I701245

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本　**(11)證書號數：TW I701245 B**

(45)公告日： 中華民國 109 (2020) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：104106745　(22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 03 月 02 日

(51)Int. Cl.：　*C07D471/04 (2006.01)*　*C07D487/04 (2006.01)*
C07D519/00 (2006.01)　*A61K31/437 (2006.01)*
A61K31/444 (2006.01)　*A61K31/4545 (2006.01)*
A61K31/496 (2006.01)　*A61K31/497 (2006.01)*
A61K31/501 (2006.01)　*A61K31/519 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01)　*A61K31/5386 (2006.01)*
A61K31/541 (2006.01)　*A61K31/553 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01)　*A61P35/02 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/02/28　美國　61/946,358
2014/03/27　美國　61/971,376
2014/12/23　美國　62/096,231

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

(72)發明人：瑪斯　卡格 E MASSE, CRAIG E. (US)；葛林伍德　傑諾米　羅伯特 GREENWOOD, JEREMY ROBERT (AU)；羅曼羅　多娜 ROMERO, DONNA (US)；哈瑞瑪　吉瑞狄恩 C HARRIMAN, GERALDINE C. (US)；威斯特　羅納德 T WESTER, RONALD T. (US)；莎麗　蜜 SHELLEY, MEE (US)；甘迺迪　史密斯　約書亞　傑米爾 KENNEDY-SMITH, JOSHUA JAHMIL (US)；道葛林　馬庫斯 DAHLGREN, MARKUS (SE)

(74)代理人：陳長文

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：34 項　圖式數：8　共 510 頁

(54)名稱

酪胺酸蛋白質激酶２（ＴＹＫ２）抑制劑及其用途

(57)摘要

本發明提供一種化合物、其組合物及其用於抑制 TYK2 之方法、及 TYK2 介導之病症之治療。

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

指定代表圖：

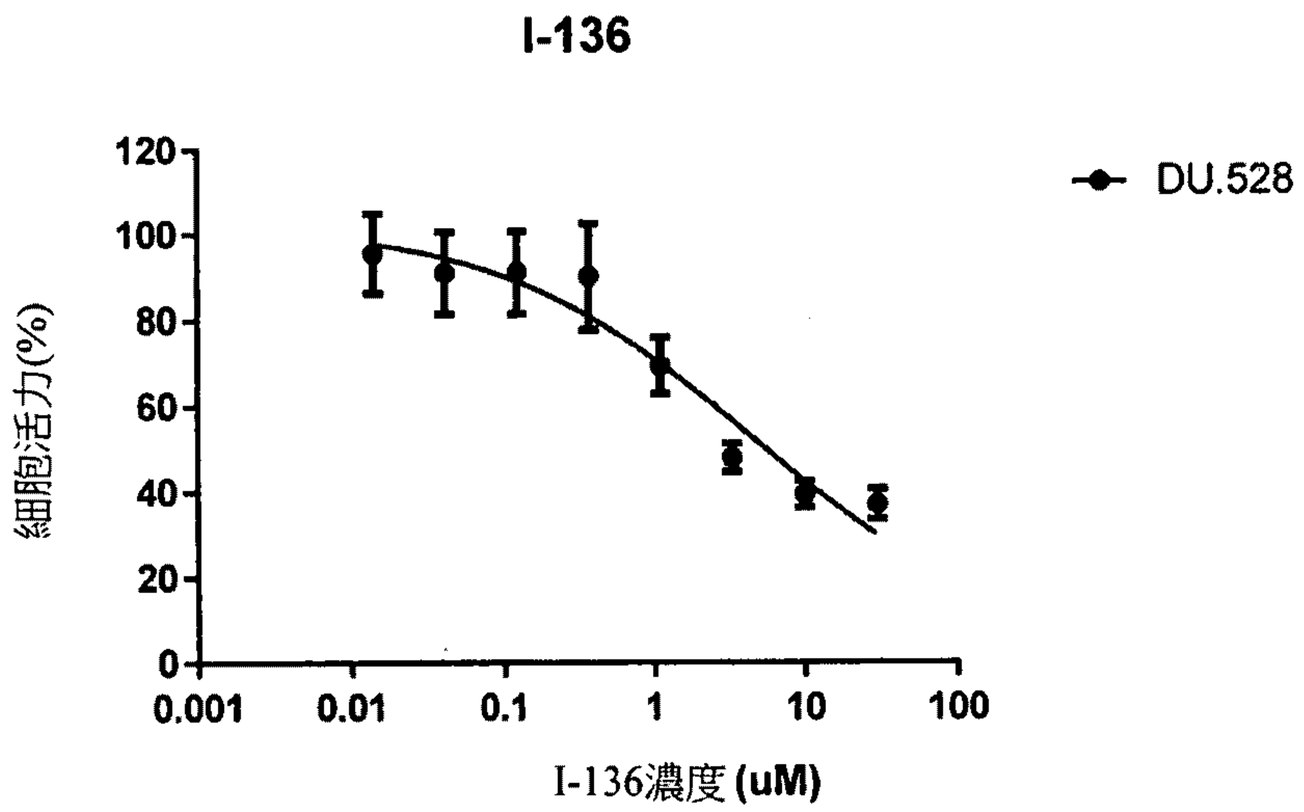


圖2(a)

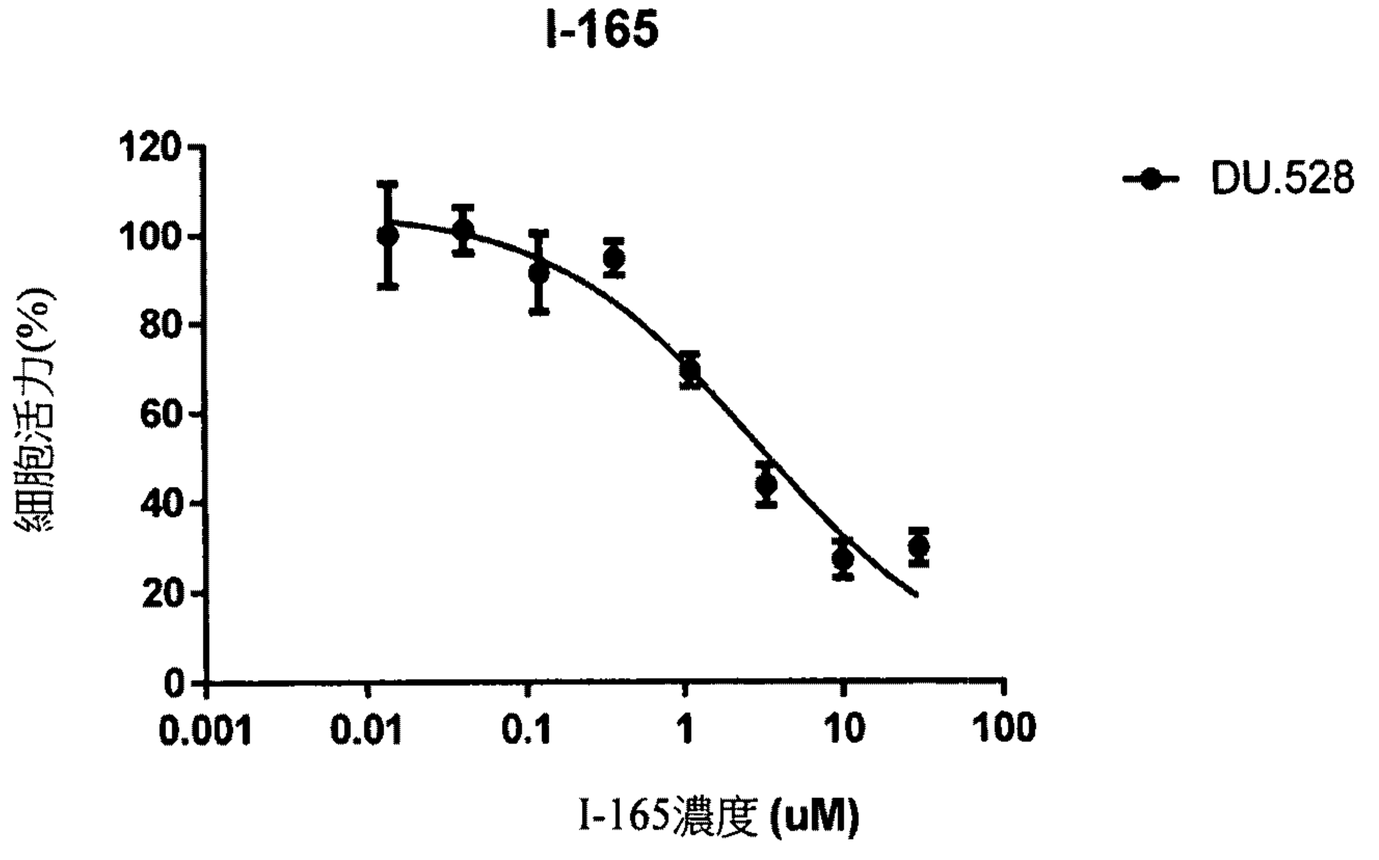
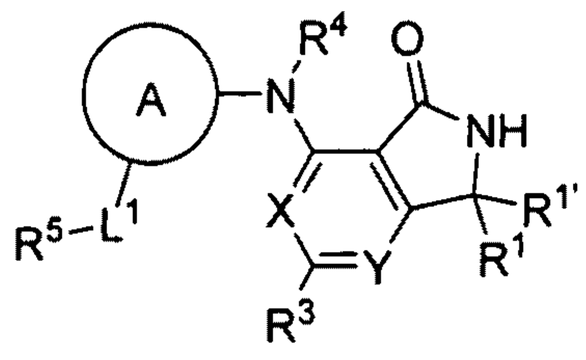


圖2(b)

特徵化學式：



式I

公告本

發明摘要

I701245

※ 申請案號：104106745

※ 申請日：　　※IPC 分類：C07D

【發明名稱】

酪胺酸蛋白質激酶2(TYK2)抑制劑及其用途

TYK2 INHIBITORS AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供一種化合物、其組合物及其用於抑制TYK2之方法、及TYK2介導之病症之治療。

【英文】

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

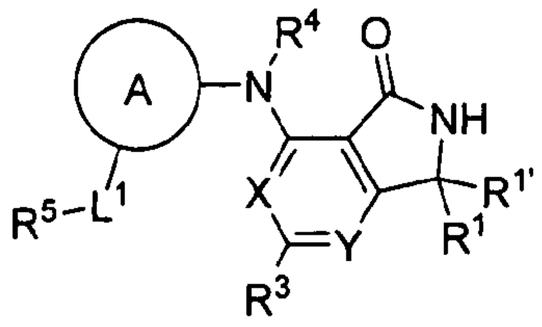
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（2）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式I

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

酪胺酸蛋白質激酶2(TYK2)抑制劑及其用途

TYK2 INHIBITORS AND USES THEREOF

【技術領域】

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

【先前技術】

近年來，藉由更好地瞭解與疾病相關的酶及其他生物分子的結構，已對尋求新穎治療劑提供了極大的幫助。已為廣泛研究之主題之一類重要的酶為蛋白質激酶家族。

蛋白質激酶構成負責控制細胞內多種信號轉導過程之結構上相關的酶之較大家族。由於蛋白質激酶之結構及催化功能保守，因此認為其為從共同祖先基因演化而來的。幾乎所有激酶均含有類似的250-300個胺基酸催化域。激酶可根據其磷酸化受質而分類成家族(例如蛋白質-酪胺酸、蛋白質-絲胺酸/蘇胺酸、脂質等)。

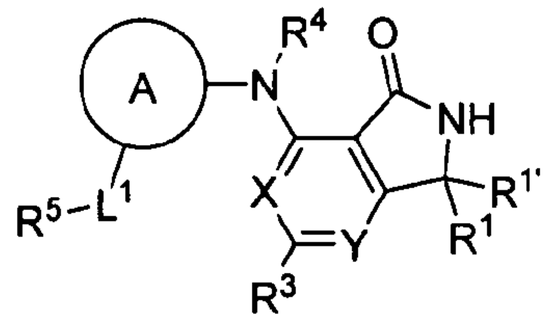
一般而言，蛋白質激酶藉由實現由核苷三磷酸至涉及信號傳導路徑之蛋白質受體的磷醯基轉移來介導細胞內信號傳導。此等磷酸化事件充當可調變或調控靶蛋白生物功能之分子開/關轉換器。對多種細胞外刺激及其他刺激作出反應，最終觸發此等磷酸化事件。此類刺激之實例包括環境及化學應激信號(例如滲透休克、熱休克、紫外輻射、細菌內毒素及H_2O_2)、細胞激素(例如介白素-1 (IL-1)、介白素-8

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

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

【發明內容】

現已發現本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物作為TYK2激酶之抑制劑有效。此類化合物具有通式**I**：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中各變量如本文所定義及描述。

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

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

【圖式簡單說明】

圖1(a)、圖2(a)、圖3(a)、圖4(a)、圖5(a)、圖6(a)、圖7(a)及圖8(a)描繪使用化合物I-136之T-ALL細胞增殖抑制分析之結果。

圖1(b)、圖2(b)、圖3(b)、圖4(b)、圖5(b)、圖6(b)、圖7(b)及圖8(b)描繪使用化合物I-165之T-ALL細胞增殖抑制分析之結果。

【實施方式】

1.本發明之某些實施例之一般描述：

本發明化合物及其組合物適用作TYK2蛋白質激酶之抑制劑。

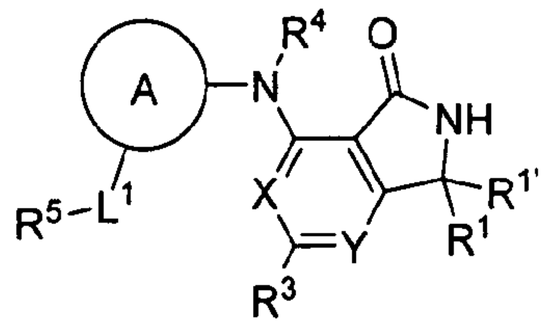
TYK2之結合袋含有複數個水合位點，其中之每一者由單一水分子佔據。此等水分子中之每一者具有與其相關之穩定性等級。如本文所使用，術語「穩定性等級」係指併入與各水分子相關之焓、熵及自由能值之數值計算。此穩定性等級允許對佔據TYK2之結合袋中之水合位點之水分子的相對穩定性進行可量測測定。

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

不希望受任何特定理論束縛，咸信藉由抑制劑使不穩定水分子(亦即具有> 2.5 kcal/mol之穩定性等級之水分子)移位或破壞或置換穩定水(亦即具有< 1 kcal/mol之穩定性等級之水分子)使得該抑制劑結合更緊密。因此，相比於不置換不穩定水分子之抑制劑，經設計以置換一或多個不穩定水分子(亦即不藉由任何已知抑制劑置換之彼等不穩定水分子)之抑制劑將為更緊密的結合劑，且因此為更強力抑制劑。

出人意料地發現所提供之化合物置換或破壞一或多個不穩定水分子。在一些實施例中，所提供之化合物置換或破壞至少兩個不穩定水分子。

在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X及Y中之每一者獨立地為=C(R^6)-或=N-，其限制條件為X及Y不同時為=C(R^6)-；

環A為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至6員飽和或部分不飽和雜環；或4員至6員飽和或部分不飽和碳環；其中環A經m個R^7之實例取代；

R^1及$R^{1'}$中之每一者獨立地為氫、-R^2、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$；或

R^1及$R^{1'}$與介於其間之原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之視情況經取代之3員至7員螺稠環；

各R^2獨立地為選自以下各者之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；

R^3為選自以下各者之基團：C_{1-6}烷基、苯基、3員至7員飽和或部分不飽和碳環、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；其中R^3經n個R^8之實例取代；

R^4為氫或視情況經取代之C_{1-6}脂族基；

R^5為選自以下各者之基團：鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)S(O)_2R$、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；其中R^5經p個R^9之實例取代；

R^6、R^7及R^8之各實例獨立地為-R^2、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$；

R^9之各實例獨立地為側氧基、C_{1-6}羥基脂族基、-R^2、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$；

L^1為共價鍵或C_{1-6}二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-$N(R)S(O)_2$-、-$S(O)_2N(R)$-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-置換，其限制條件為當L^1為共價鍵時，R^5不為未經取代之烷基；

m為0至4；

n為0至4；

p為0至3；及

各R獨立地為氫或選自以下各者之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之4員至7員

飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環，或：

同一氮上之兩個R基團與介於其間之原子結合在一起形成4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環，其中除了該氮之外，另具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子。

2.化合物及定義：

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

如本文所使用，術語「脂族」或「脂族基」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(亦即非分支鏈)或分支鏈之經取代或未經取代之烴鏈，或完全飽和或含有一或多個不飽和單元、但不為芳族之單環烴或雙環烴(在本文中亦被稱作「碳環」、「環脂族」或「環烷基」)，其與分子剩餘部分具有單一連接點。除非另外說明，否則脂族基含有1至6個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基含有1至5個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1至4個脂族碳原子。在另其他實施例中，脂族基含有1至3個脂族碳原子，且在又其他實施例中，脂族基含有1至2個脂族碳原子。在一些實施例中，「環脂族」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單位，但不為芳族之單環C_3-C_6烴，其與分子剩餘部分具有單一連接點。適合的

脂族基包括(但不限於)直鏈或分支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其混合物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

如本文所使用，術語「橋連雙環」係指具有至少一個橋鍵之任何雙環環系統，亦即碳環或雜環，飽和或部分不飽和。如IUPAC所定義，「橋鍵」為多個原子或一個原子之非分支鏈或連接兩個橋頭之價鍵，其中「橋頭」為鍵結至三個或三個以上骨架原子(除氫之外)之環系統之任何骨架原子。在一些實施例中，橋連雙環基團具有7至12個環成員及0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子。此類橋連雙環基團已在此項技術中為吾人所熟知且包括在下文中闡述之彼等基團，其中各基團在任何可取代碳或氮原子處連接至分子剩餘部分。除非另外說明，否則橋連雙環基團視情況經一或多個如關於脂族基闡述之取代基取代。或者或另外，橋連雙環基團之任何可取代氮視情況經取代。例示性橋連雙環包括：

。

術語「低碳烷基」係指C_{1-4}直鏈或分支鏈烷基。例示性低碳烷基

為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及第三丁基。

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

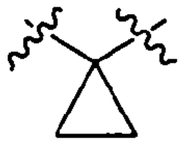
術語「雜原子」意謂氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式；或雜環之可取代氮，例如N (如3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH (如吡咯啶基中)或NR^+ (如經N取代之吡咯啶基中))。

如本文所使用之術語「不飽和」意謂具有一或多個不飽和單元之部分。

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

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

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

如本文所使用，術語「環伸丙基」係指以下結構之二價環丙基：  。

術語「鹵素」意謂F、Cl、Br或I。

如在「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中單獨使用或作為較大部分的一部分使用之術語「芳基」係指具有總共5至14個環

成員之單環或雙環環系統，其中系統中之至少一個環為芳族且其中系統中之各環含有3至7個環成員。術語「芳基」可與術語「芳環」互換使用。在本發明之某些實施例中，「芳基」係指包括(但不限於)苯基、聯苯基、萘基、蒽基及其類似基團之芳環系統，其可帶有一或多個取代基。如本文所使用，在術語「芳基」範疇內亦包括芳環稠合至一或多個非芳族環之基團，諸如二氫茚基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘醯亞胺基、啡啶基或四氫萘基及其類似基團。

單獨使用或作為例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」之較大部分的一部分之術語「雜芳基」及「雜芳-」係指具有5至10個環原子，較佳5、6或9個環原子；在環陣列中具有6、10或14π個共用電子；且除碳原子之外，具有1至5個雜原子之基團。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式；及鹼性氮之任何四級銨化形式。雜芳基包括(但不限於)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚嗪基、嘌呤基、喹唑基、喹喔啉基、異喹啉基、吖啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喏啉基、4*H*-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。雜芳基可為單環或雙環的。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」、「雜芳基」或「雜芳族」互換使用，該等術語中之任一者包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

如本文所使用，術語「雜環」、「雜環基」、「雜環自由基」及「雜環」可互換使用且係指穩定的5員至7員單環或7員至10員雙環雜環部分，其為飽和或部分不飽和的，且除碳原子之外具有一或多個，較佳一至四個如上文所定義之雜原子。當參考雜環之環原子使用時，術語「氮」包括經取代之氮。舉例而言，在具有0至3個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和或部分不飽和環中，氮可為N (如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH (如在吡咯啶基中)或$^{+}$NR (如在經*N*取代吡咯啶基中)。

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

如本文所使用，術語「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或三鍵之環部分。如本文所定義，術語「部分不飽和」意欲包涵具有多個不飽和位點之環，但並不意欲包括芳基或雜芳基部分。

如本文所描述，本發明化合物可含有「視情況經取代之」部分。一般而言，術語「經取代」無論之前是否有術語「視情況」均意謂指定部分之一或多個氫經適合的取代基置換。除非另外指明，否則

「視情況經取代之」基團可在基團之各可取代位置處具有適合的取代基，且當任何既定結構中之一個以上位置可經一個以上選自指定基團之取代基取代時，在每一位置處之取代基可相同或不同。本發明所預想之取代基之組合較佳為形成穩定或化學可行的化合物之彼等組合。如本文所使用，術語「穩定」係指化合物在經受允許其生產、偵測及(在某些實施例中)其回收、純化及用於本文所揭示之一或多種目的之條件時不發生實質性改變。

「視情況經取代之」基團之可取代碳原子上之適合的單價取代基獨立地為鹵素；$-(CH_2)_{0-4}R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$；$-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$，$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}Ph$，其可經$R^\circ$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可經$R^\circ$取代；$-CH=CHPh$，其可經$R^\circ$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其可經$R^\circ$取代；$-NO_2$；$-CN$；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$；$-C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$；$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；$-SC(S)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$；$-C(S)NR^\circ_2$；$-C(S)SR^\circ$；$-SC(S)SR^\circ$，$-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$；$-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$；$-C(O)C(O)R^\circ$；$-C(O)CH_2C(O)R^\circ$；$-C(NOR^\circ)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$；$-S(O)_2NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$；$-N(OR^\circ)R^\circ$；$-C(NH)NR^\circ_2$；$-P(O)_2R^\circ$；$-P(O)R^\circ_2$；$-OP(O)R^\circ_2$；$-OP(O)(OR^\circ)_2$；$-SiR^\circ_3$；$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)O-N(R^\circ)_2$；或$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)C(O)O-N(R^\circ)_2$，其中各$R^\circ$可如下所定義經取代且獨立地為氫、$C_{1-6}$脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、$-CH_2$-(5員至6員雜芳環)或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5員至6員飽

和、部分不飽和或芳環，或不管以上定義，兩個單獨出現之R°藉由介於其間之原子結合在一起形成具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之3員至12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環，其可如下所定義經取代。

R°(或藉由將兩個單獨出現之R°與介於其間之原子結合在一起所形成的環)上之適合的單價取代基獨立地為鹵素、$-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$、-(鹵基$R^{\bullet}$)、$-(CH_2)_{0-2}OH$、$-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$、-O(鹵基$R^{\bullet}$)、-CN、$-N_3$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}SH$、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$、$-NO_2$、$-SiR^{\bullet}_3$、$-OSiR^{\bullet}_3$、$-C(O)SR^{\bullet}$、-($C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基)$C(O)OR^{\bullet}$或$-SSR^{\bullet}$，其中各$R^{\bullet}$未經取代或在前面有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地選自C_{1-4}脂族基$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5員至6員飽和、部分不飽和或芳環。R°之飽和碳原子之適合的二價取代基包括=O及=S。

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

R^{*}之脂族基上之適合的取代基包括鹵素、$-R^{\bullet}$、-(鹵基$R^{\bullet}$)、-

OH、-OR•、-O(鹵基R•)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR•、-NH_2、-NHR•、-$NR•_2$或-NO_2，其中各R•未經取代或在前面有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地選自C_{1-4}脂族基、-CH_2Ph、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5員至6員飽和、部分不飽和或芳基環。

「視情況經取代之」基團之可取代氮上之適合的取代基包括-R†、-$NR†_2$、-C(O)R†、-C(O)OR†、-C(O)O(O)R†、-$C(O)CH_2C(O)R†$、-$S(O)_2R†$、-$S(O)_2NR†_2$、-$C(S)NR†_2$、-$C(NH)NR†_2$或-$N(R†)S(O)_2R†$；其中各R†獨立地為氫、可如下文所定義經取代之C_{1-6}脂族基、未經取代之-OPh或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代之5員至6員飽和、部分不飽和或芳基環；或不管以上定義，兩個單獨出現之R†與介於其間之原子結合在一起形成具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代之3員至12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

R†之脂族基上之適合的取代基獨立地為鹵素、-R•、-(鹵基R•)、-OH、-OR•、-O(鹵基R•)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR•、-NH_2、-NHR•、-$NR•_2$或-NO_2，其中各R•未經取代或在前面有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地選自C_{1-4}脂族基、-CH_2Ph、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5員至6員飽和、部分不飽和或芳基環。

如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷範疇內適用於與人類及低等動物之組織接觸而異常毒性、刺激、過敏反應及其類似者且與合理益處/風險比相稱的彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽在此項技術中為吾人所熟知。舉例而言，S. M. Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中詳細描述醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用之方式併入本文中。本發明化合物之醫藥學上

可接受之鹽包括衍生自適合的無機及有機酸及鹼之彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒性酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)形成之鹽，或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。

衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$鹽。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括(適當時)無毒性銨、四級銨及使用相對離子(諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根)而形成之胺陽離子。

除非另外陳述，否則本文所描繪之結構亦意欲包括該結構之所有異構(例如對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形異構))形式；舉例而言，對各不對稱中心之R及S組態、Z及E雙鍵異構體及Z及E構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異

構、非對映異構及幾何異構(或構形異構)混合物處於本發明之範疇內。除非另外陳述，否則本發明化合物之所有互變異構形式均處於本發明之範疇內。另外，除非另外陳述，否則本文所描繪之結構亦意欲包括僅在存在一或多個經同位素增濃之原子的方面不同之化合物。舉例而言，包括氫由氘或氚替換或碳由^{13}C或^{14}C增濃之碳替換、具有本發明結構之化合物處於本發明之範疇內。此類化合物適用作例如分析工具，用作生物分析中之探針，或用作根據本發明之治療劑。在某些實施例中，所提供之化合物的彈頭部分R^1包含一或多個氘原子。在某些實施例中，所提供之化合物的環B可經一或多個氘原子取代。

如本文所使用，術語「抑制劑」定義為結合至及/或抑制具有可量測親和力之TYK2之化合物。在某些實施例中，抑制劑之IC_{50}及/或結合常數小於約50 μM、小於約1 μM、小於約500 nM、小於約100 nM、小於約10 nM或小於約1 nM。

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

如本文所使用，術語「可偵測部分」與術語「標記」可互換使

用且係關於任何能夠被偵測到之部分，例如一級標記及二級標記。諸如放射性同位素(例如氚、^{32}P、^{33}P、^{35}S或^{14}C)、質量標籤及螢光標記之一級標記為可在不經進一步修飾之情況下偵測之信號產生報道基團。可偵測部分亦包括發光及磷光基團。

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

如本文所使用之術語「螢光標記」、「螢光染料」及「螢光團」係指以限定激發波長吸收光能且以不同波長發射光能之部分。螢光標記之實例包括(但不限於)：Alexa Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660及Alexa Fluor 680)、AMCA、AMCA-S、BODIPY染料(BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665)、羧基若丹明6G、羧基-X-若丹明(rhodamine)(ROX)、瀑布藍(Cascade Blue)、瀑布黃(Cascade Yellow)、香豆素343、花青染料(Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5)、丹磺醯基、Dapoxyl、二烷基胺基香豆素、4',5'-二氯-2',7'-二甲氧基-螢光素、DM-NERF、伊紅(Eosin)、赤蘚紅(Erythrosin)、螢光素、FAM、羥基香豆素、IRDye (IRD40、IRD 700、IRD 800)、JOE、Lissamine若丹明B、瑪麗娜藍(Marina Blue)、甲氧基香豆素、萘螢光素、俄勒岡綠(Oregon Green) 488、俄勒岡綠500、俄勒岡綠514、太平洋藍、

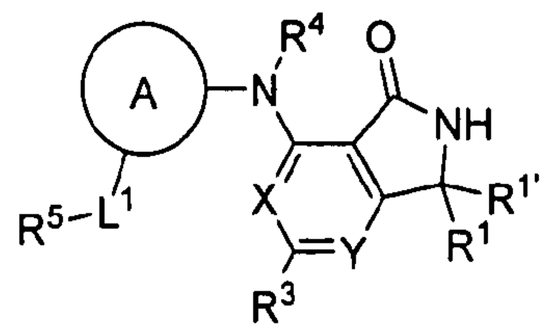
PyMPO、芘、若丹明B、若丹明6G、若丹明綠、若丹明紅、羅多爾綠(Rhodol Green)、2',4',5',7'-四-溴磺-螢光素、四甲基-若丹明(TMR)、羧基四甲基若丹明(TAMRA)、德克薩斯紅(Texas Red)、德克薩斯紅-X。

如本文所使用之術語「質量標籤」係指任何能夠使用質譜(MS)偵測技術藉助於其質量被特別偵測到之部分。質量標籤之實例包括電泳釋放標籤，諸如N-[3-[4'-[(對甲氧基四氟苯甲基)氧基]苯基]-3-甲基甘油基]異哌啶甲酸、4'-[2,3,5,6-四氟-4-(五氟苯氧基)]甲基苯乙酮及其衍生物。此等質量標籤之合成及效用描述於美國專利4,650,750、4,709,016、5,360,8191、5,516,931、5,602,273、5,604,104、5,610,020及5,650,270中。質量標籤之其他實例包括(但不限於)具有不同長度及鹼基組成之核苷酸、雙脫氧核苷酸、寡核苷酸；具有不同長度及單體組成之寡肽、寡糖及其他合成聚合物。具有適當質量範圍(100道爾頓至2000道爾頓)之多種多樣的有機分子(中性及帶電的(生物分子或合成化合物))亦可用作質量標籤。

如本文所使用之術語「可量測親和力」及「可量測地抑制」意謂在包含本發明化合物或其組合物及TYK2蛋白質激酶之樣品與包含TYK2蛋白質激酶、在不存在該化合物或其組合物之情況下之等效樣品之間的TYK2蛋白質激酶活性之可量測改變。

3.例示性實施例之描述：

如上文所描述，在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X及Y中之每一者獨立地為=C(R^6)-或=N-，其限制條件為X及Y不同時為=C(R^6)-；

環A為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至6員飽和或部分不飽和雜環；或4員至6員飽和或部分不飽和碳環；其中環A經m個R^7之實例取代；

R^1及$R^{1'}$中之每一者獨立地為氫、-R^2、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2或-N(R)$S(O)_2R$；或

R^1及$R^{1'}$與介於其間之原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之視情況經取代之3員至7員螺稠環；

各R^2獨立地為選自以下各者之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；

R^3為選自以下各者之基團：C_{1-6}烷基、苯基、3員至7員飽和或部分不飽和碳環、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；其中R^3經n個R^8之實例取代；

R^4為氫或視情況經取代之C_{1-6}脂族基；

R^5為選自以下各者之基團：鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)$S(O)_2R$、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有

1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；其中R^5經p個R^9之實例取代；

R^6、R^7及R^8之各實例獨立地為-R^2、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$；

R^9之各實例獨立地為側氧基、C_{1-6}羥基脂族基、-R^2、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$；

L^1為共價鍵或C_{1-6}二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-$N(R)S(O)_2$-、-$S(O)_2N(R)$-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-置換，其限制條件為當L^1為共價鍵時，R^5不為未經取代之烷基；

m為0至4；

n為0至4；

p為0至3；及

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

同一氮上之兩個R基團與介於其間之原子結合在一起形成4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環，其中除了該氮之外，另具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子。

如上文一般所定義，X及Y中之每一者為=C(R^6)-或=N-，其限制條件為X及Y不同時為=C(R^6)-。在一些實施例中，X及Y均為=N-。在一些實施例中，X為=N-且Y為=C(R^6)-。在一些實施例中，X為=C(R^6)-且Y為=N-。

如上文一般所定義，環A為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；或具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至6員飽和或部分不飽和雜環；其中環A經m個R^7之實例取代。

在一些實施例中，環A為苯基。在一些實施例中，環A為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基。環A為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員雜芳基。在一些實施例中，環A為具有1至4個氮之6員雜芳基。在一些實施例中，環A為吡啶基。在一些實施例中，環A為吡唑基。

熟習此項技術者將瞭解，當環A為5員至6員雜芳基環時，多種區位異構體為可能的。除非另外陳述，否則意欲包涵所有區位異構體。在一些實施例中，環A為2-吡啶基。在一些實施例中，環A為3-吡啶基。在一些實施例中，環A為3-吡唑基。在一些實施例中，環A為4-吡唑基。

同樣地，當環A為苯基時，多個連接點為可能的。在一些實施例中，當環A為苯基時，L^1處於分子剩餘部分連接點之對位。在一些實施例中，L^1處於分子剩餘部分連接點之間位。在一些實施例中，L^1處於分子剩餘部分連接點之鄰位。在一些實施例中，當環A為苯基且-L^1R^5結合在一起為C_{1-6}脂族基時，該-L^1R^5基團處於分子剩餘部分連接點之對位。

如上文一般所定義，式I之n基團為0至4。在一些實施例中，n為0。在一些實施例中，n為1至4。在某些實施例中，n為1。在一些實施

例中，n為2。在某些實施例中，n為3。在某些實施例中，n是4。

如上文一般所定義，R^1及$R^{1'}$中之每一者獨立地為氫、$-R^2$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-C(O)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$；或R^1及$R^{1'}$與介於其間之原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之視情況經取代之4員至7員螺稠環。

在某些實施例中，R^1及$R^{1'}$中之每一者為氫。在一些實施例中，R^1及$R^{1'}$中之每一者獨立地為$-R^2$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-C(O)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$。在某些實施例中，R^1及$R^{1'}$中之每一者為甲基。在一些實施例中，R^1及$R^{1'}$中之一者為甲基且另一者為氫。在一些實施例中，R^1及$R^{1'}$與介於其間之原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之視情況經取代之3員至7員螺稠環。在一些實施例中，R^1及$R^{1'}$與介於其間之原子結合在一起形成視情況經取代之3員至7員螺稠合碳環。在一些實施例中，R^1及$R^{1'}$與介於其間之原子結合在一起形成視情況經取代之螺環丙基環。在一些實施例中，R^1及$R^{1'}$與介於其間之原子結合在一起形成具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之視情況經取代之3員至7員螺稠合雜環。

如上文一般所定義，R^3為選自以下各者之基團：C_{1-6}烷基、苯基、3員至7員飽和或部分不飽和碳環、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；其中R^3經n個R^8之實

例取代。

在一些實施例中，R^3為選自以下各者之基團：苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環。

在一些實施例中，R_3為苯基。在一些實施例中，當X為=N-時，R^3為苯基。

在一些實施例中，R^3為3員至7員飽和或部分不飽和碳環。在一些實施例中，R^3為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R^3為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員飽和雜環。在一些實施例中，R^3為吡咯啶基。在一些實施例中，R^3為哌啶基。

在一些實施例中，R^3為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環。在一些實施例中，R^3為吡啶基。在一些實施例中，R^3為C_{3-6}飽和或部分不飽和碳環。例示性R^3基團包括表1中描繪之彼等基團。

如上文一般所定義，R^4為氫或視情況經取代之C_{1-6}脂族基。在一些實施例中，R^4為氫。在一些實施例中，R^4為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。在一些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-6}脂族基。在一些實施例中，R^4為視情況經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^4為視情況經取代之C_{3-6}環烷基。

如上文一般所定義，L^1為共價鍵或C_{1-6}二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)$S(O)_2$-、-$S(O)_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-置換。在一些實施例中，當L^1為共價鍵時，R^5不為未經取代之烷基。在一些實施例中，L^1為共價鍵。在其他實施例中，L^1為C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一個

或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-置換。在一些實施例中，L^1為C_{2-6}二價分支鏈烴鏈。在一些實施例中，L^1為C_{3-6}二價分支鏈伸烷基鏈。

在一些實施例中，L^1為C_2二價烴鏈，其中該鏈之一個亞甲基單元經-C(O)-置換。在一些實施例中，L^1為-CH_2C(O)-（其中羰基鄰近於R^5）。在一些實施例中，L^1為-C(O)-。在一些實施例中，L^1為共價鍵或-C(O)-。例示性L^1基團包括表1中描繪之彼等基團。

如上文一般所定義，R^5為選自以下各者之基團：鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)S(O)$_2$R、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；其中R^5經p個R^9之實例取代。

在一些實施例中，R^5係選自-OR、-NR_2及具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R^5係選自-OH、-OEt、-NH_2、NHEt、氮雜環丙烷基、氮雜環丁基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、氧雜環丁烷基、四氫硫哌喃基及四氫呋喃基。在一些實施例中，R^5為-OR。在一些實施例中，R^5為-NR_2。在一些實施例中，R^5為-NHEt或-NH*i*Pr。例示性R^5基團包括表1中描繪之彼等基團。

如上文一般所定義，R^6之各實例獨立地為-R^2、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2或-N(R)S(O)$_2$R。在一些實

施例中，R^6為鹵素或-CN。在一些實施例中，R^6為鹵素。在一些實施例中，R^6為氟。在一些實施例中，R^6為-CN。

如上文一般所定義，R^8之各實例獨立地為-R^2、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$。在一些實施例中，R^8為鹵素。在一些實施例中，R^8為氟。在一些實施例中，R^8為氯。在一些實施例中，R^8為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。在一些實施例中，R^8為C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^8為甲基。在一些實施例中，R^8為經一或多個鹵素取代之烷基。在一些實施例中，R^8為CF_3。在一些實施例中，各R^8為鹵素。在一些實施例中，各R^8為氟、氯、甲基或CF_3。

一般熟習此項技術者將瞭解，R^3之飽和碳上之R^8取代基形成對掌性中心。在一些實施例中，該對掌性中心為(R)構型。在其他實施例中，該對掌性中心為(S)構型。

如上文一般所定義，R^9之各實例獨立地為側氧基、C_{1-6}羥基脂族基、-R^2、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$。

在一些實施例中，R^9是側氧基。在一些實施例中，R^9為-R^2。在一些實施例中，R^9為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。在一些實施例中，R^9為C_{1-6}羥基脂族基。在一些實施例中，R^9為羥甲基。在一些實施例中，R^9為羥乙基。在一些實施例中，R^9為羥基環丁基。在一些實施例中，R^9為羥基環丁基。在一些實施例中，R^9為N,N-二甲胺基乙基。在一些實施例中，R^9為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3

員至7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R^9係選自-OH、-OEt、$-NH_2$、NHEt、氮雜環丙烷基、氮雜環丁基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、氧雜環丁烷基、四氫硫哌喃基及四氫呋喃基。在一些實施例中，當L^1不存在時，至少一個R^9為側氧基。

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

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

如上文一般所定義，p為0至3。在一些實施例中，p為0。在一些實施例中，p為1至3。在一些實施例中，p為1。在一些實施例中，p為2。在一些實施例中，p為3。在一些實施例中，p為0至6。在一些實施例中，p為4。在一些實施例中，p為5。在一些實施例中，p為6。

在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中當X為=N-時，R^3為苯基。

在某些實施例中，本發明提供式I化合物：

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X及Y中之每一者獨立地為$=C(R^6)-$或=N-，其限制條件為X及Y不同時為$=C(R^6)-$；

環A為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至6員飽和或部分不飽和雜環；或4員至6員飽和或部分不飽和碳環；其中環A經m個R^7之實例取代；

R^1及$R^{1'}$中之每一者獨立地為氫、-R^2、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$；或

R^1及$R^{1'}$與介於其間之原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之視情況經取代之3員至7員螺稠環；

各R^2獨立地為選自以下各者之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；

R^3為選自以下各者之基團：C_{1-6}烷基、苯基、3員至7員飽和或部分不飽和碳環、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；其中R^3經n個R^8之實例取代；

R^4為氫或視情況經取代之C_{1-6}脂族基；

R^5為選自以下各者之基團：氫；-R^2；鹵素；-CN；-NO_2；-OR；-SR；-NR_2；-$S(O)_2R$；-$S(O)_2NR_2$；-S(O)R；-C(O)R；-C(O)OR；-$C(O)NR_2$；-C(O)N(R)OR；-OC(O)R；-$OC(O)NR_2$；-N(R)C(O)OR；-N(R)C(O)R；-$N(R)C(O)NR_2$；-$N(R)S(O)_2R$；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；其中R^5經p個R^9之實例取代；

其限制條件為當R^3不為苯基時，R^5不為氫或當L^1為共價鍵時不為未經取代之烷基；

R^6、R^7及R^8之各實例獨立地為-R^2、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-

$C(O)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

R^9之各實例獨立地為側氧基、C_{1-6}羥基脂族基、$-R^2$、鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OR$、$-SR$、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)R$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-C(O)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

L^1為共價鍵或C_{1-6}二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經$-N(R)-$、$-N(R)C(O)-$、$-C(O)N(R)-$、$-N(R)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R)-$、$-O-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-S-$、$-S(O)-$或$-S(O)_2-$置換；

m為0至4；

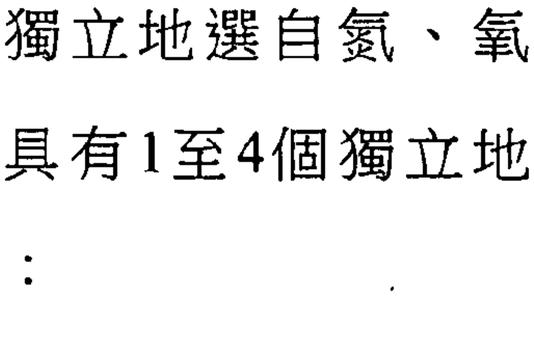
n為0至4；

p為0至6；及

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

同一氮上之兩個R基團與介於其間之原子結合在一起形成4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環，其中除了該氮之外，另具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子。

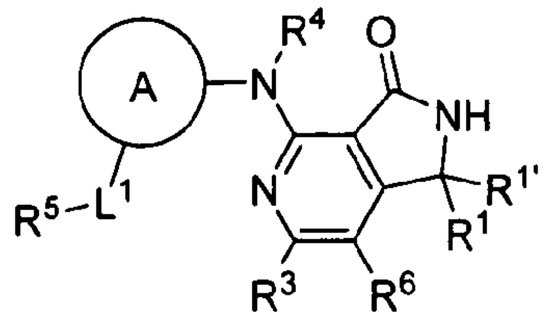
在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中R^1及$R^{1'}$各為氫，從而形成式**II**化合物：



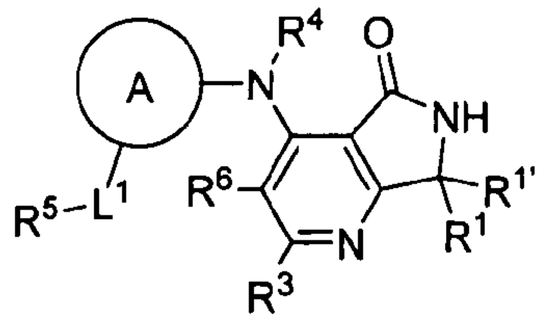
II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、環A、L^1、R^3、R^4及R^5中之每一者如上文所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

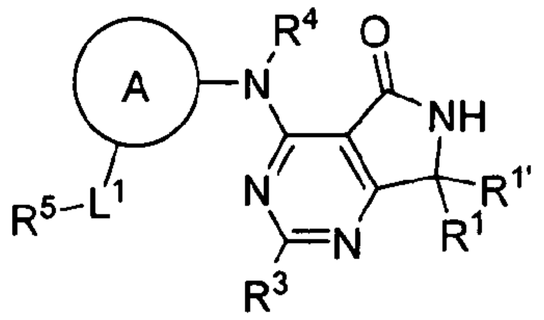
在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中X為=N-且Y為=C(R^6)-；X為=C(R^6)-且Y為=N-；或X及Y中之每一者為=N-，從而分別形成式**III-a**、**III-b**或**III-c**之化合物：



III-a



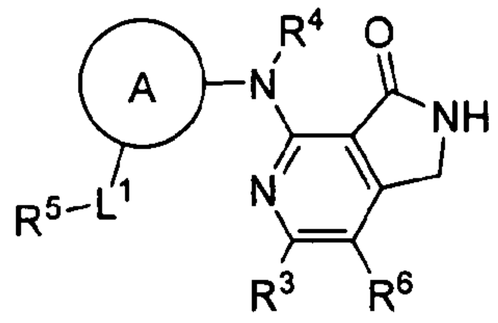
III-b



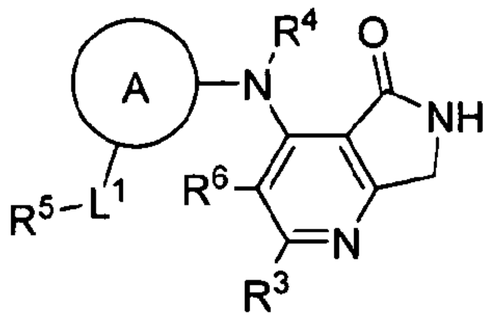
III-c

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^1、R^1、$R^{1'}$、R^3、R^4、R^5及R^6中之每一者如上文所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

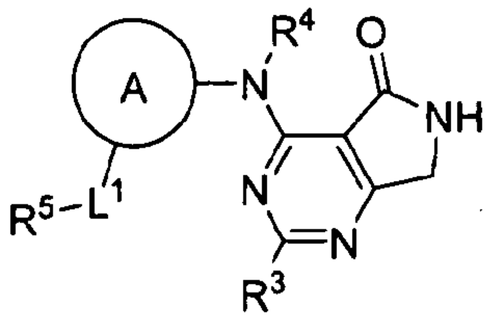
在某些實施例中，本發明提供式**III-a**、**III-b**或**III-c**之化合物，其中R^1及$R^{1'}$各為氫，從而分別形成式**IV-a**、**IV-b**及**IV-c**之化合物：



IV-a



IV-b



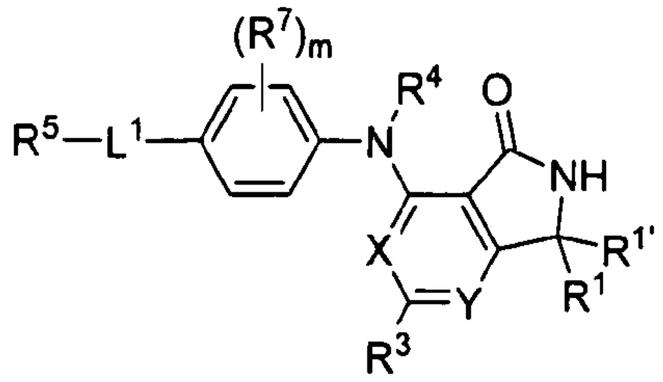
IV-c

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^1、R^3、R^4及R^5中之每一者如上文所定義及本文中實施例中單獨及以組合形式所描述。

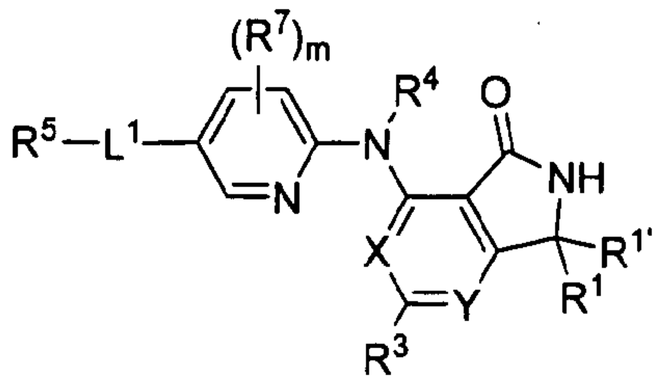
在一些實施例中，本發明提供式**IV-a**或**IV-b**之化合物，其中R^6為氫。

在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中環A為苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡嗪基、噠嗪基或吡唑-4-基。在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中環A為苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡嗪基、噠嗪基或吡唑-4-基，且L^1處於-N(R^4)-之對位，從而分

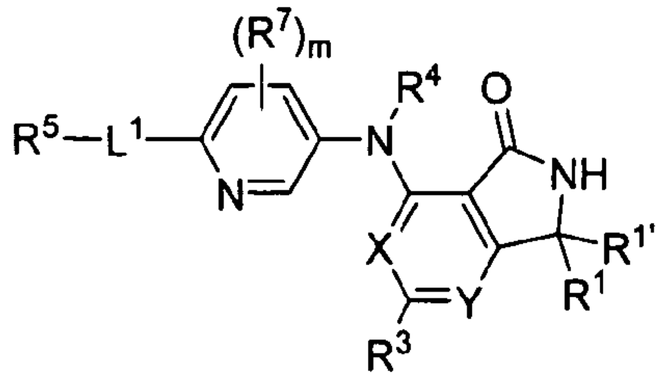
別形成式**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**V-e**及**V-f**之化合物：



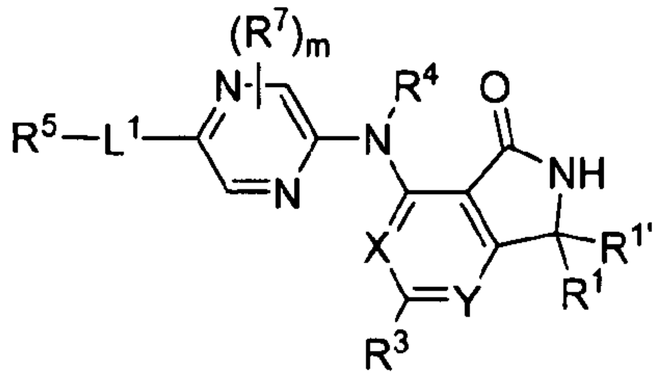
V-a



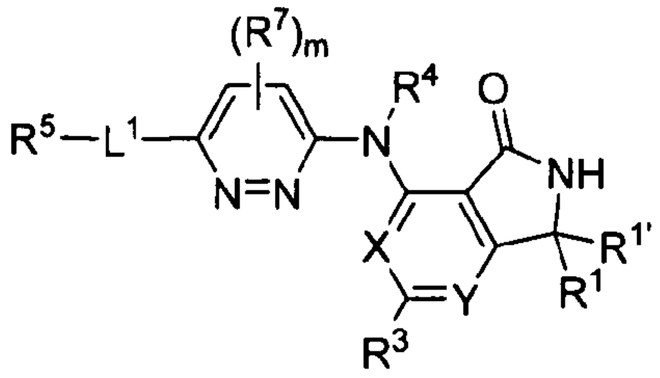
V-b



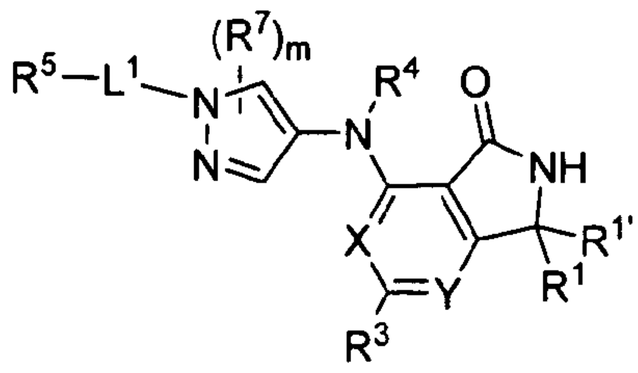
V-c



V-d



V-e

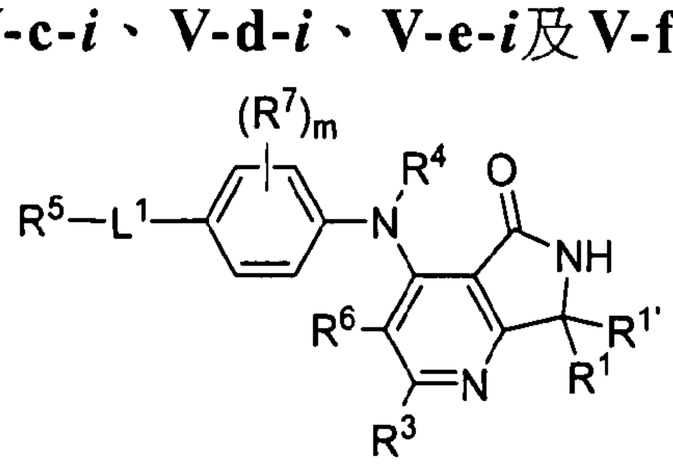


V-f

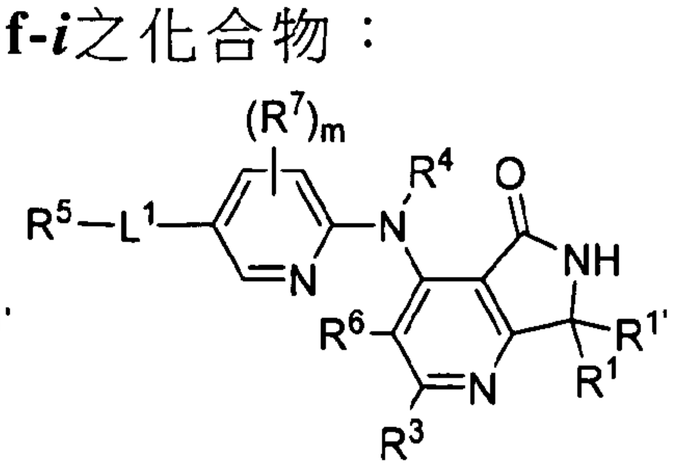
或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、L^1、R^1、$R^{1'}$、R^3、R^4、R^5、R^7及m中之每一者如上文所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

在一些實施例中，本發明提供式**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**V-e**及**V-f**中任一者之化合物，其中m為0。

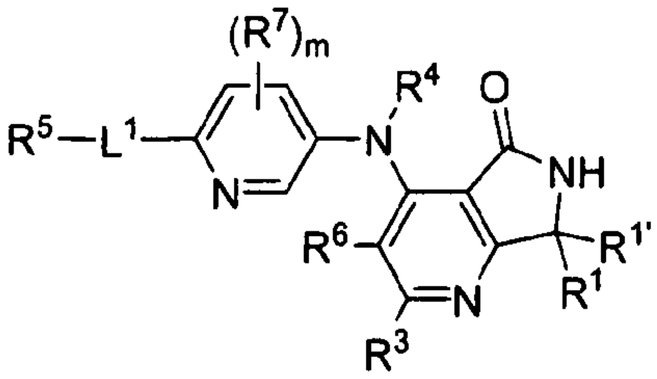
在某些實施例中，本發明提供式**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**V-e**及**V-f**中之一者之化合物，其中X為=C(R^6)-且Y為=N-，從而分別形成式**V-a-*i***、**V-b-*i***、**V-c-*i***、**V-d-*i***、**V-e-*i***及**V-f-*i***之化合物：



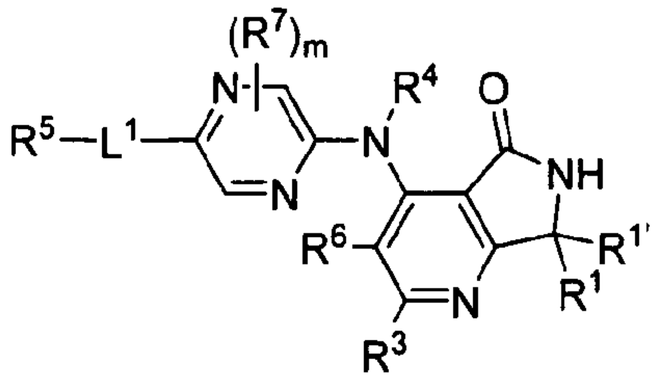
V-a-*i*



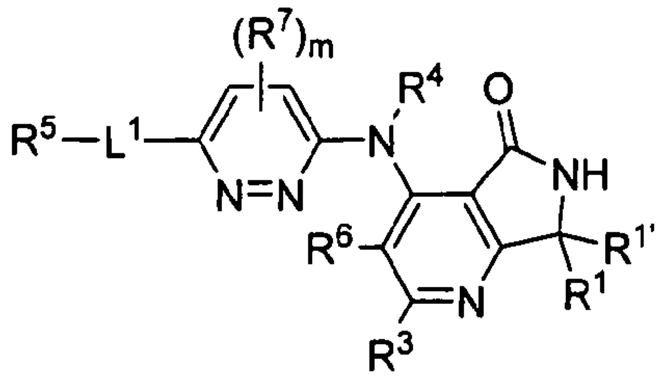
V-b-*i*



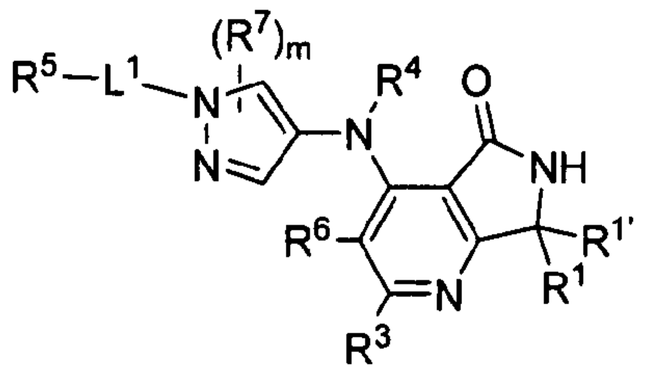
V-c-*i*



V-d-*i*



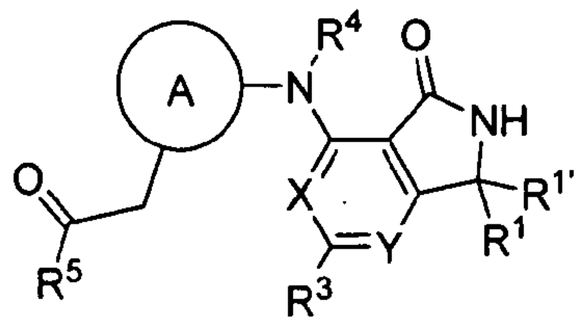
V-e-*i*



V-f-*i*

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、R^1、$R^{1'}$、R^3、R^4、R^5、R^7及m中之每一者如上文所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

在某些實施例中，本發明提供式**II**化合物，其中L^1為$-CH_2C(O)-$，從而形成式**VI**化合物：



VI

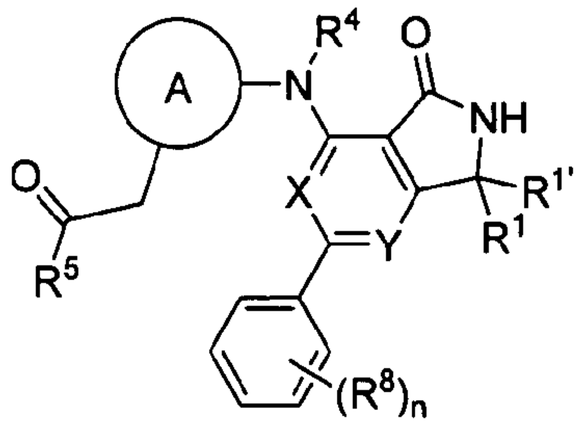
或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、環A、R^1、$R^{1'}$、R^3、R^4、R^5及p中之每一者如上文所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

在某些實施例中，本發明提供式**VI**化合物，其中X為=CH-且Y為=N-，從而形成式**VI-*i***之化合物：

VI-*i*

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、R^1、$R^{1'}$、R^3、R^4、R^5及p中之每一者如上文所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

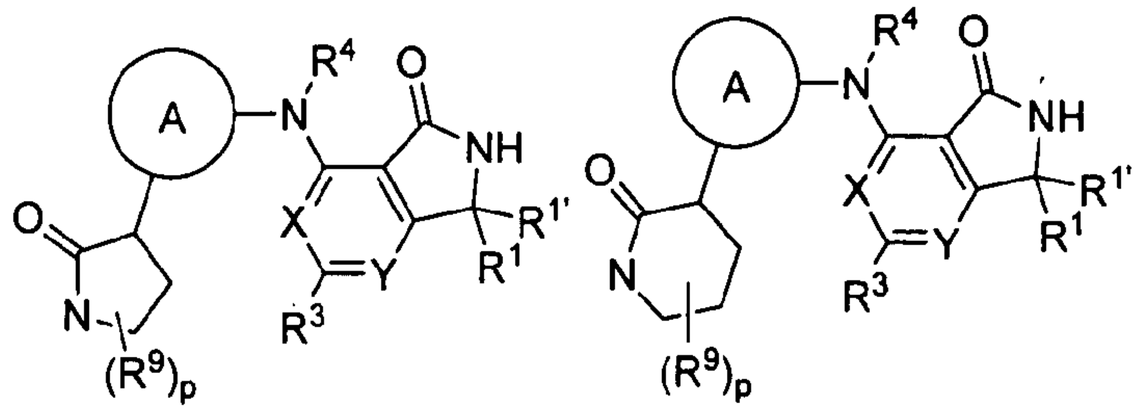
在某些實施例中，本發明提供式**VI**化合物，其中R^3為苯基，從而形成式**VI-*ii***化合物：



VI-*ii*

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、R^1、$R^{1'}$、R^3、R^4、R^5及p中之每一者如上文所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

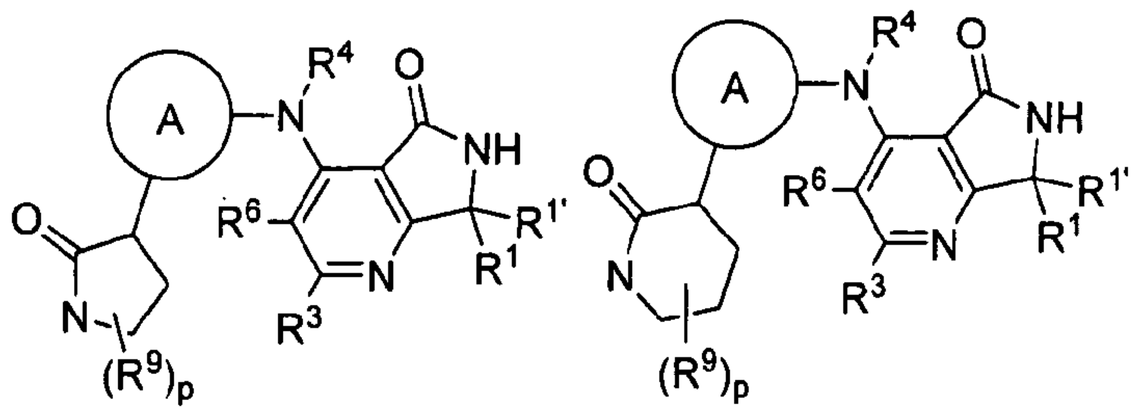
在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中L^1為共價鍵、R^5為吡咯啶基或哌啶基，且R^9之一個實例為側氧基，從而形成式**VII-a**及**VII-b**中之任一者之化合物：



VII-a **VII-b**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中p為0至2，且X、Y、環A、R^1、$R^{1'}$、R^3、R^4、R^9中之每一者如上文所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

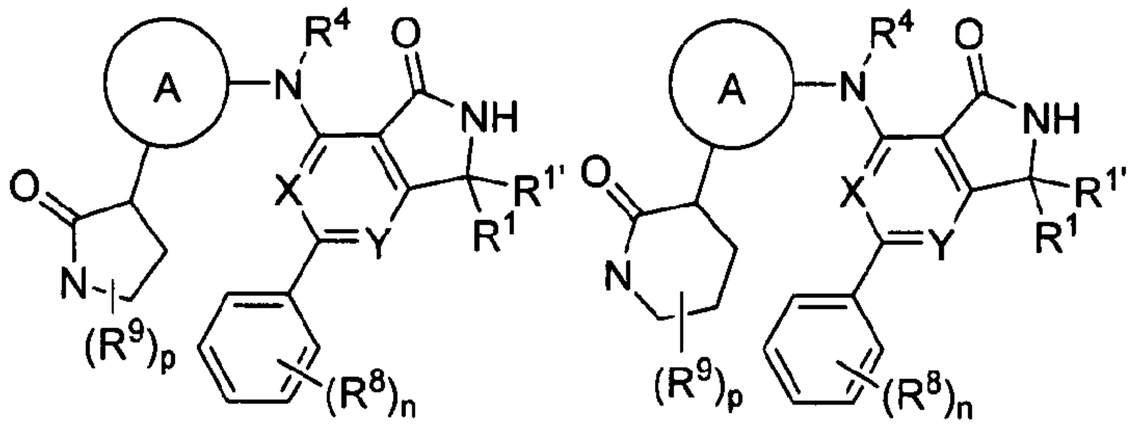
在某些實施例中，本發明提供式**VII-a**及**VII-b**中之一者之化合物，其中X為=C(R^6)-且Y為=N-，從而分別形成式**VII-a-*i***及**VII-b-*i***之化合物：



VII-a-*i* **VII-b-*i***

或其醫藥學上可接受之鹽，其中p為0至2，且環A、R^1、$R^{1'}$、R^3、R^4、R^9中之每一者如上文所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

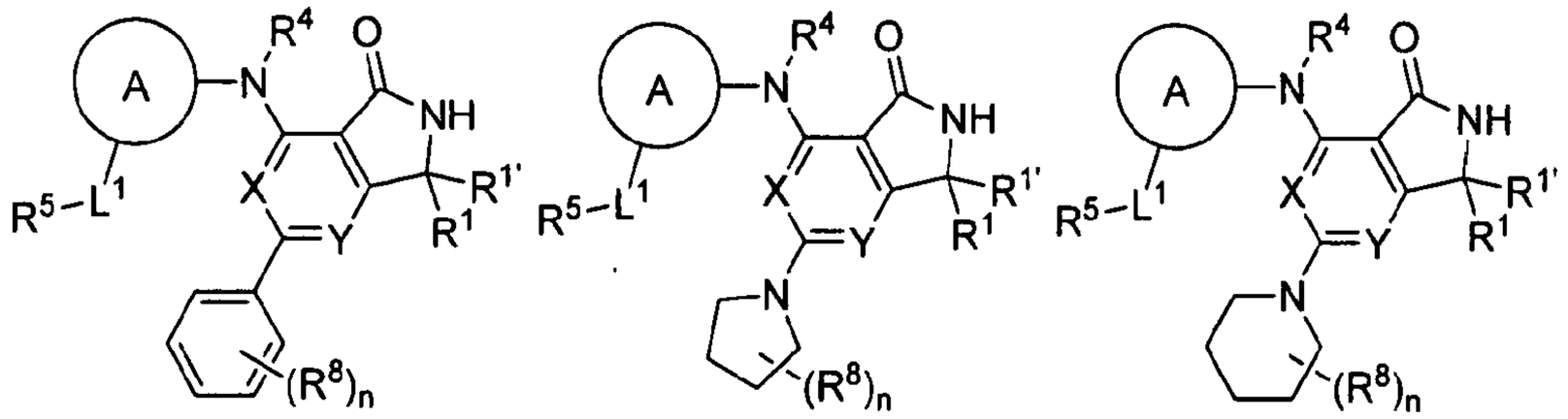
在某些實施例中，本發明提供式**VII-a**及**VII-b**中之一者之化合物，其中R^3為苯基，從而分別形成式**VII-a-*ii***及**VII-b-*ii***之化合物：



VII-a-*ii* **VII-b-*ii***

或其醫藥學上可接受之鹽，其中p為0至2，且X、Y、環A、R^1、$R^{1'}$、R^3、R^4、R^9中之每一者如上文所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中R^3為苯基、吡咯啶基或哌啶基，從而分別形成式**VIII-a**、**VIII-b**或**VIII-c**之化合物：



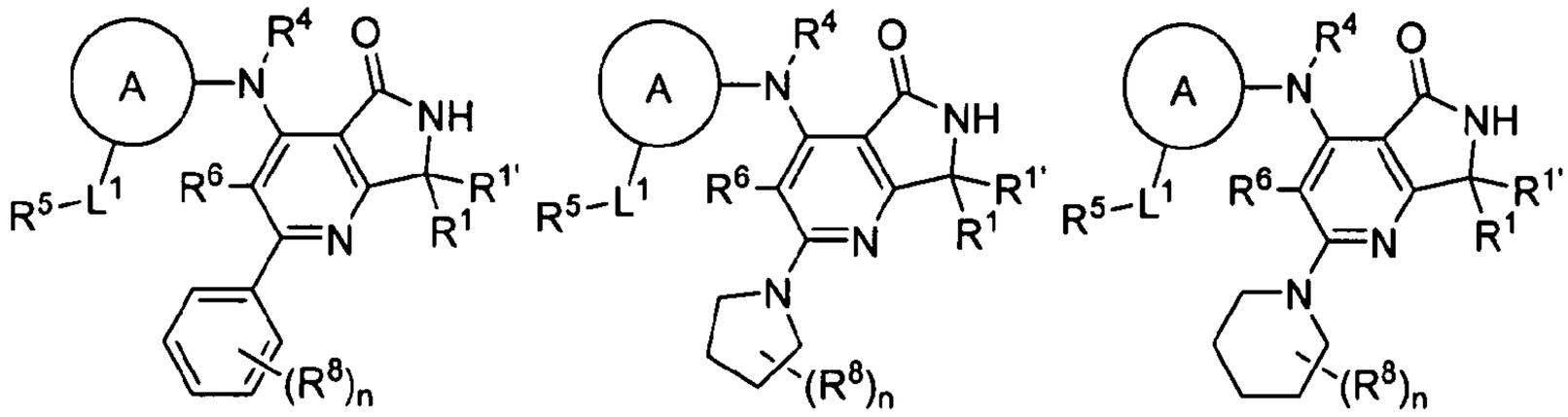
VIII-a **VIII-b** **VIII-c**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、環A、L^1、R^1、$R^{1'}$、R^4、R^5、R^8及n中之每一者為如上文關於式**I**所定義及本文實施例中單

獨及以組合形式所描述。

在某些實施例中，本發明提供式**VIII-a**化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^1、R^1、$R^{1'}$、R^4、R^5、R^8及n中之每一者如上文關於式**I**所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。在某些實施例中，本發明提供式**VIII-a**化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1至3。在一些實施例中，且至少一個R^8取代基處於連接點之鄰位。在某些實施例中，本發明提供式**VIII-a**化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1。在某些實施例中，本發明提供式**VIII-a**化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為2。

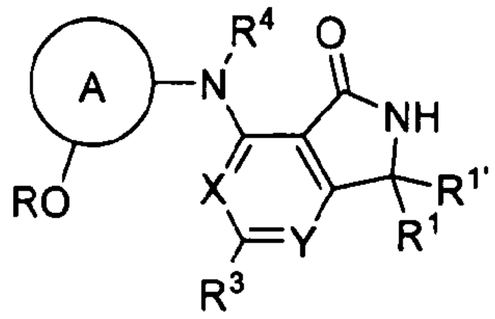
在某些實施例中，本發明提供式**VIII-a**、**VIII-b**及**VIII-c**中之一者之化合物，其中X為=C(R^6)-且Y為=N-，從而分別形成式**VIII-a-*i***、**VIII-b-*i***或**VIII-c-*i***之化合物：



VIII-a-*i* **VIII-b-*i*** **VIII-c-*i***

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^1、R^1、$R^{1'}$、R^4、R^5、R^8及n中之每一者為如上文關於式**I**所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

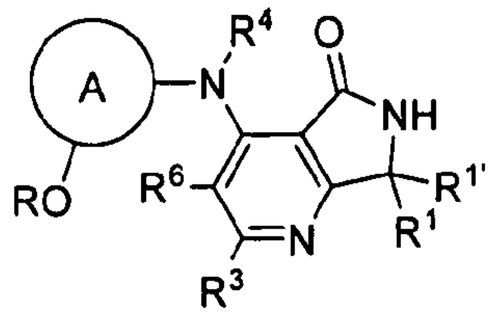
在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中L^1為共價鍵且R^5為-OR，從而形成式**IX**化合物：



IX

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、環A、R、R^1、$R^{1'}$、R^3及R^4中之每一者如上文所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

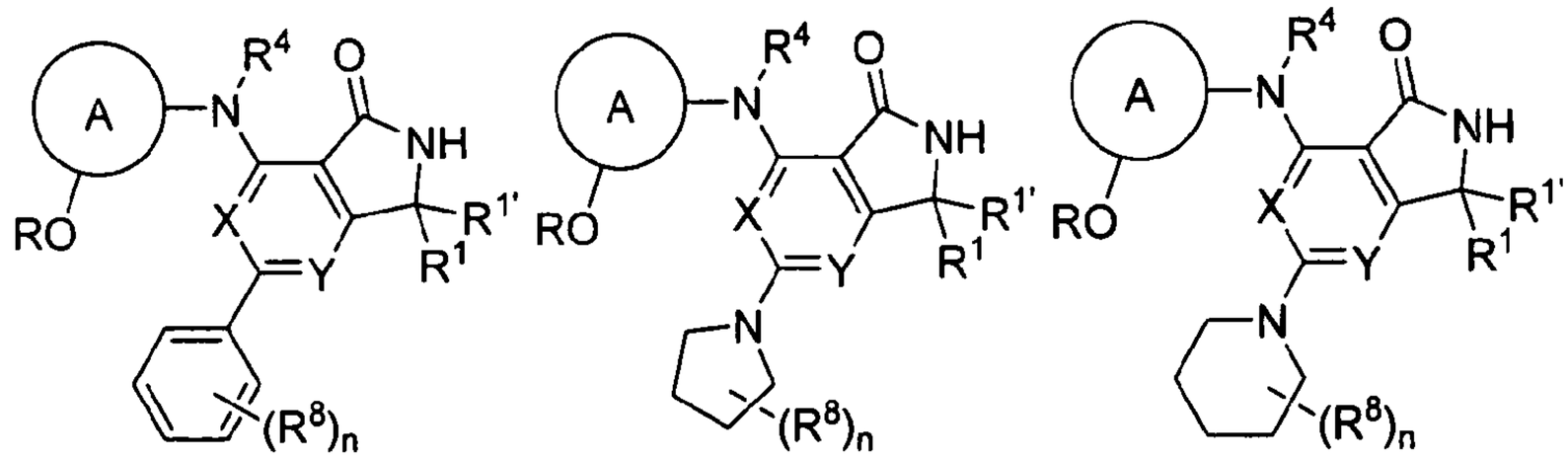
在某些實施例中，本發明提供式**IX**化合物，其中X為=C(R^6)-且Y為=N-，從而形成式**IX-*i***化合物：



IX-*i*

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、R、R^1、$R^{1'}$、R^3、R^4及R^6中之每一者如上文所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

在某些實施例中，本發明提供式**IX**化合物，其中R^3為苯基、吡咯啶基或哌啶基，從而分別形成式**X-a**、**X-b**或**X-c**之化合物：



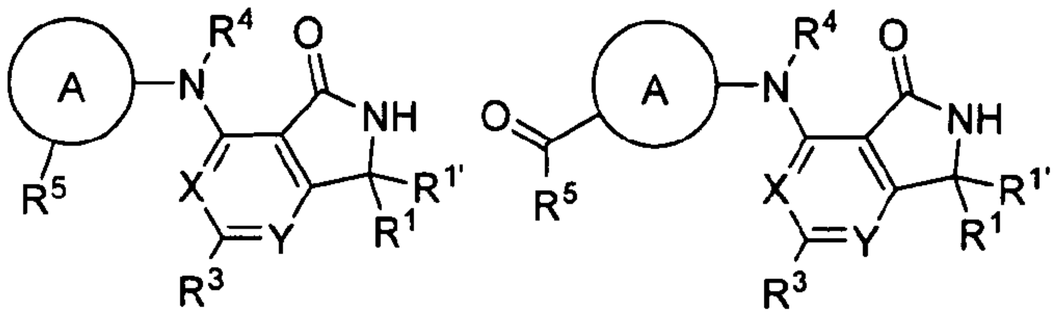
X-a **X-b** **X-c**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、環A、L^1、R、R^1、$R^{1'}$、R^4、R^8及n中之每一者為如上文關於式**I**所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

在某些實施例中，本發明提供式**IX**、**IX-*i***、**X-a**、**X-b**及**X-c**中任一者之化合物，其中R為氫。在某些實施例中，本發明提供式**IX**、**IX-*i***、**X-a**、**X-b**及**X-c**中任一者之化合物，其中R為選自以下各者之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立

地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環。在某些實施例中，本發明提供式**IX**、**IX-*i***、**X-a**、**X-b**及**X-c**中任一者之化合物，其中R為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。在某些實施例中，本發明提供式**IX**、**IX-*i***、**X-a**、**X-b**及**X-c**中任一者之化合物，其中R為視情況經取代之C_{1-6}烷基。在某些實施例中，本發明提供式**IX**、**IX-*i***、**X-a**、**X-b**及**X-c**中任一者之化合物，其中R為甲基。

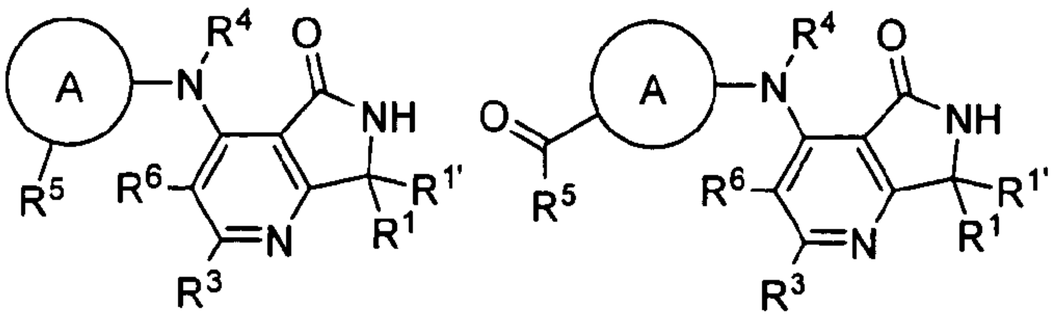
在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中L^1為共價鍵或-C(O)-，從而形成式**XI**或**XII**之化合物：



XI **XII**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、環A、R、R^1、$R^{1'}$、R^3、R^4及R^5中之每一者如上文所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

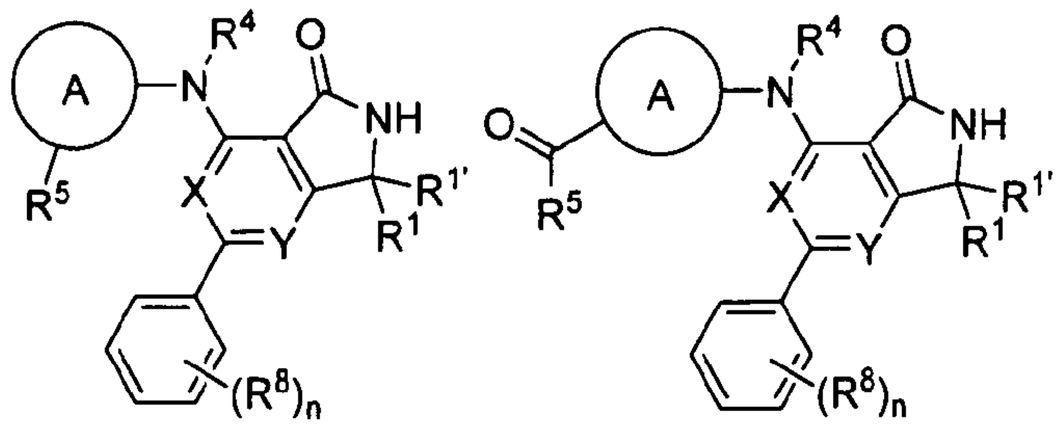
在某些實施例中，本發明提供式**XI**或**XII**之化合物，其中X為$=C(R^6)$-且Y為=N-，從而形成式**XI-*i***或**XII-*i***之化合物：



XI-*i* **XII-*i***

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、R、R^1、$R^{1'}$、R^3、R^4、R^5及R^6中之每一者如上文所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

在某些實施例中，本發明提供式**XI**或**XII**之化合物，其中R^3為苯基，從而形成式**XI-*ii***或**XII-*ii***之化合物：



XI-*ii* **XII-*ii***

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、R、R^1、$R^{1'}$、R^3、R^4、R^5、R^6、R^8及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

在某些實施例中，本發明提供式**I**、**III-a**、**III-b**、**III-c**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**V-a-*i***、**V-b-*i***、**V-c-*i***、**V-d-*i***、**VI**、**VII-a**、**VII-b**、**VIII-a**、**VIII-b**、**VIII-c**、**IX**、**IX-*i***、**X-a**、**X-b**、**X-c**、**XI**、**XII**、**XI-*i***、**XII-*i***、**XI-*ii***及**XII-*ii***中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1及$R^{1'}$中之每一者為氫。

在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VI**、**VII-a**、**VII-b**、**VIII-a**、**VIII-b**、**VIII-c**、**IX**、**X-a**、**X-b**及**X-c**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為=N-且Y為=C(R^6)-。在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VI**、**VII-a**、**VII-b**、**VIII-a**、**VIII-b**、**VIII-c**、**IX**、**X-a**、**X-b**、**X-c**、**XI**及**XII**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為=N-且Y為=CH-。

在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VI**、**VII-a**、**VII-b**、**VIII-a**、**VIII-b**、**VIII-c**、**IX**、**X-a**、**X-b**、**X-c**、**XI**及**XII**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為=C(R^6)-且Y為=N-。在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VI**、**VII-a**、**VII-b**、**VIII-a**、**VIII-b**、**VIII-c**、**IX**、**X-a**、**X-b**、**X-c**、**XI**及**XII**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽，其中X為=CH-且Y為=N-。

在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VI**、**VII-a**、**VII-b**、**VIII-a**、**VIII-b**、**VIII-c**、**IX**、**X-a**、**X-b**、**X-c**、**XI**及**XII**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X及Y均為=N-。

在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**III-a**、**III-b**、**III-c**、**IV-a**、**IV-b**、**IV-c**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VIII-a**、**VIII-b**或**VIII-c**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為$-CH_2C(O)-$；或L^1為共價鍵且R^5為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至7員飽和或部分不飽和雜環。在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**III-a**、**III-b**、**III-c**、**IV-a**、**IV-b**、**IV-c**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VIII-a**、**VIII-b**或**VIII-c**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為$-CH_2C(O)-$；或L^1一種共價鍵且R^5為吡咯啶基。在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**III-a**、**III-b**、**III-c**、**IV-a**、**IV-b**、**IV-c**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VIII-a**、**VIII-b**或**VIII-c**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為$-CH_2C(O)-$；或L^1為共價鍵且R^5為哌啶基。在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**III-a**、**III-b**、**III-c**、**IV-a**、**IV-b**、**IV-c**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VIII-a**、**VIII-b**或**VIII-c**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為$-CH_2C(O)-$；或L^1為共價鍵且R^5為吡咯啶基且至少一個R^9為側氧基。

在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**III-a**、**III-b**、**III-c**、**IV-a**、**IV-b**、**IV-c**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VIII-a**、**VIII-b**或**VIII-c**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為共價鍵且R^5為-OR。在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**III-a**、**III-b**、**III-c**、**IV-a**、**IV-b**、**IV-c**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VIII-a**、**VIII-b**或**VIII-c**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為共價鍵且R^5為-

OR，其中在此情況下R為氫。在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**III-a**、**III-b**、**III-c**、**IV-a**、**IV-b**、**IV-c**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VIII-a**、**VIII-b**或**VIII-c**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為共價鍵且R^5為-OR，其中在此情況下R為選自以下各者之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環。在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**III-a**、**III-b**、**III-c**、**IV-a**、**IV-b**、**IV-c**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VIII-a**、**VIII-b**或**VIII-c**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為共價鍵且R^5為-OR，其中在此情況下R為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**III-a**、**III-b**、**III-c**、**IV-a**、**IV-b**、**IV-c**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VIII-a**、**VIII-b**或**VIII-c**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為共價鍵且R^5為-OR，其中在此情況下R為視情況經取代之C_{1-6}烷基。在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**III-a**、**III-b**、**III-c**、**IV-a**、**IV-b**、**IV-c**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VIII-a**、**VIII-b**或**VIII-c**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為共價鍵且R^5為-OR，其中在此情況下R為甲基。

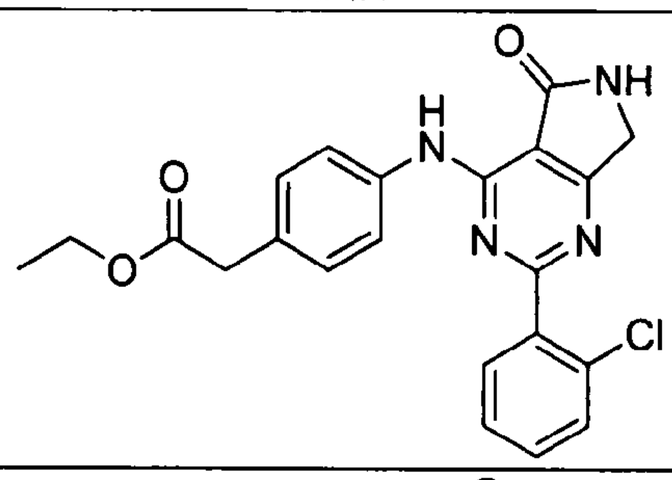
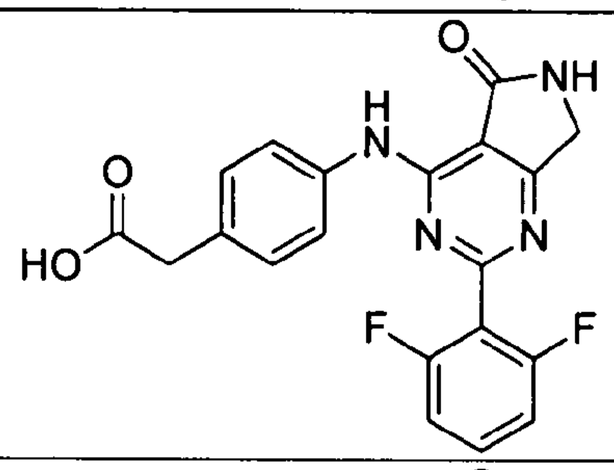
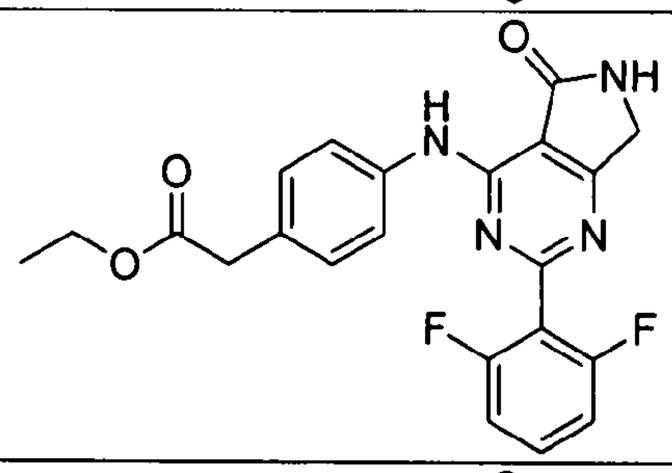
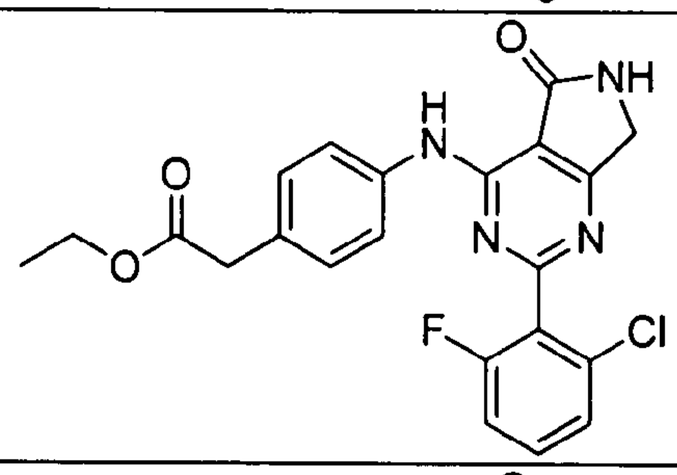
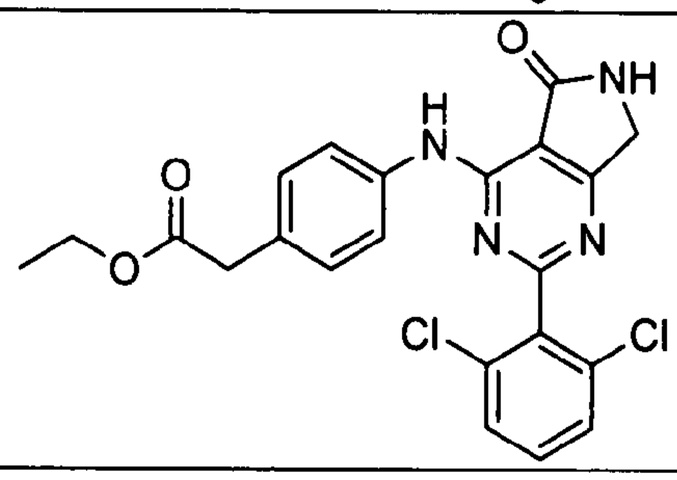
在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**III-a**、**III-b**、**III-c**、**IV-a**、**IV-b**、**IV-c**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VIII-a**、**VIII-b**或**VIII-c**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中結合在一起之L^1R^5包含至少一個羰基(亦即-C(O)-)。

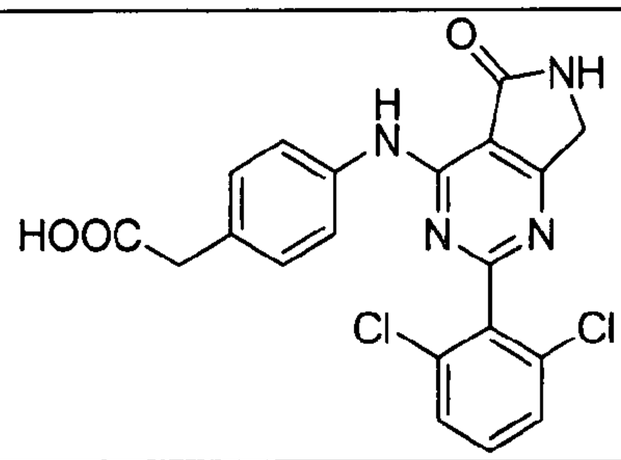
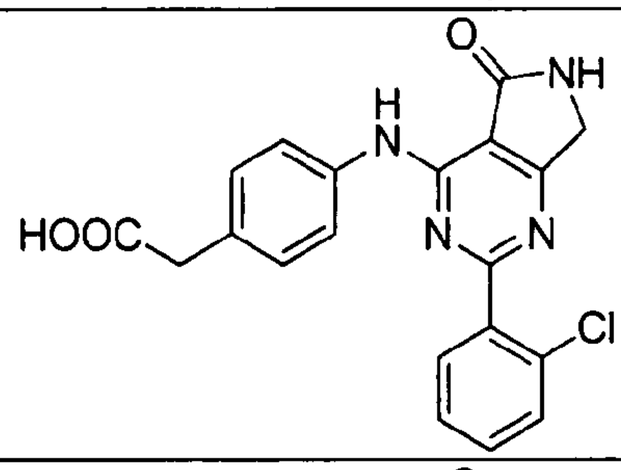
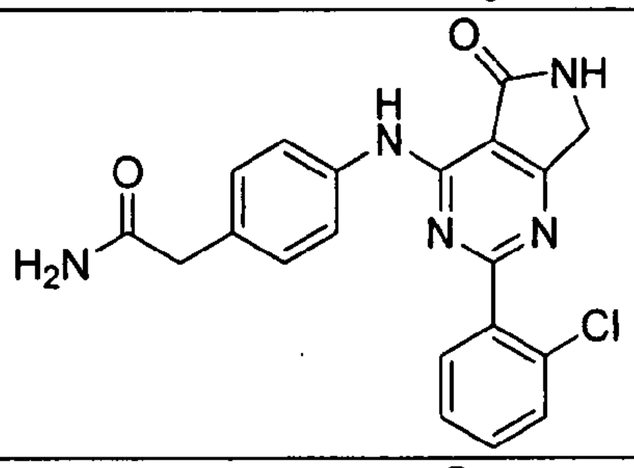
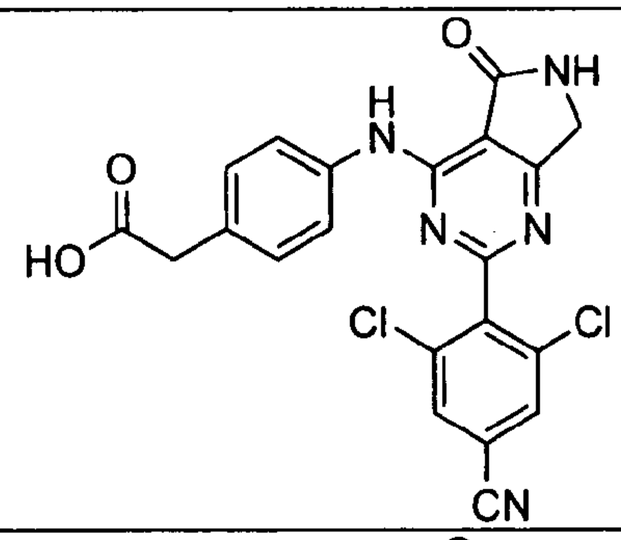
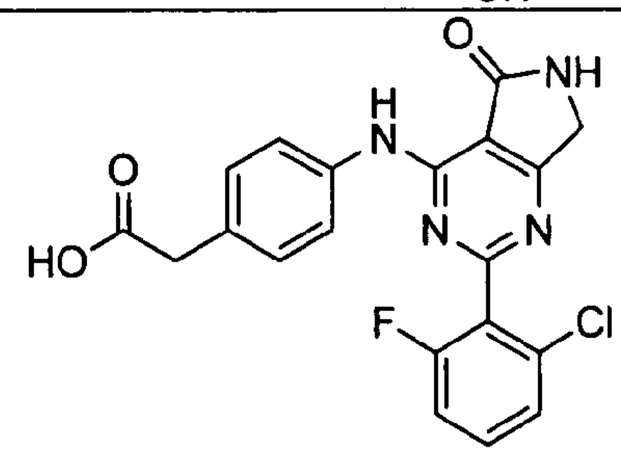
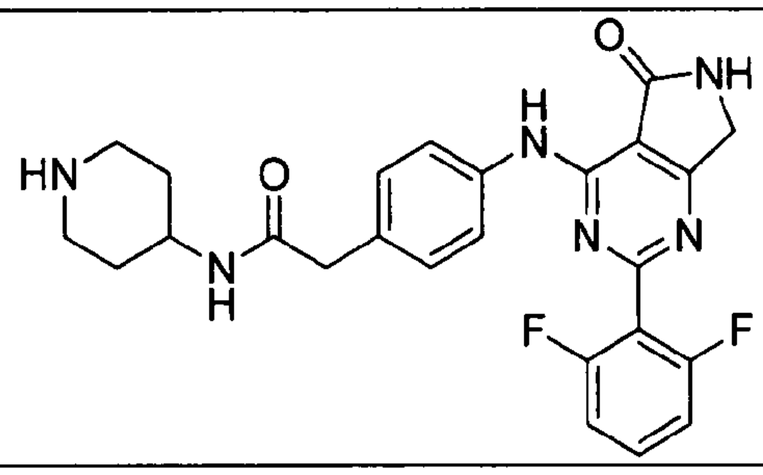
在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**III-a**、**III-b**、**III-c**、**IV-a**、**IV-b**、**IV-c**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VIII-a**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1至3。在某些實施例中，本發明提供式**I**、**II**、**III-a**、**III-b**、**III-c**、**IV-a**、**IV-b**、**IV-c**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、

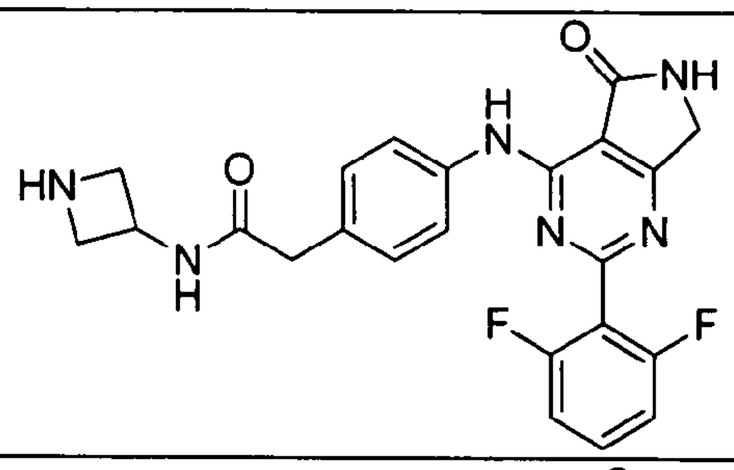
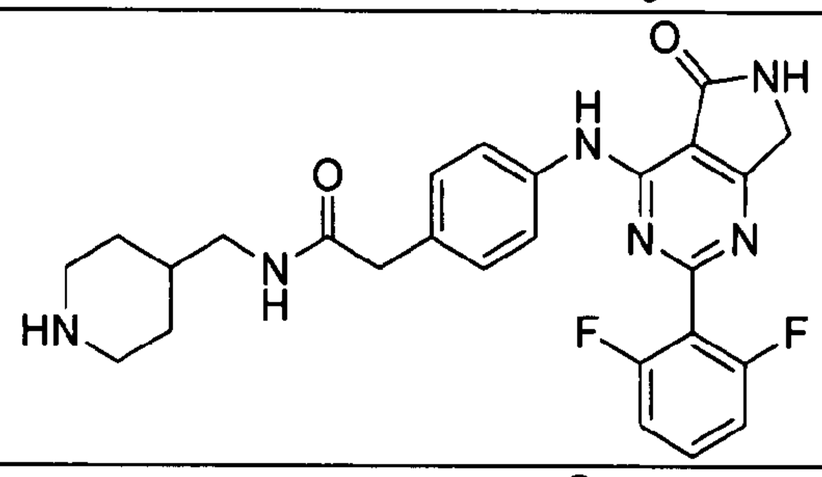
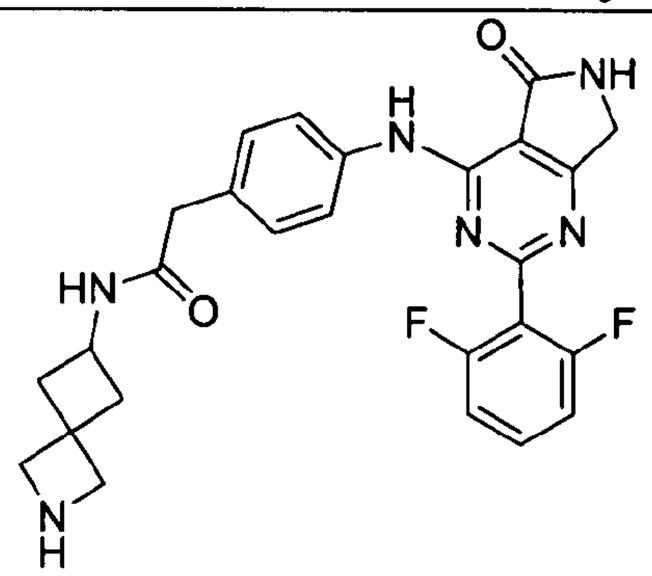
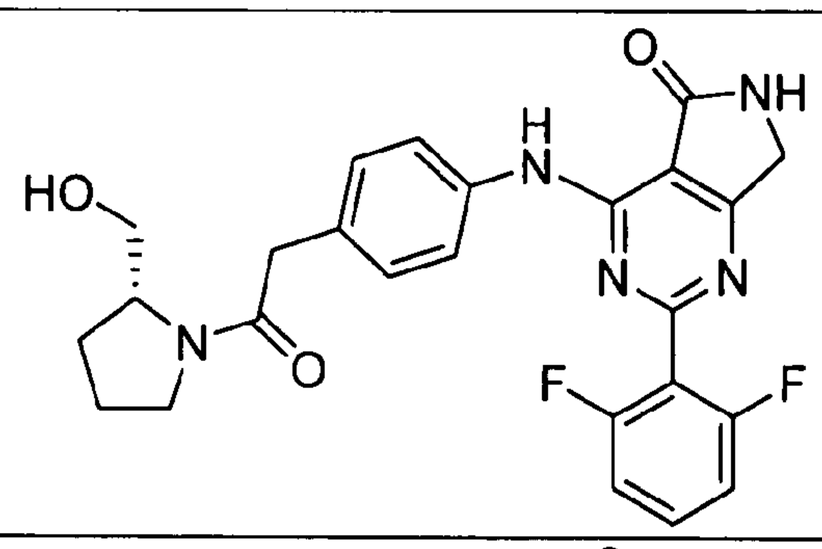
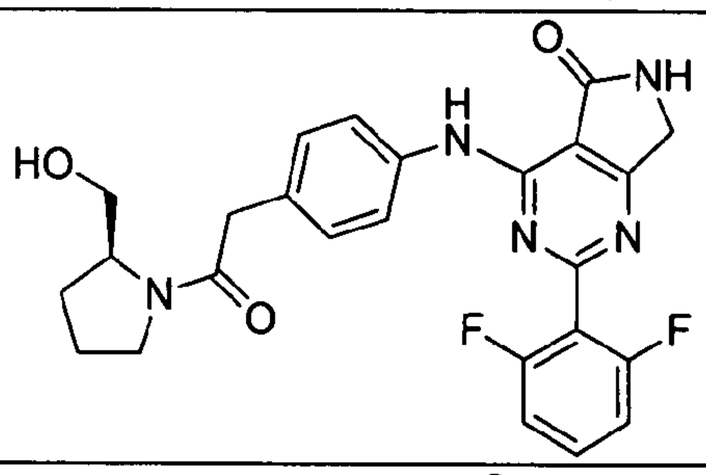
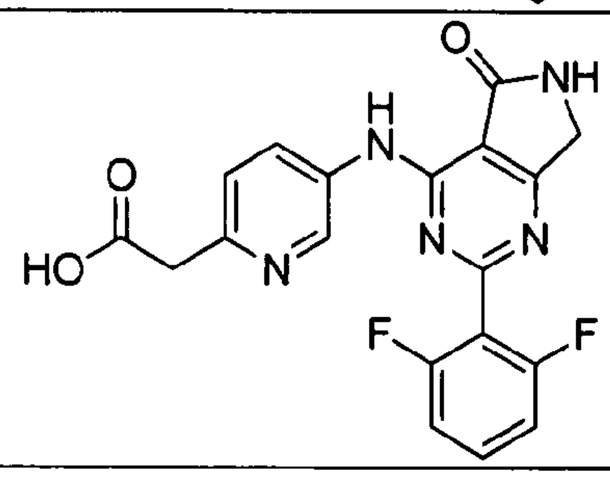
V-d、**VIII-a**中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1至3且各R^8為鹵素或CF_3。

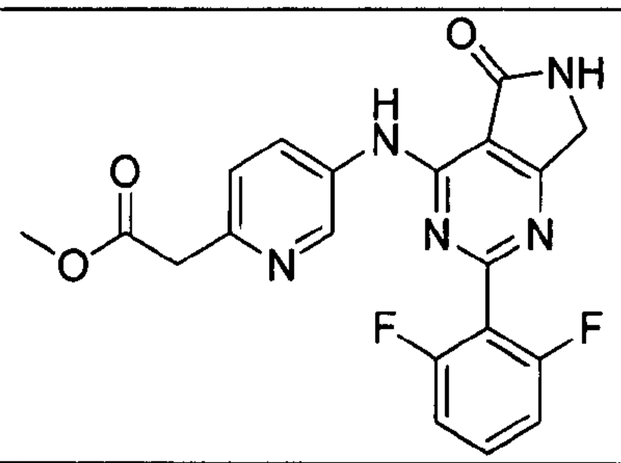
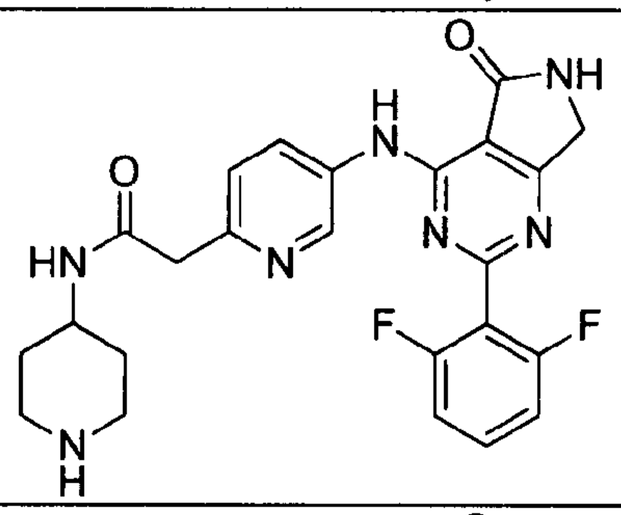
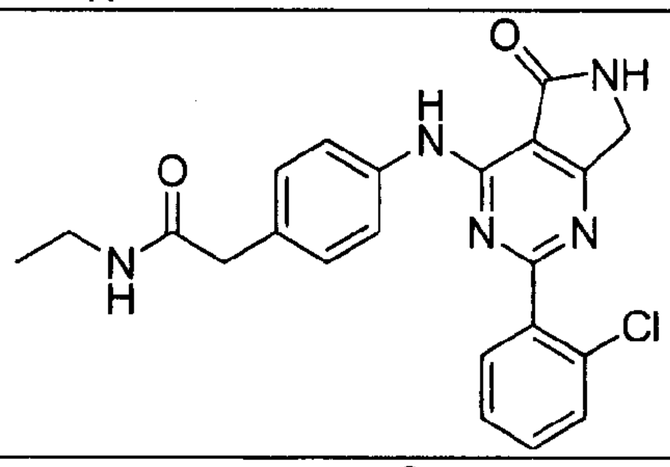
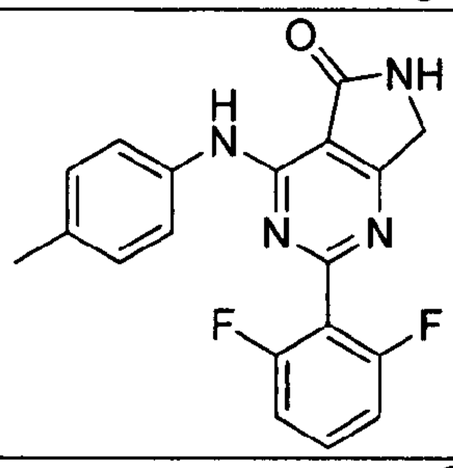
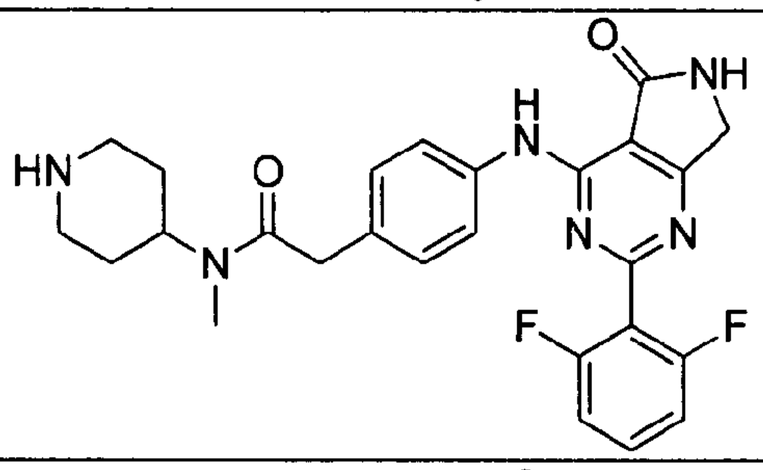
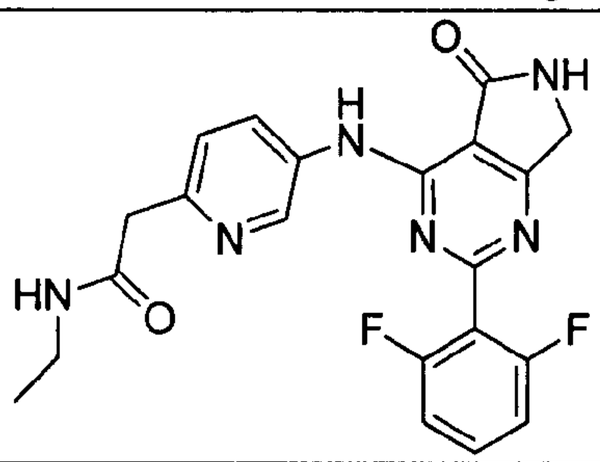
本發明之例示性化合物闡述於下**表1**中。

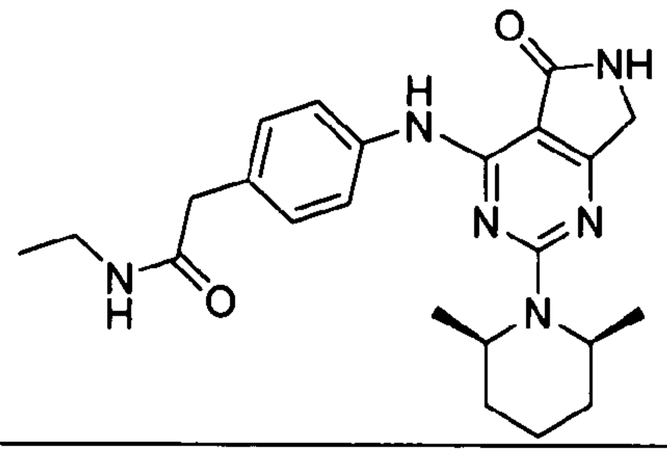
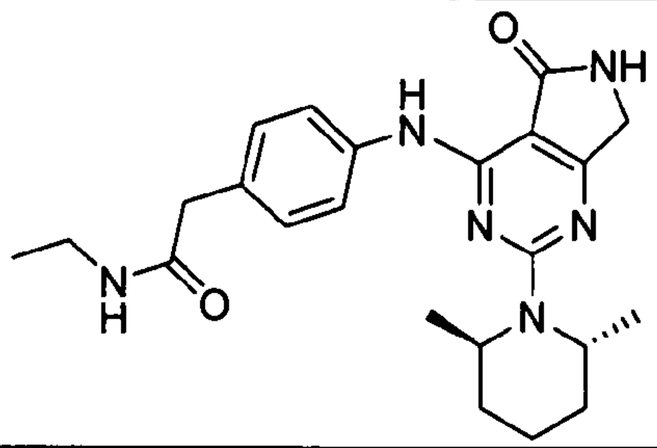
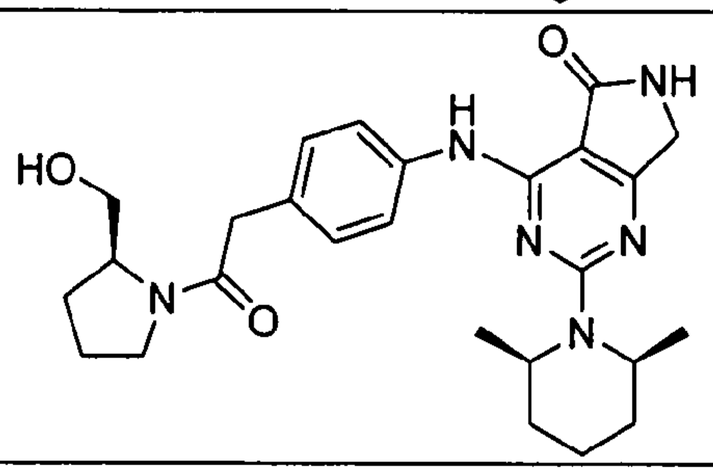
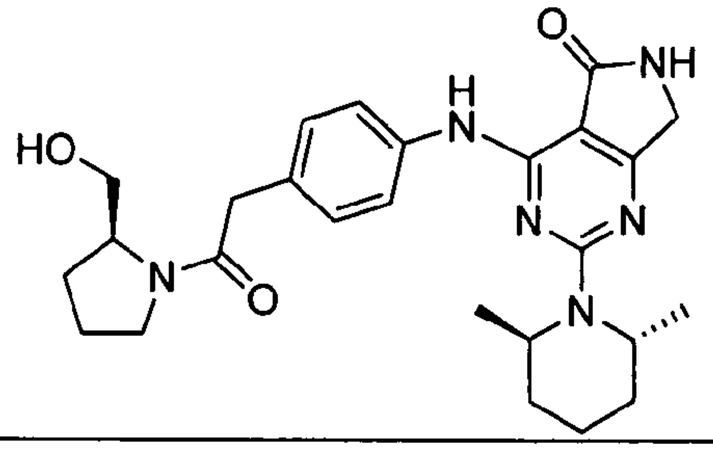
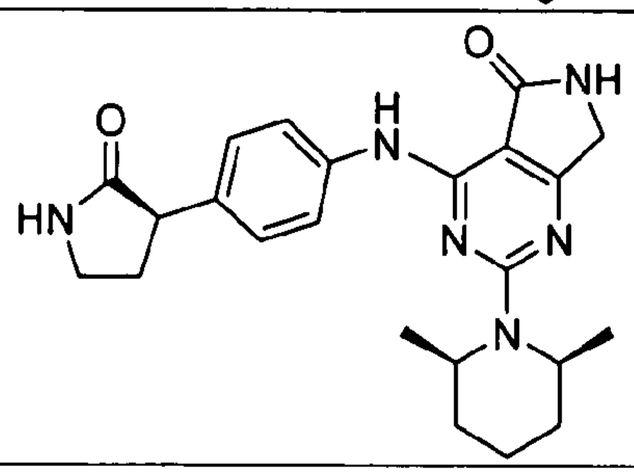
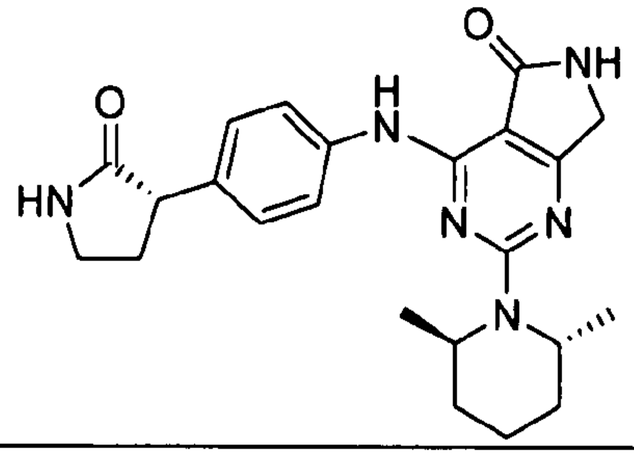
表1.例示性化合物

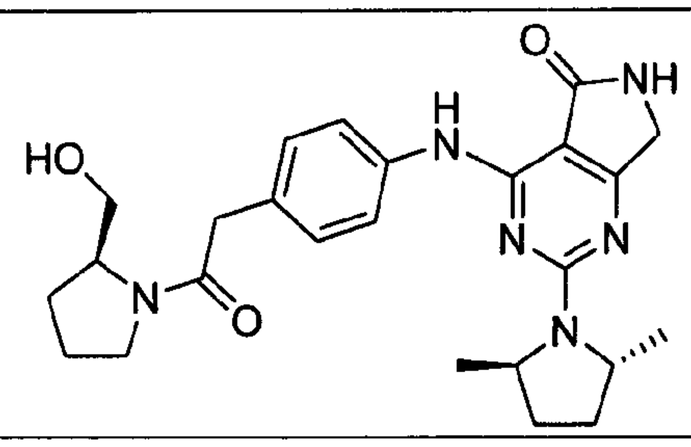
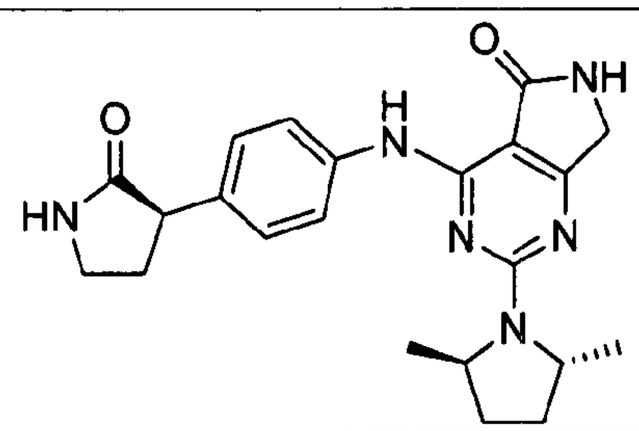
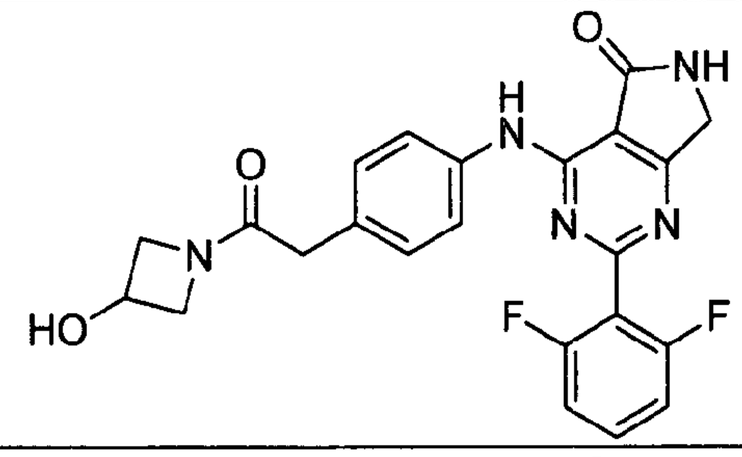
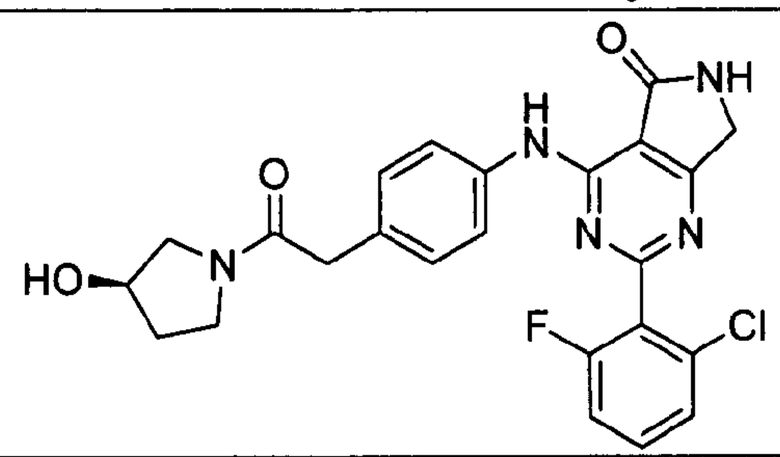
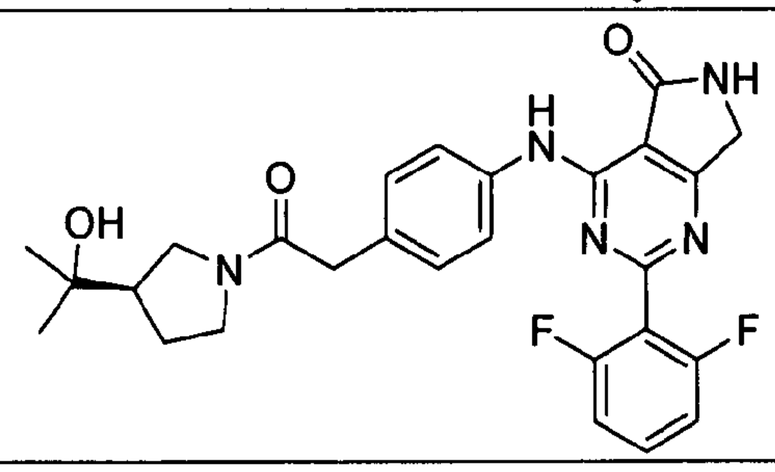
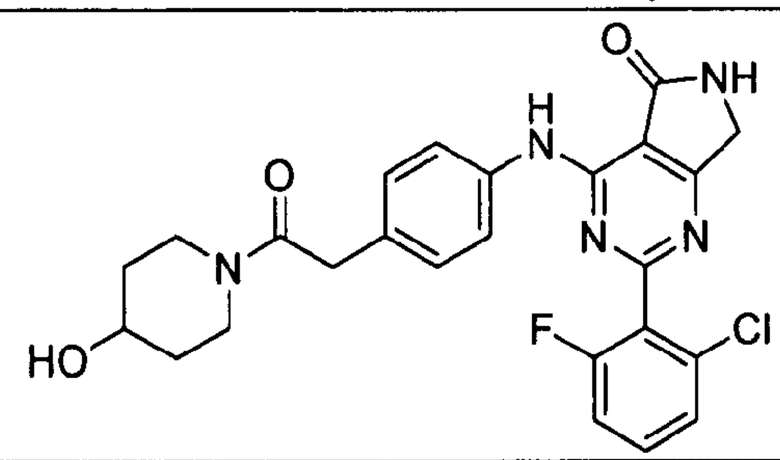
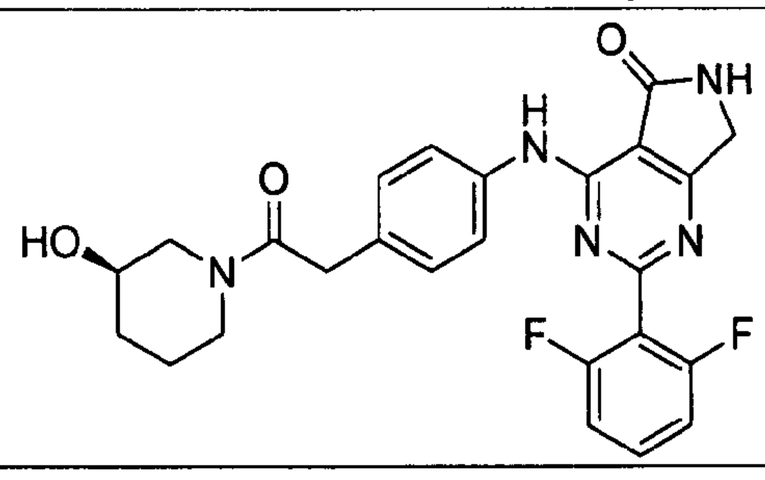
化合物	結構
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	

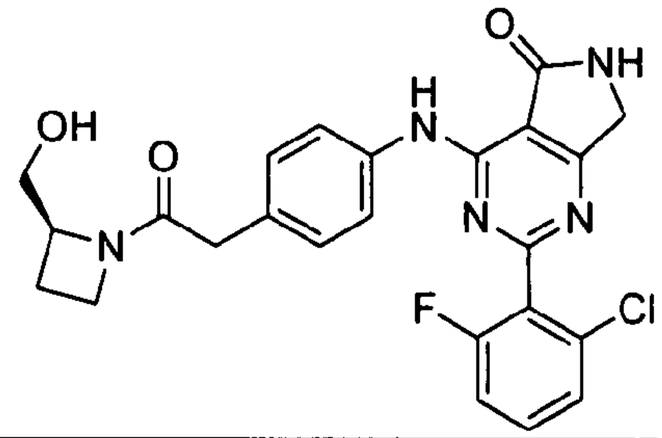
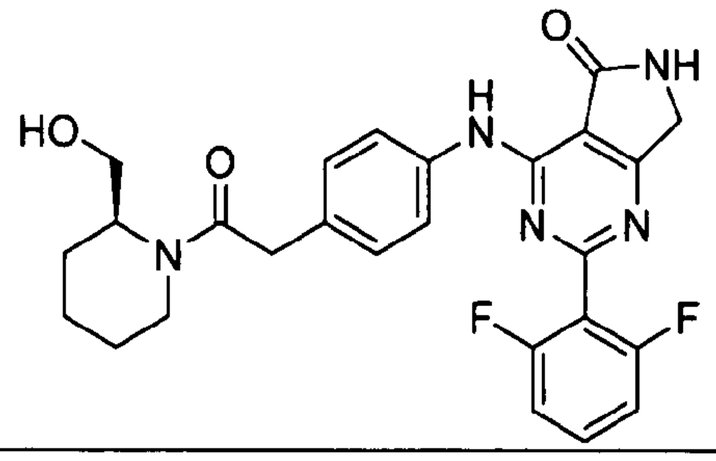
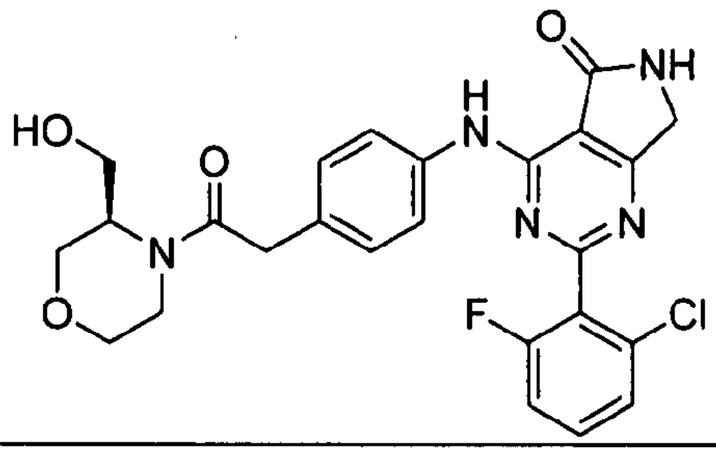
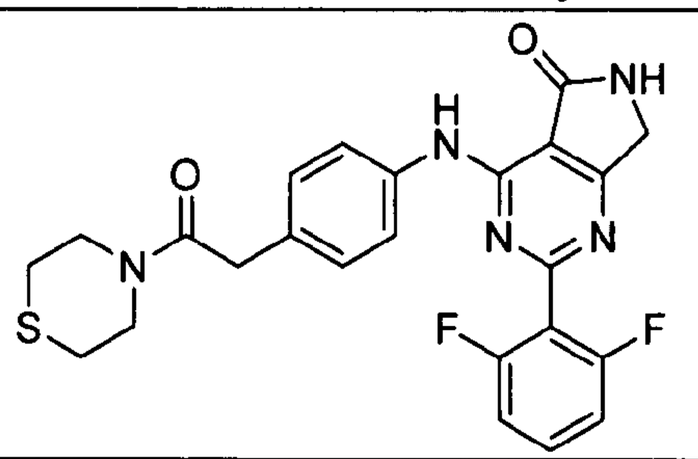
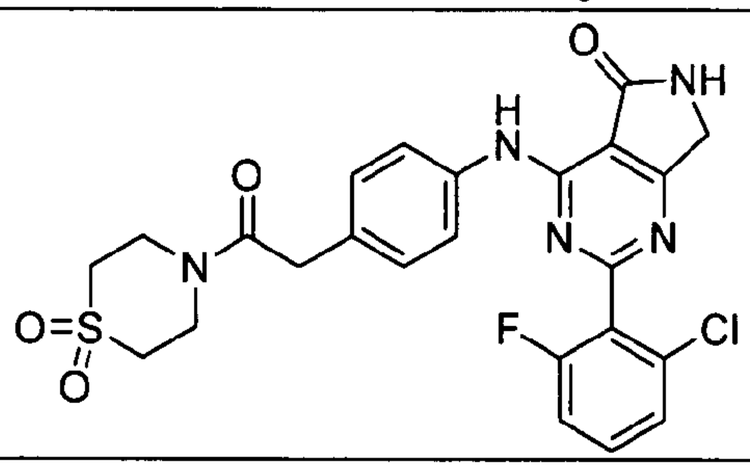
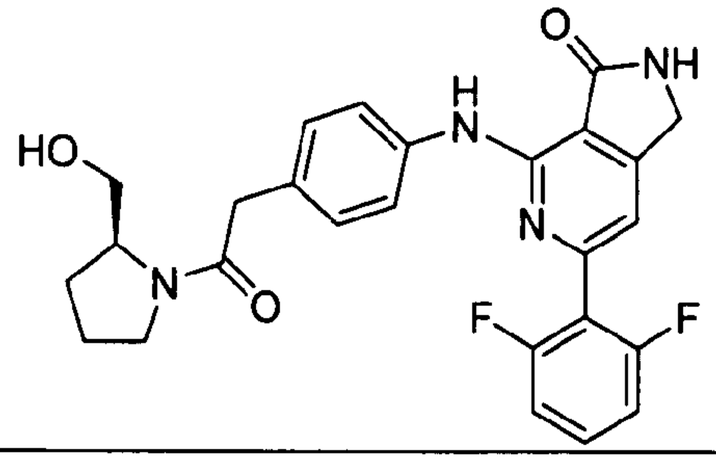
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	
I-11	

