202421627

(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 202421627 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：112136820 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 26 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*
A61K31/4545 (2006.01) *A61K31/496 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01) *A61K31/53 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/09/26 美國 63/377,183
2023/04/27 美國 63/498,770
2023/06/15 美國 63/508,418
2023/09/01 美國 63/580,327
2023/09/14 美國 63/582,697

(71)申請人：美商亞特羅姆醫療公司 (美國) ALTEROME THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：巴特柏格 麥可 大衛 BARTBERGER, MICHAEL DAVID (US)；丹波斯卡 愛蓮娜 V DNEPROVSKAIA, ELENA V. (US)；范藝 FAN, YI (CN)；墨菲 艾瑞克安東尼 MURPHY, ERIC ANTHONY (US)；朱 雪峰 ZHU, XUEFENG (US)

(74)代理人：陳長文；呂光；許文亭

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：62 項 圖式數：0 共 1016 頁

(54)名稱

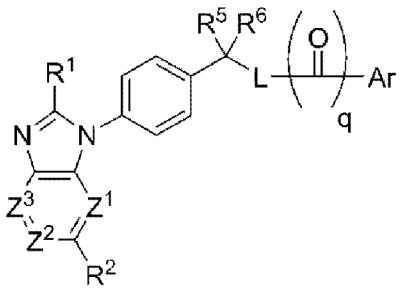
AKT1 調節劑

(57)摘要

本發明提供 AKT1 抑制劑、包含該等抑制性化合物之醫藥組合物及使用該等 AKT1 抑制性化合物治療疾病之方法。

Provided herein are inhibitors of AKT1, pharmaceutical compositions comprising the inhibitory compounds, and methods for using the AKT1 inhibitory compounds for the treatment of disease.

特徵化學式：



(I)

20242627
專利案號：112136820

【發明摘要】

【中文發明名稱】

AKT1調節劑

【英文發明名稱】

AKT1 MODULATORS

【中文】

本發明提供AKT1抑制劑、包含該等抑制性化合物之醫藥組合物及使用該等AKT1抑制性化合物治療疾病之方法。

【英文】

Provided herein are inhibitors of AKT1, pharmaceutical compositions comprising the inhibitory compounds, and methods for using the AKT1 inhibitory compounds for the treatment of disease.

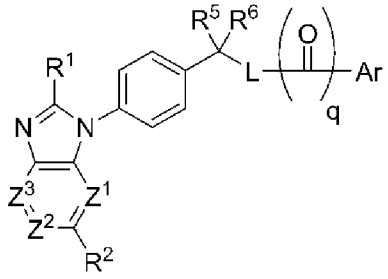
【指定代表圖】

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】

AKT1調節劑

【英文發明名稱】

AKT1 MODULATORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於AKT1抑制劑、包含該等抑制性化合物之醫藥組合物及使用該等AKT1抑制性化合物治療疾病之方法。

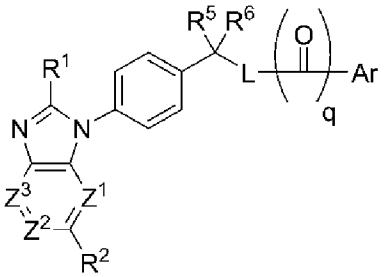
【先前技術】

【0002】 AKT係一種蛋白激酶且藉由抑制促進細胞凋亡之路徑來介導細胞存活及增殖。AKT信號級聯功能異常在若干種癌症類型中被觀測到且可能與腫瘤侵襲相關。另外，AKT之功能異常通常引起增殖、生長、存活及細胞凋亡抗性增強。能夠調節AKT1活性之醫藥劑將適用於治療諸如癌症之疾病。

【發明內容】

【0003】 本文提供AKT1抑制劑、包含該等抑制性化合物之醫藥組合物及使用該等抑制性化合物治療疾病之方法。

【0004】 一個實施例提供一種具有式(I)結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



(I)

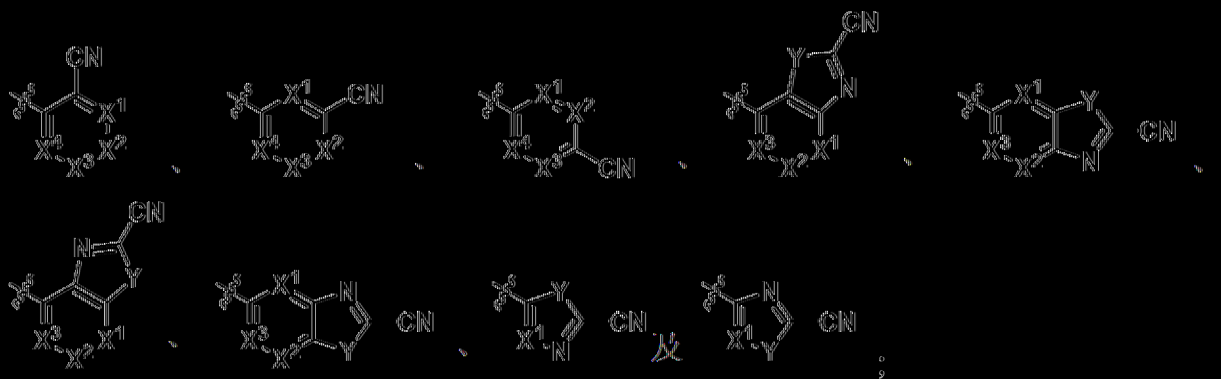
其中：

Z^1為N、C-H或C-R^3；

Z^2為N、C-H或C-R^4；

Z^3為N、C-OH或C-R^9；

Ar係選自：



；

X^1為N或C-R^7；

X^2為N或C-R^7；

X^3為N或C-R^7；

X^4為N或C-R^7；

Y為O、S或N-R^9；

R^1係選自氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

R^2係選自氫、鹵素、-OH、-CN、-$N(R^9)_2$、-OR^9、-SR^9、-SO_2R^9、-CO_2R^9、-$CON(R^9)_2$、-SR^9、-$S(O)R^9$、-$S(O)_2R^9$、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6烷氧基、視情況經取代之C2-C6烯基、視情況經取代之C2-C6炔基、視情況經取代之C3-C7碳環基、視情況經取代之4員至6員雜環基、視情況經取代之芳基、經視情況經取代之4員至6員雜環基取代的芳基、視情況經取代之雜芳基或經視情況經取代之3員至6員碳環基取代的雜芳基；

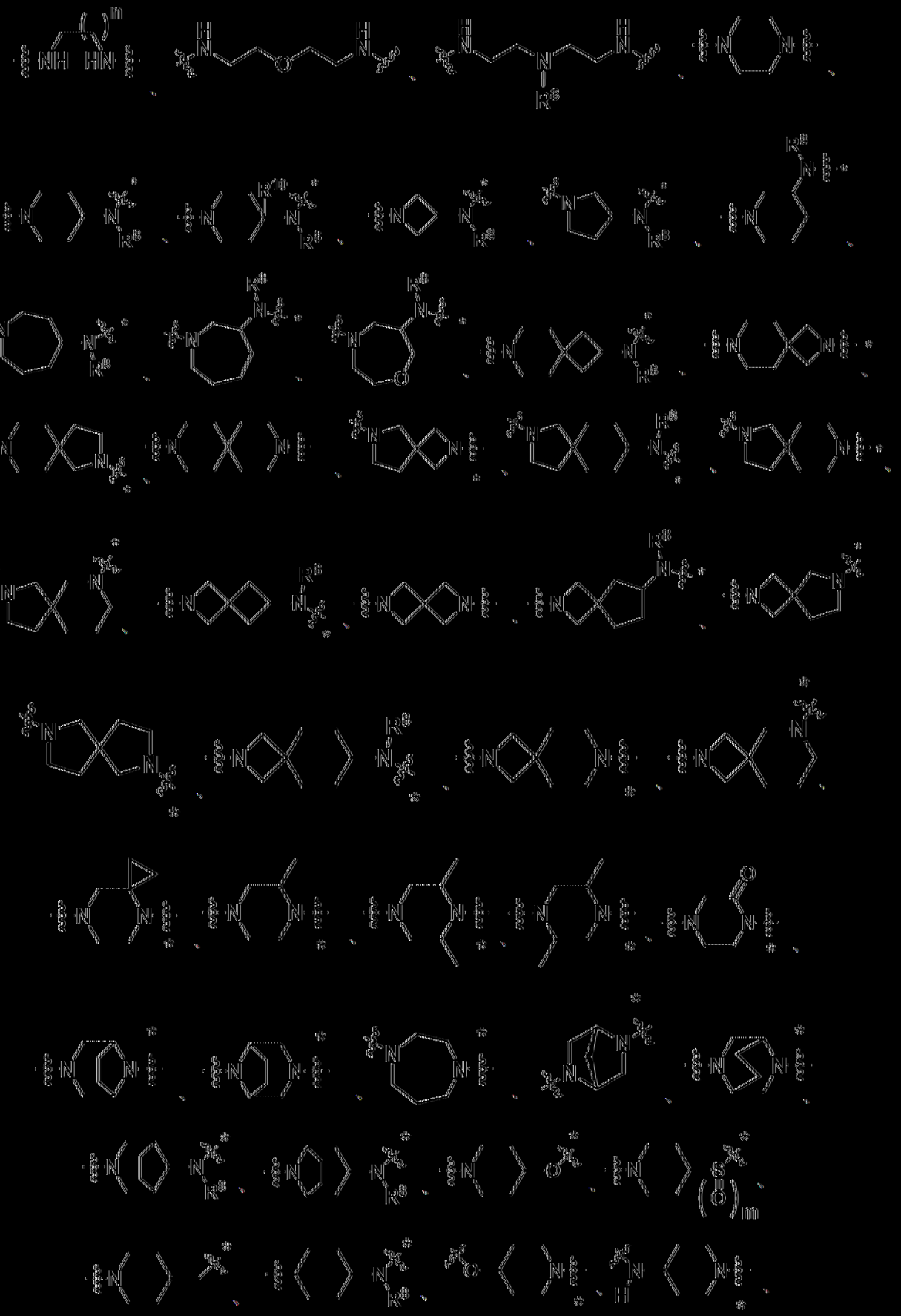
R^3係選自視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之芳基；

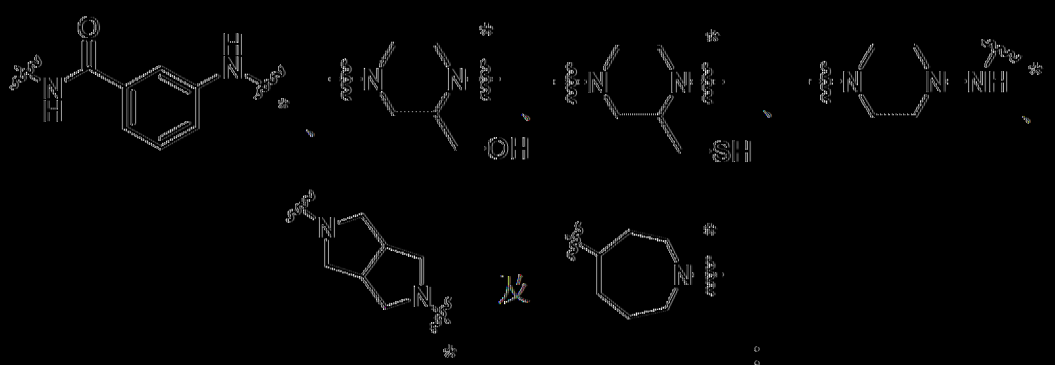
R^4係選自鹵素、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之芳基；

R^5及R^6各自獨立地為氫、氘、鹵素、-OH或視情況經取代之C1-C6烷基；或R^5與R^6一起形成側氧基；或R^5與R^6接合在一起形成碳環或雜環；

各R^7獨立地選自氫、氘、鹵素、-OH、-SH、視情況經取代之C1-C6烷氧基、-S-(視情況經取代之C1-C6烷基)、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基及視情況經取代之芳基；

L係選自-N(R^8)-或二價基團，該二價基團係選自：





其中星號(*)表示連至-CO-Ar其餘之鍵；

R^8為氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C7環烷基或視情況經取代之雜環基；

各R^9為氫或視情況經取代之C1-C6烷基；

R^{10}為視情況經取代之C1-C6烷基；

m為0、1或2；

n為1、2或3；及

q為0或1。

[0005] 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

[0006] 一個實施例提供一種治療有需要之患者之疾病或病症的方法，其包含向該患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。另一實施例提供該方法，其中該疾病或病症為癌症。

[實施方式]

相關申請案之交叉參考

[0007] 本申請案主張2022年9月26日申請之美國專利申請案第63/377,183號、2023年4月27日申請之美國專利申請案第63/498,770號、2023年6月15日申請之美國專利申請案第63/508,418號、2023年9月1日申請之美國專利申請案第63/580,327號及2023年9月14日申請之美國專利申

請案第63/582,697號之權益，其所有揭示內容皆以全文引用之方式併入本文中。

參考文獻併入

【0008】 出於本文中所鑑別之特定目的，在本說明書中提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中。

【0009】 除非上下文另外明確指示，否則依本文及隨附申請專利範圍中所用，單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「一藥劑」，其包括複數個此類藥劑，且提及「該細胞」，其包括提及一或多個細胞(或提及複數個細胞)及熟習此項技術者已知之其等效物等。當本文所使用之範圍用於諸如分子量之物理特性或諸如化學式之化學特性時，意欲包括本文中範圍及特定實施例的所有組合與子組合。術語「約」在涉及數值或數值範圍時意謂所提及之數值或數值範圍係在實驗變異度之內(或在統計實驗誤差之內)的近似值，且因此在一些情況下，數值或數值範圍將在所陳述數值或數值範圍之1%與15%之間變化。術語「包含(comprising)」(及相關術語，諸如「包含(comprise)」或「包含(comprises)」或「具有(having)」或「包括(including)」)並不意欲排除在其他某些實施例中者，舉例而言，本文所描述之物質、組合物、方法或製程或其類似者之任何組成的實施例「由」所描述特徵「組成」或「基本上由」所描述特徵「組成」。

定義

【0010】 除非相反說明，否則依說明書及隨附申請專利範圍中所用，以下術語具有下文所指定之含義。

【0011】 「胺基」係指-NH_2基團。

【0012】「氰基」係指-CN基團。

【0013】「硝基」係指-NO_2基團。

【0014】「氧雜」係指-O-基團。

【0015】「側氧基」係指=O基團。

【0016】「硫酮基」係指=S基團。

【0017】「亞胺基」係指=N-H基團。

【0018】「肟基」係指=N-OH基團。

【0019】「肼基」係指=N-NH_2基團。

【0020】「烷基」係指僅由碳原子及氫原子組成、不含有不飽和基團、具有一至十五個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團(例如，C_1-C_{15}烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至十三個碳原子(例如C_1-C_{13}烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至八個碳原子(例如C_1-C_8烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至五個碳原子(例如C_1-C_5烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至四個碳原子(例如，C_1-C_4烷基)。在其他實施例中，烷基包含一個至三個碳原子(例如C_1-C_3烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至兩個碳原子(例如，C_1-C_2烷基)。在其他實施例中，烷基包含一個碳原子(例如，C_1烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至十五個碳原子(例如C_5-C_{15}烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至八個碳原子(例如，C_5-C_8烷基)。在其他實施例中，烷基包含二至五個碳原子(例如C_2-C_5烷基)。在其他實施例中，烷基包含三至五個碳原子(例如C_3-C_5烷基)。在其他實施例中，烷基係選自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(二級丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(三級丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基藉由單鍵連接至分子之其餘部分。除

非本說明書中另外特別陳述，否則烷基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t為1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經取代鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經取代鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經取代鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經取代鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。在某些實施例中，視情況經取代之烷基為鹵烷基。在其他實施例中，視情況經取代之烷基為氟烷基。在其他實施例中，視情況經取代之烷基為$-CF_3$基團。

【0021】「烷氧基」係指式-O-烷基之經由氧原子鍵結的基團，其中烷基係上文所定義之烷基鏈。

【0022】「烯基」係指僅由碳原子及氫原子組成、含有至少一個碳-碳雙鍵且具有兩至十二個碳原子的直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烯基包含二至八個碳原子。在其他實施例中，烯基包含兩至四個碳原子。烯基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙烯基(ethenyl) (亦即乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(亦即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二

烯基及類似基團。除非本說明書中另外特別陳述，否則烯基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基)取代、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0023】「炔基」係指僅由碳原子及氫原子組成、含有至少一個碳-碳參鍵、具有二至十二個碳原子的直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，炔基包含二至八個碳原子。在其他實施例中，炔基包含二至六個碳原子。在其他實施例中，炔基包含二至四個碳原子。炔基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。除非本說明書中另外特別陳述，否則炔基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$

(其中t為1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0024】「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指將分子之其餘部分連接至基團、僅由碳及氫組成、不含有不飽和基團且具有一至十二個碳原子之直鏈或分支鏈二價烴鏈，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及其類似基團。伸烷基鏈經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。伸烷基鏈與分子之其餘部分及與基團的連接點係經由伸烷基鏈中之一個碳或經由鏈內之任何兩個碳。在某些實施例中，伸烷基包含一至八個碳原子(例如C_1-C_8伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至五個碳原子(例如C_1-C_5伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至四個碳原子(例如C_1-C_4伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至三個碳原子(例如C_1-C_3伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至二個碳原子(例如C_1-C_2伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一個碳原子(例如，C_1伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含五至八個碳原子(例如C_5-C_8伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含二至五個碳原子(例如，C_2-C_5伸烷基)。在其他實施例

中，伸烷基包含三至五個碳原子(例如C_3-C_5伸烷基)。除非本說明書中另外特別陳述，否則伸烷基鏈視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-$OC(O)$-R^a、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$OC(O)$-$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、-$S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、-$S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及-$S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0025】「伸烯基」或「伸烯基鏈」係指將分子之其餘部分連接至基團、僅由碳及氫組成、含有至少一個碳-碳雙鍵且具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈二價烴鏈。伸烯基鏈係經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。在某些實施例中，伸烯基包含二至八個碳原子(例如，C_2-C_8伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含二至五個碳原子(例如C_2-C_5伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含二至四個碳原子(例如，C_2-C_4伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含二至三個碳原子(例如，C_2-C_3伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含兩個碳原子(例如，C_2伸烯

基)。在其他實施例中，伸烯基包含五至八個碳原子(例如，C_5-C_8伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含三至五個碳原子(例如C_3-C_5伸烯基)。除非本說明書中另外特別陳述，否則伸烯基鏈視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-OC(O)-$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t為1或2)、-$S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、-$S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及-$S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0026】「伸炔基」或「伸炔基鏈」係指將分子之其餘部分連接於基團、僅由碳及氫組成、含有至少一個碳-碳參鍵且具有二至十二個碳原子的直鏈或分支鏈二價烴鏈。伸炔基鏈係經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。在某些實施例中，伸炔基包含二至八個碳原子(例如C_2-C_8伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含二至五個碳原子(例如，C_2-C_5伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含二至四個碳原子(例如，C_2-C_4伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含二至三個碳原子(例

如，C_2-C_3伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含兩個碳原子(例如，C_2伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含五至八個碳原子(例如，C_5-C_8伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含三至五個碳原子(例如C_3-C_5伸炔基)。除非本說明書中另外特別陳述，否則伸炔基鏈視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-$OC(O)$-R^a、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$OC(O)$-$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、-$S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、-$S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及-$S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0027】「芳基」係指藉由自環碳原子移除氫原子而自芳族單環或多環烴環系統衍生之基團。芳族單環或多環烴環系統僅含有氫及碳(五至十八個碳原子)，其中環系統中之至少一個環為完全不飽和的，亦即根據休克耳理論(Hückel theory)，其含有環狀非定域(4n+2) π電子系統。衍生芳基之環系統包括但不限於諸如苯、茚、茚烷、茚、萘滿及萘之基團。除非本說明書中另外特別陳述，否則術語「芳基(aryl)」或字首「ar-」(諸如

「芳烷基(aralkyl)」中)意欲包括視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代的芳基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、鹵基、氰基、硝基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-R^b-S(O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外指示，否則R^a、R^b或R^c取代基中之各者不經取代。

【0028】「芳烷基」係指式$-R^c$-芳基之基團，其中R^c係上文所定義之伸烷基鏈，例如亞甲基、伸乙基及類似基團。芳烷基之伸烷基鏈部分係依上文針對伸烷基鏈所描述而視情況經取代。芳烷基之芳基部分係依上文針對芳基所描述而視情況經取代。

【0029】「芳烯基」係指具有式$-R^d$-芳基之基團，其中R^d係上文所定義之伸烯基鏈。芳烯基之芳基部分係依上文針對芳基所描述而視情況經

取代。芳烯基之伸烯基鏈部分係依上文針對伸烯基所定義而視情況經取代。

【0030】「芳炔基」係指式-R^e-芳基之基團，其中R^e係上文所定義之伸炔基鏈。芳炔基之芳基部分係依上文針對芳基所描述而視情況經取代。芳炔基之伸炔基鏈部分係依上文針對伸炔基鏈所定義而視情況經取代。

【0031】「芳烷氧基」係指具有式-O-R^c-芳基之經由氧原子鍵結之基團，其中R^c係上文所定義之伸烷基鏈，例如亞甲基、伸乙基及其類似基團。芳烷基之伸烷基鏈部分係依上文針對伸烷基鏈所描述而視情況經取代。芳烷基之芳基部分係依上文針對芳基所描述而視情況經取代。

【0032】「碳環基」係指僅由碳及氫原子組成之穩定非芳族單環或多環烴基，其包括稠合或橋聯環系統，具有三至十五個碳原子。在某些實施例中，碳環基包含三至十個碳原子。在其他實施例中，碳環基包含五至七個碳原子。碳環基係藉由單鍵連接至分子之其餘部分。碳環基為飽和(亦即，僅含有單一C-C鍵)或不飽和(亦即，含有一或多個雙鍵或參鍵)的。完全飽和碳環基亦稱為「環烷基」。單環環烷基之實例包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。不飽和碳環基亦稱為「環烯基」。單環環烯基之實例包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。多環碳環基包括例如金剛烷基、降蒈基(亦即雙環[2.2.1]庚基)、降蒈烯基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基及其類似基團。除非本說明書中另外特別陳述，否則術語「碳環基」意欲包括視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代的碳環基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、鹵基、側氧基、硫酮基、氰

基、硝基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-R^b-S(O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-R^b-S(O)_tOR^a$（其中t為1或2）及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2），其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外指示，否則R^a、R^b或R^c取代基中之各者不經取代。

【0033】「碳環基烷基」係指式$-R^c-$碳環基之基團，其中R^c係上文所定義之伸烷基鏈。伸烷基鏈及碳環基係依上文所定義而視情況經取代。

【0034】「碳環基炔基」係指具有式$-R^c-$碳環基之基團，其中R^c係上文所定義之伸炔基鏈。伸炔基鏈及碳環基係依上文所定義而視情況經取代。

【0035】「碳環基烷氧基」係指式$-O-R^c-$碳環基之經由氧原子鍵合的基團，其中R^c係上文所定義之伸烷基鏈。伸烷基鏈及碳環基係依上文所定義而視情況經取代。

【0036】「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘取代基。

【0037】「氟烷基」係指經一或多個上文所定義之氟基取代的上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及其類似基團。在一些實施例中，氟烷基之烷基部分係依上文針對烷基所定義而視情況經取代。

【0038】「雜環基」係指包含二至十二個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子的穩定3員至18員非芳環基團。除非本說明書中另外特別陳述，否則雜環基為單環、雙環、三環或四環環系統，其視情況包括稠合或橋聯環系統。雜環基中之雜原子視情況經氧化。若存在一或多個氮原子，則其視情況經四級銨化。雜環基係部分或完全飽和的。雜環基經由任何環原子連接至分子之其餘部分。該等雜環基之實例包括但不限於二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌啡基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、哌啶基、哌啡基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、奎寧環基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。除非本說明書中另外特別陳述，否則術語「雜環基」意欲包括視情況經一或多個選自以下之取代基取代的上文所定義之雜環基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$（其中t為1或2）、-

R^b-$S(O)_tR^a$（其中t為1或2）、-R^b-$S(O)_tOR^a$（其中t為1或2）及-R^b-$S(O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2），其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外指示，否則R^a、R^b或R^c取代基中之各者不經取代。

【0039】「*N*-雜環基」或「N-連接之雜環基」係指含有至少一個氮且其中雜環基與分子之其餘部分的連接點係經由雜環基中之氮原子實現的上文所定義之雜環基。*N*-雜環基係依上文針對雜環基所描述而視情況經取代。此類*N*-雜環基之實例包括但不限於1-嗎啉基、1-哌啶基、1-哌呾基、1-吡咯啶基、吡唑啶基及咪唑啶基。

【0040】「*C*-雜環基」或「C-連接之雜環基」係指含有至少一個雜原子且其中雜環基與分子之其餘部分的連接點係經由雜環基中之碳原子實現的上文所定義之雜環基。*C*-雜環基係依上文針對雜環基所描述而視情況經取代。此類*C*-雜環基之實例包括但不限於2-嗎啉基、2-哌啶基或3-哌啶基或4-哌啶基、2-哌呾基、2-吡咯啶基或3-吡咯啶基及其類似基團。

【0041】「雜環基烷基」係指具有式-R^c-雜環基之基團，其中R^c係

上文所定義之伸烷基鏈。若雜環基為含氮之雜環基，則雜環基視情況在氮原子處連接至烷基。雜環基烷基之伸烷基鏈係依上文針對伸烷基鏈所定義而視情況經取代。雜環基烷基之雜環基部分係依上文針對雜環基所定義而視情況經取代。

【0042】「雜環基烷氧基」係指式-O-R^c-雜環基之經由氧原子鍵結的基團，其中R^c為上文所定義之伸烷基鏈。若雜環基為含氮之雜環基，則雜環基視情況在氮原子處連接至烷基。雜環基烷氧基之伸烷基鏈係依上文針對伸烷基鏈所定義而視情況經取代。雜環基烷氧基之雜環基部分係依上文針對雜環基所定義而視情況經取代。

【0043】「雜芳基」係指自3員至18員芳族環基團衍生之基團，其包含二至十七個碳原子及選自氮、氧及硫之一至六個雜原子。依本文所用，雜芳基為單環、雙環、三環或四環環系統，其中環系統中之至少一個環完全不飽和，亦即，根據休克耳理論，其含有環狀非定域(4n+2) π電子系統。雜芳基包括稠合或橋聯環系統。雜芳基中之雜原子視情況經氧化。若存在一或多個氮原子，則其視情況經四級銨化。雜芳基經由任何環原子連接至分子之其餘部分。雜芳基之實例包括但不限於氮雜卓基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[*b*][1,4]二噁呯基、苯并[b][1,4]噁呯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并間二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、咩啉基、環戊[d]嘧啶基、

6,7-二氫-5H-環戊[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氫苯并[h]啐啉基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚[1,2-c]嗒吡基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]嗒吡基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲哚吡基、異噁唑基、5,8-甲橋-5,6,7,8-二氫喹唑啉基、嗪啶基、1,6-嗪啶酮基、噁二唑基、2-側氧基氮雜卓基、噁唑基、環氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1*H*-吡咯基、啡吡基、啡噻吡基、啡噁吡基、呔吡基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡吡基、嘧啶基、嗒吡基、吡咯基、喹唑啉基、喹喏啉基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-二氫喹唑啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-c]嗒吡基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三吡基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基及噻吩基(thiophenyl)(亦即噻吩基(thienyl))。除非本說明書中另外特別陳述，否則術語「雜芳基」意欲包括上文所定義之雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、鹵基、視情況經取代之氟烷基、視情況經取代之鹵烯基、視情況經取代之鹵炔基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-Rb-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-$

$C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另有指示，否則R^a、R^b或R^c取代基中之各者未經取代。

【0044】「*N*-雜芳基」係指含有至少一個氮且其中雜芳基與分子之其餘部分的連接點係經由雜芳基中之氮原子實現的上文所定義之雜芳基。*N*-雜芳基係依上文針對雜芳基所描述而視情況經取代。

【0045】「*C*-雜芳基」係指上文所定義的且其中雜芳基與分子之其餘部分的連接點係經由雜芳基中之碳原子的雜芳基。*C*-雜芳基係依上文針對雜芳基所描述而視情況經取代。

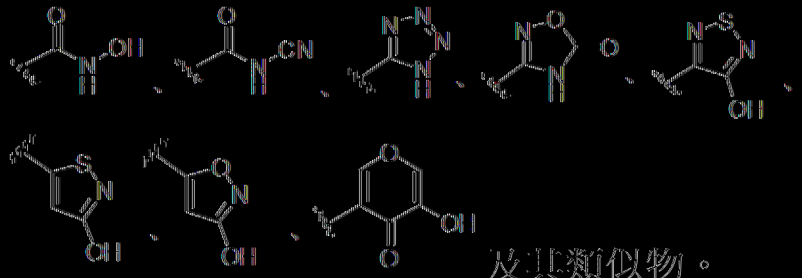
【0046】「雜芳基烷基」係指式$-R^c-$雜芳基之基團，其中R^c係上文所定義之伸烷基鏈。若雜芳基係含氮雜芳基，則雜芳基視情況在氮原子處連接至烷基。雜芳基烷基之伸烷基鏈係依上文針對伸烷基鏈所定義而視情況經取代。雜芳基烷基之雜芳基部分係依上文針對雜芳基所定義而視情況

經取代。

[0047] 「雜芳基烷氧基」係指式-O-R^c-雜芳基之經由氧原子鍵結的基團，其中R^c為上文所定義之伸烷基鏈。若雜芳基係含氮雜芳基，則雜芳基視情況在氮原子處連接至烷基。雜芳基烷氧基之伸烷基鏈係依上文針對伸烷基鏈所定義而視情況經取代。雜芳基烷氧基之雜芳基部分係依上文針對雜芳基所定義而視情況經取代。

[0048] 在一些實施例中，本文所揭示之化合物含有一或多個不對稱中心，且因此產生鏡像異構物、非鏡像異構物及其他立體異構形式，其根據絕對立體化學定義為(*R*)-或(*S*)-。除非另外陳述，否則本發明意欲涵蓋本文所揭示之化合物的所有立體異構形式。當本文所述之化合物含有烯烴雙鍵時，且除非另外規定，否則本發明意欲包括*E*及*Z*幾何異構物兩者(例如順式或反式)。同樣，亦意欲包括所有可能的異構物以及其外消旋及光學純形式及所有互變異構形式。術語「幾何異構物」係指烯烴雙鍵之*E*或*Z*幾何異構物(例如，順式或反式)。術語「位置異構物」係指圍繞中心環之結構異構物，諸如圍繞苯環之鄰位、間位及對位異構物。

[0049] 依本文所用，「羧酸生物電子等排物體」係指展現與羧酸部分類似物理、生物及/或化學特性之官能基或部分。羧酸生物電子等排物體之實例包括但不限於



及其類似物。

[0050] 「互變異構物」係指其中質子可能自分子之一個原子轉移至同一分子之另一個原子的分子。在某些實施例中，本文所呈現之化合物

以互變異構物之形式存在。在可能發生互變異構化之情形中，將存在互變異構物之化學平衡。互變異構物之確切比率視若干因素而定，包括物理狀態、溫度、溶劑及pH。互變異構平衡之一些實例包括：



[0051] 在一些實施例中，以不同的增濃同位素形式來使用本文所揭示之化合物，例如增濃^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C及/或^{14}C之含量。在一個特定實施例中，化合物係在至少一個位置經氘化。可藉由在第5,846,514號及第6,334,997號美國專利中描述之程序來製得此類氘化形式。依美國專利第5,846,514號及第6,334,997號中所描述，氘化可改良代謝穩定性及/或功效，因此增加藥物作用之持續時間。

[0052] 除非另外陳述，否則本文所描繪之結構意欲包括不同之處僅為存在一或多個同位素富集原子的化合物。舉例而言，除氫經氘或氚替換或碳經^{13}C或^{14}C富集之碳替換以外，具有本發明結構之化合物屬於本發明之範疇內。

[0053] 本發明之化合物視情況在一或多個構成此類化合物之原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可經同位素標記，諸

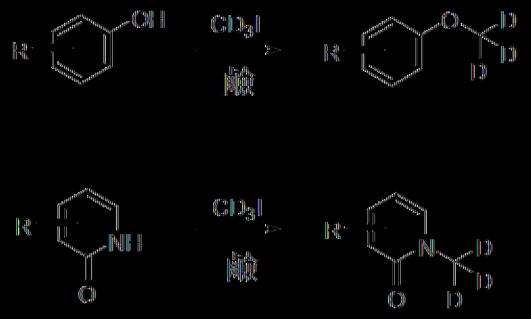
如氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)。經^{2}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}C、^{12}N、^{13}N、^{15}N、^{16}N、^{16}O、^{17}O、^{14}F、^{15}F、^{16}F、^{17}F、^{18}F、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{35}Cl、^{37}Cl、^{79}Br、^{81}Br、^{125}I同位素取代均涵蓋在內。在一些實施例中，涵蓋由^{18}F進行之同位素取代。本發明化合物之所有同位素變體無論是否具放射性皆涵蓋在本發明之範疇內。

【0054】 在某些實施例中，本文中所揭示之化合物之一些或所有^{1}H原子經^{2}H原子置換。合成含氘化合物之方法為此項技術中已知的，且僅藉助於非限制性實例包括以下合成方法。

【0055】 使用諸如描述於以下中之各種方法來合成經氘取代之化合物：Dean, Dennis C.編. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] **2000**, 第110頁；George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, **1989**, 45(21), 6601-21；及Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., **1981**, 64(1-2), 9-32。

【0056】 經氘化之起始物質可容易地獲得且經歷本文中所描述之合成方法以提供含氘化合物之合成。大量含氘試劑及建構嵌段可購自化學供應商，諸如Aldrich Chemical Co。

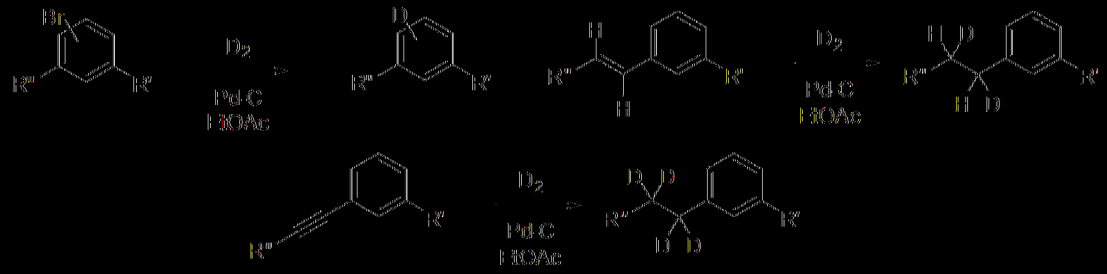
【0057】 適用於親核取代反應之氘轉移試劑(諸如碘甲烷-d_3 (CD_3I))可容易地獲得，且可用以在親核取代反應條件下將經氘取代之碳原子轉移至反應受質。在下文反應流程中僅藉助於實例來說明CD_3I之用途。



〔0058〕 氘轉移試劑(諸如氘化鋰鋁(LiAlD$_4$))用以在還原條件下將氘轉移至反應受質。在下文反應流程中僅藉助於實例來說明LiAlD$_4$之用途。



〔0059〕 依下文反應流程中僅藉助於實例所說明，氘氣及鈀催化劑用以還原不飽和的碳-碳鍵聯，且用以執行芳基碳-鹵素鍵之還原取代。



〔0060〕 在一個實施例中，本文中所揭示之化合物含有一個氘原子。在另一實施例中，本文中所揭示之化合物含有兩個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有三個氘原子。在另一實施例中，本文中所揭示之化合物含有四個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有五個氘原子。在另一實施例中，本文中所揭示之化合物含有六個氘原子。在另一實施例中，本文中所揭示之化合物含有超過六個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物完全經氘原子取代，且不含有不可交換的^{1}H氫原子。在一個實施例中，藉由其中氘化合成構築嵌段用作起始物質之合成方法來測定氘併入之含量。

〔0061〕 「醫藥學上可接受之鹽」包括酸加成鹽及鹼加成鹽兩者。

本文中所描述之AKT1抑制性化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽意欲涵蓋任何及所有醫藥學上適合之鹽形式。本文中所描述之化合物之較佳醫藥學上可接受之鹽係醫藥學上可接受之酸加成鹽及醫藥學上可接受之鹼加成鹽。

【0062】「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性，不在生物學或其他方面非所需之彼等鹽，且其由無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及其類似酸形成。亦包括由有機酸形成之鹽，該等有機酸諸如為脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等，且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似酸。因此，例示性鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽及其類似鹽。亦考慮胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽、葡糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參見例如Berge S.M.等人,「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997))。在一些實施例中，根據熟練技術人員所熟悉之方法及技術藉由使游離鹼形式與足夠量之所需酸接觸以產生鹽來製備鹼性化合物之

酸加成鹽。

【0063】「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性、在生物學上或在其他方面合乎需要之彼等鹽。此等鹽係由將無機鹼或有機鹼添加至游離酸來製備。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹼加成鹽係由金屬或胺，諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺形成。衍生自無機鹼之鹽包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似物。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、*N*,*N*-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、伸乙基二苯胺、*N*-甲基還原葡糖胺、葡糖胺、甲基還原葡糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌啉、哌啶、N-乙基哌啶、多元胺樹脂及其類似物之鹽。參見Berge等人，前述。

【0064】「醫藥學上可接受之溶劑合物」係指作為溶劑加成形式之物質組合物。在一些實施例中，溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且在與諸如水、乙醇及其類似物之醫藥學上可接受之溶劑一起製備過程中形成。水合物係在溶劑為水時形成，或醇合物係在溶劑為醇時形成。本文所描述之化合物的溶劑合物宜在本文所描述之過程中製備或形成。本文所提供之化合物以非溶劑化或溶劑化形式存在。

【0065】術語「個體」或「患者」涵蓋哺乳動物。哺乳動物之實例包括但不限於哺乳動物類之任何成員：人類，非人類靈長類動物，諸如黑

猩猩以及其他猿及猴物種；農畜，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，諸如兔、狗及貓；實驗室動物，包括嚙齒動物，諸如大鼠、小鼠及天竺鼠；及其類似物。在一個態樣中，哺乳動物為人類。

【0066】 依本文所用，「治療(treatment)」或「治療(treating)」或「緩解」或「改善」可互換使用。此等術語係指用於獲得有益或所需結果之方法，該等結果包括但不限於治療益處及/或預防益處。「治療益處」意謂根除或改善所治療之潛在病症。此外，藉由根除或緩解與潛在病症相關之生理症狀中之一或多者以使得在患者中觀測到好轉來達成治療益處，儘管該患者仍罹患潛在病症。對於預防益處而言，在一些實施例中，向處於罹患特定疾病之風險下的患者或向報導有疾病之一或多種生理症狀但並未作出此疾病之診斷的患者投與組合物。

AKT1蛋白質及功能

【0067】 AKT，亦稱為蛋白激酶B (PKB)，為具有三種同功異型物AKT1、AKT2及AKT3之絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶。儘管該等同功異型物係由不同基因編碼，但其在蛋白質水平上高度同源且共有包含N端普列克受質蛋白(pleckstrin)同源(PH)域、激酶域及C端調節域的保守域結構，該C端調節域包含包括調節性絲胺酸殘基之疏水性部分(Nitulescu, G. M.等人, Int J Oncol., 2018; 53(6): 2319-2331)。

【0068】 AKT蛋白質在主要細胞功能上起關鍵作用，包括細胞週期進程、細胞大小、葡萄糖代謝調節、轉錄、蛋白質合成、基因體穩定性及新血管生成。AKT蛋白質可藉由使促細胞凋亡蛋白失活來阻斷細胞凋亡且介導細胞生長因子，從而促進細胞存活。AKT為可將AKT信號傳導與細胞核聯繫起來的核因子κB (NfκB)之主要下游效應子。

【0069】 AKT1普遍表現，而AKT2主要表現於胰島素反應性組織中，且AKT3主要表現於腦及睪丸中。AKT在催化域中之共有磷酸化位點對應於蘇胺酸殘基；特定言之，AKT1中之Thr308、AKT2中之Thr309及AKT3中之Thr305。蛋白質之C端中之共有磷酸化位點為絲胺酸殘基；特定言之，AKT1中之Ser473、AKT2中之Ser474及AKT3中之Ser472。

【0070】 AKT為磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)信號傳導路徑之關鍵下游介體。PI3K藉由不同化合物活化。舉例而言，PI3Kα、PI3Kβ及PI3Kδ藉由結合於具有酶活性之跨膜糖蛋白，受體酪胺酸激酶(RTK)的細胞外配位體活化。相比之下，PI3Kγ藉由G蛋白化合物受體(GPCR)及GTP酶之RAS家族活化。

【0071】 AKT級聯可藉由RTK及G蛋白化合物受體(GPCR)以及包括整合素、B細胞受體、T細胞受體及細胞介素受體的其他信號活化。

AKT1機制

【0072】 AKT藉由調節性絲胺酸殘基Ser473處之二次磷酸化而活化。AKT在Ser473處之已知磷酸化試劑包括但不限於PDK-1、整合素連接激酶(ILK)、PI3K相關激酶(PIKK)家族之成員及哺乳動物雷帕黴素目標蛋白(mammalian target of rapamycin，mTOR) (Nitulescu, G. M.等人, Int J Oncol., 2018; 53(6): 2319-2331)。

【0073】 mTOR為AKT信號傳導路徑中之關鍵組分，係AKT之下游成員及細胞代謝與生長之重要調節因子。mTOR亦為可直接使AKT調節性絲胺酸殘基Ser473磷酸化之活化劑。mTOR與mTOR之雷帕黴素不敏感伴侶(RICTOR) (及其他蛋白質)形成複合物，形成可直接使AKT Ser473磷酸化的mTOR複合物2 (mTORC2)。AKT可影響細胞存活及生長，因為其可

沿著mTORC信號傳導路徑影響結節性硬化症複合物(TSC) 1/2且抑制促細胞凋亡蛋白或信號。

【0074】 AKT被稱為存活激酶，且藉由抑制包括但不限於Bcl2及MDM2之促進細胞凋亡的路徑來介導細胞存活及增殖。研究已展示AKT信號級聯在各種癌症中常出現功能異常，且可能與腫瘤侵襲相關(Nitulescu, G. M.等人, Int J Oncol., 2018; 53(6): 2319-2331)。AKT之功能異常通常引起增殖、生長、存活及細胞凋亡抗性增強(Alwhaibi, A.等人, Pharmacol Res., 2019, 145: 104270)。AKT之功能異常及異常調節可能導致癌症，諸如(但不限於)乳癌、胃癌、神經膠母細胞瘤、神經膠肉瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、卵巢癌、胰臟癌及前列腺癌。

【0075】 另外，已發現AKT1參與癌細胞之侵襲及遷移(Alwhaibi, A.等人, Pharmacol Res., 2019, 145: 104270)。研究人員發現，使AKT1同功異型物沉默可阻止特定類型癌細胞遷移。然而，已有其他研究表明，經活化之AKT1使肺轉移性病變細胞及乳癌細胞的轉移傾向較小。AKT1亦被鑑別為參與血管生成、肺癌及腫瘤形成之關鍵蛋白質。

【0076】 此外，AKT之過度表現已與對化學治療劑(諸如順鉑、甲胺喋呤及太平洋紫杉醇)之抗性相關。因此，鑒於AKT在細胞存活及癌症增殖中的作用，仍需要找到AKT抑制劑。

【0077】 近來，已發現AKT1基因突變E17K可影響乳癌細胞、結腸直腸癌細胞及卵巢癌細胞之細胞生長、增殖、存活及遷移(Chen, Y.等人, Front Cell Dev Biol., 2020; 8: 573599)。PH結構域中之此等突變增加AKT1與磷脂醯肌醇-3,4,5-三磷酸酯(PIP3)脂質配位體之結合，此經由形成氫鍵加速AKT自細胞質轉移至細胞膜。AKT轉移至細胞膜中使得其進

一步磷酸化。一旦完全活化，AKT可返回至細胞質，或到達細胞核或其他細胞內部位，且使其他受質蛋白質磷酸化以調節細胞功能。

【0078】 E17K突變增強乳癌細胞之遷移，且亦增強對化學治療藥物之抗性。然而，E17K突變亦可選擇性地破壞耐化療、促腫瘤之AKT1靜止癌細胞，表明AKT1 (E17K)突變在致癌/抗腫瘤機制方面至關重要。

【0079】 活化PI3K-AKT信號傳導路徑之主要路徑為體細胞突變，其中E17K突變為AKT1突變中頻率最高的。其幾乎僅存在於AKT1中。AKT1 (E17K)主要為乳癌、卵巢癌、腦膜瘤及普洛提斯症候群(Proteus syndrome)中之復發性體細胞突變。

【0080】 AKT1 (E17K)突變藉由擴大PIP脂質特異性來介導PI3K-AKT信號級聯，此造成構形變化。此亦增強次細胞定位以加速PH結構域向質膜之定位。E17K突變使PIP3結合特異性增加7倍，且使磷脂醯肌醇-(4,5)-二磷酸酯(PIP2)的增加100倍。

【0081】 AKT1 (E17K)突變亦引起AKT1 PH結構域之快速構形變化。此域之構形變化致使其膜定位增強4.5倍，從而可引起磷酸化過量。AKT1 (E17K)突變亦可藉由增加短暫表現而致使次細胞定位增強。

【0082】 鑒於AKT1 (E17K)突變之構形及信號傳導作用，此目標可適用於癌症之靶向治療。

先前技術AKT1抑制劑

【0083】 靶向ATP結合位點之大部分AKT抑制劑不選擇性針對三種同功異型物，且針對其他結構類似之激酶具有較差選擇性至無選擇性。因此，仍需要開發新型及新穎AKT抑制劑。此等ATP靶向抑制劑分為胺基呋呫、氮雜環庚烷衍生物、異喹啉-5-磺醯胺、苯基吡唑衍生物、噻吩甲醯

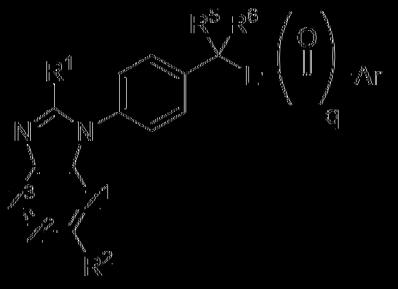
胺衍生物及噻唑甲醯胺衍生物。

[0084] 亦存在ATP非競爭性AKT抑制劑，其為相比ATP靶向抑制劑具有較大特異性之立體異位調節劑。許多此等立體異位調節劑抑制劑分為噻吩衍生物、硫脲衍生物、烷基磷脂、薑醯胺、2,3-二苯基喹啉類似物及吲哚-3-甲醇衍生物。

新穎AKT1抑制性化合物

[0085] 在一個態樣中，本文提供AKT1抑制性化合物。

[0086] 一個實施例提供一種具有式(I)結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



(I)

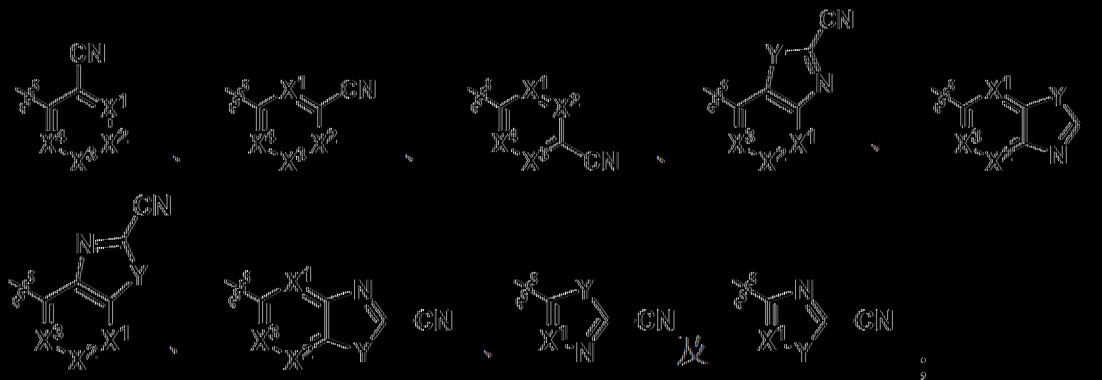
其中：

Z^1為N、C-H或C-R^3；

Z^2為N、C-H或C-R^4；

Z^3為N、C-OH或C-R^9；

Ar係選自：



；

X^1為N或C-R^7；

X^2為N或C-R^7；

X^3為N或C-R^7；

X^4為N或C-R^7；

Y為O、S或N-R^9；

R^1係選自氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

R^2係選自氫、鹵素、-OH、-CN、-$N(R^9)_2$、-OR^9、-SR^9、-SO_2R^9、-CO_2R^9、-$CON(R^9)_2$、-SR^9、-$S(O)R^9$、-$S(O)_2R^9$、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6烷氧基、視情況經取代之C2-C6烯基、視情況經取代之C2-C6炔基、視情況經取代之C3-C7碳環基、視情況經取代之4員至6員雜環基、視情況經取代之芳基、經視情況經取代之4員至6員雜環基取代的芳基、視情況經取代之雜芳基或經視情況經取代之3員至6員碳環基取代的雜芳基；

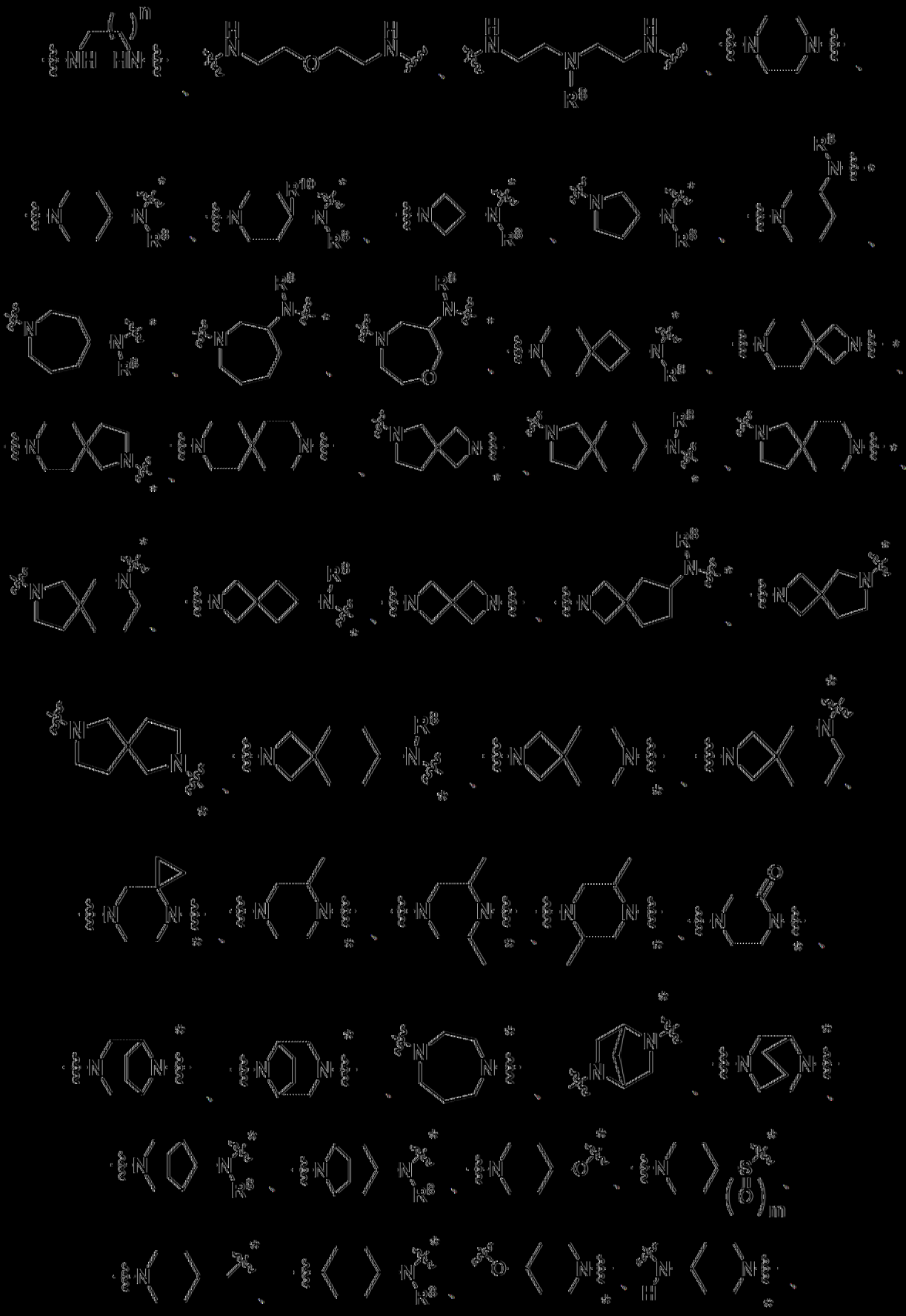
R^3係選自視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之芳基；

R^4係選自鹵素、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之芳基；

R^5及R^6各自獨立地為氫、氘、鹵素、-OH或視情況經取代之C1-C6烷基；或R^5與R^6一起形成側氧基；或R^5與R^6接合在一起形成碳環或雜環；

各R^7獨立地選自氫、氘、鹵素、-OH、-SH、視情況經取代之C1-C6烷氧基、-S-(視情況經取代之C1-C6烷基)、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基及視情況經取代之芳基；

L係選自-N(R^8)-或二價基團，該二價基團係選自：





其中星號(*)表示連至-CO-Ar其間之鍵；

R^8為氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C7環烷基或視情況經取代之雜環基；

各R^9為氫或視情況經取代之C1-C6烷基；

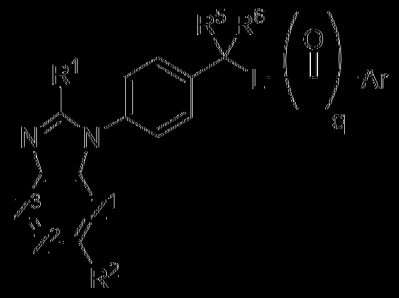
R^{10}為視情況經取代之C1-C6烷基；

m為0、1或2；

n為1、2或3；及

q為0或1。

[0087] 一個實施例提供一種具有式(Ia)結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



(Ia)

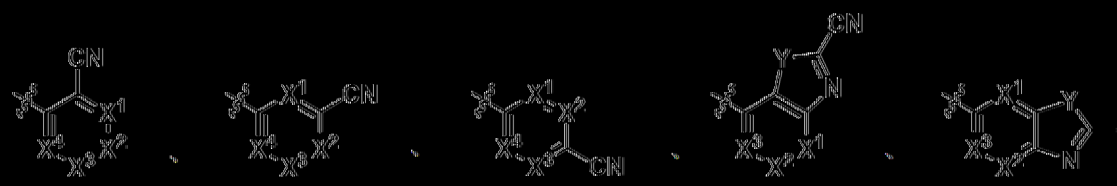
其中：

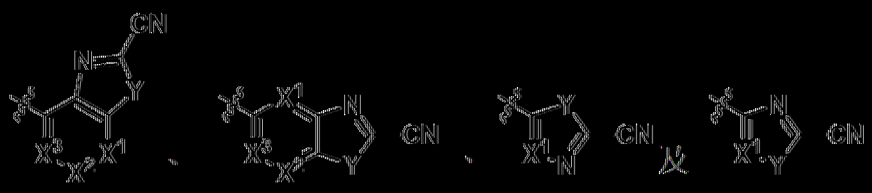
Z^1為N、C-H或C-R^3；

Z^2為N、C-H或C-R^4；

Z^3為N、C-H；

Ar係選自：





；

X^1為N或C-R^7；

X^2為N或C-R^7；

X^3為N或C-R^7；

X^4為N或C-R^7；

Y為O、S或N-R^9；

R^1係選自氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

R^2係選自氫、鹵素、-OH、-CN、-$N(R^9)_2$、-OR^9、-SR^9、-SO_2R^9、-CO_2R^9、-$CON(R^9)_2$、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C7碳環基、視情況經取代之4員至6員雜環基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

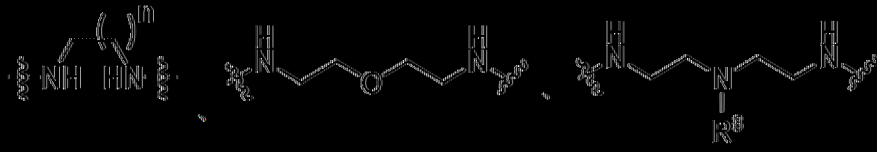
R^3係選自視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之芳基；

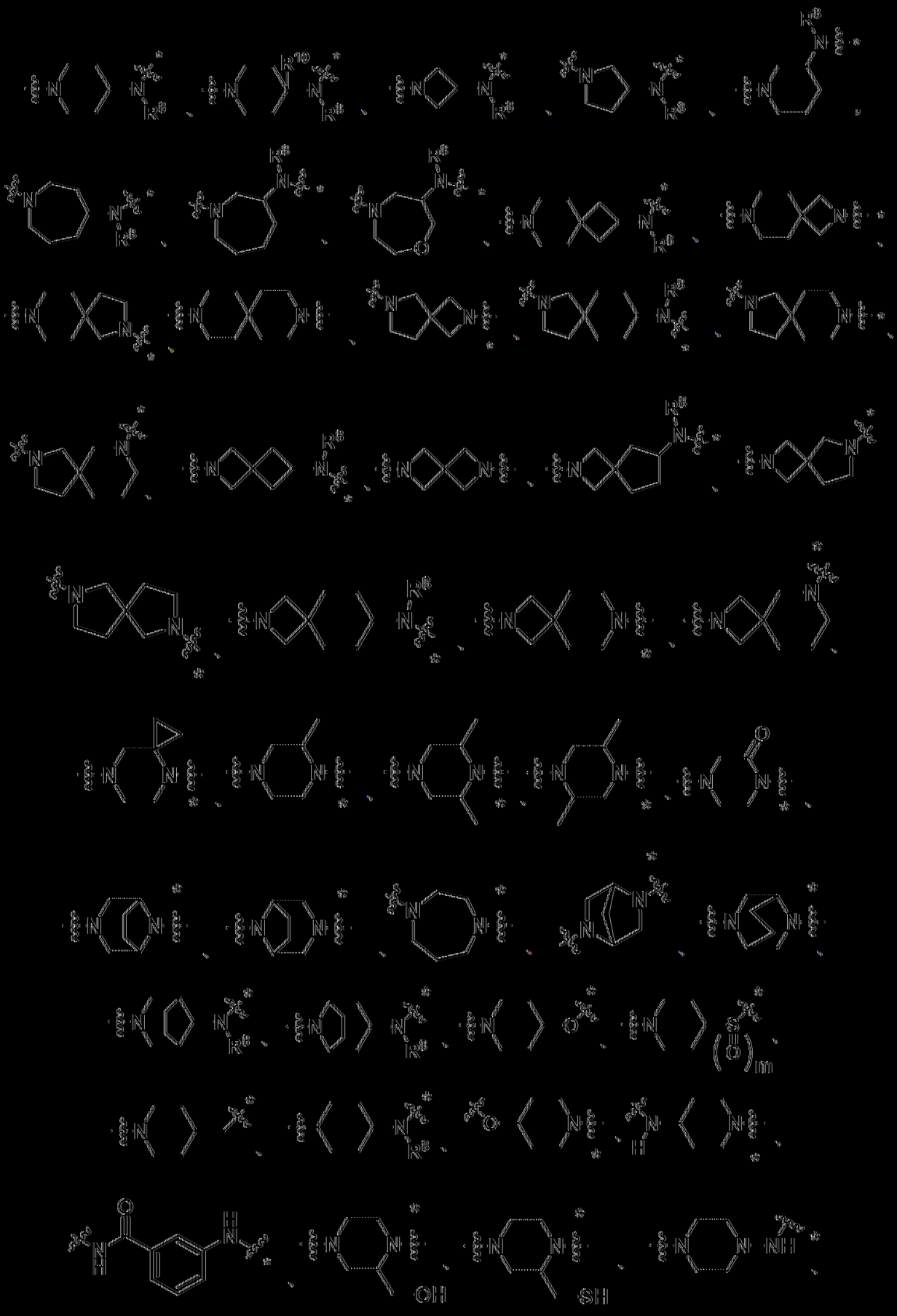
R^4係選自鹵素、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之芳基；

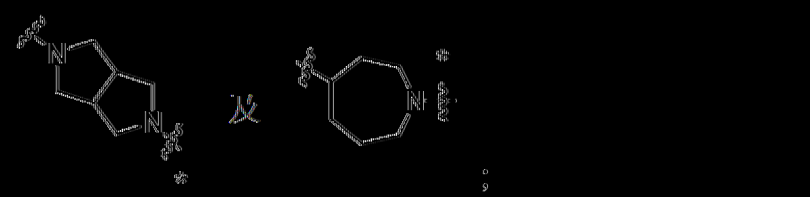
R^5及R^6各自獨立地為氫、氘、鹵素、-OH或視情況經取代之C1-C6烷基；或R^5與R^6一起形成側氧基；或R^5與R^6接合在一起形成碳環或雜環；

各R^7獨立地選自氫、氘、鹵素、-OH、-SH、視情況經取代之C1-C6烷氧基、-S-(視情況經取代之C1-C6烷基)、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基及視情況經取代之芳基；

L係選自-$N(R^8)$-或二價基團，該二價基團係選自：







其中星號(*)表示連至-CO-Ar其餘之鍵；

R^8為氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C7環烷基或視情況經取代之雜環基；

各R^9為氫或視情況經取代之C1-C6烷基；

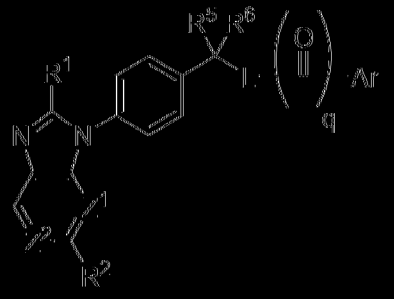
R^{10}為視情況經取代之C1-C6烷基；

m為0、1或2；

n為1、2或3；及

q為0或1。

[0088] 一個實施例提供一種具有式(Ib)結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



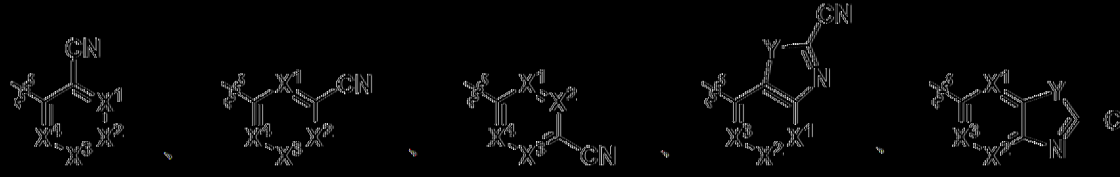
(Ib)

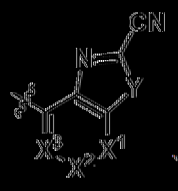
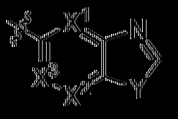
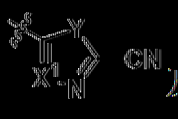
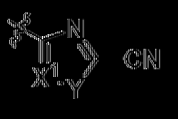
其中：

Z^1為N、C-H或C-R^3；

Z^2為N、C-H或C-R^4；

Ar係選自：




、
、及；

X^1為N或C-R^7；

X^2為N或C-R^7；

X^3為N或C-R^7；

X^4為N或C-R^7；

Y為O、S或N-R^9；

R^1係選自氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

R^2係選自氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

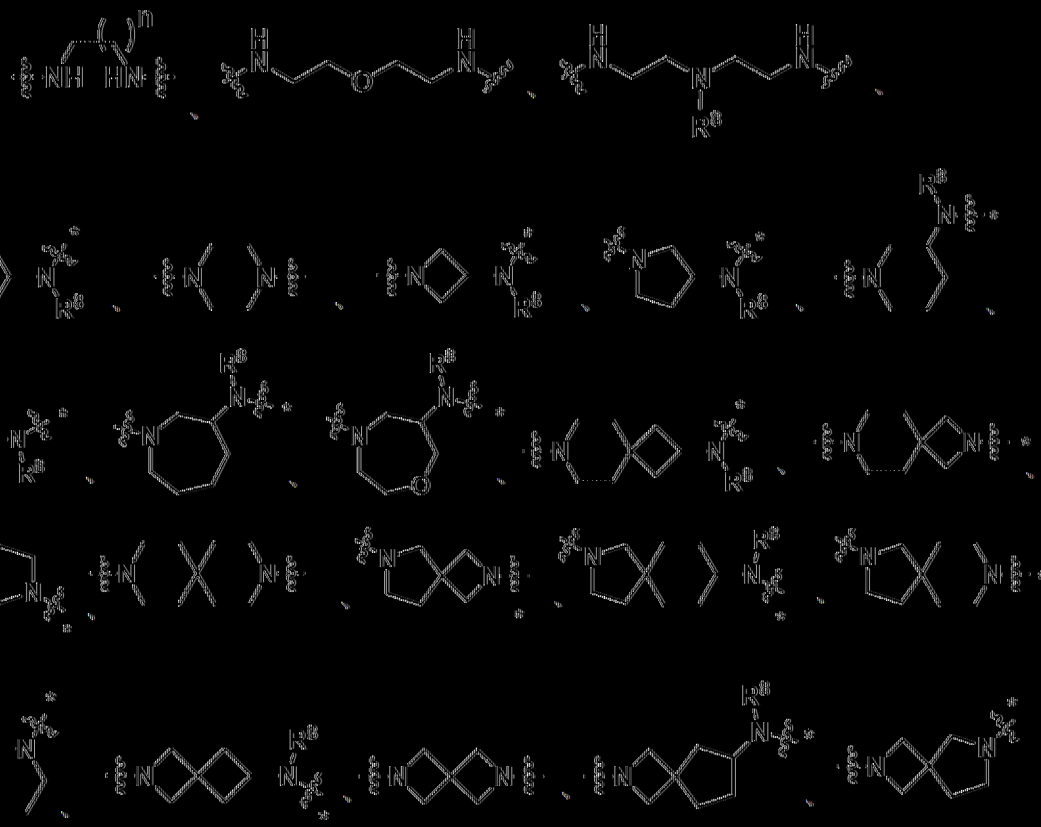
R^3係選自視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之芳基；

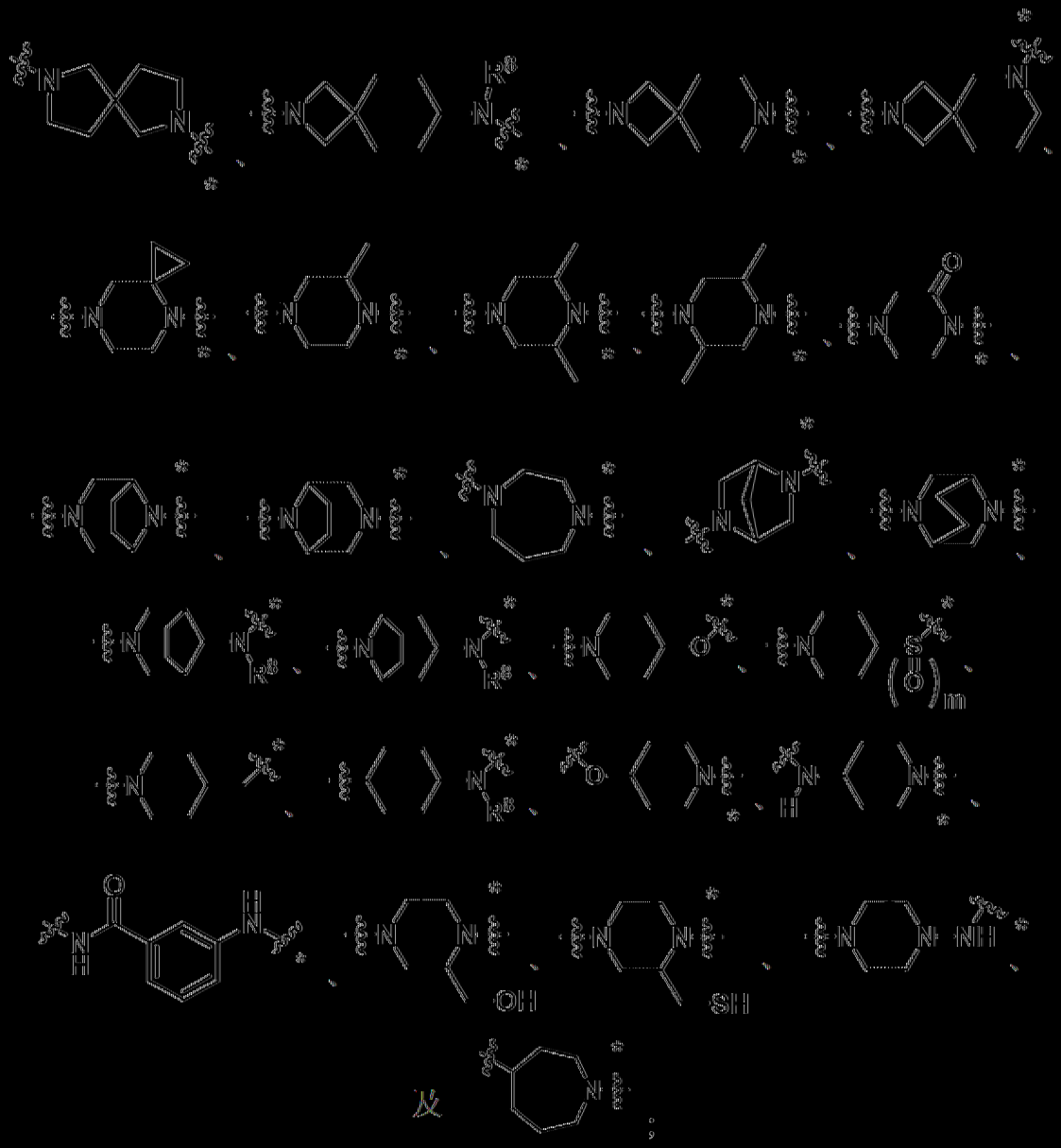
R^4係選自視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之芳基；

R^5及R^6各自獨立地為氫、氘、鹵素、-OH或視情況經取代之C1-C6烷基；或R^5與R^6一起形成側氧基；或R^5與R^6接合在一起形成碳環或雜環；

各R^7獨立地選自氫、氘、鹵素、-OH、-SH、視情況經取代之C1-C6烷氧基、-S-(視情況經取代之C1-C6烷基)、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基及視情況經取代之芳基；

L係選自-N(R^8)-或二價基團，該二價基團係選自：





其中星號(*)表示連至-CO-Ar基團之鍵；

R^8為氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C7環烷基或視情況經取代之雜環基；

R^9為氫或視情況經取代之C1-C6烷基；

m為0、1或2；

n為1、2或3；及

q為0或1。

〔0089〕另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可

接受之鹽或溶劑合物，其中Z^1為N。

【0090】 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Z^2為C-H。

【0091】 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Z^2為C-R^4。

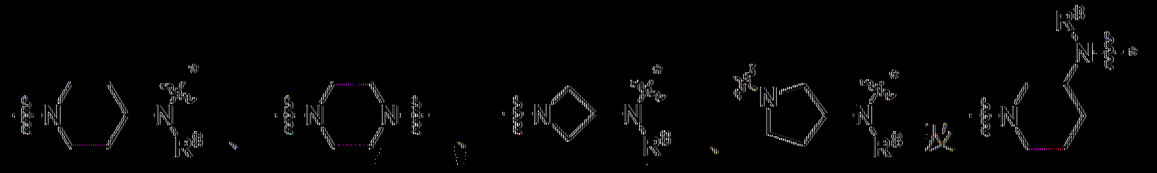
【0092】 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之雜芳基。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中視情況經取代之雜芳基為視情況經取代之吡啶基。

【0093】 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為視情況經取代之芳基。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中視情況經取代之芳基為視情況經取代之苯基。

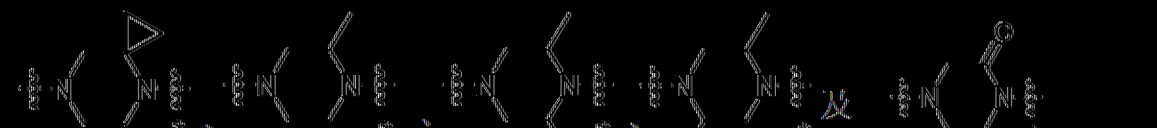
【0094】 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為氫。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為氫。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5及R^6一起形成側氧基。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之C1-C6烷基。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5及R^6接合在一起形成碳環或雜環。

【0095】 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L為-N(R^8)-。

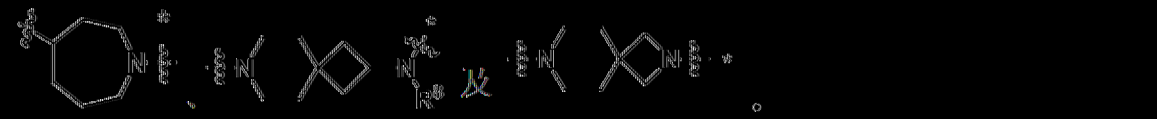
[0096] 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係選自：



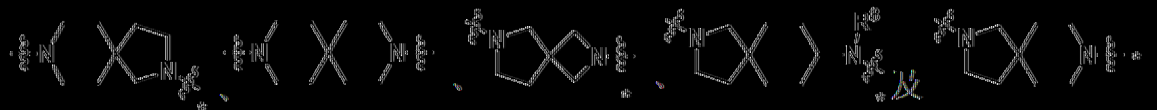
[0097] 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係選自：



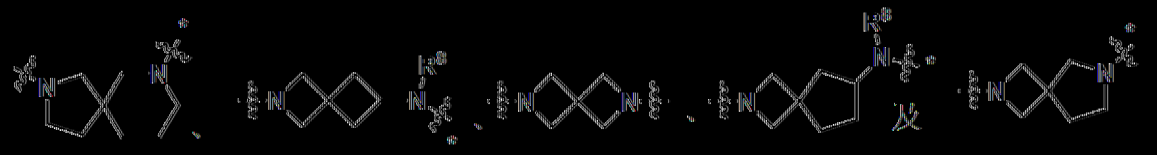
[0098] 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係選自：



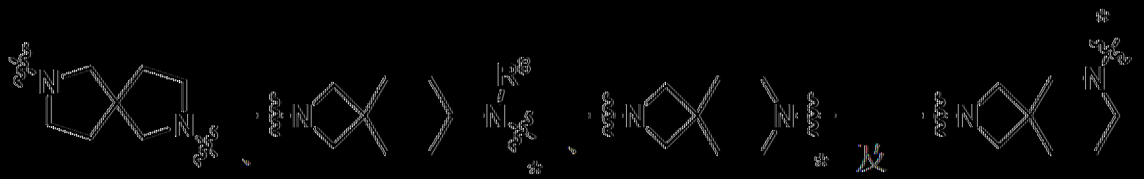
[0099] 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係選自：



[0100] 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係選自：



[0101] 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係選自：

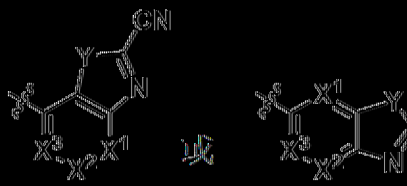


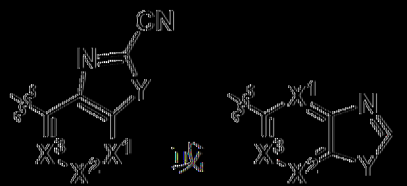
。

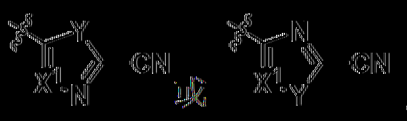
[0102] 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{8}為氫或視情況經取代之C1-C6烷基。

[0103] 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中q為0。

[0104] 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中q為1。

[0105] 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Ar為  。

[0106] 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Ar為  。

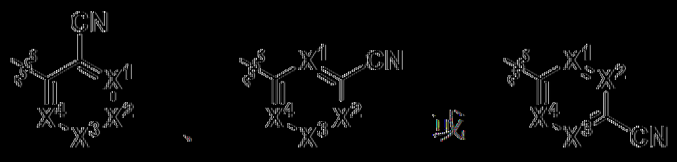
[0107] 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Ar為  。

[0108] 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^1、X^{2}及X^{3}為C-H。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^{1}為N；且X^{2}及X^{3}為C-H。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^{2}為N；且X^{1}及X^{3}為C-H。另一實施例提

供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^3為N；且X^1及X^2為C-H。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^1為N；且X^2及X^3為C-H。

[0109] 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y為O。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y為S。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y為N-R^9。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^9為氫。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^9為視情況經取代之C1-C6烷基。

[0110] 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Ar為


、

或

。

另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^1為N。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^2為N。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^3為N。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^4為N。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^1為C-H。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^2為C-

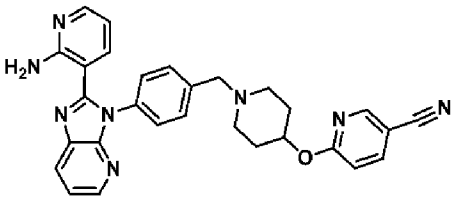
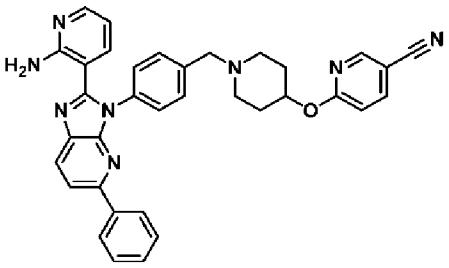
H。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^3為C-H。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^4為C-H。

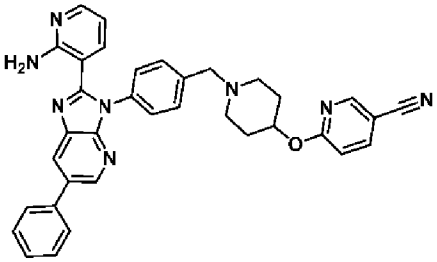
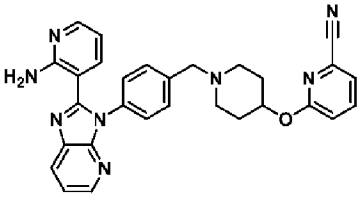
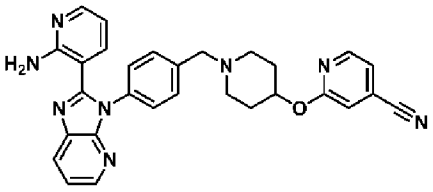
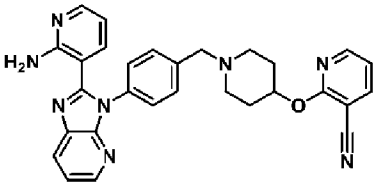
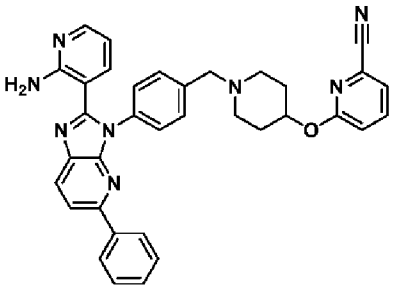
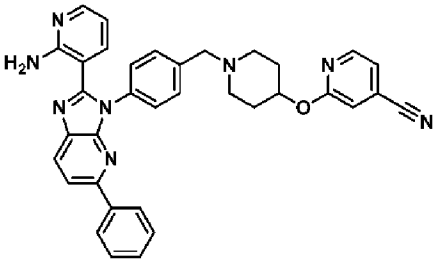
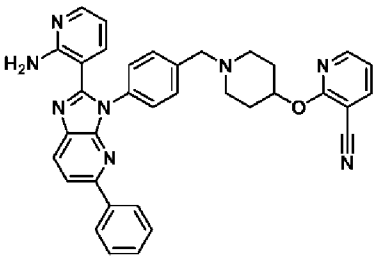
【0111】 另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為視情況經取代之C1-C6烷基。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為視情況經取代之芳基。

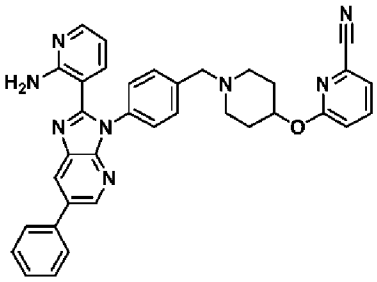
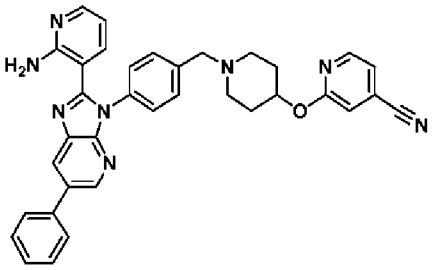
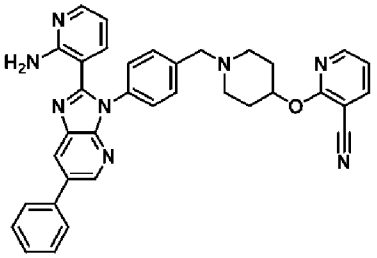
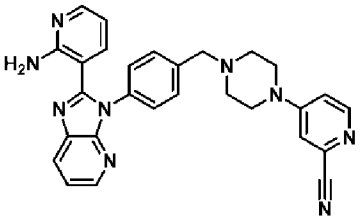
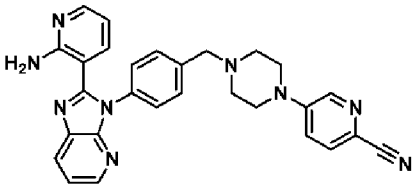
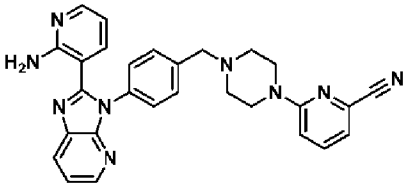
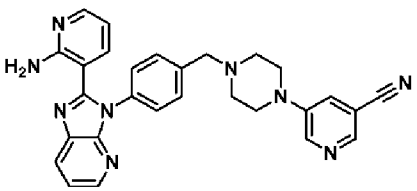
另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之C1-C6烷基。另一實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之芳基。

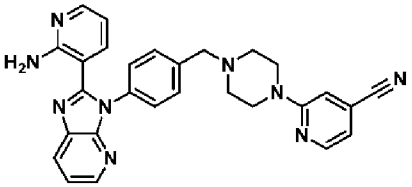
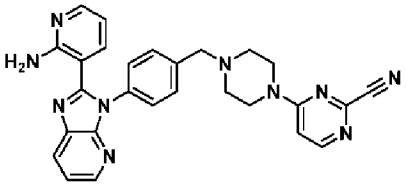
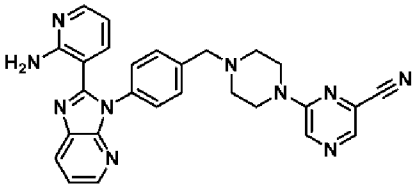
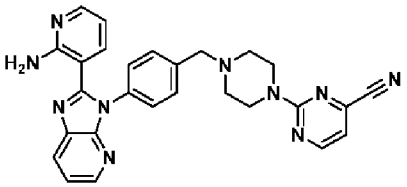
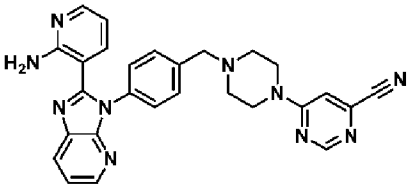
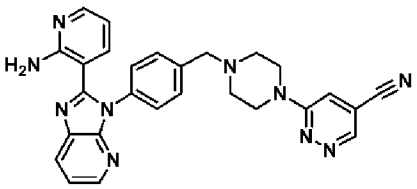
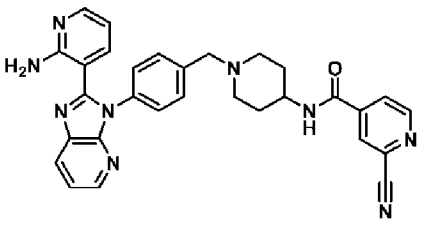
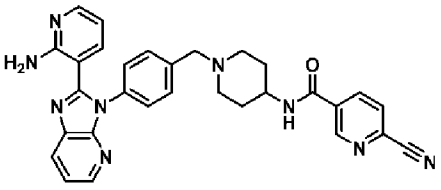
【0112】 一個實施例提供具有表1中所呈現之結構的AKT1抑制性化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

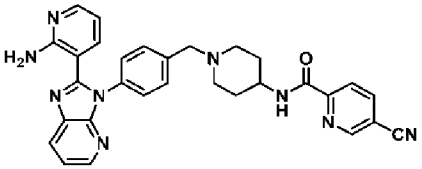
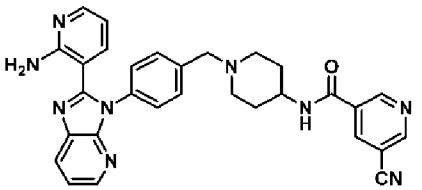
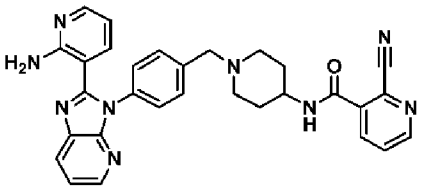
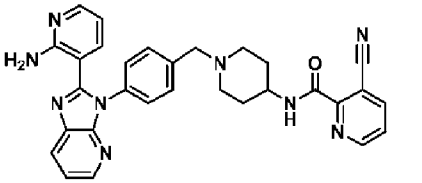
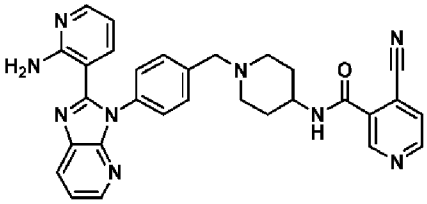
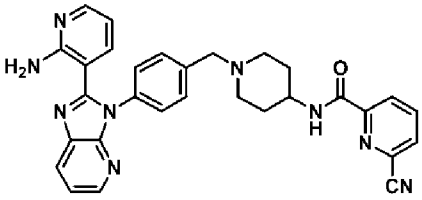
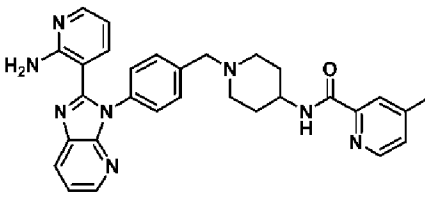
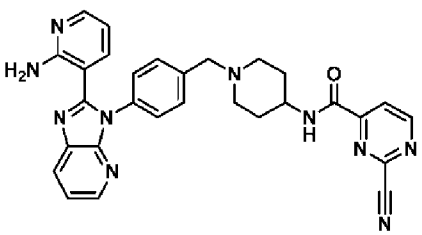
表1

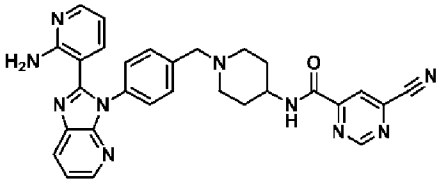
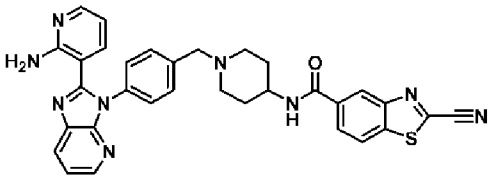
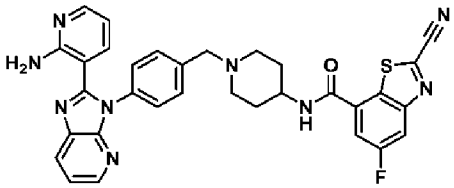
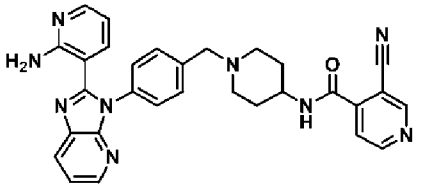
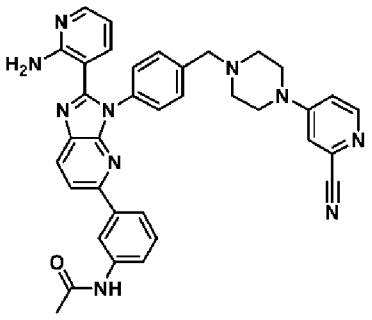
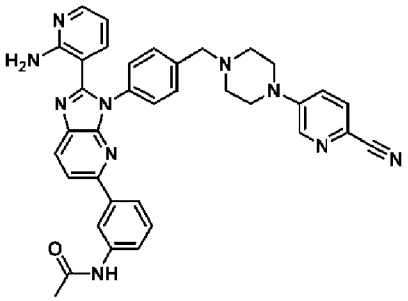
實例	化合物結構	化合物名稱
1		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)菸鹼甲腈
2		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)菸鹼甲腈

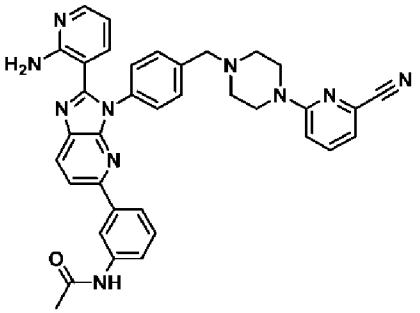
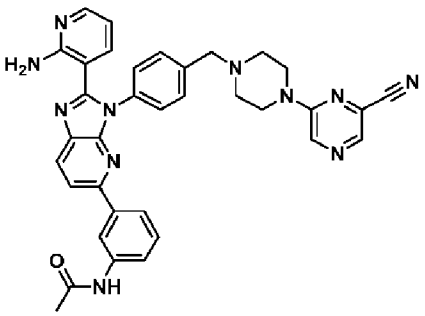
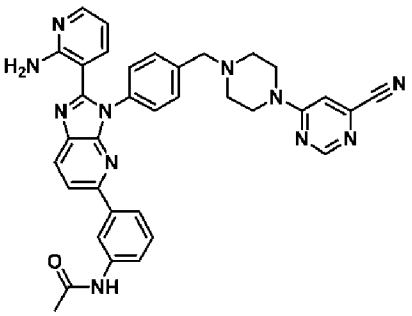
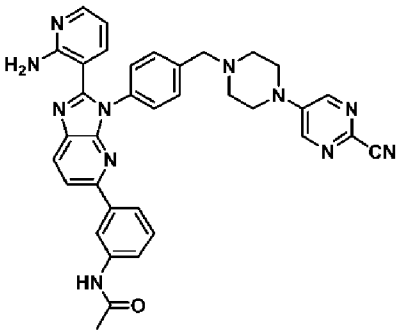
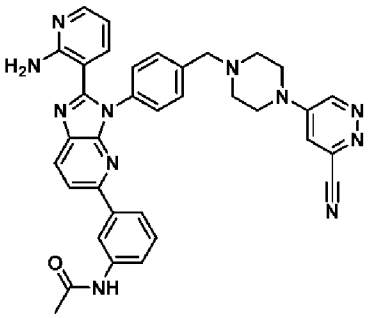
實例	化合物結構	化合物名稱
3		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)菸鹼甲腈
4		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)2-氰吡啶
5		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)異菸鹼甲腈
6		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)菸鹼甲腈
7		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)2-氰吡啶
8		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)異菸鹼甲腈
9		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)菸鹼甲腈

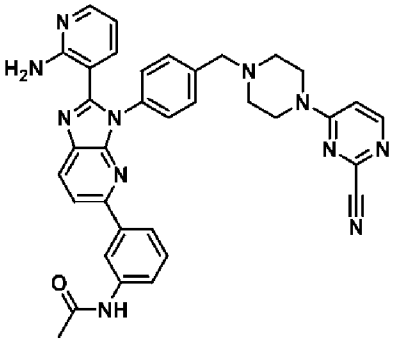
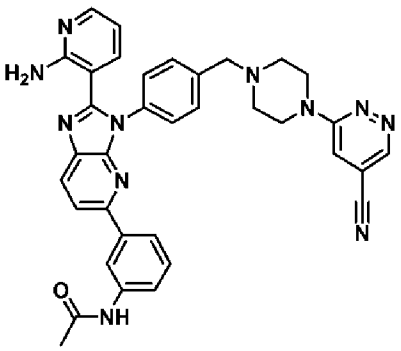
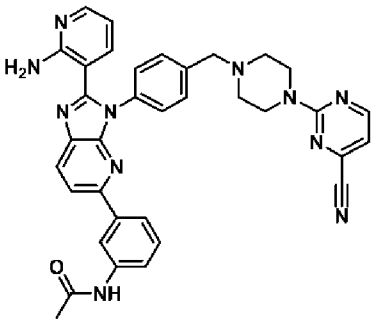
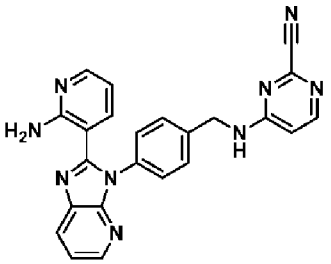
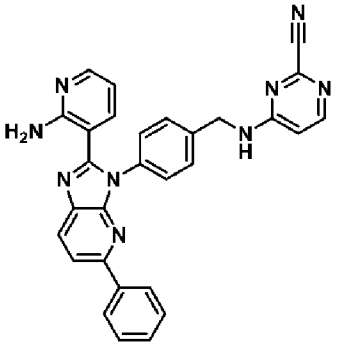
實例	化合物結構	化合物名稱
10		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)2-氰吡啶
11		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)異菸鹼甲腈
12		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)菸鹼甲腈
13		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)2-氰吡啶
14		5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)2-氰吡啶
15		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)2-氰吡啶
16		5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)菸鹼甲腈

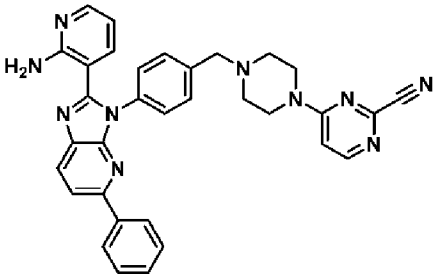
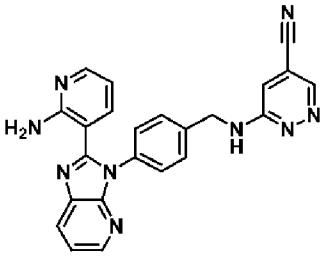
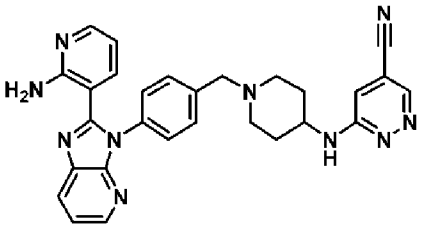
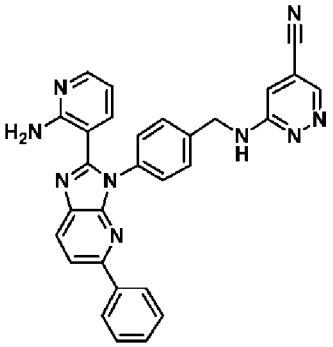
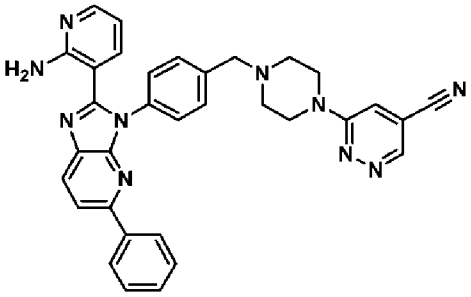
實例	化合物結構	化合物名稱
17		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)異菸鹼甲腈
18		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈
19		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)吡啡-2-甲腈
20		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
21		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
22		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嗒啡-4-甲腈
23		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基異菸鹼醯胺
24		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-6-氰基菸鹼醯胺

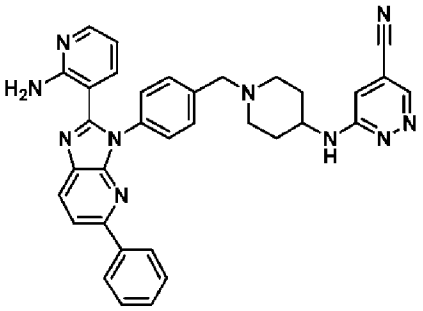
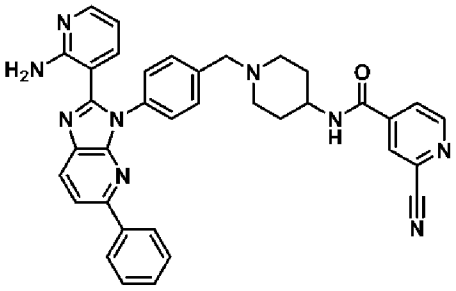
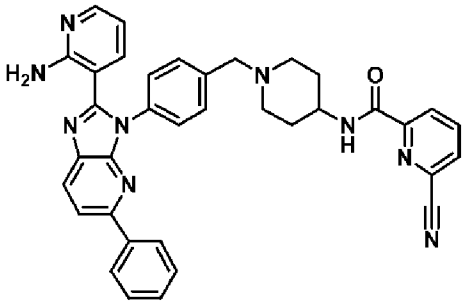
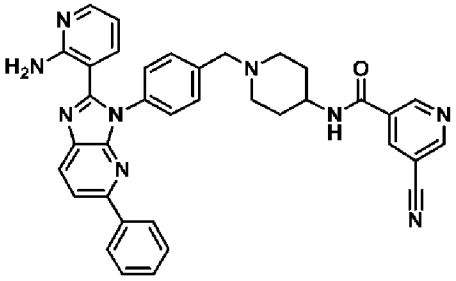
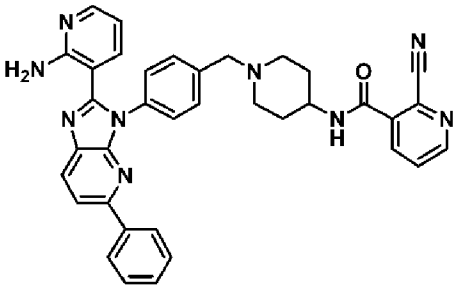
實例	化合物結構	化合物名稱
25		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-5-氰基吡啶醯胺
26		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-5-氰基菸鹼醯胺
27		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基菸鹼醯胺
28		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-3-氰基吡啶醯胺
29		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-4-氰基菸鹼醯胺
30		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-6-氰基吡啶醯胺
31		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-4-氰基吡啶醯胺
32		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基嘧啶-4-甲醯胺

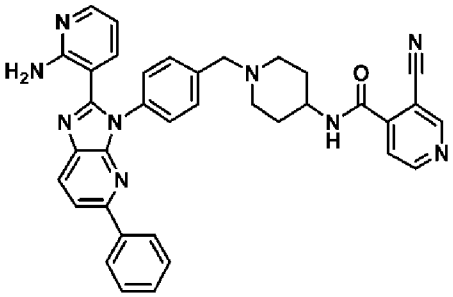
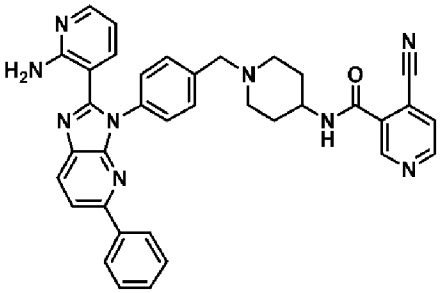
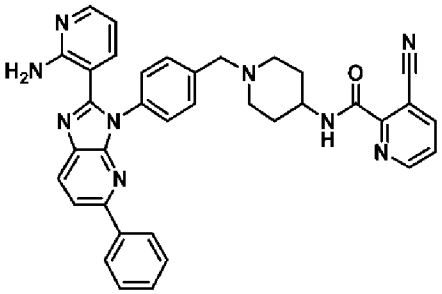
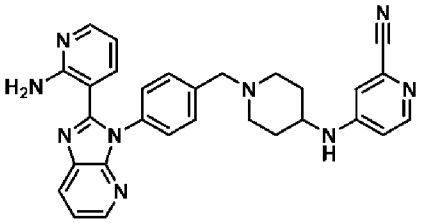
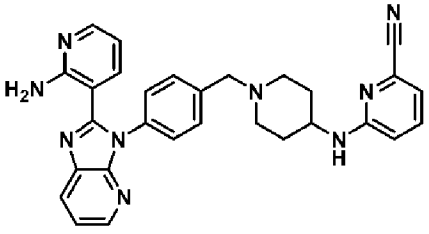
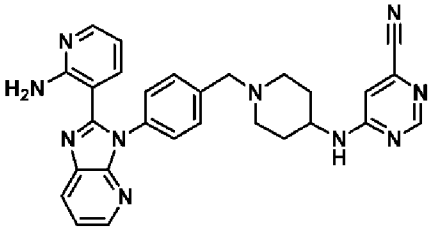
實例	化合物結構	化合物名稱
33		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-6-氰基嘧啶-4-甲醯胺
34		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基苯并[d]噻唑-5-甲醯胺
35		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基-5-氟苯并[d]噻唑-7-甲醯胺
36		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-3-氰基異菸鹼醯胺
37		N-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(2-氰基吡啶-4-基)哌啡-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺
38		N-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(6-氰基吡啶-3-基)哌啡-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

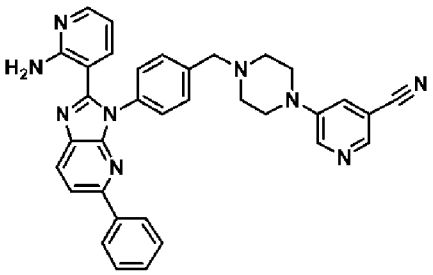
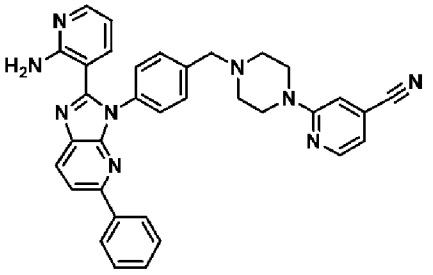
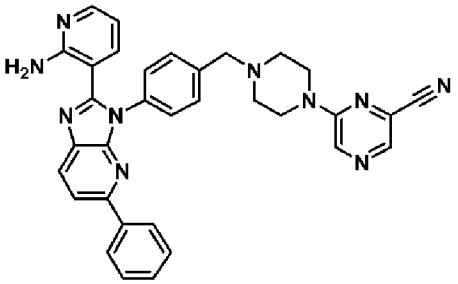
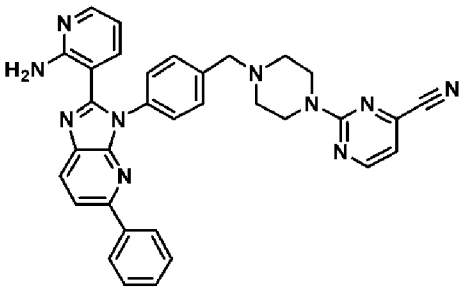
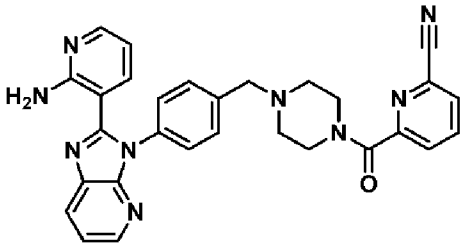
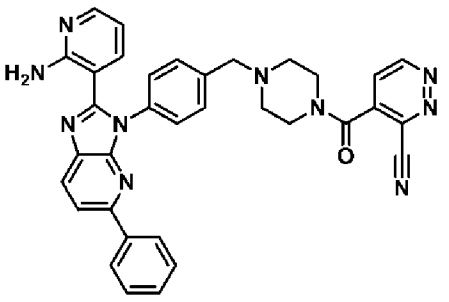
實例	化合物結構	化合物名稱
39		N-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(6-氰基吡啶-2-基)哌啉-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺
40		N-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(6-氰基吡啉-2-基)哌啉-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺
41		N-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(6-氰基嘧啶-4-基)哌啉-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺
42		N-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(2-氰基嘧啶-5-基)哌啉-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺
43		N-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(6-氰基嗒啉-4-基)哌啉-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

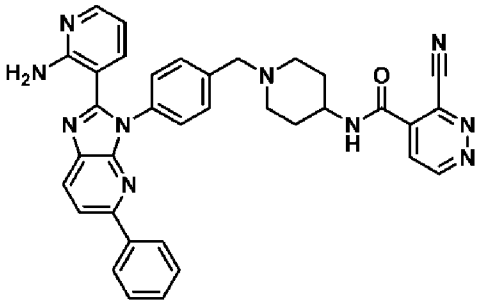
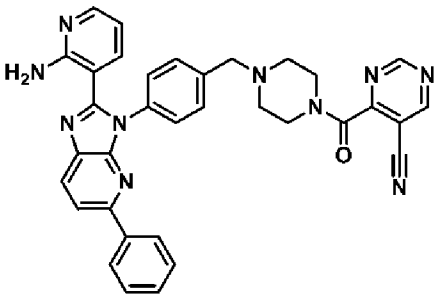
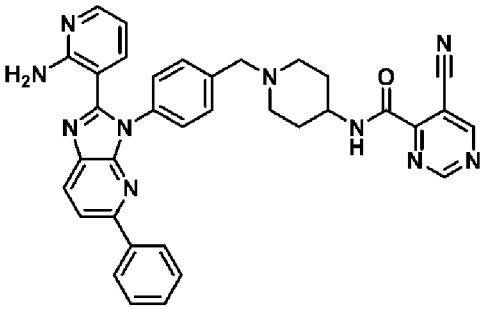
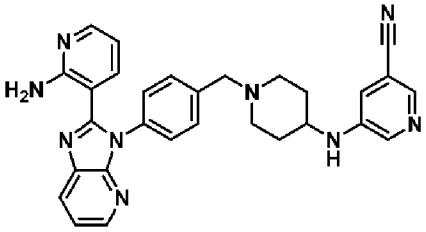
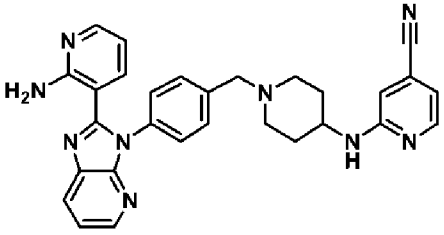
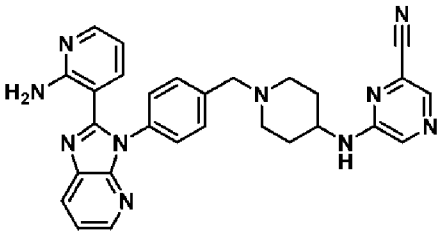
實例	化合物結構	化合物名稱
44		N-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(2-氰基嘧啶-4-基)哌啡-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺
45		N-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(5-氰基嗒啡-3-基)哌啡-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺
46		N-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(4-氰基嘧啶-2-基)哌啡-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺
47		4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈
48		4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈

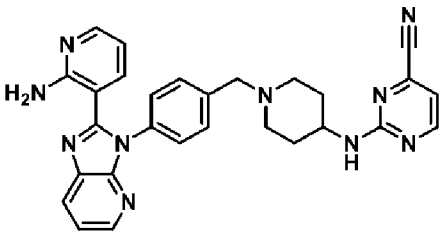
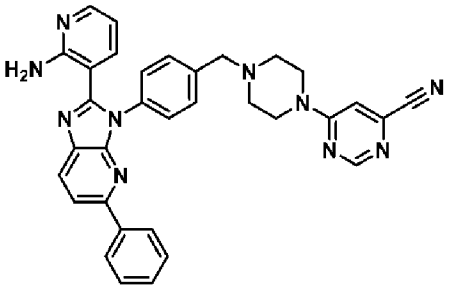
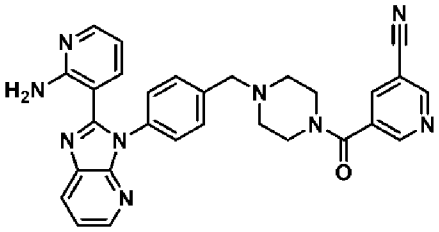
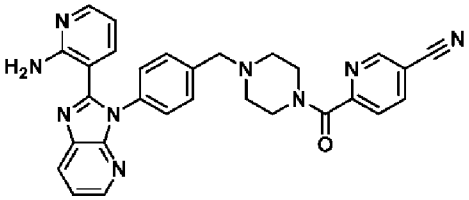
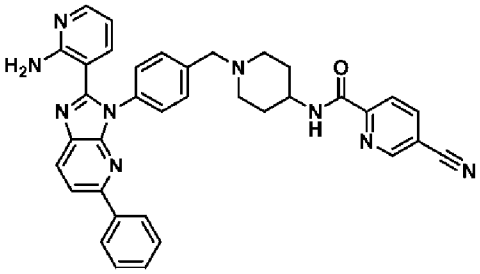
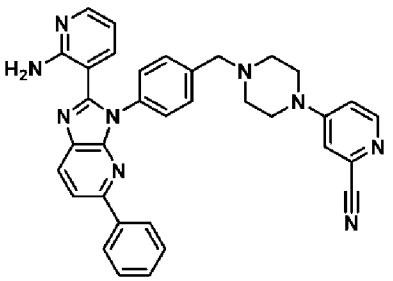
實例	化合物結構	化合物名稱
49		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈
50		6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嗒啡-4-甲腈
51		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嗒啡-4-甲腈
52		6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嗒啡-4-甲腈
53		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嗒啡-4-甲腈

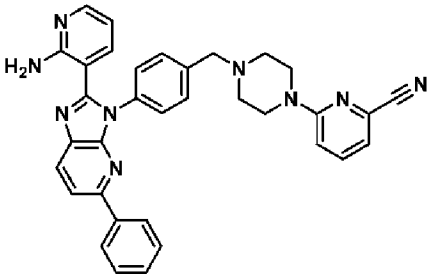
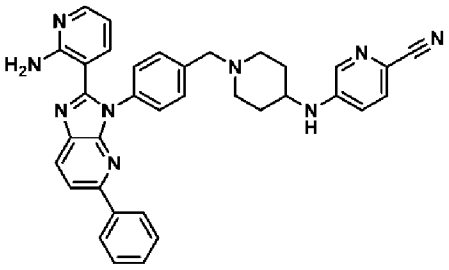
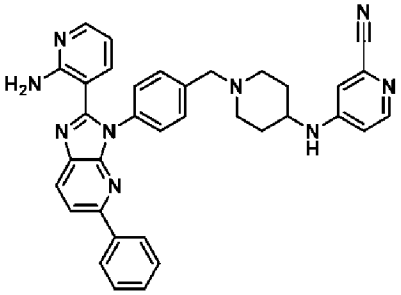
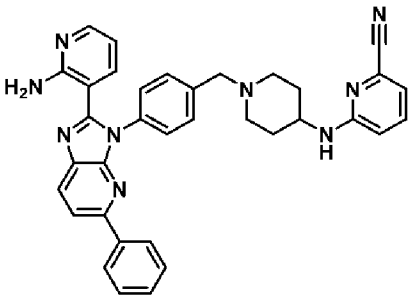
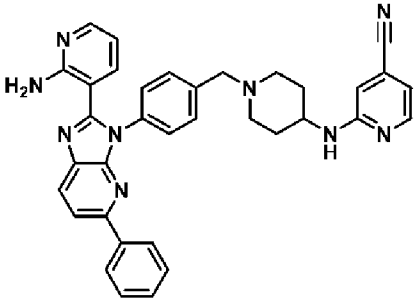
實例	化合物結構	化合物名稱
54		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嗒哄-4-甲腈
55		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基異菸鹼醯胺
56		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-6-氰基吡啶醯胺
57		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-5-氰基菸鹼醯胺
58		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基菸鹼醯胺

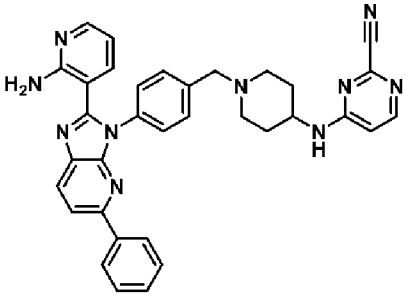
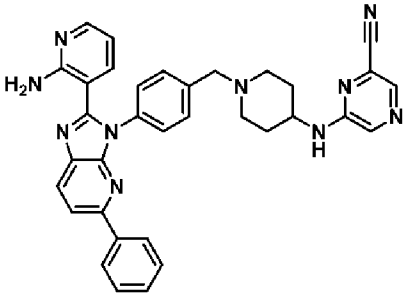
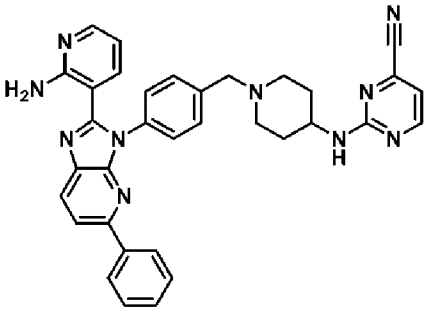
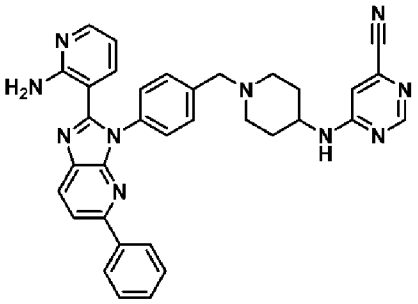
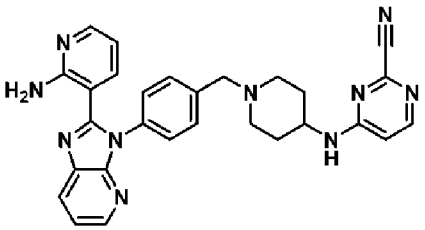
實例	化合物結構	化合物名稱
59		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-3-氰基異菸鹼醯胺
60		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-4-氰基菸鹼醯胺
61		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-3-氰基吡啶醯胺
62		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)2-氰吡啶
63		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)2-氰吡啶
64		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈

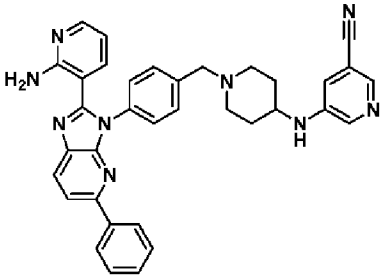
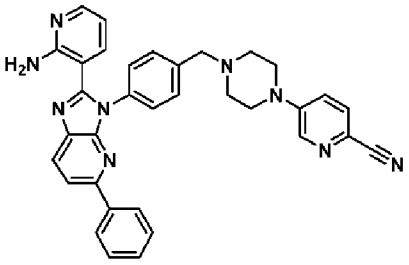
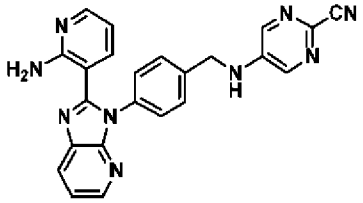
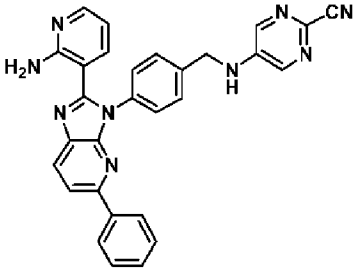
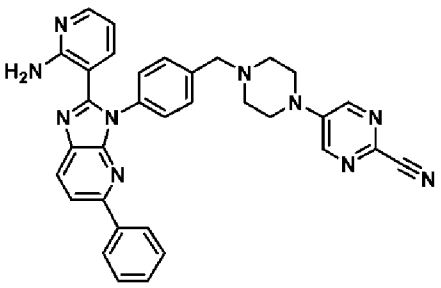
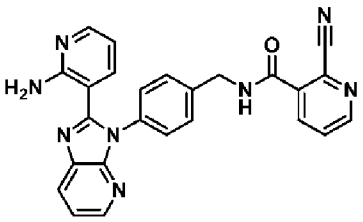
實例	化合物結構	化合物名稱
65		5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)菸鹼甲腈
66		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)異菸鹼甲腈
67		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)吡啡-2-甲腈
68		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
69		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)2-氰吡啶
70		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)嗒啡-3-甲腈

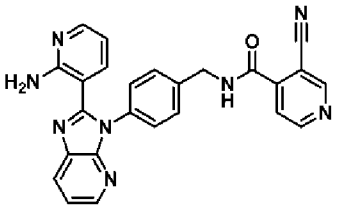
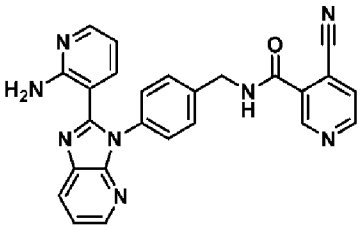
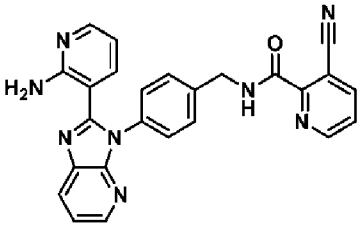
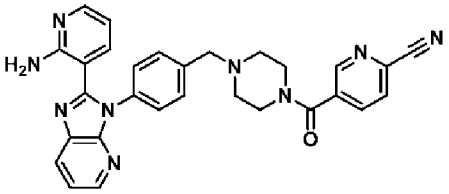
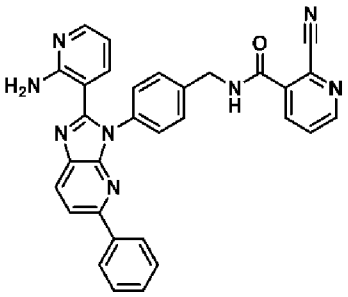
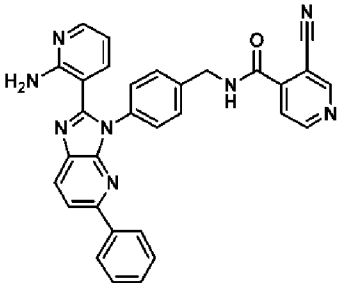
實例	化合物結構	化合物名稱
71		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-3-氰基嗒吡-4-甲醯胺
72		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌吡-1-羰基)嘧啶-5-甲腈
73		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-5-氰基嘧啶-4-甲醯胺
74		5-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼甲腈
75		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)異菸鹼甲腈
76		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)吡哄-2-甲腈

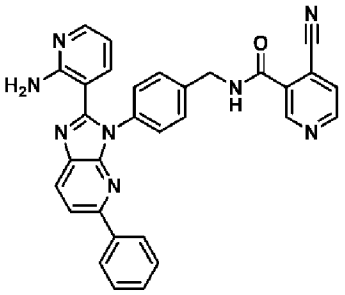
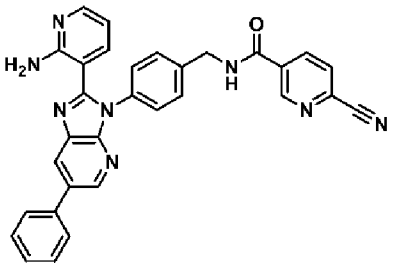
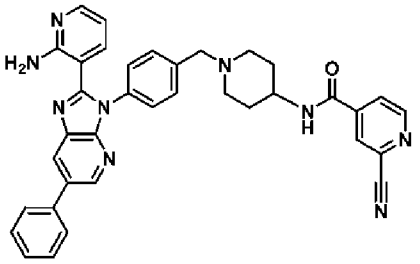
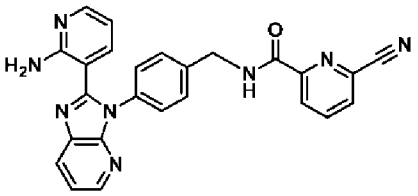
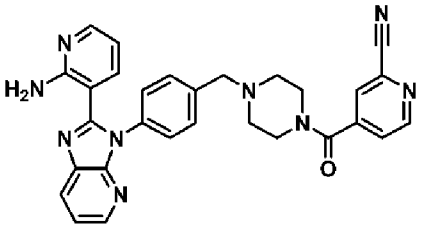
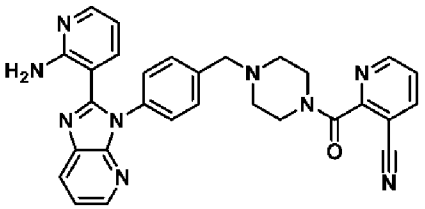
實例	化合物結構	化合物名稱
77		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
78		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
79		5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)菸鹼甲腈
80		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)菸鹼甲腈
81		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-5-氰基吡啶醯胺
82		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)2-氰吡啶

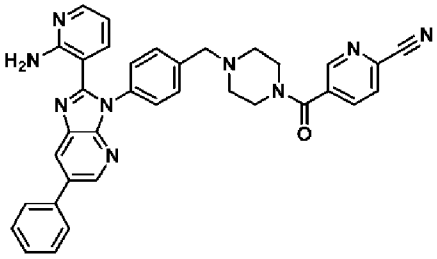
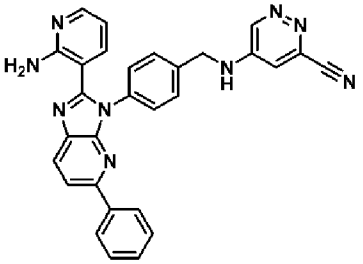
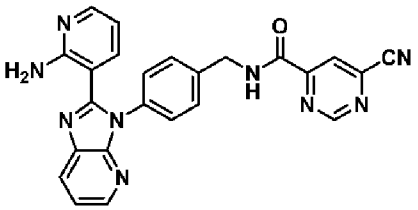
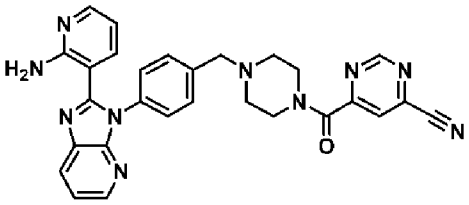
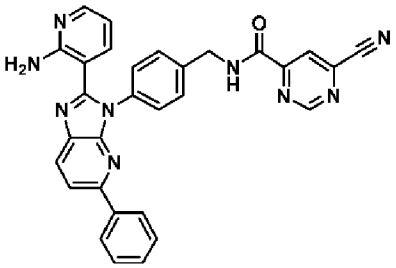
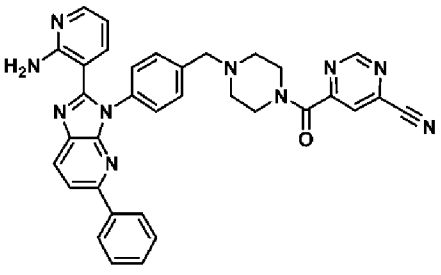
實例	化合物結構	化合物名稱
83		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)2-氰吡啶
84		5-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)2-氰吡啶
85		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)2-氰吡啶
86		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)2-氰吡啶
87		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)異菸鹼甲腈

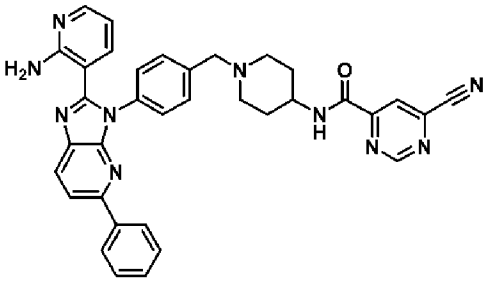
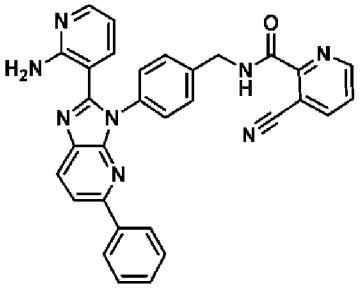
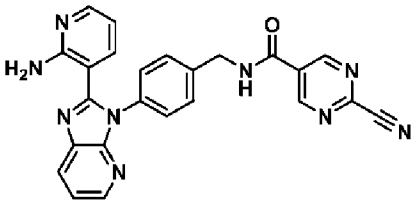
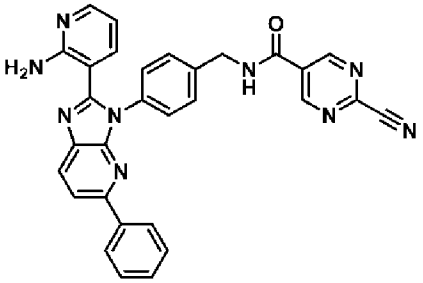
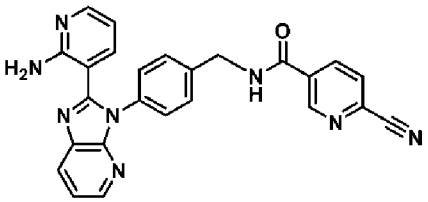
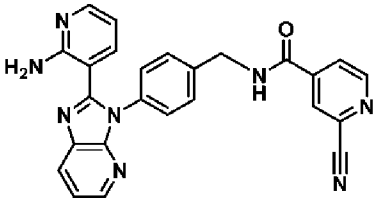
實例	化合物結構	化合物名稱
88		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
89		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)吡咔-2-甲腈
90		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
91		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
92		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

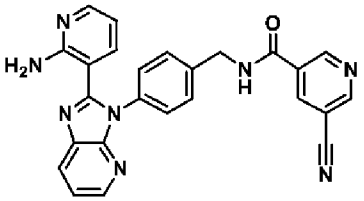
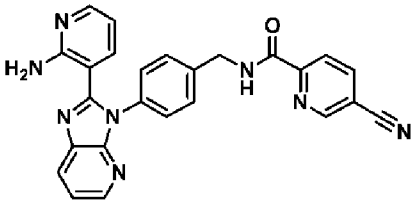
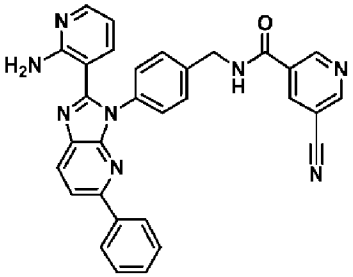
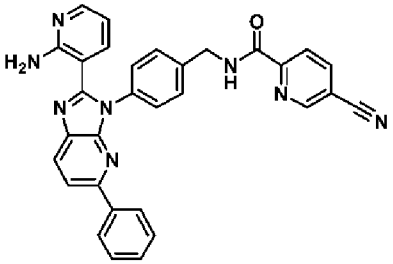
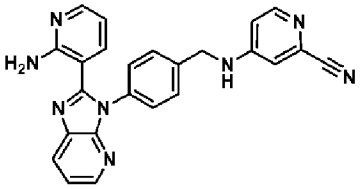
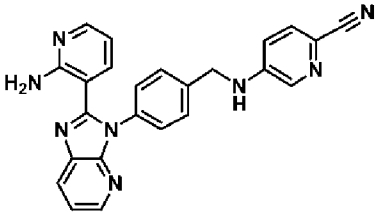
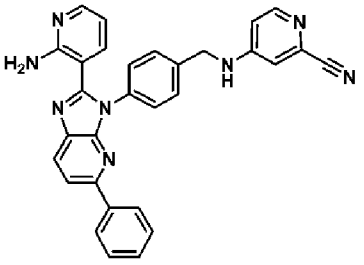
實例	化合物結構	化合物名稱
93		5-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼甲腈
94		5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)2-氰吡啶
95		5-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈
96		5-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈
97		5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈
98		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基菸鹼醯胺

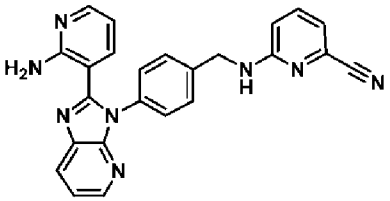
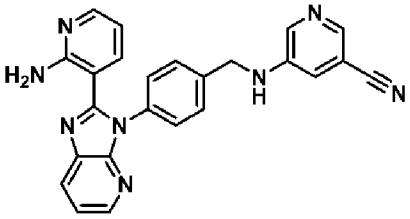
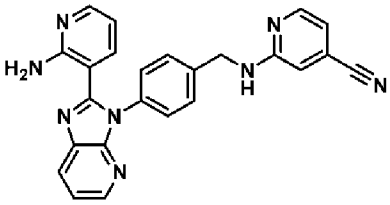
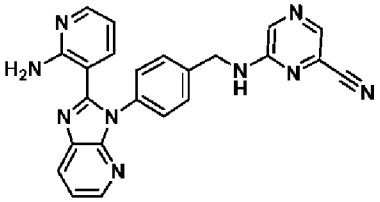
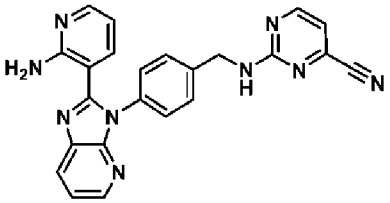
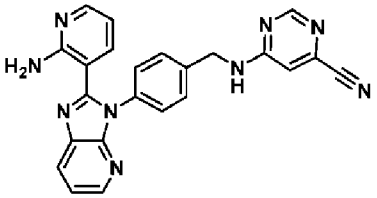
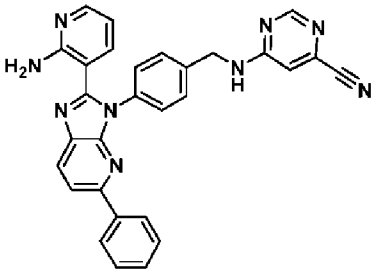
實例	化合物結構	化合物名稱
99		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氰基異菸鹼醯胺
100		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-4-氰基菸鹼醯胺
101		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氰基吡啶醯胺
102		5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)2-氰吡啶
103		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基菸鹼醯胺
104		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氰基異菸鹼醯胺

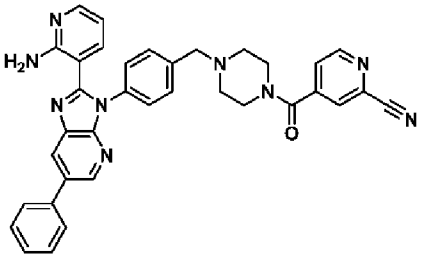
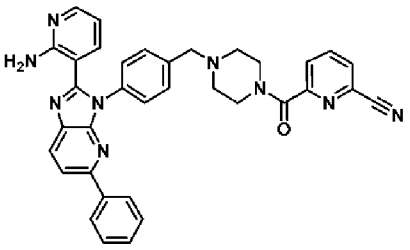
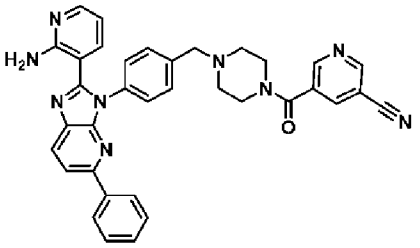
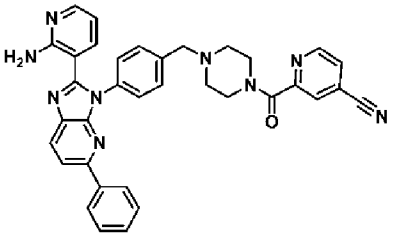
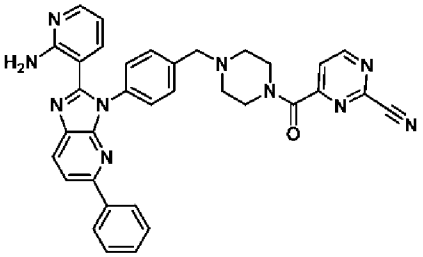
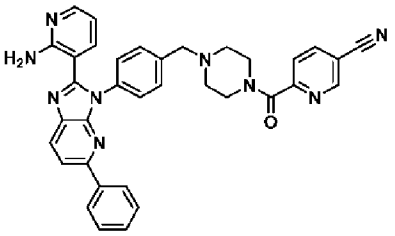
實例	化合物結構	化合物名稱
105		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-4-氰基菸鹼醯胺
106		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-6-氰基菸鹼醯胺
107		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基異菸鹼醯胺
108		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-6-氰基吡啶醯胺
109		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)2-氰吡啶
110		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)菸鹼甲腈

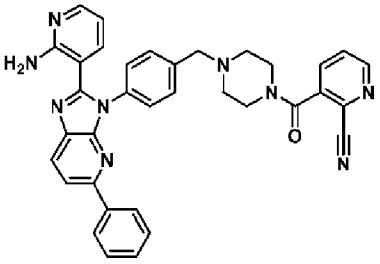
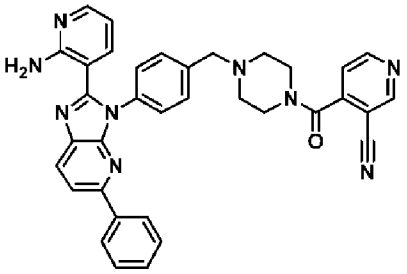
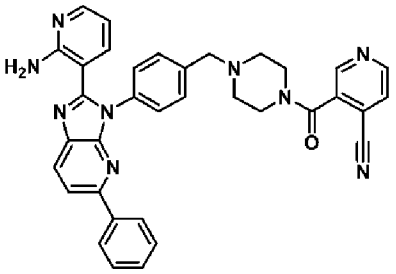
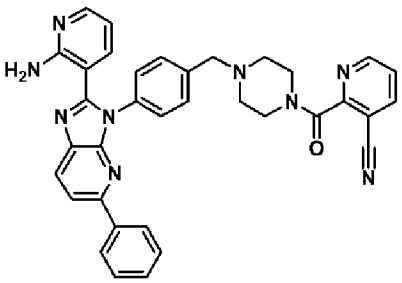
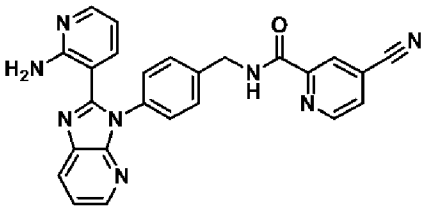
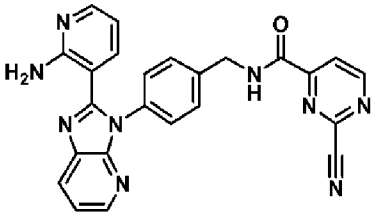
實例	化合物結構	化合物名稱
111		5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)2-氰吡啶
112		5-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嗒啡-3-甲腈
113		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-6-氰基嘧啶-4-甲醯胺
114		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)嘧啶-4-甲腈
115		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-6-氰基嘧啶-4-甲醯胺
116		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)嘧啶-4-甲腈

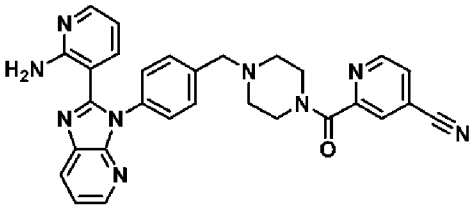
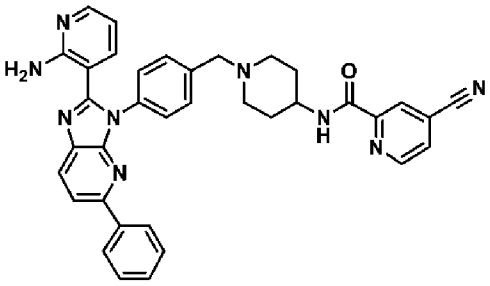
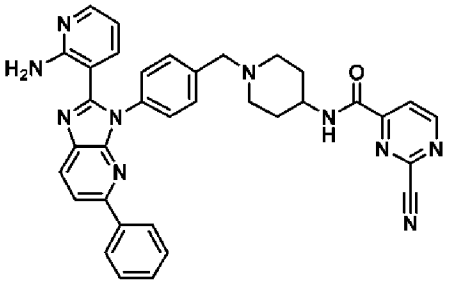
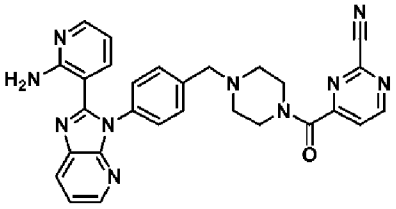
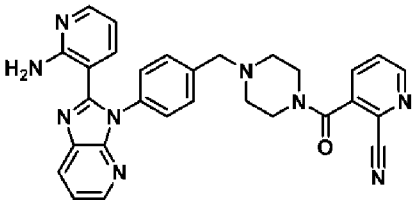
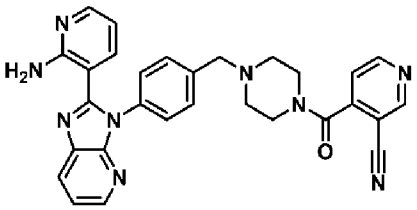
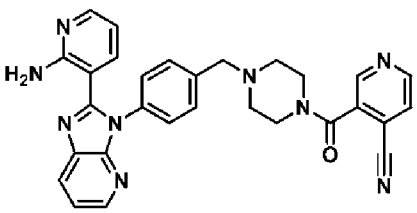
實例	化合物結構	化合物名稱
117		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-6-氰基嘧啶-4-甲醯胺
118		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氰基吡啶醯胺
119		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基嘧啶-5-甲醯胺
120		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基嘧啶-5-甲醯胺
121		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-6-氰基菸鹼醯胺
122		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基異菸鹼醯胺

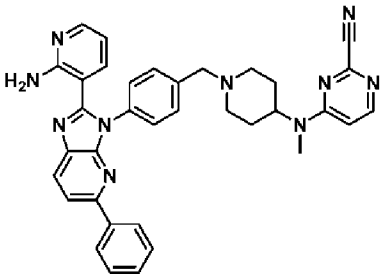
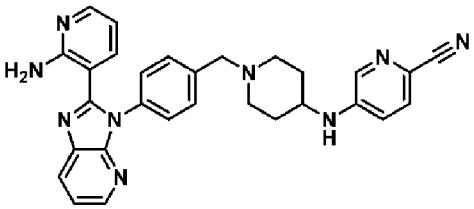
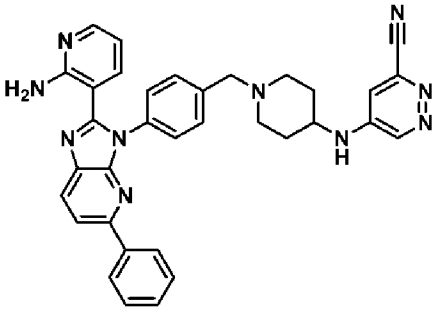
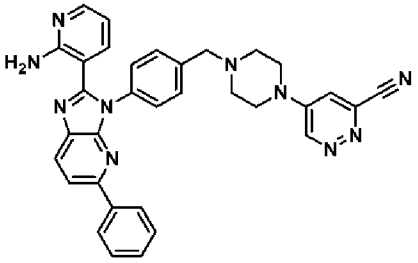
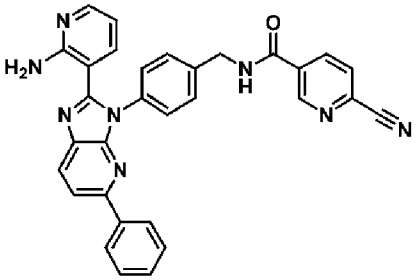
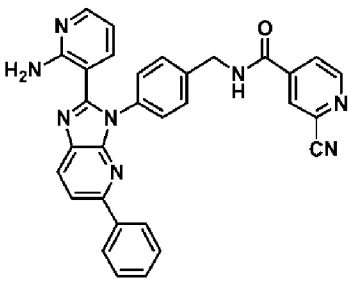
實例	化合物結構	化合物名稱
123		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-5-氰基菸鹼醯胺
124		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-5-氰基吡啶醯胺
125		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-5-氰基菸鹼醯胺
126		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-5-氰基吡啶醯胺
127		4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)2-氰吡啶
128		5-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)2-氰吡啶
129		4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)2-氰吡啶

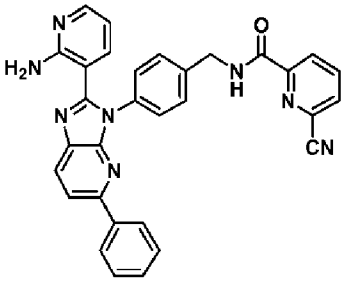
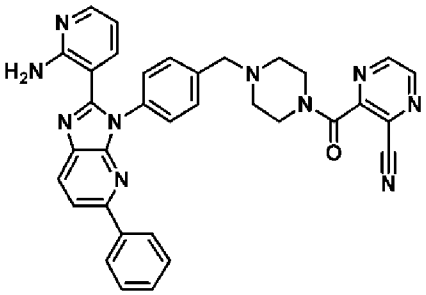
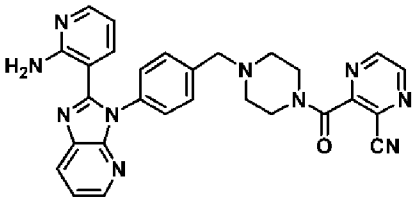
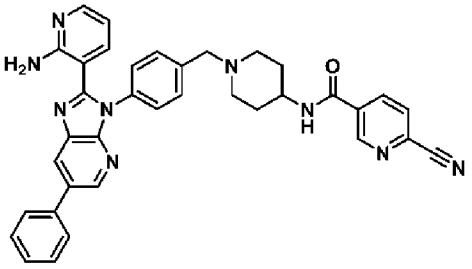
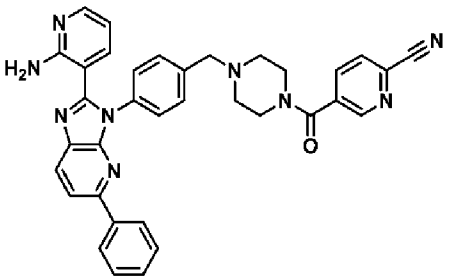
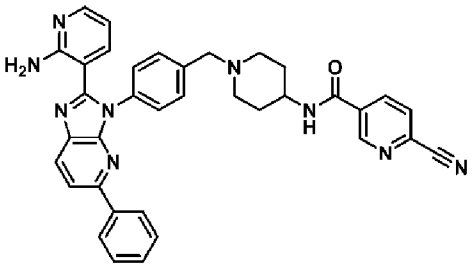
實例	化合物結構	化合物名稱
130		6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)2-氰吡啶
131		5-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)菸鹼甲腈
132		2-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)異菸鹼甲腈
133		6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)吡哄-2-甲腈
134		2-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嘧啶-4-甲腈
135		6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嘧啶-4-甲腈
136		6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嘧啶-4-甲腈

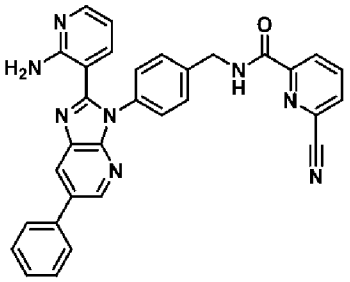
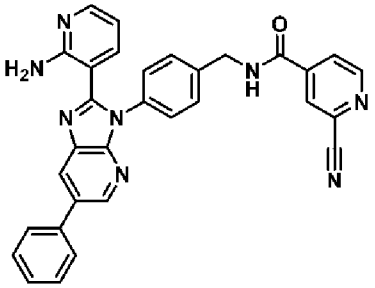
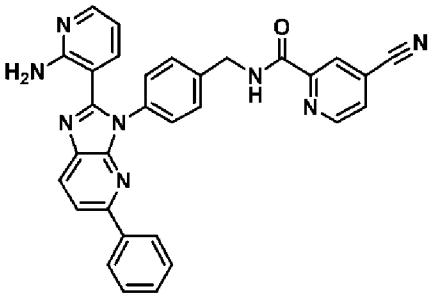
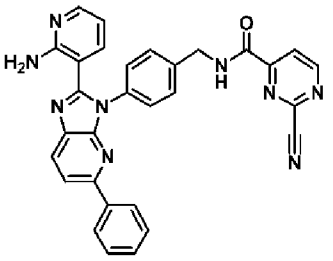
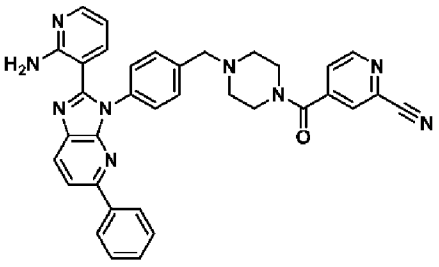
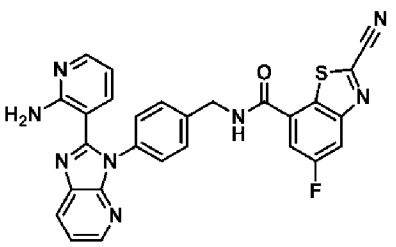
實例	化合物結構	化合物名稱
137		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)2-氰吡啶
138		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)2-氰吡啶
139		5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)菸鹼甲腈
140		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)異菸鹼甲腈
141		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)嘧啶-2-甲腈
142		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)菸鹼甲腈

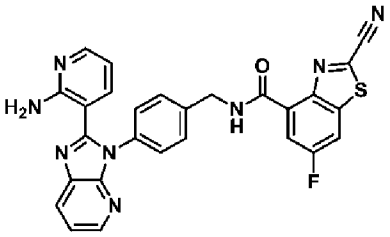
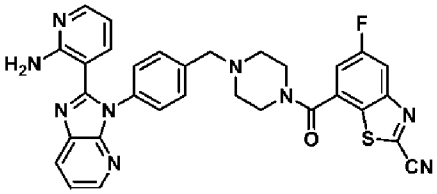
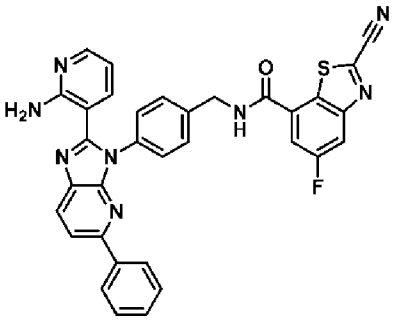
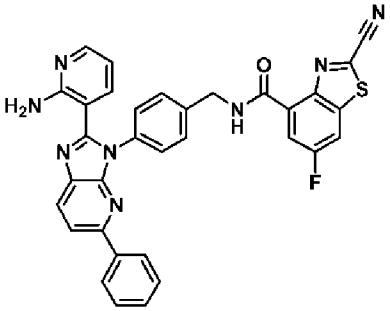
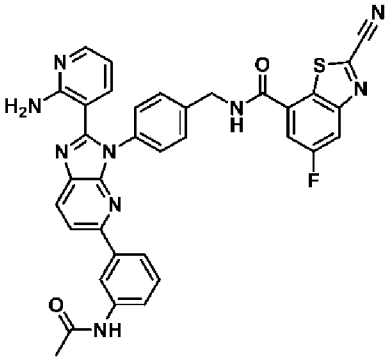
實例	化合物結構	化合物名稱
143		3-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)2-氰吡啶
144		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)菸鹼甲腈
145		3-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)異菸鹼甲腈
146		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)菸鹼甲腈
147		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-4-氰基吡啶醯胺
148		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基嘧啶-4-甲醯胺

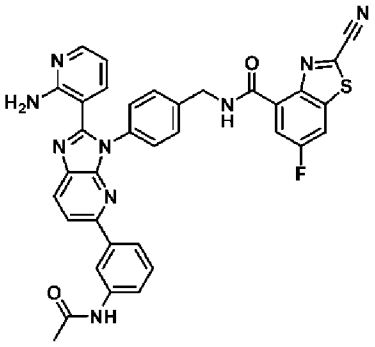
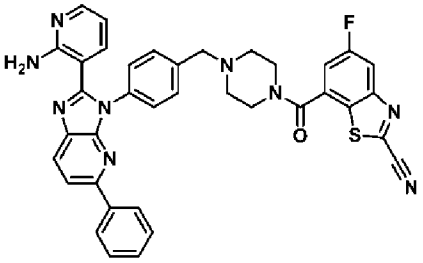
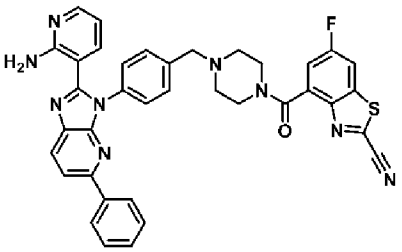
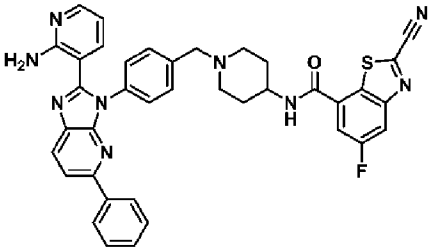
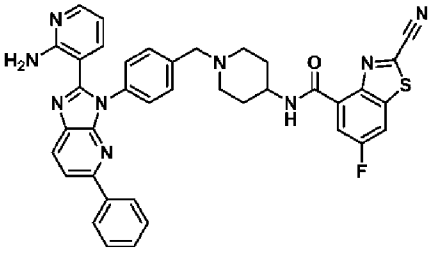
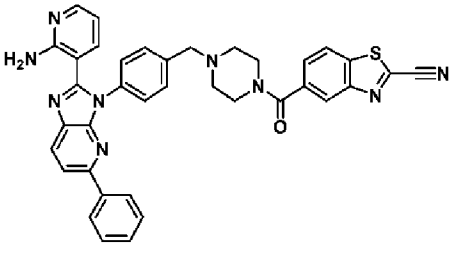
實例	化合物結構	化合物名稱
149		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)異菸鹼甲腈
150		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-4-氰基吡啶醯胺
151		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基嘧啶-4-甲醯胺
152		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)嘧啶-2-甲腈
153		3-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)2-氰吡啶
154		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)菸鹼甲腈
155		3-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)異菸鹼甲腈

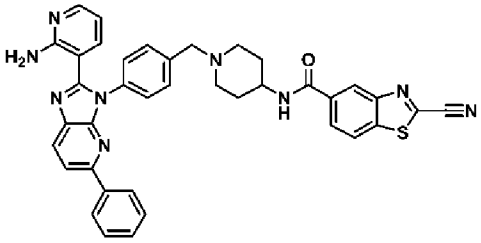
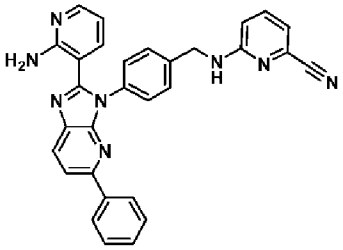
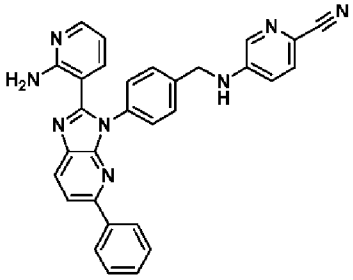
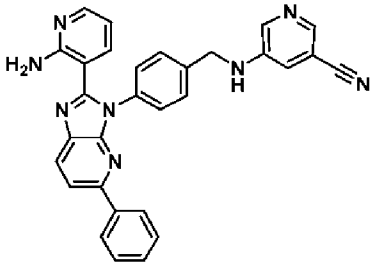
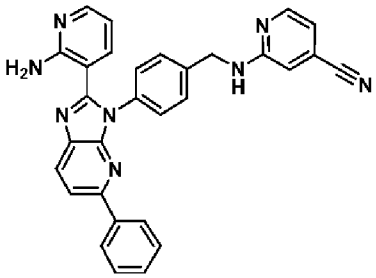
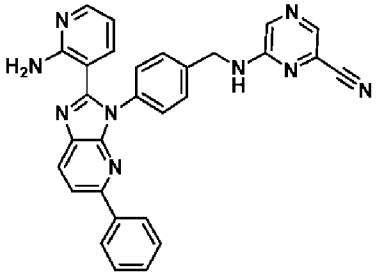
實例	化合物結構	化合物名稱
156		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈
157		5-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)2-氰吡啶
158		5-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嗒哄-3-甲腈
159		5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌哄-1-基)嗒哄-3-甲腈
160		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-6-氰基菸鹼醯胺
161		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基異菸鹼醯胺

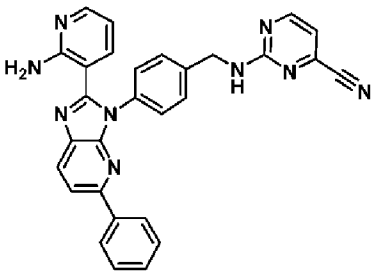
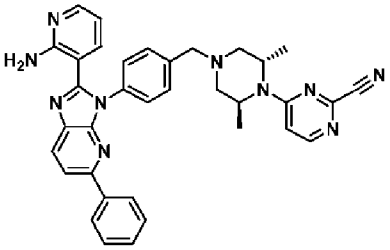
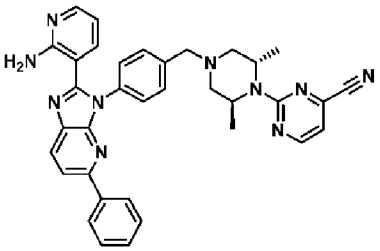
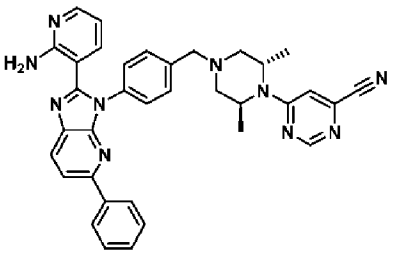
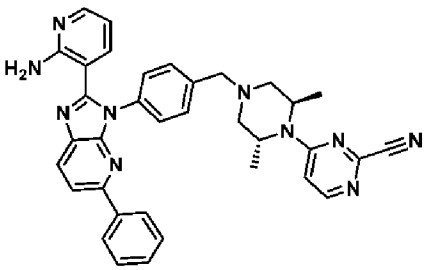
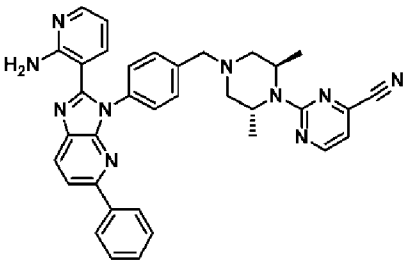
實例	化合物結構	化合物名稱
162		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-6-氰基吡啶醯胺
163		3-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)吡啡-2-甲腈
164		3-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)吡啡-2-甲腈
165		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-6-氰基菸鹼醯胺
166		5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)2-氰吡啶
167		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-6-氰基菸鹼醯胺

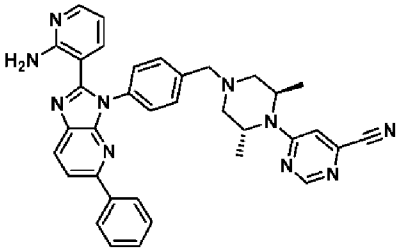
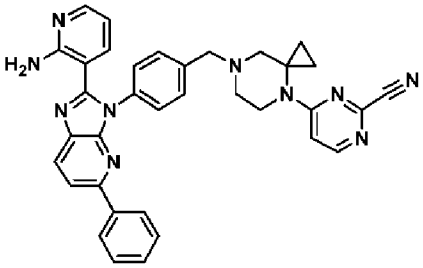
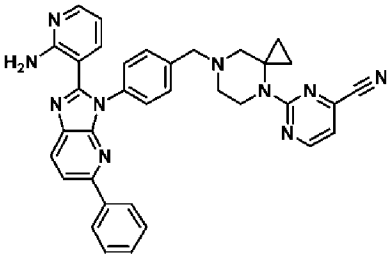
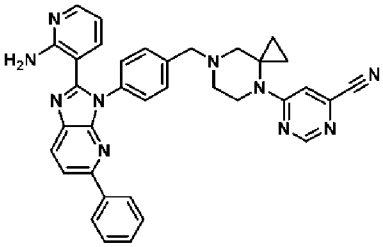
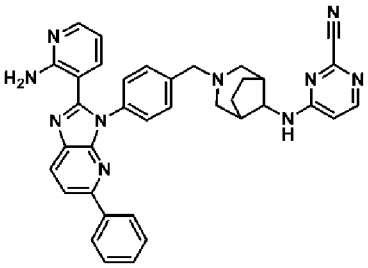
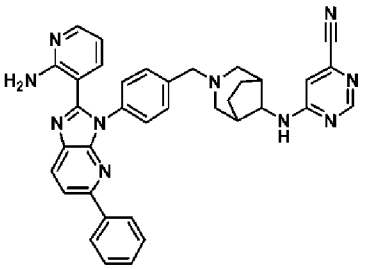
實例	化合物結構	化合物名稱
168		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-6-氰基吡啶醯胺
169		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基異菸鹼醯胺
170		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-4-氰基吡啶醯胺
171		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基嘧啶-4-甲醯胺
172		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)2-氰吡啶
173		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基-5-氟苯并[d]噻唑-7-甲醯胺

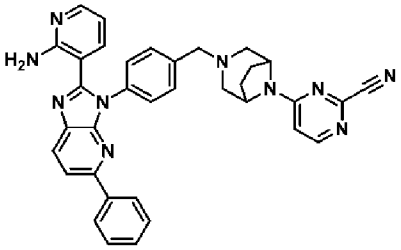
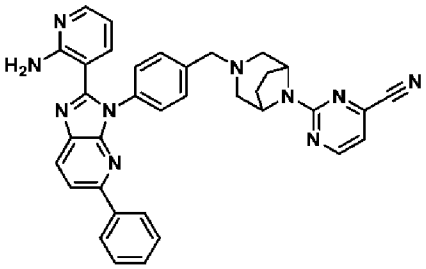
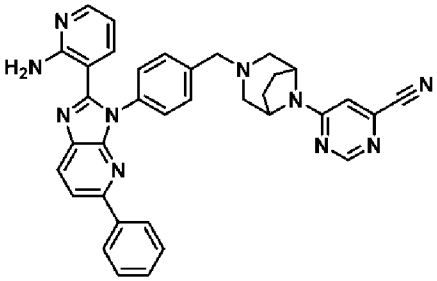
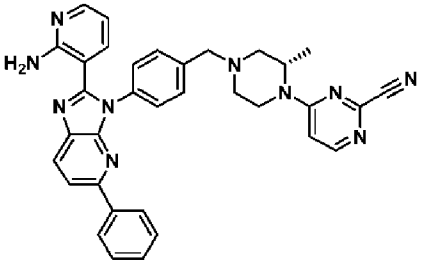
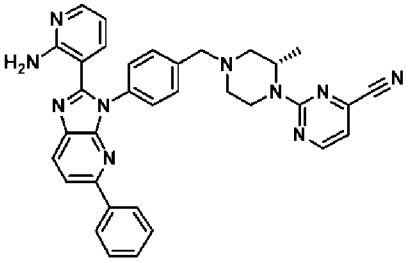
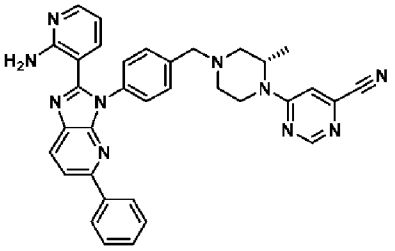
實例	化合物結構	化合物名稱
174		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基-6-氟苯并[d]噻唑-4-甲醯胺
175		7-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)-5-氟苯并[d]噻唑-2-甲腈
176		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基-5-氟苯并[d]噻唑-7-甲醯胺
177		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基-6-氟苯并[d]噻唑-4-甲醯胺
178		N-(4-(5-(3-乙醯胺基苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基-5-氟苯并[d]噻唑-7-甲醯胺

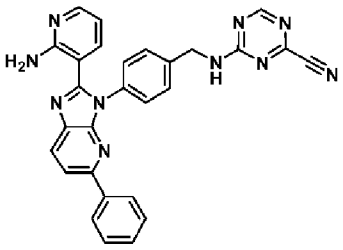
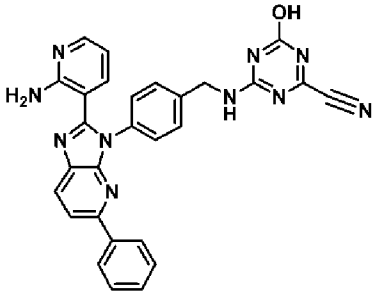
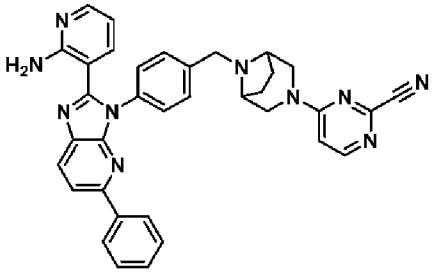
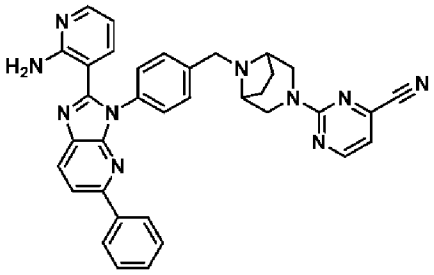
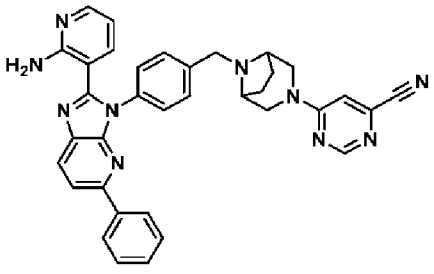
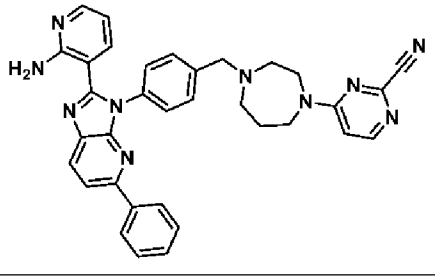
實例	化合物結構	化合物名稱
179		N-(4-(5-(3-乙醯胺基苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基-6-氟苯并[d]噻唑-4-甲醯胺
180		7-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)-5-氟苯并[d]噻唑-2-甲腈
181		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)-6-氟苯并[d]噻唑-2-甲腈
182		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基-5-氟苯并[d]噻唑-7-甲醯胺
183		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基-6-氟苯并[d]噻唑-4-甲醯胺
184		5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)苯并[d]噻唑-2-甲腈

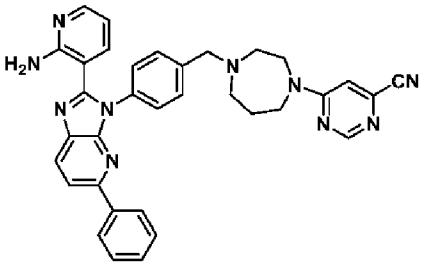
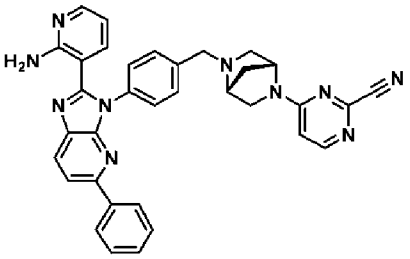
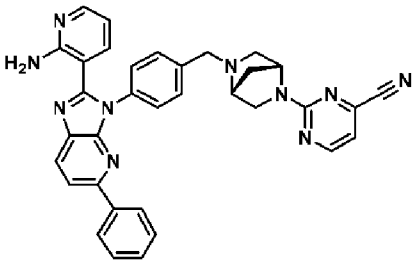
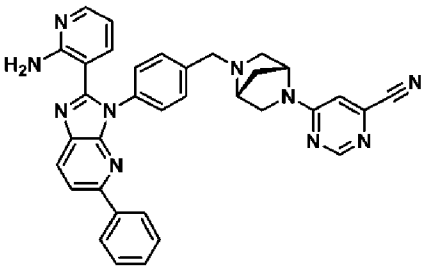
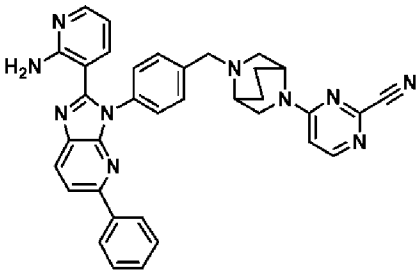
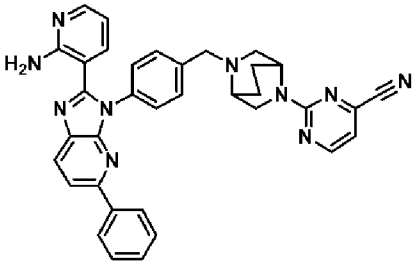
實例	化合物結構	化合物名稱
185		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基苯并[d]噻唑-5-甲醯胺
186		6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)2-氰吡啶
187		5-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)2-氰吡啶
188		5-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)菸鹼甲腈
189		2-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)異菸鹼甲腈
190		6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)吡哄-2-甲腈

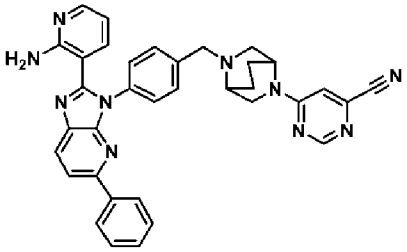
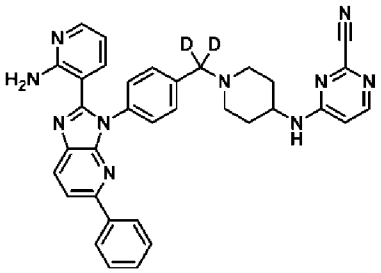
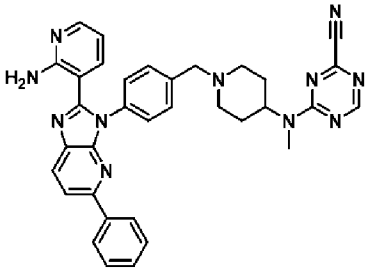
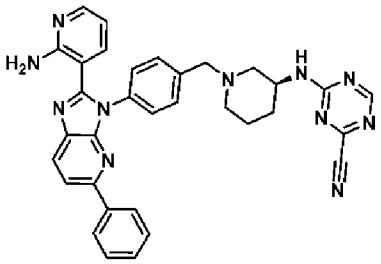
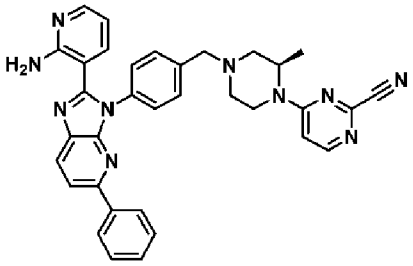
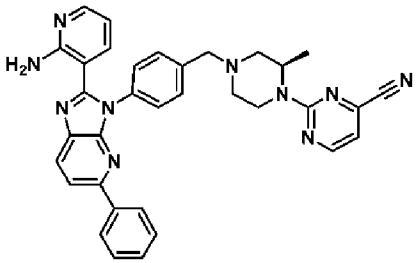
實例	化合物結構	化合物名稱
191		2-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嘧啶-4-甲腈
192		4-((2S,6S)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈
193		2-((2S,6S)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)嘧啶-4-甲腈
194		6-((2S,6S)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)嘧啶-4-甲腈
195		4-((2R,6R)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈
196		2-((2R,6R)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)嘧啶-4-甲腈

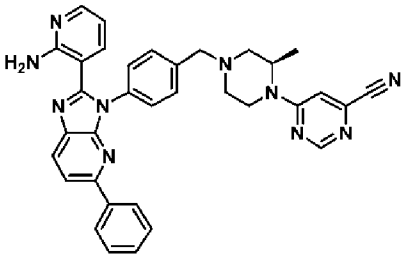
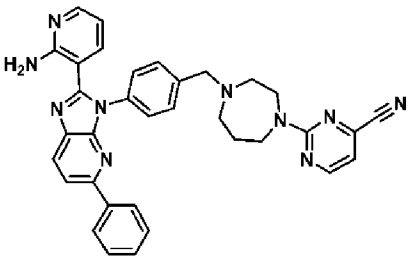
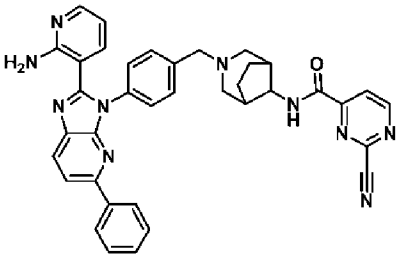
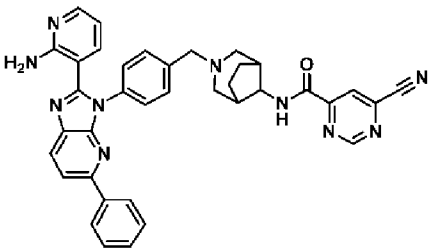
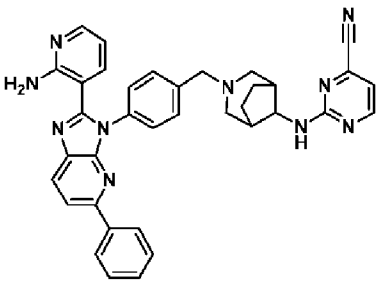
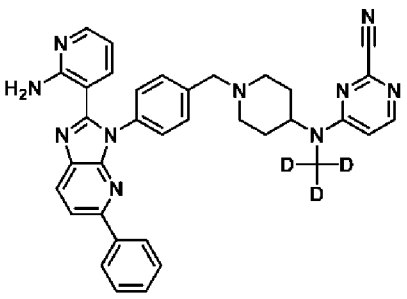
實例	化合物結構	化合物名稱
197		6-((2R,6R)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)嘧啶-4-甲腈
198		4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-4,7-二氮螺[2.5]辛-4-基)嘧啶-2-甲腈
199		2-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-4,7-二氮螺[2.5]辛-4-基)嘧啶-4-甲腈
200		6-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-4,7-二氮螺[2.5]辛-4-基)嘧啶-4-甲腈
201		4-((3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
202		6-((3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)胺基)嘧啶-4-甲腈

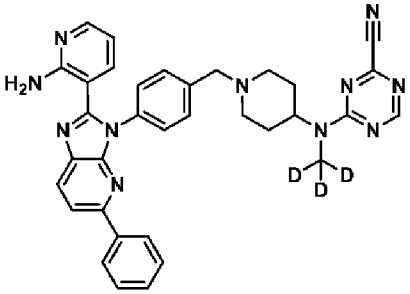
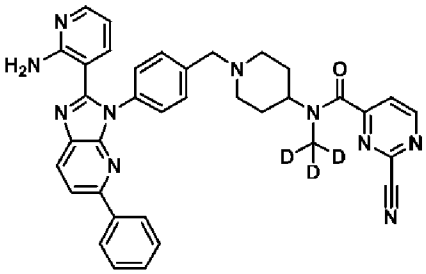
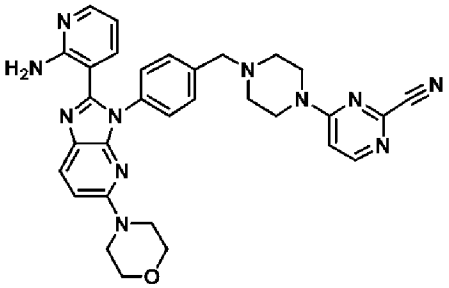
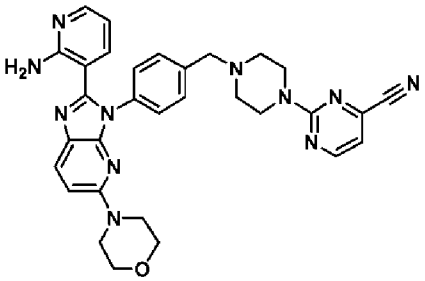
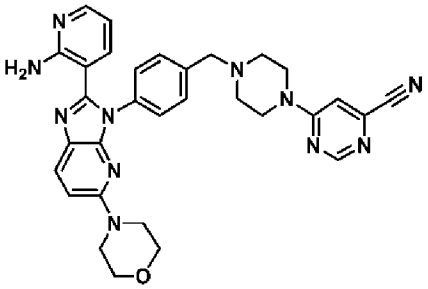
實例	化合物結構	化合物名稱
203		4-(3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-2-甲腈
204		2-(3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-4-甲腈
205		6-(3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-4-甲腈
206		(S)-4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-甲基哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈
207		(S)-2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-甲基哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
208		(S)-6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-甲基哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈

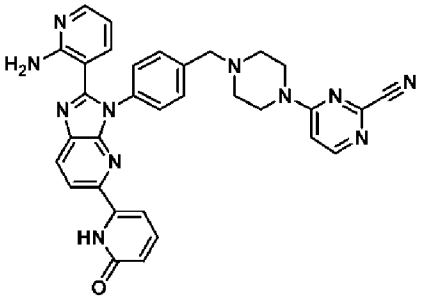
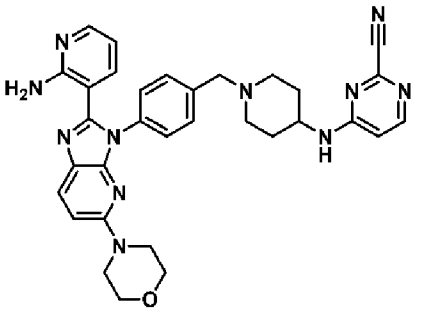
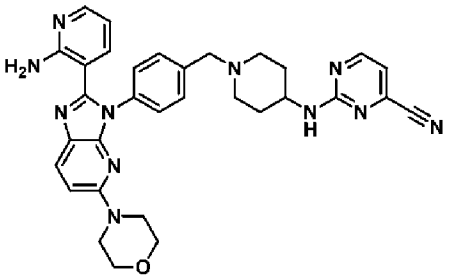
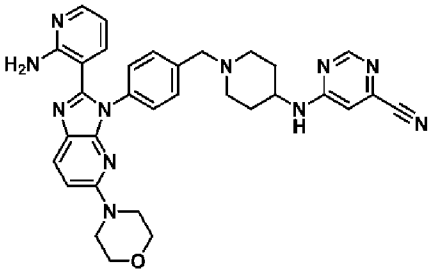
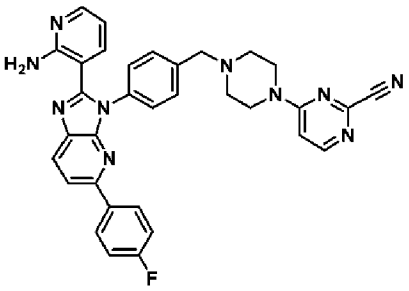
實例	化合物結構	化合物名稱
209		4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)-1,3,5-三吩-2-甲腈
210		4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)-6-羥基-1,3,5-三吩-2-甲腈
211		4-(8-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-2-甲腈
212		2-(8-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-4-甲腈
213		6-(8-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-4-甲腈
214		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-1,4-二氮雜環庚-1-基)嘧啶-2-甲腈

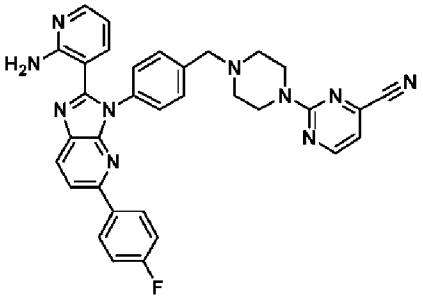
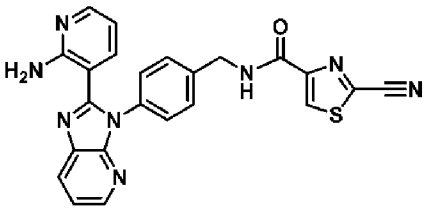
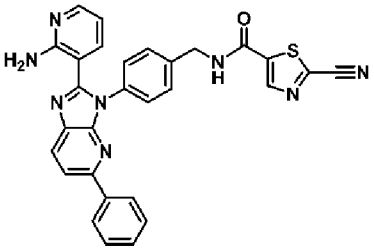
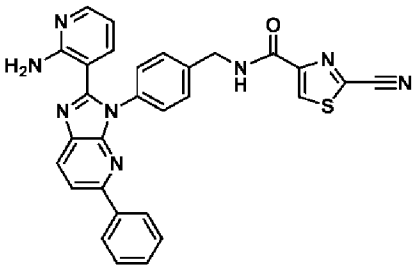
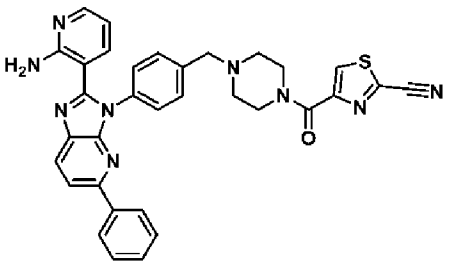
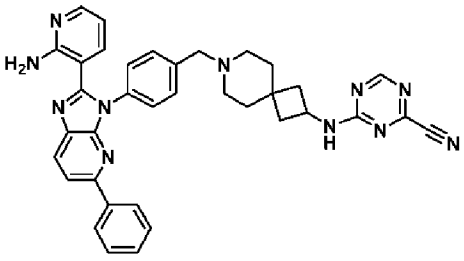
實例	化合物結構	化合物名稱
215		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-1,4-二氮雜環庚-1-基)嘧啶-4-甲腈
216		4-((1R,4R)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-2-甲腈
217		2-((1R,4R)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-4-甲腈
218		6-((1R,4R)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-4-甲腈
219		4-(5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)嘧啶-2-甲腈
220		2-(5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)嘧啶-4-甲腈

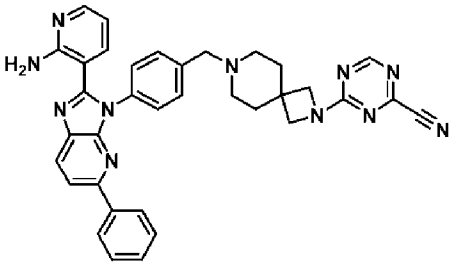
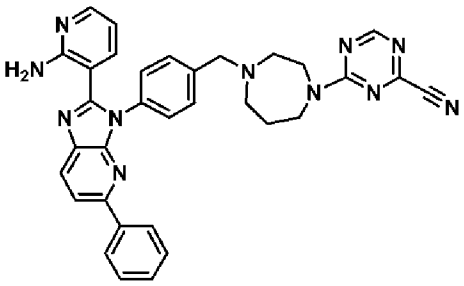
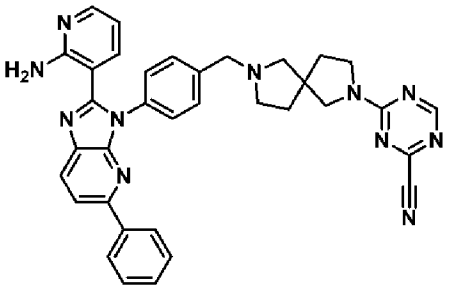
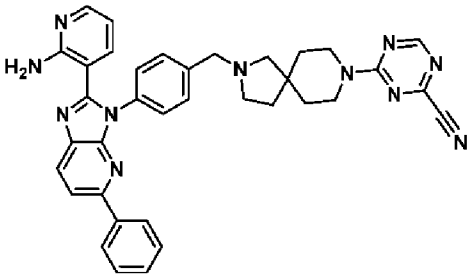
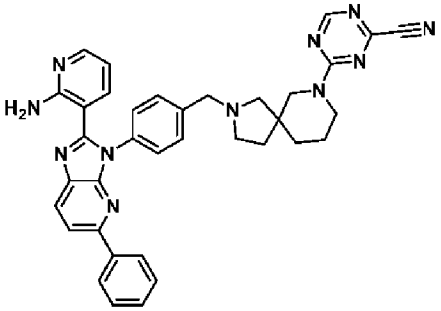
實例	化合物結構	化合物名稱
221		6-(5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)嘧啶-4-甲腈
222		4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
223		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)-1,3,5-三吩-2-甲腈
224		(S)-4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-3-基)胺基)-1,3,5-三吩-2-甲腈
225		(R)-4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-甲基哌吩-1-基)嘧啶-2-甲腈
226		(R)-2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-甲基哌吩-1-基)嘧啶-4-甲腈

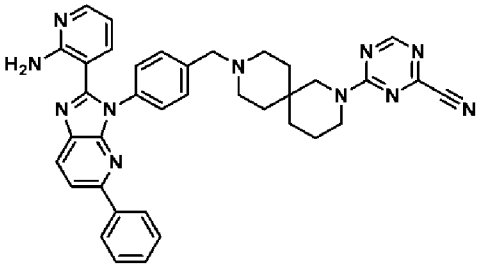
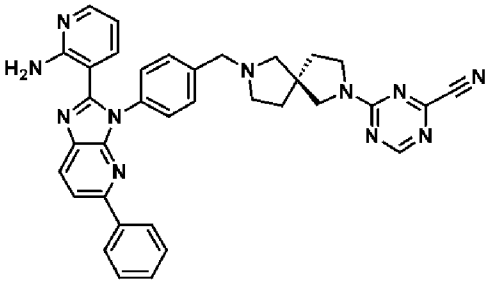
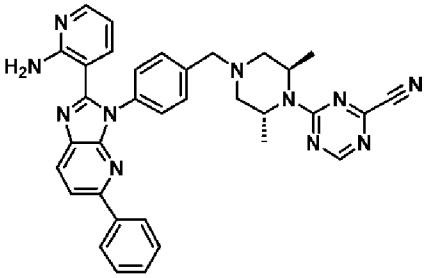
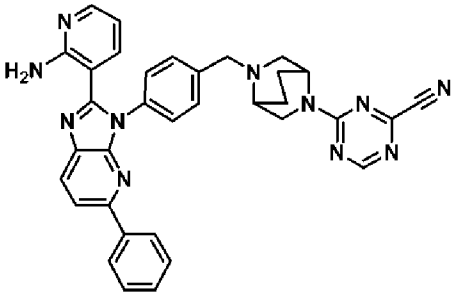
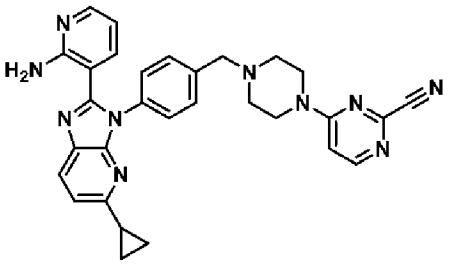
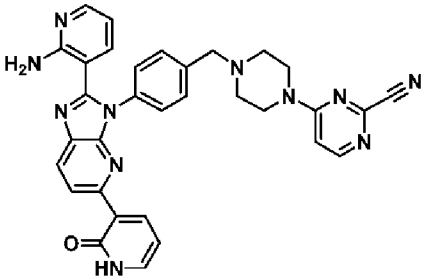
實例	化合物結構	化合物名稱
227		(R)-6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-甲基哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
228		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-1,4-二氮雜環庚-1-基)嘧啶-4-甲腈
229		N-(3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-2-氰基嘧啶-4-甲醯胺
230		N-(3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-氰基嘧啶-4-甲醯胺
231		2-((3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
232		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基)嘧啶-2-甲腈

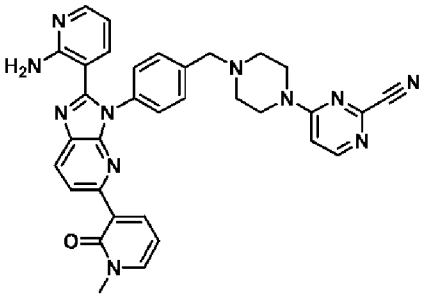
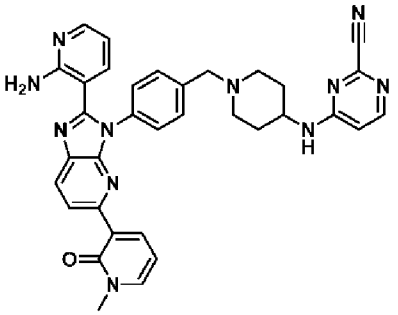
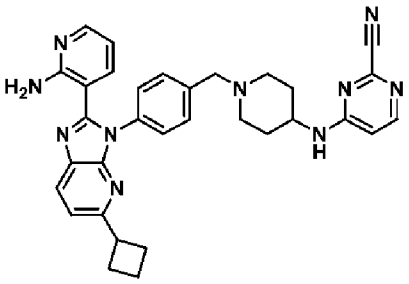
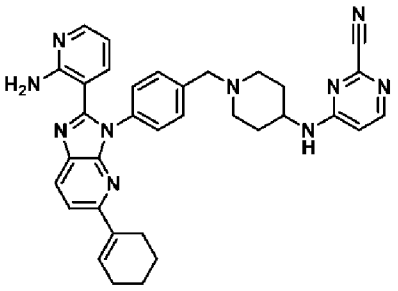
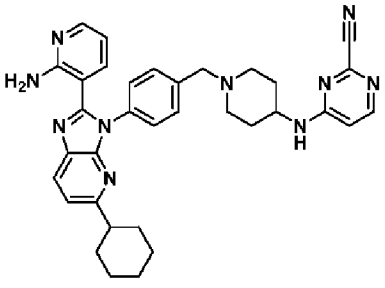
實例	化合物結構	化合物名稱
233		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基)-1,3,5-三吩-2-甲腈
234		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基-N-(甲基-d3)嘧啶-4-甲醯胺
235		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌吩-1-基)嘧啶-2-甲腈
236		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌吩-1-基)嘧啶-4-甲腈
237		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌吩-1-基)嘧啶-4-甲腈

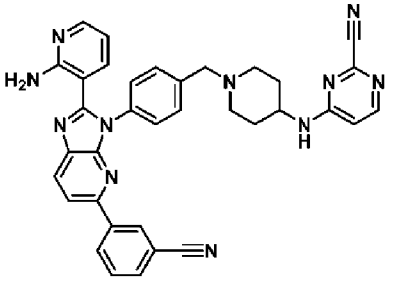
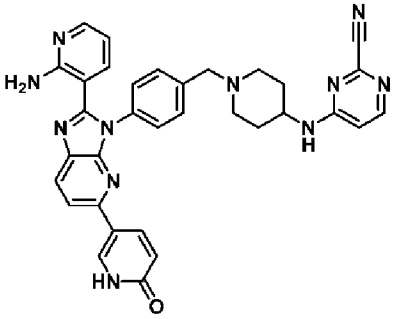
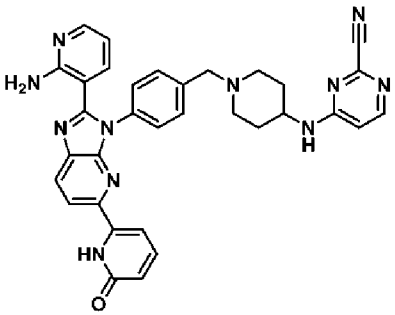
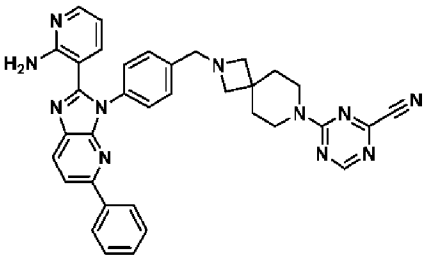
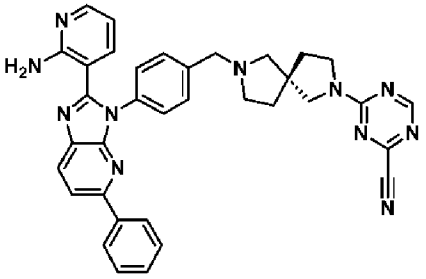
實例	化合物結構	化合物名稱
238		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈
239		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
240		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
241		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
242		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈

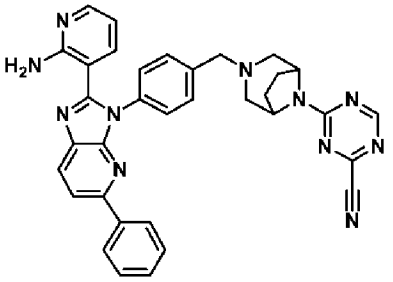
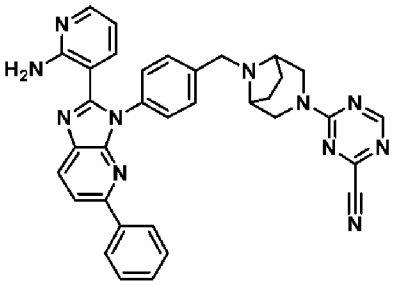
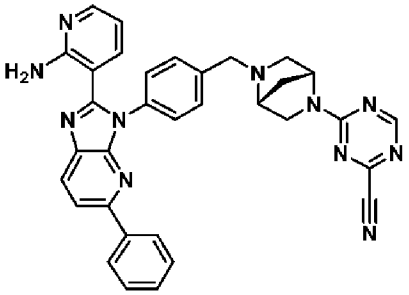
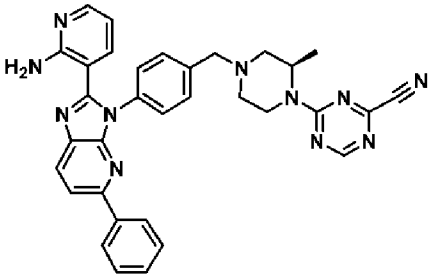
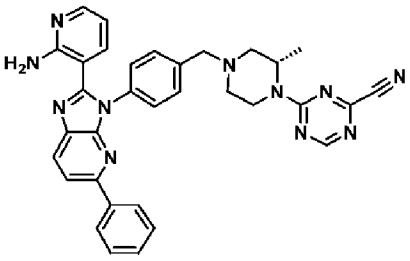
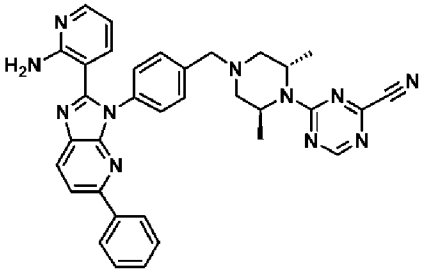
實例	化合物結構	化合物名稱
243		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
244		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基噻唑-4-甲醯胺
245		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基噻唑-5-甲醯胺
246		N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基噻唑-4-甲醯胺
247		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)噻唑-2-甲腈
248		4-((7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-7-氮螺[3.5]壬-2-基)胺基)-1,3,5-三啡-2-甲腈

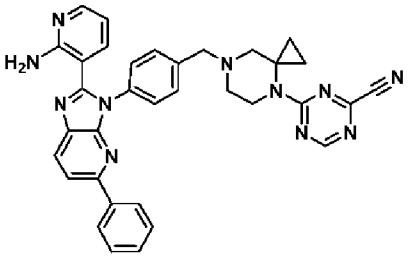
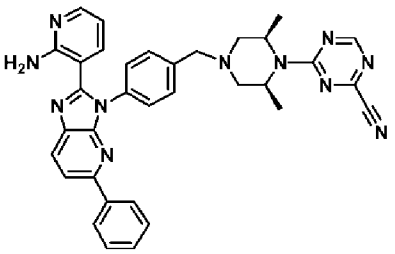
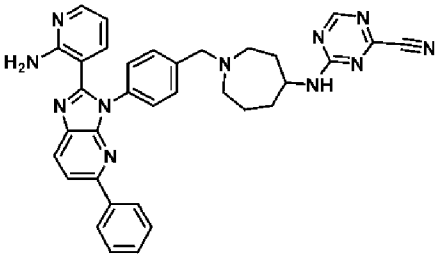
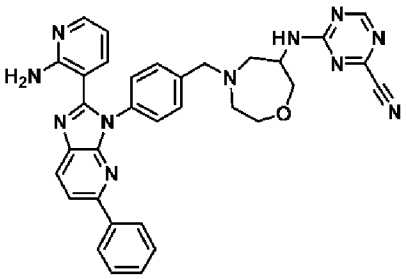
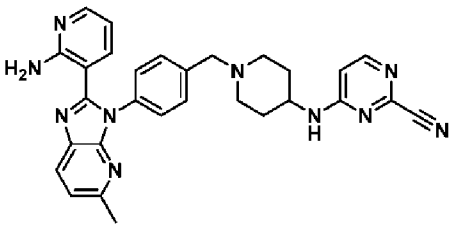
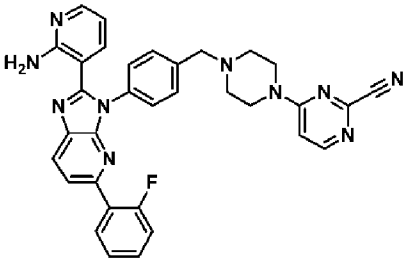
實例	化合物結構	化合物名稱
249		4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[3.5]壬-2-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
250		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-1,4-二氮雜環庚-1-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
251		4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
252		4-(2-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
253		4-(2-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[4.5]癸-7-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈

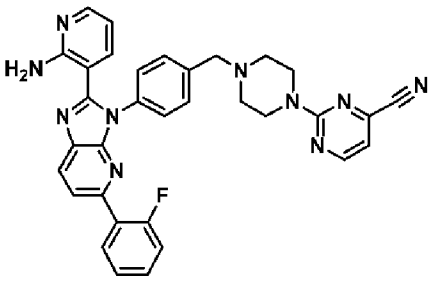
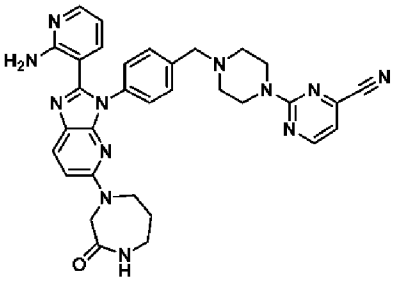
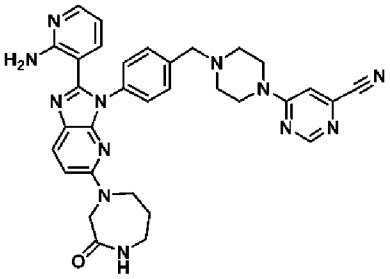
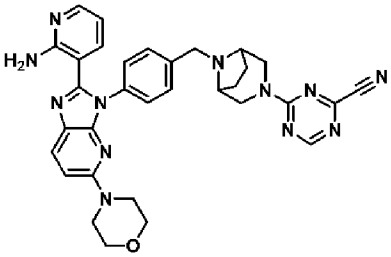
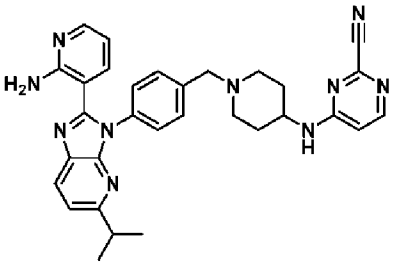
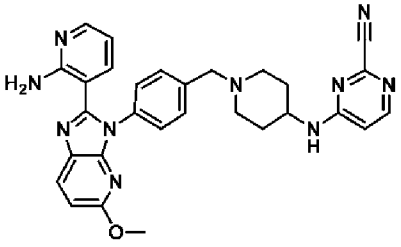
實例	化合物結構	化合物名稱
254		4-(9-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,9-二氮螺[5.5]十一-2-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
255		(R)-4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
256		4-((2R,6R)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌哄-1-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
257		4-(5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
258		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌哄-1-基)嘧啶-2-甲腈
259		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌哄-1-基)嘧啶-2-甲腈

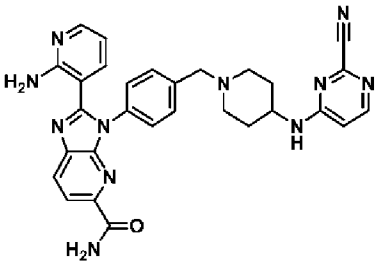
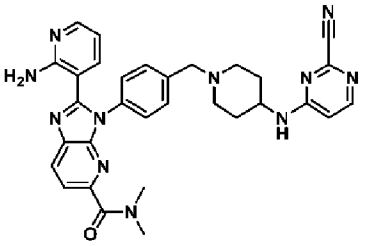
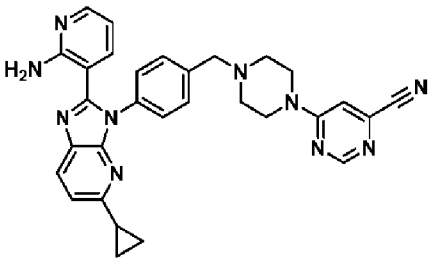
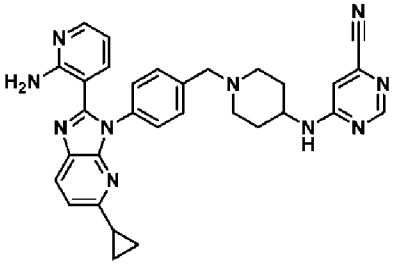
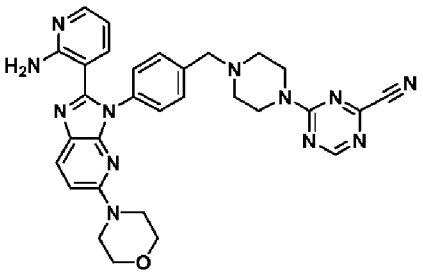
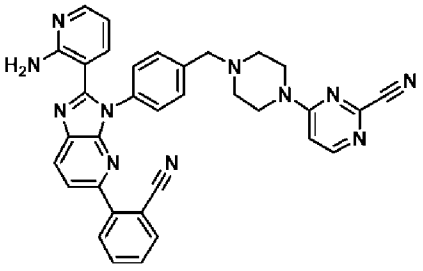
實例	化合物結構	化合物名稱
260		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈
261		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
262		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
263		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(環己-1-烯-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
264		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環己基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

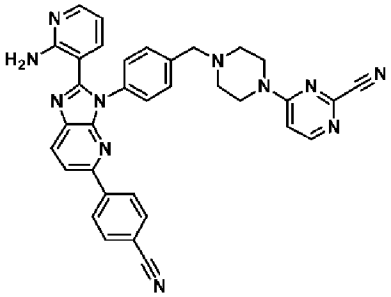
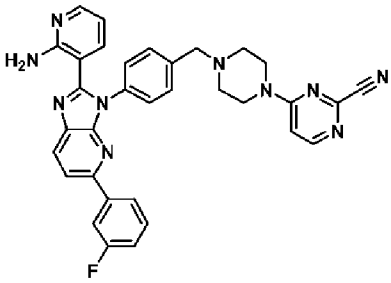
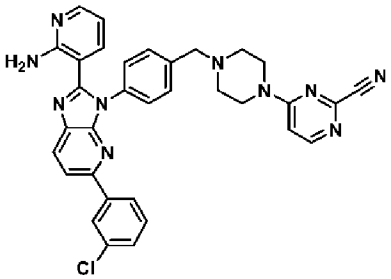
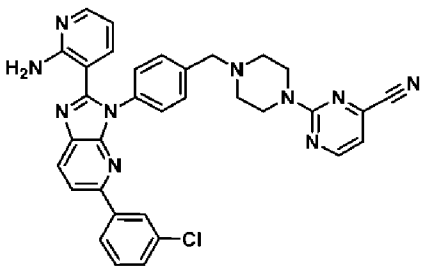
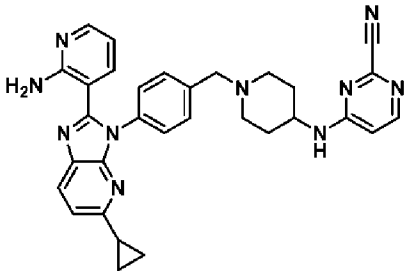
實例	化合物結構	化合物名稱
265		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
266		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
267		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
268		4-(2-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[3.5]壬-7-基)-1,3,5-三咔-2-甲腈
269		(S)-4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)-1,3,5-三咔-2-甲腈

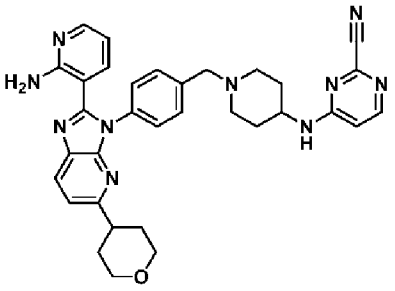
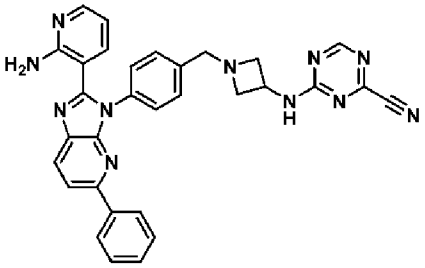
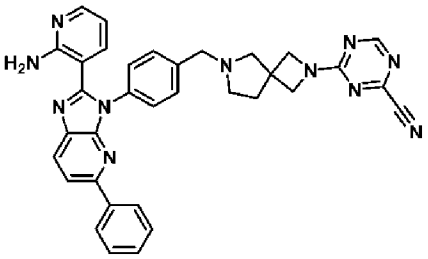
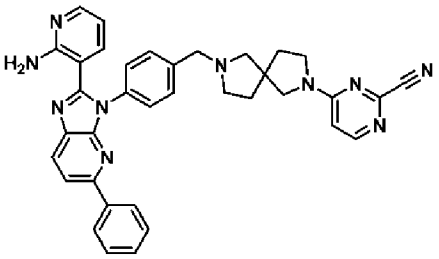
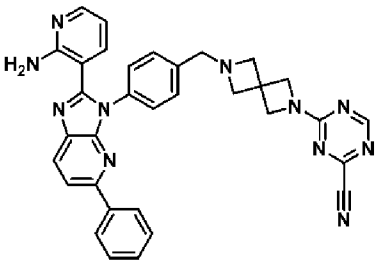
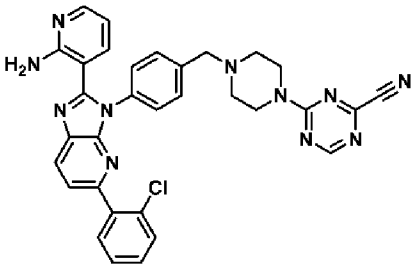
實例	化合物結構	化合物名稱
270		4-(3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
271		4-(8-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
272		4-((1R,4R)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
273		(R)-4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-甲基哌哄-1-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
274		(S)-4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-甲基哌哄-1-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
275		4-((2S,6S)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌哄-1-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈

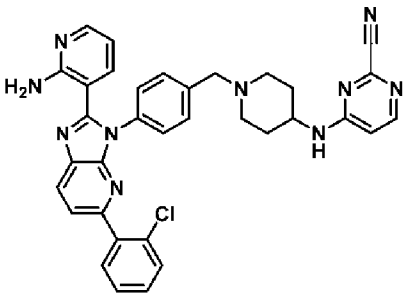
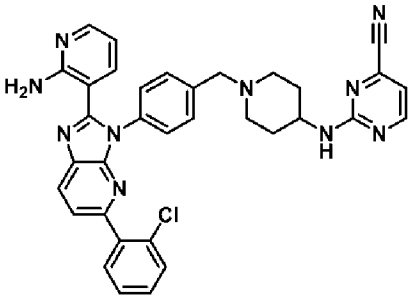
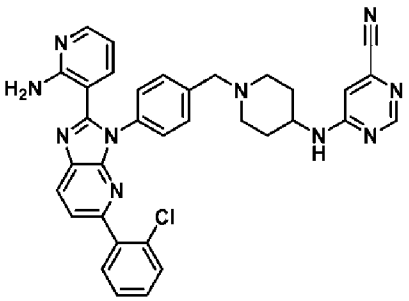
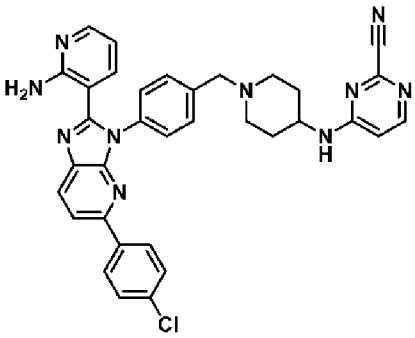
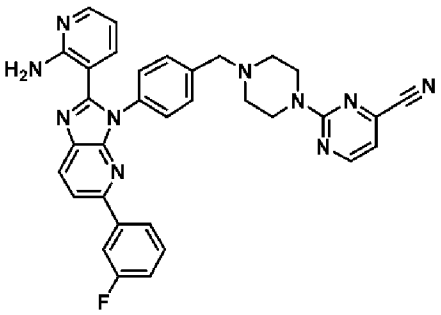
實例	化合物結構	化合物名稱
276		4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-4,7-二氮螺[2.5]辛-4-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
277		4-((2R,6S)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌哄-1-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
278		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)氮雜環庚烷-4-基)胺基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
279		4-((4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷(oxazepan)-6-基)胺基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
280		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
281		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌哄-1-基)嘧啶-2-甲腈

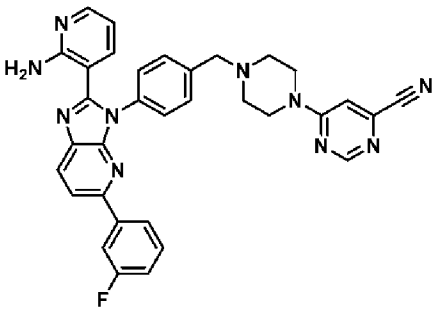
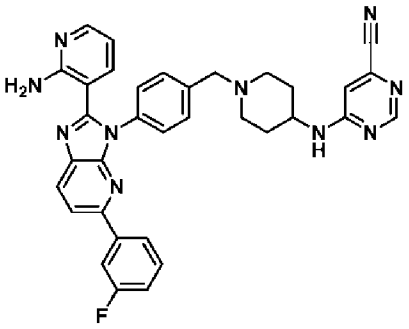
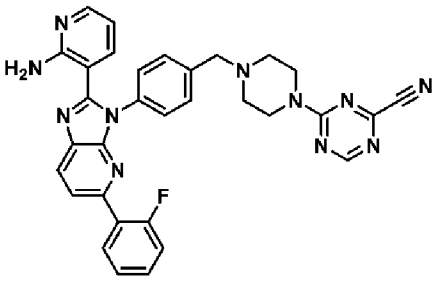
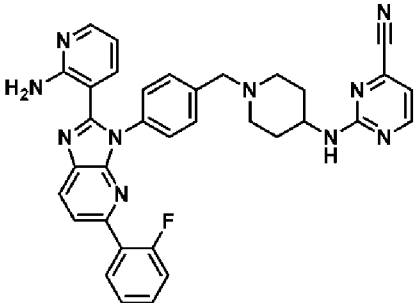
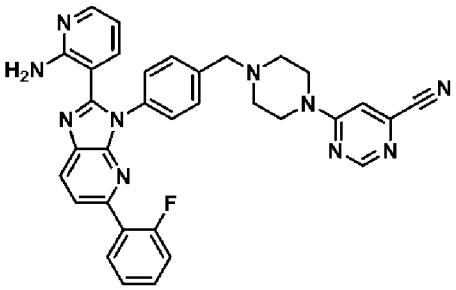
實例	化合物結構	化合物名稱
282		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
283		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
284		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
285		4-(8-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-甲腈
286		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-異丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
287		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-甲氧基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

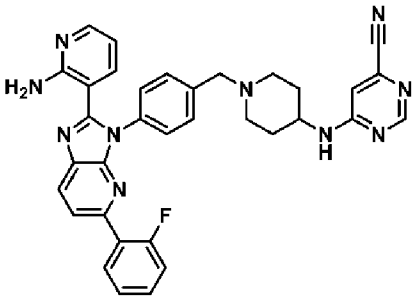
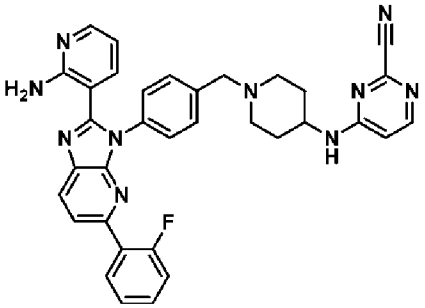
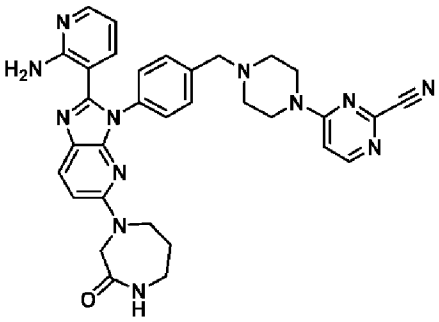
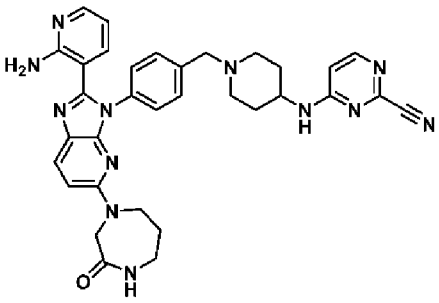
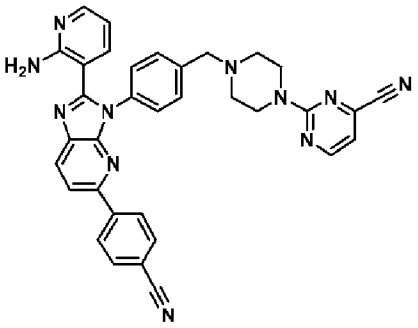
實例	化合物結構	化合物名稱
288		2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲醯胺
289		2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-N,N-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲醯胺
290		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
291		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
292		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)-1,3,5-三啡-2-甲腈
293		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氰基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈

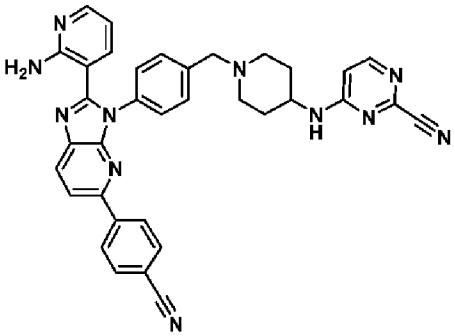
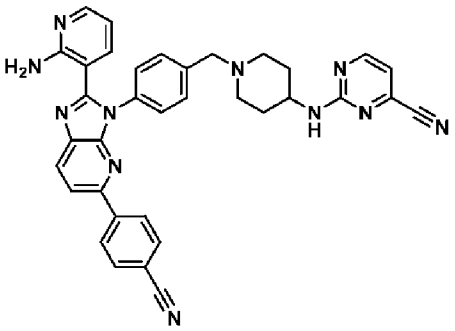
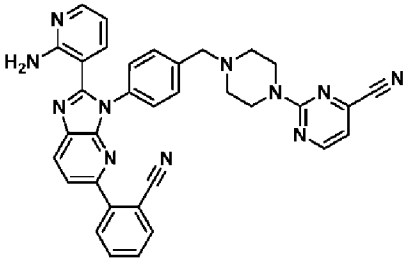
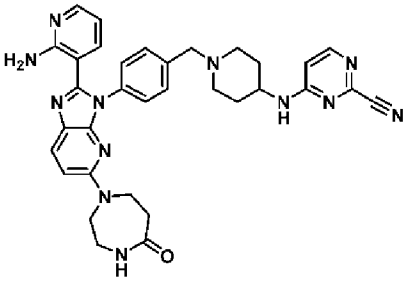
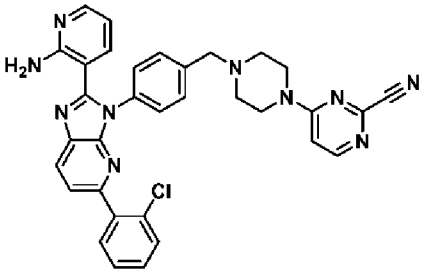
實例	化合物結構	化合物名稱
294		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氰基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈
295		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈
296		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈
297		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-4-甲腈
298		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

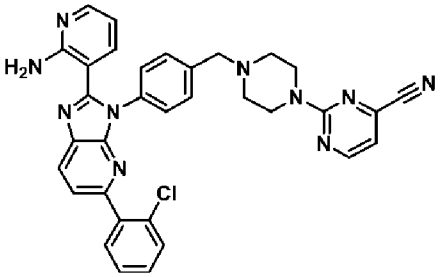
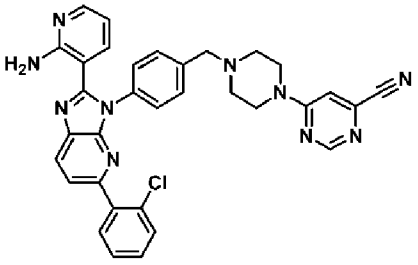
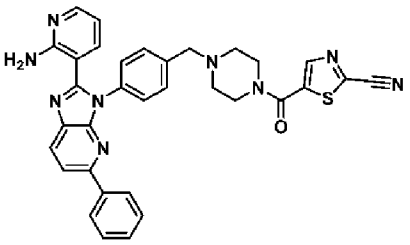
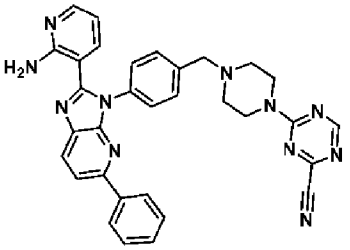
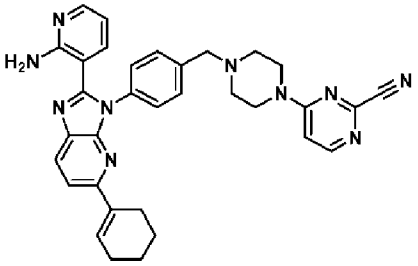
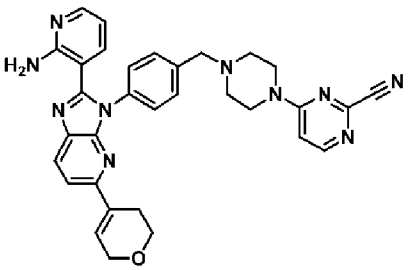
實例	化合物結構	化合物名稱
299		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
300		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)氮雜環丁-3-基)胺基)-1,3,5-三吡-2-甲腈
301		4-(6-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二氮螺[3.4]辛-2-基)-1,3,5-三吡-2-甲腈
302		4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)嘧啶-2-甲腈
303		4-(6-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)-1,3,5-三吡-2-甲腈
304		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌吡-1-基)-1,3,5-三吡-2-甲腈

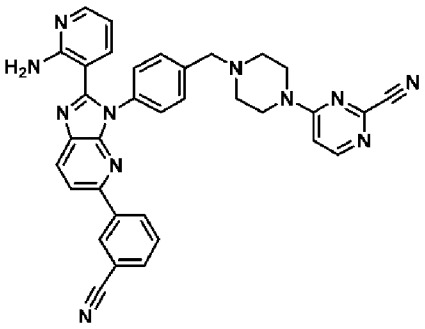
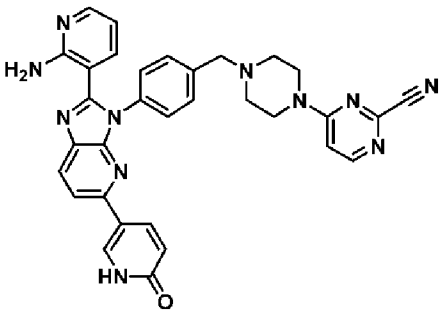
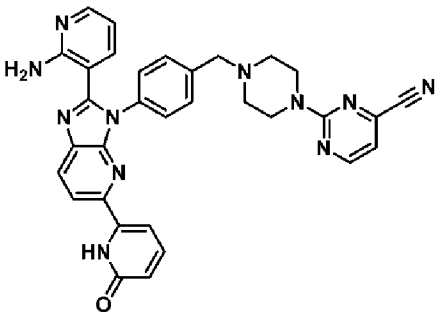
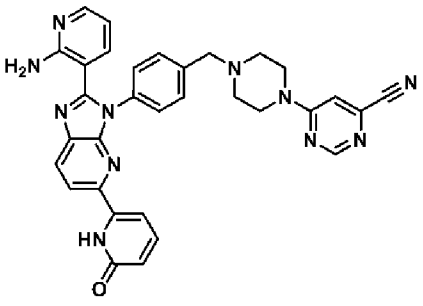
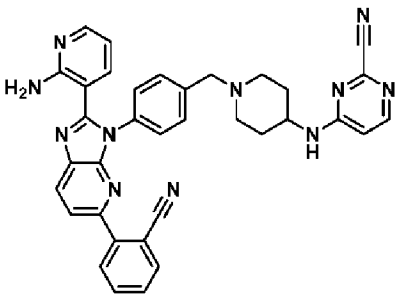
實例	化合物結構	化合物名稱
305		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
306		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
307		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
308		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
309		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈

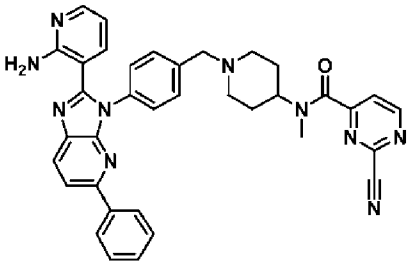
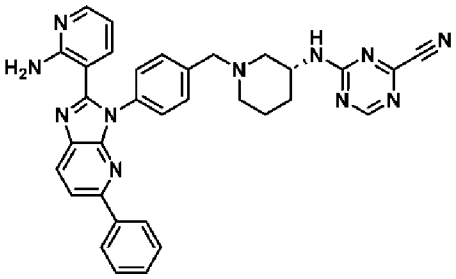
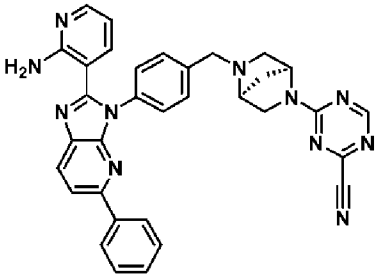
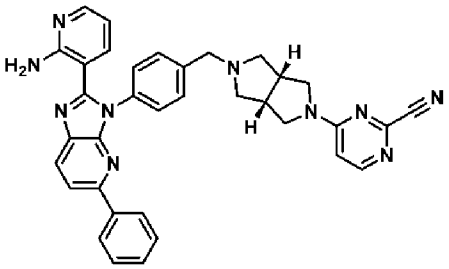
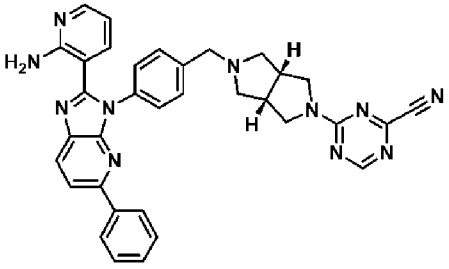
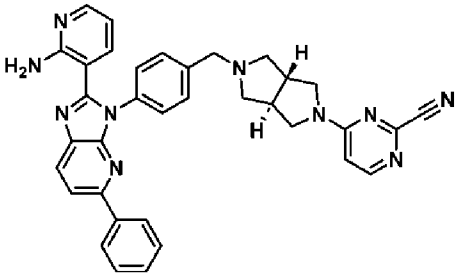
實例	化合物結構	化合物名稱
310		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-4-甲腈
311		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
312		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)-1,3,5-三啉-2-甲腈
313		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
314		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-4-甲腈

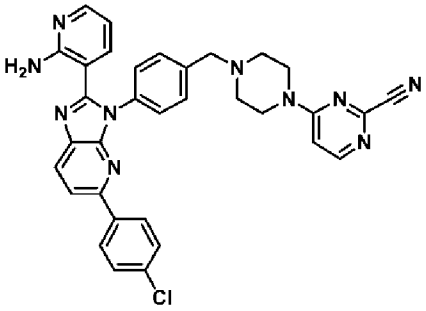
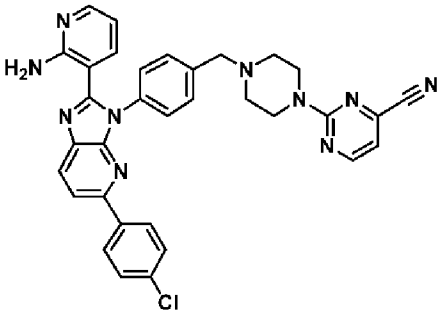
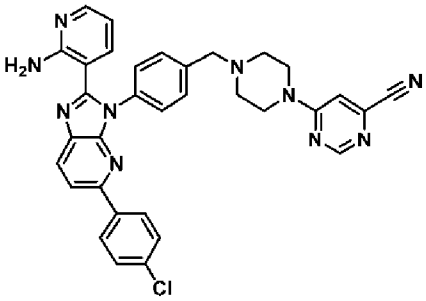
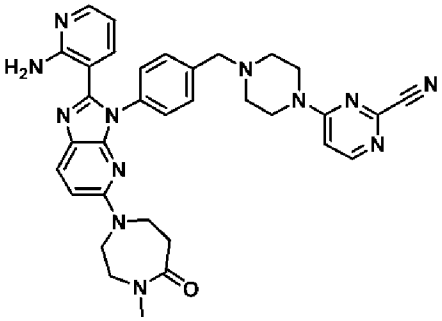
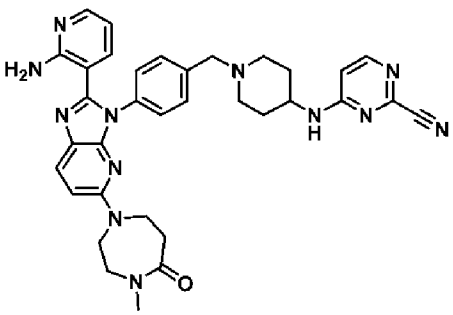
實例	化合物結構	化合物名稱
315		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
316		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
317		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌卩井-1-基)嘧啶-2-甲腈
318		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
319		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氰基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌卩井-1-基)嘧啶-4-甲腈

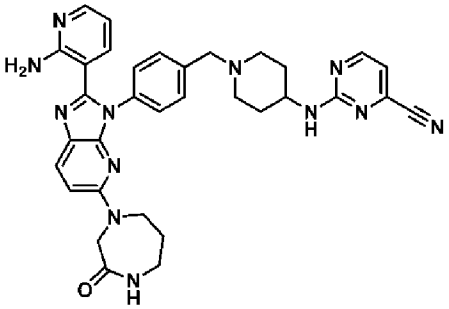
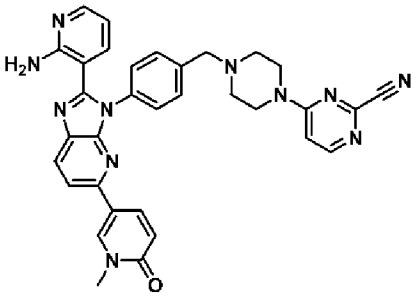
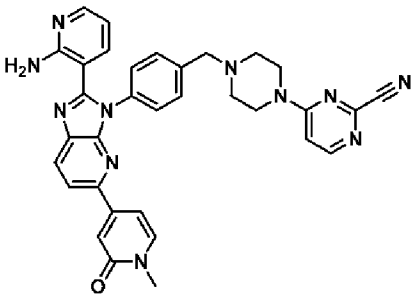
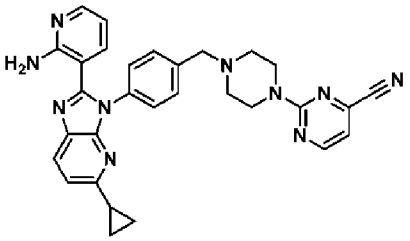
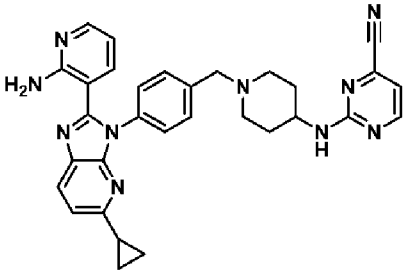
實例	化合物結構	化合物名稱
320		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氰基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
321		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氰基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
322		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氰基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
323		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
324		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈

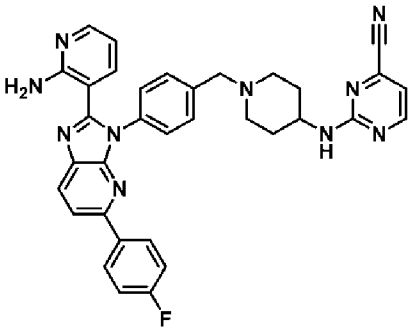
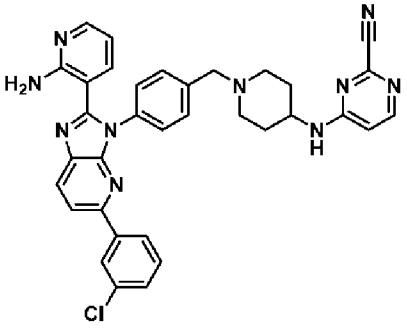
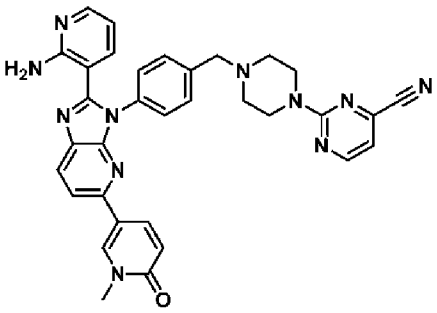
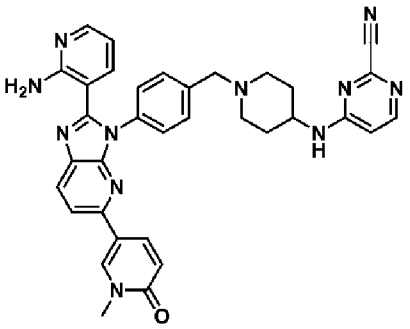
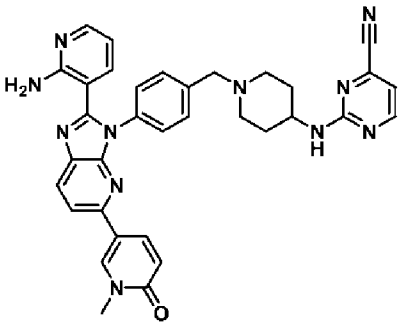
實例	化合物結構	化合物名稱
325		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
326		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
327		5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)噻唑-2-甲腈
328		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)-1,3,5-三啡-2-甲腈
329		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(環己-1-烯-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈
330		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈

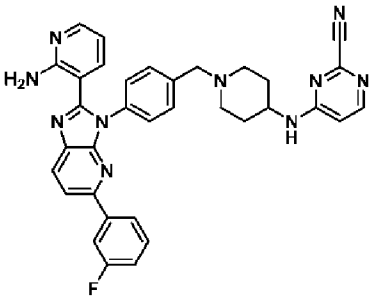
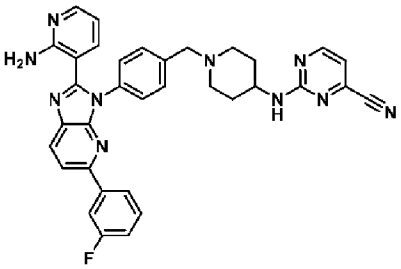
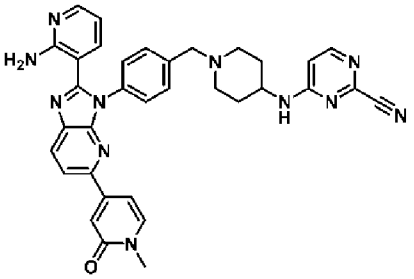
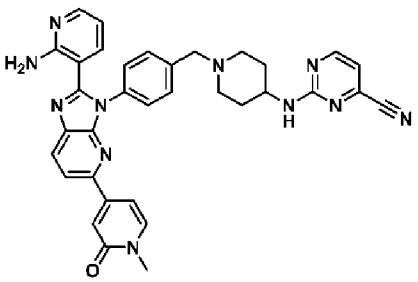
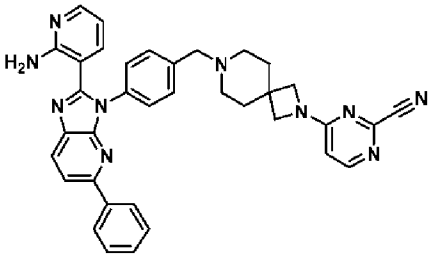
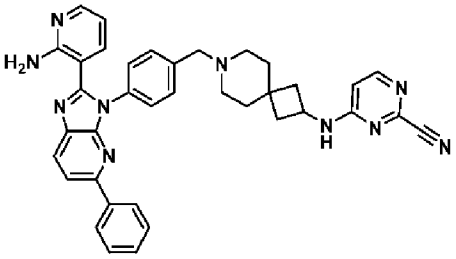
實例	化合物結構	化合物名稱
331		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈
332		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈
333		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
334		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
335		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氰基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

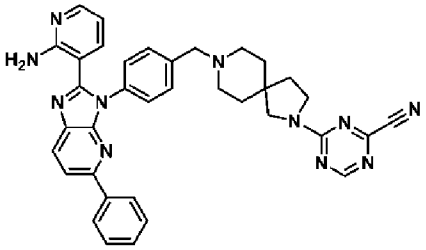
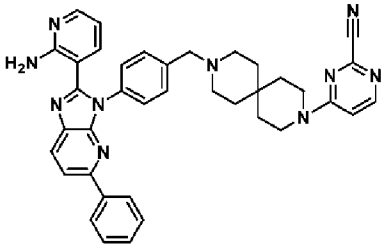
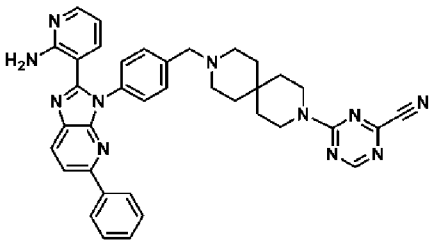
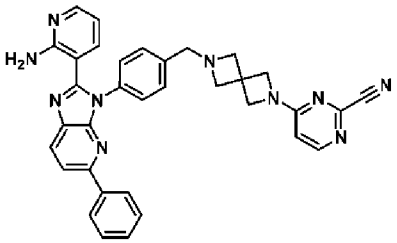
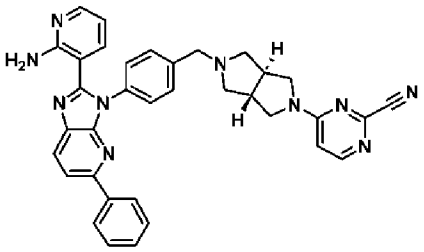
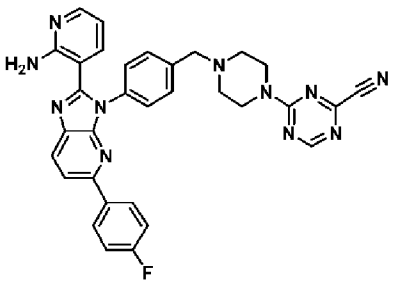
實例	化合物結構	化合物名稱
336		N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基-N-甲基嘧啶-4-甲醯胺
337		(R)-4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-3-基)胺基)-1,3,5-三吖-2-甲腈
338		4-((1S,4S)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-1,3,5-三吖-2-甲腈
339		4-((3aR,6aS)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-甲腈
340		4-((3aR,6aS)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1,3,5-三吖-2-甲腈
341		4-((3aR,6aR)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-甲腈

