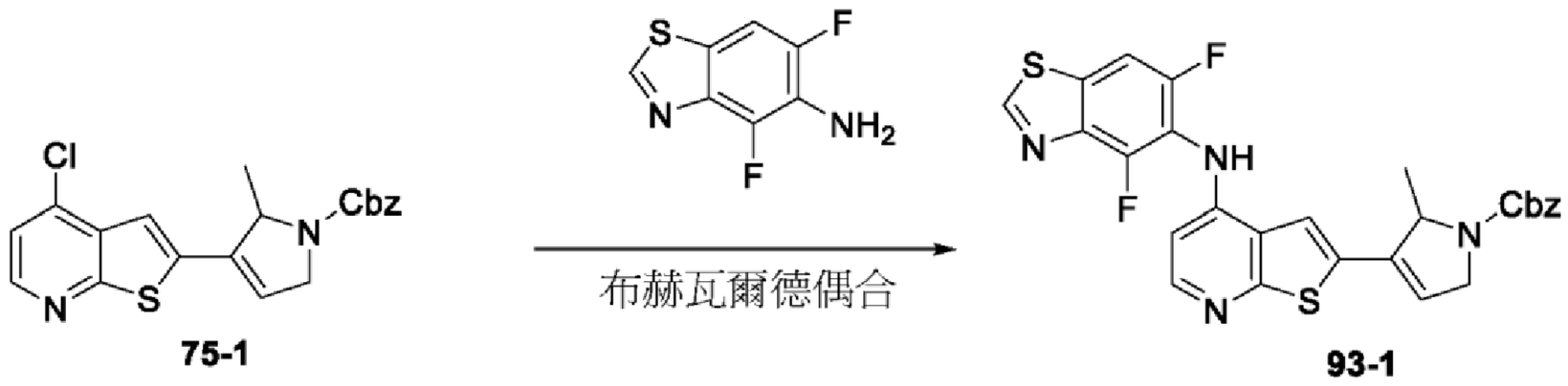
實例92：2-(3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇之合成

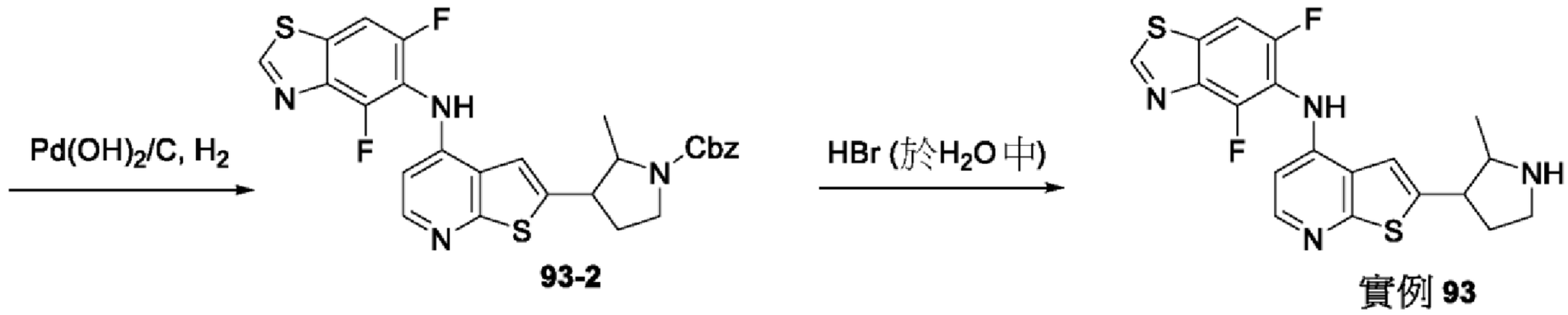


38-3　92-1　92-2　實例 92

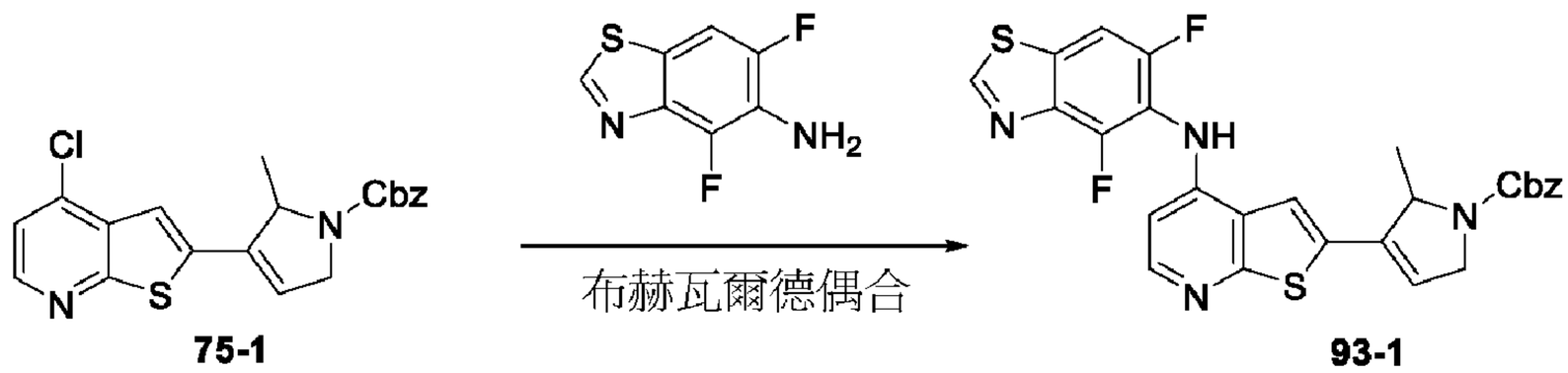
【0635】 以類似於針對**實例80**所描述之程序的方式由4-氯-2-(2,2-二甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**38-3**)製備**實例92**以提供呈白色固體狀之2-(3-(4-((4-氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**實例92**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 6.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.83 (m, 4H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.74 - 2.57 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.27 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 443 $[M+H]^+$。

實例93：4,6-二氟-N-(2-(2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成





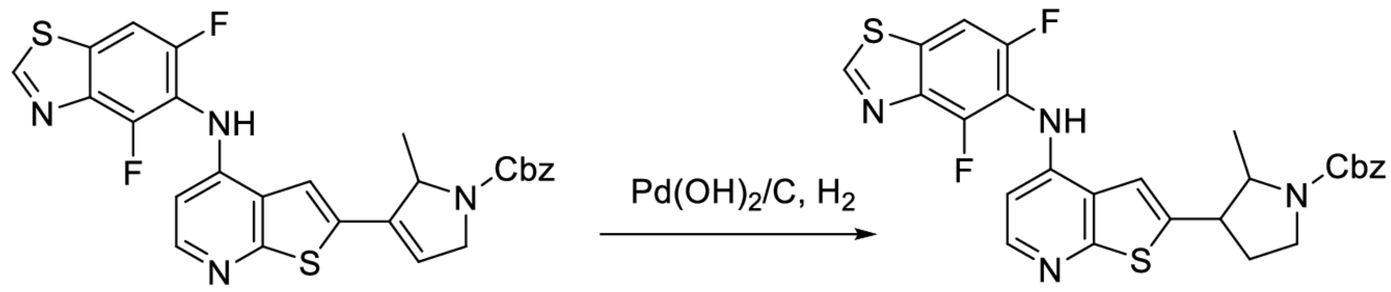
3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯之合成



【0636】 將3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(**75-1**，300 mg，0.781 mmol，1.00當量)、4,6-二氟-1,3-苯并噻唑-5-胺(145 mg，0.781 mmol，1.00當量)、G_3-BrettPhos Pd (80 mg，0.078 mmol，0.10當量)及K_2CO_3 (247 mg，2.343 mmol，3.00當量)於*t*-BuOH (10.0 mL)中之溶液放入50-ml圓底燒瓶中。對燒瓶進行抽氣且用氮氣沖洗三次。將所得混合物在90℃下攪拌2 h。LCMS顯示反應完成。將反應物用水(10.0 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 20.0 mL)萃取。將有機層合併，用碳酸鈉洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上且用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離，得到呈黃色油狀之所需產物3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(**93-1**，190 mg，46%)。LCMS

(ESI, *m/z*): 535 $[M+H]^+$。\

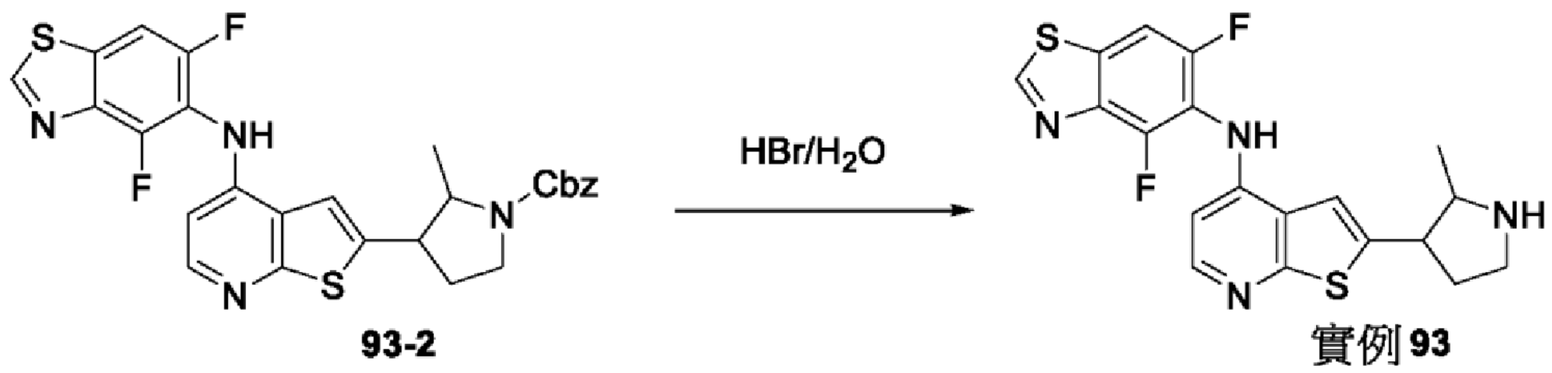
3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯之合成



93-1 **93-2**

【0637】 對3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苯甲酯(**93-1**，190 mg，0.360 mmol，1.00當量)及$Pd(OH)_2/C$ (190 mg，1.00 w/w)於乙醇(20.0 mL)中之溶液進行抽氣且用氫氣沖洗三次。將混合物在60℃下在氫氣氛圍(氣囊)下攪拌15 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物過濾且在減壓下濃縮，得到所需產物**93-2**，其未進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*): 537 $[M+H]^+$。

4,6-二氟-N-(2-(2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



93-2 **實例93**

【0638】 將3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(粗**93-2**，90 mg，0.170 mmol，1.00當量)於HBr (3.0 ml，於H_2O中)中之溶液在室溫下攪拌0.5 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物藉由製備型-HPLC (管柱：XB ridge製備型OBD C18 30×150 mm，5 um；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移

動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7 min內10% B至52% B；254/210 nm；Rt：6.22 min)純化，得到呈無色固體狀之所需產物4,6-二氟-N-(2-(2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例93**，30.0 mg，45%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.32 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 5.7, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 6.34 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.26 - 2.87 (m, 2H), 2.54 - 2.37 (m, 1H), 2.37 - 2.20 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 403 $[M+H]^+$。

對掌性分離：

【0639】管柱：CHIRALPAK IG，2.0 ×25 cm (5 um)；移動相A：Hex (8 mmol/L NH_3●MeOH)，移動相B：EtOH；流速：20 mL/min；在30% B下保持18 min。

【0640】**實例93a**：淺黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 403 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Reg-AD 0.46×10 cm，5 um；移動相：Hex (0.1% DEA):EtOH=80:20；流速：1.00 mL/min；254/210 nm；Rt：6.367 min。

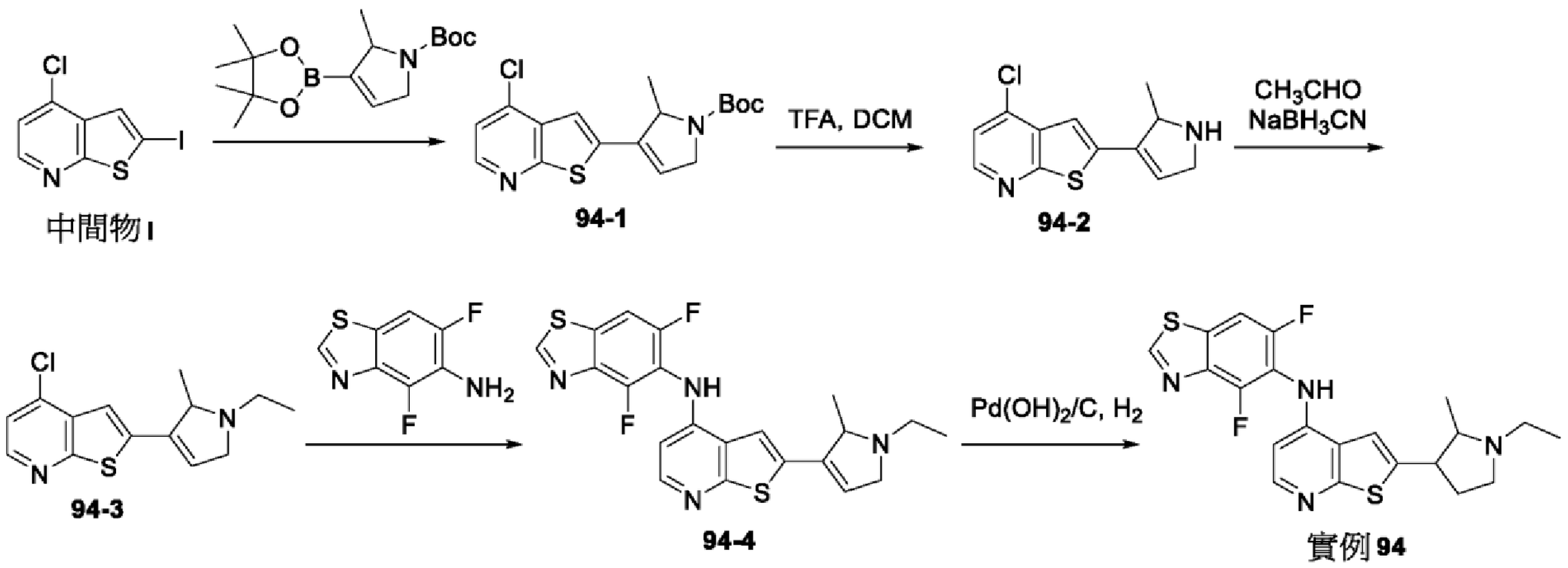
【0641】**實例93b**：淺黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.39 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 6.77 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.76 -

3.60 (m, 2H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ -122.08, -127.00. LCMS (ESI, m/z): 403 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Reg-AD 0.46×10 cm，5 um；移動相：Hex (0.1% DEA):EtOH=80:20；流速：1.00 mL/min；254/210 nm；Rt：6.848 min。

【0642】 **實例93c**：淺黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.39 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.70 - 2.53 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 403 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Reg-AD 0.46×10 cm，5 um；移動相：Hex (0.1% DEA):EtOH=80:20；流速：1.00 mL/min；254/210 nm；Rt：7.676 min。

【0643】 **實例93d**：淺黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.39 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 403 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Reg-AD 0.46×10 cm，5 um；移動相：Hex (0.1% DEA):EtOH=80:20；流速：1.00 mL/min；254/210 nm；Rt：9.287 min。

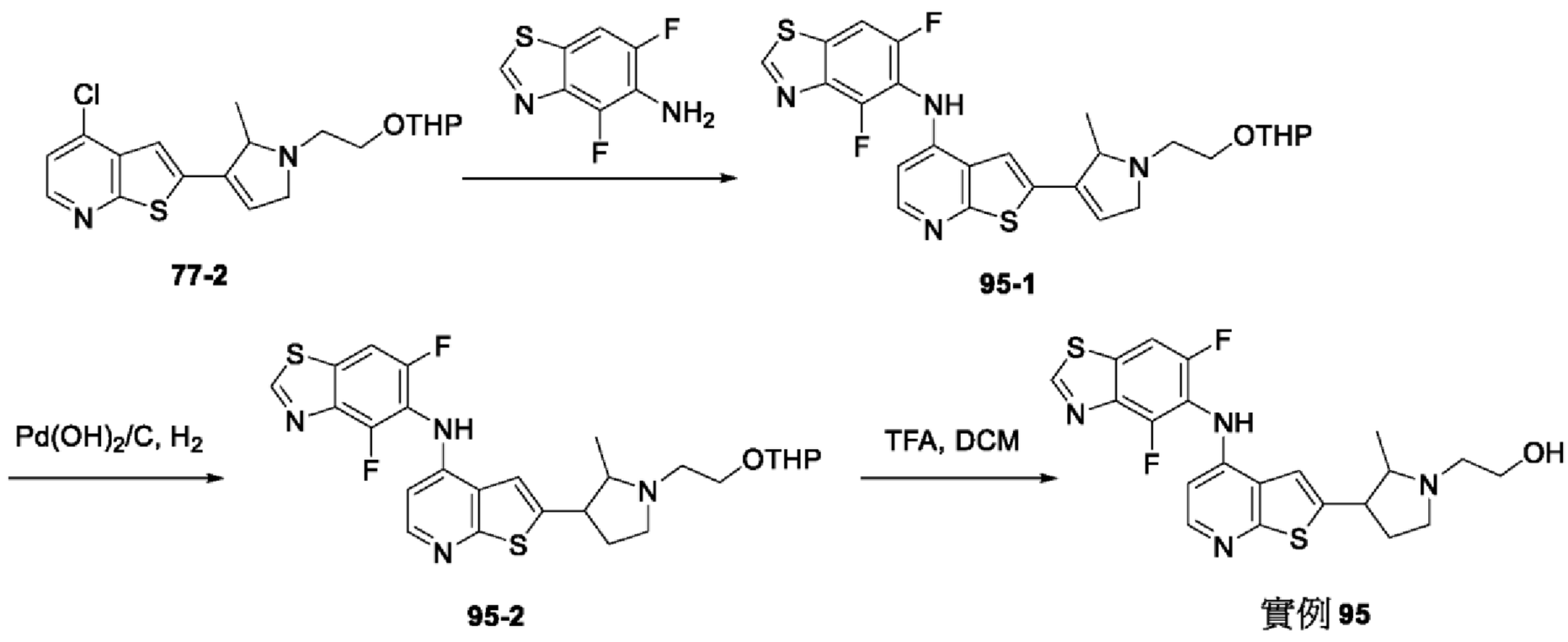
實例94：N-(2-(1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0644】 以類似於**實例78**中針對3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**78-1**)所描述之程序的方式製備3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**94-1**)。

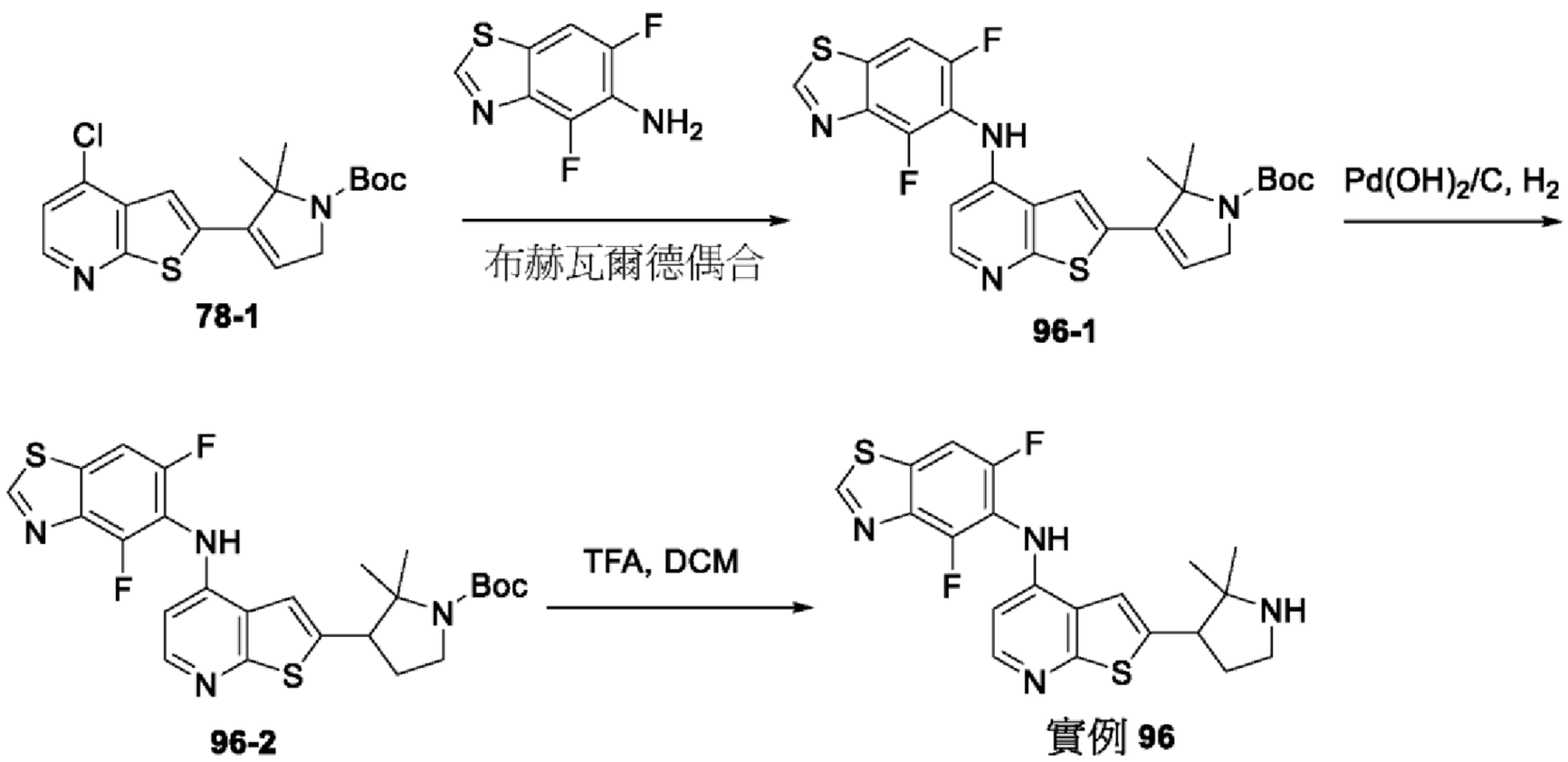
【0645】 以類似於針對**實例79**所描述之程序的方式由3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**94-1**)製備**實例94**以提供呈灰白色固體狀之N-(2-(1-乙基-2-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]-噻唑-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.31 (dd, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.66 (dq, *J* = 6.5, 1.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.01 (m, 1H), 4.02 - 3.81 (m, 1H), 3.75 - 3.45 (m, 3H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.62 - 2.36 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.26 - 1.15 (m, J = 38.7 Hz, 1H). LCMS (ESI, m/z): 431 $[M+H]^+$。

實例95：2-(3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-吡咯啶-1-基)乙-1-醇之合成

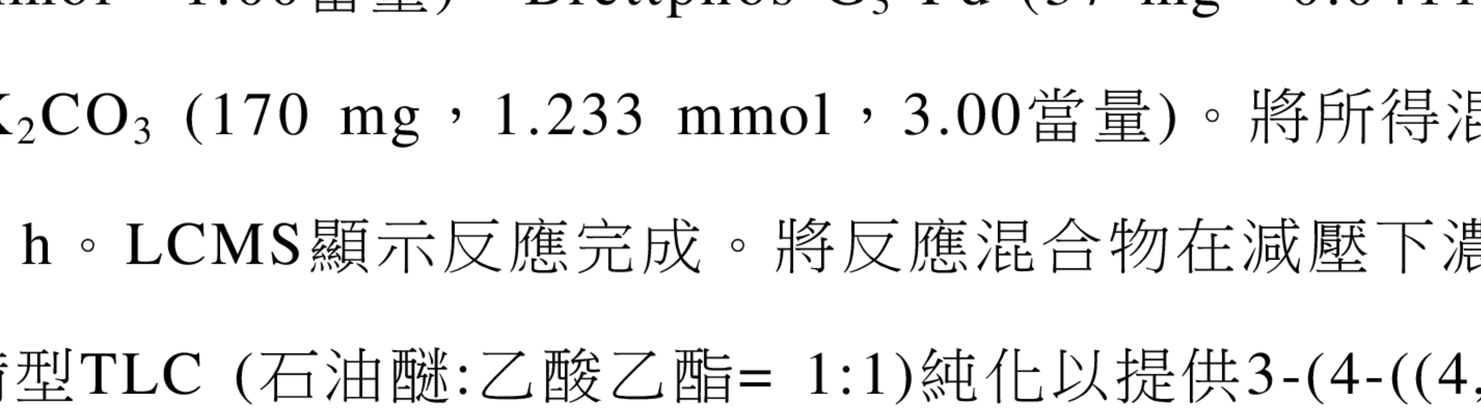


【0646】 以類似於針對**實例77**所描述之程序的方式由4-氯-2-(2-甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**77-2**)製備**實例95**以提供呈無色固體狀之所需產物2-(3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.37 - 4.19 (m, 1H), 3.95 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 3.81 - 3.58 (m, 2H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 2.87 - 2.33 (m, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.31 (s, 2H). LCMS (ESI, m/z): 447 [M+H]$^+$。

實例96：N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成

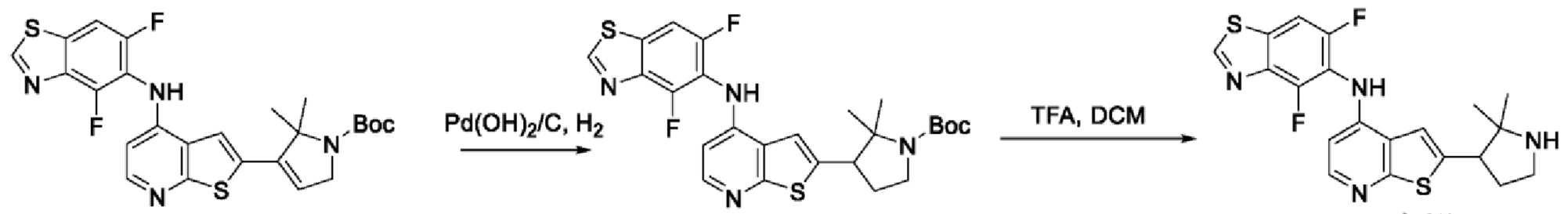


3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯之合成



【0647】 向3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**78-1**，150 mg，0.411 mmol，1.00當量)於*t*-BuOH (15.0 mL)中之攪拌溶液中添加4,6-二氟-1,3-苯并噻唑-5-胺(76 mg，0.411 mmol，1.00當量)、Brettphos-G_3 Pd (37 mg，0.0411mmol，0.10當量)及K_2CO_3 (170 mg，1.233 mmol，3.00當量)。將所得混合物在60℃下攪拌8 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物在減壓下濃縮至乾燥且藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1)純化以提供3-(4-((4,6-二氟-苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**96-1**，140 mg，66%)。LCMS (ESI, *m/z*): 515 $[M+H]^+$。

N-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0648】 遵循針對**實例90**所描述之程序製備**實例96**，以提供呈白色固體狀之TFA鹽形式之*N*-[2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基]-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(73.1 mg，52%)。^{1}H NMR (400 MHz,

甲醇-d_4) δ 9.36 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 2.79 - 2.55 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$。

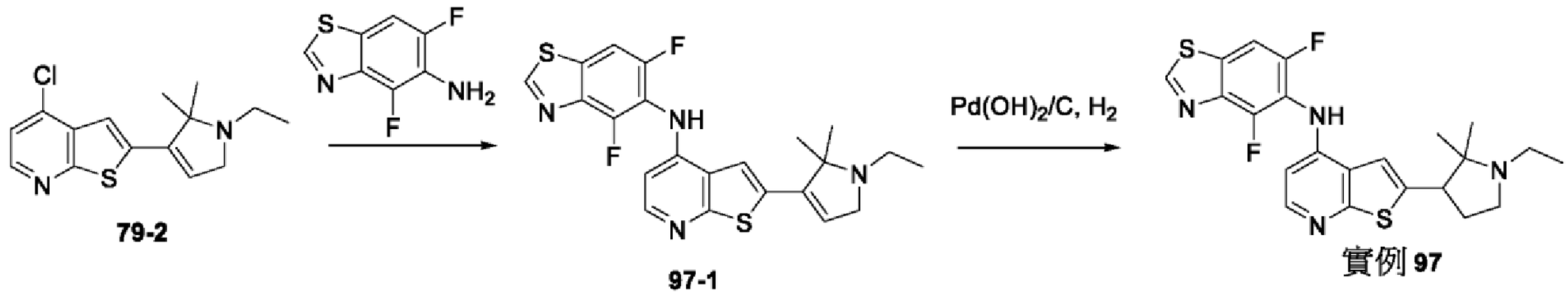
對掌性分離：

【0649】 管柱：Chiralpak ID-2，2×25 cm，5 um；移動相A：Hex (8 mmol/L NH_3●MeOH)，移動相B：IPA；流速：18 mL/min；在50% B下保持21 min；220/254 nm；RT1：10.822；RT2：14.989；注射體積：0.6 ml；運行次數：10)，得到所需產物。

【0650】 **實例96a：**白色固體。LCMS (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.39 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.0 Hz, 1.7 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.60 - 3.54 (m , 1H), 2.80 - 2.63 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK ID-3 4.6×50 mm，3 um；移動相：Hex (0.1% DEA):IPA = 50:50；流速：1 mL/min；254 nm；RT1：1.491 min。

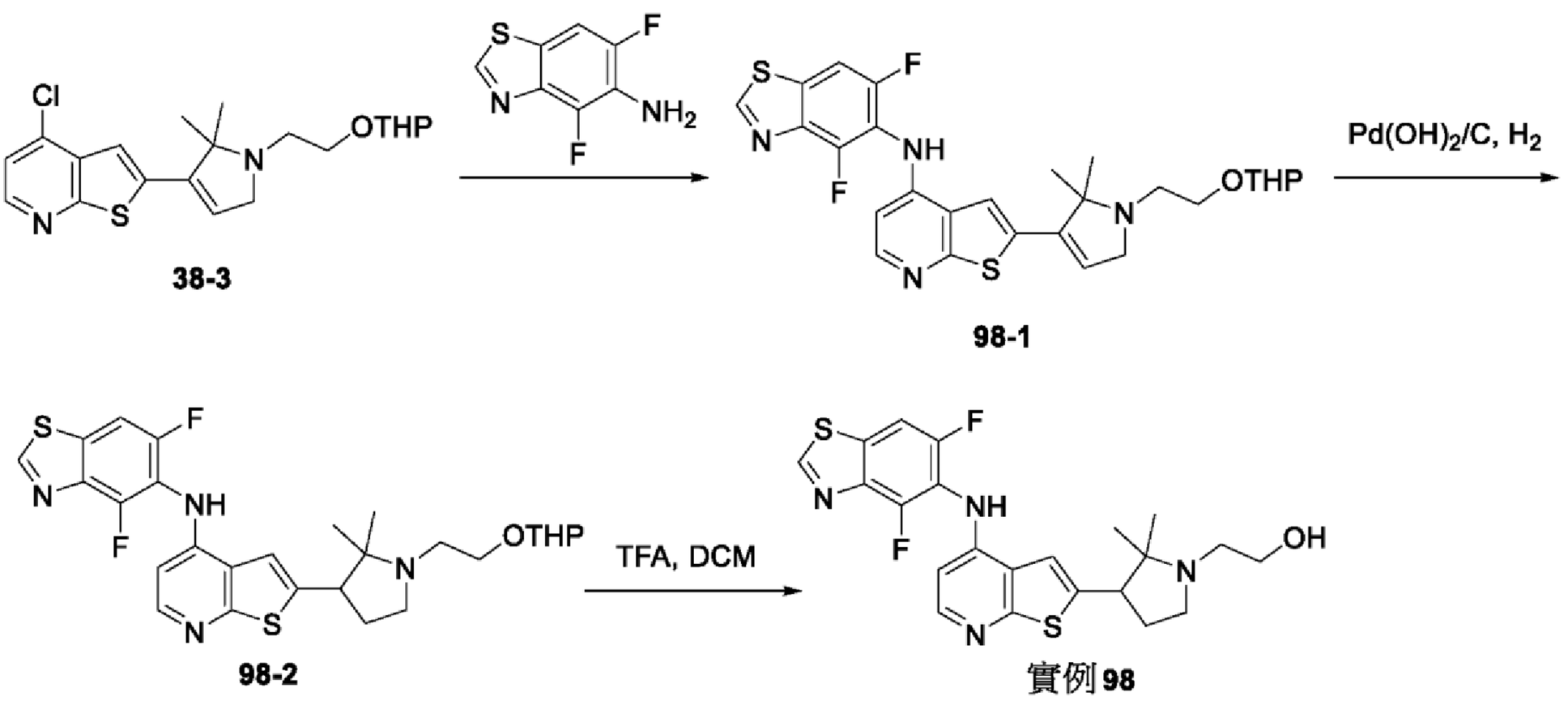
【0651】 **實例96b：**白色固體。LCMS (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.39 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.0 Hz, 1.7 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.60 - 3.54 (m , 1H), 2.80 - 2.63 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK ID-3 4.6×50 mm，3 um；移動相：Hex (0.1% DEA):IPA = 50:50；流速：1 mL/min；254 nm；RT：2.087 min。

實例97：N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



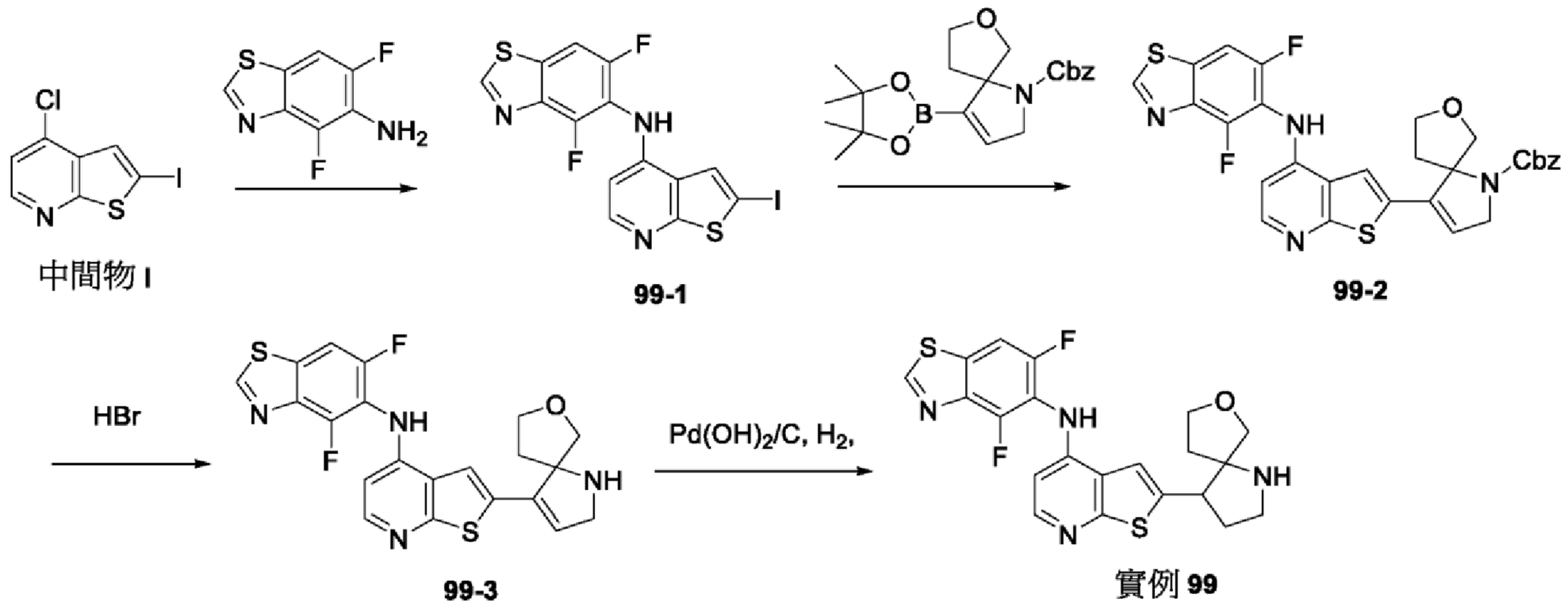
【0652】以類似於針對**實例79**所描述之程序的方式由4-氯-2-(1-乙基-2,2-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**79-2**)製備**實例97**以提供呈白色固體狀之N-(2-(1-乙基-2,2-二甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.36 (s, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 8.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 1H), 6.74 - 6.63 (m, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 445 $[M+H]^+$。

實例98：2-(3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇之合成



【0653】 以類似於針對**實例80**所描述之程序的方式由4-氯-2-(2,2-二甲基-1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶(**38-3**)製備**實例98**，產生呈白色固體狀之2-(3-(4-((4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-基)胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙-1-醇。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.35 (s, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.04 - 3.84 (m, 4H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 461 $[M+H]^+$。

實例99：N-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



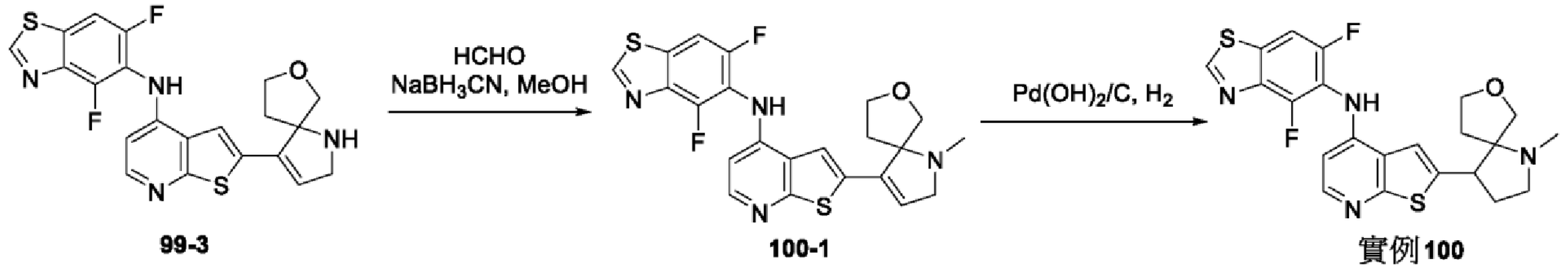
【0654】 以類似於**實例1**中所描述之N-(2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之方式製備4,6-二氟-N-(2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**99-1**)。

【0655】 以類似於針對**實例40**所描述之程序的方式由4,6-二氟-N-(2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**99-1**)製備N-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑

-5-胺(**99-3**)。

【0656】 以類似於針對**實例81**所描述之程序的方式由N-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**99-3**)製備**實例99**，產生呈灰白色固體狀之N-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (dt, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.13 - 3.96 (m, 3H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.75 - 3.54 (m, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 1H). LCMS (ESI, *m/z*): 445 $[M+H]^+$。

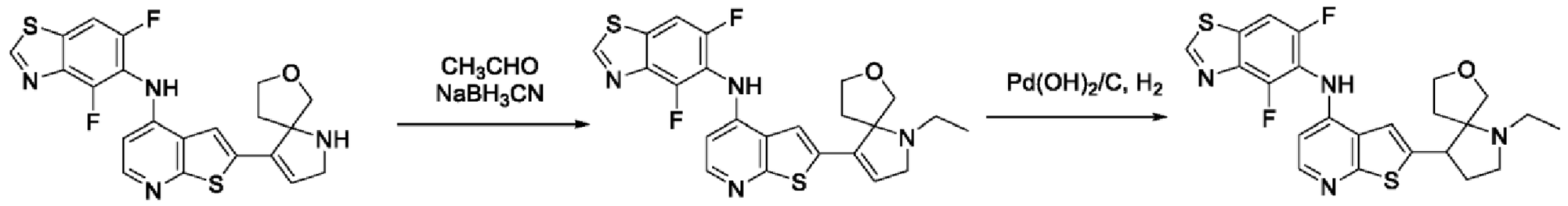
實例100：4,6-二氟-N-(2-(1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0657】 以類似於針對**實例82**所描述之程序的方式由N-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**99-3**)製備**實例100**以提供呈灰白色固體狀之4,6-二氟-N-(2-(1-甲基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(31.5 mg，38%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.72 (dt, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 1H), 4.52 - 4.05 (m, 3H), 3.97 - 3.50 (m, 3H), 3.03 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 2.80 - 2.47 (m, 3H), 2.45 - 2.17 (m, 1H). LCMS (ESI, *m/z*):

459[M+H]$^+$。

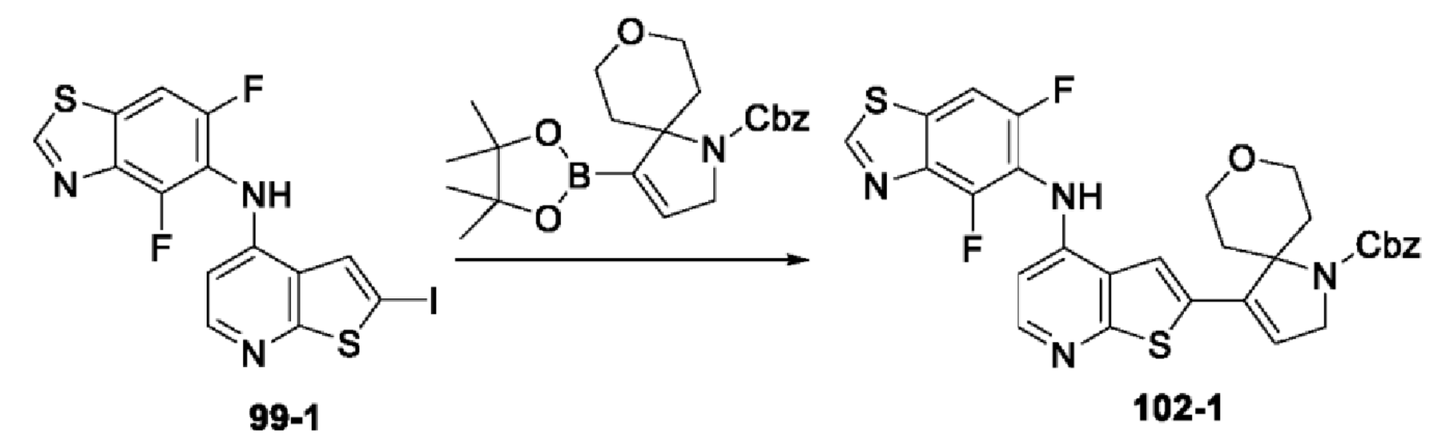
實例101：N-(2-(1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



99-3　　101-3　　實例101

【0658】 以類似於針對**實例83**所描述之程序的方式由N-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**99-3**)製備**實例101**以提供呈灰白色固體狀之*N*-(2-(1-乙基-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.36 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.62 (dt, *J* = 6.4, 1.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 3.84 (m, 4H), 3.78 - 3.41 (m, 4H), 2.82 - 2.19 (m, 4H), 1.47 - 1.42 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 473[M+H]$^+$。

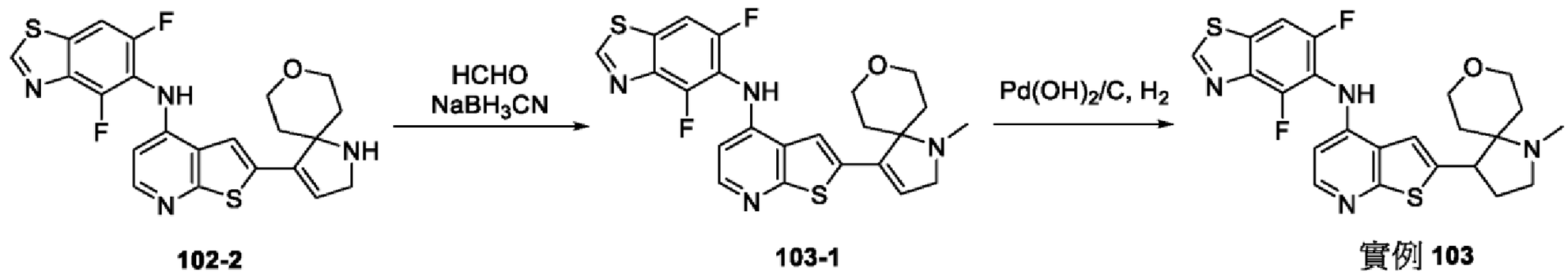
實例102：N-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0659】 遵循針對**實例46**所描述之程序製備N-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**102-2**)。

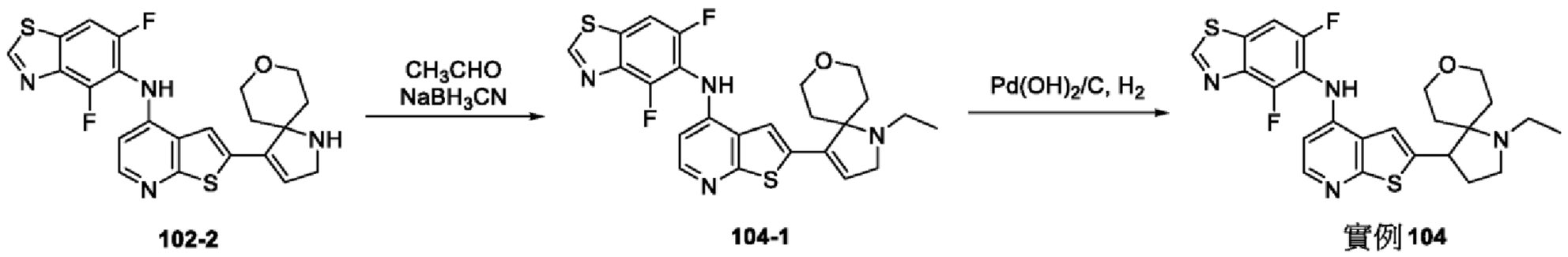
【0660】 以類似於針對**實例84**所描述之程序的方式由N-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**102-2**)製備**實例102**以提供呈白色固體狀之*N*-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.34 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.41 - 6.35 (m, 1H), 3.93 - 3.68 (m, 4H), 3.31 - 3.08 (m, 3H), 2.58 - 2.42 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.38 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 459 [M+H]+。

實例103：4,6-二氟-N-(2-(1-甲基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0661】 以類似於針對**實例85**所描述之程序的方式由N-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**102-2**)製備**實例103**以提供呈白色固體狀之4,6-二氟-N-(2-(1-甲基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(21.1 mg，16%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.33 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.36 - 6.30 (m, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.55 - 1.30 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 473 [M+H]+。

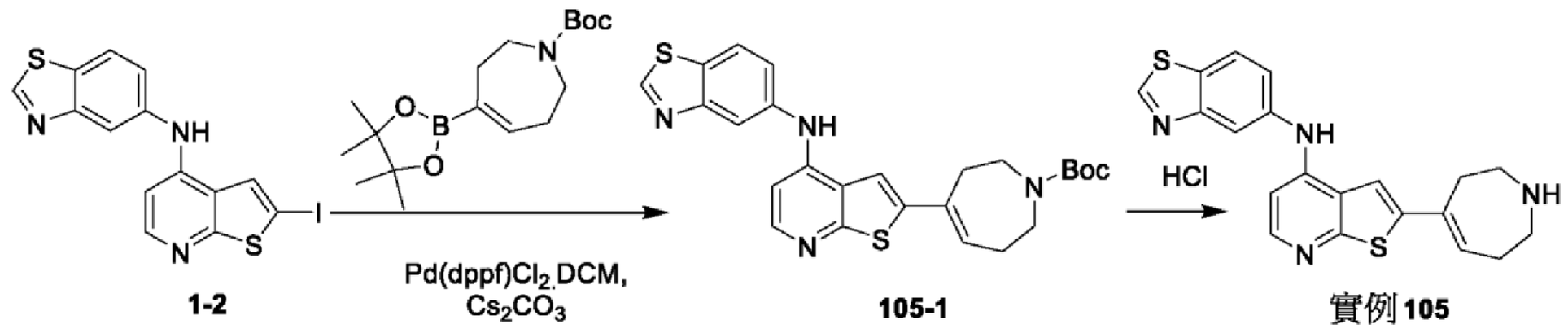
實例104：N-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



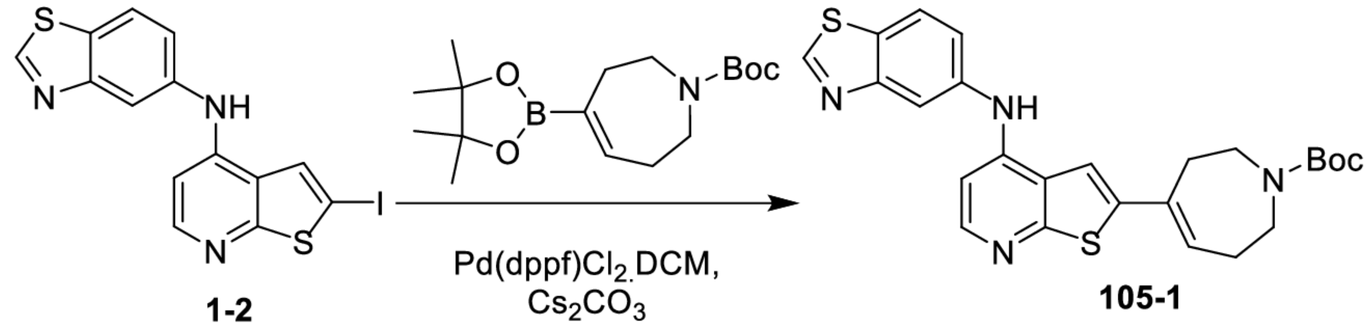
【0662】 以類似於針對**實例86**所描述之程序的方式由N-(2-(8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺(**102-2**)製備**實例104**以提供呈白色固體狀之N-(2-(1-乙基-8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4,6-二氟苯并[d]噻唑-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.28 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H),

4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.64 - 2.33 (m, 3H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.40 - 1.26 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 487 [M+H]+。

實例105：N-(2-(2,3,6,7-四氫-1H-氮呼-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



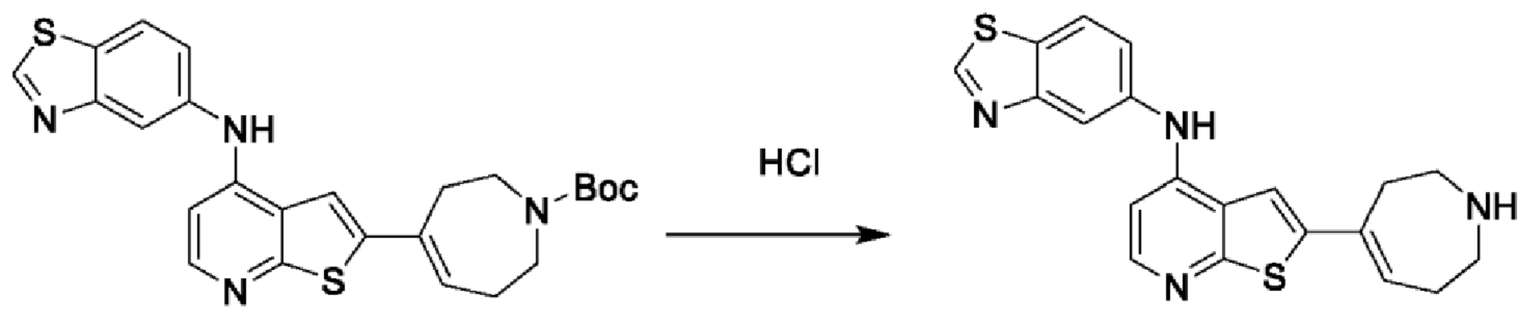
4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,3,6,7-四氫-1H-氮呼-1-甲酸第三丁酯之合成



【0663】 在氮氣氛圍下向*N*-(2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**1-2**，844 mg，2.100 mmol，1.10當量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2,3,6,7-四氫氮呼-1-甲酸第三丁酯(600 mg，1.860 mmol，1.00當量)及Cs_2CO_3 (1.8 g，5.570 mmol，3.00當量)於1,4-二噁烷(5.0 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$●DCM (151 mg，0.190 mmol，0.10當量)。將所得混合物在70℃下攪拌4 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物過濾，濃縮，且使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)藉由製備型-TLC純化以提供呈淺黃色固體狀之4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,3,6,7-四氫-1H-氮呼-1-甲酸第三丁酯(**105-1**，

650 mg，73%)。LCMS (ESI, *m/z*): 479 $[M+H]^+$。

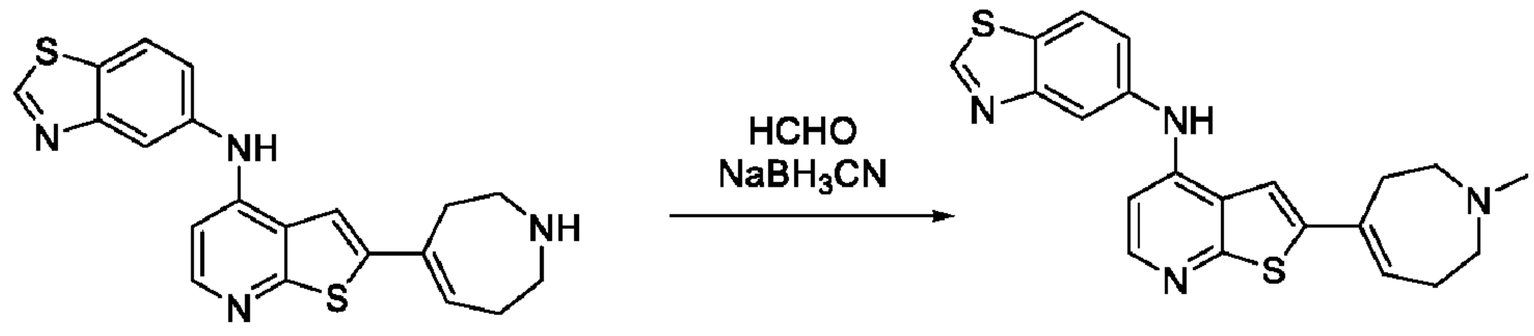
N-(2-(2,3,6,7-四氫-1H-氮呼-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



105-1　　實例105

【0664】 向4-[4-(1,3-苯并噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基]-2,3,6,7-四氫氮呼-1-甲酸第三丁酯(**105-1**，80 mg，0.170 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加HCl (4M 1,4-二噁烷溶液，5 mL)。在室溫下攪拌混合物直至LCMS顯示反應完成。藉由過濾收集固體且將粗產物藉由製備型-HPLC (管柱：XBridge Shield RP 18 OBD 19×250 mm，10 um；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：8 min內45% B至55% B；254/210 nm；Rt：7 min)純化以提供呈淺黃色固體狀之N-(2-(2,3,6,7-四氫-1H-氮呼-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例105**，37.9 mg，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.61 - 6.42 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H). LCMS (ESI, *m/z*): 379 $[M+H]^+$。

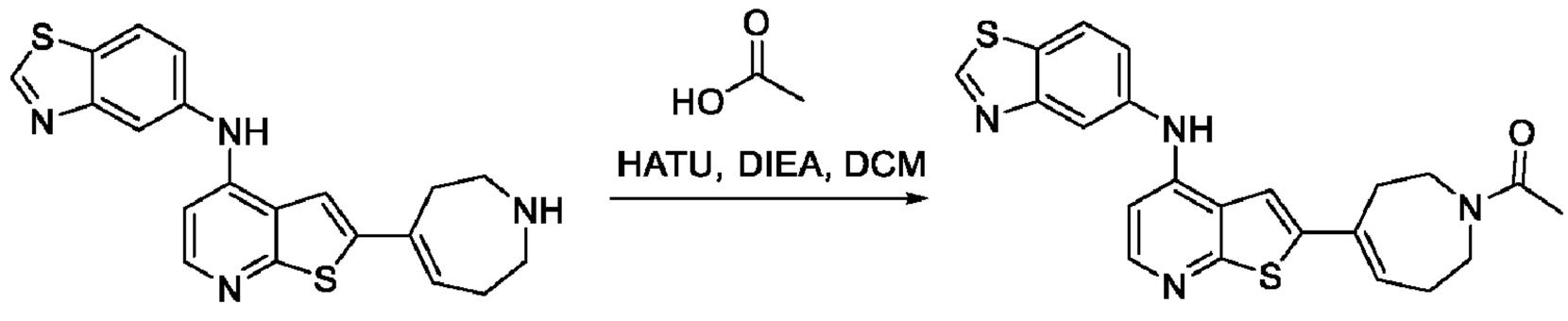
實例106：N-(2-(1-甲基-2,3,6,7-四氫-1H-氮呼-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



實例105　　實例106

【0665】 以類似於針對**實例2**所描述之程序的方式由N-(2-(2,3,6,7-四氫-1H-氮呼-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例105**)製備**實例106**以提供呈淺黃色固體狀之N-(2-(1-甲基-2,3,6,7-四氫-1H-氮呼-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.28 (s, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 2H), 2.89 - 2.84 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.88 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 393 $[M+H]^+$。

實例107：1-(4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,3,6,7-四氫-1H-氮呼-1-基)乙-1-酮之合成

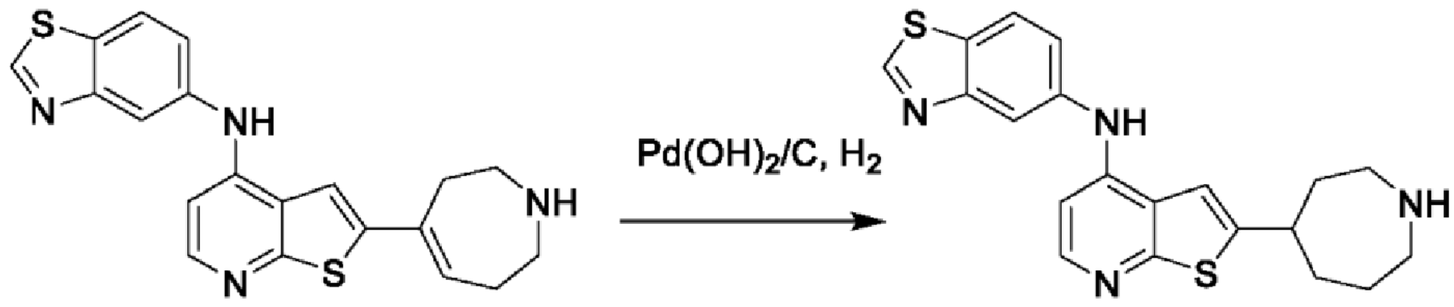


實例105　　實例107

【0666】 以類似於針對**實例9**所描述之程序的方式由N-(2-(2,3,6,7-四氫-1H-氮呼-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例105**)製備**實例107**以提供呈黃色固體狀之1-(4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,3,6,7-四氫-1H-氮呼-1-基)乙-1-酮(43.4 mg，22%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (dt, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.0, 2.4 Hz, 1H),

6.53 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.88 - 3.73 (m, 2H), 3.00 - 2.62 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 421 $[M+H]^+$。

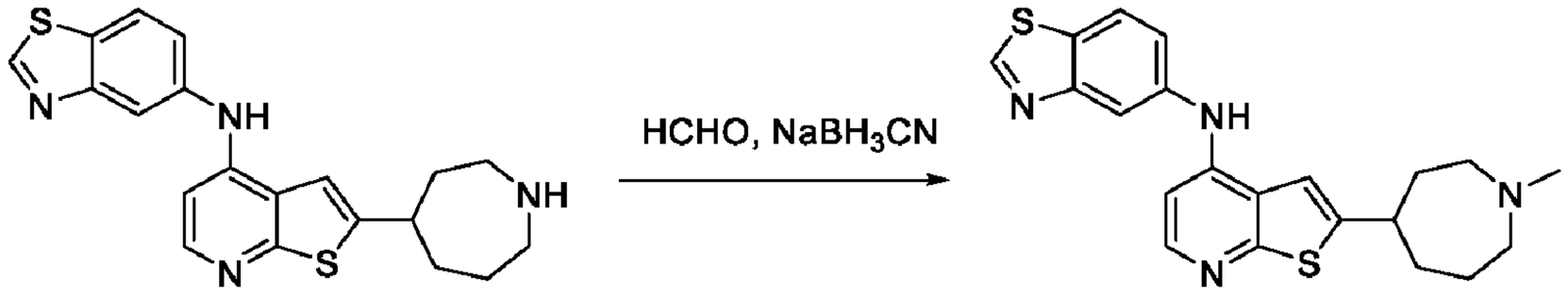
實例108：*N*-(2-(氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



實例105　　實例108

【0667】將N-(2-(2,3,6,7-四氫-1H-氮呼-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺(**實例105**，500 mg，1.320 mmol，1.00當量)及$Pd(OH)_2/C$ (500 mg，3.570 mmol，1.00 w/w)於乙醇(5 mL)中之混合物在25℃下在H_2氛圍(1-3 atm)下攪拌2 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物經矽藻土過濾且在減壓下濃縮。將粗產物藉由急驟層析(石油醚:乙酸乙酯= 3:1)純化，得到呈黃色固體狀之所需產物*N*-(2-(氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例108**，200 mg，40%)。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.35 - 8.22 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.58 - 3.37 (m, 5H), 2.60 - 2.36 (m, 2H), 2.33 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 1.92 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 381 $[M+H]^+$。

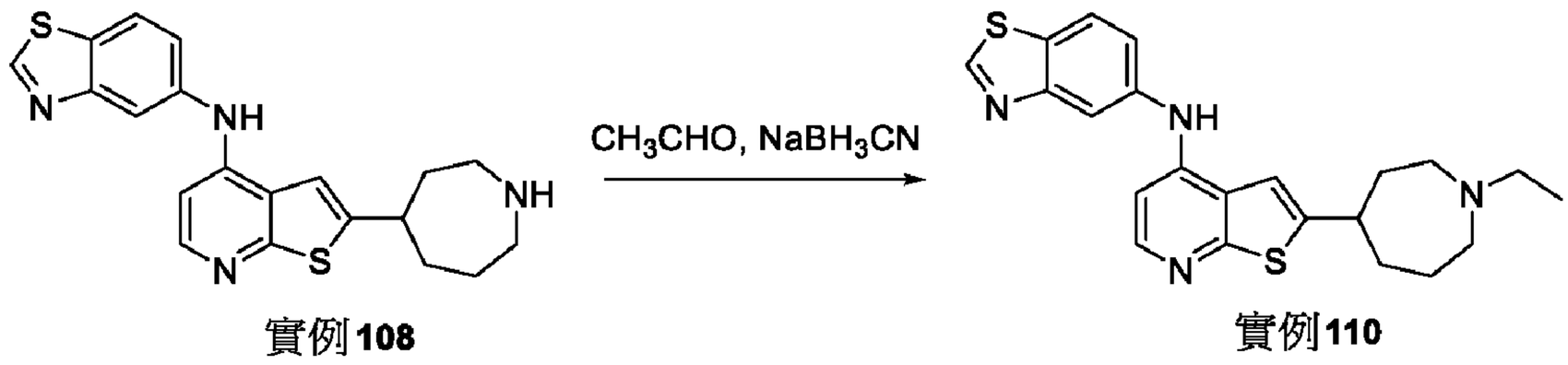
實例109：N-(2-(1-甲基氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



實例108　　實例109

【0668】 以類似於針對**實例2**所描述之程序的方式由*N*-(2-(氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例108**)製備**實例109**以提供呈黃色油狀之所需產物N-(2-(1-甲基氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(7.9 mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 13.0, 7.8 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.57 - 2.35 (m, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 2H), 2.11 - 1.93 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 395 $[M+H]^+$。

實例110：N-(2-(1-乙基氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成

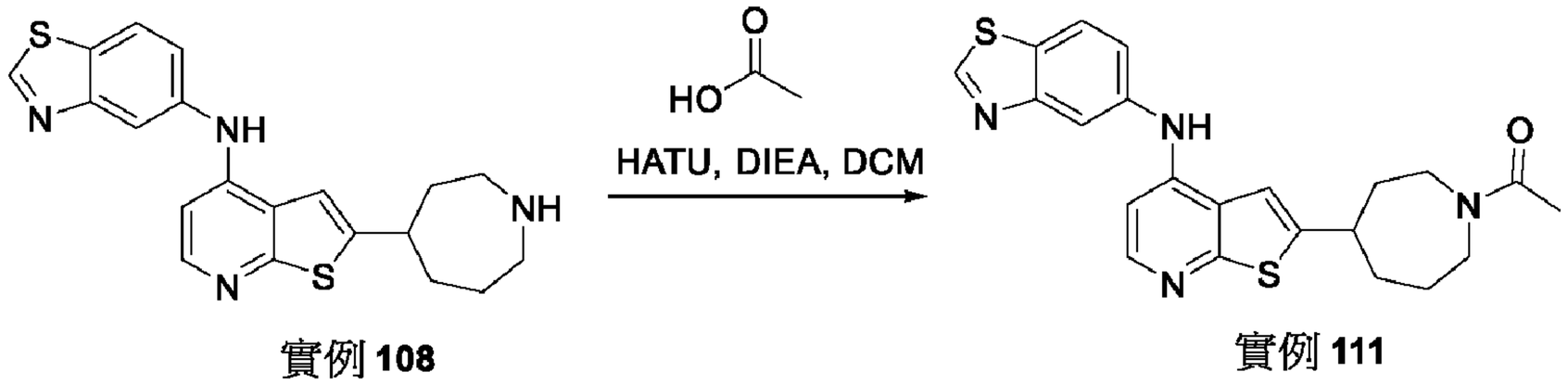


實例108　　實例110

【0669】 以類似於針對**實例5**所描述之程序的方式由*N*-(2-(氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例108**)製備**實例110**以提供呈黃色油狀之所需產物N-(2-(1-乙基氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(30.7 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.36 - 8.22 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.0, 2.2 Hz, 1H),

3.95 - 3.38 (m, 7H), 2.72 - 1.72 (m, 6H), 1.58 - 1.30 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 409 $[M+H]^+$。

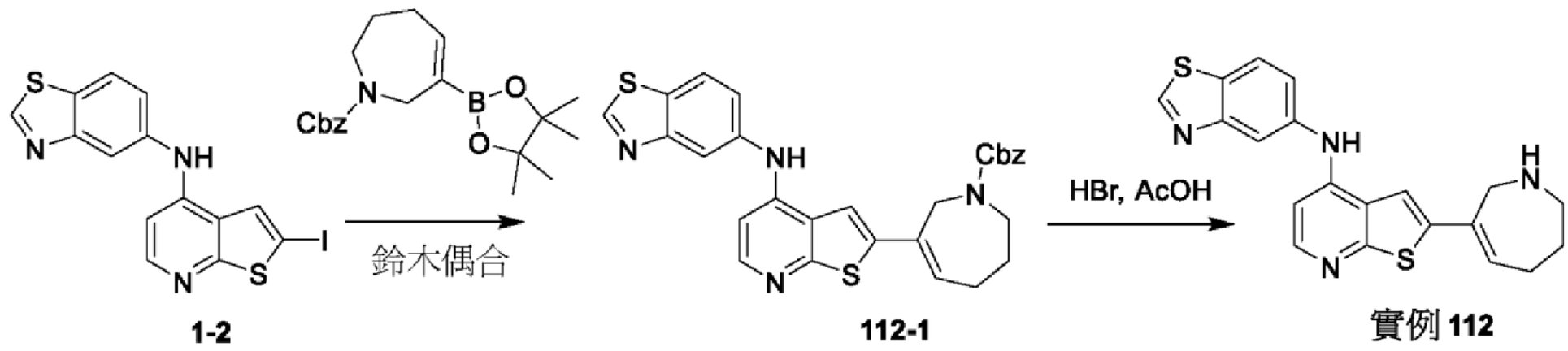
實例111：1-(4-(4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)氮雜環庚烷-1-基)乙-1-酮之合成



實例 108　　實例 111

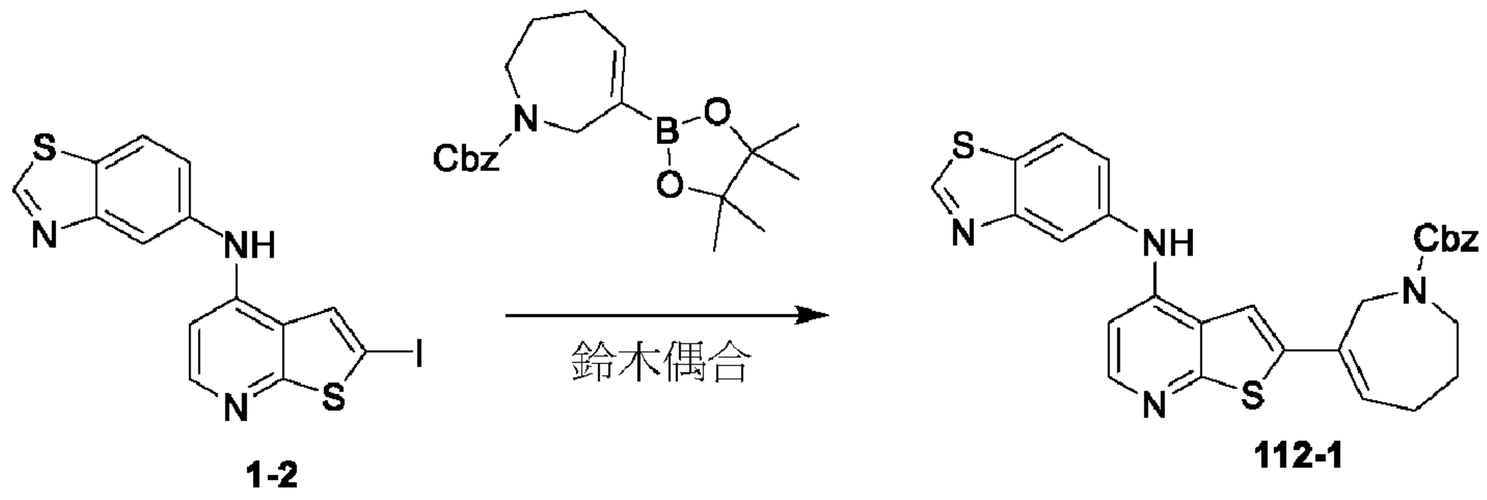
【0670】 以類似於針對**實例9**所描述之程序的方式由*N*-(2-(氮雜環庚烷-4-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例108**)製備**實例111**以提供呈黃色油狀之所需產物1-(4-(4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)氮雜環庚烷-1-基)乙-1-酮。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.30-8.22 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.05-7.04 (m, ,1H), 4.00-3.82 (m ,1H), 3.73 - 3.50 (m, 3H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.98-1.83 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 423 $[M+H]^+$

實例112：N-(2-(2,5,6,7-四氫-1H-氮呼-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



1-2　　112-1　　實例 112

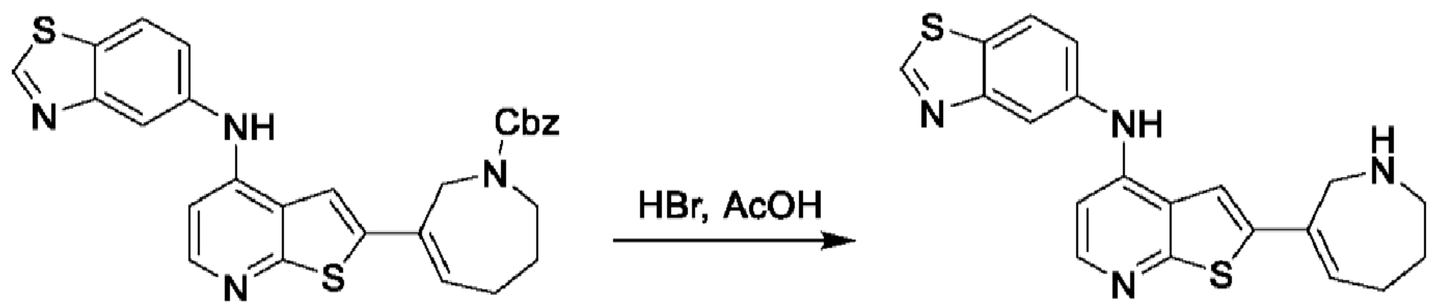
6-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,3,4,7-四氫-1H-氮呼-1-甲酸苯甲酯之合成



1-2　　112-1

【0671】 將N-(2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**1-2**，500 mg，0.730 mmol，1.00當量)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2,3,4,7-四氫氮呯-1-甲酸苯甲酯(262 mg，0.730 mmol 1.00當量)、Pd(dppf)Cl_2 (26.8 mg，0.040 mmol，0.10當量)、Cs_2CO_3 (716 mg，2.20 mmol，3.00當量)於1,4-二噁烷(4 mL)及水(1 mL)中之混合物在100℃下在氮氣氛圍下攪拌2 h。LCMS顯示反應完成。將混合物用水(100 mL)中止反應且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，濃縮且在矽膠上藉由急驟層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化以提供呈棕色固體狀之所需產物6-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,3,4,7-四氫-1H-氮呯-1-甲酸苯甲酯(**112-1**，320 mg，50%)。LCMS (ESI, *m/z*): 513 $[M+H]^+$。

N-(2-(2,5,6,7-四氫-1H-氮呯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成

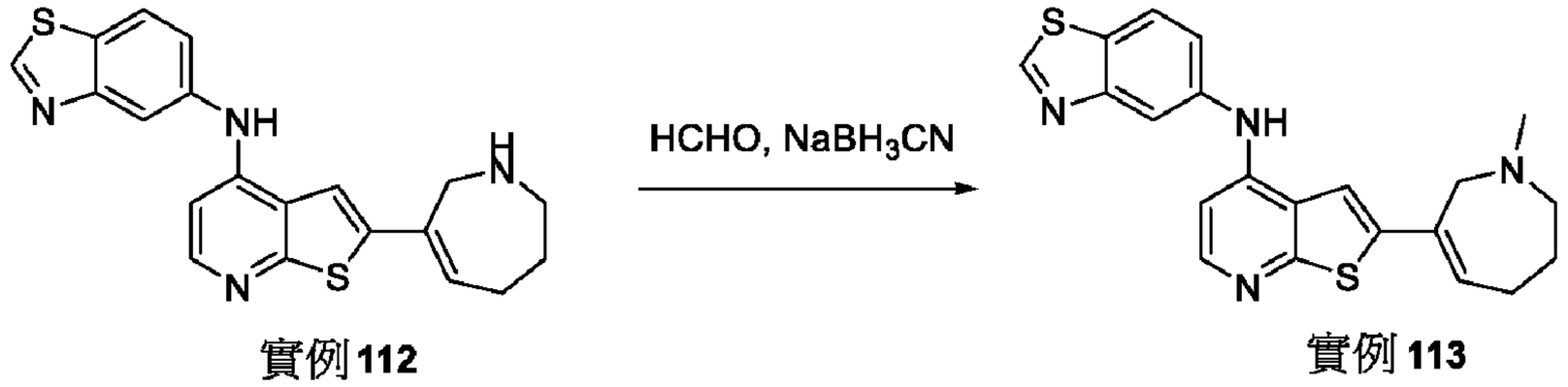


112-1　　實例 112

【0672】 將6-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,3,4,7-四氫-1H-氮呯-1-甲酸苯甲酯(**112-1**，80 mg，0.160 mmol，1.00當量)與HBr (30%乙酸溶液，4 mL)之混合物在25℃下攪拌0.5小時。LCMS

顯示反應完成。將混合物用水(50 ml)中止反應且用乙酸乙酯(3 x 50 ml)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，濃縮且藉由製備型-HPLC純化以提供呈白色固體狀之所需產物N-(2-(2,5,6,7-四氫-1H-氮呼-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例112**，24.9 mg，41%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.10-8.07 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.20 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.56 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 2H), 1.85 (dt, J = 10.1, 4.9 Hz, 2H). LCMS (ESI, m/z): 379 $[M+H]^+$。

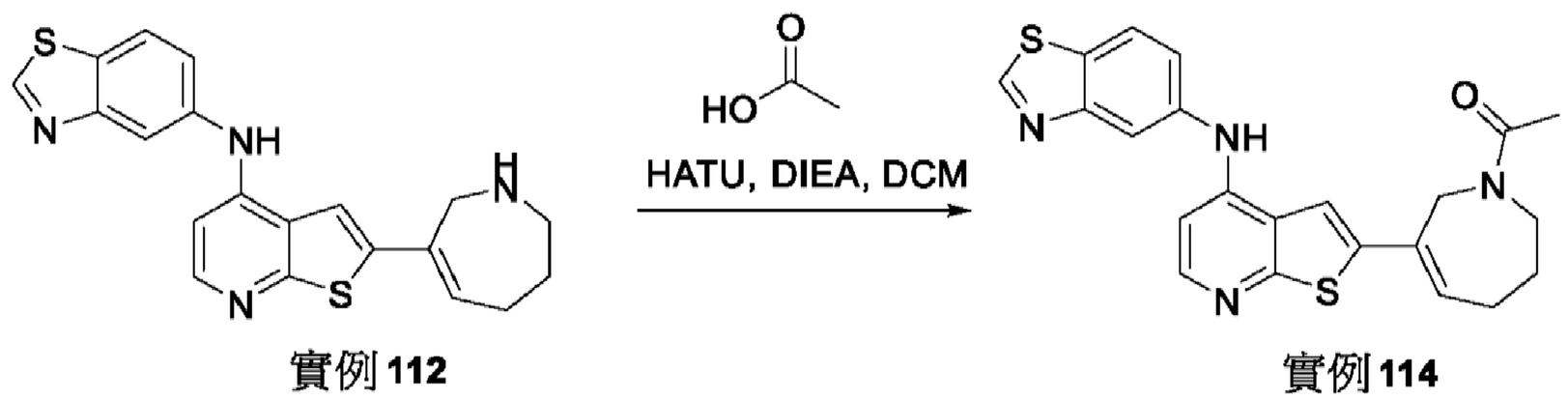
實例113：*N*-(2-(1-甲基-2,5,6,7-四氫-1H-氮呼-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



實例112　　實例113

【0673】 以類似於針對**實例2**所描述之程序的方式由N-(2-(2,5,6,7-四氫-1H-氮呼-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例112**)製備**實例113**以提供呈白色固體狀之所需產物N-(2-(1-甲基-2,5,6,7-四氫-1H-氮呼-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.32 - 8.21 (m, 2H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (s, 1H), 3.68 - 3.63 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.72 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.20 - 1.90 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ -77.06. LCMS (ESI, m/z): 393 $[M+H]^+$。

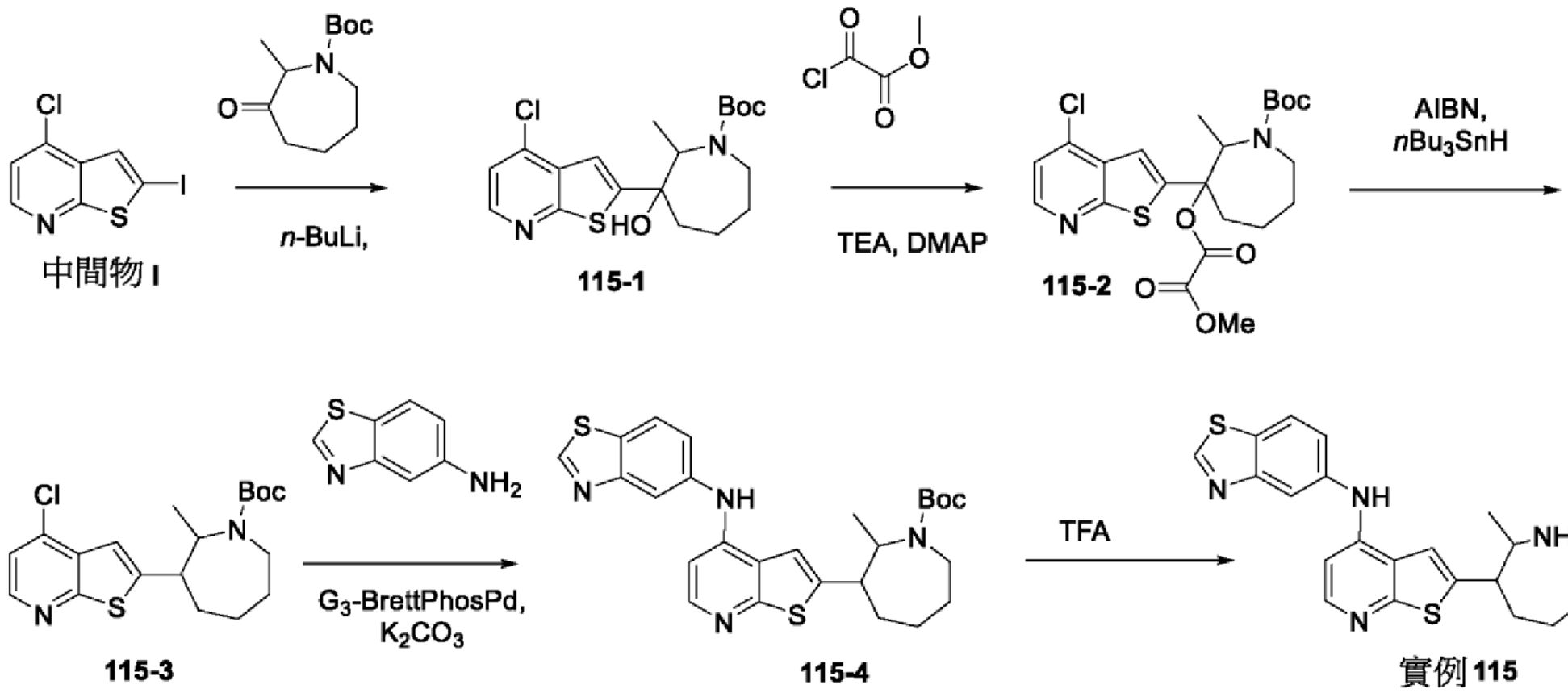
實例114：1-(6-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,3,4,7-四氫-1H-氮呼-1-基)乙-1-酮之合成