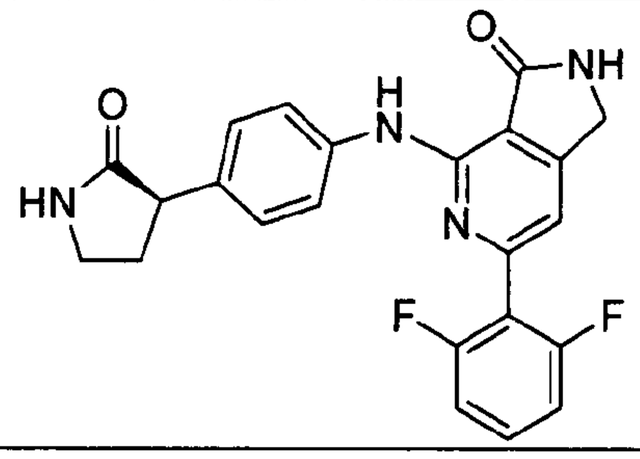
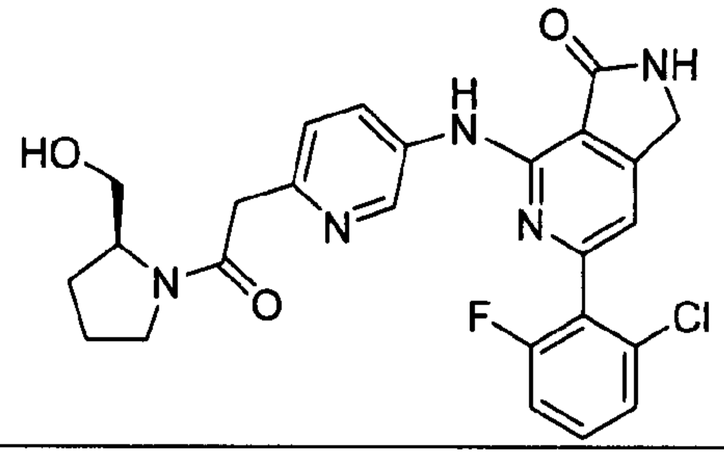
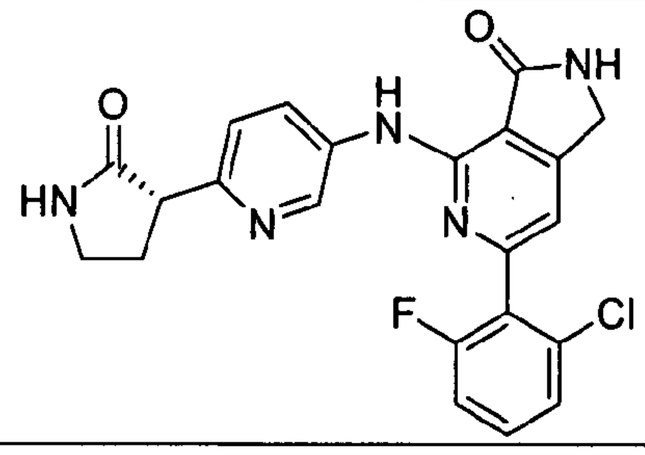
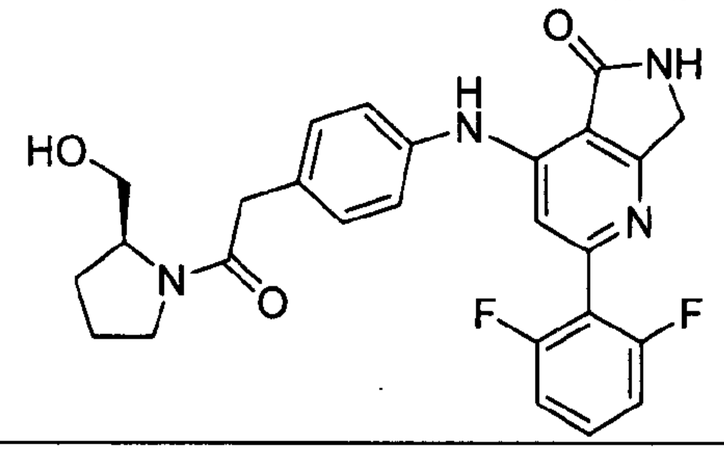
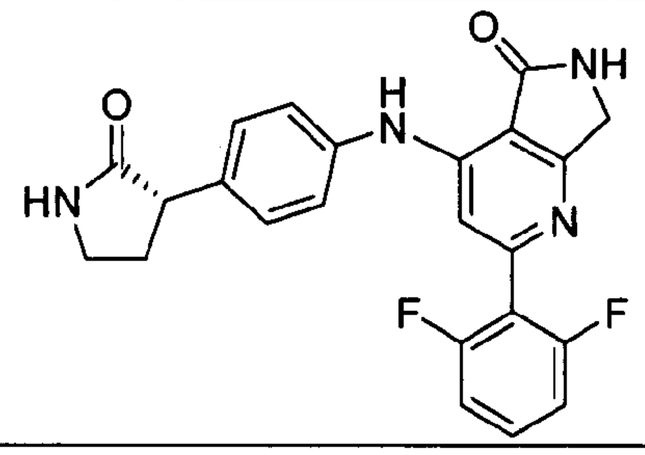
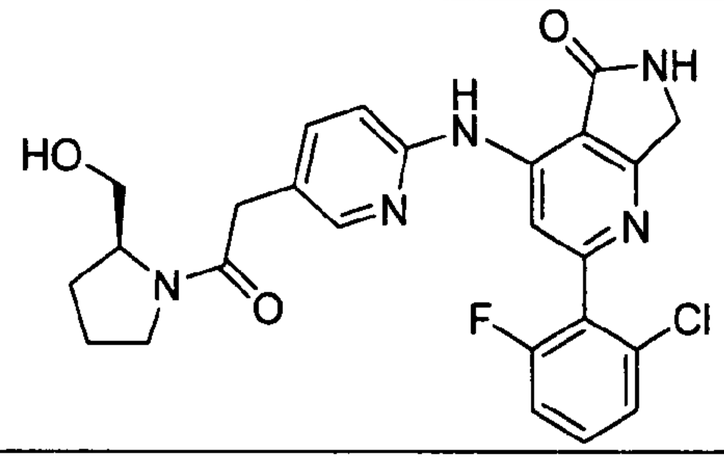
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	

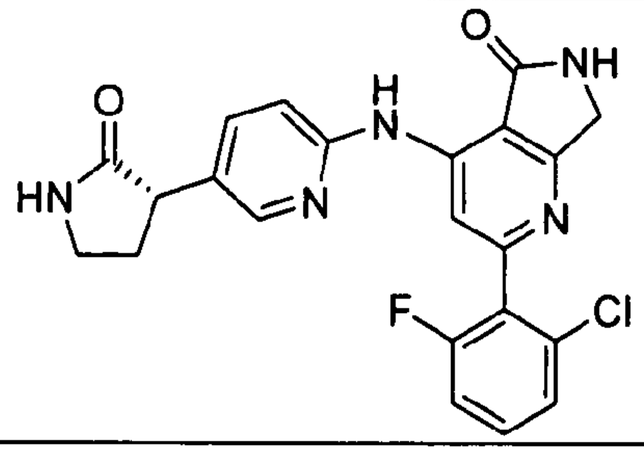
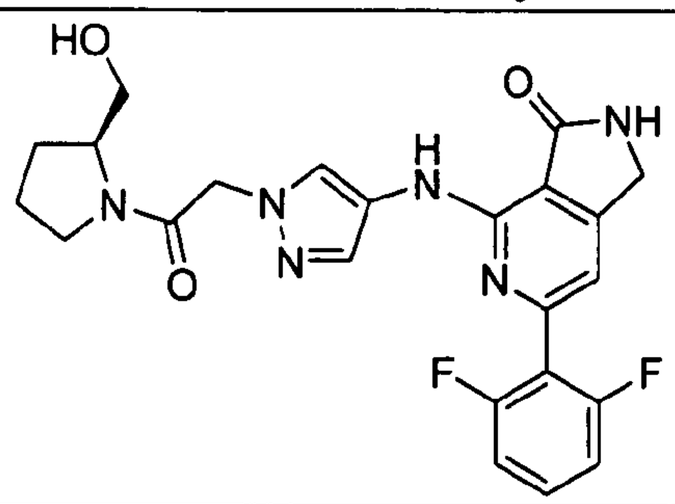
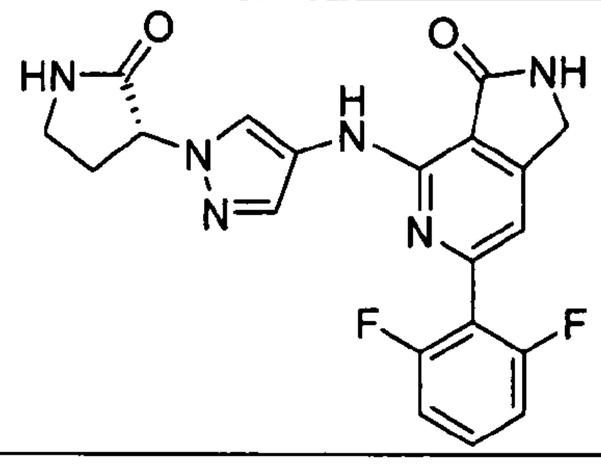
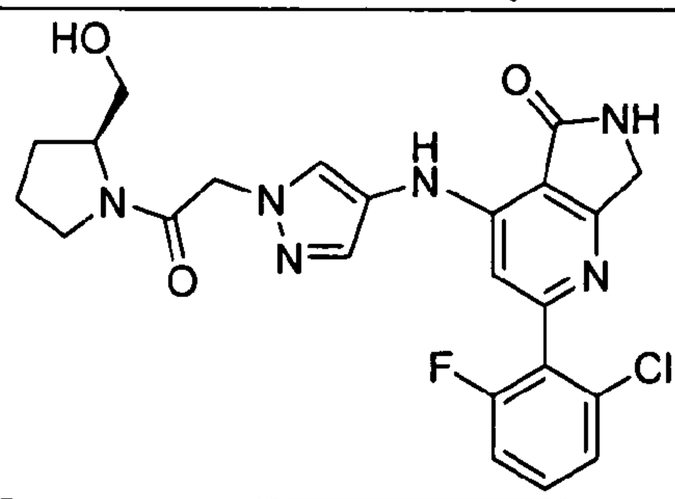
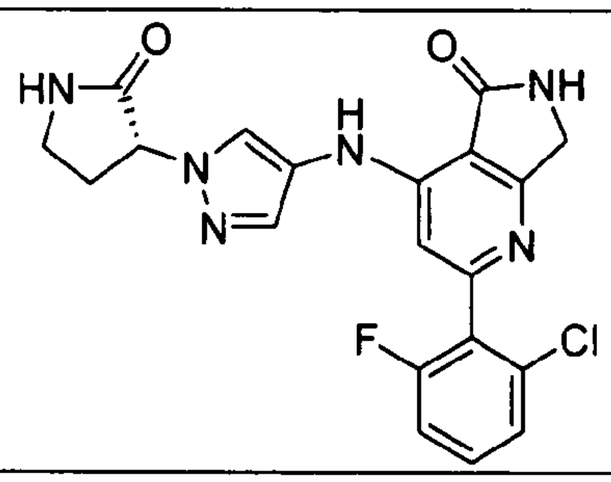
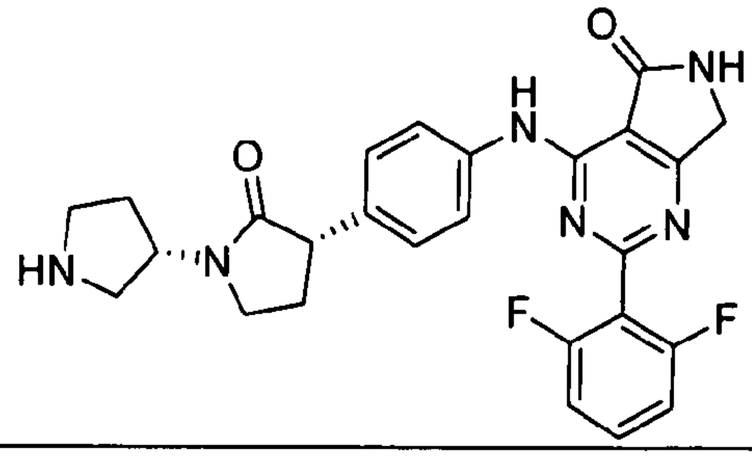
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	

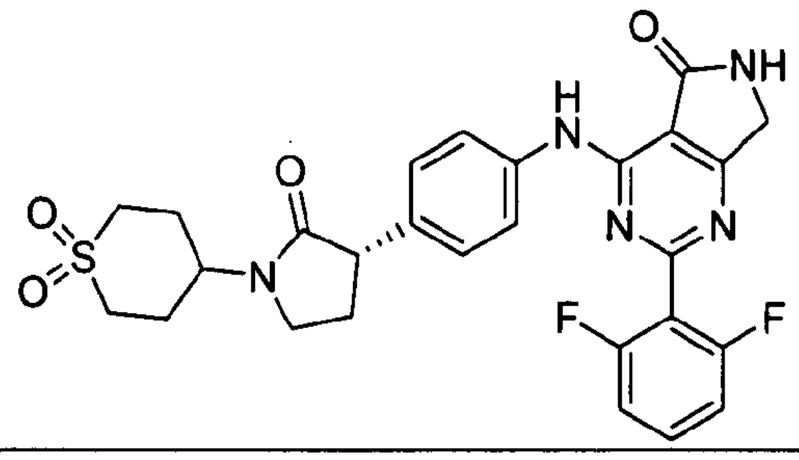
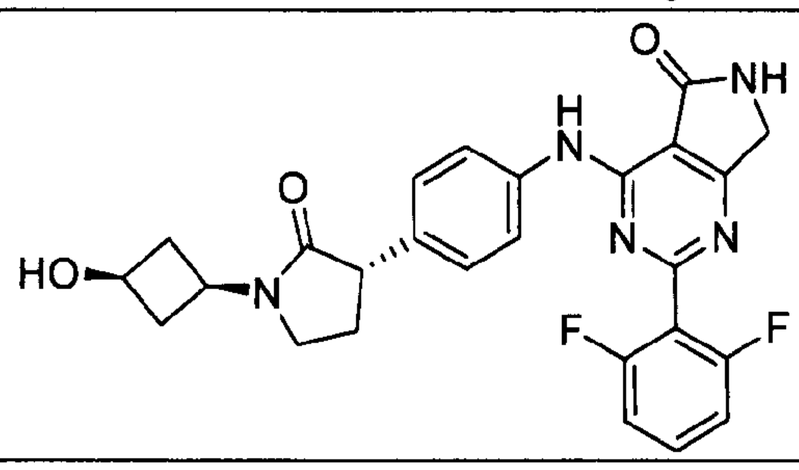
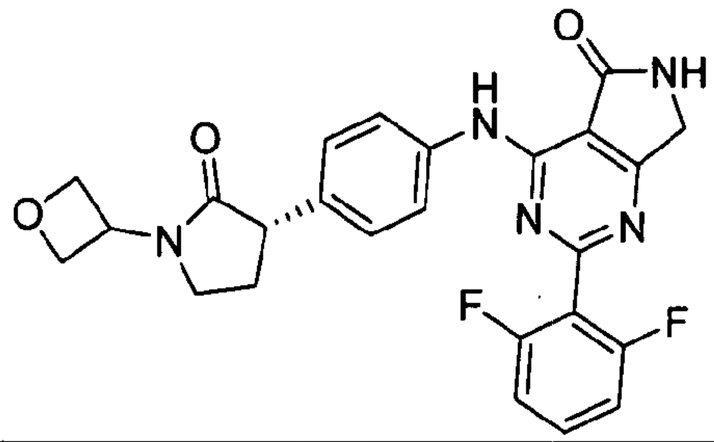
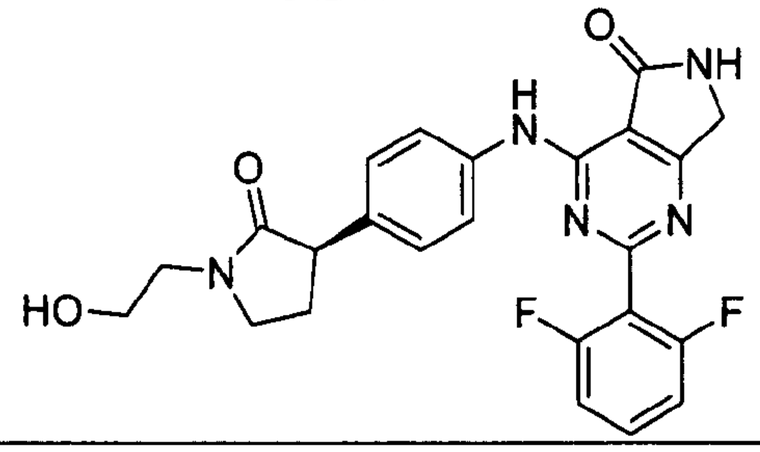
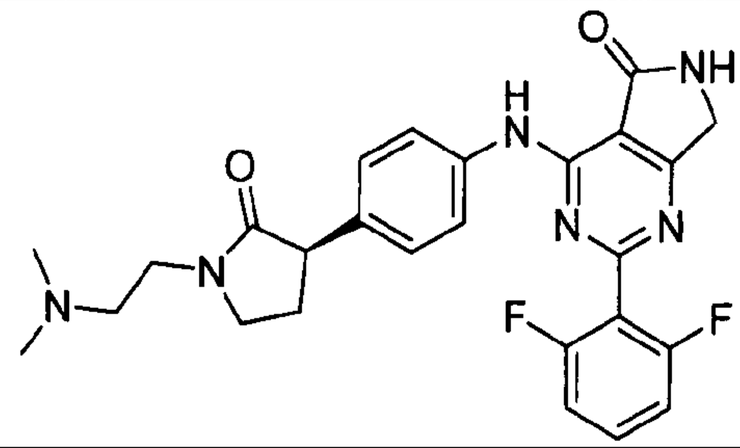
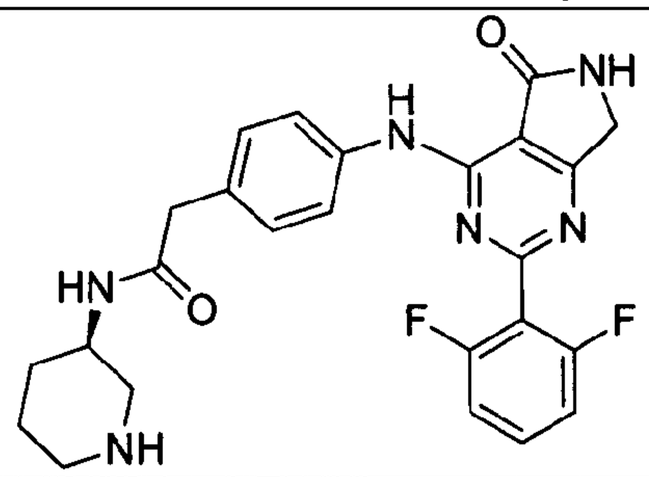
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	

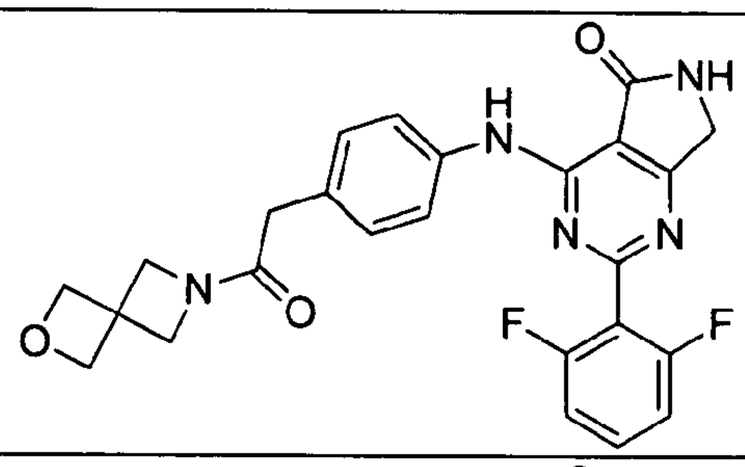
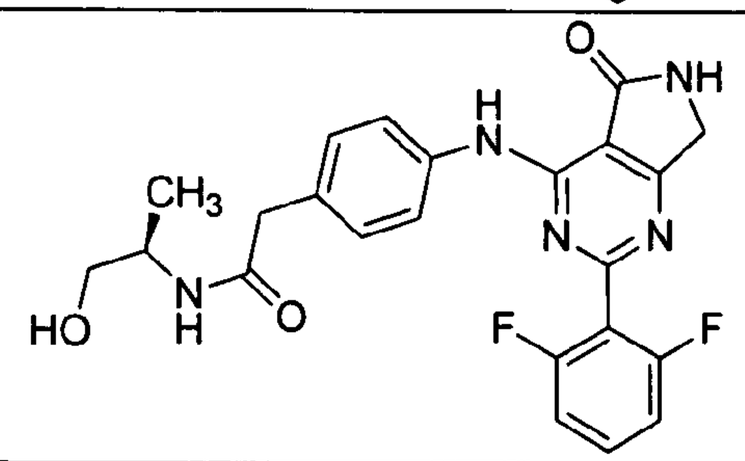
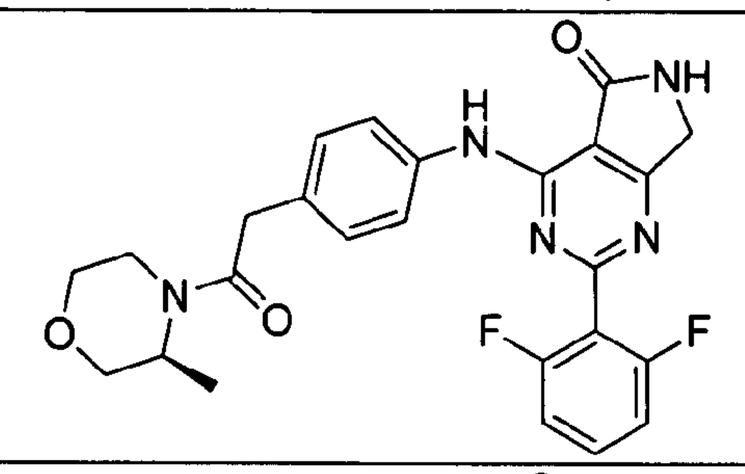
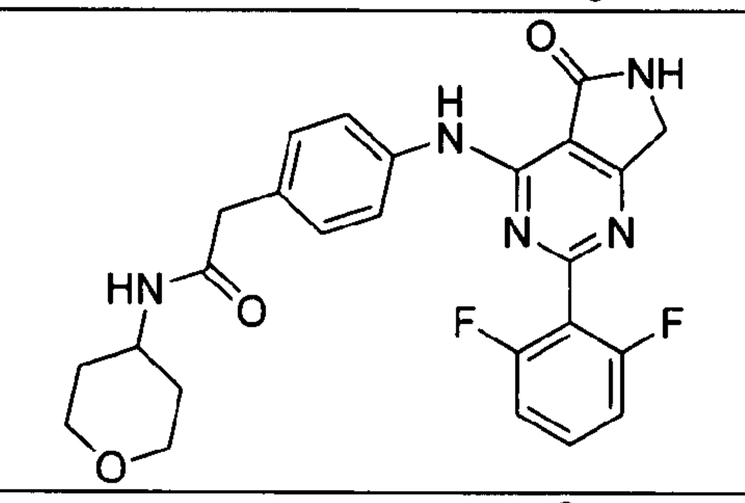
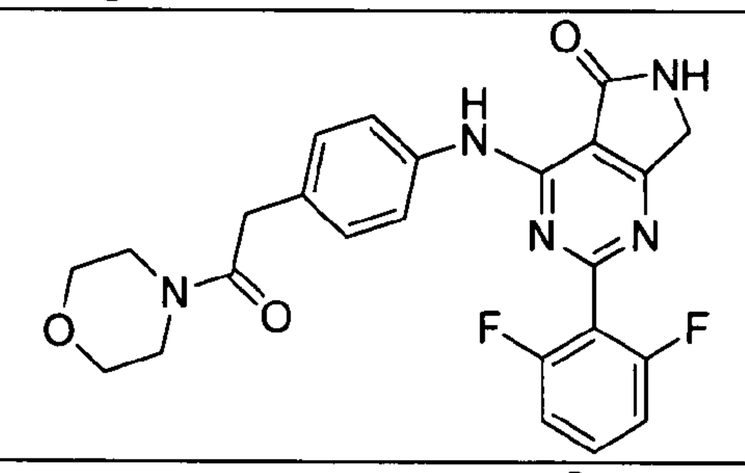
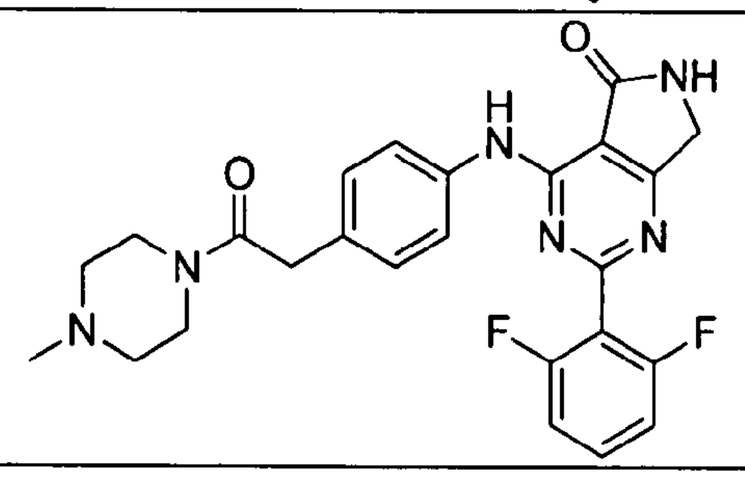
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	
I-35	
I-36	

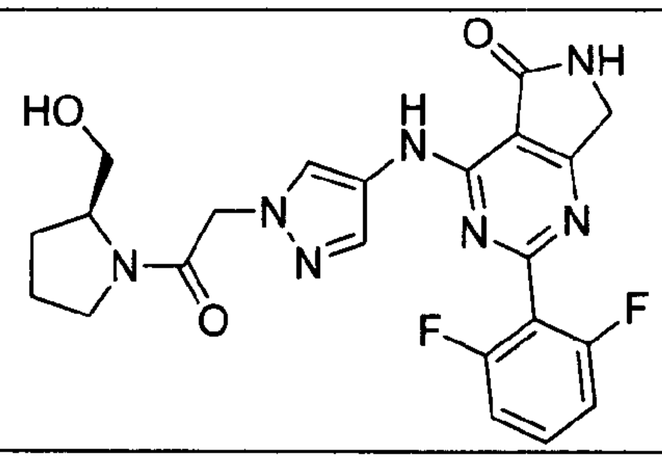
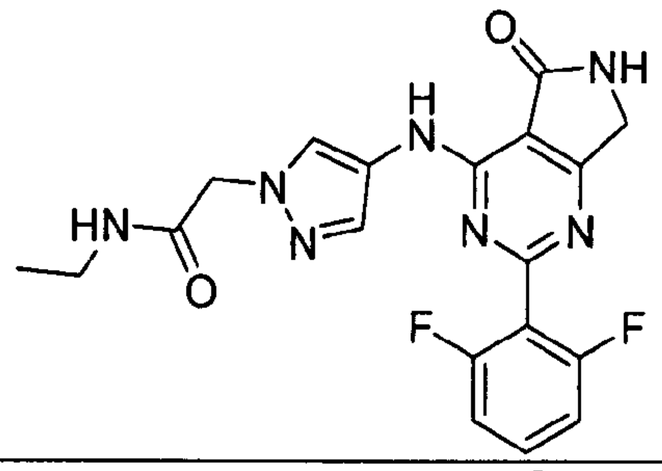
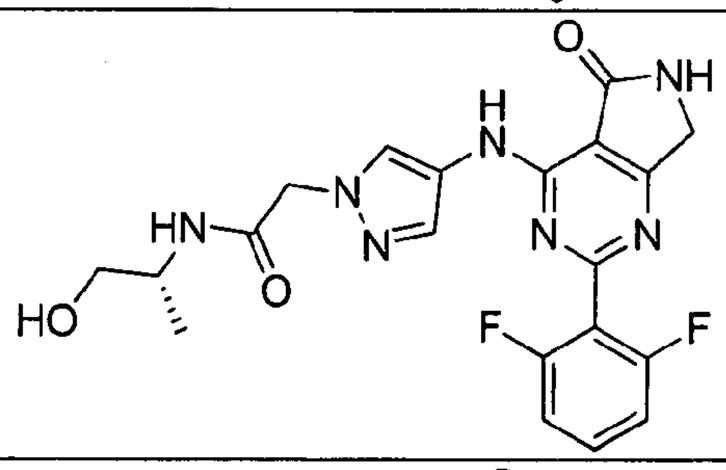
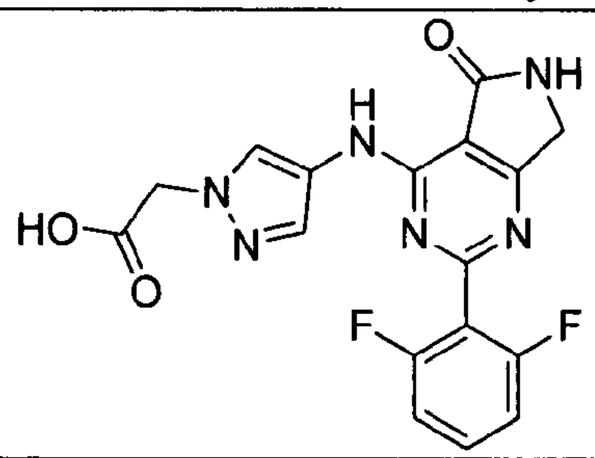
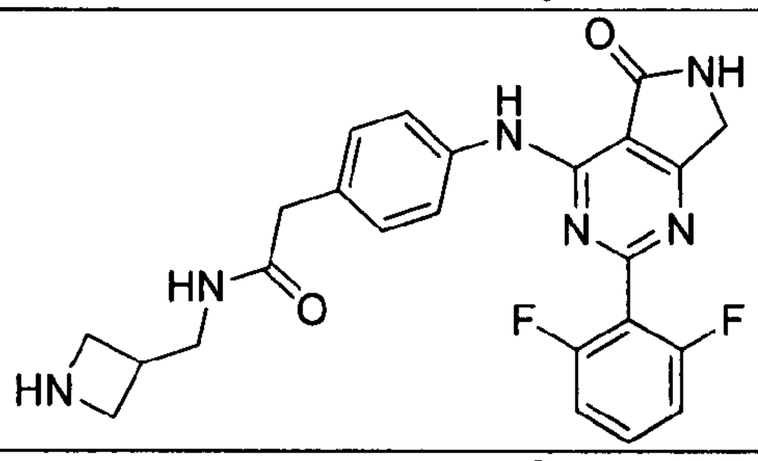
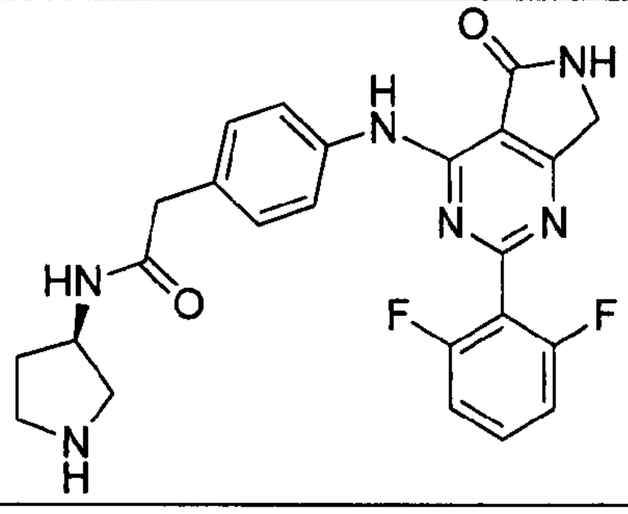
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	
I-42	

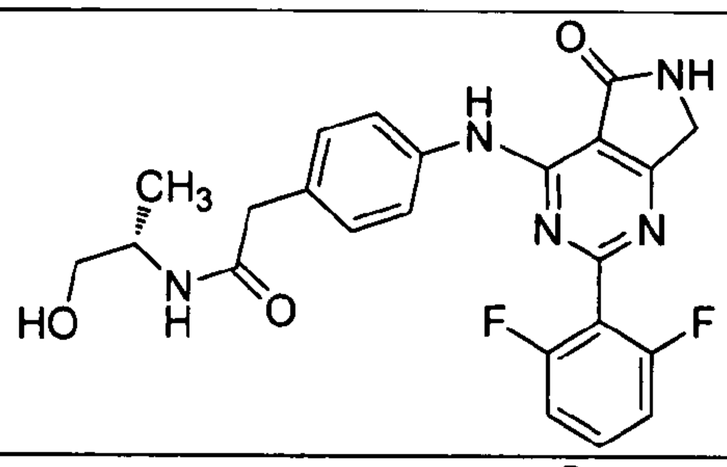
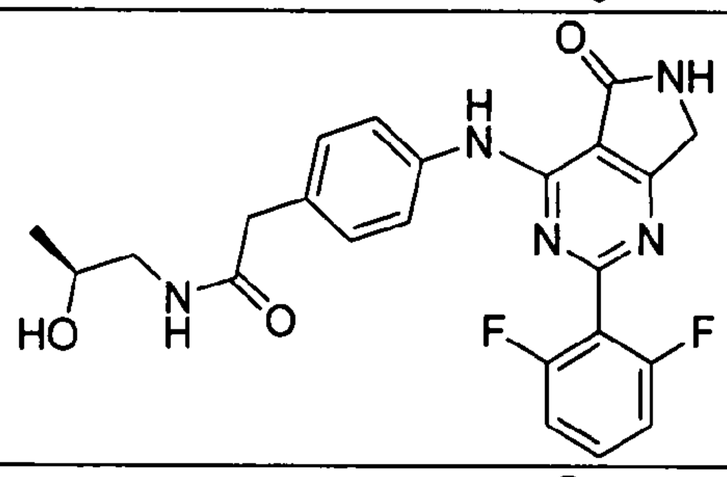
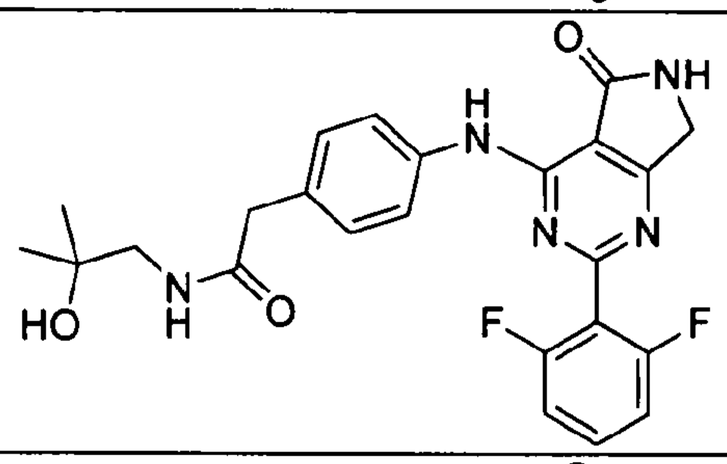
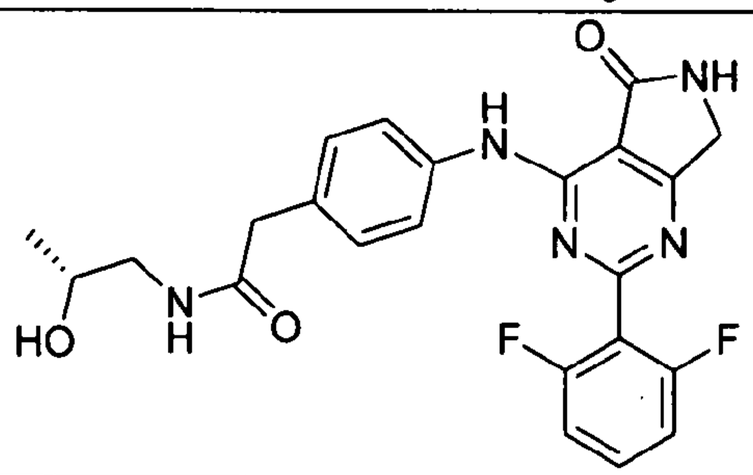
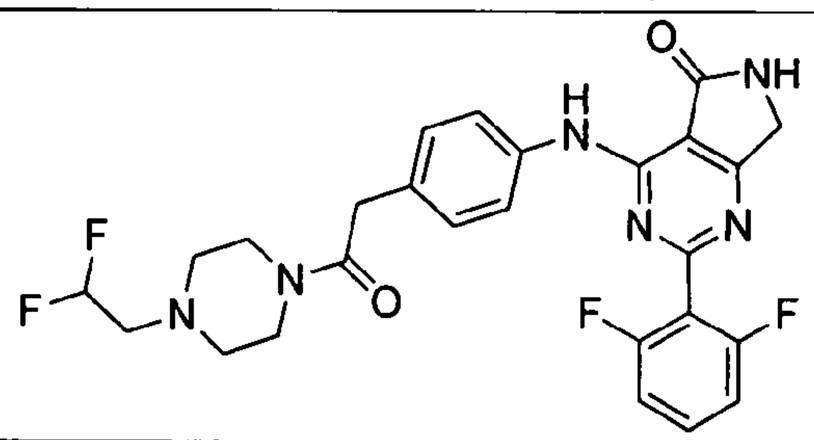
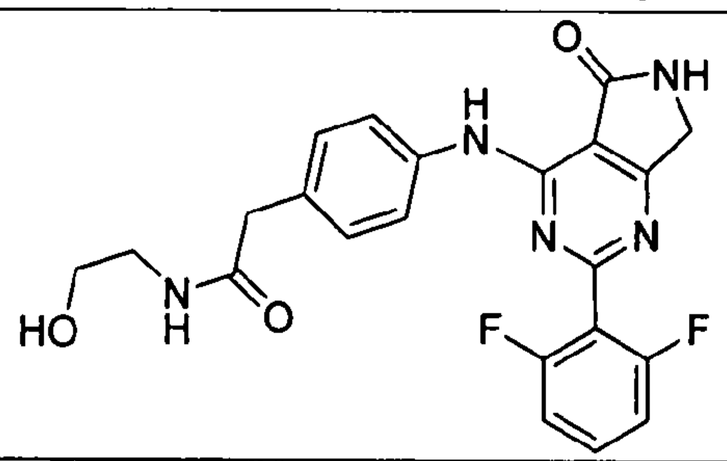
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	
I-47	
I-48	

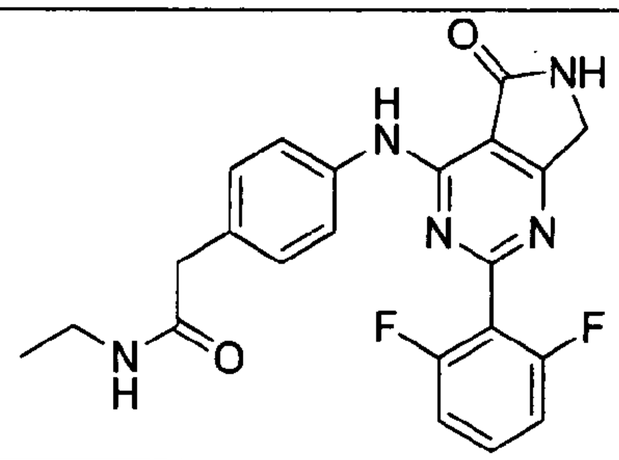
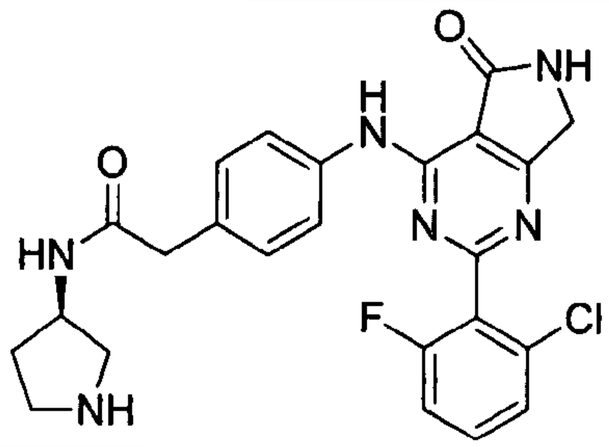
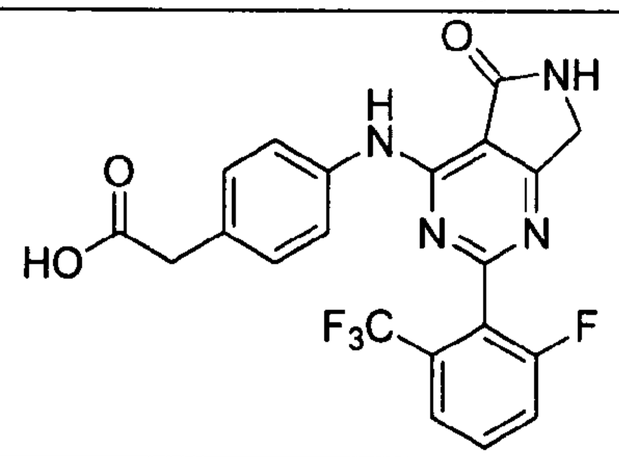
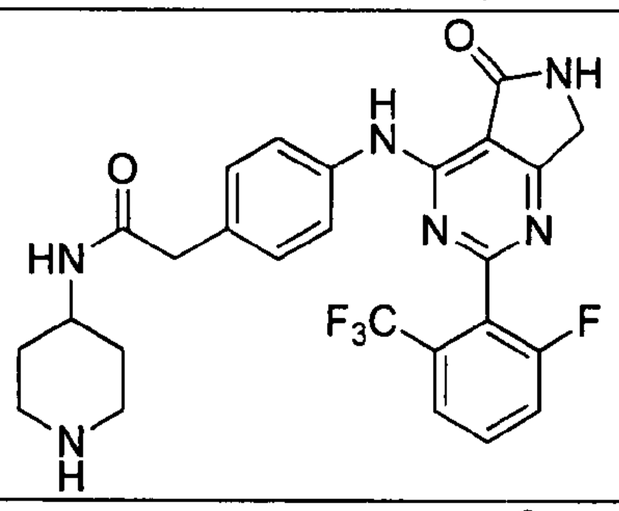
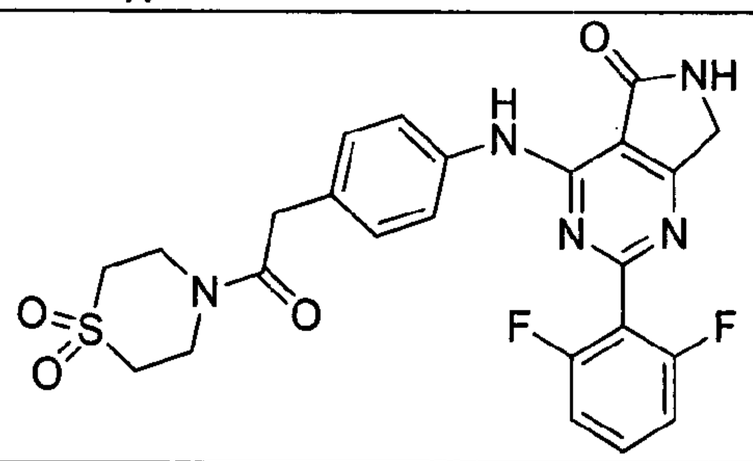
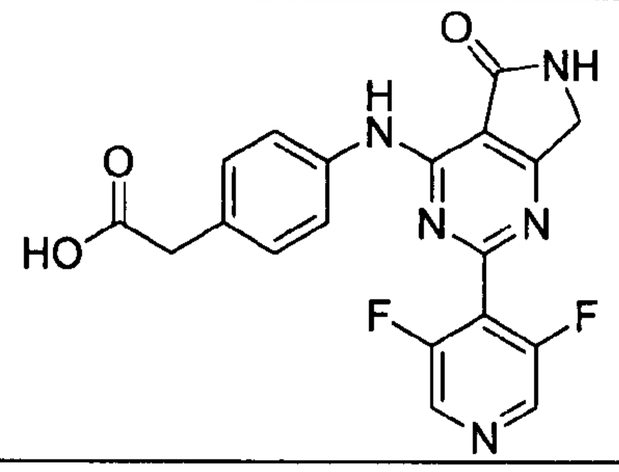
I-49	
I-50	
I-51	
I-52	
I-53	
I-54	

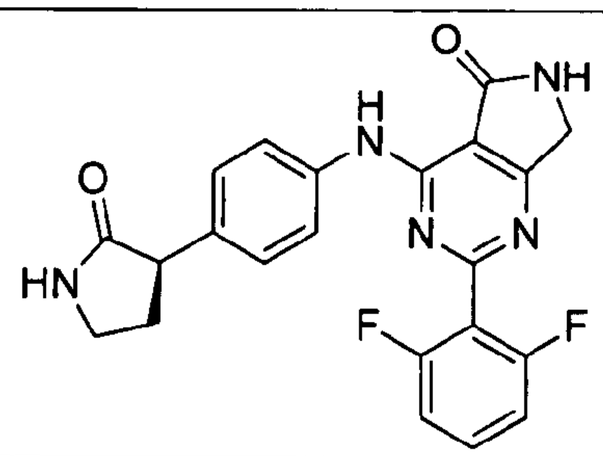
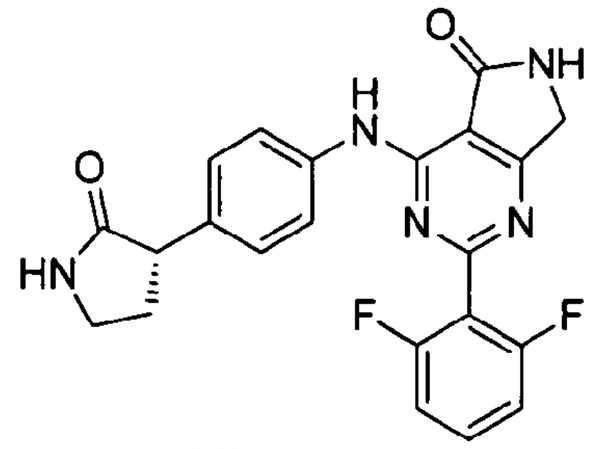
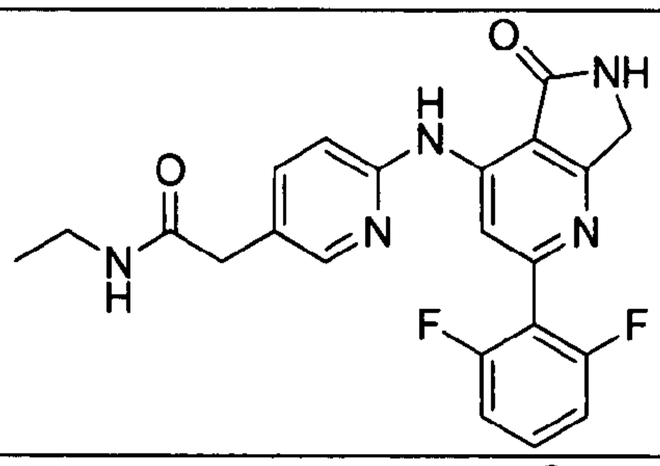
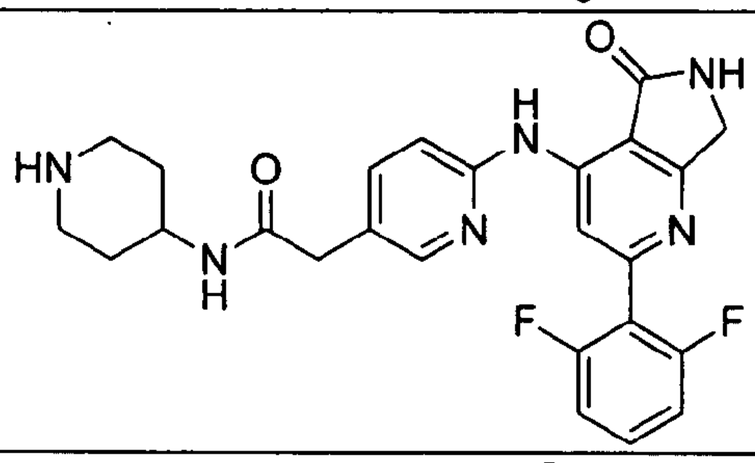
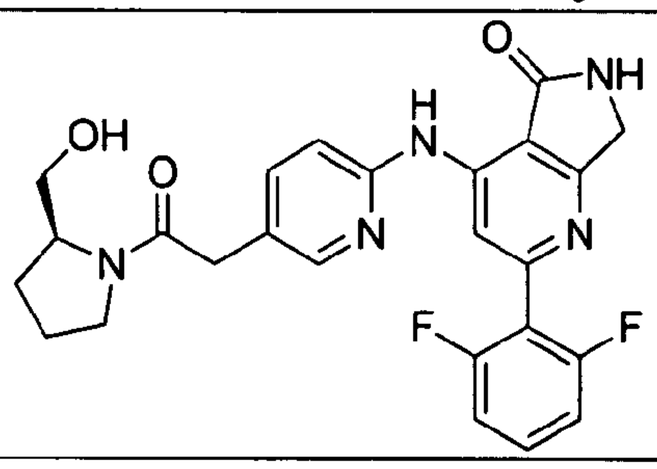
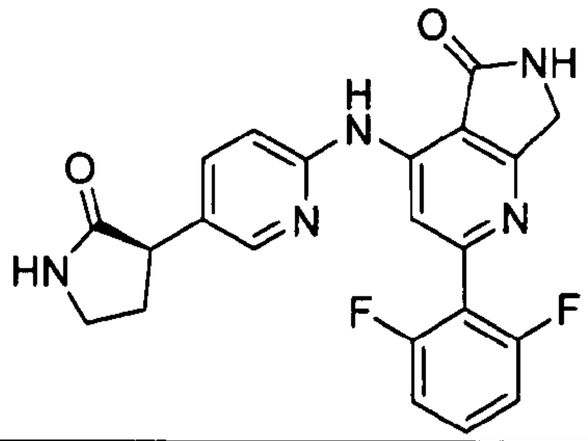
I-55	
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	
I-61	

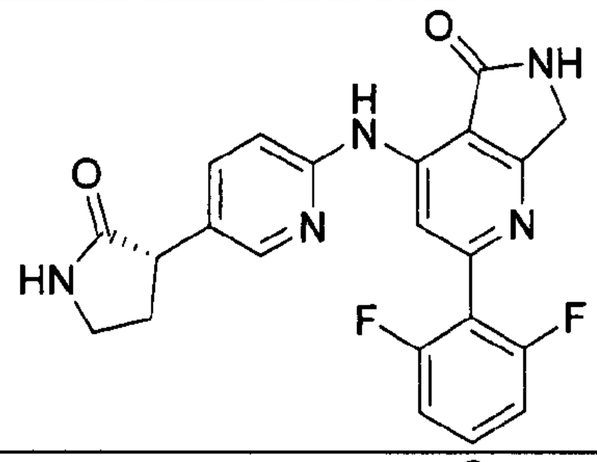
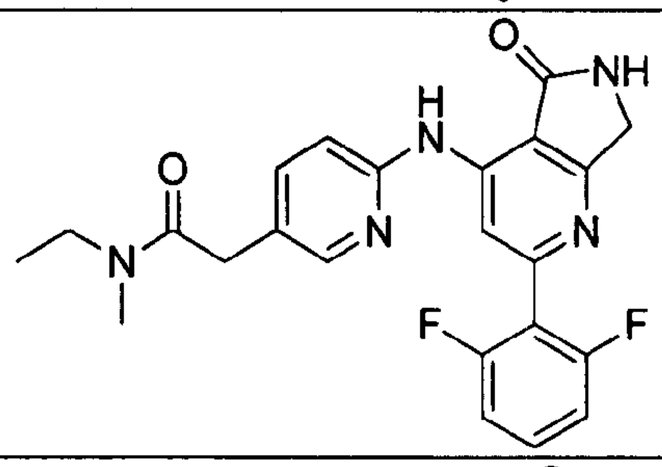
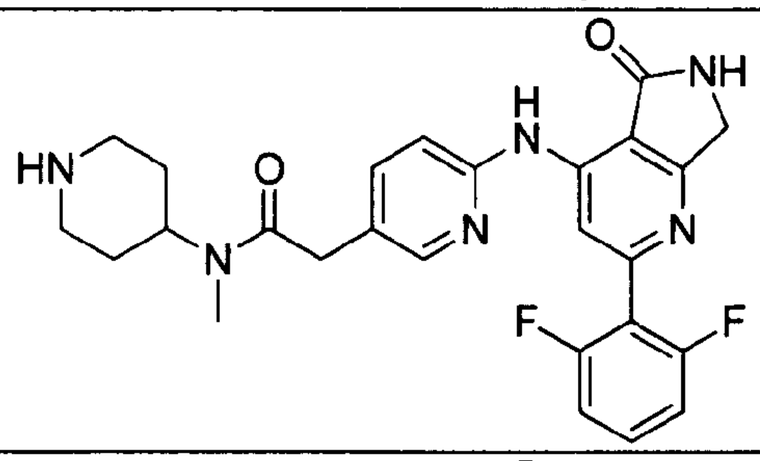
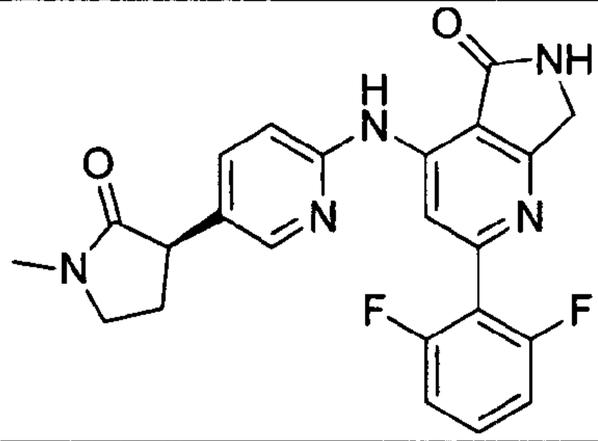
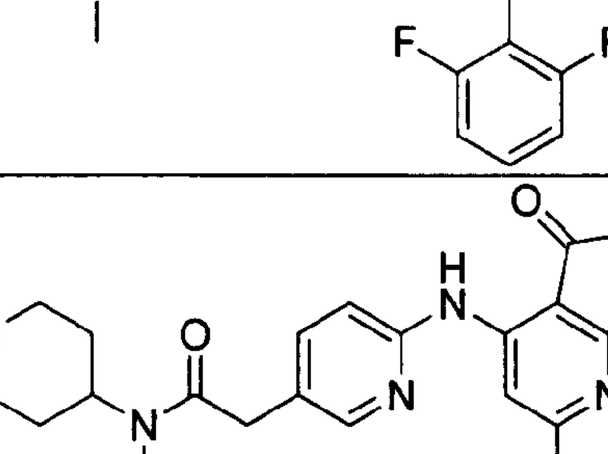
I-62	
I-63	
I-64	
I-65	
I-66	
I-67	

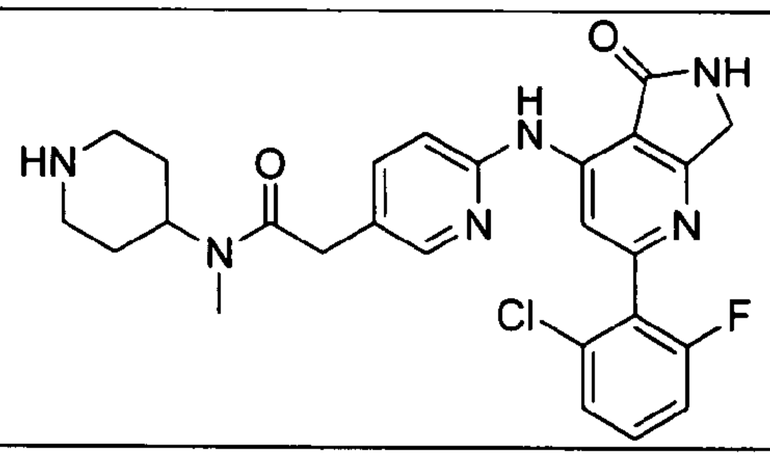
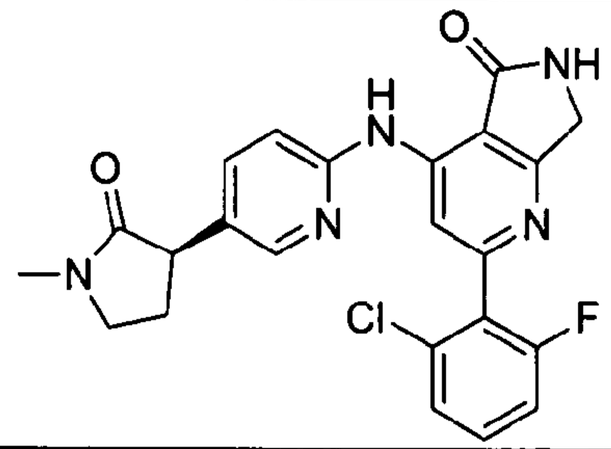
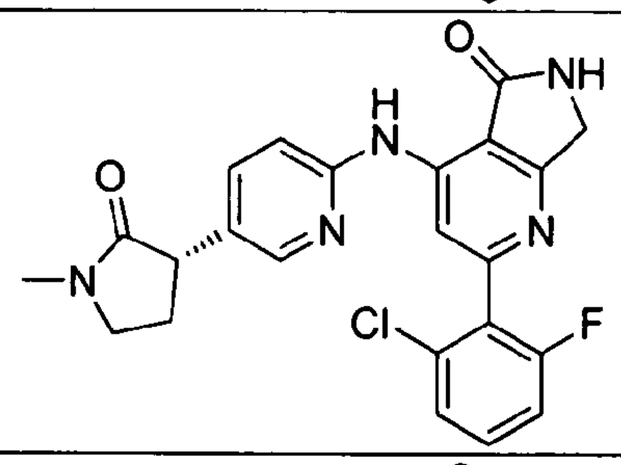
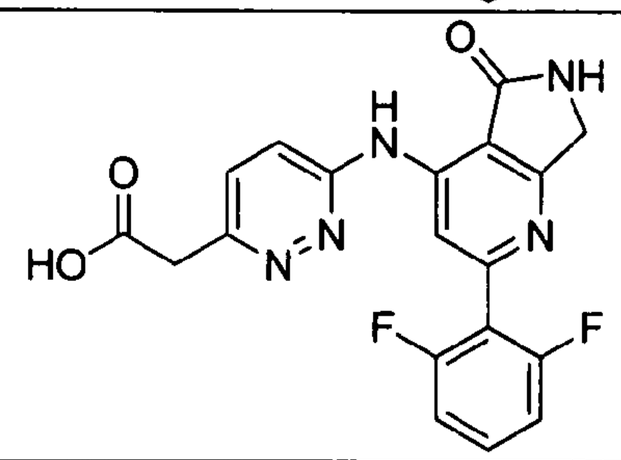
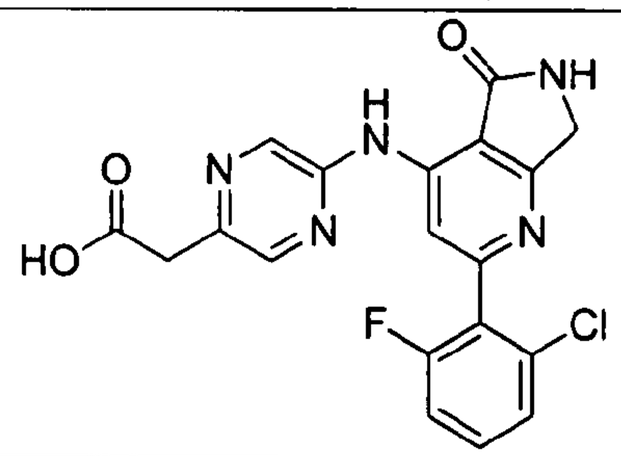
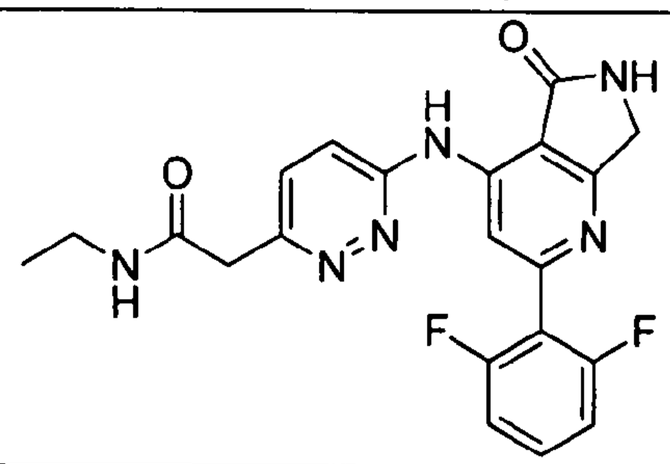
I-68	
I-69	
I-70	
I-71	
I-72	
I-73	

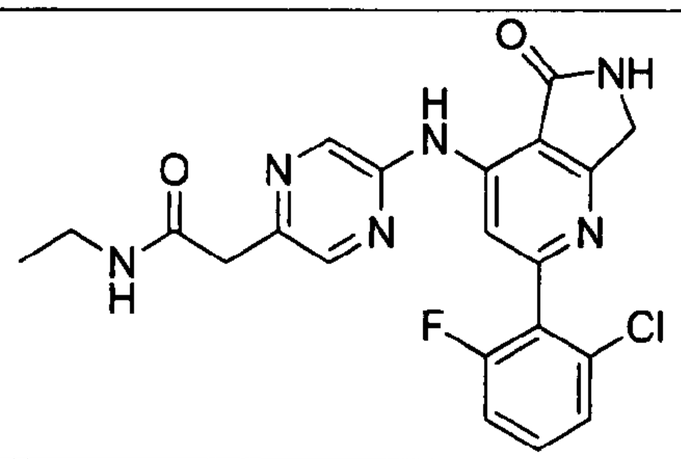
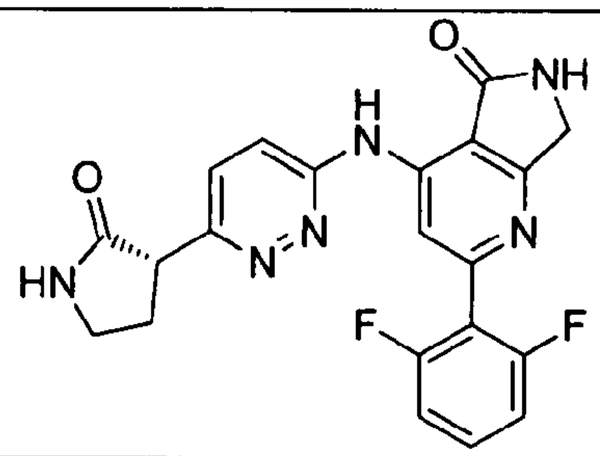
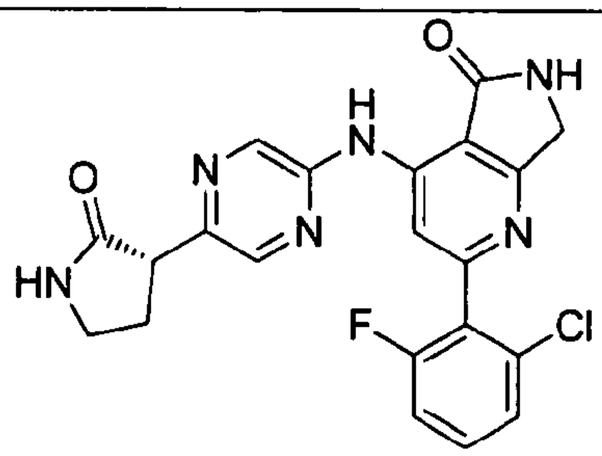
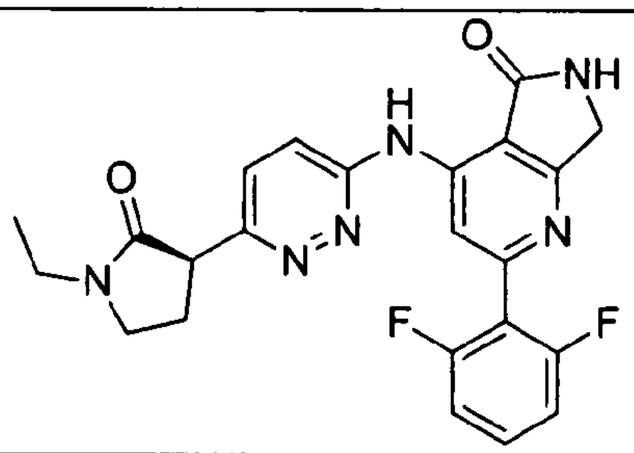
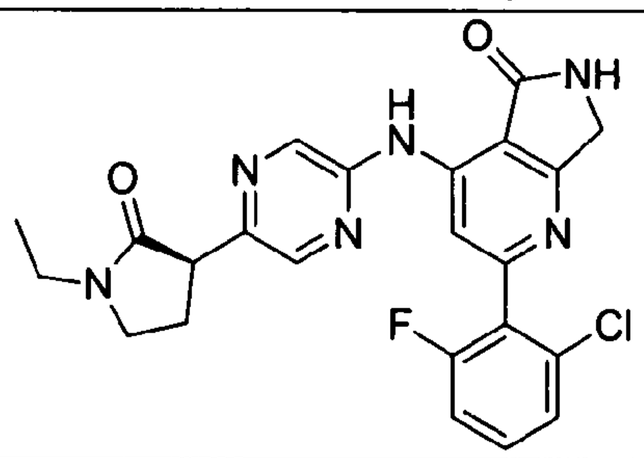
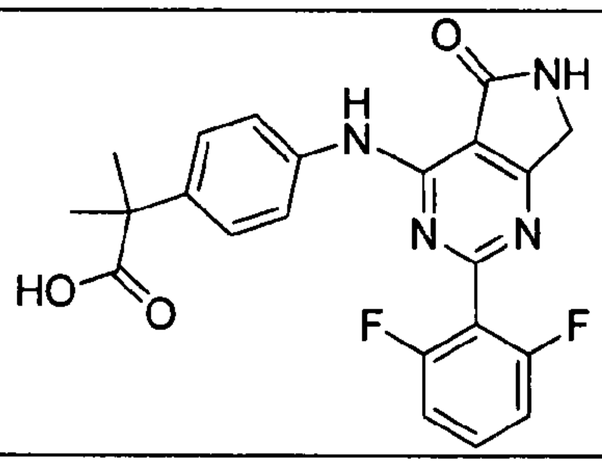
I-74	
I-75	
I-76	
I-77	
I-78	
I-79	

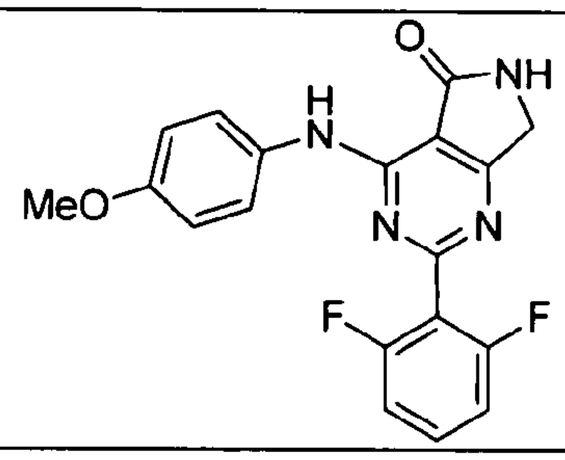
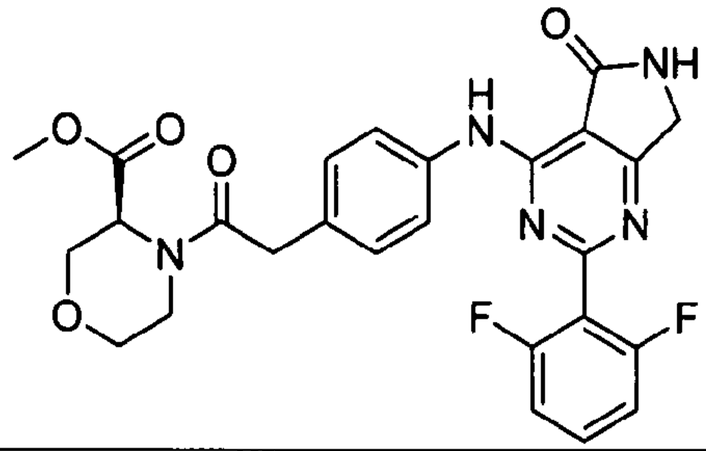
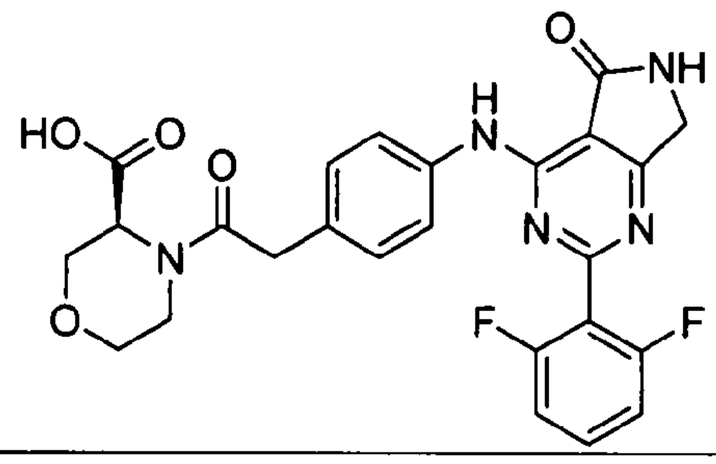
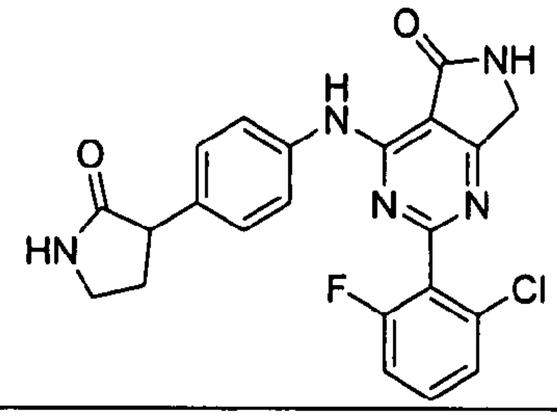
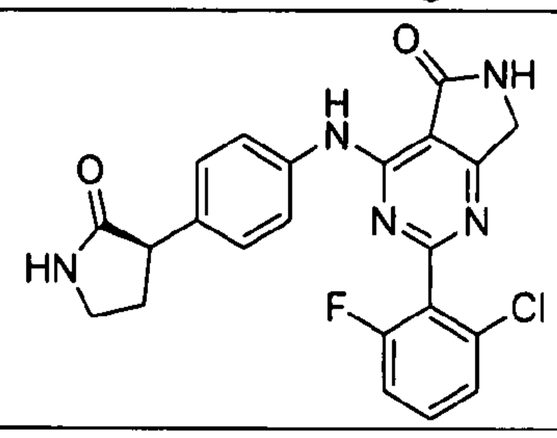
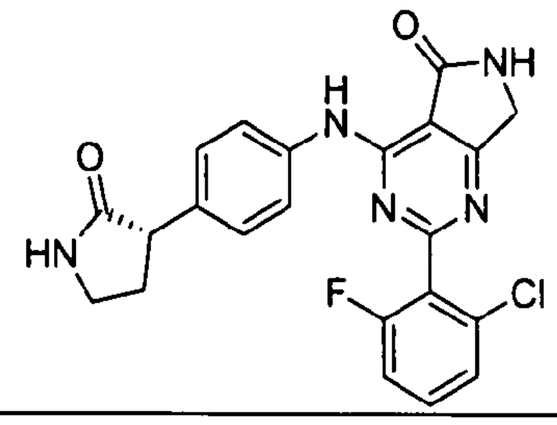
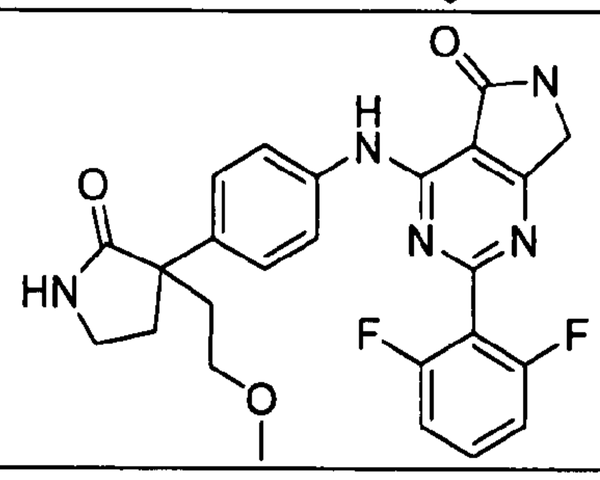
I-80	
I-81	
I-82	
I-83	
I-84	
I-85	

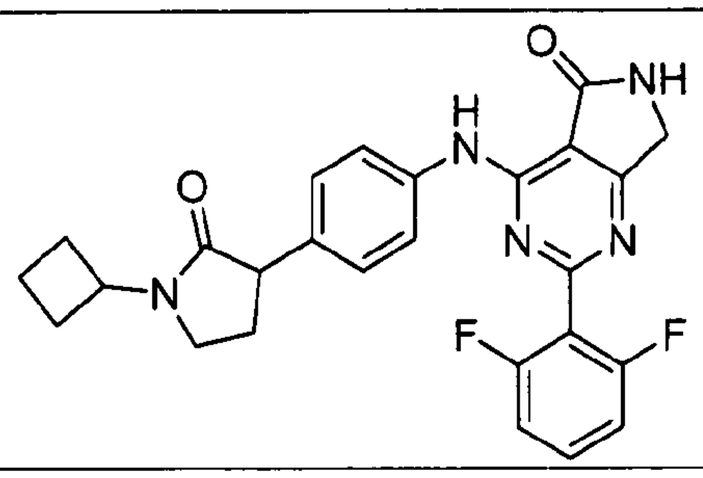
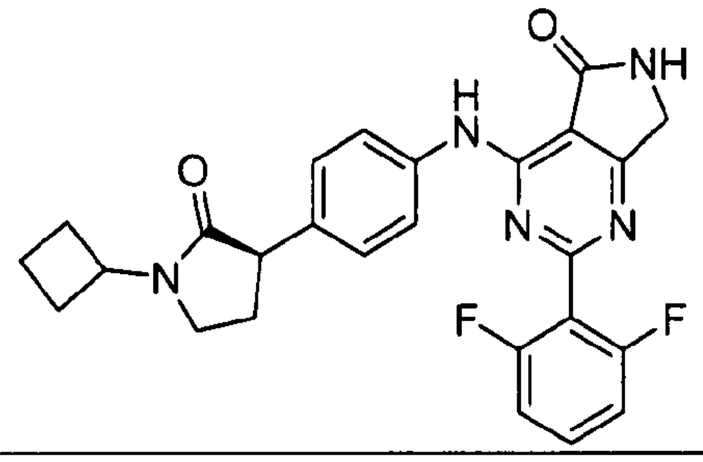
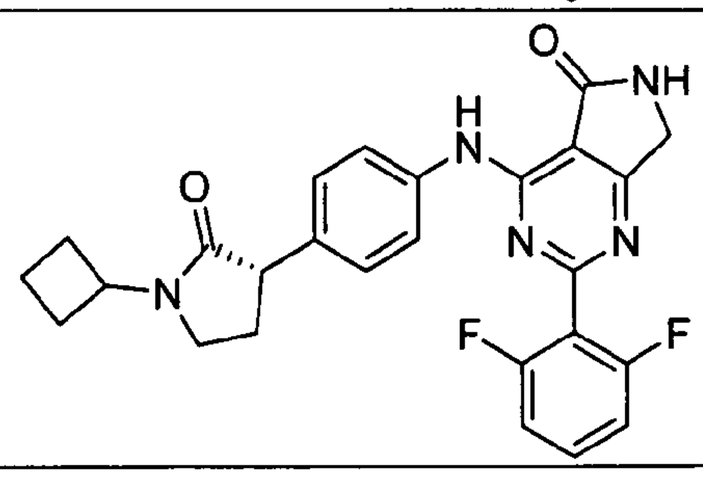
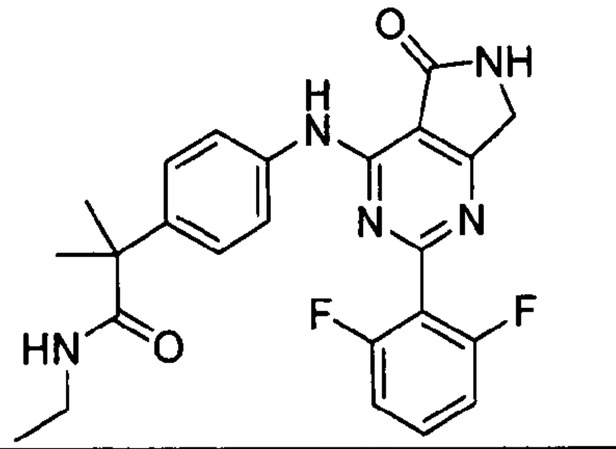
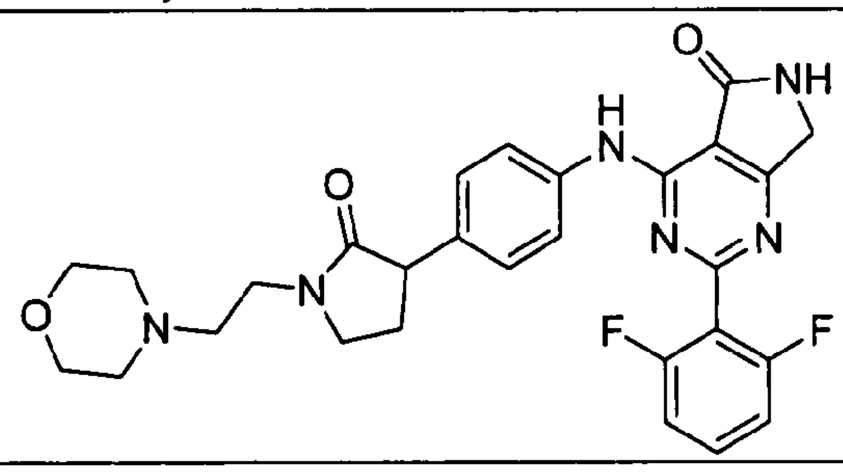
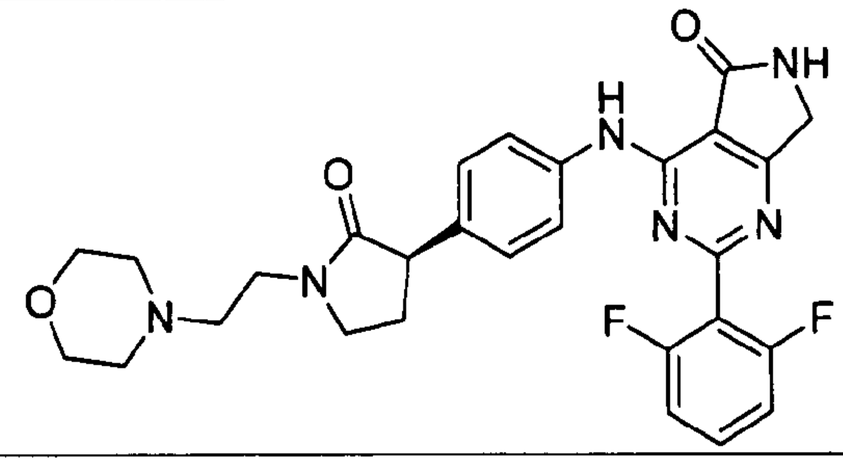
I-86	
I-87	
I-88	
I-89	
I-90	
I-91	

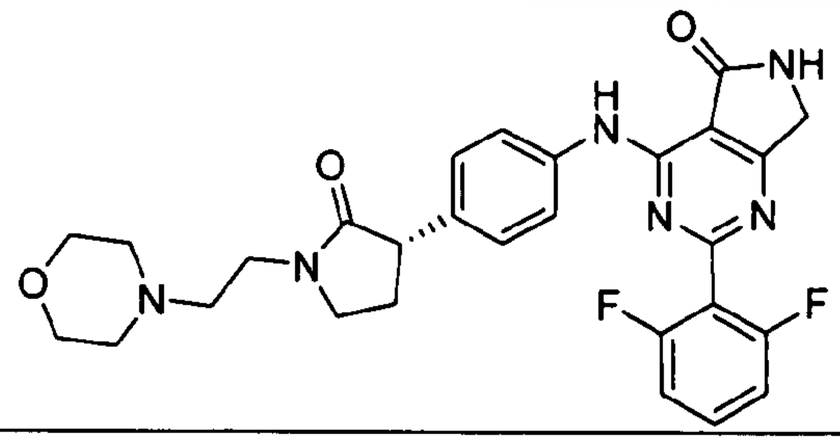
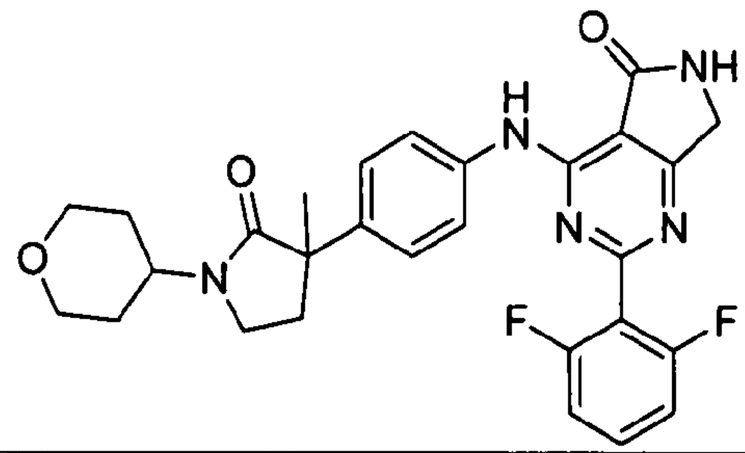
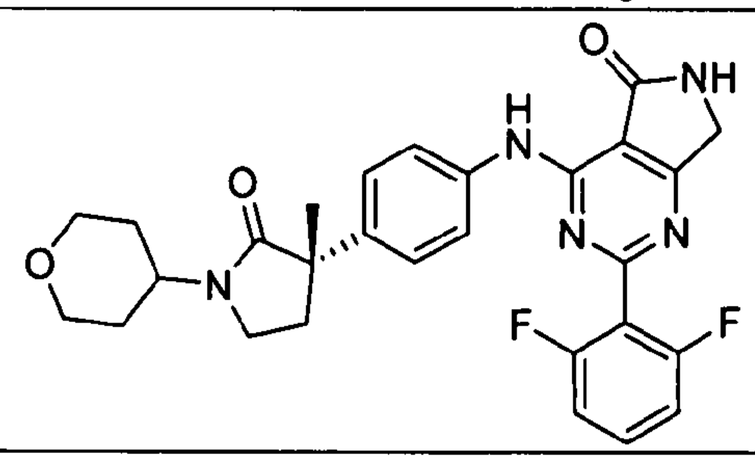
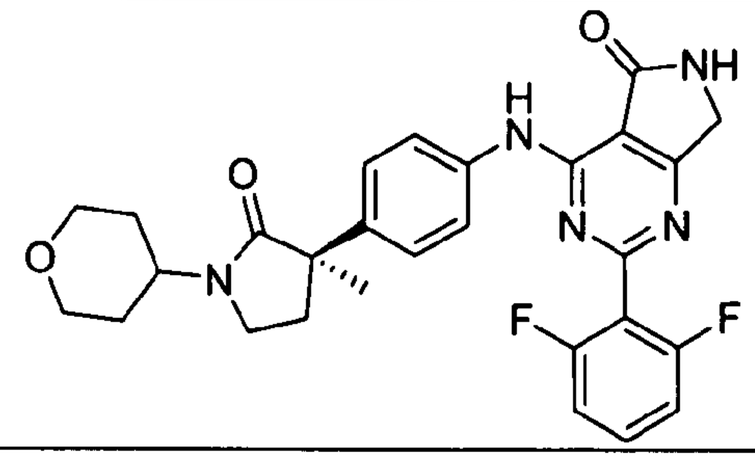
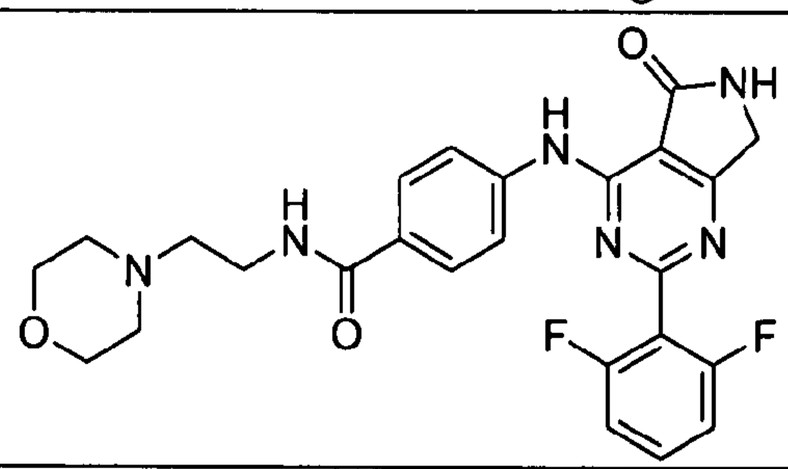
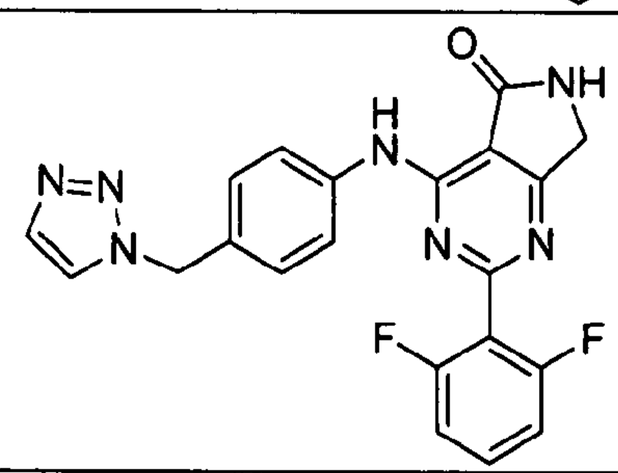
I-92	
I-93	
I-94	
I-95	
I-96	
I-97	

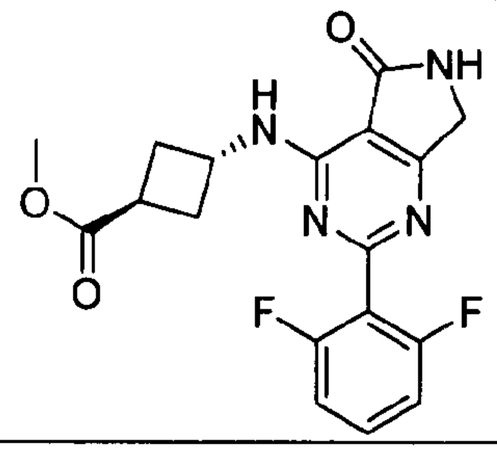
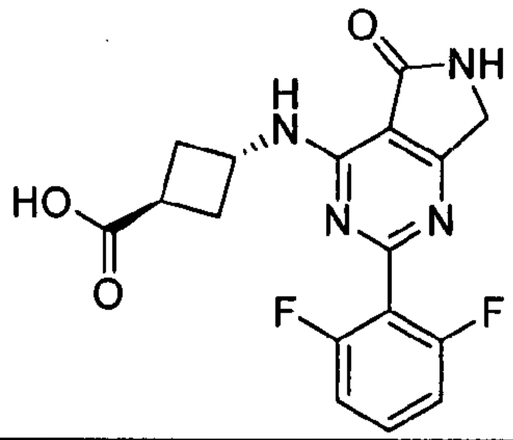
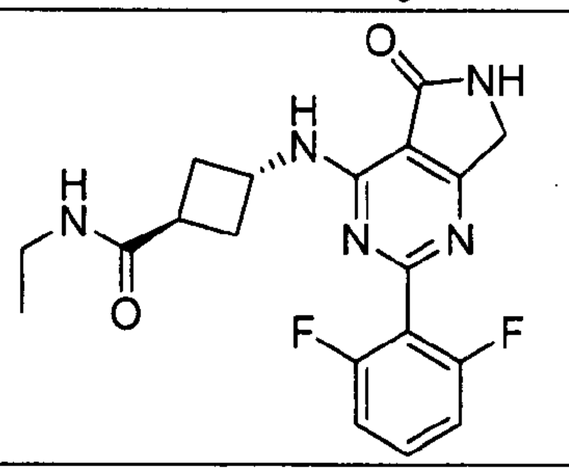
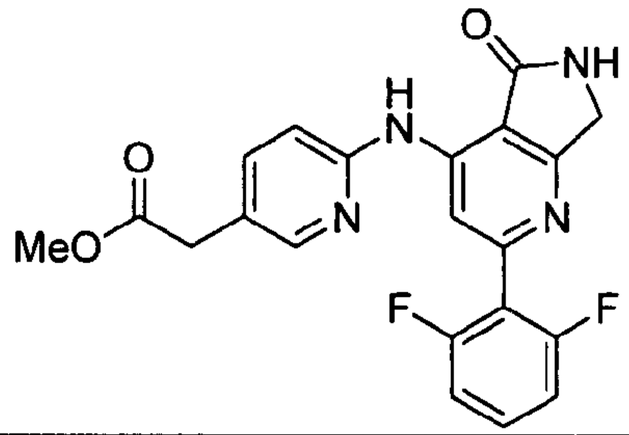
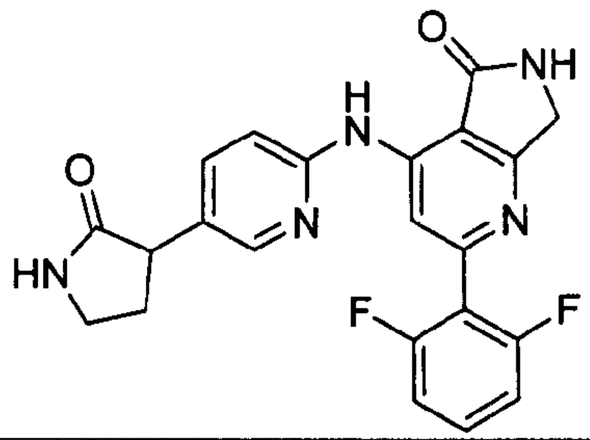
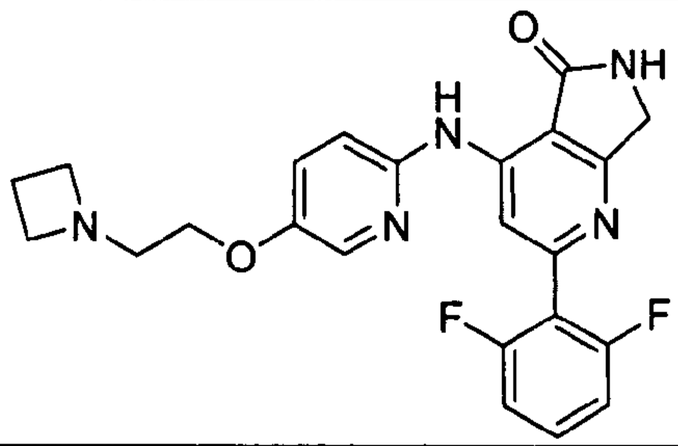
I-98	
I-99	
I-100	
I-101	
I-102	
I-103	

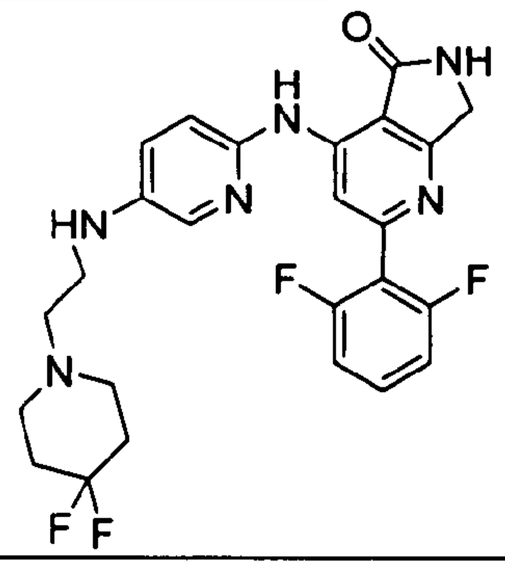
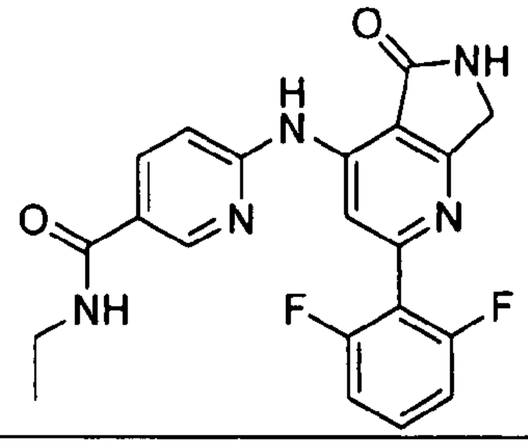
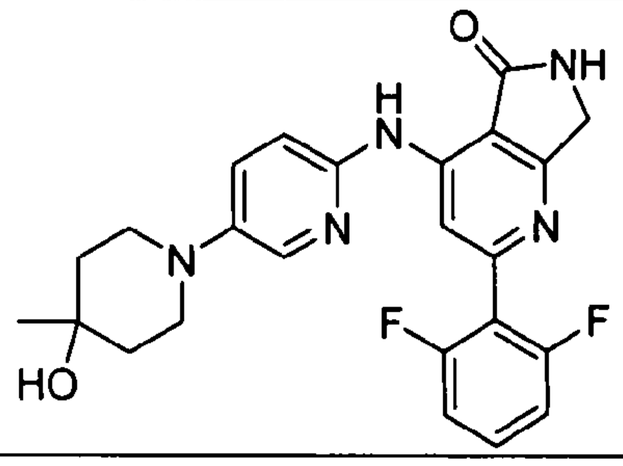
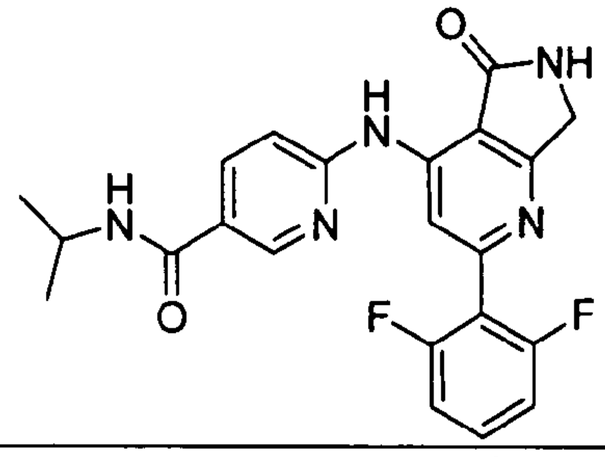
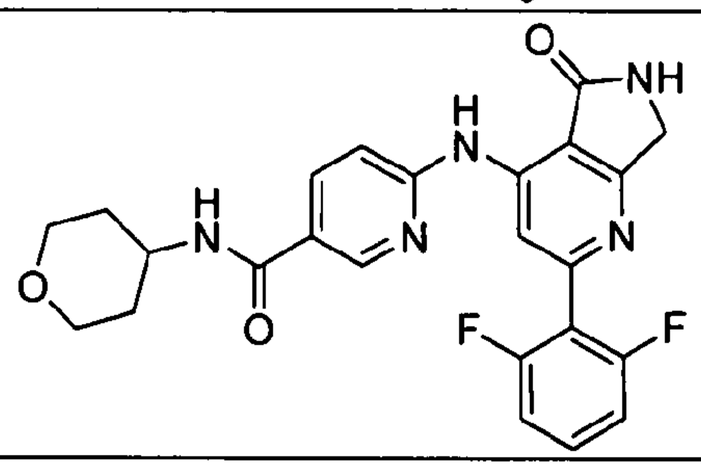
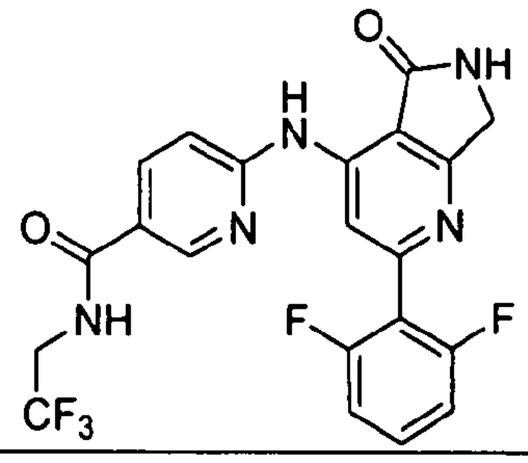
I-104	
I-105	
I-106	
I-107	
I-108	
I-109	

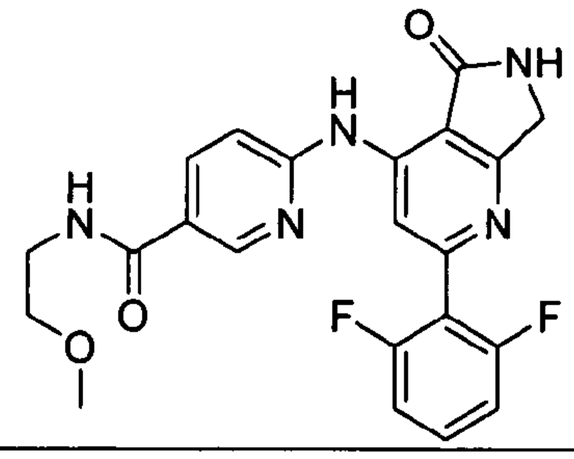
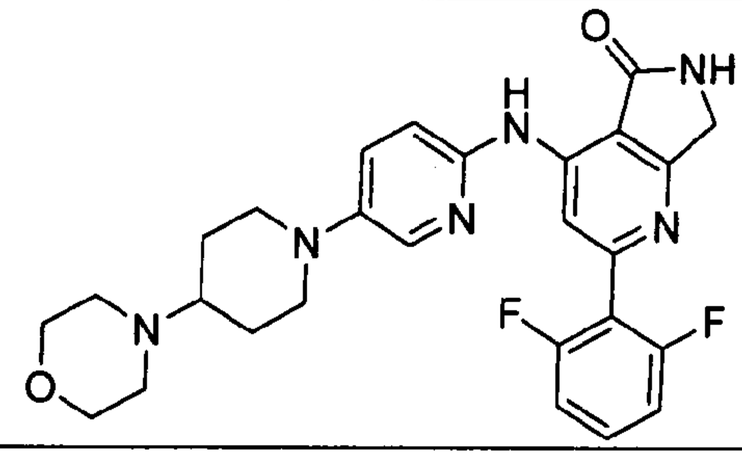
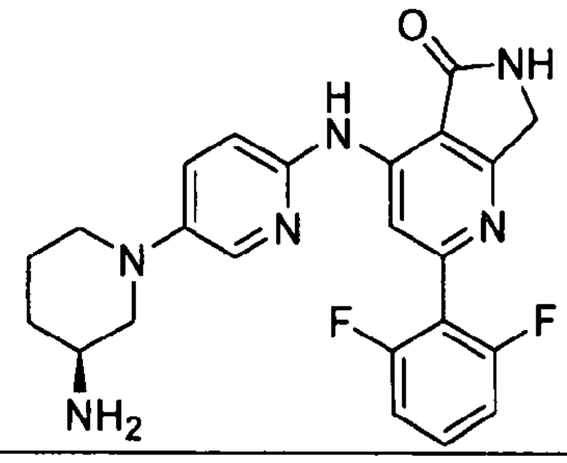
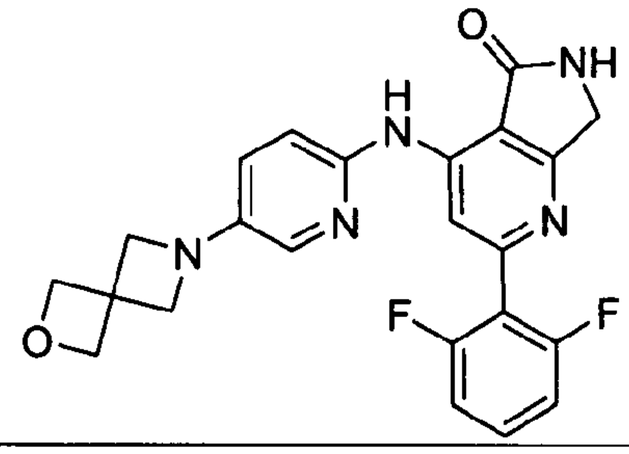
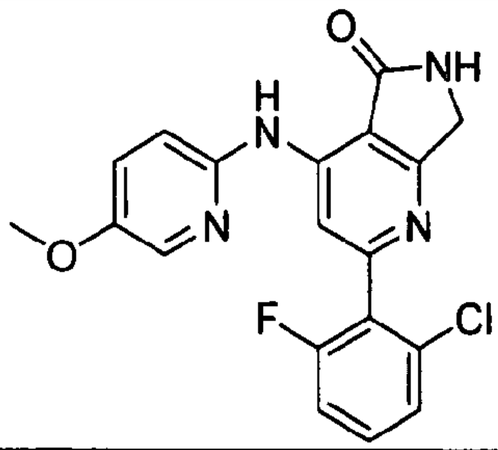
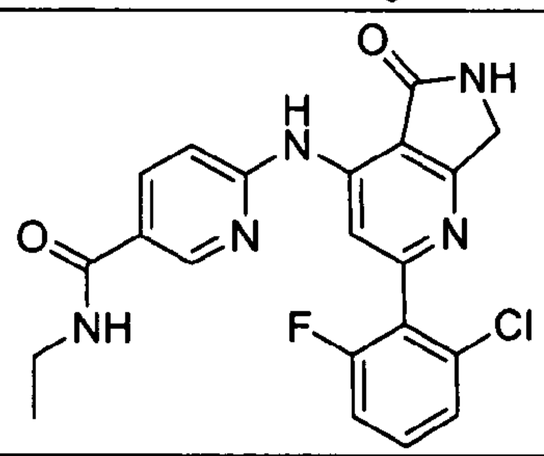
I-110	
I-111	
I-112	
I-113	
I-114	
I-115	
I-116	

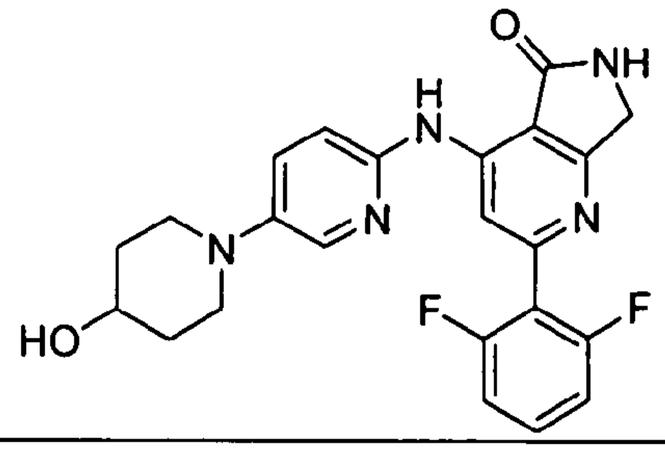
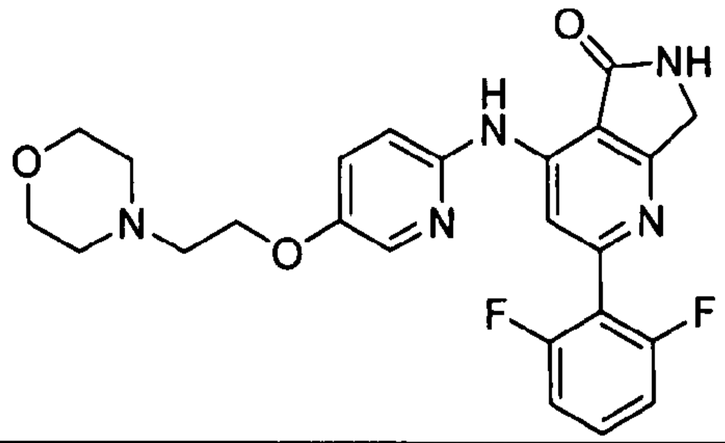
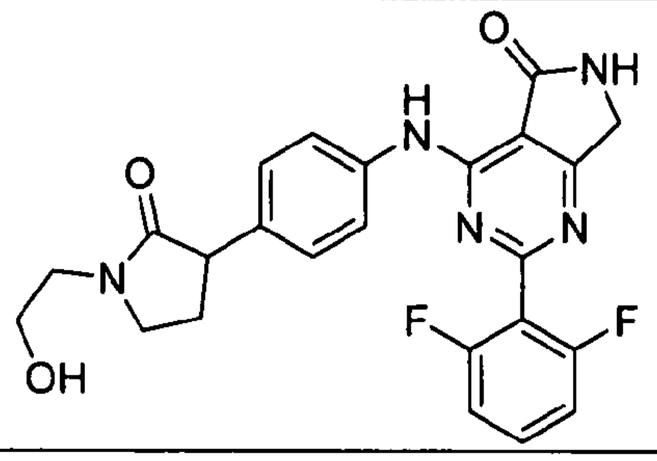
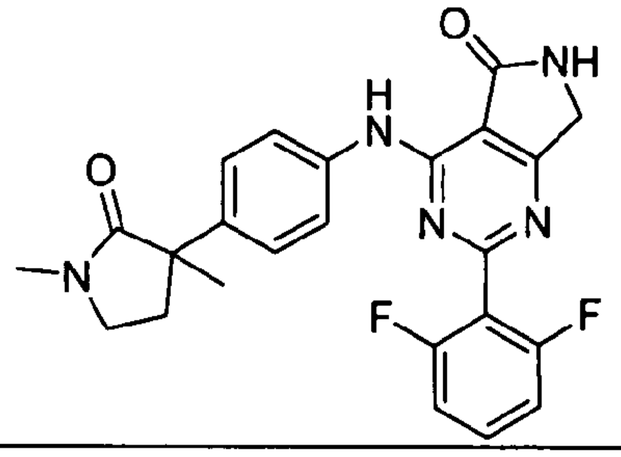
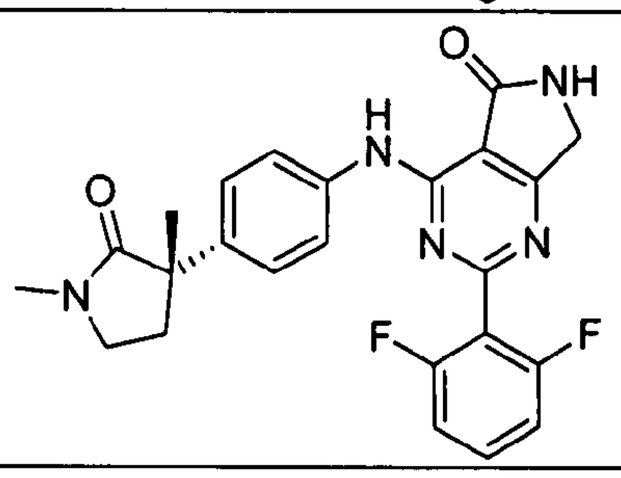
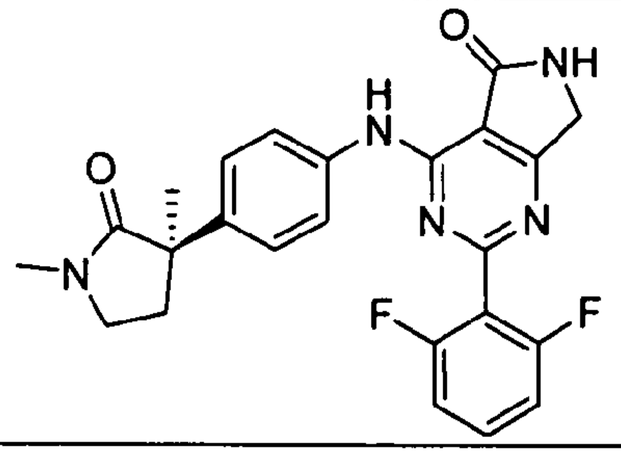
I-117	
I-118	
I-119	
I-120	
I-121	
I-122	

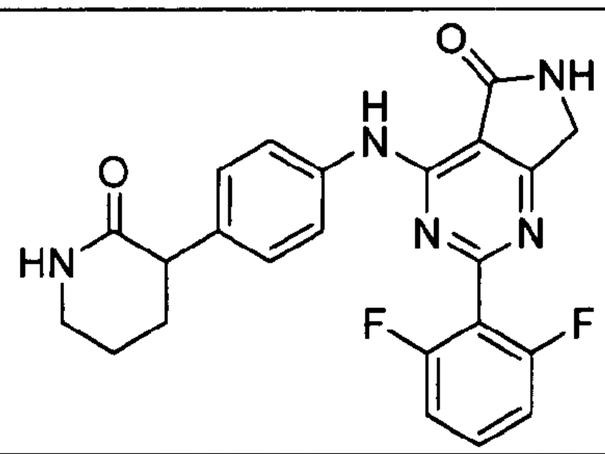
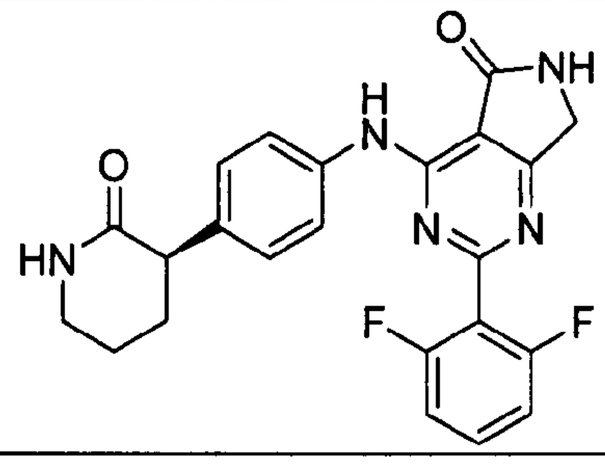
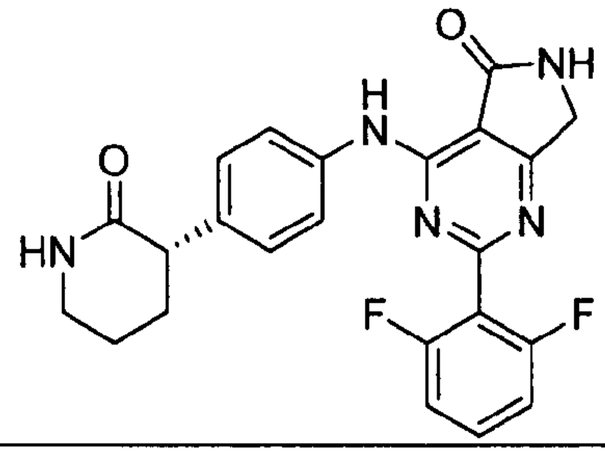
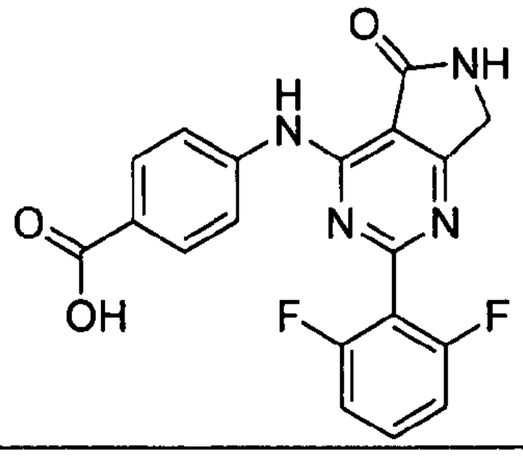
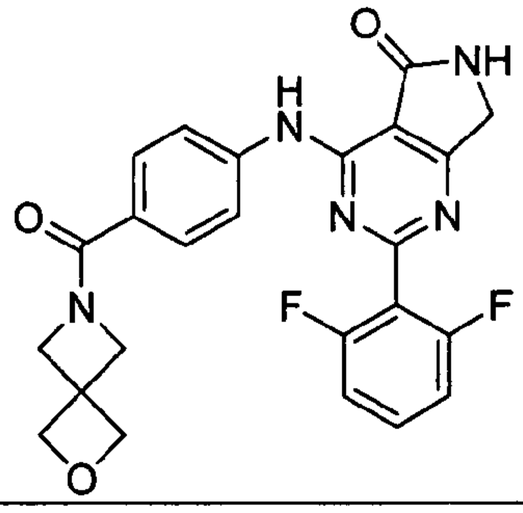
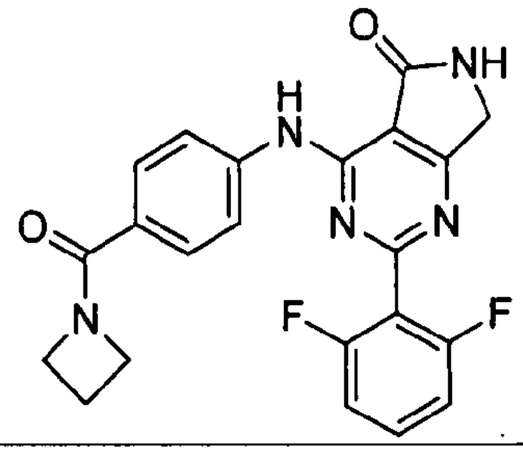
I-123	
I-124	
I-125	
I-126	
I-127	
I-128	

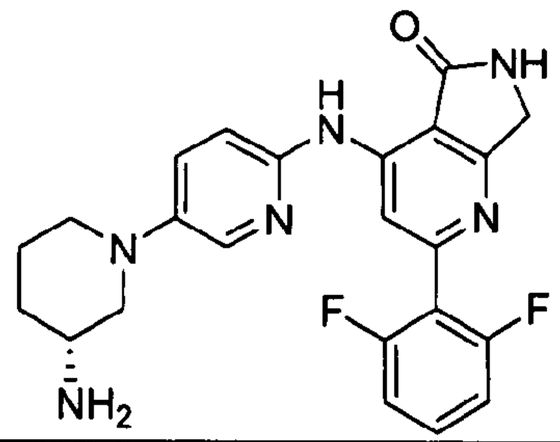
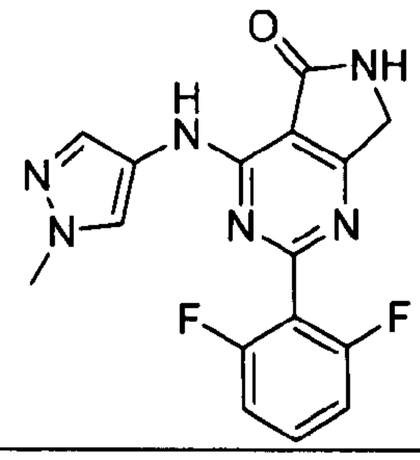
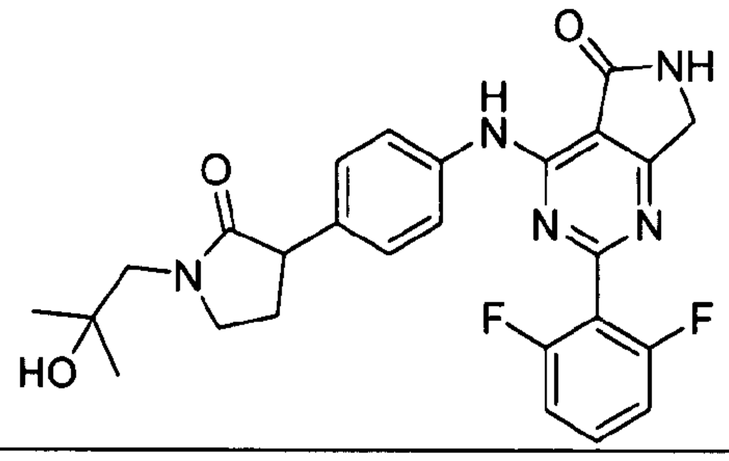
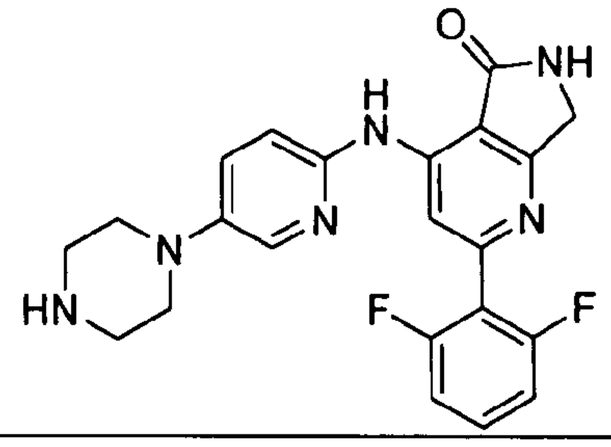
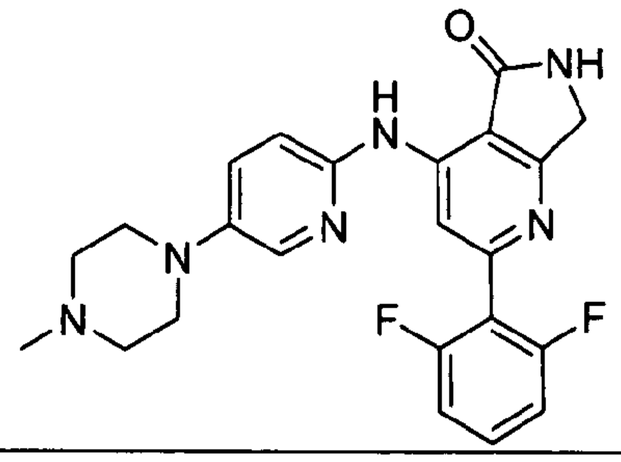
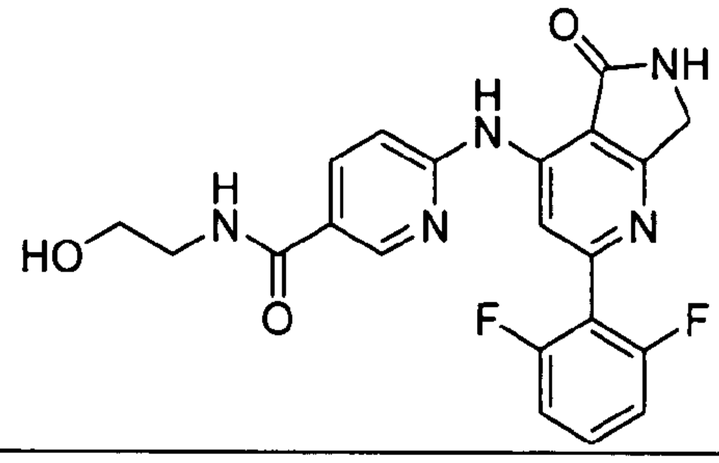
I-129	
I-130	
I-131	
I-132	
I-133	
I-134	

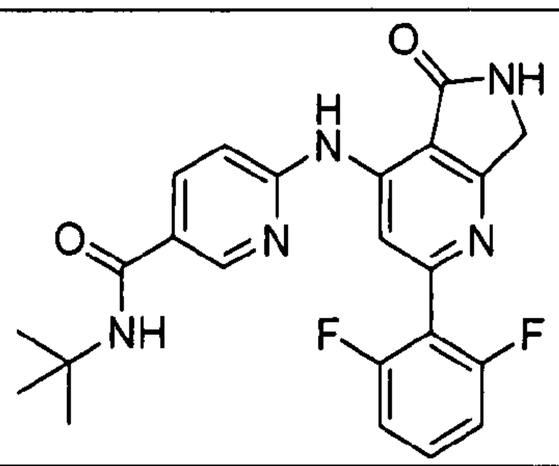
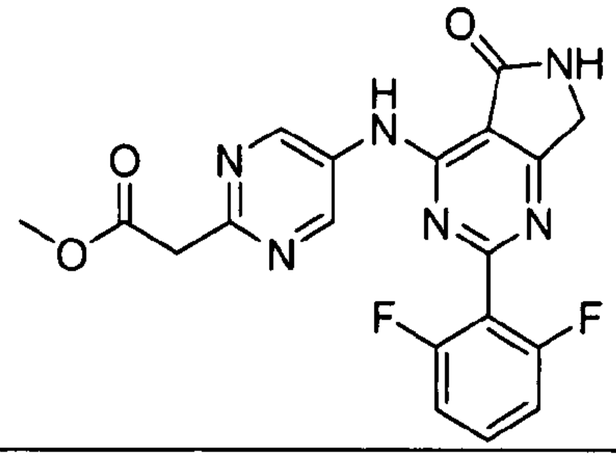
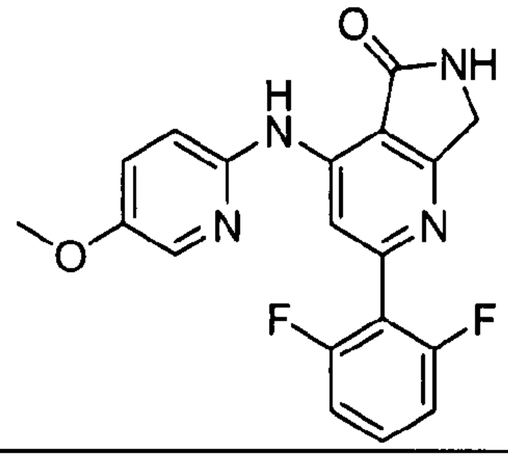
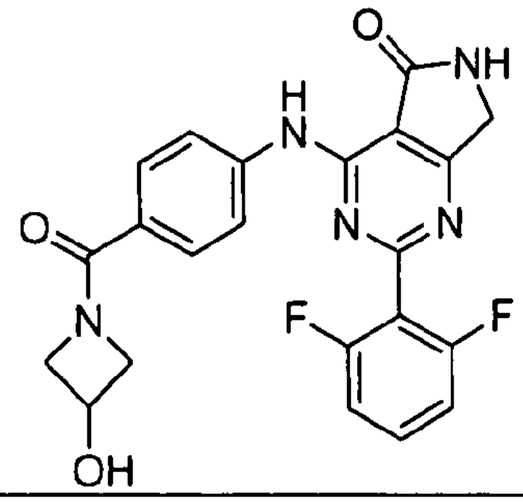
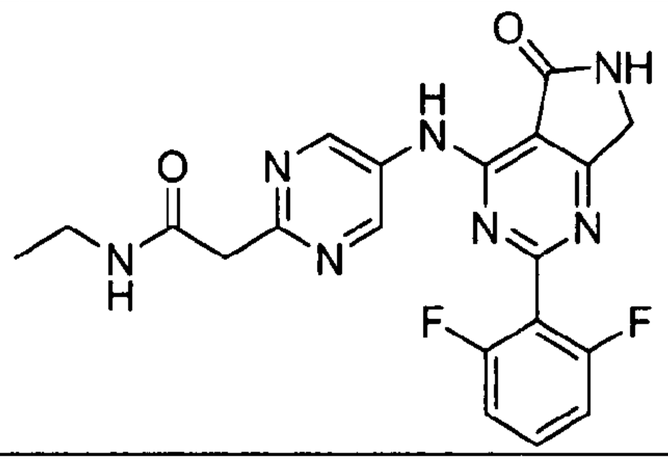
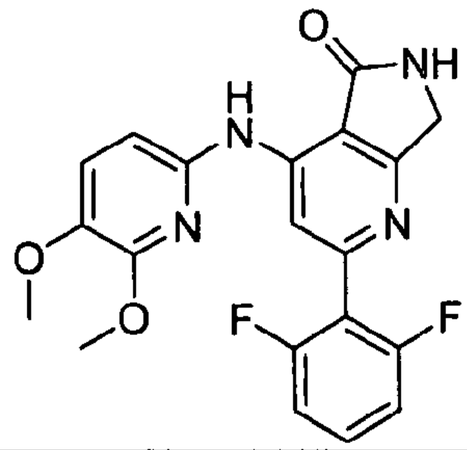
I-135	
I-136	
I-137	
I-138	
I-139	
I-140	

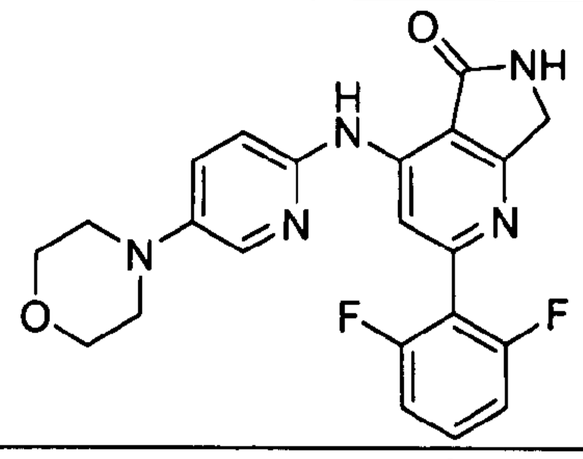
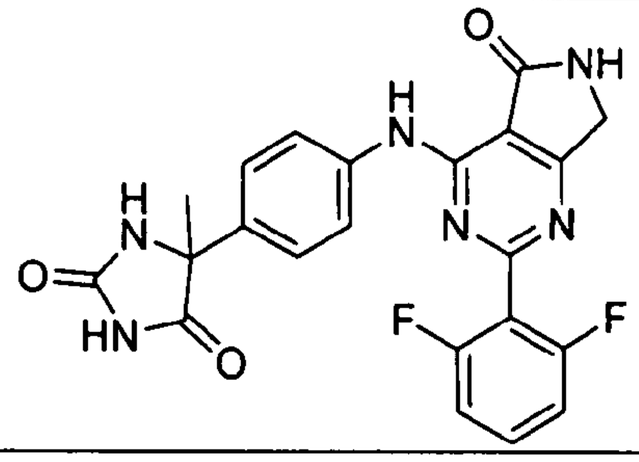
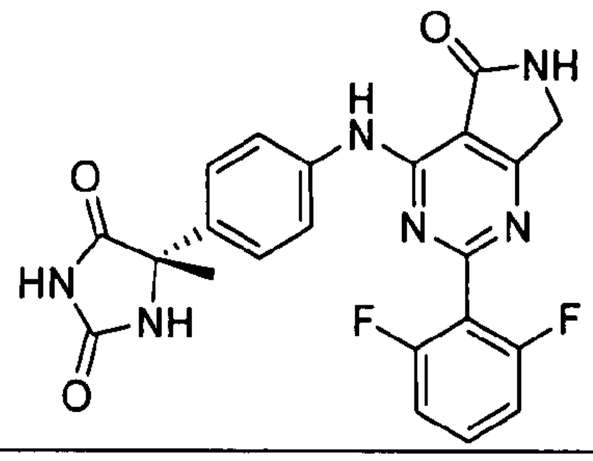
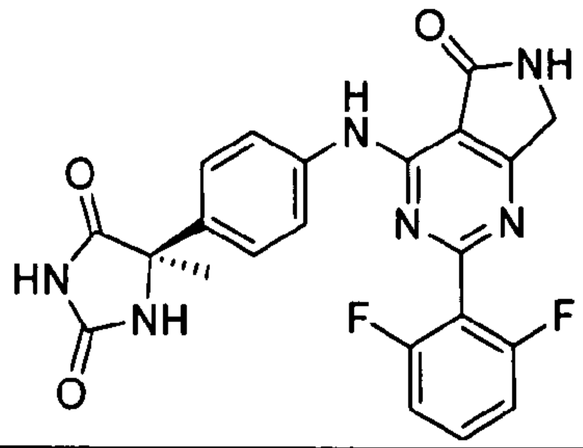
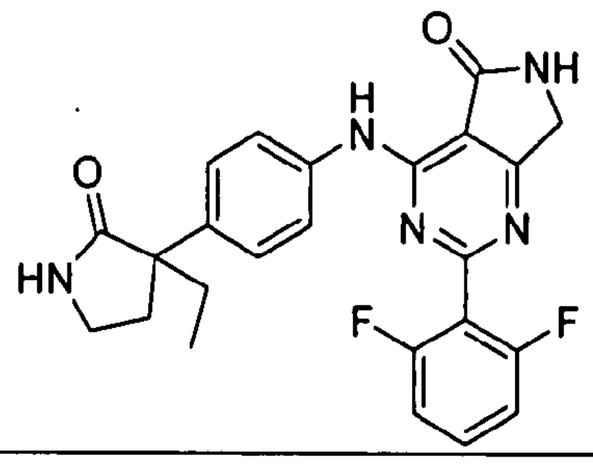
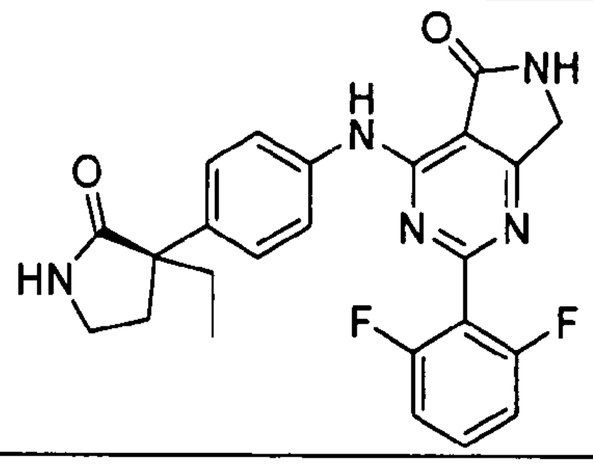
I-141	
I-142	
I-143	
I-144	
I-145	
I-146	