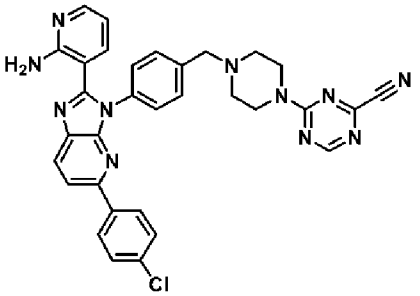
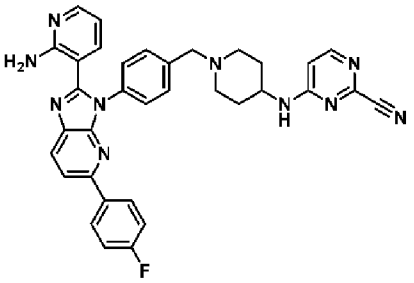
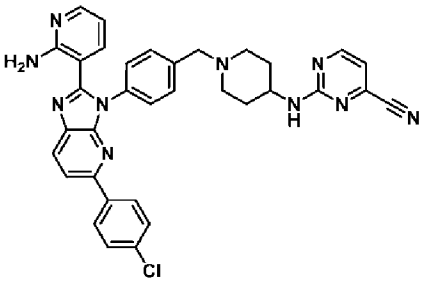
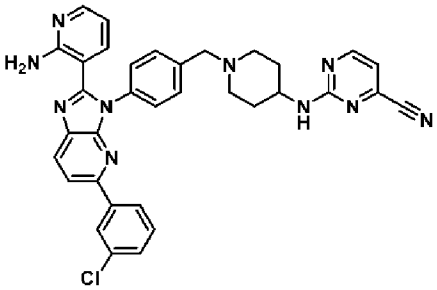
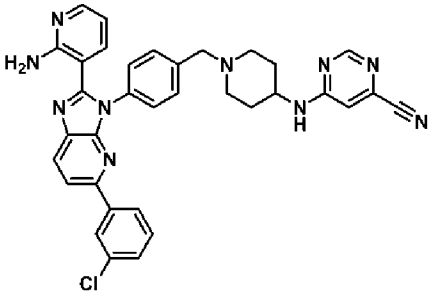
實例	化合物結構	化合物名稱
342		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈
343		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
344		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈
345		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈
346		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

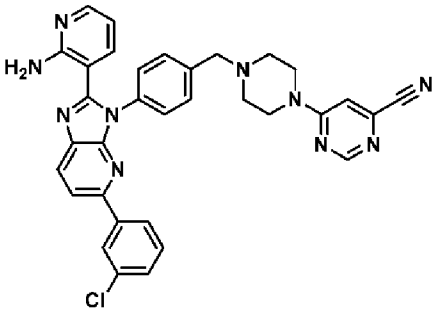
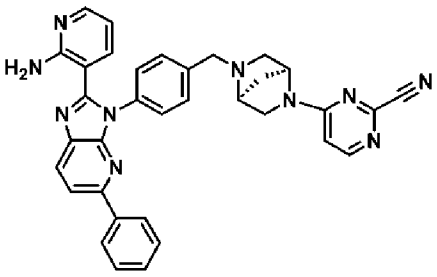
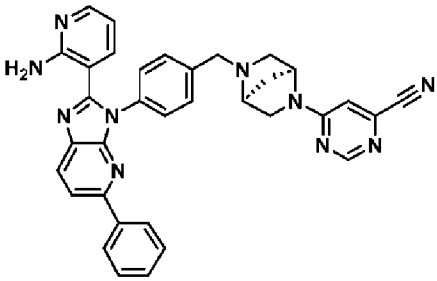
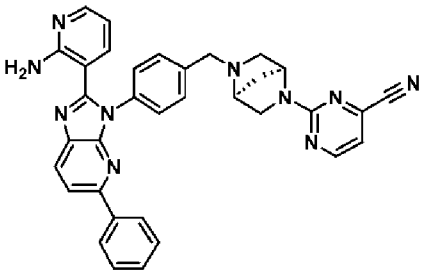
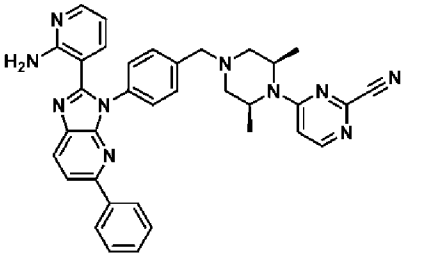
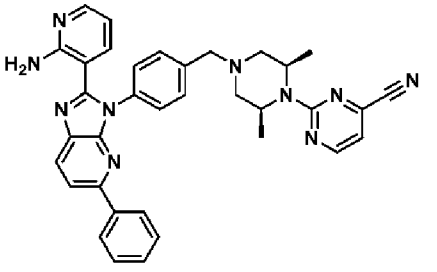
實例	化合物結構	化合物名稱
347		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
348		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌咔-1-基)嘧啶-2-甲腈
349		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌咔-1-基)嘧啶-2-甲腈
350		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌咔-1-基)嘧啶-4-甲腈
351		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈

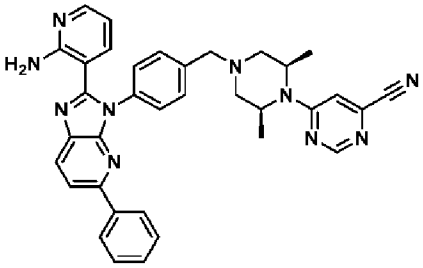
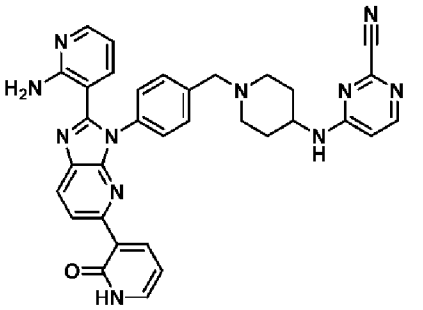
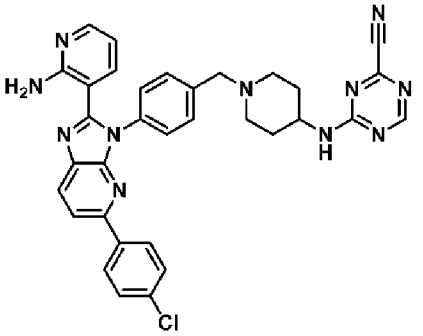
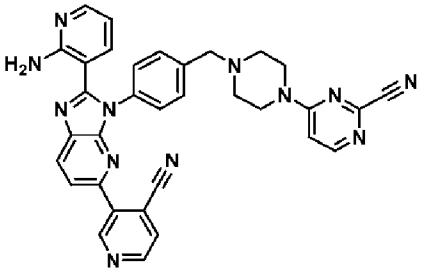
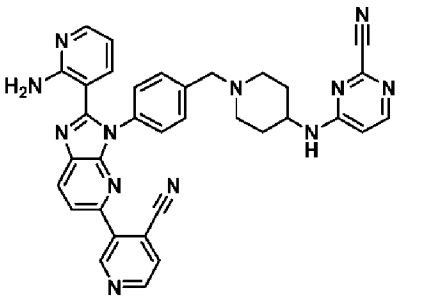
實例	化合物結構	化合物名稱
352		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
353		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
354		2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌咔-1-基)嘧啶-4-甲腈
355		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
356		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈

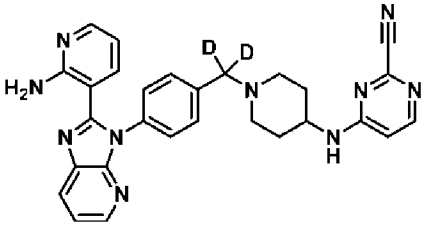
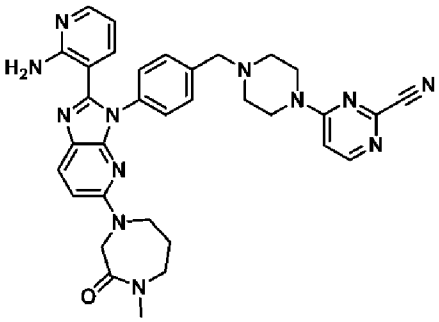
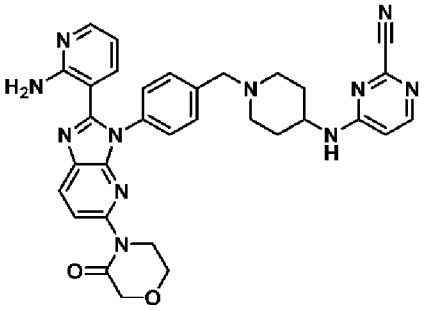
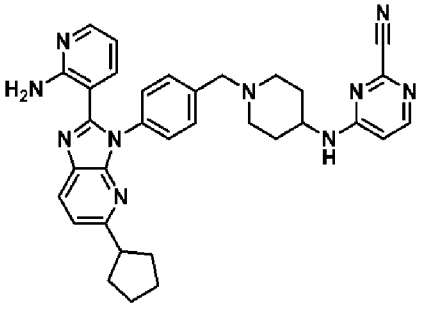
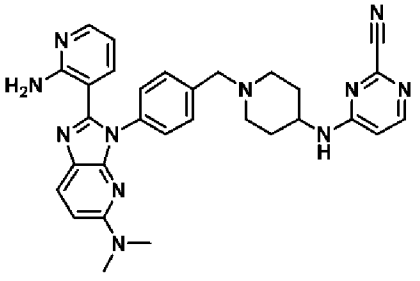
實例	化合物結構	化合物名稱
357		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
358		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
359		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
360		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
361		4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-2-甲腈
362		4-((7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-7-氮螺[3.5]壬-2-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

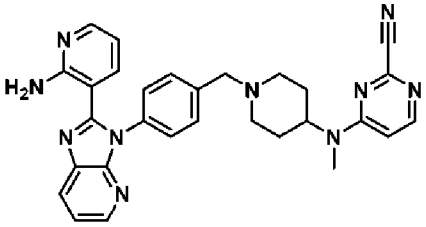
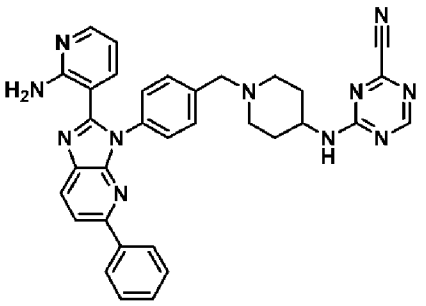
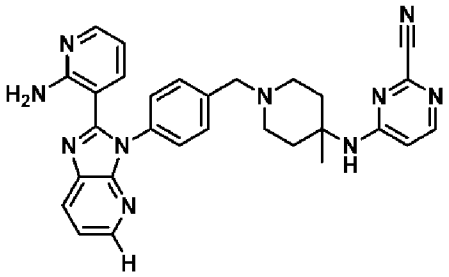
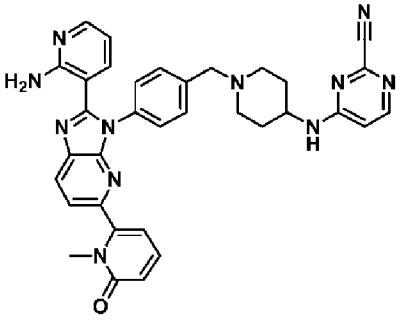
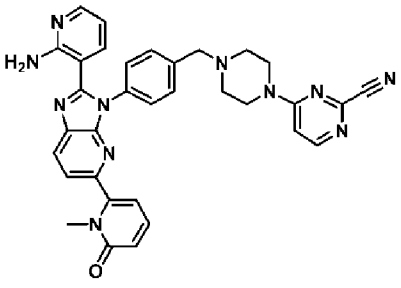
實例	化合物結構	化合物名稱
363		4-(8-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
364		4-(9-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基)嘧啶-2-甲腈
365		4-(9-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈
366		4-(6-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)嘧啶-2-甲腈
367		4-((3aS,6aS)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-甲腈
368		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌哄-1-基)-1,3,5-三哄-2-甲腈

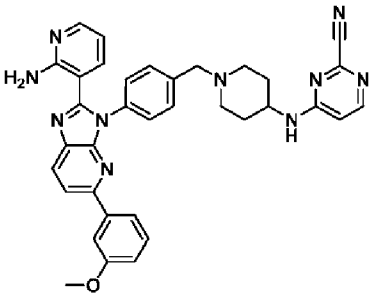
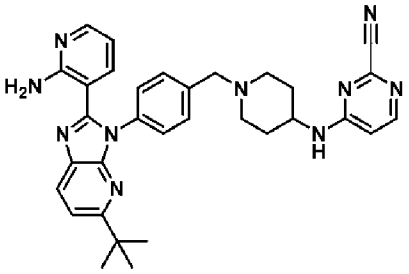
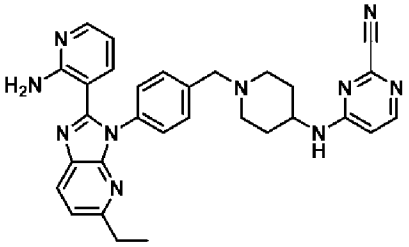
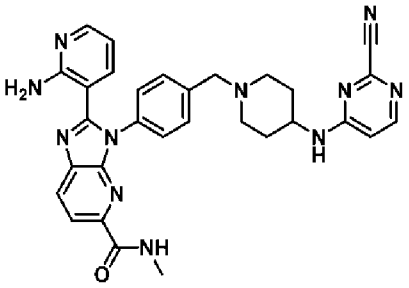
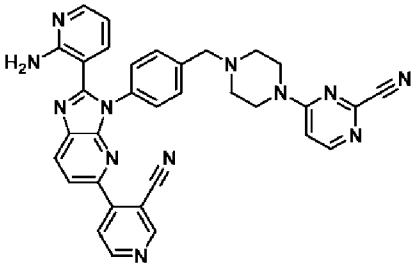
實例	化合物結構	化合物名稱
369		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)-1,3,5-三啉-2-甲腈
370		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
371		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
372		2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈
373		6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈

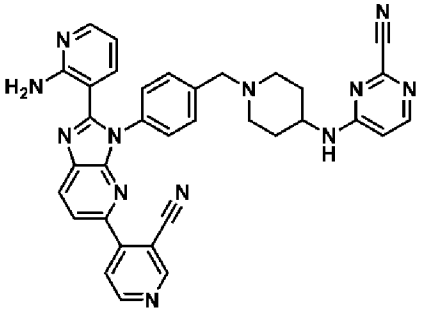
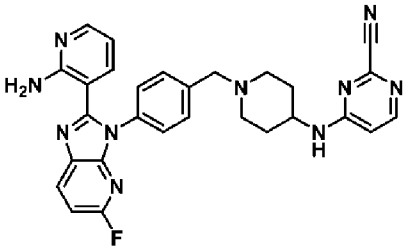
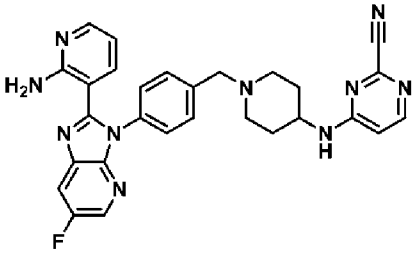
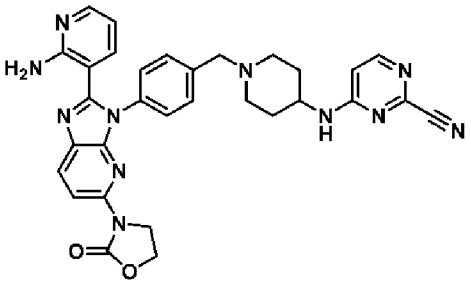
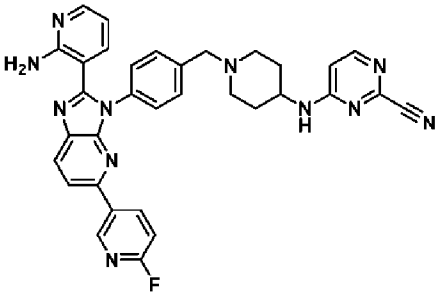
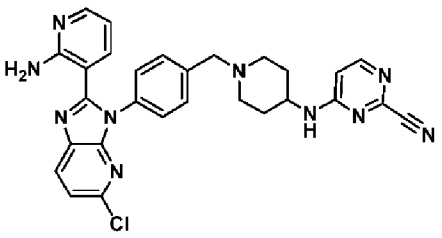
實例	化合物結構	化合物名稱
374		6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-4-甲腈
375		4-((1S,4S)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-2-甲腈
376		6-((1S,4S)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-4-甲腈
377		2-((1S,4S)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-4-甲腈
378		4-((2S,6R)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈
379		2-((2S,6R)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)嘧啶-4-甲腈

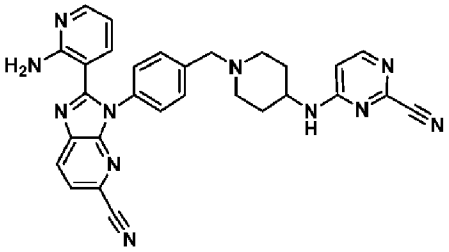
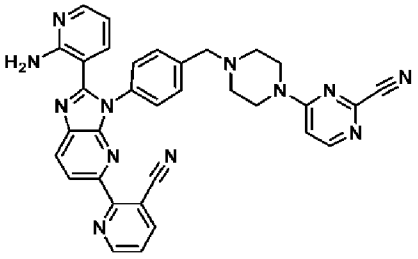
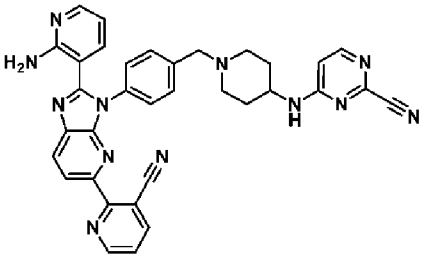
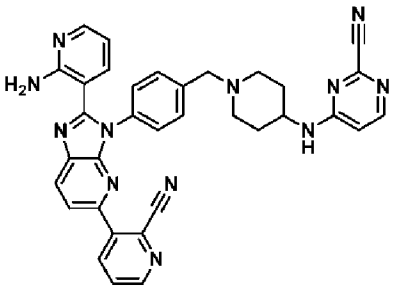
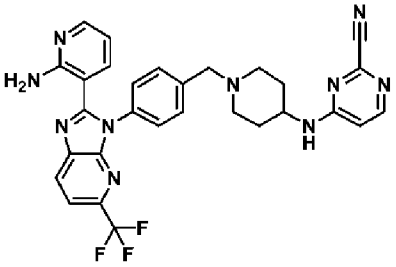
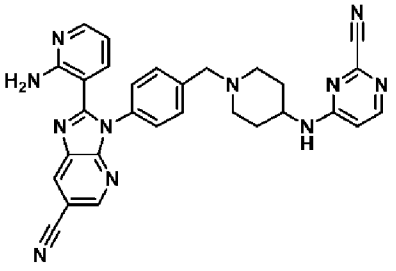
實例	化合物結構	化合物名稱
380		6-((2S,6R)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)嘧啶-4-甲腈
381		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
382		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)-1,3,5-三啉-2-甲腈
383		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氰基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈
384		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氰基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

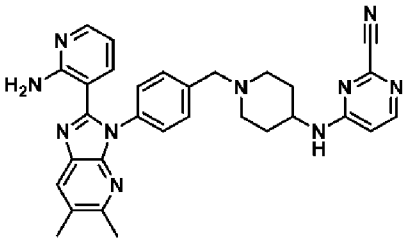
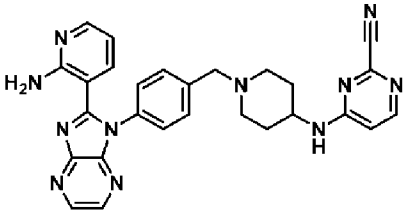
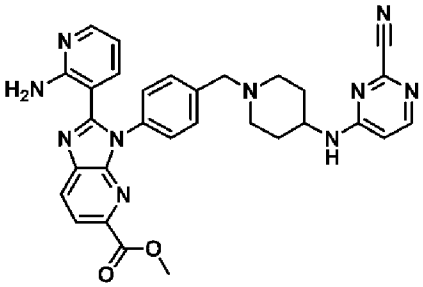
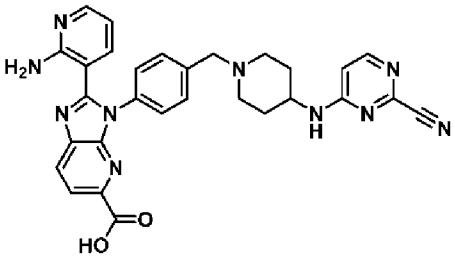
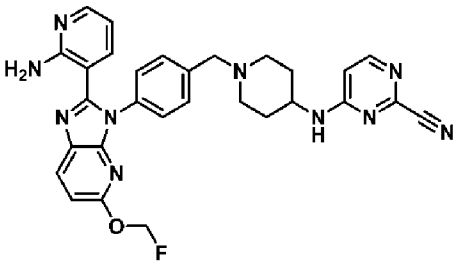
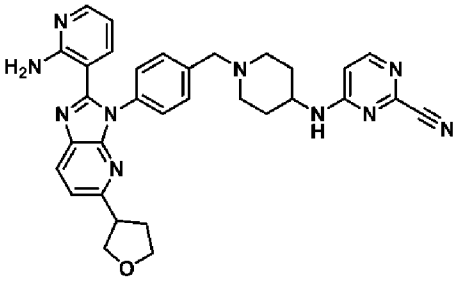
實例	化合物結構	化合物名稱
385		4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
386		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈
387		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基N-嗎啉基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
388		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
389		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(二甲基胺基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

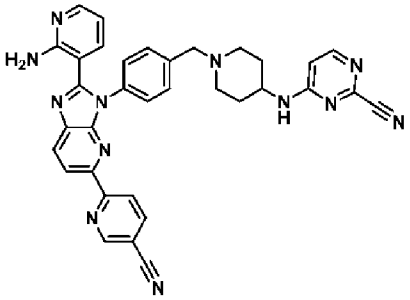
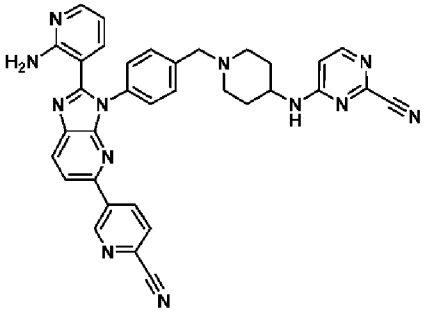
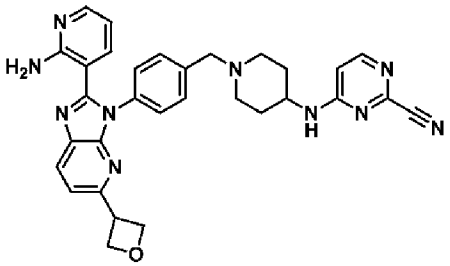
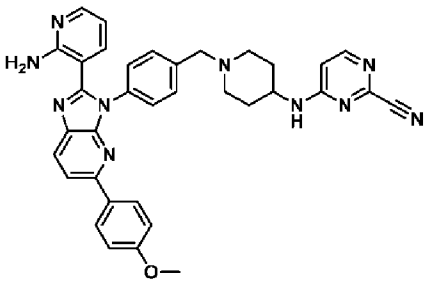
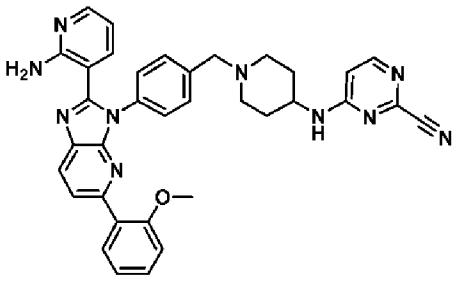
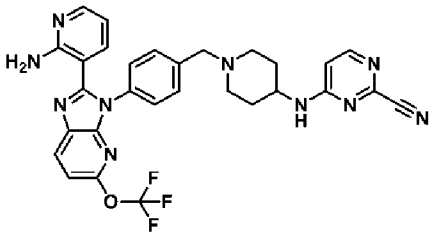
實例	化合物結構	化合物名稱
390		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈
391		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)-1,3,5-三吡-2-甲腈
392		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-4-甲基哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
393		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
394		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌吡-1-基)嘧啶-2-甲腈

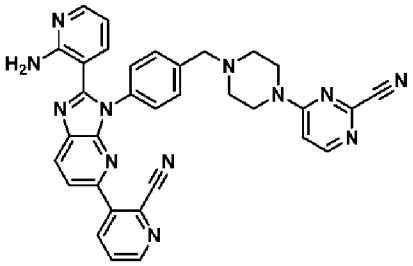
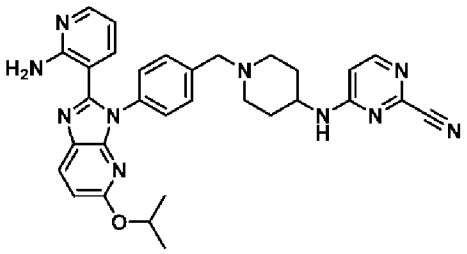
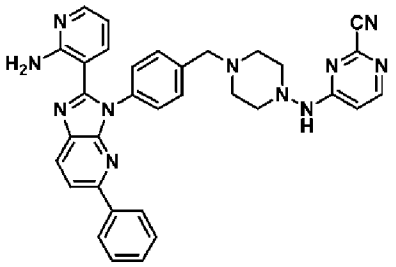
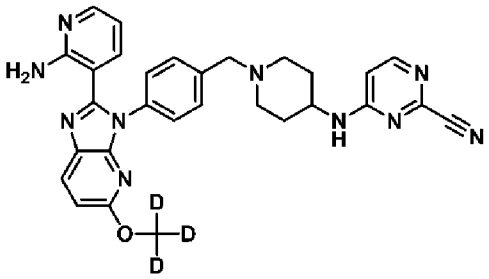
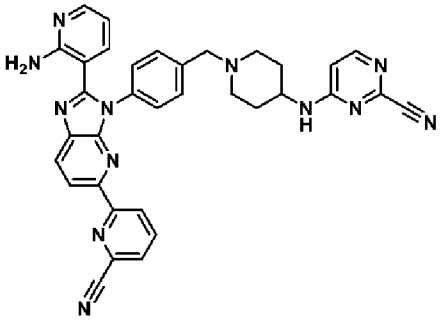
實例	化合物結構	化合物名稱
395		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
396		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三級丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
397		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
398		2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-N-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲醯胺
399		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌咁-1-基)嘧啶-2-甲腈

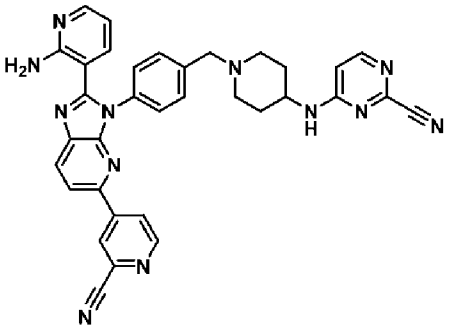
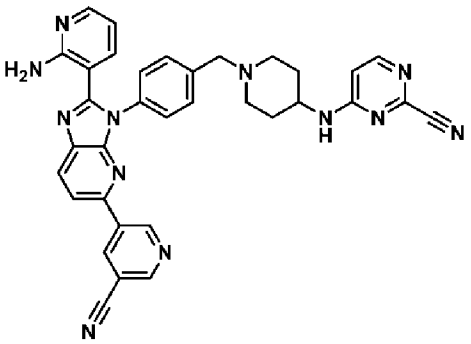
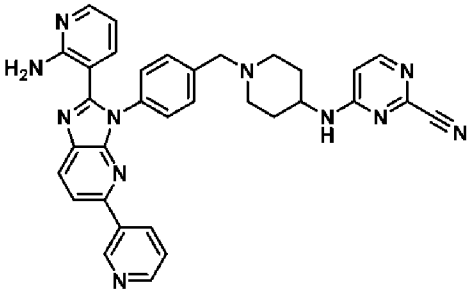
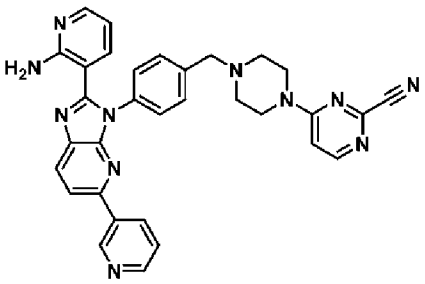
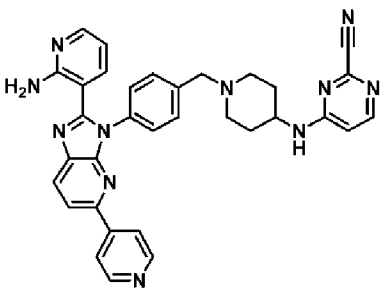
實例	化合物結構	化合物名稱
400		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
401		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
402		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
403		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-側氧基噁唑啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
404		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
405		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

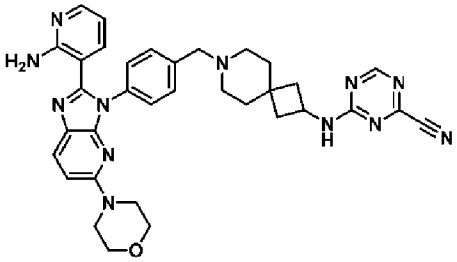
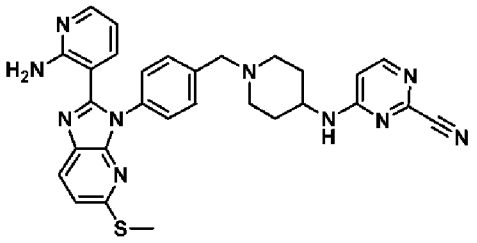
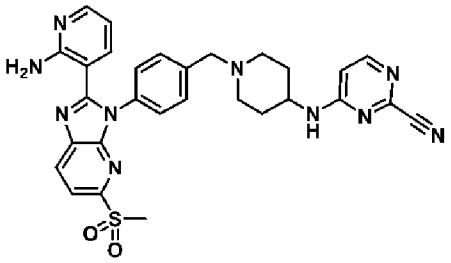
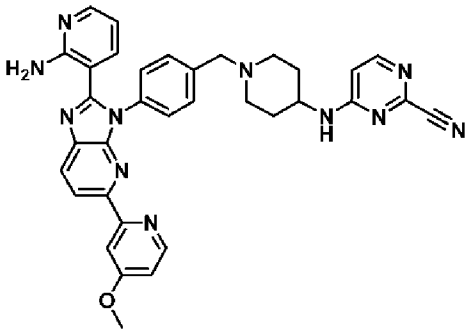
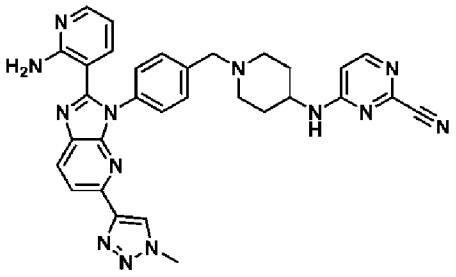
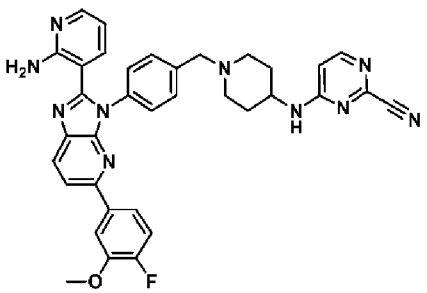
實例	化合物結構	化合物名稱
406		2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲腈
407		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌咔-1-基)嘧啶-2-甲腈
408		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
409		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氰基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
410		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
411		2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈

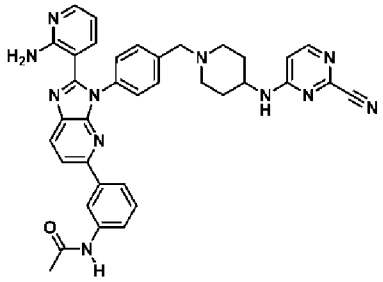
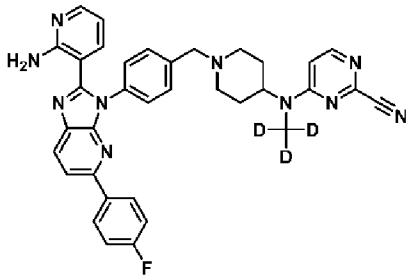
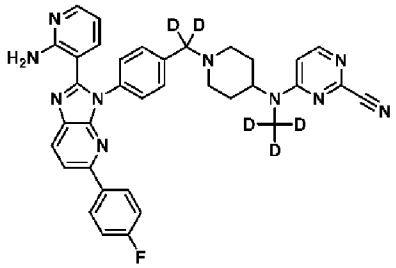
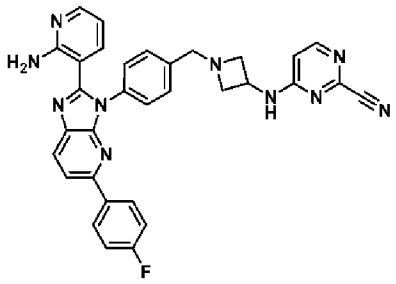
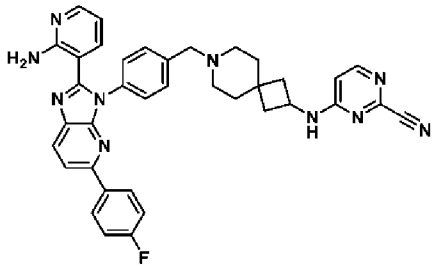
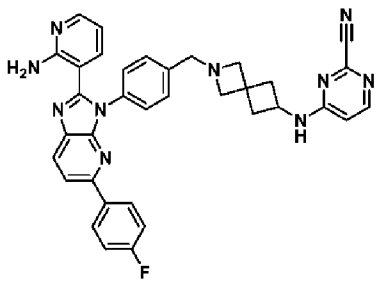
實例	化合物結構	化合物名稱
412		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
413		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咯-1-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
414		2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯
415		2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸
416		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氟甲氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
417		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫呋喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

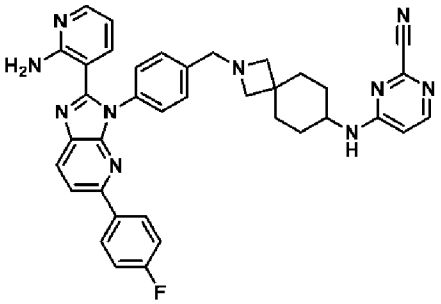
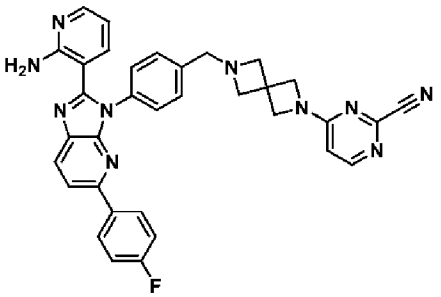
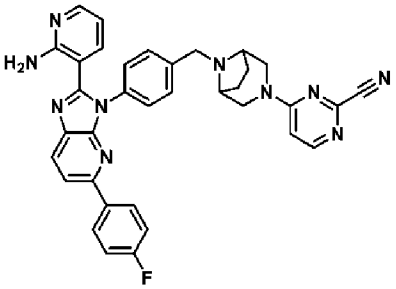
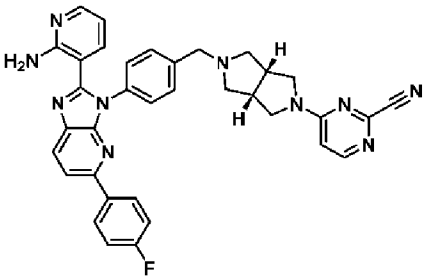
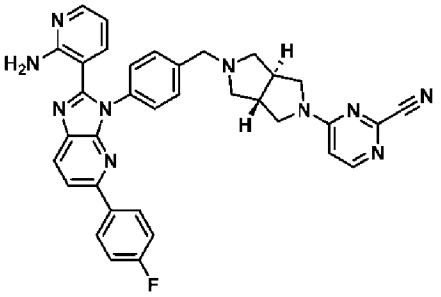
實例	化合物結構	化合物名稱
418		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氰基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
419		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-氰基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
420		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氧雜環丁-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
421		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
422		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
423		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三氟甲氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

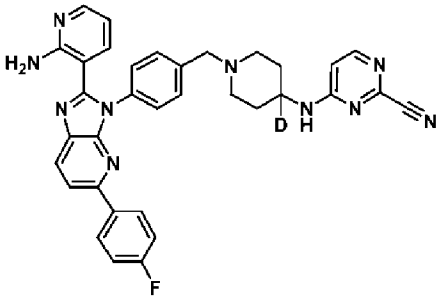
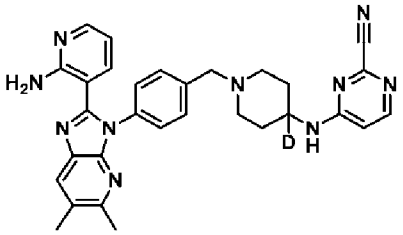
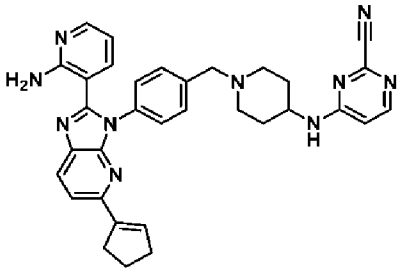
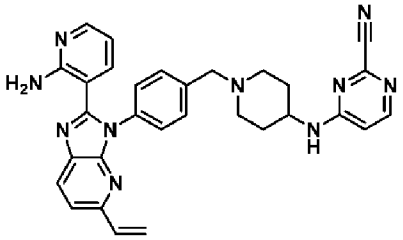
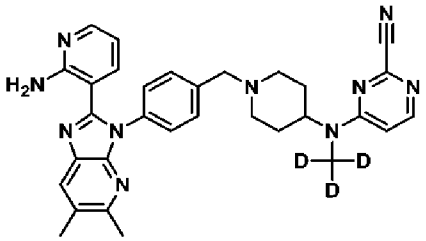
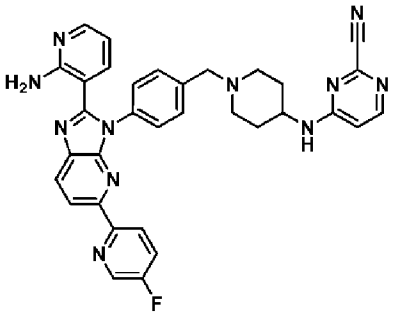
實例	化合物結構	化合物名稱
424		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氰基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈
425		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-異丙氧基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
426		4-((4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
427		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲氧基-d3)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
428		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-氰基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

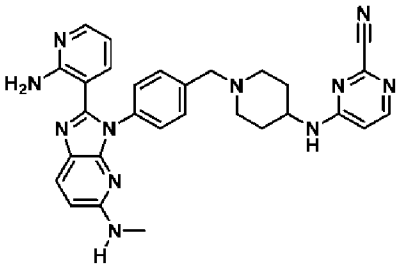
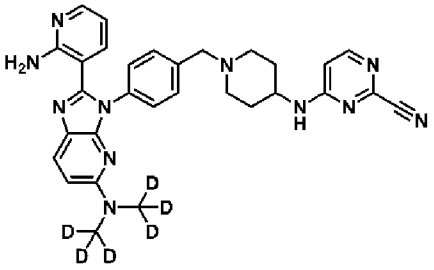
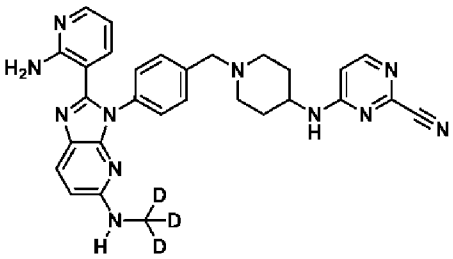
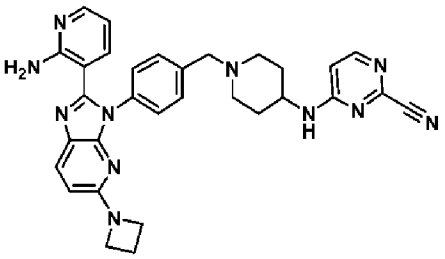
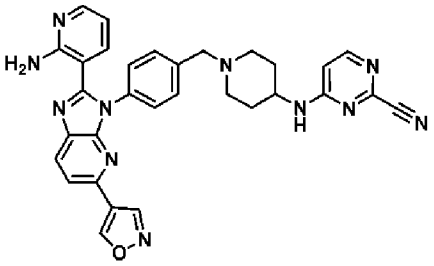
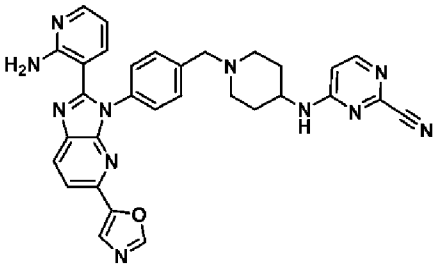
實例	化合物結構	化合物名稱
429		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氰基吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
430		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氰基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
431		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
432		4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌咁-1-基)嘧啶-2-甲腈
433		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

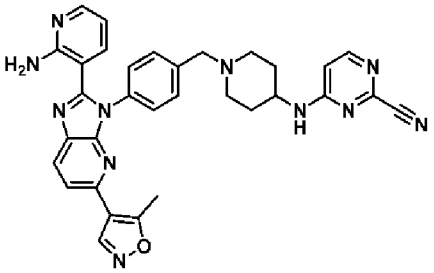
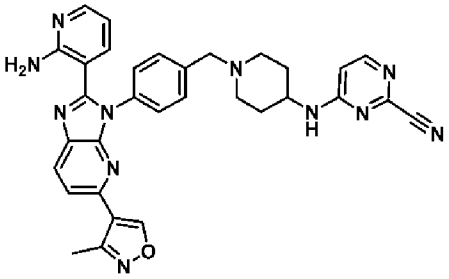
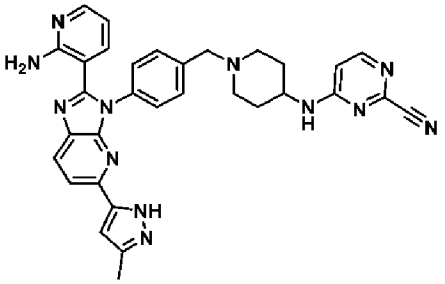
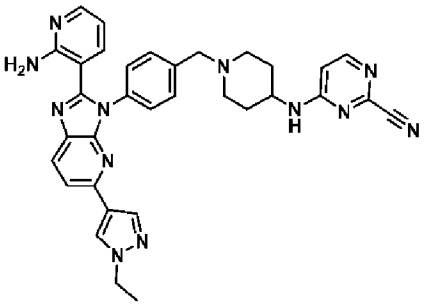
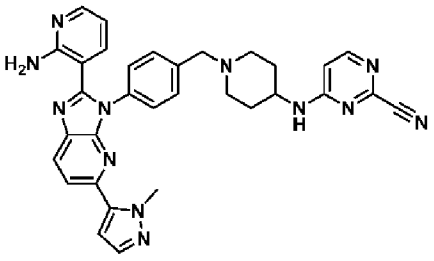
實例	化合物結構	化合物名稱
434		4-((7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-7-氮螺[3.5]壬-2-基)胺基)-1,3,5-三咔-2-甲腈
435		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲硫基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
436		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲基磺醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
437		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
438		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
439		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

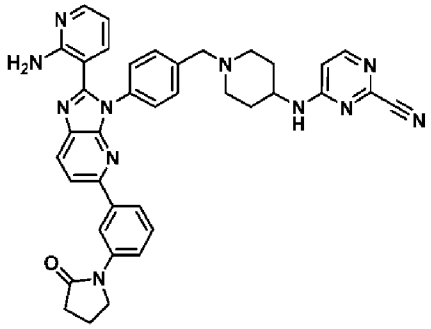
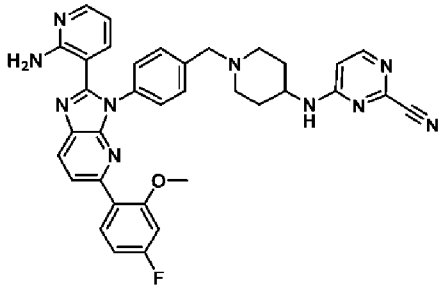
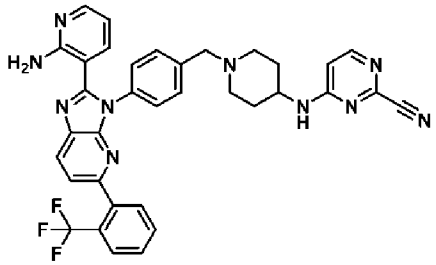
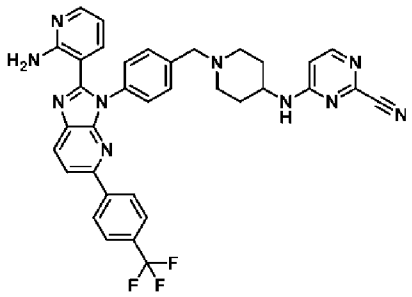
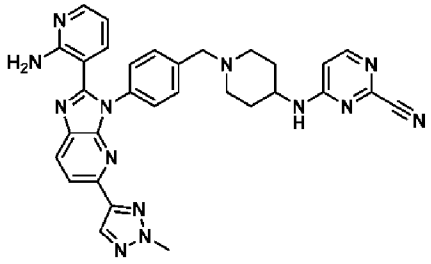
實例	化合物結構	化合物名稱
440		N-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺
441		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基)嘧啶-2-甲腈
442		4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基)嘧啶-2-甲腈
443		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)氮雜環丁-3-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
444		4-((7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-7-氮螺[3.5]壬-2-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
445		4-((2-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氮螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

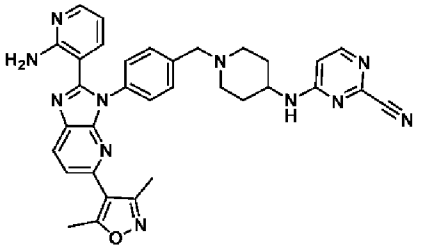
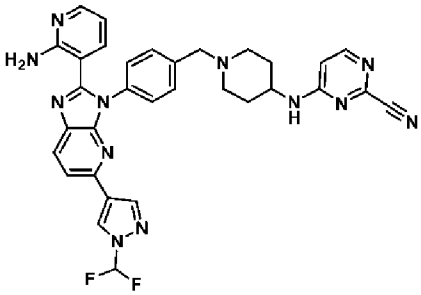
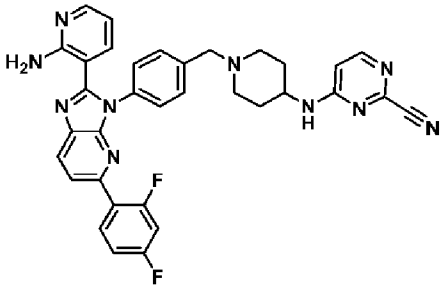
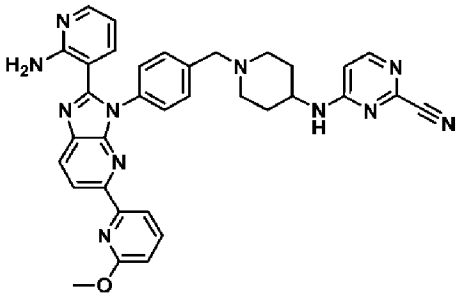
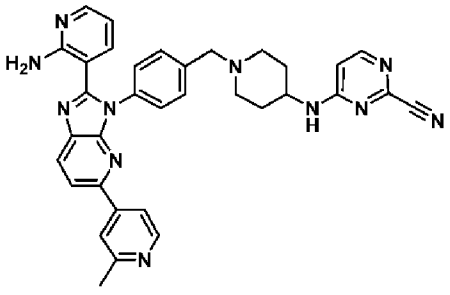
實例	化合物結構	化合物名稱
446		4-((2-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氮螺[3.5]壬-7-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
447		4-(6-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)嘧啶-2-甲腈
448		4-(8-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-2-甲腈
449		4-((3aR,6aS)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-甲腈
450		4-((3aS,6aS)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-甲腈

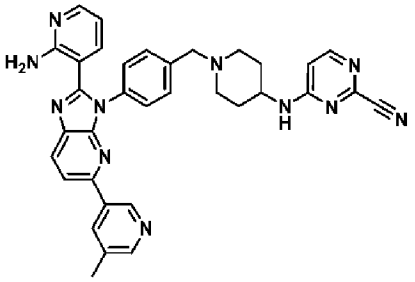
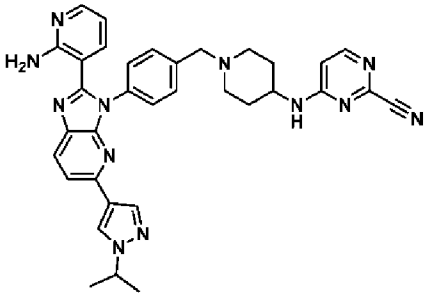
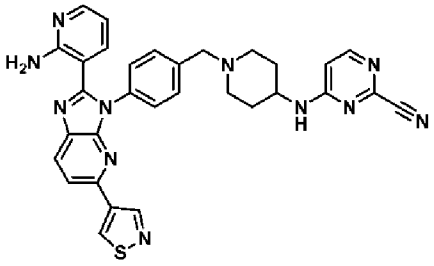
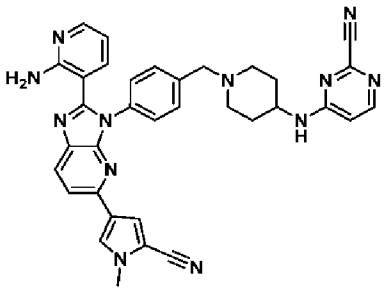
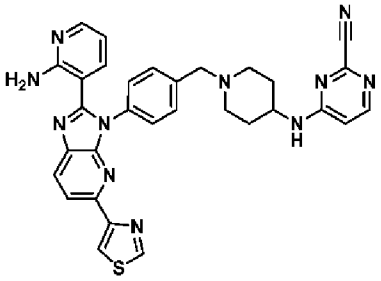
實例	化合物結構	化合物名稱
451		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基-4-d)胺基)嘧啶-2-甲腈
452		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基-4-d)胺基)嘧啶-2-甲腈
453		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(環戊-1-烯-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
454		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-乙烯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
455		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基)嘧啶-2-甲腈
456		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

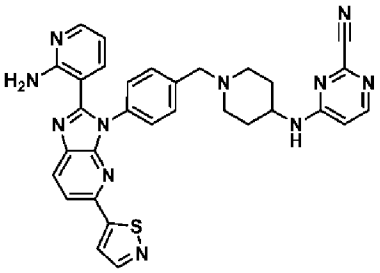
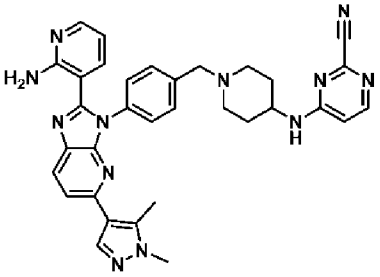
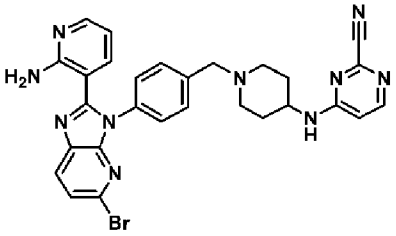
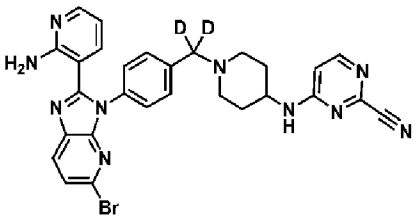
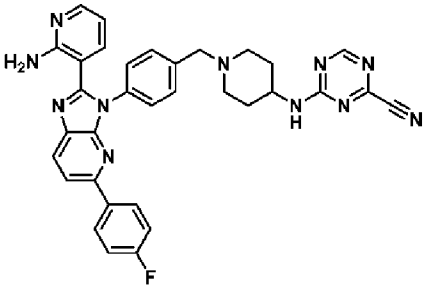
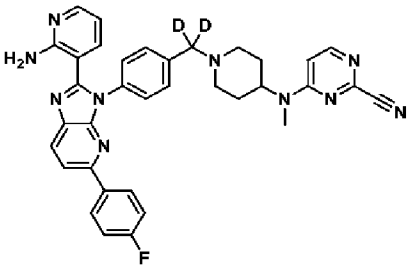
實例	化合物結構	化合物名稱
457		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲基胺基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
458		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(雙(甲基-d3)胺基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
459		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-((甲基-d3)胺基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
460		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氮雜環丁-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
461		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(異噁唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
462		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(噁唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

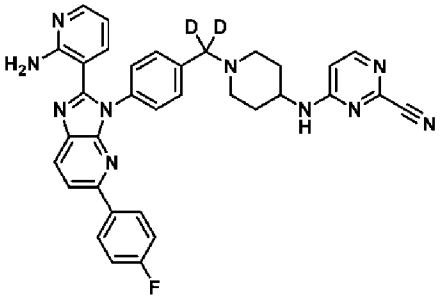
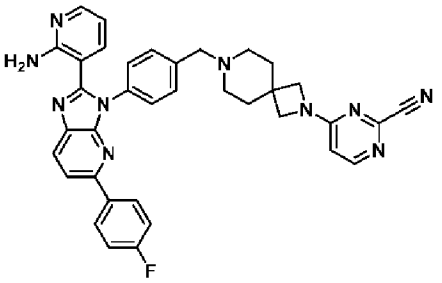
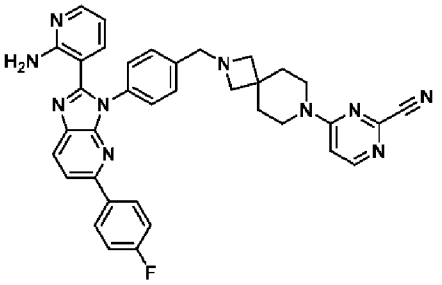
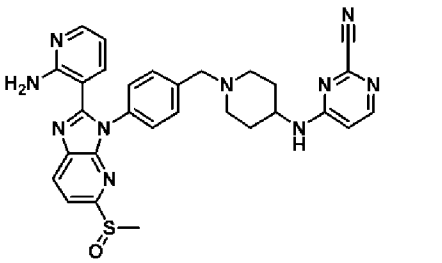
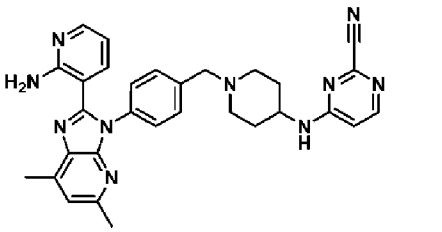
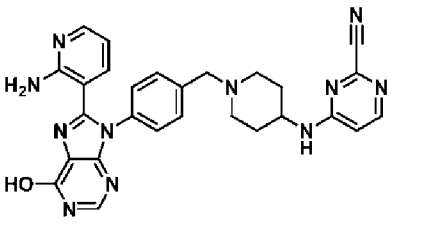
實例	化合物結構	化合物名稱
463		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲基異噁唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
464		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基異噁唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
465		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
466		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
467		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

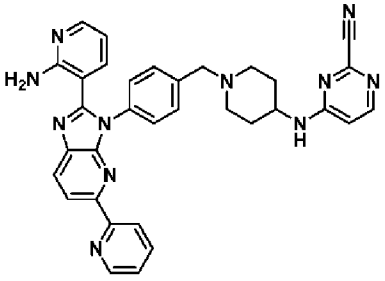
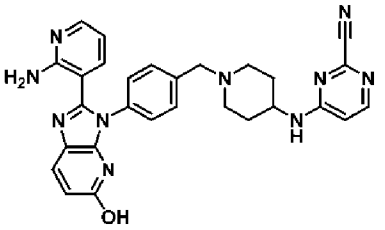
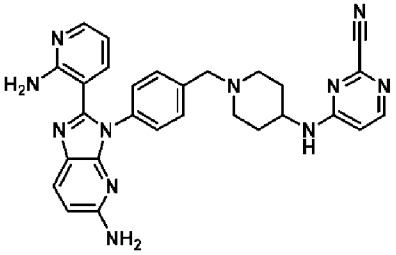
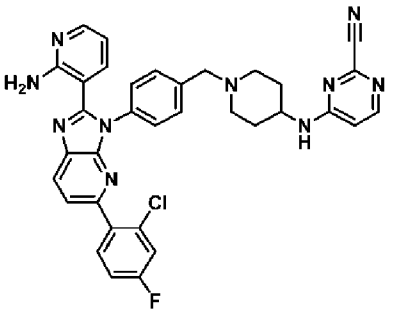
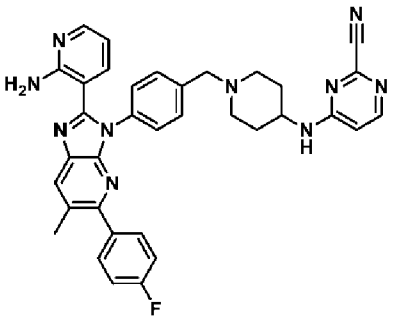
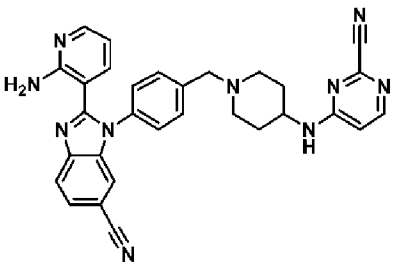
實例	化合物結構	化合物名稱
468		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
469		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
470		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(三氟甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
471		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
472		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

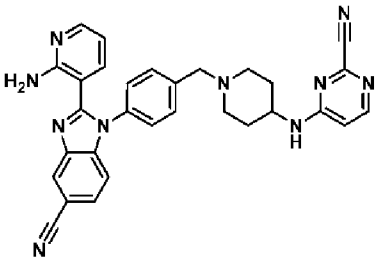
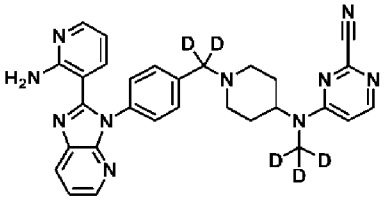
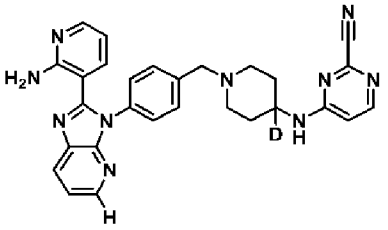
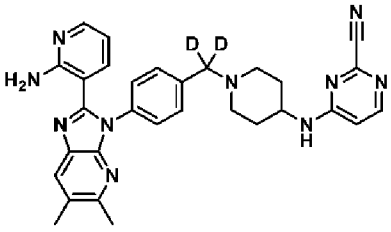
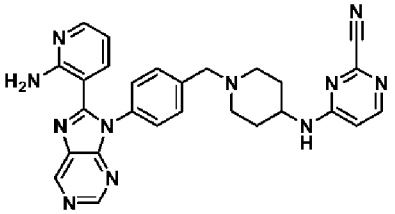
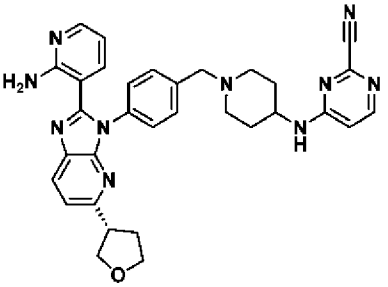
實例	化合物結構	化合物名稱
473		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
474		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
475		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2,4-二氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
476		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-甲氧基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
477		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

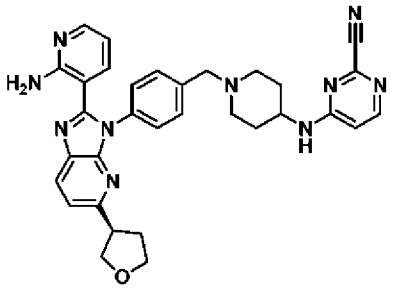
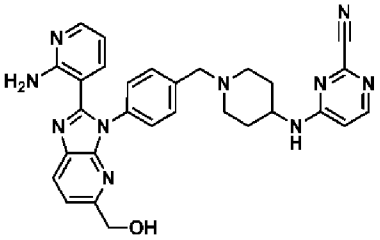
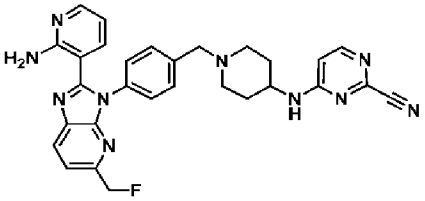
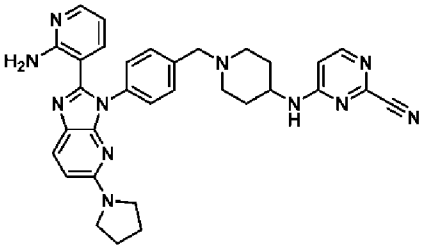
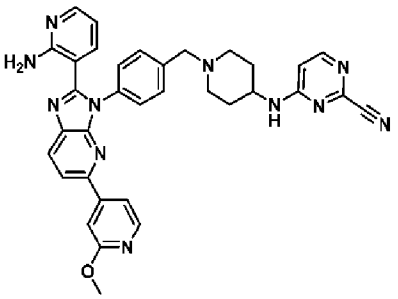
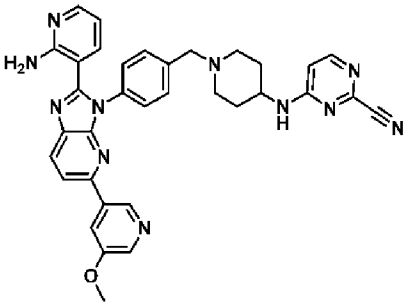
實例	化合物結構	化合物名稱
478		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
479		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
480		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(異噻唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
481		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
482		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(噻唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

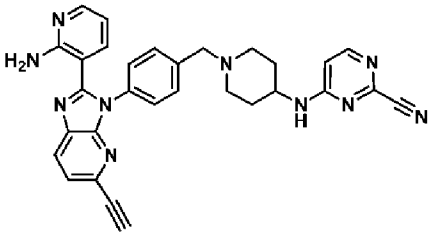
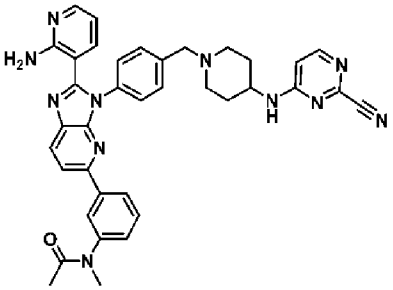
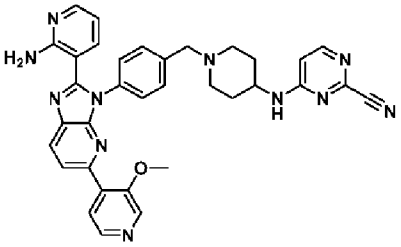
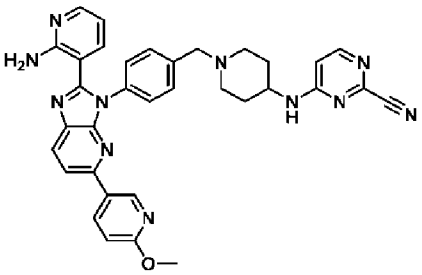
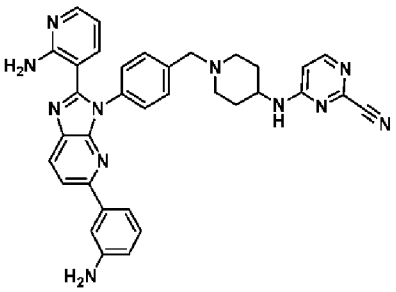
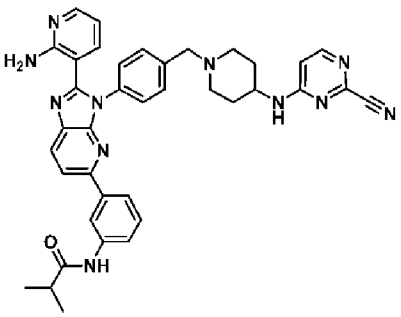
實例	化合物結構	化合物名稱
483		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(異噻唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
484		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
485		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
486		4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
487		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)-1,3,5-三咔-2-甲腈
488		4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)(甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈

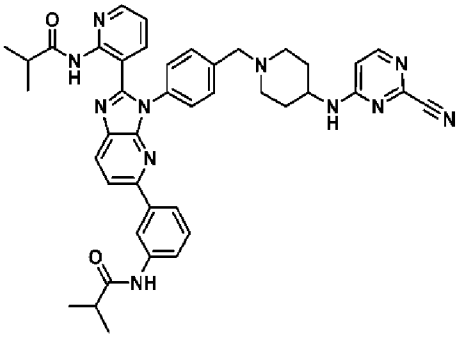
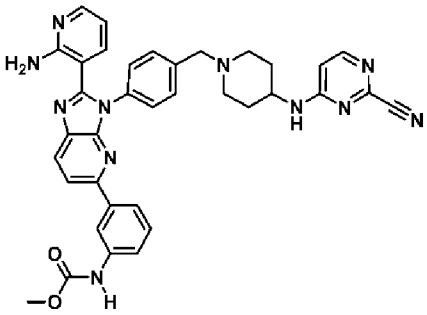
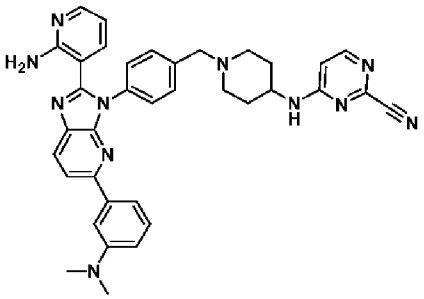
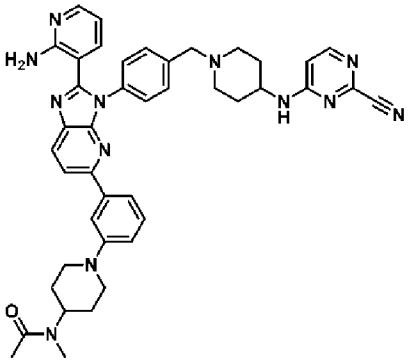
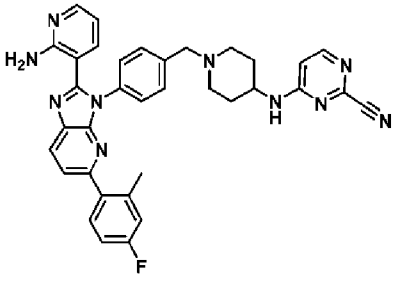
實例	化合物結構	化合物名稱
489		4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
490		4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-2-甲腈
491		4-(2-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-2-甲腈
492		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲基亞磺醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
493		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
494		4-((1-(4-(8-(2-胺基吡啶-3-基)-6-羥基-9H-嘌呤-9-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

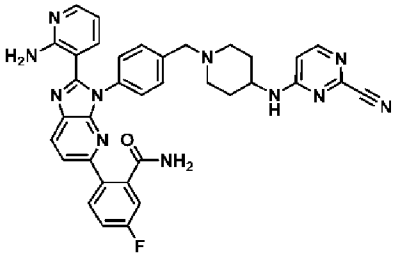
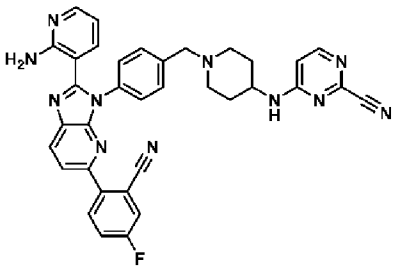
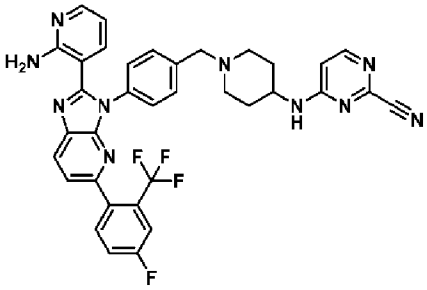
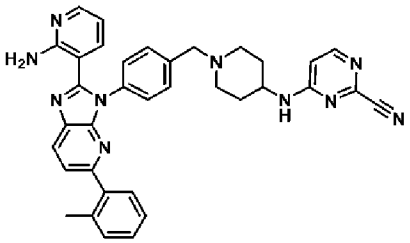
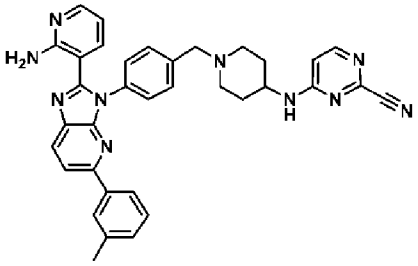
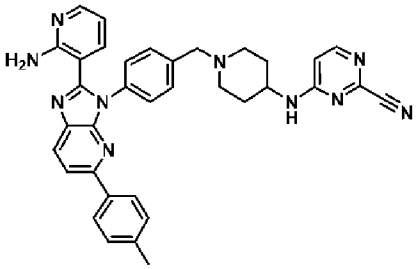
實例	化合物結構	化合物名稱
495		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
496		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-羥基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
497		4-((1-(4-(5-胺基-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
498		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯-4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
499		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-6-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
500		2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

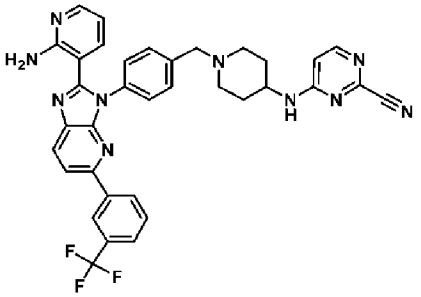
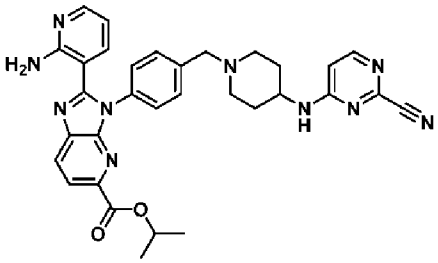
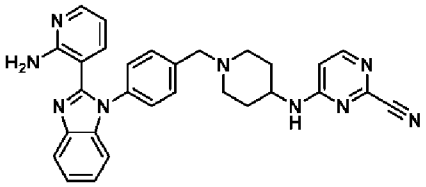
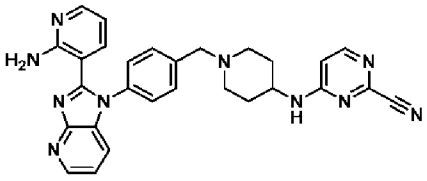
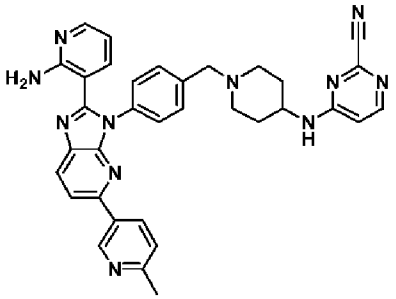
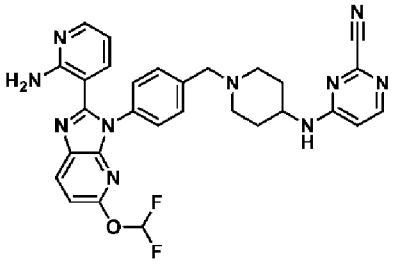
實例	化合物結構	化合物名稱
501		2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈
502		4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基)嘧啶-2-甲腈
503		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基-4-d)胺基)嘧啶-2-甲腈
504		4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
505		4-((1-(4-(8-(2-胺基吡啶-3-基)-9H-嘌呤-9-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
506	 任意指定之立體化學	(S)-4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫呋喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

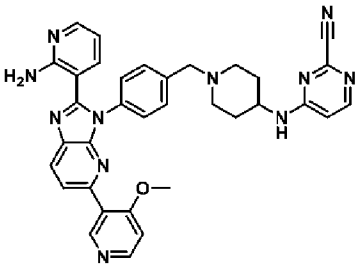
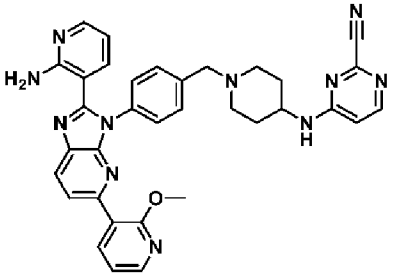
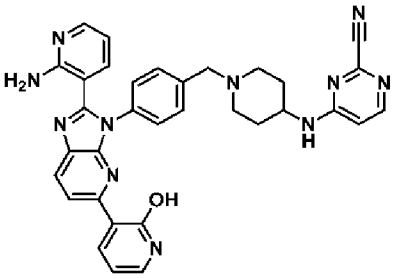
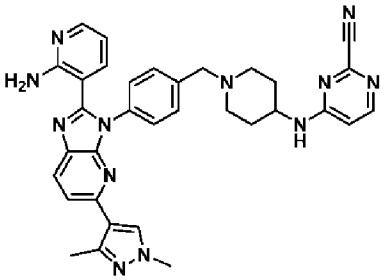
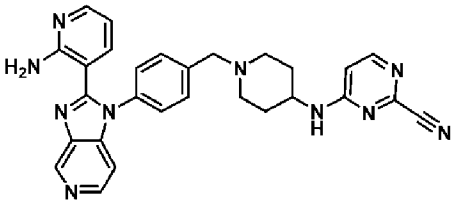
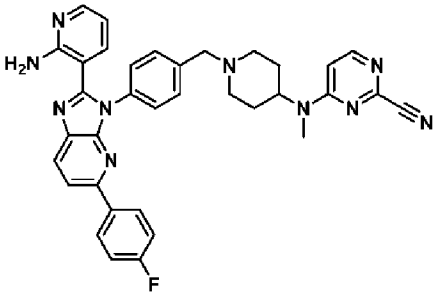
實例	化合物結構	化合物名稱
507	 任意指定之立體化學	(R)-4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫呋喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
508		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(羥基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
509		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
510		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡咯啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
511		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
512		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

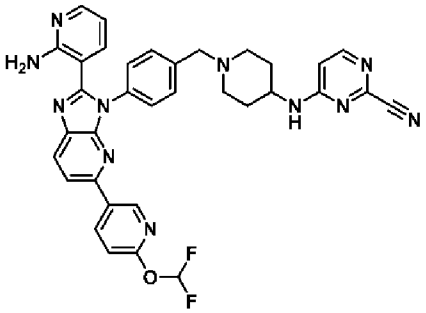
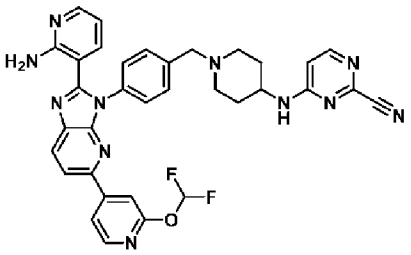
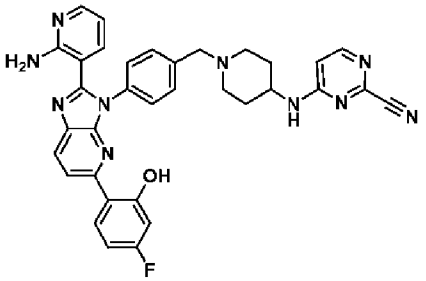
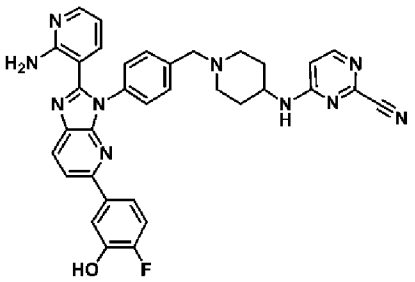
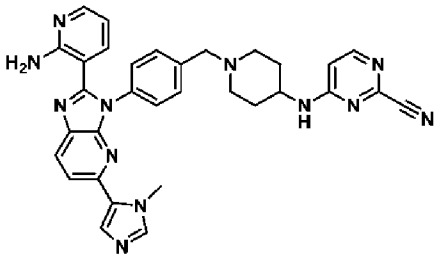
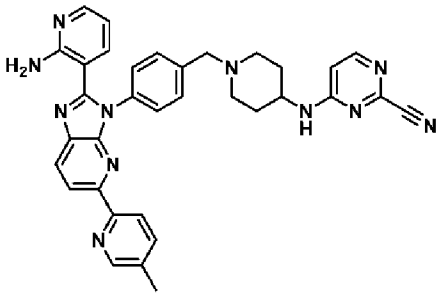
實例	化合物結構	化合物名稱
513		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-乙炔基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
514		N-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-N-甲基乙醯胺
515		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
516		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
517		4-((1-(4-(5-(3-胺基苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
518		N-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)異丁醯胺

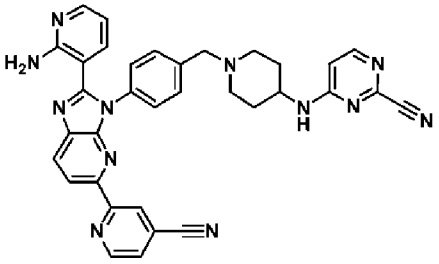
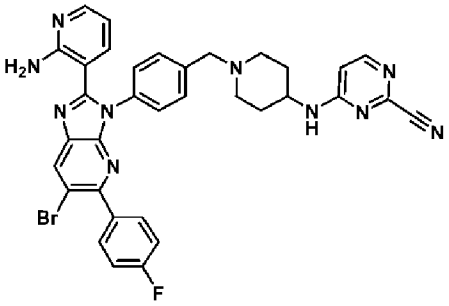
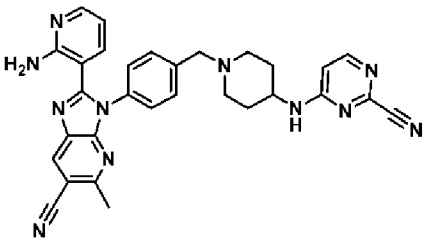
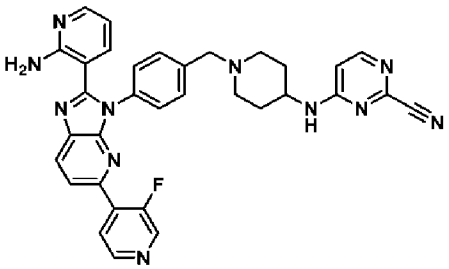
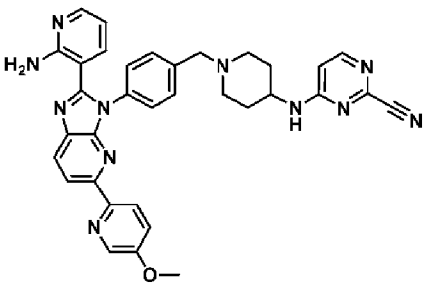
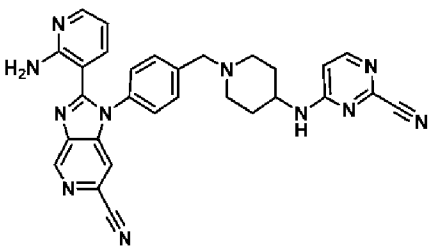
實例	化合物結構	化合物名稱
519		N-(3-(3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-(2-異丁醯胺吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)異丁醯胺
520		(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)胺基甲酸甲酯
521		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-(二甲基胺基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
522		N-(1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺
523		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟-2-甲基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

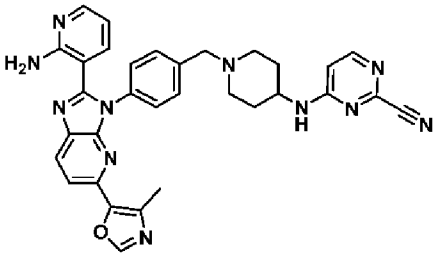
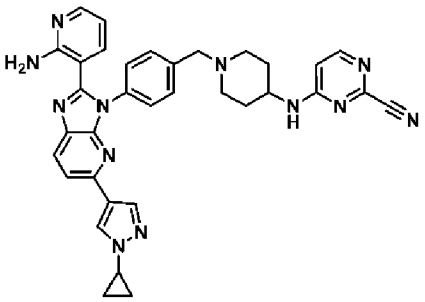
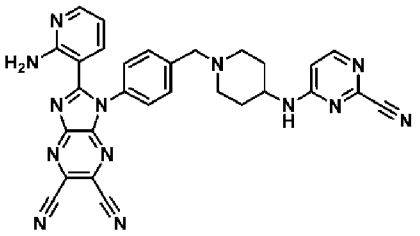
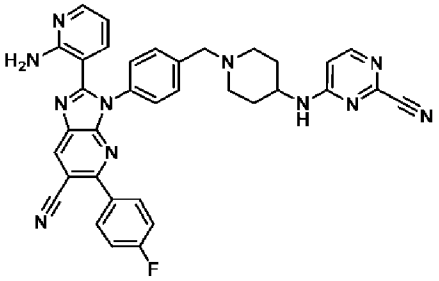
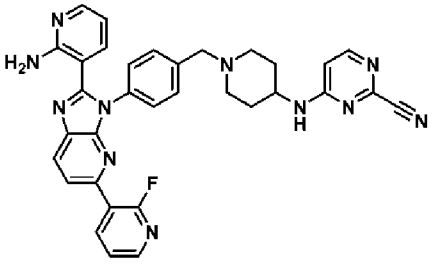
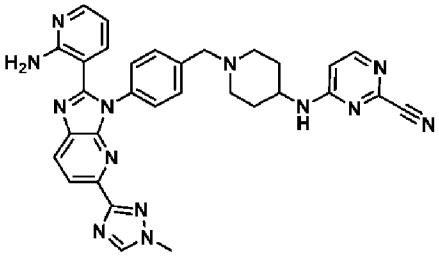
實例	化合物結構	化合物名稱
524		2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5-氟苯甲醯胺
525		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氰基-4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
526		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
527		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(鄰甲苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
528		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(間甲苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
529		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(對甲苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

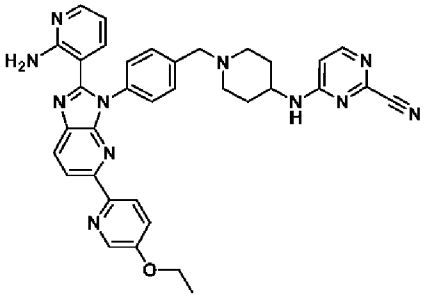
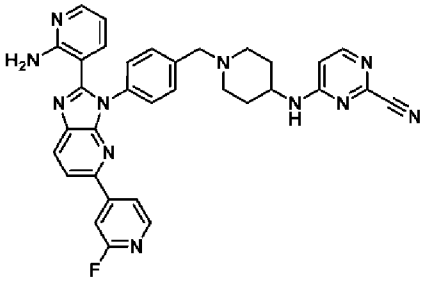
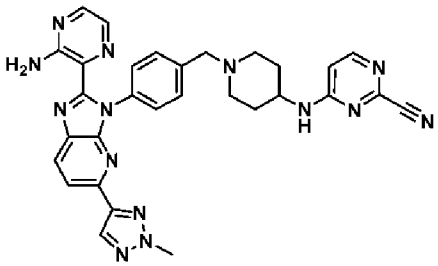
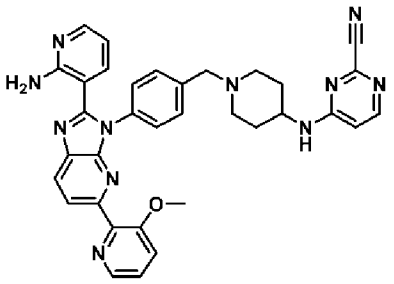
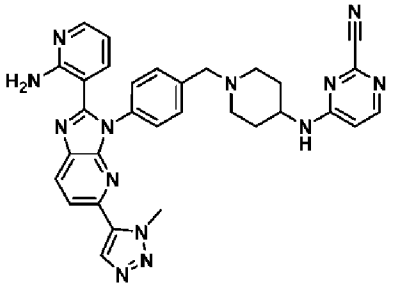
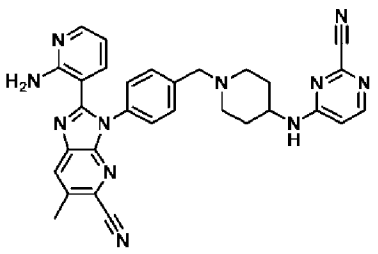
實例	化合物結構	化合物名稱
530		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
531		2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸異丙酯
532		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
533		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
534		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-甲基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
535		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(二氟甲氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

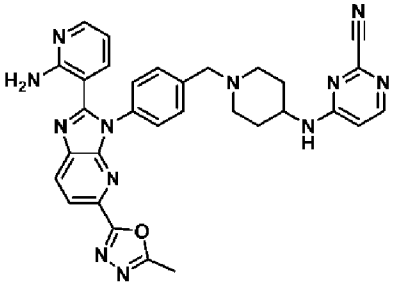
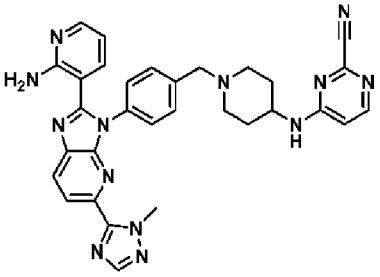
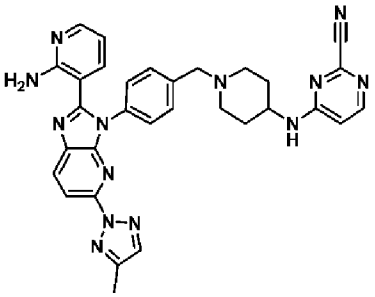
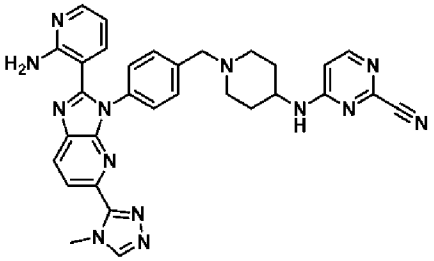
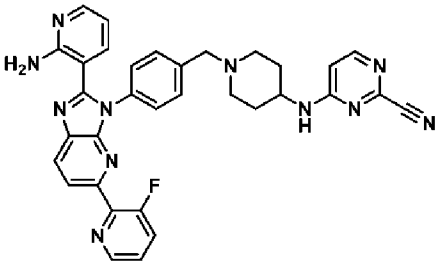
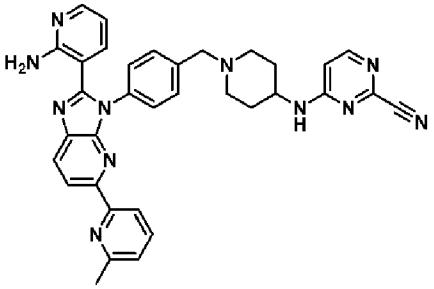
實例	化合物結構	化合物名稱
536		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
537		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
538		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-羥基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
539		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
540		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
541		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈

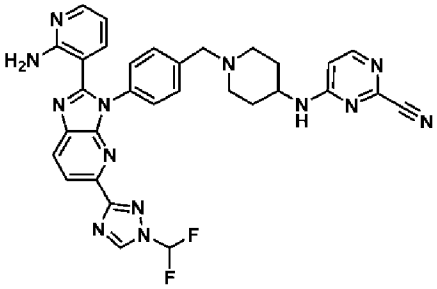
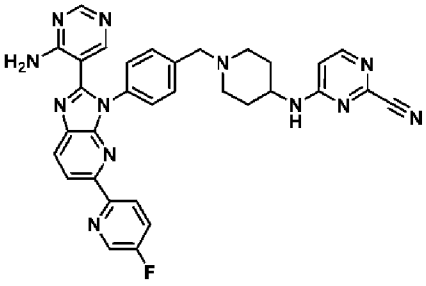
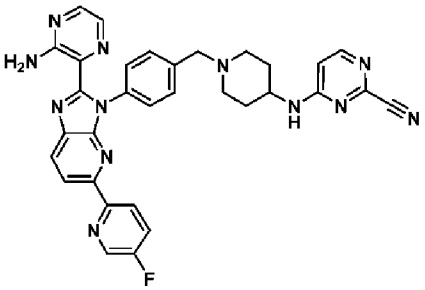
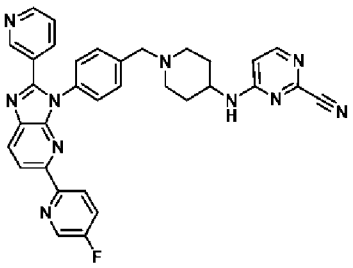
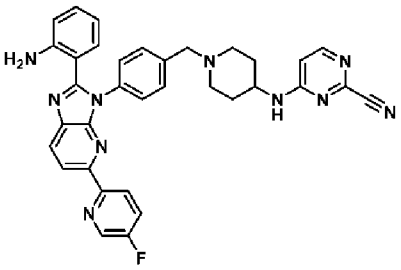
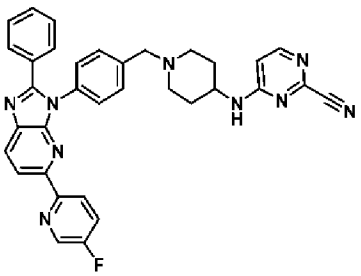
實例	化合物結構	化合物名稱
542		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
543		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
544		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟-2-羥基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
545		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟-3-羥基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
546		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
547		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

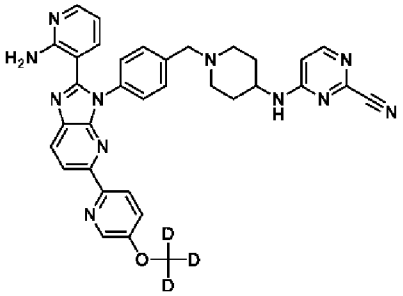
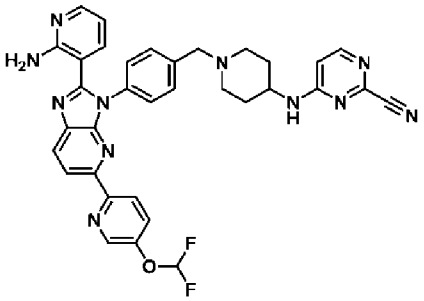
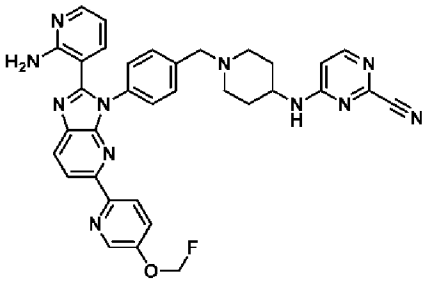
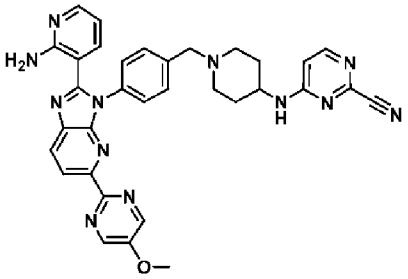
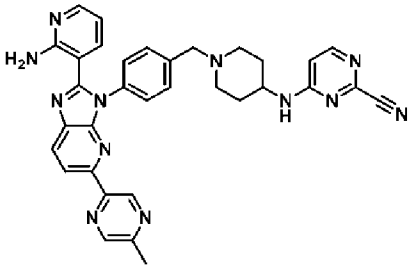
實例	化合物結構	化合物名稱
548		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氰基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
549		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-溴-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
550		2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈
551		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
552		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
553		2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈

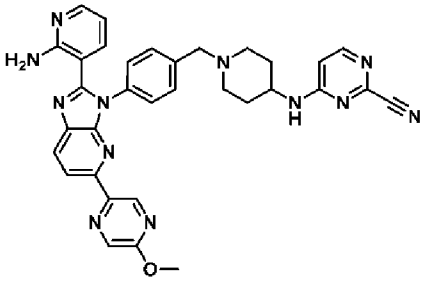
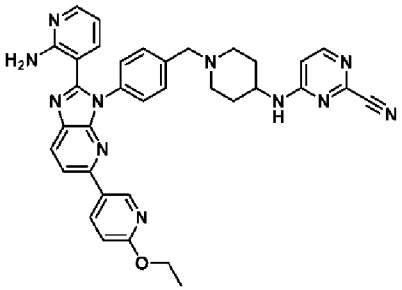
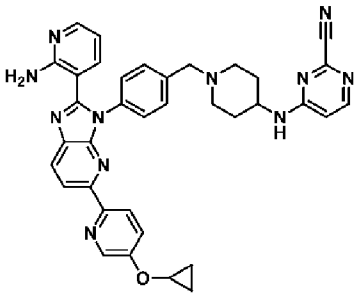
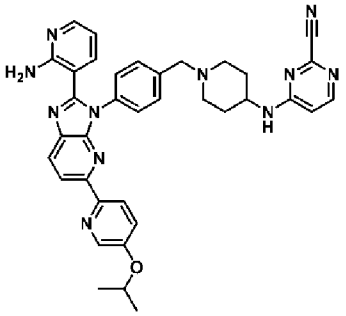
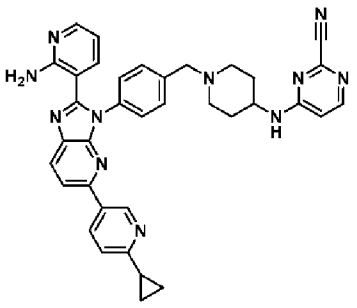
實例	化合物結構	化合物名稱
554		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基噁唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
555		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
556		2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咑-5,6-二甲腈
557		2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈
558		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
559		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

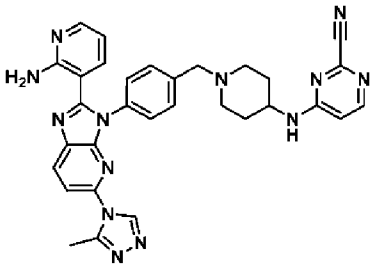
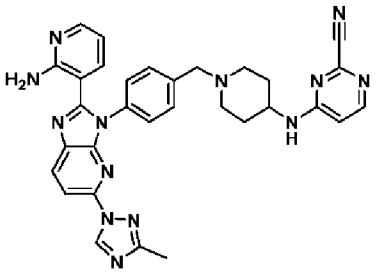
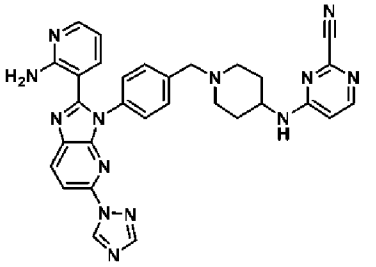
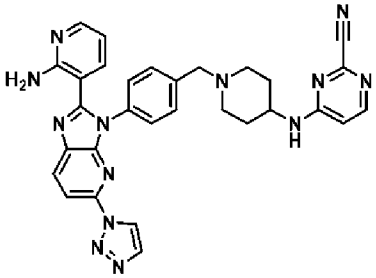
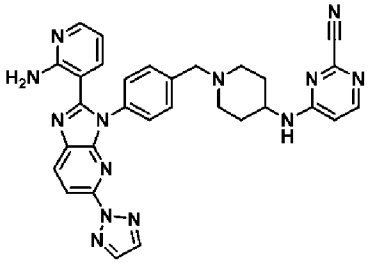
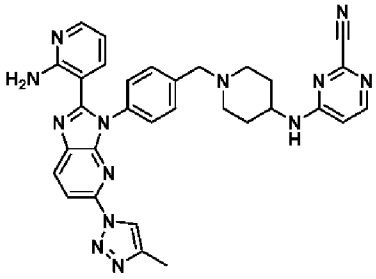
實例	化合物結構	化合物名稱
560		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-乙氧基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
561		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
562		4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
563		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲氧基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
564		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
565		2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲腈

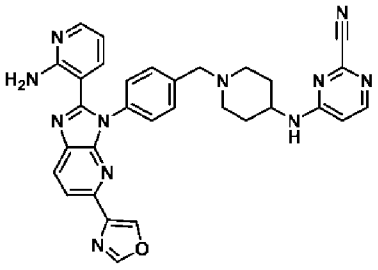
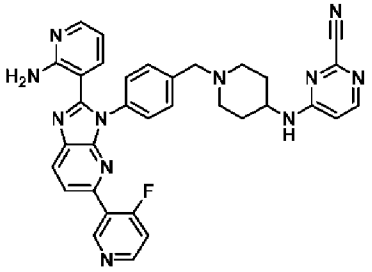
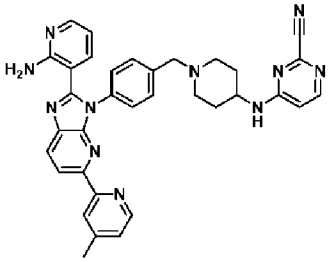
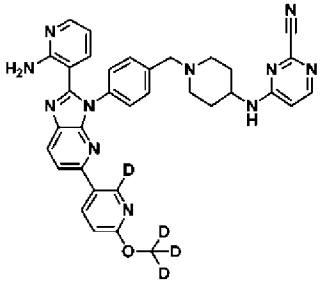
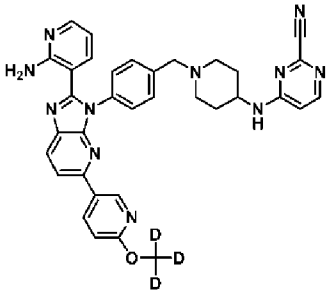
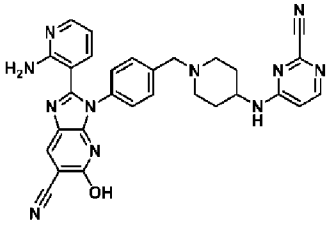
實例	化合物結構	化合物名稱
566		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
567		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
568		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
569		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
570		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
571		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-甲基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

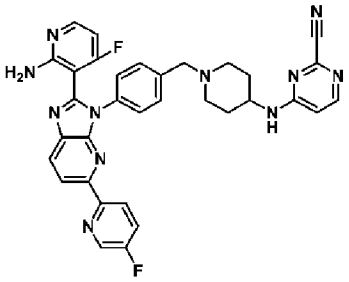
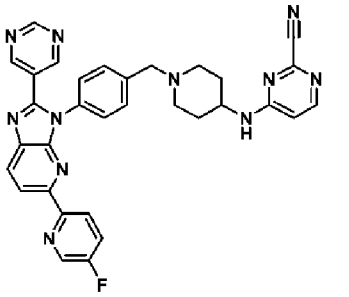
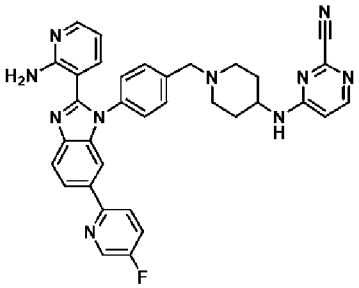
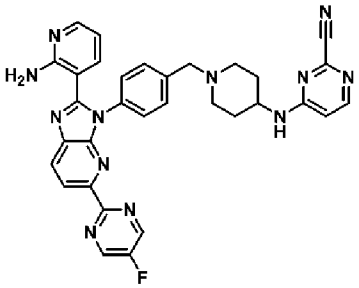
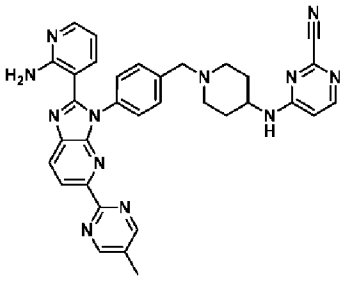
實例	化合物結構	化合物名稱
572		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
573		4-((1-(4-(2-(4-胺基嘧啶-5-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
574		4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
575		4-((1-(4-(5-(5-氟吡啶-2-基)-2-(吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
576		4-((1-(4-(2-(2-胺基苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
577		4-((1-(4-(5-(5-氟吡啶-2-基)-2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

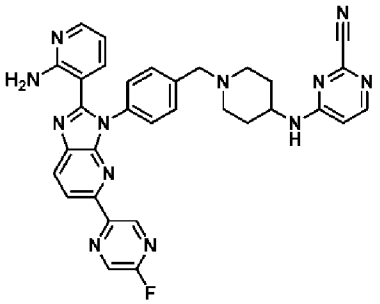
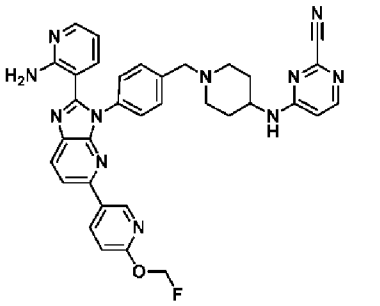
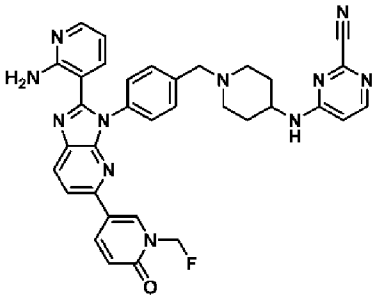
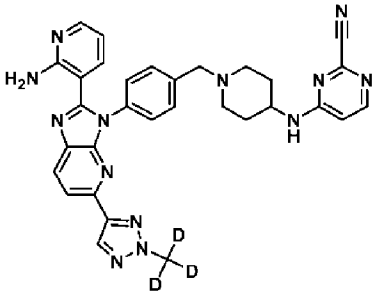
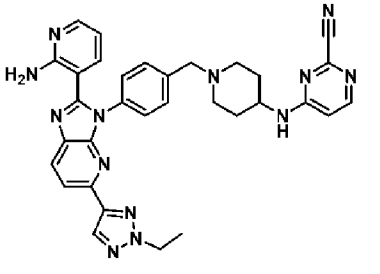
實例	化合物結構	化合物名稱
578		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(甲氧基-d3)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
579		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
580		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(氟甲氧基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
581		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
582		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲基吡啡-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

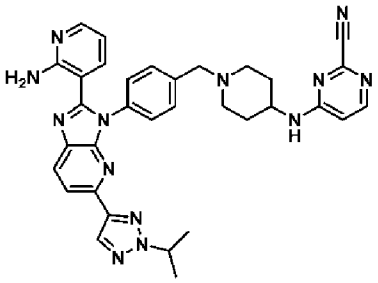
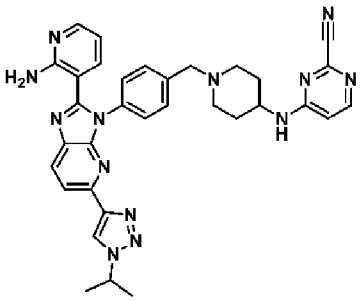
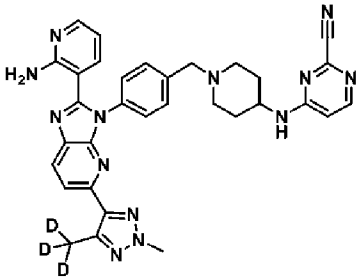
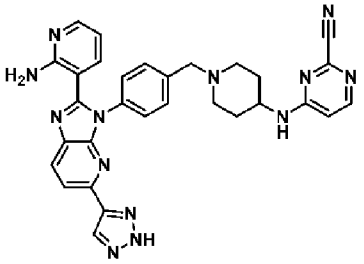
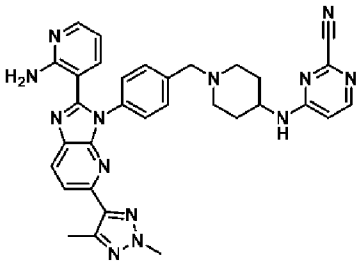
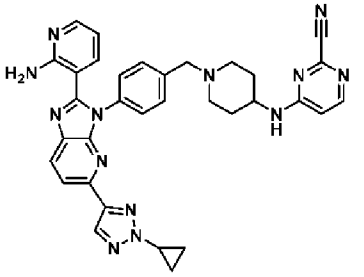
實例	化合物結構	化合物名稱
583		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啡-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
584		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-乙氧基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
585		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-環丙氧基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
586		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
587		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-環丙基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

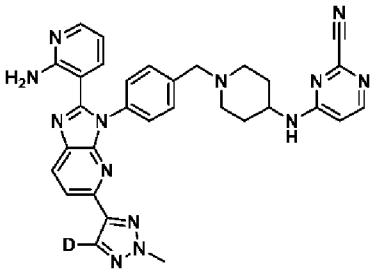
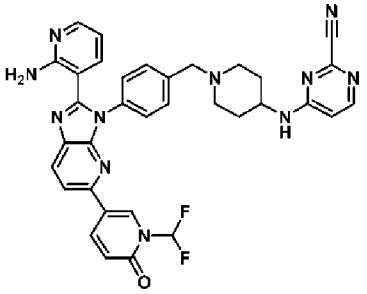
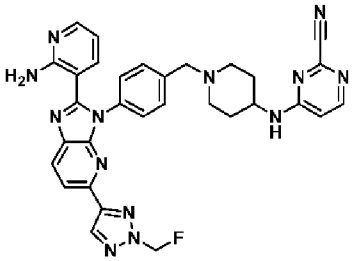
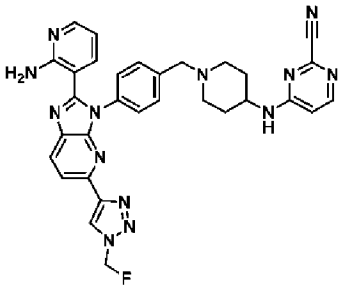
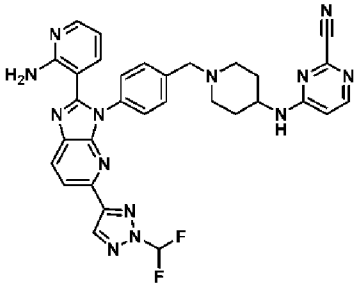
實例	化合物結構	化合物名稱
588		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
589		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
590		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
591		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
592		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
593		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

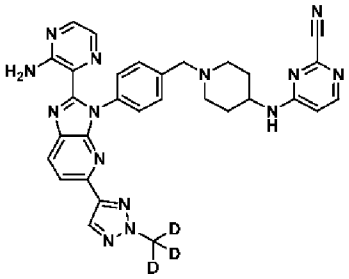
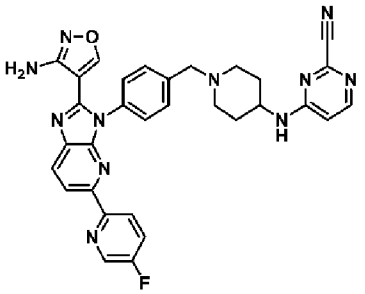
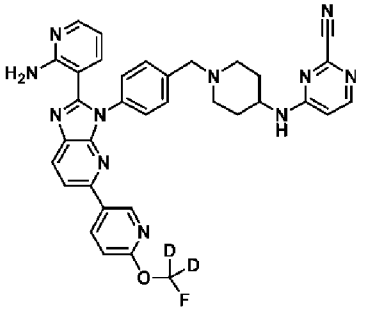
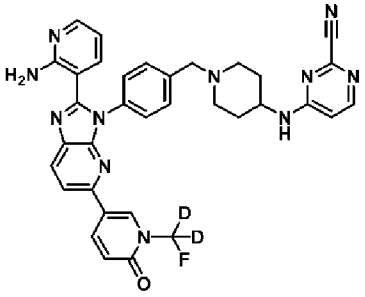
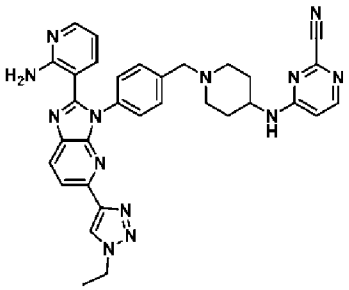
實例	化合物結構	化合物名稱
594		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(噁唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
595		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
596		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
597	 暫時指定之結構	4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(甲氧基-d3)吡啶-3-基-2-d)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈 3D之混合物(57.4%及4D (38.2%)
598		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(甲氧基-d3)吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
599		2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-羥基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈

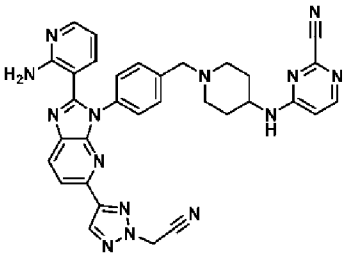
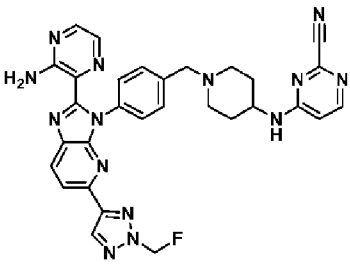
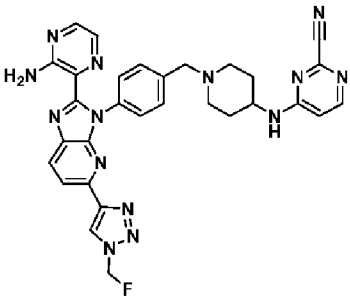
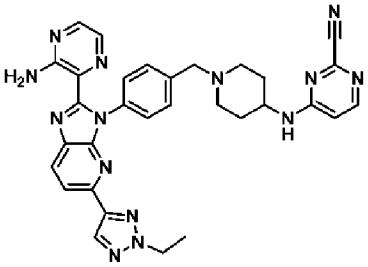
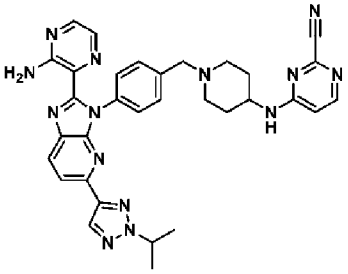
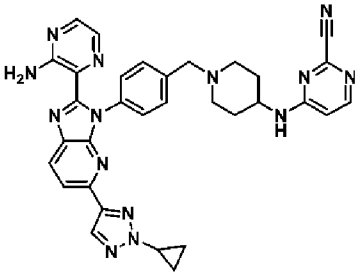
實例	化合物結構	化合物名稱
600		4-((1-(4-(2-(2-胺基-4-氟吡啶-3-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
601		4-((1-(4-(5-(5-氟吡啶-2-基)-2-(嘧啶-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
602		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-(5-氟吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
603		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氟嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
604		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲基嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

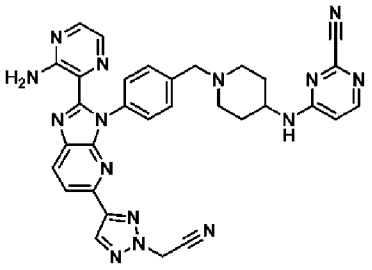
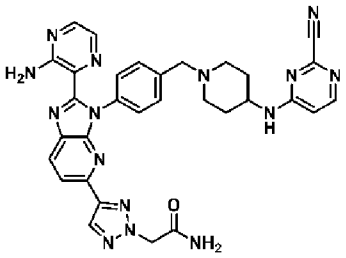
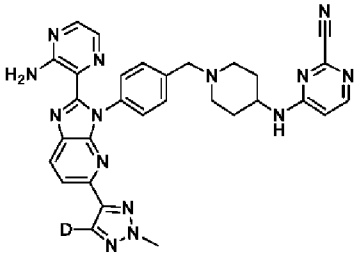
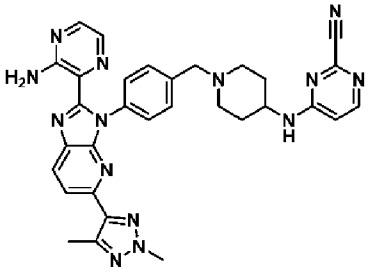
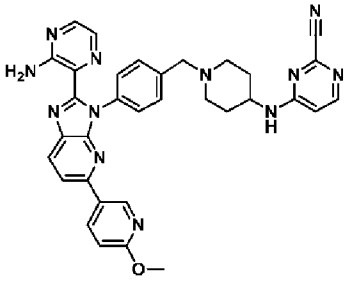
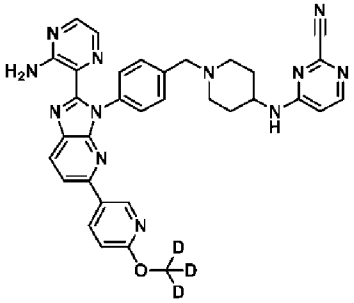
實例	化合物結構	化合物名稱
605		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氟吡哄-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
606		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(氟甲氧基)吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
607		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-(氟甲基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
608		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(甲基-d3)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
609		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

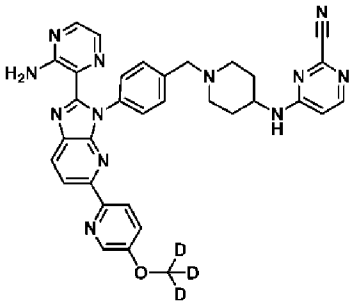
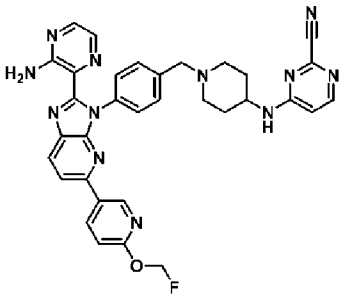
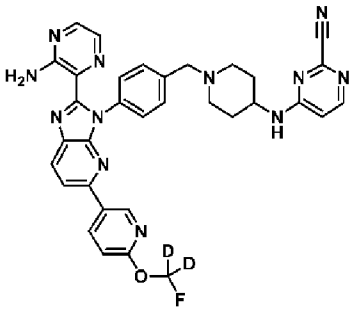
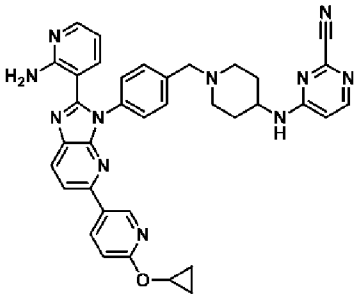
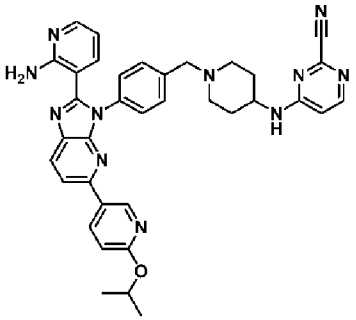
實例	化合物結構	化合物名稱
610		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-異丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
611		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-異丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
612		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲基-5-(甲基-d3)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
613		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
614		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2,5-二甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
615		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

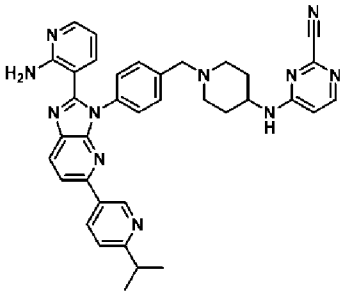
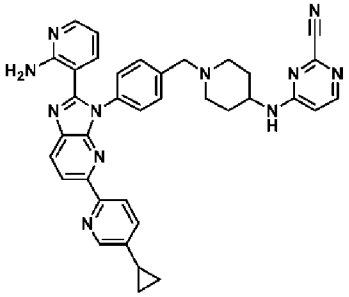
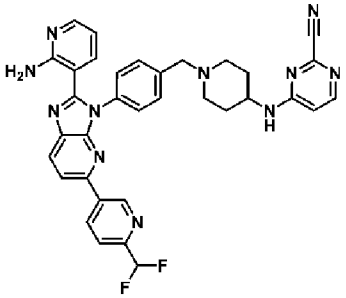
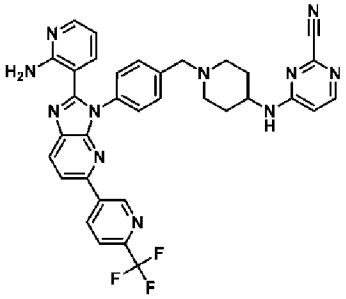
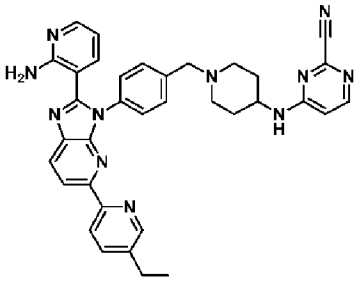
實例	化合物結構	化合物名稱
616		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基-5-d)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
617		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-(二氟甲基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
618		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
619		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
620		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(二氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

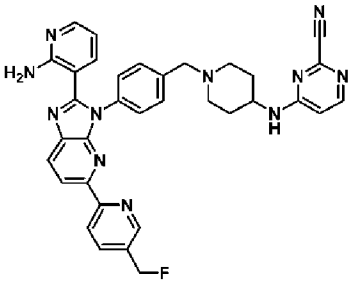
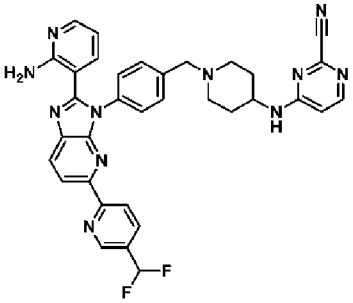
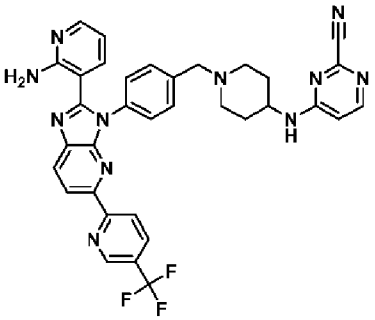
實例	化合物結構	化合物名稱
621		4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-5-(2-(甲基-d3)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
622		4-((1-(4-(2-(3-胺基異噁唑-4-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
623		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(氟甲氧基-d2)吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
624		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-(氟甲基-d2)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
625		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

實例	化合物結構	化合物名稱
626		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(氰基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
627		4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啡-2-基)-5-(2-(氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
628		4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啡-2-基)-5-(1-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
629		4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啡-2-基)-5-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
630		4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啡-2-基)-5-(2-異丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
631		4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啡-2-基)-5-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

實例	化合物結構	化合物名稱
632		4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-5-(2-(氰基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
633		2-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)乙醯胺
634		4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基-5-d)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
635		4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-5-(2,5-二甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
636		4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
637		4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-5-(6-(甲氧基-d3)吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

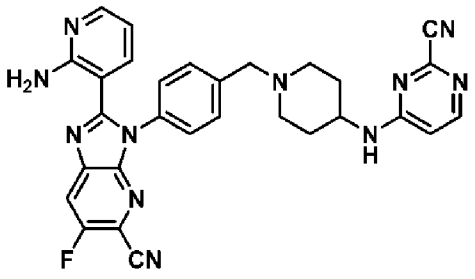
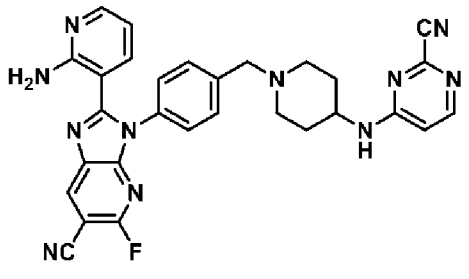
實例	化合物結構	化合物名稱
638		4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-5-(5-(甲氧基-d3)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
639		4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-5-(6-(氟甲氧基)吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
640		4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-5-(6-(氟甲氧基-d2)吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
641		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
642		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

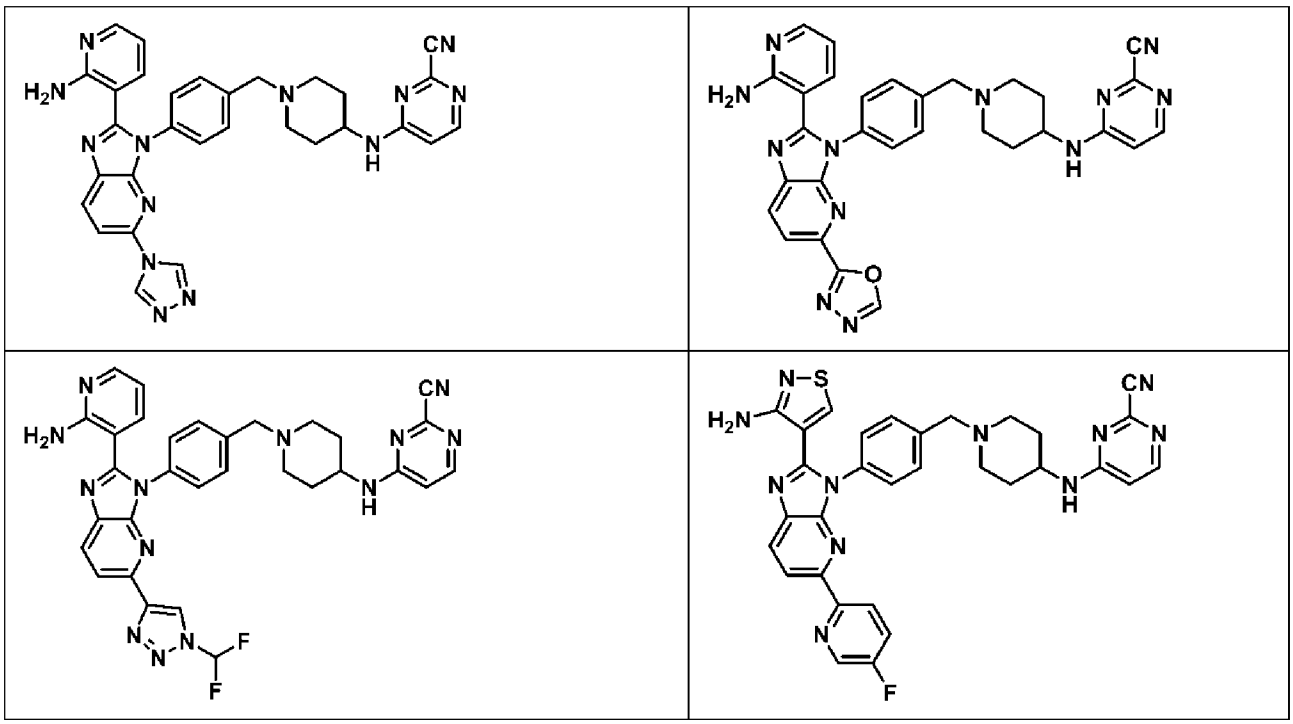
實例	化合物結構	化合物名稱
643		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-異丙基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
644		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-環丙基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
645		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
646		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
647		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-乙基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

實例	化合物結構	化合物名稱
648		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(氟甲基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
649		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈
650		4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

【0113】另一實施例提供具有表2中所呈現之結構的AKT1抑制性化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

表2



化合物之製備

【0114】根據熟習此項技術者已知之有機合成技術，以市售化學品及/或化學文獻中所描述之化合物為起始物質，製得本文所描述的合成化學反應中使用的化合物。「市售化學品」係獲自標準商業來源，包括Acros Organics (Pittsburgh, PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI，包括Sigma Chemical及Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co.

(Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD)及Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)。

【0115】詳述適用於製備本文所描述之化合物的反應物之合成或提供對描述該製備之文章之參考的適合參考書籍及論文包括例如「Synthetic Organic Chemistry」, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler等人, 「Organic Functional Group Preparations」, 第2版, Academic Press, New York, 1983; H. O. House, 「Modern Synthetic Reactions」, 第2版, W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, 「Heterocyclic Chemistry」, 第2版, John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, 「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure」, 第4版, Wiley-Interscience, New York, 1992。詳述適用於製備本文所述之化合物的反應物之合成或提供對描述該製備之文章之參考的其他適合參考書籍及論文包括例如Fuhrhop, J.及Penzlin G. 「Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials」, 第二增訂版(1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. 「Organic Chemistry, An Intermediate Text」(1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」 第2版 (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. 「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」 第4版(1992) John

Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (編)「Modern Carbonyl Chemistry」(2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S.「Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups」(1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G.「Organic Chemistry」第7版(2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C.,「Intermediate Organic Chemistry」第2版(1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2;「Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia」(1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 共8卷;「Organic Reactions」(1942-2000) John Wiley & Sons, 共超過55卷; 及「Chemistry of Functional Groups」John Wiley & Sons, 共73卷。

【0116】可經由已知化學品之索引以及經由線上資料庫視情況地鑑別特定及類似之反應物，該等索引係由美國化學學會之化學摘要服務社(Chemical Abstract Service of the American Chemical Society)製作，其可在大部分公共圖書館及大學圖書館獲得(可聯繫美國化學學會, Washington, D.C.來獲得更多細節)。已知但未列可商購目錄的化學品視情況藉由常規化學品合成機構製備，其中許多標準化學品供應機構(例如，上文所列之彼等機構)提供常規合成服務。適用於本文中所描述之化合物之醫藥鹽的製備及選擇的參考文獻為P. H. Stahl及C. G. Wermuth「Handbook of Pharmaceutical Salts」, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

醫藥組合物

【0117】在某些實施例中，本文所述之AKT1抑制性化合物係以純

化學品形式投與。在其他實施例中，本文中所描述之AKT1抑制性化合物與基於所選投與途徑及標準醫藥實踐而選擇之醫藥學上適合或可接受之載劑(在本文中亦稱為醫藥學上適合(或可接受)之賦形劑、生理學上適合(或可接受)之賦形劑、或生理學上適合(或可接受)之載劑)組合，例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 第21版 Mack Pub.Co., Easton, PA (2005))中所描述。

【0118】 本文提供一種醫藥組合物，其包含至少一種如本文所述之AKT1抑制性化合物或其立體異構物、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物以及一或多種醫藥學上可接受之載劑。若載劑(或賦形劑)與組合物之其他成分相容且對組合物之接受者(亦即，個體或患者)無害，則該載劑為可接受的或適合的。

【0119】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0120】 一個實施例提供一種製備醫藥組合物之方法，該方法包含將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之載劑混合。

【0121】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0122】 一個實施例提供一種製備醫藥組合物的方法，該方法包含將式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之載劑混合。

【0123】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0124】 一個實施例提供一種製備醫藥組合物之方法，該方法包含將式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之載劑混合。

【0125】 在某些實施例中，式(I)、(Ia)或(Ib)所描述之AKT1抑制性化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物為實質上純的，因為其含有小於約5%、或小於約2%、或小於約1%、或小於約0.5%、或小於約0.1%之其他有機小分子，諸如在合成方法之一或多個步驟中產生的未反應中間物或合成副產物。

【0126】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及表1或表2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0127】 一個實施例提供一種製備醫藥組合物之方法，該方法包含將表1或表2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之載劑混合。

【0128】 在某些實施例中，表1或表2所描述之AKT1抑制性化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物為實質上純的，因為其含有小於約5%、或小於約2%、或小於約1%、或小於約0.5%、或小於約0.1%之其他有機小分子，諸如在合成方法之一或多個步驟中產生的未反應中間物或合成副產物。

【0129】 適合之口服劑型包括例如硬或軟明膠、甲基纖維素或容易溶解於消化道中之另一適合物質的錠劑、丸劑、藥囊或膠囊。在一些實施例中，使用適合之無毒性固體載劑，其包括例如醫藥級之甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、纖維素、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂及其類似物。(參見例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*

(Gennaro, 第21版. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))。

【0130】 在一些實施例中，調配式(I)或表1或表2所描述之AKT1抑制性化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物用於藉由注射投與。在一些情況下，注射調配物為水性調配物。在一些情況下，注射調配物為非水調配物。在一些情況下，注射調配物為基於油之調配物，諸如芝麻油或其類似物。

【0131】 包含至少一種本文所描述之AKT1抑制性化合物之組合物的劑量視個體或患者(例如人類)之病況而不同。在一些實施例中，此類因素包括一般健康狀況、年齡及其他因素。

【0132】 以適合於待治療(或預防)之疾病的方式投與醫藥組合物。投與之適當劑量及適合持續時間及頻率將由諸如以下之因素決定：患者之病況、患者之疾病之類型及嚴重程度、活性成分之特定形式及投與方法。一般而言，合適劑量及治療方案會提供呈足夠提供治療效益及/或預防效益(例如經改良之臨床結果，諸如較頻繁的完全或部分緩解、或較長無病存活期及/或總存活期、或減輕症狀嚴重程度)之量的組合物。一般使用實驗模型及/或臨床試驗來確定最佳劑量。最佳劑量視患者之身體質量、體重或血容量而定。

【0133】 口服劑量通常在約1.0 mg至約1000 mg範圍內，每天一至四次或更多次。

治療方法

【0134】 一個實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療人類或動物身體之方法中。

【0135】 一個實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可

接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療癌症或贅生性疾病之方法中。

【0136】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之賦形劑，其係用於治療癌症或贅生性疾病之方法中。

【0137】 一個實施例提供式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物用於製造用於治療癌症或贅生性疾病之藥劑的用途。

【0138】 在一些實施例中提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，該方法包含向患者投與式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，該方法包含向患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0139】 一個實施例提供一種表1或表2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療人類或動物身體之方法中。

【0140】 一個實施例提供表1或表2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療癌症或贅生性疾病之方法中。

【0141】 一個實施例提供一種用於治療癌症或贅生性疾病之方法中的醫藥組合物，其包含表1或表2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0142】 一個實施例提供表1或表2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物用於製造用於治療癌症或贅生性疾病之藥劑的用途。

【0143】 在一些實施例中，提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與表1或表2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶

劑合物。在一些實施例中，提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含表1或表2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0144】 本文提供其中醫藥組合物經口投與之方法。本文提供其中醫藥組合物藉由注射投與之方法。

【0145】 一個實施例提供一種抑制AKT1酶之方法，其包含使AKT1酶與式(I)、式(Ia)或式(Ib)或式1或表2之化合物接觸。另一實施例提供抑制AKT1酶之方法，其中在活體內環境中接觸AKT1酶。另一實施例提供抑制AKT1酶之方法，其中在活體外環境中接觸AKT1酶。

【0146】 根據本發明，其他實施例及用途對於熟習此項技術者將為顯而易見的。以下實例僅為說明各種實施例而提供，且不應視為以任何方式限制本發明。

實例

I. 化學合成

【0147】 在一些實施例中，根據以下實例合成本文所揭示之AKT1抑制性化合物。如下文及本發明之說明書通篇所使用，除非另外指示，否則以下縮寫應理解為具有以下含義：

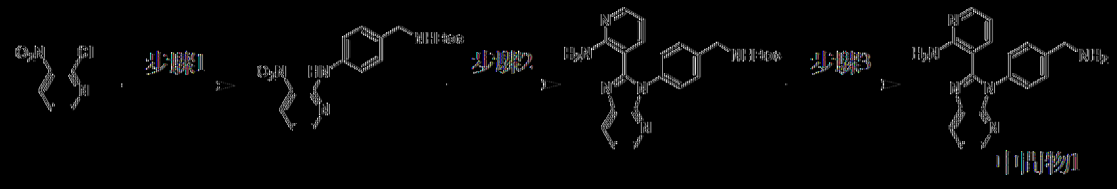
ACN	乙腈
°C	攝氏度
δ_H	四甲基矽烷之低場化學位移(以百萬分率計)
DCM	二氯甲烷(CH_2Cl_2)
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIEA	二異丙基乙胺

DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
EA	乙酸乙酯
EtOAc	乙酸乙酯
ESI	電噴霧電離
Et	乙基
g	公克
h	小時
HPLC	高效液相層析
Hz	赫茲
J	偶合常數(在NMR光譜測定法中)
LCMS	液相層析質譜分析
μ	微
m	多重峰(光譜)；公尺；毫
M	莫耳濃度
M^+	母分子離子
Me	甲基
MsCl	甲磺醯氯
MHz	百萬赫
min	分鐘
mol	莫耳；分子(如以莫耳重量為單位)
mL	毫升
MS	質譜分析

nm	奈米
NMR	核磁共振
pH	氫指數；水溶液之酸度或鹼度的量度
PE	石油醚
RT	室溫
s	單峰(光譜)
t	三重峰(光譜)
SFC	超臨界流體層析法
T	溫度
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TPP	三苯基膦

實驗程序

[0148] 中間物1：3-(3-(4-(胺基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基胺基甲酸三級丁酯

向2-氯-3-硝基吡啶(7.0 g，44.2 mmol)及*N*-(4-胺基苯基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(9.8 g，44.2 mmol)於DMSO (100 mL)中之溶液中添加DIEA (11.4 g，88.3 mmol)。在80℃下攪拌混合物12 h。在25℃下，將反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘

物用石油醚:EtOAc (10:1)濕磨，得到呈紅色固體狀之*N*-[[4-[(3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(13.9 g，產率：91%)。MS: m/z = 344.8 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.49 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)。

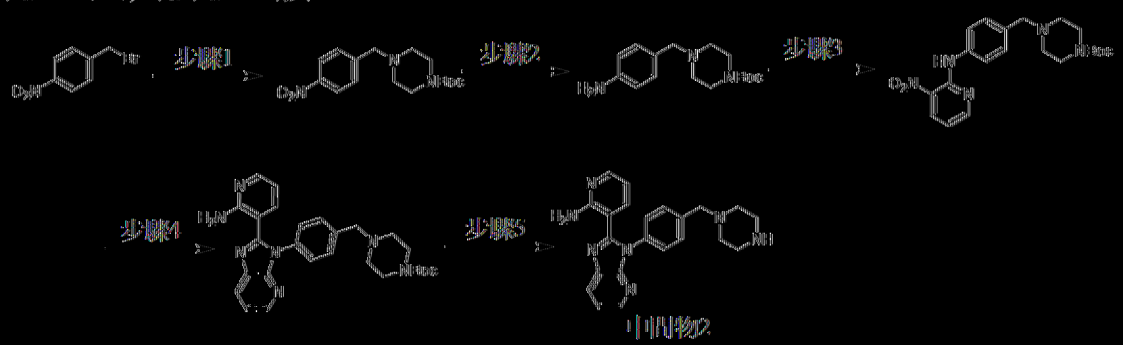
步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基胺基甲酸三級丁酯

向*N*-[[4-[(3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(10 g，29.0 mmol)於MeOH (70 mL)及DMSO (140 mL)中之溶液中添加2-胺基吡啶-3-甲醛(3.9 g，31.9 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (10.1 g，58.1 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。冷卻至室溫後，反應混合物用H_2O (200 mL)稀釋，且用EtOAc (400 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(400 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗產物藉由矽膠急驟層析(溶離劑1~2% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈紅色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并(imidaExazo)[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基胺基甲酸三級丁酯(5.7 g，產率：44%)。MS: m/z = 417.4 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.31 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 5H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。

步驟3：3-(3-(4-(胺基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在20℃下，向*N*-[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]胺基甲酸[三級]丁酯(350 mg，840 μmol)於1,4-二㗁烷(3 mL)中之溶液中添加4 M HCl/1,4-二㗁烷(1 mL)。在20℃下攪拌混合物2 h。在減壓下濃縮反應物，得到粗產物280 mg (HCl鹽，產率：95%)。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150×25 mm×10 μm；條件：水(HCl)-ACN；開始B：0；終點B：16；梯度時間(min)：10；100%B保持時間(min)：2；流動速率(mL/min)：25)純化，得到產物(HCl鹽)。產物用10 mL $NaHCO_3$水溶液稀釋[1]用DCM (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用20 mL鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾[1]在減壓下濃縮，得到3-(3-(4-(胺基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物1，70.0 mg，產率：95%)，其以淡黃色固體形式之獲得。MS: m/z = 317.1 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.31 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.22 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 1.82 (br s, 2H)。

[0149] 中間物2：3-(3-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4-(4-硝基苯甲基)哌啶-1-甲酸[三級]丁酯

在20℃下，向1-(溴甲基)-4-硝基苯(25 g，116 mmol)於ACN (250

mL)中之溶液中添加哌啉-1-甲酸三級丁酯(25.8 g，139 mmol)及K_2CO_3 (31.9 g，231 mmol)。在20℃下攪拌混合物12 h。過濾反應混合物。使濾液濃縮至乾，得到呈白色固體狀之粗物質4-(4-硝基苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(37 g，產率：99%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 322.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.32 - 3.36 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)。

步驟2：4-(4-胺基苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯

在25℃下，向4-(4-硝基苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(20 g，62.2 mmol)於EtOH (150 mL)及H_2O (50 mL)中之溶液中添加Fe (17.3 g，311 mmol)及NH_4Cl (13.3 g，249 mmol)，在90℃下攪拌混合物2 h。過濾且直接濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之粗產物4-(4-胺基苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(17 g，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 292.9 $[M+ H]^+$。

步驟3：4-(4-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯

在25℃下，向2-氯-3-硝基-吡啶(10 g，63 mmol)於DMSO (200 mL)中之溶液中添加4-(4-胺基苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(15.3 g，52.5 mmol)及DIEA (13.5 g，105 mmol)。在80℃下攪拌混合物12 h。濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物用H_2O (200 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (200 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑10~30% EtOAc/石油醚)純化，得到呈紅色固體狀之4-(4-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(11 g，產率：45%)。MS: m/z =

413.9 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.48-8.58 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.29 - 3.32 (m, 4H), 2.29 - 2.35 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)。

步驟4：4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯

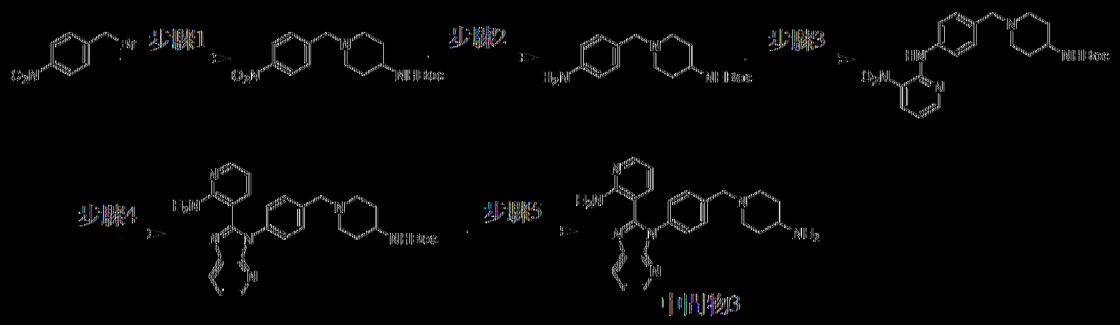
在25℃下，向4-(4-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(10 g，24.1 mmol)於DMSO (200 mL)中之溶液中添加2-胺基吡啶-3-甲醛(3.54 g，29.0 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (12.6 g，72.5 mmol)。在100℃下攪拌混合物14 h。將反應混合物倒入500 mL H_2O中。用CH_2Cl_2 (200 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(400 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑10~30% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈紅色固體狀之4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸酯(4.9 g，產率：42%)。MS: m/z = 486.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.33 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.36 - 7.42 (m, 3 H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.00 (br s, 2 H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 3.33 - 3.37 (m, 4 H), 2.32 - 2.38 (m, 4 H), 1.40 (s, 9 H)。

步驟5：3-(3-(4-(哌啉-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在25℃下，向4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(2 g，4.12 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之

溶液中逐滴添加TFA (4.62 g，40.5 mmol)，在25℃下攪拌混合物3 h。濃縮反應混合物，得到殘餘物。將殘餘物倒入水(50 mL)中，接著藉由飽和$NaHCO_3$ (水溶液)將pH調節至約8。用CH_2Cl_2 (100 mLx3)萃取所得混合物。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-(3-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(1.43 g，產率：90%)在25℃下用EtOAc (3 mL)濕磨100 mg固體1 h且過濾。收集濾餅，得到3-(3-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物2，24.5 mg，產率：90%)。MS: m/z = 386.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.33 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.52 (m, 5H), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.40 (dd, d, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.16-3.01 (m, 4H), 2.63-2.48 (ms, 4H)。

[0150] 中間物3：3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(1-(4-硝基苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸[三級]丁酯

向1-(溴甲基)-4-硝基苯(108 g，499 mmol)於ACN (1.5 L)中之溶液中添加K_2CO_3 (149 g，1.1 mol)及*N*-(4-哌啶基)胺基甲酸[三級]丁酯(100 g，499 mmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之(1-(4-硝基苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸[三級]丁

酯(167 g，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS: m/z = 335.9 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.44 (br s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 2.77 - 2.74 (m, 2H), 2.16 - 2.10 (m, 2H), 1.93 - 1.90 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.42 - 1.36 (m, 2H)。

步驟2：(1-(4-胺基苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯

向(1-(4-硝基苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(109 g，325 mmol)於EtOH (500 mL)及H_2O (150 mL)中之溶液中添加Fe (91 g，1.6 mol)及NH_4Cl (174 g，3.3 mol)。在85℃下攪拌混合物2 h。過濾反應混合物。在壓力下濃縮濾液以移除大部分EtOH。殘餘物用500 mL H_2O稀釋且用CH_2Cl_2 (500 mL×2)萃取。將合併之有機層用500 mL鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(1-(4-胺基苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(80 g粗物質)。MS: m/z = 306.2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.51 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.59 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 1H), 2.95 - 2.93 (m, 2H), 2.25 - 2.20 (m, 2H), 1.96 - 1.93 (m, 2H), 1.72 - 1.54 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

步驟3：(1-(4-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯

向(1-(4-胺基苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(30 g，98.2 mmol)於DMSO (500 mL)中之溶液中添加DIEA (38.1 g，295 mmol)及2-氯-3-硝基-吡啶(18.7 g，118 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物藉由在20℃下添加500 mL H_2O淬滅且用EtOAc (300 mL×2)萃取。將合併之

有機層用300 mL鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~10% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之(1-(4-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(30 g，產率：71%)。MS: m/z = 428.2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.10 (s, 1H), 8.51 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 2.82 - 2.79 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.93 - 1.89 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.39 - 1.37 (m, 2H)。

步驟4：(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯

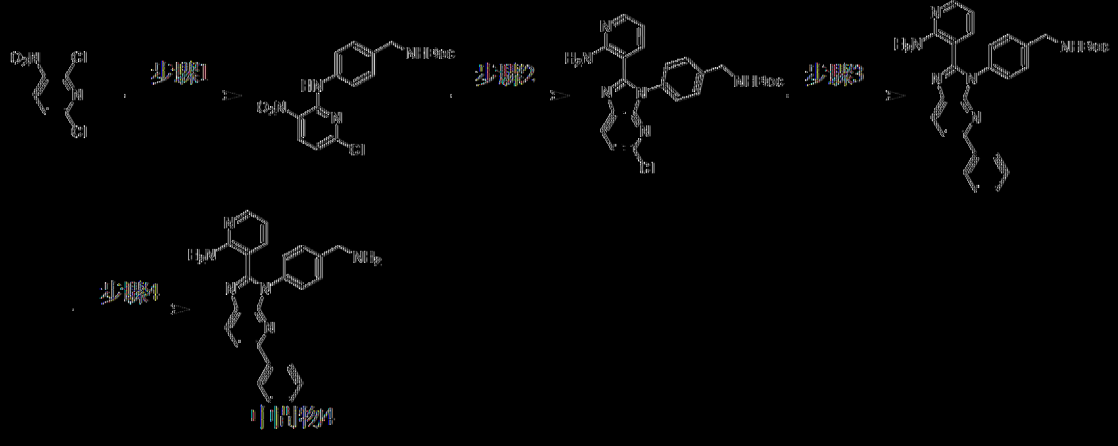
向(1-(4-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(12.5 g，29.2 mmol)於DMSO (500 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (15.3 g，87.7 mmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(4.3 g，35.1 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物藉由在20℃下添加1000 mL H_2O淬滅且用EtOAc (1000 mL×2)萃取。將合併之有機層用500 mL鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~10% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(5.5 g，產率：38%)。MS: m/z = 500.2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.46-8.37 (m, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.07 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 6.62 (br s, 2H), 6.33 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.46 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.49 -

3.47(m, 1H), 2.84 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.14 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.93 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.51-1.38 (m, 2H)。

步驟5. 3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在25℃下，將(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸[級]酯(2.0 g，4.0 mmol)於HCl/1,4-二㗁烷(4 M，20 mL)中之溶液攪拌1 h。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。隨後藉由在20℃下添加30 mL NaHCO$_3$淬滅殘餘物，隨後添加MeOH，過濾，且濾液在冷凍乾燥之後得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物3，1.45 g，產率：91%)。MS: m/z = 400.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.37 - 8.28 (m, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.99 - 7.97 (m, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 5H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.27 - 3.23(m, 1H), 2.75 (br d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.00 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.39 -1.31 (m, 2H)。

[0151] 中間物4：3-(3-(4-(胺基甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基胺基甲酸三級丁酯

向2,6-二氯-3-硝基-吡啶(2.0 g，10.4 mmol)及*N*-[(4-胺基苯基)甲基]胺基甲酸三級丁酯(2.3 g，10.4 mmol)於DMSO (25 mL)中之溶液中添加DIEA (4.0 g，31.1 mmol)。在80℃下攪拌混合物12 h。反應混合物藉由在25℃下添加50 mL H_2O淬滅且用EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~10% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈紅色固體狀之*N*-[[4-[(6-氯-3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(2.4 g，產率：44%)。MS: m/z = 400.9 $[M + Na]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.13 (*d*, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

步驟2：*N*-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-氯-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯

向*N*-[[4-[(6-氯-3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(2.0 g，5.3 mmol)於DMSO (30 mL)及MeOH (15 mL)中之溶液中添加2-胺基吡啶-3-甲醛(0.7 g，5.8 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (1.8 g，10.6 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物藉由在25℃下添加50 mL H_2O淬滅，且用EtOAc (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~10% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-氯-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(1.4 g，產率：51%)。MS: m/z = 451.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400

MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (s, 4H), 7.21 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.40 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。

步驟3：*N*-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯

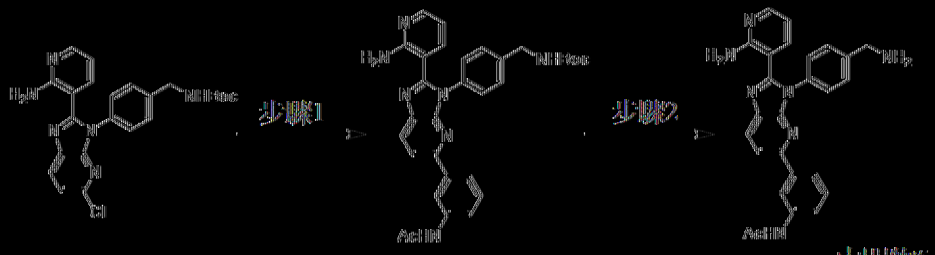
向*N*-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-氯-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(500 mg，1.1 mmol)及苯硼酸(270 mg，2.2 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2 (81.1 mg，111 μmol)及Cs_2CO_3 (1.1 g，3.3 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且隨後在80℃下在N_2氛圍下攪拌16 h。冷卻至20℃後，用10 mL EtOAc稀釋反應物，且將混合物通過矽藻土過濾且用H_2O (10 mL×3)萃取，將合併之有機層用鹽水(15 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物藉由矽膠急驟層析(溶離劑10~35% EtOAc/石油醚)純化，得到呈棕色固體狀之*N*-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(126 mg，產率：21%)。MS: m/z = 493.2 $[M + H]^+$。

步驟4：3-(3-(4-(胺基甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

N-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(126 mg，256 μmol)於HCl/1,4-二噁烷(4 M，1 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物2 h。在減壓下移除溶劑，得到粗產物(84 mg，產率：84%)。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18

150×25 mm×5 μm；移動相：[水(HCl)－ACN]；B%：5%-35%，8 min)純化，得到所需產物(HCl鹽)。產物用$NaHCO_3$水溶液(10 mL)稀釋，用DCM (10 mL×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之3-(3-(4-(胺基甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物4，32.2 mg，產率：84%)。MS: m/z = 393.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04－7.96 (m, 4H), 7.54－7.49 (m, 2H), 7.49－7.43 (m, 2H), 7.43－7.35 (m, 3H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H)。

[0152] 中間物5：*N*-(3-(3-(4-(胺基甲基)苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



步驟1：4-(5-(3-乙醯胺基苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基胺基甲酸三級丁酯

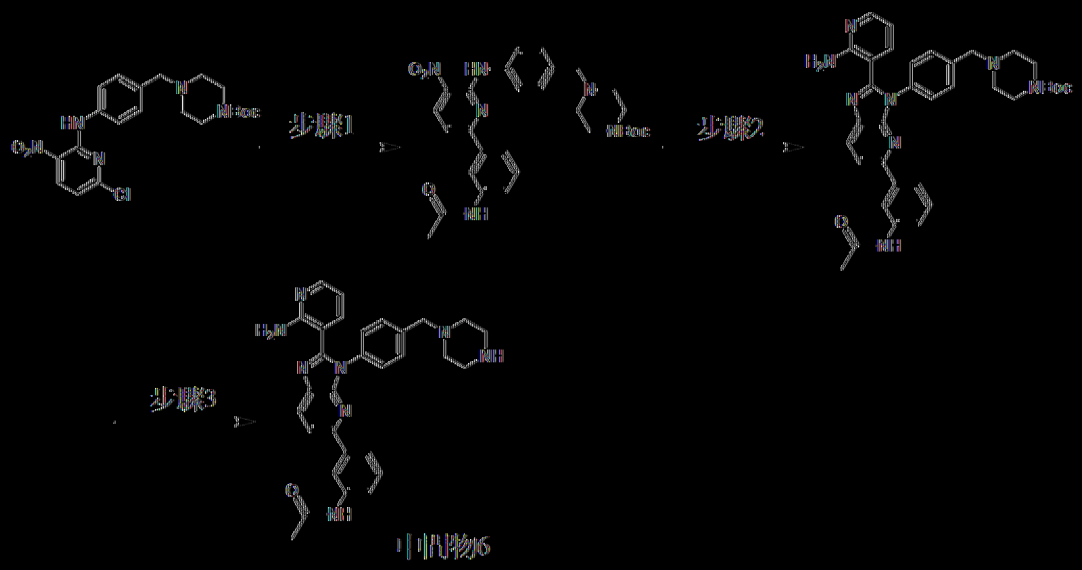
向*N*-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-氯-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(3.5 g，7.8 mmol)及(3-乙醯胺基苯基)硼酸(2.8 g，15.5 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)及H_2O (6 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (568 mg，776 μmol)及Cs_2CO_3 (7.6 g，23.3 mmol)。將混合物脫氣，用N_2吹掃3次，隨後在80℃下在N_2氛圍下攪拌16 h。反應混合物反應混合物藉由在25℃下添加H_2O (50 mL)淬滅，用EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在

減壓下濃縮，得到*N*-[[4-[5-(3-乙醯胺基苯基)-2-(2-胺基-3-吡啶基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(2.43 g，產率：57%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。MS: m/z = 550.1 $[M + H]^+$。

步驟2：*N*-(3-(3-(4-(胺基甲基)苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

N-[[4-[5-(3-乙醯胺基苯基)-2-(2-胺基-3-吡啶基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(8.0 g，14.6 mmol)於HCl/1,4-二噁烷(4 M，20 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物2 h。隨後減壓移除溶劑，得到粗產物(6.4 g，HCl鹽，產率：90%)。將250 mg HCl鹽用$NaHCO_3$水溶液(10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之*N*-(3-(3-(4-(胺基甲基)苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺(中間物5，86.7 mg，產率：90%)。MS: m/z = 450.0 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.08 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.20 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.06 (s, 3H)。

【0153】 中間物6：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(哌啉-1-基甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



步驟1：4-(4-((6-(3-乙醯胺基苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啉-1-甲酸[三級]丁酯

向4-[[4-[[6-氯-3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]哌啉-1-甲酸[三級]丁酯(2.78 g，5.39 mmol)及(3-乙醯胺基苯基)硼酸(1.93 g，10.78 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)及H_2O (6 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (2.24 g，16.2 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (789 mg，1.08 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在60℃下在N_2氛圍下攪拌16 h。反應混合物藉由在25℃下添加200 mL H_2O淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (60 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(溶離劑50~100% EtOAc/石油醚)純化，得到呈紅色固體狀之4-[[4-[[6-(3-乙醯胺基苯基)-3-硝基-2-吡啶基]胺基]苯基]甲基]哌啉-1-甲酸[三級]丁酯(2.81 g，產率：83%)。MS: m/z = 547.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.19 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.68-7.60 (m, 4H), 7.47 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.35 (br t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.32 (br t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。

步驟2：4-(4-(5-(3-乙醯胺基苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯

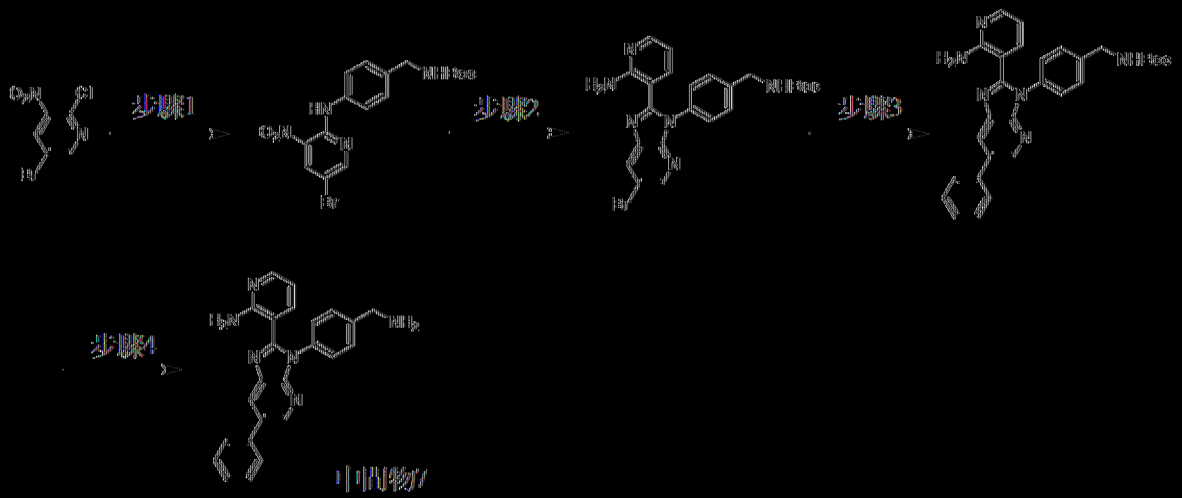
向2-胺基吡啶-3-甲醛(2.3 g，18.9 mmol)及4-[[4-[(6-氯-3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(9.5 g，17.2 mmol)於DMSO (100 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (8.97 g，51.5 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在60℃下在N_2氛圍下攪拌16 h。反應混合物藉由在25℃下添加400 mL H_2O淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (400 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(300 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈紅色固體狀之4-[[4-[5-(3-乙醯胺基苯基)-2-(2-胺基-3-吡啶基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(9.67 g，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。MS: m/z = 619.2 $[M+H]^+$。

步驟3：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(哌啉-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

4-[[4-[5-(3-乙醯胺基苯基)-2-(2-胺基-3-吡啶基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.4 g，370 μmol，粗物質)於HCl/1,4-二噁烷(4 M，5 mL)及1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在25℃下在N_2氛圍下攪拌4 h。過濾反應混合物且用1,4-二噁烷(10 mL×2)洗滌濾餅，且隨後在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 μm；移動相：[水(HCl)-ACN]；B%：1%-30%，10 min)純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(哌啉-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺(中間物6，244 mg HCl鹽，產率：68%)。MS: m/z = 519.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ

10.05 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 – 7.33 (m, 5H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.77–2.67 (m, 4H), 2.41–2.27 (m, 4H), 2.05 (s, 3H)。

[0154] 中間物7：3-[3-[4-(胺基甲基)苯基]-6-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡啶-2-胺



步驟1：*N*-[4-[(5-溴-3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯

向5-溴-2-氯-3-硝基-吡啶(2.1 g，9.0 mmol)及*N*-[(4-胺基苯基)甲基]胺基甲酸三級丁酯(2 g，9.0 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加DIEA (3.5 g，27.0 mmol)。在80℃下攪拌混合物12 h。冷卻至20℃後，向反應混合物中添加H_2O (50 mL)，隨後用EtOAc (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈紅色固體狀之*N*-[[4-[(5-溴-3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(3.5 g粗物質，產率：92%)。MS: m/z = 367.6, 368.6 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*)) δ 10.02 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.0

Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.84 (br s, 1H), 4.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

步驟2：*N*-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-6-溴-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯

向*N*-[[4-[(5-溴-3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(3 g，7.1 mmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(952 mg，7.8 mmol)於DMSO (30 mL)及MeOH (15 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (2.5 g，14.2 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。冷卻至20℃後，向反應混合物中添加H_2O (50 mL)，接著用EtOAc (50 mL×2)萃取所得混合物。將合併之有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(溶離劑0~1% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之三級丁基-*N*-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-6-溴-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]胺基甲酸酯(1.7 g，產率：36%)。MS: m/z = 495.9, 496.9 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*)) δ 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.63 (br s, 2H), 6.41 - 6.34 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。

步驟3：*N*-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-6-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯

向*N*-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-6-溴-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(500 mg，1.0 mmol)及苯硼酸(246 mg，2.0 mmol)於甲苯(5 mL)及EtOH (5 mL)中之溶液中添加$NaHCO_3$ (254 mg，3.0

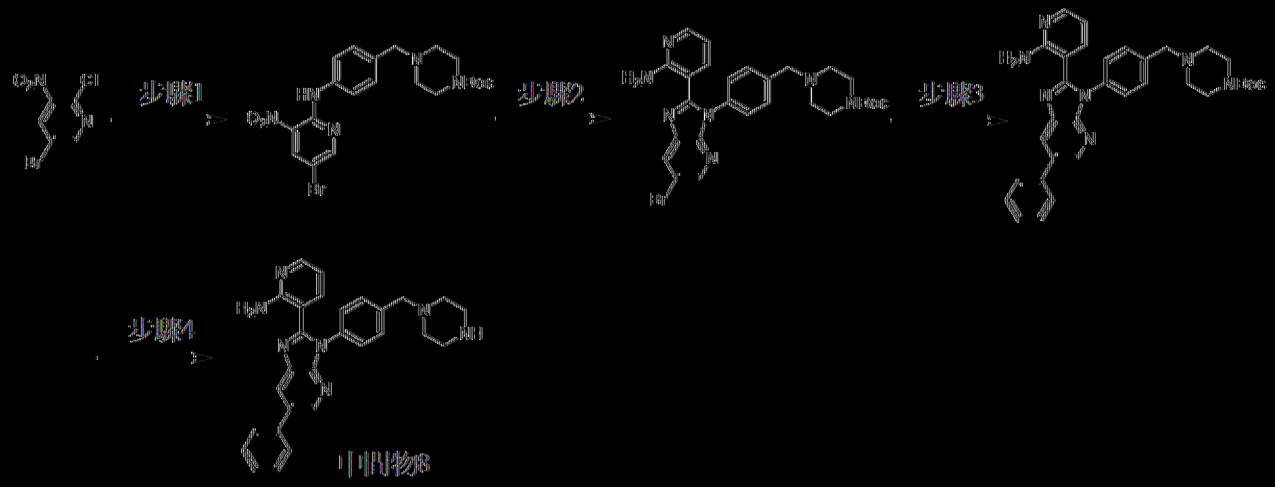
mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (233 mg，202 μmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且接著在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物12 h。冷卻至20℃後，向反應混合物中添加H_2O (20 mL)，隨後用EtOAc (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用飽和$NaHCO_3$溶液(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~1% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈棕色固體狀之*N*-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-6-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(340 mg，62%產率)。MS: m/z = 493.1 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6)) δ 8.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.63 - 7.59 (m, 4H), 7.54 - 7.52 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 5.2Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

步驟4. 3-[3-[4-(胺基甲基)苯基]-6-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡啶-2-胺

向*N*-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-6-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(340 mg，690 μmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(5 mL)。在25℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物(297 mg，HCl鹽，產率：96%)。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C_{18} 150×25 mm×5μm；移動相：[水(HCl)-ACN]；B%：3%-33%，8 min)純化且用$NaHCO_3$解離，得到呈灰白色固體狀之3-[3-[4-(胺基甲基)苯基]-6-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡啶-2-胺(中間物7，83.8 mg，產率：96%)。MS: m/z = 393.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6)) δ 8.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.46

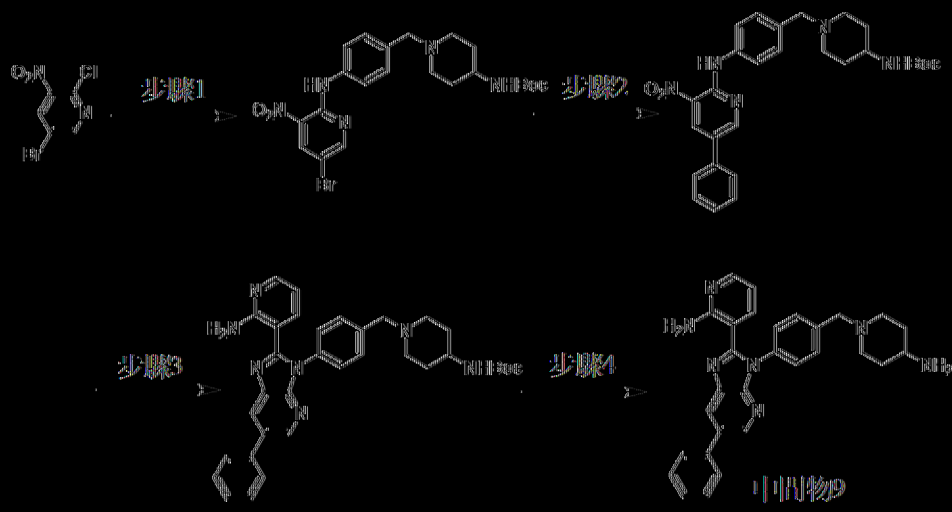
(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 5H), 7.45 – 7.35 (m, 4H), 7.26 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.44 – 6.39 (m, 1H), 3.80 (s, 2H)。

[0155] 中間物8：3-(6-苯基-3-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



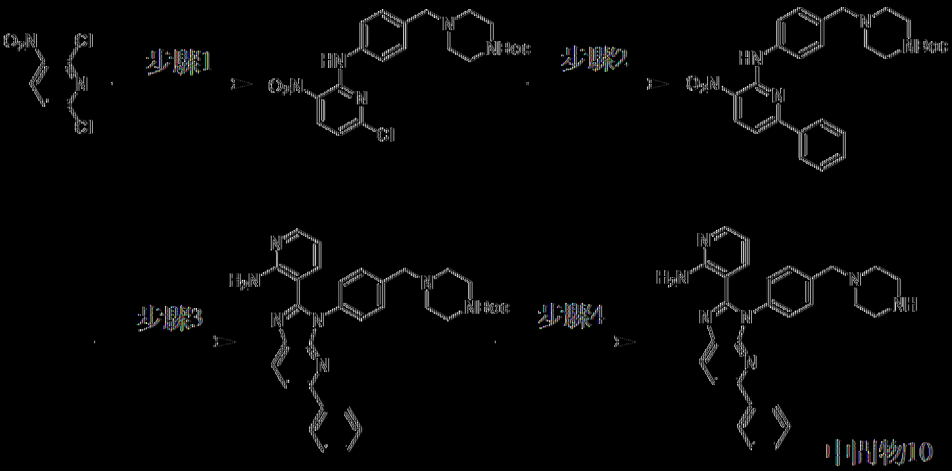
以類似於中間物7之方式製備中間物8。MS: m/z = 462.2 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 5H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.33 – 3.27 (m, 1H), 2.71 (br t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.32 (s, 4H)。

[0156] 中間物9：3-[3-[4-[(4-胺基-1-哌啶基)甲基]苯基]-6-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡啶-2-胺



以類似於中間物7之方式製備中間物9。MS: m/z = 476.1 [M + H]+。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.00 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 5H), 7.20 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.39 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.98–2.88 (m, 1H), 2.87–2.80 (m, 2H), 2.09–1.97 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.57 – 1.44 (m, 2H)。

[0157] 中間物10：3-[5-苯基-3-[4-(哌啶-1-基甲基)苯基]咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡啶-2-胺



步驟1：4-[[4-[(6-氯-3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]哌啶-1-甲酸[三級]丁

向2,6-二氯-3-硝基-吡啶(5.0 g，25.9 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之溶液中添加DIEA (6.7 g，51.8 mmol)及4-[(4-胺基苯基)甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(10.8 g，25.9 mmol)。在60℃下攪拌混合物12 h。用50 mL H_2O稀釋反應混合物，且用EtOAc (100 mL×3)萃取水相。將合併之有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~50% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之4-[[4-[(6-氯-3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(6.1 g，產率：53%)。MS: m/z = 447.9 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.27 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.48-3.37 (m, 4H), 2.45-2.32 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。

步驟2. 4-[[4-[(3-硝基-6-苯基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯

向4-[[4-[(6-氯-3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，2.23 mmol)及苯硼酸(544 mg，4.47 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (327 mg，0.446 mmol)及K_2CO_3 (926 mg，6.7 mmol)。在60℃下攪拌混合物4 h。向反應混合物中添加50 mL H_2O，且用EtOAc (100 mL×3)萃取水相。將合併之有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~50% EtOAc/石油醚)純化，得到呈紅色固體狀之4-[[4-[(3-硝基-6-苯基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，產率：92%)。MS: m/z = 490.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.31 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.06-8.04

(m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.3 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.52-3.37 (m, 4H), 2.49-2.37 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。

步驟3：4-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯

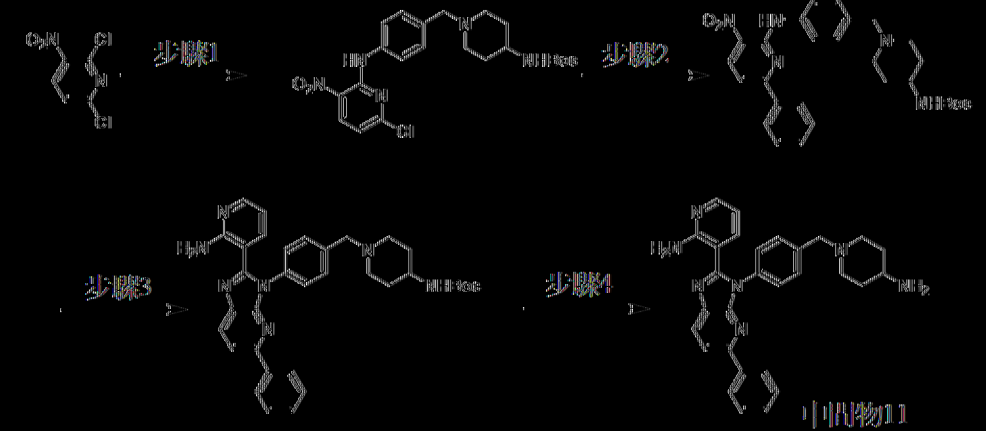
在15℃下，向2-胺基吡啶-3-甲醛(269 mg，2.21 mmol)及4-[[4-[(3-硝基-6-苯基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(900 mg，1.84 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (960 mg，5.52 mmol)。在100℃下攪拌混合物20 h。用H_2O (50 mL)稀釋反應混合物，且用DCM (80 mL×3)萃取水相。將合併之有機層用鹽水(80 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~10% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之4-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(600 mg，產率：58%)。MS: m/z = 562.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.48-7.35 (m, 5H), 7.10 (dd, *J* = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.66 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.53-3.42 (m, 4H), 2.55-2.42 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

步驟4：3-[5-苯基-3-[4-(哌啉-1-基甲基)苯基]咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡啶-2-胺

在25℃下，將4-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(400 mg，712 μmol)於HCl/1,4-二

㗁烷(4 M，8 mL)中之溶液攪拌4 h。將反應物過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之3-[5-苯基-3-[4-(哌啶-1-基甲基)苯基]咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡啶-2-胺(450 mg，HCl)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。200 mg殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH4HCO3)-ACN]；B%：19%-49%，9 min)純化，得到呈黃色固體狀之3-[5-苯基-3-[4-(哌啶-1-基甲基)苯基]咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡啶-2-胺(中間物10，49.7 mg)。MS: m/z = 462.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04-7.97 (m, 4H), 7.48-7.39 (m, 8H), 7.15 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.74-2.66 (m, 4H), 2.38-2.27 (m, 4H)。

[0158] 中間物11：3-[3-[4-[(4-胺基-1-哌啶基)甲基]苯基]-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡啶-2-胺



步驟1：(1-(4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸[級]丁酯

向2,6-二氯-3-硝基-吡啶(3.0 g，15.5 mmol)及*N*-[1-[(4-胺基苯基)甲基]-4-哌啶基]胺基甲酸[級]丁酯(4.8 g，15.6 mmol)於1,4-二㗁烷(100 mL)中之溶液中添加DIEA (6.0 g，46.6 mmol)。在50℃下攪拌混合物12

h。反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~5% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈橙色固體狀之*N*-[1-[[4-[(6-氯-3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯(4.6 g，產率：64%)。MS: m/z = 462.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.26 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (br s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 2.82 (br d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.10 (br t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.92 (br d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H).1.44 (s, 9H)。

步驟2：(1-(4-((3-硝基-6-苯基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯

將*N*-[1-[[4-[(6-氯-3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯(1.0 g，2.20 mmol)、苯硼酸(528 mg，4.30 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (158 mg，0.216 mmol)及K_2CO_3 (898 mg，6.50 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物12 h。冷卻至25℃後，反應混合物用H_2O稀釋且用DCM (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~7% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[1-[[4-[(3-硝基-6-苯基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯(1.1 g，產率：96%)。MS: m/z = 504.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.31 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H),

7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 - 7.47 (m, *3*H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 2.85 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.12 (br t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.93 (br d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 2H). 1.44 (s, 9H)。

步驟3：(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯

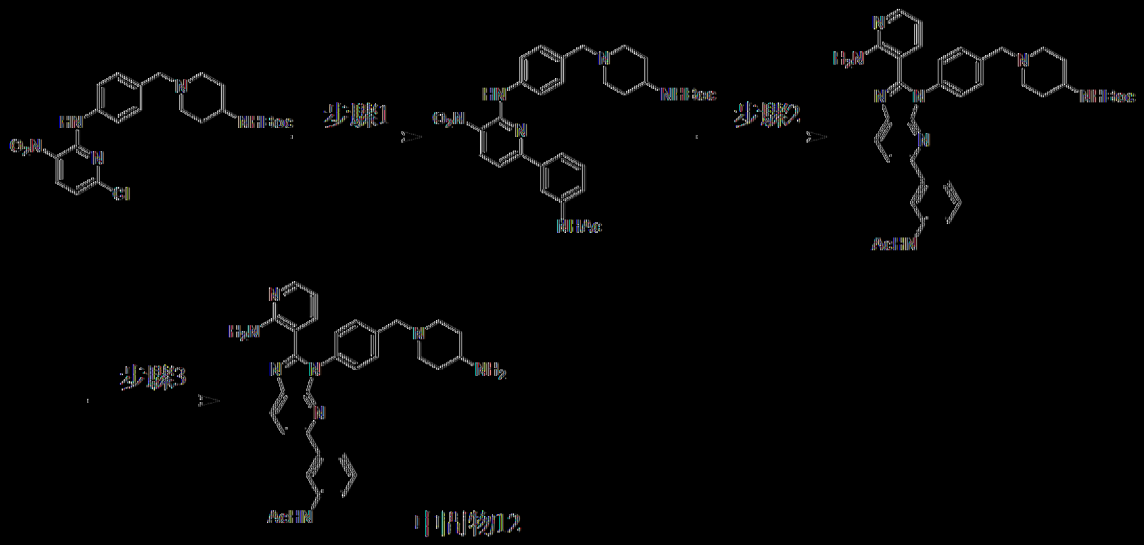
N-[1-[[4-[(3-硝基-6-苯基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯(200 mg，0.397 mmol)、2-胺基吡啶-3-甲醛(53.4 mg，0.437 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (207 mg，1.2 mmol)於DMSO (6 mL)中之溶液中。在100℃下攪拌混合物18 h。冷卻至25℃後，用DCM (40 mL)稀釋反應混合物。將有機層用H_2O (20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~7% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[1-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯(100 mg，產率：40%)。MS: m/z = 576.2 $[M + H]^+$。

步驟4：3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(200 mg，0.347 mmol)於HCl/1,4-二噁烷(4 M，2 mL)中之溶液中。在25℃下攪拌混合物2 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；B%：24%-54%，8 min)純化，得到呈淡黃色固體狀之3-[3-[4-[(4-胺基-1-哌啶基)甲基]苯

基]-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡啶-2-胺(中間物11，120 mg，產率：72%)。MS: m/z = 476.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 7H), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (br s, 2H), 6.35 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.88 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.09 (br t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.83 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.49 - 1.38 (m, 2H)。

[0159] 中間物12：*N*-(3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



步驟1：(1-(4-((6-(3-乙醯胺基苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸[三級]丁酯

將*N*-[1-[[4-[(6-氯-3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲基]-4-哌啶基]胺基甲酸[三級]丁酯(1.0 g，2.16 mmol)、(3-乙醯胺基苯基)硼酸(773 mg，4.32 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (158 mg，0.216 mmol)及K_2CO_3 (895 mg，6.48 mmol)於H_2O (2 mL)及1,4-二㗁烷(10 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物12 h。反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗

滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~5% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈橙色固體狀之*N*-[1-[[4-[[6-(3-乙醯胺基苯基)-3-硝基-2-吡啶基]胺基]苯基]甲基]-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯(1.04 g，產率：86%)。MS: m/z = 561.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.30 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 4H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.44 - 3.48 (m, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (br t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.93 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

步驟2：(1-(4-((3-硝基-6-苯基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯

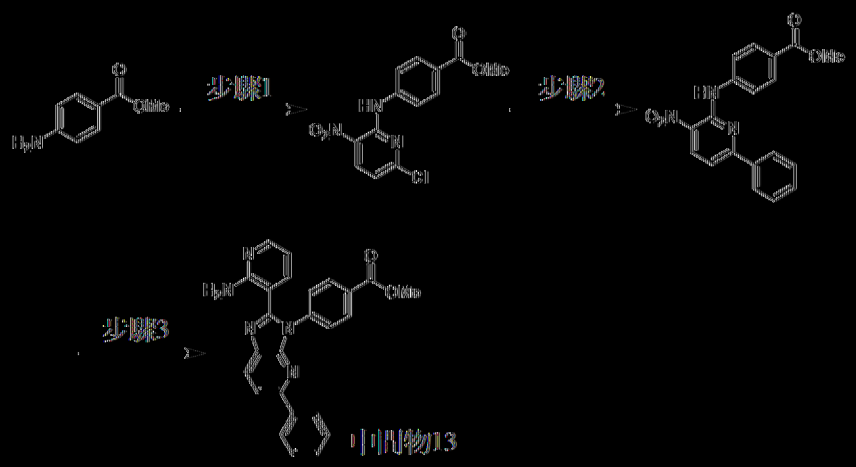
N-[1-[[4-[[6-(3-乙醯胺基苯基)-3-硝基-2-吡啶基]胺基]苯基]甲基]-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯(950 mg，1.69 mmol)、2-胺基吡啶-3-甲醛(228 mg，1.9 mmol)及Na_2SO_4 (590 mg，3.4 mmol)於DMSO (12 mL)中之溶液。在100℃下攪拌混合物18 h。冷卻至25℃後，用CH_2Cl_2 (50 mL)稀釋反應混合物。將有機層用H_2O (50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~7% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[1-[[4-[5-(3-乙醯胺基苯基)-2-(2-胺基-3-吡啶基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯(536 mg，產率：50%)。MS: m/z = 633.3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz,

1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.45 (d, *J* =8.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 3H), 7.05 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.60 (br s, 2H), 6.33 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.47 (br s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.51 - 3.48 (m, 1H), 2.85 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.18 - 2.16 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.94 (br d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.49 - 1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

步驟3：*N*-(3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

在25℃下，將*N*-[1-[[4-[5-(3-乙醯胺基苯基)-2-(2-胺基-3-吡啶基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯(300 mg，474 mmol)於HCl/1,4-二噁烷(4 M，2 mL)中之溶液攪拌2 h。向反應混合物中添加$NaHCO_3$以調節pH至約8且用DCM (15 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之*N*-[3-[3-[4-[(4-胺基-1-哌啶基)甲基]苯基]-2-(2-胺基-3-吡啶基)咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯基]乙醯胺(中間物12，134 mg，產率：53%)。MS: m/z = 533.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 4H), 7.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.61 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.90 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (br t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.85 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 2H)。

【0160】 中間物13：4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯



步驟1：4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

向4-胺基苯甲酸甲酯(5 g，33.1 mmol)於DMSO (50 mL)中之溶液中添加2,6-二氯-3-硝基-吡啶(7.66 g，39.7 mmol)及DIEA (12.82 g，99.2 mmol)。在80℃下攪拌混合物16 h。冷卻至20℃後，將反應混合物倒入H_2O (100 mL)中且用CH_2Cl_2 (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾。粗產物在25℃下用EtOAc濕磨30 min，得到呈黃色固體狀之4-[(6-氯-3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯甲酸甲酯(8 g，產率：51%)。MS: m/z = 307.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。

步驟2：4-((3-硝基-6-苯基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

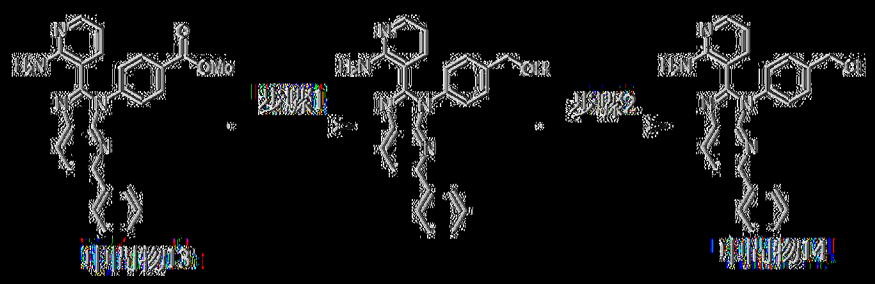
向4-[(6-氯-3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯甲酸甲酯(45 g，146 mmol)及苯硼酸(21.4 g，176 mmol)於1,4-二㗁烷(500 mL)及H_2O (100 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2 (10.7 g，14.6 mmol)及Cs_2CO_3 (143 g，439 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且隨後在80℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。將反應混合物倒入H_2O (500 mL)中且用CH_2Cl_2 (500 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(500 mL×3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃

縮至乾。粗產物在25℃下用EtOAc濕磨30 min，得到呈紅色固體狀之4-[(3-硝基-6-苯基-2-吡啶基)胺基]苯甲酸甲酯(35.2 g，產率：69%)。MS: m/z = 350.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ10.25 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 3H), 3.86 (s, 3H)

步驟3：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-[(3-硝基-6-苯基-2-吡啶基)胺基]苯甲酸甲酯(15 g，42.9 mmol)於DMSO (150 mL)中之溶液中添加2-胺基吡啶-3-甲醛(6.29 g，51.5 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (15 g，85.9 mmol)。隨後將反應混合物加熱至100℃維持16 h。冷卻至25℃後，反應混合物用H_2O (200 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (200 ml×3)萃取，將合併之有機層用鹽水(200 ml×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物在25℃下用CH_2Cl_2濕磨30 min，得到呈黃色固體狀之4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(中間物13，12 g，產率：66%)。MS: m/z = 422.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.07 - 8.00 (m, 4H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 6.89 (br s, 2H), 6.46 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

【0161】 中間物14：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



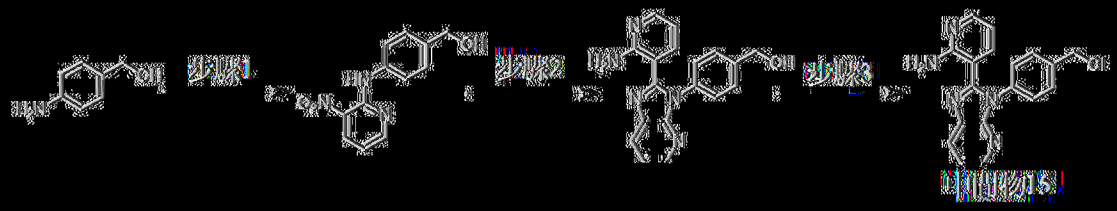
步驟1：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

在0℃下，向中間物13 (2.5 g，5.9 mmol)於THF (25 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (450 mg，11.9 mmol)。在添加之後，在25℃下攪拌所得混合物2 h。在將反應混合物冷卻至0℃之後，藉由添加H_2O (100 mL)，接著添加15% NaOH水溶液(30 mL)來淬滅反應混合物。接著過濾反應混合物。使濾液濃縮至乾，得到呈黃色固體狀之[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲醇(1.87 g，產率：80%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。MS: m/z = 394.1 $[M+H]^+$。

步驟2：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲醇(2.3 g，5.9 mmol)於CH_2Cl_2 (25 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (2.1 g，17.5 mmol)。在40℃下攪拌混合物1 h。過濾反應混合物。使濾液濃縮至乾，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物14，1.71 g，產率：71%)。MS: m/z = 412.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.07 – 8.00 (m, 4H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (br s, 2H), 6.46 (dd, *J* = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H)。

[0162] 中間物15：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(4-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

向(4-胺基苯基)甲醇(10 g，81.2 mmol)於1,4-二噁烷(150 mL)中之溶液中添加DIEA (31.5 g，244 mmol)及2-氯-3-硝基吡啶(15.5 g，97.4 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。殘餘物用H_2O (200 mL)稀釋且用EtOAc (200 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~82% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之(4-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(15.3 g，產率：77%)。MS: m/z = 245.8 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.12 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H)。

步驟2：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

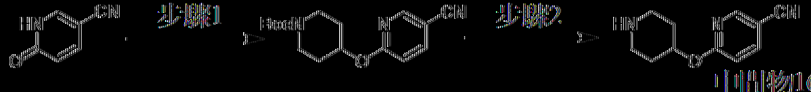
向4-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(10 g，40.8 mmol)於DMSO (500 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (21.3 g，122 mmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(5.98 g，48.9 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在20℃下藉由H_2O (500 mL)淬滅且用EtOAc (500 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。

粗產物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(3.1 g，產率：24%)。MS: m/z = 318.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.39 – 8.32 (m, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (br s, 2H), 6.35 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H)。

步驟3：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲醇(1.0 g，3.15 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (3.3 g，27.6 mmol)。在40℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，得到呈灰色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物15，1.2 g HCl鹽)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS: m/z = 336.0 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.35 (br s, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 6.70 – 6.60 (m, 1H), 4.70 (s, 2H)。

[0163] 中間物16：6-(哌啶-4-基氧基)菸鹼甲腈



步驟1：4-((5-氰基吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸[三級]丁酯

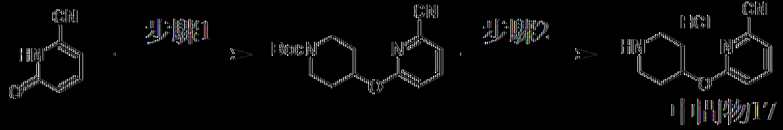
向6-側氧基-1*H*-吡啶-3-甲腈(1.0 g，8.33 mmol)於THF (30 mL)中之

溶液中添加PPh_3 (4.4 g，16.7 mmol)，隨後將混合物脫氣且用N_2吹掃3次，在0℃下逐滴添加DEAD (2.9 g，16.7 mmol)及4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.8 g，9.16 mmol)。在25℃下攪拌所得混合物16 h。混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用50 mL鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~25% EtOAc/石油醚)純化，得到呈粉色固體狀之4-((5-氰基吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，產率：99%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.30 – 5.26 (m, 1H), 3.79 – 3.74 (m, 2H), 3.30 – 3.25 (m, 2H), 1.99 – 1.95 (m, 2H), 1.74 – 1.70 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

步驟2：6-(哌啶-4-基氧基)菸鹼甲腈

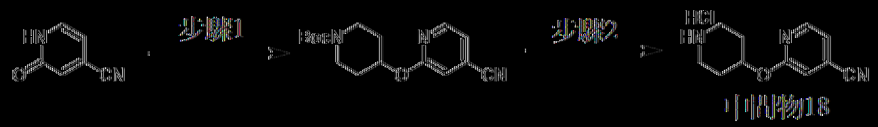
4-[(5-氰基-2-吡啶基)氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，659 μmol)於HCl/1,4-二㗁烷(4 M，2 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，得到呈粉色固體狀之6-(哌啶-4-基氧基)菸鹼甲腈(中間物16，150 mg，HCl鹽)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.64 (br s, 2H), 8.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.43 (br s, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 1H), 3.44 – 3.24 (m, 4H), 2.40 – 2.16 (m, 4H)。

[0164] 中間物17：6-(哌啶-4-基氧基)-2-氯吡啶



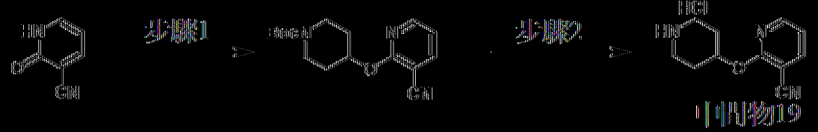
以類似於中間物16之方式製備中間物17。

[0165] 中間物18：2-(哌啶-4-基氧基)異菸鹼甲腈



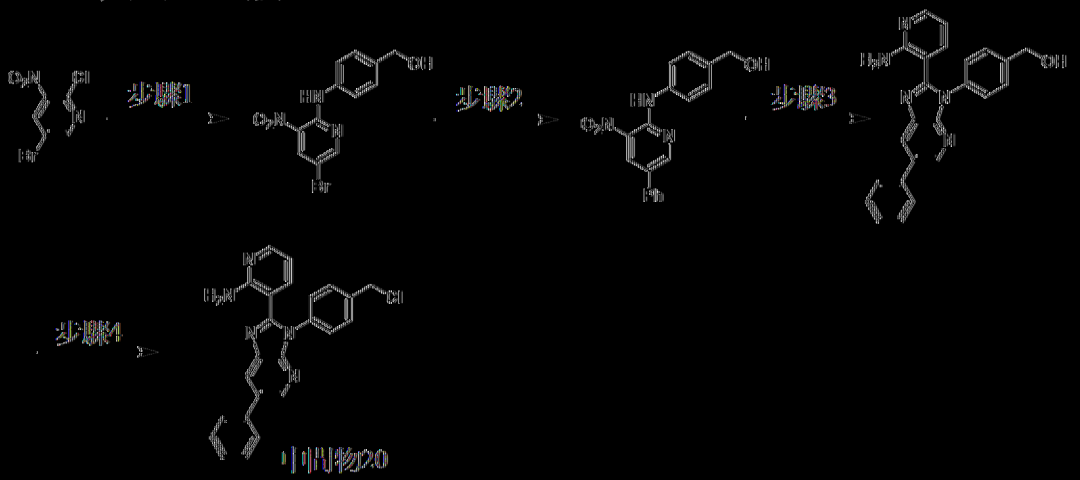
以類似於中間物16之方式製備中間物18。

[0166] 中間物19：2-(哌啶-4-基氧基)菸鹼甲腈



以類似於中間物16之方式製備中間物19。

[0167] 中間物20：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-6-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(4-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

向5-溴-2-氯-3-硝基-吡啶(10 g，42 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(5.2 g，42 mmol)於DMSO (100 mL)中之溶液中添加DIEA (16.3 g，126 mmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。隨後將反應混合物倒入H_2O (200 mL)中且用EtOAc (300 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑10~50% EtOAc/石油醚)純化，得到呈紅色固體狀之(4-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(6.28 g，產率：46%)。MS: m/z：: 324.0, 325.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.05 (br s, 1H), 8.65 (d, J =:

2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H)。

步驟2：(4-((3-硝基-5-苯基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

將[4-[(5-溴-3-硝基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲醇(5.4 g，16.7 mmol)、苯硼酸(6.1 g，50 mmol)、K_2CO_3 (4.62 g，33.44 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.22 g，1.67 mmol)於1,4-二噁烷(60 mL)及H_2O (12 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物8 h。將反應混合物倒入H_2O (100 mL)中且用CH_2Cl_2 (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~50% EtOAc/石油醚)純化，得到呈紅色固體狀之[4-[(3-硝基-5-苯基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲醇(4.6 g，產率：86%)。MS: m/z = 322.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.15 (s, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 2H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.59 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 4.72 (s, 2H)。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

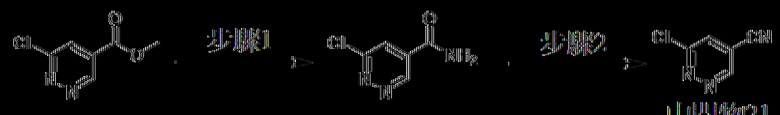
向[4-[(3-硝基-5-苯基-2-吡啶基)胺基]苯基]甲醇(15 g，46.7 mmol)於DMSO (600 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (16 g，93 mmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(6.8 g，56 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。冷卻至25℃後，反應混合物用H_2O (200 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (200 ml×3)萃取，將合併之有機層用鹽水(200 ml×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-6-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-

3-基]苯基]甲醇(5.15 g粗物質，產率：28%)。MS: m/z = 394.0 [M + H]+。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-6-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-6-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲醇(500 mg，1.3 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (771 mg，6.5 mmol)。在40℃下攪拌混合物2 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之3-[3-[4-(氯甲基)苯基]-6-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡啶-2-胺(中間物20，267 mg，產率：51%)。MS: m/z = 411.8 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.44 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H)。

[0168] 中間物21：6-氯吡啉-4-甲腈



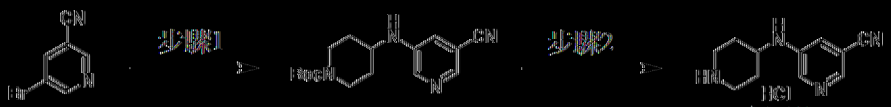
步驟1：6-氯吡啉-4-甲醯胺

在80℃下，將6-氯吡啉-4-甲酸甲酯(9.0 g，52 mmol)及氨於MeOH (7 M，90 mL)中之溶液攪拌3 h。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~98% EtOAc/石油醚)純化，獲得呈黃色固體狀之6-氯吡啉-4-甲醯胺(6.4 g，產率：78%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H)。

步驟2：6-氯吡咯-4-甲腈

向6-氯吡咯-4-甲醯胺(3.0 g，19.0 mmol)於Py (30 mL)中之溶液中添加$POCl_3$ (14.6 g，95.0 mmol)。在25℃下攪拌混合物12 h。殘餘物藉由管柱層析(0~30% EtOAc/石油醚)純化，獲得呈黃色固體狀之6-氯吡咯-4-甲腈(中間物21，1.48 g，產率：56%)。MS: m/z = 140.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H)。

[0169] 中間物22：5-(哌啶-4-基胺基)菸鹼甲腈



中間物22

步驟1：4-((5-氰基吡啶-3-基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

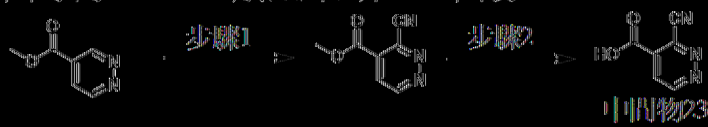
將4-胺基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.3 g，6.6 mmol)、5-溴菸鹼甲腈(1.0 g，5.5 mmol)、BINAP (170 mg，273 μmol)、$Pd(OAc)_2$ (25 mg，109 mmol)及Cs_2CO_3 (3.56 g，10.9 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用50 mL鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~30% EtOAc/石油醚)純化，獲得呈淡黃色固體狀之4-((5-氰基吡啶-3-基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，產率：72%)。^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.16 (s, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 4.17 - 3.98 (m, 3H), 3.41 (br s, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.43 - 1.32 (m, 2H)。

步驟2：5-(哌啶-4-基胺基)菸鹼甲腈

4-((5-氰基吡啶-3-基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，496 μmol)於HCl/1,4-二噁烷(4 M，2 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物1 h。在減

壓下濃縮反應混合物，得到呈淡黃色固體狀之5-(哌啶-4-基胺基)菸鹼甲腈(110 mg，HCl鹽，產率：93%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

[0170] 中間物23：3-氟基喀啉-4-甲酸



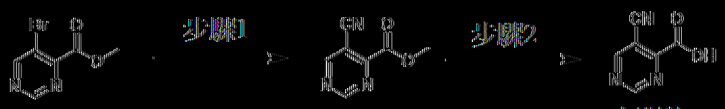
步驟1：3-氟基喀啉-4-甲酸甲酯

向喀啉-4-甲酸甲酯(600 mg，4.34 mmol)於$CHCl_3$ (25 mL)中之溶液中添加Tf_2O (1.47 g，5.21 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。且隨後在25℃下逐滴添加TMSCN (2.15 g，21.7 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物3 h。且隨後在60℃下逐滴添加4-甲基嗎啉(571 mg，5.65 mmol)。在60℃下再攪拌混合物12 h。反應混合物藉由在25℃下添加$NaHCO_3$ (水溶液) (10 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0-40% EtOAc/石油醚)純化，獲得呈棕色固體狀之3-氟基喀啉-4-甲酸甲酯(400 mg，產率：56%)。^{1}H NMR (400 MHz，[illegible]-二甲基亞碸-d_6) δ 9.71 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。

步驟2：3-氟基喀啉-4-甲酸

在0℃下，向3-氟基喀啉-4-甲酸甲酯(400 mg，2.45 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (205 mg，4.90 mmol)於H_2O (5 mL)中之混合物。在0℃下攪拌反應混合物0.5 h。隨後藉由HCl水溶液(1 N)將反應混合物調節至pH 5。用CH_2Cl_2 (20 mL×3)萃取所得混合物。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色固體狀之殘餘物3-氟基喀啉-4-甲酸(中間物23，350 mg，產率：96%)。^{1}H NMR (400 MHz，[illegible]-二甲基亞碸-d_6) δ 9.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H)。

[0171] 中間物24：5-氟基嘧啶-4-甲酸



中間物24

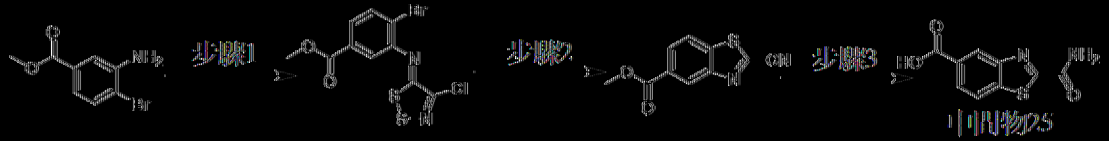
步驟1：5-氟基嘧啶-4-甲酸甲酯

在25℃下，向5-溴嘧啶-4-甲酸甲酯(400 mg，1.84 mmol)及Zn(CN)$_2$ (216 mg，1.84 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加DPPF (102 mg，184 μmol)及Pd$_2$(dba)$_3$ (84 mg，92.2 μmol)。在添加之後，在90℃下在N$_2$氛圍下攪拌反應混合物12 h。將反應混合物倒入H$_2$O (50 mL)中。所得混合物用EtOAc (30 mL×2)萃取。將合併之有機相用水(50 mL)洗滌，經無水Na$_2$SO$_4$乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0-40% EtOAc/石油醚)純化，獲得呈黃色固體狀之5-氟基嘧啶-4-甲酸甲酯(130 mg，產率：42%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 3.98 (s, 3 H)。

步驟2：5-氟基嘧啶-4-甲酸

在0℃下，向5-氟基嘧啶-4-甲酸甲酯(400 mg，2.45 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加LiOH.H$_2$O (205 mg，4.90 mmol)於H$_2$O (4 mL)中之混合物。在0℃下攪拌反應混合物0.5 h。隨後藉由HCl水溶液(1 N)將反應混合物調節至pH 5。用CH$_2$Cl$_2$ (20 mL×3)萃取所得混合物。將合併之有機相經無水Na$_2$SO$_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色固體狀之殘餘物5-氟基嘧啶-4-甲酸(中間物24，350 mg，產率：96%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 9.08 (s, 1H)。

[0172] 中間物25：2-胺甲醯基苯并[d]噻唑-5-甲酸



中間物25

步驟1：(Z)-4-溴-3-((4-氯-5*H*-1,2,3-二噻唑-5-亞基)胺基)苯甲酸甲酯

向3-胺基-4-溴-苯甲酸甲酯(5.0 g，22 mmol)於50 mL DCM中之溶液中添加氯化4,5-二氯二噻唑-2-鎓(5.9 g，28 mmol)。在25℃下攪拌混合物3 h。接著，向混合物中添加吡啶(3.4 g，43 mmol)，在25℃下攪拌所得混合物2 h。在減壓下濃縮混合物。殘餘物藉由管柱層析(溶離劑0~10% EtOAc/石油醚)純化，獲得呈黃色固體狀之(Z)-4-溴-3-((4-氯-5*H*-1,2,3-二噻唑-5-亞基)胺基)苯甲酸甲酯甲酯(2.27 g，產率：27%)。MS: m/z = 366.6 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.92 (m, 3H)。

步驟2：(4-((3-硝基-5-苯基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

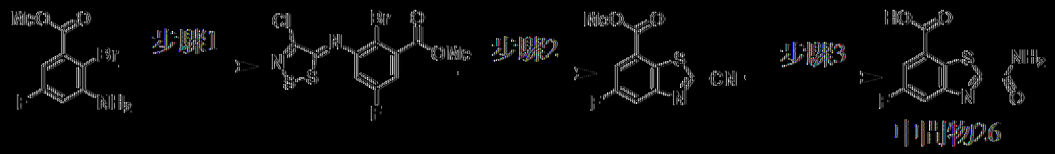
將4-溴-3-[(Z)-(4-氯二噻唑-5-亞基)胺基]苯甲酸甲酯(1.13 g，3.0 mmol)及CuI (588 mg，3.0 mmol)溶解於微波管中之吡啶(20 mL)中。在微波下在115℃下加熱微波管0.5 h。反應混合物用EtOAc (50 mL)稀釋且藉由在25℃下添加Na_2SO_3 (50 mL)淬滅。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(溶離劑0~5% EtOAc/石油醚)純化，獲得呈黃色固體狀之(4-((3-硝基-5-苯基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(1.0 g，產率：70%)。MS: m/z = 218.9 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ8.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.33 - 8.26 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz,1H), 4.01 (s, 3H)。

步驟3：2-胺甲醯基苯并[d]噻唑-5-甲酸

向2-氰基-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(200 mg，916 μmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O/H_2O$ (1 M，1.37 mL)。在0℃下攪拌混合物3 h。在20℃下在壓力下濃縮混合物，獲得呈黃色固體狀之2-胺甲醯基

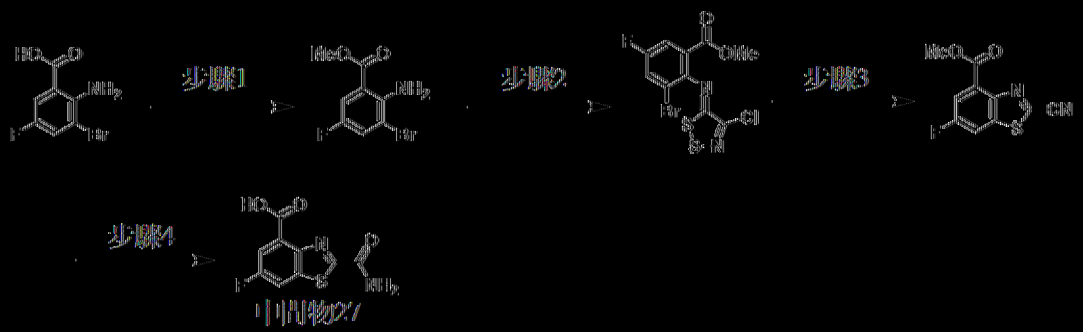
苯并[d]噻唑-5-甲酸(中間物25，200 mg，直接使用)。MS: m/z = 223.0 [M + H]+。

[0173] 中間物26：2-胺甲醯基-5-氟苯并[d]噻唑-7-甲酸



以類似於中間物25之方式製備中間物26。MS: m/z = 240.8 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ 8.30 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H). 19F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ -116.1。

[0174] 中間物27：2-胺甲醯基-6-氟苯并[d]噻唑-4-甲酸



步驟1：2-胺基-3-溴-5-氟苯甲酸甲酯

向2-胺基-3-溴-5-氟-苯甲酸(2.0 g，8.55 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中逐滴添加$SOCl_2$ (3.05 g，25.64 mmol)。在70℃下攪拌混合物2 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到2-胺基-3-溴-5-氟苯甲酸甲酯(2.0 g，產率：73%)，其以黑色固體形式獲得，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。MS: m/z = 249.8, 250.8 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.68 - 7.53 (m, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 5.34 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H). 19F NMR (400 MHz，氯仿-d) δ -127.5。

步驟2：(Z)-3-溴-2-((4-氯-5H-1,2,3-二噻唑-5-亞基)胺基)-5-氟苯甲

酸甲酯

在25℃下，將氯化4,5-二氯二噻唑-2-鎓(168.1 mg，806 μmol)及2-胺基-3-溴-5-氟苯甲酸甲酯(200 mg，806 μmol)於DCM (3 mL)中之混合物攪拌3 h，且隨後向溶液中逐滴添加吡啶(128 mg，1.61 mmol)，再攪拌反應混合物2 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。(*Z*)-3-溴-2-((4-氯-5*H*-1,2,3-二噻唑-5-亞基)胺基)-5-氟苯甲酸甲酯(300 mg，產率：63%)以淡綠色油形式獲得，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。MS: m/z = 384.4 $[M + H]^+$。

步驟3：2-氰基-6-氟苯并[*d*]噻唑-4-甲酸甲酯

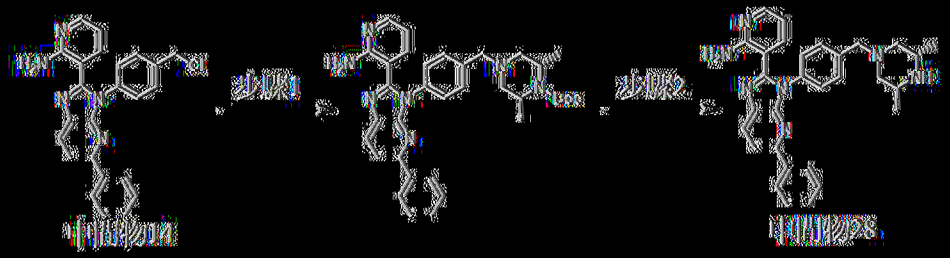
向(Z)-3-溴-2-((4-氯-5*H*-1,2,3-二噻唑-5-亞基)胺基)-5-氟苯甲酸甲酯甲酯(200 mg，521 μmol)於吡啶(4 mL)中之溶液中添加CuI (99 mg，521 μmol)。在微波照射(400 W)下在115℃下攪拌混合物0.5 h。反應物用H_2O (20 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用0.5 M HCl (5 mL×3)及鹽水(10 mL×5)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑6~8%乙酸乙酯/石油醚)純化，獲得呈白色固體狀之2-氰基-6-氟苯并[d]噻唑-4-甲酸甲酯(65 mg，產率：51%)，其直接用於下一步驟。MS: m/z = 236.7 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.01 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H). ^{1}F NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ -108.7。

步驟4：2-胺甲醯基-6-氟苯并[d]噻唑-4-甲酸

在60℃下，將2-氰基-6-氟苯并[d]噻唑-4-甲酸甲酯(20 mg，85 μmol)、$LiOH.H_2O$ (3 mg，85 μmol)於THF (1 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物攪拌0.5 h。在減壓下濃縮反應物，得到2-胺甲醯基-6-氟苯并[d]噻唑-

4-甲酸(中間物27，15 mg，產率：68%)，其以白色固體狀之形式獲得，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。MS: m/z = 240.6 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.37 (br s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H)。^{19}F NMR (400 MHz，氯仿-d) δ -114.2。

[0175] 中間物28：3-(3-(4-(((3S,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(2S,6S)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

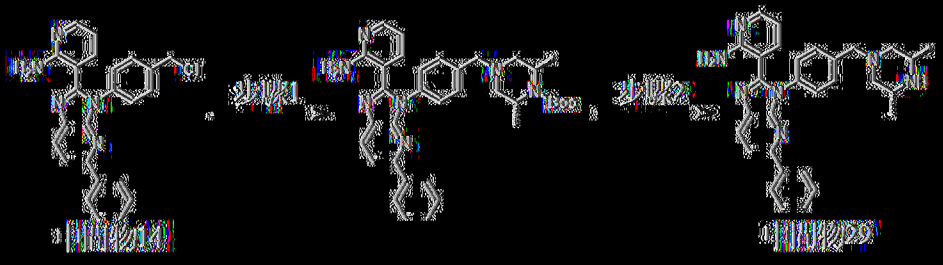
向中間物14 (1.0 g，2.43 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (671 mg，4.86 mmol)及(2R,6R)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(624 mg，2.91 mmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (10 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (6 mL)稀釋，且用H_2O (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0-10% MeOH/CH_2Cl_2)純化，獲得呈黃色固體狀之(2S,6S)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(750 mg，產率：52%)。MS: m/z = 590.3 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 4H), 7.51 - 7.38 (m, 7H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz,

1H),3.82 – 3.75 (m, 2H), 3.64 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.90 – 2.86 (m, 1H), 2.76 – 2.70 (m, 1H),2.26 – 2.18 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

步驟2：3-(3-(4-(((3S,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在25℃下，將(2S,6S)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(700 mg，1.19 mmol)於HCl/1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液攪拌2 h。將反應物過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之3-(3-(4-(((3S,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物28，540 mg，HCl鹽，產率：86%)。MS: m/z = 490.6 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-*d*6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 – 7.95 (m, 4H), 7.52 – 7.35 (m, 7H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.40 – 6.34 (m, 1H), 3.54 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.45 – 3.40 (m, 1H), 3.10 – 3.04 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 2.06 – 2.00 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

[0176] 中間物29：3-(3-(4-(((3*R*,5*R*)-3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(2*R*,6*R*)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

向中間物14 (1.06 g，2.57 mmol)、(2*R*,6*R*)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸

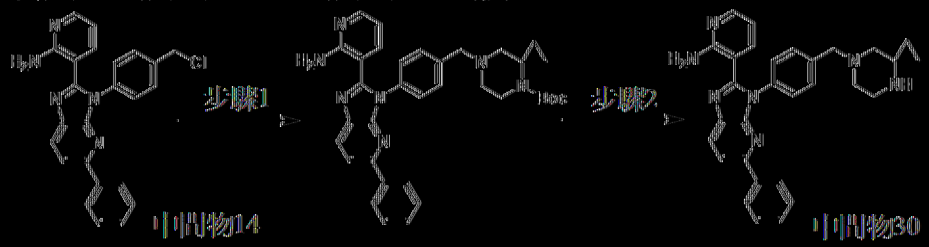
三級丁酯(500 mg，2.33 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加DIEA (905 mg，7.0 mmol)。在80℃下攪拌混合物16 h。混合物用H_2O (40 mL)淬滅且用EtOAc (40 mL×3)萃取，將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~9% MeOH/CH_2Cl_2)純化，獲得呈黃色固體狀之(2*R*,6*R*)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啡-1-甲酸三級丁酯(中間物29，1 g，產率：69.4%)。MS: m/z = 590.4 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 4H), 7.52 - 7.43 (m, 6H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.65 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.35 - 3.39 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 2H), 1.42 - 1.41 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

步驟2：3-(3-(4-(((3*R*,5*R*)-3,5-二甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在25℃下，將(2*R*,6*R*)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啡-1-甲酸三級丁酯(100 mg，169 μmol)於HCl/1,4-二噁烷(4 M，1 mL)中之溶液攪拌0.5 h。過濾混合物，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(((3*R*,5*R*)-3,5-二甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物29，84 mg HCl鹽，產率：95%)。MS: m/z = 490.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.41 - 11.57 (m, 0.5H), 10.79 - 10.27 (m, 0.5H), 10.07 - 9.71 (m, 1H), 8.65 - 8.51 (m, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 6.0 Hz,

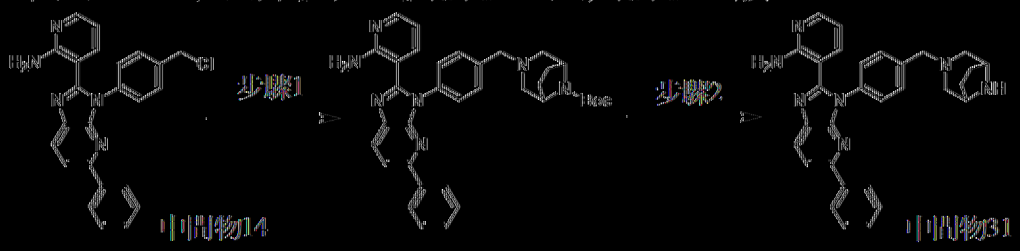
1H), 8.11 – 7.95 (m, 4H), 7.93 – 7.82 (m, 3H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 3H), 7.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.50 – 4.25 (m, 2H), 3.44–3.32 (m, 2H), 3.20–3.01 (m, 2H), 2.91 – 2.87 (m, 1H), 2.75 – 2.71 (m, 1H), 1.60 – 1.31 (m, 6H)。

[0177] 中間物30：3-[3-[4-(4,7-二氮螺[2.5]辛-7-基甲基)苯基]-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡啶-2-胺



以類似於中間物28之方式製備中間物30。MS: m/z = 488.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 – 7.92 (m, 4H), 7.56 – 7.33 (m, 7H), 7.14 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 6.34 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.76 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 0.47 – 0.38 (m, 2H), 0.35 – 0.25 (m, 2H)。

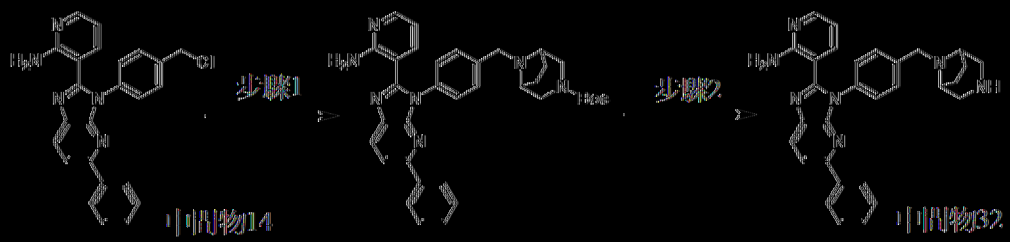
[0178] 中間物31：3-(3-(4-((3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物28之方式製備中間物31。MS: m/z = 488.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.34 – 8.28 (m, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 4H), 7.90–7.85 (m, 3H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 6.90 (t,

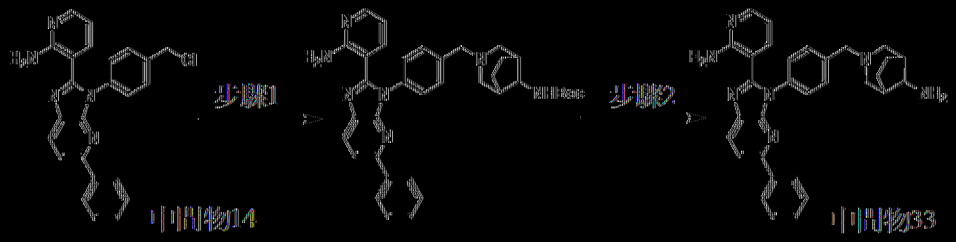
J = 6.8 Hz, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 4H),3.50 – 3.40 (m, 4H),2.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.25 – 2.16 (m, 2H)。

[0179] 中間物32：3-(3-(4-((3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物28之方式製備中間物32。MS: m/z = 488.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，[2]H氘值-d_6) δ 12.42 (br s, 1H), 10.4 – 10.0 (m, 2H), 8.55 (br s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 – 8.07 (m, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 5H), 7.98 – 7.94 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 6.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.95 – 3.89 (m, 3H), 3.42 – 3.39 (m, 3H), 2.47 – 2.38 (m, 2H)。

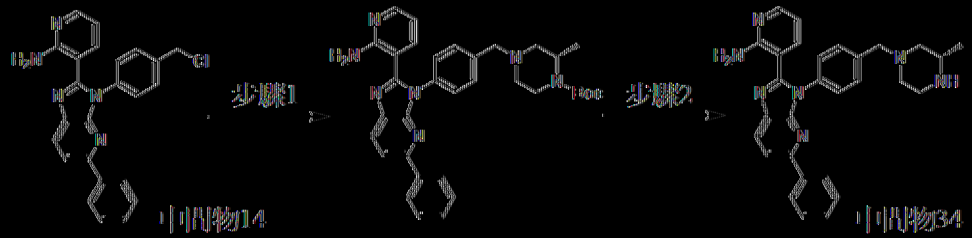
[0180] 中間物33：3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-胺



以類似於中間物28之方式製備中間物33。MS: m/z = 502.3 [M + H]+.^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4)) δ 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.97 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 5H), 7.29 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.96 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H),

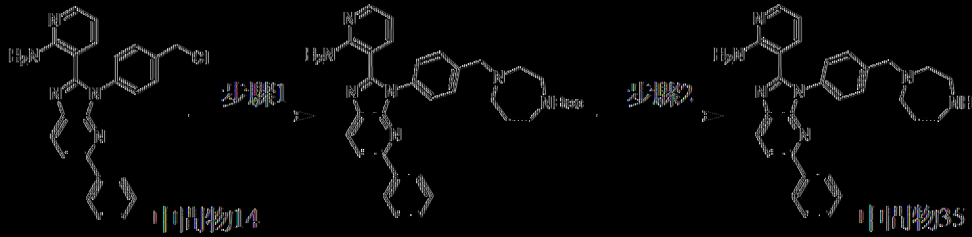
2.57 – 2.49 (m, 4H), 1.93 – 1.88 (m, 2H), 1.85 – 1.79 (m, 2H), 1.75 – 1.68 (m, 2H)

[0181] 中間物34：(*S*)-3-(3-(4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物28之方式製備中間物34。MS: m/z = 476.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 – 7.99 (m, 4H), 7.94 – 7.84 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 3H), 6.96 – 6.88 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.60 – 4.53 (s, 2H), 3.94 – 3.83 (m, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 3H), 3.68 – 3.56 (m, 1H), 3.54 – 3.41 (m, 1H), 3.39 – 3.31 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

[0182] 中間物35：3-(3-(4-((1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸[級]酯

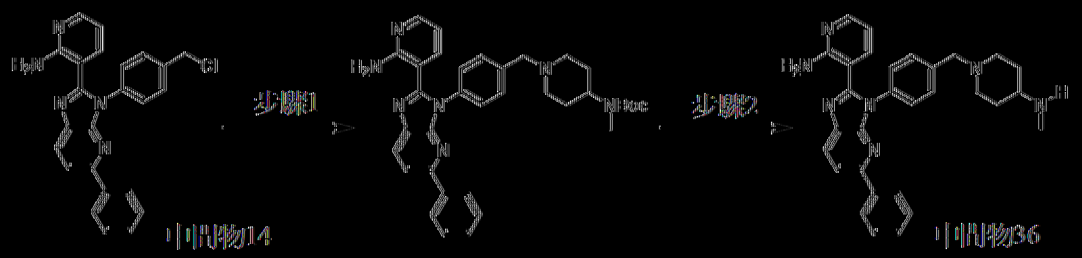
向中間物14 (1 g，2.43 mmol)、1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸[級]酯(584 mg，2.92 mmol)於ACN (20 mL)中之溶液中添加NaI (36.4 mg，243 μmol)及K_2CO_3 (671 mg，4.86 mmol)。在80℃下攪拌混合物2 h。直接濃

縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~10% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈淡黃色固體狀之4-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(520 mg，產率：33%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS: m/z = 576.4 $[M + H]^+$。

步驟2：3-(3-(4-((1,4-二氮雜環庚-1-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

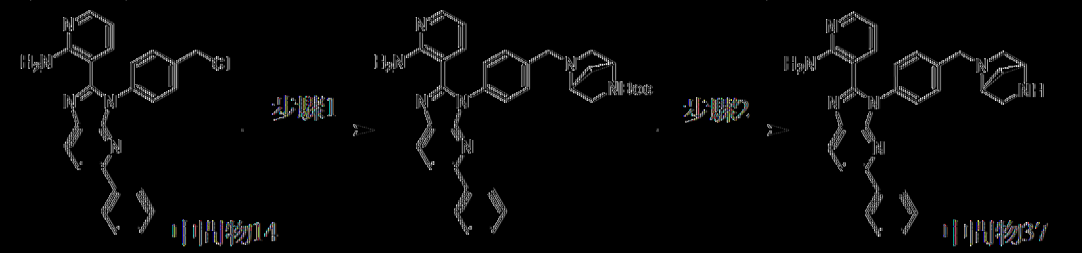
4-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(520 mg，0.903 mmol)於HCl/1,4-二噁烷(4 M，10 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物1 h。直接濃縮反應混合物，得到粗產物(310 mg HCl鹽，產率：67%)。將100 mg藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：28%-58%，8 min)純化，得到呈淡黃色固體狀之3-[3-[4-(1,4-二氮雜環庚-1-基甲基)苯基]-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡啶-2-胺(中間物35，9 mg)。MS: m/z = 476.3 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.4 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 4H), 7.52 - 7.39 (m, 7H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 6.39 - 6.34 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.78 - 2.74 (m, 2H), 2.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 2H)。

【0183】 中間物36：3-(3-(4-((4-(甲基胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



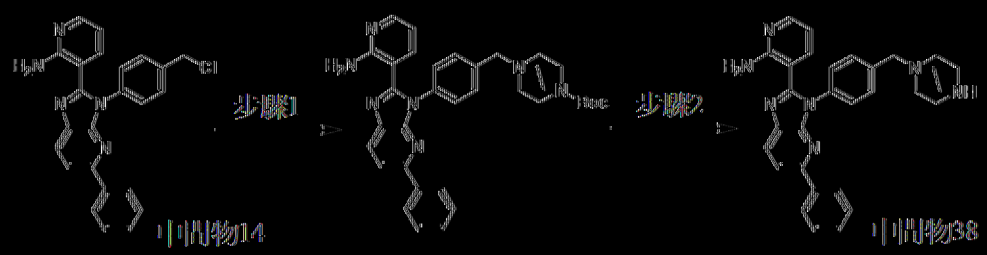
以類似於中間物35之方式製備中間物36。MS: m/z = 490.2 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 – 7.94 (m, 4H), 7.53 – 7.43 (m, 6H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 2.80 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.01 (dd, *J* = 11.4, 9.8 Hz, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.36 – 1.22 (m, 2H)。

[0184] 中間物37：3-(3-(4-(((1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



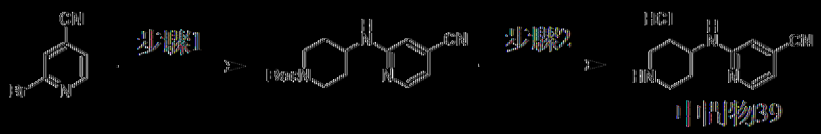
以類似於中間物28之方式製備中間物37。MS: m/z = 474.2 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 6H), 7.88 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 3H), 6.92 (dd, *J* = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 4.84 – 4.81 (m, 1H), 4.75 – 4.65 (m, 2H), 4.14 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.96 – 3.92 (m, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 1H), 3.62 – 3.60 (m, 1H), 3.38 – 3.32 (m, 1H), 2.87 – 2.82 (m, 1H), 2.39 – 2.36 (m, 1H)。

[0185] 中間物38：3-(3-(4-((2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物35之方式製備中間物38。MS: m/z = 488.2 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.11 – 11.44 (m, 1H), 10.27 – 9.61 (m, 2H), 8.56 – 8.40 (m, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 8.10 – 7.99 (m, 5H), 7.86 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 4.62 (br s, 2H), 4.01 – 3.79 (m, 4H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.97 – 1.80 (m, 2H)。

[0186] 中間物39：2-(4-哌啶基胺基)吡啶-4-甲腈



步驟1：4-[(4-氯基-2-吡啶基)胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯

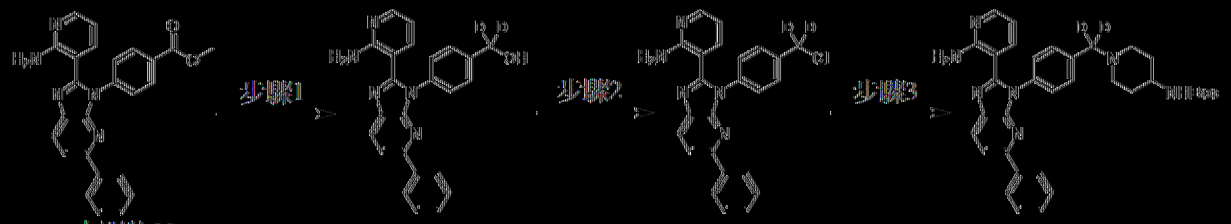
將4-胺基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.20 g，6.01 mmol)、2-溴吡啶-4-甲腈(1.0 g，5.46 mmol)、BINAP (136 mg，219 μmol)、$Pd_2(dba)_3$ (100 mg，109 μmol)及t-BuONa (1.05 g，10.9 mmol)於甲苯(20 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2 h。混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mLx2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~25% EtOAc/石油醚)純化，獲得呈黃色固體狀之4-[(4-氯基-2-吡啶基)胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(350 mg，產率：20%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.14 –

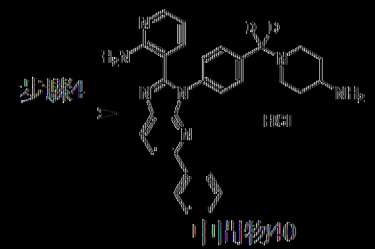
4.00 (m, 2H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 2.96 – 2.90 (m, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.43 – 1.33 (m, 2H)。

步驟2：2-(4-哌啶基胺基)吡啶-4-甲腈

4-[(4-氰基-2-吡啶基)胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(350 mg，1.16 mmol)於HCl/1,4-二㗁烷(4 M，5 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之2-(4-哌啶基胺基)吡啶-4-甲腈(中間物39，200 mg，HCl鹽，產率：72%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

[0187] 中間物40：3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基-d2)苯基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺鹽酸鹽





步驟1：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲-d2-醇

在0℃下在N_2氛圍下，向中間物13 (500 mg，1.19 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中逐份添加$LiAlD_4$ (99.6 mg，2.37 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。在0℃下用$Na_2SO_4 \cdot 10\ H_2O$淬滅反應混合物，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-

3-基)苯基)甲-d2-醇(190 mg，產率：41%)。MS: m/z = 396.1 [M + H] $^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 3H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 6H), 6.44 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H)。

步驟2：3-(3-(4-(氯甲基-d2)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在N_2氛圍下，向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲-d2-醇(190 mg，480 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中逐份添加$SOCl_2$ (171 mg，1.44 mmol)。在40℃下攪拌混合物1 h。過濾反應混合物。使濾液濃縮至乾。粗物質不經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基-d2)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(198 mg，粗物質)。MS: m/z = 414.0 [M + H]$^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 3H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 4H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 6.90 (dd, *J* = 7.2, 6.4 Hz, 1H)。

步驟3：(1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯

在80℃下在N_2氛圍下，將3-(3-(4-(氯甲基-d2)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(248 mg，599 μmol)、*N*-(4-哌啶基)胺基甲酸三級丁酯(132 mg，659 μmol)、K_2CO_3 (166 mg，1.20 mmol)及NaI (89.8 mg，599.2 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液攪拌2 h。將水(10 mL)添加至混合物，且用EtOAc (3×5 mL)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析

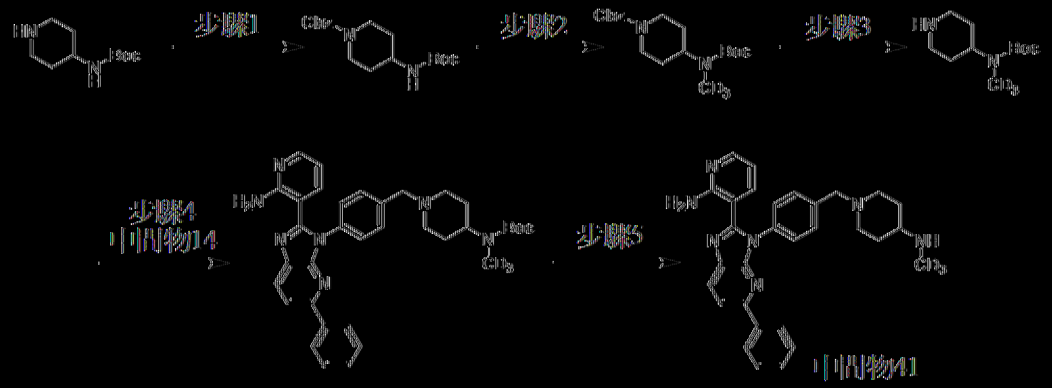
(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)及製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 100*30 mm*3 μm；移動相：[水(FA) - ACN]；B%：20%-60%，9 min)純化。獲得呈黃色固體狀之(1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(180 mg，產率：52%)。MS: m/z = 578.2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.03 - 8.00 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.59 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.39 (br s, 1H), 3.57 - 3.59 (m, 1H), 3.01 - 2.98 (m, 1H), 2.33 - 2.28 (m, 2H), 2.00 - 1.98 (m, 2H), 1.68 - 1.65 (m, 2H), 1.47 - 1.46 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

步驟4：3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基-d2)苯基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺鹽酸鹽

在N_2氛圍下，向(1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(90.0 mg，156 μmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中添加HCl/1,4-二噁烷(4 M，974 μL)。在20℃下攪拌混合物1 h。將混合物過濾，用CH_2Cl_2 (2×10 mL)洗滌。使濾液濃縮至乾。乾燥濾餅以移除溶劑。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色固體狀之3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基-d2)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺鹽酸鹽(中間物40，70 mg，HCl鹽，產率：93%)。MS: m/z = 478.2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 4H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.50 - 7.38 (m, 3H), 6.91 (t, *J* = 6.6 Hz,

1H), 3.70 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.35 – 3.29 (m, 1H), 3.28 – 3.17 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.23 – 2.04 (m, 2H)。

[0188] 中間物41：3-(3-(4-((4-((甲基-d3)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4-((三級丁氧基羰基)胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

向*N*-(4-哌啶基)胺基甲酸三級丁酯(12 g，59.9 mmol)於CH_2Cl_2 (100 mL)中之溶液中添加TEA (18.2 g，179 mmol)，且隨後在0℃下，將CbzCl (11.2 g，65.9 mmol)添加至混合物中。在25℃下攪拌混合物2 h。在減壓下濃縮混合物。粗物質藉由矽膠急驟層析(溶離劑10~50% EtOAc/石油醚)純化，得到呈灰白色固體狀之4-((三級丁氧基羰基)胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(16 g，產率：71%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 7.40 – 7.28 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 3.90 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.50 – 3.34 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.71 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.30 – 1.18 (m, 2H)。

步驟2：4-((三級丁氧基羰基)(甲基-d_3)胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

在0℃下，向4-(三級丁氧基羰基胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(13 g，38.9 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中添加NaH (4.66 g，117 mmol)。在0℃下攪拌30 min之後，將CD_3I (16.5 g，117 mmol)添加至混合物。在25℃下攪拌混合物16 h。在0℃下用NH_4Cl (水溶液) (100 mL)淬滅混合物。混合

物用H_2O (100 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (200 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~20% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀之4-((三級丁氧基羰基)(甲基-d_3)胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(8.6 g，產率：56%)。MS: m/z = 252.3 $[M + H - 100]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 7.42 - 7.28 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.14 - 3.89 (m, 3H), 2.82 (s, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)。

步驟3：(甲基-d_3)(哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯

向4-[三級丁氧基羰基(三氘代甲基)胺基]哌啶-1-甲酸苯甲酯(8.6 g，24.5 mmol)於MeOH (90 mL)中之溶液中添加Pd/C (900 mg，24.5 mmol)。在25℃下在H_2 (15 psi)下攪拌混合物16 h。過濾混合物，且用MeOH (30 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈無色油狀之(甲基-d_3)(哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(5 g，產率：80%)。MS: m/z = 218.3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 3.93 - 3.62 (m, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.95 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)。

步驟4：(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基-d_3)胺基甲酸三級丁酯

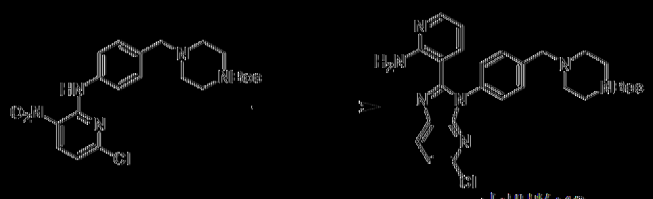
向中間物14 (1 g，2.43 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加(甲基-d_3)(哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(527 mg，2.43 mmol)、NaI (182 mg，1.21 mmol)及K_2CO_3 (1.0 g，7.28 mmol)。在80℃下攪拌混合物18 h。反應混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物

藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~6% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基-d_3)胺基甲酸三級丁酯(750 mg，產率：49%)。MS: m/z = 593.3 $[M + H]^+$。

步驟5：3-(3-(4-((4-((甲基-d_3)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基甲酸三級丁酯(430 mg，725 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加TFA (165 mg，1.45 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。用H_2O (10 mL)稀釋混合物，且藉由$NaHCO_3$ (水溶液)將pH調節至約8。用CH_2Cl_2 (10 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型TLC (CH_2Cl_2:MeOH = 5:1)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之3-(3-(4-((4-((甲基-d_3)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物41，350 mg粗物質，產率：50%)。MS: m/z = 493.3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 5H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.08 - 3.03 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 2H), 2.08 - 2.05 (m, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 2H)。

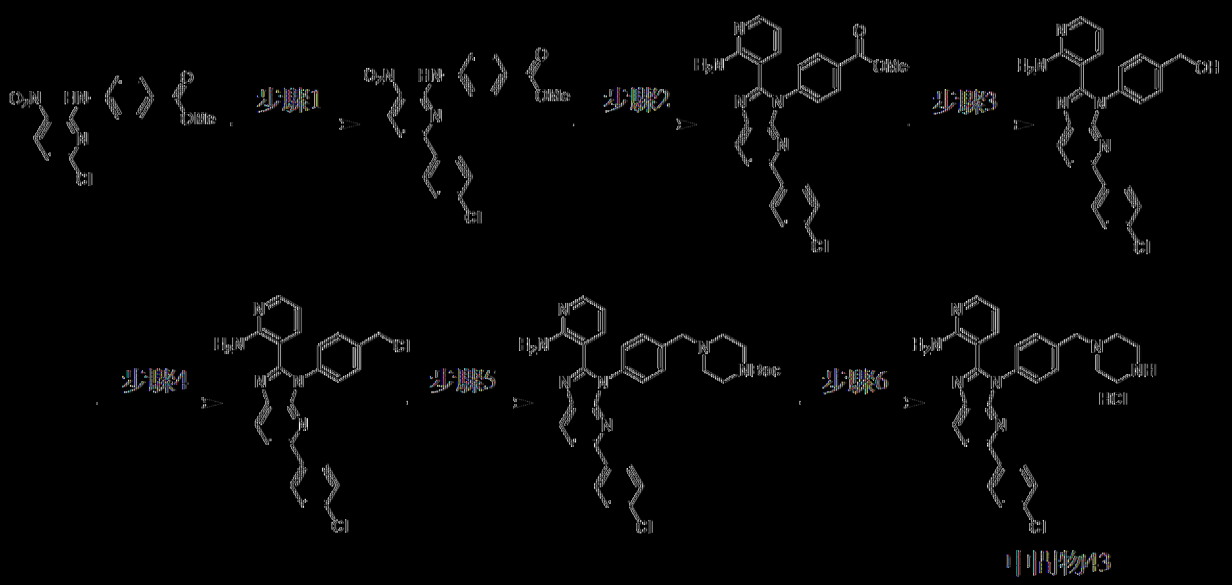
【0189】 中間物42：4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯



中間物42

向4-(4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(詳細程序參見中間物10，21 g，46.9 mmol)於DMSO (300 mL)中之溶液中添加2-胺基菸醛(aminonicotinaldehyde) (6.87 g，56.4 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (28.8 g，141 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (300 mL)淬滅，且用CH_2Cl_2 (500 mL×2)萃取。將合併之有機層用H_2O (1000 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑1~8% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(中間物42，6.3 g，產率：25%)。MS: m/z = 520.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.05 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 3H), 7.02 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.62 (br s, 2H), 6.33 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 4H), 2.49 - 2.43 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

[0190] 中間物43：3-(5-(4-氯苯基)-3-(4-(哌啉-1-基甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺鹽酸鹽



步驟1：4-((6-(4-氯苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

將4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物13，5 g，16.3 mmol)、(4-氯苯基)硼酸(2.54 g，16.3 mmol)、Cs_2CO_3 (15.9 g，48.8 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (2.38 g，3.25 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)及H_2O (20 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在80℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×4)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑35~45% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之4-((6-(4-氯苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(5 g，產率：80%)。MS: m/z = 383.9 $[M+H]^+$。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((6-(4-氯苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(5 g，13.0 mmol)及2-胺基菸醛(1.75 g，14.3 mmol)於DMSO (150 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (9.07 g，52.1 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (500 mL×6)萃取。將合併之有機層用

鹽水(250 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑25~30% EtOAc/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(2.3 g，產率：34%)。MS: m/z = 456.0 $[M + H]^+$。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

在0℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸酯(2.3 g，5.05 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (2.5 M，2.42 mL)，隨後在25℃下攪拌混合物2 h。在0℃下用$Na_2SO_4·H_2O$ (4 g)淬滅反應混合物，且過濾混合物，用CH_2Cl_2 (30 mL×3)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(2.1 g，產率：97%)，其不經純化即直接用於下一步驟中。MS: m/z = 428.1 $[M + H]^+$。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在0℃下，向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(1.85 g，4.32 mmol)於CH_2Cl_2 (40 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (1.54 g，13.0 mmol)。在40℃下攪拌混合物3 h。在0℃下用H_2O (5 mL)淬滅反應混合物，且隨後過濾且在減壓下濃縮，得到呈黑棕色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(1.9 g，產率：98%)。MS: m/z = 455.9, 447.8 $[M + H]^+$。

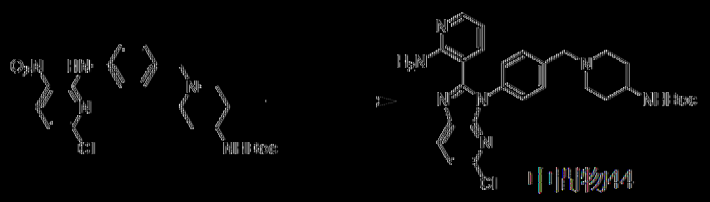
步驟5：4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-甲酸三級丁酯

向3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(1 g，2.24 mmol)、哌啉-1-甲酸三級丁酯(417 mg，2.24 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaI (67.2 mg，448 μmol)及K_2CO_3 (929 mg，6.72 mmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。殘餘物用H_2O (30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~4% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(550 mg，產率：40%)。MS: m/z = 596.1 $[M + H]^+$。

步驟6：3-(5-(4-氯苯基)-3-(4-(哌啉-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在25℃下，向4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(550 mg，923 μmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加4.0 M HCl/1,4-二噁烷(3 mL)。在25℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之3-(5-(4-氯苯基)-3-(4-(哌啉-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物43，550 mg，HCl鹽，產率：98%)。MS: m/z = 496.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 4H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.80 - 3.64 (m, 8H)。

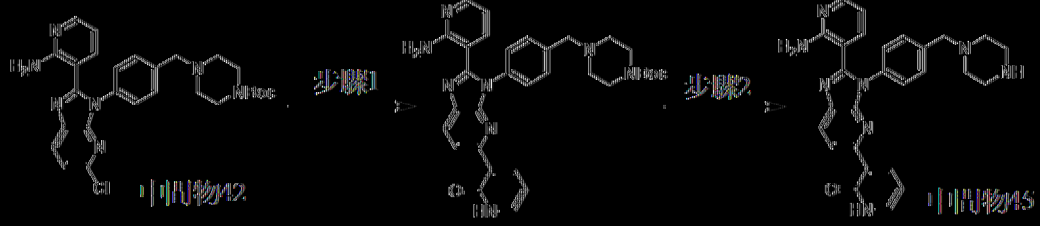
【0191】 中間物44：(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯



中間物44

將(1-(4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(詳細程序參見中間物11，13.0 g，28.0 mmol)、2-胺基吡啶-3-甲醛(4.12 g，33.8 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (23.1 g，112 mmol)於DMSO (500 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在100℃下在N_2氣圍下攪拌混合物16 h。反應混合物用水(500 mL)稀釋且用EtOAc (500 mL×3)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~8% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之(1-(4-((2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(中間物44，4.8 g，產率：28%)。MS: m/z = 534.3 [M + H]$^+$。

[0192] 中間物45：3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡啶-2(1*H*)-酮



中間物42　　中間物45

步驟1：4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

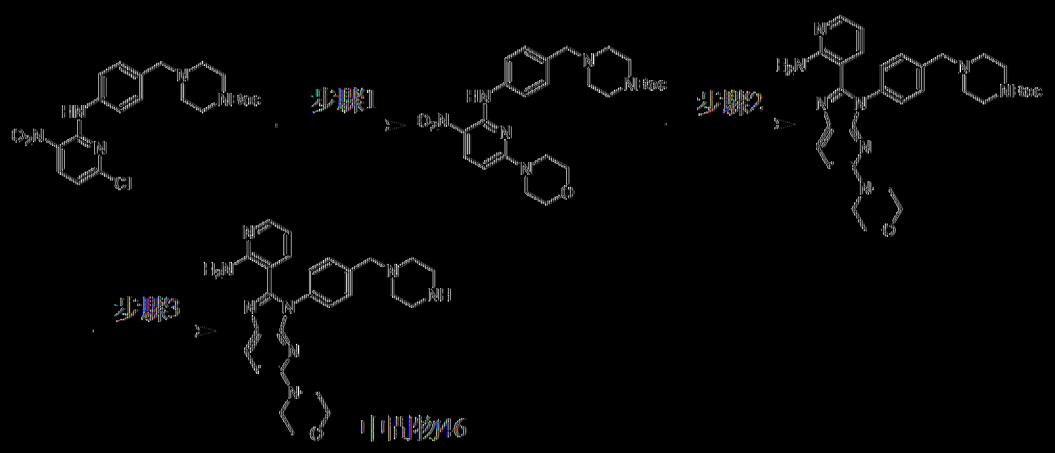
將中間物42 (250 mg，481 μmol)、(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)硼酸(80.1 mg，577 μmol)、Cs_2CO_3 (470 mg，1.44 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (70.4 mg，96.2 μmol)於1,4-二㗁烷(5 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在80℃下在N_2氣圍下攪拌混合物16 h。在25℃下

過濾反應混合物，且隨後用H_2O (20 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑1~100% EtOAc/石油醚及溶離劑1~10% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈棕色固體狀之4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(200 mg，產率：58%)。MS: m/z = 579.3 $[M + H]^+$。

步驟2：3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(哌啡-1-基甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在25℃下，向4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(200 mg，346 μmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加4 M HCl/1,4-二噁烷(3 mL)。在25℃下攪拌混合物16 h。用$NaHCO_3$將混合物之pH調節至約8。隨後用CH_2Cl_2 (20 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(哌啡-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡啶-2(1*H*)-酮(中間物45，200 mg，產率：85%)。MS: m/z = 479.2 $[M + H]^+$。

【0193】 中間物46：3-(5-N-嗎啉基-3-(4-(哌啡-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4-(4-((6-N-嗎啉基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯

向4-(4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(詳細程序參見中間物10，300 mg，670 μmol)及嗎啉(117 mg，1.34 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之溶液中添加DIEA (173 mg，1.34 mmol)。在90℃下攪拌混合物2 h。反應混合物在25℃下用H_2O (10 mL)淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之4-(4-((6-N-嗎啉基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(330 mg，產率：93%)。MS: m/z = 499.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.71 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.13 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 4H), 3.73 - 3.67 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 4H), 2.44 - 2.35 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

步驟2：4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯

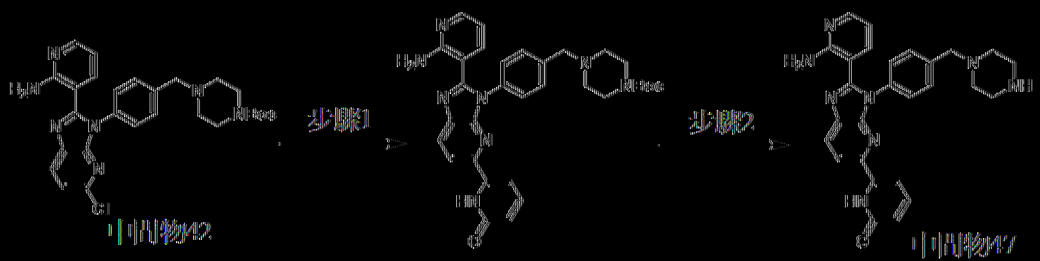
向4-(4-((6-N-嗎啉基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(330 mg，662 μmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加2-胺基菸醛

(97 mg，794 μmol)及$Na_2S_2O_4$ (542 mg，2.65 mmol)。在100℃下攪拌混合物2 h。反應混合物在25℃下用H_2O (20 mL)淬滅，且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。粗物質藉由矽膠急驟層析(溶離劑1~5% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(270 mg，產率：68%)。MS: m/z = 571.2 $[M + H]^+$。

步驟3：3-(5-N-嗎啉基-3-(4-(哌啡-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在25℃下，向4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(270 mg，473 μmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加4 M HCl/1,4-二噁烷(2 mL)。在25℃下攪拌混合物16 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之3-(5-N-嗎啉基-3-(4-(哌啡-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物46，240 mg，HCl鹽，產率：93%)。MS: m/z = 471.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.13 - 7.99 (m, 2H), 7.96 - 7.82 (m, 3H), 7.66 (dd, *J* =8.4, 3.2 Hz, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 4H), 3.73 - 3.69 (m, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 4H)。

【0194】 中間物47：6-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(哌啡-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡啶-2(1*H*)-酮



以類似於中間物45之方式製備中間物47。MS: m/z = 479.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 5H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 7.02 (br s, 2H), 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.73 – 2.69 (m, 4H), 2.36 – 2.30 (m, 4H)。

[0195] 中間物48：3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-(6-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(1-(4-((6-(6-嗎啉基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯

在90℃下，將(1-(4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(詳細程序參見中間物11，3 g，6.49 mmol)、嗎啉(678 mg，7.79 mmol)、DIEA (1.68 g，12.9 mmol)於MeCN (40 mL)中之混合物攪拌2 h。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用H_2O (50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之(1-(4-((6-(6-嗎啉基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(3.24 g，產率：97%)，其直接用於下一

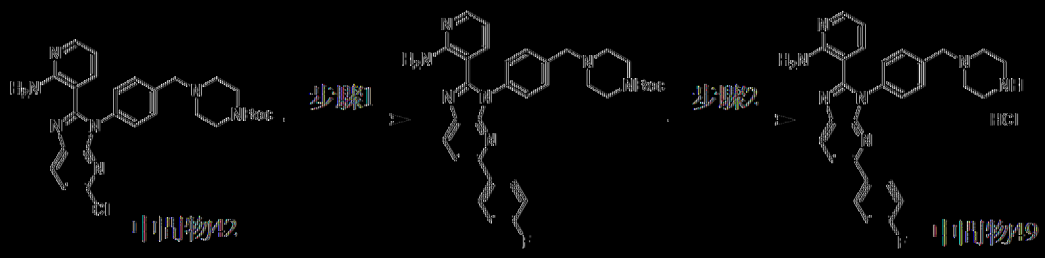
步驟中。MS: m/z = 513.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) 10.70 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.12 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 4H), 3.75 - 3.55 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.76 - 1.53 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

步驟2：3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在100℃下，將(1-(4-((6-N-嗎啉基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(3.24 g，6.32 mmol)、2-胺基吡啶-3-甲醛(926 mg，7.58 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (3.88 g，18.9 mmol)於DMSO (90 mL)中之混合物攪拌24 h。反應混合物用H_2O (200 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。隨後向水相添加飽和Na_2CO_3水溶液(100 mL)以將pH調節為約8~9。將水相用EtOAc (50 mL×6)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~7% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(1.2 g，產率：29%)。產物(80 mg)藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 150*25 mm*10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：7%-37% B，歷經10 min)純化，得到呈淡黃色粉末狀之3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物48，36.5 mg)。MS: m/z = 485.3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸- d_6) δ 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (br s, 2H), 6.98 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz,

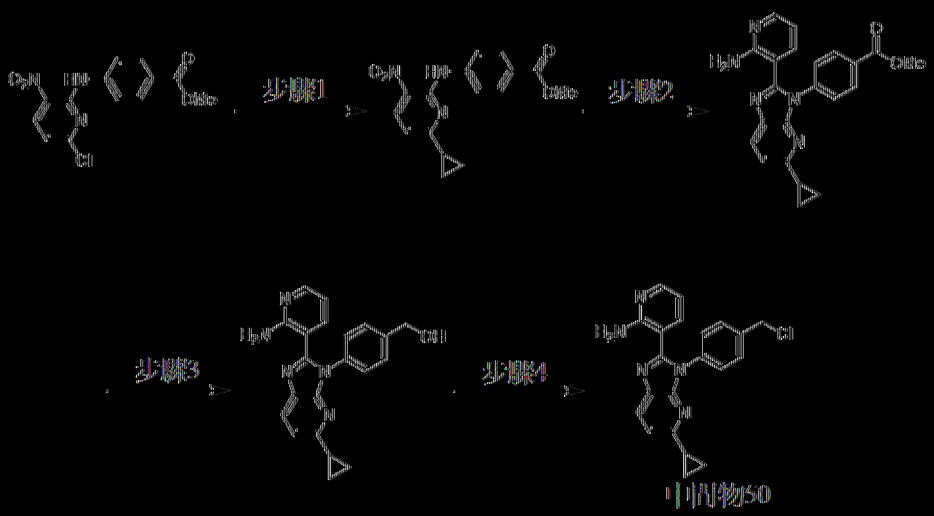
1H), 6.30 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.69 – 3.65 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.41 – 3.38 (m, 5H), 2.78 – 2.70 (m, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.70 – 1.64 (m, 2H), 1.35 – 1.16 (m, 2H)。

[0196] 中間物49：3-(5-(4-氟苯基)-3-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺鹽酸鹽



以類似於中間物45之方式製備中間物49。MS: m/z = 480.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 13.00 – 12.05 (m, 1H), 10.26 – 9.46 (m, 2H), 8.60 – 8.48 (m, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 – 8.06 (m, 4H), 7.90 – 7.82 (m, 3H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.03 – 6.93 (m, 1H), 4.51 (br s, 2H), 3.55 – 3.50 (m, 4H), 2.59 – 2.51 (m, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -113.04。

[0197] 中間物50：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4-((6-環丙基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

在25℃下，向4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物13，30 g，97.5 mmol)於1,4-二噁烷(300 mL)中之溶液中添加環丙基硼酸(12.6 g，146 mmol)、Cs_2CO_3 (95.3 g，292 mmol)及H_2O (50 mL)。在100℃下在N_2下攪拌混合物12 h。將反應混合物倒入H_2O (500 mL)中且用CH_2Cl_2 (200 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(400 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~50% EtOAc/石油醚，且隨後直接使用CH_2Cl_2)純化，得到呈灰白色固體狀之4-((6-環丙基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(25 g，產率：74%)。MS: m/z = 314.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 1.15 - 1.08 (m, 2H), 1.07 - 1.01 (m, 2H)。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

在25℃下，向4-((6-環丙基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(20 g，63.8 mmol)於DMSO (500 mL)中之溶液中添加2-胺基吡啶-3-甲醛(9.4 g，76.6 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (44.5 g，255 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。將反應混合物倒入H_2O (500 mL)中且隨後用CH_2Cl_2 (200 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(400 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑1~3% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈紅色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(10 g，產率：37%)。MS: m/z = 386.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.11 - 8.06 (m, 3H), 8.02 (dd, *J* = 5.6,

1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 4H), 6.59 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 0.98 - 0.92 (m, 2H), 0.87 - 0.82 (m, 2H)。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

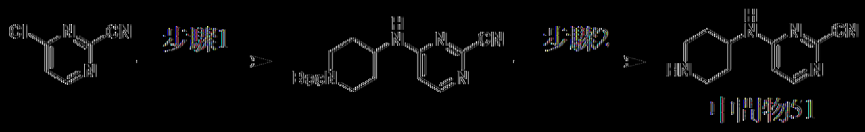
在0℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(2 g，5.2 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (3.1 mL，2.5M)。在0℃下攪拌混合物1.5 h，且隨後在0℃下用Na_2SO_4•$10H_2O$ (8 g)淬滅。過濾混合物，且用CH_2Cl_2 (30 mL×2)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(1.8 g，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 358.0 $[M]^+$。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在25℃下，向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(1.4 g，3.9 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中逐滴添加$SOCl_2$ (2.8 g，23.5 mmol)。在40℃下攪拌混合物1 h。濃縮反應混合物，得到呈灰白色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物50，1.43 g，產率：93%)。MS: m/z = 376.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.59 - 8.24 (m, 2H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.81 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 7.6, 6.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 2H), 0.88

- 0.81 (m, 2H)。

[0198] 中間物51：4-(哌啶-4-基胺基)嘧啶-2-甲腈



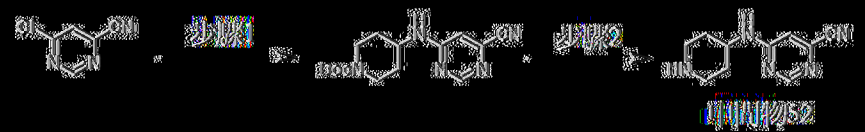
步驟1：4-((2-氯基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

向4-胺基哌啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，3.0 mmol)及2-氯嘧啶-4-甲腈(418 mg，3.0 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (1.24 g，8.99 mmol)及NaI (89.8 mg，599 μmol)。在80℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (20 mL)稀釋，且隨後用EtOAc (30 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~50% EtOAc/石油醚)純化，得到呈白色固體狀之4-[(2-氯基嘧啶-4-基)胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(860 mg，產率：92%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.13 - 8.01 (m, 2H), 6.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.34 - 1.26 (m, 2H)。

步驟2：4-(哌啶-4-基胺基)嘧啶-2-甲腈

向4-[(2-氯基嘧啶-4-基)胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(110 mg，362 μmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (767 mg，6.73 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮反應混合物。粗物質4-(哌啶-4-基胺基)嘧啶-2-甲腈(中間物51，120 mg，產率：100%，TFA鹽)不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 204.0 [M + H]$^+$。

[0199] 中間物52：6-(哌啶-4-基胺基)嘧啶-4-甲腈



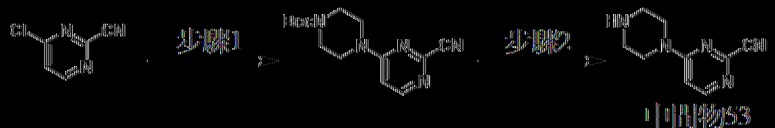
步驟1：4-((6-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯)

向4-胺基哌啶-1-甲酸三級丁酯(700 mg，3.50 mmol)及6-氯嘧啶-4-甲腈(487 mg，3.50 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (1.45 g，10.5 mmol)及NaI (104 mg，699 μmol)。在80℃下攪拌混合物2 h。反應混合物用H_2O (20 mL)稀釋，且隨後用EtOAc (30 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~45% EtOAc/石油醚)純化，得到呈白色固體狀之4-[(6-氰基嘧啶-4-基)胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，產率：94%)。MS: m/z = 304.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.88 - 3.85 (m, 2H), 2.95 - 2.75 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.34 - 1.27 (m, 2H)。

步驟2：6-(哌啶-4-基胺基)嘧啶-4-甲腈

向4-[(6-氰基嘧啶-4-基)胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(285 mg，939 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加TFA (535 mg，4.7 mol)。在25℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮反應混合物。粗產物6-(哌啶-4-基胺基)嘧啶-4-甲腈(中間物52，298 mg TFA鹽，產率：100%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 204.0 [M + H]+。

[0200] 中間物53：4-(哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈



步驟1：4-(2-氰基嘧啶-4-基)哌啉-1-甲酸三級丁酯

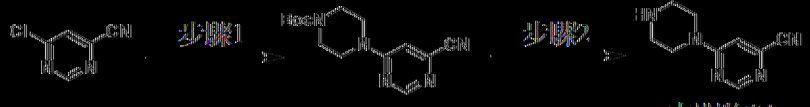
向哌啉-1-甲酸三級丁酯(550 mg，2.95 mmol)及2-氯嘧啶-4-甲腈(412 mg，2.95 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (1.22 g，8.86

mmol)及NaI (88.5 mg，590 μmol)。在80℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (20 mL)稀釋，且隨後用EtOAc (30 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~10% EtOAc/石油醚)純化，得到呈白色固體狀之4-(2-氟基嘧啶-4-基)哌啶-1-甲酸[三級]丁酯(780 mg，產率：92%)。MS: m/z = 290.0 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.29 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。

步驟2：4-(哌啶-1-基)嘧啶-2-甲腈

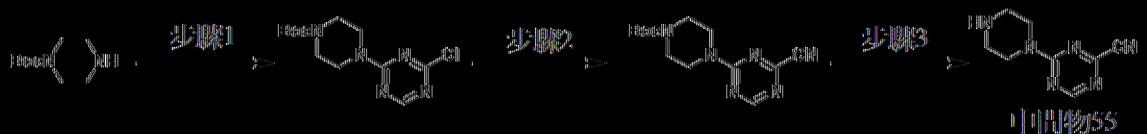
向4-(2-氟基嘧啶-4-基)哌啶-1-甲酸[三級]丁酯(140 mg，483 μmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中添加TFA (767 mg，6.73 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮反應混合物。粗物質4-(哌啶-1-基)嘧啶-2-甲腈(中間物53，146 mg TFA鹽，產率：100%)不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 190.0 [M + H]+。

[0201] 中間物54：6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於中間物53之方式製備中間物54。

[0202] 中間物55：4-(哌啶-1-基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



步驟1：4-(4-氯-1,3,5-三𠯿-2-基)哌啶-1-甲酸[三級]丁酯

向哌啶-1-甲酸[三級]丁酯(3 g，1.11 mmol)於THF (70 mL)中之溶液中添加DIEA (3.12 g，24.2 mmol)。在0℃下攪拌混合物10 min。隨後將合

2,4-二氯-1,3,5-三吩(2.42 g，16.1 mmol)之THF (30 mL)添加至混合物。在25℃下攪拌混合物16 h。使混合物分配於EtOAc (600 mL)與H_2O (200 mL)之間。將合併之有機層用H_2O (60 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~27% EtOAc/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之4-(4-氯-1,3,5-三吩-2-基)哌吩-1-甲酸三級丁酯(3.45 g，產率：70%)。MS: m/z = 300.1 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.36 (s, 1H), 3.87 - 3.83 (m, 4H), 3.51 - 3.48 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。

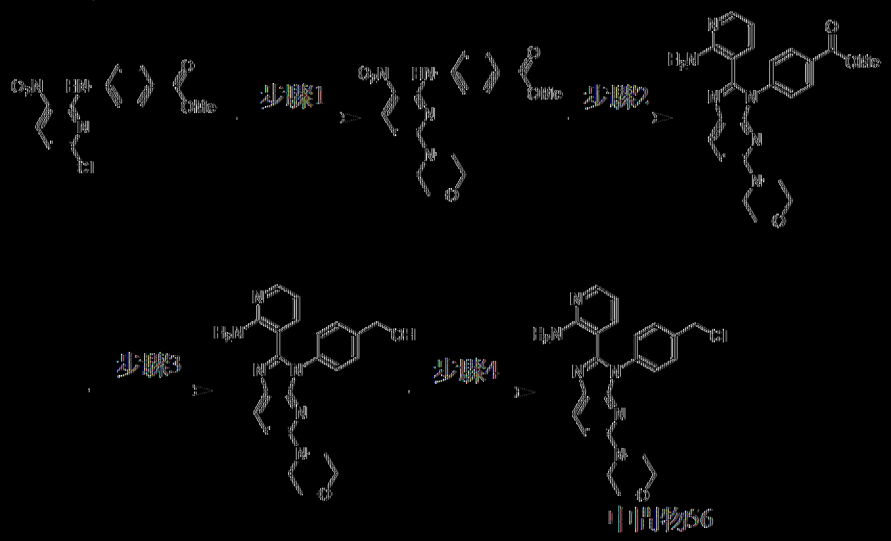
步驟2：4-(4-氰基-1,3,5-三吩-2-基)哌吩-1-甲酸三級丁酯

向4-(4-氯-1,3,5-三吩-2-基)哌吩-1-甲酸三級丁酯(3.45 g，11.5 mmol)於DMSO (110 mL)中之溶液中添加KCN (1.64 g，25.2 mmol)及DABCO (258 mg，2.30 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物倒入H_2O (1 L)中。用EtOAc (500 mL×2)萃取所得混合物。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~30% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-(4-氰基-1,3,5-三吩-2-基)哌吩-1-甲酸三級丁酯(1.5 g，產率：44%)。MS: m/z = 291.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.57 (s, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 4H), 3.53 - 3.50 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。

步驟3：4-(哌吩-1-基)-1,3,5-三吩-2-甲腈

向4-(4-氰基-1,3,5-三吩-2-基)哌吩-1-甲酸三級丁酯(200 mg，689 μmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中添加TFA (1.02 g，8.07 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮反應混合物。粗物質4-(哌吩-1-基)-1,3,5-三吩-2-甲腈(中間物55，209 mg TFA鹽，產率：100%)不經進一步純化即用於下一步驟中。

[0203] 中間物56：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



中間物56

步驟1：4-((6-N-嗎啉基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

在90℃下，將4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物13，2.5 g，8.13 mmol)、嗎啉(849 mg，9.75 mmol)、DIEA (2.10 g，16.2 mmol)於CH_3CN (30 mL)中之混合物攪拌2 h。過濾反應混合物且在減壓下乾燥濾餅，得到呈黃色固體狀之4-((6-N-嗎啉基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(2.94 g，產率：92%)。MS: m/z = 359.0 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) 10.74 (s, 1H), 8.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.83 - 7.79 (m, 2H), 6.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 - 3.65 (m, 8H)。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

在100℃下，將4-((6-N-嗎啉基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(2.94 g，8.20 mmol)、2-胺基菸醛(1.10 g，9.02 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (5.71 g，32.8 mmol)於DMSO (30 mL)中之混合物攪拌16 h。使反應混合物冷卻至室溫且用飽和$NaHCO_3$將pH調節至約9。隨後混合物用H_2O (100 mL)稀

釋且用CH_2Cl_2 (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗物質在20℃下用EtOAc (100 mL)濕磨30 min，得到呈綠色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(3.5 g，產率：83%)。MS: m/z = 431.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸- d_6) δ 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.13 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.51 - 6.44 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.70 - 3.65 (m, 4H), 3.44 - 3.38 (m, 4H)。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

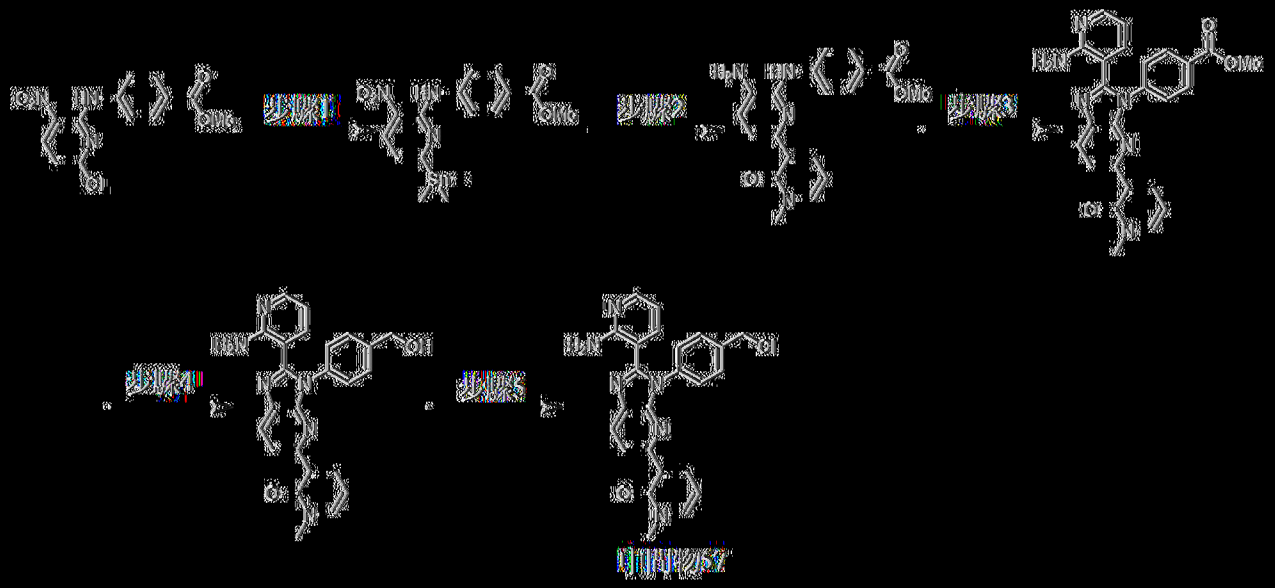
在0℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(3.5 g，8.13 mmol)於THF (100 mL)中之混合物中逐滴添加$LiAlH_4$ (2.5 M，3.90 mL)，隨後在20℃下攪拌混合物1 h。在0℃下用Na_2SO_4•$10H_2O$ (5 g)淬滅反應混合物，過濾且在減壓下濃縮，得到呈綠色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(2.4 g，產率：63%)。MS: m/z = 403.1 $[M + H]^+$。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(2.4 g，5.96 mmol)於CH_2Cl_2 (16 mL)中之混合物中添加$SOCl_2$ (4.26 g，35.7 mmol)。在40℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈綠色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物56，2.6 g，產率：64%)。MS: m/z =

421.0 [M + H]+。

[0204] 中間物57：3-(2-((2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮



步驟1：4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

將4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物13，5 g，16.3 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (939 mg，813 μmol)及1,1,1,2,2,2-六甲基二錫烷(11.1 g，33.7 mmol)於1,4-二㗁烷(100 mL)中之溶液脫氣且用N_2吹掃三次。在90℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈黑色固體狀之4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(7.09 g，產率：34%)，其直接用於下一步驟中。

步驟2：4-((1'-甲基-5-硝基-2'-側氧基-1',2'-二氫-[2,3'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酸甲酯

將4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(7.09 g，16.3 mmol)、3-溴-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(3.06 g，16.3 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (939 mg，813 μmol)於1,4-二㗁烷(100 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在125℃下在N_2氛圍下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮反應物。

在藉由矽膠急驟層析(溶離劑1~5% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈黑色固體狀之4-((1'-甲基-5-硝基-2'-側氧基-1',2'-二氫-[2,3'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酸甲酯(3.6 g，純度：58%)。MS: m/z = 351.1 $[M + H]^+$。

步驟3：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((5-胺基-1'-甲基-2'-側氧基-1',2'-二氫-[2,3'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酸甲酯(2.6 g，7.42 mmol)於DMSO (30 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (5.94 g，29.7 mmol，87%純度)及2-胺基菸醛(1.09 g，8.9 mmol)。在100℃下攪拌混合物2 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (100 mL)稀釋且用H_2O (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑1~5% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈棕色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(750 mg，產率：24%)。MS: m/z = 453.1 $[M + H]^+$。

步驟4：3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

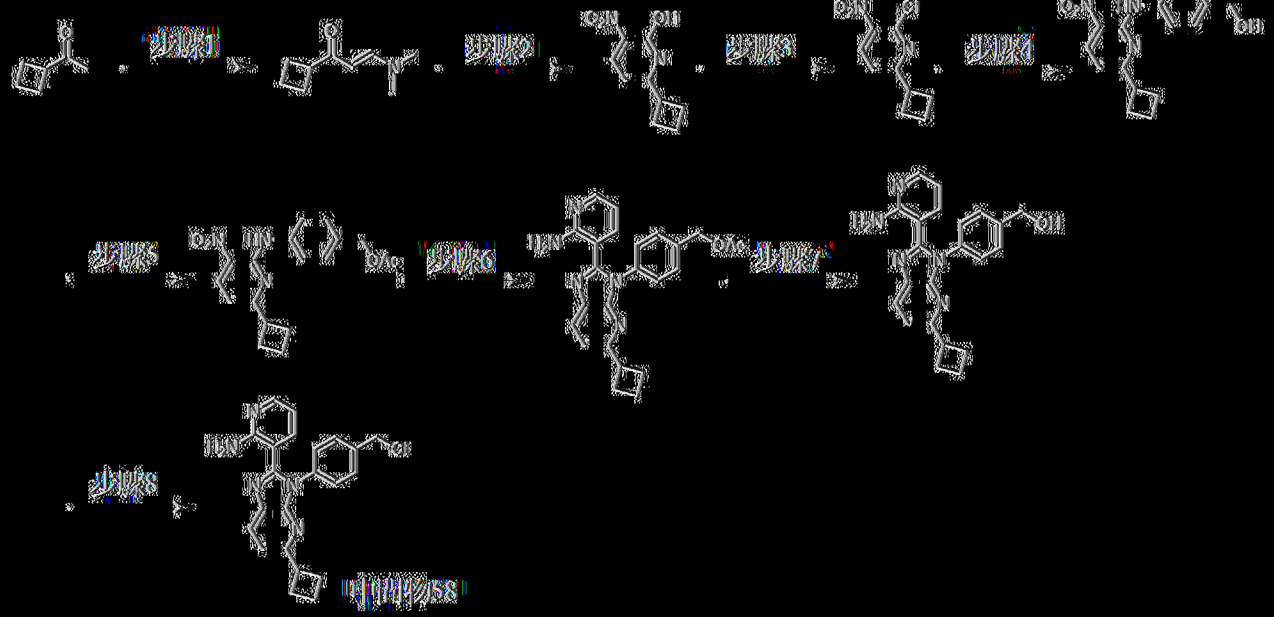
向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(1.0 g，2.21 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (1.33 mL，2.5 M於THF中)。在0℃下攪拌混合物1 h。在0℃下用Na_2SO_4•$10H_2O$ (2 g)淬滅反應混合物，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑1~5% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈黃色固體狀之3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑

并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(200 mg，產率：16%)，其直接用於下一步驟。

步驟5：3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

在0℃下，向3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(160 mg，377 μmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (135 mg，1.13 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。在0℃下用H_2O (3 mL)淬滅反應混合物，且隨後過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(中間物57，150 mg，產率：66%)。MS: m/z = 443.0 [M + H]+。

[0205] 中間物58：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-環丁基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(*E*)-1-環丁基-3-(二甲基胺基)丙-2-烯-1-酮

向1-環丁基乙-1-酮(8 g，81.5 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加

CH_3ONa (220 mg，4.08 mmol)及DMF-DMA (19.4 g，163 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之(*E*)-1-環丁基-3-(二甲基胺基)丙-2-烯-1-酮(10 g，產率：74%)。MS: m/z = 154.2 $[M + H]^+$。

步驟2：6-環丁基-3-硝基吡啶-2-醇

向(*E*)-1-環丁基-3-(二甲基胺基)丙-2-烯-1-酮(10 g，65.3 mmol)於H_2O (100 mL)中之溶液中添加乙酸哌啶鎓(4.74 g，32.6 mmol)及2-硝基乙醯胺(10.2 g，97.9 mmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。用CH_2Cl_2 (150 mL×2)萃取反應混合物。將合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗物質在25℃下用EtOAc:石油醚=1:10濕磨10 min，得到呈黃色固體狀之6-環丁基-3-硝基吡啶-2-醇(6.5 g，產率：51%)。MS: m/z = 195.1 $[M + H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.85 - 12.40 (m, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 2.30 - 2.13 (m, 4H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 1H)。

步驟3：2-氯-6-環丁基-3-硝基吡啶

在100℃下，將6-環丁基-3-硝基吡啶-2-醇(6.5 g，33.5 mmol)於$POCl_3$ (50 mL)中之溶液攪拌1.5 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮。粗物質在10℃下用$NaHCO_3$水溶液(50 mL)淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黑色油狀之2-氯-6-環丁基-3-硝基吡啶(5.5 g，

產率：76%)。MS: m/z = 213.1 $[M + H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 4H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 1H)。

步驟4：(4-((6-環丁基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

向2-氯-6-環丁基-3-硝基吡啶(5.5 g，25.9 mmol)於DMSO (60 mL)中之溶液中添加DIEA (10 g，77.6 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(3.19 g，25.9 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (200 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (500 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之(4-((6-環丁基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(7.74 g，產率：83%)。MS: m/z = 300.1 $[M + H]^+$。

步驟5：乙酸4-((6-環丁基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

向(4-((6-環丁基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(7.7 g，25.7 mmol)於CH_2Cl_2 (100 mL)中之溶液中添加TEA (7.81 g，77.2 mmol)、Ac_2O (3.94 g，38.6 mmol)及DMAP (314 mg，2.57 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (100 mL)淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑1~5% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色油狀之乙酸4-((6-環丁基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(5.65 g，產率：64%)。MS: m/z = 342.0 $[M + H]^+$。

步驟6：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-((6-環丁基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(5.6 g，16.4

mmol)於DMSO (60 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (13.1 g，65.6 mmol，87%純度)及2-胺基菸醛(2.4 g，19.7 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (100 mL)淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (150 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑1~50% CH_2Cl_2/EtOAc)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丁基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(2.1 g，產率：31%)。MS: m/z = 414.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H)。

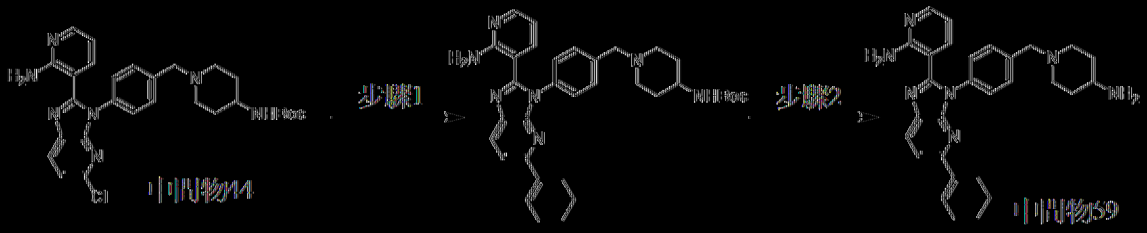
步驟7：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丁基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丁基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(500 mg，1.21 mmol)於MeOH (5 mL)、THF (5 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (501 mg，3.63 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丁基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(450 mg，產率：86%)。MS: m/z = 372.0 $[M + H]^+$。

步驟8：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-環丁基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

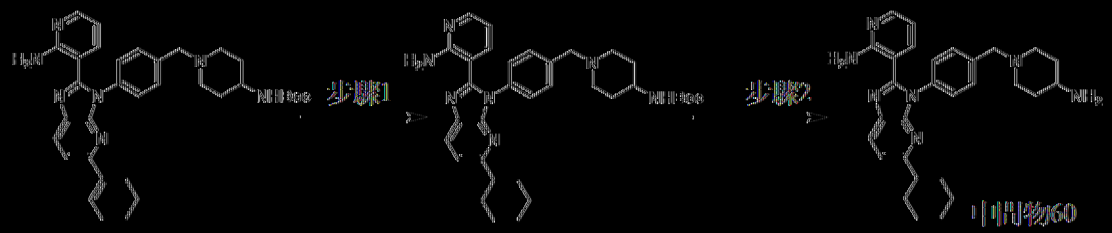
在0℃下，向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丁基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(449 mg，1.21 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (288 mg，2.42 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.3 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-環丁基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物58，560 mg，HCl鹽，產率：90%)。MS: m/z = 390.1[M + H]$^+$。

[0206] 中間物59：3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-(環丁-1-烯-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物45之方式製備中間物59。MS: m/z = 480.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 6.34 (dd, *J* = 7.6, 4.8Hz, 1H), 3.52 (br s, 2H), 3.49 - 3.48 (m, 1H), 2.76 - 2.73 (m, 2H), 2.44 - 2.43 (m, 2H), 2.20 - 2.19 (m, 2H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 4H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.27 - 1.23 (m, 2H)。

[0207] 中間物60：3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-環丁基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丁基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯

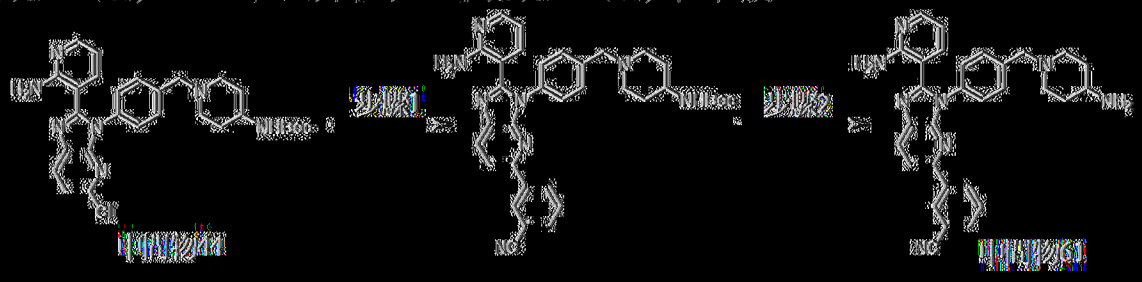
向(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(環己-1-烯-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(詳細程序參見中間物59，242 mg，417 μmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (50 mg，834 μmol，10% w/w)。將懸浮液在減壓下脫氣且用H_2吹掃若干次。在H_2 (50 psi)下，在50℃下在H_2下攪拌混合物24 h。將反應混合物冷卻至25℃，隨後過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~82% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環己基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(182 mg，產率：75%)。MS: m/z = 582.3 $[M + H]^+$。

步驟2：3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-環己基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環己基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(182 mg，345 μmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加4 M HCl/1,4-二噁烷(2.0 mL)。在25℃下攪拌混合物1 h。過濾反應混合物，得到3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-環己基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物60，162 mg HCl鹽，產率：91%)，其以黃色固體形式獲得。MS: m/z = 482.1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.25 - 8.11 (m, 1H), 7.99 -7.92 (m, 1H), 7.93 - 7.77 (m, 3H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 1H), 6.95 - 6.73 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.64 - 3.40 (m, 2H), 3.33 - 3.31 (m, 3H), 2.88 - 2.70 (m, 1H), 2.30 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.21 - 2.02 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 4H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 2H), 1.39 (m, 2H),

1.35 - 1.24 (m, 1H)。

[0208] 中間物61：3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯甲腈



步驟1：(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯

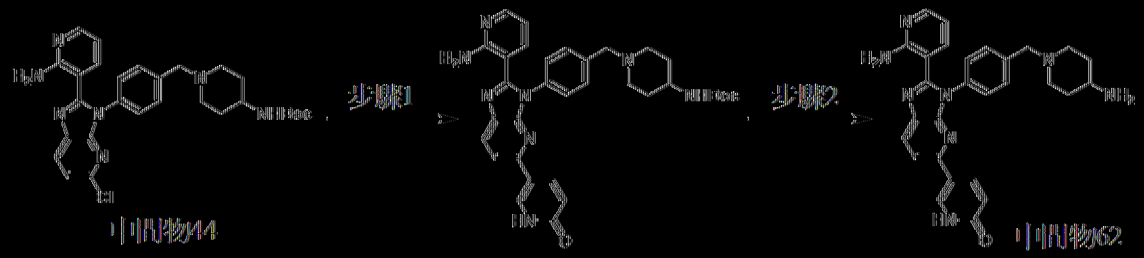
將中間物44 (350 mg，655 μmol)、(3-氰基苯基)硼酸(116 mg，786 μmol)、K_2CO_3 (181 mg，1.31 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (24 mg，33 μmol)於1,4-二㗁烷(10 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。將反應混合物倒入H_2O (3 mL)中，用EtOAc (15 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~9% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(150 mg，產率：38%)。MS: m/z = 601.4 [M + H]+。

步驟2：3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲腈

向(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(50 mg，73 μmol)於1,4-二㗁烷(2 mL)中之溶液中添加4 M HCl/1,4-二㗁烷(2 mL)。在25℃下攪拌混合物1 h。過濾反應混合物，得到濾餅。獲得呈黃色固體狀之3-(3-(4-((4-胺

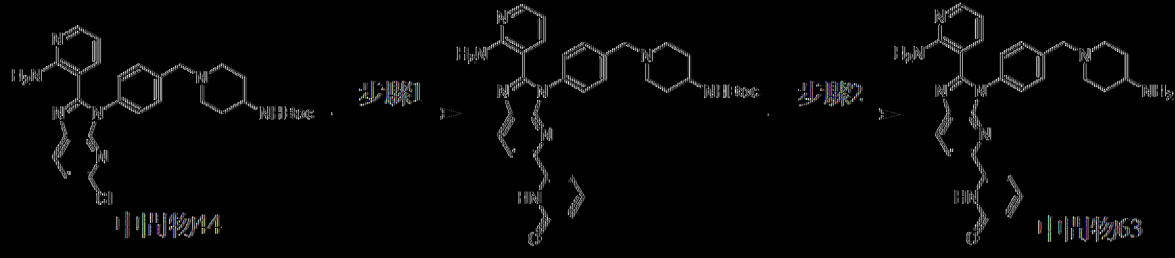
基哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯甲腈(中間物61，32 mg HCl鹽，產率：87%)。MS: m/z = 501.3 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.48 – 8.32 (m, 3H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 3H), 7.83 – 7.73 (m, 3H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 6.93 – 6.89 (m, 1H), 3.79 – 3.68 (m, 2H), 3.67 – 3.45 (m, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.35 – 2.33 (m, 2H), 2.23 – 2.05 (m, 2H)。

[0209] 中間物62：5-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡啶-2(1*H*)-酮



以類似於中間物59之方式製備中間物62。MS: m/z = 493.2 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.59 – 8.52 (m, 1H), 8.45 – 8.39 (m, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 8.01 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 3H), 7.73 – 7.69 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 3.73 – 3.67 (m, 2H), 3.67 – 3.65 (m, 1H), 3.62 – 3.57 (m, 2H), 3.38 – 3.34 (m, 2H), 2.35 – 2.30 (m, 2H), 2.21 – 2.13 (m, 2H)。

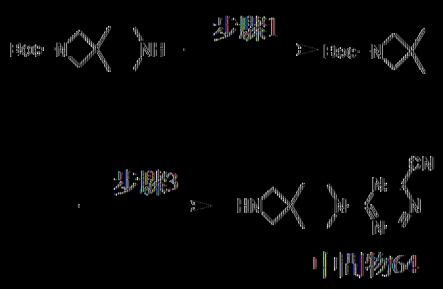
[0210] 中間物63：6-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡啶-2(1*H*)-酮



以類似於中間物59之方式製備中間物63。MS: m/z = 493.2 [M + H]+。

^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 2H), 7.96 – 7.89 (m, 3H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.50 – 7.58 (m, 1H), 6.94 – 6.82 (m, 2H), 3.76 – 3.68 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.61 – 3.56 (m, 1H), 3.38 – 3.32 (m, 2H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 2.21 – 2.08 (m, 2H)。

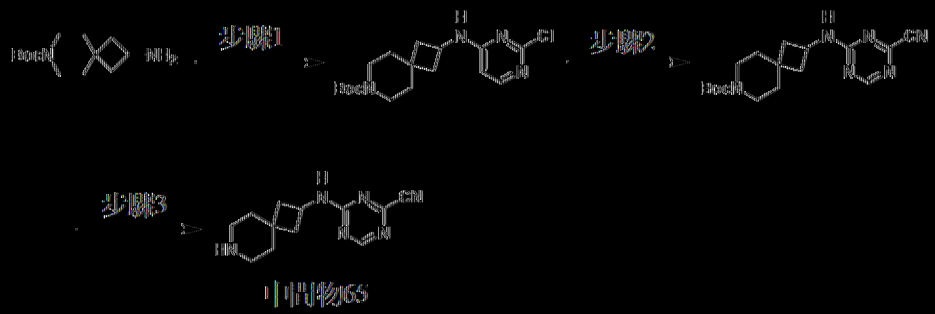
[0211] 中間物64：4-(2,7-二氮螺[3.5]壬-7-基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



中間物64

以類似於中間物55之方式製備中間物64。MS: m/z = 231.1 [M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.74 – 8.68 (m, 3H), 3.82 – 3.76 (m, 6H), 3.75 – 3.71 (m, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 4H)。

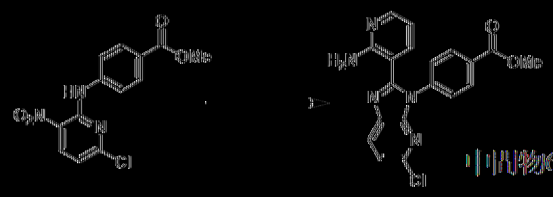
[0212] 中間物65：4-(7-氮螺[3.5]壬-2-基胺基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



中間物65

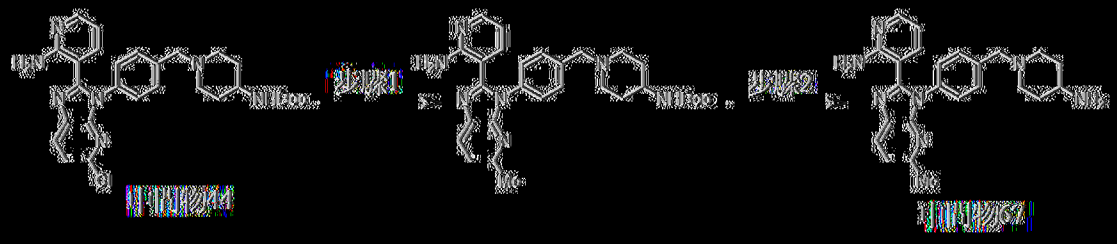
以類似於中間物55之方式製備中間物65。MS: m/z = 245.1 [M+H]$^+$。

[0213] 中間物66：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯



向4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物13，5.0 g，16.3 mmol)及2-胺基苯醛(2.18 g，81.8 mmol)於DMSO (150 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (5.66 g，32.5 mmol)。在105℃下攪拌混合物12 h。反應混合物用水(300 mL)稀釋且用EtOAc (300 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(中間物66，700 mg，產率：11.3%)。MS: m/z = 380.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.78 (br s, 2H), 6.45 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)。

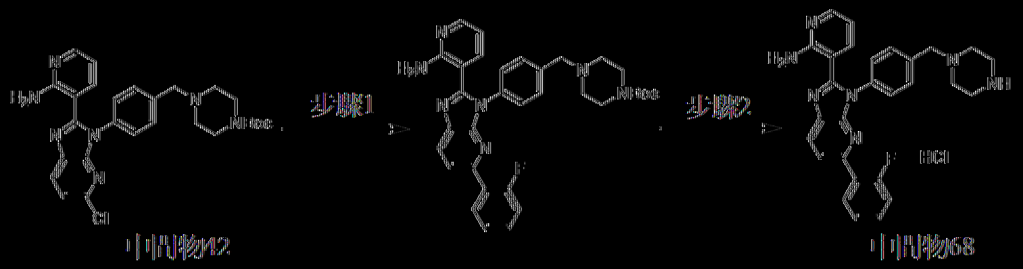
[0214] 中間物67：3-(3-(4-((4-胺基吡啶-1-基)甲基)苯基)-5-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物59之方式製備中間物67。MS: m/z = 414.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 3.70 - 3.64 (m,

2H), 3.59 – 3.54 (m, 1H), 3.29 – 3.17 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.32 – 2.29 (m, 2H), 2.20 – 2.06 (m, 2H), 1.33 – 1.27 (m, 2H)。

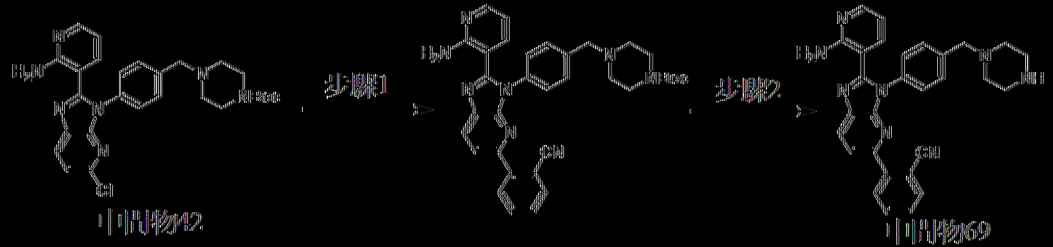
[0215] 中間物68：3-(5-(2-氟苯基)-3-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺鹽



中間物42　　中間物68

以類似於中間物45之方式製備中間物68。MS: m/z = 480.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.82 – 11.99 (m, 1H), 10.20 – 9.62 (m, 2H), 8.53 – 8.43 (m, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 5H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 6.98 (dd, *J* = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.53 – 3.48 (m, 4H), 2.50 (m, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -117.18。

[0216] 中間物69：2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯甲腈



中間物42　　中間物69

步驟1：4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-甲酸[三級]丁酯

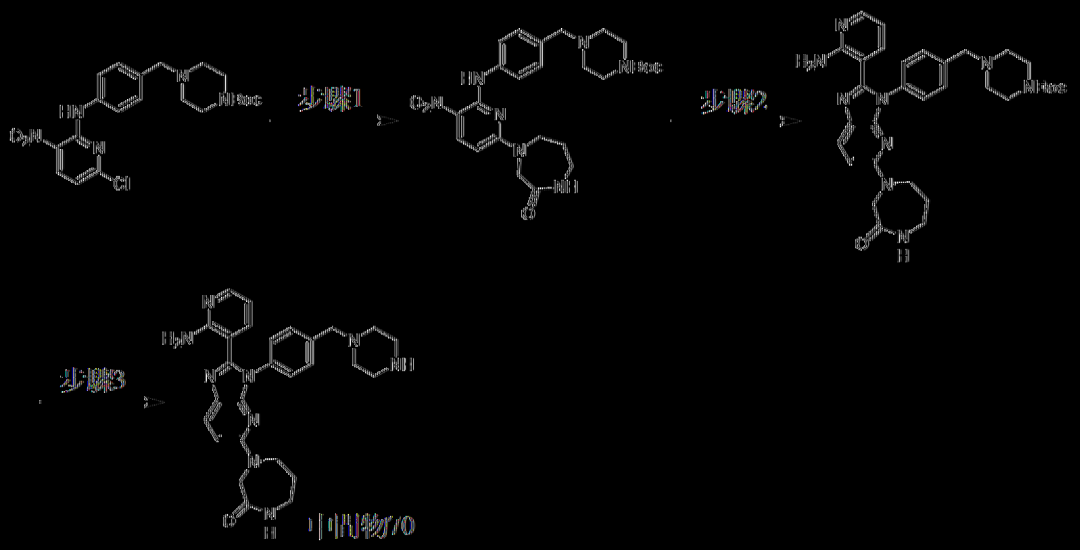
將中間物42 (400 mg，770 μmol)、(2-氟苯基)硼酸(124 mg，846 μmol)、K_3PO_4 (327 mg，1.54 mmol)、cataCXiumAPdG$_3$ (280 mg，385

μmol)及三環己基膦(22 mg，76.9 μmol)於DMF (5 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在120℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下過濾，且隨後用H_2O (20 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑20~80% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氰基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(400 mg，產率：80%)。MS: m/z = 587.2 $[M + H]^+$。

步驟2：2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(哌啡-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯甲腈

在25℃下，向4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氰基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(400 mg，682 μmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加4 M HCl/1,4-二噁烷(3 mL)。在25℃下攪拌混合物16 h。隨後過濾反應混合物，且用1,4-二噁烷(5 mL×2)洗滌收集到的固體且在真空中乾燥，得到呈黃色固體狀之2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(哌啡-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯甲腈(中間物69，268 mg HCl鹽，產率：75%)。MS: m/z = 487.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.90 - 7.77 (m, 3H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 5H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 4H), 2.37 - 2.32 (m, 4H)。

【0217】 中間物70：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(哌啡-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1,4-二氮雜環庚-2-酮



步驟1：4-(4-((3-硝基-6-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啉-1-甲酸[級]酯

向4-(4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啉-1-甲酸[級]酯(詳細程序參見中間物10，1.5 g，3.35 mmol)及1,4-二氮雜環庚-2-酮(382 mg，3.35 mmol)於ACN (20 mL)中之溶液中添加DIEA (866 mg，6.7 mmol)。在90℃下攪拌混合物4 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之4-(4-((3-硝基-6-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啉-1-甲酸[級]酯(1.8 g，產率：92%)。MS: m/z = 526.1 [M+H]+。

步驟2：4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸[級]酯

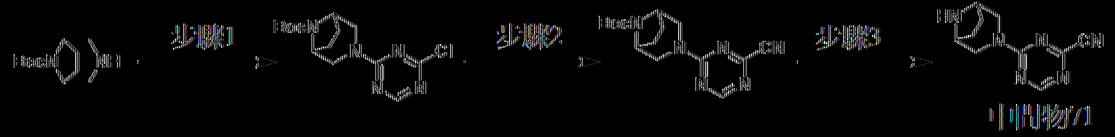
向4-(4-((3-硝基-6-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-2-基)胺基)苯甲基)哌啉-1-甲酸[級]酯(1.8 g，3.42 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加2-胺基苯甲醛(502 mg，4.11 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (2.74 g，13.7 mmol，87%純度)。在100℃下攪拌混合物8 h。反應混合物在25℃下用H_2O (30 mL)淬滅，且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀

之4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸[級]丁酯(1.3 g，純度：49%，產率：30%)。MS: m/z = 598.3 [M + H]+, 498.2 [M - Boc + H]+

步驟3：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(哌啉-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1,4-二氮雜環庚-2-酮

在25℃下，4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸[級]丁酯(1.2 g，2.01 mmol)於4 M HCl/1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應物，得到粗產物(1 g，產率：54%)。粗物質(100 mg)藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 150*25 mm*10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：B：9%-39%，10 min)純化，得到呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(哌啉-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1,4-二氮雜環庚-2-酮(中間物70，25.1 mg)。MS: m/z = 498.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.19 - 3.15 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.35 - 2.27 (m, 4H), 1.68 - 1.61 (m, 2H)。

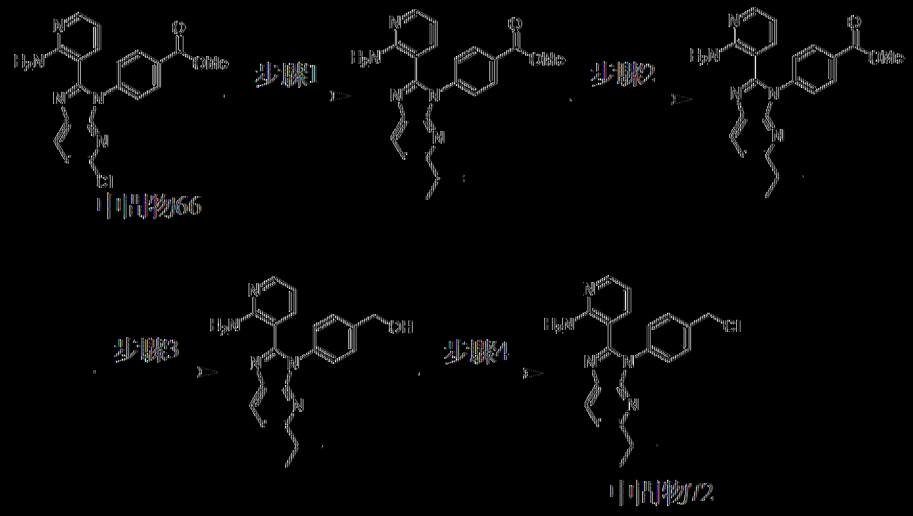
[0218] 中間物71：4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-甲腈



[0219] 以類似於中間物55之方式製備中間物71。MS: m/z = 217.1

[M + H]+。

[0220] 中間物72：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-異丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(丙-1-烯-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

將中間物66 (660 mg，1.74 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(321 mg，1.91 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (127 mg，173 μmol)及Cs_2CO_3 (1.13 g，3.48 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次。在100℃下攪拌混合物3 h。反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(丙-1-烯-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(530 mg，產率：72%)。MS: m/z = 386.0 [M + H]+。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-異丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(丙-1-烯-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

3-基)苯甲酸甲酯(530 mg，1.38 mmol)於MeOH (20 mL)中之混合物中添加Pd/C (150 mg，2.75 mmol，10%純度)，在50℃下及50 psi下在H_2氛圍下攪拌混合物24 h。將反應混合物冷卻至25℃，隨後過濾，得到液體且在減壓下濃縮，得到呈綠色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-異丙基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(500 mg，產率：94%)。MS: m/z = 388.1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸- d_6) δ 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.78 (br s, 2H), 6.43 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-異丙基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

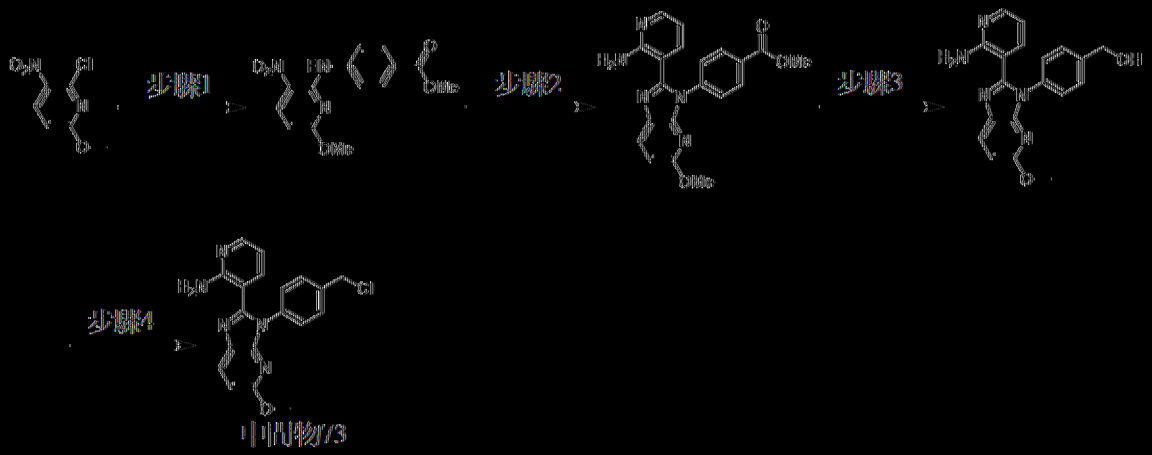
在0℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-異丙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯甲酯(500 mg，1.29 mmol)於THF (20 mL)中之混合物中逐滴添加$LiAlH_4$ (2.5 M，800 μL)，在25℃下攪拌混合物1 h。在0℃下用Na_2SO_4•$10H_2O$ (3 g)淬滅反應混合物，且隨後過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-異丙基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(480 mg，粗物質)。MS: m/z = 360.0 $[M + H]^+$。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-異丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-異丙基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(480 mg，1.34 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之混合物中添加$SOCl_2$ (953 mg，8.0 mmol)，在40℃下攪拌混合物1 h。過濾反應混合物且用

CH_2Cl_2 (5 mL)洗滌濾餅，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-異丙基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物72，220 mg，產率：41%)。MS: m/z = 378.0 [M + H]$^+$。

[0221] 中間物73：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4-((6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶(10 g，53.0 mmol)及4-胺基苯甲酸甲酯(7.62 g，50.4 mmol)於DIEA (50 mL)中之溶液。在130℃下攪拌混合物4 h。混合物用EtOAc (50 mL)及H_2O (30 mL)稀釋。將分離之有機層用H_2O (60 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。在矽膠急驟層析(溶離劑0~10% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-((6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(5.12 g，產率：26%)。MS: m/z = 304.0 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.79 (s, 1H), 8.48 - 8.41 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.31 (dd, *J* = 9.2, 0.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (s, 3H)。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(5.12 g，16.9

mmol)於DMSO (100 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (13.5 g，67.5 mmol，87%純度)及2-胺基菸醛(2.47 g，20.3 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (25 mL)淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~35% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(2.0 g，產率：28%)。MS: m/z = 376.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

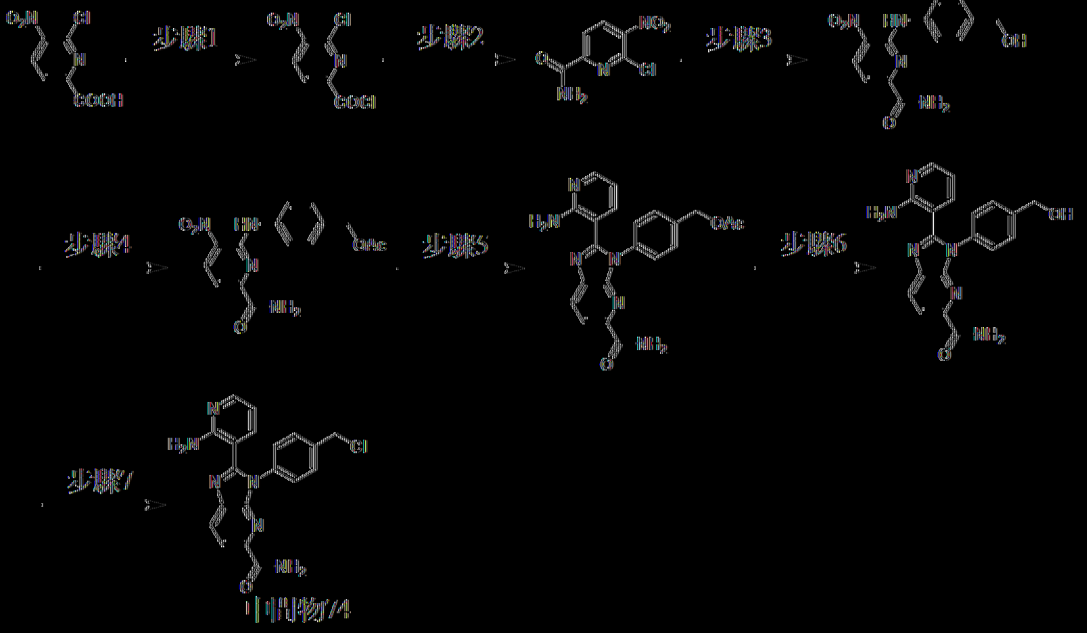
在0℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(2.0 g，5.33 mmol)於THF (130 mL)中之混合物中逐滴添加$LiAlH_4$ (2.5 M，2.77 mL)，在25℃下攪拌混合物2 h。在0℃下用Na_2SO_4•$10H_2O$ (3 g)淬滅反應混合物，且隨後過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(1.8 g，粗物質) MS: m/z = 348.0 $[M + H]^+$。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(1.8 g，5.18 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (1.23

g，10.4 mmol)。在40℃下搅拌混合物2 h。將殘餘物倒入水(200 mL)中。用CH_2Cl_2 (10 mL×2)洗滌所得混合物，接著藉由$NaHCO_3$將水相pH調節至約8。用CH_2Cl_2 (100 mL)萃取所得混合物。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~35% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淺黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物*3*，1.3 g，產率：65%)。MS: m/z: 366.0 [M + H]$^+$。

[0222] 中間物*4*：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺



中間物*4*

步驟1：6-氯-5-硝基吡啶甲基吡啶醯氯

在80℃下，將6-氯-5-硝基吡啶甲酸(5 g，24.7 mmol)於$SOCl_2$ (20 mL)中之溶液攪拌16 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之6-氯-5-硝基吡啶甲基吡啶醯氯(5.4 g，產率：97%)，其直接用於下一步驟。

步驟2：6-氯-5-硝基吡啶醯胺

在0℃下，向6-氯-5-硝基甲基吡啶醯氯(5 g，22.6 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加$NH_3.H_2O$ (9.51 g，67.9 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。隨後反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL×2)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之6-氯-5-硝基吡啶醯胺(3.3 g，產率：65%)。MS: m/z = 201.9 $[M + H]^+$。

步驟3：6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-5-硝基吡啶醯胺

向6-氯-5-硝基吡啶醯胺(3.3 g，16.4 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加(4-胺基苯基)甲醇(2.02 g，16.4 mmol)及DIEA (6.35 g，49.1 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-5-硝基吡啶醯胺(3.2 g，產率：67%)。MS: m/z = 288.9 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.18 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。

步驟4：乙酸4-((6-胺甲醯基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

向6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-5-硝基吡啶醯胺(2.4 g，8.33 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加TEA (2.53 g，25 mmol)、Ac_2O (1.27 g，12.5 mmol)及DMAP (101 mg，823 μmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓

下濃縮，得到呈紅色固體狀之乙酸4-((6-胺甲醯基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(2.5 g，產率：90%)。MS: m/z = 353.0 [M + Na]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)。

步驟5：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-胺甲醯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-((6-(二甲基胺甲醯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(2.2 g，6.66 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (2.32 g，13.3 mmol)及2-胺基菸醛(895 mg，7.33 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑50~80% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-胺甲醯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(900 mg，產率：30%)。MS: m/z = 403.0 [M + H]$^+$。

步驟6：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺

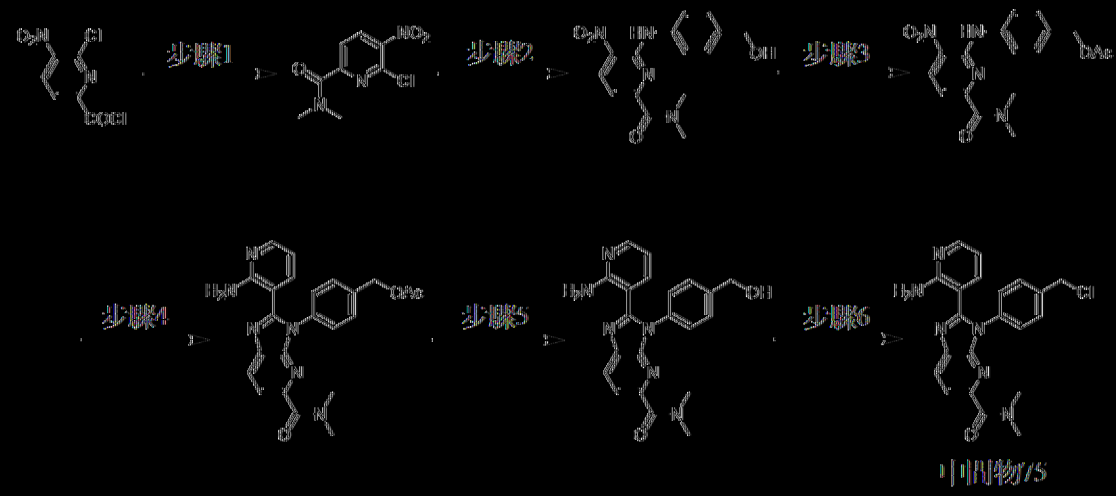
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-胺甲醯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(900 mg，2.24 mmol)於THF (10 mL)及MeOH (10 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (927 mg，6.71 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色

固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺(700 mg，產率：46%)。MS: m/z = 361.0 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 4H), 7.25 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.44 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.32 - 3.29 (m, 1H)。

步驟7：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺(400 mg，1.11 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (396 mg，3.33 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應物，得到2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺(中間物74，400 mg，產率：81%)，其以棕色固體形式獲得。MS: m/z = 378.9 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 2H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.74 - 7.34 (m, 6H), 6.99 - 6.84 (m, 1H), 4.85 (s, 2H)。

【0223】 中間物75：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-*N*,*N*-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺



中間物75

步驟1：6-氯-*N*,*N*-二甲基-5-硝基吡啶醯胺

向6-氯-5-硝基甲基吡啶醯氯(2 g，9.05 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加TEA (2.75 g，27.2 mmol)及二甲胺(738 mg，9.05 mmol，HCl鹽)。在0℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (20 mL)淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (30 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之6-氯-*N*,*N*-二甲基-5-硝基吡啶醯胺(1.9 g，產率：70%)。MS: m/z = 230.0 $[M+H]^+$。

步驟2：6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-*N*,*N*-二甲基-5-硝基吡啶醯胺

向6-氯-*N*,*N*-二甲基-5-硝基吡啶醯胺(1.9 g，8.27 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加(4-胺基苯基)甲醇(815 mg，6.62 mmol)及DIEA (3.21 g，24.8 mmol)。在110℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (20 mL)淬滅，且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈紅色固體狀之6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-*N*,*N*-二甲基-5-硝基吡啶醯胺(2.6 g，產率：79%)。MS: m/z = 317.0 $[M+H]^+$。

步驟3：乙酸4-((6-(二甲基胺甲醯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

向6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-*N*,*N*-二甲基-5-硝基吡啶醯胺(2.6 g，8.22 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加TEA (2.50 g，24.7 mmol)、Ac_2O (1.26 g，12.3 mmol)及DMAP (100 mg，822 μmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅，且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑1~30% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈紅色固體狀之乙酸4-((6-(二甲基胺甲醯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(1.7 g，產率：55%)。MS: m/z = 380.9 $[M + Na]^+$。

步驟4：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(二甲基胺甲醯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-((6-(二甲基胺甲醯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(1.6 g，4.46 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (3.57 g，17.9 mmol)及2-胺基菸醛(654 mg，5.36 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (25 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑50%~100% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈棕色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(二甲基胺甲醯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(370 mg，產率：19%)。MS: m/z = 431.1 $[M + H]^+$。

步驟5：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-*N*,*N*-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺

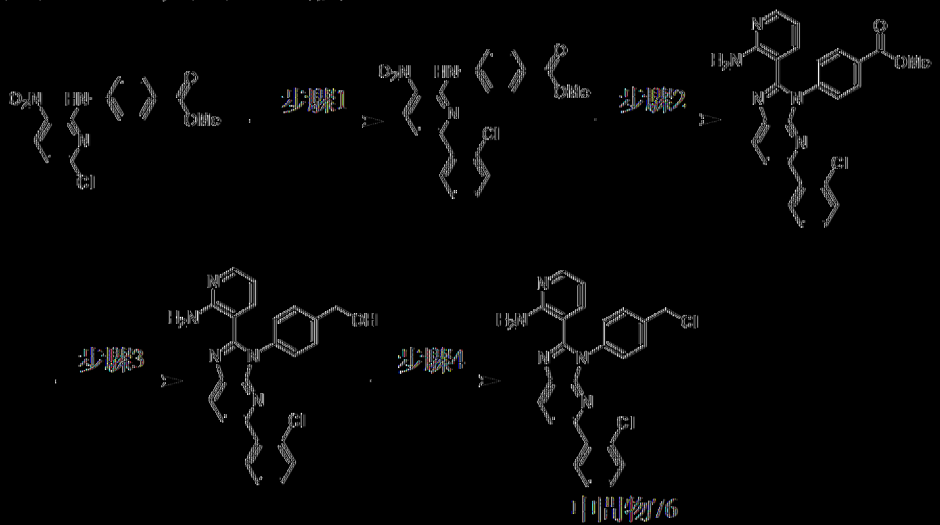
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(二甲基胺甲醯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(370 mg，860 μmol)於THF (5 mL)及MeOH (5 mL)中

之溶液中添加K_2CO_3 (356 mg，2.58 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取。將合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-*N*,*N*-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺(320 mg，產率：74%)。MS: m/z = 389.1 [M + H]$^+$。

步驟6：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-*N*,*N*-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-*N*,*N*-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺(320 mg，824 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (294 mg，2.47 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.4 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-*N*,*N*-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺(中間物75，330 mg，產率：91%)。MS: m/z = 407.0 [M + H]$^+$。

[0224] 中間物76：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4-((6-(2-氯苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

將4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物13，5 g，16.2 mmol)、(2-氯苯基)硼酸(3.3 g，21.1 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.19 g，1.63 mmol)、Cs_2CO_3 (15.8 g，48.7 mmol)於二噁烷(50 mL)及H_2O (5 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物12 h。反應混合物用水(20 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (30 mL×2)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~10% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之4-((6-(2-氯苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(1.5 g，產率：21%)。MS: m/z = 384.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.49 (br s, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((6-(2-氯苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(1.5 g，3.91 mmol)及2-胺基菸醛(525 mg，4.30 mmol)於DMSO (45 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (3.20 g，15.6 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。反應混合物用水(100 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (300 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4, 5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(800 mg，產率：41%)。MS: m/z = 456.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.23 - 8.15 (m, 3H), 8.07 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.73

(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (br s, 2H), 6.43 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

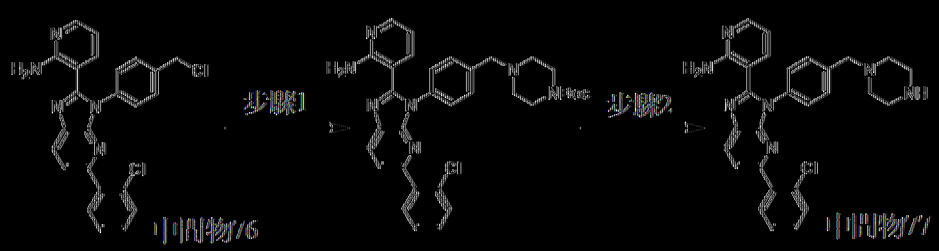
在0℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(800 mg，1.75 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (2.5 M，1.05 mL)。在25℃下攪拌混合物2 h。在0℃下用$Na_2SO_4·10H_2O$ (120 mg)淬滅反應混合物且過濾。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(700 mg，粗物質。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(700 mg，1.64 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (1.17 g，9.82 mmol)。在40℃下攪拌混合物2 h。在減壓下濃縮混合物。獲得呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物76，750 mg HCl鹽)。MS: m/z = 446.0 $[M + H]^+$。

【0225】 中間物77：3-(5-(2-氯苯基)-3-(4-(哌啉-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

步驟1：4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯



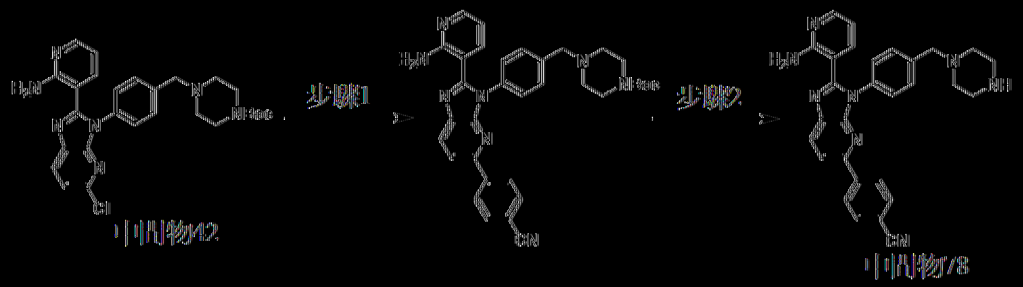
向中間物76 (1 g，2.24 mmol)及哌啶-1-甲酸-三級-丁酯(417 mg，2.24 mmol)於MeCN (10 mL)中之溶液中添加NaI (67.2 mg，448 μmol)及K_2CO_3 (929 mg，6.72 mmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。殘餘物用H_2O (30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~3% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-甲酸-三級-丁酯(600 mg，產率：45%)。MS: m/z = 596.1 $[M+H]^+$。

步驟6：3-(5-(2-氯苯基)-3-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-甲酸-三級-丁酯(600 mg，1.01 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加HCl/1,4-二㗁烷(4 M，5 mL)。在25℃下攪拌混合物3 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮，得到3-(5-(2-氯苯基)-3-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物77，HCl鹽，530 mg，產率：90%)。MS: m/z = 496.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 4H), 7.44 - 7.32 (m, 5H), 6.48 (dd, *J* = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.87 - 2.84(m, 4H), 2.52 - 2.44 (m, 4H)。

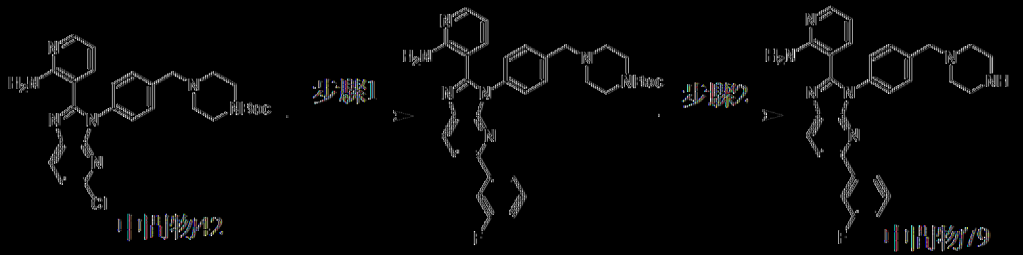
[0226] 中間物78：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(哌啶-1-基甲基)

苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯甲腈



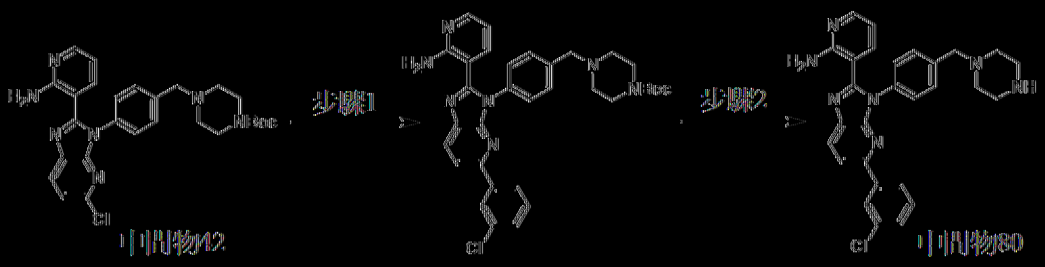
以類似於中間物45之方式製備中間物78。MS: m/z = 487.2 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.71 – 3.70 (m, 6H), 3.68 – 3.64 (m, 4H)。

[0227] 中間物79：3-(5-(3-氟苯基)-3-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



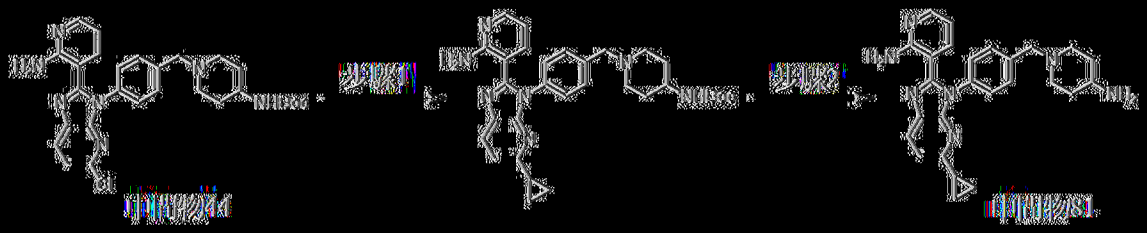
以類似於中間物45之方式製備中間物79。MS: m/z = 480.1 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 – 8.01 (m, 2H), 7.98 – 7.86 (m, 4H), 7.81 – 7.71 (m, 3H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 6.98 – 6.85 (m, 1H), 3.69 – 3.67 (m, 4H), 3.35 (s, 2H), 3.34 – 3.31 (m, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ -115.02。

[0228] 中間物80：3-(5-(3-氟苯基)-3-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物45之方式製備中間物80。MS: m/z = 496.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 6.48 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.92 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.50 – 2.58 (m, 4H)。

[0229] 中間物81：3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-環內基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環內基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯

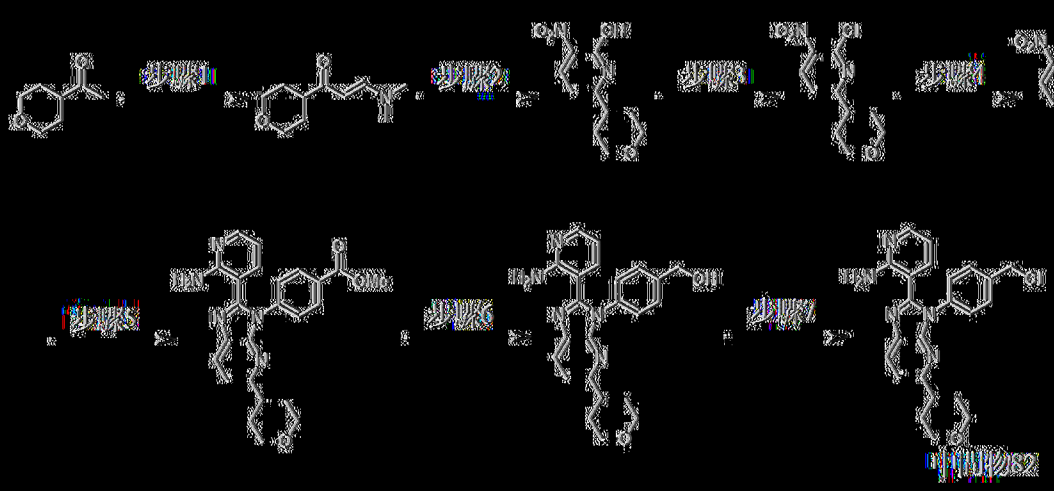
將中間物44 (300 mg，562 μmol)、環內基硼酸(97 mg，1.1 mmol)、*t*-BuOK (126 mg，1.1 mmol)、cataCXiumAPdG3 (41 mg，56 μmol)於H_2O (2 mL)及1,4-二㗁烷(8 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (30 mL)淬滅，且用EtOAc (30 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗物質藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環內基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺

甲酸三級丁酯(120 mg，產率：40%)。MS: m/z = 540.3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.03 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.52 (br s, 2H), 6.33 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 3.68 - 3.51 (m, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.12 - 2.11 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.45 - 1.43 (m, 11H), 0.96 - 0.92 (m, 4H)。

步驟2：3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(130 mg，241 μmol)於HCl/1,4-二噁烷(4 M，3 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物1 h。隨後在減壓下濃縮混合物，得到3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物81，110 mg HCl鹽，產率：96%)，其以淡黃色固體形式獲得。MS: m/z = 440.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.16 - 8.06 (m, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 1H), 7.98 -7.85 (m, 3H), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 1H), 6.96 - 6.79 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.68 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.60 - 3.65 (m, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.26 - 2.03 (m, 3H), 1.07 - 0.88 (m, 4H)。

【0230】 中間物82：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(*E*)-3-(二甲基胺基)-1-(吡唑-2*H*-唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮

向1-(吡唑-2*H*-唑啉-4-基)乙-1-酮(10 g，78 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加DMF-DMA (18.6 g，156 mmol)及CH_3ONa (422 mg，7.8 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (500 mL)淬滅，且用EtOAc (500 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色油狀之(*E*)-3-(二甲基胺基)-1-(吡唑-2*H*-唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮(12.56 g，粗物質)，其直接用於下一步驟。MS: m/z：184.0 $[M+H]^+$。

步驟2：3-硝基-6-(吡唑-2*H*-唑啉-4-基)吡啶-2-醇

向(*E*)-3-(二甲基胺基)-1-(吡唑-2*H*-唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮(2.3 g，13 mmol)於H_2O (20 mL)中之溶液中添加哌啶乙酸鹽(911 mg，6.3 mmol)及2-硝基乙醛肟(2.0 g，18.8 mmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。過濾反應混合物，且用H_2O (20 mL)洗滌濾餅，在減壓下乾燥，得到呈淡黃色固體狀之3-硝基-6-(吡唑-2*H*-唑啉-4-基)吡啶-2-醇(1.2 g，產率：41%)。MS: m/z：225.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 12.78 (br s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.89 - 2.79 (m,1H), 1.77 - 1.61 (m, 4H)。

步驟3：2-氯-3-硝基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶

在80℃下，將3-硝基-6-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)吡啶-2-醇(4.5 g，20 mmol)於$POCl_3$ (40 mL)中之溶液攪拌16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (80 mL)淬滅，且隨後用Na_2CO_3水溶液(80 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀之2-氯-3-硝基-6-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)吡啶(4.1 g，粗物質)，其直接用於下一步驟。MS: m/z = 242.9 $[M + H]^+$。

步驟4：4-((3-硝基-6-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

向2-氯-3-硝基-6-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)吡啶(1.1 g，4.5 mmol)於DIEA (15 mL)中之溶液中添加4-胺基苯甲酸甲酯(754 mg，4.9 mmol)。在130℃下攪拌混合物16 h。將反應混合物倒入H_2O (100 mL)中，用EtOAc (100 mL×2)萃取。將有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗產物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~18% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之4-((3-硝基-6-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(500 mg，產率：31%)。MS: m/z = 358.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.47 - 3.40 (m , 2H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 1.83 - 1.65 (m, 4H)。

步驟5：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((3-硝基-6-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(0.5 g，1.4 mmol)於DMSO (30 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (974 1 mg，5.6 mmol)及2-胺基菸醛(205 mg，1.7 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。將反應混合物倒入H_2O (100 mL)中，用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗產物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~76% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(200 mg，產率：33%)。MS: m/z = 430.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.20 - 8.17 (m, 2H), 8.06 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.61 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 4H)。

步驟6：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

在0℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(200 mg，466 μmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加$LiAlH_4$ (2.5 M，372 μL)。在25℃下攪拌所得混合物1 h。將反應混合物冷卻至0℃之後，相繼用H_2O (15 mL)及15% NaOH水溶液(10 mL)淬滅反應混合物。在室溫下攪拌30 min後，將混合物通過矽藻土過濾。使濾液濃縮至乾，得到呈淡黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(190 mg，粗物質)，其直接用於下一步驟。MS: m/z = 402.2 $[M + H]^+$

步驟7：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(190 mg，473 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (1.6 g，13.1 mmol)。在40℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈棕色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物82，200 mg，粗物質)，其直接用於下一步驟。MS: m/z = 420.0 [M + H]+

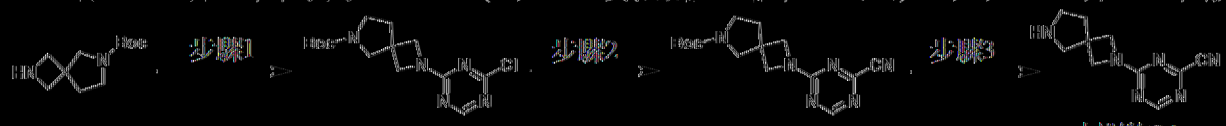
[0231] 中間物83：4-(氮雜環丁-3-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-甲腈



中間物83

以類似於中間物55之方式製備中間物83。

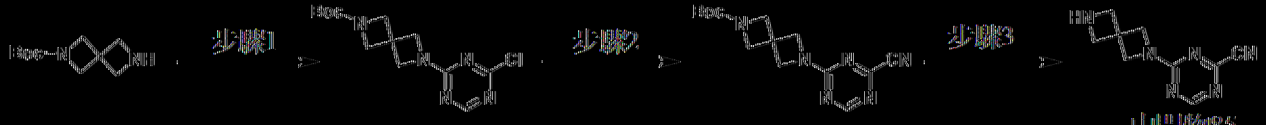
[0232] 中間物84：4-(2,6-二氮螺[3.4]辛-2-基)-1,3,5-三嗪-2-甲腈



中間物84

以類似於中間物55之方式製備中間物84。

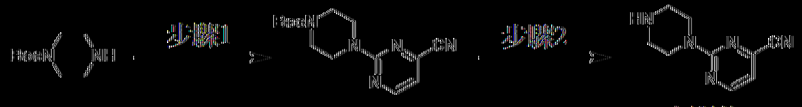
[0233] 中間物85：4-(2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)-1,3,5-三嗪-2-甲腈



中間物85

以類似於中間物55之方式製備中間物85。

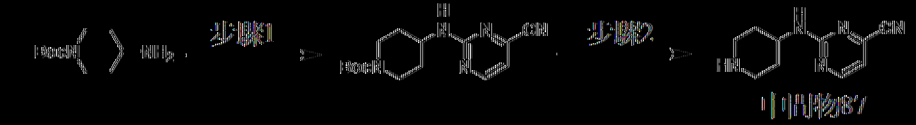
[0234] 中間物86：2-(吡咯-1-基)嘧啶-4-甲腈



中間物86

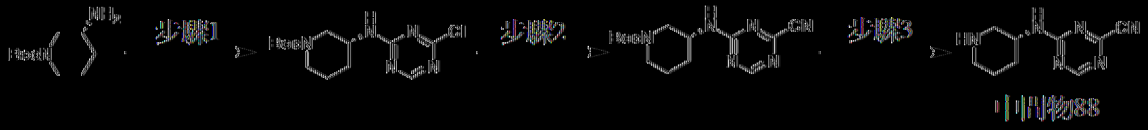
以類似於中間物51之方式製備中間物86。

[0235] 中間物87：2-(哌啶-4-基胺基)嘧啶-4-甲腈



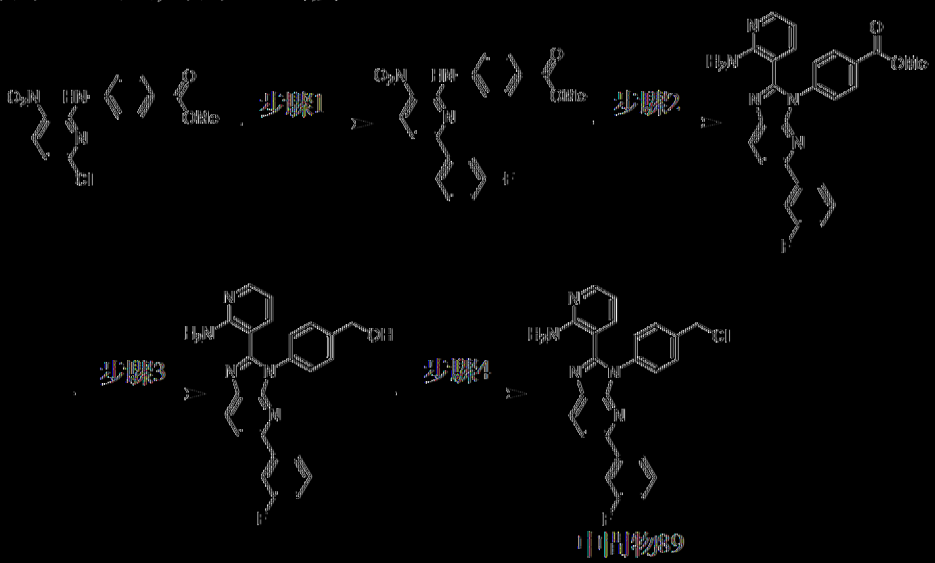
以類似於中間物51之方式製備中間物87。MS: m/z = 204.0 [M + H]+。

[0236] 中間物88：(*R*)-4-(哌啶-3-基胺基)-1,3,5-三吖-2-甲腈



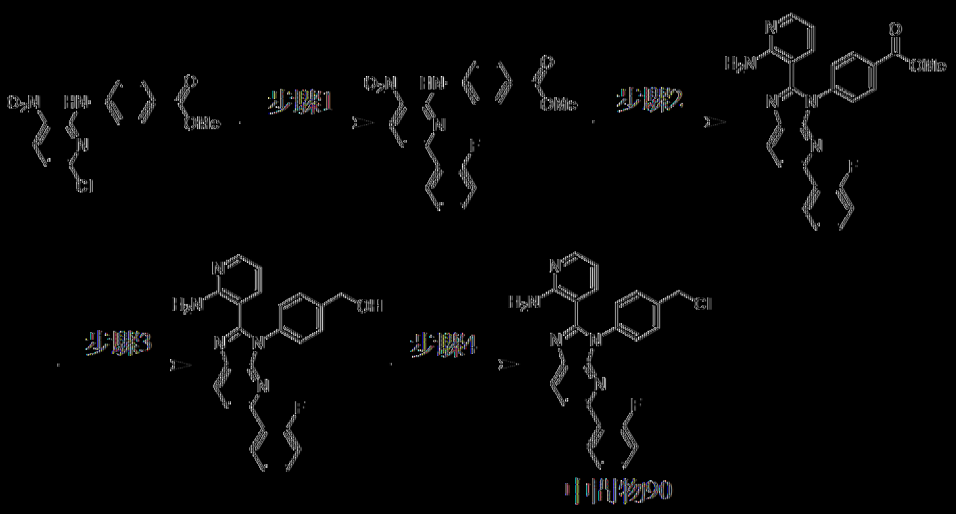
以類似於中間物55之方式製備中間物88。

[0237] 中間物89：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(3-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



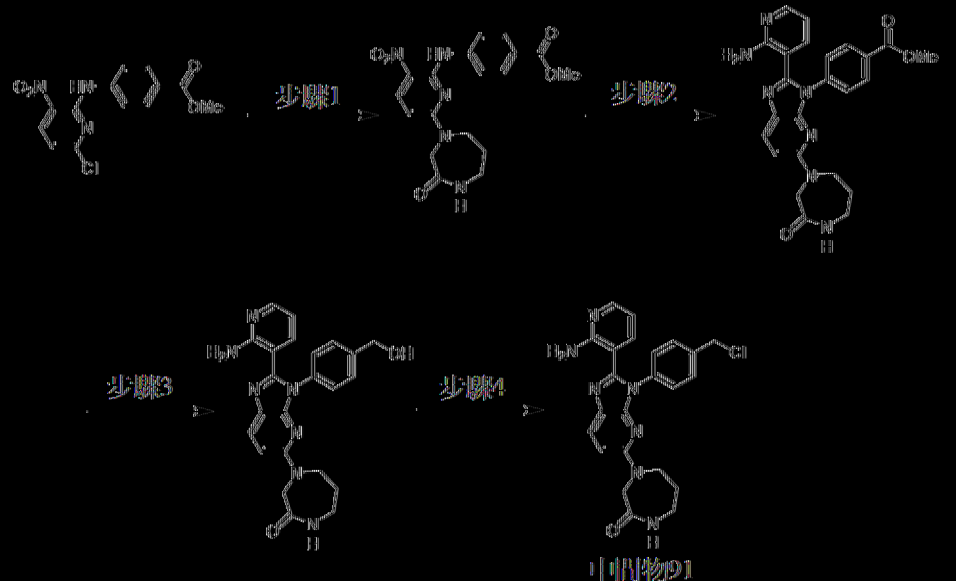
以類似於中間物76之方式製備中間物89。MS: m/z = 430.0 [M + H]+。

[0238] 中間物90：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物76之方式製備中間物90。MS: m/z = 430.1 [M + H]+。

[0239] 中間物91：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1,4-二氮雜環庚-2-酮



步驟1：4-((3-硝基-6-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

向4-((6-氯-3-硝基-2-吡啶基)胺基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物13，1 g，3.25 mmol)於CH_3CN (10 mL)中之溶液中添加DIEA (1.26 g，9.75 mmol，1.70 mL)及1,4-二氮雜環庚-2-酮(556 mg，HCl鹽，3.69 mmol)。在90℃下攪拌混合物12 h。將水(10 mL)添加至混合物，且過濾

混合物且在減壓下乾燥濾餅，得到呈黃色固體狀之4-((3-硝基-6-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(900 mg，產率：72%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.85 - 10.68 (m, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.31 - 7.64 (m, 5H), 6.60 - 6.45 (m, 1H), 4.46 - 4.27 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 1.85 - 1.65 (m, 2H))。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((3-硝基-6-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(900 mg，2.34 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (1.22 g，7.01 mmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(342 mg，2.80 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。將水(10 mL)添加至混合物，且用CH_2Cl_2 (10 mL×2)萃取混合物。將合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(1 g，產率：94%)。MS: m/z = 458.2 $[M + H]^+$。

步驟3：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1,4-二氮雜環庚-2-酮

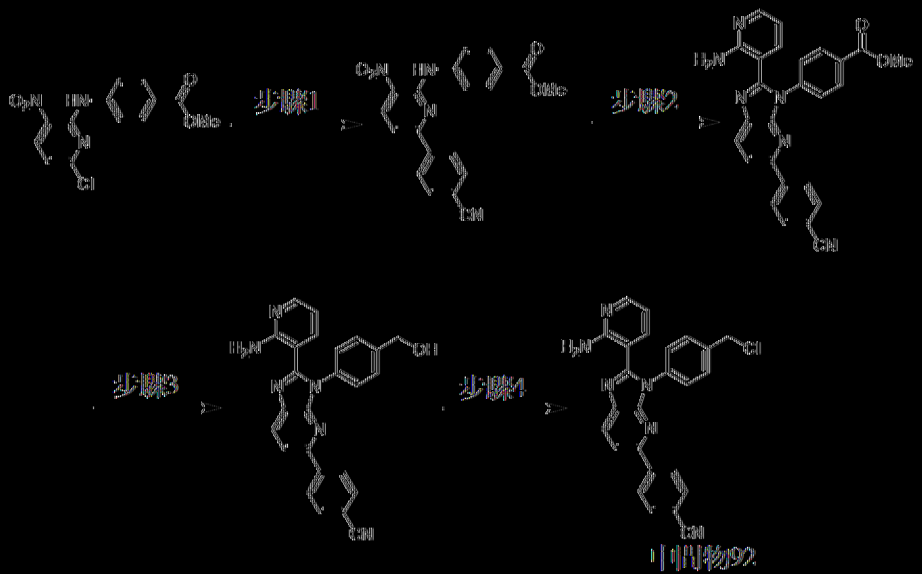
在0℃下在N_2下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(1 g，2.19 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (166 mg，109 μL)。在20℃下攪拌反應混合物12 h。在0℃下逐份添加$Na_2SO_4·10H_2O$，直至無氣泡形成，且攪拌所得混合物10 min。隨後過濾且用THF (10 mL×2)洗滌濾餅。在減壓

下濃縮濾液，得到呈棕色油狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1,4-二氮雜環庚-2-酮(939 mg，產率：100%)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 430.0 [M + H]$^+$。

步驟4：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1,4-二氮雜環庚-2-酮

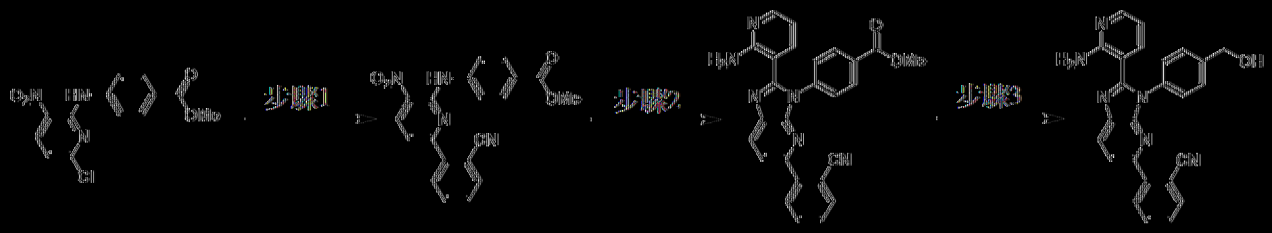
在20℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1,4-二氮雜環庚-2-酮(939 mg，2.19 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (780 mg，476 μL)。在40℃下攪拌反應混合物2 h。濃縮反應混合物至乾，得到呈棕色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1,4-二氮雜環庚-2-酮(中間物91，760 mg，產率：78%)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 448.1 [M + H]$^+$。

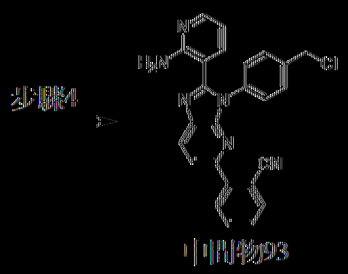
[0240] 中間物92：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯甲腈



以類似於中間物76之方式製備中間物92。MS: m/z = 437.0 [M + H]$^+$。

[0241] 中間物93：2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲腈

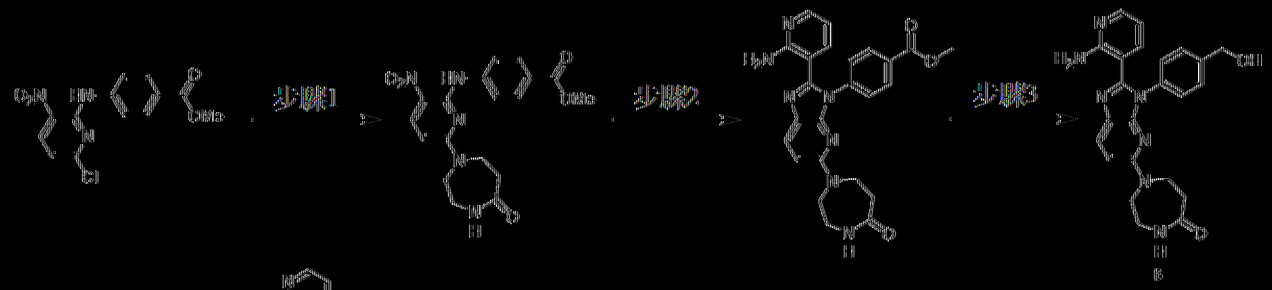


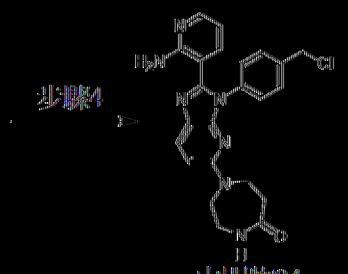


中間物93

以類似於中間物76之方式製備中間物93。MS: m/z = 437.0

[0242] 中間物94：1-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1,4-二氮雜環庚-5-酮

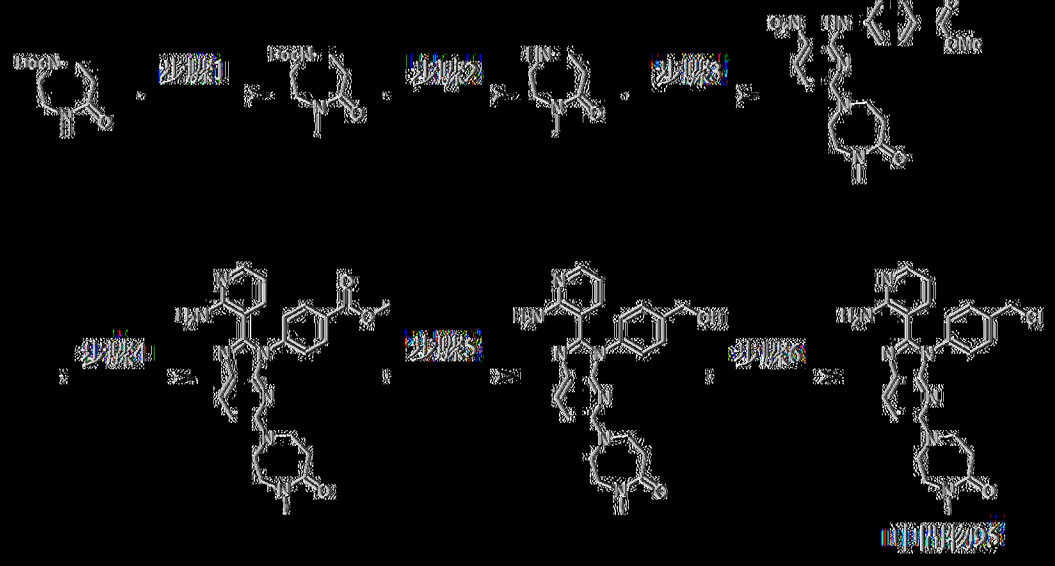




中間物94

以類似於中間物91之方式製備中間物94。MS: m/z = 448.3 [M+H]+。

[0243] 中間物95：1-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-4-甲基-1,4-二氮雜環庚-5-酮



步驟1：4-甲基-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯

在0℃下在N_2下，向5-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(5 g，23.3 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加MeI (4.97 g，35.0 mmol，2.18 mL)及NaH (1.87 g，46.7 mmol，60%純度)。在25℃下攪拌此混合物3 h。混合物在0℃下用水(10 mL)淬滅且隨後用CH_2Cl_2 (20 mL×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色油狀之4-甲基-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(5.33 g，產率：100%)，其不經純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 3.51 - 3.39 (m, 6H), 2.84 (s, 3H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 1.39 (s,

步驟2：4-甲基-1,4-二氮雜環庚-5-酮

在25℃下在N_2下，向4-甲基-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(5.33 g，23.4 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加HCl/1,4-二噁烷(4 M，40 mL)。在25℃下攪拌此混合物3 h。濃縮反應物。獲得呈淡黃色固體狀之4-甲基-1,4-二氮雜環庚-5-酮(3.84 g，HCl鹽，產率：100%)，其不經純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6)

δ 9.63 - 9.39 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.22 - 3.09 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.81 - 2.73 (m, 2H)。

步驟3：4-((6-(4-甲基-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

向4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物13，6.2 g，20.2 mmol)於DMSO (50 mL)中之溶液中添加DIEA (7.81 g，10.53 mL)及4-甲基-1,4-二氮雜環庚-5-酮(3.65 g，HCl鹽，22.2 mmol)。在80℃下攪拌混合物12 h。將水(50 mL)添加至混合物，且用EtOAc (50 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈淡黃色固體狀之4-((6-(4-甲基-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(8.05 g，產率：100%)。MS: m/z = 400.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.78 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.58 - 3.507 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.82 - 2.76 (m, 2H)。

步驟4：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((6-(4-甲基-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(7.99 g，20 mmol)於DMSO (80 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (10.5 g，60 mmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(2.44 g，20 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。濃縮反應物。添加水(100 mL)且用CH_2Cl_2 (200 mL×2)萃取水溶液。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-5-側氧基-1,4-二

氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(7 g，產率：74%)，其不經純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 472.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 3.73 - 3.68 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.64 - 2.60 (m, 2H)。

步驟5：1-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-4-甲基-1,4-二氮雜環庚-5-酮

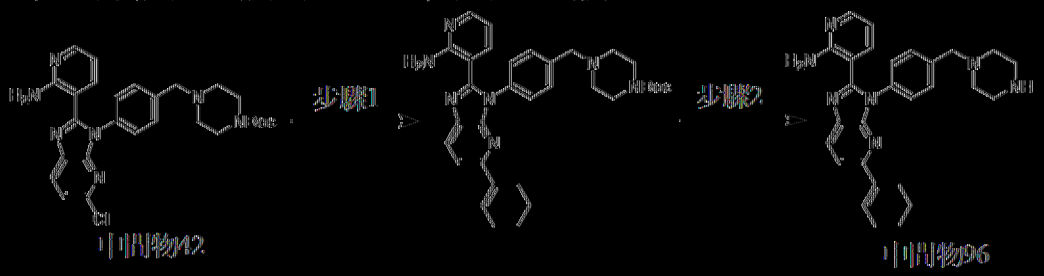
在0℃下歷經30 min，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯甲酯(100 mg，212 μmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (24.2 mg，636 μmol)。在0℃下攪拌混合物1.5 h。用THF (20 mL)稀釋混合物。逐份添加Na_2SO_4 $10H_2O$直至無氣泡形成。在25℃下攪拌所得混合物20 min且過濾。用THF (20 mL×2)洗滌濾餅，濃縮合併之濾液。獲得呈淡黃色油狀之1-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-4-甲基-1,4-二氮雜環庚-5-酮(82 mg，產率：87%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS: m/z = 444.1 $[M + H]^+$。

步驟6：1-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-4-甲基-1,4-二氮雜環庚-5-酮

向1-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-4-甲基-1,4-二氮雜環庚-5-酮(82 mg，185 μmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (110 mg，924 μmol)。在25℃下攪拌混合物12

h。濃縮反應物。獲得呈淡黃色固體狀之1-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-4-甲基-1,4-二氮雜環庚-5-酮(中間物95，85.4 mg，產率：100%)，其不經純化即用於下一步驟。MS: m/z = 462.1 [M + H]+。

[0244] 中間物96：3-(5-(環丙-1-烯-1-基)-3-(4-(吡咯-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(環丙-1-烯-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯

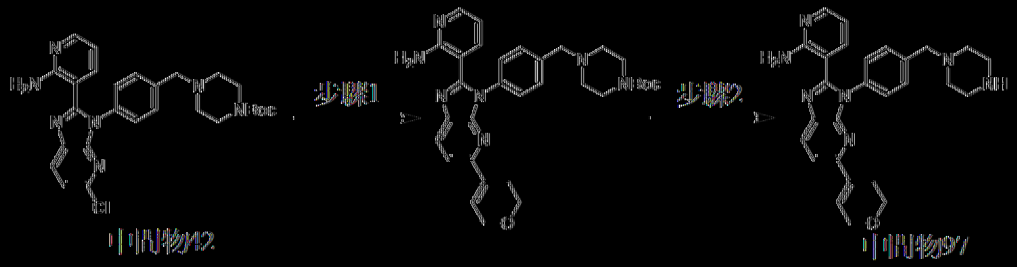
在25℃下在N_2下，向中間物42 (200 mg，385 μmol)於1,4-二㗁烷(5 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加環丙-1-烯-1-基硼酸(72.7 mg，577 μmol)、K_2CO_3 (159 mg，1.15 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (28.1 mg，38.5 μmol)。在100℃下攪拌此混合物5 h。將H_2O (5 mL)添加至混合物。用EtOAc (20 mL×3)萃取水相。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (EtOAc:石油醚 = 2:1)純化，得到呈黃色油狀之4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(環丙-1-烯-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(100 mg，產率：83%)。MS: m/z = 566.4 [M + H]+。

步驟2：3-(5-(環丙-1-烯-1-基)-3-(4-(哌啉-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在25℃下，向4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(環丙-1-烯-1-基)-3*H*-咪

唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(79.7 mg，141 μmol)於1,4-二㗁烷(1 mL)中之溶液中添加HCl/1,4-二㗁烷(4 M，35.2 μL)。在25℃下攪拌此混合物3 h。過濾且濃縮混合物。獲得呈黃色固體狀之3-(5-(環己-1-烯-1-基)-3-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物96，60 mg，HCl鹽，產率：84%)，其不經純化即直接用於下一步驟中。MS: m/z = 466.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-*d*$_4$) δ 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 3H), 6.92 (dd, *J* = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.69 - 3.68 (m, 7H), 3.60 - 3.59 (m, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 4H)。

[0245] 中間物97：3-(5-(3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-基)-3-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

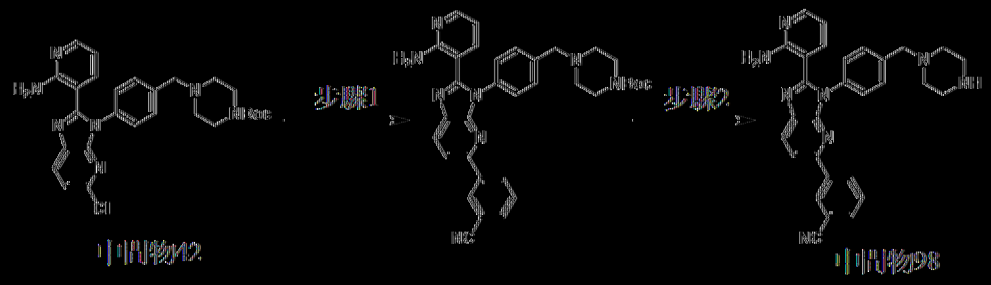
在25℃下在N_2下，向中間物42 (200 mg，385 μmol)於1,4-二㗁烷(5 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加2-(3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(121 mg，577 μmol)、K_2CO_3 (159 mg，1.15 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (28.1 mg，38.5 μmol)。在100℃下攪拌此混合物5 h。將水(5 mL)添加至混合物。用EtOAc (20 mL×3)萃取水相。將合併

之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (EtOAc:石油醚=2:1)純化，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(45 mg，產率：50%)。MS: m/z = 568.3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.72-6.65 (m, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 3.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.46 - 3.45 (m, 4H), 2.67 - 2.60 (m, 2H), 2.46 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.46 (s, 9H)。

步驟2：3-(5-(3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-基)-3-(4-(哌啉-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在25℃下，向4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(45.0 mg，79.3 μmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加HCl/1,4-二噁烷(4 M，19.8 μL)。在25℃下攪拌此混合物3 h。過濾且濃縮混合物。獲得呈黃色固體狀之3-(5-(3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-基)-3-(4-(哌啉-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物97，20.8 mg，HCl鹽，產率：52%)，其不經純化即直接用於下一步驟中。MS: m/z = 468.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 3H), 7.75 - 7.62 (m, 3H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 3.90 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.69 - 3.68 (m, 8H), 2.68-2.57 (m, 2H)。

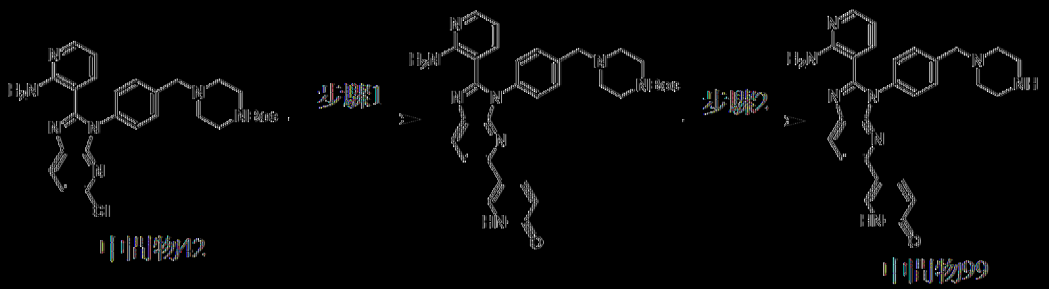
[0246] 中間物98：3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(吡咯-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯甲腈



中間物42　　中間物98

以類似於中間物45之方式製備中間物98。MS: m/z = 487.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.43 – 8.34 (m, 3H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 3H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 6.96 – 6.90 (m, 1H), 3.70 – 3.68 (m, 6H), 3.67 – 3.65 (m, 4H)。

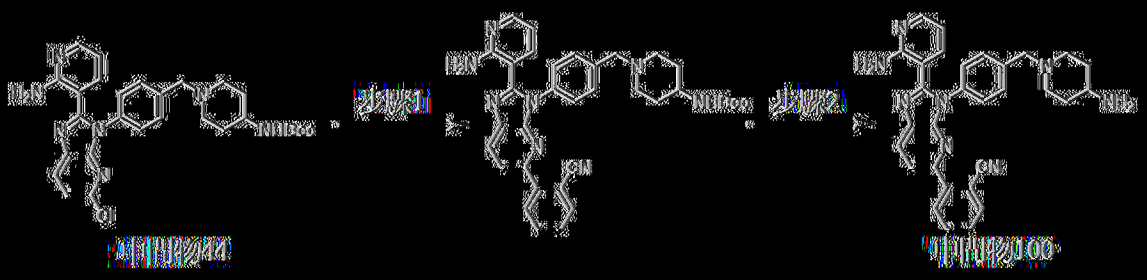
[0247] 中間物99：5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(吡咯-1-基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡啶-2(1*H*)-酮



中間物42　　中間物99

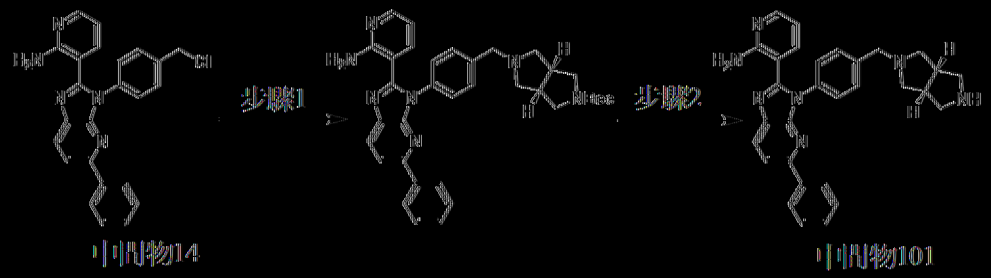
以類似於中間物45之方式製備中間物99。MS: m/z = 479.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 – 8.07 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.82 – 3.64 (m, 8H)。

[0248] 中間物100：2-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯甲腈



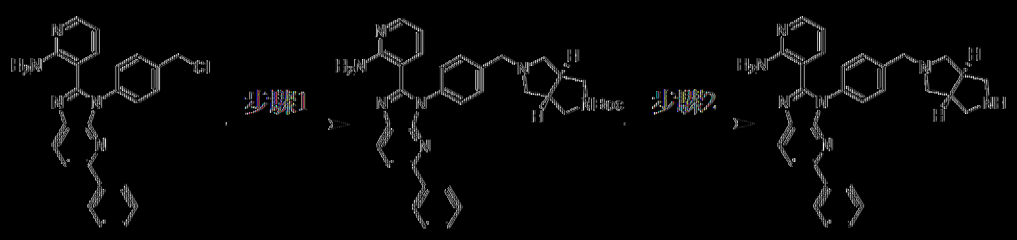
以類似於中間物81之方式製備中間物100。MS: m/z = 501.2 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 3H), 7.85 - 7.83 (m, 3H), 7.80 - 7.75 (m, 3H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 6.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.62 - 3.35 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 3H), 2.30 - 2.26 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 2H)。

[0249] 中間物101：3-(3-(4-(((3a*R*,6a*S*)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物35之方式製備中間物101。MS: m/z = 488.2 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 4H), 7.49 - 7.44 (m, 5H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 7H), 2.31 - 2.26 (m, 2H)。

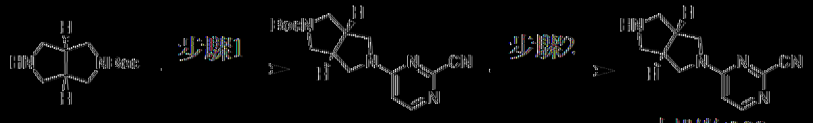
[0250] 中間物102：3-(3-(4-(((3a*R*,6a*R*)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



中間物14　　中間物102

以類似於中間物35之方式製備中間物102。MS: m/z = 488.3 [M+H]+。1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.14 – 11.98 (m, 1H), 9.92 – 9.78 (m, 1H), 9.73 – 9.54 (m, 1H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.33 – 8.19 (m, 1H), 8.13 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 – 7.41 (m, 3H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 4.66 – 4.51 (m, 2H), 3.72 – 3.63 (m, 2H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 3.04 – 2.93 (m, 2H), 2.85 – 2.76 (m, 1H), 2.64 – 2.57 (m, 1H), 2.46 – 2.33 (m, 2H)。

[0251] 中間物103：4-((3a*R*,6a*R*)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)嘧啶-2-甲腈



中間物103

步驟1：(3a*S*,6a*S*)-5-(2-氟基嘧啶-4-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-甲酸三級丁酯

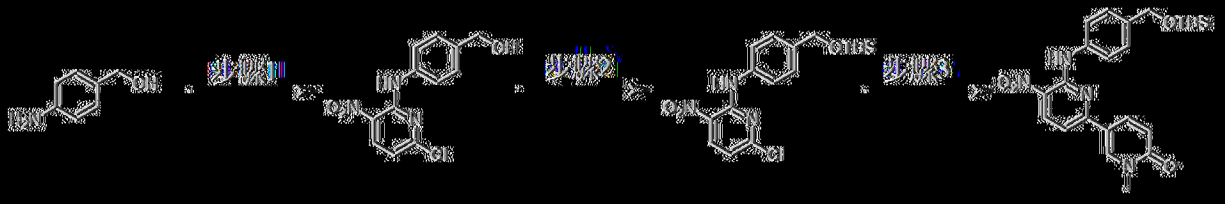
向(3a*S*,6a*S*)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-甲酸三級丁酯(300 mg，1.41 mmol)及4-氯嘧啶-2-甲腈(197 mg，1.41 mmol)於NMP (4 mL)中之混合物中添加DIEA (547 mg，4.24 mmol，738 μL)。在60℃下攪拌混合物1 h。添加H_2O (10 mL)且過濾反應混合物。乾燥濾餅，得到呈白色固體狀之(3a*S*,6a*S*)-5-(2-氟基嘧啶-4-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-甲酸三級丁酯(230 mg，產率：52%)。MS: m/z = 316.0 [M+H]+。1H NMR (400

MHz，二甲亞碸-d_6) 8.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 1H), 3.57 – 3.49 (m, 2H), 3.18 – 3.10 (m, 2H), 3.08 – 2.96 (m, 2H), 2.43 – 2.22 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

步驟2：4-((3*aR*,6*aR*)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)嘧啶-2-甲腈

向(3*aS*,6*aS*)-5-(2-氟基嘧啶-4-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-甲酸三級丁酯(100 mg，317 μmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之混合物中添加TFA (767 mg，0.5 mL)，在20℃下攪拌混合物1 h。濃縮混合物，得到呈黃色油狀之4-((3*aR*,6*aR*)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)嘧啶-2-甲腈(中間物103，104 mg，TFA鹽，產率：100%)。MS: m/z = 215.8 $[M+H]^+$。

[0252] 中間物105：5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮



步驟1：(4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

向(4-胺基苯基)甲醇(5 g，40.6 mmol)及2,6-二氯-3-硝基-吡啶(7.84 g，40.6 mmol)於THF (70 mL)中之混合物中添加DIEA (10.5 g，81.2 mmol，14.1 mL)。在80℃下攪拌混合物1 h。濃縮混合物，得到呈黃色油狀之(4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(11.36 g，產率：100%)。

MS: m/z = 279.8 $[M+H]^+$。

步驟2：*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-氯-3-硝基吡啶-2-胺

向(4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(1 g，3.58 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之混合物中添加咪唑(365 mg，5.36 mmol)及TBSCl (701 mg，4.65 mmol)。在20℃下攪拌混合物1 h。添加H_2O (50 mL)且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(1.1 g，產率：78%)。MS: m/z = 394.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

步驟3：6-((4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1'-甲基-5-硝基-[2,3'-二吡啶]-6'(1'H)-酮

向*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(900 mg，2.28 mmol)及(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)硼酸(591 mg，2.51 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物中添加Cs_2CO_3 (2.23 g，6.85 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (167 mg，228 μmol)。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物12 h。將EtOAc (100 mL)及H_2O (100 mL)添加至混合物中且過濾。濃縮濾餅，得到呈棕色固體狀之6-((4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1'-甲基-5-硝基-[2,3'-二吡啶]-6'(1'H)-酮(600 mg，產率：56%)。MS: m/z = 467.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.8

Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 6.47 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 2 H), 3.52 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

步驟4：5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

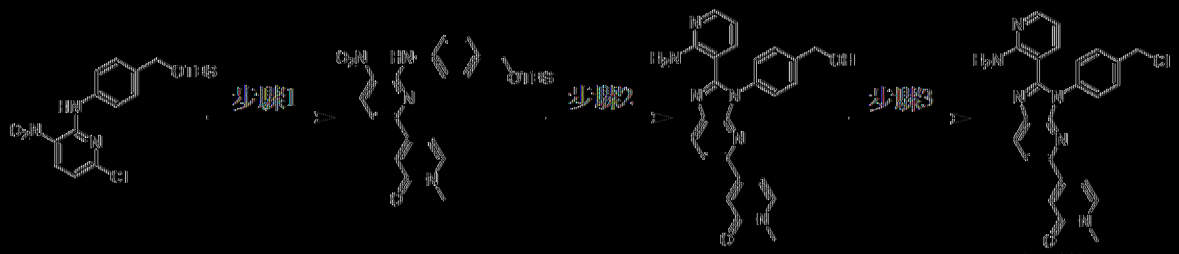
向6-((4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1'-甲基-5-硝基-[2,3'-二吡啶]-6'(1'H)-酮(300 mg，643 μmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(86.4 mg，707 μmol)於DMSO (3 mL)中之混合物中添加$Na_2S_2O_4$ (280 mg，1.61 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。添加H_2O (50 mL)且用CH_2Cl_2/MeOH (10/1) (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0-60% EtOAc/EtOH (3/1)於石油醚中)純化，得到呈黃色固體狀之5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(100 mg，產率：37%)。MS: m/z = 425.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.42(m, 4H), 7.19 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.50 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.44 - 6.37(m, 1H), 5.37 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H)。

步驟5：5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

向5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(100 mg，236 μmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中

之混合物中添加$SOCl_2$ (84.1 mg，51.3 μL)。在40℃下攪拌混合物1 h。濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(中間物105，80 mg，產率：77%)。MS: m/z = 443.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.59 - 8.51 (m, 2H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 2H), 7.96 - 7.80 (m, 2H), 7.74 - 7.48 (m, 3H), 6.94 - 6.84 (m, 1H), 6.56 - 6.47 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.53 (s, 3H)。

[0253] 中間物106：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮



中間物106

步驟1：6-((4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1'-甲基-5-硝基-[2,4'-聯吡啶]-2'(1'*H*)-酮

向*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物105，6 g，15.2 mmol)及(1-甲基-2-側氧基-4-吡啶基)硼酸(2.56 g，16.8 mmol)於H_2O (12 mL)及二㗁烷(60 mL)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (1.11 g，1.52 mmol)及Cs_2CO_3 (14.9 g，45.7 mmol)。在100℃下在N_2下攪拌混合物2 h。添加H_2O (200 mL)且用EtOAc (300 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0-50% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之6-((4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1'-甲基-5-硝基-[2,4'-聯吡啶]-2'(1'*H*)-酮(3.2 g，產率：45%)。

^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

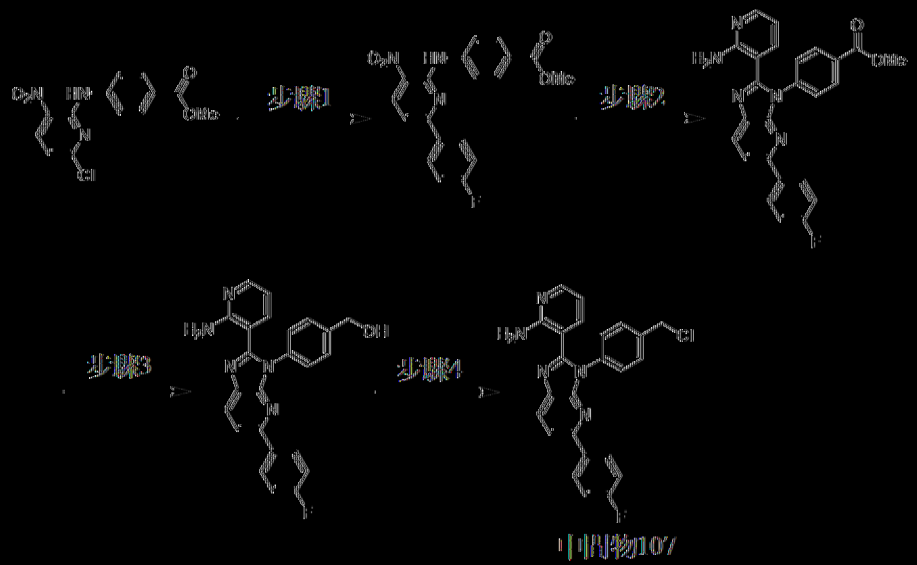
向6-((4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1'-甲基-5-硝基-[2,4'-二吡啶]-2'(1'*H*)-酮(3.1 g，6.64 mmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(892 mg，7.31 mmol)於DMSO (3 mL)中之混合物中添加$Na_2S_2O_4$ (2.89 g，16.6 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。添加飽和$NaHCO_3$ (500 mL)且用CH_2Cl_2/MeOH (10/1) (300 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0-100% EtOAc/EtOH (3/1)於石油醚中)純化，得到呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(1.4 g，產率：50%)。MS: m/z = 425.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 2H), 3.44 (s, 3H)。

步驟3：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(400 mg，942 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中

之混合物中添加$SOCl_2$ (336 mg，205 μL)，在40℃下攪拌混合物1 h。濃縮混合物，得到呈黃色固態狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(中間物106，400 mg，產率：96%)。MS: m/z = 443.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.50 - 8.36 (m, 2H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.95 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 4H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.46 (s, 3H)。

[0254] 中間物107：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



中間物107

步驟1：4-((6-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

將4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物13，5.0 g，16.3 mmol)、(4-氟苯基)硼酸(3.0 g，21.1 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.2 g，1.63 mmol)、Cs_2CO_3 (15.9 g，48.8 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)及H_2O (5 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。反應混合物用水(200 mL)稀釋且用EtOAc (300 mL×3)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓

下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~10% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之4-((6-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(2.5 g，產率：34%)。MS: m/z = 340.3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 4H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 3.95 (s, 3H)。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((6-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(2.5 g，6.81 mmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(914 mg，7.49 mmol)於DMSO (100 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (4.74 g，7.49 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。反應混合物用水(100 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (300 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(1.3 g，產率：40%)。MS: m/z = 440.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.26 - 8.21 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 3H), 6.82 (br s, 2H), 6.42 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

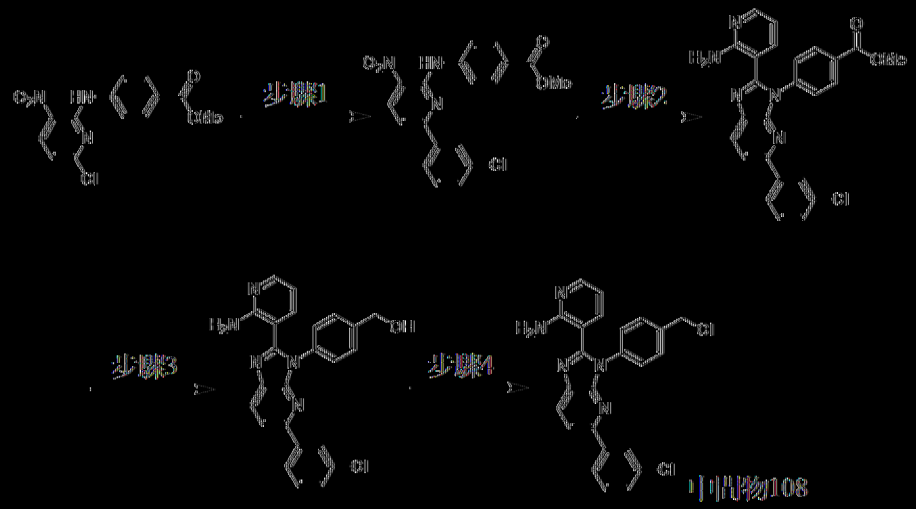
在0℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]

吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(1.3 g，2.92 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (2.5 M，4.44 mmol)。在0℃下攪拌混合物2 h。在0℃下用$Na_2SO_4·10H_2O$ (203 mg)淬滅反應混合物且過濾。在減壓下濃縮濾液。粗物質(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(1.2 g)不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 412.0 [M + H]+。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(1.2 g，2.91 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (2.1 g，17.5 mmol)。在40℃下攪拌混合物2 h。在減壓下濃縮混合物。獲得呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物107，1.25 g HCl鹽，產率：89%)。MS: m/z = 429.9 [M + H]+。

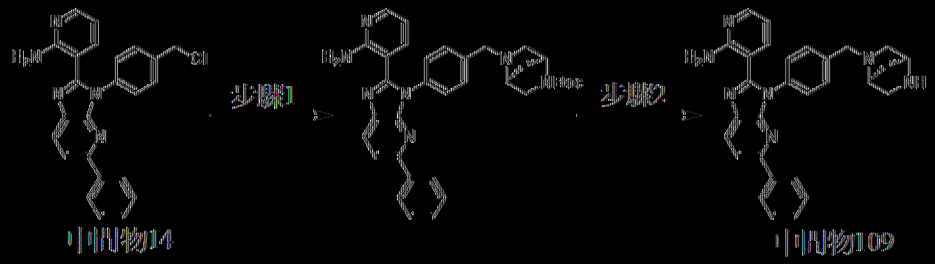
[0255] 中間物108：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(3-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物76之方式製備中間物108。MS: m/z = 446.0 [M + H]+。

H]+。

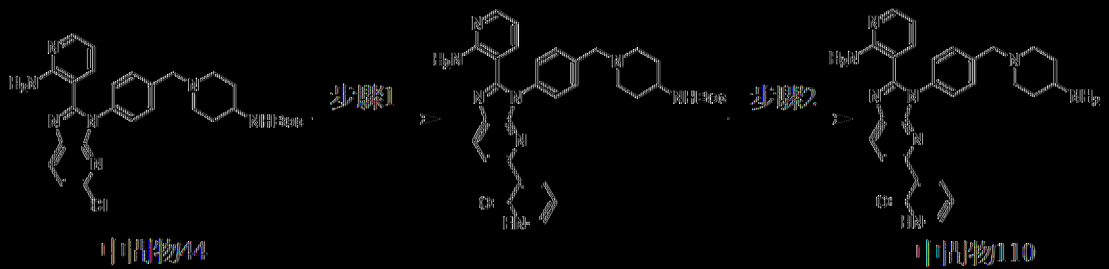
[0256] 中間物109：3-(3-(4-(((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)甲基)苯基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



中間物14　　中間物109

以類似於中間物29之方式製備中間物109。MS: m/z = 474.2 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ 12.43 - 11.57 (m, 1H), 10.39 - 9.51 (m, 2H), 8.55 - 8.39 (m, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 3H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 - 7.40 (m, 3H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 4.68 - 4.40 (m, 4H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 2H), 3.42 - 3.40 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 1H)。

[0257] 中間物110：3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

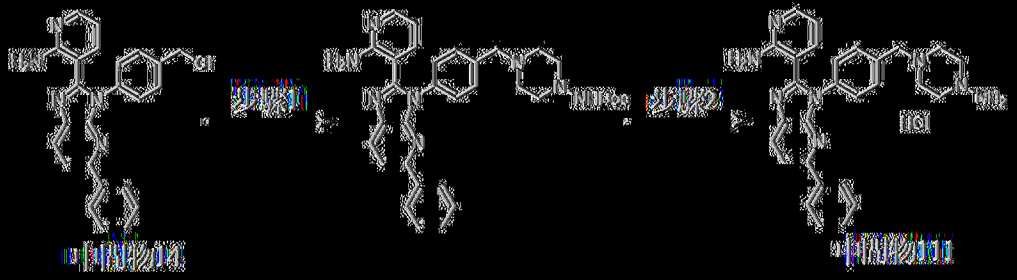


中間物44　　中間物110

以類似於中間物59之方式製備中間物110。MS: m/z = 493.2 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.67 - 8.62 (m, 1H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 3H), 7.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.74 (m, 2H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.78 - 3.62 (m, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 2H),

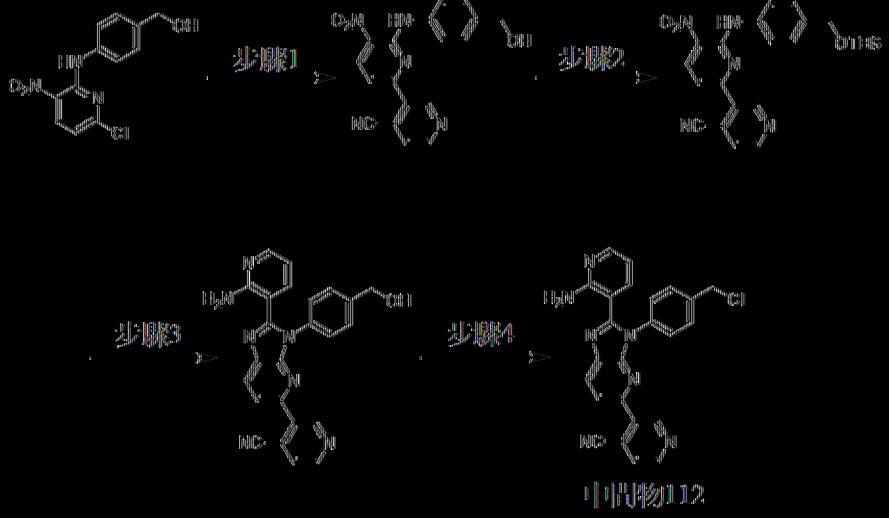
2.20 – 2.10 (m, 2H)。

[0258] 中間物111：4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羧酸第三



以類似於中間物35之方式製備中間物111。MS: m/z = 477.3 [M + H]+。

[0259] 中間物112：3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)異菸鹼甲腈



步驟1：6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-5-硝基-[2,3'-聯吡啶]-4'-甲腈

將(4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(詳細程序參見中間物105，2.0 g，7.0 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶-4-甲腈(1.8 g，7.9 mmol)、cataCXiumAPdG$_3$ (2.6 g，3.6 mmol)、PCy$_3$ (200 mg，715 μmol)及K$_3$PO$_4$ (3.0 g，14.0 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物脫氣且用N$_2$吹掃3次，且隨後在120℃下在N$_2$氛圍下攪拌混合物2

h。反應混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (150 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~26% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈橙色固體狀之6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-5-硝基-[2,3'-二吡啶]-4'-甲腈(1.9 g，產率：58%)。MS: m/z = 348.0 $[M + H]^+$, ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.16 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

步驟2：6-((4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)胺基)-5-硝基-[2,3'-二吡啶]-4'-甲腈

將6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-5-硝基-[2,3'-二吡啶]-4'-甲腈(1.9 g，5.5 mmol)、TBSCl (1.65 g，11 mmol)及咪唑(931 mg，14 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在25℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2 h。反應混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (150 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~5% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈橙色固體狀之6-((4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)胺基)-5-硝基-[2,3'-二吡啶]-4'-甲腈(1.2 g，產率：34%)。MS: m/z = 462.1 $[M + H]^+$, ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.08 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

步驟3：3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)異菸鹼甲腈

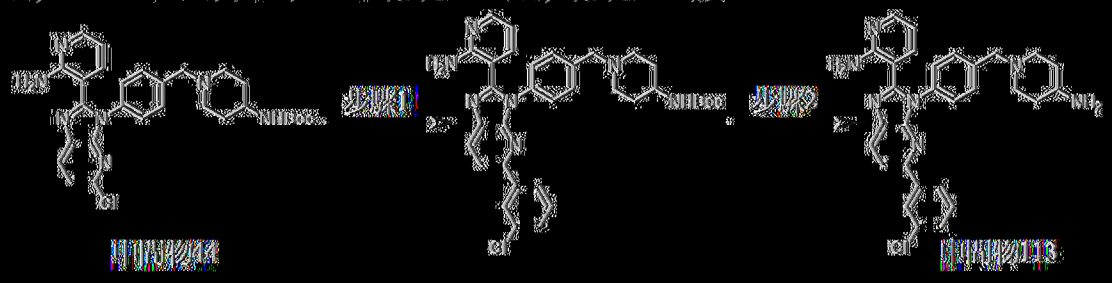
將6-((4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)胺基)-5-硝基-[2,3'-二吡啶]-4'-甲腈(1.2 g，2.6 mmol)、2-胺基吡啶-3-甲醛(349 mg，2.9 mmol)、$Na_2S_2O_4$ (1.8 g，10 mmol)於DMSO (50 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。反應混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (300 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~5% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈紅色固體狀之3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)異菸鹼甲腈(600 mg，產率：22%)。MS: m/z = 420.0 $[M + H]^+$。

步驟4：3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)異菸鹼甲腈

向3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)異菸鹼甲腈(600 mg，715 μmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (511 mg，4.3 mmol)。在40℃下攪拌混合物2 h。反應混合物用水(20 mL)稀釋且藉由飽和$NaHCO_3$溶液調節pH至約7~8，接著用EtOAc (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~26% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)異菸鹼甲腈(中間物112，202 mg，產率：55%)。MS: m/z = 437.9 $[M + H]^+$。

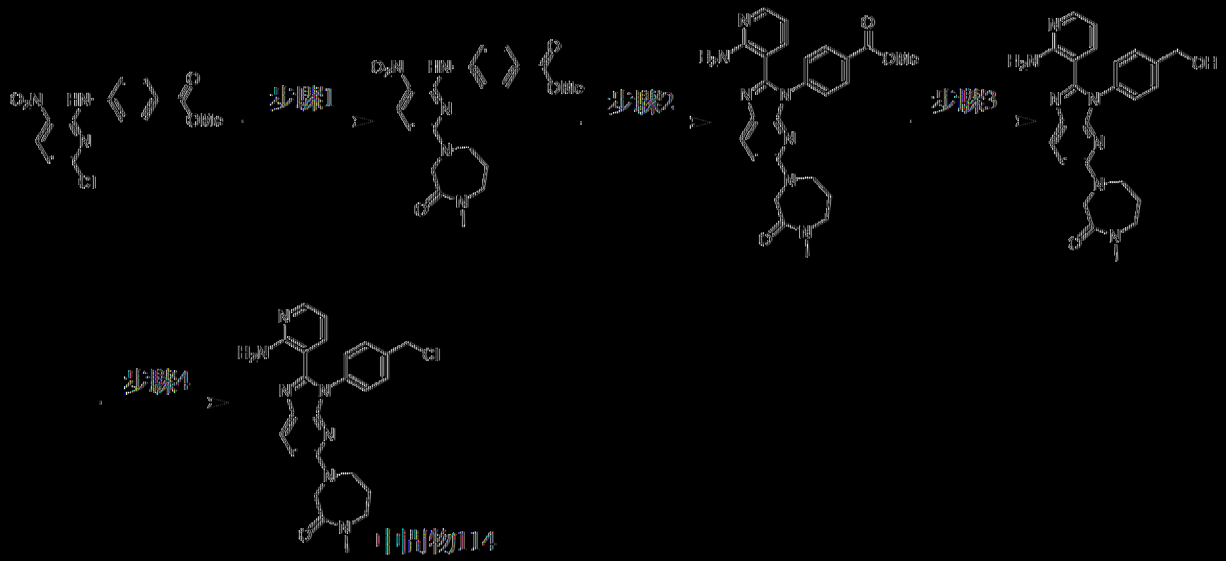
【0260】 中間物113：3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-(3-

氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物59之方式製備中間物113。MS: m/z = 510.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 1H), 7.99 – 7.96 (m, 2H), 7.55(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 – 7.31 (m, 6H), 6.47 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.98 – 2.93 (m, 2H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 2.18 – 2.12 (m, 2H), 1.91 – 1.85 (m, 2H), 1.55 – 1.48 (m, 2H)。

[0261] 中間物114：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基-1,4-二氮雜環庚-2-酮



步驟1：4-((6-(4-甲基-3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

向4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物13，5 g，16.3 mmol)、1-甲基-1,4-二氮雜環庚-2-酮(4.01 g HCl鹽，24.4

mmol)於ACN (50 mL)中之溶液中添加DIEA (6.30 g，48.8 mmol)。在80℃下在N_2下攪拌混合物16 h。添加水(50 mL)，且用EtOAc (50 mL×2)萃取混合物。過濾且濃縮合併之有機層。用ACN (10 mL)洗滌濾餅。獲得呈黃色固體狀之4-((6-(4-甲基-3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(4.6 g，產率：71%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 400.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.90 - 10.65 (m, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.12 - 7.98 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.88 - 7.75 (m, 1H), 6.65 - 6.37 (m, 1H), 4.63 - 4.30 (m, 2H), 3.84 (s, 3H) 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.97 - 1.793 (m, 2H)。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((6-(4-甲基-3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(4.60 g，11.5 mmol)於DMSO (15 mL)及MeOH (1.5 mL)中之溶液中添加2-胺基吡啶-3-甲醛(1.55 g，12.7 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (6.02 g，34.6 mmol)。在100℃下攪拌混合物48 h。將水(300 mL)添加至混合物，且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黃色油狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(4.7 g，產率：87%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 472.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H),7.45 (br s, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* =

7.2, 5.6 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.48 - 3.44 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 2H)。

步驟3：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基-1,4-二氮雜環庚-2-酮

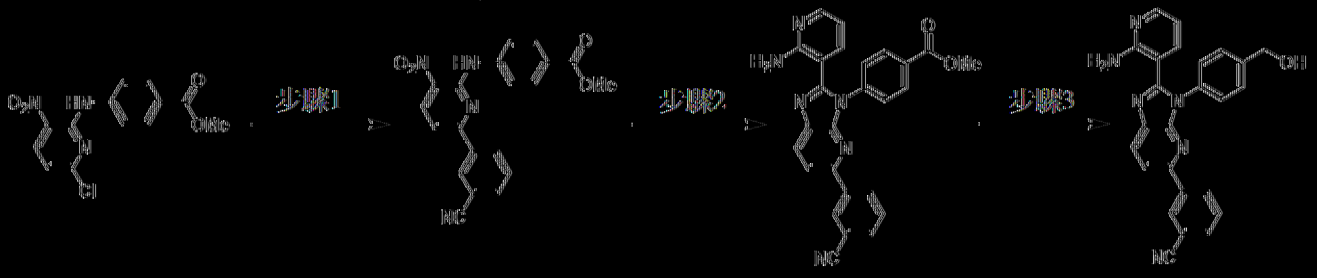
在N_2下在0℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(1.0 g，2.12 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中逐份添加$LiAlH_4$ (121 mg，3.18 mmol)。在0℃下在N_2下攪拌混合物2 h。用THF (20 mL)稀釋混合物。逐份添加Na_2SO_4•$10H_2O$直至無氣泡形成。在25℃下攪拌所得混合物20 min且過濾。用THF (20 mL×2)洗滌濾餅，濃縮合併之濾液。呈棕色油狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基-1,4-二氮雜環庚-2-酮(941 mg)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 444.3 $[M+H]^+$。

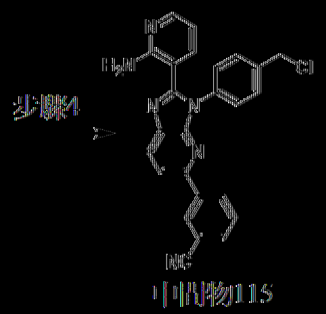
步驟4：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基-1,4-二氮雜環庚-2-酮

在25℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基-1,4-二氮雜環庚-2-酮(941 mg，2.12 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (757 mg，6.36 mmol)。在40℃下在N_2下攪拌混合物1 h。濃縮混合物。呈棕色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基-1,4-二氮雜環庚-2-酮(中間物114，980 mg)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 462.2 $[M+H]^+$。

【0262】 中間物115：3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-

3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯甲腈

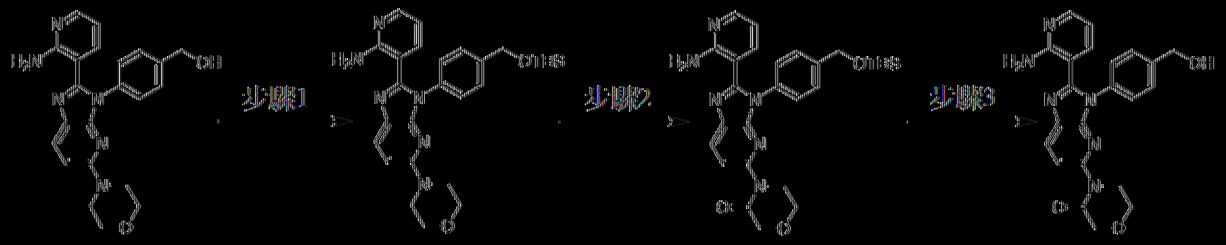


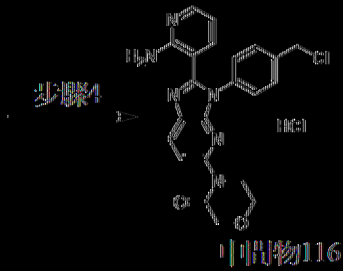


中間物115

以類似於中間物76之方式製備中間物115。MS: m/z = 437.0 [M + H]+。

[0263] 中間物116：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)嗎啉-3-酮鹽酸鹽





中間物116

步驟1：3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

將(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)

苯基)甲醇(詳細程序參見中間物56，5.1 g，13 mmol)、TBSCl (3.8 g，25 mmol)及咪唑(2.2 g，32 mmol)於CH_2Cl_2 (70 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在25℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2 h。反應混合物用水(40 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~16%，EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(3.5 g，產率：53%)。MS: m/z = 517.6 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.00 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (br s, 2H), 6.34 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 4H), 3.51 - 3.43 (m, 4H), 0.96 (s, 9H), 0.13 (s, 6H)。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)嗎啉-3-酮

在50℃下歷經10 min，向3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(1.0 g，1.9 mmol)於MeCN (30 mL)中之溶液中逐滴添加含$NaClO_2$ (1.4 g，15 mmol)之H_2O (5 mL)。在50℃下在CO_2氛圍下攪拌所得混合物12 h。在減壓下濃縮反應混合物。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)嗎啉-3-酮(200 mg，產率：16%)。MS: m/z = 531.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿

-*d*) δ 8.11 - 8.02 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.99 (br s, 4H), 0.97 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

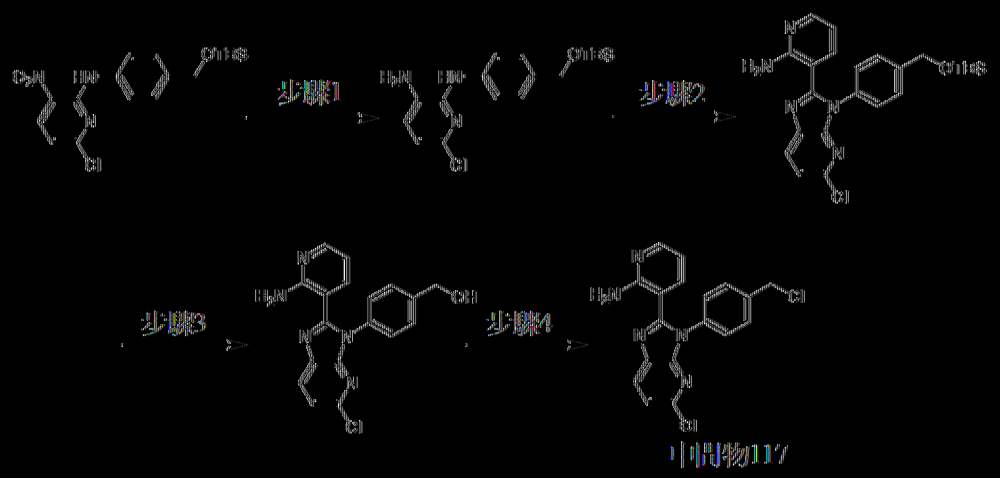
步驟3：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)嗎啉-3-酮

4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)嗎啉-3-酮(200 mg，377 μmol)於TBAF (1 M，5 mL)中之溶液中。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗物質4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)嗎啉-3-酮(157 mg，產率：100%)不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 417.1 $[M + H]^+$。

步驟4：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)嗎啉-3-酮鹽酸鹽

向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)嗎啉-3-酮(150 mg，360 μmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (129 mg，1 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮反應混合物。粗物質4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)嗎啉-3-酮鹽酸鹽(中間物116，170 mg HCl鹽，產率：100%)不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 435.2 $[M + H]^+$。

【0264】 中間物117：3-(5-氯-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



中間物117

步驟1：*N*²-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-氯吡啶-2,3-二胺

向*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物105，5 g，12.7 mmol)於EtOH (50 mL)及H_2O (10 mL)中之溶液中添加Fe (1.42 g，25.4 mmol)及NH_4Cl (3.39 g，63.5 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在80℃下在N_2下攪拌2 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮，得到呈黑色固體狀之*N*²-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-氯吡啶-2,3-二胺(4.62 g，粗物質)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 364.2 [M+H]⁺。

步驟2：3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向*N*²-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-氯吡啶-2,3-二胺(13.9 g，38.1 mmol)、2-胺基菸醛(4.65 g，38.1 mmol)於EtOH (150 mL)中之溶液中添加$InCl_3$ (842 mg，3.81 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在80℃下在N_2下攪拌2 h。隨後添加MnO_2 (19.9 g，228 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在80℃下在N_2下攪拌2 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮。在矽膠急驟層析(溶離劑1~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈灰色固體狀之3-(3-(4-(((三級丁基二甲

基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(6.02 g，11.8 mmol)。MS: m/z = 466.3 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 3H), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

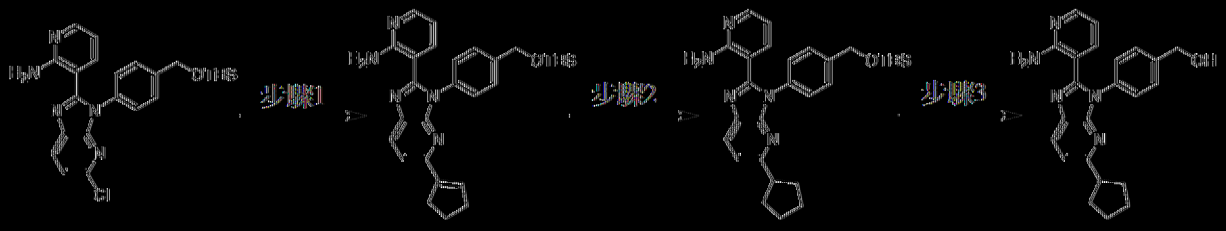
步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

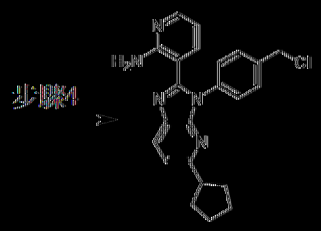
向3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(500 mg，1.07 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加TBAF (1 M，1.61 mL)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在25℃下在N_2下攪拌2 h。反應混合物在25℃下用飽和NH_4Cl (20 mL)淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(377 mg，粗物質)。MS: m/z = 352.2 $[M+H]^+$。

步驟4：3-(5-氯-3-(4-(氯甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(377 mg，1.07 mmol)於CH2Cl2 (5 mL)中之溶液中添加SOCl2 (1.28 g，10.7 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在25℃下在N_2下攪拌4 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈灰色固體狀之3-(5-氯-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物117，430 mg，粗物質)。MS: m/z = 370.1 $[M+H]^+$。

[0265] 中間物118：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-環戊基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺





中間物118

步驟1：3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(環戊-1-烯-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

將3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物117，1 g，2.15 mmol)、環戊烯-1-基硼酸(288 mg，2.57 mmol)、Cs_2CO_3 (2.1 g，6.4 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (157 mg，215 μmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，隨後在100℃下在N_2氣圍下攪拌混合物16 h。將反應混合物倒入H_2O (15 mL)中，用EtOAc (15 mL×3)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~35% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈灰色固體狀之(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(環戊-1-烯-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(930 mg，產率：84%)。MS: m/z = 498.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.04 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 5H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 1.6

Hz, 1H), 6.67 (br s, 2H), 6.56 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 2H), 2.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)

步驟2：3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-環戊基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在N_2下，向3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(環戊-1-烯-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(160 mg，322 μmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (230 mg，216 μmol，10%純度)。將懸浮液在減壓下脫氣且用H_2吹掃若干次。在H_2 (15 psi)下在25℃下攪拌混合物4 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之粗物質3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-環戊基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(150 mg，產率：94%)。MS: m/z = 500.3 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.10 - 4.08 (m, 1H), 1.98 - 1.94 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 4H), 1.64 - 1.58 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環戊基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

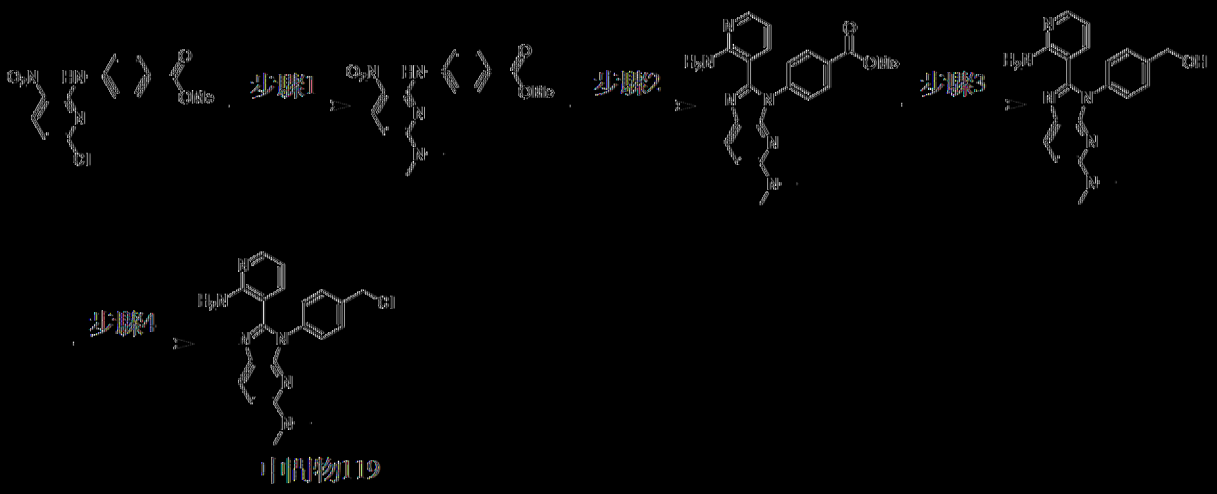
向3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-環戊基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(150 mg，300 μmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加TBAF (157 mg，600 μmol)。在25℃下攪拌混合物0.3 h。將反

應混合物倒入H_2O (15 mL)中，用EtOAc (15 mL×3)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。呈黃色油狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環戊基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(110 mg，粗物質)。MS: m/z = 386.1 [M + H]+。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-環戊基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環戊基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(110 mg，285 μmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (68 mg，571 μmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之粗物質3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-環戊基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物118，100 mg)。MS: m/z = 404.1 [M + H]+。

[0266] 中間物119：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-*N*,*N*-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-胺



中間物119

以類似於中間物114之方式製備中間物119。MS: m/z = 379.0 [M + H]+。

[0267] 中間物120：4-(甲基(哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈-2-甲腈



步驟1：4-((2-氯嘧啶-4-基)(甲基)胺基)哌啶-1-甲酸[級]酯

向4-(甲基胺基)哌啶-1-甲酸[級]酯(500 mg，2.3 mmol)及4-氯嘧啶-2-甲腈(326 mg，2.3 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaI (35 mg，233 μmol)及K_2CO_3 (645 mg，4.7 mmol)。在80℃下攪拌混合物2 h。反應混合物在25℃下用H_2O (10 mL)淬滅，且用EtOAc (10 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~50%，EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-((2-氯嘧啶-4-基)(甲基)胺基)哌啶-1-甲酸[級]酯(700 mg，產率：95%)。MS: m/z = 318.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.29 - 4.62 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 5H), 1.68 - 1.62 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

步驟2：4-(甲基(哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

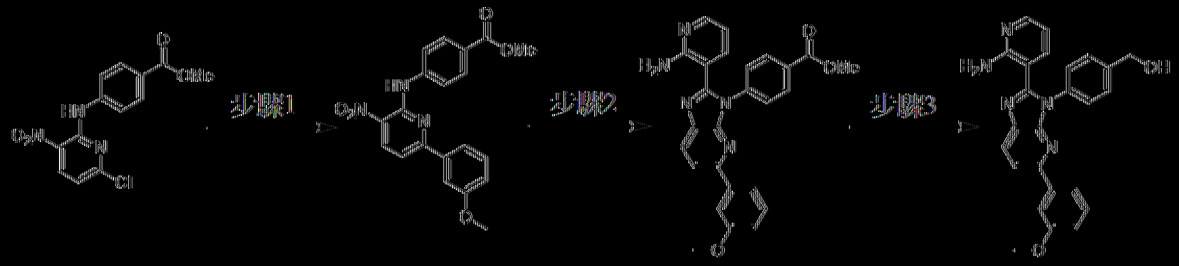
向4-((2-氯嘧啶-4-基)(甲基)胺基)哌啶-1-甲酸[級]酯(150 mg，473 μmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中添加TFA (1.5 g，13 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈淡黃色油狀之4-(甲基(哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(中間物120，156 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 218.0 [M + H]+。

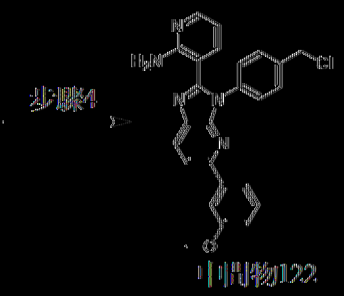
[0268] 中間物121：4-((4-甲基哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於中間物120之方式製備中間物121。MS: m/z = 218.0 [M + H]+。

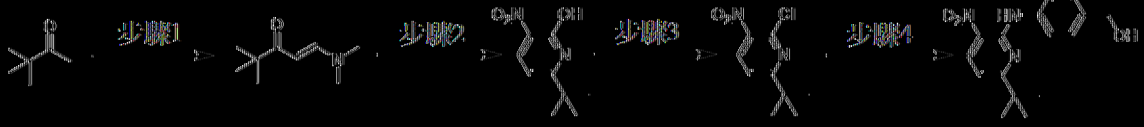
[0269] 中間物122：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(3-甲氧基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

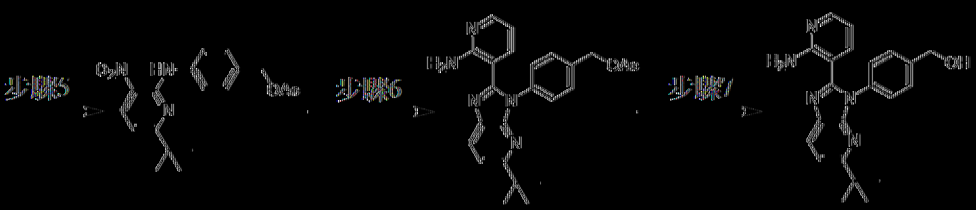


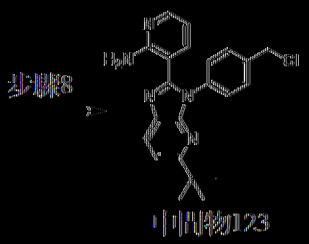


以類似於中間物76之方式製備中間物122。MS: m/z = 442.1 [M + H]+。

[0270] 中間物123：3-(5-(三級丁基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺







步驟1：(*E*)-1-(二甲基胺基)-4,4-二甲基戊-1-烯-3-酮

向3,3-二甲基丁-2-酮(10 g，100 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中

添加DMF-DMA (23.8 g，200 mmol)及CH_3ONa (539 mg，9.98 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。混合物用H_2O (500 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (500 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀之(*E*)-1-(二甲基胺基)-4,4-二甲基戊-1-烯-3-酮(10.6 g，產率：68%)。MS: m/z = 156.2 $[M + H]^+$。

步驟2：6-(三級丁基)-3-硝基吡啶-2-醇

向(*E*)-1-(二甲基胺基)-4,4-二甲基戊-1-烯-3-酮(10.6 g，68.3 mmol)於H_2O (100 mL)中之溶液中添加乙酸哌啶鎓(5 g，34 mmol)及2-硝基乙醯胺(10.6 g，102 mmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。過濾反應混合物且乾燥濾餅，得到呈淡黃色固體狀之6-(三級丁基)-3-硝基吡啶-2-醇(3.1 g，產率：23%)。MS: m/z = 197.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H)。

步驟3：6-(三級丁基)-3-硝基吡啶-2-醇

在100℃下，將6-(三級丁基)-3-硝基吡啶-2-醇(3.1 g，15.8 mmol)於$POCl_3$ (5 mL)中之溶液攪拌16 h。在減壓下濃縮反應混合物以移除$POCl_3$。將反應混合物倒入H_2O (20 mL)中，用CH_2Cl_2 (60 mL)萃取。將有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黑棕色油狀之6-(三級丁基)-3-硝基吡啶-2-醇(2.3 g，粗物質)。MS: m/z = 214.9 $[M + Na]^+$。

步驟4：(4-((6-(三級丁基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

向6-(三級丁基)-3-硝基吡啶-2-醇(1 g，4.7 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加DIEA (1.8 g，14 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(574 mg，4.7 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中且

用EtOAc (300 mL)萃取。將有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之(4-((6-(三級丁基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(1.5 g)。MS: m/z = 302.1 $[M + H]^+$。

步驟5：乙酸4-((6-(三級丁基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

向(4-((6-(三級丁基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(1.5 g，5 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加TEA (1.51 g，14.9 mmol)及DMAP (61 mg，498 μmol)。在0℃下攪拌混合物5 min，且在0℃下逐滴添加Ac_2O (508 mg，5 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h，添加Na_2CO_3 (水溶液15 mL)以將pH調節至約8且用CH_2Cl_2 (60 mL)萃取。將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~5%，EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((6-(三級丁基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(877 mg，產率：52%)。MS: m/z = 344.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.39 - 10.22 (m, 1H), 8.4 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。

步驟6：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三級丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-((6-(三級丁基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯於DMSO (30 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (1.85 g，9 mmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(311 mg，2.6 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。將反應混合物倒入H_2O (10 mL)中，用CH_2Cl_2 (90 mL)萃取。將有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~72% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三級丁基)-3H-

咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(285 mg，產率：30%)。MS: m/z = 416.1 $[M + H]^+$。

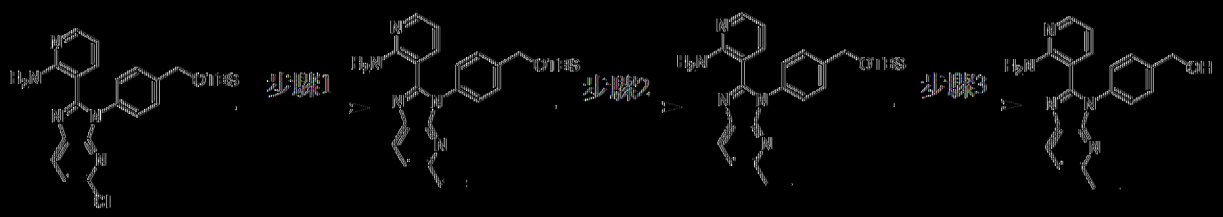
步驟7：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三級丁基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

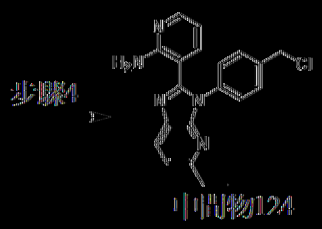
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三級丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(285 mg，686 μmol)於MeOH (2 mL)及THF (2 mL)中之溶液中添加含K_2CO_3 (190 mg，1.4 mmol)之H_2O (1 mL)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應混合物以移除MeOH。殘餘物用H_2O (5 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL)萃取。將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三級丁基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(216 mg，粗物質)。MS: m/z = 374.1 $[M + H]^+$。

步驟8：3-(5-(三級丁基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三級丁基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(216 mg，578 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (206 mg，1.7 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.3 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之3-(5-(三級丁基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物123，200 mg，粗物質)。MS: m/z = 392.1 $[M + H]^+$。

【0271】 中間物124：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-乙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

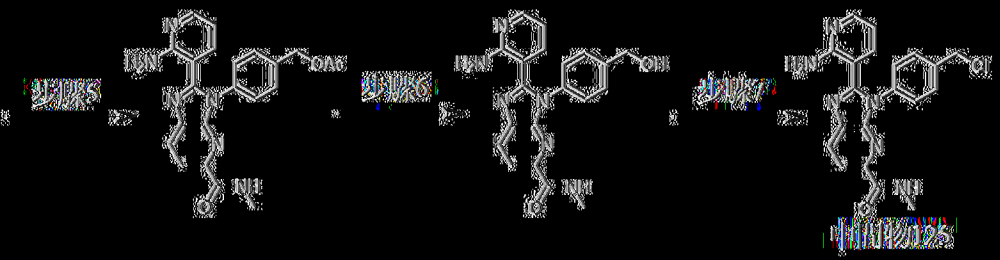




以類似於中間物118之方式製備中間物124。MS: m/z : 364.1 [M+H]+。

[0272] 中間物125：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-*N*-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺





步驟1：6-氯-5-硝基吡啶醯氯

在80℃下，將6-氯-5-硝基吡啶甲酸(10 g，49 mmol)於$SOCl_2$ (50 mL)中之溶液攪拌16 h。濃縮反應混合物，得到呈淡綠色固體狀之6-氯-5-硝基吡啶醯氯(9.5 g，粗物質)。

步驟2：6-氯-*N*-甲基-5-硝基吡啶醯胺

在25℃下，向甲胺(183 mg，2.71 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中逐滴添加TEA (687 mg，6.8 mmol)。在25℃下攪拌混合物5 min，隨後

在0℃下逐滴添加含6-氯-5-硝基甲基吡啶醯氯(500 mg，2.26 mmol)之CH_2Cl_2 (5 mL)。在0℃下攪拌所得混合物1 h。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~10% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之6-氯-*N*-甲基-5-硝基吡啶醯胺(308 mg，產率：63%)。MS: m/z = 215.9 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.36-8.30 (m, 2H), 7.76 (br s, 1H), 3.07 (d, *J* = 5.2 Hz 3H)。

步驟3：6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-*N*-甲基-5-硝基吡啶醯胺

向6-氯-*N*-甲基-5-硝基吡啶醯胺(2.3 g，11 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(1.3 g，11 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液中添加DIEA (4.1 g，32 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。將反應混合物倒入H_2O (30 mL)中，用EtOAc (100 mL)萃取。將有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈紅色固體狀之粗物質6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-*N*-甲基-5-硝基吡啶醯胺(3.6 g，粗物質)。MS: m/z = 302.9 $[M + H]^+$。

步驟4：乙酸4-((6-(甲基胺甲醯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

向6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-*N*-甲基-5-硝基吡啶醯胺(1.7 g，5.6 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加TEA (1.7 g，17 mmol)及DMAP (69 mg，562 μmol)。在0℃下攪拌混合物5 min，且隨後在0℃下逐滴添加Ac_2O (574 mg，5.6 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。隨後添加飽和Na_2CO_3 (5 mL)以將pH調節至約8且用CH_2Cl_2 (15 mL)萃取。將合併層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈橙色固體狀之乙酸4-((6-(甲基胺甲醯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(1.4 g，產率：72%)。MS: m/z = 345.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.92 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.4

Hz, 1H), 7.71(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.37 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 2.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H)。

步驟5：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲基胺甲醯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-((6-(甲基胺甲醯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(1.4 g，4 mmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(546 mg，4.5 mmol)於DMSO (15 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (3.3 g，16 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。將反應混合物倒入H_2O (30 mL)中，用CH_2Cl_2 (150 mL)萃取。將有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~82% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色油狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲基胺甲醯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(650 mg，產率：38%)。MS: m/z = 417.1 $[M + H]^+$。

步驟6：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-*N*-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺

向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲基胺甲醯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(420 mg，1 mmol)於MeOH (8 mL)及THF (8 mL)中之溶液中添加含K_2CO_3 (279 mg，2 mmol)之H_2O (2 mL)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應混合物以移除MeOH。隨後殘餘物用H_2O (20 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL)萃取。將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-*N*-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺(350 mg，粗物質)。MS: m/z = 375.1 $[M + H]^+$。

步驟7：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-*N*-甲基-3*H*-咪唑并

[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-*N*-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺(350 mg，935 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (334 mg，2.8 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.3 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-*N*-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺(中間物125，200 mg，HCl鹽，粗物質)。MS: m/z = 393.0 [M + H]$^+$。

[0273] 中間物126：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)菸鹼甲腈



中間物178　　中間物126

步驟1：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

將中間物178 (400 mg，1.02 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)菸鹼甲腈(257 mg，1.12 mmol)、cataCXiumAPdG3 (369 mg，507 μmol)、K_3PO_4 (431 mg，2.03 mmol)及PCy_3 (28.4 mg，101 μmol)於DMF (10 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在120℃下在N_2氛圍下攪拌混合物12 h。反應混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (2×30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在矽膠急驟層析(溶離劑0~8% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈紅色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(450 mg，產

率：76%)。MS: m/z = 462.1 $[M + H]^+$。

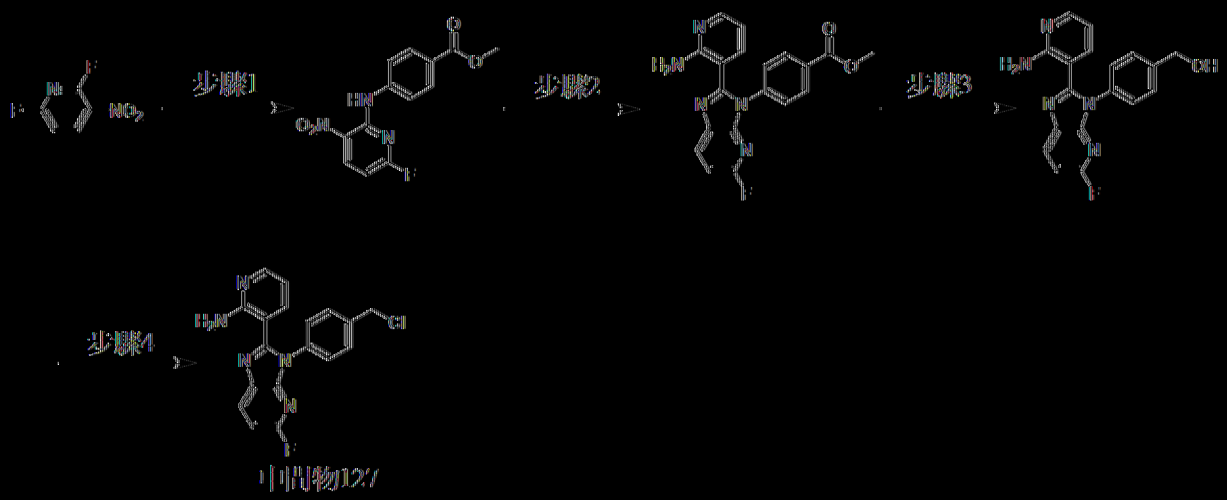
步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)菸鹼甲腈

向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(450 mg，975 μmol)於MeOH (3 mL)及THF (3 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (134 mg，975 μmol)於H_2O (1 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (2×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)菸鹼甲腈(300 mg，產率：73%)。MS: m/z = 420.1 $[M + H]^+$。

步驟3：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)菸鹼甲腈

向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)菸鹼甲腈(300 mg，715 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (340 mg，2.86 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)菸鹼甲腈(中間物126，300 mg，HCl鹽)。MS: m/z = 437.9 $[M + H]^+$。

【0274】 中間物127：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4-((6-氟-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

向4-胺基苯甲酸甲酯(10 g，66.1 mmol)及2,6-二氟-3-硝基吡啶(10.5 g，66 mmol)於二噁烷(175 mL)中之溶液中添加DIEA (17.1 g，132 mmol)。在80℃下攪拌混合物12 h。反應混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (2×200 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在用EtOAc (100 mL)濕磨且過濾之後，獲得呈黃色固體狀之4-((6-氟-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(13.4 g，產率：60%)。MS: m/z = 292.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.53 (br s, 1H), 8.74 - 8.62 (m, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.49 (dd, *J* = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), ^{19}F NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ -52.533。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((6-氟-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(6.2 g，21.2 mmol)及2-胺基菸醛(2.86 g，23.4 mmol)於DMSO (186 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (17 g，85.1 mmol，87%純度)。在100℃下攪拌混合物12 h。反應混合物用水(50 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (2×250 mL)萃取。將合併之有機層

用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(1.5 g，產率：18%)。MS: m/z = 364.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.22 - 8.14 (m, 3H), 8.08 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), ^{19}F NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ -71.619。

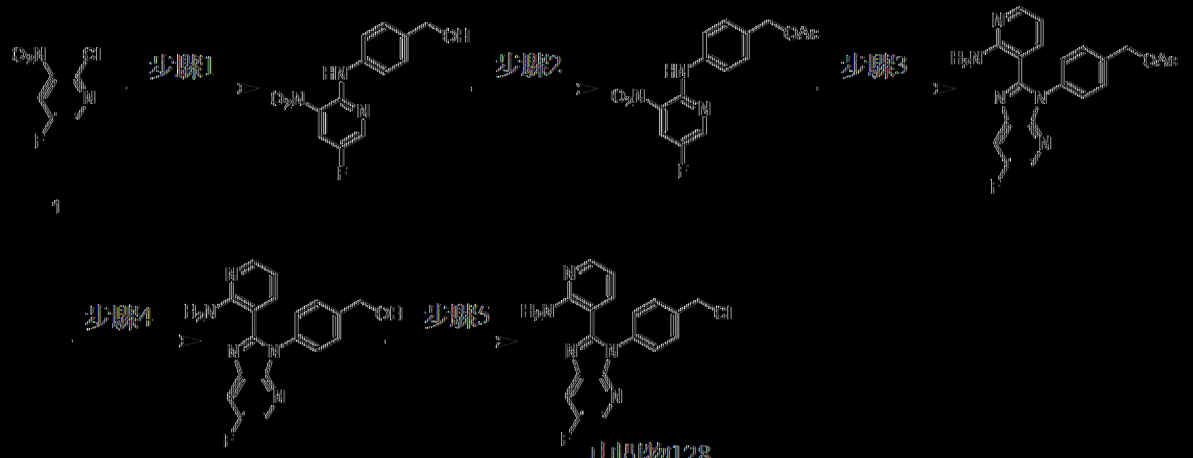
步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(1.5 g，4.13 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (2.5 M，2.48 mL)。在0℃下攪拌混合物2 h。在0℃下用Na_2SO_4•$10H_2O$ (282 mg)淬滅反應混合物且過濾。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(1.3 g)。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(1.3 g，3.88 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (2.77 g，23.3 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~6% MeOH/CH_2Cl_2)純化，獲得呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物127，400 mg，產率：27%)。MS: m/z = 353.9 $[M + H]^+$。

[0275] 中間物128：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(4-((5-氟-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

向2-氯-5-氟-3-硝基-吡啶(4 g，23 mmol)於1,4-二噁烷(40 mL)中之溶液中添加DIEA (7.3 g，57 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(2.8 g，23 mmol)。在110℃下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (200 mL)稀釋且用EtOAc (400 mL)萃取。將有機層用鹽水(130 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(4-((5-氟-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(3.8 g，粗物質)。MS: m/z = 263.9 $[M+H]^+$。

步驟2：乙酸4-((5-氟-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

在0℃下，向(4-((5-氟-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(3.8 g，14 mmol)及Ac_2O (1.5 g，14 mmol)於CH_2Cl_2 (38 mL)中之溶液中添加TEA (4.4 g，43 mmol)及DMAP (176 mg，1.4 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (150 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (400 mL)萃取。將有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在矽膠急驟層析(溶離劑10~30%，EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((5-氟-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(1.4 g，產率：30%)。

MS: m/z = 305.9 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.02 (br s, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.11 (s, 3H)。

步驟3：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

將乙酸4-((5-氟-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(1.4 g，4.6 mmol)、2-胺基吡啶-3-甲醛(616 mg，5 mmol)、$Na_2S_2O_4$ (3.2 g，18 mmol)於DMSO (40 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (200 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (200 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑10~2 0% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈棕色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(285 mg，產率：11%)。MS: m/z = 378.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.35 - 8.23 (m, 1H), 8.06 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.89 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.15 (s, 3H)。

步驟4：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

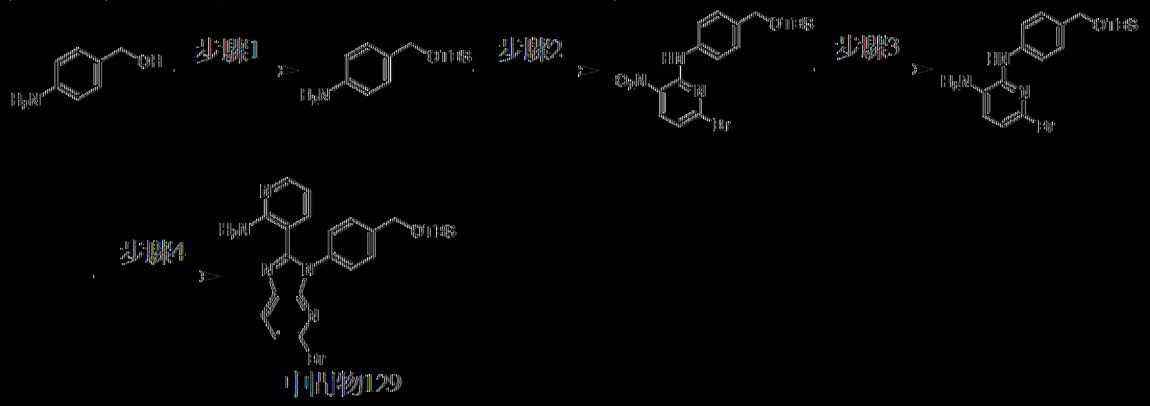
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(285 mg，755 μmol)於THF (2 mL)及MeOH (2 mL)中之溶液中添加含K_2CO_3 (313 mg，2.3 mmol)之H_2O (1 mL)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮混合物。殘餘物用H_2O (10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (20 mL)

萃取。將有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈棕色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(230 mg，粗物質)。MS: m/z = 336.0 $[M+H]^+$。

步驟5：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-6-氟-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(230 mg，686 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (163 mg，1 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮混合物。獲得呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-6-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物128，284 mg，粗物質)。MS: m/z = 353.9 $[M+H]^+$。

[0276] 中間物129：3-(5-溴-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯胺

向(4-胺基苯基)甲醇(5 g，40.6 mmol)於CH_2Cl_2 (50 mL)中之溶液中添加TBSCl (8.34 g，55.4 mmol)、TEA (10.3 mL，73.8 mmol)及DMAP (225 mg，1.85 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且在25℃下在N_2下攪拌2 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色油狀之4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯胺(8.76 g，粗物質)，其不經進一

步純化即用於下一步驟中。

步驟2：6-溴-*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3-硝基吡啶-2-胺

向4-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]苯胺(8.76 g，36.9 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中添加DIEA (19.3 mL，111 mmol)及2,6-二溴-3-硝基吡啶(10.4 g，36.9 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在45℃下在N_2下攪拌16 h。反應混合物在減壓下濃縮且藉由矽膠急驟層析(溶離劑1~10% EtOAc/石油醚)純化，得到呈紅色固體狀之6-溴-*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3-硝基吡啶-2-胺(13.7 g，產率：72%)。MS: m/z = 440.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.23 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.12 (s, 6H)。

步驟3：6-溴-N^2-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)吡啶-2,3-二胺

向6-溴-*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3-硝基吡啶-2-胺(46 g，105 mmol)於EtOH (500 mL)及H_2O (100 mL)中之溶液中添加Fe (17.6 g，315 mmol)及NH_4Cl (39.3 g，735 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在80℃下在N_2下攪拌2 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之6-溴-N^2-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)吡啶-2,3-二胺(42.9 g，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 408.9, 409.9 $[M+H]^+$。

步驟4：3-(5-溴-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向6-溴-*N*²-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)吡啶-2,3-二胺(41 g，100 mmol)、2-胺基菸醛(9.81 g，80.3 mmol)於EtOH (500 mL)中之溶液中添加$InCl_3$ (2.22 g，10.0 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在80℃下在N_2下攪拌2 h。隨後添加MnO_2 (52.4 g，602 mmol)。在80℃下在N_2下攪拌混合物2 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮。粗物質藉由矽膠急驟層析(溶離劑1~50% EtOAc/石油醚)純化，得到呈棕色固體狀之3-(5-溴-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物129，19.5 g，產率：32%)。MS: m/z = 509.9, 511.9 [M+H]⁺. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.10 - 8.01 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (br s, 2H), 6.41 - 6.27 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

[0277] 中間物130：3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氟甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡啶-2-酮



步驟1：3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡啶-2-酮

將中間物129 (800 mg，783 μmol)、吡啶-2-酮(82 mg，940 μmol)、CuI (8 mg，39 μmol)、K_2CO_3 (216 mg，1.57 mmol)及二甲基胺基乙酸(8 mg，78.3 μmol)於DMF (8 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在120℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O

(100 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~7% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈棕色固體狀之3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)噁唑啶-2-酮(300 mg，產率：33%)。MS: m/z = 517.1 $[M + H]^+$。

步驟2：3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)噁唑啶-2-酮

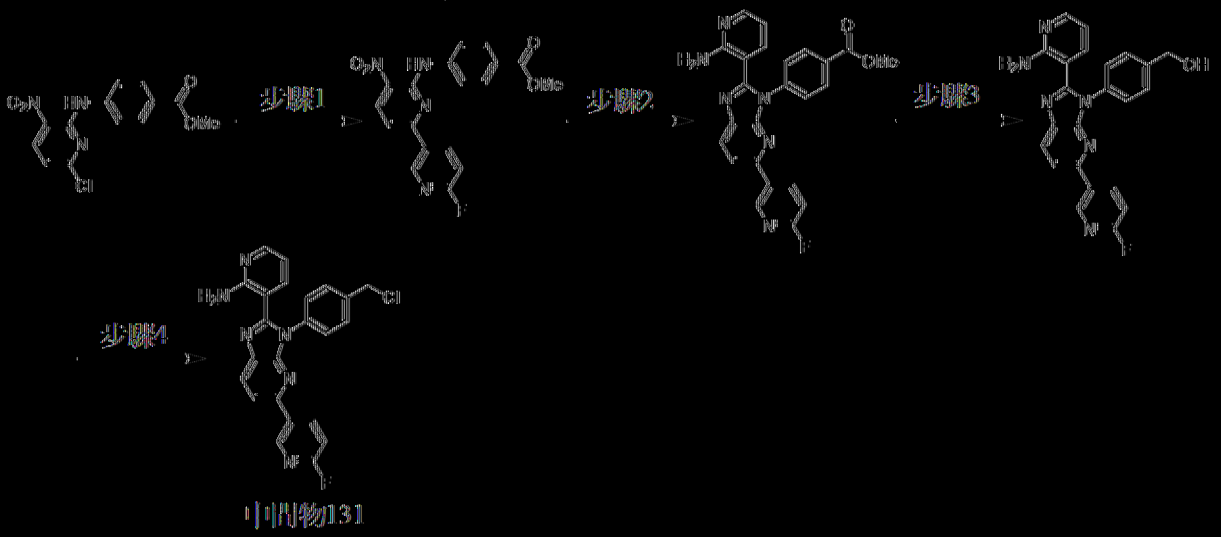
在25℃下，將3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)噁唑啶-2-酮(300 mg，580 μmol)於TBAF (1 M，4.69 mL)中之溶液攪拌1 h。反應混合物用H_2O (30 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (30 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~7% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)噁唑啶-2-酮(90 mg，產率：38%)。MS: m/z = 403.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.57 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 2H)。

步驟3：3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)噁唑啶-2-酮

向3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]

吡啶-5-基)㗁唑啶-2-酮(80 mg，198 μmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (142 mg，1.19 mmol)。在40℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮反應混合物。粗物質3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)㗁唑啶-2-酮(中間物130，90 mg，HCl鹽，產率：100%)不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 420.9 [M + H]+。

[0278] 中間物131：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



中間物131

步驟1：(4-((6'-氟-5-硝基-[2,3'-聯吡啶]-6-基)胺基)苯甲酸甲酯

將4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物13，10 g，33 mmol)、(6-氟-3-吡啶基)硼酸(5 g，36 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (2.4 g，3.3 mmol)及Cs_2CO_3 (31.8 g，97.5 mmol)於1,4-二㗁烷(100 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，隨後在100℃下在N_2氣圍下攪拌混合物16 h。反應混合物用水(200 mL)稀釋且用EtOAc (3×300 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((6'-氟-5-硝基-[2,3'-聯吡啶]-6-基)胺基)苯甲酸甲酯(6.6 g，產率：33%)。MS: m/z = 369.0 [M + H]+。^{1}H NMR (400

MHz，氯仿-*d*) δ 10.41 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.48 - 8.43 (m, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* =8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

將4-((6'-氟-5-硝基-[2,3'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酸甲酯(6.6 g，18 mmol)、2-胺基吡啶-3-甲醛(2.41 g，19.7 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (12.5 g，71.7 mmol)於DMSO (180 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。反應混合物用水(200 mL)稀釋且用EtOAc (3×300 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100%，EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(5 g，產率：62%)。MS: m/z = 441.0 $[M + H]^+$。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

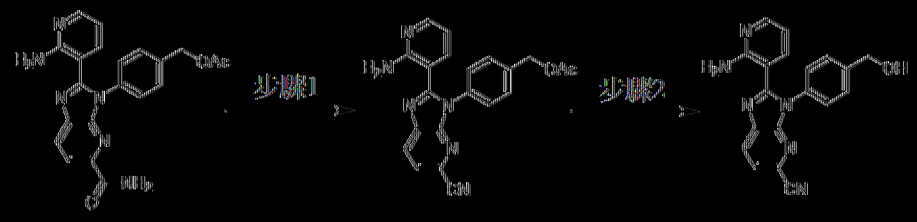
向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(2.6 g，5.9 mmol)於THF (100 mL)中之混合物中添加$LiAlH_4$ (2.5 M於THF中，3.54 mL)，隨後將混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在0℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2 h。在0℃下用Na_2SO_4•$10H_2O$ (600 mg)淬滅反應混合物且過濾。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之粗物質(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-

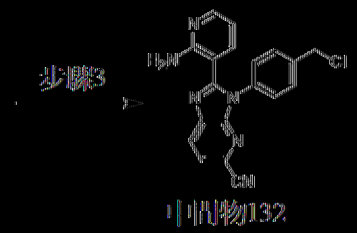
基)苯基)甲醇2.3 g，產率：85%)。MS: m/z: 413.0 [M + H]+。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(2.3 g，5.58 mmol)於CH_2Cl_2 (50 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (3.98 g，33.5 mmol)。在40℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮混合物，獲得呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物131，2.2 g，產率：86%)。MS: m/z: 430.9 [M + H]+。

[0279] 中間物132：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈





中間物132

步驟1：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氰基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

在100℃下，將乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-胺甲醯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(詳細程序參見中間物74，250 mg，621 μmol)於$POCl_3$ (3 mL)中之溶液攪拌1 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氰基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡

啶-3-基)苯甲酯(230 mg，產率：71%)。MS: m/z = 385.0 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 5H), 6.91 - 6.80 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.11 (s, 3H)。

步驟2：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈

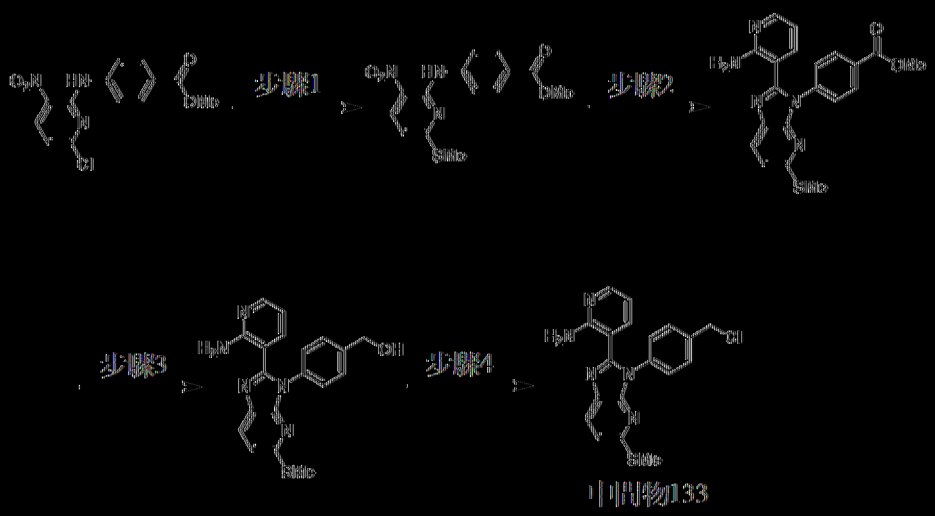
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氰基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(230 mg，598 μmol)於THF (5 mL)及MeOH (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (248 mg，1.8 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈(200 mg，產率：68%)。MS: m/z = 343.0 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 7.29 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.43 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H)。

步驟3：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈(230 mg，672 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (240 mg，2.02 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈棕色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈(中間物132，240 mg，產率：42%)。MS: m/z = 360.9

[M + H]+。

[0280] 中間物133：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(甲硫基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4-((6-(甲硫基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

向4-((6-氯-3-硝基-2-吡啶基)胺基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物13，5 g，16.3 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加NaSMe (1.09 g，15.6 mmol)。在25℃下攪拌混合物2 h。混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到4-((6-(甲硫基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(5 g，產率：94%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 320.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.63 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 2H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲硫基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((6-(甲硫基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(5 g，15.7 mmol)、2-胺基菸醛(1.51 g，15.7 mmol)於DMSO (100 mL)中之溶液中添

加$Na_2S_2O_4$ (10.9 g，62.6 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (500 mL×6)萃取。將合併之有機層用鹽水(250 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑20~30% EtOAc/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈橙色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲硫基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(3 g，產率：44%)。MS: m/z = 392.2 $[M + H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.25 - 8.20 (m, 2H), 7.94 -7.92 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 6.49 - 6.43 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

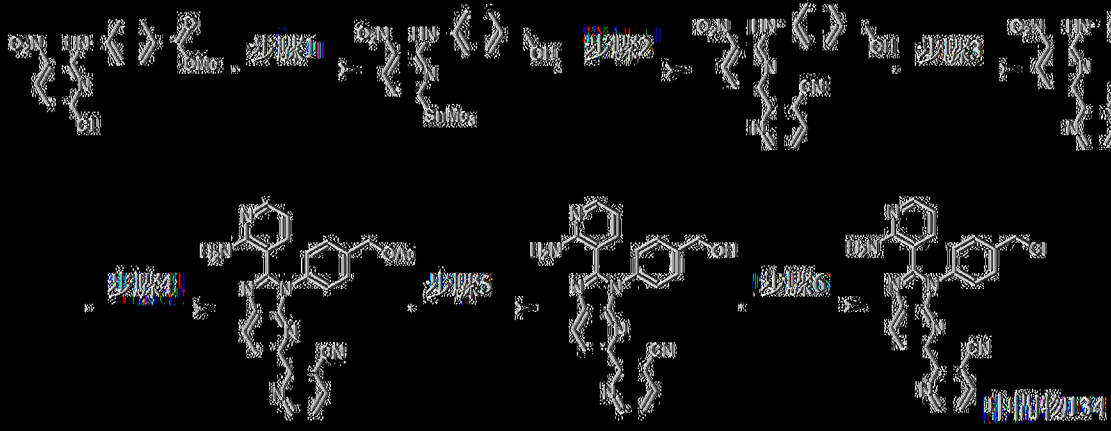
步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲硫基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

在0℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲硫基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(1.5 g，3.83 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (2.5 M，1.53 mL)，隨後在25℃下攪拌混合物2 h。在0℃下用$Na_2SO_4·H_2O$ (約1 g)淬滅反應混合物，且過濾混合物，用CH_2Cl_2 (10 mL×3)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲硫基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(1.2 g，產率：86%)，其不經純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 364.1 $[M + H]+$.^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.86 (dd, *J* = 5.2 Hz,1.6 Hz, 1H), 7.53 -7.49 (m, 3H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz,1.6 Hz, 1H), 6.67 - 6.65 (m, 1H), 6.64 - 6.62 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(甲硫基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在0℃下，向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲硫基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(1.2 g，3.30 mmol)於CH_2Cl_2 (15 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (1.18 g，9.91 mmol)。在40℃下攪拌混合物2 h。在0℃下用H_2O (0.5 mL)淬滅反應混合物，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(甲硫基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物133，500 mg，產率：42%)。MS: m/z = 382.2 $[M+H]^+$。

[0281] 中間物134：2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)丙酸甲腈



步驟1：(4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

將4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物13，4 g，12.4 mmol)、1,1,1,2,2,2-六甲基二錫烷(8.15 g，24.9 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (229 mg，622 μmol)於1,4-二㗁烷(50 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在90℃下在N_2氛圍下攪拌混合物4 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黑棕色固體狀之(4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(5 g，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 348.0 $[M+H]^+$。

步驟2：6'-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-5'-硝基-[2,2'-二吡啶]-3-甲腈

將(4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(5 g，

12.3 mmol)、2-溴菸鹼甲腈(2.24 g，12.3 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (226 mg，613 μmol)於1,4-二噁烷(60 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。殘餘物用H_2O (50 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (40 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈橙紅色固體狀之6'-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-5'-硝基-[2,2'-二吡啶]-3-甲腈(4.6 g，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS: m/z = 348.0 $[M + H]^+$。

步驟3：乙酸4-((3'-氰基-5-硝基-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酯

向2-[6-[4-(羥基甲基)苯胺基]-5-硝基-2-吡啶基]吡啶-3-甲腈(4 g，11.5 mmol)及Ac_2O (1.76 g，17.3 mmol)於CH_2Cl_2 (60 mL)中之溶液中添加DMAP (141 mg，1.15 mmol)及TEA (3.50 g，34.6 mmol)。反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×4)萃取。將有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~35% EtOAc/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之乙酸4-((3'-氰基-5-硝基-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酯(1.0 g，產率：11%)。MS: m/z = 390.0 $[M + H]^+$。

步驟4：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-((3'-氰基-5-硝基-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酯(500 mg，1.28 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (894 mg，5.14 mmol，87%純度)及2-胺基菸醛(188 mg，1.54 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (25 mL)淬滅，且隨後用H_2O (50 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗

滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~45% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(300 mg，產率：42%)。MS: m/z = 462.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.82 - 8.78 (m, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 2H), 8.07 - 8.04 (m, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.48 - 6.37 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.13 (s, 3H)。

步驟5：2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)菸鹼甲腈

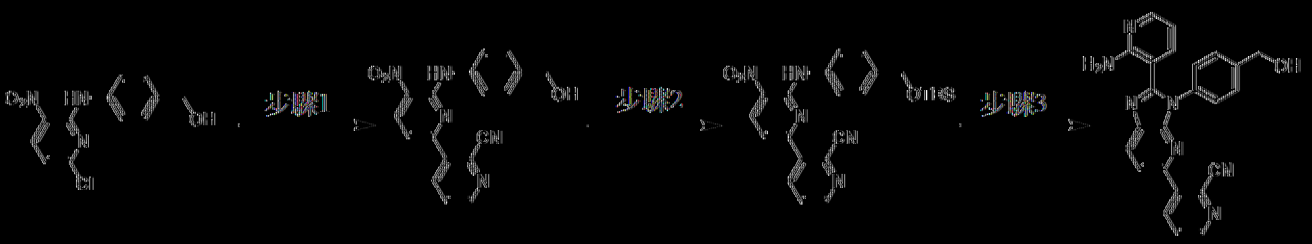
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(300 mg，650 μmol)於THF (2 mL)及MeOH (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (89.9 mg，650 μmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)菸鹼甲腈(280 mg，產率：82%)。MS: m/z = 420.0 $[M + H]^+$。

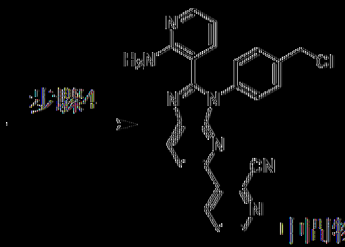
步驟6：2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)菸鹼甲腈

向2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)菸鹼甲腈(280 mg，668 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (159 mg，1.34 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯

基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)茨烯甲腈(中間物134，260 mg，產率：89%)。MS: m/z = 438.1 [M + H]+。

[0282] 中間物135：3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)2-氟吡啶

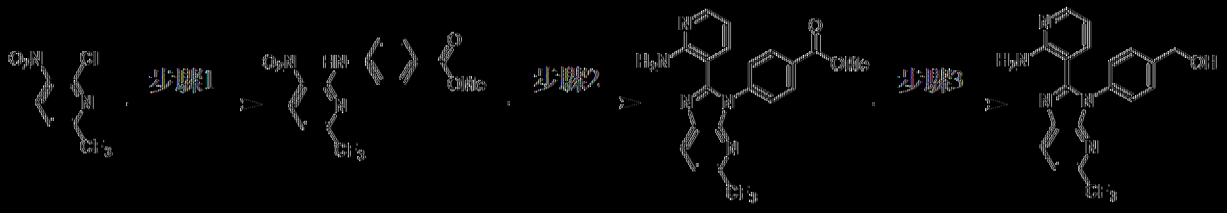


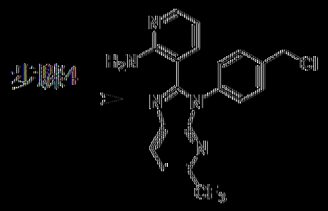


中間物135

以類似於中間物112之方式製備中間物135。MS: m/z = 438.0 [M + H]+。

[0283] 中間物136：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺





中間物136

步驟1：4-((3-硝基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

向甲基2-氯-3-硝基-6-(三氟甲基)吡啶(5 g，22.1 mmol)於1,4-二噁烷

(50 mL)中之溶液中添加DIEA (8.56 g，66.2 mmol)及4-胺基苯甲酸甲酯(3.34 g，22.1 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅，且隨後用H_2O (500 mL)稀釋且用EtOAc (200 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在25℃下用EtOAc濕磨粗產物30 min，得到呈黃色固體狀之4-((3-硝基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(3.7 g，產率：49%)。MS: m/z = 341.9 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -67.72。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((3-硝基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(2.2 g，6.45 mmol)於DMSO (50 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (4.5 g，25.8 mmol，87%純度)及2-胺基菸醛(866 mg，7.1 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (100 mL)淬滅，且隨後用H_2O (300 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (100 mL×4)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在25℃下用EtOAc濕磨粗物質30 min，得到呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(1.3 g，產率：49%)。MS: m/z = 414.0 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H),

6.47 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H). 19F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ -64.28。

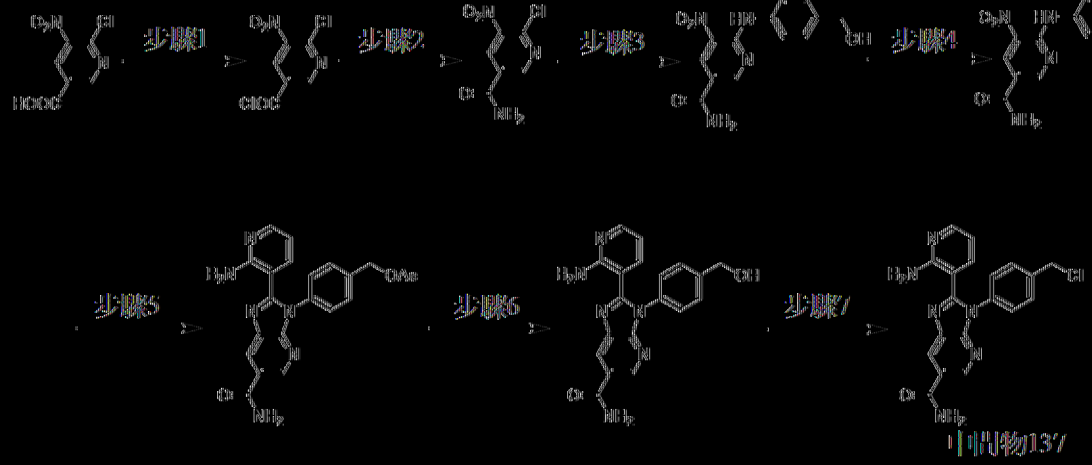
步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

在0℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(500 mg，1.21 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (91.8 mg，2.5 mmol)。在25℃下攪拌所得混合物1 h。將反應混合物過濾且濃縮，得到呈棕色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(450 mg，產率：84%)。MS: m/z = 388.0 $[M + 3]^+$。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(450 mg，1.17 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (417 mg，3.5 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應物，得到3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物136，450 mg，產率：68%)，其以棕色固體形式獲得。MS: m/z = 404.0 $[M + H]^+$。

【0284】 中間物137：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲醯胺



步驟1：6-氯-5-硝基菸鹼醯氯

在80℃下，將6-氯-5-硝基菸鹼酸(5 g，24.7 mmol)於$SOCl_2$ (50 mL)中之溶液攪拌16 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之6-氯-5-硝基菸鹼醯氯(5.4 g，產率：91%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.87 (s, 1H)。

步驟2：6-氯-5-硝基菸鹼醯胺

在0℃下，向6-氯-5-硝基菸鹼醯氯(5.4 g，24.4 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加$NH_3·H_2O$ (10.3 g，73.3 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。隨後將反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用EtOAc (100 mLx2)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之6-氯-5-硝基菸鹼醯胺(2.3 g，產率：41%)。MS: m/z = 201.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.97 (s, 1H)。

步驟3：6-((4-(溴甲基)苯基)胺基)-5-硝基菸鹼醯胺

向6-氯-5-硝基菸鹼醯胺(2.3 g，11.4 mmol)於DMSO (40 mL)中之溶液中添加(4-胺基苯基)甲醇(1.41 g，11.4 mmol)及DIEA (4.42 g，34.2 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且

用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-5-硝基菸鹼醯胺(3.2 g，產率：78%)。MS: m/z = 289.0 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 9.63 - 9.24 (m, 1H), 8.94 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.28 - 5.16 (m, 1H), 4.49 (d, J = 4.4 Hz, 2H)。

步驟4：乙酸4-((5-胺甲醯基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

向6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-5-硝基菸鹼醯胺(3.2 g，11.1 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加TEA (3.37 g，33.3 mmol)、Ac_2O (1.27 g，12.5 mmol)及DMAP (1.7 g，16.7 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (200 mL)稀釋且用H_2O (200 mL×3)洗滌。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈紅色固體狀之乙酸4-((5-胺甲醯基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(2.5 g，產率：84%)。MS: m/z = 331.0 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 8.94 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)。

步驟5：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-胺甲醯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-((5-胺甲醯基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(2 g，6.06 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (2.11 g，12.1 mmol，87%純度)及2-胺基菸醛(813 mg，6.66 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (100 mL)淬滅，且隨後用水(200 mL)稀釋

且用CH_2Cl_2 (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑5%~15% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈棕色油狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-胺甲醯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(400 mg，產率：12%)。MS: m/z = 403.3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 5H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.05 (br s, 2H), 6.51 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.13 (s, 3H)。

步驟6：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲醯胺

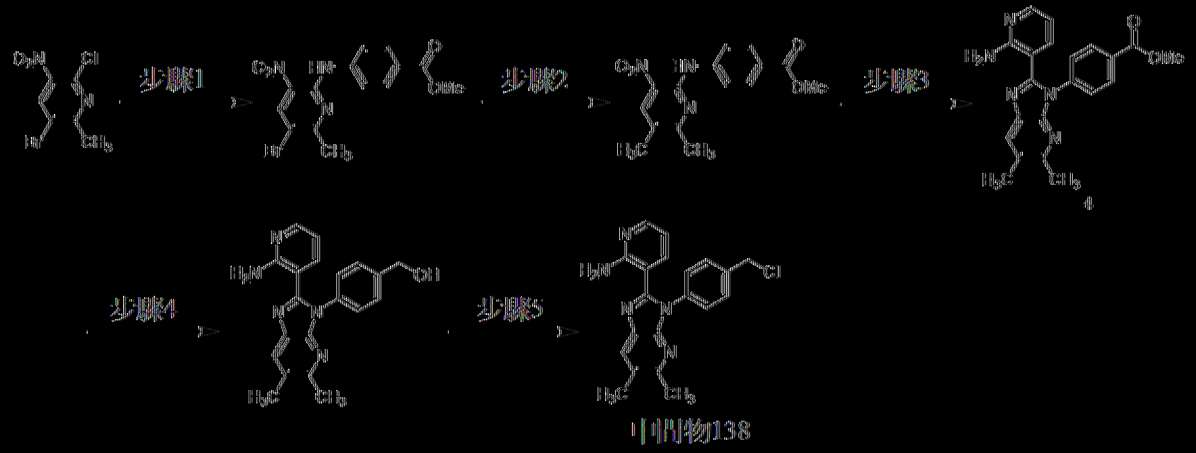
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-胺甲醯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(300 mg，746 μmol)於THF (10 mL)及MeOH (10 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (309 mg，2.24 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲醯胺(260 mg，產率：83%)。MS: m/z = 361.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.58 - 8.28 (m, 2H), 8.20 - 8.07 (m, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 - 7.46 (m, 4H), 6.96 - 6.82 (m, 1H), 4.57 (s, 2H)。

步驟7：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲醯胺

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

-6-甲醯胺(260 mg，721 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (258 mg，2.16 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲醯胺(中間物137，270 mg，產率：74%)。MS: m/z = 379.2 $[M+H]^+$。

[0285] 中間物138：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



中間物138

步驟1：4-((5-溴-6-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

向3-溴-6-氯-2-甲基-5-硝基吡啶(8 g，31.8 mmol)及4-胺基苯甲酸甲酯(5.29 g，35 mmol)於DMSO (200 mL)中之溶液中添加DIEA (4.93 g，38.2 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。將混合物添加至H_2O (500 mL)，過濾混合物且在減壓下濃縮濾餅。在矽膠上矽膠急驟層析(溶離劑0~50% EtOAc/石油醚(添加50% CH_2Cl_2))純化且矽膠上用EtOAc (20 mL)在25℃下濕磨0.5 h再次純化之後，獲得呈紅色固體狀之4-((5-溴-6-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(2.2 g，產率：17%)。MS: m/z = 365.8, 367.8 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

步驟2：4-((5,6-二甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

向4-((5-溴-6-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(2.1 g，5.74 mmol)及甲基硼酸(412 mg，6.88 mmol)於H_2O (2 mL)及1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2 (41.9 mg，57.4 μmol)及Cs_2CO_3 (3.74 g，11.5 mmol)。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。在減壓下濃縮混合物。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~10% EtOAc/石油醚(添加20% CH_2Cl_2))純化之後，獲得呈紅色固體狀之4-((5,6-二甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(1.6 g，產率：81%)。MS: m/z = 302.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93 (br s, 4H), 3.83 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

步驟3：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((5,6-二甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(1.5 g，4.98 mmol)及2-胺基菸醛(669 mg，5.48 mmol)於DMSO (30 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (3.47 g，19.9 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。將H_2O (50 mL)添加至混合物。過濾混合物。將濾餅溶解於CH_2Cl_2 (200 mL)中。將有機層用鹽水(100 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到黃色固體。在25℃下用EtOAc (10 mL)濕磨黃色固體30 min，得到呈淡黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(950 mg，產率：66%)。MS: m/z = 374.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.99 - 7.96 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s,

3H)。

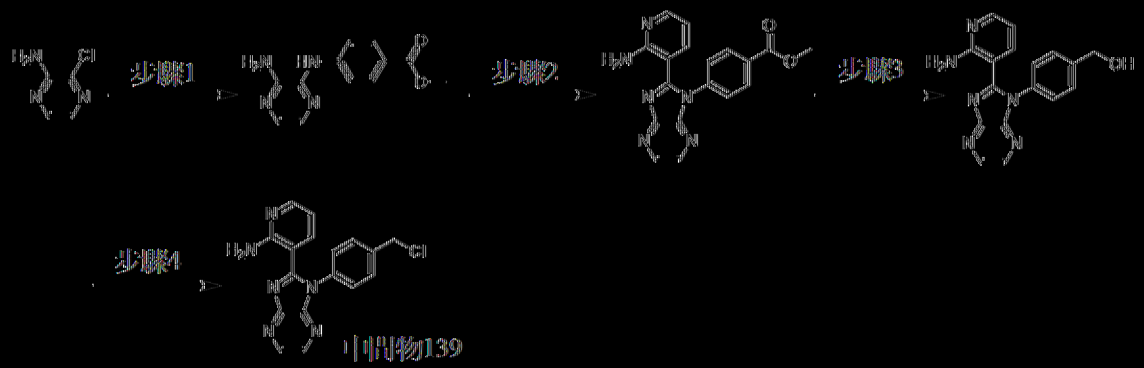
步驟4：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

在0℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(950 mg，2.54 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (2.5 M，2.04 mL)。在25℃下在N_2氛圍下攪拌混合物0.5 h。在0℃下，將Na_2SO_4•$10H_2O$ (1 g)緩慢添加至混合物中。在25℃下攪拌混合物20 min。將混合物過濾，在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(870 mg，產率：55%)。MS: m/z = 346.0 $[M + H]^+$。

步驟5：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(870 mg，2.52 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (819 mg，6.88 mmol)。在40℃下攪拌混合物2 h。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物138，1 g，產率：87%)。MS: m/z = 364.0 $[M + H]^+$。

【0286】 中間物139：3-(1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啉-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4-((3-胺基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

向3-氯吡啶-2-胺(5 g，38.6 mmol)於H_2O (100 mL)中之混合物中添加TsOH·H_2O (7.34 g，38.6 mmol)及4-胺基苯甲酸甲酯(5.83 g，38.6 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮。用EtOAc/MeOH (1:1) (50 mL)濕磨粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-((3-胺基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(10 g，產率：77%)。MS: m/z = 245.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 7.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H)。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)苯甲酸甲酯

將4-((3-胺基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(5 g，20.4 mmol)、2-胺基菸醛(2.75 g，22.5 mmol)及$Cu(OAc)_2$ (743 mg，4.09 mmol)於AcOH (300 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在70℃下在N_2氣圍下攪拌混合物24 h。用H_2O (100 mL)稀釋反應混合物且用飽和Na_2CO_3 (1500 mL)將pH調節至約7。用EtOAc (300 mL)萃取混合物。將合併之有機層用H_2O (100 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在矽膠管柱層析(溶離劑0~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)苯甲酸甲酯(1.6 g，產率：

22%)。MS: m/z = 347.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸- d_6) δ 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 8.05 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.48 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)。

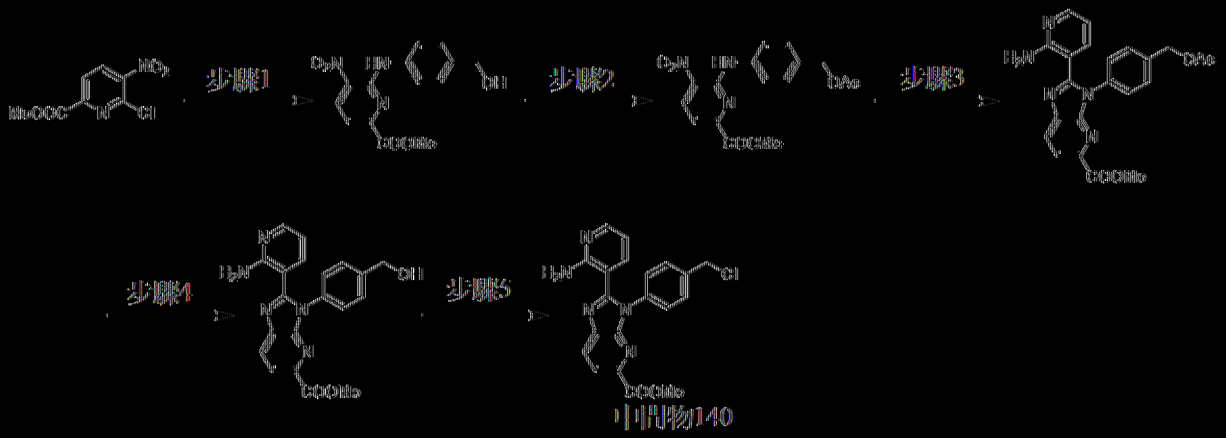
步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-1-基)苯基)甲醇

在0℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-1-基)苯甲酸甲酯(1 g，2.89 mmol)於THF (100 mL)中之混合物中逐滴添加$LiAlH_4$ (2.5 M，1.73 mL)。在25℃下在N_2氛圍下攪拌混合物1 h。在0℃下用1.7 g Na_2SO_4•$10H_2O$淬滅反應混合物，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-1-基)苯基)甲醇(750 mg，粗物質)。MS: m/z = 318.9 $[M + H]^+$。

步驟4：3-(1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-1-基)苯基)甲醇(745 mg，2.34 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之混合物中添加$SOCl_2$ (1.67 g，14.0 mmol)，且隨後在40℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之3-(1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-基)吡啶-2-胺(中間物139，100 mg，產率：2個步驟10%)。MS: m/z = 337.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸- d_6) δ 8.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 7.2, 6.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H)。

[0287] 中間物140：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯



步驟1：6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-5-硝基吡啶甲酸甲酯

向乙酸6-氯-5-硝基吡啶-2-酯(4.8 g，22.2 mmol)於DMSO (40 mL)中之溶液中添加(4-胺基苯基)甲醇(2.73 g，22.2 mmol)及DIEA (8.59 g，66.5 mmol)。在100℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (200 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (200 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-5-硝基吡啶甲酸甲酯(6 g，產率：74%)。MS: m/z = 304.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 9.32 (br s, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.18 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H)。

步驟2：6-((4-(乙醯氧基甲基)苯基)胺基)-5-硝基吡啶甲酸甲酯

向6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-5-硝基吡啶甲酸甲酯(6 g，19.8 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加TEA (6.01 g，59.4 mmol)、Ac_2O (3.03 g，29.7 mmol)及DMAP (242 mg，1.98 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (100 mL)淬滅，用水(200 mL)

稀釋且用CH_2Cl_2 (200 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈紅色固體狀之6-((4-(乙醯氧基甲基)苯基)胺基)-5-硝基吡啶甲酸甲酯(6.5 g，產率：59%)。MS: m/z = 346.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

步驟3：3-(4-(乙醯氧基甲基)苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯

向6-((4-(乙醯氧基甲基)苯基)胺基)-5-硝基吡啶甲酸甲酯(4 g，11.6 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (4.03 g，23.2 mmol，87%純度)及2-胺基菸醛(1.56 g，12.7 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (100 mL)淬滅，且隨後用H_2O (200 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑30~50%，EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之3-(4-(乙醯氧基甲基)苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯(560 mg，產率：10%)。MS: m/z = 418.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.57 - 7.44 (m, 4H), 7.25 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.51 - 6.34 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

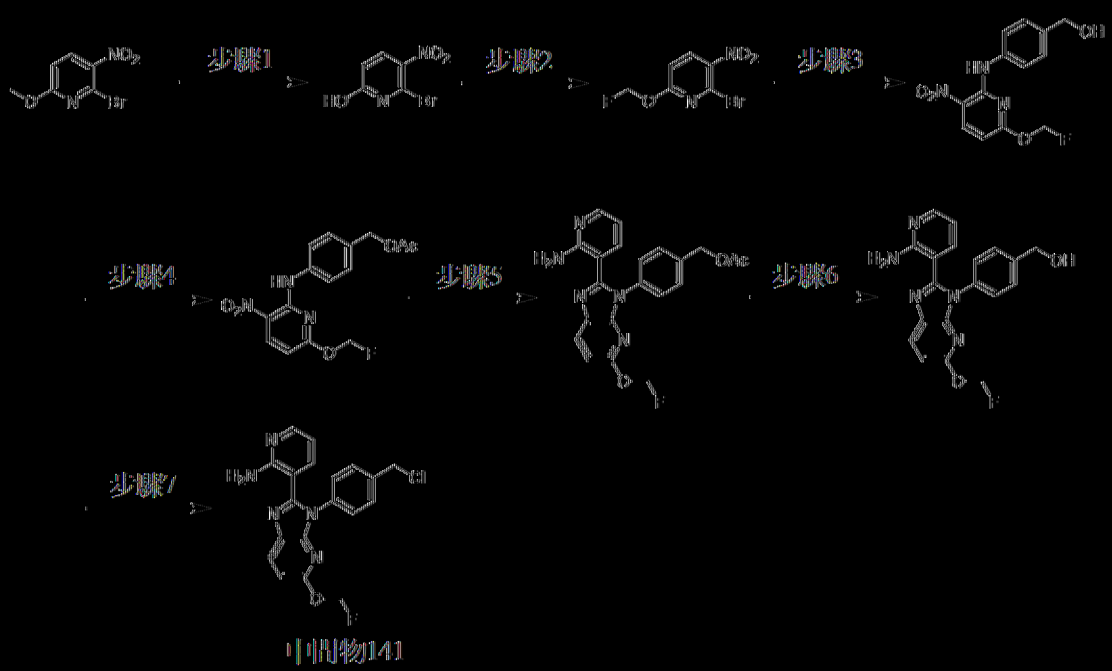
步驟4：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯

向3-(4-(乙醯氧基甲基)苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯(560 mg，1.34 mmol)於THF (10 mL)及MeOH (10 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (556 mg，4.02 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯(330 mg，產率：57%)，其以黃色固體形式獲得。MS: m/z = 376.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.42 (dd, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 5.46 - 5.29 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)。

步驟5：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯(330 mg，879 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (314 mg，2.64 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯(中間物140，340 mg，產率：98%)。MS: m/z = 394.1 $[M + H]^+$。

【0288】 中間物141：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：6-溴-5-硝基吡啶-2-醇

在80℃下，將2-溴-6-甲氧基-3-硝基吡啶(9.9 g，42.5 mmol)於溴化氫(186 g，759 mmol，33%純度)中之溶液攪拌12 h。過濾反應混合物且用石油醚洗滌。在減壓下濃縮濾餅，得到呈棕色固體狀之6-溴-5-硝基吡啶-2-醇(7.4 g，產率：71%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 14.90 - 11.14 (m, 1H), 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

步驟2：2-溴-6-(氟甲氧基)-3-硝基吡啶

向6-溴-5-硝基吡啶-2-醇(4 g，18.3 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (5.05 g，36.5 mmol)及CH_2FI (4.38 g，27.4 mmol)。在20℃下攪拌混合物2 h。反應混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (2×30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(130 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之2-溴-6-(氟甲氧基)-3-硝基吡啶(3.1 g，產率：64%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 51.6 Hz, 2H), ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -156.386。

步驟3：(4-((6-(氟甲氧基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

向2-溴-6-(氟甲氧基)-3-硝基吡啶(3.1 g，12.3 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(1.67 g，13.6 mmol)於DMSO (30 mL)中之溶液中添加DIEA (4.79 g，37.1 mmol)。在100℃下攪拌混合物2 h。用水(50 mL)稀釋反應混合物，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(4-((6-(氟甲氧基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(3.6 g，粗物質)。MS: m/z = 294.1 $[M + H]^+$。

步驟4：乙酸4-((6-(氟甲氧基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

向乙酸4-((6-(氟甲氧基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(3.5 g，11.9 mmol)於CH_2Cl_2 (30 mL)中之溶液中添加Ac_2O (1.22 g，11.9 mmol)、DMAP (145 mg，1.19 mmol)及TEA (3.62 g，35.8 mmol)。在0℃下攪拌混合物2 h。反應混合物用水(20 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((6-(氟甲氧基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(3.2 g，產率：79%)。MS: m/z = 336.1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 51.6 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -156.402。

步驟5：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氟甲氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-((6-(氟甲氧基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(3.2 g，9.54 mmol)及2-胺基菸醛(1.28 g，10.5 mmol)於DMSO (100 mL)中之溶液中添

加$Na_2S_2O_4$ (7.64 g，38.2 mmol，85%純度)。在100℃下攪拌混合物12 h。反應混合物用水(100 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (300 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(300 mg，產率：6.8%)。MS: m/z = 408.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (br s, 2H), 6.42 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.10 - 6.05 (m, 1H), 5.96 - 5.92 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -153.980。