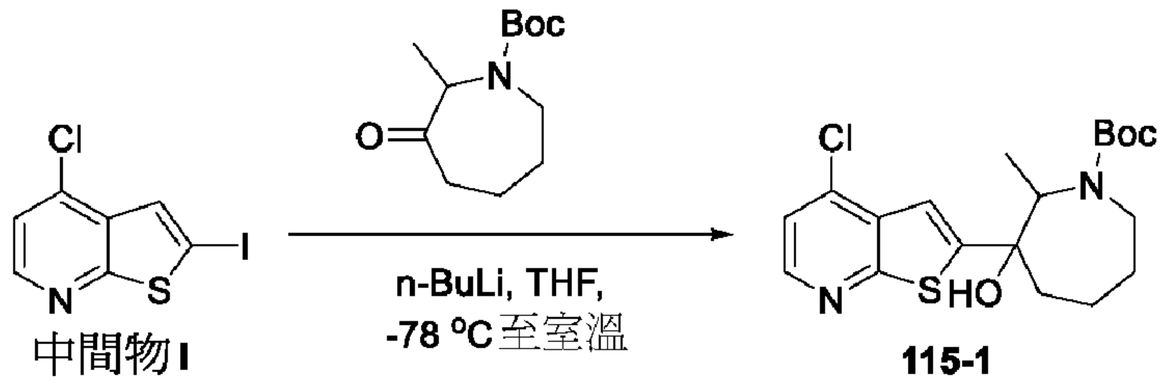
實例112　　實例114

【0674】 以類似於針對**實例9**所描述之程序的方式由N-(2-(2,5,6,7-四氫-1H-氮呼-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例112**)製備**實例114**以提供呈白色固體狀之產物1-(6-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,3,4,7-四氫-1H-氮呼-1-基)乙-1-酮(20.6 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.25-8.11 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58 - 7.49 (m,1H), 6.95 - 6.92 (m ,1H), 6.56 - 6.28 (m, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 2.52 - 2.37 (m, 2H), 2.10 - 2.20 (m, 3H). 2.01 - 1.87 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 421 $[M+H]^+$。

實例115：N-(2-(2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成

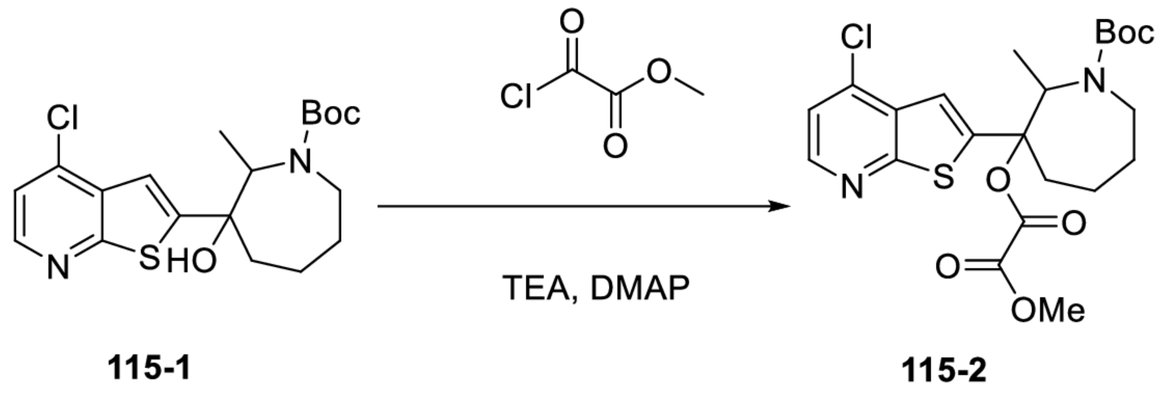


3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-羥基-2-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯之合成



【0675】在-78℃下在氮氣氛圍下向4-氯-2-碘-噻酚并[2,3-b]吡啶(**中間物I**，2.0 g，6.770 mmol，1.00當量)於THF (120.0 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (2.5 M己烷溶液，7.6 mL，6.770 mmol，1.00當量)。將所得混合物在-78℃下攪拌1 h。逐滴添加2-甲基-3-側氧基氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(5.2 g，935.600 mmol，2.00當量)於THF (20.0 mL)中之溶液且將反應溶液在-78℃下攪拌1 h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物用NH_4Cl (飽和水溶液，300.0 mL)中止反應且用乙酸乙酯(3 x 200.0 mL)萃取。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物使用乙酸乙酯/石油醚(1:15)在矽膠上藉由急驟層析純化，得到呈淺黃色固體狀之3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-羥基-2-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(115-1，2.7 g，97%)。LCMS (ESI, *m/z*): 397 $[M+H]^+$。

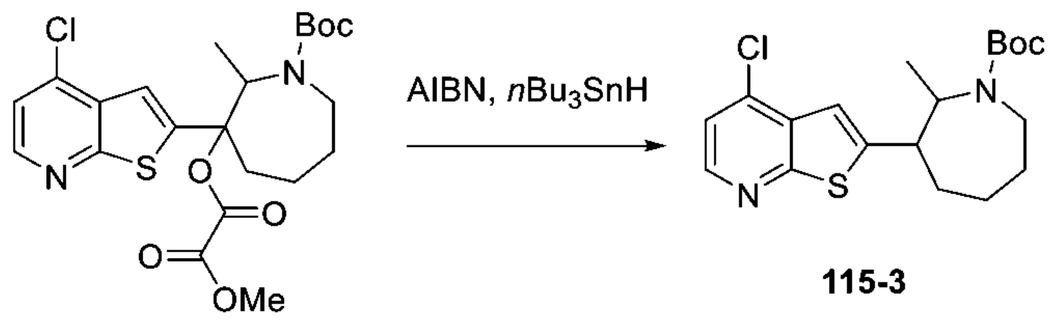
草酸1-(第三丁氧基羰基)-3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基酯甲酯之合成



【0676】在室溫下向3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-羥基-2-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(**115-1**，5.6 g，14.110 mmol，1.00當量)

於DCM (50.0 mL)中之攪拌溶液中添加2-氯-2-側氧基-乙酸甲酯(3.4 g，28.220 mmol，2.00當量)、TEA (5.9 mL，42.320 mmol，3.00當量)及DMAP (0.1 g，0.710 mmol，0.05當量)。在攪拌2 h之後，LCMS顯示反應完成。將反應混合物用DCM稀釋且用$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗產物使用石油醚/乙酸乙酯(16:1)在矽膠上藉由急驟層析純化，得到呈淺黃色固體狀之草酸1-(第三丁氧基羰基)-3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基氮雜環庚烷-3-基酯甲酯(**115-2**，6.1 g，51%)。LCMS (ESI, *m/z*): 483 $[M+H]^+$。

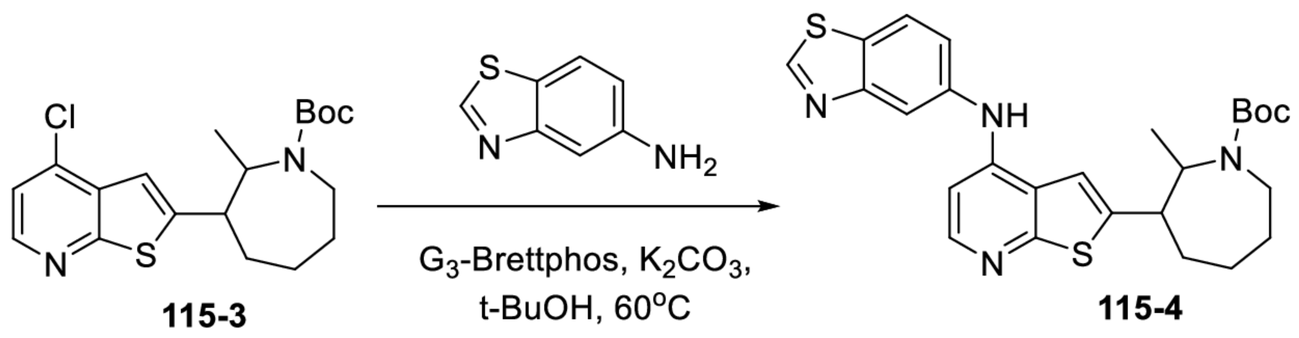
3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯之合成



115-2 **115-3**

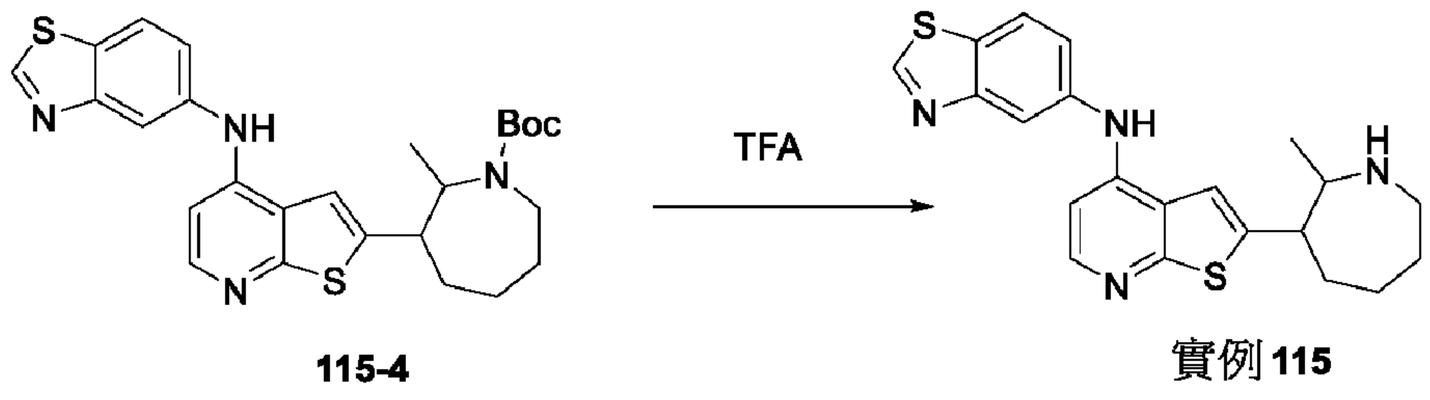
【0677】 藉由通入N_2持續15 min將草酸1-(第三丁氧基羰基)-3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-氮雜環庚烷-3-基酯甲酯(**115-2**，0.5 g，1.040 mmol，1.00當量)及氫化三丁基錫(0.6 g，2.070 mmol，2.00當量)於甲苯(20.0 mL)中之溶液脫氣。接著在90℃下攪拌所得混合物且每小時添加一次AIBN (0.2 g，1.040 mmol，0.25當量)。2 h之後，LCMS顯示反應完成。在減壓下移除溶劑。將殘餘物再溶解於DCM (100 mL)中，用KF (水溶液，150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗產物使用石油醚/乙酸乙酯(33:1)在矽膠上藉由急驟層析純化，得到呈淺黃色固體狀之3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(**115-3**，205 mg，59%)。LCMS (ESI, *m/z*): 381 $[M+H]^+$。

3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯之合成



【0678】 在N_2氛圍下向3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(**115-3**，0.1 g，0.360 mmol，1.00當量)、K_2CO_3 (0.3 g，1.780 mmol，5.00當量)、1,3-苯并噻唑-5-胺(0.1 g，0.360 mmol，1.05當量)於第三丁醇(1.5 mL)中之溶液中添加G_3-Brettphos (0.1 g，0.360 mmol，0.10當量)。將所得混合物在65℃下攪拌隔夜。TLC及LCMS顯示反應完成。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物使用乙酸乙酯藉由製備型-TLC純化，得到呈淺黃色固體狀之3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(**115-4**，295 mg，78%)。LCMS (ESI, *m/z*): 495 $[M+H]^+$。

N-(2-(2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0679】 向3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(**115-4**，295 mg，0.600 mmol，1.00當量)於DCM (10.0 mL)中之溶液中添加TFA (5.0 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌30 min。LCMS顯示反應完成。在減壓下移除溶劑且將粗產物藉

由對掌性HPLC (管柱：Chiral pak IC，2×25 cm，5 um；移動相A：Hex (8 mmol/L NH_3●MeOH)，移動相B：EtOH；流速：20 mL/min；在30% B下保持16 min；220/254 nm)純化。

【0680】 **實例115a**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 3.01 - 2.84 (m, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.69 (m, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 395 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Chiralpak IC-3 4.6×50 mm，3 um；移動相：Hex (0.1% DEA):EtOH = 70:30；流速：1.00 mL/min；254/210 nm；Rt：1.916 min。

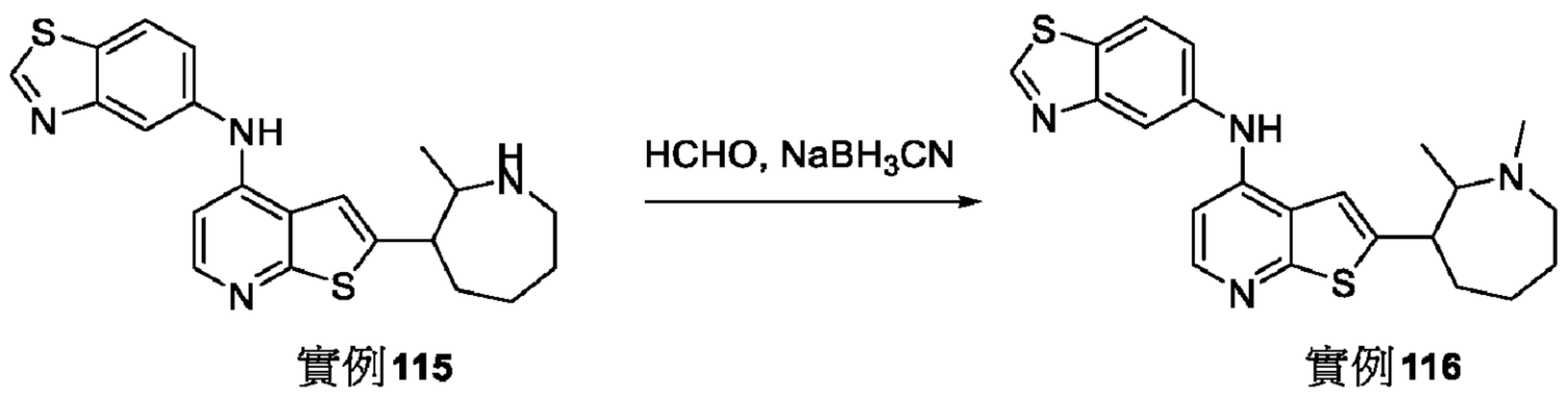
【0681】 **實例115b**：白色固體。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.28 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.30 - 2.80 (m, 4H), 2.20 - 1.70 (m, 6H), 1.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 393 $[M-H]^-$。對掌性分析條件：管柱：IC-3 4.6×50 mm，3 um；移動相：Hex (0.1% DEA):EtOH=70:30；流速：1 mL/min；Rt：2.089 min。

【0682】 **實例115c**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 1H), 3.10 - 2.96 (m, 1H), 2.33 - 2.16 (m, 1H), 2.19 - 1.85 (m, 3H), 1.85 - 1.68 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 395 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Chiralpak IC-3 4.6×50

mm，3 um；移動相：Hex (0.1% DEA):EtOH = 70:30；流速：1.00 mL/min；254/210 nm；Rt：2.370 min。

【0683】 **實例115d**：白色固體。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 1H), 3.01 - 2.81 (m, 1H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.82 (m, 3H), 1.80 - 1.62 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 395 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：IC-3 4.6×50 mm，3 um；移動相Hex (0.1% DEA):EtOH=70:30；流速：1 mL/min；Rt：2.948 min。

實例116：N-(2-(1,2-二甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



實例115　　實例116

【0684】 遵循針對**實例2**所描述之程序由單一對映異構體實例**115a-d**製備**實例116a-d**。

【0685】 **實例116a**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.22 - 3.00 (m, 3H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.58 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 409 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Chiralpak

IA-3 4.6×50 mm，3 um；移動相：Hex (0.1% DEA):EtOH = 80:20；流速：1.00 mL/min；254/210 nm；Rt：2.837 min。

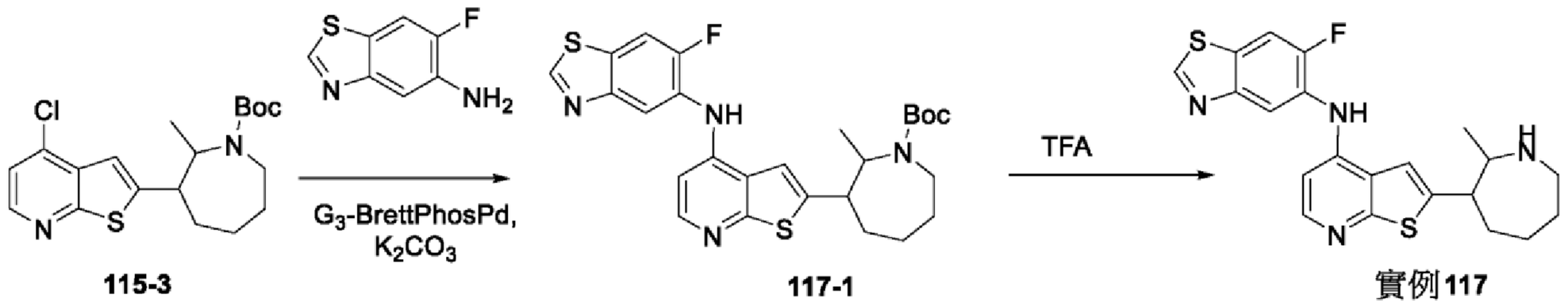
【0686】 **實例116b**：白色固體。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.43 (s, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 3.71 - 3.48 (m, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 38.3 Hz, 3H), 2.57 - 2.38 (m, 1H), 2.31 - 2.00 (m, 4H), 1.92 - 1.72 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 409 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK AD 3 3×100 mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：2.00 mL/min；梯度：4 min內10% B至50% B；254/210 nm；Rt：4.157 min。

【0687】 **實例116c**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.32 (s, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.57 - 3.41 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.28 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 409 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Chiralpak IA-3 4.6×50 mm，3 um；移動相：Hex (0.1% DEA):EtOH=80:20；流速：1.00 mL/min；254/210 nm；Rt：3.230 min。

【0688】 **實例116d**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.21 - 3.82 (m, 2H), 3.78 - 3.43 (m, 3H), 3.15 (s, 1H), 2.97 (d, *J* = 42.5 Hz, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.22 - 1.94 (m, 4H), 1.53 - 1.44 (m, 3H).

LCMS (ESI, *m/z*): 409 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK AD 3 3×100 mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：2.00 mL/min；梯度：4 min內10% B至50% B；254/210 nm；Rt：3.561 min。

實例117：6-氟-N-(2-(2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



115-3 **117-1** **實例117**

【0689】 以類似於針對**實例115**所描述之程序的方式由3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(**115-3**)製備**實例117**。

【0690】 使用以下條件藉由製備型對掌性-HPLC分離異構體：管柱：CHIRALPAK IA，2×25 cm，5 um；移動相A：Hex (8 mmol/L NH_3●MeOH)，移動相B：EtOH；流速：20 mL/min；在30% B下保持11.5 min。

【0691】 **實例117a：**白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.28 (s, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 6.65 (dd, *J* = 5.7, 2.1 Hz, 1H), 3.42 (ddd, *J* = 34.6, 9.2, 4.6 Hz, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 3.18 (dtd, *J* = 18.8, 9.8, 9.1, 3.9 Hz, 2H), 2.22 - 1.75 (m, 6H), 1.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 429 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：CHIRALPAK IA-3，0.46×50 cm，3 um；移動相：Hex (0.1% DEA):EtOH=80:20；流速：1 mL/min；254 nm；RT：2.701 min。

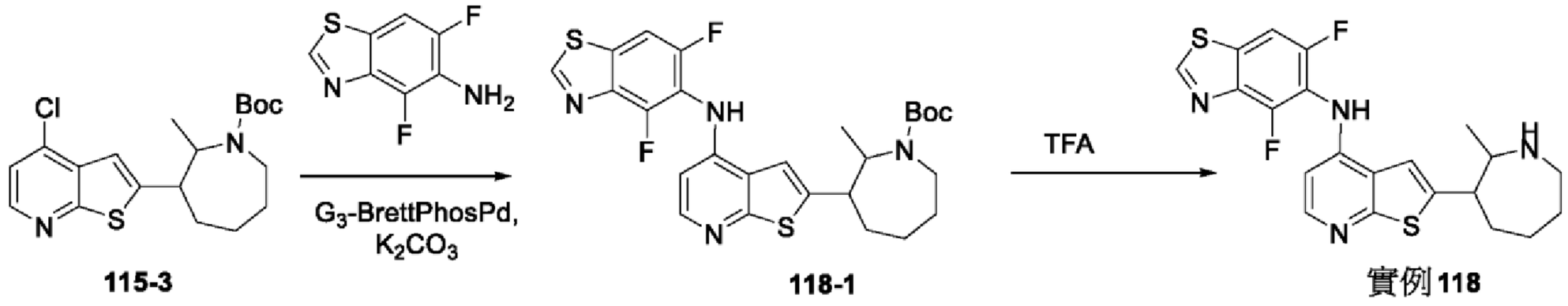
【0692】 **實例117b**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.69 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.99 - 4.90 (m, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 2.40 - 1.85 (m, 6H), 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ -76.974, -124.840. LCMS (ESI, m/z): 429 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：CHIRALPAK IA-3，0.46×5 cm，3 um；移動相：Hex (0.1% DEA):EtOH=80:20；流速：1 mL/min；254 nm；RT：4.696 min。

【0693】 **實例117c**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.27 (s, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 3H), 7.38 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 5.7, 2.1 Hz, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.82 (m, 3H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 1H). LCMS (ESI, *m/z*): 413 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：DAICEL DCpak SFC-B 4.6×150 mm，5 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.2% NH_4OH)；流速：4.00 mL/min；梯度：4 min內10% B至50% B，且接著在50% B下保持2 min；254/210 nm；Rt：3.283 min。

【0694】 **實例117d**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.28 (s, 1H), 8.15 - 8.01 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 6.63 (dd, J = 5.7, 2.1 Hz, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.25 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 3H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 413 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：DAICEL DCpak SFC-B 4.6×150 mm，5 um；移動相A：CO_2，移動相

B：MeOH (0.2% NH_4OH)；流速：4.00 mL/min；在50% B下等度溶離；254/210 nm；Rt：3.616 min。

實例118：4,6-二氟-N-(2-(2-甲基氮雜環庚烷-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0695】 以類似於針對**實例115**所描述之程序的方式由3-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(**115-3**)製備**實例118**。

【0696】 藉由對掌性HPLC分離異構體：管柱：(R,R)-WHELK-O1-Kromasil(02)，5×25 cm (5 um)；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH:ACN=2:8 (0.1% $NH_3 \bullet H_2O$)；流速：40 mL/min；在50% B下保持。

【0697】 **實例118a：**白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.35 - 6.28 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.10 - 1.85 (m, 3H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 431 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：DAICEL DCpak SFC-B 4.6×150 mm，5 um；移動相A：CO_2，移動相：MeOH (0.2% NH_4OH)；流速：4.00 mL/min；梯度：4 min內10% B至50% B；254/210 nm；Rt：3.507 min。

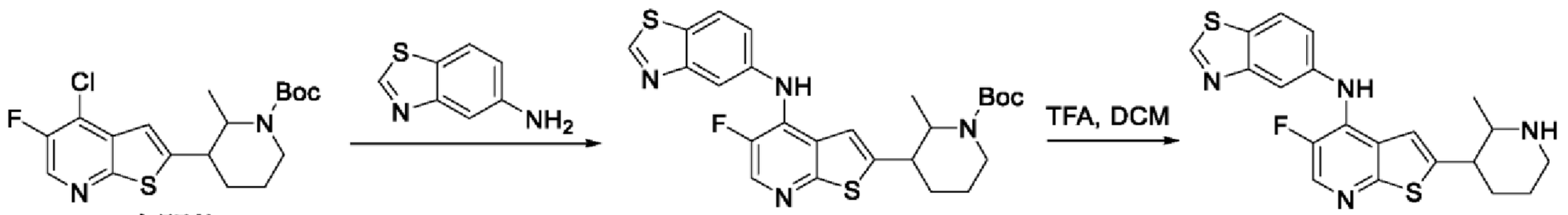
【0698】 **實例118b**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.37 - 6.30 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.99 - 2.83 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 431 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：DAICEL DCpak SFC-B，4.6×150 mm，5 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.2% NH_4OH)；流速：4.00 mL/min；梯度：4 min內10% B至50% B，且接著在50% B下保持2 min；254/210 nm；Rt：3.841 min。

【0699】 **實例118c**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.34 (dt, *J* = 5.7, 1.9 Hz, 1H), 3.26 - 3.08 (m, 2H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.16 - 1.94 (m, 3H), 1.91 - 1.74 (m, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 431 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：CHIRALPAK IA-3，0.46×5 cm，3 um；移動相：Hex (0.1% DEA):EtOH=80:20；流速：1 mL/min；254 nm；RT：2.529 min。

【0700】 **實例118d**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.32 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.33 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 1.85 (m, 3H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ -76.940, -121.312, -127.896. LCMS (ESI, m/z): 431 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：CHIRALPAK IA-3，0.46×5 cm，3 um；移動相：Hex (0.1%

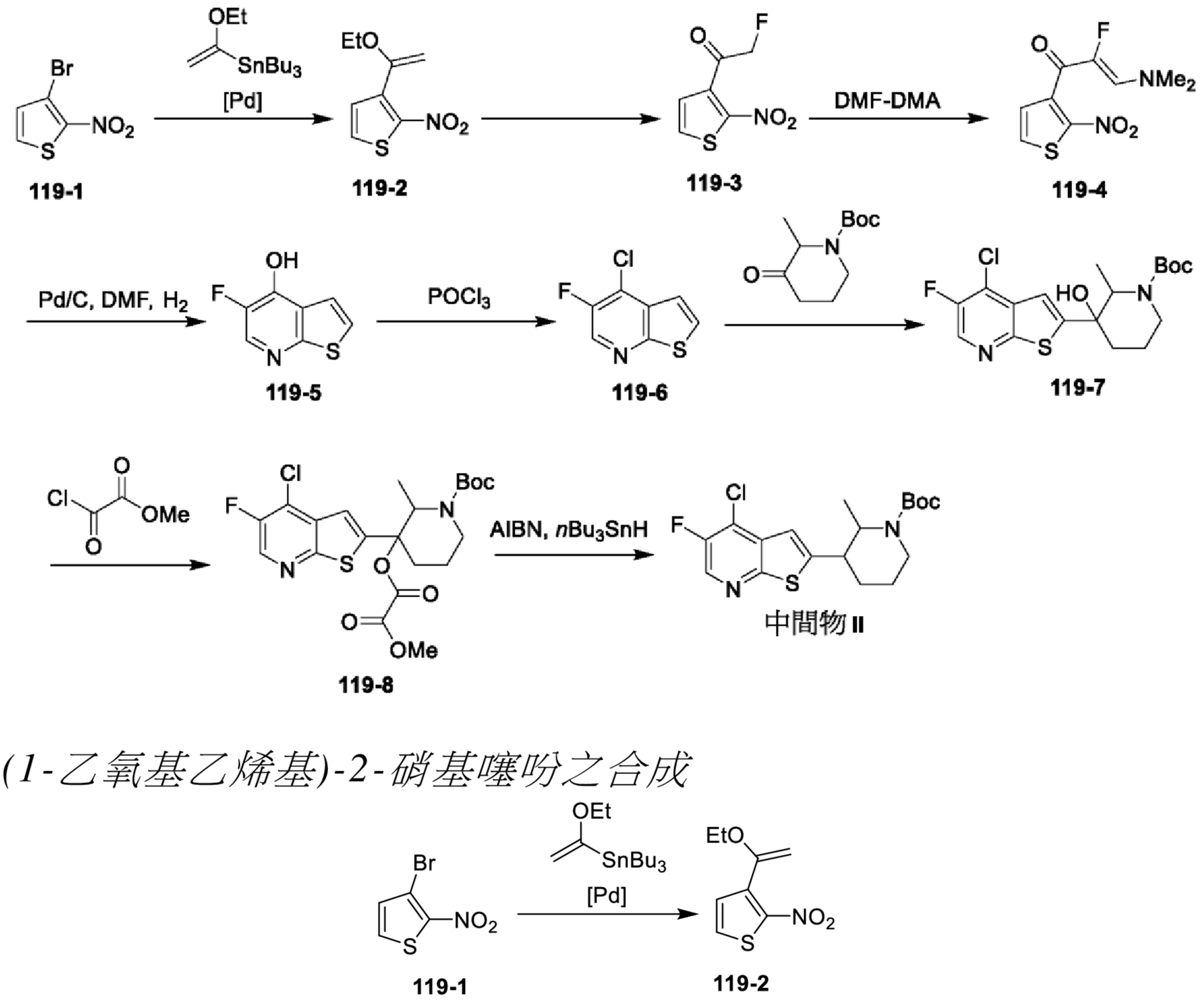
DEA):EtOH=80:20；流速：1 mL/min；254 nm；RT：2.838 min。

實例119：N-(5-氟-2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成

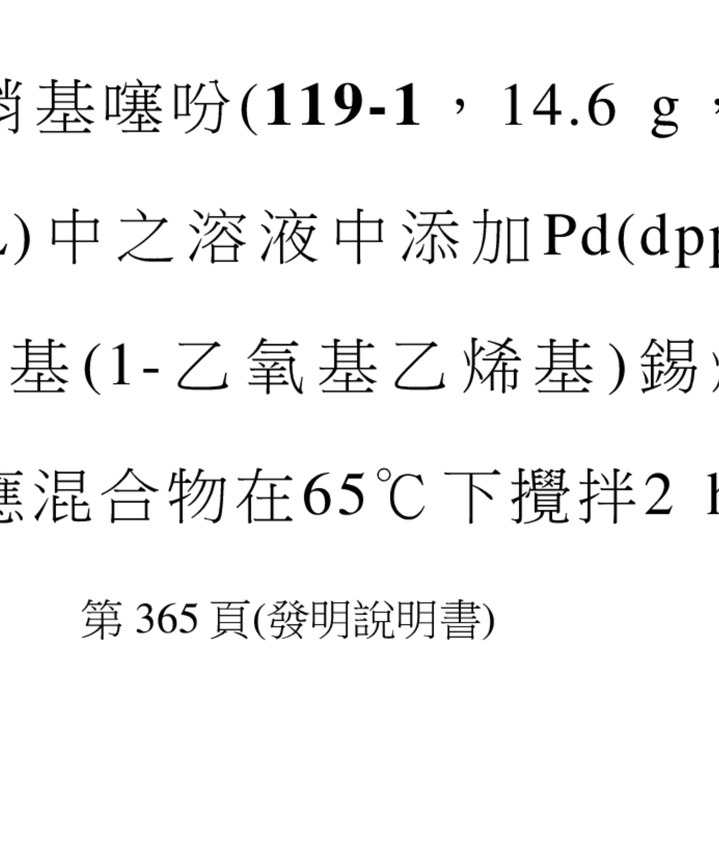


中間物II　119-9　實例119

3-(4-氯-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(中間物II)之合成



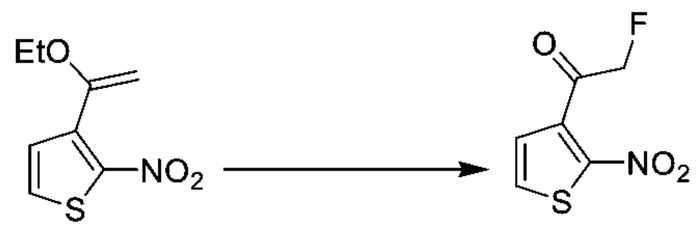
3-(1-乙氧基乙烯基)-2-硝基噻吩之合成



【0701】向3-溴-2-硝基噻吩(**119-1**，14.6 g，70.180 mmol，1.00當量)於MeCN (500.0 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2 (5.1 g，7.020 mmol，0.10當量)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(27.0 mL，77.200 mmol，1.10當量)。將反應混合物在65℃下攪拌2 h。LCMS顯示反應完

成。添加10% KF水溶液(500 mL)及矽藻土且將溶液過濾且用乙酸乙酯(500 mL x 3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯= 10:1)純化，得到呈淺黃色油狀之3-(1-乙氧基乙烯基)-2-硝基-噻吩(**119-2**，10.9 g，78%)。LCMS (ESI, *m/z*): 200 $[M+H]^+$。

2-氟-1-(2-硝基噻吩-3-基)乙-1-酮之合成



119-2 **119-3**

【0702】在冰/水浴中向選擇性氟試劑(Selectfluor) (22.3 g，62.920 mmol，1.15當量)於MeCN (400.0 mL)中之溶液中添加3-(1-乙氧基乙烯基)-2-硝基-噻吩(**119-2**，10.9 g，54.710 mmol，1.00當量)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用$NaHCO_3$(水溶液，200 mL)中止反應且用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯= 4:1)純化，得到呈淺黃色油狀之2-氟-1-(2-硝基噻吩-3-基)乙-1-酮(**119-3**，8.2 g，79%)。LCMS (ESI, *m/z*): 190 $[M+H]^+$。

(Z)-3-(二甲基胺基)-2-氟-1-(2-硝基噻吩-3-基)丙-2-烯-1-酮之合成

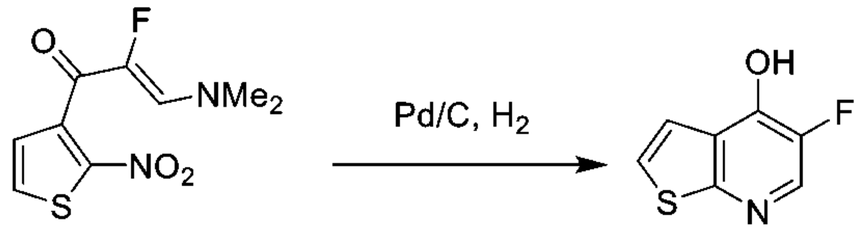


119-3 **119-4**

【0703】向2-氟-1-(2-硝基噻吩-3-基)乙-1-酮(**119-3**，8.2 g，43.350 mmol，1.00當量)於甲苯(50.0 mL)中之溶液中添加DMF-DMA (30.0 mL，216.750 mmol，5.00當量)。將反應混合物在60℃下攪拌3小

時。LCMS顯示反應完成。移除溶劑且將殘餘物藉由急驟層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯= 3:7)純化，得到呈淺黃色油狀之(Z)-3-(二甲基胺基)-2-氟-1-(2-硝基噻吩-3-基)丙-2-烯-1-酮(**119-4**，6.6 g，62%)。LCMS (ESI, *m/z*): 245 $[M+H]^+$。

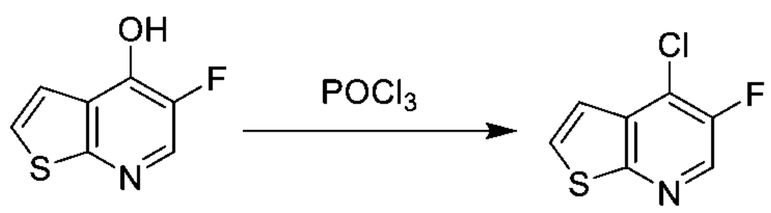
5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-醇之合成



119-4 **119-5**

【0704】 在氫氣下向(Z)-3-(二甲基胺基)-2-氟-1-(2-硝基噻吩-3-基)丙-2-烯-1-酮(**119-4**，5.5 g，22.52 mmol，1.00當量)於甲醇/THF = 10:1 (100.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (2.0 g，w/w = 2.0:5.5)。將反應混合物在室溫下攪拌12小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物經矽藻土過濾且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)純化，得到呈淺黃色油狀之5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-醇(**119-5**，4.6 g，84%)。LCMS (ESI, *m/z*): 170 $[M+H]^+$。

4-氯-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶之合成

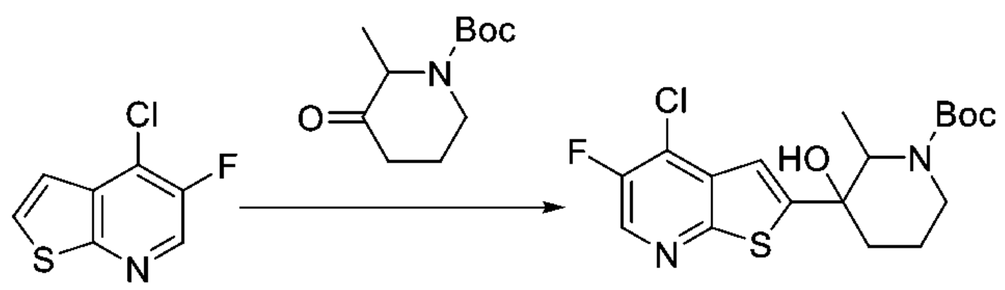


119-5 **119-6**

【0705】 將5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-醇(**119-5**，4.6 g，27.190 mmol，1.00當量)於$POCl_3$ (8.0 mL)中之溶液在100℃下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物冷卻至5℃且用冰水(200 mL)中止反應。用Na_2CO_3水溶液將溶液之pH值調節至10且接著用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=

1:4)純化，得到呈淺黃色油狀之4-氯-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶(**119-6**，2.7 g，53%)。LCMS (ESI, *m/z*): 188 $[M+H]^+$。

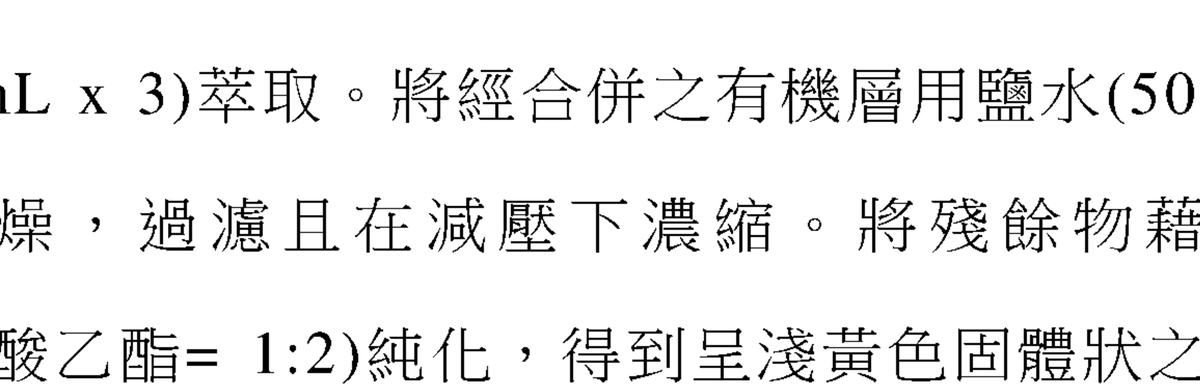
3-(4-氯-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-羥基-2-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯之合成



119-6 **119-7**

【0706】 將4-氯-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶(**119-6**，3.0 g，15.990 mmol，1.00當量)於THF (40.0 mL)中之溶液放入100-mL圓底燒瓶中。對反應溶液進行抽氣且用氮氣沖洗三次，且在-75℃下逐滴添加*n*-BuLi (2.5M己烷溶液，9.0 mL，22.500 mmol，1.40當量)。在-75℃下攪拌30 min之後，緩慢添加2-甲基-3-側氧基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(6.9 g，31.200 mmol，1.95當量)。將反應混合物在-75℃下攪拌10 min且在室溫下繼續攪拌3 h。LCMS顯示反應完成。將反應溶液用冰水(100 mL)中止反應且用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯= 1:2)純化，得到呈淺黃色固體狀之3-(4-氯-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-羥基-2-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**119-7**，2.1 g，33%)。LCMS (ESI, *m/z*): 401 $[M+H]^+$。

草酸1-(第三丁氧基羰基)-3-(4-氯-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-3-基酯甲酯之合成



119-7 **119-8**

【0707】 向3-(4-氯-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-羥基-2-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**119-7**，1.5 g，3.620 mmol，1.20當量)於DCM (20.0 mL)中之溶液中添加三乙胺(2.0 mL，10.850 mmol，3.00當量)及DMAP (44 mg，0.360 mmol，0.10當量)。在於冰/水浴中冷卻之情況下添加2-氯-2-側氧基-乙酸甲酯(1.0 mL，4.340 mmol，1.00當量)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。LCMS顯示反應完成。將所得溶液用甲醇(100 mL)中止反應，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯= 5:1)純化，得到呈淺黃色油狀之草酸1-(第三丁氧基羰基)-3-(4-氯-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-3-基酯甲酯(**119-8**，1.6 g，91%)。LCMS (ESI, *m/z*): 487 $[M+H]^+$。

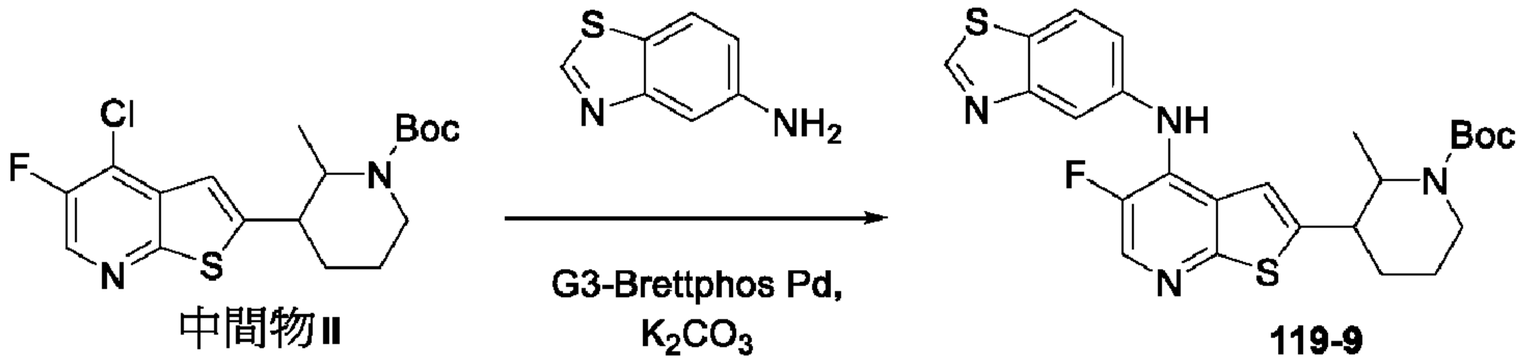
3-(4-氯-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯之合成



【0708】 在氮氣氛圍下在室溫下向草酸1-(第三丁氧基羰基)-3-(4-氯-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-3-基酯甲酯(**119-8**，900 mg，1.890 mmol，1.00當量)於甲苯(10.0 mL)中之溶液中添加nBu$_3$SnH (60 mg，3.670 mmol，0.20當量)及AIBN (213 mg，0.640 mmol，0.50當量)。將溶液脫氣且用氮氣回填3次。將反應混合物在90℃下攪拌2 h。LCMS顯示形成22%之所需產物。將混合物用水(200 mL)中止反應且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型-TLC (石油醚/乙酸乙

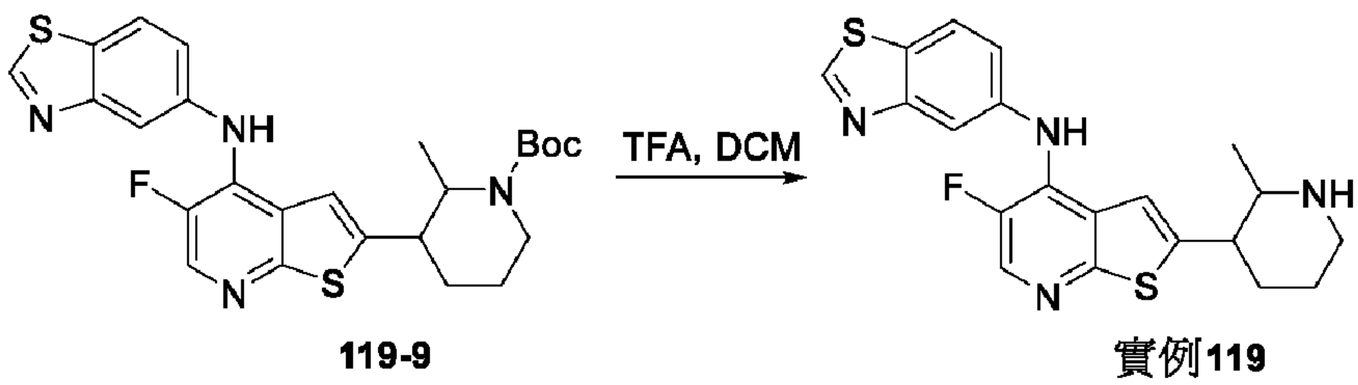
酯= 3/1)純化以提供3-(4-氯-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**中間物II**，300 mg，35%)。LCMS (ESI, *m/z*): 385 $[M+H]^+$。

3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯之合成



【0709】在氮氣氛圍下向3-(4-氯-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(**中間物II**，220 mg，0.570 mmol，1.00當量)於第三丁醇(3.0 mL)中之溶液中添加1,3-苯并噻唑-5-胺(94 mg，0.630 mmol，1.50當量)、K_2CO_3 (237 mg，1.710 mmol，3.00當量)及G3-Brettphos Pd預催化劑(78 mg，0.090 mmol，0.10當量)。將反應物在60℃下攪拌3h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物過濾，在減壓下濃縮，且藉由製備型-TLC (石油醚/乙酸乙酯= 1/1)純化以提供呈黃色固體狀之3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**119-9**，210 mg，66%)。LCMS (ESI, *m/z*): 499 $[M+H]^+$。

N-(5-氟-2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0710】 向3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**119-9**，55 mg，0.110 mmol，1.00當量)於DCM (5.0 mL)中之溶液中添加TFA (1.0 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌30 min。TLC顯示反應完成。將反應混合物在減壓下濃縮且將殘餘物藉由製備型-HPLC純化：管柱：Sunfire製備型C18 30×150，5 um；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7 min內17% B至27% B；254 nm；Rt：6.13 min。將溶液凍乾，得到呈黃色固體狀之N-(5-氟-2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例119**，41.5 mg，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 1H), 6.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 2.07 -1.84 (m, 4H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 399 $[M+H]^+$。

對掌性分離

【0711】 對掌性HPLC (管柱：CHIRAL ART纖維素-SB S-5 um，2×25 cm，5 um；移動相A：Hex (8 mmol/L NH_3●MeOH)，移動相B：IPA；流速：20 mL/min；在30% B下保持18 min。

【0712】 **實例119a**：黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.48 (s, 1H), 8.76 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 3.20 - 2.98 (m, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 399 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK IE-3 4.6×50 mm，3 um；移動相

A：Hex (0.1% DEA)，移動相B：EtOH；流速：1.00 mL/min；在30% B下保持；254 nm；Rt：2.747 min。

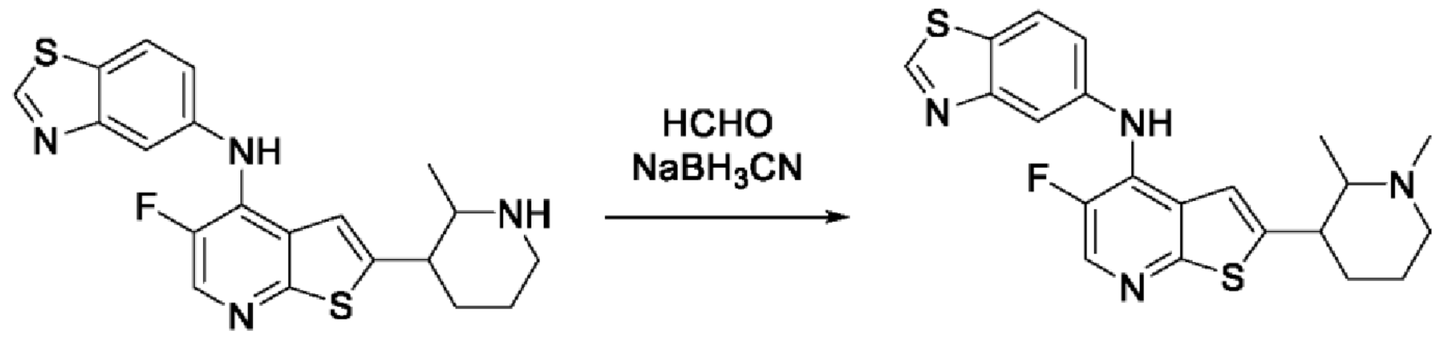
【0713】 **實例119b**：黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.47 (s, 1H), 8.76 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 3.20 - 2.94 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 399 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK IE-3 4.6×50 mm，3 um；移動相A：Hex (0.1% DEA)，移動相B：EtOH；流速：1.00 mL/min；在30% B下保持；254 nm；Rt：3.351 min。

【0714】 **實例119c**：黃色固體。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.50 (s, 1H), 8.75 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 2.04 - 1.77 (m, 4H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 399 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK IE-3 4.6×50 mm，3 um；移動相A：Hex (0.1% DEA)，移動相B：EtOH；流速：1.00 mL/min；在30% B下保持；254 nm；Rt：3.799 min。

【0715】 **實例119d**：黃色固體。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.76 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.71 - 3.53 (m, 1H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 2.04 - 1.81 (m, 4H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 399 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：

CHIRALPAK IE-3 4.6×50 mm，3 um；移動相A：Hex (0.1% DEA)，移動相B：EtOH；流速：1.00 mL/min；在30% B下保持；254 nm；Rt：4.622 min。

實例120：N-(2-(1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]-噻唑-5-胺之合成



實例119　　實例120

【0716】 以類似於針對**實例2**所描述之程序的方式由N-(5-氟-2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例119**)製備**實例120**。

【0717】 **實例120a**：淺黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.45 (s, 1H), 8.75 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.51 - 3.39 (m, 1H), 3.28 - 3.10 (m, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.09 - 1.77 (m, 3H), 1.30 - 1.10 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 413 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Lux 3um纖維素-4 4.6×100 mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10%至50% B，且接著在50% B下保持2.0 min；220 nm；Rt：4.166 min。

【0718】 **實例120b**：淺黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.74 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.60 - 3.53 (m,

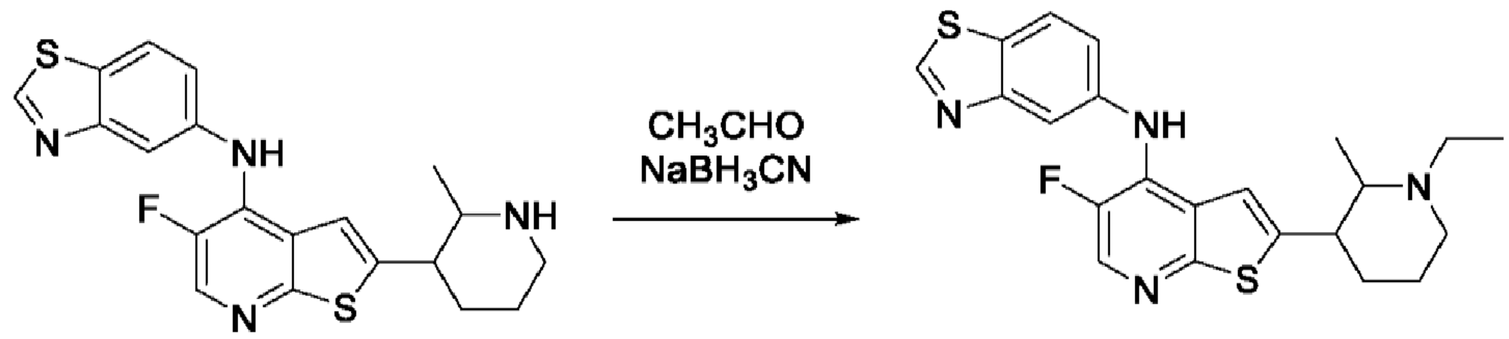
1H), 3.52 - 3.38 (m, 1H), 3.27 - 3.10 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 1.77 (m, 3H), 1.32 - 1.15 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 413 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Lux 3um纖維素-4 4.6×100 mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10%至50% B，且接著在50% B下保持2.0 min；220 nm；Rt：4.430 min。

【0719】**實例120c**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.33 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 3H), 1.32 - 1.12 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 413 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Lux 3um纖維素-4 4.6×100 mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10%至50% B，且接著在50% B下保持2.0 min；220 nm；Rt：4.707 min。

【0720】**實例120d**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 26.9 Hz, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.07 - 1.74 (m, 4H), 1.28 - 1.09 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 413 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Lux 3um纖維素-4 4.6×100 mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10%至50% B，且接著在50% B下保持2.0

min；220 nm；Rt：5.527 min。

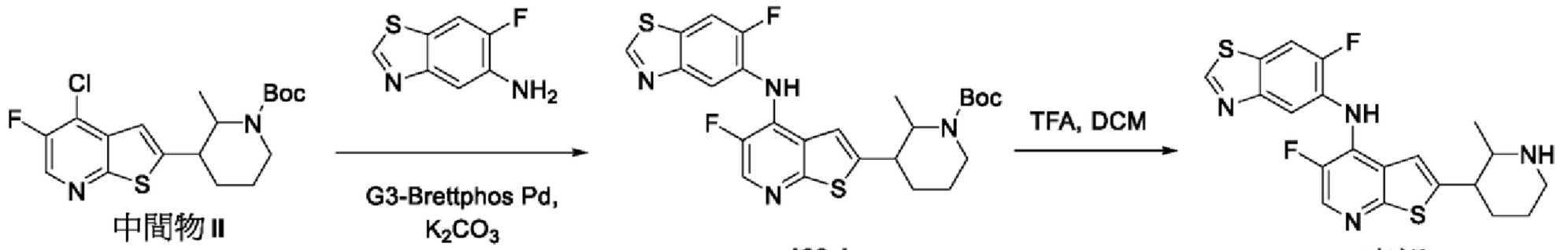
實例121：N-(2-(1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



實例119　　實例121

【0721】 以類似於針對**實例5**所描述之程序的方式由N-(5-氟-2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例119**)製備**實例121**，得到呈白色固體狀之N-(1,3-苯并噻唑-5-基)-2-(1-乙基-2-甲基-3-哌啶基)-5-氟-噻吩并[2,3-b]吡啶-4-胺。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.25 (s, 1H), 8.27 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (dt, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.25 - 3.18 (dt, J = 8.8, 7.6 Hz, 2H), 2.60 - 2.40 (m, 4H), 1.82 - 1.60 (m, 4H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 427 $[M+H]^+$。

實例122：6-氟-N-(5-氟-2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



122-1　　實例122

【0722】 以類似於針對**實例119**所描述之程序的方式由3-(4-氯-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**中間物II**)製備**實例122**。將粗產物藉由對掌性-SFC（管柱：CHIRALPAK AD-H-TC001

SFC，2×25 cm，5 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (8 mmol/L NH_3.MeOH)；流速：40 mL/min；在35% B下等度溶離及製備型HPLC (管柱：Sunfire製備型C18，30×150 mm，5 um；移動相A：水(0.05% HCl)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7 min內5% B至29% B來進行純化。

【0723】 **實例122a**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.18 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.76 - 2.57 (m, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.65 - 1.48 (m, 2H), 0.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 417 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK IG-3 4.6×50 mm，3 um；移動相A：Hex (0.1% DEA)，移動相B：EtOH；流速：1.00 mL/min；在20% B下等度溶離；254 nm；Rt：2.491 min。

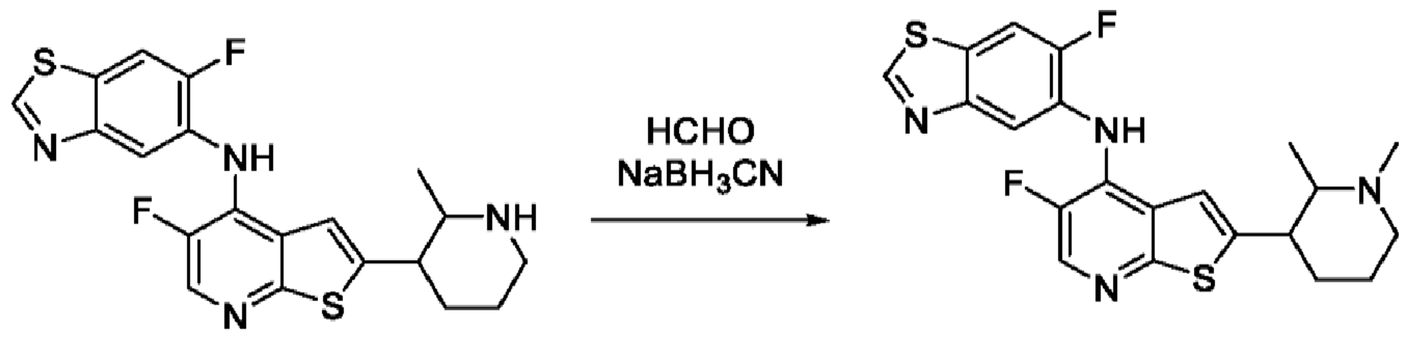
【0724】 **實例122b**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.18 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 10.4, 8.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 0.85 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 417 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK IG-3 4.6×50 mm，3 um；移動相A：Hex (0.1% DEA)，移動相B：EtOH；流速：1.00 mL/min；在20% B下等度溶離；254 nm；Rt：3.301 min。

【0725】 **實例122c**：黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 9.0, 4.2 Hz, 1H),

7.62 (dd, *J* = 10.2, 9.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 3H), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 417 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK IG-3 4.6×50 mm，3 um；移動相A：Hex (0.1% DEA)，移動相B：EtOH；流速：1.00 mL/min；在20% B下等度溶離；254 nm；Rt：4.175 min。

【0726】 **實例122d**：黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.32 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 10.2, 9.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 3H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 417 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK IG-3 4.6×50 mm，3 um；移動相A：Hex (0.1% DEA)，移動相B：EtOH；流速：1.00 mL/min；在20% B下等度溶離；254 nm；Rt：6.248 min。

實例123：N-(2-(1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



實例122　　實例123

【0727】 以類似於針對**實例2**所描述之程序的方式由6-氟-N-(5-氟-2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例122**)製備**實例123**。

【0728】 **實例123a**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ

9.20 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 4H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.94 - 1.75 (m, 2H), 1.19 - 1.02 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 431 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Lux 3um纖維素-4 4.6×100 mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10%至50% B，且接著在50% B下保持2.0 min；254 nm；Rt：3.350 min。

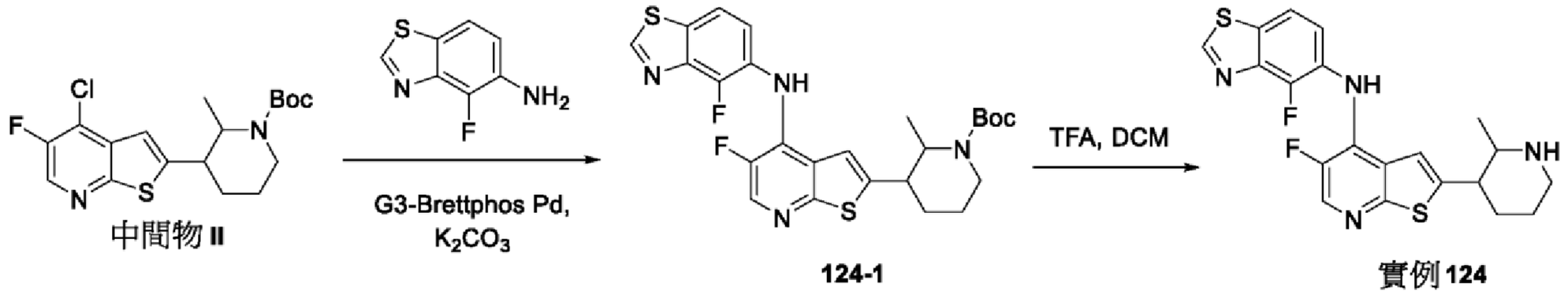
【0729】**實例123b**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.20 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 4H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.94 - 1.76 (m, 2H), 1.21 - 1.02 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 431 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Lux 3um纖維素-4 4.6×100 mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10%至50% B，且接著在50% B下保持2.0 min；254 nm；Rt：3.597 min。

【0730】**實例123c**：黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.21 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 3.30 - 3.07 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.92 - 1.72 (m, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 431 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Lux 3um纖維素-4 4.6×100 mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10%至50% B，且接著在50% B下保持2.0

min；254 nm；Rt：3.862 min。

【0731】 **實例123d**：黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.21 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 10.4, 8.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.30 - 3.07 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.73 (m, 3H), 1.15 - 1.01 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 431 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Lux 3um纖維素-4 4.6×100 mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10%至50% B，且接著在50% B下保持2.0 min；254 nm；Rt：4.275 min。

實例124：4-氟-N-(5-氟-2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0732】 以類似於針對**實例119**所描述之程序的方式由3-(4-氯-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**中間物II**)製備**實例124**。將粗產物藉由對掌性HPLC (管柱：CHIRALPAK IG，2×25 cm，5 um；移動相A：Hex (8 mmol/L NH_3●MeOH)，移動相B：IPA；流速：20 mL/min；24 min內在30% B下等度溶離)及製備型HPLC (管柱：XSelect CSH製備型C18 OBD，19×250 mm，5 um；移動相A：水(0.05% HCl)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內8% B至38% B)純化。

【0733】 **實例124a**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.58 - 2.46 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.71 - 1.52 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK IG-3 4.6×50 mm，3 um；移動相A：Hex (0.1% DEA)，移動相B：EtOH；流速：1.00 mL/min；在50% B下等度溶離；254 nm；Rt：1.407 min。

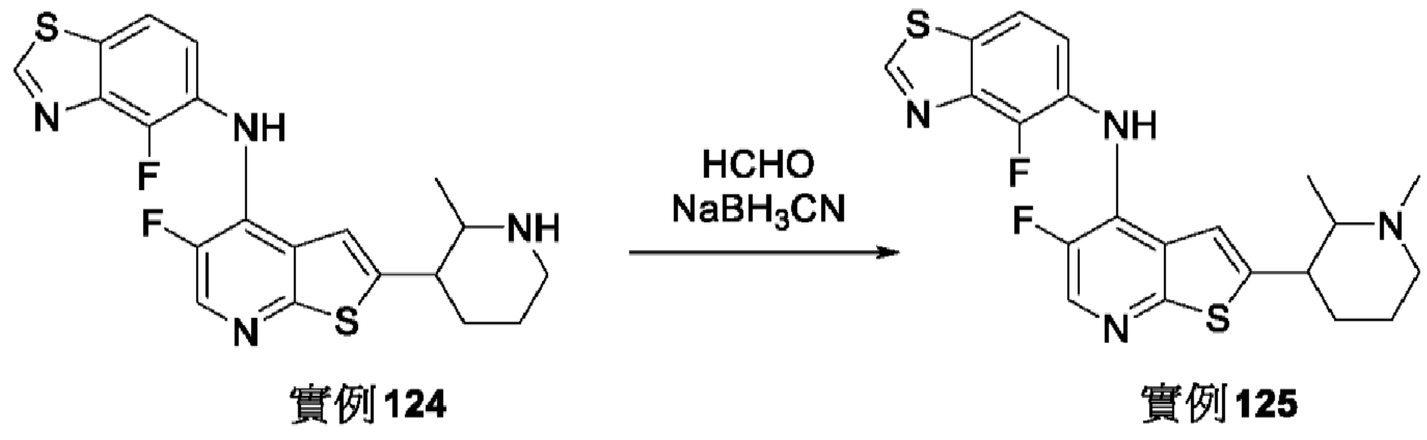
【0734】 **實例124b**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.70 - 1.52 (m, 2H), 1.02 - 0.94 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK IG-3 4.6×50 mm，3 um；移動相A：Hex (0.1% DEA)，移動相B：EtOH；流速：1.00 mL/min；在50% B下等度溶離；254 nm；Rt：1.633 min。

【0735】 **實例124c**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.39 (s, 1H), 8.61 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 2.08 - 1.82 (m, 4H), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK IG-3 4.6×50 mm，3 um；移動相A：Hex (0.1% DEA)，移動相B：EtOH；流速：1.00 mL/min；在50% B下等度溶離；254 nm；Rt：2.136

min。

【0736】 **實例124d**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.39 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 2.08 - 1.79 (m, 4H), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK IG-3 4.6×50 mm，3 um；移動相A：Hex (0.1% DEA)，移動相B：EtOH；流速：1.00 mL/min；在50% B下等度溶離；254 nm；Rt：3.554 min。

實例125：N-(2-(1,2-二甲基哌啶-3-基)-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-氟苯并[d]噻唑-5-胺之合成



實例124　　實例125

【0737】 以類似於針對**實例2**所描述之程序的方式由4-氟-N-(5-氟-2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例124**)製備**實例125**。

【0738】 **實例125a**：黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.76 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 1H), 2.92 (d, J = 31.0 Hz, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.82 (m, 3H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 431 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Lux 3um纖維素-4 4.6×100

mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10%至50%，且接著在50% B下保持2.0 min；220 nm；Rt：4.069 min。

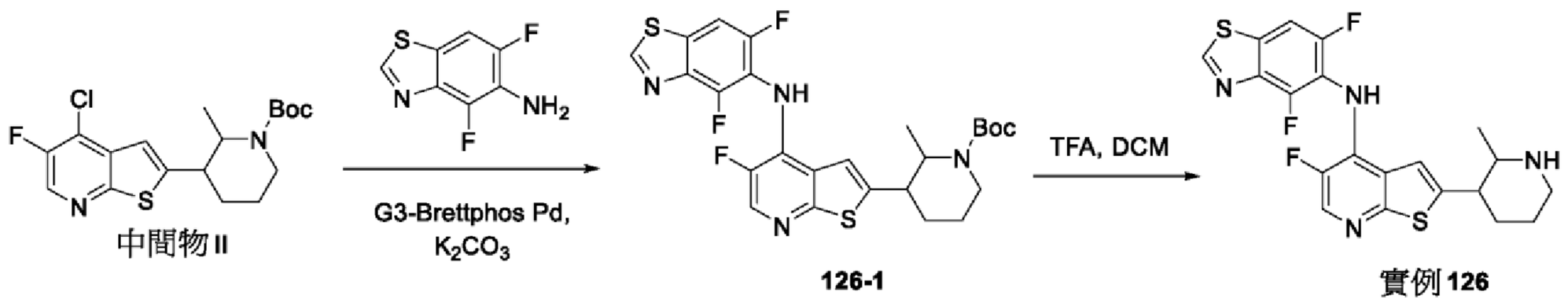
【0739】**實例125b**：黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.52 - 3.37 (m, 1H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 2.92 (d, J = 31.7 Hz, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.79 (m, 3H), 1.31 - 1.15 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 431 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Lux 3um纖維素-4 4.6×100 mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10%至50%，且接著在50% B下保持2.0 min；220 nm；Rt：4.290 min。

【0740】**實例125c**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.39 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 6.93 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.65 - 3.48 (m, 1H), 3.28 - 3.10 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 3H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 431 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Lux 3um纖維素-4 4.6×100 mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10%至50%，且接著在50% B下保持2.0 min；220 nm；Rt：4.562 min。

【0741】**實例125d**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.66 - 8.58 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J =

7.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.67 - 3.45 (m, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 3H), 1.33 - 1.10 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 431 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Lux 3um纖維素-4 4.6×100 mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10%至50%，且接著在50% B下保持2.0 min；220 nm；Rt：5.202 min。

實例126：4,6-二氟-N-(5-氟-2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



【0742】 以類似於針對**實例119**所描述之程序的方式由3-(4-氯-5-氟噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**中間物II**)製備**實例126**。將粗產物藉由對掌性HPLC純化(管柱：Chiralpak ID-2，2×25 cm，5 um；移動相A：Hex (8 mmol/L NH_3.MeOH)，移動相B：EtOH；流速：20 mL/min；在30% B下等度溶離持續26 min。

【0743】 **實例126a**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.20 - 2.91 (m, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 435 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK ID-3 4.6×50 mm，3 um；移動相A：Hex (0.1% DEA)，移動相B：EtOH；流速：1.00 mL/min；在30% B下等度溶離；254 nm；Rt：2.179

min。

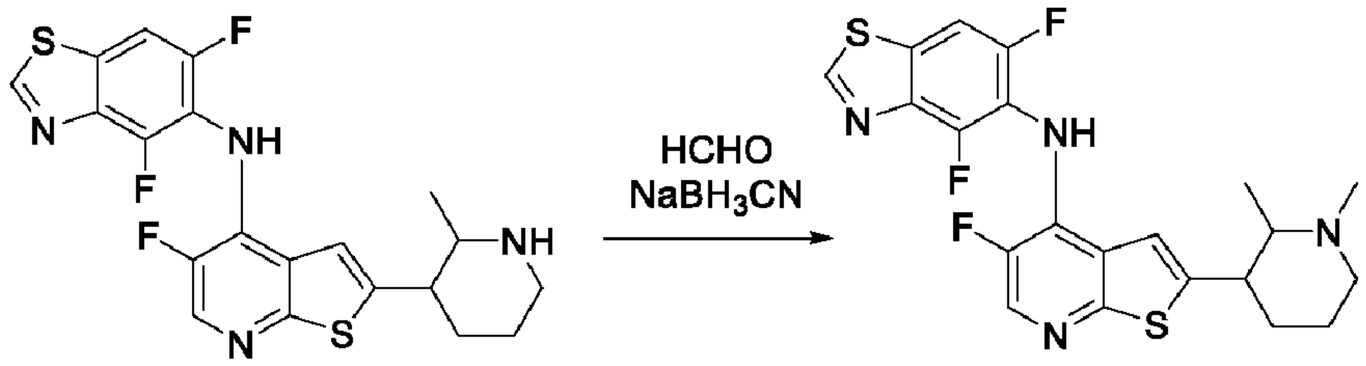
【0744】 **實例126b**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.25 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.34 - 3.21 (m, 1H), 3.18 - 3.02 (m, 1H), 3.01 - 2.82 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 435 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK ID-3 4.6×50 mm，3 um；移動相A：Hex (0.1% DEA)，移動相B：EtOH；流速：1.00 mL/min；在30% B下等度溶離；254 nm；Rt：2.571 min。

【0745】 **實例126c**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 1.98 - 1.79 (m, 3H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 435 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK ID-3 4.6×50 mm，3 um；移動相A：Hex (0.1% DEA)，移動相B：EtOH；流速：1.00 mL/min；在30% B下等度溶離；254 nm；Rt：3.057 min。

【0746】 **實例126d**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.20 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 3H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 435 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：CHIRALPAK ID-3 4.6×50 mm，3 um；移動相A：Hex (0.1%

DEA)，移動相B：EtOH；流速：1.00 mL/min；在30% B下等度溶離；254 nm；Rt：4.658 min。

實例127：4,6-二氟-N-(5-氟-2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯并[d]噻唑-5-胺之合成



實例126　　實例127

【0747】 以類似於針對**實例2**所描述之程序的方式由4,6-二氟-N-(5-氟-2-(2-甲基哌啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例126**)製備**實例127**。將粗產物藉由製備型HPLC純化 (管柱：XSelect CSH製備型C18 OBD，19×250 mm，5 um；移動相A：水(0.05% HCl)，移動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內15% B至36% B。

【0748】 **實例127a**：黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.67 - 3.42 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 25.9 Hz, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 1.84 (m, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 449 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Lux 3um纖維素-4 4.6×100 mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10% B至50% B，且接著在50% B下保持2.0 min；254 nm；Rt：3.403 min。

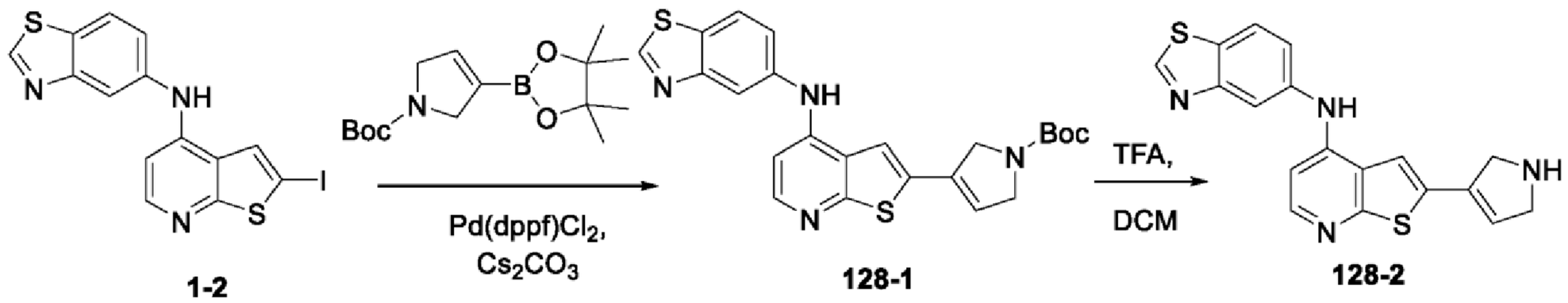
【0749】 **實例127b**：黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.64 - 3.41 (m, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (m,

3H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 1.84 (m, 3H), 1.27 (dd, *J* = 43.9, 6.4 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 449 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Lux 3um 纖維素-4 4.6×100 mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10% B至50% B，且接著在50% B下保持2.0 min；254 nm；Rt：3.577 min。

【0750】 **實例127c**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.35 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.30 - 3.14 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.15 - 1.90 (m, 4H), 1.25 (dd, *J* = 48.7, 6.9 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 449 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Lux 3um纖維素-4 4.6×100 mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10% B至50% B，且接著在50% B下保持2.0 min；254 nm；Rt：3.861 min。

【0751】 **實例127d**：白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.35 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.31 - 3.13 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.13 - 1.93 (m, 4H), 1.34 - 1.15 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 449 $[M+H]^+$。對掌性分析條件：管柱：Lux 3um纖維素-4 4.6×100 mm，3 um；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% DEA)；流速：4.00 mL/min；梯度：4.0 min內10% B至50% B，且接著在50% B下保持2.0 min；254 nm；Rt：4.226 min。

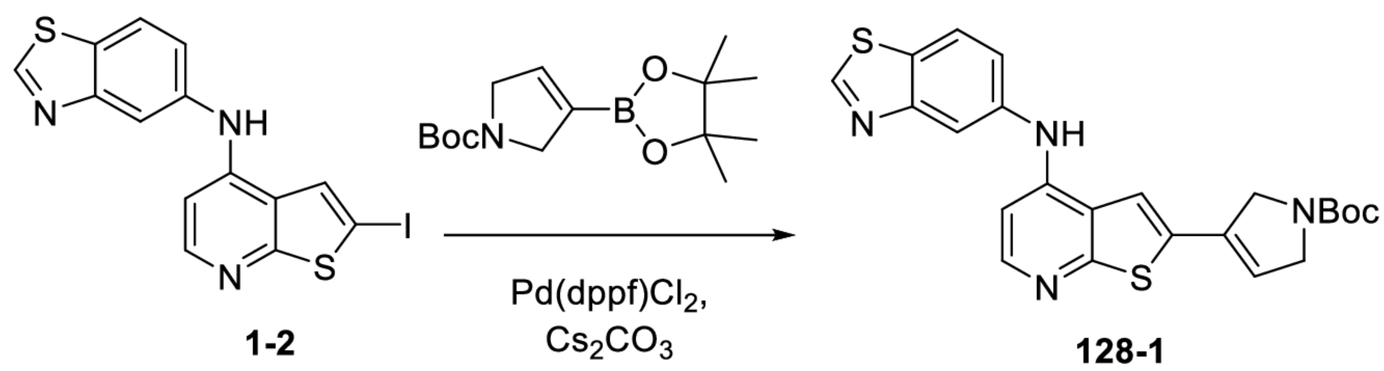
實例128：N-(2-(1-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并-[d]噻唑-5-胺之合成



1-2　　128-1　　128-2　　128-3

實例 128

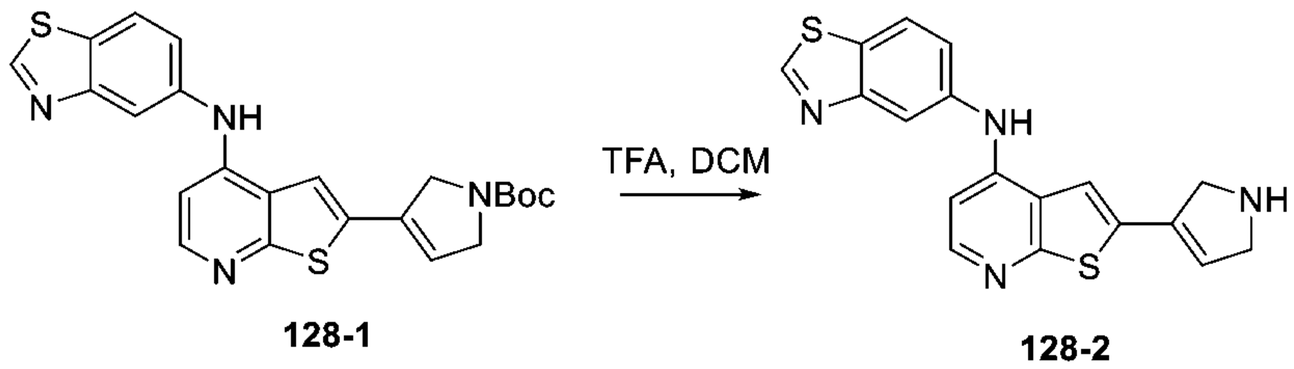
3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯之合成



1-2　　128-1

【0752】向經吹掃且維持氮氣惰性氛圍之40-mL密封管中放入含N-(1,3-苯并噻唑-5-基)-2-碘-噻酚并[2,3-b]吡啶-4-胺(**1-2**，1.0 g，2.440 mmol，1.00當量)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2,5-二氫吡咯-1-甲酸第三丁酯(0.7 g，2.440 mmol，1.00當量)、Cs_2CO_3 (2.4 g，7.330 mmol，5.00當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.3 g，0.370 mmol，0.15當量)之1,4-二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)。將所得溶液在90℃下攪拌2 h。將反應溶液濃縮。將粗產物藉由急驟層析(PE/EA = 1/1)純化，得到呈淺黃色固體狀之3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**128-1**，900 mg，82%)。LCMS (ESI, *m/z*): 451 $[M+H]^+$。

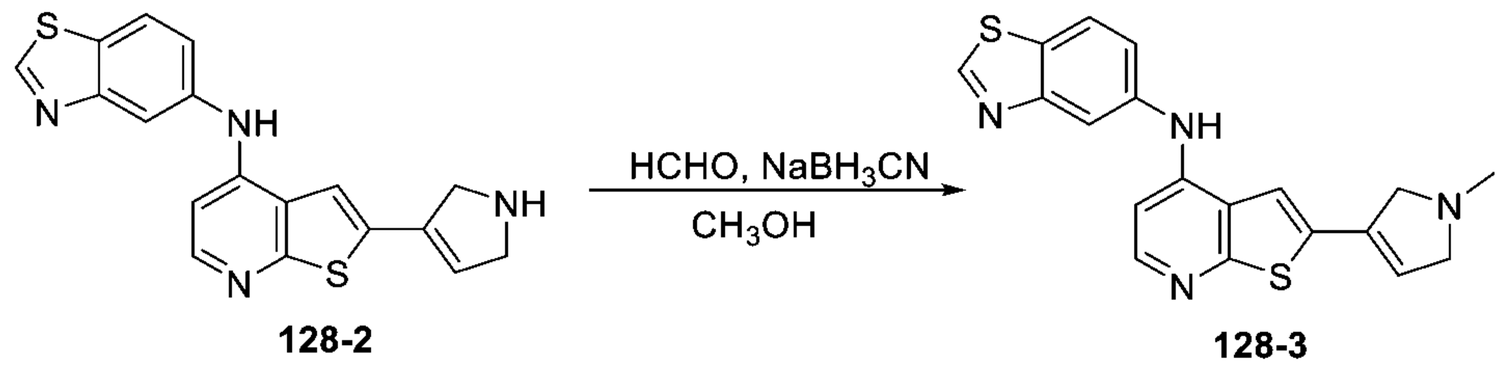
N-(2-(2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