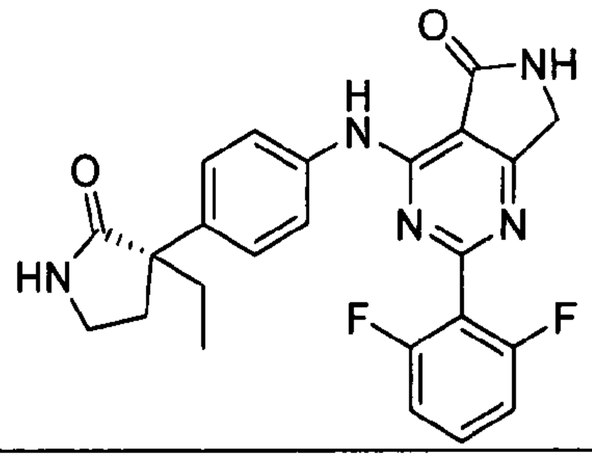
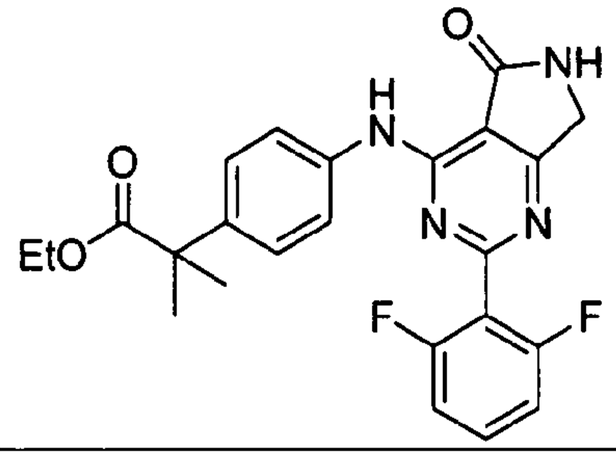
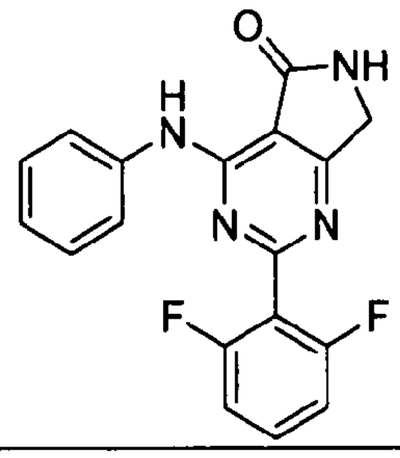
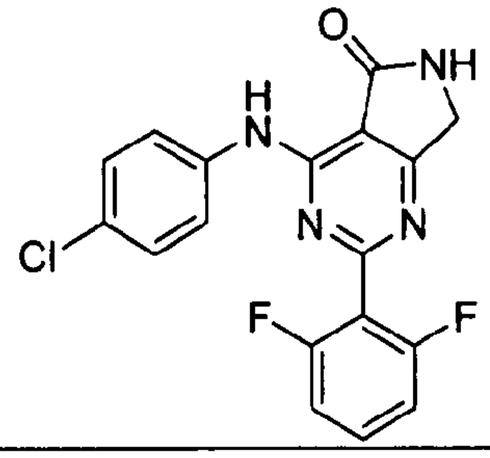
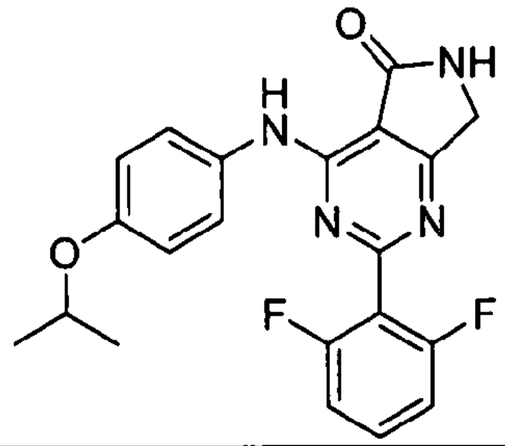
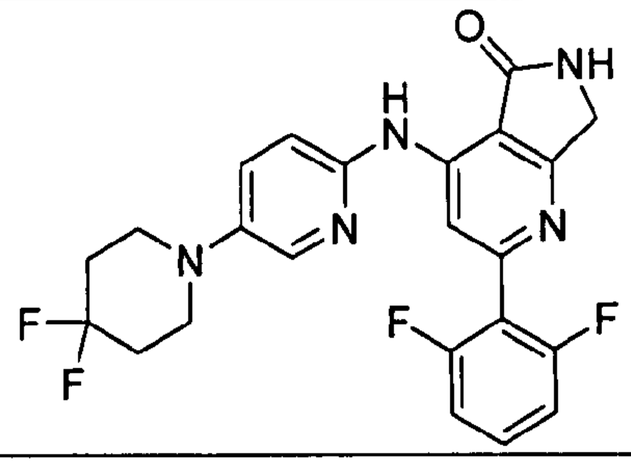
I-147	
I-148	
I-149	
I-150	
I-151	
I-152	

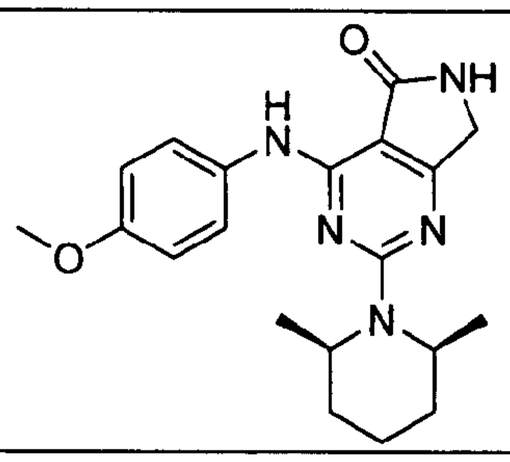
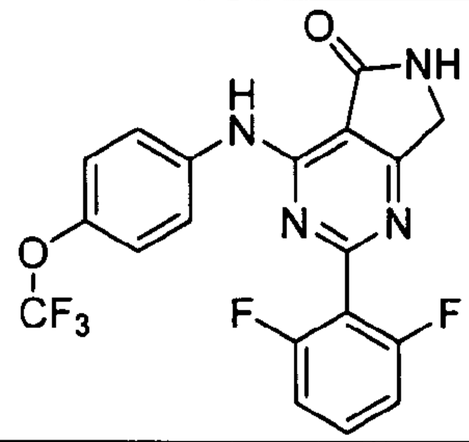
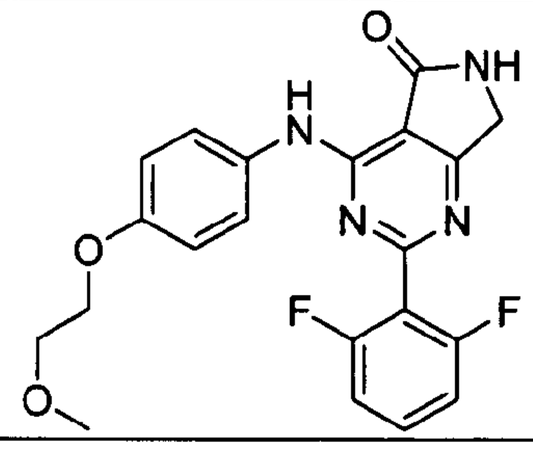
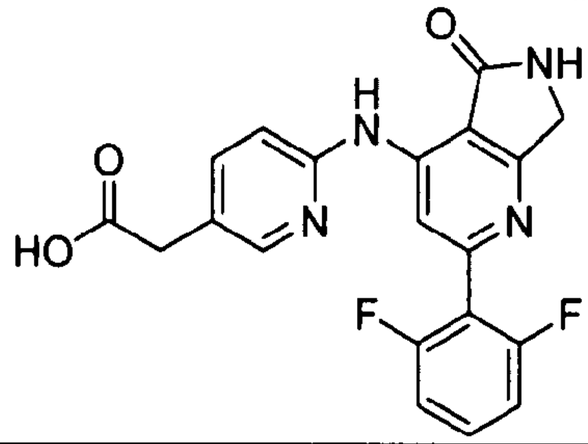
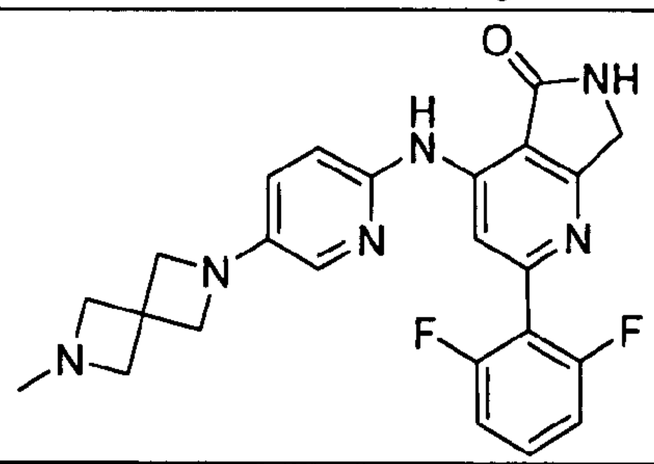
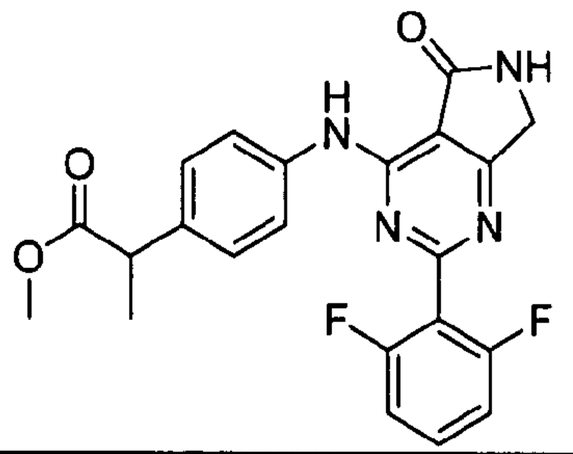
I-153	
I-154	
I-155	
I-156	
I-157	
I-158	

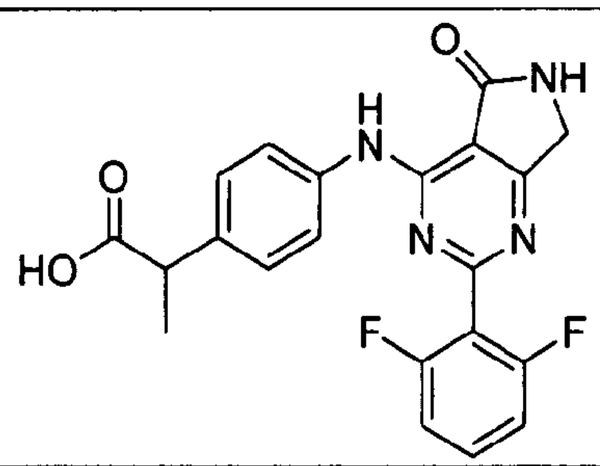
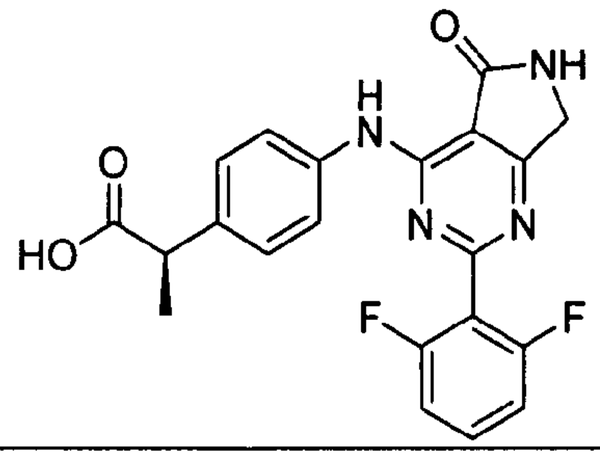
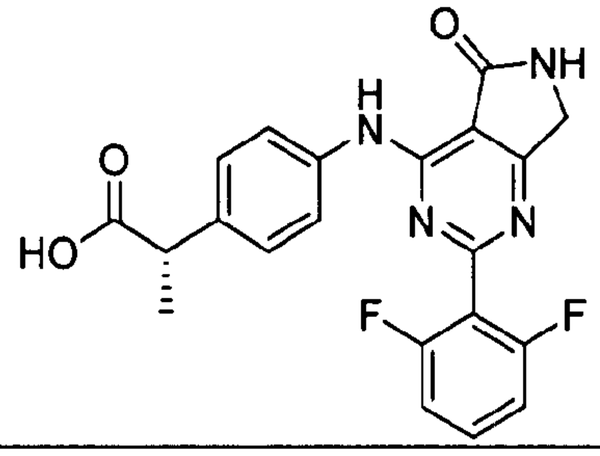
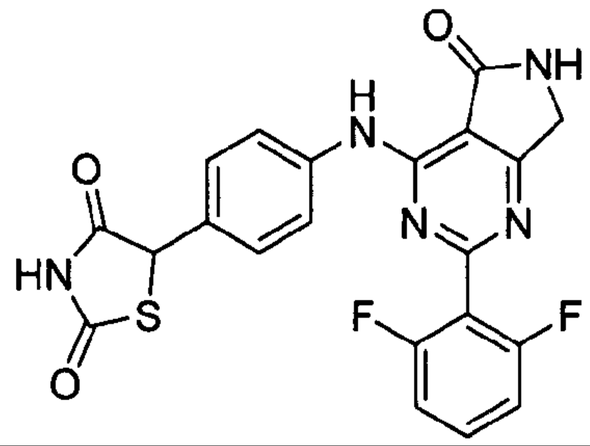
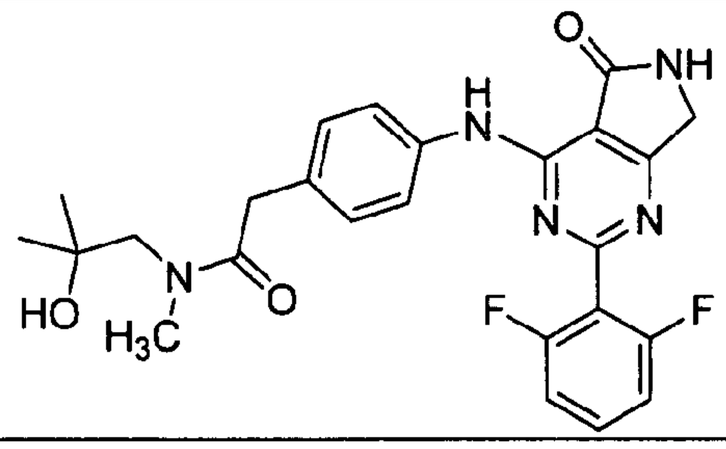
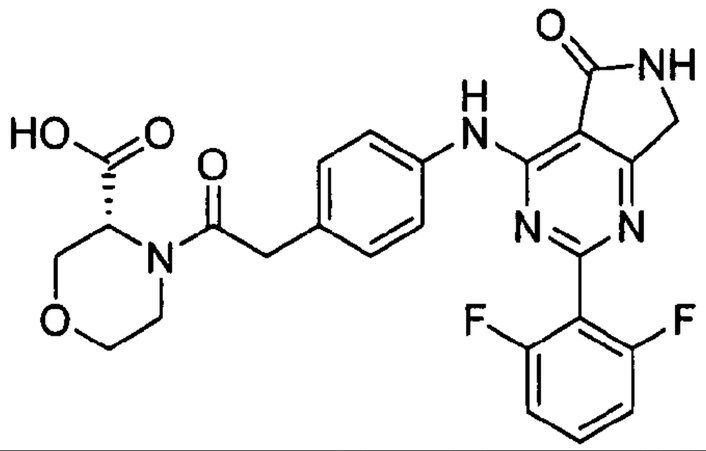
I-159	
I-160	
I-161	
I-162	
I-163	
I-164	

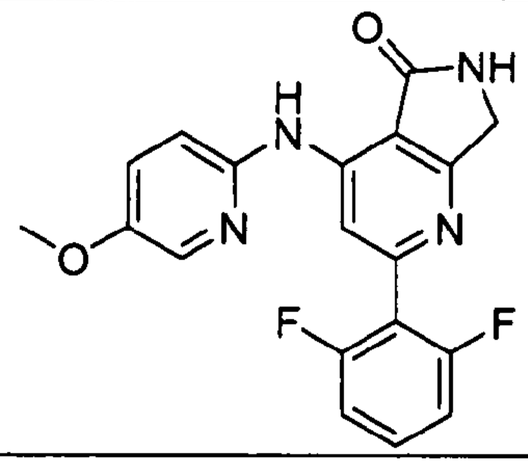
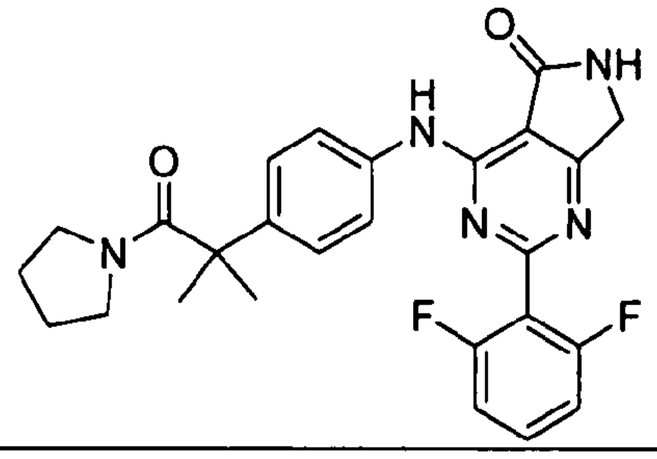
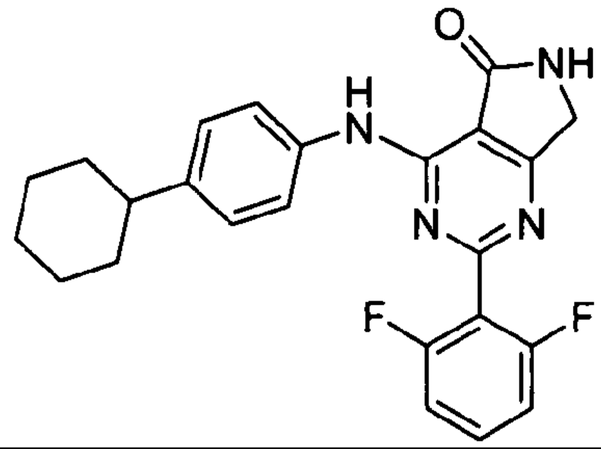
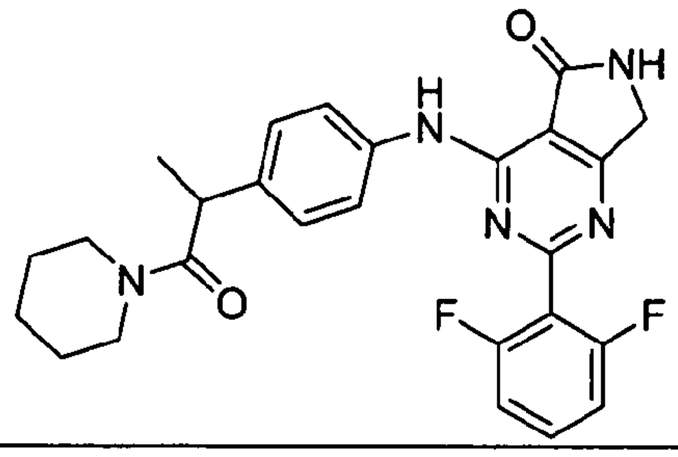
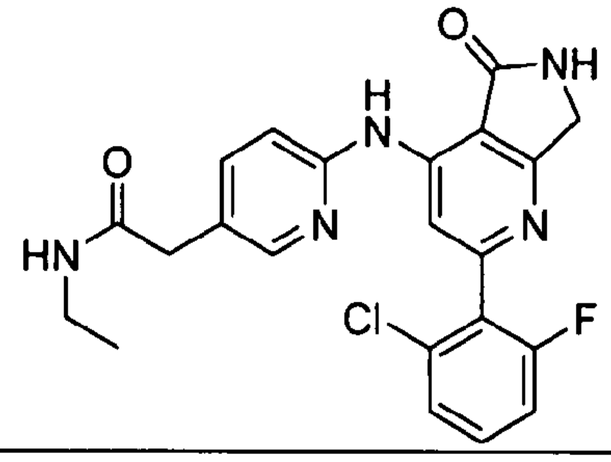
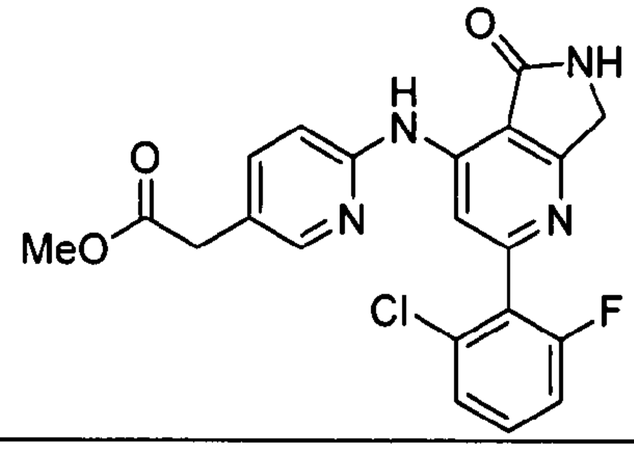
I-165	
I-166	
I-167	
I-168	
I-169	
I-170	

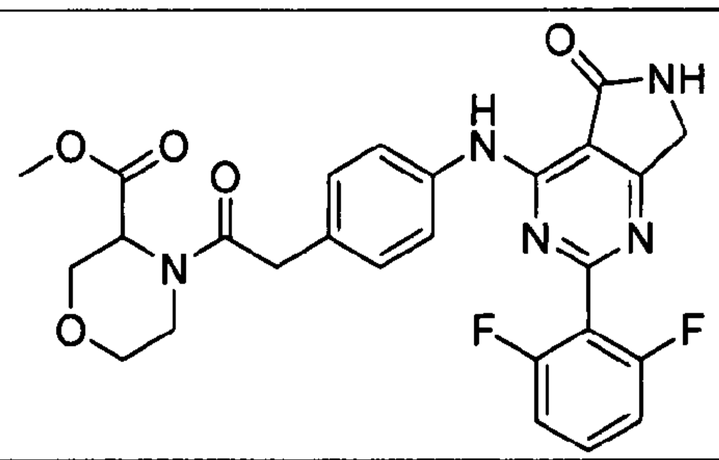
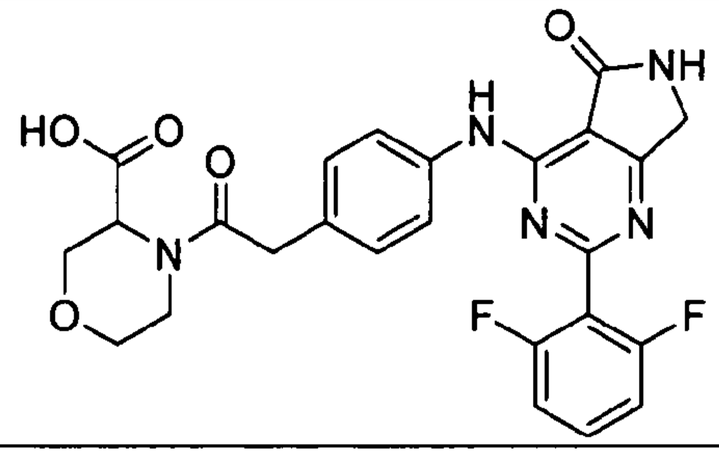
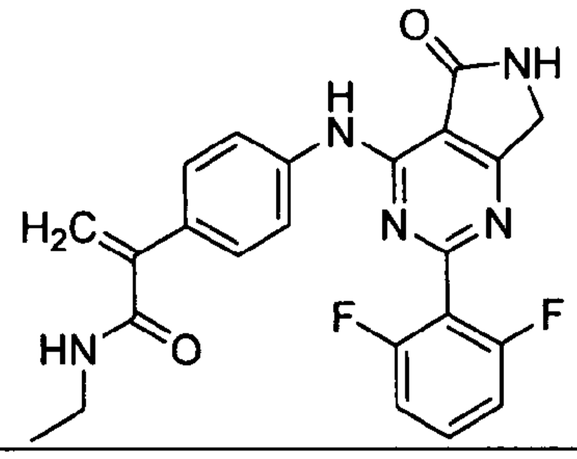
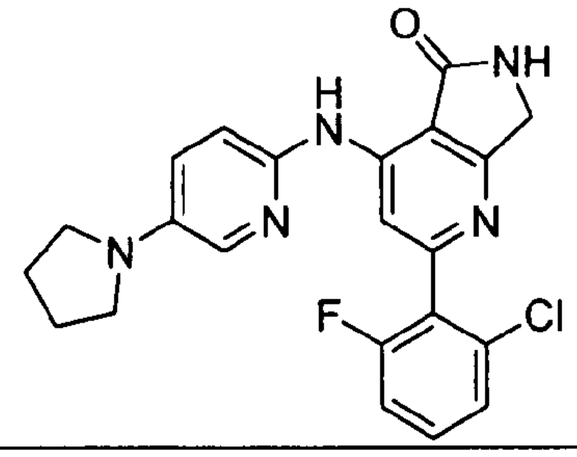
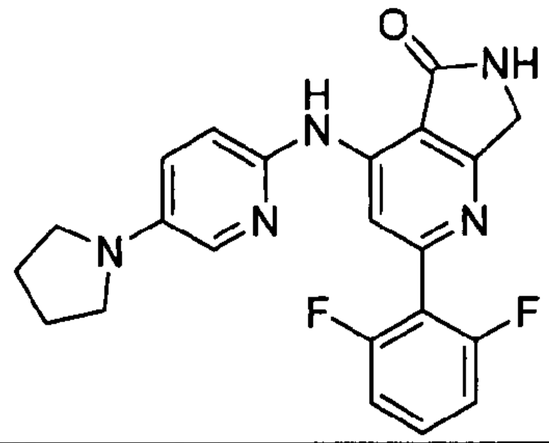
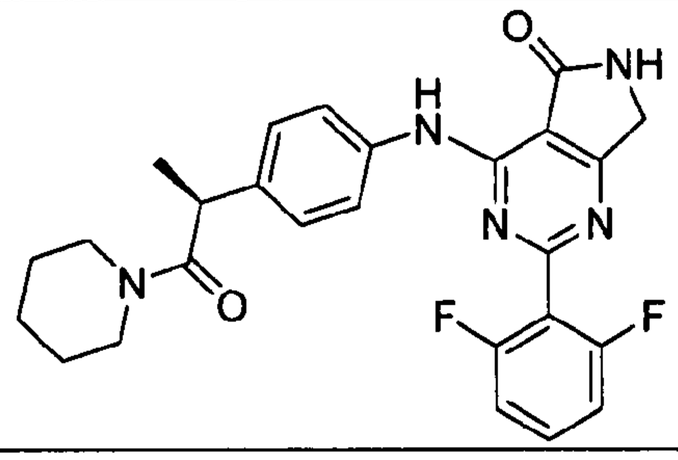
I-171	
I-172	
I-173	
I-174	
I-175	
I-176	

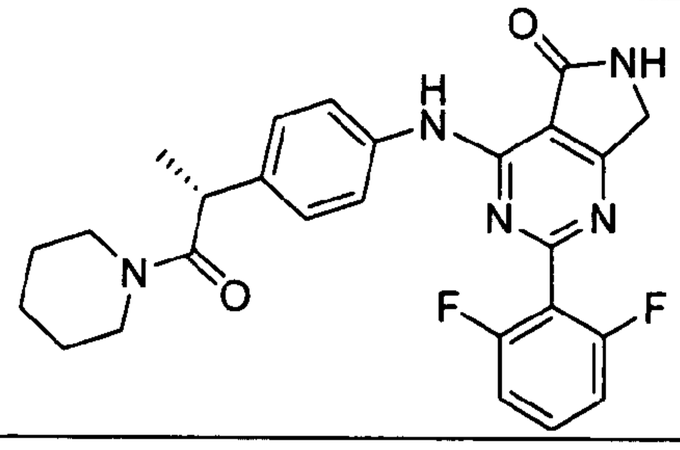
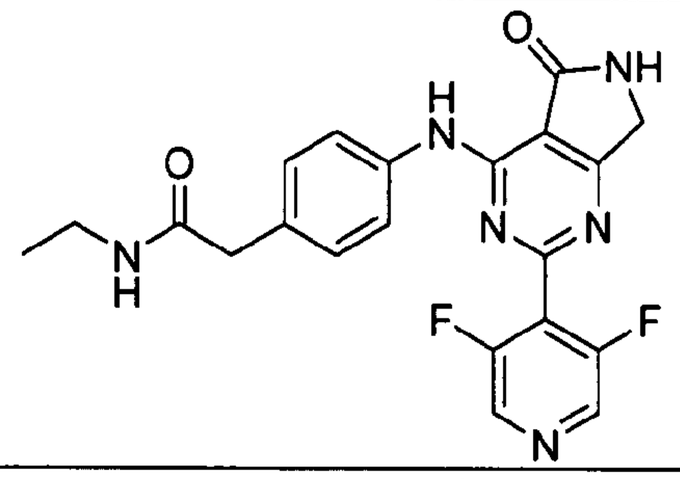
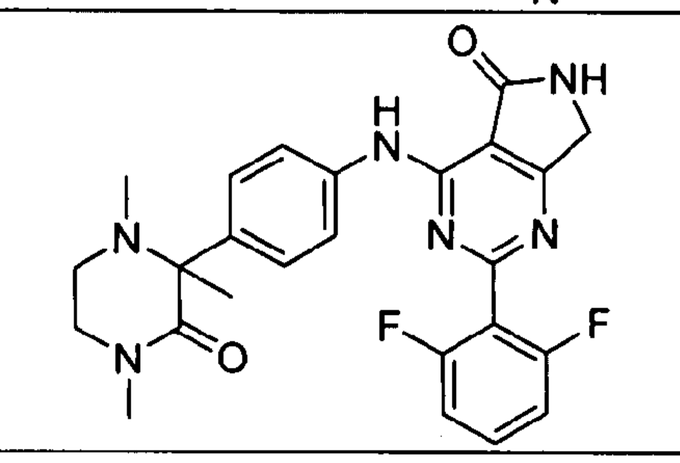
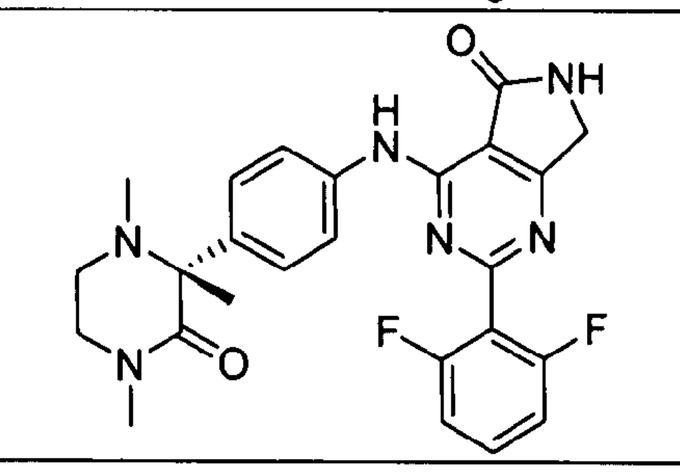
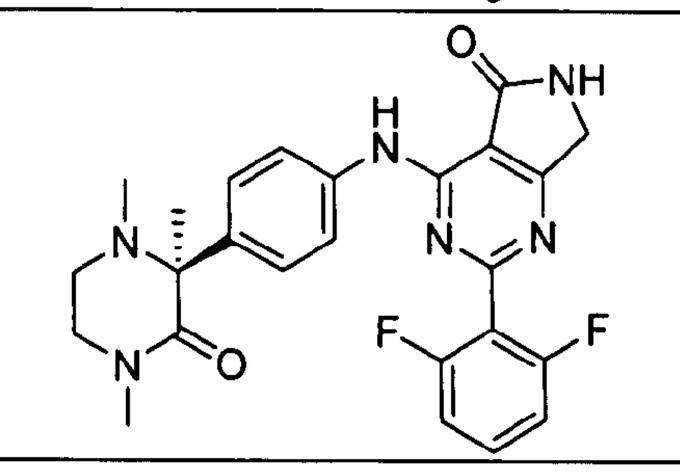
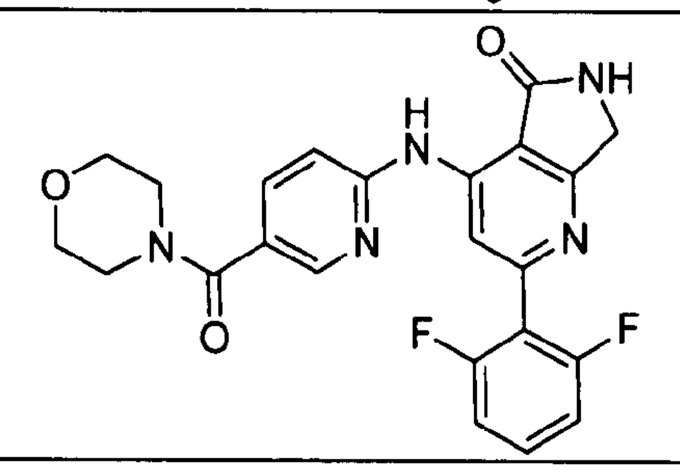
I-177	
I-178	
I-179	
I-180	
I-181	
I-182	

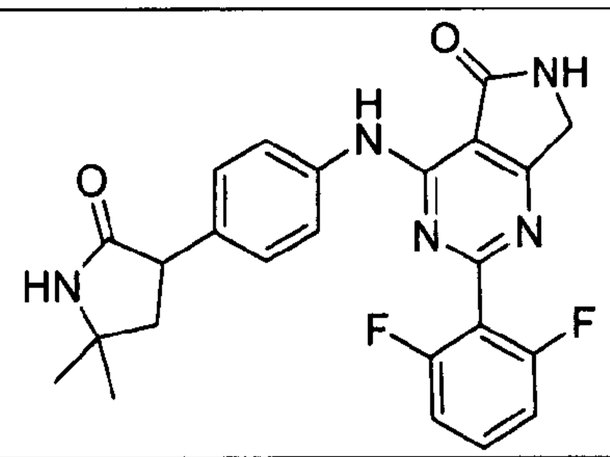
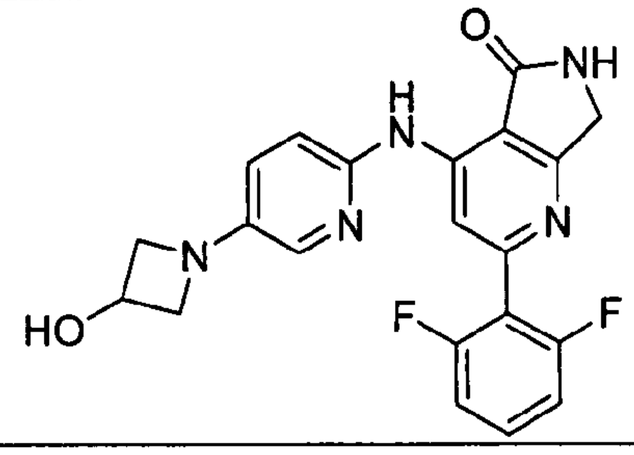
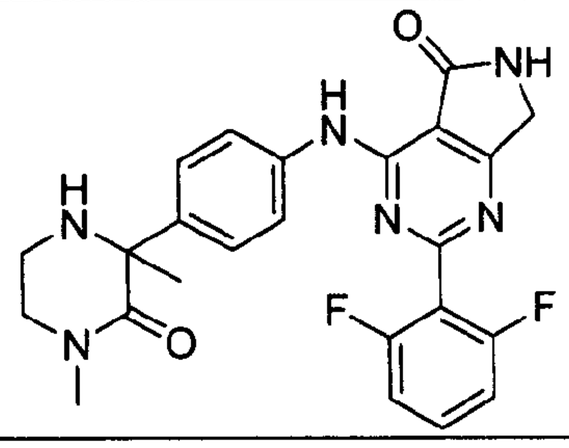
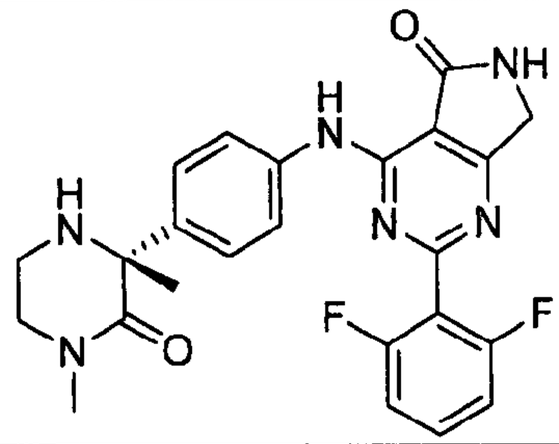
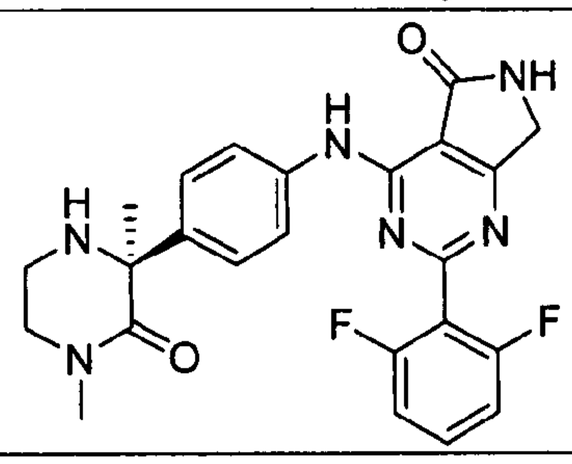
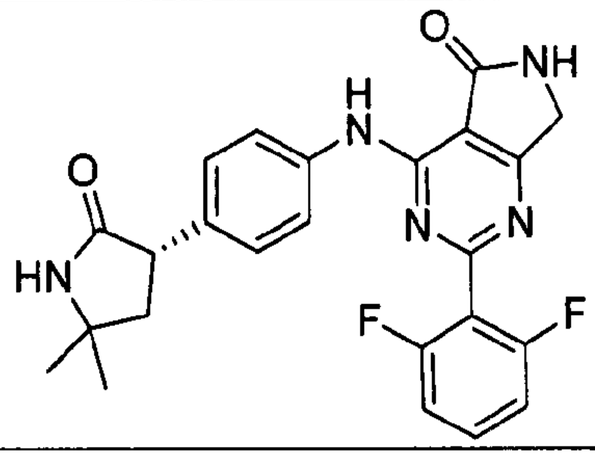
I-183	
I-184	
I-185	
I-186	
I-187	
I-188	

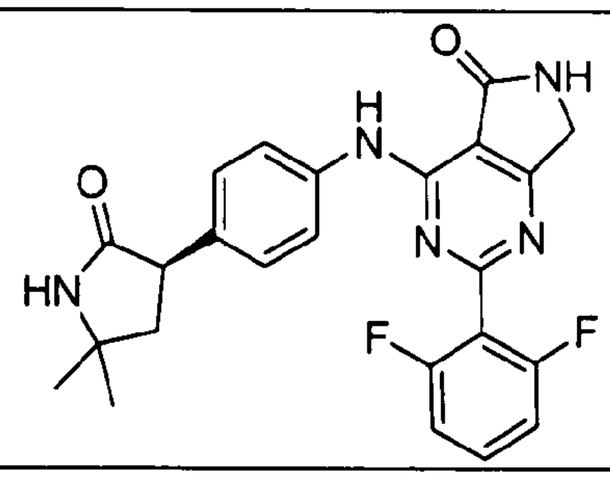
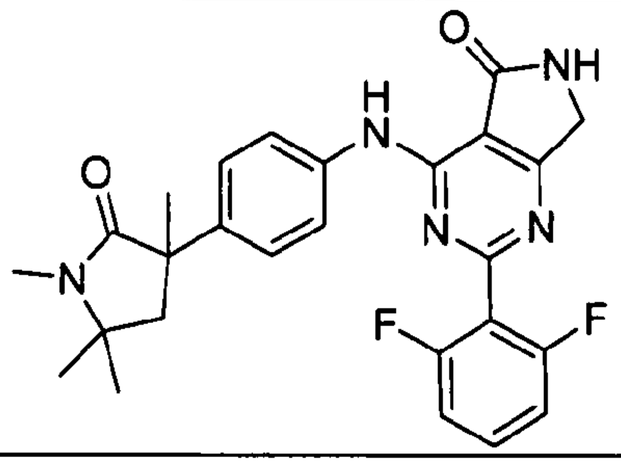
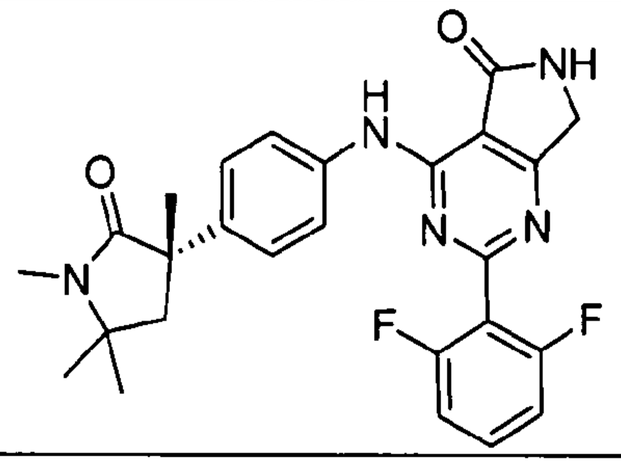
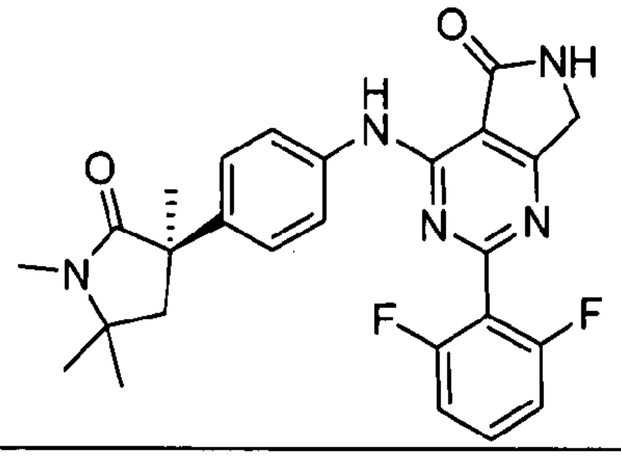
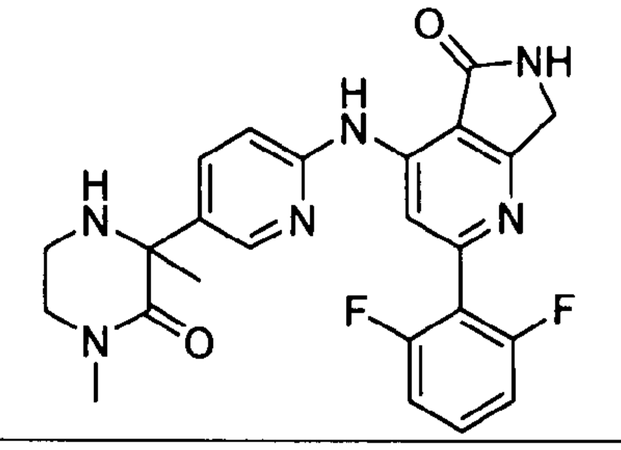
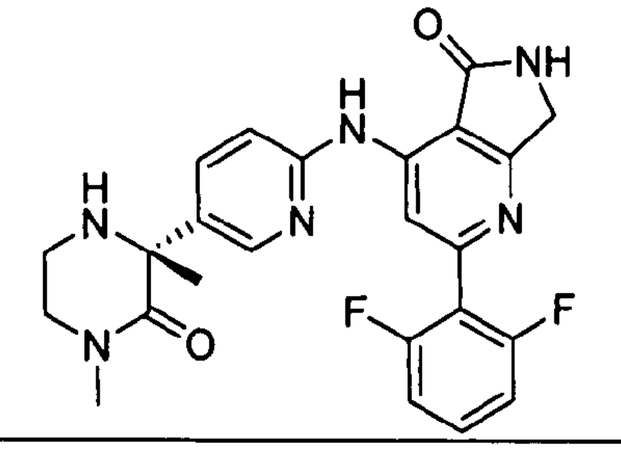
I-189	
I-190	
I-191	
I-192	
I-193	
I-194	

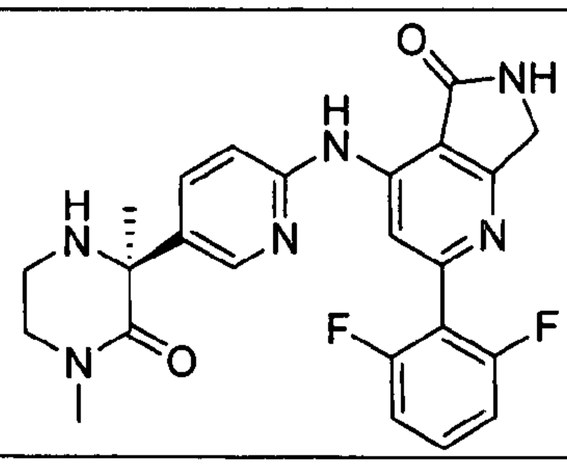
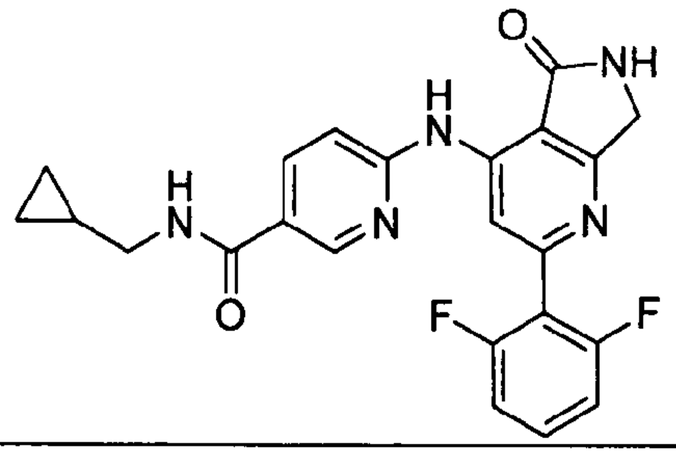
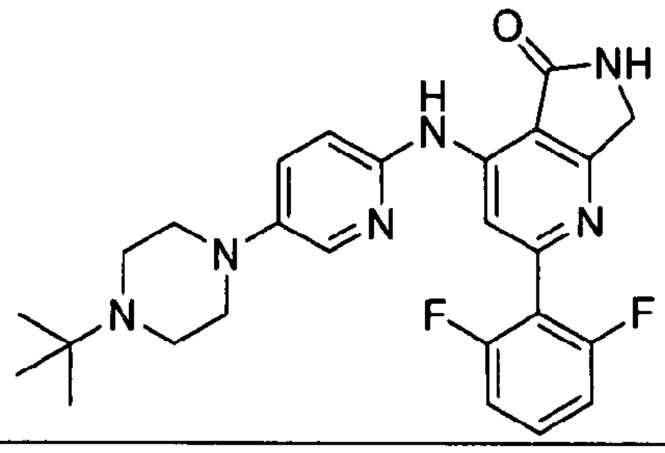
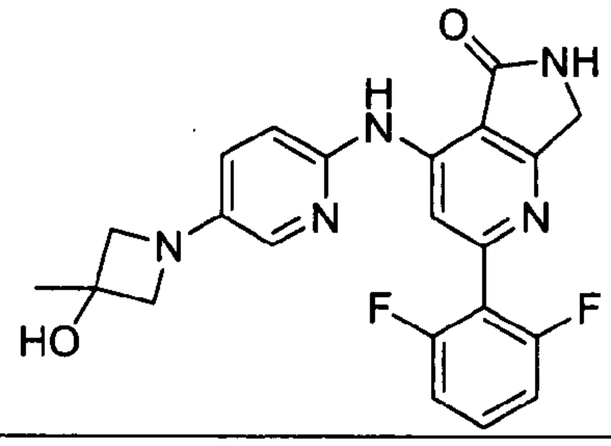
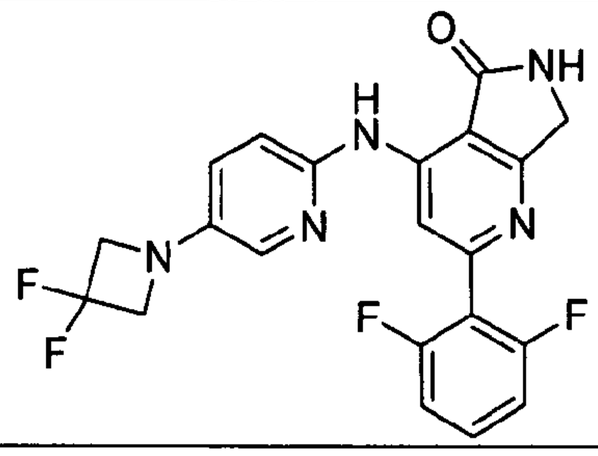
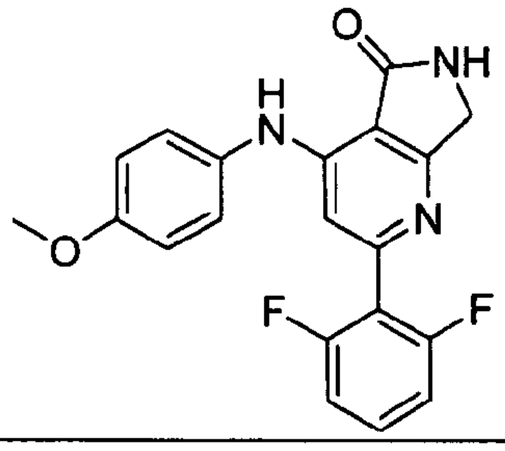
I-195	
I-196	
I-197	
I-198	
I-199	
I-200	

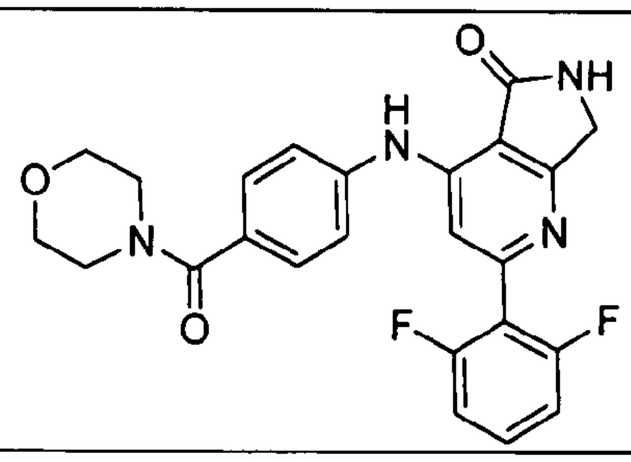
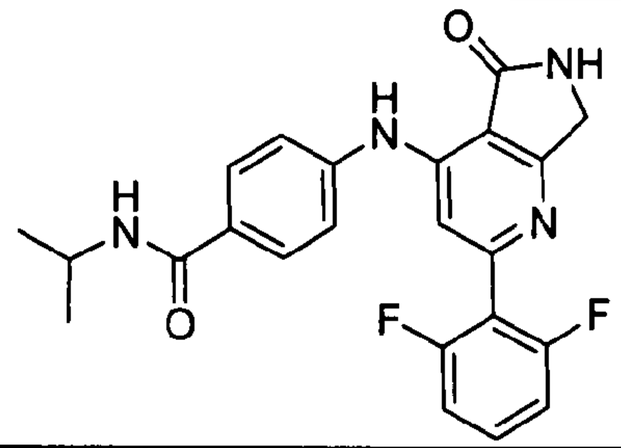
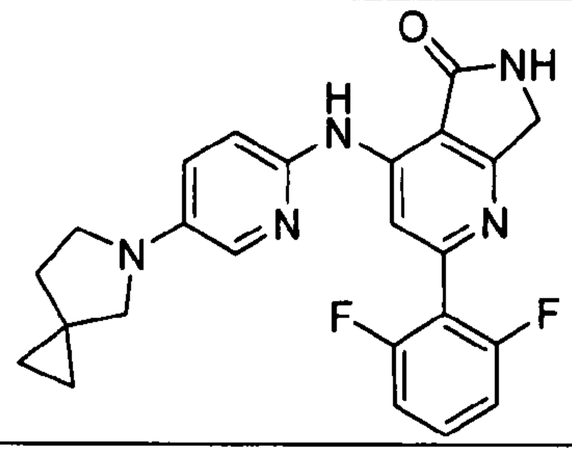
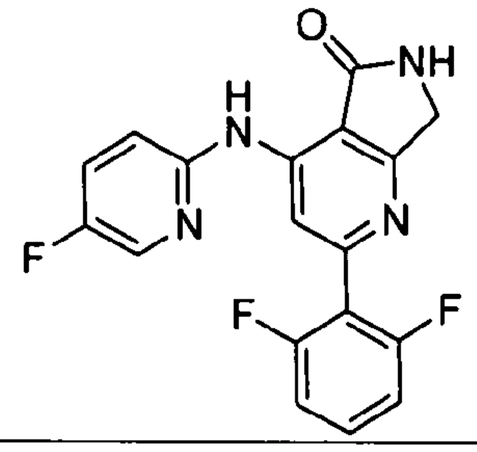
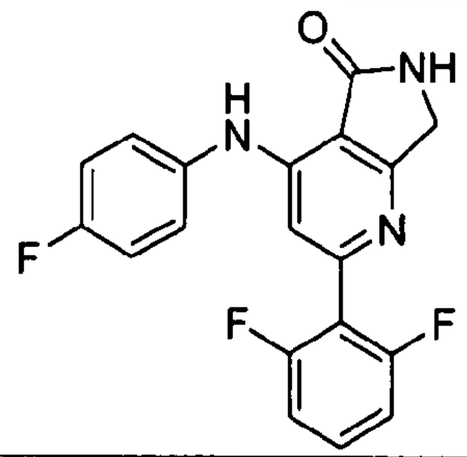
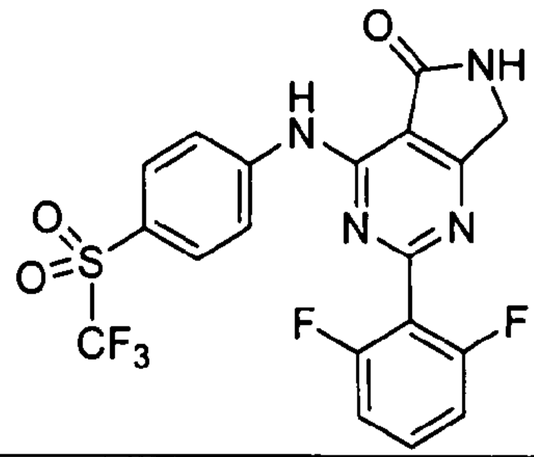
I-201	
I-202	
I-203	
I-204	
I-205	
I-206	

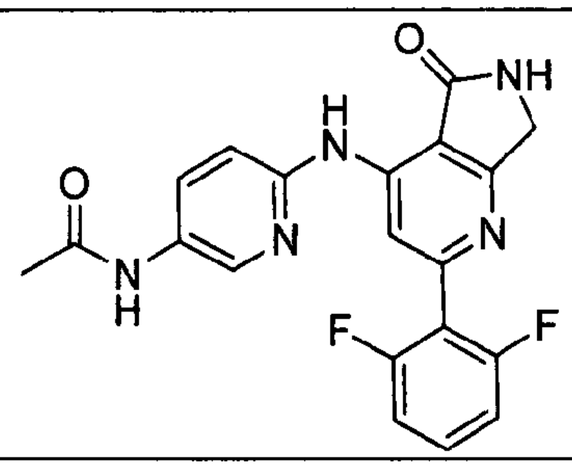
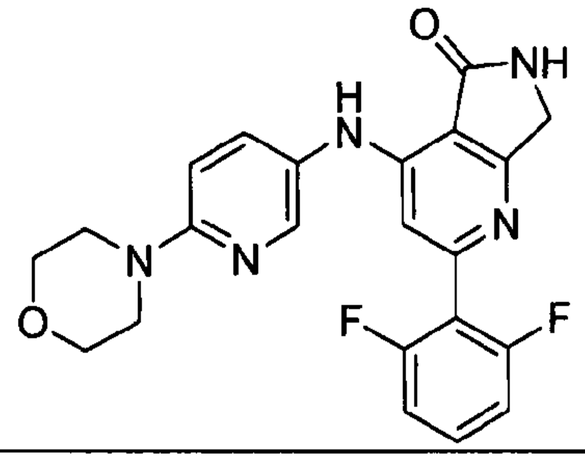
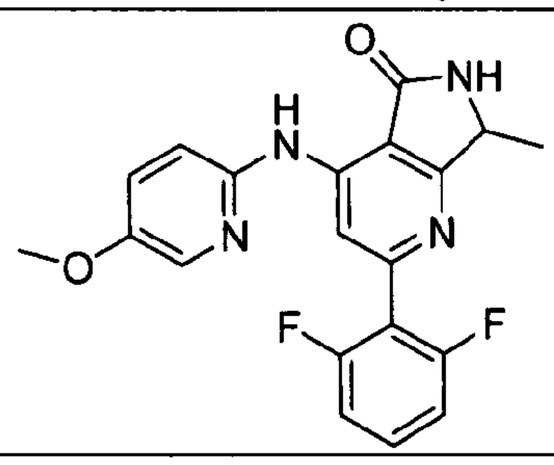
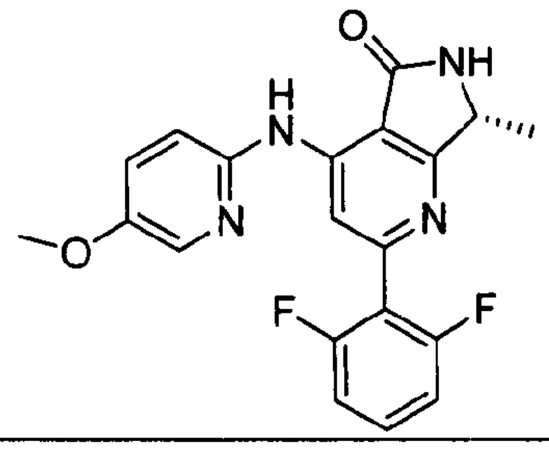
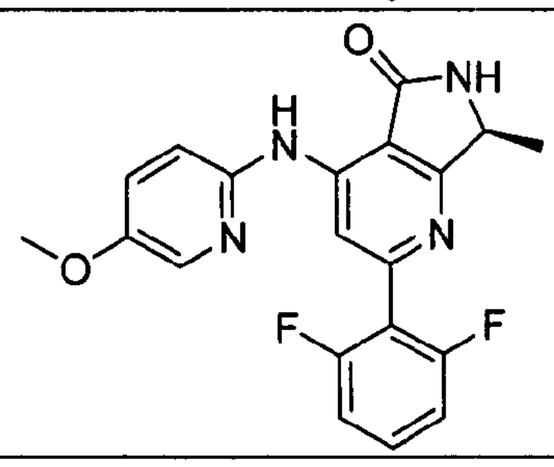
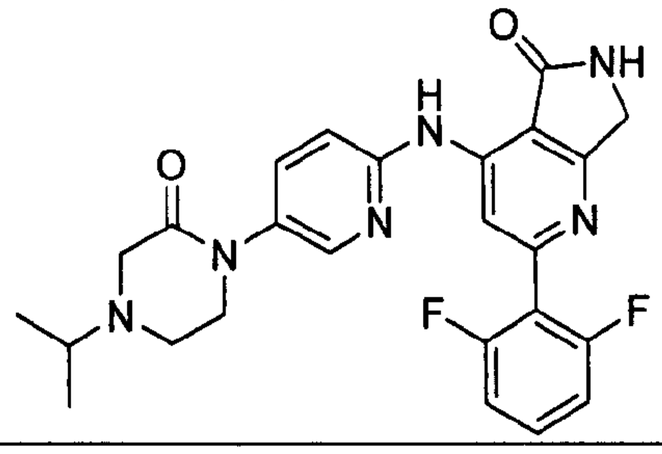
I-207	
I-208	
I-209	
I-210	
I-211	
I-212	

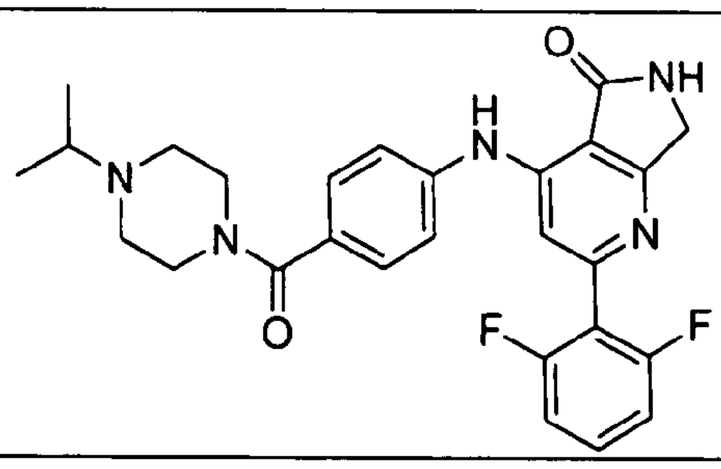
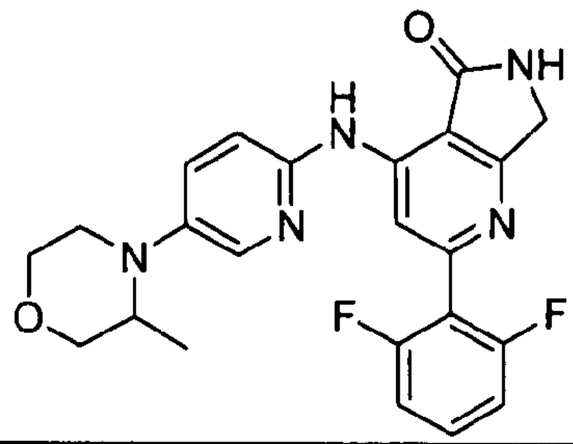
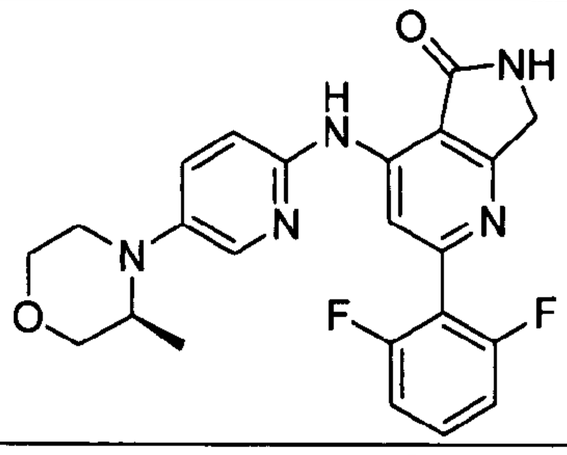
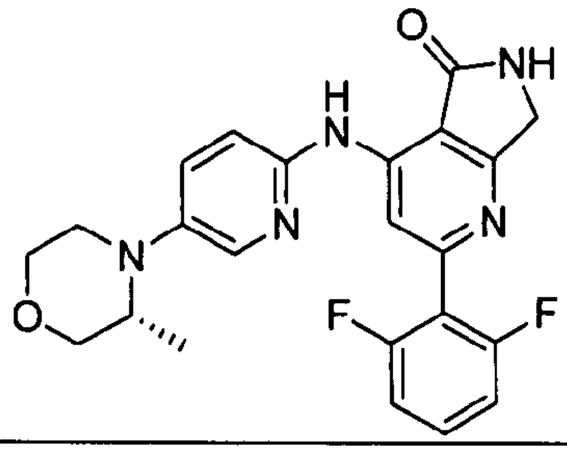
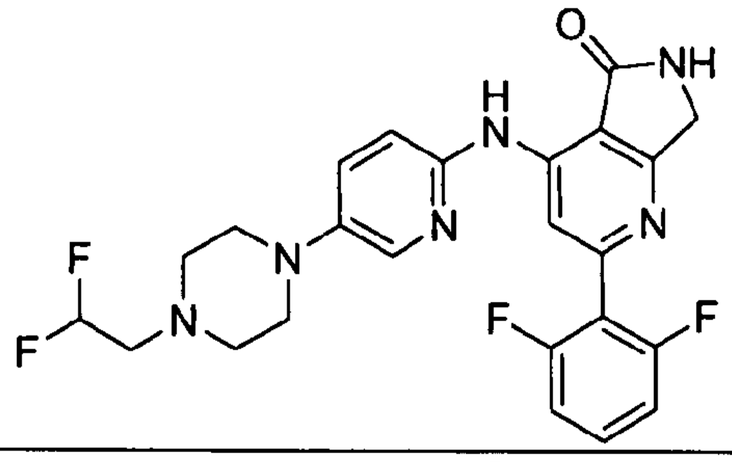
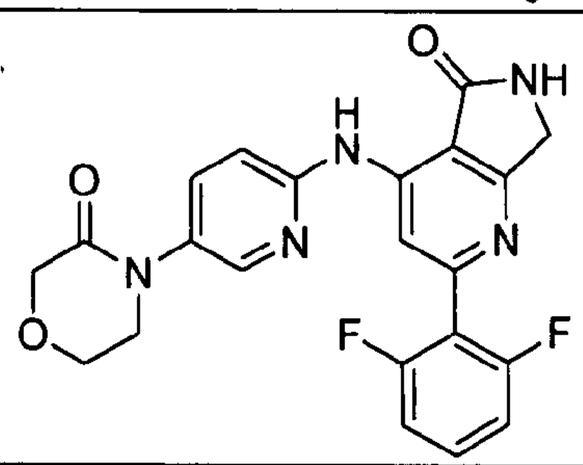
I-213	
I-214	
I-215	
I-216	
I-217	
I-218	

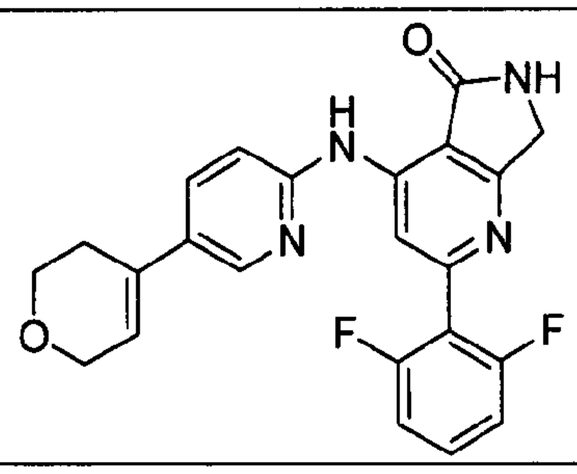
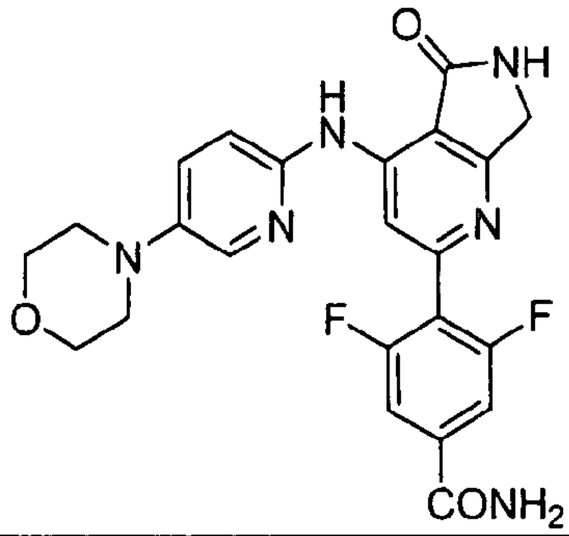
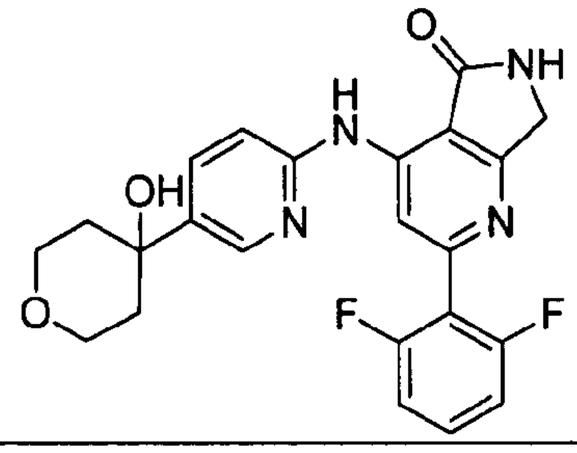
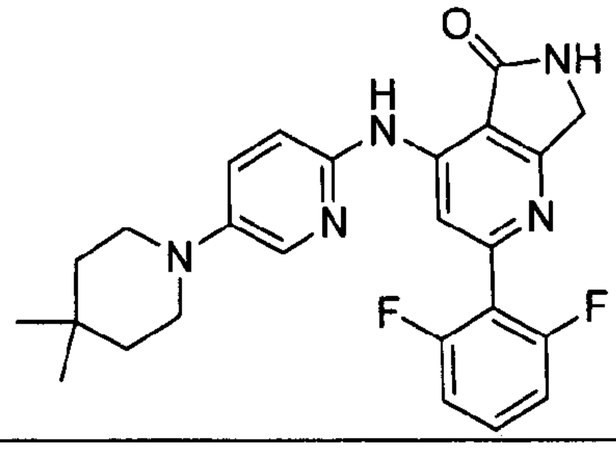
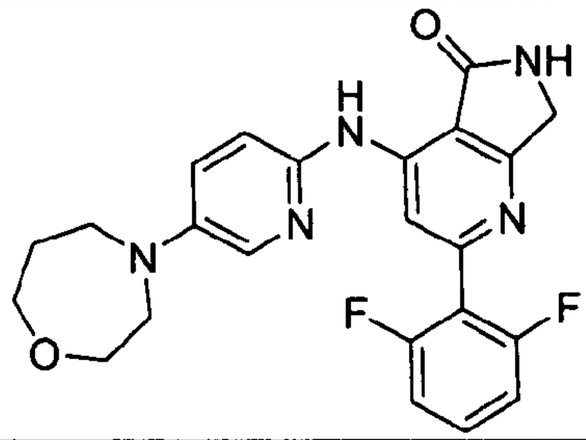
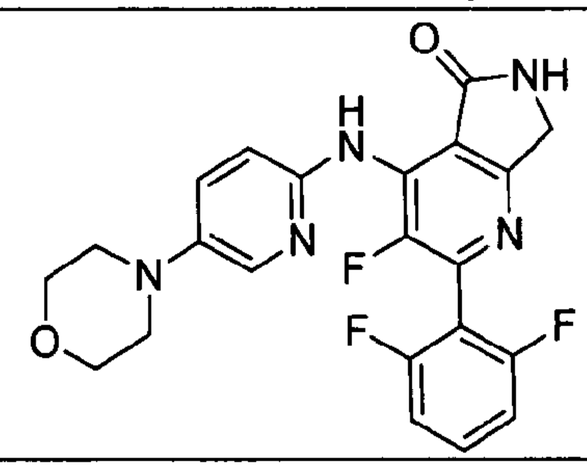
I-219	
I-220	
I-221	
I-222	
I-223	
I-224	

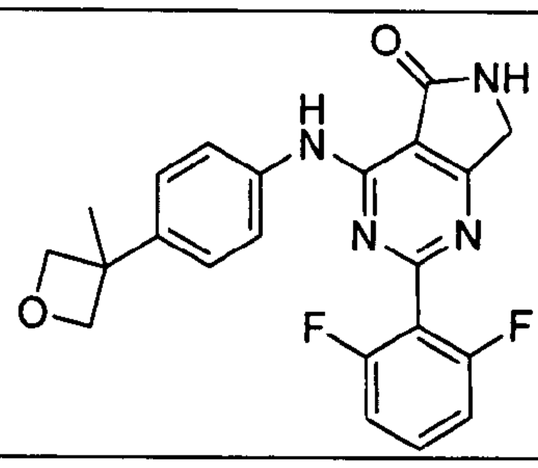
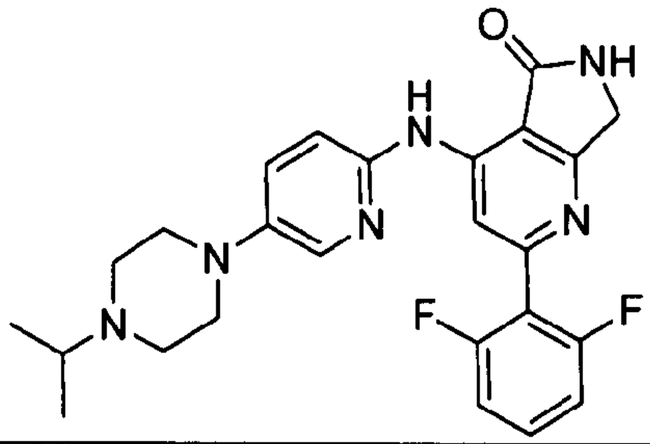
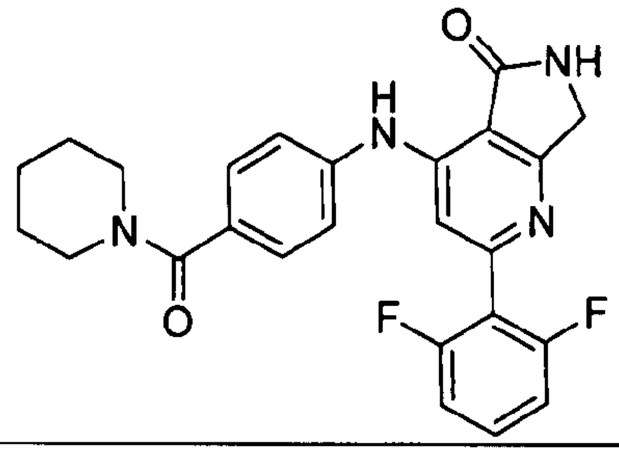
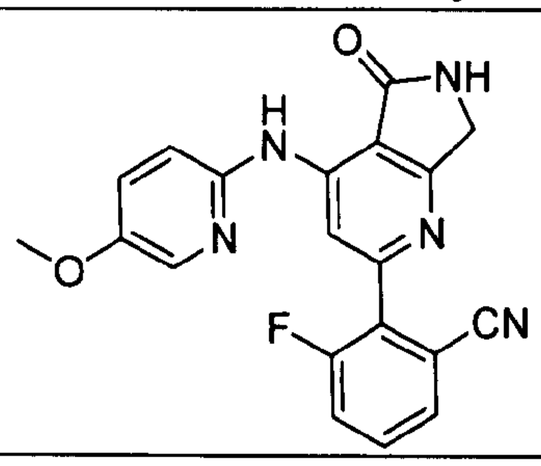
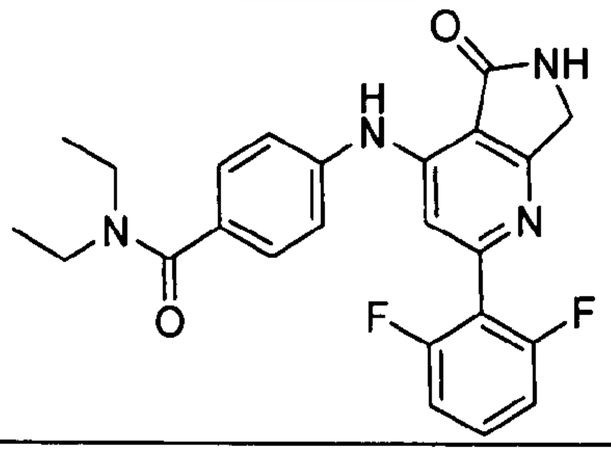
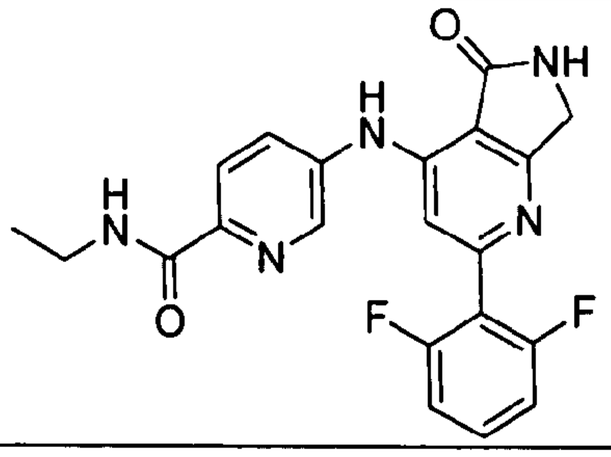
I-225	
I-226	
I-227	
I-228	
I-229	
I-230	

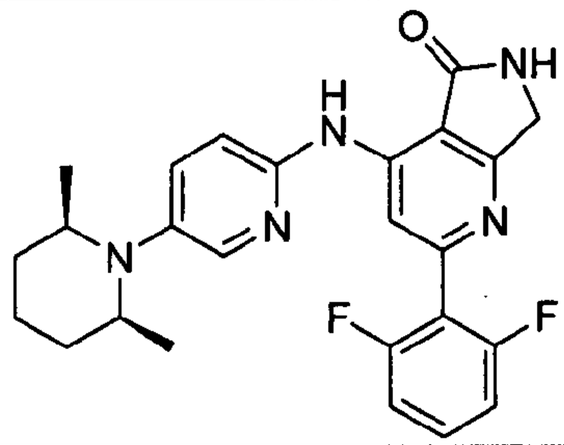
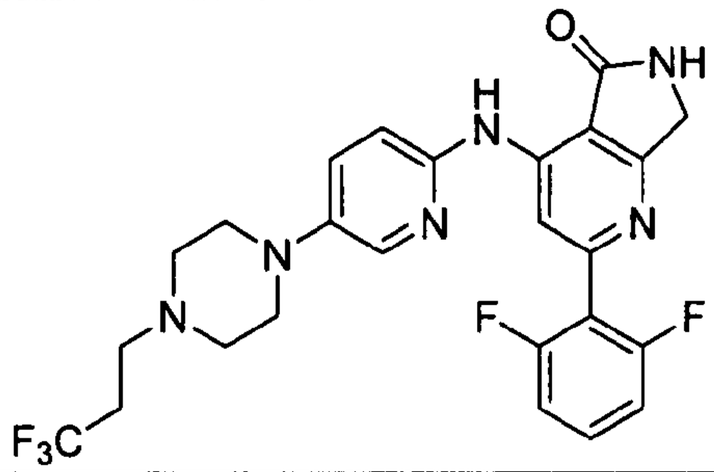
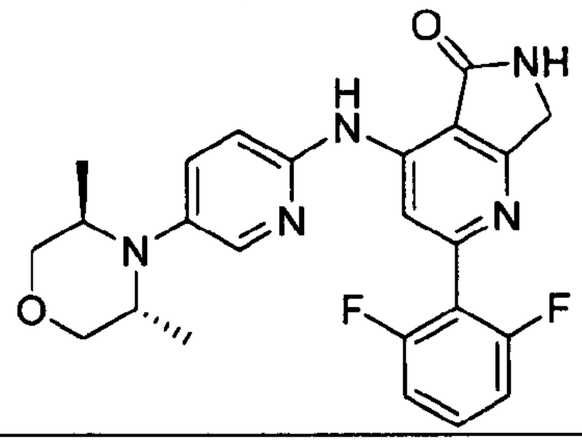
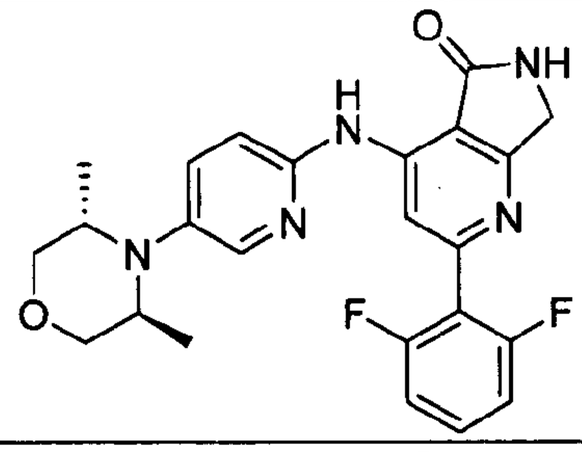
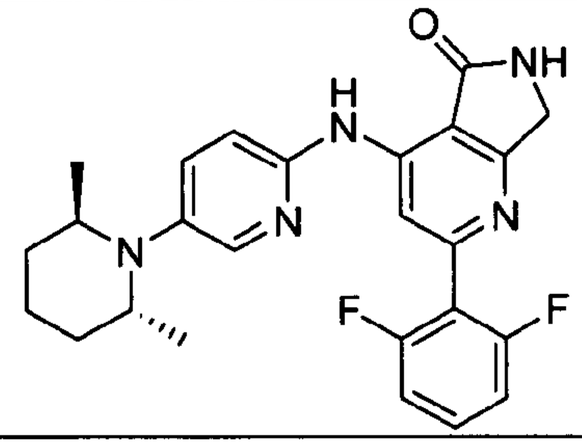
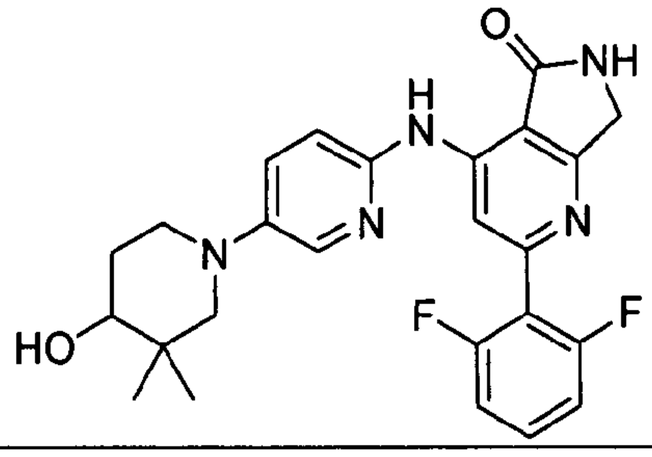
I-231	
I-232	
I-233	
I-234	
I-235	
I-236	

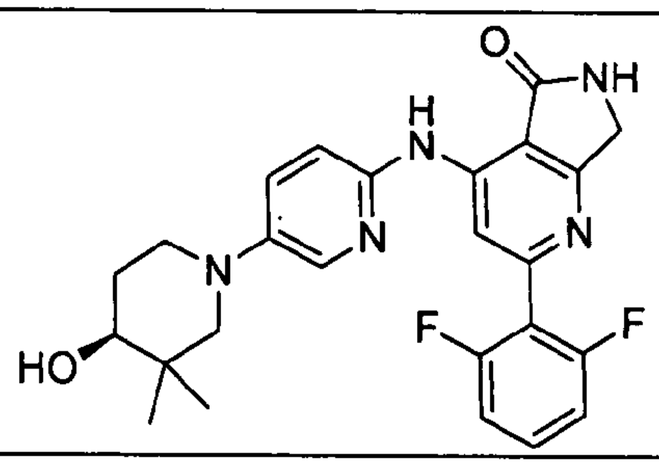
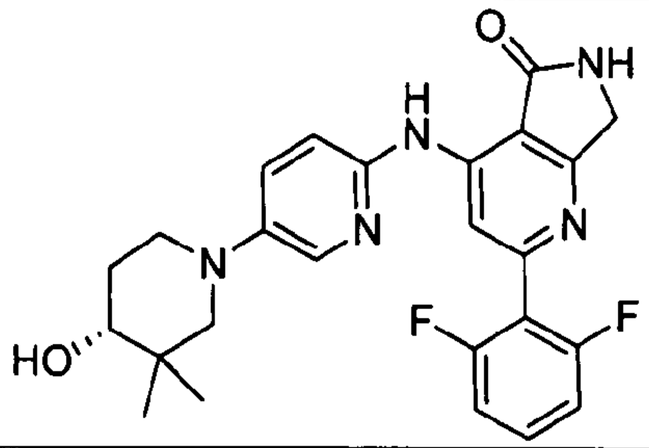
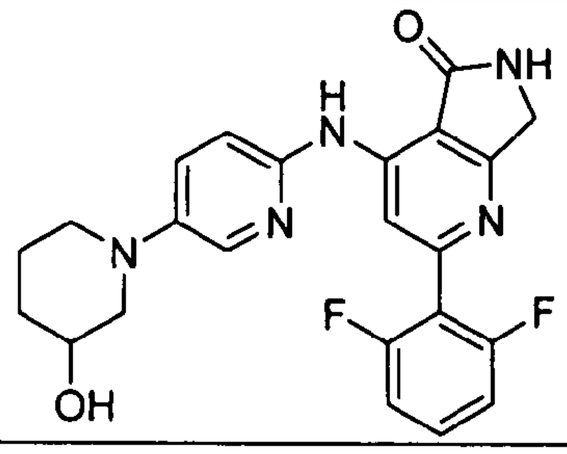
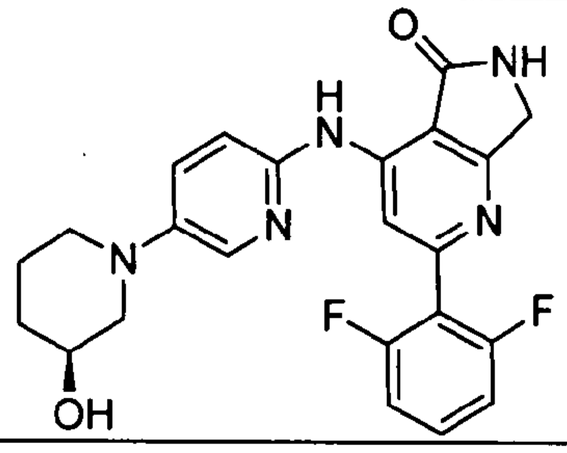
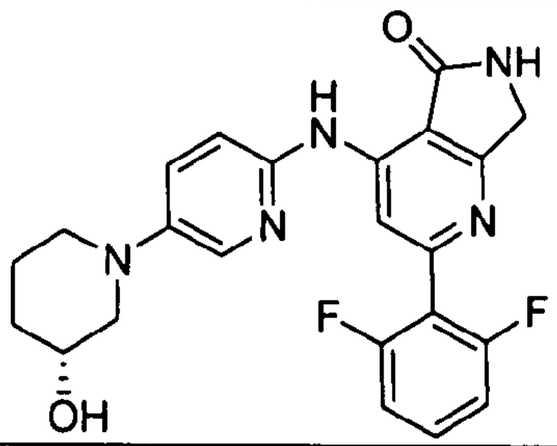
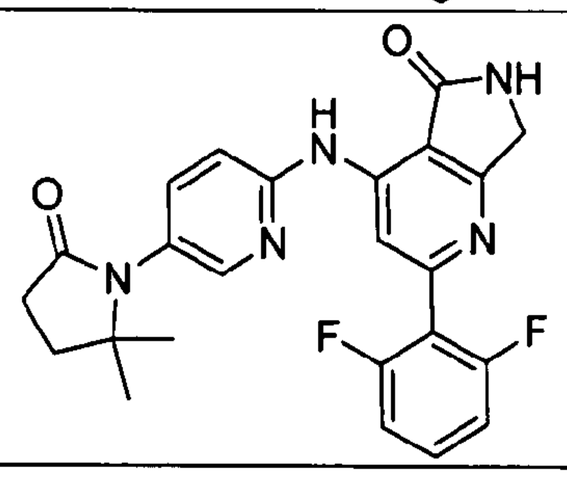
I-237	
I-238	
I-239	
I-240	
I-241	
I-242	

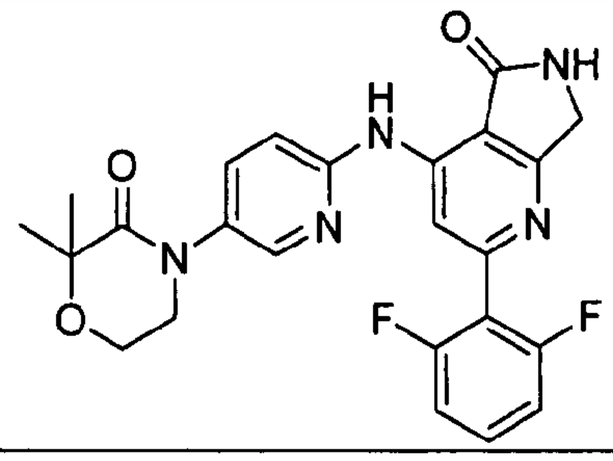
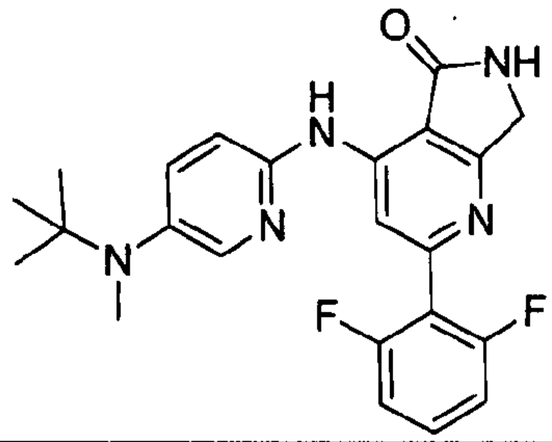
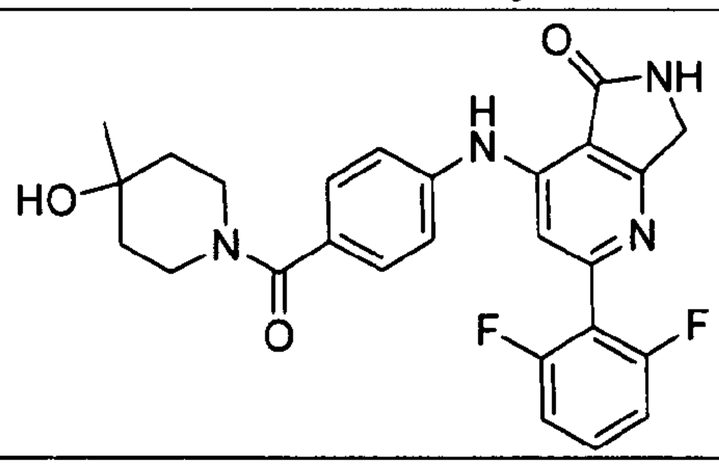
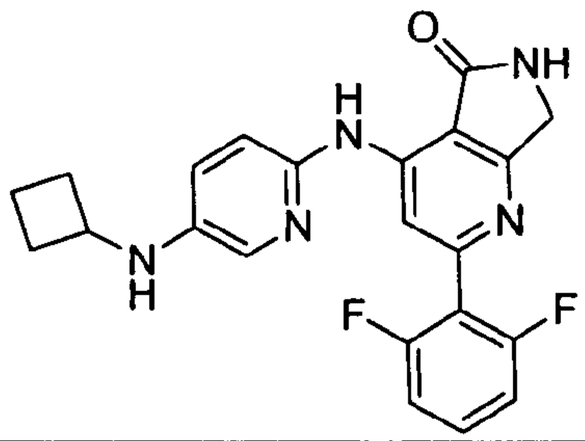
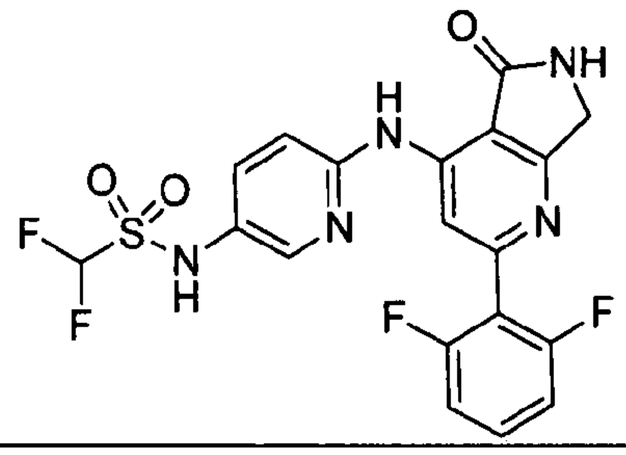
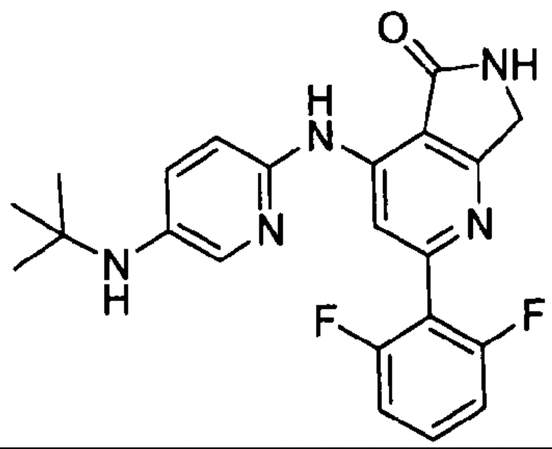
I-243	
I-244	
I-245	
I-246	
I-247	
I-248	

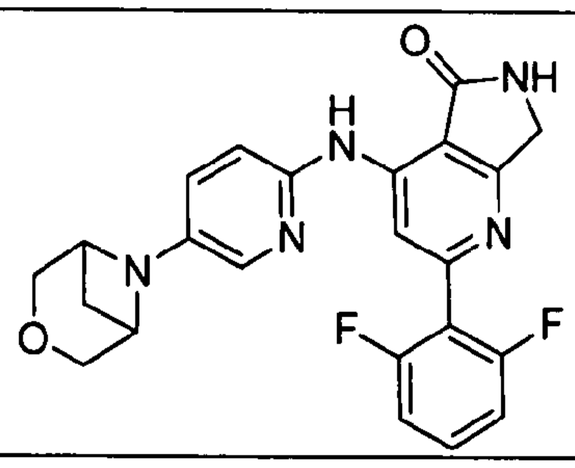
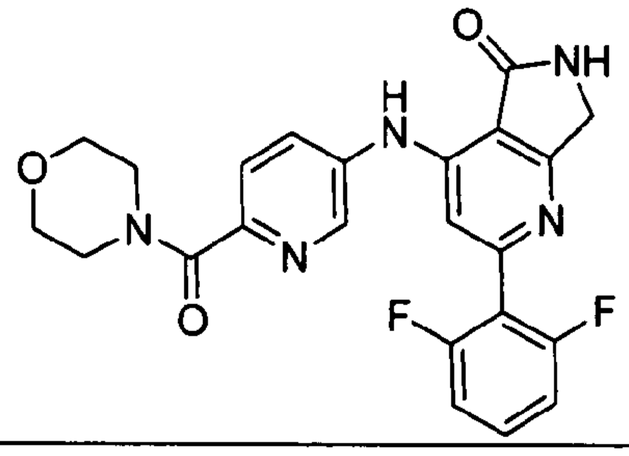
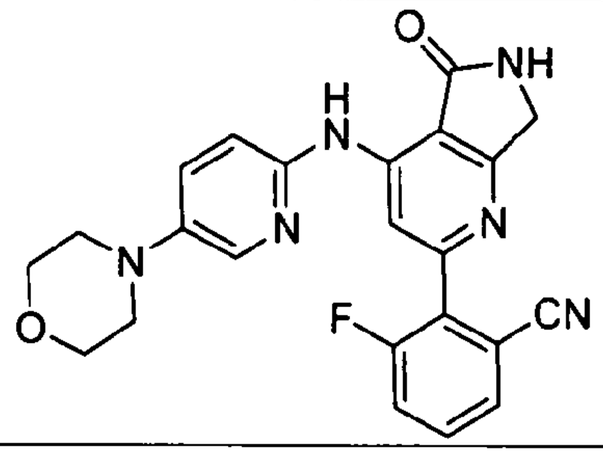
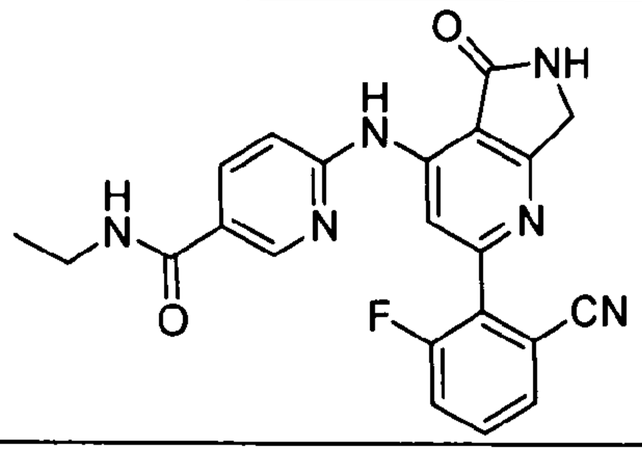
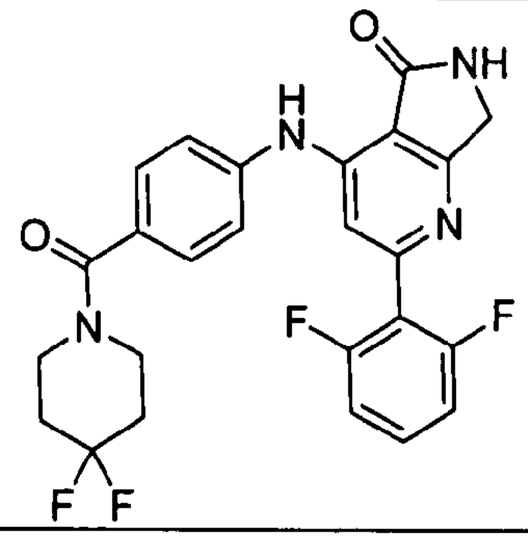
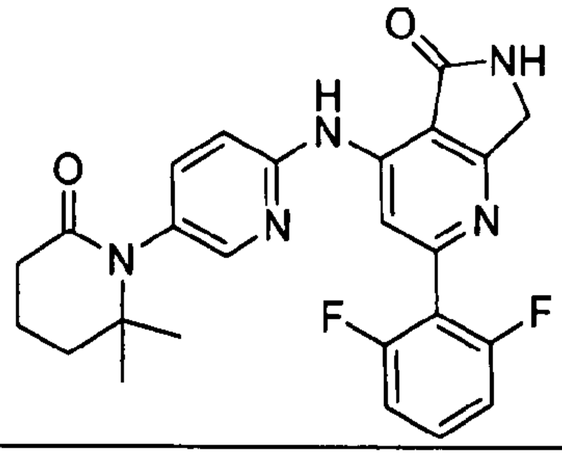
I-249	
I-250	
I-251	
I-252	
I-253	
I-254	

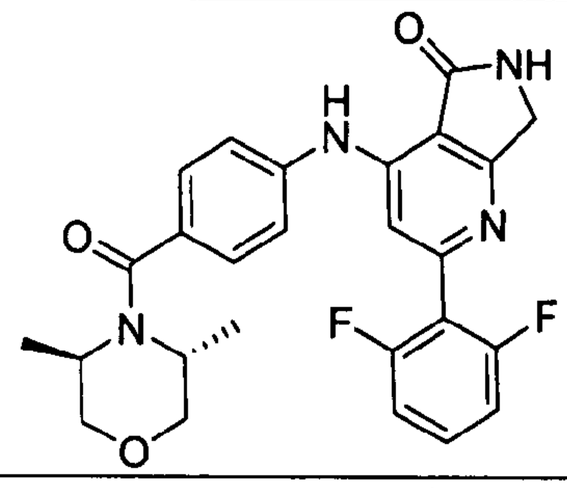
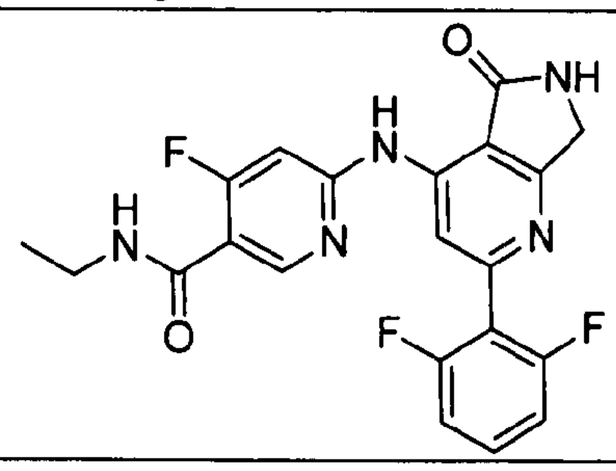
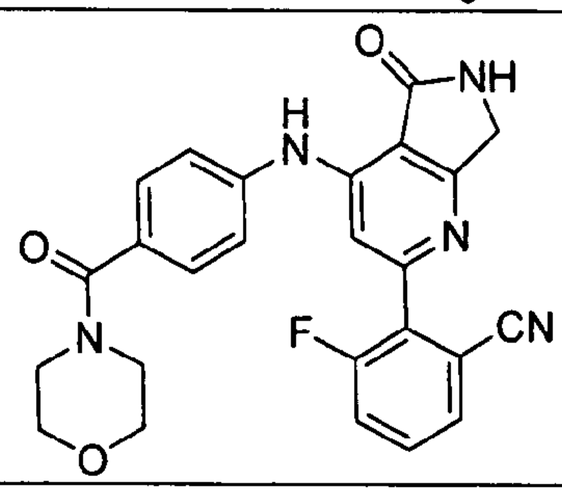
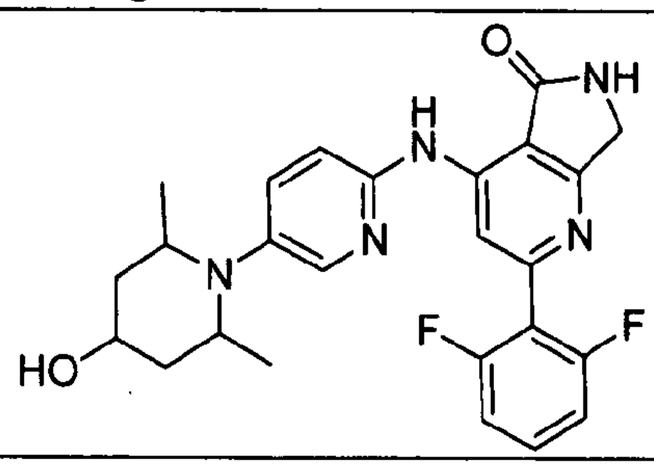
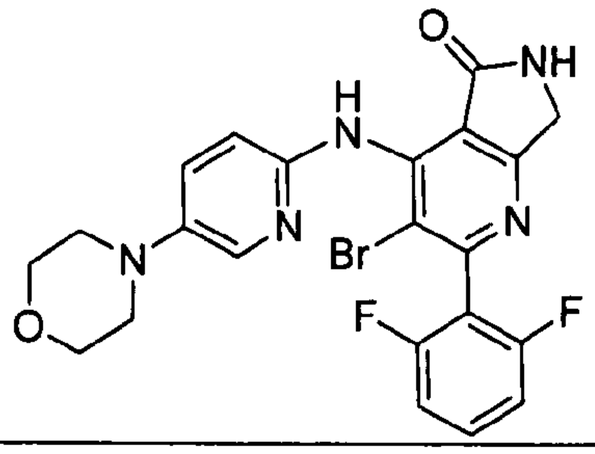
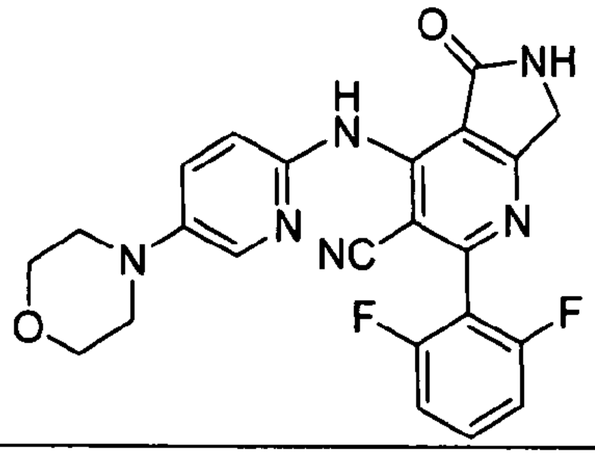
I-255	
I-256	
I-257	
I-258	
I-259	
I-260	

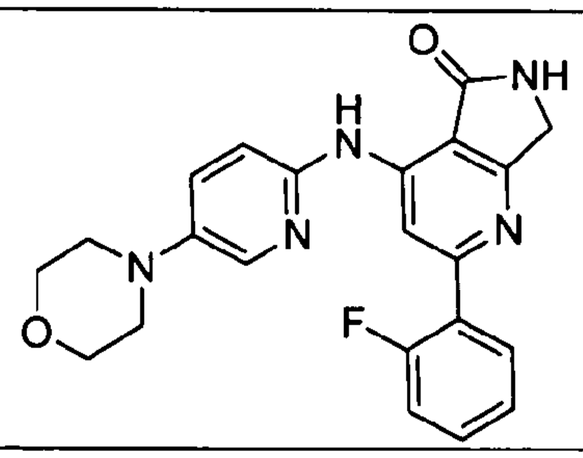
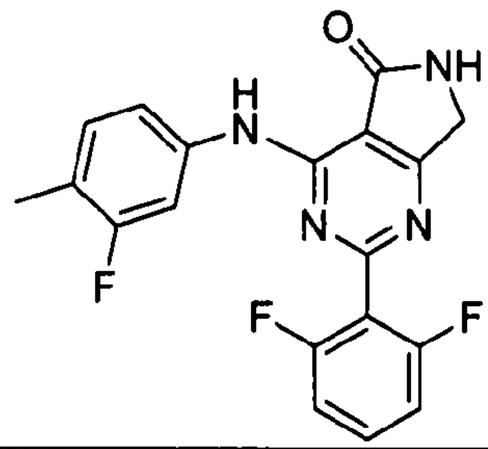
I-261	
I-262	
I-263	
I-264	
I-265	
I-266	

I-267	
I-268	
I-269	
I-270	
I-271	
I-272	

I-273	
I-274	
I-275	
I-276	
I-277	
I-278	

I-279	
I-280	
I-281	
I-282	
I-283	
I-284	

I-285	
I-286	
I-287	
I-288	
I-289	
I-290	

I-291	
I-292	

在一些實施例中，方法採用以上**表1**中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本發明提供以上**表1**中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本發明提供包含以上**表1**中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物以及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

不希望受任何特定理論束縛，咸信抑制劑化合物或抑制劑化合物之側接部分與相關水之接近性藉由抑制劑化合物或抑制劑化合物之側接部分促進該水之置換或破壞。在一些實施例中，藉由抑制劑化合物或抑制劑化合物之側接部分置換或破壞之水分子為不穩定水分子。

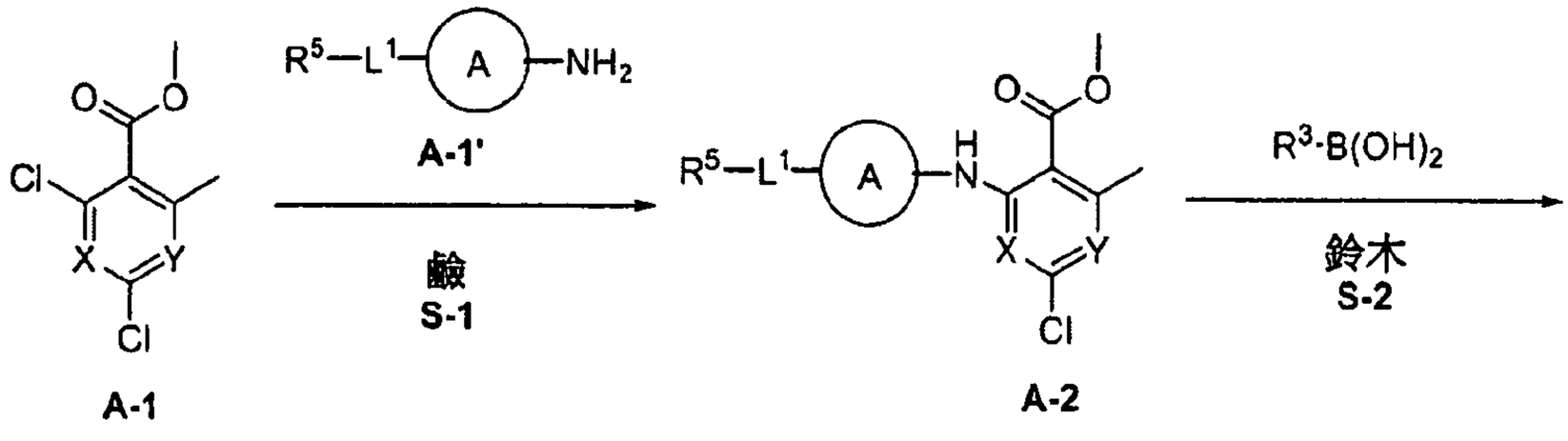
在某些實施例中，該方法採用包含TYK2及抑制劑之複合物，其中TYK2之至少一個不穩定水藉由抑制劑置換或破壞。在一些實施例中，至少兩個所選不穩定水藉由抑制劑置換或破壞。

4.提供本發明化合物之一般方法

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

在一些實施例中，本發明之式**II**化合物根據方案**1**中所描繪之方法製備。

方案1-合成式II化合物



如以上方案1中所描繪，在步驟**S-1**中，用式**A-1'**之胺在鹼存在下處理通式**A-1**之容易獲取之起始材料以形成中間體**A-2**。在一些實施例中，鹼為胺。在一些實施例中，鹼為DIPEA。

在步驟**S-2**中，中間體**A-2**在鈴木(Suzuki)條件下與式R^3-$B(OH)_2$之硼酸接觸形成式**A-3**化合物。

在步驟**S-3**中，使中間體**A-3**與氧化劑接觸以使甲基氧化成甲醛，從而提供式**A-4**之中間體。在一些實施例中，氧化劑為二氧化硒。

在步驟**S-4**中，在還原胺化條件下使中間體**A-4**與2,4-二甲氧基苯甲基胺接觸，從而提供式**A-5**化合物。在一些實施例中，還原劑為氰基硼氫化鈉。

在步驟**S-5**中，移除中間體(**A-5**之2,4-二甲氧基苯甲基保護基)，

從而提供最終式**II**化合物。在一些實施例中，脫除保護基由三氟乙酸實現。

帶有取代基R^1及/或$R^{1'}$之式**I**化合物可藉由相似程序產生，例如藉由用與基團R^1及/或$R^{1'}$相對應之適當的親核試劑處理甲醛**A-4**之亞胺。

5.用途、調配及投與

醫藥學上可接受之組合物

根據另一實施例，本發明提供一種組合物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之衍生物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。本發明組合物中之化合物之量為有效地在生物樣品中或在患者體內可量測地抑制TYK2蛋白質激酶或其突變體的量。在某些實施例中，本發明組合物中之化合物之量為有效地在生物樣品中或在患者體內可量測地抑制TYK2蛋白質激酶或其突變體的量。在某些實施例中，調配本發明組合物以用於向需要此類組合物之患者投與。在一些實施例中，調配本發明組合物以用於向患者經口投與。

如本文所使用之術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物且最佳為人類。

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

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

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

本發明組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式貯器投與。如本文所使用之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，組合物經口、腹膜內或靜脈內投與。本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈1,3-丁二醇中之溶液的形式。在可採用之可接受媒劑及溶劑中有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。

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

本發明之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受之劑型經口投與，包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在用於

經口使用之錠劑之情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦典型地添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。就膠囊形式之經口投與而言，適用的稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當需要水性懸浮液用於經口使用時，使活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。必要時，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

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

本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可局部投與，尤其當治療目標包括藉由局部施用容易達到之區域或器官(包括眼睛、皮膚或低位腸道之疾病)時。容易製備適合的局部調配物用於此等區域或器官中之每一者。

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

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

對於眼科使用而言，所提供的醫藥學上可接受之組合物可調配為具有或不具有防腐劑(諸如氯苄烷銨)、於等張pH值經調整之無菌生

理食鹽水中之微米尺寸化懸浮液，或較佳為於等張pH值經調整之無菌生理食鹽水中的溶液。或者，對於眼科使用而言，醫藥學上可接受之組合物可以軟膏(諸如石蠟脂)形式調配。

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

最佳地，調配本發明之醫藥學上可接受之組合物以用於經口投與。此類調配物可在存在或不存在食物之情況下投與。在一些實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物在不存在食物之情況下投與。在其他實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物在存在食物之情況下投與。

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

亦應理解，任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，該等因素包括所採用之特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康、性別、膳食、投與時間、排泄率、藥物組合及治療醫師之判斷及所治療之特定疾病之嚴重程度。組合物中之本發明化合物之量亦視組合物中之特定化合物而定。

化合物及醫藥學上可接受之組合物之用途

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

TYK2為蛋白質激酶之傑納斯激酶(Janus kinase，JAK)家族之非受體酪胺酸激酶成員。哺乳動物JAK家族由四個成員TYK2、JAK1、JAK2及JAK3組成。包括TYK2之JAK蛋白質對細胞激素信號傳導而言為必不可少的。TYK2與I型及II型細胞激素受體以及干擾素類型I及III受體之細胞質域結合且在細胞激素結合後由彼等受體活化。TYK2活化中牽涉之細胞激素包括干擾素(例如IFN-α、IFN-β、IFN-κ、IFN-δ、IFN-ε、IFN-τ、IFN-ω及IFN-ζ(亦稱為限制素)及介白素(例如IL-4、IL-6、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-22、IL-23、IL-27、IL-31、抑瘤素M、睫狀神經營養因子、心營養素1、心營養素樣細胞激素及LIF)。Velasquez等人，「A protein kinase in the interferon α/β signaling pathway」,Cell (1992) 70:313；Stahl等人，「Association and activation of Jak-Tyk kinases by CNTF-LIF-OSM-IL-6β receptor components」, Science (1994) 263:92；Finbloom等人，「IL-10 induces the tyrosine phosphorylation of Tyk2 and Jak1 and the differential assembly of Stat1 and Stat3 complexes in human T cells and monocytes」, J. Immunol. (1995) 155:1079；Bacon等人，「Interleukin 12 (IL-12) induces tyrosine phosphorylation of Jak2 and Tyk2: differential use of Janus family kinases by IL-2 and IL-12」, J. Exp. Med. (1995) 181:399；Welham等人，「Interleukin-13 signal transduction in lymphohemopoietic cells: similarities and differences in signal transduction with interleukin-4 and insulin」, J. Biol. Chem. (1995) 270:12286；Parham等人,「A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rβ1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R」,J. Immunol. (2002) 168:5699。經活化TYK2隨後進行到使其他信號傳導蛋白質磷酸化，該等蛋白質諸如STAT家族成員，包括STAT1、STAT2、STAT4及STAT6。

IL-23活化之TYK2與發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎相關。Duerr等人,「A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene」, Science (2006) 314:1461-1463。作為IL-23之下游效應器,TYK2亦在牛皮癬、僵直性脊椎炎及貝賽特氏病(Behçet's disease)中發揮作用。Cho等人,「Genomics and the multifactorial nature of human auto-immune disease」,N. Engl. J. Med (2011) 365:1612-1623;Remmers等人,「Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease」, Nat. Genet. (2010) 42:698-702。患有牛皮癬之2,622名個體之全基因組關聯研究鑑別疾病易感性與TYK2之間的關聯。Strange等人,「A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1」,Nat. Genet. (2010) 42:985-992。TYK2之基因剔除或酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)抑制明顯減少IL-23及IL-22誘發之皮膚炎。Ishizaki等人,「Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation」, Intl. Immunol. (2013), doi: 10.1093/intimm/dxt062。

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

降低的TYK2活性保護關節免受膠原蛋白抗體誘發之關節炎,其為人類類風濕性關節炎之一種模型。機械地,降低的Tyk2活性減少T_h1/T_h17相關之細胞激素及基質金屬蛋白酶及炎症之其他關鍵標記物

之產生。Ishizaki等人，「Tyk2 deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice」，Intl. Immunol. (2011) 23(9):575-582。

與對照組相比，TYK2基因剔除小鼠展示實驗性自體免疫性腦脊髓炎(EAE，多發性硬化症(MS)之一種動物模型)的完全抗性，脊髓中之CD4 T細胞無浸潤，表明TYK2對MS中之病原性CD4介導之疾病進展而言至關重要。Oyamada等人，「Tyrosine Kinase 2 Plays Critical Roles in the Pathogenic CD4 T Cell Responses for the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis」，J. Immunol. (2009) 183:7539-7546。此證實早期研究將提高的TYK2表現與MS易感性相聯繫。Ban等人，「Replication analysis identifies TYK2 as a multiple sclerosis susceptibility factor」,Eur J. Hum. Genet. (2009) 17:1309-1313。TYK2之功能突變丟失導致神經元之降低的脫髓鞘及提高的髓鞘再生，進一步表明TYK2抑制劑在治療MS及其他CNS脫髓鞘病症中之作用。

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

各種I型IFN信號傳導基因與全身性紅斑性狼瘡症(SLE，自體免疫病症)之共同連接及關聯研究展示TYK2突變功能丟失與具有感染成員之家庭中SLE之發病率降低之間的較強且顯著的相關性。Sigurdsson等人，「Polymorphisms in the Tyrosine Kinase 2 and Interferon Regulatory Factor 5 Genes Are Associated with Systemic Lupis Erythematosus」,Am. J. Hum. Genet. (2005) 76:528-537。患有SLE之個體與未感染群體之全基因組關聯研究展示TYK2基因座與SLE之間的非常顯著的相關性。Graham等人，「Association of NCF2,

IKZF1, IRF8, IFIH1, and TYK2 with Systemic Lupus Erythematosus」,PLoS Genetics (2011) 7(10):e1002341。

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

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

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

ALL」,Cancer Disc. (2013) 3:494-496。

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

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

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

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

制劑之化合物的詳細條件闡述於以下實例中。

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

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

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

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

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

發炎性腸病。

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

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

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

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

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

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

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

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

本發明化合物亦可用於治療其他疾病或病況，諸如具有發炎性部分之疾病或病況，例如治療眼睛之疾病及病況，諸如眼部過敏、結膜炎、乾燥性角膜結膜炎及春季結膜炎；影響鼻部之疾病，包括過敏性鼻炎；及牽涉自體免疫反應或具有自體免疫部分或病因之發炎性疾病，包括自體免疫血液病症(例如溶血性貧血、再生不全性貧血、純紅細胞性貧血及特發性血小板減少症)、全身性紅斑性狼瘡症；類風濕性關節炎、多軟骨炎、硬皮病、韋格納肉芽腫病(Wegener granulamatosis)、皮肌炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、史蒂芬-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)、特發性口炎性腹瀉、自體免疫發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病)、大腸急躁症、乳糜瀉、齒根骨膜炎、玻璃膜病、腎病、腎小球病、酒精性肝病、多發性硬化症、內分泌眼病變、格雷弗氏病(Grave's disease)、類肉瘤病、肺泡炎、慢性過敏性肺炎、多發性硬化症、原發性膽汁性肝硬化、葡萄膜炎(前部及後部)、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、乾燥性角膜結膜炎及春季角膜結膜炎、間質性肺纖維化、牛皮癬性關節炎、全身型幼年特發性關節炎、隱熱蛋白相關週期症候群、腎炎、脈管炎、葡萄膜炎、間質性膀胱炎、腎小球腎炎(具有及不具有腎病症候群，例如包括特發性腎病症候群或微小變化腎病變)、慢性肉芽腫病、子宮內膜異位、鉤端螺旋體腎病、青光眼、視網膜疾病、衰化、頭痛、疼痛、複雜區域疼痛症候群、心肥大、肌肉萎縮、分解代謝病症、肥胖

症、胎兒生長遲緩、高膽固醇血症、心臟病、慢性心臟衰竭、間皮瘤、無汗性外胚層發育不良、貝賽特氏病(Behcet's disease)、色素失調症、佩吉特氏病(Paget's disease)、胰臟炎、遺傳性週期發熱症候群、哮喘(過敏性及非過敏性、輕度、中度、重度、支氣管及運動誘發的哮喘)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、嗜伊紅血球增多、過敏反應、全身性過敏反應、鼻竇炎、眼部過敏、二氧化矽誘發之疾病、COPD (損傷減輕、氣管炎症、支氣管高反應性、重塑或疾病進展)、肺部疾病、囊腫性纖維化、酸誘發之肺臟損傷、肺高血壓、多發性神經病、白內障、與全身性硬化癥結合之肌肉炎症、包涵體肌炎、重症肌無力、甲狀腺炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、扁平苔癬、1型糖尿病或2型糖尿病、闌尾炎、異位性皮炎、哮喘、過敏、瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植物排斥反應、結腸炎、結膜炎、克羅恩氏病、膀胱炎、淚腺炎、皮膚炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髁炎、附睪睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、亨偌-絲奇恩賴紫癜(Henoch-Schonlein purpura)、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫球蛋白A腎病、間質性肺病、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、局部肺炎、肺炎、多發性肌炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、竇炎、口腔炎、關節膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、陰道炎、脈管炎或外陰炎。

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

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

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

此外，本發明提供根據本文中之定義之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物或溶劑合物之用途，其用於製備治療自體免疫病症、發炎性病症或增生性病症或通常與移植結合存在之病症的藥劑。

組合療法

視待治療之特定病況或疾病而定，通常經投與以治療該病況之額外治療劑可與本發明之化合物及組合物組合投與。如本文所使用，通常經投與以治療特定疾病或病況之額外治療劑被稱為「適於所治療之疾病或病況」。

在某些實施例中，與另一治療劑組合投與所提供之組合或其組合物。

亦可與本發明之組合組合之藥劑之實例包括(但不限於)：用於阿茲海默氏病之治療，諸如Aricept®及Excelon®；用於HIV之治療，諸如利托那韋(ritonavir)；用於帕金森氏病(Parkinson's Disease)之治療，諸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、羅匹尼羅(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴麥角環肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、三己芬迪(trihexephendyl)及金剛胺；用於治療多發性硬化症(MS)之藥劑，諸如β干擾素(例如Avonex®及Rebif®)、Copaxone®及米托蒽醌(mitoxantrone)；用於哮喘之治療，諸如沙丁胺

醇及Singulair®；用於治療精神分裂症之藥劑，諸如金普薩(zyprexa)、理斯必妥(risperdal)、思樂康(seroquel)及氟哌啶醇(haloperidol)；消炎劑，諸如皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤、環磷醯胺及柳氮磺胺吡啶；免疫調節及免疫抑制劑，諸如環孢素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤及柳氮磺胺吡啶；神經營養因子，諸如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗驚厥劑、離子通道阻斷劑、利魯唑(riluzole)及抗帕金森氏病劑；用於治療心血管疾病之藥劑，諸如β-阻斷劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣離子通道阻斷劑及士他汀(statins)；用於治療肝病之藥劑，諸如皮質類固醇、消膽胺、干擾素及抗病毒劑；用於治療血液病症之藥劑，諸如皮質類固醇、抗白血病劑及生長因子；延長或改善藥物動力學之藥劑，諸如細胞色素P450抑制劑(亦即代謝分解之抑制劑)及CYP3A4抑制劑(例如酮康唑(ketokenozole)及利托那韋)，及用於治療免疫缺陷病症之藥劑，諸如γ球蛋白。

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

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

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

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

在一個實施例中，本發明提供一種包含式I化合物及一或多種額外治療劑之組合物。治療劑可與式I化合物一起投與，或可在投與式I化合物之前或之後投與。適合的治療劑更詳細描述於下文中。在某些實施例中，可在治療劑之前至多5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與式I化合物。在其他實施例中，可在治療劑之後至多5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與式I化合物。

在另一實施例中，本發明提供一種藉由向有需要之患者投與式I化合物及一或多種額外治療劑來治療發炎性疾病、病症或病況之方法。此類額外治療劑可為小分子或重組生物藥劑且包括例如乙醯胺苯酚、非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、依託度酸(etodolac)(Lodine®)及塞內昔布(celecoxib)、秋水仙鹼(Colcrys®)；皮質類固醇，諸如潑尼松(prednisone)、潑尼龍(prednisolone)、甲基潑尼龍(methylprednisolone)、氫皮質酮(hydrocortisone)及其類似物；丙磺舒(probenecid)；安樂普利諾(allopurinol)；非布司他(febuxostat)(Uloric®)；柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)；抗瘧疾藥，諸如羥基氯奎(hydroxychloroquine)(Plaquenil®)及氯奎

(chloroquine)(Aralen®)、甲胺喋呤(methotrexate)(Rheumatrex®)；金鹽，諸如金硫葡萄糖(Solganal®)、金硫蘋果酸鹽(Myochrysine®)及金諾芬(auranofin)(Ridaura®)、D-青黴胺(Depen®或Cuprimine®)、硫唑嘌呤(Imuran®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、環孢靈(cyclosporine)(Sandimmune®)、來氟米特(leflunomide)(Arava®)；及「抗TNF」藥劑，諸如依那西普(etanercept)(Enbrel®)、英利昔單抗(infliximab)(Remicade®)、戈利木單抗(golimumab)(Simponi®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol)(Cimzia®)及阿達木單抗(adalimumab)(Humira®)；「抗IL-1」藥劑，諸如阿那白滯素(anakinra)(Kineret®)及利納西普(rilonacept)(Arcalyst®)、康納單抗(canakinumab)(Ilaris®)；抗Jak抑制劑，諸如托法替尼(tofacitinib)；抗體，諸如利妥昔單抗(rituximab)(Rituxan®)；「抗T細胞」藥劑，諸如阿巴西普(abatacept)(Orencia®)；「抗IL-6」藥劑，諸如托西利單抗(tocilizumab)(Actemra®)、雙氯芬酸(diclofenac)、皮質酮(cortisone)、玻尿酸(hyaluronic acid)(Synvisc®或Hyalgan®)；單克隆抗體，諸如他尼珠單抗(tanezumab)；抗凝血劑，諸如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)及華法林(warfarin)(Coumadin®)；止瀉藥，諸如苯乙哌啶(diphenoxylate)(Lomotil®)及洛哌丁胺(loperamide)(Imodium®)；膽酸結合劑，諸如消膽胺(cholestyramine)、阿洛司瓊(alosetron)(Lotronex®)、魯比前列酮(lubiprostone)(Amitiza®)；輕瀉劑，諸如氧化鎂乳劑、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®；抗膽鹼激導性劑或鎮痙劑，諸如雙環維林(dicyclomine)(Bentyl®)、Singulair®；β-2促效劑，諸如沙丁胺醇(albuterol)(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(levalbuterol)(Xopenex®)、間羥異丙腎上腺素(metaproterenol)(Alupent®)、乙酸吡布特羅(pirbuterol acetate)(Maxair®)、硫酸特布他林(terbutaline

sulfate)(Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(salmeterol xinafoate)(Serevent®)及福莫特羅(formoterol)(Foradil®)；抗膽鹼劑，諸如異丙托溴銨(ipratropium bromide)(Atrovent®)及噻托銨(tiotropium)(Spiriva®)；吸入皮質類固醇，諸如二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)(Azmacort®)、糠酸莫米松(mometasone)(Asthmanex®)、布地奈德(budesonide)(Pulmocort®)及氟尼縮松(flunisolide)(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®、Dulera®、色甘酸鈉(Intal®)；甲基黃嘌呤，諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼；IgE抗體，諸如奧馬珠單抗(omalizumab)(Xolair®)；核苷逆轉錄酶抑制劑，諸如齊多夫定(zidovudine)(Retrovir®)、阿巴卡韋(abacavir)(Ziagen®)、阿巴卡韋(abacavir)/拉米夫定(lamivudine)(Epzicom®)、阿巴卡韋/拉米夫定/齊多夫定(Trizivir®)、地達諾新(didanosine)(Videx®)、安卓西他賓(emtricitabine)(Emtriva®)、拉米夫定(Epivir®)、拉米夫定/齊多夫定(Combivir®)、司他夫定(stavudine)(Zerit®)及紮西他濱(zalcitabine)(Hivid®)；非核苷逆轉錄酶抑制劑，諸如地拉韋啶(delavirdine)(Rescriptor®)、依法韋侖(efavirenz)(Sustiva®)、奈韋拉平(nevairapine)(Viramune®)及依曲韋林(etravirine)(Intelence®)；核苷酸逆轉錄酶抑制劑，諸如替諾福韋(tenofovir)(Viread®)；蛋白酶抑制劑，諸如安普那韋(amprenavir)(Agenerase®)、阿紮那韋(atazanavir)(Reyataz®)、地瑞那韋(darunavir)(Prezista®)、夫沙那韋(fosamprenavir)(Lexiva®)、茚地那韋(indinavir)(Crixivan®)、洛匹那韋(lopinavir)及利托那韋(ritonavir)(Kaletra®)、奈非那韋(nelfinavir)(Viracept®)、利托那韋(ritonavir)(Norvir®)、沙奎那韋(saquinavir)(Fortovase®或Invirase®)及替拉那韋(tipranavir)(Aptivus®)；

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

在另一實施例中，本發明提供一種治療類風濕性關節炎之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下各者之額外治療劑：非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼松龍、甲基潑尼松龍、氫皮質酮及其類似物；柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)；抗瘧疾藥，諸如羥氯奎寧(Plaquenil®)及氯奎(Aralen®)；甲胺喋呤(Rheumatrex®)；金鹽，諸如金硫葡萄糖(Solganal®)、金硫蘋果酸(Myochrysine®)及金諾芬(Ridaura®)；D-青黴胺(Depen®或Cuprimine®)；硫唑嘌呤(Imuran®)；環磷醯胺(Cytoxan®)；苯丁酸氮芥(Leukeran®)；環孢靈(Sandimmune®)；來氟米特(Arava®)及「抗TNF」藥劑；諸如依那西普(Enbrel®)、英利昔單抗(Remicade®)、戈利木單抗(Simponi®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia®)及阿達木單抗(Humira®)；「抗IL-1」藥劑，諸如阿那白滯素(Kineret®)及利納西普(Arcalyst®)；抗體，諸如利妥昔單抗(Rituxan®)；「抗T細胞」藥劑，諸如阿巴西普(Orencia®)；及「抗IL-6」藥劑，諸如托西利單抗(Actemra®)。