步驟6：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

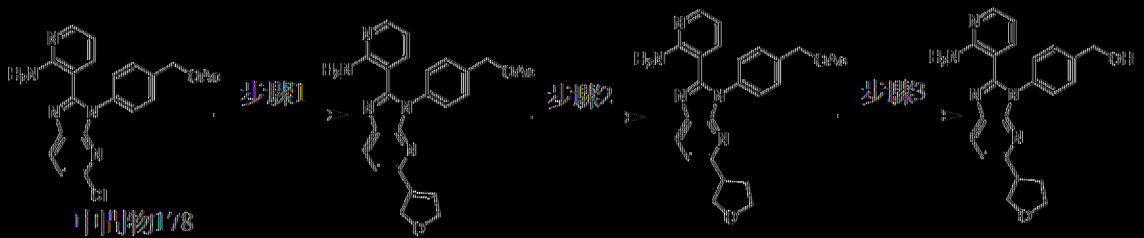
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(300 mg，736 μmol)於MeOH (3 mL)及THF (3 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (101 mg，736 μmol)於H_2O (1 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (2×10 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈粉色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(260 mg，產率：83%)。MS: m/z = 366.1 $[M + H]^+$。

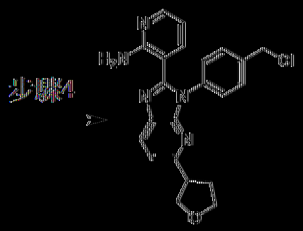
步驟7：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-

基)苯基)甲醇(260 mg，711 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (338 mg，2.85 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮混合物，獲得呈綠色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物141，290 mg，產率：89%，HCl鹽)。MS: m/z = 384.1 $[M+H]^+$。

[0289] 中間物142：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(四氫呋喃-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺





步驟1：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2,5-二氫呋喃-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

向中間物178 (1 g，2.54 mmol)及2-(2,5-二氫呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(547 mg，2.79 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加CataCXiumAPdG3 (71.2 mg，253 μmol)、PCy_3 (185 mg，254 μmol)及K_3PO_4 (1.08 g，5.08 mmol)。在120℃下攪拌混合物12 h。反應混合物用H_2O (30 mL)稀釋且用EtOAc (2×40 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~70% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2,5-二氫呋喃-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-

3-基)苯甲酯(900 mg，產率：77%)。MS: m/z = 428.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.07 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.09 (dd, *J* = 8.0 1.6 Hz, 1H), 6.60 (br s, 2H), 6.53 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.07 - 5.03 (m, 2H), 4.90 - 4.86 (m, 2H), 2.17 (s, 3H)。

步驟2：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫呋喃-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2,5-二氫呋喃-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(550 mg，1.29 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (68.4 mg，64.3 μmol，10%純度)。將混合物脫氣且用H_2吹掃三次。在40℃下在H_2下攪拌混合物16 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫呋喃-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(240 mg，產率：35%)。MS: m/z = 430.1 $[M + H]^+$。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫呋喃-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

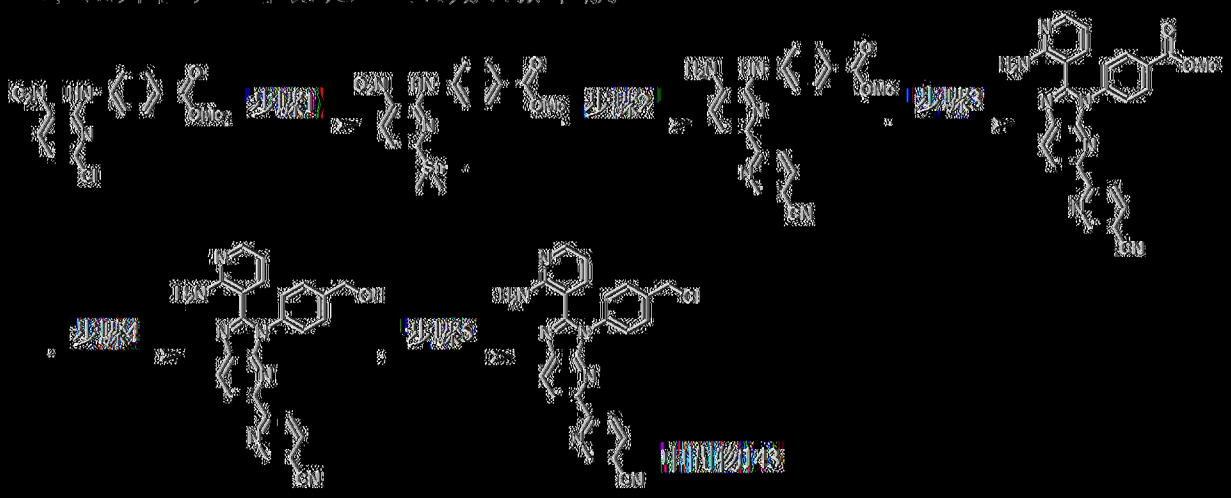
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫呋喃-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(240 mg，558 μmol)於THF (7 mL)及MeOH (7 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (77.2 mg，558 μmol)於H_2O (3.5 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用EtOAc (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫呋

喃-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(220 mg，粗物質)。MS: m/z = 388.0 $[M+H]^+$。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(四氫呋喃-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫呋喃-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(220 mg，567 μmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (405 mg，3.41 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(四氫呋喃-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物142，230 mg，粗物質)。MS: m/z = 406.0 $[M+H]^+$。

[0290] 中間物143：6-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)菸鹼甲腈



步驟1：4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

將4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸酯(詳細程序參見中間物13，2 g，6.5 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (751 mg，650 μmol)及1,1,1,2,2,2-六甲基二錫烷(5.06 g，15.4 mmol)於1,4-二㗁烷(20 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在125℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2 h。反應混合物不

經處理及純化即直接用於下一步驟。獲得呈黑色油狀之4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(2.83 g)。MS: m/z = 438.1 [M + H]$^+$。

步驟2：4-((5-胺基-5'-氰基-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酸甲酯

將4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(2.83 g，6.49 mmol)、6-溴菸鹼甲腈(594 mg，3.25 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (375 mg，325 μmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，隨後在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2 h。在減壓下濃縮反應物。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑1~33%，EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((5-胺基-5'-氰基-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酸甲酯(380 mg，產率：兩個步驟17%)。MS: m/z = 346.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) 8.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 3H), 7.82 - 7.79 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H)。

步驟3：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氰基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((5-胺基-5'-氰基-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酸甲酯(160 mg，426 μmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (349 mg，1.71 mmol 85%純度)及2-胺基菸醛(62.5 mg，512 μmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (10 mL)淬滅，且隨後用水(30 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑1~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-

(5-氰基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(100 mg，產率：47%)。MS: m/z = 448.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.93 (s, 1H), 8.73 - 8.65 (m, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 3H), 8.27 - 8.09 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.56 - 6.46 (m, 1H), 4.03 (s, 3H)。

步驟4：6-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)菸鹼甲腈

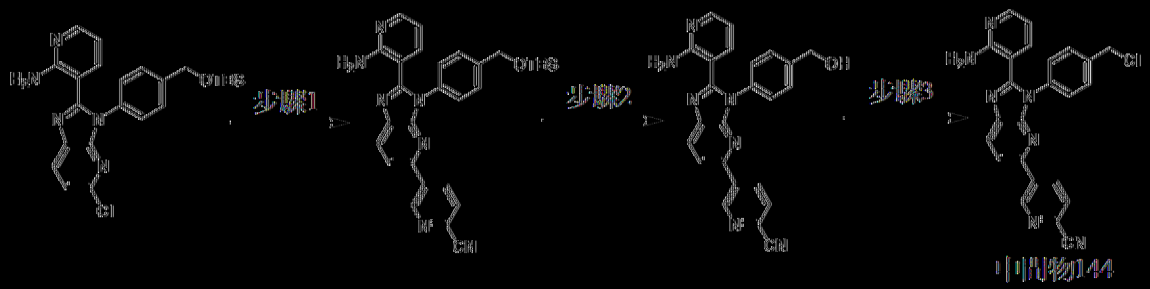
向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氰基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(100 mg，223 μmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (12.7 mg，335 μmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。在0℃下用$Na_2SO_4·10H_2O$ (100 mg)淬滅反應混合物，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之6-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)菸鹼甲腈(60 mg，產率：15%)。MS: m/z = 420.2 $[M + H]^+$。

步驟5：6-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)菸鹼甲腈

在0℃下，向6-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)菸鹼甲腈(60 mg，143 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (34 mg，286 μmol)。隨後在40℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之6-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)菸鹼甲腈(中間物143，70 mg，產率：45%，HCl鹽)。MS: m/z = 438.2 $[M + H]^+$。

【0291】 中間物144：5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-

3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-2-氟吡啶



步驟1：5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((二級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-2-氟吡啶

將3-(3-(4-(((二級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物117，700 mg，1.50 mmol)、(6-氟基吡啶-3-基)硼酸(267 mg，1.80 mmol)、Cs_2CO_3 (1.47 g，4.51 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (220 mg，300 μmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在80℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2 h。反應混合物用CH_2Cl_2 (50 mL)稀釋且用H_2O (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑50~100% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((二級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-2-氟吡啶(700 mg，產率：74%)。MS: m/z = 534.1 $[M+H]^+$。

步驟2：5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-2-氟吡啶

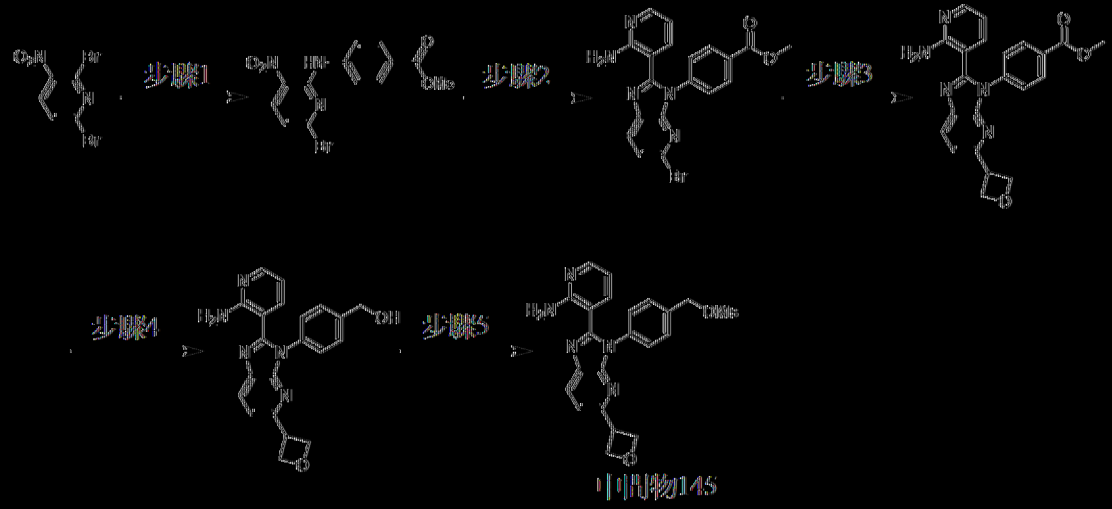
向5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((二級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-2-氟吡啶(100 mg，187 μmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TBAF (73.5 mg，281 μmol，1 M)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物在25℃下用H_2O (20 mL)淬滅且用CH_2Cl_2

(50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-2-氯吡啶(100 mg，產率：96%)。MS: m/z = 420.0 $[M+H]^+$。

步驟3：5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-2-氯吡啶

在0℃下，向5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-2-氯吡啶(100 mg，238 μmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (56.7 mg，477 μmol)。隨後在40℃下攪拌混合物1 h。在25℃下用H_2O (1 mL)淬滅反應混合物，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-2-氯吡啶(中間物144，120 mg，HCl鹽，產率：82%)。MS: m/z = 438.2 $[M+H]^+$。

[0292] 中間物145：甲烷磺酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氧雜環丁-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯



步驟1：4-((6-溴-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

向2,6-二溴-3-硝基吡啶(5 g，17.7 mmol)及4-胺基苯甲酸甲酯(2.68

g，17.7 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之溶液中添加DIEA (4.58 g，35.5 mmol)。在50℃下在N_2下攪拌混合物12 h。在減壓下濃縮混合物。在25℃下用EtOAc (100 mL)濕磨粗物質30 min，得到呈紅色固體狀之4-((6-溴-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(4.4 g，產率：70%)。MS: m/z = 351.9, 353.9 $[M+H]^+$。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-溴-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((6-溴-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(2 g，5.68 mmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(763 mg，6.25 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (2.47 g，14.2 mmol)。在100℃下在N_2下攪拌混合物12 h。添加飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)，且用CH_2Cl_2/MeOH (10/1，50 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黑棕色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-溴-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(1.3 g，產率：54%)。MS: m/z = 423.9, 425.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.25 - 8.15 (m, 2H), 8.10 - 8.00 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.40 (m, 3H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.83 (br s, 2H), 6.45-6.30 (m, 1H), 3.97 (s, 3H)。

步驟3：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氧雜環丁-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-溴-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(500 mg，1.18 mmol)及3-溴氧雜環丁烷(242 mg，1.77 mmol)於DME (8 mL)中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)矽烷基-三甲基-矽烷(293

mg，1.18 mmol)、Na_2CO_3 (250 mg，2.36 mmol)、4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶(15.8 mg，59.0 μmol)、$(Ir[df(CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$ (13.2 mg，11.8 μmol)及$NiCl_2$.乙二醇二甲醚(12.9 mg，58.9 μmol)。在25℃下在450 nm藍光下，在5000 rpm之風扇冷卻下，攪拌混合物16 h。添加H_2O (50 mL)，且用CH_2Cl_2/MeOH (10/1，30 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黑棕色油狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氧雜環丁-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(170 mg，產率：36%)。MS: m/z = 402.2 $[M+H]^+$。

步驟4：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氧雜環丁-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

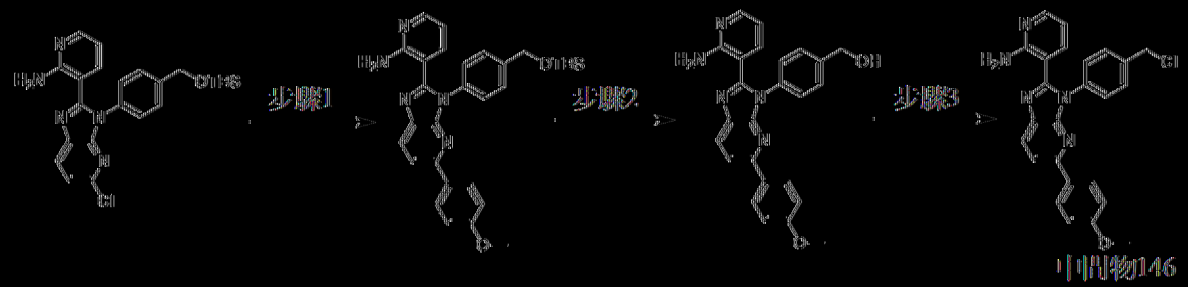
在N_2下在0℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-溴-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(170 mg，424 μmol)於THF (4 mL)中之溶液中逐份添加$LiAlH_4$ (32.2 mg，847 μmol)。在0℃下在N_2下攪拌混合物1 h。用THF (20 mL)稀釋混合物。逐份添加Na_2SO_4 $10H_2O$直至無氣泡形成。在25℃下攪拌所得混合物20 min且過濾。用THF (20 mL×2)洗滌濾餅，在減壓下濃縮合併之濾液。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色油狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氧雜環丁-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(50 mg，產率：32%)。MS: m/z = 374.2 $[M+H]^+$。

步驟5：甲烷磺酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氧雜環丁-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

在0℃下，向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氧雜環丁-3-基)-3*H*-咪唑并

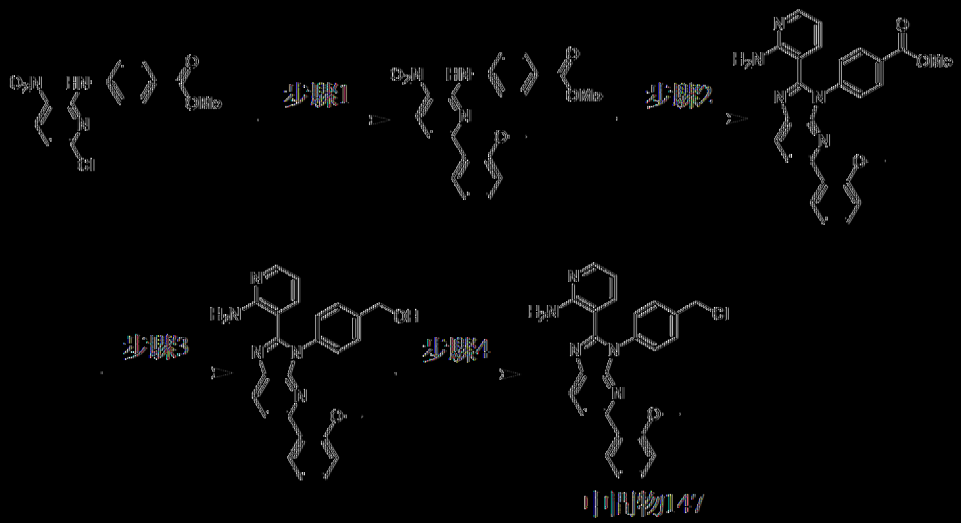
[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(50 mg，134 μmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中添加TEA (40.7 mg，402 μmol)及MsCl (100 mg，873 μmol)。在0℃下在N_2下攪拌混合物2 h。在0℃下，將混合物逐滴添加至H_2O (20 ml)。用CH_2Cl_2 (10 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黃色油狀之甲烷磺酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氧雜環丁-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(中間物145，60.5 mg)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 452.1 [M+H]+。

[0293] 中間物146：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



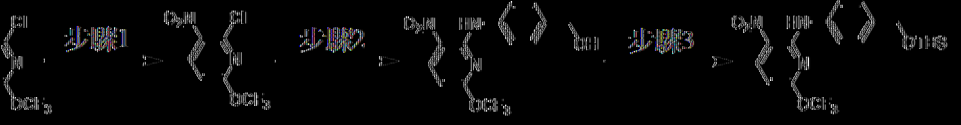
以類似於中間物144之方式製備中間物146。MS: m/z = 442.3 [M+H]+。

[0294] 中間物147：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-甲氧基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物76之方式製備中間物47。MS: m/z = 442.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 3H), 7.60 – 7.56 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 – 6.99 (m, 1H), 6.91 – 6.88 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。

[0295] 中間物148：3-(3-(4-(氨甲基)苯基)-5-(三氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺





中間物148

步驟1：2-氯-3-硝基-6-(三氟甲氧基)吡啶

在0℃下，向2-氯-6-(三氟甲氧基)吡啶(2.0 g，10.1 mmol)於H_2SO_4 (2.5 mL)中之溶液中逐滴添加HNO_3 (18.9 g，300 mmol)。攪拌1 h。在40℃下攪拌此混合物12 h。將此混合物倒入冰水(30 mL)中。用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到呈黃色油狀之2-氯-3-硝基-6-(三氟甲氧基)吡啶(2.40 g，產率：97%)，其不經純化即用於下一步驟中。

步驟2：(4-((3-硝基-6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

在25℃下，向2-氯-3-硝基-6-(三氟甲氧基)吡啶(1.80 g，7.42 mmol)於THF (25 mL)中之混合物中添加DIEA (2.88 g，22.3 mmol)及(4-胺基苯

基)甲醇(1.01 g，8.16 mmol)，在80℃下攪拌混合物1 h。混合物用水(30 mL)淬滅且隨後用EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層過濾且濃縮，得到粗物質。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~30% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之(4-((3-硝基-6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(900 mg，產率：36%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376.5 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -55.544。

步驟3：*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3-硝基-6-(三氟甲氧基)吡啶-2-胺

在25℃下，向(4-((3-硝基-6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(900 mg，2.73 mmol)於CH_2Cl_2 (8 mL)中之溶液中添加咪唑(279 mg，4.10 mmol)及TBSCl (536 mg，3.55 mmol)。在25℃下攪拌此混合物1 h。將混合物過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3-硝基-6-(三氟甲氧基)吡啶-2-胺(1.20 g，產率：99%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 444.2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -55.611。

步驟4：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

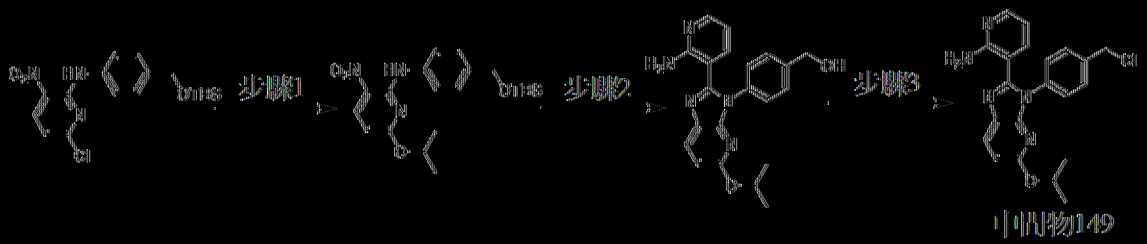
在25℃下，向*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3-硝

基-6-(三氟甲氧基)吡啶-2-胺(1.20 g，2.71 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (1.18 g，6.76 mmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(363 mg，2.98 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。添加$NaHCO_3$ (飽和，50 mL)，且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/EtOH (3/1)於石油醚中)純化之後，獲得呈棕色油狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(400 mg，產率：37%)。MS: m/z = 402.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31-7.21 (m, 2H), 6.79 (s, 2H), 6.43 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -55.482。

步驟5：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(三氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在25℃下，向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(400 mg，997 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (356 mg，2.99 mmol)。在25℃下攪拌此混合物1 h。濃縮反應混合物，得到呈棕色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(三氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物148，220 mg)，其不經純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 420.1 $[M + H]^+$。

【0296】 中間物149：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-異丙氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：*N*-(4-(((三級-丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-異丙氧基-3-硝基吡啶-2-胺

向*N*-(4-(((三級-丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物105，1 g，2.54 mmol)於*i*-PrOH (10 mL)中之混合物中添加NaH (203 mg，5.08 mmol，60%純度)。在20℃下攪拌混合物12 h。添加H_2O (50 mL)，且用EtOAc (100 mL×2)萃取混合物。將合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在矽膠急驟層析(溶離劑0~30% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之*N*-(4-(((三級-丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-異丙氧基-3-硝基吡啶-2-胺(710 mg，產率：67%)。MS: m/z = 418.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.17 - 5.00 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

步驟2：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-異丙氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

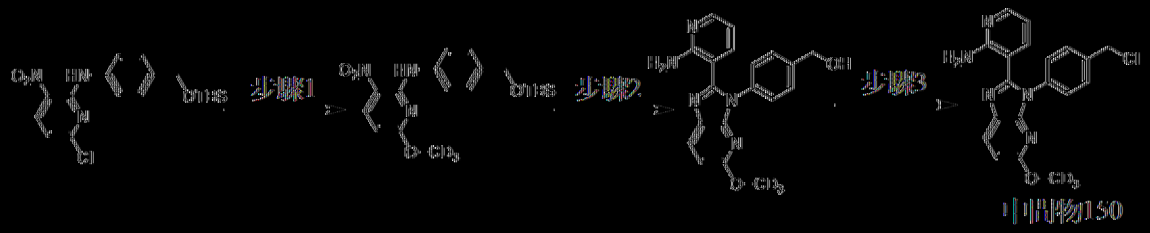
向*N*-(4-(((三級-丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-異丙氧基-3-硝基吡啶-2-胺(700 mg，1.68 mmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(225 mg，1.84 mmol)於DMSO (10 mL)中之混合物中添加$Na_2S_2O_4$ (730 mg，4.19 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。添加H_2O (50 mL)。將混合物過濾且

濃縮，得到呈棕色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-異丙氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(500 mg，產率：79%)。MS: m/z = 376.0 [M+H]$^+$。

步驟3：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-異丙氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-異丙氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(450 mg，1.20 mmol)於CH_2Cl_2 (4 mL)中之混合物中添加$SOCl_2$ (174 μL，2.40 mmol)，在40℃下攪拌混合物1 h。濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-異丙氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物149，450 mg，產率：95%)。MS: m/z = 394.0 [M+H]$^+$。

中間物150：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(甲氧基-d_3)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-(甲氧基-d_3)-3-硝基吡啶-2-胺

在0℃下，向*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物105，2 g，5.08 mmol)於CD_3OD (30 mL)中之混合物中添加NaH (406 mg，10.2 mmol，60%純度)。在20℃下攪拌混合物2 h。緩慢添加H_2O (30 mL)，且用EtOAc (30 mL×2)萃取混合物。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃

縮。獲得呈棕色油狀之*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-(甲氧基-d_3)-3-硝基吡啶-2-胺(1.77 g，產率：89%)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 393.1 $[M + H]^+$。

步驟2：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲氧基-d3)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

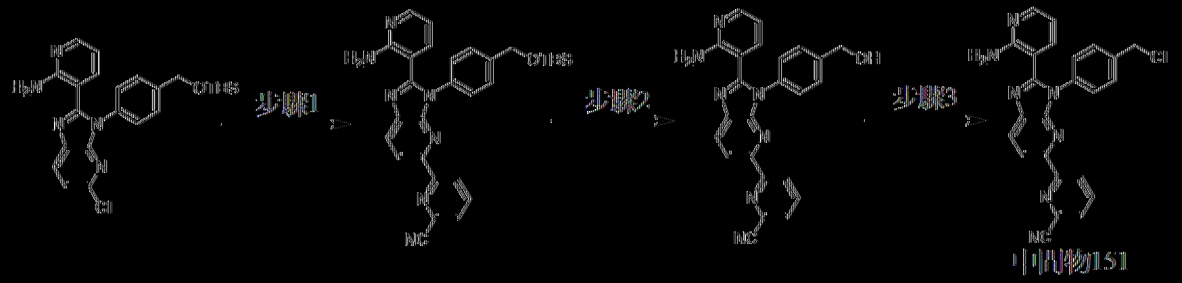
向*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-(甲氧基-d3)-3-硝基吡啶-2-胺(870 mg，2.22 mmol)於DMSO (15 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (1.16 g，6.65 mmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(298 mg，2.44 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。將飽和$NaHCO_3$ (50 mL)添加至混合物，且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150×40 mm×10 μm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：26%-56% B，歷經8 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲氧基-d_3)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(200 mg，產率：13%)。MS: m/z = 351.0 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.89 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.67 - 5.60 (m, 1H), 5.35 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

步驟3：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(甲氧基-d_3)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在20℃下，向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲氧基-d_3)-3*H*-咪唑并

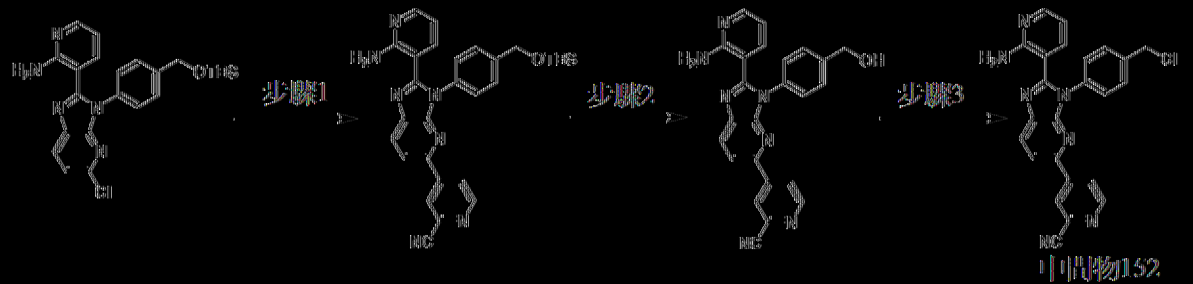
[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(100 mg，285 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (102 mg，856 μmol)。在20℃下攪拌反應混合物2 h。濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(甲氧基-d_3)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物150，105 mg，產率：100%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 369.1 [M+H]$^+$。

[0297] 中間物151：6-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)2-氯吡啶



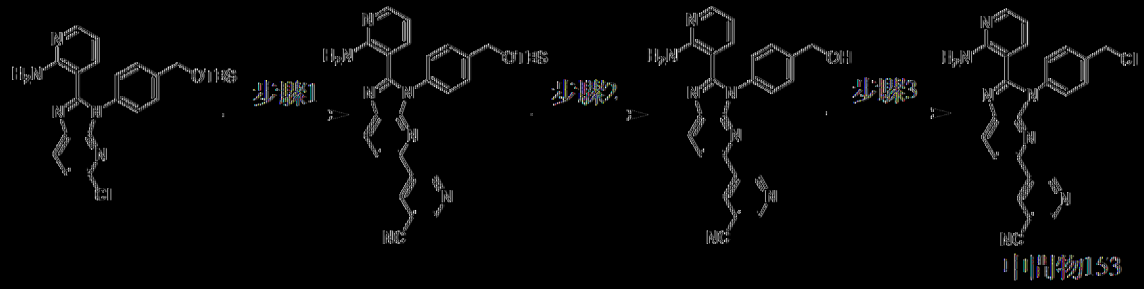
以類似於中間物144之方式製備中間物151。MS: m/z = 438.0 [M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.78 - 8.25 (m, 5H), 8.25 - 8.13 (m, 2 H), 8.12 - 8.06 (m, 1 H), 7.95 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 4H), 6.93 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H)。

[0298] 中間物152：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)2-氯吡啶



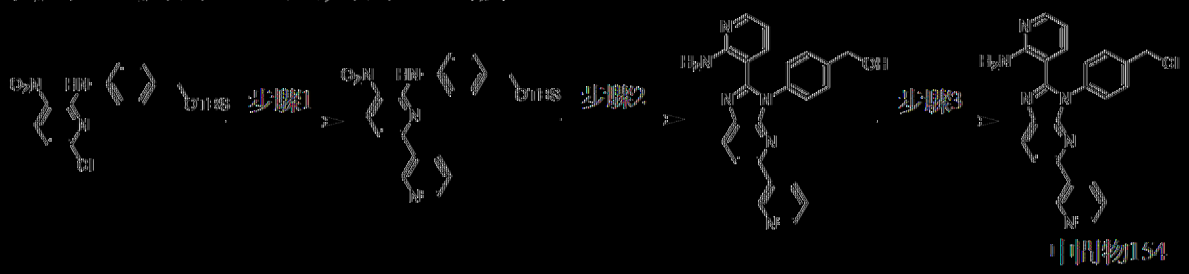
以類似於中間物144之方式製備中間物152。MS: m/z = 438.2 [M+1]$^+$。

[0299] 中間物153：5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)菸鹼甲腈



以類似於中間物144之方式製備中間物153。MS: m/z = 438.1 [M+H]+。

[0300] 中間物154：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-硝基-[2,3'-聯吡啶]-6-胺

向*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物105，2 g，5.08 mmol)及3-吡啶基硼酸(749 mg，6.09 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及H_2O (4 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2 (371 mg，508 μmol)及Cs_2CO_3 (4.96 g，15.2 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且隨後在100℃下在N_2下攪拌12 h。添加H_2O (50 mL)，且用EtOAc (30 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黑棕色油狀之*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-硝基-[2,3'-聯吡啶]-6-胺(2.22 g)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 437.2 [M+H]+。

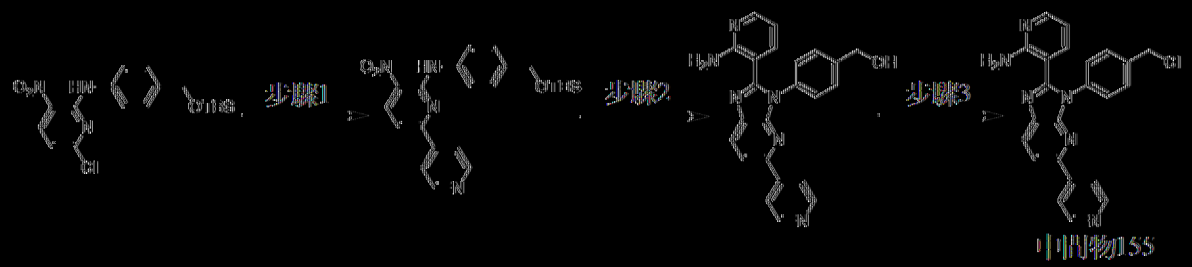
步驟2：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

向*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-硝基-[2,3'-二吡啶]-6-胺(2 g，4.58 mmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(615 mg，5.04 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (1.99 g，11.5 mmol)。在100℃下在N_2下攪拌混合物12 h。添加飽和$NaHCO_3$ (50 mL)，且用CH_2Cl_2/MeOH (10/1，50 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/EtOH (3/1)於石油醚中)純化之後，獲得呈棕色油狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(500 mg，產率：2個步驟28%)。MS: m/z = 395.2 $[M+H]^+$。

步驟3：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(500 mg，1.27 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (452 mg，3.80 mmol)。在40℃下在N_2下攪拌混合物1 h。濃縮溶液。獲得呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物154，400 mg，產率：76%)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 413.2 $[M+H]^+$。

【0301】 中間物155：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



中間物155

步驟1：*N*-(4-(((二級-丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-硝基-[2,4'-聯吡啶]-6-胺

向*N*-(4-(((二級-丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物105，2 g，5.08 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及H_2O (4 mL)中之溶液中添加4-吡啶基硼酸(686 mg，5.58 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (371 mg，507 μmol)及Cs_2CO_3 (4.96 g，15.2 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在100℃下在N_2氛圍下攪拌2 h。用CH_2Cl_2 (30 mL×3)萃取粗物質。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。*N*-(4-(((二級-丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-硝基-[2,4'-聯吡啶]-6-胺(2.22 g，粗物質)以棕色固體形式獲得且不經進一步純化即用於下一步驟。MS: m/z = 437.3 [M+H]+。

步驟2：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

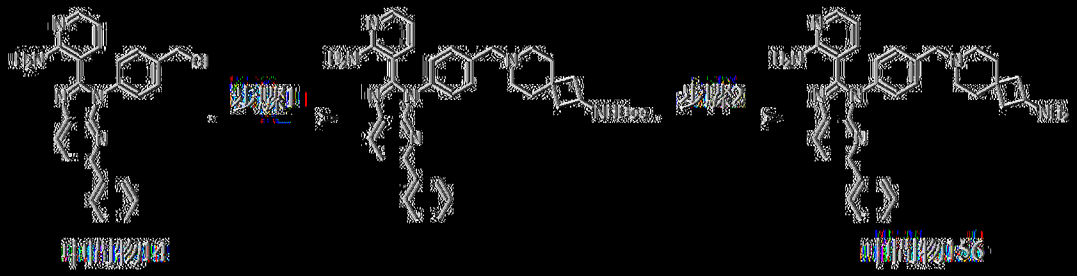
向*N*-(4-(((二級-丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-硝基-[2,4'-聯吡啶]-6-胺(2.12 g，4.86 mmol)、2-胺基吡啶-3-甲醛(711 mg，5.83 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (2.11 g，12.1 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。添加飽和Na_2CO_3 (15 mL)以將pH調節至約8，且用CH_2Cl_2 (15 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在矽膠急驟層析(溶離劑0~78% EtOAc/EtOH (3:1)於石油醚中)純化之後，獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(2-

胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(100 mg，產率：2個步驟5%)。MS: m/z = 395.3 [M+H]+。

步驟3：3-(3-(4-((氘甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

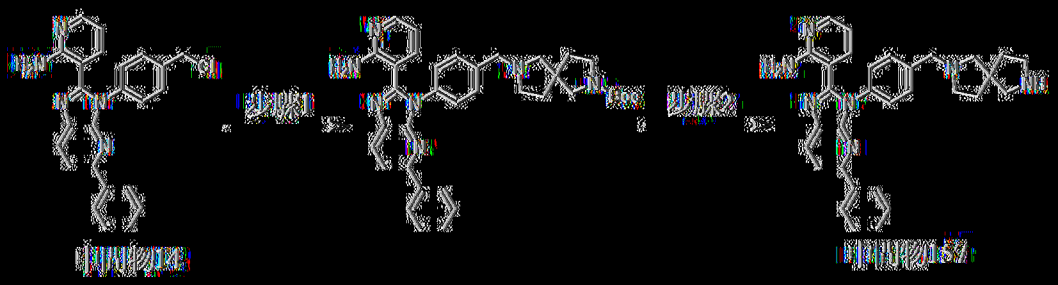
向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(100 mg，253 μmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (60.3 mg，507 μmol)。在25℃下攪拌混合物2 h。濃縮殘餘物。3-(3-(4-((氘甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物155，104 mg，粗[物質)以棕色固體形式獲得且不經進一步純化即用於下一步驟。MS: m/z = 413.2 [M+H]+。

[0302] 中間物156：7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-7-氮螺[3.5]壬-2-胺



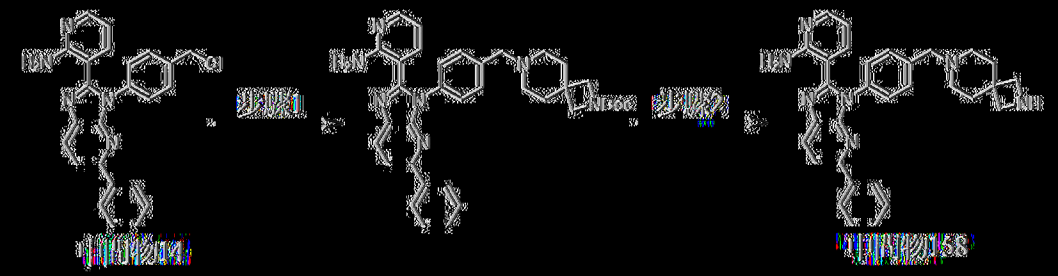
以類似於中間物35之方式製備中間物156。MS: m/z = 516.3 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06-7.95 (m, 4H), 7.55-7.35 (m, 7H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.71-3.58 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.01-2.98 (m, 4H), 2.41-2.20 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 2H)。

[0303] 中間物157：3-(3-(4-((2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



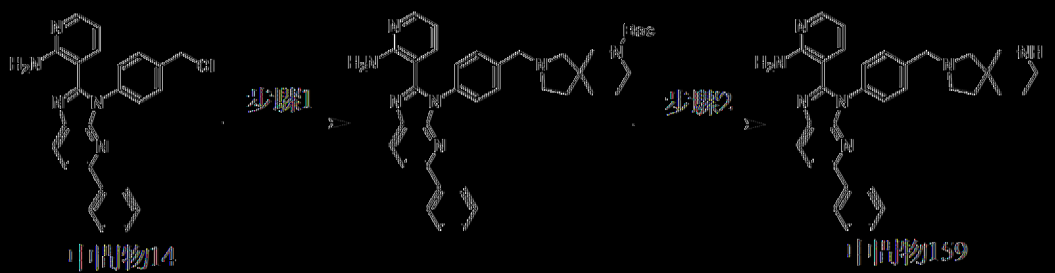
以類似於中間物35之方式製備中間物157。MS: m/z = 502.3 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.93 (br s, 1H), 9.88 – 9.48 (m, 2H), 8.60 – 8.35 (m, 2H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 8.08 – 8.05 (m, 3H), 7.98 – 7.83 (m, 3H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 4.54 – 4.43 (m, 2H), 3.64 – 3.47 (m, 2H), 3.43 – 3.27 (m, 3H), 3.25 – 3.18 (m, 3H), 2.31 – 2.14 (m, 2H), 2.11 – 1.96 (m, 2H)。

[0304] 中間物158：3-(3-(4-((2,7-二氮螺[3.5]壬-7-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



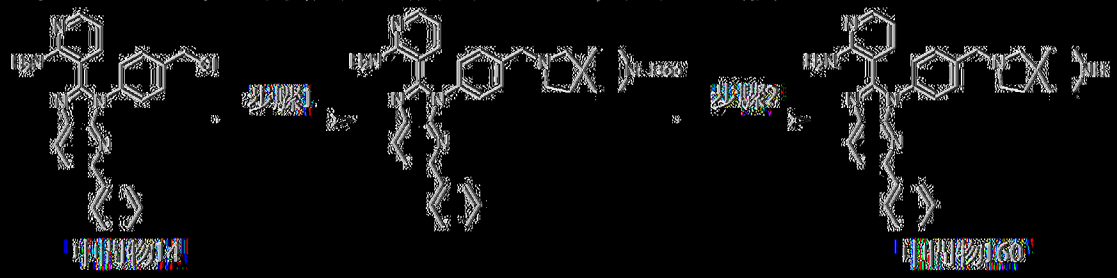
以類似於中間物35之方式製備中間物158。MS: m/z = 502.3 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 4H), 7.49 – 7.39 (m, 7H), 7.18 – 7.12 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.36 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.58 – 3.41 (m, 6H), 2.38 – 2.26 (m, 4H), 1.71 – 1.68 (m, 4H)。

[0305] 中間物159：3-(3-(4-((2,7-二氮螺[4.5]癸-2-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物35之方式製備中間物159。MS: m/z = 516.4 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，甲醇-*d*4) δ 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 – 8.00 (m, 4H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 6.99 – 6.85 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.65 – 3.47 (m, 2H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.18 – 3.13 (m, 2H), 2.26 – 2.13 (m, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 4H)。

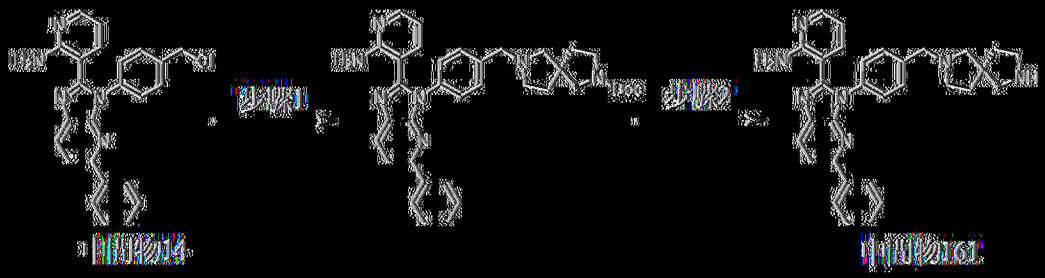
[0306] 中間物160：3-(3-(4-((2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物35之方式製備中間物160。MS: m/z = 516.3 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，甲醇-*d*4) δ 8.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.10 – 8.01 (m, 4H), 7.96 – 7.87 (m, 3H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 6.96 – 6.87 (m, 1H), 4.67 – 4.54 (m, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 3.51 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.32 – 3.20 (m, 3H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 3H)。

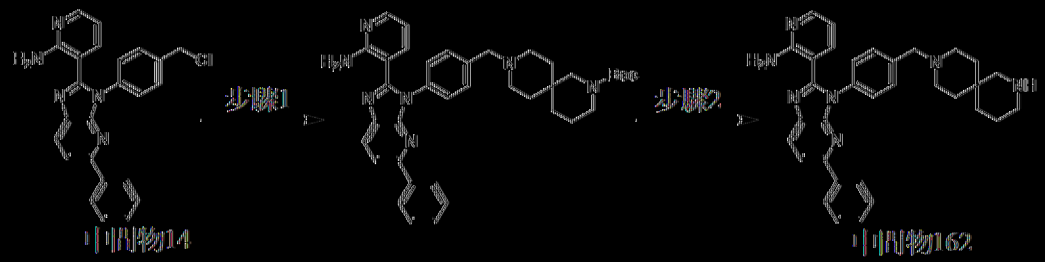
[0307] 中間物161：(*R*)-3-(3-(4-((2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)甲基)

苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物28之方式製備中間物161。MS: m/z = 502.3 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 12.00 - 11.77 (m, 1H), 9.73 - 9.52 (m, 2H), 8.58 - 8.44 (m, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 8.04 - 8.09 (m, 3H), 7.92 - 7.85 (m, 3H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 4H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.25 - 3.22 (m, 2H), 2.28 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2H)。

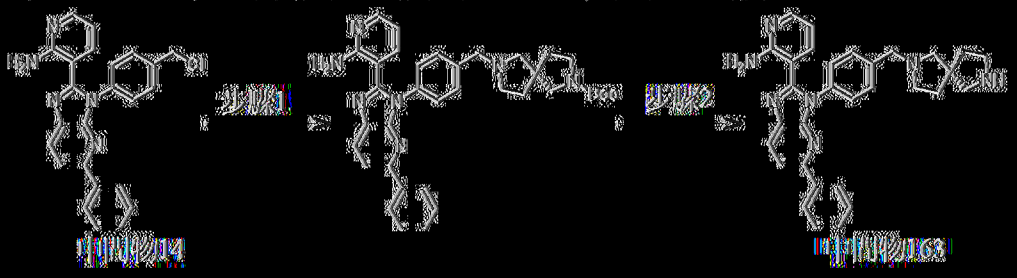
[0308] 中間物162：3-(3-(4-(2,9-二氮螺[5.5]十一-9-基甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物28之方式製備中間物162。MS: m/z = 530.4 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 11.24 - 10.95 (m, 1H), 9.45 - 8.99 (m, 2H), 8.52 (br s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 3H), 7.91 - 7.81 (m, 3H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.21 - 3.09 (m, 5H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.56 (m, 3H), 1.45 -

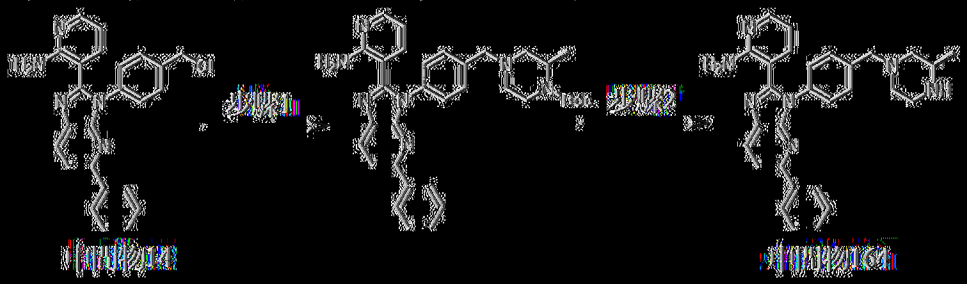
1.40 (m, 1H)。

[0309] 中間物163：(S)-3-(3-(4-((2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



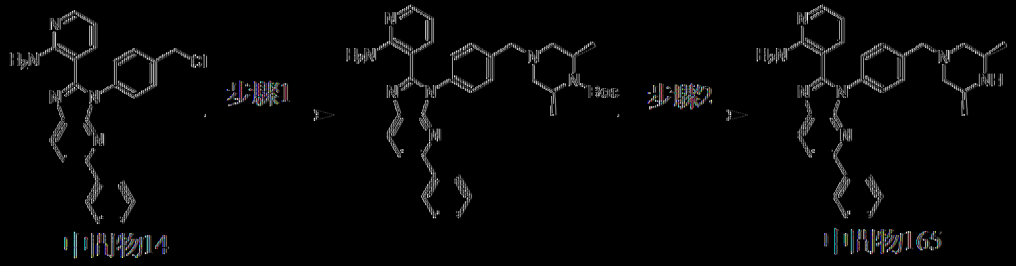
以類似於中間物28之方式製備中間物163。MS: m/z = 502.3 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 11.9 (br s, 1H), 9.80 - 9.66 (m, 2H), 8.66 - 8.50 (m, 2H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 3H), 7.93 - 7.86 (M, 3H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 - 7.40 (m, 3H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.40 - 3.17 (m, 8H), 2.33 - 1.95 (m, 5H)。

[0310] 中間物164：(*R*)-3-(3-(4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物28之方式製備中間物164。MS: m/z = 476.2 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 4H), 7.52 - 7.35 (m, 7H), 7.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.40 - 6.34 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

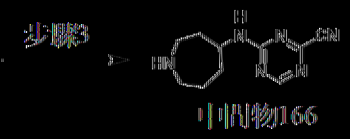
[0311] 中間物165：3-(3-(4-(((3*S*,5*R*)-3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物28之方式製備中間物165。MS: m/z = 490.1 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 - 8.04 (m, 4H), 7.42 - 7.48 (m, 6H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.73 - 2.79 (m, 2H), 2.64 - 2.67 (m, 2H), 1.56 - 1.50 (m, 2H), 0.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。

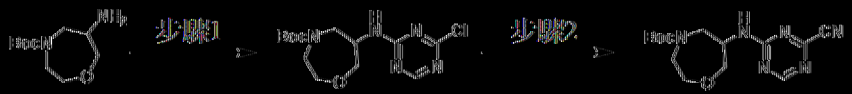
[0312] 中間物166：4-(氧雜環庚烷-4-基胺基)-1,3,5-三吖-2-甲腈

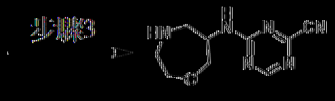




以類似於中間物55之方式製備中間物166。

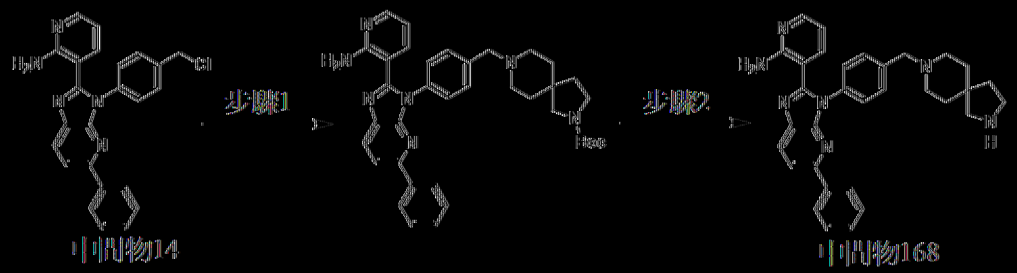
[0313] 中間物167：4-((1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基)胺基)-1,3,5-三吖-2-甲腈





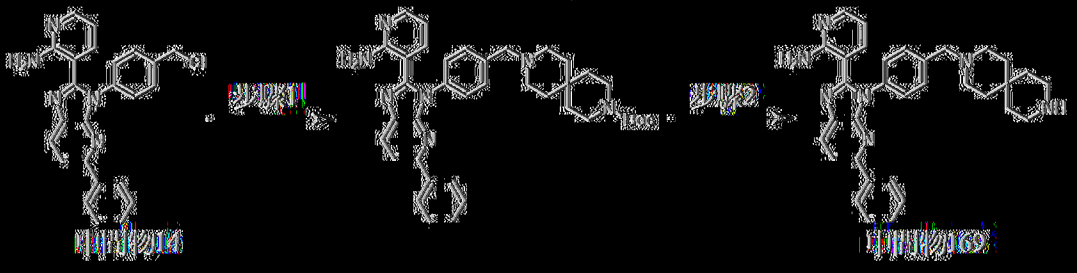
以類似於中間物55之方式製備中間物167。

[0314] 中間物168：3-(3-(4-((2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物35之方式製備中間物168。MS: m/z = 516.3 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.97 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 5H), 7.31 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H)。

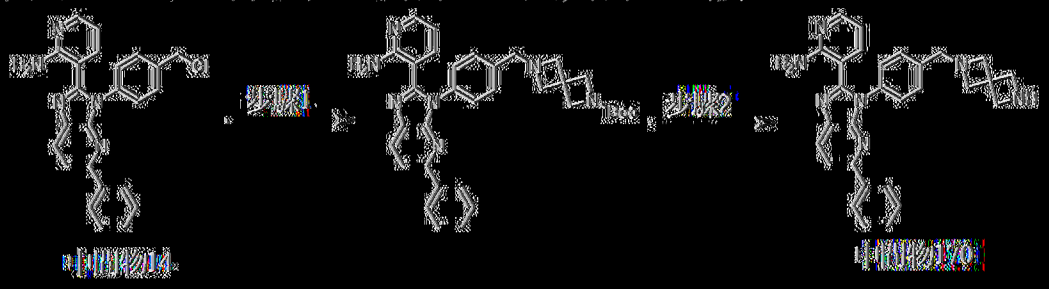
[0315] 中間物169：3-(3-(4-((3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物35之方式製備中間物169。MS: m/z = 530.3 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.81 - 10.50 (m, 1H), 8.79 - 8.66 (m, 2H), 8.38 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 4H), 7.86 - 7.77 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H),

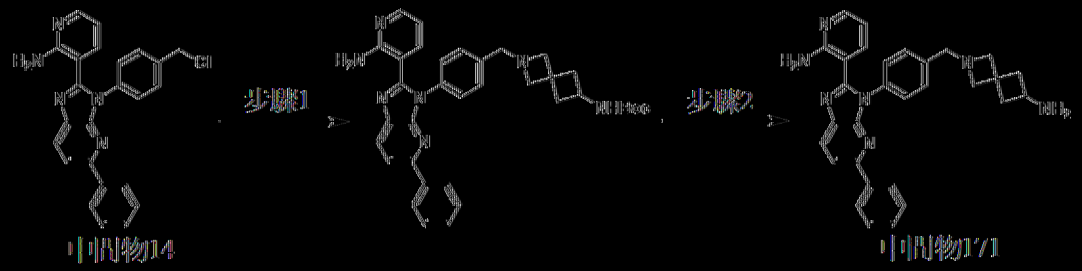
3.21 – 3.15 (m, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 6H), 1.91 – 1.85 (m, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 4H), 1.54 – 1.53 (m, 2H)。

[0316] 中間物170：3-(3-(4-((2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物28之方式製備中間物170。MS: m/z = 474.2 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 4H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 5H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.25 (s, 4H), 1.23 (s, 1H)。

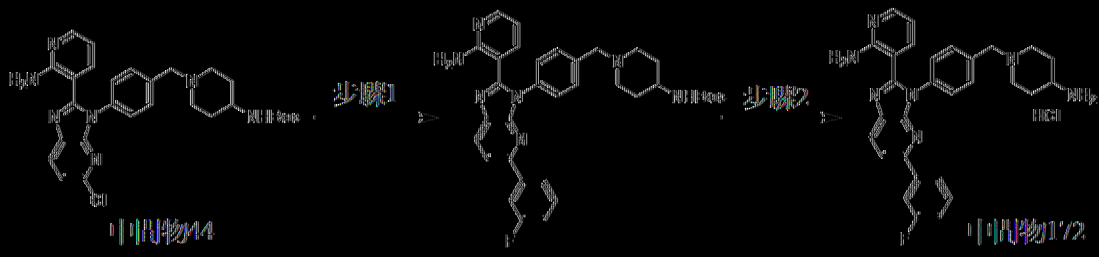
[0317] 中間物171：2-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氮螺[3.3]庚-6-胺



以類似於中間物35之方式製備中間物171。MS: m/z = 488.3 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.05 – 8.01 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.21 – 6.17 (m, 2H), 5.65 (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.65 –

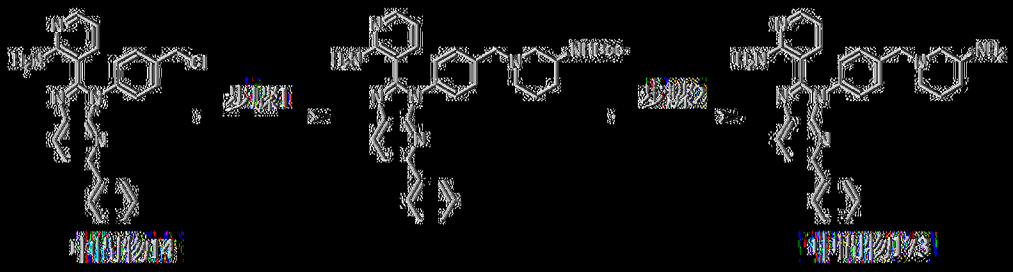
2.60 (m, 2H), 2.22 – 2.17 (m, 2H)。

[0318] 中間物172：3-(3-(4-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-(3-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物61之方式製備中間物172。MS: m/z = 494.3 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.38 – 11.04 (m, 1H), 8.45 – 8.36 (m, 4H), 8.18 – 8.10 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 4H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 6.94 – 6.85 (m, 1H), 4.37 – 4.34 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.33 – 3.30 m, 1H), 3.12 – 3.02 (m, 2H), 2.22 – 2.14 (m, 2H), 2.09 – 1.95 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -112.71。

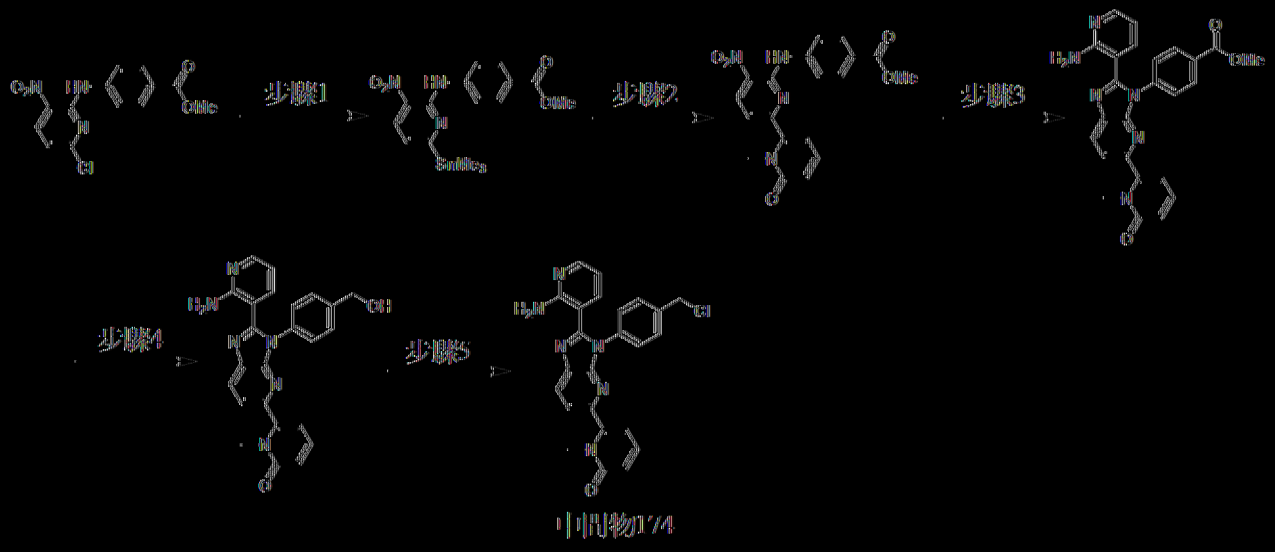
[0319] 中間物173：(*S*)-3-(3-(4-((3-胺基哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物35之方式製備中間物173。MS: m/z = 476.2 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 – 7.98 (m, 4H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 – 7.34 (m, 3H), 6.93 (dd, *J* = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.89 – 3.56 (m, 3H), 3.28 – 3.12 (m, 2H), 2.26 – 1.99 (m, 3H), 1.90

1.66 (m, 1H)。

[0320] 中間物174：6-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮



中間物174

步驟1：4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

將4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物13，5 g，16.3 mmol)、$(Me_3Sn)_2$ (9.43 g，28.8 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (300 mg，813 μmol)於1,4-二㗁烷(50 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在90℃下在N_2氣圍下攪拌混合物4 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黑棕色固體狀之4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(7 g，粗物質)，其直接用於下一步驟中。

步驟2：4-((1'-甲基-5-硝基-6'-側氧基-1',6'-二氫-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酸甲酯

將4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(7 g，16.1 mmol)、6-溴-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(3.62 g，19.3 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (296 mg，803 μmol)於1,4-二㗁烷(60 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，隨後在100℃下在N_2氣圍下攪拌混合物16 h。殘餘物用CH_2Cl_2 (50 mL)稀釋且用H_2O (40 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL×2)洗

滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑20~25% EtOAc/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈橙紅色固體狀之4-((1'-甲基-5-硝基-6'-側氧基-1',6'-二氫-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酸甲酯(9.4 g，純度：29%)。MS: m/z = 381.0 $[M + H]^+$。

步驟3：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((1'-甲基-5-硝基-6'-側氧基-1',6'-二氫-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酸甲酯(225 mg，1.84 mmol)於DMSO (15 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (1.28 g，7.36 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。殘餘物用H_2O (20 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑2~3%，MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈黑棕色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(300 mg，產率：31%)。MS: m/z = 453.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.28 - 8.23 (m, 3H), 7.94 (dd, *J* = 5.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.67 - 6.63 (m, 1H), 6.50 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 5.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)。

步驟4：6-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

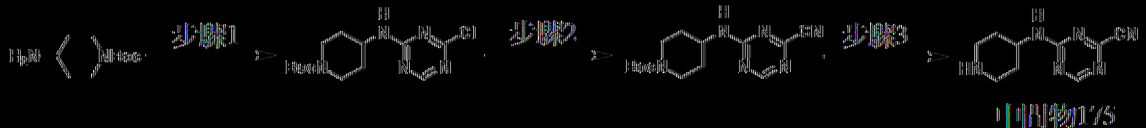
在0℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(100 mg，221 μmol)於

THF (3 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (2.5 M，177 μL)。在25℃下攪拌混合物2 h。在0℃下藉由$Na_2SO_4·10H_2O$ (約0.5 g)淬滅反應混合物，且過濾混合物。用CH_2Cl_2 (5 mL×3)洗滌濾餅，且在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之6-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(82 mg，產率：89%)。化合物6不經純化即直接用於下一步驟。MS: m/z = 425.3 $[M + H]^+$。

步驟5：6-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

在0℃下，向6-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(300 mg，707 μmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (168 mg，1.41 mmol)。在40℃下攪拌混合物2 h。藉由在0℃下添加H_2O (0.5 mL)淬滅反應混合物，隨後過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之6-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(中間物174，300 mg，產率：89%)。MS: m/z = 443.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 6.71 - 6.66 (m, 1H), 6.62 - 6.57 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.46 (s, 3H)。

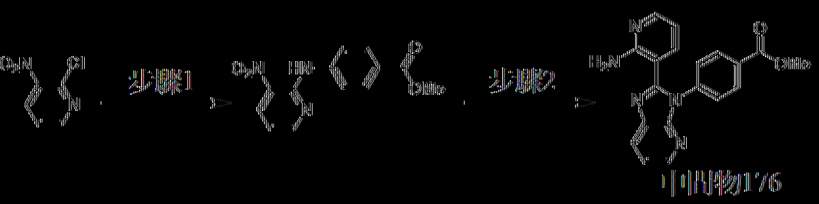
[0321] 中間物175：4-(吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三吖-2-甲腈



以類似於中間物55之方式製備中間物175。

[0322] 中間物176：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡

啶-3-基)苯甲酸甲酯



步驟1：4-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

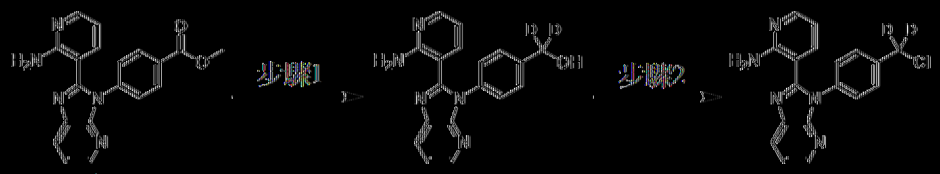
向4-胺基苯甲酸甲酯(10 g，66 mmol)之溶液中添加DIEA (111 g，861 mmol)及2-氯-3-硝基吡啶(12.6 g，79 mmol)。在130℃下攪拌混合物16 h。混合物用H_2O (500 mL)稀釋且用EtOAc (500 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(1000 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。在矽膠管柱層析(溶離劑0~10% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(7.2 g，產率：40%)。MS: m/z = 274.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.32 (br s, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(7 g，26 mmol)於DMSO (300 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (18 g，102 mmol)及2-胺基菸醛(3.8 g，31 mmol)。在110℃下攪拌混合物16 h。混合物用H_2O (1000 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (1000 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(1000 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在矽膠管柱層析(溶離劑0~43% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(中間物176，4.1 g，產率：45%)。MS: m/z = 346.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.43 -

8.36 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.14 – 8.06 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)。

[0323] 中間物177：3-(3-(4-(氯甲基-d_2)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



中間物176　　中間物177

步驟1：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲-d_2-醇

在0℃下，向中間物176 (400 mg，1.2 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加$LiAlD_4$ (88 mg，2.3 mmol)。在25℃下攪拌所得混合物1 h。在0℃下藉由$Na_2SO_4·10H_2O$ (2 g)淬滅反應混合物，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲-d_2-醇(370 mg)，其直接用於下一步驟。MS: m/z = 320.0 [M+H]$^+$。

步驟2：3-(3-(4-(氯甲基-d_2)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲-d_2-醇(370 mg，1.2 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中逐滴添加$SOCl_2$ (1.6 g，14 mmol)。在40℃下攪拌所得混合物1 h。反應混合物在25℃下藉由Na_2CO_3 (5 mL)淬滅，用H_2O (10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得

呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氘甲基-d_2)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物177，90 mg，產率：2個步驟23%)。MS: m/z = 337.9 [M+H]+。

[0324] 中間物178：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯



步驟1：(4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

向2,6-二氯-3-硝基吡啶(50 g，259 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(32 g，259 mmol)於1,4-二㗁烷(500 mL)中之溶液中添加DIEA (100 g，777 mmol)。在70℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (500 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (300 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈橙色固體狀之(4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(67 g，產率：92%)，其不經純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.11 (br s, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.49 (s, 2H)。

步驟2：乙酸4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

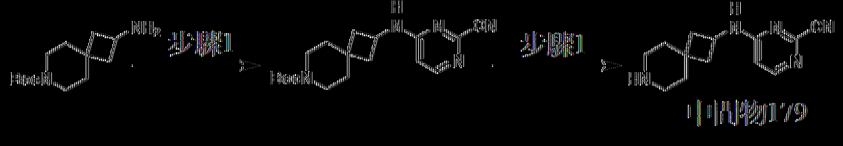
在0℃下，向(4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(67 g，239 mmol)於CH_2Cl_2 (600 mL)中之溶液中添加Et_3N (72.7 g，718 mmol)及DMAP (2.93 g，23.9 mmol)。在0℃下攪拌混合物10 min，且隨後在0℃下逐滴添加含Ac_2O (24.5 g，239 mmol)之CH_2Cl_2 (50 mL)。在25℃下攪

拌所得混合物16 h。反應混合物用H_2O (500 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (500 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~1% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈橙色固體狀之乙酸4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(36 g，產率：45%)。MS: m/z = 321.8 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 2H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)。

步驟3：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(24 g，74.6 mmol)及2-胺基菸醛(10 g，82 mmol)於DMSO (600 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (52 g，298 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (1500 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (150 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。在藉由管柱層析(溶離劑0~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黑棕色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(中間物178，5 g，產率：14%)。MS: m/z = 394.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.10 - 7.99 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (br s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)。

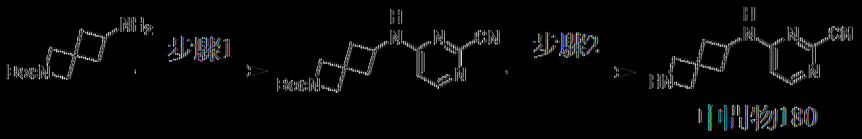
[0325] 中間物179：4-((7'-氧螺[3.5]壬-2'-基)胺基)菸鹼腈



以類似於中間物120之方式製備中間物179。MS: m/z = 244.0 [M +

H]+

[0326] 中間物180：4-((2-氧螺[3.3]庚-6-基)胺基)菸鹼腈-2-甲腈



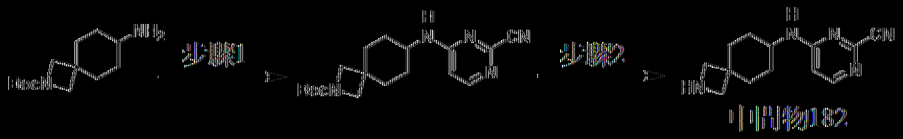
以類似於中間物120之方式製備中間物180。

[0327] 中間物181：4-(氧雜環丁-3-基胺基)菸鹼腈-2-甲腈



以類似於中間物120之方式製備中間物181。

[0328] 中間物182：4-((2-氧螺[3.5]壬-7-基)胺基)菸鹼腈-2-甲腈



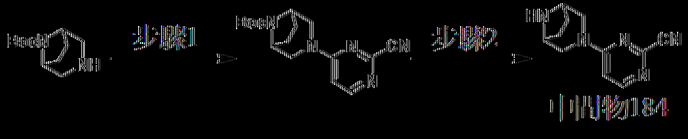
以類似於中間物120之方式製備中間物182。

[0329] 中間物183：4-(2,6-二氧螺[3.3]庚-2-基)菸鹼腈-2-甲腈



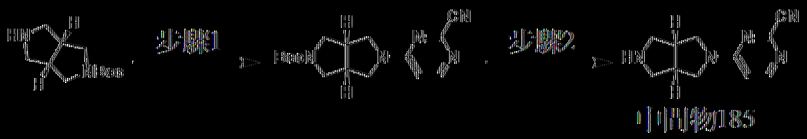
以類似於中間物120之方式製備中間物183。

[0330] 中間物184：4-(3,8-二氧雜雙環[3.2.1]辛-3-基)菸鹼腈-2-甲腈



以類似於中間物120之方式製備中間物184。MS：m/z：216.0 [M+H]+。

[0331] 中間物185：4-((3aR,6aS)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)菸鹼腈-2-甲腈



中間物185

以類似於中間物120之方式製備中間物185。MS: m/z = 216.1 [M + H]+。

[0332] 中間物186：4-((哌啶-4-基-4-d)胺基)嘧啶-2-甲腈





中間物186

步驟1：4-((三級丁基二甲基矽烷基)胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

將4-側氧基哌啶-1-甲酸苯甲酯(5 g，21.4 mmol)、2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.86 g，23.6 mmol)、四乙氧基鈦(8.31 g，36.4 mmol)於THF (100 mL)中之混合物脫氣且用N2吹掃3次，且隨後在70℃下在N2氛圍下攪拌1 h。在減壓下濃縮反應混合物。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~30% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色油狀之4-((三級丁基亞磺醯基)胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(4.3 g，產率：60%)。MS: m/z = 337.0 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.38 - 7.35 (m, 5H), 5.17 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 4H), 3.16 - 3.11 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.46 - 2.43 (m, 1H), 1.23 (s, 9H)。

步驟2：4-((三級丁基二甲基矽烷基)胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯-4-d

在0℃下，向4-((三級丁基二甲基矽烷基)胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(3 g，8.92 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中添加LiAlD4 (675 mg，17.8 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。混合物用D2O (60 mL)稀釋且用EtOAc (40 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL×3)洗滌，經Na2SO4乾

燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑50~60% EtOAc/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈無色油狀之4-((三級丁基亞磺醯基)胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯-4-*d* (1.4 g，產率：39%)。MS: m/z = 340.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.41 - 7.30 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.05 - 2.90 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 2H), 1.21 (s, 9H)。

步驟3：4-胺基哌啶-1-甲酸苯甲酯-4-*d*

向4-((三級丁基亞磺醯基)胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯-4-*d* (1.31 g，3.86 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加HCl/1,4-二噁烷(4 M，1.93 mL)。在25℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之4-胺基哌啶-1-甲酸苯甲酯-4-*d* (900 mg，產率：99%)。MS: m/z = 236.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.25 - 4.21 (m, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 2H)。

步驟4：4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯-4-d

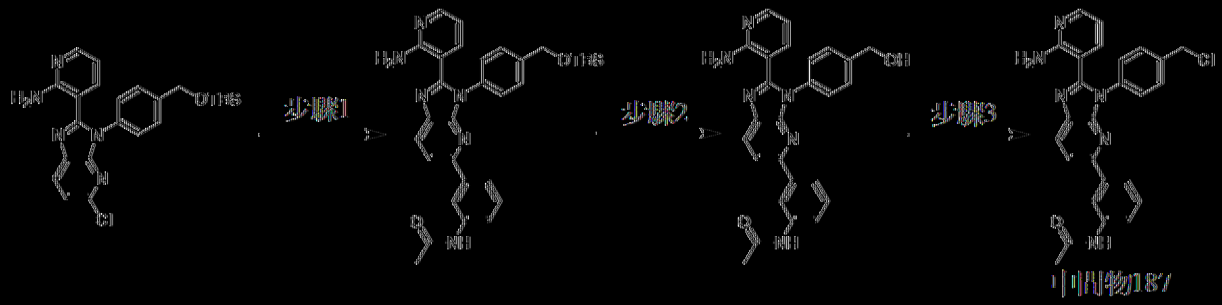
向4-胺基哌啶-1-甲酸苯甲酯-4-*d* (500 mg，2.12 mmol)、4-氯嘧啶-2-甲腈(297 mg，2.12 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaI (63.7 mg，425 μmol)及K_2CO_3 (881 mg，6.37 mmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑40~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈無色油狀之4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯-4-d (330 mg，產率：45%)。MS: m/z = 339.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.26 -

8.12 (m, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 5H), 6.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.30 – 4.08 (m, 2H), 3.11 – 2.95 (m, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 1.66 (br s, 2H)。

步驟5：4-((哌啶-4-基-4-d)胺基)嘧啶-2-甲腈

向4-((2-氯基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-甲酸苯甲酯-4-d (300 mg，887 μmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加TMSI (887 mg，4.43 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。過濾混合物，得到呈黃色固體狀之4-((哌啶-4-基-4-d)胺基)嘧啶-2-甲腈(中間物186，330 mg，產率：45%)。MS: m/z = 205.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.59 – 8.41 (m, 1H), 8.21 – 8.09 (m, 2H), 6.77 – 6.63 (m, 1H), 3.35 – 3.27 (m, 2H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 2H)。

[0333] 中間物187：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



步驟1：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

將3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物117，500 mg，1.07 mmol)、(3-乙醯胺基苯基)硼酸(288 mg，1.61 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (78.5 mg，107 μmol)、K_2CO_3 (444 mg，3.22 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及

H_2O (2 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈灰色固體狀之*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺(500 mg，產率：81%)。MS: m/z = 565.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 4H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)。

步驟2：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

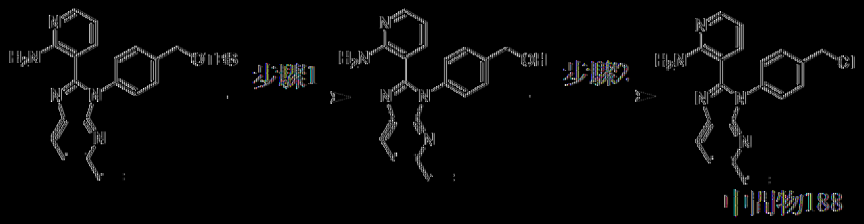
在25℃下，將*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺(500 mg，885 μmol)於TBAF (1 M，5 mL)中之混合物攪拌1 h。反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈灰色固體狀之*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺(400 mg，產率：89%)。MS: m/z = 451.3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (dd, *J* = 6.0, 1.2 Hz, 2H), 7.96 - 7.90 (m, 3H), 7.70 -

?.60 (m, 5H), ?.40 (t, *J* = ?.6 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = ?.6, 6.4 Hz, 1H), 4.8? (s, 2H), 2.06 (s, 3H)。

步驟3：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺

向*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺(200 mg，443 μmol)於CH_2Cl_2 (4 mL)中之混合物中添加$SOCl_2$ (3.28 g，27.5 mmol)。在40℃下攪拌混合物1 h。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾餅。獲得呈灰色固體狀之*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺(中間物18?，220 mg，產率：86%)。MS: m/z = 469.0 [M + H]$^+$。

[0334] 中間物188：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-乙烯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



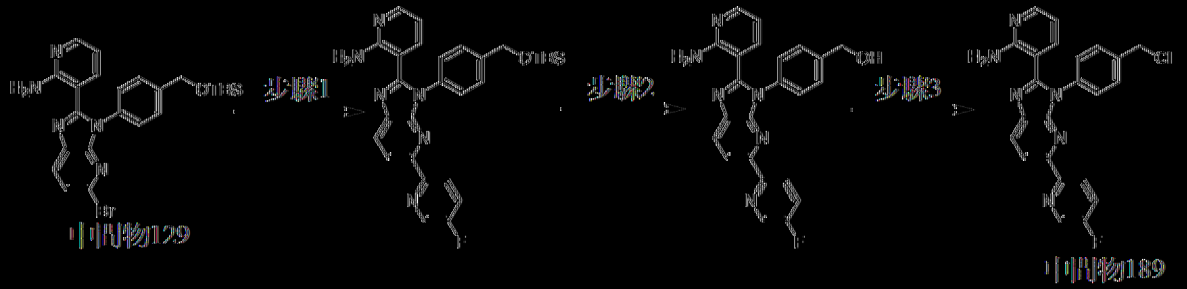
步驟1：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-乙烯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

向3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-乙烯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物124，320 mg，699 μmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加TBAF (1 M，2.80 mL)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (2×20 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈棕色油狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-乙烯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(240 mg，粗物質)。MS: m/z = 344.1 [M + H]$^+$。

步驟2：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-乙烯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-乙烯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(240 mg，698 μmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (332 mg，2.80 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-乙烯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物188，240 mg，產率：86%，HCl鹽)。MS: m/z = 361.9 [M + H]+。

[0335] 中間物189：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在25℃下，向中間物129 (500 mg，979 μmol)於1,4-二㗁烷(16.5 mL)中之溶液中添加CuBr (105 mg，734 μmol)、Cs2CO3 (105 mg，957 μmol)、(5-氟吡啶-2-基)硼酸(690 mg，957 mmol)及cataCXium A Pd G3 (71 mg，98 μmol)。將反應混合物脫氣且用N_2吹掃3次。在100℃下在N_2下攪拌混合物4 h。隨後將反應混合物倒入H_2O (50 mL)且用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在矽膠急驟層析(溶離劑0~40% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈棕色固體狀之3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯

基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(450 mg，產率：85%)。MS: m/z = 527.2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.67 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 4H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 6.88 (m, 2H), 6.43 - 6.35 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 0.95 - 0.92 (m, 9H), 0.13 - 0.11 (m, 6H)。

步驟2：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

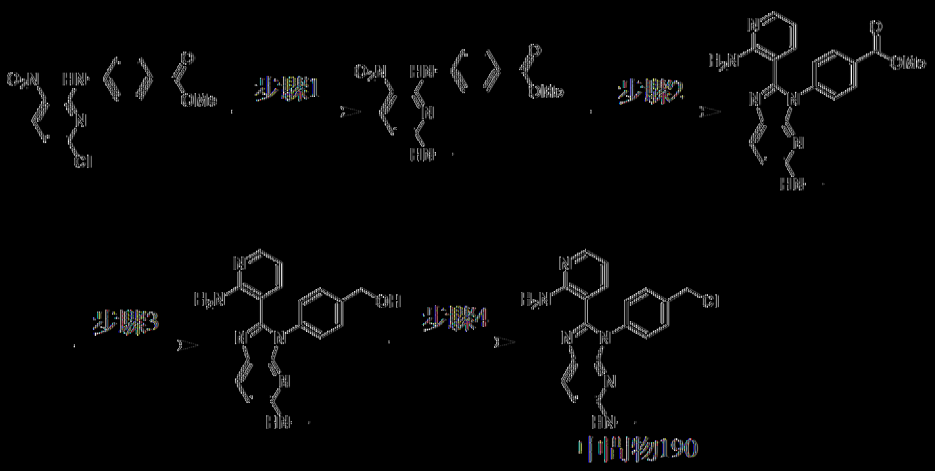
在25℃下，向3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(450 mg，854 μmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TBAF (670 mg，2.5 ml，1 M)。在25℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物倒入H_2O (20 mL)中。用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(300 mg，粗物質)。MS: m/z = 413.1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 4H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.42 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.36 (br s, 1H), 4.61 (s, 2H)。

步驟3：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在25℃下，向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑

并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(300 mg，727 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (433 mg，3.6 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物189，300 mg，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS: m/z = 431.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 8.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 4.8,1.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.90 (br s, 2H), 6.44 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H). 19F NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ -127.22

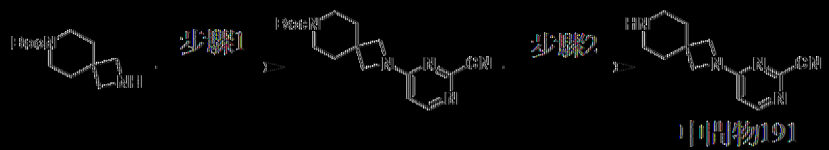
[0336] 中間物190：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-*N*-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-胺



中間物190

以類似於中間物114之方式製備中間物190。MS: m/z = 364.9 [M+H]+。

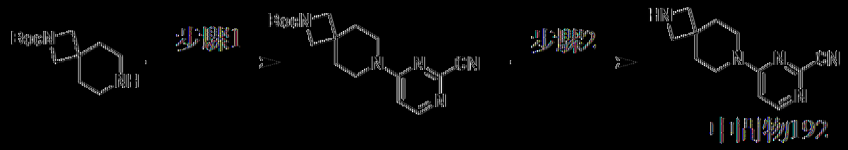
[0337] 中間物191：4-(2,7-二氮螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-2-甲腈



中間物191

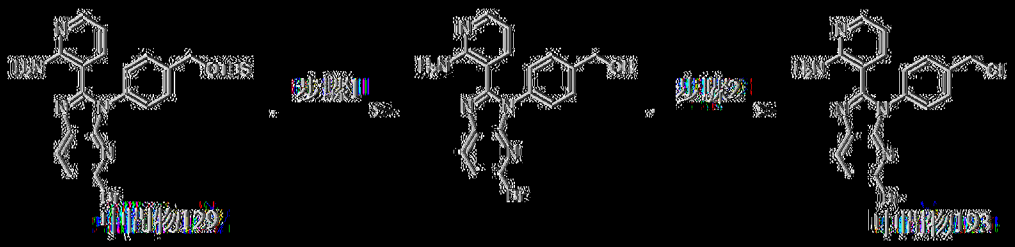
以類似於中間物120之方式製備中間物191。MS: m/z = 230.0 [M + H]+。

[0338] 中間物192：4-(2,7-二氮螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於中間物120之方式製備中間物192。MS: m/z = 230.0 [M + H]+。

[0339] 中間物193：3-(5-溴-3-(4-(氯甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

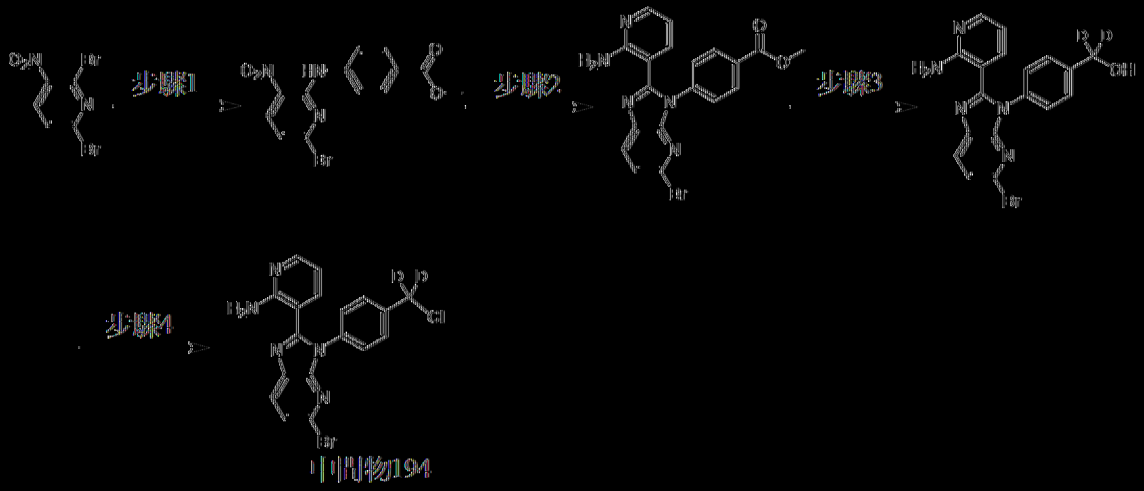
向中間物129 (5 g，9.79 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加TBAF (1 M，14.7 mL)。將混合物脫氣且用N2吹掃三次，且在25℃下在N2下攪拌2 h。反應混合物用飽和NH4Cl (100 mL)淬滅，隨後用EtOAc (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL×3)洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(3.88 g，粗物質)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 395.9, 397.9 [M+H]+。

步驟2：3-(5-溴-3-(4-(氯甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)

甲醇(3.88 g，9.79 mmol)於CH_2Cl_2 (50 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (7.11 mL，97.9 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在25℃下在N_2下攪拌2 h。在減壓下濃縮反應混合物。獲得呈灰色固體狀之3-(5-溴-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物193，4.06 g，粗物質)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 414.0, 416.0 [M+H]$^+$。

[0340] 中間物194：3-(5-溴-3-(4-(氯甲基-d_2)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4-((6-溴-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

向2,6-二溴-3-硝基吡啶(10 g，35.5 mmol)及4-胺基苯甲酸甲酯(5.36 g，35.5 mmol)於1,4-二㗁烷(100 mL)中之溶液中添加DIEA (18.5 mL，106 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在40℃下在N_2下攪拌16 h。在減壓下濃縮反應混合物。在25℃下用EtOAc濕磨粗產物30 min。獲得呈紅色固體狀之4-((6-溴-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(9.2 g，產率：67%)。MS: m/z = 351.7, 353.7 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.38 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-溴-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯

甲酸酯

向4-((6-溴-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(4.5 g，12.8 mmol)及2-胺基菸醛(1.72 g，14.1 mmol)於DMSO (50 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (4.45 g，25.6 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在100℃下在N_2下攪拌16 h。反應混合物用H_2O (200 mL)淬滅且隨後用CH_2Cl_2 (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(EtOAc/石油醚=1%至50%)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-溴-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸酯(2.2 g，產率：36.5%)。MS: m/z = 423.8, 425.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (dd, *J* = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.02 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-溴-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲-d_2-醇

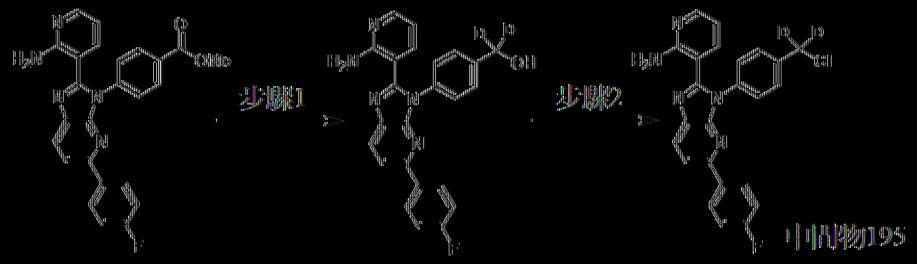
向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-溴-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(300 mg，707 μmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加$LiAlD_4$ (65.1 mg，1.41 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在0℃下在N_2下攪拌1 h。在0℃下用$Na_2SO_4·10H_2O$ (1 g)淬滅反應混合物，且隨後過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-溴-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲-d_2-醇(190 mg，粗物質)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 397.9, 399.9 $[M + H]^+$。

步驟4：3-(5-溴-3-(4-(氯甲基-d_2)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)

吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-溴-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲-d_2-醇(190 mg，477 μmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (347 μL，4.77 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在25℃下在N_2下攪拌2 h。在減壓下濃縮反應混合物。獲得呈灰色固體狀之3-(5-溴-3-(4-(氯甲基-d_2)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物194，199 mg，粗物質)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 416.0, 418.0 [M + H]+。

[0341] 中間物195：3-(3-(4-(氯甲基-d2)苯基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



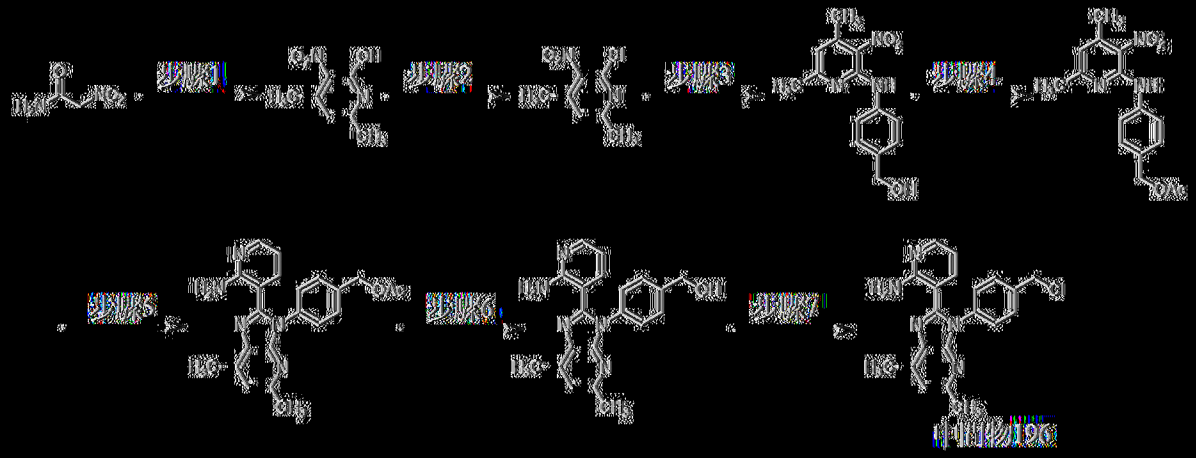
步驟1：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲-d2-醇

在0℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物107，900 mg，2.0 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加$LiAlD_4$ (155 mg，4.1 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物1 h。在0℃下用$Na_2SO_4 \cdot 10D_2O$ (203 mg)淬滅反應混合物且過濾，在減壓下濃縮。粗產物(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲-d2-醇(830 mg)不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 414.1 [M + H]+。^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -113.60

步驟2：3-(3-(4-(氘甲基-d2)苯基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在25℃下，向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲-d2-醇(500 mg，1.2 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (719 mg，6.0 mmol)。在40℃下攪拌反應混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應混合物。粗產物3-(3-(4-(氘甲基-d2)苯基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物195，500 mg，產率：74%)不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 432.0 [M + H]+. ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -113.05。

[0342] 中間物196：3-(3-(4-(氘甲基)苯基)-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：4,6-二甲基-3-硝基吡啶-2-醇

向2-硝基乙醯胺(12.3 g，118 mmol)於H_2O (120 mL)中之溶液中添加戊烷-2,4-二酮(14.4 g，143 mmol)、Py (3.09 g，39.1 mmol)、AcOH (2.35 g，39.2 mmol)。在25℃下攪拌混合物7天。過濾混合物且在減壓下濃縮濾餅，得到呈淡黃色固體狀之4,6-二甲基-3-硝基吡啶-2-醇(4.5 g，產率：20%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

步驟2：2-氯-4,6-二甲基-3-硝基吡啶

在100℃下在N_2氛圍下，將4,6-二甲基-3-硝基吡啶-2-醇(4 g，23.8 mmol)於$POCl_3$ (65.8 g，429 mmol)中之溶液攪拌2 h。反應混合物在25℃下用H_2O (300 mL)淬滅，且隨後用EtOAc (500 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(300 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~6% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之2-氯-4,6-二甲基-3-硝基吡啶(3.8 g，產率：85%)。MS: m/z = 186.9 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 7.49 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

步驟3：(4-((4,6-二甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

向2-氯-4,6-二甲基-3-硝基吡啶(2.4 g，12.8 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(1.74 g，14.1 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液中添加DIEA (4.99 g，38.6 mmol)。在110℃下攪拌混合物48 h。反應混合物用H_2O (300 mL)稀釋且用EtOAc (500 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(300 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到(4-((4,6-二甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(3.3 g，產率：78%)，其以紅色固體形式獲得。MS: m/z = 274.0 $[M + H]^+$。

步驟4：乙酸4-((4,6-二甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

向(4-((4,6-二甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(3 g，10.9 mmol)、DMAP (134 mg，1.10 mmol)及TEA (3.33 g，32.9 mmol)於CH_2Cl_2 (50 mL)中之混合物中添加乙酸酐(1.12 g，10.9 mmol)，隨後將其脫氣且用N_2吹掃三次，且在0℃下在N_2氛圍下攪拌2 h。反應混合物用H_2O (200 mL)稀釋且用EtOAc (200 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(200

mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((4,6-二甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(970 mg，產率：28%)。MS: m/z = 316.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.59 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

步驟5：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

將乙酸4-((4,6-二甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(970 mg，3.08 mmol)、2-胺基菸醛(413 mg，3.38 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (2.14 g，12.3 mmol)於DMSO (100 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在100℃下在N_2氛圍下攪拌16 h。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(550 mg，產率：44%)。MS: m/z = 388.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 7.97 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

步驟6：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

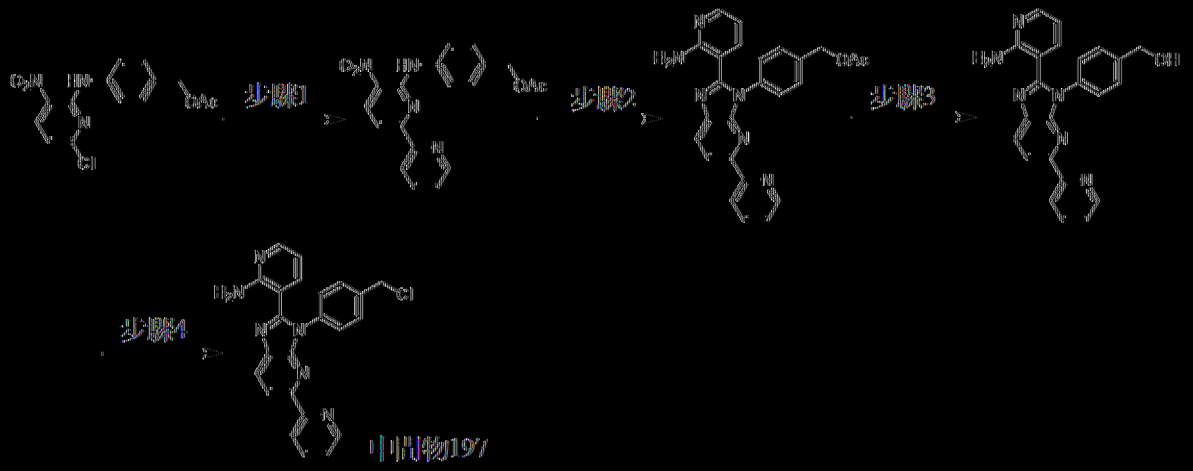
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-

基)苯甲酯(500 mg，1.29 mmol)於MeOH (15 mL)、THF (15 mL)及H_2O (7 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (178 mg，1.29 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。將混合物過濾，在減壓下濃縮，獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(400 mg，產率：80%)。MS: m/z = 346.1 $[M+H]^+$。

步驟7：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(400 mg，1.16 mmol)於CH_2Cl_2 (15 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (827 mg，6.95 mmol)。在40℃下攪拌混合物1 h。濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物196，350 mg，產率：88%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 364.0 $[M+H]^+$。

[0343] 中間物197：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：乙酸4-((5-硝基-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酯

在25℃下，向乙酸4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(詳細程序

參見中間物178，500 mg，1.6 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加CuBr (167 mg，1.2 mmol)、Cs_2CO_3 (1.5 g，4.7 μmol)、吡啶-2-基硼酸(573 mg，4.7 mmol)及cataCXium A PdG3 (113 mg，155 μmol)，將反應混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在100℃下在N_2下攪拌混合物4 h。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中，隨後用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~45% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((5-硝基-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酯(300 mg，產率：43%)。MS: m/z = 365.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.56 (dd, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.09 (s, 3H)。

步驟2：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

在25℃下，向乙酸4-((5-硝基-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酯(300 mg，823 μmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加2-胺基菸醛(121 mg，988 μmol)及$Na_2S_2O_4$ (573 mg，3.3 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。將反應混合物倒入H_2O (100 mL)中。用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用400 mL鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~3% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(200 mg，產率：56%)。MS: m/z = 437.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.4

Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.40 (dd, *J* = 7.2, 5.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.44 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

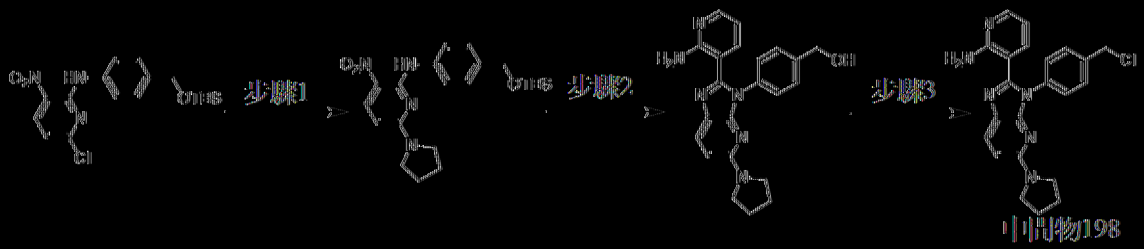
在25℃下，向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(200 mg，458 μmol)於H_2O (1 mL)及MeOH (2 mL) THF (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (63 mg，458 μmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物倒入H_2O (20 mL)中。用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(300 mg，粗物質)。MS: m/z = 395.3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.64 - 8.58 (m, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.30 - 8.20 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 6.48 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H)。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在25℃下，向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(180 mg，456 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (271 mg，2.3 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(吡

啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物197，188 mg，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS: m/z = 413.0 [M + H]+。

[0344] 中間物198：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(吡咯啶-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3-硝基-6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-胺

向*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物105，3 g，7.62 mmol)於MeCN (50 mL)中之溶液中添加DIEA (2.95 g，22.9 mmol)及吡咯啶(1.23 g，11.4 mmol，HCl)。在90℃下攪拌混合物12 h。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中，用鹽水(50 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈棕色固體狀之*N*-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3-硝基-6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-胺(3 g，產率：92%)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 429.1 [M + H]+。

步驟2：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡咯啶-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

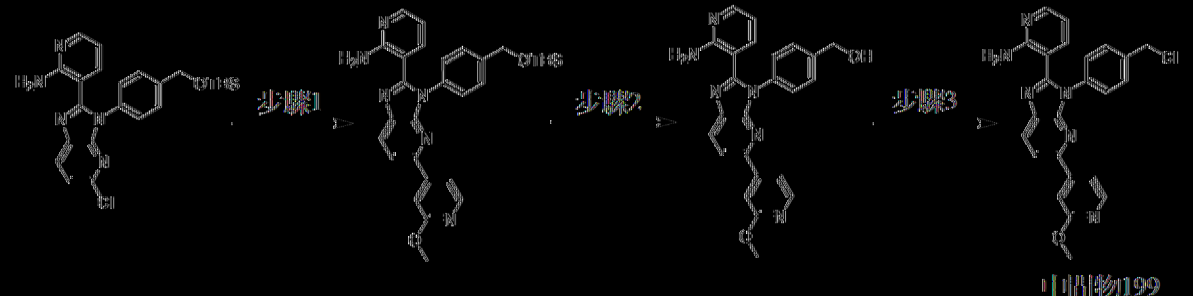
向N-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3-硝基-6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-胺(1.5 g，3.50 mmol)於DMSO (30 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (1.83 g，10.5 mmol)及2-胺基菸醛(470 mg，3.85 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。將飽和$NaHCO_3$ (50 mL)添加至混合物，且用CH_2Cl_2

(50 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150×40 mm×10 μm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3)–ACN]；梯度：35%–65% B，歷經8 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡咯啶-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(200 mg，產率：15%)。MS: m/z = 387.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 7.96–7.86 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35–7.28 (m, 2H), 7.11–6.98 (m, 3H), 6.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.38–5.30 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.59–2.52 (m, 2H), 2.49–2.47 (m, 2H), 1.96–1.87 (m, 4H)。

步驟3：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(吡咯啶-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在20℃下，向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡咯啶-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(100 mg，259 μmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (92.4 mg，776 μmol)。在20℃下攪拌混合物2 h。濃縮反應混合物。獲得呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(吡咯啶-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物198，105 mg，產率：100%)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 405.1 $[M+H]^+$。

[0345] 中間物199：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



中間物199

步驟1：3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物117，0.5 g，1.07 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)、H_2O (1 mL)中之溶液中添加(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(230 mg，1.50 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (78.5 mg，107 μmol)及CS_2CO_3 (445 mg，1.37 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在100℃下在N_2氛圍下攪拌2 h。混合物用H_2O (20 mL)淬滅且用EtOAc (8 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~62% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黑棕色固體狀之3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(323 mg，產率：88%)。MS: m/z = 539.2 $[M+H]^+$。

步驟2：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

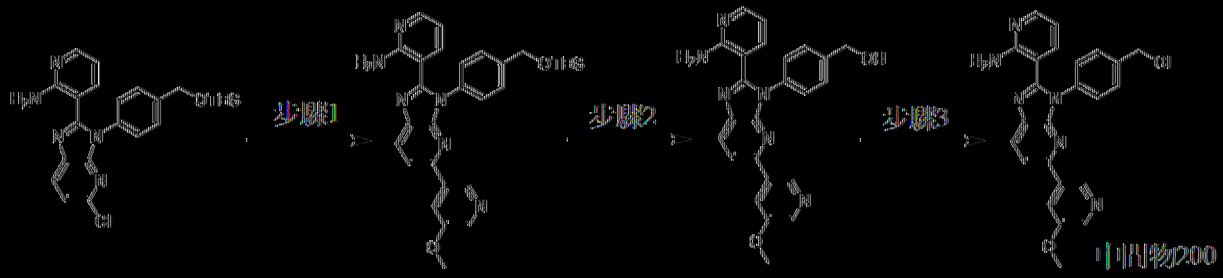
向3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(323 mg，600 μmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TBAF (1 M於THF中，959 μL)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應物用H_2O (10 mL)淬滅且用EtOAc (8 mL×2)萃取，隨後進行濃縮。獲得呈棕色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(254 mg，產率：97%)。MS: m/z = 425.1 $[M+H]^+$。

步驟3：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并

[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

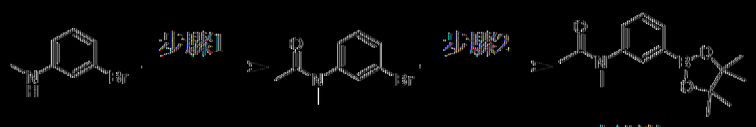
向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(500 mg，1.18 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (257 μL，3.53 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。濃縮反應混合物。3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物199，500 mg，產率：94%)以黑色固體形式獲得且不經進一步純化即用於下一步驟。MS: m/z = 443.2 [M+H]$^+$。

[0346] 中間物200：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物144之方式製備中間物200。MS: m/z = 443.2 [M+H]$^+$。

[0347] 中間物201：*N*-甲基-*N*-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙醯胺



步驟1：*N*-(3-溴苯基)-*N*-甲基乙醯胺

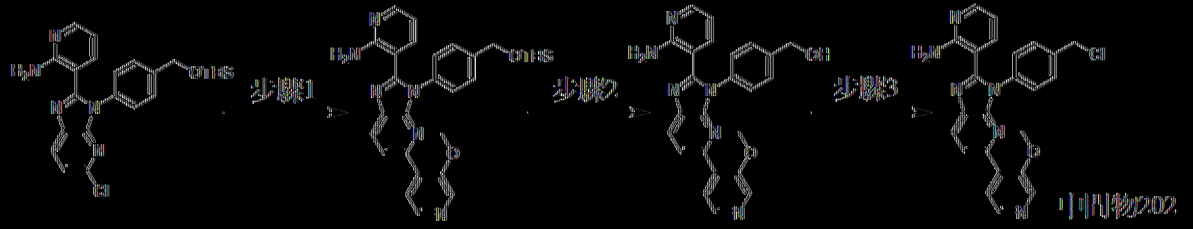
在25℃下，向3-溴-*N*-甲基苯胺(500 mg，2.69 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加TEA (816 mg，8.06 mmol)及AcCl (316 mg，4.03 mmol)。在25℃下攪拌此混合物1 h。混合物用H_2O (30 mL)淬滅且用EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4

乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黃色油狀之*N*-(3-溴苯基)-*N*-甲基乙醯胺(600 mg，產率：97.9%)，其不經純化即直接使用。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 7.64 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.42 - 7.32 (m, 2 H), 3.40 - 3.19 (m, 3 H), 1.88 - 1.68 (m, 3 H)。

步驟2：*N*-甲基-*N*-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙醯胺

在25℃下，向*N*-(3-溴苯基)-*N*-甲基乙醯胺(500 mg，2.19 mmol)及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(835 mg，3.29 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中添加AcOK (861 mg，8.77 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (160 mg，219 μmol)。在100℃下在N_2下攪拌此混合物12 h。混合物用H_2O (30 mL)淬滅且用EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黑色固體狀之*N*-甲基-*N*-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙醯胺(中間物201，600 mg，產率：99.5%)，其不經純化即直接使用。MS: m/z = 275.8 [M + H]$^+$。

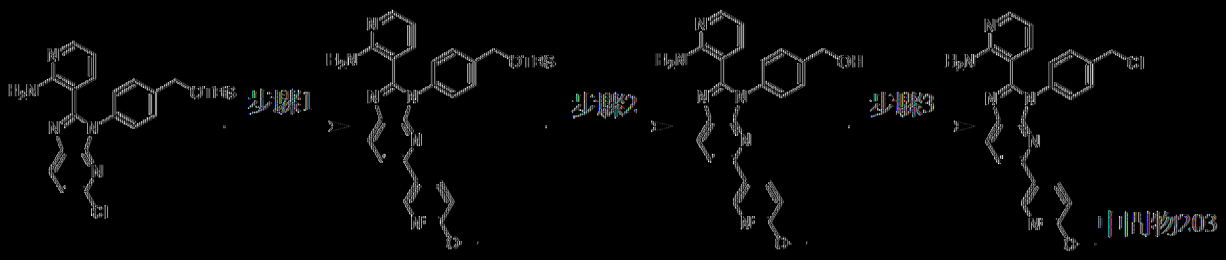
[0348] 中間物202：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物144之方式製備中間物202。MS: m/z = 443.1 [M+H]$^+$。

[0349] 中間物203：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-

基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：3-(3-(4-(((二級丁基)二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向3-(3-(4-(((二級丁基)二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物117，500 mg，1.07 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (78.5 mg，107 μmol)、(6-甲氧基-3-吡啶基)硼酸(213 mg，1.39 mmol)及Cs_2CO_3 (1.05 g，3.22 mmol)，將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在100℃下在N_2氛圍下攪拌2 h。混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~80% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈棕色固體狀之3-(3-(4-(((二級丁基)二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(450 mg，產率：77.9%)。MS: m/z = 539.2 $[M+H]^+$。

步驟2：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

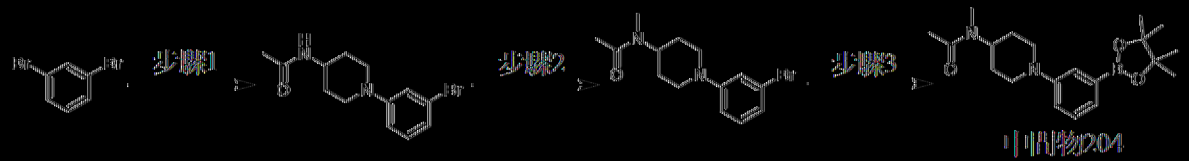
向3-(3-(4-(((二級丁基)二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(440 mg，817 μmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加TBAF (1 M於THF中，1 mL)。在25℃下攪拌混合物2 h。混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (2×20 mL)萃取。將合

併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈棕色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(250 mg，產率：72.1%)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 425.2 [M+H]$^+$。

步驟3：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(240 mg，565 μmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (202 mg，1.70 mmol)。在25℃下攪拌混合物2 h，隨後進行濃縮。獲得呈棕色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物203，250 mg，產率：99.8%)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 443.1 [M+H]$^+$。

[0350] 中間物204：*N*-甲基-*N*-(1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)哌啶-4-基)乙醯胺



步驟1：*N*-(1-(3-溴苯基)哌啶-4-基)乙醯胺

在80℃下在N_2下，將1,3-二溴苯(5 g，21.2 mmol)、*N*-(哌啶-4-基)乙醯胺(3.01 g，21.2 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (970 mg，1.06 mmol)、BINAP (990 mg，1.59 mmol)及t-BuONa (2.44 g，25.4 mmol)於甲苯(120 mL)中之混合物攪拌16 h。冷卻至25℃後，用EtOAc (50 mL)稀釋混合物，且過濾，濃縮。在矽膠急驟層析(EtOAc/石油醚 50%-100%)純化之後，獲得呈灰白色固體狀之*N*-(1-(3-溴苯基)哌啶-4-基)乙醯胺(4.02 g，產率：

63.8%)。MS: m/z = 297.0, 299.0 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 3H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 5H), 1.46 - 1.35 (m, 2H)。

步驟2：*N*-(1-(3-溴苯基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺

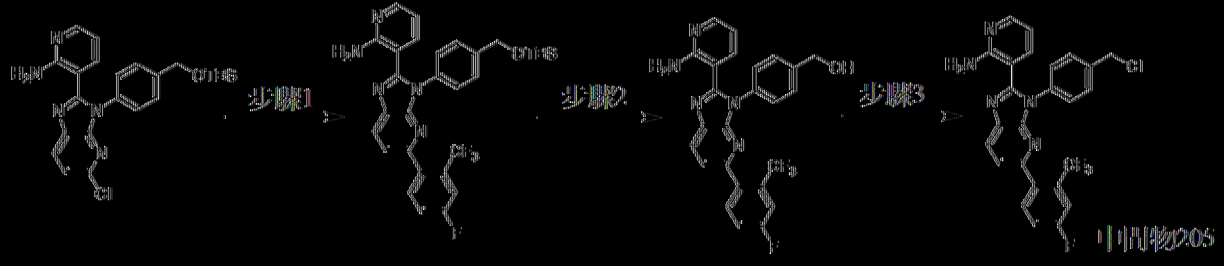
在0℃下，向*N*-(1-(3-溴苯基)哌啶-4-基)乙醯胺(2 g，6.73 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中逐份添加NaH (1.08 g，26.9 mmol，60%於礦物油中)且在20℃下在N_2下攪拌10 min，隨後在0℃下添加MeI (2.87 g，20.2 mmol)且在20℃下攪拌12 h。反應混合物在0℃下用水(50 mL)緩慢淬滅且用EtOAc (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾，濃縮。在藉由矽膠急驟層析(EtOAc/石油醚=20%-100%)純化之後，獲得呈棕色油狀之*N*-(1-(3-溴苯基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺(1.8 g，產率：85.9%)。MS: m/z = 310.9, 312.9 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 7.16 - 7.08 (m, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 0.5H), 3.83 - 3.73 (m, 2.5H), 2.88 - 2.78 (m, 4H), 2.65 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.84 - 1.62 (m, 3H), 1.53 - 1.47 (m, 1H)。

步驟3：*N*-甲基-*N*-(1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)哌啶-4-基)乙醯胺

在80℃下在N_2下，將*N*-(1-(3-溴苯基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺(1.8 g，5.78 mmol)、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(1.76 g，6.94 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (212 mg，289 μmol)及K_2CO_3 (2.40 g，17.4 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之

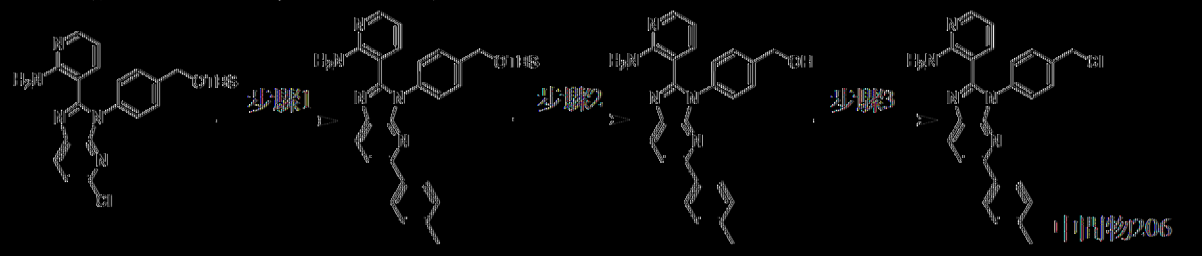
混合物攪拌12 h。混合物在20℃下用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈灰色固體狀之*N*-甲基-*N*-(1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)哌啶-4-基)乙醯胺(中間物204，2 g，5.58 mmol，產率：96.5%)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 359.0 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.39 (s, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 5H), 2.16 (s, 1H), 2.11 (s, 2H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 3H), 1.34 (s, 12H)。

[0351] 中間物205：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物144之方式製備中間物205。MS: m/z = 498.1 [M + H]$^+$。

[0352] 中間物206：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(對甲苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



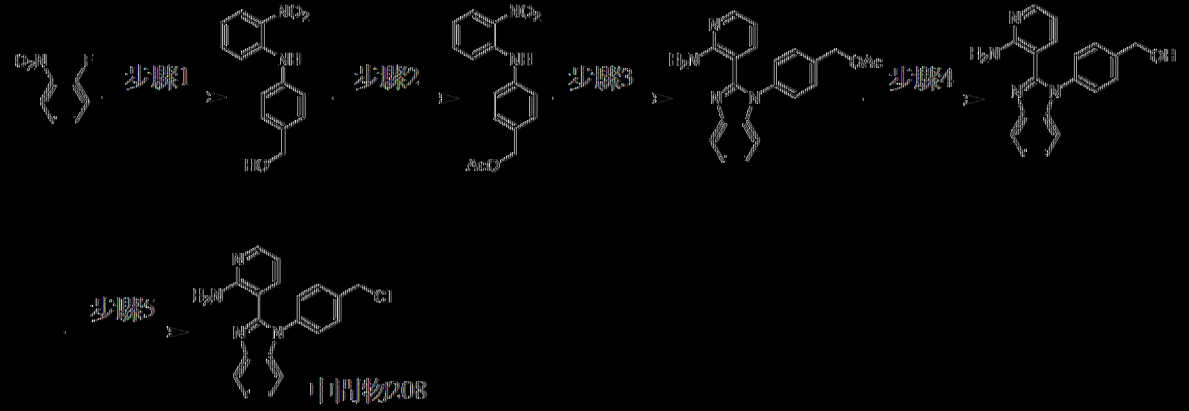
以類似於中間物144之方式製備中間物206。MS: m/z = 426.3 [M + H]$^+$

[0353] 中間物207：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物144之方式製備中間物207。MS: m/z = 480.2 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.52 (br s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.34 - 8.40 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.81 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 4H), 6.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -61.094。

[0354] 中間物208：3-(1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(4-((2-硝基苯基)胺基)苯基)甲醇

在20℃下，向1-氟-2-硝基苯(5 g，35.4 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(4.36 g，35.4 mmol)於DMSO (50 mL)中之溶液中添加DIPEA (13.7 g，106 mmol)。在100℃下攪拌反應混合物12 h。用H2O (100 mL)稀釋混合物，且用EtOAc (100 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(100

mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈棕色油狀之(4-((2-硝基苯基)胺基)苯基)甲醇(8.66 g，粗物質)，其直接用於下一步驟中。

步驟2：乙酸4-((2-硝基苯基)胺基)苯甲酯

向(4-((2-硝基苯基)胺基)苯基)甲醇(2.8 g，11.5 mmol)於CH_2Cl_2 (30 mL)中之溶液中添加DMAP (140 mg，1.15 mmol)、TEA (3.48 g，34.4 mmol)及Ac_2O (1.76 g，17.2 mmol)。在20℃下攪拌混合物1 h。添加H_2O (30 mL)，且用CH_2Cl_2 (30 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(30 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(EtOAc/石油醚=0~20%)純化之後，獲得呈棕色油狀之乙酸4-((2-硝基苯基)胺基)苯甲酯(1.97 g，產率：60%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)。

步驟3：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酯

向乙酸4-((2-硝基苯基)胺基)苯甲酯(950 mg，3.32 mmol)於DMSO (30 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (1.73 g，9.96 mmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(446 mg，3.65 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。將鹽水(30 mL)添加至混合物，且將其用CH_2Cl_2 (30 mL×2)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(EtOAc/石油醚=55-100%)純化之後，獲得呈灰白色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酯(230 mg，產率：19.3%)。MS: m/z = 359.2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 7.97 (dd,

J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.11 (s, 3H)。

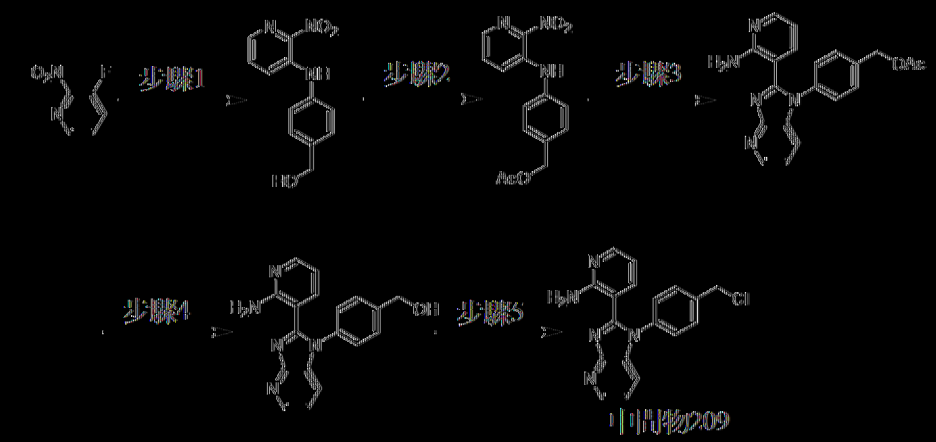
步驟4：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)苯基)甲醇

在20℃下，向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酯(220 mg，614 μmol)於THF (3 mL)、MeOH (3 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (255 mg，1.84 mmol)。在20℃下攪拌反應混合物0.5 h。隨後將其用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)苯基)甲醇(180 mg，產率：92.7%)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 317.2 [M + H]$^+$。

步驟5：3-(1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)苯基)甲醇(170 mg，537 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (192 mg，1.61 mmol)。在20℃下攪拌反應混合物2 h。濃縮反應混合物。獲得呈黃色固體狀之3-(1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)吡啶-2-胺(中間物208，180 mg，粗物質)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 335.1 [M + H]$^+$。

【0355】 中間物209：3-(1-(4-(氯甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



中間物209

步驟1：(4-((2-硝基吡啶-3-基)胺基)苯基)甲醇

在20℃下，向3-氟-2-硝基-吡啶(5 g，35.2 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(4.33 g，35.2 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加TEA (10.7 g，106 mmol)。在100℃下攪拌反應混合物12 h。添加H_2O (100 mL)，且用EtOAc (100 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(100 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈棕色油狀之(4-((2-硝基吡啶-3-基)胺基)苯基)甲醇(8.63 g，粗物質)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 246.0 [M + H]+。

步驟2：乙酸4-((2-硝基吡啶-3-基)胺基)苯甲酯

向(4-((2-硝基吡啶-3-基)胺基)苯基)甲醇(2.8 g，11.4 mmol)於CH_2Cl_2 (30 mL)中之溶液中添加DMAP (139 mg，1.14 mmol)、TEA (3.47 g，34.3 mmol)及Ac_2O (1.75 g，17.1 mmol)。在20℃下攪拌混合物1 h。添加H_2O (30 mL)，且用CH_2Cl_2 (30 mL×3)萃取所得混合物。將合併之有機層用鹽水(30 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(EtOAc/石油醚 0-50%)純化之後，獲得呈橙色固體狀之乙酸4-((2-硝基吡啶-3-基)胺基)苯甲酯(2.23 g，產率：68%)。MS: m/z = 288.0 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4, 4.0

Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)。

步驟3：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)苯甲酯

向乙酸4-((2-硝基吡啶-3-基)胺基)苯甲酯(1.10 g，3.84 mmol)於DMSO (30 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (2.01 g，11.5 mmol)及2-胺基吡啶-3-甲醛(516 mg，4.23 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。將鹽水(30 mL)添加至混合物，且用CH_2Cl_2/MeOH (10:1) (30 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(MeOH/CH_2Cl_2=0-30%)純化之後，獲得呈棕色油狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)苯甲酯(300 mg，產率：21.7%)。MS: m/z = 360.2 $[M + H]^+$。

步驟4：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)苯基)甲醇

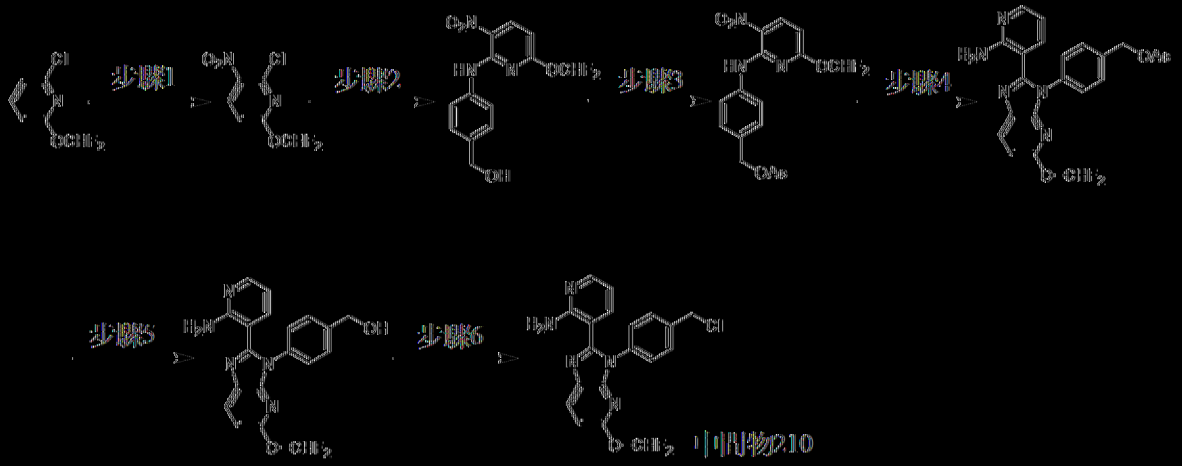
在20℃下，向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)苯甲酯(290 mg，807 μmol)於THF (3 mL)、MeOH (3 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (335 mg，2.42 mmol)。在20℃下攪拌反應混合物0.5 h。所得混合物用鹽水(10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈棕色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)苯基)甲醇(110 mg，產率：43%)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 318.1 $[M + H]^+$。

步驟5：3-(1-(4-(氯甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-

胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)苯基)甲醇(100 mg，315 μmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (112 mg，945 μmol)。在20℃下攪拌反應混合物1 h。濃縮反應混合物。獲得呈黃色固體狀之3-(1-(4-(氯甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物209，106 mg，粗物質)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 336.0 [M + H]+。

[0356] 中間物210：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(二氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：2-氯-6-(二氟甲氧基)-3-硝基吡啶

在0℃下，向2-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶(1.4 g，7.80 mmol)於H_2SO_4 (14 mL)中之溶液中緩慢逐滴添加HNO_3 (9.80 g，156 mmol，7 mL) 1 h。在40℃下攪拌反應混合物12 h。將反應混合物倒入冰水(60 mL)中且用EtOAc (60 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(60 mL×3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(EtOAc/石油醚 0-20%)純化之後，獲得呈黃色油狀之2-氯-6-(二氟甲氧基)-3-硝基吡啶(0.9 g，產率：51%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.11 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 69.6

Hz, 1H). ^{19}F NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ -89.627。

步驟2：(4-((6-(二氟甲氧基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

在20℃下，向2-氯-6-(二氟甲氧基)-3-硝基吡啶(0.9 g，4.01 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加(4-胺基苯基)甲醇(543 mg，4.41 mmol)及DIEA (1.55 g，12.0 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物2 h。濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之(4-((6-(二氟甲氧基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(1.25 g，粗物質)，其直接用於下一步驟中。

步驟3：乙酸4-((6-(二氟甲氧基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

向(4-((6-(二氟甲氧基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(0.65 g，2.09 mmol)於CH_2Cl_2 (6 mL)中之溶液中添加Ac_2O (320 mg，3.13 mmol)、DMAP (25.5 mg，209 μmol)及TEA (634 mg，6.27 mmol)。在20℃下攪拌混合物12 h。反應物用H_2O (10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑10~20% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈橙色固體狀之乙酸4-((6-(二氟甲氧基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(290 mg，產率：2個步驟39%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.53 (m, 3H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.07 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -88.486。

步驟4：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(二氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-((6-(二氟甲氧基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(290 mg，821 μmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (429 mg，2.46

mmol)及2-胺基菸醛(110 mg，903 μmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。添加$NaHCO_3$水溶液(30 mL)，且用CH_2Cl_2 (30 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(EtOAc/石油醚=40-100%)純化之後，獲得呈棕色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(二氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(130 mg，產率：43%)。MS: m/z = 426.2 $[M + H]^+$。

步驟5：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(二氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

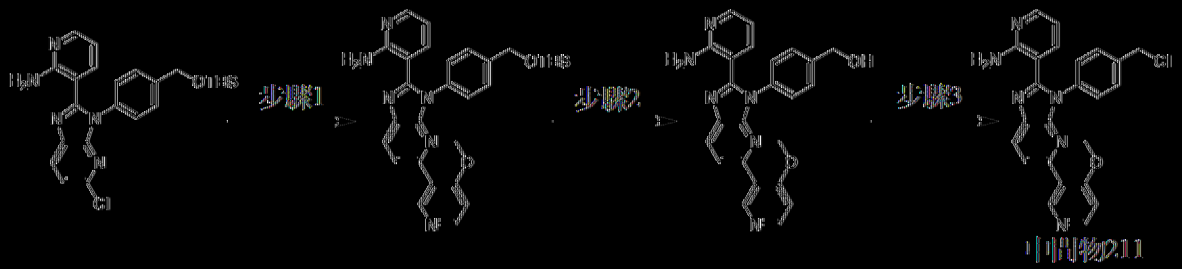
在20℃下，向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(二氟甲氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(130 mg，306 μmol)於THF (3 mL)、MeOH (3 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (127 mg，917 μmol)。在20℃下攪拌反應混合物0.5 h。所得混合物用水(10 ml)淬滅且用CH_2Cl_2 (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈棕色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(二氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(117 mg，粗物質)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 384.1 $[M + H]^+$。

步驟6：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(二氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(二氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(117 mg，306 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (109 mg，917 μmol)。在20℃下攪拌反應混合物2 h。濃縮反應混合物，得到呈灰色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(二氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物210，123 mg，粗物質)，其直接

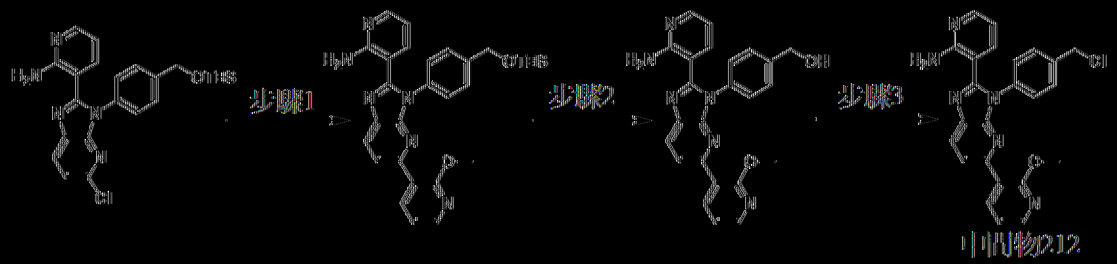
用於下一步驟中。MS: m/z = 402.1 [M + H]+。

[0357] 中間物211：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



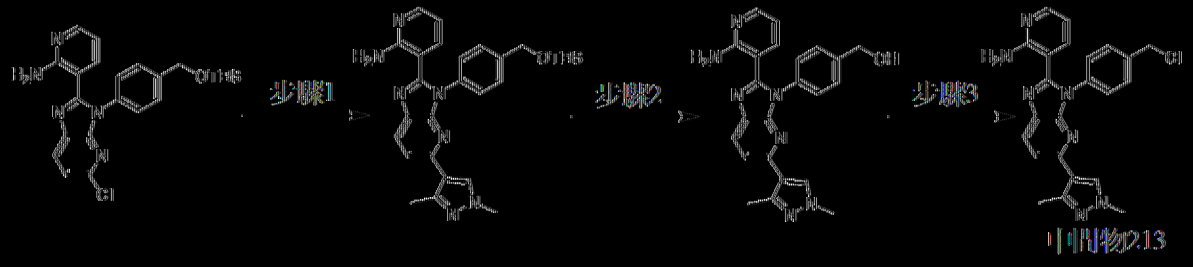
以類似於中間物144之方式製備中間物211。MS: m/z = 443.1 [M+H]+。

[0358] 中間物212：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物144之方式製備中間物212。MS: m/z = 443.1 [M + H]+。

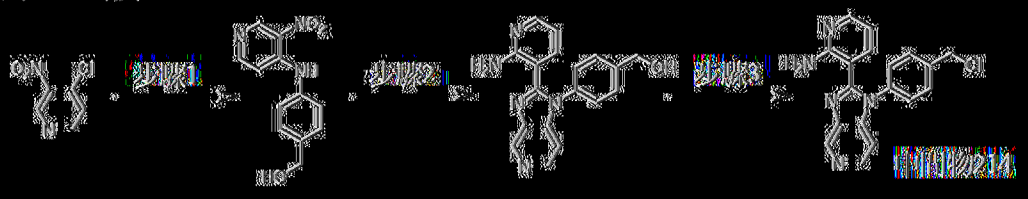
[0359] 中間物213：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物144之方式製備中間物213。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.69 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H),

7.98 - 7.87 (m, 1H), 7.76 - 7.58 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

[0360] 中間物214：3-(1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(4-((3-硝基吡啶-4-基)胺基)苯基)甲醇

向4-氯-3-硝基吡啶(2 g，12.6 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(1.71 g，13.9 mmol)於THF (20 mL)中之混合物中添加DIEA (3.3 g，25.2 mmol)。在80℃下攪拌混合物12 h。添加H_2O (50 mL)，且用EtOAc (50 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黃色固體狀之(4-((3-硝基吡啶-4-基)胺基)苯基)甲醇(3 g，產率：97%)。MS: m/z = 246.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H) 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.28 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H)。

步驟2：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-1-基)苯基)甲醇

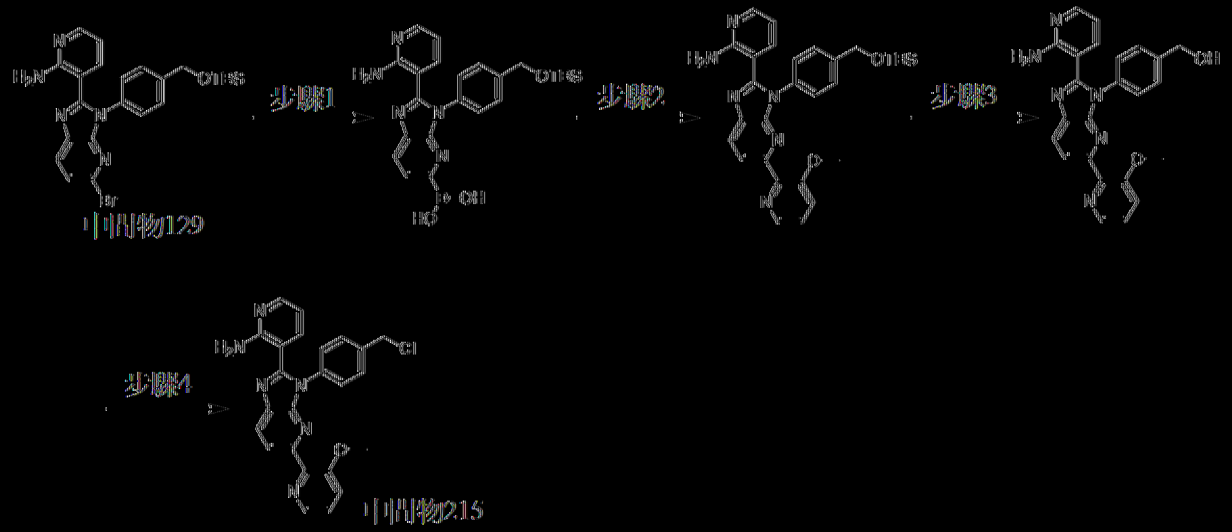
向(4-((3-硝基吡啶-4-基)胺基)苯基)甲醇(1.5 g，6.1 mmol)及2-胺基菸醛(821.7 mg，6.7 mmol)於DMSO (10 mL)中之混合物中添加$Na_2S_2O_4$ (2.7 g，15.3 mmol)。隨後將其在100℃下攪拌12 h。混合物用H_2O (200 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (200 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在矽膠急驟層析

(EtOAc/EtOH (3/1)於石油醚中0-80%)純化之後，獲得呈黃色油狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-1-基)苯基)甲醇(100 mg，產率：5%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1 H), 8.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.25 - 7.19 (m, 2 H), 6.90 (s, 2 H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1 H), 5.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 4.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H)。

步驟3：3-(1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在25℃下，向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-1-基)苯基)甲醇(100 mg，315 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (112 mg，945 μmol)。在25℃下攪拌混合物2 h。濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之3-(1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物214，102 mg，產率：96%)，其不經純化即直接使用。MS: m/z = 335.9 [M + H]$^+$。

[0361] 中間物215：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(3-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)

甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)硼酸

將中間物129 (500 mg，979 μmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (497 mg，1.96 mmol)、KOAc (288 mg，2.94 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (71.7 mg，97.9 μmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在80℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。獲得呈黑色液體狀之(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)硼酸，其不經處理及純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 476.2 $[M + H]^+$。

步驟2：3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(3-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

將(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)硼酸(470 mg，989 μmol)、2-溴-3-甲氧基吡啶(186 mg，989 μmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (72.3 mg，98.9 μmol)及Cs_2CO_3 (966 mg，2.97 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在90℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (5 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (10 mL)稀釋，且用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑30%~61% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黑色固體狀之3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(3-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(280 mg，產率：兩個步驟47%)。MS: m/z = 539.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.32 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m,

4H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (s, 6H)。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

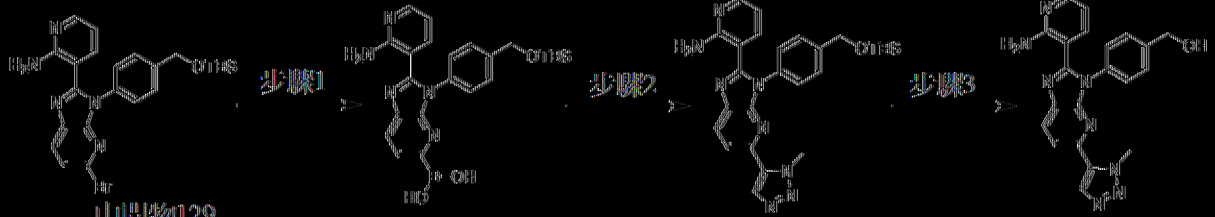
向3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(3-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(250 mg，464 μmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TBAF (1.4 mL，1.4 mmol，1 M於THF中)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物在25℃下用H_2O (5 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (10 mL)稀釋，且用CH_2Cl_2 (15 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在25℃下用EtOAc:石油醚=1:10 (10 mL)濕磨10 min之後，獲得呈棕色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(175 mg，產率：84%)。MS: m/z = 425.2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.26 - 8.20 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 5H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.42 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H)。

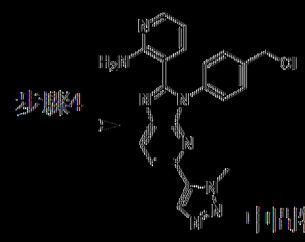
步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(3-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(175 mg，412 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (245 mg，2.06 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃

縮反應物，得到呈棕色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(3-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物215，198 mg，HCl鹽)。MS: m/z = 443.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.54 - 8.45 (m, 3H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.26 (s, 3H)。

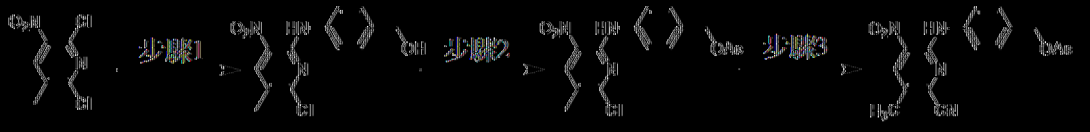
[0362] 中間物216：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

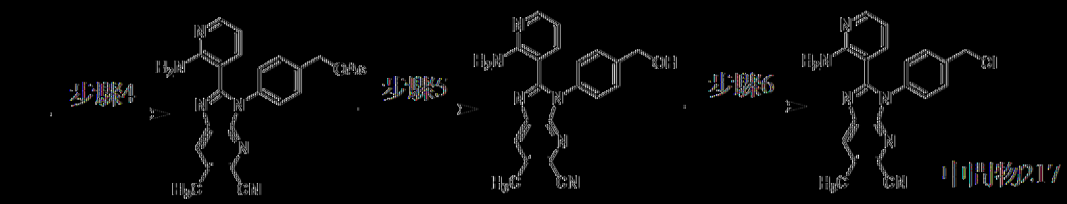




以類似於中間物215之方式製備中間物216。MS: m/z = 417.1 [M + H]$^+$。

[0363] 中間物217：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈





步驟1：(4-((6-氯-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

向2,6-二氯-3-甲基-5-硝基吡啶(10 g，48.3 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(5.35 g，43.5 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中添加DIEA (12.5 g，96.6 mmol)。在60℃下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×4)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈紅色固體狀之(4-((6-氯-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(14 g，粗物質)。MS: m/z = 294.0 $[M + H]^+$。

步驟2：乙酸4-((6-氯-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

向(4-((6-氯-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(14 g，47.7 mmol)及TEA (14.5 g，143 mmol)於CH_2Cl_2 (200 mL)中之溶液中添加Ac_2O (7.3 g，71.5 mmol)及DMAP (582 mg，4.77 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (200 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (200 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~10% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈紅色固體狀之乙酸4-((6-氯-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(7 g，產率：兩個步驟44%)。MS: m/z = 336.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

步驟3：乙酸4-((6-氰基-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

向乙酸4-((6-氯-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(2.4 g，7.15 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加CuCN (3.2 g，35.7 mmol)。在180℃下攪拌混合物8 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅且用CH_2Cl_2

(100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×5)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~5% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈紅色固體狀之乙酸4-((6-氰基-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(150 mg，產率：6.4%)。MS: m/z = 326.9 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

步驟4：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氰基-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

在25℃下，向乙酸4-((6-氰基-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(140 mg，429 μmol)及2-胺基菸醛(63 mg，515 μmol)於DMSO (2 mL)中之混合物中添加Na2S2O4 (352 mg，1.72 mmol)。在80℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (10 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (10 mL)稀釋，且用CH_2Cl_2 (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型TLC (100% EtOAc)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氰基-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(30 mg，產率：18%)。MS: m/z = 399.4 $[M + H]^+$。

步驟5：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈

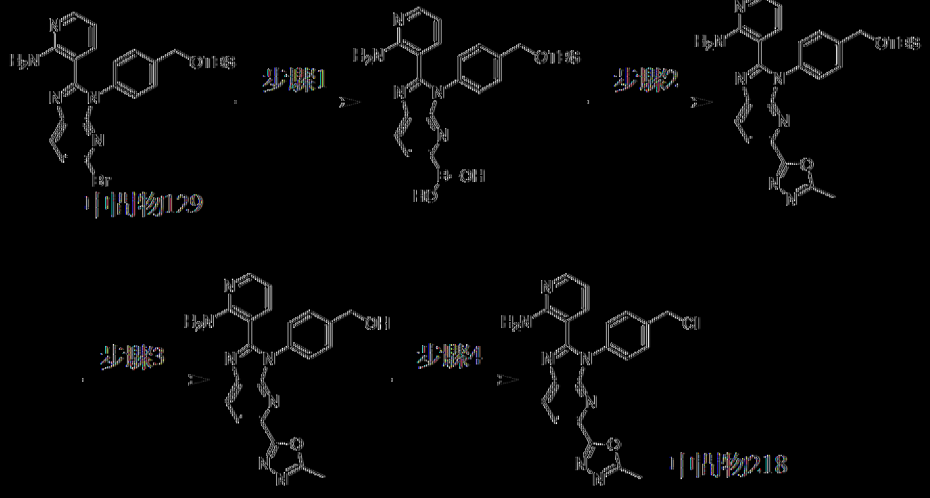
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氰基-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(30 mg，75.3 μmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (31.2 mg，226 mmol)、MeOH (1 mL)及H_2O (1 mL)。在25℃下攪拌混合

物0.5 h。反應混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈(27 mg，粗物質)。MS：m/z：357.2 [M+H]$^+$。

步驟6：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈

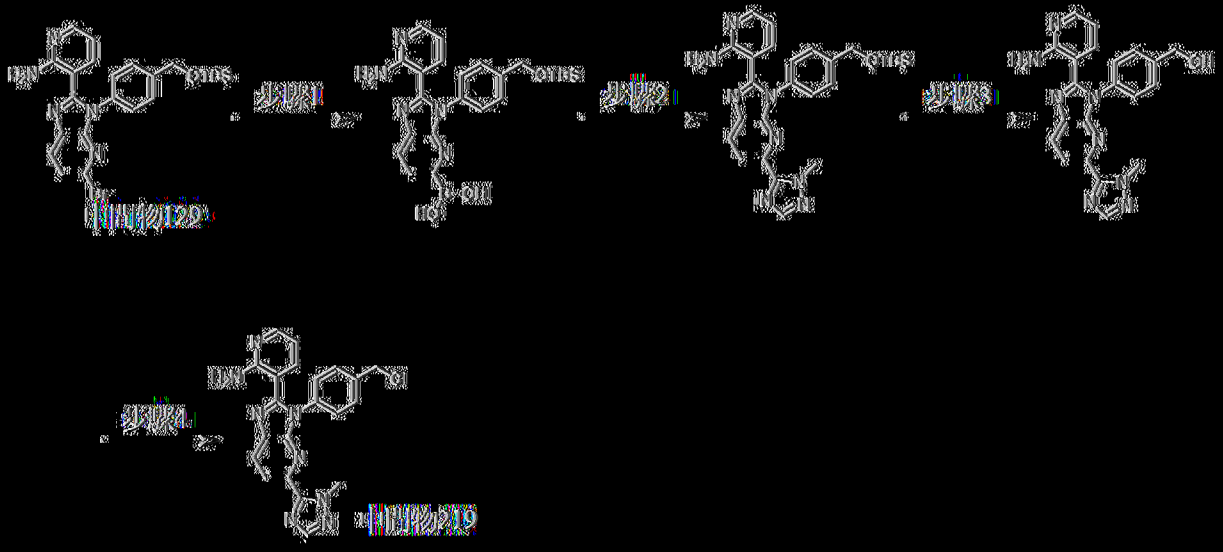
向2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈(27 mg，75.8 μmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (0.3 mL)。在40℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮混合物，得到2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈(中間物217，28 mg，粗物質)，其以黃色固體形式獲得。MS：m/z：375.0 [M+H]$^+$。

[0364] 中間物218：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



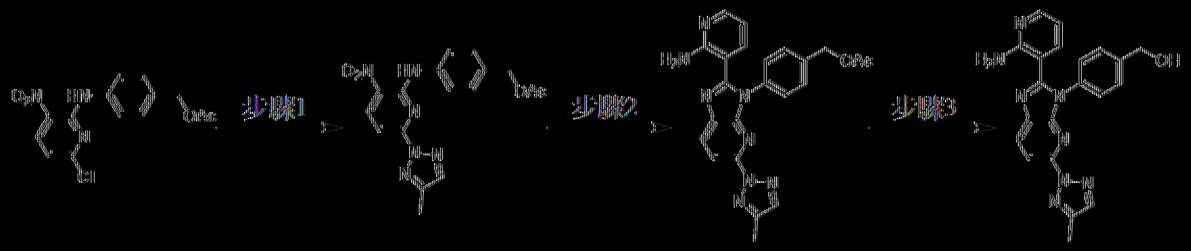
以類似於中間物215之方式製備中間物218。MS：m/z：418.0 [M+H]$^+$。

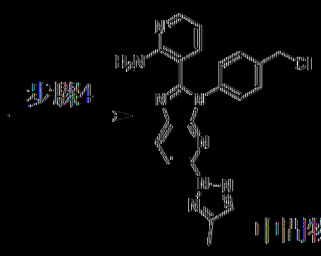
[0365] 中間物219：3-(3-(4-(氘甲基)苯基)-5-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物215之方式製備中間物219。MS: m/z = 417.0 [M+H]+。

[0366] 中間物220：3-(3-(4-(氘甲基)苯基)-5-(4-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺





步驟1：乙酸4-((6-(4-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

向乙酸4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(詳細程序參見中間物178，3 g，9.33 mmol)及4-甲基-1*H*-1,2,3-三唑(775 mg，9.33 mmol)於

DMF (30 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (6.44 g，46.6 mmol)及NaI (140 mg，933 μmol)。在80℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (100 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑10%~20% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈紅色固體狀之乙酸4-((6-(4-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(1.4 g，產率：40%)。MS: m/z = 369.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

步驟2：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-((6-(4-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(1.4 g，3.8 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (2.65 g，15.2 mmol，87%純度)及2-胺基菸醛(511 mg，4.18 mmol)。在100℃下攪拌混合物4 h。反應混合物在25℃下用H_2O (100 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑20%~70% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈紅色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(240 mg，產率：14%)。MS: m/z = 441.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03 - 7.88 (m, 3H), 7.58 - 7.47 (m, 4H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.43 (dd, *J* = 7.6,

4.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

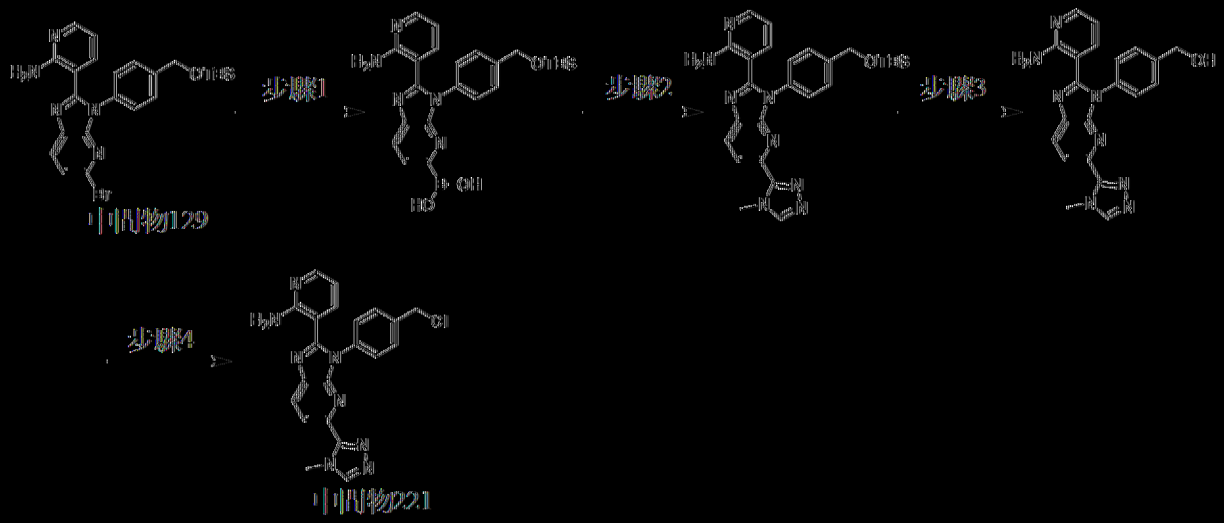
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(240 mg，545 μmol)於THF (5 mL)及MeOH (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (226 mg，1.63 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈紅色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(150 mg，產率：68%)。MS: m/z = 399.2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 - 7.84 (m, 3H), 7.52 - 7.41 (m, 4H), 7.22 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.44 - 6.37 (m, 1H), 5.35 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(150 mg，376 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (134 mg，1.13 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈綠色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物220，170 mg，HCl鹽)。MS: m/z = 417.1 $[M + H]^+$。

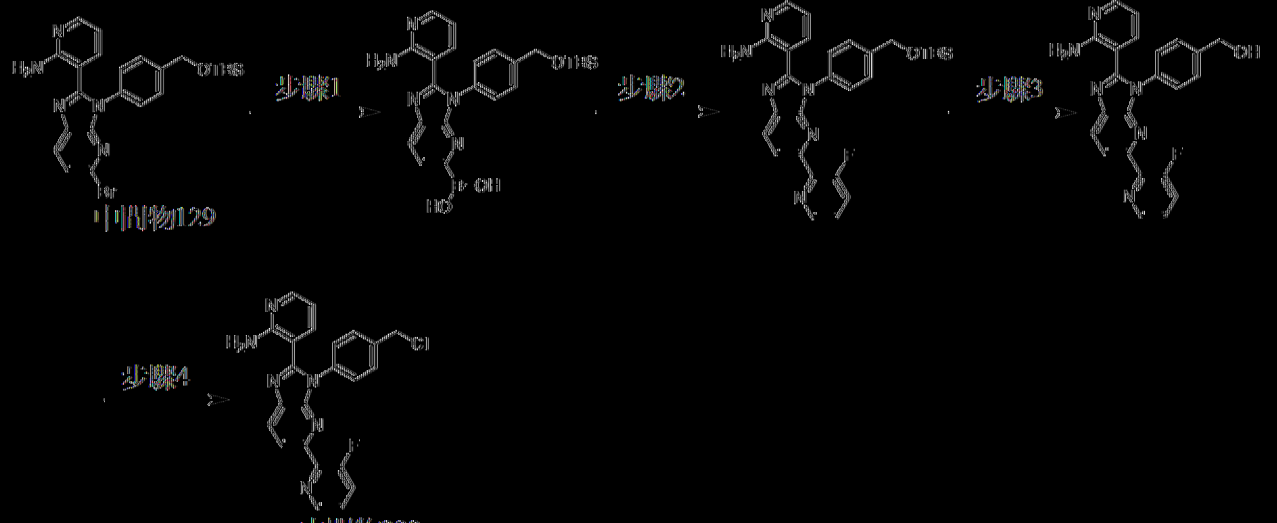
【0367】 中間物221：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三

啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



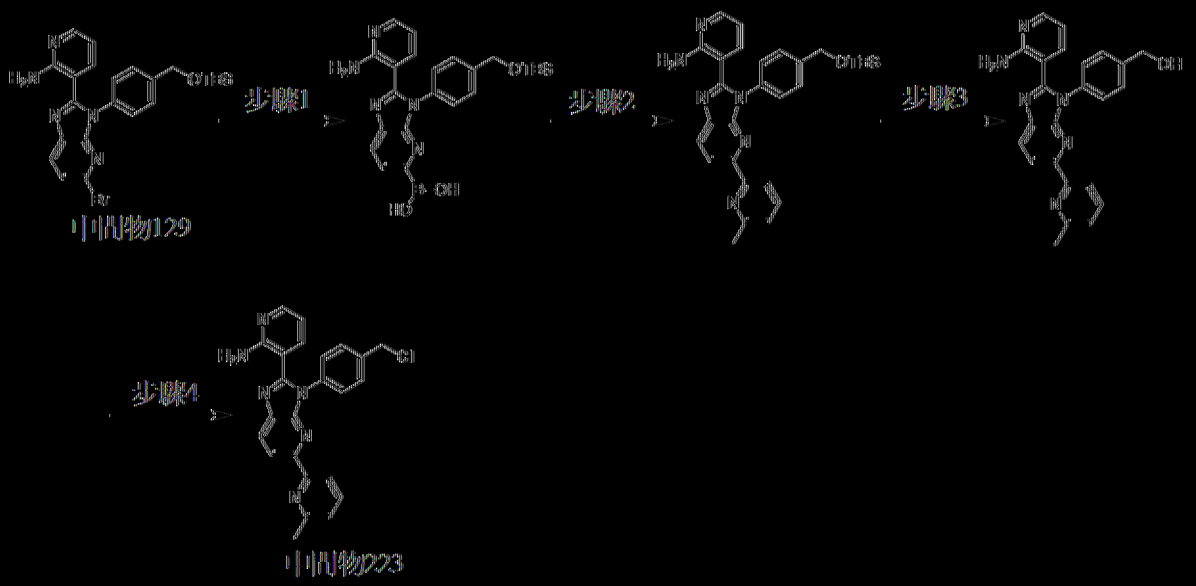
以類似於中間物215之方式製備中間物221。MS: m/z = 417.1 [M + H]+。

[0368] 中間物222：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(3-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



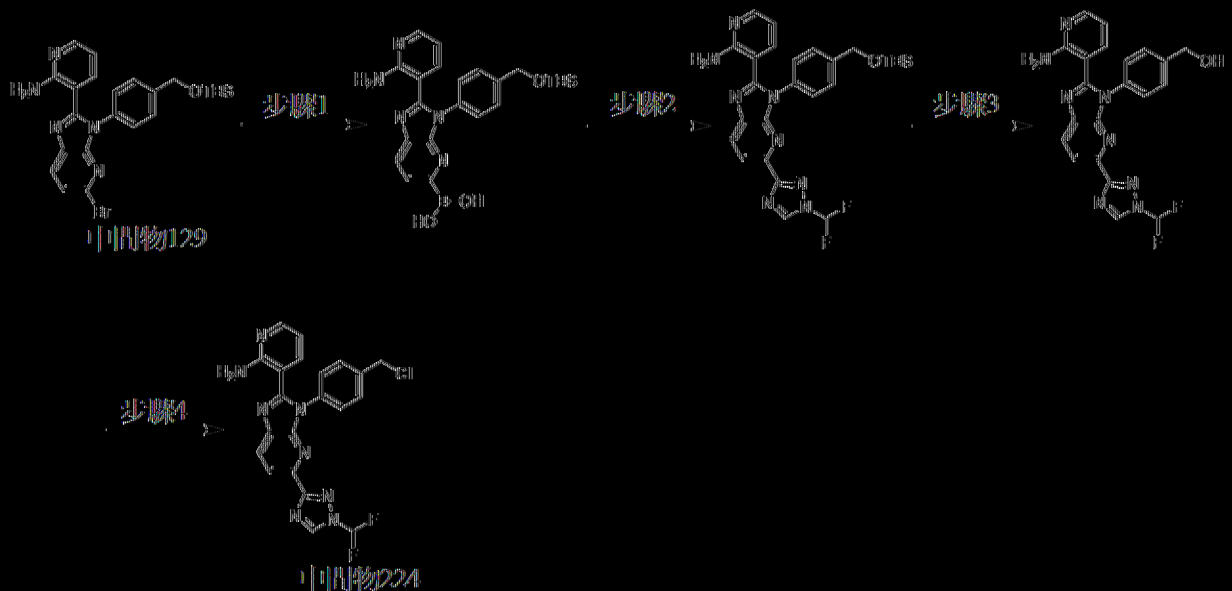
以類似於中間物215之方式製備中間物222。MS: m/z = 431.1 [M + H]+。

[0369] 中間物223：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-甲基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物215之方式製備中間物223。MS: m/z = 427.2 [M + H]+。

[0370] 中間物224：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物215之方式製備中間物224。MS: m/z = 453.0 [M + H]+。

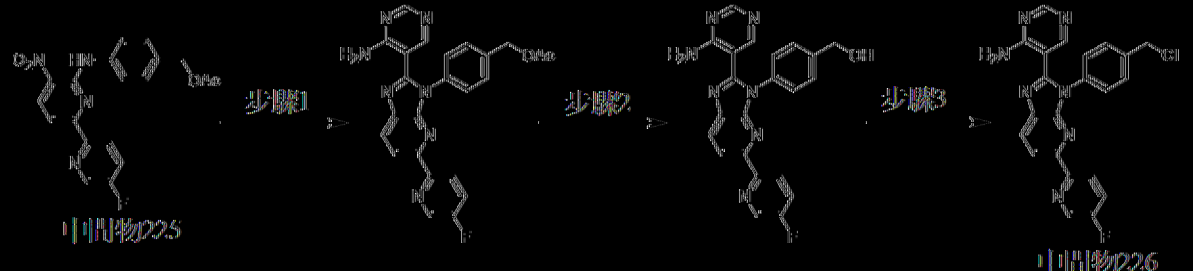
[0371] 中間物225：乙酸4-((5'-氟-5-硝基-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酯



中間物225

將乙酸4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(詳細程序參見中間物178，10 g，31 mmol)、(5-氟吡啶-2-基)硼酸(13 g，93 mmol)、Cata CXium A Pd G3 (2.3 g，3.1 mmol)、CuBr (3.34 g，23.3 mmol)及Cs_2CO_3 (30 g，93 mmol)於1,4-二㗁烷(350 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在125℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2.5 h。將反應混合物倒入H_2O (500 mL)中且用CH_2Cl_2 (200 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在25℃下濕磨(10% EtOAc/石油醚，100 mL) 1 h之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((5'-氟-5-硝基-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酯(中間物225，10 g，產率：72%)。MS: m/z = 383.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.77 - 8.74 (m, 1H), 8.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.09 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -124.159。

[03'72] 中間物226：5-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)嘧啶-4-胺



中間物225　　中間物226

步驟1：乙酸4-(2-(4-胺基嘧啶-5-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并

[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

向中間物225 (2 g，5.23 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (3.64 g，20.9 mmol，87%純度)及4-胺基嘧啶-5-甲醛(708 mg，5.75 mmol)。在100℃下攪拌混合物2 h。反應混合物在25℃下用H_2O (100 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑20%~70% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(4-胺基嘧啶-5-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(500 mg，產率：21%)。MS: m/z = 456.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.67 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.46 - 8.30 (m, 3H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.59 (s, 4H), 5.20 (s, 2H), 2.13 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -127.656。

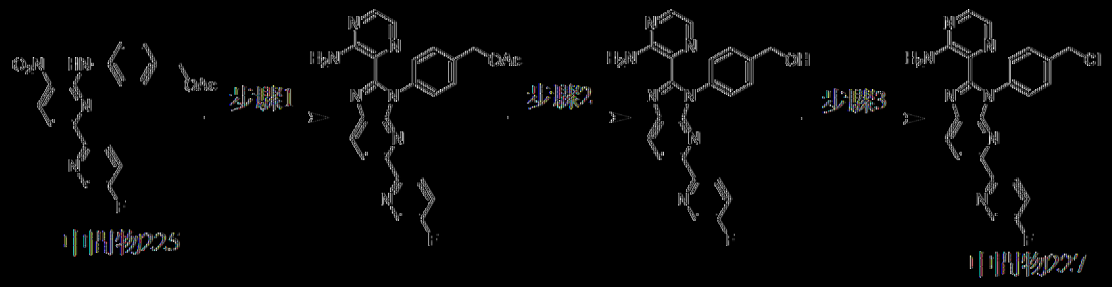
步驟2：(4-(2-(4-胺基嘧啶-5-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

向乙酸4-(2-(4-胺基嘧啶-5-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(500 mg，1.1 mmol)於THF (5 mL)及MeOH (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (455 mg，3.29 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(4-胺基嘧啶-5-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(450 mg，產率：95%)。MS: m/z = 414.1 $[M + H]^+$。

步驟3：5-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

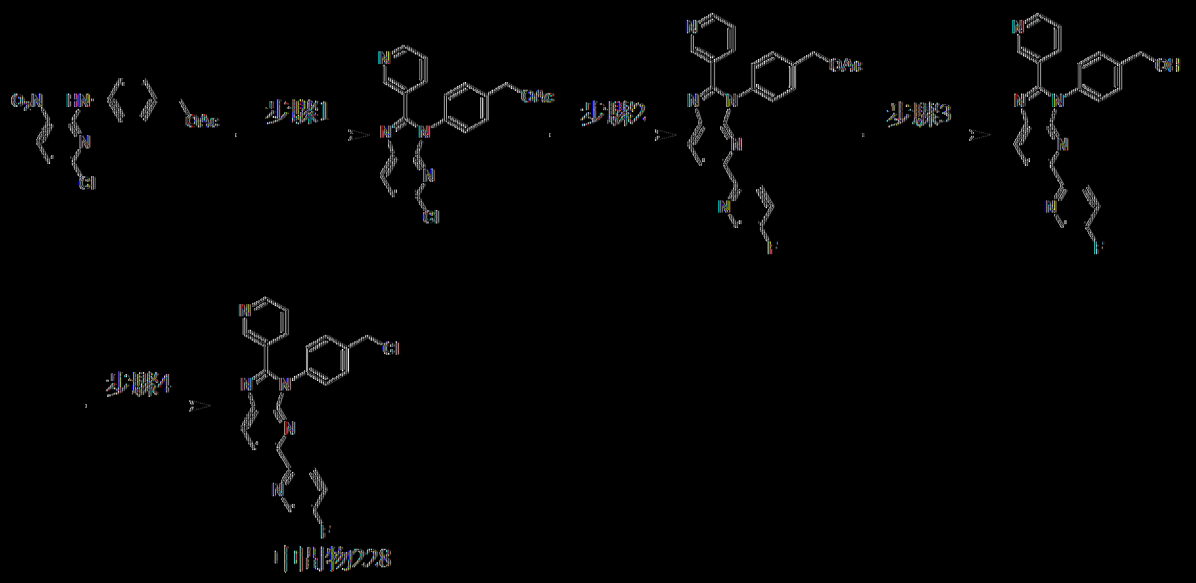
向(4-(2-(4-胺基嘧啶-5-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(450 mg，1.09 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (389 mg，3.27 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之5-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)嘧啶-4-胺(中間物226，509 mg，HCl鹽)。MS: m/z: 432.0 [M + H]$^+$。

[0373] 中間物227：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啉-2-胺



以類似於中間物226之方式製備中間物227。MS: m/z: 432.0 [M + H]$^+$。

[0374] 中間物228：3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-2-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶



步驟1：乙酸4-(5-氯-2-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

在25℃下，向乙酸4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(詳細程序參見中間物178，2 g，6.22 mmol)及茶醛(799 mg，7.46 mmol)於DMSO (20 mL)中之混合物中添加$Na_2S_2O_4$ (5.1 g，24.9 mmol)。在80℃下攪拌混合物12 h。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中且用CH_2Cl_2 (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在矽膠急驟層析(溶離劑20%~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(5-氯-2-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(1.2 g，產率：51%)。MS: m/z = 379.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)

步驟2：乙酸4-(5-(5-氟吡啶-2-基)-2-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-(5-氯-2-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

(640 mg，1.69 mmol)及(5-氟吡啶-2-基)硼酸(714 mg，5.07 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物中添加cataCXium A Pd G_3 (123 mg，169 μmol)、CuBr (182 mg，1.27 mmol)及Cs_2CO_3 (1.65 g，5.07 mmol)，將其脫氣且用N_2吹掃三次。在90℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2 h。將反應混合物倒入H_2O (30 mL)中且用CH_2Cl_2 (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL×5)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在25℃下用EtOAc (5 mL)濕磨30 min之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(5-(5-氟吡啶-2-基)-2-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(700 mg，產率：94%)。MS: m/z = 440.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.76 - 8.59 (m, 3H), 8.47 - 8.33 (m, 2H), 8.24 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.59 (br s, 4H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。

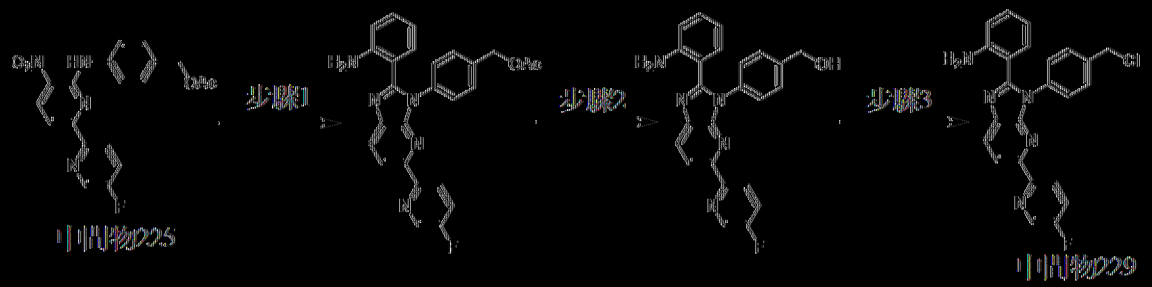
步驟3：(4-(5-(5-氟吡啶-2-基)-2-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

向乙酸4-(5-(5-氟吡啶-2-基)-2-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(700 mg，1.59 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (661 mg，4.78 mmol)、MeOH (5 mL)及H_2O (5 mL)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (30 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(60 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之(4-(5-(5-氟吡啶-2-基)-2-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(360 mg，粗物質)。MS: m/z = 398.1 $[M + H]^+$。

步驟4：3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-2-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

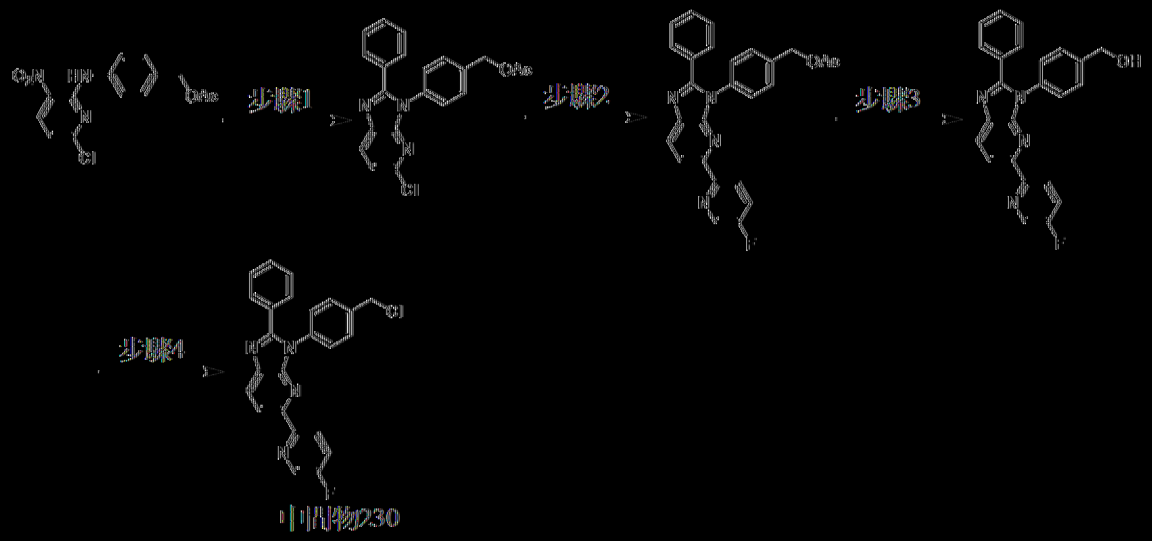
向(4-(5-(5-氟吡啶-2-基)-2-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(360 mg，508 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (1 mL)。在40℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-2-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(中間物228，410 mg，HCl鹽，粗物質)。MS: m/z = 416.0 [M+H]+。

[0375] 中間物229：2-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)苯胺



以類似於中間物226之方式製備中間物229。MS: m/z = 430.0 [M+H]+。

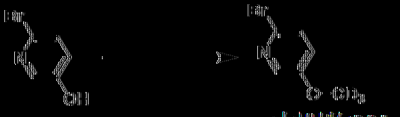
[0376] 中間物230：3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-2-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶



以類似於中間物228之方式製備中間物230。MS: m/z = 415.1 [M+

H]⁺。

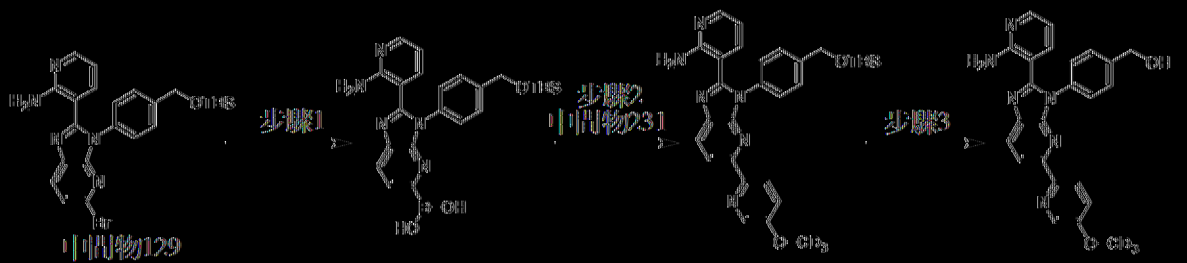
[0377] 中間物231：2-溴-5-(甲氧基-d_3)吡啶



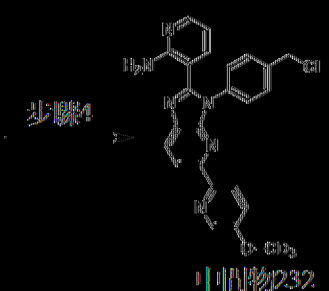
中間物231

在0℃下，向6-溴吡啶-3-醇(1 g，5.8 mmol)、CD_3OD (1.2 g，34.5 mmol)及PPh_3 (1.7 g，6.3 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加DIAD (1.4 mg，6.9 mmol)。在25℃下攪拌混合物4 h。混合物用H_2O (50 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在矽膠急驟層析(溶離劑0%~15% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色油狀之2-溴-5-(甲氧基-d_3)吡啶(中間物231，1 g，產率：84%)。MS: m/z = 190.1, 192.1 [M + H]⁺。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.12 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H)。

[0378] 中間物232：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-(甲氧基-d3)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



中間物129

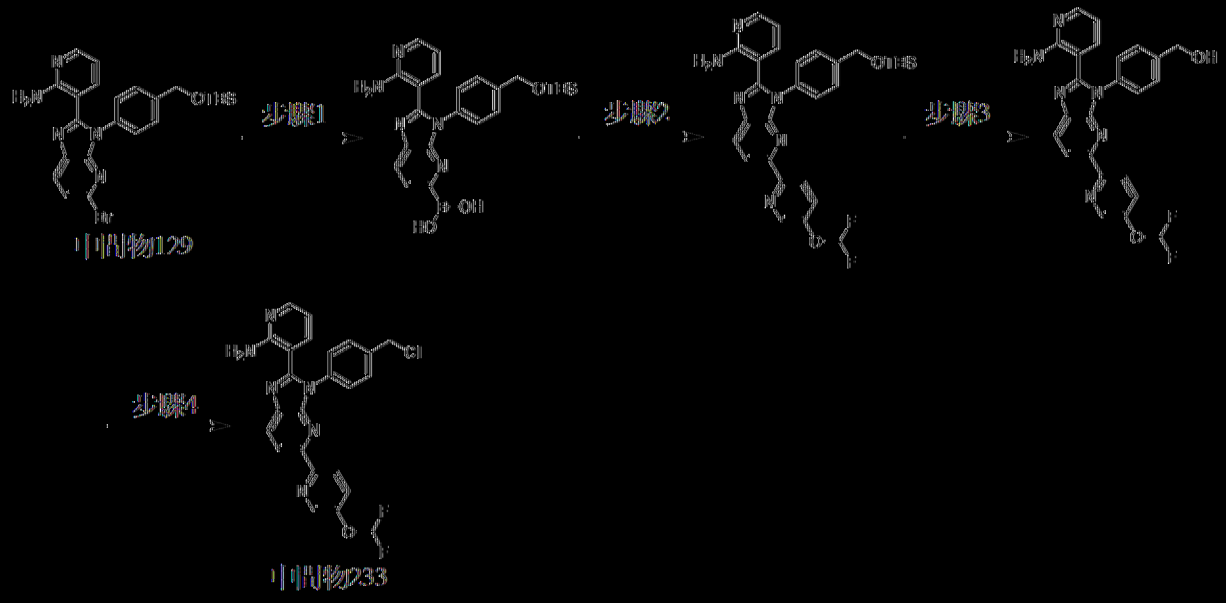


中間物232

以類似於中間物215之方式製備中間物232。MS: m/z = 446.0 [M +

H]+。D%：3D：99.7%。

[0379] 中間物233：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基)二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)硼酸

將中間物129 (1 g，1.96 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (995 mg，3.92 mmol)、KOAc (577 mg，5.88 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (143 mg，196 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在90℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。獲得呈黑色液體狀之(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基)二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)硼酸，其不經處理及純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 476.2 [M + H]+。

步驟2：3-(3-(4-(((三級丁基)二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

將(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基)二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)硼酸(470 mg，989 μmol)、2-溴-5-(二

氟甲氧基)吡啶(266 mg，1.19 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (72.3 mg，98.9 μmol)及Cs_2CO_3 (966 mg，2.97 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在90℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。將反應混合物倒入H_2O (15 mL)中且用EtOAc (15 mL×3)萃取。將合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~56% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈棕色固體狀之3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(210 mg，產率：兩個步驟37%)。MS: m/z = 575.2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 4H), 7.41 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.34 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.12 (s, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -82.487。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

向3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(210 mg，365 μmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加TBAF (1 mL，1 M於THF中)。在25℃下攪拌混合物0.3 h。將反應混合物倒入H_2O (15 mL)中且用EtOAc (15 mL×3)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈棕色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(101 mg，粗物質)。MS:

m/z：461.1 [M + H]+。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(101 mg，219 μmol)於CH_2Cl_2 (4 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (1 mL)。在25℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈棕色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物233，115 mg，HCl鹽)。MS: m/z：479.1 [M + H]+。

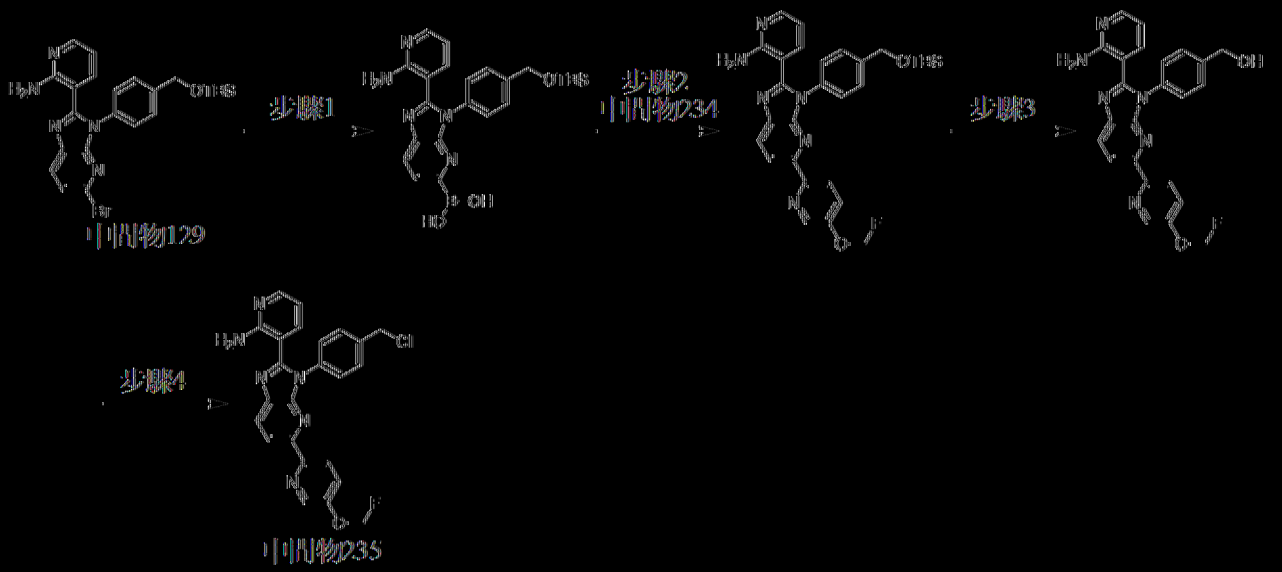
[0380] 中間物234：2-溴-5-(氟甲氧基)吡啶



中間物234

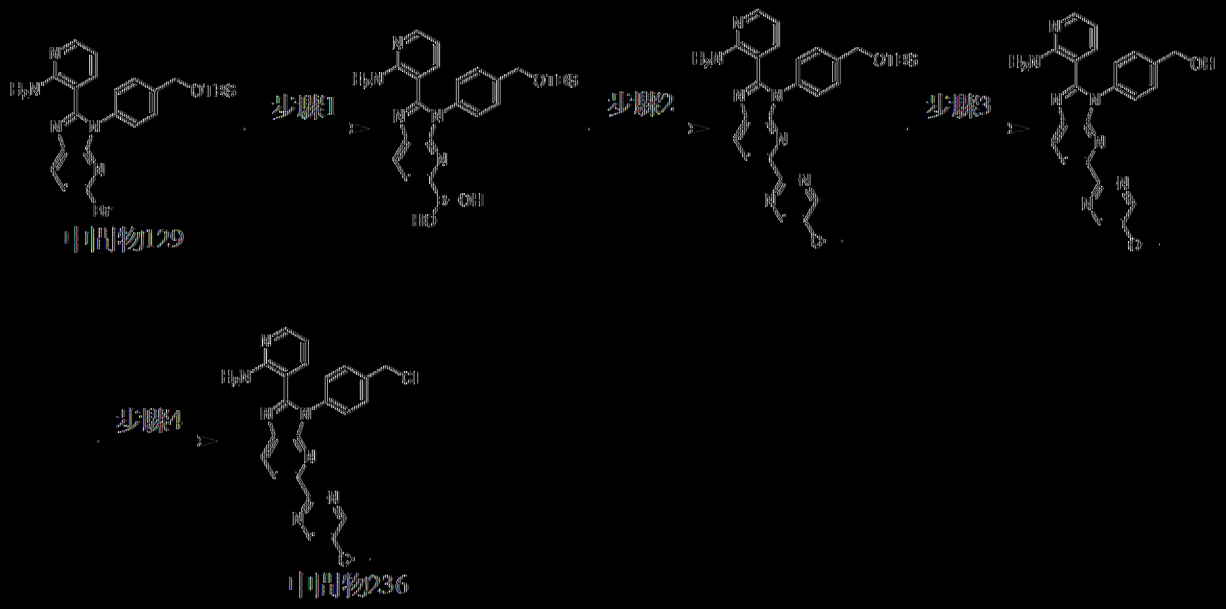
在0℃下，向6-溴吡啶-3-醇(1 g，5.8 mmol)及K_2CO_3 (2.4 g，17.2 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加溴氟甲烷(974 mg，8.6 mmol)。在0℃下攪拌混合物2 h。混合物用H_2O (50 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在矽膠上藉由急驟層析(溶離劑0%~15% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色油狀之2-溴-5-(氟甲氧基)吡啶(中間物234，1 g，產率：84%)。MS: m/z：205.7, 207.7 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 5.93 (d, *J* = 53.6 Hz, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -152.27。

[0381] 中間物235：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-(氟甲氧基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



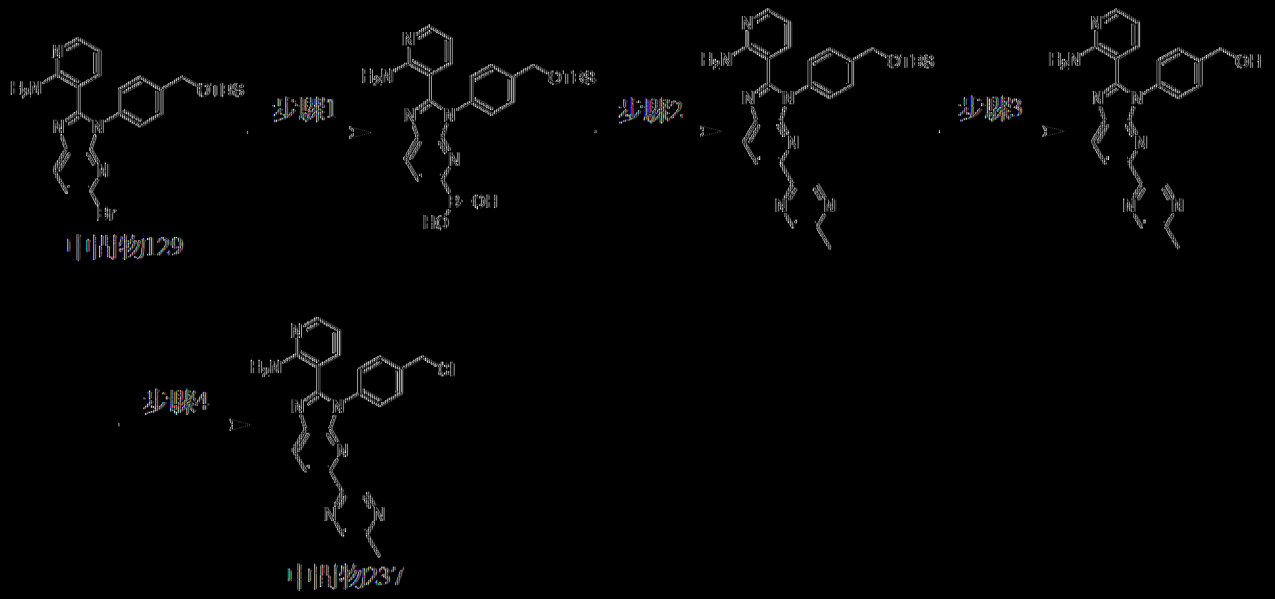
以類似於中間物215之方式製備中間物235。MS: m/z = 460.9 [M + H]+。

[0382] 中間物236：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



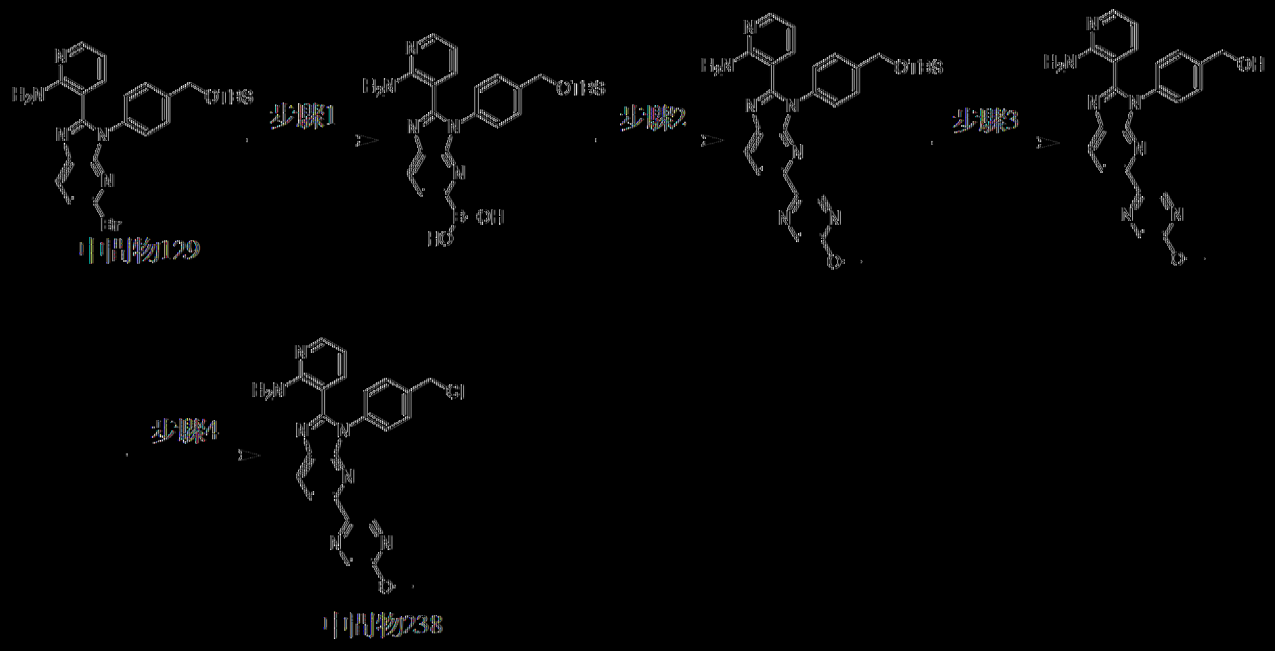
以類似於中間物215之方式製備中間物236。MS: m/z = 444.1 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.96 (s, 2H), 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 7.2, 6.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.16 (s, 3H)。

[0383] 中間物237：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-甲基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



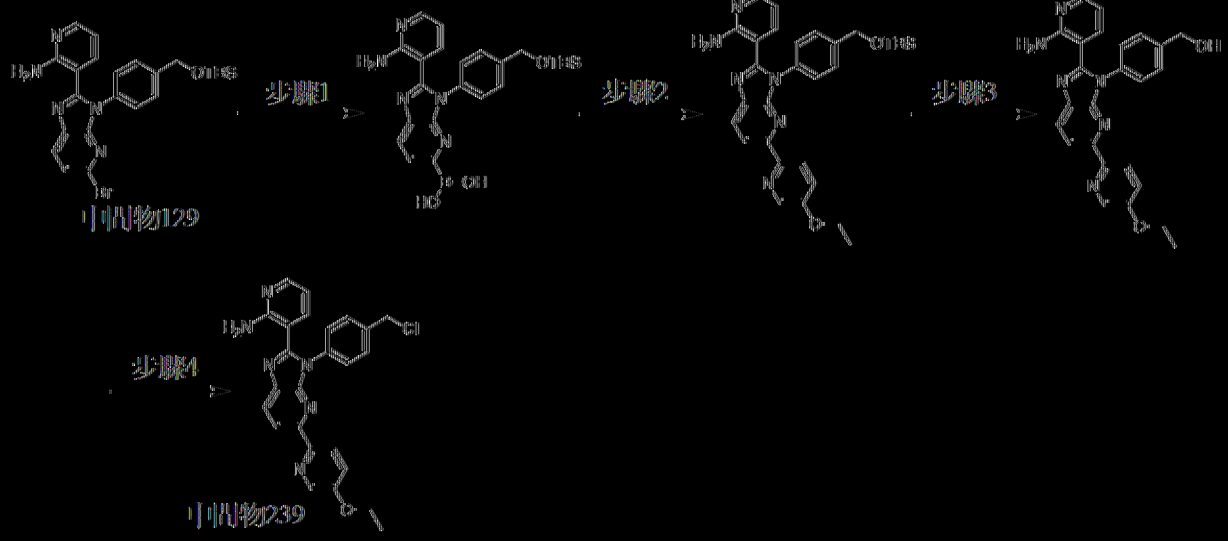
以類似於中間物215之方式製備中間物237。MS: m/z = 428.1 [M+H]+。

[0384] 中間物238：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



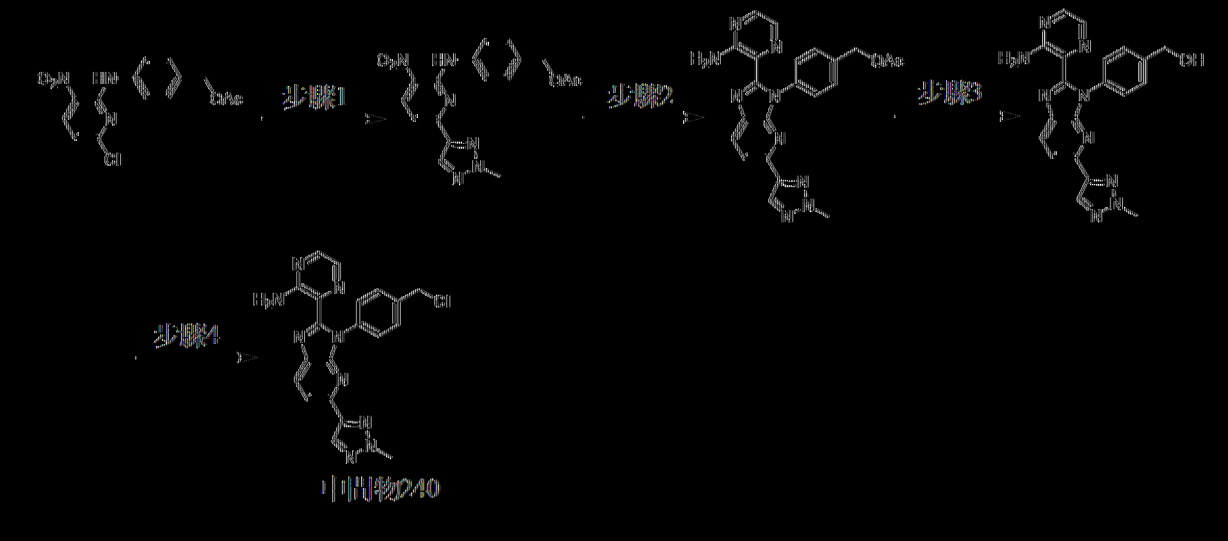
以類似於中間物215之方式製備中間物238。MS: m/z = 444.1 [M+H]+。

[0385] 中間物239：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-乙氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



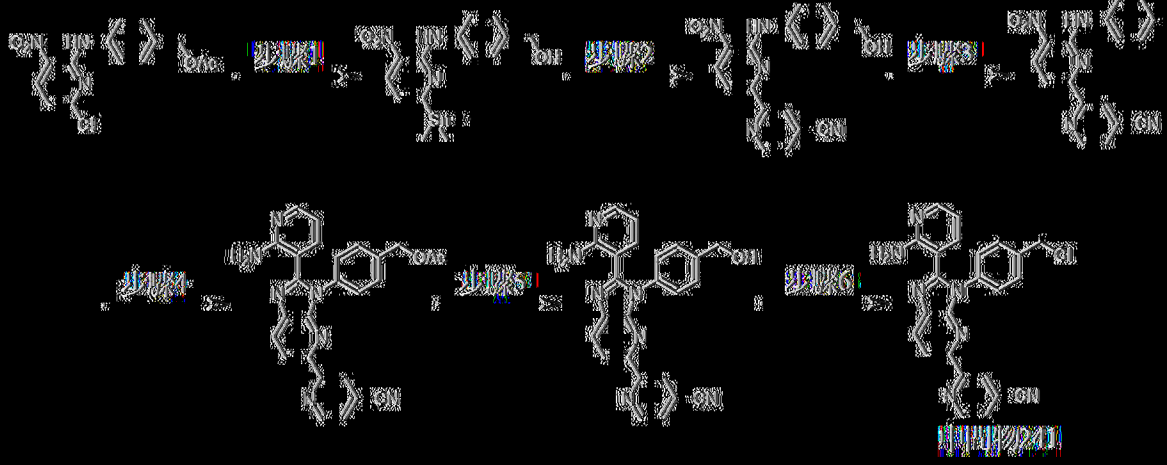
以類似於中間物215之方式製備中間物239。MS: m/z = 457.0 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.73 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

[0386] 中間物240：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物197之方式製備中間物240。MS: m/z = 418.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.22 (s, 3H)。

[0387] 中間物241：2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)異菸鹼甲腈



步驟1：(4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

將乙酸4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(詳細程序參見中間物178，5 g，15.5 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (1.8 g，1.55 mmol)及1,1,1,2,2,2-六甲基二錫烷(14.4 g，44 mmol)於1,4-二㗁烷(50 mL)中之溶液脫氣且用N_2吹掃三次。在125℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2 h。獲得呈黑色液體狀之(4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇，其不經處理及純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 409.9 [M + H]+。

步驟2：6'-((4-(羥甲基)苯基)胺基)-5'-硝基-[2,2'-二吡啶]-4-甲腈

將(4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(6.34 g，15.5 mmol)、2-溴異菸鹼甲腈(2.84 g，15.5 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (1.79 g，1.55 mmol)於1,4-二㗁烷(100 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在

100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。在減壓下濃縮反應物。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑5~100% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黑色固體狀之6'-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-5'-硝基-[2,2'-二吡啶]-4-甲腈(1.4 g，產率：兩個步驟28%)。MS: m/z = 348.0 $[M + H]^+$。

步驟3：乙酸4-((4'-氰基-5-硝基-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酯

向6'-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-5'-硝基-[2,2'-二吡啶]-4-甲腈(1.3 g，3.74 mmol)於CH_2Cl_2 (15 mL)中之溶液中添加TEA (1.14 g，11.2 mmol)、DMAP (45.7 mg，374 μmol)及Ac_2O (573 mg，5.61 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (30 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (30 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑10~30% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黑色固體狀之乙酸4-((4'-氰基-5-硝基-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酯(1.4 g，產率：40%)。MS: m/z = 390.0 $[M + H]^+$。

步驟4：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氰基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-((4'-氰基-5-硝基-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酯(1.2 g，3.08 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (2.38 g，12.3 mmol，90%純度)及2-胺基菸醛(452 mg，3.70 mmol)。在100℃下攪拌混合物2 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (30 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑10%~70% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺

基吡啶-3-基)-5-(4-氰基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(80 mg，產率：5.6%)。MS: m/z = 462.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.55 - 8.52 (m, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.47 - 7.44 (m, 3H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.66 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.20 (s, 3H)。

步驟5：2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)異菸鹼甲腈

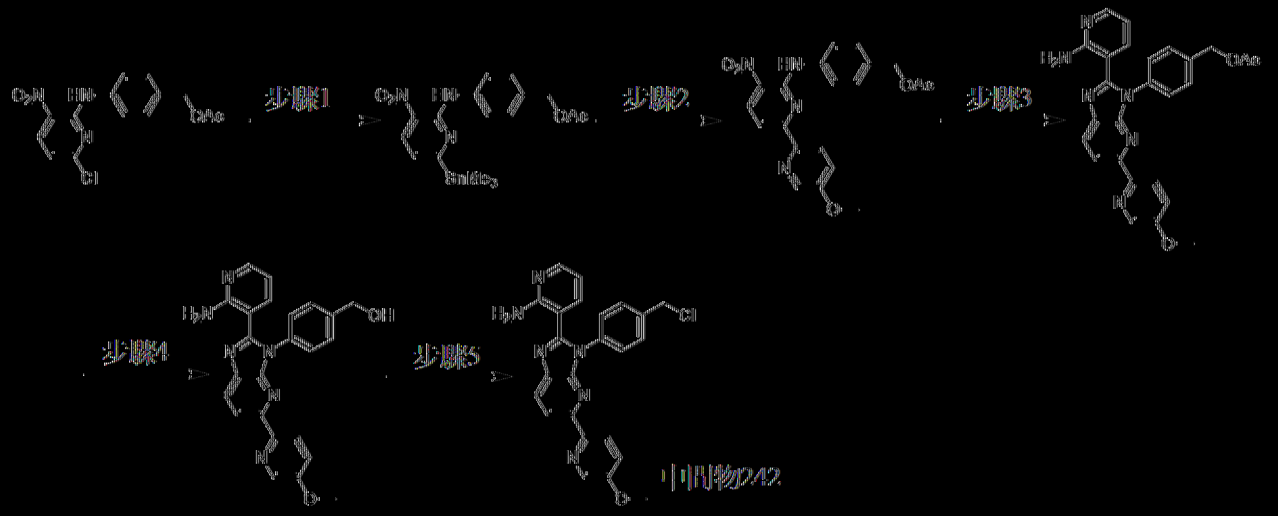
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氰基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(80 mg，173 μmol)於THF (2 mL)、MeOH (2 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (71.9 mg，520 μmol)。在25℃下攪拌混合物2 h。反應混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)異菸鹼甲腈(60 mg)。MS: m/z = 420.0 $[M + H]^+$。

步驟6：2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)異菸鹼甲腈

向2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)異菸鹼甲腈(60 mg，143 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (51.1 mg，429 μmol)。在40℃下攪拌混合物0.4 h。在減壓下濃縮反應物，得到2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)異菸鹼甲腈(中間物241，67.9 mg，HCl鹽)，其以黃色

固體形式獲得。MS: m/z = 437.9 [M + H]+。

[0388] 中間物242：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：乙酸4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

將乙酸4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(詳細程序參見中間物178，5 g，15.5 mmol)、$(Me_3Sn)_2$ (10.8 g，33.0 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (287 mg，277 μmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在90℃下在N_2氛圍下攪拌混合物3 h。獲得呈黑棕色液體狀之乙酸4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酯。液體直接用於下一步驟中。MS: m/z = 451.9 [M + H]+。

步驟2：乙酸4-((5'-甲氧基-5-硝基-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酯

將乙酸4-((3-硝基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(6.99 g，15.5 mmol)、2-溴-5-甲氧基吡啶(2.92 g，15.5 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (115 mg，311 μmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物50 h。混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在矽膠急驟層析(溶離劑0~19%

EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈橙紅色固體狀之乙酸4-((5'-甲氧基-5-硝基-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酯(560 mg，產率：兩個步驟5.8%)。MS: m/z = 395.1 $[M + H]^+$。

步驟3：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

將乙酸4-((5'-甲氧基-5-硝基-[2,2'-二吡啶]-6-基)胺基)苯甲酯(560 mg，1.42 mmol)、2-胺基菸醛(208 mg，1.70 mmol)、$Na_2S_2O_4$ (989 mg，5.68 mmol)於DMSO (5 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物3 h。反應混合物用H_2O (500 mL)稀釋且用EtOAc (500 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~43% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(200 mg，產率：21%)。MS: m/z = 467.1 $[M + H]^+$。

步驟4：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

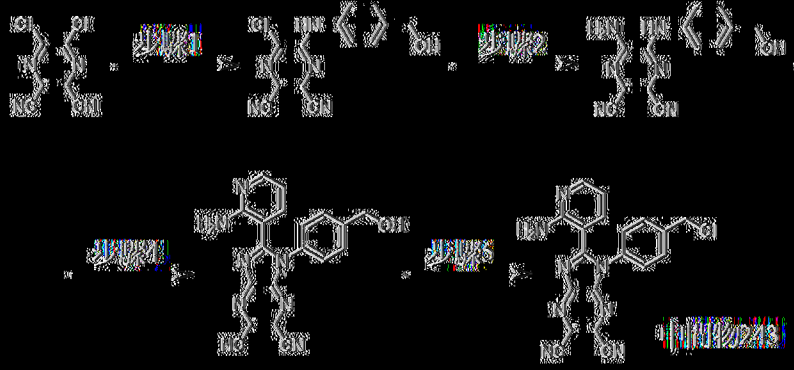
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(200 mg，429 μmol)於THF (1 mL)、MeOH (1 mL)及H_2O (0.5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (178 mg，1.29 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈淡黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(160 mg)。MS: m/z = 425.1

[M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氘仿-*d*) δ 8.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.73 – 8.54 (m, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.95 – 7.83 (m, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.65 – 7.53 (m, 3H), 7.22 – 7.11 (m, 1H), 6.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.08 (s, 3H)。

步驟5：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(160 mg，377 μmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (51.1 mg，429 μmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物242，160 mg，HCl鹽)。MS: m/z = 443.1 [M + H]+。

[0389] 中間物243：2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5,6-二甲腈



步驟1：5-氯-6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)吡啶-2,3-二甲腈

在冰浴下，向5,6-二氯吡啶-2,3-二甲腈(10 g，50.3 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中緩慢逐滴添加含(4-胺基苯基)甲醇(12.4 g，101 mmol)之THF (100 mL)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在0℃下在N_2下攪拌3 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之5-

氯-6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)吡啡-2,3-二甲腈(13.2 g，產率：90%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.27 (br s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H)。

步驟2：5-胺基-6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)吡啡-2,3-二甲腈

在0℃下在NH_3氛圍下，將5-氯-6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)吡啡-2,3-二甲腈(13 g，45.5 mmol)於DMF (150 mL)中之溶液攪拌0.5 h。用H_2O (500 mL)淬滅反應混合物且過濾。在減壓下乾燥濾餅，得到呈黃色固體狀之5-胺基-6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)吡啡-2,3-二甲腈(10.7 g，產率：85%)。MS: m/z = 267.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.22 (br s, 1H), 8.02 - 7.81 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.17 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。

步驟3：5-胺基-6-((4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)胺基)吡啡-2,3-二甲腈

向5-胺基-6-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)吡啡-2,3-二甲腈(1 g，3.76 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加TBSCl (679 mg，4.51 mmol)、TEA (1.57 mL，11.3 mmol)及DMAP (45.9 mg，376 μmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在25℃下在N_2下攪拌1 h。將反應混合物用CH_2Cl_2 (100 mL)稀釋，用鹽水(100 mL×2)洗滌，分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(MeOH/CH_2Cl_2=1%至10%)純化之後，獲得呈紅色固體狀之5-胺基-6-((4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)胺基)吡啡-2,3-二甲腈(680 mg，產率：47%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) 9.33 (br s, 1H), 7.99 (br s, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

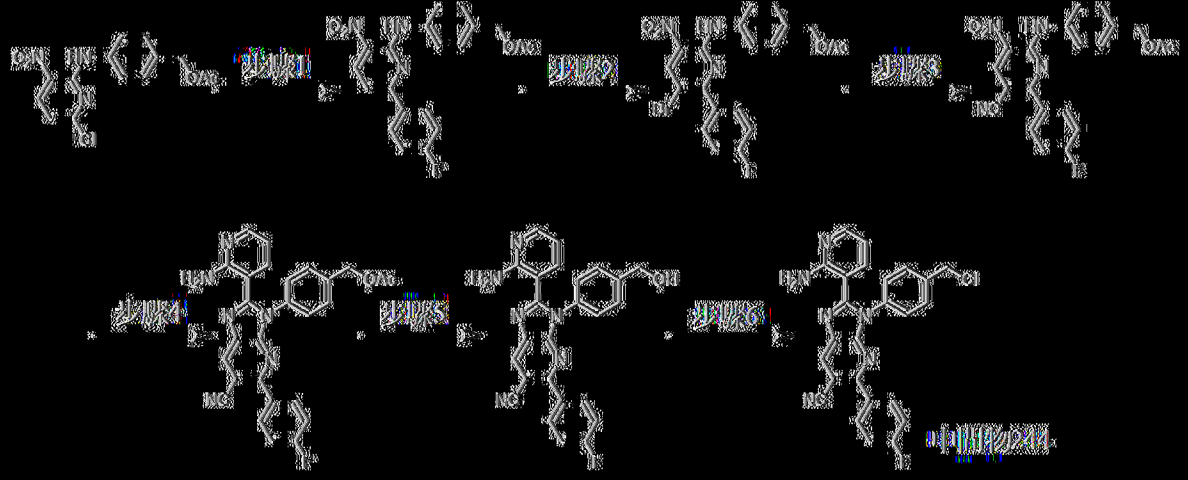
步驟4：2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(羥基甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-5,6-二甲腈

向5-胺基-6-((4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)胺基)吡啡-2,3-二甲腈(1.5 g，3.94 mmol)於DMSO (100 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (2.06 g，11.8 mmol)及2-胺基菸醛(481 mg，3.94 mmol)。將混合物脫氣，用N_2吹掃三次，且在100℃下在N_2下攪拌2 h。用CH_2Cl_2 (500 mL)稀釋反應混合物且過濾。將濾液用鹽水(300 mL×3)洗滌，分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(乙酸乙酯/石油醚=1%至100%)純化之後，獲得呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(羥基甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-5,6-二甲腈(366 mg，產率：23%)。MS: m/z = 369.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.13 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (br s, 2H), 6.49 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.39 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H)。

步驟5：2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-5,6-二甲腈

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(羥基甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-5,6-二甲腈(366 mg，894 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中逐滴添加$SOCl_2$ (649 μL，8.94 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在25℃下在N_2下攪拌1 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-5,6-二甲腈(中間物243，379 mg，粗物質，HCl鹽)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 387.1 $[M+H]^+$。

[0390] 中間物244：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈



步驟1：乙酸4-((6-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

將乙酸4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(詳細程序參見中間物178，500 mg，1.55 mmol)、(4-氟苯基)硼酸(217 mg，1.55 mmol)、Cs_2CO_3 (1.52 g，4.66 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (114 mg，155 μmol)於1,4-二㗁烷(10 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次。在80℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。將混合物過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑10%~20% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((6-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(300 mg，產率：48%)。MS: m/z = 381.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 2.08 (s, 3H)。

步驟2：乙酸4-((5-溴-6-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

向乙酸4-((6-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(100 mg，262 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加NBS (51.3 mg，288 μmol)。在25℃下攪拌混合物2 h。在0℃下，將混合物倒入水(10 mL)中且過濾。使固體乾

燥且藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：65%-85% B，歷經11 min)純化，得到呈紅色固體狀之乙酸4-((5-溴-6-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(100 mg，產率：41%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 2.05 (s, 3H)。

步驟3：乙酸4-((5-氰基-6-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

將乙酸4-((5-溴-6-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(1.7 g，3.69 mmol)及CuCN (1.65 g，18.5 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物脫氣且用N2吹掃三次。在140℃下在N_2氛圍下攪拌混合物3 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑5%~15% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((5-氰基-6-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(1.02 g，產率：68%)。MS: m/z = 406.9 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 2.08 (s, 3H)。

步驟4：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氰基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-((5-氰基-6-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(950 mg，2.34 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (1.85 g，9.35 mmol，88%純度)及2-胺基菸醛(343 mg，2.81 mmol)。在100℃下攪拌混合物4 h。反應混合物在25℃下用H_2O (30 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (30 mL)稀

釋，且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑20%~40% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氰基-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(300 mg，產率：27%)。MS: m/z = 479.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.44 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (br s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)。

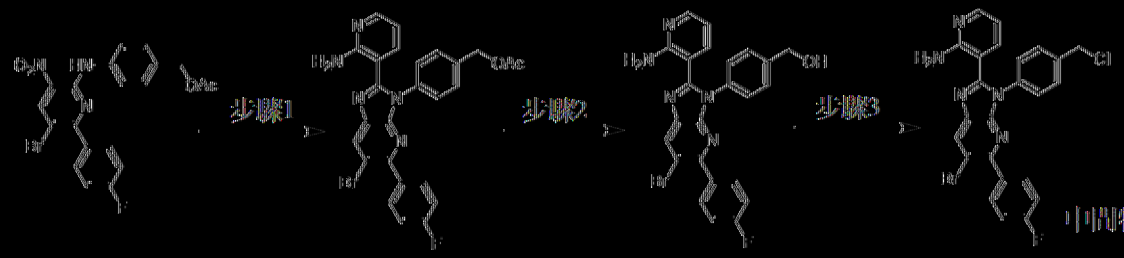
步驟5：2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈

向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氰基-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(290 mg，606 μmol)於THF (5 mL)、MeOH (5 mL)及H_2O (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (251 mg，1.82 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (10 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (10 mL)稀釋，且用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(270 mg)。MS: m/z = 437.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 4H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.27 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (br s, 2H), 6.44 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)。

步驟6：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈

在0℃下，向2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(270 mg，619 μmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (221 mg，1.86 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.3 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(中間物244，304 mg，HCl鹽)。MS: m/z = 455.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.76 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 1H), 4.76 (s, 2H)。

[0391] 中間物245：3-(6-溴-3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-溴-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-((5-溴-6-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(詳細程序參見中間物244，1 g，2.17 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (1.72 g，8.69 mmol，88%純度)及2-胺基菸醛(318 mg，2.61 mmol)。在100℃下攪拌混合物4 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (50 mL)稀釋，且用CH_2Cl_2 (25 mL×2)萃取。將合併之有

機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑30%~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-溴-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(280 mg，產率：24%)。MS: m/z = 531.9, 533.9 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 4H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (br s, 2H), 6.44 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.09 (s, 3H)。

步驟2：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-溴-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-溴-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(240 mg，451 μmol)於THF (2 mL)、MeOH (2 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (187 mg，1.35 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (20 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (20 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (25 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-溴-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(240 mg)。MS: m/z = 490.0, 492.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* =4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 4H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.42 (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 5.32 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H)。

步驟3：3-(6-溴-3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]

吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在0℃下，向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-溴-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(240 mg，489 μmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (175 mg，1.47 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.3 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之3-(6-溴-3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物245，266 mg，HCl鹽)。MS: m/z = 508.0, 509.8 $[M + H]^+$。

中間物246：2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-甲腈

步驟1：(4-((2-溴-5-硝基吡啶-4-基)胺基)苯基)甲醇

向2,4-二溴-5-硝基吡啶(4 g，14.2 mmol)於DMSO (50 mL)中之溶液中添加DIEA (5.50 g，42.6 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(1.75 g，14.2 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (500 mL)淬滅，用EtOAc (500 mL)稀釋，且用EtOAc (500 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(500 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之(4-((2-溴-5-硝基吡啶-4-基)胺基)苯基)甲醇(4.6 g，產率：88%)。MS: m/z = 323.9, 325.9 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.80 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 4.96 (s, 2H)。

步驟2：乙酸4-((2-溴-5-硝基吡啶-4-基)胺基)苯甲酯

向(4-((2-溴-5-硝基吡啶-4-基)胺基)苯基)甲醇(4.5 g，13.9 mmol)於CH_2Cl_2 (50 mL)中之溶液中添加DMAP (170 mg，1.39 mmol)、Ac_2O (1.42 g，13.9 mmol)及TEA (4.21 g，41.7 mmol)。在25℃下攪拌混合物1

h。反應混合物在25℃下用H_2O (100 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (50 mL)稀釋，且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~19% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((2-溴-5-硝基吡啶-4-基)胺基)苯甲酯(1.5 g，產率：29%)。MS: m/z = 365.9, 367.9 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.62 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)。

步驟3：乙酸4-((2-氰基-5-硝基吡啶-4-基)胺基)苯甲酯

將乙酸4-((2-溴-5-硝基吡啶-4-基)胺基)苯甲酯(1.5 g，4.10 mmol)、二氰化鋅(dicyanozinc) (2.28 g，19.4 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (473 mg，410 μmol)於DMF (15 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，隨後在80℃下在N_2氛圍下攪拌3 h。反應混合物在25℃下用H_2O (500 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (500 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑5%~15% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之乙酸4-((2-氰基-5-硝基吡啶-4-基)胺基)苯甲酯(1.1 g，產率：86%)。MS: m/z = 312.9 $[M + H]^+$。

步驟4：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氰基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-1-基)苯甲酯

向乙酸4-((2-氰基-5-硝基吡啶-4-基)胺基)苯甲酯(1 g，3.20 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (2.23 g，12.8 mmol，88%純度)及2-胺基菸醛(469 mg，3.84 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (300 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (300 mL)稀釋且用CH_2Cl_2

(300 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~27% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氰基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-1-基)苯甲酯(160 mg，產率：11%)。MS: m/z = 385.1 $[M + H]^+$。

步驟5：2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(羥基甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-甲腈

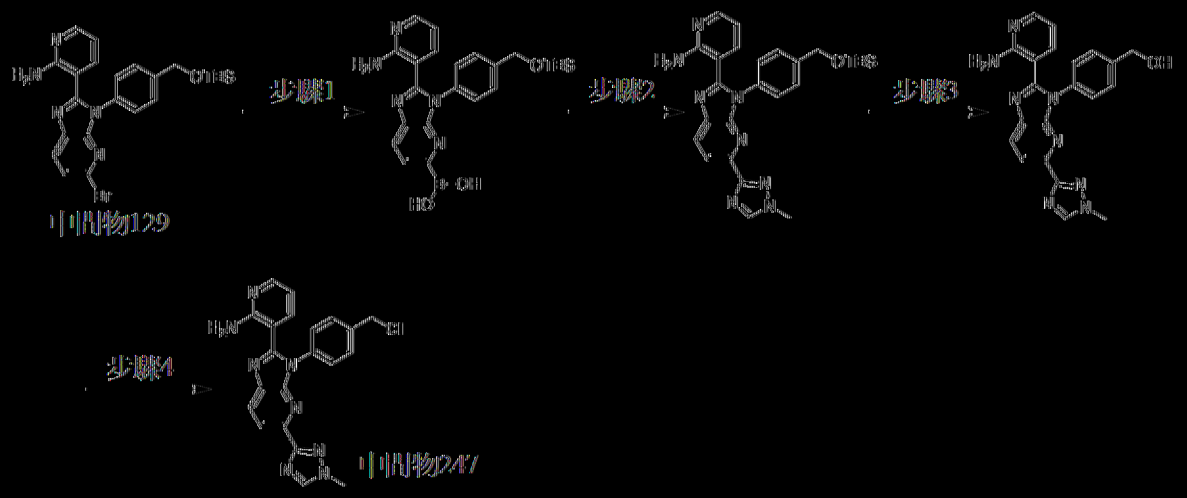
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氰基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-1-基)苯甲酯(160 mg，416 μmol)於THF (2 mL)、MeOH (2 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (173 mg，1.25 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈淡黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(羥基甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-甲腈(160 mg粗物質)。MS: m/z = 343.1 $[M + H]^+$。

步驟6：2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-甲腈

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(羥基甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-甲腈(160 mg，467 μmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (167 mg，1.40 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈淡黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-甲腈(中間物246，160 mg，HCl鹽)。MS: m/z = 361.0 $[M + H]^+$。

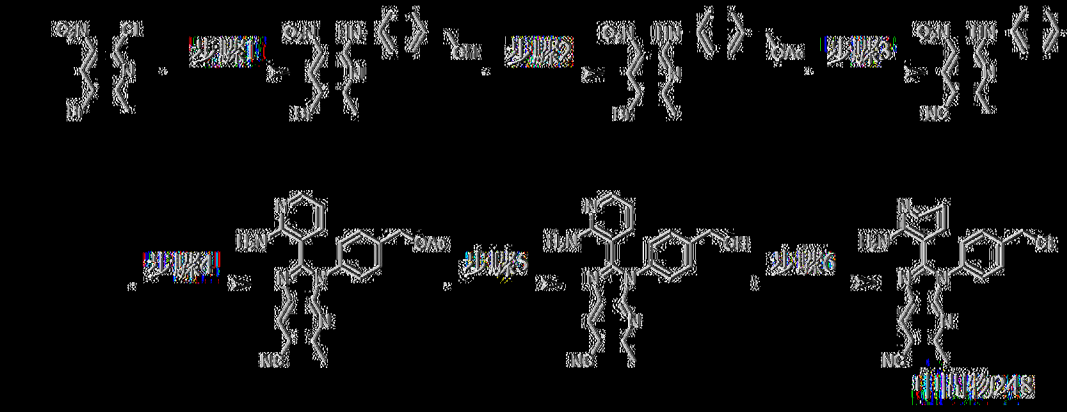
【0392】 中間物247：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三

啶-3-基)-3//-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物215之方式製備中間物247。MS: m/z = 417.1 [M+H]+。

[0393] 中間物248：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-5-甲基-3//-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈



步驟1：(4-((5-溴-6-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

向3-溴-6-氯-2-甲基-5-硝基吡啶(1 g，3.98 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加DIEA (1.54 g，11.9 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(490 mg，3.98 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (50 mL)稀釋，且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黑色固體狀之(4-((5-溴-6-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

(1.3 g)。MS: m/z = 337.8, 339.8 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.16 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H)。

步驟2：乙酸4-((5-溴-6-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

向(4-((5-溴-6-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(1.3 g，3.84 mmol)於CH_2Cl_2 (15 mL)中之溶液中添加DMAP (93.9 mg，769 μmol)、Ac_2O (589 mg，5.77 mmol)及TEA (1.17 g，11.5 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (25 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (50 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑1%~10% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈紅色固體狀之乙酸4-((5-溴-6-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(850 mg，產率：兩個步驟58%)。MS: m/z = 377.8, 379.8 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

步驟3：乙酸4-((5-氰基-6-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

將乙酸4-((5-溴-6-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(1 g，2.63 mmol)及CuCN (471 mg，5.26 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在140℃下在N_2氛圍下攪拌混合物3 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑5%~15% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀

之乙酸4-((5-氰基-6-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(480 mg，產率：56%)。MS: m/z = 326.9 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

步驟4：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氰基-5-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-((5-氰基-6-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(700 mg，2.15 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (1.70 g，8.58 mmol，88%純度)及2-胺基菸醛(314 mg，2.57 mmol)。在100℃下攪拌混合物6 h。反應混合物在25℃下用H_2O (30 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (30 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑20%~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氰基-5-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(200 mg，產率：23%)。MS: m/z = 399.0 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.82 (br s, 2H), 6.43 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

步驟5：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-5-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈

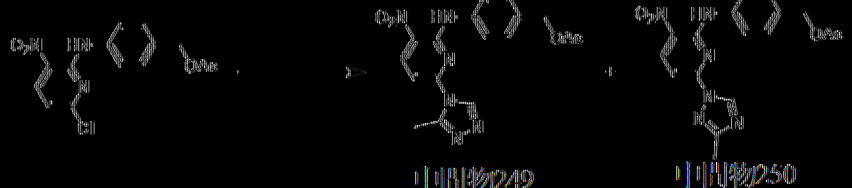
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氰基-5-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(180 mg，452 μmol)於THF (2 mL)及MeOH (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (187 mg，1.36 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合

物用H_2O (30 mL)稀釋，用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-5-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(170 mg)。MS: m/z = 357.0 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.35 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H)。

步驟6：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-5-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-5-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(170 mg，477 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (170 mg，1.43 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮反應物，獲得呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-5-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(中間物248，196 mg，HCl鹽)。MS: m/z = 375.0 [M + H]$^+$。

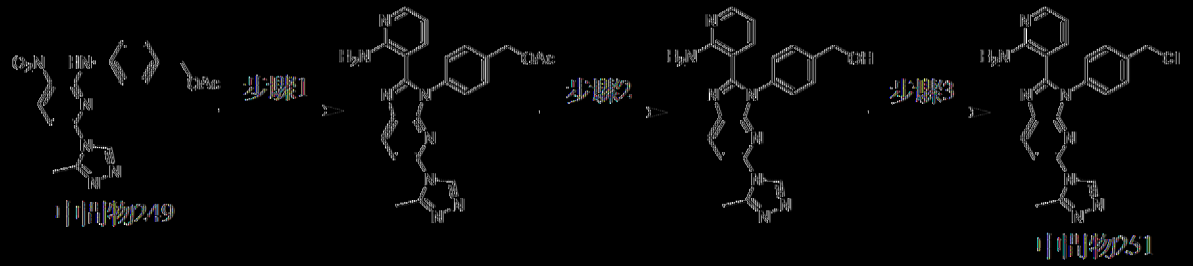
[0394] 中間物249及250：乙酸4-((6-(3-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯及乙酸4-((6-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯



向乙酸4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(詳細程序參見中間物178，3 g，9.33 mmol)及3-甲基-4*H*-1,2,4-三唑(929 mg，11.19 mmol)於

DMSO (30 mL)中之溶液中添加DIEA (4.87 mL)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋，用CH_2Cl_2 (200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 (250×70 mm，10 μm)；移動相：[水(HCl)－ACN]；梯度：32%-72% B，歷經28 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((6-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(中間物249，475 mg，產率：14%)。MS: m/z：369.1 [M+H]+ 1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.20 (br s, 1H), 8.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(中間物250，1.1 g，產率：32%)。MS: m/z：369.2 [M+H]+ 1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.25 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.4, 1H), 7.71 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.44(d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[0395] 中間物251：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

向中間物249 (400 mg，1.09 mmol)、2-胺基菸醛(146 mg，1.19

mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (869 mg，4.34 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。將反應混合物倒入H_2O (20 mL)中，用EtOAc (15 mL×3)萃取。將合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~69% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈灰色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(150 mg，產率：31%)。MS: m/z =441.3 $[M + H]^+$。

步驟2：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

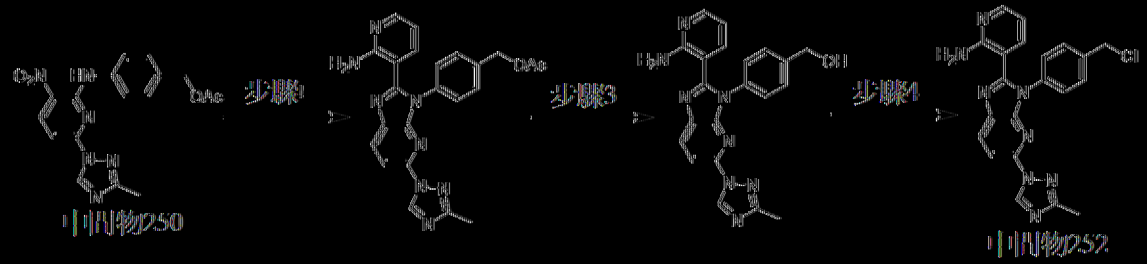
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(150 mg，341 μmol)於THF (1.5 mL)及MeOH (1.5 mL)中之混合物中添加含K_2CO_3 (94.1 mg，681 μmol)之H_2O (1 mL)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應混合物。殘餘物用H_2O (5 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×3)萃取。將有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈灰色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(145 mg)。MS: m/z = 399.2 $[M + H]^+$。

步驟3：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(3-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(145 mg，364 μmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (1 mL)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應混合物。獲得呈灰色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(3-甲基-4*H*-1,2,4-

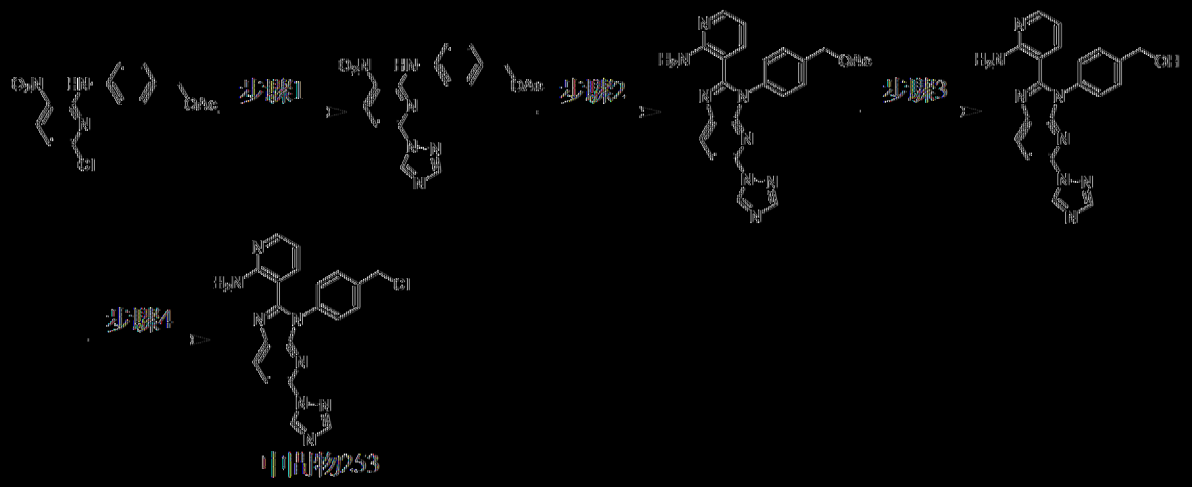
三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物251，166 mg)。MS: m/z = 417.1, 419.1 [M + H]+。

[0396] 中間物252：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



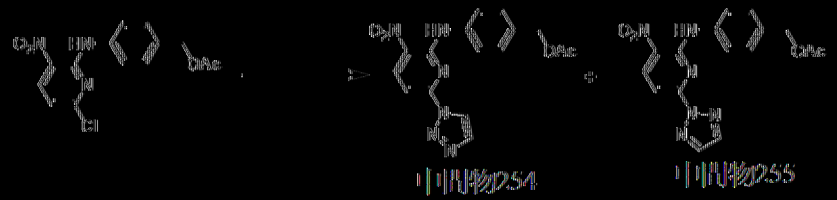
以類似於中間物251之方式製備中間物252。MS: m/z = 417.2, 419.2 [M + H]+。

[0397] 中間物253：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物220之方式製備中間物253。MS: m/z = 403.2, 405.1 [M + H]+。

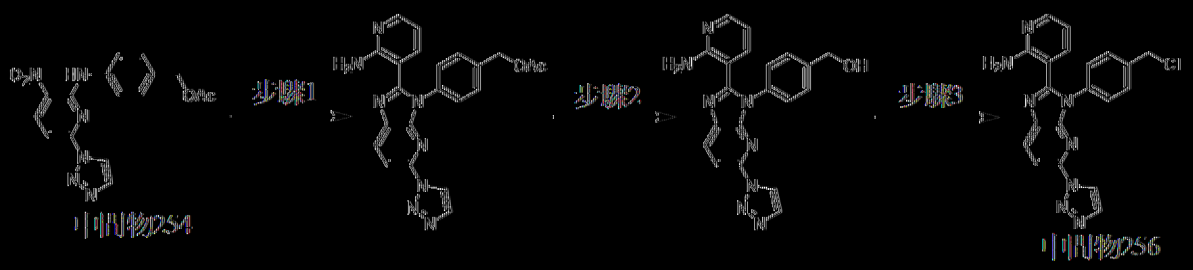
[0398] 中間物254及255：乙酸4-((3-硝基-6-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酯及乙酸4-((3-硝基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酯



中間物254　　中間物255

向乙酸4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(3 g，9.33 mmol)、1*H*-1,2,3-三唑(644 mg，9.33 mmol)於DMSO (30 mL)中之溶液中添加DIEA (4.87 mL，28.0 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次且在100℃下在N_2下攪拌2 h。反應混合物在25℃下用H_2O (100 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 (250×70 mm，15 μm)；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：35%-65% B，歷經22 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((3-硝基-6-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(中間物254，360 mg，產率10%)。MS: m/z = 355.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) 10.30 (br s, 1H), 8.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.38 – 8.32 (m, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)。獲得呈紅色固體狀之乙酸4-((3-硝基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(中間物255，840 mg，產率24%)。MS: m/z = 355.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) 10.52 (br s, 1H), 8.73 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 4H), 7.59 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 2.11 (s, 3H)。

[0399] 中間物256：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

向中間物254 (300 mg，847 μmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (442 mg，2.54 mmol)及2-胺基菸醛(114 mg，931 μmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次且在100℃下在N_2下攪拌16 h。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中。用CH_2Cl_2 (200 mL×2)萃取混合物。將合併之有機相用鹽水(100 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(乙酸乙酯/石油醚 50%至80%)純化之後，獲得呈橙色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(51 mg，產率13%)。MS: m/z = 427.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (br s, 2H), 6.45 - 6.35 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)。

步驟2：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

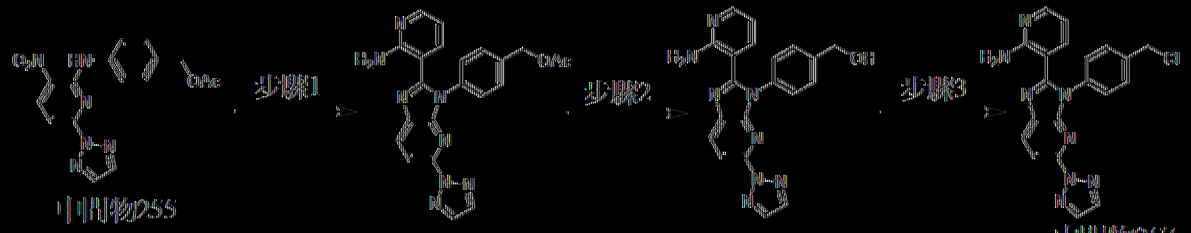
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(51 mg，120 μmol)於THF (0.5 mL)、H2O (0.5 mL)及MeOH (0.5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (33.1 mg，239 μmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次且在25℃下在N_2下攪拌0.5 h。將反應混合物

過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(46.0 mg，粗物質)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 385.2 [M+H]+。

步驟3：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

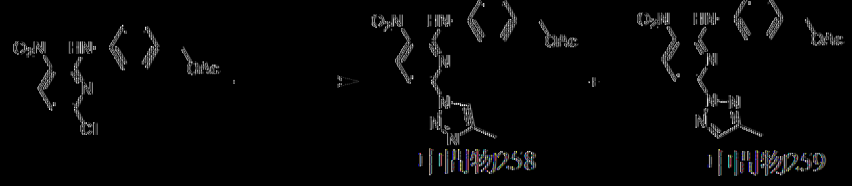
向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(46.0 mg，120 μmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (142 mg，1.20 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物256，48.2 mg，粗物質，HCl)，其用於下一步驟中。MS: m/z = 403.1 [M+H]+。

[0400] 中間物257：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物256之方式製備中間物257。MS: m/z = 403.1 [M+H]+。

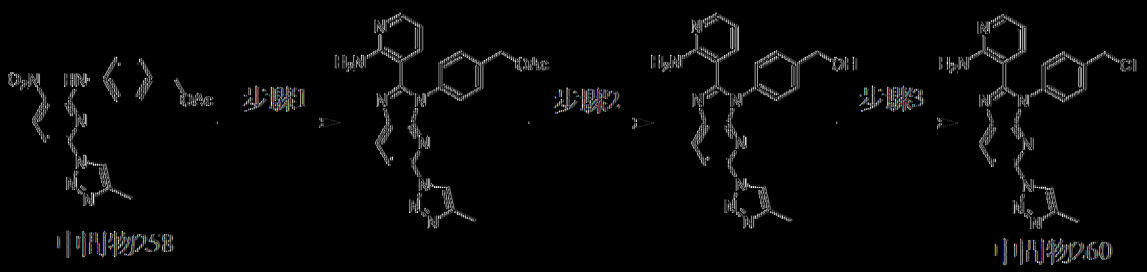
[0401] 中間物258及259：乙酸4-((6-(4-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯及乙酸4-((6-(4-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯



中間物258　　中間物259

向乙酸4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(詳細程序參見中間物178，3 g，9.33 mmol)及4-甲基-1*H*-1,2,3-三唑(775 mg，9.33 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加DIEA (3.62 g，28 mmol)。在80℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (100 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C_{18} 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：35%-65% B，歷經22 min)純化之後，獲得呈紅色固體狀之乙酸4-((6-(4-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(中間物258，720 mg，產率：20%)。MS: m/z = 391.2 $[M + Na]^+$。^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.23 – 8.21 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。獲得呈紅色固體狀之乙酸4-((6-(4-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(中間物259，1.4 g，產率：39%)。MS: m/z = 369.1 $[M + Na]^+$。^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

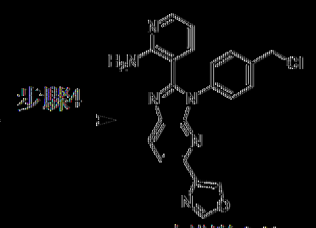
[0402] 中間物260：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物256之方式製備中間物260。MS: m/z : : 417.1, 419.1 [M + H]+。