128-1 **128-2**

【0753】 向3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**128-1**，100 mg，0.220 mmol，1.00當量)於DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1 mL)。將反應物在室溫下攪拌15 min。TLC顯示反應完成。將反應溶液濃縮且使用以下條件藉由製備型HPLC純化：管柱，XBridge製備型C18 OBD；5 um，19 x 150 mm；移動相，水(0.05% TFA)及ACN (10 min內40%至60%)；偵測器：254/210 nm。藉由凍乾將產物乾燥，得到呈淺黃色固體狀之所需化合物N-(2-(2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**128-2**，57.2 mg，74%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.30 - 8.20 (dd, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.48 - 6.41 (m, 1H), 4.59 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.37 (q, *J* = 2.5 Hz, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 351 $[M+H]^+$。

N-(2-(1-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成

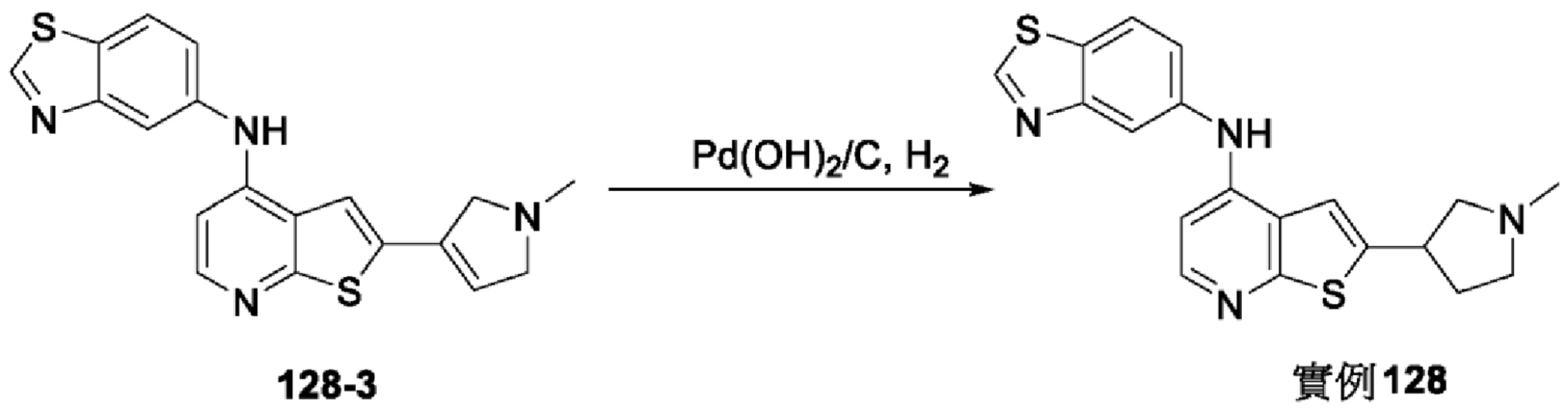


128-2 **128-3**

【0754】 向N-(2-(2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯并[d]噻唑-5-胺(**128-2**，60 mg，0.170 mmol，1.00當量)於甲醇(2 mL)中之攪拌溶液中添加HCHO (21 mg，0.260 mmol，1.50當量)。將反應物

在室溫下攪拌30 min，隨後添加$NaBH_3CN$ (32 mg，0.510 mmol，3.00當量)。將反應物在室溫下攪拌5 min。TLC顯示反應完成。將反應溶液濃縮且用EA (2 x 200 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮。使用以下條件將殘餘物藉由製備型HPLC純化：管柱，XBridge製備型C18 OBD；5 um，19 x 150 mm；移動相，水(0.05% TFA)及ACN (10 min內30%至40%)；偵測器：254/210 nm。接著藉由凍乾將產物乾燥，得到呈淺黃色固體狀之所需化合物N-(2-(1-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**128-3**，36.4 mg，58%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.69 - 4.46 (m, 4H), 3.18 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 365 $[M+H]^+$。

N-(2-(1-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成

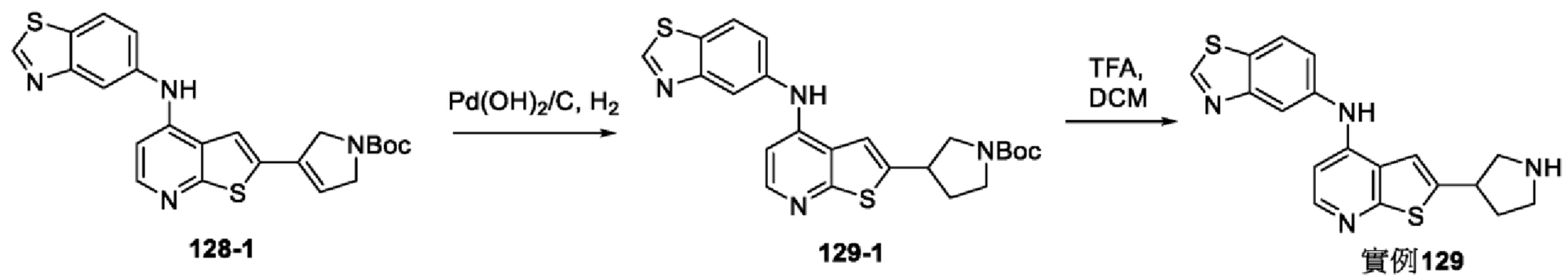


128-3 **實例128**

【0755】在氮氣氛圍下向N-(2-(1-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**128-3**，50 mg，0.140 mmol，1.00當量)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (100 mg，2.00 w/w)。將反應溶液脫氣且用氫氣回填。將反應物在60℃下攪拌48h。LCMS顯示反應完成。將所得混合物經矽藻土過濾。將濾液濃縮且使用以下條件藉由製備型HPLC純化：管柱，XBridge製備型C18 OBD；5 um，

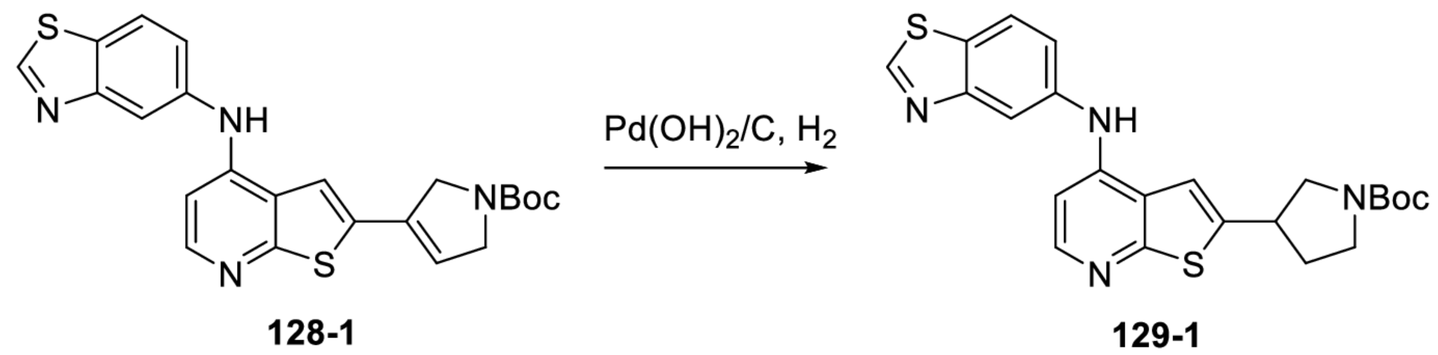
19 x 150 mm；移動相，水(0.05% TFA)及ACN (10 min內7%至28%)；偵測器：254/210 nm。接著藉由凍乾將混合物乾燥，得到呈淺黃色固體狀之N-(2-(1-甲基吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯并[d]-噻唑-5-胺(26.1 mg，52%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.30 - 8.20 (m, 2H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.44 - 3.63 (m, 5H), 3.07 (s, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.52 - 2.44 (m, 1H). LCMS (ESI, *m/z*): 367 $[M+H]^+$。

實例129：N-(2-(吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



128-1　　129-1　　實例129

3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯之合成

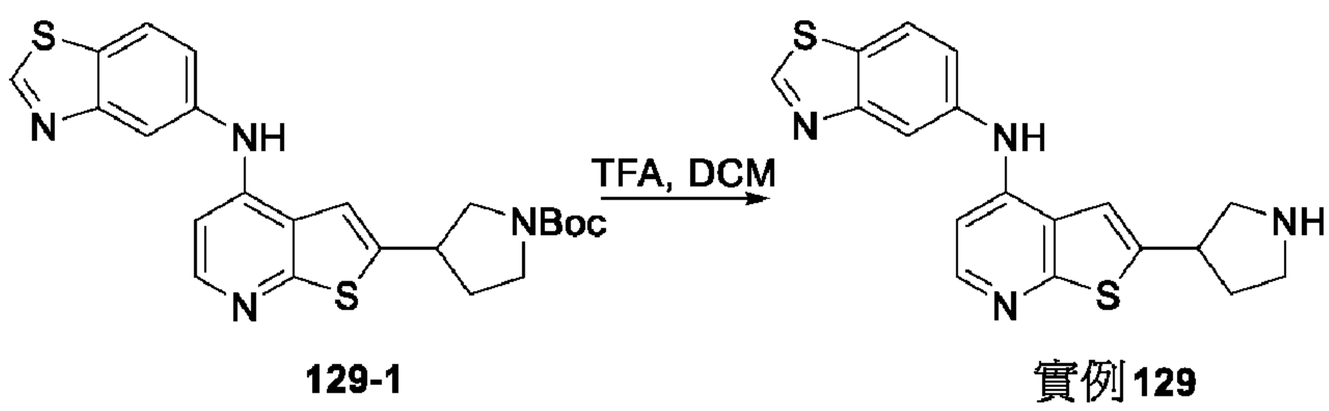


128-1　　129-1

【0756】 向3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(**128-1**，180 mg，0.400 mmol，1.00當量)於乙醇(6 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (360 mg，2.00 w/w)。對燒瓶進行抽氣且用氮氣沖洗三次，隨後用氫氣沖洗。將混合物在60℃下在氫氣氛圍(1-3 atm)下攪拌隔夜。TLC顯示反應完成。過濾出固體且將濾液濃縮，得到呈灰白色固體狀之(52 mg，粗)3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻

酚并[2,3-b]吡啶-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(**129-1**)。LCMS (ESI, *m/z*): 453 $[M+H]^+$。

N-(2-(吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺之合成



129-1 **實例129**

【0757】 向3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)噻酚并[2,3-b]吡啶-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(**129-1**,，52 mg，0.110 mmol，1.00當量)於DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1 mL)。將反應物在室溫下攪拌15 min。TLC顯示反應完成。將反應溶液濃縮且使用以下條件藉由製備型HPLC將殘餘物純化：管柱，XBridge製備型C18 OBD；5 um，19 x 150 mm；移動相，水(10 mmol/L NH_4HCO_3)及ACN (10 min內20%至40%)；偵測器：254/210 nm。接著藉由凍乾將混合物乾燥，得到呈淺黃色固體狀之所需化合物N-(2-(吡咯啶-3-基)噻酚并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(**實例129**，9.5 mg，74%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.28 (s, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 2H), 8.00 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.44 (dd, *J* = 11.1, 7.5 Hz, 1H), 3.25 - 3.07 (m, 2H), 2.99 (dd, *J* = 11.1, 8.0 Hz, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H). LCMS (ESI, *m/z*): 353 $[M+H]^+$。

生物活性

生物資料：

【0758】所有資料均使用標準TR-FRET篩選分析收集：50nM之LanthaScreen示蹤劑199、2nM之Eu-抗His抗體、5nM RIPK2酶及1x激酶反應緩衝液。在讀取之前存在1小時孵育。使用標準設定在室溫下讀取相互作用之TR-FRET信號(340Ex/665Em/615Em)。扣除不含酶之孔的背景。抑制百分比係基於未抑制之對照相較於反應的對數(抑制劑)。在無限制之情況下使用可變斜率方程：Log Y = 底值 + (頂值 - 底值)/(1+10^(LogIC50-X) *希爾斜率(HillSlope))。

分析儀器：

【0759】**NMR**：Bruker UltraShieldTM-300或Bruker AscendTM-400光譜儀。

【0760】**LCMS**：Shimadzu LCMS-2020或Agilent technologies1260 Infinity-6120四極LC/MS。

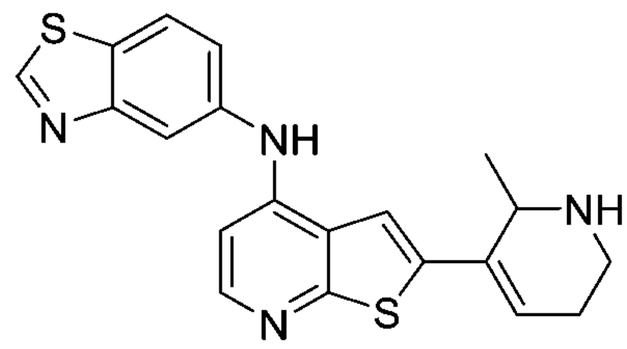
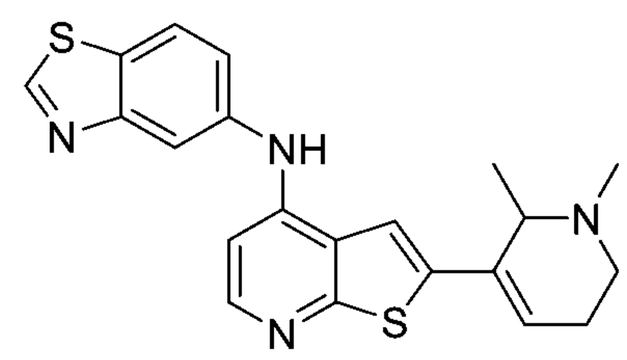
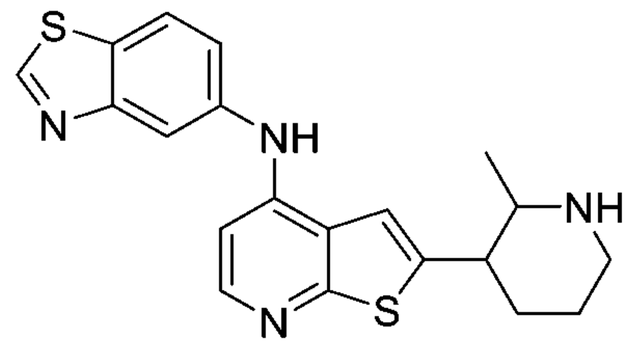
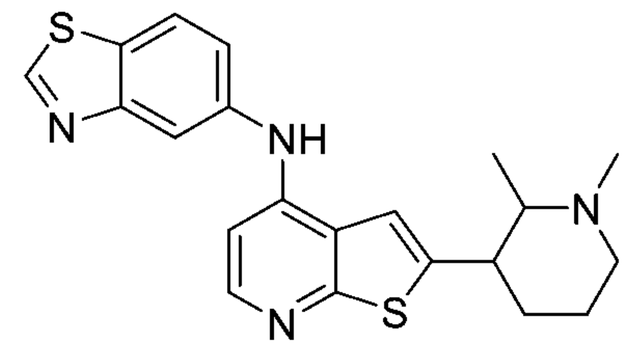
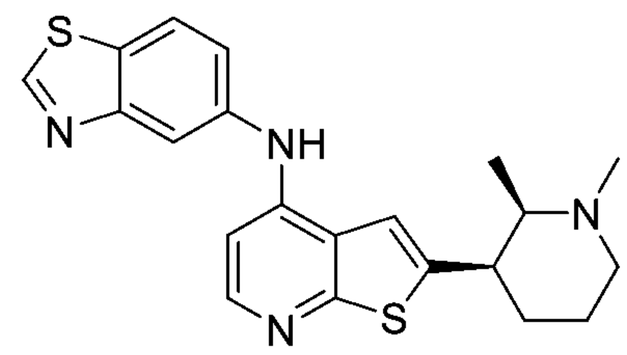
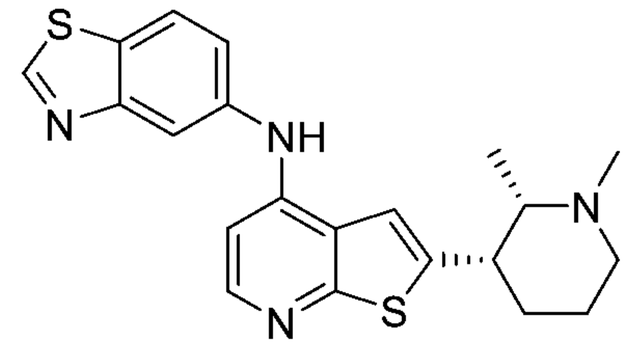
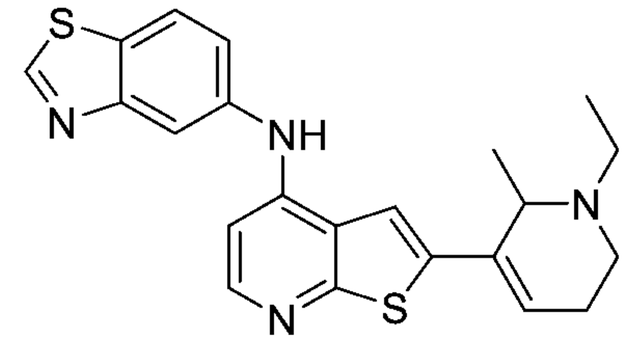
純化：

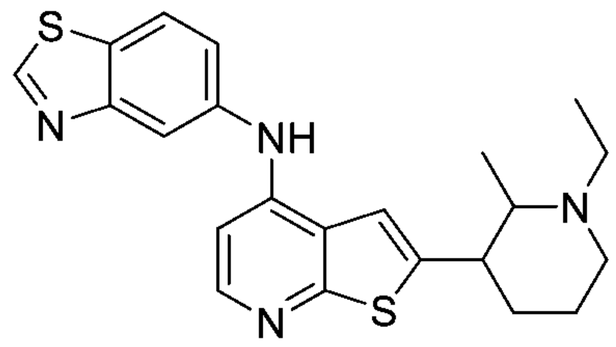
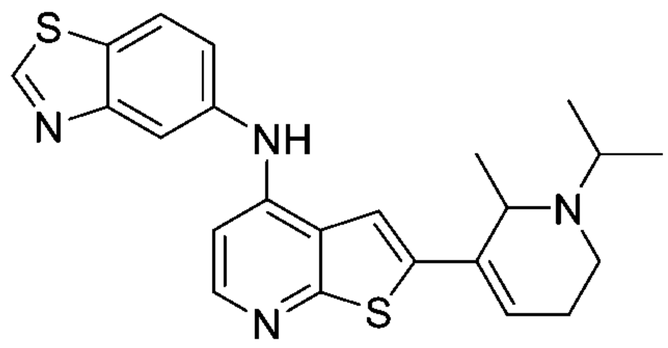
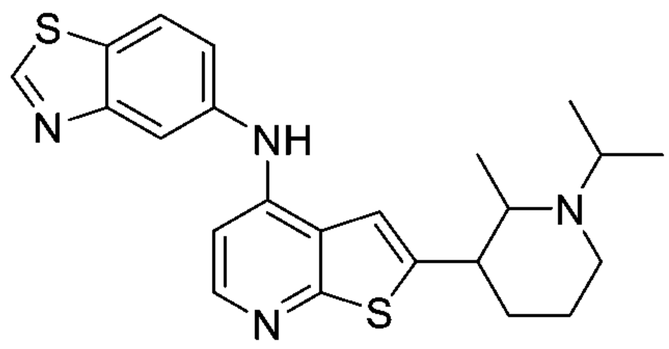
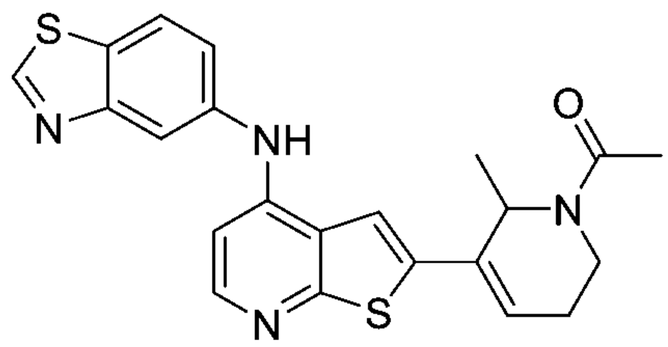
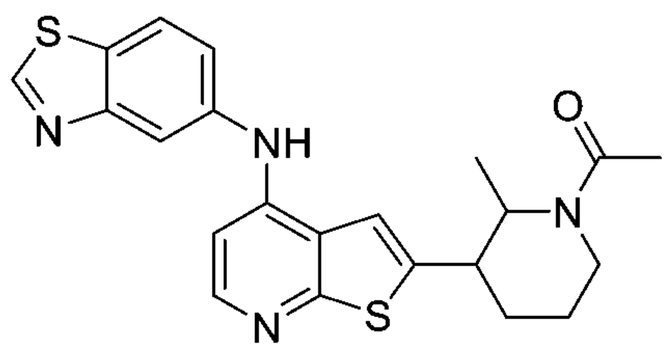
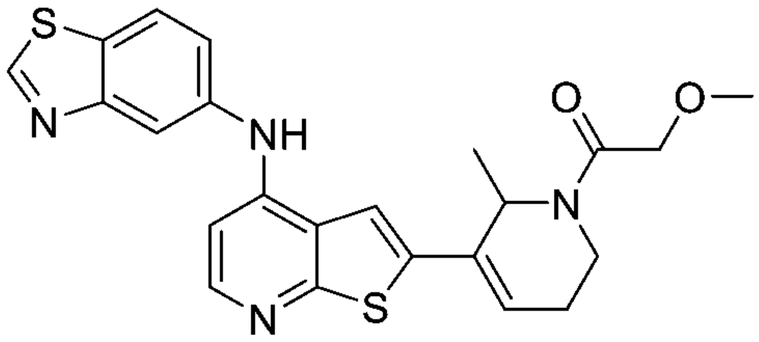
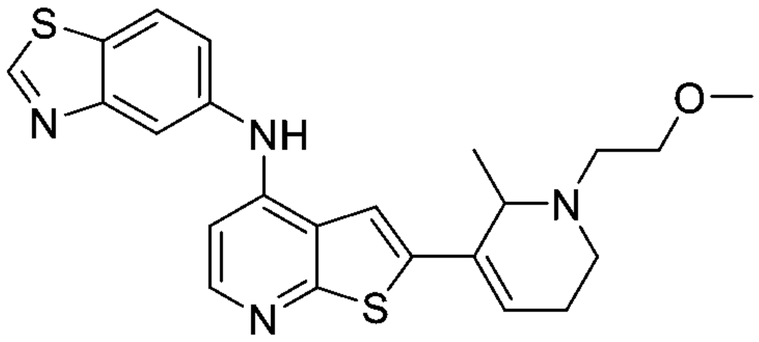
【0761】TLC板：使用E. Merck矽膠60 F254預塗板(0.25 mm)之薄層層析。

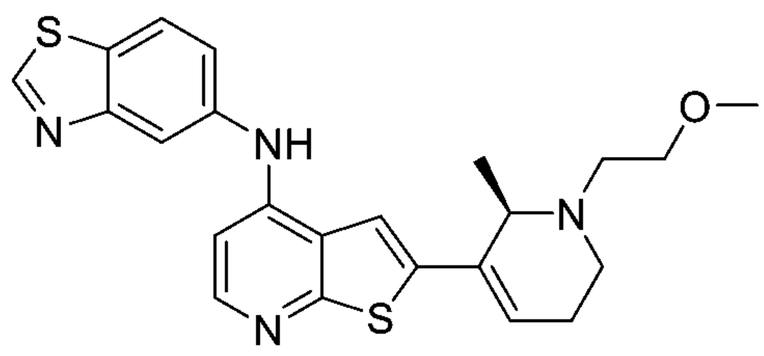
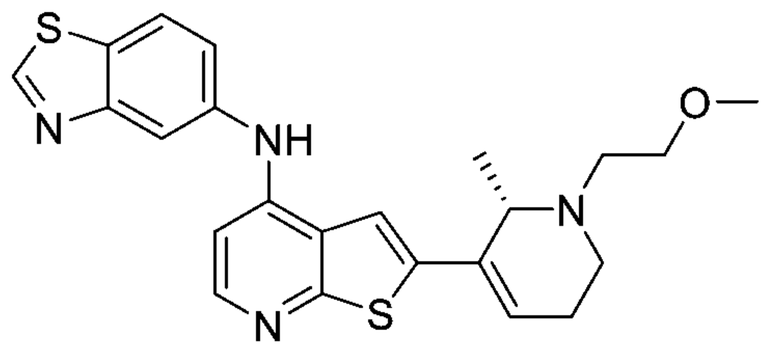
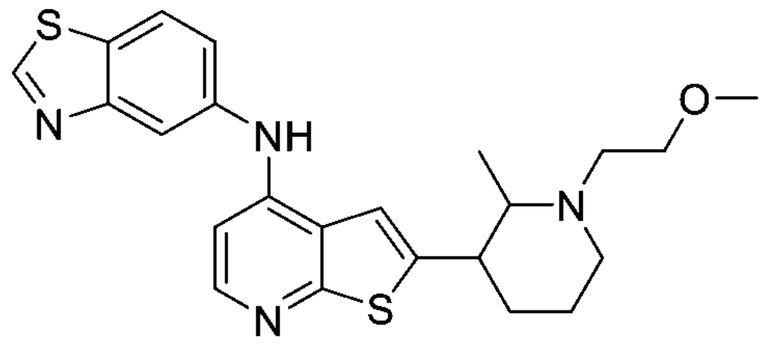
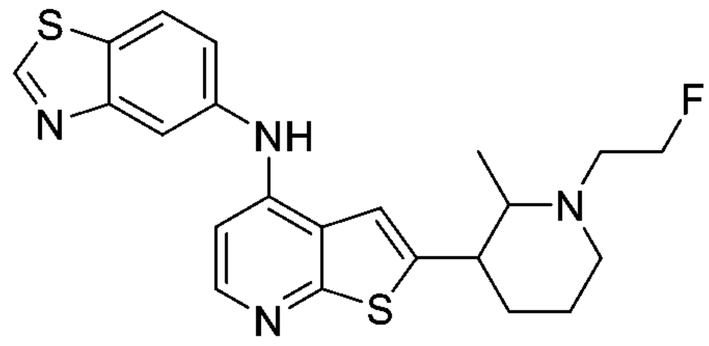
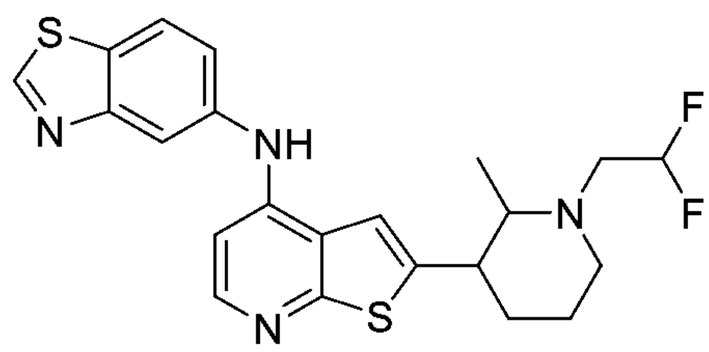
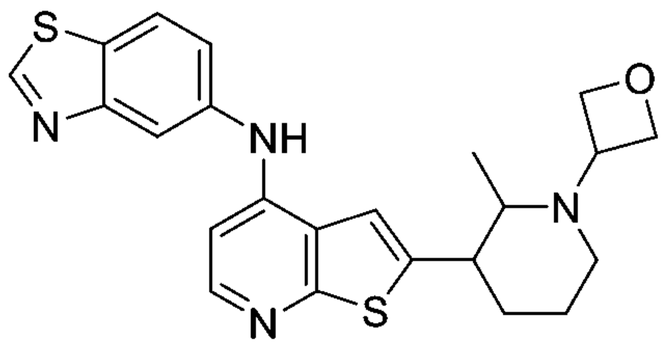
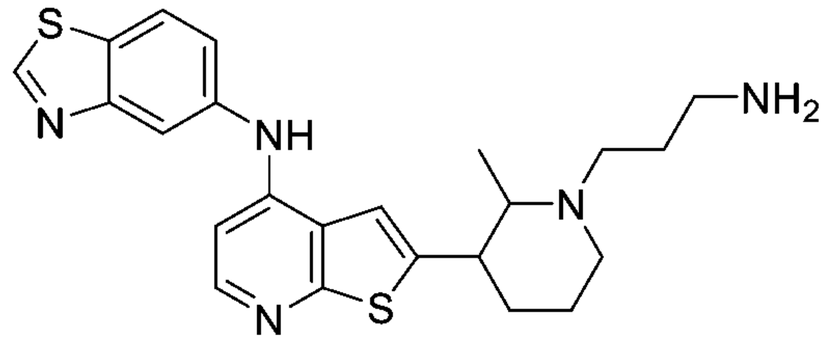
【0762】急驟層析：Agela Technologies CHEETAH-MP200 CH16200 2T-A0099或Biotage Isolera ISO-PSV ISPS 1832112。

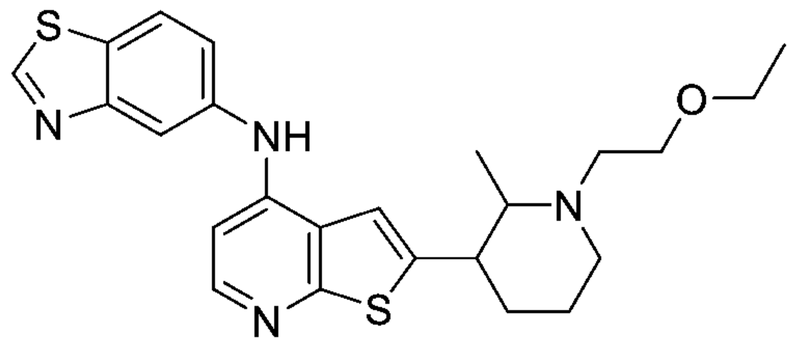
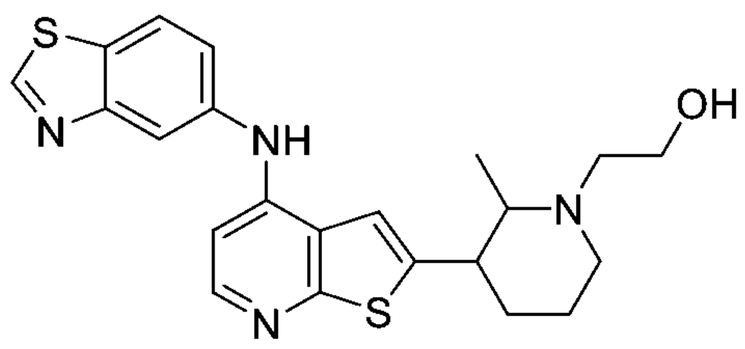
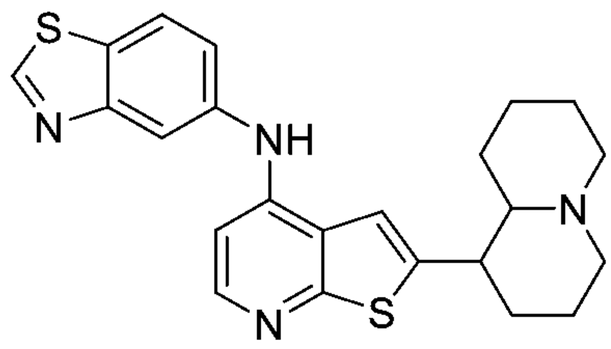
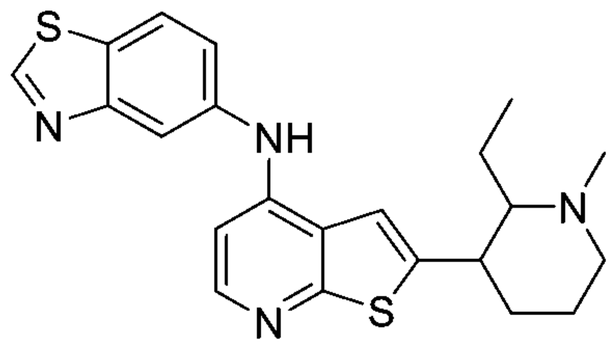
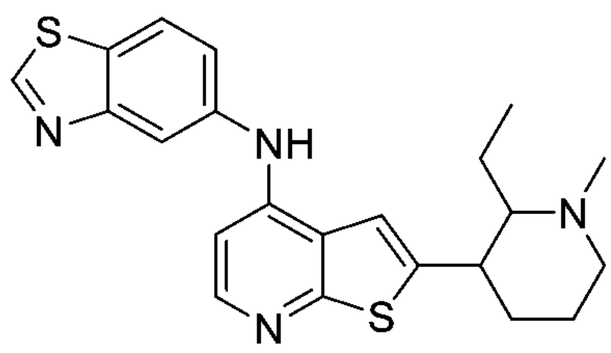
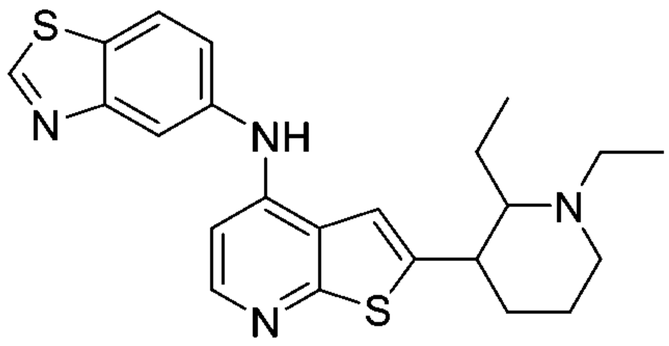
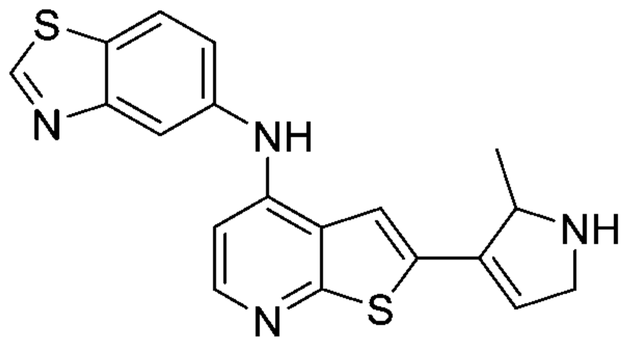
【0763】**表1**顯示本發明之所選化合物在RIPK2抑制分析中之活性。化合物編號對應於以上化合物編號。活性指定為「++++」之化合物提供≤10.00 nM之IC_{50}；活性指定為「+++」之化合物提供10.01-20.00 nM之IC_{50}；活性指定為「++」之化合物提供20.01-50.00 nM之IC_{50}；且活性指定為「+」之化合物提供≥50.01 nM之IC_{50}。

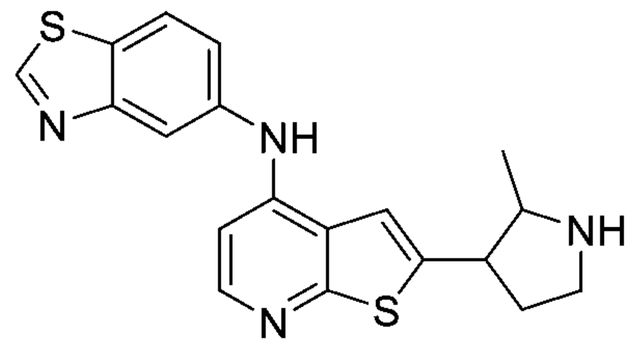
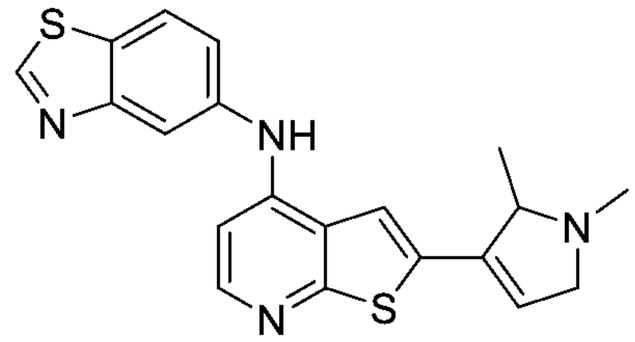
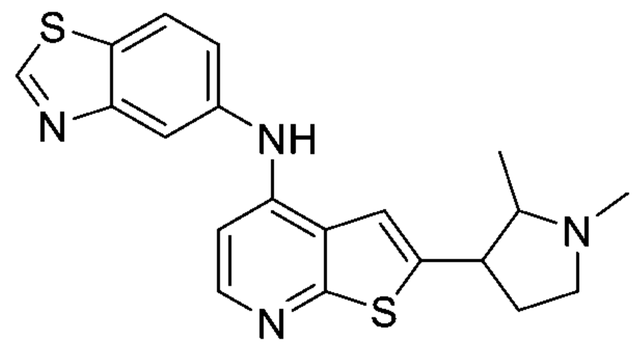
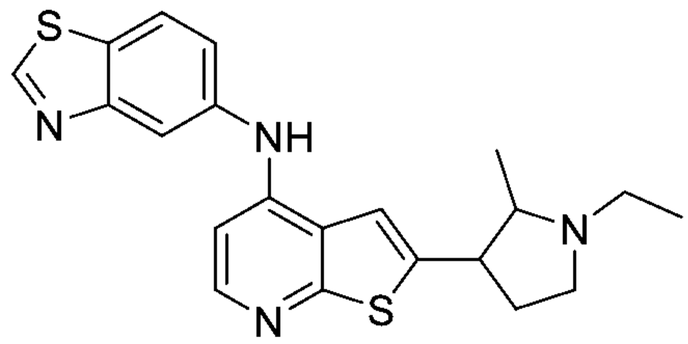
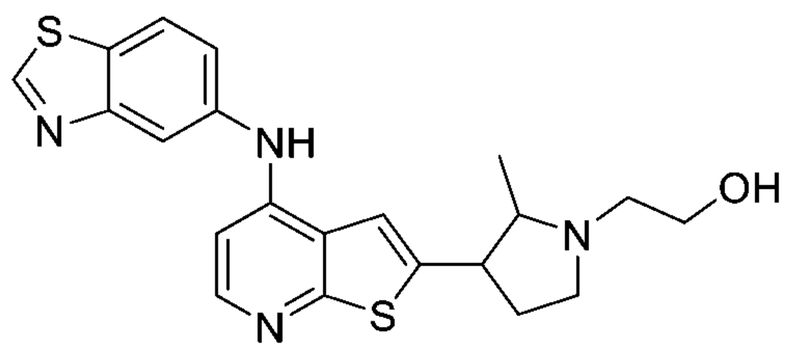
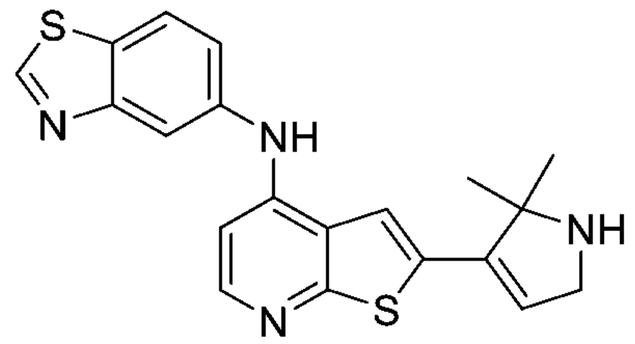
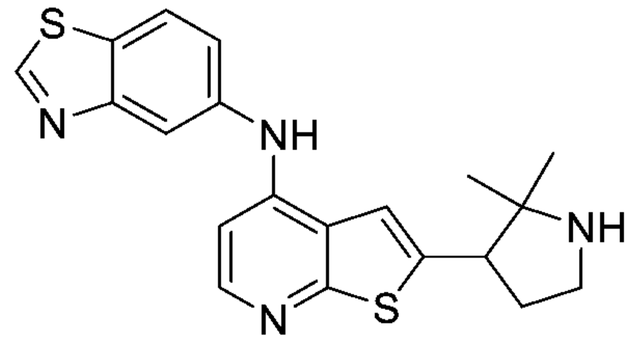
表1

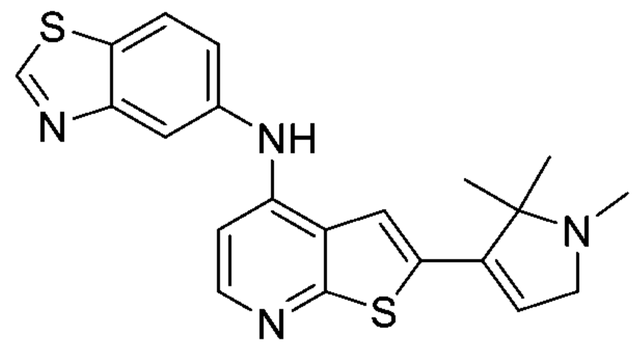
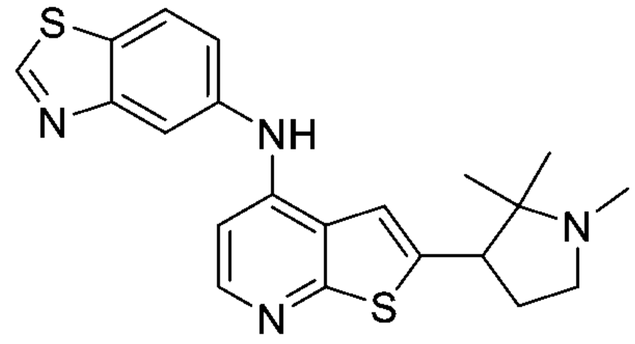
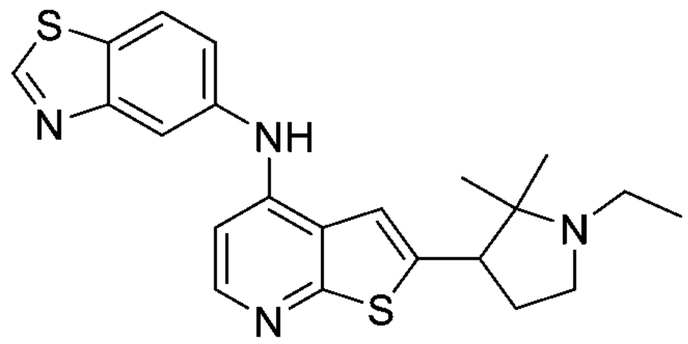
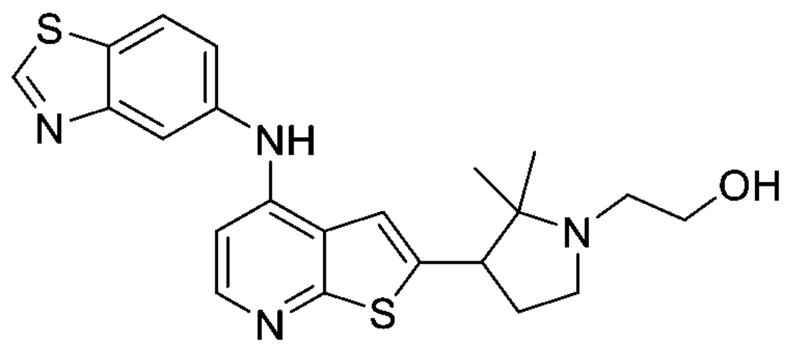
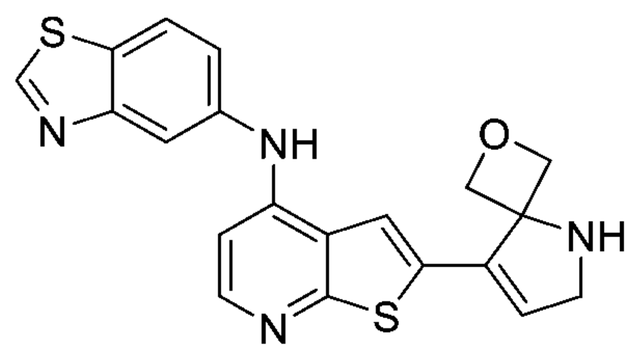
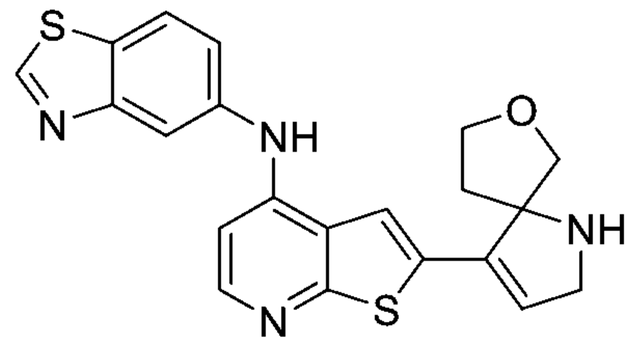
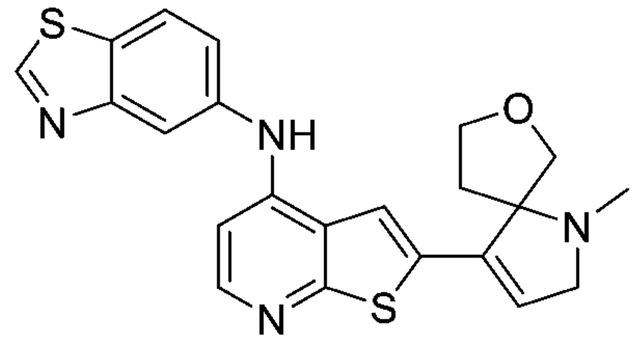
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
1		++++
2		++++
3		++++
4		++++
4c		++++
4d		++++
5		++++

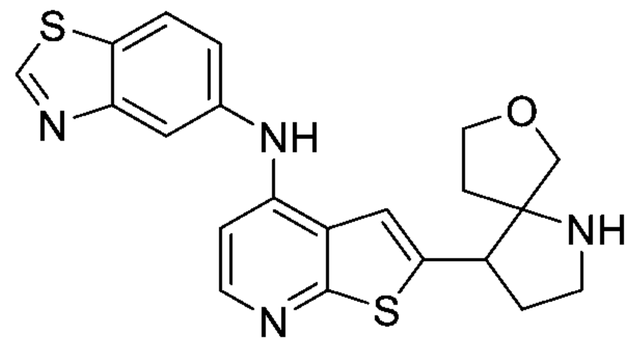
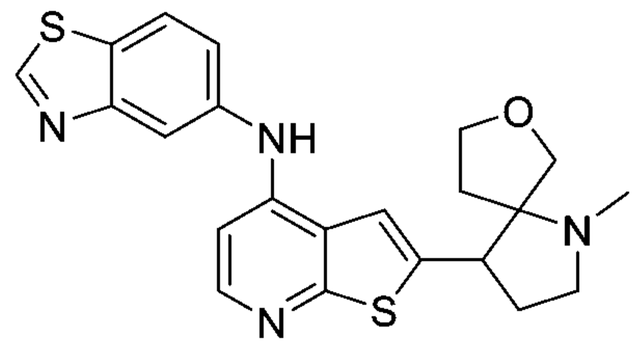
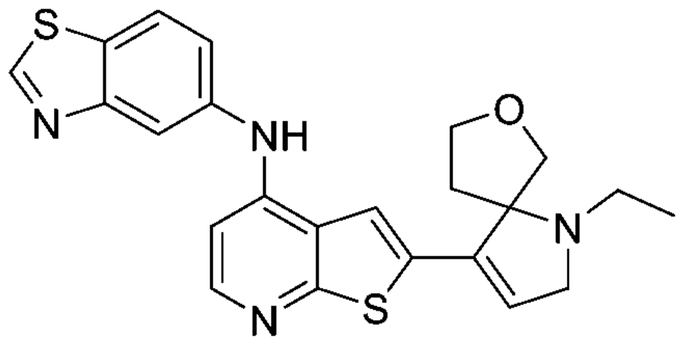
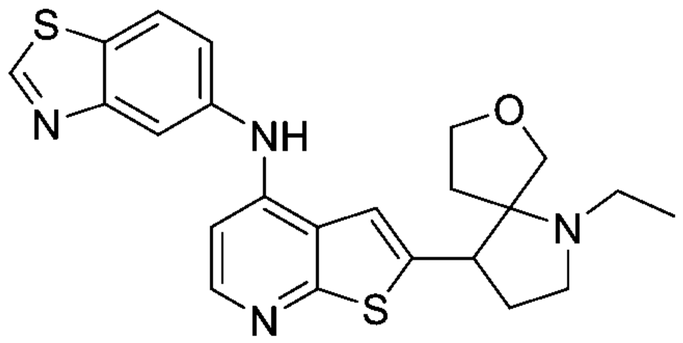
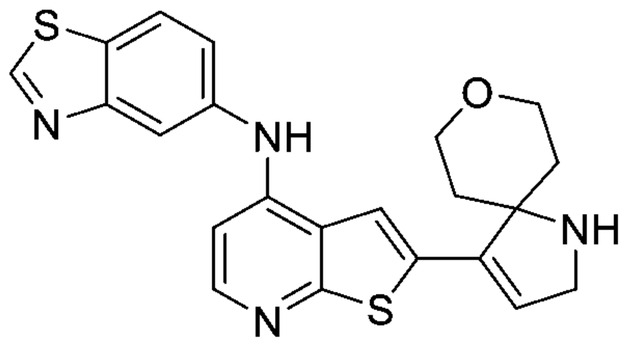
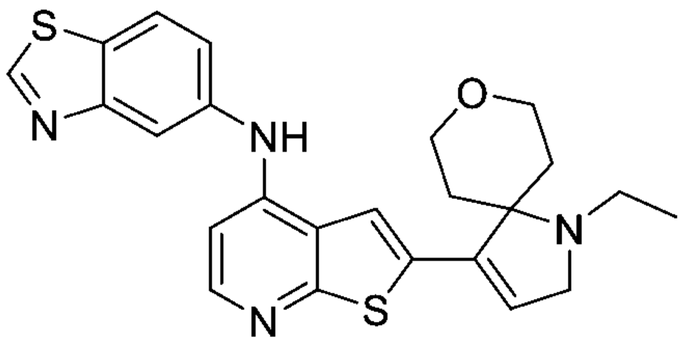
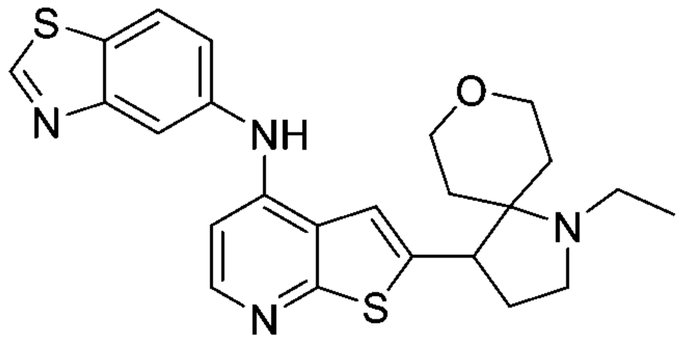
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
6		++++
7		++++
8		++++
9		+++
10		++++
11		++++
12		++++

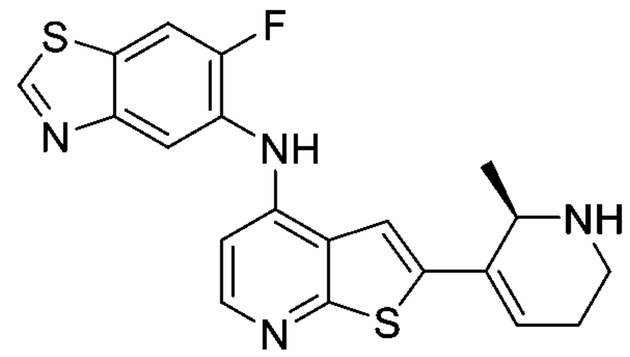
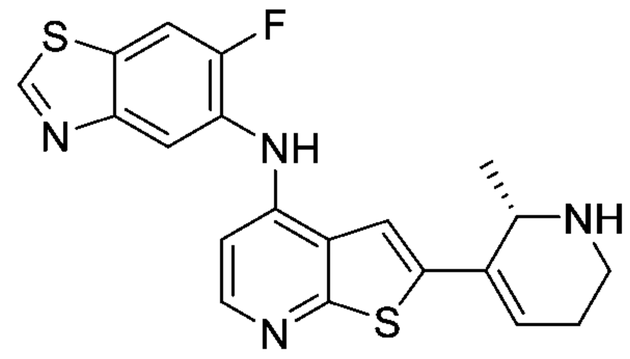
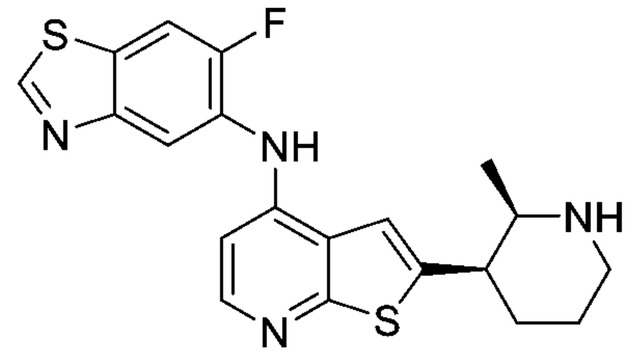
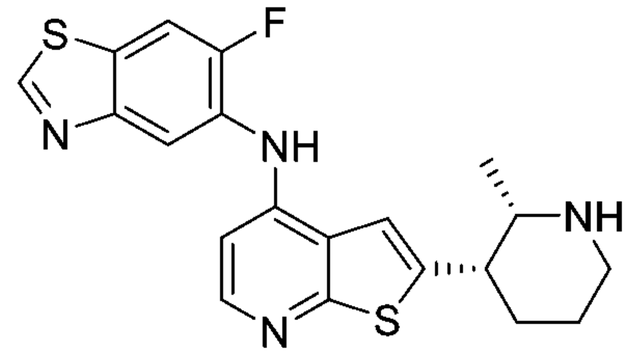
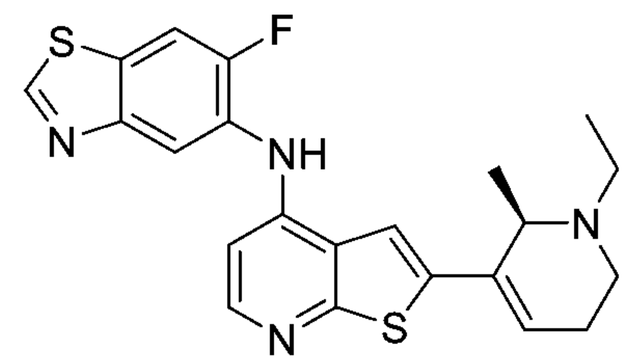
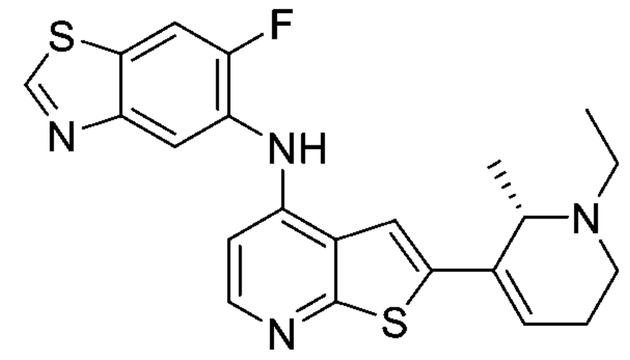
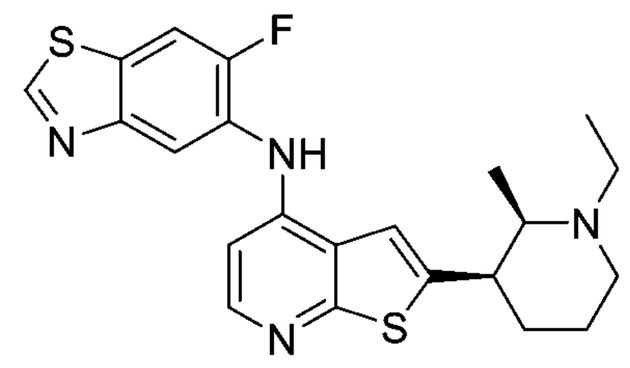
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
12a		++++
12b		++++
13		++++
14		++++
15		++
17		+++
18		++++

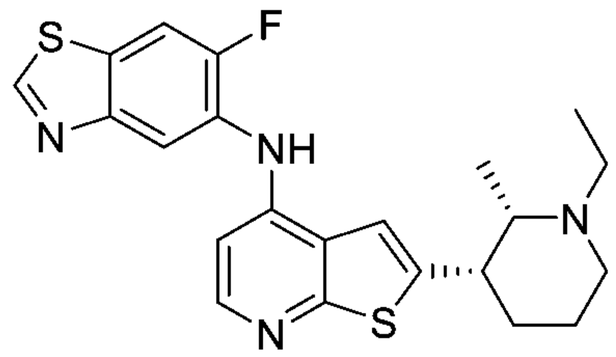
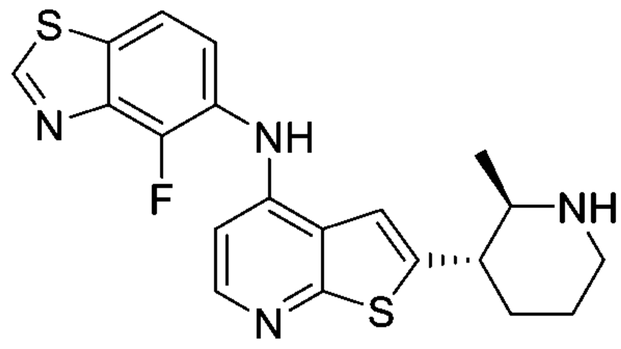
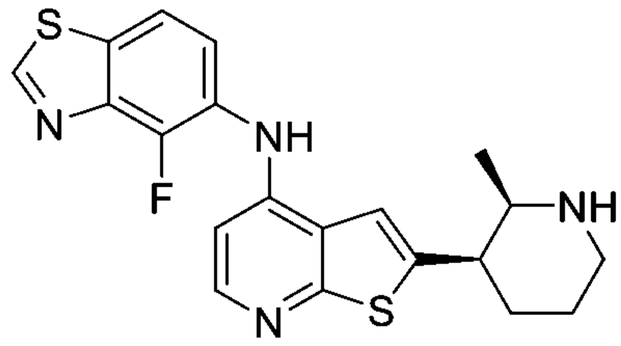
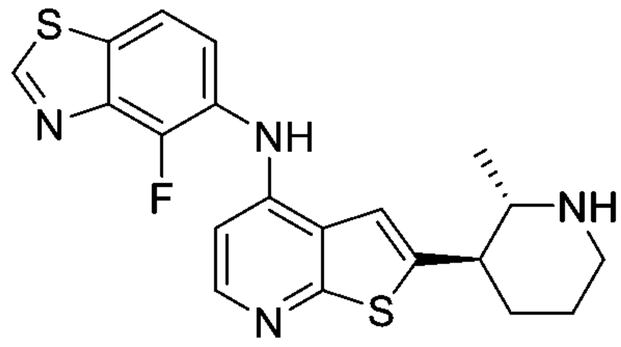
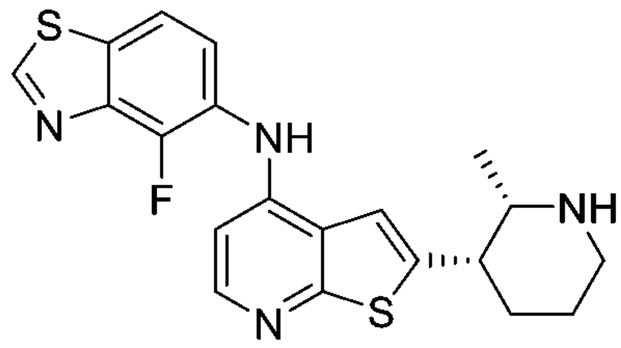
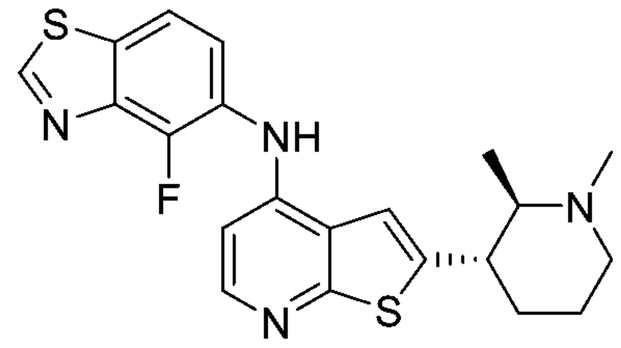
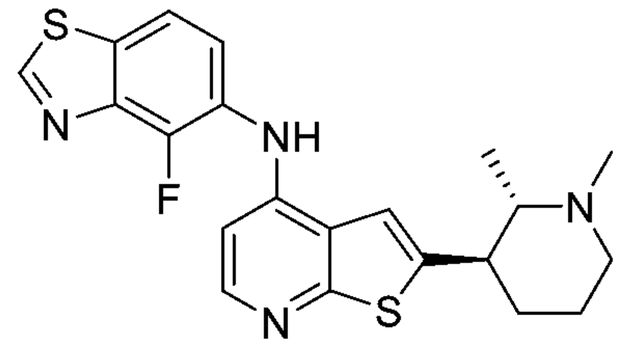
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
19		+++
20		++++
21		++
23a		++++
23b		++++
24		+++
25		++++

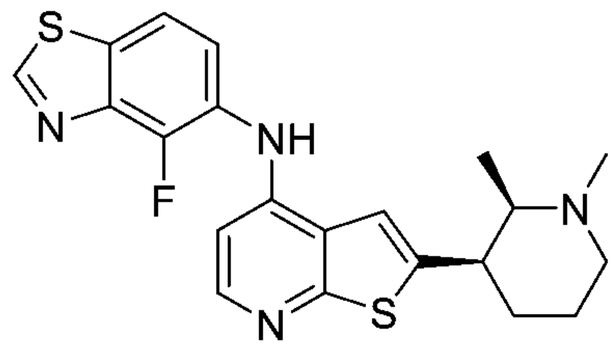
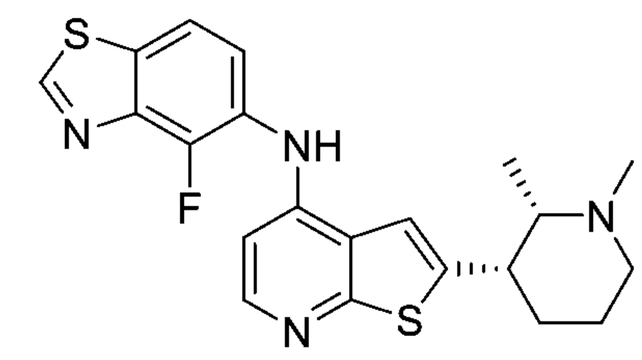
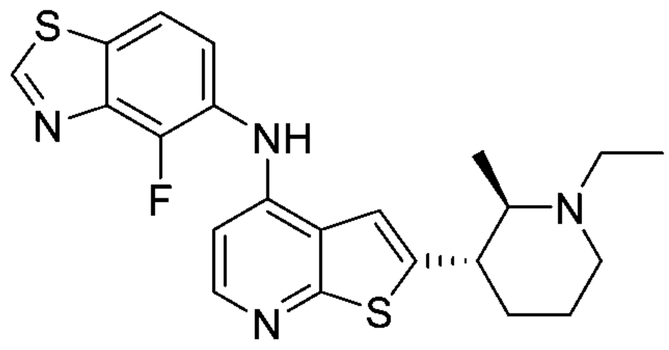
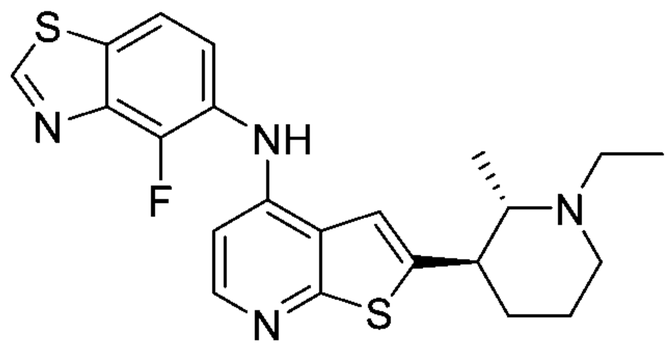
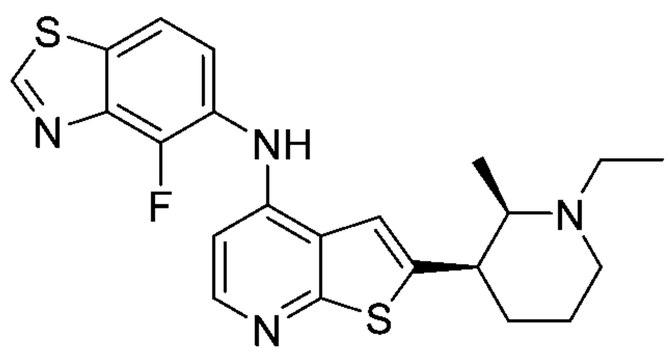
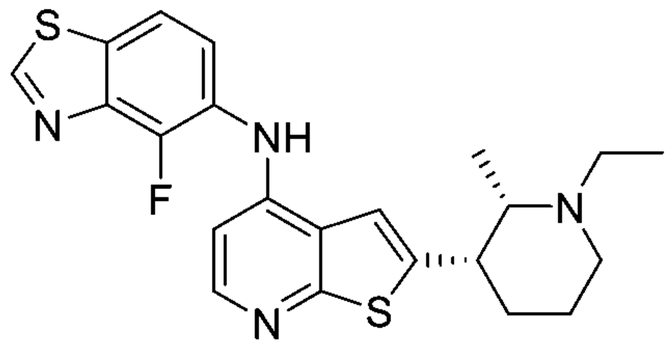
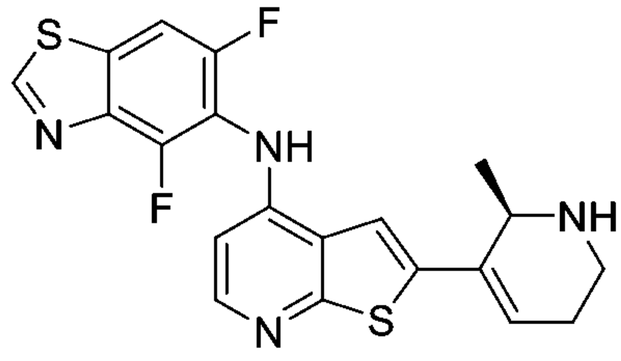
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
26		++++
27		++++
28		++++
30		++++
31		++++
32		++++
33		++++

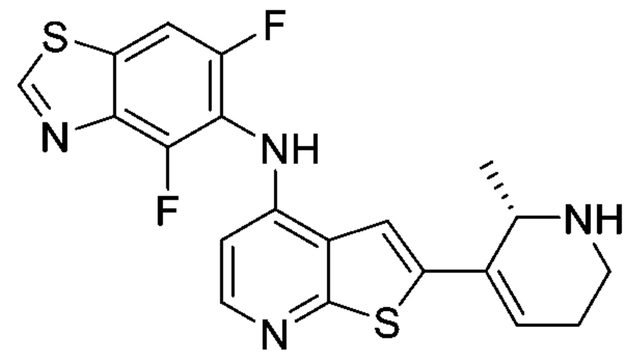
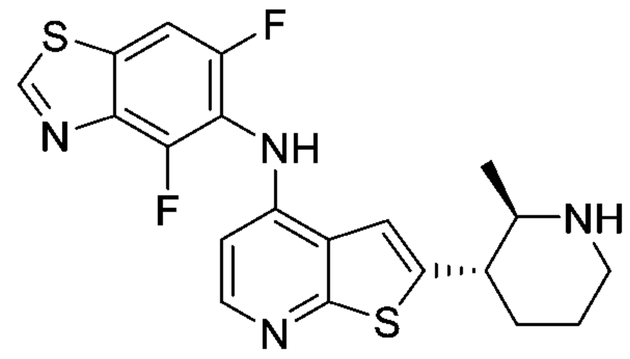
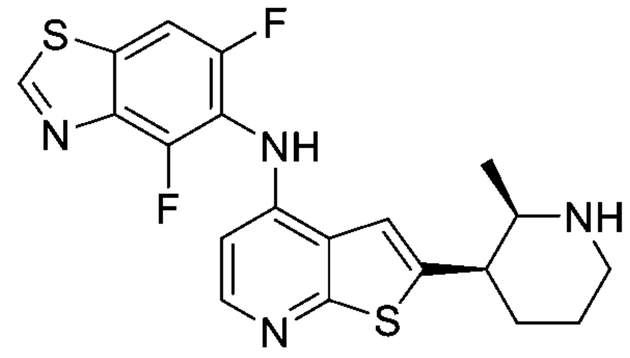
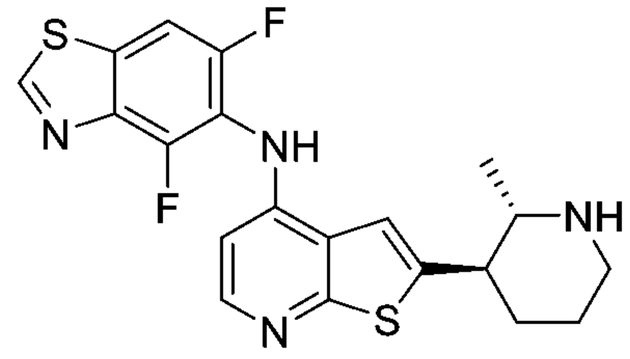
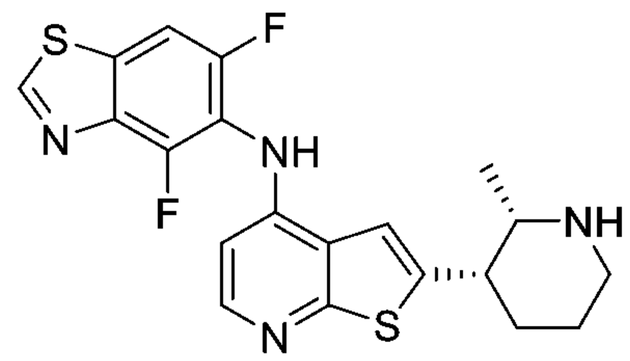
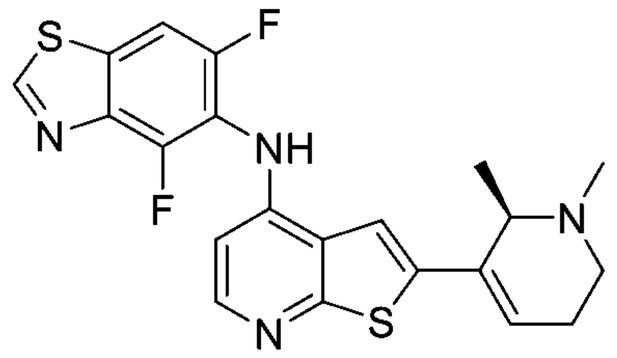
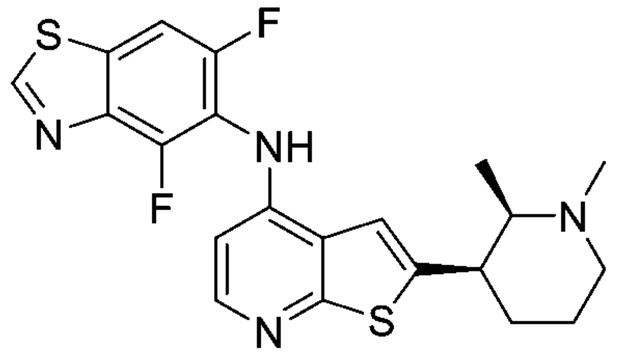
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
34		++++
35		+++
37		++++
38		++++
39		++++
40		++++
41		+++

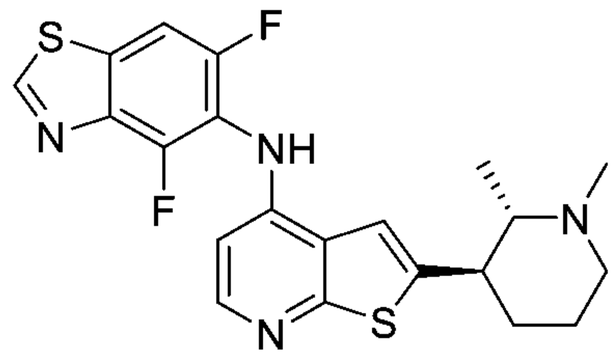
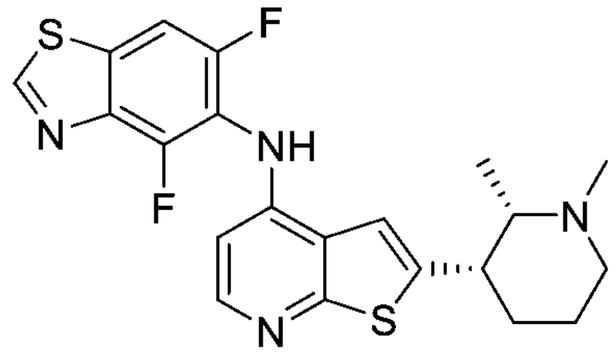
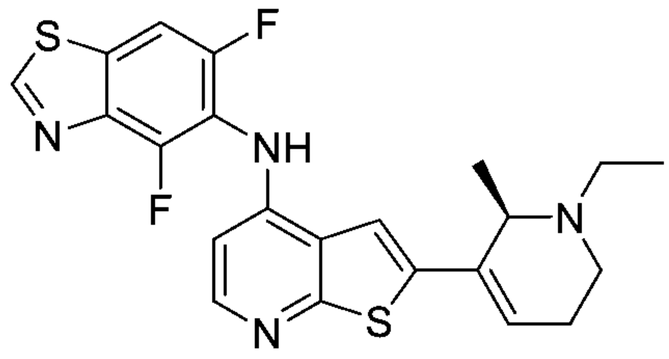
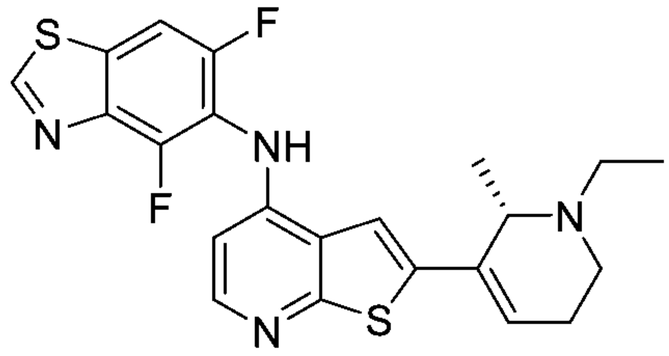
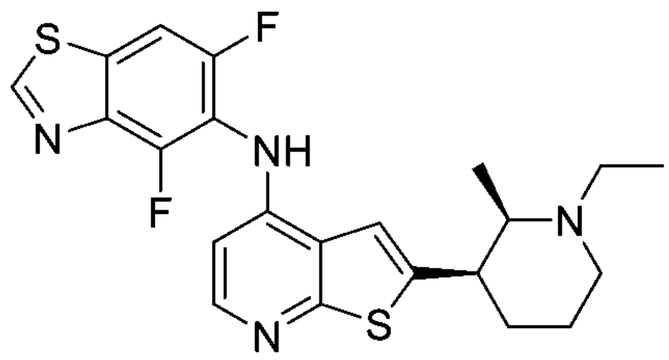
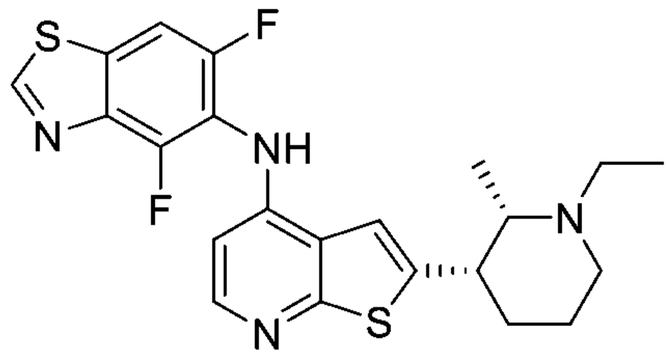
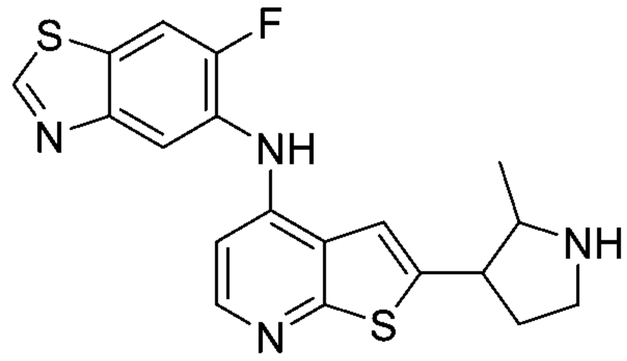
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
42		+++
43		++
44		++++
45		+++
46		++++
47		++++
48		+

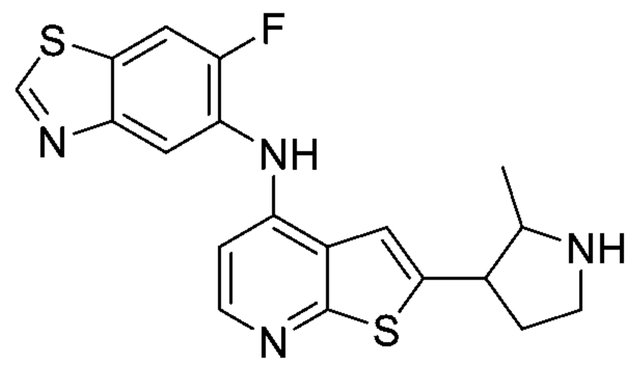
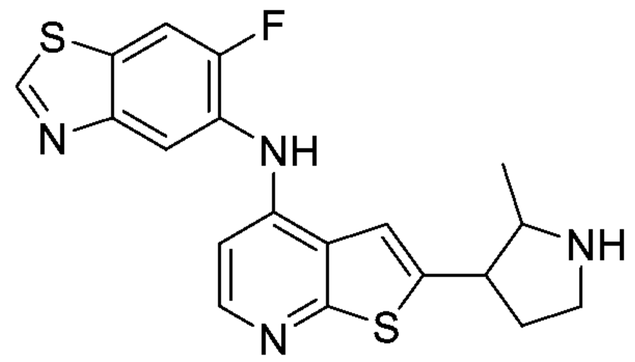
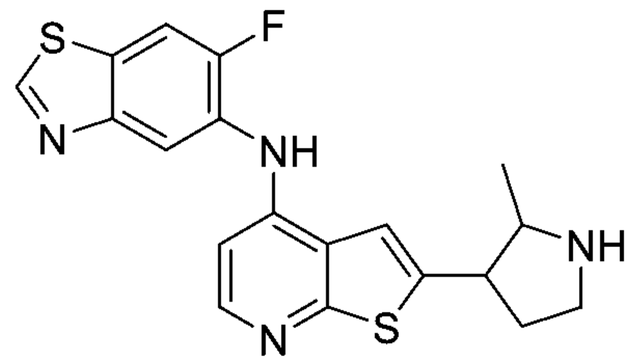
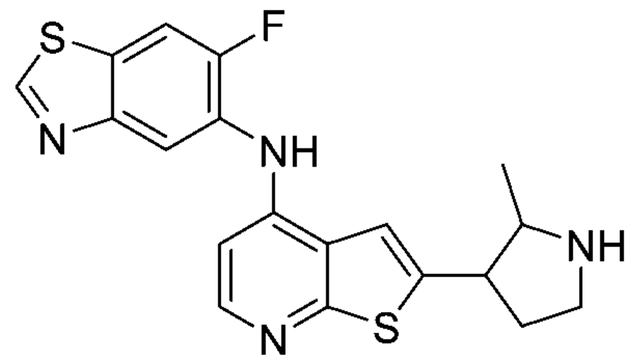
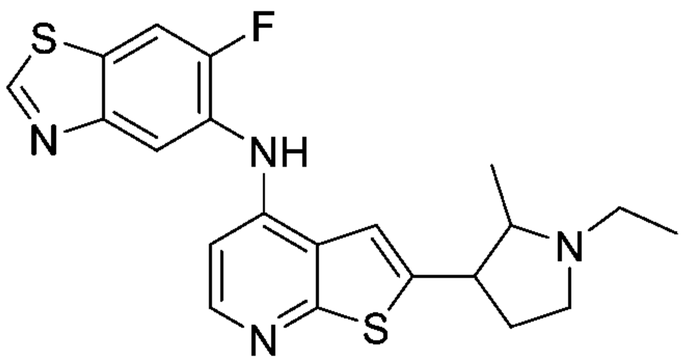
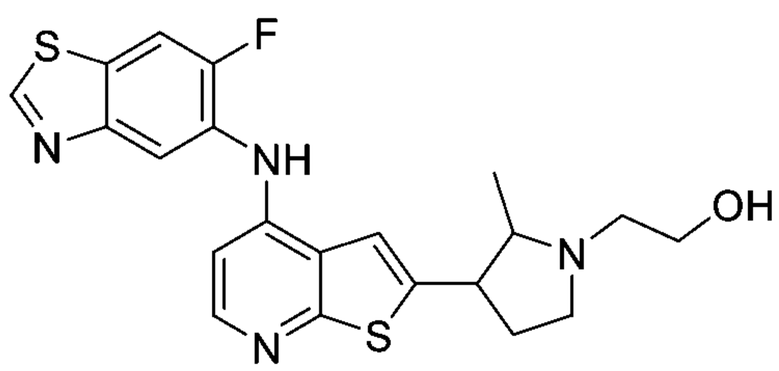
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
49a		+++
49b		++++
50b		++++
51b		++
52a		+++
52b		+++
53b		++++