在一些實施例中，本發明提供一種治療骨關節炎之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下各者之額外治療劑：乙醯胺苯酚；非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；雙氯芬酸；皮質

酮；玻尿酸(Synvisc®或Hyalgan®)及單株抗體，諸如他尼珠單抗。

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

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

在一些實施例中，本發明提供一種治療哮喘之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下各者之額外治療劑：Singulair®；β-2促效劑，諸如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、間羥異丙腎上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特羅(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(Serevent®)及福莫特羅(Foradil®)；抗膽鹼劑，諸

如異丙托溴銨(Atrovent®)及噻托銨(Spiriva®)；吸入皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼龍、二丙酸倍氯米松(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、糠酸莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(®Pulmocort®)、氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®及Dulera®；色甘酸鈉(Intal®)；甲基黃嘌呤，諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼；及IgE抗體，諸如奧馬珠單抗(Xolair®)。

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

在另一實施例中，本發明提供一種治療血液科惡性病之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下各者之額外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、小紅莓(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、潑尼松、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑及其組合。

在另一實施例中，本發明提供一種治療實體腫瘤之方法，其包

含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、小紅莓(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、潑尼松、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑及其組合。

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

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

在另一實施例中，本發明提供一種治療多發性骨髓瘤之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下各者之額外治療劑：硼替佐米(Velcade®)及地塞米松(Decadron®)、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑以及來那度胺(Revlimid®)。

在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕其嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及BTK抑制劑，其中該疾病係選自發炎性腸病、關節炎、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、脈管炎、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、斯蒂爾病(Still's disease)、幼年型關節炎、糖尿

病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奧德氏甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)、格雷夫氏病(Graves' disease)、自體免疫甲狀腺炎、休格連氏症候群、多發性硬化症、全身性硬化症、萊姆神經型疏螺旋體症(Lyme neuroborreliosis)、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、急性播散性腦脊髓炎、阿狄森氏病、斜視眼陣攣肌陣攣症候群、僵直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、再生不全性貧血、自體免疫性肝炎、自體免疫性胃炎、惡性貧血、乳糜瀉、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顳動脈炎、溫抗體型自體免疫性溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病、牛皮癬、普禿、白塞氏病、慢性疲勞、自主神經失調、膜性腎小球腎病、子宮內膜異位、間質性膀胱炎、尋常天疱瘡、大龅性類天疱瘡、神經肌強直、硬皮病、外陰疼痛、過度增生性疾病、移植器官或組織之排斥反應、後天免疫缺乏症候群(AIDS，亦稱為HIV)、1型糖尿病、移植物抗宿主疾病、移植、輸血、全身性過敏反應、過敏症(例如對植物花粉、乳膠、藥物、食物、昆蟲毒物、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂萼之過敏症)、I型過敏反應、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎及異位性皮炎、哮喘、闌尾炎、異位性皮炎、哮喘、過敏、瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植物排斥反應、結腸炎、結膜炎、克羅恩氏病、膀胱炎、淚腺炎、皮膚炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、亨偌-絲奇恩賴紫癜、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫球蛋白A腎病、間質性肺病、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、局部肺

炎、肺炎、多發性肌炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、竇炎、口腔炎、關節膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、陰道炎、脈管炎或外陰炎；B細胞增生性病症，例如彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴球性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、急性淋巴球性白血病、B細胞前淋巴細胞白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、脾邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤(亦稱為漿細胞骨髓瘤)、非霍奇金氏(Hodgkin's)淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、漿細胞瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)/白血病或淋巴瘤樣肉芽腫病；乳癌、前列腺癌或肥大細胞癌(例如肥胖細胞瘤、肥大細胞白血病、肥大細胞肉瘤、全身性肥大細胞增多症)、骨癌、結腸直腸癌、胰腺癌；骨骼及關節之疾病，包括(但不限於)類風濕性關節炎、血清反應陰性之脊椎關節病(包括僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎及萊特爾氏病)、白塞氏病、休格連氏症候群、全身性硬化症、骨質疏鬆症、骨癌、骨骼癌轉移、血栓栓塞病症(例如心肌梗塞、心絞痛、血管成形術後再閉塞、血管成形術後再狹窄、主動脈冠狀動脈分流術後再閉塞、主動脈冠狀動脈分流術後再狹窄、中風、暫時性局部缺血、外圍動脈閉塞性病症、肺栓塞、深靜脈血栓形成)、發炎性骨盆疾病、尿道炎、皮膚曬傷、竇炎、局部肺炎、腦炎、腦膜炎、心肌炎、腎炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、齒齦炎、闌尾炎、胰臟炎、膽囊炎、無γ球蛋白血症、牛皮癬、過敏、克羅恩氏病、大腸急躁症、潰瘍性結腸炎、休格連氏病、組織移植物排斥反應、移植器官之超急性排斥反應、哮喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、自體免疫性多腺疾病(亦稱為自體免疫性多腺症候群)、自

體免疫性禿髮、惡性貧血、腎小球腎炎、皮肌炎、多發性硬化症、硬皮病、脈管炎、自體免疫性溶血性及血小板減少性病況、古巴士德氏症候群、動脈粥樣硬化、阿狄森氏病、帕金森氏病、阿茲海默氏病、糖尿病、敗血性休克、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、幼年型關節炎、骨關節炎、慢性特發性血小板減少性紫癜、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、重症肌無力、橋本氏病甲狀腺炎、異位性皮炎、退化性關節疾病、白斑病、自體免疫性垂體機能減退症、格林-巴利症候群、白塞氏病、硬皮病、蕈樣真菌病、急性發炎性反應(諸如急性呼吸窘迫症候群及局部缺血/再灌注損傷)及格雷夫氏病。

在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕其嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及PI3K抑制劑，其中該疾病係選自癌症、神經退化性病症、血管生成病症、病毒性疾病、自體免疫疾病、發炎性病症、激素相關疾病、與器官移植相關之病況、免疫缺陷病症、破壞性骨病、增生性病症、感染性疾病、與細胞死亡相關之病況、凝血酶誘發之血小板凝集、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、肝病、涉及T細胞活化之病理性免疫病況、心血管病症及CNS病症。

在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕其嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及PI3K抑制劑，其中該疾病係選自良性或惡性腫瘤、大腦之癌瘤或實體腫瘤、腎臟癌(例如腎細胞癌(RCC))、肝癌、腎上腺癌、膀胱癌、乳癌、胃癌、胃腫瘤、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、前列腺癌、胰腺癌、肺臟癌、陰道癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、皮膚癌、骨骼癌或甲狀腺癌、肉瘤、膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、多發性骨髓瘤或胃腸癌，尤其結腸癌或結腸直腸腺瘤或頸部及頭

部之腫瘤，表皮過度增生、牛皮癬、前列腺增生、贅瘤形成、上皮瘤形成、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、淋巴瘤(包括例如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)及霍奇金氏淋巴瘤(亦稱為霍奇金氏或霍奇金氏病))、乳腺癌、濾泡癌、未分化性瘤、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑素瘤或白血病；疾病包括考登症候群(Cowden syndrome)、萊爾米特-杜多斯疾病(Lhermitte-Dudos disease)及潘納揚-佐納納症候群(Bannayan-Zonana syndrome)或PI3K/PKB路徑異常活化之疾病，任何類型或成因之哮喘，包括內因性(非過敏性)哮喘及外因性(過敏性)哮喘、輕度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支氣管哮喘、運動誘發之哮喘、職業性哮喘及細菌感染後誘發之哮喘；急性肺損傷(ALI)、成人/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺部、氣管或肺臟疾病(COPD、COAD或COLD)，包括慢性支氣管炎或與相關其的呼吸困難、肺氣腫以及由其他藥物療法(尤其其他吸入藥物療法)所致之氣管高反應性惡化；任何類型或成因之支氣管炎，包括(但不限於)急性、花生吸入性、卡他性、格魯布性、慢性或結核性支氣管炎；任何類型或成因之塵肺症(炎症，通常為職業性肺臟疾病，常常伴隨氣管梗阻(不論慢性或急性)且由灰塵之重複吸入引起)，包括例如鋁質沉著病、炭末沉著病、石棉沉著病、石末沉著病、睫毛脫落、鐵末沉著病、矽粉沉著病、菸末沉著病及棉屑沉著病；呂氏症候群(Loffler's syndrome)；嗜酸性肺炎；寄生蟲(尤其後生動物)感染(包括熱帶嗜伊紅血球增多)；支氣管與肺之麴黴病；結節性多動脈炎(包括徹奇-斯全司症候群(Churg-Strauss))、嗜酸性球性肉芽腫及由藥物反應引起之影響氣管之嗜伊紅血球相關病症；牛皮癬、接觸性皮炎、異位性皮炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、蕁麻疹、大皰性類天疱瘡、紅斑狼瘡、天疱瘡、獲得性大皰性表皮鬆懈、結膜炎、乾燥性角膜結膜炎及春季結膜炎；影響鼻部之疾病，包

括過敏性鼻炎；及牽涉自體免疫反應或具有自體免疫部分或病因之發炎性疾病，包括自體免疫血液病症(例如溶血性貧血、再生不全性貧血、純紅血球貧血及特發性血小板減少症)、全身性紅斑性狼瘡症；類風濕性關節炎、多軟骨炎、硬皮病、韋格納肉芽腫病、皮肌炎、慢性活性肝炎、重症肌無力、史蒂芬-約翰遜症候群、特發性口炎性腹瀉、自體免疫發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病)、內分泌眼病變、格雷弗氏病、類肉瘤病、肺泡炎、慢性過敏性肺炎、多發性硬化症、原發性膽汁性肝硬化、葡萄膜炎(前部及後部)、乾燥性角膜結膜炎及春季角膜結膜炎、間質性肺纖維化、牛皮癬性關節炎及腎小球腎炎(具有及不具有腎病症候群，例如包括特發性腎病症候群或微小變化腎病變)、再狹窄、心肥大、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、缺血性中風及充血性心臟衰竭、阿茲海默氏病、帕金森氏病、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病(Huntington's disease)及大腦缺血及由創傷性損傷、麩胺酸神經毒及低氧引起之神經退化性疾病。

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

可使用治療自體免疫病症、發炎性病症、增生性病症、內分泌病症、神經病症或與移植相關的病症或減輕其嚴重程度之任何有效投與量及任何有效投與途徑，投與根據本發明方法之化合物及組合物。所需精確量將隨各個體而變化，視個體之物種、年齡及整體狀況、感染之嚴重程度、特定藥劑、其投與模式及其類似者而定。較佳以單位

劑型形式調配本發明化合物以實現投與便利性及劑量均一性。如本文所使用之表述「單位劑型」係指適於待治療之患者之藥劑之物理離散單位。然而，應瞭解，本發明之化合物及組合物之每日總用量將由主治醫師在合理醫學判斷範疇內決定。用於任何特定患者或有機體之特定有效劑量水準將視多種因素而定，該等因素包括待治療病症及病症嚴重程度；所採用之特定化合物之活性；所採用之特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康、性別及膳食；投與時間、投與途徑及所採用之特定化合物之排泄率；治療持續時間；與所採用之特定化合物組合或同時使用之藥物；及如醫學技術中熟知之因素。如本文所使用之術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物且最佳為人類。

本發明之醫藥學上可接受之組合物可視所治療之感染之嚴重程度而經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由散劑、軟膏或滴劑)、經頰，作為經口或經鼻噴霧或其類似方式向人類及其他動物投與。在某些實施例中，本發明化合物可以每天個體體重約0.01 mg/kg至約50 mg/kg及較佳約1 mg/kg至約25 mg/kg之劑量水準經口或非經腸投與一日一或多次以獲得所需治療效果。

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

可根據已知技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可

注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。在可採用之可接受之媒劑及溶劑中有水、林格氏溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。另外，脂肪酸(諸如油酸)用於製備可注射劑。

可例如藉由經細菌持留過濾器過濾或藉由併入在使用之前可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中、呈無菌固體組合物形式之滅菌劑來將可注射調配物滅菌。

為延長本發明化合物之效果，通常需要減緩來自皮下或肌肉內注射之化合物之吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來實現。化合物之吸收率則視其溶解率而定，溶解率又可能視晶體大小及結晶形式而定。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來實現非經腸投與之化合物之延遲吸收。藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之生物可降解聚合物中形成化合物之微膠囊基質來製造可注射積存形式。視化合物與聚合物之比率及所採用之特定聚合物的性質而定，可控制化合物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將化合物覆埋於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備積存可注射調配物。

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

用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及粒劑。在此類固體劑型中，活性化合物可與以下各者混合：至少一種惰

性、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣；及/或a)填充劑或擴充劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂，碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)阻溶劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如第四銨化合物；g)濕潤劑，諸如十六醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中的填充劑。可用包衣及殼層來製備錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型，該等包衣及殼層諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其可視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道之某一部分中釋放或視情況以延遲方式釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。類似類型之固體組合物亦可用作使用如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

活性化合物亦可與一或多種如上文所指出之賦形劑一起呈微囊封形式。可用包衣及殼層來製備錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型，該等包衣及殼層諸如腸溶衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。在此類固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混雜。如正常實務，此類劑型亦可包含除惰性稀釋劑之外的額外物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，

劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道之某一部分中釋放或視情況以延遲方式釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。在無菌條件下，將活性組分與醫藥學上可接受之載劑及任何所需的防腐劑或緩衝劑按要求混雜。眼科調配物、滴耳劑及滴眼劑亦涵蓋於本發明之範疇內。另外，本發明涵蓋使用經皮貼片，其具有向身體提供控制遞送化合物之附加優點。此類劑型可藉由在適當介質中溶解或分配化合物來製得。亦可使用吸收增進劑來增加化合物通過皮膚之通量。速率可藉由提供速率控制膜抑或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

根據一個實施例，本發明係關於抑制生物樣品中之蛋白質激酶活性之方法，其包含使該生物樣品與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

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

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

施例中，本發明化合物具有相比於JAK1/2/3大於100倍之選擇性。

如本文所使用之術語「生物樣品」包括(但不限於)細胞培養物或其提取物；獲自哺乳動物之活組織檢查材料或其提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液或其他體液或其提取物。

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

本發明之另一實施例係關於抑制患者體內之蛋白質激酶活性之方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。

根據另一實施例，本發明係關於抑制TYK2或其突變體在患者體內之活性的方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。根據某些實施例，本發明係關於可逆地或不可逆地抑制TYK2或其突變體中之一或多者在患者體內之活性的方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。在其他實施例中，本發明提供用於治療有需要之患者TYK2或其突變體介導之病症的方法，其包含向該患者投與根據本發明之化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。此類病症在本文中詳細描述。

視待治療之特定病況或疾病而定，通常經投與以治療該病況之額外治療劑亦可存在於本發明組合物中。如本文所使用，通常經投與以治療特定疾病或病況之額外治療劑被稱為「適於所治療之疾病或病況」。

本發明之化合物亦可與其他治療性化合物組合使用以處於有利地位。在一些實施例中，另一治療性化合物為抗增生化合物。此類抗增生化合物包括(但不限於)芳香酶抑制劑；抗雌激素；拓撲異構酶I抑制劑；拓撲異構酶II抑制劑；微管活性化合物；烷化化合物；組蛋白

脫乙醯基酶抑制劑；誘發細胞分化過程之化合物；環加氧酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗贅生性抗代謝物；鉑化合物；靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶之活性之化合物；高那瑞林性腺釋素促效劑；抗雄激素；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；雙膦酸鹽；生物反應調節劑；抗增生抗體；肝素酶抑制劑；Ras致癌同功異型物之抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑制劑；用於治療血液科惡性病之化合物；靶向、降低或抑制Flt-3之活性之化合物；Hsp90抑制劑，諸如來自Conforma療法之17-AAG (17-烯丙基胺基格爾德黴素(allylaminogeldanamycin)，NSC330507)、17-DMAG (17-二甲基胺基乙基胺基-17-去甲氧基-格爾德黴素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；替莫唑胺(Temodal®)；驅動類紡錘體蛋白抑制劑，諸如來自GlaxoSmithKline之SB715992或SB743921，或來自CombinatoRx之潘他米丁(pentamidine)/氯丙嗪；MEK抑制劑，諸如來自Array BioPharma之ARRY142886、來自AstraZeneca之AZD6244、來自Pfizer之PD181461及甲醯四氫葉酸。如本文所使用之術語「芳香酶抑制劑」係關於抑制雌激素產生，例如受質雄烯二酮及睪固酮分別轉化為雌酮及雌二醇之化合物。該術語包括(但不限於)類固醇，尤其阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)及福美司坦(formestane)；及尤其非類固醇，尤其胺魯米特(aminoglutethimide)、羅穀亞胺(roglethimide)、吡魯米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睾內酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏羅唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及來曲唑(letrozole)。依西美坦以商標名Aromasin™銷售。福美司坦以商標名Lentaron™銷售。法屈唑以商標名Afema™銷售。阿那曲唑以商標名Arimidex™銷售。來曲唑以商標名Femara™或

Femar™銷售。胺魯米特以商標名Orimeten™銷售。包含芳香酶抑制劑之化學治療劑之本發明之組合尤其適用於治療激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

如本文所使用之術語「抗雌激素」係關於在雌激素受體水準上拮抗雌激素效應之化合物。該術語包括(但不限於)他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、雷洛昔芬(raloxifene)及鹽酸雷洛昔芬。他莫昔芬以商標名Nolvadex™銷售。鹽酸雷洛昔芬以商標名Evista™銷售。氟維司群可以商標名Faslodex™投與。包含抗雌激素之化學治療劑之本發明之組合尤其適用於治療雌激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

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

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

如本文所使用之術語「拓撲異構酶II抑制劑」包括(但不限於)蒽環黴素，諸如小紅莓(包括脂質調配物，諸如Caelyx™)、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)及奈莫柔比星(nemorubicin)，蒽醌米托蒽醌(anthraquinones mitoxantrone)及洛索蒽醌(losoxantrone)及鬼臼毒素依託泊苷(etoposide)及替尼泊甙(teniposide)。依託泊苷以商標名Etopophos™銷售。替尼泊甙以商標

名VM 26-Bristol銷售。小紅莓以商標名Acriblastin™或Adriamycin™銷售。表柔比星以商標名Farmorubicin™銷售。艾達黴素以商標名Zavedos™銷售。米托蒽醌以商標名Novantron銷售。

術語「微管活性劑」係關於微管穩定化、微管去穩定化化合物及微管聚合抑制劑，其包括(但不限於)紫杉烷，諸如太平洋紫杉醇及多烯紫杉醇；長春花生物鹼，諸如長春鹼或硫酸長春鹼、長春新鹼或硫酸長春新鹼及長春瑞賓(vinorelbine)；迪斯德莫來(discodermolide)；秋水仙鹼(cochicine)及埃博黴素(epothilone)及其衍生物。太平洋紫杉醇以商標名Taxol™銷售。多烯紫杉醇以商標名Taxotere™銷售。硫酸長春鹼以商標名Vinblastin R.P™銷售。硫酸長春新鹼以商標名Farmistin™銷售。

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

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

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

如本文所使用之術語「鉑化合物」包括(但不限於)卡鉑(carboplatin)、順鉑(cis-platin)、順鉑(cisplatinum)及奧賽力鉑

(oxaliplatin)。卡鉑可例如以其銷售形式，例如以商標Carboplat™投與。奧賽力鉑可例如以其銷售形式，例如以商標Eloxatin™投與。

如本文所使用之術語「靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性或蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物或其他抗血管生成化合物」包括(但不限於)蛋白質酪胺酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑或脂質激酶抑制劑，諸如a)靶向、降低或抑制血小板衍生生長因子-受體(PDGFR)活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制PDGFR活性之化合物，尤其抑制PDGF受體之化合物，諸如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，諸如伊馬替尼(imatinib)、SU101、SU6668及GFB-111；b)靶向、降低或抑制纖維母細胞生長因子-受體(FGFR)活性之化合物；c)靶向、降低或抑制似胰島素生長因子受體I (IGF-IR)活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制IGF-IR活性之化合物，尤其抑制IGF-I受體的激酶活性之化合物或靶向IGF-I受體或其生長因子之細胞外域之抗體；d)靶向、降低或抑制Trk受體酪胺酸激酶家族之活性之化合物或肝配蛋白(ephrin) B4抑制劑；e)靶向、降低或抑制AxI受體酪胺酸激酶家族之活性之化合物；f)靶向、降低或抑制Ret受體酪胺酸激酶活性之化合物；g)靶向、降低或抑制Kit/SCFR受體酪胺酸激酶活性之化合物，諸如伊馬替尼；h)靶向、降低或抑制C-kit受體酪胺酸激酶(其為PDGFR家族之一部分)活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Kit受體酪胺酸激酶家族之活性之化合物，尤其抑制c-Kit受體之化合物，諸如伊馬替尼；i)靶向、降低或抑制c-Abl家族成員、其基因融合產物(例如BCR-Abl激酶)及突變體之活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Abl家庭成員及其基因融合產物之活性之化合物，諸如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，諸如伊馬替尼或尼羅替尼(nilotinib)(AMN107)；PD180970；AG957；NSC 680410；來自ParkeDavis之PD173955；或達沙替尼(dasatinib)(BMS-354825)；j)靶向、降低或抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之

蛋白質激酶C(PKC)及Raf家族成員；MEK、SRC、JAK/pan-JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、BTK及TEC家族成員及/或週期素依賴性激酶(CDK)家族成員之活性之化合物，包括星形孢菌素(staurosporine)衍生物，諸如米哚妥林(midostaurin)；其他化合物之實例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔蘚蟲素(Bryostatin)1、哌立福新(Perifosine)；伊莫福新(Ilmofosine)；RO 318220及RO 320432；GO 6976；Isis 3521；LY333531/LY379196；異喹啉化合物；FTI；PD184352或QAN697 (P13K抑制劑)或AT7519(CDK抑制劑)；k)靶向、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑之活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑之活性之化合物，包括甲磺酸伊馬替尼(Gleevec™)或泰福斯汀(tyrphostin)，諸如泰福斯汀A23/RG-50810；AG 99；泰福斯汀AG 213；泰福斯汀AG 1748；泰福斯汀股份公司490；泰福斯汀B44；泰福斯汀B44 (+)對映異構體；泰福斯汀AG 555；AG 494；泰福斯汀AG 556、AG957及阿達斯汀(adaphostin) (4-{[(2,5-二羥基苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金剛烷基酯；NSC 680410，阿達斯汀)；l)靶向、降低或抑制受體酪胺酸激酶(呈均二聚體或雜二聚體形式之$EGFR_1$ ErbB2、ErbB3、ErbB4)及其突變體之表皮生長因子家族之活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制表皮生長因子受體家族之活性之化合物，尤其為抑制EGF受體酪胺酸激酶家族成員(諸如EGF受體、ErbB2、ErbB3及ErbB4)或與EGF或EGF相關配位體結合之化合物、蛋白質或抗體；CP 358774、ZD 1839、ZM 105180；曲妥珠單抗(trastuzumab)(Herceptin™)、西妥昔單抗(cetuximab)(Erbitux™)、易瑞沙(Iressa)、特羅凱(Tarceva)、OSI-774、Cl-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3；及7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物；m)靶向、降低或抑制c-Met受體活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Met活性

之化合物，尤其抑制c-Met受體之激酶活性之化合物或靶向c-Met之細胞外域或與HGF結合之抗體；n)靶向、降低或抑制一或多種JAK家庭成員(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2及/或pan-JAK)之激酶活性之化合物，包括(但不限於)PRT-062070、SB-1578、巴瑞替尼(baricitinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、莫羅替尼(momelotinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼及蘆可替尼(ruxolitinib)；o)靶向、降低或抑制PI3激酶(PI3K)之激酶活性之化合物，包括(但不限於)ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布(buparlisib)、皮克特昔布(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、達妥昔布(dactolisib)、XL-147、XL-765及艾德昔布(idelalisib)；及q)靶向、降低或抑制刺蝟蛋白質(Hh)或平滑受體(SMO)路徑之信號傳導作用之化合物，包括(但不限於)環巴胺(cyclopamine)、維莫德吉(vismodegib)、伊曲康唑(itraconazole)、伊莫德吉(erismodegib)及IPI-926(薩瑞德吉(saridegib))。

如本文所使用之術語「PI3K抑制劑」包括(但不限於)對磷脂醯環己六醇-3-激酶家族中之一或多種酶具有抑制活性之化合物，該等酶包括(但不限於)PI3Kα、PI3Kγ、PI3Kδ、PI3Kβ、PI3K-C2α、PI3K-C2β、PI3K-C2γ、Vps34、p110-α、p110-β、p110-γ、p110-δ、p85-α、p85-β、p55-γ、p150、p101及p87。適用於本發明之PI3K抑制劑之實例包括(但不限於)ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布、皮克特昔布、PF-4691502、BYL-719、達妥昔布、XL-147、XL-765及艾德昔布。

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

如本文所使用之術語「SYK抑制劑」包括(但不限於)對脾酪胺酸

激酶(SYK)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於)PRT-062070、R-343、R-333、艾塞萊爾(Excellair)、PRT-062607及福他替尼(fostamatinib)。

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

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

SYK抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之病況之其他實例可見於WO2003063794、WO2005007623及WO2006078846中，其全部內容以引用之方式併入本文中。

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

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

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

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

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

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

如本文所使用之術語環加氧酶抑制劑包括(但不限於) Cox-2抑制劑、經5-烷基取代之2-芳胺基苯乙酸及衍生物，諸如塞內昔布(Celebrex™)、羅非昔布(rofecoxib)(Vioxx™)、依託昔布(etoricoxib)、伐地昔布(valdecoxib)或5-烷基-2-芳胺基苯乙酸，諸如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸、魯米昔布(lumiracoxib)。

如本文所使用，術語「雙膦酸鹽」包括(但不限於)依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替魯膦酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿侖膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(risedronic acid)及唑來膦酸(zoledronic acid)。依替膦酸以商標名Didronel™銷售。氯膦酸以商標名Bonefos™

銷售。替魯膦酸以商標名Skelid™銷售。帕米膦酸以商標名Aredia™銷售。阿侖膦酸以商標名Fosamax™銷售。伊班膦酸以商標名Bondranat™銷售。利塞膦酸以商標名Actonel™銷售。唑來膦酸以商標名Zometa™銷售。術語「mTOR抑制劑」係關於抑制哺乳動物之雷帕黴素(rapamycin)標靶(mTOR)且具有抗增生活性之化合物，諸如西羅莫司(sirolimus)(Rapamune®)、依維莫司(everolimus)(Certican™)、CCI-779及ABT578。

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

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

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

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

如本文所使用之術語「基質金屬蛋白酶抑制劑」或(「MMP」抑制劑)包括(但不限於)膠原蛋白肽模擬及非肽模擬抑制劑、四環素衍生

物，例如氫草醯胺酸酯肽模擬抑制劑抑制劑巴馬司他(batimastat)及其具有經口生物可用性的類似物馬立馬司他(marimastat)(BB-2516)、普利司他(prinomastat)(AG3340)、美他司他(metastat)(NSC 683551)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

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

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

如本文所使用之術語「HSP90抑制劑」包括(但不限於)靶向、降低或抑制HSP90之固有ATP酶(ATPase)活性之化合物；經由泛素蛋白酶體路徑降解、靶向、降低或抑制HSP90客戶蛋白之化合物。靶向、降低或抑制HSP90之固有ATP酶活性之化合物尤其為抑制HSP90之ATP酶活性之化合物、蛋白質或抗體，諸如17-烯丙基胺基、17-去甲氧基格爾德黴素(17AAG)(一種格爾德黴素衍生物)；其他格爾德黴素相關化合物；根赤殼菌素(radicicol)；及HDAC抑制劑。

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

為治療急性骨髓白血病(AML)，本發明化合物可與標準白血病療法組合，尤其與用於治療AML之療法組合使用。特定而言，本發明

化合物可與例如法呢基轉移酶抑制劑及/或其他適用於治療AML之藥物，諸如道諾黴素、阿德力黴素(Adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊甙、米托蒽醌、艾達黴素、卡鉑及PKC412組合投與。在一些實施例中，本發明提供用於治療與ITD及/或D835Y突變相關的AML之方法，其包含與一或多種FLT3抑制劑一起投與本發明化合物。在一些實施例中，FLT3抑制劑係選自喹雜替尼(quizartinib)(AC220)、星形孢菌素衍生物(例如米哚妥林或來他替尼(lestaurtinib))、索拉非尼(sorafenib)、坦度替尼(tandutinib)、LY-2401401、LS-104、EB-10、法米替尼(famitinib)、NOV-110302、NMS-P948、AST-487、G-749、SB-1317、S-209、SC-110219、AKN-028、非達替尼(fedratinib)、陶紮色替(tozasertib)及舒尼替尼(sunitinib)。在一些實施例中，FLT3抑制劑係選自喹雜替尼、米哚妥林、來他替尼、索拉非尼及舒尼替尼。

其他抗白血病化合物包括例如Ara-C，嘧啶類似物，其為脫氧胞苷之2'-α-羥基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。亦包括次黃嘌呤、6-巰基嘌呤(6-MP)及磷酸氟達拉濱之嘌呤類似物。靶向、降低或抑制諸如丁酸鈉及辛二醯苯胺氧肟酸(SAHA)之組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑活性之化合物抑制被稱為組蛋白脫乙醯基酶之酶的活性。特定的HDAC抑制劑包括MS275、SAHA、FK228 (以前的FR901228)、曲古黴素A (Trichostatin A)及US 6,552,065中揭示之化合物，包括(但不限於) N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，及N-羥基-3-[4-[(2-羥乙基){2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，尤其乳酸鹽。如本文所使用之生長抑素(somatostatin)受體拮抗劑係指靶向、處理或抑制生長抑素受體之化合物，諸如奧曲肽(octreotide)及SOM230。腫瘤細胞損傷途徑係指諸如電離輻射之途徑。上文及下文中所提及之術語「電離輻射」意謂以電磁射線(諸如X

射線及γ射線)或粒子(諸如α粒子及β粒子)形式發生之電離輻射。電離輻射於(但不限於)輻射療法中提供且在此項技術中已知。參見Principles and Practice of Oncology, Devita等人編,第4版,第1卷,第248-275 頁(1993)中之Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer。

亦包括EDG黏合劑及核糖核苷酸還原酶抑制劑。如本文所使用之術語「EDG黏合劑」係指調節淋巴細胞再循環之一類免疫抑制劑，諸如FTY720。術語「核糖核苷酸還原酶抑制劑」包括(但不限於)嘧啶或嘌呤核苷類似物，其包括(但不限於)氟達拉賓及/或胞嘧啶阿拉伯糖苷(ara-C)、6-硫鳥嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈濱(cladribine)、6-巰基嘌呤(尤其與ara-C組合抗ALL)及/或噴司他汀(pentostatin)。核糖核苷酸還原酶抑制劑尤其為羥基脲或2-羥基-1H-異吲哚-1,3-二酮衍生物。

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

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

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

(desoxycorticosterone)、睾固酮雌酮及地塞米松。

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

其他化學治療化合物包括(但不限於)植物鹼、激素化合物及拮抗劑；生物反應調節劑，較佳為淋巴因子或干擾素；反義寡聚核苷酸或寡聚核苷酸衍生物；shRNA或siRNA；或混雜化合物或具有其他或未知作用機制之化合物。

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

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

(Celgene)、VM554/UM565 (Vernalis)、T-440 (Tanabe)、KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo)；A2a促效劑；A2b拮抗劑；及β-2腎上腺素受體促效劑，諸如沙丁胺醇(羥甲叔丁腎上腺素)、間羥異丙腎上腺素、特布他林、沙美特羅、非諾特羅(fenoterol)、丙卡特羅(procaterol)及尤其福莫特羅及其醫藥學上可接受之鹽。適合的支氣管擴張藥物包括抗膽鹼能或抗毒蕈鹼化合物，尤其異丙托溴銨、氧托溴銨、噻托銨鹽及CHF 4226 (Chiesi)及格隆溴銨(glycopyrrolate)。

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

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

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

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

本發明化合物可單獨或與一或多種其他治療化合物組合投與，可能的組合療法採用固定組合形式或交錯或彼此獨立地提供本發明化合物及一或多種其他治療化合物之投與，或組合投與固定組合及一或多種其他治療化合物。可此外或另外投與本發明化合物，尤其與化學療法、放射線療法、免疫療法、光電療法、手術干預或此等之組合組合以用於腫瘤治療。如上文所描述，如其他治療策略之情形下之輔助療法一般，長期療法同樣為可能的。其他可能的治療為在腫瘤消退後維持患者狀況之療法或甚至化學預防療法(例如對處於風險中之患者)。

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

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

可與載劑物質組合產生單一劑型之本發明化合物及額外治療劑(在包含如上文所描述之額外治療劑之彼等組合物中)的量將視所治療之宿主及特定投與模式而變化。較佳地，應調配本發明組合物以使得可投與0.01毫克/公斤體重/天至100毫克/公斤體重/天之間的劑量的本

發明化合物。

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

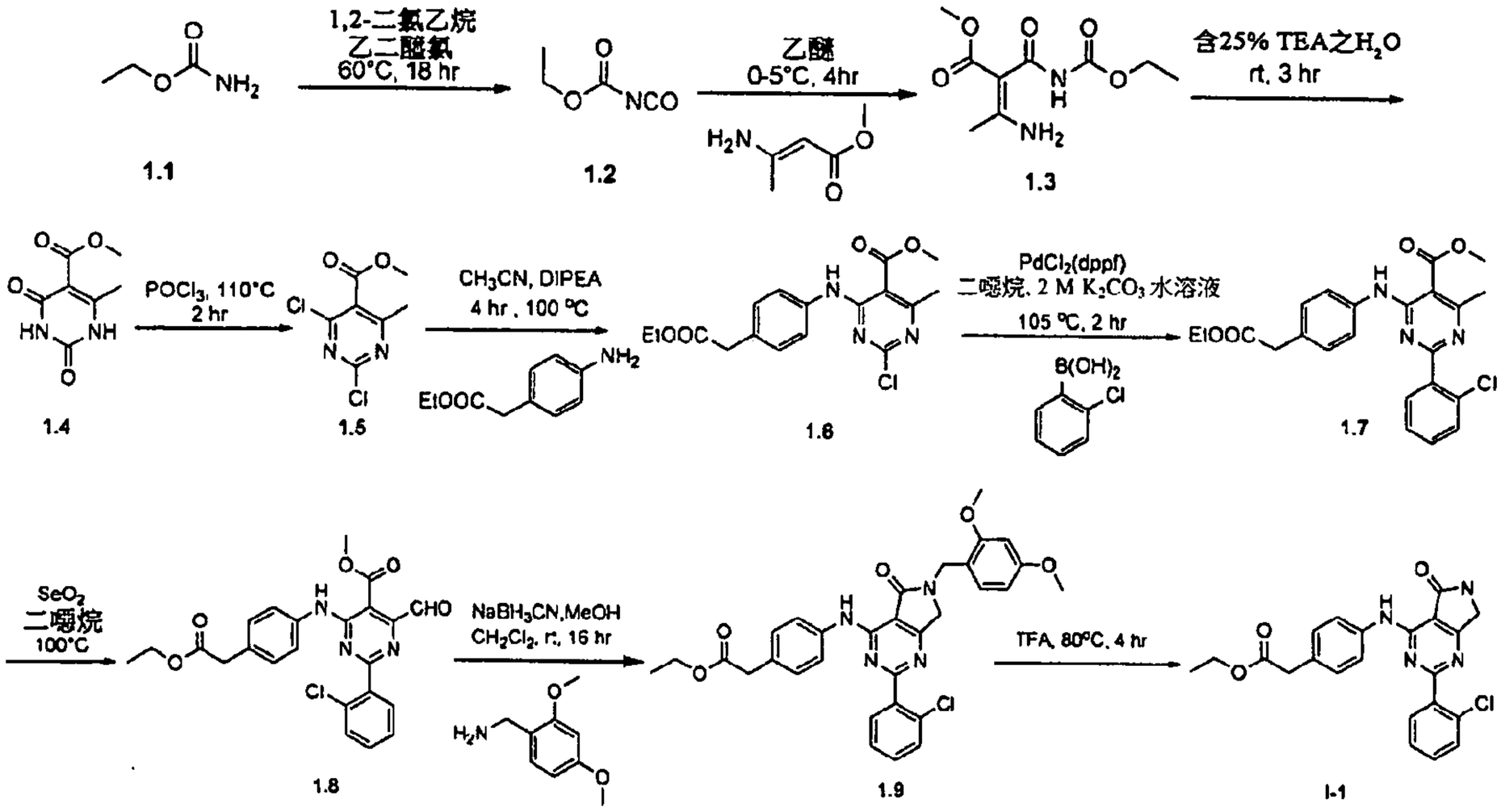
存在於本發明組合物中之額外治療劑的量將不超過通常將以包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物形式投與的量。目前所揭示之組合物中額外治療劑之量較佳將在佔通常存在於包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中之量約50%至100%的範圍內。

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

範例

如以下實例中所描繪，在某些例示性實施例中，根據以下通用程序來製備化合物。應瞭解，雖然一般方法描繪本發明之某些化合物的合成，但以下一般方法及一般熟習此項技術者已知之其他方法可應用於如本文所描述之所有化合物及此等化合物中之每一者的子類及種類。

實例1.合成2-(4-((2-(2-氯苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙酸乙酯，I-1



合成化合物**1.2.**向**1** (50 g，0.56 mol，1.00當量)於乾燥1,2-二氯乙烷(260 ml)中之溶液中逐滴添加乙二醯氯(87 ml)，使溫度保持在10℃以下。將混合物加熱至60℃持續18小時。減壓移除過量乙二醯氯及1,2-二氯乙烷且藉由在90℃下之高真空蒸餾(1 mm Hg)進一步純化所獲得之油性殘餘物。此產生20 g呈1,2-二氯乙烷中之50%溶液形式之**1.2**。其在下一步驟中原樣使用。

合成化合物**1.3.**在0℃至5℃下向3-胺基巴豆酸甲酯(20 g，0.1739 mol，1.0當量)於無水乙醚(120 ml)中之溶液中逐滴添加**1.2** (於1,2-二氯乙烷中之50%溶液，20 g，0.1739 mol，1.0當量)於無水乙醚(25 ml)中之溶液。在0℃至5℃下攪拌混合物4小時。在起始物質耗盡之後，經由急驟管柱層析法直接純化反應混合物獲得純化合物**1.3** (16 g，40%)。MS (ES) *m/z*=231.61 $[M+H]^+$。

合成化合物**1.4**在70℃下加熱**1.3** (16 g，0.06956 mol，1.00當量)於25%三乙胺(105 mL)中之溶液直至起始物質耗盡為止。隨後，停止反應且用乙酸使混合物酸化。過濾出固體白色晶體且真空乾燥獲得純化合物**1.4** (12.1 g，94.53%)。MS (ES) *m/z* 185.21 $[M+H]^+$。

合成化合物**1.5.**在110℃下加熱**1.4** (12.1 g，0.06576 mol，1.00當

量)於磷醯氯(120 ml)中之溶液2小時。完成後，減壓濃縮反應混合物且在冰水中淬滅殘餘物。用乙酸乙酯萃取粗產物兩次。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由急驟管柱層析法純化。此產生純化合物**1.5** (10.2 g，70.20%)。MS (ES): *m/z* 222.8 $[M+H]^+$。

合成化合物1.6.向**1.5** (2.37 g，0.01072 mol，1.00當量)於乙腈(35 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(3.81 mL，0.02144 mol，2.0當量)及2-(4-胺基苯基)乙酸第三丁酯(2.0 g，009648 mol，0.9當量)。在100℃下加熱混合物4小時。完成後，減壓濃縮反應混合物且用水濕磨獲得固體。收集沈澱物且減壓乾燥獲得純化合物**1.6** (2.45 g，58.3%)。MS (ES): *m/z* 392.14 $[M+H]^+$。

合成化合物1.7.向化合物**1.6** (0.35 g，0.9641 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加2-氯苯基硼酸(0.165 g，1.06 mmol，1.1當量)及2 M K_2CO_3溶液(2.0 mL)。混合物使用氬氣脫氣10至15分鐘，隨後添加$PdCl_2$ (dppf)(0.049 g，0.06741 mmol，0.07當量)且在氬氣下再次將混合物脫氣5分鐘。在105℃下加熱混合物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取兩次。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由製備型HPLC純化獲得純化合物**1.7** (0.135 g，32.14%)。MS (ES): *m/z* 440.33 $[M+H]^+$。

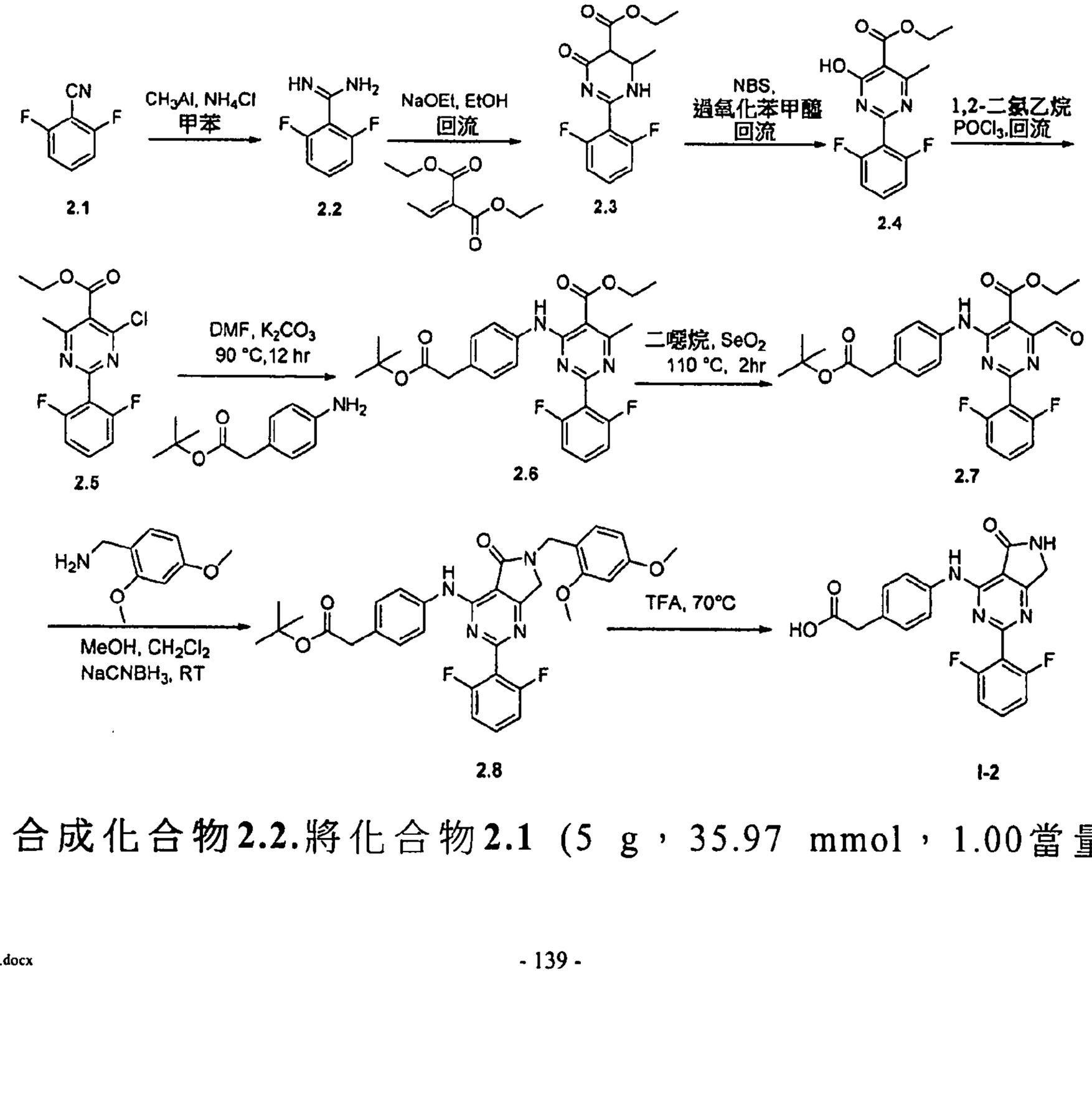
合成化合物1.8.在100℃下加熱化合物**1.7** (0.135 g，0.3075 mmol，1.00當量)及二氧化硒(0.068 g，0.612 mmol，2.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液直至起始物質耗盡為止。經矽藻土過濾混合物且減壓濃縮濾液獲得粗產物**1.8** (0.14 g)，其原樣用於下一步驟。

合成化合物1.9.向化合物**1.8** (0.14 g，0.31 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(2.0 mL)及甲醇(1.0 mL)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲基胺(0.0567 g，0.34 mmol，1.1當量)。在環境溫度下攪拌溶液30分鐘。在

0℃下添加氰基硼氫化鈉(0.077 g，1.23 mmol，4.0當量)且攪拌隔夜。完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物兩次。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由急驟管柱層析法純化獲得純**1.9** (0.097 g，55.1%)。MS (ES): *m/z* 573.62 $[M+H]^+$。

合成化合物I-1.在80℃下加熱化合物**1.9** (0.097 g，0.1695 mmol，1.00當量)於三氟乙酸(2.0 mL)中之溶液4小時。完成後，濃縮反應混合物且用乙酸乙酯稀釋殘餘物且用碳酸氫鈉飽和溶液洗滌。減壓濃縮有機層獲得粗物質，將其藉由製備型TLC純化獲得呈白色固體狀之**I-1** (0.046 g，64.56%)。MS (ES): *m/z* 422.86 $(M+H)^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04(s, 1H), 8.86(s, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.61-7.47 (m, 3H,),7.25-7.23(d, 2H) 4.47 (s, 2H), 4.07-4.06(q, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.18-1.15(t, 3H)。

實例2：合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙酸，I-2



合成化合物**2.2.**將化合物**2.1** (5 g，35.97 mmol，1.00當量)、

NH_4Cl (2.11 g，39.56 mmol，1.1當量)懸浮於甲苯(100 ml)中。在室溫下將三甲鋁溶液(2.0 M，19.5 ml，39.56 mmol，1.1當量)逐滴添加至上述反應混合物中。將混合物在環境溫度下攪拌一小時且隨後回流16小時。反應完成後，蒸發甲苯且用含10%甲醇之CH_2Cl_2 (100 mL)稀釋殘餘物。將矽膠(5.0 g)添加至混合物中且在環境溫度下攪拌30分鐘。30分鐘後，過濾漿料且用CH_2Cl_2/甲醇洗滌。在45℃下真空濃縮濾液獲得粗物質，將其使用含20%乙酸乙酯之己烷(50 ml)濕磨純化。過濾出所獲得之固體且真空乾燥獲得純化合物**2.2** (4.5 g，80.35%)。LCMS: 99.27%. MS (ES): *m/z* 157.0 $(M+H)^+$。

合成化合物2.3.向化合物**2.2** (4.5 g，28.8 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液中添加亞乙基丙二酸二乙酯(4.76 g，25.96 mmol，0.9當量)繼而添加乙醇鈉(3.44 g，52.20 mmol，1.81當量)。在氬氣下將混合物加熱至回流2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物且用乙酸乙酯稀釋殘餘物且用水及鹽水洗滌。分離有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由急驟管柱層析法純化獲得純化合物**2.3** (5.5 g，64.4%) LCMS: 95.12%, *m/z*=297.1 $[M+H]^+$。

合成化合物2.4向化合物**2.3** (4.0 g，13.50 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(40 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (2.80 g，20.20 mmol，1.5當量)、NBS (2.40 g，13.5 mmol，1.0當量)及過氧化苯甲醯(0.65 g，2.70 mmol，0.2當量)。將混合物加熱至回流直至起始物質耗盡為止。反應完成後，添加水且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取產物且分離有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得純化合物**2.4** (3.90 g，98.2%)。LCMS: 99.5 % MS (ES): *m/z* 295.0 $[M+H]^+$。

合成化合物2.5.將化合物**2.4** (3.0 g，1.00當量)於二氯乙烷(30 mL)及$POCl_3$ (30 ml)中之溶液加熱至回流3小時。反應完成後，濃縮反應混合物且用冰水淬滅殘餘物。用二氯甲烷(2 × 50 ml)萃取所得產

物。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮且藉由管柱層析法純化所得粗物質獲得純化合物**2.5** (2.0 g，62.9%)。MS (ES): *m/z* 312.7 $[M+H]^+$。

合成化合物2.6.在90℃下加熱化合物**2.5** (1.0 g，3.19 mmol，1.0當量)、2-(4-胺基苯基)乙酸第三丁酯(0.661 g，3.19 mmol，1.00當量)及K_2CO_3 (1.32 g，9.57 mmol，3.0當量)於DMF (10.0 mL)中之溶液12小時。完成後，將混合物冷卻至室溫且倒入水中。產物用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。且經合併之有機層用鹽水洗滌、經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。使用急驟管柱層析法純化粗物質獲得化合物**2.6** (1.10 g，71.4%) MS (ES): *m/z* 484.2 $[M+H]^+$。

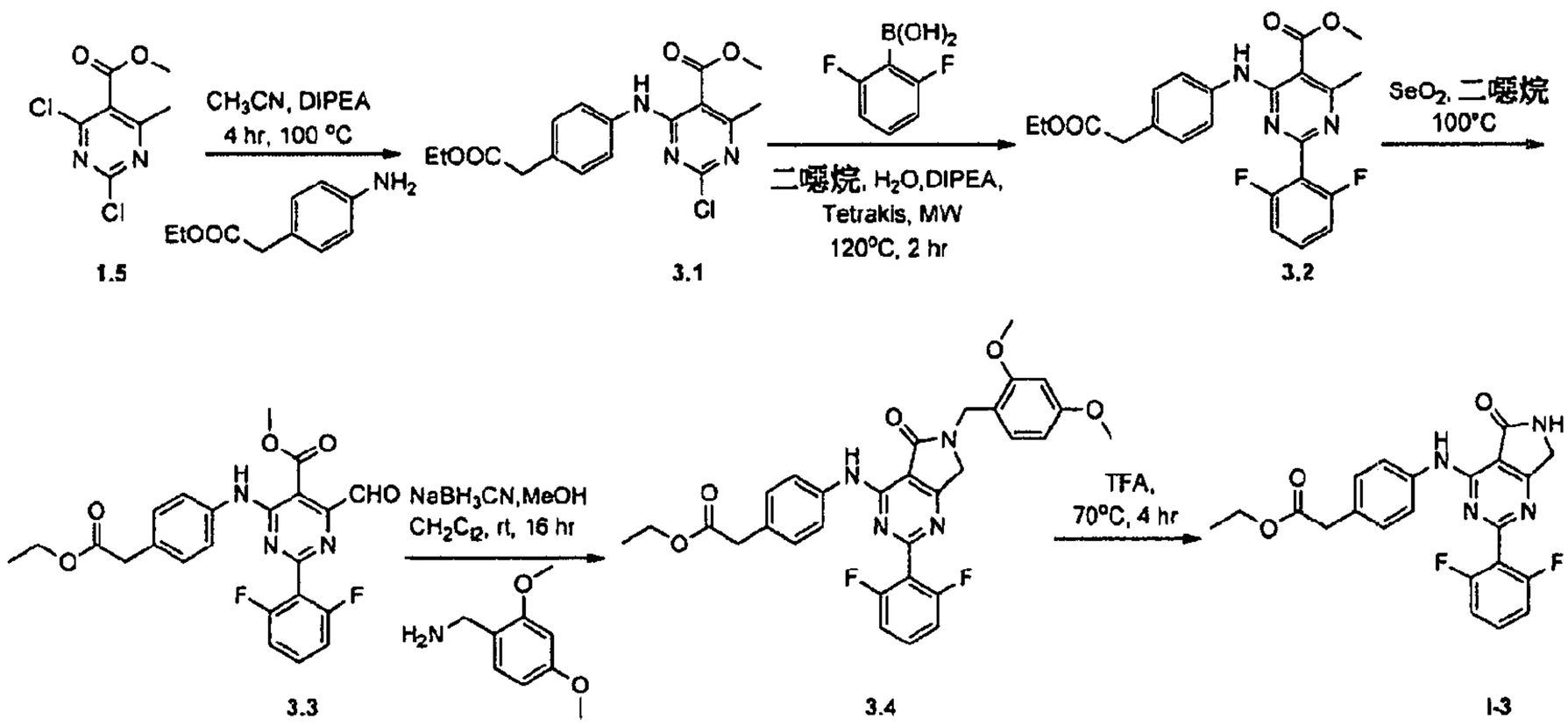
合成化合物2.7.將化合物**2.7** (1.1 g，2.27 mmol，1.0當量)、二氧化硒(0.50 g，4.55 mmol，2.00當量)於1,4-二噁烷(10.0 mL)中之溶液在100℃至105℃下攪拌3小時。反應完成後，所得溶液經矽藻土過濾且用1,4-二噁烷洗滌。減壓濃縮濾液獲得呈淡黃色半固體狀之所需化合物**1.6** (1.0 g，100%)。MS (ES): *m/z* 498.2 $[M+H]^+$。

合成化合物2.8.在室溫下向化合物**1.7** (1.0 g，2.0 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2/甲醇(10 mL，2:8)混合物中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲胺(0.43 g，2.61 mmol，1.3當量)。起初攪拌混合物30分鐘。30分鐘後，在0℃至10℃下添加$NaCNBH_3$ (0.50 g，8.04 mmol，4.0當量)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌16小時。完成後，反應物用水稀釋且用乙酸乙酯(25 mL × 3)萃取繼而用鹽水洗滌。乾燥經合併之有機層且真空濃縮。經由急驟管柱層析法純化殘餘物獲得呈微黃色固體狀之化合物2.8 (0.95g，78.5%)。MS (ES): *m/z* 603.2 $[M+H]^+$。

合成化合物I-2.將化合物 **2.8** (0.95 g，1.57 mmol，1.0當量)於三氟乙酸(10 mL)中之溶液在回流溫度下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮混合物。用乙醚/甲醇(9.5:0.5)溶液濕磨粗物質獲得呈黃色固體狀之**I-2** (0.5 g，81.3%)。MS (ES): *m/z* 397 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6): δ 12.22(s, 1H), 9.06 (s, 1H). 8.88 (s, 1H), 7.69-7.67 (d, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H,), 7.29-7.22 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 2.58 (s, 2H)。

實例3：合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙酸乙酯，I-3



合成化合物3.1.在室溫下向化合物**1.5** (2.4 g，10.7 mmol，1.0當量)於乙腈(35 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(3.81 mL，21.44 mmol，2.0當量)及乙基-2-(4-胺基苯基)乙酸酯(2.0 g，9.64 mmol，0.9當量)。將混合物加熱至100℃持續4小時。完成後，減壓濃縮混合物且用水濕磨獲得固體。過濾出沈澱物獲得純**3.1** (2.4 g，58.3%)。MS (ES): *m/z* 364 $[M+H]^+$。

合成化合物3.2.向化合物**3.2** (0.2 g，0.55 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液中添加2,6-二氟苯基硼酸(0.17 g，1.1 mmol，2.0當量)、水(2 mL)及二異丙基乙胺(0.4 mL，2.0 mmol，4.0當量)。混合物使用氬氣脫氣10至15分鐘，隨後添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.063 g，0.055 mmol，0.1當量)且在氬氣下再次將懸浮液脫氣5分鐘。在120℃下在微波烘箱中加熱混合物2小時。完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質。使用急驟管柱層析法純化粗產物獲得所需化合物**3.2** (0.24 g，24%)。MS

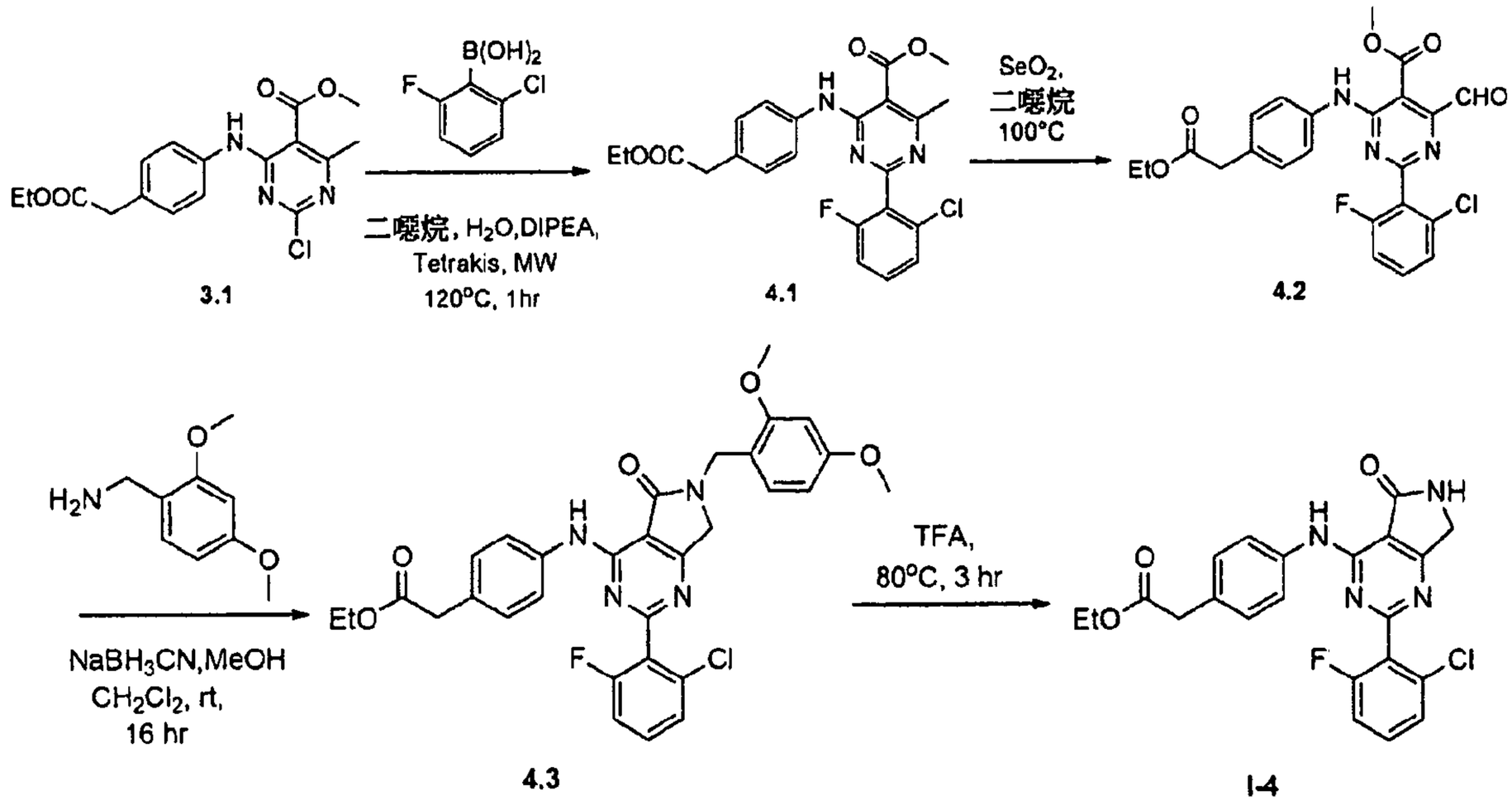
(ES): *m/z* 442 $[M+H]^+$。

合成化合物3.3.將化合物**3.2** (0.24 g，0.544 mmol，1.0當量)及二氧化硒(0.120 g，1.08 mmol，2.0當量)於1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液加熱至110℃直至起始物質耗盡為止。經矽藻土過濾混合物且減壓濃縮濾液獲得粗產物**3.3** (0.24 g)，其原樣用於下一步驟。

合成化合物3.4.向**3.3** (0.24 g，0.52 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(8 mL)及甲醇(2 mL)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲胺(0.1 g，0.68 mmol，1.3當量)且在室溫下攪拌30分鐘。在0℃下添加氰基硼氫化鈉(0.13 g，2.08 mmol，4.0當量)且將混合物攪拌隔夜。完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物兩次。有機層經硫酸鈉乾燥，減壓移除溶劑且經由急驟管柱層析法純化粗產物獲得**3.4** (0.17 g，57%)。MS (ES): *m/z* 575 $[M+H]^+$。

合成化合物I-3.將化合物**3.4** (0.17 g，0.29 mmol，1.0當量)於三氟乙酸(3 mL)中之溶液加熱至70℃持續4小時。完成後，將混合物濃縮、用乙酸乙酯稀釋且用碳酸氫鈉飽和溶液洗滌。減壓濃縮有機層獲得粗物質，將其藉由急驟管柱層析法純化獲得**I-3** (0.070 g，55%)。MS (ES): *m/z* 425.15 $(M+H)^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07(s, 1H), 8.89(s, 1H), 7.70-7.68 (d, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H,),7.29-7.23(m, 4H) 4.48 (s, 2H), 4.09-4.04(q, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.19-1.16(t, 3H)。

實例4.合成2-(4-((2-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙酸乙酯，I-4



合成化合物**4.1.**向化合物**3.1** (0.2 g，0.55 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液中添加(2-氯-6-氟苯基)硼酸(0.19 g，1.1 mmol，2.0當量)、水(2 mL)及二異丙基乙胺(0.4 mL，2.0 mmol，4.0當量)。混合物使用氬氣脫氣15 min，隨後添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.063 g，0.055 mmol，0.1當量)且在氬氣下再次將懸浮液脫氣5分鐘。在微波烘箱中將混合物加熱至120℃持續1小時。完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由製備型HPLC純化獲得純化合物**4.1** (0.15 g，59%)。MS (ES): *m/z* 458.8 $[M+H]^+$。

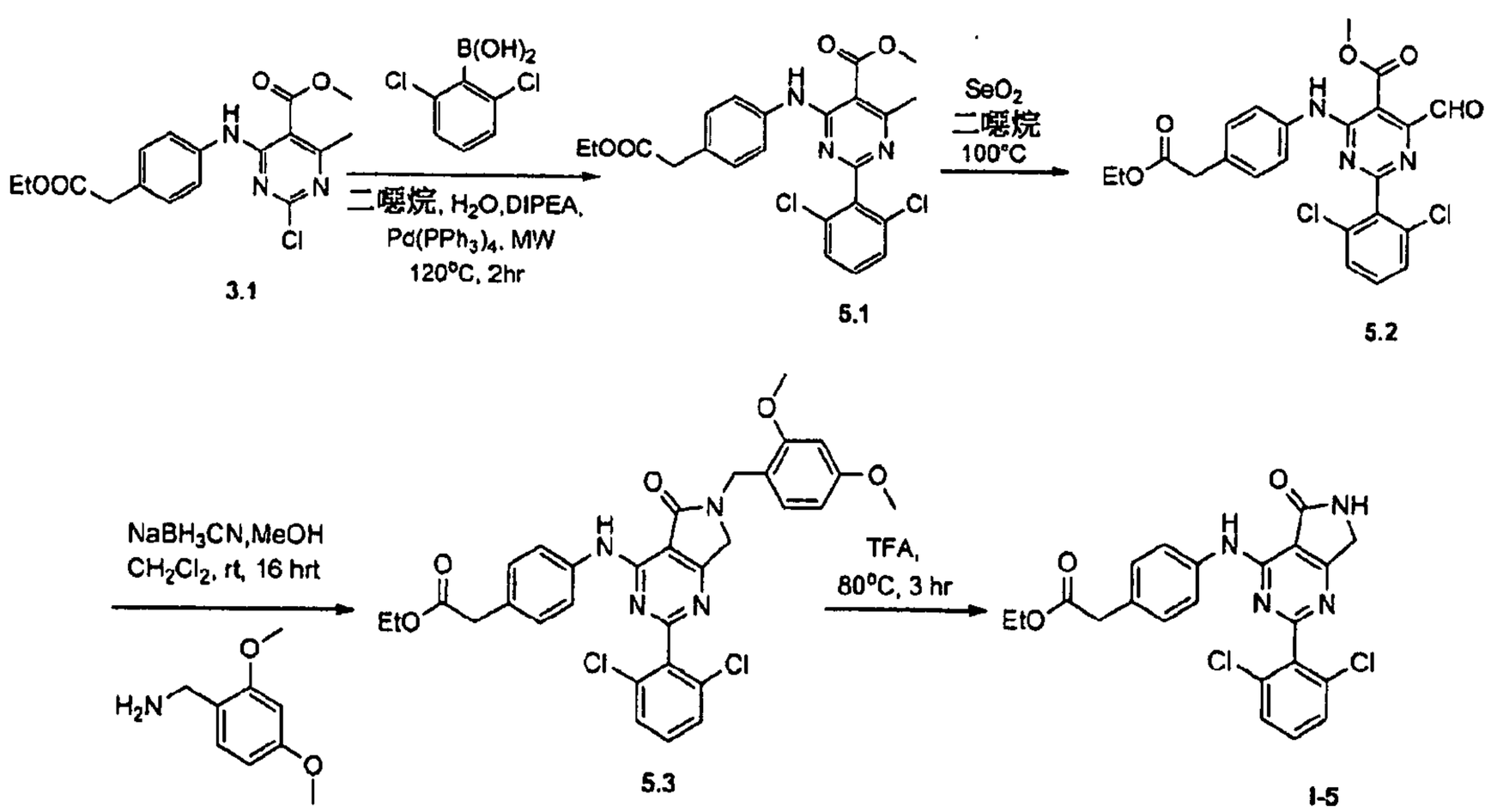
合成化合物**4.2.**在100℃下加熱**4.1** (0.15 g，0.328 mmol，1.0當量)及二氧化硒(0.072 g，0.65 mmol，2.0當量)於1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液直至起始物質耗盡為止。混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮濾液獲得粗化合物**4.2** (0.15 g)，其原樣用於下一步驟。

合成化合物**4.3.**向**4.2** (0.15 g，0.318 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(6 mL)及甲醇(2 mL)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲胺(0.069 g，0.41 mmol，1.3當量)。在室溫下攪拌反應物30分鐘。在0℃下添加氰基硼氫化鈉(0.080 g，1.27 mmol，4.0當量)且在室溫下攪拌隔夜。完

成後，將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物兩次。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由急驟管柱層析法純化獲得化合物**4.3** (0.11 g，58%)。MS (ES): *m/z* 591 $[M+H]^+$。

合成化合物I-4.在80℃下加熱**4.3** (0.11 g，0.18 mmol，1.0當量)於三氟乙酸(4 mL)中之溶液3小時。完成後，濃縮混合物且用乙酸乙酯稀釋殘餘物且用碳酸氫鈉飽和溶液洗滌。減壓濃縮有機層獲得粗物質，將其藉由急驟管柱層析法純化獲得**I-4** (0.040 g，48%)。MS (ES): *m/z* 440.7 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.11(s, 1H), 8.91(s, 1H), 7.67-7.65 (d, 2H), 7.60-7.57 (m, 1H,),7.49-7.47(d, 1H), 7.41-7.37(t, 1H), 7.24-7.22(d, 2H) 4.49 (s, 2H), 4.09-4.03(q, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.19-1.15(t, 3H)。

實例5.合成2-(4-((2-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙酸乙酯，I-5



合成化合物5.1.向化合物**3.1** (0.2 g，0.55 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液中添加2,6-二氟苯基硼酸(0.21 g，1.1 mmol，2.0當量)、水(2 mL)及二異丙基乙胺(0.4 mL，2.0 mmol，4.0當量)。混合物在氬氣下脫氣10至15分鐘，隨後添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.063 g，0.055 mmol，0.1當量)且在氬氣下再次將懸浮液脫氣5分鐘。在微波中將混

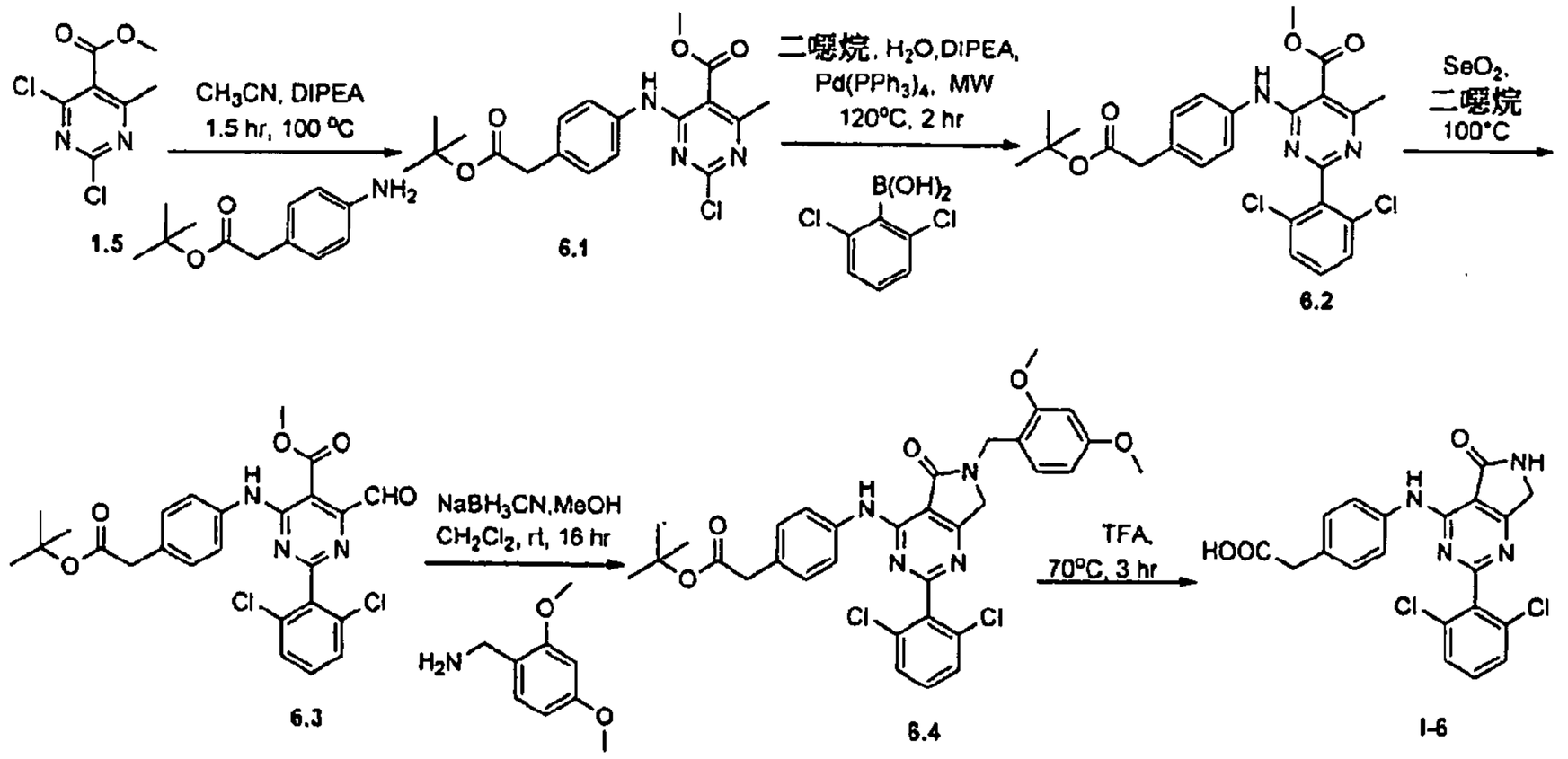
合物加熱至120℃持續2小時。完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取。合併有機層且經硫酸鈉乾燥。減壓移除溶劑獲得粗物質，將其使用製備型HPLC純化獲得化合物**5.1** (0.170 g，65%)。MS (ES): *m/z* 474 $[M+H]^+$。

合成化合物5.2.在110℃下加熱**5.1** (0.17 g，0.359 mmol，1.0當量)及二氧化硒(0.080 g，0.71 mmol，2.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液直至起始物質耗盡為止。經矽藻土過濾混合物且減壓濃縮濾液獲得粗產物**5.2** (0.17 g)，其原樣用於下一步驟。

合成化合物5.3.向化合物**5.2** (0.17 g，0.349 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(6mL)及甲醇(2 mL)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲胺(0.075 g，0.45 mmol，1.3當量)且在室溫下攪拌30分鐘。在0℃下添加氰基硼氫化鈉(0.065 g，1.04 mmol，3.0當量)且攪拌16小時。完成後，將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物兩次。合併有機層且經硫酸鈉乾燥。減壓移除溶劑獲得粗產物，將其使用急驟管柱層析法純化獲得**5.3** (0.130 g，61%)。MS (ES): *m/z* 607 $[M+H]^+$。

合成化合物I-5.在80℃下加熱化合物**5.3** (0.130 g，0.21 mmol，1.0當量)於三氟乙酸(2.5 mL)中之溶液3小時。完成後，濃縮反應混合物且用乙酸乙酯稀釋殘餘物且用碳酸氫鈉飽和溶液洗滌。減壓濃縮有機層獲得粗物質，將其藉由急驟管柱層析法純化獲得**I-5** (0.077 g，80%)。MS (ES): *m/z* 457 $[M+H]^+$,^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.13(s, 1H), 8.91(s, 1H), 7.64-7.60 (m, 4H), 7.54-7.50 (m, 1H,),7.24-7.21(d, 2H) 4.49 (s, 2H), 4.08-4.03(q, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.18-1.15(t, 3H)。

實例6.合成2-(4-((2-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙酸，I-6



合成化合物6.1.向**1.5** (5.0 g，22.6 mmol，1.0當量)於乙腈(40 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(12mL，67.8 mmol，3.0當量)及2-(4-胺基苯基)乙酸第三丁酯(4.68 g，22.6 mmol，1.0當量)。將反應混合物加熱至100℃持續1.5小時。完成後，停止反應且移除溶劑。用水濕磨粗物質獲得化合物**6.1** (8.5 g，95%)。MS (ES): *m/z* 392.14 $[M+H]^+$。

合成化合物6.2.向**6.1** (0.2 g，0.51 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液中添加2,6-二氯-苯基硼酸(0.194 g，1.0 mmol，2.0當量)、水(2 mL)及二異丙基乙胺(0.35 mL，2.0 mmol，當量)。混合物在氬氣下脫氣15分鐘，隨後添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.059 g，0.051 mmol，0.1當量)且在120℃下在微波烘箱中加熱懸浮液2小時。起始物質耗盡後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質。粗產物批料藉由製備型HPLC純化獲得化合物**6.2** (0.140 g，8%)。MS (ES): *m/z* 502 $[M+H]^+$。

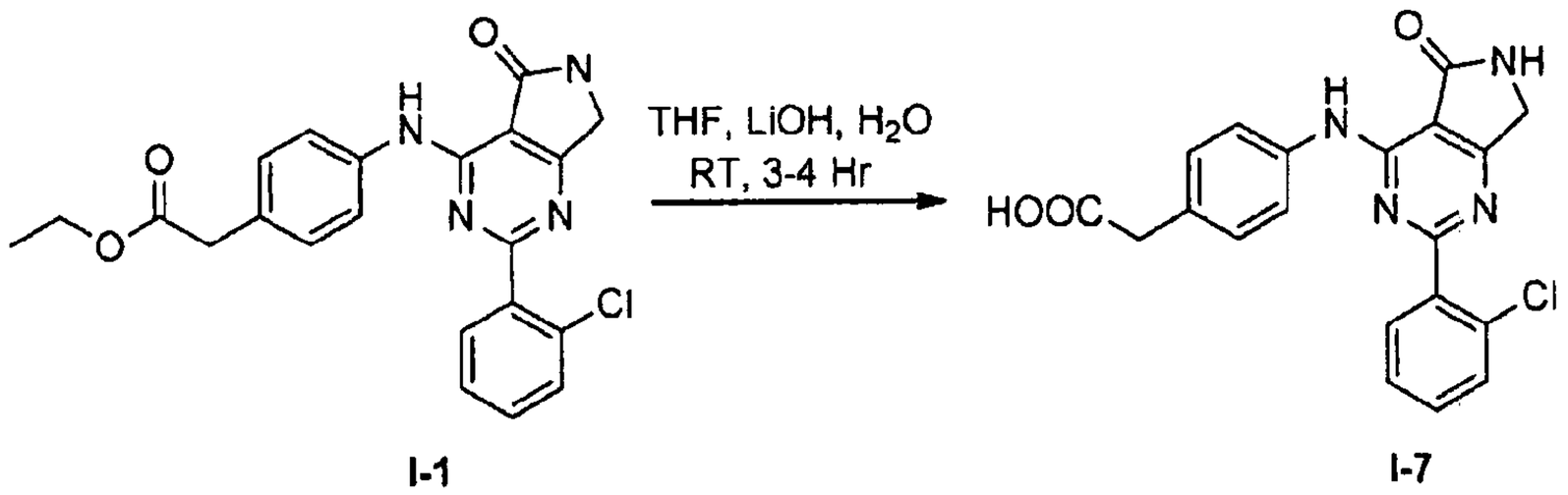
合成化合物6.3.在100℃下加熱化合物**6.2** (0.14 g，0.279 mmol，1.0當量)及二氧化硒(0.061 g，0.558 mmol，2.0當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液直至起始物質耗盡為止。經矽藻土過濾混合物且減壓濃縮濾液獲得粗化合物**6.2** (0.14 g)，其原樣用於下一步驟。

合成化合物6.4.向化合物**6.3** (0.14 g，0.278 mmol，1.0當量)於二

氯甲烷(1.5 mL)及甲醇(2.5 mL)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲胺(0.051 g，0.3 mmol，1.1當量)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。在0℃下添加氰基硼氫化鈉(0.052 g，0.83 mmol，3.0當量)且攪拌16小時。完成後，將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物兩次。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**6.4** (0.089 g，50%)。MS (ES): *m/z* 635 $[M+H]^+$。

合成化合物I-6.在70℃下加熱**6.4** (0.089 g，0.14 mmol，1.0當量)於三氟乙酸(2.0 mL)中之溶液3小時。反應完成後，濃縮反應混合物且用乙酸乙酯稀釋殘餘物且用碳酸氫鈉飽和溶液洗滌。減壓移除溶劑獲得粗物質，將其藉由急驟管柱層析法純化獲得**I-6** (0.032 g，53%)。MS (ES): *m/z* 429 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.3(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 4H), 7.53-7.49 (m, 1H,), 7.23-7.2 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.52 (s, 2H)。

實例7：合成2-(4-((2-(2-氯苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙酸，I-7

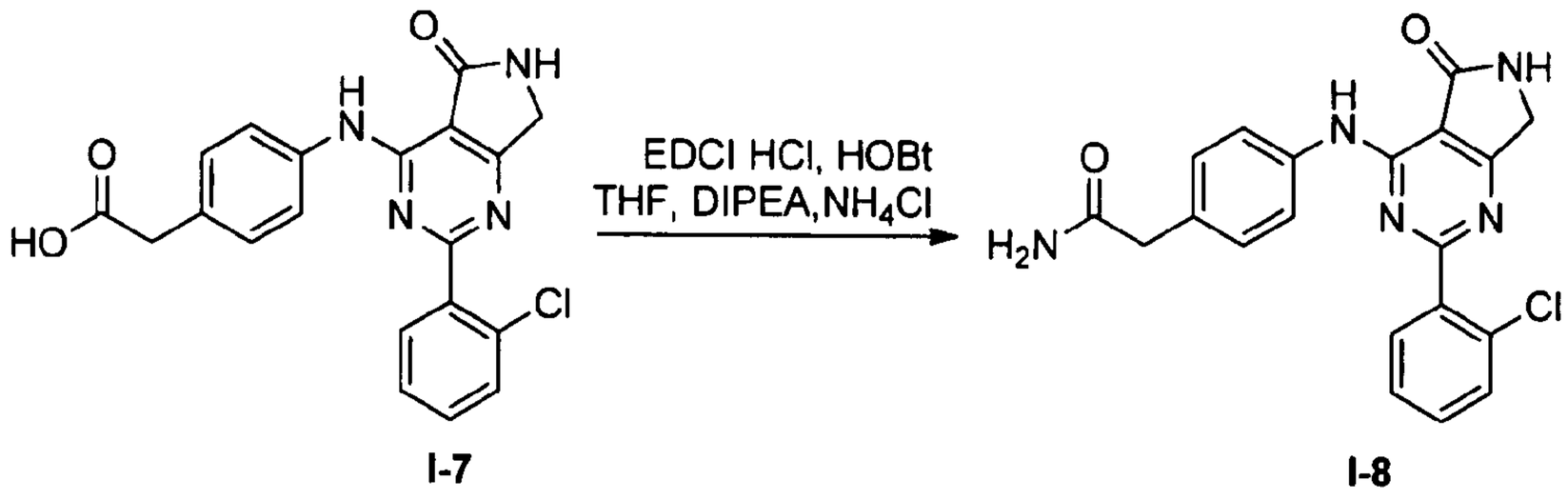


I-1　　I-7

合成化合物I-7.向化合物**I-1** (0.032 g，0.07582 mmol，1.00當量)於THF (1.0 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰單一水合物(0.0074 g，0.2274 mmol，3.0當量)於水中(1.0 mL)之溶液。在室溫下攪拌反應混合物4小時。完成後，用稀HCl酸化反應混合物且用乙酸乙酯萃取產物兩次獲得粗物質，將其藉由製備型HPLC純化獲得**I-7** (0.016 g，55.17%)。MS (ES): *m/z* 394.86 $(M+H)^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

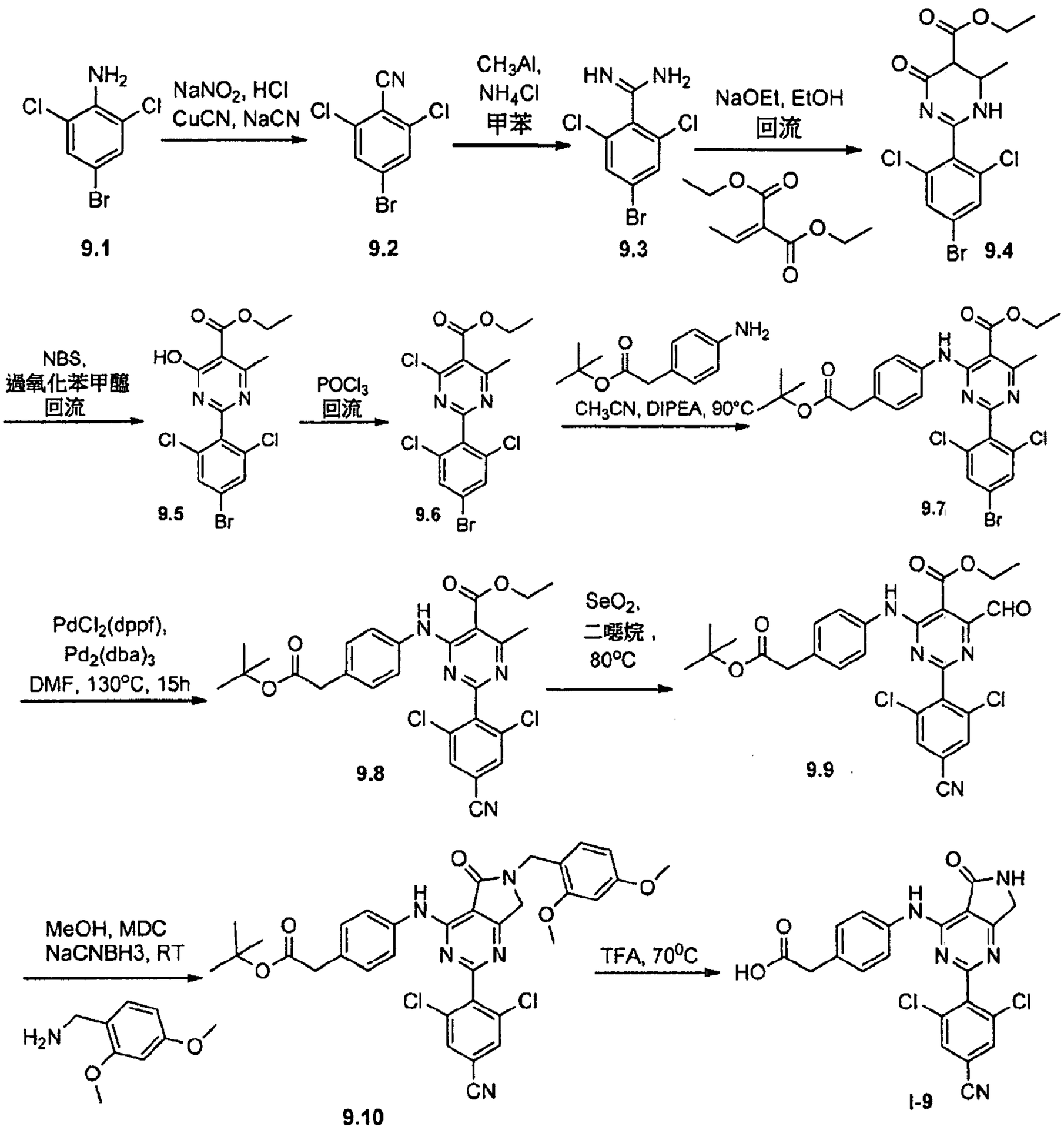
δ 12.30 (s,1H) 9.02(s, 1H), 8.85(s,1H),7.73-7.78(m, 3H), 7.59-7.61 (d, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H,),7.25-7.23(d, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.54(s, 2H)。

實例8.合成2-(4-((2-(2-氯苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙醯胺，I-8



合成化合物I-8.在0℃至5℃下向**1** (0.09 g，0.22 mmol，1.0當量)於無水四氫呋喃(2.0 mL)中之溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺(0.065 g，0.34 mmol，1.5當量)、1-羥基苯并三唑(0.040 g，0.26 mmol，1.2當量)且攪拌混合物20分鐘。在0℃至5℃下向上述反應混合物中添加氯化銨(0.116 g，0.22 mmol，10當量)及二-異丙基乙胺(0.141g，1.1 mmol，5.0當量)。在室溫下使反應混合物升溫且攪拌24小時。反應完成後，將反應混合物倒入冰冷之水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由急驟管柱層析法純化粗產物獲得**I-8** (0.032 g，37%)。MS (ES): *m/z* 394 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.01(s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 3H), 7.61-7.59 (dd, 1H,), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.24-7.2 (d, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.34 (s, 2H)。

實例9.合成2-(4-((2-(2,6-二氯-4-腈苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙酸，I-9



合成化合物9.2.向化合物**9.1** (7.0 g，29 mmol，1.0當量)於水(35 mL)中之懸浮液中添加濃鹽酸(14 mL)。將懸浮液冷卻至0℃，隨後在0℃下逐滴添加含亞硝酸鈉(2.2 g，31.96 mmol，1.1當量)之水(7 mL)且攪拌反應混合物30分鐘。在另一燒瓶中，將氰化銅(I) (3.11 g，37.86 mmol，1.2當量)及氰化鈉(2.13 g，43.5 mmol，1.5當量)於水(35 mL)中之溶液加熱至70℃。重氮鹽混合物藉由固體碳酸氫鈉中和且在70℃下將其逐份添加至氰化物混合物中。在70℃下加熱混合物30分鐘。完成後，將混合物冷卻至室溫且用甲苯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其經由急驟管柱層法析純化獲得化合物

9.2 (1.6 g，48%)。

合成化合物9.3.在室溫下向化合物**9.2** (1.6 g，6.37 mmol，1.0當量)於甲苯(28 mL)中之溶液中添加氯化銨(1.7 g，31.8 mmol，5.0當量)。在氮氣氛圍下緩慢添加三甲基鋁溶液(2 M於甲苯中)(2.29 g，31.8 mmol，5.0當量)。在110℃下加熱混合物48小時。完成後，將反應混合物冷卻至室溫且添加二氧化矽繼而三氯甲烷(50 mL)。將所得懸浮液攪拌30分鐘，過濾且濾餅用含20%甲醇之二氯甲烷洗滌。減壓濃縮濾液獲得粗物質，將其用含10%乙酸乙酯之己烷濕磨獲得化合物**9.3** (1.6 g，93%)。MS (ES): *m/z* 269 $[M+H]^+$。

合成化合物9.4.在室溫下向化合物**9.3** (1.3 g，4.86 mmol，1.0當量)及2-亞乙基丙二酸二乙酯(0.9 g，4.86 mmol，1.0當量)於乙醇(13 mL)中之溶液中添加乙醇鈉(0.59 g，8.74 mmol，1.8當量)。將混合物回流3小時，隨後減壓移除溶劑。經由急驟管柱層析法純化粗物質獲得化合物**9.4** (2.6 g，65%)。MS (ES): *m/z* 409 $[M+H]^+$。

合成化合物9.5.向化合物**9.4** (2.6 g，6.37 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(60 mL)中之溶液中添加N-溴丁二醯亞胺(1.13 g，6.37 mmol，1.0當量)、碳酸鉀(1.31 g，9.55 mmol，1.5當量)、過氧化苯甲醯(0.23 g，0.955 mmol，0.15當量)。在100℃下加熱混合物6小時。完成後，將反應混合物倒入水中，用稀HCl酸化且用乙酸乙酯萃取兩次。合併有機層且經硫酸鈉乾燥。移除溶劑且用己烷濕磨粗物質獲得化合物9.5 (2.3 g，88%)。MS (ES): *m/z* 406.9 $[M+H]^+$。

合成化合物9.6.向化合物**9.5** (2.3 g，5.66 mmol，1.0當量)於甲苯(23 mL)中之溶液中添加氧氯化磷(23 mL)且在100℃下加熱反應混合物45分鐘。完成後，將混合物倒入冰水中且用乙酸乙酯萃取產物兩次。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由急驟層析法純化獲得化合物**9.6** (1.1 g，45%)。MS (ES): *m/z* 424.95 $[M+H]^+$。

合成化合物9.7.向化合物**9.6** (1.1 g，2.5 mmol，1.0當量)於乙腈(20 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.81 g，6.25 mmol，2.5當量)及2-(4-胺基苯基)乙酸第三丁酯(0.51 g，2.46 mmol，0.95當量)。在90℃下加熱混合物24小時。完成後，減壓濃縮混合物且用水濕磨且用乙酸乙酯萃取獲得粗物質，將其藉由急驟層析法純化獲得**9.7** (0.7 g，45%)。MS (ES): *m/z* 596 $[M+H]^+$。

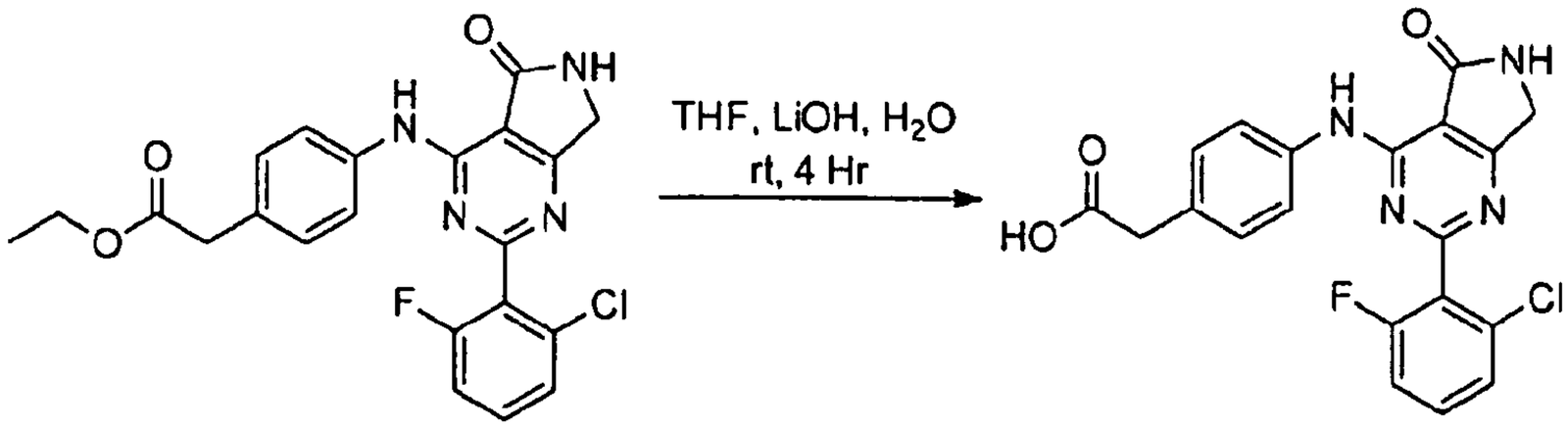
合成化合物9.8.向**9.7** (0.6 g，1.0 mmol，1.0當量)於N,N-二甲基甲醯胺(12 mL)中之溶液中添加氰化鋅(0.102 g，1.0 mmol，0.9當量)。混合物用氬氣脫氣15分鐘。向此反應混合物中添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.072 g，0.08 mmol，0.08當量)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯-鈀(II) (0.060 g，0.08 mmol，0.08當量)。混合物再次脫氣15分鐘，隨後在130℃下加熱8小時。完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物兩次。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由急驟管柱層析法純化獲得化合物**9.8** (0.28 g，51%)MS (ES): *m/z* 541 $[M+H]^+$。

合成化合物9.9. 在100℃下加熱化合物**9.8** (0.17 g，0.314 mmol，1.0當量)及二氧化硒(0.069 g，0.628 mmol，2.0當量)於1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液24小時。經矽藻土過濾反應混合物且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗化合物**9.9** (0.17 g)，其原樣用於下一步驟。

合成化合物9.10.向**1.8** (0.17 g，0.306 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(1.5 mL)及甲醇(0.8 mL)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲胺(0.056 g，0.33 mmol，1.1當量)且在室溫下攪拌30分鐘。在0℃下添加氰基硼氫化鈉(0.059 g，0.91 mmol，3.0當量)且攪拌16小時。完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物兩次。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**9.10** (0.1 g，49%)。MS (ES): *m/z* 660 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-9.**在70℃下加熱化合物**9.10** (0.098 g，0.14 mmol，1.0當量)於三氟乙酸(1.5 mL)中之溶液5小時。完成後，濃縮混合物且用乙酸乙酯稀釋殘餘物且用碳酸氫鈉飽和溶液洗滌。減壓移除溶劑獲得粗物質，將其藉由製備型HPLC純化獲得**I-9** (0.024 g，53%)。MS (ES): *m/z* 454 $(M)^+$，LCMS純度：100 %，HPLC純度：99%，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.3(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.60-7.58 (d, 2H), 7.23-7.20 (d, 2H,), 4.5 (s, 2H), 3.52 (s, 2H)。

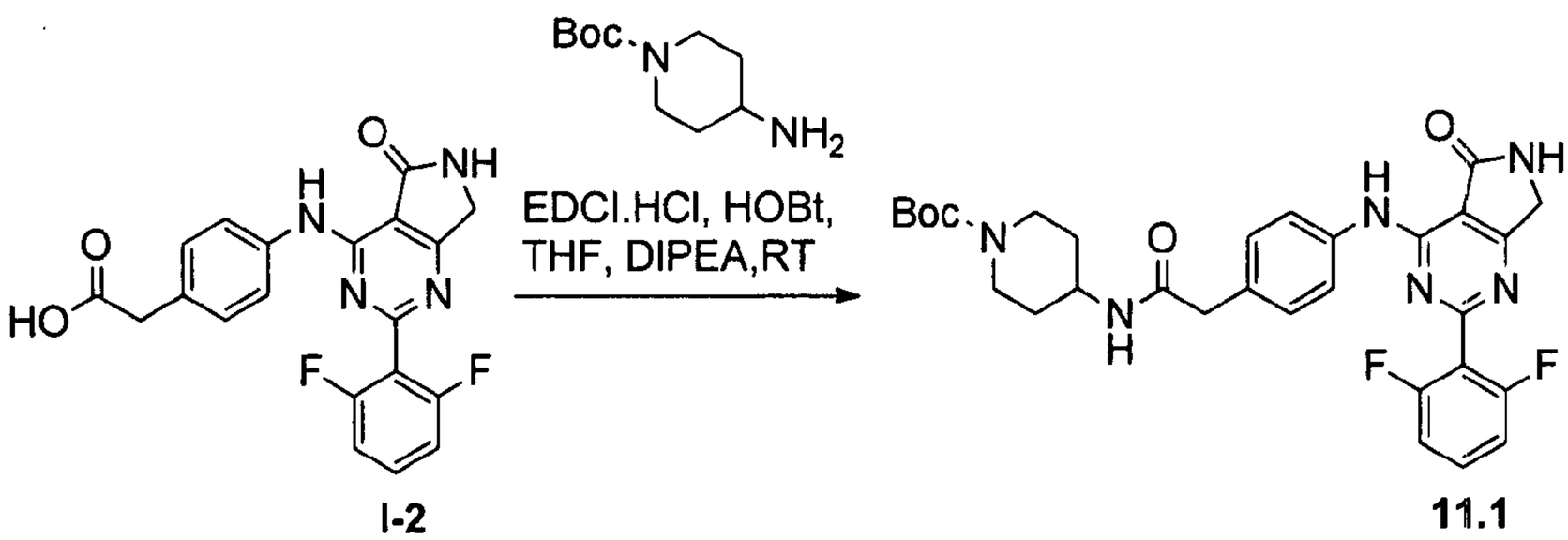
實例10.合成2-(4-((2-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙酸，I-10



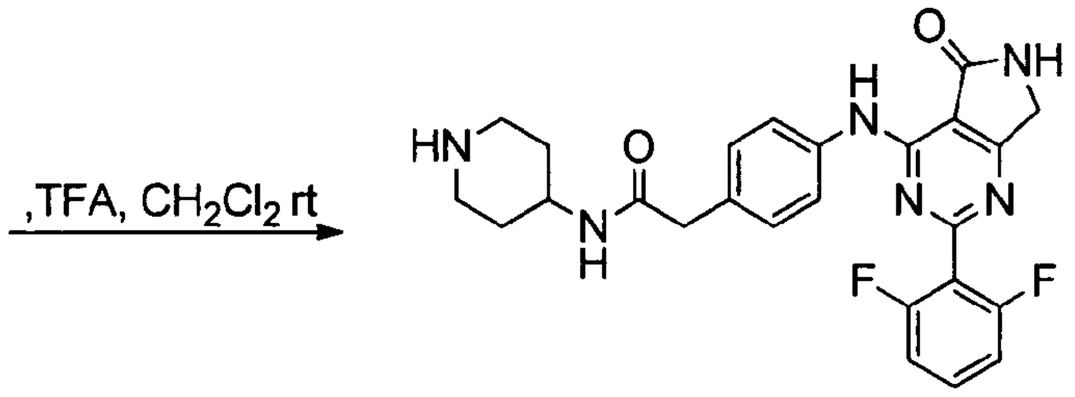
I-4　　I-10

合成化合物**I-10**.以化合物**I-4**為起始物質，使用與**實例7**中所述相同的方案以69%之產率獲得化合物**I-10**。MS (ES): *m/z* 413 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.33 (s,1H), 9.0(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.65-7.63 (d, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H),7.48-7.46(d, 1H), 7.41-7.36(t, 1H), 7.23-7.20(m, 2H) 4.49 (s, 2H), 3.52 (s, 2H)。

實例11.合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-(哌啶-4-基)乙醯胺，I-11



I-2　　11.1



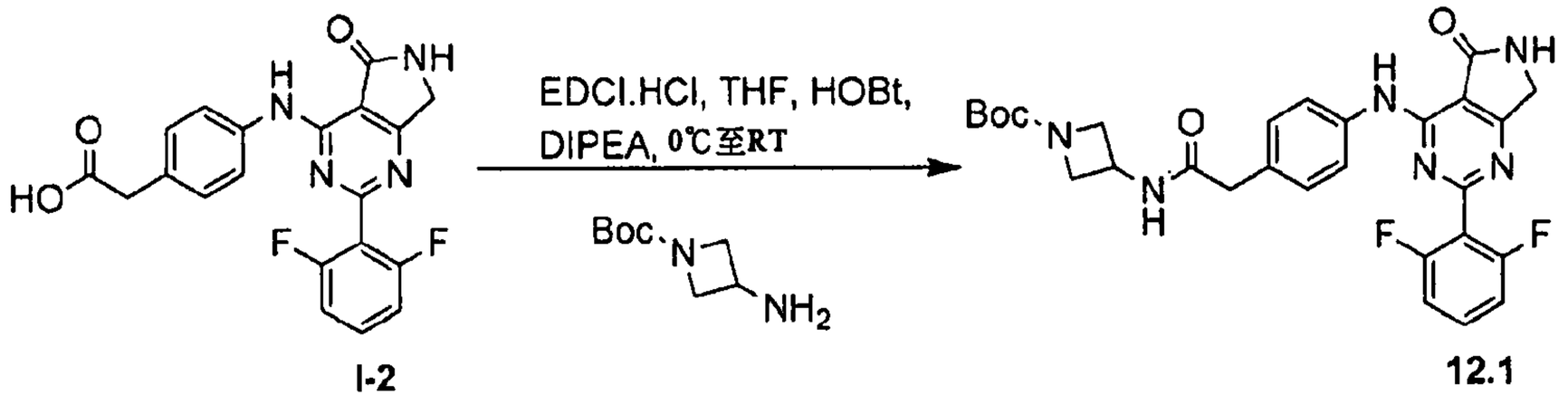
I-11

合成化合物11.1在0℃至5℃下向**I-2** (60 mg，0.15 mmol，1.0當量)於無水THF (4.0 mL)中之溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺(43.5 mg，0.22 mmol，1.5當量)、1-羥基苯并三唑(24.5 mg，0.18 mmol，1.2當量)且在相同溫度下攪拌20分鐘。在0℃至5℃下向上述反應混合物中添加4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(39 mg，0.19 mmol，1.3當量)及二異丙基乙胺(78mg，0.6 mmol，4.0當量)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌24小時。反應完成後，將混合物倒入冰冷之水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由急驟管柱層析法純化粗物質獲得48 mg化合物**11.1** (55%)。MS (ES): *m/z* 579 $[M+H]^+$。

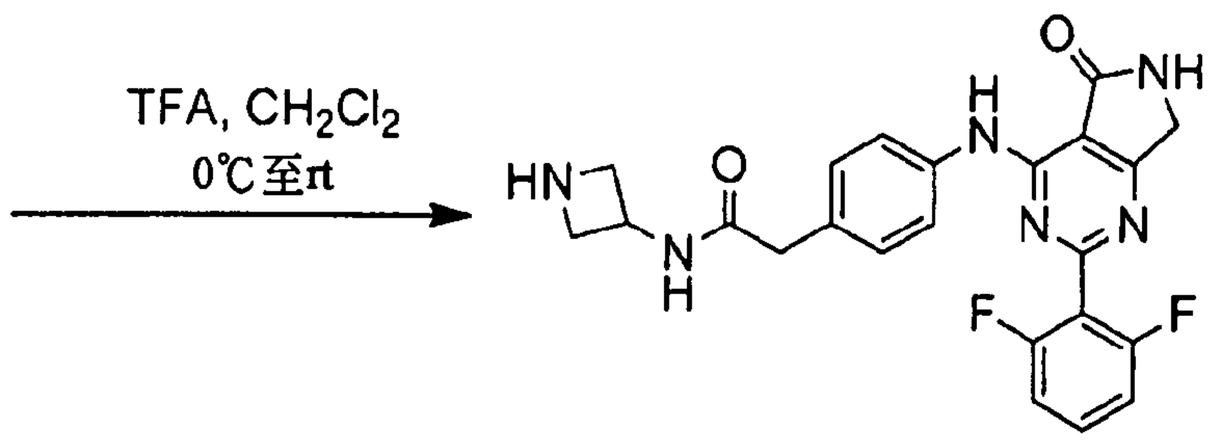
合成化合物I-11.在0℃下向化合物**11.1** (48 mg，0.08 mmol，1.0當量)於無水二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.3 mL)。在室溫下使反應混合物升溫且攪拌30分鐘。反應完成後，在旋轉式蒸發器上移除溶劑。將所獲得之粗物質溶解於甲醇(3.0 mL)中且添加四烷基碳酸銨(聚合物支撐)直至獲得pH=7為止。經Millipore過濾漏斗過濾反應混合物且減壓移除溶劑獲得40 mg (98%)呈灰白色固體狀之化合

物**I-11**。MS (ES): *m/z* 479 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04(s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.21-8.19 (d, 1H), 7.66-7.64 (d, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H,), 7.28-7.21 (m 4H), 4.47 (s, 2H), 3.71 (bs, 1H), 3.25-3.12 (m, 4H), 2.82-2.77 (t, 2H), 1.82-1.79 (d, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H)。

實例12.合成N-(氮雜環丁-3-基)-2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙醯胺，I-12



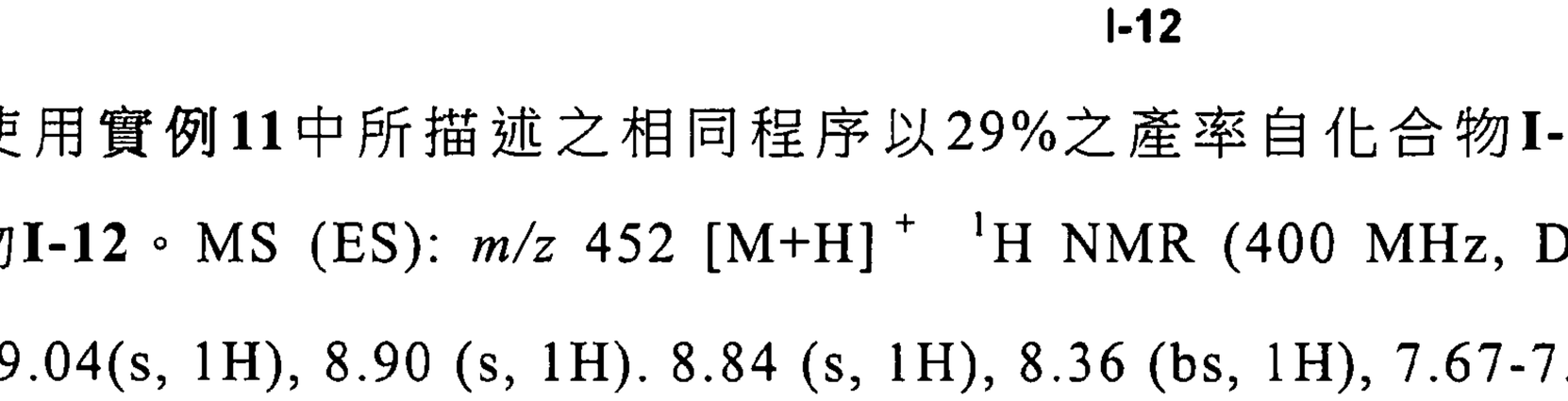
I-2　　12.1



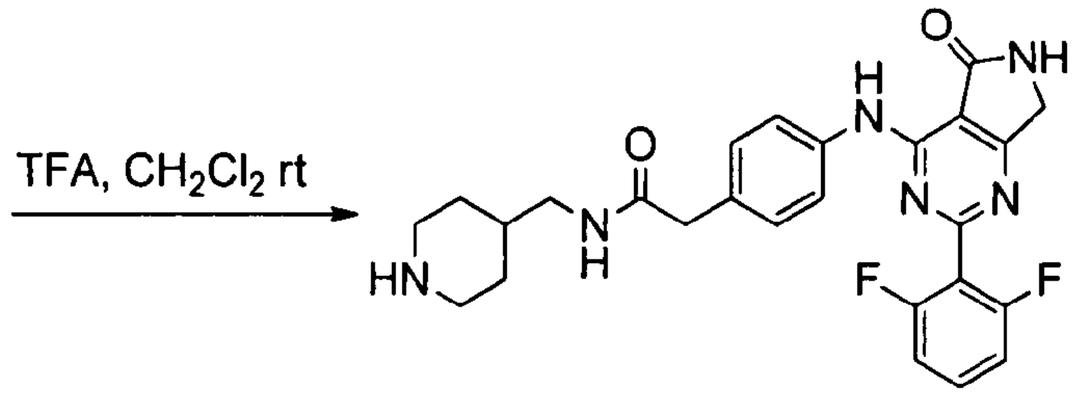
I-12

使用**實例11**中所描述之相同程序以29%之產率自化合物**I-2**合成化合物**I-12**。MS (ES): *m/z* 452 [M+H]$^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9.04(s, 1H), 8.90 (s, 1H). 8.84 (s, 1H), 8.36 (bs, 1H), 7.67-7.65 (d, 2H,), 7.61-7.60 (d, 1H), 7.28-7.21 (m, 4H), 4.52 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.83-3.82 (d, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.17 (s, 1H)。

實例13.合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-(哌啶-4-基甲基)乙醯胺，I-13



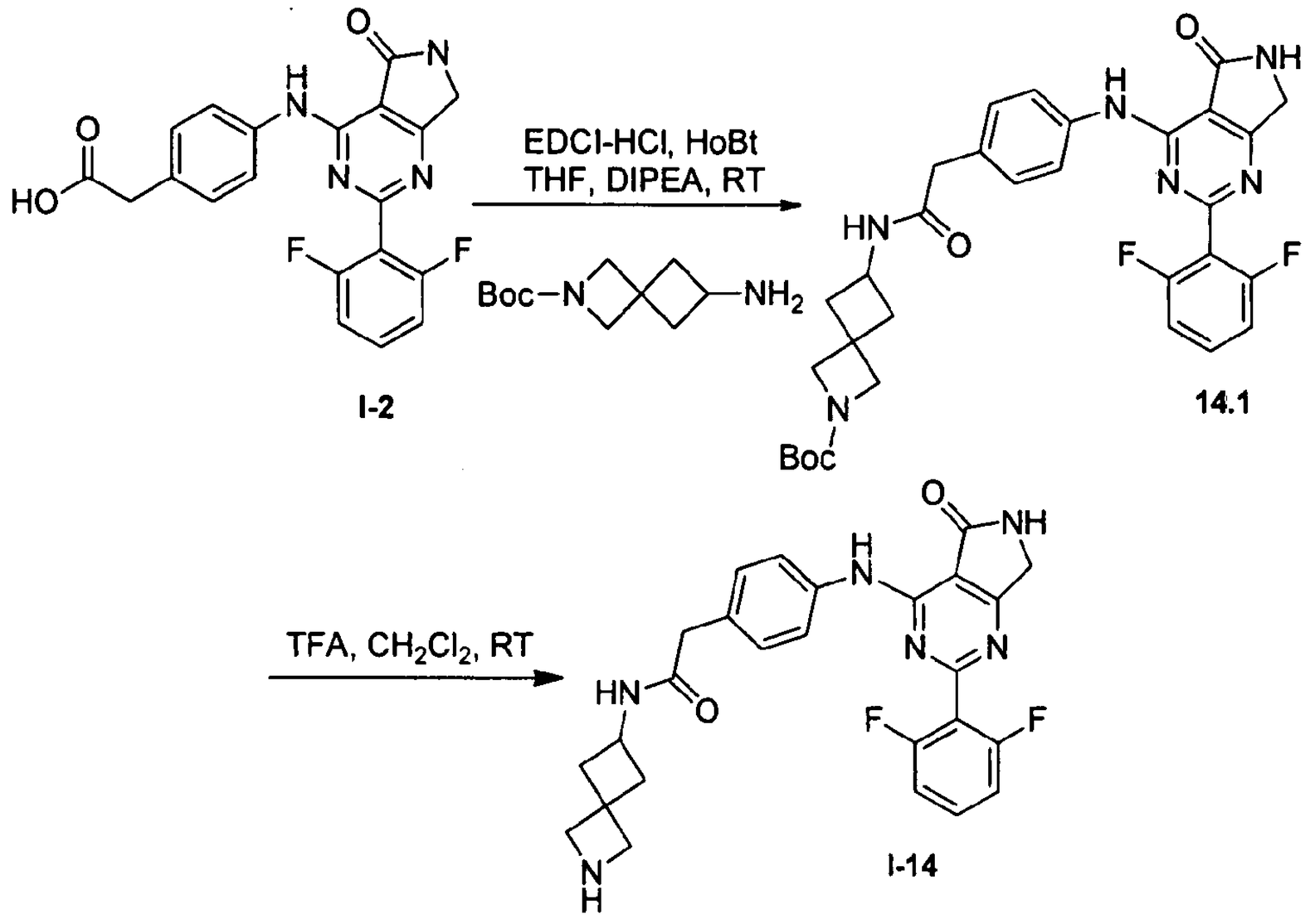
I-2　　13.1



I-13

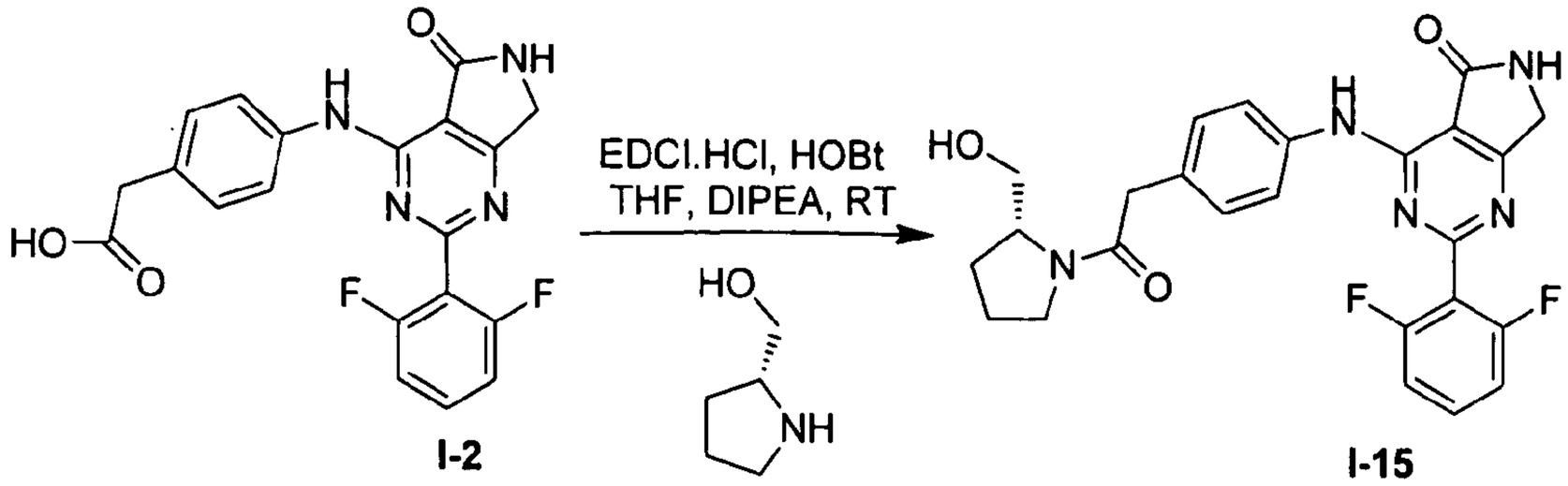
使用**實例11**中所描述之相同程序以78%之產率自化合物**I-2**合成化合物**I-13**。MS (ES): *m/z* 493 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04(s, 1H), 8.88 (s, 1H). 7.99 (s, 1H), 8.36 (bs, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H,), 7.28-7.20 (m 4H), 4.47 (s, 2H), 3.36-3.34 (s, 2H), 2.90-2.87 (m, 4H), 2.36-2.30 (m, 2H), 1.53-1.50 (d, 2H), 0.99 (m, 2H)。

實例14.合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙醯胺，I-14



使用**實例11**中所描述之相同程序以78%之產率自化合物**I-2**合成化合物**I-14**。MS (ES): *m/z* 491 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03(s, 1H), 8.89 (s, 1H). 8.23-8.22 (d, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H,), 7.28-7.24 (t, 2H), 7.20-7.18 (d, 2H) 4.47 (s, 2H), 3.98-3.97 (d, 1H), 3.71-3.65 (t, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.33 (bs, 4H), 2.05-1.99 (d, 2H)。

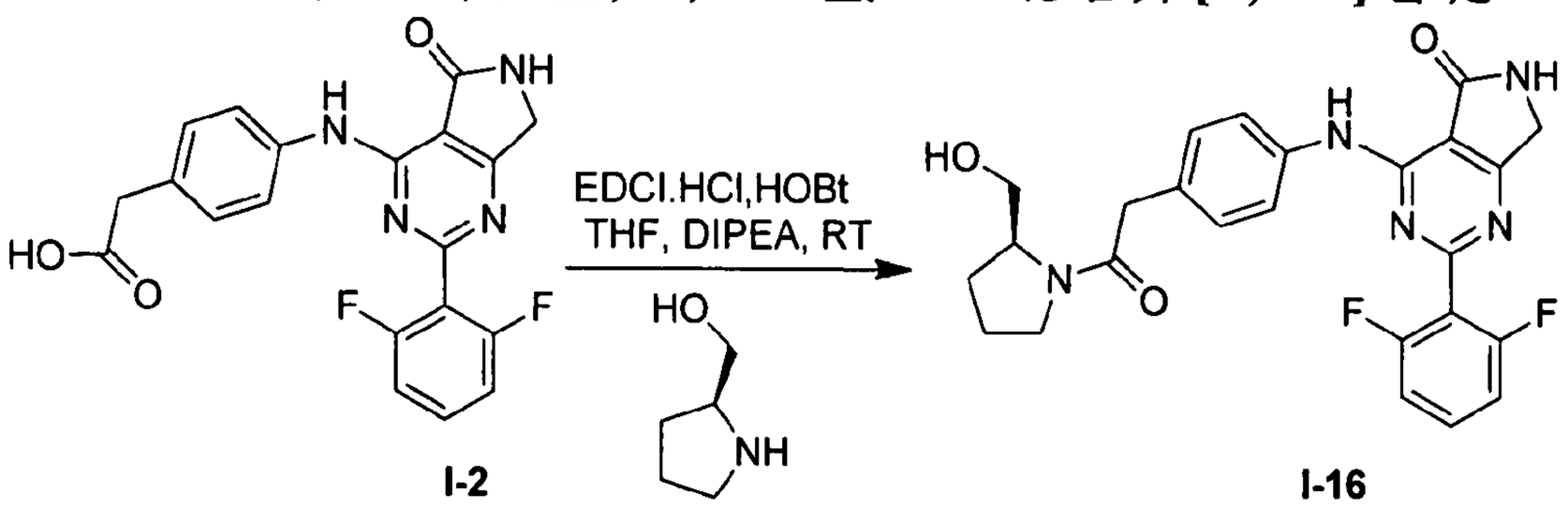
實例15.合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2-(2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-15



I-2　　I-15

使用**實例8**中所描述之程序以48%之產率自化合物**I-2**合成化合物**I-15**。MS (ES): *m/z* 480 $(M+H)^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05(s, 1H), 8.89 (s, 1H). 7.68-7.65 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H,), 7.28-7.24 (t, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 4.98-4.73 (m, 1H) 4.47 (s, 2H), 3.92 (bs, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 4H)。

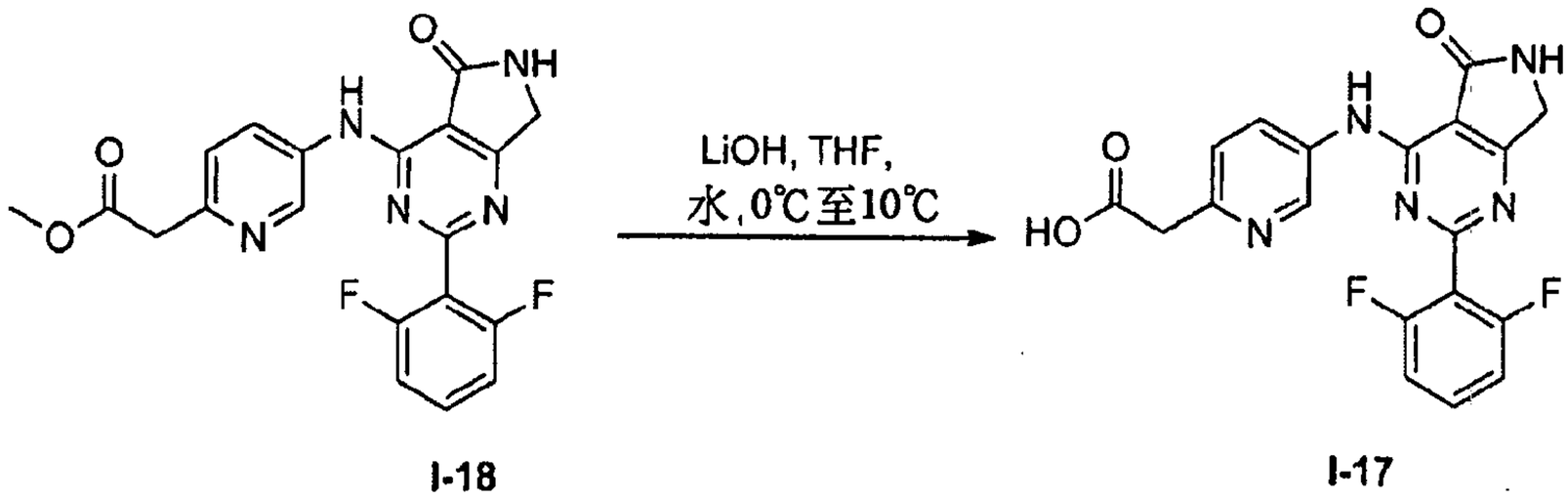
實例16.合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2-(2-(羥基-甲基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5，I-16



I-2　　I-16

使用**實例8**中所描述之程序以61%之產率自化合物**I-2**合成化合物**I-16**。MS (ES): *m/z* 480 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04(s, 1H), 8.88 (s, 1H). 7.68-7.59 (m, 3H),7.28-7.19 (m, 4H), 4.98-4.73 (t, 1H), 4.75-4.72 (t, 1H) 4.47 (s, 2H), 3.92 (bs, 1H), 3.65(s, 2H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 4H)。

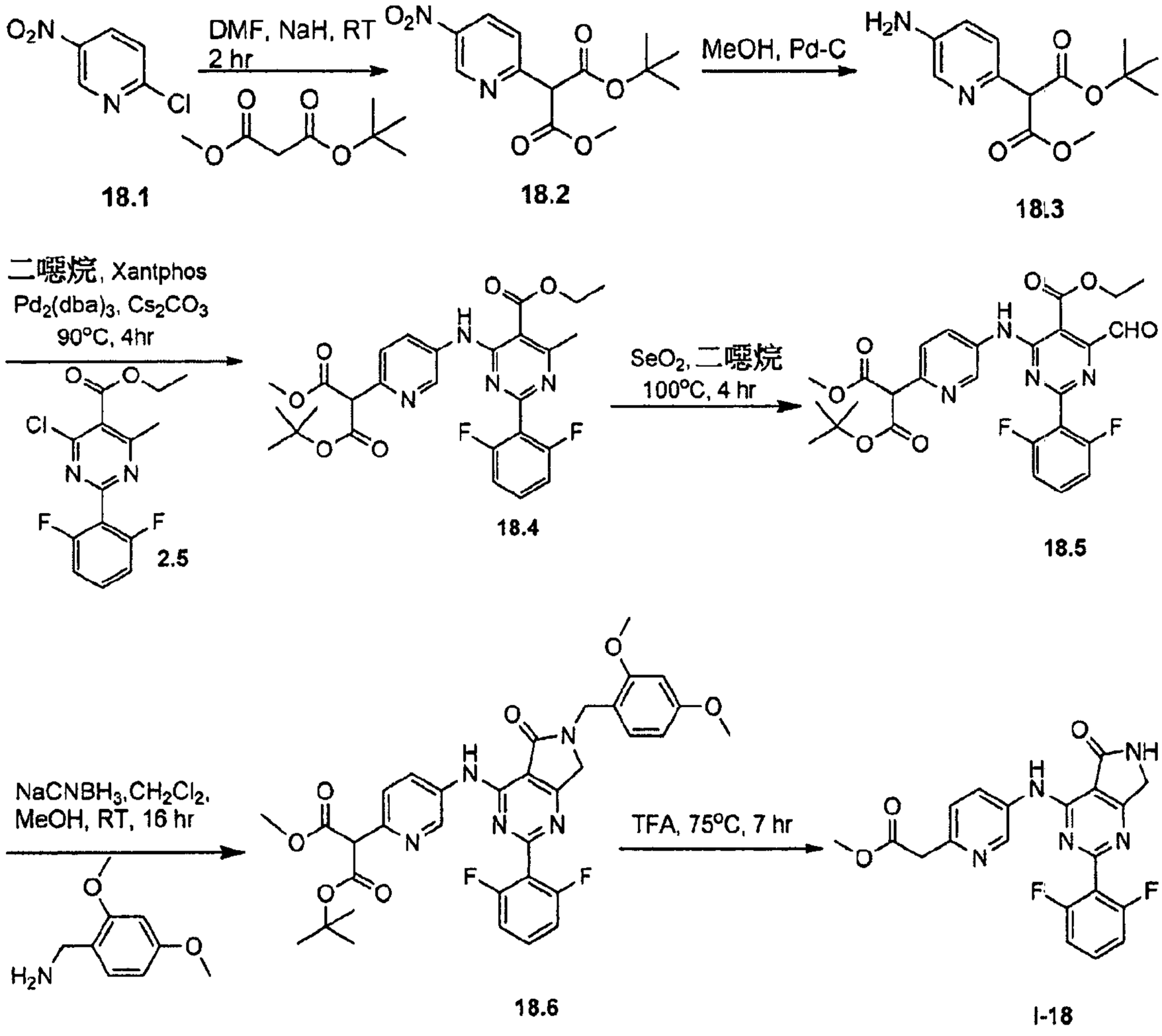
實例17.合成化合物I-17。



I-18　　I-17

使用**實例7**中所描述之方案自化合物**I-18**獲得化合物**I-17**。MS (ES): *m/z* 398 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.25 (s,1H), 8.88 (s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.07-8.05 (d, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H),7.33-7.24(m, 3H), 4.49 (s, 2H), 3.67 (s, 2H)。

實例18.合成化合物2-(5-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)吡啶-2-基)乙酸甲酯，I-18



18.1　18.2　18.3

2.5　18.4　18.5

18.6　I-18

合成化合物**18.2.**在0℃下向化合物**18.1** (2.5 g，15.8 mmol，1.00

當量)於無水DMF (25 mL)中之溶液中添加氫化鈉(於礦物油中之60%懸浮液)(1.45 g，36.2 mmol，2.3當量)且在室溫下攪拌懸浮液30分鐘。在0℃下將丙二酸第三丁酯甲酯(3.3 g，18.9 mmol，1.2當量)逐滴添加至上述反應混合物中。在相同溫度下攪拌反應混合物2小時。將混合物倒入水中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用水及鹽水洗滌經合併之有機層。隨後經硫酸鈉乾燥且減壓移除溶劑。藉由管柱層析法純化粗物質獲得化合物**18.2** (2.4 g，51%)。MS (ES) *m/z*=297 $[M+H]^+$。

合成化合物18.3.在室溫下在氮氣氛圍下向Pd-C (250 mg，10 mol%)於甲醇中之懸浮液中添加**18.2** (2.4 g，8.1 mmol，1.0當量)。使氫氣鼓泡通過反應混合物直至反應完成為止。反應完成後，混合物經矽藻土過濾且用甲醇洗滌。減壓移除溶劑獲得化合物**18.3** (2.05 g，95%)。MS (ES) *m/z*=267 $[M+H]^+$。

合成化合物18.4.在氬氣氛圍下向4-氯-2-(2,6-二氟苯基)-6-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(0.26 g，0.8 mmol，1.0當量)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(97.0 mg，0.16 mmol，0.2當量)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (76 mg，0.08 mmol，0.1當量)、碳酸銫(0.4 g，1.2 mmol，1.5當量)及化合物**18.3** (0.22 g，0.8 mmol，1.0當量)。混合物在氬氣下脫氣15分鐘。將反應混合物加熱至90℃持續4小時。反應完成後，混合物在室溫下用乙酸乙酯(100 mL)稀釋且經矽藻土過濾。用水及鹽水溶液洗滌有機層，隨後經硫酸鈉乾燥且減壓移除溶劑。藉由管柱層析法純化粗物質獲得化合物**18.4** (240 mg，53%)。MS (ES) *m/z*=543 $[M+H]^+$。