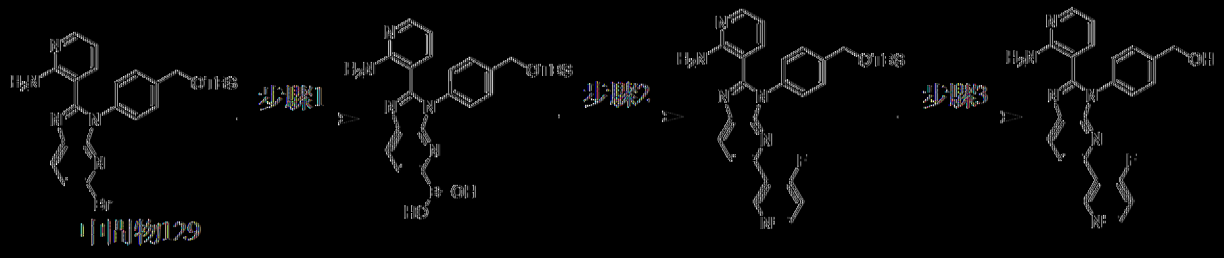
[0403] 中間物261：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

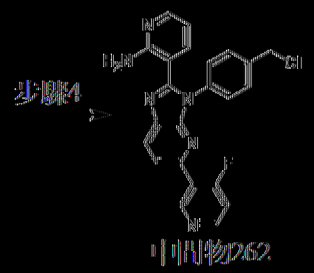




以類似於中間物215之方式製備中間物261。MS: m/z : : 403.0 [M + H]+。

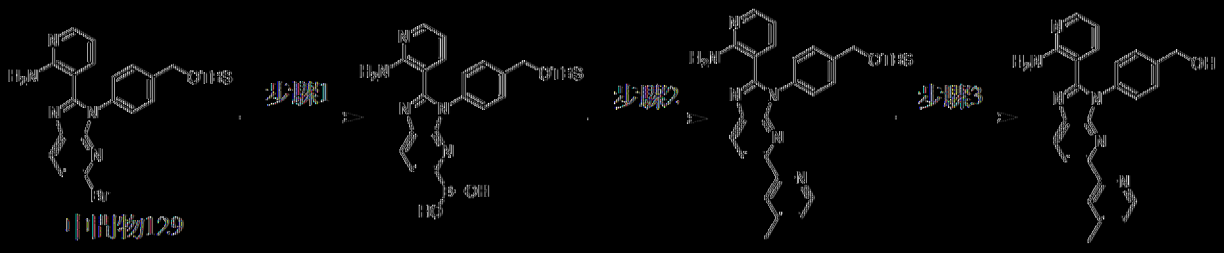
[0404] 中間物262：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氟吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

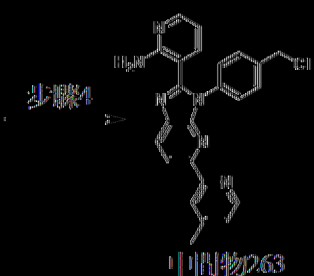




以類似於中間物215之方式製備中間物262。MS：m/z：431.1 [M+H]+。

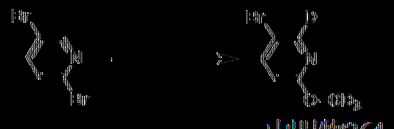
[0405] 中間物263：3-(3-(4-(氘甲基)苯基)-5-(4-甲基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺





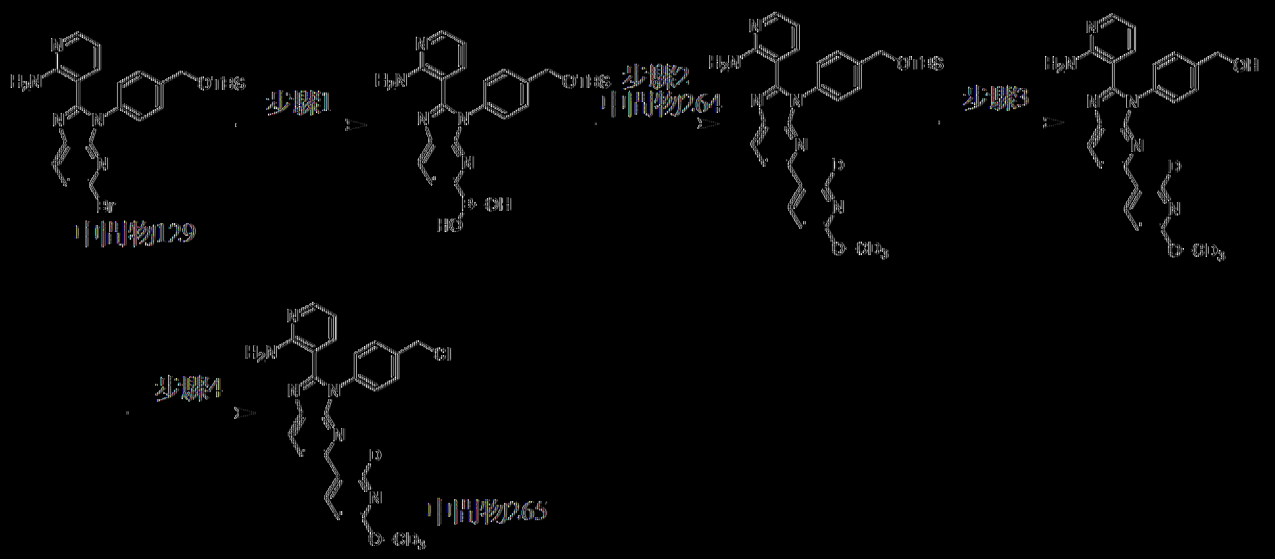
以類似於中間物215之方式製備中間物263。MS：m/z：427.2, 429.2 [M+H]+。

[0406] 中間物264：5-溴-2-(甲氧基-d3)吡啶-6-d



向2,5-二溴吡啶(1 g，4.22 mmol)於CD_3OD (10 mL)中之溶液中添加NaOH (338 mg，8.44 mmol)。在70℃下攪拌混合物2 h。反應混合物在25℃下用H_2O (20 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (25 mL×2)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮。在矽膠管柱層析(溶離劑0%~1% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈無色油狀之5-溴-2-(甲氧基-d3)吡啶-6-d (中間物264，600 mg，產率：74%)。MS: m/z = 190.9, 192.9 [M + H]+. D%: 3D% = 66.6%, 4D% = 33.4%. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H)。

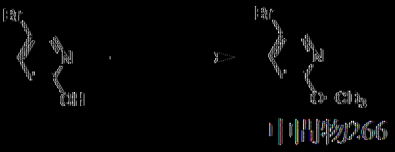
[040'] 中間物265：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-(甲氧基-d3)吡啶-3-基-2-d)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物215之方式製備中間物265。MS: m/z = 446.1 [M + H]+. D%: 3D% = 66.8%, 4D% = 32.9%. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.07 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 3H), 6.87 (dd, J = 7.6,

6.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H)。

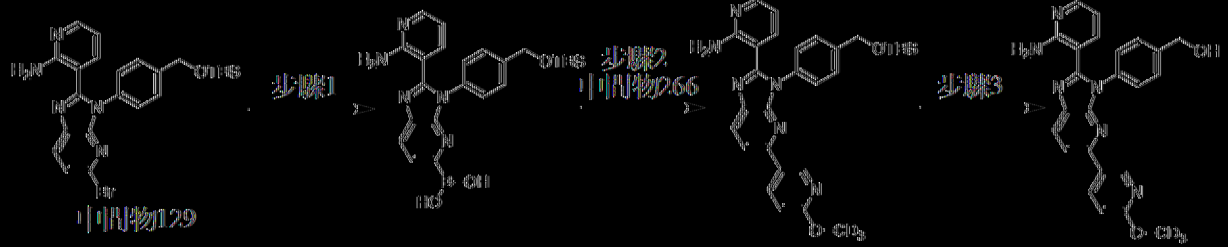
[0408] 中間物266：5-溴-2-(甲氧基-d_3)吡啶



中間物266

向5-溴吡啶-2-醇(1 g，5.75 mmol)及Ag_2CO_3 (1.11 g，4.02 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加CD_3I (979 mg，6.9 mmol)。在50℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~5% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈無色油狀之5-溴-2-(甲氧基-d_3)吡啶(中間物266，480 mg，產率：43%)。MS: m/z = 190.9, 192.9 $[M+H]^+$. 3D% = 100%. ^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

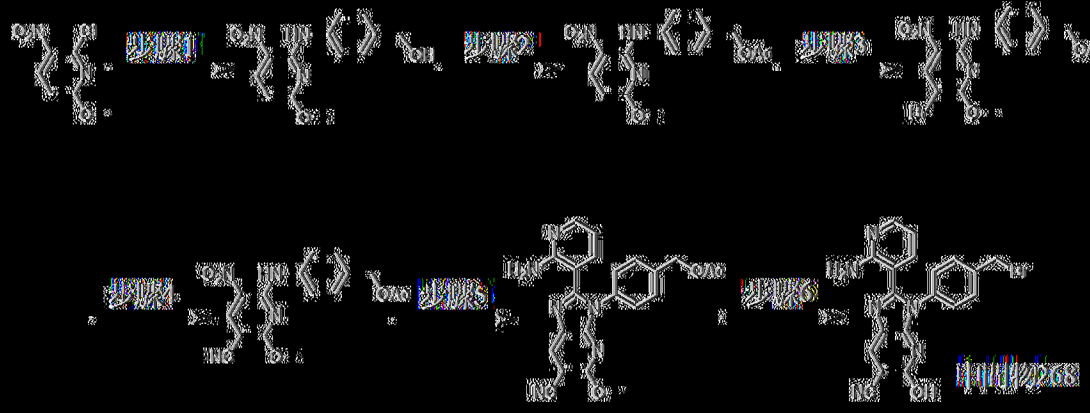
[0409] 中間物267：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-(甲氧基-d_3)吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



中間物267

以類似於中間物215之方式製備中間物267。MS: m/z = 446.1 $[M+H]^+$。

[0410] 中間物268：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(溴甲基)苯基)-5-溴基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈



步驟1：(4-((6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

在25℃下，向2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶(12 g，64 mmol)及DIEA (25 g，191 mmol)於DMSO (100 mL)中之溶液中添加(4-胺基苯基)甲醇(7.8 g，64 mmol)。在80℃下攪拌混合物12 h。混合物用H_2O (300 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黃色固體狀之(4-((6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(15 g，產率：79%)。MS: m/z = 275.8 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H)。

步驟2：乙酸4-((6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

在0℃下，向(4-((6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(15 g，54 mmol)、TEA (16 g，163 mmol)及DMAP (666 g，5.4 mmol)於CH_2Cl_2 (100 mL)中之溶液中添加乙酸酐(6.7 g，65 mmol)。在0℃下攪拌混合物2 h。混合物用H_2O (300 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將合併之

有機層用鹽水(200 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~40% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(16.5 g，產率：88%)。MS: m/z = 318.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

步驟3：乙酸4-((5-溴-6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

在25℃下，向乙酸4-((6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(12 g，38 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加NBS (8.0 g，45 mmol)。在90℃下攪拌混合物2 h。混合物用H_2O (300 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((5-溴-6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(14 g，粗物質)。MS: m/z =396.0, 397.8$[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

步驟4：乙酸4-((5-氰基-6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

在180℃下，將乙酸4-((5-溴-6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(5 g，12.6 μmol)及CuCN(5.6 g，63 mmol)於DMF(20 mL)中之混合物攪拌2 h。混合物用H_2O (200 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~15% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體

狀之乙酸4-((5-氰基-6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(3.3 g，產率：兩個步驟69%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

步驟5：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氰基-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

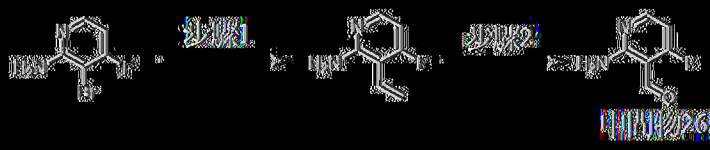
在25℃下，向乙酸4-((5-氰基-6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(1.2 g，3.5 mmol)於DMSO (50 mL)中之溶液中添加2-胺基菸醛(514 mg，4.2 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (2.4 g，14 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。將反應混合物倒入H_2O (200 mL)中且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~25% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氰基-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(400 mg，產率：24%)。MS: m/z = 414.9 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 4H), 7.20 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.43 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

步驟6：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(溴甲基)苯基)-5-羥基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲腈

向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氰基-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(400 mg，965 μmol)於DCE (10 mL)中之溶液中添加BBr_3 (4.8 mL，4.8 mmol，1 M於CH_2Cl_2中)。在80℃下攪拌混合物12 h。在25

℃下用H_2O (20 mL)淬滅反應混合物。用飽和$NaHCO_3$水溶液將混合物之pH調節至8。用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(30 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(溴甲基)苯基)-5-羥基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲腈(中間物268，350 mg，粗物質)。MS: m/z = 420.8, 422.7 $[M+H]^+$。

[0411] 中間物269：2-胺基-4-氟菸醛



步驟1：4-氟-3-乙烯基吡啶-2-胺

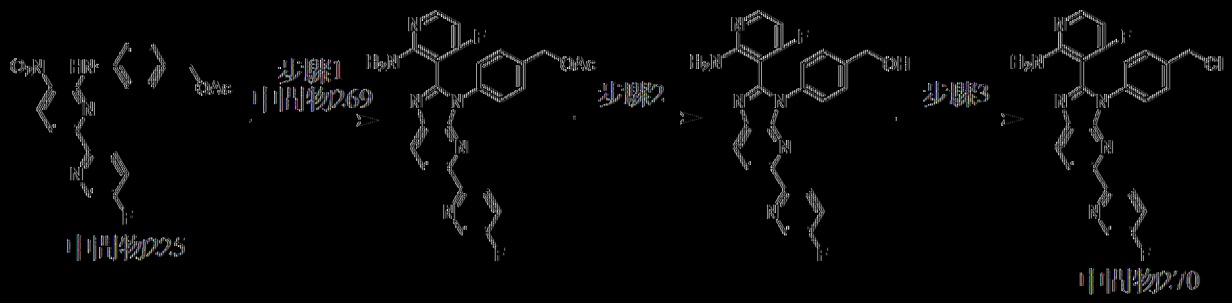
將3-溴-4-氟吡啶-2-胺(1 g，5.24 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.21 g，7.85 mmol)、Cs_2CO_3 (5.12 g，15.7 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (383 mg，524 μmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及H_2O (4 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在80℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~15% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色油狀之4-氟-3-乙烯基吡啶-2-胺(700 mg，產率：77%)。MS: m/z = 139.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.94 - 7.88 (m, 1H), 6.56 - 6.42 (m, 2H), 5.78 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.80 (br s, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ -106.82。

步驟2：2-胺基-4-氟菸醛

向4-氟-3-乙烯基吡啶-2-胺(700 mg，5.07 mmol)於H_2O (5 mL)及THF (15 mL)中之溶液中添加$NaIO_4$ (3.25 g，15.2 mmol)及$K_2OsO_4·2H_2O$

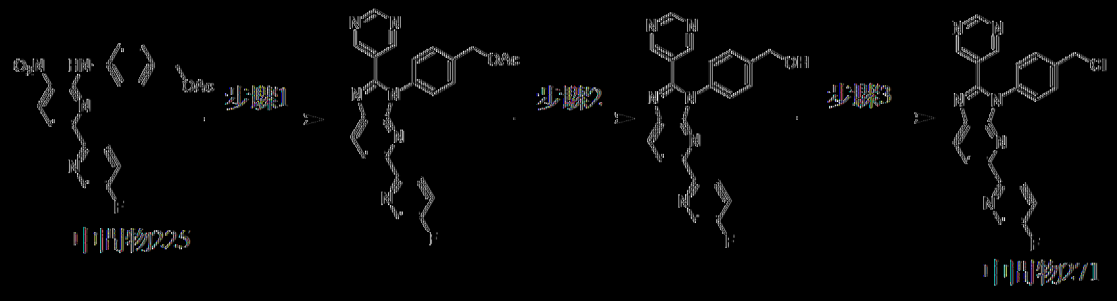
(560 mg，1.52 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用Na_2SO_3水溶液(50 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (30 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在矽膠矽膠層析(溶離劑5%~13% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈白色固體狀之2-胺基-4-氟苯醛(中間物269，275 mg，產率：38%)。MS: m/z = 141.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.96 (br s, 2H), 6.56 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H)。

[0412] 中間物270：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)-4-氟吡啶-2-胺



以類似於中間物226之方式製備中間物270。MS: m/z = 449.0 $[M+H]^+$。

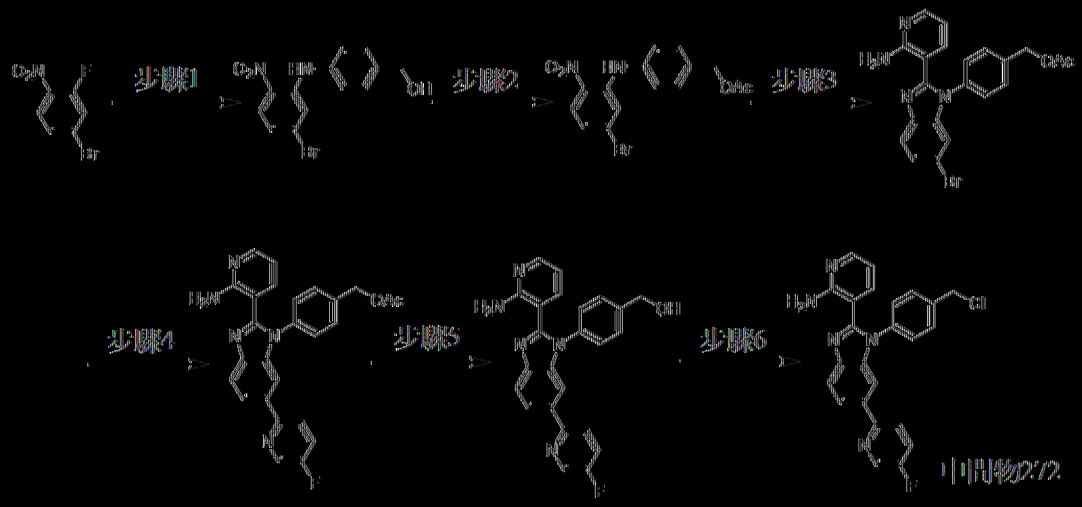
[0413] 中間物271：3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-2-(嘧啶-5-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶



以類似於中間物226之方式製備中間物271。MS: m/z = 417.1, 419.1 $[M+H]^+$。

[0414] 中間物272：3-(1-(4-(氯甲基)苯基)-6-(5-氟吡啶-2-基)-

1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(4-((5-溴-2-硝基苯基)胺基)苯基)甲醇

向4-溴-2-氟-1-硝基苯(9 g，40.91 mmol)於1,4-二㗁烷(100 mL)中之溶液中添加DIEA (15.86 g，122.73 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(5.04 g，40.91 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且在80℃下在N_2下攪拌16 h。反應混合物用H_2O (500 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (500 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 99/1至7/3)純化之後，獲得呈黃色固體狀之(4-((5-溴-2-硝基苯基)胺基)苯基)甲醇(3.1 g，產率：23%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 5.23 – 5.21 (m, 1H), 4.53 – 4.51 (m, 2H)。

步驟2：乙酸4-((5-溴-2-硝基苯基)胺基)苯甲酯

向(4-((5-溴-2-硝基苯基)胺基)苯基)甲醇(2.54 g，7.86 mmol)及TEA (2.39 g，25.6 mmol)於CH_2Cl_2 (30 mL)中之溶液中添加Ac_2O (802 mg，7.86 mmol)及DMAP (96.0 mg，786 μmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (500 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (500 mL×3)萃取。將合併之有

機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~15% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((5-溴-2-硝基苯基)胺基)苯甲酯(2.7 g，產率：92%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.41 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 - 7.15 (m, 3H), 6.80 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.05 (s, 3H)。

步驟3：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-溴-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酯

向乙酸4-((5-溴-2-硝基苯基)胺基)苯甲酯(2.7 g，7.39 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (5.12 g，29.6 mmol，87%純度)及2-胺基菸醛(1.08 g，8.87 mmol)。在100℃下攪拌混合物3 h。反應混合物用H_2O (500 mL)淬滅且用EtOAc (500 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~40% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-溴-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酯(1.1 g，產率：33%)。MS: m/z = 437.0, 438.9 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.05 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.35 (dd, *J* = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)。

步驟4：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-(5-氟吡啶-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酯

將乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-溴-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酯

(500 mg，1.14 mmol)、(5-氟吡啶-2-基)硼酸(483 mg，3.43 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (83.7 mg，114 μmol)、Cs_2CO_3 (1.12 g，3.43 mmol)及CuBr 65.6 mg，457 μmol)於1,4-二噁烷(7.5 mL)及H_2O (1.5 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (100 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (100 mL)稀釋，且用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~56% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-(5-氟吡啶-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酯(380 mg，產率：59%)。MS: m/z = 454.2 [M + H]+。

步驟5：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-(5-氟吡啶-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)苯基)甲醇

向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-(5-氟吡啶-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酯(380 mg，838 μmol)於THF (4 mL)及MeOH (4 mL)中之溶液中添加含K_2CO_3 (347 mg，2.51 mmol)之H_2O (4 mL)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (100 mL)淬滅且用EtOAc (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈淡黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-(5-氟吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯基)甲醇(340 mg，產率：85%)。MS: m/z = 412.2 $[M + H]^+$。

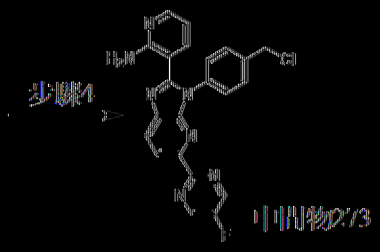
步驟6：3-(1-(4-(氯甲基)苯基)-6-(5-氟吡啶-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-(5-氟吡啶-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)

苯基)甲醇(400 mg，972 μmol)於CH_2Cl_2 (6 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (347 mg，2.92 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈淡黃色固體狀之3-(1-(4-(氯甲基)苯基)-6-(5-氟吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡啶-2-胺(中間物272，400 mg，HCl鹽)。MS：m/z：430.1 [M + H]+。

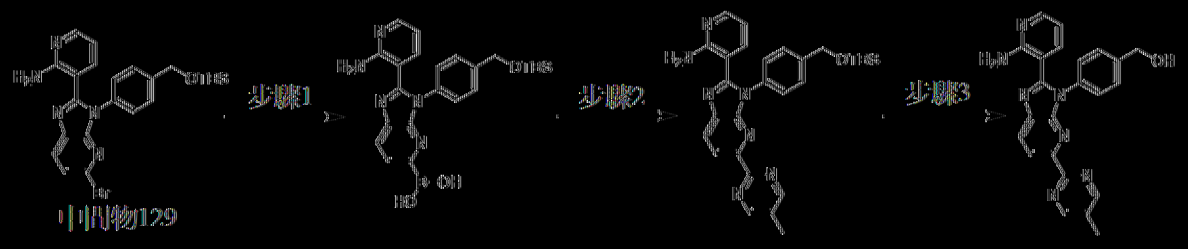
[0415] 中間物273：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-氟嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

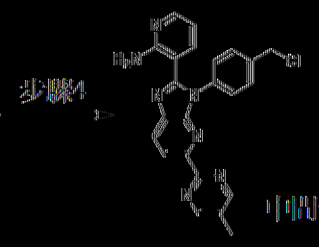




以類似於中間物215之方式製備中間物273。MS：m/z：432.1 [M + H]+。

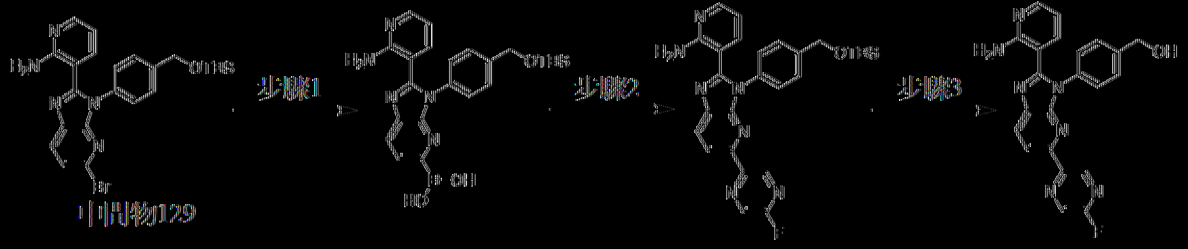
[0416] 中間物274：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-甲基嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

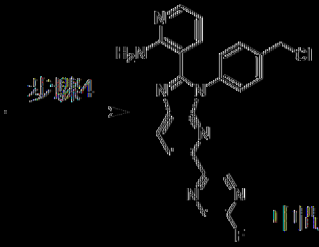




以類似於中間物215之方式製備中間物274。MS：m/z：428.2 [M+H]+。

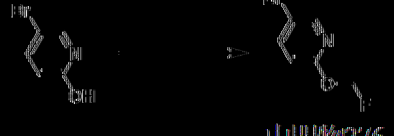
[0417] 中間物275：3-(3-(4-(氘甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺





以類似於中間物215之方式製備中間物275。MS：m/z：432.1 [M+H]+。

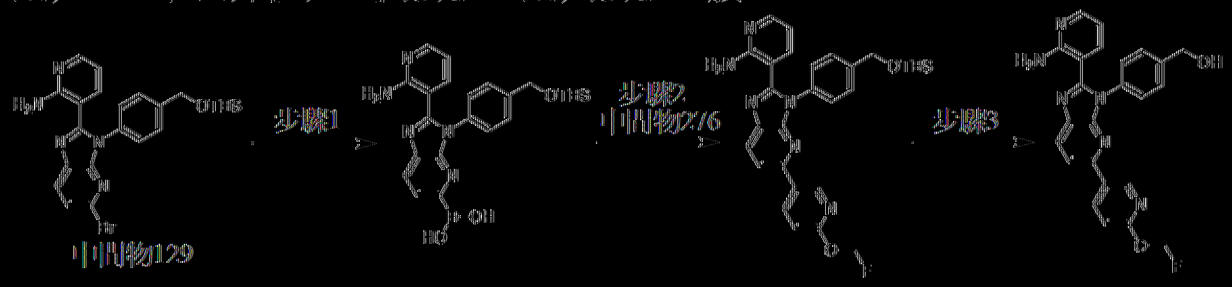
[0418] 中間物276：5-溴-2-(氟甲氧基)吡啶

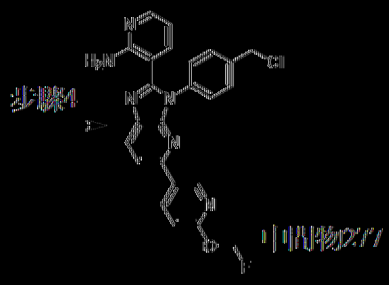


在25℃下，向5-溴吡啶-2-醇(1 g，5.8 mmol)及K_2CO_3 (2.4 g，17.2

mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加4-甲基苯磺酸氟甲酯(1.2 g，5.8 mmol)。在50℃下攪拌混合物2 h。混合物用H_2O (50 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~15%乙酸乙酯/石油醚)純化之後，獲得呈黃色油狀之5-溴-2-(氟甲氧基)吡啶(中間物276，1 g，產率：84%)。MS: m/z = 205.8, 207.8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.90 - 5.75 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -172.73。

[0419] 中間物277：3-(3-(4-(氟甲基)苯基)-5-(6-(氟甲氧基)吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺





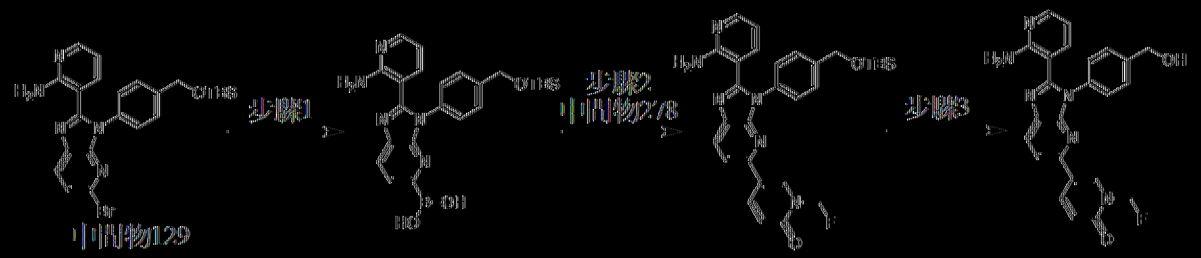
以類似於中間物215之方式製備中間物277。MS: m/z = 461.0 $[M+H]^+$。

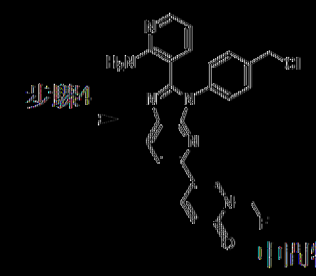
[0420] 中間物278：5-溴-1-(氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



在0℃下，向5-溴吡啶-2-醇(3 g，17.2 mmol)及K_2CO_3 (7.1 g，52 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加溴氟甲烷(2.9 g，26 mmol)。在0℃下攪拌混合物2 h。混合物用H_2O (50 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在矽膠急驟層析(洗離劑0~15%乙酸乙酯/石油醚)純化之後，獲得呈黃色油狀之5-溴-1-(氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(中間物278，2.7 g，產率：76%)。MS: m/z = 205.7, 207.7 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.19 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 51.2 Hz, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -172.733。

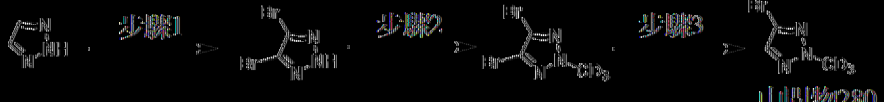
[0421] 中間物279：5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氟甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-1-(氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮





以類似於中間物215之方式製備中間物279。MS: m/z = 461.0, 462.7 $[M+H]^+$。

[0422] 中間物280：4-溴-2-(甲基-d_3)-2*H*-1,2,3-三唑



步驟1：4,5-二溴-2*H*-1,2,3-三唑

在0℃下在N_2氛圍下，向2*H*-1,2,3-三唑(25 g，362 mmol)於H_2O (300 mL)中之溶液中逐滴添加Br_2 (75.2 g，471 mmol)。在25℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。過濾反應混合物。在25℃下用MeOH (100 mL)濕磨10 min之後，獲得呈白色固體狀之4,5-二溴-2*H*-1,2,3-三唑(48 g，產率：58%)。MS: m/z = 226.0, 228.0, 230.0 $[M + H]^+$。

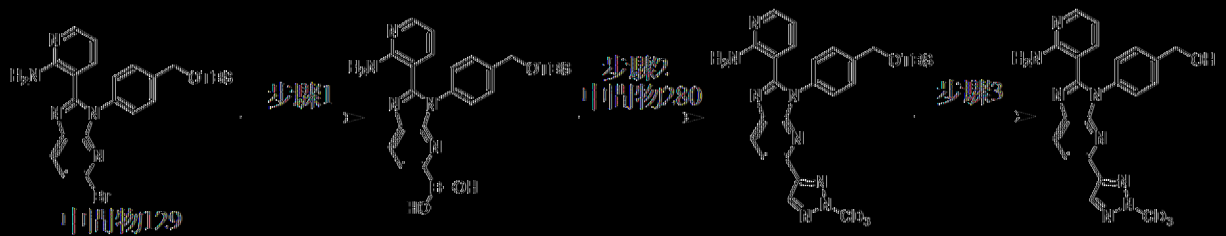
步驟2：4,5-二溴-2-(甲基-d_3)-2*H*-1,2,3-三唑

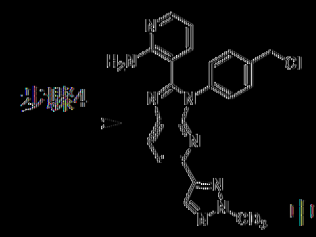
在0℃下，向4,5-二溴-2*H*-1,2,3-三唑(20 g，88.2 mmol)及K_2CO_3 (24.4 g，176 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中逐滴添加CD_3I (25 g，176 mmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (200 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (200 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~30% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈無色油狀之4,5-二溴-2-(甲基-d_3)-2*H*-1,2,3-三唑(10 g，產率：47%)。MS: m/z = 243.0, 245.0, 247.0 $[M + H]^+$。

步驟3：4-溴-2-(甲基-d_3)-2*H*-1,2,3-三唑

在-78℃下，向4,5-二溴-2-(甲基-d_3)-2*H*-1,2,3-三唑(10 g，41 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (5.25 g，82 mmol，2.5 M於THF中)。在-78℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (200 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (200 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色油狀之4-溴-2-(甲基-d_3)-2*H*-1,2,3-三唑(中間物280，3.6 g，產率：53%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 7.94 (s, 1H)。

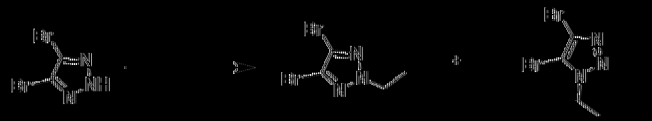
[0423] 中間物281：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-(甲基-d_3)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺





以類似於中間物215之方式製備中間物281。MS: m/z = 420.2 [M + H]+。

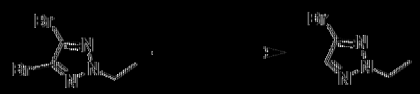
[0424] 中間物282及283：4,5-二溴-2-乙基-2*H*-1,2,3-三唑及4,5-二溴-1-乙基-1*H*-1,2,3-三唑



在20℃下，向4,5-二溴-2*H*-三唑(2 g，8.82 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (1.83 g，13.2 mmol)及碘乙烷(1.38 g，8.82 mmol，705 μL)。在20℃下攪拌反應混合物12 h。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL)萃取。將有機層分離，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(EtOAc/石油醚 0-5%)純化之後，獲得呈黃色油狀之4,5-二溴-2-乙基-2*H*-1,2,3-三唑(中間物282，3.1 g，產率：69%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 4.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。獲得呈白色固體狀之4,5-二溴-1-乙基-1*H*-1,2,3-三唑(中間物283，780 mg，產率：17%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸

-d_6) δ 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

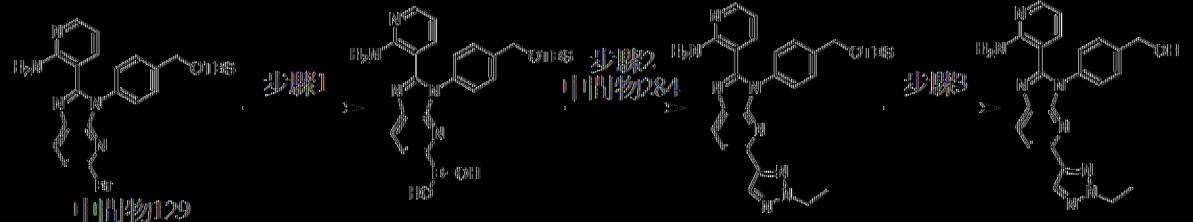
[0425] 中間物284：4-溴-2-乙基-2*H*-1,2,3-三唑



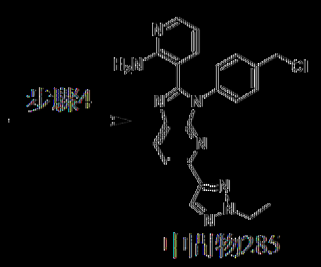
中間物282　　中間物284

在-70℃下在N_2下，向中間物282 (1 g，3.92 mmol)於THF (10 mL)中之混合物中添加n-BuLi (2.5 M於己烷中，1.73 mL)。在-70℃下在N_2下攪拌混合物1 h。反應混合物在-70℃下在N_2下用H_2O (20 mL)淬滅且用EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色油狀之4-溴-2-乙基-2*H*-1,2,3-三唑(中間物284，600 mg，3.41 mmol，產率：87%)。MS: m/z = 175.7, 177.7 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0426] 中間物285：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-乙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



中間物129

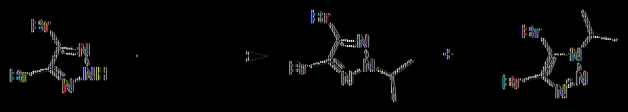


中間物285

以類似於中間物215之方式製備中間物285。MS: m/z = 431.2, 433.1 [M + H]$^+$。

[0427] 中間物286及287：4,5-二溴-2-異丙基-2*H*-1,2,3-三唑及

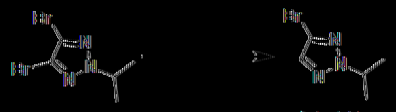
4,5-二溴-1-異丙基-1*H*-1,2,3-三唑



中間物286　　中間物287

在20℃下，向4,5-二溴-2*H*-1,2,3-三唑(2 g，8.82 mmol，1當量)於DMF (10 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (1.83 g，13.2 mmol)及2-碘丙烷(1.50 g，8.82 mmol，880 μL)。在20℃下攪拌反應混合物12 h。混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL)萃取。將有機層分離，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。在矽膠急驟層析(0-10% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈無色液體狀之4,5-二溴-2-異丙基-2*H*-1,2,3-三唑(中間物286，1.7 g，產率：71.7%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.82 - 4.71 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。獲得呈無色液體狀之4,5-二溴-1-異丙基-1*H*-1,2,3-三唑(中間物287，320 mg，產率：13.5%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.83 - 4.71 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

[0428] 中間物288：4-溴-2-異丙基-2*H*-1,2,3-三唑

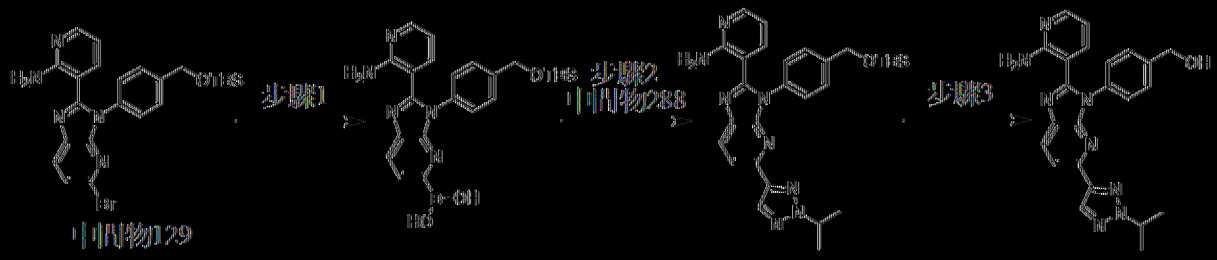


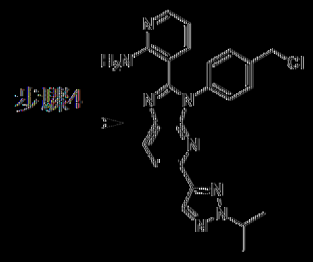
中間物286　　中間物288

在-70℃下，向中間物286 (1 g，3.72 mmol)於THF (9 mL)中之溶液中添加*n*-BuLi (2.5 M於己烷中，1.56 mL)。在-70℃下在N_2下攪拌反應混合物0.5 h。在-70℃下在N_2下用飽和NH_4Cl水溶液(30 mL)逐滴淬滅反應混合物。混合物隨後用H_2O (20 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈無色液體狀之4-溴-2-異丙基-2*H*-1,2,3-三唑(中間物288，590 mg，3.10 mmol，產率：83.5%)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 190.0, 192.0[M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ = 7.51 (s, 1H), 4.87

4.73 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

[0429] 中間物289：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-異丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺





步驟1：(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)硼酸

將中間物129 (1 g，1.96 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (995 mg，3.92 mmol)、KOAc (577 mg，5.88 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (143 mg，196 μmol)於1,4-二㗁烷(10 mL)中之混合物脫氣1 h用N_2吹掃三次。在80℃下在N_2氛圍下攪拌混合物4 h。獲得呈黑色液體狀之(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)硼酸，其不經處理及純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 476.1 [M + H]+。

步驟2：3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(2-異丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在20℃下，向(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)硼酸(373 mg，784 μmol)及

4-溴-2-異丙基-三唑(179 mg，940 μmol)於1,4-二噁烷(12.5 mL)及H_2O (2.5 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2 (57.3 mg，78.4 μmol)及Cs_2CO_3 (766 mg，2.35 mmol)。在100℃下在N_2下攪拌混合物2 h。混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(40~80% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色油狀之3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(2-異丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(180 mg，333 μmol，產率：兩個步驟42.5%)。MS: m/z = 541.3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 3H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 2.0, Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.93 - 4.79 (m, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-異丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

向3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(2-異丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(180 mg，333 μmol)之溶液中添加TBAF (1 M於THF中，533 μL)。在20℃下攪拌反應混合物0.5 h。混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈棕色油狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-異丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(140 mg，328 μmol)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 427.3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 - 7.92 (m, 3H), 7.55 - 7.37 (m, 4H),

7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.52 – 6.35 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.97 – 4.82 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-異丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-異丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(140 mg，328 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (117 mg，985 μmol，71.5 μL)。在20℃下攪拌反應混合物1 h。濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-異丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物289，146 mg，328 μmol)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 445.2 [M + H]+。

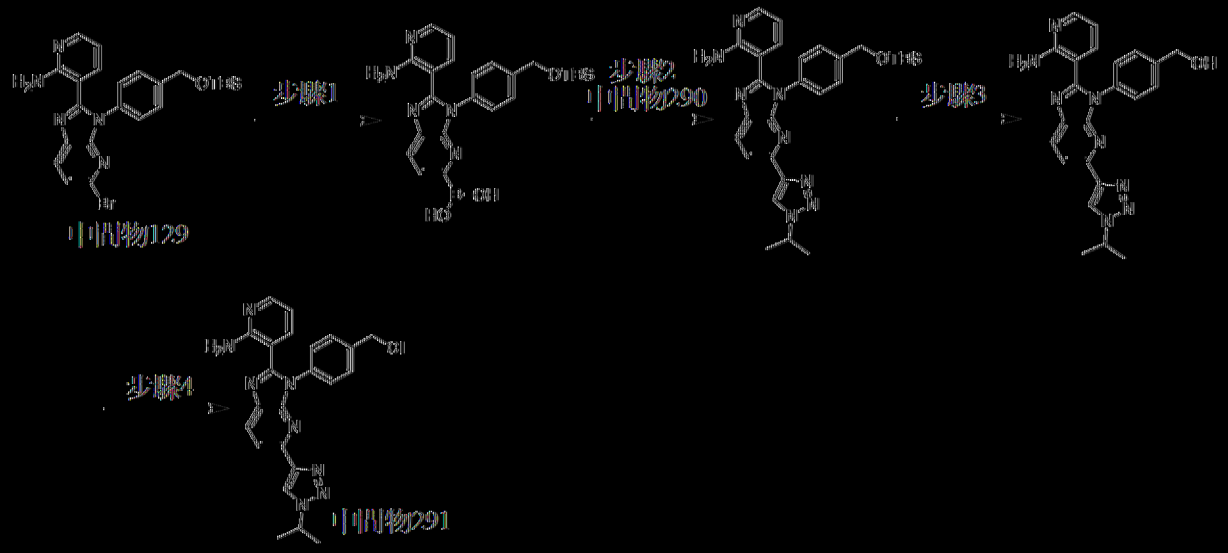
[0430] 中間物290：4-溴-1-異丙基-1*H*-1,2,3-三唑



中間物287　　中間物290

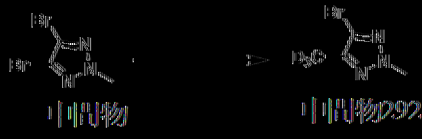
以類似於中間物288之方式製備中間物290。MS: m/z = 188.0, 190.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.56 (s, 1H), 4.87 – 4.78 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

[0431] 中間物291：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(1-異丙基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



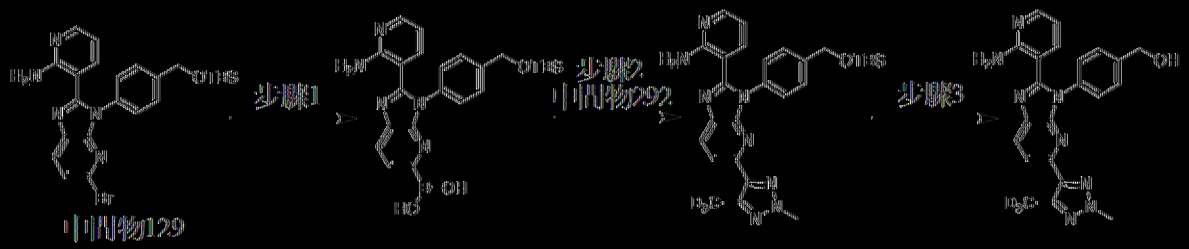
以類似於中間物289之方式製備中間物291。MS: m/z: 445.2, 447.2 [M + H]+。

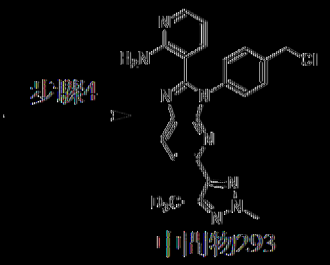
[0432] 中間物292：4-溴-2-甲基-5-(甲基-d_3)-2*H*-1,2,3-三唑



將4,5-二溴-2-甲基-2*H*-1,2,3-三唑(1 g，4.2 mmol)於THF (10 mL)中之溶液脫氣且用N_2吹掃三次。在0℃下添加n-BuLi (2.49 mL，6.2 mmol，2.5 M於正己烷中)且在0℃下在N_2氛圍下攪拌0.5 h。在0℃下，向混合物中添加CD_3I (884 mg，6.2 mmol)且在0℃下在N_2氛圍下攪拌2 h。混合物用H_2O (100 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黃色油狀之4-溴-2-甲基-5-(甲基-d_3)-2*H*-1,2,3-三唑(中間物292，550 mg，粗物質)，其不經純化即用於下一步驟中。

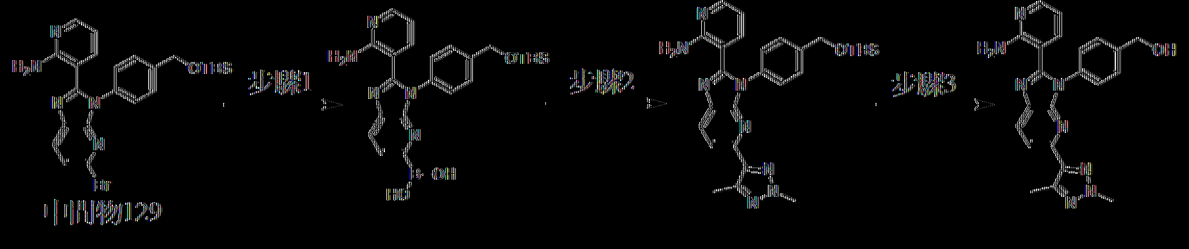
[0433] 中間物293：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-甲基-5-(甲基-d_3)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

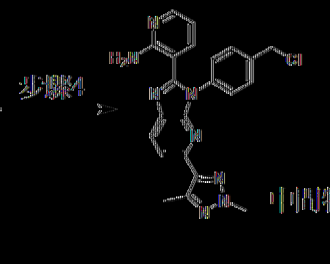




以類似於中間物289之方式製備中間物293。MS：m/z：434.2 [M + H]+。

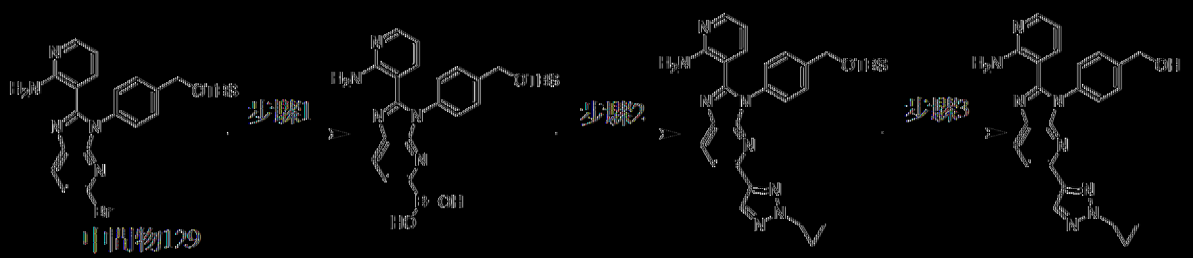
[0434] 中間物294：3-(3-(4-(氘甲基)苯基)-5-(2,5-二甲基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

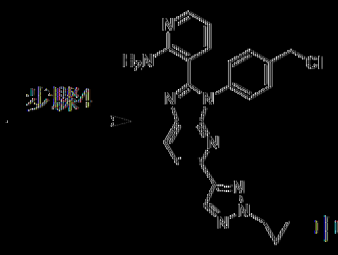




以類似於中間物289之方式製備中間物294。MS：m/z：431.2, 433.1 [M + H]+。

[0435] 中間物295：3-(3-(4-(氘甲基)苯基)-5-(2-環丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺





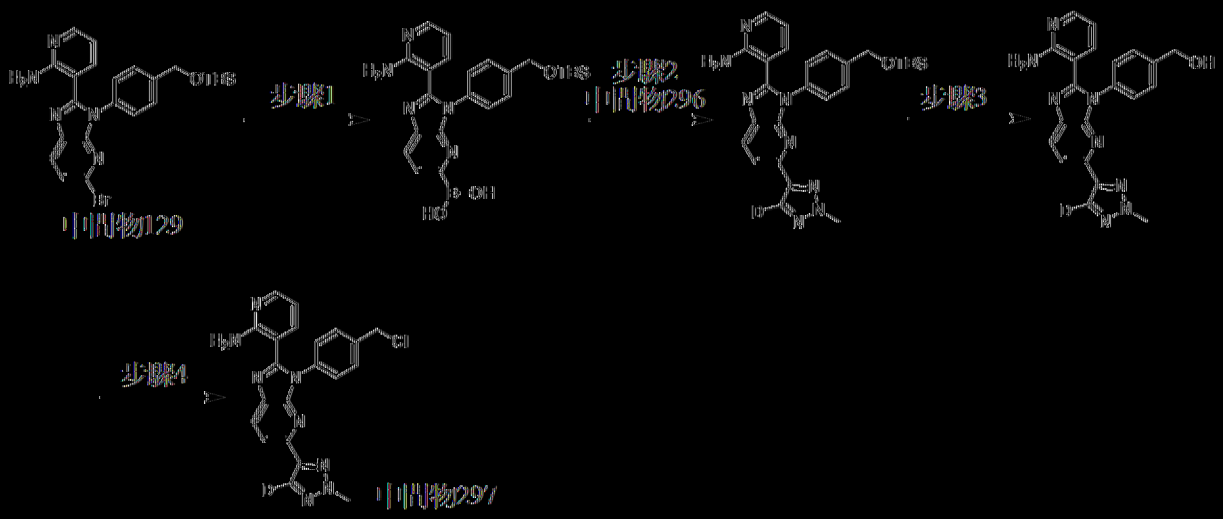
以類似於中間物289之方式製備中間物295。MS: m/z = 443.1, 445.2 $[M+H]^+$。

[0436] 中間物296：4-溴-2-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-5-*d*



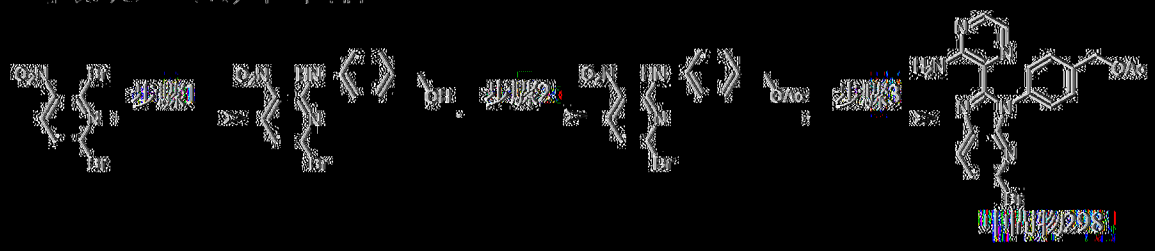
將4,5-二溴-2-甲基-2*H*-1,2,3-三唑(1 g，4.15 mmol)於THF (10 mL)中之溶液脫氣且用N_2吹掃三次。在-78℃下在N_2氛圍下添加n-BuLi (2.5 M，2.49 mL)。在-78℃下在N_2氛圍下攪拌混合物0.5 h。在-78℃下用D_2O (166 mg，8.30 mmol)淬滅反應混合物且在-78℃下在N_2氛圍下攪拌2 h。反應混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 30 mL (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈淡黃色油狀之4-溴-2-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-5-*d* (中間物296，200 mg，產率：30%)。^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.18 (s, 3H)。

[0437] 中間物297：3-(3-(4-(氘甲基)苯基)-5-(2-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基-5-*d*)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物289之方式製備中間物297。MS: m/z = 418.1 [M + H]+。

[0438] 中間物298：乙酸4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-5-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯



步驟1：(4-((6-溴-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

將2,6-二溴-3-硝基吡啶(5 g，17.7 mmol)、(4-胺基苯基)甲醇(2.18 g，17.7 mmol)、DIEA (6.88 g，53.2 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在45℃下在N_2氛圍下攪拌2 h。反應混合物在25℃下用H_2O (100 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之(4-((6-溴-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(5.75 g)。MS: m/z = 324.1, 326.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.24 (br s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.71 (br s, 2H)。

步驟2：乙酸4-((6-溴-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

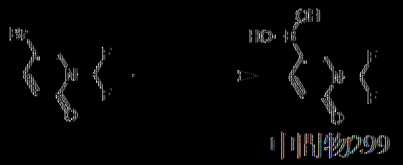
向(4-((6-溴-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(5.75 g，17.7 mmol)於CH_2Cl_2 (60 mL)中之溶液中添加DMAP (217 mg，1.77 mmol)、TEA (5.39 g，53.2 mmol)及Ac_2O (2.72 g，26.6 mmol)。在25℃下攪拌混合物2 h。反應混合物在25℃下用H_2O (100 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~15% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((6-溴-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(4.9 g，產率：兩個步驟75%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.25 (br s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.11 (s, 3H)。

步驟3：乙酸4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-5-溴-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-((6-溴-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(1 g，2.73 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (2.16 g，10.9 mmol，88%純度)及3-胺基吡咔-2-甲醛(403 mg，3.28 mmol)。在100℃下攪拌混合物3 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~22% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-5-溴-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(中間物298，270 mg，產率：21%)。MS: m/z = 439.1, 441.1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.17 - 6.85

(m, 2H), 5.21 (s, 2H), 2.17 (s, 3H)。

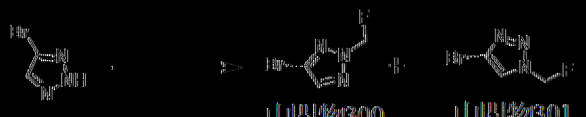
[0439] 中間物299：(1-(二氟甲基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)硼酸



中間物299

將5-溴-1-(二氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(50 mg，223 μmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(113 mg，446 μmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (16.3 mg，22.3 μmol)及KOAc (65.7 mg，670 μmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在80℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2 h。獲得呈黑色液體狀之(1-(二氟甲基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)硼酸(中間物299)，將混合物直接地面不經處理及純化即用於下一步驟。MS: m/z = 189.7 $[M+H]^+$。

[0440] 中間物300及301：4-溴-2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑及4-溴-1-(氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑

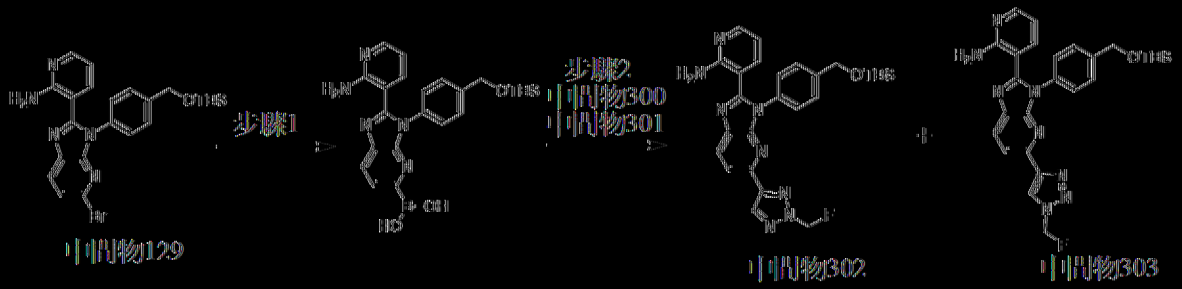


中間物300　　中間物301

在N_2氛圍下，將4-溴-2*H*-1,2,3-三唑(3 g，20.3 mmol)、溴氟甲烷(4.58 g，40.6 mmol)、DIEA (7.86 g，60.8 mmol)於DMF (50 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在80℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈棕色固體狀之4-溴-2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑(中間物300)及4-溴-1-(氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑(中間物301)之混合物(3.2 g，粗物質)。^1H NMR (400 MHz，氯

仿-*d*) δ 7.73 (s, 1H), 6.27 - 6.12 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ -166.05. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) 7.87 (s, 1H), 6.35 - 6.20 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ -167.64。

[0441] 中間物302及303：3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺及3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(1-(氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)硼酸

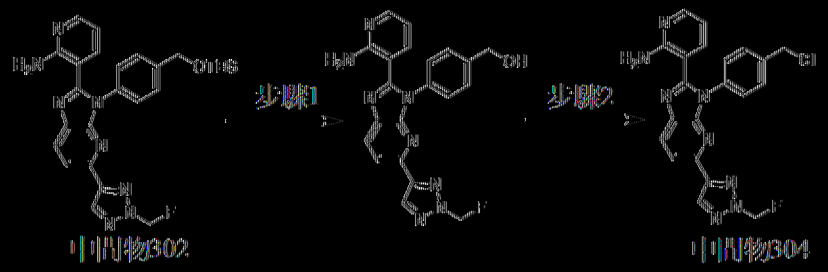
將中間物129 (5 g，9.79 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (4.97 g，19.6 mmol)、KOAc (2.88 g，29.4 mmol)及Pd(dppf)Cl$_2$ (717 mg，979 μmol)於1,4-二噁烷(60 mL)中之混合物脫氣1小用N$_2$吹掃三次。在90℃下在N$_2$氛圍下攪拌混合物2 h。獲得呈黑色液體狀之(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)硼酸，其不經處理及純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 476.4 [M+H]$^+$。

步驟2：3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺及3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(1-(氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

將(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)硼酸(4 g，8.41 mmol)、中間物300 (1.51 g，8.41 mmol，含有中間物301)、$Pd(dppf)Cl_2$ (616 mg，841 μmol)、Cs_2CO_3 (8.22 g，25.2 mmol)於1,4-二噁烷(40 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物4 h。殘餘物用H_2O (50 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 (250×70 mm，10 μm)；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：60%-90% B，歷經5 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物302，2.2 g，產率：兩個步驟48%)，其呈黃色固體狀。MS: m/z = 531.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.21 (s, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 52.0 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.16 (s, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ -166.057。獲得呈棕色固體狀之3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(1-(氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物303，550 mg，產率：兩個步驟8.9%)。MS: m/z = 531.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.30 - 8.23 (m, 2H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (br s, 2H), 6.39 - 6.35 (m, 2H), 6.24 - 6.22 (m, 1H), 4.87 (s,

2H), 0.99 (s, 9H), 0.17 (s, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ -167.296。

[0442] 中間物304：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



步驟1：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

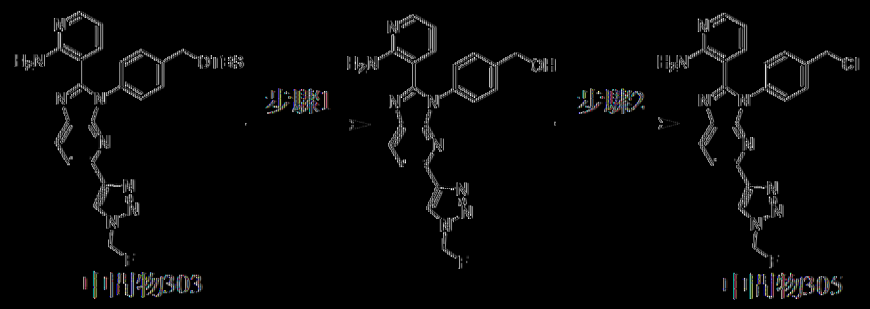
向中間物302 (2.2 g，4.15 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加TBAF (6.22 mL，1 M於THF中)。殘餘物用H_2O (50 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈棕色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(中間物304，1.5 g，粗物質)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 417.3 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.38 - 8.27 (m, 2H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.55 - 6.53 (m, 1H), 6.44 - 6.40 (m, 2H), 5.37 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -166.272。

步驟2：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(1.5 g，3.60 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中

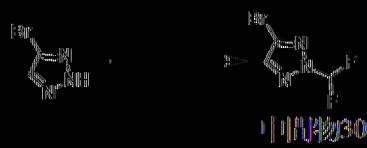
之溶液中添加$SOCl_2$ (857 mg，7.20 mmol)。在40℃下攪拌反應混合物1 h。濃縮反應混合物。獲得呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物304，1.6 g，粗物質，HCl鹽)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 435.0, 437.0 [M+H]+。

[0443] 中間物305：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(1-(氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物304之方式製備中間物305。MS: m/z = 435.1, 437.1 [M+H]+。

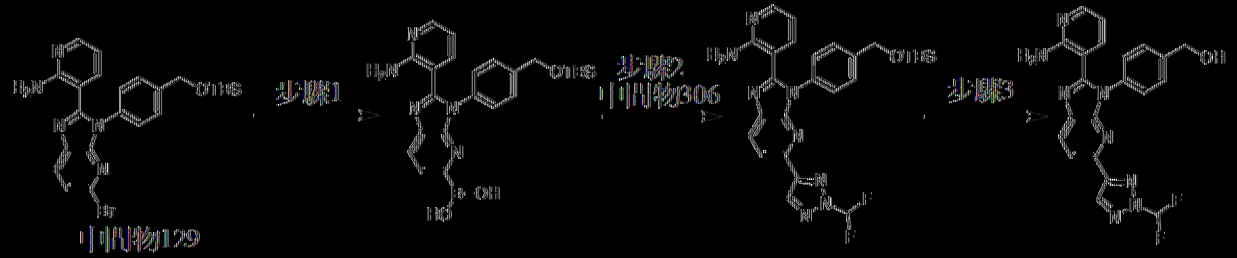
[0444] 中間物306：4-溴-2-(二氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑

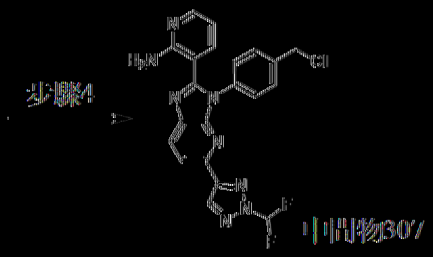


在25℃下，向4-溴-2*H*-1,2,3-三唑(1 g，6.76 mmol)及Cs_2CO_3 (6.6 g，20.3 mmol)於DMSO (30 mL)中之溶液中添加2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(2.06 g，13.5 mmol)。在90℃下攪拌混合物16 h。混合物用H_2O (30 mL)淬滅且用EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL×5)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在矽膠上藉由快速層析(溶離劑0%~5% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色油狀之4-溴-2-(二氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑(中間物306，150 mg，產率：11%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.43 - 8.09 (m, 1H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲

出現，d_6) δ -96.77。

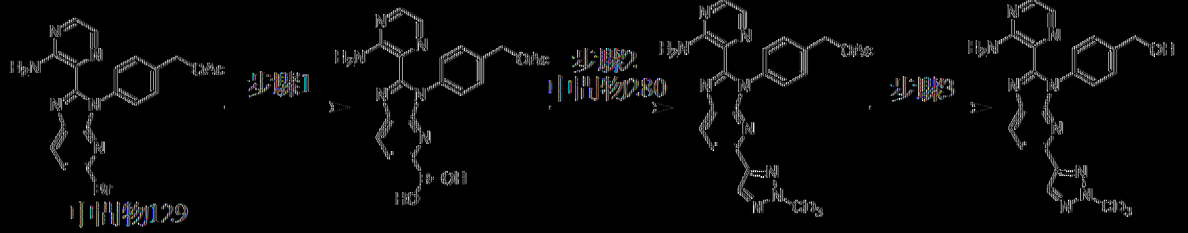
[0445] 中間物307：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-(二氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

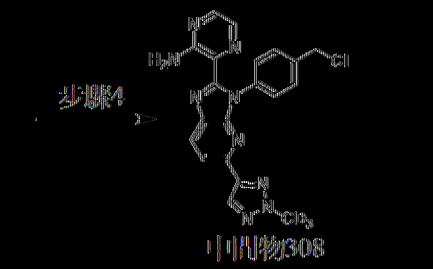




以類似於中間物289之方式製備中間物307。MS: m/z：453.1, 455.1 $[M+H]^+$。

[0446] 中間物308：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-(甲基-d_3)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺





以類似於中間物289之方式製備中間物308。MS: m/z：421.1, 423.1 $[M+H]^+$。

[0447] 中間物309：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-(4-甲醯基吡唑-3-基)胺基甲酸三級丁酯



中間物309

步驟1：*N*-(4-溴吡唑-3-基)-*N*-三級丁氧基羰基胺基甲酸三級丁酯

向4-溴吡唑-3-胺(1 g，6.14 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加Boc_2O (3.35 g，15.3 mmol)、DMAP (75.0 mg，614 μmol)及TEA (3.42 mL，24.5 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在25℃下在N_2氛圍下攪拌2 h。將反應混合物用CH_2Cl_2 (30 mL)淬滅，用H_2O (30 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈棕色固體狀之*N*-(4-溴吡唑-3-基)-*N*-三級丁氧基羰基胺基甲酸三級丁酯(2.40 g，粗物質)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 206.9, 208.9 [M-156+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.43 (s, 1H), 1.44 (s, 18H)。

步驟2：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-(4-乙烯基吡唑-3-基)胺基甲酸三級丁酯

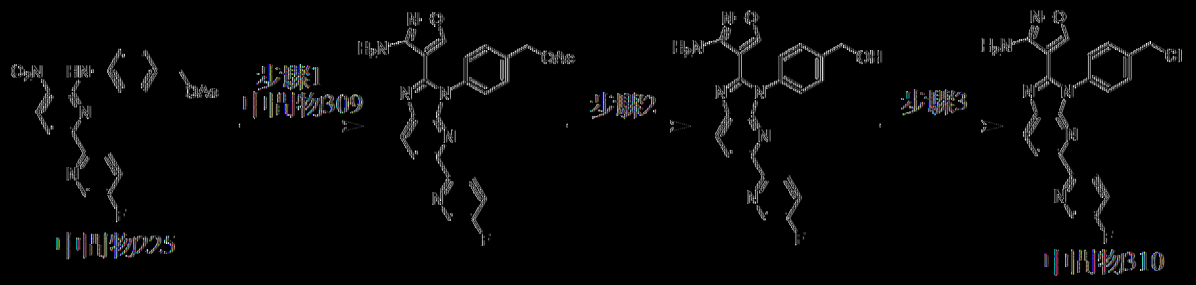
向*N*-(4-溴吡唑-3-基)-*N*-三級丁氧基羰基胺基甲酸三級丁酯(2.40 g，6.61 mmol)於1,4-二㗁烷(30 mL)及H_2O (6 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (484 mg，661 μmol)、Cs_2CO_3 (6.46 g，19.8 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(2.24 mL，13.2 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次且在90℃下攪拌2 h。將反應混合物用EtOAc (100 mL)淬滅，用鹽水(100 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在矽膠上藉由管柱層析(溶離劑0%~10% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈粉色油狀之*N*-三級丁氧基羰基-*N*-(4-乙烯基吡唑-3-基)胺基甲酸三級丁酯(1.26 g，產率：兩個步驟58%)。MS: m/z = 643.2

[2M + Na]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.42 (s, 1H), 6.33 (dd, *J* = 18.0, 11.2 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.42 (s, 18H)

步驟3：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-(4-甲醯基異噁唑-3-基)胺基甲酸三級丁酯

向*N*-三級丁氧基羰基-*N*-(4-乙烯基異噁唑-3-基)胺基甲酸三級丁酯(1.12 g，3.61 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加$NaIO_4$ (1.54 g，7.22 mmol)及$K_2OsO_4·2H_2O$ (133 mg，361 μmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在0℃下在N_2下攪拌2 h。反應混合物在0℃下用飽和Na_2SO_3 (30 mL)淬滅且用EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~10% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈白色固體狀之*N*-三級丁氧基羰基-*N*-(4-甲醯基異噁唑-3-基)胺基甲酸三級丁酯(中間物309，178 mg，產率：16%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.93 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 1.45 (s, 18H)。

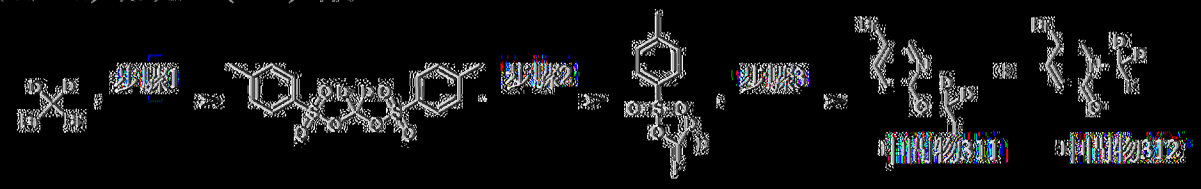
[0448] 中間物310：4-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)異噁唑-3-胺



以類似於中間物226之方式製備中間物310。MS: m/z = 420.8, 422.8 [M+H]+。

[0449] 中間物311及312：5-溴-2-(氟甲氧基-d_2)吡啶及5-溴-1-(氟

甲基-d_2)吡啶-2(1*H*)-酮



步驟1：5-甲基-d_2雙(4-甲基苯磺酸酯)

向(4-甲苯磺醯基氧基)銀(52 g，186 mmol)於MeCN (200 mL)中之溶液中添加二溴甲烷-d_2 (14.9 g，84.7 mmol)。在80℃下攪拌混合物16 h。過濾反應混合物以移除所有鹽。收集濾液且在減壓下濃縮。在25℃下用CH_2Cl_2 (150 mL)濕磨粗物質3 h。收集濾液且在減壓下濃縮，得到5-甲基-d_2雙(4-甲基苯磺酸酯) (18 g，產率：59%)，其以灰白色固體形式獲得。MS: m/z = 381.0 $[M+Na]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.42 (s, 6H)。

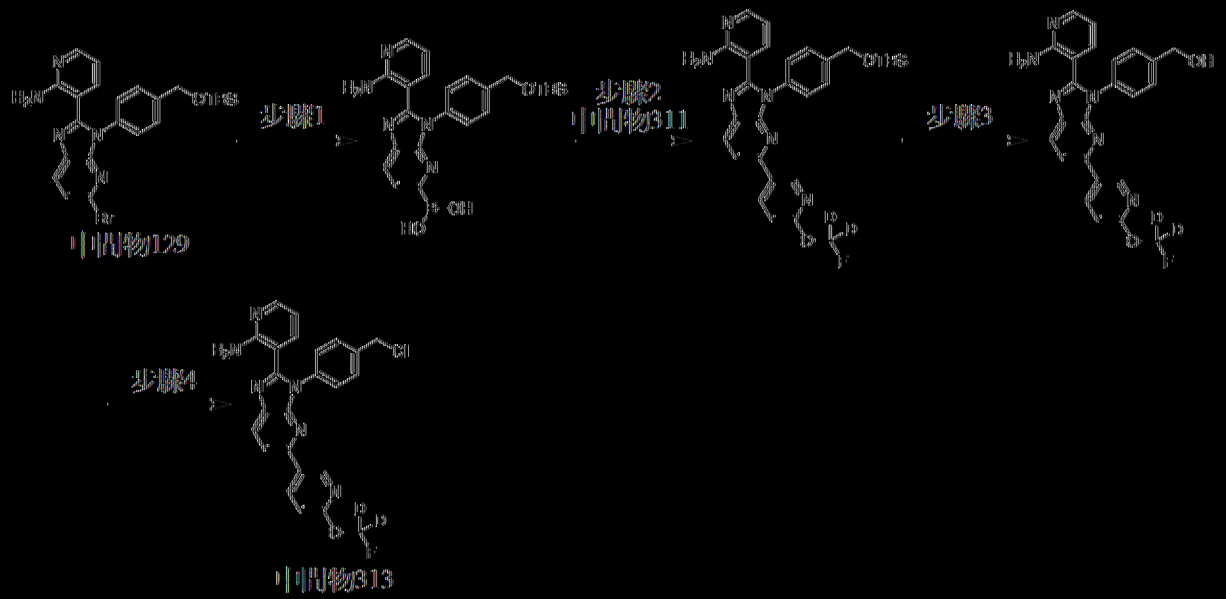
步驟2：(氟甲基-d_2)4-甲基苯磺酸酯

向5-甲基-d_2雙(4-甲基苯磺酸酯) (3.2 g，8.93 mmol)於MeCN (80 mL)中之溶液中添加CsF (2.03 g，13.4 mmol)及3,6,9,12,15-五氧雜十七烷-1,17-二醇(3.78 g，13.4 mmol)。在80℃下攪拌混合物16 h。殘餘物用H_2O (10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(5 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在矽膠上藉由急驟層析(溶離劑0%~5% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈無色油狀之(氟甲基-d_2)4-甲基苯磺酸酯(18 g，產率：48%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -154.079。

步驟3：5-溴-2-(氟甲氧基-d_2)吡啶及5-溴-1-(氟甲基-d_2)吡啶-2(1*H*)-酮

向(氘甲基-d_2)4-甲基苯磺酸酯(890 mg，4.32 mmol)、5-溴吡啶-2-醇(751 mg，4.32 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (1.79 g，13.0 mmol)。在50℃下攪拌混合物2 h。殘餘物用H_2O (10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(5 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在矽膠急驟層析(溶離劑0%~15% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈無色油狀之5-溴-2-(氘甲氧基-d_2)吡啶(中間物311，490 mg，產率：55%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -156.130。獲得呈無色油狀之5-溴-1-(氘甲基-d_2)吡啶-2(1*H*)-酮(中間物312，490 mg，產率：19%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -173.825。

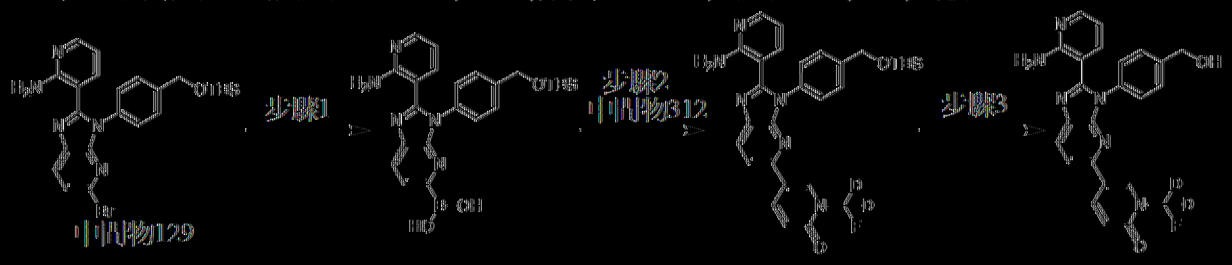
[0450] 中間物313：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-(氘甲氧基-d_2)吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

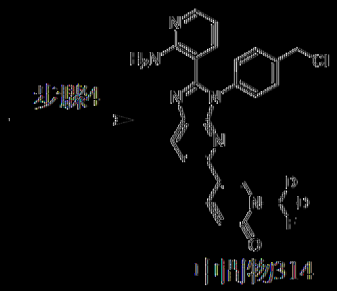


以類似於中間物289之方式製備中間物313。MS: m/z = 463.0, 465.0

[M + H]⁺。

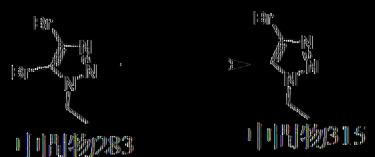
[0451] 中間物314：5-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-(氘甲基-d_2)吡啶-2(1*H*)-酮





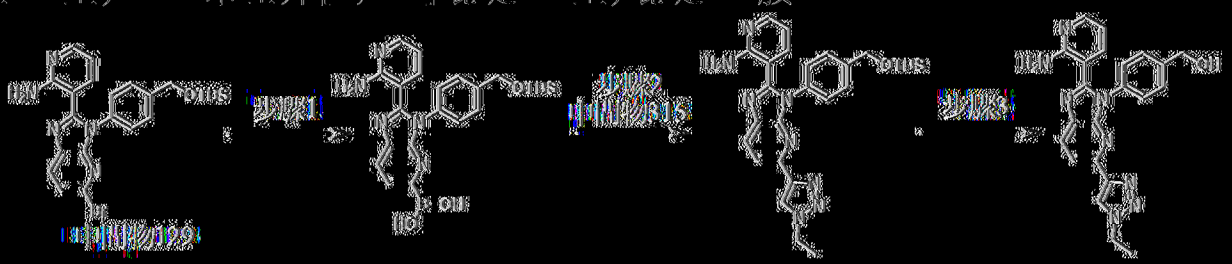
以類似於中間物289之方式製備中間物314。MS: m/z = 463.1, 465.1 [M + H]⁺。

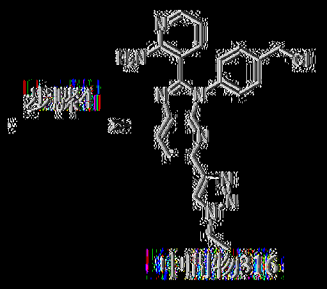
[0452] 中間物315：4-溴-1-乙基-1*H*-1,2,3-三唑



在-70℃下在N_2下，向中間物283 (680 mg，2.67 mmol)於THF (2 mL)中之混合物中添加n-BuLi (2.5 M於己烷中，1.07 mL)，在-70℃下攪拌混合物1 h。混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黃色油狀之4-溴-1-乙基-1*H*-1,2,3-三唑(中間物315，440 mg，2.50 mmol，產率：94%)。MS: m/z = 175.8, 177.8 [M + H]⁺. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

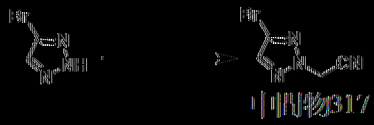
[0453] 中間物316：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(1-乙基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺





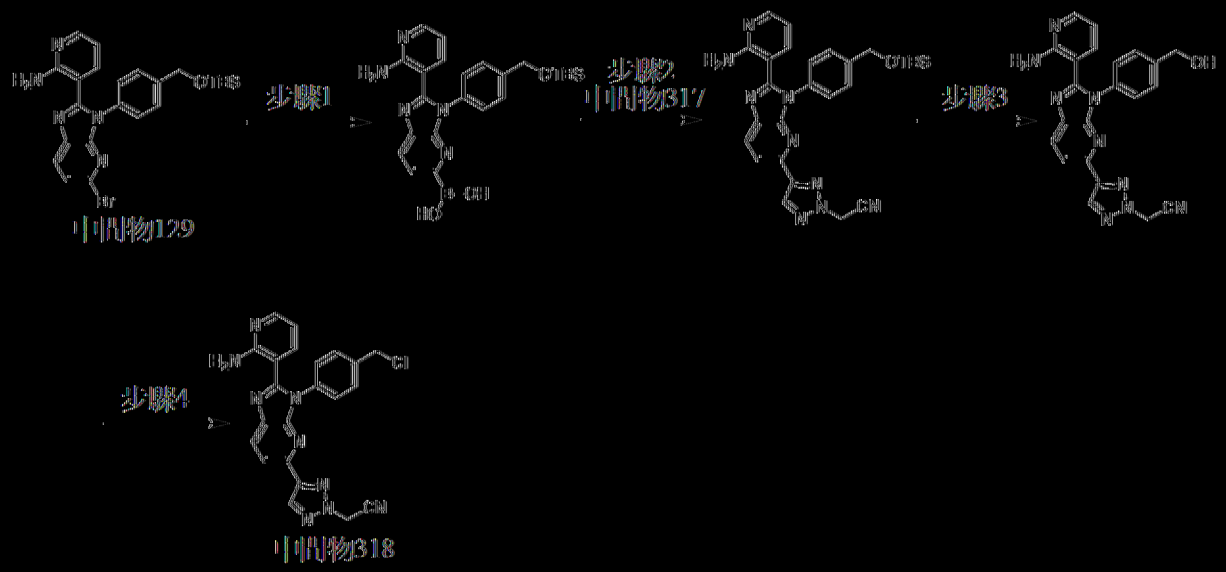
以類似於中間物289之方式製備中間物316。MS: m/z：431.2, 433.1 $[M+H]^+$。

[0454] 中間物317：2-(4-溴-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)乙腈



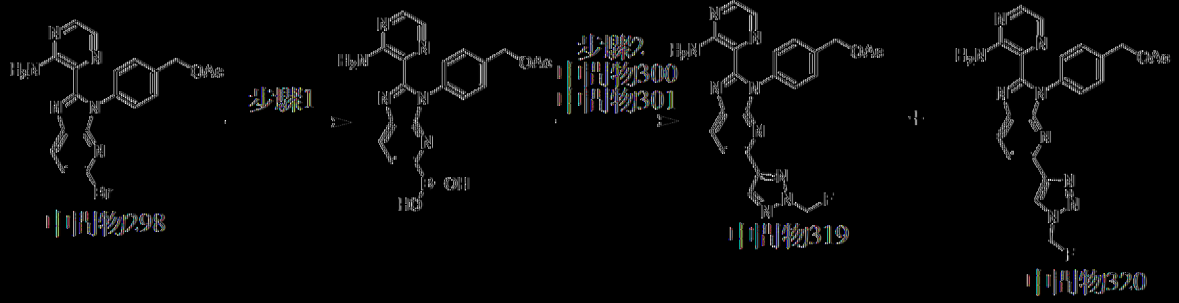
向4-溴-2*H*-1,2,3-三唑(300 mg，2.03 mmol)及2-溴乙腈(121 mg，1.01 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (841 mg，6.08 mmol)。在25℃下在N_2下攪拌混合物2 h。反應混合物用$NaHSO_3$ (10 mL)淬滅，用H_2O (10 mL)稀釋，且用CH_2Cl_2 (5 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈淡黃色油狀之2-(4-溴-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)乙腈(中間物317，379 mg)。^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 5.94 (s, 2H)。

[0455] 中間物318：2-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)乙腈



以類似於中間物289之方式製備中間物318。MS: m/z : 442.1, 444.1[M + H]+

[0456] 中間物319及320：乙酸4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-5-(2-(氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯及乙酸4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-5-(1-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯



步驟1：(3-(4-(乙醯氧基甲基)苯基)-2-(3-胺基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)硼酸

將中間物298 (500 mg，1.14 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (578 mg，2.28 mmol)、KOAc (335 mg，3.41 mmol)及Pd(dppf)Cl2 (83.3 mg，114 μmol)於1,4-二㗁烷(5 mL)中之混合物脫氣1 h用N2吹掃3次。在90℃下在N2氛圍下攪拌混合物2 h。獲得

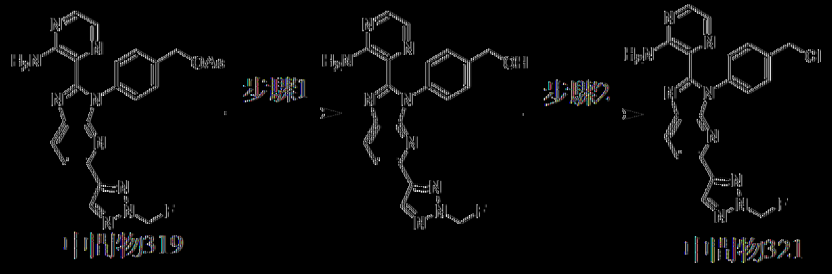
呈黑色液體狀之(3-(4-(乙醯氧基甲基)苯基)-2-(3-胺基吡啉-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)硼酸，其不經處理及純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 405.2 $[M+H]^+$。

步驟2：乙酸4-(2-(3-胺基吡啉-2-基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯及乙酸4-(2-(3-胺基吡啉-2-基)-5-(1-(氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

將(3-(4-(乙醯氧基甲基)苯基)-2-(3-胺基吡啉-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)硼酸(450 mg，1.11 mmol)、中間物300 (200 mg，1.11 mmol，含有中間物301)、$Pd(dppf)Cl_2$ (81.5 mg，111 μmol)、Cs_2CO_3 (1.09 g，3.34 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及H_2O (2.5 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。殘餘物用H_2O (10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(5 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 250×50 mm×10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：33%-63% B，歷經10 min)純化之後，獲得呈灰色固體狀之乙酸4-(2-(3-胺基吡啉-2-基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(中間物319，200 mg，產率：兩個步驟36%)。MS: m/z = 460.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 2H), 7.78 (br s, 2H), 7.56 - 7.41 (m, 5H), 6.49 (d, *J* = 51.6 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 2.13 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -166.385。亦獲得呈灰色固體狀之乙酸4-(2-(3-胺基吡啉-2-基)-5-(1-(氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(中間物320，80 mg，產率：兩個步驟

15%)。MS: m/z = 460.1 [M+H]+。1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 8.77 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (br s, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 5H), 6.49 (d, J = 50.4 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.13 (s, 3H)。19F NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ -166.760。

[0457] 中間物321：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-(氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡咯-2-胺



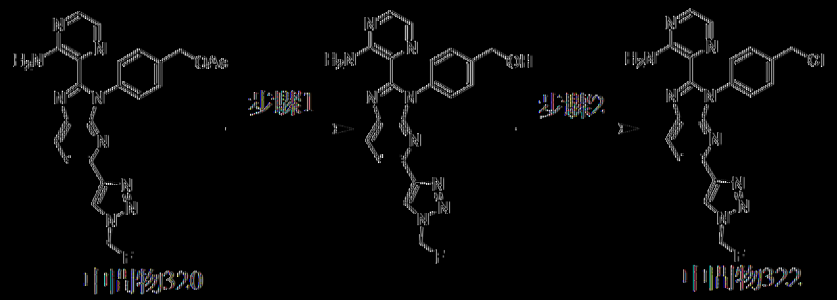
步驟1：(4-(2-(3-胺基吡咯-2-基)-5-(2-(氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

向中間物319 (200 mg，435 μmol)於MeOH (2 mL)、THF (2 mL)及H2O (0.5 mL)中之溶液中添加K2CO3 (180 mg，1.31 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。殘餘物用H2O (8 mL)稀釋且用CH2Cl2 (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(5 mL×2)洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(3-胺基吡咯-2-基)-5-(2-(氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(160 mg，粗物質)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 417.9 [M+H]+。1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.74 (br s, 2H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 6.48 (d, J = 51.6 Hz, 2H), 5.34 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。19F NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ -166.387。

步驟2：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡咯-2-胺

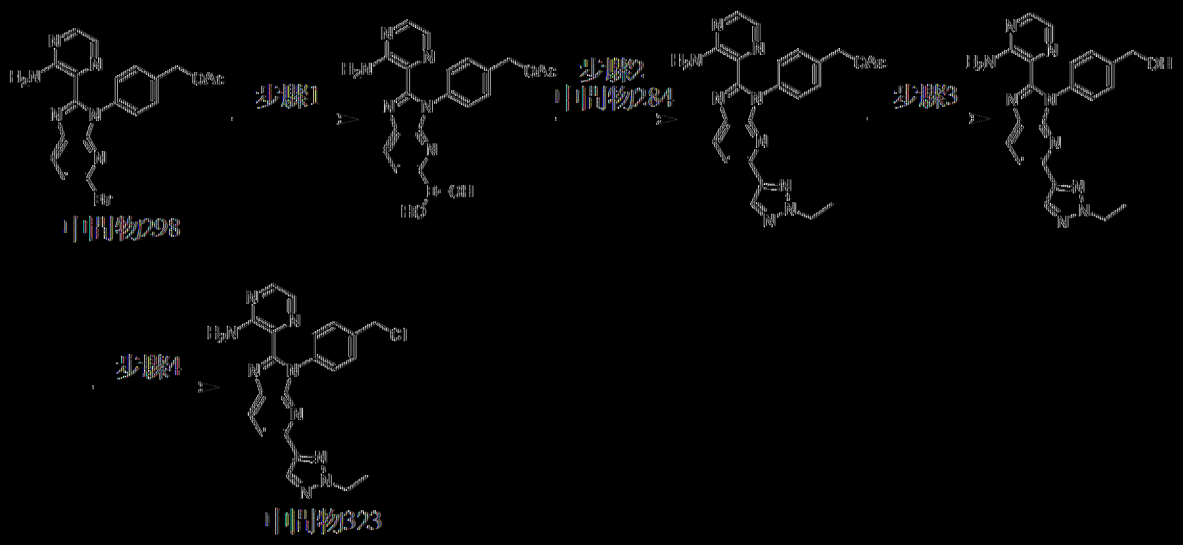
向(4-(2-(3-胺基吡咯-2-基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(200 mg，479 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (114 mg，958 μmol)。在40℃下攪拌反應混合物1 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈灰色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡咯-2-胺(中間物321，200 mg，粗物質，HCl鹽)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 435.8, 437.8 [M+H]$^+$。

[0458] 中間物322：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(1-(氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡咯-2-胺



以類似於中間物321之方式製備中間物322。MS: m/z = 435.8, 437.8 [M+H]$^+$。

[0459] 中間物323：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-乙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡咯-2-胺



步驟1：(3-(4-(乙醯氧基甲基)苯基)-2-(3-胺基吡咯-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)硼酸

向中間物298 (380 mg，865 μmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (439 mg，1.73 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (63.3 mg，86.5 μmol)及KOAc (255 mg，2.60 mmol)。在85℃下攪拌混合物1 h。獲得呈黑色液態狀之(3-(4-(乙醯氧基甲基)苯基)-2-(3-胺基吡咯-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)硼酸，其不經處理及純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 405.1 [M + H]+。

步驟2：乙酸4-(2-(3-胺基吡咯-2-基)-5-(2-乙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

向(3-(4-(乙醯氧基甲基)苯基)-2-(3-胺基吡咯-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)硼酸(270 mg，668 μmol)及中間物284 (235 mg，1.34 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物中添加Cs_2CO_3 (653 mg，2.00 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (48.9 mg，66.8 μmol)。在100℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (50 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL×2)萃取。將合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由

矽膠急驟層析(EtOAc/石油醚=0-50%)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(3-胺基吡啉-2-基)-5-(2-乙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(250 mg，產率兩個步驟82%)。MS: m/z = 456.2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (br s, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 3H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟3：(4-(2-(3-胺基吡啉-2-基)-5-(2-乙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

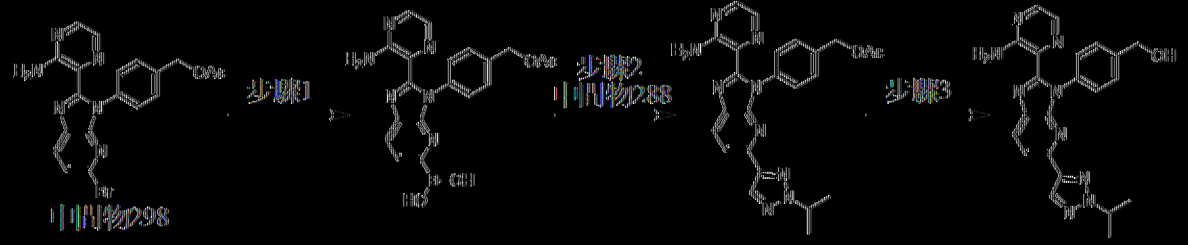
向乙酸4-(2-(3-胺基吡啉-2-基)-5-(2-乙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(240 mg，527 μmol)於THF (1 mL)、MeOH (1 mL)及H_2O (0.5 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (218 mg，1.58 mmol)。在20℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物用H_2O (50 mL)淬滅且用EtOAc (30 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(3-胺基吡啉-2-基)-5-(2-乙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(210 mg，產率：96%)。MS: m/z = 414.2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (br s, 2H), 7.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7. 46 - 7. 42 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 5.34 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.50 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

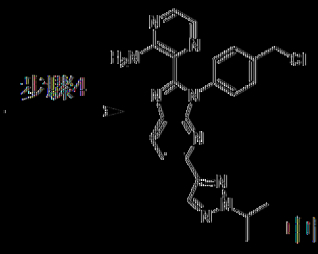
步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-乙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-

咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡咯-2-胺

向(4-(2-(3-胺基吡咯-2-基)-5-(2-乙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(200 mg，484 μmol)於CH_2Cl_2 (0.5 mL)中之混合物中添加$SOCl_2$ (105 μL，1.45 mmol)。在20℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應物。獲得呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-乙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡咯-2-胺(中間物323，209 mg)。MS: m/z = 432.0, 434.0 $[M+H]^+$。

[0460] 中間物324：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-異內基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡咯-2-胺

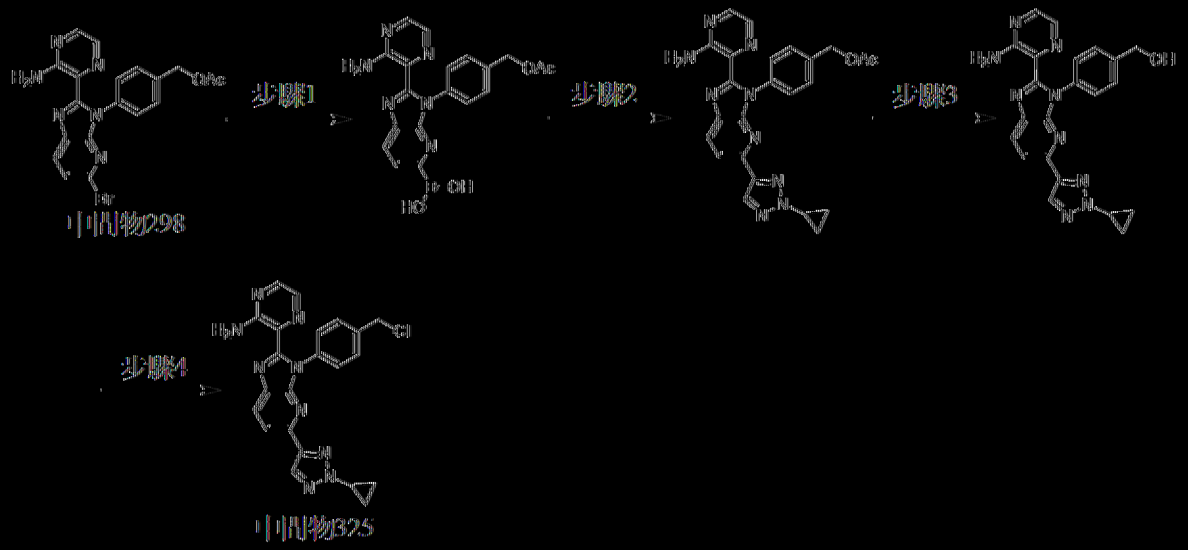




中間物324

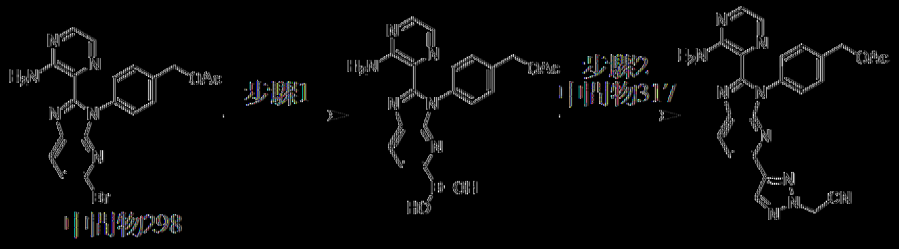
以類似於中間物323之方式製備中間物324。MS: m/z = 446.1, 448.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.93 - 4.84 (m, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

[0461] 中間物325：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(2-環內基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡咯-2-胺



以類似於中間物323之方式製備中間物325。MS: m/z：444.1, 446.1 [M + H]+。

[0462] 中間物326及327：2-(4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)乙腈及2-(4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)乙醯胺





步驟1：(3-(4-(乙醯氧基甲基)苯基)-2-(3-胺基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)硼酸

向中間物298 (360 mg，820 μmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二

(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (416 mg，1.64 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (60.0 mg，82.0 μmol)及KOAc (241 mg，2.46 mmol)。在85℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2 h。獲得呈黑色液體狀之(3-(4-(乙醯氧基甲基)苯基)-2-(3-胺基吡啡-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)硼酸，其不經處理及純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 405.1 $[M + H]^+$。

步驟2：乙酸4-(2-(3-胺基吡啡-2-基)-5-(2-(氰基甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

向(3-(4-(乙醯氧基甲基)苯基)-2-(3-胺基吡啡-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)硼酸(331 mg，819 μmol)及中間物317 (184 mg，983 μmol)於1,4-二噁烷(4 mL)及H_2O (0.8 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (59.9 mg，81.9 μmol)及Cs_2CO_3 (801 mg，2.46 mmol)。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×2)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~30% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之乙酸4-(2-(3-胺基吡啡-2-基)-5-(2-(氰基甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(300 mg，產率：兩個步驟79%)。MS: m/z = 467.2 $[M + H]^+$。

步驟3：2-(4-(2-(3-胺基吡啡-2-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)乙腈及2-(4-(2-(3-胺基吡啡-2-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)乙醯胺

向乙酸4-(2-(3-胺基吡啡-2-基)-5-(2-(氰基甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(200 mg，429 μmol)於THF (2 mL)

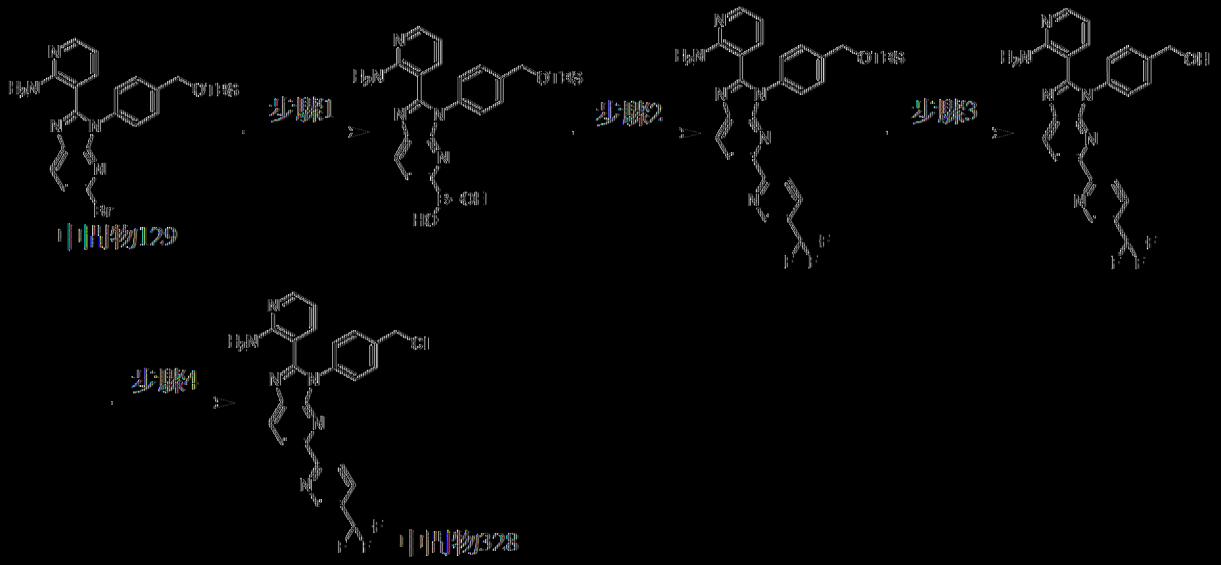
及H_2O (1 mL)中之溶液中添加LiOH (30.8 mg，1.29 mmol)。在25℃下攪拌混合物2 h。混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×2)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈淡黃色油狀之2-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)乙腈及2-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)乙醯胺之混合物(100 mg)。MS: m/z = 447.0 $[M + Na]^+$及MS: m/z = 443.1 $[M + H]^+$。

步驟4：2-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)乙腈及2-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)乙醯胺

向2-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)乙腈(100 mg，236 μmol，含有2-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)乙醯胺)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (84.1 mg，707 μmol)。在25℃下攪拌混合物2 h。濃縮反應物，得到呈淡黃色固體狀之2-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)乙腈(中間物326)及2-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)乙醯胺(中間物327)之混合物(104 mg，HCl鹽，粗物質)，其不經純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 443.1, 445.1 $[M + H]^+$. MS: m/z = 483.0, 485.0 $[M + Na]^+$。

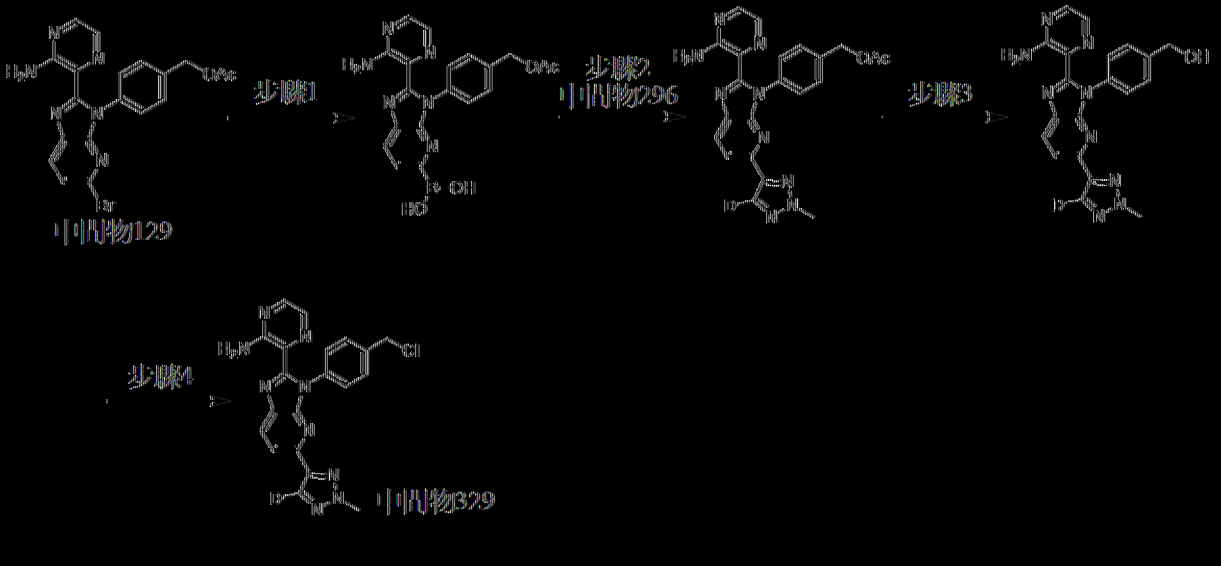
【0463】 中間物328：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-

2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物289之方式製備中間物328。MS: m/z = 481.1, 483.1 [M + H]$^+$。

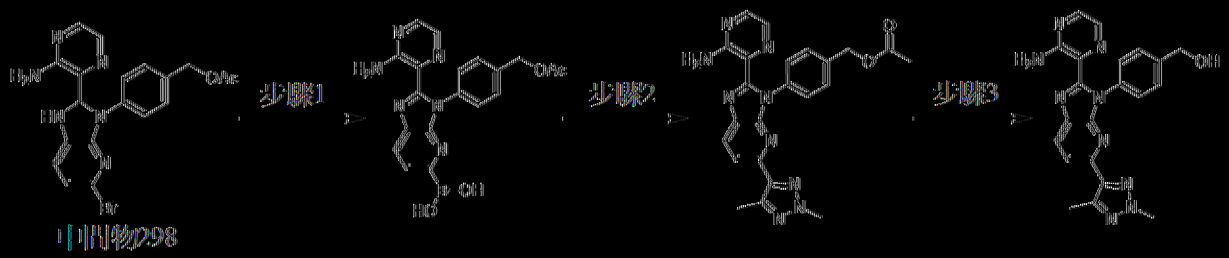
[0464] 中間物329：3-(3-(4-(氟甲基)苯基)-5-(2-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基-5-*d*)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

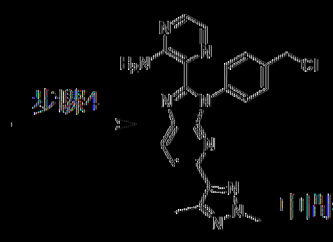


以類似於中間物323之方式製備中間物329。MS: m/z = 419.1, 421.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.22 (s, 3H)。

[0465] 中間物330：3-(3-(4-(氟甲基)苯基)-5-(2,5-二甲基-2*H*-

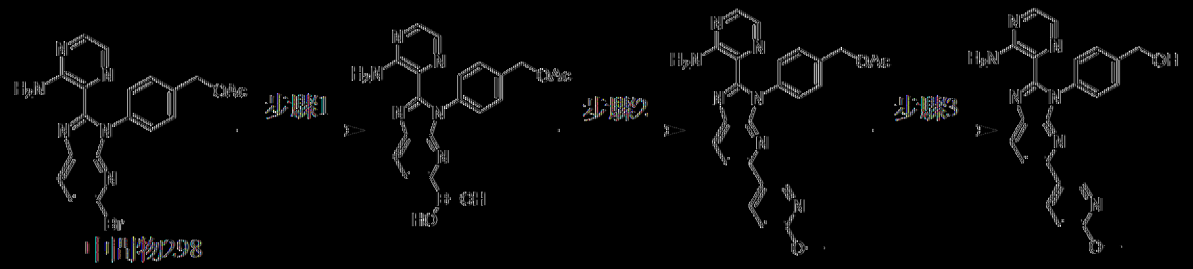
1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡咯-2-胺

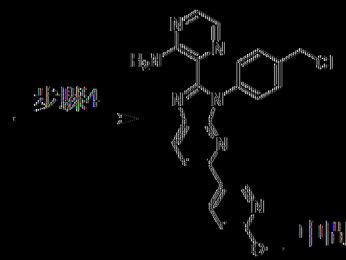




以類似於中間物323之方式製備中間物330。MS: m/z = 432.1, 434.1[M + H]$^+$。

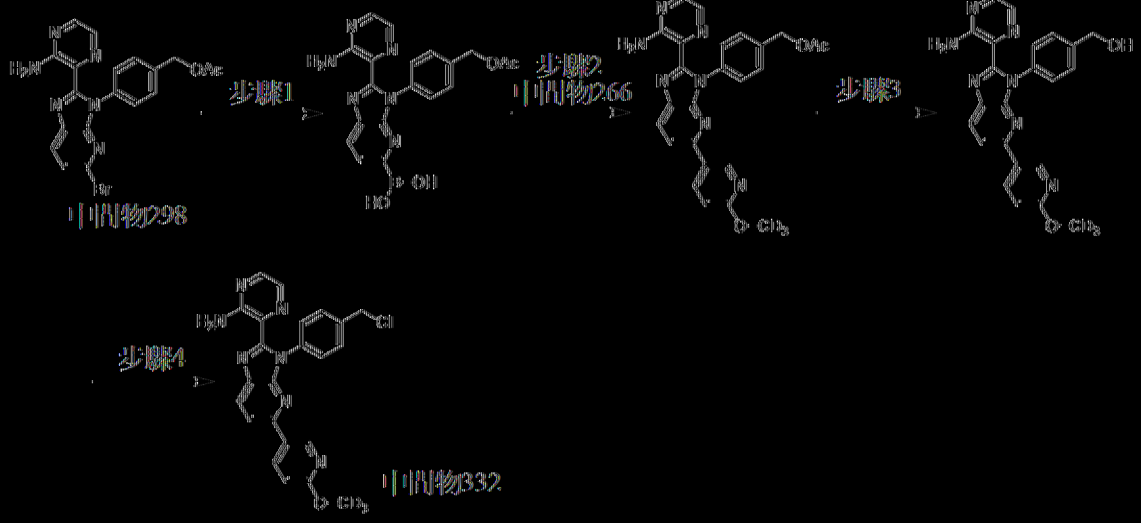
[0466] 中間物331：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡咯-2-胺





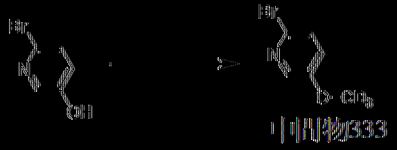
以類似於中間物323之方式製備中間物331。MS: m/z = 444.0, 446.0 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.00 - 8.90 (m, 2H), 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 4.80 (s, 2H), 4.23 (s, 3H)。

[0467] 中間物332：3-(3-(4-(氘甲基)苯基)-5-(6-(甲氧基-d_3)吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡咯-2-胺



以類似於中間物323之方式製備中間物332。MS: m/z = 447.2, 449.2 [M + H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.98 - 8.89 (m, 2H), 8.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 4.80 (s, 2H)。

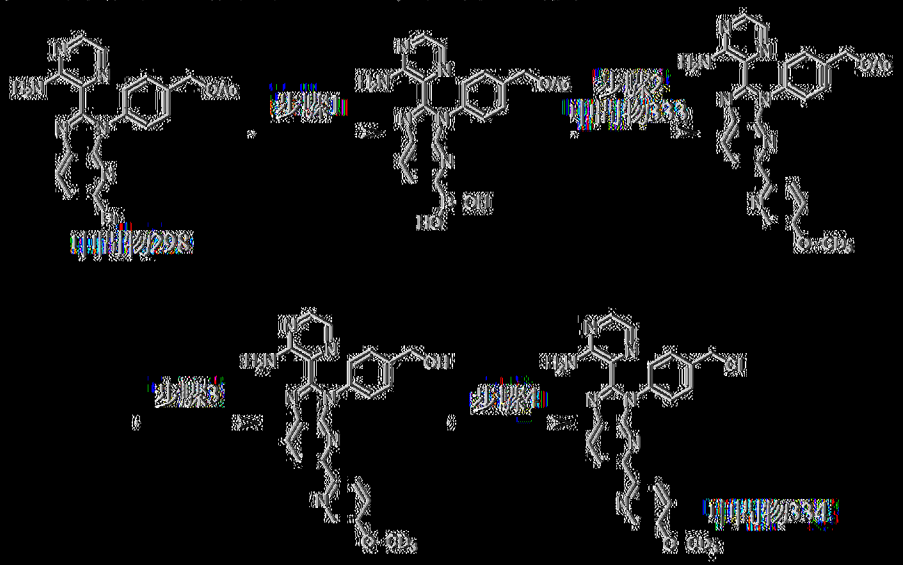
[0468] 中間物333：2-溴-5-(甲氧基-d_3)吡啶



在0℃下，向6-溴吡啶-3-醇(1.0 g，5.75 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加CD_3OD (1.24 g，34.5 mmol)、PPh_3 (1.66 g，6.32 mmol)及DIAD (1.39 g，6.90 mmol)。在25℃下攪拌混合物3 h。反應混合物用H_2O (30 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (25 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~15% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色油狀之2-溴-5-(甲氧基-d_3)吡啶(中間物333，1.0 g，產率：71%)。MS: m/z = 190.9,

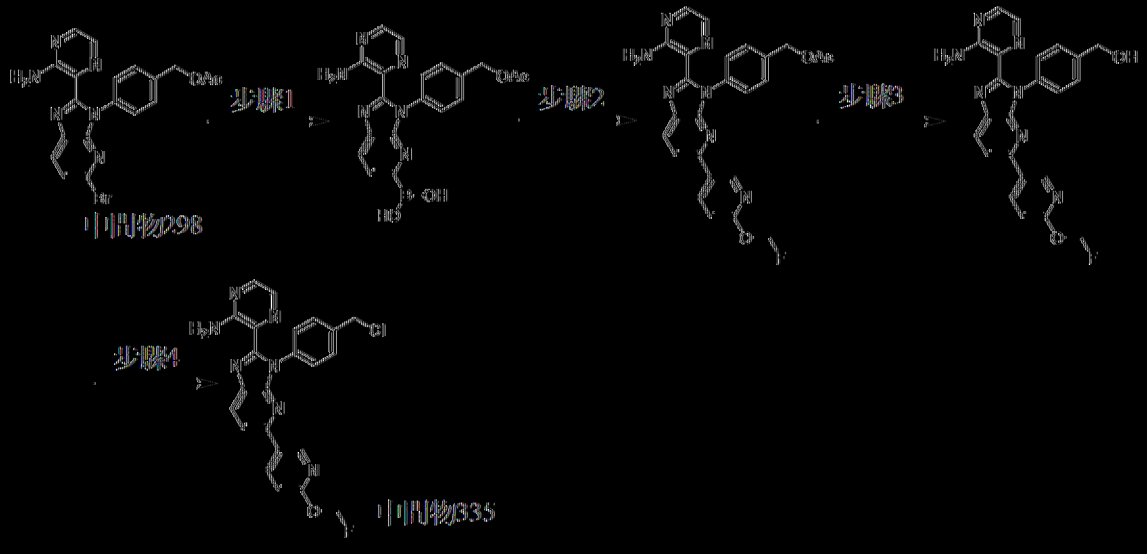
192.9 [M + H]+. D%: 3D% : 99.3%. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.12 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H)。

[0469] 中間物334：3-(3-(4-(氘甲基)苯基)-5-(5-(甲氧基-d_3)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡咯-2-胺



以類似於中間物323之方式製備中間物334。MS: m/z = 447.1, 449.1 [M + H]+。

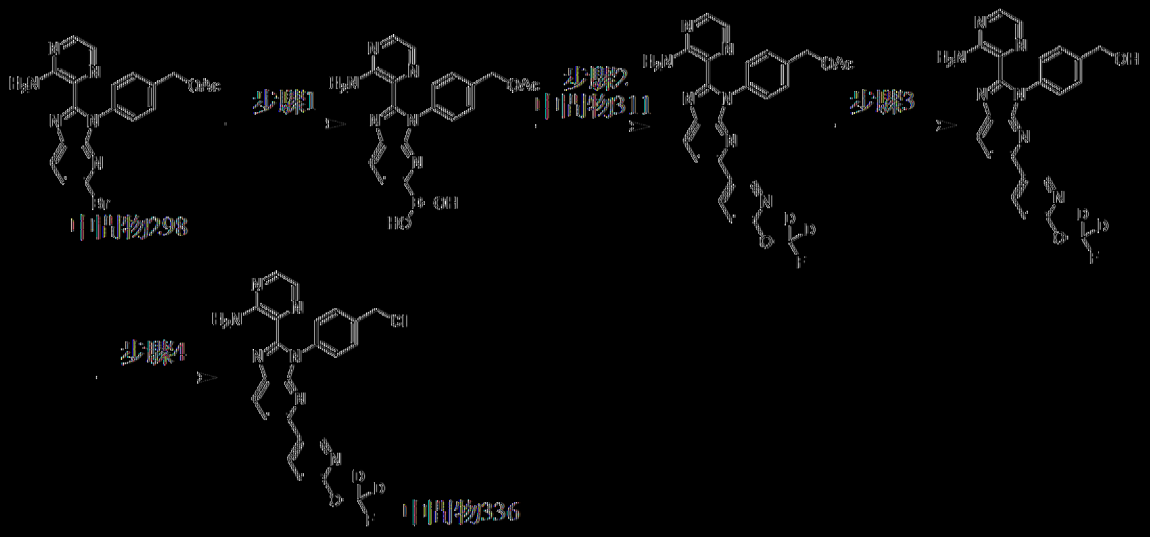
[0470] 中間物335：3-(3-(4-(氘甲基)苯基)-5-(6-(氘甲氧基)吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡咯-2-胺



以類似於中間物323之方式製備中間物335。MS: m/z = 461.9, 463.7

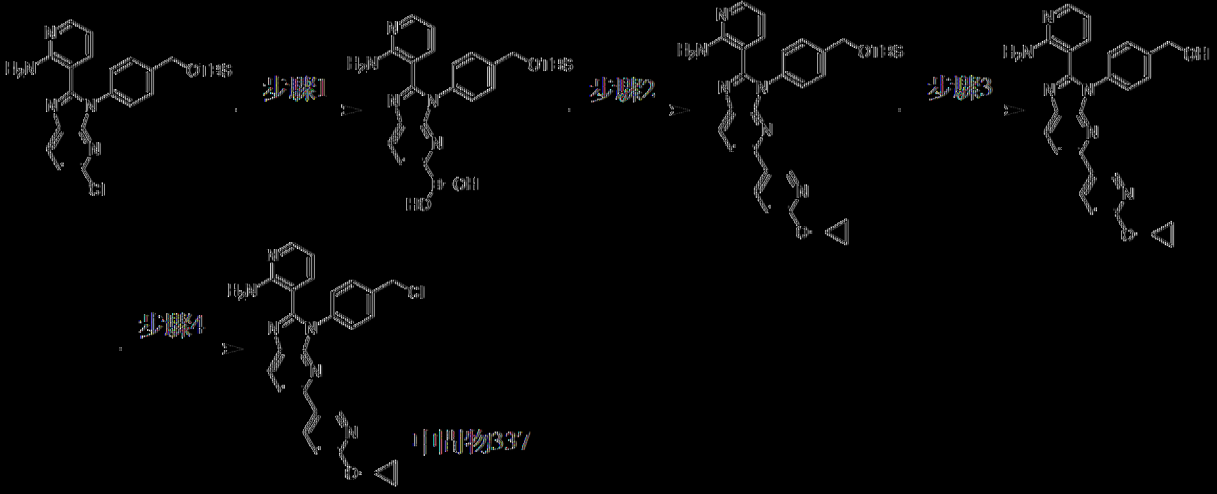
[M + H]⁺。

[0471] 中間物336：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-(氘甲氧基-d_3)吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡咯-2-胺



以類似於中間物323之方式製備中間物336。MS: m/z = 464.0, 466.0 [M + H]⁺. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 – 8.87 (m, 1H), 8.44 – 8.35 (m, 2H), 8.11 – 8.01 (m, 2H), 7.61 – 7.45 (m, 5H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H)。

[0472] 中間物337：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡咯-2-胺



步驟1：(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)

甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)硼酸

向3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物117，500 mg，1.07 mmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (545 mg，2.15 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物中添加KOAc (316 mg，3.22 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (78.5 mg，107 μmol)。在100℃下攪拌混合物1 h。獲得呈黑色液體狀之(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)硼酸，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 476.2 $[M + H]^+$。

步驟2：3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)硼酸(510 mg，1.07 mmol)及5-溴-2-環丙氧基吡啶(230 mg，1.07 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物中添加Cs_2CO_3 (1.05 g，3.22 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (78.5 mg，107 μmol)，在100℃下攪拌混合物2 h。混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(EtOAc/石油醚=0-50%)純化之後，獲得呈黃色固體狀之3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(250 mg，產率：2個步驟41%)。MS: m/z = 565.3 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 2H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 4H), 7.20 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03

(br s, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.81 - 0.75 (m, 2H), 0.71 - 0.66 (m, 2H), 0.11 (s, 6H)。

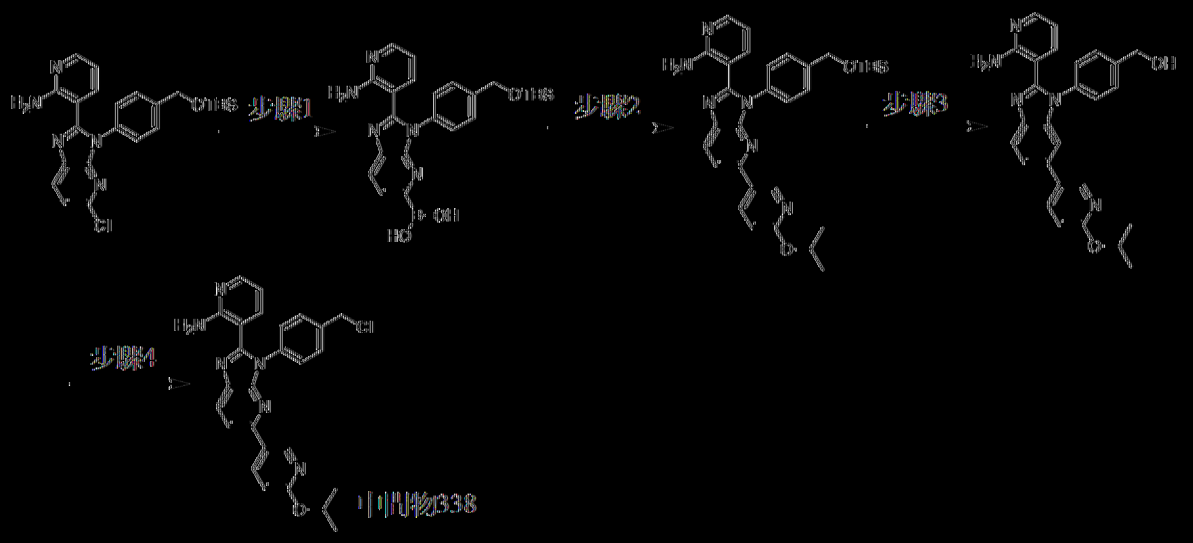
步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

向3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(230 mg，407 μmol)於THF (3 mL)中之混合物中添加TBAF (1 M於THF中，611 μL)。在20℃下攪拌混合物0.5 h。混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(184 mg)，其以棕色固體形式獲得。MS: m/z = 451.2 $[M + H]^+$。

步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

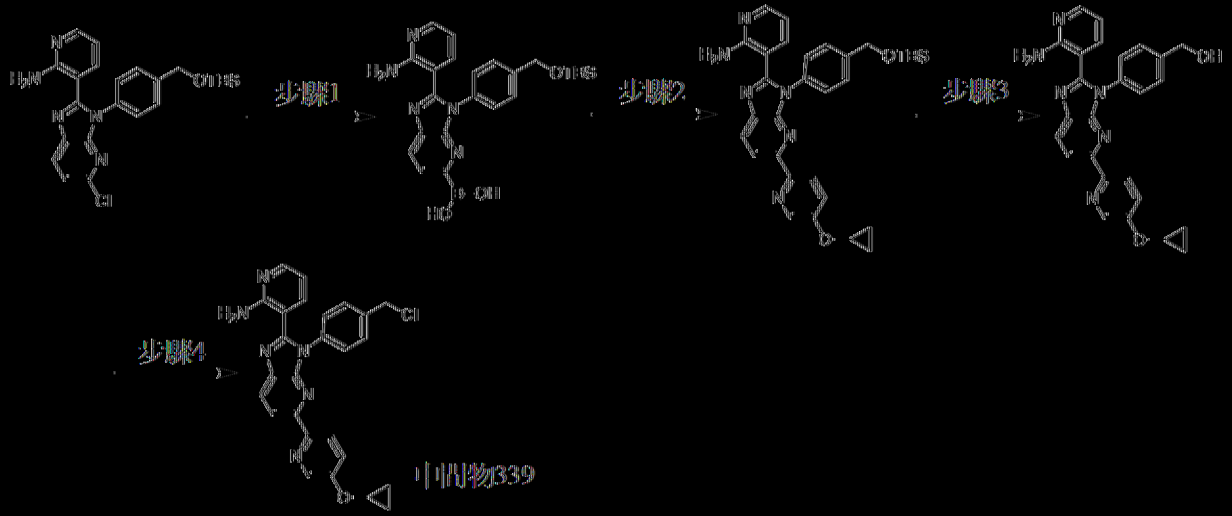
向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(183 mg，407 μmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之混合物中添加$SOCl_2$ (88.7 μL，1.22 mmol)。在20℃下攪拌混合物0.5 h。將混合物過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(中間物337，191 mg)。MS: m/z = 469.2, 471.1 $[M + H]^+$。

【0473】 中間物338：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



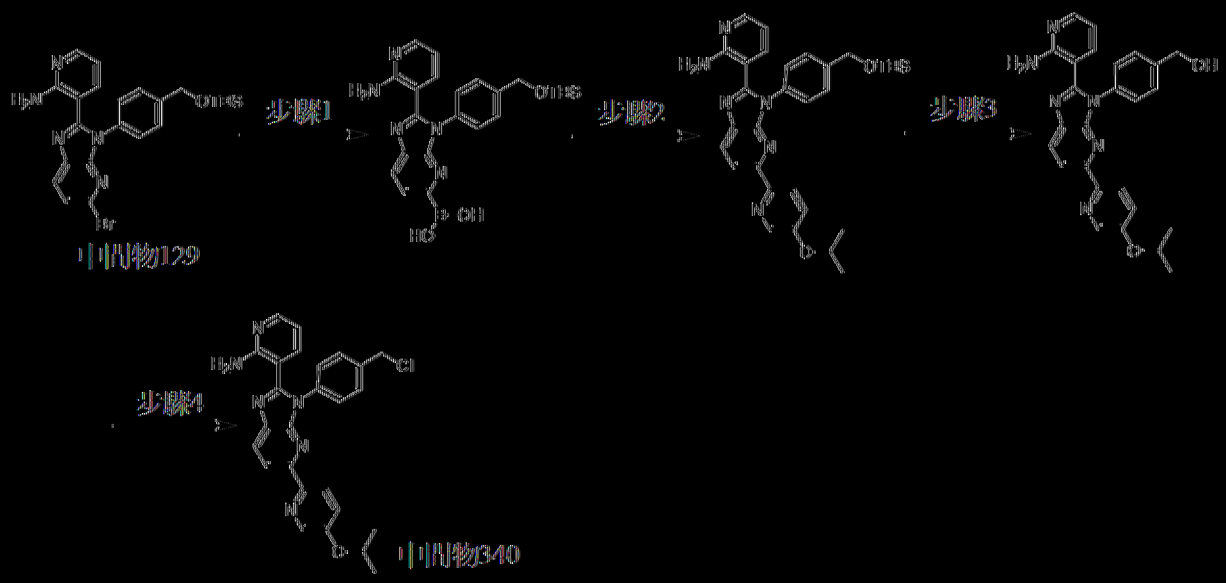
以類似於中間物337之方式製備中間物338。MS: m/z = 471.2, 473.1 $[M+H]^+$。

[0474] 中間物339：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-環丙氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



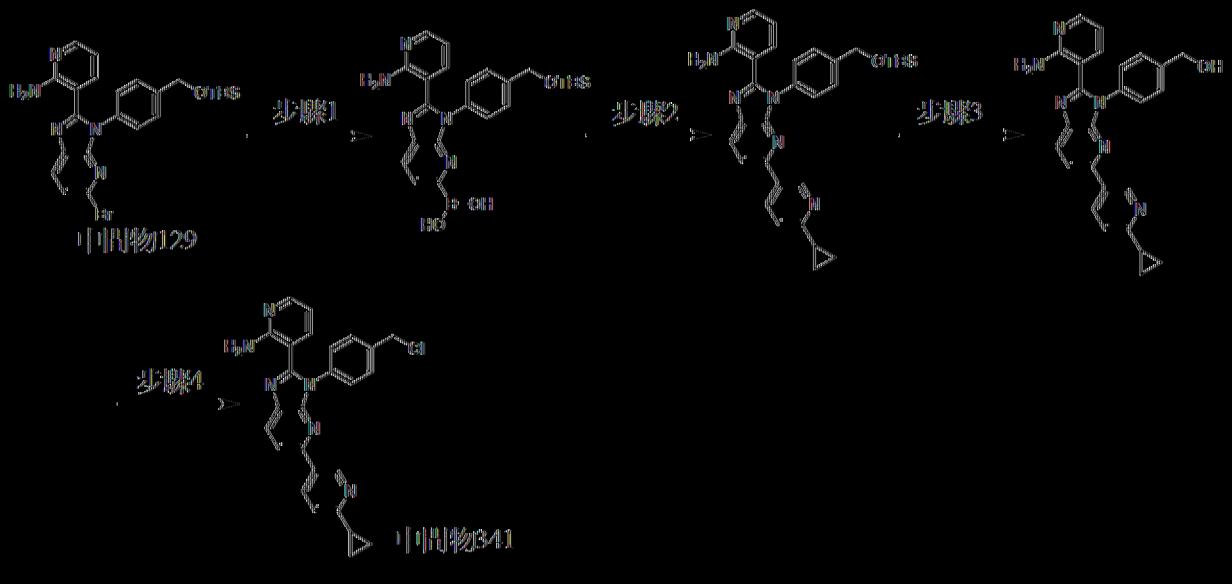
以類似於中間物337之方式製備中間物339。MS: m/z = 469.2, 471.2 $[M+H]^+$。

[0475] 中間物340：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物215之方式製備中間物340。MS: m/z = 471.3, 473.3 [M + H]+。

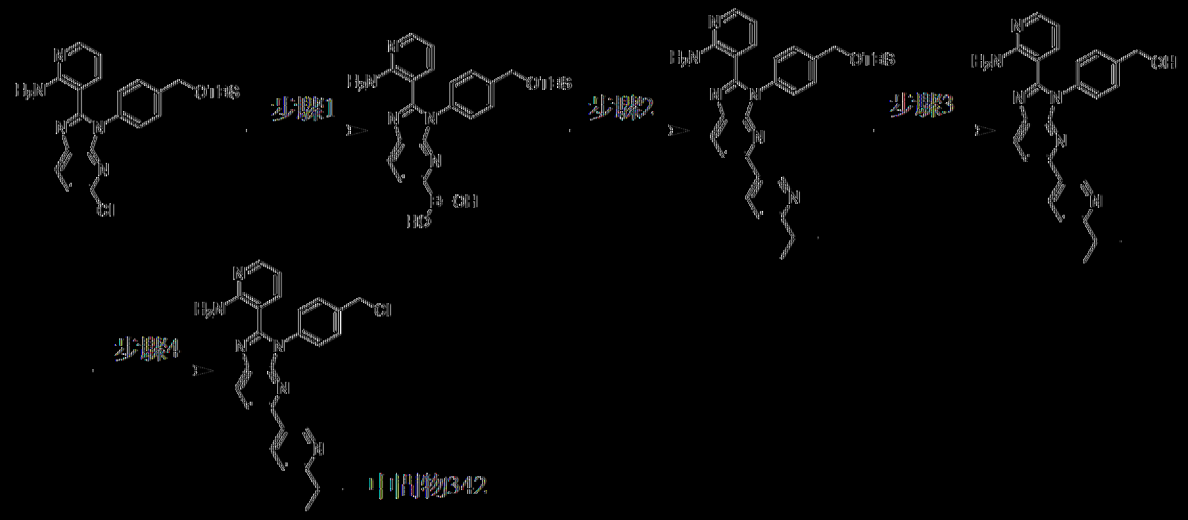
[0476] 中間物341：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-環丙基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物215之方式製備中間物341。MS: m/z = 453.2, 455.2 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ 9.15 (s, 1H), 8.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 4H), 6.92 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 1.60 - 1.54 (m, 1H),

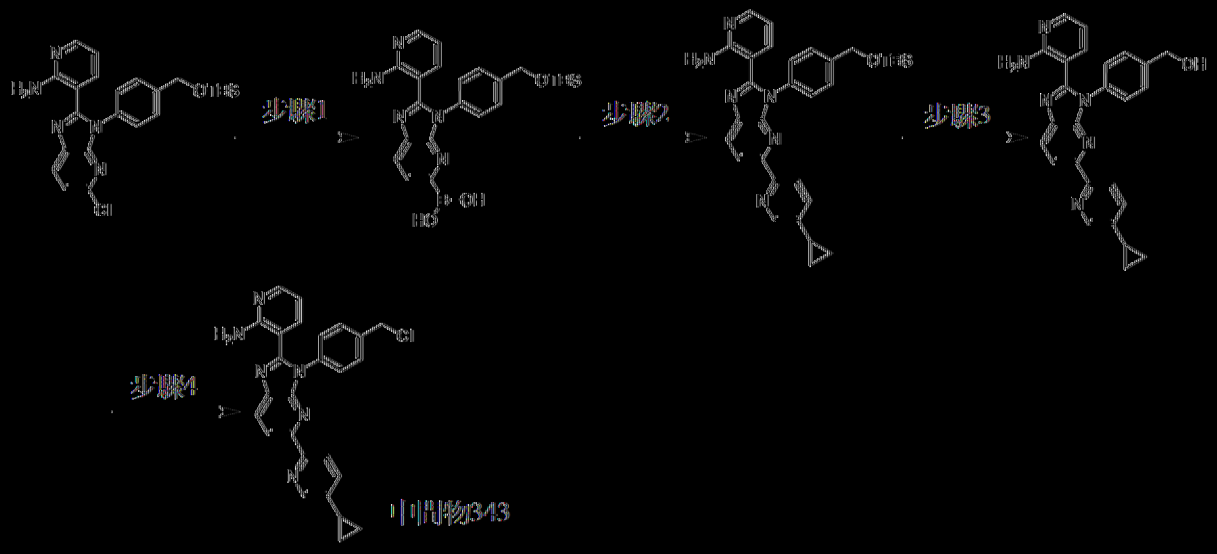
1.41 – 1.33 (m, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 2H)。

[0477] 中間物342：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-異內基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物337之方式製備中間物342。MS: m/z = 455.2, 457.2 [M + H]+。

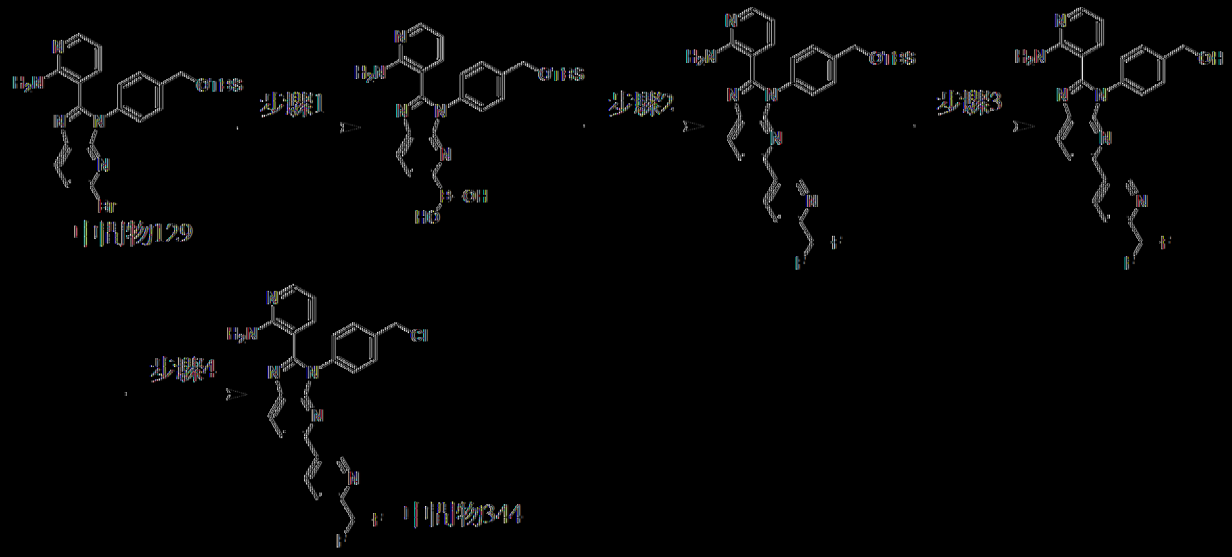
[0478] 中間物343：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-環內基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物337之方式製備中間物343。MS: m/z = 453.2, 455.1[M + H]+。

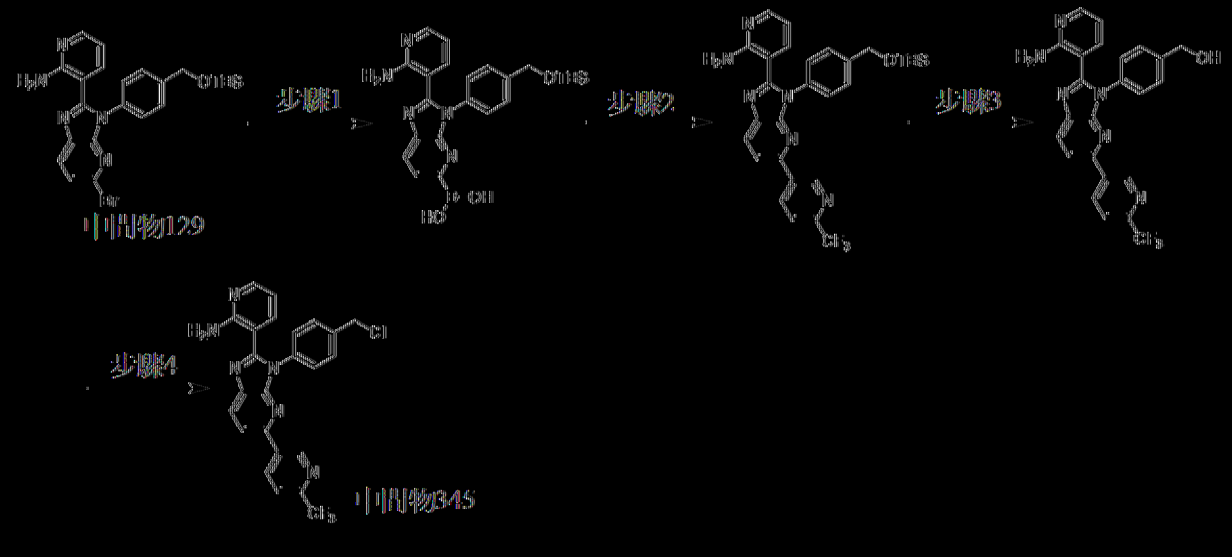
[0479] 中間物344：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-(二氟甲基)吡啶-

3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



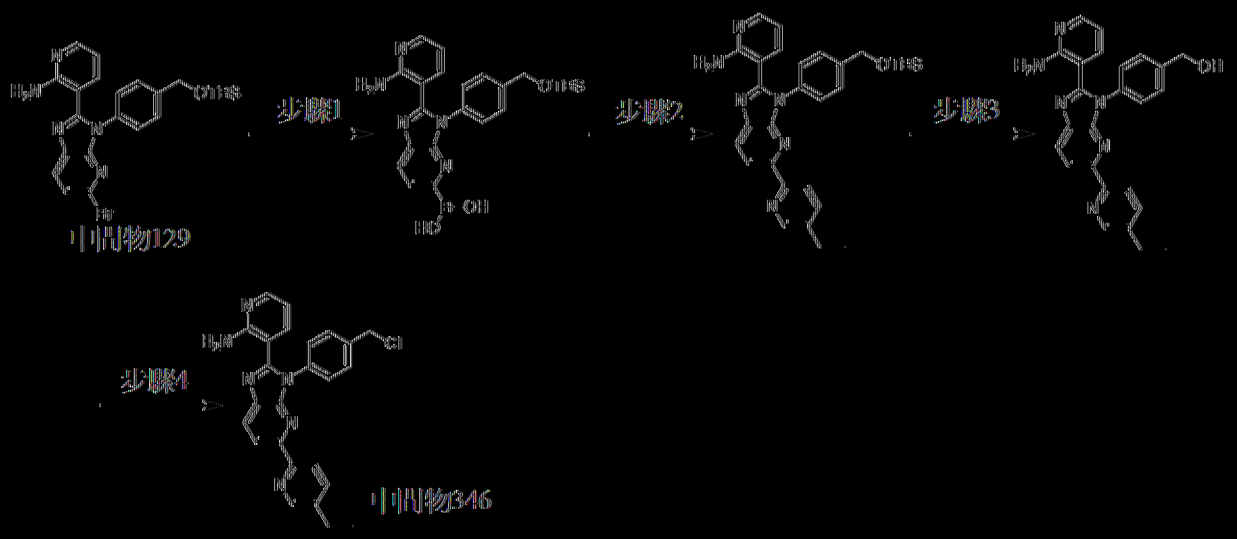
以類似於中間物215之方式製備中間物344。MS: m/z = 463.2, 465.2 [M + H]+。

[0480] 中間物345：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



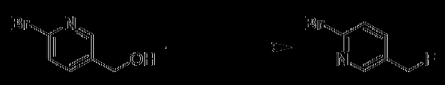
以類似於中間物215之方式製備中間物345。MS: m/z = 481.1, 483.1 [M + H]+。

[0481] 中間物346：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(5-乙基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物215之方式製備中間物346。MS: m/z = 441.1, 443.1[M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.55 - 8.47 (m, 1H), 8.46 - 8.27 (m, 2H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 2H), 7.71 - 7.58 (m, 4H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.75 - 2.69 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

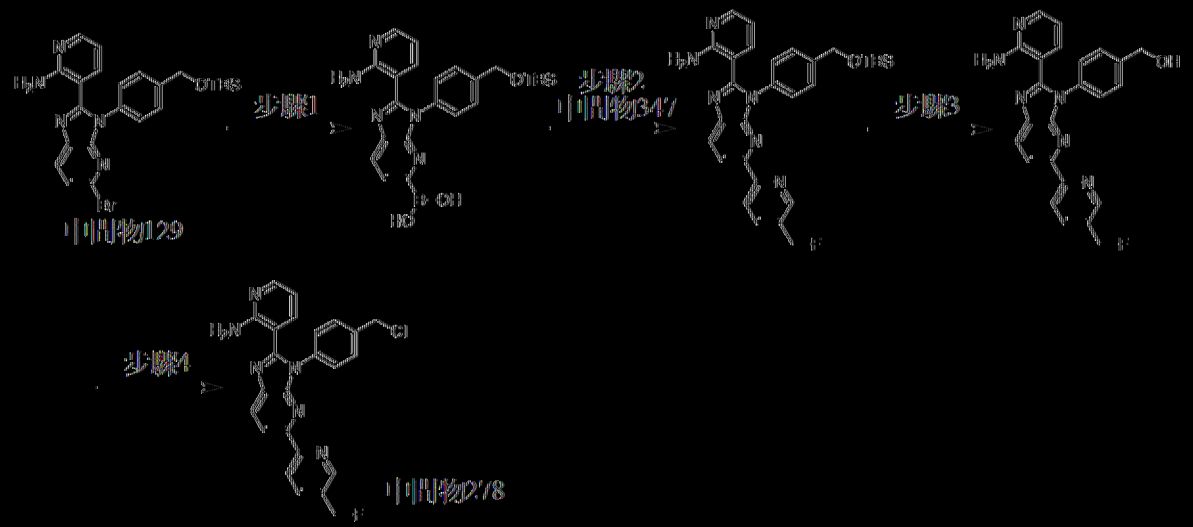
[0482] 中間物347：2-溴-5-(氟甲基)吡啶



在0℃下，向(6-溴吡啶-3-基)甲醇(1 g，5.32 mmol)於CH_2Cl_2 (25 mL)中之溶液中添加DAST (857 mg，5.32 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在0℃下用$NaHCO_3$ (30 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (50 mLx2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在矽膠急驟層析(溶離劑0%~5% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈淡黃色油狀之2-溴-5-(氟甲基)吡啶(中間物347，300 mg，產率：28%)。MS: m/z = 189.8, 191.8 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.39 (s, 1H), 7.71 - 7.47 (m, 2H), 5.37 (d, *J* = 47.2 Hz, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ -211.43。

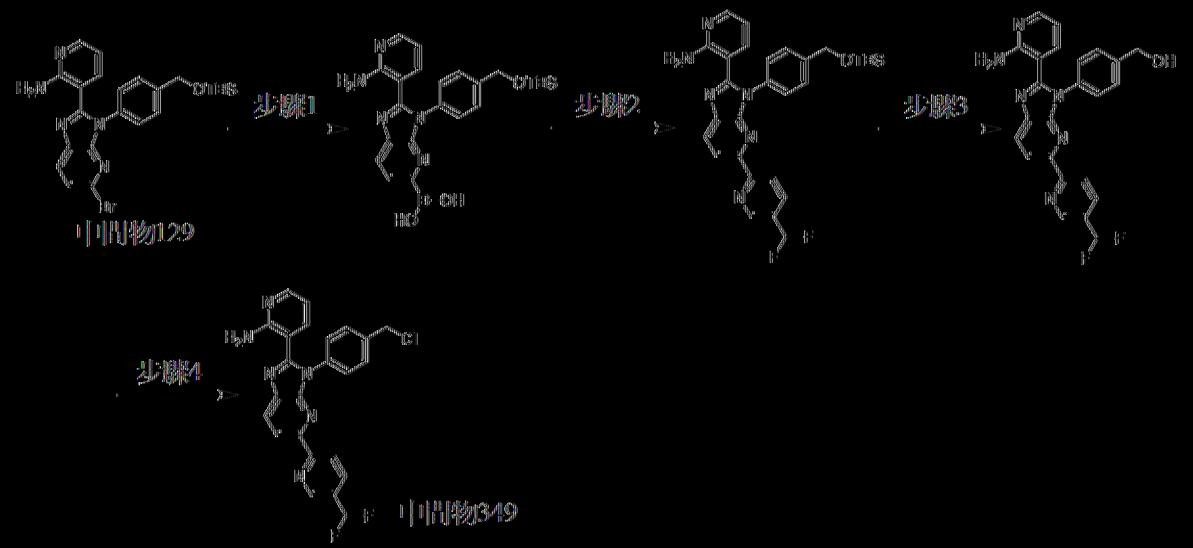
[0483] 中間物348：3-(3-(4-(氟甲基)苯基)-5-(5-(氟甲基)吡啶-2-

基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物215之方式製備中間物348。MS: m/z = 445.1, 447.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.46 – 8.35 (m, 2H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 8.05 – 8.00 (m, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 4H), 6.93 (dd, *J* = 7.2, 6.4 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 47.6 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -207.28。

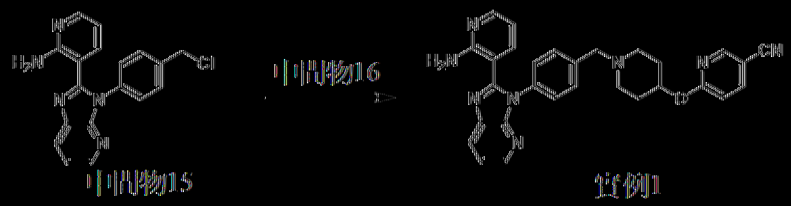
[0484] 中間物349：3-(3-(4-(氘甲基)苯基)-5-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺



以類似於中間物215之方式製備中間物349。MS: m/z = 463.1, 465.1

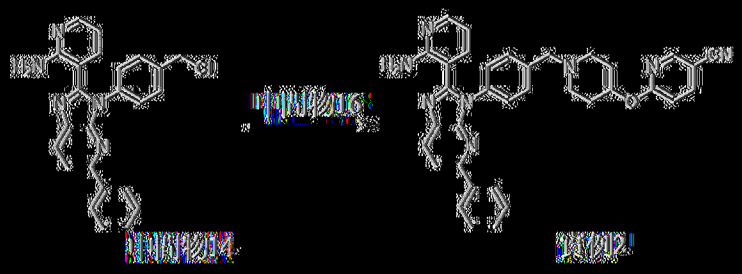
[M + H]⁺。

[0485] 實例1：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)菸鹼甲腈



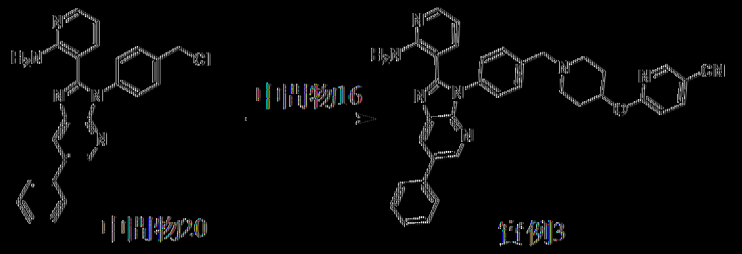
向中間物15 (50 mg，149 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加NaI (3 mg，14.9 μmol)、K_2CO_3 (41 mg，298 μmol)及中間物16 (36 mg，179 μmol)。在80℃下攪拌混合物2 h。混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物藉由矽膠急驟層析(溶離劑 0~8% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈淡黃色固體狀之6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)菸鹼甲腈(實例1，24.1 mg，產率：32%)。MS: m/z = 503.1 [M + H]⁺. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (br d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 3H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H)。

[0486] 實例2：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)菸鹼甲腈



以類似於實例1之方式製備實例2。MS: m/z = 579.3 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 8.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 4H), 7.50 – 7.44 (m, 6H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.15 – 5.09 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.77 – 2.72 (m, 2H), 2.34 – 2.28 (m, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.77 – 1.71 (m, 2H)。

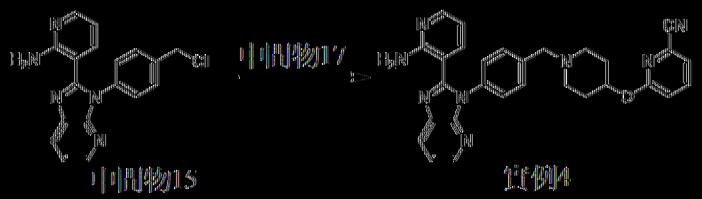
[0487] 實例3：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)菸鹼甲腈



以類似於實例1之方式製備實例3。MS: m/z = 579.1 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.67 (s, 1H), 8.50 – 8.46 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 6H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.67 – 6.41 (m, 1H), 5.64 – 5.34 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.58 – 3.30 (m, 2H), 3.27 – 2.98 (m, 2H), 2.90 – 2.66 (m, 2H), 2.36 – 2.24 (m, 2H)。

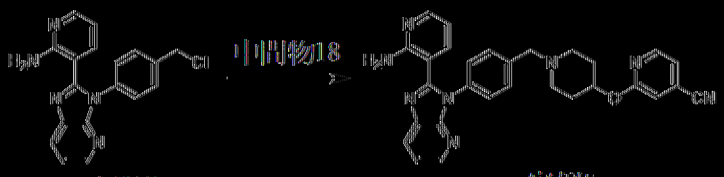
[0488] 實例4：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]

吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)2-氟吡啶



以類似於實例1之方式製備實例4。MS: m/z = 503.3 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.33 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 3H), 7.18 - 7.15 (m, 2H), 7.01 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H)。

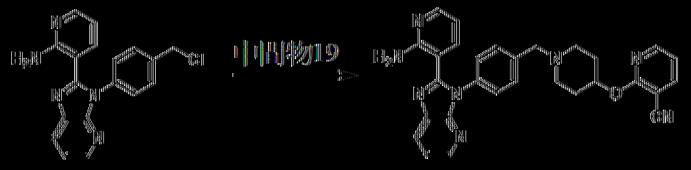
[0489] 實例5：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)異菸鹼甲腈



以類似於實例1之方式製備實例5。MS: m/z = 503.3 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (, J = 3.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 2H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 2H)。

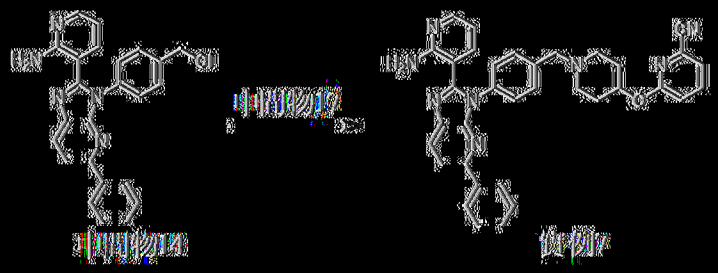
[0490] 實例6：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]

吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)茚滿甲腈



以類似於實例1之方式製備實例6。MS: m/z = 503.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 3H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 7.00 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H)。

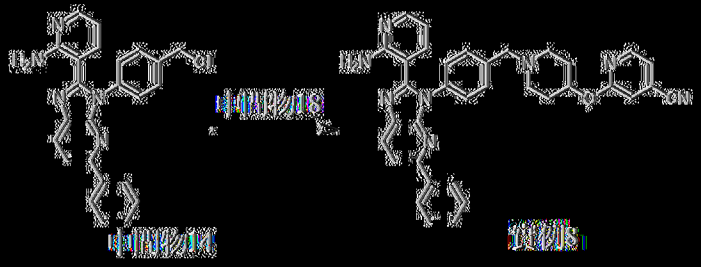
[0491] 實例7：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)2-氟吡啶



以類似於實例1之方式製備實例7。MS: m/z = 579.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 4H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 6H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 7.02 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 5.10 - 4.96 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.75 - 2.71 (m, 2H), 2.23 - 2.31 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 2H)。

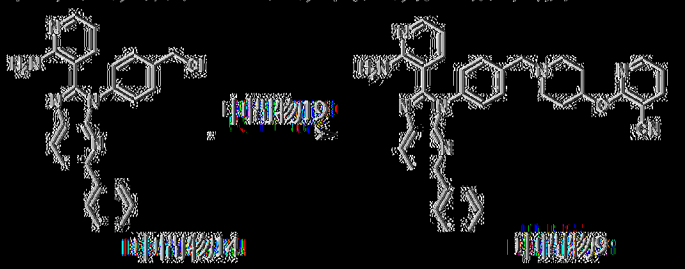
[0492] 實例8：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并

[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)異菸鹼甲腈



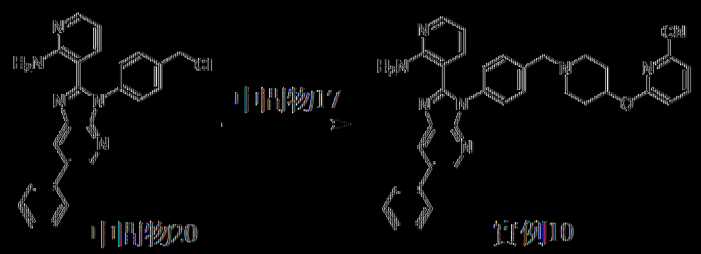
以類似於實例1之方式製備實例8。MS: m/z = 579.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 4H), 7.51 - 7.44 (m, 6H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.10 - 5.03 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.77 - 2.73 (m, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H)。

[0493] 實例9：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)菸鹼甲腈



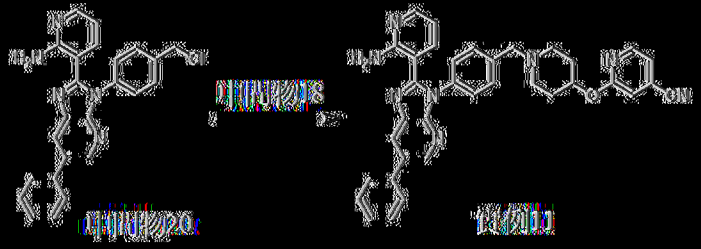
以類似於實例1之方式製備實例9。MS: m/z = 579.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 8.30 - 8.23 (m, 2H), 8.05 - 7.97 (m, 4H), 7.53 - 7.44 (m, 6H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 7.02 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 5.28 - 5.16 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.68 - 2.66 (m, 2H), 2.40 - 2.35 (m, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H)。

[0494] 實例10：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)2-氟吡啶



以類似於實例1之方式製備實例10。MS: m/z = 579.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 4H), 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 7.05 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.09 – 5.01 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.76 – 2.70 (m, 2H), 2.37 – 2.29 (m, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 2H)。

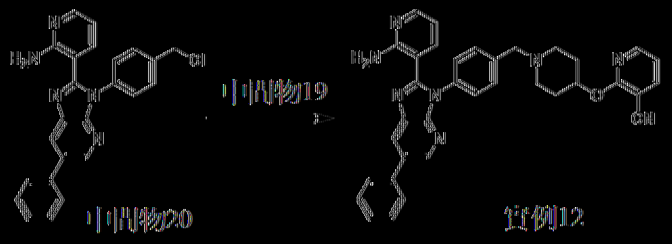
[0495] 實例11：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)異菸鹼甲腈



以類似於實例1之方式製備實例11。MS: m/z = 579.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.03 – 7.94 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.45 – 7.39 (m, 3H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.11 – 5.03 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.84 – 2.72 (m, 2H), 2.39 – 2.19 (m, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 2H)。

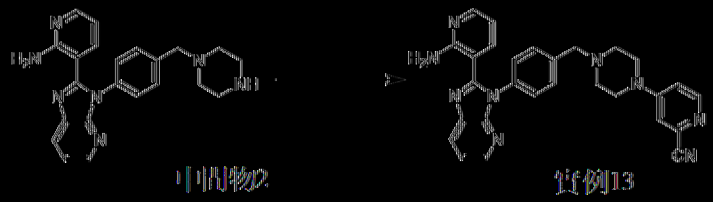
[0496] 實例12：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3*H*-咪唑

并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)氧基)茨酸甲酯



以類似於實例1之方式製備實例12。MS: m/z = 579.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 2H), 8.26 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 4H), 7.44 - 7.40 (m, 3H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.05 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.26 - 5.16 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H)。

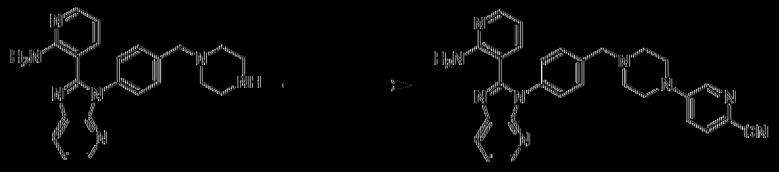
[0497] 實例13：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)2-氟吡啶



向中間物2 (200 mg，519 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加DIEA (201 mg，1.6 mmol)及4-氟吡啶-2-甲腈(76 mg，623 μmol)。在100℃下攪拌混合物2 h。混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用EtOAc (5 mLx2)萃取。將合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 μm；移動相：[水(FA) - ACN]；B%：0%-23%，9 min)純化，獲得呈黃色固體狀之4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)2-氟吡啶(實例13，9.6 mg，產率：3.8%)。MS: m/z

：：488.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.44 (dd, *J* ：：4.8, 4.2 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* ：：6.0 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* ：：8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.97 – 7.93 (m, 1H), 7.82 (br s, 2H), 7.56 (d, *J* ：：8.4 Hz, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.21 (dd, *J* ：：7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* ：：2.8 Hz, 1H), 6.80 – 6.74 (m, 1H), 6.40 (dd, *J* ：：7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.44 – 3.39 (m, 4H), 2.68 – 2.62 (m, 4H)。

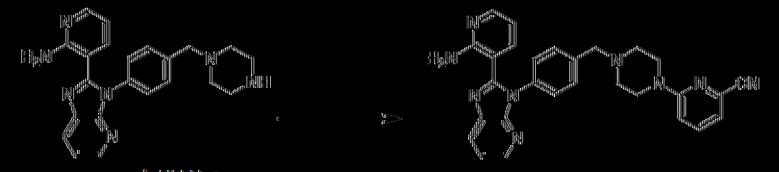
[0498] 實例14：5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)2-氟吡啶



中間物2　　實例14

以類似於實例13之方式製備實例14。MS: m/z ：：488.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.43 (d, *J* ：：2.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* ：：4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* ：：8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* ：：4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* ：：8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* ：：8.4 Hz, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 4H), 7.17 (dd, *J* ：：7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* ：：7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.50 – 3.40 (m, 4H), 2.55 – 2.48 (m, 4H)。

[0499] 實例15：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)2-氟吡啶

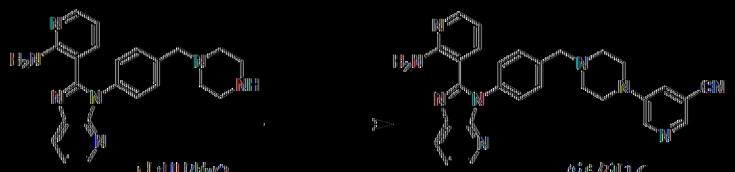


中間物2　　實例15

以類似於實例13之方式製備實例15。MS: m/z ：：488.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.41 (d, *J* ：：4.4 Hz, 1H), 8.02-8.16 (m, 2H),

7.57 – 7.48 (m, 3H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.63 (br s, 2H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 3.70 – 3.54 (m, 6H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 2 H)。

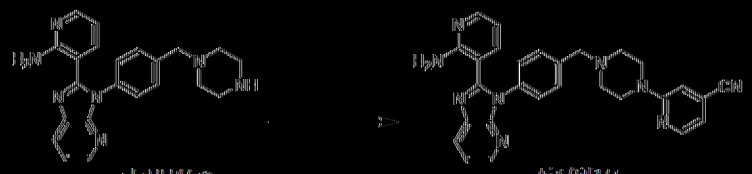
[0500] 實例16：5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)菸鹼甲腈



中間物2　　實例16

以類似於實例13之方式製備實例16。MS: m/z = 488.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.59 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.40 – 8.28 (m, 2H), 8.21 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.17 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.37 – 3.33 (m, 4H), 2.58 – 2.52 (m, 4 H)。

[0501] 實例17：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)異菸鹼甲腈

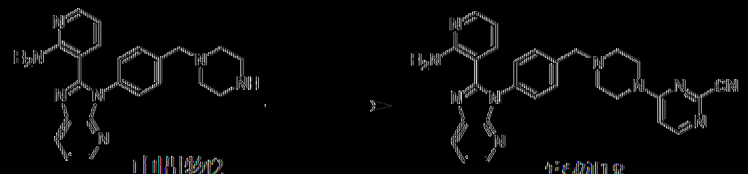


中間物2　　實例17

以類似於實例13之方式製備實例17。MS: m/z = 488.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.34 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J*

：7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 6H), 2.49 – 2.43 (m, 4 H)。

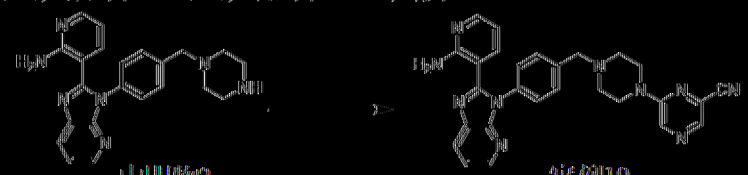
[0502] 實例18：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲腈



中間物2 實例18

以類似於實例13之方式製備實例18。MS: m/z：489.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.33 (dd, *J*：4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*：6.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J*：8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*：4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*：8.0 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.16 (dd, *J*：7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*：6.4 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J*：7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.76 – 3.63 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.49 – 2.43 (m, 4 H)。

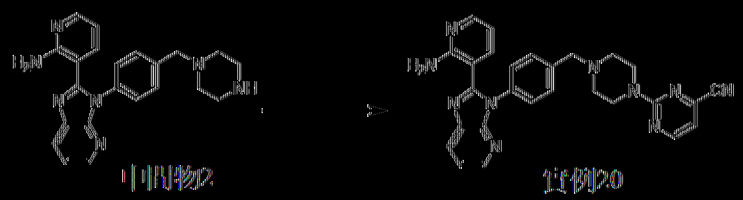
[0503] 實例19：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲腈



中間物2 實例19

以類似於實例13之方式製備實例19。MS: m/z：489.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.34 (dd, *J*：4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (dd, *J*：8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*：5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*：8.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.17 (dd, *J*：7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J*：7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.70 – 3.64 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.55 – 2.51 (m, 4 H)。

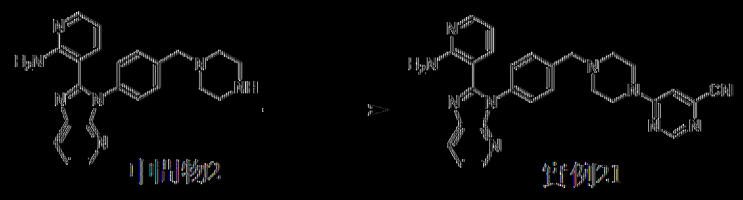
[0504] 實例20：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲腈



中間物2　　實例20

以類似於實例13之方式製備實例20。MS: m/z = 489.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 7.00 (br s, 2H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 2.49 – 2.43 (m, 4 H)。

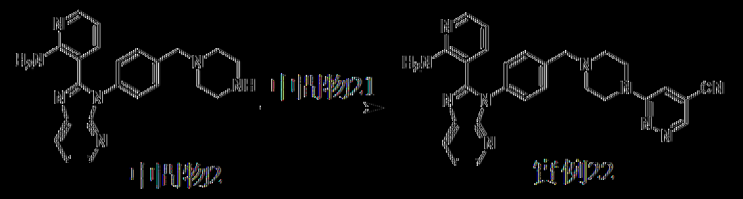
[0505] 實例21：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)菸鹼腈



中間物2　　實例21

以類似於實例13之方式製備實例21。MS: m/z = 489.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.36 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.98 – 3.68 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 4 H)。

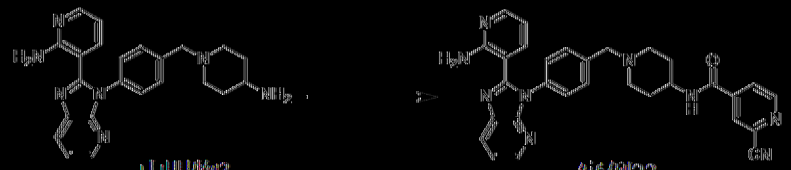
[0506] 實例22：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)吡啶腈



中間物2　中間物21　實例22

以類似於實例13之方式製備實例22。MS: m/z = 489.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.83 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.75 – 3.67(m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 4H)。

[0507] 實例23：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基異菸鹼醯胺



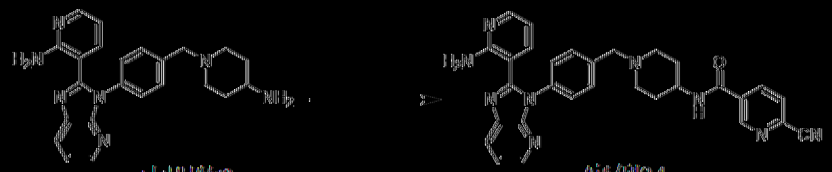
中間物3　　實例23

向中間物3 (200 mg，500 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加HATU (381 mg，1.00 mmol)、2-氰基吡啶-4-甲酸(89 mg，600 μmol)及DIEA (324 mg，2.50 mmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。將反應混合物倒入H_2O (5 mL)中且用EtOAc (10 mLx2)萃取。在減壓下濃縮合併之有機層，得到殘餘物。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)－ACN]；B%：21%-51%，11 min)純化，獲得呈淡黃色固體狀之*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基異菸鹼醯胺(實例23，76 mg，產率：29%)。MS: m/z = 530.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 3H), 7.18 – 7.15 (m, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8

Hz, 1H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.86 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.12 – 2.07 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 2H)。

[0508] 以類似於實例23之方式製備實例24至30。

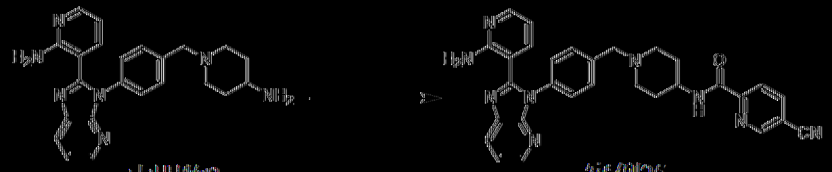
[0509] 實例24：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-6-氰基菸鹼醯胺



中間物3　　實例24

MS: m/z = 530.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.16(dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.86 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.09 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.85 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 2H)。

[0510] 實例25：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-5-氰基吡啶醯胺

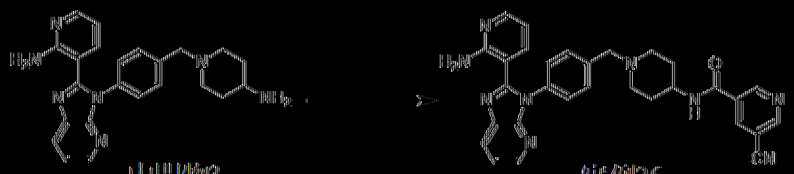


中間物3　　實例25

MS: m/z = 530.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.24 – 8.13 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.17 (dd, *J* =

7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.84 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 4H)。

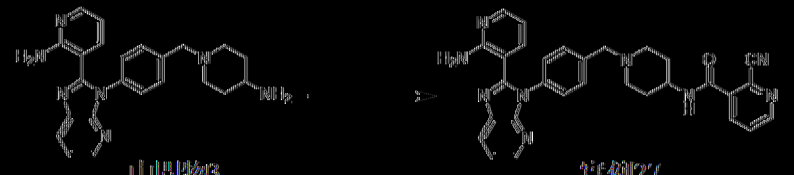
[0511] 實例26：N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-5-氰基菸鹼醯胺



中間物3　　實例26

MS: m/z = 530.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，[D6]DMSO) δ 9.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.70 – 8.58 (m, 2H), 8.33 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.75 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.86 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.10 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 2H)。

[0512] 實例27：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基菸鹼醯胺

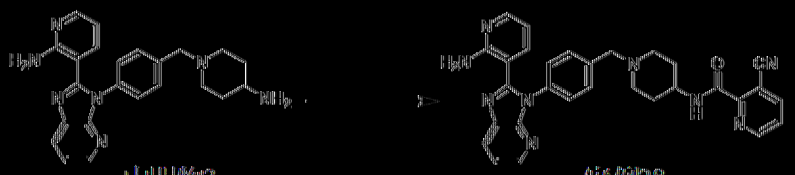


中間物3　　實例27

MS: m/z = 530.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，[D6]DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.92 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.26–8.01 (m, 2H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.36 – 4.24

(m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.99 – 2.89 (m, 2H), 2.61 – 2.56 (m, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 1.67 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H)。

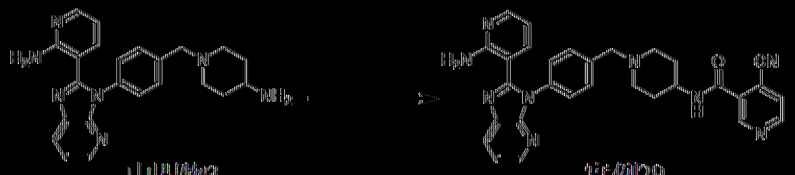
[0513] 實例28：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-3-氰基吡啶醯胺



中間物3　　實例28

MS: m/z = 529.9 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.95 – 8.90 (m, 1H), 8.87 – 8.67 (m, 1H), 8.40 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.06 – 7.85 (m, 2H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.62 (br s, 2H), 6.35 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.58 – 4.44 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.08 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.96 – 2.68 (m, 2H), 2.26 – 2.16 (m, 2H), 1.77 – 1.73 (m, 2H)。

[0514] 實例29：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-4-氰基菸鹼醯胺

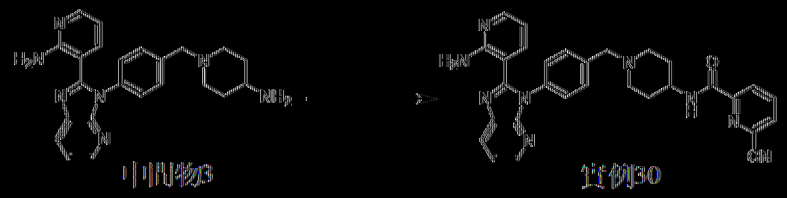


中間物3　　實例29

MS: m/z = 530.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 9.05 – 8.97 (m, 2H), 8.33 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 4.6, 4.8 Hz, 1H), 4.35 – 4.22

(m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.96 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 2.08 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.63 (d, *J* = 9.6Hz, 2H)。

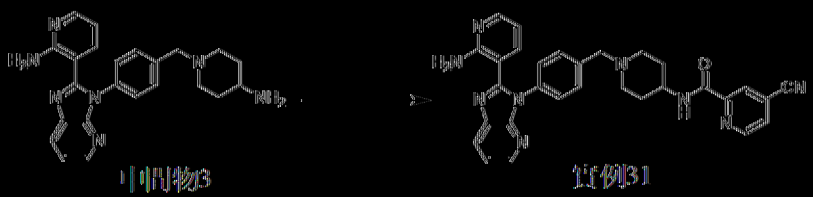
[0515] 實例30：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-6-氰基吡啶醯胺



中間物3　　實例30

MS: m/z = 530.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.30 – 8.26 (m, 1H), 8.24 – 8.21 (m, 2H), 8.20 – 8.06 (m, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.91 – 3.77 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.16 – 2.05 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 4H)。

[0516] 實例31：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-4-氰基吡啶醯胺

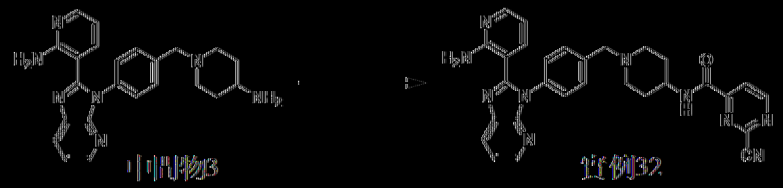


中間物3　　實例31

以類似於實例32之方式製備實例31。MS: m/z = 530.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.44 – 8.37 (m, 2H), 8.10 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.0 1.6

Hz, 1H), 6.64 (br s, 2H), 6.34 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.07 – 2.97 (m, 2H), 2.39 – 2.30 (m, 2H), 2.10 – 2.05 (m, 2H), 1.84 – 1.78 (m, 2H)。

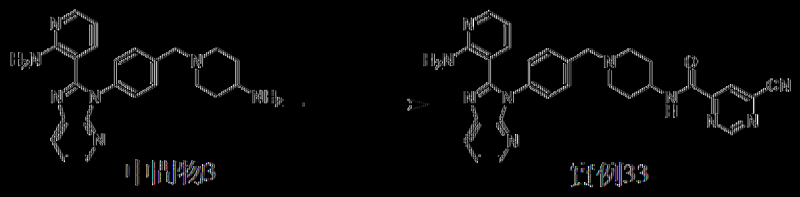
[0517] 實例32：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氟基嘧啶-4-甲醯胺



向中間物3 (130 mg，325 μmol)、2-氟基嘧啶-4-甲酸(64.7 mg，391 μmol)、EDCI (81.1 mg，423 μmol)及HOBt (57.2 mg，423 μmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加DIEA (210 mg，1.63 mmol)。在25℃下攪拌混合物14 h。反應混合物用H_2O (5 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150×25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)－ACN]；B%：25%-55%，15 min)純化，獲得呈淡黃色固體狀之*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氟基嘧啶-4-甲醯胺(實例32，10.0 mg，產率：5.8%)。MS: m/z = 531.0 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 9.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.36 – 8.30 (m, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.22 – 8.19 (m, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 5H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.90 – 3.75 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 4H)。

[0518] 實例33：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]

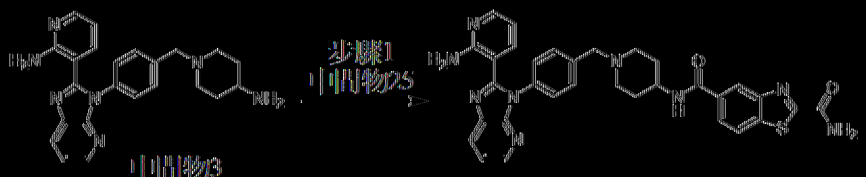
吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-6-氟基喹啶-4-甲醯胺



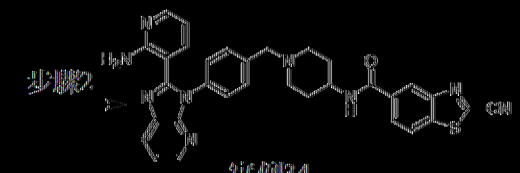
中間物3　　實例33

以類似於實例32之方式製備實例33。MS: m/z = 531.1 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.53 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 3H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.85 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 4H)。

[0519] 實例34：N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氟基苯并[d]噻唑-5-甲醯胺



中間物3

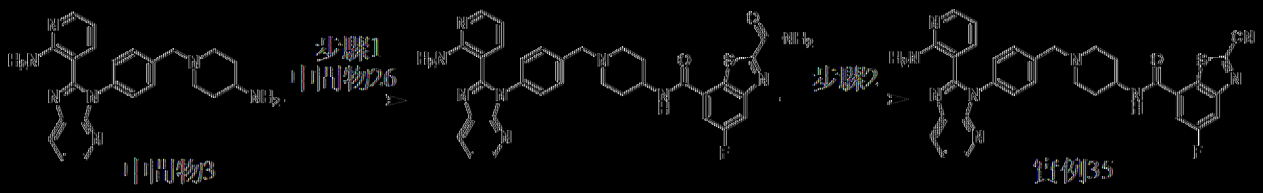


實例34

以類似於實例173之方式製備實例34。MS: m/z = 586.2 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.55 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.15 - 8.02 (m, 4H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (br s, 2H), 6.38 - 6.30 (m, 1H), 6.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 2H), 2.28 (t, *J* = 10.8

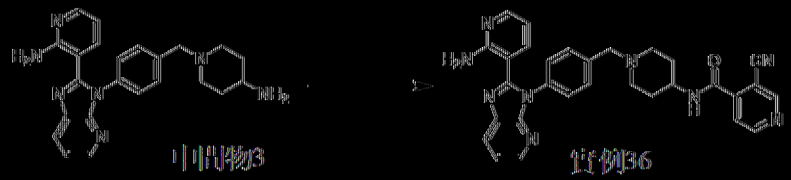
Hz, 2H), 2.11 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.65 – 1.61 (m, 2H)。

[0520] 實例35：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氯基-5-氟苯并[*d*]噻唑-7-甲醯胺



以類似於實例173之方式製備實例35。MS: m/z = 604.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.90 – 3.86 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.89 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.11 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.89 – 1.85 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -113.1。

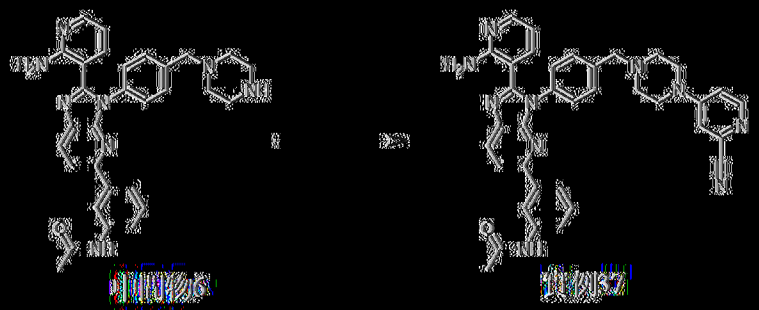
[0521] 實例36：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-3-氯基異菸鹼醯胺



以類似於實例23之方式製備實例36。MS: m/z = 530.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.38 – 8.28 (m, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) 8.03 – 7.92 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H),

4.42 – 4.17 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.04 – 2.90 (m, 2H), 2.54 (br s, 2H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 2H)。

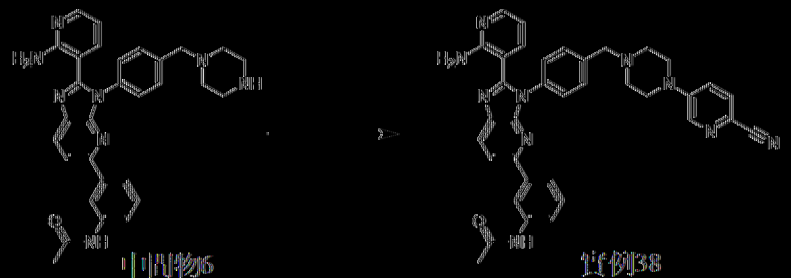
[0522] 實例37：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(2-氟基吡啶-4-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



向中間物6 (150 mg，289 μmol)、4-氟(2-氟吡啶) (38.8 mg，318 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加DIEA (112 mg，868 μmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在100℃下在N_2下攪拌16 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：26%-56%，8 min)純化，獲得呈黃色固體狀之*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(2-氟基吡啶-4-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺(實例37，155 mg，產率：86%)。MS: m/z = 621.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 2H), 8.08 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 4H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.80 – 5.75 (m, 1H), 6.61 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.49 – 3.42 (m, 4H), 2.59 – 2.52 (m, 4H), 2.05 (s, 3H)。

[0523] 實例38：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(6-氟基吡啶

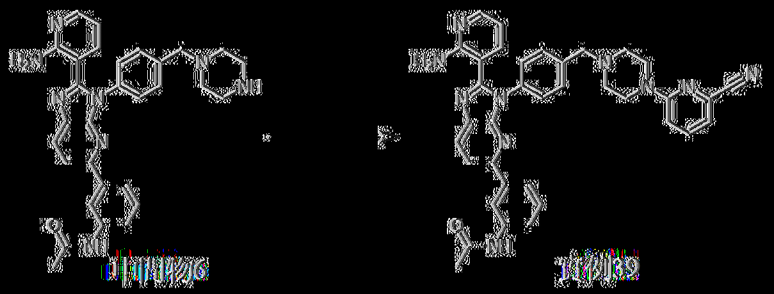
-3-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



中間物36　　實例38

以類似於實例37之方式製備實例38。MS: m/z = 621.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 4H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 4H), 2.59 - 2.52 (m, 4H), 2.05 (s, 3H)。

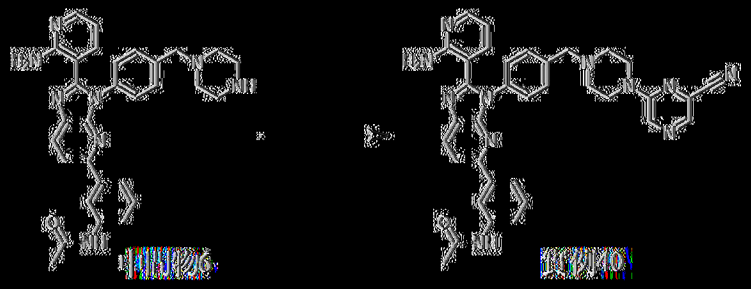
[0524]　實例39：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(6-氰基吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



中間物36　　實例39

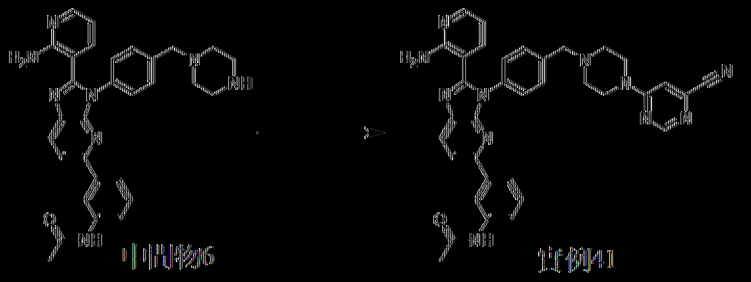
以類似於實例37之方式製備實例39。MS: m/z = 621.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 3H), 7.55 - 7.43 (m, 4H), 7.38 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 7.00 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 4H), 2.54 - 2.51 (m, 4H), 2.07 (s, 3H)。

|0525| 實例40：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(6-氟基吡啉-2-基)哌啉-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



以類似於實例37之方式製備實例40。MS: m/z = 622.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 4H), 7.38 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 4H), 2.06 (s, 3H)。

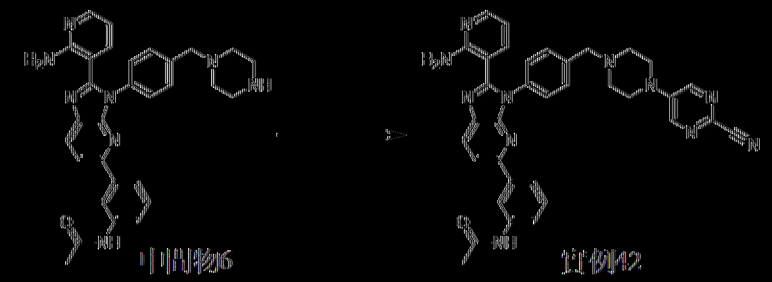
|0526| 實例41：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(6-氟基嘧啶-4-基)哌啉-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



以類似於實例37之方式製備實例41。MS: m/z = 622.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 4H), 7.38 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.35 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.66 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.49

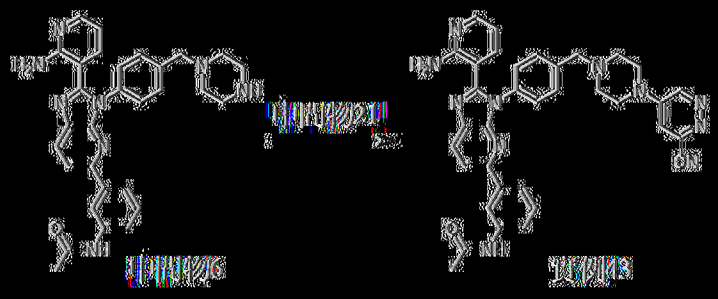
-2.47 (m, 4H), 2.06 (s, 3H)。

[0527] 實例42：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(2-氟基嘧啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



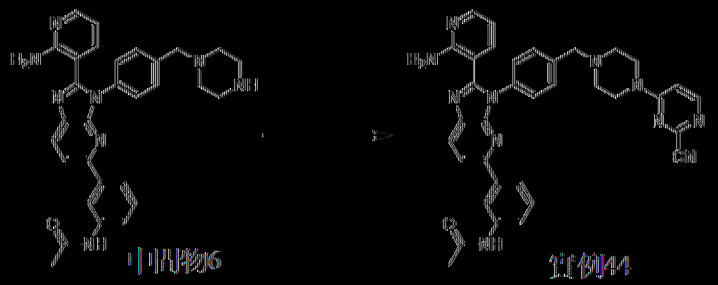
向中間物6 (200 mg，386 μmol)及2-氟嘧啶-4-甲腈(59 mg，424 μmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液中添加DIEA (199 mg，1.54 mmol)。在80℃下攪拌混合物12 h。將反應物過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：38%-68%，10 min)純化，獲得呈淡黃色固體狀之*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(2-氟基嘧啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺(實例42，36.8 mg，產率：14%)。MS: m/z = 622.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57-7.45 (m, 4H), 7.38 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.56-3.48 (m, 4H), 2.60-2.52 (m, 4H), 2.05 (s, 3H)。

[0528] 實例43：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(6-氟基吡啶-4-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



以類似於實例47之方式製備實例43。MS: m/z = 622.4 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 4H), 7.54 – 7.44 (m, 5H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.35 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 4H), 2.56 – 2.52 (m, 4H), 2.06 (s, 3H)。

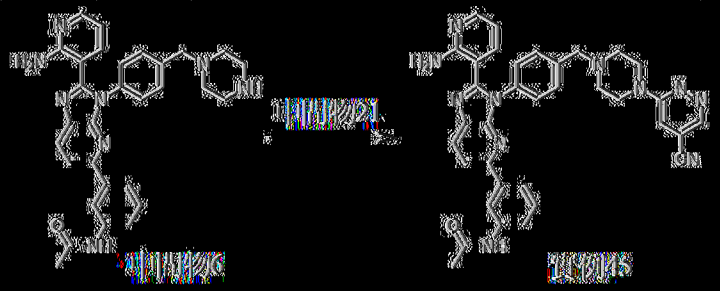
[0529] 實例44：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(2-氧基嘧啶-4-基)哌啉-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



以類似於實例47之方式製備實例44。MS: m/z = 622.5 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.34 – 8.24 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.57 – 7.45 (m, 4H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 7.00 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 4H), 2.07 (s, 3H)。

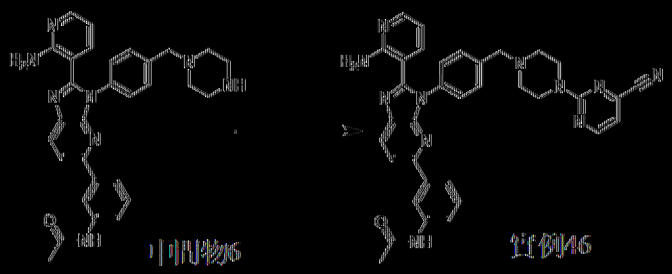
[0530] 實例45：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(5-氧基嘧啉

-3-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



以類似於實例50之方式製備實例45。MS: m/z = 622.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.25 – 8.16 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 6.47 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.79 – 3.74 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 2.70 – 2.63 (m, 4H), 2.14 (s, 3H)。

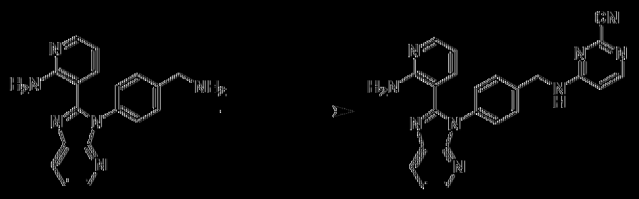
[0531] 實例46：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(4-氟基嘧啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



向中間物6 (200 mg，386 μmol)及2-氟嘧啶-4-甲腈(59 mg，424 μmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液中添加DIEA (199 mg，1.54 mmol)。在80℃下攪拌混合物12 h。將反應物過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：38%-68%，10 min)純化，獲得呈淡黃色固體狀之*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-(4-氟基嘧啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺(實例46，36.8

mg，產率：14%)。MS: m/z = 622.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.57 – 7.43 (m, 4H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.24 – 7.09 (m, 2H), 6.99 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.33 – 3.31 (m, 4H), 2.06 (s, 3H)。

[0532] 實例47：4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈

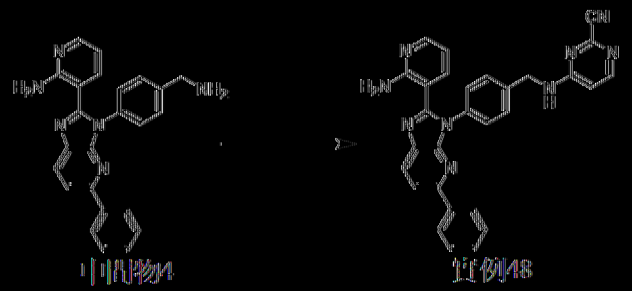


中間物1　　實例47

在微波下在130℃下，將中間物1 (200 mg，632 μmol)、4-氯嘧啶-2-甲腈(88 mg，632 μmol)及DIEA (408 mg，3.16 mmol)於NMP (3 mL)中之混合物攪拌1 h。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中。用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取所得混合物。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；B%：20%-50%，10 min)純化，呈淡黃色凍乾粉末狀之4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例47，26.3 mg，產率：10%)。MS: m/z = 420.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.70 – 8.56 (m, 1H), 8.31 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.26 – 8.13 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 6.8, 4.8

Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H)。

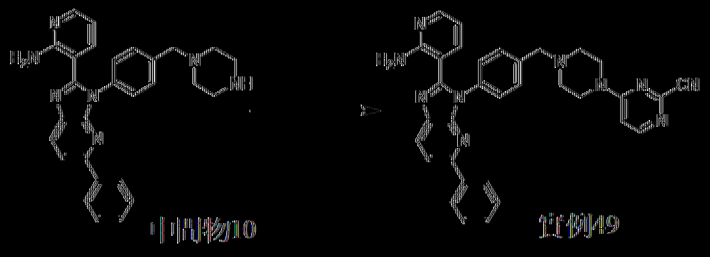
[0533] 實例48：4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈



中間物14　　實例48

以類似於實例47之方式製備實例48。MS: m/z = 496.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 4H), 7.52 - 7.44 (m, 6H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.44 - 6.36 (m, 1H), 4.66 (*J* = 5.6 Hz, 2H)。

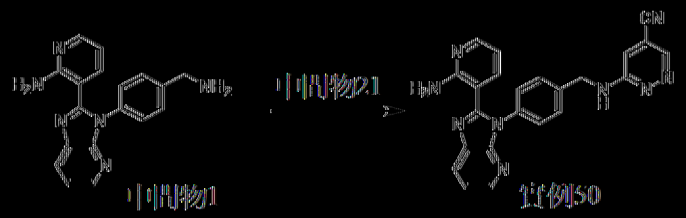
[0534] 實例49：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈



中間物10　　實例49

以類似於實例47之方式製備實例49。MS: m/z = 565.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.32 - 8.22 (m, 2H), 8.07 - 7.95 (m, 4H), 7.54 - 7.44 (m, 6H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 7.03 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 4H)。

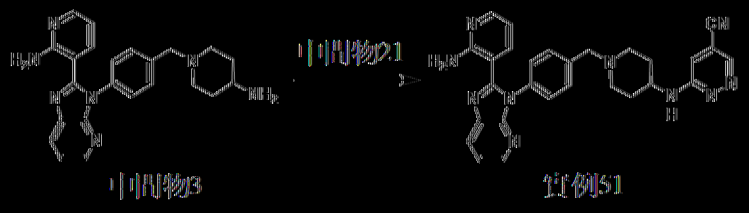
[0535] 實例50：6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)吡咯-4-甲腈



向中間物1於NMP (2 mL)中之溶液中添加中間物21 (106 mg，759 μmol)及DIEA (408 mg，3.16 mmol)。在微波下在160℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮混合物。混合物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm；移動相：[水(HCl) – ACN]；B%：18%–48%，10 min)純化，得到6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)菸鹼腈(實例50，11.3 mg，產率：4.3%)，其為淡灰色固體。MS: m/z = 420.1 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.75 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.08 – 7.92 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 – 7.29 (m, 4H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)。

[0536] 以類似於實例50之方式製備實例51至54。

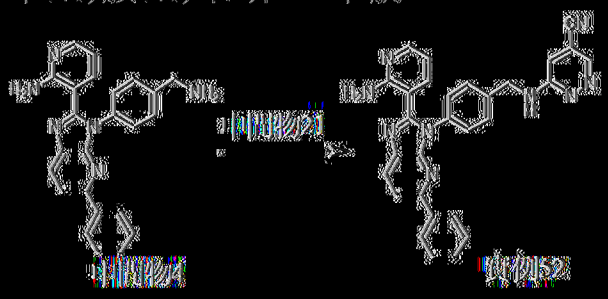
[0537] 實例51：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



MS: m/z = 503.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H),

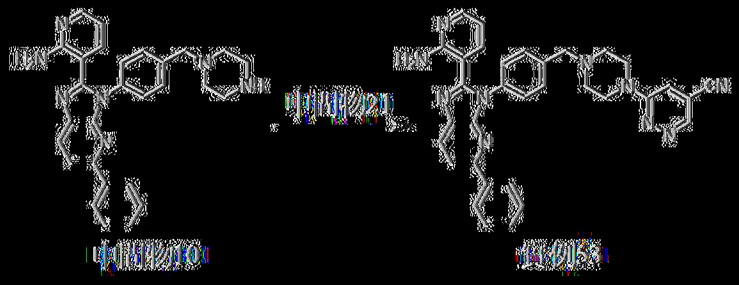
6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.96 – 3.76 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.83 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.14 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.96 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 2H)。

[0538] 實例52：6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)菸鹼-4-甲腈



MS: m/z = 496.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.77 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 5H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 4H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)。

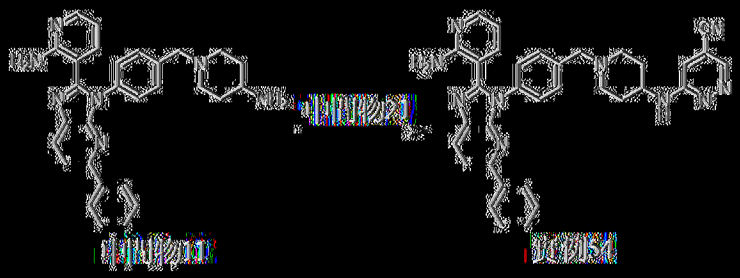
[0539] 實例53：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)菸鹼-4-甲腈



MS: m/z = 565.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.84 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 – 7.96 (m, 4H), 7.87 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 4H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8

Hz, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.56 – 2.53 (m, 4H)。

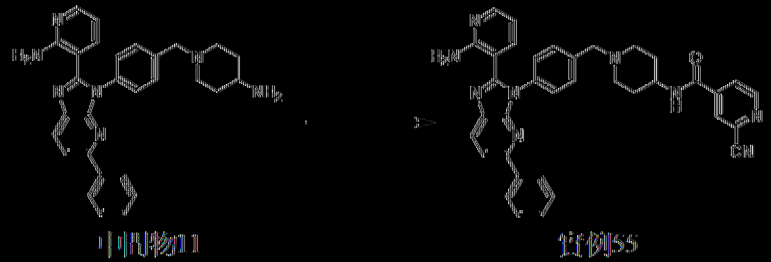
[0540] 實例54：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼-4-甲腈



MS: m/z = 579.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 – 7.93 (m, 4H), 7.57 – 7.42 (m, 6H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.95 – 3.75(m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.84 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.16 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.97 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.60 – 1.43 (m, 2H)。

[0541] 以類似於實例23之方式製備實例55至61。

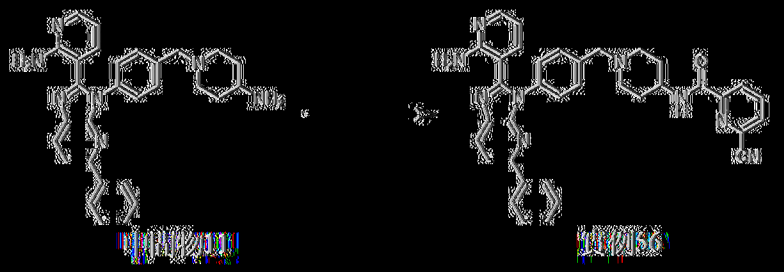
[0542] 實例55：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氧基異菸鹼醯胺



MS: m/z = 606.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 8.04 – 8.00 (m, 3H), 7.84 – 7.79 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 5H), 7.09 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.59 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.16 (br s, 1H), 4.14 – 4.01 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.97

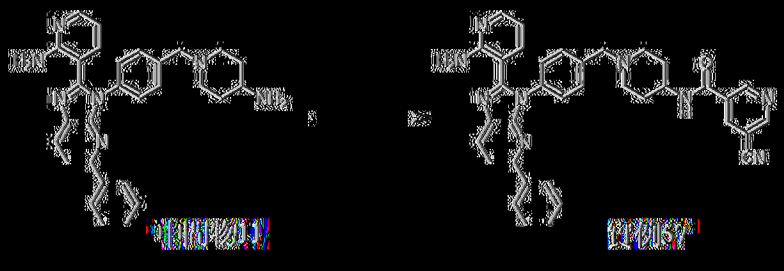
(d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.31 – 2.24 (m, 2H), 2.11 – 2.05 (m, 2H), 1.75 – 1.68 (m, 2H)。

[0543] 實例56：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-6-氟基吡啶醯胺



MS: m/z = 606.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氘仿-*d*) δ 8.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 3H), 7.85 – 7.79 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 4H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.13 – 4.01 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.10 – 2.96 (m, 2H), 2.45 – 2.31 (m, 2H), 2.10 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 2H)。

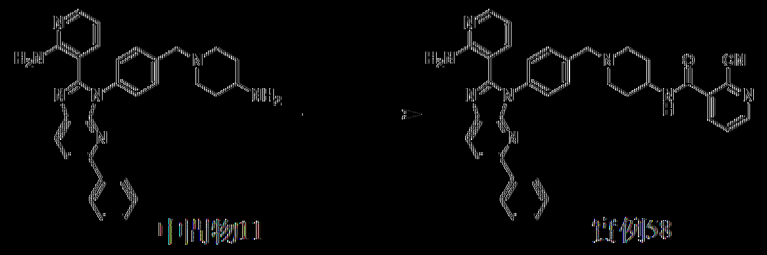
[0544] 實例57：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-5-氟基菸鹼醯胺



MS: m/z = 606.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氘仿-*d*) δ 9.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.48 – 8.40 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 4H), 7.39 –

7.35 (m, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.59 (br s, 2H), 6.43 (br s, 1H), 6.35 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 2H)。

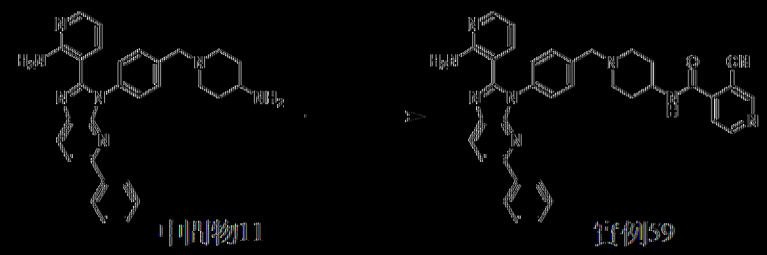
[0545] 實例58：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氧基茚滿胺



中間物11　　實例58

MS: m/z = 606.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.33 – 8.19 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.01 – 7.93 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 4H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.98 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.64 – 2.55 (m, 2H), 2.16 – 2.04 (m, 2H), 1.67 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H)。

[0546] 實例59：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-3-氧基異茚滿胺

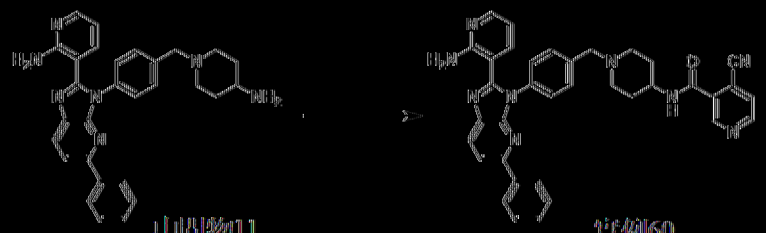


中間物11　　實例59

MS: m/z = 606.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz,

1H), 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.01 – 7.96 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 4H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.34 – 4.24 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.00 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.63 – 2.56 (m, 2H), 2.21 – 2.06 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H)。

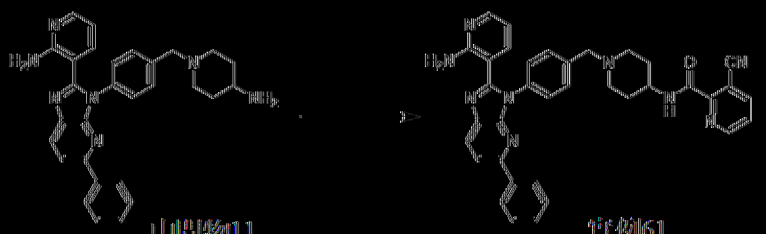
[0547] 實例60：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-4-氰基菸鹼醯胺



中間物11　　實例60

MS: m/z = 606.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 9.10 – 8.93 (m, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 – 8.12 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.34 – 4.21 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.98 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 2.09 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.69 – 1.56 (m, 2H)。

[0548] 實例61：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-3-氰基吡啶醯胺



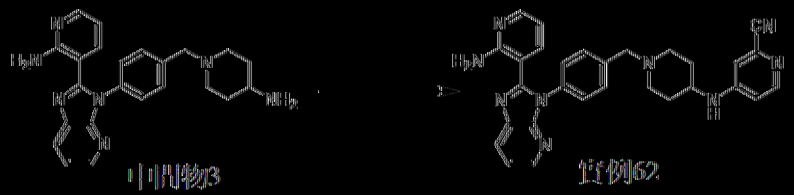
中間物11　　實例61

MS: m/z = 606.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ

10.45 (s, 1H), 8.87 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 7.6,1.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.01 – 7.97 (m, 2H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 4H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.99 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.66 – 2.52 (m, 2H), 2.15 – 2.06 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H)。

[0549] 以類似於實例13之方式製備實例62至68。

[0550] 實例62：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟吡啶

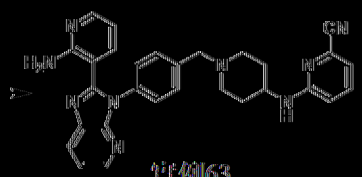


MS: m/z = 502.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.34 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.17 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 7.01 (br s, 2H), 6.75 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.86 – 2.77 (m, 3H), 2.20 – 2.11 (m, 2H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.50 – 1.37 (m, 2H)。

[0551] 實例63：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟吡啶



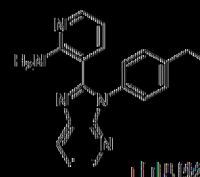
中間物3



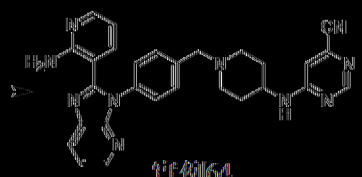
實例63

MS: m/z = 502.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.34 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 3H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.37 (m,1H), 3.72 – 3.67 (m, 1H), 3.57 (br s, 2H), 2.84 – 2.79 (m, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 2H)。

[0552] 實例64：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



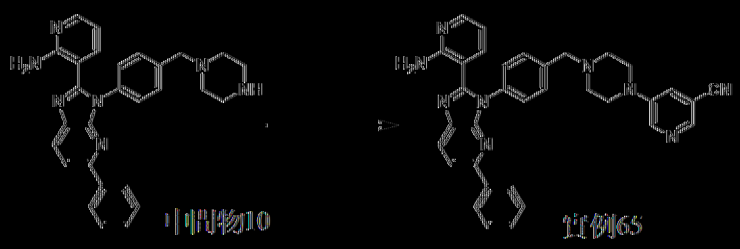
中間物3



實例64

MS: m/z = 503.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.56 (s, 1H), 8.39 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 3H), 7.06 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.62 (br s, 2H), 6.33 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.56 – 5.27 (m, 1H), 4.33 – 3.84 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.01 – 2.91 (m, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 2.06 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 2H)。

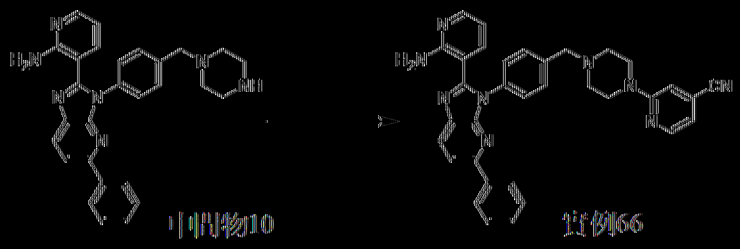
[0553] 實例65：5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)菸鹼甲腈



中間物10　　實例65

MS: m/z = 564.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氘仿-*d*) δ 8.48 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 – 8.04 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 4H), 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.34 – 7.32 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.35 – 3.31 (m, 4H), 2.72 – 2.68 (m, 4H)。

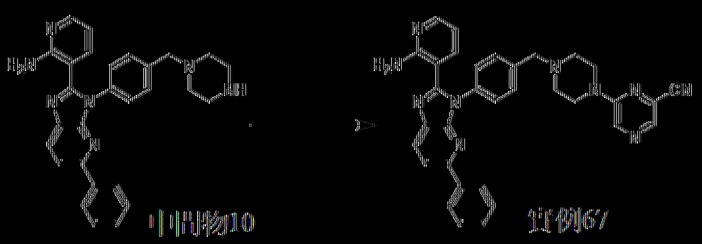
【0554】 實例66：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)異菸鹼甲腈



中間物10　　實例66

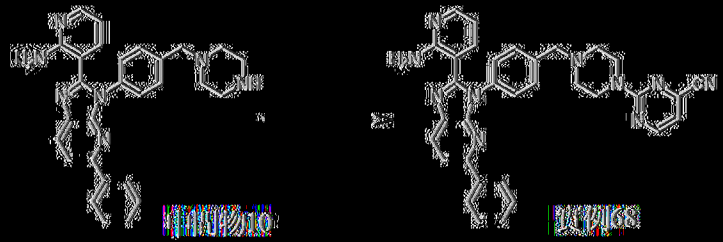
MS: m/z = 564.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氘仿-*d*) δ 8.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 4H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 4H), 2.68 – 2.56 (m, 4H)。

【0555】 實例67：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)吡啉-2-甲腈



MS: m/z = 565.4 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.29 (s, 1H), 8.18 – 8.10 (m, 2H), 8.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 4H), 7.41 – 4.35 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.74 – 3.69 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 2.63 (t, J = 4.8 Hz, 4H)。

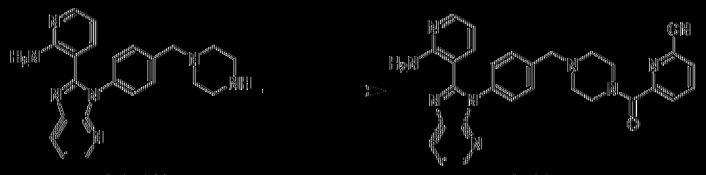
[0556] 實例68：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-4-甲腈



MS: m/z = 565.2 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 4H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.67 (br s, 2H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.58 (t, J = 4.8 Hz, 4H)。

[0557] 以類似於實例23之方式製備實例69至73。

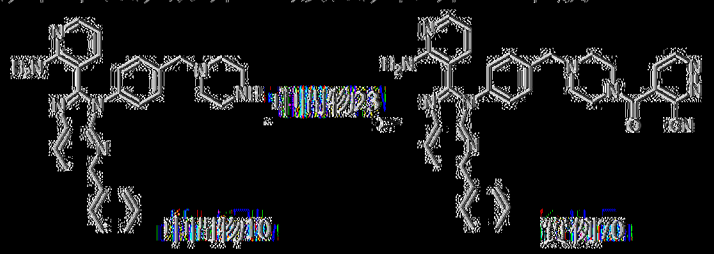
[0558] 實例69：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)2-氯吡啶



中間物2　　實例69

MS: m/z = 516.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.33 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.25 – 8.16 (m, 2H), 8.15 – 8.09 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 4H)。

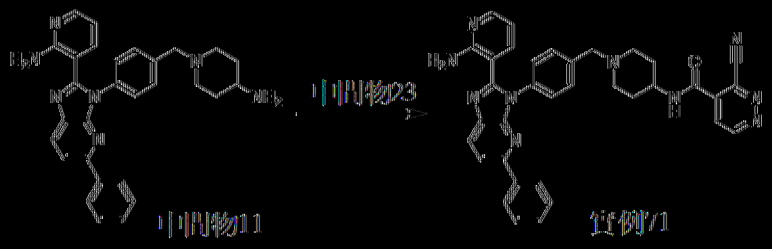
[0559] 實例70：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-羰基)嘧啡-3-甲腈



中間物2　中間物70　實例70

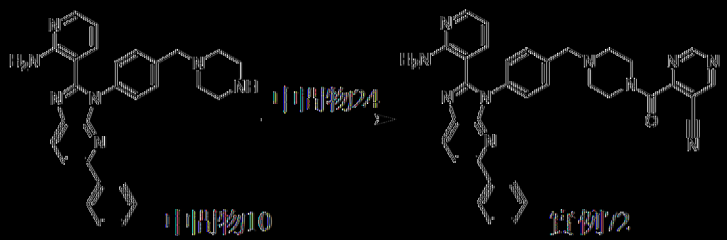
MS: m/z = 593.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 – 8.01 (m, 2H), 8.00 – 7.96 (m, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 6H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.37 – 3.31 (m, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.46 – 2.40 (m, 2H)。

[0560] 實例71：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-3-氟基吡啡-4-甲醯胺



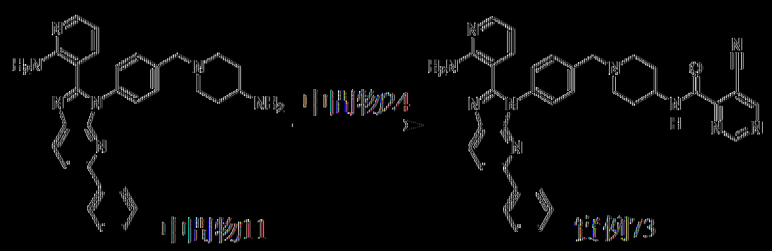
MS: m/z = 607.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 9.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 4H), 7.54 – 7.44 (m, 6H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 4.42 – 4.28 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 2H), 2.14 – 2.08 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H)。

[0561] 實例72：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)嘧啶-5-甲腈



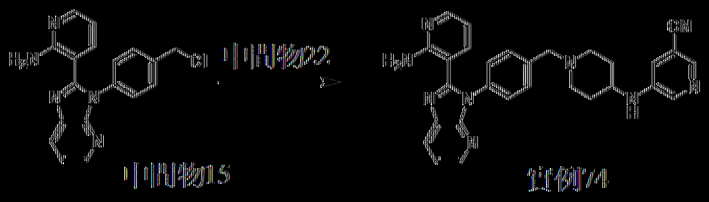
MS: m/z = 593.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 4H), 7.54 – 7.44 (m, 6H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.77 – 3.71 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.39 – 3.31 (m, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 2H)。

[0562] 實例73：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-5-氟基嘧啶-4-甲醯胺



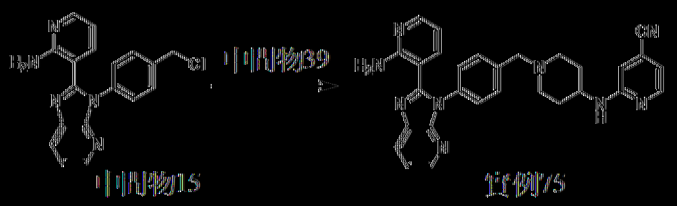
MS: m/z = 607.3 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.62 – 9.43 (m, 2H), 9.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 4H), 7.54–7.42 (m, 6H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.95 – 2.79 (m, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 2H), 1.85 – 1.62 (m, 4H)。

[0563] 實例74：5-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼甲腈



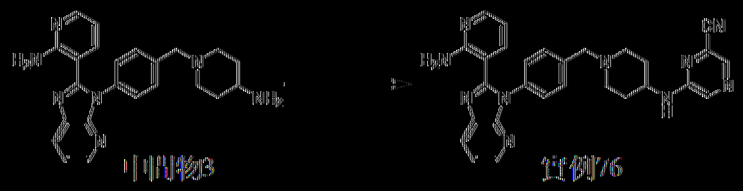
以類似於實例1之方式製備實例74。MS: m/z = 502.4 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 8.33 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.23 – 8.19 (m, 2H), 8.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 4H), 7.33 – 7.31 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.83 – 2.78 (m, 2H), 2.19 – 2.16 (m, 2H), 1.93 – 1.88 (m, 2H), 1.46 – 1.38 (m, 2H)。

[0564] 實例75：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)異菸鹼甲腈



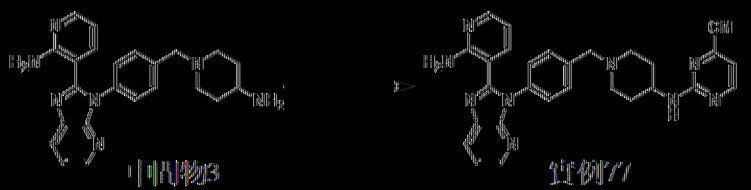
以類似於實例1之方式製備實例75。MS: m/z = 502.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 8.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 3H),7.16 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01(br s, 2H), 6.80(s, 1H), 6.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.43-6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 1.91 – 1.81 (*m*, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 2H)。

[0565] 實例76：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)吡咔-2-甲腈



以類似於實例47之方式製備實例76。MS: m/z = 503.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 8.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 1H), 7.45 (m, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.71 – 3.68 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.83 – 2.79 (m, 2H), 2.18 – 2.12 (m, 2H), 1.94 – 1.88 (m, 2H), 1.53 – 1.44 (m, 2H)。

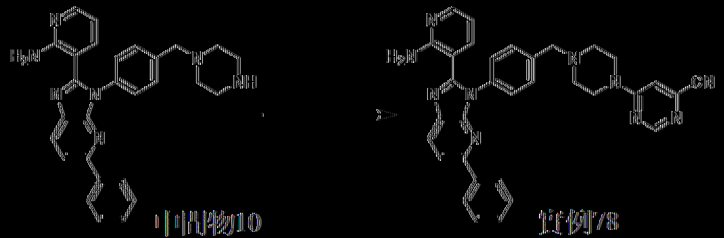
[0566] 實例77：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈



中間物3　　實例77

以類似於實例47之方式製備實例77。MS: m/z = 503.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.24 – 8.16 (m, 4H), 8.02 – 7.95 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 6.96 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.33 (br s, 2H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.47 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 2H)。

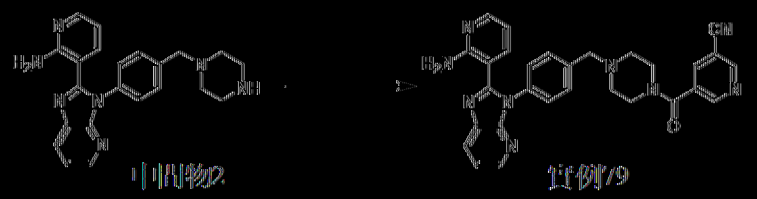
[0567] 實例78：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)菸鹼腈



中間物10　　實例78

以類似於實例47之方式製備實例78。MS: m/z = 565.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 4H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.66 (br s, 2H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.68 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 2.61 (t, J = 4.8 Hz, 4H)。

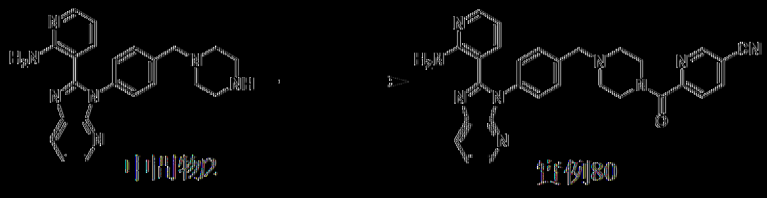
[0568] 實例79：5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-羰基)菸鹼腈



中間物2　　實例79

以類似於實例23之方式製備實例79。MS: m/z = 516.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.07 – 8.04 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 – 7.30 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.62 (br s, 2H), 6.33 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.79 (m, 2H), 3.64 (s, 2H) 3.50 – 3.39 (m, 2H), 2.64 – 2.57 (m, 2H), 2.54 – 2.46 (m, 2H)。

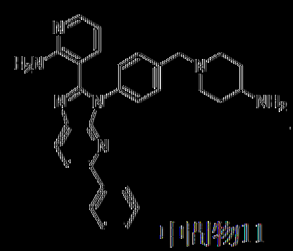
[0569] 實例80：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)菸鹼甲腈



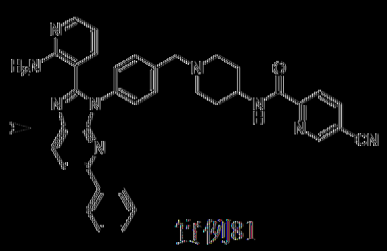
中間物2　　實例80

以類似於實例23之方式製備實例80。MS: m/z = 516.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 3H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 7.08 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.75 (br s, 2H), 6.34 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.84 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.62 – 3.59 (m, 2H), 2.65 – 2.61 (m, 2H), 2.55 – 2.51 (m, 2H)。

[0570] 實例81：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-5-氟基吡啶醯胺



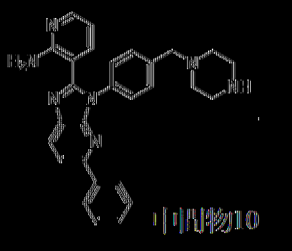
中間物11



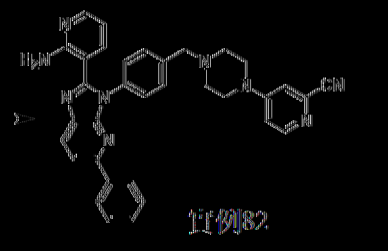
實例81

以類似於實例23之方式製備實例81。MS: m/z = 606.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 – 9.05 (m, 1H), 8.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.07 – 7.95 (m, 4H), 7.51 – 7.43 (m, 6H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.87 – 2.84 (m, 2H), 2.17 – 2.06 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 4H)。

[0571] 實例82：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)2-氰吡啶



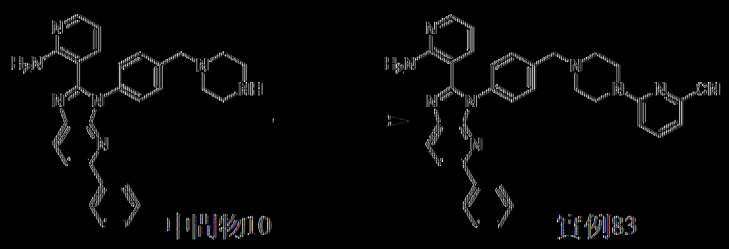
中間物10



實例82

以類似於實例13之方式製備實例82。MS: m/z = 564.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.07 – 7.96 (m, 4H), 7.56 – 7.44 (m, 7H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.50 – 3.43 (m, 4H), 2.55 – 2.51 (m, 4H)。

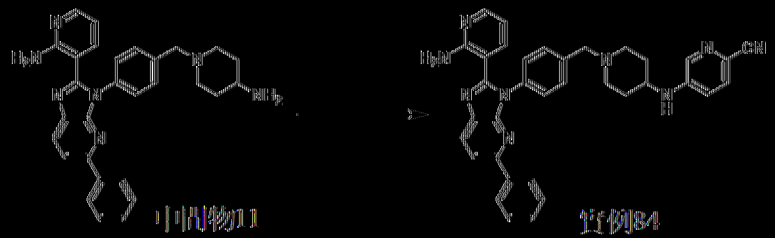
[0572] 實例83：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)2-氰吡啶



中間物10　　實例83

以類似於實例13之方式製備實例83。MS: m/z = 564.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 – 7.96 (m, 4H), 7.70 (dd, J = 8.8, 7.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 4H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 3H), 7.03 (br s, 2H), 6.37 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.62 – 3.56 (m, 4H), 2.54 – 2.51 (m, 4H)。

[0573] 實例84：5-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)2-氟吡啶

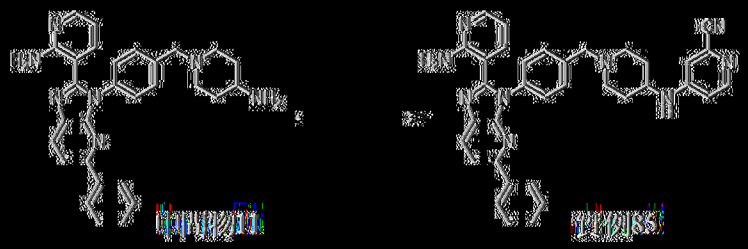


中間物11　　實例84

向中間物11 (150 mg，315 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加5-氟吡啶-2-甲腈(46.2 mg，378 μmol)及DIEA (204 mg，1.58 mmol)。在100 ℃下攪拌混合物16 h。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。混合物藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(NH$_4$HCO$_3$)-ACN]；B%：35%-75%，8 min)純化，得到呈淡黃色凍乾粉末狀之5-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)2-氟吡啶(實例84，24.7 mg，產率：14%)。MS: m/z = 578.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 4.8,1.2 Hz, 1H), 8.04 – 8.01 (m, 3H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.35 (m, 7H), 7.10 (dd, J = 7.8, 1.2

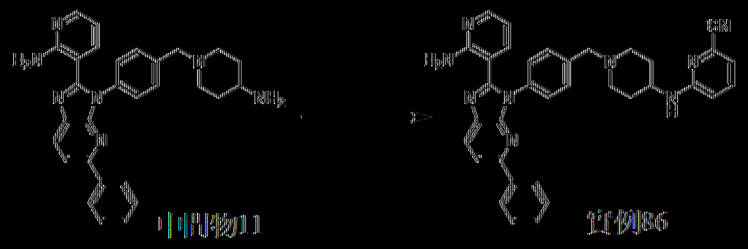
Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.64 (br s, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.29 (br s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.49 – 3.35 (m, 1H), 3.09 – 2.93 (m, 2H), 2.33 – 2.30 (m, 2H), 2.17 – 2.05 (m, 2H), 1.68 – 1.67 (m, 2H)。

[0574] 實例85：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)2-氟吡啶



以類似於實例84之方式製備實例85。MS: m/z = 578.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.22 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.04 – 8.01 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 4H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (br s, 2H), 6.57 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.52 (br s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.49 – 3.38 (m, 1H), 3.10 – 3.00 (m, 2H), 2.43 – 2.32 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 2H), 1.76 – 1.75 (m, 2H)

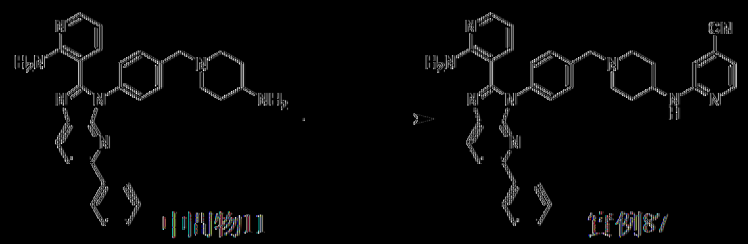
[0575] 實例86：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)2-氟吡啶



以類似於實例84之方式製備實例86。MS: m/z = 578.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 4.8,

1.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 5H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.02 – 6.96 (m, 1H), 6.74 (br s, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.90 – 4.88 (m, 1H), 4.26 – 4.06 (m, 3H), 3.51-3.49 (m, 2H), 2.89 – 2.70 (m, 2H), 2.28 – 2.27(m, 2H), 1.37 – 1.23 (m, 2H)。

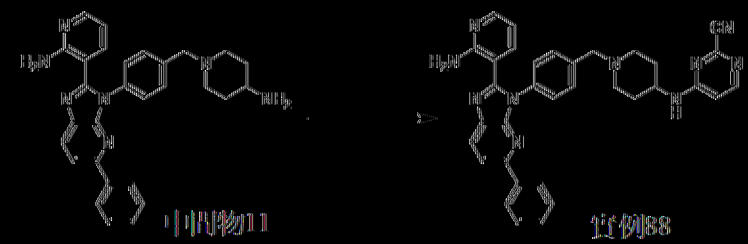
[0576] 實例87：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)異菸鹼甲腈



中間物11　　實例87

以類似於實例84之方式製備實例87。MS: m/z = 578.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.01 – 7.97 (m, 2H), 7.52 – 7.42 (m, 7H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.78 – 6.72 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.79 – 3.65 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 2.16 – 2.10 (m, 2H), 1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.52 – 1.42 (m, 2H)。

[0577] 實例88：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼甲腈

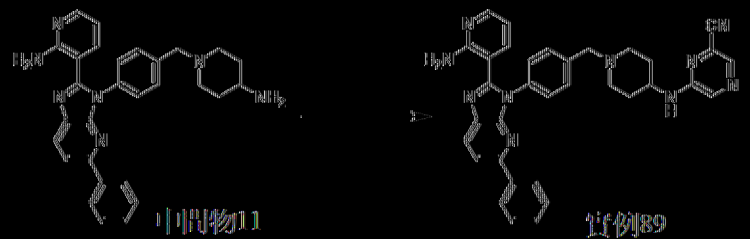


中間物11　　實例88

遵循實例84之通用程序，使中間物11 (1 g，2.0 mmol)與4-氯菸鹼甲

甲腈(278 mg，2.0 mmol)之反應在微波下在130℃下進行0.5 h。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚及8% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例88，601 mg，產率：52%)。MS: m/z = 579.4 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 6H), 7.51 - 7.43 (m, 6H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.15 - 2.13 (m, 2H), 1.90 - 1.89 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 2H)。

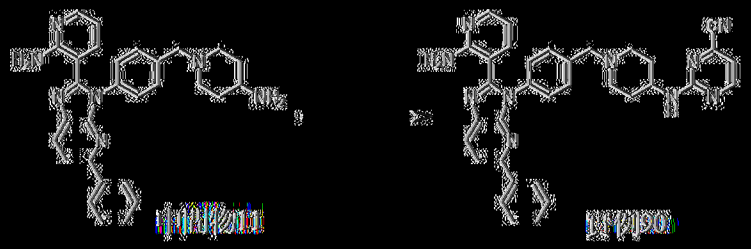
[0578] 實例89：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)吡啶-2-甲腈



以類似於實例84之方式製備實例89。MS: m/z = 579.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 3H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 4H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.63 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.59 - 4.63 (m, 1H), 4.03 - 3.80 (m, 3H), 3.27 - 3.02 (m, 2H), 2.59 - 2.40 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H)。

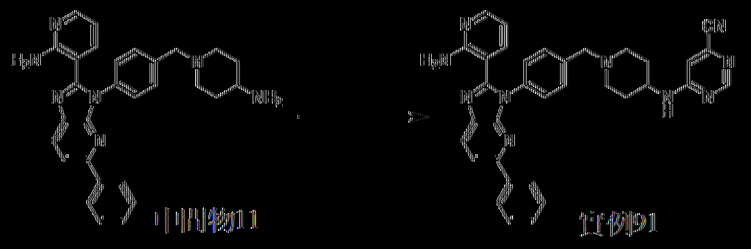
[0579] 實例90：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑

并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈



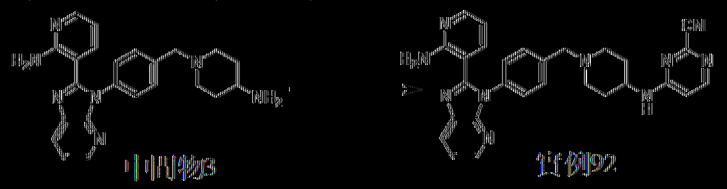
以類似於實例84之方式製備實例90。MS: m/z = 579.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 4H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.63 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.18 – 2.90 (m, 2H), 2.39 – 2.37 (m, 2H), 2.14 – 2.11 (m, 2H), 1.79 – 1.78 (m, 2H)。

[0580] 實例91：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈



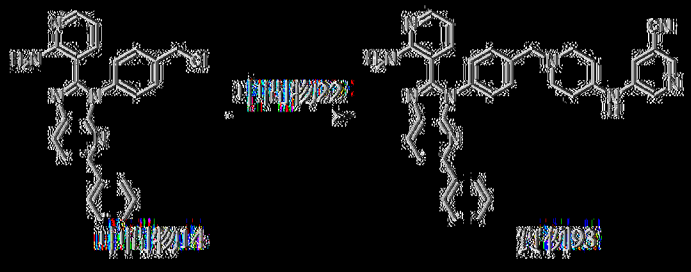
以類似於實例84之方式製備實例91。MS: m/z = 579.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 – 7.97 (m, 5H), 7.50 – 7.44 (m, 6H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.94 – 3.80 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 2H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 2H)。

[0581] 實例92：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈-2-甲腈



以類似於實例84之方式製備實例92。MS: m/z = 503.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.33 (dd, *J* = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 1.89 - 1.87 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H)。

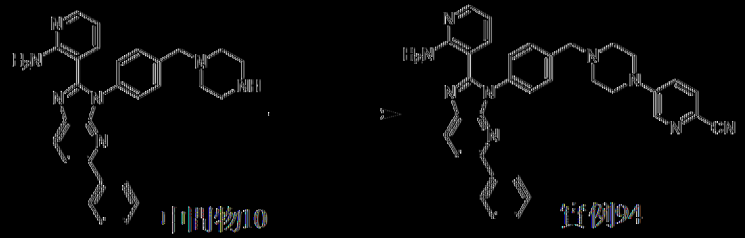
[0582] 實例93：5-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼甲腈