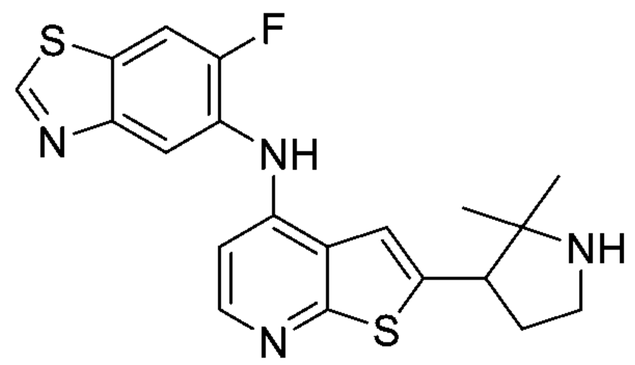
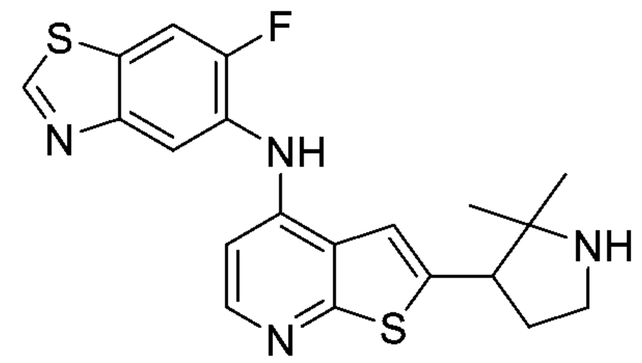
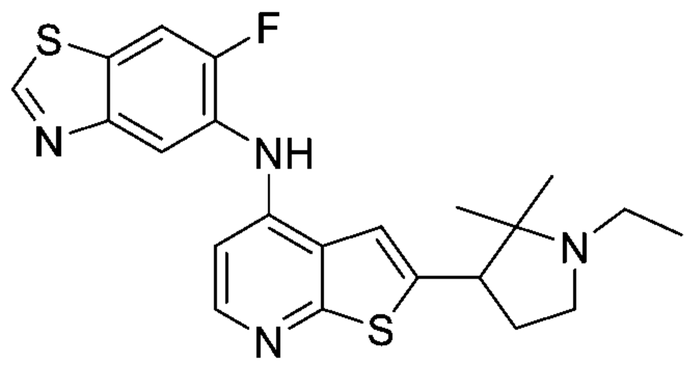
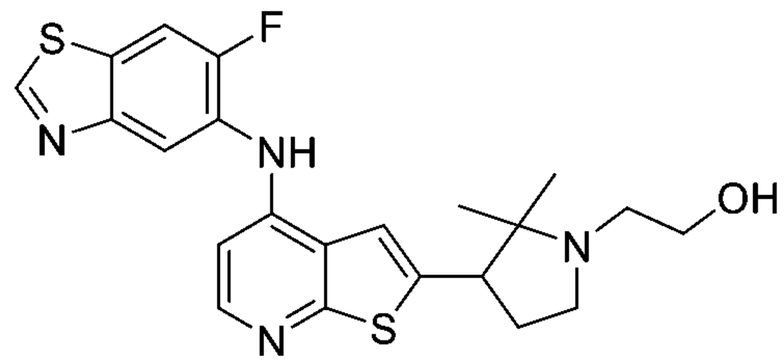
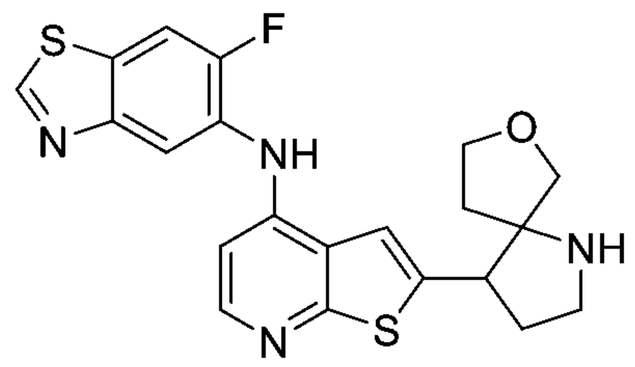
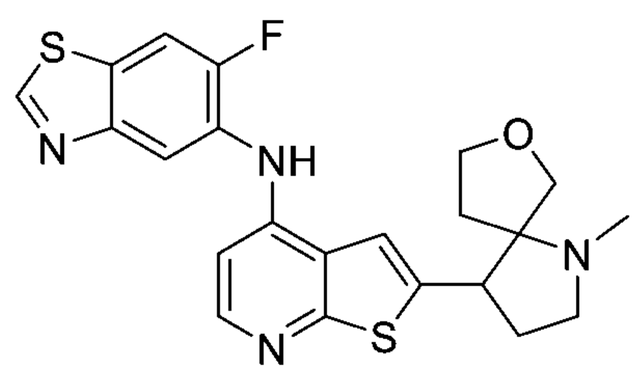
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
54b		++
56a		++++
56b		++++
57a		+++
57b		++++
58		++++
59		++++

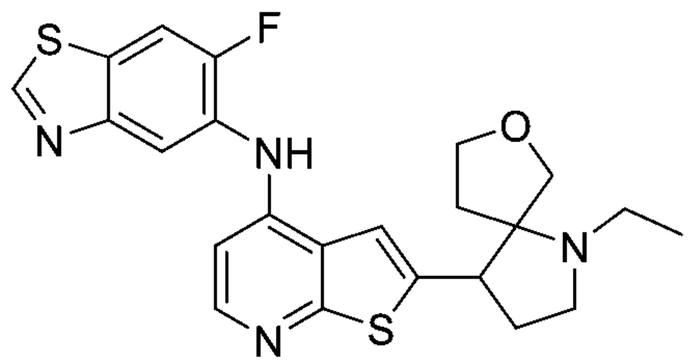
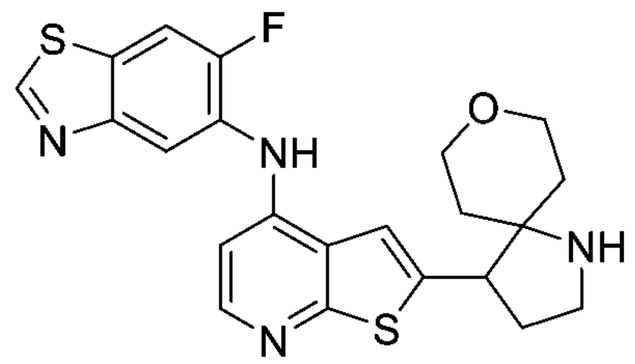
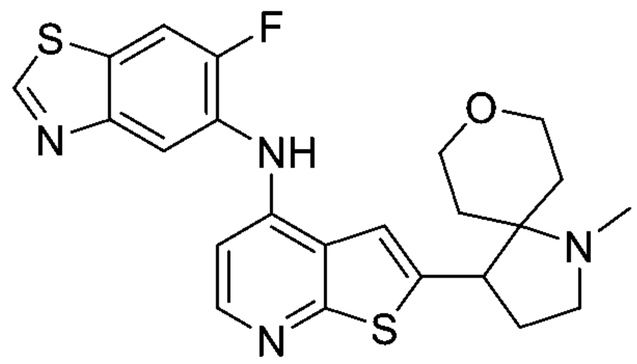
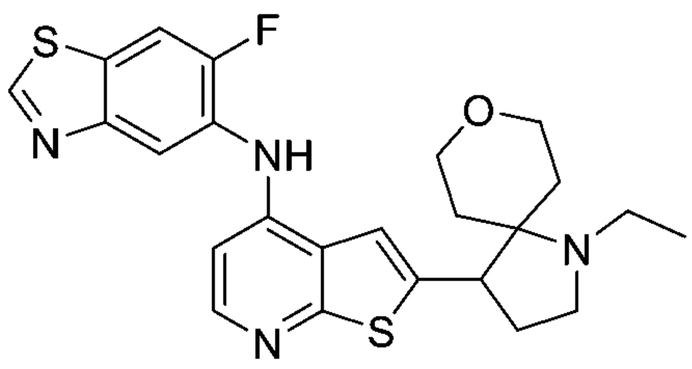
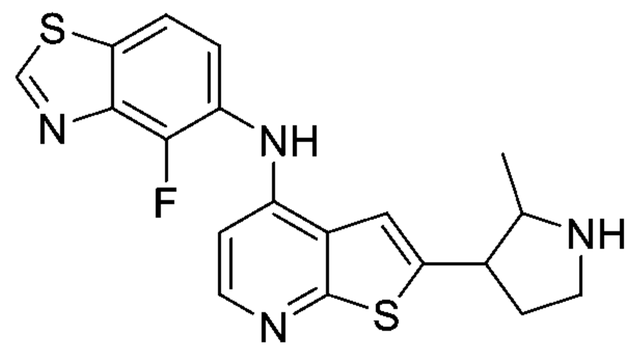
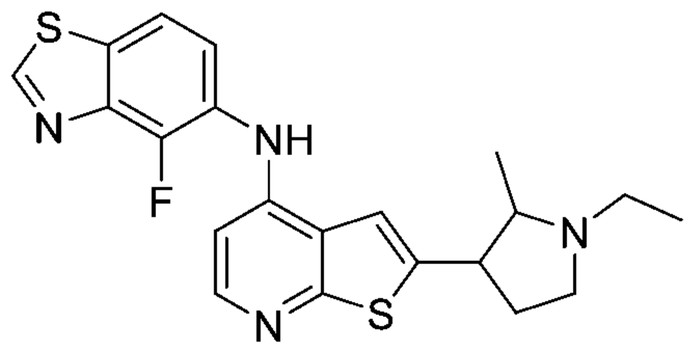
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
60		++++
61		++++
62		++++
63		++++
64		++++
65		++++
66a		++++

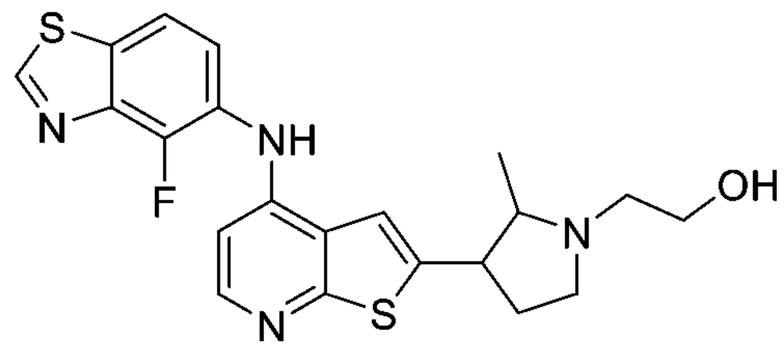
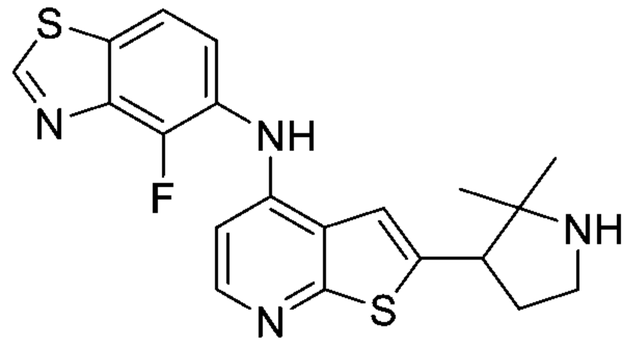
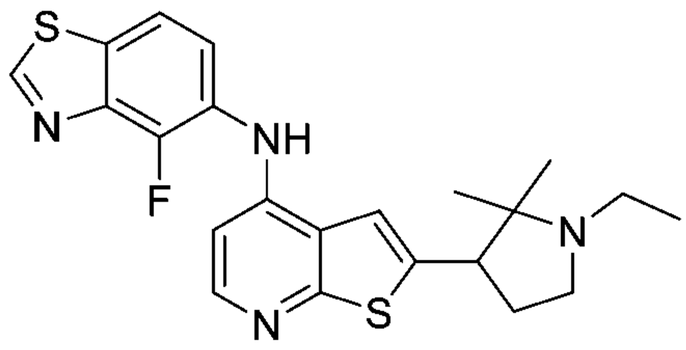
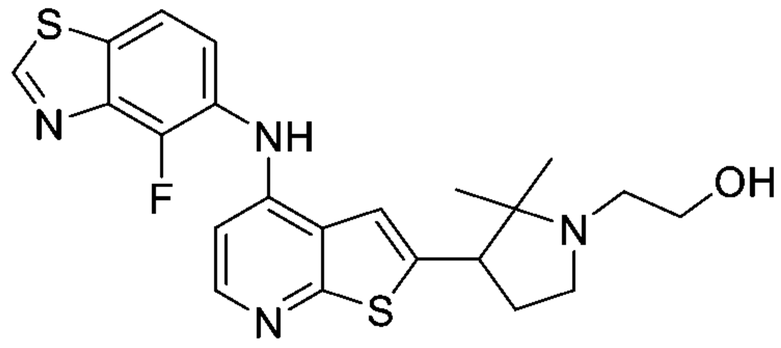
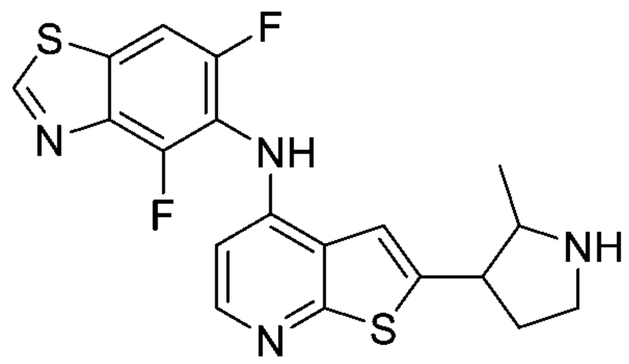
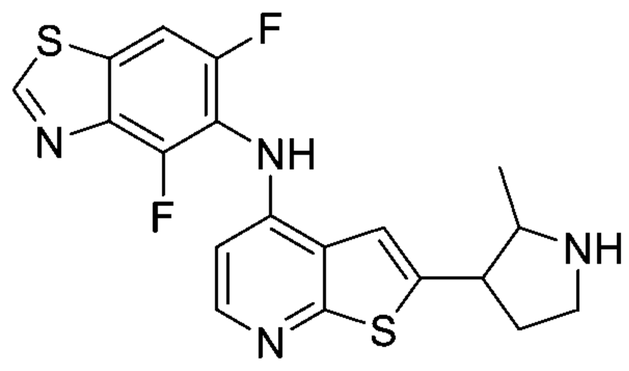
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
66b		++++
67a		++++
67b		++++
68a		+++
68b		++++
69		++++
70b		++++

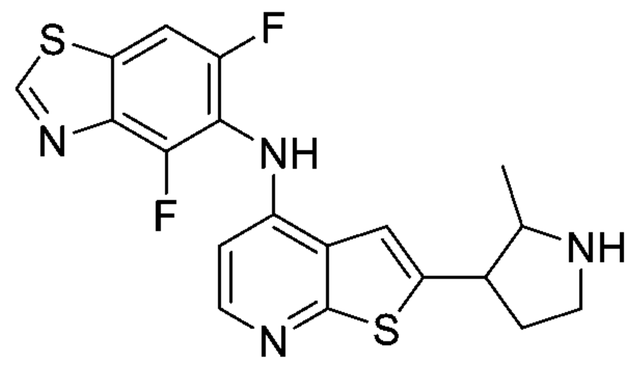
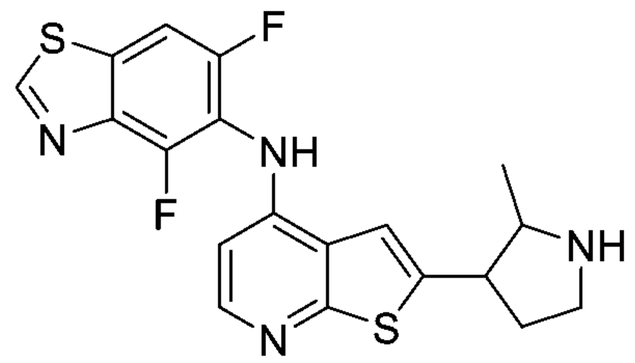
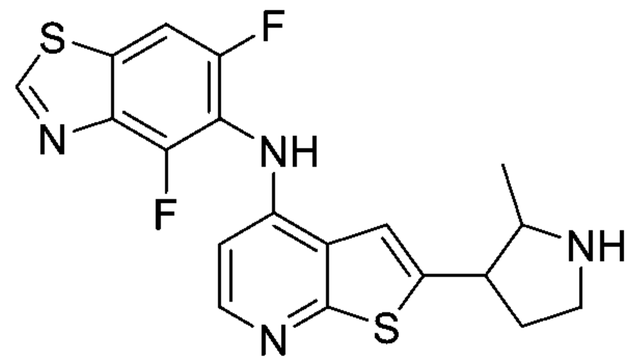
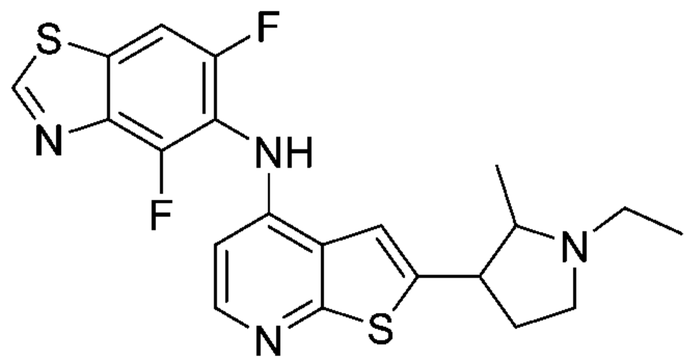
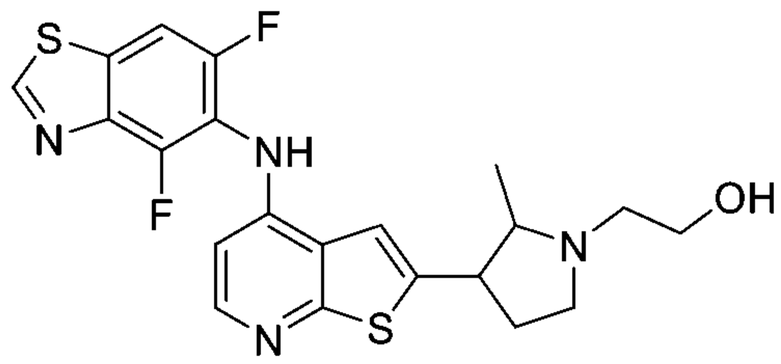
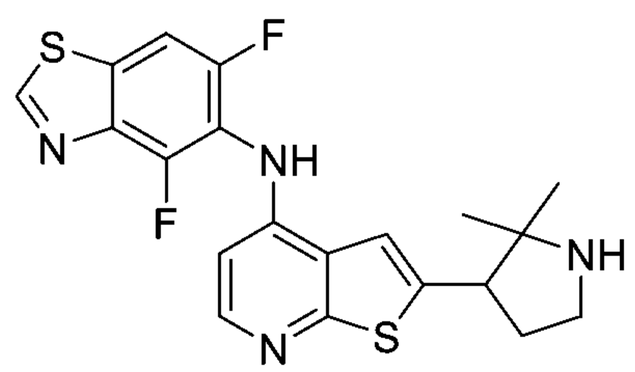
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
71a		++++
71b		++++
72a		++++
72b		++++
73b		++++
74b		++++
75	 *外消旋物*	++++

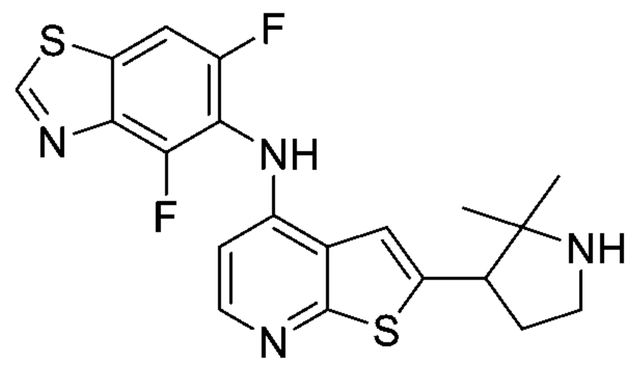
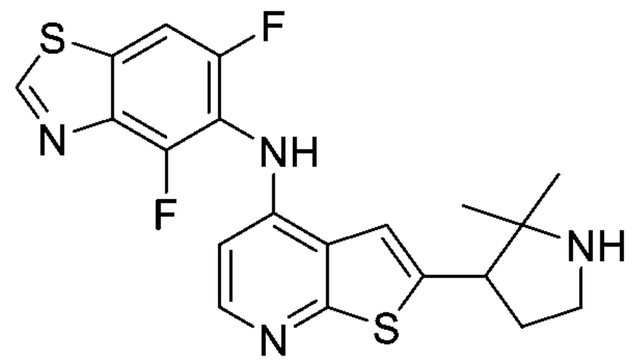
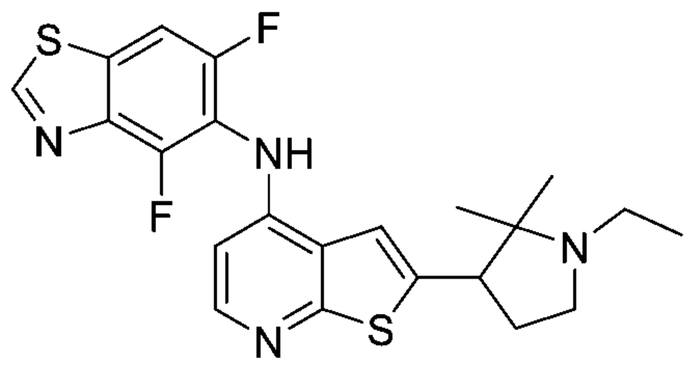
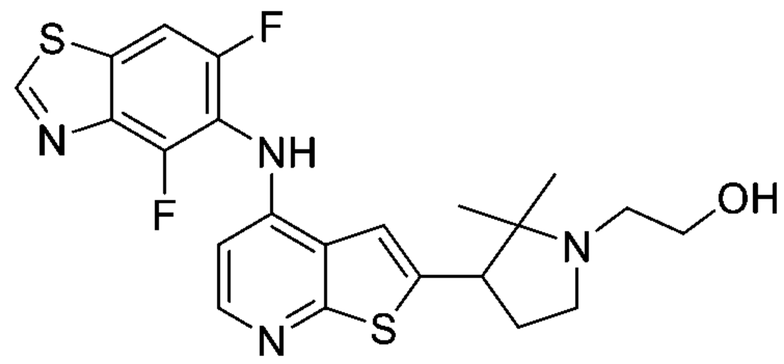
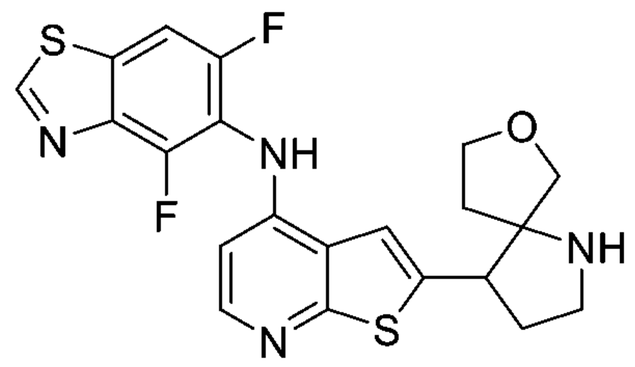
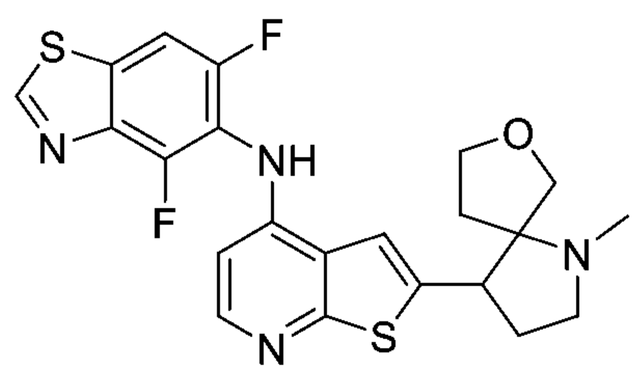
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
75a	 *單一對映異構體*	++++
75b	 *單一對映異構體*	++++
75c	 *單一對映異構體*	++++
75d	 *單一對映異構體*	++++
76	 *外消旋物*	+++
77	 *外消旋物*	+++

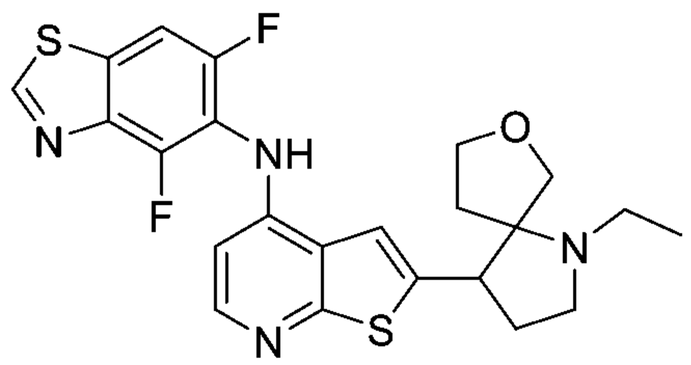
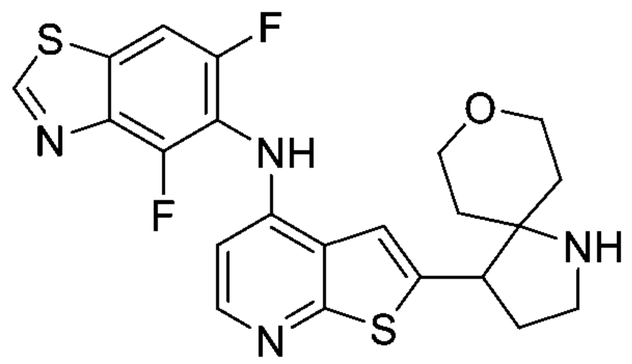
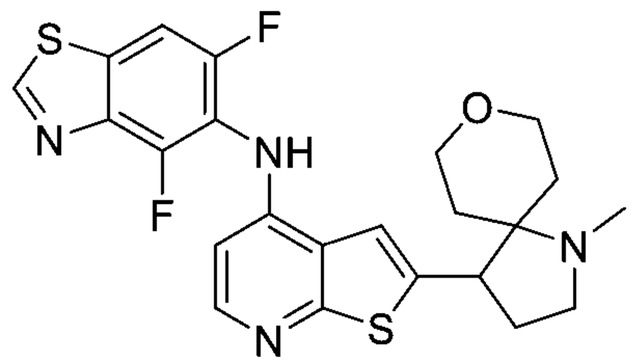
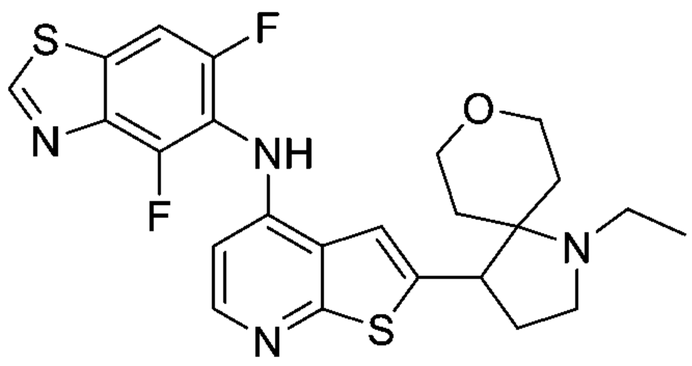
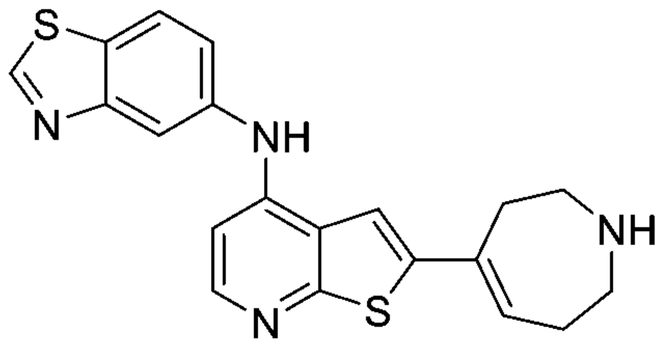
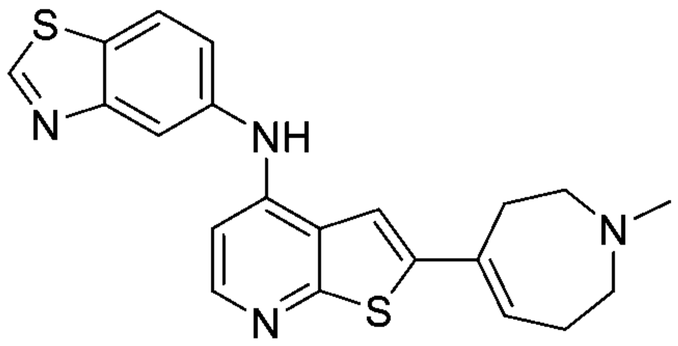
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
78a	 *單一對映異構體*	++++
78b	 *單一對映異構體*	+++
79	 *外消旋物*	++
80	 *外消旋物*	++
81	 *外消旋物*	+
82	 *外消旋物*	+

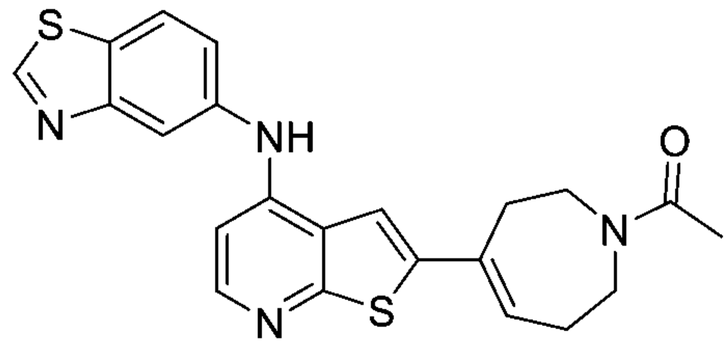
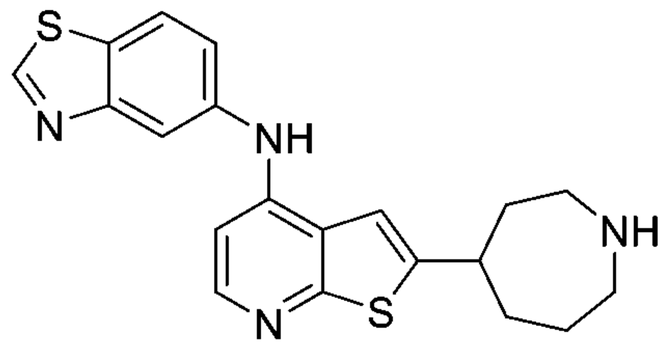
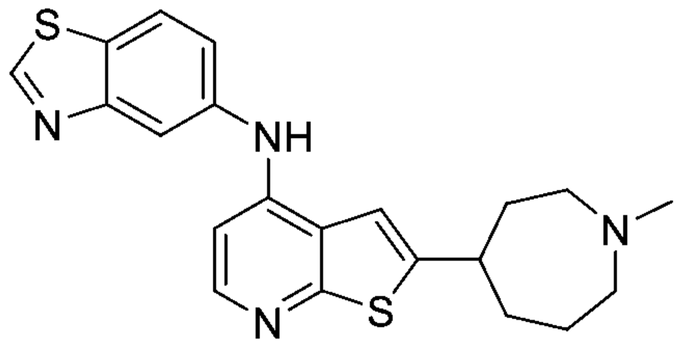
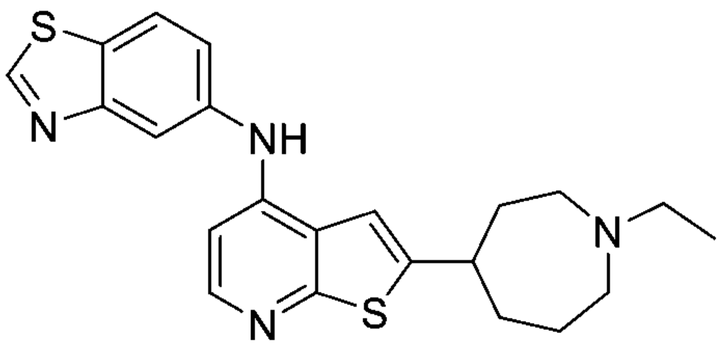
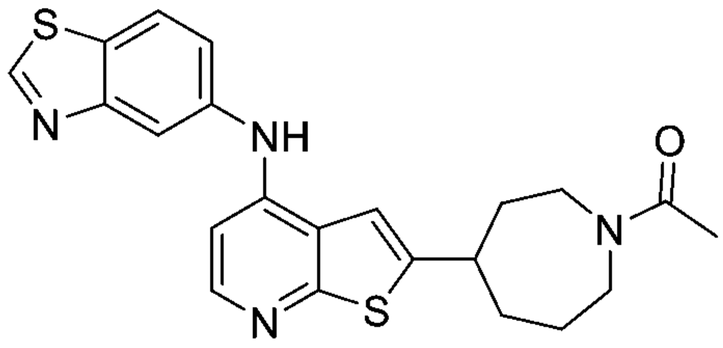
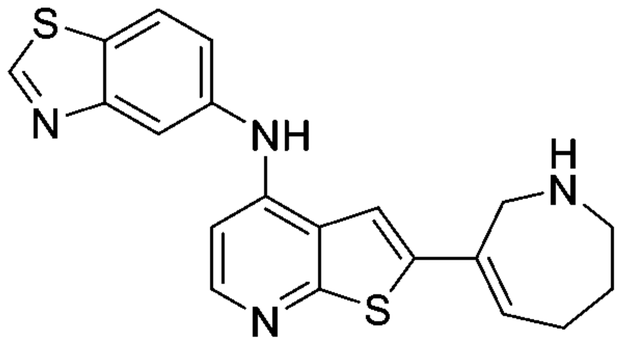
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
83	 *外消旋物*	+
84	 *外消旋物*	+
85	 *外消旋物*	+
86	 *外消旋物*	+
87	 *外消旋物*	++++
88	 *外消旋物*	++++

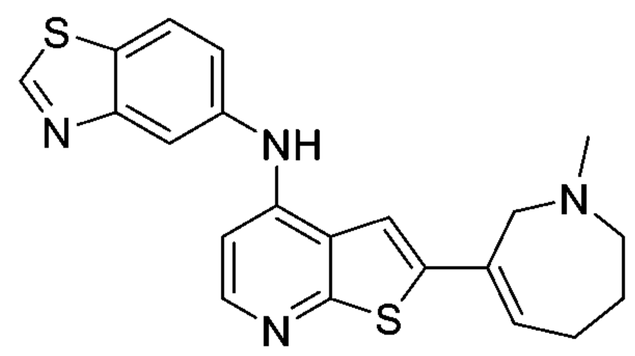
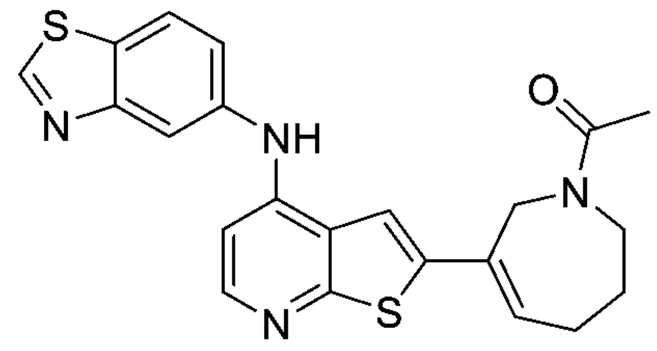
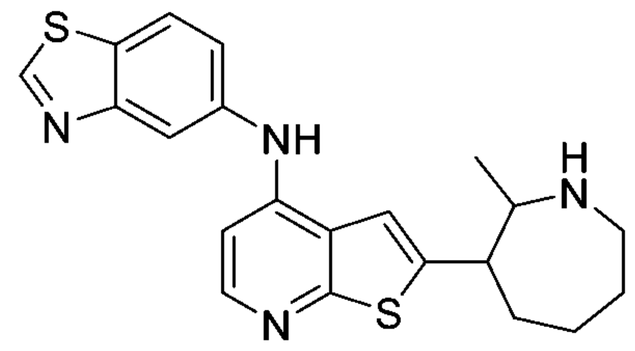
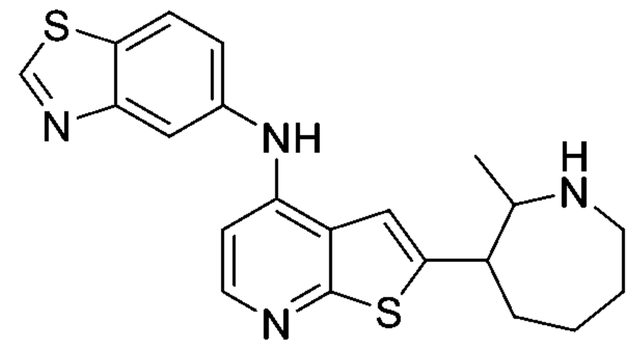
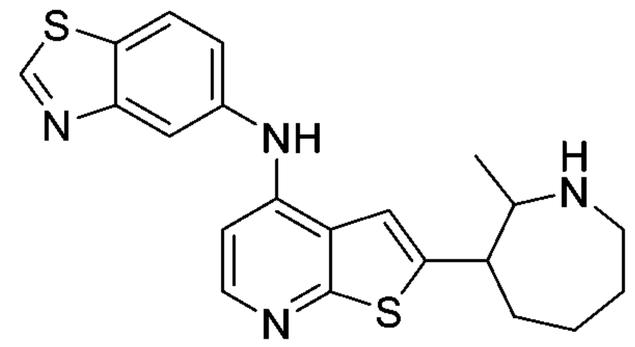
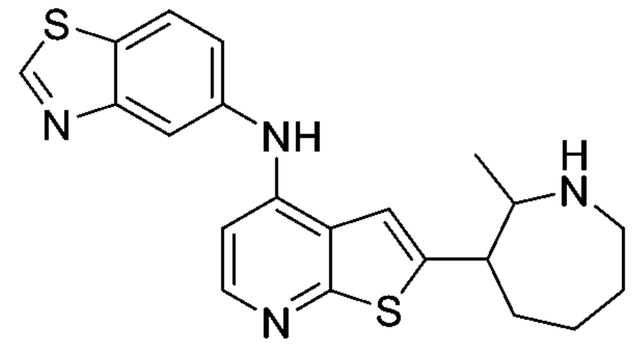
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
89	 *外消旋物*	++++
90	 *外消旋物*	++++
91	 *外消旋物*	+++
92	 *外消旋物*	++++
93	 *外消旋物*	++++
93a	 *單一對映異構體*	++++

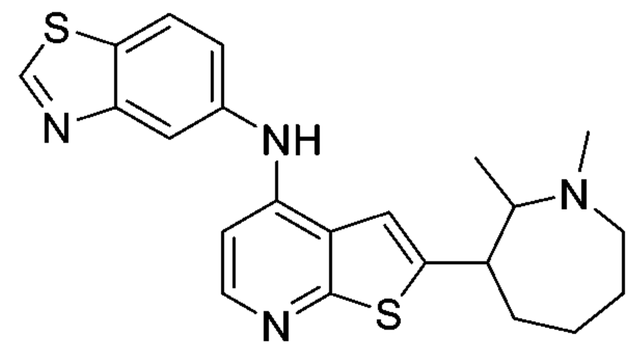
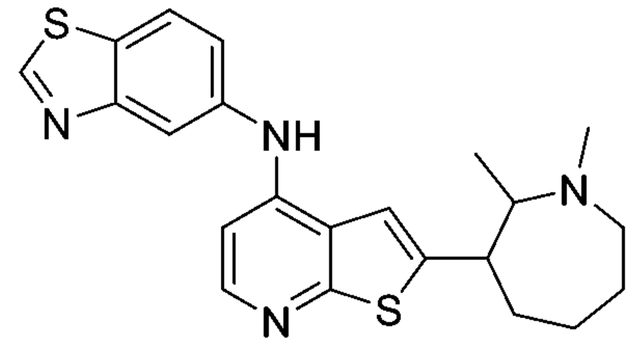
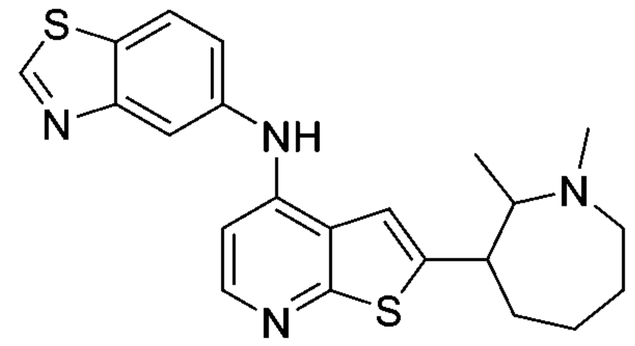
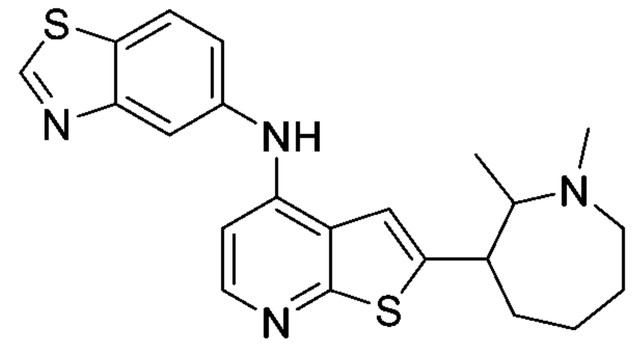
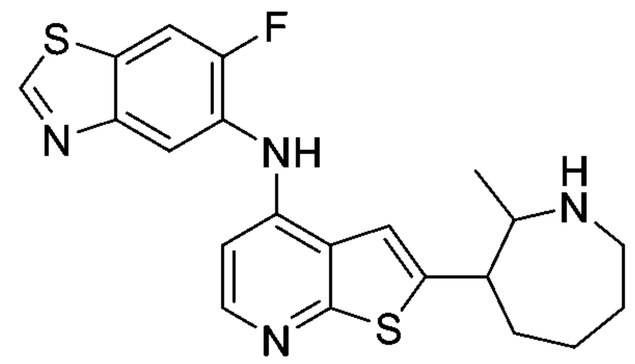
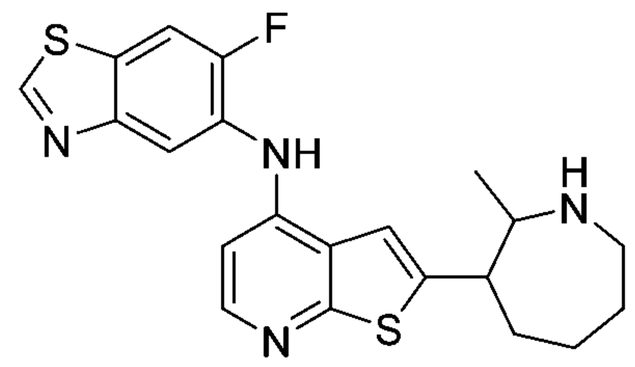
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
93b	 *單一對映異構體*	++++
93c	 *單一對映異構體*	++++
93d	 *單一對映異構體*	++++
94	 *外消旋物*	++++
95	 *外消旋物*	+++
96	 *外消旋物*	++++

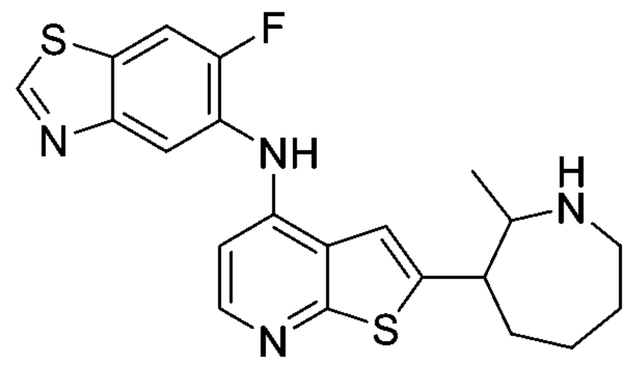
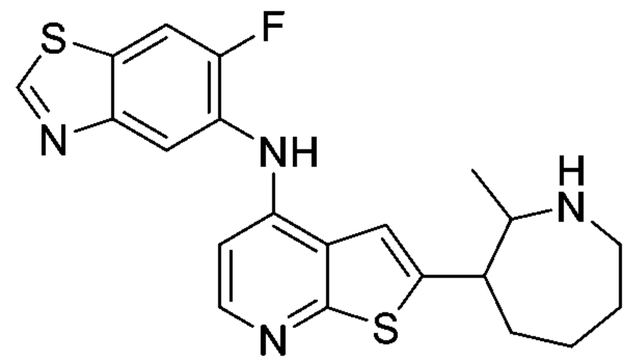
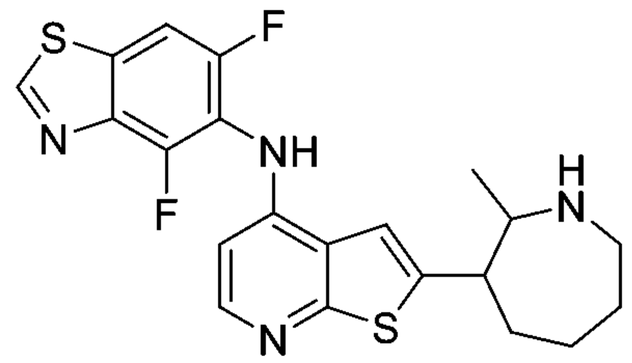
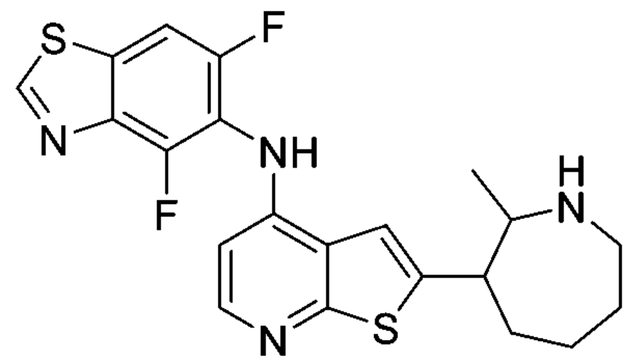
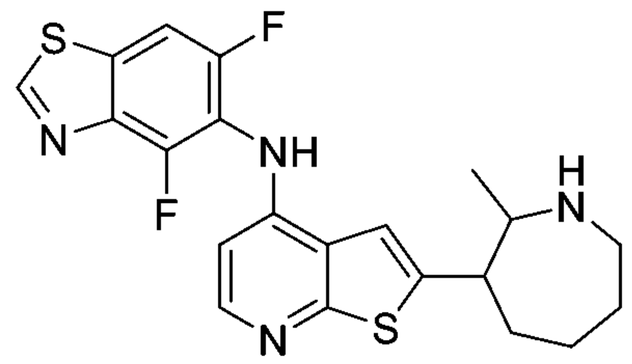
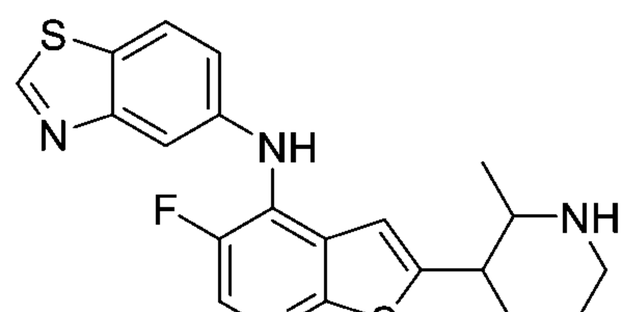
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
96a	 *單一對映異構體*	++++
96b	 *單一對映異構體*	++++
97	 *外消旋物*	++++
98	 *外消旋物*	++++
99	 *外消旋物*	+++
100	 *外消旋物*	+++

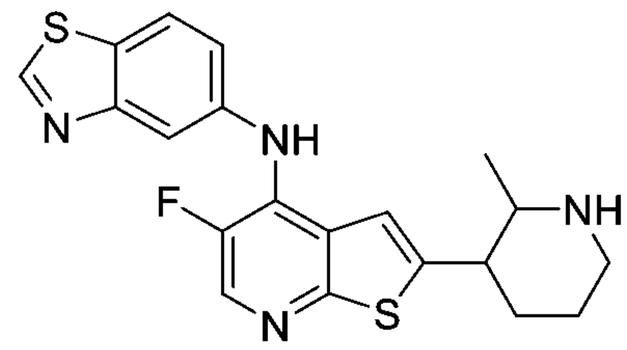
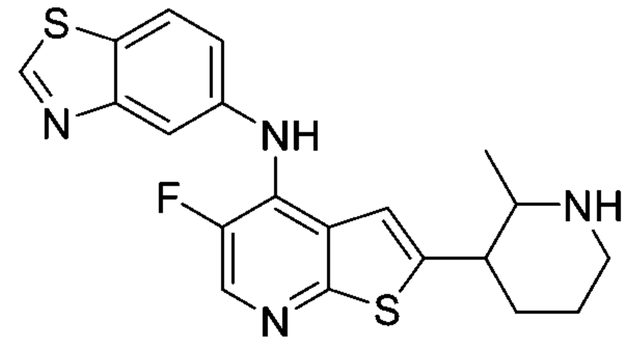
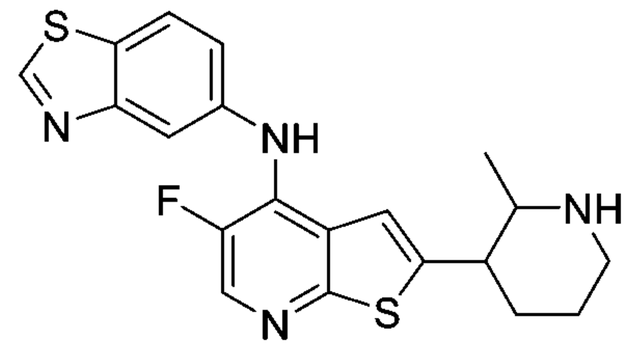
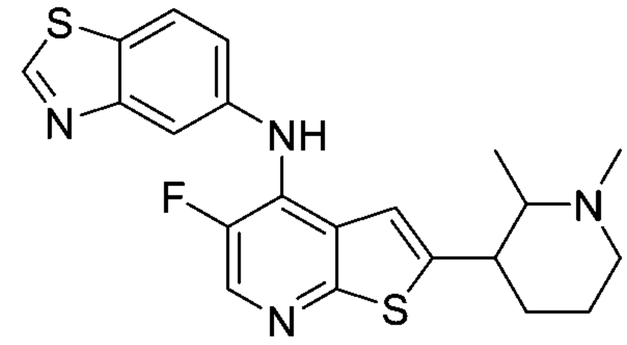
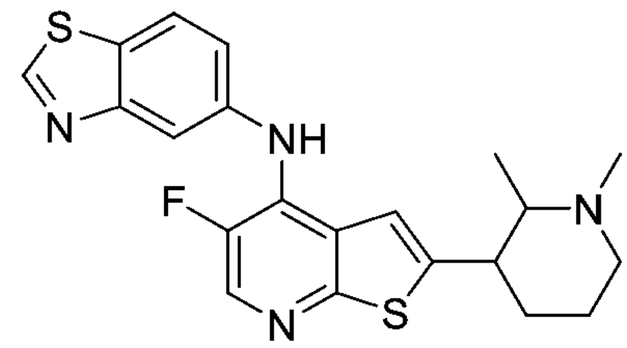
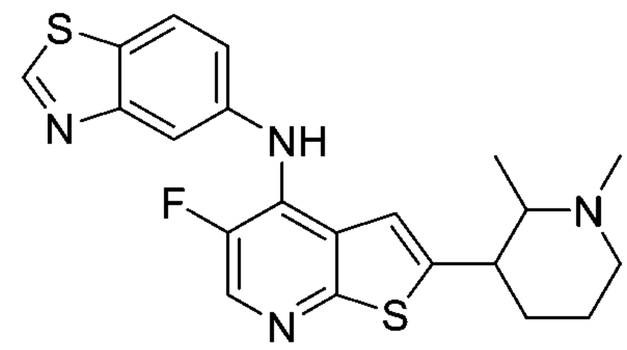
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
101	 *外消旋物*	++
102	 *外消旋物*	+++
103	 *外消旋物*	++
104	 *外消旋物*	+
105		++++
106		++++

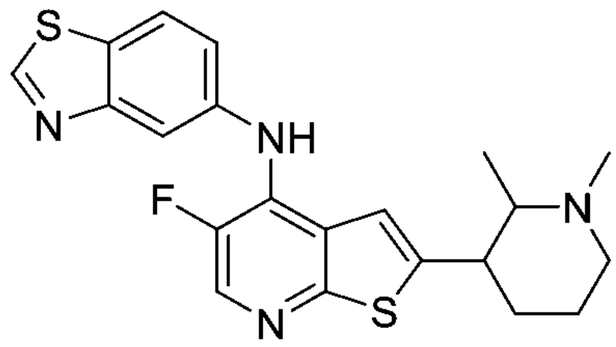
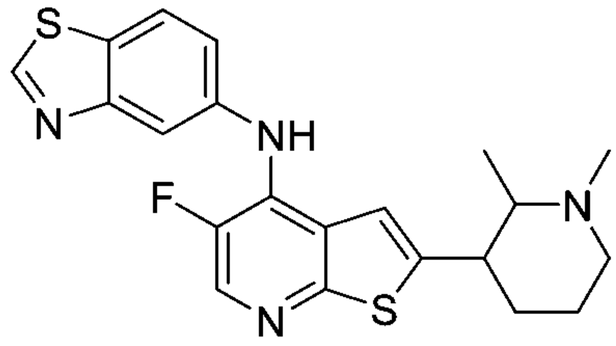
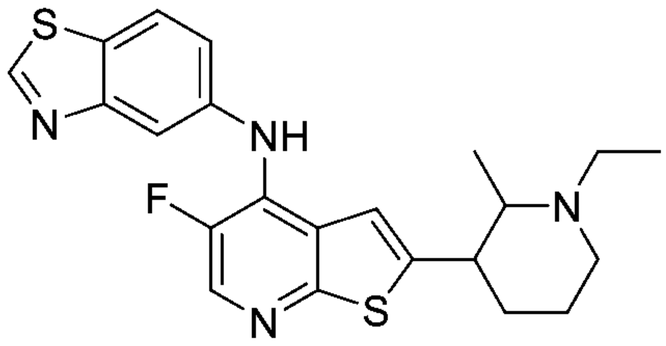
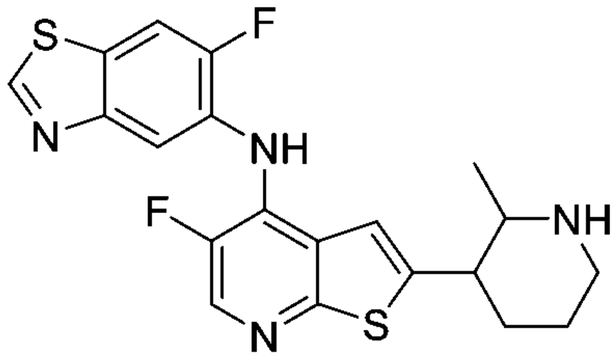
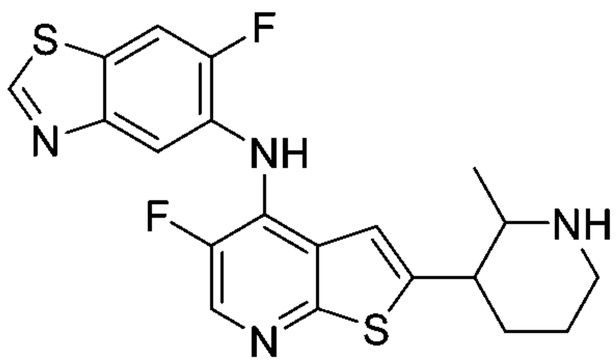
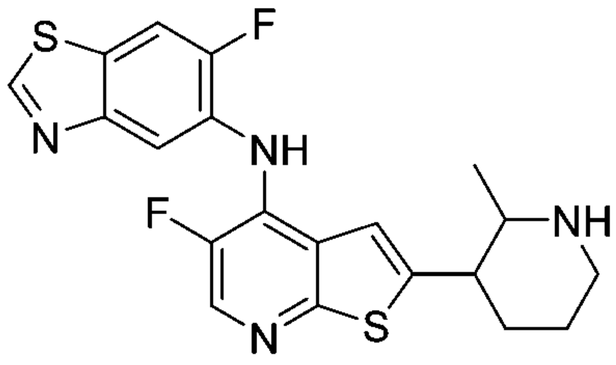
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
107		++++
108	 *外消旋物*	++++
109	 *外消旋物*	++++
110	 *外消旋物*	++++
111	 *外消旋物*	+++
112		++++

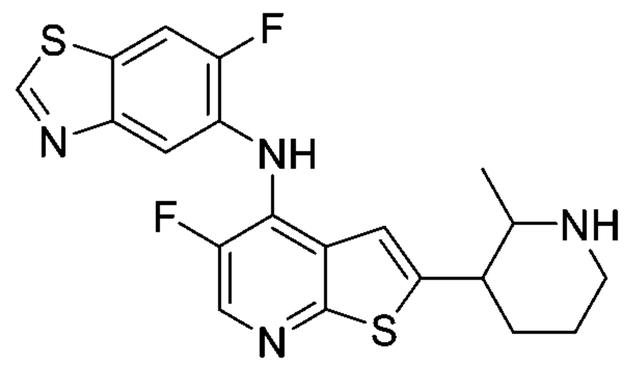
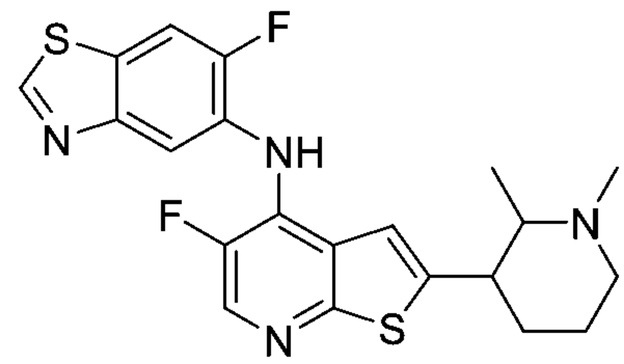
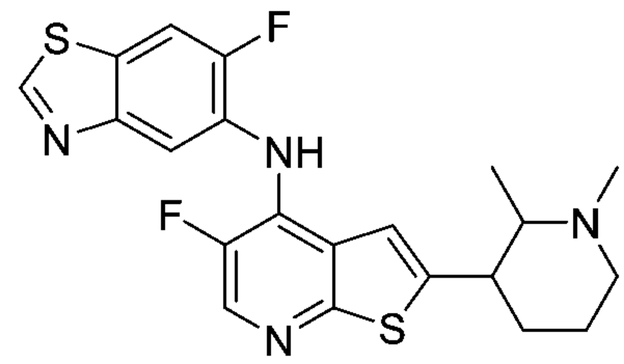
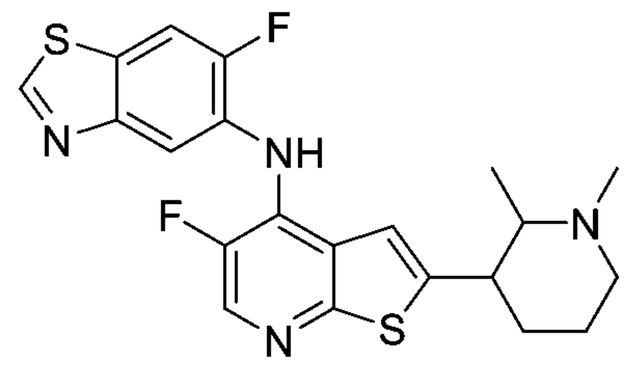
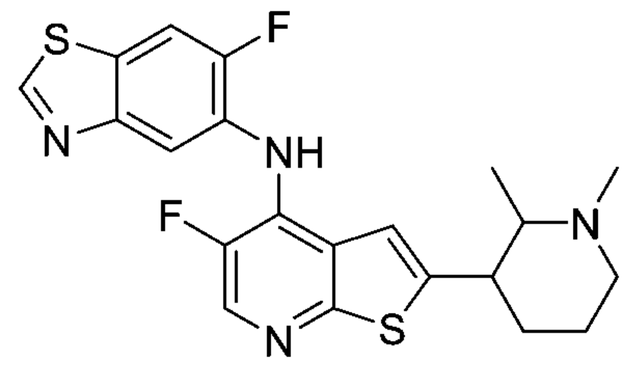
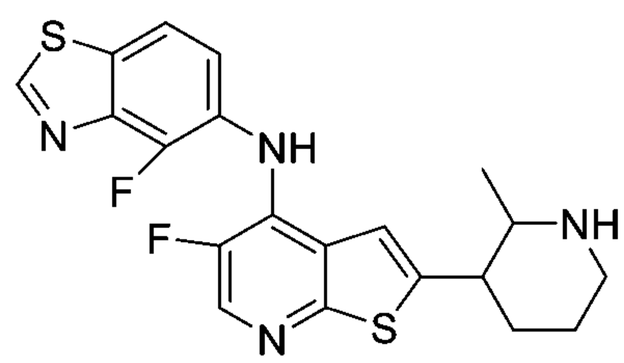
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
113		++++
114		++++
115a	 *單一對映異構體*	++++
115b	 *單一對映異構體*	++++
115c	 *單一對映異構體*	++++
115d	 *單一對映異構體*	++++

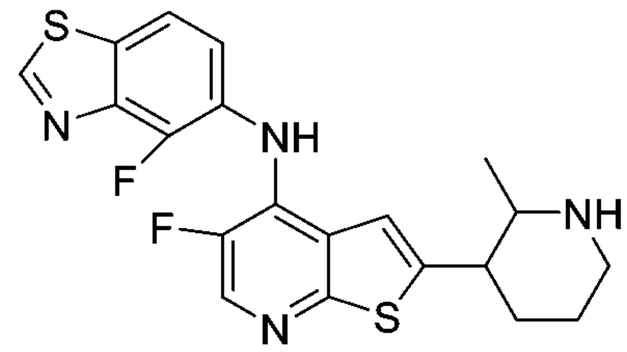
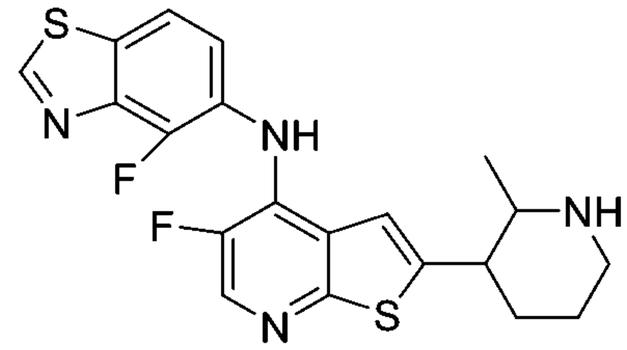
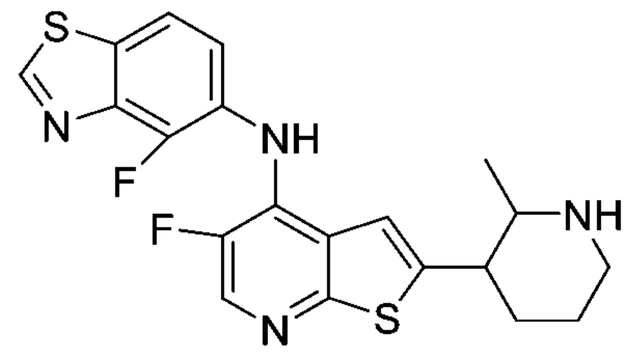
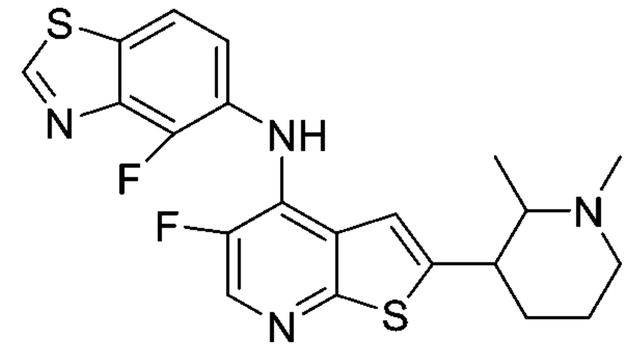
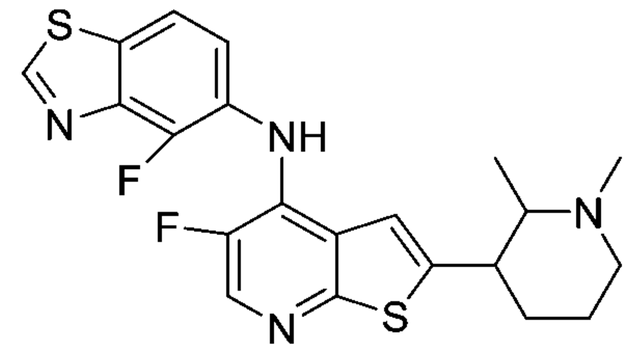
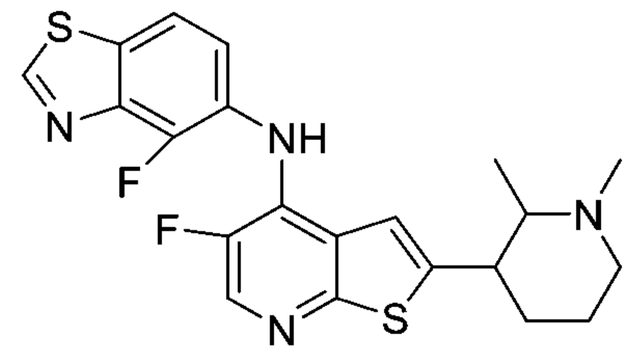
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
116a	 *單一對映異構體*	++++
116b	 *單一對映異構體*	++++
116c	 *單一對映異構體*	++++
116d	 *單一對映異構體*	++++
117a	 *單一對映異構體*	++++
117b	 *單一對映異構體*	++++

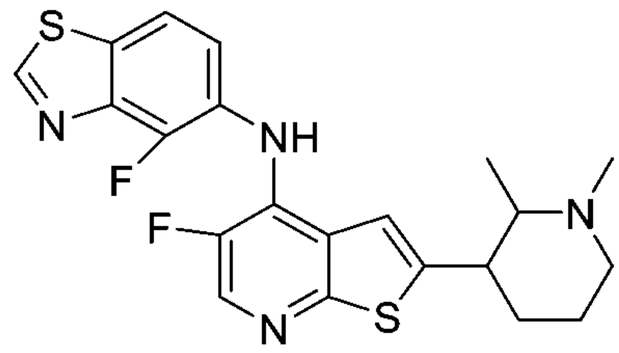
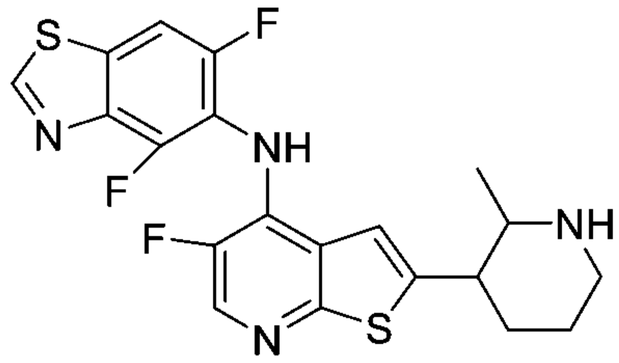
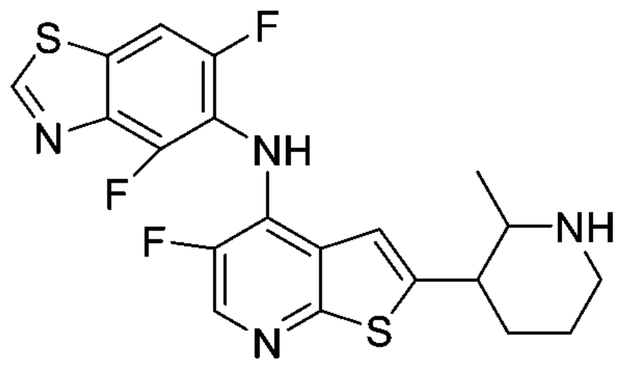
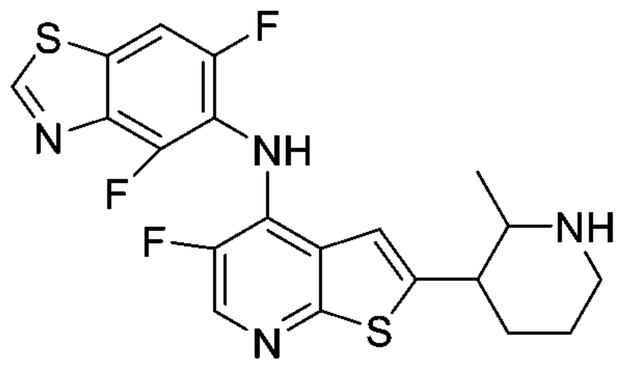
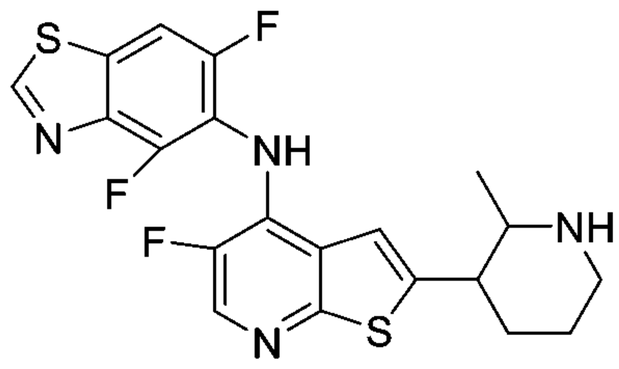
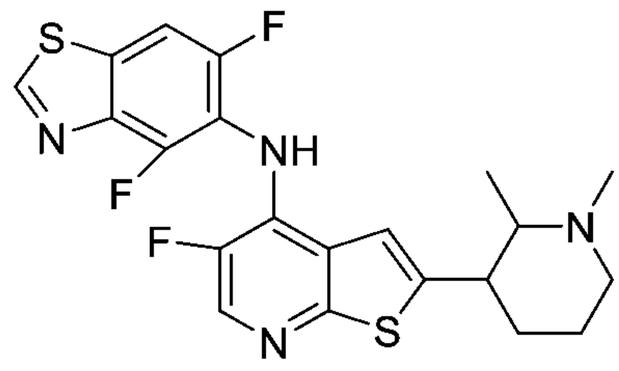
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
117c	 *單一對映異構體*	++++
117d	 *單一對映異構體*	++++
118b	 *單一對映異構體*	++++
118c	 *單一對映異構體*	++++
118d	 *單一對映異構體*	+++
119	 *外消旋物*	++

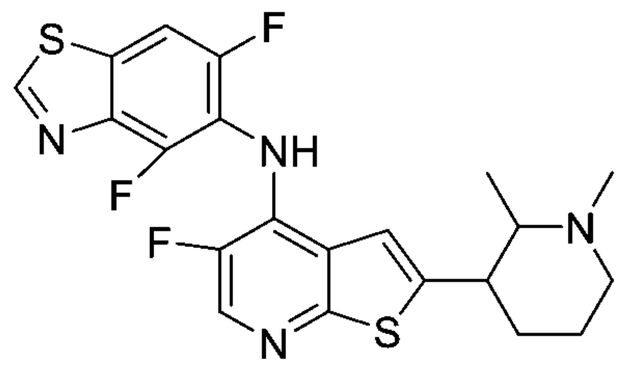
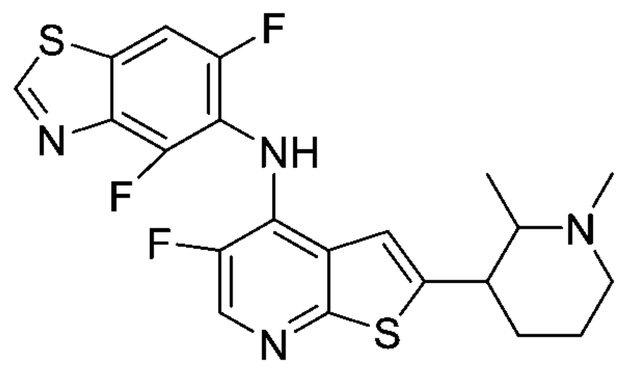
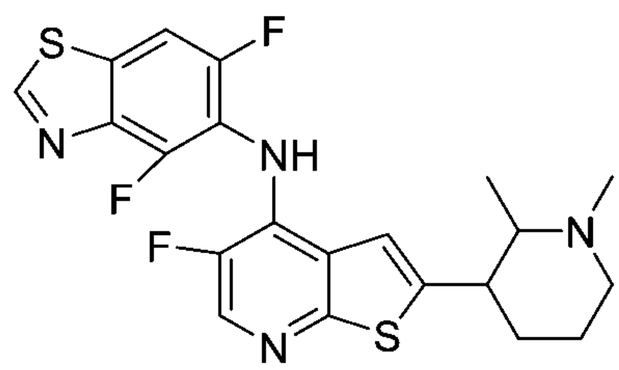
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
119b	 *單一對映異構體*	++++
119c	 *單一對映異構體*	++++
119d	 *單一對映異構體*	+
120	 *外消旋物*	++++
120a	 *單一對映異構體*	++
120b	 *單一對映異構體*	++++

實例編號	結構	IC_{50} (nM)
120c	 *單一對映異構體*	++++
120d	 *單一對映異構體*	+
121	 *外消旋物*	++++
122a	 *單一對映異構體*	+
122b	 *單一對映異構體*	++
122c	 *單一對映異構體*	+++

實例編號	結構	IC_{50} (nM)
122d	 *單一對映異構體*	+
123a	 *單一對映異構體*	+
123b	 *單一對映異構體*	+
123c	 *單一對映異構體*	+
123d	 *單一對映異構體*	++
124a	 *單一對映異構體*	+

實例編號	結構	IC_{50} (nM)
124b	 *單一對映異構體*	++++
124c	 *單一對映異構體*	++++
124d	 *單一對映異構體*	+
125a	 *單一對映異構體*	+
125b	 *單一對映異構體*	+++
125c	 *單一對映異構體*	++++

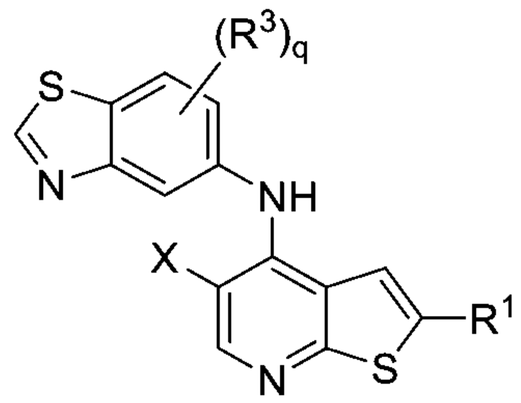
實例編號	結構	IC_{50} (nM)
125d	 *單一對映異構體*	+
126a	 *單一對映異構體*	++++
126b	 *單一對映異構體*	++++
126c	 *單一對映異構體*	++++
126d	 *單一對映異構體*	+++
127a	 *單一對映異構體*	++

實例編號	結構	IC_{50} (nM)
127b	 *單一對映異構體*	++++
127c	 *單一對映異構體*	++++
127d	 *單一對映異構體*	+++

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I'化合物，



I'

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員單環飽和或部分不飽和雜環；具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9員至10員雙環雜環；或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7員至11員螺環稠合雜環，且其中R^1經$(R^2)_p$取代；

各R^2獨立地為鹵素、視情況經取代之C_{1-6}脂族基團、-OR、$-N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、$-SO_2R$，或視情況經取代之具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至7員飽和雜環；

各R獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-6}脂族基團，或視情況經取代之具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至6員飽和雜環；或

氮原子上之兩個R基團與其所連接之原子一起形成具有1或2個獨立地選自氮、氧或硫之其他雜原子的4員至6員雜環；

各R^3獨立地為鹵素、CN、$-N(R)_2$、-OR，或視情況經取代之C_{1-6}脂族基團；

X為氫或鹵素；

p為0-4；且

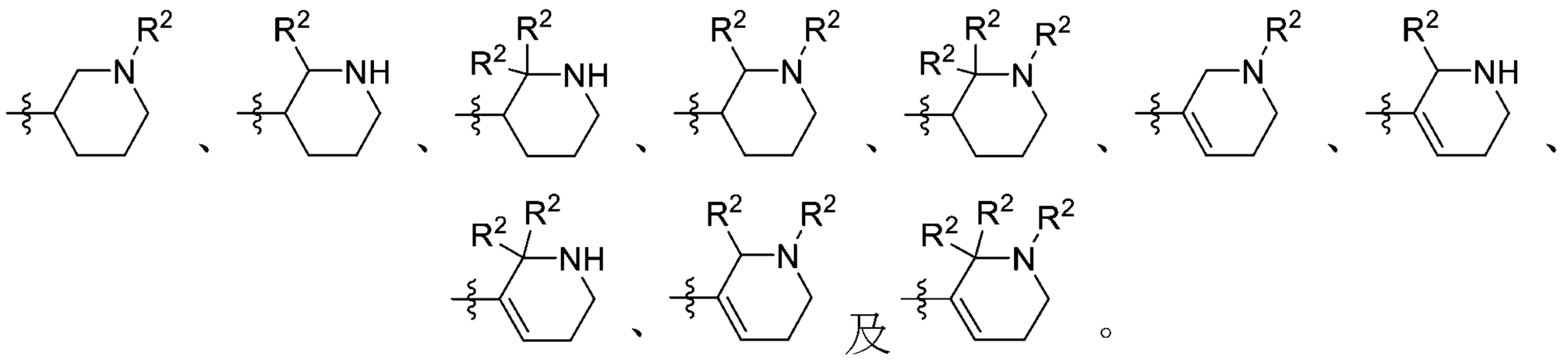
q為0-4。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中R^1為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員單環飽和或部分不飽和雜環，其中R^1經$(R^2)_p$取代。