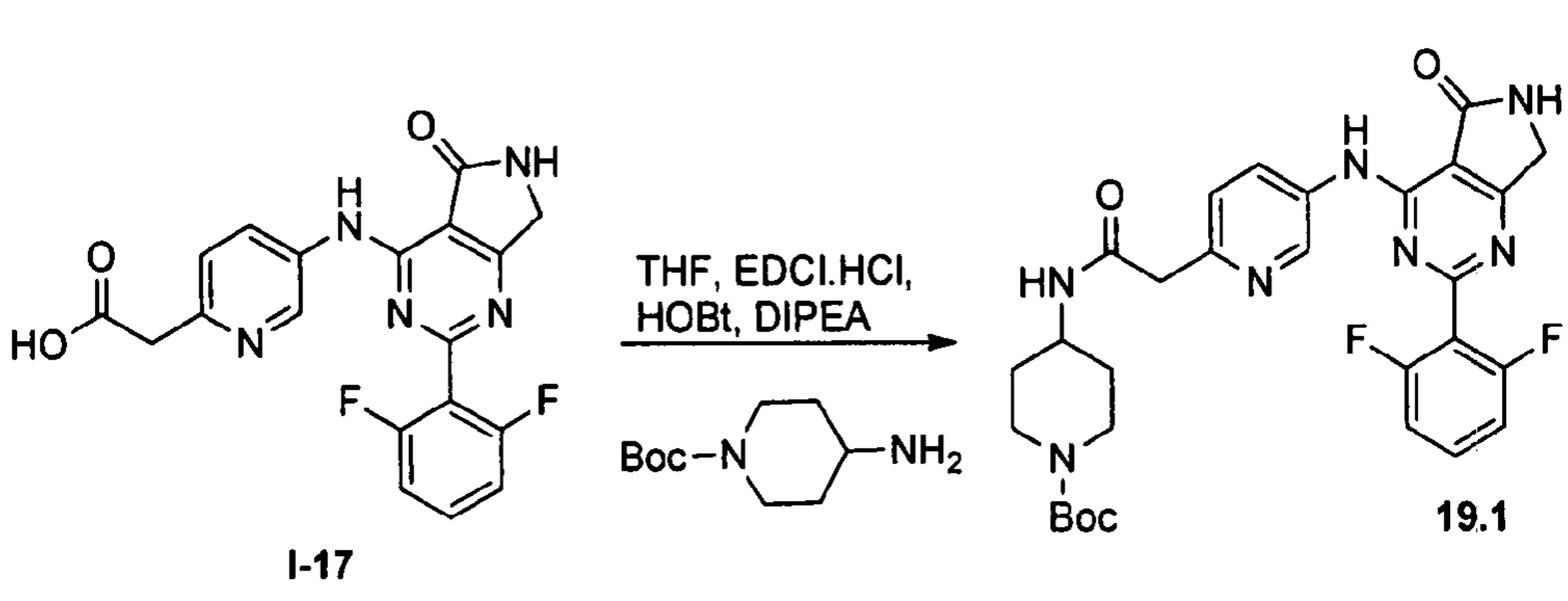
合成化合物18.5.在100℃下加熱化合物**18.4** (0.3 g，0.55 mmol，1.0當量)、二氧化硒(0.12 g，1.1 mmol，2.0當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液3小時。反應完成後，過濾混合物且減壓濃縮濾液獲得粗產

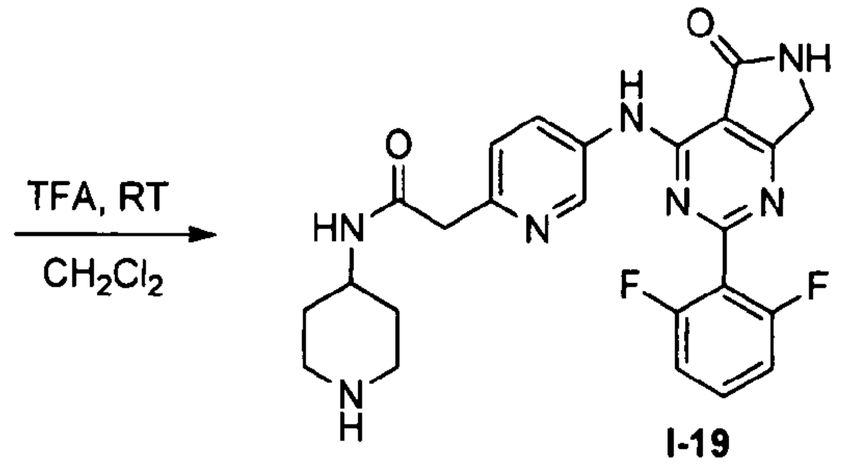
物**18.5** (0.3 g)，其未經進一步純化即原樣用於下一步驟。

合成化合物18.6.向**18.5** (1.2 g，2.1 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(10.0 mL)及甲醇(5.0 mL)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲基胺(0.36 g，2.1 mmol，1.0當量)。在室溫下攪拌反應物30分鐘。在0℃下將氰基硼氫化鈉(0.4 g，6.4 mmol，3.0當量)添加至上述反應混合物中。在室溫下使反應混合物升溫且攪拌隔夜。完成後，在高度真空下濃縮反應混合物。將所獲得之殘餘物倒入水(25 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取產物。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由管柱層析法使用含30%乙酸乙酯之己烷作為移動相純化獲得化合物**18.6** (430 mg，30%)。MS (ES): *m/z* =662 $[M+H]^+$。

合成化合物I-18.在80℃下加熱化合物**18.6** (0.43 g，0.6 mmol，1.0當量)於三氟乙酸(4.3 mL)中之溶液7小時。反應完成後，減壓移除溶劑。所獲得之殘餘物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用碳酸氫鈉飽和溶液洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由急驟管柱層析法純化粗產物獲得**I-18** (180 mg，67%)。MS (ES): *m/z* 412 $[M+H]^+$，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.30(s, 1H), 8.90 (d, 2H). 8.14-8.11 (dd, 1H),7.62-7.58 (m, 1H), 7.39-7.36 (d, 1H), 7.28-7.24 (t, 2H) 4.49 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.62(s, 3H)。

實例19.合成化合物2-(5-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)吡啶-2-基)-N-(哌啶-4-基)乙醯胺，I-19

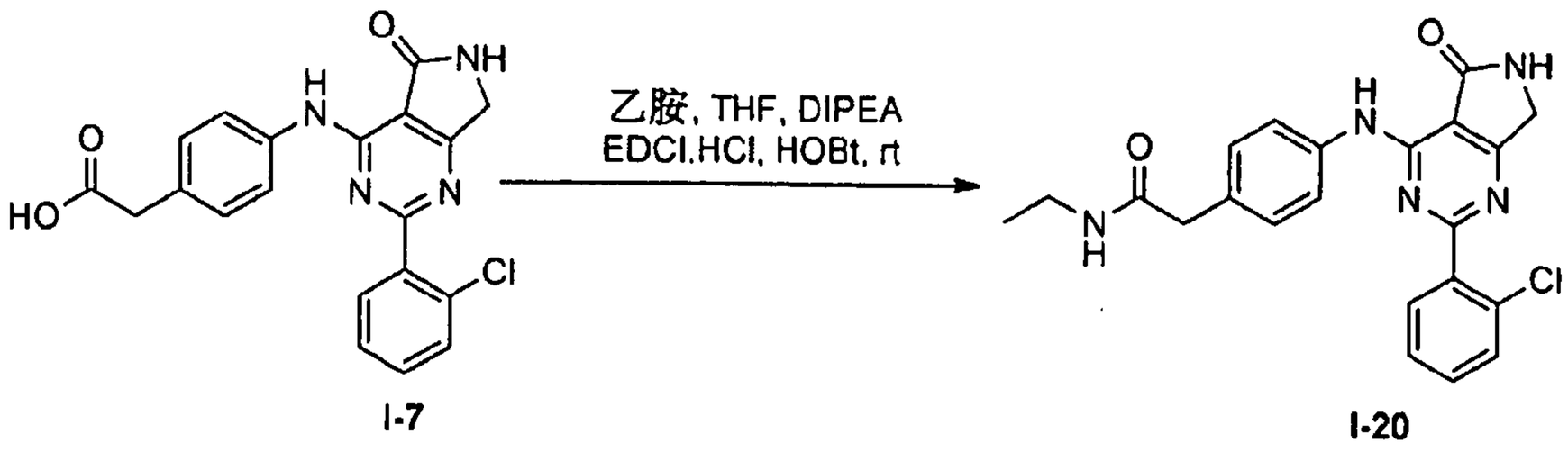




I-19

使用**實例11**中所描述之相同程序以85%之產率自化合物**I-19**合成化合物**I-19**。MS (ES): *m/z* 480 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.24(s, 1H), 8.88 (s, 1H). 8.84-8.83 (d, 1H), 8.11-8.09 (d, 1H), 8.05-8.02 (dd, 1H,), 7.61-7.57 (m 1H), 7.30-7.24 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 3.66-3.63 (t, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.02-2.99 (d, 2H), 2.64-2.58 (t, 2H), 1.74-1.71 (d, 2H), 1.37-1.32 (m, 2H)。

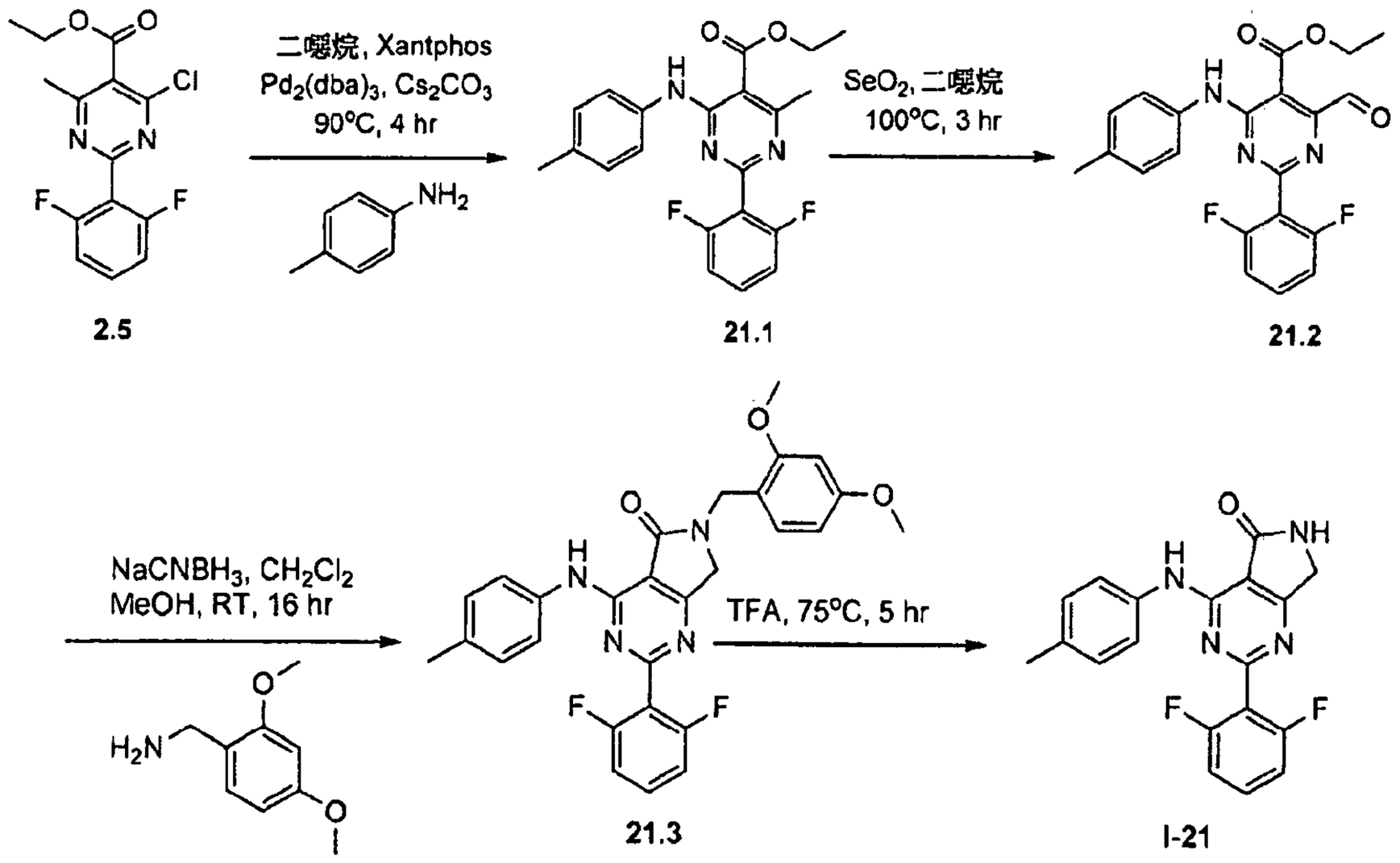
實例20.合成2-(4-((2-(2-氯苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-乙基乙醯胺，I-20



I-7　　I-20

使用實例**8**中所描述之方案以63%之產率自化合物**I-7**合成化合物**I-20**。MS (ES): *m/z* 422 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00(s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.01-8.00 (d, 1H), 7.75-7.73 (d, 3H), 7.61-7.59 (d, 1H,), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.23-7.21 (d, 2H) 4.46 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.06-3.03 (q, 2H), 1.02-0.98(t, 3H)。

實例21.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-(對甲苯基胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-21



合成化合物21.1.在氬氣氛圍下向化合物**2.5** (0.2 g，0.64 mmol，1.0當量)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(74.0 mg，0.12 mmol，0.2當量)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (58 mg，0.064 mmol，0.1當量)、碳酸銫(0.31 g，0.96 mmol，1.5當量)及4-甲基苯胺(75mg，0.7 mmol，1.1當量)。混合物在氬氣下脫氣15分鐘。在90℃下加熱反應混合物4小時。反應完成後，混合物在室溫下用乙酸乙酯(100 mL)稀釋且經矽藻土過濾。有機層用水及鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化所得粗產物獲得純**21.1** (70 mg，29%)。MS (ES) *m/z*=384 $[M+H]^+$。

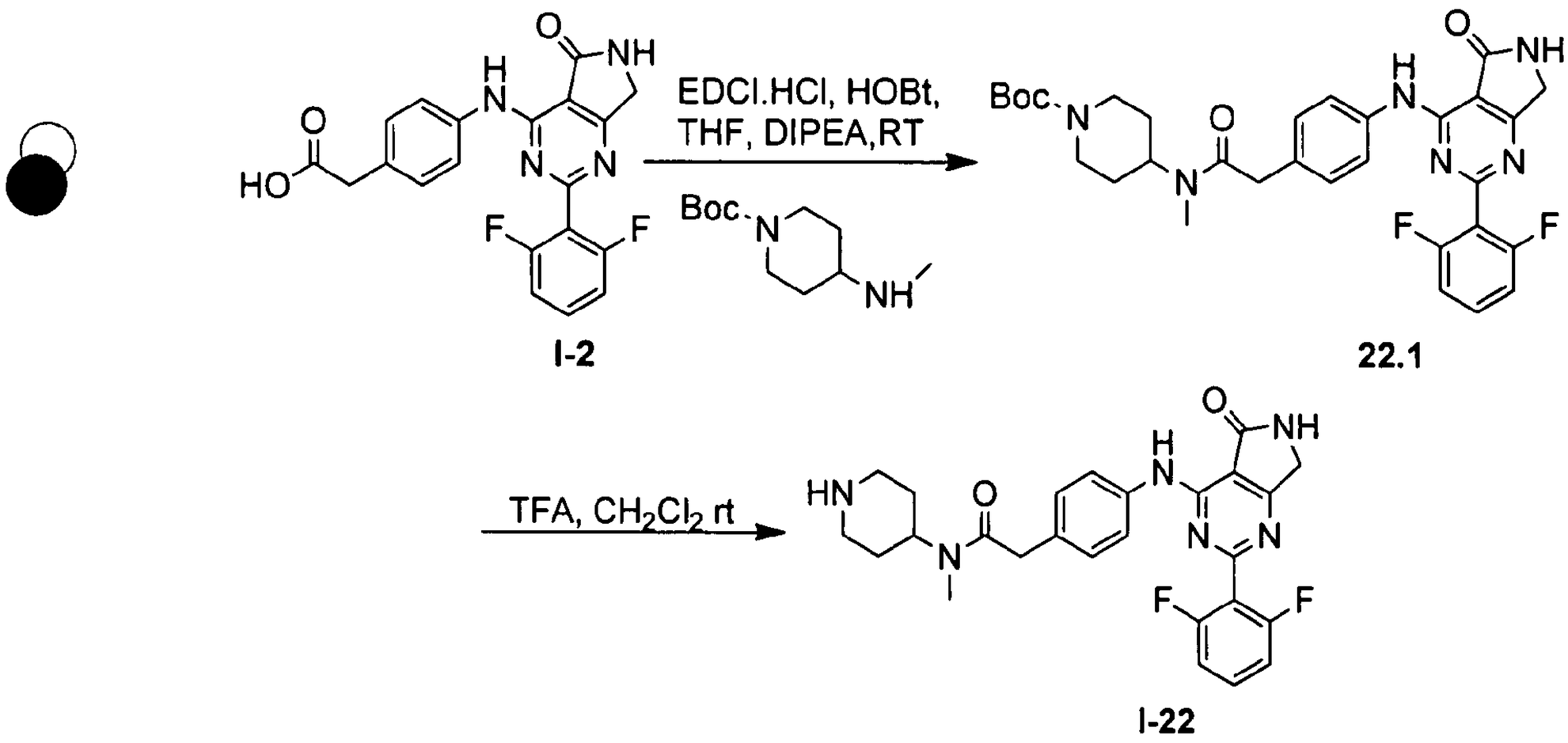
合成化合物21.2.在100℃下加熱化合物**21.1** (70 mg，0.18 mmol，1.0當量)、二氧化硒(41 mg，0.36 mmol，2.0當量)於1,4-二噁烷(1.5 mL)中之溶液3小時。反應完成後，濾過混合物且減壓濃縮濾液獲得粗產物**21.2** (7 mg，96%)，其未經進一步純化即原樣用於下一步驟。

合成化合物21.3.向化合物**21.2** (70 mg，0.17 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(2.0 mL)及甲醇(1.0 mL)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲基胺(32 mg，0.19 mmol，1.1當量)且在室溫下攪拌30分鐘。在0℃下將

氰基硼氫化鈉(32 mg，0.51 mmol，3.0當量)添加至上述反應混合物中。在室溫下使反應混合物升溫且攪拌隔夜。完成後，在高度真空下濃縮混合物。將所獲得之殘餘物倒入水(20 mL)中且用乙酸乙酯(40 mL × 3)萃取產物。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由管柱層析法純化獲得呈黃色固體狀之化合物**21.3** (39 mg，44%)。MS (ES): *m/z* =503 $[M+H]^+$。

合成化合物I-21.在80℃下加熱**21.3** (39 mg，0.08 mmol，1.0當量)於三氟乙酸(0.5 mL)中之溶液5小時。反應完成後，減壓濃縮混合物。所獲得之殘餘物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋且用碳酸氫鈉飽和溶液洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由急驟管柱層析法純化獲得**I-21** (25 mg，91%)；MS (ES): *m/z* 352 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00(s, 1H), 8.86 (s, 1H). 7.62-7.55 (m, 3H),7.29-7.23 (m, 2H), 7.17-7.15 (d, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。

實例22.合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)乙醯胺，I-22

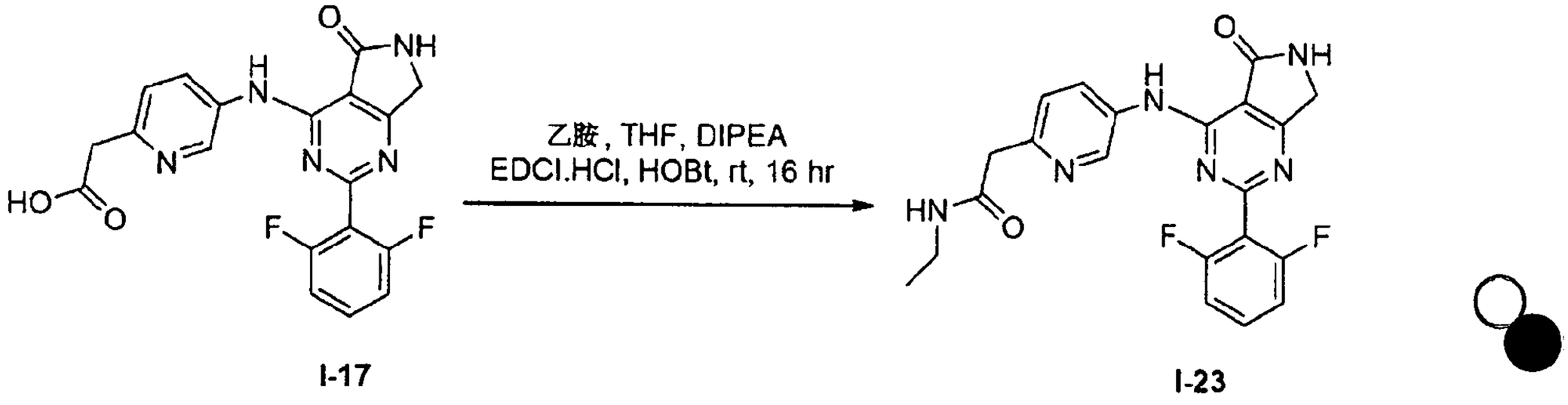


I-2　22.1　I-22

使用**實例11**中所描述之方案以94%之產率自化合物**I-2**合成化合物**I-22**。MS (ES): *m/z* 493 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ

9.05(s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.69-7.67 (d, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.28-7.17 (m, 4H,), 4.47 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.89-2.73 (m, 5H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H)。

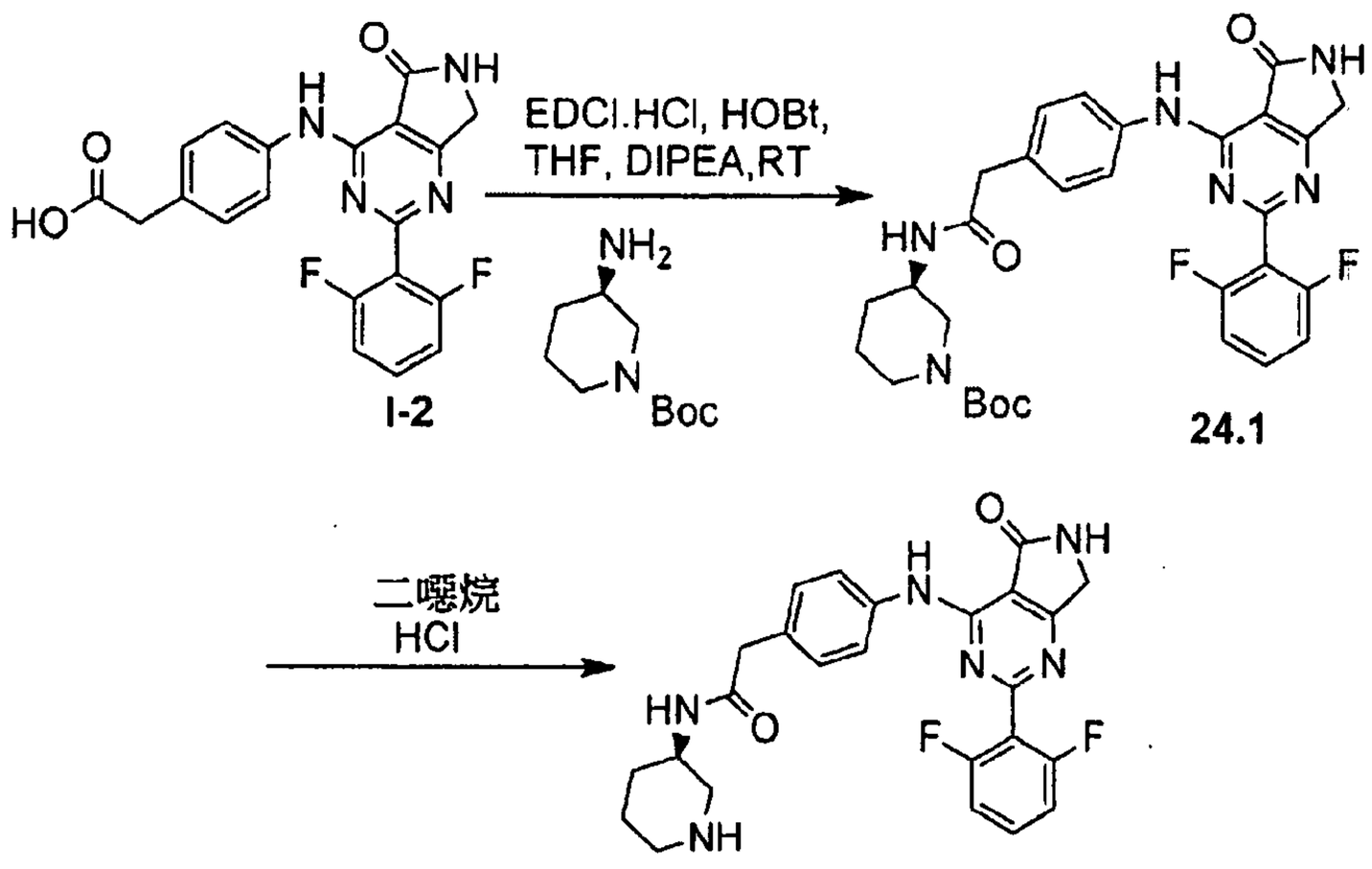
實例23.合成2-(5-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)吡啶-2-基)-N-乙基乙醯胺，I-23



I-17　　I-23

使用**實例8**中所描述之程序以41%之產率自化合物**I-17**合成化合物**I-23**。MS (ES): *m/z* 425 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9.24(s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.848-8.842 (d, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 1H,), 7.30-7.23 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.10-3.03 (q, 2H), 1.03-0.99 (t, 3H)。

實例24.合成(R)-2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-(哌啶-3-基)乙醯胺，I-61

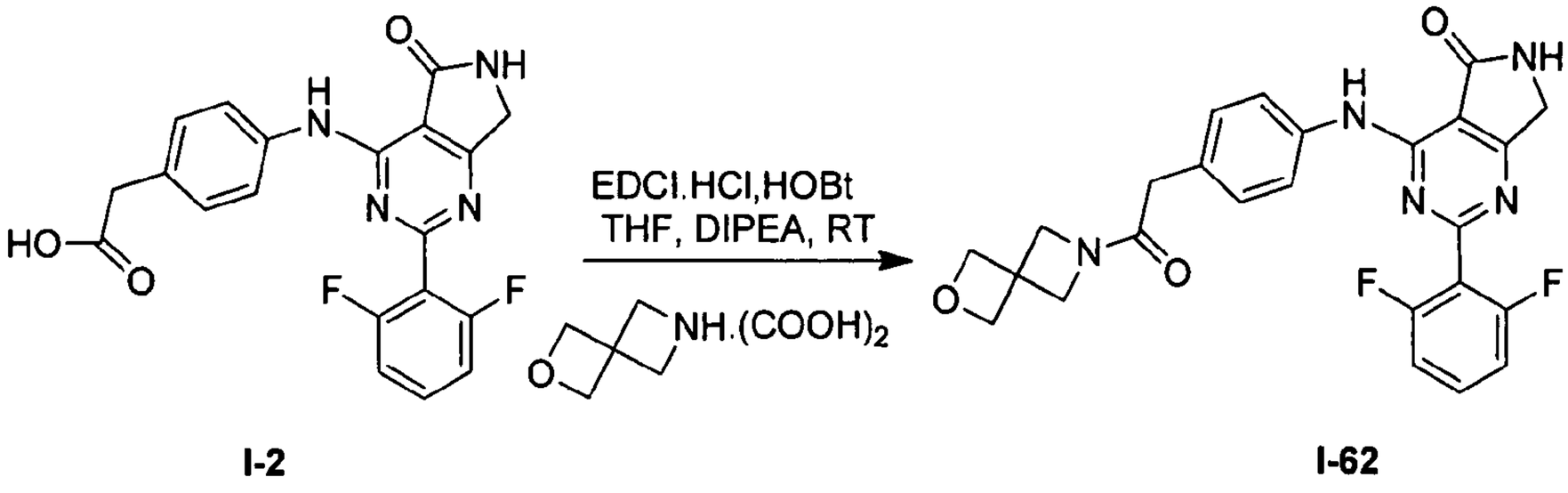


I-2　　24.1　　I-61

合成化合物**24.1**在0℃至5℃下向化合物**I-2** (0.15 g，0.378 mmol，1.0當量)於無水THF (2 mL)中之溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺(0.108 g，0.568 mmol，1.5當量)、1-羥基苯并三唑(0.61 g，0.453 mmol，1.2當量)且攪拌溶液20分鐘。在0℃至5℃下向上述反應混合物中添加(R)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.113 g，0.567 mmol，1.5當量)及二異丙基乙胺(0.32 mL，1.89 mmol，5.0當量)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌24小時。反應完成後，將混合物倒入冰冷之水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗物質獲得化合物**24.1** (0.087 g，39%)。MS (ES): *m/z* 579 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-61**在0℃下向化合物**24.1** (0.087 vg，0.150 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(1.0 mL)中之溶液中添加二噁烷-HCl (2 mL)。在室溫下使反應混合物升溫且攪拌30分鐘。反應完成後，在高度真空下濃縮混合物。將所獲得之粗產物鹽溶解於甲醇(3.0 mL)中且添加四烷基碳酸銨(聚合物支撐)直至獲得中性pH為止。在45℃下經玻璃粉過濾反應混合物且減壓移除溶劑獲得純**I-61** (0.070 g，97%)。MS (ES): *m/z* 479.26 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05(s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, 1H), 7.66-7.64 (d, 2H), 7.29-7.21 (m 4H), 4.47 (s, 2H), 3.67-3.43 (bs, 1H), 3.41-3.39(s, 2H), 2.98-2.60(m, 2H), 2.43-2.4(m,1H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.17-1.14(m, 1H), 1.16-1.11 (m, 1H), 1.09-1.07 (d, 1H)。

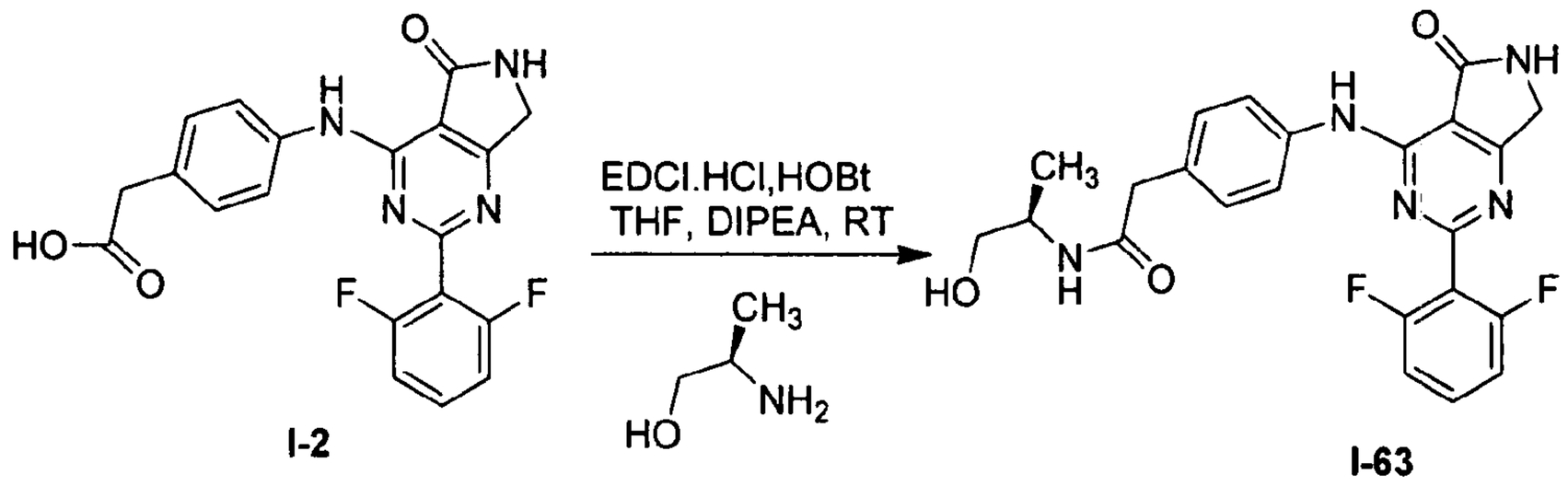
實例25.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2-側氧基-2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-62



I-2　　I-62

使用實例8中所描述之程序自化合物I-2以37%之產率合成化合物**I-62**。MS (ES): *m/z* 478.16 $[M+H]^+$，%, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05(s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.67-7.65 (d, 2H), 7.61-7.58(m, 1H), 7.28-7.24 (t, 2H), 7.20-7.18 (d, 2H), 4.66-4.64(m, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.34(s, 2H)。

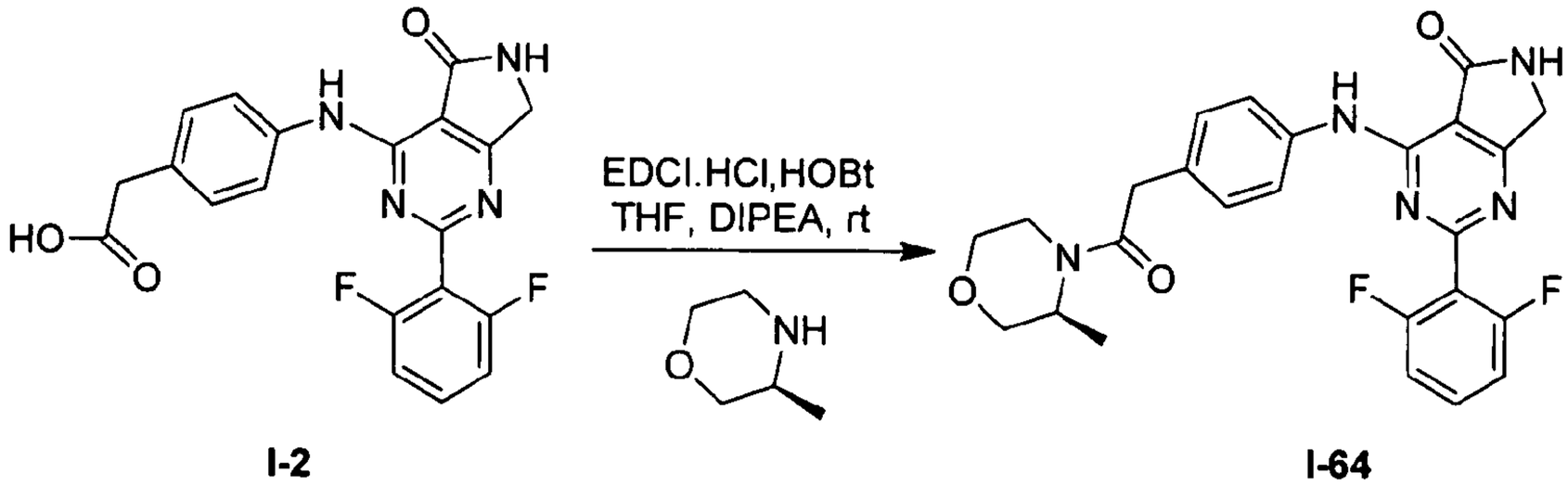
實例26.合成(R)-2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)乙醯胺，I-63。



I-2　　I-63

使用**實例8**中所描述之方案以47%之產率自化合物**I-2**製備化合物**I-63**。MS (ES): *m/z* 454.21 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04(s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.83-7.81 (d, 1H), 7.66-7.64 (d, 2H), 7.59-7.57(m, 1H), 7.28-7.20 (m, 4H), 4.66(s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.74-3.70(m, 1H), 3.35-3.31 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 1H), 1.02-1.00(d, 3H)。

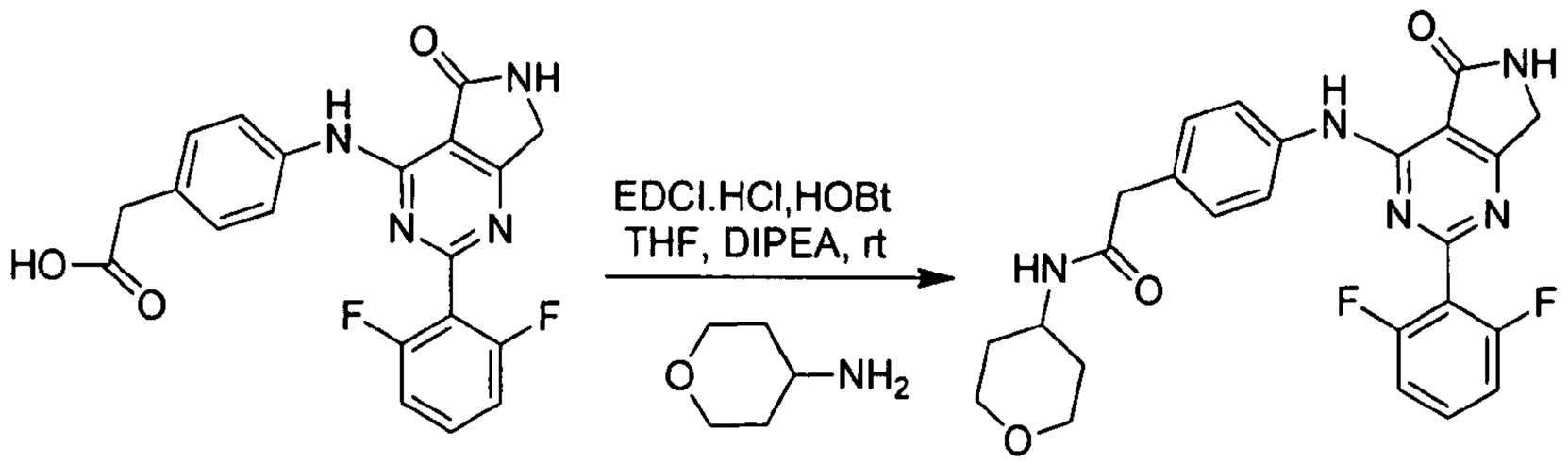
實例27.合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2-(3-甲基(N-嗎啉基))-2-側氧基乙基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-64



I-2 I-64

使用**實例8**中所描述之方案以37%之產率自化合物**I-2**製備化合物**I-64**。MS (ES): *m/z* 480.21 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05(s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.69-7.67 (d, 2H), 7.63-7.56(m, 1H), 7.28-7.17 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.36(bs, 1H), 4.06-4.02 (d, 1H), 3.81-3.74(m, 2H), 3.64(s, 2H), 3.41-3.38 (d, 1H), 3.24-3.22 (d, 2H), 1.12-1.08(m, 3H)。

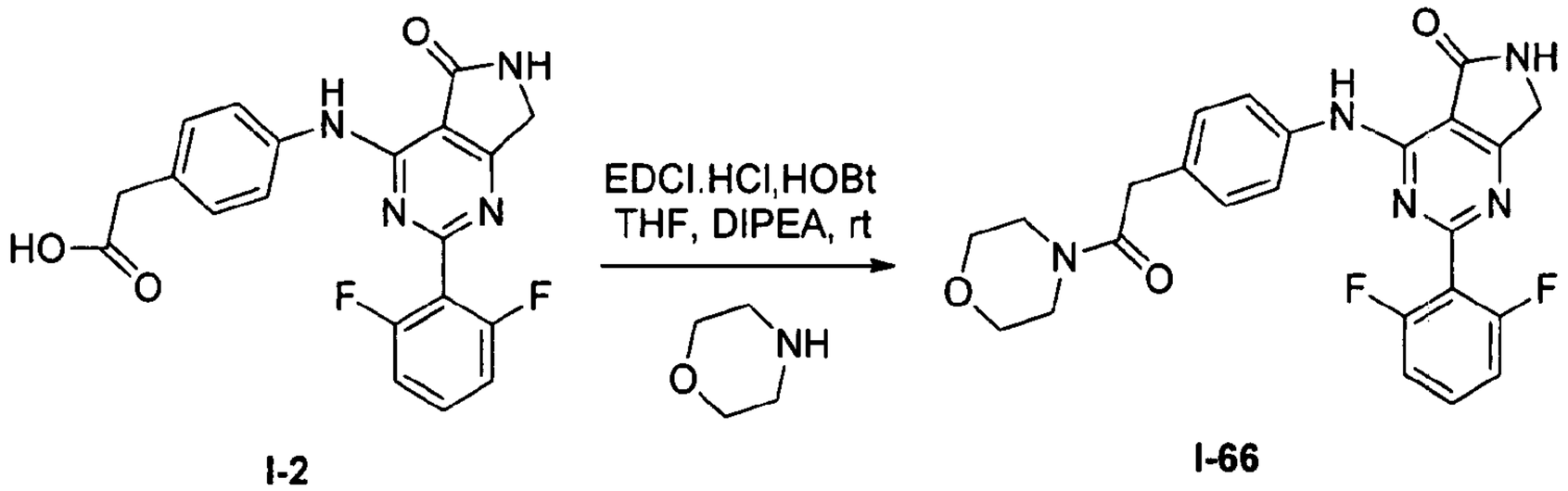
實例28.合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯胺，I-65



I-2 I-65

使用**實例8**中所描述之方案以37%之產率自化合物**I-2**製備化合物**I-65**。MS (ES): *m/z* 480.16 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04(s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.66 (bs, 2H), 7.60-7.59(m, 1H), 7.33-7.23 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.81-3.79(d, 2H), 3.72(bs, 1H), 3.34-3.33 (m, 3H), 1.69-1.66(d, 2H), 1.38 (bs, 2H)。

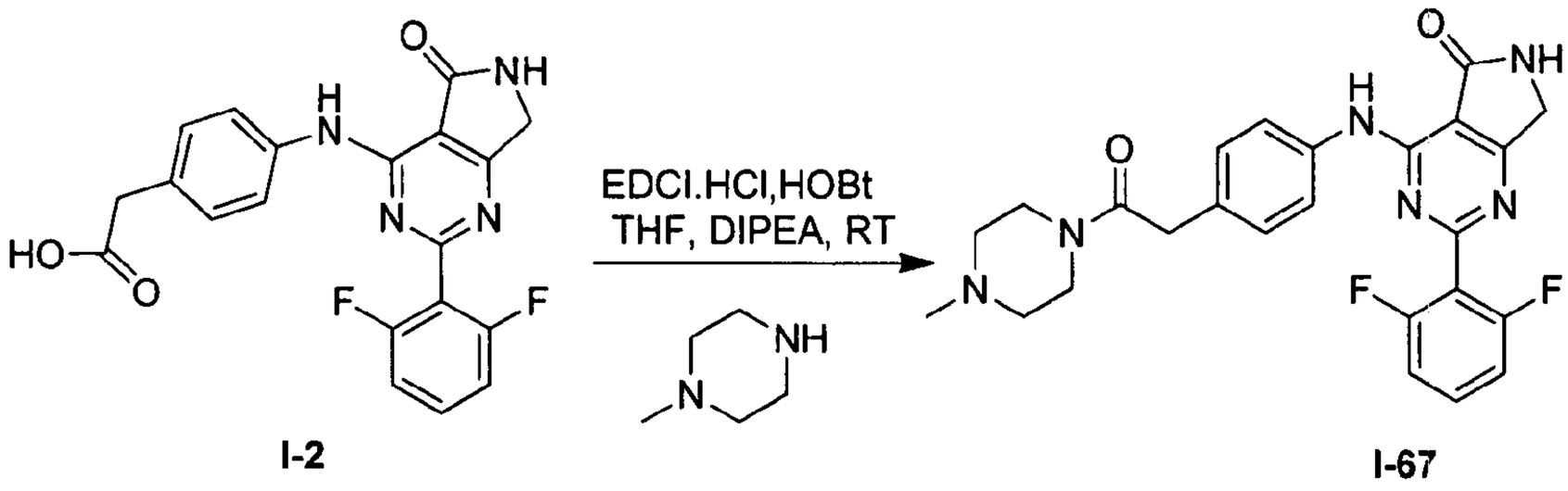
實例29.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-66



I-2 I-66

使用**實例8**中所描述之方案以34%之產率自化合物**I-2**製備化合物**I-66**。MS (ES): *m/z* 466.2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05(s, 1H), 8.88 (s, 1H). 7.69-7.67 (d, 2H), 7.62-7.57(m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.21-7.19(d, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.53-3.42 (m, 8H)。

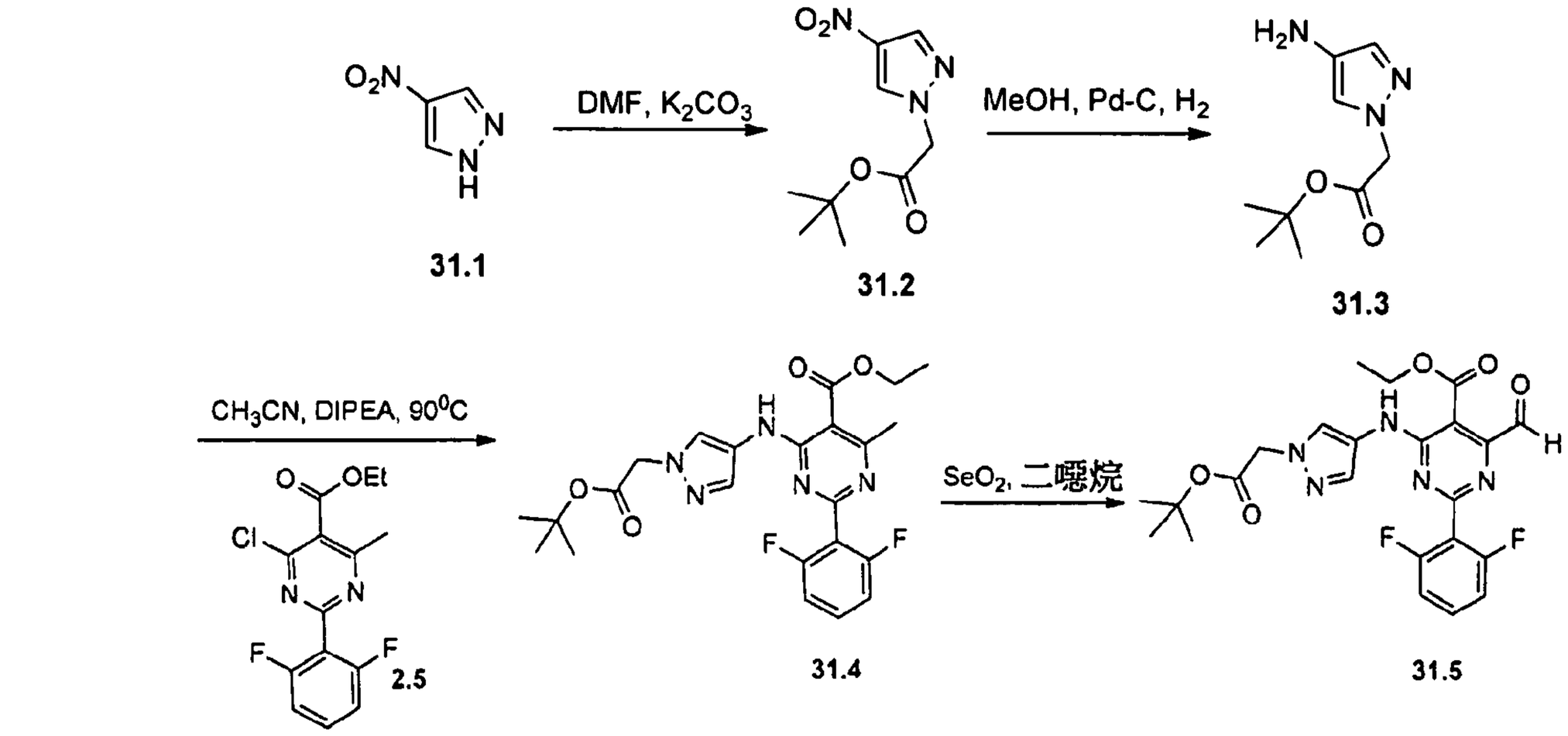
實例30.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-67。

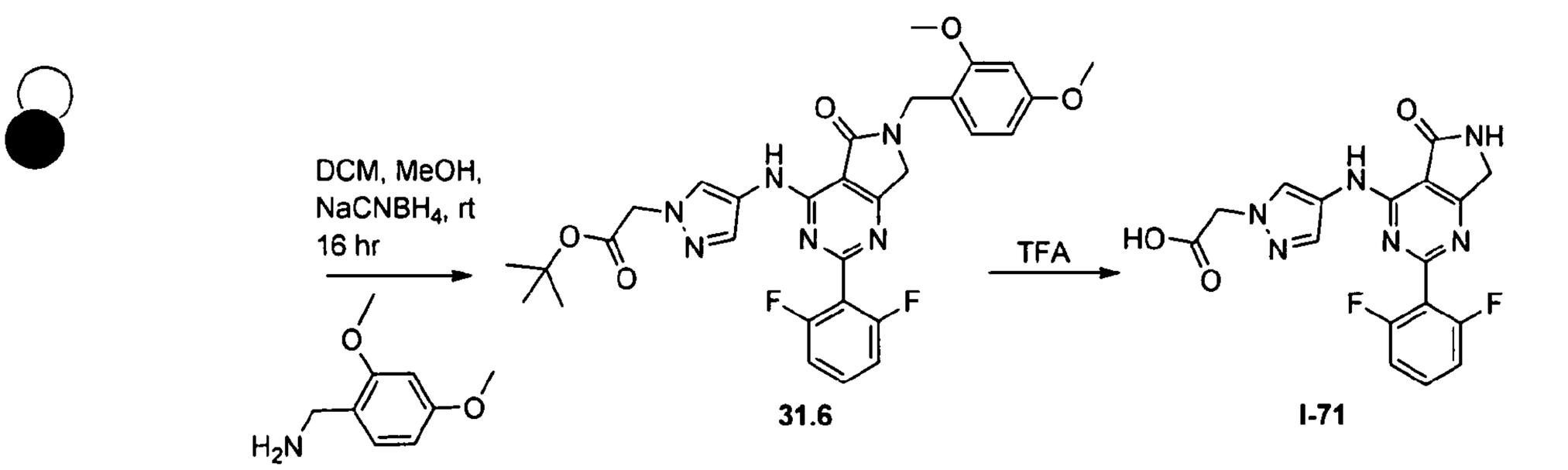


I-2 I-67

使用**實例8**中所描述之程序以44%之產率自化合物**I-2**合成化合物**I-67**。MS (ES): *m/z* 479.2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05(s, 1H), 8.89 (s, 1H). 7.68-7.66 (d, 2H), 7.63-7.57(m, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.20-7.18(d, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.66(s, 2H), 3.46 (bs, 4H), 2.23 (bs, 4H), 2.15 (s, 3H)。

實例31.合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸，I-71。





合成化合物**31.2**.向**31.1** (2 g，17.68 mmol，1.0當量)於DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.88 g，35.37 mmol，2.0當量)及溴乙酸第三丁酯(4.14 g，21.22 mmol，1.2當量)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。完成後，將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，其產生純化合物**31.2** (4 g，99.5%)。

合成化合物**31.3**.向**31.2** (2.5 g，11.16 mmol，1.0當量)於甲醇(30 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.2 g，10% w/w)，反應混合物在氫氣下鼓泡3小時。起始物質耗盡後，經矽藻土床過濾混合物。減壓濃縮濾液獲得粗物質，將其藉由管柱層析法純化獲得**31.3** (2 g，92.2%)。MS (ES): *m/z* 197.9 $[M+H]^+$。

合成化合物**31.4**.向4-氯-2-(2,6-二氟苯基)-6-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯、**2.5** (0.5 g，1.60 mmol，1.0當量)於乙腈(7 mL)中之溶液中添加二

異丙基乙胺(0.82 mL，4.80 mmol，3.0當量)及2-(4-胺基-1H-吡唑-1-基)乙酸第三丁酯(0.284 g，1.44 mmol，0.9當量)。將混合物在100℃下加熱15小時。完成後，減壓濃縮反應混合物且將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**31.4** (0.550 g，72.65%)。MS (ES): *m/z* 474.2 $[M+H]^+$。

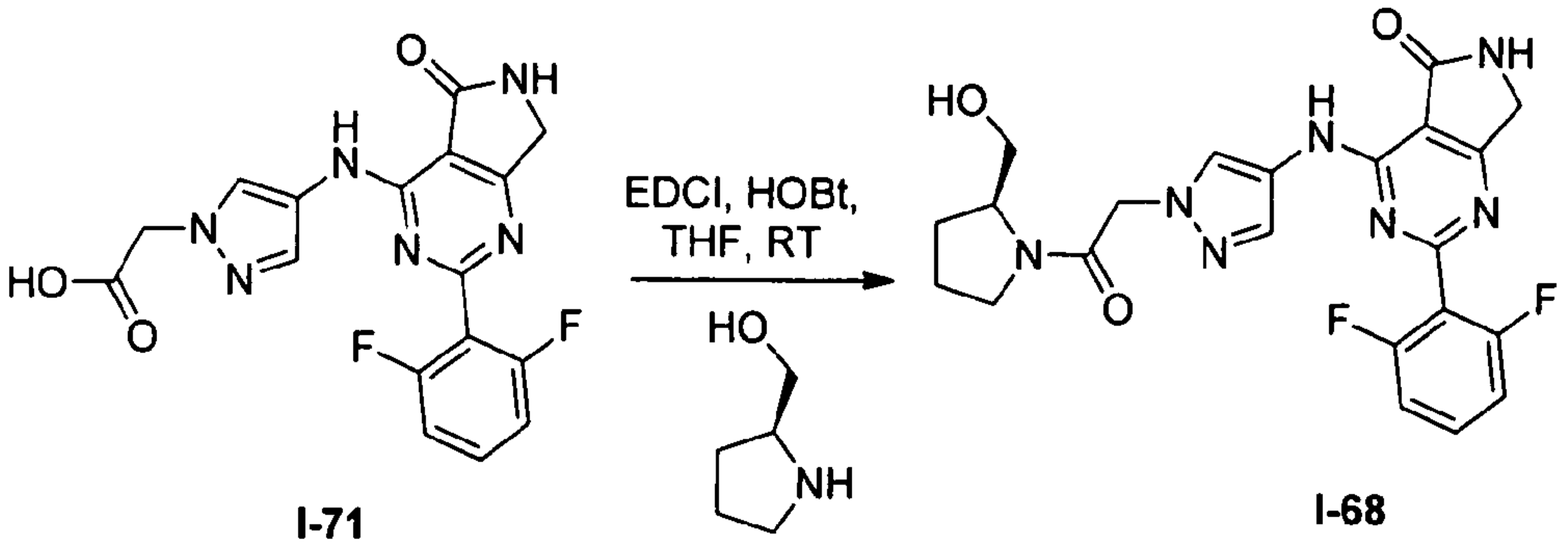
合成化合物31.5.在90℃下加熱化合物**31.4** (0.550 g，1.160 mmol，1.0當量)及二氧化硒(0.257 g，2.320 mmol，2.0當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液直至起始物質耗盡為止。經矽藻土過濾混合物且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**31.5** (0.540 g)，其原樣用於下一步驟。

合成化合物31.6.向化合物**31.5** (0.550 g，1.127 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(3 mL)及甲醇(1.5 mL)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲胺(0.206 g，1.239 mmol，1.1當量)且在室溫下攪拌30分鐘。在0℃下添加氰基硼氫化鈉(0.212 g，3.381 mmol，3.0當量)且攪拌隔夜反應物。完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物兩次。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**31.6** (0.350 g，52.4%)。MS (ES): *m/z* 593.24 $[M+H]^+$。

合成化合物I-71.在70℃下加熱化合物**31.6** (0.350 g，0.590 mmol，1.0當量)於三氟乙酸(3.0 mL)中之溶液5小時。完成後，濃縮反應混合物，用乙醚濕磨殘餘物獲得固體化合物，將其進一步用戊烷洗滌。在真空中乾燥所得固體獲得2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸，化合物**I-71** (0.125 g，50.40%)。MS (ES): *m/z* 387.1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.02(s, 1H), 9.29(s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H,), 7.28-7.24 (t, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.44

(s, 2H)。

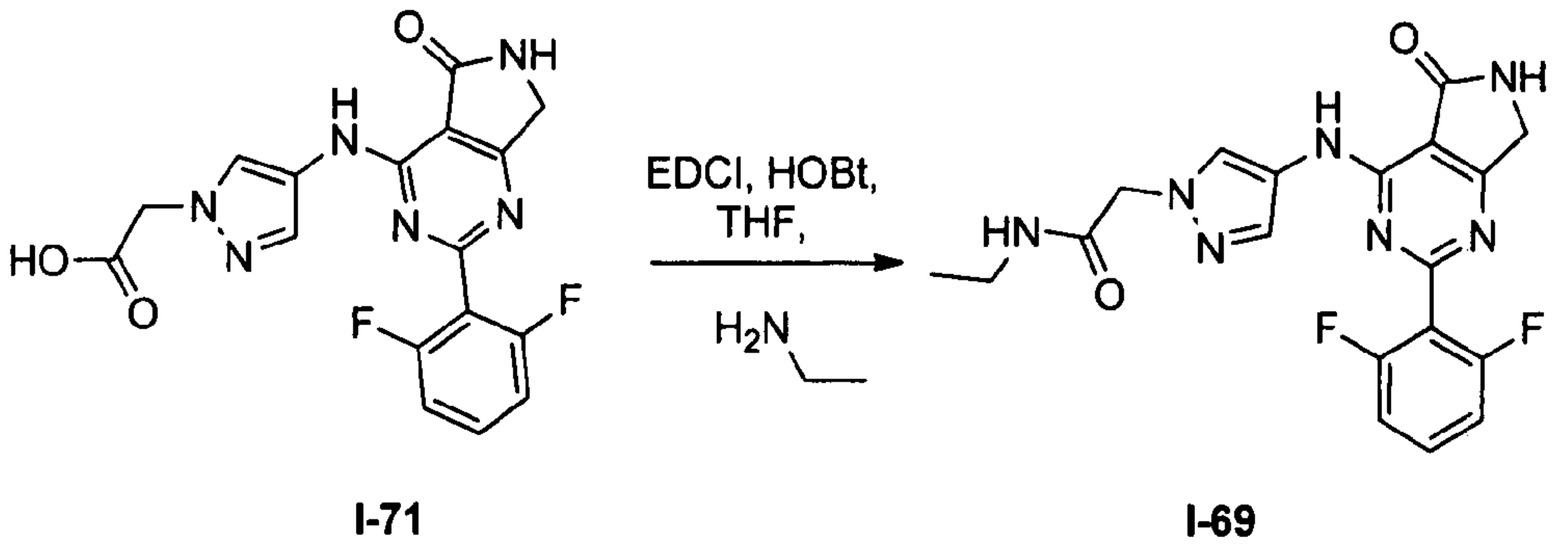
實例32.合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((1-(2-(2-(羥甲基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-68。



合成化合物I-68.向**1** (0.050 g，0.129mmol，1當量)於無水THF (2 ml)中之溶液中添加1-乙基-3-(3二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺(0.037 g，0.1942 mmol，1.5當量)、羥基苯并三唑(0.023 g，0.155 mmol，1.2當量)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。在室溫下向上述反應混合物中添加(S)-吡咯啶-2-基甲醇(0.017 g，0.168 mmol，1.3當量)及二-異丙基乙胺(0.066 g，0.518 mmol，4當量)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物倒入冰冷之水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用碳酸氫鈉水溶液繼而鹽水溶液洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗物質獲得(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((1-(2-(2-(羥甲基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，化合物**I-68**。MS (ES): *m/z* 470.1$[M+H]^+$，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.28(s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.99-7.57 (d, 1H), 7.83-7.82 (d, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H,), 7.28-7.24 (t, 2H), 5.08-5.07 (d, 1H), 4.97-4.96 (d, 2H), 4.72(bs, 1H), 4.73(s, 2H), 4.07-4.05(d,1H), 3.91(bs, 1H), 3.45-3.42(m, 2H), 3.30-3.28(m,1H), 1.94-1.80(m, 4H)。

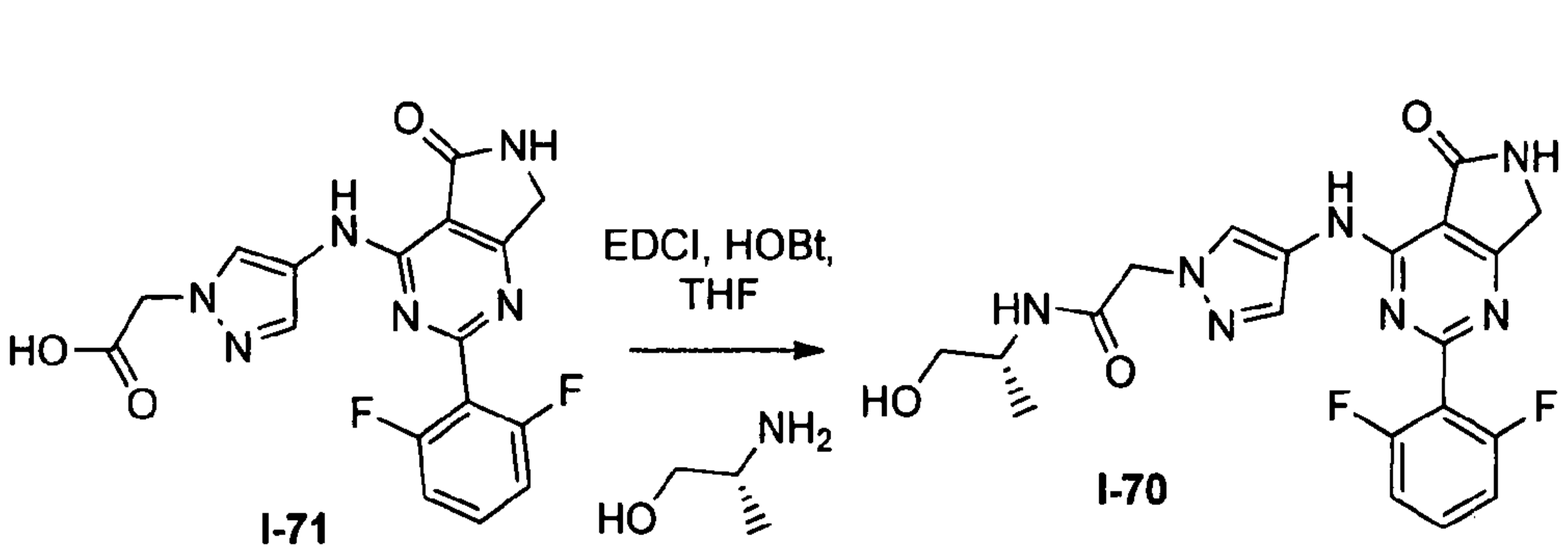
實例33.合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并

[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)-N-乙基乙醯胺，I-69。



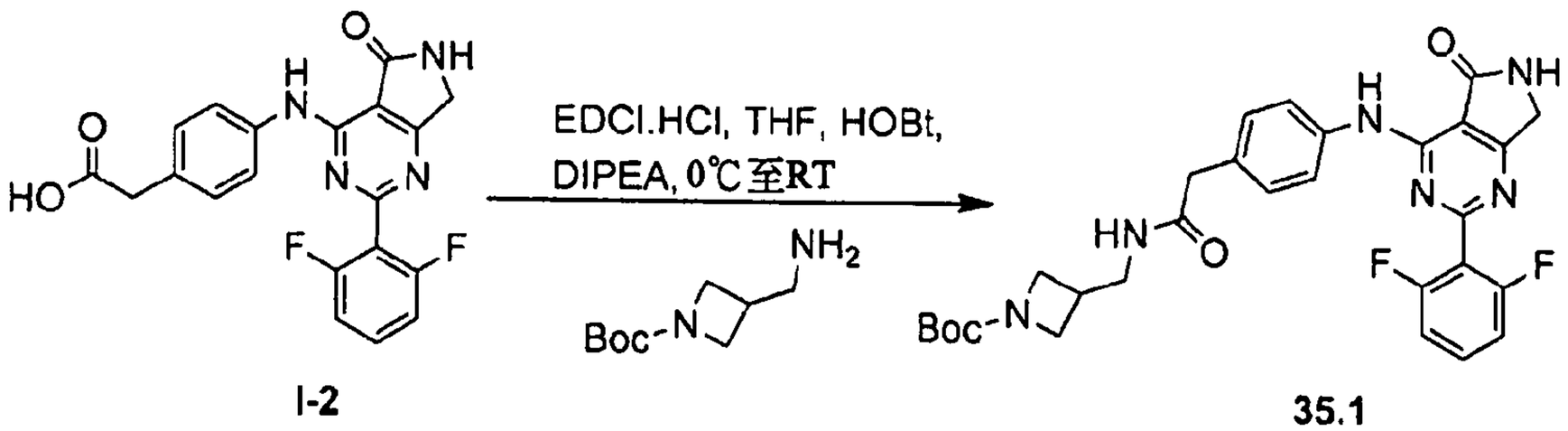
使用**實例32**中所描述之方案以18%之產率自化合物**I-71**製備化合物**I-69**。MS (ES): *m/z* 414.1$[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.29(s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.84 (s, 1H,), 7.59(bs, 1H), 7.26 (bs, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.43(s, 2H), 3.9-3.6(m, 2H), 3.07(bs, 2H), 1.00(t, 3H)。

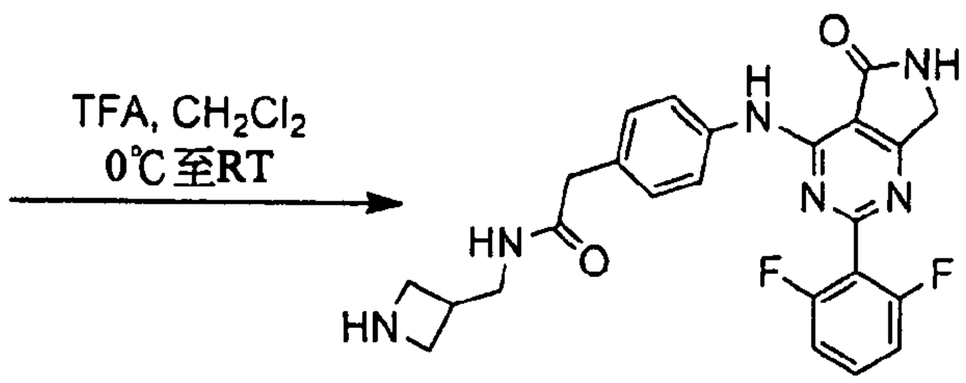
實例34.合成(R)-2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)-N-(1-羥基丙-2-基)乙醯胺，I-70。



使用**實例32**中所描述之程序以17.4%之產率自化合物**I-71**製備化合物**I-70**。MS (ES): *m/z* 444.1$[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.28(s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95-7.93 (d, 1H), 7.83 (s, 1H,), 7.61-7.58(m, 1H), 7.28-7.24 (t, 2H), 4.75-4.71(m, 3H), 4.43(s, 2H), 3.75-3.72(m, 1H), 3.26-3.22(m,1H), 1.03-1.01(d, 2H)。

實例35.合成N-(氮雜環丁-3-基甲基)-2-(4-((2-(2,6-二氟-苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-苯基)乙醯胺，I-72。

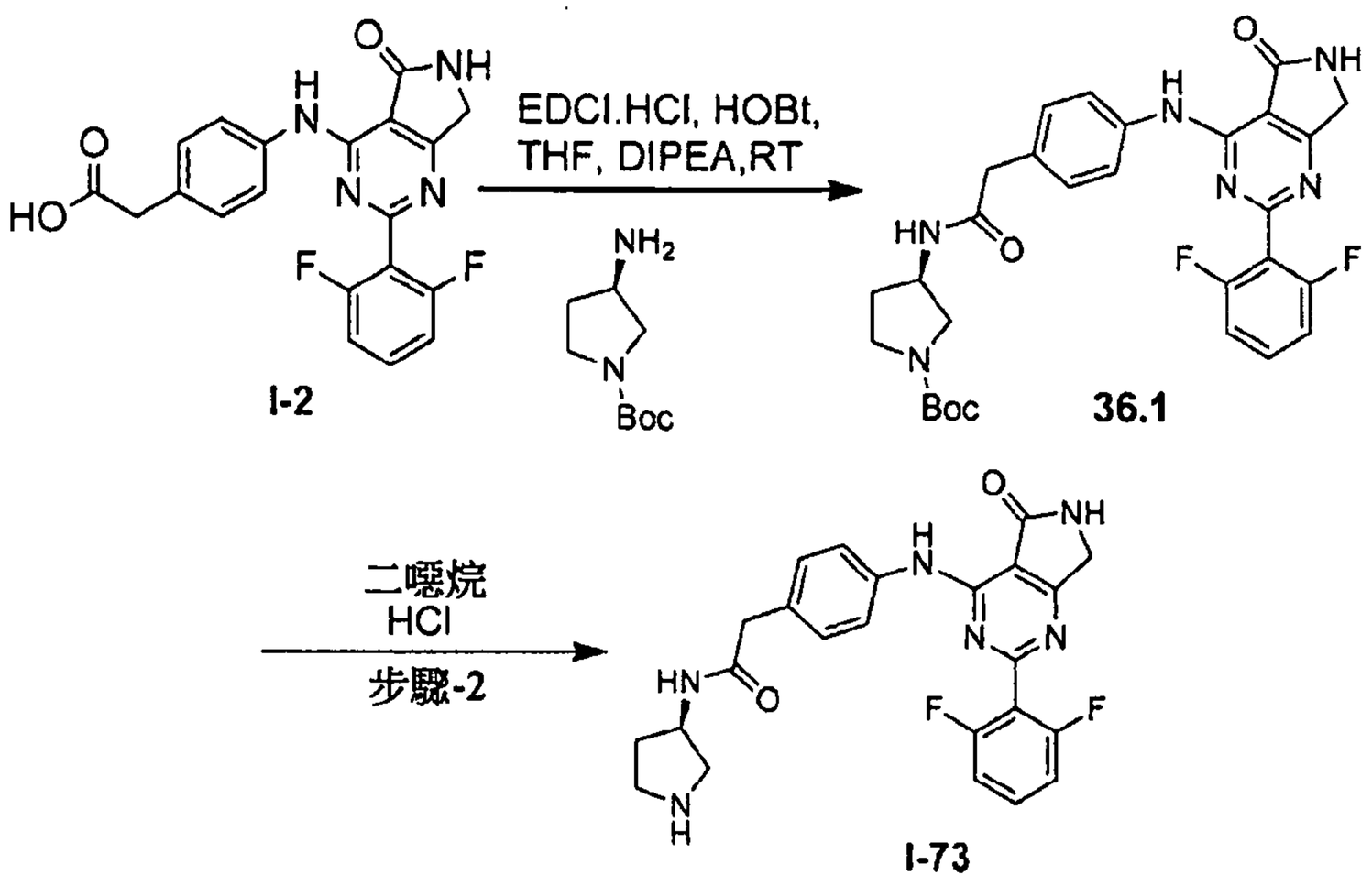




I-72

使用實例11中所描述之方案以59%之產率自化合物**I-2**製備化合物**I-72**。MS (ES): *m/z* 465.26 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04(s, 1H), 8.89 (s, 1H). 8.41 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.71-7.67 (d, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.80-3.76 (t, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.26-3.23(t, 2H), 2.84-2.82 (bs, 2H)。

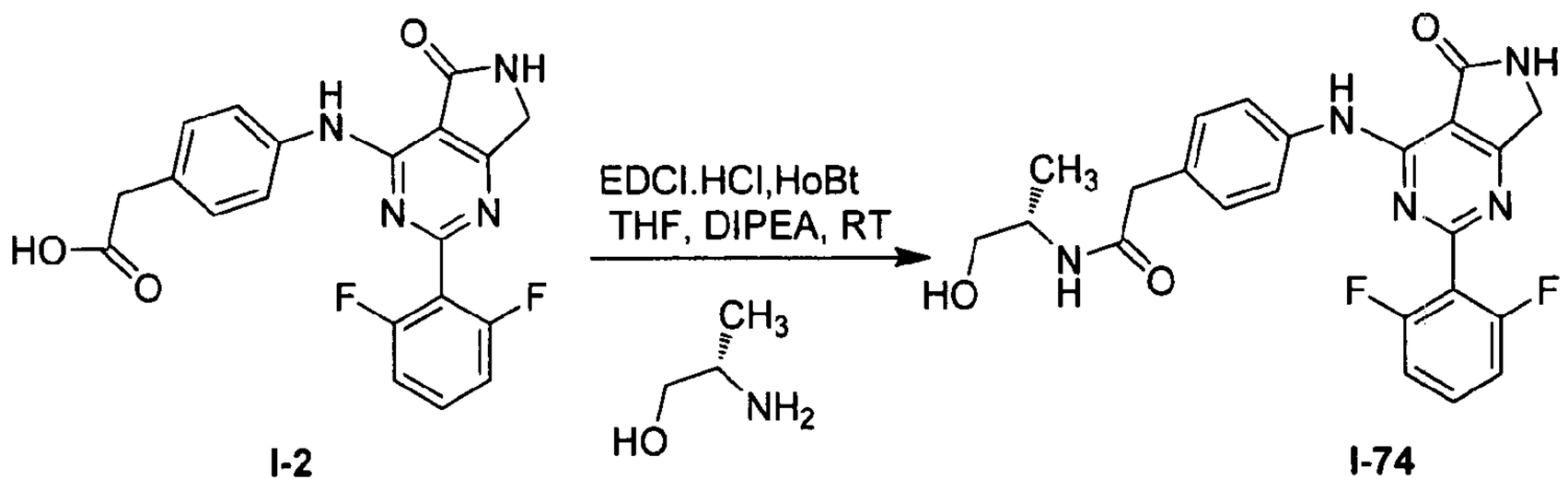
實例36.合成(R)-2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-(吡咯啶-3-基)乙醯胺，I-73。



使用實例24中所描述之程序以96%之產率自化合物**I-2**製備化合物**I-73**。MS (ES): *m/z* 465 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ

8.89 (s, 1H), 8.20-8.18 (d, 1H), 7.66-7.64 (d, 2H), 7.59-7.56 (m, 1H,), 7.28-7.20 (m 4H), 4.47 (s, 2H), 4.06 (bs, 1H), 3.07(bs, 1H), 3.34(s, 2H), 2.57-2.54(m,1H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 1H)。

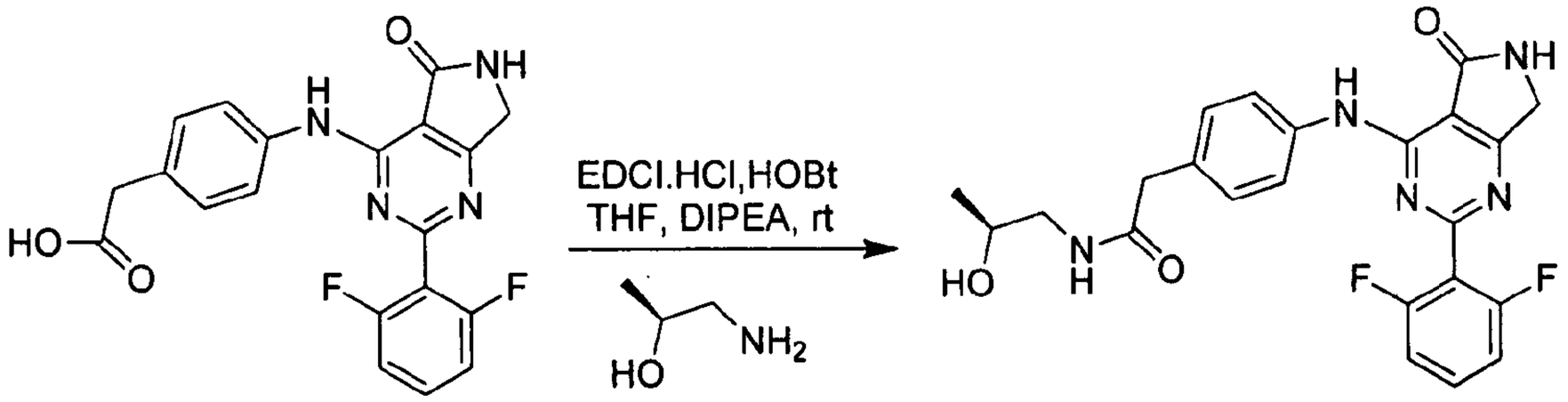
實例37.合成(S)-2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-(1羥基丙-2-基)乙醯胺，I-74。



I-2　　I-74

使用**實例8**中所描述之程序以55%之產率自化合物**I-2**製備化合物**I-74**。MS (ES): *m/z* 454.21 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04(s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.84-7.82 (d, 1H), 7.66-7.64 (d, 2H), 7.59-7.57(m, 1H), 7.28-7.20 (m, 4H), 4.7-1.67 (t, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.74-3.70(m, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.02-1.00(d, 3H)。

實例38.合成(S)-2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-(2-羥基-丙基)乙醯胺，I-75。

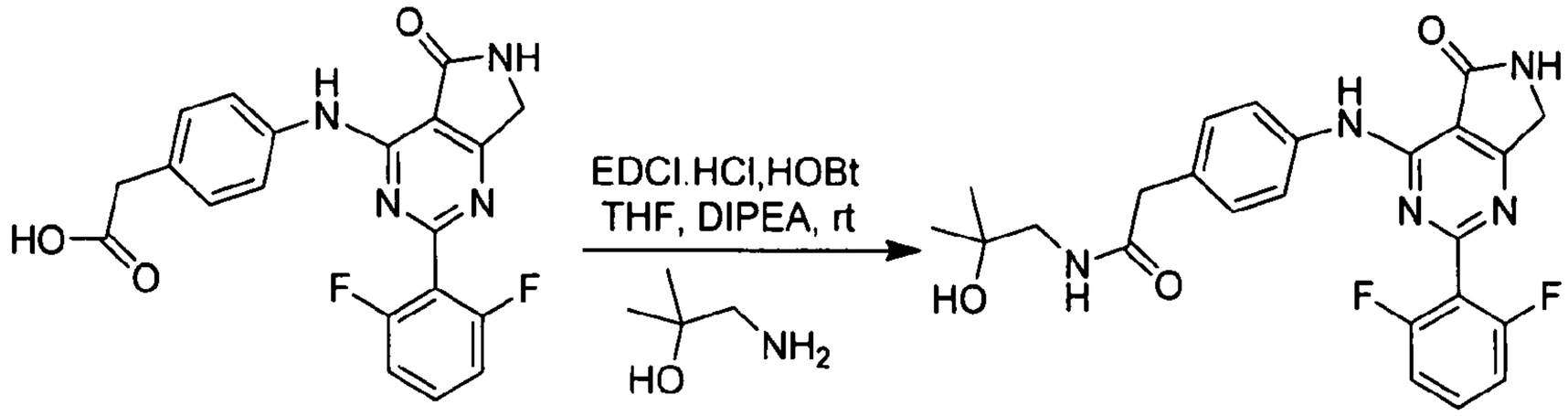


I-2　　I-75

使用**實例8**中所描述之方案以54%之產率自化合物**I-2**合成化合物**I-75**。MS (ES): *m/z* 454.16 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ

9.04(s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.99-7.96 (t, 1H), 7.66-7.64 (d, 2H), 7.61-7.57(m, 1H), 7.29-7.22 (m, 4H), 4.67-4.66(d, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.0-2.96 (m, 2H), 0.99-0.98 (d, 3H)。

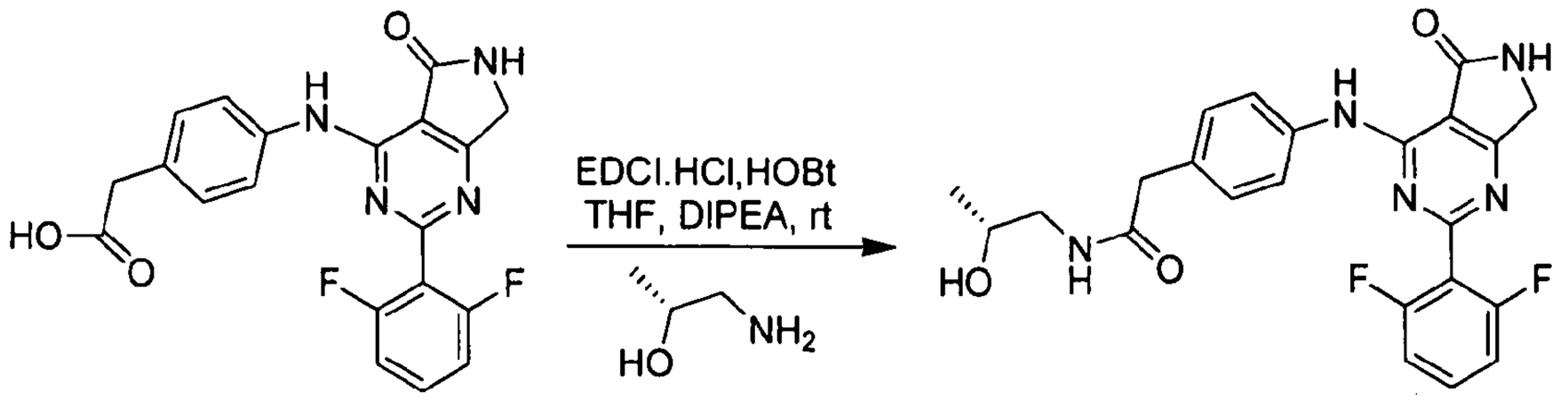
實例39.合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)乙醯胺，I-76。



I-2 I-76

使用實例8中所描述之程序以45%之產率自化合物**I-2**合成化合物**I-76**。MS (ES): *m/z* 468.16 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03(s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.87-7.84 (t, 1H), 7.66-7.64 (d, 2H), 7.61-7.57(m, 1H), 7.28-7.23 (m, 4H), 4.47-4.43 (d, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.01-3.00 (d, 2H), 1.01 (s, 6H)。

實例40.合成(R)-2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-(2-羥基-丙基)乙醯胺，I-77。

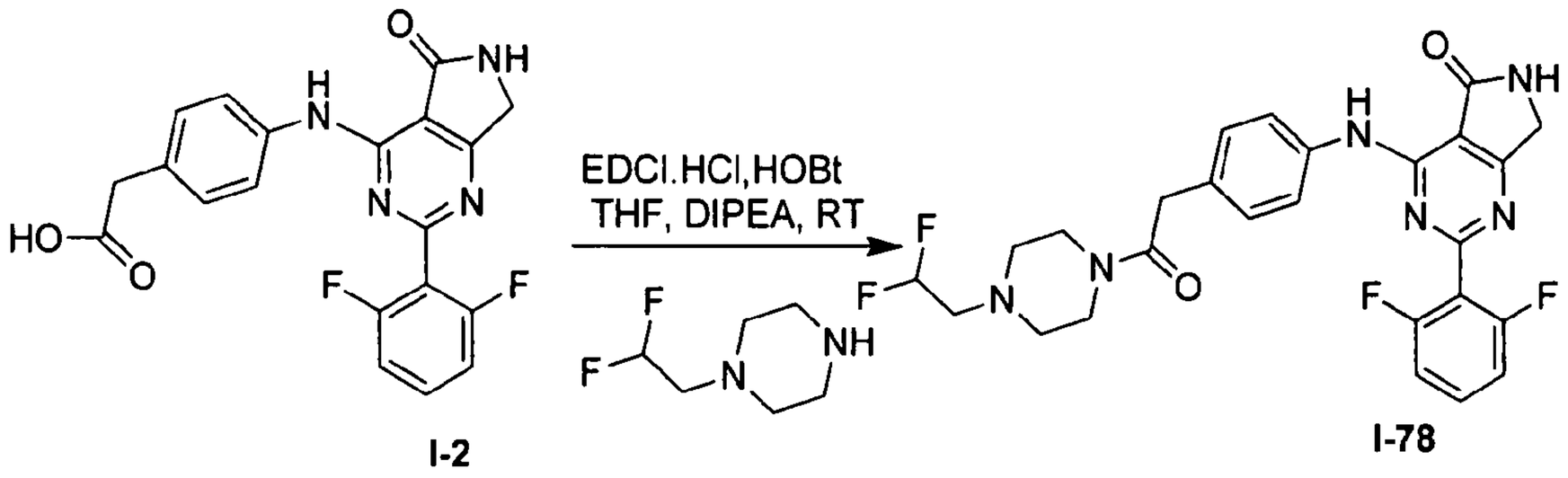


I-2 I-77

使用實例8中所描述之程序以61%之產率自化合物**I-2**合成化合物**I-77**。MS (ES): *m/z* 454.16 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04(s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.99-7.96 (t, 1H), 7.66-7.61 (d, 2H), 7.59-

7.58(m, 1H), 7.28-7.21 (m, 4H), 4.68-4.66(d, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.0-2.96 (m, 2H), 0.99-0.97 (d, 3H)。

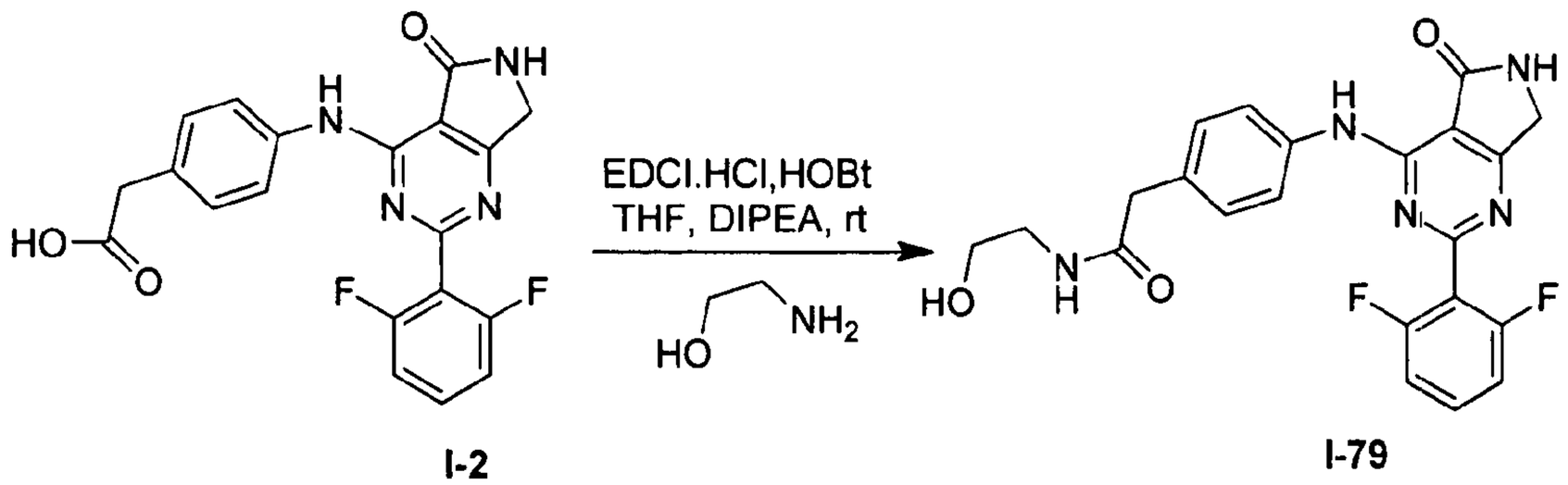
實例41.合成4-((4-(2-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)苯基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-78。



I-2　　I-78

使用**實例8**中所描述之程序以54%之產率自化合物**I-2**合成化合物**I-78**。MS (ES): *m/z* 529.23 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05(s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.68-7.66 (d, 2H), 7.63-7.56(m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.20-7.18 (d, 2H), 6.26-5.98(m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.49-3.43 (m, 4H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 4H)。

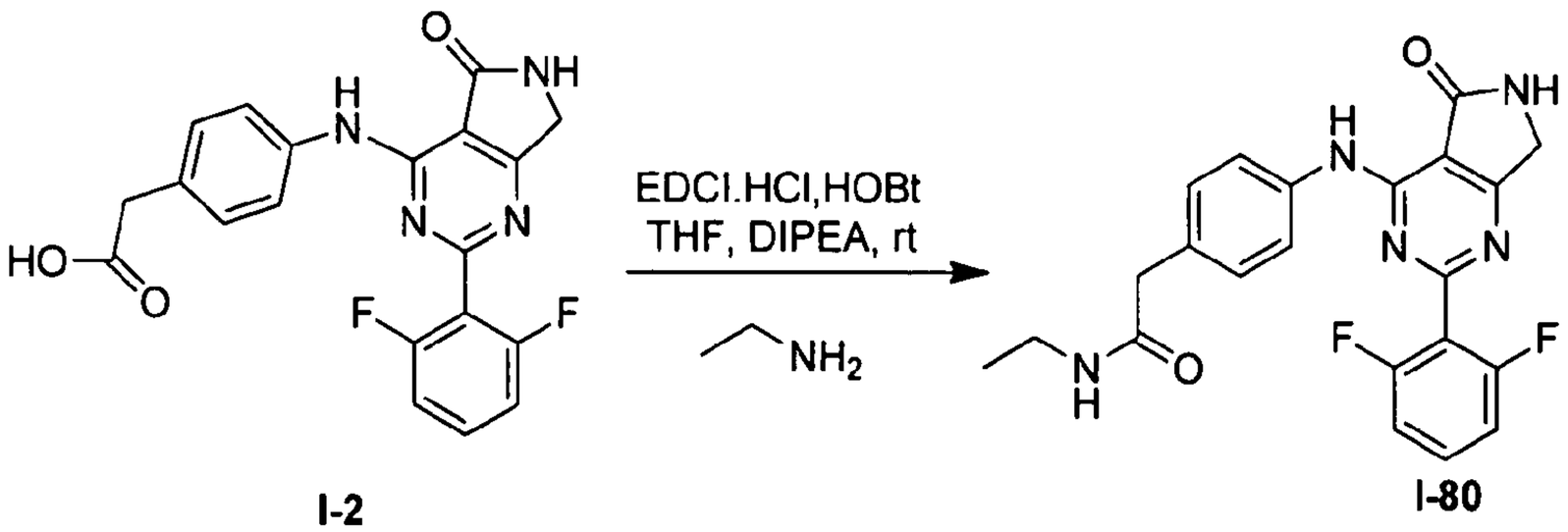
實例42.合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-(2-羥基-乙基)乙醯胺，I-79。



I-2　　I-79

使用**實例8**中所描述之程序以38%之產率自化合物**I-2**合成化合物**I-79**。MS (ES): *m/z* 440.15 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04(s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.66-7.64 (d, 2H), 7.59-7.56(m, 1H), 7.28-7.2 (m, 4H), 4.68-1.66 (t, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.4-3.37 (m, 4H), 3.1-3.01(m, 2H)。

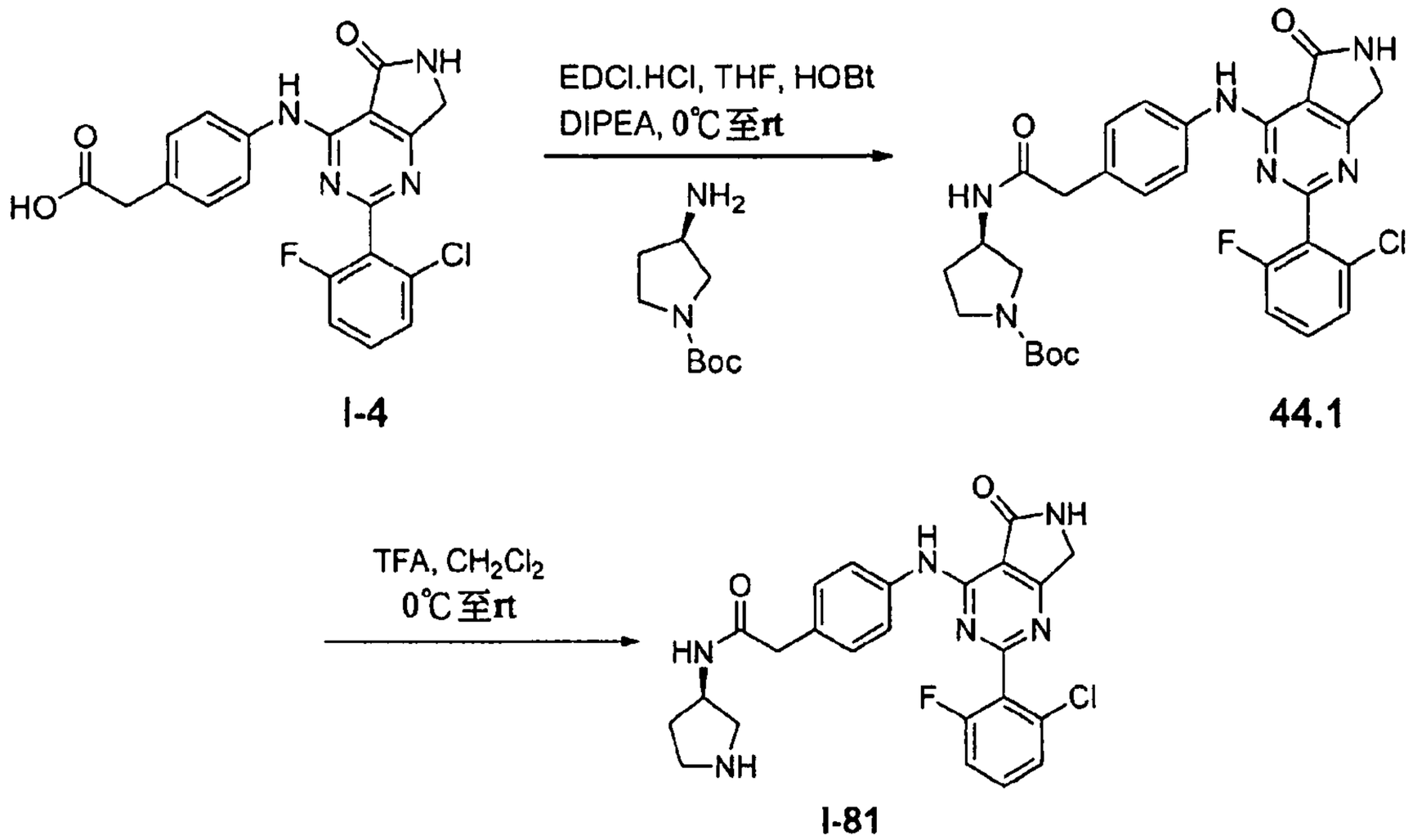
實例43.合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-乙基乙醯胺，I-80。



I-2　　I-80

使用**實例8**中所描述之程序以56%之產率自化合物**I-2**合成化合物**I-80**。MS (ES): *m/z* [424.10] $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04(s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.99(m,1H), 7.66-7.64 (d, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 4H), 3.32(s,2H), 3.08-3.01 (q, 2H), 1.0 (t, 3H)。

實例44.合成(R)-2-(4-((2-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-(吡咯啶-3-基)乙醯胺，I-81。



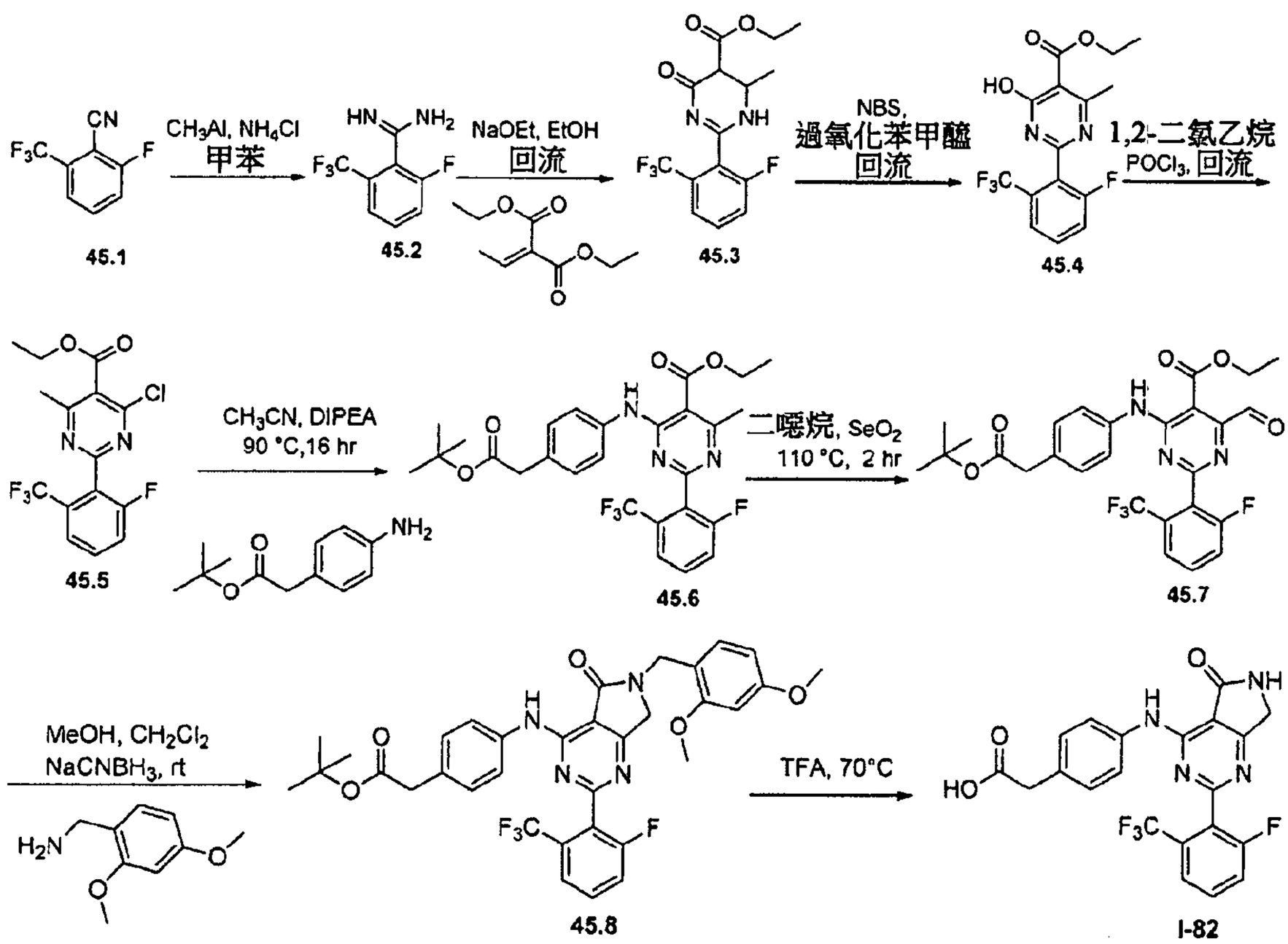
I-4　　44.1

I-81

使用**實例11**中所描述之程序以89%之產率自化合物**I-4**合成化合物**I-81**。MS (ES): *m/z* [481.21] $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.09 (bs, 1H), 8.89 (s, 1H). 8.26-8.24 (d, 1H), 7.64-7.62 (d, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.49-7.47 (d, 1H), 7.41-7.37 (t, 1H), 7.22-7.20 (d, 2H),

4.48 (s, 2H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.36-3.3 (m, 3H), 3.18-2.96 (m, 3H),2.78-2.74 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.7-1.63 (m, 1H)。

實例45.合成2-(4-((2-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙酸，I-82



合成化合物**45.2**.將化合物**45.1** (2 g，10.57 mmol，1.00當量)、NH_4Cl (0.58 g，11.63 mmol，1.1當量)溶解於甲苯(40 ml)中。在室溫下將三甲鋁溶液(於甲苯中之2.0 M溶液)(5.8 ml，11.63 mmol，1.1當量)逐滴添加至上述反應混合物中。在室溫下攪拌反應混合物1小時，隨後回流隔夜。反應完成後，蒸發甲苯且用含10%甲醇之二氯甲烷(40 mL)稀釋殘餘物。將矽膠(2.0 g)添加至此反應混合物中且在環境溫度下攪拌30分鐘。30分鐘後，過濾漿料且用二氯甲烷及甲醇洗滌，真空濃縮濾液獲得粗產物，將其使用含20%乙酸乙酯之己烷(50 mL)濕磨純化。過濾出所獲得之固體且真空乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**45.2** (2.0 g，91%)，MS (ES): *m/z* [207] $[M+H]^+$。

合成化合物45.3.向化合物**45.2** (2.0 g，9.7 mmol)於乙醇(40 ml)中之溶液中添加亞乙基丙二酸二乙酯(1.63 g，8.7 mmol，0.9當量)繼而添加乙醇鈉(1.2 g，17.5 mmol，1.81當量)。在氬氣氛圍下將反應混合物加熱至回流2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物且用乙酸乙酯稀釋殘餘物且用水及鹽水洗滌。分離有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**45.3** (2.1 g，62%)，MS (ES): *m/z* [347] $[M+H]^+$。

合成化合物45.4向化合物**45.3** (2.0 g，5.77 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.2 g，8.65 mmol，1.5當量)、N-溴丁二醯亞胺(1.0 g，5.77 mmol，1.0當量)及過氧化苯甲醯(0.28 g，1.15 mmol，0.2當量)。在回流下加熱反應混合物直至起始物質耗盡為止。反應完成後，添加水且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取產物且分離有機層且經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得純化合物**45.4** (1.5 g，75%)。MS (ES): *m/z* [345] $[M+H]^+$。

合成化合物45.5.將化合物**45.4** (0.22 g，1.00當量)於二氯乙烷(2 ml)及氧氯化磷(2 mL)中之溶液加熱至回流3小時。反應完成後，濃縮混合物且用冰水逐滴淬滅殘餘物。用二氯甲烷萃取所得產物(2 × 10 mL)。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得化合物**45.5** (0.15 g)；MS (ES): *m/z* [363.7] $[M+H]^+$。

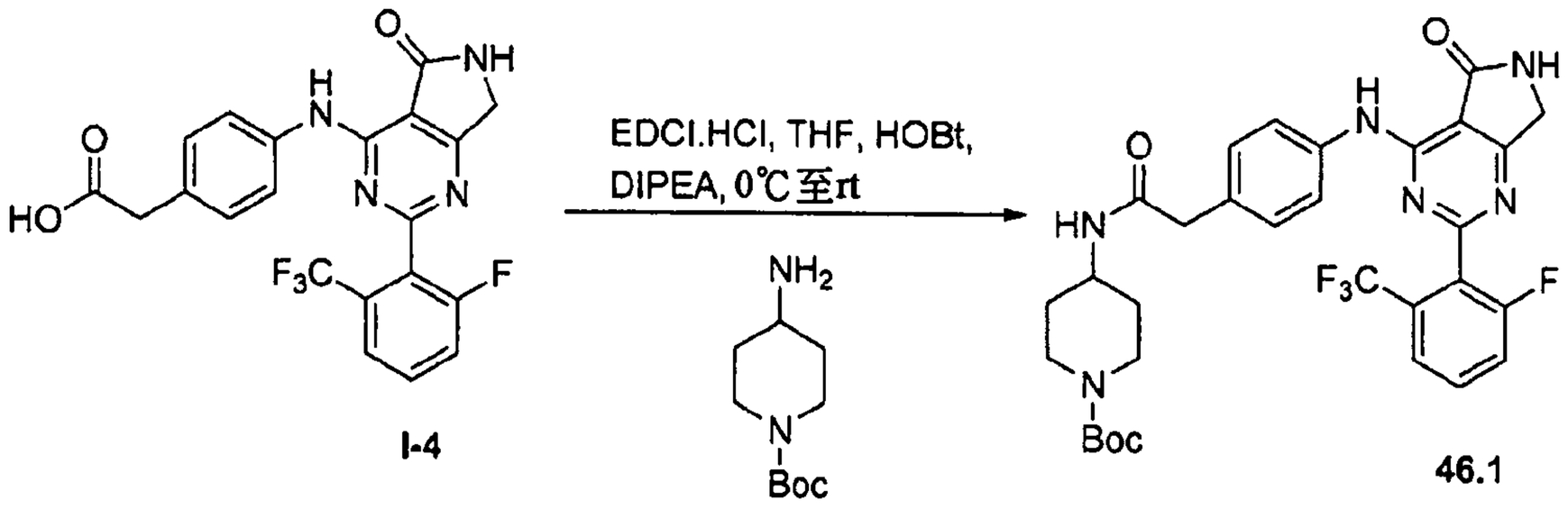
合成化合物45.6.在90℃下加熱化合物**45.5** (0.15 g，0.41 mmol，1.00當量)、2-(4-胺基苯基)乙酸第三丁酯(0.85 g，0.41 mmol，1.00當量)及二異丙基乙胺(0.16 g，1.24 mmol，3.0當量)於乙腈(2 mL)中之溶液16小時。將反應混合物冷卻至室溫且倒入水中。用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取產物。經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。經由管柱層析法純化殘餘物獲得化合物**45.6** (0.15 g，68%)MS (ES): *m/z* [534.2] $[M+H]^+$。

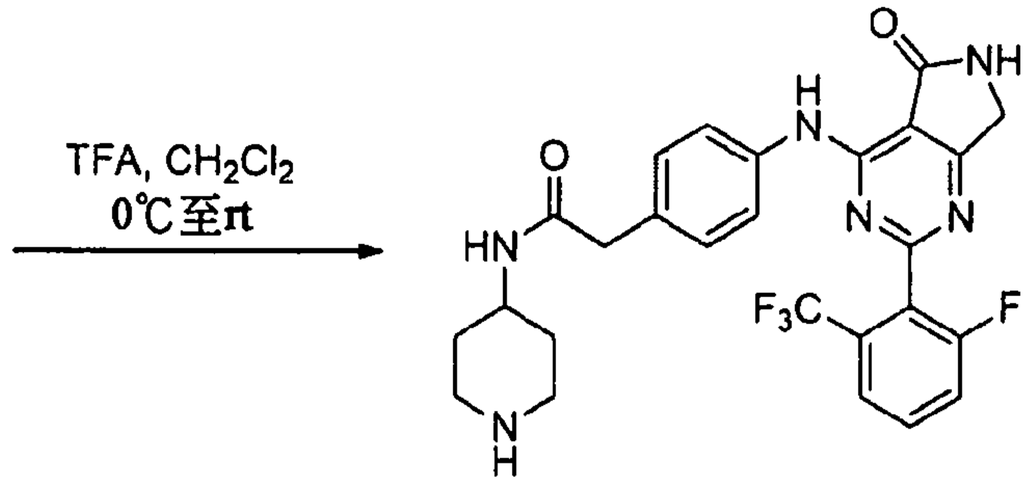
合成化合物45.7.在100℃至105℃下攪拌化合物**45.6** (0.15 g，0.28 mmol，1.00當量)、二氧化硒(0.062 g，0.56 mmol，2.00當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液3小時。反應完成後，所得溶液經矽藻土過濾且用1,4-二噁烷洗滌。減壓濃縮濾液獲得呈淡黃色半固體狀之化合物**45.7** (0.15 g，定量)，其原樣用於下一步驟。MS (ES): *m/z* [548.5] $[M+H]^+$。

合成化合物45.8.在室溫下向化合物**45.7** (0.15 g，0.27 mmol，1.00當量)於二氯甲烷:甲醇混合物(10 mL，2:8)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲胺(0.06 g，0.35 mmol，1.3當量)且攪拌30分鐘。30分鐘後，在0℃至10℃下添加氰基硼氫化鈉(0.068 g，1.092 mmol，4.0當量)。在室溫下使反應混合物升溫且攪拌隔夜。完成後，用水稀釋反應物且用乙酸乙酯(25 mL × 2)萃取產物且用鹽水洗滌。乾燥經合併之有機層且真空濃縮。經由急驟管柱層析法純化殘餘物獲得化合物**45.8** (0.015 g，8.3%)。MS (ES): *m/z* [653.2] $[M+H]^+$。

合成化合物I-82.在回流溫度下攪拌**45.8** (0.015 g，0.229 mmol，1.00當量)於三氟乙酸(2 mL)中之溶液3至4小時。反應完成後，在40℃下減壓濃縮混合物。用乙醚:甲醇(9.5:0.5)溶液濕磨殘餘物獲得純2-(4-((2-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙酸，化合物**I-82** (0.050 g，49%)。MS (ES): *m/z* [447] $[M+H]^+$，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.11 (s, 1H). 8.93 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 3H), 7.62-7.60 (d, 2H,), 7.21-7.19 (d, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.51 (s, 2H)。

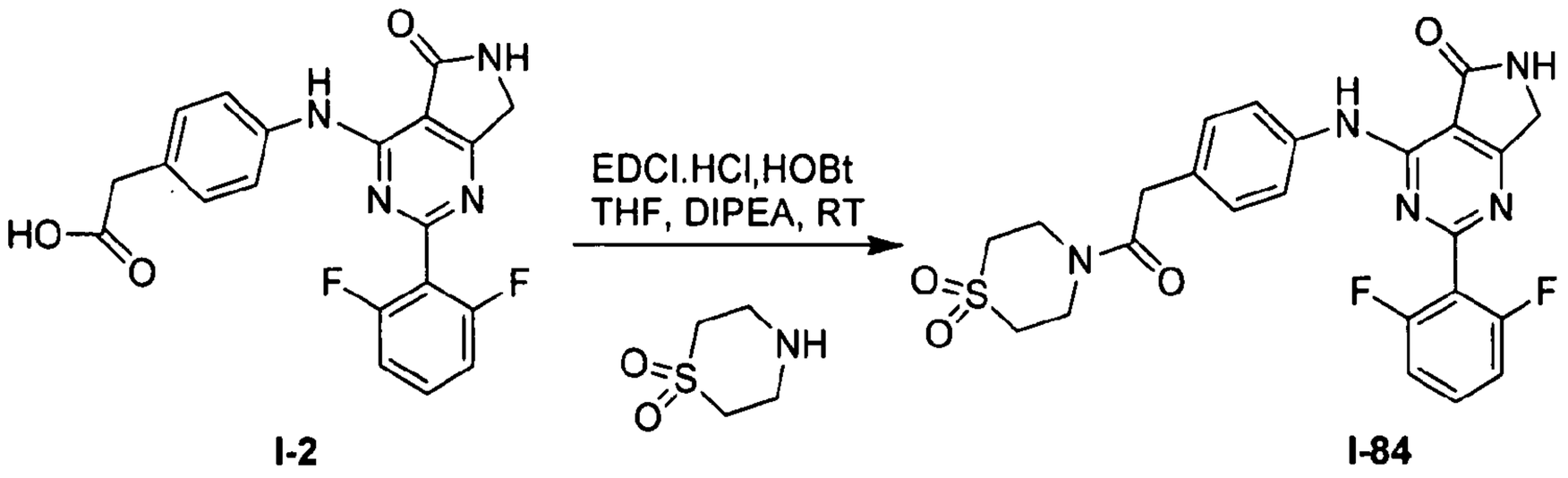
實例46.合成2-(4-((2-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-(哌啶-4-基)乙醯胺，I-83。





使用實例11中所描述之程序以79%之產率自化合物**I-4**製備化合物**I-83**。MS (ES): *m/z* [529.18] $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.10 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.6-8.14 (d, 1H), 7.93-7.88 (bs, 1H), 7.75-7.72 (m, 3H), 7.60-7.58 (d, 2H), 7.20-7.18 (d, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.75 (bs, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.91-2.85 (t, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 2H)。

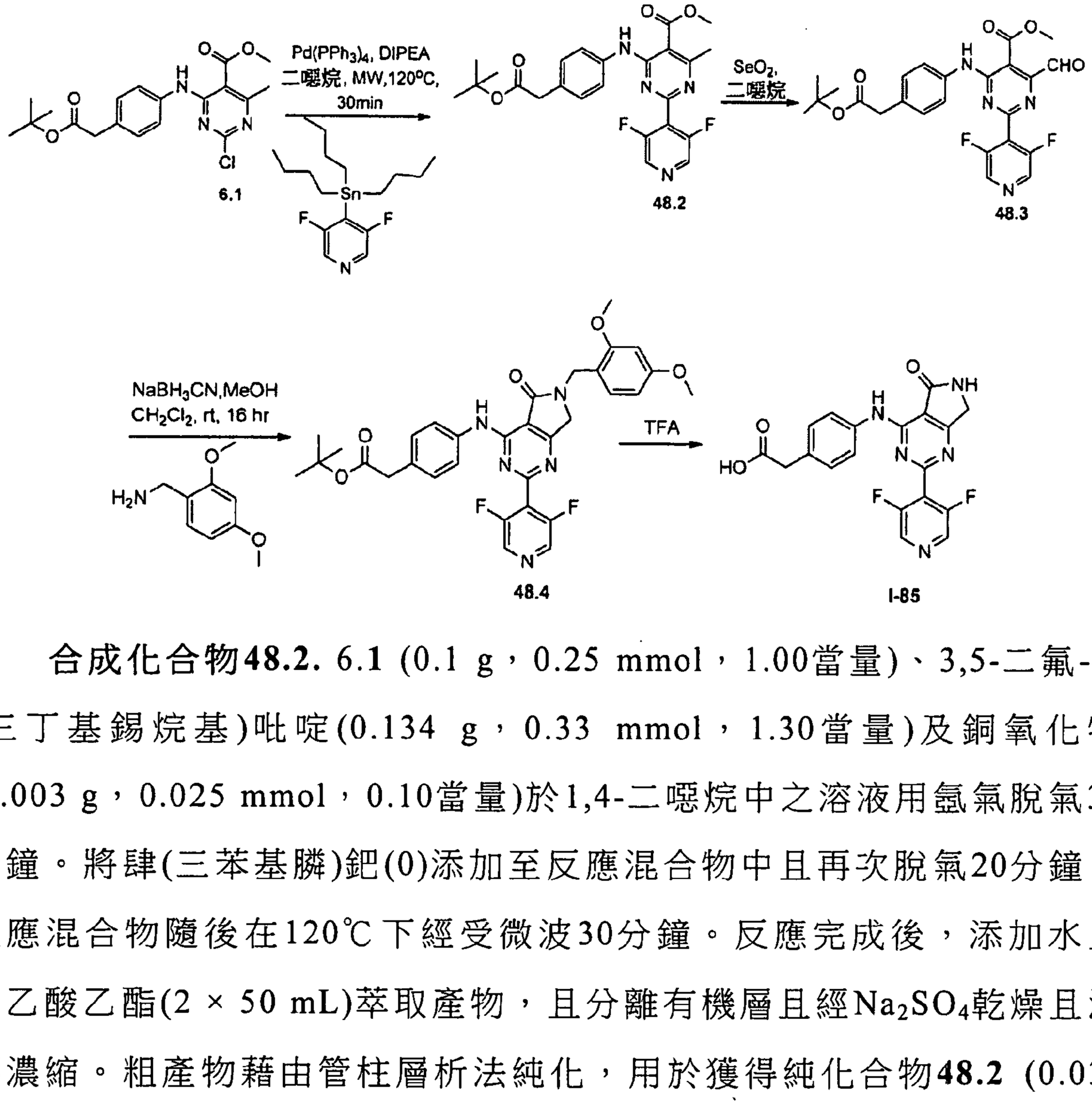
實例47.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2-(1,1-二氧離子基硫(N-嗎啉基))-2-側氧基乙基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-84。



使用實例8中所描述之程序以57%之產率自化合物**I-2**合成化合物**I-84**。MS (ES): *m/z* [514.17] $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ

9.06(s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.70-7.68 (d, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 3.87 (bs, 4H), 3.14-3.10 (d, 4H), 2.96-2.94 (m, 2H)。

實例48.合成2-(4-((2-(3,5-二氟吡啶-4-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙酸，I-85。



合成化合物48.2. 6.1 (0.1 g，0.25 mmol，1.00當量)、3,5-二氟-4-(三丁基錫烷基)吡啶(0.134 g，0.33 mmol，1.30當量)及銅氧化物(0.003 g，0.025 mmol，0.10當量)於1,4-二噁烷中之溶液用氬氣脫氣30分鐘。將肆(三苯基膦)鈀(0)添加至反應混合物中且再次脫氣20分鐘。反應混合物隨後在120℃下經受微波30分鐘。反應完成後，添加水且用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取產物，且分離有機層且經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。粗產物藉由管柱層析法純化，用於獲得純化合物**48.2** (0.038 g，54.14%)。MS (ES): *m/Z* [471.21] $[M+H]^+$。

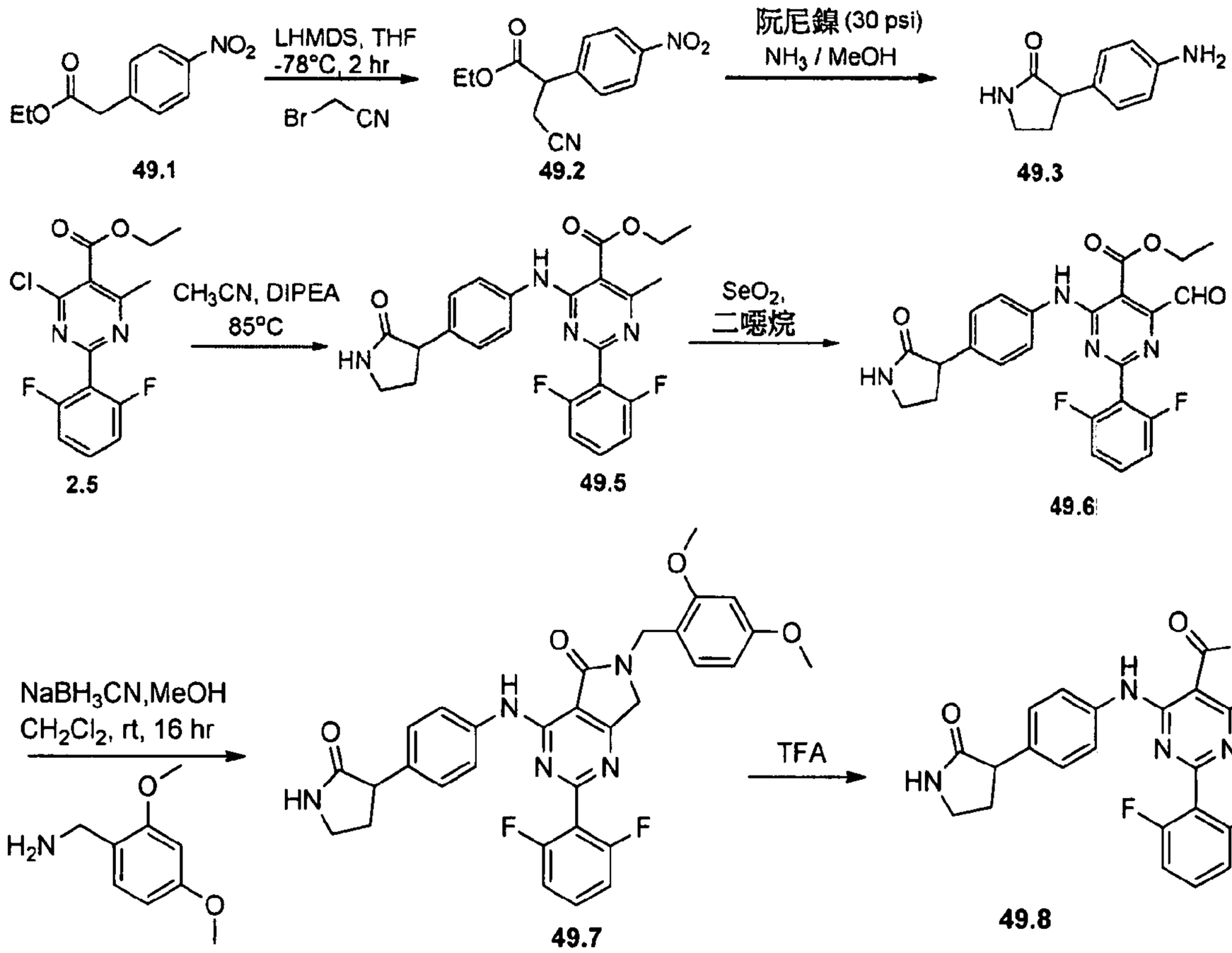
合成化合物48.3.向**48.2** (0.250 g，0.5 mmol，1.0當量)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加二氧化硒(0.118 g，1.0 mmol，2.0當量)且將其在100℃下加熱6小時。反應完成後，經矽藻土床過濾反應混合物以移除

無機雜質。濃縮濾液獲得粗化合物**48.3**，其原樣用於下一步驟中。(0.25g，97.11%)；MS (ES): *m/z* 484.16 $[M+H]^+$。

合成化合物48.4.在室溫下攪拌**48.3** (0.25 g，0.51 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(2.5 mL)及甲醇(1.25 mL)中之溶液5分鐘。將2,4-二甲氧基苯甲基胺(0.094 g，0.56 mmol，1.1當量)添加至其中且攪拌反應物30分鐘。隨後在0℃下冷卻反應混合物且將氰基硼氫化鈉緩慢添加至其中且在室溫下攪拌反應混合物12小時。反應完成後，添加水且用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取產物。經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**48.4**。(0.19 g，61.0%)，MS (ES): *m/z* [604.23] $[M+H]^+$。

合成化合物I-85.在回流溫度下攪拌化合物**48.4** (0.18 g，0.4 mmol，1.00當量)於三氟乙酸(2.0 mL)中之溶液4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物。用乙醚:甲醇(9.5:0.5)溶液濕磨殘餘物獲得2-(4-((2-(3,5-二氟吡啶-4-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙酸，化合物**I-85**。(0.045 g，37.9%)；MS (ES): *m/z* [398.09] $[M+H]^+$，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.303 (s, 1H), 9.161 (1H, s), 8.956 (1H, S), 8.735 (2H, s), 7.660-7.681 (1H, d), 7.231-7.252 (1H, d), 4.502 (1H, s), 3.554 (2H, s)。

實例49.合成化合物2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，中間物49.8。



合成化合物**49.2.**將**49.1** (2 g，9.5 mmol，1.0當量)之溶液溶解於無水THF(4 ml)中。將其冷卻至-78℃且攪拌15分鐘。添加THF(20 mL，19.6 mmol，2.1當量)中之雙(三甲基矽烷基)胺基鋰1 M溶液且在-50℃至-20℃下攪拌反應混合物1小時。在-20℃下添加2-溴乙腈(1.37 g，11.48 mmol，1.2當量)。隨後在-10℃下在氬氣氛圍下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，添加水且用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取產物，且分離有機層且經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。純化粗產物用於獲得純化合物**49.2** (0.5 g，21.07%)。MS (ES): *m/z* [246.92] $[M+H]^+$。

合成化合物**49.3.**向化合物**49.3** (2.3 g，9.2 mmol)於乙醇氨(20 ml)中之溶液中添加阮尼鎳(Raney Nickel)(2 g)。在30 psi氫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮獲得純化合物**49.3** (1.1 g，61.25%) MS (ES): *m/z* [177.1] $[M+H]^+$。

合成化合物**49.5.**向4-氯-2-(2,6-二氟苯基)-6-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯、2.5 (0.250 g，0.79 mmol，1.0當量)及化合物**49.3** (0.126 g，0.76

mmol，0.9當量)於乙腈(2.5 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.309 g，2.3 mmol，4當量)。在回流下加熱反應混合物24小時。反應完成後，添加水且用乙酸乙酯(2 ×50 mL)萃取產物，分離有機層且經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。藉由急驟管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**49.5** (0.175 g，48.38%)。MS (ES): *m/Z* [453.16] $[M+H]^+$。

合成化合物**49.6.**向化合物**49.4** (0.19 g，0.4 mmol，1.0當量)於二噁烷(4 mL)中之溶液中添加二氧化硒(0.093 g，0.84mmol，2.0當量)。反應物加熱至100℃回流6小時。反應完成後，經矽藻土過濾反應混合物以移除無機雜質。濃縮濾液獲得粗化合物**49.6**，其原樣用於下一步驟中。(0.19 g，97.0%)；MS (ES): *m/z* [466.15] $[M+H]^+$。

合成化合物**49.7.**在室溫下攪拌**49.6** (0.36 g，0.77 mmol，1.00當量) 10V二氯甲烷(3.6 mL)及甲醇(1.8 mL)之溶液5分鐘。將2,4-二甲氧基苯甲基胺(0.142 g，0.85 mmol，1.1當量)添加至其中且攪拌30分鐘。隨後在0℃下冷卻反應混合物且將氰基硼氫化鈉緩慢添加至其中且在室溫下攪拌反應混合物12小時。反應完成後，添加水且用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取產物。合併有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗化合物**49.7**，其原樣用於下一步驟中。(0.36g，97%)，MS (ES): *m/Z* [572.3] $[M+H]^+$。

合成化合物**49.8.**在回流溫度下攪拌化合物**49.7** (0.18 g，0.31 mmol，1.00當量)於三氟乙酸(1.8 mL)中之溶液3至4小時。反應完成後，減壓濃縮混合物。用乙醚:甲醇(9.5:0.5)溶液濕磨殘餘物獲得呈白色固體狀之2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，**49.8** (0.016 g，12%)。MS (ES): *m/z* 422.1 $[M-H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.79%，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.784-7.805 (d, 1H), 7.542-7.574 (t, 1H). 7.280-7.301 (d, 1H), 7.127-7.168 (t, 2H), 4.512 (s, 2H), 3.667-3.711 (t,

2H), 3.429-3.473 (q, 2H), 2.616-2.680 (q, 1H), 2.175-2.260 (m, 1H), 1.309 (s, 1H), 0.905-0.938 (t, 1H)。

實例50.合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-86。



49.8　　I-86

藉由對掌性純化化合物**49.8**獲得化合物**I-86**，獲得呈白色固體狀之所需純對映異構體。MS (ES): *m/z* [422.1] $[M+H]^+$，對掌性HPLC純度：97.6 %，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.781-7.802 (d, 2H), 7.517-7.591 (m, 1H). 7.277-7.298 (d, 1H), 7.124-7.164 (t, 2H), 4.507 (s, 2H), 3.663-3.708 (t, 2H), 3.426-3.529 (m, 2H), 2.582-2.665 (m, 1H), 2.165-2.260 (m, 1H), 1.308 (s, 1H), 0.904-0.921 (t, 1H)。

實例51.合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-87。

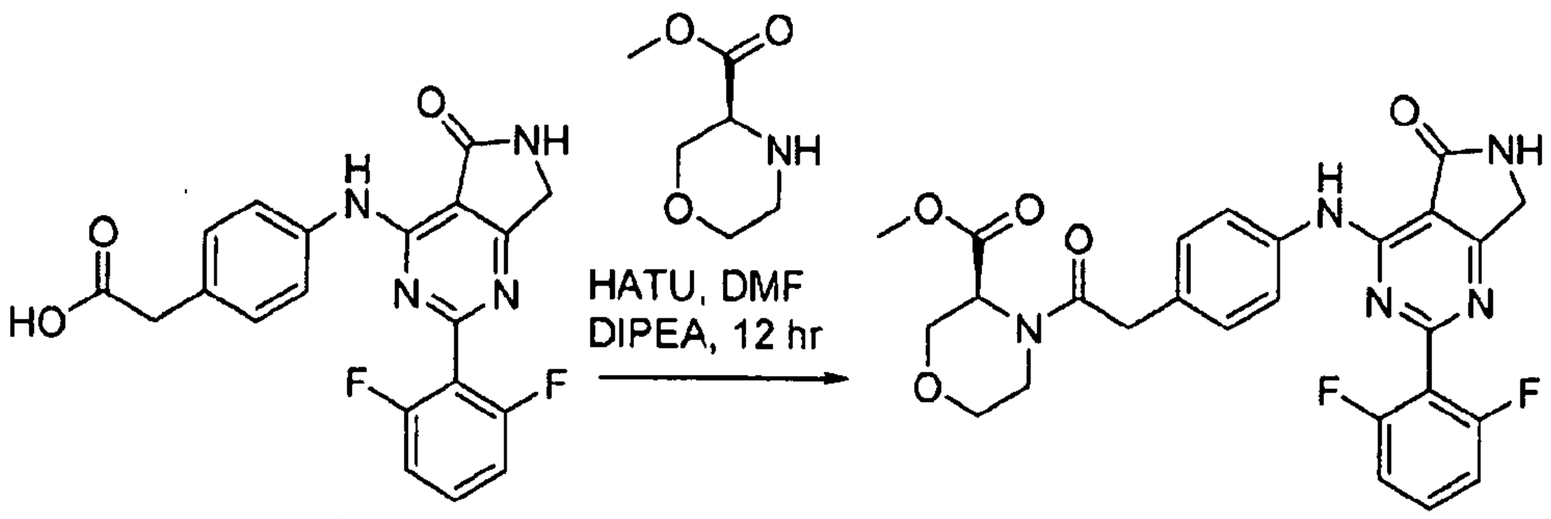


49.8　　I-87

自呈白色固體狀之化合物**49.8**之對掌性純化獲得化合物**I-87**。MS (ES): *m/z* [422.1] $[M+H]^+$，對掌性HPLC純度：97.6 %，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.779-7.801 (d, 2H), 7.516-7.590 (m, 1H). 7.275-7.297 (d, 1H), 7.114-7.171 (t, 2H), 4.504 (s, 2H), 3.662-3.707 (t, 2H), 3.425-3.528 (m, 2H), 2.581-2.664 (m, 1H), 2.163-2.258 (m, 1H), 1.308

(s, 1H), 0.903-0.920 (t, 1H)。

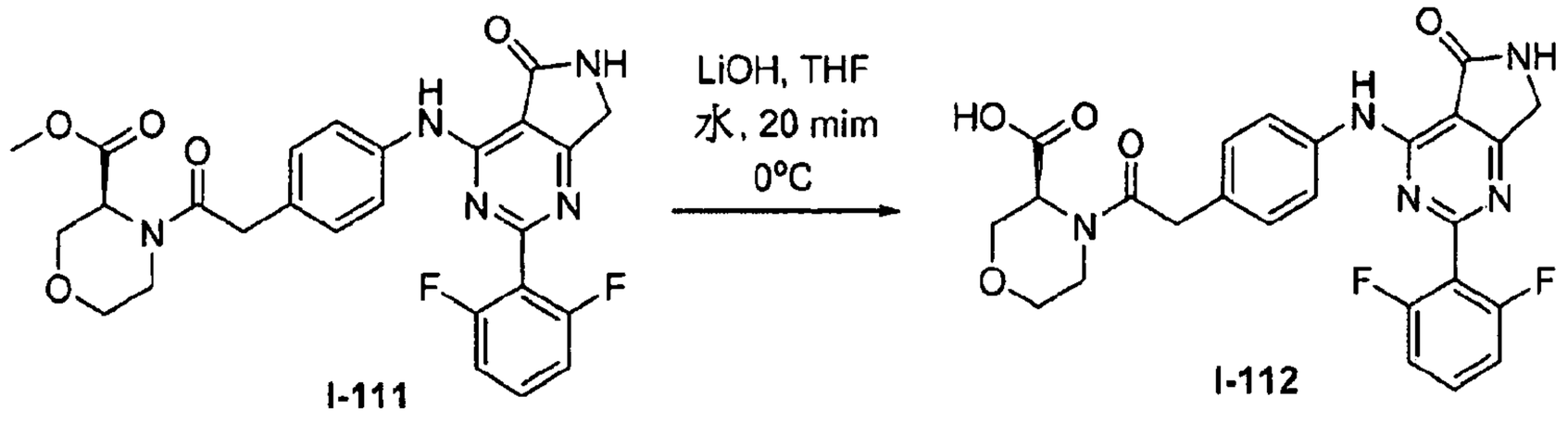
實例52.合成(S)-4-(2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙醯基)嗎啉-3-甲酸甲酯，I-111