向中間物14 (120 mg，291 μmol)、中間物22 (64.8 mg，320 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加NaI (4.37 mg，29.1 μmol)及K_2CO_3 (80.5 mg，582 μmol)。在80℃下攪拌混合物2 h。用H_2O (5 mL)稀釋反應混合物，且隨後過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型TLC (CH_2Cl_2:MeOH = 10:1)純化，獲得呈淡黃色粉末狀之5-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼甲腈(實例93，13.7 mg，產率：8.2%)。MS: m/z = 578.4 [M + H]+. ^{1}H

NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.08 – 7.97 (m, 5H), 7.51 – 7.44 (m, 6H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.42 – 6.32 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.30 – 3.10 (m, 1H), 2.95 – 2.75 (m, 2H), 2.18 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.46 – 1.38 (m, 2H)。

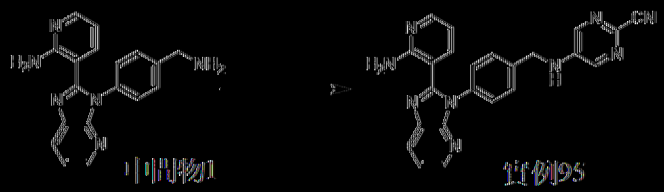
[0583] 實例94：5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)2-氰吡啶



中間物10　　實例94

以類似於實例13之方式製備實例94。MS: m/z = 564.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 4H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.530 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 4H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.46 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 4.8 Hz, 4H)。

[0584] 實例95：5-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈

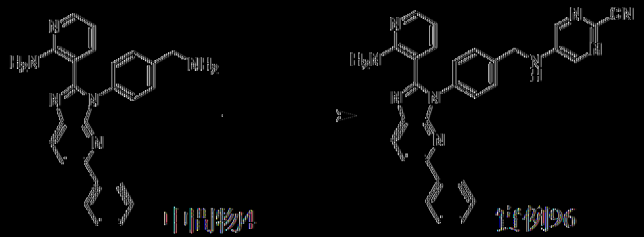


中間物1　　實例95

向中間物1 (200 mg，0.632 mmol)及5-氟嘧啶-2-甲腈(77.8 mg，0.632 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中添加DIEA (245 mg，1.90 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。過濾反應混合物。隨後濾液藉由製備型HPLC

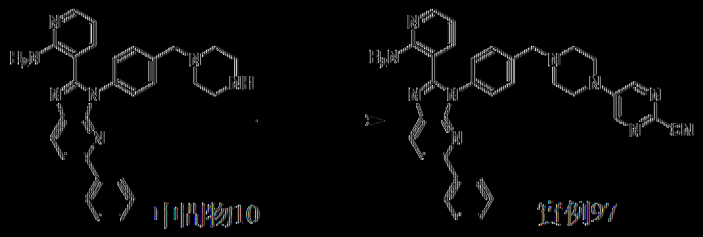
(管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：17%-47%，10 min)純化，獲得呈白色固體狀之5-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例95，52.8 mg，產率：20%)。MS: m/z = 420.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.31 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (m, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

[0585] 實例96：5-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例95之方式製備實例96。MS: m/z = 496.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.36 - 8.20 (m, 3H), 8.09 - 7.95 (m, 4H), 7.87 - 7.77 (m, 1H), 7.60 - 7.36 (m, 7H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.44 - 6.31 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H)。

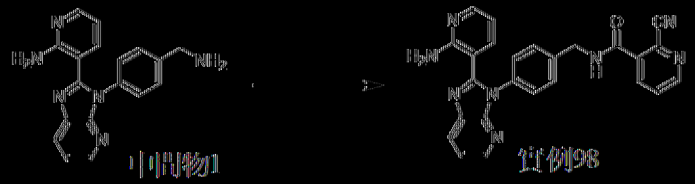
[0586] 實例97：5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例95之方式製備實例97。MS: m/z = 565.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.58 (s, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 – 7.95 (m, 4H), 7.56 – 7.44 (m, 6H), 7.43 – 7.34 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz,1H), 3.65 (s, 2H), 3.58 – 3.46 (m, 4H), 2.63 – 2.39 (m, 4H)。

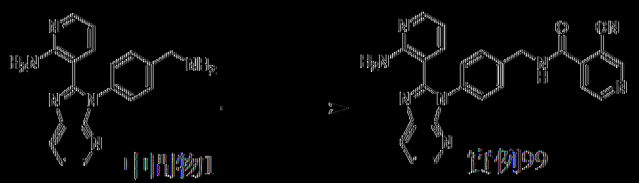
[0587] 以類似於實例23之方式製備實例98至111。

[0588] 實例98：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氟基菸鹼醯胺



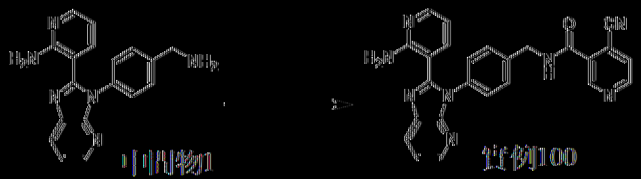
MS: m/z = 447.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.32 – 8.27 (m, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.4 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 8.0 Hz, 4.8 Hz,1H), 5.05 (s, 2H)。

[0589] 實例99：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氟基異菸鹼醯胺



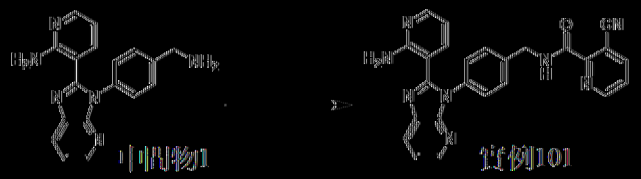
MS: m/z = 447.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.12 (s, 1H), 9.07 – 8.92 (m, 2H), 8.46 – 8.39 (m, 1H), 8.19 – 8.10 (m, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.77 – 7.56 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 4H), 7.23 (br s, 2H), 6.54 – 6.43 (m, 1H), 5.15 (s, 2H)。

[0590] 實例100：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-4-氟基苯醯胺



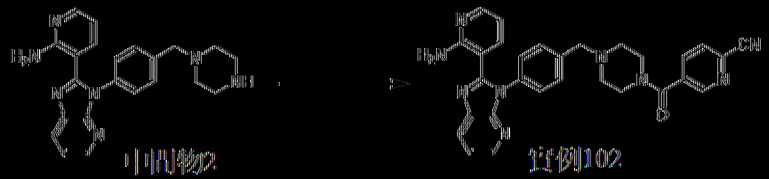
MS: m/z = 447.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.20 (s, 1H), 9.05 (m, 2H), 8.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.15 - 8.02 (m, 2H), 8.01 - 7.87 (m, 2H), 7.73 - 7.59 (m, 3H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 6.48 - 6.43 (m, 1H), 5.13 (br s, 2H)。

[0591] 實例101：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氟基吡啶醯胺



MS: m/z = 447.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.90 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.31 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 7.6, 5.2Hz, 1H), 5.16 (s, 2H)。

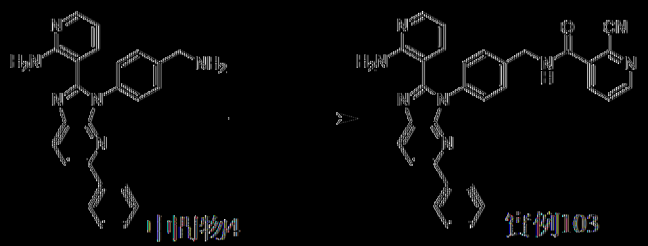
[0592] 實例102：5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)2-氟吡啶



MS: m/z = 516.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz,

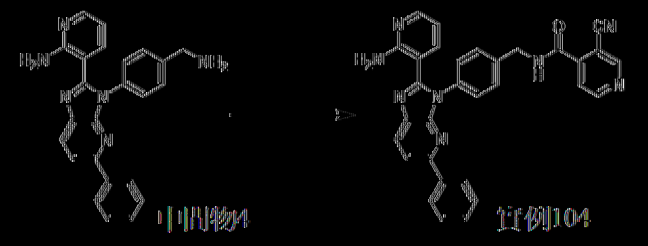
1H), 8.05 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 3H), 7.07 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.67 (br s, 2H), 6.34 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.90 – 3.79 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.51 – 3.36 (m, 2H), 2.67 – 2.43 (m, 4H)。

[0593] 實例103：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基菸鹼醯胺



MS: m/z = 523.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.96 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 4H), 7.77 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 4H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H)。

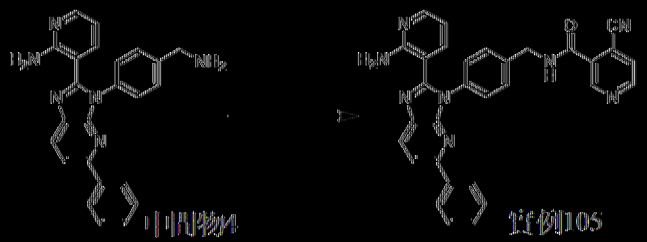
[0594] 實例104：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氰基異菸鹼醯胺



MS: m/z = 523.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.22 – 9.03 (m, 3H), 8.96 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93 –

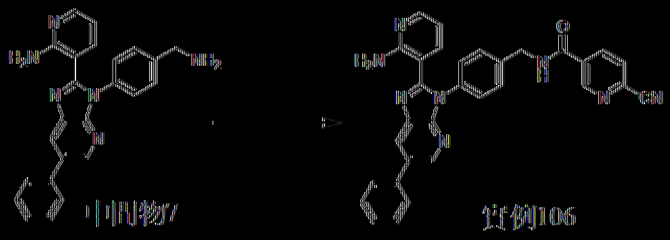
7.88 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 7H), 6.47 (dd, *J* = 7.2, 6.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H)。

[0595] 實例105：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-4-氰基菸鹼醯胺



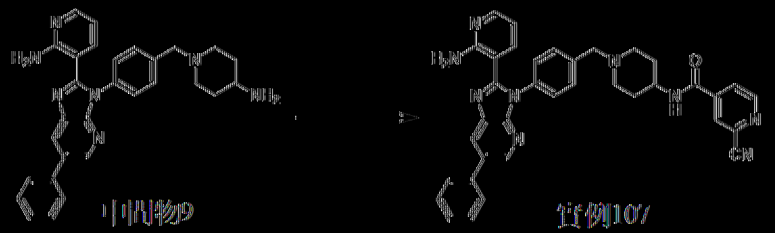
MS: m/z = 523.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氘仿-*d*) δ 9.23 (s, 1H), 9.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 – 7.64 (m, 4H), 7.52 – 7.37 (m, 7H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 6.59 – 6.52 (m, 1H), 5.19 (s, 2H)。

[0596] 實例106：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-6-氰基菸鹼醯胺



MS: m/z = 523.2 [M + H]$^+$.^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.20 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.51 – 8.44 (m, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 4H), 7.46 – 7.39 (m, 3H), 7.27 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.43 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

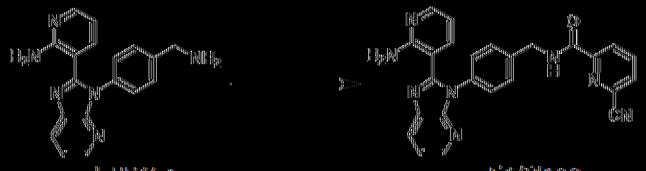
[0597] 實例107：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基異菸鹼醯胺



中間物9　　實例107

MS: m/z = 606.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.90 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.48 (m, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.20 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (br s, 2H), 6.39 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.87 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 2H), 1.88 – 1.81 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 2H)。

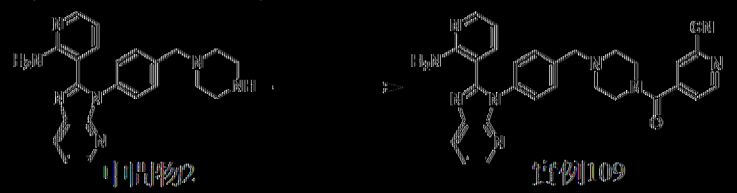
[0598] 實例108：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-6-氰基吡啶醯胺



中間物1　　實例108

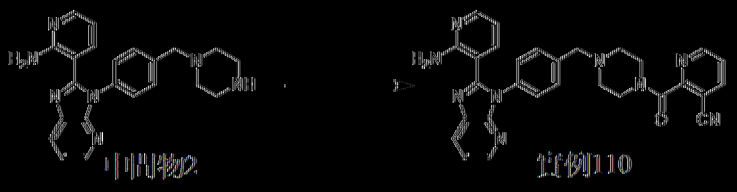
MS: m/z = 447.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.60 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.35 – 8.32 (m, 1H), 8.31 – 8.28 (m, 1H), 8.28 – 8.22 (m, 2H), 8.19 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

|0599| 實例109：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)2-氟吡啶



MS: m/z = 516.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.84 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.69 – 3.64 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.31 – 3.27 (m, 2H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.42 – 2.37 (m, 2H)。

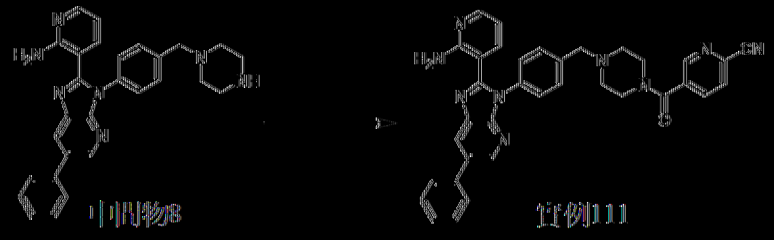
|0600| 實例110：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)菸鹼甲腈



MS: m/z = 516.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.86 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 3H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.75 – 3.70 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.29 – 3.26 (m, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 2.43 – 2.39 (m, 2H)。

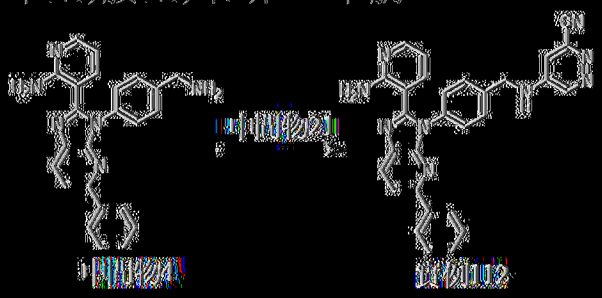
|0601| 實例111：5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3H-咪唑

并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-羰基)2-氰吡啶



MS: m/z = 592.1[M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (br s, 2H), 6.35 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.56 - 2.45 (m, 2H)。

[0602] 實例112：5-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)吡啶-3-甲腈

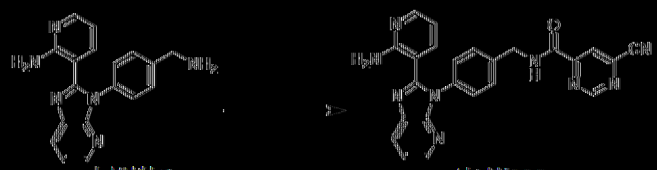


以類似於實例47之方式製備實例112。MS: m/z = 496.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 2H), 8.04 - 7.96 (m, 4H), 7.55 - 7.45 (m, 6H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。

[0603] 以類似於實例32之方式製備實例113至118。

[0604] 實例113：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡

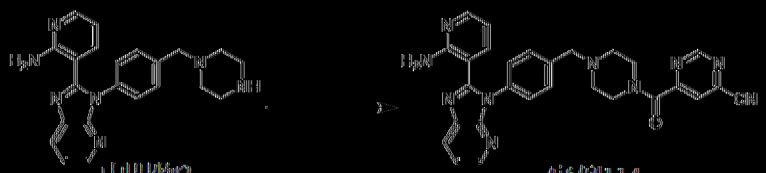
啶-3-基)苯甲基]-6-氟基嘧啶-4-甲醯胺



中間物1　　實例113

MS: m/z = 448.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 9.56 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (br s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

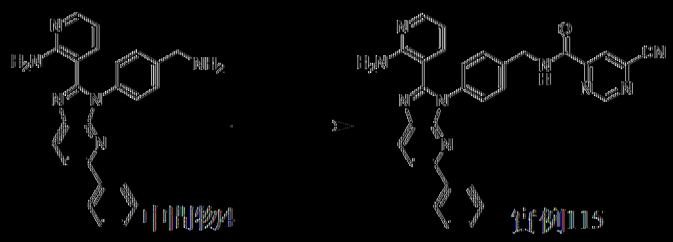
[0605] 實例114：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)嘧啶-4-甲腈



中間物2　　實例114

MS: m/z = 517.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.44 – 3.39 (m, 2H), 2.53 – 2.51 (m, 2H), 2.42 – 2.38 (m, 2H)。

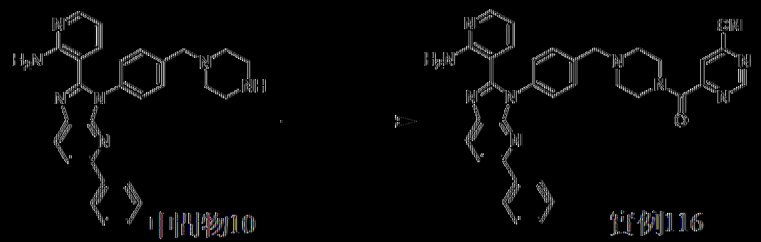
[0606] 實例115：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-6-氟基嘧啶-4-甲醯胺



中間物14　　實例115

MS: m/z = 523.9 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 – 7.96 (m, 4H), 7.51 – 7.44 (m, 6H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (br s, 2H), 6.41 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。

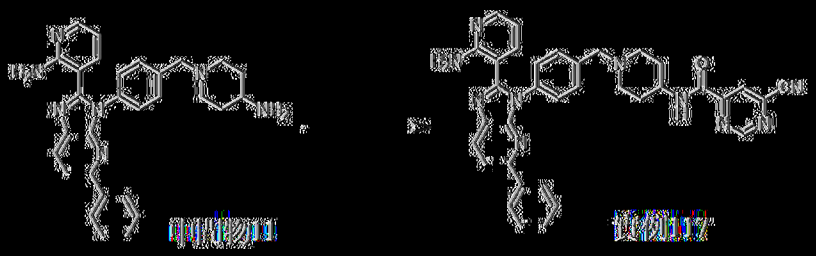
[0607] 實例116：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)菸醯胺



中間物10　　實例116

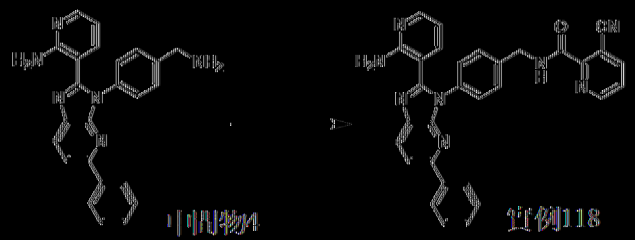
以類似於實例32之方式製備實例116。MS: m/z = 593.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 9.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 4H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 5H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 – 7.02 (m, 2H), 6.38 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.91 – 3.86 (m, 2H), 3.72 – 3.62 (m, 4H), 2.68 – 2.58 (m, 4H)。

[0608] 實例117：N-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-6-氧基哌啶-4-甲醯胺



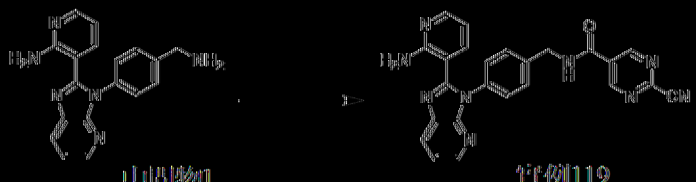
MS: m/z = 607.2 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ 9.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 4H), 7.50 – 7.44 (m, 6H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.87 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 4H)。

[0609] 實例118：N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氰基吡啶醯胺



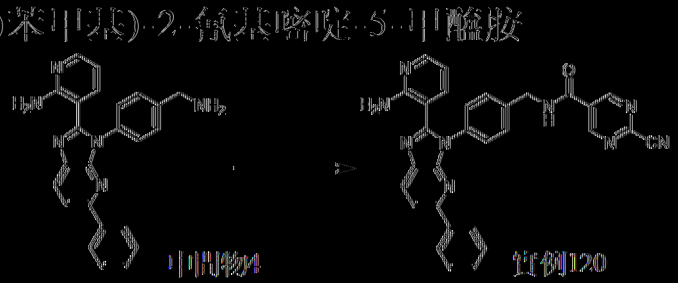
MS: m/z = 523.3 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ 10.52 (s, 1H), 8.92 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 4H), 7.80 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 6H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.40 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H)。

[0610] 實例119：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基嘧啶-5-甲醯胺



以類似於實例23之方式製備實例119。MS: m/z = 448.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 9.39 (s, 2H), 8.30 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.24 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)。

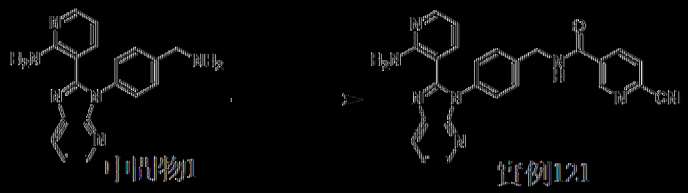
[0611] 實例120：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基菸鹼醯胺



中間物4　　實例120

以類似於實例23之方式製備實例120。MS: m/z = 524.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 9.40 (s, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 3H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.45 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.42 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)。

[0612] 實例121：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-6-氰基菸鹼醯胺

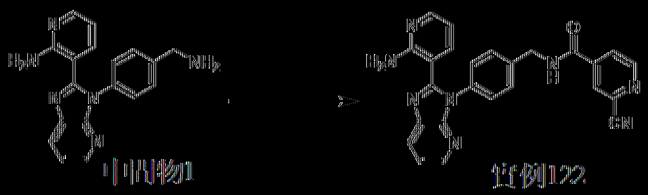


中間物3　　實例121

以類似於實例23之方式製備實例121。MS: m/z = 447.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.19 (d, *J* = 1.6

Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.24 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

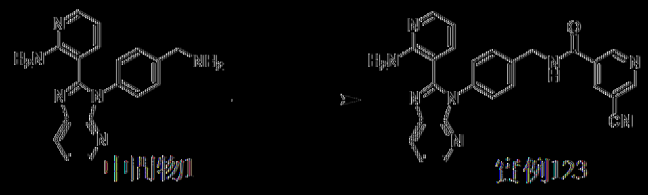
[0613] 實例122：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氯基異菸鹼醯胺



中間物1　　實例122

以類似於實例23之方式製備實例122。MS: m/z = 447.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

[0614] 實例123：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-5-氯基異菸鹼醯胺

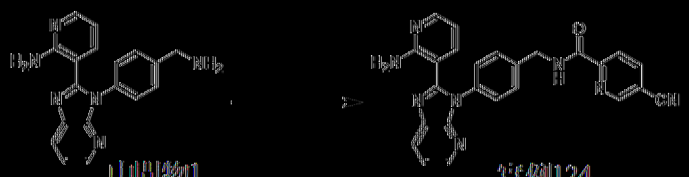


中間物1　　實例123

以類似於實例23之方式製備實例123。MS: m/z = 447.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz,

1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.24 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

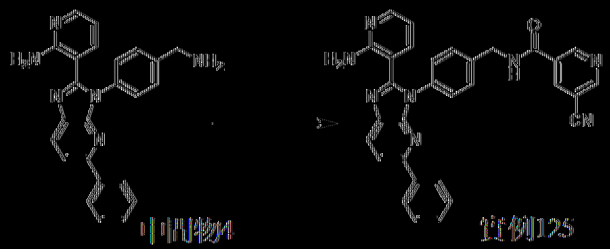
[0615] 實例124：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-5-氟基吡啶醯胺



中間物1　　實例124

以類似於實例23之方式製備實例124。MS: m/z = 447.0 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 9.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.20 – 8.12 (m, 2H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.22 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

[0616] 實例125：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-5-氟基菸鹼醯胺

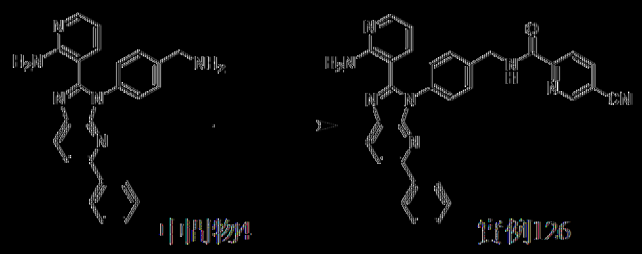


中間物4　　實例125

以類似於實例23之方式製備實例125。MS: m/z = 523.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 9.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.74 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 – 7.96 (m, 4H), 7.54 – 7.44 (m, 6H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (br s, 2H), 6.42 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz,

1H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。

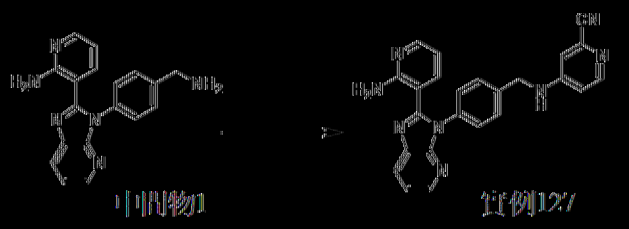
[0617] 實例126：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-5-氰基吡啶醯胺



中間物4 實例126

以類似於實例23之方式製備實例126。MS: m/z = 523.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ9.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 9.15 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.28 - 8.16 (m, 2H), 8.03 - 7.96 (m, 4H), 7.49 - 7.37 (m, 7H), 7.20 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

[0618] 實例127：4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)-2-氰吡啶

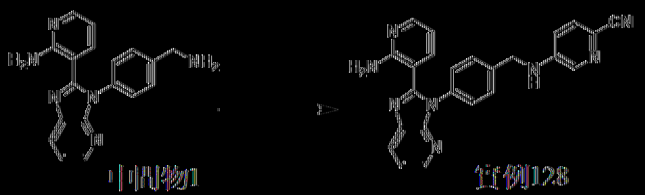


中間物1 實例127

向中間物1 (150 mg，474 μmol)及4-氟吡啶-2-甲腈(58 mg，474 μmol)於DMSO (2 mL)中之溶液中添加DIEA (306 mg，2.4 mmol)。在100 ℃下攪拌混合物16 h。隨後混合物藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150×25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；B%：18%-48%，8 min)純化，獲得呈黃色固體狀之4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)-2-氰吡啶(實例127，48.6 mg，產率：24%)。MS: m/z = 419.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO

吡啶-d_6) δ 8.31 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。

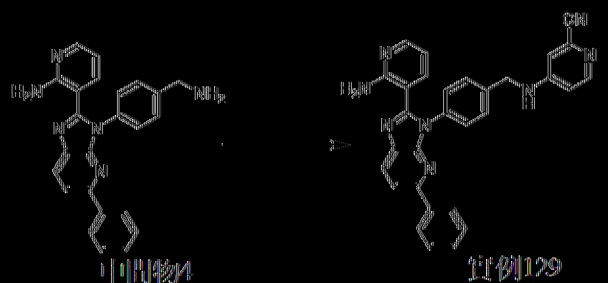
[0619] 實例128：5-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)2-氰吡啶



中間物1　　實例128

以類似於實例127之方式製備實例128。MS: m/z = 419.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.31 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 3H), 6.37 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。

[0620] 實例129：4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)2-氰吡啶



中間物4　　實例129

以類似於實例127之方式製備實例129。MS: m/z = 495.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J =

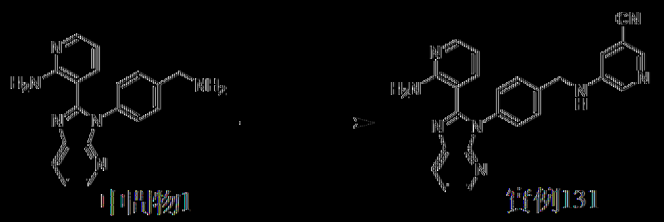
5.6 Hz, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 4H), 7.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 6H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.85 – 6.79 (m, 1H), 6.37 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

[0621] 實例130：6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)-2-氟吡啶



在微波下在120℃下，將中間物1 (200 mg，632 μmol)、6-氟吡啶-2-甲腈(92.6 mg，759 μmol)、DIEA (163 mg，1.26 mmol)於DMSO (1 mL)中之混合物攪拌1 h。過濾反應混合物，濾液藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150×25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；B%：30%-60%，9 min)純化，獲得呈棕色凍乾粉末狀之6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)-2-氟吡啶(實例130，74.5 mg，產率：28%)。MS: m/z = 419.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.31 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.22 – 8.16 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.79 – 7.53(m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 – 7.41 (m, 3H), 7.20 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.11 – 7.08 (m, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

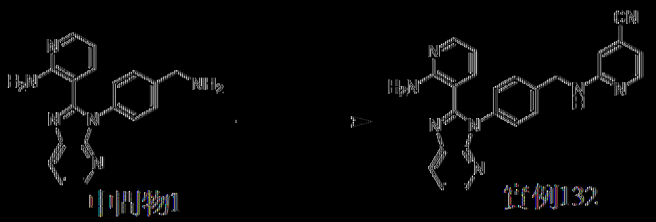
[0622] 實例131：5-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)菸鹼甲腈



中間物1　　實例131

以類似於實例130之方式製備實例131。MS: m/z = 419.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.36 – 8.30 (m, 2H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 – 7.97 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz,2H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 7.00 (br s, 2H), 6.35 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

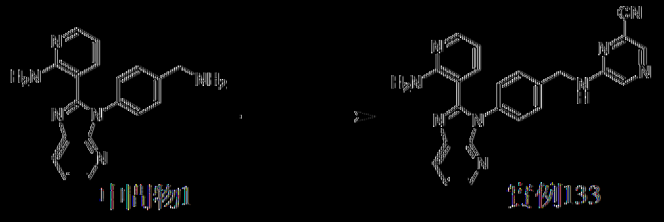
[0623] 實例132：2-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)異菸鹼甲腈



中間物1　　實例132

以類似於實例130之方式製備實例132。MS: m/z = 419.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.30 (d, *J* = 6.0 Hz,1H), 8.22 – 8.16 (m, 2H), 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.74 – 7.71 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz,2H), 7.40 – 7.35 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz,1H), 6.95 (br s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

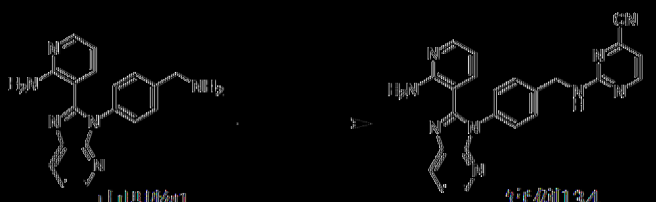
[0624] 實例133：6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)吡啉-2-甲腈



中間物1　　實例133

向中間物1 (200 mg，632 μmol)及6-氯吡啡-2-甲腈(88.2 mg，632 μmol)於NMP (2 mL)中之溶液中添加DIEA (245 mg，1.9 mmol)。在微波下在130℃下攪拌混合物0.5 h。過濾反應混合物，得到濾液。濾液藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100×30 mm×10 μm；移動相：[水(氫氧化銨v/v)－ACN]；B%：22%-52%，10 min)純化，獲得呈黃色凍乾粉末狀之6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)吡啡-2-甲腈(實例133，15.6 mg，產率：5.9%)。MS: m/z = 420.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.40－8.27 (m, 3H), 8.24－8.16 (m, 2H), 8.00－7.98 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43－7.37 (m, 3H), 7.25－7.17 (m, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.35 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。

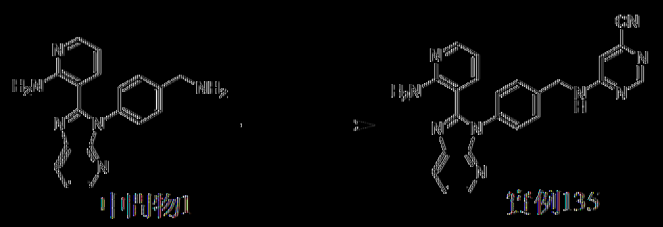
[0625] 實例134：2-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嘧啶-4-甲腈



中間物1　　實例134

以類似於實例133之方式製備實例134。MS: m/z = 420.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.51－8.47 (m, 1H), 8.32－8.29 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.46－7.42 (m, 2H), 7.40－7.35 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.62－4.53 (m, 2H)。

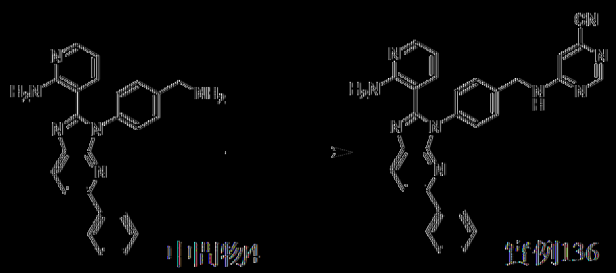
[0626] 實例135：6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)嘧啶-4-甲腈



中間物1　　實例135

以類似於實例133之方式製備實例135。MS: m/z = 420.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 – 8.60 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.39 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 4.8 Hz, 2H)。

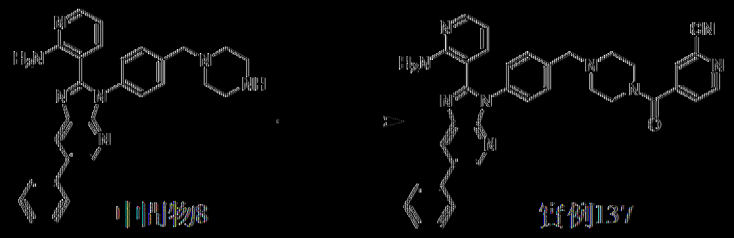
[0627] 實例136：6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)菸鹼腈



中間物4　　實例136

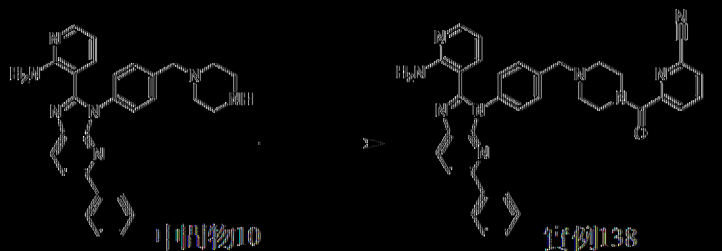
以類似於實例133之方式製備實例136。MS: m/z = 496.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 – 8.62 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 – 7.96 (m, 4H), 7.49 – 7.43 (m, 6H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.40 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。

[0628] 實例137：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)2-氟吡啶



以類似於實例23之方式製備實例137。MS: m/z = 592.3 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 3H), 7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.39 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.72 – 3.64 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.31 – 3.27 (m, 2H), 2.54 – 2.51 (m, 2H), 2.43 – 2.37 (m, 2H)。

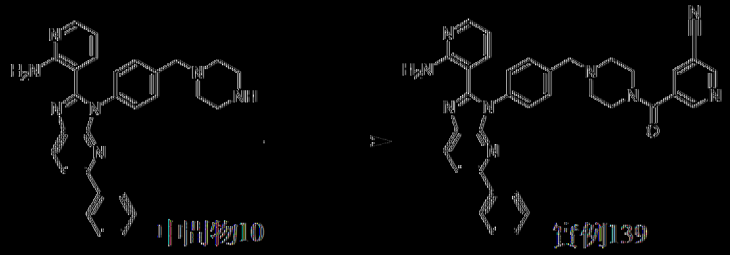
[0629] 實例138：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苄基)哌啉-1-羰基)2-氰吡啶



以類似於實例32之方式製備實例138。MS: m/z = 592.1 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 – 8.17 (m, 1H), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06 – 7.95 (m, 4H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 6H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.39 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.73 – 3.68 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 2.54 – 2.51 (m, 2H), 2.46 – 2.39 (m, 2H)。

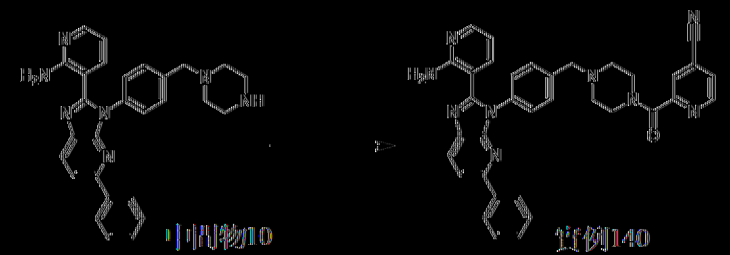
[0630] 以類似於實例32之方式製備實例139至155。

[0631] 實例139：5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)茶鹼甲腈



MS: m/z = 592.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.43 – 8.40 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06 – 7.94 (m, 4H), 7.53 – 7.43 (m, 6H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 2.55 – 2.51 (m, 2H), 2.46 – 2.40 (m, 2H)。

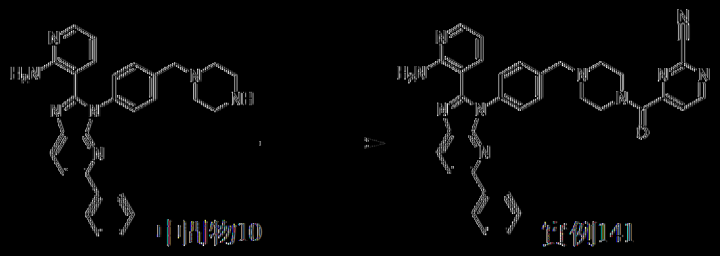
[0632] 實例140：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)黃嘌呤甲腈



MS: m/z = 592.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 – 7.99 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 3H), 7.48 – 7.44 (m, 3H), 7.43 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 1.2Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 2H), 3.73 – 3.69 (m, 4H), 2.72 – 2.68 (m, 2H), 2.62 – 2.58 (m, 2H)。

[0633] 實例141：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑

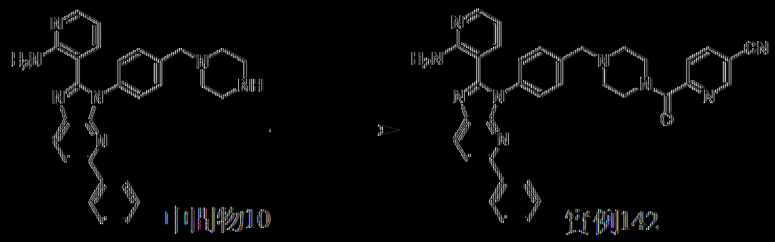
并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-羰基)嘧啶-2-甲腈



中間物10　　實例141

MS: m/z = 593.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.00 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 4H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (br s, 2H), 6.43 – 6.34 (m, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 2H), 3.70 – 3.64 (m, 4H), 2.69 – 2.57 (m, 4H)。

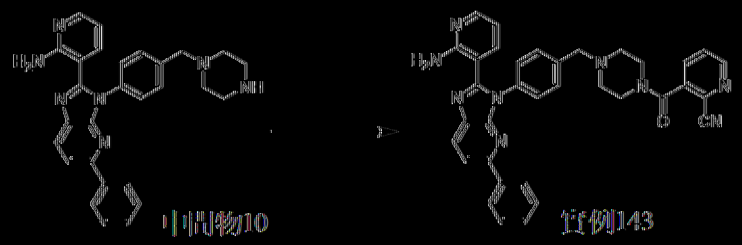
|0634| 實例142：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-羰基)菸鹼甲腈



中間物10　　實例142

MS: m/z = 592.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.85 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 3H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 5H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.82 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.63 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H)。

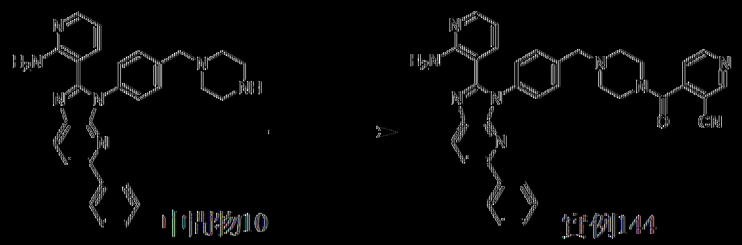
|0635| 實例143：3-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-羰基)2-氟吡啶



中間物10　　實例143

MS: m/z = 592.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.82 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 4H), 7.83 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.35 (m, 7H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.32 – 3.28 (m, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 2H)。

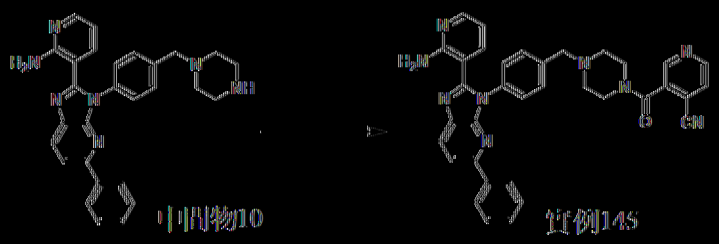
[0636] 實例144：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)茨酸甲酯



中間物10　　實例144

MS: m/z = 592.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 – 8.00 (m, 2H), 8.00 – 7.96 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.76 – 3.69 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.28 – 3.25 (m, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 2.45 – 2.41 (m, 2H)。

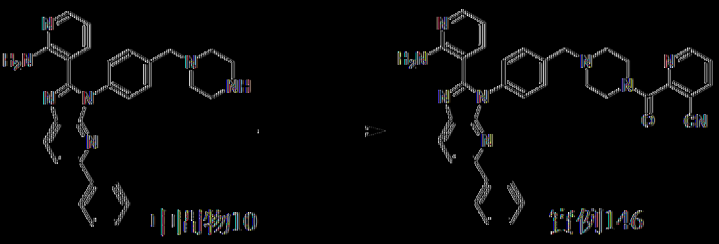
[0637] 實例145：3-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)異茨酸甲酯



中間物10　　實例145

MS: m/z = 592.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.90 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 – 7.94 (m, 5H), 7.54 – 7.36 (m, 7H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.78 – 3.68 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.38 – 3.35 (m, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 2H)。

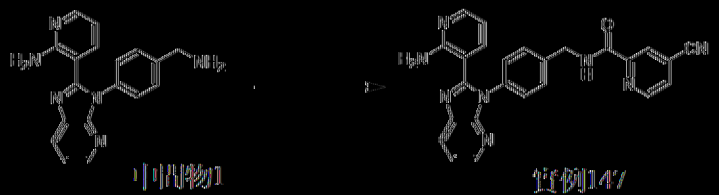
[0638] 實例146：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)於醛甲腈



中間物10　　實例146

MS: m/z = 592.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 – 7.93 (m, 4H), 7.70 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 6H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.31 – 3.26 (m, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.46 – 2.39 (m, 2H)。

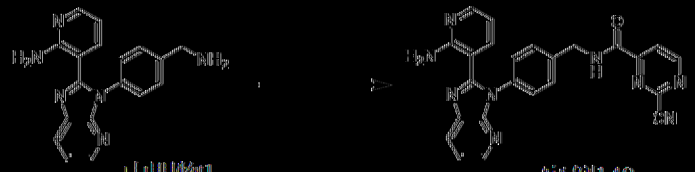
[0639] 實例147：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-4-氰基吡啶醯胺



中間物1　　實例147

MS: m/z = 447.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 9.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 – 7.36 (m, 3H), 7.22 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

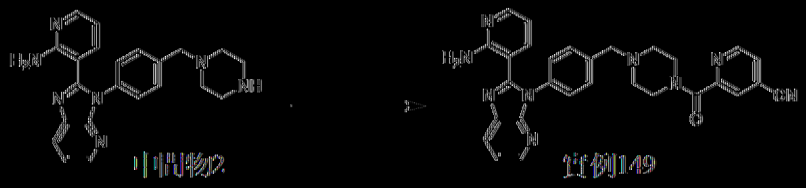
[0640] 實例148：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氟基嘧啶-4-甲醯胺



中間物1　　實例148

MS: m/z = 448.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氘仿-*d*) δ 9.13 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.28 – 8.22 (m, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

[0641] 實例149：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)異菸鹼甲腈

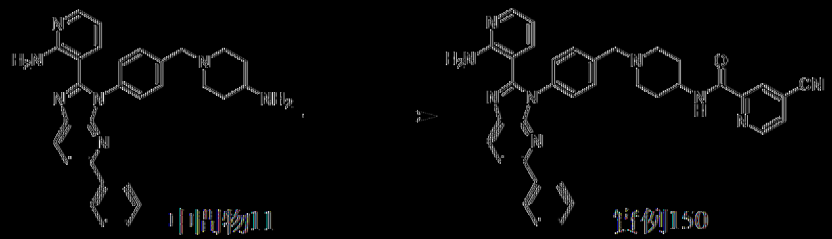


中間物2　　實例149

MS: m/z = 516.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 5.2,

1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 3H), 7.07 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.62 (br s, 2H), 6.33 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.84 (m, 2H), 3.67 – 3.67 (m, 4H), 2.63 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.55 – 2.49 (m, 2H)。

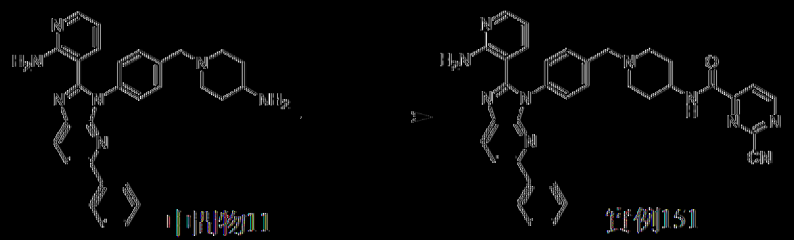
[0642] 實例150：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-4-氰基吡啶醯胺



中間物1　　實例150

MS: m/z = 606.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 3H), 7.55 – 7.41 (m, 5H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (br s, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 1H), 3.95 – 3.69 (m, 2H), 3.30 – 3.04 (m, 2H), 2.65 – 2.46 (m, 2H), 2.22 – 2.03 (m, 4H)。

[0643] 實例151：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基嘧啶-4-甲醯胺

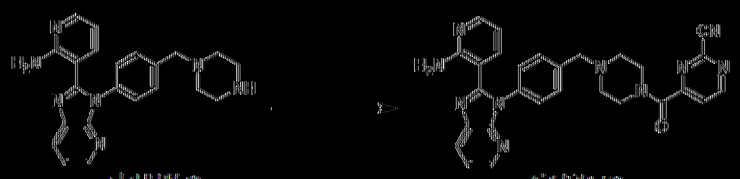


中間物1　　實例151

MS: m/z = 607.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*)) δ 9.08 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 –

8.04 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 4H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.12 – 3.96 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.95 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.34 – 2.25 (m, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 2H)。

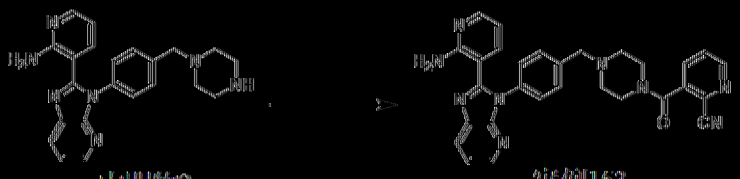
[0644] 實例152：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-羰基)哌啶-2-甲腈



中間物2　　實例152

MS: m/z = 517.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.71 – 3.66 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.41 – 3.38 (m, 2H), 2.59 – 2.55 (m, 2H), 2.43 – 2.39 (m, 2H)。

[0645] 實例153：3-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-羰基)2-氰吡啶

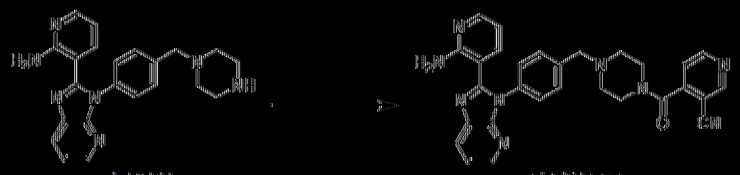


中間物2　　實例153

MS: m/z = 516.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.82 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H),

7.83 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.32 – 3.28 (m, 2H), 2.56 – 2.51 (m, 2H), 2.45 – 2.45 (m, 2H)。

[0646] 实例154：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)茶鹼甲腈



中間物2　　實例154

MS: m/z = 516.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 4.8, 3.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.73 – 3.68 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.27 – 3.25 (m, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 2.42 – 2.39 (m, 2H)。

[0647] 實例155：3-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)異茶鹼甲腈

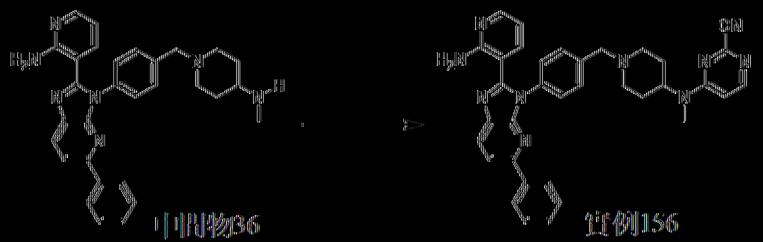


中間物2　　實例155

MS: m/z = 516.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.90 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.31 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 –

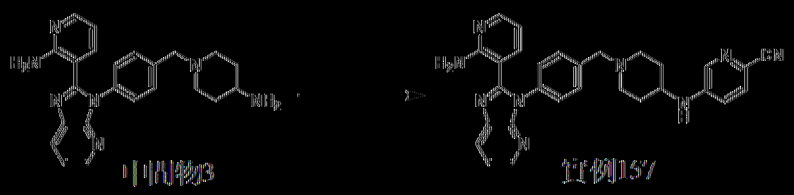
7.35 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.33 – 3.29 (m, 2H), 2.55 – 2.51 (m, 2H), 2.45 – 2.39 (m, 2H)。

[0648] 實例156：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向中間物36 (130 mg，266 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加4-氯嘧啶-2-甲腈(44 mg，319 μmol)、NaI (3.98 mg，27 μmol)及K_2CO_3 (110 mg，797 μmol)。在80℃下攪拌混合物2 h。將反應混合物倒入H_2O (10 mL)中，用EtOAc (15 mL)。將有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物萃取。殘餘物藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~63% EtOAc/石油醚)純化，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例156，59.4 mg，產率：37%)。MS: m/z = 593.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.18 – 8.16 (m, 2H), 8.02 – 8.00 (m, 2H), 7.97 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H) , 7.48 – 7.30 (m, 6H), 6.89 – 6.76 (m, 1H), 6.47 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.35 – 3.31 (m, 1H), 3.14 – 3.11 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.39 – 2.33 (m, 2H), 1.98 – 1.87 (m, 2H), 1.72 – 1.69 (m, 2H)。

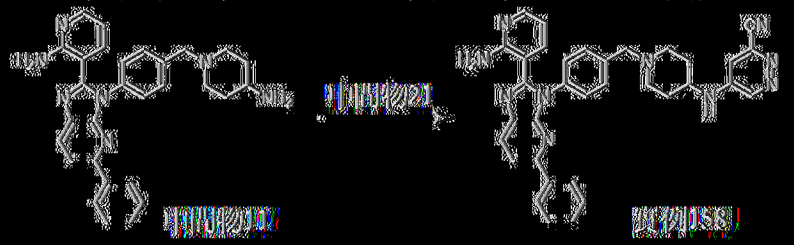
[0649] 實例157：5-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)2-氰吡啶



中間物3　　實例157

以類似於中間物84之方式製備中間物157。MS: m/z = 502.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.34 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 3H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.90 – 2.75 (m, 3H), 2.21 – 2.12 (m, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 2H)。

[0650] 實例158：5-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼-3-甲腈

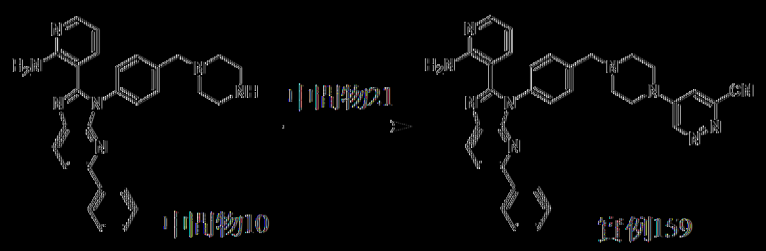


中間物21

中間物157　　實例158

以類似於實例47之方式製備實例158。MS: m/z = 579.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.71 (br s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 – 7.95 (m, 4H), 7.67 – 7.57 (m, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 6H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.51 – 3.37 (m, 1H), 2.83 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.52 – 1.40 (m, 2H)。

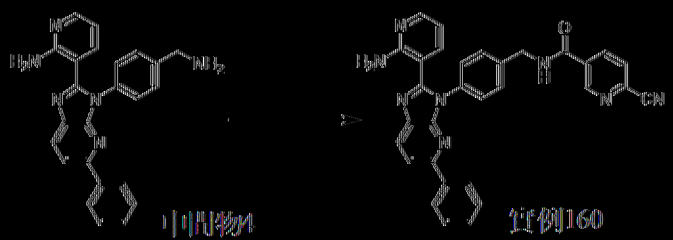
[0651] 實例159：5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)菸鹼-3-甲腈



以類似於實例47之方式製備實例159。MS: m/z = 565.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.15 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 – 8.02 (m, 2H), 8.01 – 7.97 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.61 – 3.53 (m, 4H), 2.56 – 2.50 (m, 4H)。

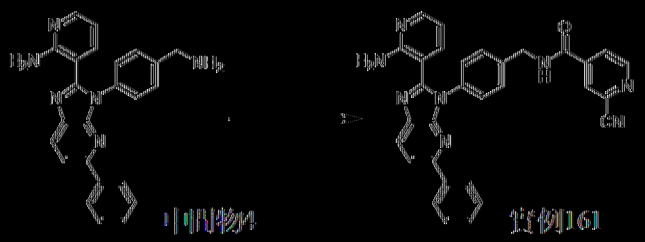
[0652] 以類似於實例23之方式製備實例160至165。

[0653] 實例160：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-6-氰基菸鹼醯胺



MS: m/z = 523.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 9.20 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 4H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 6.92 (br s, 2H), 6.42 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)。

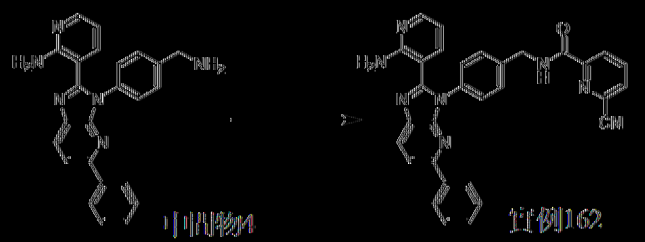
[0654] 實例161：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基異菸鹼醯胺



中間物4　　實例161

MS: m/z = 523.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.59 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 8.09 – 7.95 (m, 4H), 7.57 – 7.43 (m, 6H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (br s, 2H), 6.42 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)。

[0655] 實例162：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-6-氯基吡啶醯胺



中間物4　　實例162

MS: m/z = 523.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.36 – 8.32 (m, 1H), 8.28 – 8.23 (m, 3H), 8.04 – 7.95 (m, 4H), 7.52 – 7.43 (m, 6H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.42 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

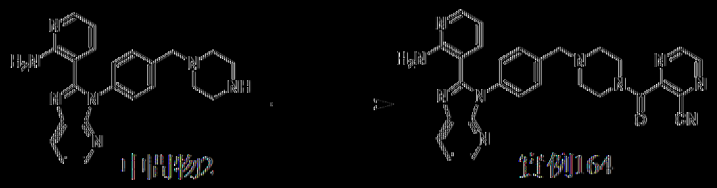
[0656] 實例163：3-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)吡啉-2-甲腈



中間物10　　實例163

MS: m/z = 593.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亚砜-d_6) δ 8.96 (dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06–7.95 (m, 4H), 7.54–7.43 (m, 6H), 7.42–7.37 (m, 1H), 7.18–7.11 (m, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.45 – 3.39 (m, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.45 – 2.42 (m, 2H)。

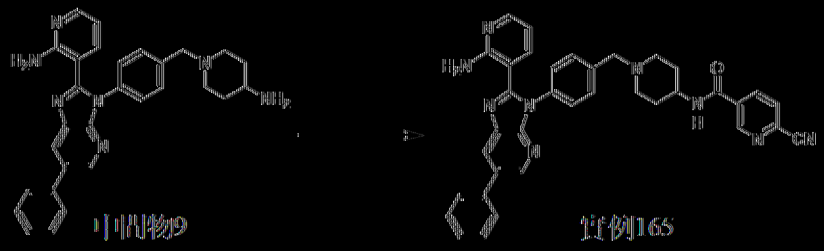
[0657] 实例164：3-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)吡啉-2-甲腈



中間物2　　實例164

MS: m/z = 517.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.90 – 8.82 (m, 2H), 8.34 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 7.33 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.51 – 3.44 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 2H)。

[0658] 實例165：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-6-氧基菸鹼胺

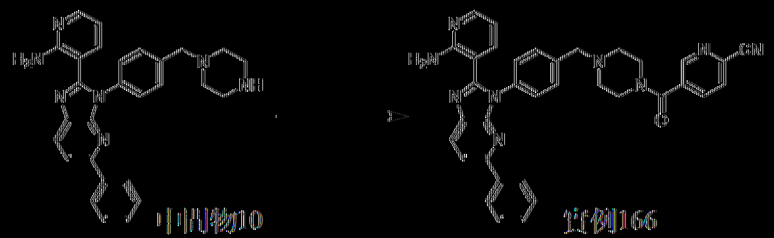


中間物9　　實例165

MS: m/z = 606.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亚砜-d_6) δ 9.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.41 – 8.38 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H),8.00 (dd,

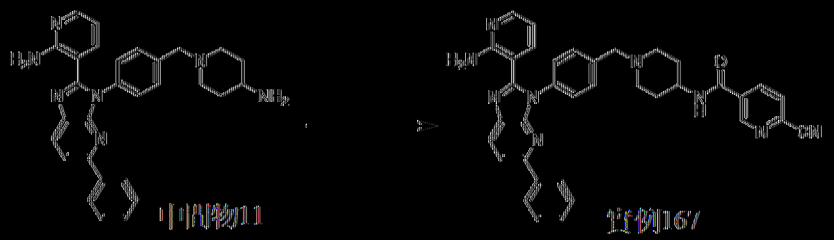
J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 4H), 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.2 (dd, *J* = 8, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 8, 4.8 Hz, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.87 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.1 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.85 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 2H)。

[0659] 實例166：5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苄基)哌啡-1-羰基)2-氰吡啶



以類似於實例32之方式製備實例166。MS: m/z = 592.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.76 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 3H), 7.91 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.51 – 7.36 (m, 7H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 – 6.64 (m, 2H), 6.40-6.33 (m, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.48 – 3.39 (m, 2H), 2.67 – 2.58 (m, 2H), 2.55 – 2.46 (m, 2H)。

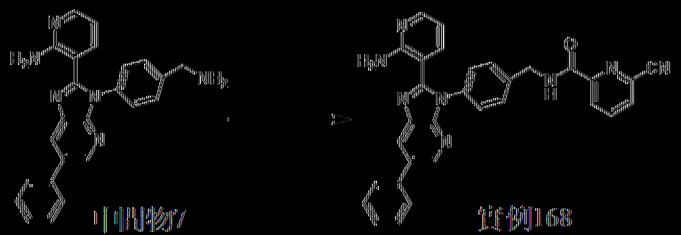
[0660] 實例167：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苄基)哌啶-4-基)-6-氰基菸鹼胺



以類似於實例32之方式製備實例167。MS: m/z = 606.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.0

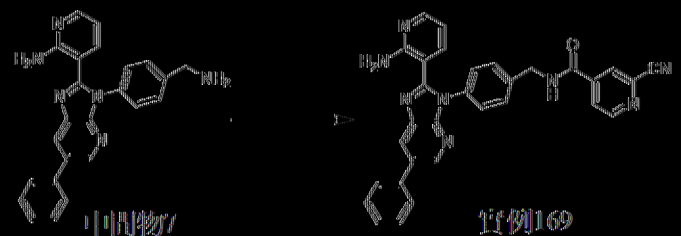
Hz, 1H), 8.08 – 7.96 (m, 4H), 7.51 – 7.37 (m, 7H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 2H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 2H)。

[0661] 實例168：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-6-氰基吡啶醯胺



以類似於實例32之方式製備實例168。MS: m/z = 523.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 – 8.23 (m, 3H), 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.55 – 7.40 (m, 7H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.45 – 6.41 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

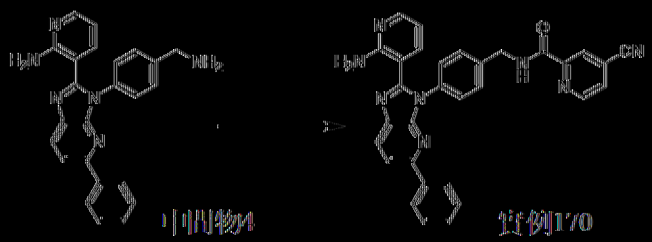
[0662] 實例169：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基異菸鹼醯胺



以類似於實例32之方式製備實例169。MS: m/z = 523.10 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.58 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 – 8.43 (m, 2H), 8.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 1H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 4H), 7.47 – 7.40

(m, 3H), 7.28 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.43 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。

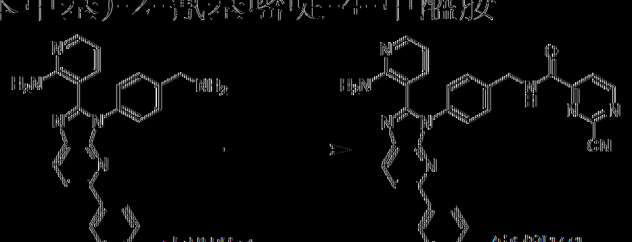
[0663] 實例170：N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苄基)-4-氟基吡啶醯胺



中間物4　　實例170

以類似於實例32之方式製備實例170。MS: m/z = 523.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 4H), 7.50 - 7.43 (m, 6H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

[0664] 實例171：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苄基)-2-氟基嘧啶-4-甲醯胺

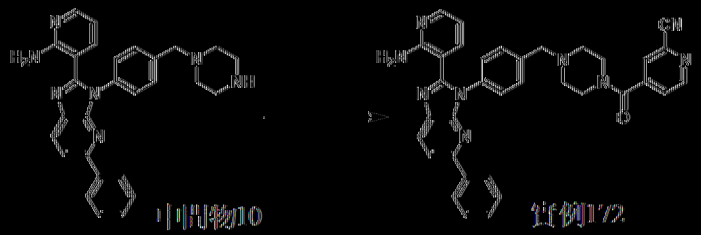


中間物4　　實例171

以類似於實例32之方式製備實例171。MS: m/z = 524.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6)) δ 9.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 9.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 4H), 7.52 - 7.44 (m, 6H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.42 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.4

Hz, 2H)。

[0665] 實例172：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)2-氟吡啶



以類似於實例32之方式製備實例172。MS: m/z = 592.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 4H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 6H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.43 - 6.36 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 4H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 4H)。

[0666] 實例173：N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氟基-5-氟苯并[d]噻唑-7-甲醯胺



步驟1：*N*'-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-5-氟苯并[d]噻唑-2,7-二甲醯胺

在25℃下，將中間物1 (300 mg，948 μmol)、中間物26 (227.8 mg，948 μmol)、HATU (540.9 mg，1.42 mmol)、DIEA (613 mg，4.74 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物攪拌16 h。將此反應物過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(NH_3H_2O)-ACN]；B%：15%-45%，8 min)純化，獲得

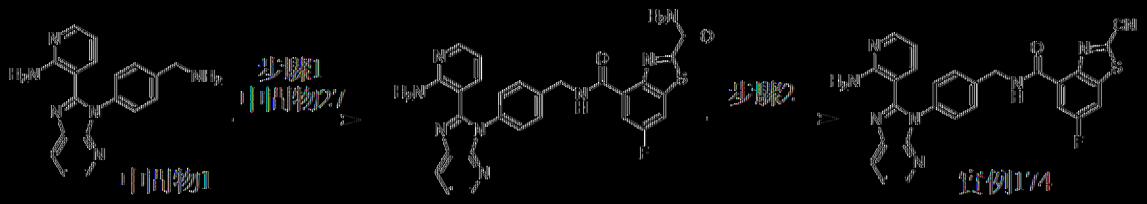
呈淡黃色固體狀之N^7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-5-氟苯并[*d*]噻唑-2,7-二甲醯胺(39.5 mg，產率：12%)。MS: m/z = 539.2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 2H), 8.21 - 8.15 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.24 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -114.4。

步驟2：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基-5-氟苯并[*d*]噻唑-7-甲醯胺

接著歷經5 min，向N^7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-5-氟苯并[*d*]噻唑-2,7-二甲醯胺(20 mg，37.1 μmol)於吡啶(2 mL)中之溶液中逐滴添加$POCl_3$ (142 mg，928 μmol)，在20℃下攪拌混合物2 h。過濾反應混合物，得到濾液。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；B%：31%-61%，2 min)純化，獲得呈白色凍乾粉末狀之*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基-5-氟苯并[*d*]噻唑-7-甲醯胺(實例173，9.2 mg，產率：47%)。MS: m/z = 521.0 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.83 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.51 - 8.41 (m, 2H), 8.30 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -112.9。

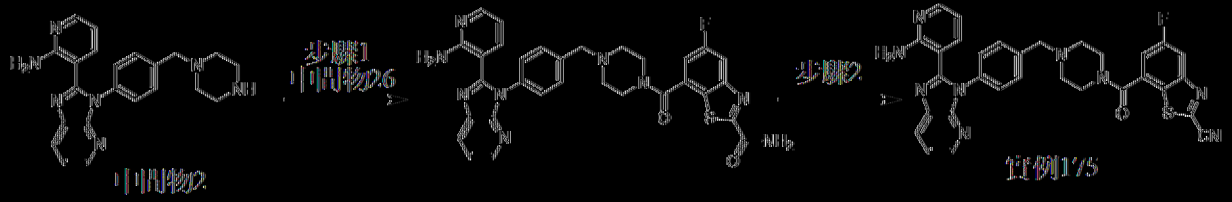
[0667] 以類似於實例173之方式製備實例174至185。

[0668] 實例174：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氯基-6-氟苯并[*d*]噻唑-4-甲醯胺



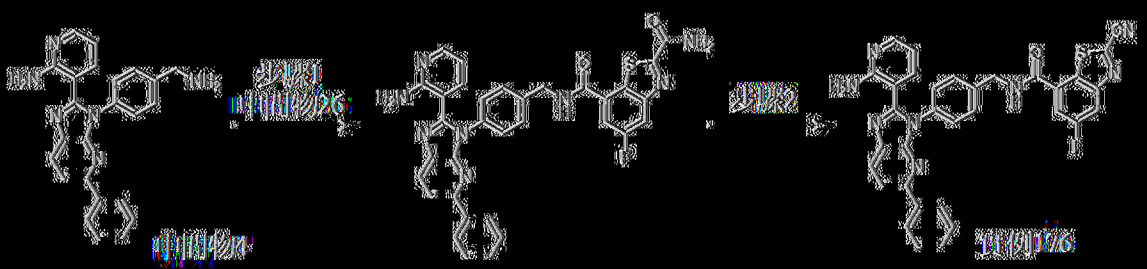
MS: m/z = 521.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.32 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 3H), 7.97 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ -111.1。

[0669] 實例175：7-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)-5-氟苯并[*d*]噻唑-2-甲腈



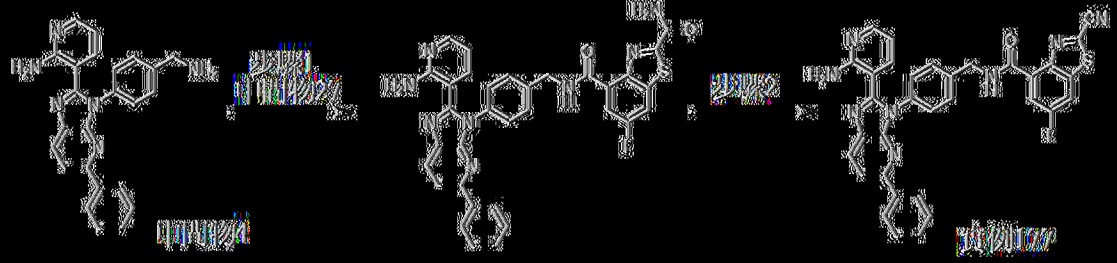
MS: m/z = 590.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.34 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 8.14 – 8.09 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.40 – 7.38 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ -113.8。

[0670] 實例176：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氯基-5-氟苯并[*d*]噻唑-7-甲醯胺



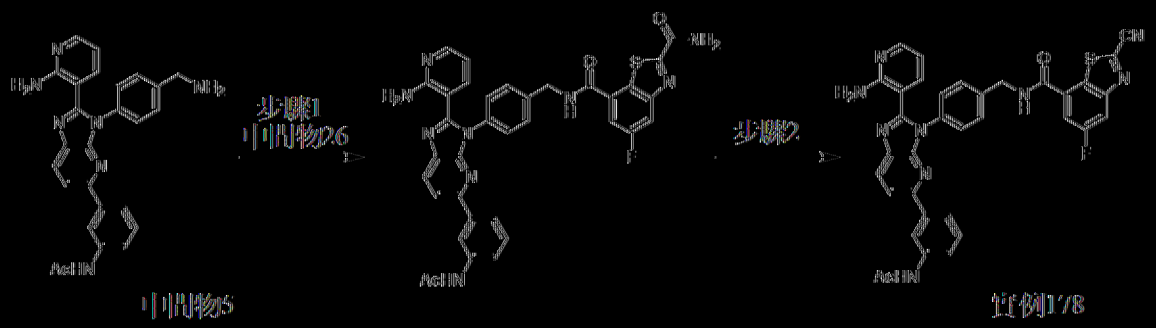
MS: m/z = 597.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.21 – 8.15 (m, 3H), 8.03 – 8.00 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ -114.4。

[0671] 實例177：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氟基-6-氟苯并[*d*]噻唑-4-甲醯胺



MS: m/z = 597.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) 9.60 – 9.55 (m, 1H), 8.46 – 8.42 (m, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 – 7.94 (m, 6H), 7.59 – 7.57 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 4H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.46 – 6.40 (m, 1H), 4.77 (d, J = 5.6 Hz, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -109.8。

[0672] 實例178：*N*-(4-(5-(3-乙醯胺基苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氟基-5-氟苯并[*d*]噻唑-7-甲醯胺



中間物5　　實例178

MS: m/z = 654.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.23 – 8.16 (m, 4H), 7.98 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.74 (m, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.11 (s, 3H)。

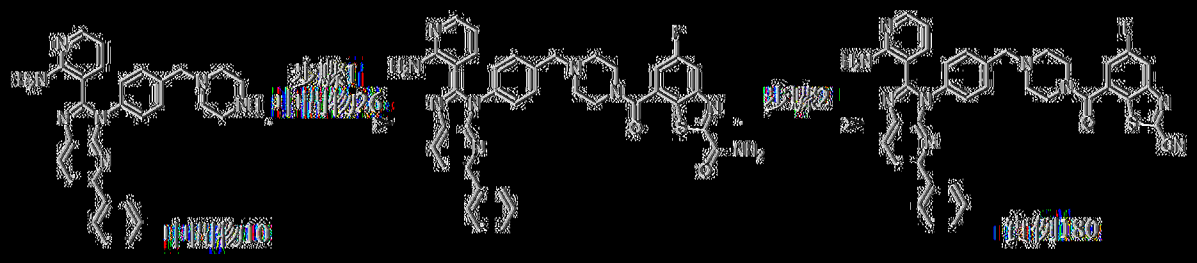
[0673] 實例179：*N*-(4-(5-(3-乙醯胺基苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基-6-氟苯并[*d*]噻唑-4-甲醯胺



中間物5　　實例179

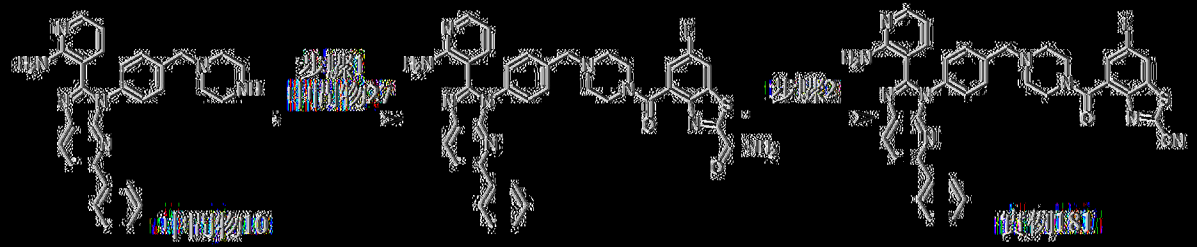
MS: m/z = 654.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.21 – 8.13 (m, 4H), 7.98 – 7.90 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 – 7.74 (m, 1H),7.67 – 7.61 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 6.51 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.12 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ -111.1。

[0674] 實例180：7-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)-5-氟苯并[*d*]噻唑-2-甲腈



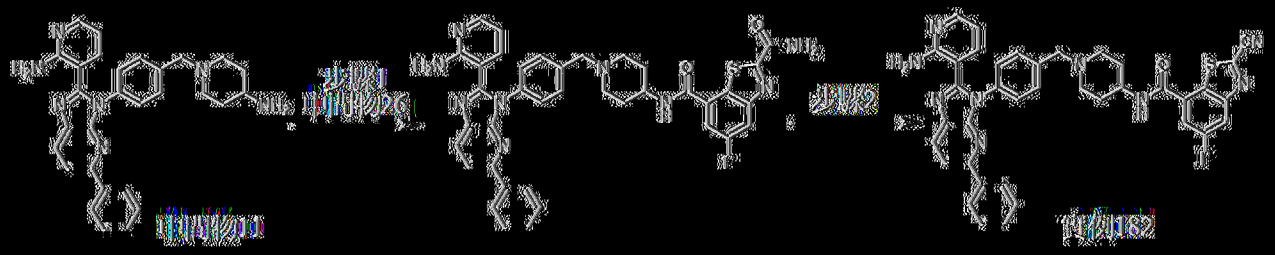
MS: m/z = 666.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.34 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 4H), 7.85 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.75 – 3.59 (m, 6H), 3.44 – 3.40 (m, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -112.4。

【0675】 實例181：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)-6-氟苯并[*d*]噻唑-2-甲腈



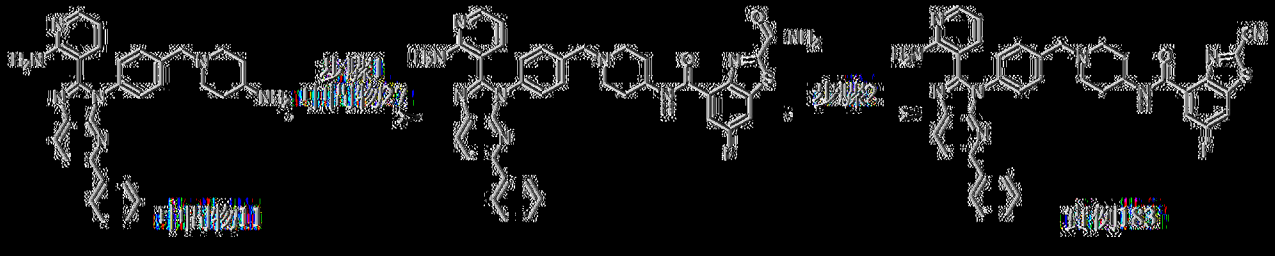
MS: m/z = 666.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.04 – 8.00 (m, 2H), 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 3H), 7.47 – 7.33 (m, 5H), 7.32 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.99 – 3.84 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.73 – 2.65 (m, 2H), 2.53 – 2.43 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ -111.0。

【0676】 實例182：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氰基-5-氟苯并[*d*]噻唑-7-甲醯胺



MS: m/z = 680.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 9.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 – 7.90 (m, 6H), 7.54 – 7.43 (m, 5H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.44 – 6.34 (m, 1H), 4.06 – 3.94 (m, 2H), 3.64 – 3.62 (m, 1H), 2.96 – 2.77 (m, 4H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.79 – 1.60 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ -109.8。

[0677] 實例183：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氟基-6-氟苯并[*d*]噻唑-4-甲醯胺



MS: m/z = 680.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 8.39 – 8.33 (m, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 4H), 7.52 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 4H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.96 – 2.85 (m, 2H), 2.19 – 2.08 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.74 – 1.61 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ -113.04。

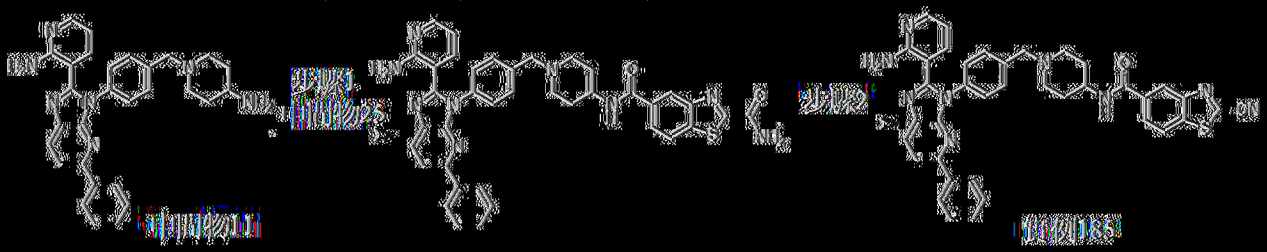
[0678] 實例184：5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑

并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-羰基)苯并[d]噻唑-2-甲腈



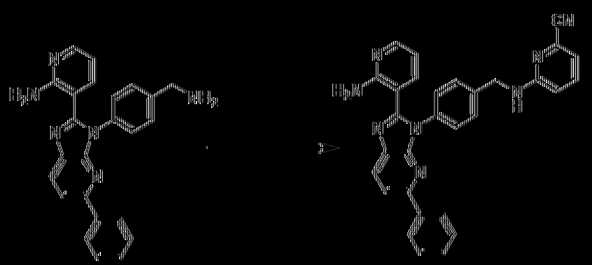
MS: m/z = 648.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氘仿-*d*) δ 8.26 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 2H), 8.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 4H), 7.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 6.83 (br s, 2H), 6.36 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.00 – 3.82 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.60 – 3.43 (m, 2H), 2.69 – 2.47 (m, 4H)。

|0679| 實例185：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氧基苯并[d]噻唑-5-甲醯胺



MS: m/z = 662.5 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氘仿-*d*) δ 8.55 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 3H), 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 5H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.61 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.28 – 6.13 (m, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.10 – 2.95 (m, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 2.17 – 2.11 (m, 2H), 1.83 – 1.74 (m, 2H)。

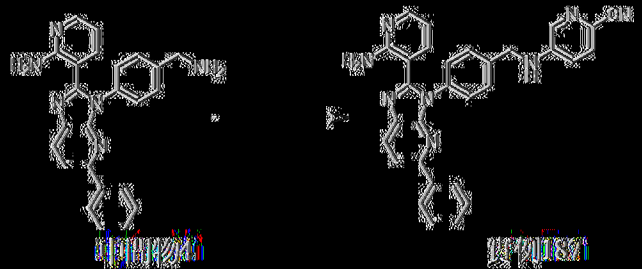
|0680| 實例186：6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)-2-氧吡啶



中間物4　　實例186

向中間物4 (100 mg，255 μmol)及6-氟吡啶-2-甲腈(34.2 mg，280 μmol)於NMP (2 mL)中之溶液中添加DIEA (164 mg，1.27 mmol)。在微波下在135℃下攪拌混合物1 h。將反應物過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 150*25 mm*10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)－ACN]；B%：47%-77%，8 min)純化，獲得呈淡黃色固體狀之6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)-2-氟吡啶(實例186，53 mg，產率：42%)。MS: m/z：495.1 [M + H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.04－7.98 (m, 4H), 7.79 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.52－7.45 (m, 6H), 7.41－7.38 (m, 1H), 7.2 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.6 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

[0681] 實例187：5-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)-2-氟吡啶

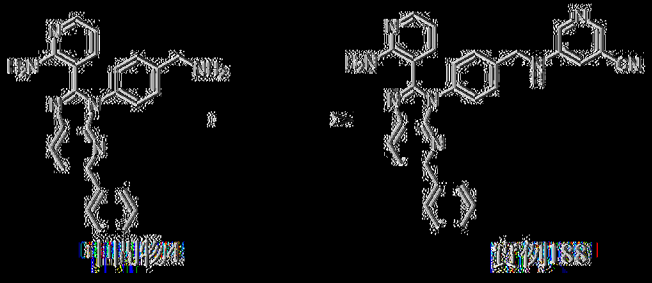


中間物4　　實例187

向中間物4 (150 mg，382 μmol)及5-氟吡啶-2-甲腈(51.3 mg，420 μmol)於DMSO (3 mL)中之溶液中添加DIEA (247 mg，1.91 mmol)。在

100℃下攪拌混合物12 h。將反應物過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；B%：36%-66%，8 min)純化，獲得呈淡黃色固體狀之5-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)-2-氟吡啶(實例187，22 mg，產率：11.6%)。MS: m/z = 495.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 4H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.54 – 7.39 (m, 7H), 7.16 (dd, J = 7.6, 2 Hz, 1H), 7.02 – 7.01 (m, 1H), 6.8 (br s, 2H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。

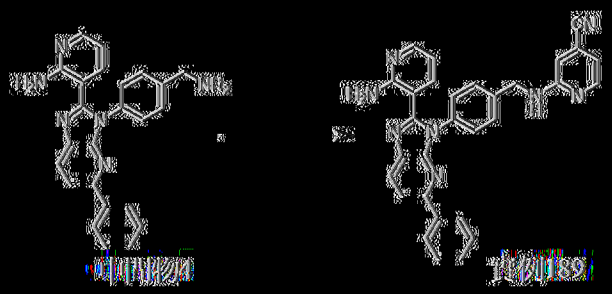
[0682] 實例188：5-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)菸鹼甲腈



向中間物4 (150 mg，382 μmol)及5-氟吡啶-3-甲腈(56.0 mg，459 μmol)於DMSO (3 mL)中之溶液中添加DIEA (247 mg，1.91 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。將反應物過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 150*25 mm*10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；B%：41%-71%，8 min)純化，獲得呈黃色固體狀之5-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)菸鹼甲腈(實例188，17.0 mg，產率：3.17%)。MS: m/z = 495.5 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 – 7.97 (m,

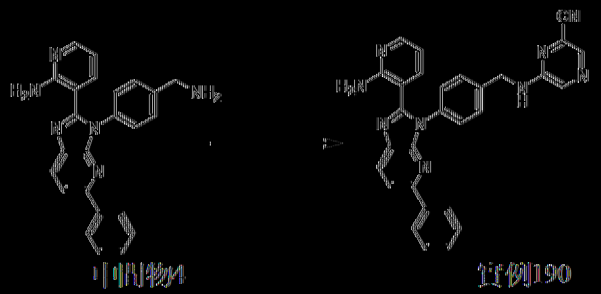
4H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 5H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 7.01 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H)。

[0683] 實例189：2-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)異菸鹼甲腈



以類似於實例186之方式製備實例189。MS: m/z = 495.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 4H), 7.75 – 7.73 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 6H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)。

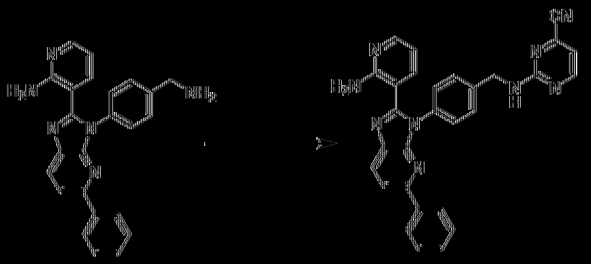
[0684] 實例190：6-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)吡啶-2-甲腈



以類似於實例186之方式製備實例190。MS: m/z = 496.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.37 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.29 – 8.22 (m, 3H), 8.03 – 7.97 (m, 4H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 4H),

7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.4 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

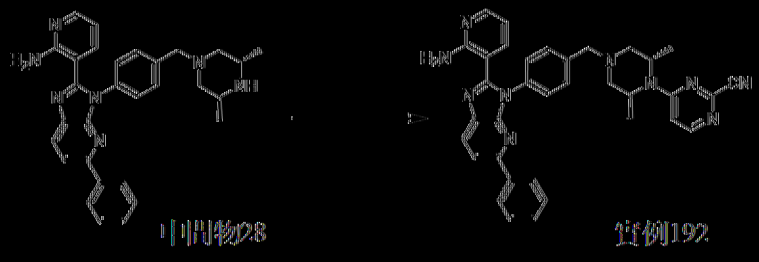
[0685] 實例191：2-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苄基)胺基)嘧啶-4-甲腈



中間物4　　實例191

以類似於實例186之方式製備實例191。MS: m/z = 496.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.60 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.51 – 8.48 (m, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 4H), 7.48 – 7.44 (m, 6H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.19 – 7.17 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.66 – 4.58 (br s, 2H)。

[0686] 實例192：4-((2*S*,6*S*)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苄基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈

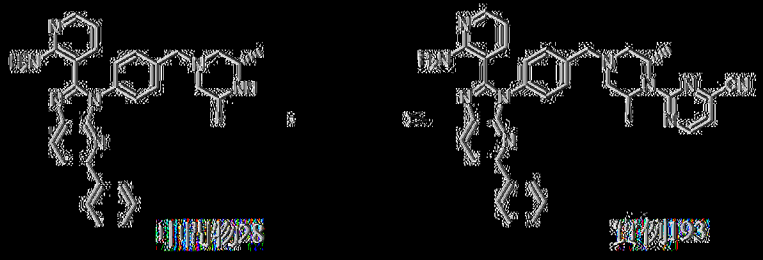


中間物28　　實例192

將中間物28 (100 mg，204 μmol)、4-氯嘧啶-2-甲腈(28.5 mg，204 μmol)及DIEA (106 mg，817 μmol)溶解於微波管中之NMP (2 mL)中。在微波下在160℃下加熱密封管1 h。反應混合物藉由在0℃下添加15 mL H_2O (5 mL)淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 30 mL (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用15 mL NaCl水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾

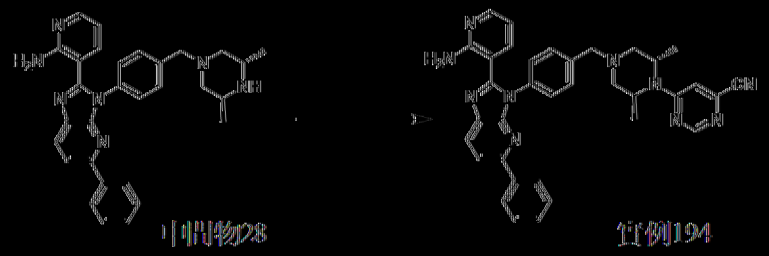
且在減壓下濃縮，得到殘餘物。在藉由製備型HPLC（管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm 5 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)－ACN]；B%：60%－90%，20 min)純化之後，獲得呈棕色凍乾粉末狀之4-((2*S*,6*S*)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈(實例192，10.5 mg，產率：8.3%)。MS: m/z = 593.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) 8.33－8.26 (m, 2H), 8.05－7.98 (m, 4H), 7.55－7.52 (m, 2H), 7.51－7.36 (m, 6H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.24－4.18 (m, 2H), 3.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 2.68 (dd, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

[0687] 實例193：2-((2*S*,6*S*)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例192之方式製備實例193。MS: m/z = 593.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) 8.72 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05－7.97 (m, 4H), 7.56－7.52 (m, 2H), 7.49－7.37 (m, 5H), 7.25 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.33－4.26 (m, 2H), 3.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 2H), 2.56 (dd, *J* = 12.0, 4.8 Hz, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

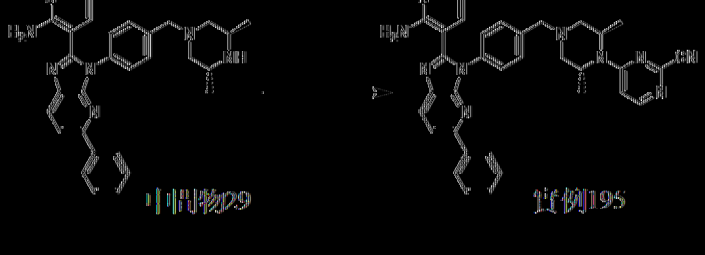
[0688] 實例194：6-((2*S*,6*S*)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)嘧啶-4-甲腈



中間物28　　實例194

以類似於實例192之方式製備實例194。MS: m/z = 593.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 4H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 5H), 7.42 - 7.37(m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.22(m, 2H), 3.95 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 2.69 (dd, *J* = 12.0, 3.2 Hz, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

[0689] 實例195：4-((2R,6R)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈

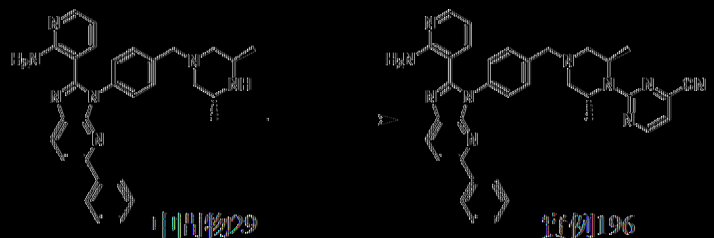


中間物29　　實例195

以類似於實例192之方式製備實例195。MS: m/z = 593.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.25 - 8.13 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.98 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 4H), 7.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 3.94 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.81 (m, J = 13.6 Hz, 1H),

3.20 – 3.12 (m, 2H), 2.78 – 2.70 m, 2H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

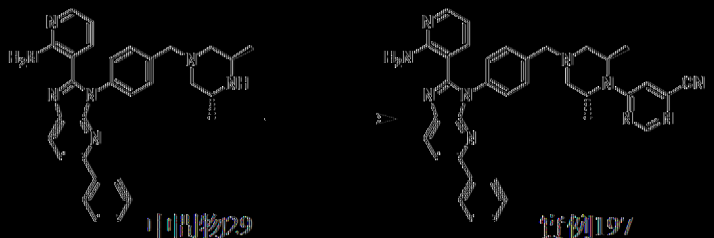
[0690] 實例196：2-((2R,6R)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)嘧啶-4-甲腈


中間物29

實例196

以類似於實例192之方式製備實例196。MS: m/z = 593.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 4H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 4H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.6,1.6 Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 6.45 – 6.32 (m, 1H), 4.35 – 4.20 (m, 2H), 3.87 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.01 – 2.88 (m, 2H), 2.58 – 2.57 (m, 1H), 2.55 – 2.54 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

[0691] 實例197：6-((2R,6R)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)嘧啶-4-甲腈

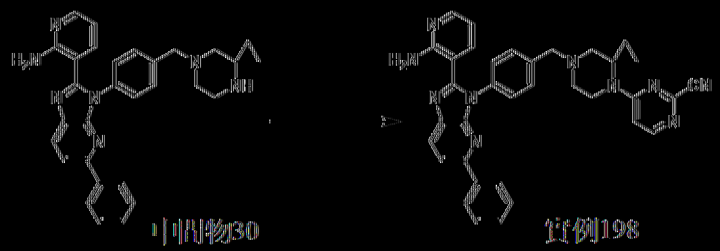

中間物29

實例197

以類似於實例192之方式製備實例197。MS: m/z = 593.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.58 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 5H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.48 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.34 – 4.24 (m,

2H), 3.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.24 – 3.16 (m, 2H), 2.80 – 2.72 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

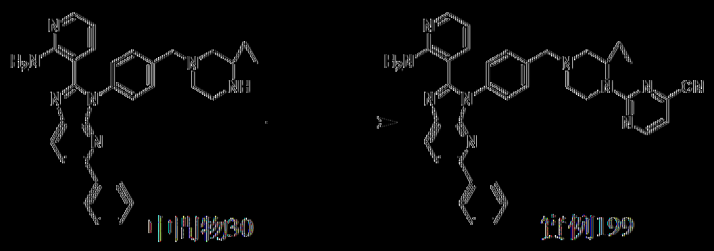
[0692] 實例198：4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-4,7-二氮螺[2.5]辛-4-基)嘧啶-2-甲腈



中間物30　　實例198

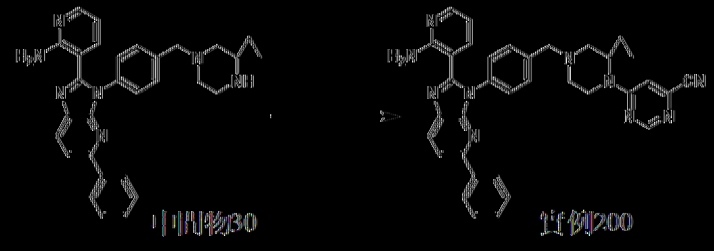
向中間物30 (50 mg，103 μmol)及2-氯嘧啶-4-甲腈(14.3 mg，103 μmol)於NMP (1 mL)中之溶液中添加DIEA (66.3 mg，513 μmol)。在微波下在130℃下攪拌混合物0.5 h。過濾反應混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150×25 mm 10 μm；移動相：[水(NH4HCO3) – ACN]；B%：47%-77%，10 min)純化，獲得呈灰白色凍乾粉末狀之4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-4,7-二氮螺[2.5]辛-4-基)嘧啶-2-甲腈(實例198，15 mg，產率：24%)。MS: m/z = 591.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-*d*6) δ 8.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 – 7.93 (m, 4H), 7.52 – 7.34 (m, 7H), 7.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.29 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.51 – 2.50 (m, 6H), 1.25 – 0.75 (m, 4H)。

[0693] 實例199：2-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-4,7-二氮螺[2.5]辛-4-基)嘧啶-4-甲腈



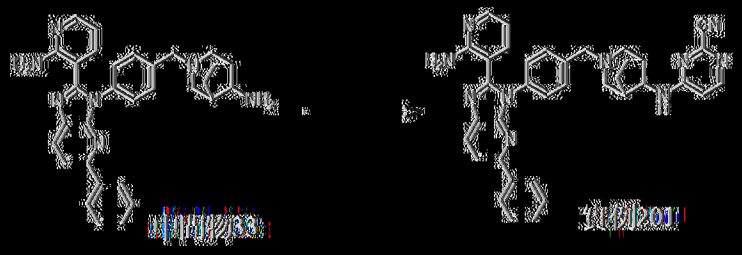
以類似於實例198之方式製備實例199。MS: m/z = 591.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 – 7.93 (m, 4H), 7.51 – 7.38 (m, 7H), 7.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.34 – 6.27 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.05–3.97 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.34 – 3.33 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 0.98 – 0.95 (m, 2H), 0.80 – 0.75 (m, 2H)。

[0694] 實例200：6-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-4,7-二氮螺[2.5]辛-4-基)菸碱-4-甲腈



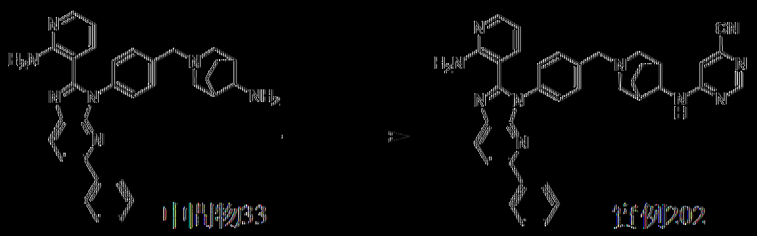
以類似於實例198之方式製備實例200。MS: m/z = 591.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.10 – 7.86 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 7H), 7.12 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 2H), 6.29 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.59 (br s, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 6H), 1.25 – 0.75 (m, 4H)。

[0695] 實例201：4-((3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)胺基)菸碱-2-甲腈



將中間物33 (100 mg，199 μmol)、4-氯嘧啶-2-甲腈(27.8 mg，199 μmol)及DIEA (129 mg，997 μmol)溶解於微波管中之NMP (2 mL)中。在微波下在160℃下加熱密封管1 h。在藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(NH4HCO3) – ACN]；B%：60%-90%，20 min)純化之後，獲得呈棕色固體狀之4-((3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例201，12 mg，產率：9.3%)。MS: m/z = 605.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 5H), 7.51 – 7.44 (m, 6H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (br s, 2H), 6.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.82 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 4H), 2.28 – 2.22 (m, 2H), 1.81 – 1.73 (m, 4H)。

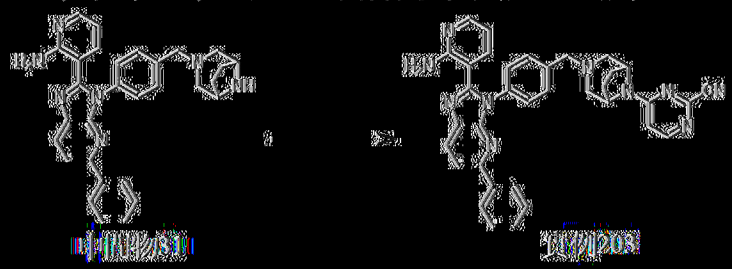
[0696] 實例202：6-((3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)胺基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例201之方式製備實例202。MS: m/z = 605.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.57 – 8.46 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4

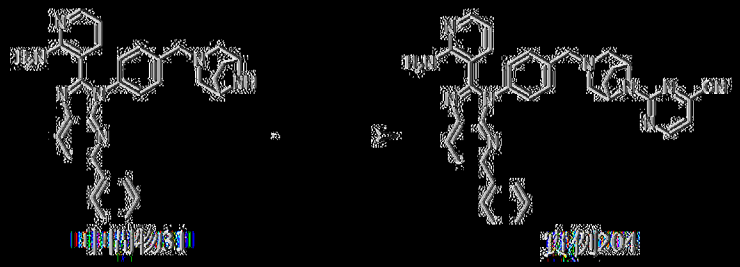
Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 4H), 7.50 – 7.43 (m, 6H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.35 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.53 – 2.51 (m, 4H), 2.27 – 2.22 (m, 2H), 1.79 – 1.69 (m, 4H)。

[0697] 實例203：4-(3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-2-甲腈



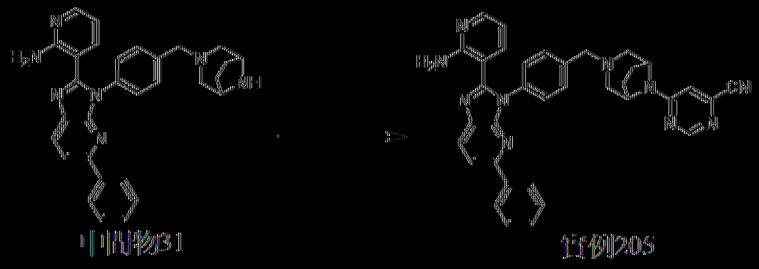
將中間物31 (80 mg，164 μmol)、4-氯嘧啶-2-甲腈(25.2 mg，180 μmol)及DIEA (106 mg，820 μmol)之溶液溶解於微波管中之NMP (2 mL)中。在微波下在130℃下加熱密封管1 h。過濾反應混合物，在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)－ACN]；B%：55%-85%，10 min)純化，獲得呈淡黃色固體狀之4-(3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-2-甲腈(實例203，10.5 mg，產率：11%)。MS: m/z = 591.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 4H), 7.50 – 7.44 (m, 6H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 7.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.84 – 4.76 (m, 1H), 4.57 – 4.51 (m,1H), 3.59 (s, 2H), 2.75 – 2. 68 (m, 2H), 2.31 – 2.26 (m, 2H), 2.06 – 1.82 (m, 4H)。

[0698] 實例204：2-(3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例203之方式製備實例204。MS: m/z = 591.5 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.64 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 4H), 7.50 - 7.43 (m, 6H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 7.05 (br s, 2H), 6.33 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.30 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.85 (m, 2H)。

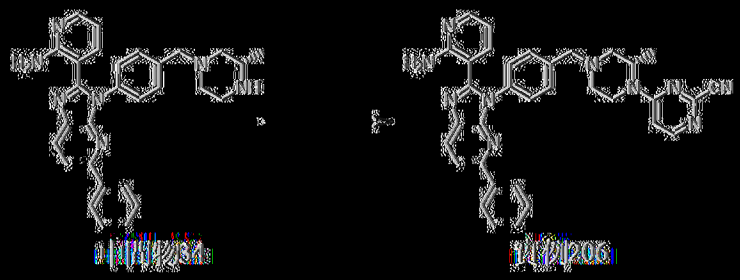
[0699] 實例205：6-(3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例203之方式製備實例205。MS: m/z = 591.5 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 4H), 7.50 - 7.43 (m, 7H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 6.30 (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 4.90 - 4.84 (m, 1H), 4.59 - 4.53 (m,1H), 3.59 (s, 2H), 2.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.30 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.90 - 1.85 (m, 2H)。

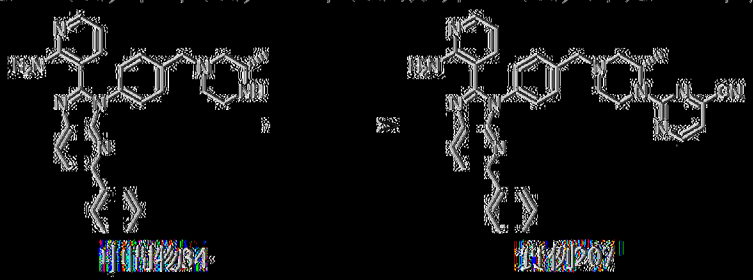
[0700] 實例206：(*S*)-4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪

唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例203之方式製備實例206。MS: m/z = 579.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.31 – 8.25 (m, 2H), 8.07 – 7.97 (m, 4H), 7.55 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 4H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 3H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.71 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.60 – 3.52 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 2.98 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 14.0 Hz 1H), 2.21 (dd, *J* = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 2.16 – 2.02 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

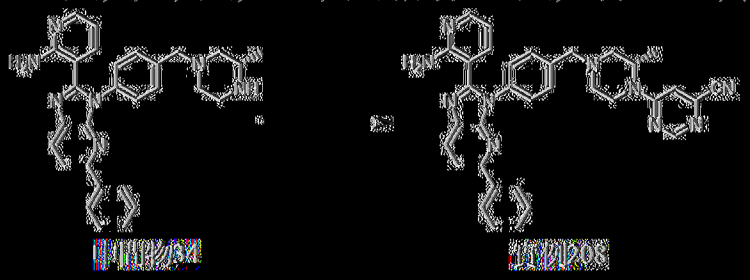
|(0701)| 實例207：(*S*)-2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例203之方式製備實例207。MS: m/z = 579.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 – 7.96 (m, 4H), 7.56 – 7.53 (m, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 4H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.39 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.20 (dt, *J* = 13.2, 3.2 Hz, 1H), 2.96

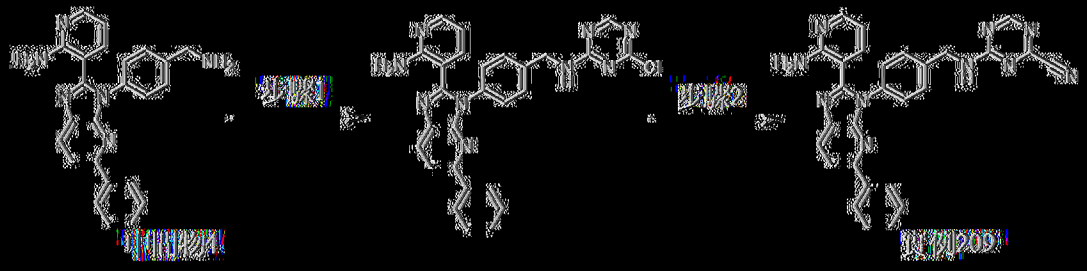
(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 2.14 – 2.09 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

[0702] 實例208：(*S*)-6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-甲基哌啡-1-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例203之方式製備實例208。MS: m/z = 579.4 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 – 7.95 (m, 4H), 7.56 – 7.44 (m, 7H), 7.41–7.37 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.63 – 4.29 (m, 2H), , 3.70 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.22 – 3.19 (m, 1H), 2.97 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.73 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

[0703] 實例209：4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)-1,3,5-三唑-2-甲腈



步驟1：*N*-(4-(2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基)-4-氯-1,3,5-三唑-2-胺

向中間物4 (140 mg，357 μmol)於THF (4 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (148 mg，1.07 mmol)且在0℃下攪拌15 min。隨後將含

2,4-二氯-1,3,5-三吩(70 mg，464 μmol)之THF (1 mL)添加至混合物中且在0℃下攪拌1.5 h。過濾反應物，得到濾液且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型TLC (MeOH:CH_2Cl_2=1:10)純化，得到呈淡黃色固體狀之*N*-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-4-氯-1,3,5-三吩-2-胺(6.8 mg，產率：3.4%)。MS: m/z = 506.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.28 - 9.19 (m, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 4H), 7.49 - 7.43 (m, 5H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.44 - 6.37 (m, 1H), 4.71 - 4.59 (m, 2H)。

步驟2：4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)-1,3,5-三吩-2-甲腈

向*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-4-氯-1,3,5-三吩-2-胺(110 mg，217 μmol)及DABCO (4.88 mg，43.5 μmol)於DMSO (1 mL)中之溶液中添加KCN (28.3 mg，435 μmol)且在0℃下攪拌15 min。隨後在60℃下攪拌混合物16 h。混合物用15 mL H_2O淬滅且用CH_2Cl_2 (15 mL×3)萃取，將合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150×25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；B%：37%-67%，9 min)純化，獲得呈黃色固體狀之4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)-1,3,5-三吩-2-甲腈(實例209，7.9 mg，產率：7.3%)。MS: m/z = 497.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.44 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 22.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 4H), 7.50 - 7.44 (m, 6H),

7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.72 – 4.64 (m, 1H)。

[0704] 實例210：4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苄基)胺基)-6-氯基-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



步驟1：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苄基)-4,6-二氯-1,3,5-三𠯿-2-胺

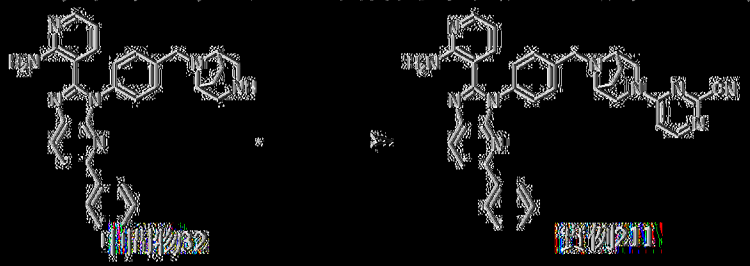
遵循實例209步驟1之通用程序，進行中間物4 (200 mg，404 μmol)與2,4,6-三氯-1,3,5-三𠯿(103 mg，561 μmol)之反應。在急驟矽膠層析(溶離劑50~75% EtOAc/石油醚)之後，獲得呈黃色固體狀之*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苄基)-4,6-二氯-1,3,5-三𠯿-2-胺(120 mg，產率：42%)。MS: m/z = 540.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 4H), 7.51 – 7.47 (m, 4H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

步驟2：4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苄基)胺基)-6-氯基-1,3,5-三𠯿-2-甲腈

向*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苄基)-4,6-二氯-1,3,5-三𠯿-2-胺(130 mg，241 μmol)於DMSO (3 mL)中之溶液中添加DABCO (5.4 mg，48.1 μmol)及KCN (50 mg，768 μmol)，在

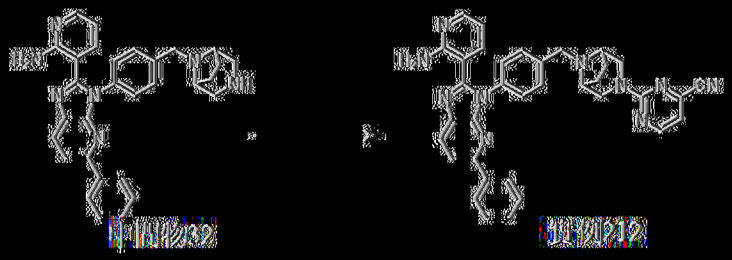
60℃下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (5 mL)稀釋，用CH_2Cl_2 (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用10 mL鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮，得到殘餘物。在藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm 5 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；B%：22%–52%，12 min)純化之後，獲得呈淡黃色凍乾粉末狀之4-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)胺基)-6-氧基-1,3,5-三唑-2-甲腈(實例210，5.2 mg，產率：4.2%)。MS: m/z = 513.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.16 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04–7.97 (m, 4H), 7.50–7.44 (m, 6H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (br s, 2H), 6.42 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.67–4.58 (m, 2H)。

[0705] 實例211：4-(8-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-2-甲腈



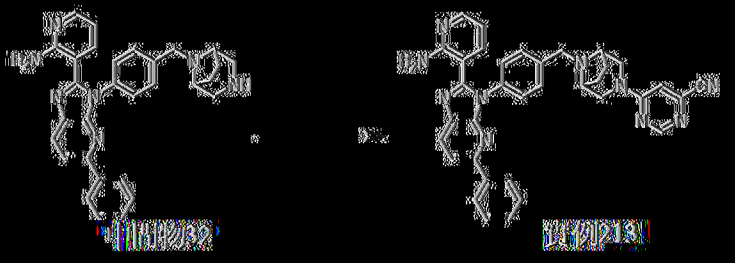
以類似於實例203之方式製備實例211。MS: m/z = 591.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.05–7.97 (m, 4H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50–7.43 (m, 4H), 7.41–7.37 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03–7.00 (m, 3H), 6.41 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.28–4.20 (m, 1H), 3.75–3.68 (m, 3H), 3.40–3.37 (m, 2H), 3.24–3.06 (m, 2H), 2.05–2.00 (m, 2H), 1.57–1.50 (m, 2H)。

[0706] 實例212：2-(8-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例203之方式製備實例212。MS: m/z = 591.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 4H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 4H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.41 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.37 - 3.35 (m, 2H), 3.18 - 3.16 (m, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 2H)。

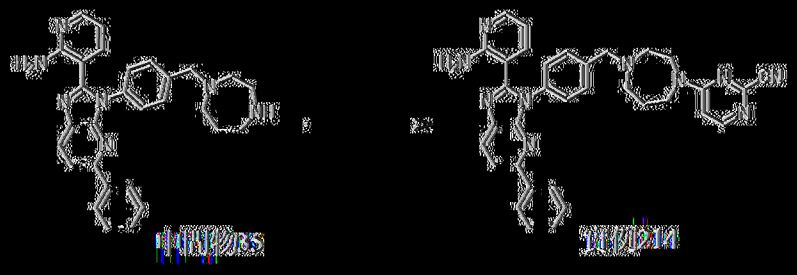
[0707] 實例213：6-(8-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例203之方式製備實例213。MS: m/z = 591.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 4H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 4H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.41 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 2H),

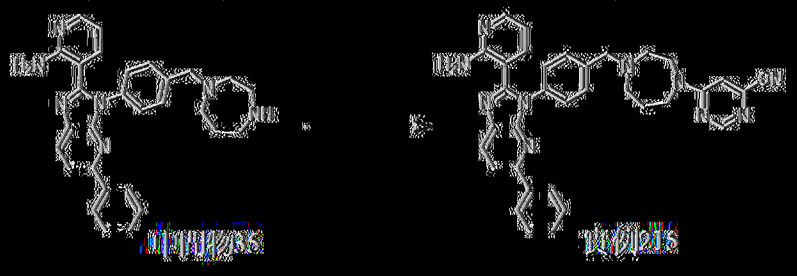
1.57 – 1.46 (m, 2H)。

[0708] 實例214：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-1,4-二氮雜環庚-1-基)嘧啶-2-甲腈



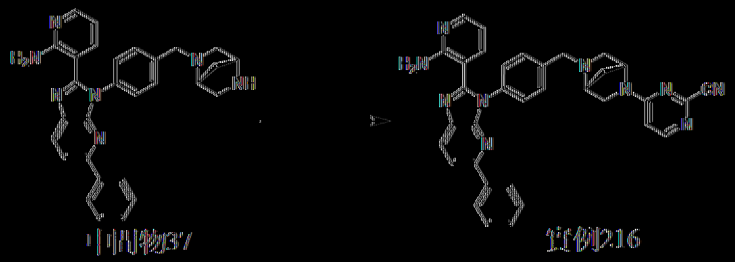
以類似於實例203之方式製備實例214。MS: m/z = 579.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) 8.24 – 8.10 (m, 2H), 8.07 – 8.01 (m, 2H), 7.99 – 7.99 (m, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 4H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 6.89 – 6.80 (m, 1H), 6.52 – 6.41 (m, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 2.88 – 2.82 (m, 2H), 2.75 – 2.68 (m, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 2H)。

[0709] 實例215：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-1,4-二氮雜環庚-1-基)嘧啶-4-甲腈



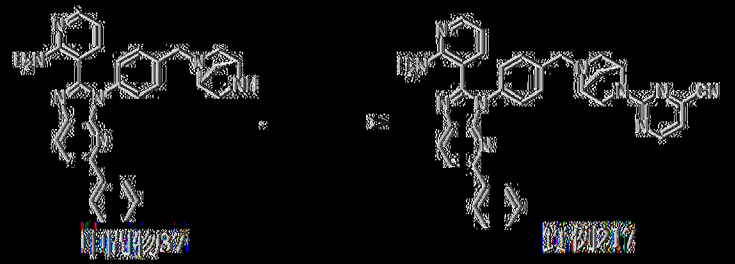
以類似於實例203之方式製備實例215。MS: m/z = 579.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) 8.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 – 7.96 (m, 4H), 7.49 – 7.37 (m, 8H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 6.41 – 6.29 (m, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 2H), 3.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 2.77 – 2.72 (m, 2H), 2.63 – 2.58 (m, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 2H)。

[0710] 實例216：4-((1R,4R)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例203之方式製備實例216。MS: m/z = 577.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 – 8.18 (m, 2H), 8.03 – 7.97 (m, 4H), 7.52 – 7.37 (m, 8H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.41 – 6.37 (m, 1H), 4.89 – 4.68 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.70 – 3.67 (m, 2H), 3.56 – 3.53 (m, 1H), 3.42 – 3.41 (m, 1H), 2.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 1H)。

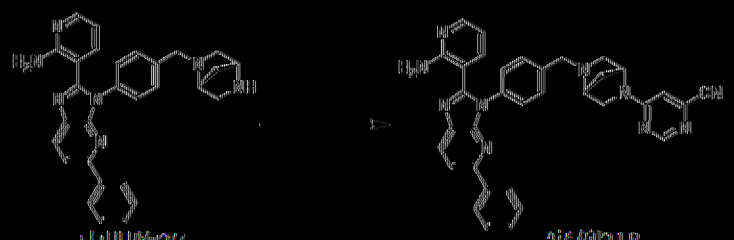
[0711] 實例217：2-((1R,4R)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例203之方式製備實例217。MS: m/z = 577.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.63 – 8.59 (m, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 4H), 7.51 – 7.37 (m, 7H), 7.16 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.39 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.81 – 4.73 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.69 – 3.62 (m, 2H), 3.45 –

3.40 (m, 2H), 2.96 – 2.94 (m, 1H), 1.99 – 1.97 (m, 1H), 1.84 – 1.82 (m, 1H)。

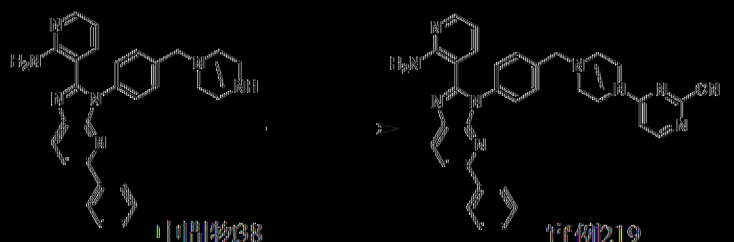
[0712] 實例218：6-((1R,4R)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-4-甲腈



中間物37　　實例218

以類似於實例203之方式製備實例218。MS: m/z = 577.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.52 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 – 8.00 (m, 3H), 7.99 – 7.97 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 7H), 7.17 – 7.15 (m, 2H), 6.99 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.94 – 4.71 (m, 1H), 3.84 – 3.82 (m, 2H), 3.72 – 3.67 (m, 2H), 3.60 – 3.58 (m, 1H), 3.43 – 3.42 (m, 1H), 2.95 – 2.90 (m, 1H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.8 – 1.78 (m, 1H)。

[0713] 實例219：4-(5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)嘧啶-2-甲腈

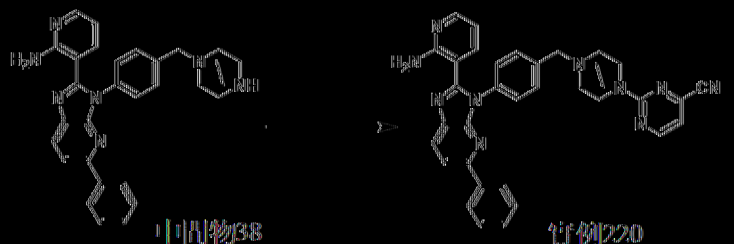


中間物38　　實例219

以類似於實例203之方式製備實例219。MS: m/z = 591.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) 8.28 – 8.18 (m, 2H), 8.04 – 7.97 (m, 4H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.37 (m, 1H),

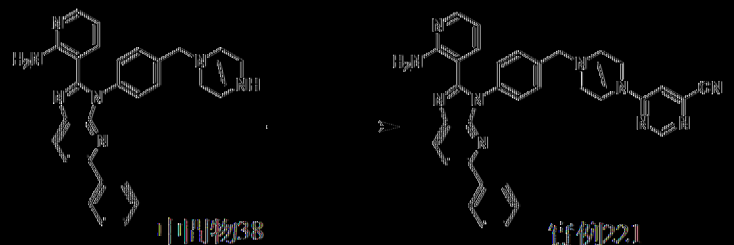
7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.76 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.42 – 6.35 (m, 1H), 4.76 – 4.73 (m, 0.6H), 4.24 – 4.21 (m, 0.4H), 3.89 – 3.80 (m, 3H), 3.49 – 3.52 (m, 1H), 3.02–3.07 (m, 1H), 2.94 – 2.88 (m, 2H), 2.20 – 2.03 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 1H)。

[0714] 實例220：2-(5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例203之方式製備實例220。MS: m/z = 591.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) 8.68 – 8.54 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06 – 7.95 (m, 4H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.73 – 4.55 (m, 1H), 3.92 – 3.80 (m, 3H), 3.49 – 3.44 (m, 1H), 3.03 –3.05 (m, 1H), 2.96 – 2.85 (m, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 1H)。

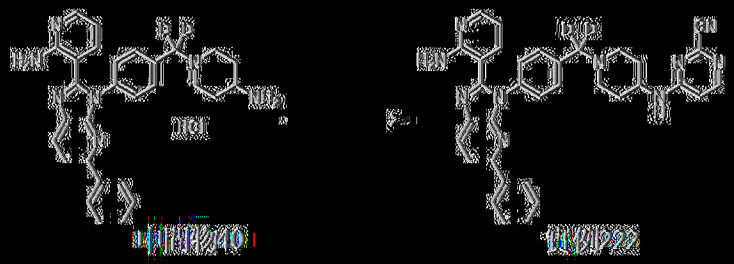
[0715] 實例221：6-(5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例203之方式製備實例221。MS: m/z = 591.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) 8.60 – 8.48 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4

Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 4H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.24 – 7.10 (m, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.40 – 6.36 (m, 1H), 4.25 – 4.85 (m, 1H), 3.90 – 3.78 (m, 3H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 3.05–3.07 (m, 1H), 2.94 – 2.86 (m, 2H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 1H)。

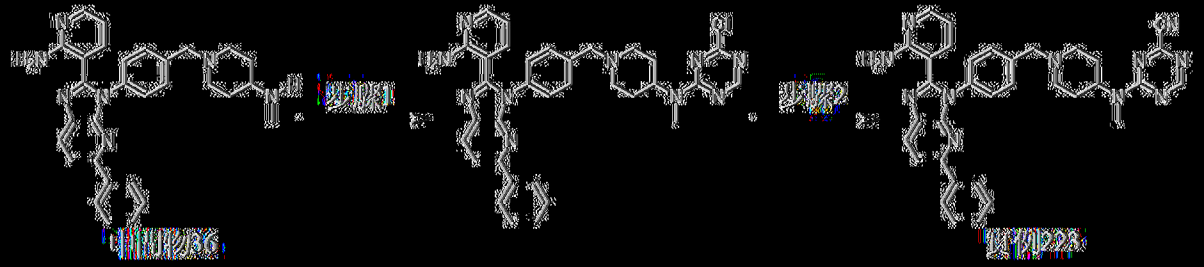
[0716] 實例222：4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



在N_2氛圍下，向中間物40 (50.0 mg，105 μmol)於NMP (1 mL)中之溶液中添加4-氯嘧啶-2-甲腈(16.1 mg，115 μmol)及DIEA (67.6 mg，523 μmol，91.2 μL)。在微波下在130℃下攪拌混合物30 min。將水(5 mL)添加至混合物，且用EtOAc (3×5 mL)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 80*40 mm*3μm；移動相：[水(NH_4OH + NH_4HCO_3) – ACN]；B%：51%–81%，8 min)純化，得到4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例222，20.3 mg，產率：33%)，其以灰白色固體形式獲得。MS: m/z = 581.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 4H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 – 7.38 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (dd, *J* = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 4.25 – 4.19 (m, 1H), 3.62 –

3.58 (m, 2H), 3.38 – 3.33 (m, 1H), 3.29 – 3.19 (m, 1H), 2.29 – 2.26 (m, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 2H)。

[0717] 實例223：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



步驟1：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-4-氯-*N*-甲基-1,3,5-三𠯿-2-胺

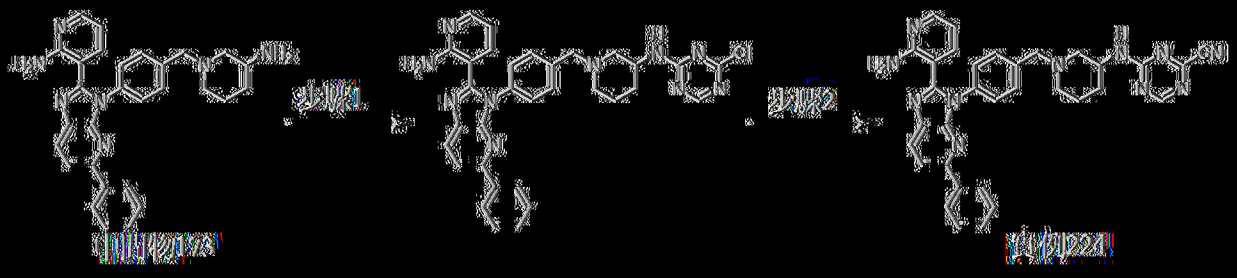
向中間物36 (110 mg，225 μmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加DIEA (87.1 mg，674 μmol)。在0℃下攪拌混合物10 min。隨後將含2,4-二氯-1,3,5-三𠯿(37.1 mg，247 μmol)之THF (2 mL)添加至混合物。在0℃下攪拌混合物1 h。濃縮反應混合物，且藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化，得到呈淺黃色固體狀之*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-4-氯-*N*-甲基-1,3,5-三𠯿-2-胺.(40 mg，產率：30%)。MS: m/z = 603.2 [M+H]+。

步驟2：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈

向*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-4-氯-*N*-甲基-1,3,5-三𠯿-2-胺(40 mg，66.3 μmol)於DMSO (1 mL)中之溶液中添加KCN (13.0 mg，199 μmol)及DABCO (1.5 mg，13.3 μmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物倒入水(5 mL)

中。用CH_2Cl_2 (5 mL×2)萃取所得混合物。將合併之有機層用鹽水(5 ml)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；梯度：53%-83% B，歷經14 min)純化，得到呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-甲腈(實例223，14.0 mg，產率：36%)。MS: m/z = 594.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，乙腈-d_3) δ 8.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 - 7.99 (m, 3H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 5H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.60 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 3.66 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.11 - 3.07(m, 3H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 2.23 - 2.19 (m, 2H), 1.95 -1.88 (m, 2H), 1.72 - 1.69 (m, 2H)。

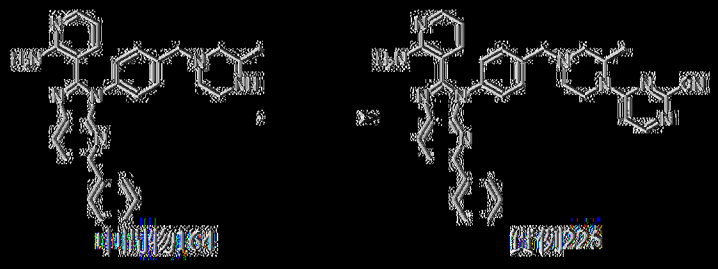
[0718] 實例224：(*S*)-4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-3-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-甲腈



以類似於實例223之方式製備實例224。MS: m/z = 580.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.86 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 3H), 7.97 - 7.96 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 4H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.33 - 6.27 (m, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.74 -

2.69 (m, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 2H), 1.87 – 1.82 (m, 1H), 1.76 – 1.71 (m, 1H), 1.57 – 1.50 (m, 1H), 1.36 – 1.32 (m, 1H)。

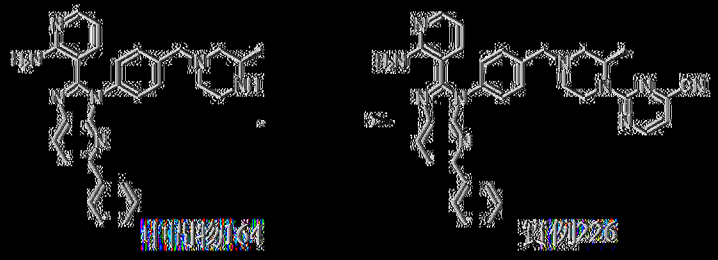
[0719] 實例225：(*R*)-4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-甲基哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈



將中間物164 (100 mg，210 μmol)、4-氯嘧啶-2-甲腈(29.3 mg，210 μmol)及DIEA (136 mg，1.05 mmol)於NMP (2 mL)中之混合物溶解於微波管中。在微波下在130℃下加熱密封管1 h。反應混合物在0℃下用H_2O (5 mL)淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(HCl) – ACN]；B%：13%-43%，10 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之(*R*)-4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-甲基哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈(實例225，14.5 mg HCl鹽，產率：12%)。MS: m/z = 579.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.36 – 8.31 (m, 2H), 8.05 – 8.01 (m, 4H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 2H), 3.49 – 3.36 (m, 2H), 3.35 – 3.31 (m, 2H), 2.86 – 2.66 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

[0720] 實例226：(*R*)-2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪

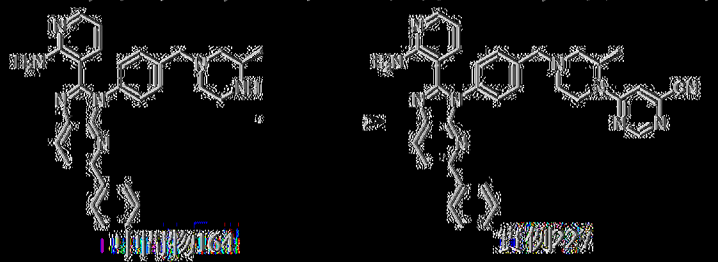
唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-甲腈



中間體164　　實例226

以類似於實例225之方式製備實例226。MS: m/z = 579.3 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 – 8.01 (m, 4H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.55 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.49 – 3.32 (m, 4H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

[0721] 實例227：(*R*)-6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-甲腈

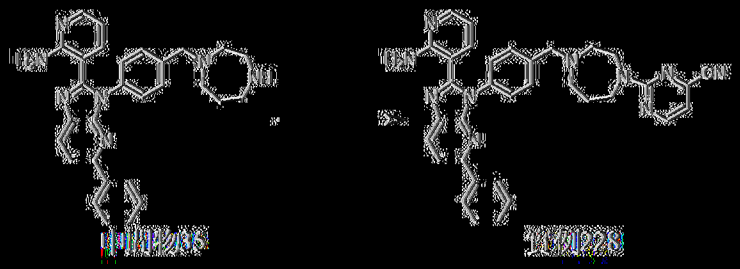


中間體164　　實例227

以類似於實例225之方式製備實例227。MS: m/z = 579.3 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.65 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 4H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 4H), 6.87 (dd, *J* = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 3.76 – 3.69 (m, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 2H), 3.51 – 3.32 (m, 4H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

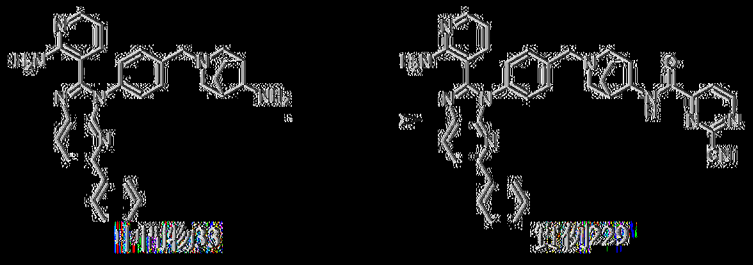
[0722] 實例228：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并

并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例228。MS: m/z = 579.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_6) δ 8.74 – 8.56 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 4H), 7.50 – 7.43 (m, 7H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 7.04 (br s, 2H), 6.37 – 6.32 (m, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 4H), 1.90 – 1.84 (m, 2H)。

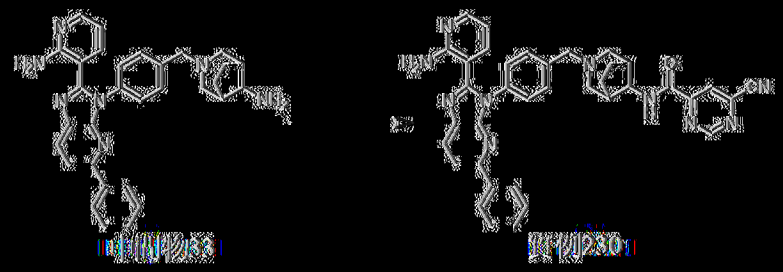
[0723] 實例229：*N*-(3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-2-氧基嘧啶-4-甲醯胺



以類似於實例32之方式製備實例229。MS: m/z = 633.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.72 – 8.60 (m, 1H), 8.34 – 8.25 (m, 2H), 8.04 – 8.01 (m, 3H), 7.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 6.90 – 6.87 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.21 – 4.16 (m, 1H), 3.55 – 3.43 (m, 4H), 2.81 – 2.73 (m, 2H), 2.23 – 2.14 (m, 2H), 2.05 – 2.00 (m, 2H)。

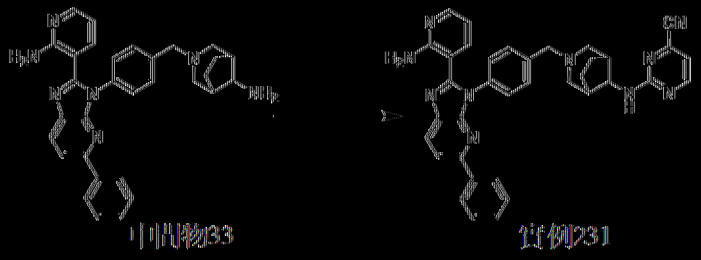
[0724] 實例230：*N*-(3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-氧基嘧啶-4-甲

醚胺



以類似於實例32之方式製備實例230。MS: m/z = 633.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.16 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 2H), 7.97 – 7.94 (m, 2H), 7.91 – 7.87 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 3H), 6.88 – 6.81 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.85 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.52 – 3.47 (m, 2H), 3.38 – 3.34 (m, 2H), 2.87 – 2.82 (m, 2H), 2.15 – 2.09 (m, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 2H)。

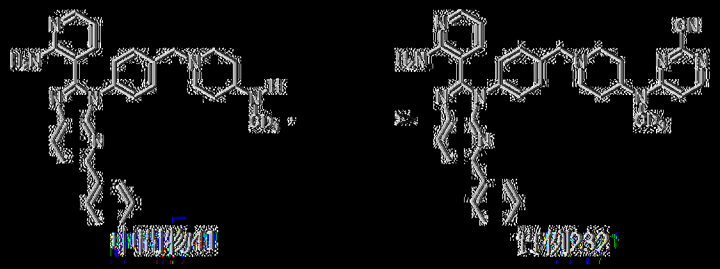
|0725| 實例231：2-((3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)胺基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例231。MS: m/z = 605.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 4H), 7.95 – 7.71 (m, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 6H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.17 – 7.04 (m, 4H), 6.40 – 6.34 (m, 1H), 3.62 – 3.58 (m, 2H), 2.75 – 2.56 (m, 4H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.29 – 2.24 (m, 2H), 1.86 – 1.63 (m, 4H)。

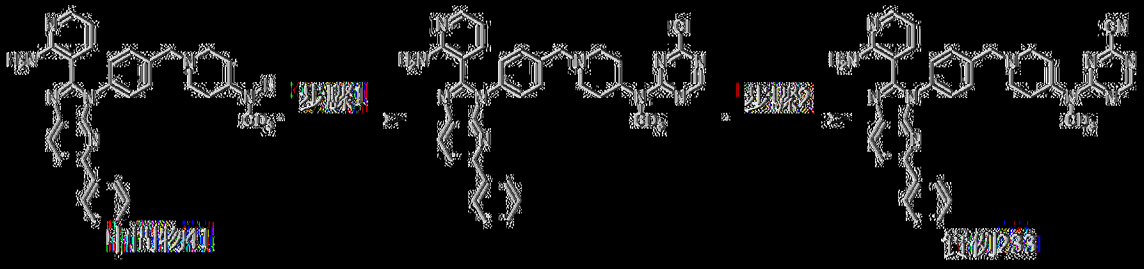
|0726| 實例232：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑

并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基-d_3)胺基)嘧啶-2-甲腈



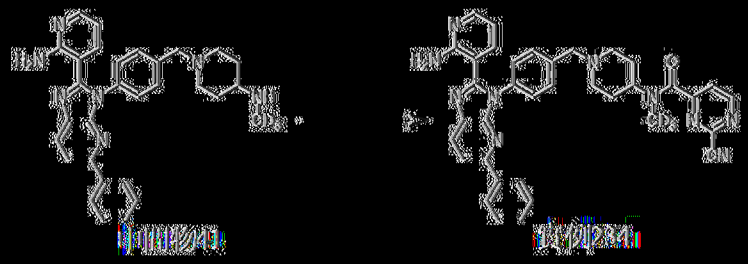
以類似於實例225之方式製備實例232。MS: m/z = 596.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.33 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.71 (m, 1H), 6.48 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.10 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 2H)。

[0727] 實例233：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基-d_3)胺基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



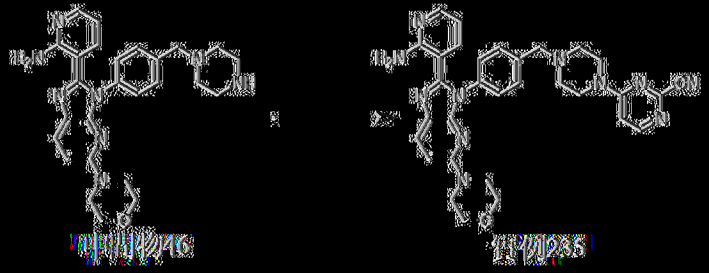
以類似於實例223之方式製備實例233。MS: m/z = 597.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 4H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 6.54 - 6.43 (m, 1H), 3.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 3.11 - 3.06 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.00 - 1.97 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 2H)。

[0728] 實例234：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氧基-*N*-(甲基-d_3)吡啶-4-甲醯胺



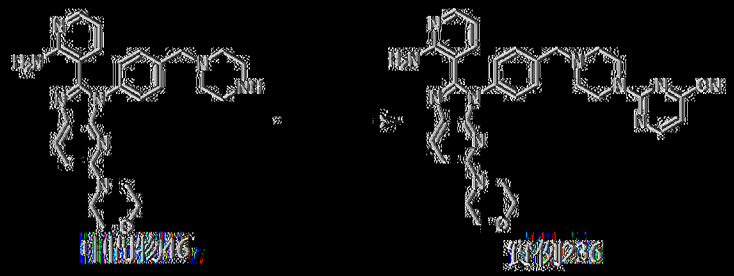
以類似於實例32之方式製備實例234。MS: m/z = 624.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 - 9.03 (m, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 5H), 7.54 - 7.39 (m, 7H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 6.43 - 6.34 (m, 1H), 3.66 - 3.39 (m, 2H), 3.14 - 2.96 (m, 1H), 2.94 - 2.74 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 2H), 1.30 - 1.19 (m, 2H)。

[0729] 實例235：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-*N*-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈



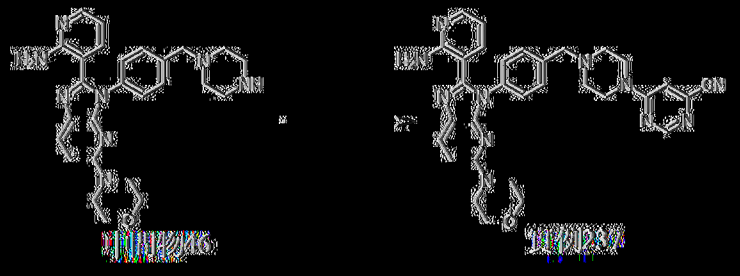
以類似於實例225之方式製備實例235。MS: m/z = 574.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.98 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 8H), 3.62 (s, 2H), 3.42 - 3.38 (m, 4H), 2.49 - 2.45 (m, 4H)。

[0730] 實例236：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲腈



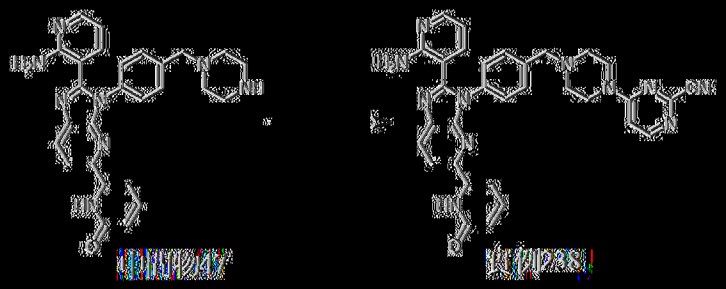
以類似於實例225之方式製備實例236。MS: m/z = 574.3 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.99 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 4H), 3.71 - 3.66 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.42 - 3.38 (m, 4H), 2.49 - 2.44 (m, 4H)。

[0731] 實例237：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)菸鹼腈



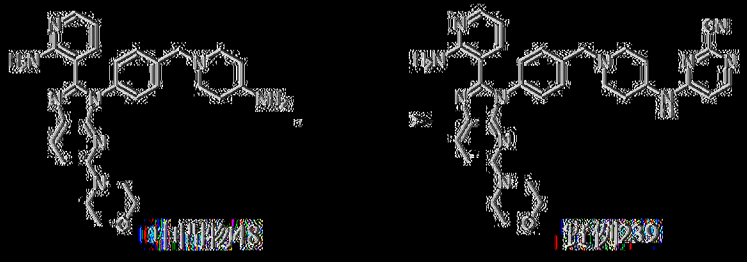
以類似於實例225之方式製備實例237。MS: m/z = 574.2 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ 8.57 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (br s, 2H), 6.98 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 8H), 3.61 (s, 2H), 3.42 - 3.38 (m, 4H), 2.49 - 2.44 (m, 4H)。

[0732] 實例238：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例238。MS: m/z = 582.2 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.80 (br s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 1H), 8.01 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.45 (m, 6H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.52 - 6.42 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 4H)。

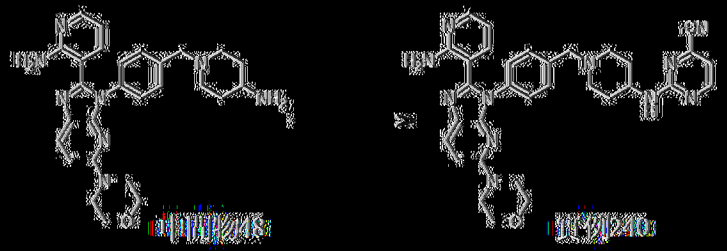
[0733] 實例239：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



將中間物48 (100 mg，206 μmol)、4-氯嘧啶-2-甲腈(28.8 mg，206 μmol)及DIEA (133 mg，1.03 mmol)於NMP (2 mL)中之混合物溶解於微波管中。在微波下在130℃下加熱密封管30 min。過濾反應混合物。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH$_4$HCO$_3$)-ACN]；梯度：28%-58% B，歷經18 min)純化之後，獲得呈淡黃色粉末狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并

[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例239，39.3 mg，產率：32%)。MS: m/z = 588.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (br s, 2H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 4H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H)。

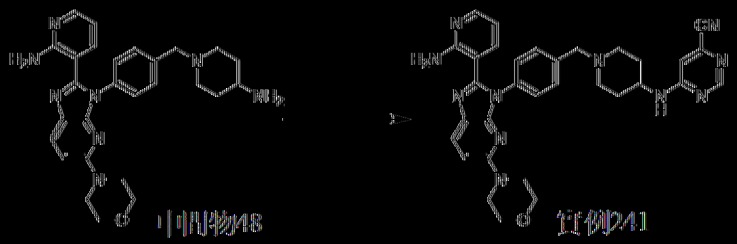
[(0734)] 實例240：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例240。MS: m/z = 588.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.60 - 8.46 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.99 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.41 - 3.38 (m, 5H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H)。

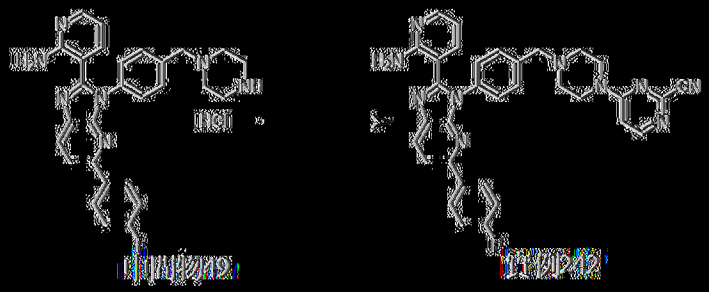
[(0735)] 實例241：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3*H*-

咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例241。MS: m/z = 588.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (br s, 2H), 7.00 – 6.96 (m, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 2H), 6.30 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.90 – 3.75 (m, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 4H), 2.85 – 2.75 (m, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 2H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.55 – 1.43 (m, 2H)。

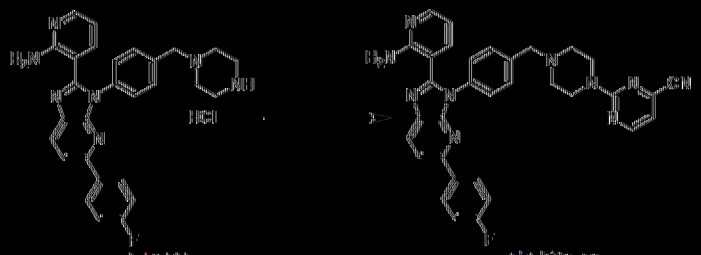
|0736| 實例242：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)哌啶-2-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例242。MS: m/z = 583.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.08 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 2H), 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 4H), 7.30 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.39 – 6.32 (m, 1H), 3.78 – 3.65 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.52 – 2.51 (m, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -113.56。

|0737| 實例243：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-

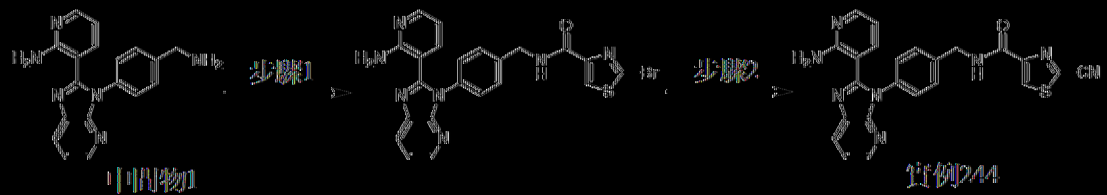
咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲腈



中間物49　　實例243

以類似於實例225之方式製備實例243。MS: m/z = 583.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 2H), 8.01 – 7.97 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 4H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.17 – 7.13 (m, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.77 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.51 – 2.51 (m, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -113.56。

[0738] 實例244：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氟基噻唑-4-甲醯胺



中間物1　　步驟1　　步驟2　　實例244

步驟1：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-溴噻唑-4-甲醯胺

向3-(3-(4-(胺基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(138 mg，437 μmol)及2-溴噻唑-4-甲酸(100 mg，480 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加EDCI (125 mg，655 μmol)、HOBt (88 mg，655 μmol)及DIEA (282 mg，2.2 mmol)。在25℃下攪拌混合物3 h。混合物用水(20 mL)淬滅且用EtOAc (25 mL×3)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~3% MeOH/CH_2Cl_2)純

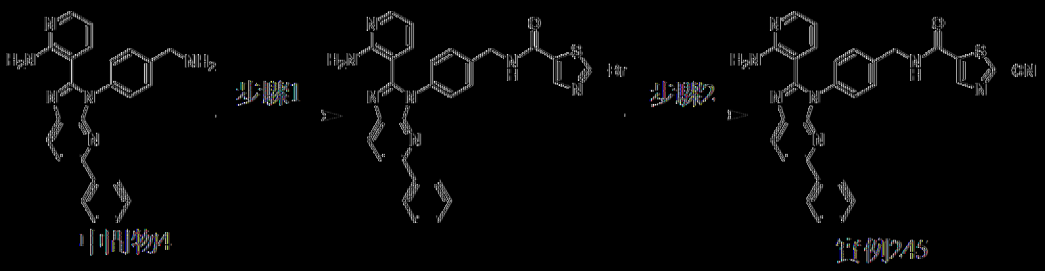
化，獲得呈黃色固體狀之*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-溴噻唑-4-甲醯胺(53 mg，產率：43%)。MS: m/z = 506.1, 508.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.20 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 2H), 8.19 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

步驟2：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基噻唑-4-甲醯胺

在25℃下，向*N*-[[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基]苯基]甲基]-2-溴-噻唑-4-甲醯胺(100 mg，198 μmol)於吡啶(3.5 mL)中之溶液中添加CuCN (37.1 mg，415 μmol)。在145℃下攪拌混合物6 h。將混合物過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：15%-45% B，歷經10 min)純化，得到*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氰基噻唑-4-甲醯胺(實例244，15 mg，產率：17%)，其以淡黃色固體形式獲得。MS: m/z = 453.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.49 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.30 (dt, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

【0739】 實例245：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并

[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氟基菸鹼醯胺



步驟1：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-溴菸鹼醯胺

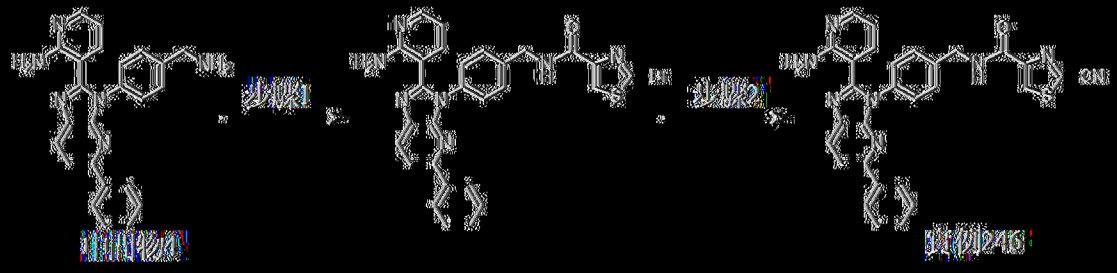
向中間物4 (300 mg，764 μmol)於DMF中之溶液中添加HATU (436 mg，1.15 mmol)、DIEA (395 mg，3 mmol)及2-溴菸鹼酸(175 mg，841 μmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (10 mL)淬滅，且隨後用EtOAc (10 mL×4)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型HPLC (中性條件：管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)－ACN]；B%：40%-70%，9 min)純化，得到呈淡黃色凍乾粉末狀之*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-溴菸鹼醯胺(142 mg，產率：32%)。MS: m/z = 582.2, 584.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.33-8.24 (m, 2H), 8.05-7.97 (m, 4H), 7.50-7.44 (m, 6H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.42 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

步驟2：*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氟基菸鹼醯胺

在25℃下，向N-[4-[2-(2-胺基-3-吡啶基)-5-苯基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-2-溴-菸鹼醯胺(100 mg，172 μmol)於吡啶(4 mL)

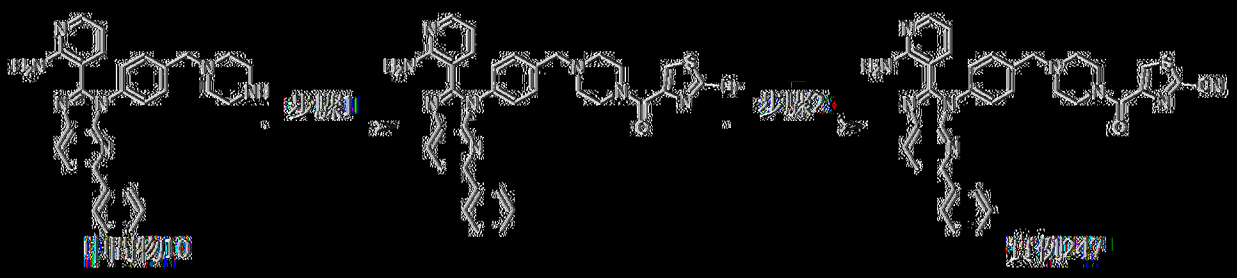
中之溶液中添加CuCN (32.3 mg，361 μmol)。在145℃下攪拌混合物6 h。過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：35%-65% B，歷經10 min)純化，得到呈淡黃色固體狀之*N*-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氟基嘧唑-5-甲醯胺(實例245，5 mg，產率：5.5%)。MS: m/z = 529.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.88 (m, 5H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 5H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

[0740] 實例246：N-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氟基嘧唑-4-甲醯胺



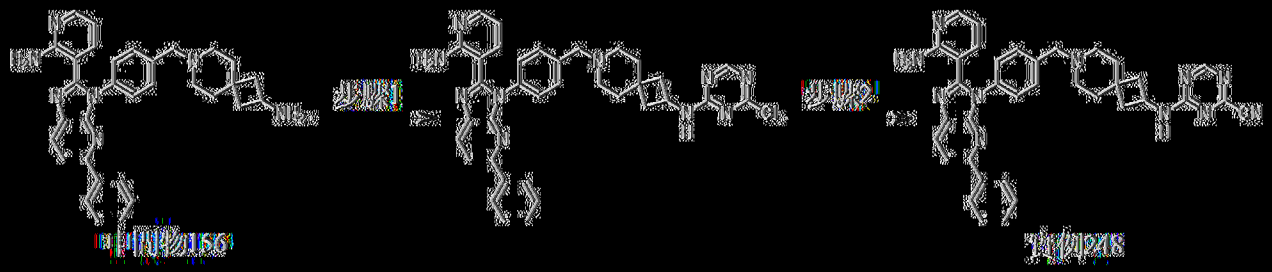
以類似於實例244之方式製備實例246。MS: m/z = 529.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.03 – 7.93 (m, 2H), 7.82 – 7.76 (m, 3H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.16 (m, 7H), 6.97 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.29 (br s, 2H), 6.18 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H)。

[0741] 實例247：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-羰基)嘧唑-2-甲腈



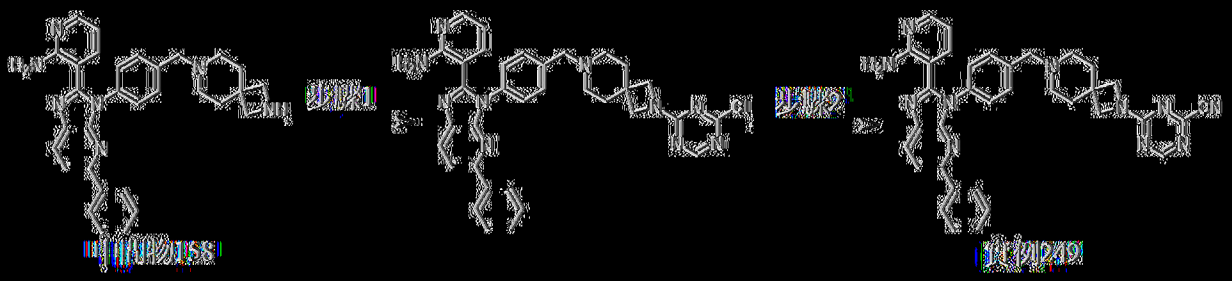
以類似於實例244之方式製備實例247。MS: m/z = 598.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 – 7.80 (m, 3H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.20 (m, 7H), 6.94 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.38 (br s, 2H), 6.17 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.47 – 3.43 (m, 4H), 2.37 – 2.33 (m, 2H), 2.30 – 2.25 (m, 2H)。

[0742] 實例248：4-((7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-7-氮螺[3.5]壬-2-基)胺基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



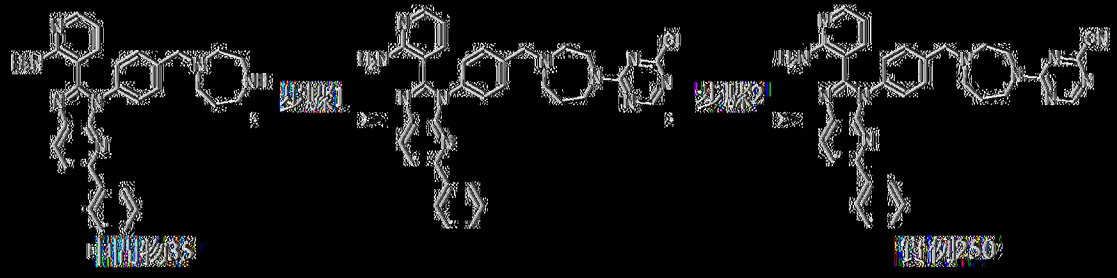
以類似於實例223之方式製備實例248。MS: m/z = 620.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.72 – 8.46 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 – 8.05 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 4H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (br s, 2H), 6.38 – 6.33 (m, 1H), 5.99 – 5.91 (m, 1H), 4.50 – 4.41 (m, 1H), 3.77 – 3.54 (m, 2H), 2.55 – 2.39 (m, 4H), 1.65 – 1.53 (m, 8H)。

[0743] 實例249：4-((7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[3.5]壬-2-基)胺基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



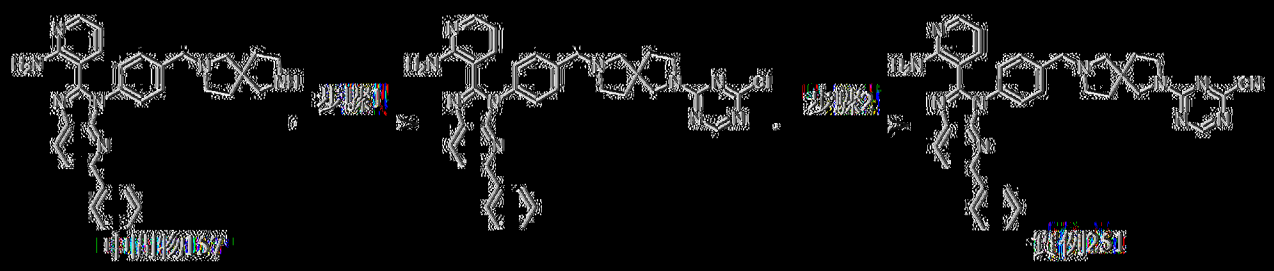
以類似於實例223之方式製備實例249。MS: m/z = 606.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 4H), 7.48 – 7.44 (m, 6H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 4H), 1.82 – 1.48 (m, 4H)。

[0744] 實例250：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-1,4-二氮雜環庚-1-基)-1,3,5-三吖-2-甲腈



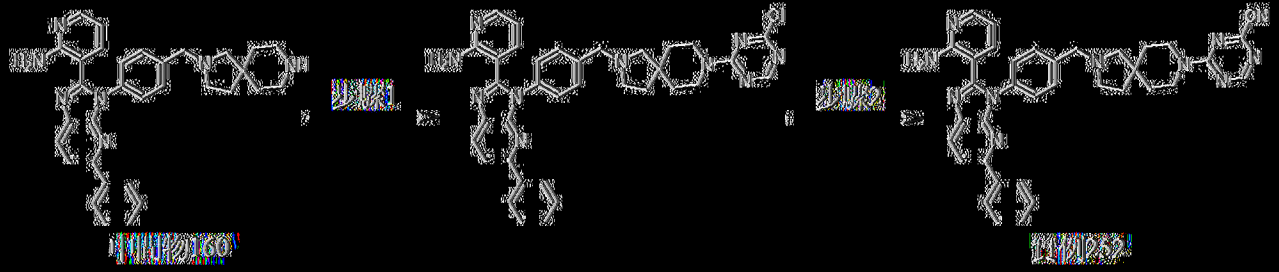
以類似於實例223之方式製備實例250。MS: m/z = 580.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.56 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 – 8.05 (m, 1H), 8.03 – 8.00 (m, 3H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 4H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 6.75 (br s, 2H), 6.39 – 6.35 (m, 1H), 3.95 – 3.91 (m, 2H), 3.90 – 3.87 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.87 – 2.83 (m, 2H), 2.74 – 2.70 (m, 2H), 2.02 – 2.00 (m, 2H)。

[0745] 實例251：4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)-1,3,5-三吖-2-甲腈



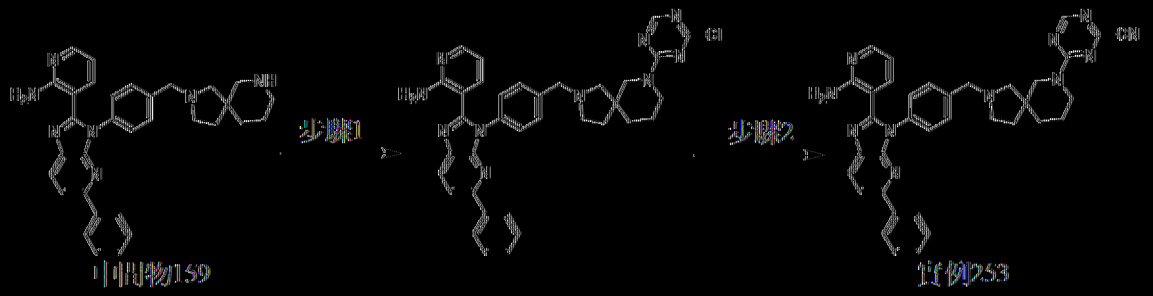
以類似於實例223之方式製備實例251。MS: m/z = 606.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，乙腈-d_3) δ 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 3H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.37 (m, 7H), 7.13 – 7.11 (m, 1H), 6.60 (br s, 2H), 6.31 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 2H), 3.64 – 3.55 (m, 2H), 3.54 – 3.42 (m, 2H), 2.76 – 2.69 (m, 1H), 2.67 – 2.61 (m, 1H), 2.59 – 2.55 (m, 1H), 2.51 – 2.47 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 2H), 1.89 – 1.82 (m, 2H)。

[(0746)] 實例252：4-(2-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基)-1,3,5-三吡-2-甲腈



以類似於實例223之方式製備實例252。MS: m/z = 620.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，乙腈-d_3) δ 8.52 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 – 7.94 (m, 3H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 5H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.57 (br s, 2H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.75 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.72 – 1.69 (m, 2H), 1.67 – 1.62 (m, 4H)。

[(0747)] 實例253：4-(2-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[4.5]癸-7-基)-1,3,5-三吡-2-甲腈



以類似於實例223之方式製備實例253。MS: m/z = 620.5 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，乙腈-d_3) δ 8.60 - 8.37 (m, 1H), 8.17 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 3H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.37 (m, 7H), 7.21 - 7.08 (m, 1H), 6.61 (br s, 2H), 6.33 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 2H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 1.97 - 1.95 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 4H), 1.61 - 1.53 (m, 2H)。

|0748| 實例254：4-(9-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,9-二氮螺[5.5]十一-2-基)-1,3,5-三吡-2-甲腈



步驟1：3-(3-(4-((2-(4-氯-1,3,5-三吡-2-基)-2,9-二氮螺[5.5]十一-9-基)甲基)苯基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

在0℃下，向中間物162 (100 mg，189 μmol)於THF (2 mL)及H_2O (0.5 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (78.3 mg，566 μmol)。在0℃下攪拌混合物15分鐘且添加2,4-二氯-1,3,5-三吡(28.3 mg，189 μmol)。在0℃下攪拌混合物15分鐘，且隨後用H_2O (20 mL)淬滅，用EtOAc (20 mL×3)萃取。將

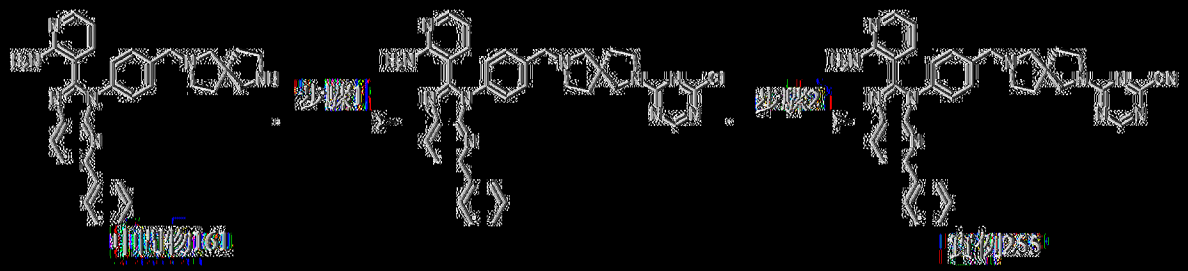
合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0-8% MeOH/CH_2Cl_2)及製備型TLC (10% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-((2-(4-氯-1,3,5-三吩-2-基)-2,9-二氮螺[5.5]十一-9-基)甲基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(17.4 mg，產率：29%)。MS: m/z = 665.3 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 5H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.54 (br s, 2H), 6.33 - 6.25 (m, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 6H), 2.63 - 2.38 (m, 4H), 1.61- 1.48 (m, 8H)。

步驟2：4-(9-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,9-二氮螺[5.5]十一-2-基)-1,3,5-三吩-2-甲腈

在20℃下，向3-[3-[4-[[2-(4-氯-1,3,5-三吩-2-基)-2,9-二氮螺[5.5]十一-9-基]甲基]苯基]-5-苯基-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基]吡啶-2-胺(150 mg，233 μmol)於DMSO (無水) (5 mL)中之溶液中添加KCN (330 mg，5.07 mmol)及DABCO (5.23 mg，46.6 μmol)。在20℃下攪拌混合物12 h。將水(10 mL)添加至混合物。用EtOAc (20 mL×2)萃取水層。將合併之有機層用H_2O (15 mL×2)、鹽水(15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (CH_2Cl_2:MeOH=10:1)純化，得到呈黃色固體狀之4-(9-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,9-二氮螺[5.5]十一-2-基)-1,3,5-三吩-2-甲腈(實例254，38.1 mg，產率：26%)。MS: m/z = 634.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.67 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 4H), 7.47 - 7.37 (m, 7H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H),

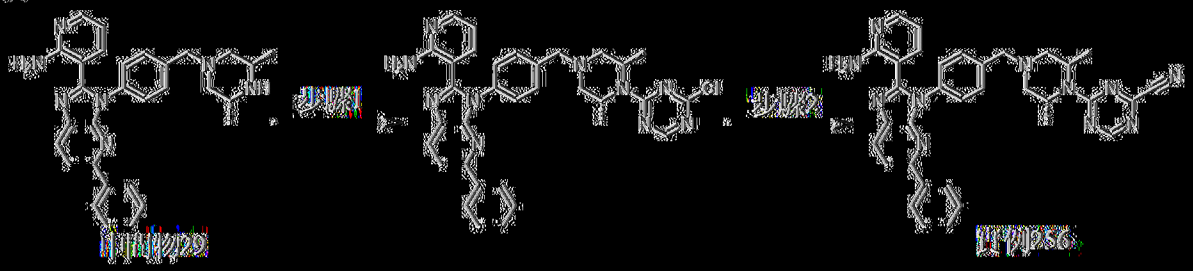
6.36 (dd, *J* = 17.6, 4.8 Hz, 1H), 3.80 – 3.78 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.67 – 3.65 (m, 1H), 3.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.46 – 2.44 (m, 2H), 2.38 – 2.30 (m, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 4H), 1.48 – 1.38 (m, 4H)。

[0749] 實例255：(*R*)-4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



以類似於實例254之方式製備實例255。MS: m/z = 606.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-*d*$_4$) δ = 8.54 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 2H), 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.32 (m, 5H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 6.44 (dd, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 3.69 – 3.52 (m, 4H), 2.86 – 2.58 (m, 4H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 2H)。

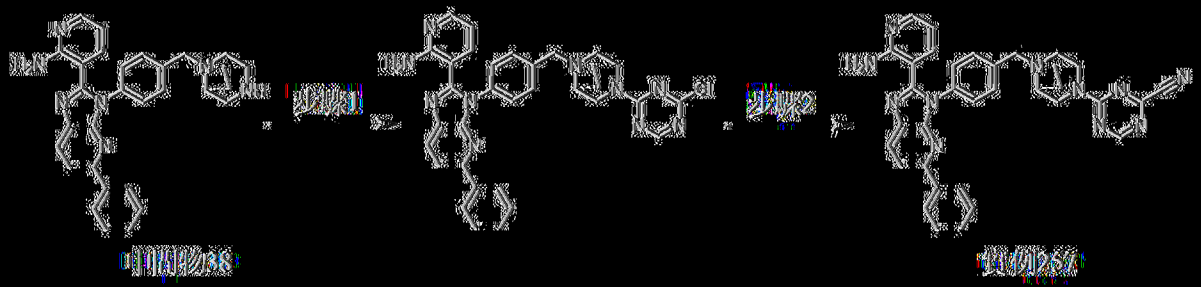
[0750] 實例256：4-((2*R*,6*R*)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啶-1-基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



以類似於實例223之方式製備實例256。MS: m/z = 594.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-*d*$_6$) δ 8.76 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),

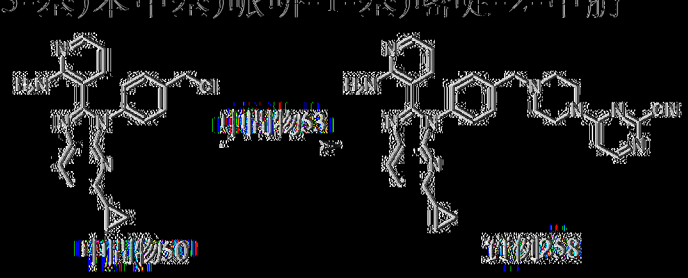
8.08 – 7.95 (m, 4H), 7.57 – 7.36 (m, 7H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 4.00 – 3.79 (m, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 2H), 2.77 – 2.68 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

[0751] 實例257：4-(5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



以類似於實例223之方式製備實例257。MS: m/z = 592.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，乙腈-d_3) δ 8.52 – 8.39 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 3H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.57 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.76 – 4.62 (m, 1H), 3.95 – 3.81 (m, 3H), 3.58 – 3.46 (m, 1H), 3.08 – 3.04 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.30 – 1.24 (m, 2H)。

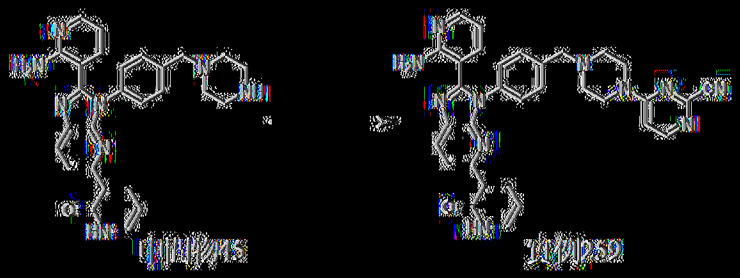
[0752] 實例258：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲腈



向中間物53 (147 mg，485 μmol，TFA鹽)及中間物50 (200 mg，485

μmol，HCl鹽)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaI (36.3 mg，242 μmol)及K_2CO_3 (335 mg，2.43 mmol)。在50℃下攪拌混合物2 h。反應混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~7% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環內基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲腈(實例258，46.2 mg，產率：17%)。MS: m/z = 529.3 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 6.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 4H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 1.00 - 0.93 (m, 4H)。

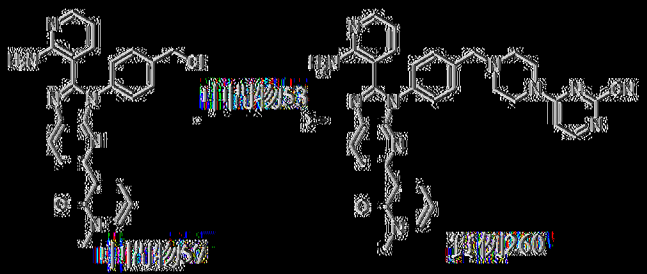
[0753] 實例259：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例259。MS: m/z = 582.3 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 2H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.54 - 6.49 (m, 1H),

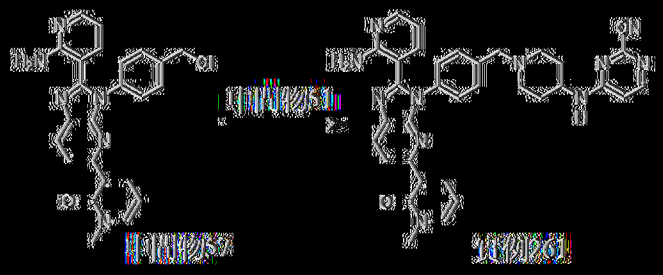
6.47 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 2.62 – 2.57 (m, 4H)。

[0754] 實例260：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈



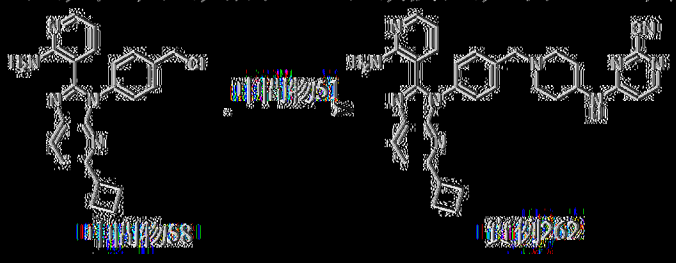
向中間物57 (150 mg，339 μmol)及中間物53 (103 mg，339 μmol，TFA)於DMF (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (234 mg，1.69 mmol)及NaI (10.2 mg，67.7 μmol)。在80℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (5 mL)淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (10 mL)稀釋且用H_2O (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm*10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)－ACN]；梯度：30%-50% B，歷經14 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈(實例260，10.6 mg，產率：5.3%)。MS: m/z = 596.3 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.27 – 8.22 (m, 1H), 8.20 – 8.14 (m, 2H), 8.00 – 7.96 (m, 1H), 7.74 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 1H), 6.52 – 6.42 (m, 2H), 3.83 – 3.74 (m, 4H), 3.70 – 3.67 (m, 5H), 2.62 – 2.57 (m, 4H)。

[0755] 實例261：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



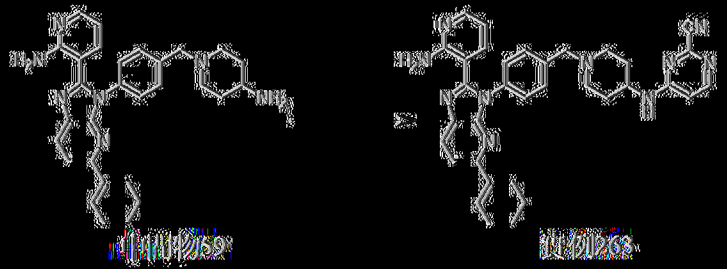
向中間物57 (160 mg，361 μmol)及中間物51 (88.1 mg，278 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaI (10.8 mg，72.3 μmol)及K_2CO_3 (299 mg，2.17 mmol)。在50℃下攪拌混合物2 h。反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~10% MeOH/CH_2Cl_2)純化且隨後藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)－ACN]；梯度：22%-52% B，歷經10 min)純化之後，獲得呈淡黃色凍乾粉末狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例261，54.5 mg，產率：24%)。MS: m/z = 610.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 2H), 8.09 - 8.05 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 4H), 7.13 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.40 - 6.35 (m, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.85 - 2.80 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.55 - 1.43 (m, 2H)

[0756] 實例262：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例262。MS: m/z = 557.4 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ 8.25 - 8.02 (m, 3H), 7.97 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.28 - 2.09 (m, 6H), 1.99 - 1.74 (m, 4H), 1.56 - 1.42 (m, 2H)。

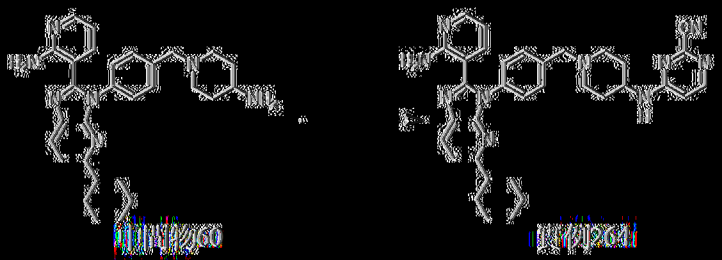
[0757] 實例263：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(環丁-1-烯-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例263。MS: m/z = 583.4 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ 8.22 - 8.01 (m, 3H), 7.97 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 3H), 6.76 - 6.53 (m, 2H), 6.34 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.91 - 3.69 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 4H), 1.89 - 1.87

(m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 2H), 1.62 – 1.54 (m, 2H), 1.53 – 1.38 (m, 2H)。

[0758] 實例264：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例264。MS: m/z = 585.4. [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-*d*$_4$) δ 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.94 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 6.68 – 6.57(m, 1H), 6.44 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.06 – 3.85 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.95 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 2H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.93 – 1.87 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.66 – 1.51 (m, 4H), 1.46 – 1.35 (m, 2H), 1.33 – 1.24 (m, 1H)。

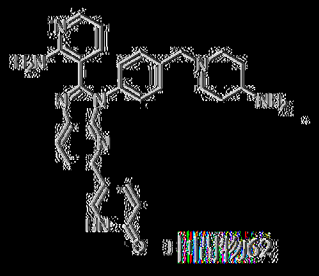
[0759] 實例265：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



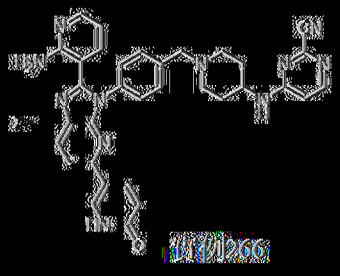
將中間物61 (60 mg，200 μmol)、4-氯嘧啶-2-甲腈(18.4 mg，132 μmol)及DIEA (47 mg，360 μmol)於NMP (2 mL)中之混合物溶解於微波管中。在微波下在130℃下攪拌密封管0.5 h。將反應混合物倒入H_2O (10 mL)中，用CH_2Cl_2 (15 mL×3)萃取。將有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且

在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC（管柱：Phenomenex C18 150*25 mm*10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：40%–70% B，歷經14 min)純化，得到呈灰白色凍乾粉末狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例265，5.9 mg，產率：8%)。MS: m/z = 604.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.43 – 8.29 (m, 2H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.93 (m, 3H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.67 – 6.51 (m, 1H), 6.47 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.09 – 3.86 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 2H), 2.32 – 2.23 (m, 2H), 2.03 – 1.98 (m, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 2H)。

[0760] 實例266：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



中間物262

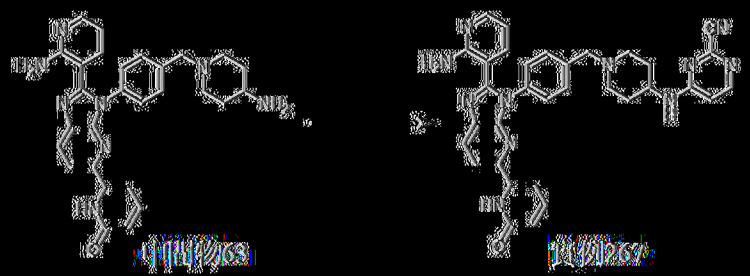


實例266

以類似於實例225之方式製備實例266。MS: m/z = 596.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.92 – 11.76 (m, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.10 – 8.03 (m, 3H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.70 – 6.66 (m, 1H), 6.43 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 3.86 – 3.78

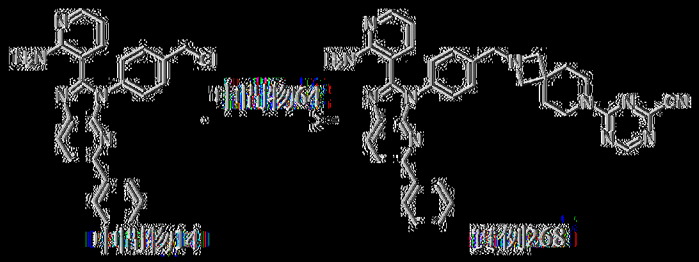
(m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.85 – 2.81 (m, 2H), 2.20 – 2.12 (m, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.54 – 1.45 (m, 2H)。

[0761] 實例267：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



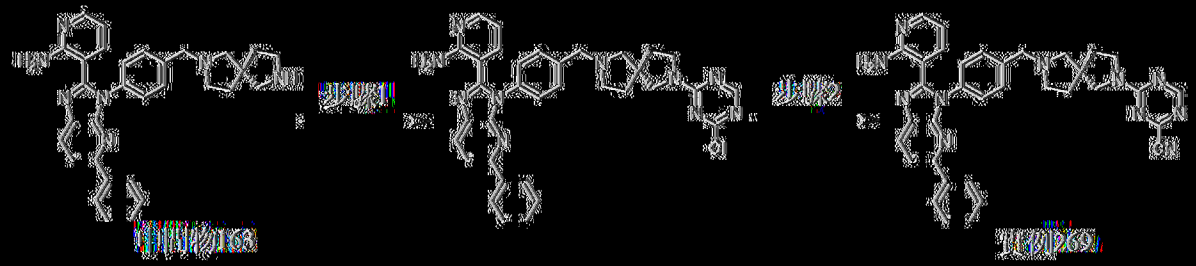
向中間物63 (80 mg，162 μmol)及4-氯嘧啶-2-甲腈(23 mg，162 μmol)於ACN (3 mL)中之溶液中添加NaI (2.4 mg，16 μmol)及K_2CO_3 (67 mg，487 μmol)。在80℃下攪拌混合物2 h。反應混合物在25℃下用H_2O (10 mL)淬滅，且用EtOAc (15 mL×2)萃取。將合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；B%：22%-52%，18 min)純化，得到呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例267，15.5 mg，產率：16%)。MS: m/z = 596.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.77 (br s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 1H), 8.10 – 8.00 (m, 3H), 7.67 – 7.42 (m, 6H), 7.16 d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.50 – 6.42 (m, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H)。

[0762] 實例268：4-(2-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[3.5]壬-7-基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



以類似於實例93之方式製備實例268。MS: m/z = 606.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，乙腈-d_3) δ 8.52 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 - 7.99 (m, 3H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 7H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.55 (br s, 2H), 6.40 - 6.33 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 6H), 3.11 (s, 4H), 1.82 - 1.78 (m, 4H)。

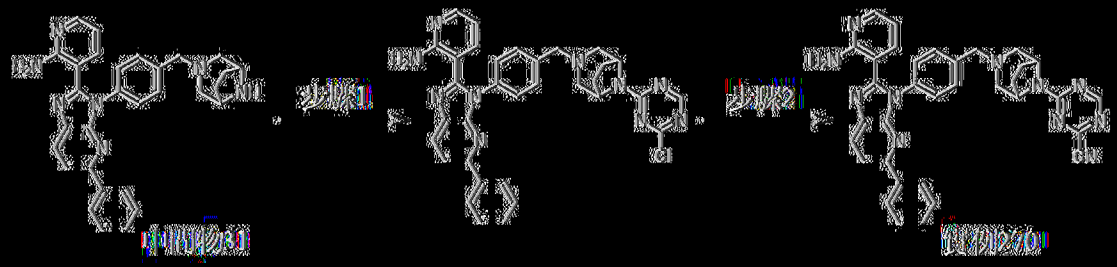
[0763] 實例269：(*S*)-4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



以類似於實例223之方式製備實例269。MS: m/z = 606.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.54 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 7H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.63 (br s, 2H), 6.34 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 6H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H)。

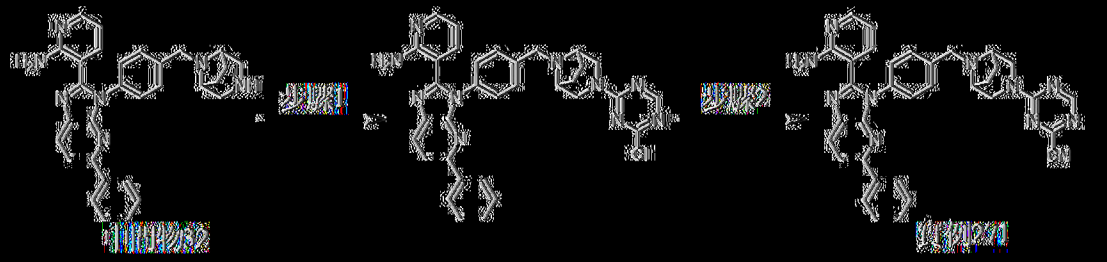
[0764] 實例270：4-(3-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑

并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三嗪-2-甲腈



以類似於實例223之方式製備實例270。MS: m/z = 592.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.04 – 8.01 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 7H), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.63 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.83 – 4.79 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.42 – 2.36 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.99 – 1.95 (m, 2H)。

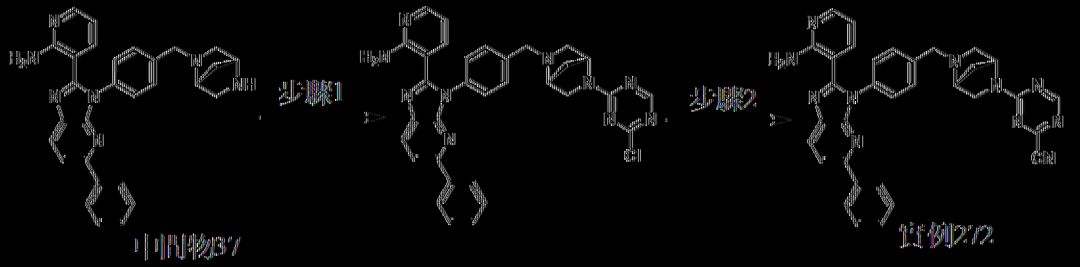
[0765] 實例271：4-(8-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三嗪-2-甲腈



以類似於實例223之方式製備實例271。MS: m/z = 592.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.55 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.04 – 8.01 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) 7.47 – 7.38 (m, 5H), 7.13 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.70 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.40 – 3.36 (m, 2H), 3.27 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.12 – 2.06 (m, 2H),

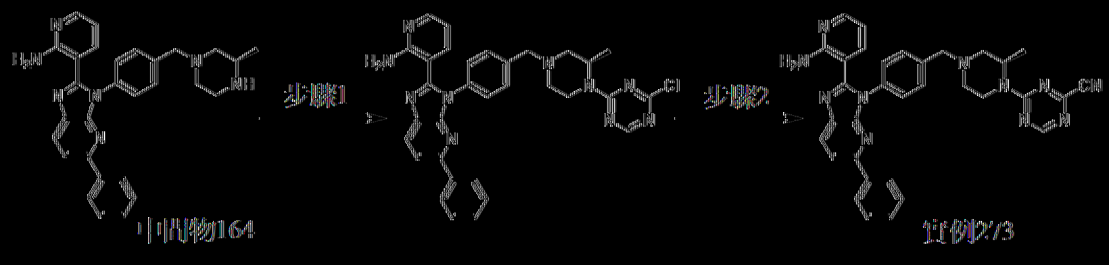
1.32 – 1.30 (m, 2H)。

[0766] 實例272：4-((1*R*,4*R*)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



以類似於實例223之方式製備實例272。MS: m/z = 578.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.54 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 – 8.05 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.35 (m, 7H), 7.09 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.38 – 6.34 (m, 1H), 4.98 – 4.95 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.85 – 3.81 (m, 1H), 3.75 – 3.70 (m, 1H), 3.47 – 3.42 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 13.2, 10.8 Hz, 1H), 2.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H)。

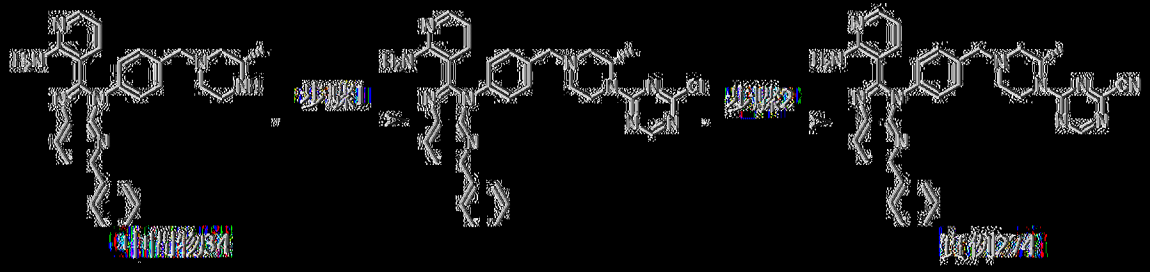
[0767] 實例273：(*R*)-4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-甲基哌啉-1-基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



以類似於實例223之方式製備實例273。MS: m/z = 580.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，乙腈-d_3) δ 8.56 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 3H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4

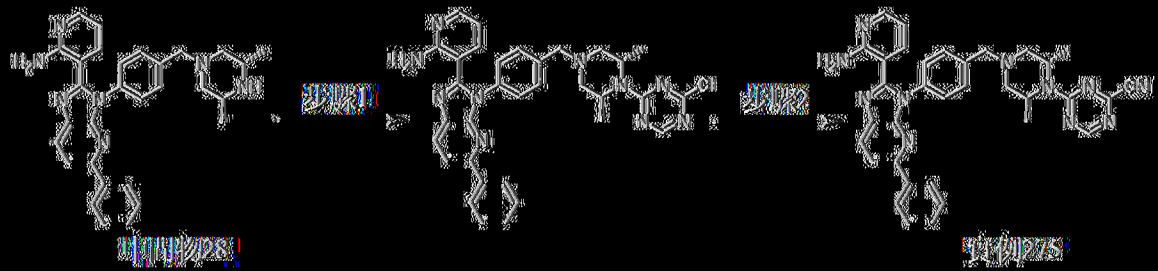
Hz, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 5H), 7.16 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.39 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.95 – 4.74 (m, 1H), 4.60 – 4.40 (m, 1H), 3.72 – 3.54 (m, 2H), 3.36 – 3.23 (m, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 2.29 – 2.24 (m, 1H), 2.18 – 2.16 (m, 1H), 1.35 – 1.32 (m, 3H)。

[0768] 實例274：(*S*)-4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1,3,5-三啡-2-甲腈



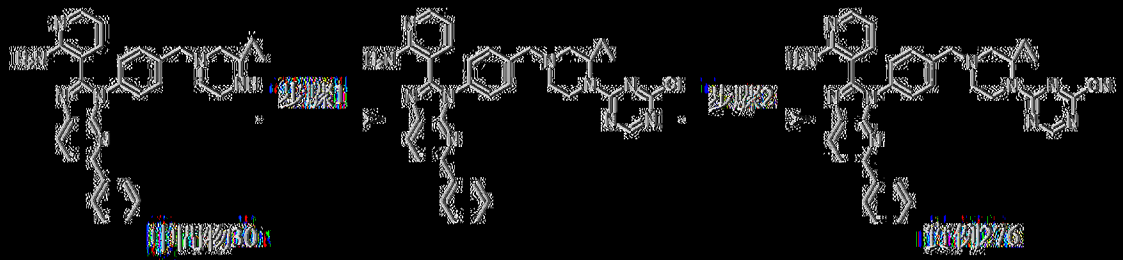
以類似於實例223之方式製備實例274。MS: m/z = 580.4 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，乙腈-d_3) δ 8.57 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 – 8.01 (m, 3H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 5H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 6.62 (br s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.99 – 4.74 (m, 1H), 4.63 – 4.39 (m, 1H), 3.73 – 3.55 (m, 2H), 3.36 – 3.27 (m, 1H), 3.03 – 2.95 (m, 1H), 2.84 – 2.75 (m, 1H), 2.29 – 2.23 (m, 1H), 2.13 – 2.09 (m, 1H), 1.35 – 1.32 (m, 3H)。

[0769] 實例275：4-((2*S*,6*S*)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啡-1-基)-1,3,5-三啡-2-甲腈



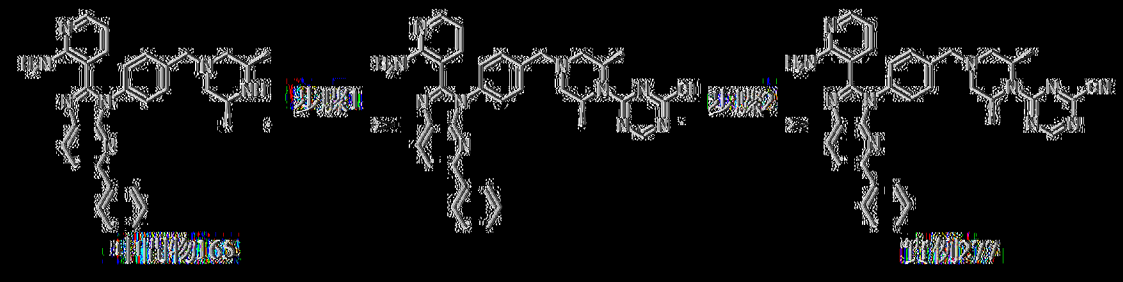
以類似於實例223之方式製備實例275。MS: m/z = 594.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，乙腈-d_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 3H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 5H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 6.62 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.41 (br s, 2H), 3.96 – 3.78 (m, 2H), 3.22 – 3.11 (m, 2H), 2.14 (dd, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

[0770] 實例276：4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-4,7-二氮螺[2.5]辛-4-基)-1,3,5-三吡-2-甲腈



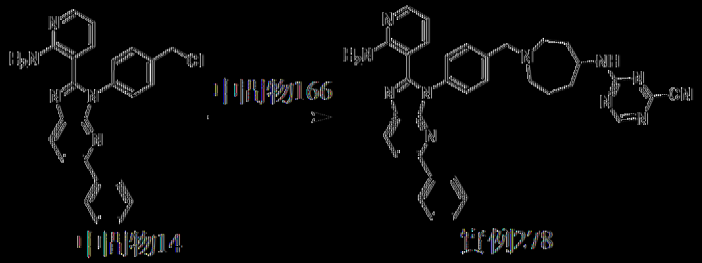
以類似於實例223之方式製備實例276。MS: m/z = 592.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，乙腈-d_3) δ 8.60 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 8.00 (m, 3H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 7H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (br s, 2H), 6.35 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.11 – 3.98 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 2H), 1.00 – 0.95 (m, 2H), 0.90 – 0.85 (m, 2H)。

[0771] 實例277：4-((2R,6S)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)-1,3,5-三吡-2-甲腈



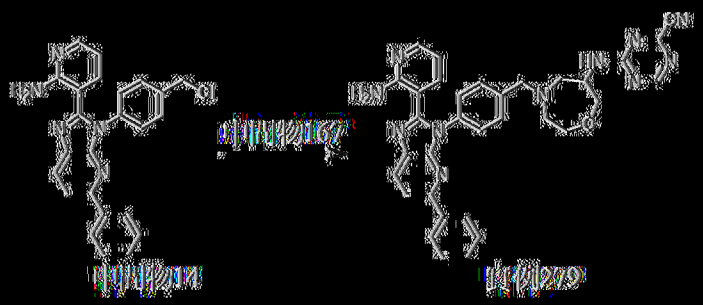
以類似於實例254之方式製備實例277。MS: m/z = 594.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.60 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 3H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 5H), 7.18 – 7.16 (m, 1H), 6.88 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.78 – 4.70 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.84 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.38 – 2.32 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

[0772] 實例278：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)氮雜環庚烷-4-基)胺基)-1,3,5-三𠯿啉-2-甲腈



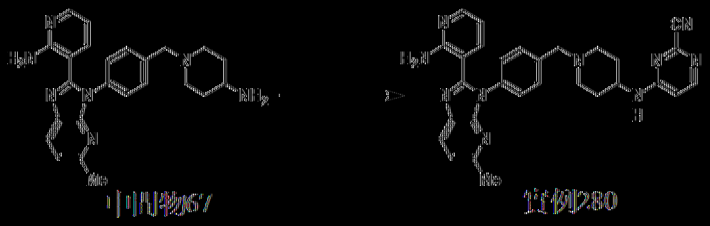
以類似於實例268之方式製備實例278。MS: m/z = 594.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.92 – 8.89 (m, 1H), 8.71 – 8.54 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 4H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 4H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 6.38 – 6.34 (m, 1H), 4.14 – 3.99 (m, 1H), 3.76 – 3.65 (m, 2H), 2.67 – 2.63 (m, 2H), 1.98 – 1.50 (m, 8H)。

[0773] 實例279：4-((4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基)胺基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



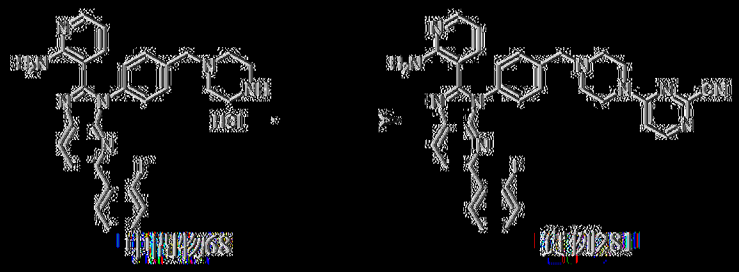
以類似於實例93之方式製備實例279。MS: m/z = 596.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.91 – 8.84 (m, 1H), 8.65 – 8.58 (m, 1H), 8.29 – 8.24 (m, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 4H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 5H), 7.12 – 7.03 (m, 3H), 6.34 – 6.24 (m, 1H), 4.39 – 4.14 (m, 2H), 3.96 – 3.91 (m, 1H), 3.85 – 3.79 (m, 2H), 3.71 – 3.68 (m, 2H), 3.00 – 2.88 (m, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 2H)。

[0774] 實例280：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



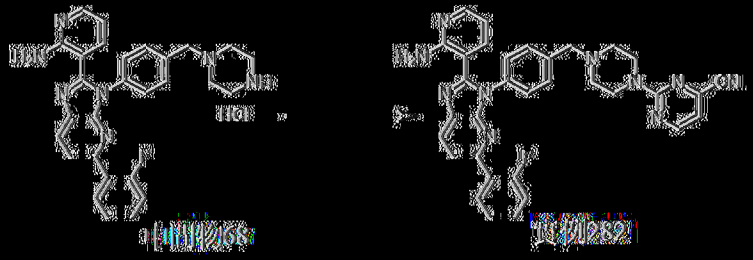
以類似於實例225之方式製備實例280。MS: m/z = 517.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-*d6*) δ 8.13 – 8.03 (m, 3H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H) 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.89 – 3.74 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.57 – 1.43 (m, 2H)。

[0775] 實例281：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例281。MS: m/z = 583.3 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.31 – 8.26 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.85 – 7.76 (m, 2H), 7.52 – 7.42 (m, 5H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 7.11 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.37 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.80 – 3.63 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.49 – 2.46 (m, 4H)。^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -117.17。

[0776] 實例282：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例282。MS: m/z = 583.3 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 5H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 6.99 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.80 – 3.73 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 4H)。^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -117.18。

[0777] 實例283：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氫雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲腈



中間物70　　實例283

以類似於實例225之方式製備實例283。MS: m/z = 601.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.00 – 7.89 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 3H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.86 – 3.73 (m, 6H), 3.61 (s, 2H), 3.20 – 3.15 (m, 2H), 2.48 – 2.46 (m, 4H), 1.68 – 1.61 (m, 2H)。

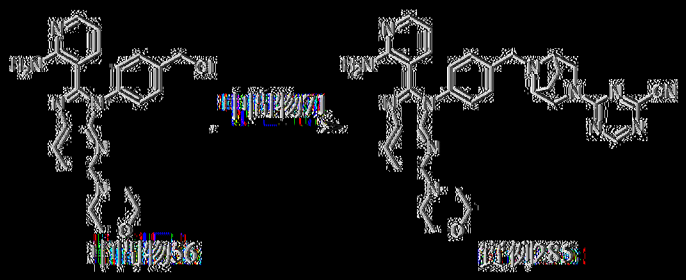
[0778] 實例284：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲腈



中間物70　　實例284

以類似於實例225之方式製備實例284。MS: m/z = 601.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 – 6.96 (m, 3H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.83 – 3.80 (m, 2H), 3.77 – 3.67 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.20 – 3.16 (m, 2H), 2.48 – 2.45 (m, 4H), 1.67 – 1.62 (m, 2H)。

[0779] 實例285：4-(8-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三嗪-2-甲腈



向中間物56 (300 mg，656 μmol)及中間物71 (200 mg，606 μmol，TFA鹽)於CH_3CN (10 mL)中之溶液中添加NaI (19.7 mg，132 μmol)及K_2CO_3 (544 mg，3.94 mmol)。在50℃下攪拌混合物5 h。反應混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (10 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~5% MeOH/CH_2Cl_2)純化殘餘物，且隨後在25℃下用CH_3CN (5 mL)濕磨粗產物30 min。在藉由製備型TLC (100% EtOAc)再次純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-(8-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三嗪-2-甲腈(實例285，21.7 mg，產率：5.2%)。MS: m/z = 601.5 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 – 6.98 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.71 – 3.66 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 6H), 3.19 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 2H)。

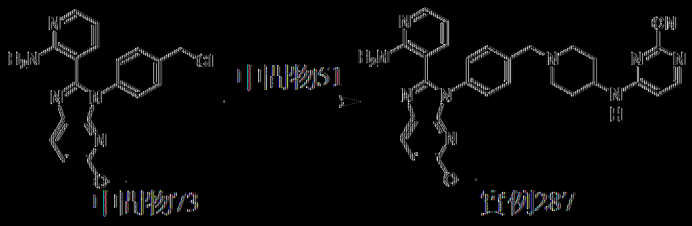
[0780] 實例286：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-異丙基-3H-咪

吡并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



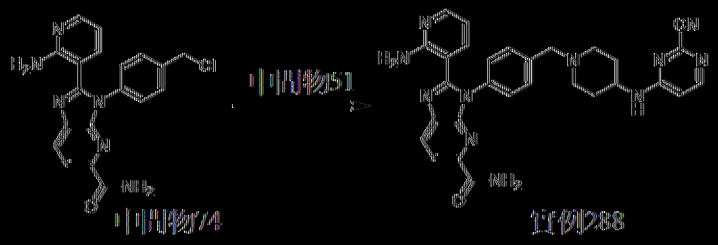
以類似於實例261之方式製備實例286。MS: m/z = 545.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 - 8.01 (m, 3H), 7.97 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.69 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.81 - 2.75 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

|0781| 實例287：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



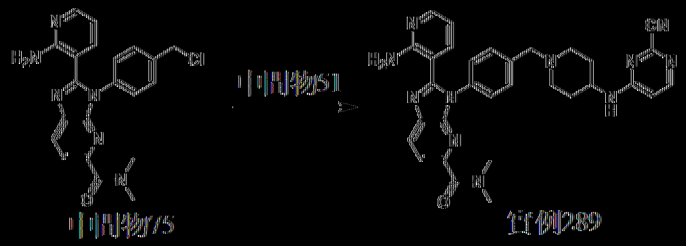
以類似於實例261之方式製備實例287。MS: m/z = 533.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 - 8.03 (m, 3H), 7.95 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.82 - 2.79 (m, 2H), 2.16 - 2.11 (m, 2H), 1.90 - 1.87 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 2H)。

[0782] 實例288：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺



以類似於實例261之方式製備實例288。MS: m/z = 546.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 4H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.45 (br s, 4H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.42 - 6.37 (m, 1H), 3.89 - 3.74 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.86 - 2.80 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H)。

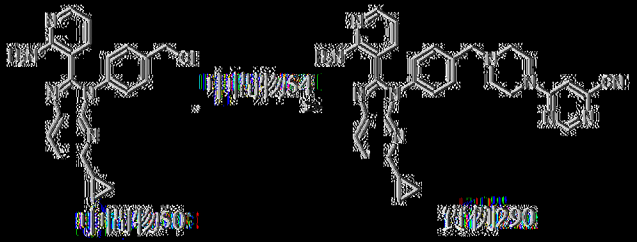
[0783] 實例289：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-*N*,*N*-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺



以類似於實例261之方式製備實例289。MS: m/z = 574.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12 - 8.03(m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 8.0, 5.2Hz, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.85 -

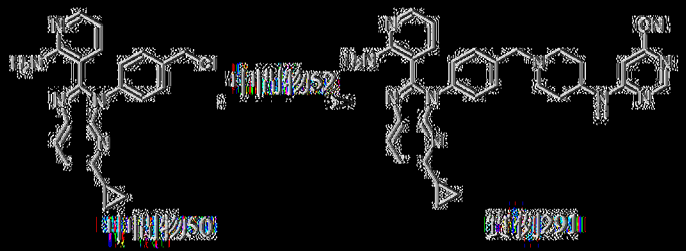
2.76 (m, 2H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 1.95 – 1.81 (m, 2H), 1.56 – 1.39 (m, 2H)。

[0784] 實例290：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)菸鹼腈



以類似於實例261之方式製備實例290。MS: m/z = 529.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.57 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.32 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.84 – 3.66 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 4H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 0.96 – 0.89 (m, 2H), 0.85 – 0.79 (m, 2H)。

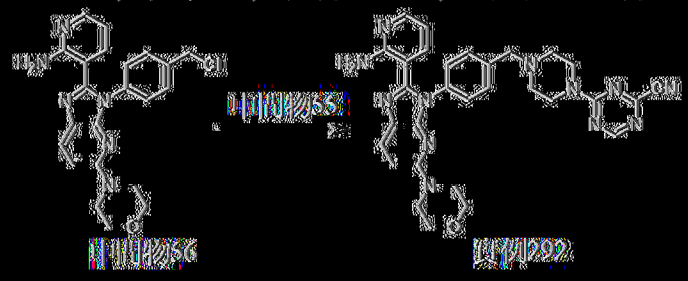
[0785] 實例291：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



以類似於實例261之方式製備實例291。MS: m/z = 543.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.50 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd,

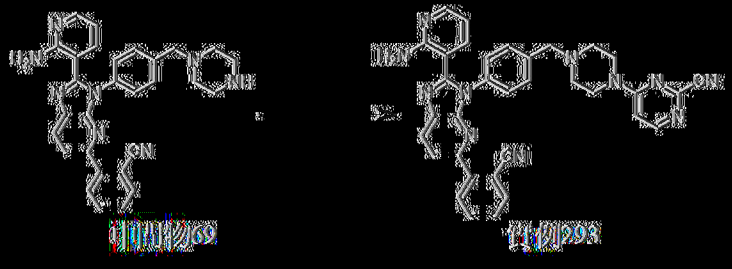
J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.01 – 6.87 (m, 3H), 6.34 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.95 – 3.79 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.59 – 1.42 (m, 2H), 0.97 – 0.89 (m, 2H), 0.86 – 0.78 (m, 2H)。

[0786] 實例292：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)-1,3,5-三嗪-2-甲腈



以類似於實例285之方式製備實例292。MS: m/z = 575.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 – 6.97 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 3.87 – 3.79 (m, 4H), 3.72 – 3.59 (m, 8H), 3.42 – 3.38 (m, 4H), 3.34 – 3.33 (m, 2H)。

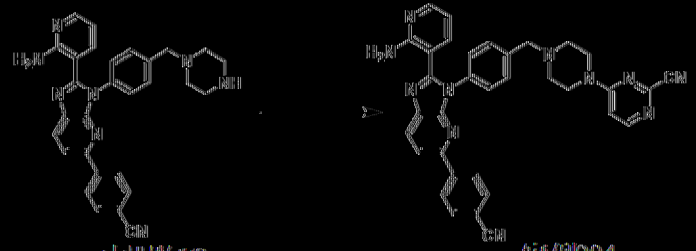
[0787] 實例293：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟乙氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例293。MS: m/z = 590.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92

–7.77 (m, 3H), 7.67 – 7.57 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 4H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.68 – 3.67 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 4H)。

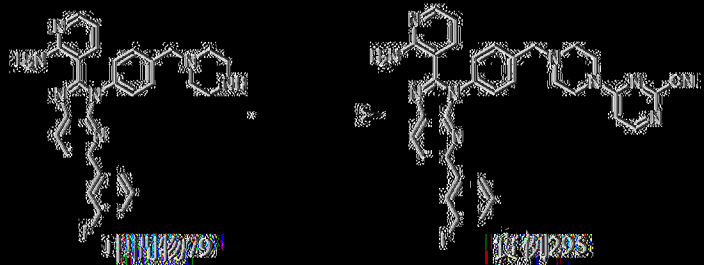
[0788] 實例294：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)哌啶-2-甲腈



中間物78　　實例294

以類似於實例225之方式製備實例294。MS: m/z = 590.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-*d*$_4$) δ 8.25 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 3H), 8.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.83 – 3.74 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 2.63 – 2.57 (m, 4H)。

[0789] 實例295：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)哌啶-2-甲腈

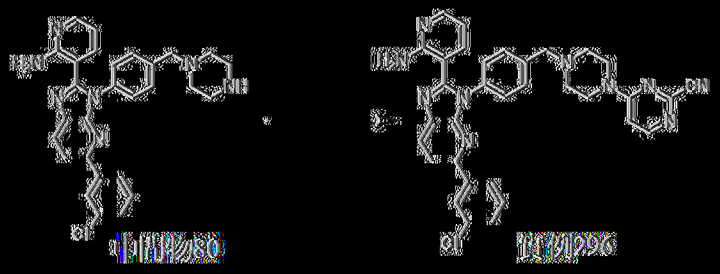


中間物79　　實例295

以類似於實例225之方式製備實例295。MS: m/z = 583.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-*d*$_4$) δ 8.23 – 8.16 (m, 2H), 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 3H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 4.6 Hz, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 1H),

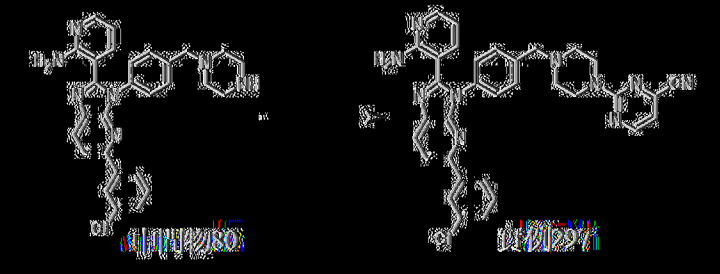
6.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.78 – 3.76 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 2.61 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ -115.26。

[0790] 實例296：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例296。MS: m/z = 599.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.23 – 8.16 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.00 – 7.95 (m, 3H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.73 – 3.80 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 2.63 – 2.59 (m, 4H)。

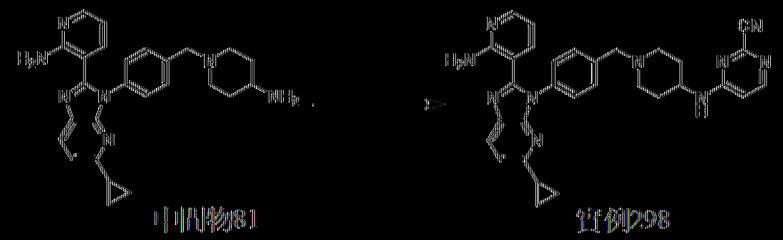
[0791] 實例297：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例297。MS: m/z = 599.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，[illegible]甲亞碸-d_6) δ 8.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 4H), 7.54 – 7.45 (m, 6H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 7.05 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 3.79 – 3.77 (m, 4H), 3.65

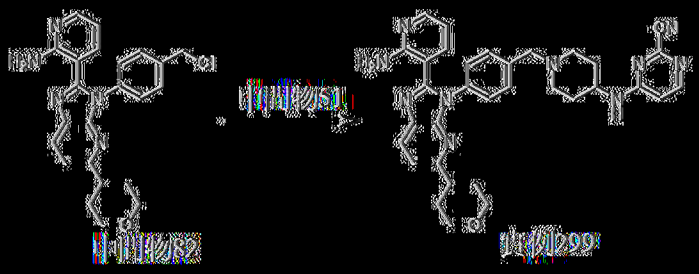
(s, 2H), 2.47 – 2.35 (m, 4H)。

[0792] 實例298：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例298。MS: m/z = 543.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.10 – 8.01 (m, 3H), 7.96 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.75 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.85 – 2.78 (m, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 3H), 1.93 – 1.89 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H), 0.96 – 0.90 (m, 2H), 0.85 – 0.80 (m, 2H)。

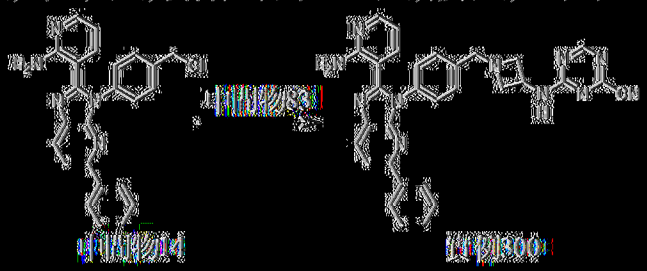
[0793] 實例299：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例299。MS: m/z = 587.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.16 – 8.01 (m, 3H), 7.97 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.09 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 7.6, 4.8, Hz, 1H), 3.96 – 3.88 (m, 2H), 3.87 – 3.75 (m, 1H), 3.57 (s, 2H),

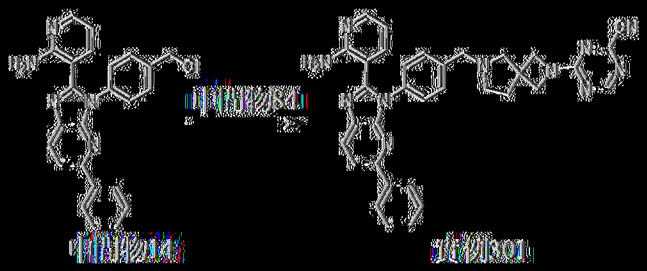
3.47 – 3.39 (m, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 1H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 2.21 – 2.08 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 4H), 1.55 – 1.43 (m, 2H)。

[0794] 實例300：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)氮雜環丁-3-基)胺基)-1,3,5-三𠯿啡-2-甲腈



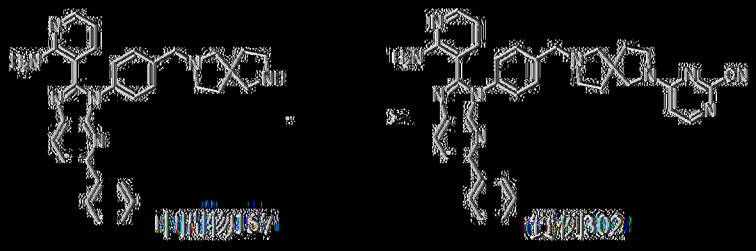
以類似於實例93之方式製備實例300。MS: m/z = 552.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.76 – 8.63 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 4H), 7.49 – 7.37 (m, 7H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.51 – 4.36 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.15 – 3.05 (m, 2H)。

[0795] 實例301：4-(6-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二氮螺[3.4]辛-2-基)-1,3,5-三𠯿啡-2-甲腈



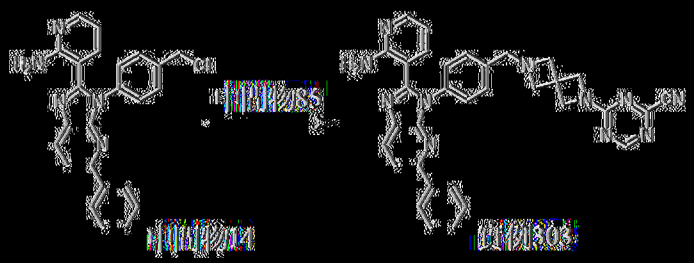
以類似於實例93之方式製備實例301。MS: m/z = 592.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 – 7.96 (m, 4H), 7.52 – 7.43 (m, 6H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.69 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.62 – 2.58 (m, 2H), 2.16 – 2.10 (m, 2H)。

[0796] 實例302：4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例267之方式製備實例302。MS: m/z = 605.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 5H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 6.64 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.46 - 6.39 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H)。

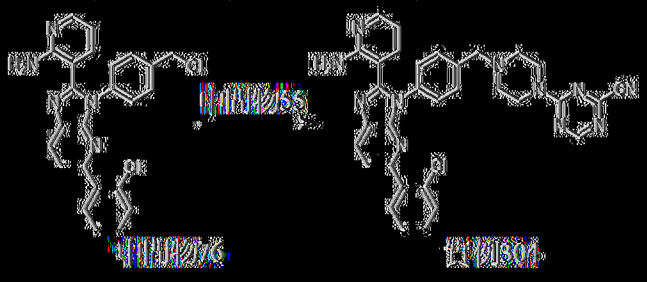
[0797] 實例303：4-(6-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



以類似於實例93之方式製備實例303。MS: m/z = 578.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 4H), 7.49 - 7.39 (m, 7H), 7.15 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.44 - 6.38 (m, 1H), 4.28 (s, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.40 (s, 4H)。

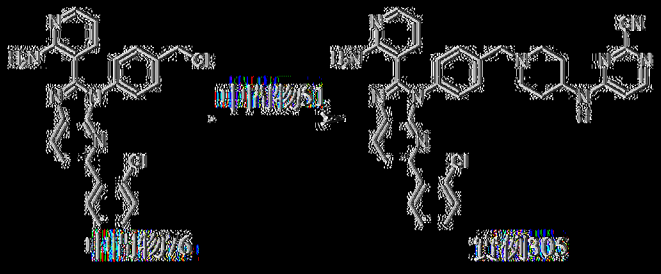
[0798] 實例304：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3H-

咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



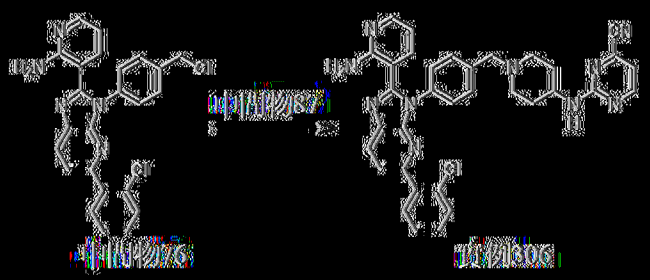
以類似於實例261之方式製備實例304。MS: m/z = 600.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 6H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 4H)。

[0799] 實例305：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



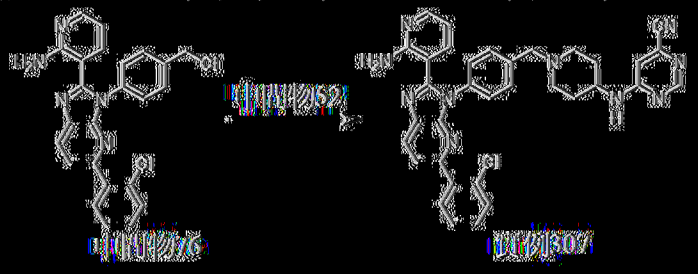
以類似於實例261之方式製備實例305。MS: m/z = 613.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 - 7.98 (m, 3H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 6H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.54 - 1.39 (m, 2H)。

[0800] 實例306：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例306。MS: m/z = 613.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.37 (m, 9H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.40 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.37 - 3.35 (m, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 2H)。

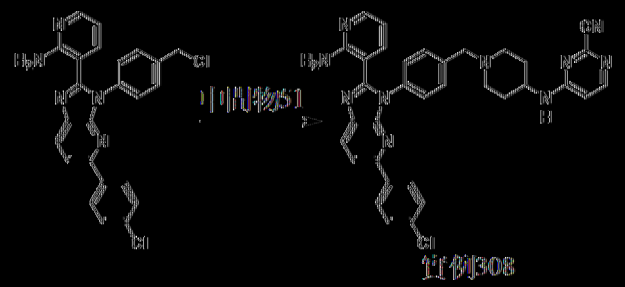
[0801] 實例307：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼



以類似於實例261之方式製備實例307。MS: m/z = 613.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.45 - 7.42 (m, 6H), 7.16 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.93 - 3.75 (m, 1H), 3.54 (s, 2H) 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H)。

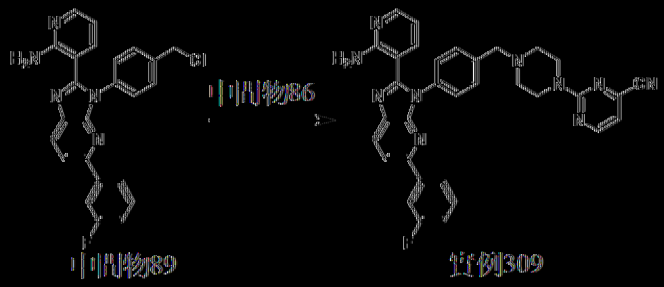
[0802] 實例308：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-

3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



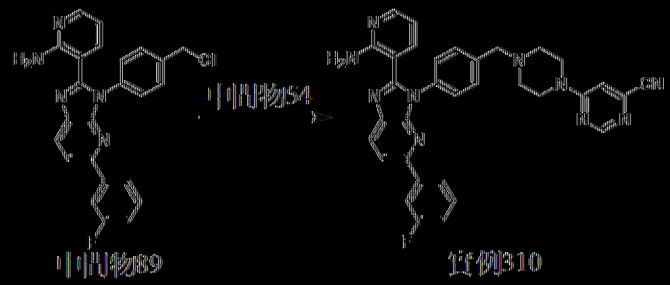
以類似於實例261之方式製備實例308。MS: m/z = 613.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 – 7.98 (m, 6H), 7.54 – 7.44 (m, 6H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.87 – 2.79 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.90 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H)。

[0803] 實例309：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-4-甲腈



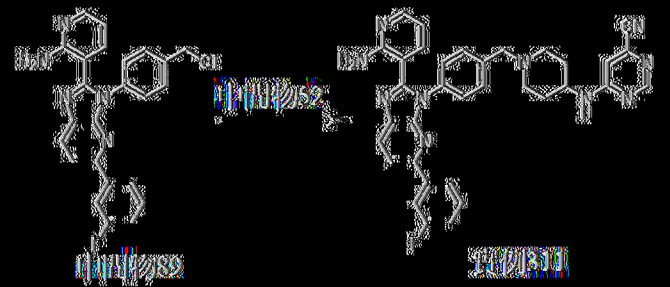
以類似於實例261之方式製備實例309。MS: m/z = 583.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 – 7.99 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 5H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 7.04 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.83 – 3.75 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.38 – 3.33 (m, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ -112.91。

[0804] 實例310：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)哌啶-4-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例310。MS: m/z = 583.4 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 5H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.36 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -112.89。

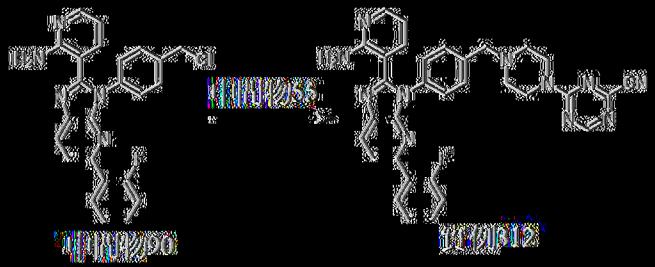
[0805] 實例311：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)哌啶-4-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例311。MS: m/z = 597.4 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.51 - 8.42 (m, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 5H), 7.25 - 7.16 (m,

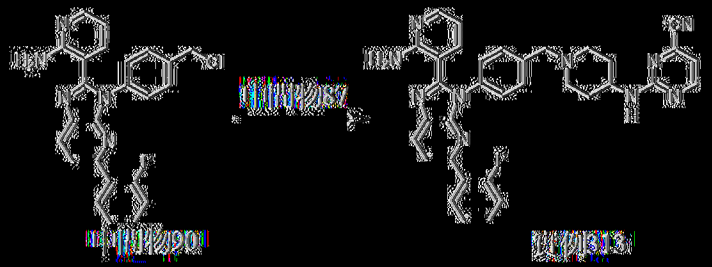
2H), 7.04 (br s, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.16 – 2.10 (m, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -112.913。

[0806] 實例312：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)-1,3,5-三啉-2-甲腈



以類似於實例285之方式製備實例312。MS: m/z = 584.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 5H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.79 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.54 – 2.51 (m, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -117.168。

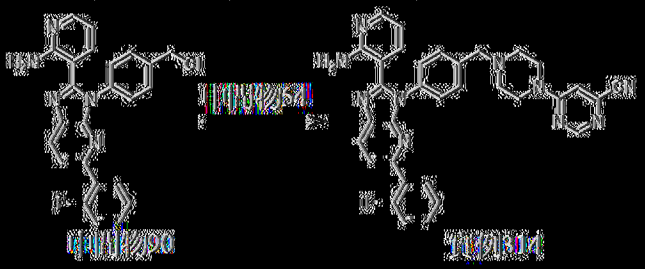
[0807] 實例313：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例313。MS: m/z = 597.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.61 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.52 –

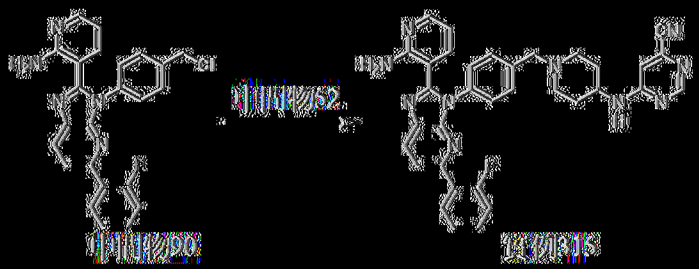
7.39 (m, 6H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.41 – 4.37 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.14 (t, *J* = 11.2 Hz 2H), 2.81 – 2.70 (m, 2H), 1.93 – 1.87 (m, 2H), 1.30 – 1.23 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -117.15。

[0808] 實例314：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)菸鹼腈



以類似於實例261之方式製備實例314。MS: m/z = 583.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 5H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.48 – 2.46 (m, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -117.16。

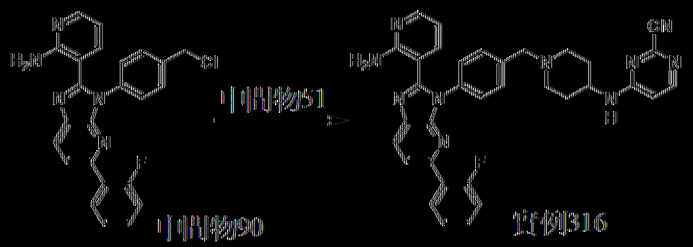
[0809] 實例315：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



以類似於實例261之方式製備實例315。MS: m/z = 597.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.52 – 8.42 (m, 1H), 8.29 (d, *J* = 12.0

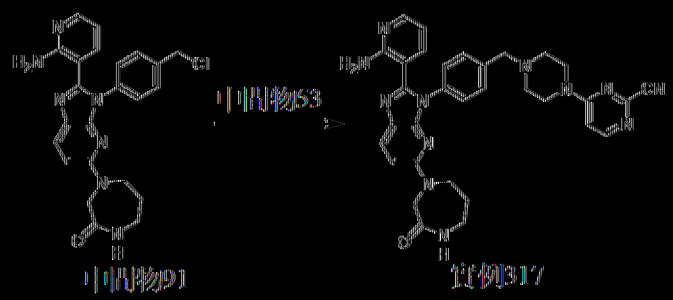
Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 5H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.93 – 3.80 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.83 – 2.78 (m, 2H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.54 – 1.44 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ -117.171。

[0810] 實例316：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



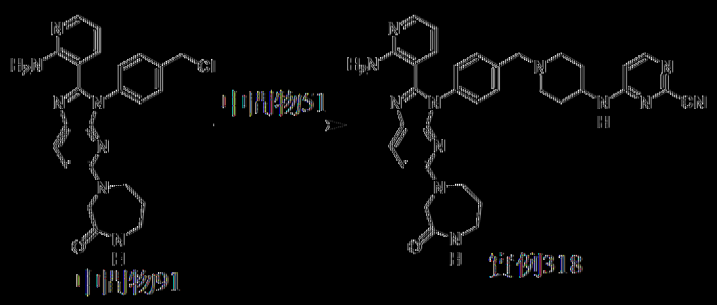
以類似於實例261之方式製備實例316。MS: m/z = 597.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 – 7.96 (m, 3H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 5H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.74 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.85 – 2.76 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.88 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ -117.176。

[0811] 實例317：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈



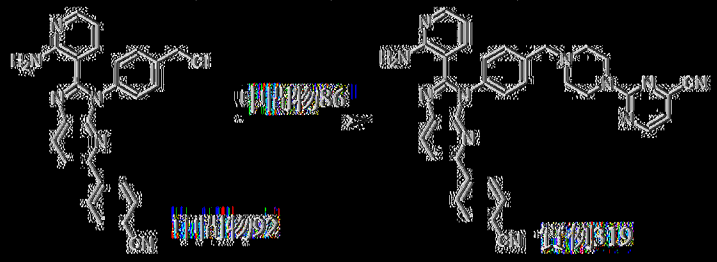
在20℃下，向中間物91 (150 mg，335 μmol)及中間物53 (117 mg，368 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液中逐份添加NaI (10.0 mg，66.9 μmol)及K_2CO_3 (139 mg，1.00 mmol)。在20℃下攪拌混合物12 h及在80℃下攪拌2 h。在20℃下添加水(10 mL)且用EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用水(20 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 75×30 mm×3 μm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：28% 58% B，歷經7 min)純化，得到呈黃色固體狀之4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-2-甲腈(實例317，40.8 mg，產率：20%)。MS: m/z = 601.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.27 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.79 (m, 3H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz 1H), 4.18 (s, 2H), 3.82 – 3.68 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.25 – 3.05 (m, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 4H), 1.65 – 1.62 (m, 2H)。

[0812] 實例318：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)哌啶-2-甲腈



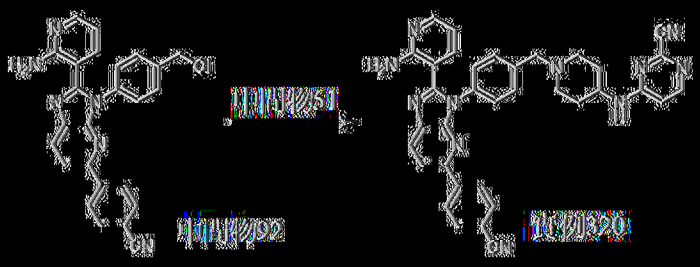
以類似於實例317之方式製備實例318。MS: m/z = 615.2 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ 8.09 – 7.95 (m, 2H), 7.94 – 7.92 (m, 2H), 7.46 – 7.43 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 – 6.99 (m, 3H), 6.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 – 6.30 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.19 – 3.15 (m, 2H), 2.82 – 2.78 (m, 2H), 2.16 – 2.09 (m, 2H), 1.89 – 1.86 (m, 2H), 1.68 – 1.62 (m, 2H), 1.49 – 1.45 (m, 2H)。

|0813| 實例319：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲腈



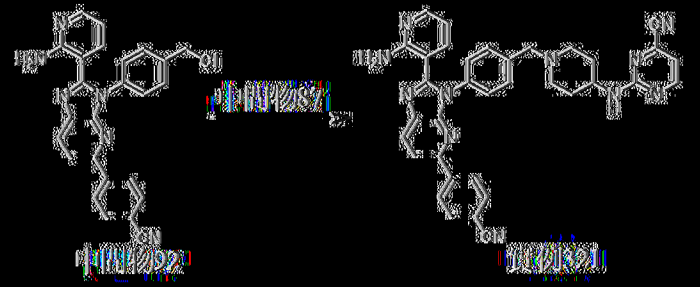
以類似於實例261之方式製備實例319。MS: m/z = 590.2 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 – 7.46 (m, 4H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 7.03 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.84 – 3.78(m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.30 – 3.29 (m, 4H)。

|0814| 實例320：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



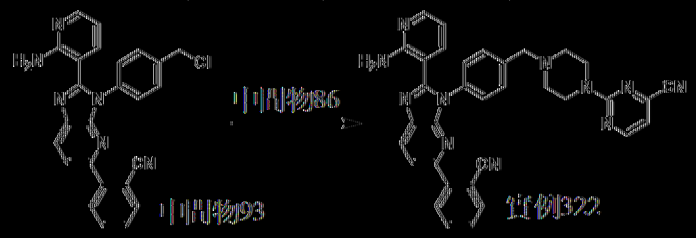
以類似於實例261之方式製備實例320。MS: m/z = 604.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.27 – 8.22 (m, 3H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz 1H), 6.65 – 6.57 (m, 1H), 6.48 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.03 – 2.95 (m, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 2H), 2.03 – 2.00 (m, 1H), 1.69 – 1.54 (m, 3H)。

|0815| 實例321：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈



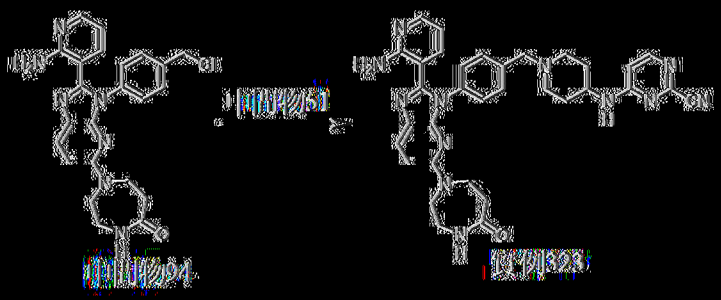
以類似於實例261之方式製備實例321。MS: m/z = 604.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.44 (br s, 1H), 8.19 – 8.11 (m, 3H), 8.09 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.65 (br s, 2H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 – 3.84 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.94 – 2.88 (m, 2H), 2.36 – 2.23 (m, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 2H), 1.68 – 1.62 (m, 2H)。

[0816] 實例322：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲腈



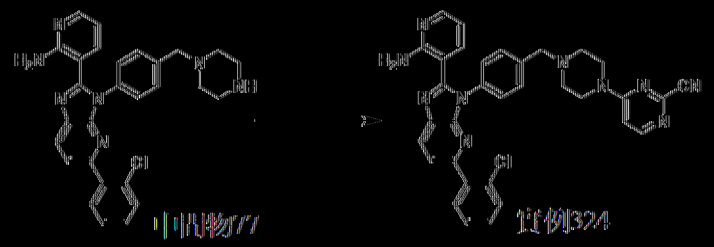
向中間物93 (200 mg，458 μmol)及中間物86 (95.3 mg，503 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加NaI (13.7 mg，91.5 μmol)、K_2CO_3 (189 mg，1.37 mmol)。在80℃下攪拌混合物12 h。將反應混合物過濾且藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm*10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；梯度：50%-70% B，歷經14 min)純化，得到呈淡黃色固體狀之2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲腈(實例322，81 mg，產率：30%)。MS: m/z = 590.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.62 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.87-7.80 (m, 3H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.99 (br s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.76-3.74 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.50-2.46 (m, 4H)。

[0817] 實例323：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



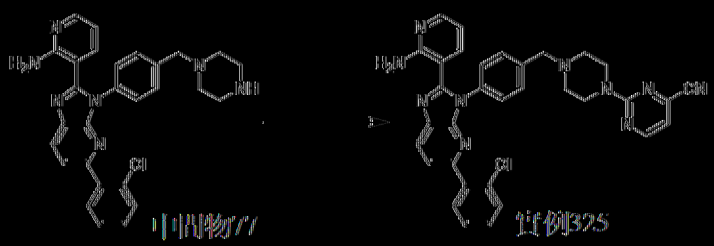
以類似於實例323之方式製備實例323。MS: m/z = 615.5 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.92 – 7.81 (m, 4H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.51 – 7.22 (m, 4H), 7.14 – 6.94 (m, 3H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 – 6.66 (m, 1H), 6.32 – 6.31 (m, 1H), 3.92 – 3.62 (m, 5H), 3.56 (s, 2H), 3.21 – 3.09 (m, 2H), 2.81 – 2.78 (m, 2H), 2.38 – 2.49 (m, 2H), 2.13 – 2.11 (m, 2H), 1.92 –1.81 (m, 2H), 1.56 – 1.41 (m, 2H)。

[0818] 實例324：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)環己烷-1-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例324。MS: m/z = 599.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 – 8.25 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 6H), 7.15 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6.4 Hz, H), 6.96 (br s, 2H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.72 – 3.58 (m, 6H), 2.49 – 2.46 (m, 4H)。

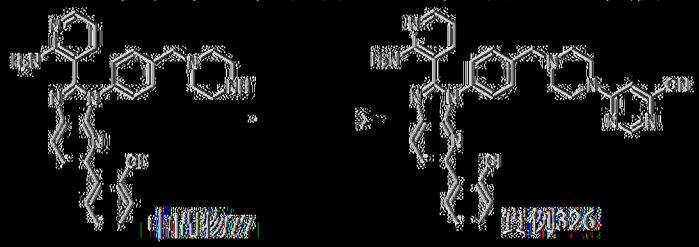
[0819] 實例325：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)環己烷-1-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例325。MS: m/z = 599.3 [M + H]+.