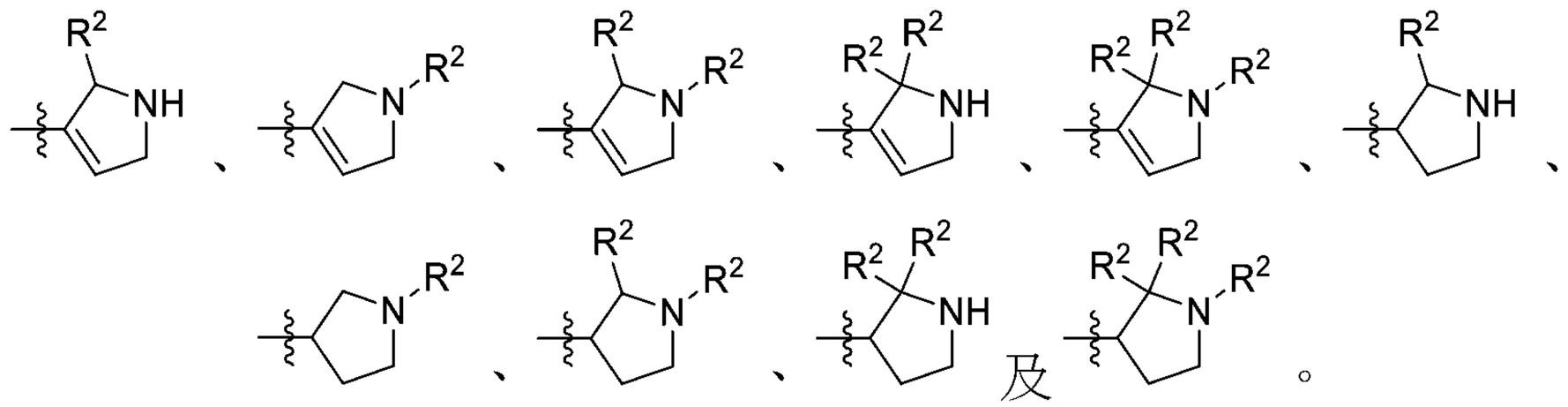
【請求項3】

如請求項2之化合物，其中R^1係選自



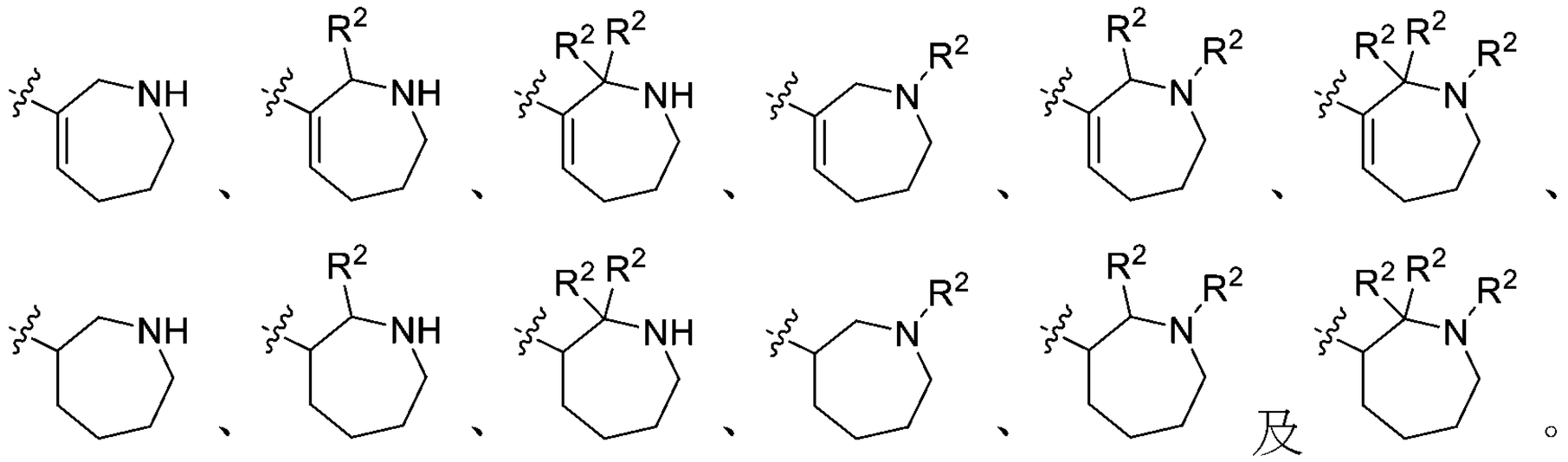
【請求項4】

如請求項2之化合物，其中R^1係選自



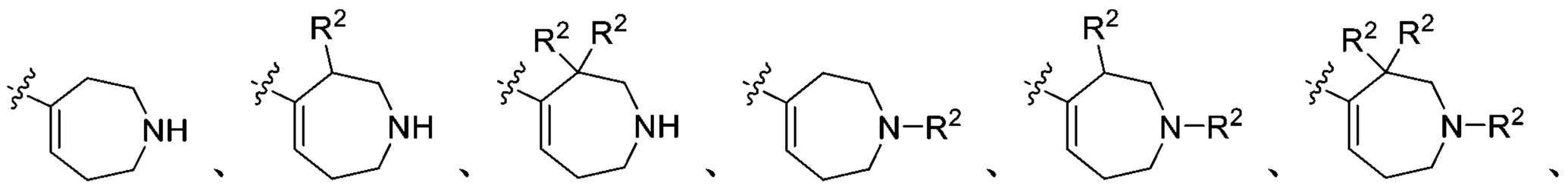
【請求項5】

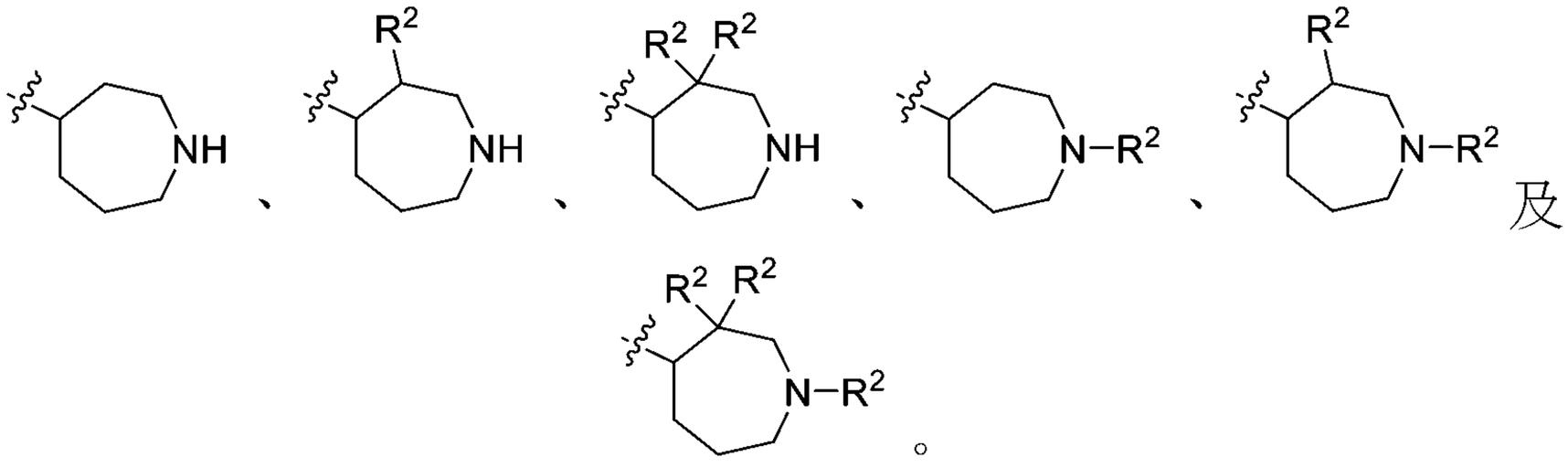
如請求項2之化合物，其中R^1係選自



【請求項6】

如請求項2之化合物，其中R^1係選自





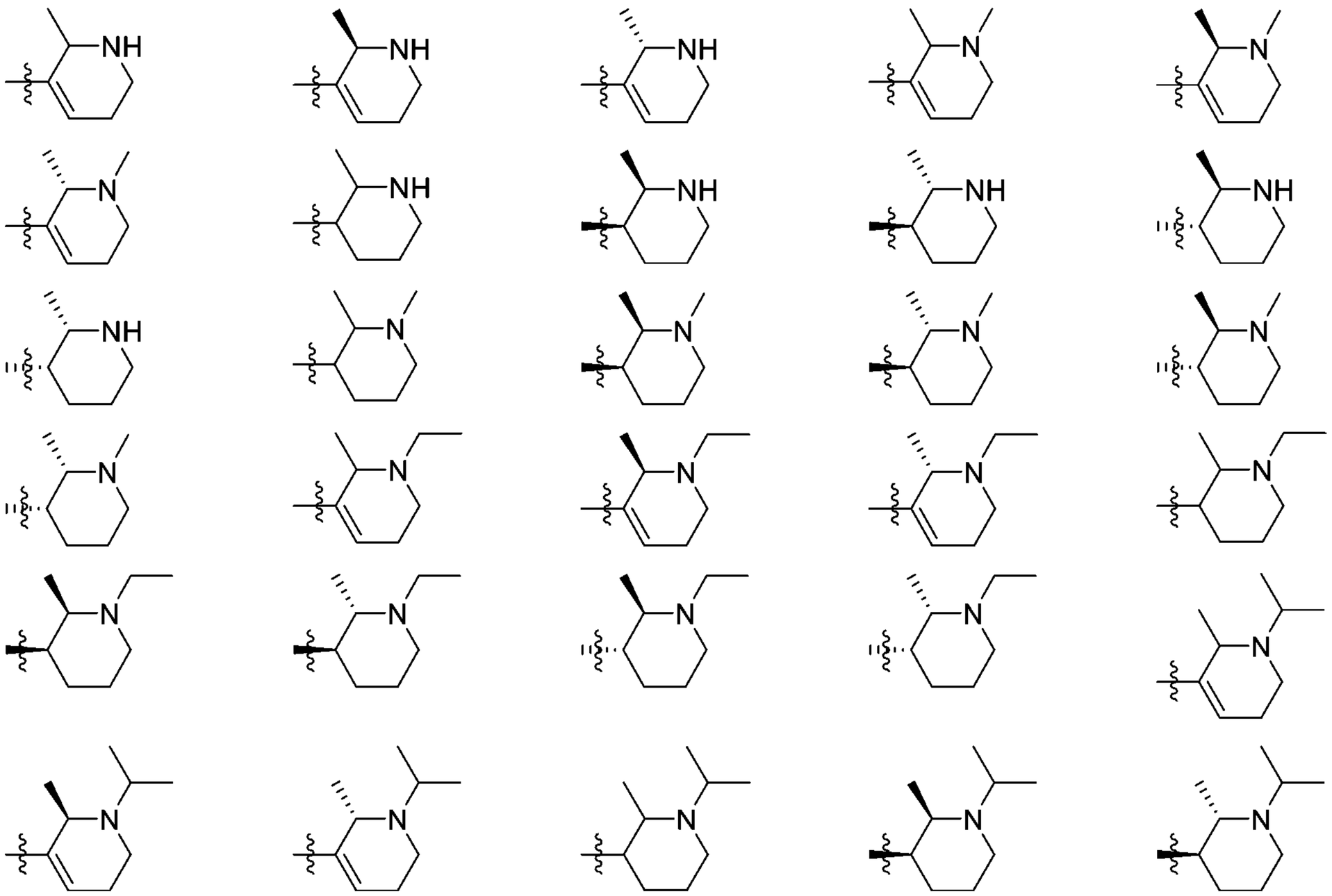
。

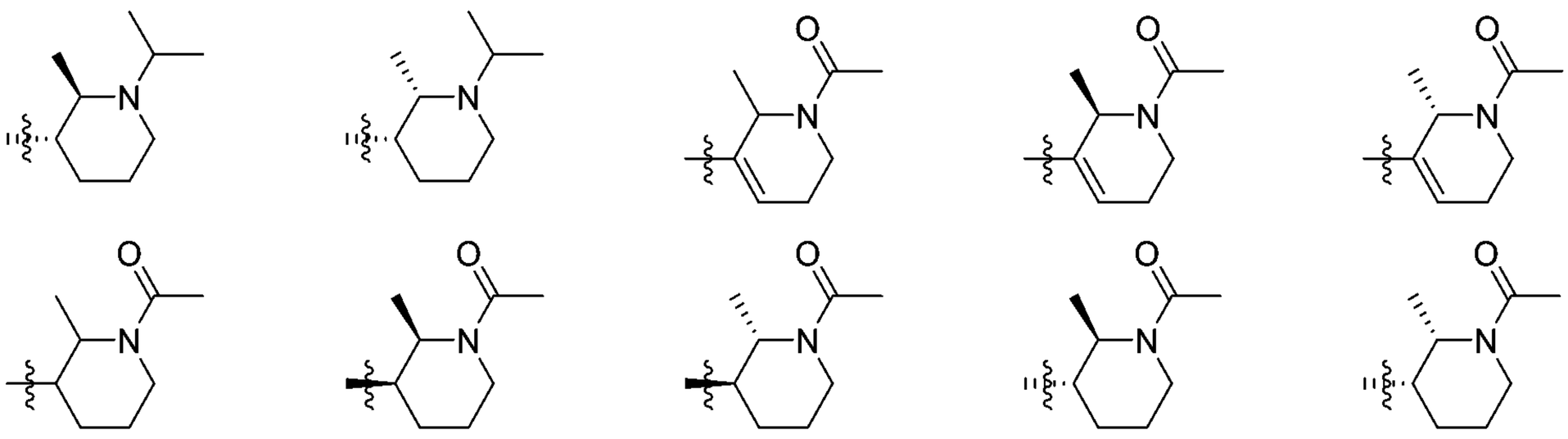
【請求項7】

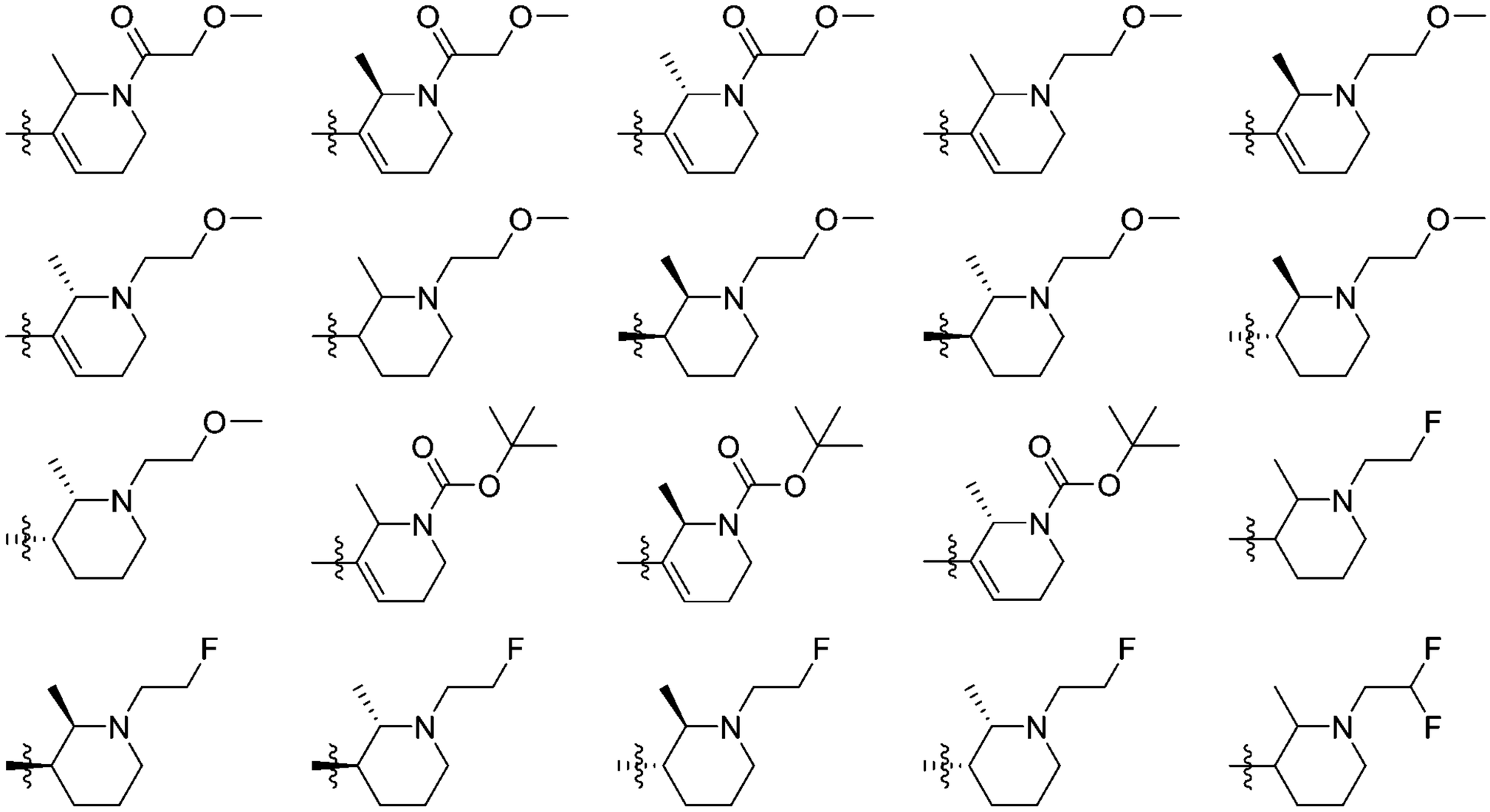
如請求項1至6中任一項之化合物，其中R^2為視情況經取代之C_{1-6}脂族基團。

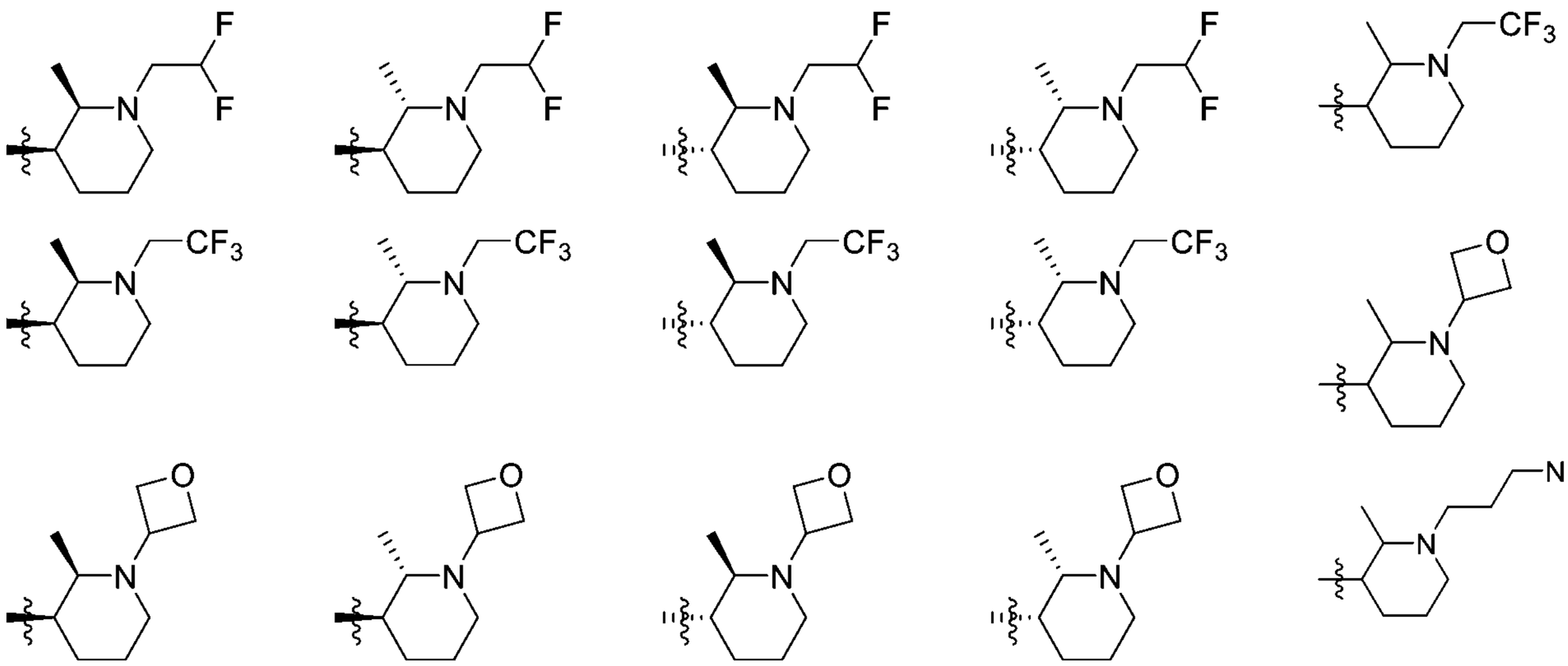
【請求項8】

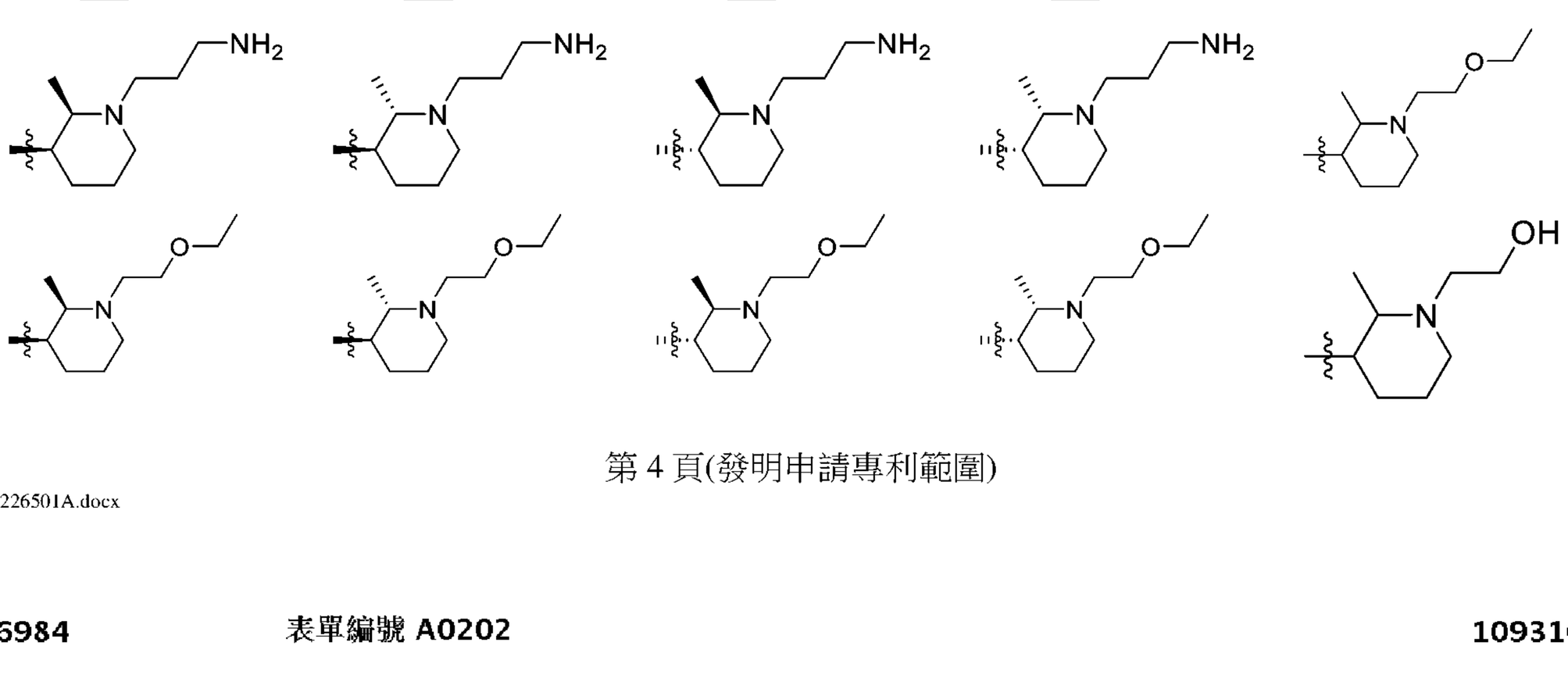
如請求項1之化合物，其中R^1係選自

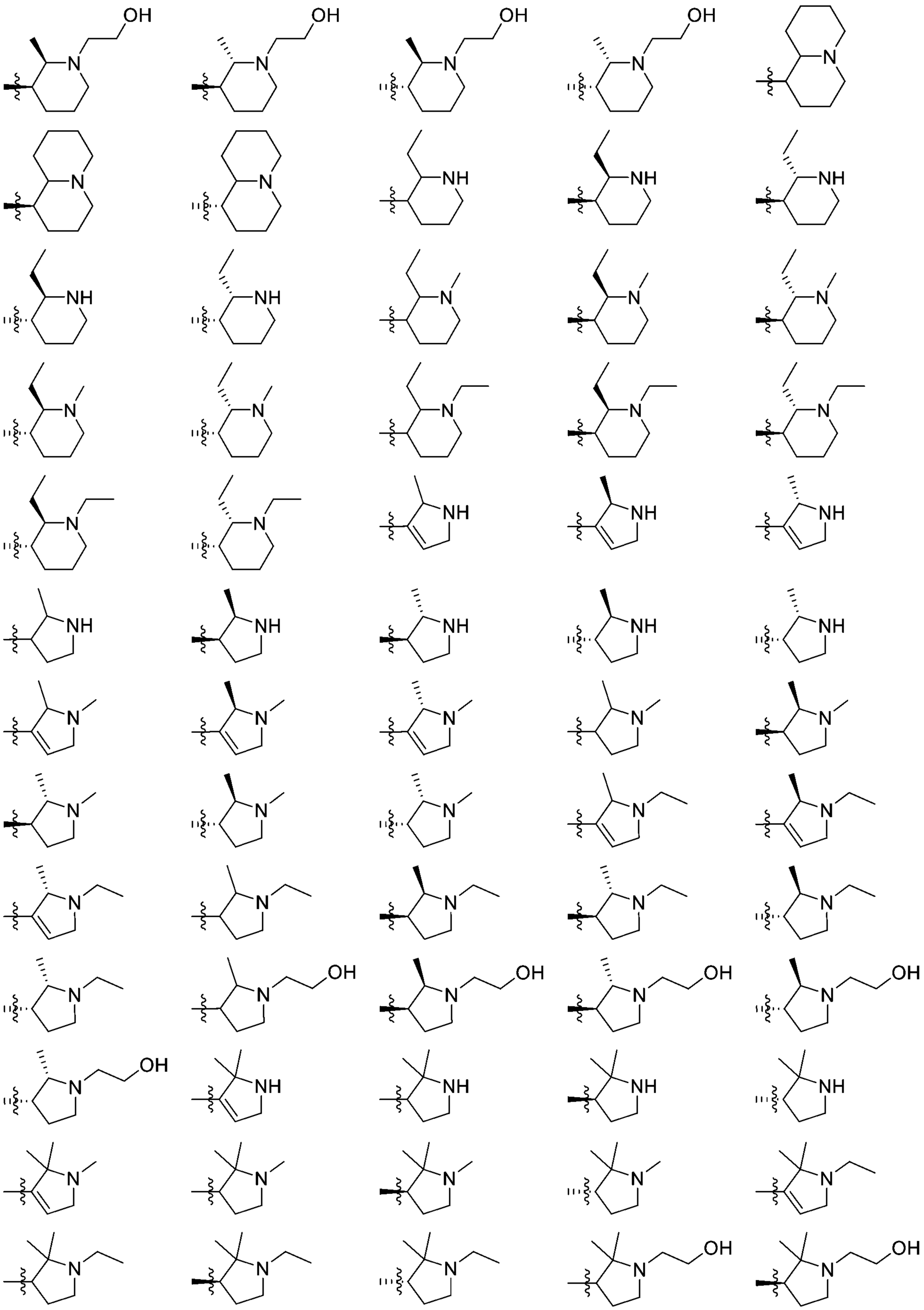


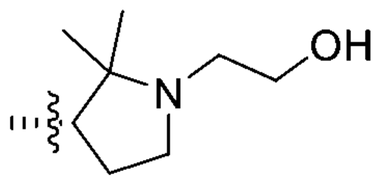
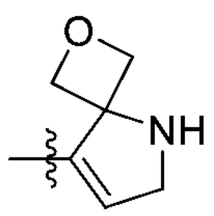
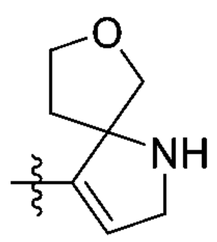
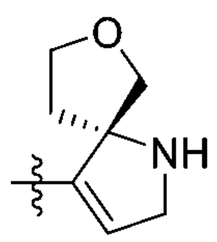
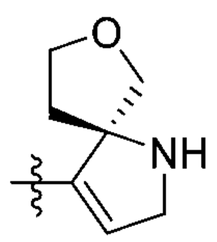
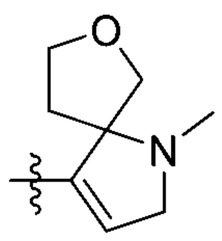
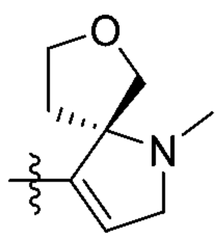
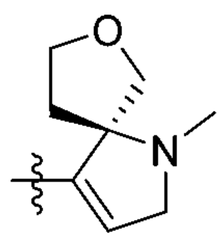
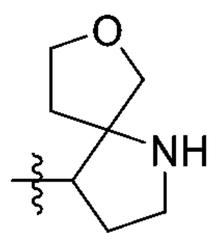
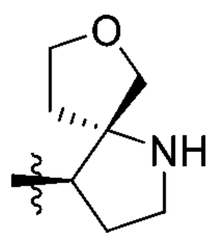
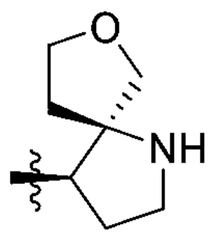
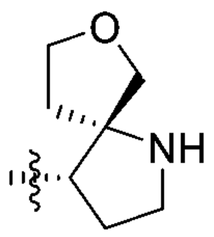
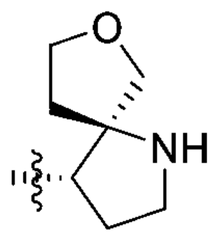
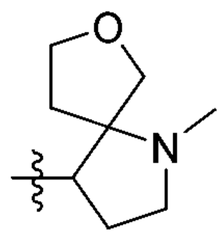
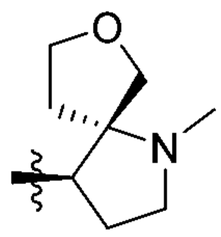
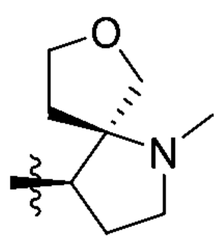
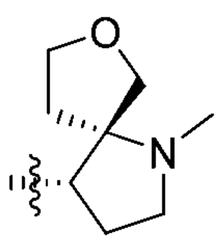
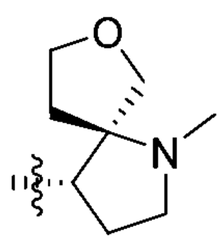
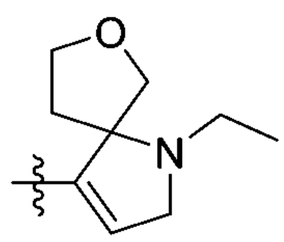
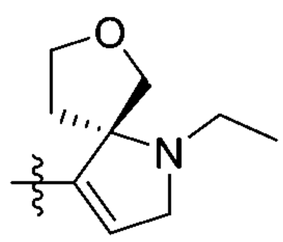
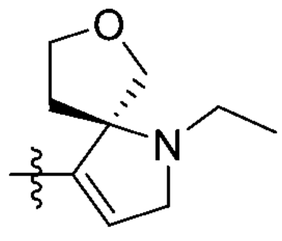
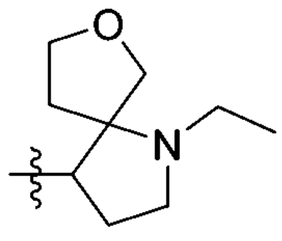
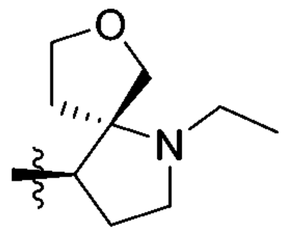
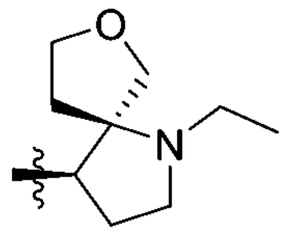
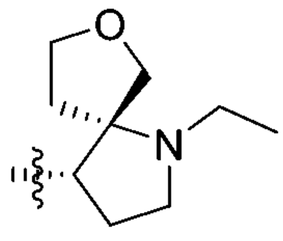
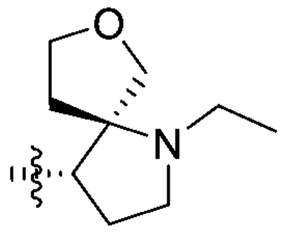
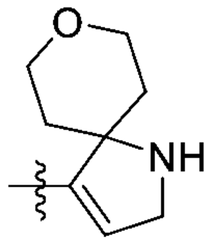
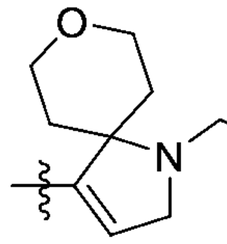
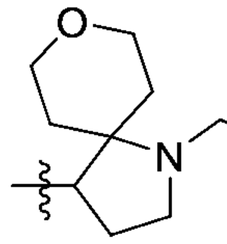
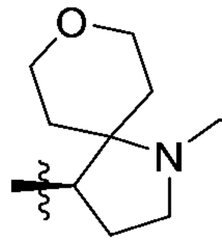
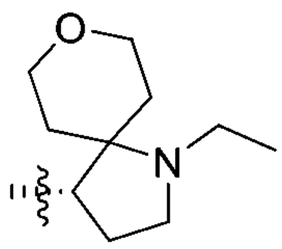
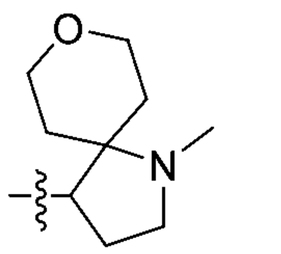
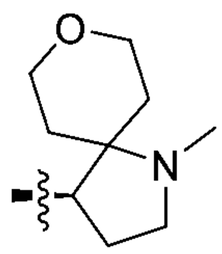
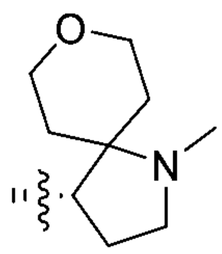
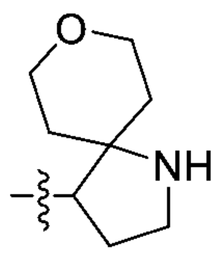
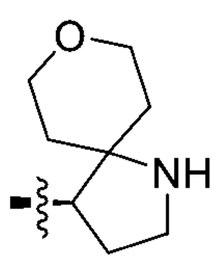
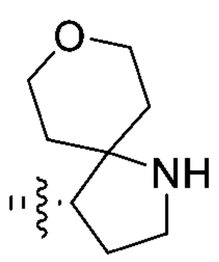
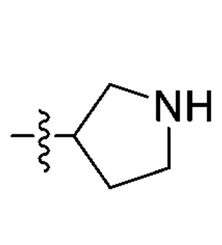
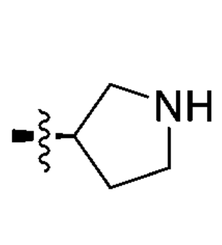
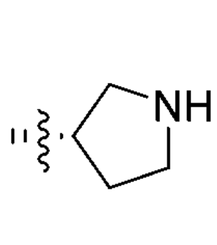
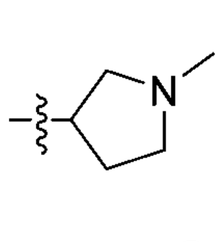
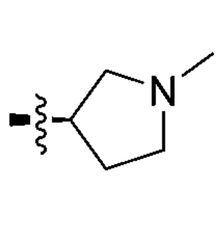
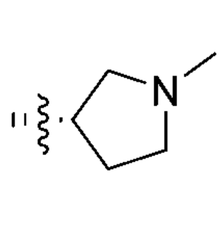
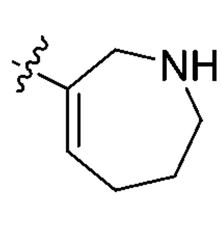
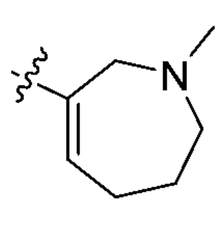
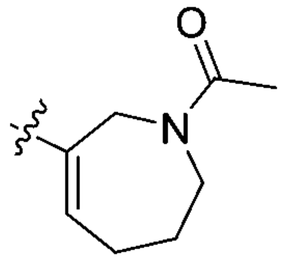
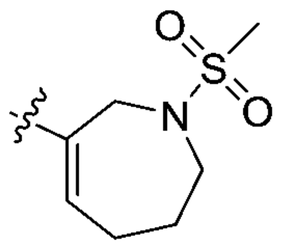
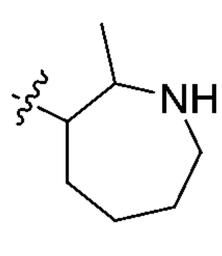
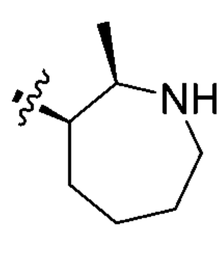
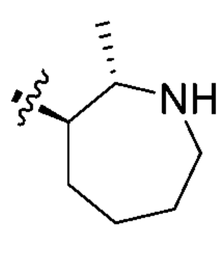
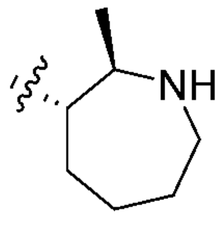
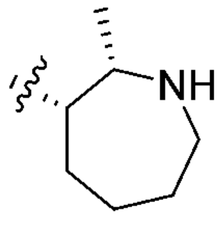
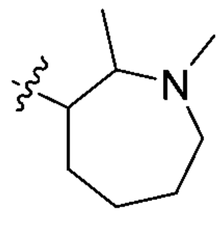
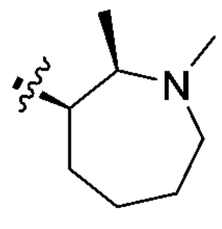
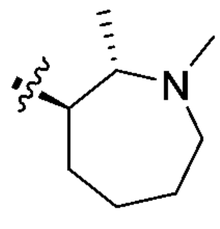


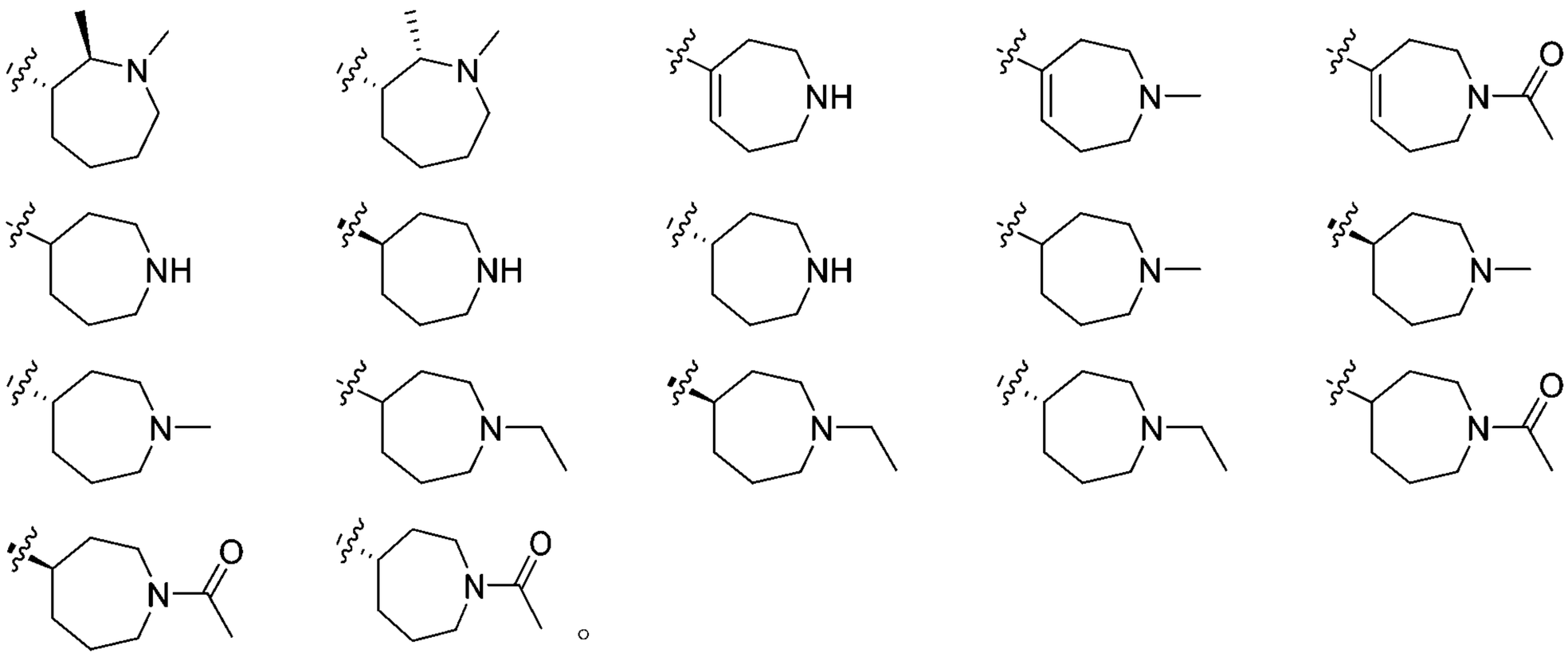






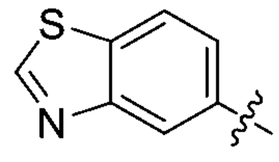




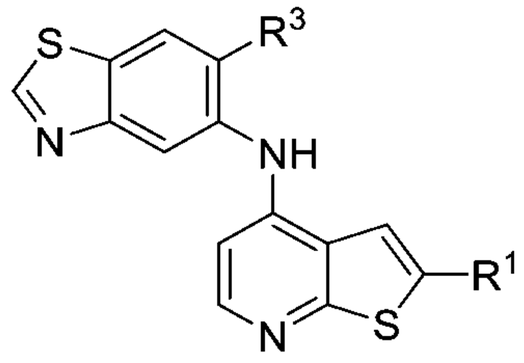
【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物，其中R^3為

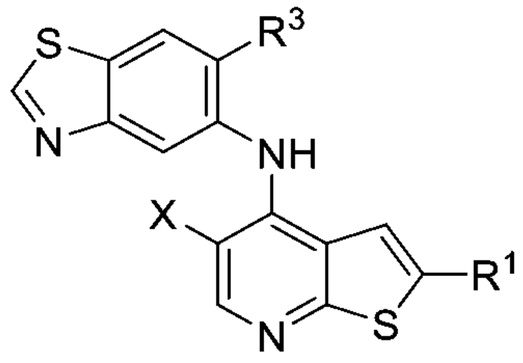


【請求項10】

如請求項1至8中任一項之化合物，其中該化合物具有式**II**或**II'**：



II

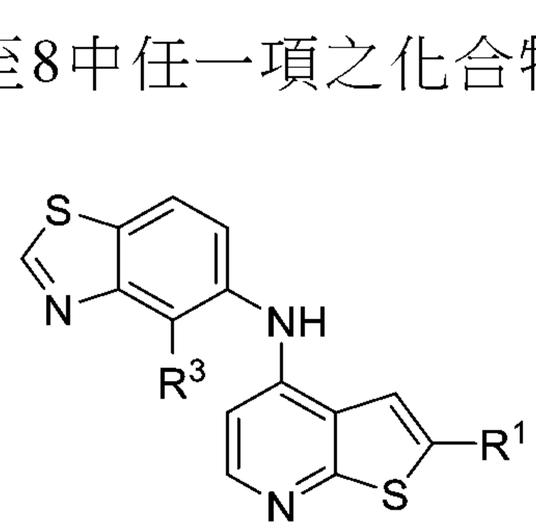


II'

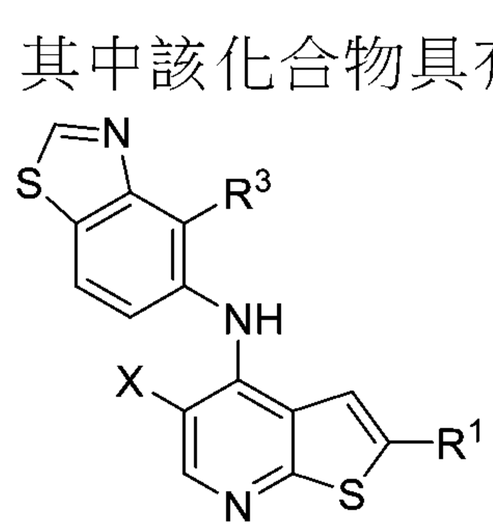
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項11】

如請求項1至8中任一項之化合物，其中該化合物具有式**III**或**III'**：



III

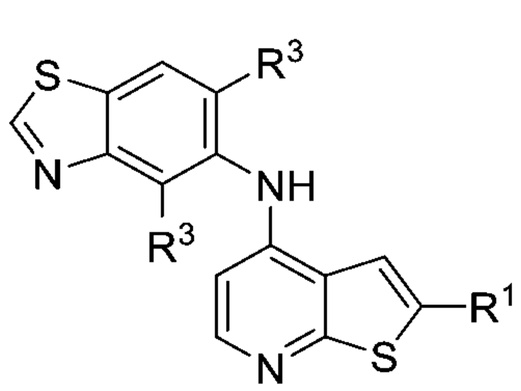


III'

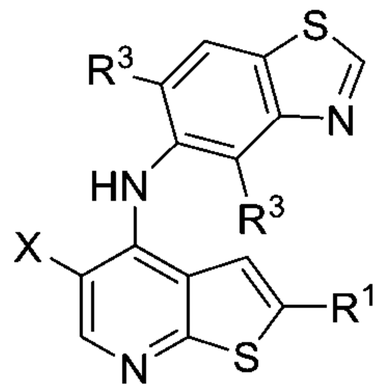
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項12】

如請求項1至8中任一項之化合物，其中該化合物具有式**IV**或**IV'**：



IV



IV'

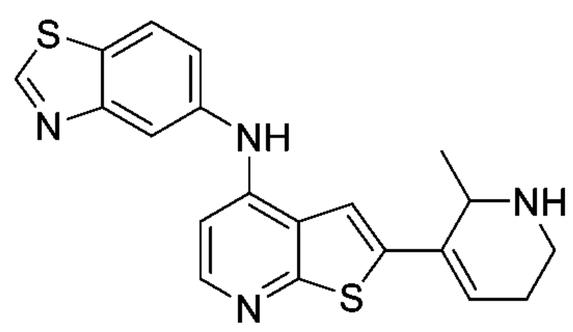
或其醫藥學上可接受之鹽。

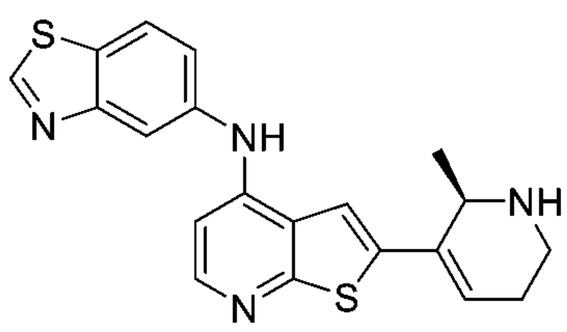
【請求項13】

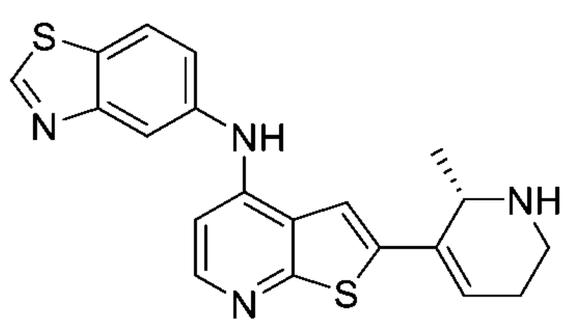
如請求項1至8及10至12中任一項之化合物，其中R^3為鹵素。

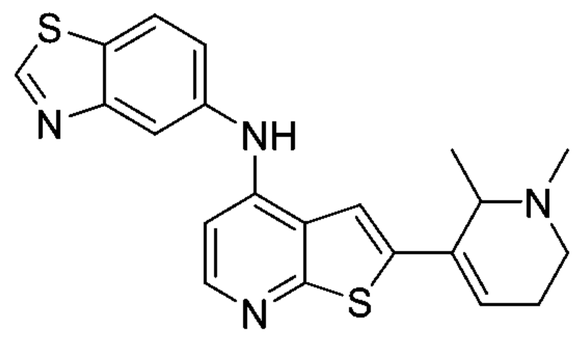
【請求項14】

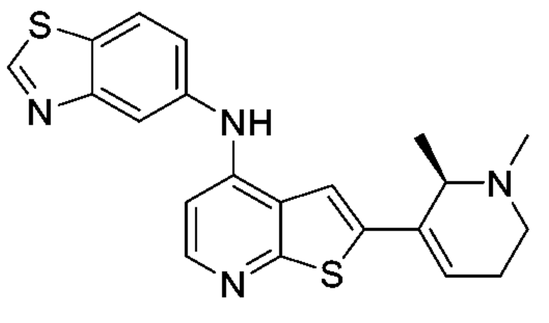
如請求項1之化合物，其中該化合物係選自：

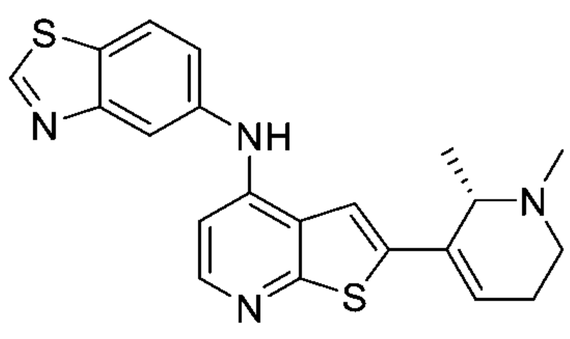


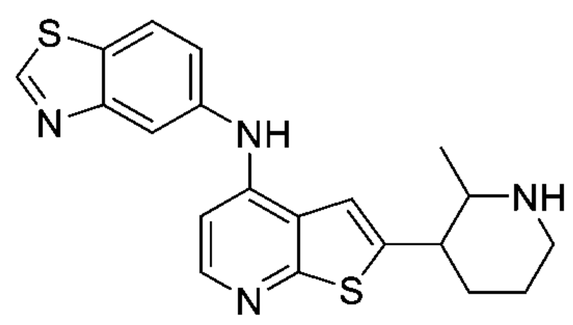


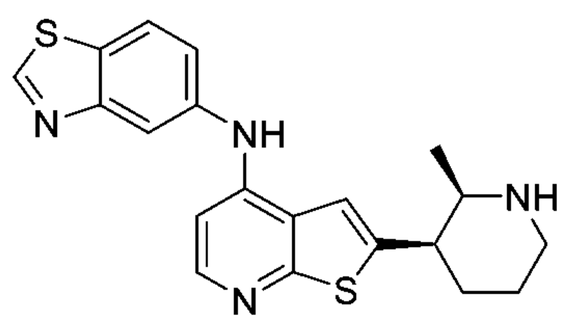


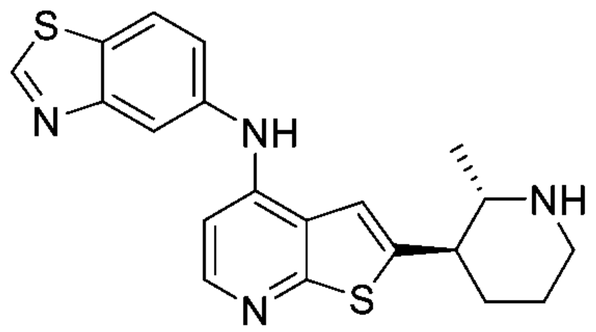


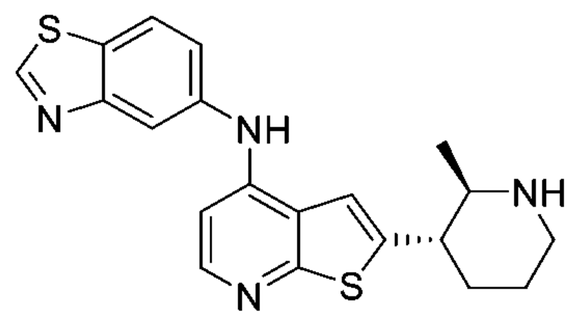


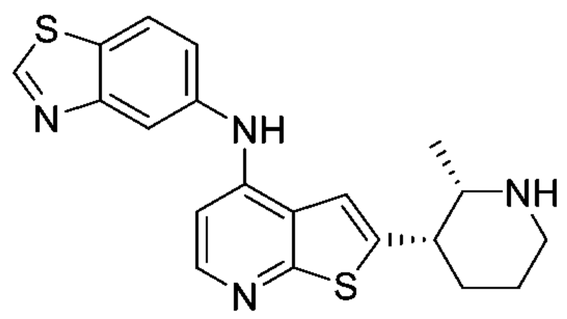


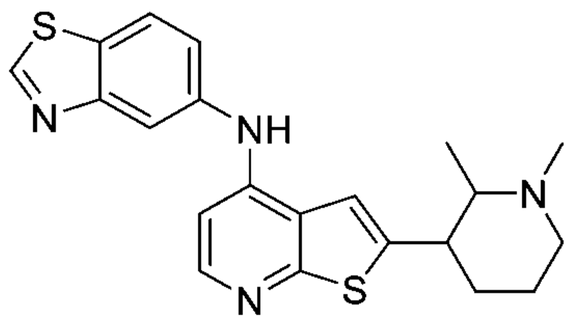


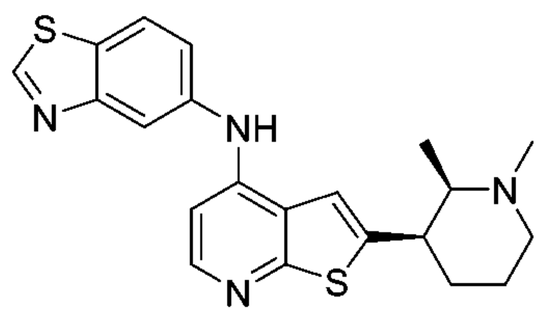
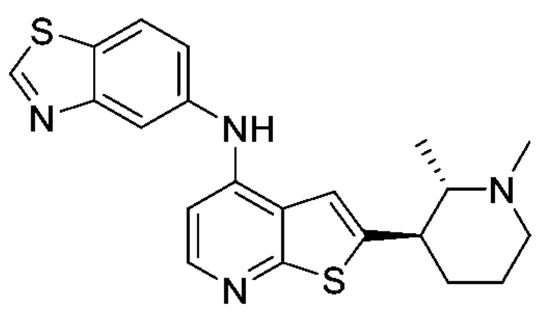
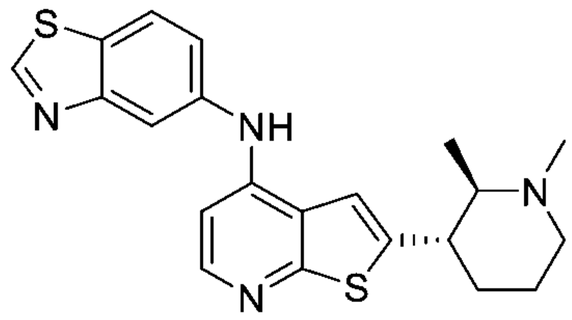
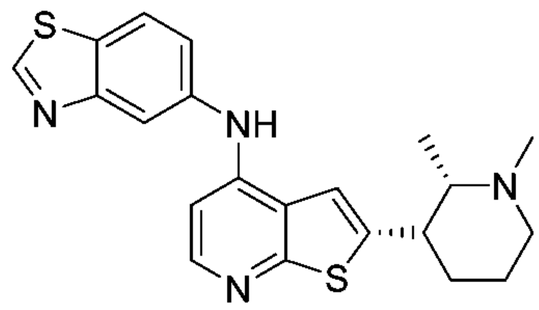
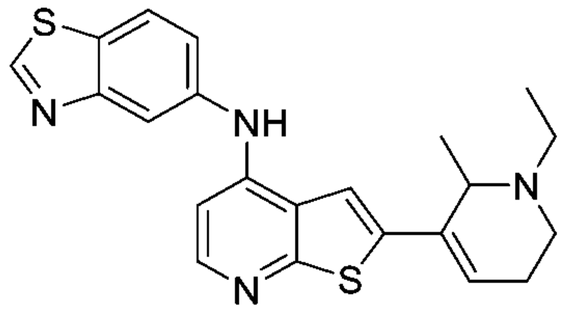
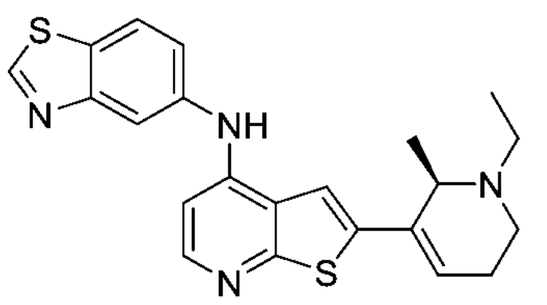
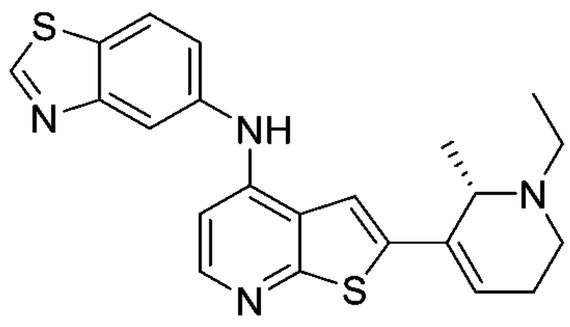
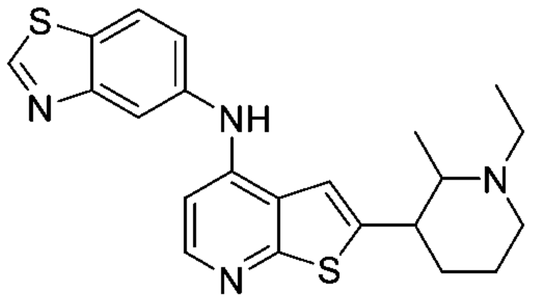
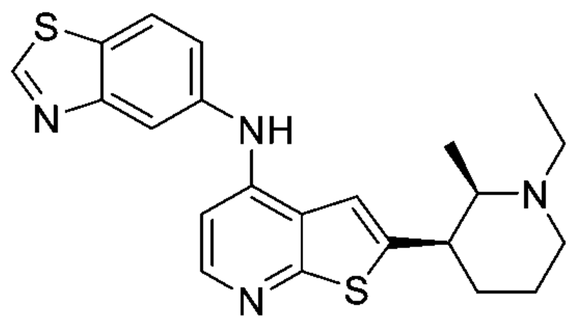
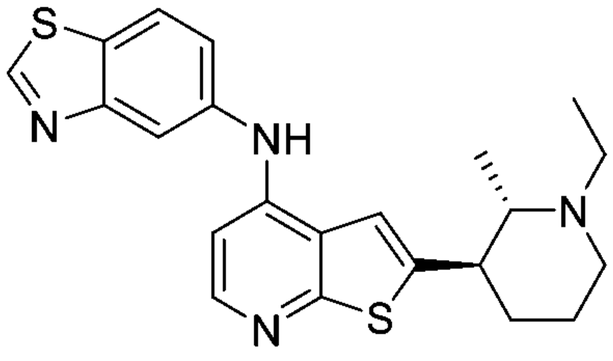
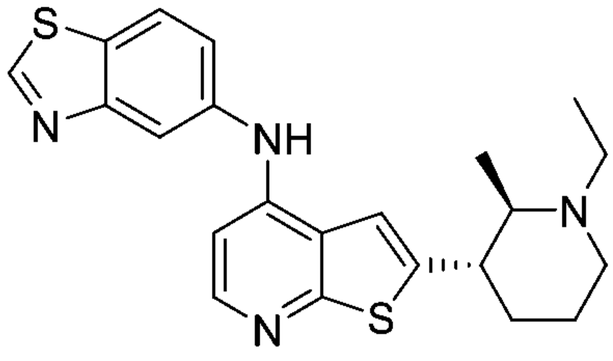
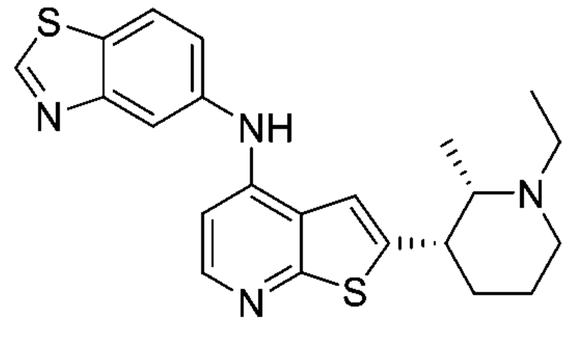
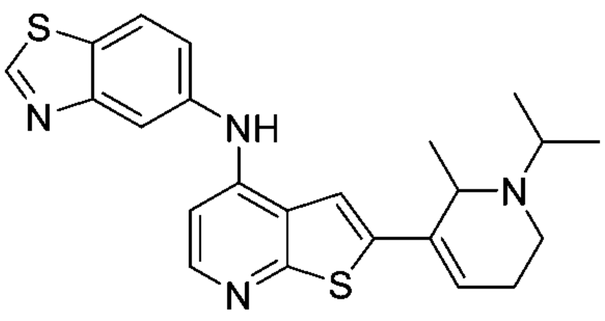
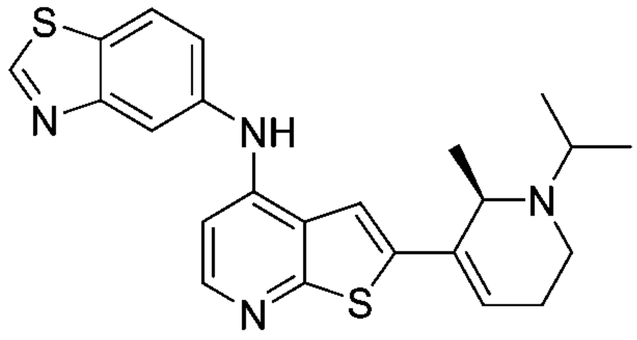
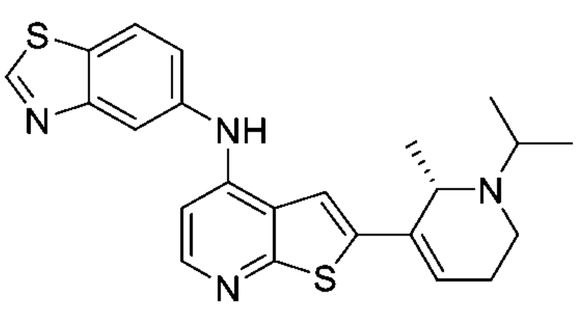
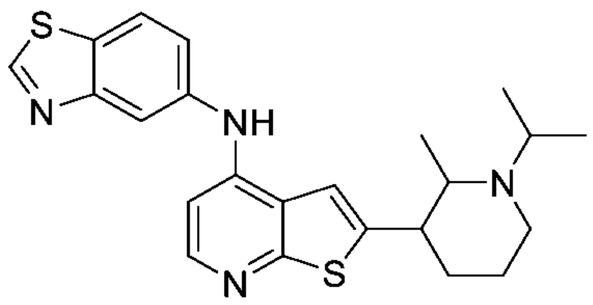
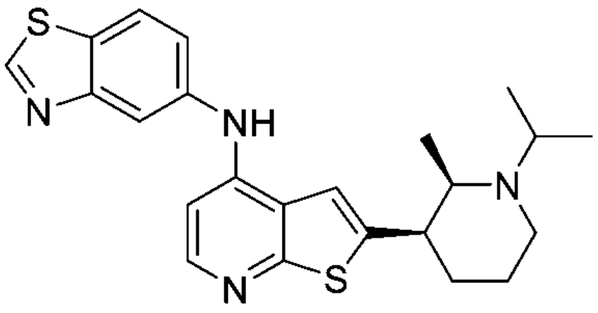
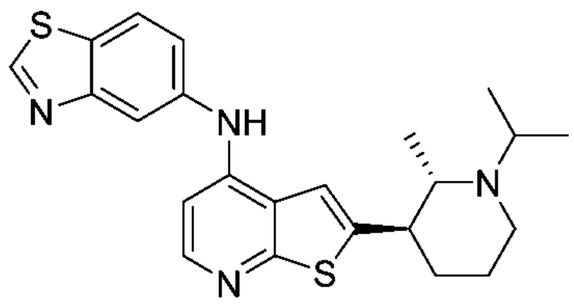
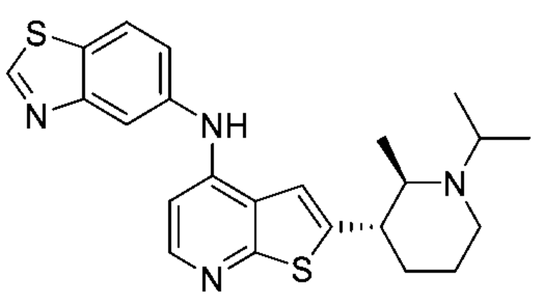
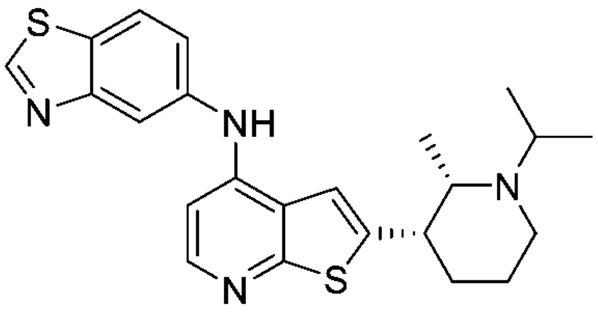
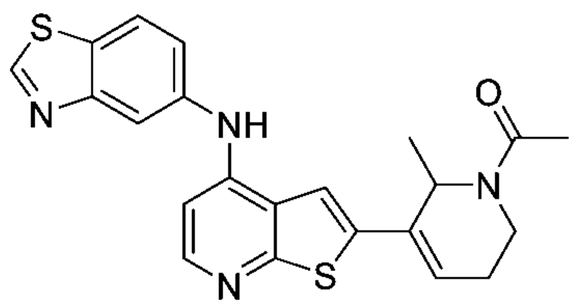
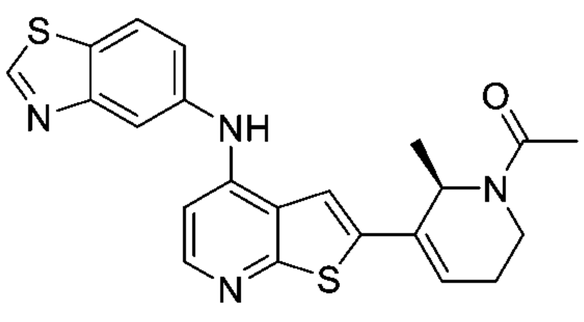
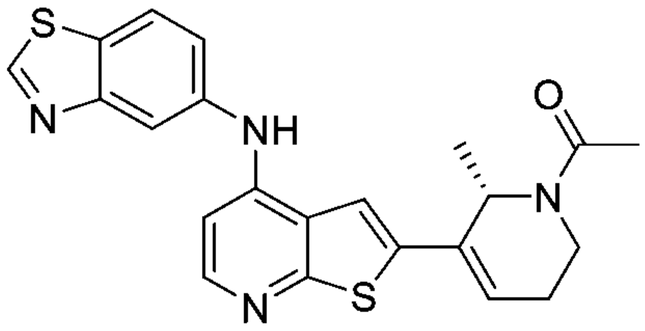
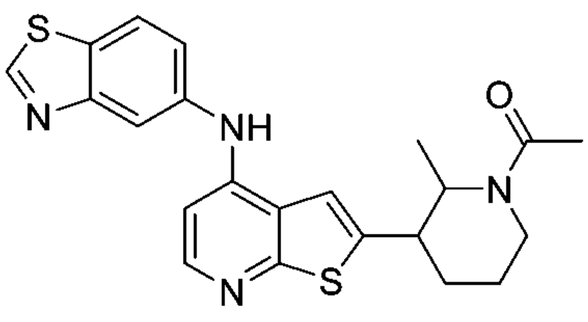


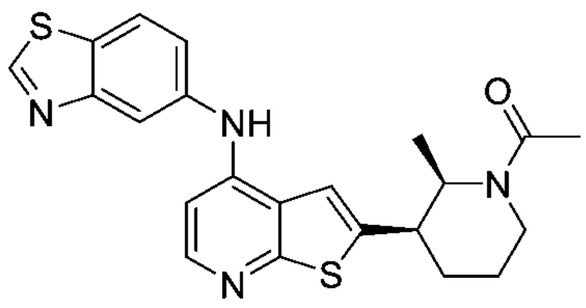
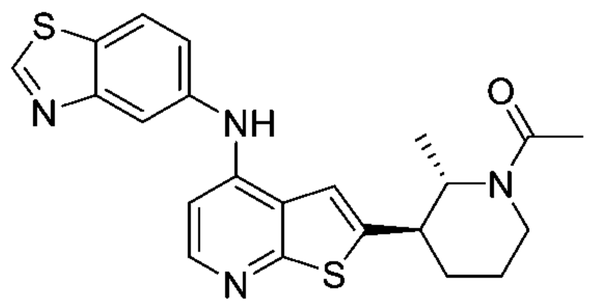
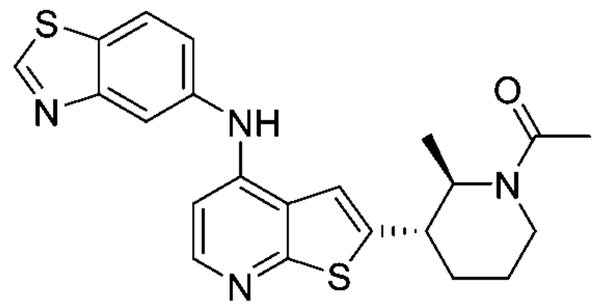
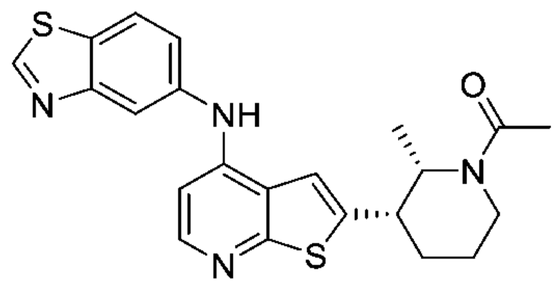
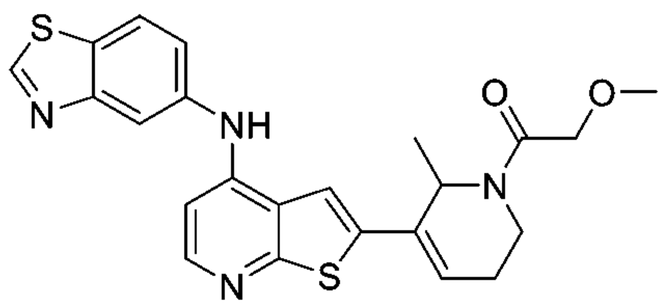
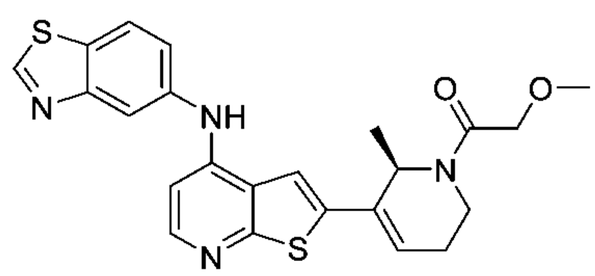
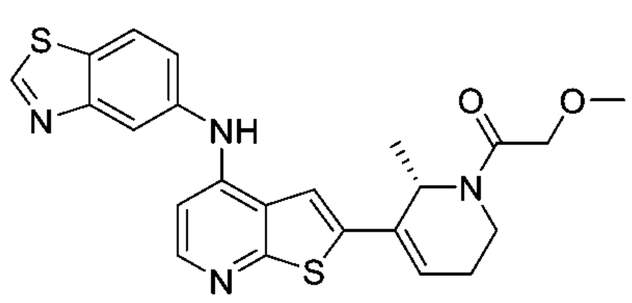
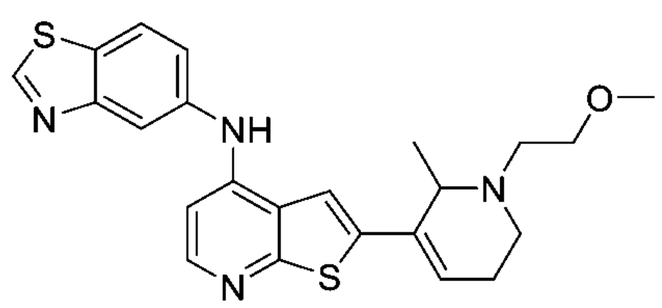
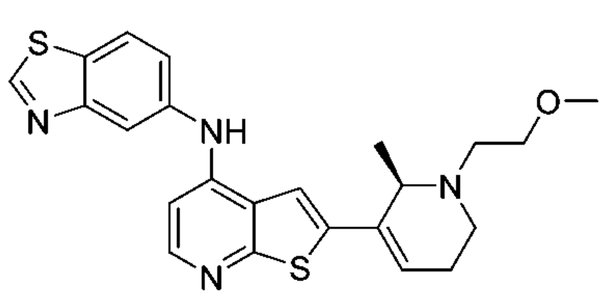
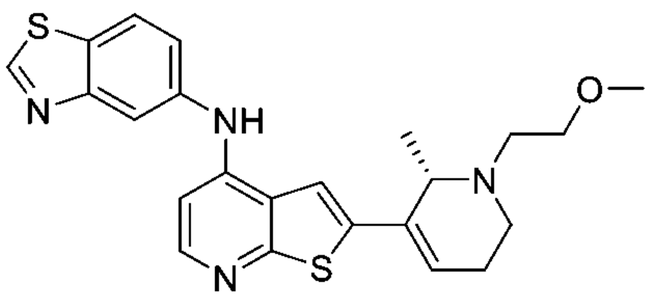
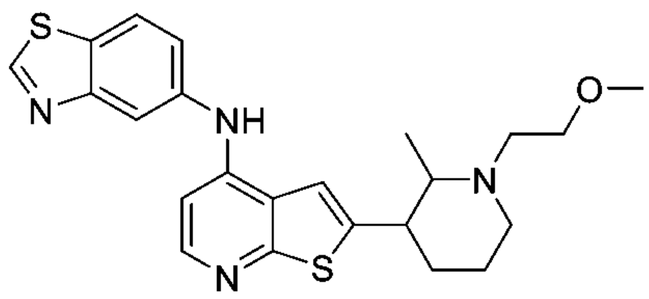
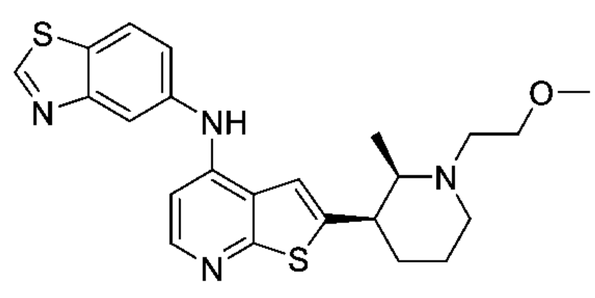
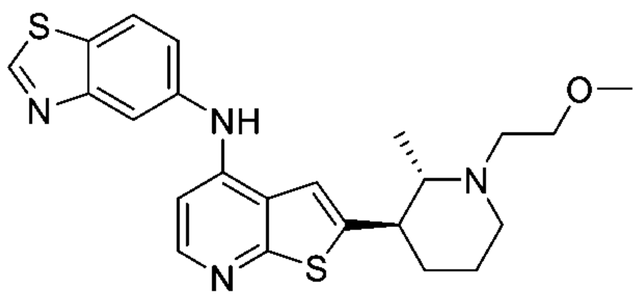
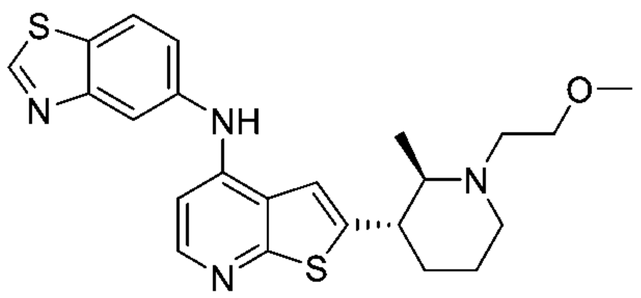
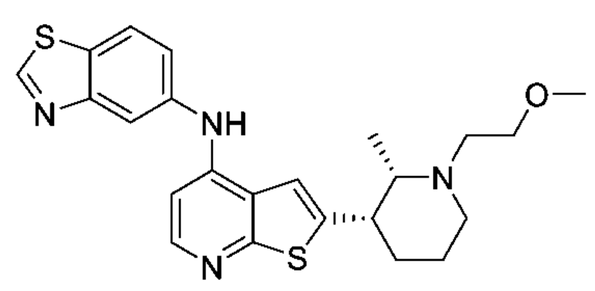
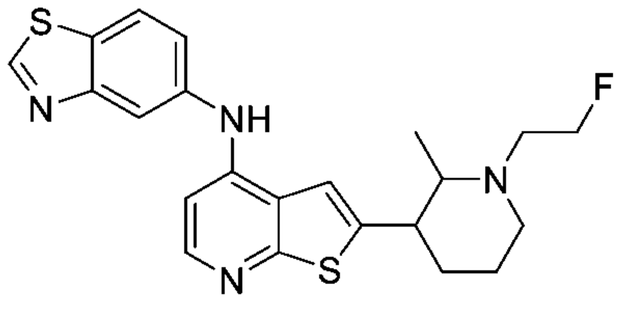
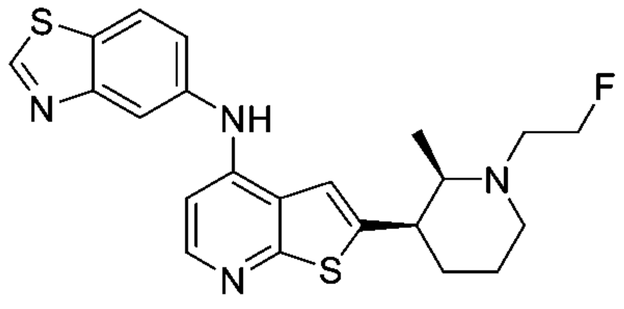
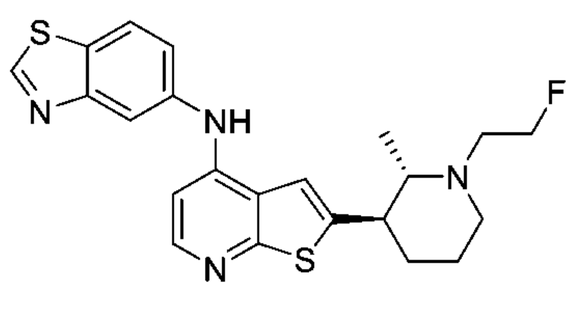
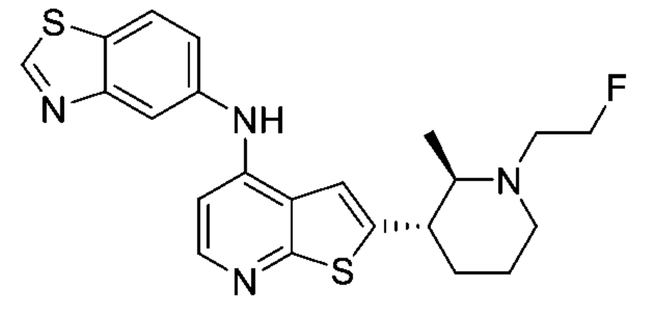
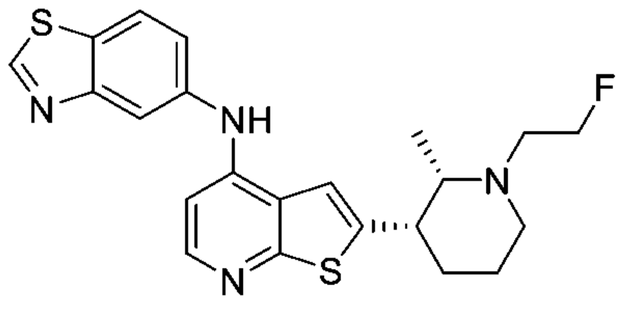
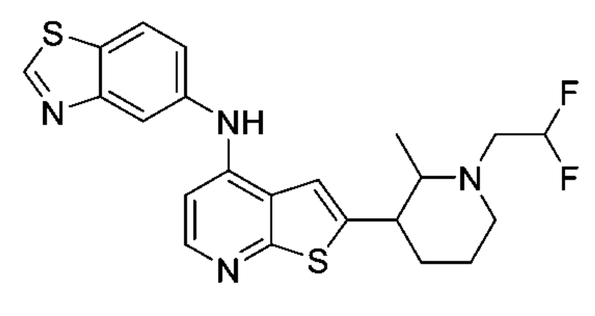
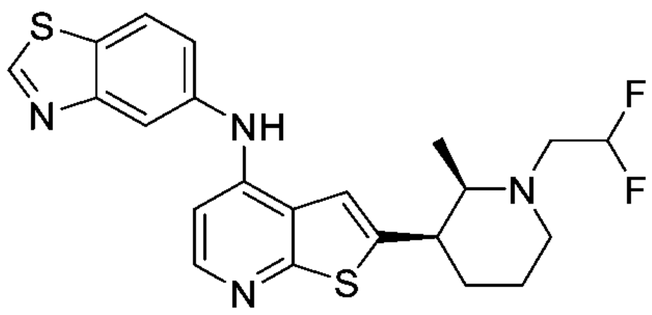
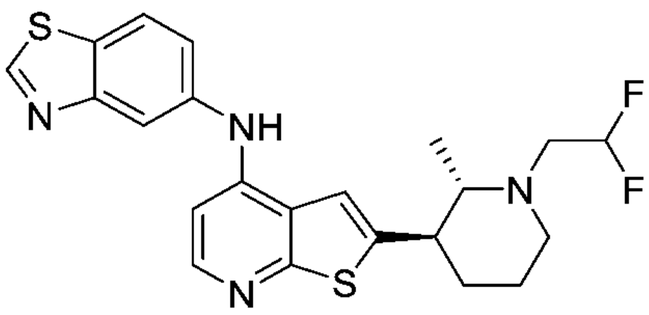
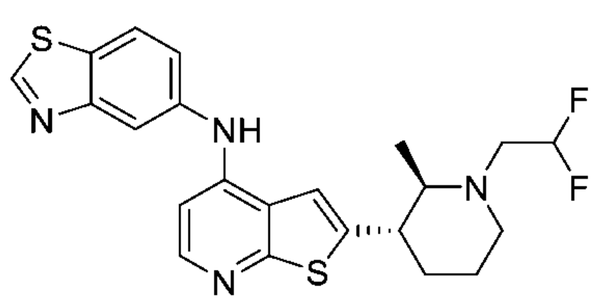
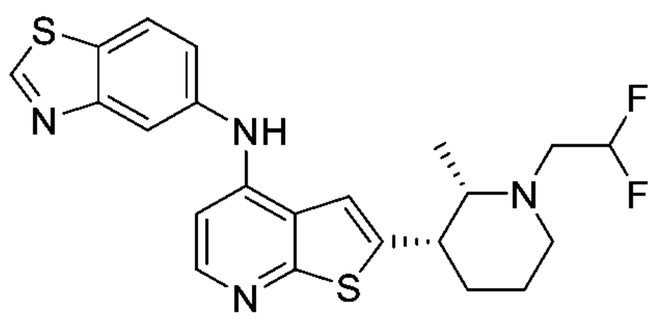
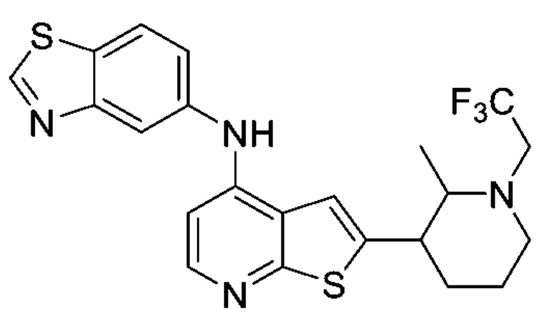
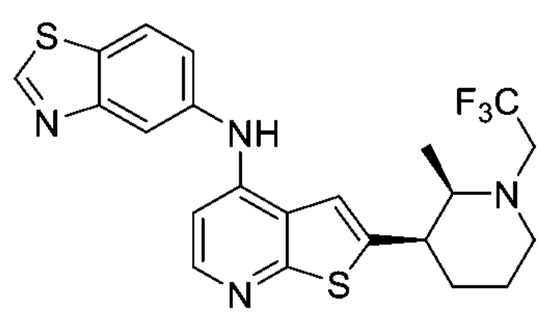