I-2　　I-111

在0℃下在氬氣氛圍下向化合物**I-2** (0.08 g，0.20 mmol，1.0當量)於無水DMF(3 mL)中之溶液中添加HATU (0.115 g，0.30 mmol，1.5當量)。在0℃下攪拌溶液1小時。添加(S)-嗎啉-3-甲酸甲酯(0.041 g，0.24 mmol，1.2當量)繼而添加二異丙基乙胺(0.077 g，0.60 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌反應物12小時。反應完成後，反應混合物用乙酸乙酯(50 ml)稀釋，用水(50 ml × 3)及鹽水(50 ml)洗滌。合併有機層且經硫酸鈉乾燥。在40℃下減壓移除溶劑且藉由急驟管柱層析法純化粗產物獲得純**I-111** (0.025 g，23.66%)。MS (ES): *m/Z* 523.5 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 9.064 (s, 1H), 8.888 (s, 1H), 7.615-7.709 (m, 2H), 7.562-7.599 (t, 1H), 7.246-7.287(t, 2H), 7.155-7.219 (dd, 2H), 4.905 (s, 1H), 4.479 (s, 2H), 4.182-4.223 (m, 1H), 3.680 (s, 4H), 3.652-3.680 (t, 2H), 3.535-3.571 (t, 2H), 3.384-3.396 (m, 1H), 3.236-3.275 (m, 1H)。

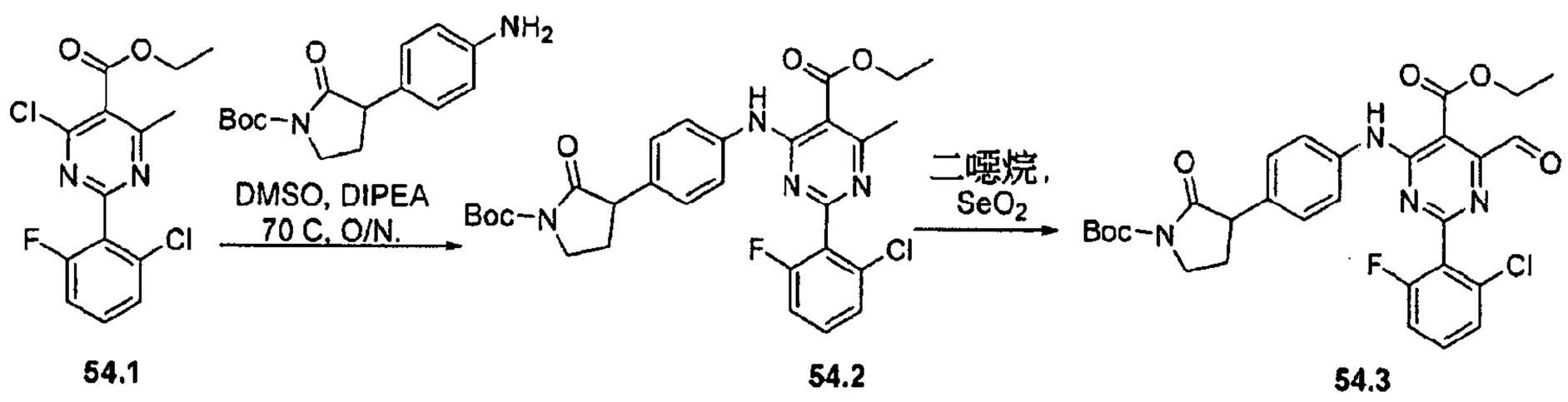
實例53.合成(S)-4-(2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙醯基)嗎啉-3-甲酸，I-112



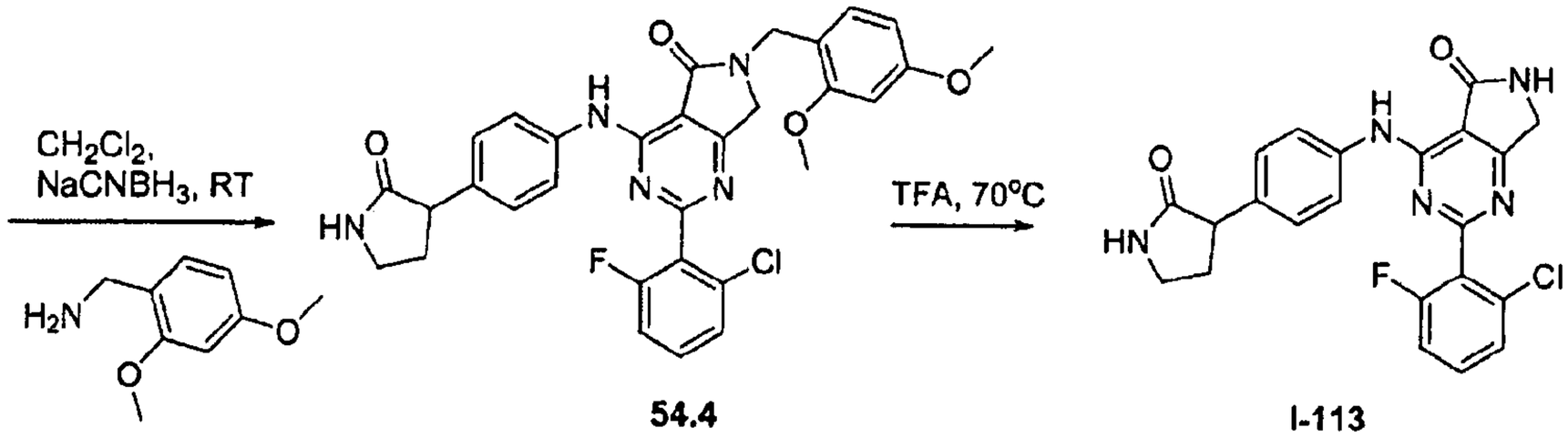
I-111　　I-112

在0℃下向化合物**I-111** (0.025 g，0.04 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加含氫氧化鋰(0.05 g，0.14 mmol，3.0當量)之水(1 mL)中。在0℃下攪拌反應物20分鐘。反應完成後，使用稀HCl將pH調整為5。用乙酸乙酯(25 mL)萃取混合物。分離出有機層，用水(15 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在40℃下減壓濃縮。藉由急驟管柱層析法純化粗產物獲得純**I-112** (0.010 g，41.10%)。MS (ES): *m/Z* 535.5 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-$_{d6}$): δ 13.109 (s, 1H), 9.050 (s, 1H), 8.871 (s, 1H), 7.648-7.694 (m, 2H), 7.561-7.614 (t, 1H), 7.244-7.284(t, 2H), 7.155-7.227 (dd, 2H), 4.746 (s, 1H), 4.477 (s, 2H), 4.205-4.279 (m, 1H), 3.979-4.013 (d, 0.5H), 3.674-3.788 (m, 4H), 3.321-3.538 (m, 3H), 2.862-3.891 (t, 0.5H)。

實例54.合成2-(2-氯-6-氟苯基)-4-((4-(2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)-胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-113



54.1　　54.2　　54.3



54.4　　I-113

合成化合物**54.2.**向化合物**54.1** (0.54 g，1.60 mmol，1.0當量)於無水DMSO (5 mL)中之溶液中添加3-(4-胺基苯基)-2-側氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.450 g，1.60 mmol，1.0當量)、DIPEA (0.527 g，4.0 mmol，2.5當量)。在70℃下攪拌反應混合物隔夜。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將水(100 mL)添加至反應混合物中且用乙酸乙酯(100 × 2)萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟管柱層析法純化獲得化合物**54.2** (0.550 g，58.92%)。MS (ES): *m/z* = 569.3 $[M+H]^+$。

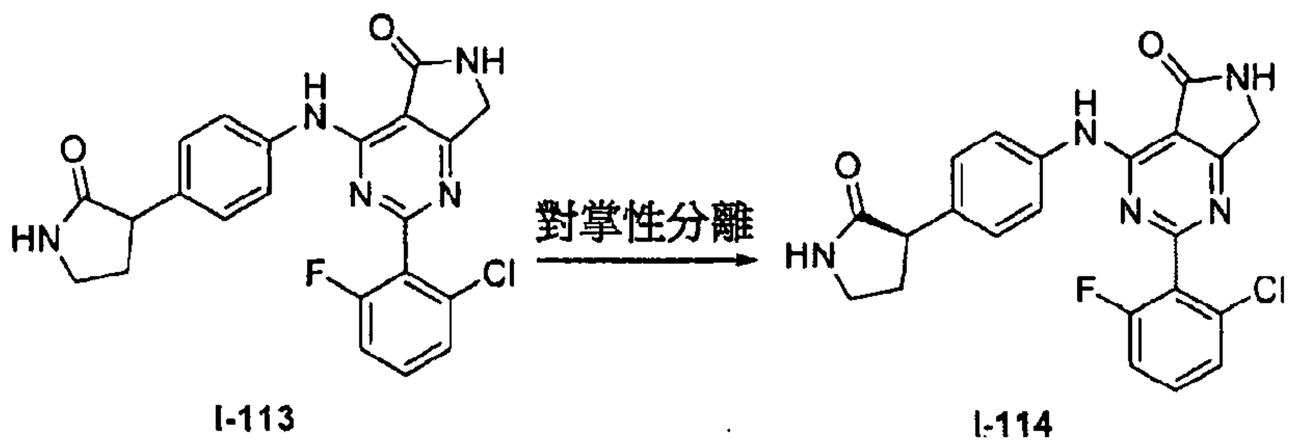
合成化合物**54.3.**向化合物**54.2** (0.550 g，0.88 mmol，1.0當量)於二噁烷(10.0 mL)中之溶液中添加二氧化硒(0.195 g，1.76 mmol，2.0當量)。在90℃之溫度下加熱反應混合物6小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗化合物**54.3** (530 mg，94.05%)，其原樣用於下一步驟中。MS (ES): *m/z* 583.5 $[M+H]^+$。

合成化合物**54.4.**在室溫下向化合物**54.3** (0.530 g，0.85 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(5.3 mL，10V)及甲醇(2.1 mL，5V)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲基胺(0.157 g，0.94 mmol，1.1當量)。攪拌混合物30分鐘。隨後在0℃下冷卻反應混合物且緩慢添加氰基硼氫化鈉(0.161 g，2.5 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌反應物12小時。反應完成後，添加水且用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取產物。經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟管柱層析法純化獲得化合物**54.4**。(0.388g，72.58%)，MS (ES): *m/Z* [688.7] $[M+H]^+$。

合成化合物**I-113.**在室溫下攪拌化合物**54.4** (0.388 g)於 HBr/CH_3COOH (33%，5 ml)中之溶液2小時。反應完成後，將反應混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取產

物。在45℃下減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由急驟管柱層析法純化獲得化合物**I-113** (130 mg，46.6%)。MS (ES): *m/z* 438.16 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.774 (s, 1H), 7.752 (s, 1H), 7.485-7.549 (m, 1H), 7.403-7.441 (t, 1H), 7.269-7.290 (m, 2H), 4.519 (s, 1H), 3.644-3.791 (m, 1H), 3.344-3.498 (m, 2H), 2.574-2.698 (m, 1H), 2.158-2.232 (m, 1H)。

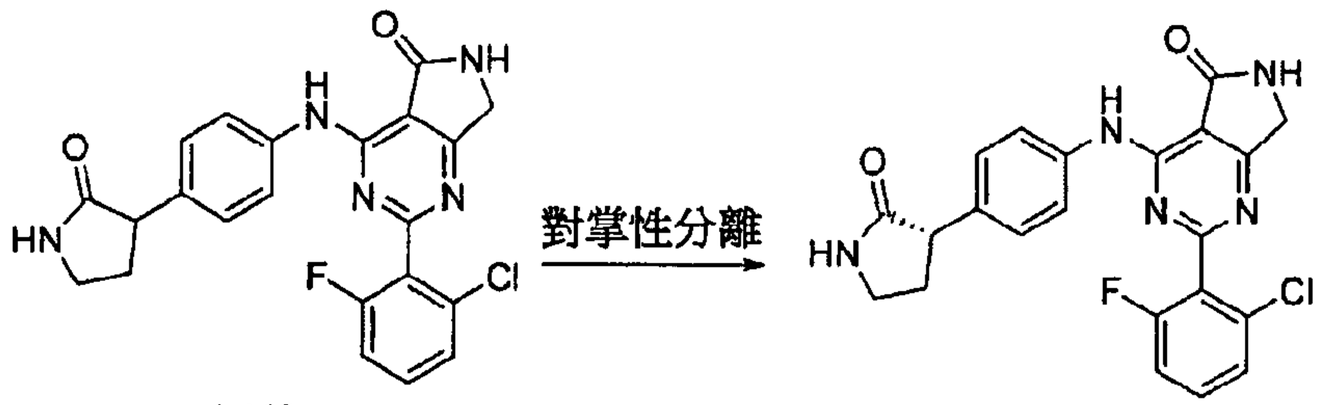
實例55.合成(R)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-((4-(2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-114



I-113　　I-114

藉由對掌性分離化合物**I-113**獲得化合物**I-114**。MS (ES): *m/z* 438.31 $[M+H]^+$；對掌性HPLC：100%。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.773 (s, 1H), 7.752 (s, 1H), 7.505-7.519 (d, 1H), 7.403-7.421 (d, 1H), 7.269-7.291 (t, 2H), 4.512 (s, 1H), 3.656-3.679 (d, 1H), 3.419-3.466 (m, 2H), 2.603-2.624 (m, 1H), 2.176-2.209 (m, 1H)。

實例56.合成(S)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-((4-(2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-115

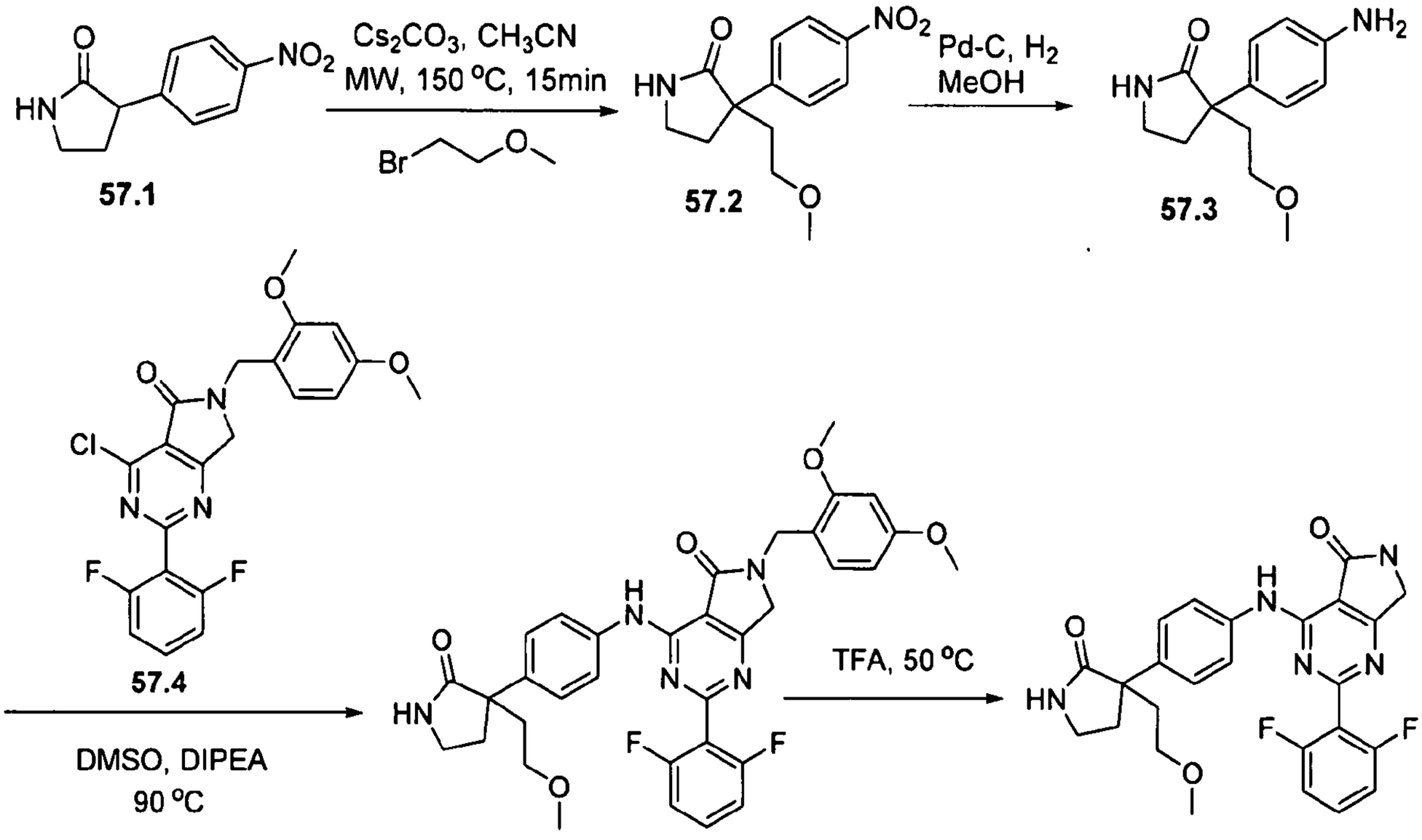


I-113　　I-115

藉由對掌性分離化合物**I-113**獲得化合物**I-115**。MS (ES): *m/z* 438.26 $[M+H]^+$。對掌性HPLC：98.11%。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.773 (s, 1H), 7.752 (s, 1H), 7.484-7.540 (d, 1H), 7.402-7.422 (d, 1H),

7.237-7.291 (t, 3H), 4.512 (s, 1H), 3.656-3.700 (m, 1H), 3.419-3.466 (m, 2H), 2.592-2.625 (m, 1H), 2.176-2.212 (m, 1H)。

實例57.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(3-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-116



合成化合物**57.2**向化合物**57.1** (0.400 g，1.94 mmol，1.0當量)於無水乙腈(10 mL)中之溶液中添加1-溴-2-甲氧基乙烷(0.404 g，2.9 mmol，1.5當量)及碳酸銫(1.26 g，3.8 mmol，2當量)。在150℃下在微波中照射反應物15分鐘。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將水(50 mL)添加至反應混合物中且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由急驟管柱層析法純化粗產物獲得化合物**57.2** (0.19 g，37.1%)。MS (ES): *m/z* = 265.08 $[M+H]^+$。

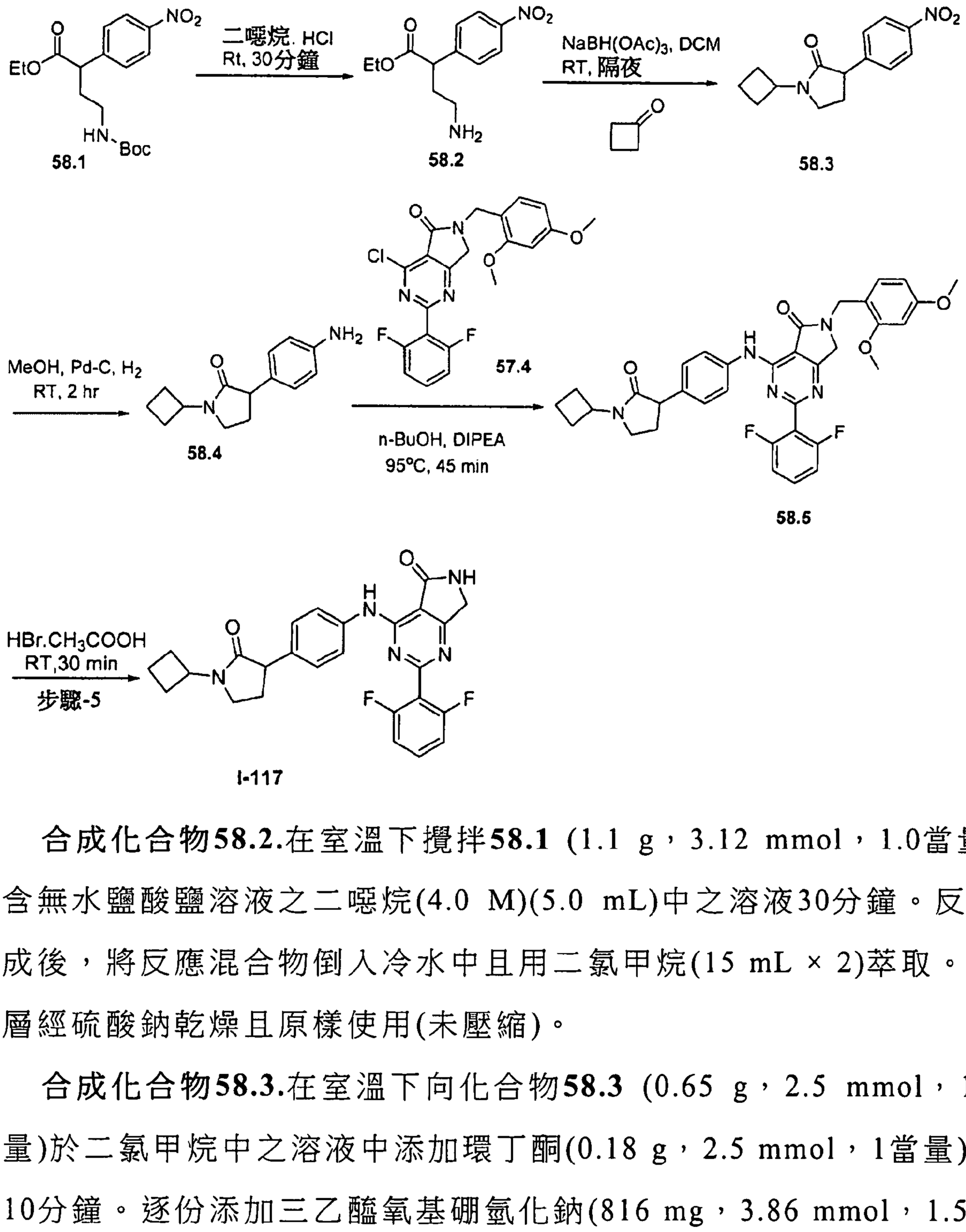
合成化合物**57.3**.向Pd-C (0.050 g)於MeOH (5.0 mL)中之懸浮液中添加含化合物**57.2** (0.19 g，1.2 mmol，1.0當量)之MeOH(2.0 mL)。懸浮液用H_2氣體淨化30分鐘。反應完成後，經矽藻土過濾反應混合物且

減壓濃縮濾液獲得粗產物，將其藉由急驟管柱層析法純化獲得化合物**57.3**。(0.050 g)，MS (ES): *m/z* 235.06 $[M+H]^+$。

合成化合物57.5.向化合物**57.3** (0.050 g，0.2 mmol，1.0當量)於無水DMSO (1.0 mL)中之溶液中添加化合物**57.4** (0.088 g，0.2 mmol，1.0當量)、DIPEA (0.077 g，0.6 mmol，3當量)。在70℃下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將水(100 mL)添加至反應混合物中且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取混合物。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。將粗產物藉由急驟管柱層析法純化獲得化合物**57.5** (0.058 g，43.2%)。MS (ES): *m/z* 630.36 $[M+H]^+$。

合成化合物I-116.在室溫下攪拌化合物**57.5** (0.058 g)於HBr/CH_3COOH (33%，2 ml)中之溶液1小時。反應完成後，將反應混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯(25 ml × 2)萃取產物。在45℃下減壓移除溶劑。藉由急驟管柱層析法純化此粗產物獲得純化合物**I-116** (17 mg，38.49%)。MS (ES): *m/z* 480.61 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, CH_3OD): δ 7.826 (s, 1H), 7.804 (s, 1H), 7.490-7.583 (m, 3H), 7.133-7.174 (t, 2H), 4.515 (s, 2H), 3.113 (s, 2H), 3.231 (s, 3H), 2.601-2.642 (m, 1H), 2.407-2.625 (m, 1H), 2.118-2.297 (m, 2H), 2.046-2.100 (m, 2H)。

實例58.合成4-((4-(1-環丁基-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-117



合成化合物**58.2**.在室溫下攪拌**58.1** (1.1 g，3.12 mmol，1.0當量)於含無水鹽酸鹽溶液之二噁烷(4.0 M)(5.0 mL)中之溶液30分鐘。反應完成後，將反應混合物倒入冷水中且用二氯甲烷(15 mL × 2)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且原樣使用(未壓縮)。

合成化合物**58.3**.在室溫下向化合物**58.3** (0.65 g，2.5 mmol，1.0當量)於二氯甲烷中之溶液中添加環丁酮(0.18 g，2.5 mmol，1當量)持續10分鐘。逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(816 mg，3.86 mmol，1.5當量)且在環境溫度下攪拌16小時。反應完成後，用二氯甲烷(50 ml)稀釋反應混合物且用碳酸氫鹽(20 mL × 2)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且在45℃下減壓濃縮。使用急驟管柱層析法純化粗產物獲得化合物**58.3** (0.49 g，73%)。MS (ES): m/z = 261.3 $[M+H]^+$。

合成化合物**58.4**在氮氣氛圍下向披鈀木炭(200 mg)於甲醇(20 ml)

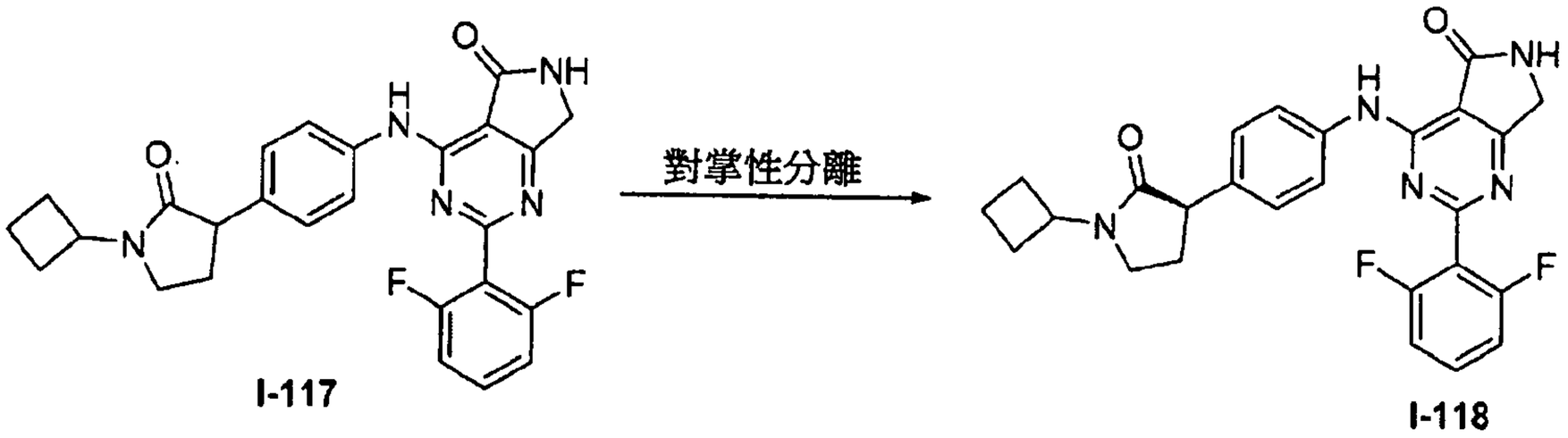
中之懸浮液中添加化合物**58.3** (490 mg，0.18 mmol，1.0當量)。在室溫下用H_2 (氣體)沖洗反應混合物2小時。反應完成後，經矽藻土過濾混合物。在45℃下減壓移除溶劑獲得化合物**58.4** (380 mg，95.36%)。MS (ES): *m/z* 230.3 $[M+H]^+$。

合成化合物58.5.在室溫下向化合物**57.4** (300 mg，0.69 mmol，1.0當量)於1-丁醇(8.0 mL)中之溶液中添加化合物**58.4** (160 mg，0.69 mmol，1.0當量)及二異丙基乙胺(224 mg，1.74 mmol，2.5當量)。在85℃至95℃下加熱反應物2小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**58.5** (302 mg，69.48%)。MS (ES): *m/z* 626.6 $[M+H]^+$。

合成化合物I-117.在室溫下攪拌化合物**58.5** (302 mg，0.48 mmol，1.0當量)於氫溴酸/CH_3COOH溶液(33%，5 ml)中之溶液1小時。反應完成後，將反應混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯(50 ml × 2)萃取。減壓移除溶劑且藉由急驟管柱層析法純化粗產物獲得化合物**I-117** (170 mg，74.07%)。MS (ES): *m/z* 476.4 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9.06 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.69-7.68 (d, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.28-7.24 (t, 2H), 7.19-7.17 (d, 2H), 4.47 (S, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.01 (m, 3H), 1.64 (m, 2H)。

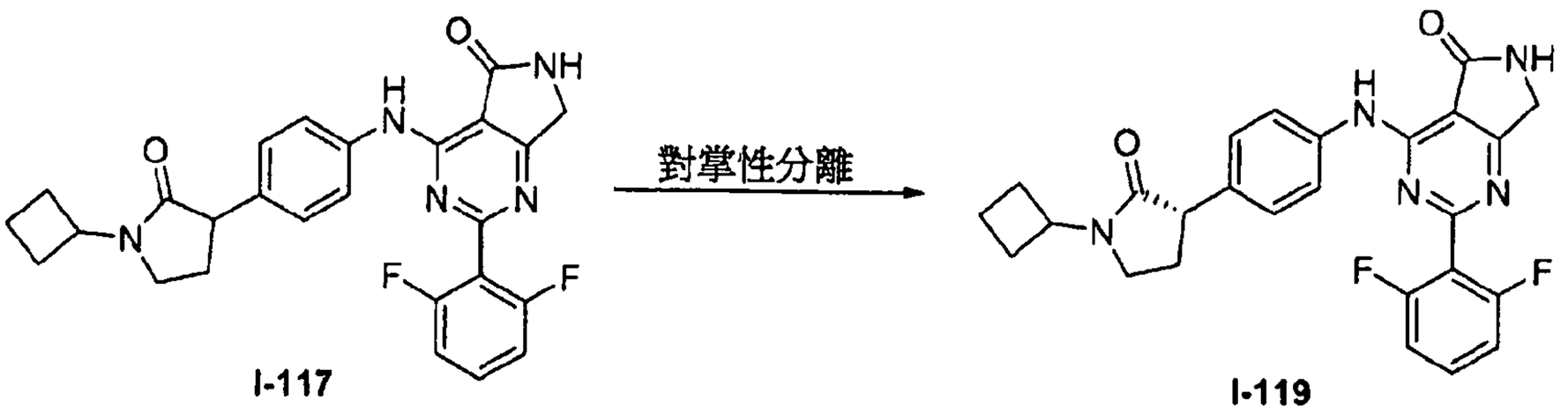
實例59.合成(R)-4-((4-(1-環丁基-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-118



I-117　　I-118

藉由對掌性分離化合物**I-117**獲得化合物**I-118**。對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$_{d6}$): δ 9.07 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 3H), 7.29-7.18 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.0 (bs, 4H), 1.65-1.57 (m, 2H) 1.24-1.17 (m, 1H)。

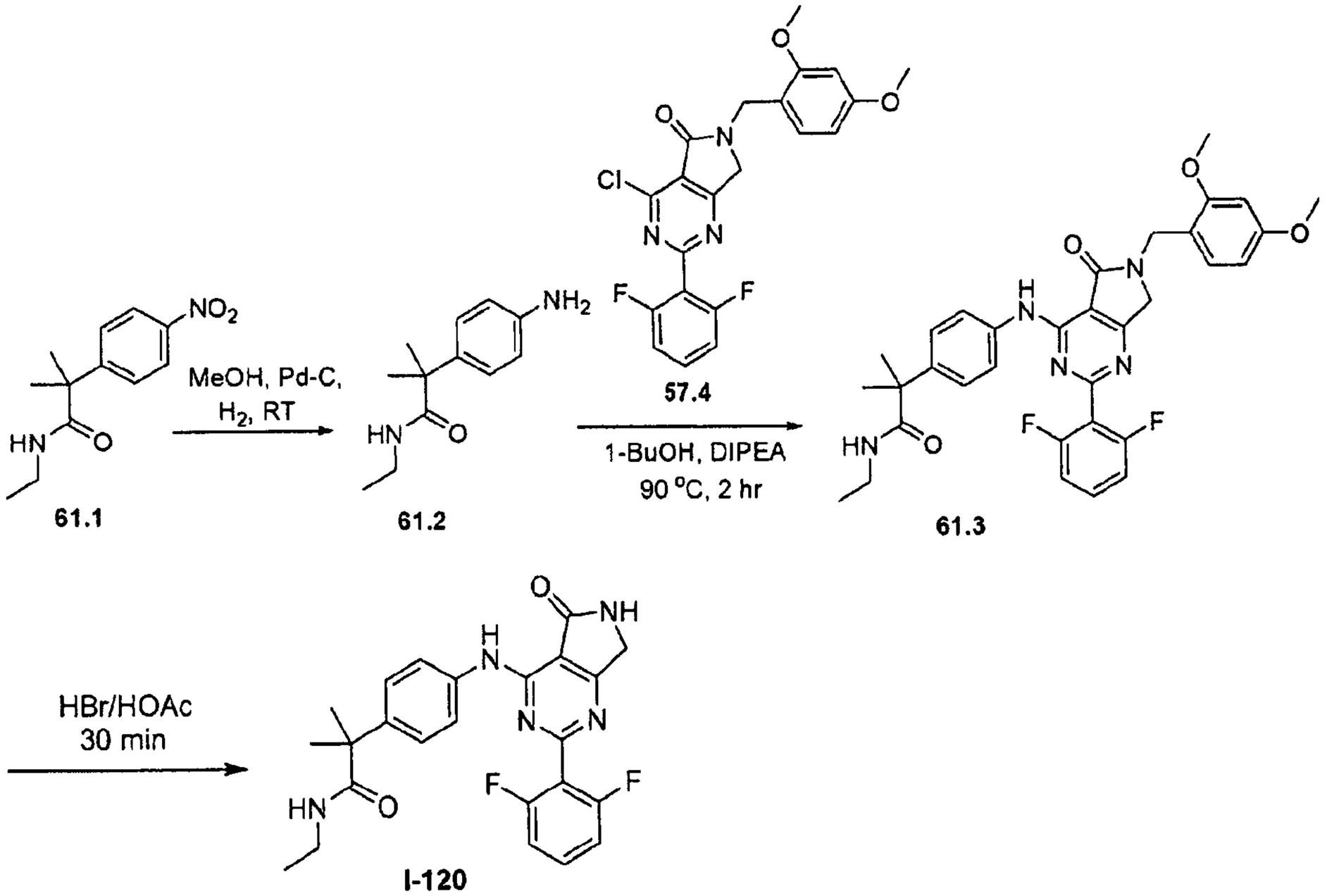
實例60.合成(S)-4-((4-(1-環丁基-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-119



I-117　　I-119

藉由對掌性分離化合物**I-117**獲得化合物**I-119**。對掌性HPLC純度：99.23%，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$_{d6}$): δ 9.06 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.69-7.67 (d, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.28-7.23 (t, 2H), 7.19-7.17 (d, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.0 (bs, 1H) 1.68-1.61 (m, 1H)。

實例61.合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-乙基-2-甲基丙醯胺，I-120



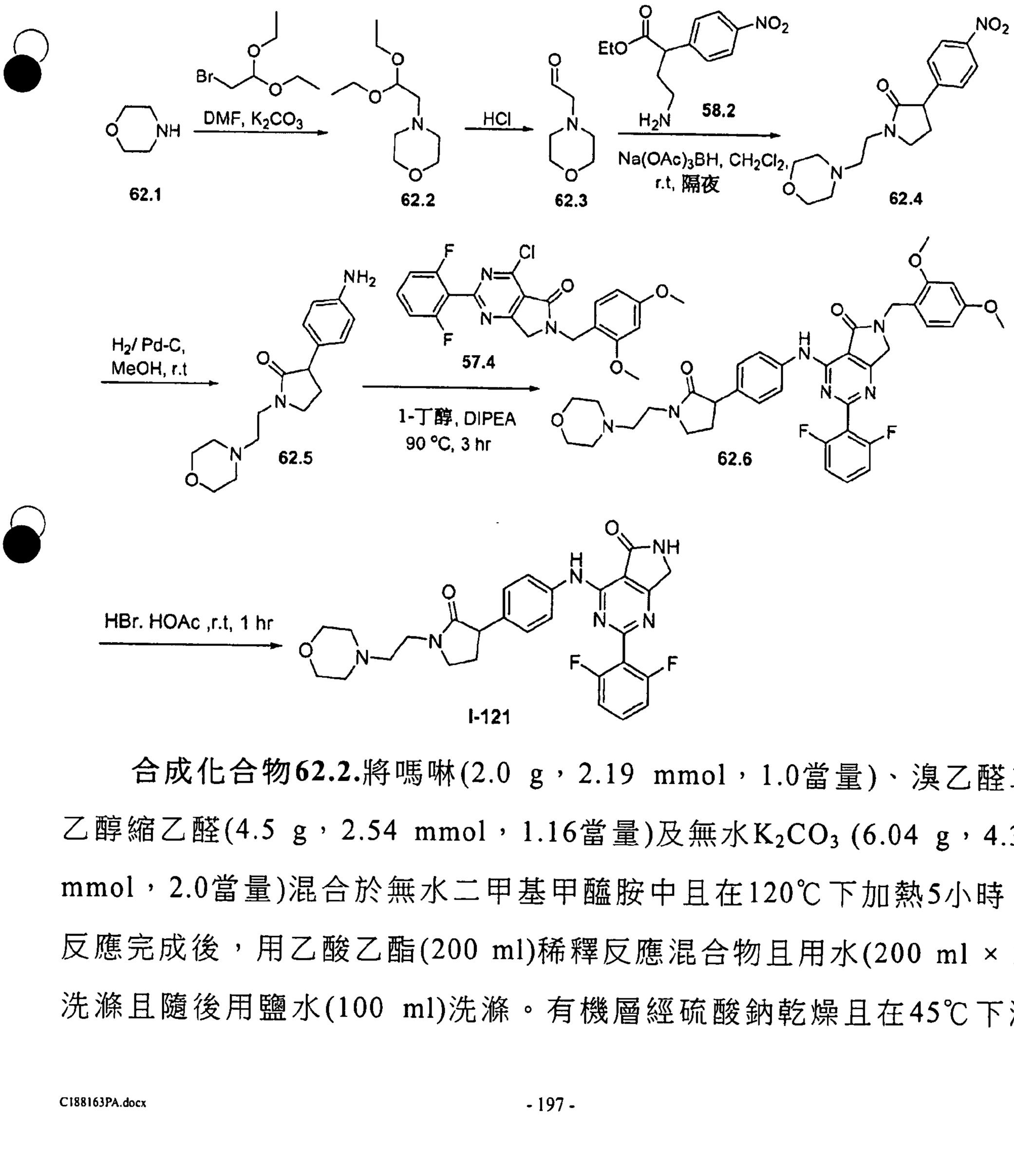
合成化合物61.2.在惰性氛圍下向披鈀木炭(80 mg)於甲醇(10 ml)中之懸浮液中添加化合物**61.1** (200 mg，0.84 mmol，1.0當量)。在室溫下用H_2 (氣體)淨化上述反應混合物2小時。反應完成後，經矽藻土過濾反應混合物。在45℃下減壓移除溶劑獲得化合物**61.2** (150 mg，85.90%)。MS (ES): *m/z* 207.3 $[M+H]^+$。

合成化合物61.3.在室溫下向化合物**57.4** (200 mg，0.46 mmol，1.0當量)於1-丁醇(6.0 mL)中之溶液中添加化合物**61.2** (95 mg，0.46 mmol，1.0當量)及DIPEA (149 mg，1.16 mmol，2.5當量)。在85℃至90℃下加熱反應混合物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**61.3** (204 mg，73.21%)，MS (ES): *m/z* 602.6 $[M+H]^+$。

合成化合物I-120.在室溫下攪拌化合物**61.2** (204 g，0.33 mmol，1.0當量)於氫溴酸/CH_3COOH溶液(33%，5 ml)中之溶液45分鐘。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯(75 ml ×

2)萃取。在45℃下減壓移除溶劑獲得粗產物，將其使用急驟管柱層析法純化獲得純化合物**I-120** (115 mg，75.12%)。MS (ES): *m/z*-452.4 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-$_{d6}$): δ 9.04 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.71-7.69 (d, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.35-7.32 (t, 1H), 7.27-7.25 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 3.04-2.99 (q, 2H), 1.41 (s, 6H), 0.95-0.91 (t, 3H)。

實例62.合成化合物2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-121



合成化合物**62.2.**將嗎啉(2.0 g，2.19 mmol，1.0當量)、溴乙醛二乙醇縮乙醛(4.5 g，2.54 mmol，1.16當量)及無水K_2CO_3 (6.04 g，4.38 mmol，2.0當量)混合於無水二甲基甲醯胺中且在120℃下加熱5小時。反應完成後，用乙酸乙酯(200 ml)稀釋反應混合物且用水(200 ml × 2)洗滌且隨後用鹽水(100 ml)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且在45℃下減

壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得化合物**62.2** (0.650 g，14%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.660-4.686 (t, 1H), 3.686-3.738 (m, 6H), 3.528-3.3.581 (m, 2H), 3.554-3.577 (t, 6H), 1.216-1.252 (t, 6H)。

合成化合物62.3.使化合物**62.2** (0.650 g，0.37 mmol)於濃HCl (10 mL)中之溶液回流2小時。反應完成後，在室溫下冷卻反應混合物且將二氯甲烷(50 mL)添加至其中。分離出有機層，用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且考慮到化合物**62.3** (0.413 g，100%)之100%產率原樣用於下一步驟中。

合成化合物62.4.在室溫下向化合物**58.2** (0.8 g，3.17 mmol，1.0當量)於二氯甲烷中之溶液中添加化合物**62.3** (0.41 g，3.17 mmol，1當量)且攪拌10分鐘。逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.2 g，4.7 mmol，1.5當量)且在室溫下攪拌隔夜。反應完成後，用二氯甲烷(50 ml)稀釋反應混合物且用碳酸氫鹽(20 ml × 2)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且在45℃下減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得化合物**62.4** (0.23 g，22.7%)。MS (ES): *m/z* = 320.3 $[M+H]^+$。

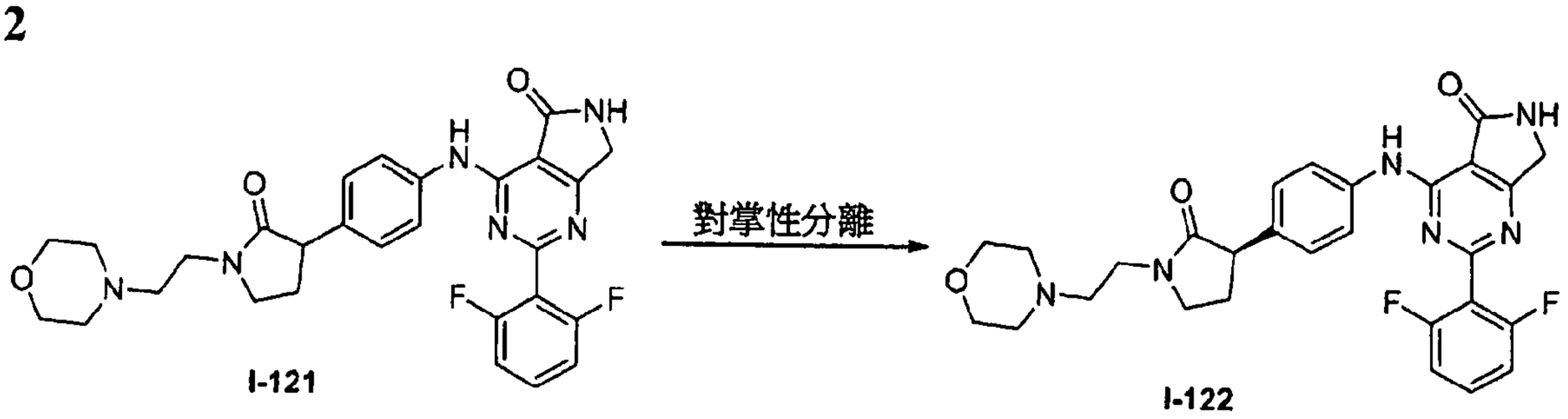
合成化合物62.5.在氮氣氛圍下向Pd/C (80 mg)於甲醇(15 ml)中之懸浮液中添加化合物**62.5** (230 mg，0.72 mmol，1.0當量)。在室溫下用H_2 (氣體)淨化反應混合物2小時。反應完成後，經矽藻土過濾混合物。在45℃下減壓移除溶劑獲得化合物**62.5** (180 mg，86%)。MS (ES): *m/z* 290.4 $[M+H]^+$。

合成化合物62.6.在室溫下向化合物**57.4** (296 mg，0.68 mmol，1.0當量)於1-丁醇(10.0 mL)中之溶液中添加化合物**62.5** (198 mg，0.68 mmol，1.0當量)及二異丙基乙胺(221 mg，1.71 mmol，2.5當量)。在85℃至90℃下加熱反應混合物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。用鹽水溶液洗滌有機層。有機層經硫酸鈉乾

燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**62.6** (385 mg，82%)。MS (ES): *m/z* 685.7 $[M+H]^+$。

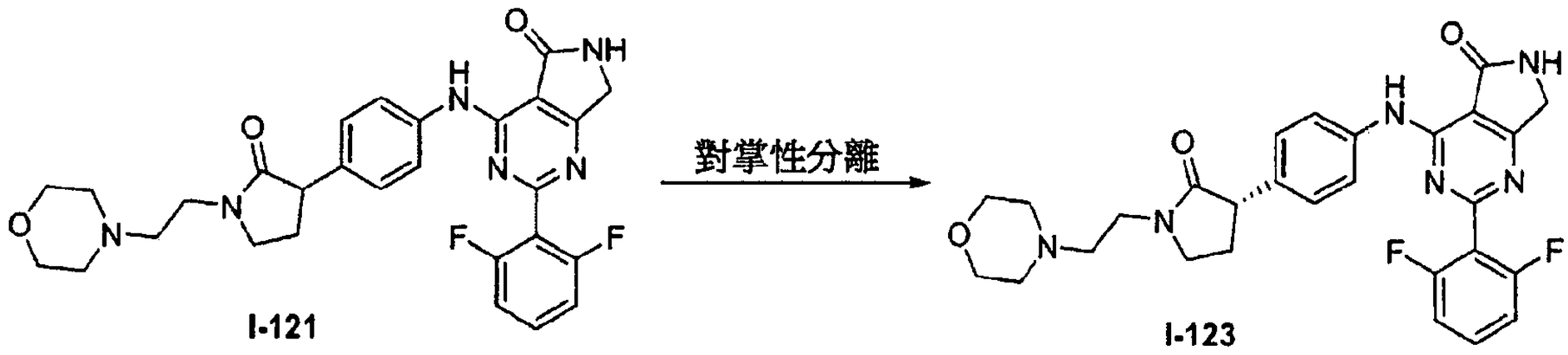
合成化合物I-121.在室溫下攪拌化合物**62.6** (385 g，粗產物)於HBr/CH_3COOH溶液(33%，7 ml)中之溶液1小時。反應完成後，將反應混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯(75 ml × 2)萃取。在45℃下減壓移除溶劑且藉由管柱層析法純化所得粗產物獲得純化合物**I-121** (245 mg，81.5%)。MS (ES): *m/z* 535.5 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9.07 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.72-7.69 (d, 2H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 3.60-3.49 (m, 6H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 6H) 1.93-1.88 (m, 2H).

實例63.合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-122



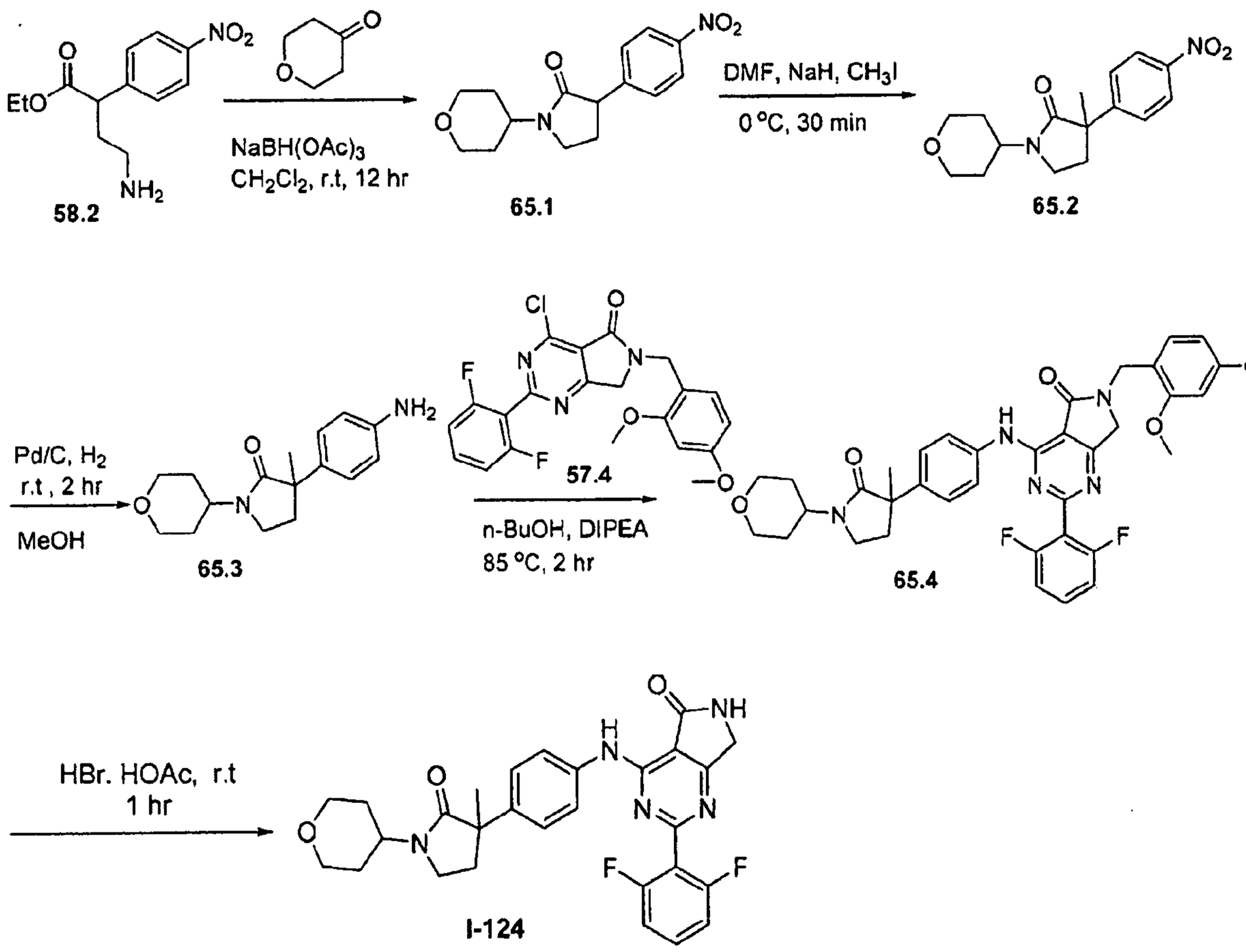
藉由對掌性分離化合物**I-121**獲得化合物**I-122**。對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.72-7.69 (d, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 3.53 (bs, 6H), 3.39 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.41-2.30 (m, 6H) 1.92-1.90 (m, 2H)。

實例64.合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-123



藉由對掌性分離化合物**I-121**獲得化合物**I-123**。對掌性HPLC純度：98.57%，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.72-7.69 (d, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 3.58 (bs, 6H), 3.39 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 6H) 1.92-1.91 (m, 2H)。

實例65.合成化合物2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(3-甲基-2-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-124



合成化合物**65.1.**在室溫下向化合物**58.2** (0.78 g，3.12 mmol，1.0當量)之溶液中添加四氫-4H-哌喃-4-酮(0.31 g，3.12 mmol，1當量)持

續10分鐘。逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.17 g，4.6 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌反應物隔夜。反應完成後，用二氯甲烷(50 ml)稀釋反應混合物且用碳酸氫鹽(20 ml × 2)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且在45℃下減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得化合物**65.1** (0.5 g，55%)。MS (ES): *m/z* = 291.3 $[M+H]^+$。

合成化合物65.2.在0℃下向化合物126.1 (0.5 g，1.71 mmol，1.0當量)於無水DMF (5.0 ml)中之溶液中添加NaH (60%)(105 mg，2.57 mmol，1.5當量)且攪拌20分鐘。向上述反應混合物中逐滴添加碘代甲烷(290 mg，2.06 mmol，1.2當量)且在0℃至10℃下攪拌30分鐘。反應完成後，將反應混合物倒入冷水中且用乙酸乙酯(50 ml × 2)萃取產物。有機層用鹽水(25 ml × 3)洗滌且經硫酸鈉乾燥。在45℃下減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純化合物**65.2** (0.4 g，76.31%)。MS (ES): *m/z* 305.3 $[M+H]^+$。

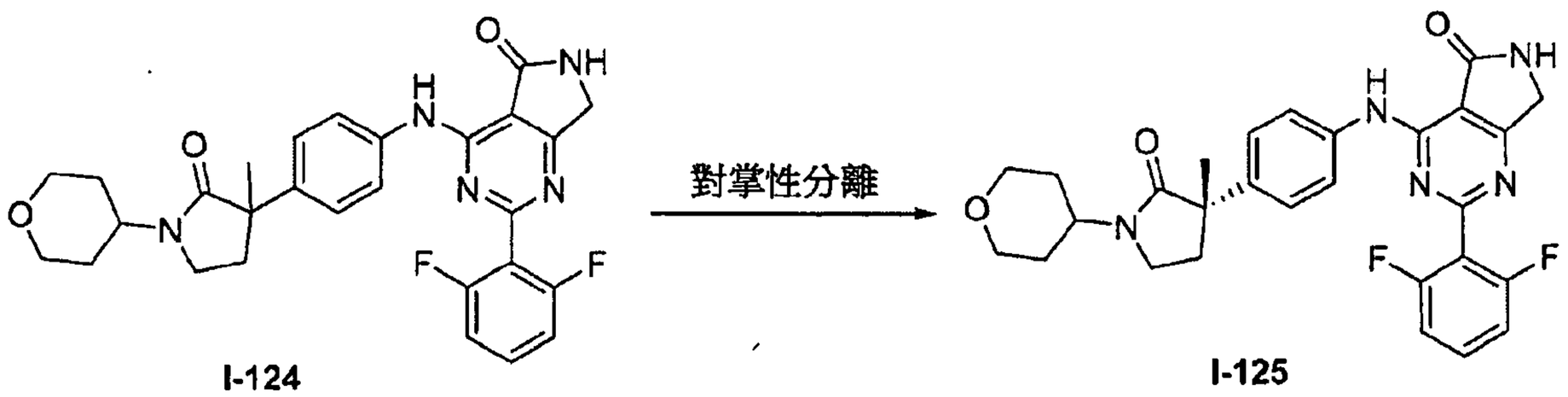
合成化合物65.3.在氮氣氛圍下向Pd/C (30 mg)於甲醇(10 ml)中之懸浮液中添加化合物**65.2** (114 mg，0.37 mmol，1.0當量)。在室溫下用H_2 (氣體)淨化上述反應混合物2小時。反應完成後，經矽藻土過濾反應混合物。在45℃下減壓移除溶劑獲得化合物**65.3** (98 mg，95.36%)。MS (ES): *m/z* 275.4 $[M+H]^+$。

合成化合物65.4.在室溫下向化合物**57.4** (157 g，0.36 mmol，1.0當量)於1-丁醇(5.0 mL)中之溶液中添加化合物**65.3** (98 mg，0.36 mmol，1.0當量)及二異丙基乙胺(117 mg，0.91 mmol，2.5當量)。在85℃至90℃下加熱反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**65.4** (203 mg，83%)。MS (ES): *m/z* 670.7 $[M+H]^+$。

合成化合物I-124.在室溫下攪拌化合物**65.4** (203 mg，粗產物)於

HBr.CH_3COOH溶液(33%，5 ml)中之溶液1小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯(50 ml × 2)萃取產物。在45℃下減壓移除溶劑獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得純化合物**I-124** (150 mg，95.3%)。MS (ES): *m/z* 520.3 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.97%，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9.05 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.71-7.69 (d, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.34-7.32 (d, 2H), 7.29-7.24 (t, 2H), 4.49 (S, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.04-4.0 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 3H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.50-2.27 (m, 1H) 2.08-2.01 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.52-1.46 (T, 2H), 1.37 (s, 3H)。

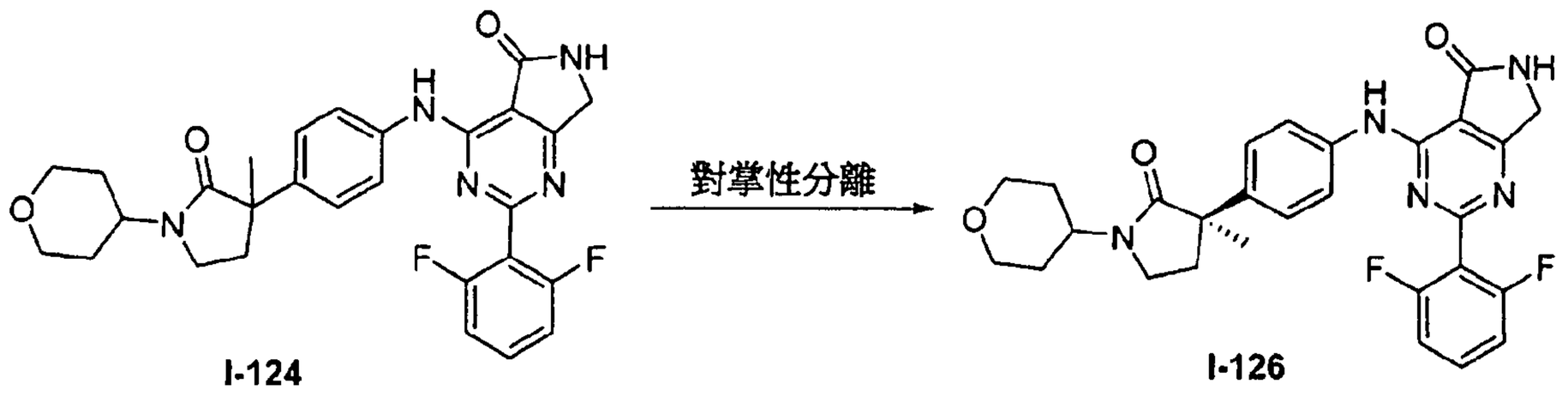
實例66.合成化合物(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(3-甲基-2-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-125



I-124　　I-125

藉由對掌性分離化合物**I-124**獲得化合物**I-125**。對掌性HPLC純度：95.13%，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9.05 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.71-7.69 (d, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.34-7.32 (d, 2H), 7.29-7.25 (t, 2H), 4.47 (S, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.50-2.27 (m, 1H) 2.08-2.01 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.52-1.46 (T, 2H), 1.37 (s, 3H)。

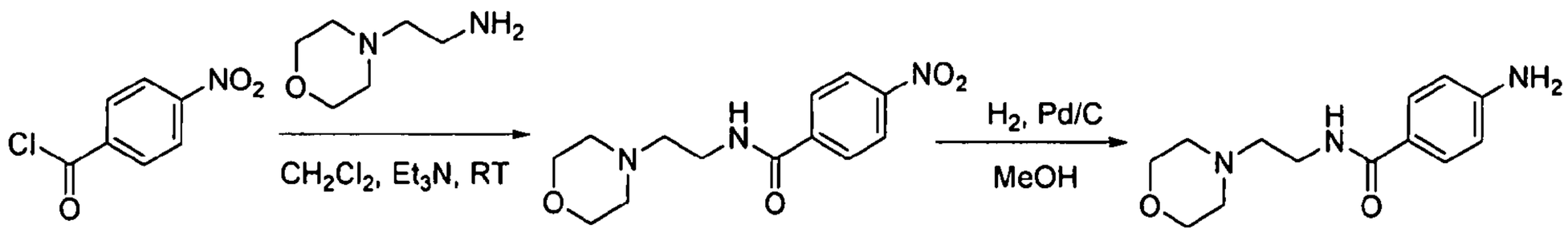
實例67.合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(3-甲基-2-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-126



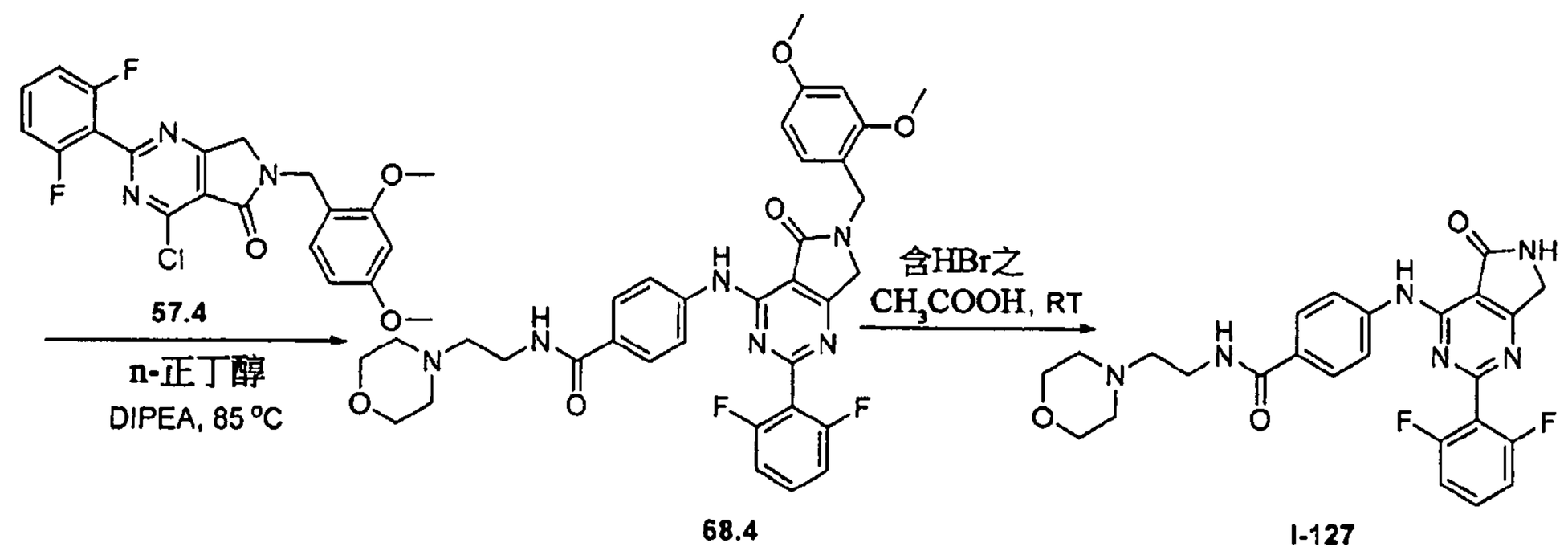
I-124　　I-126

藉由對掌性分離化合物**I-124**獲得化合物**I-126**。HPLC純度：90.22%，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9.05 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.71-7.69 (d, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.34-7.32 (d, 2H), 7.29-7.24 (t, 2H), 4.49 (S, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.04-4.0 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 3H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.50-2.27 (m, 1H) 2.08-2.01 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.52-1.46 (T, 2H), 1.37 (s, 3H)。

實例68.合成4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-N-(2-(N-嗎啉基)乙基苯甲醯胺，I-127



68.1　　68.2　　68.3



68.4　　I-127

合成化合物**68.2.**將4-硝基苯甲醯基氯化物(0.2 g，1.0 mmol，1.0當量)於無水二氯甲烷(5.0 mL)中之溶液冷卻至0℃。在相同溫度下添加三乙胺(218 mg，2.0 mmol，2.0當量)及2-(N-嗎啉基)乙-1-胺(210 mg，1.6 mmol，1.5當量)。在室溫下使反應混合物升溫且攪拌2小

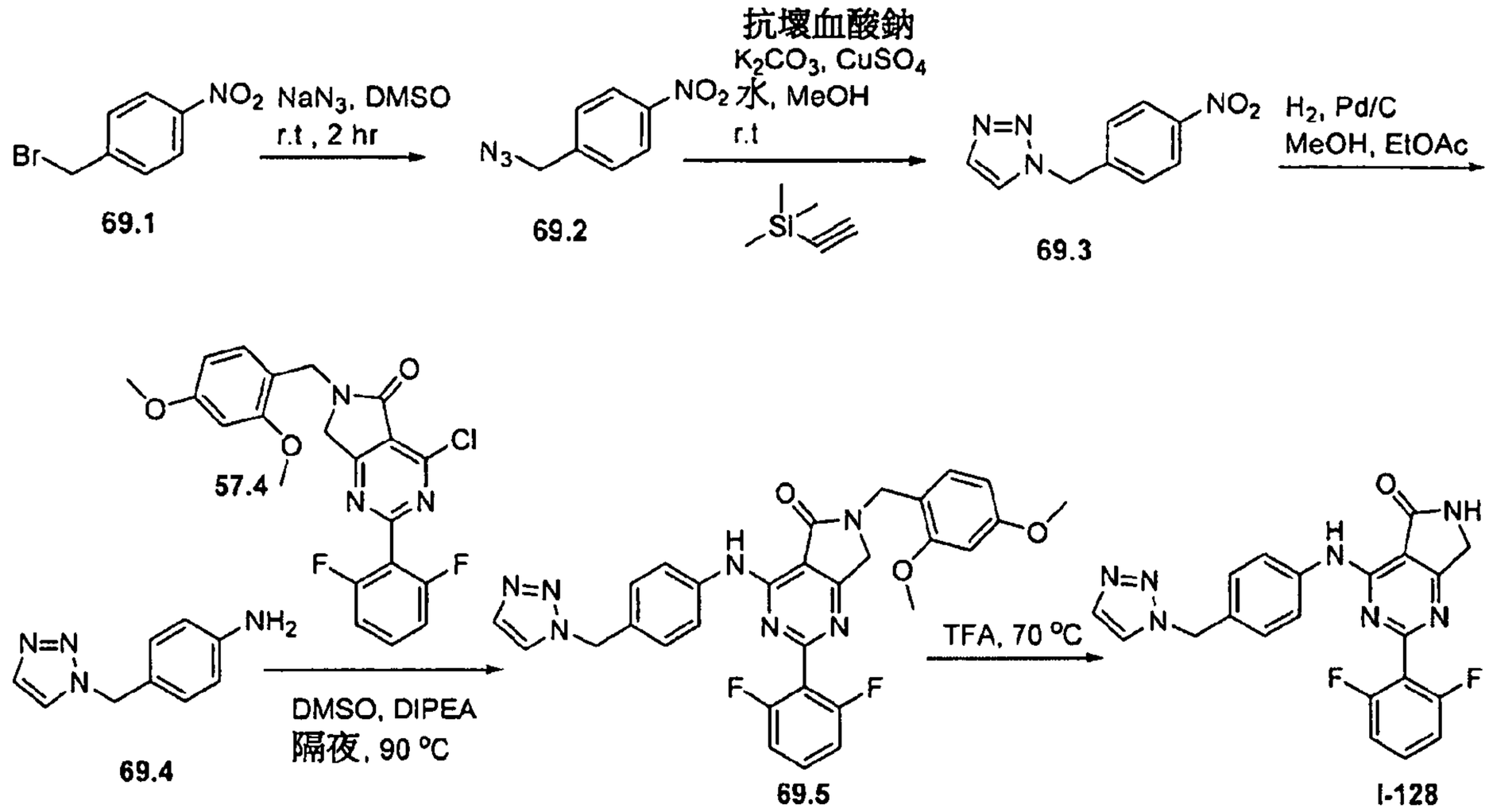
時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用二氯甲烷萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**68.2** (0.17 g，56.47%)，MS (ES): *m/z* = 280.3 $[M+H]^+$。

合成化合物68.3.向披鈀木炭(80 mg)於甲醇(10 ml)中之懸浮液中添加化合物**68.2** (170 mg，0.6 mmol，1.0當量)。在室溫下用H_2 (氣體)淨化反應混合物2小時。反應完成後，經矽藻土過濾混合物。在45℃下減壓移除溶劑獲得化合物**68.3** (140 mg，92.59%)。MS (ES): *m/z* 250.3 $[M+H]^+$。

合成化合物68.4.在室溫下向化合物**57.4** (150 mg，0.34 mmol，1.0當量)於1-丁醇(5.0 mL)中之溶液中添加4-胺基-N-(2-(N-嗎啉基)乙基)苯甲醯胺(86 mg，0.34 mmol，1.0當量)及二異丙基乙胺(112 mg，0.87 mmol，2.5當量)。在85℃至90℃下加熱反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**68.4** (160 mg，71.45%)，MS (ES): *m/z* 645.7 $[M+H]^+$。

合成化合物I-127.在室溫下攪拌化合物**68.4** (160 g，0.24 mmol，1.0當量)於$HBr.CH_3COOH$溶液(33%，5 ml)中之溶液45分鐘。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯(75 ml × 2)萃取。在45℃下減壓移除溶劑。使用管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**I-127** (80 mg，65.18%)。MS (ES): *m/z*-495.5 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.25 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.34-8.31 (t, 1H), 7.89-7.82 (m, 4H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.31-7.27 (t, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.57-3.55 (m, 4H), 3.39-3.36 (m, 2H), 2.45-2.43 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 4H)。

實例69.合成化合物4-((4-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-128



合成化合物**69.2.**在室溫下向化合物**69.1** (4 g，18.51 mmol，1.0當量)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(1.44 g，22.22 mmol，1.2當量)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得純化合物**69.2** (3.2 g，97.01%)。MS (ES)：無離子化$[M+H]^+$。

合成化合物**69.3.**將化合物**69.2** (4.03 g，22.6 mmol)溶解於甲醇(6.3 mL)及水(6.3 mL)中。向該溶液中添加三甲基矽烷基乙炔(3.33 g，33.93 mmol，1.5當量)、碳酸鉀(3.74 g，27.14 mmol，1.2 q)、硫酸銅(1.12 g，4.52 mmol，0.2當量)及抗壞血酸鈉(1.79 g，9.048 mmol，0.4當量)。在室溫下攪拌反應物24小時。反應完成後，將氫氧化銨水溶液添加至反應物中且用乙酸乙酯萃取混合物。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。使用急驟管柱層析法純化粗產物獲得化合物**69.3** (0.8 g，17.32%)。MS (ES): *m/z* 205.3 $[M+H]^+$。

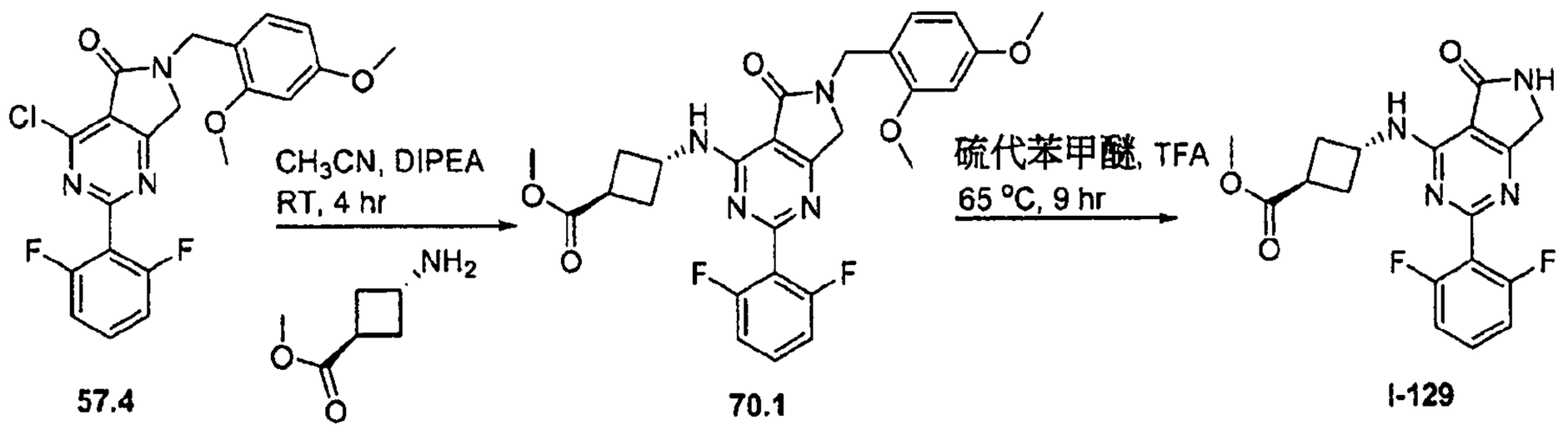
合成化合物**69.4.**在氮氣氛圍下向披鈀木炭(0.800 g)於甲醇(20 ml)中之懸浮液中添加化合物**69.3** (0.8 g，3.917 mmol，1.0當量)。在室溫下使用H_2 (氣體)淨化反應混合物3小時。反應完成後，經矽藻土過濾混合物。在45℃下減壓移除溶劑獲得化合物**69.4** (0.640 g，93.77%)。

MS (ES): *m/z* 175.1 $[M+H]^+$。

合成化合物69.5.在室溫下向化合物**57.4** (250 mg，0.0578 mmol，1.0當量)於DMSO (3.0 mL)中之溶液中添加化合物**69.4** (0.110 g，0.636 mmol，1.1當量)及二異丙基乙胺(0.3 ml，0.1.736 mmol，3當量)。在80℃下加熱反應混合物1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**69.5** (0.179 g，54.28%)，MS (ES): *m/z* 570.4 $[M+H]^+$。

合成化合物I-128.在室溫下攪拌化合物**69.5** (0.179 g，0.314 mmol，1.0當量)於溴化氫/乙酸溶液(33%，4 ml)中之溶液45分鐘。反應完成後，將反應混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯(75 ml × 2)萃取。在45℃下減壓移除溶劑。使用管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**I-128** (28 mg，21.24%)。MS (ES): *m/z*- 420.20 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.11 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.28 (m, 4H), 5.57 (s, 2H), 4.48 (s, 2H)。

實例70.合成(1r,3r)-3-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)環丁烷-1-甲酸甲酯，I-129



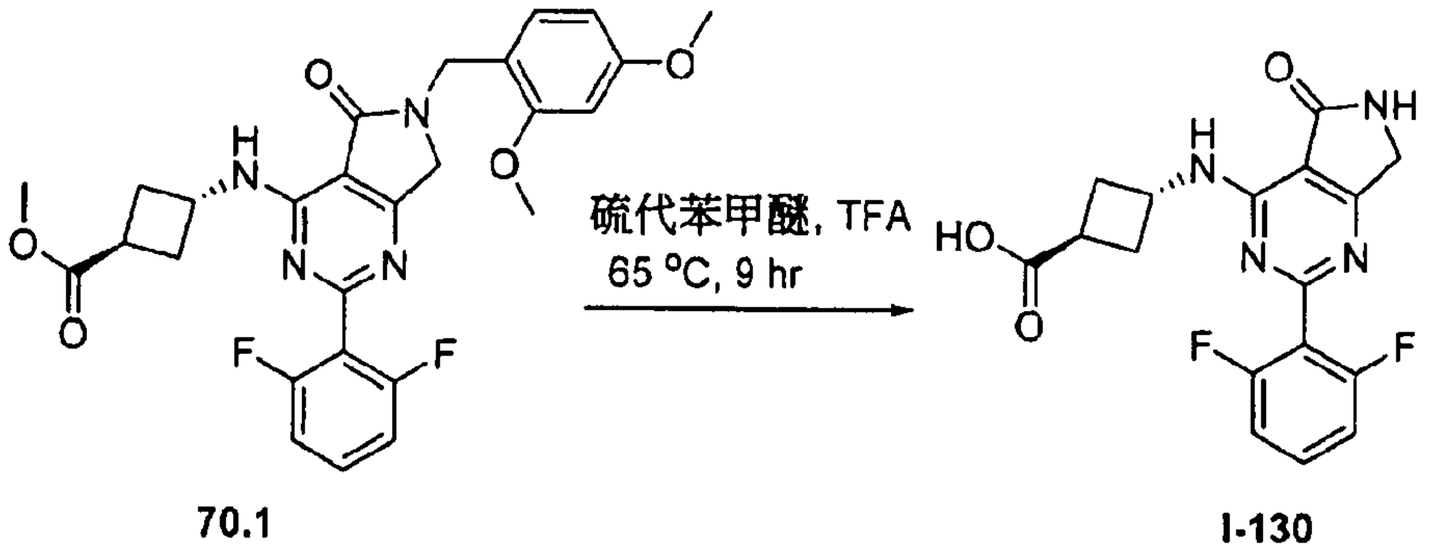
57.4　　70.1　　I-129

合成化合物70.1.在室溫下向化合物**57.4** (100 mg，0.23 mmol，1.0當量)於乙腈(10.0 mL)中之溶液中添加(1r,3r)-3-胺基環丁烷-1-甲酸甲酯(39 mg，0.23 mmol，1.0當量)及二異丙基乙胺(75 mg，0.58

mmol，2.5當量)。在環境溫度下攪拌反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由用乙醚濕磨純化粗產物獲得純化合物**70.1** (100 mg，82.33%)。MS (ES): *m/z* 525.5 $[M+H]^+$。

合成化合物I-129.在70℃下攪拌化合物**70.1** (100 mg，0.19 mmol，1當量)於硫代苯甲醚(50 mg，50%)及三氟乙酸(1.0 mL)中之溶液9小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中且產物用乙酸乙酯(75 ml × 2)萃取且經硫酸鈉乾燥。在45℃下減壓移除溶劑且藉由製備型TLC純化粗產物獲得純化合物**I-129** (12 mg，16.81%)。MS (ES): *m/z*= 375.4 $[M+H]^+$，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57-7.49 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.53-2.46 (m, 2H)。

實例71.合成化合物(1r,3r)-3-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)環丁烷-1-甲酸，I-130

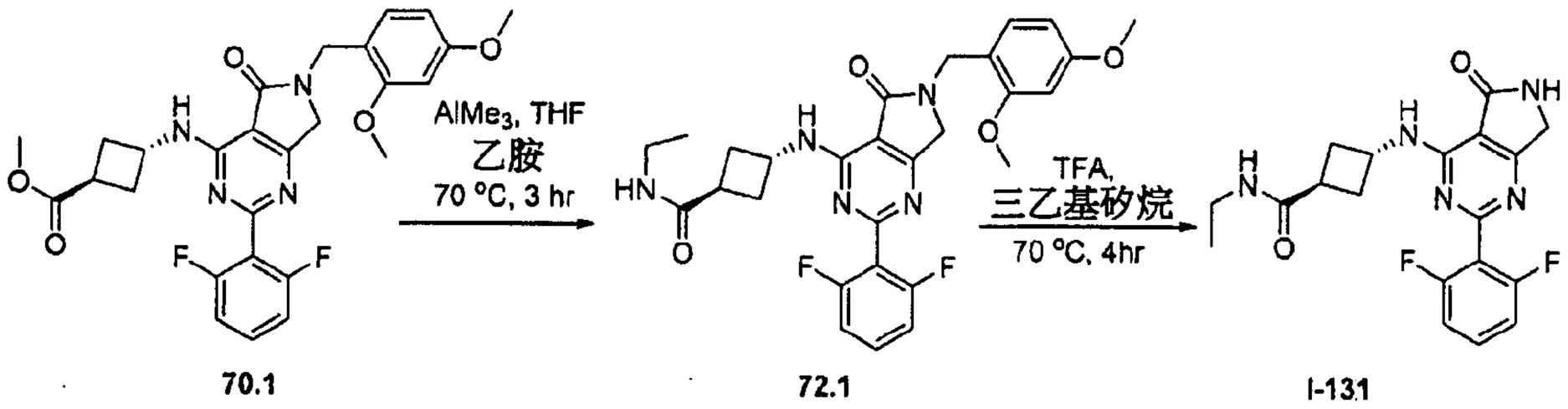


70.1　　I-130

合成化合物I-130.在70℃下攪拌化合物**70.1** (100 mg，0.19 mmol，1當量)於硫代苯甲醚(50 mg，50%)及三氟乙酸(1.0 ml)中之溶液9小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中且產物用乙酸乙酯(75 ml × 2)萃取且經硫酸鈉乾燥。在45℃下減壓移除溶劑且藉由製備型TLC純化粗產物獲得化合物**I-130** (8 mg，11.6%)。MS (ES): *m/z*= 361.3 $[M+H]^+$，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.55-7.51 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 2H),

2.53-2.45 (m, 2H)。

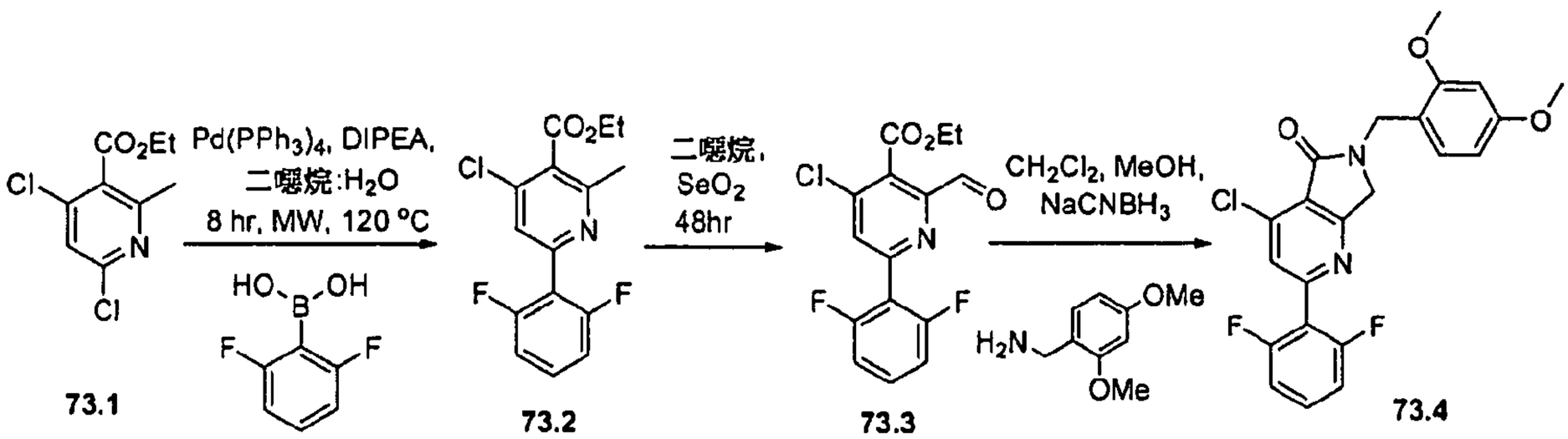
實例72.合成化合物(1r,3r)-3-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-N-乙基環丁烷-1-甲醯胺，I-131

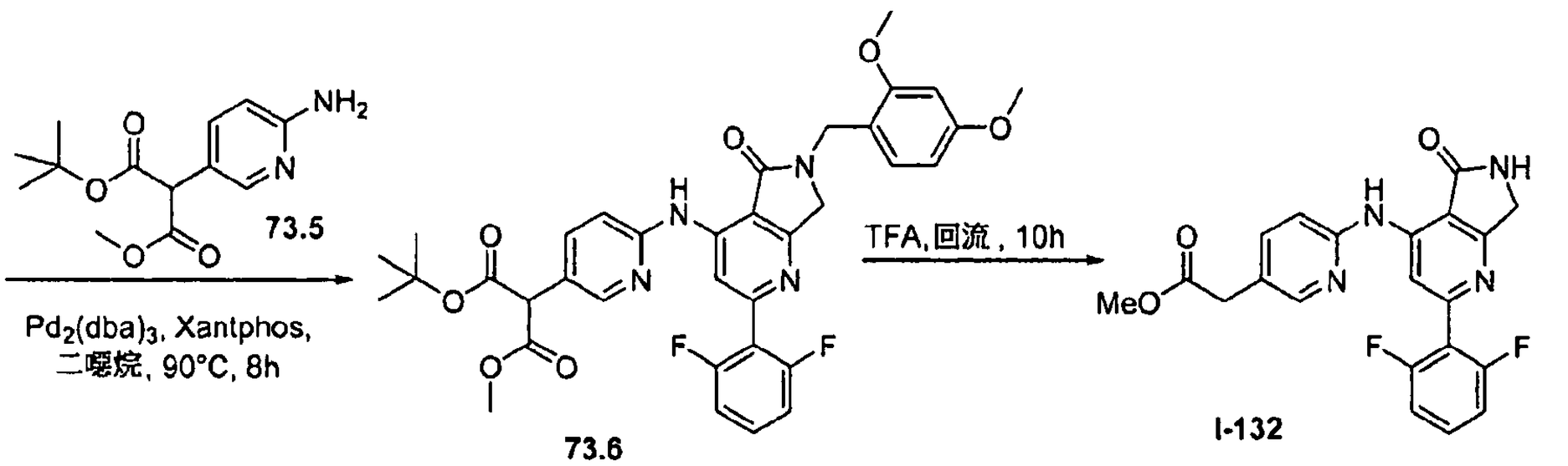


合成化合物72.1.在氮氣氛圍下在室溫下向化合物**70.1** (300 mg，0.57 mmol，1當量)於無水THF(5.0 ml)中之溶液中添加乙胺(0.42 ml，1.5當量，2 M溶液於THF中)及二異丙基乙胺(147 mg，11.4 mmol，2.0當量)。將反應混合物冷卻至0℃且在相同溫度下添加三甲鋁(0.86 ml，3.0當量，2 M溶液於甲苯中)。在70℃下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將混合物倒入飽和碳酸氫鹽中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。使用管柱層析法純化粗產物為獲得化合物**72.1** (220 mg，71.55%)。MS (ES): *m/z* 537.5 $[M+H]^+$。

合成化合物I-131.在70℃下攪拌化合物**72.1** (220 mg，0.4 mmol，1當量)於三氟乙酸(2.0 ml)及三乙基矽烷(142 mg，1.2 mmol，3.0當量)中之溶液9小時。反應完成後，濃縮混合物且將殘餘物倒入飽和碳酸氫鹽中。產物用乙酸乙酯(75 ml × 2)萃取且經硫酸鈉乾燥。在45℃下減壓移除溶劑獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得純化合物**I-131** (110 mg，11.6%)。MS (ES): *m/z*= 388.4 $[M+H]^+$，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 8.62 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.48-7.46 (d, 1H), 7.24-7.20 (t, 2H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 4H), 1.00-0.97 (t, 3H)。

實例73.合成化合物2-(6-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)吡啶-3-基)乙酸甲酯，I-132





合成化合物**73.2**.向化合物**73.1** (0.1 g，0.427 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷:水(8:2)中之溶液中添加2,6-二氟苯基硼酸(0.135 g，0.854 mmol，2.0當量)及二異丙基乙胺(0.3 mL，1.70 mmol，4.0當量)。反應混合物在氬氣下脫氣5至10分鐘且添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.05 g，0.0427 mmol，0.1當量)。混合物在氬氣下脫氣額外的5分鐘。在120℃下在微波中加熱反應混合物8小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其使用管柱層析法純化獲得純**73.2** (0.045 g，59.85%)。MS (ES): *m/z* 312.05 $[M+H]^+$。

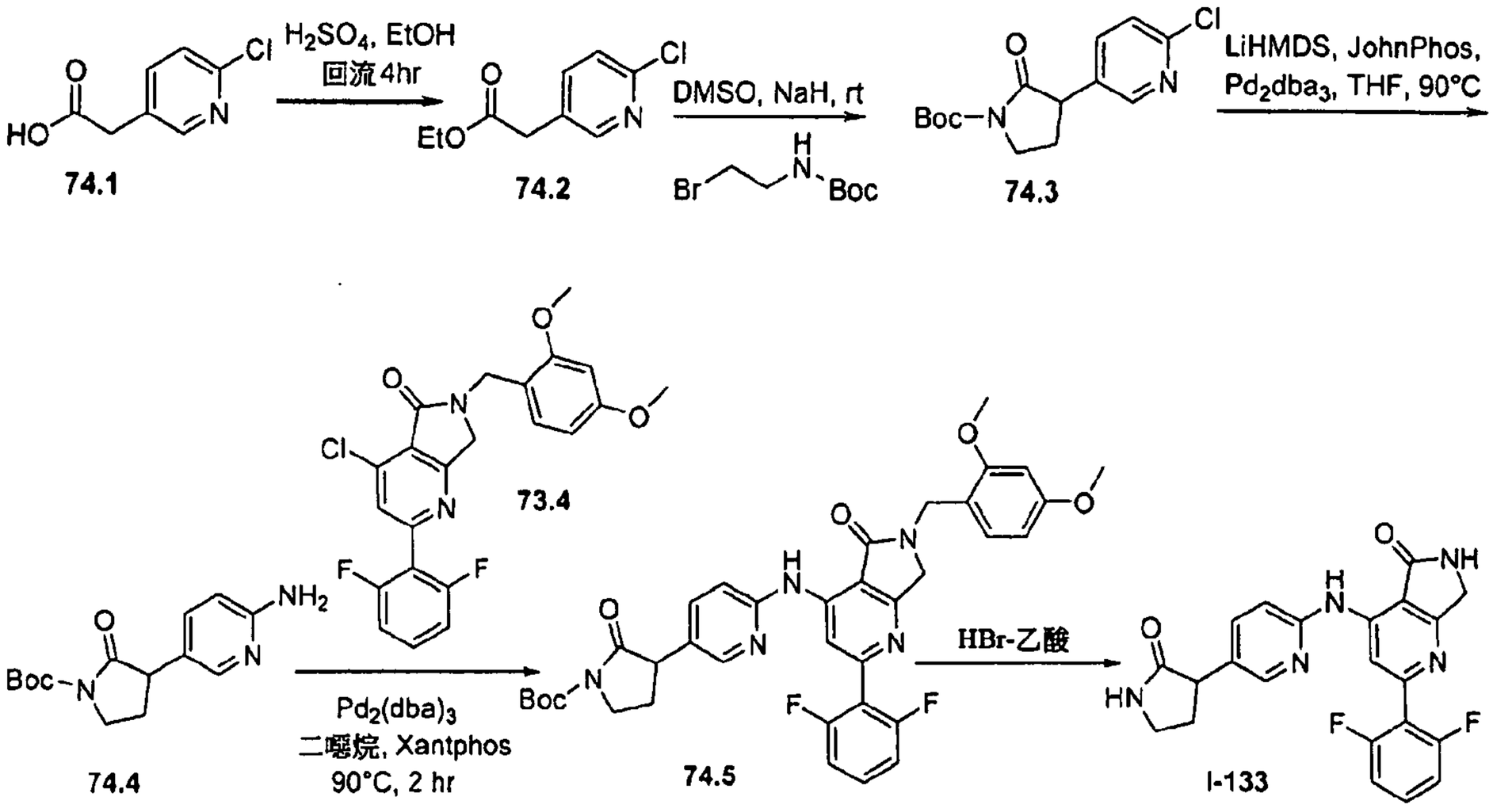
合成化合物**73.3**.在110℃下加熱化合物**73.2** (0.375 g，1.201 mmol，1.0當量)及二氧化硒(0.266 g，2.402 mmol，2.0當量)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液直至起始物質耗盡為止(約48小時)。經矽藻土過濾反應混合物且減壓濃縮濾液獲得粗化合物**73.3** (0.375 g)，其未經純化即原樣用於下一步驟中，MS (ES): *m/z* 326.0 $[M+H]^+$。

合成化合物73.4.向化合物**73.3** (0.375 g，0.1153 mol，1.0當量)於二氯甲烷(8 mL)及甲醇(2 mL)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲胺(0.250 g，1.499 mmol，1.3當量)且在室溫下攪拌30分鐘。在0℃下添加氰基硼氫化鈉(0.290 g，4.612 mmol，4.0當量)。在環境溫度下攪拌反應物隔夜。完成後，將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物兩次。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**73.4** (0.190 g，36.67%)。MS (ES): *m/z* 431.1 $[M+H]^+$。

合成化合物73.6.向化合物**73.4** (0.160 g，0.372 mmol，1.0當量)及化合物**73.5** (0.109 g，266.2 mmol，1.1當量)於1,4-二噁烷中之溶液中添加K_2CO_3 (0.128mL，0.930 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣下脫氣5至10分鐘且添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.0372 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.043 g，0.0744 mmol，0.2當量)。混合物使用氬氣脫氣額外的5分鐘。在100℃下加熱反應混合物8小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其使用管柱層析法純化獲得純化合物**73.6** (0.210 g，85.7%)。MS (ES): *m/z* 611.5 $[M+H]^+$。

合成化合物I-132.將化合物**73.6** (0.025 g，0.037 mmol，1.0當量)於三氟乙酸(3 mL)中之溶液加熱至70℃持續8小時。反應完成後，濃縮混合物且用乙酸乙酯稀釋殘餘物且用碳酸氫鈉飽和溶液洗滌。減壓濃縮有機層獲得粗物質，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**I-132**。(0.010 g，62.5%)。MS (ES): *m/z* 411.4 $[M+H]^+$，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.74(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, 1H), 7.70-7.67(dd, 1H),7.62-7.54 (m, 1H), 7.28(t, 2H), 7.17-7.15(d, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.37 (s, 3H)。

實例74.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(2-側氧基吡咯啶-3-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-133



合成化合物**74.2**.向化合物**74.1** (10 g，0.0584 mol，1.0當量)於乙醇(100 mL)中之溶液中逐滴添加H_2SO_4 (2 mL)。在回流溫度下攪拌反應物4小時。反應完成後，蒸發溶劑且添加水。使用乙酸乙酯(150 ml × 2)萃取混合物。有機層用碳酸氫鈉飽和溶液(70 ml × 2)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在45℃下減壓濃縮獲得化合物**74.2** (8 g，68.78%)。MS (ES): *m/z* 200.4 $[M+H]^+$。

合成化合物**74.3**.在10℃下向氫化鈉(0.72 g，0.0180 mol，1.2當量)於DMSO (15 ml)中之懸浮液中添加化合物**74.2** (3 g，0.0150 mol，1當量)。攪拌懸浮液20分鐘。逐份添加(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯(4.14 g，0.018 mol，1.2當量)。在室溫下攪拌反應物1小時。反應完成後，用乙酸乙酯(50 ml)稀釋反應混合物且用水(50 mL × 2)繼而鹽水溶液(50 ml × 2)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且在45℃下減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得化合物**74.3** (0.420 g，9.41%)。MS (ES): *m/z* = 297.1 $[M+H]^+$。

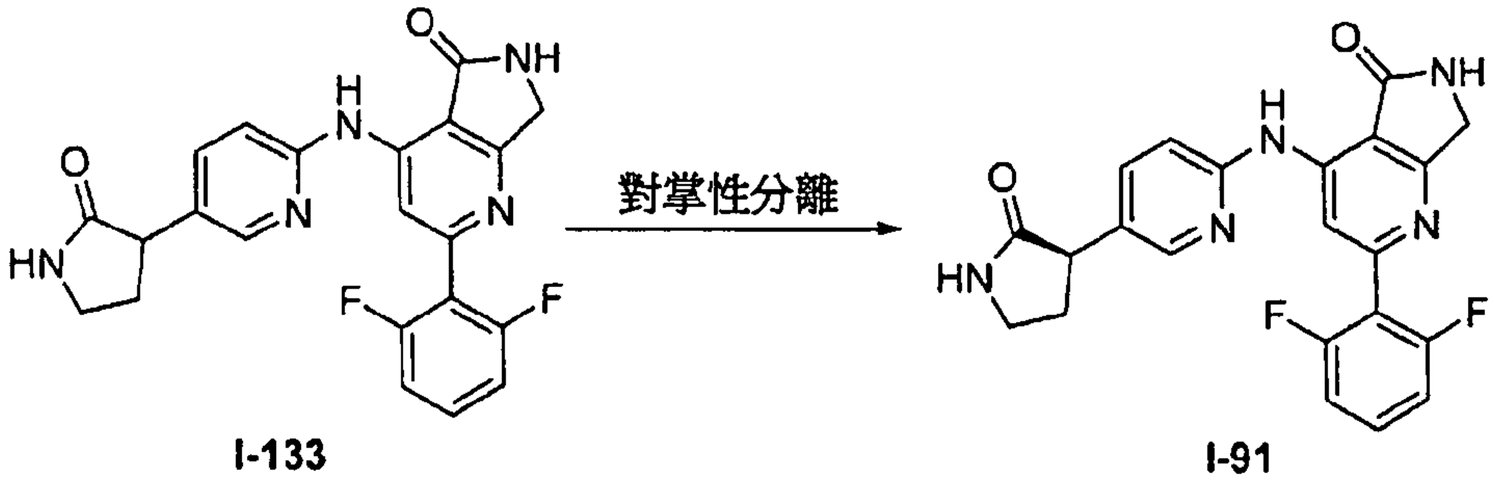
合成化合物**74.4**.向化合物**74.3** (420 mg，1.4189 mmol，1.0當量)於THF (10 ml)中之溶液中添加(2-聯苯基)二-第三丁基膦。懸浮液在氬

氣下脫氣30分鐘。添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (129mg，0.1418 mmol，0.1當量)且懸浮液在氬氣下脫氣額外的30分鐘。添加1 M雙(三甲基矽烷基)胺基鋰溶液(4.2 ml，4.256 mmol，3當量)且在90℃下攪拌3小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。用鹽水溶液洗滌有機層。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**74.4** (220 mg，56.05%)。MS (ES): *m/z* 278.3 $[M+H]^+$。

合成化合物74.5.向化合物**73.4** (0.31 g，0.720 mmol，1當量)及化合物**74.4** (0.22 g，0.793 mmol，1.1當量)於1,4-二噁烷(5 ml)中之溶液中添加K_2CO_3 (0.243 g，1.802 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣下脫氣10至15分鐘，隨後添加xantphos (0.083 g，0.144 mmol，0.2當量)及$Pd_2(dba)_3$ (0.066 g，0.072 mmol，0.1當量)。懸浮液在氬氣下脫氣額外的15分鐘。在90℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**74.5** (0.35 g，72.46%)。MS (ES): *m/z* 672.01 $[M+H]^+$。

合成化合物I-133.在室溫下攪拌化合物**74.5** (0.35 g，0.5216 mmol，1.0當量)於氫溴酸/CH_3COOH溶液(33%，3 ml)中之溶液1小時。反應完成後，將反應混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯(50 ml × 2)萃取產物。在45℃下減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由製備型HPLC純化獲得純化合物**I-133** (73 mg，33.33%)。MS (ES): *m/z* 422.4 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9.73 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.56-8.55(d, 1H), 8.22 (d, 2H), 7.89 (S, 1H), 7.67-7.64 (dd, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.28-7.24(t, 2H), 7.17-7.15(d, 1H), 4.43(S, 2H), 3.58-3.53(t, 1H), 3.32-3.27(m, 1H), 2.46-2.45(m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H)。

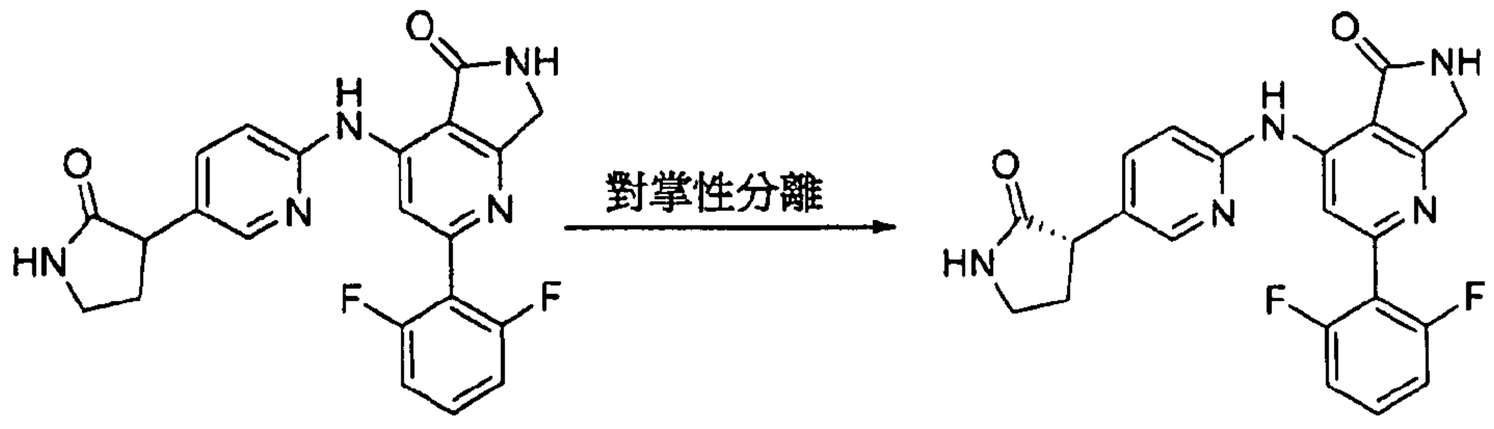
實例75.合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(2-側氧基吡咯啶-3-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-91



I-133　　I-91

藉由對掌性分離化合物**I-133**獲得化合物**I-91**。對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.77 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.23-8.22 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68-7.65 (dd, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.29-7.25 (t, 2H), 7.19-7.16 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.58-3.53 (t, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 1H)。

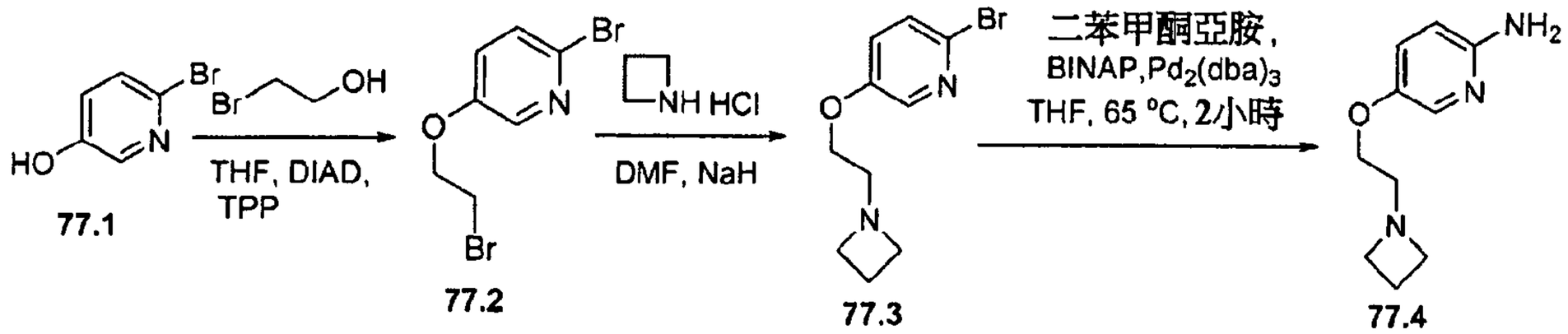
實例76.合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(2-側氧基吡咯啶-3-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-92

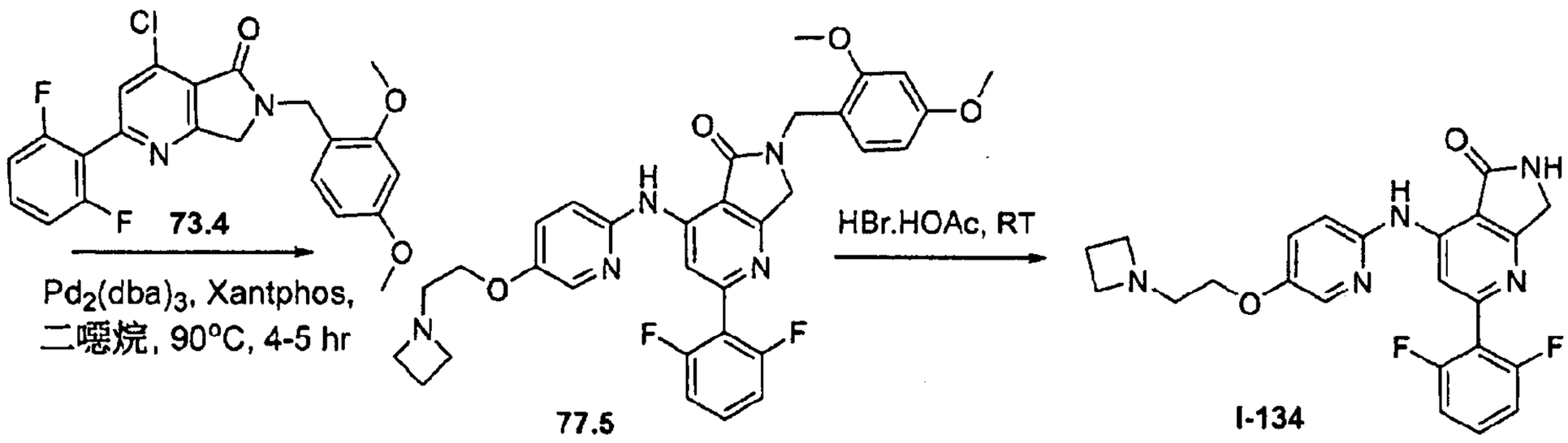


I-133　　I-92

藉由對掌性分離化合物**I-133**獲得化合物**I-92**。對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.76 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.6-7.65 (dd, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.29-7.25 (t, 2H), 7.18-7.16 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.58-3.53 (t, 1H), 3.32-3.27 (m, 2H), 2.46-2.45 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H)。

實例77.合成4-((5-(2-(氮雜環丁-1-基)乙氧基)吡啶-2-基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-134





合成化合物**77.2**在0℃下向化合物**77.1** (1.0 g，5.7 mol，1.0當量)及三苯基膦(2.1 g，8.8 mol，1.4當量)於THF中之溶液中添加2-溴乙-1-醇(0.86 g，6.8 mmol，1.2當量)及偶氮二甲酸二異丙酯(1.9 g，9.97 mmol，1.7當量)。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。將反應混合物倒入水(300 mL)中且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質。將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**77.2** (1.0 g，61.93%)。MS (ES): *m/z* 282.09 $[M+H]^+$。

合成化合物**77.3.**在0℃下向氮雜環丁烷鹽酸鹽(0.250 g，3.51 mmol，2當量)及氫化鈉(50%)(0.122 g，2.66 mmol，1.5當量)於二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加化合物**77.2** (0.5 g，1.77 mmol，1.0當量)。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。將反應混合物倒入水(100 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質,將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**77.3** (0.2 g，43.70%)，MS (ES): *m/z* 257.2 $[M+H]^+$。

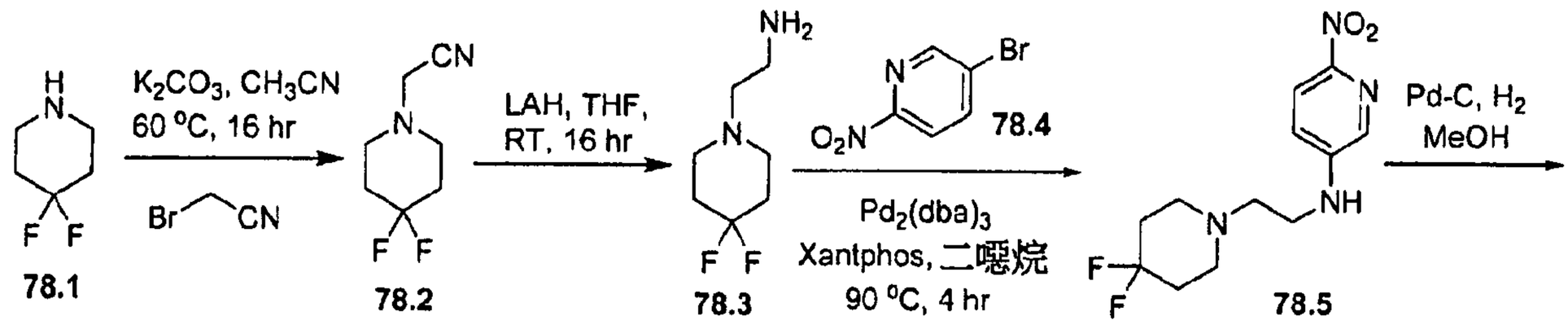
合成化合物**77.4**向化合物**77.3** (0.2 g，0.778 mmol，1.0當量)及二苯基甲亞胺(0.183 g，1.01 mmol，1.3當量)於甲苯中之溶液中添加乙酸鉀(0.26 g，2.30 mmol，3當量)。反應混合物用氬氣脫氣5至10分鐘

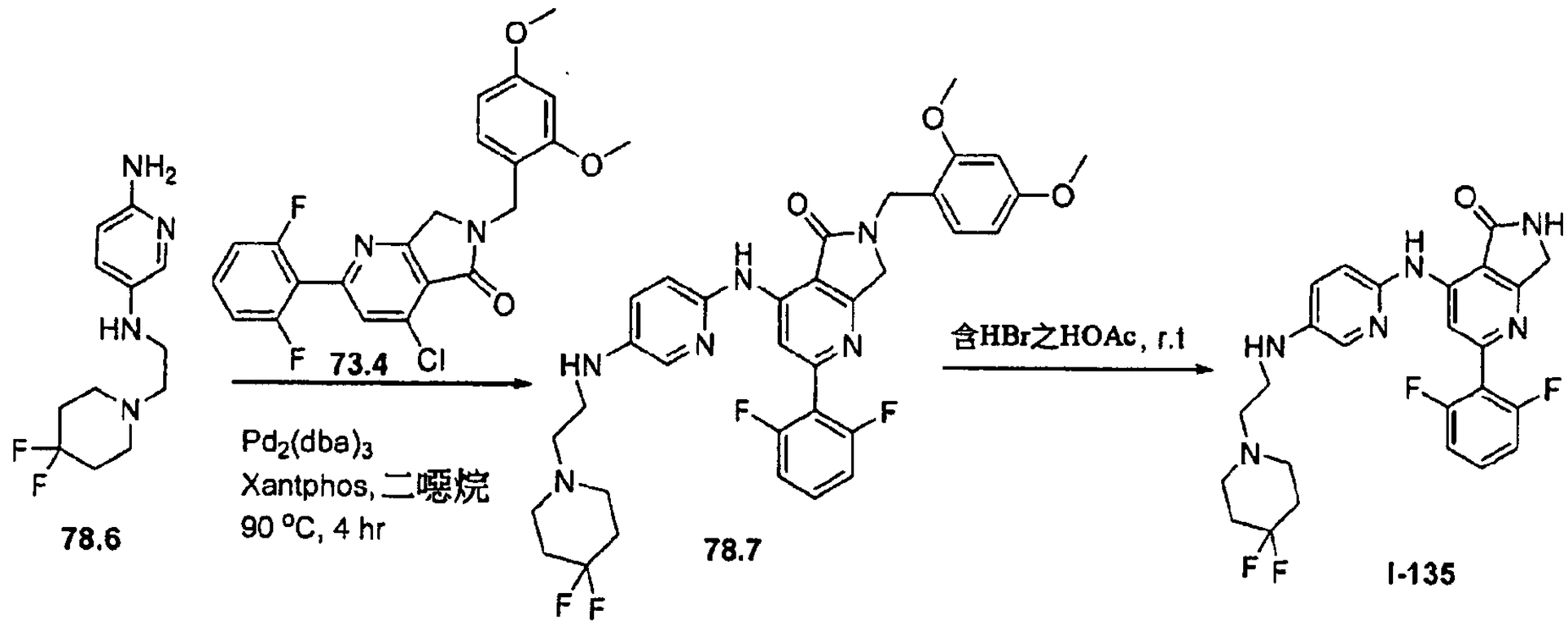
且添加$Pd_2(dba)_3$ (0.071 g，0.0778 mmol，0.1當量)及BINAP (0.096 g，0.15 mmol，0.2當量)。在100℃下加熱反應混合物2小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中且用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由管柱層析法純化獲得純**77.4** (0.06 g，40%)。MS (ES): *m/z* 194.2 $[M+H]^+$。

合成化合物**77.5.**在室溫下向化合物**73.4** (0.10 g，0.23 mmol，1.0當量)於無水二噁烷(5.0 mL)中之溶液中添加化合物**77.4** (50 mg，0.25 mmol，1.1當量)、碳酸鉀(0.095 g，0.60 mmol，3.0當量)。向上述反應混合物中添加$Pd_2(dba)_3$ (21 mg，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (26 mg，0.046 mmol，0.2當量)。懸浮液使用氬氣脫氣10分鐘。在105℃之溫度下加熱反應混合物3至4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得純化合物**77.5** (0.06 g，38.49%)。MS (ES): *m/z* 611.5 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-134.**在室溫下攪拌化合物**77.5** (100 mg)於氫溴酸:乙酸溶液(33%，5 ml)中之溶液1小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用碳酸氫鈉中和且用乙酸乙酯萃取(50 mL × 2)產物。在45℃下減壓移除溶劑獲得粗產物，將其純化獲得**I-134**。(20 mg，50%)。MS (ES): *m/z* 438.2 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9.59 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.28-7.24(m, 2H), 7.16(d, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.27-3.13 (m, 4H), 2.71-2.68 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H)。

實例78.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)胺基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-135





合成化合物**78.2**向化合物**78.1** (1.0 g，6.36 mol，1.0當量)及2-溴乙腈(1.0 g，8.2 mol，1.3當量)於乙腈中之溶液中添加碳酸鉀(2.1 g，15.9 mmol，2.5當量)。在室溫下攪拌反應物1小時。將反應混合物倒入水中(300 mL)中且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其使用管柱層析法純化獲得化合物**78.2** (0.96 g，7.89%)。MS (ES): *m/z* 160.2 $[M+H]^+$。

合成化合物**78.3.**在0℃下向化合物**78.2** (0.8 g，4.99 mmol，1當量)於THF (5 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (1 M於THF中)(12 mL)。在室溫下攪拌反應物1小時。將反應混合物倒入水(100 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純化合物**78.3** (0.5 g，61%)，MS (ES): *m/z* 165.2 $[M+H]^+$。

合成化合物**78.5.**在室溫下在氬氣淨化15分鐘下，向**78.4** (0.5 g，2.46 mmol，1.0當量)於無水二噁烷(5.0 mL)中之溶液中添加**78.3** (404 mg，2.46 mmol，1.1當量)及碳酸鉀(1.01 g，7.38 mmol，3.0當量)。

在氬氣淨化10分鐘下，向上述反應混合物中添加$Pd_2(dba)_3$ (22 mg，0.246 mmol，0.1當量)及Xantphos (27 mg，0.48 mmol，0.2當量)。在105℃下加熱反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。用鹽水溶液洗滌有機層。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其使用管柱層析法純化獲得純**78.5** (0.3 g，42.54%)。MS (ES): *m/z* 287.2 $[M+H]^+$。

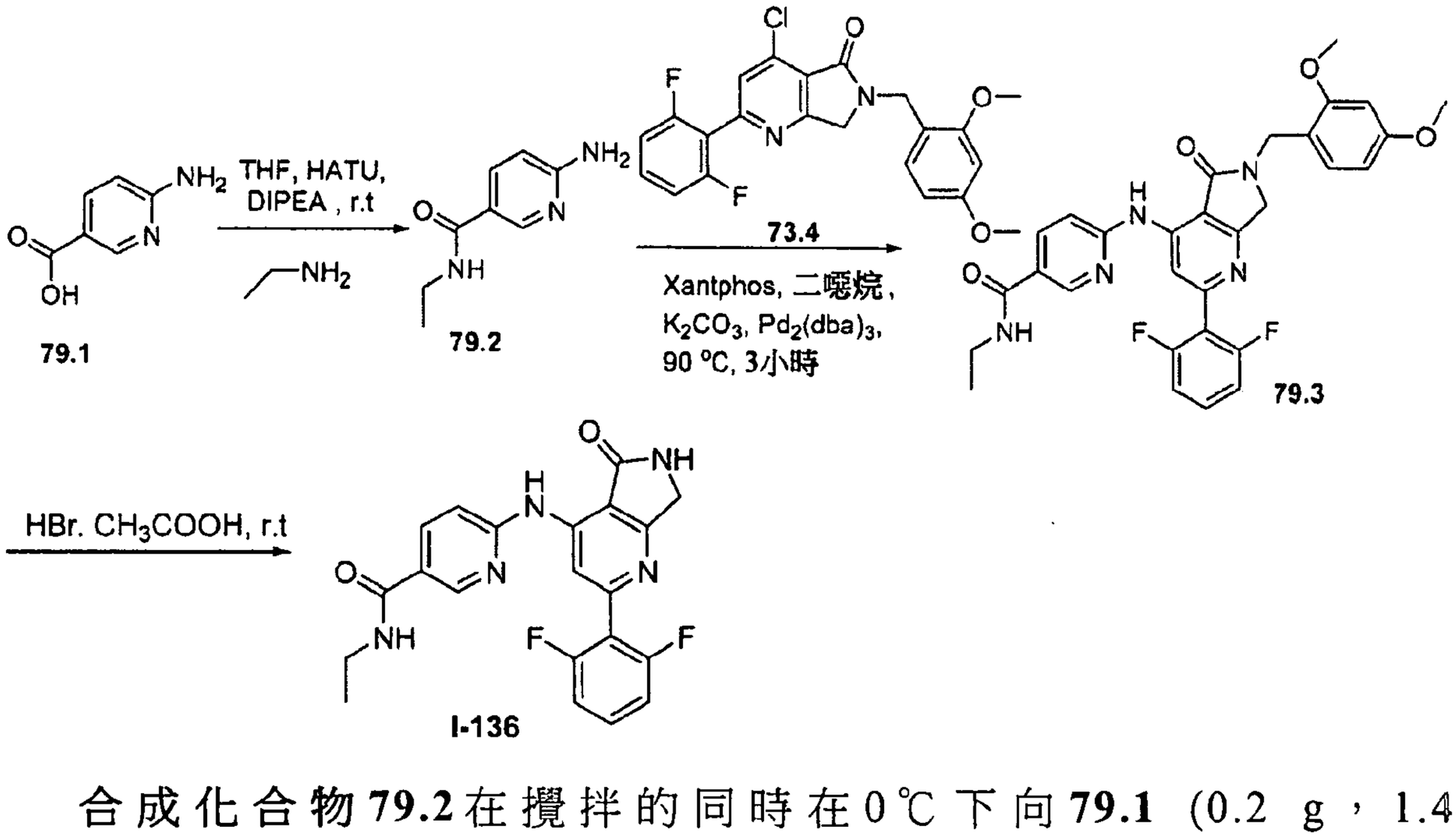
合成化合物**78.6**.在氮氣氛圍下向披鈀木炭(80 mg)於甲醇(15 ml)中之懸浮液中添加**78.5** (0.30 g，1.05 mmol，1.0當量)。在室溫下用氫氣淨化上述反應混合物2小時。反應完成後，經矽藻土過濾反應混合物。在45℃下減壓移除溶劑獲得化合物**78.6** (0.20 g，74%)。MS (ES): *m/z* 257.3 $[M+H]^+$。

合成化合物**78.7**.在室溫下在氬氣鼓泡15分鐘下，向**73.4** (0.10 g，0.23 mmol，1.0當量)於無水二噁烷(5.0 mL)中之溶液中添加**78.6** (60 mg，0.23 mmol，1.0當量)、碳酸鉀(0.095 g，0.60 mmol，3.0當量)。在氬氣淨化10分鐘下，向上述反應混合物中添加$Pd_2(dba)_3$ (21 mg，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (26 mg，0.046 mmol，0.2當量)。在105℃之溫度下加熱反應混合物3至4小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質。使用管柱層析法純化粗產物獲得純**78.7** (0.08 g，53.0%)。MS (ES): *m/z* 651.20 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-135**.在室溫下攪拌**78.7** (80 mg)於氫溴酸:乙酸溶液(33%，5 ml)中之溶液1小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用碳酸氫鈉中和且用乙酸乙酯(50 ml × 2)萃取。在45℃下減壓移除溶劑獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得**I-135** (50 mg，81%)。MS (ES): *m/z* 501.58 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9.35 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.24 (t,

2H), 7.11 (dd, 1H), 6.99(d,1H), 5.50(t, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.15-3.11(q, 2H), 2.67-2.53 (m, 4H), 2.00-1.95 (m, 4H)。

實例79.合成化合物6-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)-N-乙基菸鹼醯胺，I-136



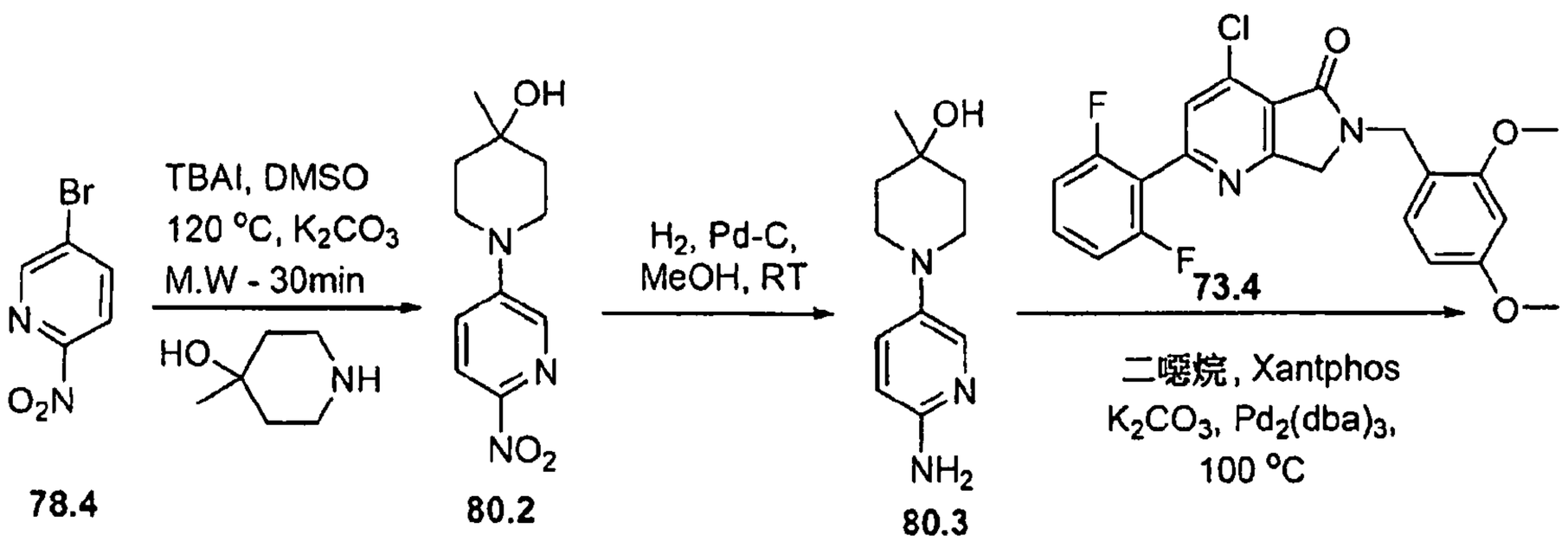
合成化合物**79.2**在攪拌的同時在0℃下向**79.1** (0.2 g，1.44 mmol，1.0當量)於無水THF (5.0 mL)中之溶液中添加HATU (826 mg，2.17 mmol，1.5當量)、二異丙基乙胺(560 mg，4.34 mmol，3.0當量)及乙胺(2 M於四氫呋喃中)(1.44 ml，2.89，2.0當量)。在室溫下使反應混合物升溫且攪拌隔夜。反應完成後，將混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。用乙醚濕磨粗產物獲得化合物**79.2** (0.11 g，46%)。MS (ES): *m/z* = 166.2 $[M+H]^+$。

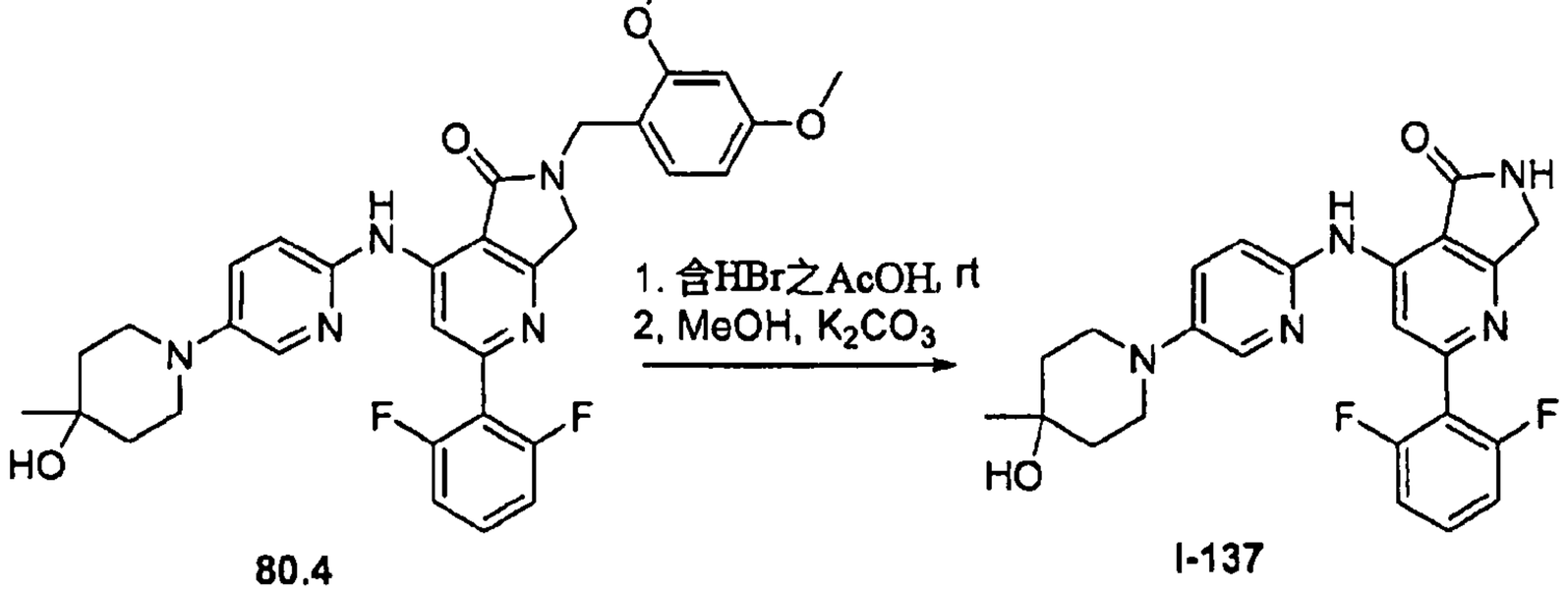
合成化合物**79.3**.在室溫下在氬氣淨化15分鐘下向**73.4** (0.1 g，0.23 mmol，1.0當量)於無水二噁烷(3.0 mL)中之溶液中添加化合物**79.2** (0.046 g，0.27 mmol，1.2當量)、碳酸鉀(0.064 g，0.46 mmol，2.0當量)。在氬氣淨化額外的10分鐘下向上述反應混合物中添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及4,5-雙(二苯

膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)。在105℃之溫度下加熱反應混合物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。使用管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**79.3** (73 mg，56%)。MS (ES): *m/z* 560.6 $[M+H]^+$。

合成**I-136.**在室溫下攪拌**79.3** (73 mg)於HBr/CH_3COOH溶液(33%，5 mL)中之溶液1小時。反應完成後，將反應混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯(50 mL × 2)。在45℃下減壓移除溶劑獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得化合物**I-136** (38 mg，71%)。MS (ES): *m/z* 410.4 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 8.96 (s, 1H), 8.798-8.793 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49-8.46 (t, 1H), 8.16-8.13 (dd, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 3.34-3.24 (q, 2H), 1.13-1.10 (t, 3H)。

實例80.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-137





合成化合物80.2.在室溫下向**78.4** (0.25 g，1.23 mmol，1.0當量)於無水DMSO (3.0 mL)中之溶液中添加4-甲基哌啶-4-醇(0.17 g，1.47 mmol，1.2當量)、碳酸鉀(0.68 g，4.92 mmol，4.0當量)及碘化四丁銨(88 mg，0.24 mmol，0.2當量)。在120℃下在微波中加熱反應混合物30分鐘。反應完成後，將混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層藉由鹽水溶液(25 mL × 3)洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得化合物**80.2** (0.19 g，65%)。MS (ES): *m/z* 238.2 $[M+H]^+$。