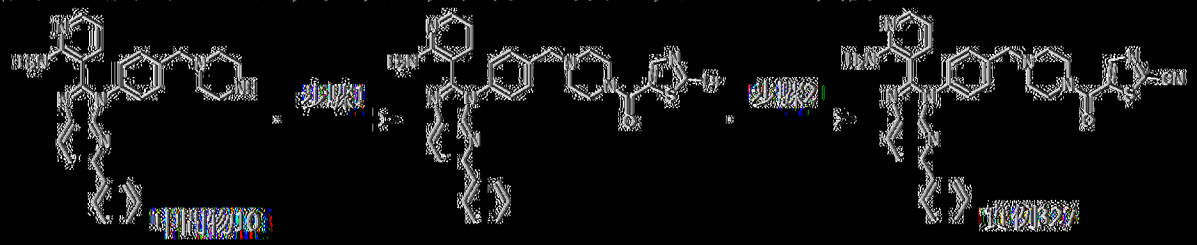
^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 6H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 6.97 (br s, 2H), 6.38 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 2.49 – 2.44 (m, 4H)。

[0820] 實例326：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)菸鹼腈



以類似於實例225之方式製備實例326。MS: m/z = 599.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 3H), 7.48 – 7.41 (m, 6H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.36 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.85 – 3.62 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 4H)。

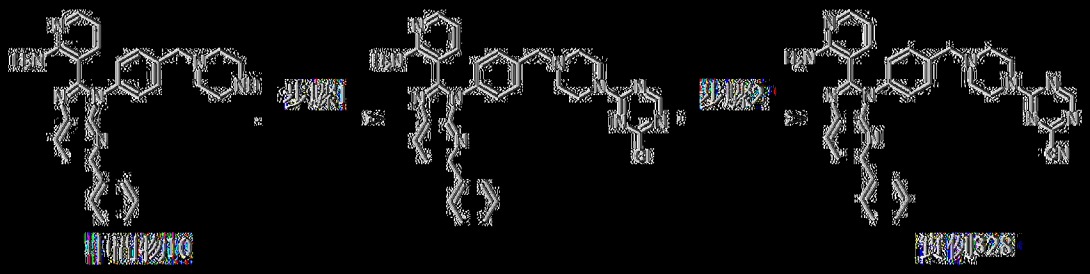
[0821] 實例327：5-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲腈



以類似於實例245之方式製備實例327。MS: m/z = 598.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，乙腈-d_3) δ 8.23 – 8.18 (m, 2H), 8.06 – 8.04 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 7H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz,

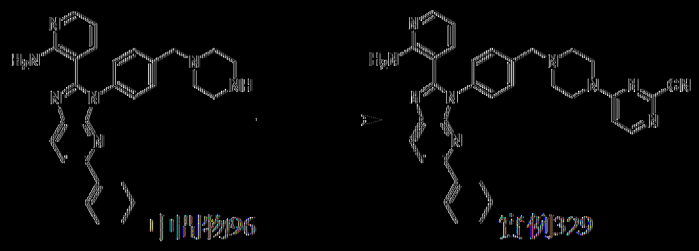
1H), 6.60 (b rs, 2H), 6.40 (dd, *J* = 17.6, 4.8 Hz, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 6H), 2.59 – 2.52 (m, 4H)。

[0822] 實例328：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)-1,3,5-三𠯿啡-2-甲腈



以類似於實例223之方式製備實例328。MS: m/z = 566.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) 8.56 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.05 – 8.01 (m, 3H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 4H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.40-6.36 (m, 1H), 3.97 – 3.92 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 2.61 – 2.57 (m, 4H)。

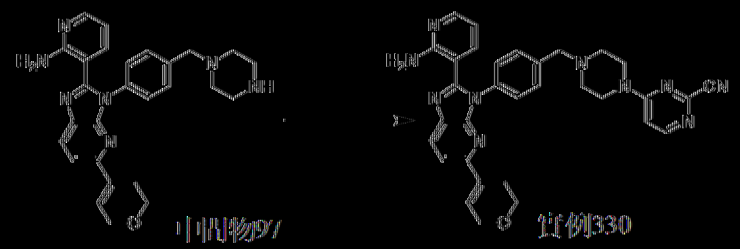
[0823] 實例329：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(環己-1-烯-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啡-1-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例329。MS: m/z = 569.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-*d6*) δ 8.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 7.03 (br s, 2H), 6.68 – 6.60 (m, 1H), 6.34 (dd, *J* = 17.6, 4.8 Hz, 1H), 3.77-3.57 (m, 6H), 3.31 (s, 2H), 2.45 – 2.39 (m, 4H), 2.20 – 2.18 (m, 2H), 1.72 – 1.56 (m,

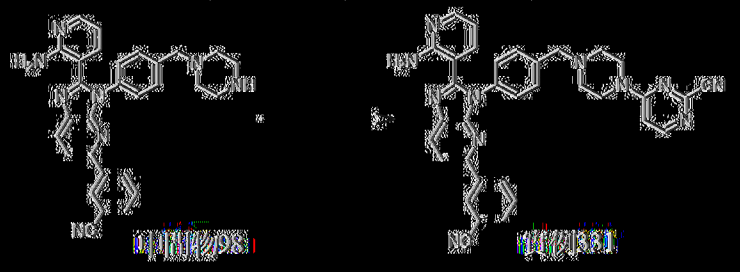
4H)。

[0824] 實例330：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例330。MS: m/z = 571.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 7.02 (br s, 2H), 6.69 - 6.68 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 2H), 3.80 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 - 3.58 (m, 6H), 3.32 - 3.31 (m, 6H)。

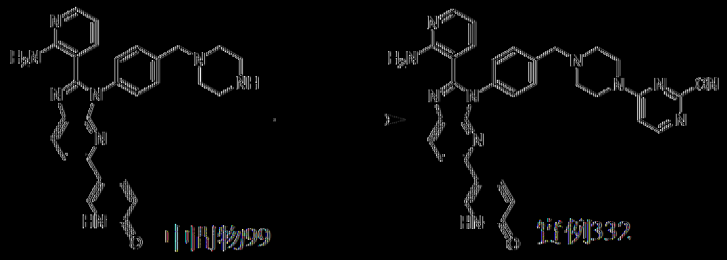
[0825] 實例331：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例331。MS: m/z = 590.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.48 - 8.43 (m, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 4H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz,

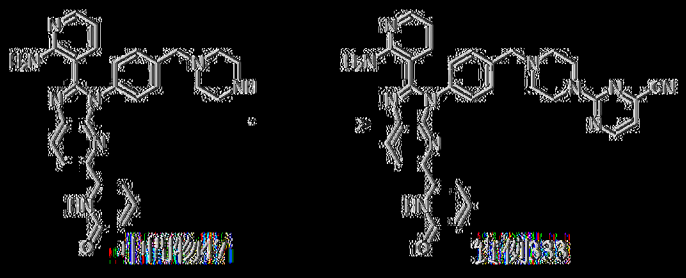
1H), 3.70 – 3.69 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.49 – 2.47 (m, 4H)。

[0826] 實例332：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例332。MS: m/z = 582.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.01 – 11.61 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 4H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 7.04 (br s, 2H), 6.43 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.52 – 2.51 (m, 4H)。

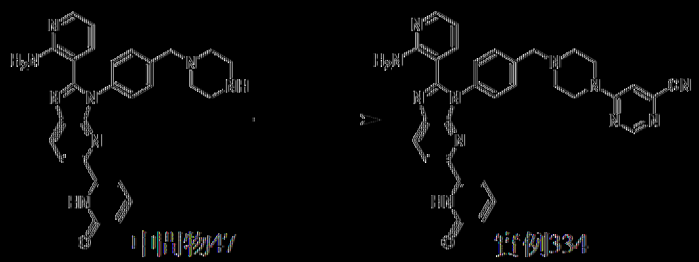
[0827] 實例333：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例333。MS: m/z = 582.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.81 (br s, 1H), 8.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18 – 8.16 (m, 1H), 8.01 (dd, *J* = 4.4, 1.2

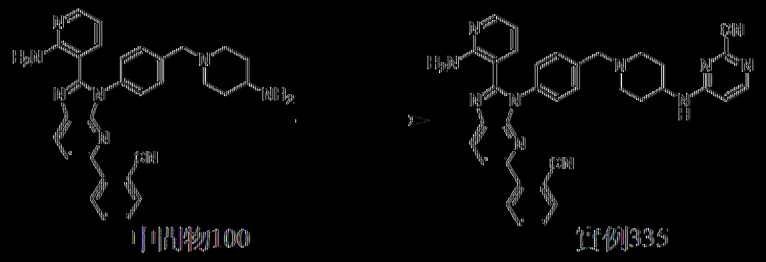
Hz, 1H), 7.64 – 7.46 (m, 6H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 7.03 (br s, 2H), 6.50 – 6.43 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.76 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 4H)。

[0828] 實例334：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)菸鹼腈



以類似於實例225之方式製備實例334。MS: m/z = 582.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.80 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.20 – 8.14 (m, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.46 (m, 7H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.76 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.53 – 2.52 (m, 4H)。

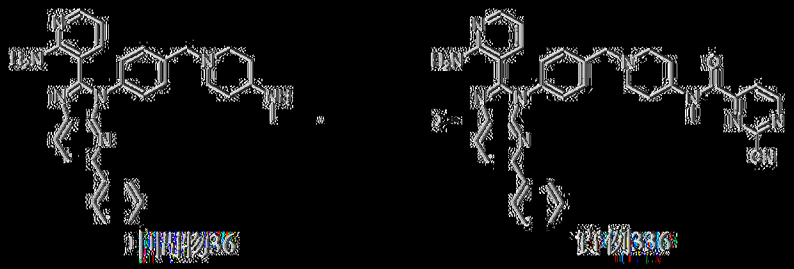
[0829] 實例335：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



以類似於實例267之方式製備實例335。MS: m/z = 604.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 – 7.95 (m, 2H), 7.91 – 7.78 (m, 3H), 7.75 – 7.71 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 5H), 7.39 –

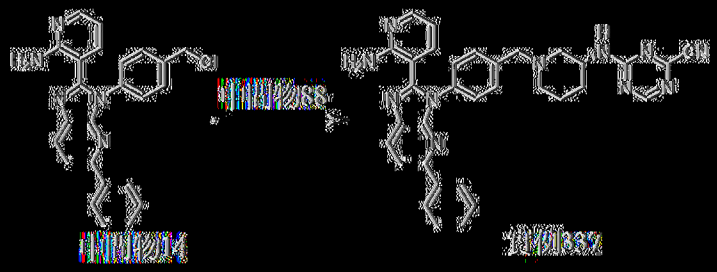
7.29 (m, 1H), 6.66 – 6.54 (m, 1H), 6.53 – 6.42 (m, 1H), 4.07 – 3.89 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.07 – 2.95 (m, 2H), 2.43 – 2.29 (m, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 2H)。

[0830] 實例336：*N*-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-氟基-*N*-甲基嘧啶-4-甲醯胺



以類似於實例32之方式製備實例336。MS: m/z = 621.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.15 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 8.30 – 8.24 (m, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 5H), 7.51 – 7.40 (m, 7H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.42 – 6.31 (m, 1H), 3.61 – 3.51 (m, 2H), 2.95 – 2.77 (m, 5H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 1.91 – 1.84 (m, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 2H), 1.36 – 1.07 (m, 2H)。

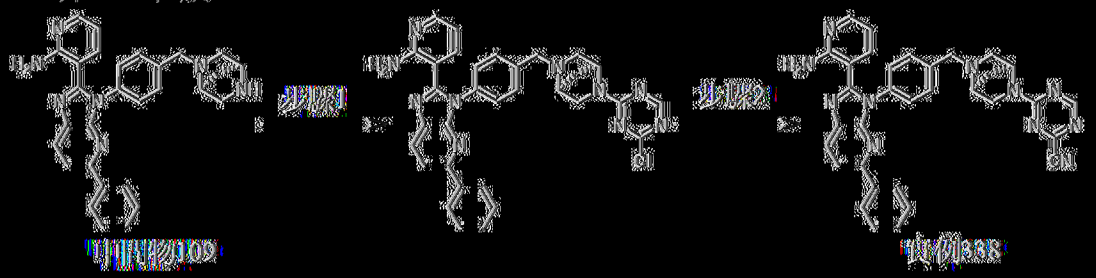
[0831] 實例337：(*R*)-4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-3-基)胺基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



以類似於實例93之方式製備實例337。MS: m/z = 580.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.87 (br s, 1H), 8.63 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 – 7.97 (m, 4H), 7.52 – 7.38 (m, 7H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.33 – 6.27 (m, 1H),

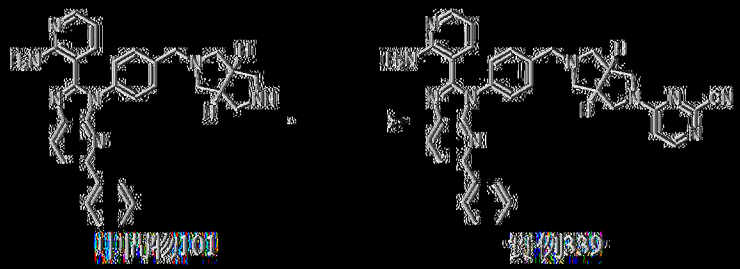
4.08 – 3.88 (m, 1H), 3.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.93 – 2.86 (m, 1H), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 3H), 1.88 – 1.82 (m, 1H), 1.76 – 1.69 (m, 1H), 1.59 – 1.49 (m, 1H)。

|0832| 實例338：4-((1*S*,4*S*)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



以類似於實例223之方式製備實例338。MS: m/z = 578.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.54 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 7H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (br s, 2H), 6.39 – 6.35 (m, 1H), 4.97 – 4.95 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.85 – 3.82 (m, 1H), 3.74 – 3.72 (m, 1H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 3.08 – 3.04 (m, 1H), 2.76 – 2.68 (m, 1H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 1.89 – 1.85 (m, 1H)。

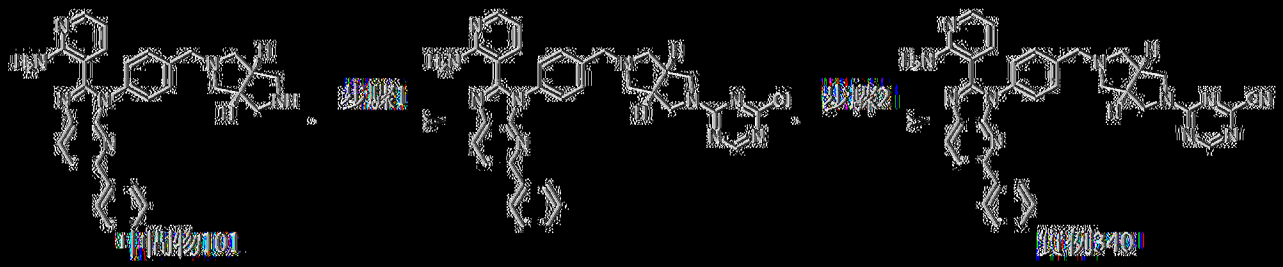
|0833| 實例339：4-((3a*R*,6a*S*)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例339。MS: m/z = 591.2 [M+H]+.

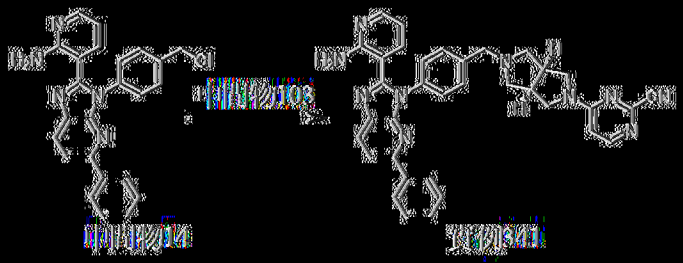
1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ 8.38 - 8.16 (m, 2H), 8.09 - 7.90 (m, 4H), 7.53 - 7.33 (m, 7H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.37 - 6.35 (m, 1H), 3.82 - 3.60 (m, 4H), 2.98 - 2.96 (m, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 6H)。

[0834] 實例340：4-((3aR,6aS)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1,3,5-三𠯿啡-2-甲腈



以類似於實例223之方式製備實例340。MS: m/z = 592.4 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.54 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H) , 7.46 - 7.35 (m, 5H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.58 (m, 4H), 3.08 - 3.02 (m, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H)。

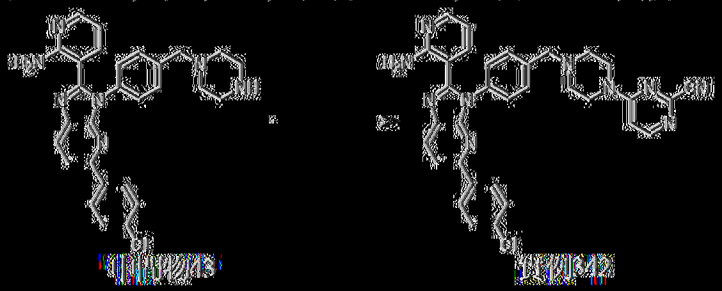
[0835] 實例341：4-((3aR,6aR)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-甲腈



向中間物103 (87.9 mg，TFA鹽，267 μmol)及中間物14 (100 mg，

243 μmol)於DMF (1 mL)中之混合物中添加DIEA (126 mg，169 μL)。在80℃下攪拌混合物12 h。混合物用H_2O (50 mL)淬滅且用EtOAc (30 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 80*40 mm*3 μm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：62%–92% B，歷經7 min)純化，得到呈黃色固體狀之4-((3*aR*,6*aR*)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)嘧啶-2-甲腈(實例341，25.4 mg，產率：18%)。MS: m/z = 591.4 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) 8.32 – 8.15 (m, 2H), 8.05 – 7.97 (m, 4H), 7.53 – 7.43 (m, 6H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.43 – 6.34 (m, 1H), 4.04 – 3.91 (m, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 3.16 – 3.06 (m, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 2H), 2.73 – 2.62 (m, 2H), 2.44 – 2.26 (m, 2H)。

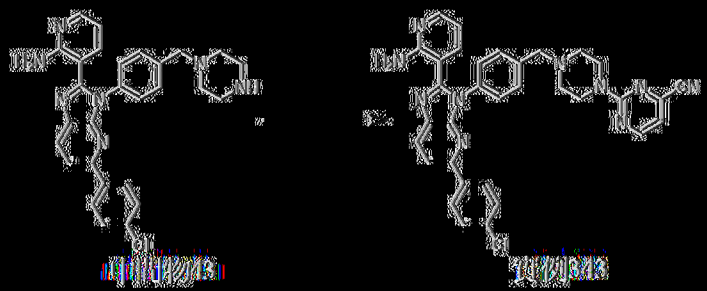
[0836] 實例342：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例342。MS: m/z = 599.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.30 – 8.26 (m, 2H), 8.08 – 7.99 (m, 4H), 7.55 – 7.50 (m, 4H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 7.03 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 4H), 3.65 (s,

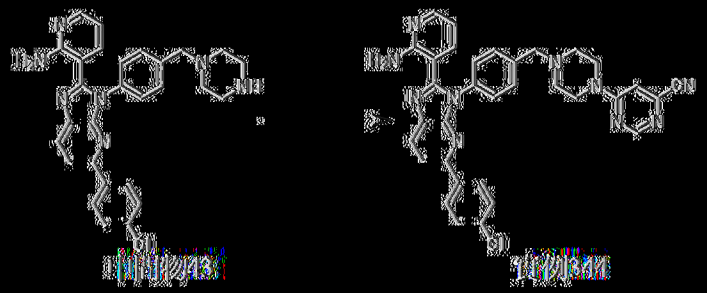
2H), 2.49 – 2.46 (m, 4H)。

[0837] 實例343：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例343。MS: m/z = 599.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 – 7.99 (m, 4H), 7.55 – 7.50 (m, 4H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.03 (br s, 2H), 6.37 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.77 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.61 – 2.54 (m, 4H)。

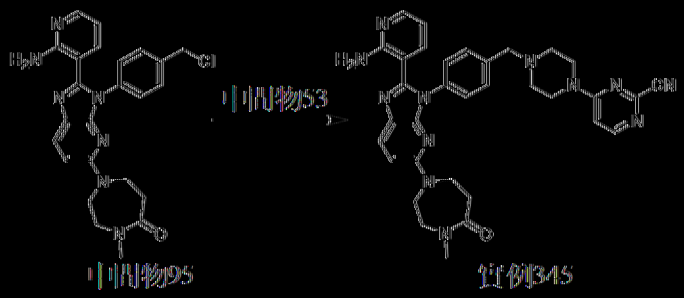
[0838] 實例344：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)菸鹼腈



以類似於實例225之方式製備實例344。MS: m/z = 599.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 – 7.99 (m, 4H), 7.58 – 7.45 (m, 7H), 7.14 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.35 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.66 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.49 – 2.44 (m, 4H)。

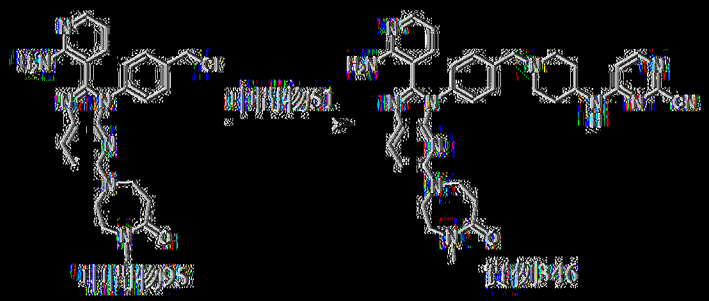
[0839] 實例345：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-5-側氧

基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例341之方式製備實例345。MS: m/z = 615.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 3.78 – 3.65 (m, 9H), 3.62 (s, 2H), 3.52 – 3.40 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.62 – 2.57 (m, 5H)。

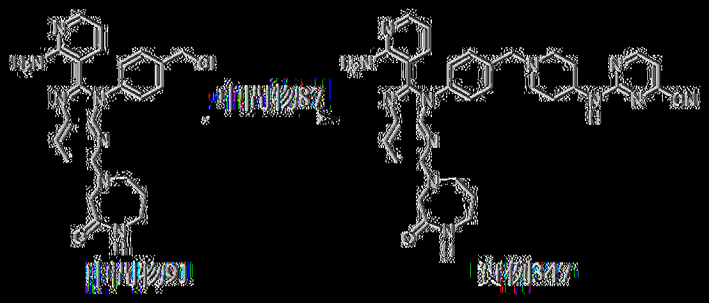
[0840] 實例346：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例341之方式製備實例346。MS: m/z = 629.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.05 – 6.98 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 5H), 3.57 (s, 2H), 3.48 – 3.44 (m, 2H), 2.81

– 2.79 (m, 5H), 2.63 – 2.57 (m, 2H), 2.20 – 2.09 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.53 – 1.44 (m, 2H)。

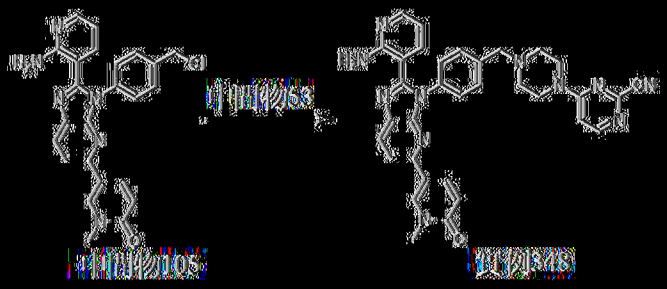
[0841] 實例347：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氫雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



向中間物87 (105 mg，516 μmol)及中間物91 (210 mg，469 μmol)於NMP (0.5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (194 mg，1.41 mmol)及NaI (14.1 mg，93.8 μmol)。在80℃下攪拌混合物1 h。濃縮粗產物。濾液藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 75×30 mm×3 μm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：35%-75% B，歷經7 min)純化，得到呈淡黃色固體狀之2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基-1,4-二氫雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈(實例347，21.9 mg，產率：7.6%)。MS: m/z = 615.5 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.54 (br s, 1H), 8.02 – 7.89 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.27 (m, 5H), 7.12 – 6.92 (m, 4H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 7.2, 5.2 Hz 1H), 4.17 (s, 2H), 3.82 – 3.81 (m, 2H), 3.76 – 3.63 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.18 – 3.17 (m, 2H), 2.91 – 2.77 (m, 2H), 2.00 – 2.16 (m, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.65 – 1.64 (m, 2H), 1.61 – 1.43 (m, 2H)。

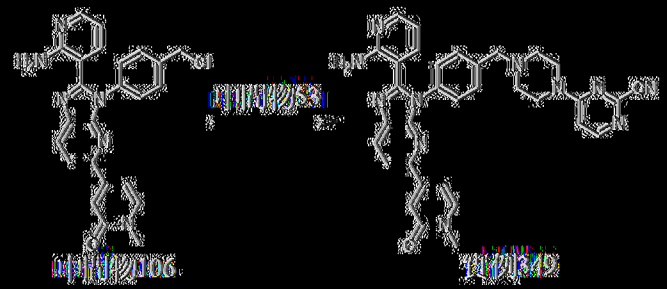
[0842] 實例348：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-6-側氧

基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-2-甲腈



以類似於實例341之方式製備實例348。MS: m/z = 596.1 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.30 – 8.20 (m, 2H), 8.08 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 7.03 (br s, 2H), 6.49 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.35 – 3.33 (m, 4H)。

[0843] 實例349：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-2-甲腈



以類似於實例341之方式製備實例349。MS: m/z = 596.2 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 – 8.24 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* =

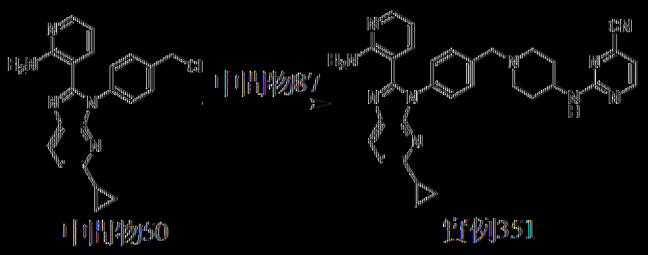
6.8 Hz, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 3H), 6.86 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 3.93 – 3.66 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.35 – 3.32 (m, 4H)。

[0844] 實例350：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環內基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例350。MS: m/z = 529.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.64 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.34 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 4H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 0.97 – 0.90 (m, 2H), 0.86 – 0.80 (m, 2H)。

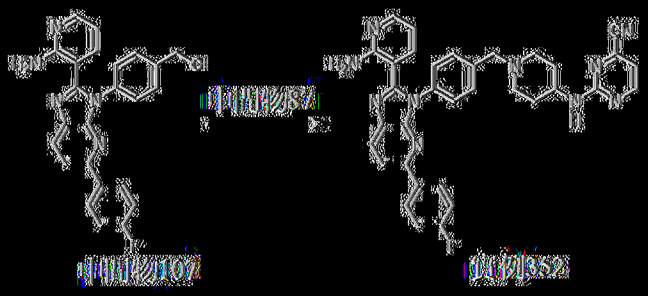
[0845] 實例351：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環內基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例351。MS: m/z = 543.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* =

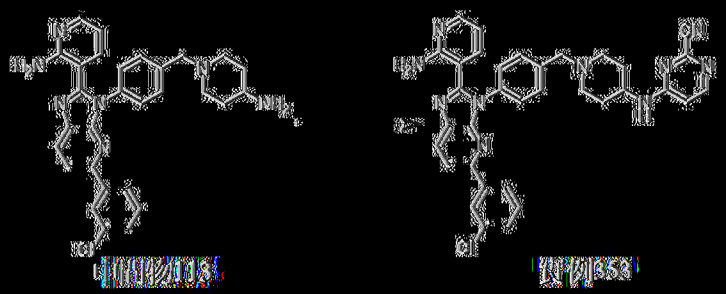
8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 6.95 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.18 – 3.10 (m, 2H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.33 – 1.23 (m, 2H), 0.95 – 0.89 (m, 2H), 0.84 – 0.79 (m, 2H)。

[0846] 實例352：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



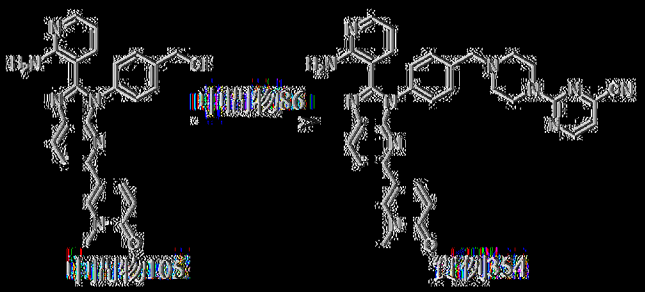
以類似於實例261之方式製備實例352。MS: m/z = 597.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.62 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 2H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.44 – 4.38 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 2H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.45 – 2.19 (m, 1H), 1.95 – 1.89 (m, 2H), 1.34 – 1.21 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -113.573。

[0847] 實例353：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



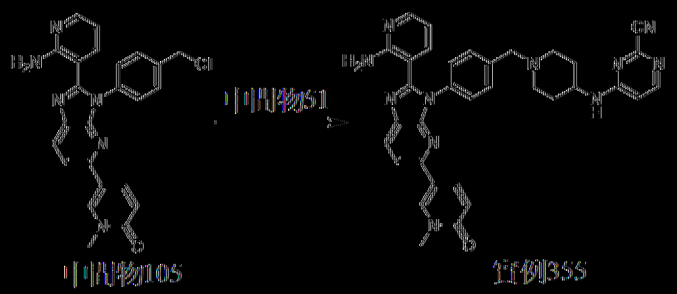
以類似於實例225之方式製備實例353。MS: m/z = 613.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 1H), 8.03 – 7.93 (m, 4H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 – 7.32 (m, 5H), 6.63 – 6.56 (m, 1H), 6.48 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.03 – 3.89 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.04 – 2.93 (m, 2H), 2.35 – 2.25 (m, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 2H)。

[0848] 實例354：2-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲腈



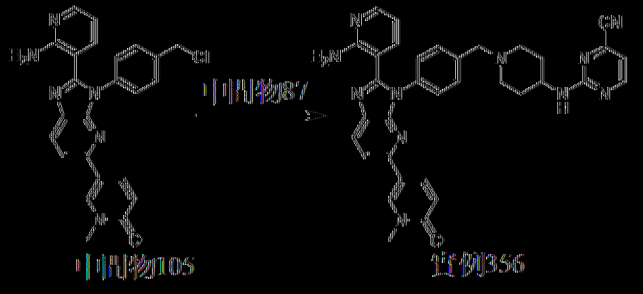
以類似於實例341之方式製備實例354。MS: m/z = 596.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 7.02 (br s, 2H), 6.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.82 – 3.76 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.35 – 3.32 (m, 4 H)。

[0849] 實例355：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例341之方式製備實例355。MS: m/z = 610.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.14 - 8.00 (m, 3H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.74 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.89 - 2.78 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 2H), 1.58 - 1.40 (m, 2H)。

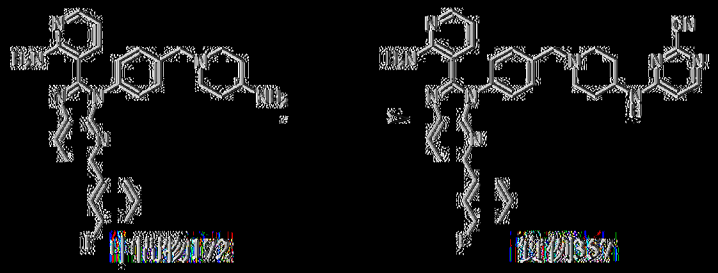
[0850] 實例356：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例341之方式製備實例356。MS: m/z = 610.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.64 - 8.51 (m, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.0

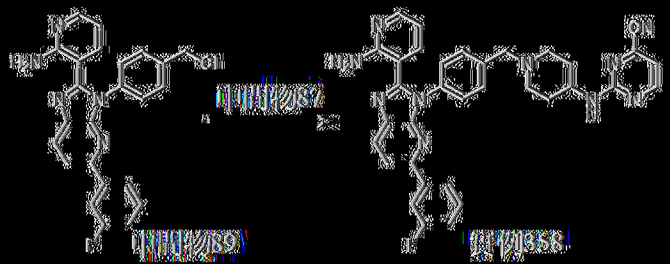
Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.90 – 7.77 (m, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.80 – 3.64 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.90 – 2.74 (m, 2H), 2.20 – 2.00 (m, 2H), 1.91 – 1.76 (m, 2H), 1.62 – 1.42 (m, 2H)。

【0851】 實例357：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



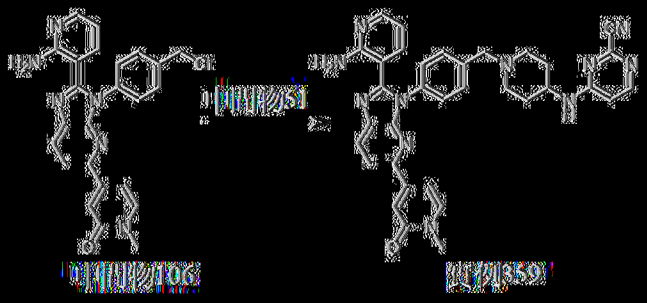
以類似於實例225之方式製備實例357。MS: m/z = 597.5 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 – 7.96 (m, 3H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 3H), 7.37 – 7.35 (m, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.66 – 6.59 (m, 1H), 6.51 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.91 – 3.89 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.04 – 2.97 (m, 2H), 2.36 – 2.28 (m, 2H), 2.06 – 2.01 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 2H); ^{19}F NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ -115.29。

【0852】 實例358：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例358。MS: m/z = 59?.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 – 8.01 (m, 1H), ?.90 (d, *J* = ?.6 Hz, 1H), ?.82 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), ?.5? – ?.48 (m, 4H), ?.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), ?.23 – ?.19 (m, 2H), ?.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), ?.02 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = ?.6, 4.8 Hz, 1H), 4.48 – 4.41 (m, 2H), 3.8? (s, 2H), 3.1? – 3.11 (m, 2H), 2.?? – 2.?4 (m, 1H), 1.94 – 1.89 (m, 2H), 1.31 – 1.24 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ –112.913。

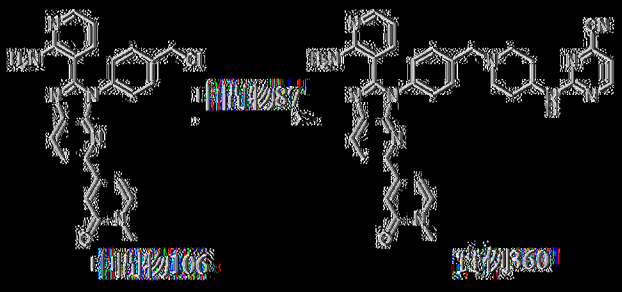
[0853] 實例359：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例341之方式製備實例359。MS: m/z = 610.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 – ?.93 (m, 4H), ?.?5 (d, *J* = ?.2 Hz, 1H), ?.53 – ?.39 (m, 4H), ?.1? (dd, *J* = ?.6, 1.6 Hz, 1H), ?.08 – 6.98 (m, 3H), 6.85 (dd, *J* = ?.2, 2.0 Hz, 1H), 6.6? (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = ?.6, 4.8 Hz, 1H), 3.8? – 3.?3 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.89 – 2.?9 (m, 2H), 2.22 – 2.08 (m, 2H), 1.95 – 1.81 (m, 2H), 1.59 – 1.39 (m, 2H)。

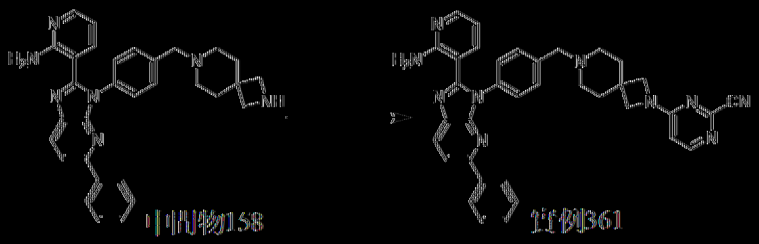
[0854] 實例360：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)

胺基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例341之方式製備實例360。MS: m/z = 610.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.61 – 8.49 (m, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 – 7.97 (m, 2H), 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 4H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 4H), 6.86 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.78 – 3.64 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.62 – 1.48 (m, 2H)。

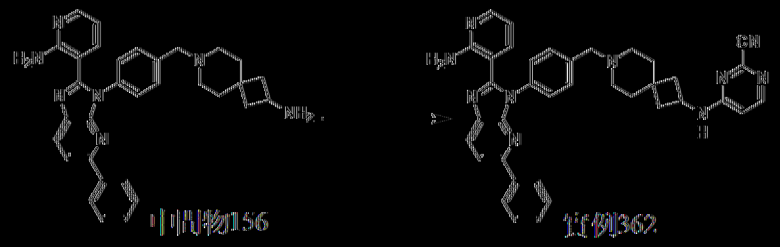
[0855] 實例361：4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例267之方式製備實例361。MS: m/z = 605.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.29 – 8.20 (m, 2H), 8.04 – 7.97 (m, 4H), 7.50 – 7.44 (m, 6H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.63 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.31 – 3.27 (m, 2H), 2.37 – 2.35 (m, 2H), 1.82 – 1.76 (m, 4H)。

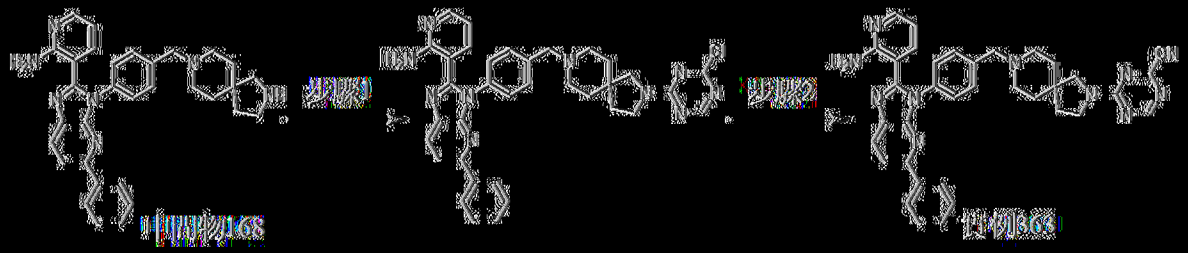
[0856] 實例362：4-((7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑

并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-7-氮螺[3.5]壬-2-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



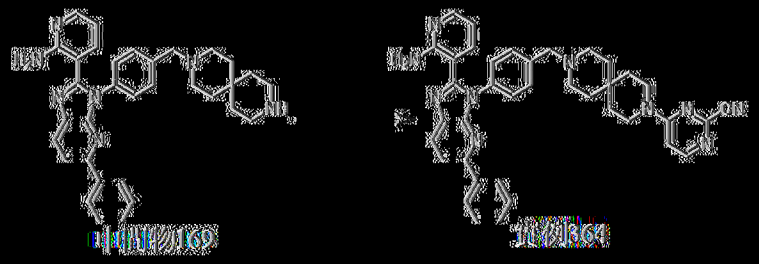
以類似於實例267之方式製備實例362。MS: m/z = 619.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.50 - 8.32 (m, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 4H), 7.50 - 7.43 (m, 7H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.17 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.31 - 3.29 (m, 2H), 2.35 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 4H), 1.67 - 1.64 (m, 2H), 1.58 - 1.54 (m, 2H)。

[0857] 實例363：4-(8-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基)-1,3,5-三吖-2-甲腈



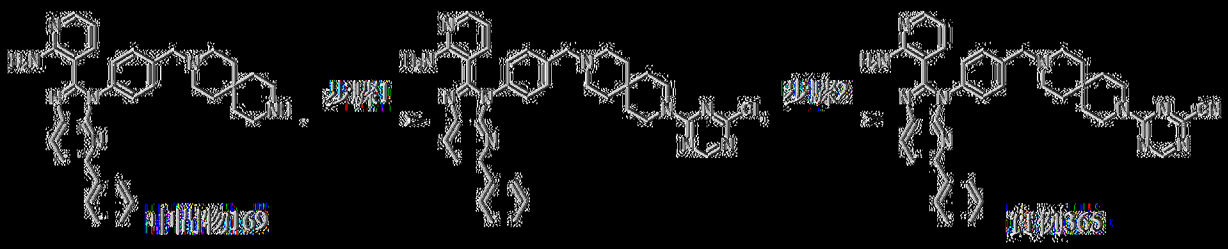
以類似於實例223之方式製備實例363。MS: m/z = 620.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.55 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 6H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (br s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.88 - 2.49 (m, 4H), 2.05 - 1.92 (m, 6H)。

[0858] 實例364：4-(9-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基)嘧啶-2-甲腈



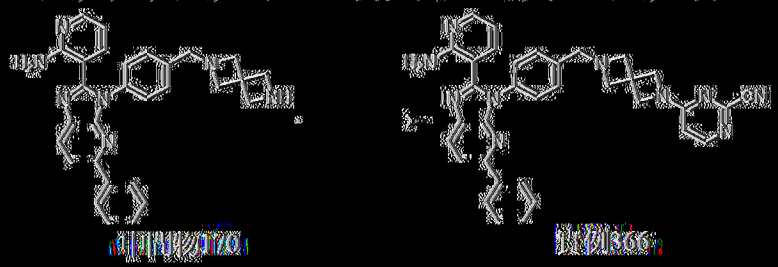
以類似於實例225之方式製備實例364。MS: m/z = 633.5 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 4H), 7.48 - 7.38 (m, 7H), 7.15 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.36 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 4H), 1.56 - 1.45 (m, 8H)。

[0859] 實例365：4-(9-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基)-1,3,5-三嗪-2-甲腈



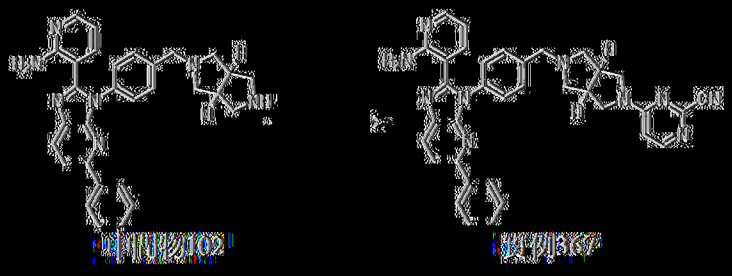
以類似於實例223之方式製備實例365。MS: m/z = 634.3 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.53 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.60 (br s, 2H), 6.36 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 4H), 3.79 - 3.64 (m, 2H), 2.77 - 2.51 (m, 4H), 1.61 - 1.60 (m, 8H)。

[0860] 實例366：4-(6-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例341之方式製備實例366。MS: m/z = 577.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.32 - 8.14 (m, 2H), 8.08 - 7.94 (m, 4H), 7.50 - 7.37 (m, 7H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.46 - 6.32 (m, 1H), 4.20 (s, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.38 (s, 4H)。

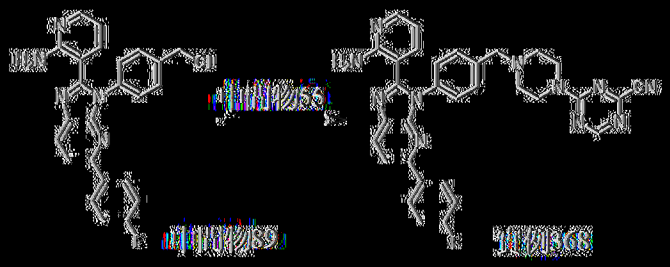
[0861] 實例367：4-((3a*S*,6a*S*)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)嘧啶-2-甲腈



向中間物102 (81.0 mg HCl鹽，155 μmol)於NMP (0.8 mL)中之溶液中添加4-氯嘧啶-2-甲腈(21.6 mg，155 μmol)及DIEA (59.9 mg，81 μL)。在5℃下攪拌混合物10 min。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-ACN]；梯度：60%-90% B，歷經7 min)純化，得到呈白色固體狀之4-((3a*S*,6a*S*)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)嘧啶-2-甲腈(實例367，11.0

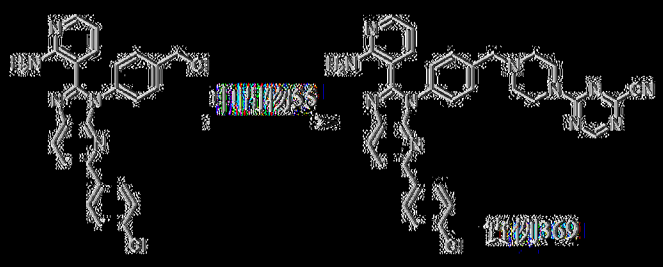
mg，產率：12%）。MS: m/z = 591.3 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.06 – 8.01 (m, 2H), 8.01 – 7.97 (m, 2H), 7.53 – 7.37 (m, 7H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.02–3.91 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 10.8, 6.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 2H), 2.95 – 2.88 (m, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 2.44 – 2.29 (m, 2H)。

[0862] 實例368：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)-1,3,5-三𠯿啉-2-甲腈



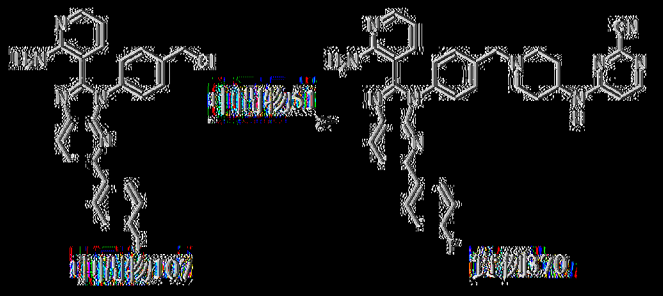
以類似於實例261之方式製備實例368。MS: m/z = 584.4 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 2H), 8.01 – 7.97 (m, 2H), 7.53 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.39 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.79 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.37 – 3.33 (m, 2H), 3.32 – 3.26 (m, 2H). 19F NMR (377 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -113.57。

[0863] 實例369：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)-1,3,5-三𠯿啉-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例369。MS: m/z = 600.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 – 7.52 (m, 4H), 7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.39 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.37 – 3.34 (m, 2H), 3.31 – 3.26 (m, 2H)。

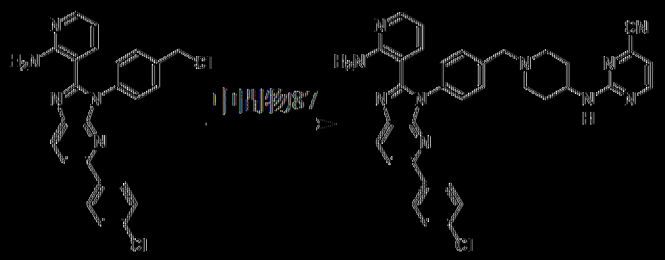
[0864] 實例370：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向中間物107 (250 mg，581 μmol)及中間物51 (180 mg，567 μmol)於ACN (10 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (482 mg，3.49 mmol)及NaI (17.4 mg，116 μmol)。在80℃下攪拌混合物3 h。反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑 0~8% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例370，76.6 mg，產率：22%)。MS: m/z = 597.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

8.15 - 8.01 (m, 4H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.52 - 7.49 (m, 4H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.73 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.20 - 2.18 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 2H)。

[0865] 實例371：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈

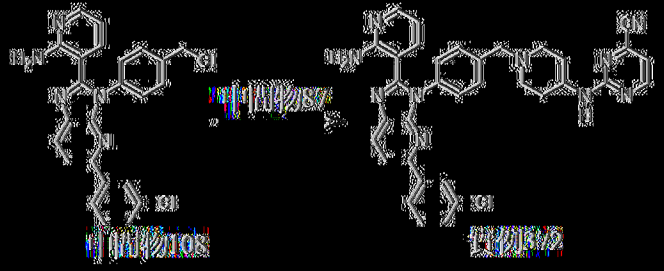


實例371

向3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物43，200 mg HCl鹽，414 μmol)及中間物87 (131 mg TFA鹽，414 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaI (32 mg，207 μmol)及K_2CO_3 (286 mg，2.07 mmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。過濾反應混合物。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150×25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：59%-89% B，歷經14 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈(實例371，48.1 mg，產率：19%)。MS: m/z = 613.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 4H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 8.0, 4.8Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 12.8 Hz,

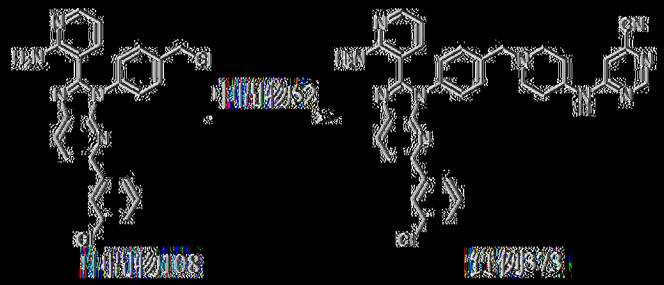
2H), 3.86 (s, 2H), 3.18 – 3.11 (m, 2H), 2.79 – 2.70 (m, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.32 – 1.22 (m, 2H)。

[0866] 實例372：2-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例372。MS: m/z = 613.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 – 8.04 (m, 2H), 8.03 – 7.99 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 – 7.40 (m, 5H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.40 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.43 – 4.36 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.18 – 3.10 (m, 2H), 2.78 – 2.72 (m, 1H), 1.93 – 1.89 (m, 2H), 1.32 – 1.24 (m, 2H)。

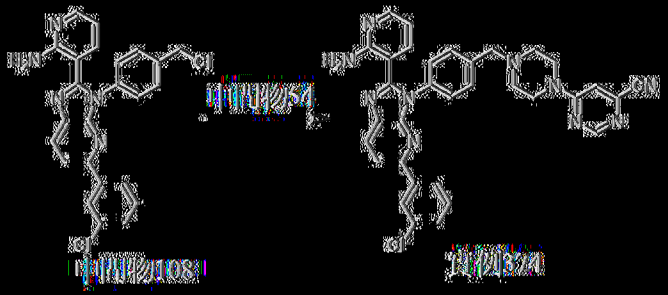
[0867] 實例373：6-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例373。MS: m/z = 613.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 5H), 7.52 – 7.44 (m, 6H), 7.17 (dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H),

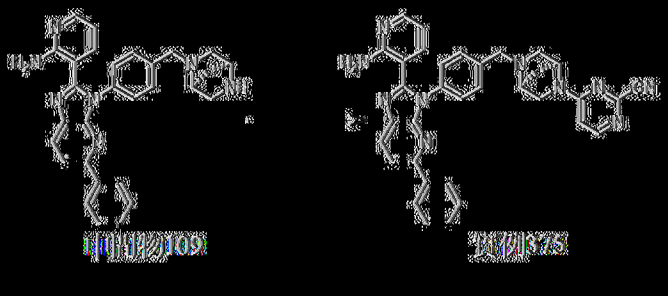
7.04 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.38 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.00 – 3.76 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 2H), 2.16 – 2.09 (m, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H)。

[0868] 實例374：6-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)菸鹼腈



以類似於實例261之方式製備實例374。MS: m/z = 599.4 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 – 8.04 (m, 2H), 8.03 – 7.99 (m, 2H), 7.58 – 7.56 (m, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.46 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.36 – 3.34 (m, 2H), 3.32 – 3.29 (m, 2H)。

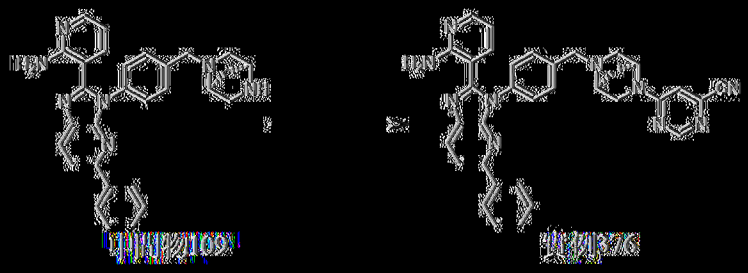
[0869] 實例375：4-((1*S*,4*S*)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)菸鹼腈



以類似於實例225之方式製備實例375。MS: m/z = 577.3 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 – 8.18

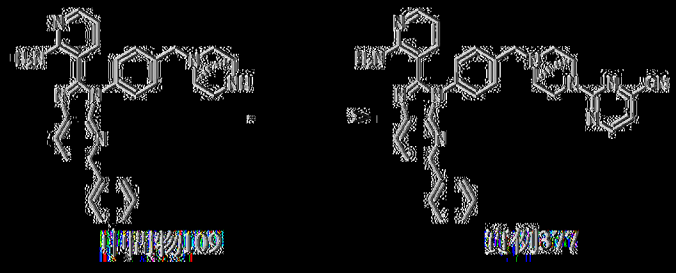
(m, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 4H), 7.52 – 7.39 (m, 7H), 7.16 (dd, *J* = 7.6,1.6 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.42 – 6.35 (m, 1H), 6.99 – 6.67 (m, 1H),), 4.94 – 4.65 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.71 – 3.53 (m, 2H), 3.44 – 3.38 (m, 2H), 3.00 – 2.89 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 1H)。

|0870| 實例376：6-((1S,4S)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例376。MS: m/z = 577.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.52 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 4H), 7.53 – 7.37 (m, 8H), 7.17 – 7.15 (m, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.00 – 4.67 (m, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 2H), 3.72 – 3.57 (m, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 2.96 – 2.89 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H)。

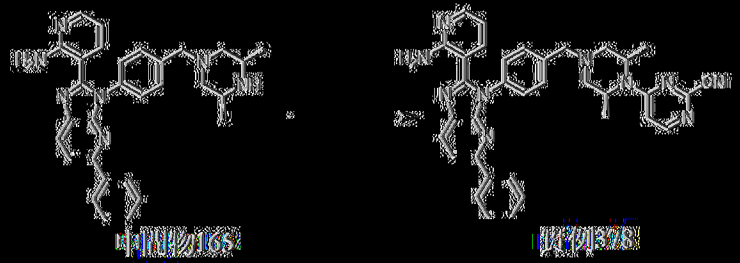
|0871| 實例377：2-((1S,4S)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-4-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例377。MS: m/z = 577.3 [M + H]+.

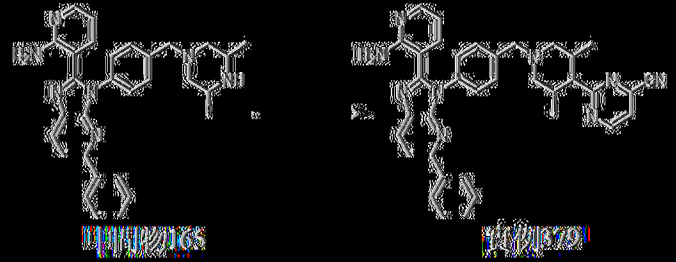
^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.61 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 4H), 7.52 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 3H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.39 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 4.84 – 4.70 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.70 – 3.64 (m, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 2.98 – 2.93 (m, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 2H), 2.00 – 1.96 (m, 1H), 1.85 – 1.81 (m, 1H)。

|0872| 實例378：4-((2S,6R)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-2-甲腈



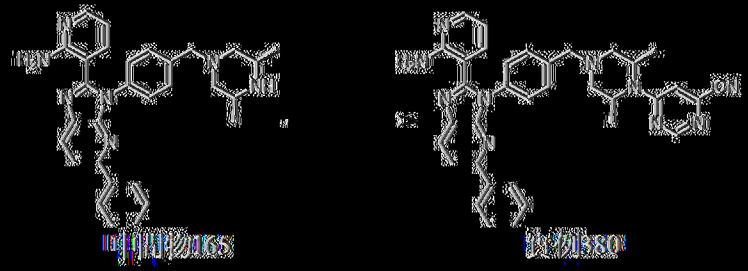
以類似於實例225之方式製備實例378。MS: m/z = 593.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) 8.21 – 8.18 (m, 2H), 8.06 – 8.04 (m, 2H), 8.00 – 7.98 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 4H), 7.39 – 7.37 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.30 – 3.27 (m, 2H), 2.89 – 2.87(m, 1H), 2.89 – 2.85 (m, 1H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

|0873| 實例379：2-((2*S*,6*R*)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-甲腈



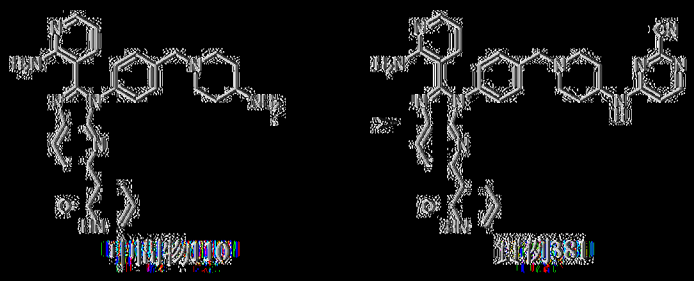
以類似於實例225之方式製備實例379。MS: m/z = 593.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 2H), 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 7.06 (br s, 2H), 6.40 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.59 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.78 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.27 - 2.23 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

[0874] 實例380：6-((2S,6R)-4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-甲腈



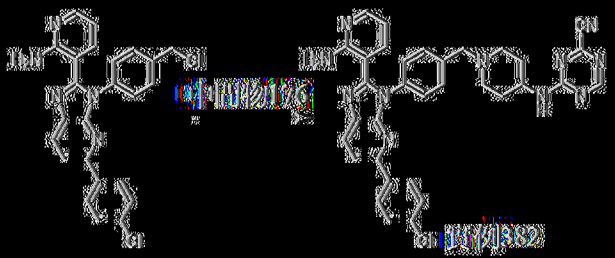
以類似於實例225之方式製備實例380。MS: m/z = 593.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.54 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.41 (m, 4H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.49 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.34 - 3.30 (m, 2H), 2.86 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.33 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

[0875] 實例381：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



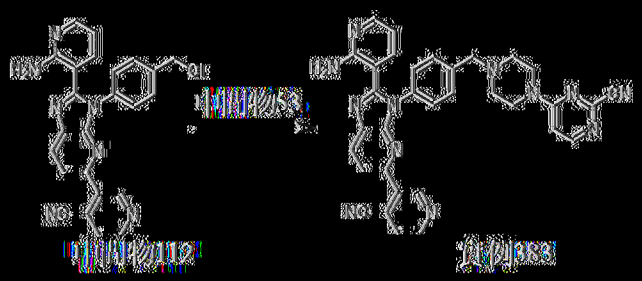
以類似於實例225之方式製備實例381。MS: m/z = 596.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.98 (br s, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 - 7.01 (m, 2H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0Hz, 1H), 6.39 - 6.34 (m, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.86 - 2.80 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 2H)。

[0876] 實例382：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)-1,3,5-三吡啶-2-甲腈



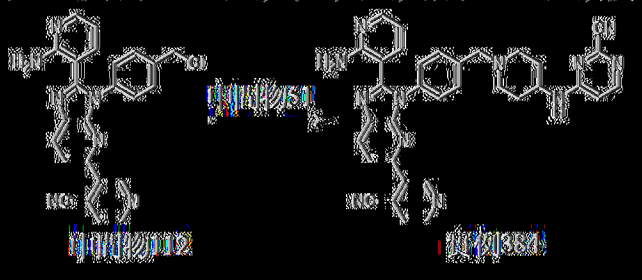
以類似於實例261之方式製備實例382。MS: m/z = 614.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.97 - 8.90 (m, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 - 7.97 (m, 4H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 4H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.36 - 6.35 (m, 1H), 3.84 - 3.69 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.64 - 1.50 (m, 2H)。

[0877] 實例383：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈



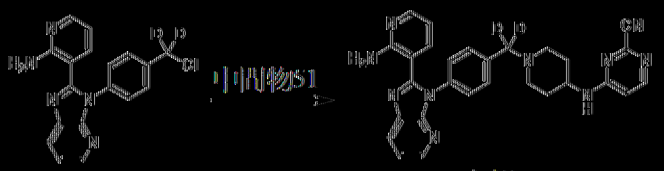
以類似於實例261之方式製備實例383。MS: m/z = 591.4 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ 9.20 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 3H), 7.51 – 7.45 (m, 4H), 7.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.40 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.76 – 3.63 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 4H)。

[0878] 實例384：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例384。MS: m/z = 605.4 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ 9.25 – 9.24 (m, 1H), 8.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 3H), 7.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 4H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.67 – 6.66 (m, 1H), 6.44 – 6.38 (m, 1H), 4.06 – 3.69 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.82 – 2.80 (m, 2H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.52 – 1.42 (m, 2H)。

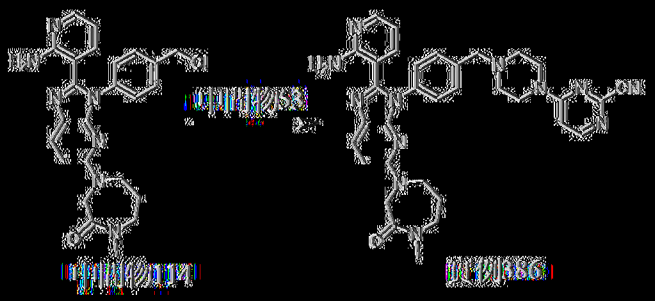
[0879] 實例385：4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



中間物177　　實例385

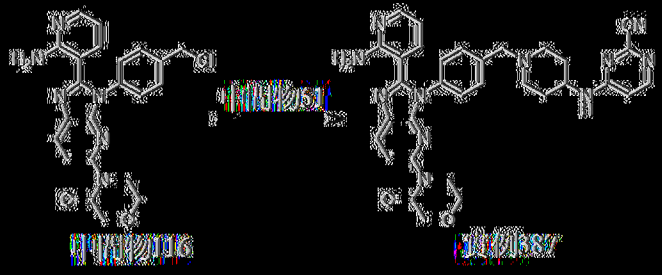
以類似於實例261之方式製備實例385。MS: m/z = 505.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 – 8.03 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.74 (m, 1H), 2.85 – 2.78 (m, 2H), 2.20 – 2.09 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 2H)

[0880] 實例386：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-3-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲腈



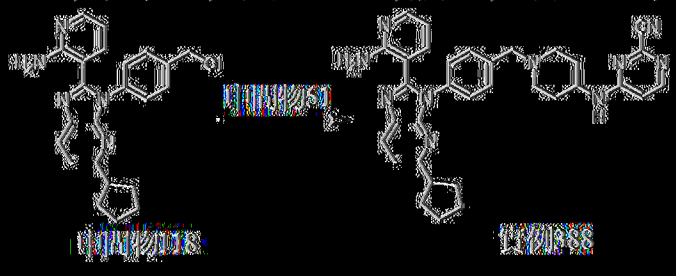
以類似於實例341之方式製備實例386。MS: m/z = 615.3 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.05 – 6.92 (m, 3H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.83 – 3.77 (m, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.48 – 3.43 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.46 – 2.44 (m, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 2H)。

[0881] 實例387：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-側氧基N-嗎啉基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例387。MS: m/z = 602.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.98 – 3.92 (m, 2H), 3.86 – 3.83 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.18 – 3.13 (m, 1H), 2.82 – 2.79 (m, 2H), 2.16 – 2.11 (m, 2H), 1.92 – 1.84 (m, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 2H)。

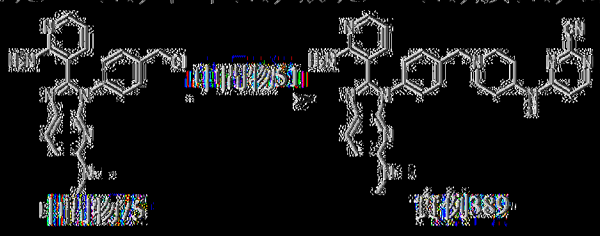
[0882] 實例388：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-環戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例388。MS: m/z = 571.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 – 8.03 (m, 3H), 7.97 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (br s, 2H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.57 (s,

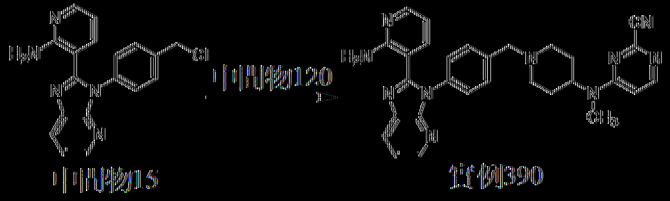
2H), 3.22 – 3.18 (m, 1H), 2.85 – 2.76 (m, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 2.00 – 1.95 (m, 2H), 1.90 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.68 (m, 4H), 1.62 – 1.57 (m, 2H), 1.52 – 1.43 (m, 2H)。

[0883] 實例389：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(二甲胺基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例389。MS: m/z = 546.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.06 – 7.95 (m, 1H), 7.92 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.63 – 6.56 (m, 1H), 6.44 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.09 – 3.79 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.96 – 2.93 (m, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 1.98 – 1.04 (m, 2H), 1.55 – 1.64 (m, 2H)。

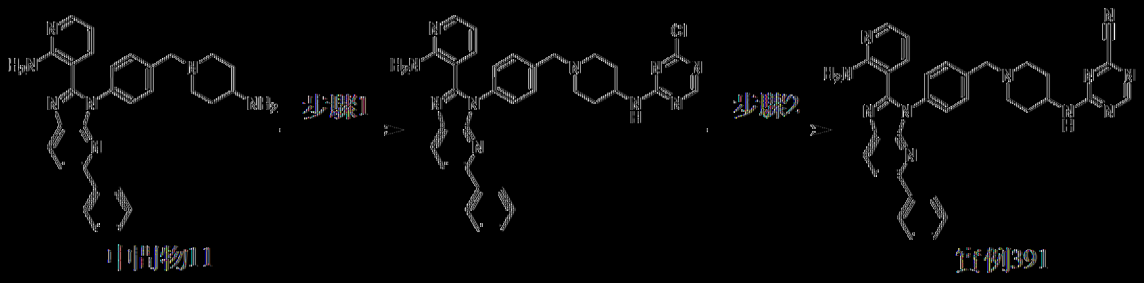
[0884] 實例390：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例390。MS: m/z = 517.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.33 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 – 6.84 (m, 3H), 6.38 (dd, *J* = 7.2, 4.8

Hz, 1H), 4.91 – 4.34 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.99 – 2.84 (m, 5H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 2H)。

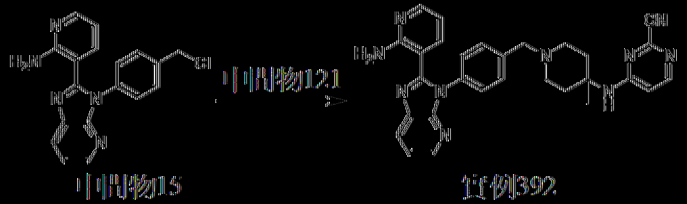
[0885] 實例391：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)-1,3,5-三吖-2-甲腈



中間物11　　實例391

以類似於實例223之方式製備實例391。MS: m/z = 580.2 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，乙腈-d_3) δ 8.61 – 8.47 (m, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 3H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 7H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.94 – 6.74 (m, 1H), 6.57 (br s, 2H), 6.42 – 6.33 (m, 1H), 3.96 – 3.78 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 2H), 2.25 – 2.18 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.34 – 1.21 (m, 2H)。

[0886] 實例392：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-4-甲基哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

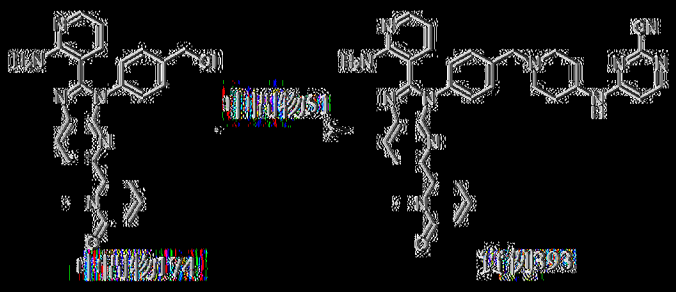


中間物15　　實例392

以類似於實例261之方式製備實例392。MS: m/z = 517.2 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.33 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.00 – 7.97 (m, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.08 – 6.93 (m, 2H), 6.81 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, J =

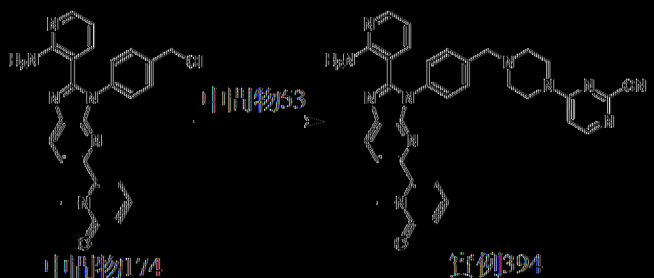
8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.57 – 3.48 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.33 – 2.17 (m, 4H), 1.73 – 1.62 (m, 2H), 1.40 (s, 3H)。

[0887] 實例393：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



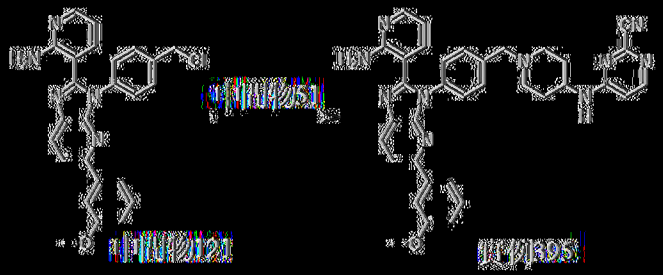
以類似於實例261之方式製備實例393。MS: m/z = 610.5 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 8.01 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 5H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 2H), 1.89 – 1.85 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 2H)。

[0888] 實例394：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈



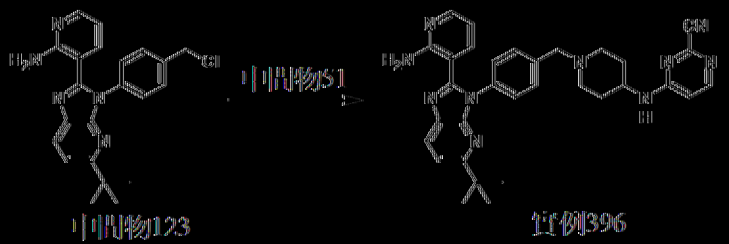
以類似於實例261之方式製備實例394。MS: m/z = 596.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.31 – 8.24 (m, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 5H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.75 – 3.64 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.48 – 2.44 (m, 4H)。

[0889] 實例395：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲氧基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸啶-2-甲腈



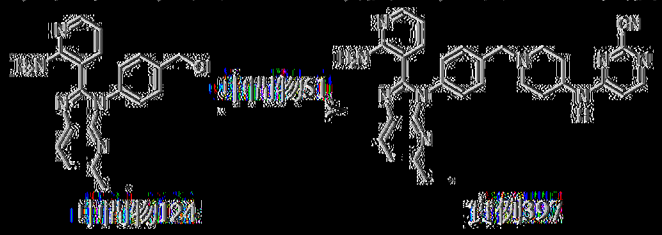
以類似於實例261之方式製備實例395。MS: m/z = 609.5 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 – 8.02 (m, 2H), 8.02 – 7.98 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 4H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.30 – 3.29 (m, 2H), 2.86 – 2.79 (m, 2H), 2.19 – 2.11 (m, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 2H)。

[0890] 實例396：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三級丁基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸啶-2-甲腈



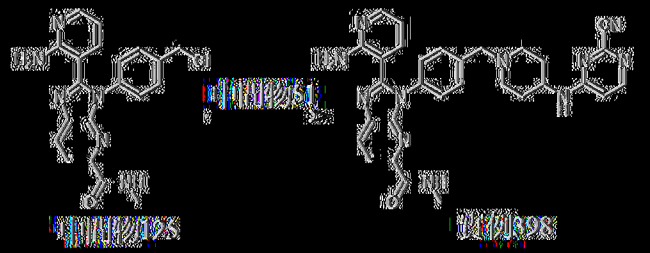
以類似於實例261之方式製備實例396。MS: m/z = 559.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，乙腈-d_3) δ 8.17 – 7.87 (m, 3H), 7.49 – 7.43 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H) 6.63 – 6.54 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 6.33 – 6.20 (m, 1H), 4.06 – 3.76 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 2H), 2.31 – 2.27 (m, 2H), 2.02 – 1.97 (m, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)。

[0891] 實例397：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-乙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



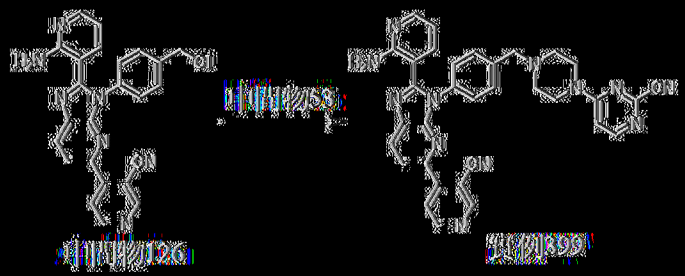
以類似於實例261之方式製備實例397。MS: m/z = 531.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.12 – 8.01 (m, 3H), 7.97 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 3.89 – 7.73 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.84 – 2.76 (m, 4H), 2.18 – 2.12 (m, 2H), 1.95 – 1.81(m, 2H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

[0892] 實例398：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-*N*-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺



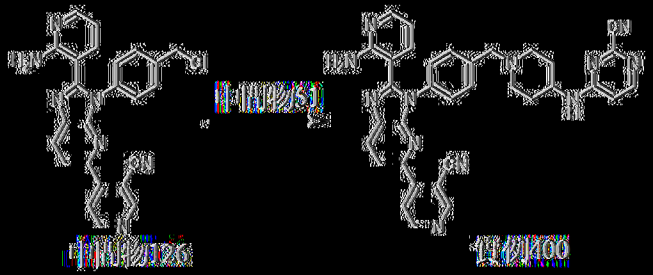
以類似於實例261之方式製備實例398。MS: m/z = 560.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.13 (m, 1H), 8.12 – 8.02 (m, 3H), 8.00 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 4H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.98 – 3.69 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.89 – 2.78 (m, 5H), 2.18 – 2.12 (m, 2H), 1.97 – 1.81 (m, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 2H)。

[0893] 實例399：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲腈



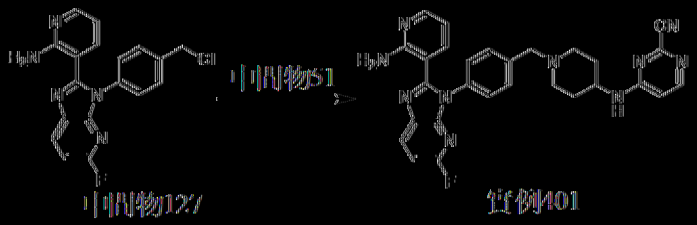
以類似於實例261之方式製備實例399。MS: m/z = 591.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 3H), 7.51 – 7.45 (m, 4H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 6H), 2.48 – 2.45 (m, 4H)。

[0894] 實例400：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



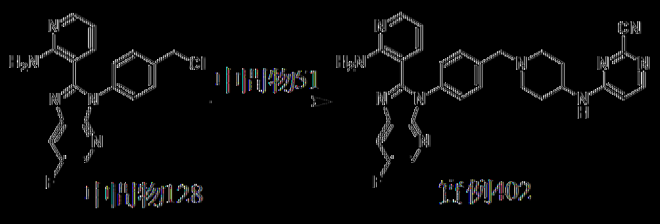
以類似於實例261之方式製備實例400。MS: m/z = 605.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 – 7.96 (m, 5H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.22 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.91 – 3.69 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.87 – 2.75 (m, 2H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 1.93 – 1.79 (m, 2H), 1.55 – 1.41 (m, 2H)。

[0895] 實例401：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈-2-甲腈



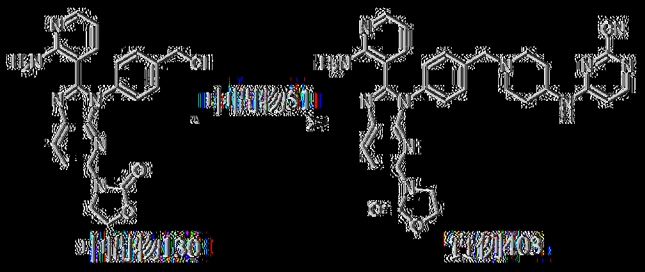
以類似於實例261之方式製備實例401。MS: m/z = 521.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.41 – 8.35 (m, 1H), 8.12 – 8.01 (m, 2H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.37 (m, 2H), 7.17 – 7.14 (m, 2H), 6.91 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.14 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.53 – 1.44 (m, 2H), ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 14.090。

[0896] 實例402：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氟-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈-2-甲腈



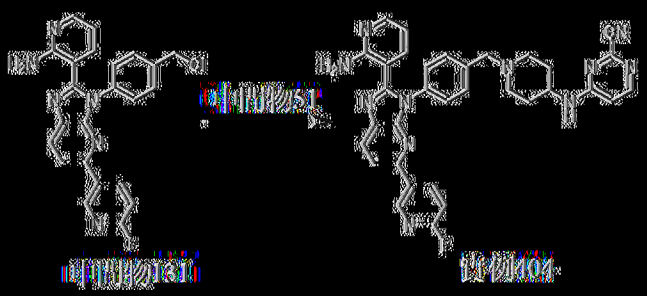
以類似於實例261之方式製備實例402。MS: m/z = 521.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，乙腈-d_3) δ 8.26 (s, 1H), 8.21 – 7.95 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.75 – 6.49 (m, 3H), 6.37 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.02 – 3.83 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.88 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.26 – 2.21 (m, 2H), 2.17 – 2.13 (m, 2H), 1.60 – 1.49 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz，乙腈-d_3) δ -136.38。

[0897] 實例403：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-側氧基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



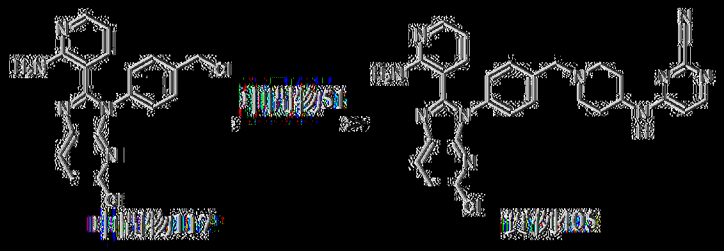
以類似於實例261之方式製備實例403。MS: m/z = 588.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 – 8.02 (m, 3H), 7.98 – 7.91 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.10 – 7.08 (m, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.88 – 3.72 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.82 – 2.79 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.54 – 1.44 (m, 2H)。

[0898] 實例404：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



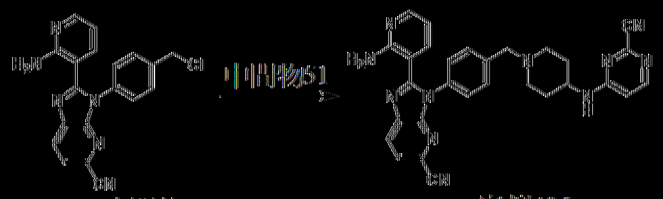
向中間物131 (200 mg，464 μmol)及中間物51 (147 mg，464 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaI (34.8 mg，232 μmol)及K_2CO_3 (321 mg，2.32 mmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。過濾反應混合物。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)－ACN]；梯度：38%-68% B，歷經14 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例404，56 mg，產率：20%)。MS: m/z = 598.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，[D]甲醇-d_6) δ 8.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.61 – 8.53 (m, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 – 8.03 (m, 3H), 8.01 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 4H), 7.30 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，[D]甲醇-d_6) δ -69.579。

[0899] 實例405：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向中間物51 (165 mg，810 μmol)及中間物117 (300 mg，810 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加DIEA (314 mg，2.43 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在25℃下在N_2下攪拌16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (10 mL)淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (5 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(溶離劑1~8% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈淺黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例405，226 mg，產率：52%)。MS: m/z = 537.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 5H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.57 - 1.40 (m, 2H)。

[0900] 實例406：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈

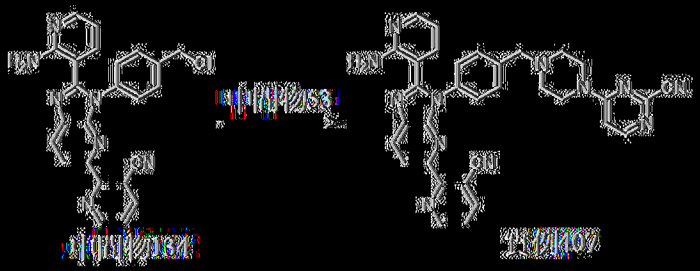


中間物132　　實例406

向中間物132 (235 mg，651 μmol)及中間物51 (207 mg，651 μmol，TFA)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (450 mg，3.26 mmol)及NaI (97.6 mg，65.1 μmol)。在60℃下攪拌混合物1 h。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm*10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；梯度：25%-55% B，歷經14 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之

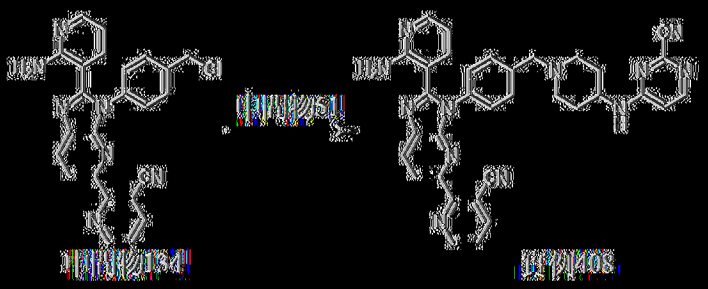
2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈(實例406，36.2 mg，產率：11%)。MS: m/z = 528.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 - 7.97 (m, 4H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.43 - 6.33 (m, 1H), 3.92 - 3.69 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 2H)。

|0901| 實例407：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啉-1-基)嘧啶-2-甲腈



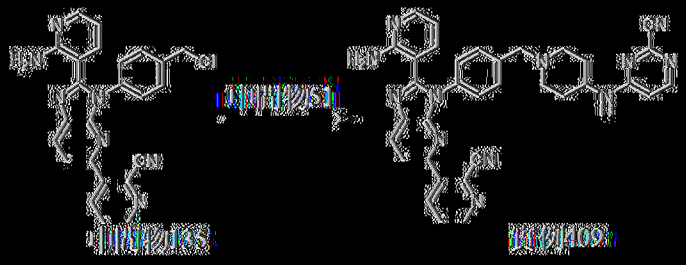
以類似於實例261之方式製備實例407。MS: m/z = 591.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.93 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.46 - 8.35 (m, 2H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 8.02 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.66 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.31 - 3.29 (m, 2H), 2.53 - 2.51 (m, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 2H)。

|0902| 實例408：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氰基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



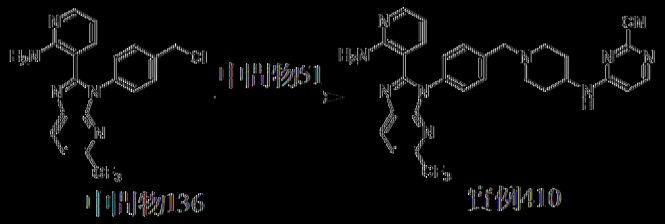
向中間物134 (140 mg，320 μmol)及中間物51 (65.0 mg TFA鹽，320 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (221 mg，1.60 mmol)及NaI (14.4 mg，95.9 μmol)。在50℃下攪拌混合物0.5 h。過濾混合物，且濃縮濾液，得到粗產物。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm*10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)－ACN]；梯度：28%-58% B，歷經14 min)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例408，24.1 mg，產率：12%)。MS: m/z = 605.4 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.93 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 3H), 7.63 (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.72 - 6.60 (m, 1H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.68 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 2H)。

[0903] 實例409：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



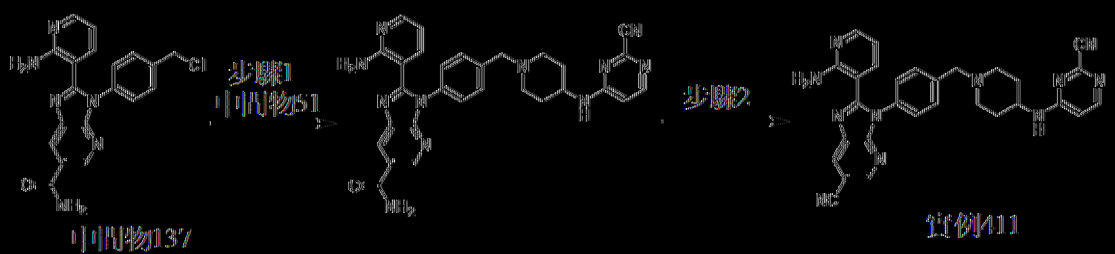
以類似於實例261之方式製備實例409。MS: m/z = 605.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 – 7.99 (m, 3H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 4H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.71 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.86 – 2.73 (m, 2H), 2.22 – 2.05 (m, 2H), 1.93 – 1.76 (m, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 2H)。

[0904] 實例410：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例410。MS: m/z = 571.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 – 7.97 (m, 3H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 4H), 7.21 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.96 – 3.65 (m, J = 5.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.88 – 2.76 (m, 2H), 2.23 – 2.09 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.57 – 1.42 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -64.17。

[0905] 實例411：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈



步驟1：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲醯胺

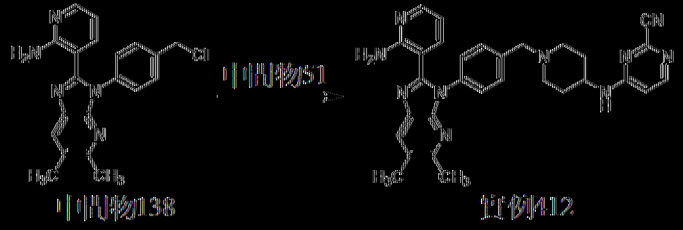
向中間物13' (270 mg，713 μmol)及中間物51 (145 mg，713 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (493 mg，3.56 mmol)及NaI (10.7 mg，71.3 μmol)。在60℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲醯胺(230 mg，產率：38%)。MS: m/z = 546.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 1H), 8.09 - 8.07 (m, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 4H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.70 - 6.66 (m, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.18 - 2.13 (m, 2H), 1.90 - 1.85 (m, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 2H)。

步驟2：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲腈

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲醯胺(200 mg，367 μmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加伯吉斯試劑(Burgess reagent) (174 mg，

733 μmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在0℃下用$NaHCO_3$ (10 mL)淬滅，且隨後用H_2O (20 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取。將合併之有機相用鹽水(40 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C_{18} 75*30 mm*3 μm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：33%–63% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲腈(實例411，6.1 mg，產率：3.1%)。MS: m/z = 528.4 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，乙腈-d_3) δ 8.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.06–8.04 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19–7.15 (m, 1H), 6.59–6.57 (m, 2H), 6.37 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.29–6.22 (m, 1H), 4.01–3.76 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.93–2.78 (m, 2H), 2.26–2.19 (m, 2H), 2.00–1.96 (m, 2H), 1.60–1.46 (m, 2H)。

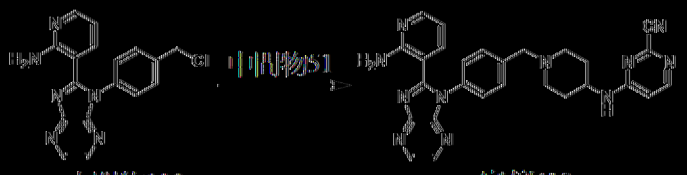
[0906] 實例412：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例412。MS: m/z = 531.4 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.12–8.03 (m, 2H), 7.97–7.94 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07–7.02 (m, 3H), 6.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.90–3.72 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.86–2.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.18

- 2.11 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H)。

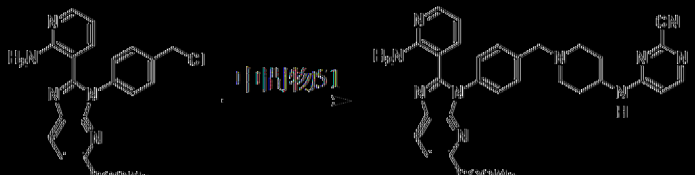
[0907] 實例413：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啉-1-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈-2-甲腈



中間物139　　實例413

以類似於實例261之方式製備實例413。MS: m/z = 504.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.14 - 8.00 (m, 3H), 7.49 - 7.40 (m, 4H), 7.27 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.66 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.85 - 2.70 (m, 2H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 2H)。

[0908] 實例414：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯

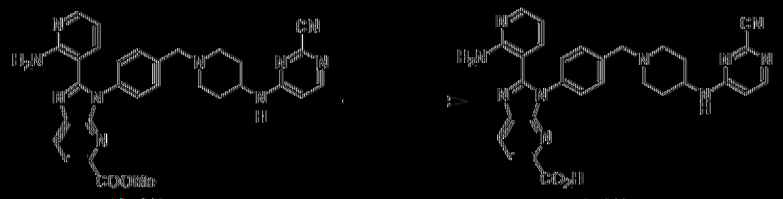


中間物140　　實例414

以類似於實例261之方式製備實例414。MS: m/z = 561.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 4H), 7.50 - 7.40 (m, 4H), 7.17 (dd, *J* = 7.6 2.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H)。

[0909] 實例415：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-

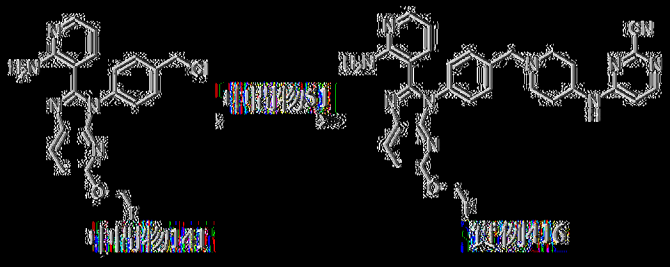
基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸



實例414　　實例415

向實例414 (200 mg，357 μmol)於THF (2 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加LiOH·H_2O (15 mg，357 μmol)。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm*10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；梯度：11%-41% B，歷經10 min)純化之後，獲得呈黃色固態狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸(實例415，120 mg，產率：44%)。MS: m/z = 547.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 3H), 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.98 - 6.81 (m, 2H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.48 - 4.25 (m, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.60 - 3.35 (m, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.18 - 1.99 (m, 2H)。

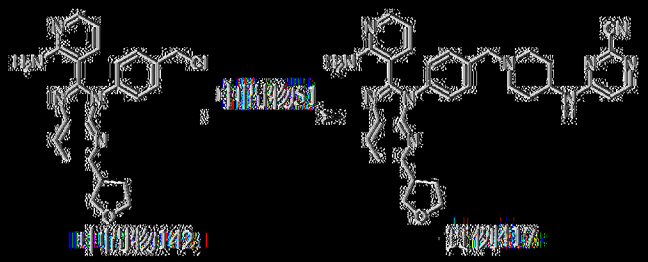
[0910] 實例416：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例416。MS: m/z = 551.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 2H), 7.97 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d,

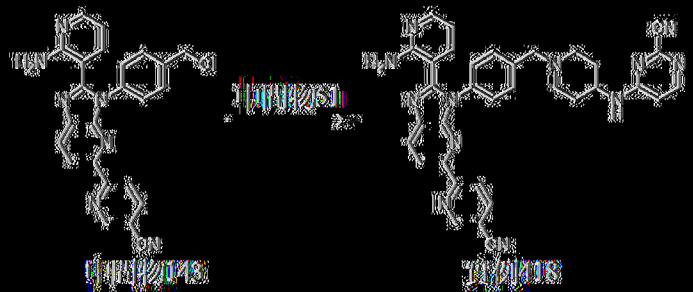
J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.10 – 5.92 (m, 2H), 3.88 – 3.73 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.59 – 1.38 (m, 2H), ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-*d*$_6$) δ -153.916。

[0911] 實例417：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫呋喃-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



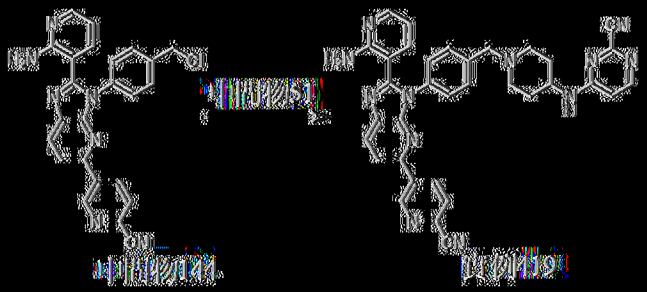
以類似於實例261之方式製備實例417。MS: m/z = 573.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-*d*$_6$) δ 8.18 – 8.02 (m, 3H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 3H), 7.11 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 1H), 3.84 – 3.68 (m, 3H), 3.65 – 3.55 (m, 3H), 2.86 – 2.79 (m, 2H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 3H), 1.96 – 1.82 (m, 2H), 1.58 – 1.43 (m, 2H)。

[0912] 實例418：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



以類似於實例261之方式製備實例418。MS: m/z = 605.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s, 1H), 8.59 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.19 – 8.13 (m, 1H), 8.11 – 8.07 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (br s, 2H), 6.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.35 (m, 1H), 4.39 – 3.80 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.23 – 2.88 (m, 2H), 2.51 – 2.30 (m, 2H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 1.37 – 1.27 (m, 2H)。

[0913] 實例419：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈-2-甲腈



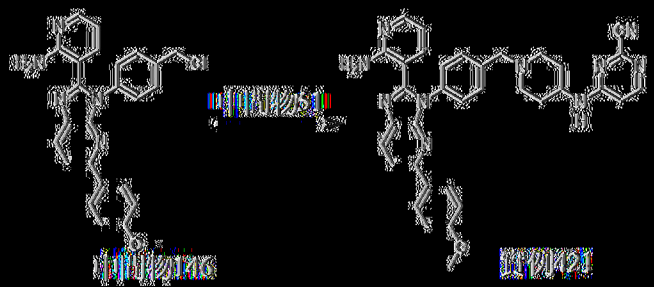
以類似於實例261之方式製備實例419。MS: m/z = 605.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-*d*$_6$) δ 9.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 2H), 8.02 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 4H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.90 – 3.73 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.88 – 2.78 (m, 2H), 2.23 – 2.09 (m, 2H), 1.94 – 1.82 (m, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 2H)。

[0914] 實例420：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氟雜環丁-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈-2-甲腈



向中間物145 (60.5 mg，134 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加DIEA (69.2 mg，536 μmol)及中間物51 (29.9 mg，147 μmol)。在25℃下在N_2下攪拌混合物12 h。在粗品中製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：37%-67% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氧雜環丁-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例420，1.9 mg，產率：2個步驟2.5%)。MS: m/z = 559.1 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.10 – 8.00 (m, 2H), 8.00 – 7.95 (m, 1H), 7.50 – 7.30 (m, 5H), 7.10 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.40 – 6.30 (m, 1H), 4.88 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 2H), 4.78 – 4.70 (m, 2H), 4.55 – 4.40 (m, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.65 – 3.50 (m, 2H), 2.90 – 2.75 (m, 2H), 2.25 – 2.05 (m, 2H), 1.95 – 1.80 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H)。

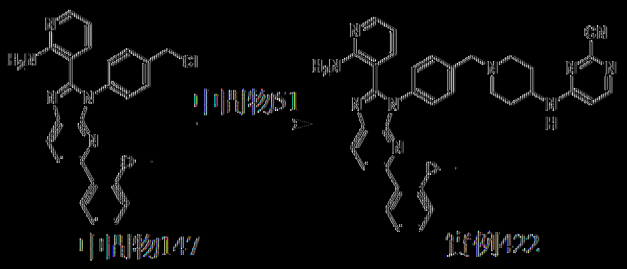
|0915| 實例421：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例341之方式製備實例421。MS: m/z = 609.2 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.0

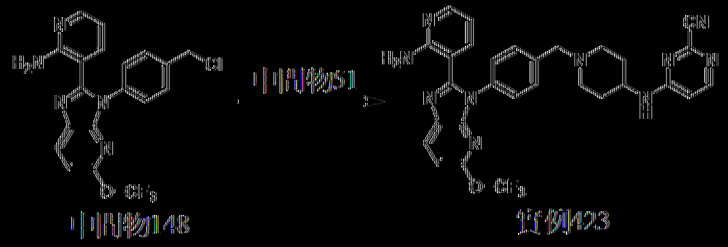
Hz, 2H), 8.03 – 7.90 (m, 3H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 4H), 7.18 – 7.00 (m, 5H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.40 – 6.30 (m, 1H), 4.00 – 3.70 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 2.83 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.30 – 2.10 (m, 2H), 2.00 – 1.80 (m, 2H), 1.60 – 1.40 (m, 2H)。

[0916] 實例422：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例422。MS: m/z = 609.1 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-*d*$_4$) δ 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 – 8.01 (m, 1H), 7.99 – 7.95 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.61 – 6.58 (m, 1H), 6.48 (dd, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 4.06 – 3.94 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 – 3.73 (m, 2H), 3.09 – 3.02 (m, 2H), 2.54 – 2.31 (m, 2H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 2H)。

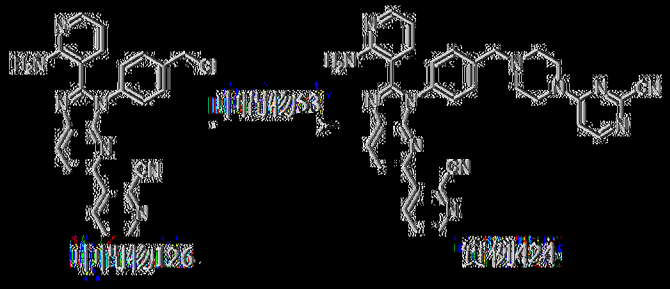
[0917] 實例423：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟甲氧基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例423。MS: m/z = 587.1 [M + H]+.

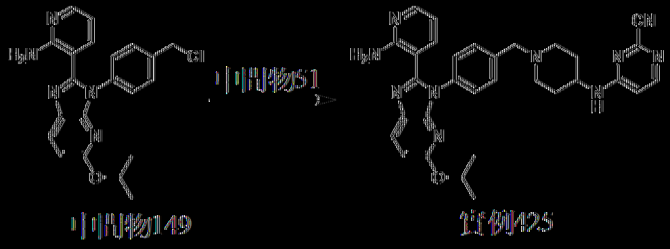
^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12–7.98 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88–3.74 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.83–2.74 (m, 2H), 2.18–2.09 (m, 2H), 1.94–1.82 (m, 2H), 1.56–1.44 (m, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ -55.510。

[0918] 實例424：4-(4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氰基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲腈



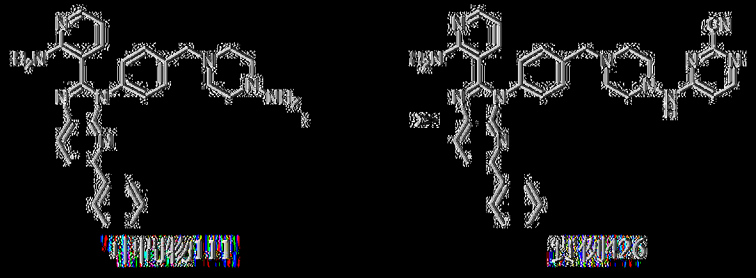
以類似於實例261之方式製備實例424。MS: m/z = 591.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.79 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 4H), 7.21 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.40 (dd, J = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 2.49 – 2.43 (m, 4H)。

[0919] 實例425：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-異丙氧基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



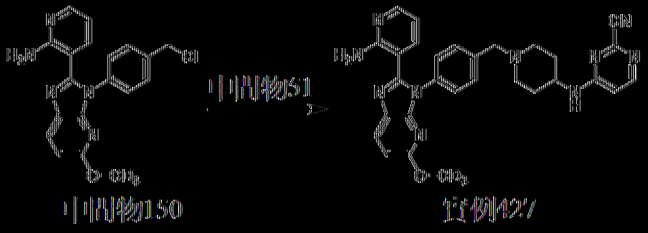
以類似於實例341之方式製備實例425。MS: m/z = 561.1 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.20 – 8.02 (m, 3H), 7.95 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.08 – 4.98 (m, 1H), 3.93 – 3.72 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.85 – 2.74 (m, 2H), 2.22 – 2.07 (m, 2H), 1.96 – 1.78 (m, 2H), 1.56 – 1.41 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

[0920] 實例426：4-((4-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-1-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例225之方式製備實例426。MS: m/z = 580.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.32 – 8.22 (m, 2H), 8.06 – 7.95 (m, 4H), 7.52 – 7.42 (m, 6H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 7.01 – 6.97 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.32 – 3.31 (m, 2H), 2.98 – 2.66 (m, 6H)。

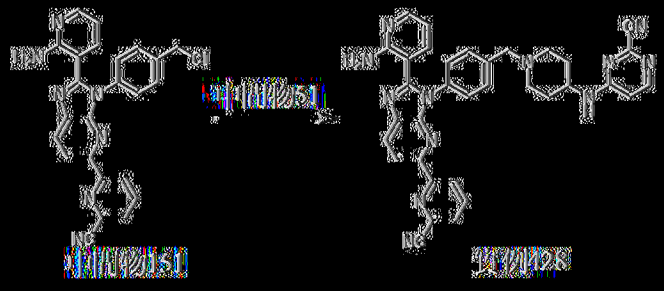
[0921] 實例427：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲氧基-d3)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例427。MS: m/z = 536.1 [M + H]+.

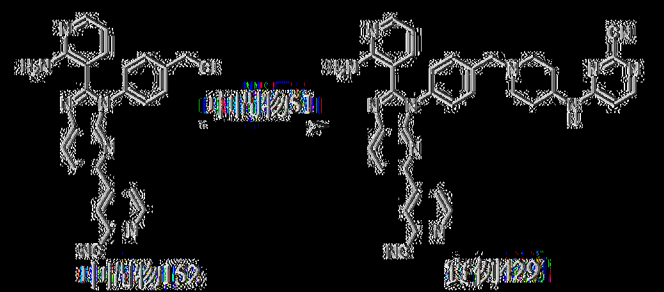
^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.13 – 8.04 (m, 3H), 7.95 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.81 – 3.79 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.84 – 2.71 (m, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 2H), 1.92 – 1.84 (m, 2H), 1.52 – 1.43 (m, 2H)。

[0922] 實例428：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-氟基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



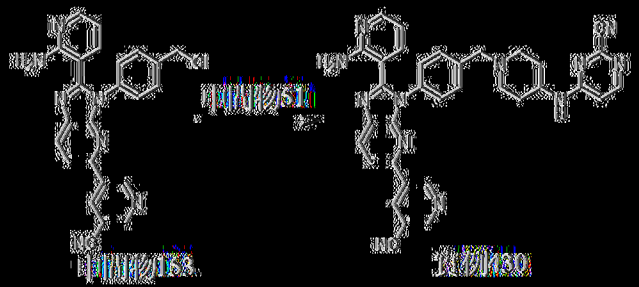
以類似於實例341之方式製備實例428。MS: m/z = 605.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.48 – 8.40 (m, 2H), 8.38 – 8.33 (m, 1H), 8.26 – 7.97 (m, 5H), 7.56 – 7.43 (m, 4H), 7.18 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.91 – 3.73 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.56 – 1.39 (m, 2H)。

[0923] 實例429：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



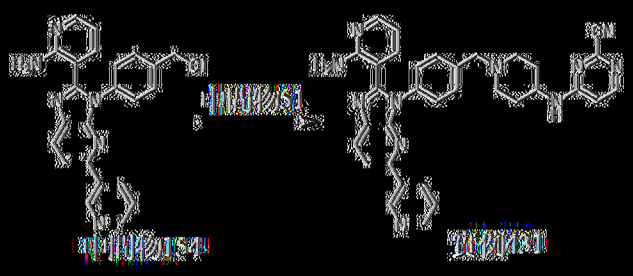
以類似於實例261之方式製備實例429。MS: m/z = 605.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) 8.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 8.02 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 4H), 7.18 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 2H)。

[0924] 實例430：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氟吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



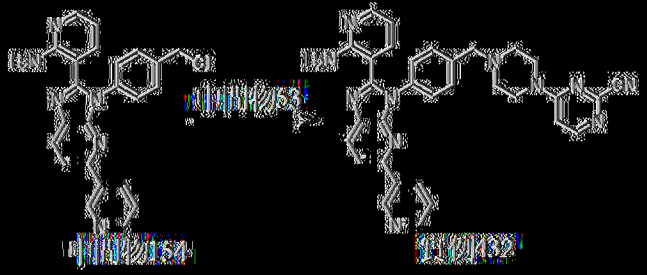
以類似於實例261之方式製備實例430。MS: m/z = 605.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 3H), 7.54 - 7.45 (m, 4H), 7.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.82 - 3.81 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.61 - 1.43(m, 2H)。

[0925] 實例431：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



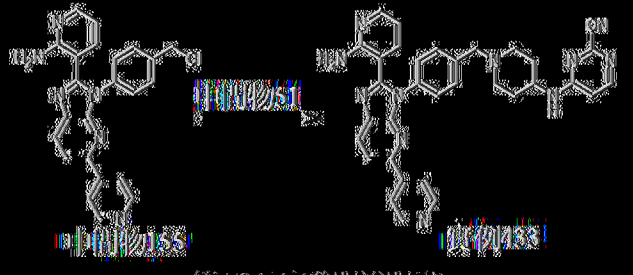
以類似於實例341之方式製備實例431。MS: m/z = 580.3 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.70 – 8.50 (m, 1H), 8.40 – 8.25 (m, 2H), 8.20 – 7.90 (m, 4H), 7.60–7.40 (m, 5H), 7.30 – 7.10 (m, 1H), 7.10–6.90 (m, 1H), 6.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.81 – 3.80 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.83 – 2.81 (m, 2H), 2.25 – 2.05 (m, 2H), 1.95–1.70 (m, 2H), 1.60–1.40 (m, 2H)。

[0926] 實例432：4-(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)嘧啶-2-甲腈



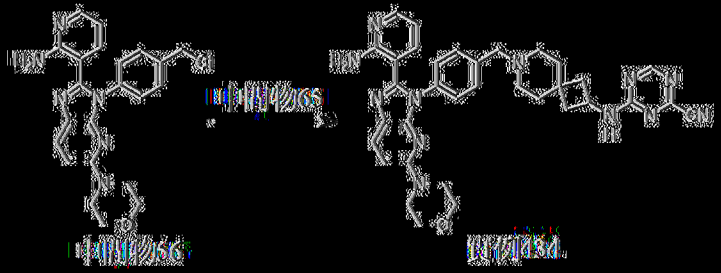
以類似於實例341之方式製備實例432。MS: m/z = 566.3 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.40 – 8.20 (m, 3H), 8.10 – 7.90 (m, 2H), 7.60–7.40 (m, 5H), 7.25 – 7.00 (m, 4H), 6.50–6.30 (m, 1H), 4.00–3.50 (m, 8H), 3.30–3.10 (m, 2H)。

[0927] 實例433：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



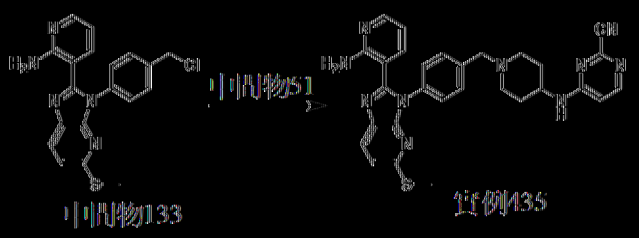
以類似於實例341之方式製備實例433。MS: m/z = 580.4 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) 8.68 – 8.64 (m, 2H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 2H), 8.03 – 7.99 (m, 3H), 7.52 – 7.45 (m, 4H), 7.18 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.90 – 3.73 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.84 – 2.82 (m, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 1.95 – 1.81 (m, 2H), 1.57 – 1.43 (m, 2H)。

[0928] 實例434：4-((7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-N-嗎啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-7-氮螺[3.5]壬烷-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-甲腈



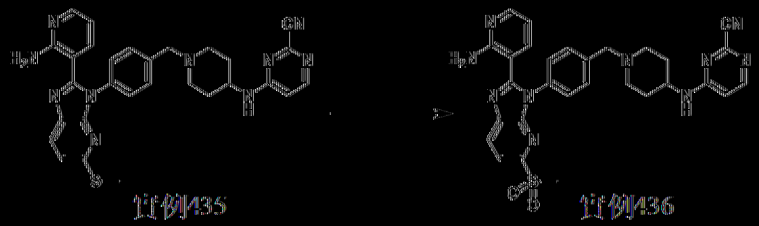
以類似於實例261之方式製備實例434。MS: m/z = 629.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.27 – 9.08 (m, 1H), 8.74 – 8.56 (m, 1H), 8.08 – 7.81 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 – 7.25 (m, 2H), 7.04 (s, 2H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.39 – 4.21 (m, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 4H), 2.37 – 2.14 (m, 6H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.64 – 1.57 (m,2H), 1.56 – 1.49 (m, 2H)。

[0929] 實例435：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲硫基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例435。MS: m/z = 571.0 [M + Na]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 – 8.04 (m, 3H), 7.97 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.0 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.91 – 3.70 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.86 – 2.75 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.54 – 1.40 (m, 2H)。

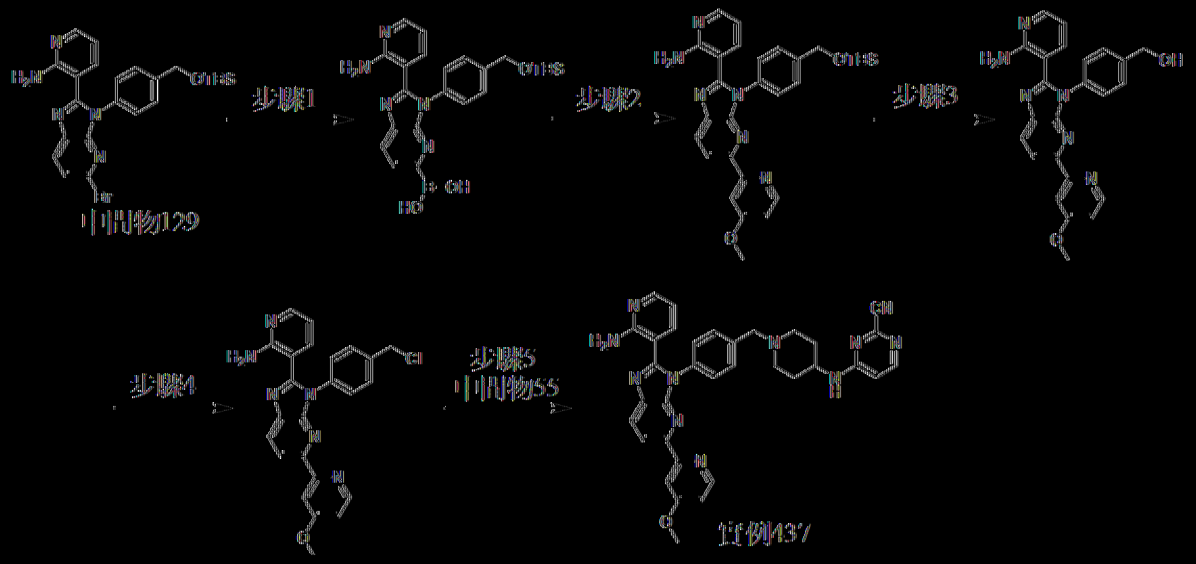
[0930] 實例436：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲基磺醯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向實例435 (50 mg，91.1 μmol)於THF (2 mL)及MeOH (0.5 mL)中之溶液中添加過硫酸氫鉀(280 mg，456 μmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：18%-48% B，歷經14 min)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲基磺醯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例436，9.1 mg，產率：16%)。MS: m/z = 581.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18 – 8.08 (m, 3H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (br

s, 2H), 6.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.99 – 2.89 (m, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 2H), 2.10 – 2.04 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 3H)。

[0931] 實例437：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



步驟1：(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)硼酸

將中間物129 (200 mg，392 μmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (199 mg，784 μmol)、KOAc (115 mg，1.18 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (28.7 mg，39.2 μmol)於1,4-二㗁烷(2 mL)中之混合物脫氣1 h用N_2吹掃三次。在80℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2 h。獲得呈黑色液體狀之(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)硼酸，其不經處理及純化即直接用於下一步驟中。MS: m/z = 476.1 [M + H]+。

步驟2：3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

將(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)硼酸(460 mg，968 μmol)、2-溴-4-甲氧基吡啶(182 mg，968 μmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (70.8 mg，96.8 μmol)及Cs_2CO_3 (946 mg，2.90 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在80℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (10 mL)淬滅，用EtOAc (10 mL)稀釋且用EtOAc (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑10%~40% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黑色固體狀之3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(250 mg，產率：兩個步驟56%)。MS: m/z = 539.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.54 - 8.46 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 6.71 (br s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

向3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(250 mg，464 μmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加TBAF (364 mg，1.39 mmol，1 M於THF中)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物在25℃下用H_2O (5 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (15 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水

(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在25℃下用EtOAc:石油醚=1:10濕磨混合物10 min。獲得呈黑色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(160 mg，產率：81%)。MS: m/z = 425.5 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 4H), 7.25 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.43 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)。

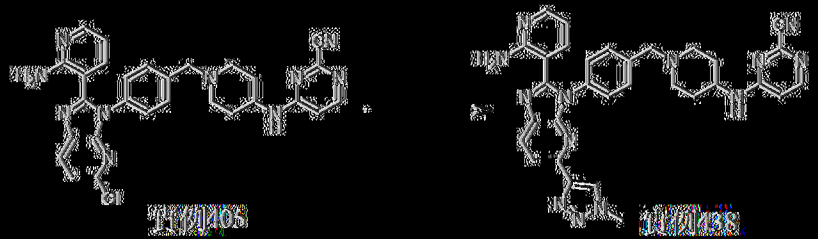
步驟4：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(160 mg，377 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (135 mg，1.13 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.4 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(180 mg，HCl鹽)。MS: m/z = 443.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.58 - 8.55 (m, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.26 (s, 3H)。

步驟5：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

向3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(180 mg，376 μmol，HCl鹽)及中間物55 (119 mg，376 μmol，TFA鹽)於DMF (4 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (259 mg，1.88 mmol)及NaI (56.3 mg，376 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (5 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在矽膠急驟層析(溶離劑1%~7% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例437，93.9 mg，產率：兩個步驟40%)。MS: m/z = 610.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 – 7.98 (m, 3H), 7.74 – 7.71 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 4H), 7.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 3H), 6.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 2H)。

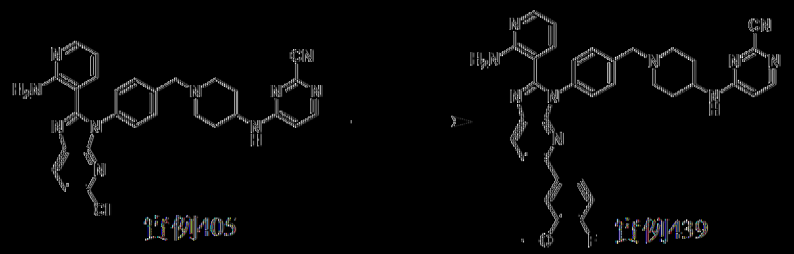
[0932] 實例438：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



在25℃下，向4-溴-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑(400 mg，2.5 mmol)及4-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶-2-甲腈(272 mg，1.18 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (101 mg，123 μmol)及KOAc (1.05 g，3.22 mmol)。將混合物脫氣，用N_2吹掃三次，且在100℃下攪拌12 h。隨後在25℃下，將4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(200 mg，372 mmol)、Cs_2CO_3 (360 mg，1.1 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg，37 μmol)添加至上述混合物中。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在100℃下攪拌12 h。混合物用H_2O (50 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~7% $MeOH/CH_2Cl_2$)純化之後，獲得呈灰白色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例438，18.7 mg，產率：兩個步驟8%)。MS: m/z = 584.2 $[M + 1]^+$. ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 1.93 - 1.89 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 2H)。

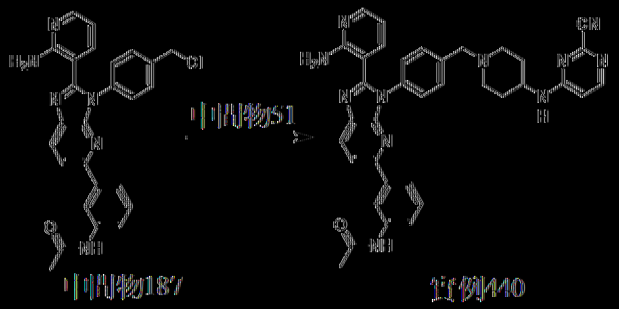
【0933】 實例439：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



實例405 實例439

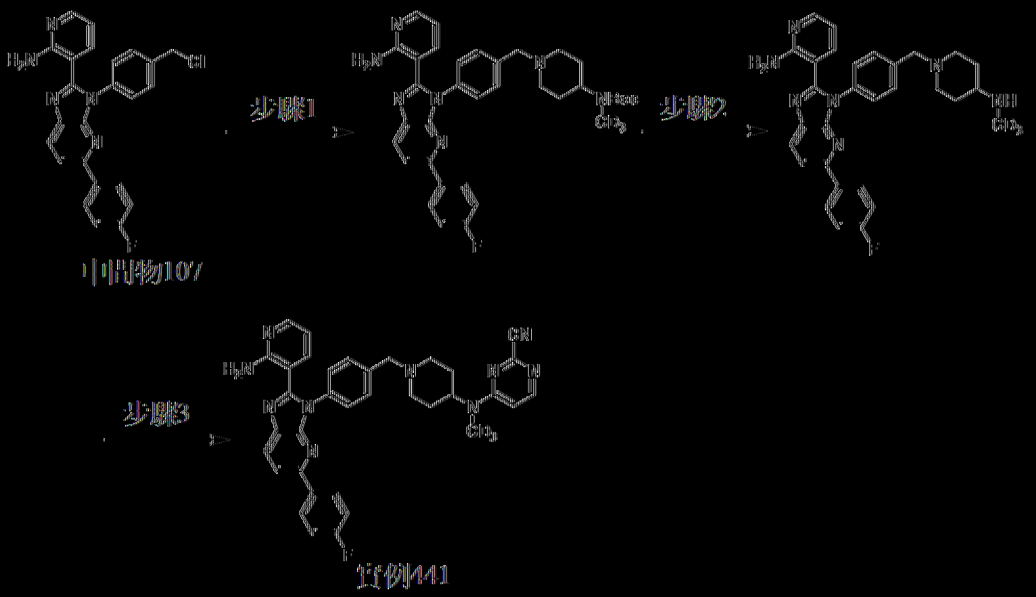
在25℃下，向實例405 (200 mg，372 μmol)及(4-氟-3-甲氧基-苯基)硼酸(69.6 mg，410 μmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (364 mg，1.12 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (43.1 mg，37.2 μmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且在100℃下攪拌2 h。反應混合物用水(20 mL)淬滅且用EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：C18 150×30 mm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：5%-84% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例439，130 mg，產率：56%)。MS: m/z = 627.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.14 – 7.96 (m, 4 H), 7.81 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.68 – 7.59 (m, 1 H), 7.52 – 7.42 (m, 4 H), 7.29 (dd, *J* = 11.2, 8.8 Hz, 1 H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.06 (s, 2 H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.86 – 3.74 (m, 1 H), 3.59 (s, 2 H), 2.88 – 2.77 (m, 2 H), 2.21 – 2.09 (m, 2 H), 1.96 – 1.81 (m, 2 H), 1.58 – 1.40 (m, 2 H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -135.378。

[0934] 實例440：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)乙醯胺



以類似於實例261之方式製備實例440。MS: m/z = 636.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 – 8.01 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 4H), 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.95 – 3.68 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 2.19 – 2.11 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.95 – 1.75 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H)。

[0935] 實例441：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基)菸鹼-2-甲腈



步驟1：(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]

吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基甲酸三級丁酯

在25℃下，向中間物107 (100 mg，232 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加(甲基-d3)(哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(詳細程序參見中間物41，60 mg，279 μmol)、NaI (35 mg，233 μmol)及K_2CO_3 (129 mg，930 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中。用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾。在藉由矽膠急驟層析(MeOH/CH_2Cl_2=0%至3%)純化之後，獲得呈黃色固體狀之(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基甲酸三級丁酯(130 mg，產率：71%)。MS: m/z = 611.1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 8.01 - 7.96 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.15 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.67 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.40 (s, 9H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -113.59 (s, 1F)。

步驟2：3-(5-(4-氟苯基)-3-(4-((4-((甲基-d3)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

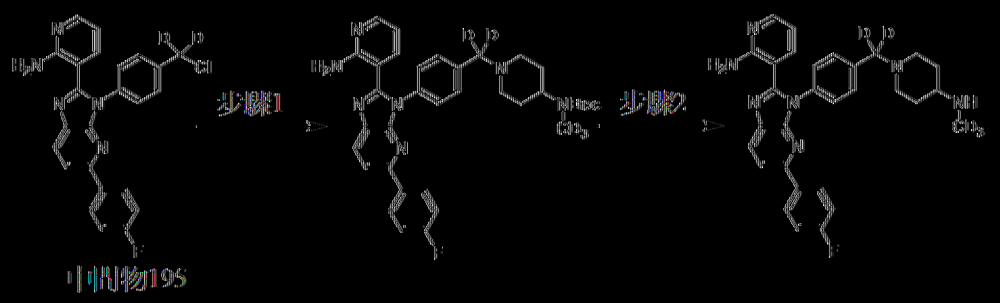
在25℃下，向(1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基甲酸三級丁酯(130 mg，213 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加TFA (121 mg，1.1 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物1 h。在減壓下濃縮反應混合物。3-(5-(4-氟苯基)-3-(4-((4-((甲基-d3)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并

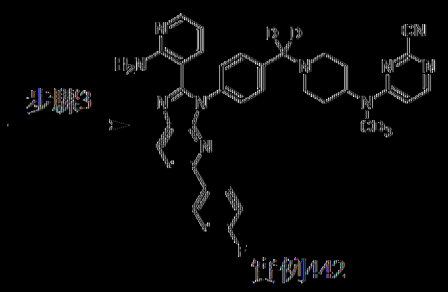
[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(100 mg)不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 511.2 $[M + H]^+$。

步驟3：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基)嘧啶-2-甲腈

在25℃下，向3-(5-(4-氟苯基)-3-(4-((4-((甲基-d3)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(100 mg，196 μmol)及4-氯嘧啶-2-甲腈(33 mg，235 μmol)於NMP (3 mL)中之溶液中添加DIEA (76 mg，588 μmol)。在130℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中且用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~5% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例441，21.6 mg，產率：兩個步驟17%)。MS: m/z = 614.7 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 2H), 8.01 - 7.97 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 5H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.29 - 3.28 (m, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -113.58。

【0936】 實例442：4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基)嘧啶-2-甲腈





步驟1：(1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基甲酸三級丁酯

在25℃下，向中間物195 (100 mg，232 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加(甲基-d3)(哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(詳細程序參見中間物41，60 mg，279 μmol)、NaI (35 mg，232 μmol)及K_2CO_3 (128 mg，926 μmol)，在50℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中，用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在矽膠急驟層析(溶離劑0~3% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈黃色固體狀之(1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基甲酸三級丁酯(130 mg，產率：70%)。MS: m/z = 613.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 2H), 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.51 – 7.40 (m, 4H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.81 – 3.79 (m, 1H), 2.95 – 2.85 (m, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 2H), 1.39 (s, 9H). ^{19}F NMR (400

MHz，二甲亞碸-d_6) δ -113.59。

步驟2：3-(5-(4-氟苯基)-3-(4-((4-((甲基-d3)胺基)哌啶-1-基)甲基-d2)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

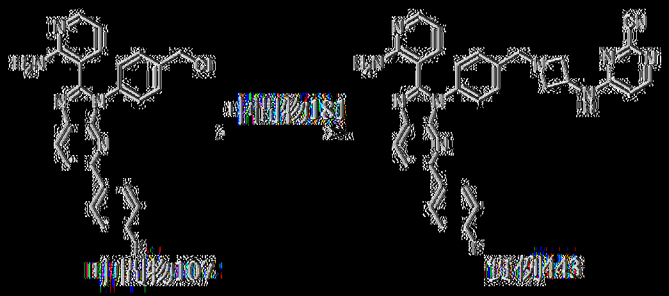
在25℃下，向(1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基甲酸三級丁酯(130 mg，212 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加TFA (121 mg，1.1 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物1 h。在減壓下濃縮反應混合物。粗產物3-(5-(4-氟苯基)-3-(4-((4-((甲基-d3)胺基)哌啶-1-基)甲基-d2)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(105 mg)不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 513.1 $[M + H]^+$。

步驟3：4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基)嘧啶-2-甲腈

在25℃下，向3-(5-(4-氟苯基)-3-(4-((4-((甲基-d3)胺基)哌啶-1-基)甲基-d2)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(100 mg，195 μmol)及4-氯嘧啶-2-甲腈(33 mg，235 μmol)於NMP (3 mL)中之溶液中添加DIEA (76 mg，588 μmol)。在130℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中，用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~5% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例442，20.5 mg，產率：兩個步驟17%)。MS: m/z = 616.5 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.8, 5.6

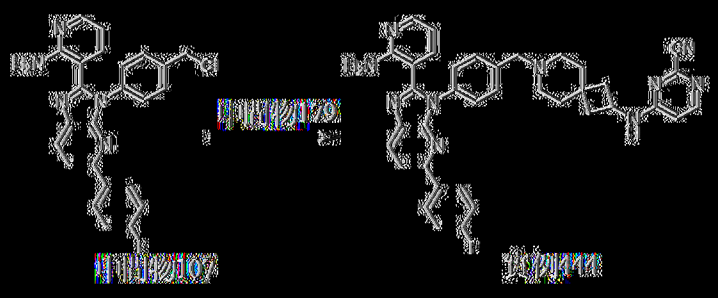
Hz, 2H), 8.01 – 7.97 (m, 2H), 7.55 – 7.42 (m, 5H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.07 – 6.92 (m, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.29 – 3.28 (m, 1H), 2.99 – 2.92 (m, 2H), 2.22 – 2.13 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -113.58。

[0937] 實例443：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)菸鹼腈-2-甲腈



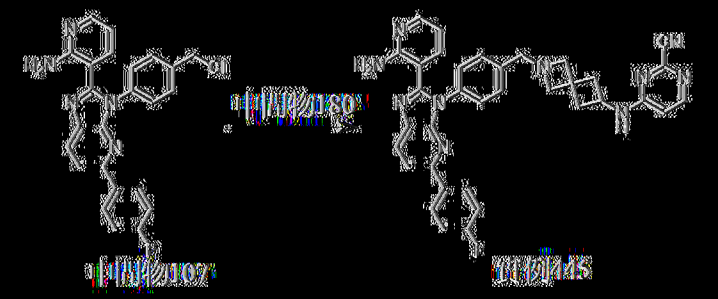
以類似於實例261之方式製備實例443。MS: m/z = 569.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 2H), 8.02 – 7.97 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 4H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.56 – 4.38 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.68 – 3.61 (m, 2H), 3.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -113.566。

[0938] 實例444：4-((7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-7-氮螺[3.5]壬-2-基)胺基)菸鹼腈-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例444。MS: m/z = 637.4 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.44 – 8.31 (m, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 – 8.02 (m, 3H), 8.01 – 7.93 (m, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 4H), 7.29 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.64 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.47 – 4.19 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 2.32 – 2.19 (m, 4H), 1.75 – 1.61 (m, 4H), 1.60 – 1.51 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -113.57。

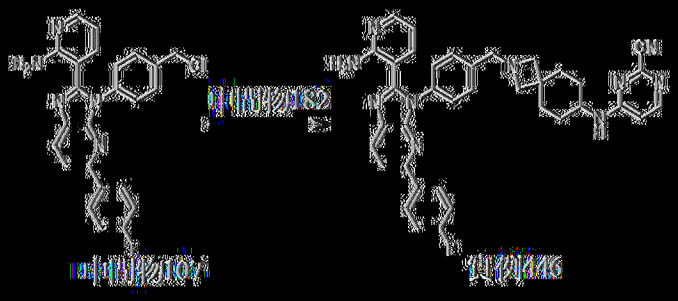
[0939] 實例445：4-((2-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氮螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例445。MS: m/z = 609.3 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.43 – 8.29 (m, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 3H), 8.00 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.36 (m, 4H), 7.30 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 4.35 – 4.14 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.30 –

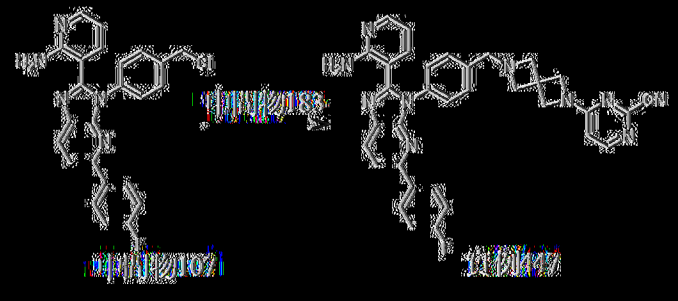
3.25 (m, 2H), 3.20 – 3.05 (m, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.20 – 1.94 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ -113.58。

[0940] 實例446：4-((2-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2-氮螺[3.5]壬-7-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例446。MS: m/z = 637.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 3H), 8.02 – 7.92 (m, 3H), 7.51 – 7.38 (m, 4H), 7.30 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.65 (d, J = 6.0 Hz 1H), 6.39 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.06 – 2.89 (m, 4H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 1.27 – 1.22 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ -113.58。

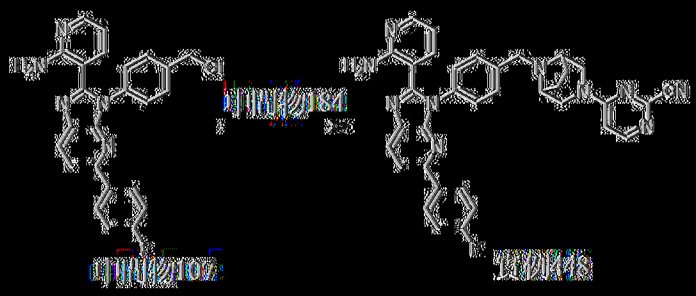
[0941] 實例447：4-(6-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例447。MS: m/z = 595.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J =

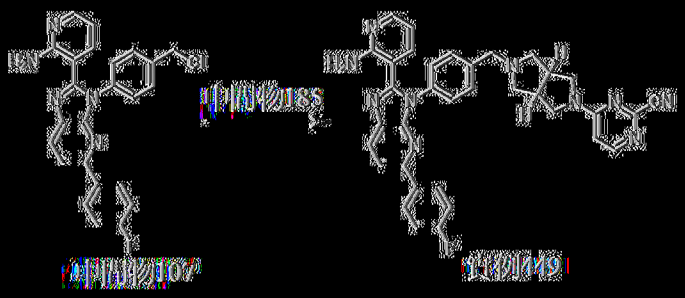
6.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.43 (s, 4H), 7.29 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 7.05 – 6.92 (m, 2H), 6.70 – 6.52 (m, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.42 – 3.35 (s, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ -113.581。

[0942] 實例448：4-(8-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-2-甲腈



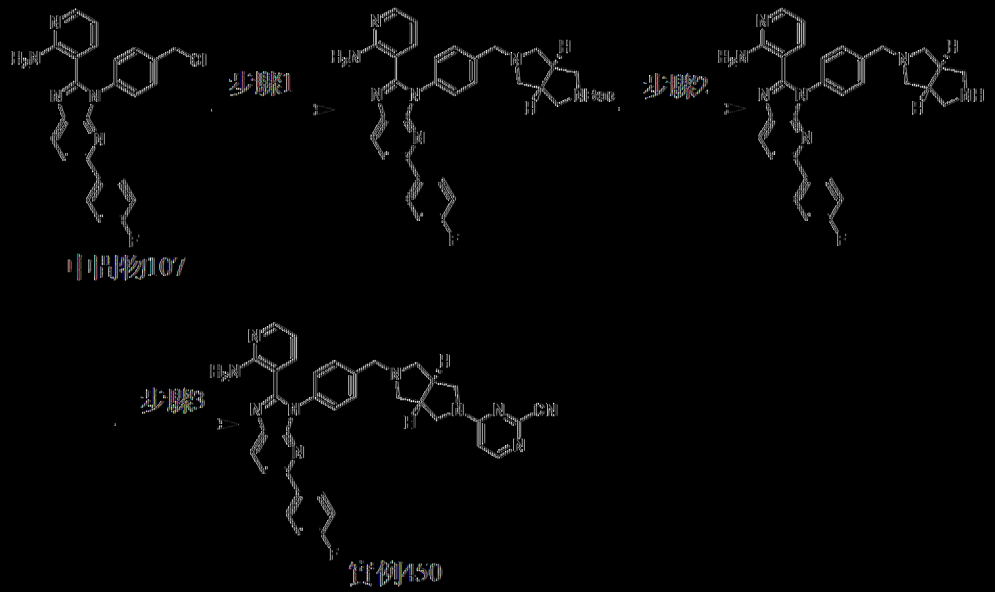
以類似於實例261之方式製備實例448。MS: m/z = 609.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.33 – 8.20 (m, 2H), 8.08 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.08 – 6.95 (m, 3H), 6.41 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.44 – 4.11 (m, 1H), 3.84 – 3.57 (m, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.26 – 3.03 (m, 2H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.65 – 1.42 (m, 2H). 19F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d6) δ -113.573。

[0943] 實例449：4-((3a*R*,6a*S*)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例449。MS: m/z = 609.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.34 – 8.16 (m, 2H), 8.07 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.54 – 7.35 (m, 4H), 7.29 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.73 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.53 – 3.42 (m, 1H), 3.04 – 2.90 (m, 2H), 2.71 – 2.52 (m, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -113.558。

|0944| 實例450：4-((3aS,6aS)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)嘧啶-2-甲腈



步驟1：(3aS,6aS)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-甲酸三級丁酯

向中間物107 (200 mg，465 μmol)、(3aS,6aS)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-甲酸三級丁酯(109 mg，512 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (129 mg，931 μmol)及NaI (6.97 mg，46.5 μmol)。在80℃下攪拌混合物2 h。將反應混合物倒入H_2O (15 mL)中，用EtOAc (15 mL×3)萃取。將有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~52% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色油狀之(3aS,6aS)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-甲酸三級丁酯(190 mg，產率：67%)。MS: m/z = 606.1 $[M + H]^+$。

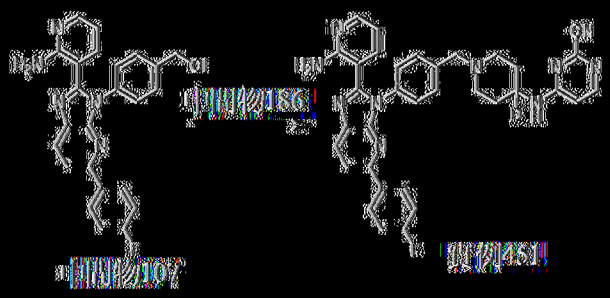
步驟2：3-(5-(4-氟苯基)-3-(4-(((3aR,6aR)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(3aS,6aS)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-甲酸酯(190 mg，314 μmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加HCl/1,4-二噁烷(4 M，2 mL)。在25℃下攪拌混合物2 h。直接濃縮反應混合物。獲得呈黃色固體狀之3-(5-(4-氟苯基)-3-(4-(((3aR,6aR)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(160 mg，HCl鹽，產率：94%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.29 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.17 - 8.02 (m, 4H), 7.93 - 7.79 (m, 3H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (dd, *J* = 7.2, 6.4 Hz, 1H), 4.70 - 4.49 (m, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.40 - 3.28 (m, 4H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 3.05 - 2.91 (m, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 2H)。

步驟3：4-((3aS,6aS)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)嘧啶-2-甲腈

向3-(5-(4-氟苯基)-3-(4-(((3aR,6aR)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(113 mg，223.50 μmol，HCl鹽)、4-氯嘧啶-2-甲腈(37.4 mg，268 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (92.7 mg，671 μmol)及NaI (3.35 mg，22.4 μmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物倒入H_2O (15 mL)中，用EtOAc (15 mL×3)萃取。將有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：50%-80% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈淡黃色凍乾粉末狀之4-((3aS,6aS)-5-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)嘧啶-2-甲腈(實例450，10 mg，產率：7%)。MS: m/z = 609.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.31 - 8.20 (m, 2H), 6.91 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 8.04 - 7.92 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) , 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H) , 7.01 (br s, 2H), 6.75 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -113.580。

【0945】實例451：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基-4-d)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例451。MS: m/z = 598.7 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 – 8.03 (m, 4H), 8.01 – 7.96 (m, 2H), 7.47 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.29 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.67 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.16 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.90 – 1.86 (m, 2H), 1.52 – 1.46 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ – 113.6。

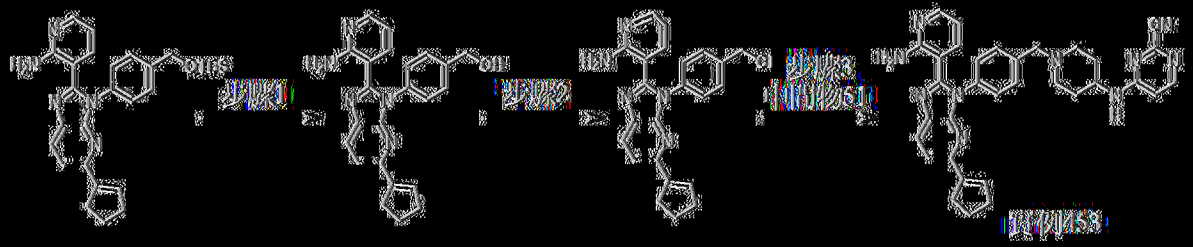
[0946] 實例452：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基-4-d)胺基)菸鹼腈-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例452。MS: m/z = 532.7 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.95 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 2H)。

[0947] 實例453：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(環戊-1-烯-1-

基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



步驟1：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(環戊-1-烯-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

將3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(環戊-1-烯-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物118，275 mg，553 μmol)於TBAF (2.5 M於THF中，4 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在25℃下在N_2氛圍下攪拌混合物0.5 h。將反應混合物倒入H_2O (15 mL)中，用EtOAc (15 mL×3)萃取。將有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得呈灰色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(環戊-1-烯-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(220 mg，粗物質)。MS：m/z：384.1 [M + H]$^+$。

步驟2：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(環戊-1-烯-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

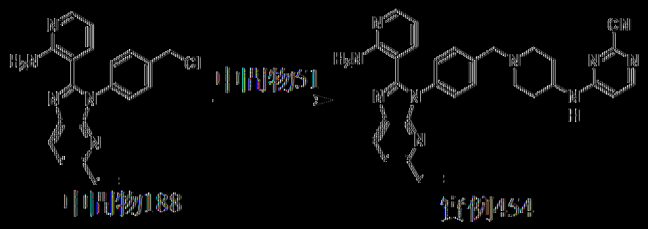
向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(環戊-1-烯-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(220 mg，574 μmol)於CH_2Cl_2 (4 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (68 mg，574 μmol)。在45℃下攪拌混合物0.3 h。在減壓下濃縮混合物，獲得呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(環戊-1-烯-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(251 mg，粗物質)。MS：m/z：402.0 [M + H]$^+$。

步驟3：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(環戊-1-烯-1-基)-3*H*-咪唑

并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

向3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(環戊-1-烯-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(251 mg，625 μmol)及中間物51 (218 mg，687 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (432 mg，3.1 mmol)及NaI (28.1 mg，187 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物倒入H_2O (15 mL)中，用EtOAc (15 mL×3)萃取。將有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~15% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈灰白色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(環戊-1-烯-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例453，107.8 mg，產率：30%)。MS: m/z = 569.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.26 - 8.03 (m, 3H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.11 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.71 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.35 - 3.34 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 1.99 - 1.83 (m, 4H), 1.54 - 1.44 (m, 2H)。

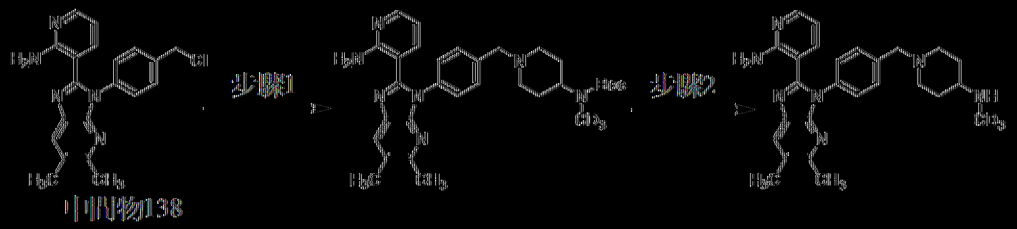
[0948] 實例454：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-乙烯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例454。MS: m/z = 529.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 2H), 7.98 (dd, *J* = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz,

1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.85 (dd, *J* = 17.6, 10.4 Hz, 1H), 6.67 (br d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 17.6, 4.8 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.89 – 3.74 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.82 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.23 – 2.09 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.57 – 1.42 (m, 2H)。

[0949] 實例455：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基-d_3)胺基)菸鹼腈-2-甲腈



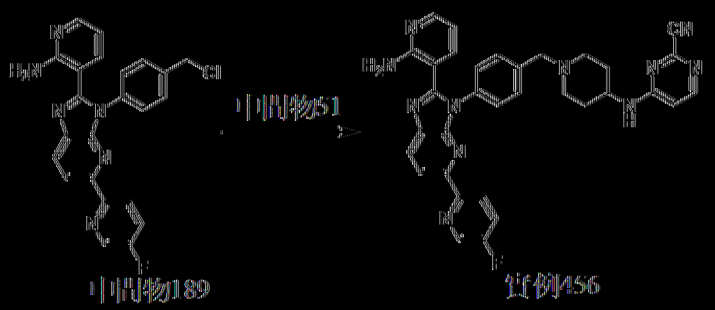
中間物138



實例455

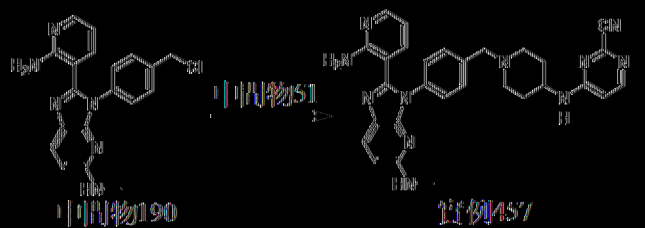
以類似於實例441之方式製備實例455。MS: m/z = 548.3 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.92 – 7.89 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.91 – 6.76 (m, 1H), 6.45 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.91 – 4.89 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.07 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 – 2.23 (m, 2H), 2.00 – 1.89 (m, 2H), 1.74 – 1.65 (m, 2H)。

[0950] 實例456：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)菸鹼腈-2-甲腈



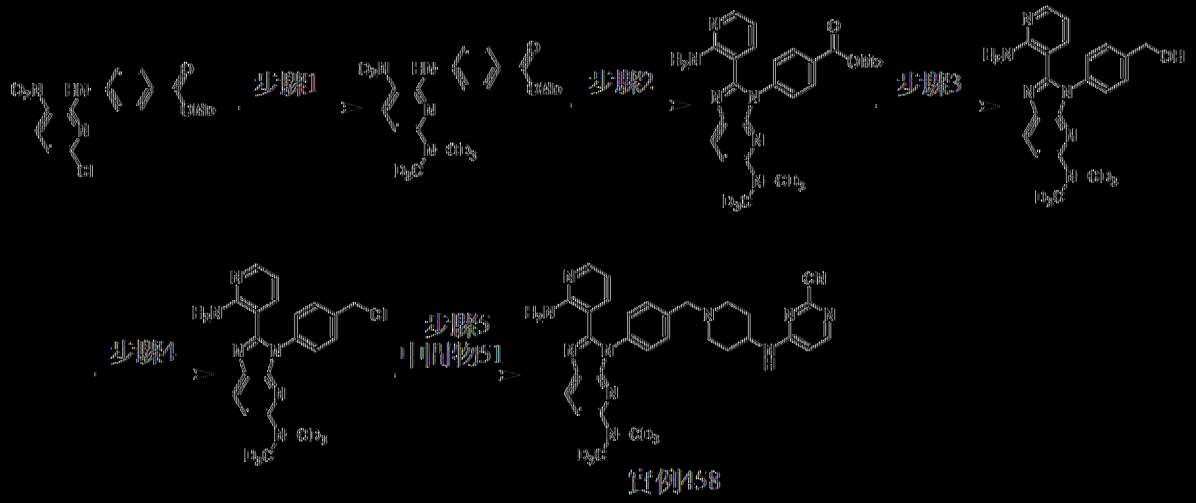
在25℃下，向中間物189 (200 mg，484 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加中間物51 (113 mg，557 μmol)、NaI (35 mg，232 μmol)及K_2CO_3 (256 mg，1.86 mmol)，在50℃下攪拌混合物3 h。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中。用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~7% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈灰白色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例456，40.2 mg，產率：14%)。MS: m/z = 598.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 2H), 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 4H), 7.18 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.69 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.74 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.89 - 2.78 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 2H)。

[0951] 實例457：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲基胺基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例457。MS: m/z = 532.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.25 – 7.94 (m, 2H), 7.90 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (br s, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.84 – 6.52 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.93 – 3.65 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.85 – 2.75 (m, 2H), 2.71 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 2H)。

|0952| 實例458：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(雙(甲基-d_3)胺基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



實例458

步驟1：4-((6-(雙(甲基-d_3)胺基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

向4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物13，10.8 g，35.2 mmol)、雙(甲基-d_3)胺(2.0 g，39.1 mmol)於ACN (120 mL)中之混合物中添加DIEA (15.1 g，117 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且在80℃下在N_2氛圍下攪拌2 h。過濾反應混合物，獲得呈黃色固體狀之4-((6-(雙(甲基-d_3)胺基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(8.0 g，產率：51%)。MS: m/z = 323.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 11.02 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 2H),

7.81 - 7.78 (m, 2H), 6.13 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(雙(甲基-d_3)胺基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

將4-((6-(雙(甲基-d_3)胺基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(6.4 g，19.8 mmol)、2-胺基菸醛(2.67 g，21.8 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (13.8 g，79.4 mmol)於DMSO (150 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (200 mL)稀釋且用EtOAc (200 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~29% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(雙(甲基-d_3)胺基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(5.0 g，產率：59%)。MS: m/z = 395.3 $[M + H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.00 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 6.35 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H)。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(雙(甲基-d3)胺基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(雙(甲基-d_3)胺基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(5.0 g，12.7 mmol)於THF (150 mL)中之混合物中添加$LiAlH_4$ (2.5 M於THF中，7.61 mL)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在0℃下在N_2氛圍下攪拌2 h。在0℃下用$Na_2SO_4·10H_2O$ (1.5 g)淬滅反應混合物且過濾。在減壓下濃縮濾液，獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(雙(甲基-d_3)胺基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(4.6

g，產率：91%)。MS: m/z = 367.2 $[M + H]^+$。

步驟4：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-*N*,*N*-雙(甲基-d3)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-胺

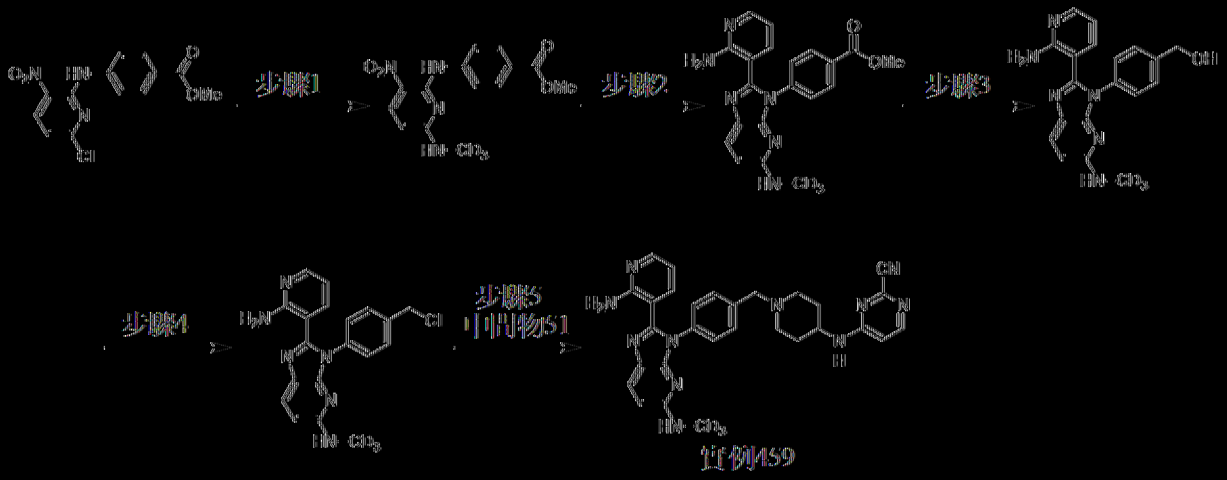
向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(雙(甲基-d_3)胺基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(600 mg，715 μmol)於CH_2Cl_2 (50 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (8.96 g，75.3 mmol)。在40℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮混合物，獲得呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-*N*,*N*-雙(甲基-d_3)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-胺(5.0 mg，產率：97%)。MS: m/z = 385.0 $[M + H]^+$。

步驟5：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(雙(甲基-d_3)胺基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-*N*,*N*-雙(甲基-d_3)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-胺(300 mg，779 μmol)及中間物51 (158 mg，779 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaI (58.4 mg，390 μmol)及K_2CO_3 (539 mg，3.90 mmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑 0~6% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(雙(甲基-d3)胺基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例458，89 mg，產率：20%)。MS: m/z = 552.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.15 (dd, *J* = 17.6, 6.0 Hz, 2H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.97 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.71 - 6.64 (m,

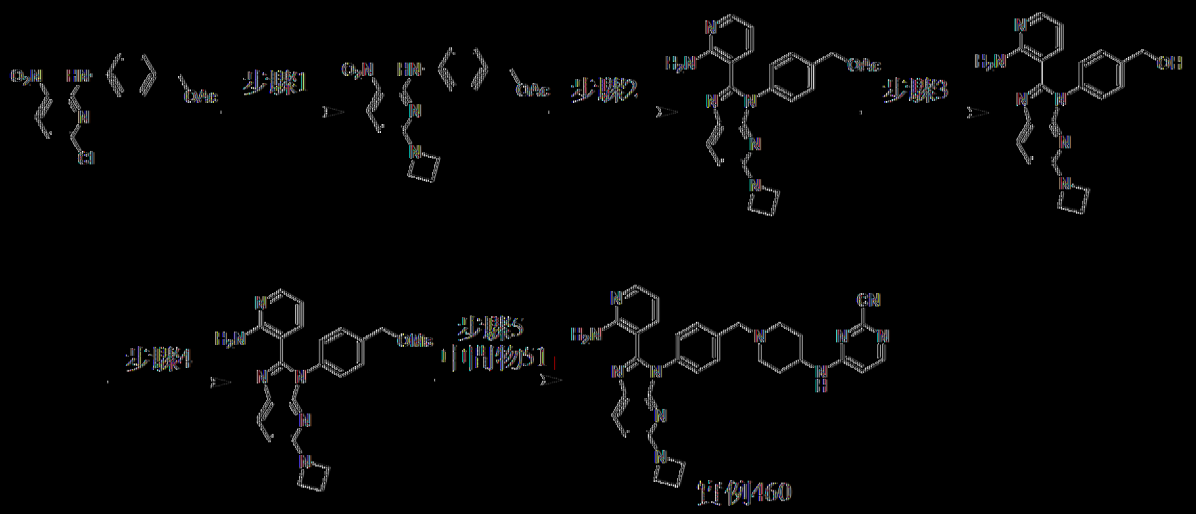
2H), 6.30 (dd, *J* = 17.6, 4.8 Hz, 1H), 3.86 – 3.73 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.81 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.17 – 2.10 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 2H), 1.52 – 1.43 (m, 2H)。

[0953] 實例459：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-((甲基-d_3)胺基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



以類似於實例458之方式製備實例459。MS: m/z = 535.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.15 – 7.97 (m, 2H), 7.93 – 7.85 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (br s, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.72 – 6.60 (m, 2H), 6.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.32 – 6.24 (m, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.85 – 2.75 (m, 2H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.52 – 1.40 (m, 2H)。

[0954] 實例460：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氮雜環丁烷-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



步驟1：乙酸4-((6-(氫雜環丁-1-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

向乙酸4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(詳細程序參見中間物178，5 g，15.5 mmol)於MeCN (100 mL)中之溶液中添加DIEA (5.02 g，38.9 mmol)及氫雜環丁烷(2.18 g，23.3 mmol，HCl鹽)。在90℃下攪拌混合物16 h。在減壓下濃縮反應物。在矽膠急驟層析(溶離劑50%~100% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((6-(氫雜環丁-1-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(5.0 g，產率：92%)。MS: m/z = 342.9 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.17 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.06 (s, 3H)。

步驟2：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氫雜環丁-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

向乙酸4-((6-(氫雜環丁-1-基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(500 mg，1.46 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (1.17 g，5.84 mmol，87%純度)及2-胺基菸醛(214 mg，1.75 mmol)。在100℃下攪拌混合物4 h。將反應混合物在25℃下用H_2O (25 mL)淬滅，隨後用CH_2Cl_2 (50

mL)稀釋且用H_2O (50 mL×3)及鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑30%~60% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈綠色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氮雜環丁-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(280 mg，產率：46%)。MS: m/z = 415.4 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (br s, 2H), 6.41 - 6.31 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.10 (s, 3H)。

步驟3：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氮雜環丁-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氮雜環丁-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(280 mg，676 μmol)於THF (4 mL)、MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (280 mg，2.03 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物在25℃下用H_2O (5 mL)淬滅，且用CH_2Cl_2 (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氮雜環丁-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(240 mg，產率：95%)。MS: m/z = 373.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.00 - 6.97 (m, 3H), 6.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.32 - 2.22 (m, 2H)。

步驟4：甲烷磺酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氮雜環丁-1-基)-3*H*-咪

唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

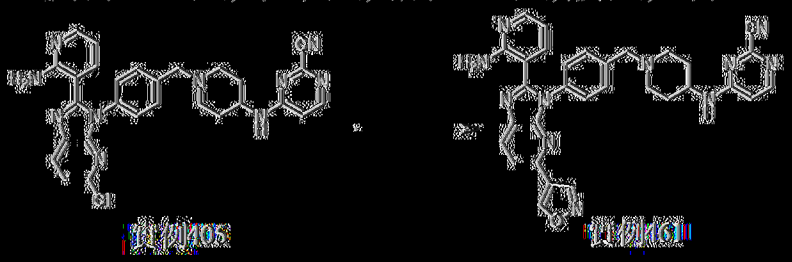
在0℃下，向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氮雜環丁-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(140 mg，376 μmol)於CH_2Cl_2 (15 mL)中之溶液中添加TEA (114 mg，1.13 mmol)及MsCl (140 mg，1.22 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。在0℃下再添加MsCl (100 mg，873 μmol)。在0℃下攪拌混合物15分鐘。反應混合物在0℃下用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)淬滅且隨後用CH_2Cl_2 (10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之甲烷磺酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氮雜環丁-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(170 mg)。MS: m/z = 451.0 $[M + H]^+$。

步驟5：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氮雜環丁-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

向甲烷磺酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氮雜環丁-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(170 mg，377 μmol)及中間物51 (120 mg，377 μmol，TFA)於DMF (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (209 mg，1.51 mmol)及NaI (11.3 mg，75.5 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。將混合物通過矽藻土過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：30%-60% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氮雜環丁-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例460，17.7 mg，產率：兩個步驟8.4%)。MS: m/z = 558.5 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.08 - 8.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H),

7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (br s, 2H), 6.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.85 – 2.77 (m, 2H), 2.32 – 2.24 (m, 2H), 2.19 – 2.09 (m, 2H), 1.94 – 1.82 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 2H)。

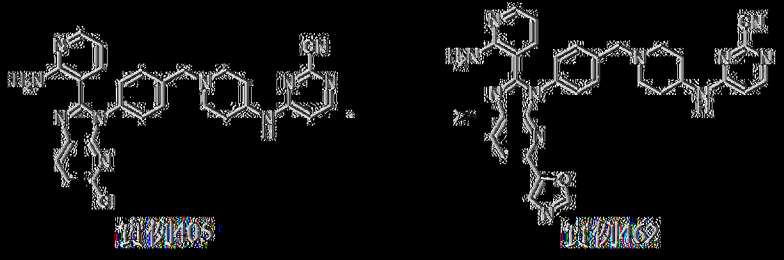
[0955] 實例461：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(異噁唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



將實例405 (50 mg，93.1 μmol)、異噁唑-4-基硼酸(26.3 mg，233 μmol)、cata CXium A PdG_3 (67.8 mg，93.1 μmol)、K_3PO_4 (59.3 mg，279 μmol)及PCy_3 (13.1 mg，46.6 μmol)於DMF (2 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在80℃下在N_2氛圍下攪拌3 h。將反應混合物過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150×25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：40%-70% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈淡黃色凍乾粉末狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(異噁唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例461，19.0 mg，產率：35%)。MS: m/z = 570.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.14 – 8.09 (m, 2H), 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.61 – 7.38 (m, 6H), 7.32 – 7.14 (m, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.39 – 6.34 (m, 1H), 4.06 – 3.77 (m, 3H), 3.09 – 2.98 (m, 2H), 2.61 – 2.55 (m, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.63 –

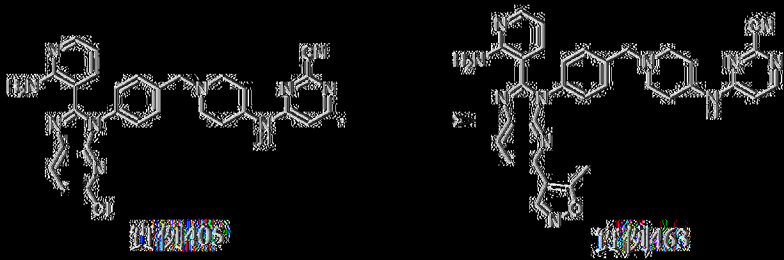
1.54 (m, 2H)。

[0956] 實例462：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡唑-5-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例461之方式製備實例462。MS: m/z = 570.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-*d*$_4$) δ 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.06 – 3.87 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.98 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H)。

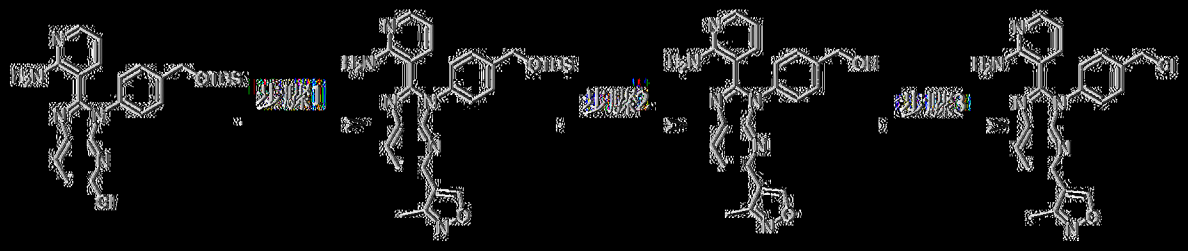
[0957] 實例463：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲基異噁唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

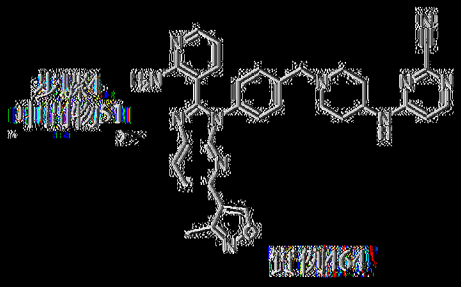


以類似於實例461之方式製備實例463。MS: m/z = 584.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-*d*$_4$) δ 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.11 – 7.87 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.68 – 6.52 (m, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.95 – 4.89 (m, 1H), 4.05 – 3.80 (m, 1H), 3.69 (s, 2H),

3.05 – 2.86 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.30 – 2.23 (m, 2H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H)。

[0958] 實例464：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基異噁唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈





步驟1：3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(3-甲基異噁唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物117，500 mg，1.07 mmol)及(3-甲基異噁唑-4-基)硼酸(150 mg，1.18 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (78.5 mg，107 μmol)及Cs_2CO_3 (1.05 g，3.22 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在100 ℃下在N_2氛圍下攪拌16 h。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑20%~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈棕色固體狀之3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(3-甲基異噁唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

-2-基)吡啶-2-胺(180 mg，產率：30%)。MS: m/z = 513.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 4H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

步驟2：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基異噁唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

向3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-(3-甲基異噁唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(180 mg，351 μmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TBAF (1 M，0.7 mL)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基異噁唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(110 mg，產率：79%)。MS: m/z = 398.9 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 4H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.44 - 6.39 (m, 1H), 5.34 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。

步驟3：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(3-甲基異噁唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

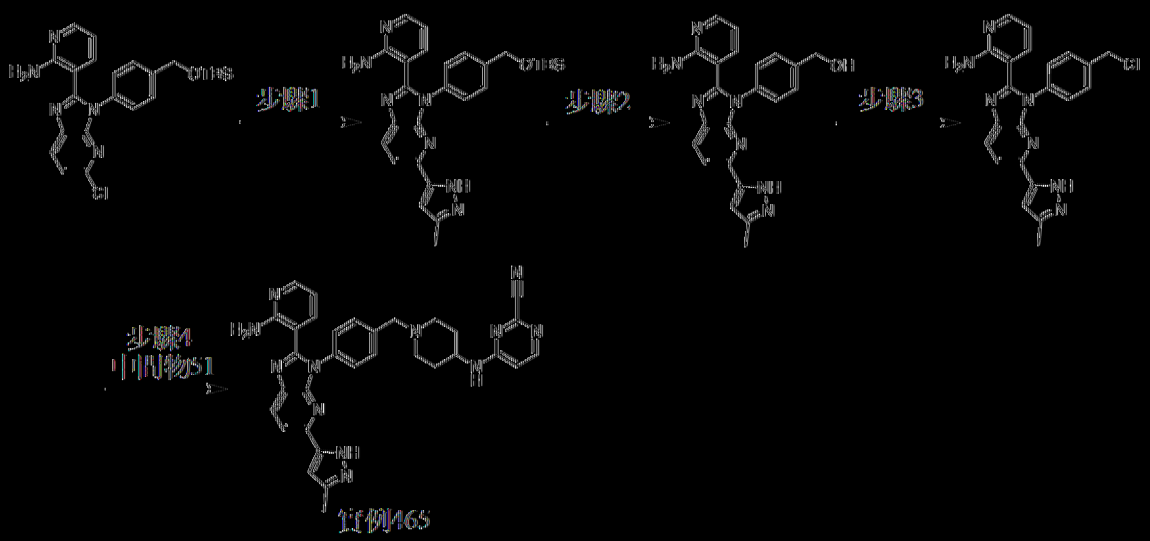
向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基異噁唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(110 mg，276 μmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添

加$SOCl_2$ (98.5 mg，828 μmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(3-甲基異噁唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(130 mg，粗物質)且不經純化即直接使用於下一步驟中。MS: m/z = 417.0 $[M + H]^+$。

步驟4：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基異噁唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

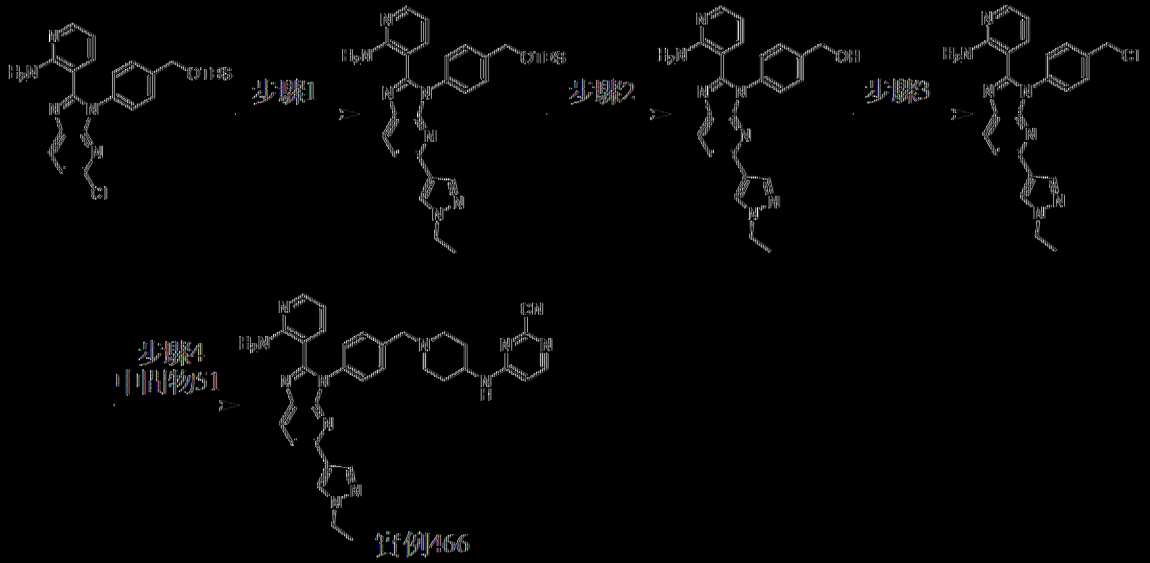
向3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(3-甲基異噁唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(130 mg，312 μmol)及中間物51 (98.9 mg，312 μmol，TFA鹽)於DMF (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (216 mg，1.56 mmol)及NaI (4.67 mg，31.2 μmol)。在60℃下攪拌混合物1 h。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：35%-65% B，歷經10 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基異噁唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例464，40.7 mg，產率：兩個步驟22%)。MS: m/z = 584.4 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 3H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 4H), 7.22 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.43 - 6.37 (m, 1H), 3.91 - 3.72 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 2H)。

【0959】 實例465：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例464之方式製備實例465。MS: m/z = 583.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.64 (s, 1H), 8.21 – 7.92 (m, 5H), 7.52 – 7.39 (m, 4H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.48 – 6.23 (m, 2H), 3.88 – 3.75 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.17 – 2.09 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.54 – 1.45 (m, 2H)。

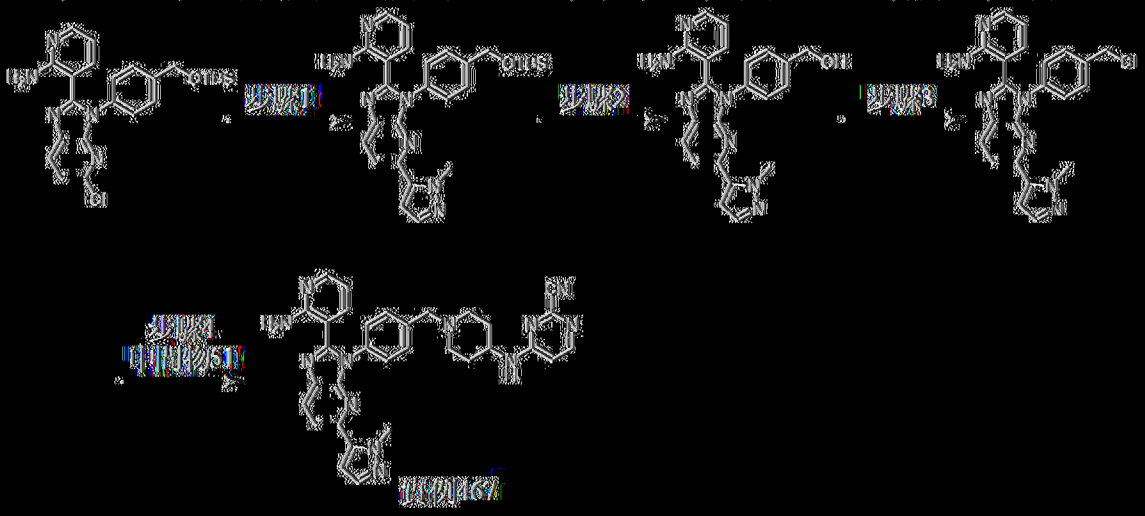
[0960] 實例466：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例464之方式製備實例466。MS: m/z = 597.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.20 – 8.13 (m, 2H), 8.02 – 8.11(m,

2H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.91 – 3.72 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.90 – 2.79 (m, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

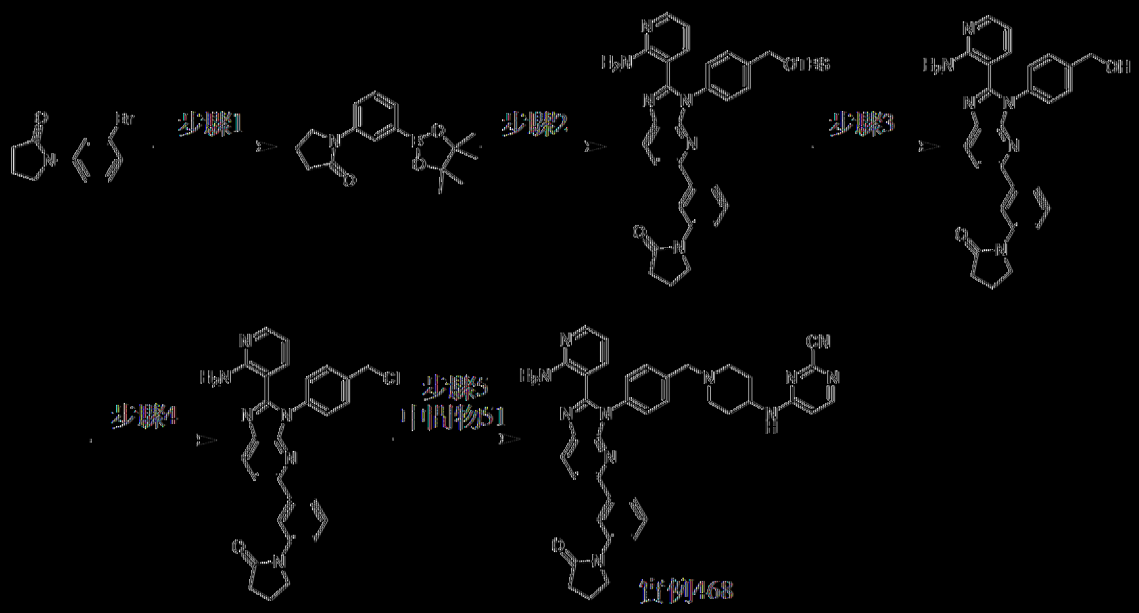
[0961] 實例467：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例464之方式製備實例467。MS: m/z = 583.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 – 7.98 (m, 3H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 5H), 7.23 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.88 – 3.74 (m, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 2H), 2.86 – 2.74 (m, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.55 – 1.44 (m, 2H)。

[0962] 實例468：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)

啶啶-2-甲腈



步驟1：1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)吡咯啶-2-酮

將1-(3-溴苯基)吡咯啶-2-酮(300 mg，1.25 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (349 mg，1.37 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (91.4 mg，125 μmol)及AcOK (368 mg，3.75 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且在80℃下在N_2氛圍下攪拌16 h。混合物不經處理及純化即直接用於下一步驟。獲得呈黑色油狀之1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)吡咯啶-2-酮(358 mg，粗物質)。MS: m/z = 288.0 [M + H]+。

步驟2：1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((二級-丁基)二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)吡咯啶-2-酮

將1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)吡咯啶-2-酮(358 mg，1.25 mmol)、3-(3-(4-(((二級-丁基)二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物117，581 mg，1.25 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (91.2 mg，125 μmol)及Cs_2CO_3

(1.22 g，3.74 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在80℃下在N_2氛圍下攪拌16 h。反應混合物用H_2O (10 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (15 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑1%~80% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈棕色固體狀之1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)吡咯啶-2-酮(500 mg，產率：60%)。MS: m/z = 591.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.20 - 8.15 (m, 2H), 7.90 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 5H), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (br s, 2H), 6.28 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.80 - 3.76 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 0.84 - 0.80 (m, 9H), 0.00 (s, 6H)。

步驟3：1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)吡咯啶-2-酮

向1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)吡咯啶-2-酮(600 mg，1.02 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TBAF (2.03 mmol，1 M)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (10 mL)淬滅，且用CH_2Cl_2 (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑1%~100% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)吡咯啶-2-酮(200 mg，產率：40%)。MS: m/z = 477.1 $[M + H]^+$。

步驟4：1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)吡咯啶-2-酮

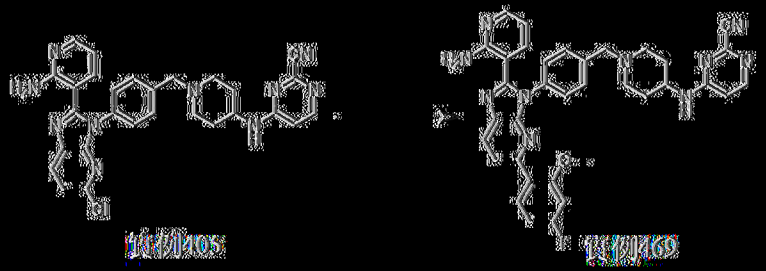
在0℃下，向1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)吡咯啶-2-酮(230 mg，483 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (115 mg，965 μmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。將反應混合物在25℃下用H_2O (1 mL)淬滅且在減壓下濃縮，得到殘餘物。且反應混合物用Na_2CO_3水溶液(10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得呈黃色固體狀之1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)吡咯啶-2-酮(180 mg)。MS: m/z = 495.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.32 - 8.26 (m, 2H), 8.02 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (br s, 2H), 6.52 - 6.47 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 2.11 - 2.07 (m, 2H)。

步驟5：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

向1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)吡咯啶-2-酮(180 mg，364 μmol)及中間物51 (115 mg，364 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (151 mg，1.09 mmol)及NaI (10.9 mg，72.7 μmol)。在50℃下攪拌混合物16 h。將混合物通過矽藻土過濾，且濃縮濾液。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge

150×25 mm×10 μm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：37%–67% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈淡黃色凍乾粉末狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例468，41.8 mg，產率：兩個步驟17%)。MS: m/z = 662.4 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.30–8.26 (m, 2H), 8.09–8.05 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.49–7.42 (m, 5H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.68 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.87–3.75 (m, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.86–2.78 (m, 2H), 2.49–2.47 (m, 2H), 2.21–2.12 (m, 2H), 2.10–2.04 (m, 2H), 1.95–1.86 (m, 2H), 1.59–1.48 (m, 2H)。

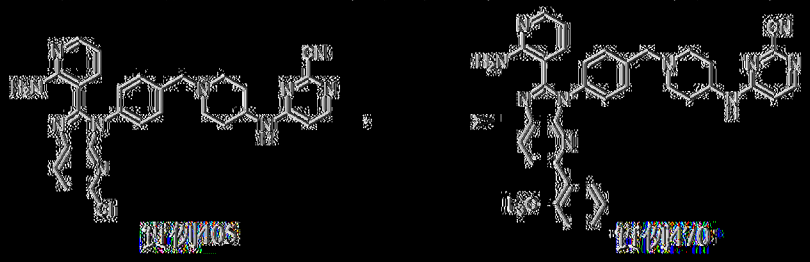
[0963] 實例469：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



將實例405 (200 mg，372 μmol)、(4-氟-2-甲氧基苯基)硼酸(63.3 mg，372 μmol)、Cs_2CO_3 (364 mg，1.12 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (54.5 mg，74.5 μmol)於1,4-二噁烷(2.5 mL)及H_2O (0.5 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且隨後在80℃下在N_2氛圍下攪拌16 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150×25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：44%–64% B，歷經11 min)

純化之後，獲得呈淡黃色凍乾粉末狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例469，37.4 mg，產率：15%)。MS: m/z = 627.5 [M + H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (td, *J* = 16.0, 2.4 Hz, 1H), 6.60 – 6.58 (m, 1H), 6.47 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.97 – 2.91 (m, 2H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ -112.4。

|0964| 實例470：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(二氟甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



實例405　　實例470

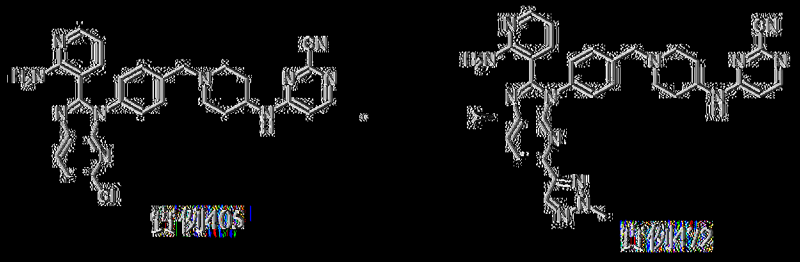
以類似於實例469之方式製備實例470。MS: m/z = 647.3 [M + H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 – 7.97 (m, 3H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.66 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 3.86 – 3.72 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.78 (br d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.48 – 1.44 (m, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -55.4。

[0965] 實例471：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例469之方式製備實例471。MS: m/z = 647.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.36 - 8.21 (m, 3H), 8.12 - 7.96 (m, 4H), 7.84 - 7.80 (m, 2H), 7.47 (br s, 4H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.67 (br s, 1H), 6.38 (br s, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 1H), 3.59 (br s, 2H), 2.82 - 2.81 (m, 2H), 2.15 - 2.14 (m, 2H), 1.89 - 1.87 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -61.0。

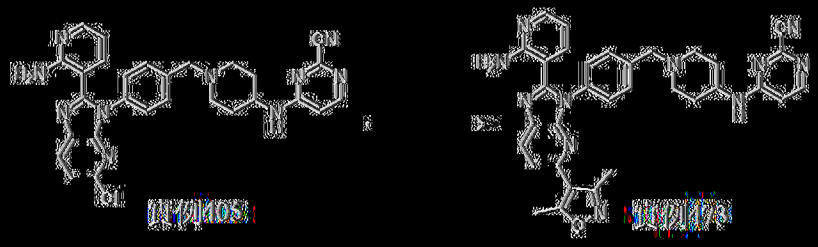
[0966] 實例472：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



將實例405 (150 mg，279 μmol)、(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)硼酸(43 mg，335 μmol)、cataCXiumAPdG$_3$ (118 mg，540 μmol)、K_3PO_4 (119 mg，559 μmol)及PCy$_3$ (7.8 mg，28 μmol)於DMF (3 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在90℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。將反應混合物倒入H_2O (15 mL)中，用EtOAc (15 mL×3)萃取。將有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters

xbridge 150×25 mm 5 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：34%–64% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈灰白色凍乾粉末狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例472，20.5 mg，產率：12%)。MS: m/z = 584.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 – 8.08 (m, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 4H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.90 – 3.73 (m, 1H), 3.60 (br s, 2H), 2.90 – 2.80 (m, 2H), 2.20 – 2.12 (m, 2H), 1.93 – 1.87 (m, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 2H)。

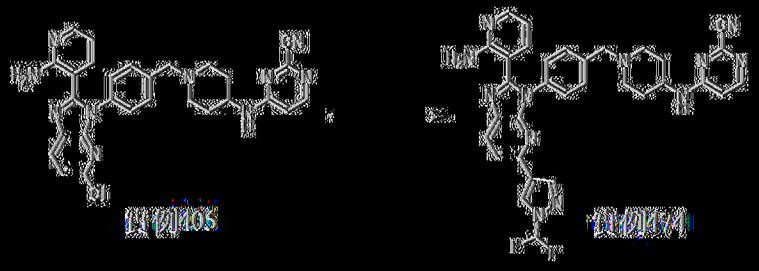
[0967] 實例473：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例472之方式製備實例473。MS: m/z = 598.4 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23 – 7.94 (m, 3H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 4H), 7.22 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.69 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.79 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 – 2.06 (m, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 2H), 1.54 – 1.41

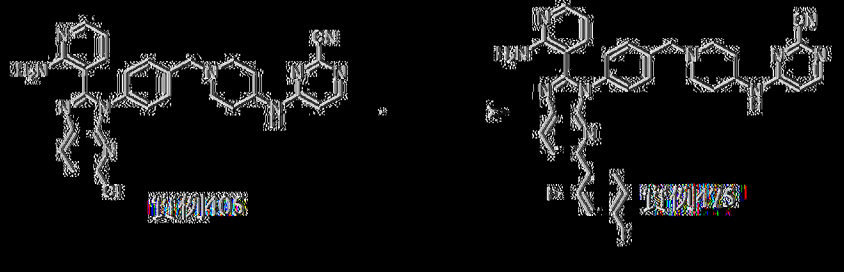
(m, 2H)。

[0968] 實例474：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例472之方式製備實例474。MS: m/z = 619.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 – 7.96 (m, 3H), 7.91 – 7.59 (m, 2H), 7.51 – 7.40 (m, 4H), 7.13 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.72 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.91 – 2.76 (m, 2H), 2.22 – 2.06 (m, 2H), 1.97 – 1.83 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -94.48。

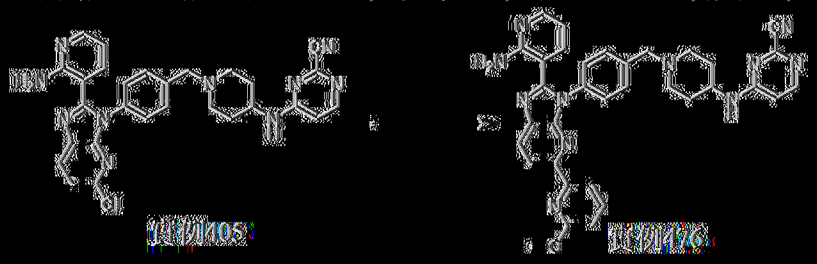
[0969] 實例475：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2,4-二氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例472之方式製備實例475。MS: m/z = 615.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 – 7.88 (m, 3H), 7.84 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.12 – 6.97 (m, 2H), 6.65 – 6.44 (m,

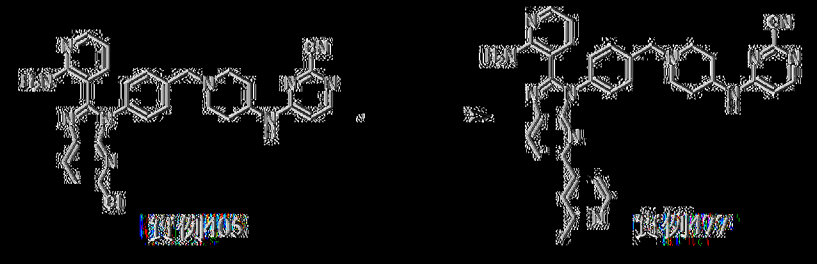
1H), 6.48 (dd, *J* = 17.6, 4.8 Hz, 1H), 4.15 – 3.78 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.01 – 2.91 (m, 2H), 2.33 – 2.21 (m, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，甲醇-*d*$_4$) δ -111.59, -114.05。

[0970] 實例476：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例472之方式製備實例476。MS: m/z = 610.5 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-*d*$_4$) δ 8.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.07 – 7.94 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.65 – 6.54 (m, 1H), 6.49 (dd, *J* = 17.6, 5.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.02 – 3.89 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.02 – 2.94 (m, 2H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 2.04 – 2.00 (m, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H)。

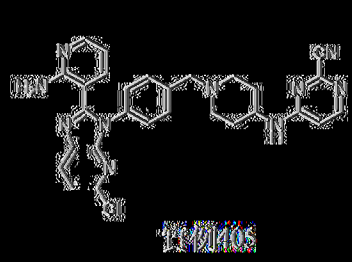
[0971] 實例477：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



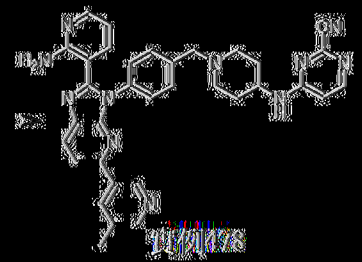
將實例405 (200 mg，372 μmol)、(2-甲基吡啶-4-基)硼酸(56 mg，410 μmol)、K_3PO_4 (158 mg，745 μmol)、PCy_3 (10.4 mg，37 μmol)及cataCXiumAPdG$_3$ (136 mg，186 μmol)於DMF (3 mL)中之混合物脫氣且

用N_2吹掃三次，且隨後在120℃下在N_2氛圍下攪拌2 h。反應混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)－ACN]；梯度：32%-62% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈黃色粉末狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例477，46.3 mg，產率：21%)。MS: m/z = 594.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.31 – 8.24 (m, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.90 – 7.86 (m, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.66 – 6.54 (m, 1H), 6.48 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.09 – 3.85 (m, 1H), 3.70 – 3.65 (m, 2H), 3.02 – 2.95 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 2H)。

[0972] 實例478：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



實例405

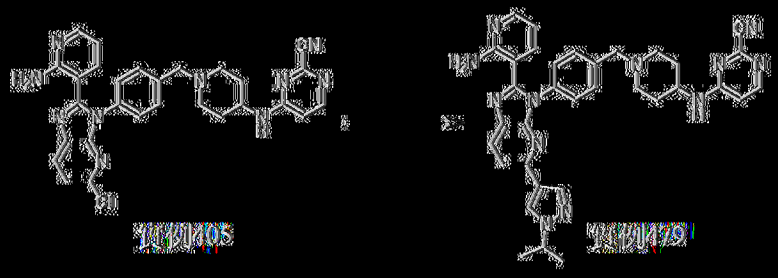


實例478

以類似於實例472之方式製備實例478。MS: m/z = 594.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.41 – 8.33 (m, 1H), 8.29 – 8.21 (m, 2H), 8.07 – 7.93 (m, 3H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.68 – 6.53 (m,

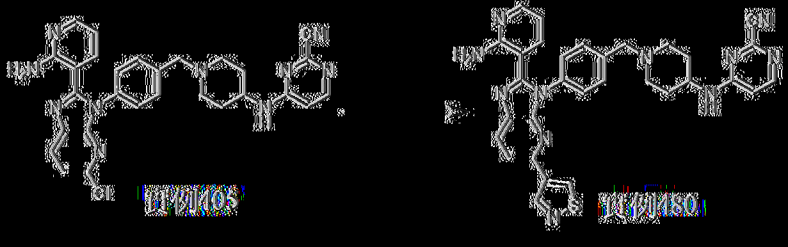
1H), 6.47 (dd, *J* = 17.6, 5.2 Hz, 1H), 4.13 – 3.79 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 2H)。

[0973] 實例479：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例472之方式製備實例479。MS: m/z = 611.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.15 – 8.10 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.55 – 4.45 (m, 1H), 4.00 – 3.85 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.91 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 1.98 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.61 – 1.52 (m, 2H), 1.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

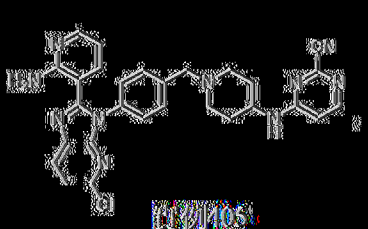
[0974] 實例480：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(異噻唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



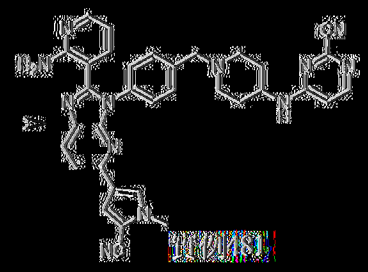
以類似於實例472之方式製備實例480。MS: m/z = 586.3 [M + H]+.

^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 2H), 8.02 – 7.92 (m, 2H), 7.52 – 7.38 (m, 4H), 7.22 – 7.11 (m, 1H), 7.08 – 6.96 (m, 2H), 6.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.73 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 2.16 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.93 – 1.87 (m, 2H), 1.58 – 1.43 (m, 2H)。

[0975] 實例481：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



實例405



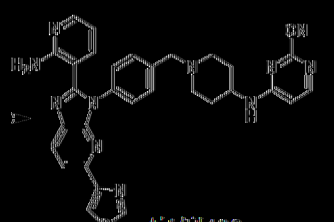
實例481

以類似於實例472之方式製備實例481。MS: m/z = 607.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 6.60 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 2.06 – 2.00 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 2H)。

[0976] 實例482：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(噻唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



實例405



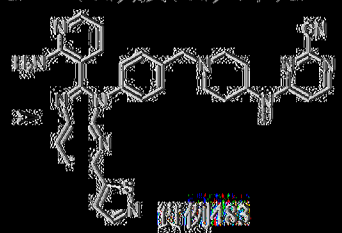
實例482

以類似於實例469之方式製備實例482。MS: m/z = 608.2 [M + Na]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 9.05 (s, 1H), 8.25 – 8.20 (m, 2H), 8.09 – 8.05 (m, 1H), 8.03 – 7.94 (m, 2H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.50 – 6.44 (m, 1H), 4.06 – 3.88 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.97 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 2H)。

[0977] 實例483：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(異噻唑-5-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



實例405

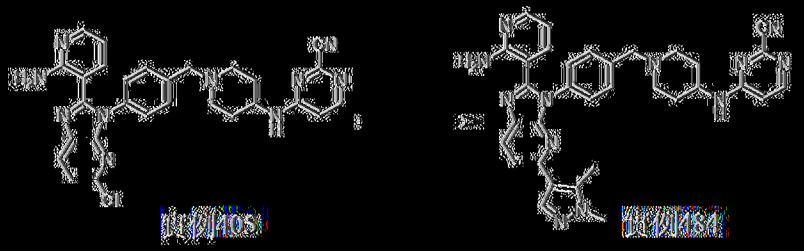


實例483

以類似於實例469之方式製備實例483。MS: m/z = 586.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 – 7.90 (m, 3H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.66 – 6.54 (m, 1H), 6.48 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.09 – 3.86 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.98 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 2H)。

[0978] 實例484：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-

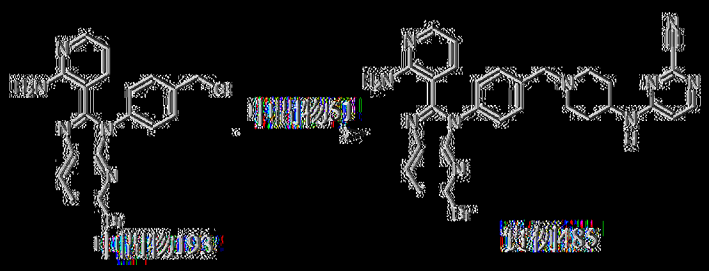
2-甲腈



實例405　　實例484

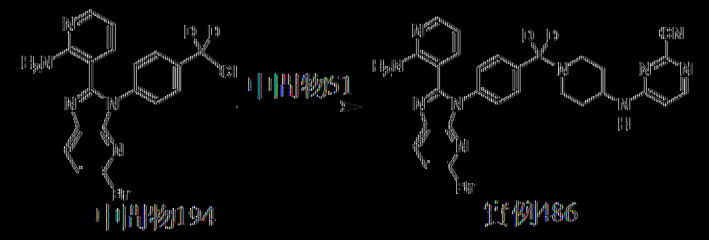
將實例405 (250 mg，430 μmol)、(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)硼酸(72 mg，516 μmol)、Cs_2CO_3 (14 mg，43 μmol)、XphosPdG$_4$ (370 mg，430 μmol)於1,4-二㗁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在90℃下在N_2氛圍下攪拌16 h。反應混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：27%-57% B，歷經10 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例484，17 mg，產率：6%)。MS: m/z = 597.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.15 – 8.08 (m, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.64 – 6.55 (m, 1H), 6.47 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.95 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.26 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 2H), 1.67 – 1.51 (m, 2H)。

[0979] 實例485：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-溴-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例341之方式製備實例485。MS: m/z = 581.2, 583.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 – 8.02 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.86 – 3.76 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.85 – 2.78 (m, 2H), 2.15 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.54 – 1.44 (m, 2H)。

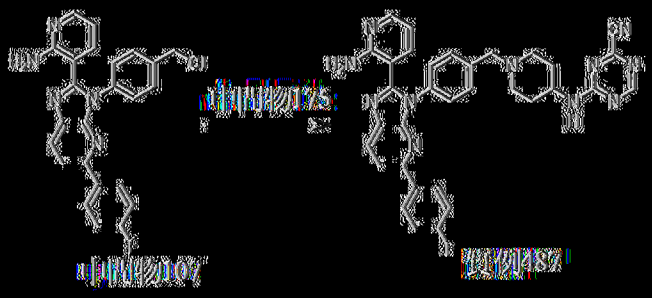
[0980] 實例486：4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-溴-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲基-d_2)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例486。MS: m/z = 583.2, 585.2 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 – 8.02 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (br s, 2H), 6.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 2.85 – 2.78 (m, 2H), 2.19 – 2.11 (m, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.54 – 1.44 (m, 2H)。

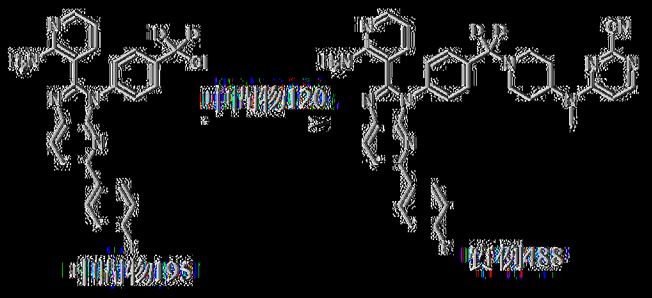
[0981] 實例487：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-

3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)-1,3,5-三𠯿-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例487。MS: m/z = 598.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.92 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 29.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 4H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.41 – 6.34 (m, 1H), 3.86 – 3.69 (m, 1H), 3.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.91 – 2.79 (m, 2H), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.66 – 1.50 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -113.58。

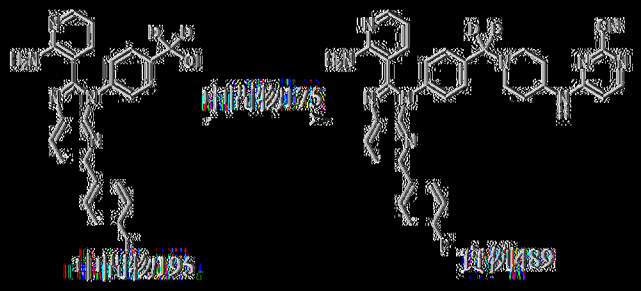
[0982] 實例488：4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)(甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例488。MS: m/z = 613.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.21 – 8.14 (m, 2H), 8.10 – 8.04 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* =

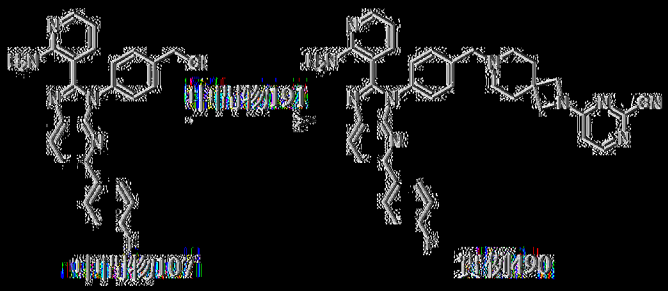
8.8 Hz, 2H), 6.88 – 6.78 (m, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.11 – 3.05 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.37 – 2.23 (m, 2H), 2.07 – 2.00 (m, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -115.70。

[0983] 實例489：4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例489。MS: m/z = 599.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 4H), 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 4H), 7.29 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.73 (m, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.57 – 1.43 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -113.56。

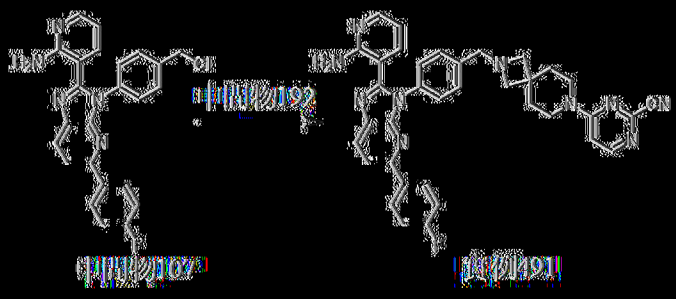
[0984] 實例490：4-(7-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例490。MS: m/z = 623.3 [M + H]$^+$.