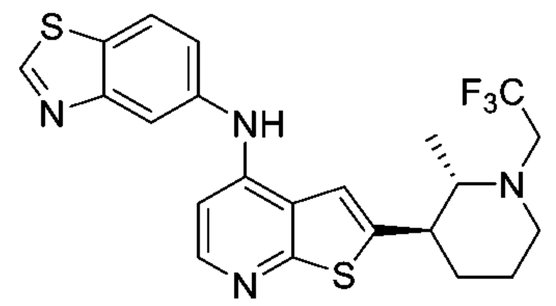
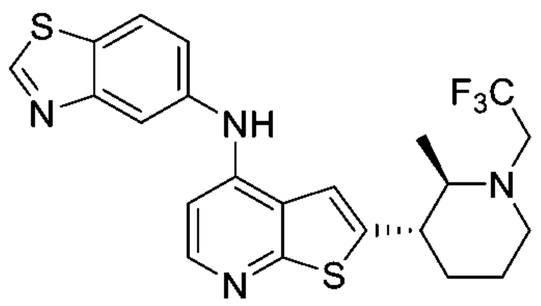
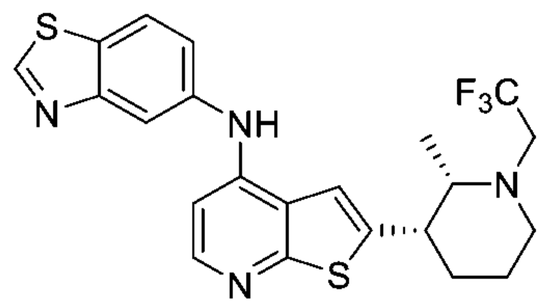
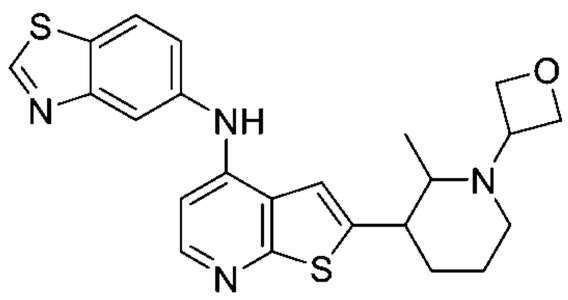
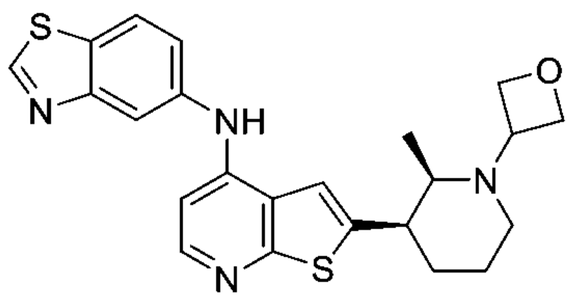
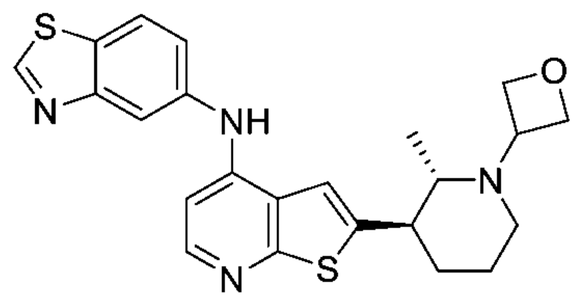
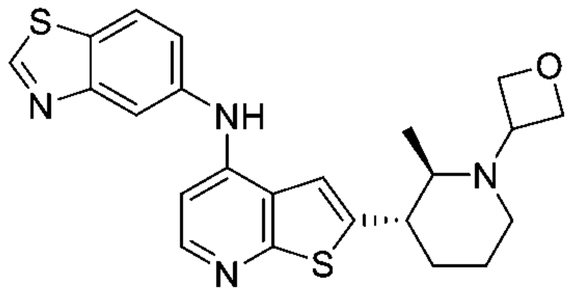
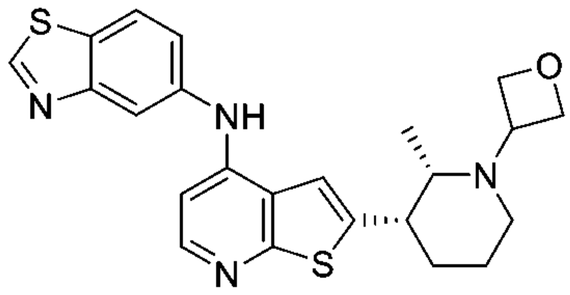
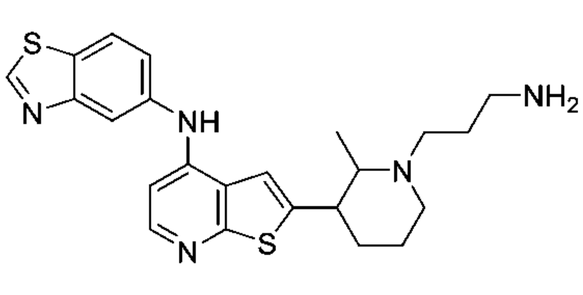
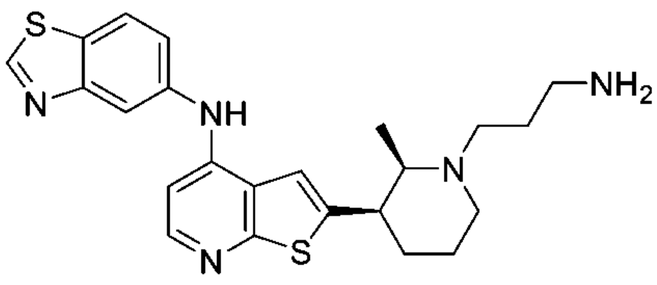
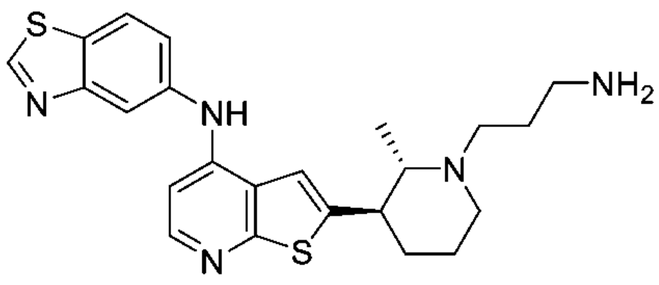
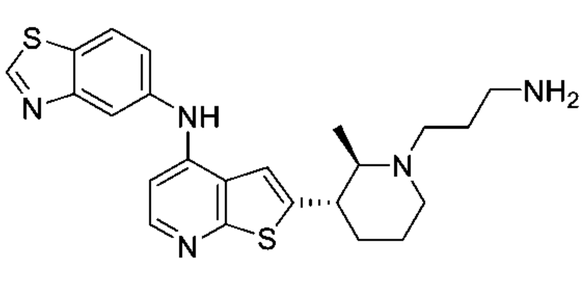
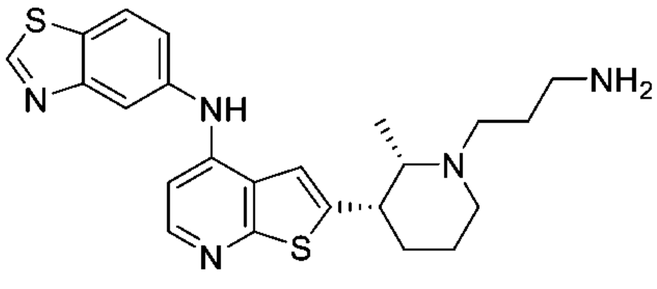
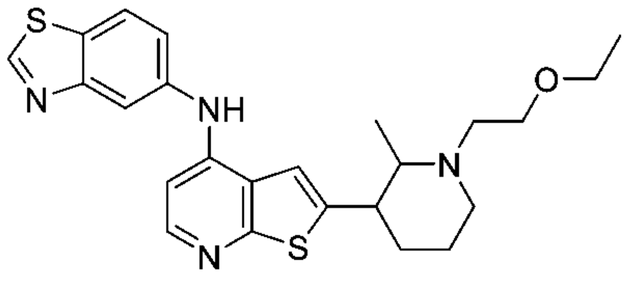
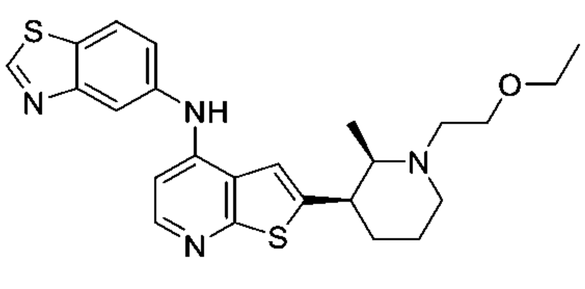
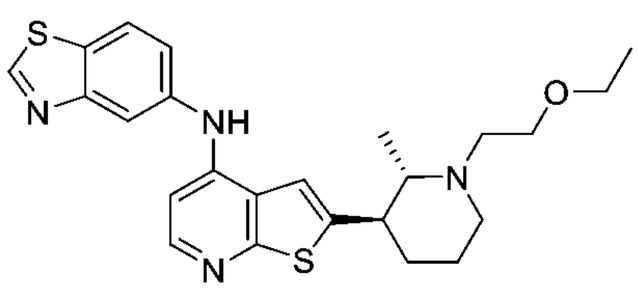
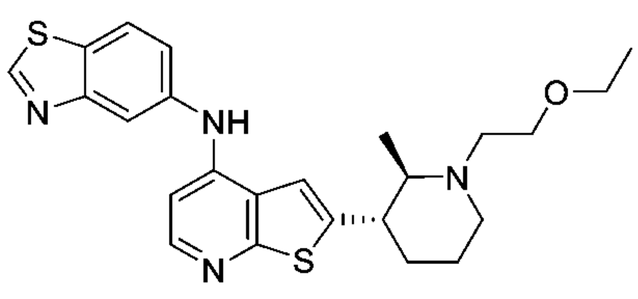
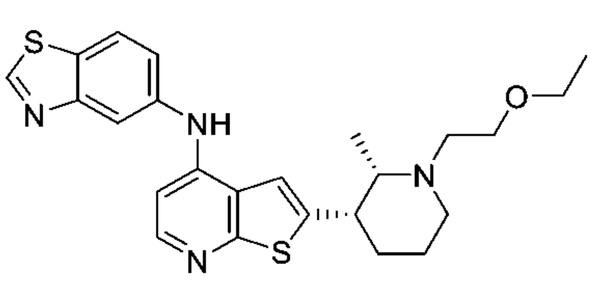
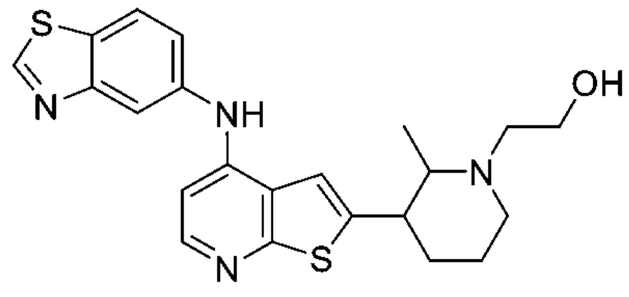
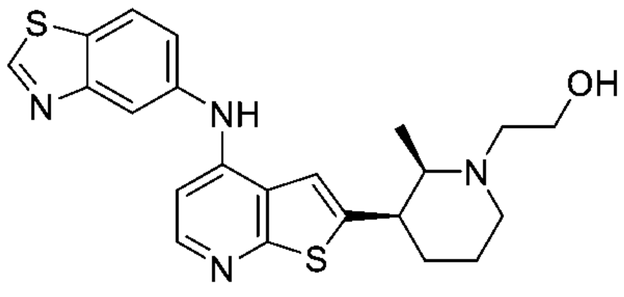
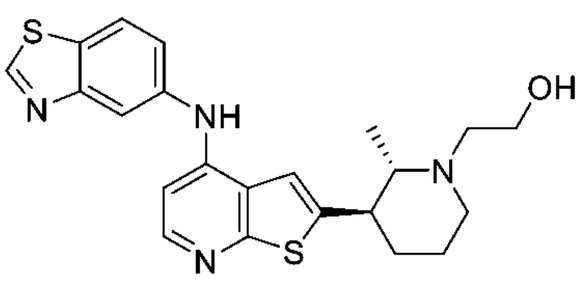
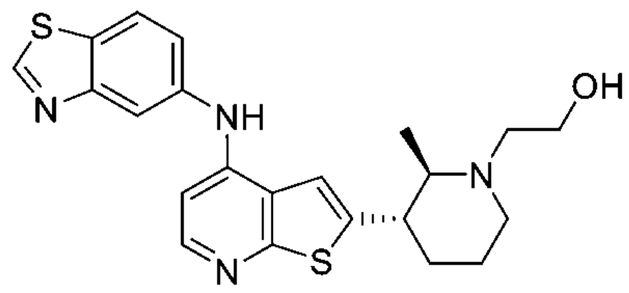
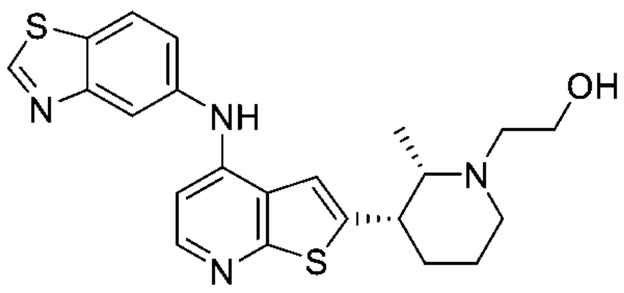
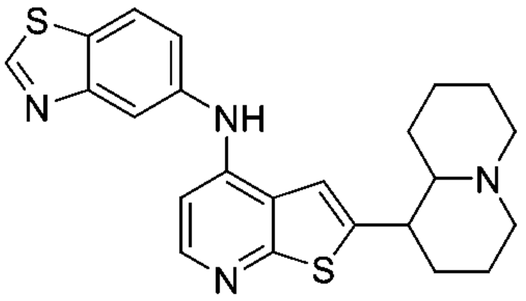
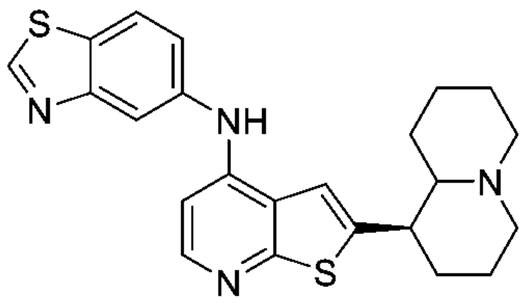
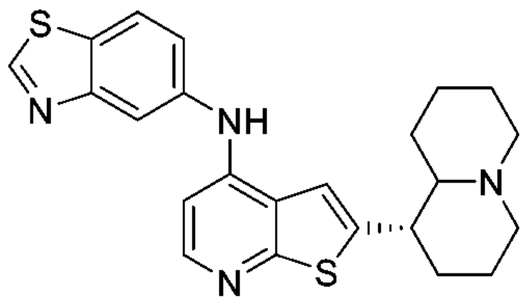
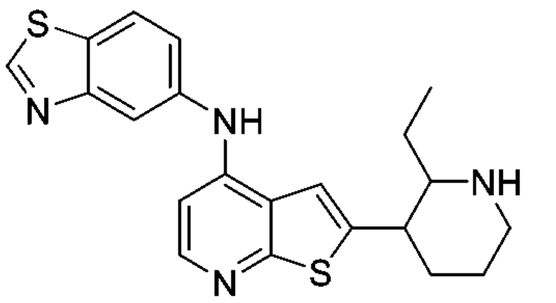


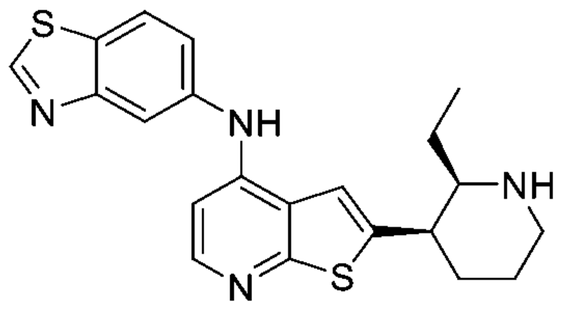
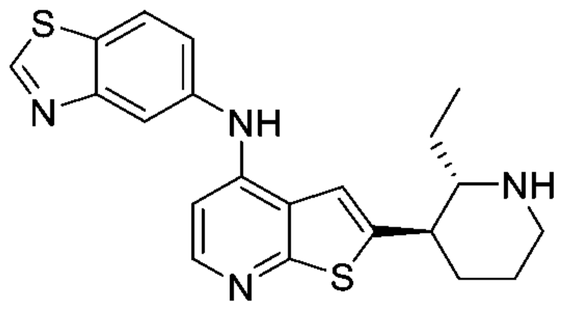
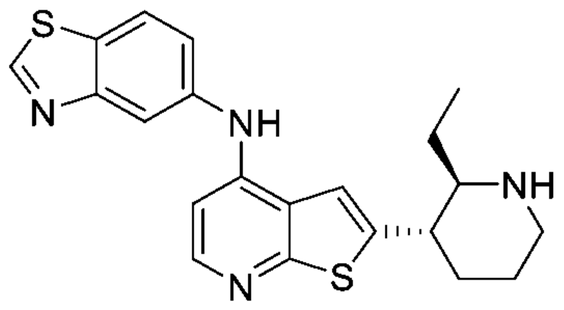
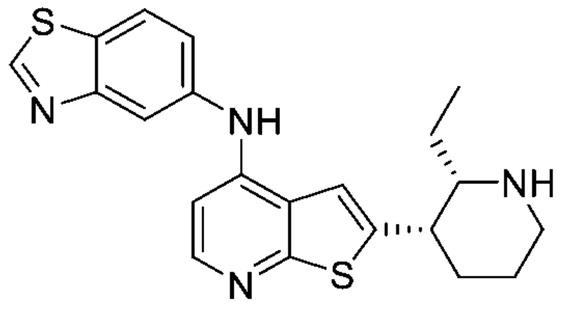
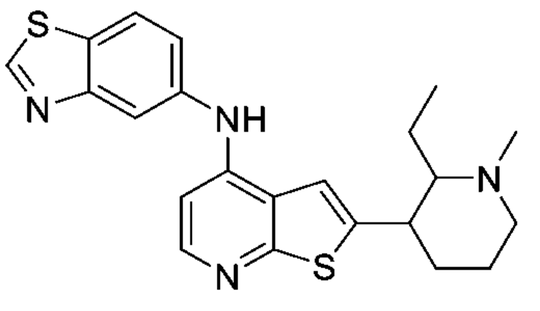
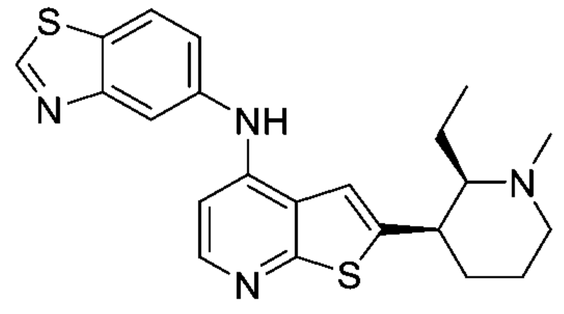
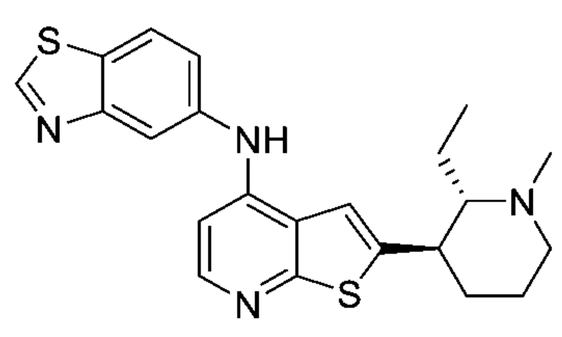
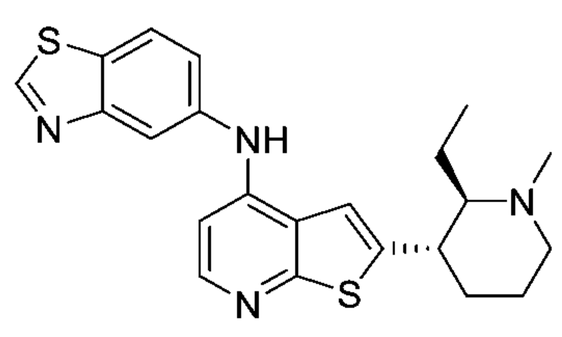
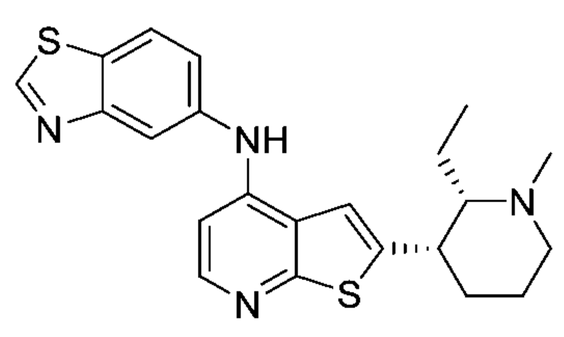
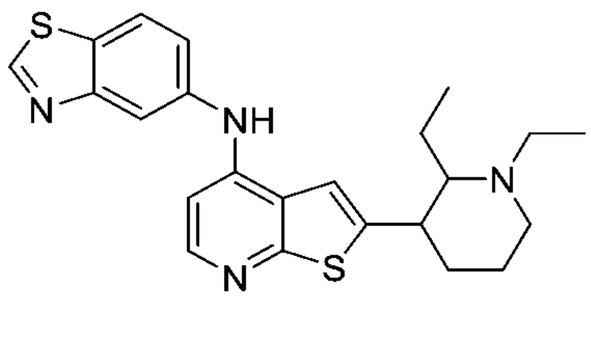
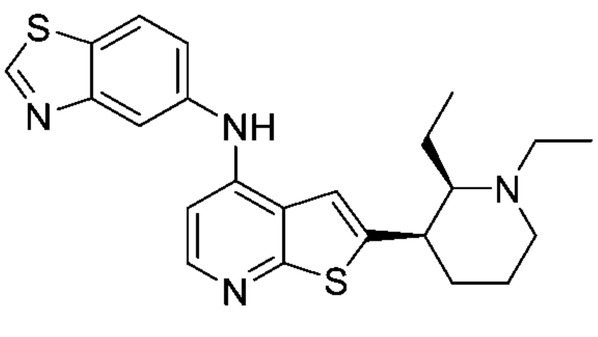
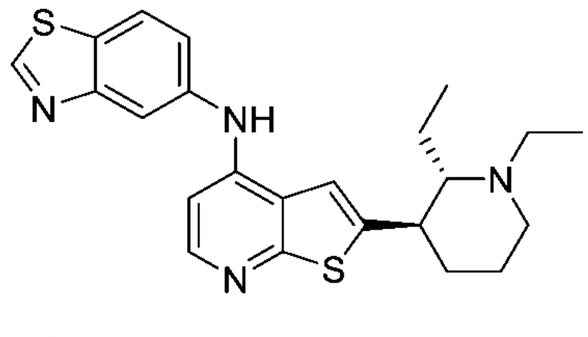
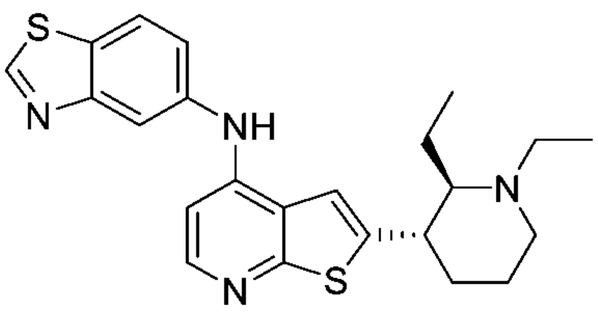
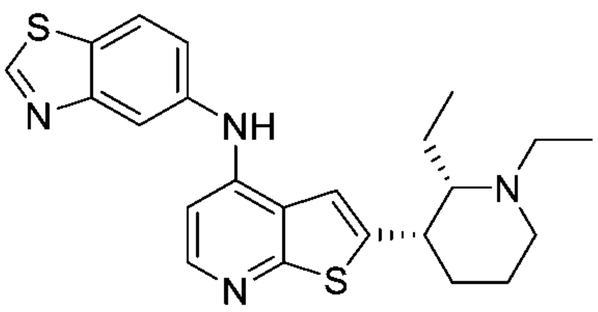
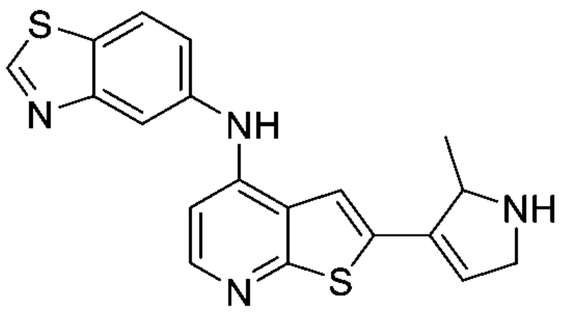
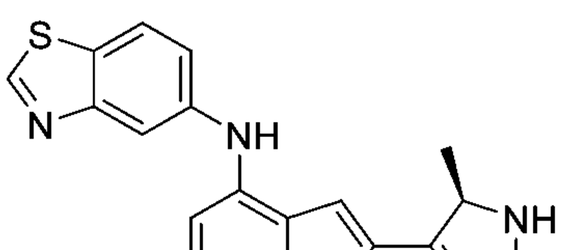
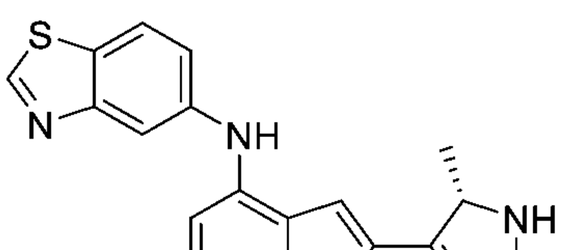
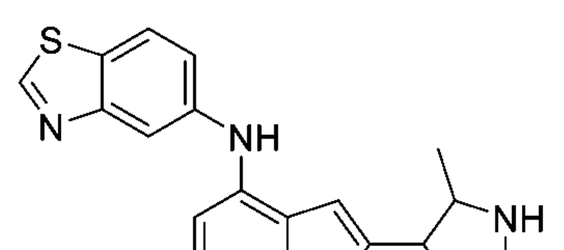
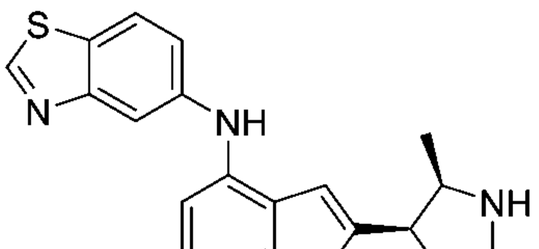
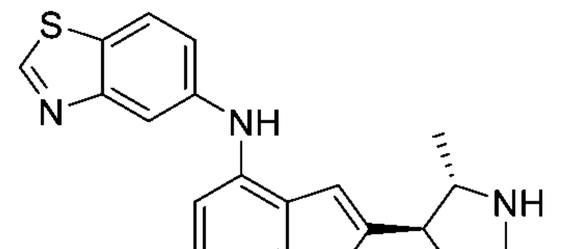
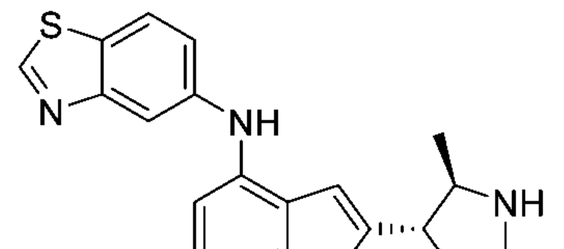
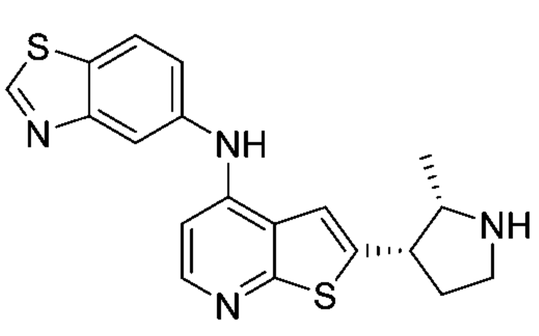
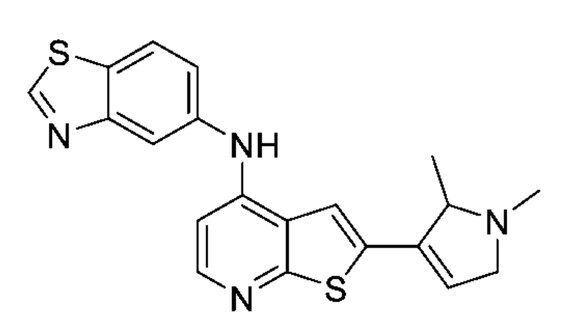
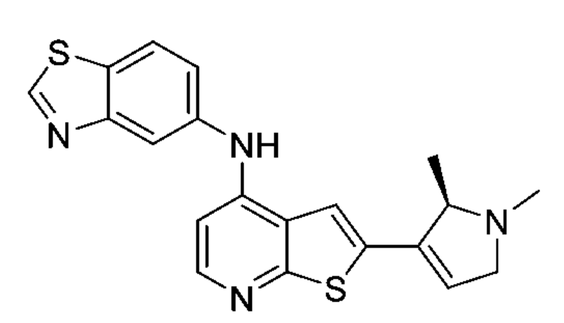
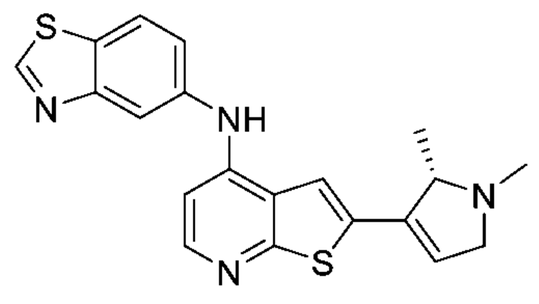
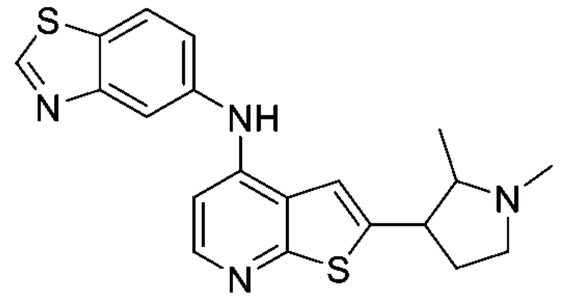
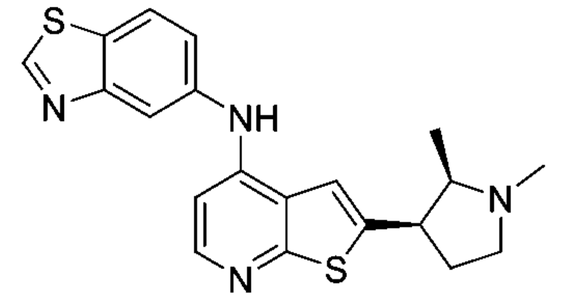


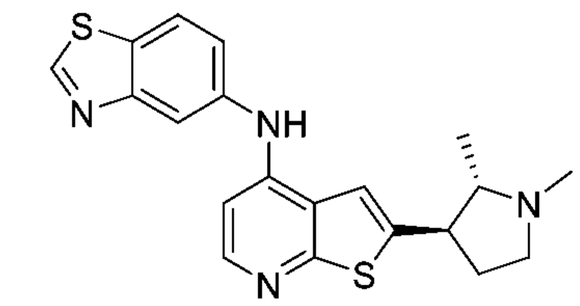
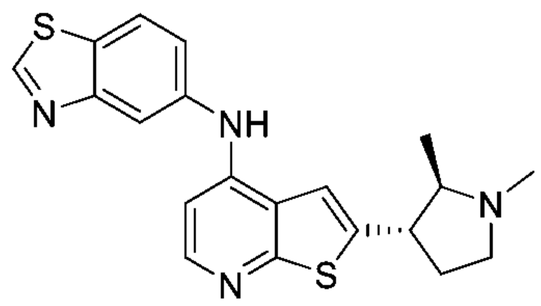
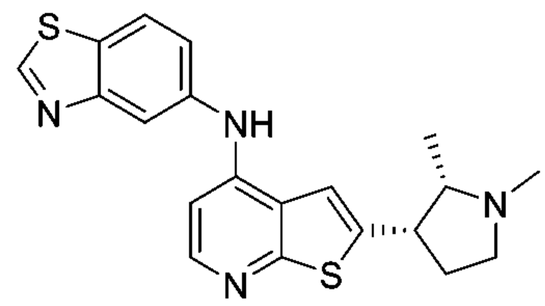
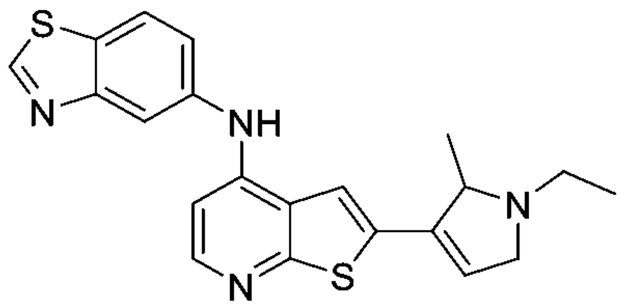
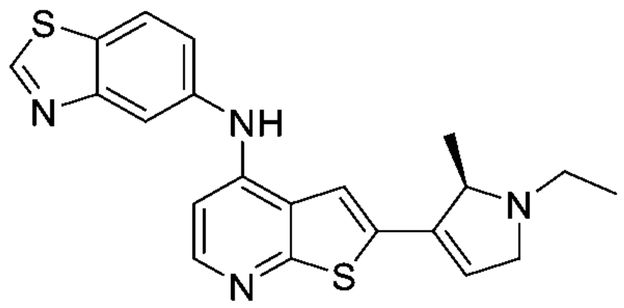
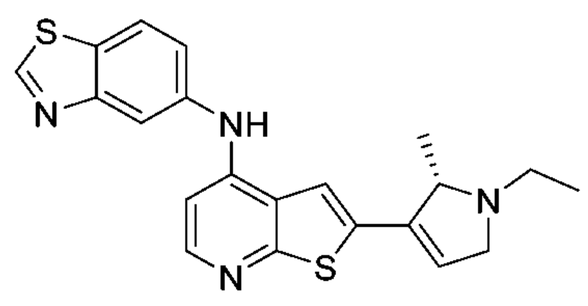
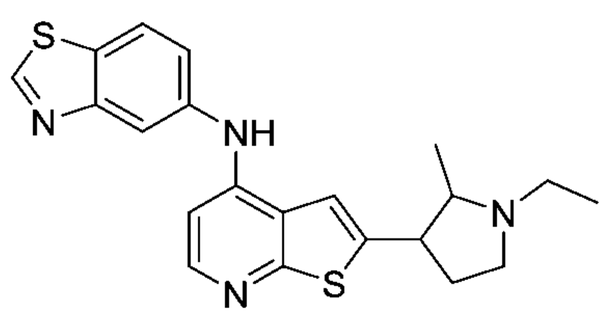
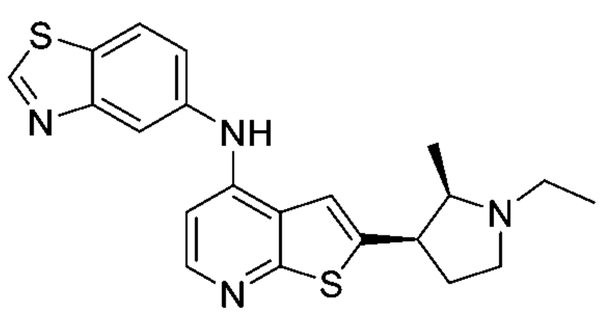
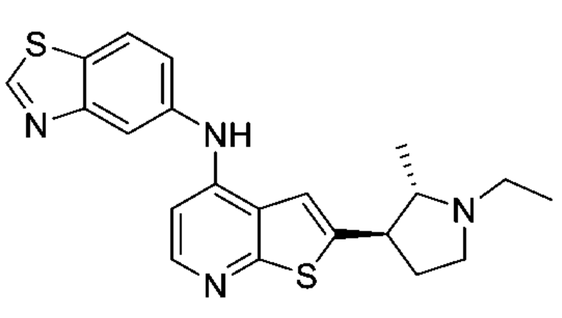
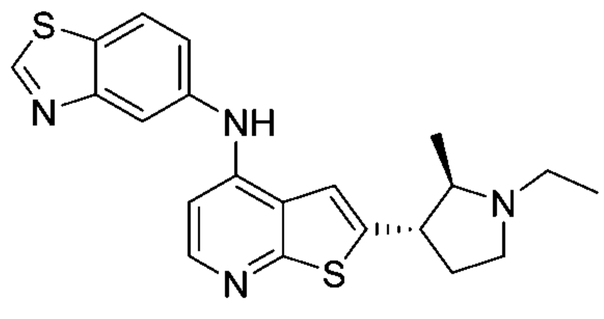
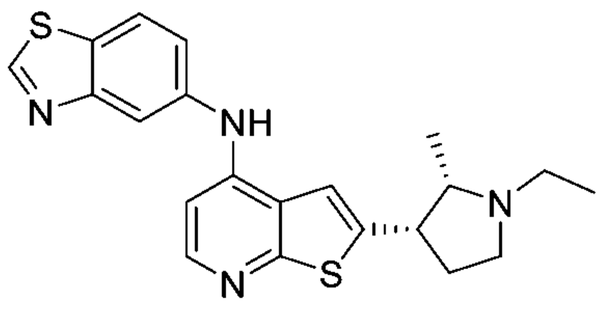
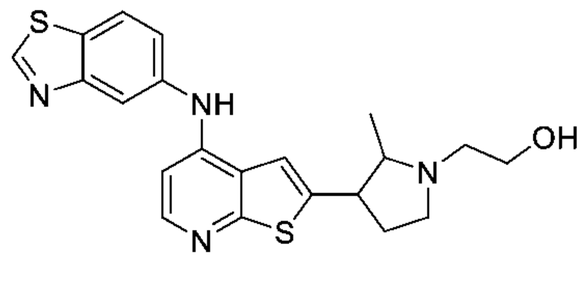
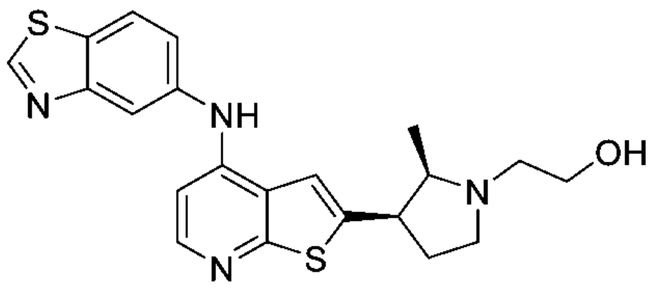
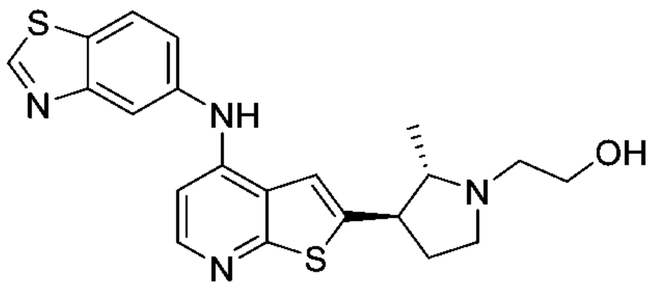
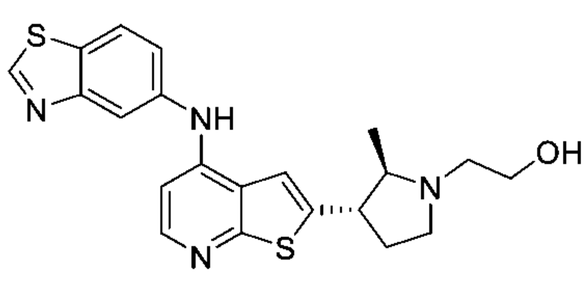
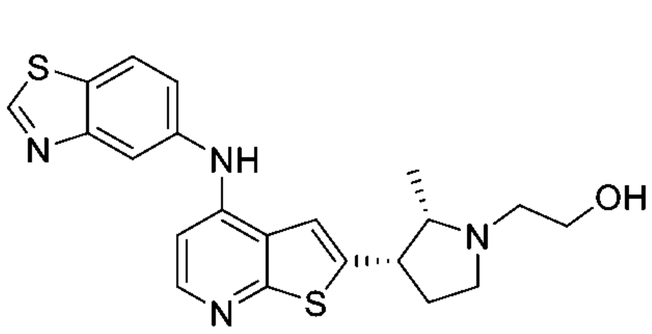
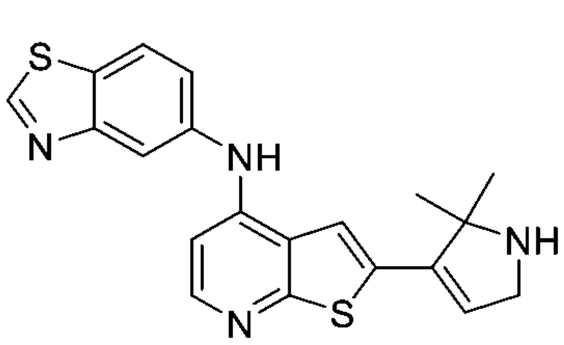
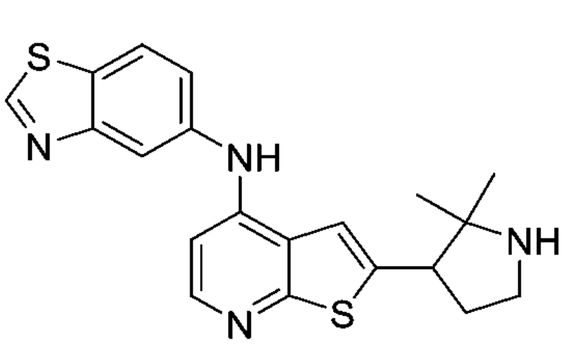
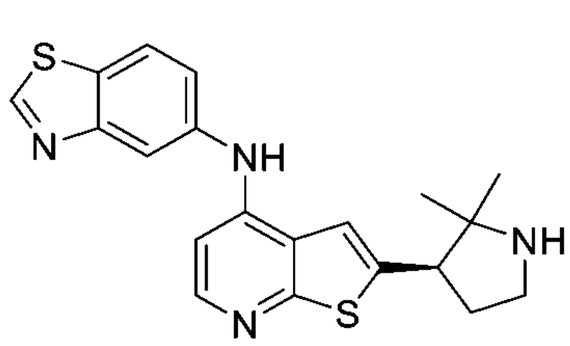
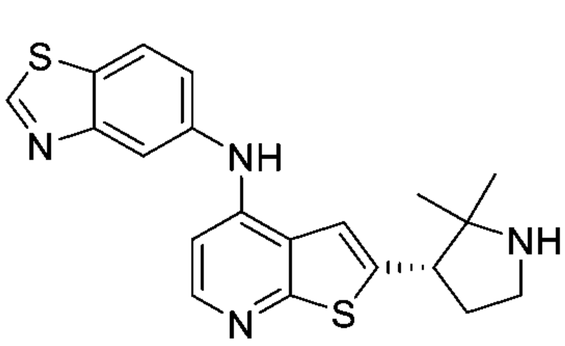
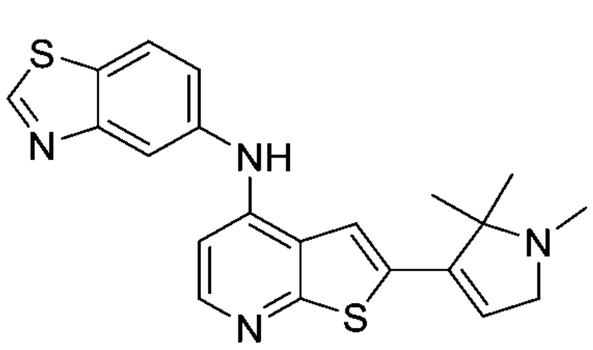
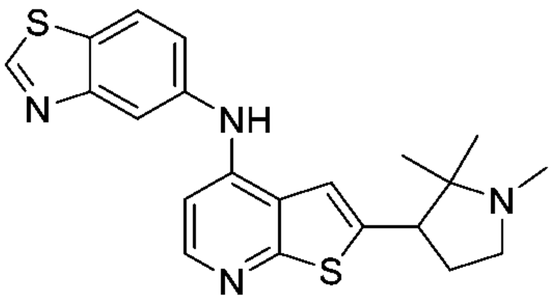
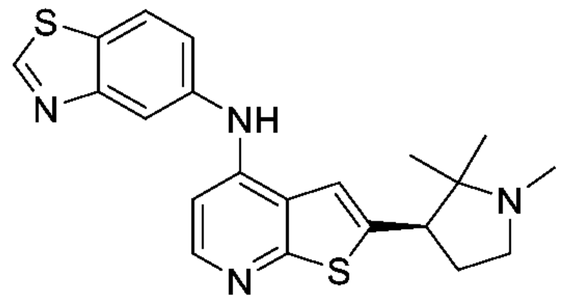
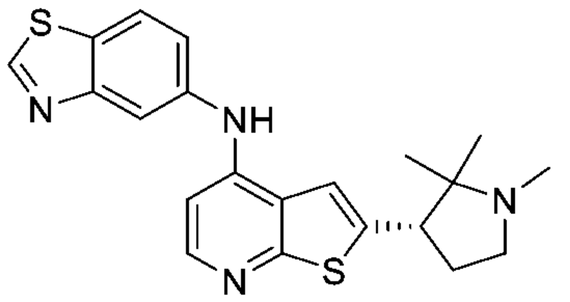
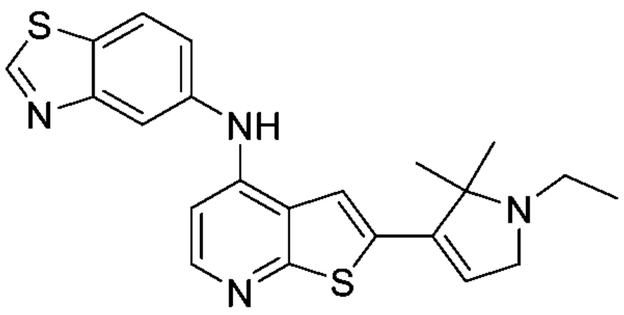
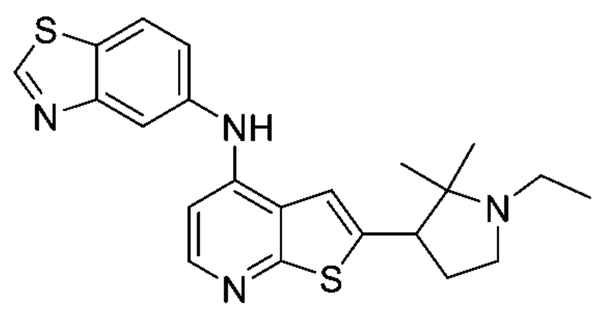
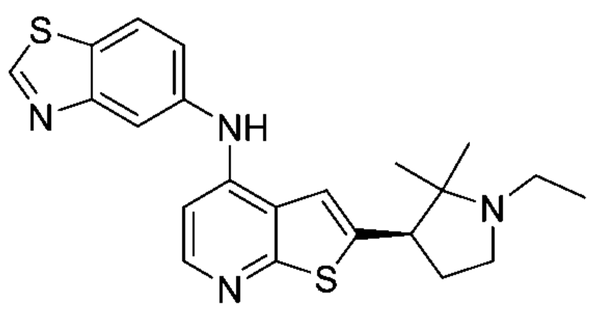


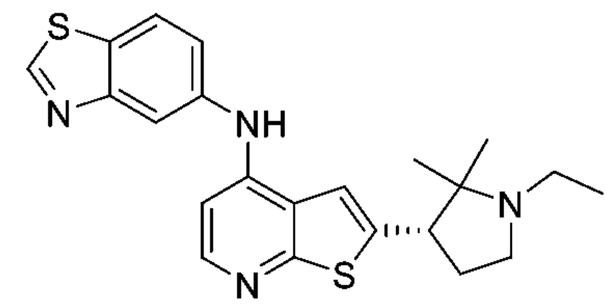

























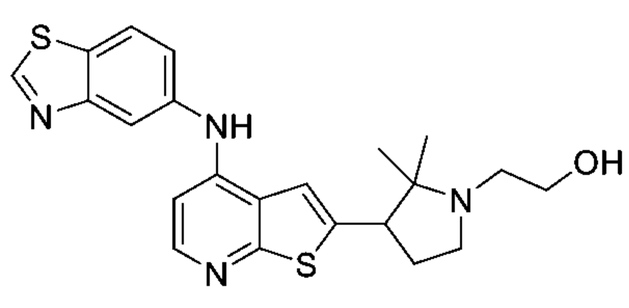




























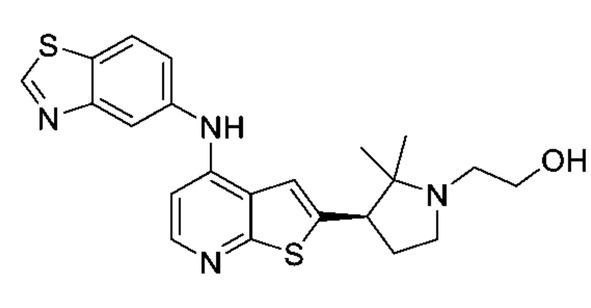




























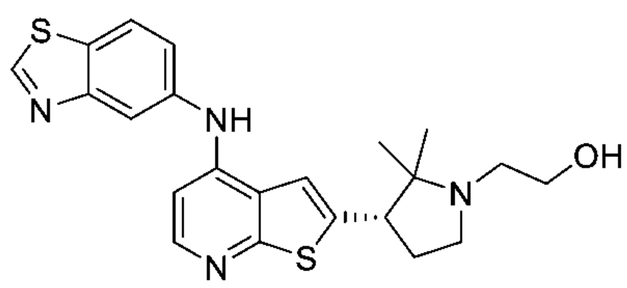




























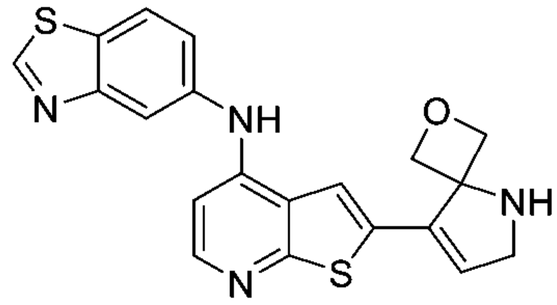




























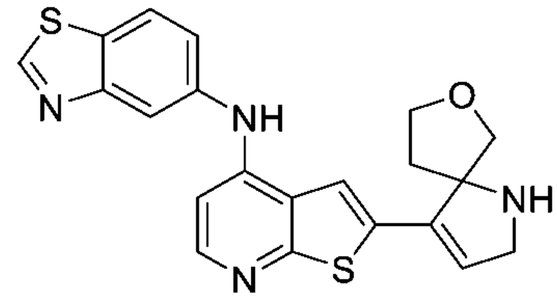


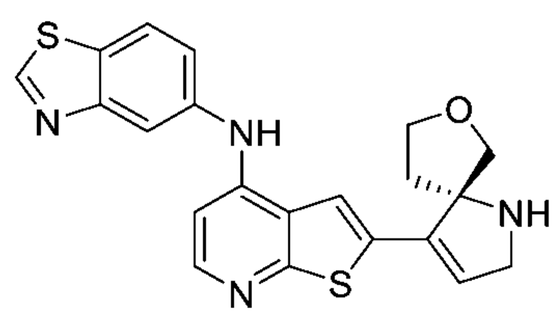


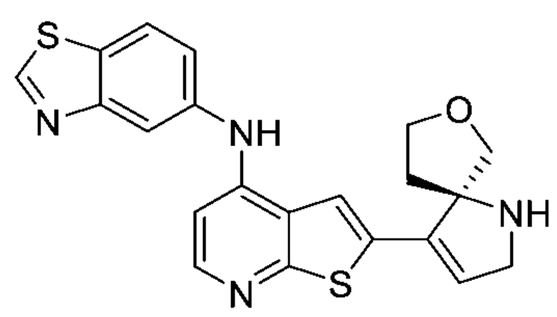


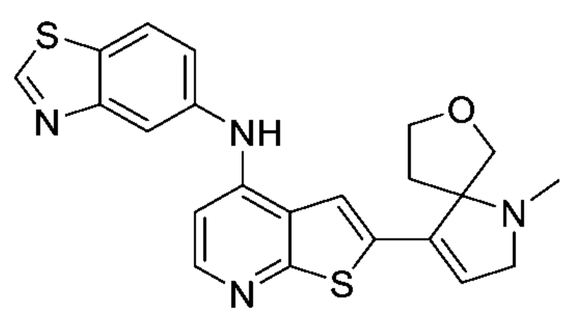


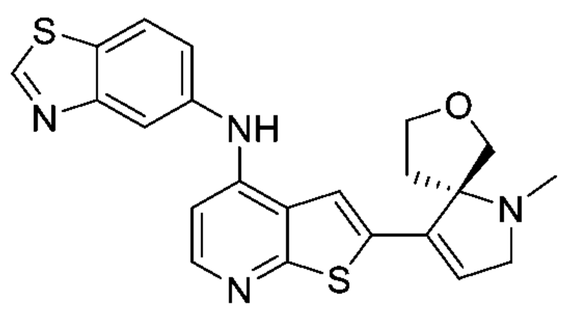


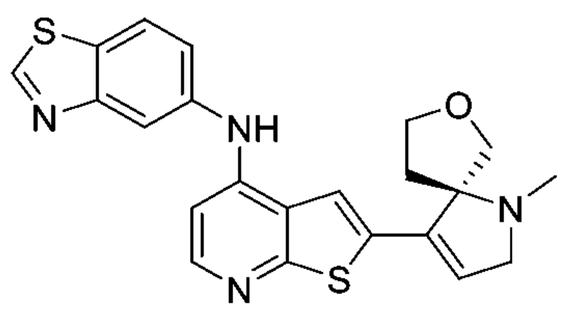


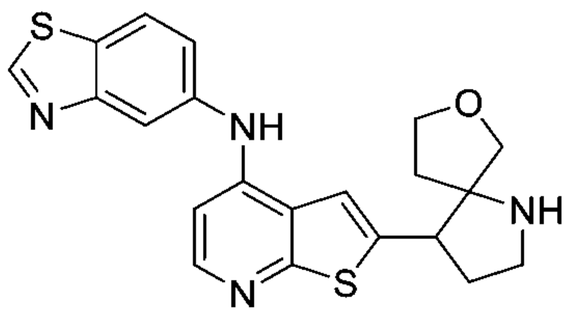


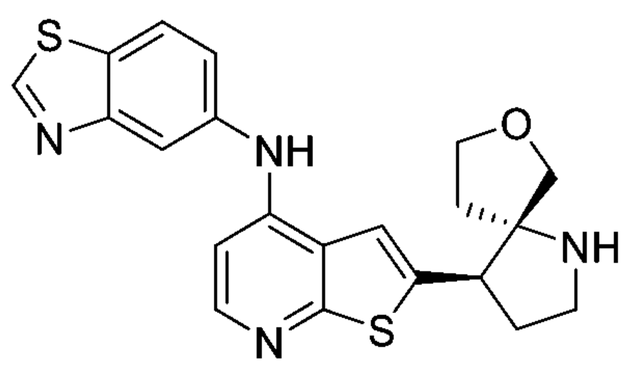


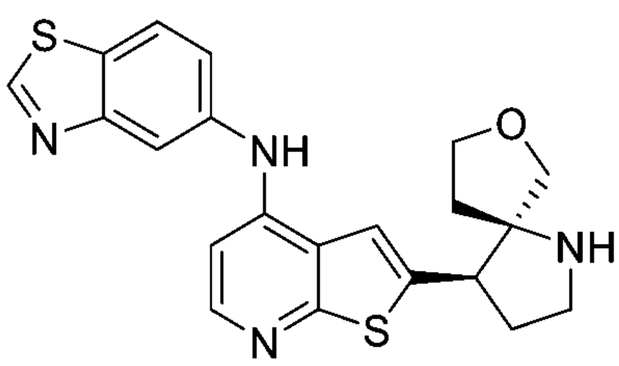


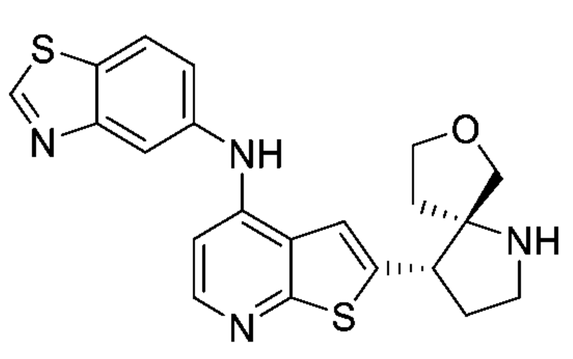


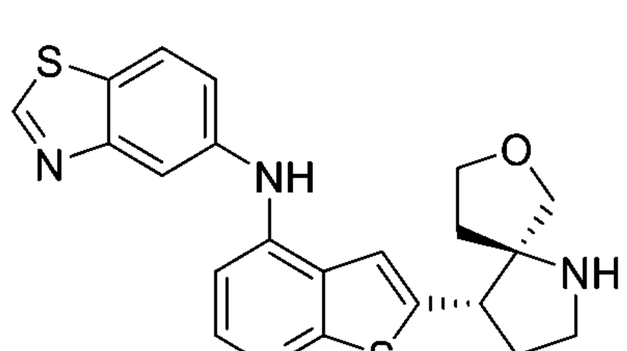


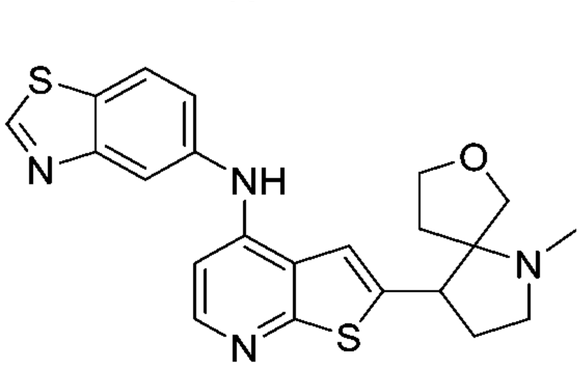


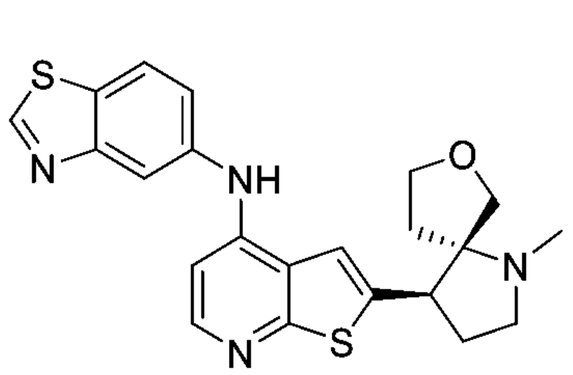


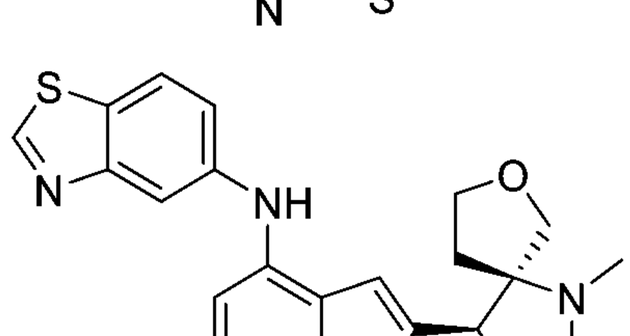


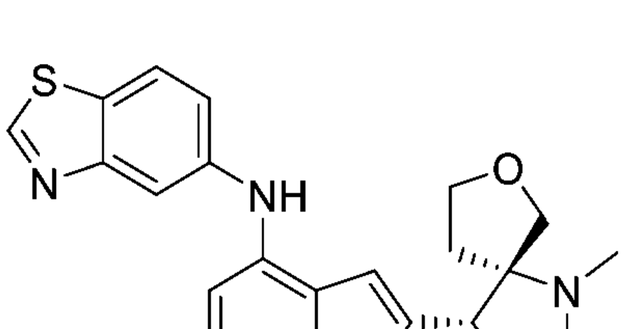


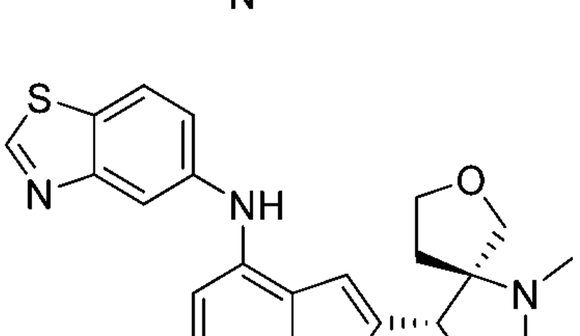


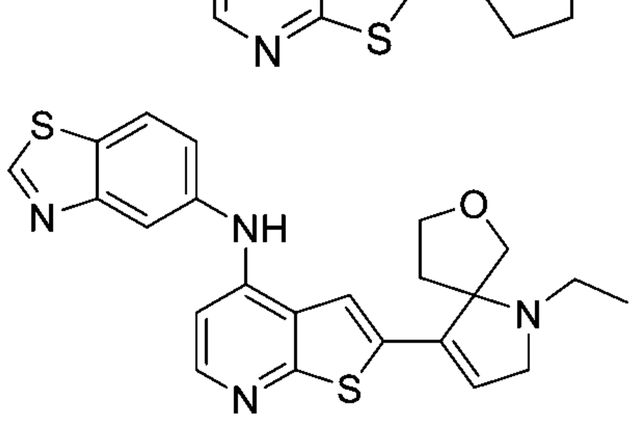


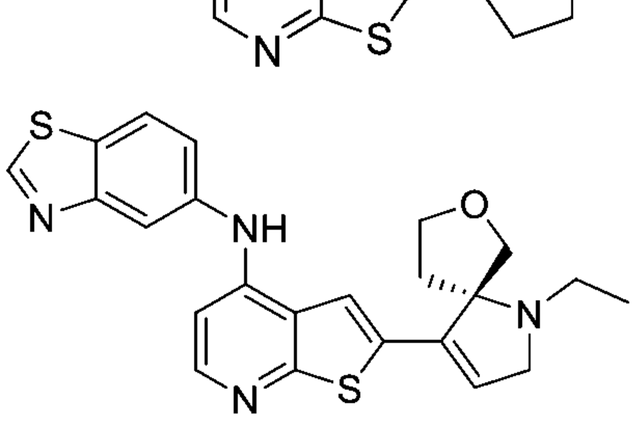


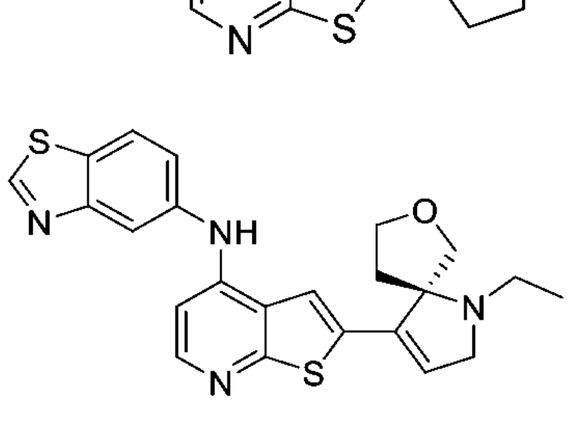


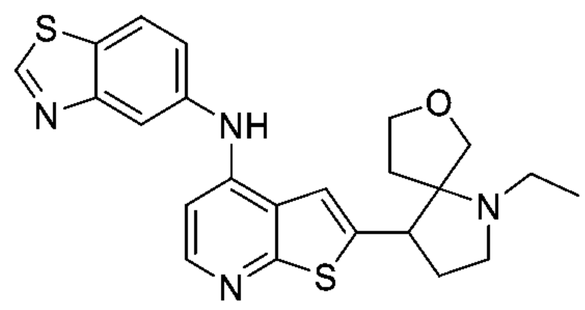
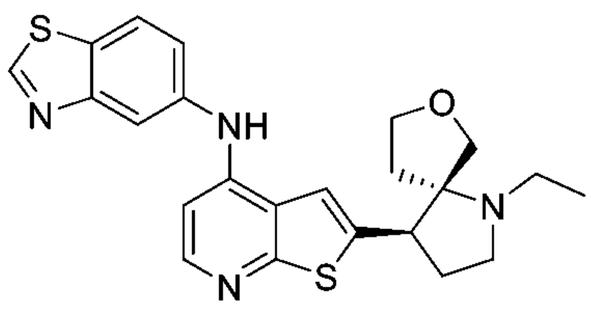
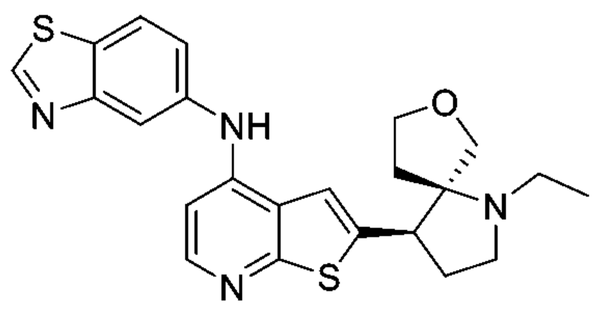
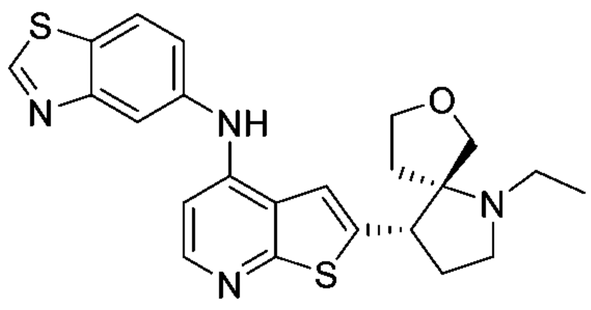
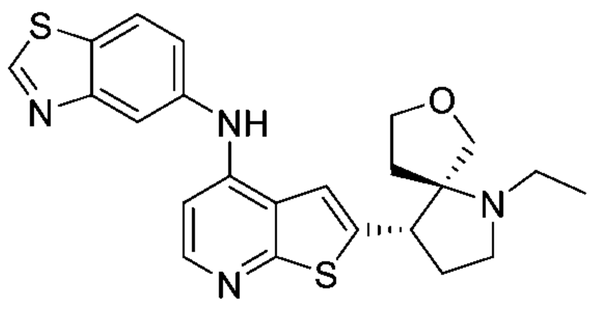
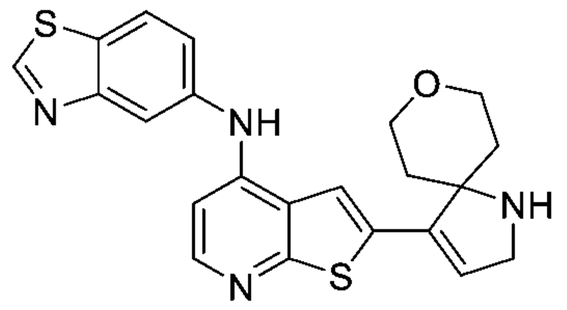
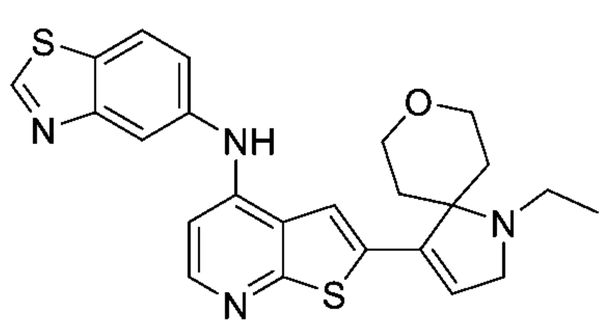
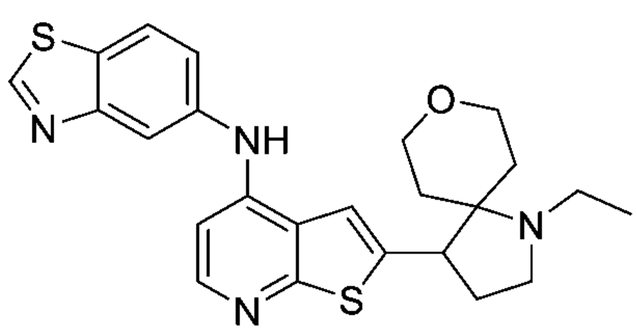
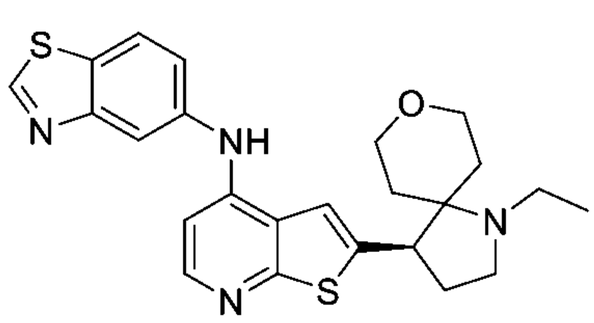
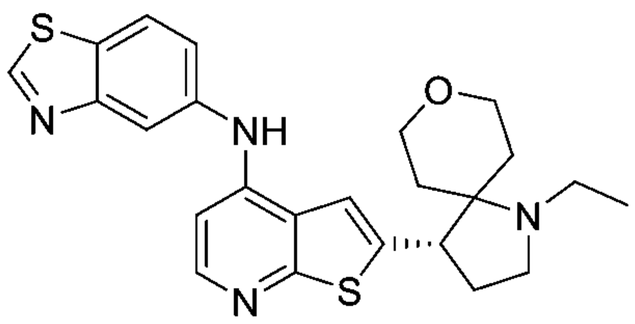
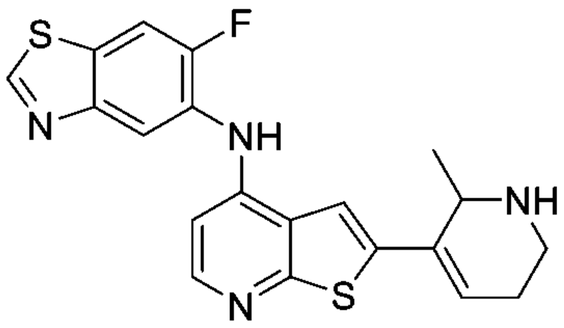
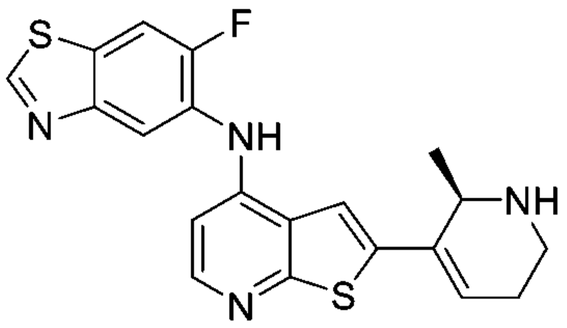
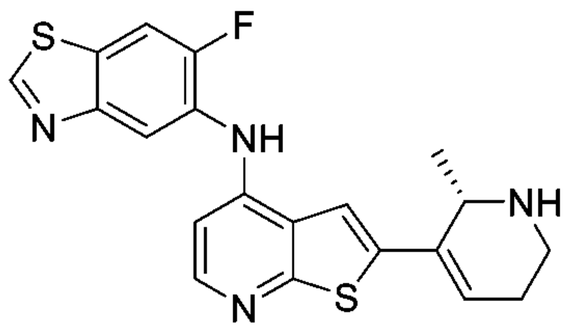
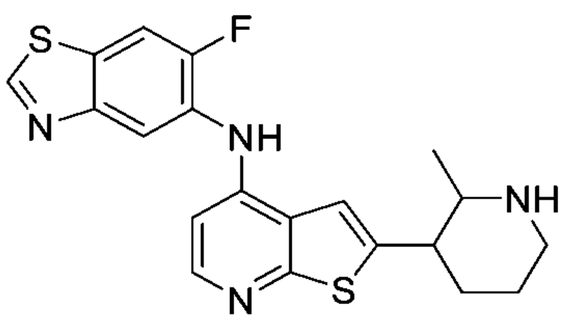
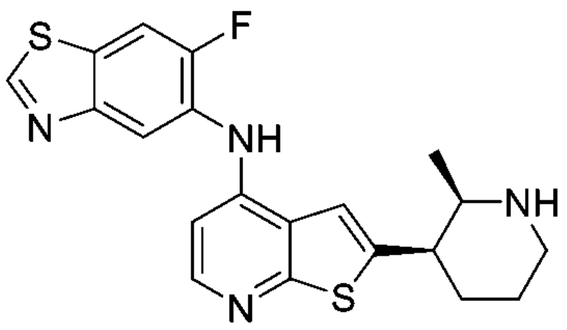
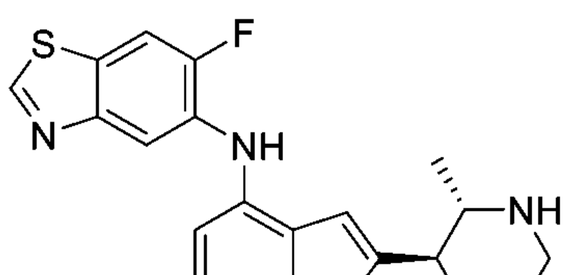
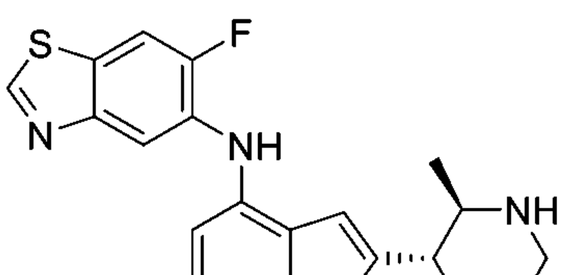
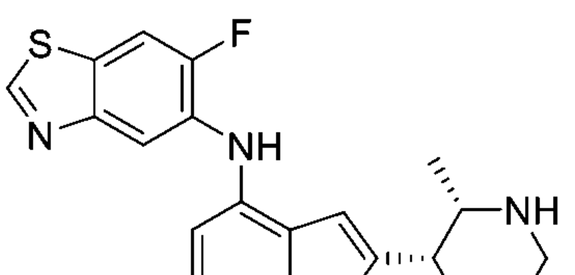
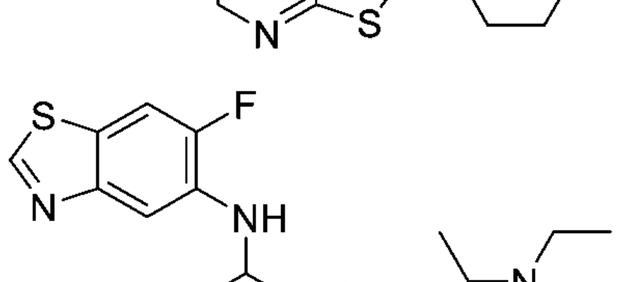
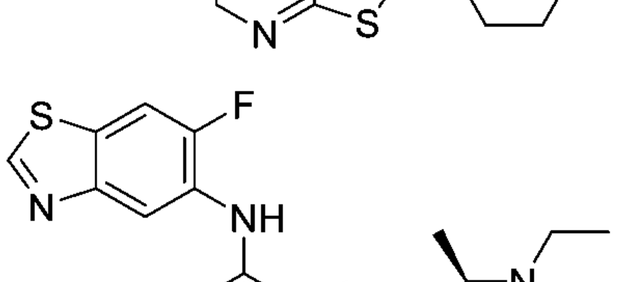
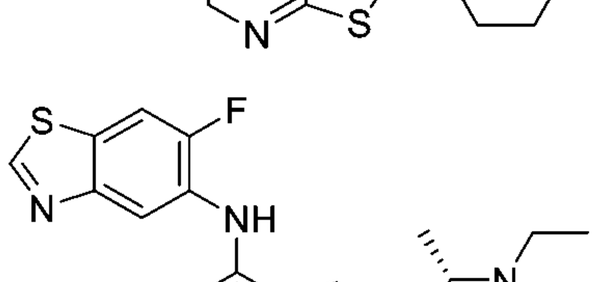
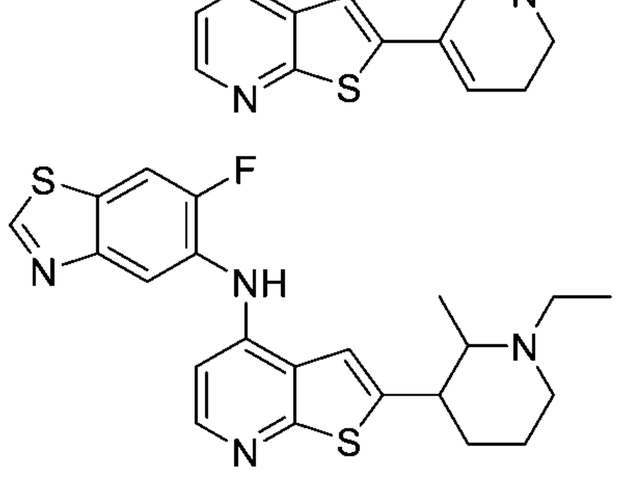
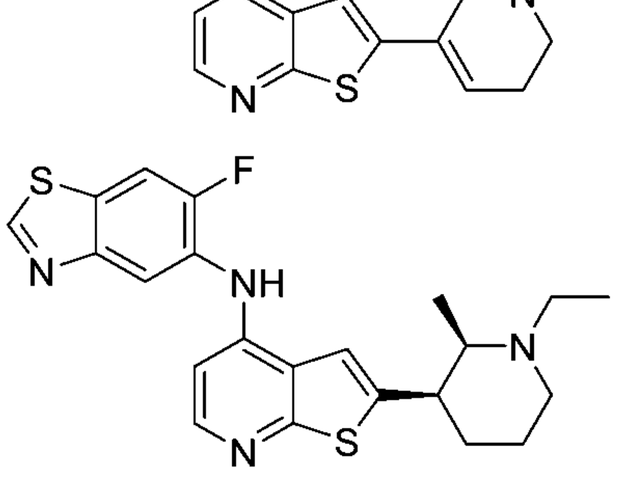
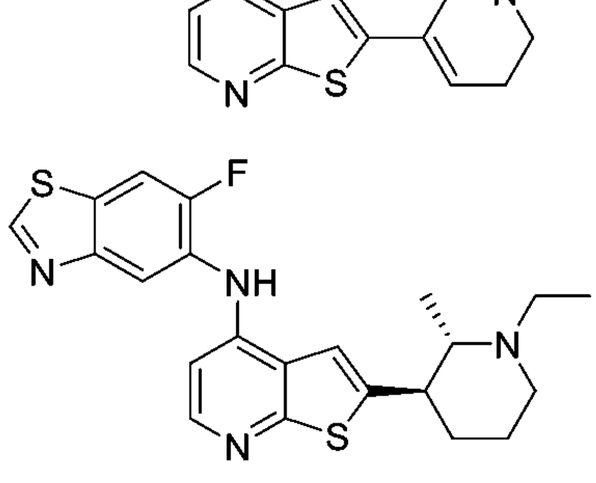