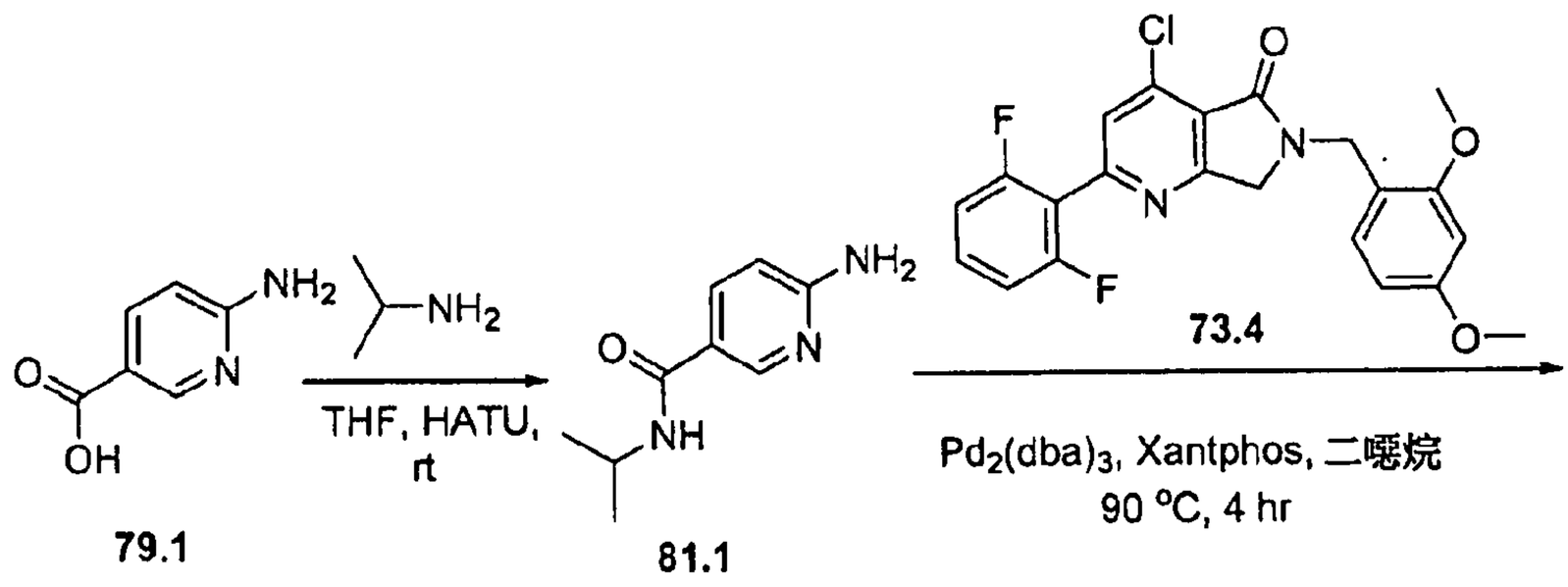
合成化合物80.3.在氮氣氛圍下向Pd/C(80 mg)於甲醇(15 ml)中之懸浮液中添加**80.2** (0.19 g，0.81 mmol，1.0當量)。用H_2(氣體)淨化上述反應混合物2小時。反應完成後，經矽藻土過濾混合物，在45℃下減壓移除溶劑獲得化合物**80.3** (0.14 g，84%)。MS (ES): *m/z* 208.1 $[M+H]^+$。

合成化合物80.4.在室溫下在氬氣淨化15分鐘下向**73.4** (0.17 g，0.39 mmol，1.0當量)於無水二噁烷(3.0 mL)中之溶液中添加**80.3** (90 mg，0.43 mmol，1.1當量)、碳酸鉀(0.11 g，0.79 mmol，2.0當量)。在氬氣淨化10分鐘下向上述反應混合物中添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (36 mg，0.039 mmol，0.1當量)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(45 mg，0.08 mmol，0.2當量)。在105℃之溫度下加熱反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**80.4** (0.165 g，69.5%)。MS (ES): *m/z* 602.2 $[M+H]^+$。

合成化合物I-137.在室溫下攪拌**80.4** (0.165 g，0.27 mmol，1.0當量)於$HBr.CH_3COOH$溶液(33%，5 mL)中之溶液1小時。反應完成後，將反應混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯(50 mL × 2)

萃取產物。在45℃下減壓移除溶劑獲得粗產物，將其在室溫下用含K_2CO_3 (4當量)之甲醇(5 mL)處理4小時。在40℃下減壓蒸發溶劑。將殘餘物倒入水中且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取產物。在45℃下減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純化合物**I-137** (80 mg，64.61%)。MS (ES): *m/z* 452.4 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.49 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02-8.01 (d, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.46-7.43 (dd, 1H), 7.27-7.23 (t, 2H), 7.08-7.05 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.28-3.25 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 2H), 1.54-1.53 (m, 4H), 1.14 (s, 3H)。

實例81.合成6-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)-N-異丙基菸鹼醯胺，I-138



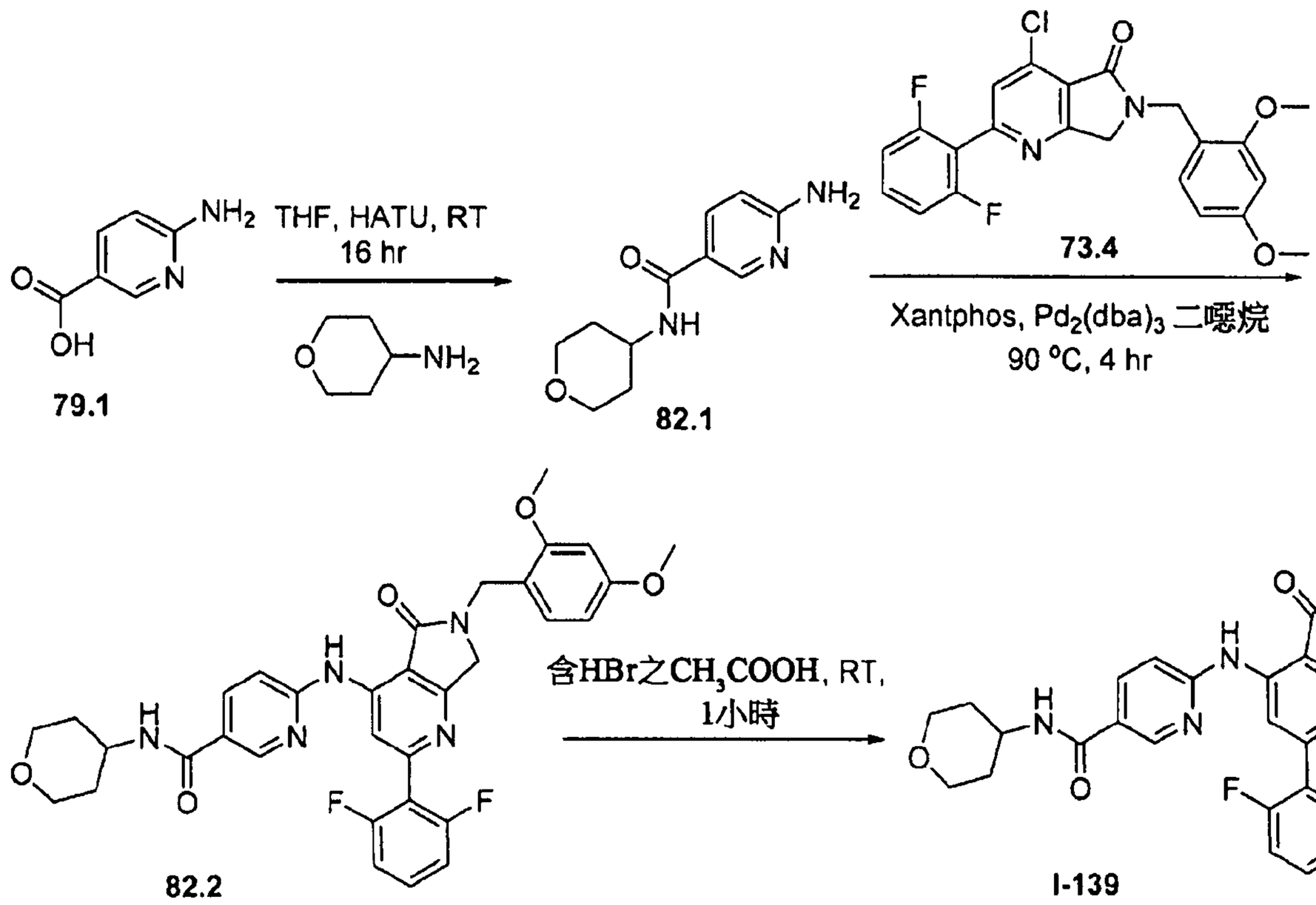
合成化合物**81.1.**在攪拌的同時在0℃下向**79.1** (1.0 g，7.24 mmol，1.0當量)於無水THF (10.0 mL)中之溶液中添加HATU (4.13 g，10.8 mmol，1.5當量)、二異丙基乙胺(2.8 g，21.7 mmol，3.0當量)及異丙胺(615 mg，8.69，1.2當量)。在室溫下使反應混合物升溫且攪拌

隔夜。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。用甲醇濕磨粗產物獲得化合物**81.1** (0.51 g，39%)。MS (ES): *m/z* = 180.2 $[M+H]^+$。

合成化合物81.2.在室溫下在氬氣淨化15分鐘下向**73.4** (150 mg，0.34 mmol，1.0當量)於無水二噁烷(4.0 mL)中之溶液中添加**81.1** (75 mg，0.42 mmol，1.2當量)、K_2CO_3 (96 mg，0.69 mmol，2.0當量)。在氬氣淨化10分鐘下向上述反應混合物中添加$Pd_2(dba)_3$ (0)(0.032 g，0.035 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.040 g，0.069 mmol，0.2當量)。在105℃之溫度下加熱反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**81.2** (0.13 g，65.1%)。MS (ES): *m/z* 574.6 $[M+H]^+$。

合成I-138.在室溫下攪拌**81.2** (130 mg)於HBr/HOAc溶液(33%，5 mL)中之溶液1小時。反應完成後，將反應混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯(50 ml × 2)萃取。在45℃下減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-138** (85 mg，88.6%)。MS (ES): *m/z* 424.4 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9.95 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.809-8.804 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, 1H), 8.17-8.14 (dd, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 1.16-1.14 (d, 6H)。

實例82.合成化合物6-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)菸鹼醯胺，I-139



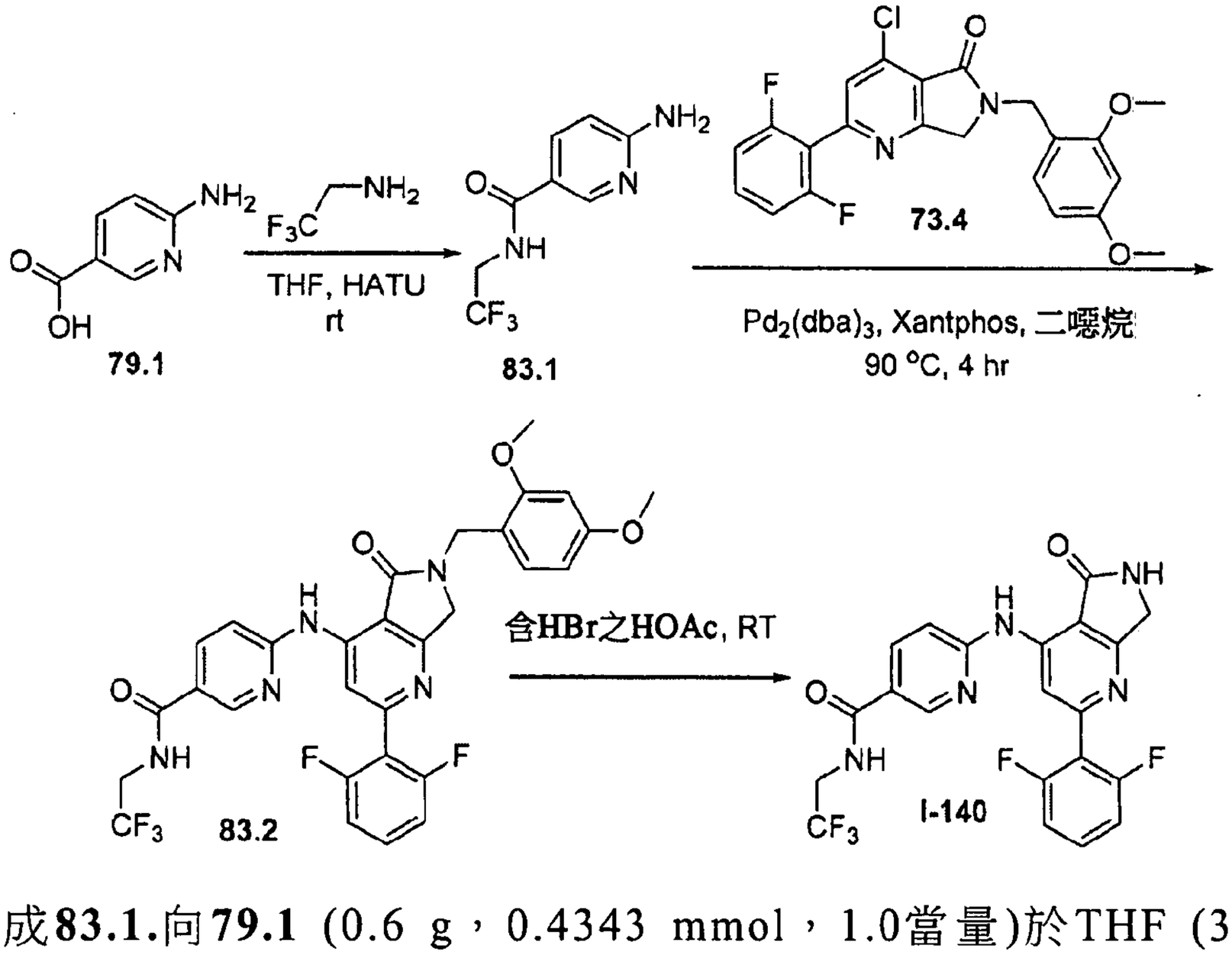
合成化合物**82.1.**在攪拌的同時在0℃下向**79.1** (0.2 g，1.44 mmol，1.0當量)於無水THF (5.0 mL)中之溶液中添加HATU (826 mg，2.17 mmol，1.5當量)、二異丙基乙胺(560 mg，4.34 mmol，3.0當量)及四氫-2H-哌喃-4-胺鹽酸鹽(0.24，2.16，2.0當量)。在室溫下使反應混合物升溫且攪拌隔夜。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。用乙醚濕磨粗產物獲得化合物**82.1** (0.10 g，31.21%)。MS (ES): *m/z* = 220.1 $[M-H]^-$。

合成化合物**82.2.**在室溫下在氬氣淨化15分鐘下向**73.4** (0.15 g，0.34 mmol，1.0當量)於無水二噁烷(5.0 mL)中之溶液中添加**82.1** (0.083 g，0.38 mmol，1.2當量)、碳酸鉀(0.14 g，1.2 mmol，3.0當量)。在氬氣鼓泡10分鐘下向上述反應混合物中添加$Pd_2(dba)_3$ (0.031 g，0.034 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.035 g，0.062 mmol，0.2當量)。在105℃之溫度下加熱反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫

酸鈉乾燥且減壓濃縮。使用管柱層析法純化粗產物獲得化合物**82.2** (75 mg，35%)。MS (ES): *m/z* 560.6 $[M+H]^+$。

合成化合物I-139.在室溫下攪拌**82.2** (75 mg)於氫溴酸/乙酸(33%，5 ml)中之溶液1小時。反應完成後，將反應混合物倒入冷水中，用碳酸氫鈉中和且用乙酸乙酯(50 ml × 2)萃取。在45℃下減壓移除溶劑獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得純化合物**I-139** (25 mg，50%)。MS (ES): *m/z* 466.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9.96 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.18-8.15 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.30-7.25(m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.88-3.86 (d, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H) 1.58-1.50 (m, 2H)。

實例83.合成6-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)-N-(2,2,2-三氟乙基)菸鹼醯胺，I-140



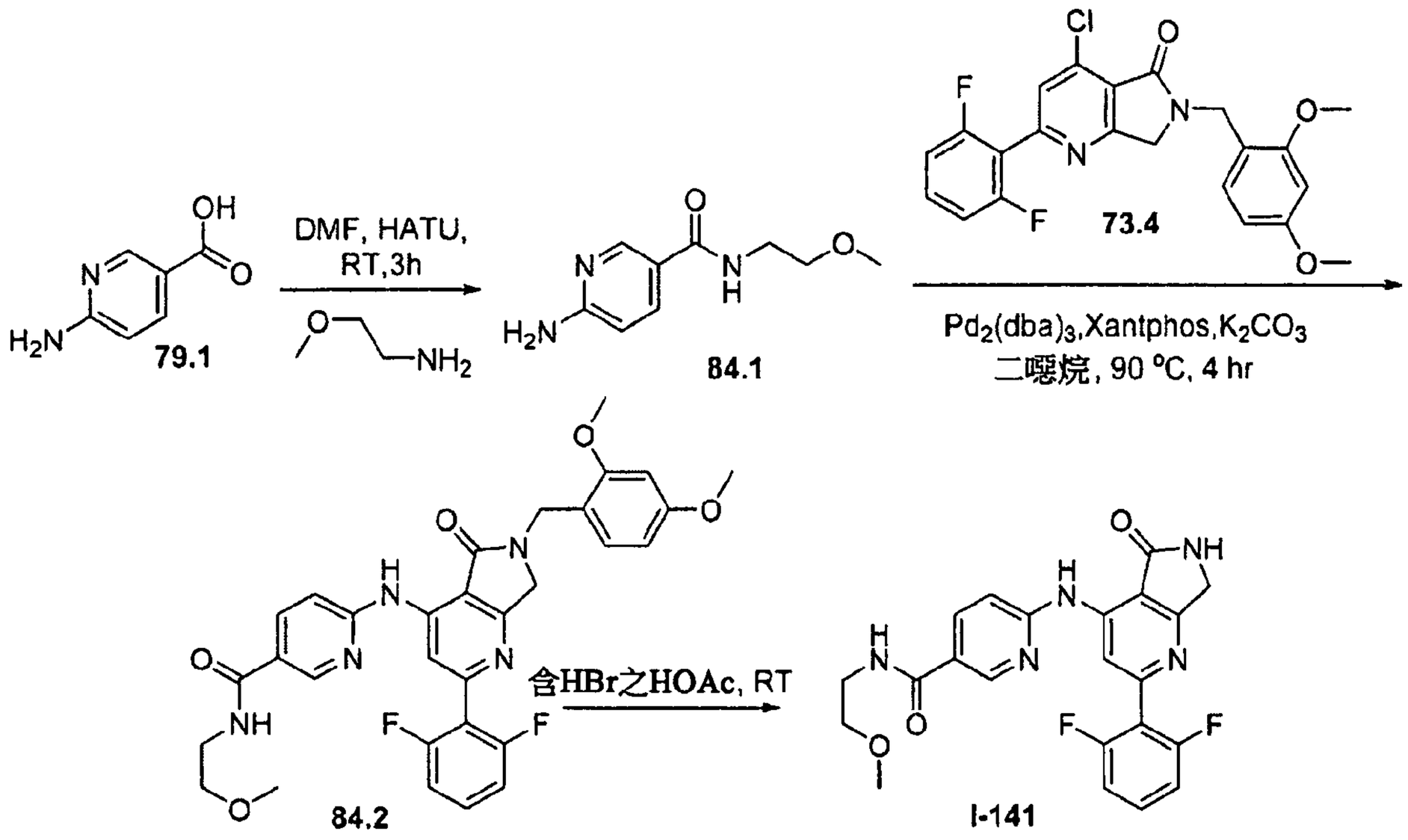
合成**83.1.**向**79.1** (0.6 g，0.4343 mmol，1.0當量)於THF (3 ml)中之溶液中添加HATU (2.47 g，6.516 mmol，1.2當量)、二異丙基乙胺(2.33 ml，13.033 mmol，3當量)及(0.162 g，1.083 mmol，1.1當量)、

2,2,2-三氟乙-1-胺(0.51 g，5.213 mmol，1.2當量)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。完成後，將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由管柱層析法純化獲得純**83.1** (0.4 g，42.02%)。MS (ES): *m/z* 220.09 $[M+H]^+$。

合成化合物**83.2**.向**73.4** (0.2 g，0.4645 mol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加**83.1** (0.107 g，0.5109 mmol，1.1當量)及碳酸鉀(0.160 g，1.161 mmol，2.5當量)。反應混合物使用氬氣脫氣10分鐘，隨後添加$Pd_2(dba)_3$ (0.042 g，0.0464 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.053 g，0.0929 mmol，0.2當量)。懸浮液脫氣額外的5分鐘。隨後在100℃下加熱反應物2小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其使用管柱層析法純化獲得純**83.2** (0.2 g，70.22%)。MS (ES): *m/z* 614.15$[M+H]^+$。

合成**I-140**.將化合物**83.2** (0.2 g)溶解於含HBr之乙酸(2 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。使用管柱層析法純化粗產物獲得化合物**I-140** (0.070 g，46.34%)。MS (ES): *m/z* 464.32 $[M+H]^+$，1H NMR(DMSO-d_6, 400MHZ): 10.015(s, 1H), 9.12 (t, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.85(d, 1H),8.66 (s, 1H), 8.19(dd, 1H), 7.59(m, 1H), 7.28 (m, 3H), 4.46(s, 2H), 4.11(m, 2H)。

實例84.合成6-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)-N-(2-甲氧基乙基)菸鹼醯胺，I-141



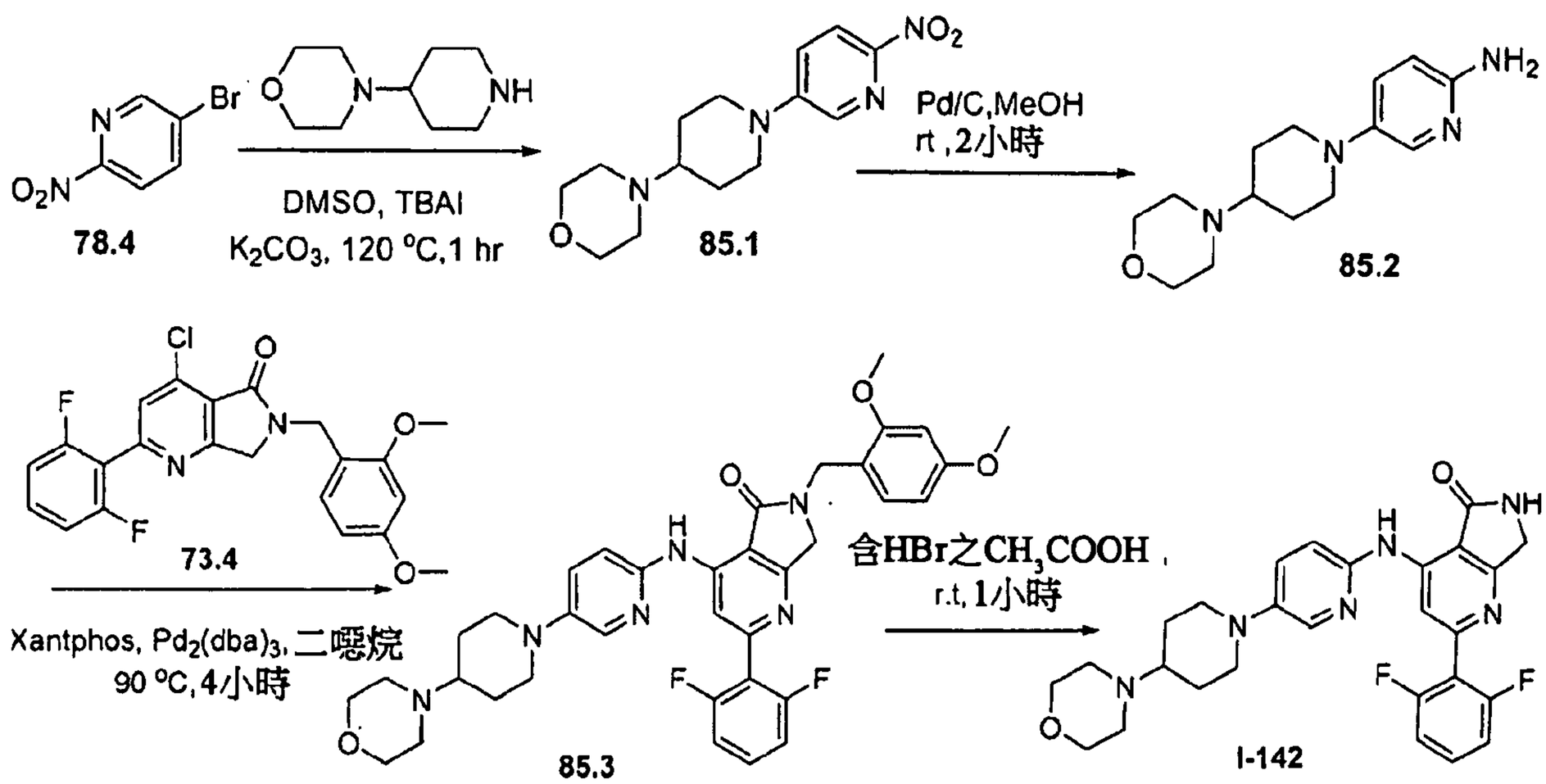
合成化合物**84.1.**向**79.1** (0.300 g，2.173 mmol，1.0當量)於DMF (3 mL)中之溶液添加含HATU (1.235 g，3.256 mmol，1.5當量)之反應物質且在室溫下攪拌15分鐘，隨後添加2-甲氧基乙-1-胺(0.195 g，2.608 mmol，1.2當量)及DIPEA (1.115 g，6.519 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌反應物3小時。反應完成後，反應物用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。減壓移除溶劑獲得粗物質，將其使用管柱層析法純化獲得化合物**84.1** (0.100 g，23.58%)。MS (ES): *m/z* 196.2 $[M+H]^+$。

合成化合物**84.2.**向**73.4** (0.1 g，0.232 mmol，1.0當量)及**84.1** (0.045 g，0.23 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.08 mg，0.58 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣下脫氣10分鐘且添加$Pd_2(dba)_3$ (0.018 g，0.023 mmol，0.1當量)及xanthpos (0.020 g，0.046 mmol，0.2當量)。懸浮液使用氬氣脫氣額外的五分鐘。在90℃下加熱反應混合物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其使用管柱層析法純化獲得**84.2** (0.112 g，81.84%)。MS (ES): *m/z*

589.5 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-141.**在室溫下攪拌**84.2** (0.112 g，1.904 mmol，1.0當量)於含HBr之乙酸(2 mL)中之溶液1小時。完成後，濃縮反應混合物且殘餘物用水稀釋，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用乙酸乙酯萃取。減壓濃縮有機層獲得粗物質，將其藉由製備型HPLC純化獲得I-145。(0.022 g，26.36%)。MS (ES): *m/z* 385.3 $[M+H]^+$，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.96(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55(d, 1H), 8.17-8.15 (d, 1H), 7.59(s, 1H), 7.29-7.26(m, 3H), 4.46 (s, 2H), 3.44-3.42 (t, 4H), 3.26(s, 3H)。

實例85.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(4-(N-嗎啉基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-142



合成化合物**85.1.**在環境溫度下向**78.4** (0.20 g，0.98 mmol，1.0當量)於無水DMSO (3.0 mL)中之溶液中添加4-(哌啶-4-基)嗎啉(0.2 g，1.18 mmol，1.2當量)、K_2CO_3 (0.4 g，3.0 mmol，4.0當量)及碘化四丁銨(36 mg，0.098 mmol，0.2當量)。在120℃下在微波中加熱反應混合物一小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液(25 ml × 3)洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。

使用管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**85.1** (0.2 g，69%)。MS (ES): *m/z* 293.3 $[M+H]^+$。

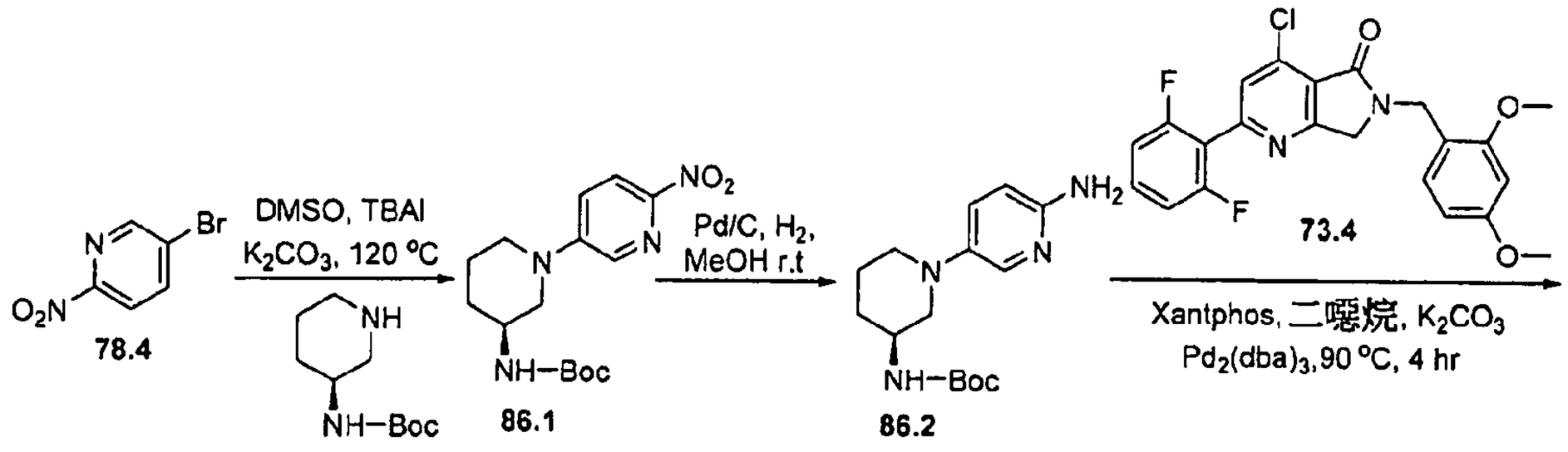
合成化合物85.2.在氮氣氛圍下向披鈀木炭(80 mg)於甲醇(15 ml)中之懸浮液中添加**89.1** (0.19 g，0.65 mmol，1.0當量)。使用氫氣淨化反應混合物且在環境溫度下攪拌2小時。反應完成後，經矽藻土過濾混合物。在45℃下減壓移除溶劑獲得化合物**85.2** (0.14 g，88%)。MS (ES): *m/z* 263.2 $[M+H]^+$。

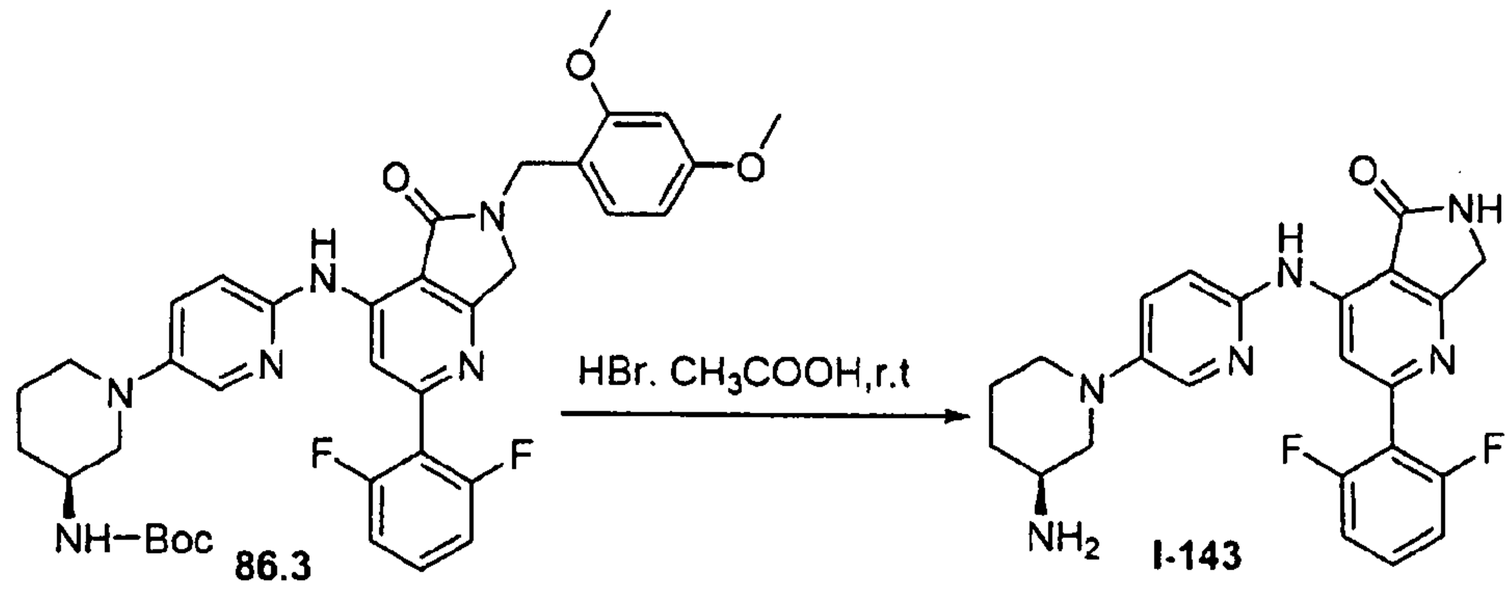
合成化合物85.3.在室溫下向**73.4** (0.15 g，0.39 mmol，1.0當量)於無水二噁烷(3.0 mL)中之溶液中添加**85.2** (118 mg，0.45 mmol，1.3當量)、K_2CO_3 (0.14 g，1.02 mmol，2.0當量)。懸浮液使用氬氣脫氣15分鐘。向混合物中添加$Pd_2(dba)_3$ (28 mg，0.031 mmol，0.1當量)及Xantphos (35 mg，0.062 mmol，0.2當量)。混合物脫氣額外的10分鐘。在105℃之溫度下加熱反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。使用管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**85.3** (0.140 g，61%)。MS (ES): *m/z* 657.2 $[M+H]^+$。

合成化合物I-142.在室溫下攪拌**85.3** (0.14 g，0.27 mmol，1.0當量)於HBr/乙酸溶液(33%，5 mL)中之溶液1小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯(50 ml × 2)萃取。在45℃下減壓移除溶劑獲得粗產物。該粗產物使用管柱層析法純化獲得化合物**I-142** (52 mg，48.2%)。MS (ES): *m/z* 507.2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.50 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.467-7.44 (dd, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.08 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.59 (s, 4H), 2.65 (t, 2H), 3.82 (s, 4H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 2H)。

實例86.合成(S)-4-((5-(3-胺基哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-2-(2,6-二氟

苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-143





合成化合物**86.1.**在室溫下向**78.4** (0.25 g，1.23 mmol，1.0當量)於無水DMSO (3.0 mL)中之溶液中添加(S)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(0.246 g，1.23 mmol，1.0當量)、K_2CO_3 (0.68 g，4.92 mmol，4.0當量)及碘化四丁銨(88 mg，0.24 mmol，0.2當量)。在120℃下在微波中加熱反應混合物30分鐘。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液(25 mL × 3)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純**86.1** (0.24 g，60.45%)。MS (ES): *m/z* 323.3 $[M+H]^+$。

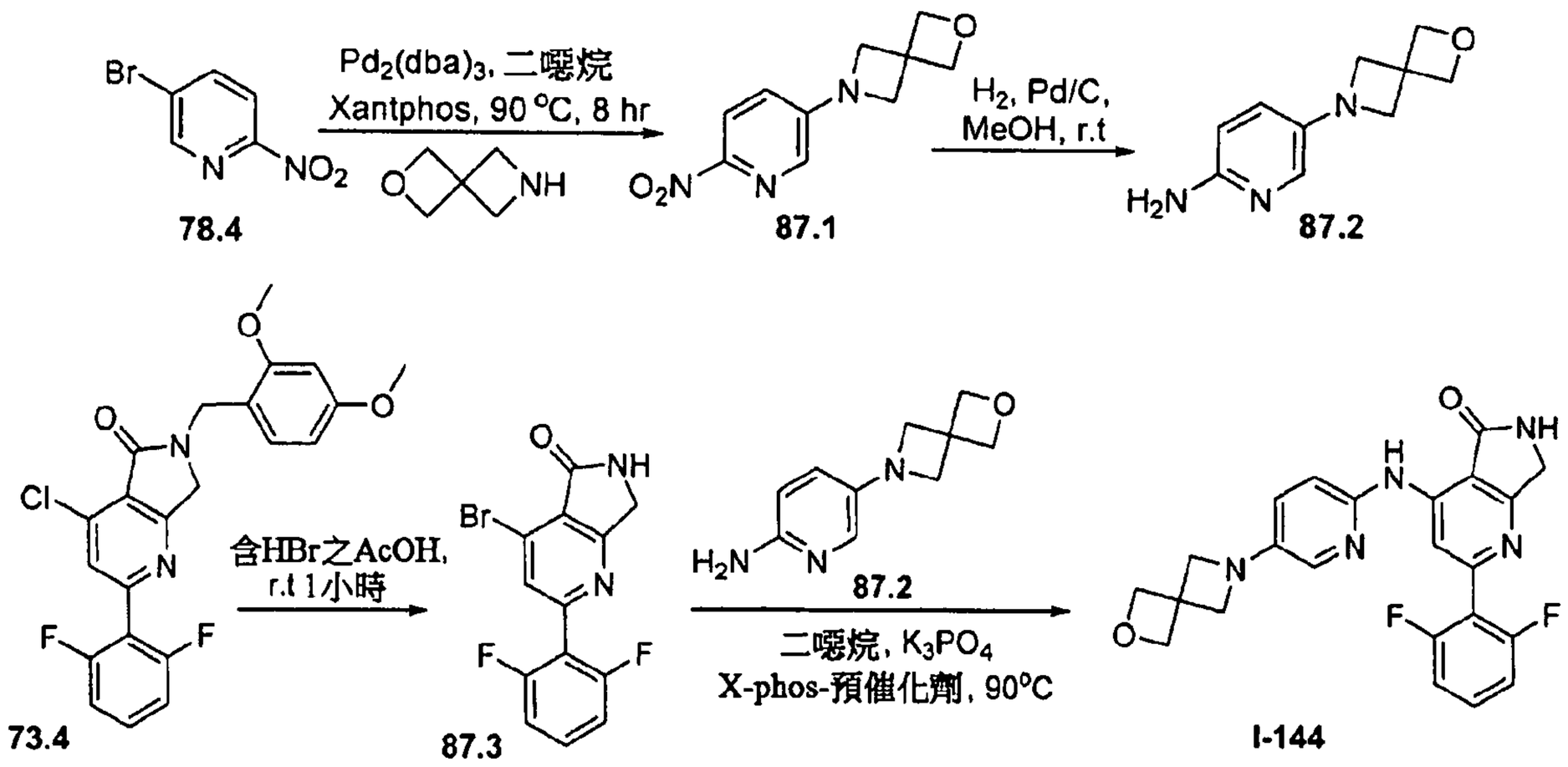
合成化合物**86.2.**在氮氣氛圍下向Pd/C (80 mg)於甲醇(15 ml)中之懸浮液中添加**86.1** (0.24 g，0.74 mmol，1.0當量)。在室溫下用H_2 (氣體)淨化上述反應混合物2小時。反應完成後，經矽藻土過濾混合物。減壓移除溶劑獲得化合物**86.2** (0.18 g，82.7%)。MS (ES): *m/z* 293.3 $[M+H]^+$。

合成化合物**86.3.**向**73.4** (0.1 g，0.23 mmol，1.0當量)於無水二噁

烷(3.0 mL)中之溶液中添加**86.2** (0.075 g，0.25 mmol，1.1當量)、K_2CO_3 (0.064 g，0.46 mmol，2.0當量)。懸浮液用氬氣淨化15分鐘。向上述反應混合物中添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)。在105℃之溫度下加熱反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。使用管柱層析法純化粗產物獲得化合物**86.3** (0.175 g，粗產物)。MS (ES): *m/z* 687.7 $[M+H]^+$。

合成化合物I-143.在室溫下攪拌**86.3** (0.175 g，粗產物)於HBr/CH_3COOH (33%，5 ml)中之溶液1小時。反應完成後，將反應混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯(50 mL × 2)。減壓移除溶劑且藉由管柱層析法純化所得粗產物獲得化合物**I-143**。(74 mg，97.03%)。MS (ES): *m/z* 437.4 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.54 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.47-7.44 (dd, 1H), 7.28-7.24 (t, 2H), 7.15-7.13 (d, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 1H) 1.61-1.55 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 1H)。

實例87.合成化合物4-((5-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)吡啶-2-基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-148



合成化合物**87.1**.向**78.4** (0.4 g，1.97 mmol，1.0當量)於無水二噁烷(2.0 mL)中之溶液中添加2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(0.41 g，2.14 mmol，1.1當量)、K_2CO_3 (0.54 g，3.94 mmol，2.0當量)。混合物用氬氣淨化15分鐘。在氬氣鼓泡10分鐘下向上述反應混合物中添加$Pd_2(dba)_3$ (0.18 g，0.39 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.22 g，0.19 mmol，0.2當量)。在回流溫度下加熱反應混合物8小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純化合物**87.1** (0.18 g，41%)。MS (ES): *m/z* 222.1 $[M+H]^+$。

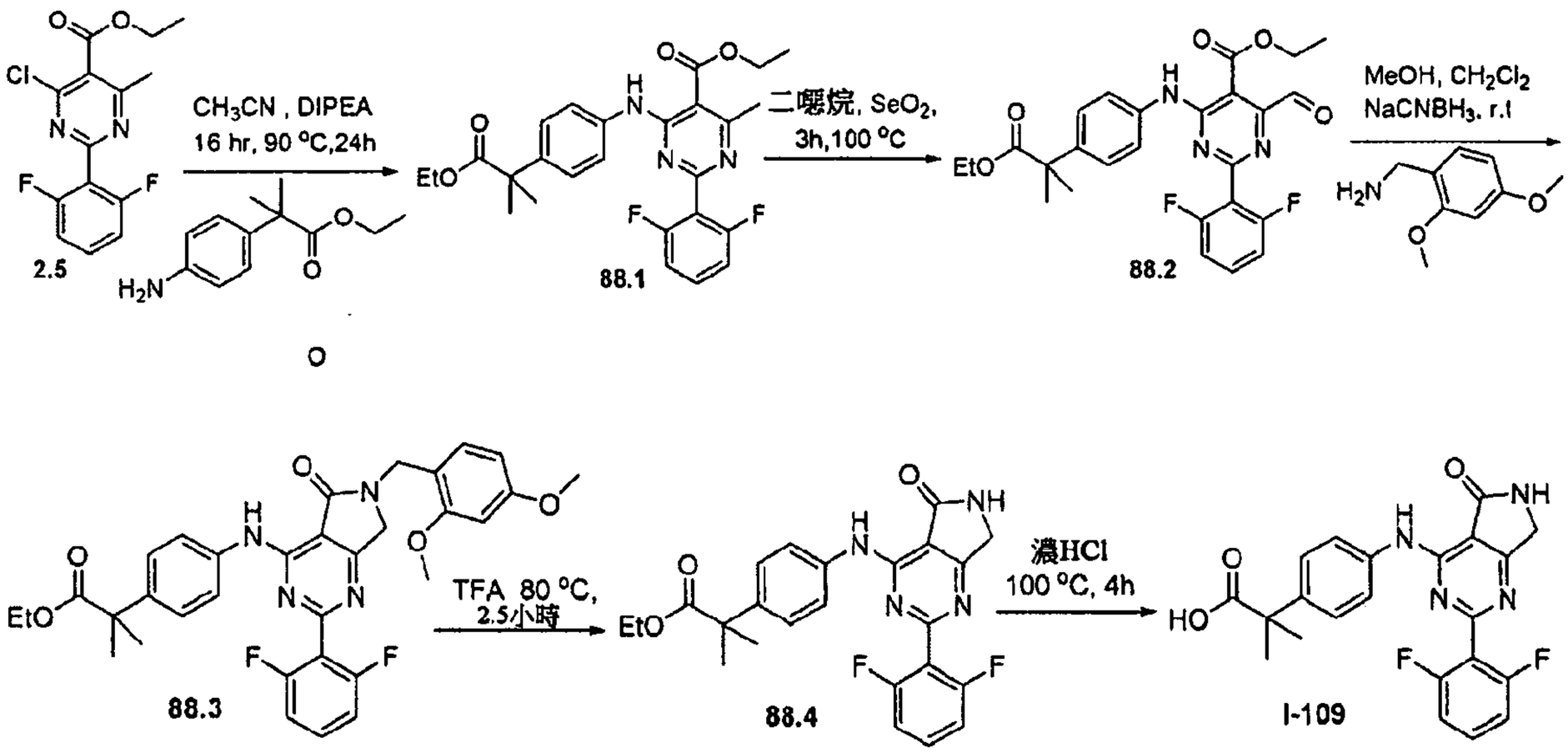
合成化合物**87.2**.在氮氣氛圍下向Pd/C (45 mg)於甲醇(10 mL)中之懸浮液中添加**87.1** (0.18 g，0.81 mmol，1.0當量)。在室溫下用H_2 (氣體)淨化反應混合物2小時。反應完成後，經矽藻土過濾反應混合物，減壓移除溶劑獲得化合物**87.2** (0.13 g，83.6%)。MS (ES): *m/z* 192.2 $[M+H]^+$。

合成化合物**87.3**.在室溫下攪拌**73.4** (0.6 g，1.39 mmol，1.0當量)於HBr/CH_3COOH (33%，5 ml)中之溶液3小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯(50 ml × 2)萃取產物。減壓移除溶劑獲得粗產物，將其用乙醚濕磨獲得純化合物**87.3** (0.4

g，88.4%)。MS (ES): *m/z* 325.3 $[M+H]^+$。

合成化合物I-144.在氬氣淨化15分鐘下向**87.3** (0.1 g，0.3 mmol，1.0當量)於無水二噁烷(2.0 mL)中之溶液中添加**87.2** (59 mg，0.3 mmol，1.0當量)、K_3PO_4 (0.13 g，0.61 mmol，2.0當量)。在氬氣淨化10分鐘下向混合物中添加X-phos-預催化劑(45 mg，0.06 mmol，0.2當量)。在90℃下加熱反應混合物20分鐘。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法及製備型TLC純化粗產物獲得化合物**I-144** (16 mg，11.9%)。MS (ES): *m/z* 436.4 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.45(s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.08-7.06 (d, 1H), 6.98-6.95 (dd, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.56 (s, 2H), 3.98 (s, 4H)。

實例88.合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-2-甲基丙酸，I-109



合成化合物88.1.在100℃下加熱**2.5** (0.5 g，1.60 mmol，1.00當量)、2-(4-胺基苯基)-2-甲基丙酸乙酯(0.331 g，1.06 mmol，1.00當量)及DIPEA (0.619 g，4.8 mmol，3.0當量)於CH_3CN (8 mL)中之溶液24小時，完成後，將反應混合物冷卻至室溫，倒入水中且用乙酸乙酯

(50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得化合物**88.1** (0.5 g，64%)，LCMS-93%, MS (ES): *m/z* 484.5 $[M+H]^+$。

合成化合物**88.2.**在100℃至105℃下攪拌**88.1** (0.25 g，0.517 mmol，1.00當量)、二氧化硒(0.143 g，1.29 mmol，2.5當量)於1,4-二噁烷(6 mL)中之溶液3小時。反應完成後，所得溶液經矽藻土過濾且用1,4-二噁烷洗滌。減壓濃縮濾液獲得呈淡黃色半固體狀之**88.2** (0.250 g，定量)。用作下一步驟之此類粗產物。MS (ES): *m/z* 498.5 $[M+H]^+$。

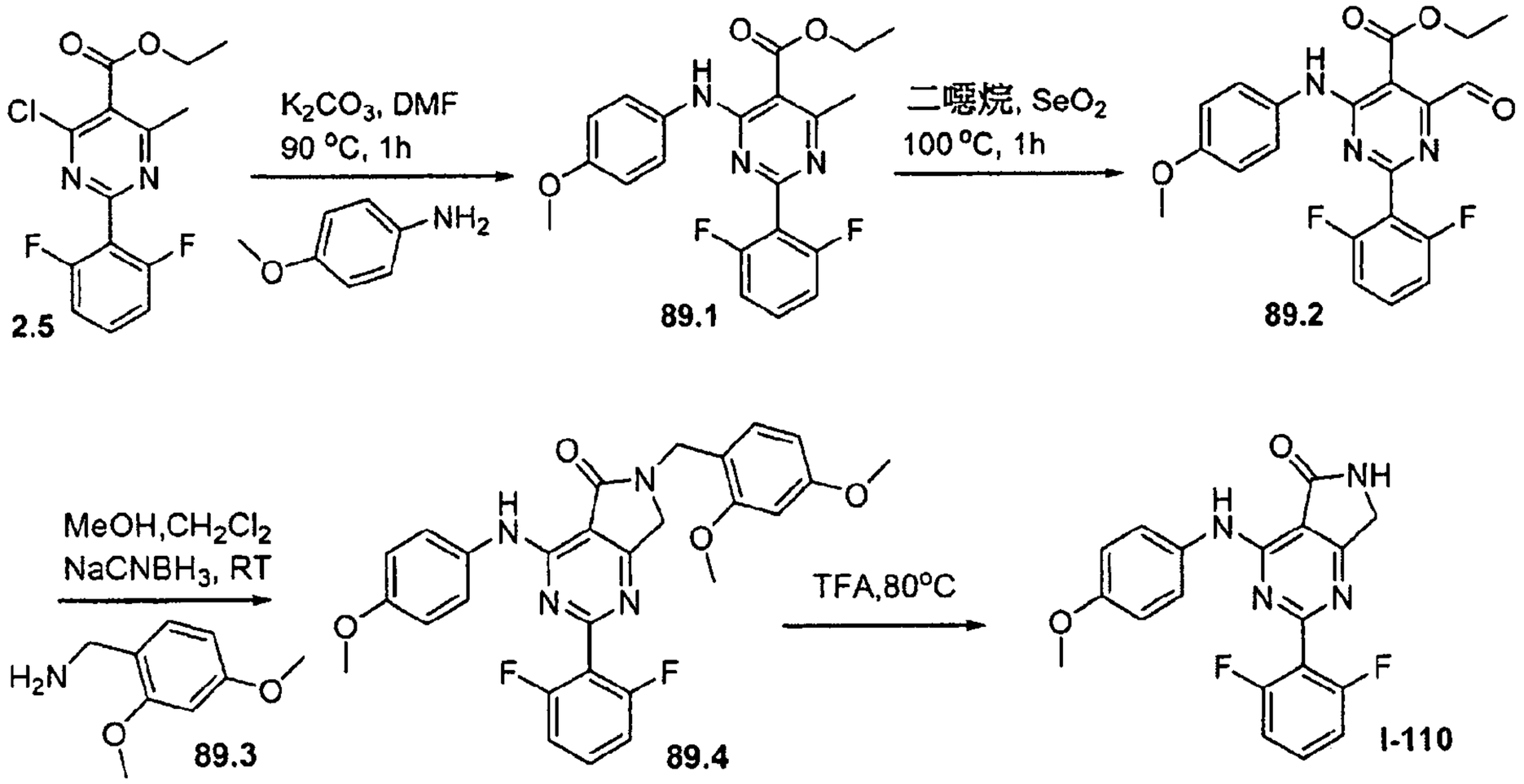
合成化合物**88.3.**在室溫下向**88.2** (0.25 g，0.5 mmol，1.00當量)於CH_2Cl_2:MeOH (5 mL，1:4)混合物中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲胺(0.092 g，0.55 mmol，1.1當量)。攪拌溶液30分鐘。30分鐘後，在0℃至10℃下添加$NaCNBH_3$ (0.098 g，1.51 mmol，3.0當量)。在室溫下使反應混合物升溫且攪拌16小時。完成後，用水稀釋反應物且用乙酸乙酯(25 mL × 3)萃取產物且用鹽水洗滌。乾燥經合併之有機層且真空濃縮。使用管柱層析法純化粗產物獲得呈微黃色固體狀之**88.3** (0.090 g，30%)。MS (ES): *m/z* 603.2 $[M+H]^+$。

合成化合物**88.4.**在80℃下攪拌**88.3** (0.09 g，0.149 mmol，1.00當量)於三氟乙酸(1 mL)中之溶液2.5小時。反應完成後，減壓濃縮混合物，用水稀釋，用乙酸乙酯萃取且用鹽水洗滌。乾燥經合併之有機層且真空濃縮。使用管柱層析法純化粗產物獲得化合物**88.4** (0.068 g，99%)，LCMS-94%, MS (ES): *m/z* 453.5 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-109**.在100℃下攪拌**88.4** (0.120 g，0.264 mmol，1.00當量)於濃HCl (2 mL)中之溶液4小時。反應完成後，反應混合物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取且用鹽水洗滌。乾燥經合併之有機層且減壓濃縮。使用管柱層析法純化粗產物獲得呈黃色固體狀之化合物**I-**

109 (0.045 g，40%)。MS (ES): *m/z* 425.4 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.31 (s,1H), 9.06 (s, 1H), 8.9 (s,1H), 7.73-7.70 (dd, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.33-7.24 (m, 4H), 4.48(s, 2H), 1.45 (s, 6H)。

實例89.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-甲氧基苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-110



合成化合物89.1.在90℃下加熱**2.5** (0.3 g，0.95 mmol，1.00當量)、4-甲氧基苯胺(0.141 g，1.15 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (0.262 g，1.9 mmol，2.0當量)於DMF (4 mL)中之溶液1小時。完成後，將反應混合物冷卻至室溫且倒入水中且用乙酸乙酯(25 mL × 3)。經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。使用管柱層析法純化粗產物獲得化合物**89.1** (0.28 g，76%)，MS (ES): *m/z* 400 $[M+H]^+$。

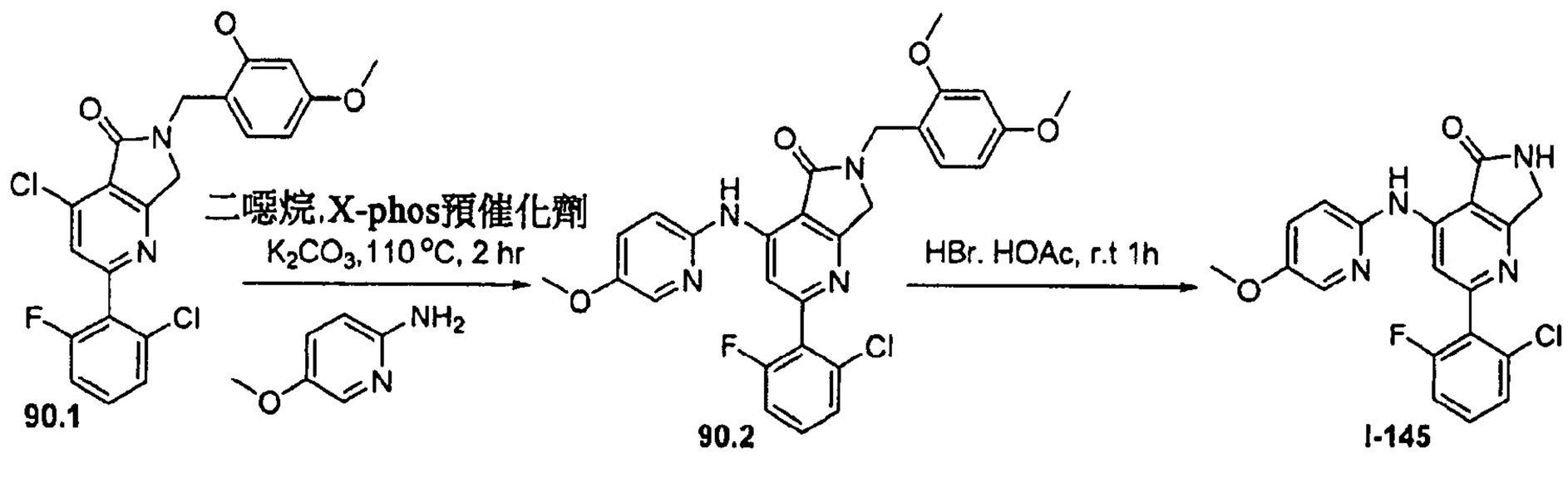
合成化合物89.2.在100℃下攪拌**89.1** (0.28 g，0.76 mmol，1.00當量)、二氧化硒(0.169 g，1.52 mmol，2.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液1小時。反應完成後，所得溶液經矽藻土過濾且用1,4-二噁烷洗滌。減壓濃縮濾液獲得呈淡黃色半固體狀之**89.2** (0.280 g，定量)。用作下一步驟之此類粗產物。MS (ES): *m/z* 414.4 $[M+H]^+$。

合成化合物89.4.在室溫下向**89.2** (0.28 g，0.67 mmol，1.00當量)

於CH_2Cl_2:MeOH (5 mL，1:4)混合物中之溶液中添加**89.3** (0.147 g，0.88 mmol，1.3當量)且攪拌30分鐘。30分鐘後，在0℃至10℃下添加$NaCNBH_3$ (0.172 g，2.68 mmol，4.0當量)。在室溫下使反應混合物升溫且攪拌隔夜。完成後，用水稀釋反應物且用乙酸乙酯(25 mL × 3)萃取產物且用鹽水洗滌。乾燥經合併之有機層且真空濃縮。使用管柱層析法純化殘餘物獲得呈微黃色固體狀之化合物**89.4** (0.09 g，26%)。MS (ES): *m/z* 519.5 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-110.**在80℃下攪拌**89.4** (0.090 g，0.173 mmol，1.00當量)於三氟乙酸(3 mL)中之溶液3小時。反應完成後，減壓濃縮混合物，用水稀釋，用乙酸乙酯萃取且用鹽水洗滌。乾燥經合併之有機層且真空濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得呈黃色固體狀之化合物**I-110** (0.025 g，39%)。MS (ES): *m/z* 369 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 8.96(s, 1H), 8.83(s,1H), 7.64-7.57(m, 3H), 7.27-7.23(t, 2H), 6.93-6.91 (d, 2H), 4.46(s, 2H), 3.73(s, 3H)。

實例90.合成2-(2-氯-6-氟苯基)-4-((5-甲氧基吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-145

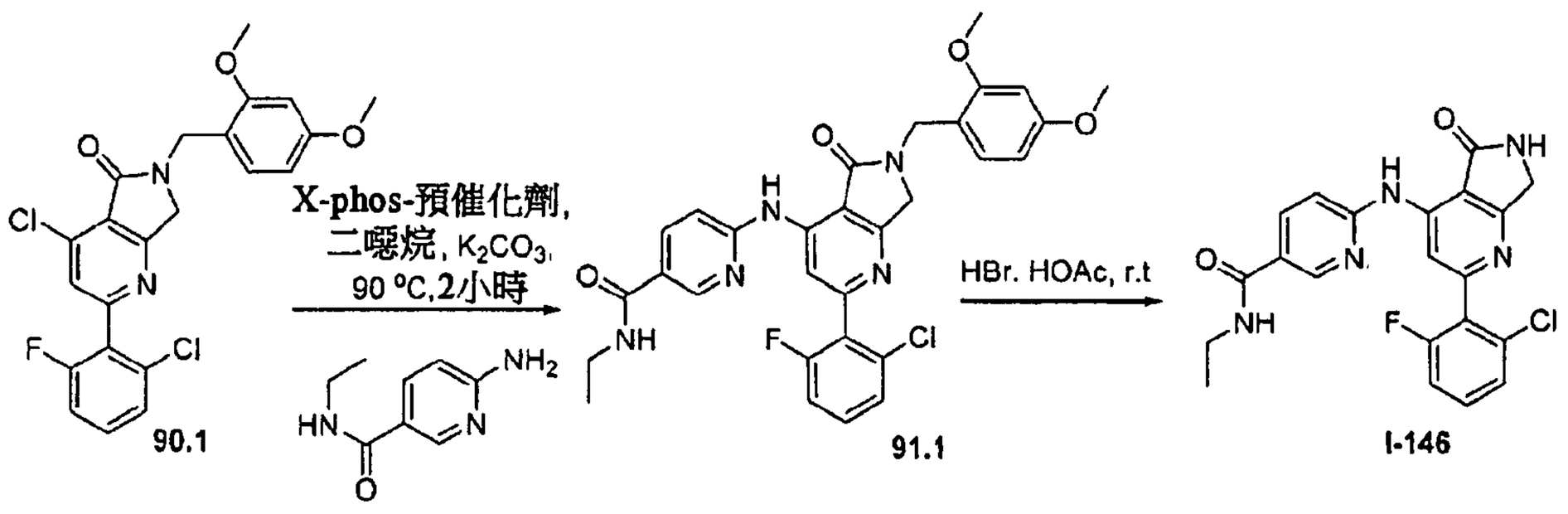


合成化合物**90.2.**向化合物**90.1** (0.60 g，0.134 mmol，1.0當量)及5-甲氧基吡啶-2-胺(0.033 g，0.268 mmol，2.0當量)於1,4-二噁烷中之溶液中添加K_2CO_3 (0.036 mg，0.268 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣下脫氣5至10分鐘。添加Xanthpos預催化劑(0.019 g，0.0268 mmol，0.2當量)且懸浮液在氬氣下脫氣額外的5分鐘。在110℃下加熱

反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。使用管柱層析法純化粗產物獲得化合物**90.2** (0.052 g，72.46%)。MS (ES): *m/z* 535.2 $[M+H]^+$。

合成化合物I-145.在室溫下攪拌**90.2** (0.052 g，0.971 mmol，1.0當量)於HBr/乙酸(1 mL)中之溶液一小時。完成後，濃縮反應混合物且用水稀釋殘餘物。粗產物用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯萃取。減壓濃縮有機層獲得粗物質，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**I-145** (0.023 g，61.5%)。MS (ES): *m/z* 385.3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.62(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08-8.07 (d, 1H), 7.56-7.47(m, 1H),7.45-7.42 (m, 2H), 7.41-7.36(t, 1H), 7.19-7.17(d, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。

實例91.合成6-((2-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)-N-乙基菸鹼醯胺，I-146

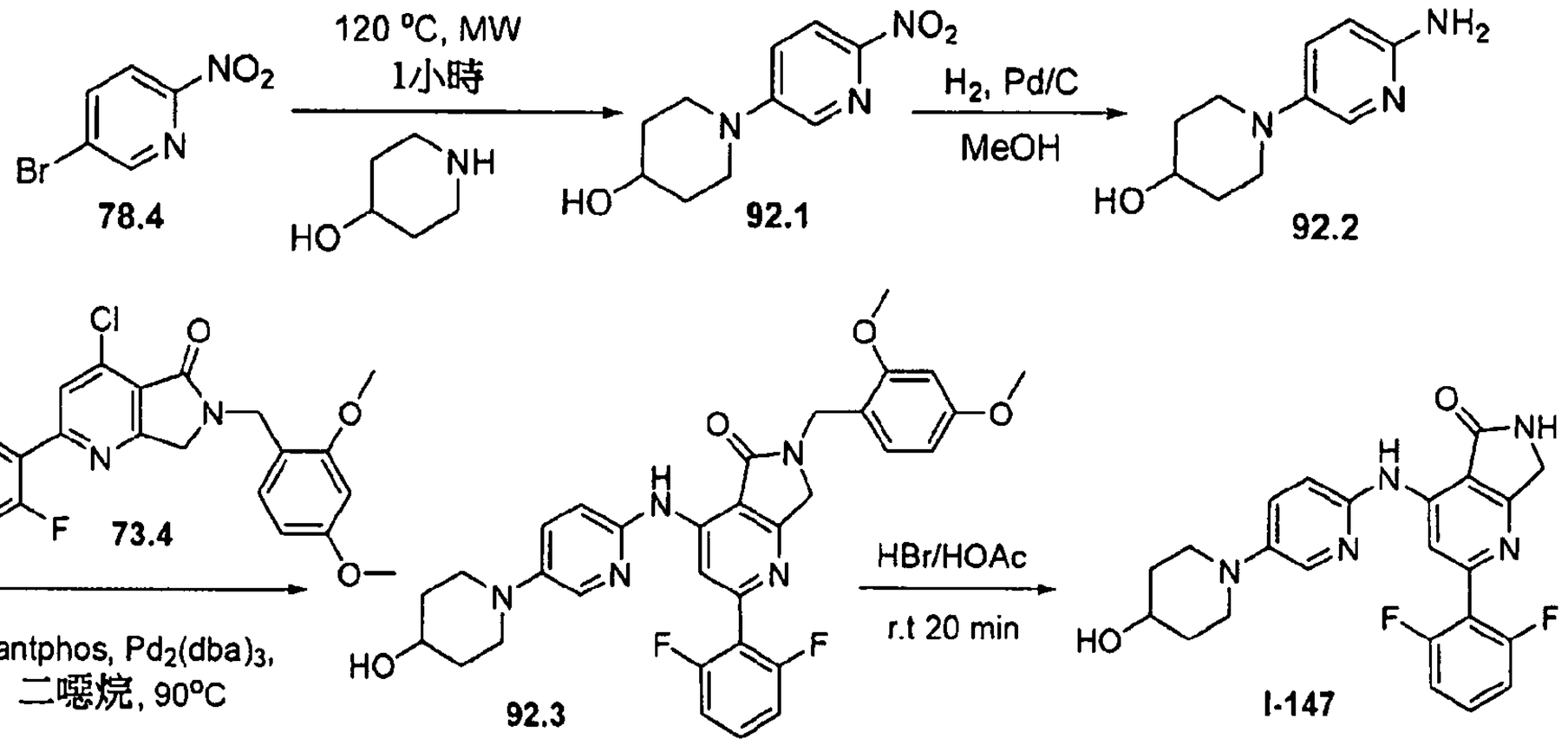


合成化合物91.1.在環境溫度下向**90.1** (75 mg，0.167 mmol，1.0當量)於無水二噁烷(2.0 mL)中之溶液中添加6-胺基-N-乙基菸鹼醯胺(33 mg，0.2 mmol，1.2當量)、K_2CO_3 (46 mg，0.33 mmol，2.0當量)。懸浮液在氬氣下淨化15分鐘。向懸浮液中添加X-phos-預催化劑(24 mg，0.03 mmol，0.2當量)，反應混合物用氬氣淨化額外的十分鐘，隨後在90℃下加熱20分鐘。反應完成後，將反應混合物倒入水中

且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得化合物**91.1** (0.78 g，53%)。MS (ES): *m/z* 577 $[M+H]^+$。

合成化合物I-146.在室溫下攪拌**91.1** (78 g，粗產物)於HBr/HOAc (33%，5 ml)中之溶液1小時。反應完成後，將反應混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯(50 ml × 2)萃取。減壓移除溶劑。藉由管柱層析法純化粗產物獲得化合物**I-146** (28 mg，94%)。MS (ES): *m/z* 426.8 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.97 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.78-8.77 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47-8.44 (t, 1H), 8.15-8.13 (dd, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.43-7.33 (t, 1H), 7.26-7.24 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.30-3.24 (q, 2H), 1.15-1.09 (t, 3H)。

實例92.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(4-羥基哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-147



合成化合物**92.1**在120℃下在微波中加熱**78.4** (1.0 g，4.92 mmol，1.0當量)及哌啶-4-醇(1.0 g，9.85 mmol，2.0當量)之混合物2小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯(200 vmL × 2)萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。使用管柱層

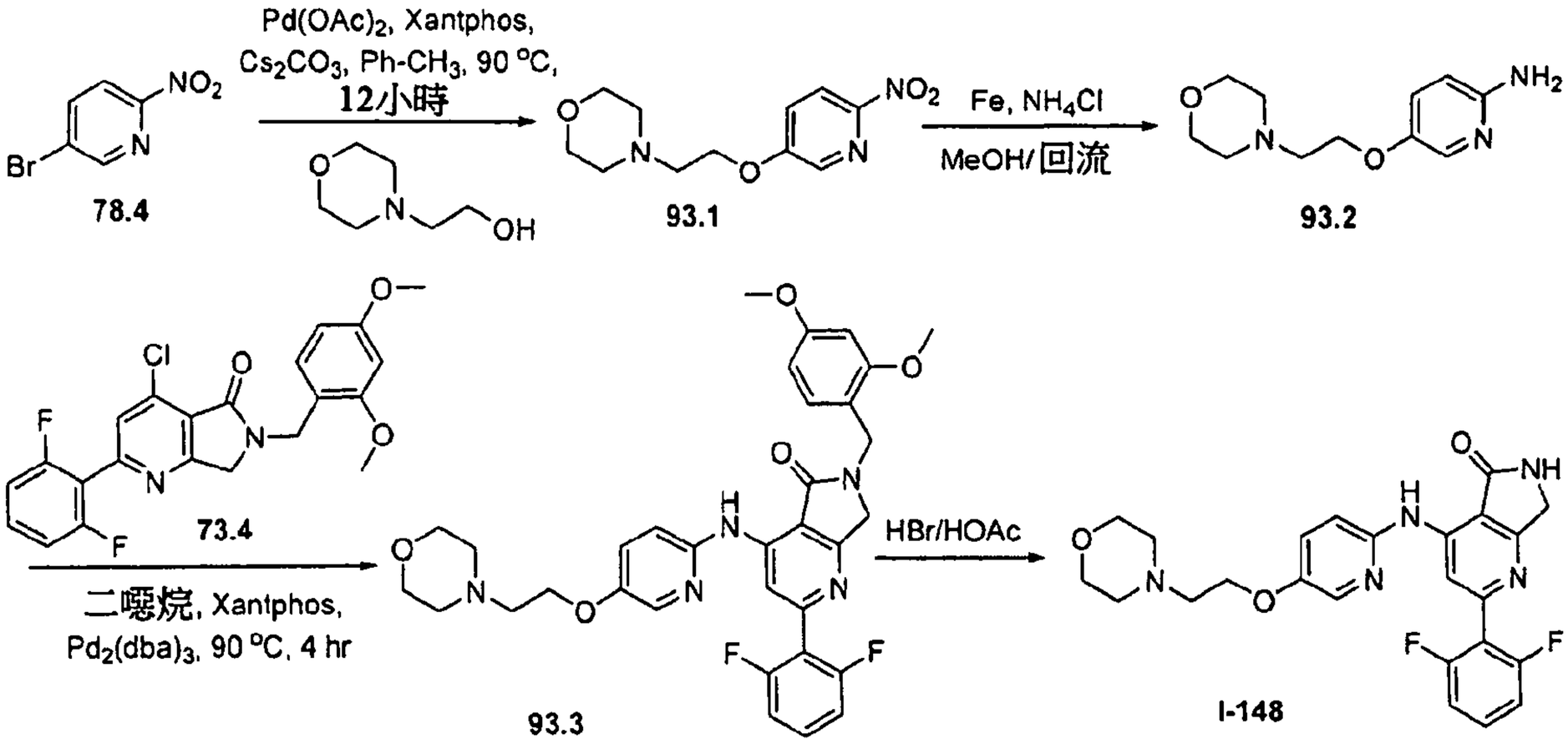
析法純化粗產物獲得**92.1** (0.25 g，18.64%)。MS (ES): *m/z* 224.1 $[M+H]^+$。

合成化合物92.2.在氮氣氛圍下向Pd/C (50 mg)於甲醇(10 mL)中之懸浮液中添加**92.1** (0.25 g，1.12 mmol，1.0當量)。懸浮液在室溫下用H_2氣體淨化1小時。反應完成後，經矽藻土過濾反應混合物。減壓濃縮濾液獲得**92.2** (0.12 g，67.6%)。MS (ES): *m/z* 194.1 $[M+H]^+$。

合成化合物92.3.在室溫下向**92.2** (0.05 g，0.25 mmol，1.1當量)於無水1,4-二噁烷(3.0 mL)中之溶液中添加**73.4** (0.1 g，0.23 mmol，1.0當量)、Xantphos (0.026 g，0.04 mmol，0.2當量)及K_2CO_3 (0.08 g，0.46 mmol，2.0當量)。反應混合物使用氬氣脫氣15分鐘。向反應混合物中添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)且懸浮液淨化20分鐘。在100℃下加熱反應混合物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用乙酸乙酯(25 mL × 2)萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。使用管柱層析法純化粗產物獲得**92.3** (0.090 g，66%)。MS (ES): *m/z* 588.6 $[M+H]^+$。

合成化合物I-147.在室溫下攪拌**92.3** (0.09 g，1.39 mmol，1.0當量)於HBr/HOAc溶液(33%，3 mL)中之溶液2小時。反應完成後，將反應混合物倒入冷水中，用碳酸氫鈉中和且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。減壓移除溶劑。粗產物用K_2CO_3/MeOH處理且藉由管柱層析法純化獲得純**I-147** (0.042 g，62.7%)。MS (ES): *m/z* 438.31 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.497 (s, 1H), 8.808 (s, 1H), 8.361 (s, 1H), 8.017-8.024 (d, 1H), 7.550-7.591 (m, 1H), 7.433-7.463 (dd, 1H), 7.236-7.276 (t, 2H), 7.062-7.085 (d, 1H), 4.686-4.697 (d, 1H), 4.407 (s, 2H), 3.584-3.627 (m, 2H), 3.468-3.501 (m, 2H), 2.797-2.861 (m, 2H), 1.781-1.812 (t, 2H), 1.431-1.508 (m, 2H)。

實例93.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-148



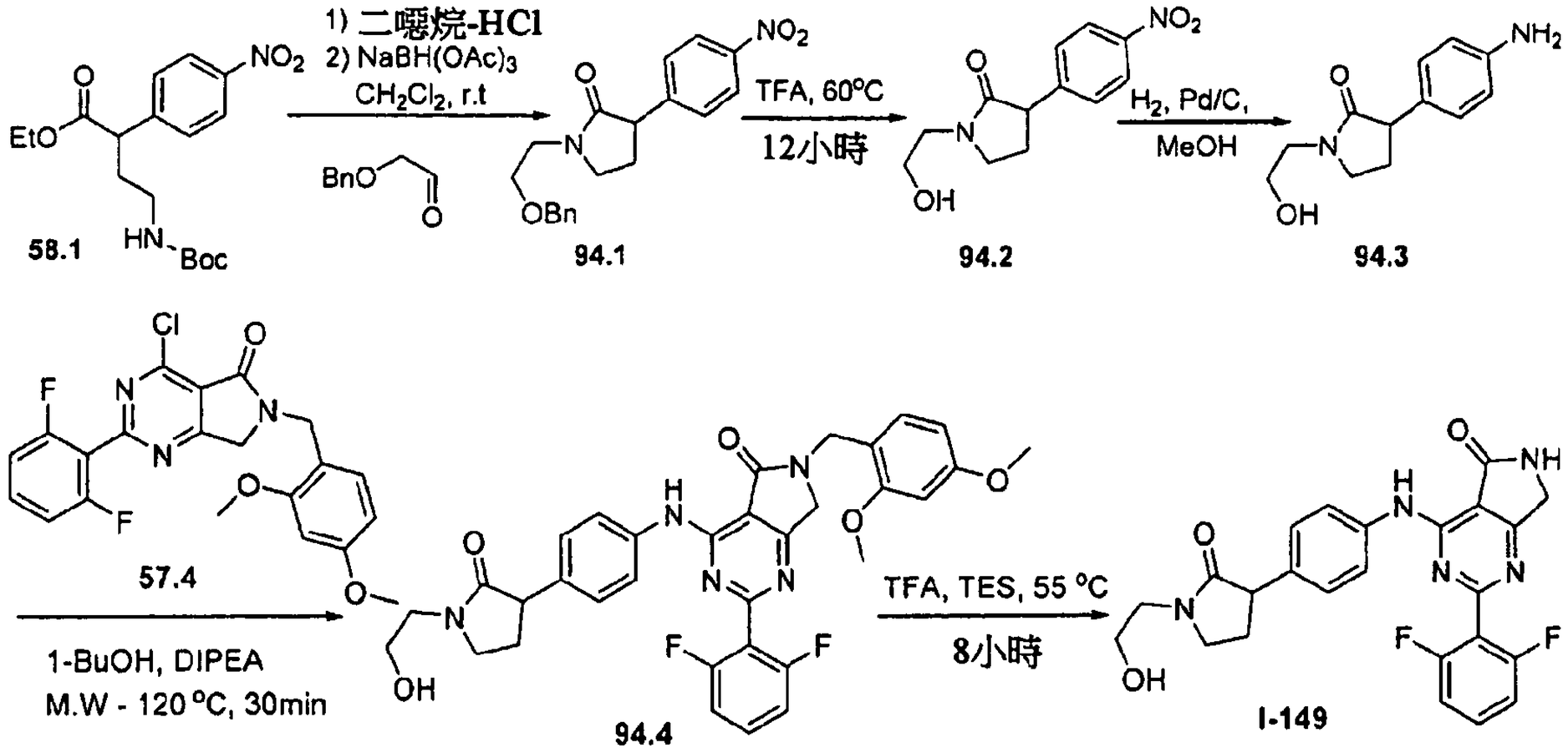
合成化合物**93.1.**向**78.4** (0.8 g，3.94 mmol，1.0當量)於無水甲苯(8.0 mL)中之溶液中添加2-(N-嗎啉基)乙-1-醇(0.516 g，3.94 mmol，1.0當量)、Cs_2CO_3 (1.63 g，11.82 mmol，3.0當量)。懸浮液用氬氣淨化15分鐘。在氬氣鼓泡10分鐘下向上述反應混合物中添加$Pd(OAc)_2$ (0.1 g，0.39 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.36 g，0.39 mmol，0.1當量)。在90℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。使用管柱層析法純化粗產物獲得**93.1** (0.3 g，30%)。MS (ES): *m/z* 254.1 $[M+H]^+$。

合成化合物**93.2.**向**93.1** (0.15 g，0.59 mmol，1.0當量)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加鐵粉(0.165 g，2.95 mmol，5.0當量)、NH_4Cl (0.157 g，2.95 mmol，5.0當量)及水(2 mL)。在68℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後，經矽藻土過濾混合物。將濾液倒入水中且使用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。用鹽水溶液洗滌有機層。有機層經硫酸鈉乾燥且在45℃下減壓濃縮獲得**93.2** (0.04 g，30.2%)。MS (ES): *m/z* 224.1 $[M+H]^+$。

合成化合物93.3.向**73.4** (0.08 g，0.186 mmol，1.0當量)及**93.2** (0.041 g，0.186 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (0.051 g，0.580 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣下脫氣15分鐘且添加$Pd_2(dba)_3$ (0.016 g，0.018 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.010 g，0.018 mmol，0.2當量)。懸浮液使用氬氣脫氣額外的15分鐘。在90℃下加熱反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質。使用管柱層析法純化粗產物獲得**93.3** (0.80 g，39.8%)。MS (ES): *m/z* 618.1 $[M+H]^+$。

合成化合物I-148.在室溫下攪拌**93.3** (0.8 g，0.129 mmol，1.0當量)於HBr/HOAc溶液(33%，2 mL)中之溶液1小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用碳酸氫鈉溶液中和且用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。減壓移除溶劑且使用管柱層析法純化粗產物獲得**I-148** (0.040 g，66.1%)。MS (ES): *m/z* 468.1 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.75%，HPLC純度：98.08%，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.60 (s,1H), 8.84(s,1H), 8.38(s,1H), 8.08-8.07 (d,1H), 7.61-7.75(m,1H), 7.47-7.44 (m,1H), 7.28-7.23 (s,2H), 7.18-7.16 (d,1H), 4.42 (s,2H), 4.14- 4.11 (t,2H), 3.58-3.55 (t,4H), 2.68-2.66 (t,2H), 2.45 (t, H)。

實例94.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(1-(2-羥乙基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-149



合成化合物**94.1.**向**58.1** (2.5 g，7.09 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加4N 含HCl之1,4-二噁烷(10 mL)。使反應混合物在室溫下攪拌2小時。減壓移除二噁烷且添加CH_2Cl_2 (25 mL)。添加$NaHCO_3$飽和溶液將pH調整至8。分離出有機層，用水洗滌且經硫酸鈉乾燥且將其轉移至單獨的圓底燒瓶中。添加2-(苯甲氧基)乙醛(1.06 g，7.09 mmol，1.0當量)，繼而逐份添加$NaCNBH_3$ (0.891 g，14.1 mmol，2.0當量)。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將水(50 mL)添加至反應混合物中且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。使用管柱層析法純化粗產物獲得化合物**94.1** (0.52 g，21.53%)。MS (ES): *m/z* = 341.4 $[M+H]^+$。

合成化合物**94.2.**將化合物**94.1** (0.52 g，1.53 mmol，1.0當量)溶解於三氟乙酸(5 mL)中且在70℃下加熱2小時。反應完成後，減壓濃縮混合物以移除過量三氟乙酸，隨後用碳酸氫鈉飽和溶液中和獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得**94.2**。(0.250 g，65.4 %)，MS (ES): *m/z* 251.2 $[M+H]^+$。

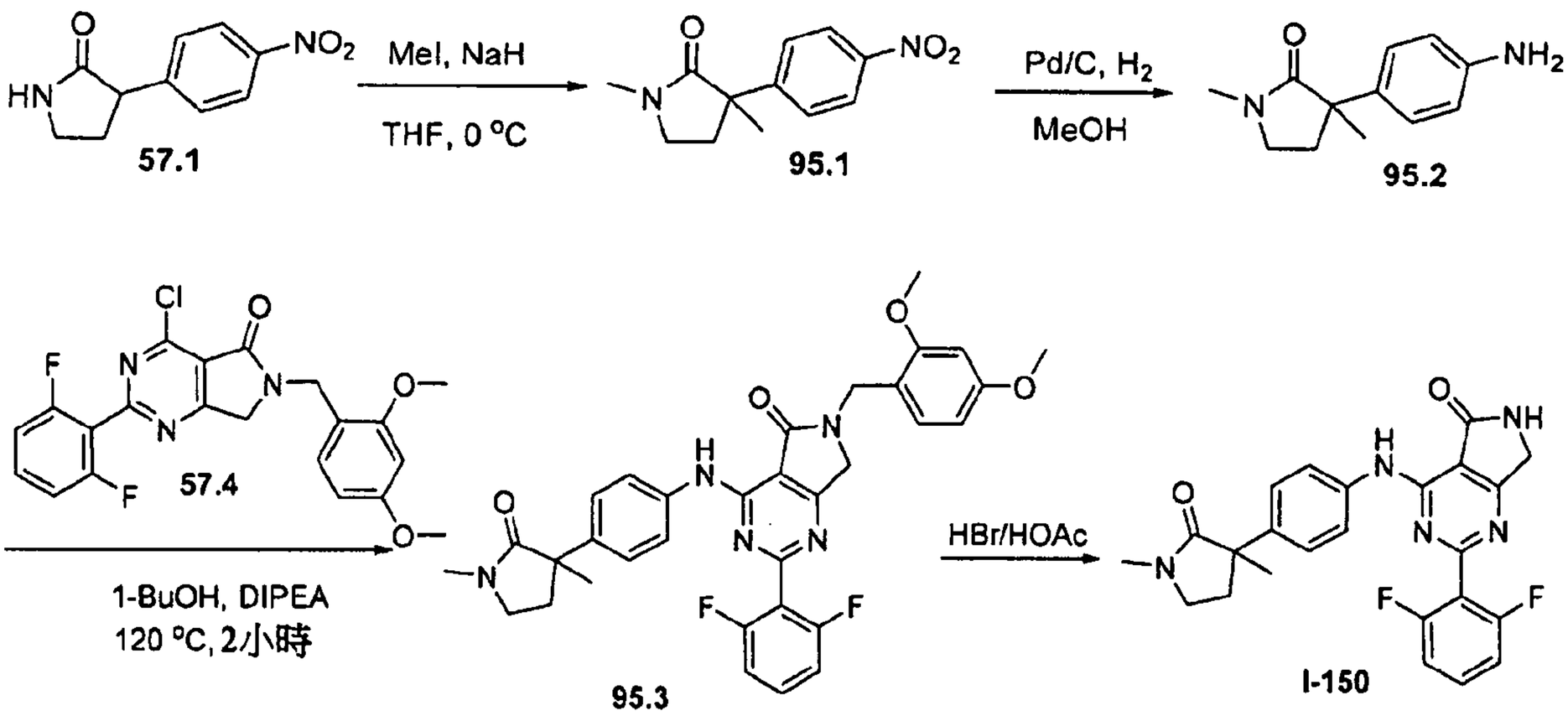
合成化合物**94.3.**向Pd/C (0.050 g)於MeOH (5.0 mL)中之懸浮液中添加含**94.2** (0.25 g，1.0 mmol，1.0當量)之MeOH (5.0 mL)。懸浮液用H_2氣體淨化30分鐘。反應完成後，經矽藻土過濾混合物且減壓濃縮濾

液獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**94.3**。(0.1 g，45.4 %)，MS (ES): *m/z* 221.5 $[M+H]^+$。

合成化合物94.4向94.3 (0.15 g，0.69 mmol，1.0當量)於無水1-丁醇(2 mL)中之溶液中添加**57.4** (0.3 g，0.69 mmol，1當量)及DIPEA (2.67 g，2.07 mmol，3當量)。使反應混合物在100℃下攪拌2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將水(100 mL)添加至反應混合物中且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**94.4** (0.11 g，25.7%)。MS (ES): *m/z* = 616.74 $[M+H]^+$。

合成化合物I-149.在55℃之溫度下攪拌**94.4** (0.11 g，0.18 mmol，1當量)於三氟乙酸(3 mL)及三乙基矽烷(0.207 g，1.8 mmol，10當量)中之溶液8小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用碳酸氫鈉中和且用乙酸乙酯(25 mL × 2)萃取產物。在45℃下減壓移除溶劑獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得純**I-149** (0.052 g，62.52%)。MS (ES): *m/z* 466.32 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.765 (s,1H), 7.779-7.800 (d,2H), 7.387-7.460 (m,1H), 7.295 (s,1H), 7.274 (s,1H), 7.024, 7.064 (t,2H), 6.243 (s,1H), 4.527 (s,2H), 3.853-3.865 (d,2H), 3.715-3.759 (t, 1H), 3.506-3.715 (m,4H), 2.526-2.610 (m,1H), 2.14-2.23。

實例95.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(1,3-二甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-150



合成化合物**95.1.**在0℃下向NaH (0.484 g，12.1 mmol，5.0當量)於DMF (5 mL)中之溶液中添加**57.1** (0.5 g，2.42 mmol，1.0當量)且攪拌30分鐘。在0℃下添加碘代甲烷(1.03 g，7.26 mmol，3.0當量)且在室溫下攪拌反應物2小時。反應完成後，在冰水中淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取產物。分離出有機層，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得化合物**95.1** (0.35 g，61.6%)。MS (ES): *m/z* = 235.11]M+H]$^+$。

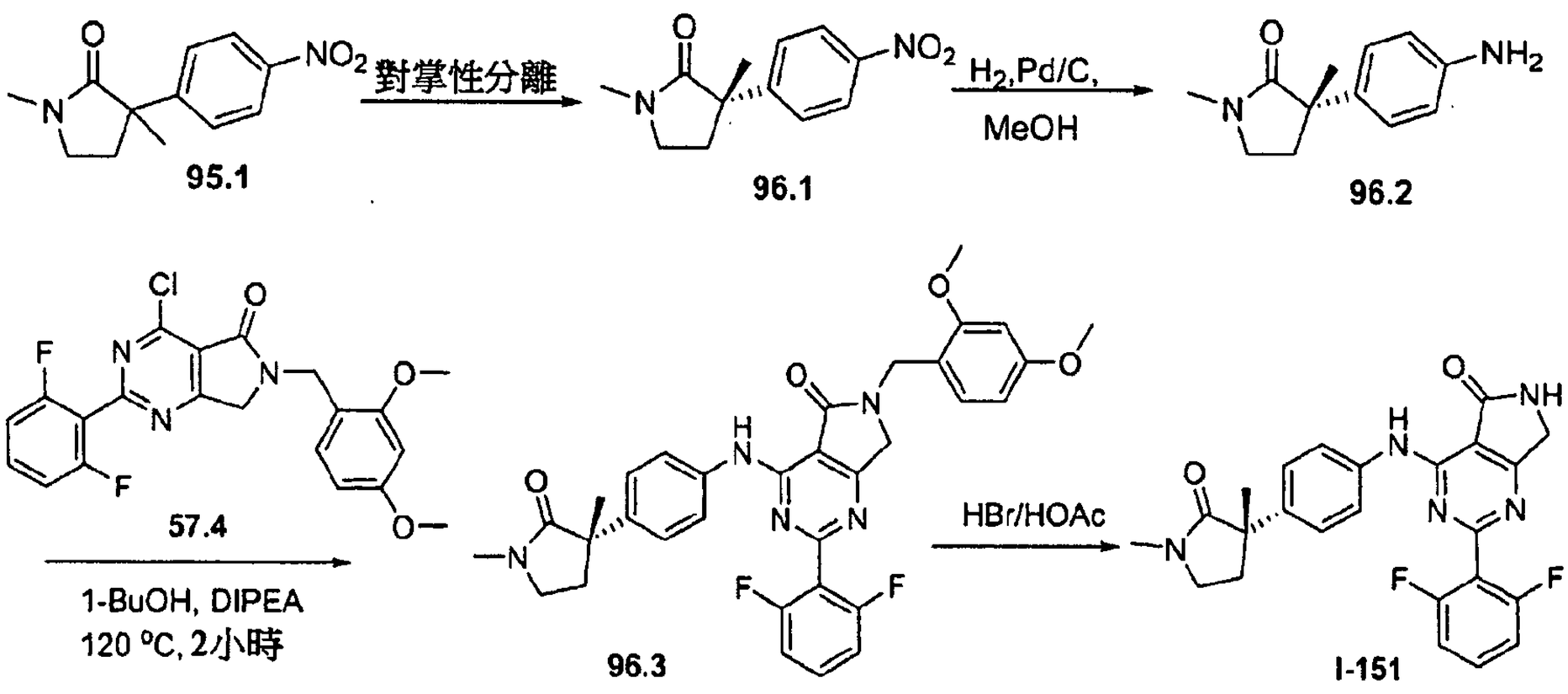
合成化合物**95.2.**向Pd/C (0.1 g)於MeOH (5.0 mL)中之懸浮液中添加含**103.1** (0.35 g，1.49 mmol，1.0當量)之MeOH (3.0 mL)。懸浮液用H_2氣體淨化30分鐘。反應完成後，經矽藻土過濾混合物且減壓濃縮濾液獲得粗產物，將其純化獲得化合物**95.2**。(0.09 g，29.5 %)，MS (ES): *m/z* 205.18 [M+H]$^+$。

合成化合物**95.3.**向**95.2** (0.85 g，0.42 mmol，1.0當量)於無水1-丁醇(2 mL)中之溶液中添加**57.4** (0.18 g，0.42 mmol，1當量)、DIPEA (1.62 g，1.26 mmol，3當量)。在120℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物冷卻至室溫。將水(100 mL)添加至反應物中且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取混合物。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**95.3** (0.155 g，62%)。

MS (ES): m/z = 600.45 $[M+H]^+$。

合成化合物I-150.在室溫下攪拌**95.3** (0.155 g，0.18 mmol，1當量)於HBr/HOAc溶液(33%，3 mL)中之溶液2小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和，且用EtOAc (50 mL × 2)萃取產物。減壓移除溶劑，且使用管柱層析法純化所得粗產物獲得**I-150** (0.070 g，60.25%)。MS (ES): m/z 450.42 $[M+H]^+$，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.053 (s, 1H), 8.900 (s, 1H), 7.699-7.721 (d,2H), 7.584-7.627 (m,1H), 7.324-7.346 (d,2H), 7.256-7.296 (t,2H), 4.479 (s,2H), 3.247-3.339 (m,2H), 2.785 (s,3H), 2.291-2.353 (m,1H), 2.046-2.115 (s,1H), 1.379 (s,3H)。

實例96.合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(1,3-二甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-151



合成化合物96.1.藉由對掌性分離**95.1**獲得化合物**96.1**。MS (ES): m/z 438.26 $[M+H]^+$ 對掌性HPLC：98.17%。

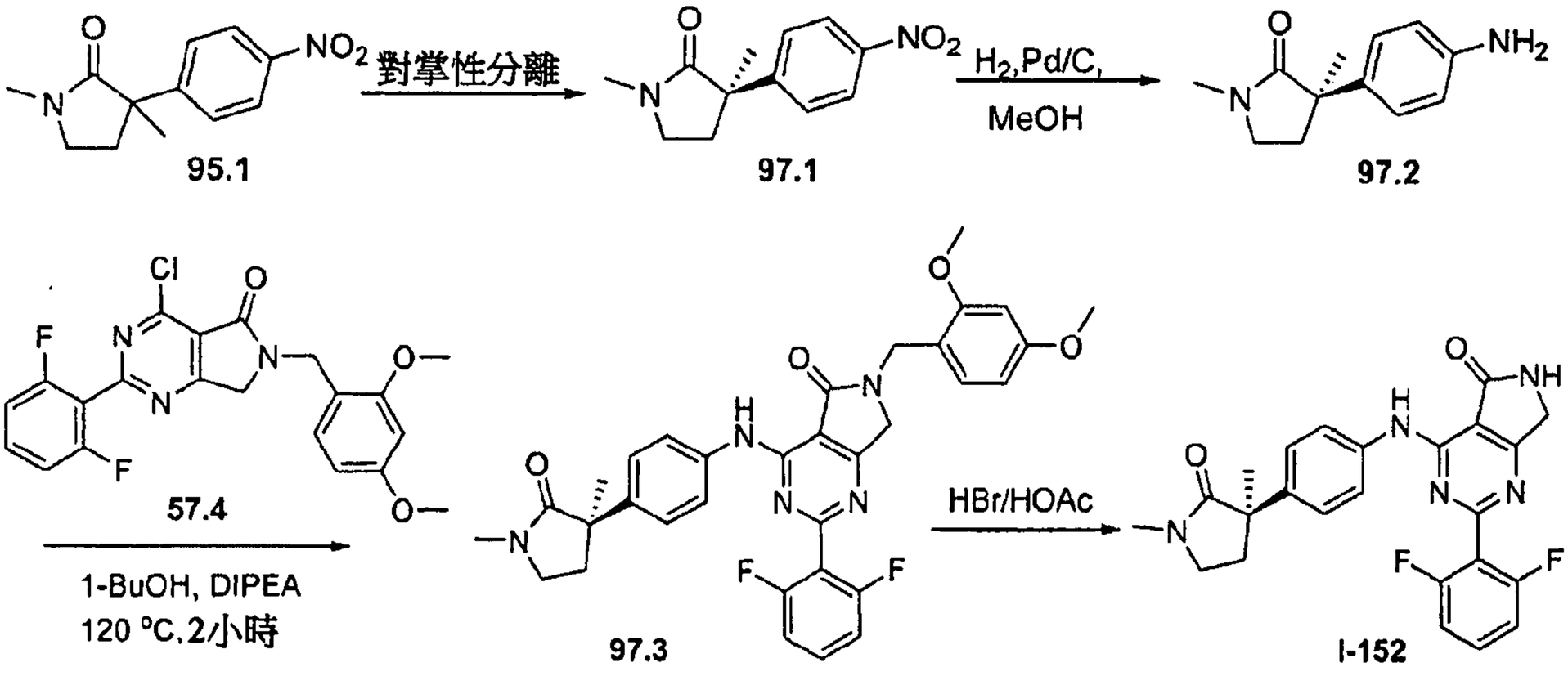
合成化合物96.2.向Pd/C (0.1 g)於MeOH (5.0 mL)中之懸浮液中添加含**96.1** (0.080 g，0.341 mmol，1.0當量)之MeOH (5.0 mL)。懸浮液用H_2氣體淨化30分鐘。反應完成後，經矽藻土過濾混合物且減壓濃縮

濾液獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**96.2** (0.73 g，93.18%)，MS (ES): *m/z* 205.2 $[M+H]^+$，對掌性HPLC：100%。

合成化合物96.3.向**96.2** (0.66 g，0.32 mmol，1.0當量)於無水1-丁醇(2 mL)中之溶液中添加**57.4** (0.14 g，0.32 mmol，1當量)，繼而添加DIPEA (0.123 g，0.96 mmol，3當量)。在120℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物冷卻至室溫。將水(100 mL)添加至反應物中，且用EtOAc (50 mL × 2)萃取混合物。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。使用管柱層析法純化粗產物獲得**96.3** (0.098 g，50.4%)。MS (ES): *m/z* 600.55 $[M+H]^+$。

合成化合物I-151.在室溫下攪拌**96.3** (0.095 g，0.15 mmol，1當量)於HBr/HOAc溶液(33%，2 mL)中之溶液2小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和，且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。減壓移除溶劑且使用管柱層析法純化所得粗產物獲得**I-151** (0.048 g，63.9%)。MS (ES): *m/z* 450.42 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.055 (s, 1H), 8.909 (s, 1H), 7.698-7.719 (d, 2H), 7.568-7.642 (m, 1H), 7.322-7.343 (d, 2H), 7.256-7.297 (t, 2H), 4.478 (s, 2H), 3.226-3.399 (m, 2H), 2.783 (s, 3H), 2.289-2.350 (m, 1H), 2.043-2.113 (s, 1H), 1.376 (s, 3H)。

實例97.合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(1,3-二甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-152



合成化合物**97.1**藉由對掌性分離**95.1**獲得化合物**97.1**。MS (ES): *m/z* 438.31 $[M+H]^+$，對掌性HPLC：94.87%。

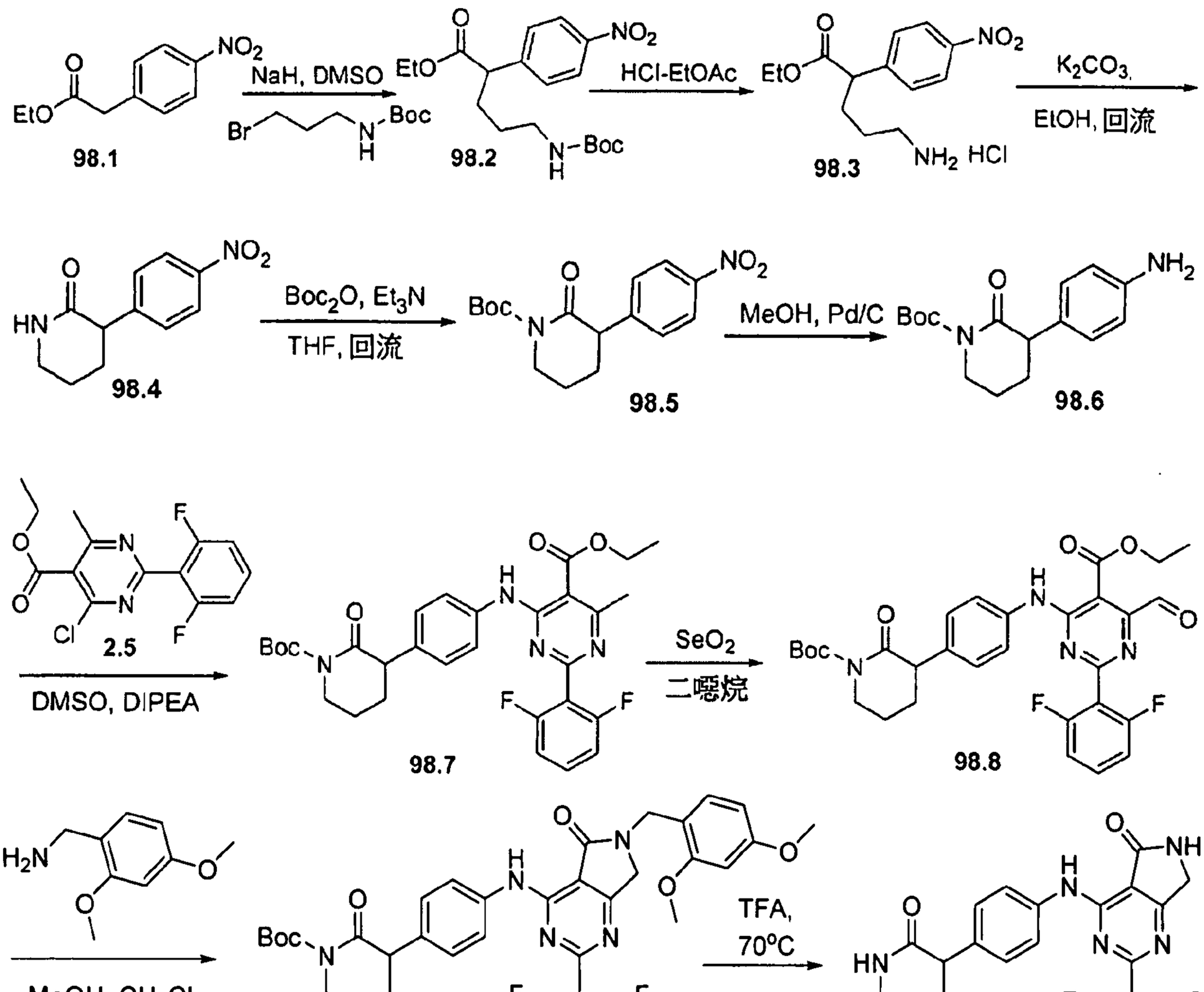
合成化合物**97.2.**向Pd/C (0.1 g)於MeOH (5.0 mL)中之懸浮液中添加含**97.1** (0.11 g，0.47 mmol，1.0當量)之MeOH (5.0 mL)。懸浮液用H_2氣體淨化30分鐘。反應完成後，經矽藻土過濾反應混合物且減壓濃縮濾液獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**97.2** (0.53 g，55.3%)，MS (ES): *m/z* 205.18 $[M+H]^+$，對掌性HPLC：95.8 %。

合成化合物**97.3.**向**97.2** (0.054 g，0.27 mmol，1.0當量)於無水1-丁醇(2 mL)中之溶液中添加**57.4** (0.11 g，0.27 mmol，1當量)及DIPEA (0.104 g，0.81 mmol，3當量)。在120℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將水(100 mL)添加至反應物中，且用EtOAc (50 mL × 2)萃取混合物。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化所得粗產物獲得化合物**97.3** (0.070 g，45.8%)。MS (ES): *m/z* = 600.60 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-152.**在室溫下攪拌**97.3** (0.070 g，0.11 mmol，1.0當量)於HBr/HOAc溶液(33%，2 mL)中之溶液2小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用碳酸氫鈉中和，且用EtOAc (50 ml × 2)萃取。減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-152**

(0.040 g，76.2%)。MS (ES): *m/z* 450.22 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.053 (s, 1H), 8.902 (s, 1H), 7.699-7.721 (d, 2H), 7.568-7.643(m, 1H), 7.324-7.346 (d, 2H), 7.256-7.297 (t, 2H), 4.479 (s, 2H), 3.254-3.340 (m, 2H), 2.785 (s, 3H), 2.291-2.353 (m, 1H), 2.046-2.115 (s, 1H), 1.379 (s, 3H)。

實例98.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2-側氧基哌啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-153



合成化合物**98.2**在0℃下向NaH (1.14 g，28.7 mmol，1.5當量)於DMSO (35 mL)中之懸浮液中添加2-(4-硝基苯基)乙酸乙酯(4.0 g，

19.13 mmol，1當量)且攪拌10分鐘。隨後以DMSO中之溶液形式將(3-溴丙基)胺基甲酸第三丁酯(4.10 g，17.22 mmol，0.9當量)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應混合物5小時。反應混合物用冰淬滅且用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**98.2** (3.5 g，49.96%)。MS (ES): *m/z* 367 $[M+H]^+$。

合成化合物98.3.在室溫下攪拌**98.2** (3.5 g，9.562 mmol，1.0當量)於含HCl之乙酸乙酯(35 mL)中之溶液4小時。減壓濃縮反應混合物獲得粗產物**98.3** (4.63 g)，其原樣用於下一步驟，MS (ES): *m/z* 267.07 $[M+H]^+$。

合成化合物98.4.向**98.3** (4.63 g，17.4 mmol，1.0當量)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (2.88 g，20.9 mmol，1.2當量)。在80℃下加熱反應物1小時。反應完成後，蒸發乙醇。將水添加至反應混合物中且用乙酸乙酯(250 mL × 2)萃取。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得純**98.4** (1.7 g，44.40%)。MS (ES): *m/z* 221 $[M+H]^+$。

合成化合物98.5.向溶解於THF (1 mL)中之化合物**98.4** (0.6 g，2.27 mmol，1.0當量)中添加三乙胺(0.57 mL，4.090 mmol，1.5當量)及二碳酸二第三丁酯(0.713 g，3.272 mmol，1.2當量)。在70℃下加熱反應物3小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由管柱層析法純化獲得**98.5** (0.38 g，43.5%)。MS (ES): *m/z* 321 $[M+H]^+$。

合成化合物98.6.在氮氣氛圍下向**98.5** (0.38 g，1.187 mmol，1.0當量)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.038 g)。用氫氣淨化反應物3小時。經矽藻土過濾反應混合物且減壓濃縮所獲得之濾液以獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**98.6** (0.320 g，

92.91%)，MS (ES): *m/z* 291.2 $[M+H]^+$。

合成化合物98.7.向**98.6** (0.5 g，1.60 mmol，1.0當量)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加**2.5** (0.418 g，1.44 mmol，0.9當量)及DIPEA (0.9 mL，4.807 mmol，3當量)。在90℃下加熱反應物6小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc (100 mL×2)萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**98.7** (0.490 g，54.08%)。MS (ES): *m/z* 567.3 $[M+H]^+$。

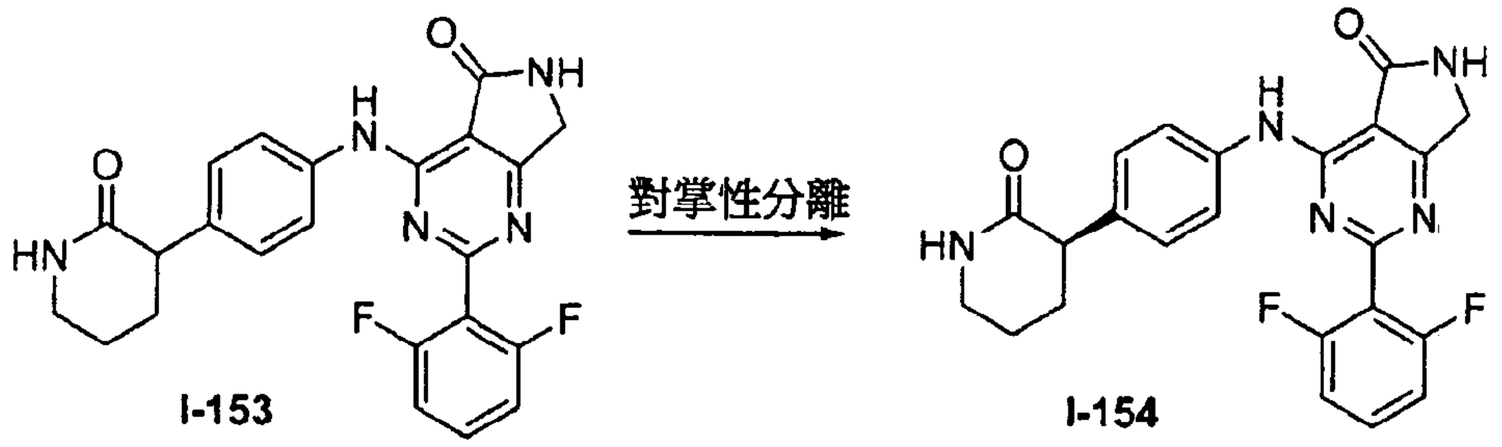
合成化合物98.8.向**98.7** (0.490 g，0.865 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加SeO_2 (0.24 g，2.16 mmol，2.5當量)。在90℃之溫度下加熱反應混合物6小時。反應完成後，濾過反應混合物且濃縮獲得粗產物**98.8** (0.49 g，97%)，其原樣用於下一步驟中。

合成化合物98.9.在室溫下向**98.8** (0.49 g，0.844 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (4.9 ml)及甲醇(2.5 mL)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲基胺(0.15 g，0.929 mmol，1.1當量)且攪拌30分鐘。隨後將反應混合物冷卻至0℃且將$NaCNBH_3$ (0.159 g，2.534 mmol，3.0當量)緩慢添加至其中。在室溫下攪拌反應物12小時。反應完成後，添加水且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取產物。經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**98.9** (0.16 g，27.65%)，MS (ES): *m/Z* 687.7 $[M+H]^+$。

合成化合物I-153.在90℃下加熱**98.9** (0.16 g，0.233 mmol，1.0當量)於三氟乙酸(3 mL)中之溶液3小時。反應完成後，真空移除三氟乙酸。添加水且用EtOAc (50 mL × 2)萃取產物。用碳酸氫鹽飽和水溶液洗滌有機層。經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-153** (0.070 g，68.90%)，MS (ES): *m/Z* 436.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.047 (s, 1H), 8.895 (s, 1H), 7.562-7.713 (m, 4H), 7.26 (t, 2H), 7.16 (d,

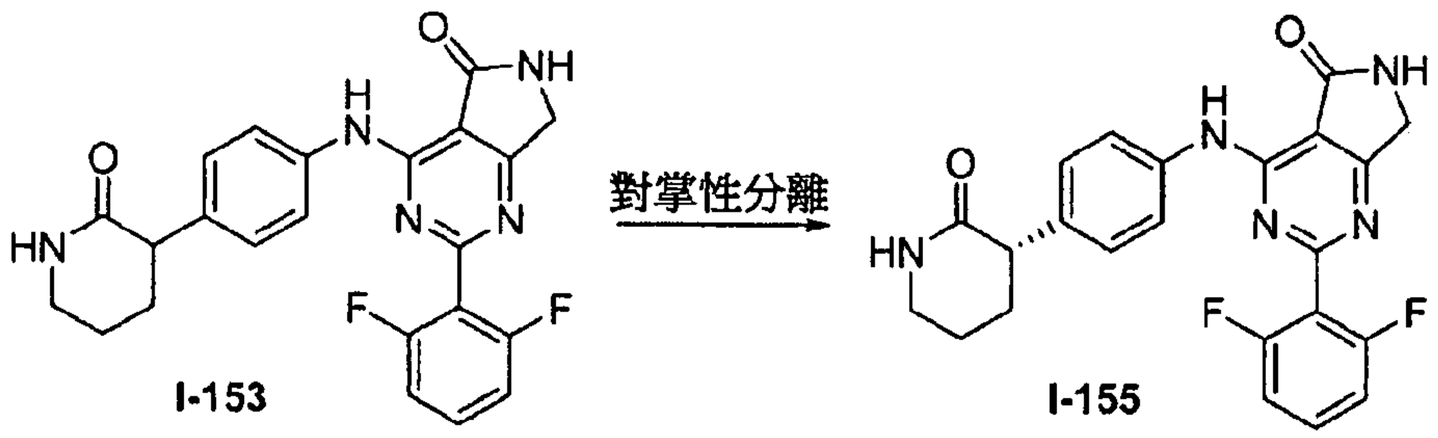
2H), 4.47 (s, sH), 3.443-3.508 (m, 1H), 3.20-3.29 (m, 2H), 2.0 (m, 3H), 1.75 (m, 4H), 1.50 (m, 2H)。

實例99.合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2-側氧基哌啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-154



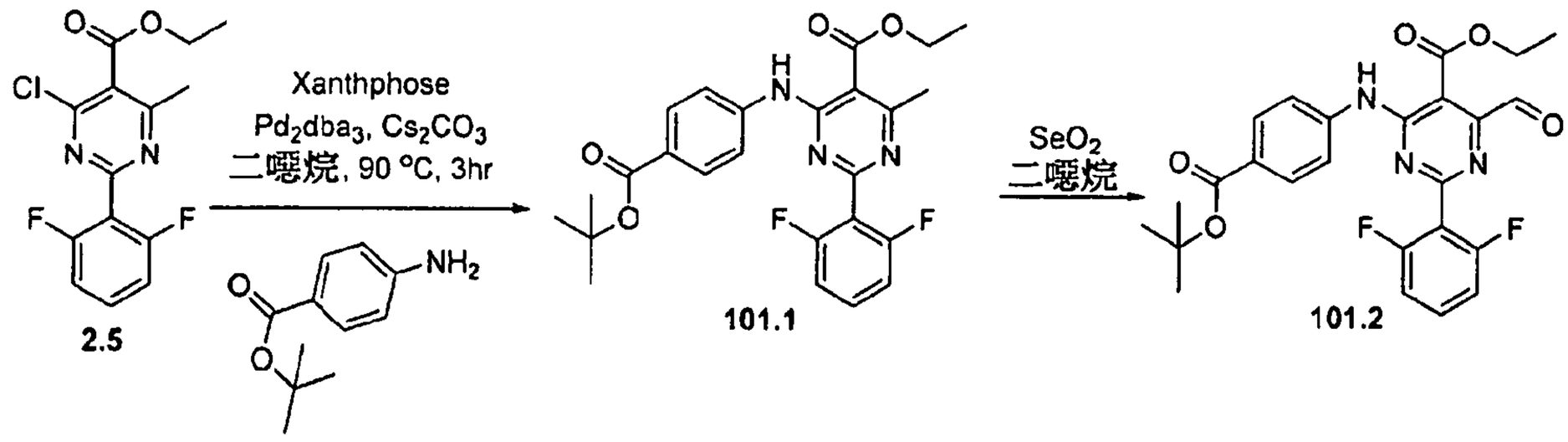
藉由對掌性分離化合物**I-153**獲得化合物**I-154**。MS (ES): *m/z* 436.3 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.044 (s,1H), 8.887 (s,1H), 7.57-7.67 (m,4H), 7.26 (t,2H), 7.16 (d,2H), 4.47 (s,2H), 3.44-3.48 (m,1H), 3.23 (m,2H), 2.0 (m 2H), 1.74 (m,4H)。

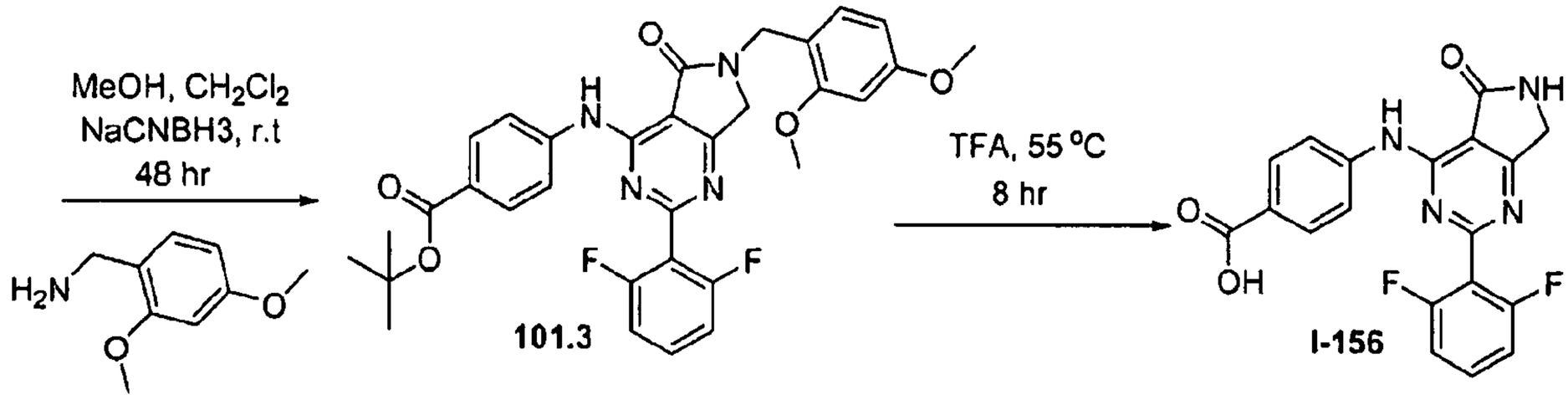
實例100.合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2-側氧基哌啶-3-基)苯基)-胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-155



藉由對掌性分離化合物**I-155**獲得化合物**I-153**。MS (ES): *m/z* 436.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.044 (s, 1H), 8.887 (s,1H), 7.581-7.674 (m,4H), 7.26 (t,2H), 7.16 (d,2H), 4.47 (s,2H), 3.443-3.482 (m,1H), 3.21-3.26(m,2H), 2.022 (m,1H), 1.65-1.82 (m 3H)。

實例101.合成4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯甲酸，I-156





合成化合物**101.1.**向**2.5** (0.60 g，1.91 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(6 mL)中之溶液中添加4-胺基苯甲酸第三丁酯(0.37 g，1.91 mmol，1.0當量)及碳酸銫(0.935，2.87 mmol，1.5當量)。反應混合物用氬氣脫氣10分鐘，隨後添加$Pd_2(dba)_3$ (0.175 g，0.191 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.22 g，0.383 mmol，0.2當量)，再次脫氣5分鐘。在90℃下加熱反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由管柱層析法純化獲得**101.1** (0.320 g，35.52%)。MS (ES): *m/z* 470.5 $[M+H]^+$。

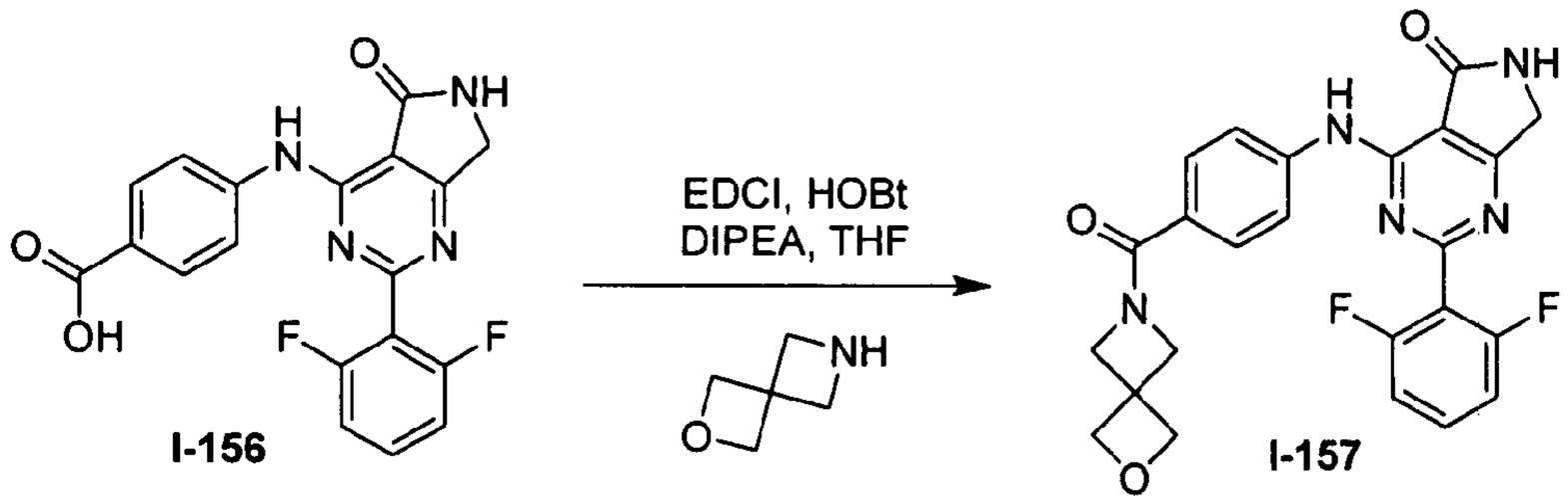
合成化合物**101.2**.在100℃至105℃下攪拌化合物**101.1** (0.32 g，0.679 mmol，1.0當量)、二氧化硒(0.150 g，1.35 mmol，2.0當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液3小時。反應完成後，所得溶液經矽藻土過濾且用1,4-二噁烷洗滌。減壓濃縮濾液獲得呈淡黃色半固體狀之粗化合物**101.2** (0.289 g，87.71)，其原樣用於下一步驟。MS (ES): *m/z* 484.5 $[M+H]^+$。

合成化合物**101.3.**在室溫下向化合物**101.2** (0.289 g，0.597 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2:MeOH (10 mL，8:2)混合物中之溶液中添加

2,4-二甲氧基苯甲胺(0.1299 g，0.77 mmol，1.3當量)。攪拌溶液30分鐘。30分鐘後，在0℃至10℃下添加$NaCNBH_3$ (0.15 g，2.39 mmol，4.0當量)。在室溫下使反應混合物升溫且攪拌48小時。完成後，用水稀釋反應物且用乙酸乙酯(25 mL × 2)萃取產物且用鹽水洗滌。乾燥經合併之有機層且真空濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**101.3** (0.15 g，43.77%)。MS (ES): *m/z* 589.6 $[M+H]^+$。

合成化合物I-156.在55℃下攪拌**101.3** (0.154 g，0.26 mmol，1.0當量)於三氟乙酸(2 mL)中之溶液8小時。反應完成後，在55℃下減壓濃縮混合物。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**I-156** (0.063 g，62.98%)。MS (ES): *m/z* 383.33 $]M+H]^+$，^1H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): 12.79 (brs, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.90 (s, 4H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 4.51(s, 2H)。

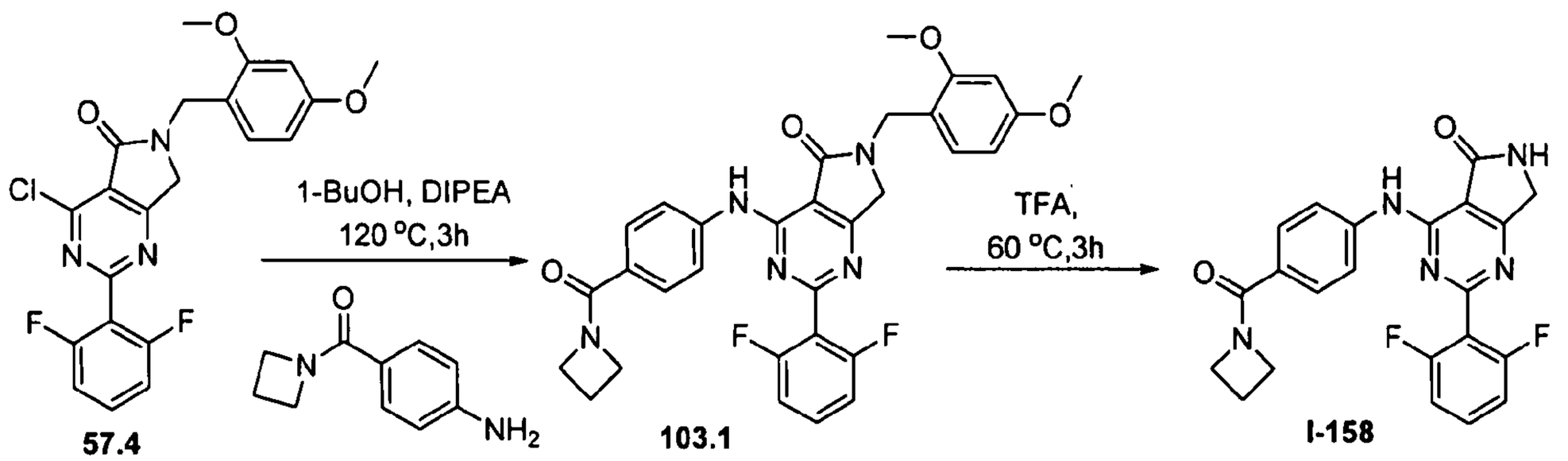
實例102.合成4-((4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羰基)苯基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-157



在0℃下向**I-156** (0.03 g，0.0784 mmol，1.0當量)於THF (1 mL)中之溶液中添加EDCI (0.02254 g，0.1176 mmol，1.5當量)、HOBt (0.0127 g，0.094 mmol，1.2當量)。在0℃下攪拌反應混合物15分鐘。15分鐘後，在0℃下將2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(0.0163 g，0.0862 mmol，1.1當量)及DIPEA (0.054 mL，0.313 mmol，4當量)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物6小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮

獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得**I-157** (0.010 g，27.52%)。MS (ES): *m/z* 464.5 $[M+H]^+$，^1H NMR(DMSO-d_6, 400MHZ): 9.27 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.63-7.60 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 2H), 4.66(s, 4H), 4.51(s, 4H), 4.19(s, 2H)。

實例103.合成4-((4-(氮雜環丁烷-1-羰基)苯基)胺基)-2-(2,6-二氟-苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-158

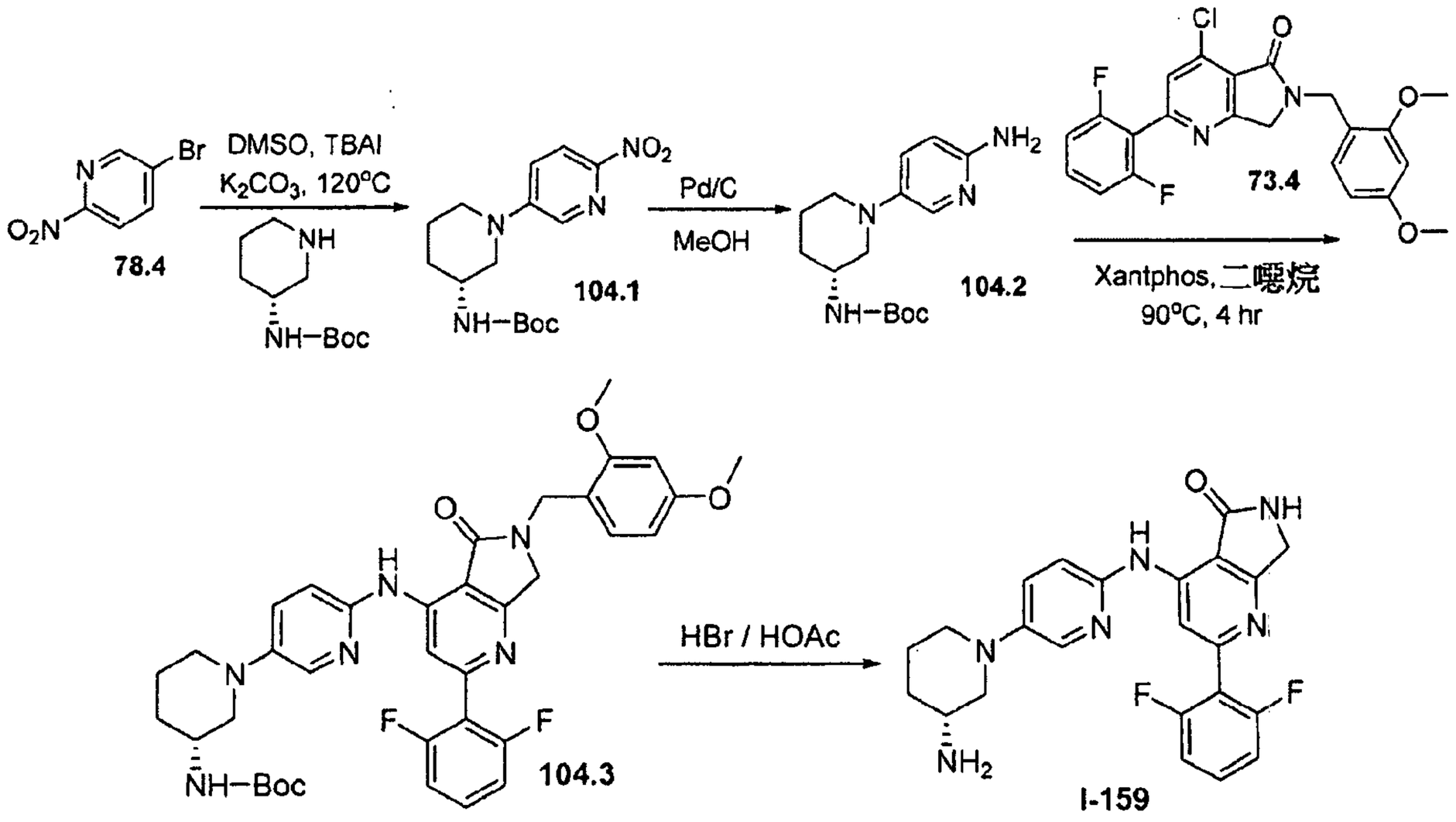


57.4　　103.1　　I-158

合成化合物**103.1**.向**57.4** (0.2 g，0.46 mmol，1.0當量)於1-丁醇(5 mL)中之溶液中添加(4-胺基苯基)(氮雜環丁-1-基)甲酮(0.1 g，0.46 mmol，1當量)及DIPEA (0.3 mL，1.38 mmol，3當量)。在120℃下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物**103.1**，其原樣用於以下步驟。(0.1 g)。MS (ES): *m/z* 572.1 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-158**.在60℃下加熱**103.1** (0.1 g，0.17 mmol，1.0當量)於TFA (3 mL)中之溶液3小時。反應完成後，減壓移除三氟乙酸。添加水且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取產物。用碳酸氫鹽飽和水溶液洗滌有機層。經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。使用管柱層析法純化粗產物獲得**I-158** (0.045 g，61.0%)，MS (ES): *m/Z* 422.31 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d6, 400MHZ): 9.26 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.85(d, 2H), 7.62 (t, 3H), 7.29 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.32-4.30 (m, 2H), 4.03-4.00 (m, 2H), 2.79-2.22 (m, 2H)。

實例104.合成化合物(R)-4-((5-(3-胺基哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-159



合成化合物**104.1**向**78.4** (0.2 g，0.985 mmol，1.0當量)於DMSO (3 ml)中之溶液中添加TBAI (0.036，0.098 mmol，0.1當量)、(R)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(0.236 g，1.182 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (0.408 g，2.955 mmol，3當量)。在120℃下加熱反應混合物2小時。完成後，將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化所得粗產物獲得**104.1** (0.150 g，47.2%)。MS (ES): *m/z* 323.4 $[M+H]^+$。