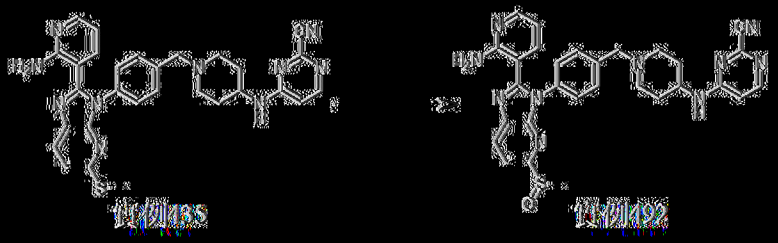
^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 2H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 4H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.64 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 7.6, 4.8Hz, 1H), 3.81 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 4H), 1.81 - 1.77 (m, 4H)。

[0985] 實例491：4-(2-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)-2,7-二氮螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例491。MS: m/z = 623.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 2H), 8.01 - 7.96 (m, 2H), 7.45 - 7.42 (m, 4H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.39 (dd, J = 7.2, 6.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.07 (s, 4H), 1.77 - 1.72 (m, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ -113.588。

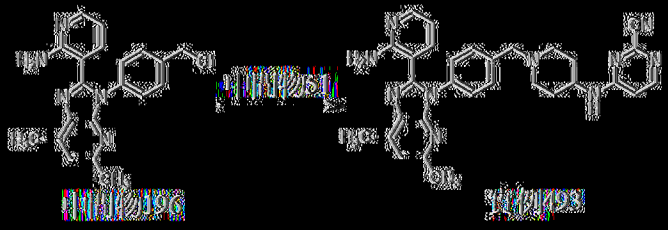
[0986] 實例492：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲基磺醯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向實例435 (110 mg，200 μmol)於THF (2 mL)及MeOH (0.5 mL)中

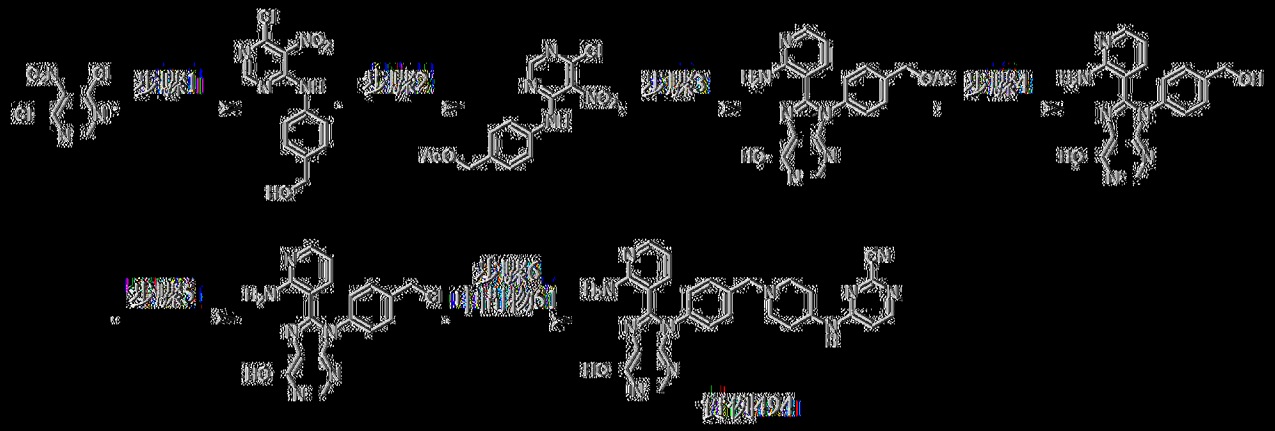
之溶液中添加過硫酸氫鉀(370 mg，601 μmol)。在25℃下攪拌混合物2 h。在減壓下濃縮反應混合物。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：20%-40% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(甲基磺醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例492，4.7 mg，產率：4%)。MS: m/z = 565.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06 – 7.96 (m, 3H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.63 – 6.59 (m, 1H), 6.47 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.02 – 3. 91 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.98 – 2.91 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.32 – 2.22 (m, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.61 – 1.57 (m, 2H)。

[0987] 實例493：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例493。MS: m/z = 531.7 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.07 (dd, *J* = 12.4, 6.0 Hz, 2H), 7.96 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.09 – 7.06 (m, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.67 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.86 – 3.76 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.18 – 2.11 (m, 2H), 1.92 – 1.84 (m, 1H), 1.53 – 1.44 (m, 2H)。

[0988] 實例494：4-((1-(4-(8-(2-胺基吡啶-3-基)-6-羥基-9H-咔唑-9-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈-2-甲腈



步驟1：(4-((6-氯-5-硝基嘧啶-4-基)胺基)苯基)甲醇

在0℃下，向4,6-二氯-5-硝基嘧啶(10 g，51.6 mmol)、(4-胺基苯基)甲醇(5.08 g，41.2 mmol)於THF (300 mL)中之混合物中添加TEA (4.69 g，46.4 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在0℃下在N_2氛圍下攪拌0.5 h。且隨後在25℃下，將其攪拌3 h。反應混合物用水(400 mL)稀釋且用EtOAc (300 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(400 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~37% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈橙色固體狀之(4-((6-氯-5-硝基嘧啶-4-基)胺基)苯基)甲醇(8.6 g，產率：59%)。MS: m/z = 280.9 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.49 (s, 3H)。

步驟2：乙酸4-((6-氯-5-硝基嘧啶-4-基)胺基)苯甲酯

向(4-((6-氯-5-硝基嘧啶-4-基)胺基)苯基)甲醇(8 g，28.5 mmol)、DMAP (348 mg，2.85 mmol)及TEA (8.65 g，85.5 mmol)於CH_2Cl_2 (200 mL)中之混合物中添加Ac_2O (2.91 g，28.5 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在0℃下在N_2氛圍下攪拌2 h。反應混合物用水(200 mL)

稀釋且用EtOAc (200 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~100% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((6-氯-5-硝基嘧啶-4-基)胺基)苯甲酯(1.0 g，產率：9%)。MS: m/z = 304.8 [M + H]$^+$, ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 11.28 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.10 - 7.90 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 2.05 (s, 3H)。

步驟3：乙酸4-(8-(2-胺基吡啶-3-基)-6-羥基-9*H*-嘌呤-9-基)苯甲酯

將乙酸4-((6-氯-5-硝基嘧啶-4-基)胺基)苯甲酯(343 mg，3.10 mmol)、2-胺基菸醛(416 mg，3.41 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (2.16 g，12.4 mmol)於DMSO (100 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~80% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(8-(2-胺基吡啶-3-基)-6-羥基-9*H*-嘌呤-9-基)苯甲酯(200 mg，產率：12%)。MS: m/z = 376.9 [M + H]$^+$, ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.67 - 12.14 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.39 (dd, *J* =7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)。

步驟4：8-(2-胺基吡啶-3-基)-9-(4-(羥基甲基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-醇

向乙酸4-(8-(2-胺基吡啶-3-基)-6-羥基-9*H*-嘌呤-9-基)苯甲酯(150 mg，399 μmol)於MeOH (10 mL)、THF (10 mL)及H_2O (5 mL)中之混合

物中添加K_2CO_3 (55.1 mg，399 μmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。混合物過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之8-(2-胺基吡啶-3-基)-9-(4-(羥基甲基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-醇(100 mg，產率：75%)。MS: m/z = 335.0 $[M + H]^+$。

步驟5：8-(2-胺基吡啶-3-基)-9-(4-(氯甲基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-醇

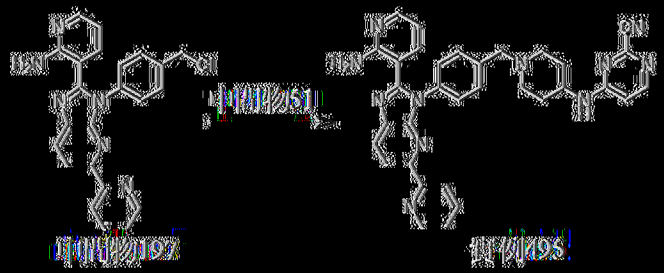
向8-(2-胺基吡啶-3-基)-9-(4-(羥基甲基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-醇(100 mg，299 μmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (214 mg，1.79 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之8-(2-胺基吡啶-3-基)-9-(4-(氯甲基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-醇(100 mg，產率：95%)。MS: m/z = 353.1 $[M + H]^+$。

步驟6：4-((1-(4-(8-(2-胺基吡啶-3-基)-6-羥基-9*H*-嘌呤-9-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

向8-(2-胺基吡啶-3-基)-9-(4-(氯甲基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-醇(100 mg，283 μmol)及中間物51 (57.6 mg，283 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaI (21.2 mg，142 μmol)及K_2CO_3 (196 mg，1.42 mmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150×25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：12%-42% B，歷經10 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(8-(2-胺基吡啶-3-基)-6-羥基-9*H*-嘌呤-9-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例494，15.3 mg，產率：9%)。MS: m/z = 520.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.56 - 12.18 (m, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 3H), 7.94 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0

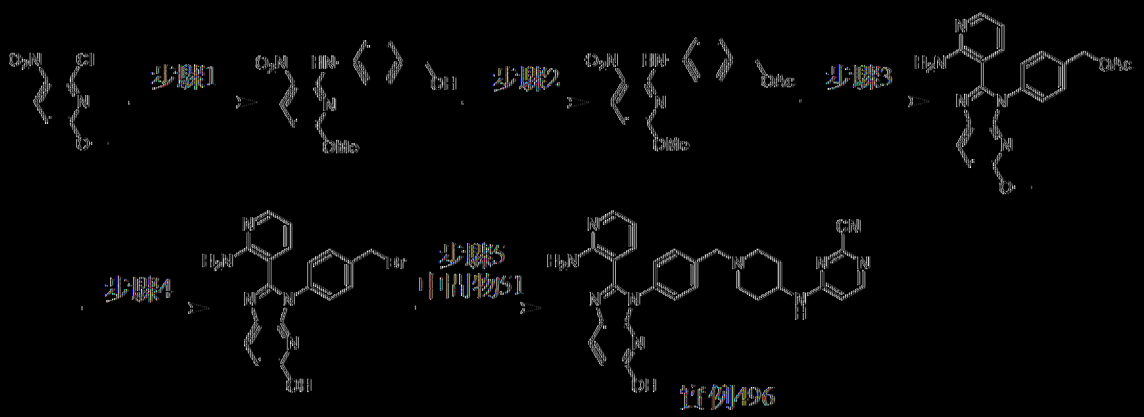
Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.79 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 2H)。

[0989] 實例495：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例495。MS: m/z = 580.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.03 (m, 2H), 8.03 – 7.97 (m, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 4H), 7.40 (dd, *J* = 6.4, 4.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.91 – 3.73 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.88 – 2.78 (m, 2H), 2.24 – 2.07 (m, 2H), 1.97 – 1.82 (m, 2H), 1.59 – 1.42 (m, 2H)。

[0990] 實例496：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-羥基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



步驟1：(4-((6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

向2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶(20 g，106 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(13.1 g，106 mmol)於1,4-二噁烷(220 mL)中之溶液中添加DIEA (41.1 g，318 mmol)。在110℃下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (500 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (500 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(400 mL)洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之(4-((6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(29 g，產率：97%)。MS: m/z = 276.0 $[M + H]^+$。

步驟2：乙酸4-((6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

向(4-((6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(29 g，105 mmol)及TEA (32.0 g，316 mmol)於CH_2Cl_2 (160 mL)中之溶液中添加Ac_2O (10.8 g，105 mmol)及DMAP (1.29 g，10.5 mmol)。在0℃下攪拌混合物0.5 h。反應混合物用H_2O (500 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (500 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~43% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(30 g，產率：87%)。MS: m/z = 318.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.66 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

步驟3：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯

將乙酸4-((6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(15 g，47.3

mmol)、2-胺基菸醛(6.93 g，56.7 mmol)、$Na_2S_2O_4$ (32.9 g，189 mmol)於DMSO (100 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在100℃下在N_2氛圍下攪拌16 h。反應混合物用H_2O (1500 mL)稀釋且用EtOAc (500 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將產物用CH_2Cl_2:EtOAc=2:1 (60 mL)濕磨且過濾。獲得呈棕色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(10 g，產率：50%)。MS: m/z = 390.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.42 - 8.88 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 - 6.48 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

步驟4：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(溴甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-醇

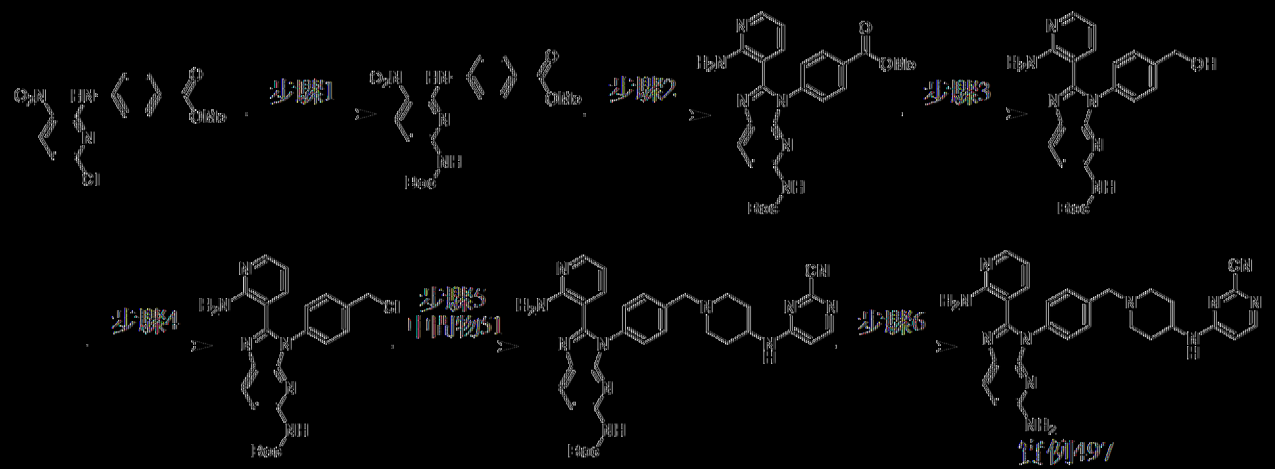
向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酯(500 mg，1.28 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加BBr_3 (3.22 g，12.8 mmol)。在80℃下攪拌混合物12 h。在減壓下濃縮混合物，得到呈棕色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(溴甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-醇(480 mg，粗物質)。MS: m/z = 395.9, 397.9 $[M + H]^+$。

步驟5：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-羥基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(溴甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-醇(200 mg，505 μmol)及中間物51 (103 mg，323 μmol，TFA)於DMF (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (349 mg，2.52 mmol)及NaI (22.7 mg，151

μmol)。在50℃下攪拌混合物0.5 h。將反應混合物過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC（管柱：Waters xbridge 150×25 mm 10 μm；移動相：[水(NH4HCO3)－ACN]；梯度：40%-70% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈淡黃色凍乾粉末狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-羥基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例496，獲得23.1 mg，產率：8.4%)。MS: m/z = 519.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.02 - 10.64 (m, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 3H), 7.92 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.05 - 6.99 (m, 3H), 6.69 - 6.61 (m, 2H), 6.31 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.83 - 2.78 (m, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 2H)。

[0991] 實例497：4-((1-(4-(5-胺基-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



步驟1：4-((6-((二級丁氧基羰基)胺基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯

將4-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物13，5 g，16 mmol)、胺基甲酸二級丁酯(1.9 g，16 mmol)、Cs_2CO_3 (10.6

g，32.5 mmol)、XPhos (775 mg，1.63 mmol)及Pd(OAc)2 (365 mg，1.63 mmol)於1,4-二噁烷(60 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在100℃下在N_2氛圍下攪拌16 h。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈棕色固體狀之4-((6-((三級丁氧基羰基)胺基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(6 g，產率：77%)。MS: m/z = 333.0 $[M + H - t\text{-}Bu]^+$。

步驟2：4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-((三級丁氧基羰基)胺基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

向4-((6-((三級丁氧基羰基)胺基)-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(2.55 g，6.57 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加$Na_2S_2O_4$ (5.38 g，26.3 mmol，85%純度)及2-胺基菸醛(882 mg，7.22 mmol)。在80℃下攪拌混合物16 h。在25℃下用H_2O (25 mL)淬滅反應混合物。將混合物用CH_2Cl_2 (50 mL)稀釋，用H_2O (50 mL×3)及鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑30%~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-((三級丁氧基羰基)胺基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(260 mg，產率：33%)。MS: m/z = 461.1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

步驟3：(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-

b]吡啶-5-基)胺基甲酸三級丁酯

在0℃下，向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-((三級丁氧基羰基)胺基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(250 mg，543 μmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (41.2 mg，1.1 mmol)。在添加之後，在25℃下攪拌所得混合物1 h。隨後過濾反應混合物。濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)胺基甲酸三級丁酯(230 mg，產率：66%)。MS: m/z = 433.1 $[M + 1]^+$。

步驟4：(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)胺基甲酸三級丁酯

在0℃下，向(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)胺基甲酸三級丁酯(230 mg，532 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (189 mg，1.6 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。將反應混合物在25℃下用H_2O (1 mL)淬滅且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)胺基甲酸三級丁酯(260 mg，HCl鹽)。MS: m/z = 451.0 $[M + H]^+$。

步驟5：(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)胺基甲酸三級丁酯

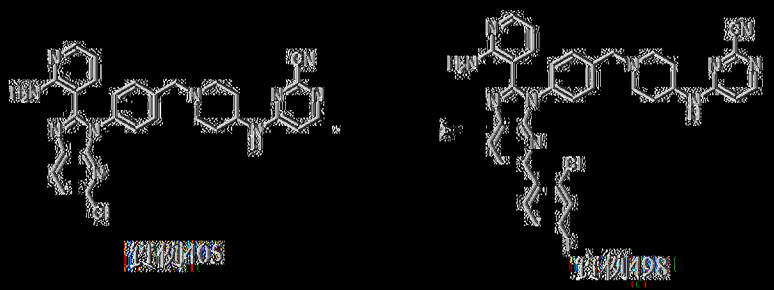
向(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)胺基甲酸三級丁酯(260 mg，533 μmol，HCl鹽)及中間物51 (169 mg，533 μmol，TFA)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (369 mg，2.67 mmol)及NaI (40 mg，267ol)。在50℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (25 mL)淬滅，且隨後用CH_2Cl_2 (50 mL)稀釋。將有機層用H_2O (50 mL×3)及鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下

濃縮。獲得呈黃色固體狀之(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)胺基甲酸三級丁酯(300 mg，產率：67%)。MS: m/z = 618.1 $[M + H]^+$。

步驟6：4-((1-(4-(5-胺基-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

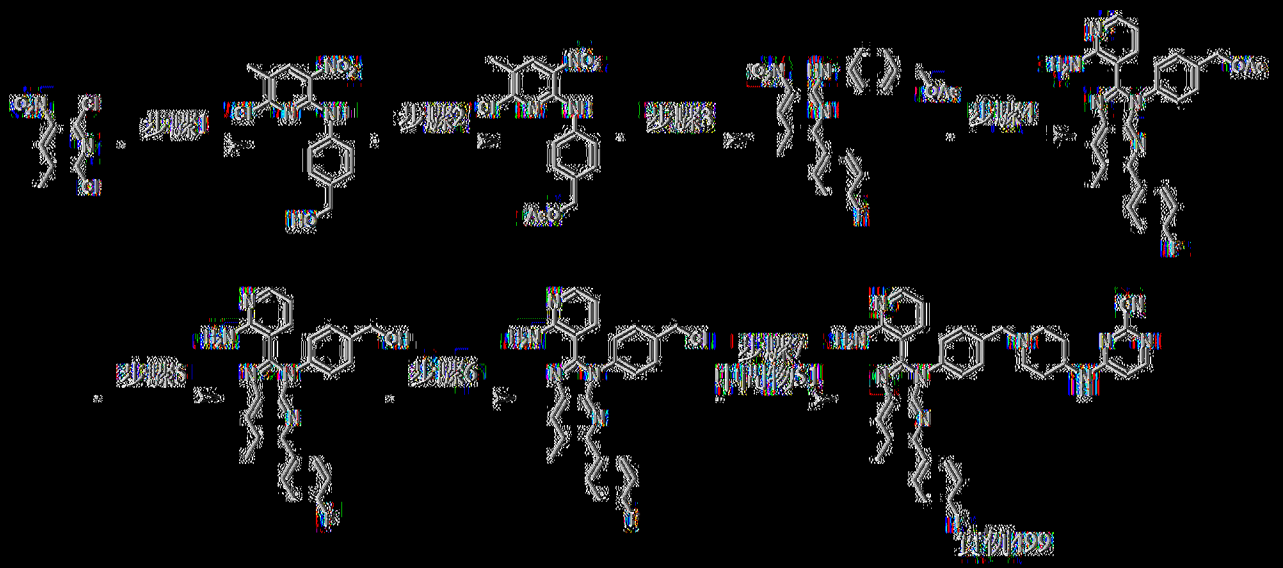
在25℃下，將(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)胺基甲酸三級丁酯(260 mg，421 μmol，HCl鹽)於4 M HCl/1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物攪拌2 h。在減壓下濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之產物。產物用$NaHCO_3$水溶液(10 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150×25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：16%-46% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈黃色粉末狀之4-((1-(4-(5-胺基-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例497，21.9 mg，產率：10%)。MS: m/z = 518.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.06 - 7.95 (m, 1H), 7.90 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.67 - 6.50 (m, 2H), 6.42 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.08 - 3.75 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.25 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H)。

【0992】 實例498：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯-4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



將實例405 (300 mg，559 μmol)、(2-氯-4-氟苯基)硼酸(107 mg，615 μmol)、K_2CO_3 (232 mg，1.68 mmol)及Pd(PPh3)4 (65 mg，56 μmol)於THF (2.5 mL)及H_2O (0.5 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在80℃下在N_2氣圍下攪拌2 h。反應混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)－ACN]；梯度：48%-78% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈黃色粉末狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氯-4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例498，129.5 mg，產率：37%)。MS: m/z = 631.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13-7.94 (m, 3H), 7.66-7.53 (m, 3H), 7.46-7.38 (m, 4H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.91-3.63 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -111.64。

[0993] 實例499：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-6-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



步驟1：(4-((6-氯-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇

在25℃下，向2,6-二氯-3-甲基-5-硝基吡啶(2 g，9.7 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(1.2 g，9.7 mmol)於1,4-二噁烷(25 mL)中之溶液中添加DIEA (2.5 g，19.3 mmol)。在70℃下攪拌混合物12 h。將反應混合物倒入H_2O (100 mL)中且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機相用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在矽膠急驟層析(溶離劑0~60% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之(4-((6-氯-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(2.3 g，產率：81%)。MS: m/z = 293.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)。

步驟2：乙酸4-((6-氯-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

在0℃下，向(4-((6-氯-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯基)甲醇(2.3 g，7.8 mmol)及乙酸酐(1.2 g，11.8 mmol)於CH2Cl2 (25 mL)中之溶液中添加TEA (2.4 g，23.5 mmol)及DMAP (96 g，783 μmol)。在0℃下攪拌混合物2 h。將反應混合物倒入H_2O (100 mL)中且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃

取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~40% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((6-氯-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(2.5 g，產率：94%)。MS: m/z = 335.8 $[M + H]^+$. 9.98 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

步驟3：乙酸4-((6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯

在25℃下，向乙酸4-((6-氯-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(2.2 g，6.6 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)及H_2O (10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (6.4 g，20 mmol)、(4-氟苯基)硼酸(1 g，7.2 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (240 mg，328 μmol)。將反應混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在85℃下在N_2下攪拌12 h。將反應混合物倒入H_2O (100 mL)中且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~60% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(1.8 g，產率：67%)。MS: m/z = 396.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 4H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -111.84。

步驟4：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯

在25℃下，向乙酸4-((6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)胺基)苯甲酯(1.8 mg，4.6 mmol)於DMSO (50 mL)中之溶液中添加2-胺基菸醛

(667 mg，5.5 mmol)及$Na_2S_2O_4$ (3.2 g，18.2 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。將反應混合物倒入H_2O (100 mL)中且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(400 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~3% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(1.4 g，產率：52%)。MS: m/z = 468.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 4H), 7.27 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -114.38。

步驟5：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇

在25℃下，向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲酯(1.3 g，2.8 mmol)於H_2O (1 mL)、MeOH (3 mL)及THF (3 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (769 mg，5.6 μmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中且用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(860 mg，產率：57%)。MS: m/z = 426.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 4H), 7.26 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H),

6.40 (dd, *J* = 7.85, 4.8 Hz, 1H), 5.31 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -114.42。

步驟6：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

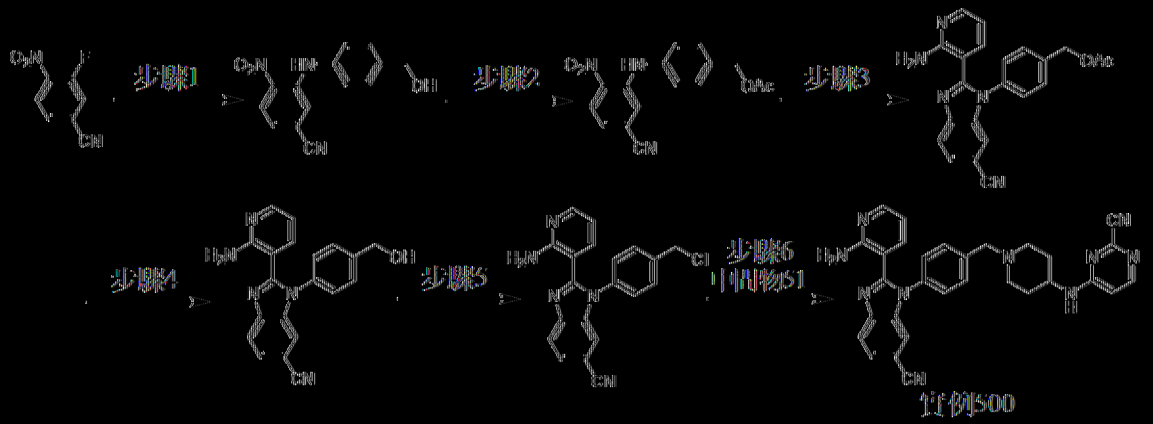
在25℃下，向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲醇(200 mg，470 μmol)於CH2Cl2 (5 mL)中之溶液中添加SOCl2 (280 mg，2.4 mmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(200 mg，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z = 444.0 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.43 (dd, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -114.34。

步驟7：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-6-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

在25℃下，向3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(200 mg，451 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加中間物51 (110 mg，541 μmol)、NaI (34 mg，225 μmol)及K_2CO_3 (249 mg，1.8 mmol)。在40℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中且用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~5% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-

(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例499，126.3 mg，產率：兩個步驟45%)。MS: m/z = 611.4 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 4H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 3.87 – 3.73 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.85 – 2.75 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.20 – 2.06 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.55 – 1.41 (m, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -114.39。

[0994] 實例500：2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈



步驟1：3-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-4-硝基苯甲腈

向3-氟-4-硝基苯甲腈(6.74 g，40.6 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(5 g，40.6 mmol)於DMSO (50 mL)中之溶液中添加DIEA (26 g，203 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(120 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之3-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-4-硝基苯甲腈(10.5 g，粗物質)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ

9.47 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 3H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

步驟2：乙酸4-((5-氰基-2-硝基苯基)胺基)苯甲酯

向3-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-4-硝基苯甲腈(5 g，18.6 mmol)及TEA (5.64 g，56 mmol)於CH_2Cl_2 (50 mL)中之溶液中添加Ac_2O (2.84 g，28 mmol)及DMAP (227 mg，1.86 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (300 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (200 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~10% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈紅色固體狀之乙酸4-((5-氰基-2-硝基苯基)胺基)苯甲酯(5.5 g，產率：95%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.08 (s, 3H)。

步驟3：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氰基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)苯甲酯

將乙酸4-((5-氰基-2-硝基苯基)胺基)苯甲酯(3 g，9.65 mmol)、2-胺基菸醛(1.29 g，10.6 mmol)、$Na_2S_2O_4$ (7.9 g，39 mmol)於DMSO (30 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在100℃下在N_2氛圍下攪拌16 h。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (200 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑10~50% EtOAc/石油醚及50% CH_2Cl_2/MeOH)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-

基)-6-氰基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)苯甲酯(600 mg，產率：16%)。MS: m/z = 384.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.03 - 7.94 (m, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 4H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.42 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.11 (s, 3H)。

步驟4：2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(羥基甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈

向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-氰基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)苯甲酯(570 mg，1.49 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (616 mg，4.46 mmol)於MeOH (2 mL)及H_2O (2 mL)中。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(羥基甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(500 mg，粗物質)。MS: m/z = 342.0 $[M + H]^+$。

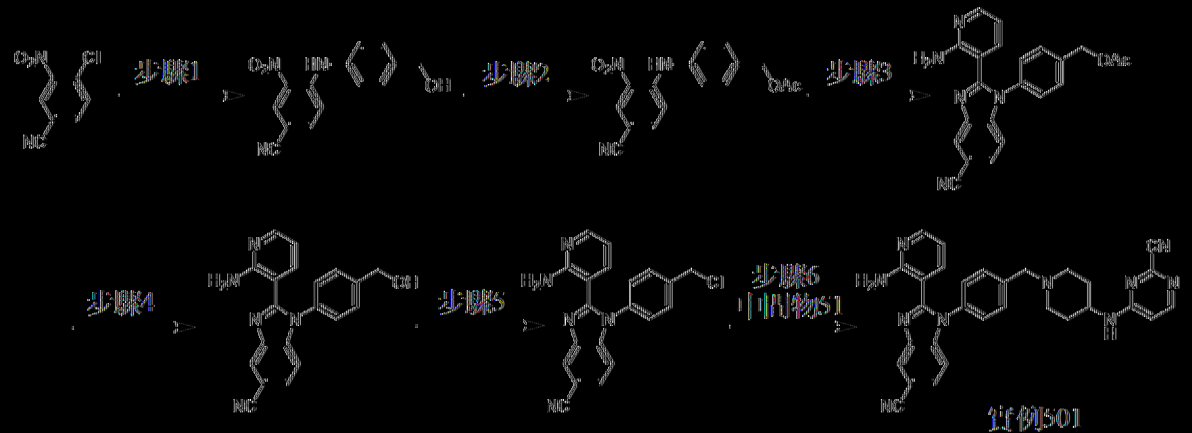
步驟5：2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(羥基甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(500 mg，1.46 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (348 mg，2.93 mmol)。在50℃下攪拌混合物1 h且隨後在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(530 mg，粗物質)。MS: m/z = 360.0 $[M + H]^+$。

步驟6：2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(300 mg，757 μmol)及中間物51 (240 mg，757 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加NaI (56.7 mg，379 μmol)及K_2CO_3 (418 mg，3.03 mmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (15 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；梯度：35%-65% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈黃色粉末狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(實例500，157.7 mg，產率：40%)。MS: m/z = 527.4 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.30-7.90 (m, 4H), 7.78-7.65 (m, 2H), 7.54-7.39 (m, 4H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.84-6.63 (m, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.89-3.74 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.83 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.15 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 2H)。

[0995] 實例501：2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈



步驟1：4-((4-(溴甲基)苯基)胺基)-3-硝基苯甲腈

向4-氯-3-硝基苯甲腈(5 g，27 mmol)及(4-胺基苯基)甲醇(4.05 g，33 mmol)於DMSO (50 mL)中之溶液中添加DIEA (8.85 g，68 mmol)。在100℃下攪拌混合物1 h。向混合物中添加H_2O (500 mL)，且在5℃下攪拌10 min。在過濾之後，獲得呈黃色固體狀之4-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-3-硝基苯甲腈(7.7 g)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。

步驟2：乙酸4-((4-氰基-2-硝基苯基)胺基)苯甲酯

向4-((4-(羥基甲基)苯基)胺基)-3-硝基苯甲腈(7.7 g，28.6 mmol)及TEA (8.68 g，86 mmol)於CH_2Cl_2 (70 mL)中之溶液中添加Ac_2O (5.84 g，57 mmol)及DMAP (349 mg，2.9 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (300 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (200 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(130 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑10~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-((4-氰基-2-硝基苯基)胺基)苯甲酯(7.4 g，產率：83%)。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.08 (s, 3H)。

步驟3：乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氰基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)苯甲酯

將乙酸4-((4-氰基-2-硝基苯基)胺基)苯甲酯(7.4 g，24 mmol)、2-胺基菸醛(3.19 g，26 mmol)、$Na_2S_2O_4$ (16.6 g，95 mmol)於DMSO (200

mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在100℃下在N_2氛圍下攪拌16 h。反應混合物用H_2O (300 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (200 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氰基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)苯甲酯(3.6 g，產率：33%)。MS: m/z = 384.0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (br s, 2H), 6.42 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.11 (s, 3H)。

步驟4：2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(羥基甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈

向乙酸4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酯(700 mg，1.83 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (757 mg，5.48 mmol)、MeOH (2 mL)及H_2O (2 mL)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(羥基甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈(500 mg，粗物質)。MS: m/z = 342.0 $[M + H]^+$。

步驟5：2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(羥基甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈(500 mg，1.46 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (348

mg，2.93 mmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈(500 mg，粗物質)。MS: m/z = 359.9 $[M + H]^+$。

步驟6：2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-(氯甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈(200 mg，556 μmol)及中間物51 (212 mg，667 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加NaI (83.3 mg，556 μmol)及K_2CO_3 (230 mg，1.67 mmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (15 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：35%-55% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈灰白色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈(實例501，30.4 mg，產率：10%)。MS: m/z = 527.1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.22 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 3H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.30 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.96 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H)。

【0996】 實例502：4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲基-d_2)哌啶-4-基)(甲基-d_3)胺基)嘧啶-2-甲腈



實例502

步驟1：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲-d_2-醇

向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(300 mg，869 μmol)於THF (5 mL)中之混合物中添加$LiAlD_4$ (42.9 mg，1.13 mmol)。將混合物用N_2吹掃三次，且在25℃下在N_2氛圍下攪拌1 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮。獲得呈粉色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲-d_2-醇(270 mg，產率：97.3%)。MS: m/z = 319.9 [M + H]$^+$。

步驟2：3-(3-(4-(氯甲基-d_2)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲-d_2-醇(270 mg，845 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (101 mg，845 μmol)。在40℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物在0℃下用H_2O (0.5 mL)淬滅，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈粉色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基-d_2)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(300 mg，HCl鹽，產率：94.8%)。MS: m/z = 338.0 [M + H]$^+$。

步驟3：(1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲基-d_2)哌啶-4-基)(甲基-d_3)胺基甲酸三級丁酯

向3-(3-(4-(氯甲基-d_2)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(300 mg，802 μmol，HCl鹽)、(甲基-d_3)(哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(174 mg，802 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaI (24.0 mg，160 μmol)及K_2CO_3 (332 mg，2.40 mmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL×4)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑3~8% CH_2Cl_2/MeOH)純化之後，獲得呈紫色固體狀之(1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲基-d_2)哌啶-4-基)(甲基-d_3)胺基甲酸三級丁酯(340 mg，產率：67.1%)。MS: m/z = 519.2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.46 - 8.36 (m, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.65 - 7.48 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.65 - 6.56 (m, 2H), 6.38 - 6.33 (m, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.34 - 2.08 (m, 2H), 1.94 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。

步驟4：3-(3-(4-((4-((甲基-d3)胺基)哌啶-1-基)甲基-d_2)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

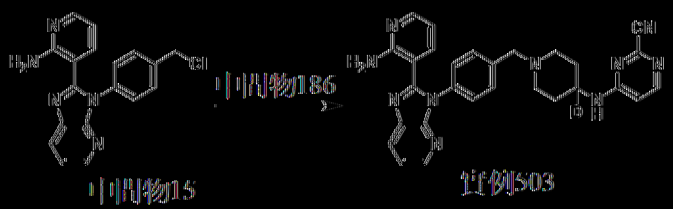
向(1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲基-d_2)哌啶-4-基)(甲基-d_3)胺基甲酸三級丁酯(340 mg，656 μmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(4 M，163.88 μL)。在25℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮。獲得呈粉色固體狀之3-(3-(4-((4-((甲基-*d*3)胺基)哌啶-1-基)甲基-d_2)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(280 mg，產率：93.8%)。MS: m/z = 419.3 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.46 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.90 - 7.85(m, 3H),

7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 2.41 - 2.34 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 2H)。

步驟5：4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基)甲基-d2)哌啶-4-基)(甲基-d3)胺基)嘧啶-2-甲腈

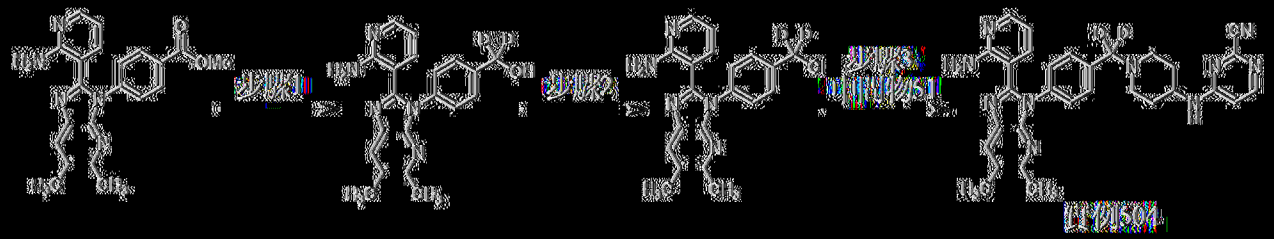
向3-(3-(4-((4-((甲基-d_3)胺基)哌啶-1-基)甲基-d_2)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(150 mg，358.38 μmol)、4-氯嘧啶-2-甲腈(50.0 mg，358 μmol)於NMP (3 mL)中之溶液中添加DIEA (139 mg，1.08 mmol)。在130℃下攪拌混合物0.5 h。在藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C_{18} 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(HCl) - ACN]；梯度：0%-25% B，歷經8 min)純化之後，粗產物用飽和$NaHCO_3$中和且用CH_2Cl_2 (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體狀之4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲基-d_2)哌啶-4-基)(甲基-d_3)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例502，37.3 mg，產率：18.2%)。MS: m/z = 522.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.34 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.76 (m, 1H), 6.46 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.06 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.71 - 1.67 (m, 2H)。

【0997】 實例503：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基-4-d)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例503。MS: m/z = 504.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 8.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.85 – 2.77 (m, 2H), 2.19 – 2.09 (m, 2H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 2H)。

|0998| 實例504：4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲基-d_2)哌啶-4-基)胺基)菸啶-2-甲腈



步驟1：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲-d2-醇

向4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(詳細程序參見中間物138，290 mg，777 μmol)於THF (20 mL)中之混合物中添加$LiAlD_4$ (2.5 M於THF中，80 μL)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在0℃下在N_2氛圍下攪拌2 h。將反應混合物在0℃下用$Na_2SO_4·10H_2O$ (1.0 g)淬滅，過濾且濃縮。獲得呈黃色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲-d2-醇(260 mg，產率：96%)。MS: m/z = 347.9 [M + H]+。

步驟2：3-(3-(4-(氘甲基-d2)苯基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

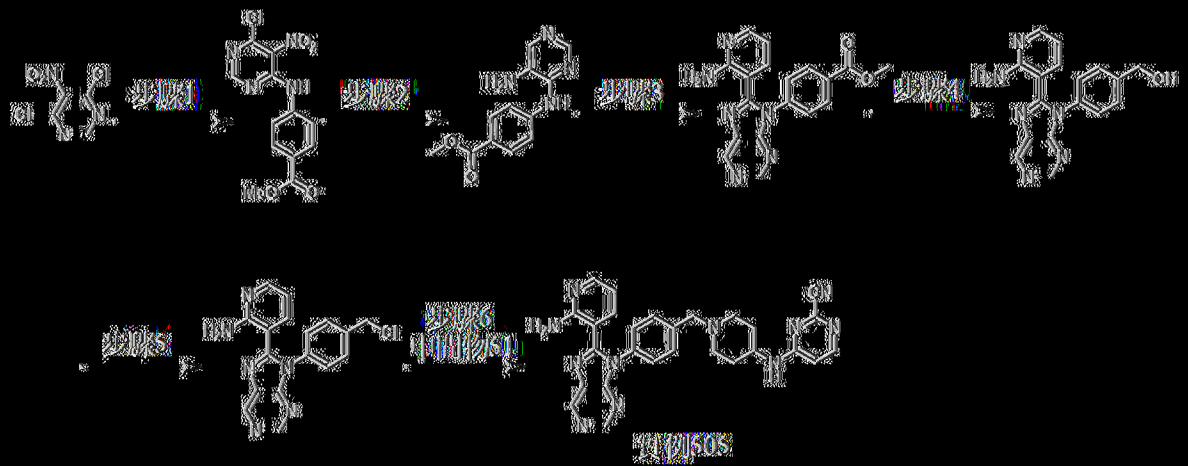
向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲-d2-醇(260 mg，748 μmol)於CH_2Cl_2 (15 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (534 mg，4.49 mmol)。在40℃下攪拌混合物1 h。濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之3-(3-(4-(氘甲基-d2)苯基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(270 mg，產率：99%)。MS: m/z = 366.0 $[M + H]^+$。

步驟3：4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲基-d_2)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

向3-(3-(4-(氘甲基-d2)苯基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(250 mg，683 μmol)及中間物51 (139 mg，683 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaI (51.2 mg，342 μmol)及K_2CO_3 (472 mg，342 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。過濾反應混合物。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150×25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：32%-62% B，歷經10 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-((4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5,6-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲基-d_2)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例504，66 mg，產率：18%)。MS: m/z = 533.2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.97 - 7.94 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.07 - 7.03 (m, 3H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 7.6, 4.8, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 2.84 - 2.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.16 - 2.11 (m, 2H), 1.91 - 1.86 (m, 2H), 1.52 - 1.45

(m, 2H)。

[0999] 實例505：4-((1-(4-(8-(2-胺基吡啶-3-基)-9H-嘌呤-9-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



步驟1：4-((6-氯-5-硝基嘧啶-4-基)胺基)苯甲酸甲酯

向4,6-二氯-5-硝基嘧啶(3.0 g，15.5 mmol)及4-胺基苯甲酸甲酯(1.87 g，12.4 mmol)於THF (20 mL)中之混合物中添加TEA (1.41 g，13.9 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在0℃下在N_2氣圍下攪拌4 h。反應混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~8% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((6-氯-5-硝基嘧啶-4-基)胺基)苯甲酸甲酯(3.0 g，產率：61%)。MS: m/z = 308.9 [M + H]$^+$, ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)

步驟2：4-((5-胺基嘧啶-4-基)胺基)苯甲酸甲酯

向4-((6-氯-5-硝基嘧啶-4-基)胺基)苯甲酸甲酯(1.5 g，4.86 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加Pd/C (517 mg，486 μmol，10%純度)。將混合物脫氣且用H_2吹掃三次，且在25℃下在H_2下攪拌16 h。將反應混合物

過濾且濃縮，得到呈棕色固體狀之4-((5-胺基嘧啶-4-基)胺基)苯甲酸甲酯(1 g，產率：78%)。MS: m/z = 244.9 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.99 (br.s, 4H), 7.82 (s, 1H), 6.77 - 5.98 (m, 2H), 3.85 (s, 3H)。

步驟3：4-(8-(2-胺基吡啶-3-基)-9*H*-嘌呤-9-基)苯甲酸甲酯

將4-((5-胺基嘧啶-4-基)胺基)苯甲酸甲酯(1.0 g，4.09 mmol)、2-胺基菸醛(550 mg，4.50 mmol)及$Cu(Oac)_2$ (149 mg，819 mmol)於CH_3COOH (100 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在60℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。反應混合物用$NH_3{\cdot}H_2O$中和(將pH調節至7~8)。反應混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (200 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0~8% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-(8-(2-胺基吡啶-3-基)-9*H*-嘌呤-9-基)苯甲酸甲酯(300 mg，產率：17%)。MS: m/z = 347.0 $[M + H]^+$, ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.10 - 8.08 (m, 2H), 8.04 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.50 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)

步驟4：(4-(8-(2-胺基吡啶-3-基)-9*H*-嘌呤-9-基)苯基)甲醇

向4-(8-(2-胺基吡啶-3-基)-9*H*-嘌呤-9-基)苯甲酸甲酯(300 mg，866 μmol)於THF (20 mL)中之混合物中添加$LiAlH_4$ (2.5 M於THF中，693 μL)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在0℃下在N_2氛圍下攪拌2 h。將反應混合物在0℃下用$Na_2SO_4{\cdot}10H_2O$ (1.0 g)淬滅，過濾且濃縮。獲得呈黃色固體狀之(4-(8-(2-胺基吡啶-3-基)-9*H*-嘌呤-9-基)苯基)甲醇(202 mg，

產率：73%)。MS: m/z = 319.0 $[M + H]^+$。

步驟5：3-(9-(4-(氯甲基)苯基)-9H-嘌呤-8-基)吡啶-2-胺

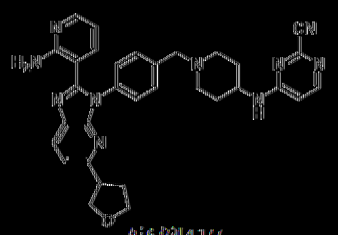
向(4-(8-(2-胺基吡啶-3-基)-9*H*-嘌呤-9-基)苯基)甲醇(202 mg，635 μmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (453 mg，3.81 mmol)。在40℃下攪拌混合物1 h。濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之3-(9-(4-(氯甲基)苯基)-9*H*-嘌呤-8-基)吡啶-2-胺(103 mg，產率：48%)。MS: m/z = 337.0 $[M + H]^+$。

步驟6：4-((1-(4-(8-(2-胺基吡啶-3-基)-9H-嘌呤-9-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

向3-(9-(4-(氯甲基)苯基)-9*H*-嘌呤-8-基)吡啶-2-胺(103 mg，306 μmol)及中間物51 (62 mg，306 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaI (22.3 mg，153 μmol)及K_2CO_3 (127 mg，918 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。過濾反應混合物。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150×25 mm 10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：20%-50% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(8-(2-胺基吡啶-3-基)-9*H*-嘌呤-9-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例505，5 mg，產率：3%)。MS: m/z = 504.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 3H), 7.43 - 7.41 (m, 4H), 7.25 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H)

【1000】 實例506及507：(*S*)-4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四

氫吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈及(*R*)-4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫吡喃-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

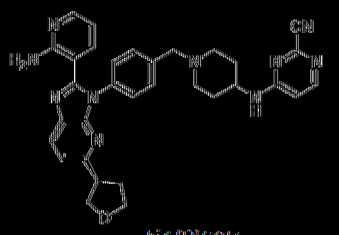


實例417



實例506

任意指定之立體化學

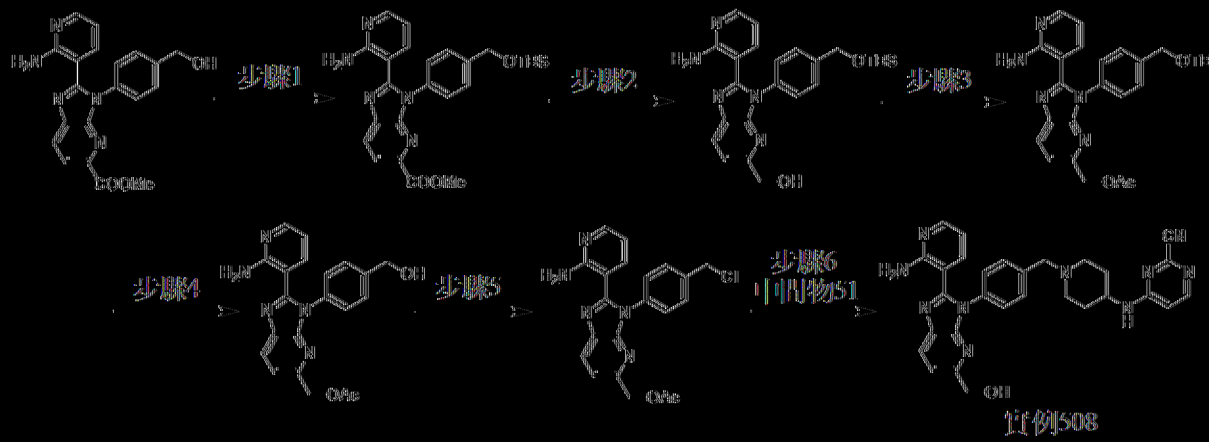


實例507

將實例417 (56 mg，97.8 μmol)提供至SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm×30 mm，10 μm)；移動相：[CO_2-*i*-PrOH (0.1% $NH_3·H_2O$)]；B%：50%，等度溶離模式)。獲得呈灰白色固體狀之(*S*)-4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫吡喃-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例506，任意指定之立體化學，12.9 mg，產率：23%)。MS: m/z = 573.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.16 – 8.03 (m, 3H), 7.97 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.84 – 3.68 (m, 3H), 3.66 – 3.56 (m, 3H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 3H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 2H)。獲得呈灰白色固體狀之(*R*)-4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(四氫吡喃-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例507，任意指定之立體化學，15.9 mg，產率：28%)。MS: m/z = 573.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.16 – 8.04 (m, 3H), 7.97 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 3H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (s,

2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.84 – 3.67 (m, 3H), 3.66 – 3.56 (m, 3H), 2.85 – 2.77 (m, 2H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.20 – 2.03 (m, 3H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 2H)。

[1001] 實例508：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(羥基甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



步驟1：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯

在0℃下，向2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯(詳細程序參見中間物140，900 mg，2.40 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加咪唑(245 mg，3.60 mmol)及TBSCl (470 mg，3.12 mmol)。在25℃下攪拌此混合物1 h。混合物用H_2O (30 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(1.10 g，產率：93.7%)。MS: m/z = 490.4 [M + H]+。

步驟2：(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)甲醇

在0℃下，向2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(300 mg，613 μmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (34.9 mg，919 μmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在25℃下攪拌0.5 h。用THF (20 mL)稀釋混合物。逐份添加Na_2SO_4 10 H_2O直至無氣泡形成。在25℃下攪拌所得混合物20 min且過濾。濾餅用THF (20 mL×2)洗滌。濃縮合併之濾液，得到呈黃色油狀之(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)甲醇(244 mg，產率：86.3%)。MS: m/z = 462.4 $[M + H]^+$。

步驟3：乙酸(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)甲酯

在25℃下，向(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)甲醇(244 mg，529 μmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加TEA (160 mg，1.59 mmol)、DMAP (6.46 mg，52.9 μmol)及Ac_2O (80.9 mg，793 μmol)。在25℃下攪拌此混合物0.5 h。混合物用H_2O (50 mL)淬滅且用EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黃色油狀之乙酸(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)甲酯(240 mg，產率：90.2%)。MS: m/z = 504.4 $[M + H]^+$。

步驟4：乙酸(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)甲酯

在25℃下，向乙酸(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽

烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)甲酯(240 mg，476 μmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加TBAF (1 M於THF中) (1 M，714.76 μL)。在25℃下攪拌此混合物1 h。混合物用H_2O (50 mL)淬滅且用EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黃色油狀之乙酸(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)甲酯(180 mg，產率：97.0%)。MS: m/z = 390.2 $[M + H]^+$。

步驟5：乙酸(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)甲酯

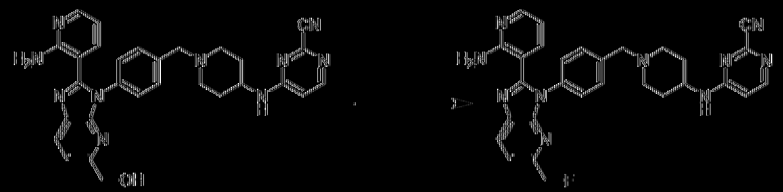
在25℃下，向乙酸(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)甲酯(180 mg，462 μmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (82.5 mg，693 μmol)。在25℃下攪拌此混合物1 h。濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之乙酸(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)甲酯(180 mg，產率：95.5%)。MS: m/z = 408.2 $[M + H]^+$。

步驟6：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(羥基甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

在25℃下，向乙酸(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)甲酯(230 mg，564 μmol)及中間物(126 mg，620 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (117 mg，846 μmol)及NaI (8.45 mg，56.4 μmol)。在80℃下攪拌此混合物1 h。混合物用H_2O (30 mL)淬滅且用EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：

Phenomenex C18 75×30 mm×3 μm；移動相：[水(NH3H2O + NH4HCO3)-ACN]；梯度：31%-61% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(羥基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例508，94.5 mg，產率：31.5%)。MS: m/z = 533.1 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.14-8.02 (m, 2 H), 7.97 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.10 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.02 (s, 2 H) 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.35 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1 H), 5.46 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2 H) 3.87-3.75 (m, 1 H) 3.57 (s, 2 H) 2.87-2.77 (m, 2 H) 2.21-2.09 (m, 2 H) 1.95-1.81 (m, 2 H) 1.56-1.42 (m, 2 H)。

[1002] 實例509：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

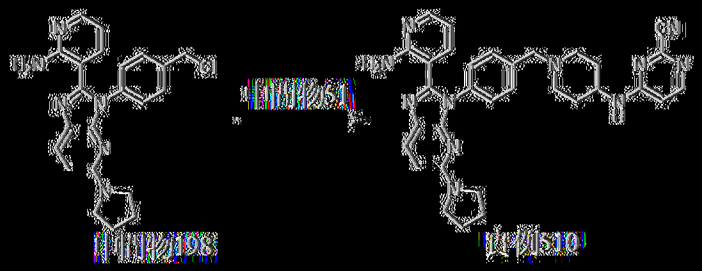


實例508　　實例509

在0℃下，向實例508 (70.0 mg，131 μmol)於CH2Cl2 (3 mL)中之溶液中添加DAST (42.4 mg，263 μmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。混合物用飽和NaHCO3 (30 mL)淬滅，用CH2Cl2 (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾，濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 75×30 mm×3 μm；移動相：[水(NH3H2O + NH4HCO3)-ACN]；梯度：40%-70% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-

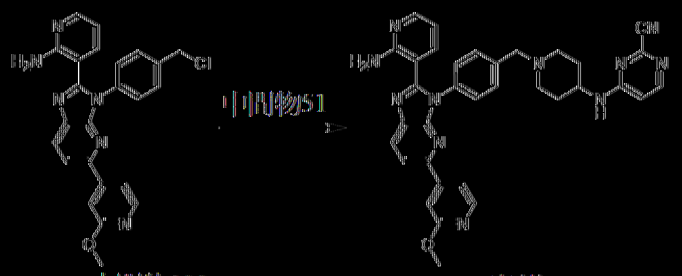
b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例509，8.20 mg，產率：11.7%)。MS: m/z = 535.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.18 - 8.02 (m, 2 H), 7.99 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.99 (s, 2 H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.36 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1 H), 5.50 (d, J = 47.2 Hz, 2 H), 3.89 - 3.75 (m, 1 H), 3.57 (s, 2 H), 2.88 - 2.76 (m, 2 H), 2.24 - 2.07 (m, 2 H), 1.96 - 1.80 (m, 2 H), 1.59 - 1.39 (m, 2 H)。

[1003] 實例510：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡咯啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



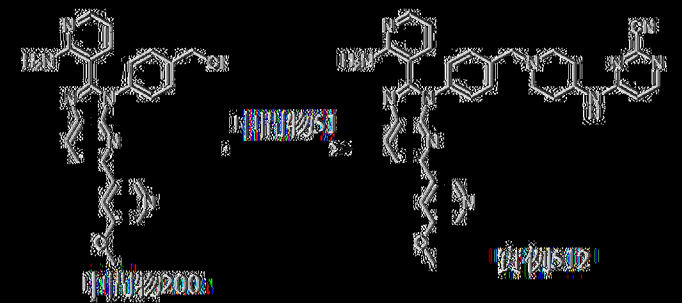
以類似於實例261之方式製備實例510。MS: m/z = 572.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.11 - 8.04 (m, 2H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.94 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.81 (br.s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.34 - 3.30 (m, 3H), 2.83 - 2.78 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.95 - 1.80 (m, 7H), 1.53 - 1.42 (m, 2H)。

[1004] 實例511：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



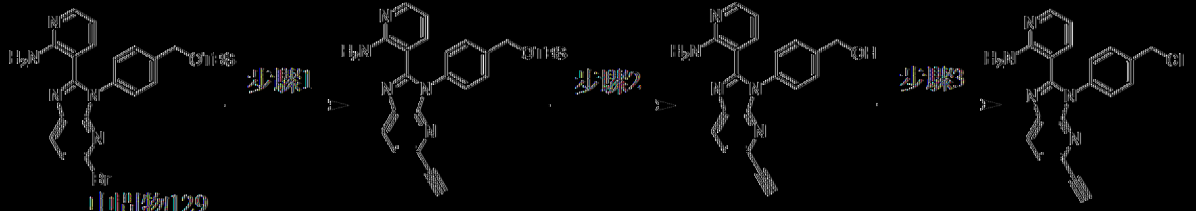
向中間物199 (540 mg，1.22 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加中間物51 (273 mg，1.34 mmol)、DIEA (4.88 mmol，849 μL)。在80℃下攪拌混合物8 h。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 75×30 mm×3 μm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：46%-76% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例511，169 mg，產率：22.6%)。MS: m/z = 610.1 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.16 – 8.04 (m, 3H), 8.01 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 5.6, 1.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.43 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 – 3.72 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.22 – 3.11 (m, 2H), 2.83 – 2.68 (m, 2H), 2.16 – 2.09 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H)。

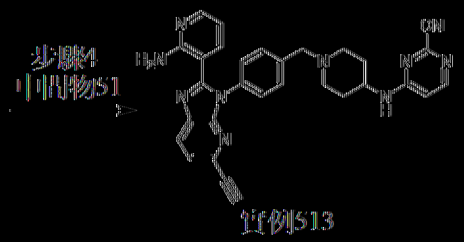
[1005] 實例512：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例341之方式製備實例512。MS: m/z = 610.3 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.32 – 8.30 (m, 2H), 8.14 – 8.03 (m, 3H), 8.01 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 2.8, 2.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 4H), 7.19 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 – 3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.89 – 2.77 (m, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 2H), 1.57 – 1.42 (m, 2H)。

|(1006)| 實例513：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-乙炔基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈





步驟1：3-(3-(4-(((三級丁氧基)羰基)(甲基)胺基)甲基)苯基)-5-乙炔基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

將中間物129 (1 g，1.96 mmol)、Pd(PPh3)4 (113 mg，98 μmol)及三丁基(乙炔基)錫烷(1.23 g，3.92 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液脫氣且用N_2吹掃三次。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。在減壓下濃縮反應物。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑30~50% EtOAc/石油醚)純化之後，獲得呈黑色固體狀之3-(3-(4-(((三級丁氧基)羰基)(甲基)胺基)甲基)苯基)-5-乙炔基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(900 mg，產率：

60%)。MS: m/z = 456.7 $[M + H]^+$。

步驟2：(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-乙炔基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇

向3-(3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-5-乙炔基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(160 mg，351 μmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加TBAF (92 mg，351 μmol，1 M)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (10 mL)淬滅，且用EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈棕色固體狀之(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-乙炔基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(130 mg，產率：63%)。MS: m/z = 341.9 $[M + H]^+$。

步驟3：3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-乙炔基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

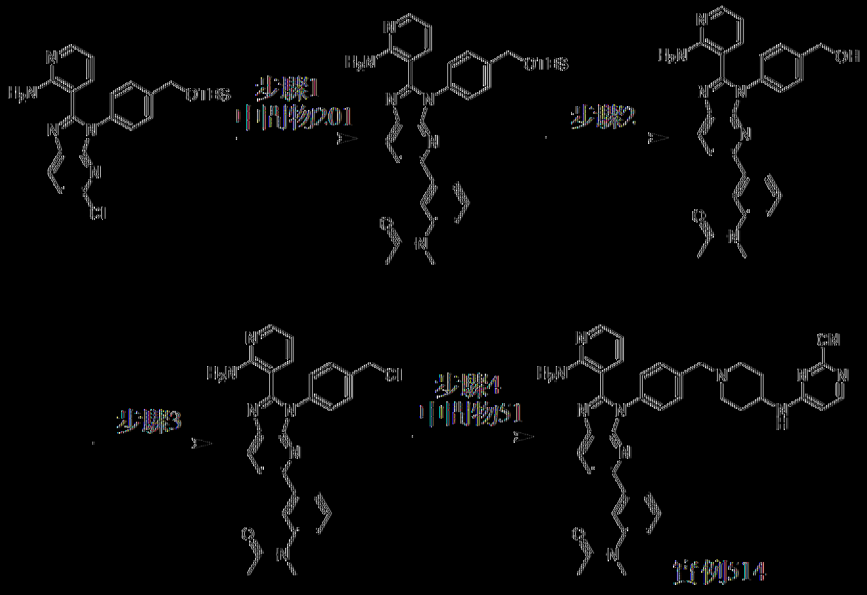
在0℃下，向(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-乙炔基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯基)甲醇(130 mg，381 μmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (90.7 mg，762 μmol)。在40℃下攪拌混合物0.5 h。將反應混合物在25℃下用H_2O (1 mL)淬滅，且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-乙炔基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(130 mg，產率：52%)。MS: m/z = 360.0。

步驟4：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-乙炔基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

向3-(3-(4-(氯甲基)苯基)-5-乙炔基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(130 mg，328 μmol)及中間物51 (104 mg，328 μmol)於DMF (5 mL)

中之溶液中添加K_2CO_3 (226.7 mg，1.64 mmol)及NaI (24.6 mg，164 μmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。將混合物過濾且濃縮。在矽膠急驟層析(溶離劑0%~6% MeOH/CH_2Cl_2)純化且藉由製備型TLC (CH_2Cl_2:MeOH = 10:1)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-乙炔基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例513，42.5 mg，產率：24%)。MS: m/z = 527.2 [M + H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.18 - 8.09 (m, 1H), 8.08 - 7.94 (m, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 3H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.12 - 3.82 (m, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 3H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.28 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H)。

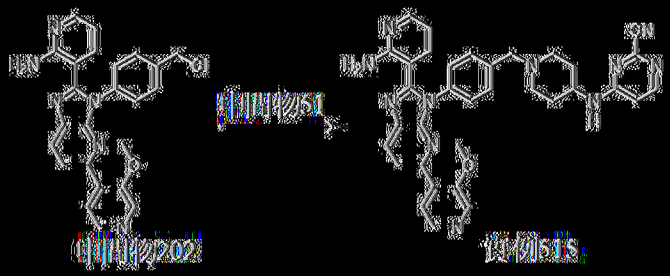
[(100')] 實例514：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟吡啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)-*N*-甲基乙醯胺



以類似於實例464之方式製備實例514。MS: m/z = 650.1 [M + H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.15 - 7.90

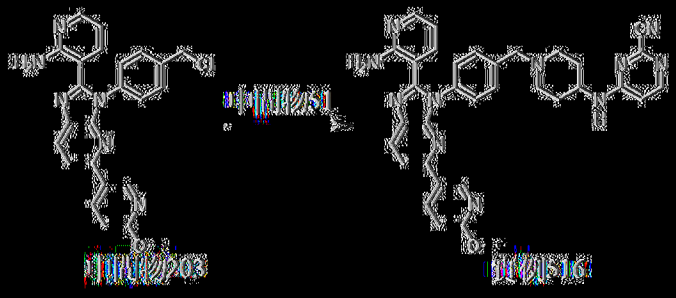
(m, 6 H), 7.58 – 7.42 (m, 5 H), 7.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.07 (s, 2 H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1 H), 3.88 – 3.74 (m, 1 H), 3.59 (s, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.89 – 2.75 (m, 2 H), 2.21 – 2.07 (m, 2 H), 1.96 – 1.71 (m, 5 H), 1.57 – 1.41 (m, 2 H)。

[1008] 實例515：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



以類似於實例341之方式製備實例515。MS: m/z = 610.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.32 – 8.25 (m, 2H), 8.14 – 7.95 (m, 4H), 7.64 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 4H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.87 – 3.71 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.87 – 2.76 (m, 2H), 2.20 – 2.09 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.55 – 1.41 (m, 2H)。

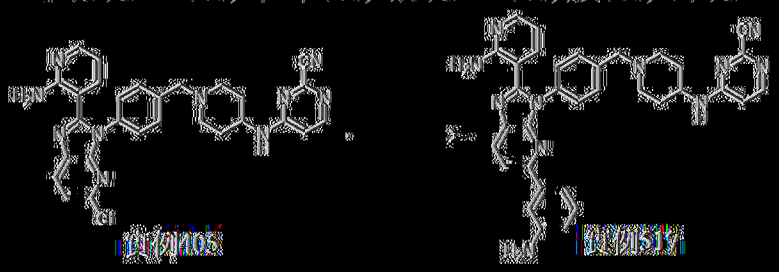
[1009] 實例516：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



向中間物203 (240 mg，542 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加

DIEA (280 mg，2.17 mmol)及中間物51 (143 mg，704 μmol)。在25℃下攪拌混合物2 h。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 80×30 mm×5 μm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：50%–80% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例516，126 mg，產率：38.3%)。MS: m/z = 610.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.40 – 8.20 (m, 2H), 8.15 – 7.90 (m, 4H), 7.60 – 7.40 (m, 4H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 – 3.70 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.83 – 2.80 (m, 2H), 2.30 – 2.10 (m, 2H), 1.89 – 1.82 (m, 2H), 1.60 – 1.40 (m, 2H)。

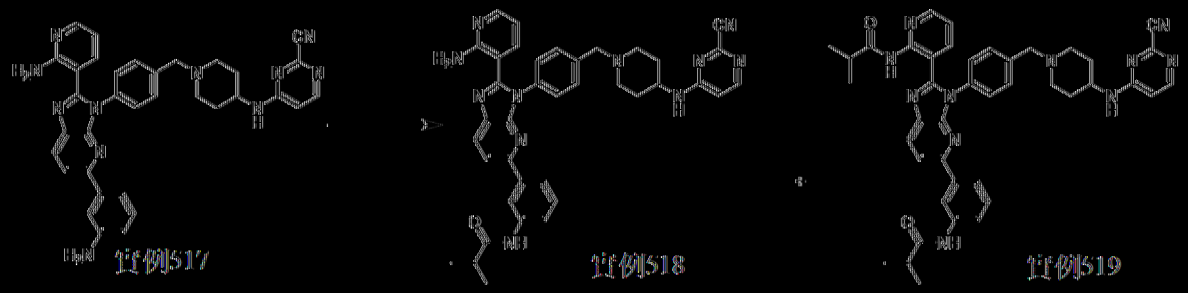
|(1010)| 實例517：4-((1-(4-(5-(3-胺基苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例469之方式製備實例517。MS: m/z = 594.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.05 – 7.92 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.64 – 6.55 (m, 1H), 6.47 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.10 – 3.81 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.01 –

2.93 (m, 2H), 2.32 – 2.23 (m, 2H), 2.04 – 1.98 (m, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 2H)。

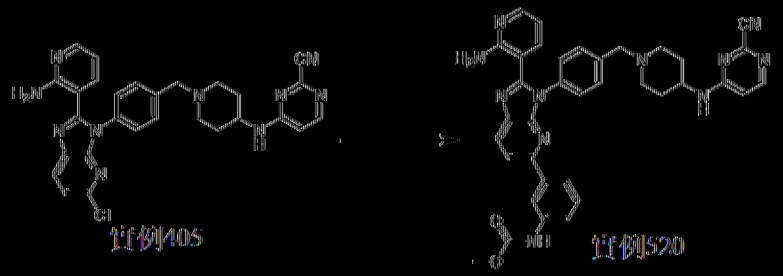
[1011] 實例518及519：*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)異丁醯胺及*N*-(3-(3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-(2-異丁醯胺吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)異丁醯胺



向實例517 (220 mg，371 μmol)及TEA (103 μL，741 μmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加2-甲基丙醯氯(43.4 mg，408 μmol)。將混合物脫氣且用N2吹掃三次，且在0℃下在N2下攪拌0.5 h。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(MeOH/CH_2Cl_2：1%至10%)及製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(HCl)－ACN]；梯度：12%-42% B，歷經8 min)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之*N*-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)異丁醯胺(實例518，19.8 mg，產率：7.6%)。MS: m/z = 664.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.93 (br s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.21 – 8.16 (m, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 4H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 6.68 (d, *J* = 5.6 Hz,

1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.73 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 2H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.54 – 1.46 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。獲得呈淡黃色固態狀之*N*-(3-(3-(4-((4-((2-氯基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-2-(2-異丁醯胺吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)異丁醯胺(實例519，51 mg，產率：17.5%)。MS: m/z = 734.3 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) 10.55 (br s, 1H), 9.94 (br s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.23 – 8.19 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 – 8.05 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 4H), 7.46 – 7.39 (m, 4H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.87 – 3.75 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.86 – 2.79 (m, 2H), 2.65 – 2.58 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

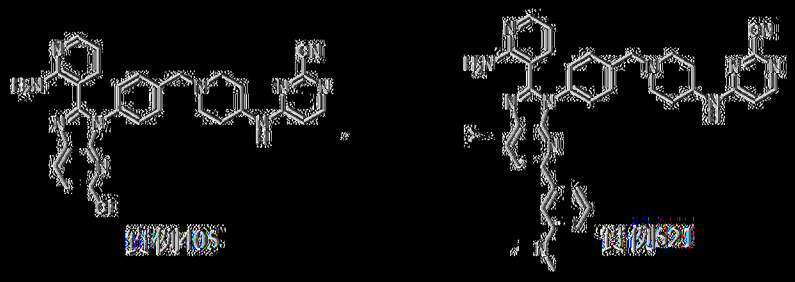
|(1012)| 實例520：(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氯基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)胺基甲酸甲酯



以類似於實例469之方式製備實例520。MS: m/z = 652.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.74 (br s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 – 8.02 (m, 3H), 8.00 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 5H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.16

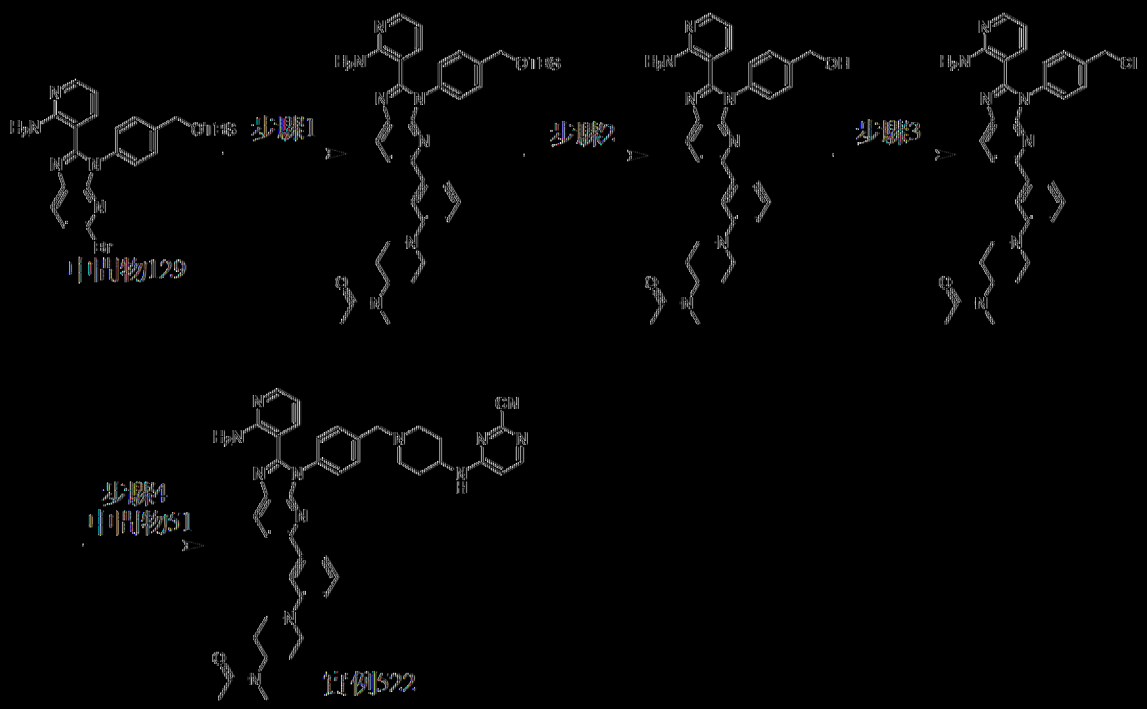
(dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.75 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 2H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.54 – 1.45 (m, 2H)。

|1013| 實例521：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-(二甲胺基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例469之方式製備實例521。MS: m/z = 622.3 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 4H), 7.42 – 7.40 (m, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (br s, 2H), 6.76 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.74 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.53 – 1.44 (m, 2H)。

|1014| 實例522：*N*-(1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺



步驟1：*N*-(1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((二級丁基)二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺

在20℃下，向中間物129 (500 mg，833 μmol)於1,4-二噁烷(25 mL)及H2O (5 mL)中之溶液中添加中間物204 (328 mg，916 μmol)、Cs_2CO_3 (813.75 mg，2.50 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (60.9 mg，83.3 μmol)。在100℃下攪拌反應混合物2 h。添加水(30 mL)。用EtOAc (30 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(30 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(MeOH/CH_2Cl_2 0-20%)純化之後，獲得呈紫色固體狀之*N*-(1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((二級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺(370 mg，67.1%產率)。MS: m/z = 662.4 $[M+H]^+$。

步驟2：N-(1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺

向-(1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺(360 mg，544 μmol)於THF (12 mL)中之溶液中添加TBAF (1 M於THF中，816 μL)。在20℃下攪拌反應混合物1 h。添加水(20 mL)。用EtOAc (20 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈紫色固體狀之*N*-(1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺(298 mg，544 μmol，粗物質)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 548.3 $[M + H]^+$。

步驟3：*N*-(1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺

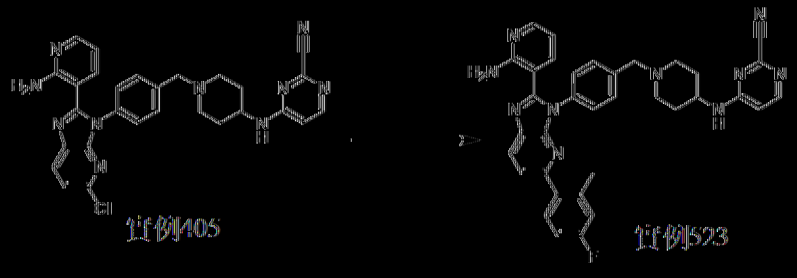
向*N*-(1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺(150 mg，274 μmol)於CH_2Cl_2 (6 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (97.8 mg，822 μmol)。在20℃下攪拌反應混合物2 h。濃縮反應混合物，得到呈灰色固體狀之*N*-(1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺(155 mg，274 μmol，粗物質)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 566.1 $[M + H]^+$。

步驟4：*N*-(1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺

在20℃下，向*N*-(1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺(155 mg，274

μmol)及中間物51 (61.2 mg，301 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (114 mg，822 μmol)及NaI (8.21 mg，54.8 μmol)。在80℃下攪拌反應混合物2 h。添加水(20 mL)。用EtOAc (20 mL×3)萃取所得混合物。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物自MeCN (5 mL)再結晶。獲得呈灰色固體狀之*N*-(1-(3-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺(實例522，73.0 mg，產率：3個步驟36.4%)。MS: m/z = 733.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 - 7.95 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 5H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 5H), 2.76 - 2.73 (m, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.88 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 3H)。

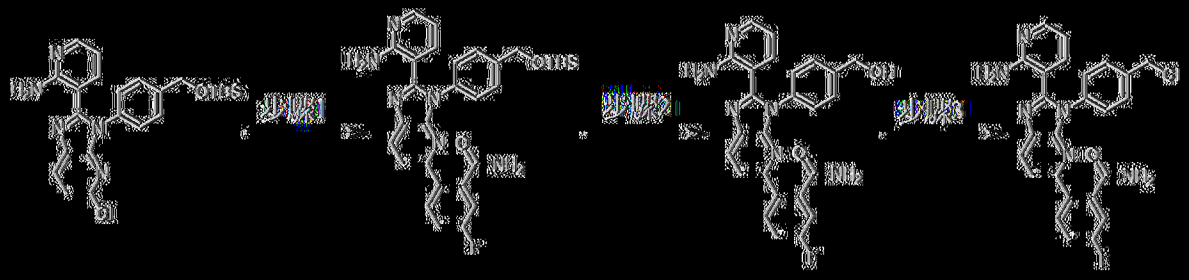
[1015] 實例523：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟-2-甲基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

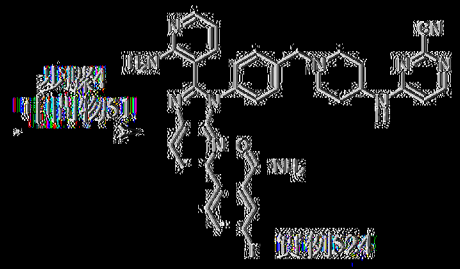


以類似於實例469之方式製備實例523。MS: m/z = 611.4 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.37

(m, 5H), 7.20 – 7.07 (m, 3H), 7.02 (s, 2H), 6.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.79 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 1.92 – 1.79 (m, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -114.725。

[1016] 實例524：2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5-氟苯甲醯胺





步驟1：2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-5-氟苯甲醯胺

向3-(3-(4-(((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)苯基)-5-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(詳細程序參見中間物117，300 mg，644 μmol)及(2-氰基-4-氟苯基)硼酸(117 mg，708 μmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物中添加Cs_2CO_3 (629.2 mg，1.9 mmol，3當量)及Pd(dppf)Cl_2 (47.1 mg，64.4 μmol)。在100℃下在N_2下攪拌混合物2 h。混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在矽膠上矽膠急驟

層析((乙酸乙酯/EtOH=3/1)於石油醚中=0%至40%)純化之後，獲得呈棕色固體狀之2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-5-氟苯甲醯胺(300 mg，81.6%產率)。MS: m/z = 569.3 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H) 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 3H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 2H), 6.38 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

步驟2：2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-5-氟苯甲醯胺

向2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-5-氟苯甲醯胺(290 mg，510 μmol)於THF (1 mL)中之混合物中添加TBAF (1 M於THF中，765 μL)，在20℃下攪拌混合物1 h。添加H_2O (50 mL)且用EtOAc (30 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，獲得呈黃色固體狀之2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-5-氟苯甲醯胺(20 mg，產率：94.9%)。MS: m/z = 455.2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.88 (m, 1H), 6.42 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H)。

步驟3：2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-5-氟苯甲醯胺

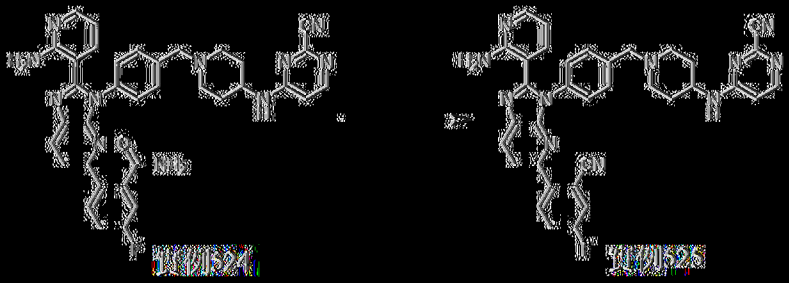
向2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-5-氟苯甲醯胺(200 mg，440 μmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之混合物中添加$SOCl_2$ (157.1 mg，1.32 mmol)，在20℃下攪拌混合物1 h。濃縮混合物，獲得呈黃色固體狀之2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-5-氟苯甲醯胺(208 mg，產率：99.9%)。MS: m/z = 473.1 $[M + H]^+$。

步驟4：2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-5-氟苯甲醯胺

向2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5-氟苯甲醯胺(200 mg，423 μmol)及中間物51 (94.6 mg，465 μmol)於DMF (4 mL)中之混合物中添加DIEA (164 mg，1.27 mmol)。在80℃下攪拌混合物2 h。添加H_2O (50 mL)且用EtOAc (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：C18 150×30 mm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：46%-76% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之2-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5-氟苯甲醯胺(實例524，100 mg，產率：37%)。MS: m/z = 640.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.16 - 7.96 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 5H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.28 (dd, J=9.1, 2.0 Hz, 1

H) 7.11 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.74 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.85 – 2.75 (m, 2H), 2.21 – 2.06 (m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 2H), 1.57 – 1.41 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ -114.07。

[1017] 實例525：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟基-4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

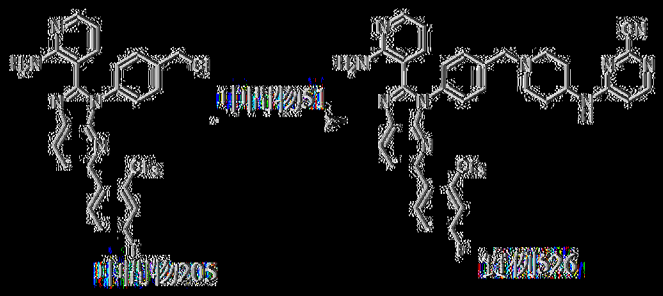


實例524　　實例525

向實例524 (60 mg，93.8 μmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之混合物中添加$POCl_3$ (86.3 mg，563 μmol)及Py (59.4 mg，750 μmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。添加水(20 mL)。用飽和$NaHCO_3$ (10 mL)將pH調節至10。用CH_2Cl_2 (30 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150×40 mm×10 μm；移動相：[水(FA) – ACN]；梯度：15%-45% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟基-4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例525，13.7 mg，產率：23.5%)。MS: m/z = 622.1 [M + H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 – 8.00 (m, 3H), 7.98 – 7.89 (m, 2 H) 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 4H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.72 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.86 – 2.73 (m, 2H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 1.94 – 1.79

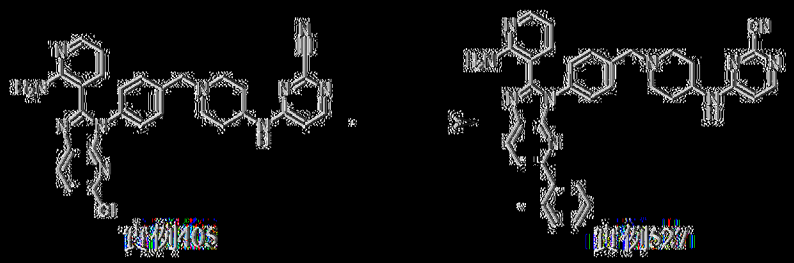
(m, 2H), 1.57 – 1.40 (m, 2H). ^{19}F NMR (376.5 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -112.011。

|(1018)| 實例526：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例341之方式製備實例526。MS: m/z = 665.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 – 7.93 (m, 3H), 7.74 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 4H), 7.17 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.86 – 2.74 (m, 2H), 2.19 – 2.08 (m, 2H), 1.92 – 1.78 (m, 2H), 1.57 – 1.37 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -55.876, -111.904。

|(1019)| 實例527：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(鄰甲苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例469之方式製備實例527。MS: m/z = 593.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 – 7.95

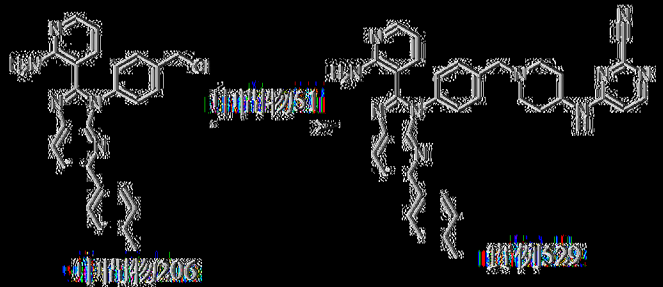
(m, 3H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 5H), 7.31 – 7.25 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.79 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 1.93 – 1.79 (m, 2H), 1.54 – 1.39 (m, 2H)。

[1020] 實例528：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(間甲苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



以類似於實例469之方式製備實例528。MS: m/z = 593.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.25 (dd, *J* = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 8.13 – 7.92 (m, 4H), 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.53 – 7.41 (m, 4H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.42 – 6.33 (m, 1H), 3.89 – 3.74 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.89 – 2.77 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 – 2.08 (m, 2H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.59 – 1.43 (m, 2H)。

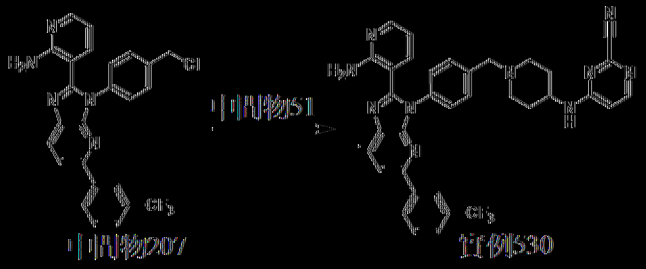
[1021] 實例529：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(對甲苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



以類似於實例341之方式製備實例529。MS: m/z = 593.3 [M + H]+.

^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.94 – 7.92 (m, J = 8.4 Hz, 3H), 7.52 – 7.42 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.97 – 2.77 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23 – 2.07 (m, 2H), 1.98 – 1.77 (m, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 2H)。

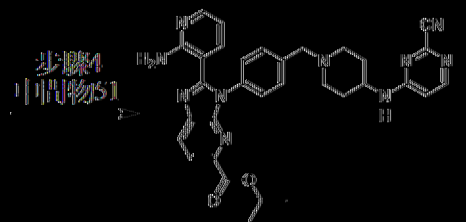
|1022|　實例530：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例341之方式製備實例530。MS: m/z = 647.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.38 – 8.30 (m, 3H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 – 8.04 (m, 2H), 8.01 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.68 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.83 – 2.81 (m, 2H), 2.20 – 2.09 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.54 – 1.45 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -61.256。

|1023|　實例531：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸異內酯





實例531

步驟1：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸異丙酯

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯(詳細程序參見實例508，280 mg，572 μmol)於*i*-PrOH (10 mL)中之溶液中添加*i*-PrOLi (45.3 mg，686 μmol)。在65℃下攪拌反應混合物0.5 h。冷卻至25℃後，添加水(20 mL)。用EtOAc (20 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在矽膠急驟層析(MeOH/CH_2Cl_2 0-20%)純化之後，獲得呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸異丙酯(160 mg，產率：54.1%)。MS: m/z = 518.3 [M+H]$^+$。

步驟2：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸異丙酯

向2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸異丙酯(150 mg，290 μmol)於THF (5

mL)中之溶液中添加TBAF (1 M於THF中，435 μL)。在20℃下攪拌反應混合物1 h。添加水(20 mL)。用EtOAc (20 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈棕色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸異丙酯(117 mg，粗物質)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 404.2 $[M + H]^+$。

步驟3：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸異丙酯

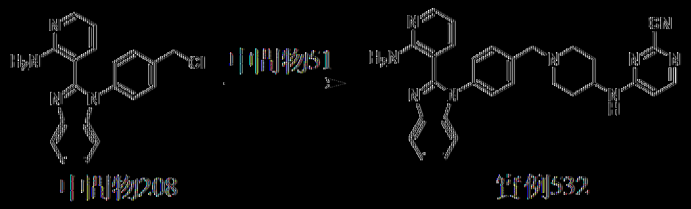
向2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸異丙酯(107 mg，265 μmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (94.6 mg，795 μmol)。在20℃下攪拌反應混合物2 h。濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸異丙酯(112 mg，265 μmol，粗物質)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z = 422.1 $[M + H]^+$。

步驟4：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸異丙酯

在20℃下，向2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸異丙酯(112 mg，265 μmol)及中間物51 (59.2 mg，291 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加NaI (7.94 mg，53.0 μmol)及K_2CO_3 (110 mg，795 μmol)。在20℃下攪拌反應混合物12 h。反應混合物用H_2O (20 ml)稀釋且用EtOAc (20 ml)萃取。將有機層分離，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：C18 150×30 mm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：50%-80% B，歷經7 min)純化之

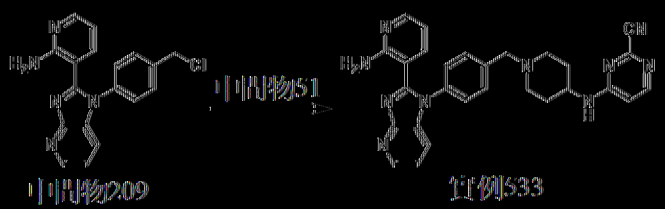
後，獲得呈黃色固體狀之2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸異內酯(實例531，28.4 mg，產率：3個步驟18.2%)。MS: m/z = 589.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 – 8.03 (m, 3H), 8.01 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 4H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 5.17 – 5.08 (m, 1H), 3.82 (br.s, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

|(1024)| 實例532：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



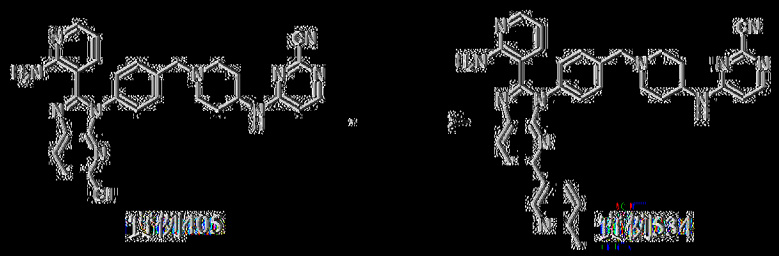
以類似於實例261之方式製備實例532。MS: m/z = 502.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.13 – 8.02 (m, 2H), 7.96 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 3H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.87 – 2.77 (m, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.57 – 1.43 (m, 2H)。

|(1025)| 實例533：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例533。MS: m/z = 503.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.51 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 2.22 – 2.07 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H)。

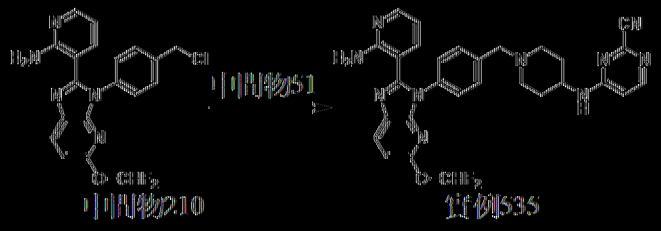
|(102.6)| 實例534：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-甲基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



在25℃下，向實例405 (200 mg，372 μmol)及(6-甲基-3-吡啶基)硼酸(56.1 mg，410 μmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2 (27.3 mg，37.2 μmol)及Cs_2CO_3 (364 mg，1.12 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在100℃下攪拌1 h。混合物用H_2O (50 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在矽膠急驟層析(MeOH/CH_2Cl_2 0-10%)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-甲基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例534，87.7 mg，產率：40%)。MS: m/z =

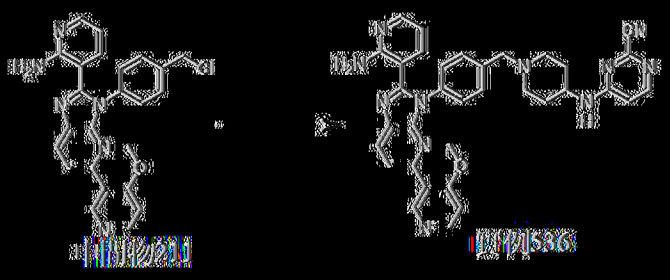
594.1 [M + H]+. 1H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d6) 9.10 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.34 – 8.22 (m, 2 H), 8.13 – 7.97 (m, 4 H), 7.53 – 7.43 (m, 4 H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.04 (s, 2 H), 6.68 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 6.39 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1 H), 3.90 – 3.75 (m, 1 H), 3.59 (s, 2 H), 2.90 – 2.76 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.23 – 2.11 (m, 2 H), 1.96 – 1.84 (m, 2 H), 1.58 – 1.40 (m, 2 H)。

|(1027)| 實例535：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(二氟甲氧基)-3H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



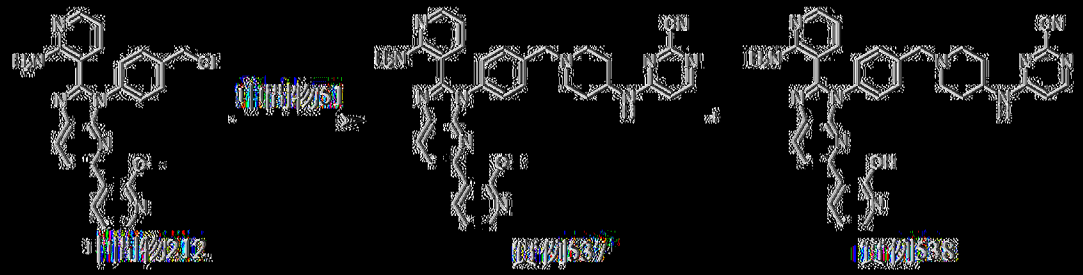
以類似於實例261之方式製備實例535。MS: m/z = 569.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 2H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.75 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.87 – 2.77 (m, 2H), 2.21 – 2.08 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.57 – 1.42 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ -86.292。

|(1028)| 實例536：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例341之方式製備實例536。MS: m/z = 610.3 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 – 8.03 (m, 2H), 8.02 – 7.96 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 4H), 7.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.17 – 7.13 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.41 – 6.35 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (br.s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.80 – 2.75 (m, 2H), 2.30 – 2.10 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.60 – 1.40 (m, 2H)。

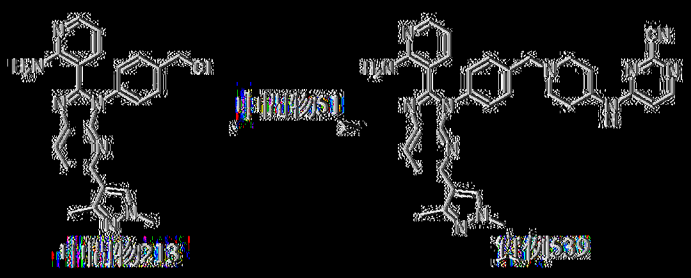
[1029] 實例537及538：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈及4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-羥基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



在20℃下，向中間物212 (350 mg，790 μmol)及中間物51 (177 mg，869 μmol)於DMF (12 mL)中之溶液中添加NaI (23.7 mg，158 μmol)及K_2CO_3 (328 mg，2.37 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物2 h。混合物用H_2O (30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型

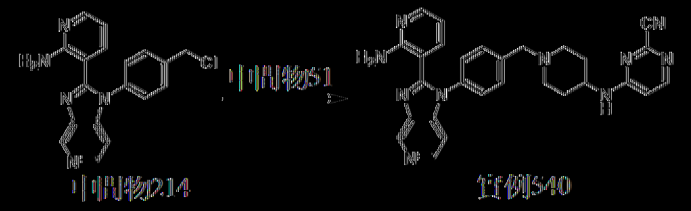
HPLC (管柱：C18 150×30 mm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：50%-80% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈灰白色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例537，12.7 mg，產率：4個步驟2.6%)。MS: m/z = 610.4 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 - 8.21 (m, 2H), 8.12 - 8.03 (m, 3H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 4H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 2H)。獲得呈灰白色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-羥基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例538，53.8 mg，產率：4個步驟11.4%)。MS: m/z = 596.1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 2H), 8.14 - 8.03 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.40 - 6.33 (m, 2H), 3.93 - 3.73 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.58 - 1.42 (m, 2H)。

【1030】 實例539：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



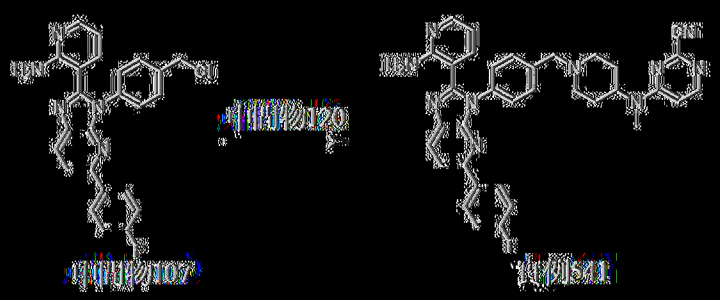
以類似於實例261之方式製備實例539。MS: m/z = 597.1 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 – 8.04 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.83 – 3.75 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.20 – 2.03 (m, 2H), 1.92 – 1.84 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 2H)。

[1031] 實例540：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



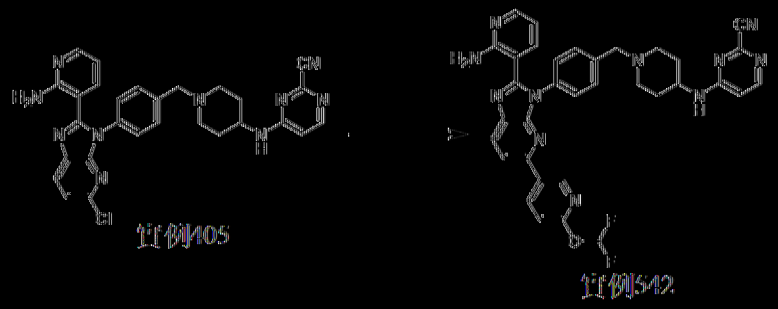
以類似於實例261之方式製備實例540。MS: m/z = 503.2 [M + H]+。1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ 9.09 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.13 – 8.02 (m, 2 H), 7.99 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 6.96 (s, 2 H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1 H), 3.90 – 3.74 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 2.87 – 2.77 (m, 2 H), 2.23 – 2.07 (m, 2 H), 1.95 – 1.81 (m, 2 H), 1.57 – 1.41 (m, 2 H)。

[1032] 實例541：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例541。MS: m/z = 611.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 2H), 8.01 – 7.96 (m, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 4H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 3H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.22 – 2.13 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.65 – 1.56 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -113.59。

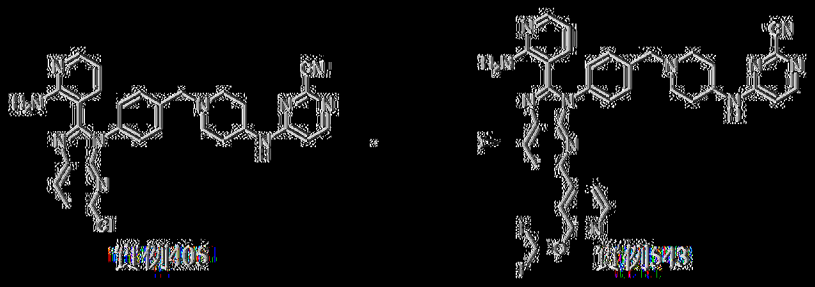
[1033] 實例542：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



將(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)硼酸(101 mg，536 μmol)、實例405 (240 mg，447 μmol)、Cs_2CO_3 (437 mg，1.3 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (32.7 mg，45 μmol)於H_2O (1 mL)及1,4-二㗁烷(5 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物1 h。反應混合物用H_2O (30 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：

Phenomenex C18 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：47%–77% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈灰白色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例542，68.7 mg，產率：24%)。MS: m/z = 646.3 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15–7.96 (m, 4H), 7.95–7.77 (m, 1H), 7.52–7.43 (m, 4H), 7.22–7.13 (m, 2H), 7.04 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.83 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.16 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.89 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.57–1.43 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -87.27。

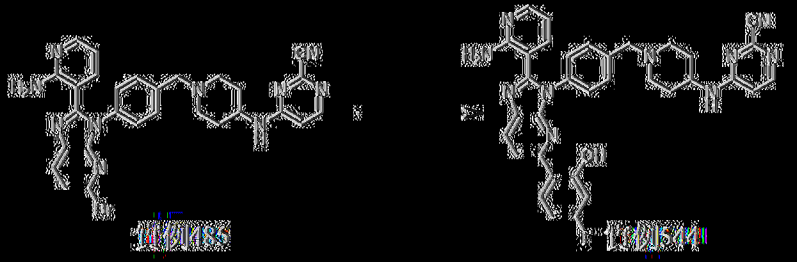
[1034] 實例543：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例469之方式製備實例543。MS: m/z = 646.3 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.42–8.31 (m, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13–7.99 (m, 3H), 7.96–7.87 (m, 1.3H), 7.73 (s, 0.5H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (s, 0.3H), 7.53–7.42 (m, 4H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.11–6.97 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.91–3.74 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.83 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.23–

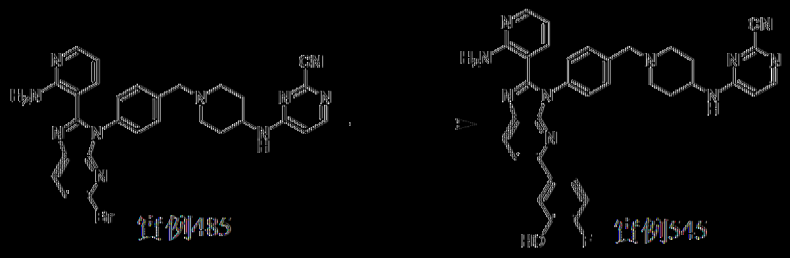
2.11 (m, 2H), 1.95 – 1.80 (m, 2H), 1.59 – 1.42 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ -87.12。

[1035] 實例544：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟-2-羥基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



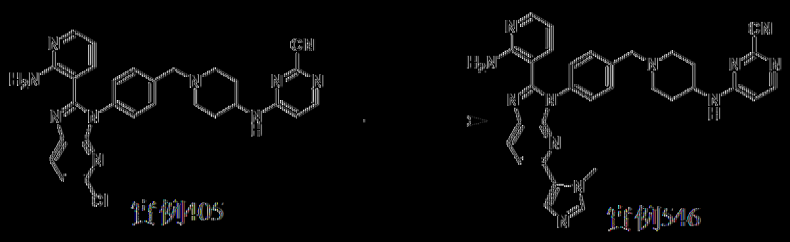
在25℃下，向實例485 (200 mg，344 μmol)及(4-氟-2-羥基苯基)硼酸(59.0 mg，378 μmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (336 mg，1.03 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (25.2 mg，34.4 μmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且在100℃下攪拌2 h。反應混合物用水(20 mL)淬滅且用EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由矽膠急驟層析(MeOH/CH_2Cl_2 0-20%)純化，得到呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟-2-羥基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例544，35.2 mg，產率：17%)。MS: m/z = 613.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 13.19 (s, 1 H), 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.20 – 8.05 (m, 4 H), 8.02 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.58 – 7.43 (m, 4 H), 7.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.08 (s, 2 H), 6.77 (td, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1 H), 6.71 – 6.62 (m, 2 H), 6.47 – 6.34 (m, 1 H), 3.92 – 3.69 (m, 1 H), 3.61 (s, 2 H), 2.93 – 2.72 (m, 2 H), 2.27 – 2.09 (m, 2 H), 1.97 – 1.83 (m, 2 H), 1.57 – 1.47 (m, 2 H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ -109.982。

[1036] 實例545：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟-3-羥基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



[1037] 以類似於實例544之方式製備實例545。MS: m/z = 613.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1 H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.15 – 8.03 (m, 2 H), 8.01 – 7.96 (m, 1 H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1 H), 7.52 – 7.40 (m, 5 H), 7.26 – 7.17 (m, 1 H), 7.15 – 7.11 (m, 1 H), 7.01 (s, 2 H), 6.72 – 6.64 (m, 1 H), 6.42 – 6.30 (m, 1 H), 3.95 – 3.69 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 2.95 – 2.78 (m, 2 H), 2.23 – 2.07 (m, 2 H), 1.98 – 1.81 (m, 2 H), 1.62 – 1.53 (m, 2 H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -136.27。

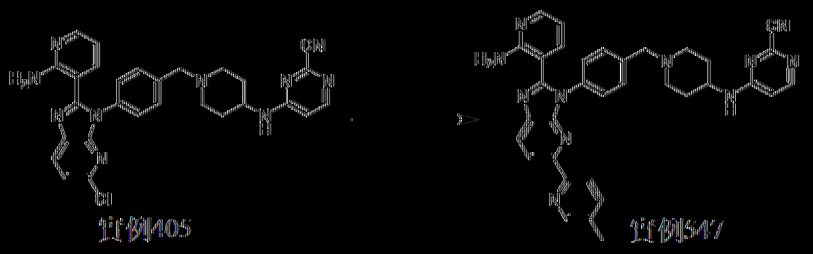
[1038] 實例546：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例469之方式製備實例546。MS: m/z = 583.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 – 7.92 (m, 3H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 4H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.77 (m, 1H), 3.75 (s, 3H),

3.58 (s, 2H), 2.86 – 2.74 (m, 2H), 2.13 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.89 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.56 – 1.41 (m, 2H)。

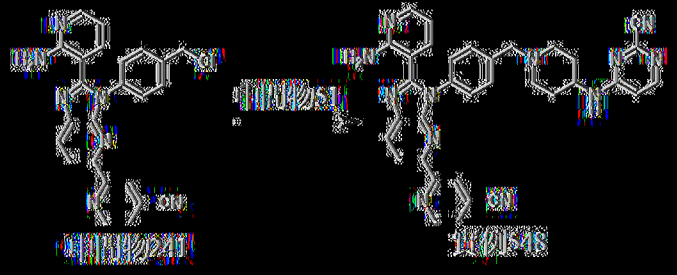
[1039] 實例547：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



將實例405 (100 mg，186 μmol)、(5-甲基吡啶-2-基)硼酸(76.5 mg，559 μmol)、cataCXium A Pd G3 (15.8 mg，18.6 μmol)、CuBr (20 mg，140 μmol)及Cs_2CO_3 (182 mg，559 μmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在90℃下在N_2氛圍下攪拌混合物3 h。將反應混合物倒入H_2O (15 mL)中且用EtOAc (15 mL×3)萃取。將合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；梯度：34%-64% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例547，15.5 mg，產率：14%)。MS: m/z = 594.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.46 – 8.43 (m, 1H), 8.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03 – 7.93 (m, 2H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.63 – 6.54 (m, 1H), 6.46 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.13 – 3.79 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.00 – 2.92 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32 – 2.22 (m, 2H), 2.02 – 1.97 (m, 2H), 1.68

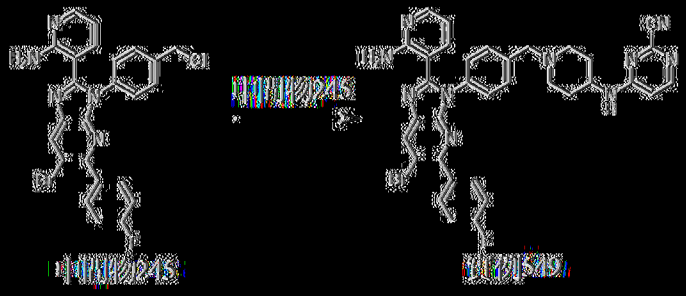
－1.55 (m, 2H)。

[1040] 實例548：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例548。MS: m/z = 605.5 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.57 – 8.50 (m, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 1H), 8.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (br s, 2H), 6.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.22 – 3.79 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.99 – 2.91 (m, 2H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 2.12 – 2.06 (m, 2H), 1.38 – 1.28 (m, 2H)。

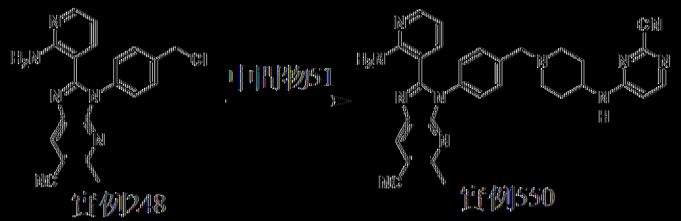
[1041] 實例549：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-溴-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例549。MS: m/z = 675.0, 677.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.20 – 7.93 (m, 3H), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 4H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 7.15

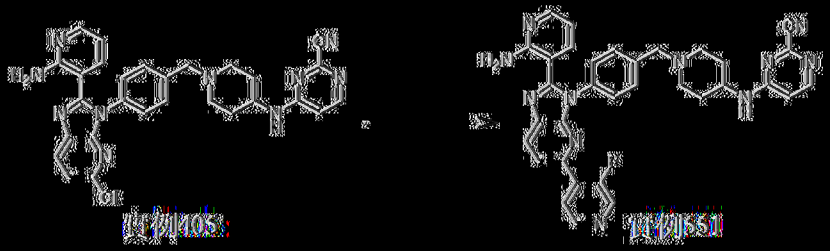
(dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.85 – 3.71 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.83 – 2.72 (m, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.53 – 1.38 (m, 2H)。

[1042] 實例550：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例550。MS: m/z = 542.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.13 – 8.03 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.75 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.85 – 2.77 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.22 – 2.10 (m, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H)。

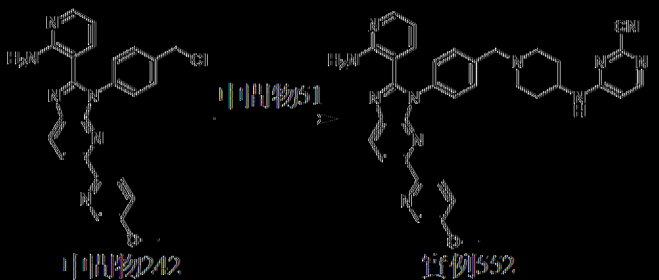
[1043] 實例551：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



將實例405 (100 mg，186 μmol)、(3-氟吡啶-4-基)硼酸(26.2 mg，186 μmol)、Na_2CO_3 (59.2 mg，559 μmol)、Pd(dppf)Cl_2 (13.6 mg，18.6 μmol)於H_2O (0.5 mL)及1,4-二㗁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。將反應混合物倒入H_2O (15

mL)中萃取EtOAc (15 mL×3)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)－ACN]；梯度：38%-68% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈粉色凍乾粉末狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例551，19.2 mg，產率：16%)。MS: m/z = 598.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.14－7.97 (m, 3H), 7.97－7.91 (m, 1H), 7.85 (dd, *J* = 6.8, 5.2 Hz 1H), 7.48－7.43 (m, 4H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz 1H), 6.99 (s, 2H), 6.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz 1H), 3.90－3.71 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.87－2.74 (m, 2H), 2.21－2.05 (m, 2H), 1.94－1.81 (m, 2H), 1.58－1.37 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -131.931。

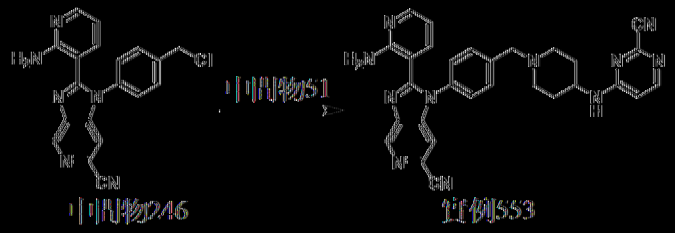
[1044] 實例552：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向中間物242 (150 mg，339 μmol，HCl鹽)及中間物51 (103 mg，325 μmol，TFA鹽)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (140 mg，1.02 mmol)及NaI (10.2 mg，67.7 μmol)。在50℃下攪拌混合物0.5 h。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中且用CH_2Cl_2 (15 mL×3)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑

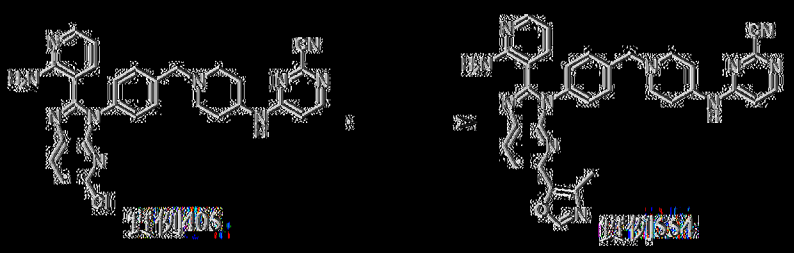
0%~6% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例552，50.2 mg，產率：24%)。MS: m/z = 610.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.39 – 8.33 (m, 2H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.09 – 8.03 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 5H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H)。

|1045| 實例553：2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-甲腈



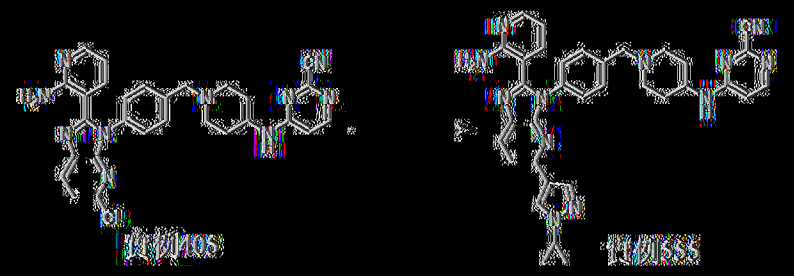
以類似於實例261之方式製備實例553。MS: m/z = 528.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.22 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 3H), 8.03 – 8.02 (m, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.45 – 7.43 (m, 2H), 7.22 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.73 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.82 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.18 – 2.12 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.54 – 1.47 (m, 2H)。

|1046| 實例554：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基吡唑-5-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例469之方式製備實例554。MS: m/z = 584.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 – 8.01 (m, 3H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.43 (m, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.90 – 3.73 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.80 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.17 – 2.10 (m, 2H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.54 – 1.46 (m, 2H)。

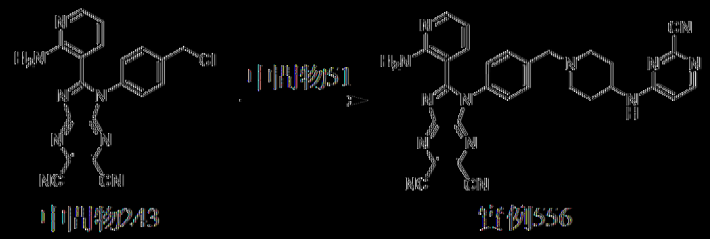
[1047] 實例555：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



將實例405 (300 mg，559 μmol)、(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)硼酸(93.4 mg，615 μmol)、Cs_2CO_3 (546 mg，1.68 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (40.9 mg，55.9 μmol)於H_2O (0.2 mL)及1,4-二噁烷(1 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中且用EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge BEH C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；

梯度：31% 61% B，歷經10 min)純化之後，獲得呈淡黃色凍乾粉末狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例555，17.6 mg，產率：22%)。MS: m/z = 609.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 – 8.03 (m, 2H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.71 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.83 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.09 – 1.04 (m, 2H), 1.00 – 0.93 (m, 2H)。

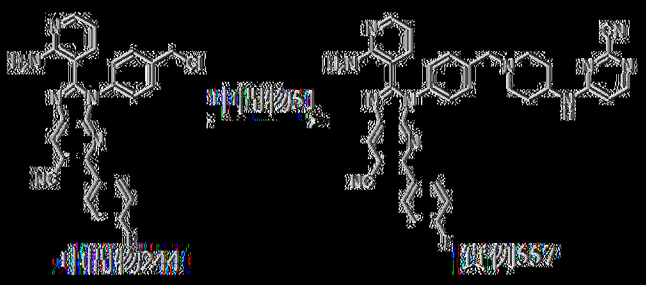
[1048] 實例556：2-(2-胺基吡啶-3-基)-1-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啉-5,6-二甲腈



以類似於實例261之方式製備實例556。MS: m/z = 554.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.13 (dd, *J* = 4.4,1.6 Hz, 1H), 8.09 – 8.05 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.29 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.57 – 1.41 (m, 2H)。

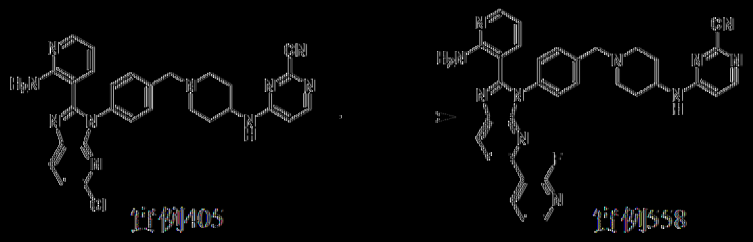
[1049] 實例557：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氰基嘧啶-4-

基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-(4-氟苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例557。MS: m/z = 622.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.13 – 7.99 (m, 3H), 7.83 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 4H), 7.38 – 7.36 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (br s, 2H), 6.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.90 – 3.70 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 2.19 – 2.06 (m, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.56 – 1.41 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -111.61。

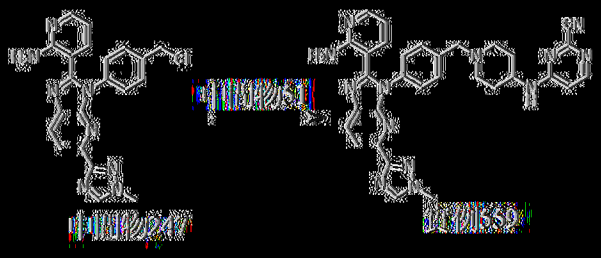
[1050] 實例558：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例469之方式製備實例558。MS: m/z = 598.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 – 8.24 (m, 3H), 8.16 – 7.94 (m, 3H), 7.88 (dd, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 5H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.73 – 6.61 (m, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.90 – 3.75 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.89 – 2.77 (m, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 1.97 – 1.79 (m, 2H), 1.56 – 1.34 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz,

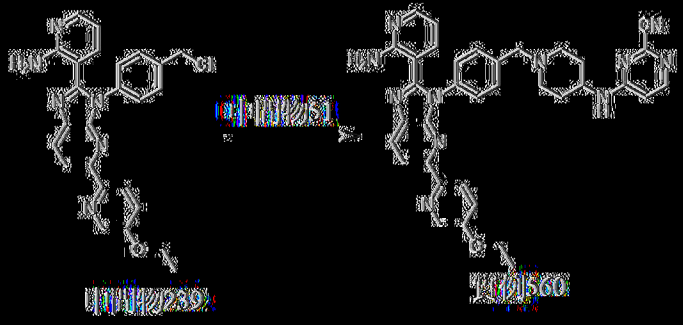
二甲基亞碸-d_6) δ -0.36?。

[1051] 實例559：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例559。MS: m/z = 584.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 3H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.40 - 6.32 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H)。

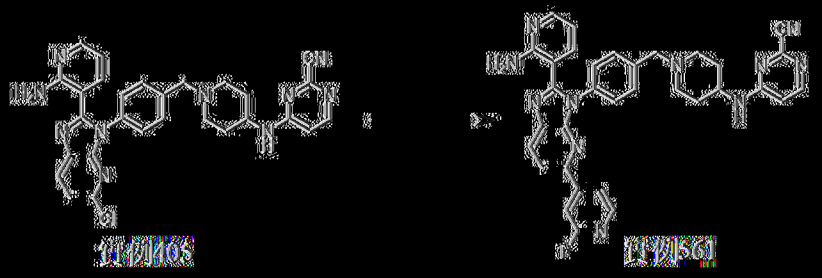
[1052] 實例560：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-乙氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例560。MS: m/z = 624.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.39 - 8.32 (m, 2H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 3H), 8.00 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 5H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0

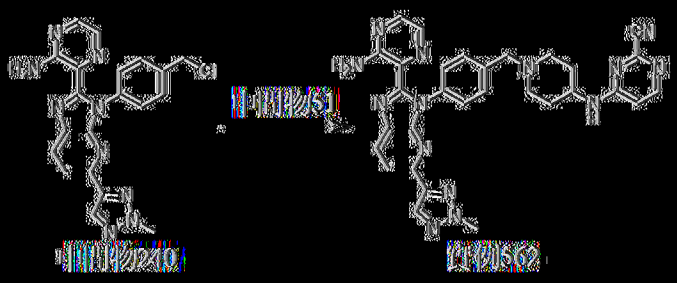
Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.90 – 3.75 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.90 – 2.80 (m, 2H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 1.97 – 1.83 (m, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

[1053] 實例561：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-氟吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例469之方式製備實例561。MS: m/z = 598.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.44 – 8.28 (m, 2H), 8.26 – 8.16 (m, 1H), 8.12 – 7.93 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 4H) 7.24 – 7.13 (m, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.72 – 6.60 (m, 1H), 6.45 – 6.33 (m, 1H), 3.88 – 3.75 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.89 – 2.77 (m, 2H), 2.26 – 2.08 (m, 2H), 1.96 – 1.81 (m, 2H), 1.59 – 1.43 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -68.690。

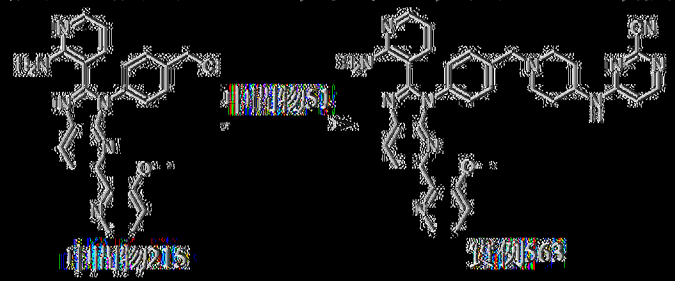
[1054] 實例562：4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啉-2-基)-5-(2-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例562。MS: m/z = 585.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 – 7.93

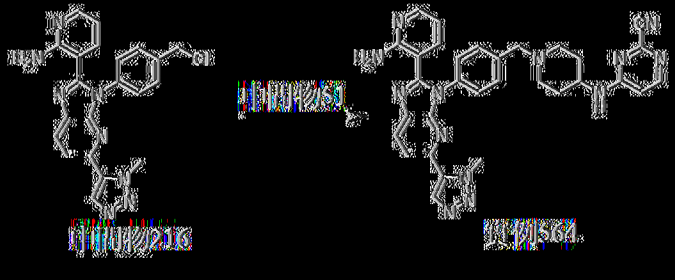
(m, 5H), 7.76 (br s, 2H), 7.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.93 – 2.82 (m, 2H), 2.25 – 2.12 (m, 2H), 1.98 – 1.84 (m, 2H), 1.59 – 1.43 (m, 2H)。

[1055] 實例563：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例563。MS: m/z = 610.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.26 – 8.20 (m, 2H), 8.12 – 8.02 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 5H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.51 – 1.40 (m, 2H)。

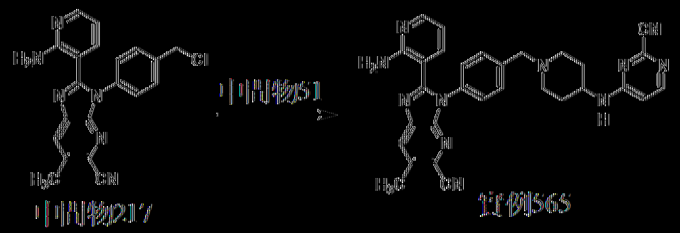
[1056] 實例564：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例564。MS: m/z = 584.2 [M + H]+.

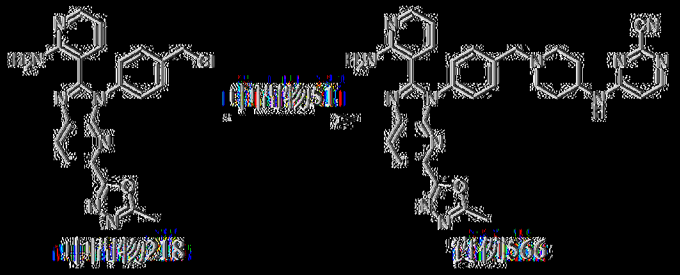
^{1}HNMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.40 - 8.31 (m, 2H), 8.14 - 7.97 (m, 3H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 4H), 7.24 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.89 - 3.72 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 2H)。

|(1057)| 實例565：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例565。MS: m/z = 542.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.19 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 3H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.17 - 3.00 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H)。

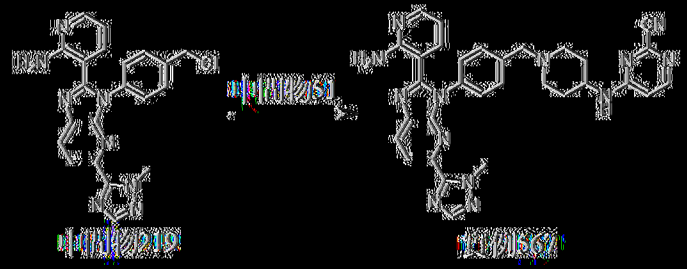
|(1058)| 實例566：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例566。MS: m/z = 585.2 [M + H]$^+$.

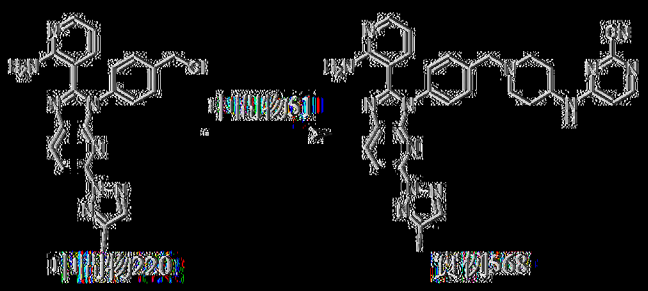
^{1}H NMR (400 MHz，氘仿-*d*) δ 8.35 - 8.27 (m, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 8.06 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 6.50 - 6.43 (m, 1H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.47 - 5.24 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.11 - 2.94 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 2.09 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 2H)。

|(1059)| 實例567：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



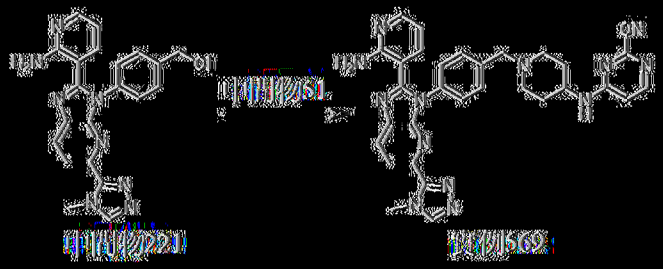
以類似於實例261之方式製備實例567。MS: m/z = 584.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 - 7.98 (m, 4H), 7.51 - 7.40 (m, 4H), 7.26 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.88 - 3.72 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.53 - 1.42 (m, 2H)。

|(1060)| 實例568：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例568。MS: m/z = 584.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 – 7.96 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.41 – 6.35 (m, 1H), 3.94 – 3.68 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.22 – 2.13 (m, 2H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 2H)。

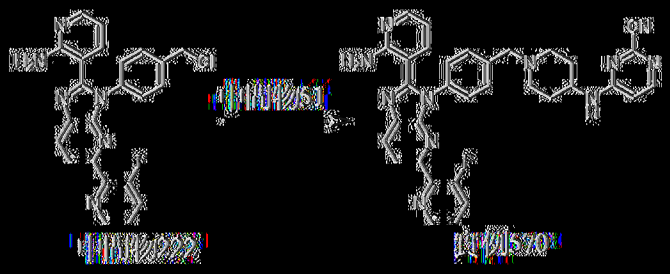
[(1061)] 實例569：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例569。MS: m/z = 584.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 – 7.99 (m, 3H), 7.49 – 7.45 (m, 4H), 7.25 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.41(dd, J = 7.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.85 – 3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.83 – 2.75 (m, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 2H)。

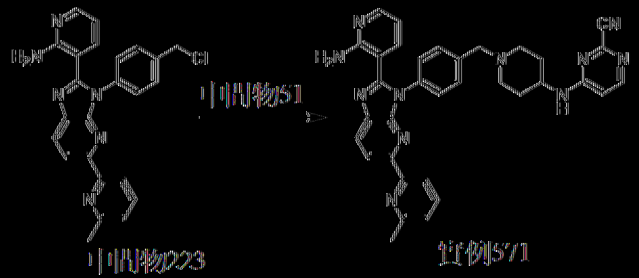
[(1062)] 實例570：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-氟吡啶-2-

基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



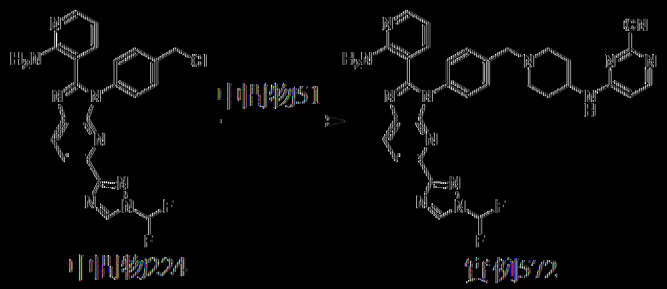
以類似於實例341之方式製備實例570。MS: m/z = 620.1 [M + Na]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 – 7.98 (m, 4H), 7.86 – 7.76 (m, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 7.6, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.72 – 6.64 (m, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.86 – 3.77 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.87 – 2.75 (m, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 2H), 1.56 – 1.41 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -121.825。

[1063] 實例571：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-甲基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



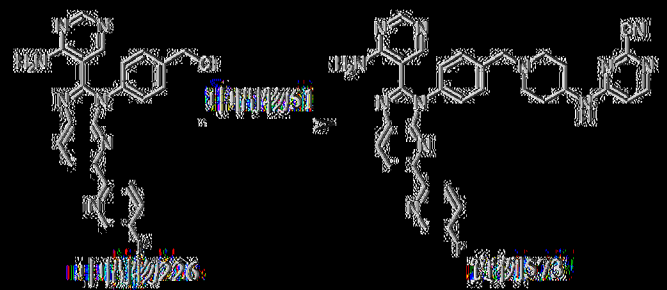
以類似於實例341之方式製備實例571。MS: m/z = 616.1 [M + Na]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23 – 7.86 (m, 4H), 7.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 4H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 3.90 – 3.75 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.92 – 2.78 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.24 – 2.11 (m, 2H), 1.95 – 1.76 (m, 2H), 1.60 – 1.40 (m, 2H)。

[1064] 實例572：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例572。MS: m/z = 620.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 - 7.84 (m, 4H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.40 - 6.35 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H). 19F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ -96.949。

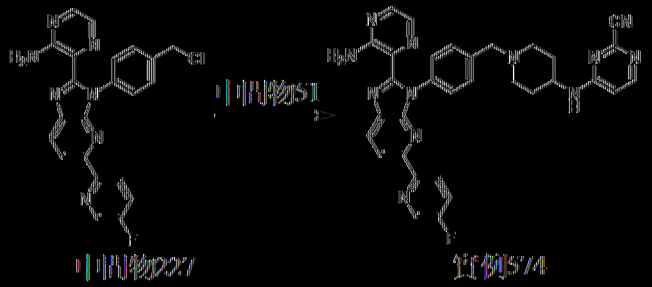
[1065] 實例573：4-((1-(4-(2-(4-胺基嘧啶-5-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例573。MS: m/z = 599.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 - 8.29 (m, 3H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.17 - 7.99 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.85 - 7.66 (m, 3H), 7.52 (s, 4H), 6.87 - 6.62 (m, 1H), 3.98 - 3.67 (m, 1H), 3.60 (s,

2H), 2.89 – 2.78 (m, 2H), 2.26 – 2.12 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.57 – 1.43 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ -127.659。

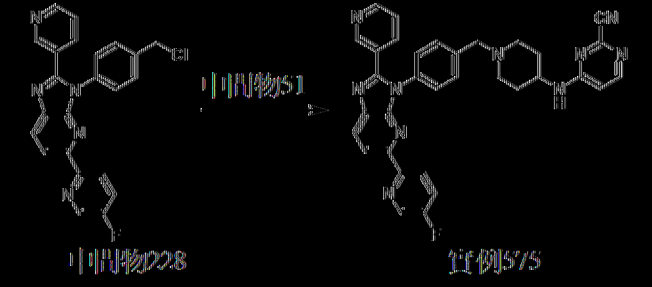
|(1066)| 實例574：4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



中間物227　　實例574

以類似於實例261之方式製備實例574。MS: m/z = 599.0 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.48 – 8.33 (m, 2H), 8.20 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.90 – 7.73 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 4H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.95 – 3.75 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.94 – 2.81 (m, 2H), 2.24 – 2.14 (m, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ -127.539。

|(1067)| 實例575：4-((1-(4-(5-(5-氟吡啶-2-基)-2-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

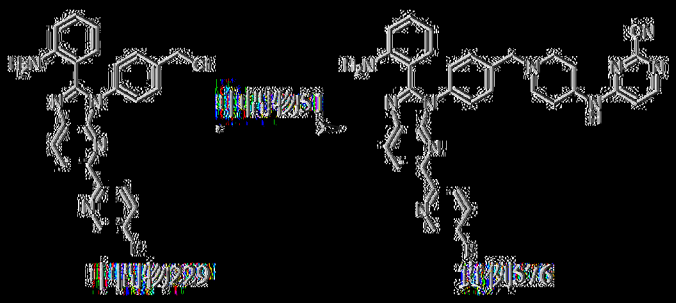


中間物228　　實例575

以類似於實例261之方式製備實例575。MS: m/z = 583.1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.81 – 8.53 (m, 3H), 8.47 – 8.33 (m, 2H), 8.25 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 8.20 – 7.98 (m, 2H), 7.94 – 7.80 (m,

2H), 7.57 – 7.48 (m, 4H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.85 – 6.65 (m, 1H), 3.92 – 3.74 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 2H), 2.23 – 2.12 (m, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -127.614。

|1068| 實例576：4-((1-(4-(2-(2-胺基苯基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例576。MS: m/z = 597.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 8.30 – 8.19 (m, 2H), 8.14 – 8.04 (m, 2H), 7.90 – 7.77 (m, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 4H), 7.12 – 7.01 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.32 – 6.28 (m, 2H), 3.94 – 3.72 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.83 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.27 – 2.05 (m, 2H), 1.96 – 1.81 (m, 2H), 1.60 – 1.40 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -127.98。

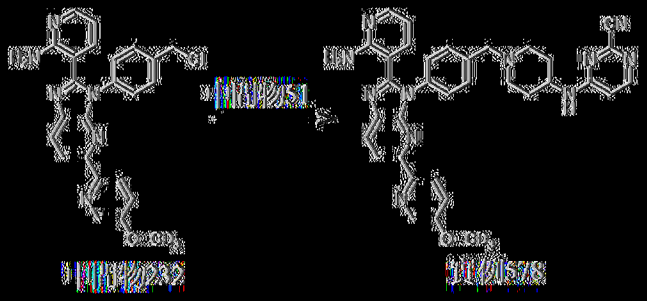
|1069| 實例577：4-((1-(4-(5-(5-氟吡啶-2-基)-2-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例577。MS: m/z = 582.2 [M + H]$^+$.

^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 – 7.95 (m, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 5H), 7.48 – 7.44 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.08 – 3.85 (m, 1H), 3.69 (s, 2H),3.02 – 2.98 (m, 2H), 2.34 – 2.27 (m, 2H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 2H)。

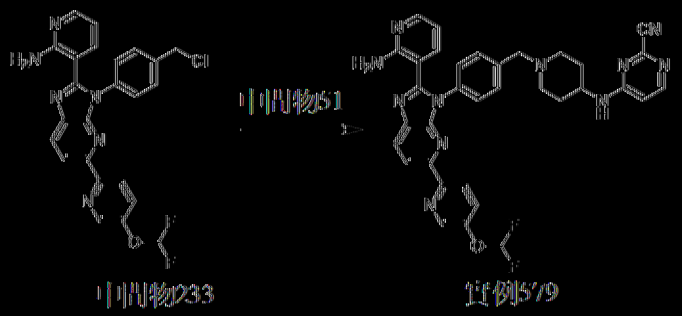
[(10?0)] 實例578：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(甲氧基-d_3)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向中間物232 (150 mg，446 μmol)及中間物51 (82 mg，404 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (186 mg，1.3 mmol)及NaI (2.5 mg，17 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (10 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑 0%~5% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(甲氧基-d_3)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例578，22.5 mg，產率：三個步驟 11%)。MS: m/z = 613.2 [M + H]$^+$. D% : 3D = 99.3%. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.39 – 8.34 (m, 2H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.07 – 8.02 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H),

7.51 – 7.44 (m, 5H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.72 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 2H), 2.21 – 2.12 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H)。

[(1071)] 實例579：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

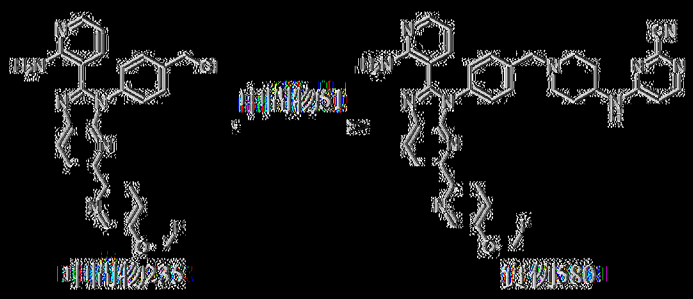


中間物233　　實例579

向中間物233 (115 mg，240 μmol，HCl鹽)及中間物51 (76.2 mg，240 μmol，TFA)於DMF (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (166 mg，1.20 mmol)及NaI (10.8 mg，72 μmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。將反應混合物倒入H_2O (15 mL)中，用EtOAc (15 mL×3)萃取。將有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~6% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈灰白色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例579，54.5 mg，產率：三個步驟35%)。MS: m/z = 646.3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 8.03 – 7.98 (m, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 0.5H), 7.51 – 7.46 (m, 3H),

7.39 – 7.31 (m, 0.5H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.78 – 6.60 (m, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.93 – 3.74 (m, 1H), 3.60 (br s, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 1.99 – 1.83 (m, 2H), 1.58 – 1.43 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-*d*$_6$) δ -82.472。

[1072] 實例580：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(氟甲氧基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



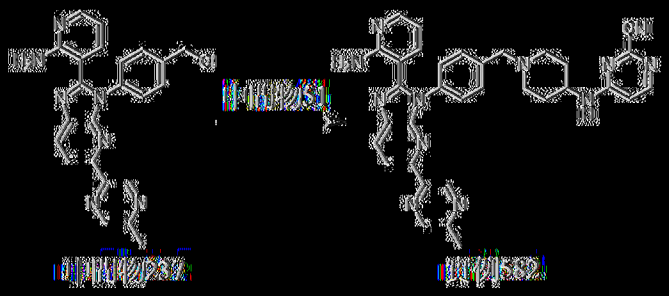
以類似於實例261之方式製備實例580。MS: m/z = 628.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-*d*$_6$) 8.51 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.25 – 8.01 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 4H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 53.6 Hz, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.90 – 2.80 (m, 2H), 2.24 – 2.10 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.57 – 1.44 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-*d*$_6$) δ -151.294。

[1073] 實例581：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例581。MS: m/z = 611.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 2H), 8.42 – 8.38 (m, 1H), 8.33 – 8.28 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 4H), 7.13 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 – 3.73 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.86 – 2.79(m, 2H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 2H)。

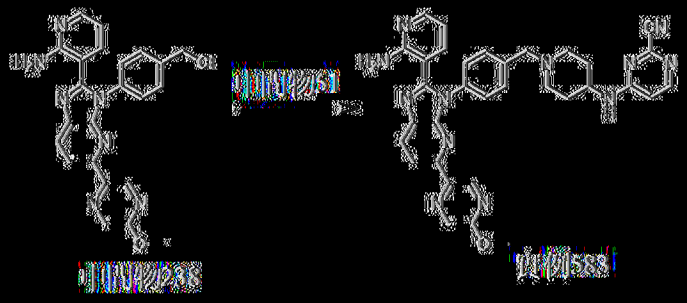
[(1074)] 實例582：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲基吡啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例582。MS: m/z = 595.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 – 8.33 (m, 2H), 8.10 – 8.01 (m, 3H), 7.51 – 7.47 (m, 4H), 7.20 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.77 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.20 – 2.13 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 2H)。

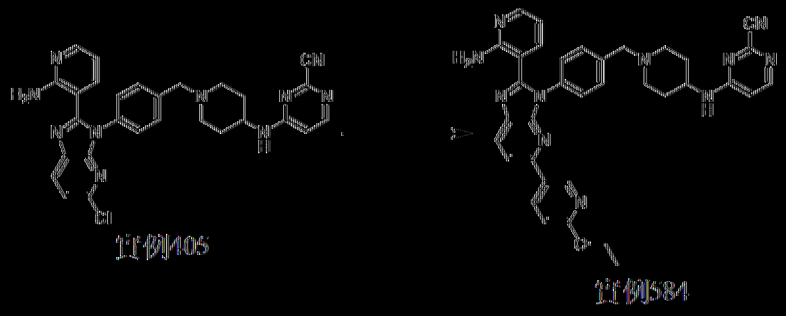
[(1075)] 實例583：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啉

-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例583。MS: m/z = 611.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 3H), 7.48 (dd, *J* = 14.0, 8.4 Hz, 4H), 7.20 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83 - 3.81 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.86 - 2.81 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.55 - 1.47 (m, 2H)

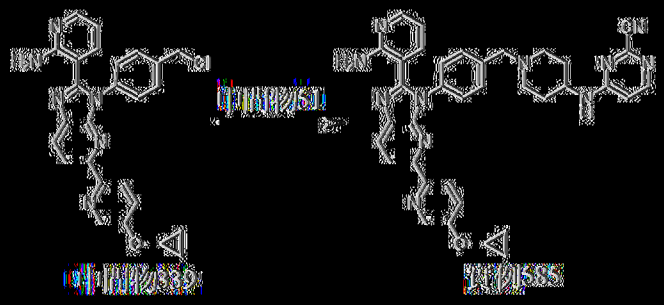
[0076] 實例584：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-乙氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例469之方式製備實例584。MS: m/z = 624.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 - 8.22 (m, 2H), 8.13 - 7.94 (m, 4H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.73 - 6.63 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.34 (m, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.92 - 2.74 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.56

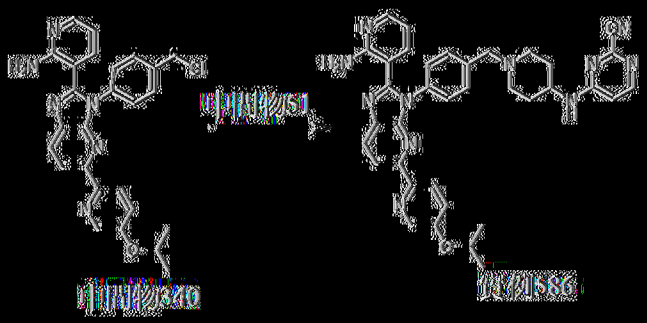
- 1.44 (m, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

[1077] 實例585：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-環丙氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



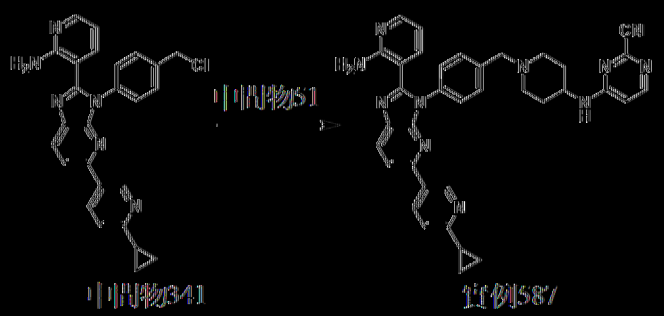
向中間物339 (166 mg，354 μmol，HCl鹽)及中間物51 (108 mg，531 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (147 mg，1.06 mmol)及NaI (5.31 mg，35.4 μmol)。在80℃下攪拌混合物8 h。混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：C18 150×30 mm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：54%-84% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-環丙氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例585，45.5 mg，產率：三個步驟20%)。MS: m/z = 658.2 [M + Na]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.02 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 4H), 7.16 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.89 - 3.73 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 0.85 - 0.80 (m, 2H), 0.73 - 0.69 (m, 2H)。

[1078] 實例586：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向中間物340 (199 mg，424 μmol)及中間物51 (112 mg，551 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加NaI (6.35 mg，42.4 μmol)及K_2CO_3 (176 mg，1.27 mmol)。在25℃下攪拌混合物12 h。混合物用EtOAc (5 mL×2)稀釋且萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：C18 150×30 mm；移動相：[水(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]；梯度：59%-89% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例586，79.5 mg，產率：三個步驟29.4%)。MS: m/z = 638.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.39-8.30 (m, 2H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14-8.01 (m, 3H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 5H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.68 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 3.82-3.81 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。

[1079] 實例587：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-環丙基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



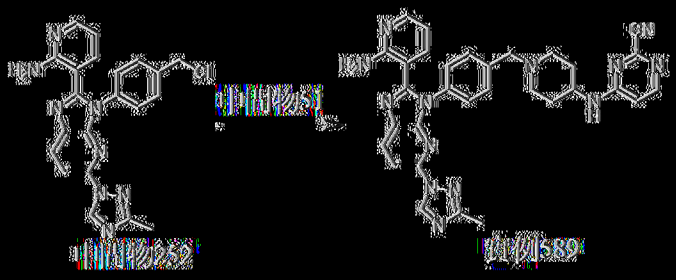
向中間物341 (190 mg，420 μmol，HCl鹽)及中間物51 (102 mg，503 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (174 mg，1.26 mmol)及NaI (6.29 mg，42.0 μmol)。在25℃下攪拌混合物12 h。混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。將合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：C18 150×30 mm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：45%-75% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-環丙基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例587，93.4 mg，產率：三個步驟36%)。MS: m/z = 620.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 12.8, 6.0 Hz, 2H), 8.02 – 7.97 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 4H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.95 – 3.71 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.90 – 2.75 (m, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 3H), 1.99 – 1.82 (m, 2H), 1.59 – 1.45 (m, 2H), 0.99 – 0.93 (m, 4H)。

[1080] 實例588：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例588。MS: m/z = 584.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 – 7.91 (m, 4H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 4H), 7.25 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.74 – 6.60 (m, 1H), 6.41 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.91 – 3.69 (m, 1H), 3.58 (br s, 2H), 2.83 – 2.75 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 1.96 – 1.80 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 2H)。

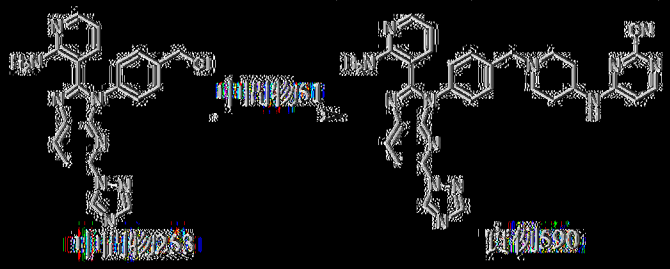
[1081] 實例589：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



以類似於實例261之方式製備實例589。MS: m/z = 584.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 2H), 8.02 – 7.99 (m, 1H), 7.85 – 7.84 (m, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 4H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.18 – 2.12 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.54 – 1.47 (m, 2H)。

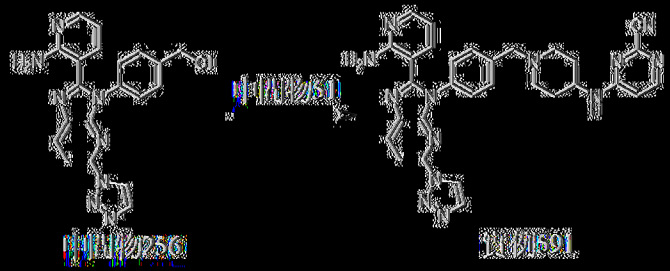
[1082] 實例590：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1*H*-1,2,4-三

唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



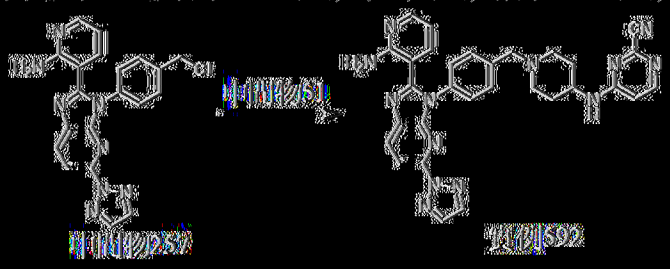
以類似於實例261之方式製備實例590。MS: m/z = 570.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 – 8.04 (m, 2H), 8.02 – 8.00 (m, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.44 (m, 4H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.85 – 2.81 (m, 2H), 2.18 – 2.12 (m, 2H), 1.89 – 1.87 (m, 2H), 1.54 – 1.47 (m, 2H)。

|(1083)| 實例591：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



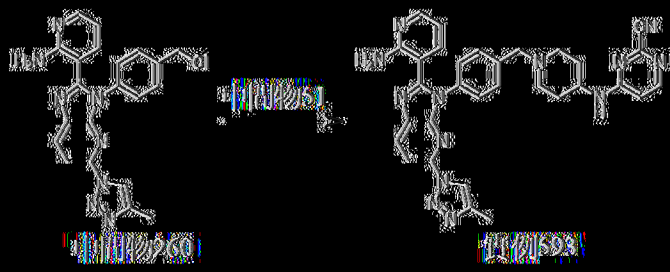
以類似於實例261之方式製備實例591。MS: m/z = 570.1 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.59 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.64 – 6.57 (m, 1H), 6.48 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.06 – 3.89 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 2H)。

[1084] 實例592：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



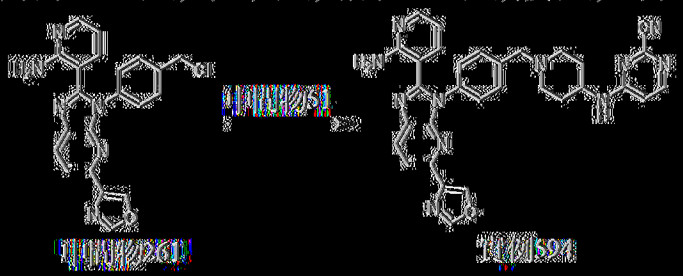
以類似於實例261之方式製備實例592。MS: m/z = 570.2 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.11 – 8.02 (m, 3H), 8.00 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 4H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.86 – 2.79 (m, 2H), 2.21 – 2.12 (m, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.54 – 1.45 (m, 2H)。

[1085] 實例593：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



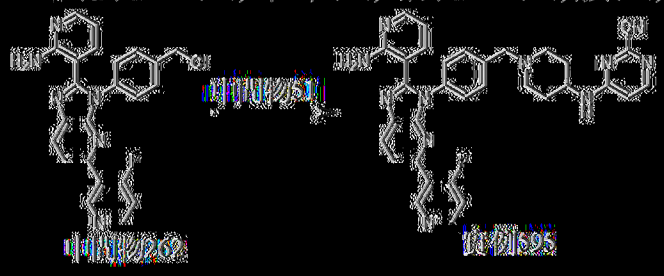
以類似於實例261之方式製備實例593。MS: m/z = 584.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.55 – 8.41 (m, 1H), 8.39 – 8.29 (m, 1H), 8.17 – 7.96 (m, 4H), 7.54 – 7.42 (m, 4H), 7.26 – 7.12 (m, 1H), 6.92 (br s, 2H), 6.75 – 6.60 (m, 1H), 6.48 – 6.34 (m, 1H), 3.91 – 3.74 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.89 – 2.77 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 1.97 – 1.81 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 2H)。

[1086] 實例594：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例594。MS: m/z = 5?0.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.2? (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.03 (m, 2H), ?.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), ?.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), ?.49 – ?.39 (m, 4H), ?.13 (dd, *J* = ?.6, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.3? (dd, *J* = ?.6, 4.8 Hz, 1H), 3.95 – 3.?1 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.20 – 2.12 (m, 2H), 1.9? – 1.84 (m, 2H), 1.5? – 1.45 (m, 2H)。

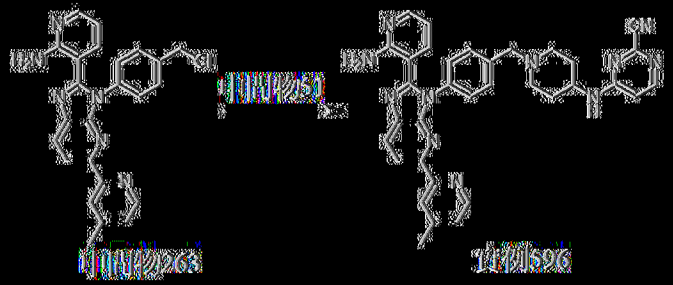
[1087] 實例595：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-氟吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例595。MS: m/z = 620.2 [M + Na]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = ?.2, 5.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 – ?.9? (m, 3H), ?.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), ?.50 – ?.42 (m, 5H), ?.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), ?.01 (br s, 2H), 6.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = ?.6, 4.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.?6 (m, 1H), 3.5? (s, 2H), 2.86 – 2.?5 (m, 2H), 2.21 – 2.08 (m, 2H), 1.99 – 1.80

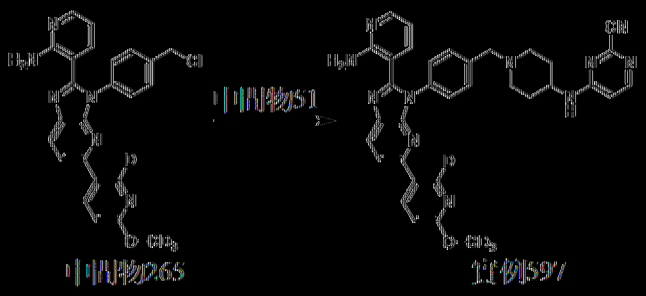
(m, 2H), 1.54 – 1.44 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -108.465。

[1088] 實例596：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(4-甲基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例596。MS: m/z = 616.2 [M + Na]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.53 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 14.0, 6.0 Hz, 2H), 8.02 – 7.97 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 4H), 7.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 2H)。

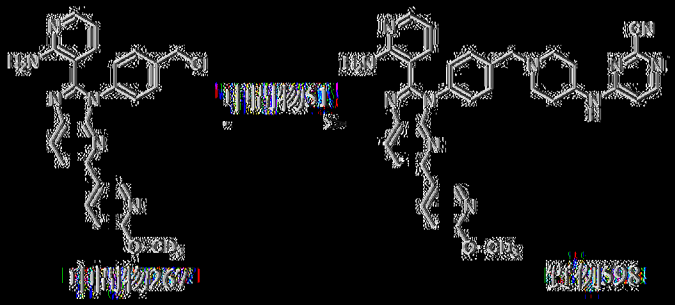
[1089] 實例597：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(甲氧基-d3)吡啶-3-基-2-d)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例597。MS: m/z = 613.3 [M + H]$^+$.

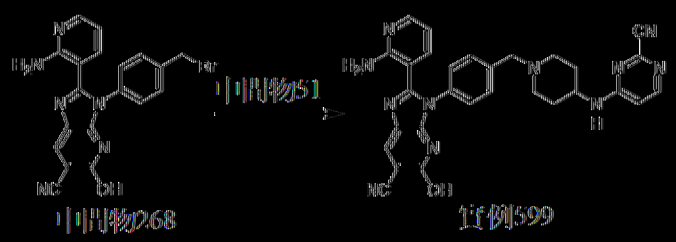
D%: 3D% : : 57.4%, 4D% : : 38.2%. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.30 (dd, J : : 8.8, 2.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J : : 8.4 Hz, 1H), 8.11 – 7.95 (m, 4H), 7.50 – 7.41 (m, 4H), 7.16 (dd, J : : 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.96 – 6.87 (m, 1H), 6.67 (d, J : : 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J : : 7.6, 4.4 Hz, 1H), 3.90 – 3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.57 – 1.44 (m, 2H)。

|1090| 實例598：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(甲氧基-d_3)吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



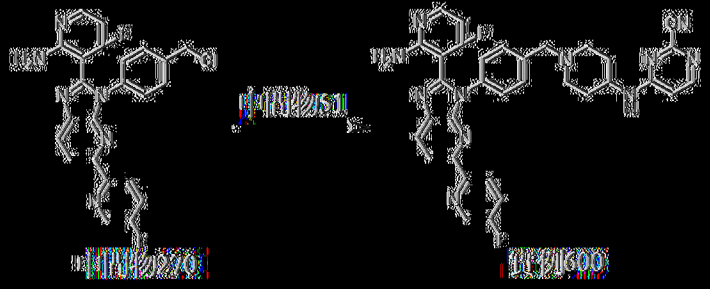
以類似於實例261之方式製備實例598。MS: m/z : : 613.3 [M + H]$^+$. D%: 3D% : : 98.9%. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.85 (d, J : : 2.0 Hz, 1H), 8.35 – 8.23 (m, 2H), 8.13 – 7.95 (m, 4H), 7.52 – 7.40 (m, 4H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.91 (d, J : : 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J : : 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J : : 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.98 – 3.70 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 2H)。

|1091| 實例599：2-(2-胺基吡啶-3-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-5-羥基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例599。MS: m/z = 544.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.18 – 8.04 (m, 2H), 7.98 – 7.92 (m, 1H), 7.52 – 7.33 (m, 5H), 7.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.69 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 1H), 3.65 – 3.59 (m, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.27 – 2.15 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 2H)。

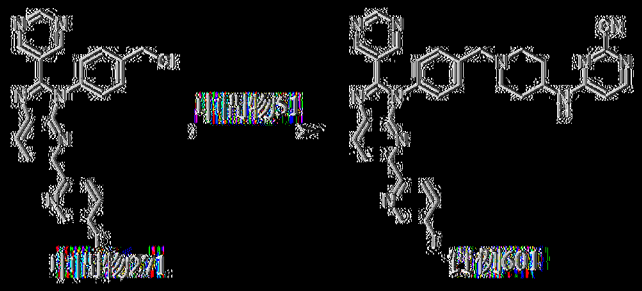
[1092] 實例600：4-((1-(4-(2-(2-胺基-4-氟吡啶-3-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向中間物270 (20 mg，41.2 μmol，HCl鹽)及中間物51 (13.1 mg，41.2 μmol，TFA)於DMF (1 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (28.5 mg，206 μmol)及NaI (618 μg, 4.12 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (5 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型TLC (SiO_2，CH_2Cl_2:MeOH = 10:1)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基-4-氟吡啶-3-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例600，7.9 mg，產率：三個步驟29%)。MS: m/z = 616.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲

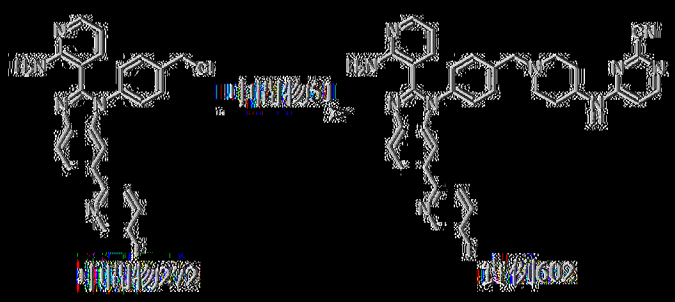
醇-d_4) δ 8.56 – 8.48 (m, 2H), 8.37 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 6.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.06 – 2.98 (m, 2H), 2.43 – 2.31 (m, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ -102.89, -129.57。

|1093| 實例601：4-((1-(4-(5-(5-氟吡啶-2-基)-2-(嘧啶-5-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



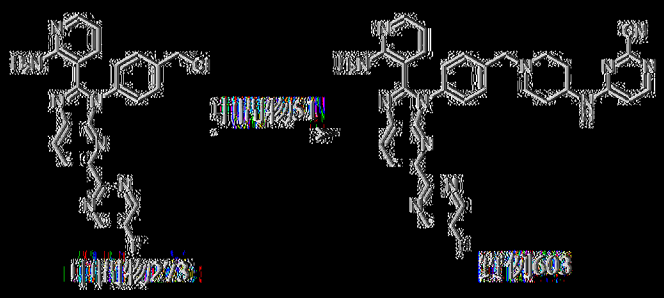
以類似於實例261之方式製備實例601。MS: m/z = 584.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.47 – 8.43 (m, 2H), 8.28 – 8.24 (m, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 2H), 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 2H), 7.56 – 7.54 (m, 2H), 6.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.89 – 3.78 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.85 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.22 – 2.16 (m, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ = -127.404。

|1094| 實例602：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-(5-氟吡啶-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



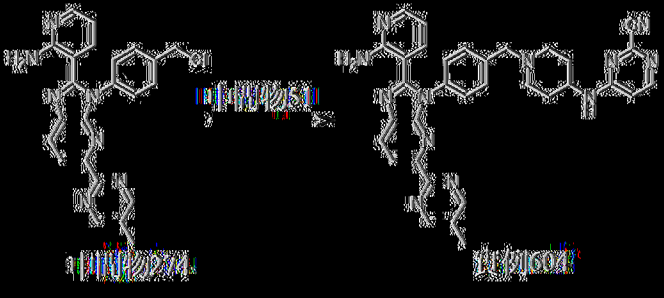
向中間物272 (300 mg，698 μmol，HCl鹽)及中間物51 (221 mg，698 μmol，TFA)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (289 mg，2.09 mmol)及NaI (20.9 mg，140 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(NH_3H_2O) – ACN]；梯度：38%–68%，歷經11 min)純化之後，獲得呈淡黃色凍乾粉末狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-6-(5-氟吡啶-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例602，55.0 mg，產率：兩個步驟13%)。MS: m/z = 597.2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 3H), 8.04 – 8.01 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.90 – 7.88 (m, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.54 – 7.52 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11 – 7.08 (m, 3H), 6.70 – 6.65 (m, 1H), 6.35 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.84 – 2.83 (m, 2H), 2.20 – 2.14 (m, 2H), 1.93 – 1.87 (m, 2H), 1.55 – 1.48 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ = -130.25。

[1095] 實例603：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氟嘧啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



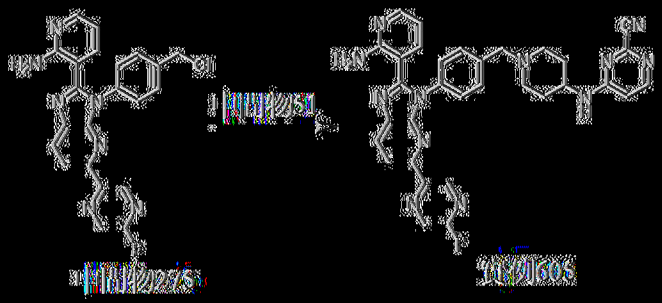
以類似於實例261之方式製備實例603。MS: m/z = 599.1 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 9.00 (s, 2H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 – 8.02 (m, 2H), 8.02 – ?.9? (m, 1H), ?.52 – ?.40 (m, 4H), ?.20 – ?.10 (m, 1H), ?.00 (br s, 2H), 6.6? (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.3? (dd, J = ?.6, 4.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.?4 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.92 – 2.?? (m, 2H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 1.95 – 1.80 (m, 2H), 1.61 – 1.42 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ -139.0?。

[1096] 實例604：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-甲基嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



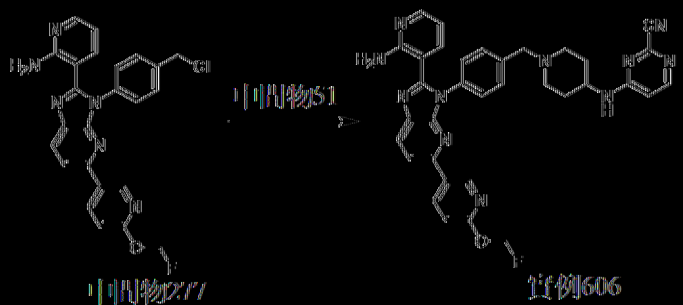
以類似於實例261之方式製備實例604。MS: m/z = 595.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.84 – 8.66 (m, 2H), 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 – 8.02 (m, 2H), 8.01 – ?.96 (m, 1H), ?.61 – ?.28 (m, 4H), ?.22 – ?.08 (m, 1H), ?.00 (s, 2H), 6.?? – 6.5? (m, 1H), 6.44 – 6.30 (m, 1H), 3.89 – 3.?0 (m, 1H), 3.60 (br s, 2H), 2.98 – 2.69 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.25 – 2.09 (m, 2H), 1.95 – 1.?5 (m, 2H), 1.55 – 1.43 (m, 2H)。

[1097] 實例605：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例605。MS: m/z = 599.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.04 - 8.91 (m, 1H), 8.85 - 8.73 (m, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 - 7.97 (m, 3H), 7.53 - 7.47 (m, 4H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.70 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H). ^{19}FNMR(400 MHz，DMSO-d_6) δ -82.705。

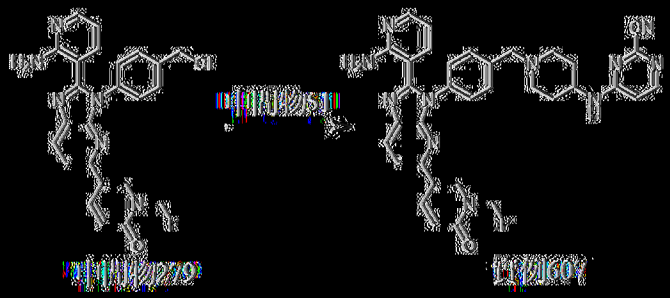
[1098] 實例606：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(氟甲氧基)吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向中間物277 (250 mg，542 μmol，HCl鹽)及中間物51 (172 mg，542 μmol，TFA)於DMF (3 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (300 mg，1.17 mmol)及NaI (40.7 mg，271 μmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。反應混合

物在25℃下用H_2O (5 mL)淬滅，用EtOAc (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)－ACN]；梯度：35%-65% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈黃色粉末狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(氟甲氧基)吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例606，145.3 mg，產率：三個步驟43%)。MS: m/z = 628.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.97 - 8.84 (m, 1H), 8.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 - 7.89 (m, 4H), 7.57 - 7.36 (m, 4H), 7.22 - 6.98 (m, 4H), 6.83 - 6.60 (m, 1H), 6.45 - 6.32 (m, 1H), 6.24 - 6.02 (m, 2H), 4.01 - 3.67 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (s, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.57 - 1.40 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -154.35。

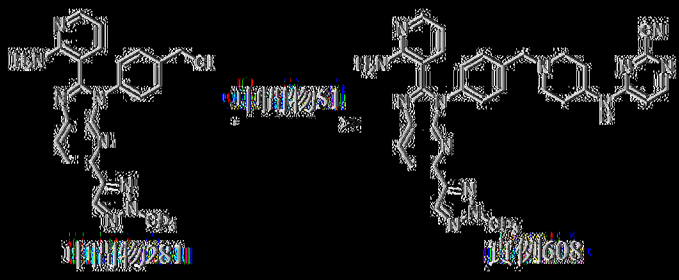
[1099] 實例607：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-(氟甲基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例607。MS: m/z = 628.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 8.12 - 7.96 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.02 (s, 2H),

6.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 50.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.66 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.89 – 2.78 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ -172.63。

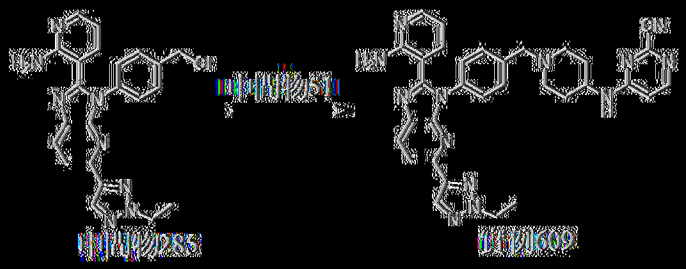
[1100] 實例608：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(甲基-d_3)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向中間物281 (420 mg，920 μmol，HCl鹽)及中間物51 (292 mg，920 μmol，TFA)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (636 mg，4.6 mmol)及NaI (13.8 mg，92 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (50 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑1%~6% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈綠色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(甲基-d_3)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例608，301.2 mg，產率：兩個步驟53%)。MS: m/z = 587.2 [M + H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz，二甲基亞碸-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 – 7.91 (m, 5H), 7.48 – 7.40 (m, 4H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.19 – 2.12 (m, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.53 –

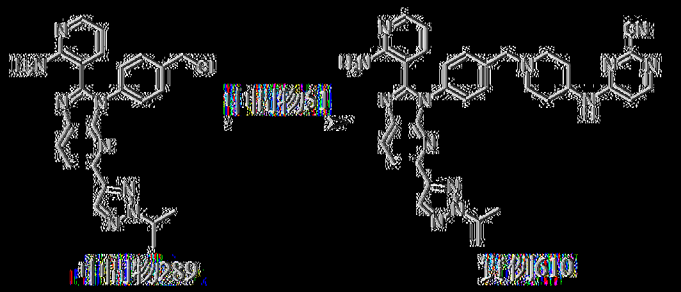
1.46 (m, 2H)。

[1101] 實例609：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例609。MS: m/z = 620.2 [M + Na]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 3H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 4H), 7.14 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.57 - 4.46 (m, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 2.89 - 2.77 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 5H)。

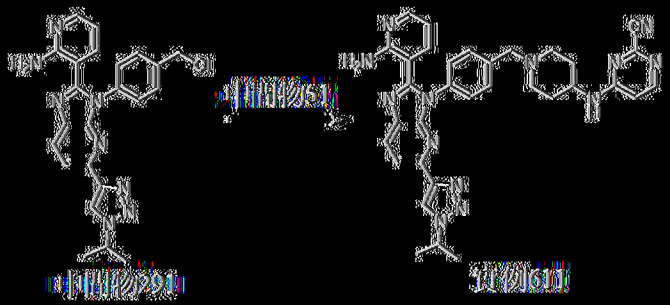
[1102] 實例610：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-異丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



在20℃下，向中間物289 (146 mg，328 μmol)及中間物51 (173.4 mg，361 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (136 mg，984 μmol)及NaI (9.84 mg，65.6 μmol)。在20℃下攪拌反應混合物12 h。混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽

水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC(管柱：C18 150×30 mm；移動相：[水(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]；梯度：51%-81% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈灰白色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-異內基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例610，53.3 mg，產率：三個步驟26.6%)。MS: m/z = 612.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 3H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.6, Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.93 - 4.82 (m, 1H), 3.82 - 3.81 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.96 - 1.78 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 8H)。

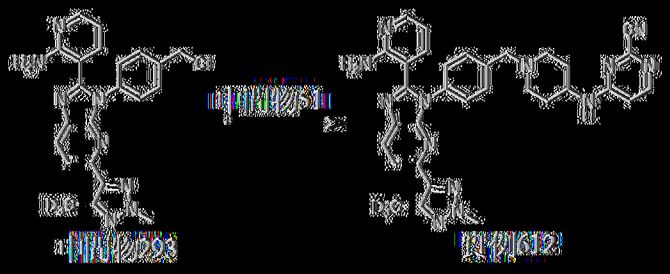
[1103] 實例611：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-異內基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例611。MS: m/z = 612.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 3H), 7.98 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 4H), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.93 - 4.82 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H),

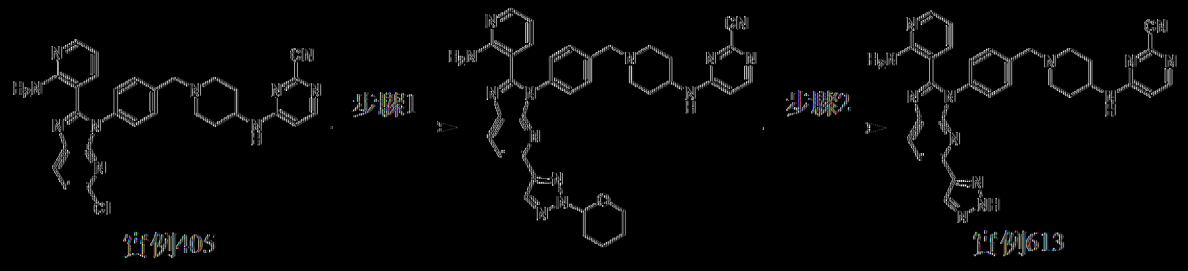
3.59 (s, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 2H), 1.54 – 1.47 (m, 8H)。

[1104] 實例612：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲基-5-(甲基-d_3)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例612。MS: m/z = 601.3 [M + H]+. D%: 3D% = 100%, ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 8.02 – 8.00 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 4H), 7.25 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8, Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.21 – 3.09 (m, 2H), 2.83 – 2.76 (m, 2H), 2.17 – 2.08 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 2H)。

[1105] 實例613：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



步驟1：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

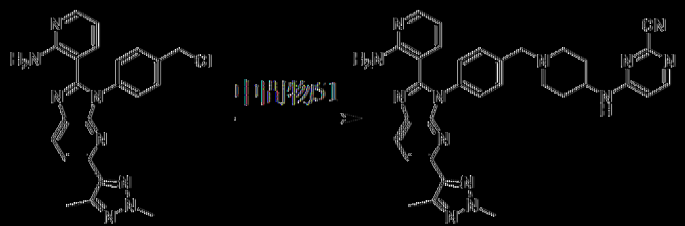
將實例405 (250 mg，466 μmol)、2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-1,2,3-三唑(143 mg，512 μmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (34.1 mg，46.5 μmol)及Cs_2CO_3 (455 mg，1.40 mmol)於H_2O (0.5 mL)及1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16 h。將反應混合物倒入H_2O (15 mL)中且用EtOAc (15 mL×3)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈棕色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(285 mg)。MS: m/z = 654.4 $[M + H]^+$

步驟2：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈

向4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(285 mg，436 μmol)於CH_2Cl_2 (4 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。在25℃下攪拌混合物2 h。用飽和$NaHCO_3$水溶液將反應混合物之pH調節至8。用CH_2Cl_2 (20 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：18%-48% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈灰白色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例613，12.2 mg，產率：兩個步驟5%)。MS: m/z = 570.3 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.30 -

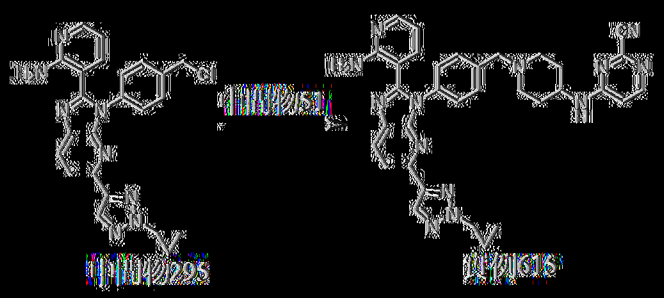
8.13 (m, 2H), 8.11 – 8.05 (m, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.66 – 6.53 (m, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.07 – 3.84 (m, 1H), 3.67 (br s, 2H), 3.07 – 2.88 (m, 2H), 2.38 – 2.17 (m, 2H), 2.10 – 1.90 (m, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 2H)。

[1106] 實例614：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2,5-二甲基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



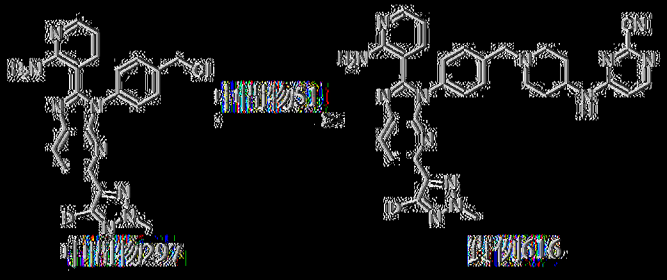
以類似於實例261之方式製備實例614。MS: m/z = 598.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 – 8.00 (m, 3H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 4H), 7.25 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.87 – 3.73 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 1.56 – 1.42 (m, 2H)。

[1107] 實例615：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-環丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



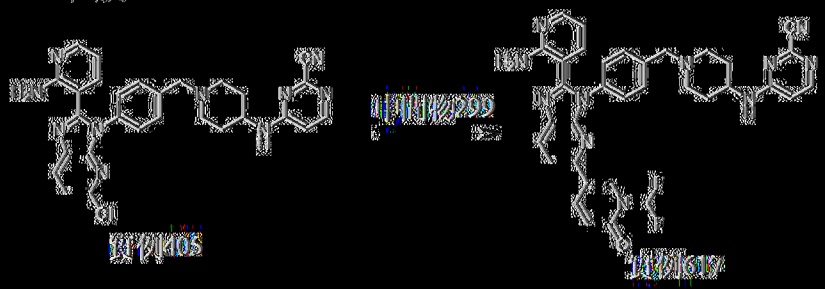
以類似於實例261之方式製備實例615。MS: m/z = 610.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 – 8.02 (m, 3H), 7.99 (dd, J = 4.8, 1.6, Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 4H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 1H), 3.81 – 3.79 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 2H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H), 1.27 – 1.23 (m, 2H), 1.15 – 1.09 (m, 2H)。

|(1108)| 實例616：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基-5-d)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



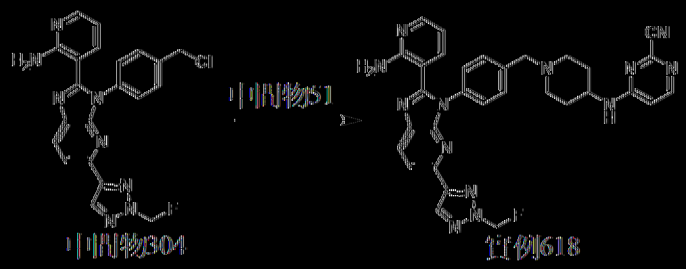
以類似於實例261之方式製備實例616。MS: m/z = 585.2 [M + H]+. D%: 1D% = 96.2%. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 6.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.04 – 3.89 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.02 – 2.92 (m, 2H), 2.38 – 2.22 (m, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H)。

|(1109)| 實例617：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-(二氟甲基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例469之方式製備實例617。MS: m/z = 646.0 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.38 - 8.35 (m, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 2H), 8.17 - 7.97 (m, 4H), 7.97 - 7.72 (m, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 4H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.75 - 6.62 (m, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.96 - 3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.22 - 2.05 (m, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 2H), 1.58 - 1.40 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -103.343。

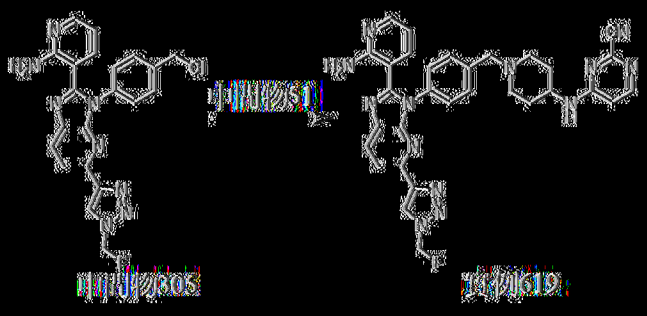
|(1110)| 實例618：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向中間物304 (1.6 g，3.39 mmol，HCl鹽)及中間物51 (1.08 g，3.39 mmol，TFA)於DMF (30 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (1.41 g，10.2 mmol)及NaI (35.2 mg，235 μmol)。將混合物脫氣，用N_2吹掃三次，且在50℃下在N_2下攪拌1 h。將反應混合物用CH_2Cl_2 (50 mL)稀釋，用鹽水(30

mL×4)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑5%~8% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例618，1.01 g，產率：2個步驟47%)。MS: m/z = 602.3 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.38 – 8.31 (m, 2H), 8.11 – 7.98 (m, 4H), 7.50 – 7.43 (m, 4H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 51.6 Hz, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.20 – 2.12 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -166.260。

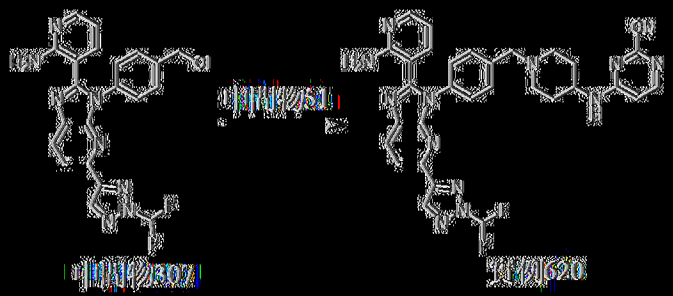
|(1111)| 實例619：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-(氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例619。MS: m/z = 602.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 – 8.03 (m, 3H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 4H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.48(d, *J* = 50.4 Hz, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 3.84 – 3.80 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 1.92 – 1.87 (m, 2H), 1.59 – 1.43 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -

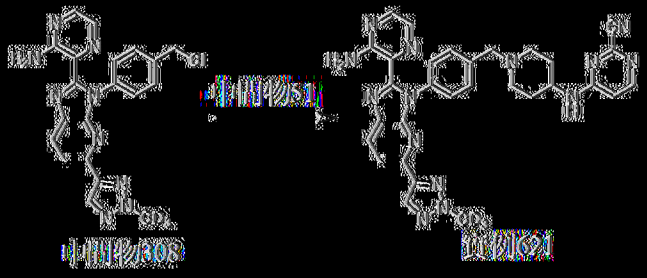
166.65。

[1112] 中間物620：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(三氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例620。MS: m/z = 620.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.30 – 7.90 (m, 5H), 7.52 – 7.40 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.91 – 3.72 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.91 – 2.74 (m, 2H), 2.24 – 2.09 (m, 2H), 1.96 – 1.78 (m, 2H), 1.57 – 1.42 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -96.38。

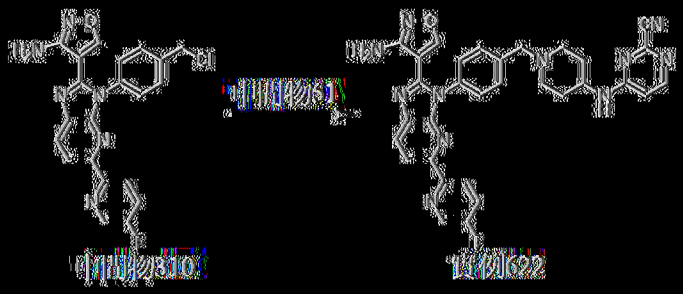
[1113] 實例621：4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啉-2-基)-5-(2-(甲基-d_3)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向中間物308 (220 mg，481 μmol，HCl鹽)及中間物51 (153 mg，481 μmol，TFA)於DMF (3 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (332 mg，2.41

mmol)及NaI (7.21 mg，48.1 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (5 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：32% 62% B，歷經10 min)純化之後，獲得呈黃色凍乾粉末狀之4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-5-(2-(甲基-d_3)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例621，57.8 mg，產率：兩個步驟20%)。MS: m/z = 588.1 [M + H]+. D%: 3D% = 99.1%. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 – 7.86 (m, 5H), 7.77 (br s, 2H), 7.51 – 7.30 (m, 5H), 6.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.91 – 3.77 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.91 – 2.81 (m, 2H), 2.24 – 2.11 (m, 2H), 2.00 – 1.79 (m, 2H), 1.59 – 1.41 (m, 2H)。

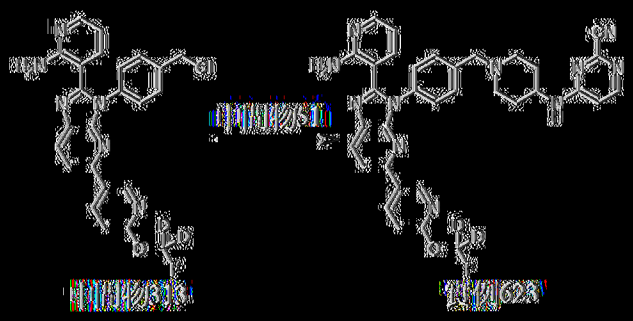
[1114] 實例622：4-((1-(4-(2-(3-胺基異喹唑-4-基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例622。MS: m/z = 588.4 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.41 – 8.36 (m, 1H), 8.33 – 8.29 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 2H), 7.80 – 7.78 (m, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 6.71 – 6.64 (m, 3H), 3.91 – 3.77 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.96 – 2.88 (m, 2H), 2.28 – 2.18

(m, 2H), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.59 – 1.50 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，[2]甲醇-d_6) δ -127.739。

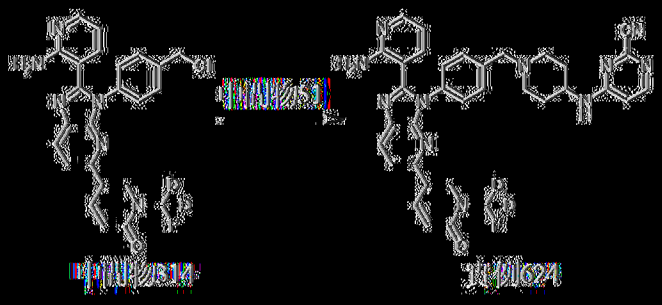
[1115] 實例623：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(氘甲氧基-d_2)吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向中間物313 (300 mg，601 μmol，HCl鹽)及中間物51 (191 mg，601 μmol，TFA)於DMF (6 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (249 mg，1.80 mmol)及NaI (18.0 mg，120 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (10 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑5%~8% MeOH/CH_2Cl_2)純化且在25℃下用EtOAc (10 mL)濕磨5 min之後，獲得呈灰白色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(氘甲氧基-d_2)吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(中間物623，86.5 mg，產率：兩個步驟23%)。MS: m/z = 630.2 [M + H]$^+$. D%: 2D% = 98.2%。^{1}H NMR (400 MHz，[2]甲醇-d_6) δ 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 – 7.99 (m, 4H), 7.50 – 7.43 (m, 4H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.67 (br d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.84 – 3.79 (m, 1H), 3.59

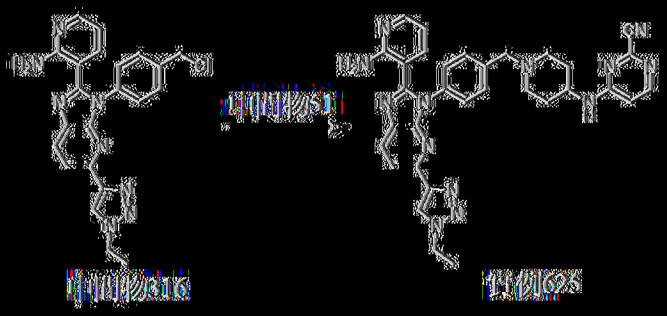
(br s, 2H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.19 – 2.11 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -155.54。

[1116] 實例624：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-(氘甲基-d_2)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



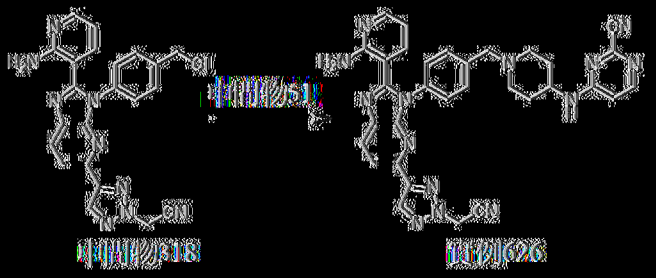
以類似於實例261之方式製備實例624。MS: m/z = 630.2 [M + H]+. D%: 2D% = 98.4%. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 8.14 – 8.02 (m, 2H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 4H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.91 – 2.75 (m, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.55 – 1.44 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -173.761。

[1117] 實例625：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例625。MS: m/z = 598.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 3H), 7.99 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 4H), 7.11 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 – 3.77 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.93 – 2.79 (m, 2H), 2.25 – 2.09 (m, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 5H)。

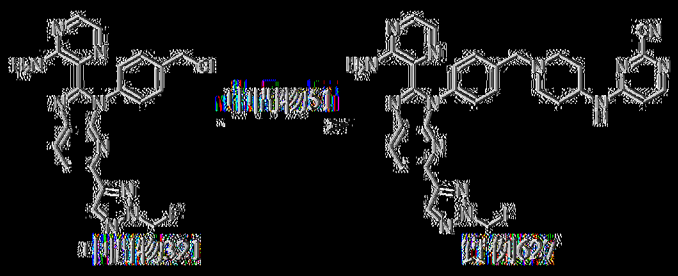
[1118] 實例626：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(氰基甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈



向中間物318 (90 mg，204 μmol)及中間物51 (53.8 mg，265 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加NaI (3.05 mg，20.4 μmol)及K_2CO_3 (84.5 mg，611 μmol)。在25℃下在N_2下攪拌混合物12 h。反應混合物在25℃下用H_2O (10 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 80×30 mm×5μm；移動相：[水

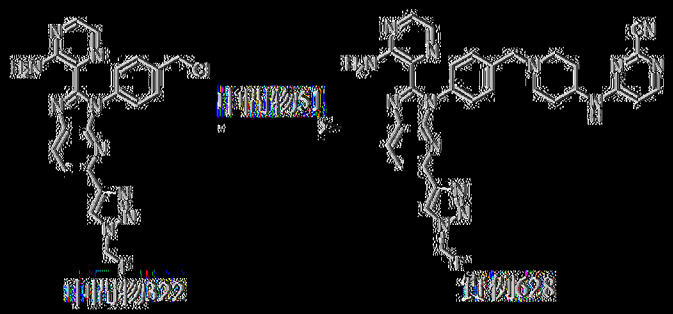
(NH_3H_2O+NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：45%-75% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈灰白色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例626，21.6 mg，產率：三個步驟17%)。MS: m/z = 609.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 4H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.95 – 3.75 (m, 1H), 3.59 (br s, 2H), 2.97 – 2.69 (m, 2H), 2.28 – 2.03 (m, 2H), 2.01 – 1.82 (m, 2H), 1.59 – 1.39 (m, 2H)。

|(1119)| 實例627：4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啉-2-基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



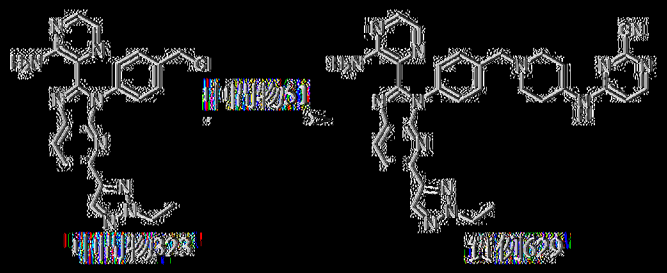
以類似於實例261之方式製備實例627。MS: m/z = 603.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 – 7.99 (m, 4H), 7.77 (br s, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 51.6 Hz, 2H), 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.88 – 2.83 (m, 2H), 2.21 – 2.14 (m, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 2H), 1.57 – 1.47 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -166.381。

[1120] 實例628：4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咯-2-基)-5-(1-(氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例628。MS: m/z = 603.3 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.58 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 3H), 7.38 - 7.34(m, 2H), 6.64 - 6.58 (m, 1H), 6.38 (d, *J* = 50.8 Hz, 2H), 4.05 - 3.92 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.04 - 3.00 (m, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ -169.788。

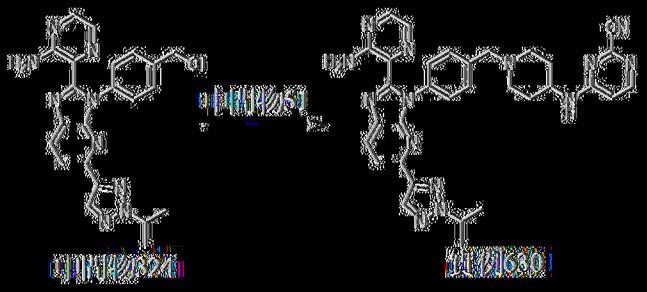
[1121] 實例629：4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咯-2-基)-5-(2-乙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向中間物323 (190 mg，440 μmol)及中間物51 (98.4 mg，484 μmol)於DMF (3 mL)中之混合物中添加NaI (6.59 mg，44.0 μmol)及K_2CO_3 (182 mg，1.32 mmol)。在20℃下攪拌混合物2 h。反應混合物用H_2O (50 mL)

淬滅，用EtOAc (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：C18 150×30 mm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：48%–78% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咯-2-基)-5-(2-乙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例629，10.7 mg，產率：兩個步驟40%)。MS: m/z = 621.1 $[M + Na]^+$. ^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 – 7.93 (m, 5H), 7.78 (br s, 2H), 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 4H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.50 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.89 – 3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.96 – 2.80 (m, 2H), 2.24 – 2.10 (m, 2H), 1.98 – 1.82 (m, 2H), 1.57 – 1.41 (m, 5H)。

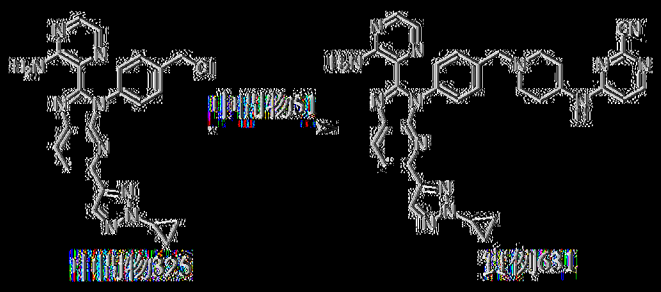
[(1122)] 實例630：4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咯-2-基)-5-(2-異內基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



在20℃下，向中間物324 (18.7 mg，41.9 μmol)及中間物51 (93.8 mg，46.1 μmol)於DMF (8 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (17.4 mg，1.26 mmol)及NaI (12.6 mg，84 μmol)。在20℃下攪拌反應混合物12 h。混合物用H_2O (20 mL)稀釋，用EtOAc (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150×40 mm×10 μm；移動相：[水(FA)–ACN]；梯

度：25%-55% B，歷經7 min)純化之後，濃縮溶離份以移除大部分MeCN。產物用CH_2Cl_2 (30 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$ (30 mL×2)洗滌。將有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咯-2-基)-5-(2-異丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例630，61.0 mg，產率：3個步驟23.6%)。MS: m/z = 613.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.37 - 8.32 (m, 1H), 8.12 - 7.96 (m, 5H), 7.78 (s, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 5H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 4.91 - 4.84 (m, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 8H)。

[1123] 實例631：4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咯-2-基)-5-(2-環丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向中間物325 (130 mg，642 μmol，HCl鹽)及中間物51 (130 mg，642 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加NaI (8.02 mg，53.5 μmol)及K_2CO_3 (222 mg，1.60 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。混合物用水(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。將合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：C18 150×30 mm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：55%-85% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咯-2-基)-5-(2-環

內基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例631，60.8 mg，產率：三個步驟19%)。MS: m/z = 611.1 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 2H), 8.03 - 8.00 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (br s, 2H), 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 3.94 - 3.74 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 2H), 1.27 - 1.23 (m, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H)。

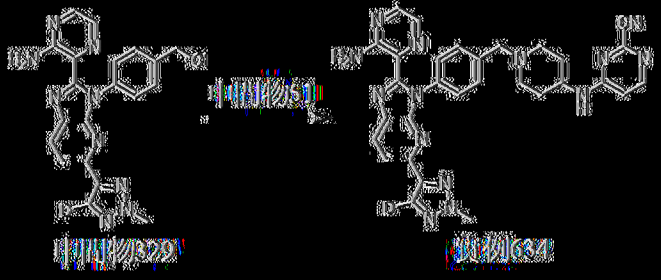
|(1124)| 實例632及633：4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-5-(2-(氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈及2-(4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)乙醯胺



向中間物326及中間物327之混合物(104 mg，236 μmol，HCl鹽)及中間物51 (57.5 mg，283 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加NaI (3.53 mg，23.6 μmol)及K_2CO_3 (97.7 mg，707 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×2)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：C18 150×30 mm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3) - ACN]；梯度：47%-

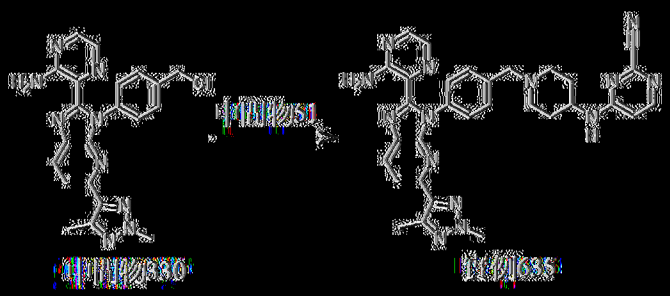
?7% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-5-(2-(氟基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例632，10.6 mg，產率：三個步驟?.?%)。MS: m/z = 610.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 2H), 8.03 - ?.9? (m, 2H), ?.?8 (br s, 2H), ?.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), ?.46 - ?.41 (m, 2H), ?.39 - ?.32 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.89 - 3.?1 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 2H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 1.9? - 1.83 (m, 2H), 1.62 - 1.44 (m, 2H)。亦獲得呈淡黃色固體狀之2-(4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-3-(4-((4-((2-氟基嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)乙醯胺(實例633，2?.8 mg，產率：三個步驟20%)。MS: m/z = 628.4 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.02 (m, 3H), 8.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), ?.9? (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), ?.?? (br s, 2H), ?.6? (s, 1H), ?.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), ?.45 - ?.41 (m, 2H), ?.40 - ?.34 (m, 3H), 6.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.9? - 3.69 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 2H)

|(1125)| 實例634：4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基-5-*d*)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



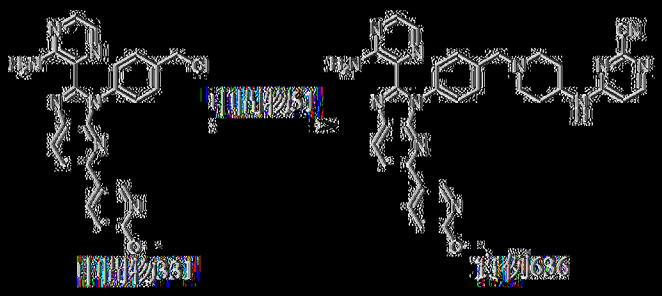
以類似於實例261之方式製備實例634。MS: m/z = 586.3 [M + H]+. LCD% = 98.4%. ^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 2H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.78 (br s, 2H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 6.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.89 – 3.77 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.89 – 2.82 (m, 2H), 2.21 – 2.12 (m, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H)。

[1126] 實例635：4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-5-(2,5-二甲基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例635。MS: m/z = 599.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 8.30 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.15 – 7.98 (m, 3H), 7.98 – 7.77 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.46 – 7.28 (m, 4H), 6.67 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.87 – 3.71 (m, 1H), 3.58 (br s, 2H), 2.89 – 2.73 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.17 – 2.04 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.51 – 1.48 (m, 2H)。

[1127] 實例636：4-((1-(4-(2-(3-胺基吡咔-2-基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



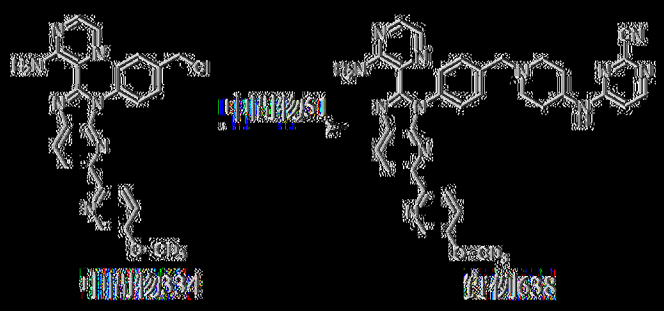
向中間物331 (197 mg，410 μmol，HCl鹽)及中間物51 (130 mg，410 μmol，TFA)於DMF (3 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (283 mg，2.05 mmol)及NaI (12.3 mg，82.0 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (5 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取。將合併之有機相用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Daisogel SP ODS RPS 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：38%–68% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈黃色凍乾粉末狀之4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例636，159 mg，產率：三個步驟62%)。MS: m/z = 611.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36–8.27 (m, 2H), 8.11–7.98 (m, 4H), 7.82 (br s, 2H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45–7.36 (m, 4H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87–3.77 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.91–2.80 (m, 2H), 2.22–2.12 (m, 2H), 1.97–1.83 (m, 2H), 1.60–1.44 (m, 2H)。

[1128] 實例637：4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-5-(6-(甲氧基-d_3)吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



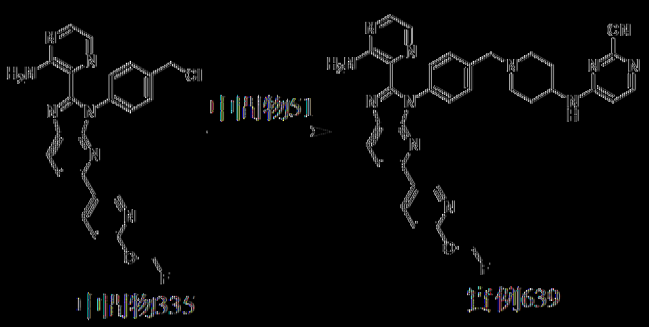
向中間物332 (389 mg，805 μmol，HCl鹽)及中間物51 (255 mg，805 μmol，TFA)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (556 mg，4.02 mmol)及NaI (24.1 mg，161 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (20 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Daisogel SP ODS RPS 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：50%–80% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈淡黃色凍乾粉末狀之4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-5-(6-(甲氧基-d_3)吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例637，113 mg，產率：三個步驟23%)。MS: m/z = 614.3 [M + H]+. D%: 3D% = 100.0%. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.35 – 8.26 (m, 2H), 8.10 – 7.99 (m, 4H), 7.82 (br s, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 4H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.88 – 3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 2.24 – 2.13 (m, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.57 – 1.47 (m, 2H)。

|(1129)| 實例638：4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-5-(5-(甲氧基-d_3)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



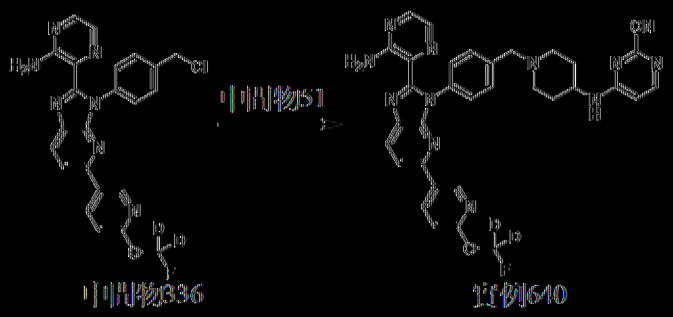
向中間物334 (360 mg，745 μmol，HCl鹽)及中間物51 (236 mg，745 μmol，TFA)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (515 mg，3.72 mmol)及NaI (22.3 mg，149 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (5 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Daisogel SP ODS RPS 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：38%–68% B，歷經11 min)純化之後，獲得呈黃色凍乾粉末狀之4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-5-(5-(甲氧基-d_3)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例638，219 mg，產率：三個步驟48%)。MS: m/z = 614.3 [M+H]+. D%: 3D% = 97.6%. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.43 – 8.31 (m, 3H), 8.14 – 8.05 (m, 3H), 8.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (br s, 2H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.95 – 3.77 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.91 – 2.84 (m, 2H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 2H), 1.57 – 1.49 (m, 2H)。

[1130] 實例639：4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-5-(6-(氟甲氧基)吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



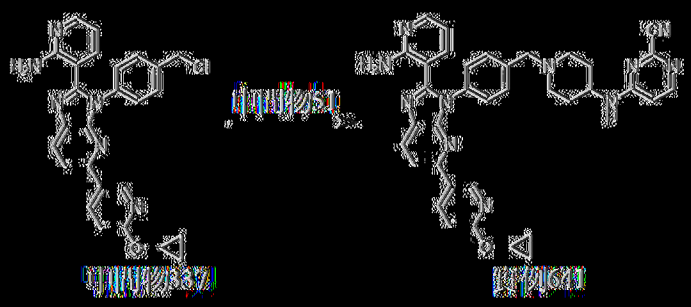
向中間物335 (420 mg，843 μmol，HCl鹽)、中間物335 (294 mg，927 μmol，TFA鹽)於DMF (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (582 mg，4.21 mmol)及NaI (37.9 mg，253 μmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (20 mL)淬滅且用EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL×3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~5% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-5-(6-(氟甲氧基)吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例639，269 mg，產率：三個步驟51%)。MS: m/z = 629.2 [M + H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 3H), 8.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (br s, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 52.8 Hz, 2H), 3.91 - 3.76 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.89 - 2.82 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -154.386。

|(1131)| 實例640：4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-5-(6-(氟甲氧基-d_2)吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



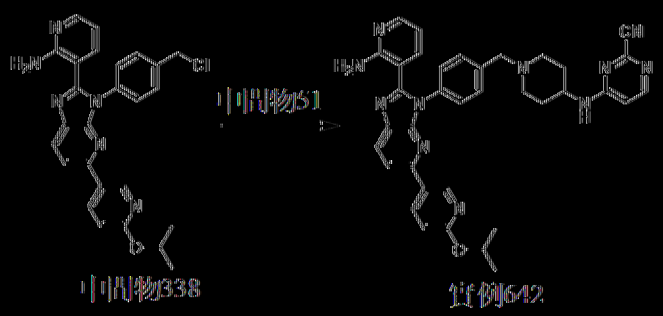
向中間物336 (207 mg，414 μmol，HCl鹽)及中間物51 (131 mg，414 μmol，TFA)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (172 mg，1.24 mmol)及NaI (6.2 mg，41.4 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (30 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在矽膠急驟層析(溶離劑1%~5% MeOH/CH_2Cl_2)純化且在25℃下用EtOAc (10 mL)濕磨5 min之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(3-胺基吡啶-2-基)-5-(6-(氘甲氧基-d_3)吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例640，104 mg，產率：兩個步驟39%)。MS: m/z = 631.2 [M + H]+. D%: 2D% = 96.6%. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.94 - 8.86 (m, 1H), 8.44 - 8.34 (m, 2H), 8.10 - 8.01 (m, 4H), 7.80 (br s, 2H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -155.59。

|(1132)| 實例641：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



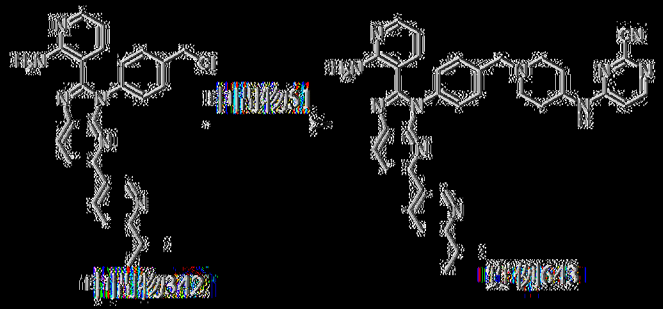
向中間物337 (191 mg，407 μmol)及中間物51 (91.1 mg，448 μmol)於DMF (4 mL)中之混合物中添加NaI (12.2 mg，81.5 μmol)及K_2CO_3 (169 mg，1.22 mmol)。在80℃下攪拌混合物12 h。混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在矽膠急驟層析(甲醇/CH_2Cl_2: 0-10%)及製備型HPLC (管柱：C18 150×30 mm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-ACN]；梯度：48%-78% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈白色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例641，50.7 mg，3個步驟產率20%)。MS: m/z = 658.2 [M + Na]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34-8.24 (m, 2H), 8.12-8.04 (m, 2H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 4H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H), 0.82-0.73 (m, 2H), 0.70-0.61 (m, 2H)。

|1133| 實例642：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例642。MS: m/z = 660.2 [M + Na]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.32 – 8.23 (m, 2H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 8.01 – 7.92 (m, 2H), 7.52 – 7.41 (m, 4H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.32 – 5.21 (m, 1H), 3.88 – 3.74 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.91 – 2.76 (m, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 2H), 1.96 – 1.81 (m, 2H), 1.55 – 1.43 (m, 2H), 1.33 – 1.29 (m, 6H)。

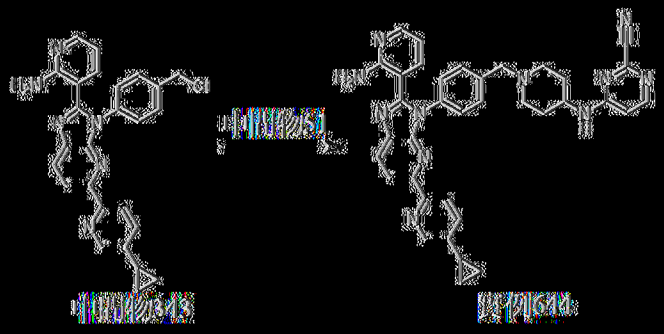
|(1134)| 實例643：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-異丙基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



在20℃下，向中間物342 (186 mg，409 μmol)及中間物51 (99.7 mg，491 μmol)於DMF (6 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (170 mg，1.23 mmol)及NaI (12.3 mg，81.8 μmol)。在20℃下攪拌反應混合物12 h且在80℃下攪拌2 h。混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：C18 150×30 mm；移動相：[水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；梯度：56%-86% B，歷經7 min)純化之

後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-異內基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例643，64.2 mg，99.0 μmol，3個步驟24%產率)。MS: m/z = 622.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.13 - 9.11 (m, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 2H), 8.13 - 7.99 (m, 4H), 7.51 - 7.44 (m, 4H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

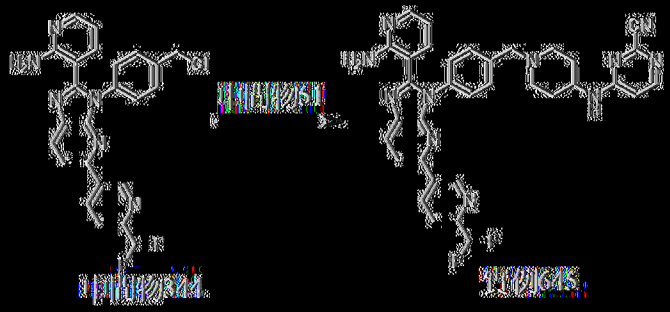
[1135] 實例644：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-環內基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向中間物343 (238 mg，525 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加中間物51 (128 mg，631 μmol)、K_2CO_3 (218 mg，1.58 mmol)、NaI (87.8 mg，52.5 μmol)。在25℃下在N_2下攪拌混合物12 h。混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×2)萃取。將合併之有機相用鹽水(15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×30 mm×5μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；梯度：57%-87% B，歷經7 min)純化之後，獲得呈淡黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-環內基吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-

基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例644，99.6 mg，產率：三個步驟30.6%)。MS: m/z = 620.3 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 – 8.03 (m, 3H), 8.00 (dd, J = 4.8, 2 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 5H), 7.16 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.74 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.90 – 2.76 (m, 2H), 2.23 – 2.16 (m, 2H), 2.15 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.59 – 1.47 (m, 2H), 1.07 – 1.03 (m, 2H), 0.82 – 0.77 (m, 2H)。

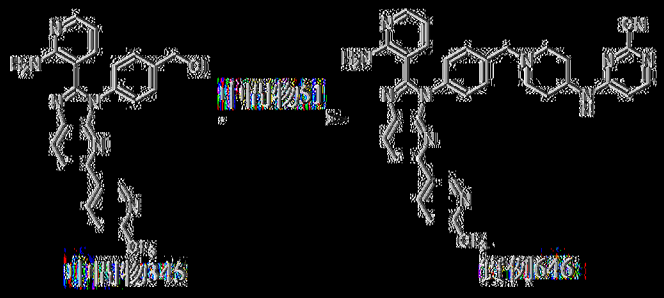
[1136] 實例645：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向中間物344 (405 mg，811 μmol，HCl鹽)及中間物51 (260 mg，820 μmol，TFA鹽)於DMF (4 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (336 mg，2.43 mmol)及NaI (12.2 mg，81.1 μmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (20 mL)淬滅且用EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~6% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈棕色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例645，227.8 mg，產率：三個步驟45%)。MS: m/z = 630.2 [M + H]+. ^{1}H NMR (400

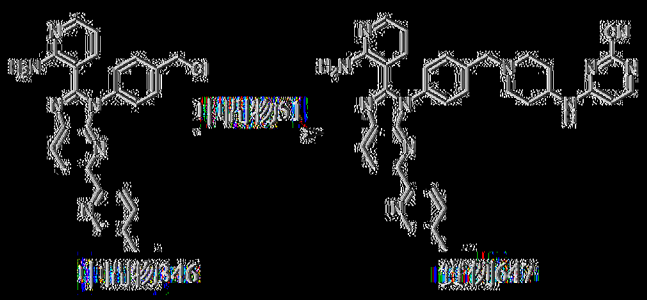
MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.64 – 8.48 (m, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 – 8.03 (m, 2H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 4H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 7.14 – 6.86 (m, 3H), 6.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.74 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.90 – 2.75 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 1.98 – 1.77 (m, 2H), 1.60 – 1.40 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -115.381。

【113】實例646：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈-2-甲腈



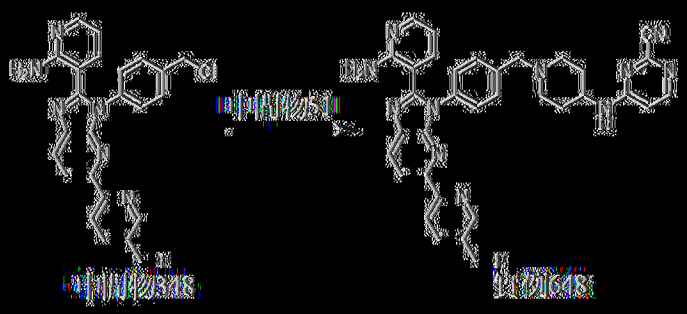
以類似於實例261之方式製備實例646。MS: m/z = 648.2 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) 9.45 (s, 1H), 8.72 – 8.48 (m, 1H), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.94 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 1H), 6.67 – 6.52 (m, 1H), 6.48 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz ,1H), 4.07 – 3.88 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.05 – 2.89 (m, 2H), 2.36 – 2.20 (m, 2H), 2.05 – 1.98 (m, 2H), 1.59 – 1.58 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -69.247。

【1138】實例647：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-乙基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)菸鹼腈-2-甲腈



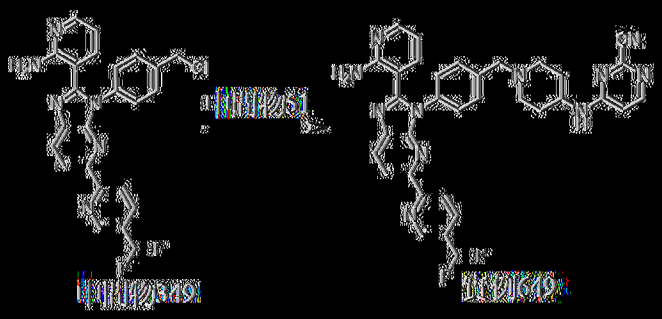
向中間物346 (237 mg，496 μmol，HCl鹽)及中間物51 (158 mg，496 μmol，TFA鹽)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (343 mg，2.48 mmol)及NaI (14.9 mg，99.3 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (10 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：CD07 – Daisogel SP-100-8-ODS-PK 150×25×10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：42%-72% B，歷經10 min)純化之後，獲得呈黃色凍乾粉末狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-乙基吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例647，100 mg，產率：兩個步驟33%)。MS: m/z = 608.3 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.53 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 – 8.02 (m, 3H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 4H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.91 – 3.74 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 2H), 2.66 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

[1139] 實例648：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(氟甲基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



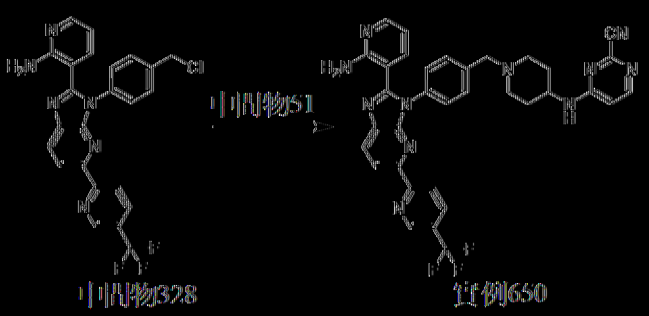
向中間物348 (158 mg，328 μmol，HCl鹽)及中間物51 (104 mg，328 μmol，TFA)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (227 mg，1.64 mmol)及NaI (9.84 mg，65.7 μmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。反應混合物在25℃下用H_2O (5 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (15 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由矽膠急驟層析(溶離劑0%~6% MeOH/CH_2Cl_2)純化之後，獲得呈黃色固體狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(氟甲基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例648，116 mg，產率：三個步驟52%)。MS: m/z = 612.3 [M + H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.02 (m, 2H), 8.01 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 4H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 47.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.71 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ -206.809。

|(1140)| 實例649：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



向中間物349 (270 mg，541 μmol，HCl鹽)及中間物51 (172 mg，541 μmol，TFA鹽)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (299 mg，1.16 mmol)及NaI (41 mg，270 μmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。反應混合物在25℃下用H_2O (5 mL)淬滅且用EtOAc (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在藉由製備型HPLC (管柱：CD07-Daisogel SP-100-8-ODS-PK 150×25×10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3) – ACN]；梯度：38%-68% B，歷經10 min)純化之後，獲得呈黃色粉末狀之4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈(實例649，170.4 mg，產率：兩個步驟48%)。MS: m/z = 630.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.37 – 8.29 (m, 2H), 8.14 – 8.00 (m, 4H), 7.53 – 7.46 (m, 4H), 7.35 – 7.16 (m, 2H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.90 – 3.72 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ -111.254。

|1141| 實例650：4-((1-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-2-甲腈



以類似於實例261之方式製備實例650。MS: m/z = 648.6 [M + H]+. ^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.41 - 8.26 (m, 3H), 8.21 - 7.97 (m, 3H), 7.57 - 7.42 (m, 4H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.43 - 6.35 (m, 1H), 3.92 - 3.72 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz，二甲亞碸-d6) δ -60.763。

II.生物評價

實例1：NanoBRET™標接合(TE)分析

[1142] NanoBRET係一種用於評定™標接合之高度特異性且經驗證的基於細胞之技術(Vasta等人, 2018, Cell Chem Biol. 25(2):206-214)。NanoBRET™™標接合(TE)細胞內激酶分析係基於NanoBRET™™系統(Promega Corporation)，一種被設計成量測活細胞中之分子鄰近度之能量轉移技術。NanoBRET™™ TE分析藉由競爭性置換NanoBRET™™示蹤劑化合物量測測試化合物之表觀親和力，該示蹤劑化合物係一種經工程改造以可逆地結合至細胞中表現之NanoLuc®螢光素酶-激酶融合物的細胞滲透性分子。對於化合物篩選，當測試化合物結合至所選激酶時，BRET信號減弱。尤其對於激酶抑制劑而言，細胞內™標選擇性係藥理機制的基礎且允許所關注蛋白質處於正確的細胞確認中。儘管已研發出非基於細胞之技術以準確及精確量測激酶結合或酶抑制，但此類方法可能無法準確預測在較

複雜的且生物相關的細胞環境中全長目標蛋白之接合(Knight及Shokat, 2005, Chem. Biol. 12, 621-637; Smyth及Collins, 2009, J. Chem. Biol. 2, 131-151)。根據製造商建議，使用NanoBRET分析程序針對全長AKT E17K檢測化合物。簡言之，出於轉染目的，使用FuGENE HD轉染試劑(Promega目錄號E2311)，使用HEK-293細胞(ATCC目錄號CRL-1573)。在轉染之前，評估所有細胞之存活率，且在實驗之前，進行最佳化轉染。所有實驗使用大於95%存活率。在轉染之後，洗滌細胞且將其再懸浮於Opti-MEM中。在白色384孔盤(Corning)中以2×10^5個細胞/孔之密度執行NanoBRET分析。將所有實例化合物製備成於DMSO (Sigma-Aldrich)中之濃儲備溶液。將化合物溶解於DMSO中以製成10 mM儲備溶液。將實例化合物以40 μL 10 mM儲備溶液形式轉移至384 pp盤(LABCYTE, PP-0200)，且經由Apricot液體處置器將12 μL化合物轉移至24 μL DMSO中而以3倍、10點稀釋。Labcyte ECHO 550化合物施配器用於促進化合物直接轉移至細胞。在BRET量測之前用能量轉移探針及實例化合物平衡細胞2 h。以於示蹤劑稀釋緩衝液(12.5 mM HEPES，31.25% PEG-400，pH 7.5)中20×之濃度製備AKTE17K (Promega目錄號NV2421)以及特異性探針(NanoBRET示蹤劑，Promega目錄號N264B)。對於目標接合分析，將能量轉移探針以針對所討論之目標(AKT E17K)最佳化的濃度添加至細胞中。在化合物培育之後，根據製造商建議方案添加NanoBRET NanoGlo受質(Promega目錄號N157D)及細胞外Nanoluc抑制劑(Promega目錄號N235C)，且在配備有450nmBPfilter (供體)及600nmLPfilter (受體)的Envision Reader (Perkin Elmer)多模式光度計上使用0.5 s積分時間量測冷光。藉由將原始BRET值乘以1000來計算毫BRET單位(mBU)。使用S形劑

量反應(可變斜率)測定表觀示蹤劑親和力值(EC50)。隨後繪製競爭性置換資料且擬合資料以測定各實例化合物之EC_{50}值。表3提供所選實例之分析結果。對於EC_{50}在600-10,000奈莫耳濃度之間，活性定義為「+」；對於EC_{50}在60-600奈莫耳濃度之間，為「++」；對於EC_{50}在15-60奈莫耳濃度之間，為「+++」；且對於EC_{50}小於15奈莫耳濃度，為「++++」。

表3

AKT1 E17K IC50	化學實例
+	1, 3 ,4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 36, 47, 50, 51, 62, 63, 64, 66, 69, 72, 74 ,75, 76, 79, 80, 95, 98, 99, 100,101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 113, 118, 119, 121, 122, 123, 124, 126, 127, 128, 130131, 132, 133, 134, 135, 137, 139, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 153, 154, 155, 157, 164, 165, 168, 175, 202, 204, 210, 231, 244, 323, 332, 379, 380, 393, 394, 415, 494, 524, 526, 556, 599, 601
++	2, 7, 9, 18, 21, 32, 34, 35, 38, 39, 43, 45, 52, 53, 54, 57, 65, 67, 70, 77, 81, 83, 86, 87, 93, 94, 114, 129, 138, 140, 143, 150, 152, 162, 163, 167, 169, 170, 182, 183, 186, 187, 188, 189, 190, 193, 194, 196, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 208, 212, 220, 221, 225, 226, 227, 230, 243, 266, 270, 277, 284, 289, 297, 307, 317, 319, 321, 327, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 353, 354, 356, 360, 371, 376, 377, 378, 387, 392, 436, 470, 492, 505, 532, 533, 540, 569, 575, 622
+++	37, 42, 48, 55, 59, 71, 73, 82, 84, 92, 97, 112, 117, 125, 136, 156, 158, 159, 160, 161, 166, 171, 172, 174, 176, 179, 180, 181, 191, 192, 198, 200, 206, 213, 214, 217, 218, 223, 228, 229, 233, 236, 237, 238, 240, 241, 242, 246, 249, 250, 252, 253, 256, 257, 260, 263, 271, 274, 278, 282, 283, 288, 290, 291, 294, 300, 306, 309, 315, 318, 322, 325, 326, 333, 334, 338, 339, 342, 349, 350, 351, 352, 355, 357, 358, 363, 364, 365, 369, 372, 373, 374, 375, 382, 384, 385, 386, 396, 399, 401, 411, 413, 418, 424, 428, 434, 444, 446, 448, 449, 450, 457, 471, 496, 497, 498, 501, 502, 503, 508, 519, 522, 523, 525, 530, 538, 543, 553, 559, 564, 566, 573, 576, 577, 581, 588, 600, 607, 617, 624, 633, 635, 650
++++	40, 41, 44, 46, 49, 56, 58, 60, 61, 68, 78, 85, 88, 89, 90, 91, 96, 115, 116, 120, 141, 151, 173, 177, 178, 184, 185, 195, 209, 211, 215, 216, 219, 222, 224, 232, 234, 235, 239, 245, 247, 248, 251, 254, 255, 258, 259, 261, 262, 264, 265, 267, 268, 269, 272, 273, 275, 276, 279, 280, 281 285, 286, 287, 292, 293, 295, 296, 298, 299, 301, 302, 303, 304, 305, 308, 310, 311, 312, 313, 314, 316, 320, 324, 328, 329, 330, 331, 335, 336, 337, 340, 341, 359, 361, 362, 366, 367, 368, 370, 381, 383, 388, 389, 390, 391, 395, 397, 398, 400, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 412, 414, 416, 417, 419, 420, 421, 422, 423, 425, 426, 427, 429, 430, 431,

AKT1 E17K IC50	化學實例
	432, 433, 435, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 445, 447, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 493, 495, 499, 500, 504, 506, 507, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 520, 521, 527, 528, 529, 531, 534, 535, 536, 537, 539, 541, 542, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 554, 555, 557, 558, 560, 561, 562, 563, 565, 567, 568, 570, 571, 572, 574, 578, 579, 580, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 602, 603, 604, 605, 606, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 618, 619, 620, 621, 623, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 634, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649

III. 醫藥劑型之製備

實例1：口服膠囊

【1143】 活性成分為表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。藉由將1-1000 mg活性成分與澱粉或其他適合之粉末摻合物混合來製備用於經口投與之膠囊。將混合物併入適用於經口投與之口服劑量單位(諸如硬明膠膠囊)中。

實例2：注射用溶液

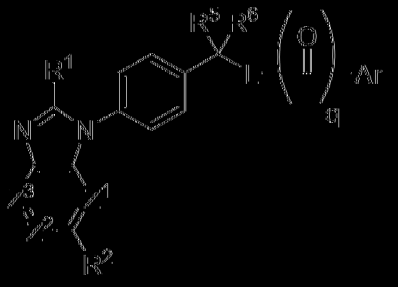
【1144】 活性成分為表1中之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，且以50毫克-當量/毫升之濃度調配為於芝麻油中之溶液。

【1145】 本文所述之實例及實施例僅出於說明之目的，且熟習此項技術者所想到之各種修改或變化將包括在本申請案之精神及範圍及隨附申請專利範圍之範疇內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種具有式(I)結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，



(I)

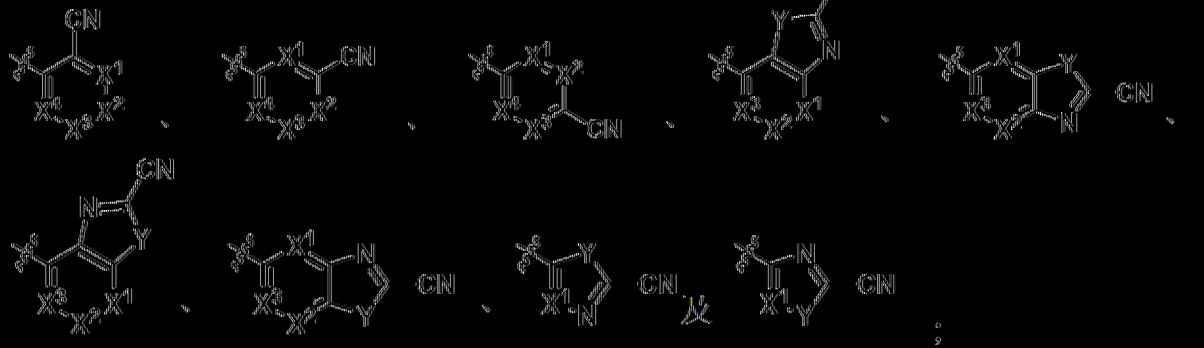
其中：

Z^1為N、C-H或C-R^3；

Z^2為N、C-H或C-R^4；

Z^3為N、C-OH或C-R^9；

Ar係選自：



；

X^1為N或C-R^7；

X^2為N或C-R^7；

X^3為N或C-R^7；

X^4為N或C-R^7；

Y為O、S或N-R^9；

R^1係選自氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

R^2係選自氫、鹵素、-OH、-CN、-$N(R^9)_2$、-OR^9、-SR^9、-SO_2R^9、-CO_2R^9、-$CON(R^9)_2$、-SR^9、-$S(O)R^9$、-$S(O)_2R^9$、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6烷氧基、視情況經取代之C2-C6烯基、視情況經取代之C2-C6炔基、視情況經取代之C3-C7碳環基、視情況經取代之4員至6員雜環基、視情況經取代之芳基、經視情況經取代之4員至6員雜環基取代的芳基、視情況經取代之雜芳基或經視情況經取代之3員至6員碳環基取代的雜芳基；

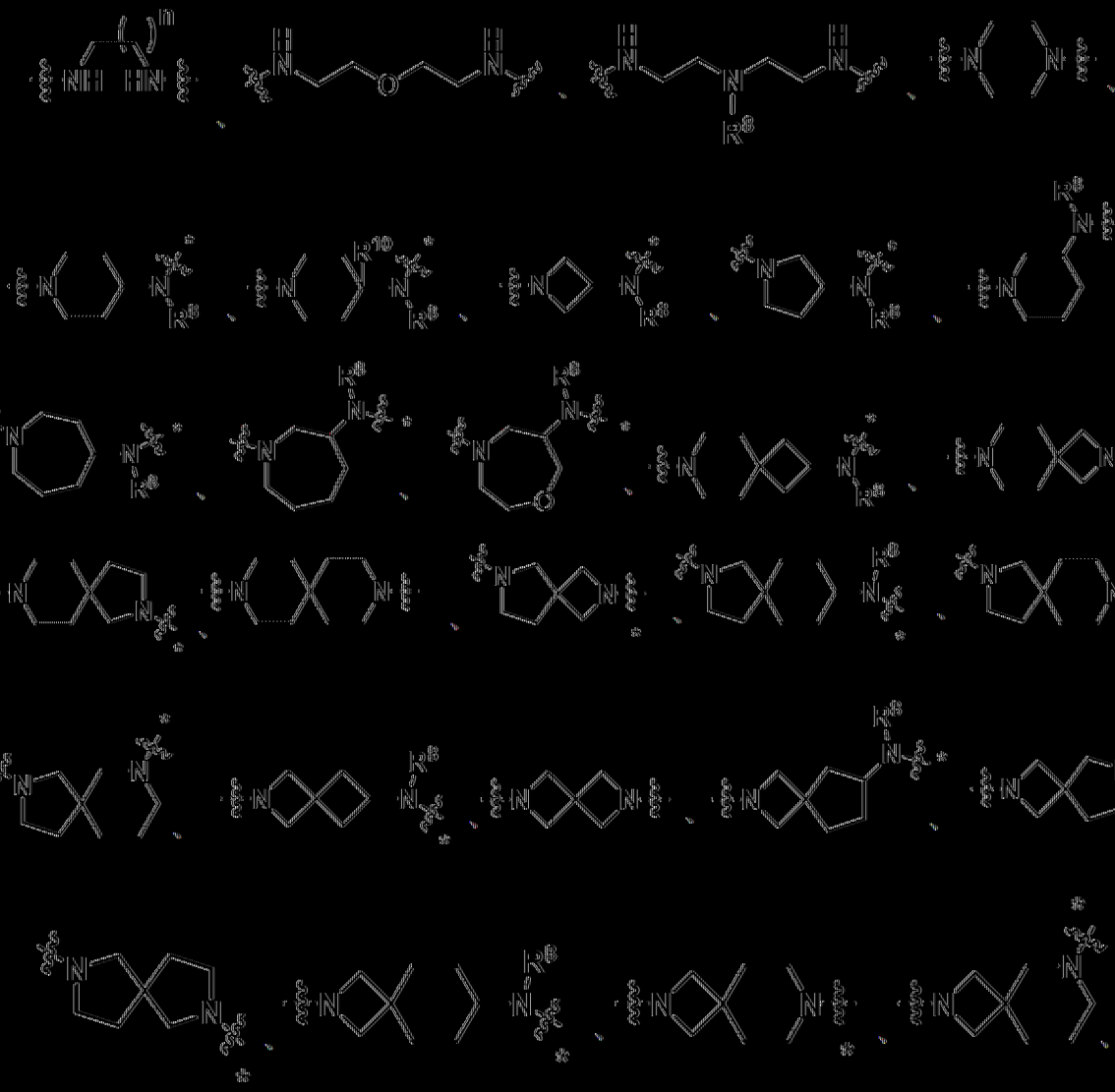
R^3係選自視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之芳基；

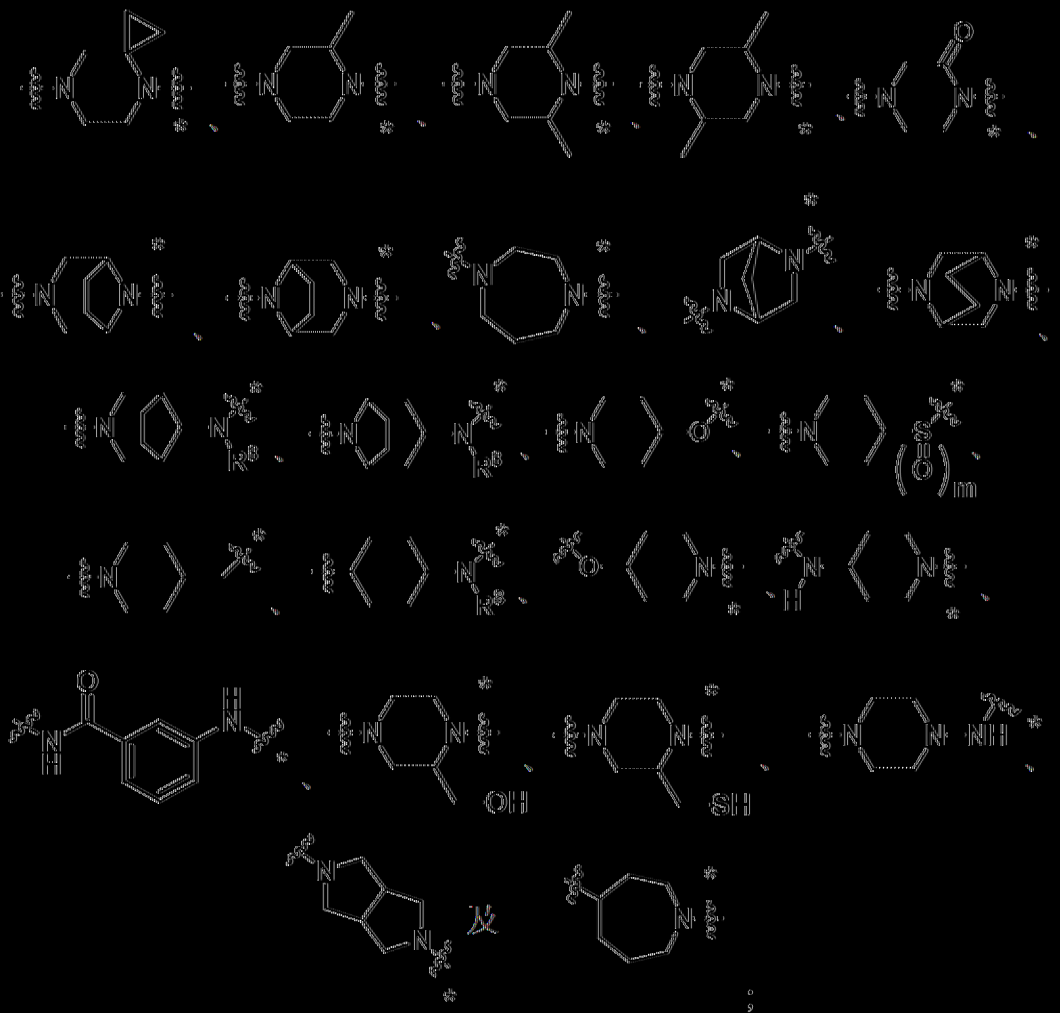
R^4係選自鹵素、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之芳基；

R^5及R^6各自獨立地為氫、氘、鹵素、-OH或視情況經取代之C1-C6烷基；或R^5與R^6一起形成側氧基；或R^5與R^6接合在一起形成碳環或雜環；

各R^7獨立地選自氫、氘、鹵素、-OH、-SH、視情況經取代之C1-C6烷氧基、-S-(視情況經取代之C1-C6烷基)、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基及視情況經取代之芳基；

L係選自-$N(R^8)$-或二價基團，該二價基團係選自：





其中星號(*)表示連至-CO-Ar其餘之鍵；

R^8為氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C7環烷基或視情況經取代之雜環基；

各R^9為氫或視情況經取代之C1-C6烷基；

R^{10}為視情況經取代之C1-C6烷基；

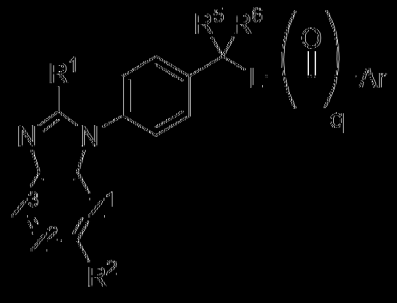
m為0、1或2；

n為1、2或3；及

q為0或1。

[請求項2]

一種具有式(Ia)結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，



(Ia)

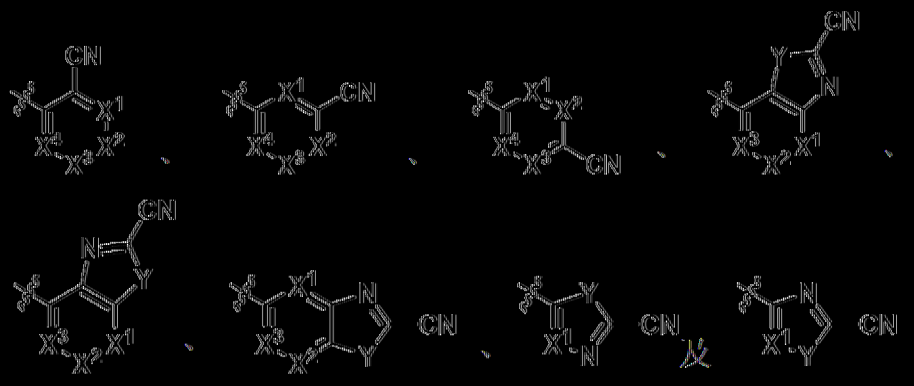
其中：

Z^1為N、C-H或C-R^3；

Z^2為N、C-H或C-R^4；

Z^3為N、C-H；

Ar係選自：



；

X^1為N或C-R^7；

X^2為N或C-R^7；

X^3為N或C-R^7；

X^4為N或C-R^7；

Y為O、S或N-R^9；

R^1係選自氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

R^2係選自氫、鹵素、-OH、-CN、-$N(R^9)_2$、-OR^9、-SR^9、-SO_2R^9、-CO_2R^9、-$CON(R^9)_2$、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C7碳環基、視情況經取代之4員至6員雜環基、視情況

經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

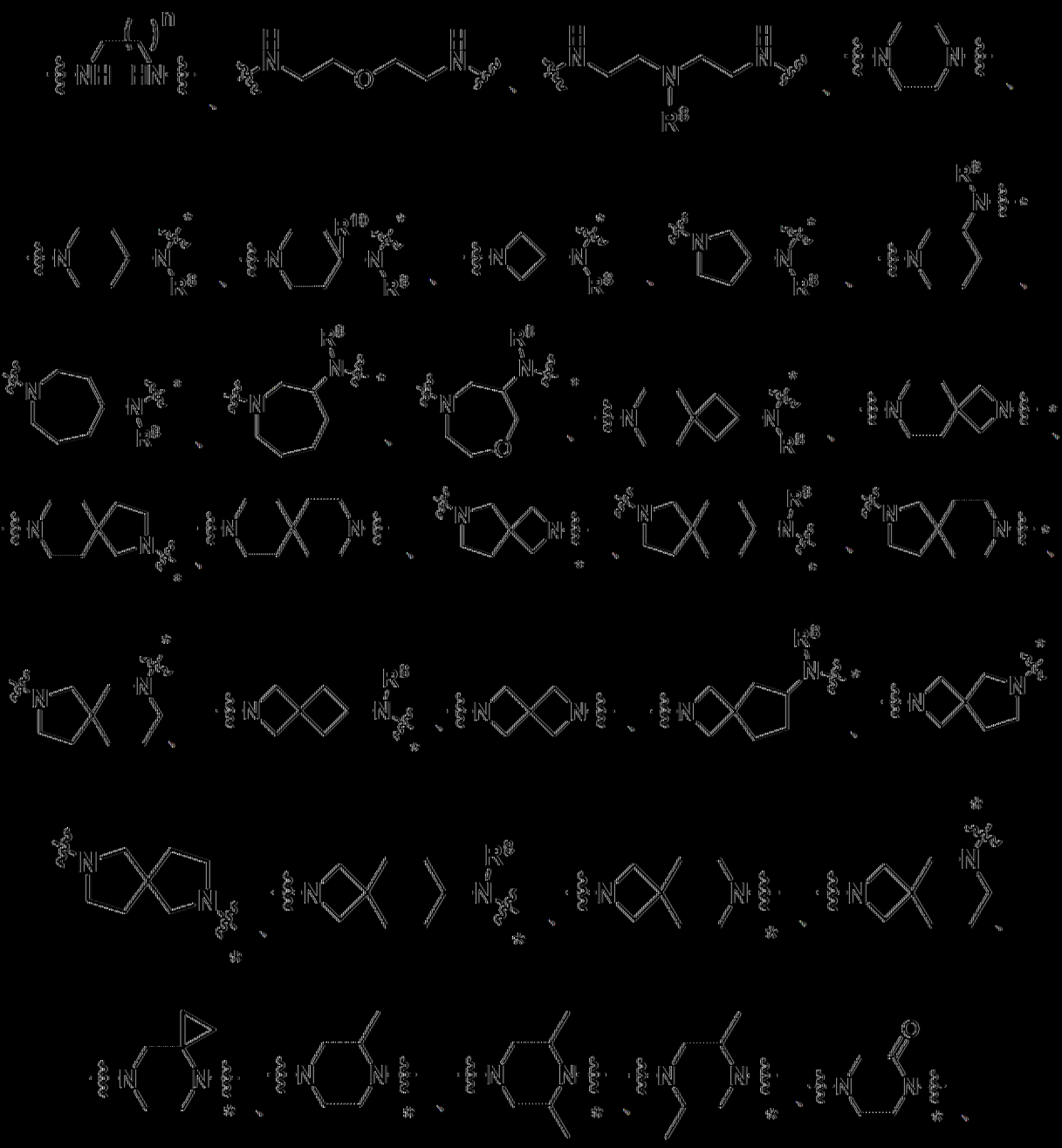
R^3係選自視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之芳基；

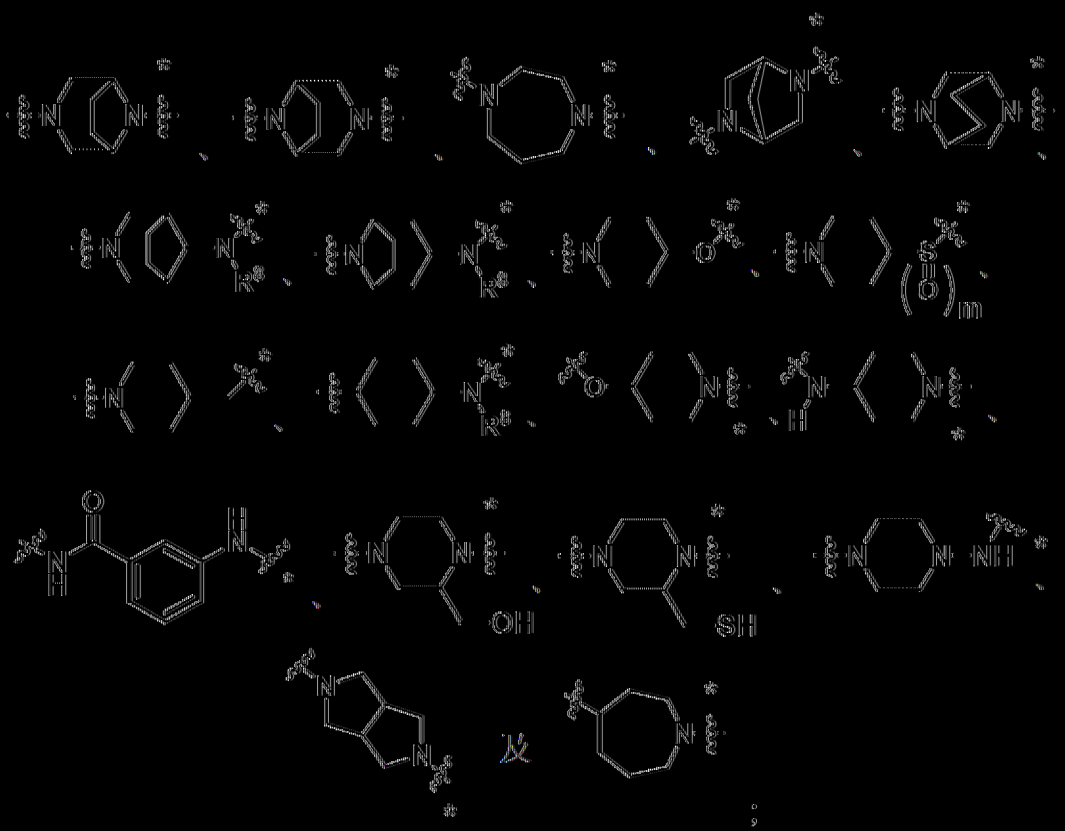
R^4係選自鹵素、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之芳基；

R^5及R^6各自獨立地為氫、氘、鹵素、-OH或視情況經取代之C1-C6烷基；或R^5與R^6一起形成側氧基；或R^5與R^6接合在一起形成碳環或雜環；

各R^7獨立地選自氫、氘、鹵素、-OH、-SH、視情況經取代之C1-C6烷氧基、-S-(視情況經取代之C1-C6烷基)、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基及視情況經取代之芳基；

L係選自-N(R^8)-或二價基團，該二價基團係選自：





其中星號(*)表示連至-CO-Ar其團之鍵；

R^8為氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C7環烷基或視情況經取代之雜環基；

各R^9為氫或視情況經取代之C1-C6烷基；

R^{10}為視情況經取代之C1-C6烷基；

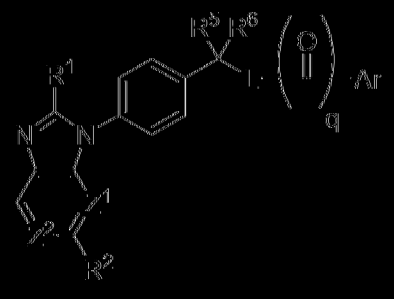
m為0、1或2；

n為1、2或3；及

q為0或1。

[請求項3]

一種具有式(Ib)結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，



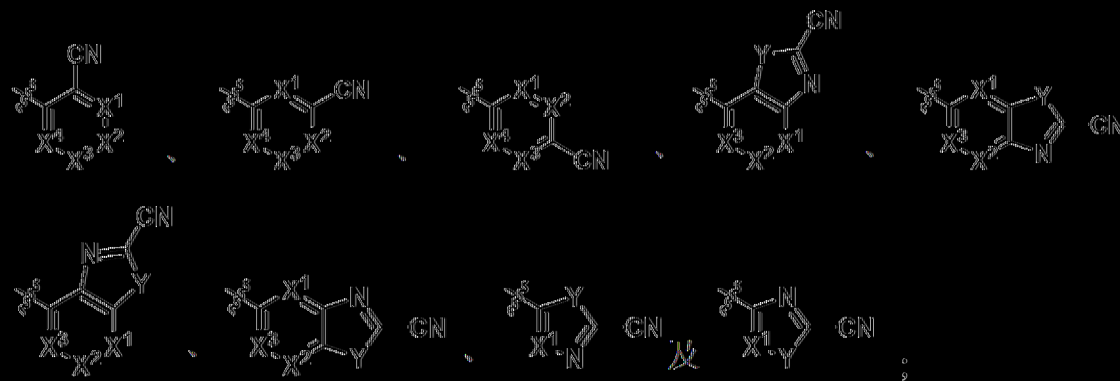
(Ib)

其中：

Z^1為N、C-H或C-R^3；

Z^2為N、C-H或C-R^4；

Ar係選自：



；

X^1為N或C-R^7；

X^2為N或C-R^7；

X^3為N或C-R^7；

X^4為N或C-R^7；

Y為O、S或N-R^9；

R^1係選自氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

R^2係選自氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

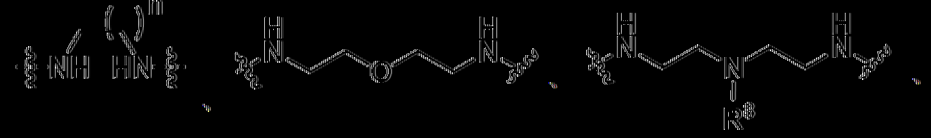
R^3係選自視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之芳基；

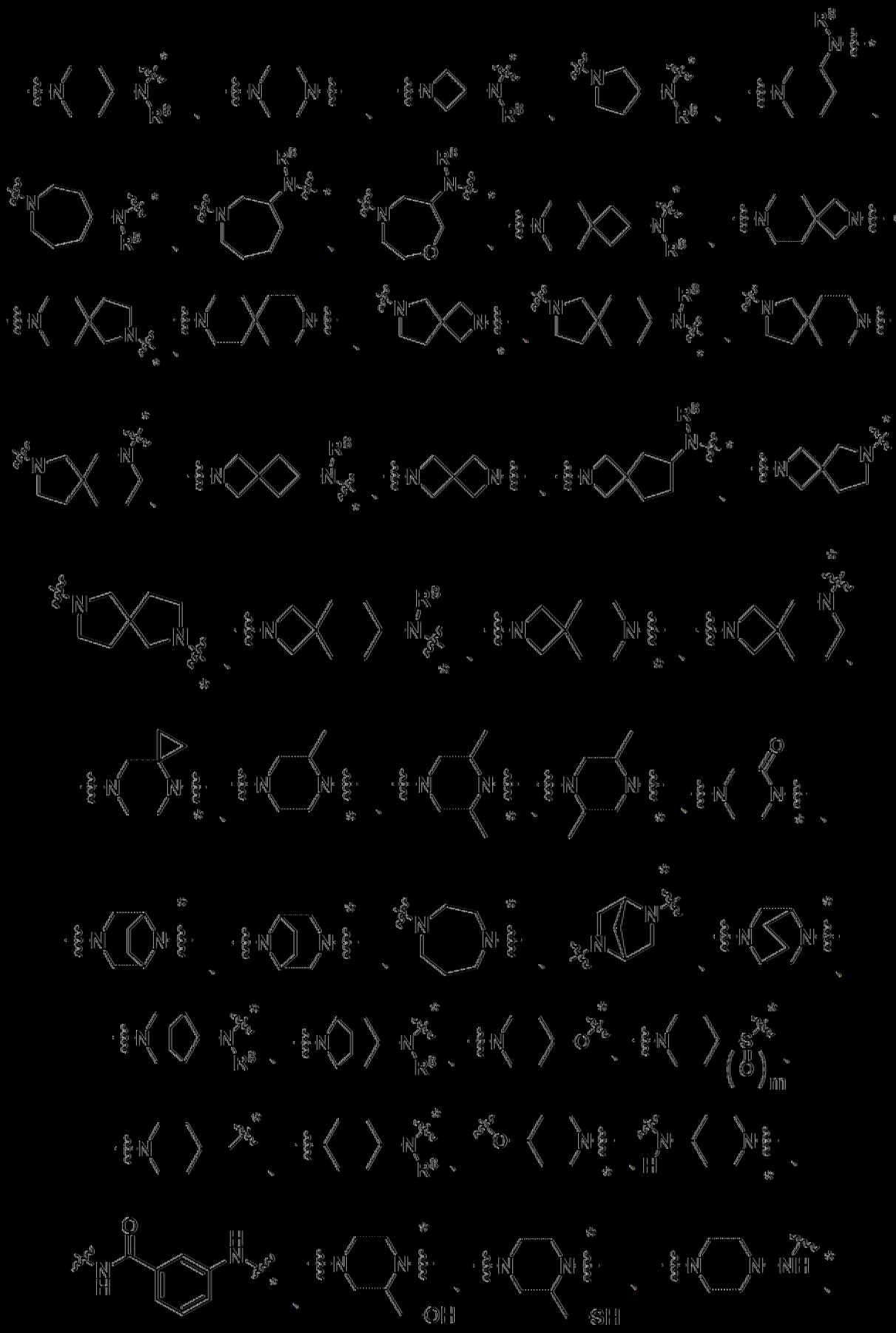
R^4係選自視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之芳基；

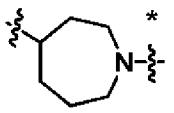
R^5及R^6各自獨立地為氫、氘、鹵素、-OH或視情況經取代之C1-C6烷基；或R^5與R^6一起形成側氧基；或R^5與R^6接合在一起形成碳環或雜環；

各R'獨立地選自氫、氘、鹵素、-OH、-SH、視情況經取代之C1-C6烷氧基、-S-(視情況經取代之C1-C6烷基)、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基及視情況經取代之芳基；

L係選自-N(R^8)-或二價基團，該二價基團係選自：





及  ；

其中星號(*)表示連至-CO-Ar基團之鍵；

R^8為氫、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C7環烷基或視情況經取代之雜環基；

R^9為氫或視情況經取代之C1-C6烷基；

m為0、1或2；

n為1、2或3；及

q為0或1。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Z^1係N。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Z^2係C-H。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Z^2係C-R^4。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之雜芳基。

【請求項8】

如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之雜芳基為視情況經取代之吡啶基。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為視情況經取代之芳基。

【請求項10】

如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之芳基為視情況經取代之苯基。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為氫。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為氫。

【請求項13】

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5與R^6一起形成側氧基。

【請求項14】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為視情況經取代之C1-C6烷基。

【請求項15】

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5與R^6接合在一起形成碳環或雜環。

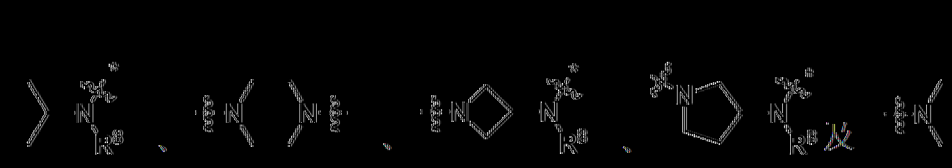
【請求項16】

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

物，其中L為-N(R⁸)-。

[請求項17]

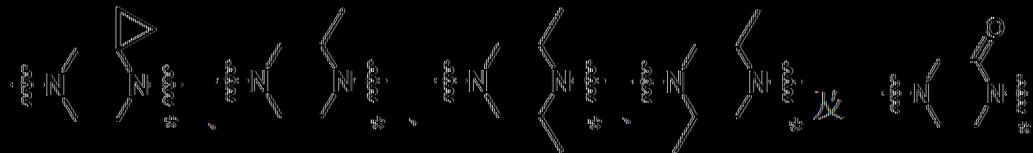
如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係選自：



。

[請求項18]

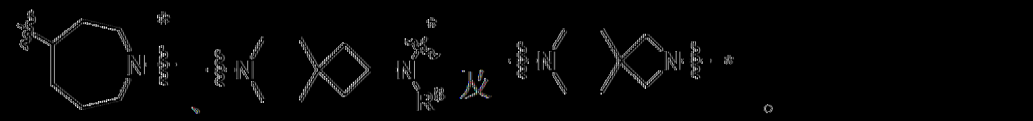
如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係選自：



。

[請求項19]

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係選自：



。

[請求項20]

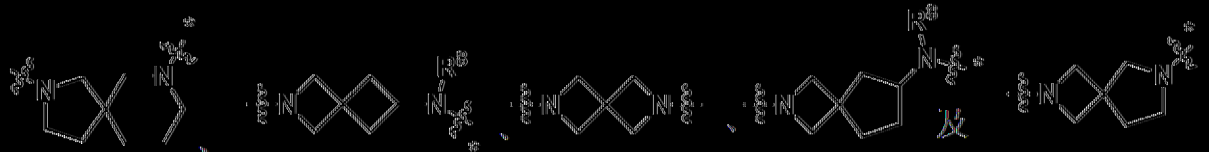
如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係選自：



。

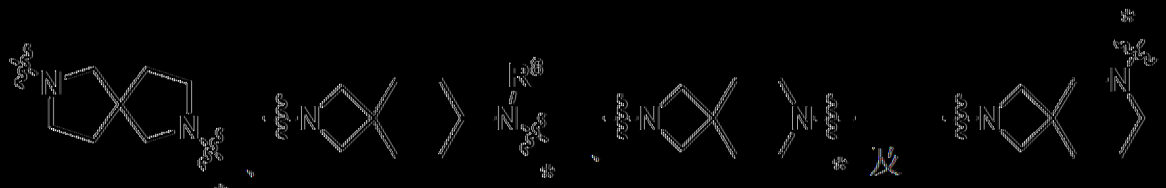
[請求項21]

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係選自：。



[請求項22]

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係選自：



[請求項23]

如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^8為氫或視情況經取代之C1-C6烷基。

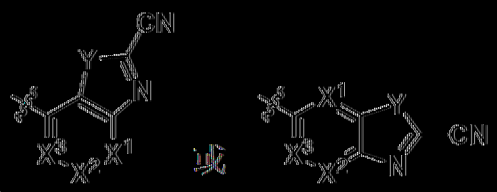
[請求項24]

如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中q係0。

[請求項25]

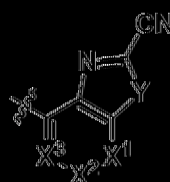
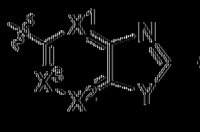
如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中q係1。

[請求項26]

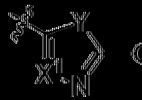
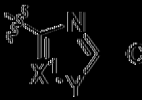
如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Ar為。

[請求項27]

如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

物，其中Ar為  或  。

[請求項28]

如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Ar為  或  。

[請求項29]

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^1、X^2及X^3係C-H。

[請求項30]

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^1為N；且X^2及X^3為C-H。

[請求項31]

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^2為N；且X^1及X^3為C-H。

[請求項32]

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^3為N；且X^1及X^2為C-H。

[請求項33]

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^1為N；且X^2及X^3為C-H。

[請求項34]

如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

物，其中Y為O。

[請求項35]

如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y為S。

[請求項36]

如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y為N-R^9。

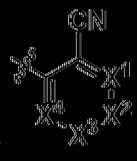
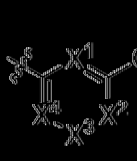
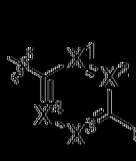
[請求項37]

如請求項36之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^9為氫。

[請求項38]

如請求項36之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^9為視情況經取代之C1-C6烷基。

[請求項39]

如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Ar為、或。

[請求項40]

如請求項1至25或39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^1為N。

[請求項41]

如請求項1至25或39至40中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^2為N。

【請求項42】

如請求項1至25或39至41中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^3為N。

【請求項43】

如請求項1至25或39至42中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^4為N。

【請求項44】

如請求項1至25或39至43中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^1為C-H。

【請求項45】

如請求項1至25或39至44中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^2為C-H。

【請求項46】

如請求項1至25或39至45中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^3為C-H。

【請求項47】

如請求項1至25或39至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X^4為C-H。

【請求項48】

如請求項1至47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為視情況經取代之C1-C6烷基。

【請求項49】

如請求項1至47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

物，其中R^3為視情況經取代之芳基。

【請求項50】

如請求項1至49中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之C1-C6烷基。

【請求項51】

如請求項1至49中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之芳基。

【請求項52】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其如表1中所描述者。

【請求項53】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其如表2中所描述者。

【請求項54】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至53中任一項中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項55】

一種製備醫藥組合物之方法，其包含將如請求項1至53中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之載劑混合。

【請求項56】

如請求項1至53中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療人類或動物身體之方法中。

【請求項57】

如請求項1至53中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療癌症或贅生性疾病之方法中。

【請求項58】

一種如請求項1至53中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用於治療癌症或贅生性疾病之藥劑。

【請求項59】

一種治療有需要患者之癌症的方法，其包含向該患者投與如請求項1至53中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項60】

一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含如請求項1至53中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項61】

一種抑制AKT1酶之方法，其包含使該酶與如請求項1至53中任一項之化合物接觸，其中在活體外環境中接觸該AKT1酶。

【請求項62】

一種抑制AKT1酶之方法，其包含使該酶與如請求項1至53中任一項之化合物接觸，其中在活體內環境中接觸該AKT1酶。