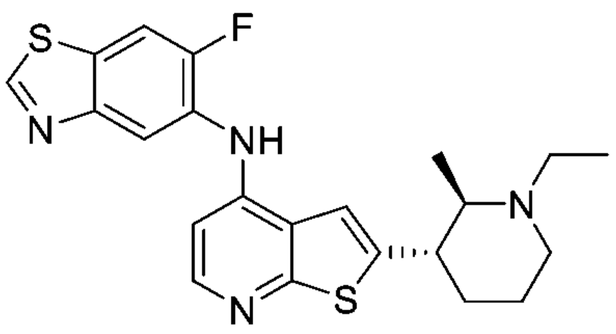
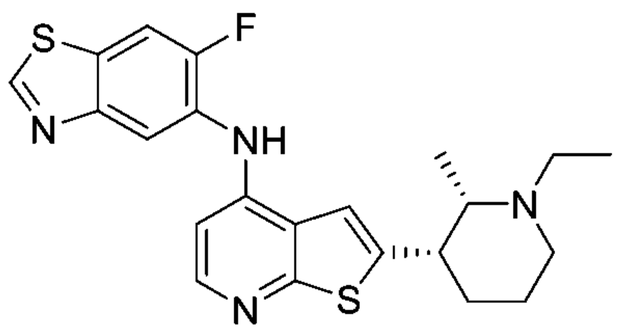
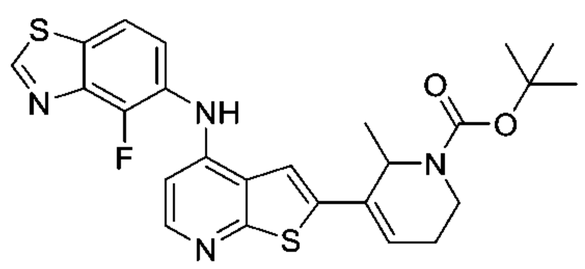
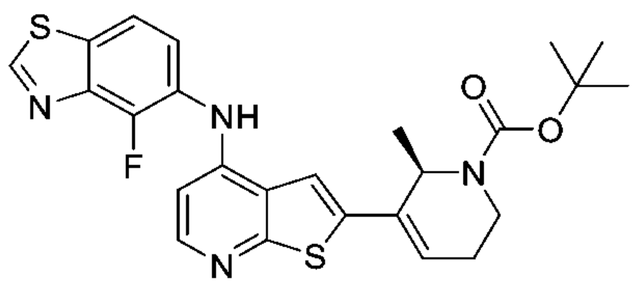
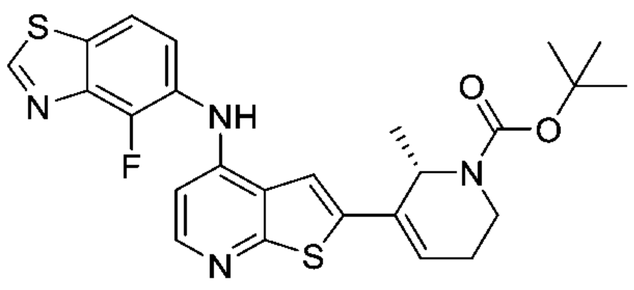
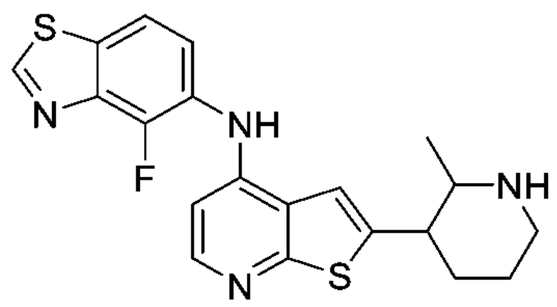
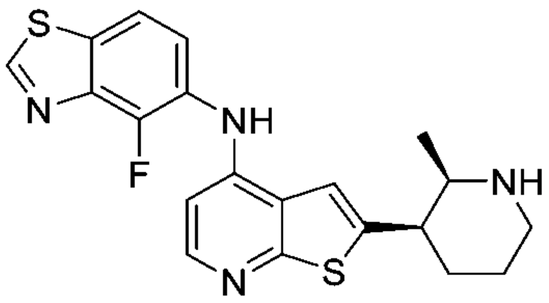
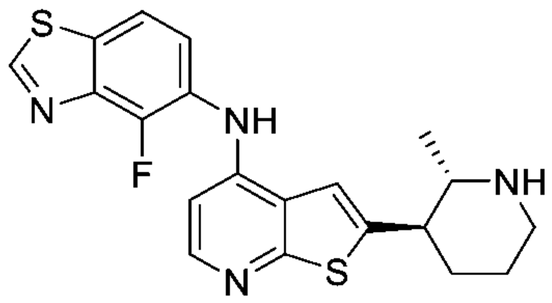
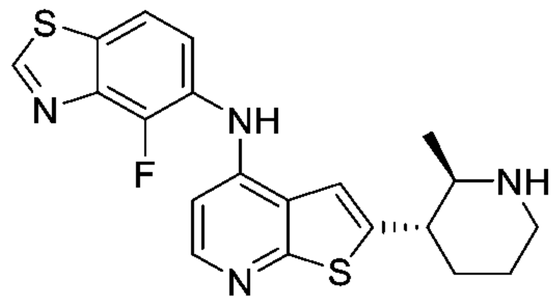
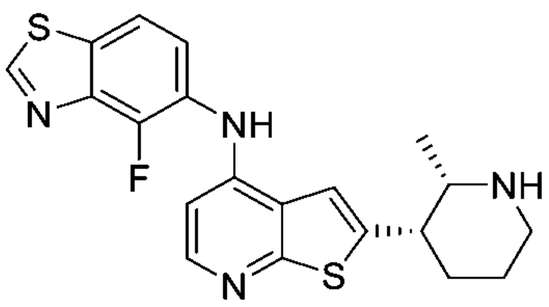
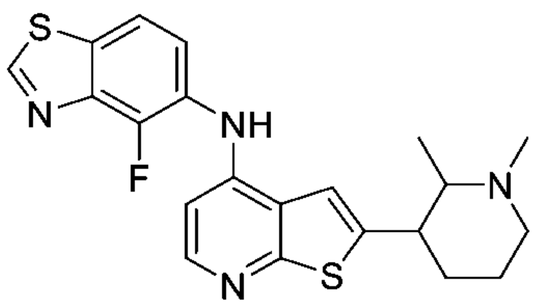
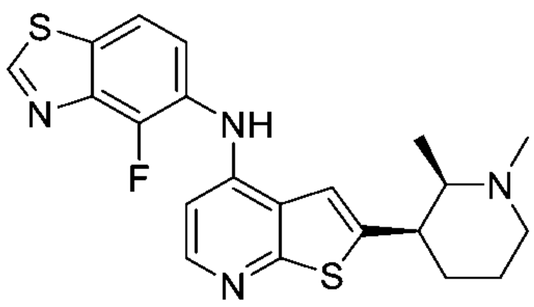
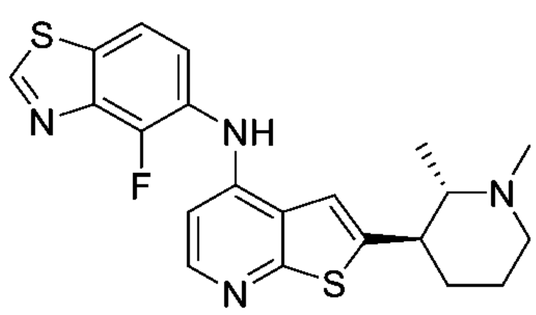
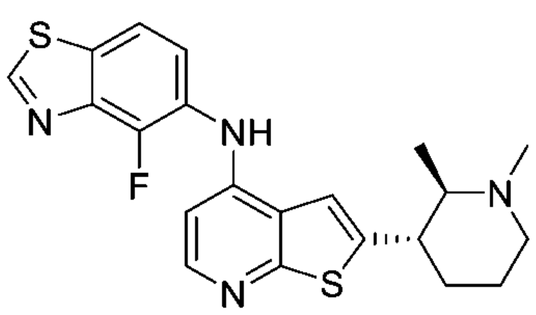
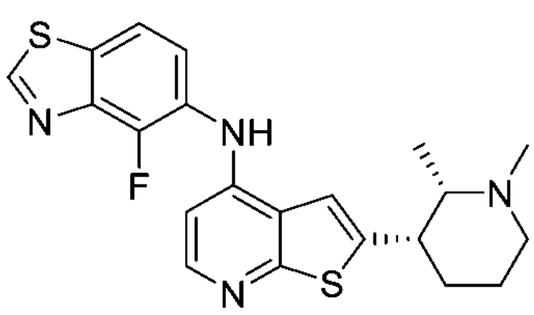
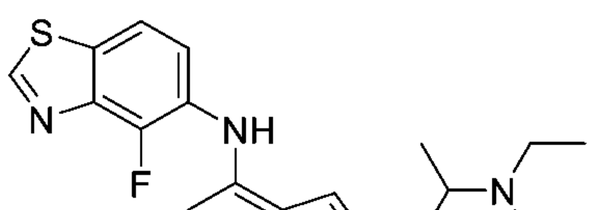
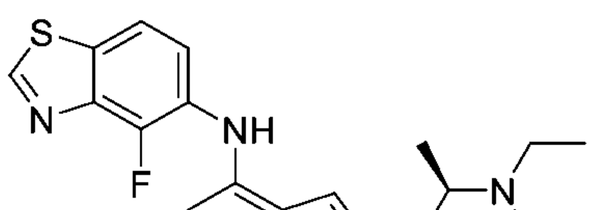
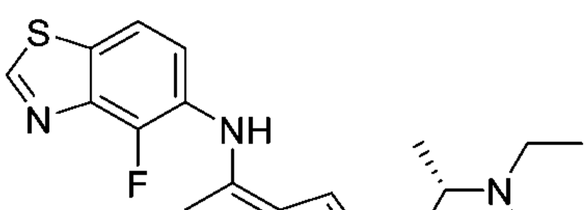
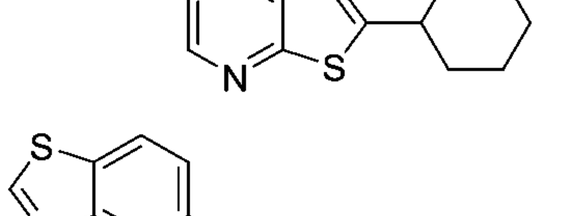
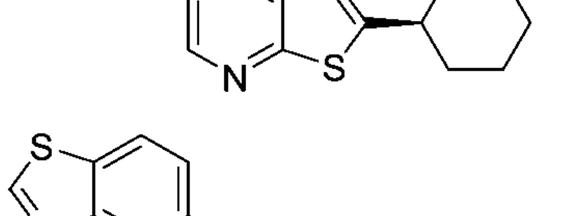
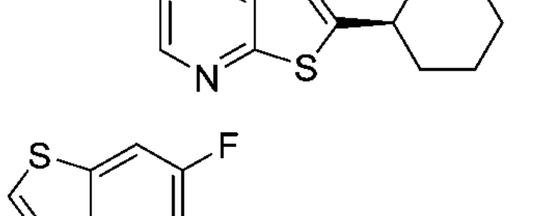


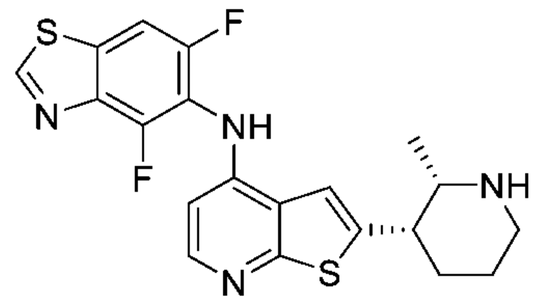
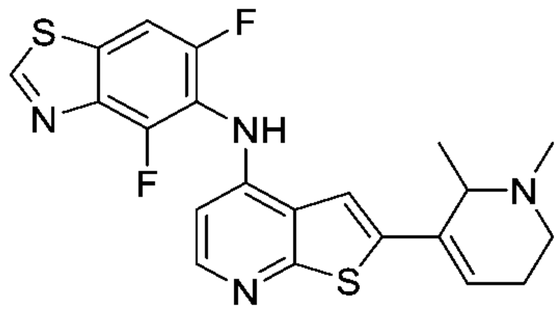
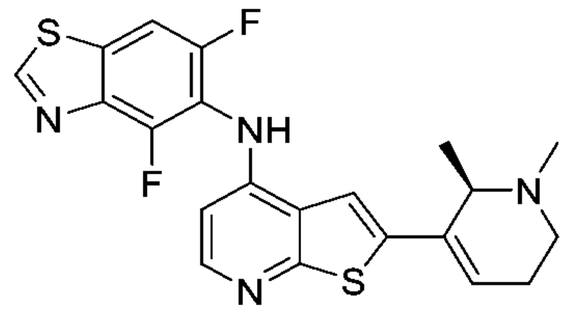
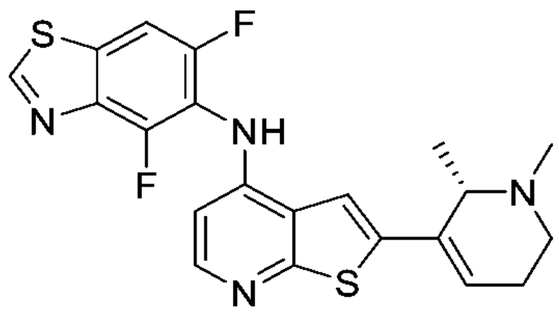
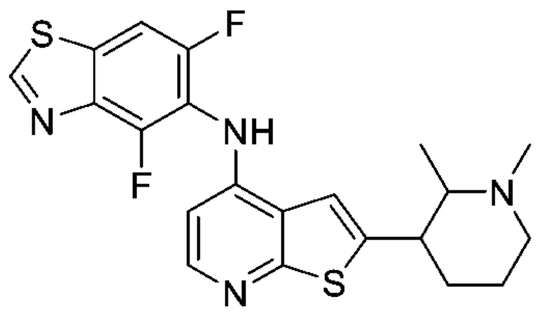
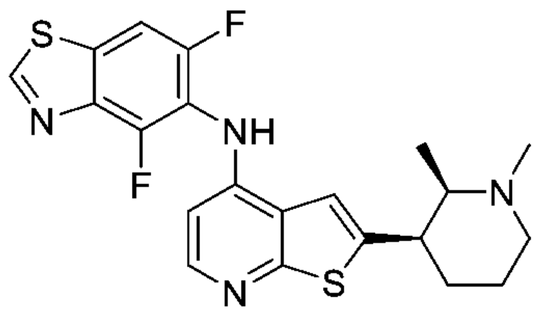
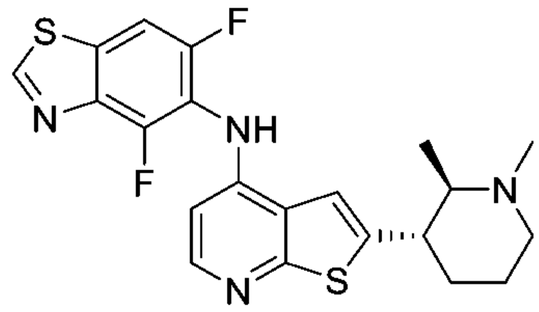
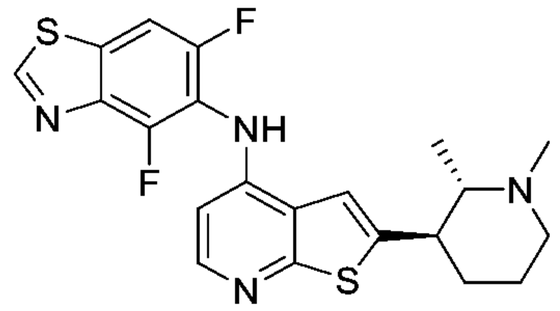
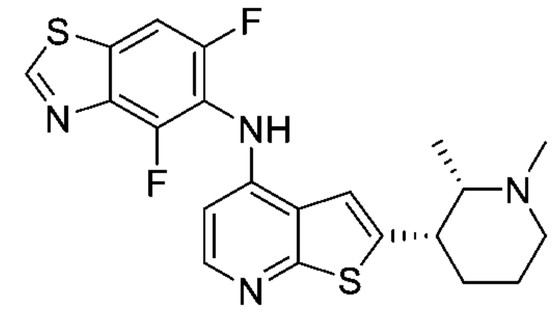
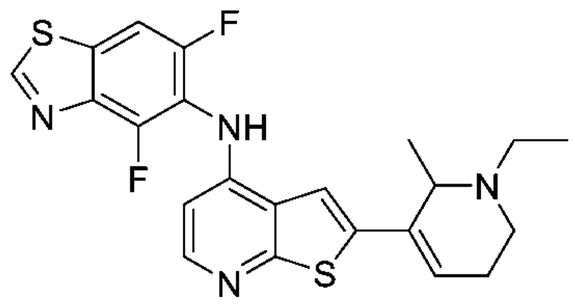
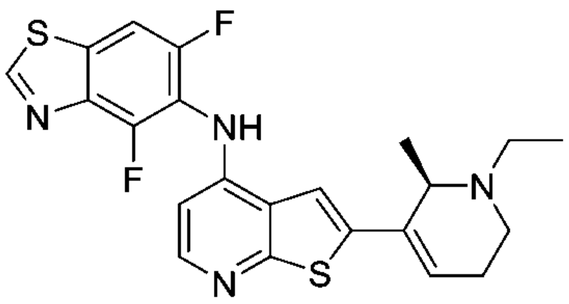
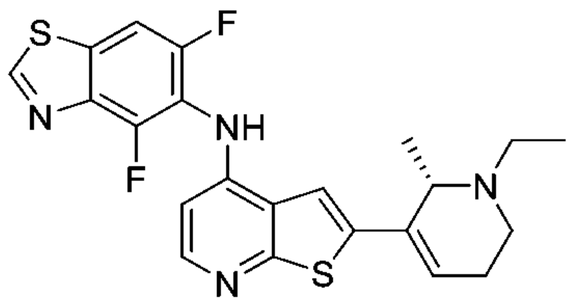
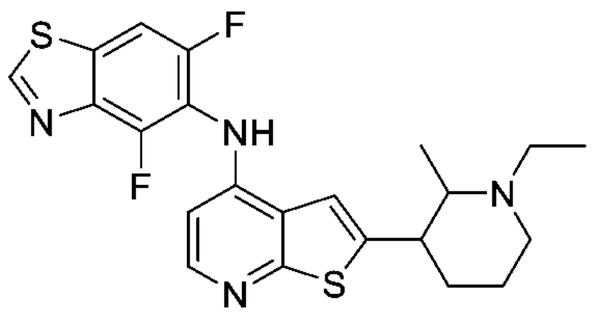
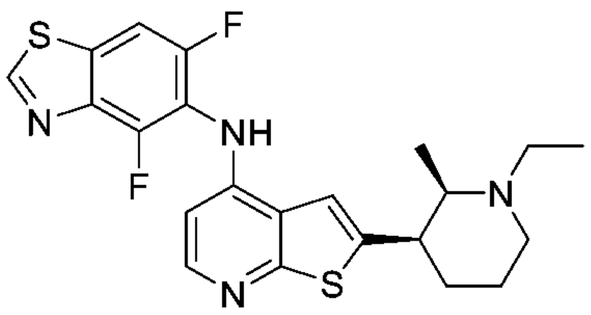
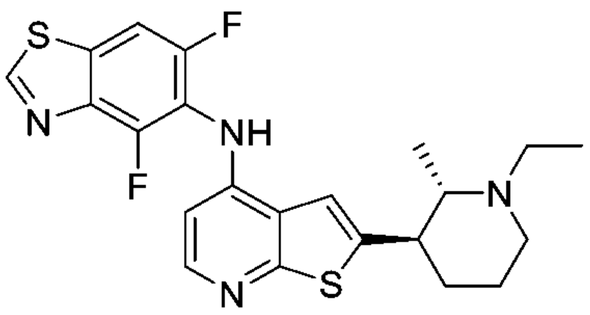
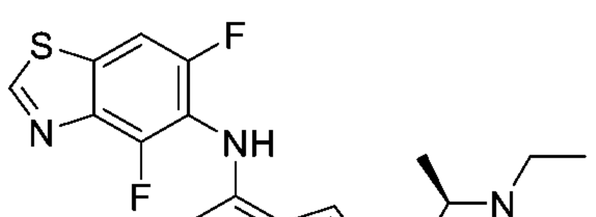
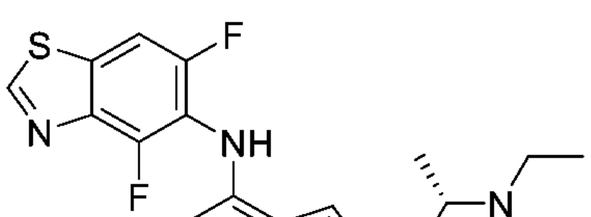
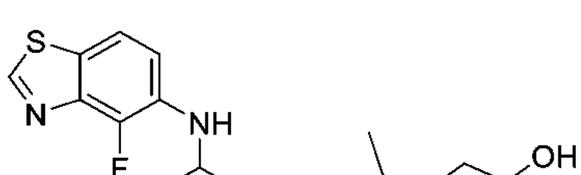
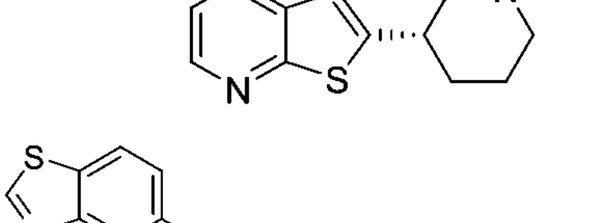
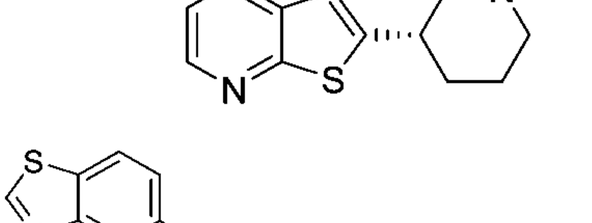
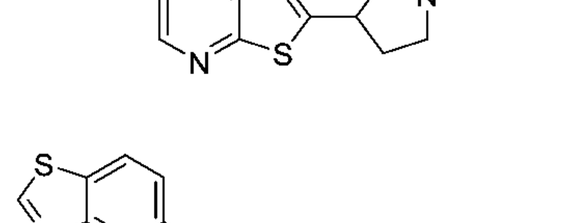
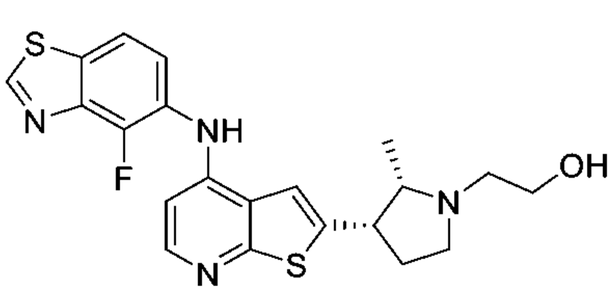
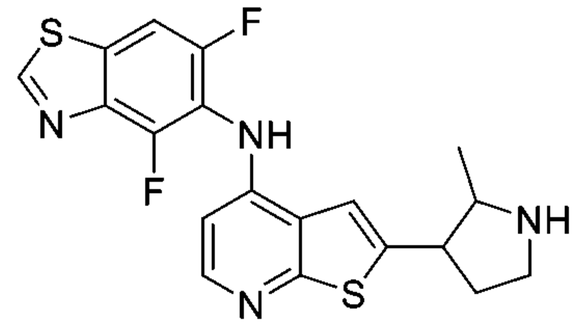
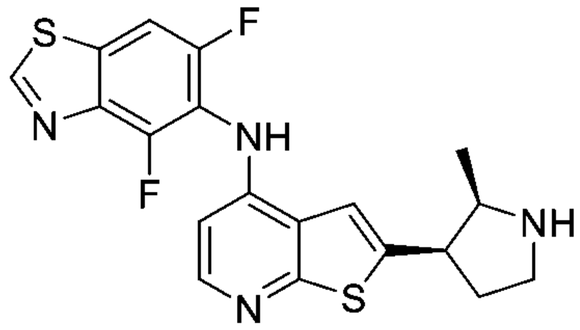
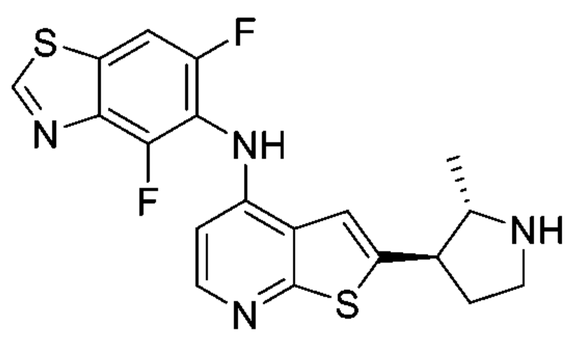
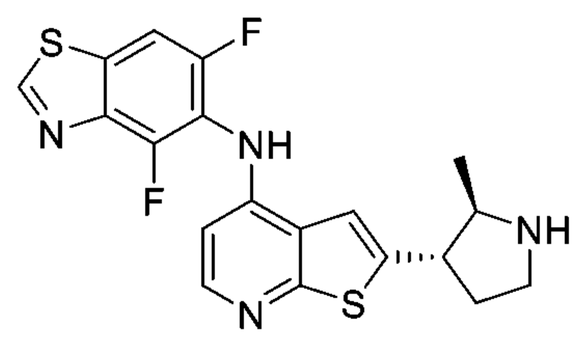
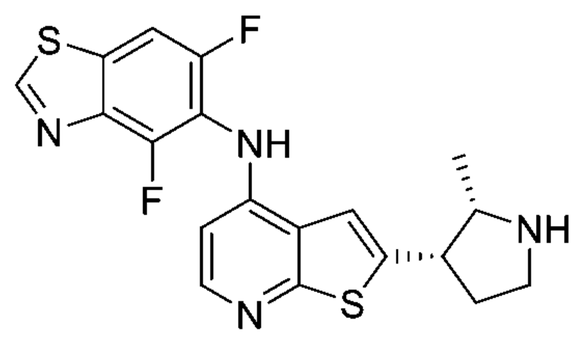


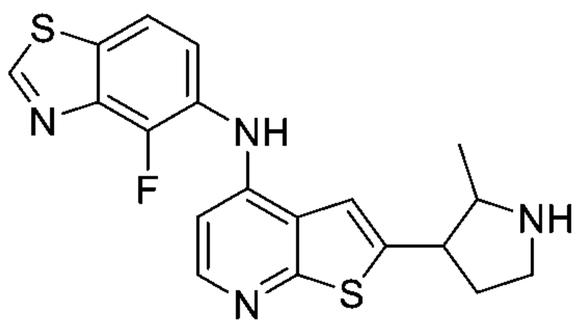
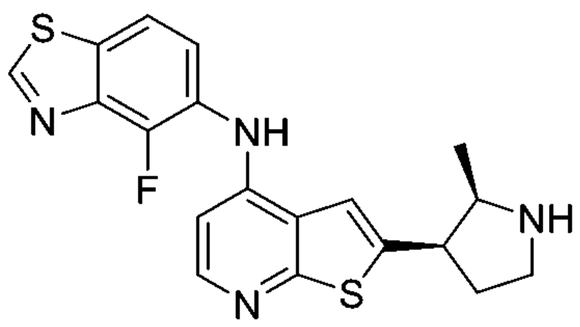
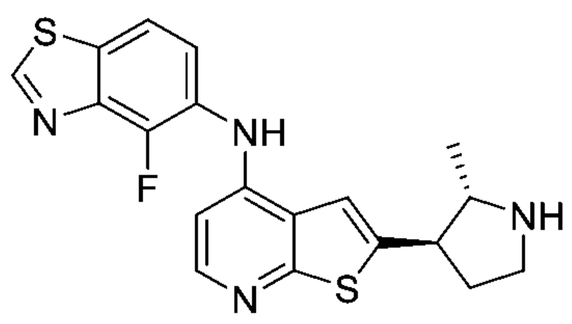
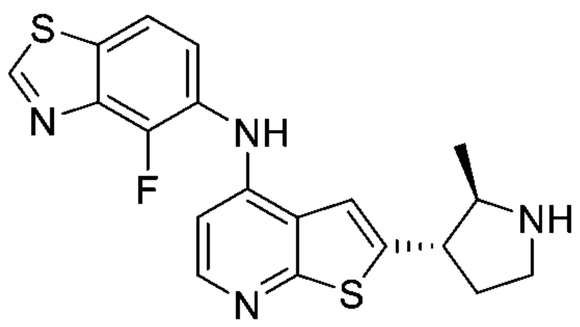
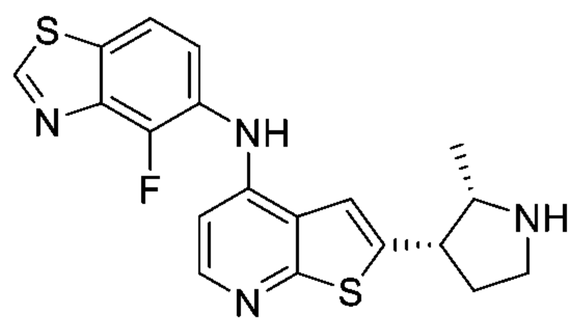
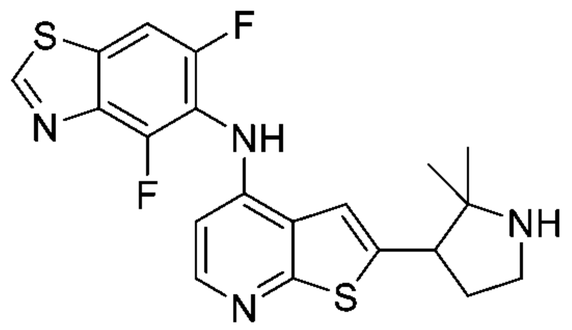
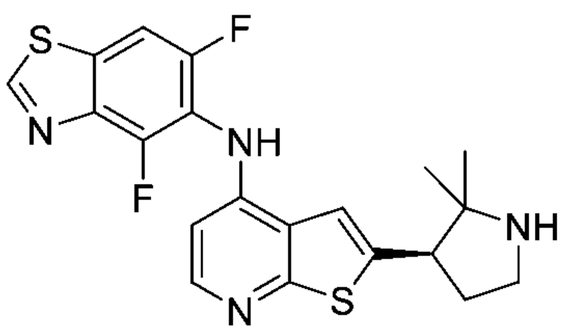
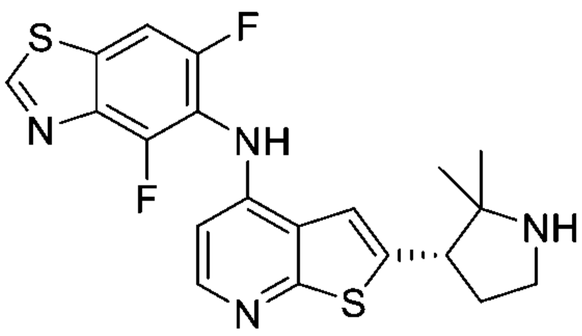
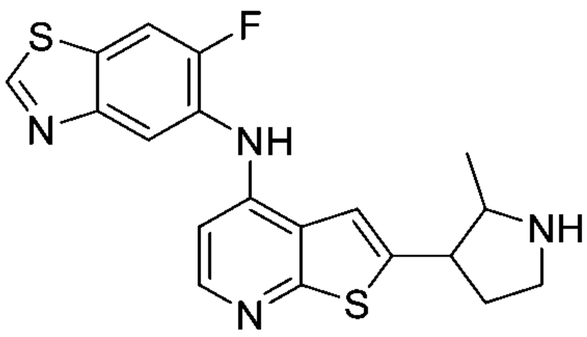
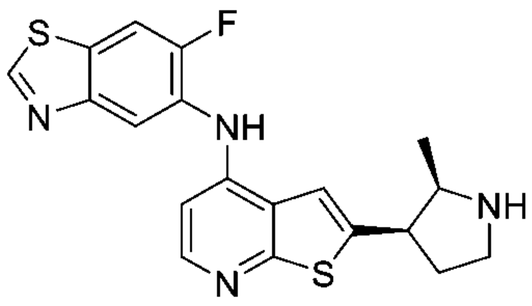
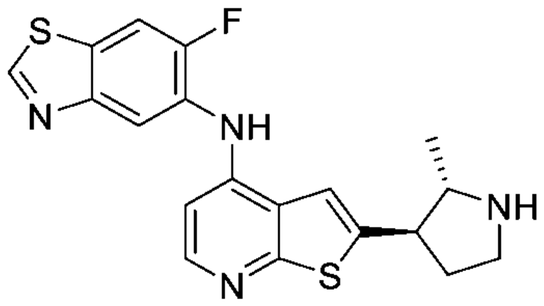
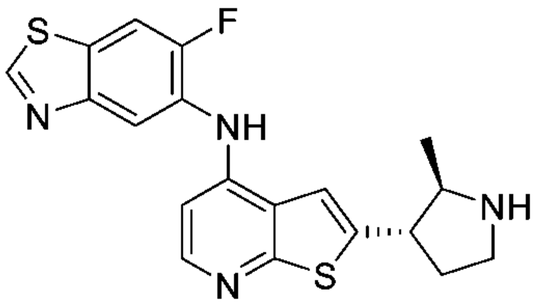
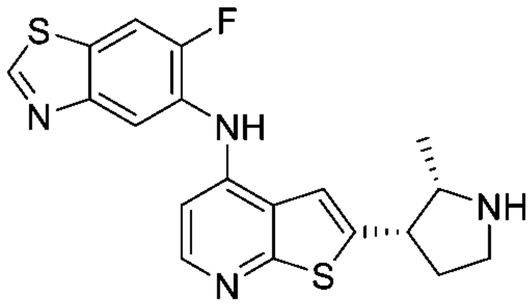
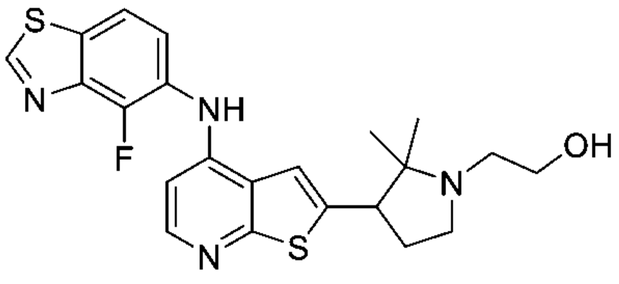
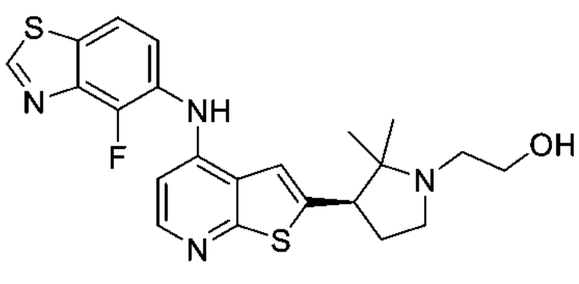
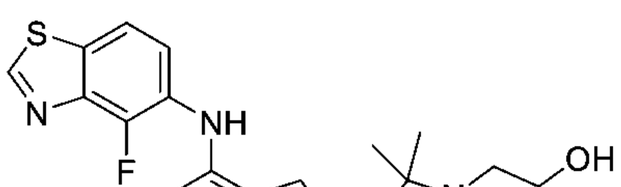
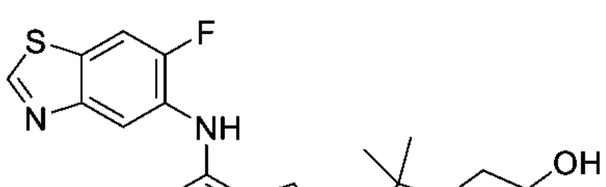
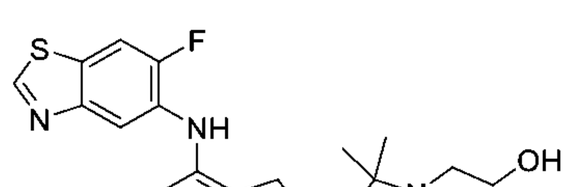
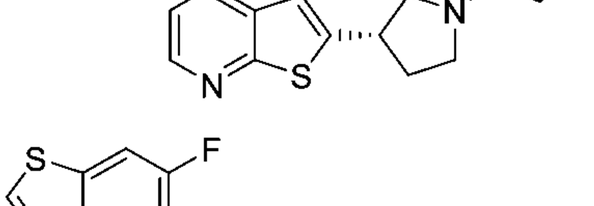
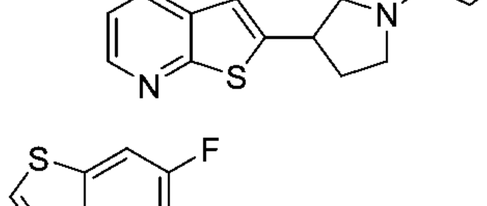
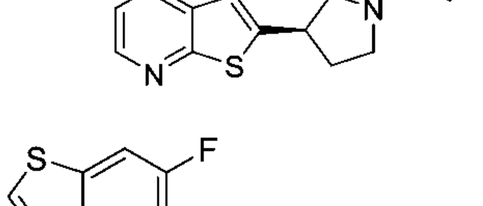
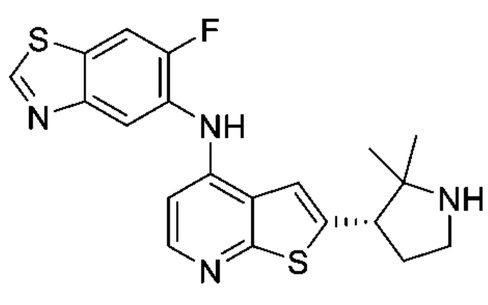
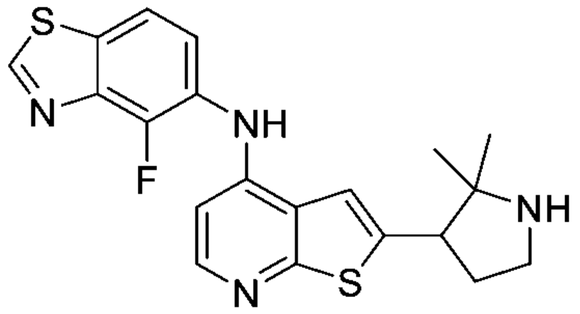
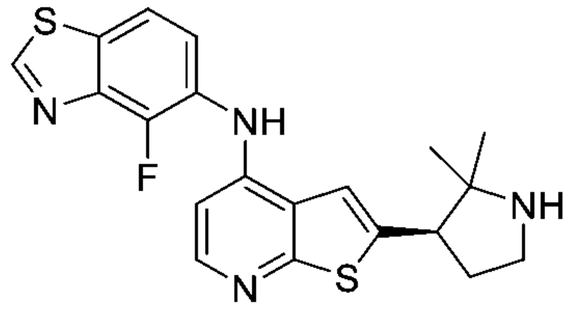
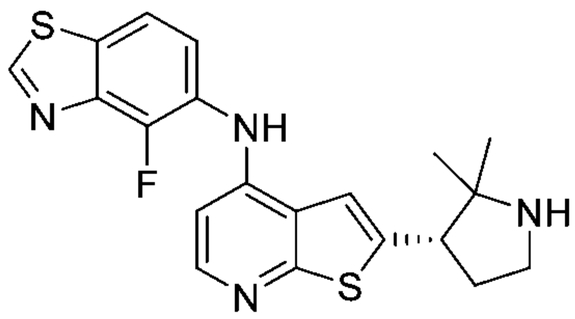
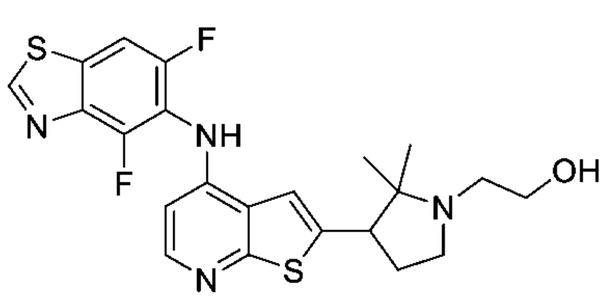
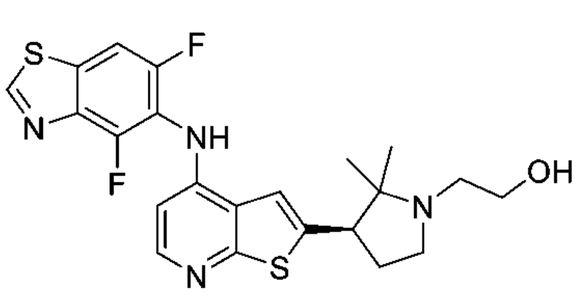


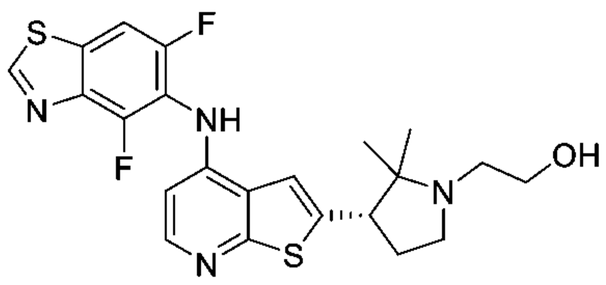
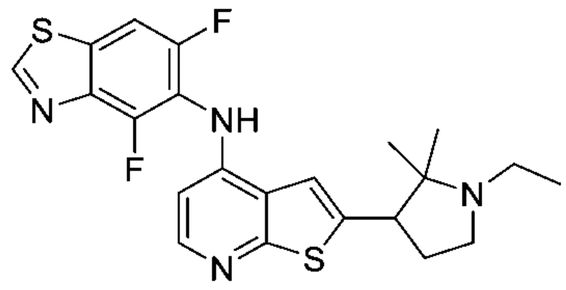
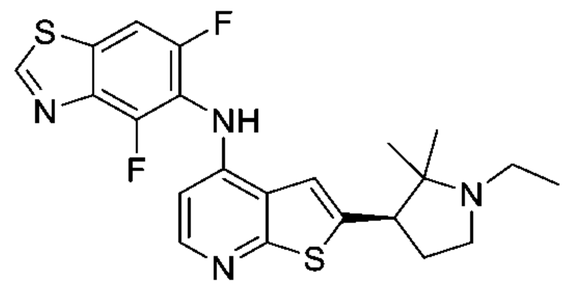
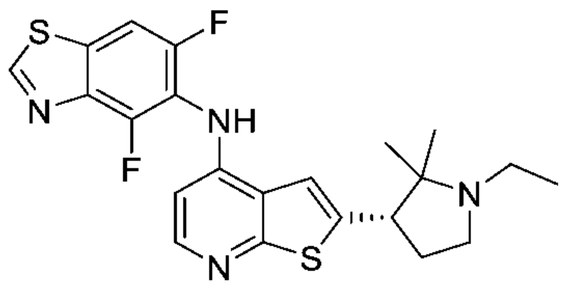
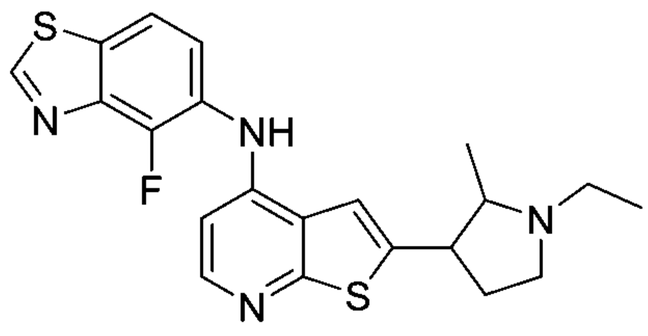
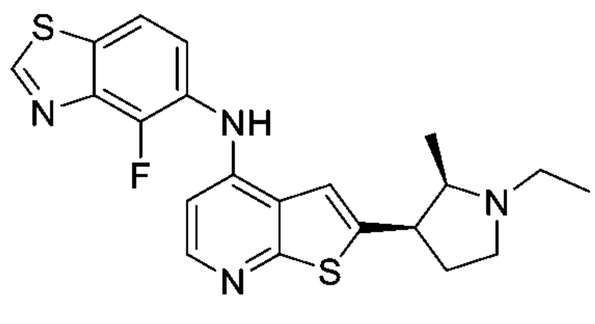
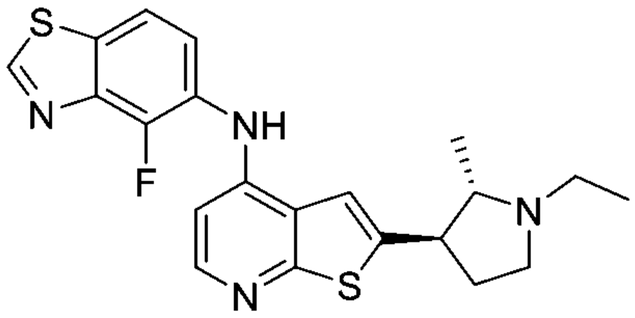
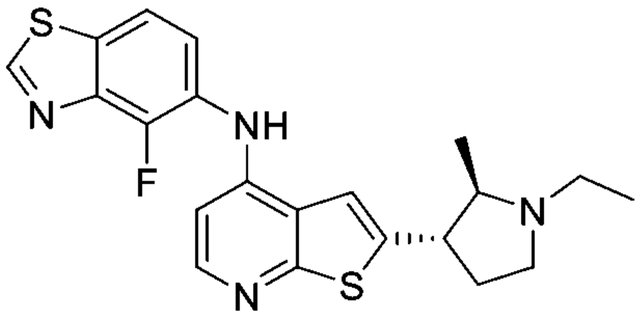
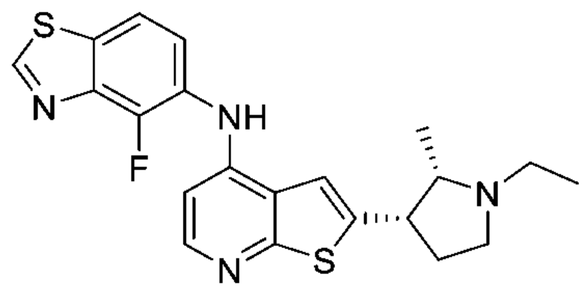
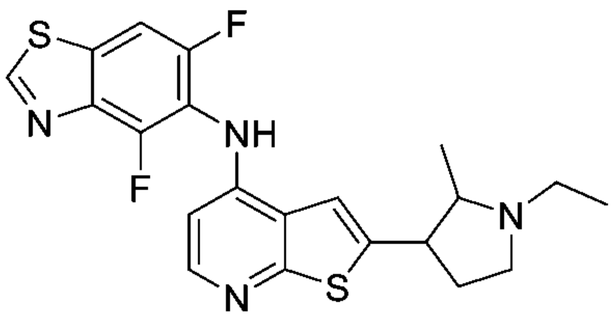
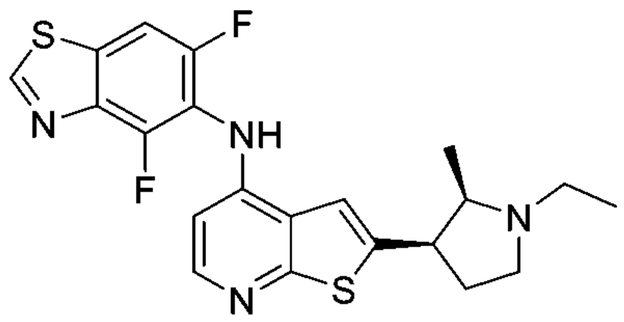
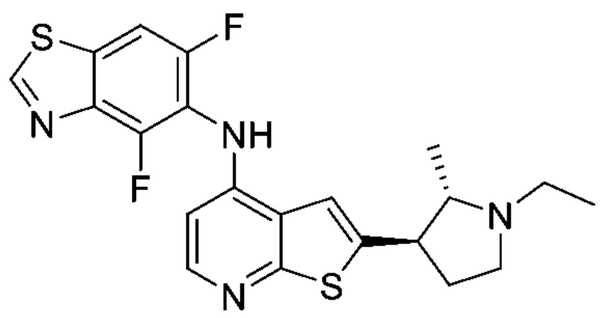
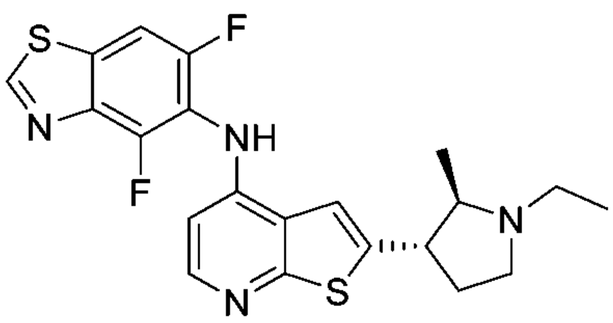
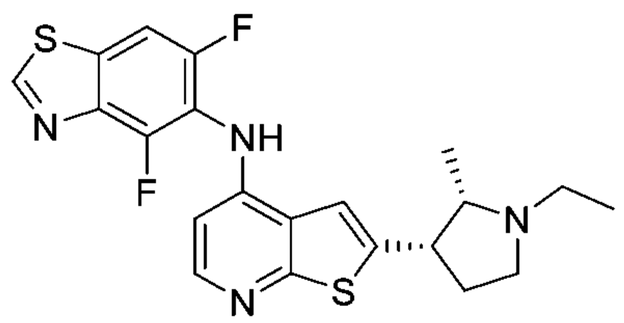
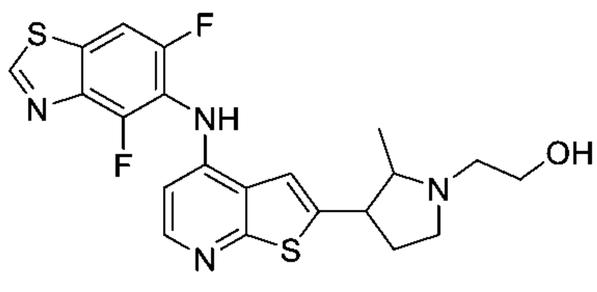
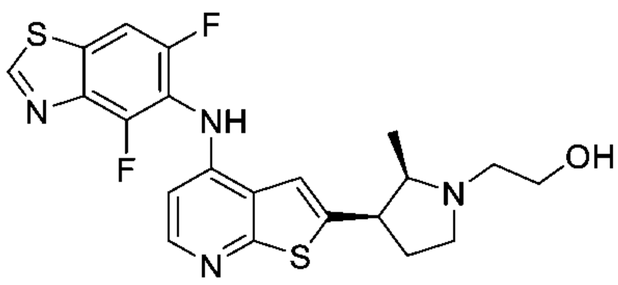
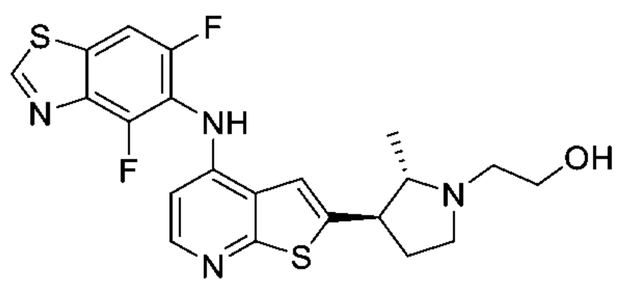
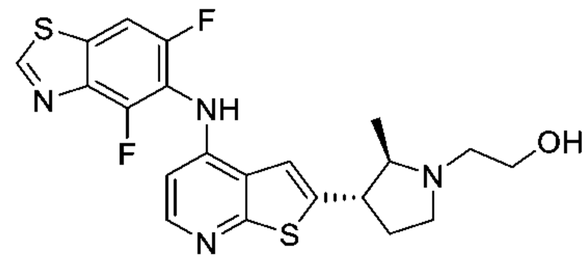
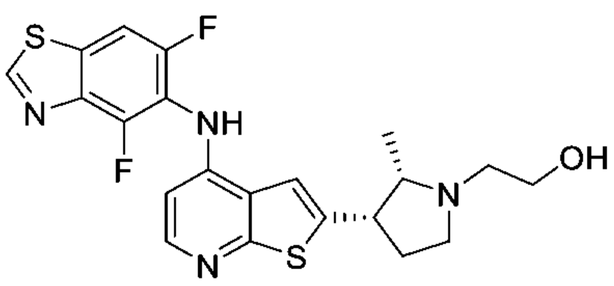
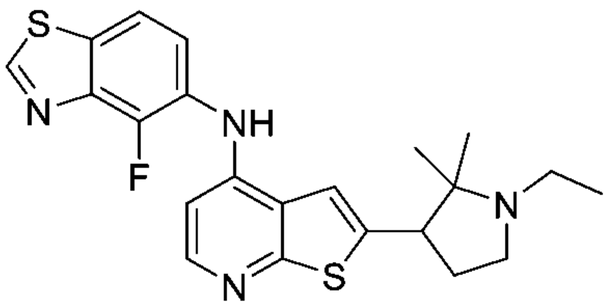
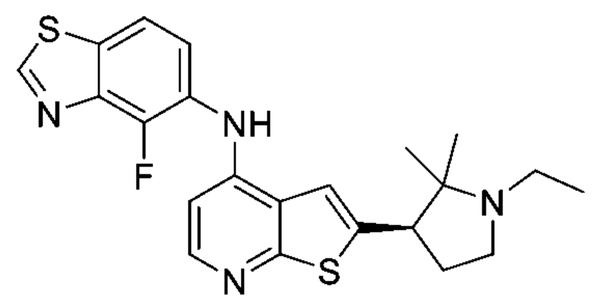
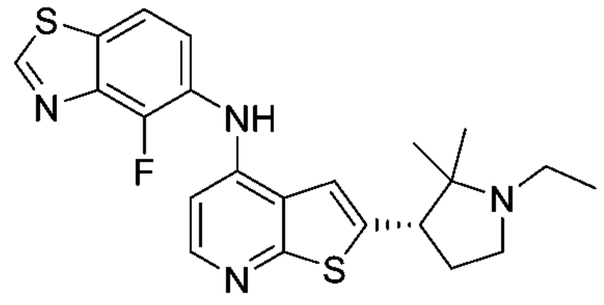
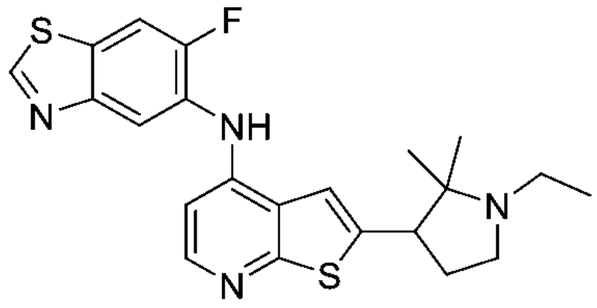
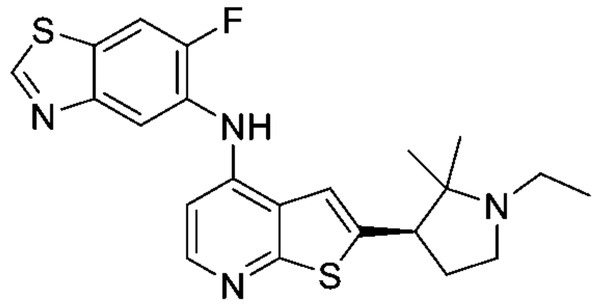
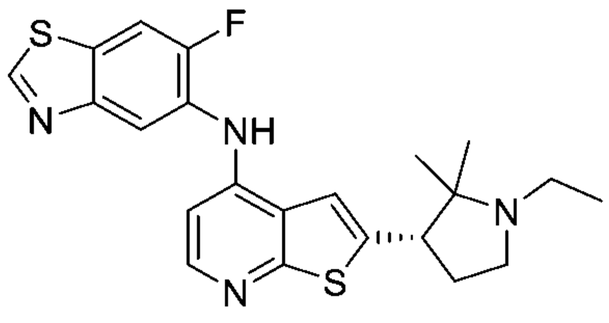
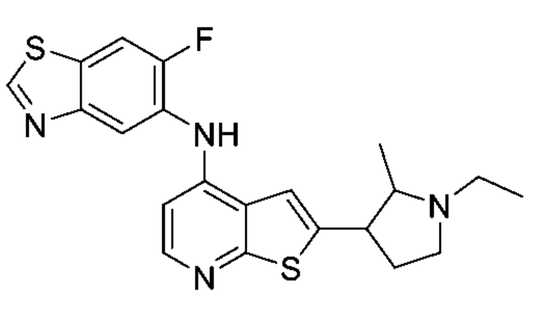
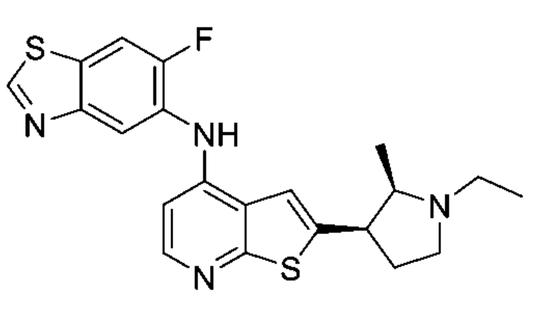


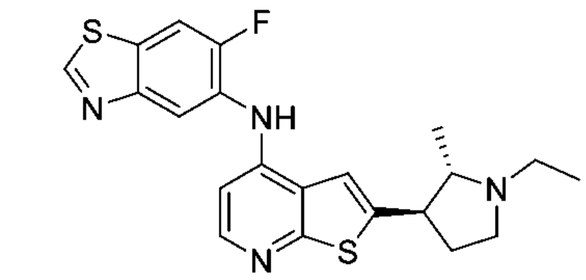
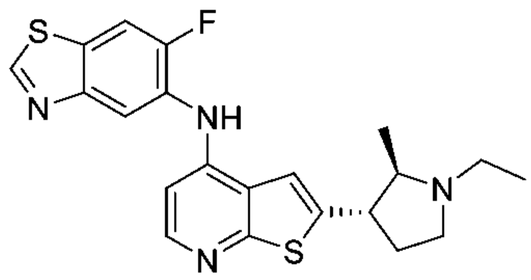
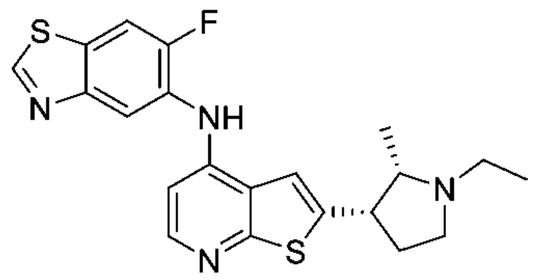
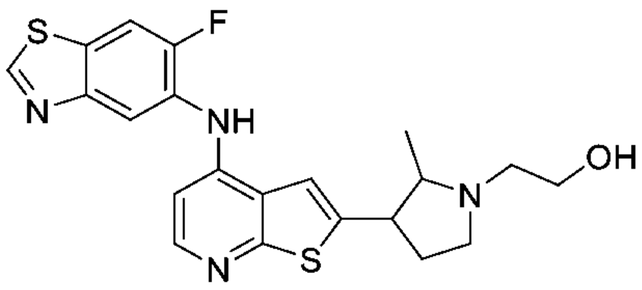
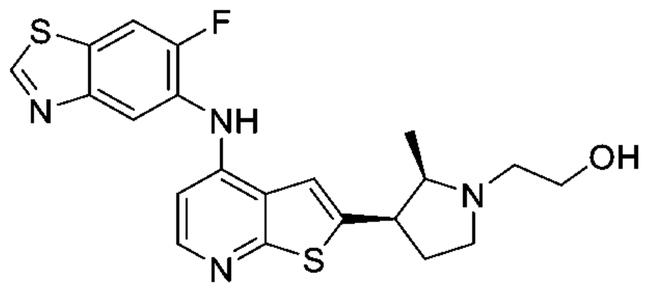
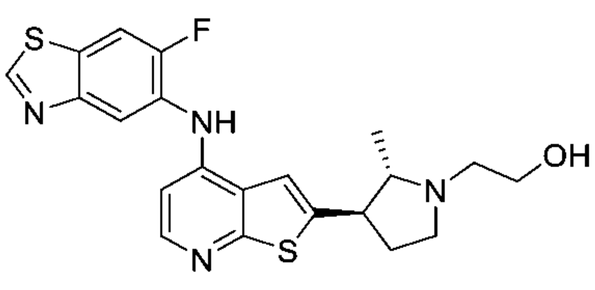
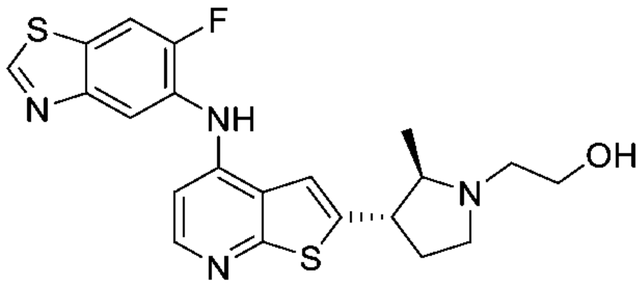
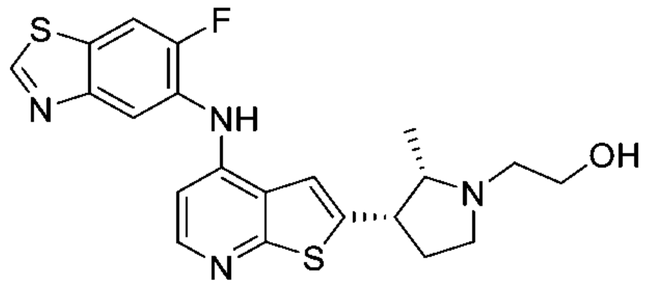
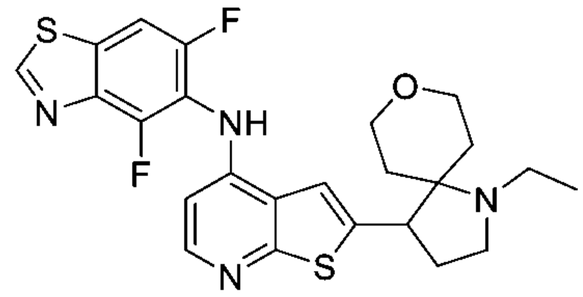
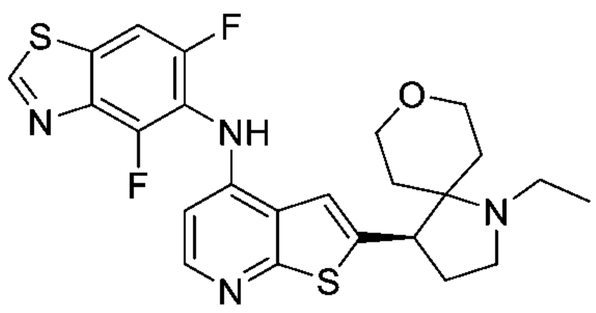
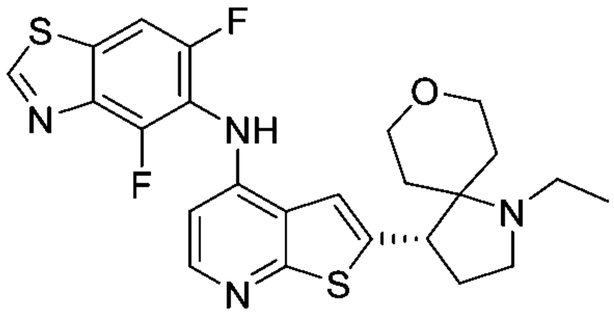
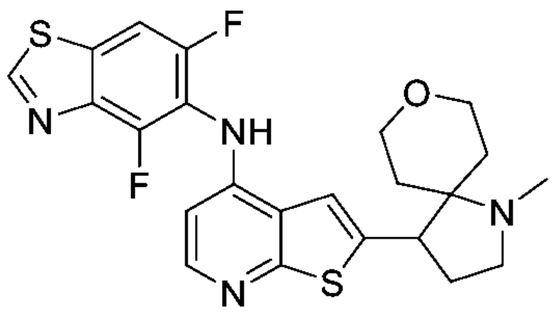
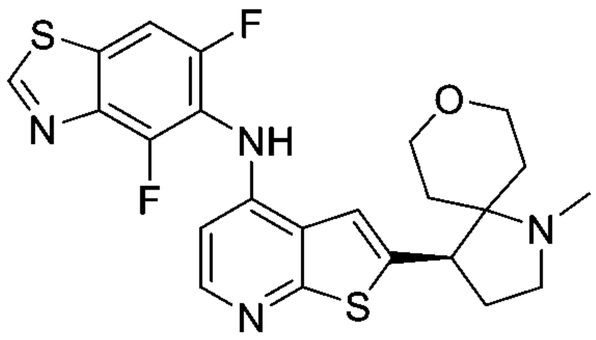
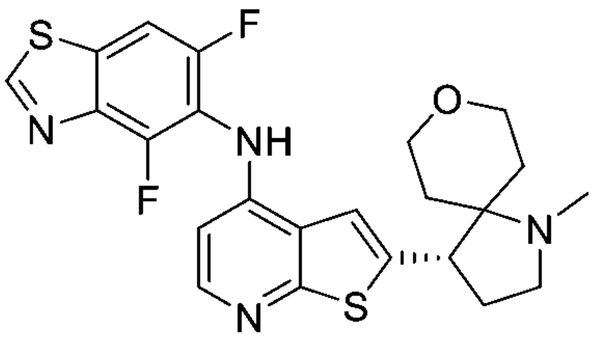
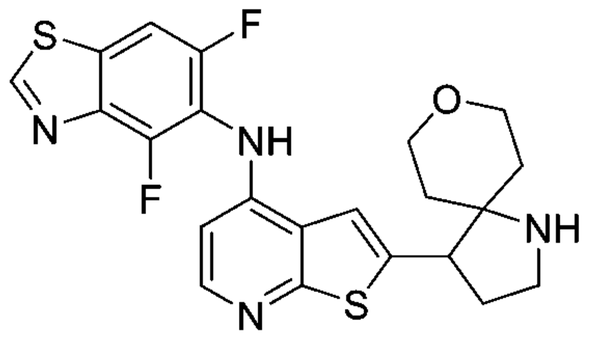
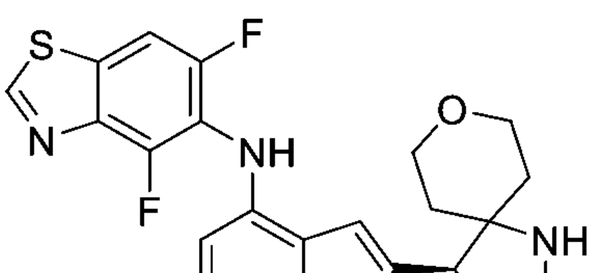
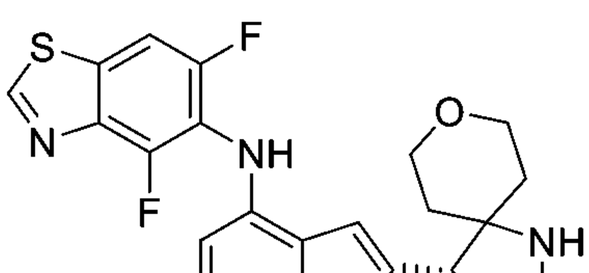
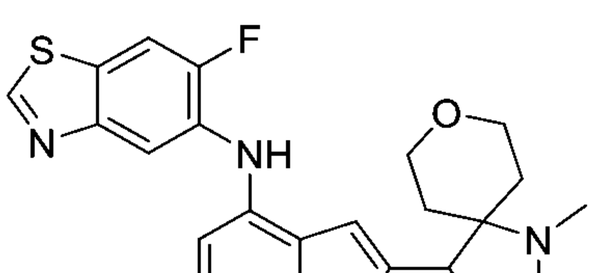
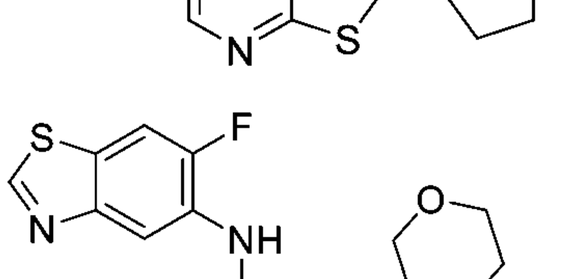
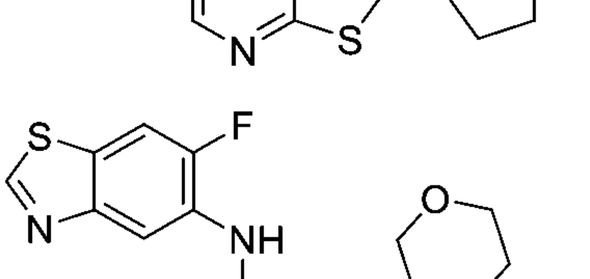
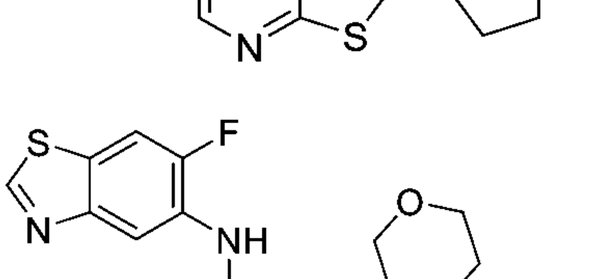
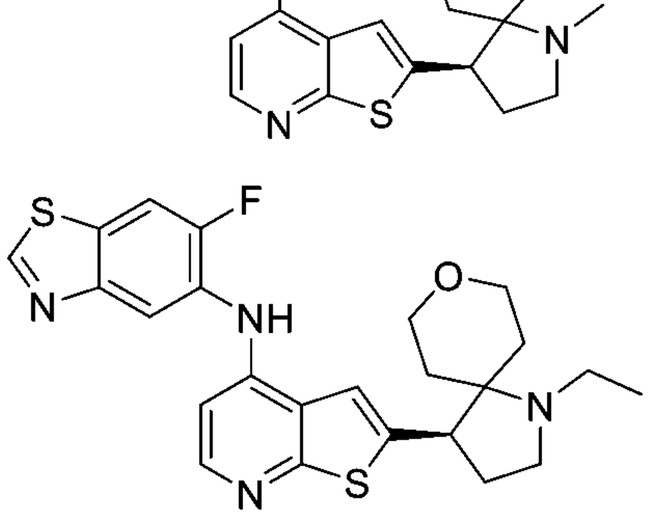
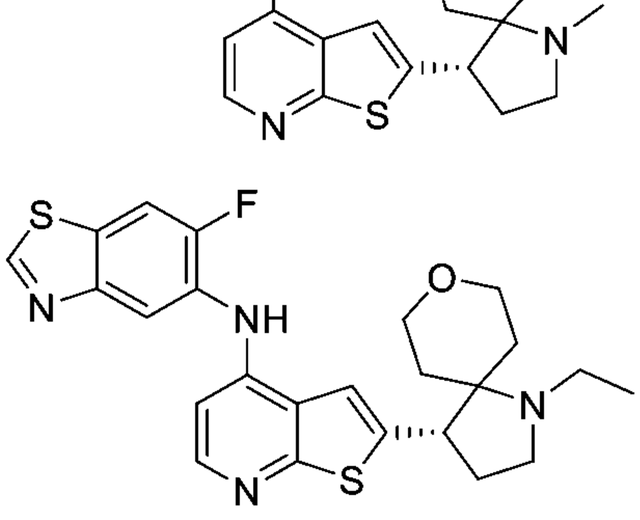
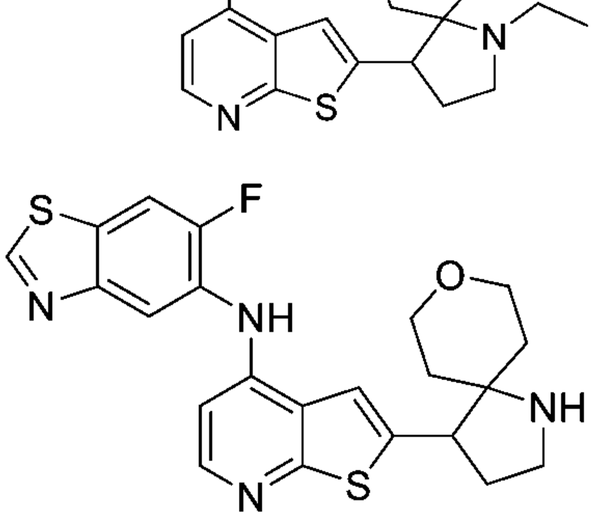

























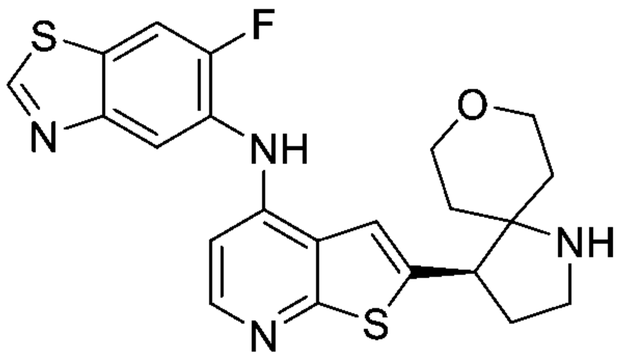
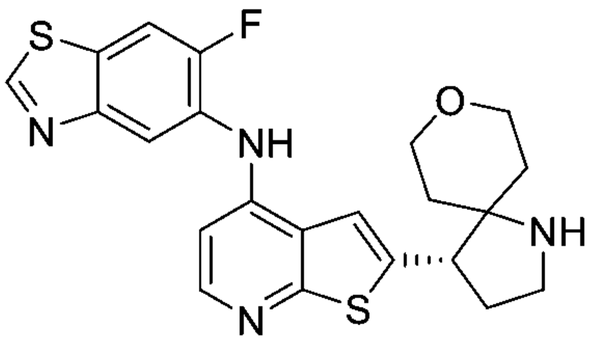
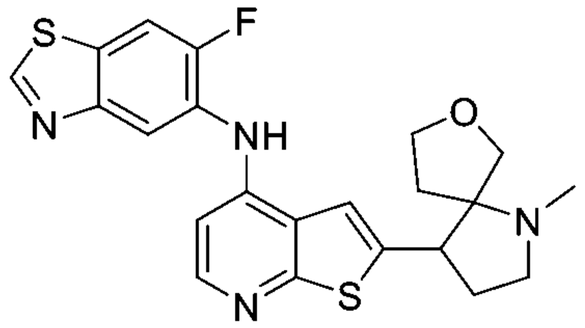
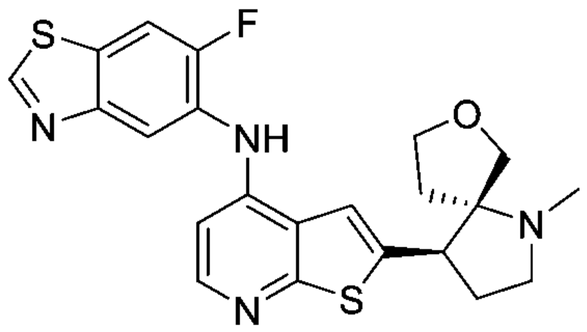
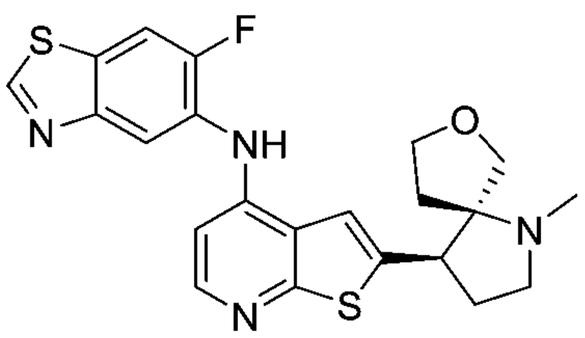
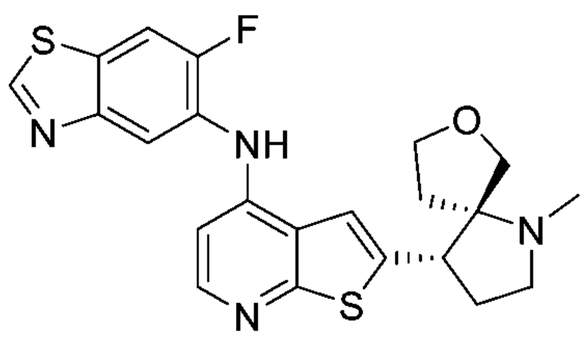
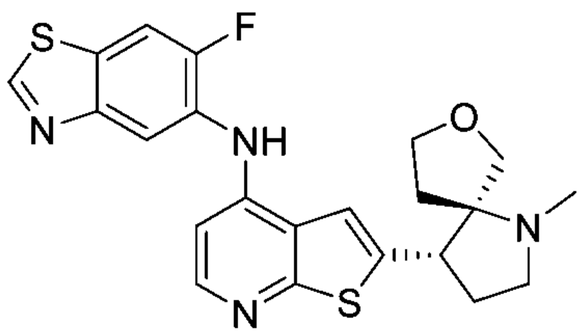
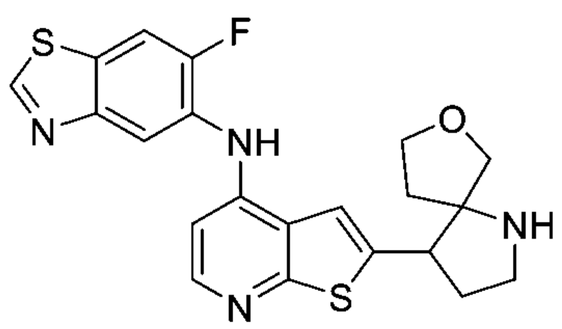
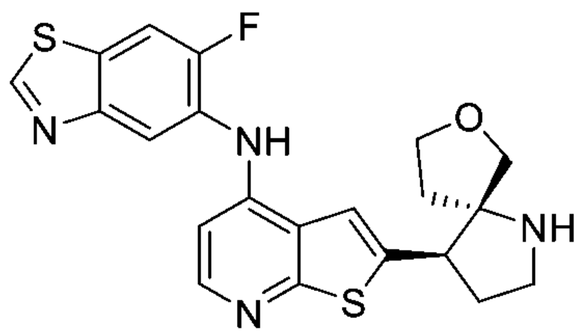
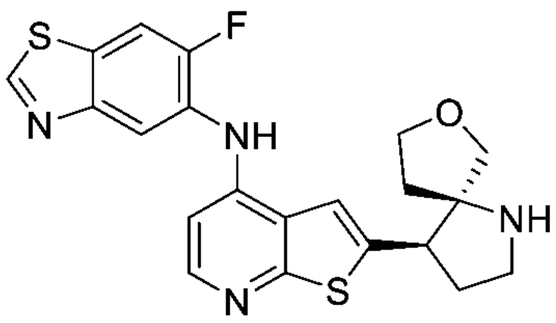
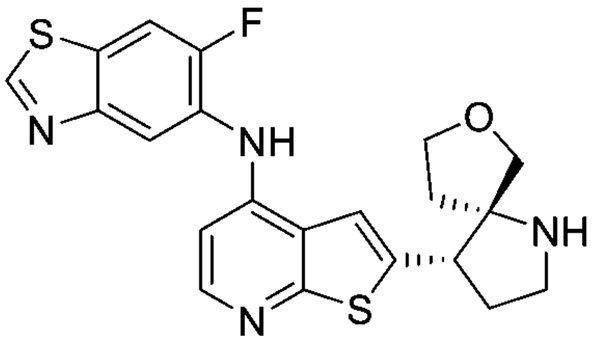
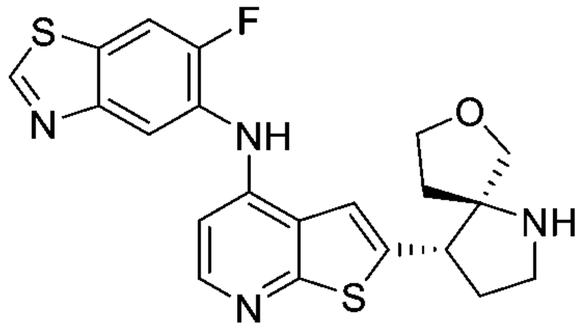
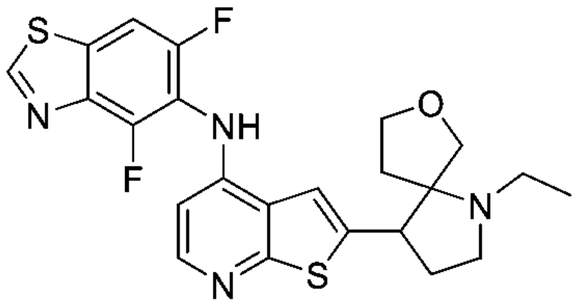
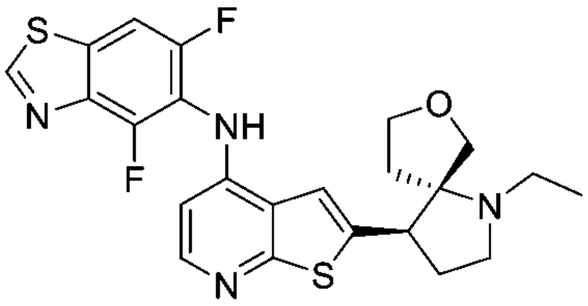
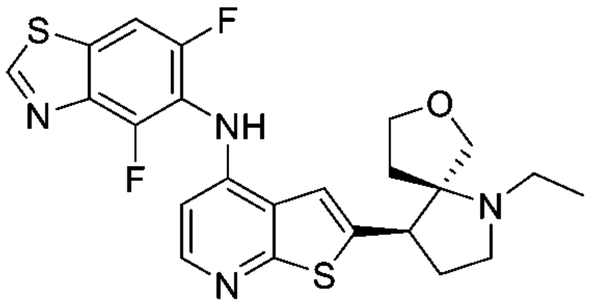
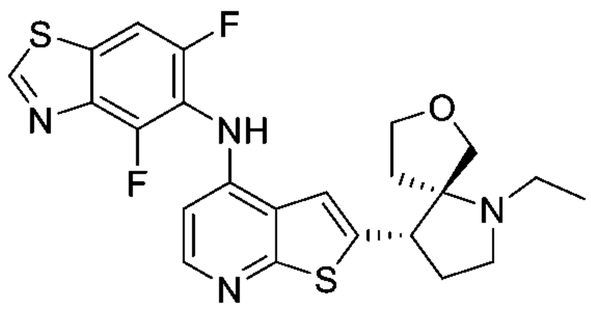
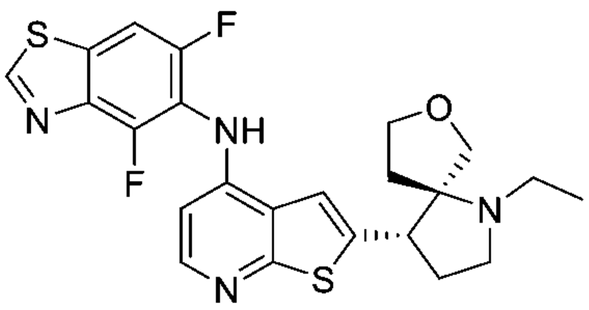
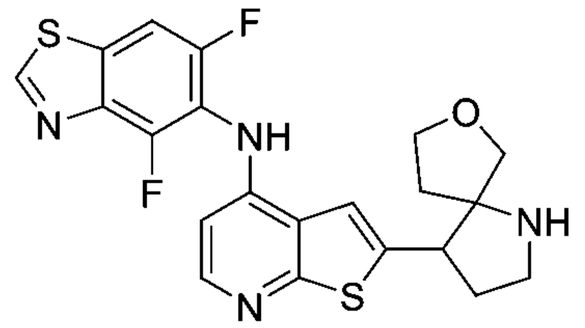
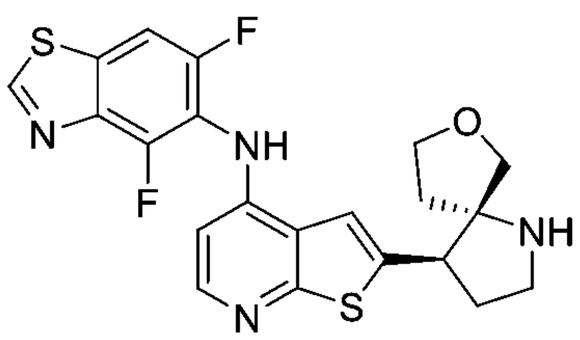
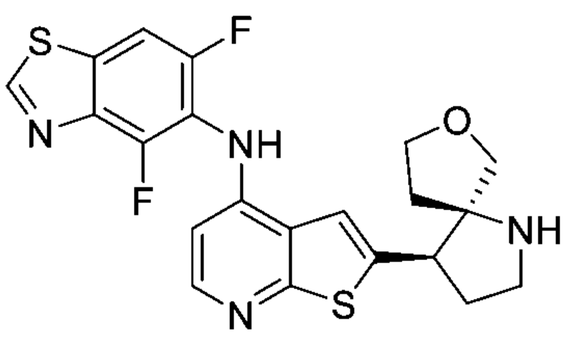
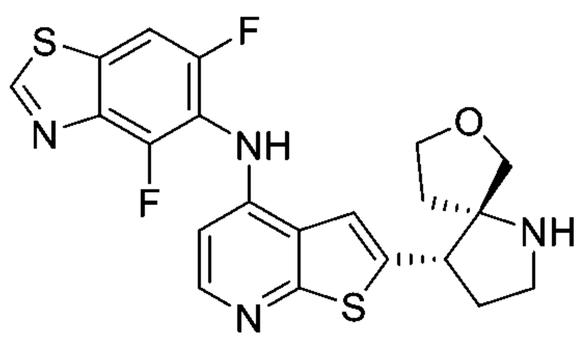
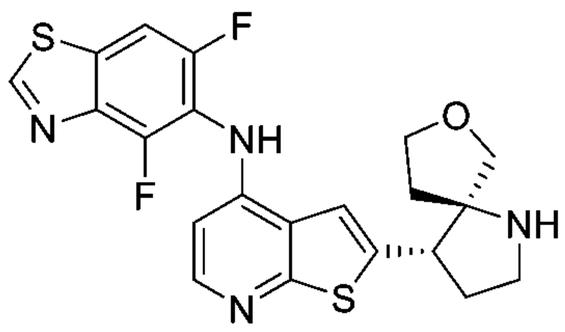
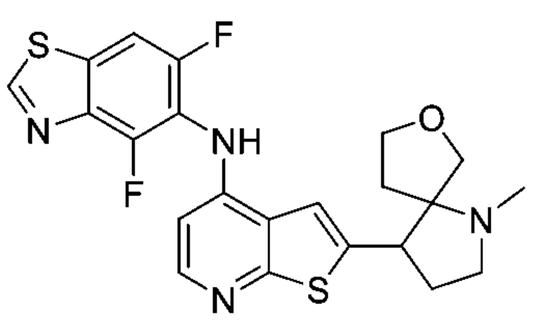
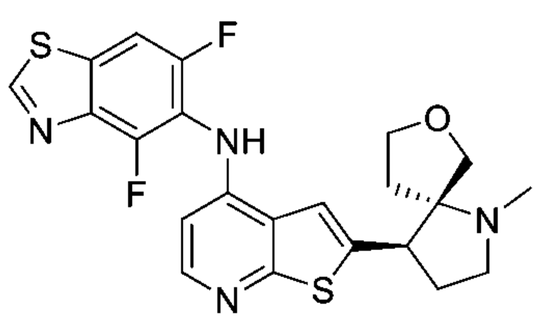






















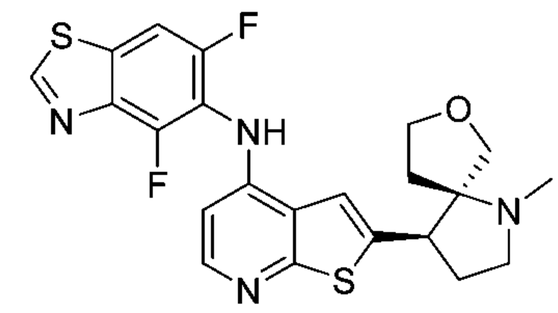




























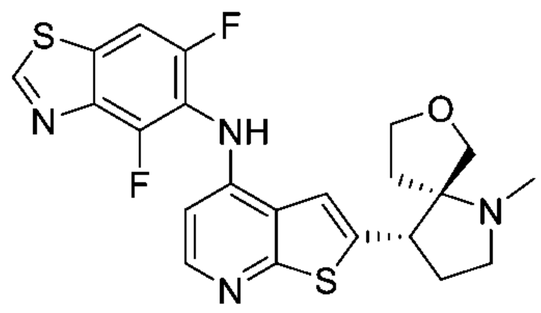




























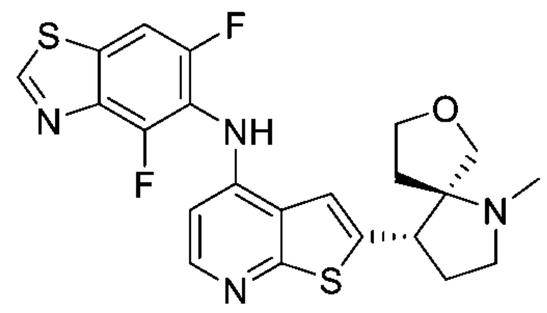




























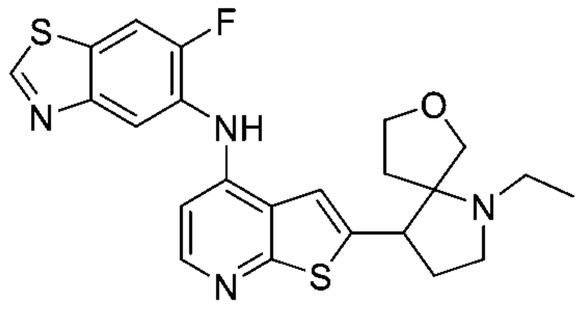

























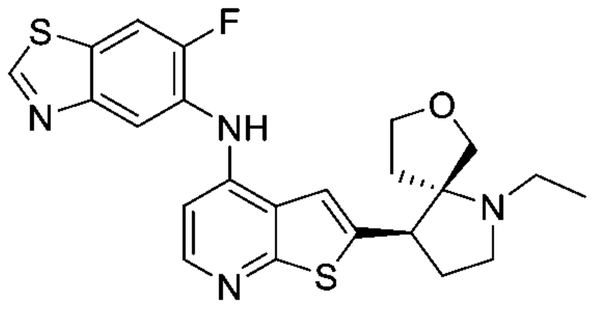

























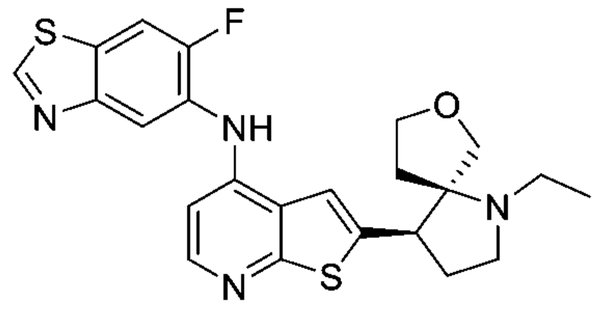


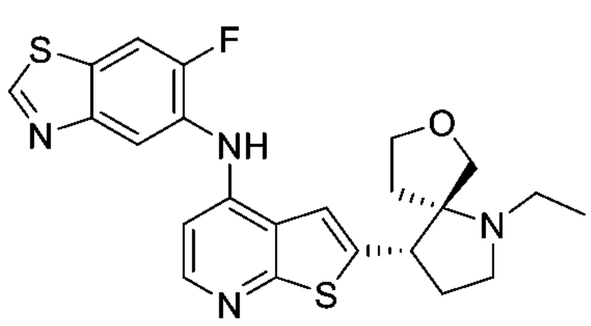


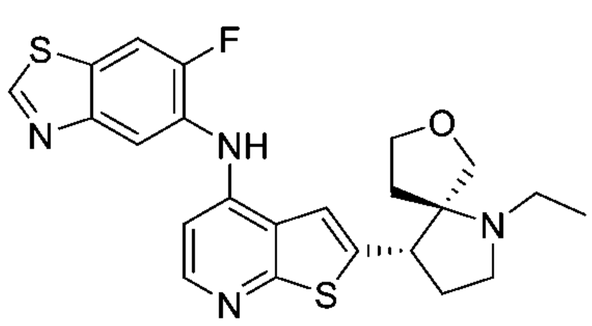


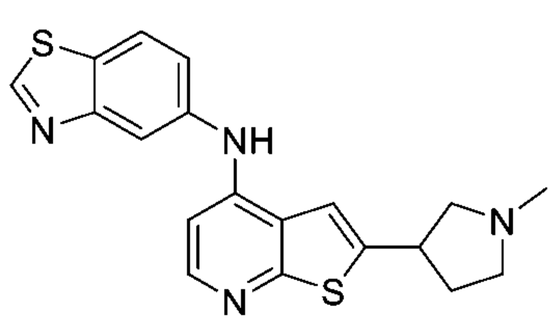


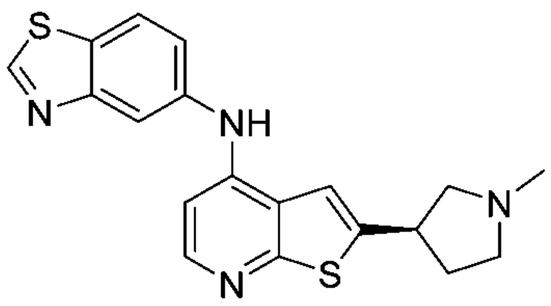


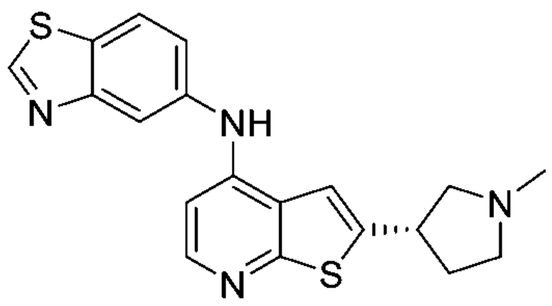


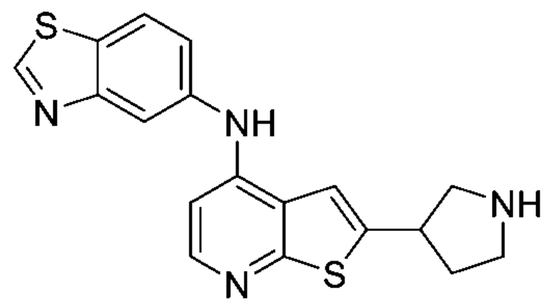


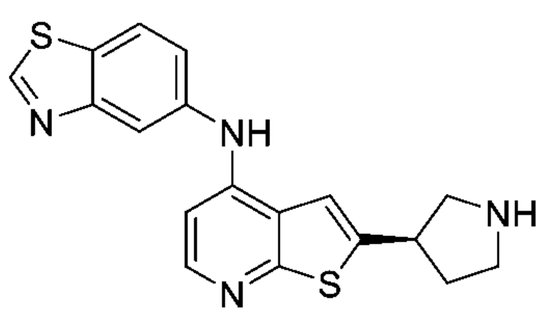


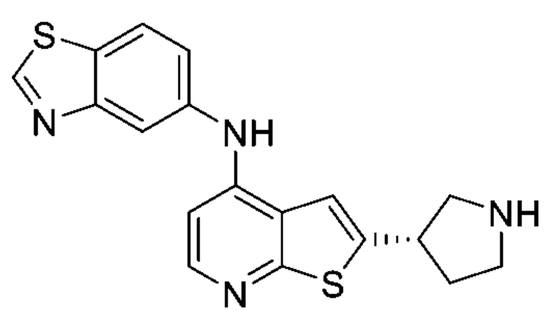


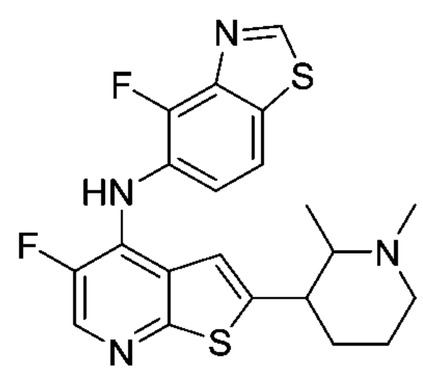


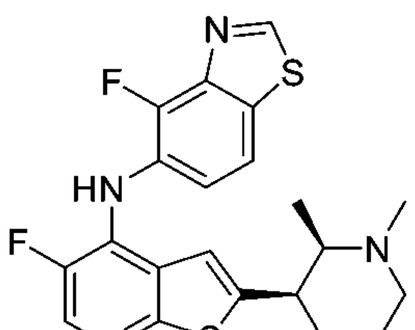


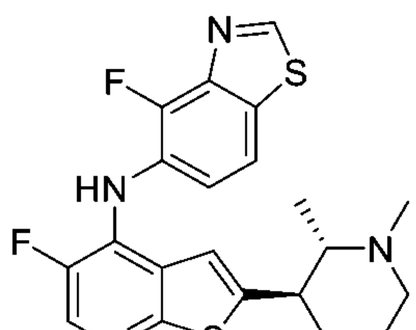


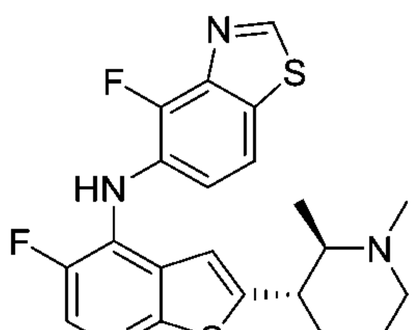


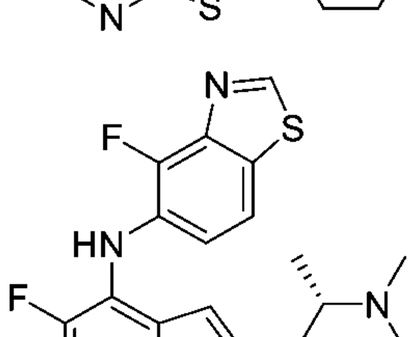


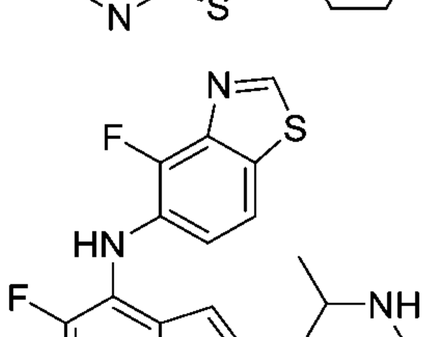


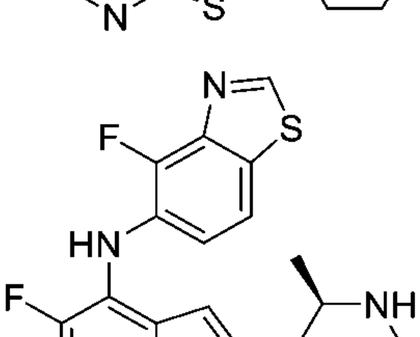


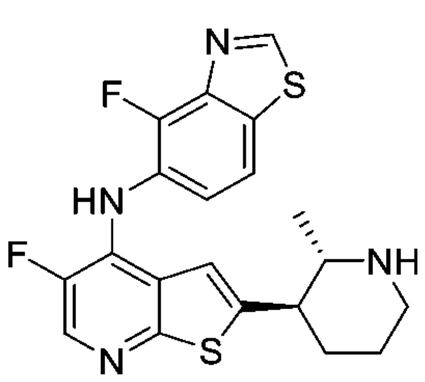


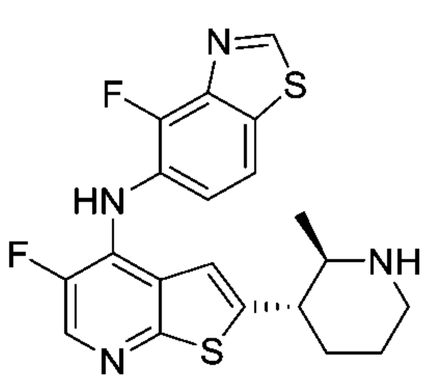


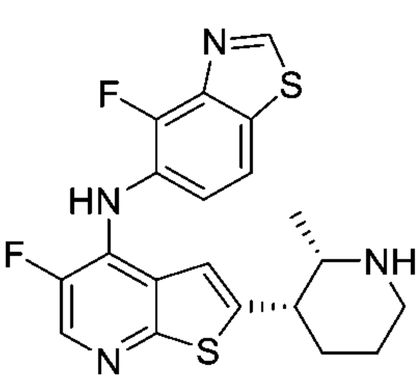


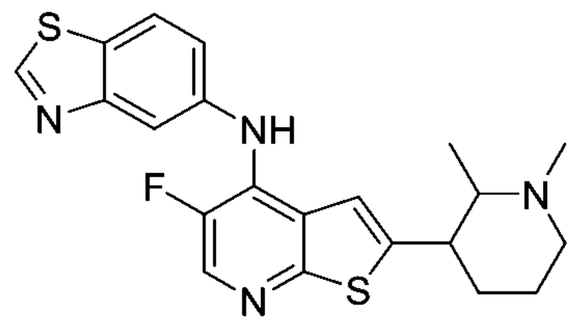


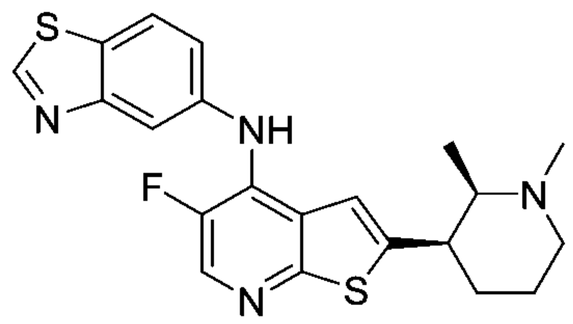


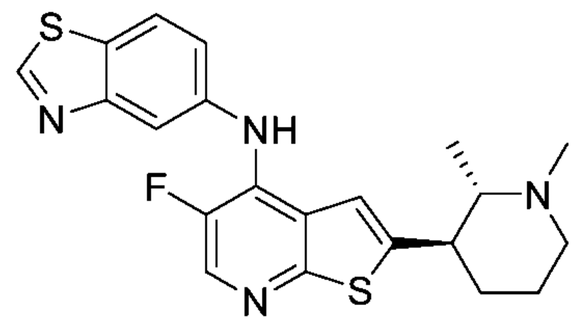


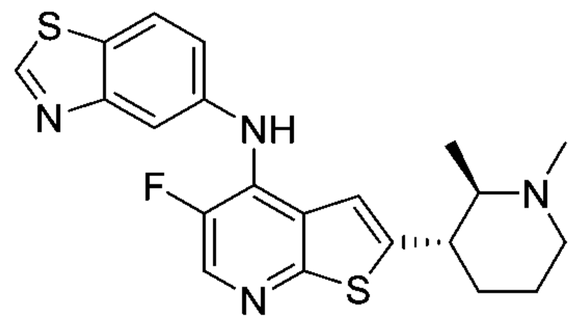


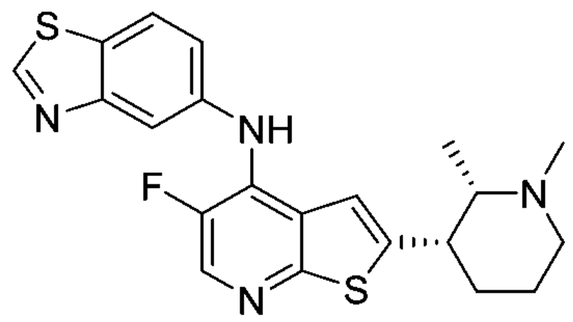


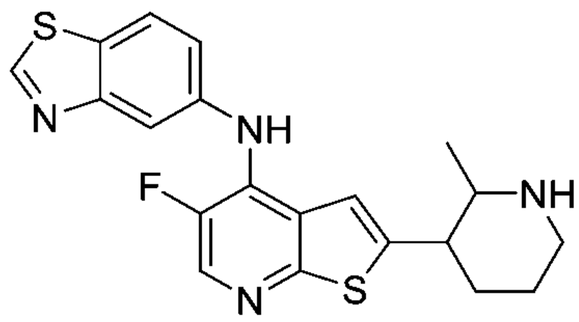


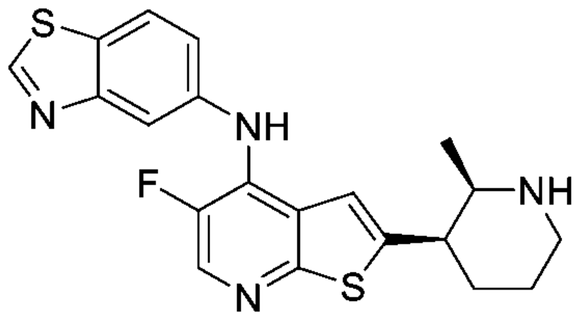


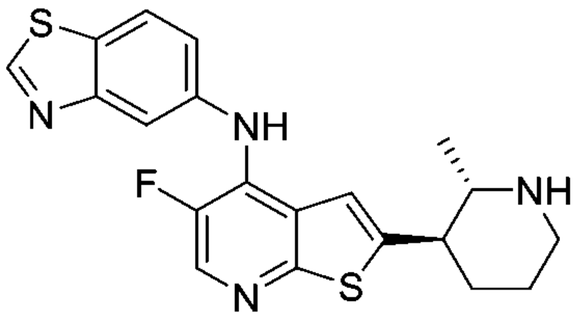


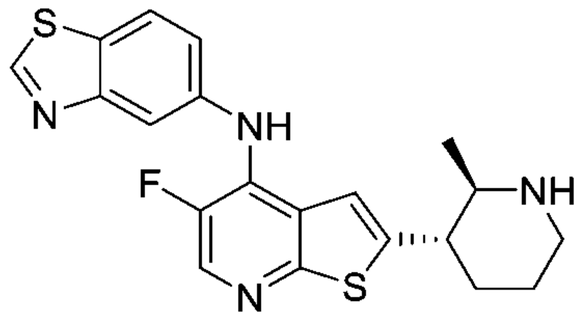


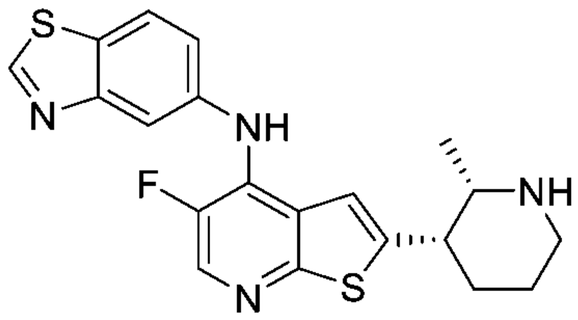


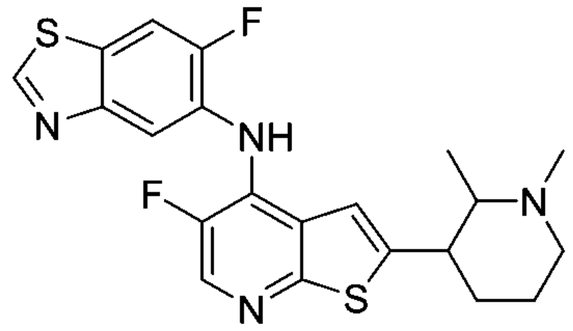


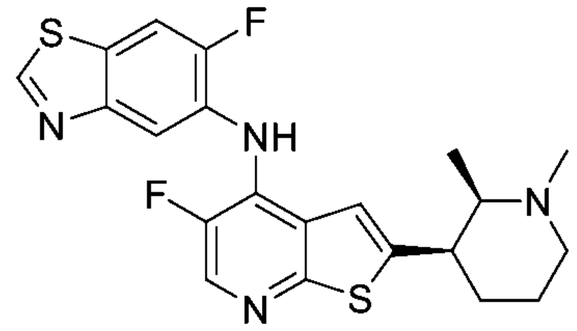


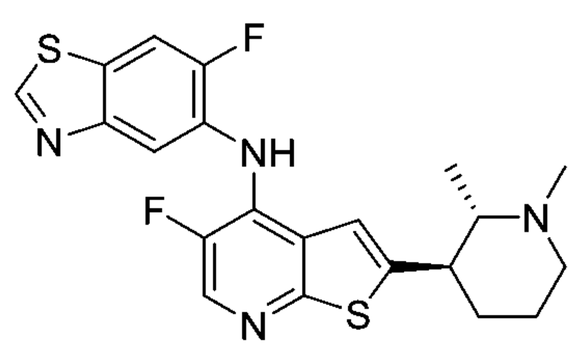


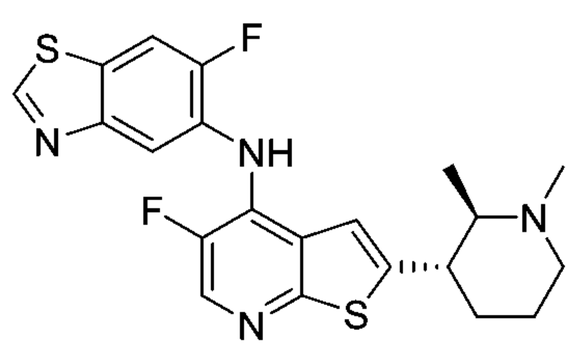


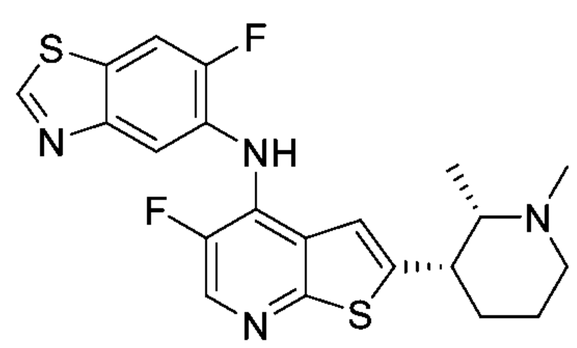


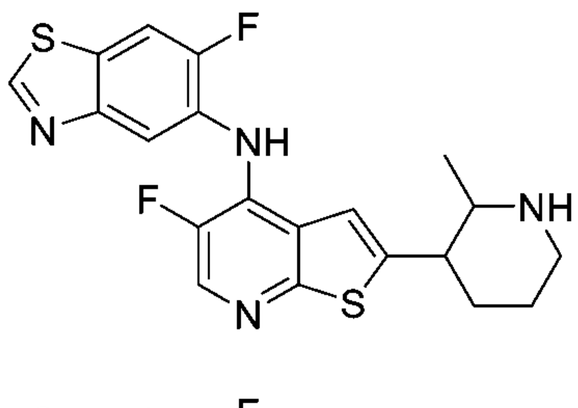


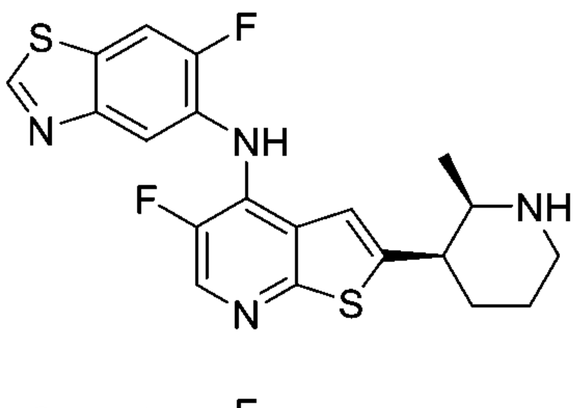


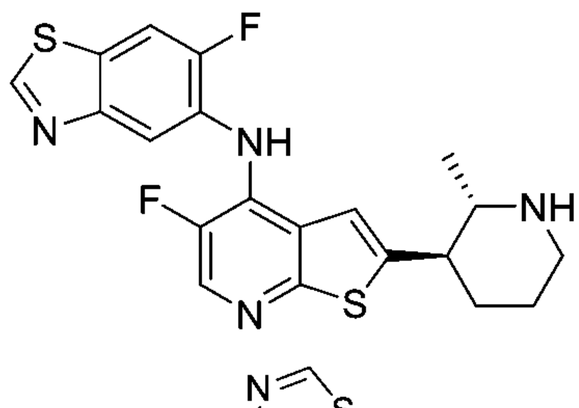


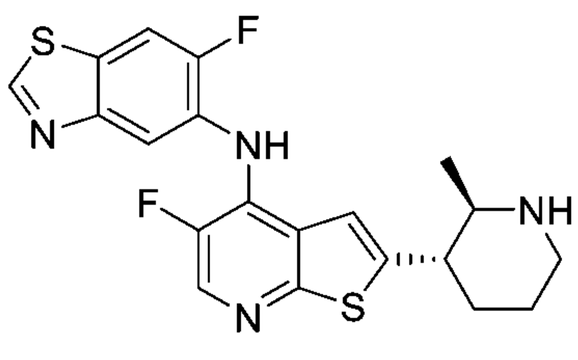


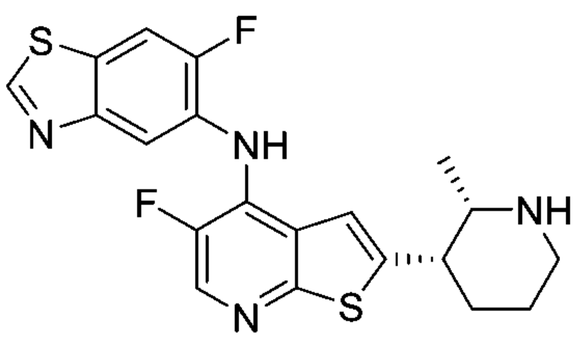


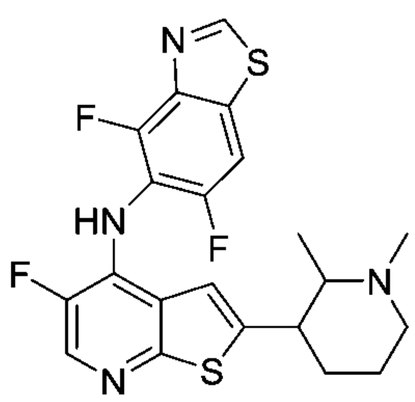


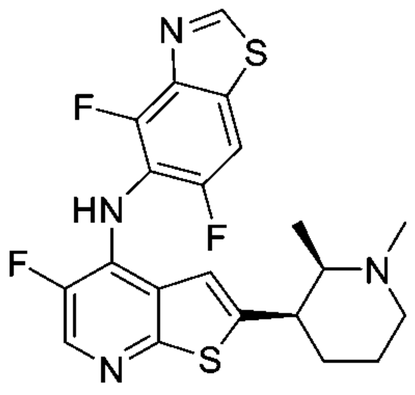


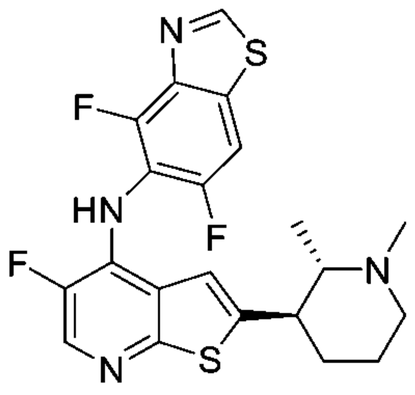


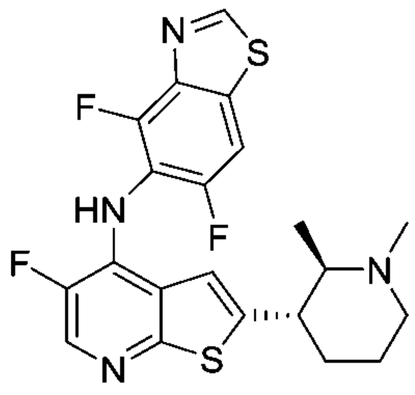


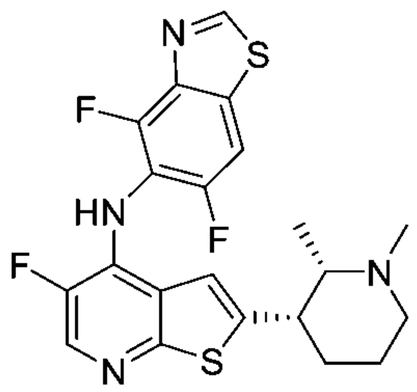
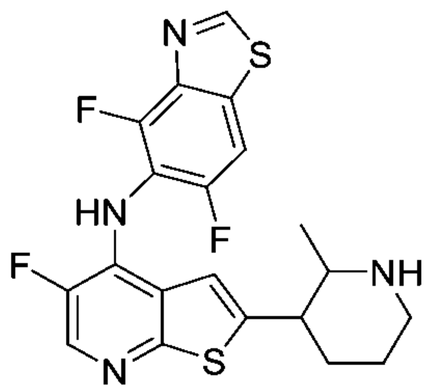
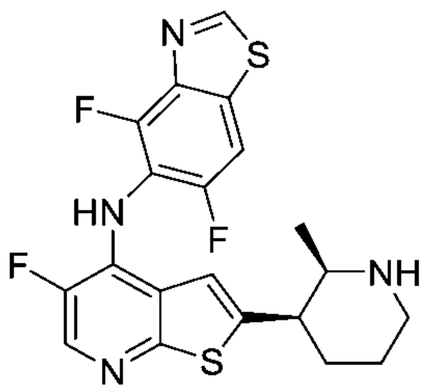
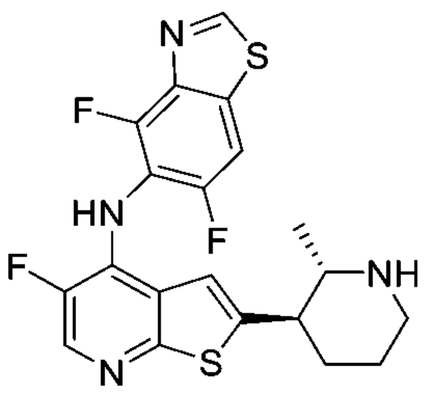
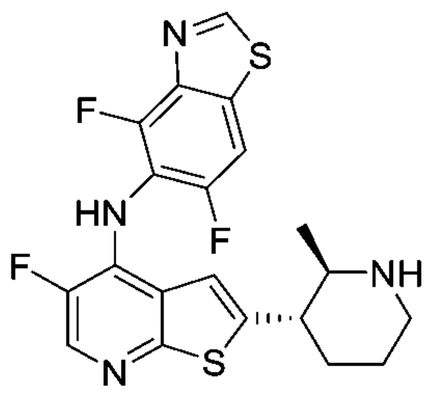
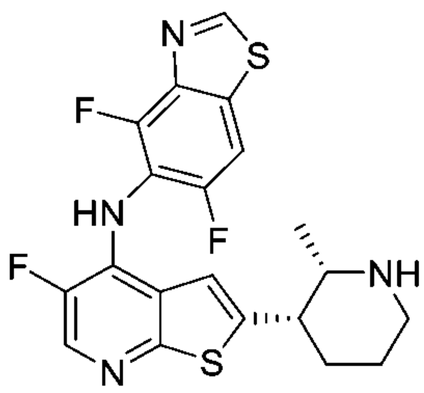
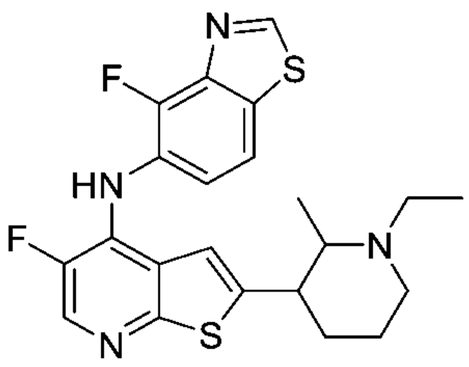
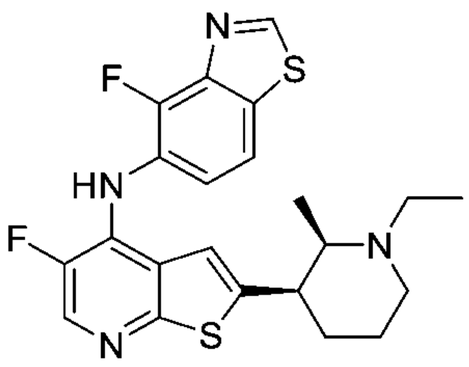
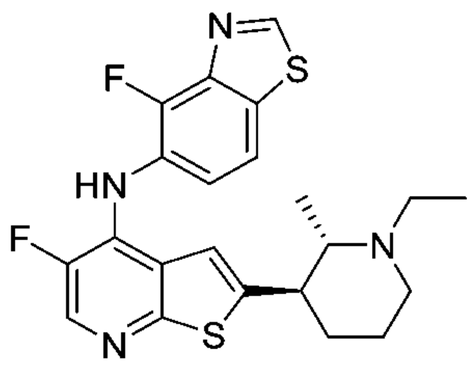
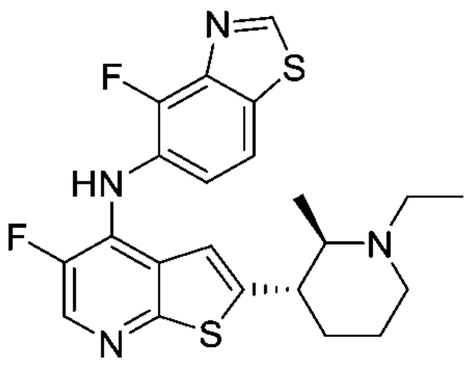
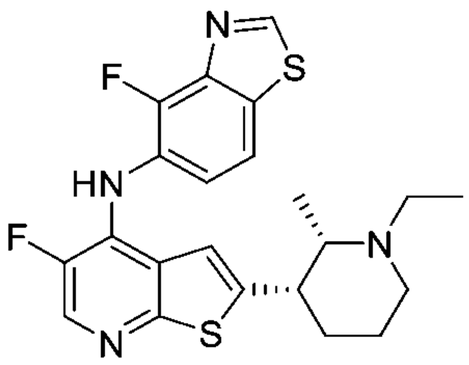
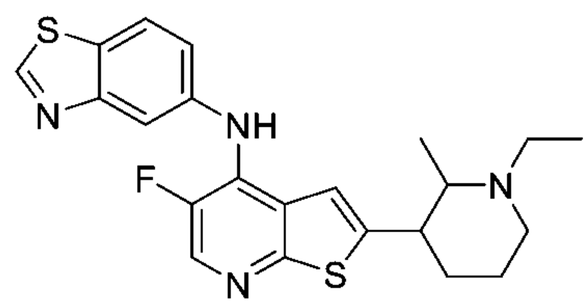
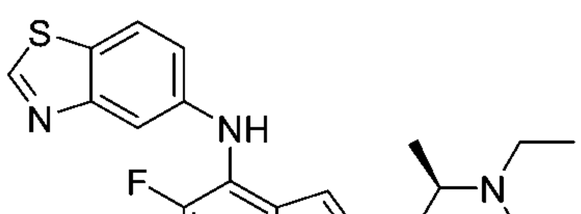
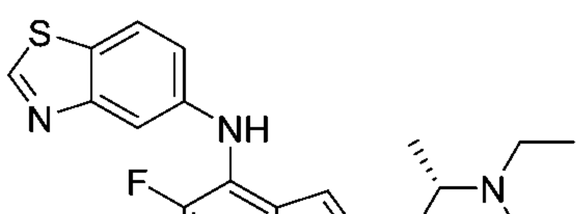
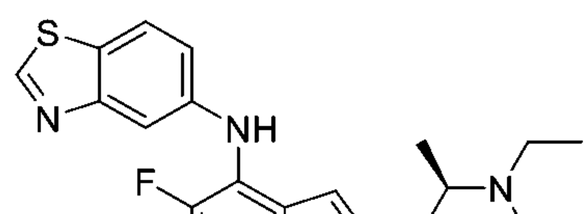
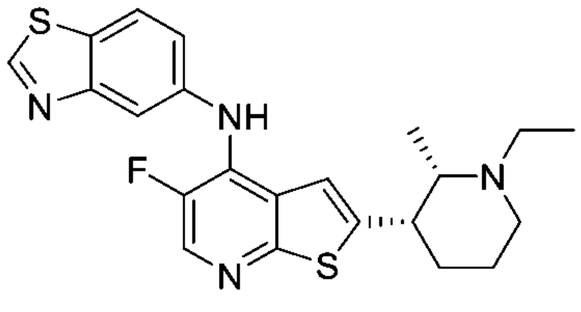
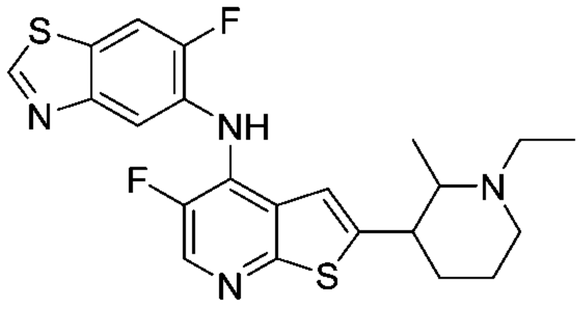
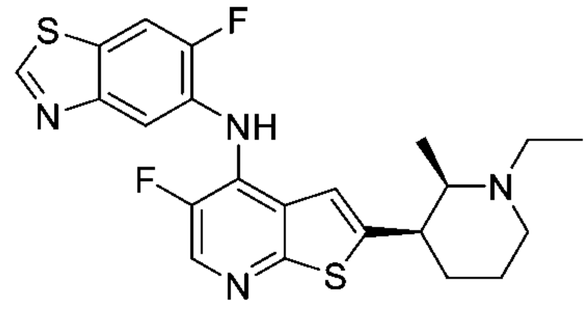
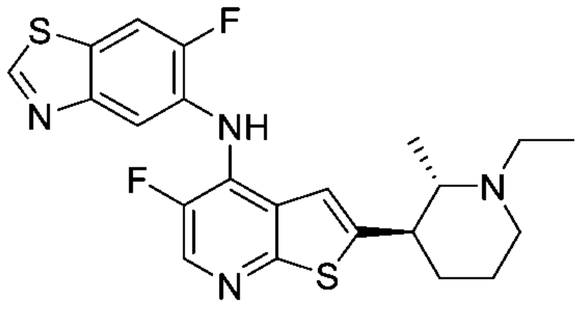
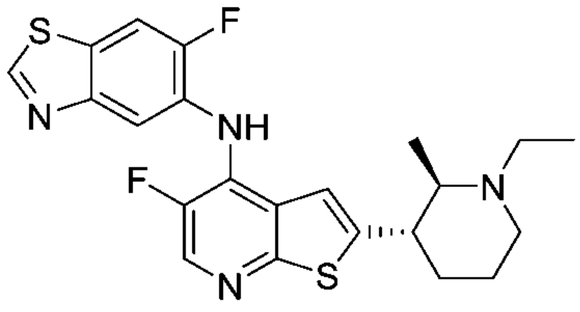
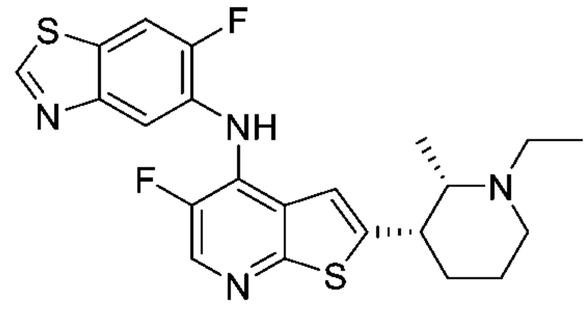
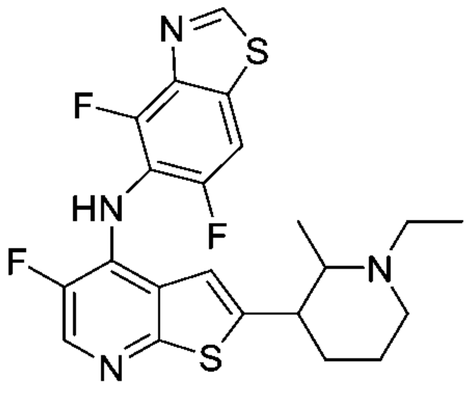
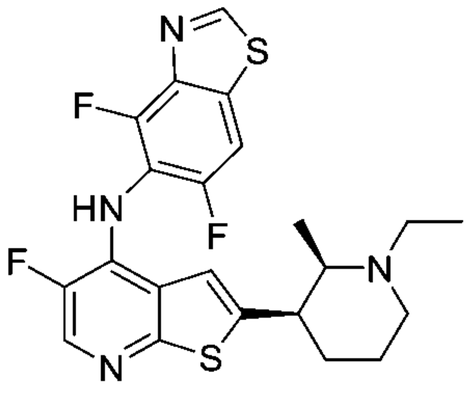
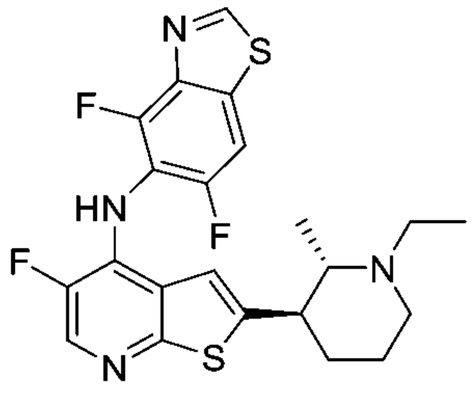


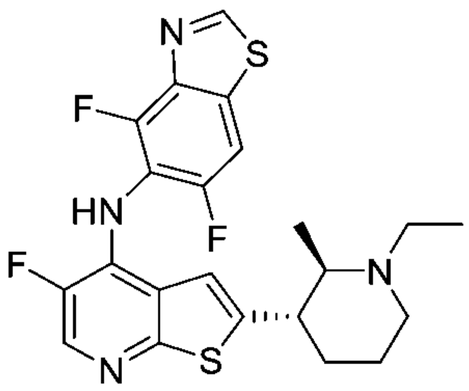


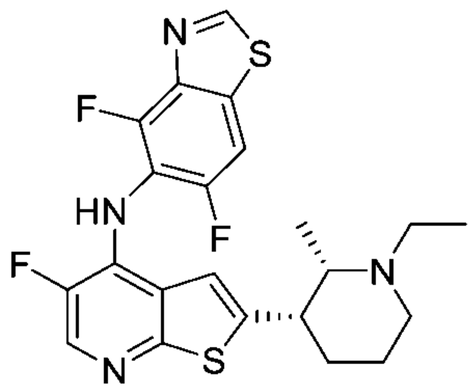


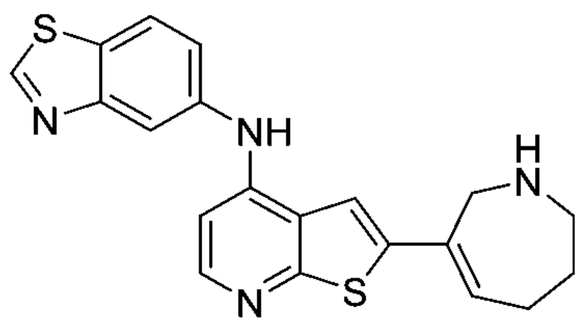


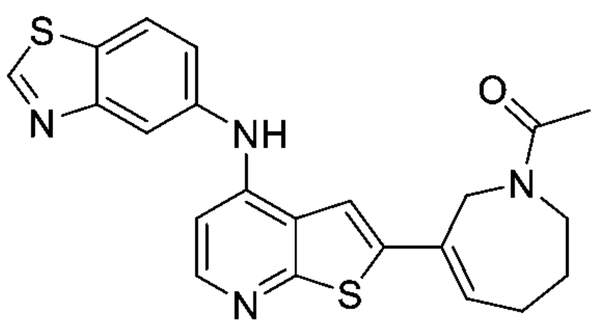


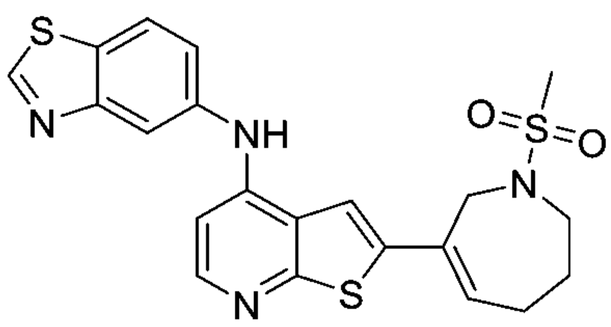

























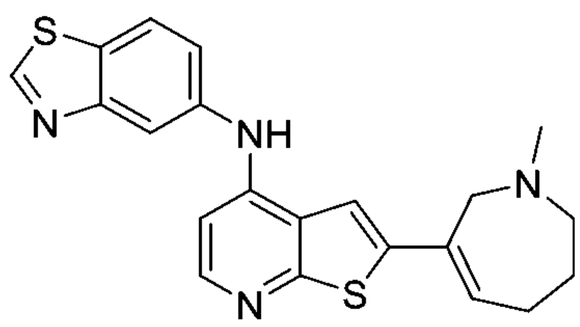


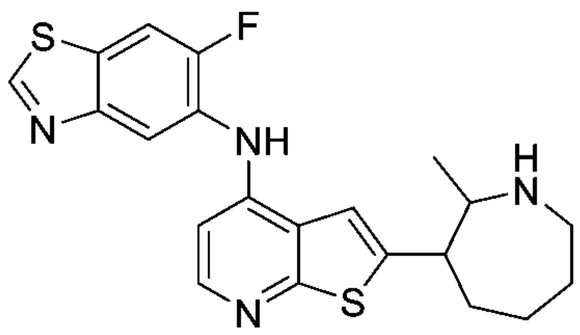


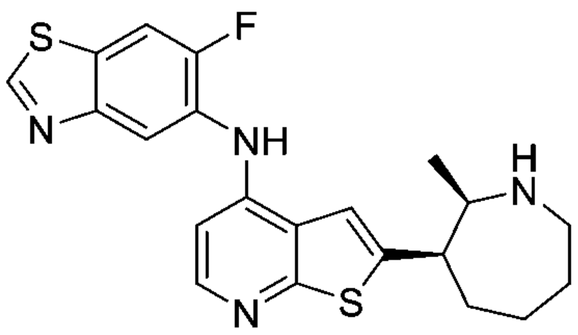


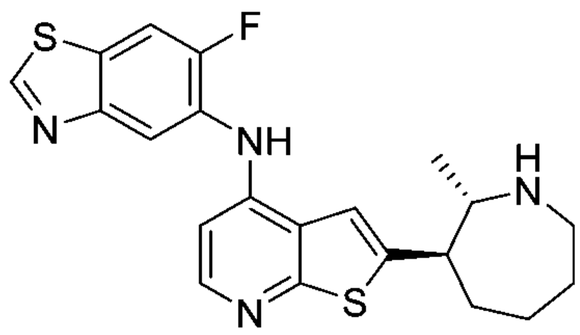


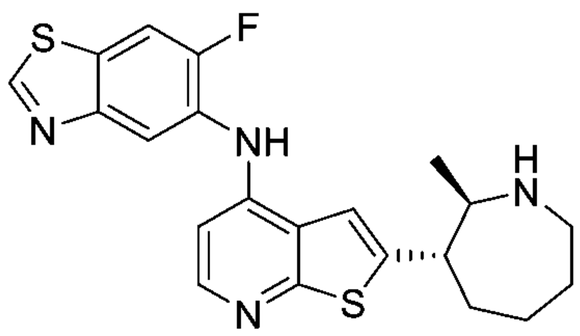


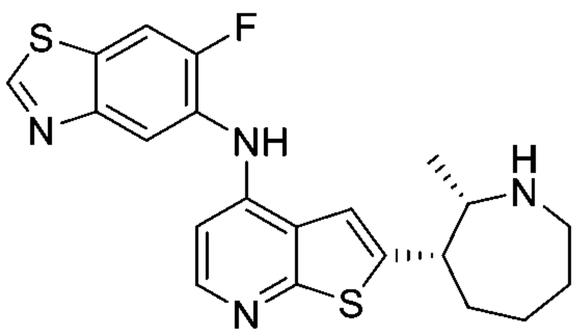


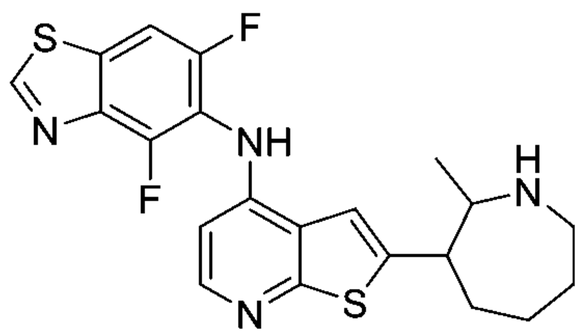


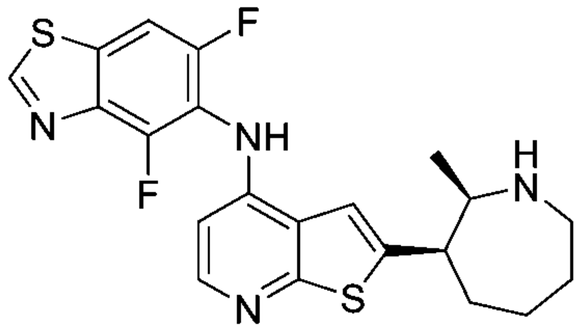


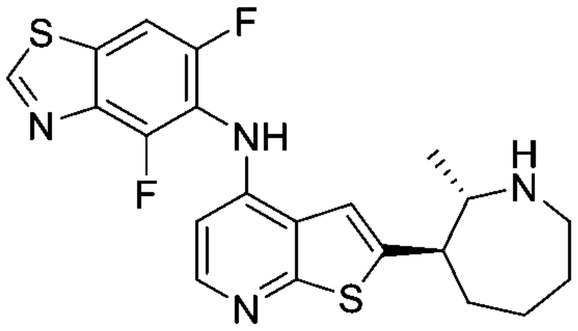


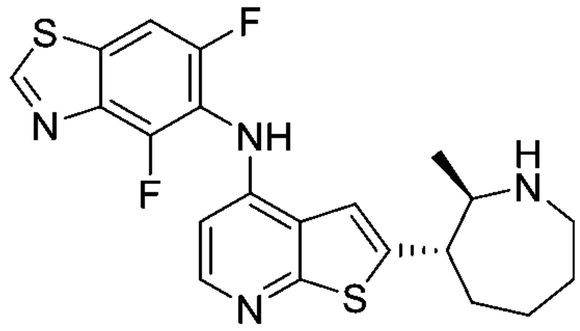


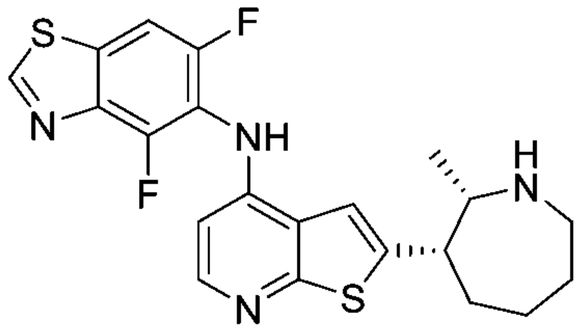


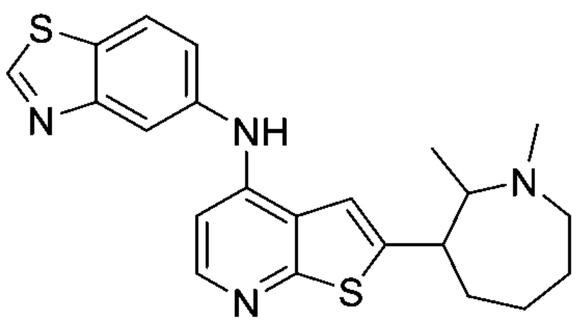


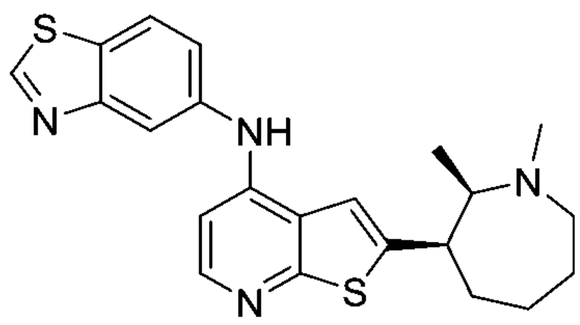


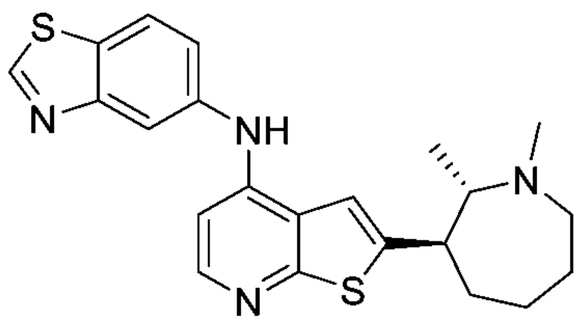


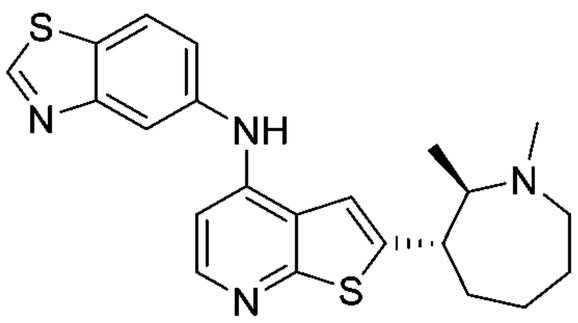


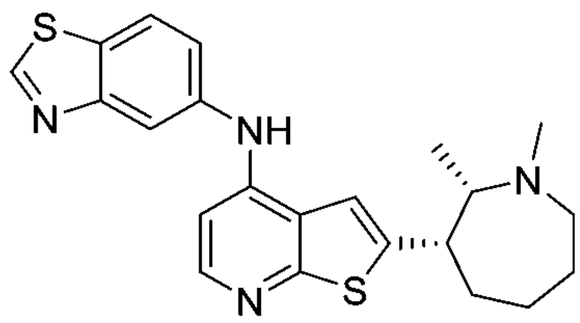


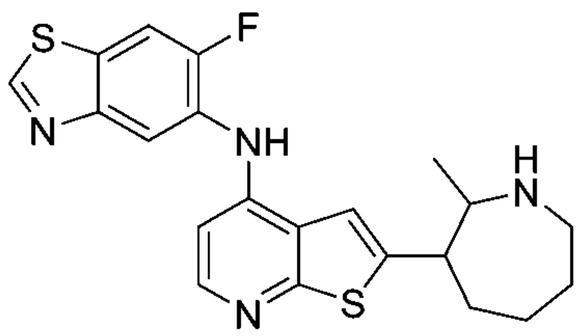


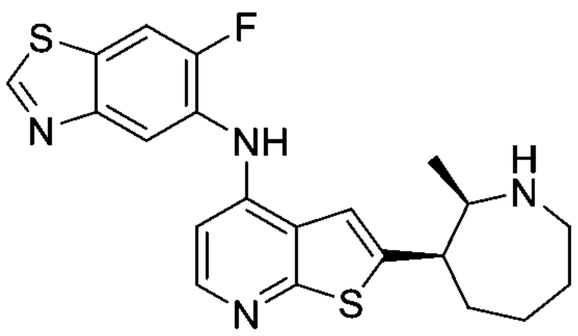


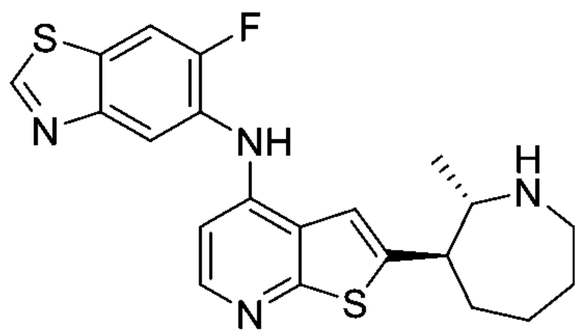


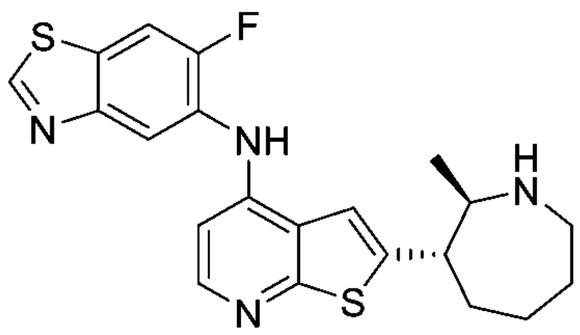
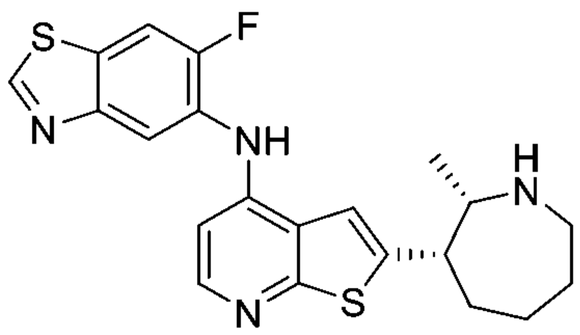
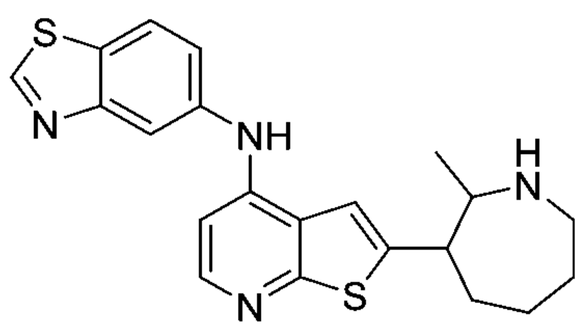
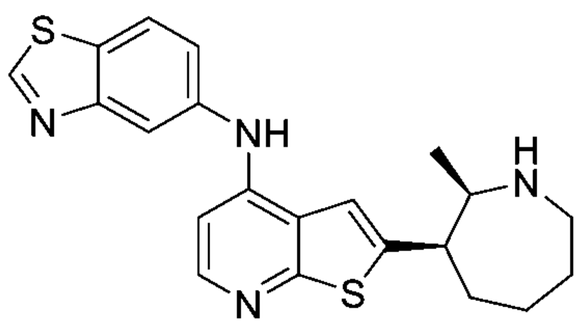
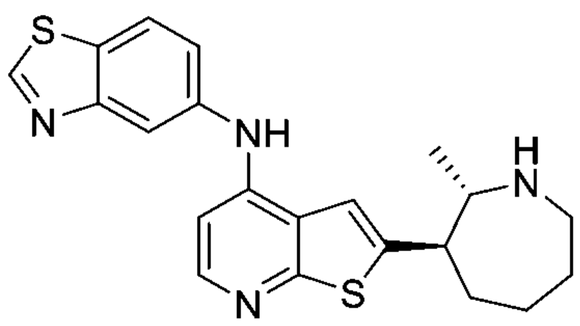
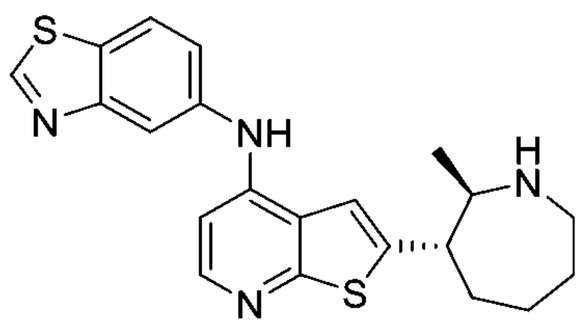
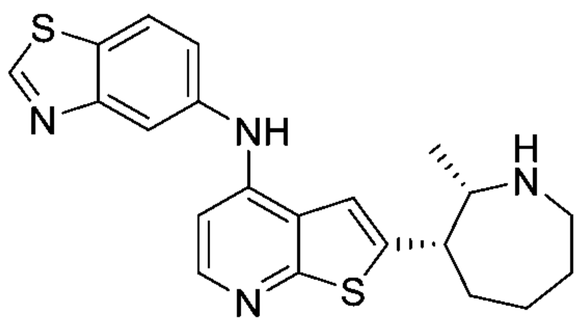
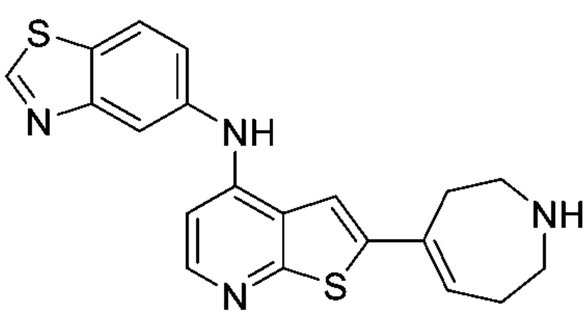
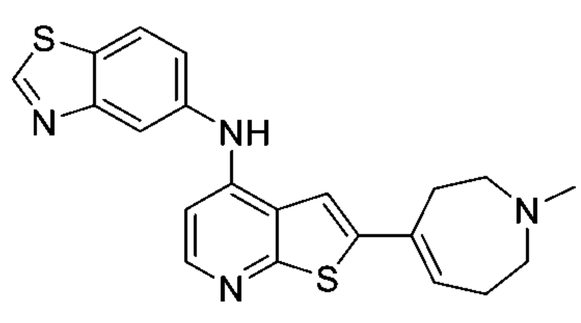
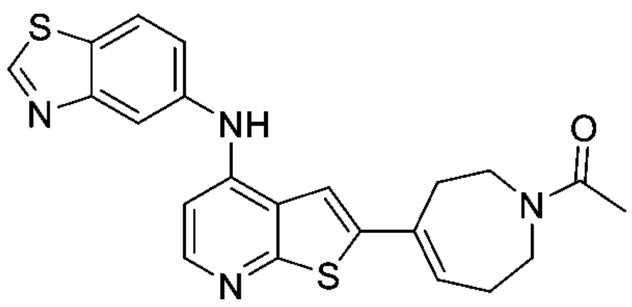
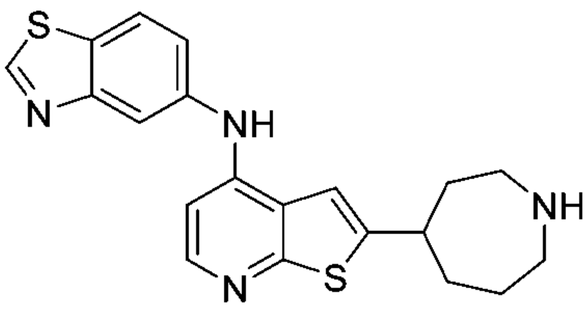
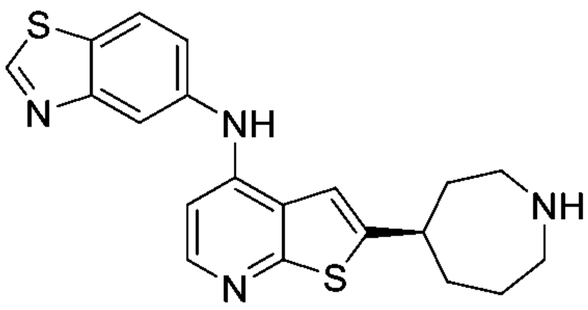
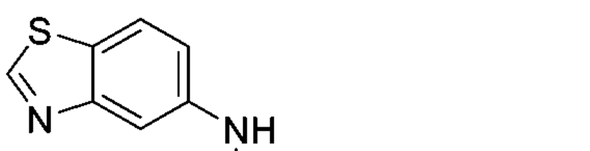
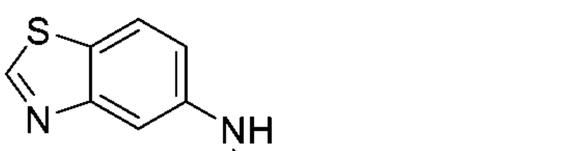
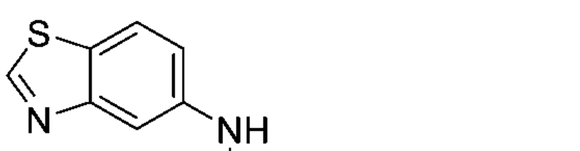
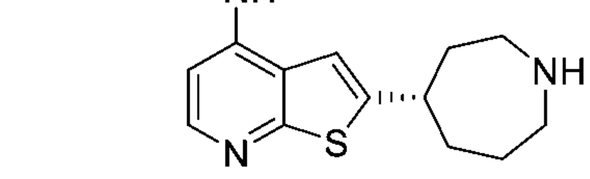
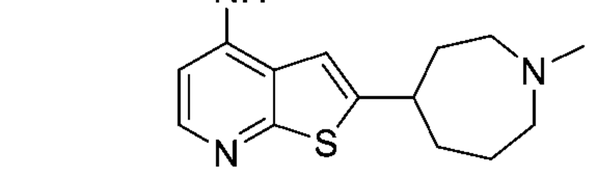
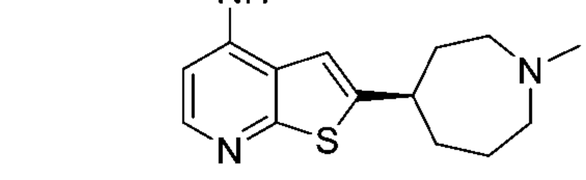
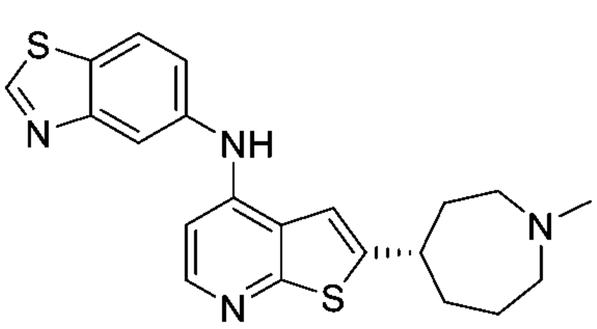
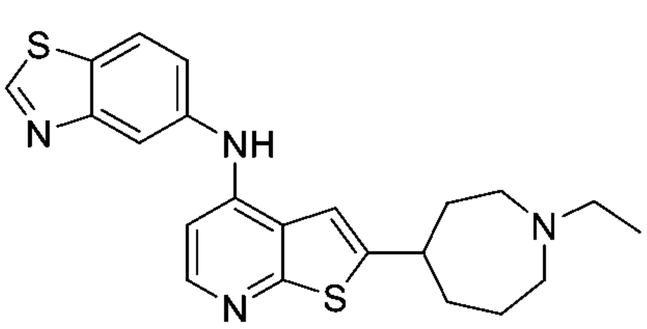
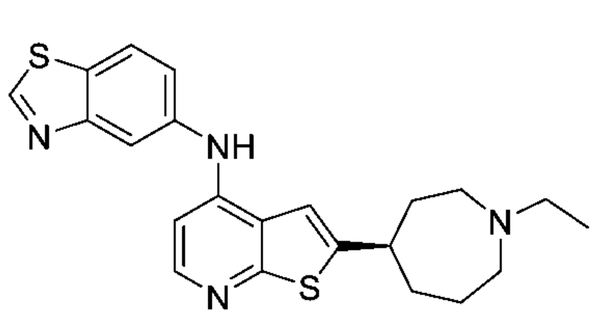
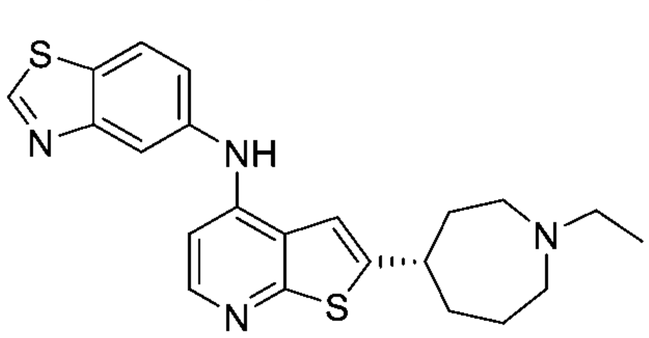
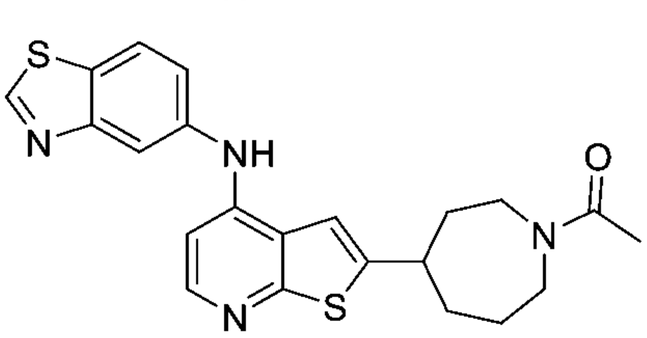
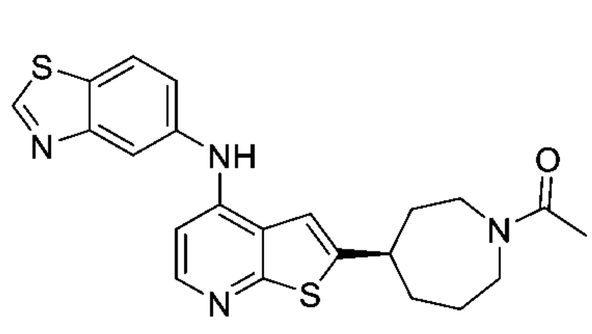
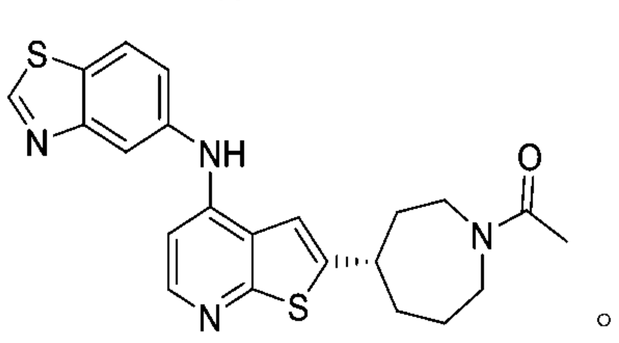



































。

【請求項15】

一種組合物，其包含如請求項1至14中任一項之化合物及醫藥學上可

接受之載劑或賦形劑。

【請求項16】

如請求項1至14中任一項之化合物或其組合物，其用於醫學中。

【請求項17】

一種如請求項1至14中任一項之化合物或其組合物之用途，其用於治療由RIPK2介導之病症。

【請求項18】

一種如請求項1至14中任一項之化合物或其組合物之用途，其用於製造用於治療由RIPK2介導之病症的藥劑。

【請求項19】

如請求項17或請求項18之用途，其中該由RIPK2介導之病症為炎性病症、自體免疫病症或與NOD2受體相關之病症。

【請求項20】

如請求項19之用途，其中該炎性病症係選自炎性腸道疾病、類肉瘤病、炎性關節炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、腹膜炎、多發性硬化、類風濕性關節炎及韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)。