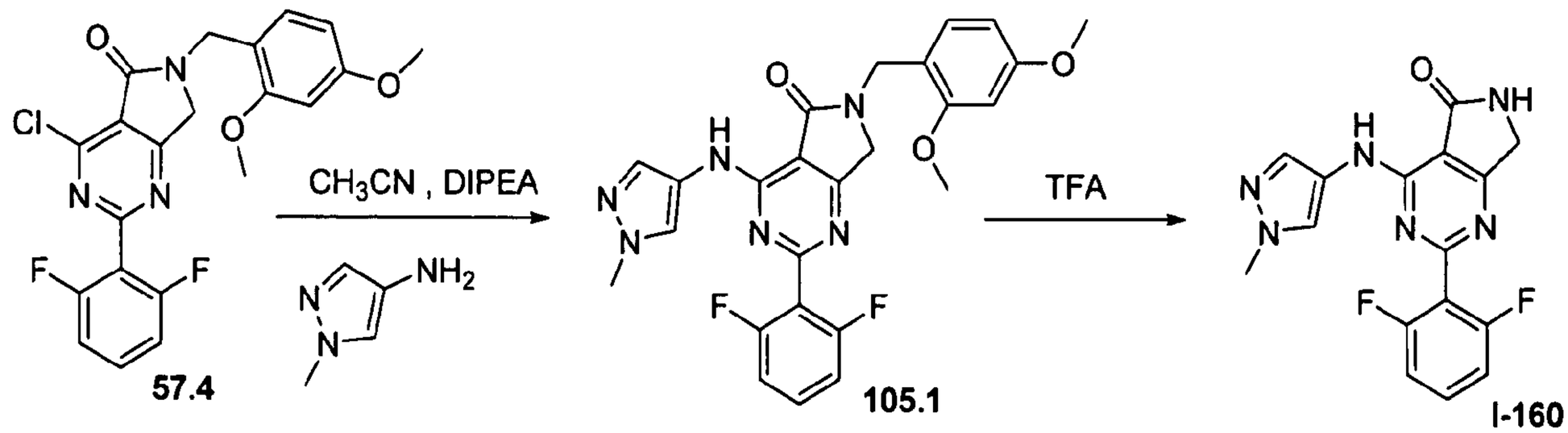
合成化合物**104.2.**在氮氣氛圍下向**104.1** (0.15 g，0.465 mmol，1.0當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.015 mg)。用氫氣淨化懸浮液1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**104.2** (0.120 g，88.2%)，其原樣用於下一步驟，MS (ES): *m/z* 293.38 $[M+H]^+$。

合成化合物**104.3.**向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加**104.2** (0.081 g，0.278 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (0.080 g，0.58 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣氛圍下

脫氣10分鐘，隨後添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.0232 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.0464 mmol，0.2當量)，懸浮液再次脫氣5分鐘。在90℃下加熱反應物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**104.3** (0.075 g，47.05%)。MS (ES): *m/z* 687.8 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-159.**將化合物**104.3** (0.075 g，0.109 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (2 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-159** (0.046 g，96.51%)。MS (ES): *m/z* 437.5 $[M+H]^+$ ^1H NMR(DMSO-d_6, 400MHZ): 9.51 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.43(dd, 1H), 7.27-7.23(m, 2H), 7.10 (d, 1H), 4.41(s, 2H), 3.52(d, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.94-2.92(m, 1H), 2.76-2.67(m, 1H), 2.61-2.56(m, 2H), 1.86-1.82(m, 1H), 1.75-1.72(m, 1H), 1.57-1.54(m, 1H), 1.28-1.23(m, 1H)。

實例105.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-160



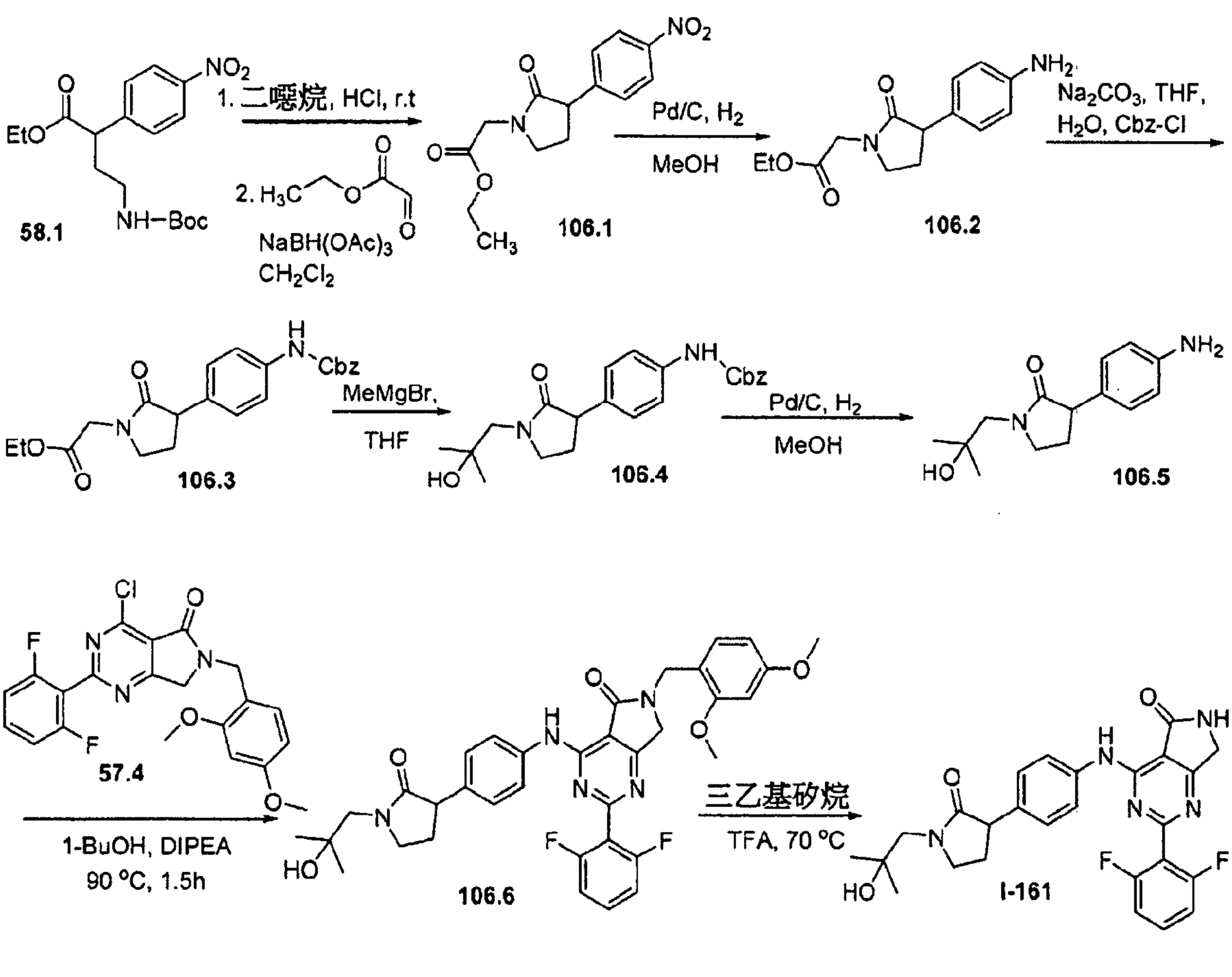
57.4　105.1　I-160

合成化合物**105.1.**在室溫下向**57.4** (0.2 g，0.463 mmol，1.0當量)於CH_3CN (2.0 mL)中之溶液中添加1-甲基-1H-吡唑-4-胺(0.0449 g，0.4631 mmol，1.0當量)及DIPEA (0.242 ml，1.389 mmol，3當量)。在

70℃下加熱反應混合物30分鐘。反應完成後，將混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得化合物**105.1** (0.140 g，61.38%)，MS (ES): *m/z* 493.5$[M+H]^+$。

合成化合物I-160.在70℃下攪拌**105.1** (0.14 g，0.284 mmol，1.0當量)於三氟乙酸(2 mL)中之溶液3小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯(75 ml × 2)萃取。減壓移除溶劑且使用管柱層析法純化所得粗產物獲得**I-160** (0.045 g，46.25%)。MS (ES): *m/z*-343.5 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.24 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.78 (s, 3H)。

實例106.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-161



合成化合物**106.1.**在室溫下攪拌**58.1** (1.5 g，0.425 mol，1.0當量)於1,4-二噁烷HCl (15 mL)中之溶液2小時。減壓濃縮反應混合物且隨後添加二氯甲烷(20 ml)且用碳酸氫鈉飽和溶液鹼化，分離有機層，經硫酸鈉乾燥且將其轉移至另一3頸燒瓶中。添加分子篩繼而添加2-側氧基乙酸乙酯(0.405 g，1.987 mmol，0.7當量)且攪拌混合物10分鐘。逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.902 g，4.258 mmol，1.5當量)30分鐘。隨後在室溫下攪拌反應混合物5小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用CH_2Cl_2萃取產物。有機層用飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**106.1** (0.726 g，57%)。MS (ES): *m/z* 294$[M+H]^+$。

合成化合物**106.2.**在氮氣氛圍下向Pd/C (80 mg)於MeOH (10 ml)中之懸浮液中添加**106.1** (0.72 g，0.mmol，1.0當量)。在室溫下用H_2(氣體)淨化懸浮液2小時。反應完成後，經矽藻土過濾混合物。減壓移除溶劑獲得**106.2** (0.63 g，97%)。MS (ES): *m/z* 263 $[M+H]^+$。

合成化合物**106.3.**在室溫下向**106.2** (0.63 g，2.42 mmol，1.0當量)於THF:H_2O (3 ml:10 ml)中之溶液中添加Na_2CO_3 (0.333 g，3.15 mmol，1.3當量)、氯甲酸苯甲酯(0.35 ml，2.42 mmol，1.0當量)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**106.3** (0.5 g，52%)，MS (ES): *m/z* 397.1 $[M+H]^+$。

合成化合物**106.4.**在0℃下向**106.3** (0.5 g，1.26 mmol，1.0當量)於THF (5 mL)中之溶液中添加甲基溴化鎂(8.41 ml，25.2 mmol，20當量)。在室溫下攪拌反應物3小時。反應完成後，反應混合物用飽和NH_4Cl淬滅且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純**106.4** (0.165 g，

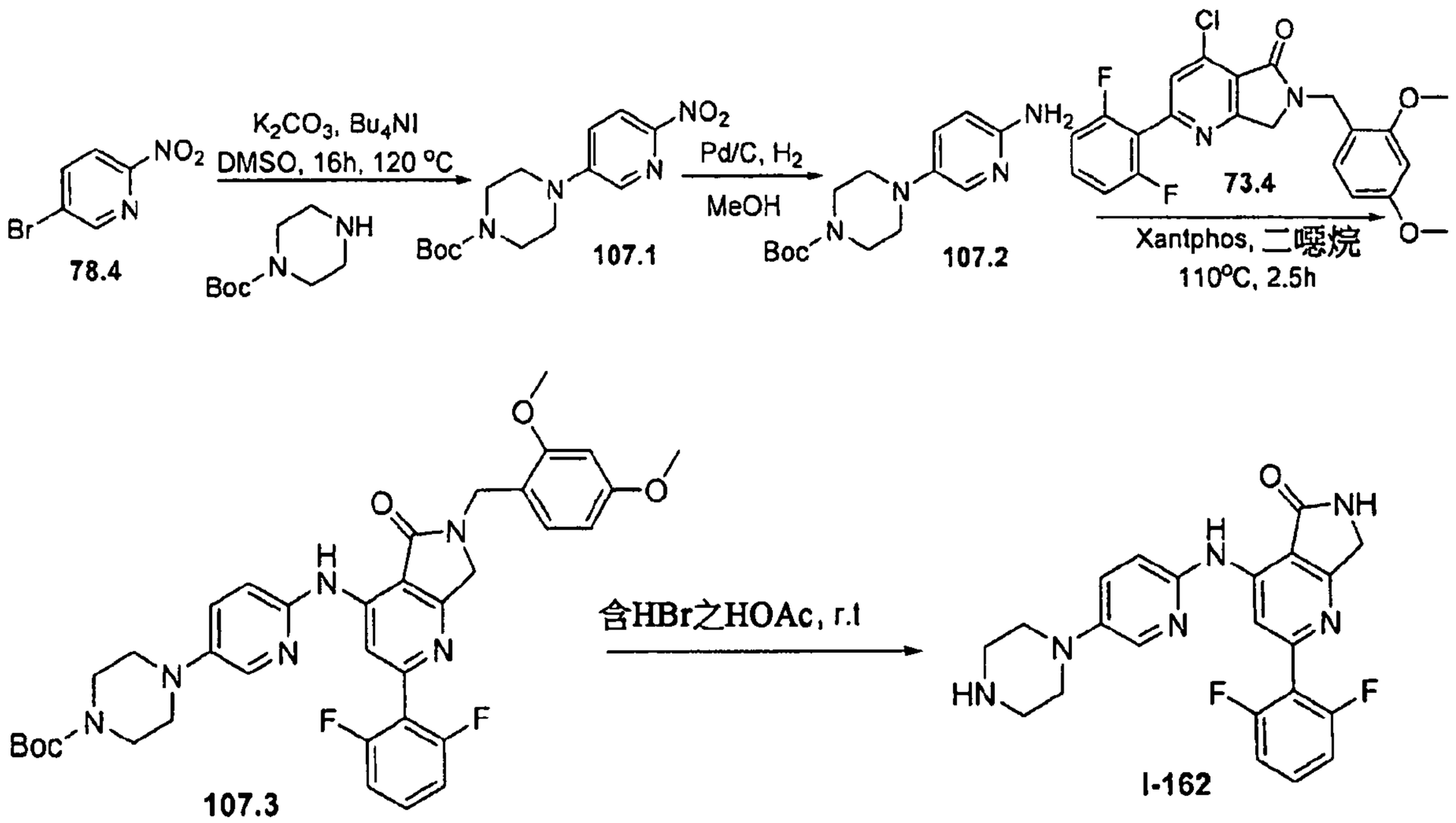
34.21%)，MS (ES): *m/z* 383.3 $[M+H]^+$。

合成化合物106.5.在氮氣氛圍下向Pd/C (30 mg)於MeOH (10 ml)中之懸浮液中添加**106.4** (0.160 g，0.4186 mmol，1.0當量)。在室溫下用H_2 (氣體)淨化懸浮液2小時。反應完成後，經矽藻土過濾反應混合物。在45℃下減壓移除溶劑獲得化合物**106.5** (0.065 g，62.57%)。MS (ES): *m/z* 249.2 $[M+H]^+$。

合成化合物106.6.在室溫下向**57.4** (0.1 g，0.231 mmol，1.0當量)於丁醇(2 ml)中之溶液中添加**106.5** (0.063 g，0.25 mmol，1.1當量)繼而添加DIPEA (0.15 ml，0.694 mmol，3當量)。在90℃下加熱反應混合物1.5小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**106.6** (0.070 g，46.96%)，MS (ES): *m/z* 645.3 $[M+H]^+$。

合成化合物I-161.在70℃下加熱**106.6** (0.060 g，0.093 mmol，1.0當量)於三乙基矽烷(0.032 g，0.2796 mmol，3當量)及TFA (0.6 ml，10 vol)中之溶液2小時。完成後，濃縮反應混合物且用乙酸乙酯稀釋殘餘物且用碳酸氫鈉飽和溶液洗滌。減壓濃縮有機層獲得粗物質，將其藉由製備型TLC純化獲得**I-161** (0.022 g，47.8%)。MS (ES): *m/z* 494.5 $[M+H]^+$，^{1}H NMR (DMSO-d6, 400MHZ): 9.07(s, 1H), 8.9(s, 1H), 7.68-7.70(d, 2H), 7.58-7.61 (t, 1H), 7.20-7.28(m, 4H), 4.56(s, 1H), 4.47(s, 2H), 3.59-3.67(m, 2H), 3.51-3.53(d, 1H), 3.20-3.24(d, 1H), 3.06-3.09(d, 1H), 2.33-2.38(m, 1H), 1.97-2.02(m, 1H), 1.07-1.08(s, 6H)。

實例107.合成化合物2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-162



合成化合物**107.1**向**78.4** (1.0 g，4.92 mmol，1.0當量)於DMSO (10 ml)中之溶液中添加Bu_4NI (0.18 g，0.049 mmol，0.1當量)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.37 g，7.38 mmol，1.5當量)及K_2CO_3 (1.36 g，9.85 mmol，2當量)。在120℃下加熱反應混合物16小時。完成後，將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。使用管柱層析法純化粗產物獲得**107.1** (1.2 g，79%)。MS (ES): *m/z* 279.23 $[M+H]^+$。

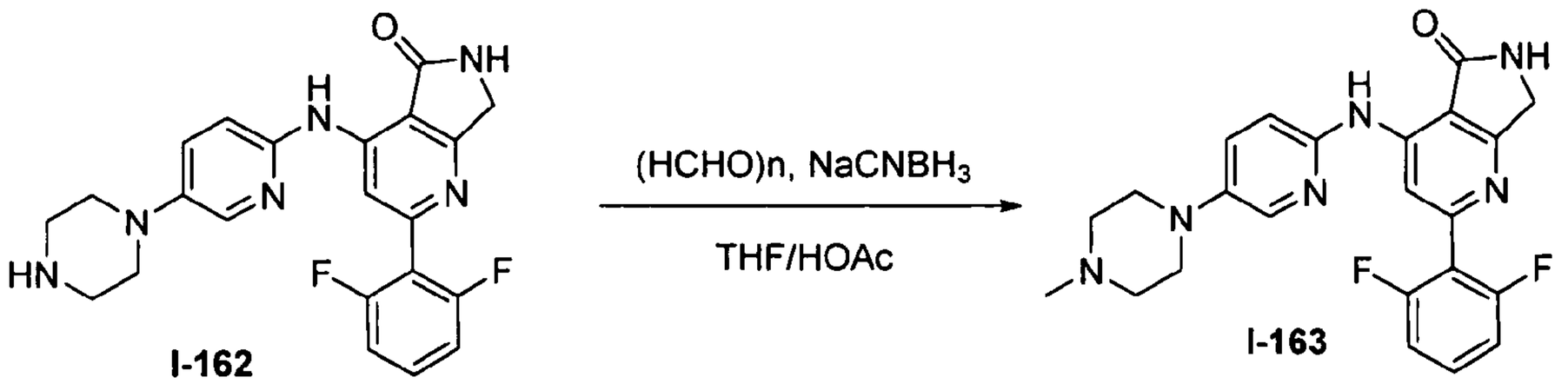
合成化合物**107.2.**在氮氣氛圍下向**107.1** (1.2 g，3.89 mmol，1.0當量)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (120 g)。用H_2氣體淨化混合物3小時。經矽藻土過濾反應混合物且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**107.2** (0.8 g，73%)，其原樣用於下一步驟，MS (ES): *m/z* 204.3 $[M+H]^+$。

合成化合物**107.3.**向**73.4** (0.1 g，0.23 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加**107.3** (0.071 g，0.255 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.080 g，0.58 mmol，2.5當量)。反應混合物使用氬氣脫氣10分鐘，隨後添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos

(0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)。在110℃下攪拌反應物2.5小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得**107.3** (0.080 g，51.3%)。MS (ES): *m/z* 673.7 $[M+H]^+$。

合成化合物I-162將化合物**107.3** (0.08 g，0.118 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (2 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得純**I-162** (0.020 g，39.8%)。MS (ES): *m/z* 423.5 $[M+H]^+$；^1H NMR(DMSO-d6, 400MHZ): 9.54(s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (d, 1H),7.53-7.59 (m, 1H), 7.46-7.48(dd, 1H), 7.24-7.28(t, 2H), 7.11-7.13 (d, 1H), 4.41(s, 2H), 3.15(br, 4H), 2.98(br, 4H)。

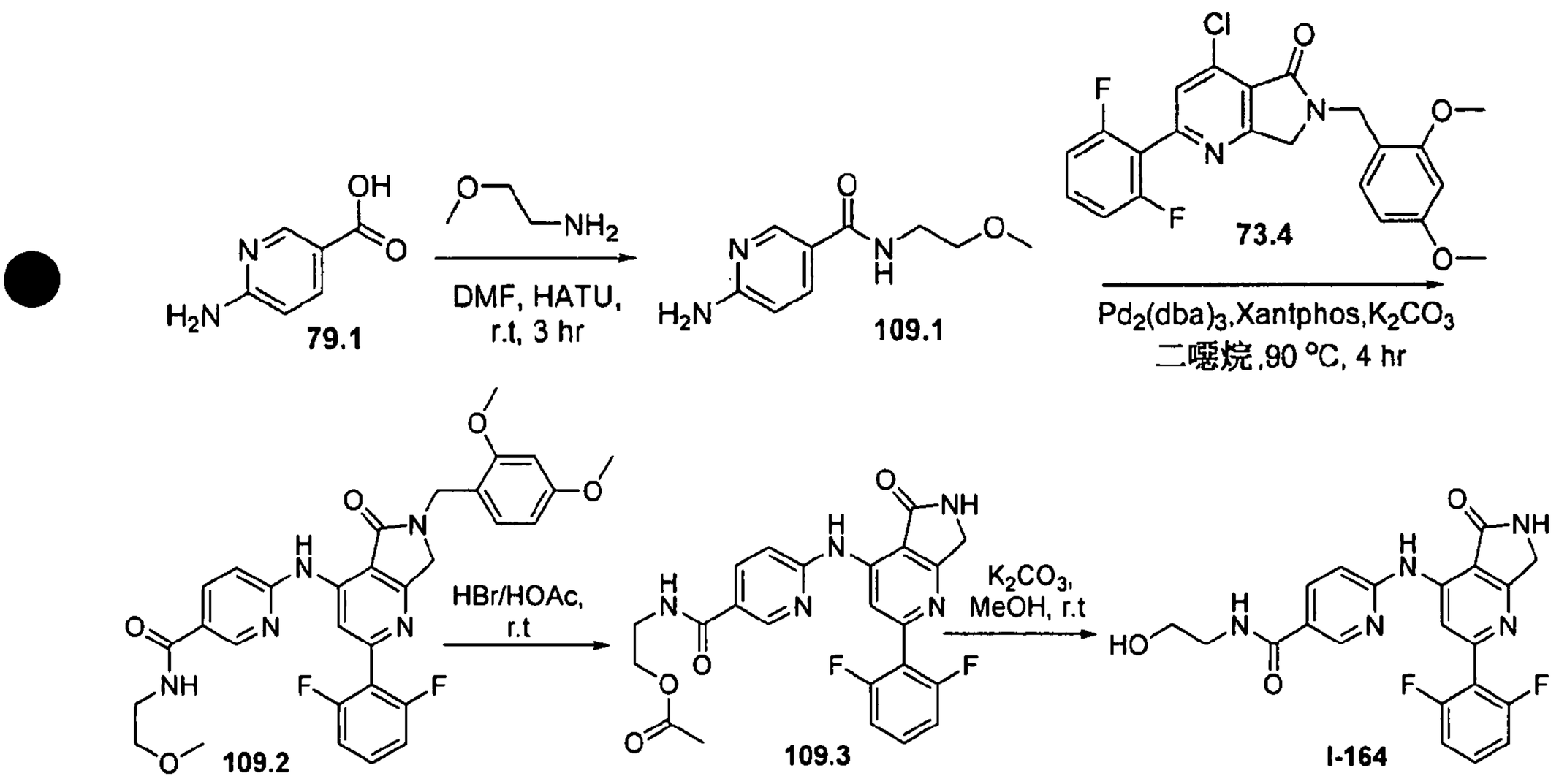
實例108.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(4-甲基哌嗪 -1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-163



將化合物**I-162** (0.150 g，0.355 mmol，1.0當量)溶解於THF (5 ml)中，繼而添加乙酸(0.5 mL)及多聚甲醛(0.020 g，0.533 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。向混合物中逐份添加$NaCNBH_3$ (0.226 g，1.06 mmol，3.0當量)且在室溫下攪拌反應物18小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物獲得**I-163** (0.022 g，14%)。MS (ES): *m/z* 437.9 $[M+H]^+$；^1H NMR(DMSO-

d6, 400MHZ): 9.59(s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (d, 1H),7.53-7.61 (m, 2H), 7.24-7.28(t, 2H), 7.16-7.19 (d, 1H), 4.42(s, 2H), 3.81-3.84(d, 2H), 3.49-3.52 (d, 2H), 3.15-3.17 (d, 2H), 2.94-3.0 (t, 2H), 2.85(s, 3H)。

實例109.合成6-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)-N-(2-羥乙基)菸鹼醯胺，I-164



合成化合物**109.1.**向**79.1** (0.300 g，2.173 mmol，1.0當量)於DMF (3 mL)中之溶液中添加HATU (1.235 g，3.259 mmol，1.5當量)且在室溫下攪拌15分鐘。向混合物中添加2-甲氧基乙-1-胺(0.195 g，2.608 mmol，1.2當量)、DIPEA (1.115 g，6.519 mmol，3.0當量)且在室溫下攪拌反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮混合物獲得粗物質，將其藉由管柱層析法純化獲得**109.1** (0.10 g，23.6%)。MS (ES): *m/z* 196.2 $[M+H]^+$。

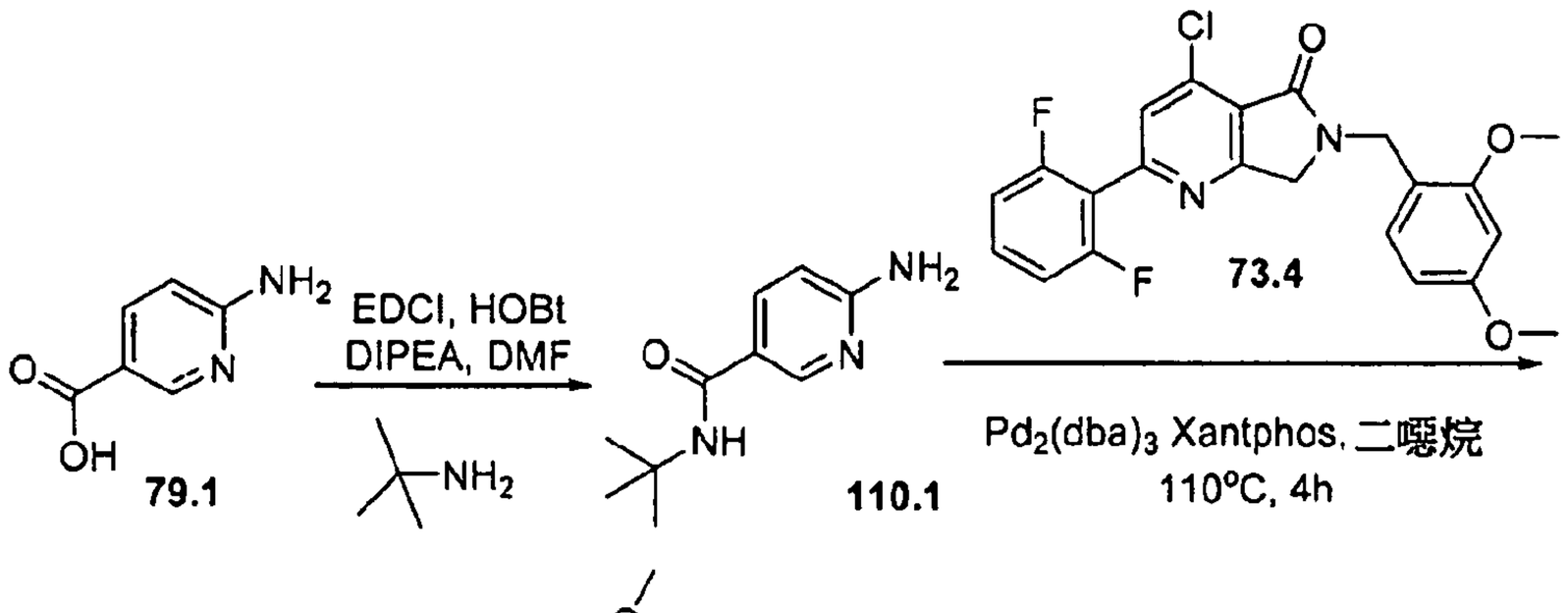
合成化合物**109.2.**向**73.4** (0.1 g，0.232 mmol，1.0當量)及**109.1** (0.045 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (0.08 mg，0.580 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣下脫氣5

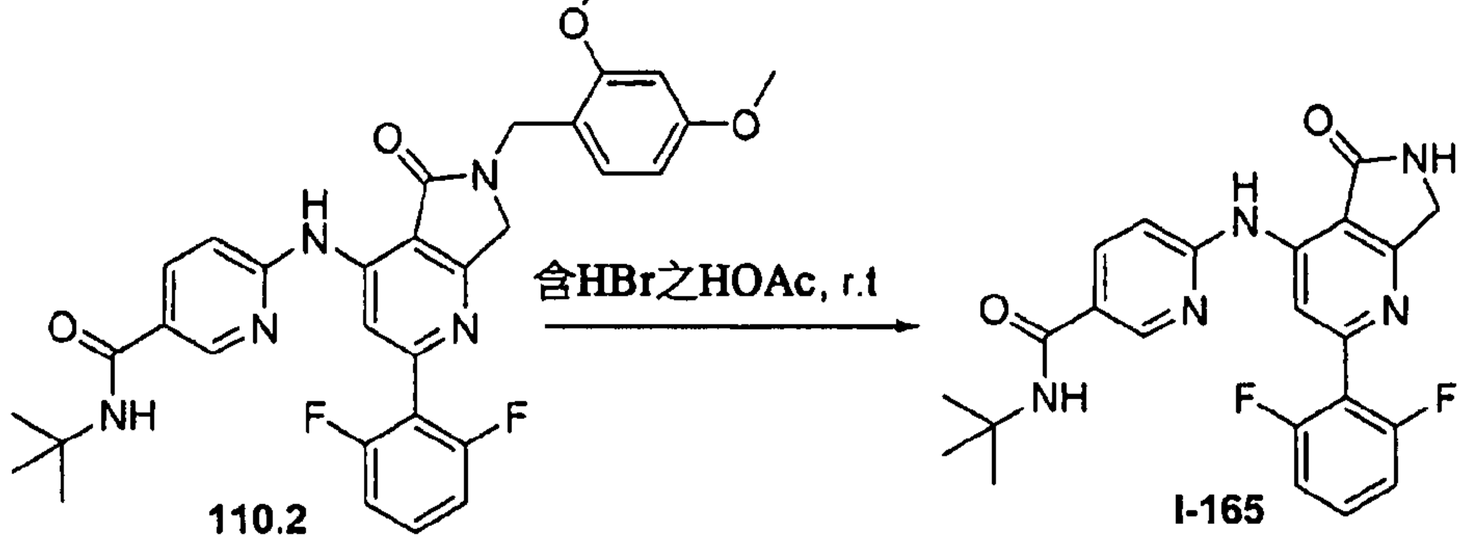
至10分鐘且添加$Pd_2(dba)_3$ (0.018 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.020 g，0.046 mmol，0.2當量)。在90℃下加熱反應混合物4小時。完成後，將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得**109.2** (0.112 g，81.84%)。MS (ES): *m/z* 589.5 $[M+H]^+$。

合成化合物**109.3**.在室溫下攪拌**109.2** (0.112 g，1.9 mmol，1.0當量)於含HBr之乙酸(2 mL)中之溶液1小時。完成後，濃縮反應混合物且殘餘物用水稀釋，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用乙酸乙酯萃取。減壓濃縮有機層獲得粗物質，將其藉由製備型HPLC純化獲得**109.3** (0.012 g，13.51%)。MS (ES): *m/z* 468.5 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-164**.在室溫下攪拌**109.3** (0.012 g，0.0256 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.01059 mg，0.0768 mmol，3.0當量)於MeOH (1.5 mL)中之溶液2小時。完成後，濃縮反應混合物且殘餘物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。減壓濃縮有機層獲得粗物質，將其藉由於乙醚(0.5 mL)及甲醇(0.1 mL)中之濕磨純化獲得**I-164** (0.006 g，55.09%)。MS (ES): *m/z* 426.5 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.96(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.81-8.80 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H),7.63-7.57(m, 1H), 7.34-7.25 (m, 3H), 4.75 (s, 1H), 4.46(s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.34(s, 2H)。

實例110.合成化合物N-(第三丁基)-6-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)菸鹼醯胺，I-165





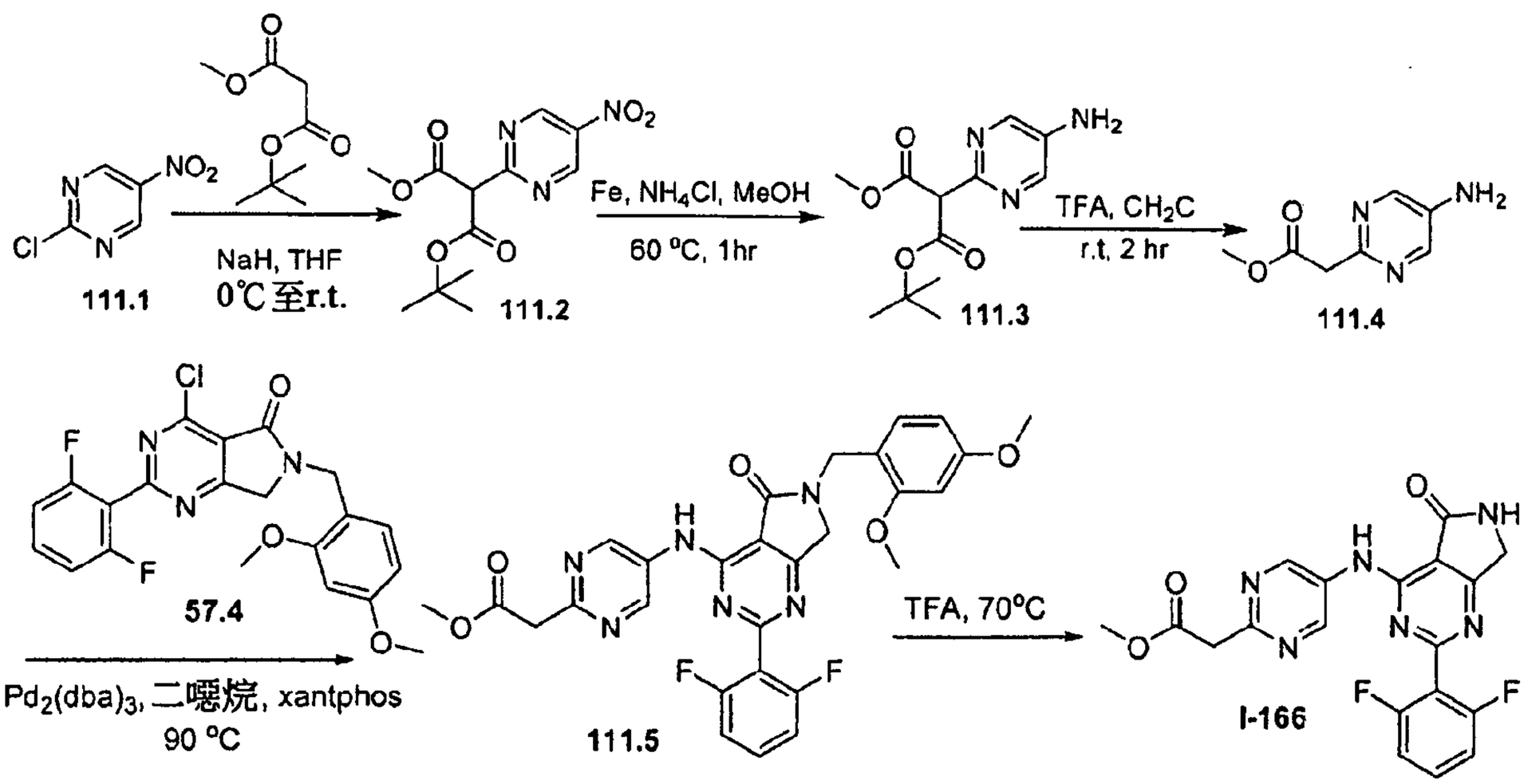
合成化合物**110.1**.在0℃下向**79.1** (1.0 g，7.2 mmol，1.0當量)於DMF (10 mL)中之溶液中添加EDCI (2.08 g，10.86 mmol，1.5當量)、HOBt (1.46 g，10.86 mmol，1.5當量)。在0℃下攪拌反應物15分鐘。15分鐘後，在0℃下將第三丁基胺(0.794 g，10.86 mmol，1.5當量)及DIPEA (2.72 mL，15.9 mmol，2.2當量)添加至反應混合物中。在環境溫度下攪拌反應物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**123.1** (1.0 g，71%)。MS (ES): *m/z* 194 $[M+H]^+$。

合成化合物**110.2**.向**73.4** (0.1 g，0.23 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加**123.1** (0.049 g，0.255 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.080 g，0.58 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.0464 mmol，0.2當量)。隨後在110℃下加熱反應物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層

析法純化獲得**110.2** (0.120 g，87.9%)。MS (ES): *m/z* 588.23 $[M+H]^+$。

合成化合物I-165.將化合物**110.2** (0.08 g，0.136 mmol，1.0當量)溶解於含HBr之乙酸(2 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其純化獲得**I-165** (0.050 g，83.9%)。MS (ES): *m/z* 438.46 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR(DMSO-d6, 400MHZ): 9.93(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.11-8.13(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.22-7.29(m, 3H), 4.46(s, 2H), 1.36(s, 9H)。

實例111.合成2-(5-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)嘧啶-2-基)乙酸甲酯，I-166



合成化合物111.2.將丙二酸酯(3.93 g，2.25 mmol，1.2當量)於THF (30 mL)中之溶液冷卻至0℃且在0℃下緩慢添加NaH (60%於油中)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。緩慢添加**111.1** (3.0，18.8 mmol，1.0當量)於THF (30 mL)中之溶液且在0℃至5℃下攪拌反應混合物30分鐘。反應完成後，將混合物倒入冷水中且使用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由急驟管柱層析

法純化粗化合物獲得**111.2** (2.8 g，50%)。MS (ES): *m/z* 297.3 $[M+H]^+$。

合成化合物111.3.在室溫下向**111.2** (0.8 g，2.6 mmol，1.0當量)於MeOH (8.0 mL)中之溶液中添加NH_4Cl (0.84 g，13.4 mmol，5.0當量)於水(8 mL)中之溶液繼而添加Fe粉末(0.75 g，13.4 mmol，5.0當量)。在60℃下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，混合物經矽藻土床過濾，用水(50 ml)稀釋且用EtOAC (20 ml × 2)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得**111.3** (0.7 g，97.32%)。MS (ES): *m/z* = 267.3 $[M+H]^+$。

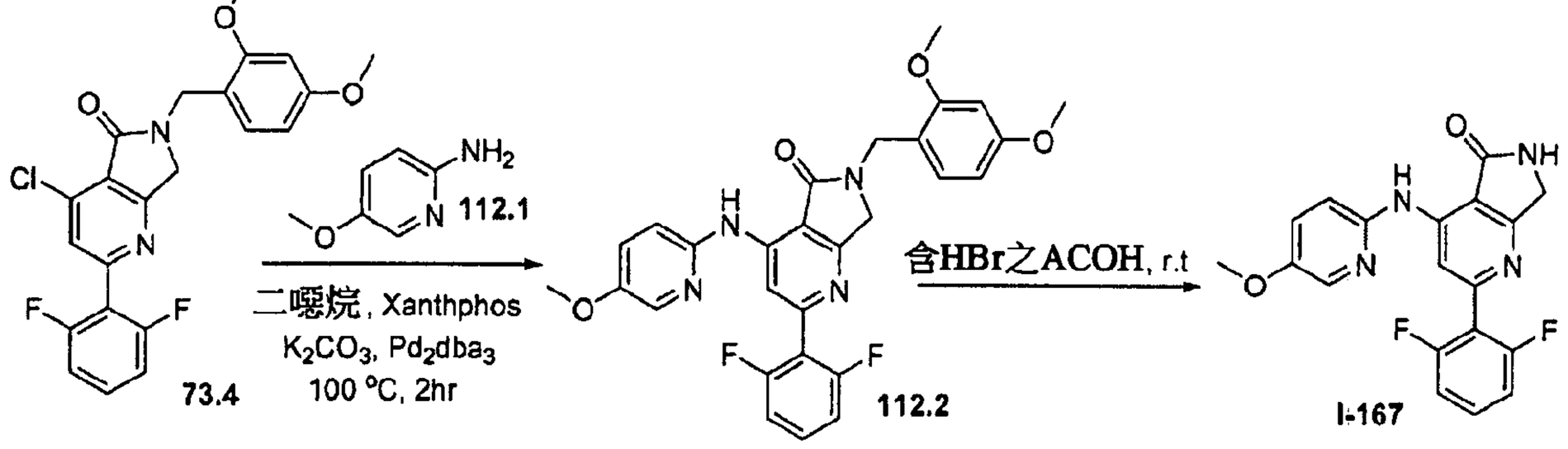
合成化合物111.4.在0℃下冷卻化合物**111.3** (0.5 g)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液。在0℃下逐滴添加TFA (5 mL)且使反應混合物升溫至室溫且攪拌2小時。反應完成後，減壓移除溶劑獲得**111.4** (0.25 g，79.8%)。MS (ES): *m/z* 167.3 $[M+H]^+$。

合成化合物111.5.在室溫下向**57.4** (0.250 g，0.58 mmol，1.0當量)於二噁烷(8.0 mL)中之溶液中添加**124.4** (0.096 g，0.58 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.160 g，1.16 mmol，2.0當量)。反應物脫氣5至10分鐘，繼而添加Xantphos (0.067 g，0.11 mmol，0.2當量)及$Pd_2(dba)_3$ (0.053 g，0.058 mmol，0.1當量)，反應物脫氣5至10分鐘且隨後在90℃至100℃下加熱2小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且使用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**111.5** (0.170 g，52.20%)。MS (ES): *m/z* 562.6 $[M+H]^+$。

合成化合物I-166.在70℃下加熱**111.5** (0.170 g，0.30 mmol，1.0當量)於TFA (16 ml)中之溶液2小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用碳酸氫鈉飽和溶液中和且用EtOAc (50 mL × 2)萃取產物。減壓移除溶劑獲得粗化合物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-166** (0.052

g，41.73%)。MS (ES): *m/z* 412.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.63 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.52 (s,1H)。

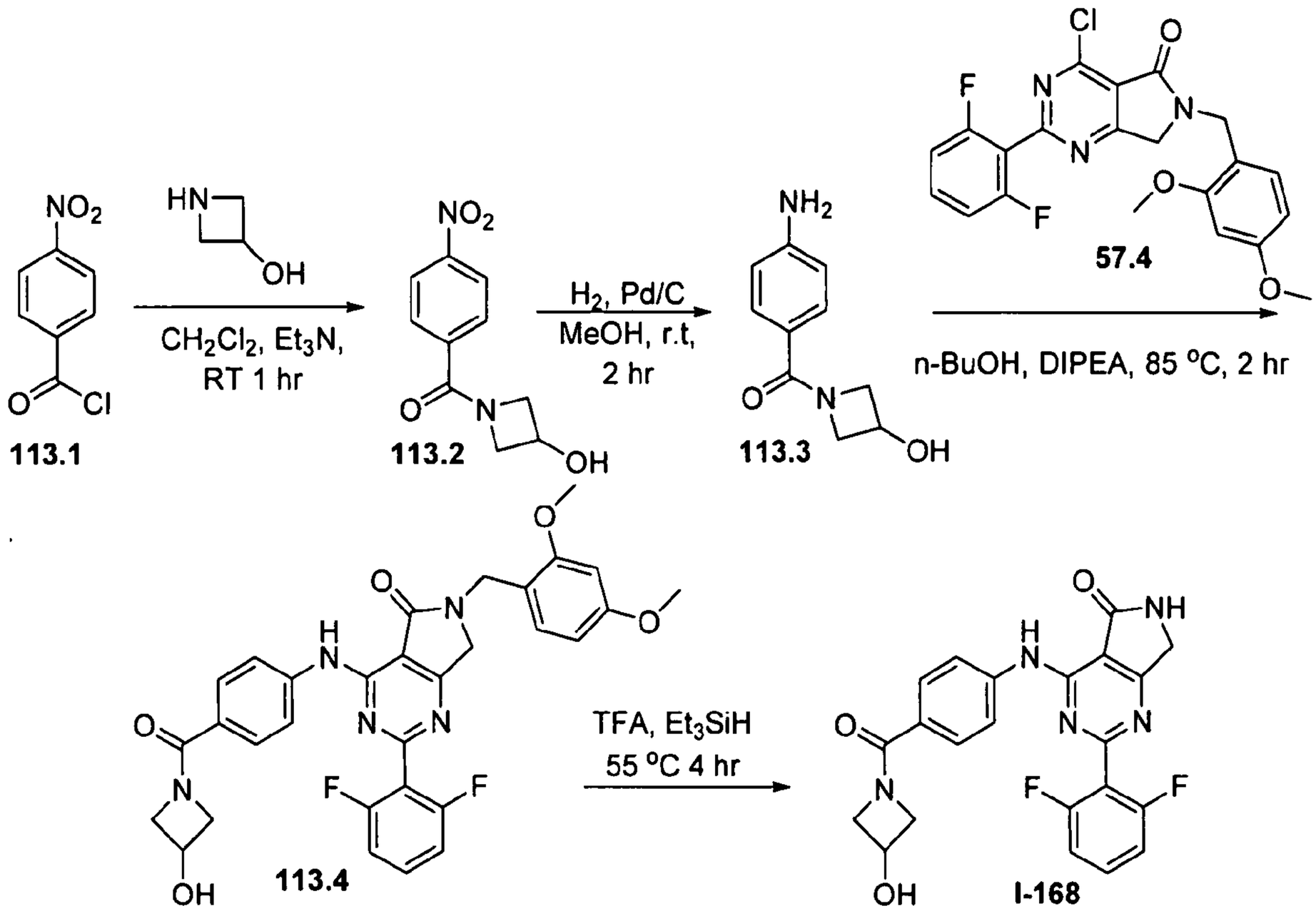
實例112.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-甲氧基吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-167



合成化合物112.2.向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加**180.1** (0.031 g，0.255 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.080 g，0.580 mmol，2.5當量)。反應混合物使用氬氣脫氣10分鐘，隨後添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)。在100℃下加熱反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其純化獲得**112.2** (0.080 g，66.5%)。MS (ES): *m/z* 519.5 $[M+H]^+$。

合成化合物I-167.將化合物**112.2** (0.080 g，0.154 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (2 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-167** (0.050 g，88.03%)。MS (ES): *m/z* 369.3 $[M+H]^+$，^1H NMR(DMSO-d_6, 400MHZ): 9.60(s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, 1H),7.57 (m, 1H), 7.45(dd, 1H), 7.26(t, 2H), 7.19(d, 1H), 4.42(s, 2H), 3.80(s,3H)。

實例113.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-羰基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-168



合成化合物**113.2**.在0℃下向**113.1** (1.0 g，5.43 mmol，1.0當量)於無水CH_2Cl_2 (15.0 mL)中之溶液中添加氮雜環丁-3-醇(476 mg，6.52 mmol，1.2當量)。在相同溫度下逐滴添加三乙胺(1.64 g，16.43 mmol，3當量)。在室溫下使反應混合物升溫且攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用EtOAc (75 mL × 2)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**113.2** (0.4 g，33.40%)。MS (ES): *m/z* 223.2 $[M+H]^+$。

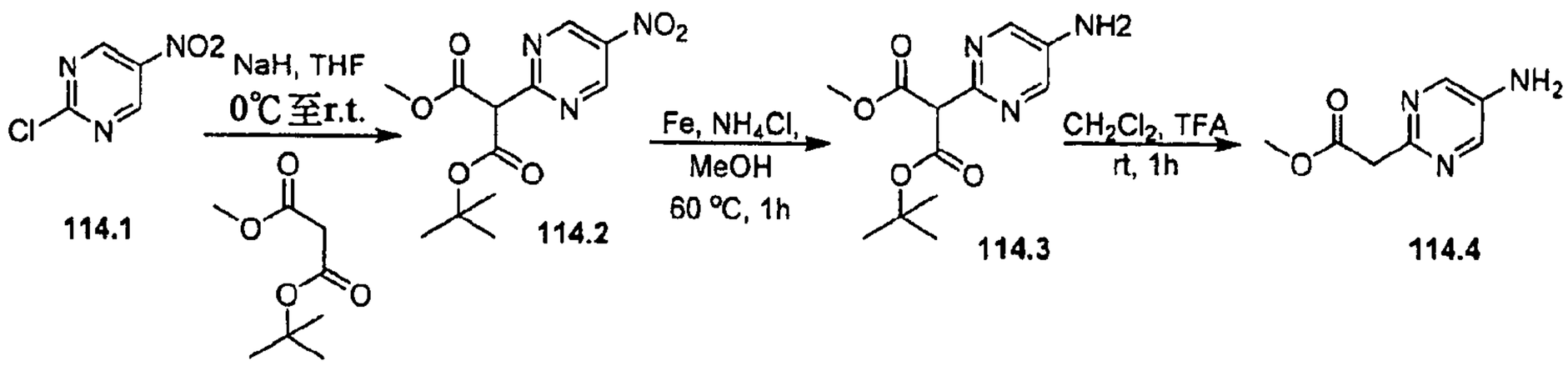
合成化合物**113.3**.在氮氣氛圍下向Pd/C (100 mg)於MeOH (20 mL)中之懸浮液中添加**113.2** (400 mg，1.8 mmol，1.0當量)。在室溫下用H_2 (氣體)淨化上述反應混合物2小時。反應完成後，經矽藻土過濾混合物。減壓移除溶劑獲得**113.3** (300 mg，86.70%)。MS (ES): *m/z*

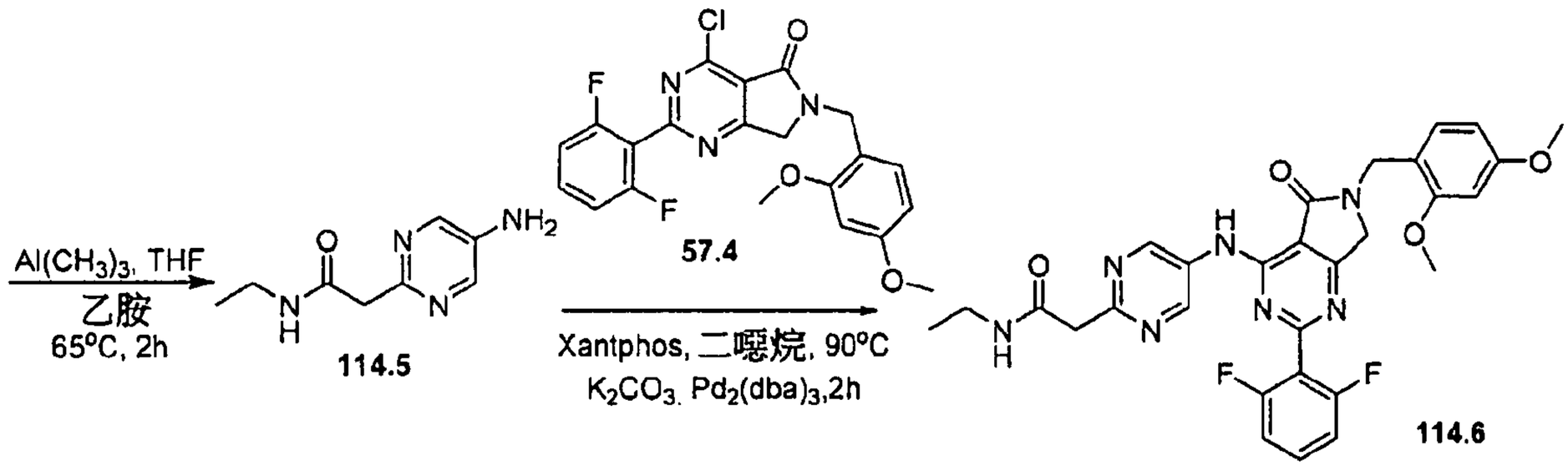
193.2 $[M+H]^+$。

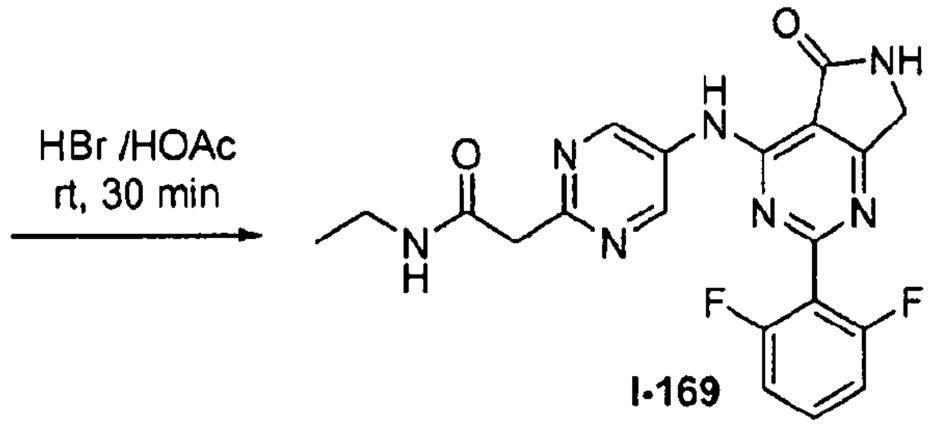
合成化合物113.4.在室溫下向**57.4** (200 mg，0.46 mmol，1.0當量)於正丁醇(5.0 mL)中之溶液中添加**129.3** (90 mg，0.46 mmol，1.0當量)及DIPEA (149 mg，1.16 mmol，2.5當量)。在85℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純**113.4** (175 mg，64.31%)。MS (ES): *m/z* 588.5 $[M+H]^+$。

合成化合物I-168.向**113.4** (175 mg，0.299 mmol，1.0當量)於TFA (2 ml)中之溶液中添加三乙基矽烷(113 mg，0.897 mmol，3.0當量)且在55℃下加熱4小時。反應完成後，在45℃下減壓濃縮混合物。將所獲得之殘餘物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用EtOAc (50 ml × 2)萃取產物。減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-168** (65 mg，51.4%)。MS (ES): *m/z* 438.4 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.75%，HPLC純度：96.30%，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9.26 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.86-7.84 (d, 2H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.31-7.27 (t, 2H), 4.51-4.48 (d, 4H), 4.22 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.78-3.76 (d, 2H)。

實例114.合成2-(5-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)嘧啶-2-基)-N-乙基乙醯胺，I-169







合成化合物**114.2.**在0℃下冷卻丙二酸酯(5.2 g，30.0 mmol，1.2當量)於THF (60 mL)中之溶液且在0℃下緩慢添加NaH (60%於油中)(2.3 g，57.0 mmol，2.3當量)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。緩慢添加**114.1** (4.0 g，25.0 mmol，1.0當量)於THF (60 mL)中之溶液且在0℃至5℃下攪拌反應混合物30分鐘。反應完成後，將混合物倒入冷水中且使用EtOAc (50 ml × 2)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由急驟管柱層析法純化粗產物獲得**114.2** (5.5 g，60.37%)。MS (ES): *m/z* 297.3 $[M+H]^+$。

合成化合物**114.3.**在室溫下向化合物**114.2** (5.5 g，18.5 mmol，1.0當量)於MeOH (55 mL)中之溶液中添加NH_4Cl (5.79 g，92.0 mmol，5.0當量)於水(55 mL)中之溶液，繼而添加Fe粉末(5.18 g，92.0 mmol，5.0當量)。在60℃下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，混合物經矽藻土床過濾，用水(50 ml)稀釋且用EtOAc (20 ml × 2)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得**114.3** (4.0 g，80.89%)。MS (ES): *m/z* = 267.3 $[M+H]^+$。

合成化合物**114.4.**在0℃下冷卻**114.3** (2.7 g，7.18 mmol，1.0當量)

於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液。在0℃下逐滴添加三氟乙酸(5 mL)且使反應混合物升溫至室溫且攪拌2小時。反應完成後，減壓移除溶劑獲得**114.4** (1.2 g，59.22%)。MS (ES): *m/z* 167.3 $[M+H]^+$。

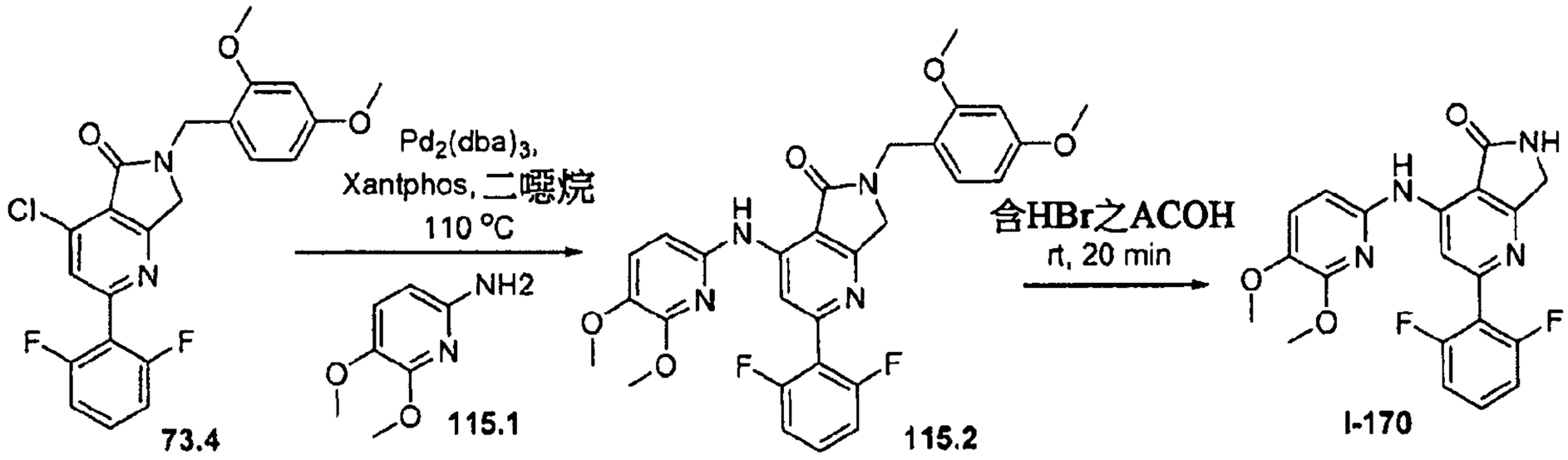
合成化合物114.5.向**114.4** (1.2 g，7.18 mmol，1.0當量)於THF (20 mL)中之溶液中添加含Et_3N之2 M THF (10.7mL，21.55 mmol，3.0當量)及DIPEA (2.4 mL，14.37 mmol，2當量)。在0℃下冷卻反應混合物且在0℃下逐滴添加Me_3Al (10.7 mL，21.55 mmol，3.0當量)。在65℃下加熱反應混合物且攪拌2小時。反應完成後，冷卻反應物且用含20% MeOH之CH_2Cl_2淬滅。反應物經矽藻土過濾且用含20% MeOH之CH_2Cl_2洗滌。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**114.5** (0.430 g，33.2%)。MS (ES): *m/z* 181.3 $[M+H]^+$。

合成化合物114.6.在室溫下向**57.4** (0.579 g，1.34 mmol，1.0當量)於二噁烷(12.0 mL)中之溶液中添加**114.5** (0.145 g，0.80 mmol，0.6當量)及K_2CO_3 (0.278 g，2.01 mmol，1.5當量)。反應物脫氣5至10分鐘且添加Xantphos (0.155 g，0.26 mmol，0.2當量)，繼而添加$Pd_2(dba)_3$ (0.122 g，0.134 mmol，0.1當量)。反應物脫氣5至10分鐘且在90℃至100℃下加熱2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純**114.6** (0.400 g，51.83%)。MS (ES): *m/z* 575.6 $[M+H]^+$。

合成化合物I-169.在室溫下攪拌化合物**114.6** (0.400 g)於HBr/HOAc (12 ml)中之溶液2小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$飽和溶液中和且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。減壓濃縮溶劑獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-169** (0.064 g，21.65%)。MS (ES): *m/z* 425.4 $(M+H)^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.62-7.58 (m,

1H), 7.29-7.24(t, 2H), 4.50 (s,2H), 3.68 (s, 2H), 3.09-3.06 (q, 2H), 1.04-1.00 (t, 3H)。

實例115.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5,6-二甲氧基吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-170

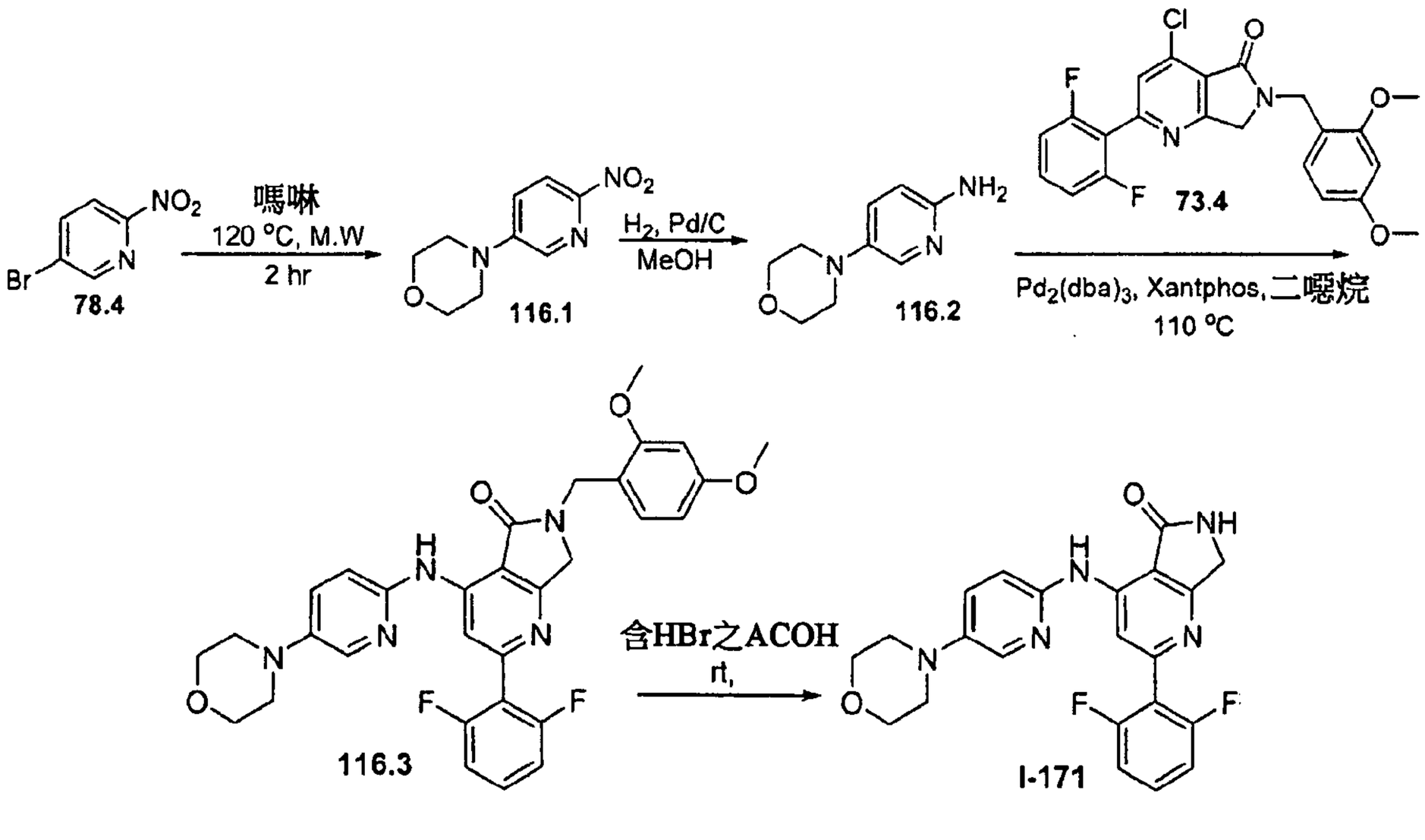


合成化合物115.2.向**73.4** (0.10 g，0.23 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加**131.1** (0.039 g，0.255 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.08 g，0.58 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)。隨後在110℃下加熱反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**115.2** (0.070 g，54.98%)。MS (ES): *m/z* 549.6 $[M+H]^+$。

合成化合物I-170.將化合物**115.2** (0.070 g，0.127 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (2 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，且用Na_2CO_3飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-170** (0.023 g，45.24%)。MS (ES): *m/z* 399.37 $[M+H]^+$，^1H NMR(DMSO-d_6, 400MHz): 9.48(s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.56 (m, 1H),7.37 (d,1H), 7.24(t, 2H), 6.74(d, 1H), 4.41(s, 2H), 3.81(s, 3H),

3.75(s,3H)。

實例116.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(N-嗎啉基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-171



合成化合物116.1.向**78.4** (1.0 g，4.93 mmol，1.0當量)於DMSO (3 mL)中之溶液中添加嗎啉(0.514 g，5.911 mmol，1.2當量)。在120℃下在微波中加熱反應混合物2小時。將反應混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**116.1** (0.390 g，37.84%)。MS (ES): *m/z* 210.3 $[M+H]^+$。

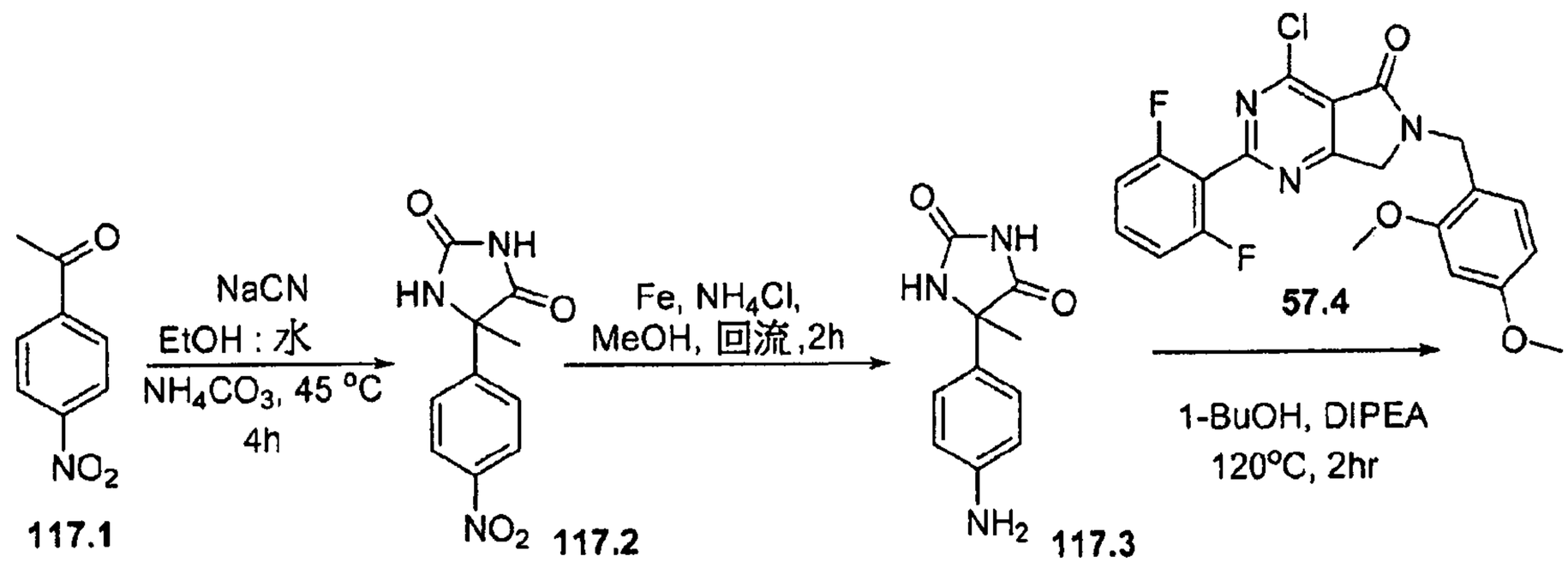
合成化合物116.2.在氮氣氛圍下向**116.1** (0.39 g，1.864 mmol，1.0當量)於MeOH (5 mL)中之溶液添加10% Pd/C (0.039 mg)。用氫氣淨化懸浮液1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**116.2** (0.210 g，62.87%)，其原樣用於下一步驟，MS (ES): *m/z* 180.3 $[M+H]^+$。

合成化合物116.3.向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-

二噁烷(2 mL)中之溶液中添加**116.2** (0.045 g，0.255 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.080 g，0.580 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，隨後添加$Pd_2(dba)_3$ (0.0212 g，0.0232 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，再次脫氣5分鐘。隨後在110℃下加熱反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**116.3** (0.080 g，60.09%)。MS (ES): *m/z* 574.6 $[M+H]^+$。

合成化合物I-171.將化合物**116.3** (0.080 g，0.139 mol，1.0當量)溶解於Hbr/HOAc (2 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAC萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-171** (0.035 g，59.3%)。MS (ES): *m/z* 424.5 $[M+H]^+$；^1H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): 9.53(s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (d, 1H),7.57 (m, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.25(m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.41(s, 2H), 3.73(t, 4H), 3.09 (t,4H)。

實例117.合成5-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-5-甲基咪唑啶-2,4-二酮，I-172



合成化合物**117.2.**在室溫下向**117.1** (10 g，6.0 mmol，1.0當量)、碳酸銨(40.97 g，45.58 mmol，7.58當量)於EtOH (80 mL)及H_2O (80 mL)中之懸浮液中添加NaCN (3.96 g，7.9 mmol，1.3當量)。在45℃下音波處理反應物質5小時。用稀HCl (1.2 L)使反應混合物酸化。過濾所獲得之固體且風乾24小時獲得**117.2** (12 g，84%)。MS (ES): *m/z*無離子化$[M+H]^+$。

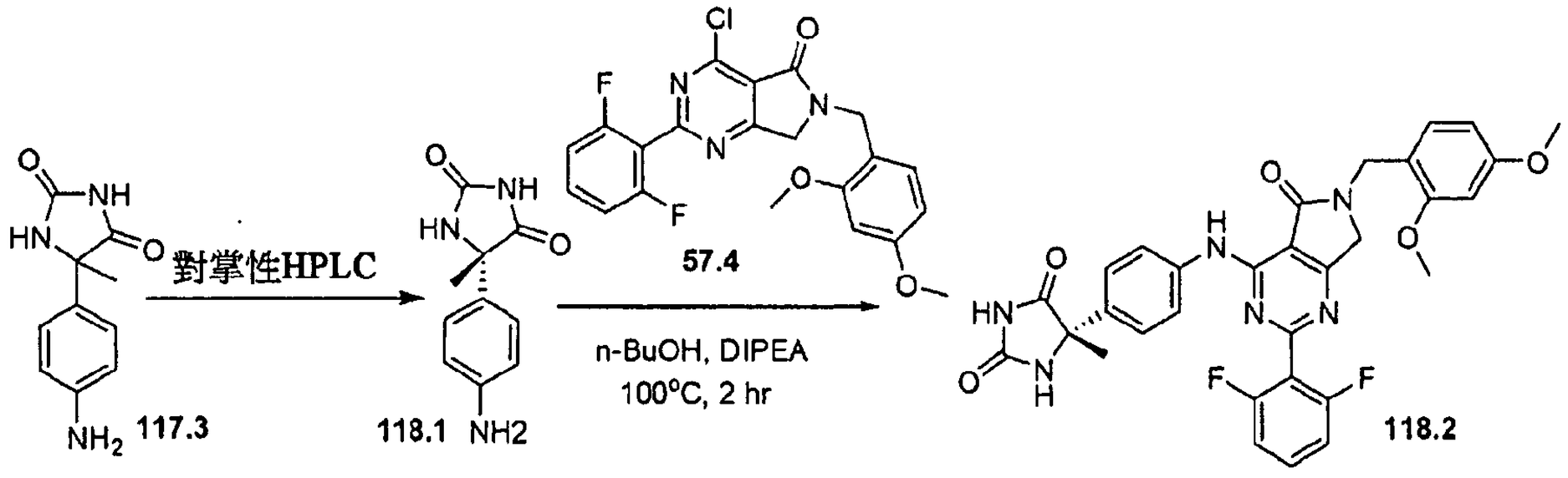
合成化合物117.3.向**117.2** (2.0 g，8.5 mmol，1.0當量)於MeOH (3 mL)及H_2O (3 mL)中之溶液中添加NH_4Cl (2.25 g，42.5 mmol，5.0當量)，繼而添加Fe粉末(2.4 g，42.5 mmol，5.0當量)持續1小時。在80℃下加熱反應混合物2小時。反應混合物經矽藻土過濾，用甲醇洗滌且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**117.3** (1.5 g，85.9%)，其原樣用於下一步驟，MS (ES): *m/z* 206.5 $[M+H]^+$。

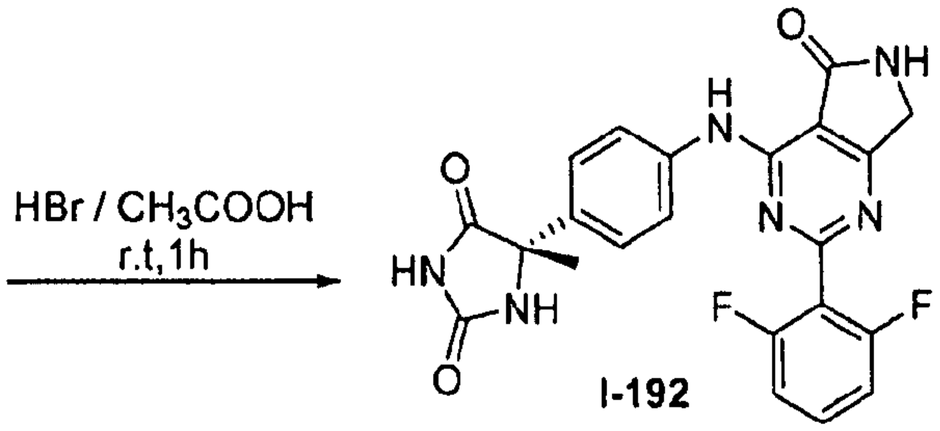
合成化合物117.4.向**57.4** (0.2 g，0.46 mmol，1.0當量)於1-丁醇(5 mL)中之溶液中添加**136.3** (0.159 g，0.764 mmol，1.1當量)及DIPEA

(0.3 mL，1.38 mmol，3當量)。隨後在120℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc (100 mL × 2)萃取產物。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物**117.4** (0.25 g)，其原樣使用。MS (ES): *m/z* 601.3 $[M+H]^+$。

合成化合物I-172.將化合物**117.4** (0.25 g，0.41 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 mL)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAC (100 mL × 2)萃取產物。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-172** (0.14 g，74.7%)。MS (ES): *m/z* 451.6 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 10.77 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.27(t, 2H), 4.48 (s, 2H), 1.63 (s, 3H)。

實例118.合成化合物(S)-5-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-5-甲基咪唑啶-2,4-二酮，I-173



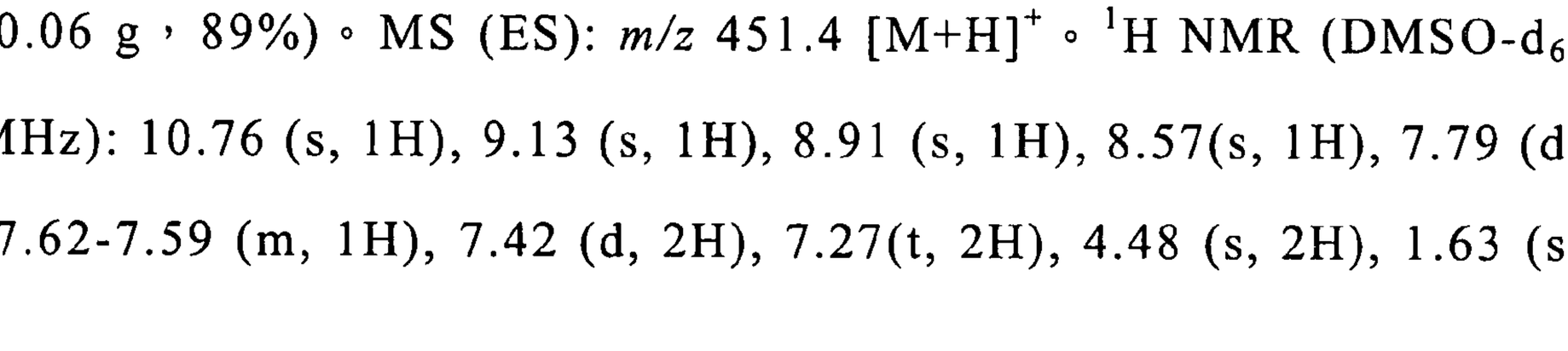


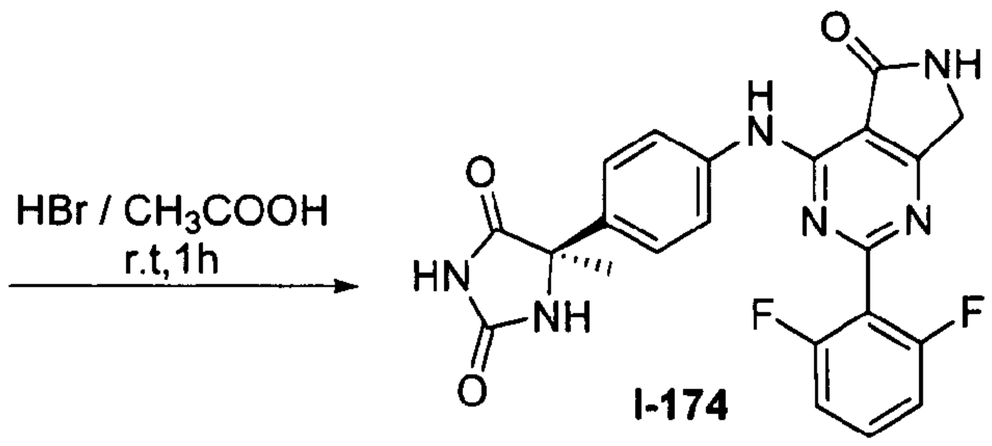
合成化合物118.1.使用製備型對掌性HPLC分離**117.3** (0.300 mg)之外消旋混合物獲得純**118.1** (75 mg)，MS (ES): *m/z* 206.5 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，對掌性HPLC：100%。

合成化合物118.2.向**57.4** (0.12 g，0.27 mmol，1.0當量)於1-丁醇(5 mL)中之溶液中添加**118.1** (0.075 g，0.36 mmol，1.3當量)及DIPEA (0.14 mL，0.81 mmol，3當量)。在100℃下加熱反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAC (100 mL × 2)萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物**118.2** (0.09 g)，其原樣使用。MS (ES): *m/z* 601.3 $[M+H]^+$。

合成化合物I-173.將化合物**118.2** (0.09 g)溶解於HBr/HOAc (3 mL)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAC (100 mL × 2)萃取。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-173** (0.06 g，89%)。MS (ES): *m/z* 451.4 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 10.76 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.27(t, 2H), 4.48 (s, 2H), 1.63 (s, 3H)。

實例119.合成化合物(R)-5-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-5-甲基咪唑啶-2,4-二酮，I-174





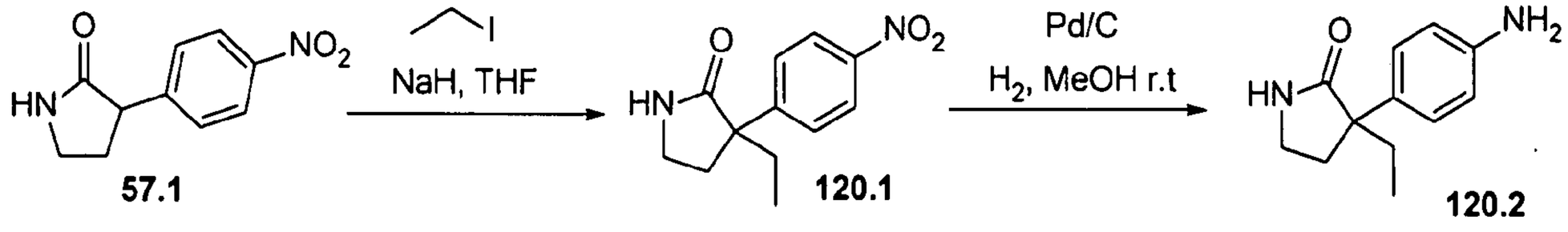
I-174

合成化合物**119.1.** 使用製備型HPLC分離**117.3**之外消旋混合物(0.300 mg)獲得純**119.1** (75 mg)，MS (ES): *m/z* 206.5 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，對掌性HPLC: 100%

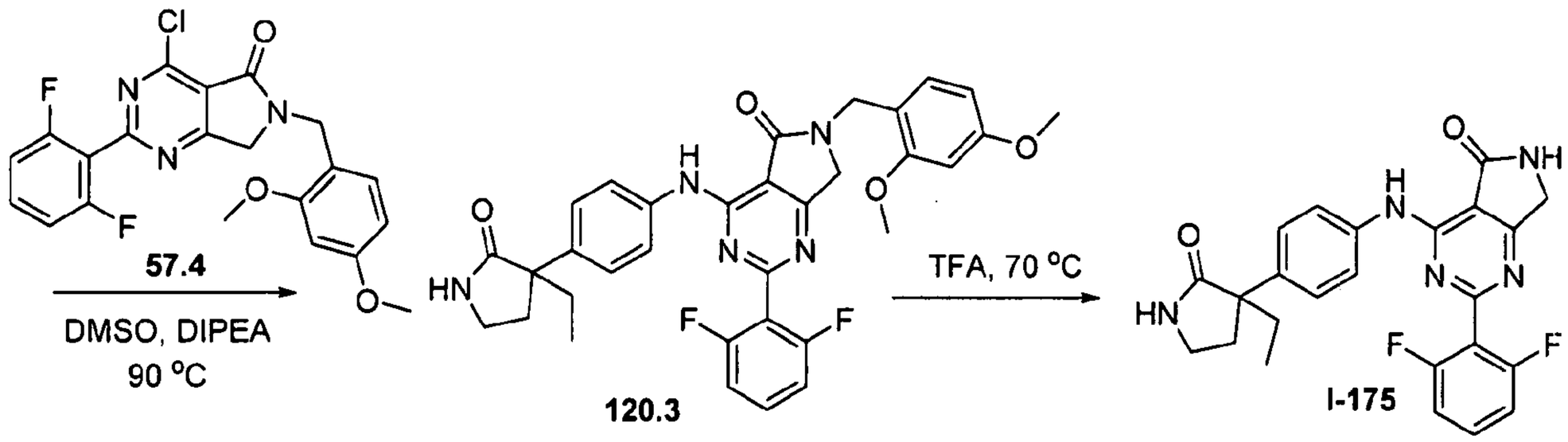
合成化合物**119.2.** 向**57.4** (0.12 g，0.27 mmol，1.0當量)於1-丁醇(5 mL)中之溶液中添加**119.1** (0.075 g，0.36 mmol，1.3當量)及DIPEA (0.14 mL，0.81 mmol，3當量)。在100℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc (100 mL × 2)萃取產物。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物**119.2** (0.09g)，其原樣使用。MS (ES): *m/z* 601.3 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-174.** 將化合物**119.2** (0.09 g)溶解於HBr/HOaAc (3 mL)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-174** (0.06 g，89%)。MS (ES): *m/z* 451.6 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 10.77 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.27(t, 2H), 4.48 (s, 2H), 1.63 (s, 3H)。

實例120.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(3-乙基-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-175



57.1　　120.1　　120.2



合成化合物**120.1.** 將**57.1** (0.325 g，1.50 mmol，1.0當量)於DMF (2 mL)中之溶液冷卻至0℃且逐份添加含60% NaH之油(0.161 g，3.9 mmol，2.5當量)。在0℃下攪拌反應混合物20分鐘。逐滴添加碘乙烷(0.27 g，1.73 mmol，1.1當量)且在0℃下攪拌反應混合物30分鐘。反應完成後，將混合物倒入冷水中且使用EtOAc (20 mL × 2)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**120.1** (0.185 g，50.51%)。MS (ES): *m/z* 234.2 $[M+H]^+$

合成化合物**120.2.** 在室溫下，向10% Pd/C (0.05 g)於MeOH (10 mL)中之懸浮液中添加化合物**120.1** (0.185 g，0.79 mmol，1.0當量)。使氫氣鼓泡通過反應混合物持續2-3小時。反應完成後，經矽藻土床過濾混合物且用甲醇洗滌。減壓濃縮有機層獲得化合物**120.2** (0.100 g，61.99%)。MS (ES): *m/z* = 204.27 $[M+H]^+$。

合成化合物**120.3.** 在室溫下，向化合物**57.4** (0.175 g，0.40 mmol，1.0當量)於DMSO (2 mL)中之溶液中添加142.2 (0.083 g，0.40 mmol，1.0當量)及DIPEA (0.17 mL，1.0 mmol，2.5當量)。在90℃下攪拌反應混合物30分鐘。反應完成後，將混合物倒入冷水中且使用EtOAc (20 mL × 2)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得化合物**120.3** (0.120 g，49.4%)。MS (ES): *m/z* 599.6 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-175.** 在70℃下加熱**120.3** (0.120 g，0.200mmol，1.0當量)於TFA (3 mL)中之溶液8小時。反應完成後，將混合物倒入冷水

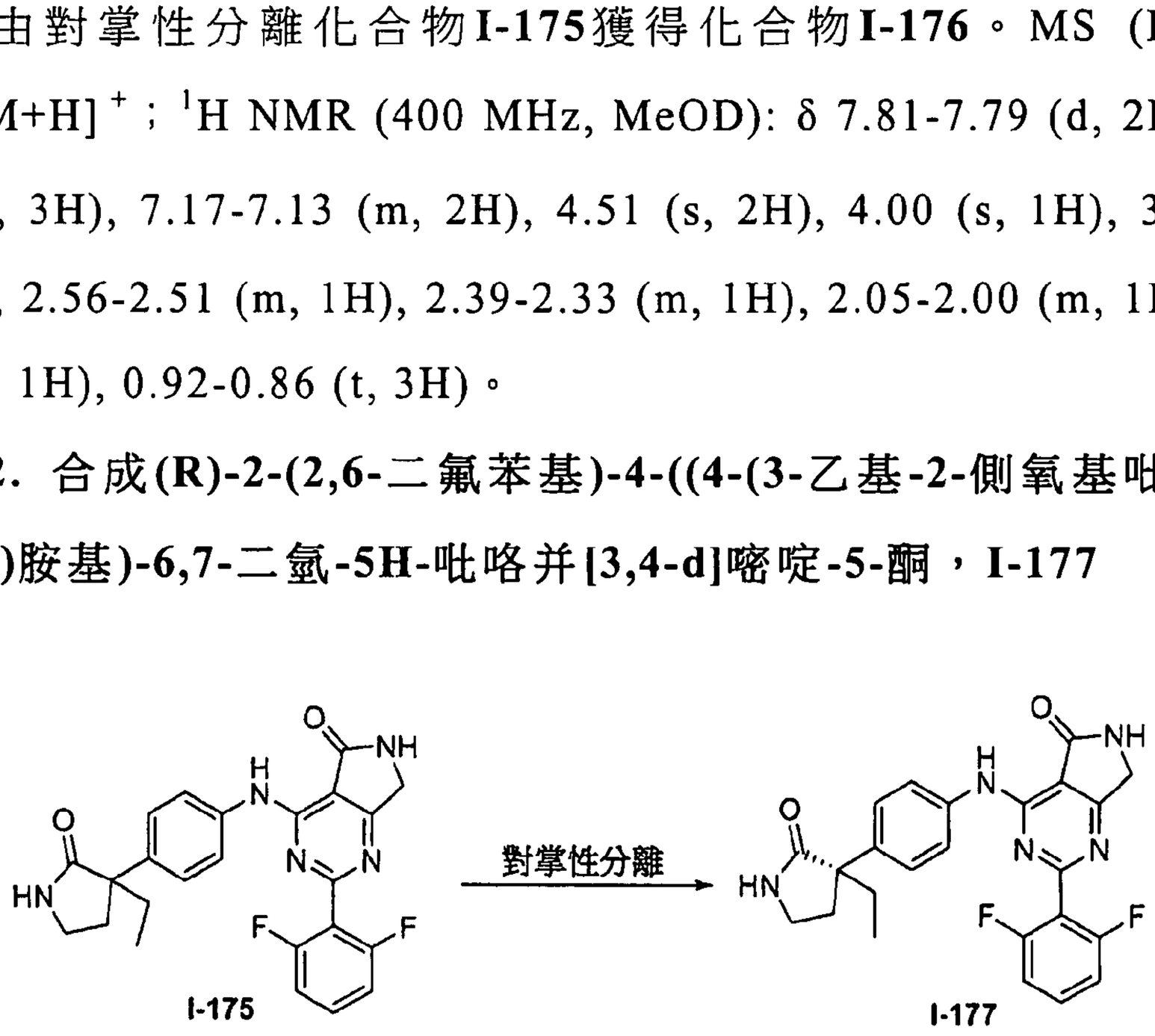
中，用$NaHCO_3$中和且用EtOAc (10 mL × 2)萃取。減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-175** (0.048 g，69.80%)。MS (ES): *m/z* 449.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 3H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.45-7.43 (d, 2H), 7.30-7.25 (t, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H), 0.74 (t, 3H)。

實例121. 合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(3-乙基-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮I-176



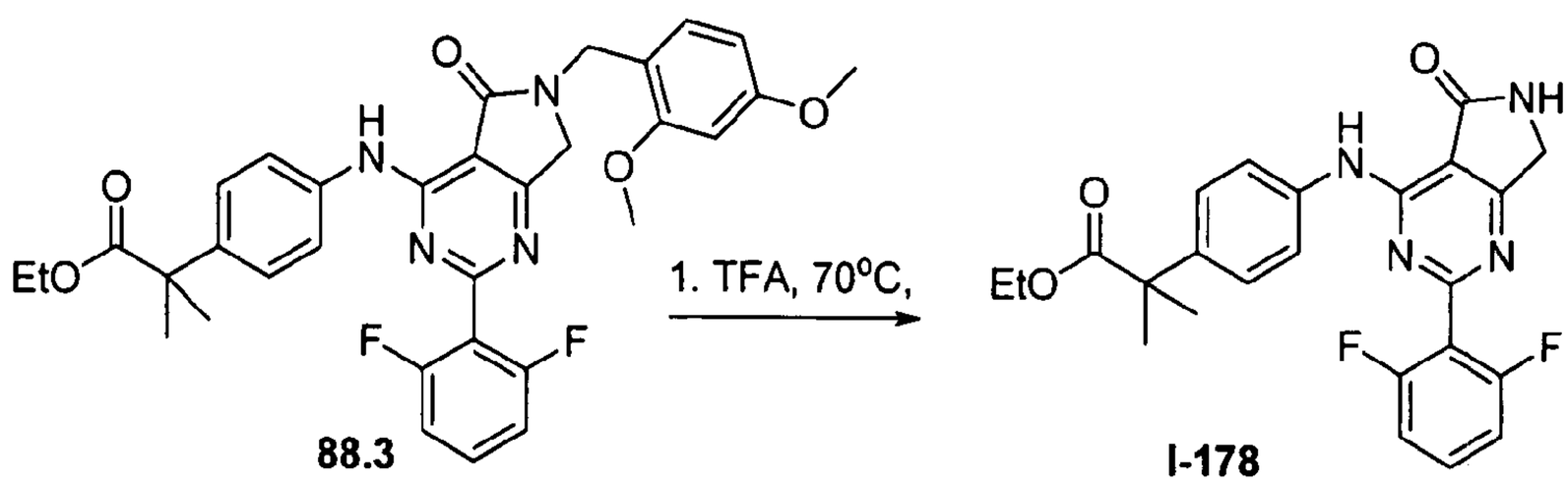
藉由對掌性分離化合物**I-175**獲得化合物**I-176**。MS (ES): *m/z* 449.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.81-7.79 (d, 2H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.38-3.26 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 0.92-0.86 (t, 3H)。

實例122. 合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(3-乙基-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-177



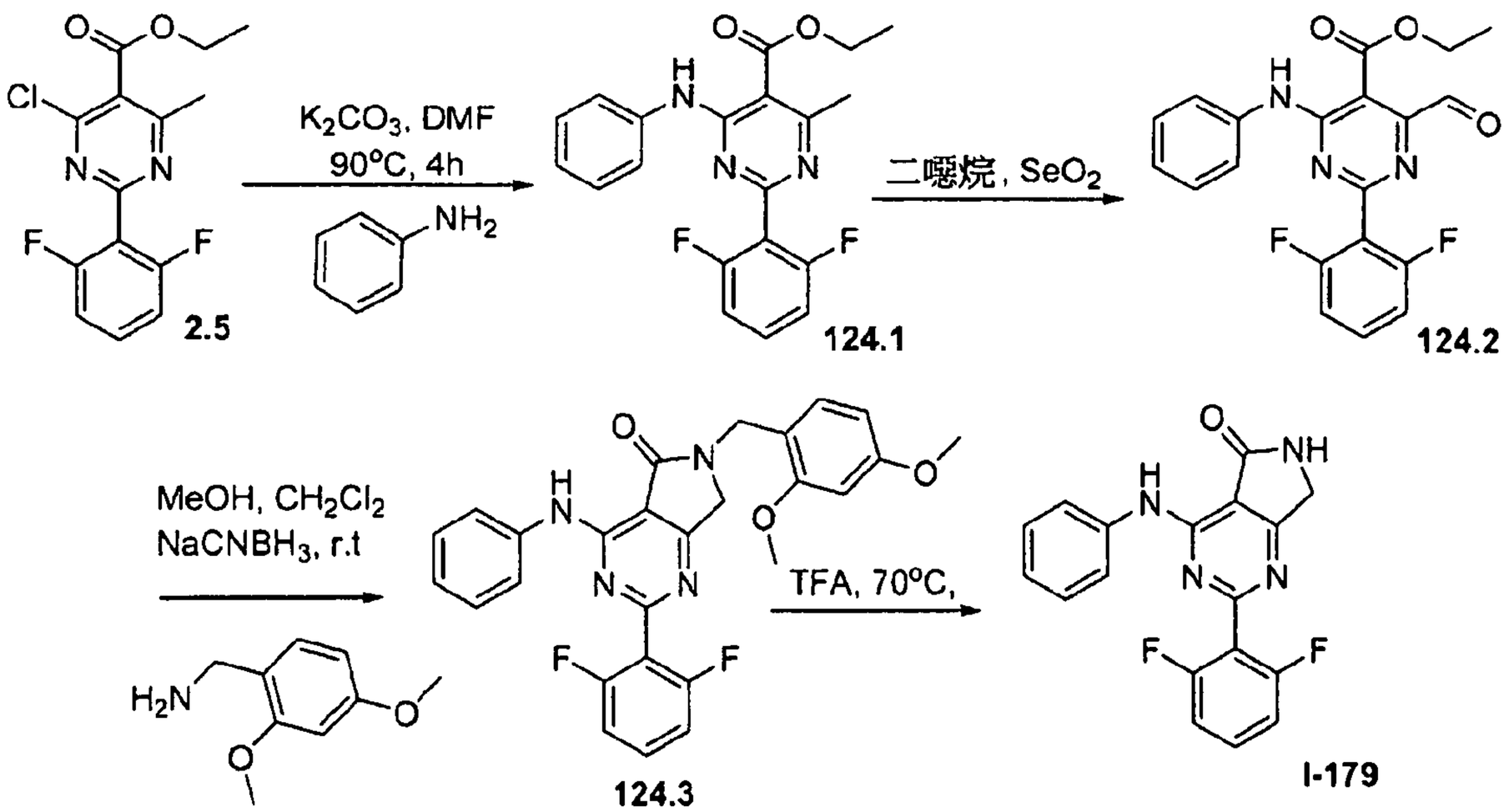
藉由對掌性分離化合物**I-175**獲得化合物**I-177**。MS (ES): *m/z* 449.4 $[pM+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.81-7.78 (d, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.49-7.47 (d, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H),4.51 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.38-3.24 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 0.92-0.86 (t, 3H)。

實例123. 合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯，I-178



在70℃下加熱化合物**88.3** (0.220 g，0.36 mmol，1.0當量)於TFA (2.0 ml)中之溶液3小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用碳酸氫鈉中和，且用EtOAc (20 ml × 2)萃取產物。減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-178**：(0.068 g，43.89%) MS (ES): m/z 453.11 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.77-7.75 (d,2H), 7.56-7.52 (m,1H), 7.35-7.32 (m,2H), 7.16-7.12 (m,2H), 4.48 (s,2H), 4.14-4.08 (q,2H), 1.55 (s,6H), 1.20-1.16 (t,3H)。

實例124. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-(苯基胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-179



合成化合物**124.1.** 向**2.5** (0.300 g，9.60 mmol，1.0當量)於無水DMF (3 mL)中之溶液中添加苯胺(0.093 g，1.15mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (0.138 g，1.92 mmol，2.0當量)。在90℃下攪拌反應混合物3至4小時。反應完成後，將混合物冷卻至室溫。向混合物中添加水(10 mL)且用EtOAc (20 × 2 mL)萃取。有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**124.1** (0.300 g，84.66%)。MS (ES): m/z = 369.3 $[M+H]^+$。

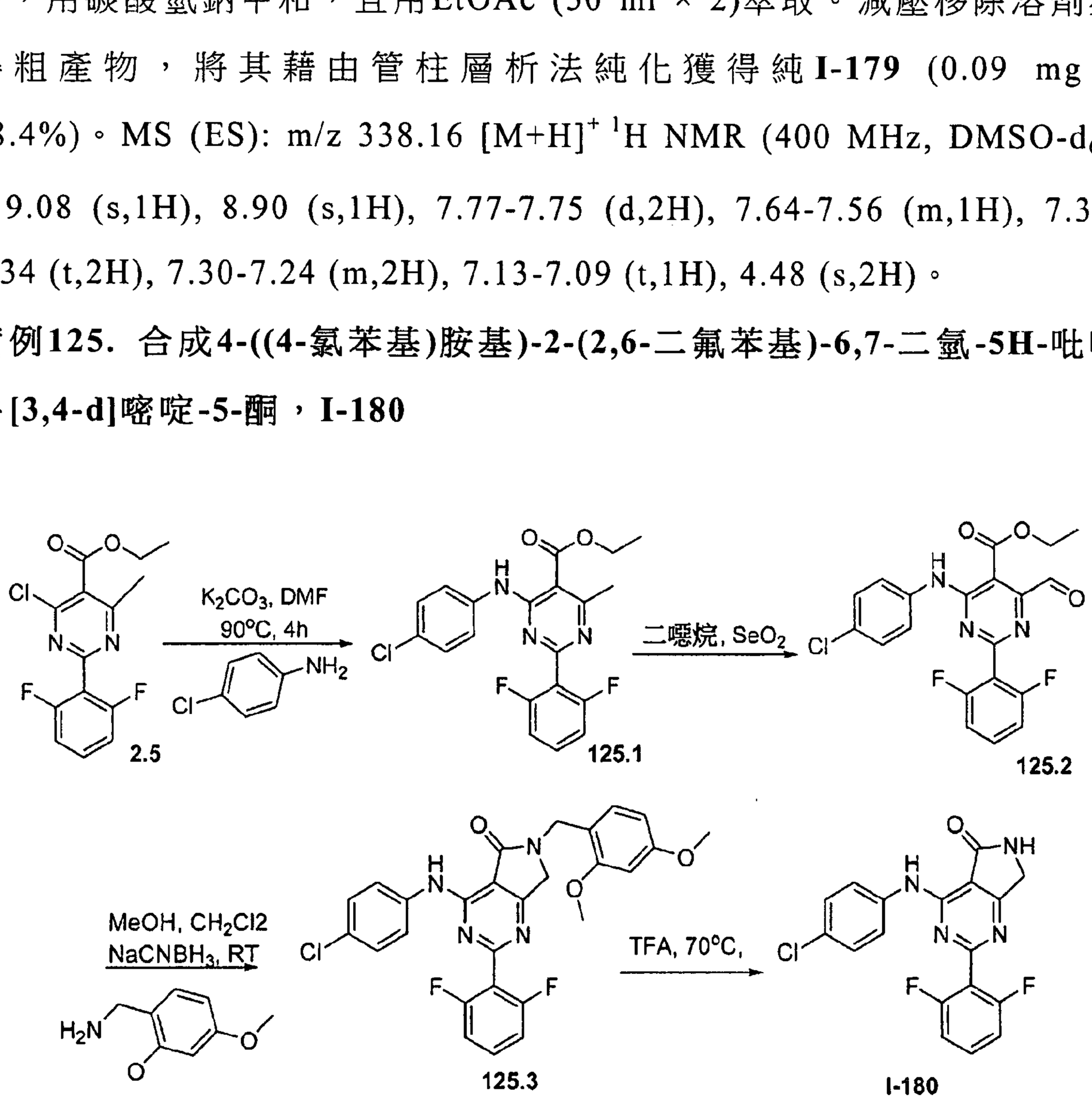
合成化合物**124.2.** 向**124.1** (0.300 g，0.81 mmol，1.0當量)於二噁烷(5.0 mL)中之溶液中添加Se_2O (0.180 g，1.62 mmol，2.0當量)。在90℃下攪拌反應混合物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗化合物**124.2** (300 mg，96.4%)，其原樣用於下一步驟中。MS (ES): m/z 383.5 $[M+H]^+$。

合成化合物**124.3.** 在室溫下向**124.2** (0.300 g，0.81 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (0.6 mL)及MeOH (2.4 mL)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲基胺(0.177 g，1.06mmol，1.3當量)，且攪拌30分鐘。接著在0℃

下冷卻反應混合物，且逐份添加$NaCNBH_3$ (0.205 g，3.2 mmol，4.0當量)。在室溫下攪拌反應物12小時。反應完成後，添加水且用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取產物。經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在45℃下減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**124.3** (0.190 g，49.70%)，MS (ES): *m/Z* (488.4) $[M+H]^+$。

合成化合物**I-179.** 在室溫下攪拌**124.3** (0.190 g，0.38 mmol，1當量)於TFA (5 ml)中之溶液2小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用碳酸氫鈉中和，且用EtOAc (50 ml × 2)萃取。減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-179** (0.09 mg，68.4%)。MS (ES): m/z 338.16 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.08 (s,1H), 8.90 (s,1H), 7.77-7.75 (d,2H), 7.64-7.56 (m,1H), 7.38-7.34 (t,2H), 7.30-7.24 (m,2H), 7.13-7.09 (t,1H), 4.48 (s,2H)。

實例125. 合成4-((4-氯苯基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-180



合成化合物**125.1.** 向**2.5** (0.300 g，9.60 mmol，1.0當量)於無水

DMF (3 mL)中之溶液中添加4-氯苯胺(0.146 g，1.15 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (0.138 g，1.92 mmol，2.0當量)。在90℃下攪拌反應混合物3至4小時。反應完成後，將混合物冷卻至室溫。添加水(10 mL)且用EtOAc (20 mL × 2)萃取混合物。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**125.1** (0.148 g，38.20%)。MS (ES): *m/z* = 403.8 $[M+H]^+$。

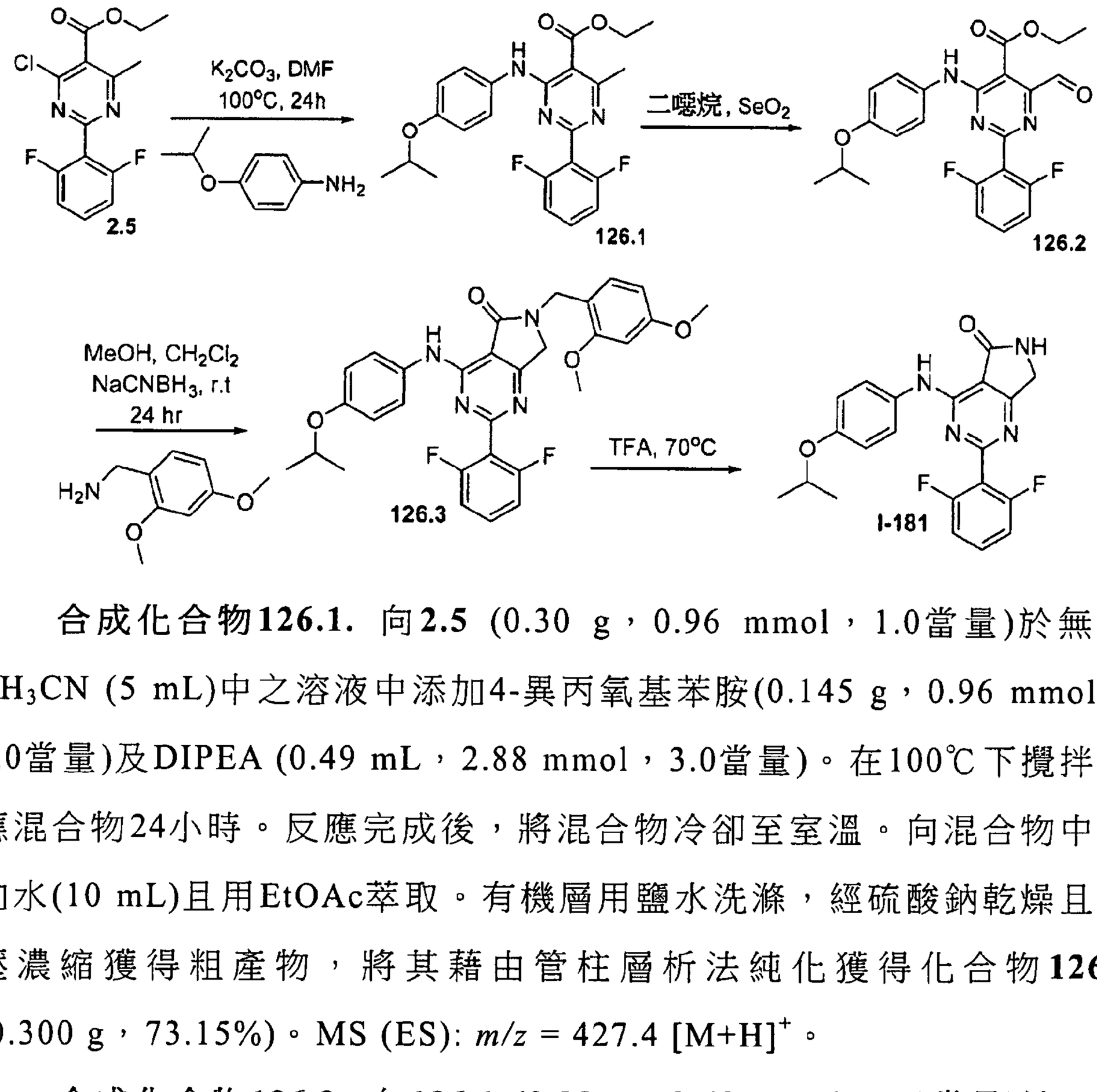
合成化合物**125.2.** 向**125.1** (0.148 g，0.34 mmol，1.0當量)於二噁烷(3.0 mL)中之溶液中添加SeO_2 (0.076 g，0.69 mmol，2.0當量)。在100℃下攪拌反應混合物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗化合物**125.2** (0.148 g，96.65%)，其原樣用於下一步驟中。MS (ES): *m/z* 417.5 $[M+H]^+$。

合成化合物**125.3.** 向**125.2** (0.148 g，0.35 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (2.0 mL)及MeOH (1.0 mL)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲基胺(0.065 g，0.39 mmol，1.1當量)。攪拌混合物30分鐘。接著在0℃下冷卻反應混合物且緩慢添加$NaCNBH_3$ (0.066 g，1.06 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌混合物12小時。反應完成後，添加水且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取產物。經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**125.3.** (0.07 g，37.79%)，MS (ES): *m/Z* (522.13) $[M+H]^+$。

合成化合物**I-180**. 在90℃下加熱**125.3** (0.07 g，0.13 mmol，1當量)於TFA (3 mL)中之溶液5小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用碳酸氫鈉中和，且用EtOAc (50 ml × 2)萃取。減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**I-180** (0.025 g，50.4%)。MS (ES): m/z 372.7 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.06 (s,1H), 8.89 (s, H), 7.80-7.77 (d, 2H), 7.64-7.56 (m,1H), 7.42-

7.40 (d,2H), 7.272 (t, 2H), 4.49 (s 2H)。

實例126. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-異丙氧基苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-181



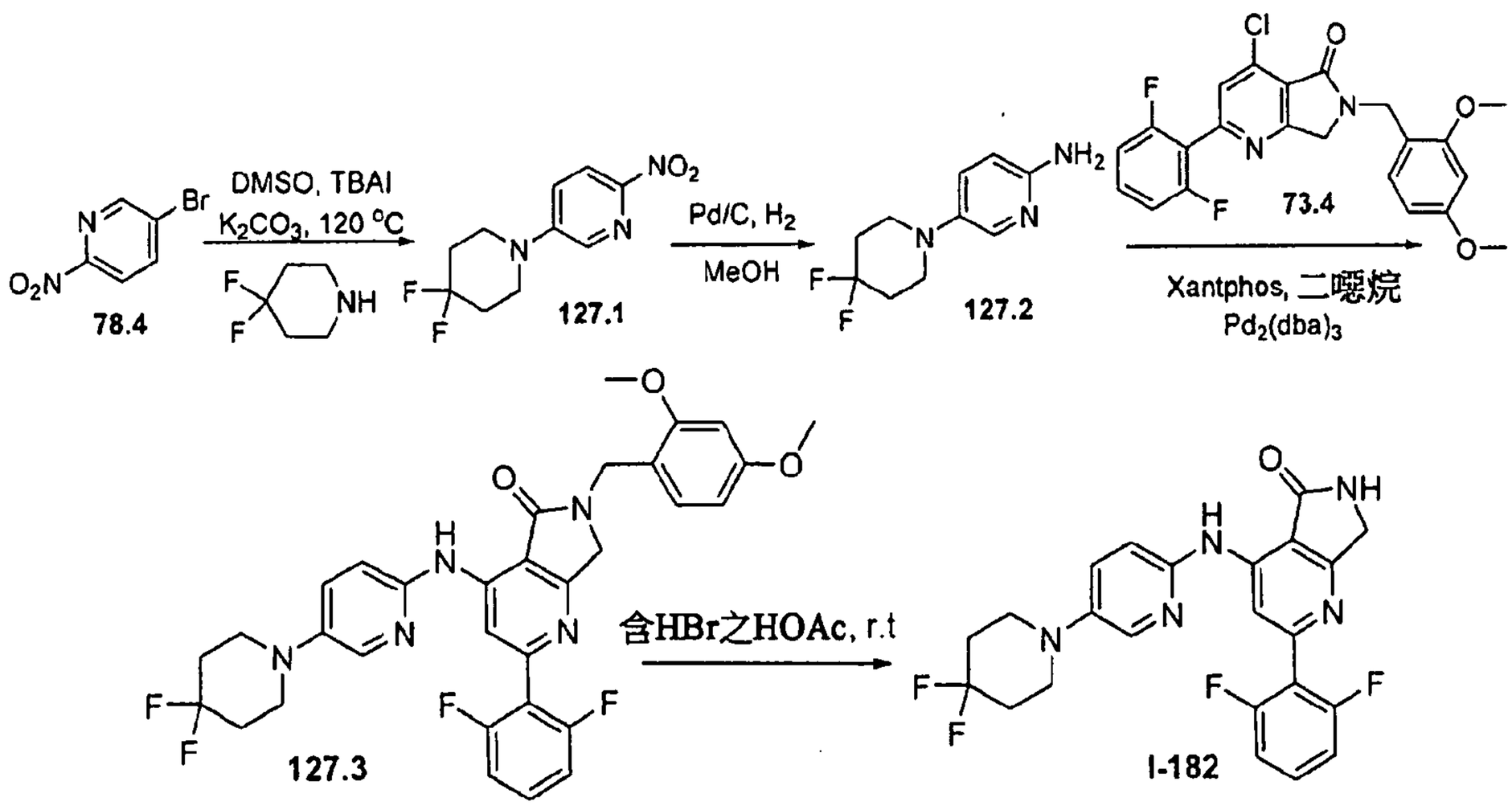
合成化合物126.1. 向**2.5** (0.30 g，0.96 mmol，1.0當量)於無水CH_3CN (5 mL)中之溶液中添加4-異丙氧基苯胺(0.145 g，0.96 mmol，1.0當量)及DIPEA (0.49 mL，2.88 mmol，3.0當量)。在100℃下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將混合物冷卻至室溫。向混合物中添加水(10 mL)且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**126.1** (0.300 g，73.15%)。MS (ES): m/z = 427.4 $[M+H]^+$。

合成化合物126.2. 向**126.1** (0.30 g，0.70 mmol，1.0當量)於二噁烷(5.0 mL)中之溶液中添加SeO_2 (0.233 g，2.10 mmol，2.0當量)。在100℃溫度下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗化合物**126.2** (0.30 g，96.8%)，其原樣用於下一步驟中。MS (ES): m/z 441.4 $[M+H]^+$。

合成化合物126.3. 在室溫下向**126.2** (0.30 g，0.67 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (4.0 mL)及MeOH (2.0 mL)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲基胺(0.147 g，0.88 mmol，1.3當量)且攪拌30分鐘。接著在0℃下冷卻反應混合物且向其中緩慢添加$NaCNBH_3$ (0.136 g，2.03 mmol，3.0當量)，且在室溫下攪拌混合物12小時。反應完成後，添加水且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取產物。經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在45℃下減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**126.3** (0.108 g，29.1%)，MS (ES): *m/Z* (547.5) $[M+H]^+$。

合成化合物I-181. 在85℃下攪拌**126.2** (0.108 g，0.19 mmol，1當量)於TFA酸(5 mL)中之溶液2小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用EtOAc (20 mL × 2)萃取。減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-181** (0.04 g，51.1%)。MS (ES): m/z 396.4 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.95 (s,1H), 8.84 (s,1H), 7.61-7.56 (m,3H), 7.27-7.23 (m,2H), 6.90-6.88 (d,2H), 4.58-4.55 (q,1H), 4.45 (s,2H), 1.24-1.23 (d,6H)。

實例127. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-182



合成化合物127.1. 向**78.4** (0.15 g，0.738 mmol，1.0當量)於DMSO (3 mL)中之溶液中添加碘化四丁基銨(0.027 g，0.0738 mmol，0.1當量)、4,4-二氟哌啶(0.12 g，0.81 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.305 g，0.0022 mmol，3.0當量)。在微波中在120℃下加熱反應混合物4小時。將反應混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**127.1** (0.070 g，38.9%)。MS (ES): *m/z* 244.2 $[M+H]^+$。

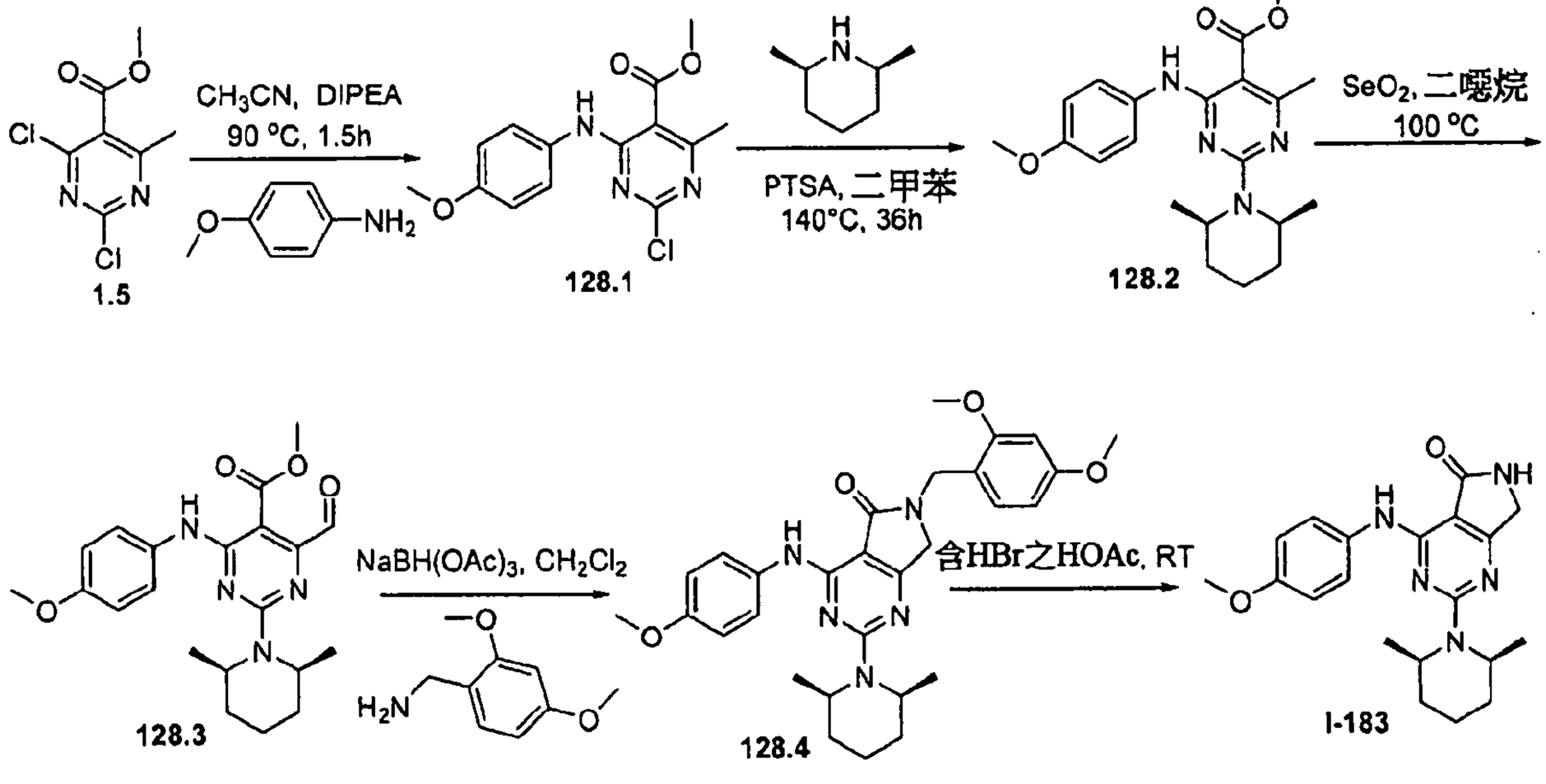
合成化合物127.2. 在氮氣氛圍下，向**127.1** (0.070 g，0.287 mmol，1.0當量)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.0070 g)。用H_2氣體淨化懸浮液1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**127.2** (0.045 g，73.32%)，其原樣用於下一步驟中。MS (ES): *m/z* 214.23 $[M+H]^+$。

合成化合物127.3. 向**73.4** (0.09 g，0.21 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加**127.2** (0.045 g，0.211 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.087 g，0.633 mmol，3.0當量)。反應混合物用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.019 g，0.0211 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.024 g，0.0422 mmol，0.2當量)。在110℃下攪拌反應物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**127.3** (0.070 g，55.17%)。MS (ES): *m/z* 608.6 $[M+H]^+$。

合成化合物I-182. 將化合物**127.3** (0.07 g，0.115 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (2 mL)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-182** (0.038 g，72.11%)。MS (ES): *m/z* 458.4 $[M+H]^+$；^1H NMR(DMSO-d_6, 400MHz): 9.54 (s,1H), 8.82 (s,1H), 8.41 (s, 1H), 8.10

(s,1H),7.59-7.53 (m,2H), 7.28-7.24(t,2H), 7.13-7.11(d,1H), 4.41 (s,2H), 2.05-1.99(m,4H), 1.23-1.16(m,4H)。

實例128.合成化合物2-((2R,6S)-2,6-二甲基哌啶-1-基)-4-((4-甲氧基苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-183



合成化合物128.1. 在室溫下，向**1.5** (0.770 g，3.5 mmol，1.0當量)於CH_3CN (5.0 mL)中之溶液中添加4-甲氧基苯胺(0.473 g，3.8 mmol，1.1當量)及DIPEA (0.71 mL，4.2 mmol，1.2當量)。在90℃下攪拌反應混合物1.5小時。反應完成後，向混合物中添加水，過濾，用水洗滌。用己烷濕磨固體產物獲得**128.1** (1.0 g，93.28%)。MS (ES): *m/z* = 307.7 $[M+H]^+$。

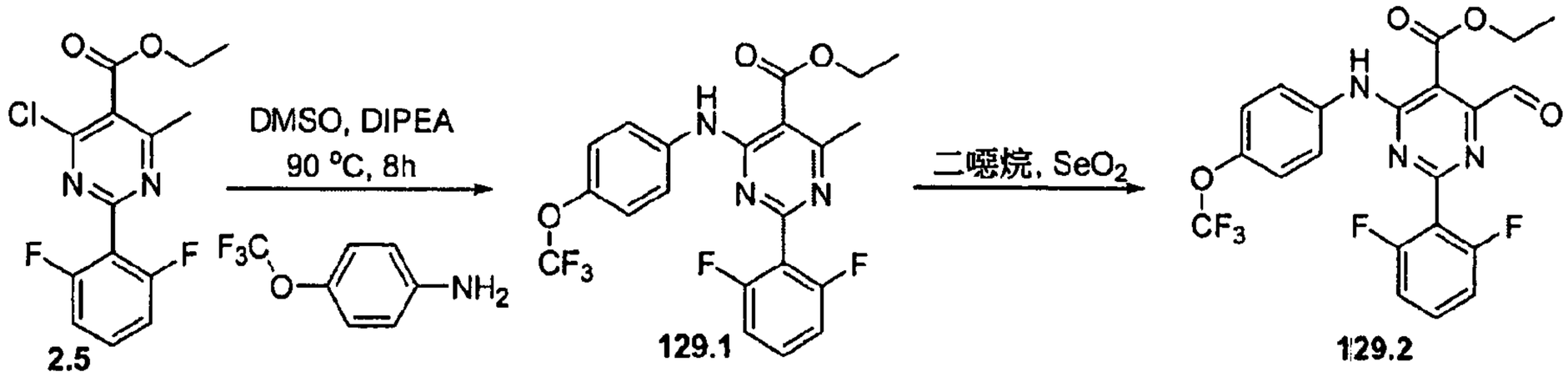
合成化合物128.2. 向**128.1** (1.0 g，3.2 mmol，1.0當量)於二甲苯(30 mL)中之溶液中添加2,6-二甲基哌啶(0.736 g，6.5mmol，2當量)及對甲苯磺酸(0.092 g，0.48 mmol，0.15當量)。在140℃下攪拌反應物36小時。反應完成後，用水稀釋混合物且用EtOAc萃取。減壓移除溶劑且藉由管柱層析法純化粗產物獲得**128.2** (0.440 g，35.22%)。MS (ES): *m/z* 384.4 $[M+H]^+$。

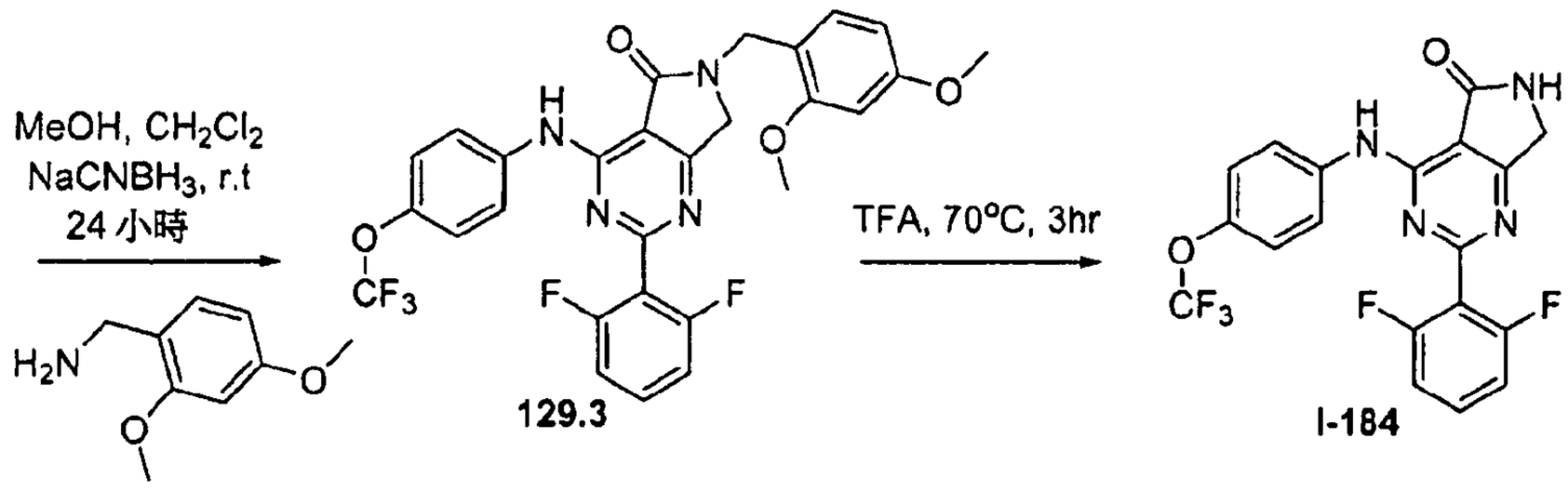
合成化合物128.3. 向**128.2** (0.440 g，1.14mmol，1.0當量)於二噁烷(3.0 ml)中之溶液中添加SeO_2 (0.254 g，2.29 mmol，2當量)。在100℃下加熱反應物9小時。反應完成後，經矽藻土床過濾混合物。減壓移除溶劑獲得**128.3** (0.080 g，17.54%)MS (ES): *m/z* 398.4. $[M+H]^+$。

合成化合物128.4. 向**128.3** (0.08 g，0.20 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (3.0 ml)中之溶液中添加(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.027 g，0.160 mmol，0.8當量)。在室溫下攪拌反應物30分鐘。在室溫下逐份添加$NaBH(OAc)_3$ (0.064 g，0.301 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌反應物隔夜。反應完成後，混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。減壓移除溶劑獲得**128.4** (0.060 g，57.73%) MS (ES): *m/z* 517.4. $[M+H]^+$。

合成化合物I-183. 在室溫下攪拌**128.4** (0.06 g，0.11 mmol，1.0當量)於HBr/HOAc (3.0 ml)中之溶液30分鐘。反應完成後，混合物用$NaHCO_3$溶液稀釋且用EtOAc萃取。減壓移除溶劑獲得純**I-183** (0.018 g，42.26%) MS (ES): *m/z* 367.4, $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.46 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.65-7.63 (d, 2H), 6.94-6.91 (d, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 3H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.27-1.21 (m, 6H)。

實例129.合成化合物2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(三氟-甲氧基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-184





合成化合物**129.1**. 在室溫下，向**2.5** (0.250 g，0.80 mmol，1.0當量)於DMSO (2 mL)中之溶液中添加4-(三氟甲氧基)苯胺(0.141 g，0.80 mmol，1.0當量)及DIPEA (0.41 mL，2.40 mmol，3.0當量)。在90℃下攪拌反應混合物8小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中且使用EtOAc萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**129.1** (0.21 g，58.5%)。MS (ES): *m/z* 453.3 $[M+H]^+$

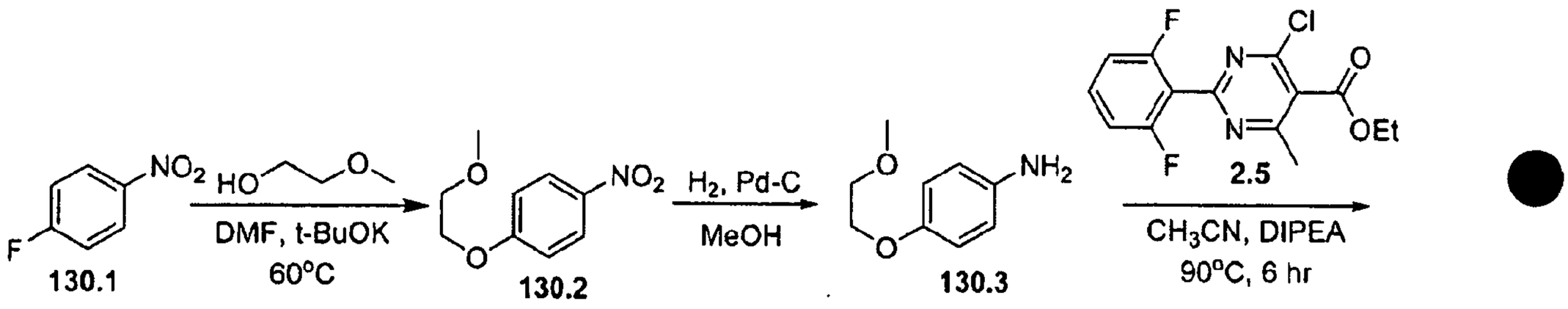
合成化合物**129.2**. 在室溫下，向**129.1** (0.212 g，0.460 mmol，1.0當量)於二噁烷(4.0 mL)中之溶液中添加SeO_2 (0.10 g，0.94 mmol，2.0當量)。在90℃下攪拌反應混合物3-4小時。反應完成後，經矽藻土床過濾混合物且用CH_2Cl_2 (25 mL)洗滌。減壓濃縮有機層獲得**129.2** (0.180 g，82.37%)。MS (ES): *m/z* = 467.3 $[M+H]^+$。

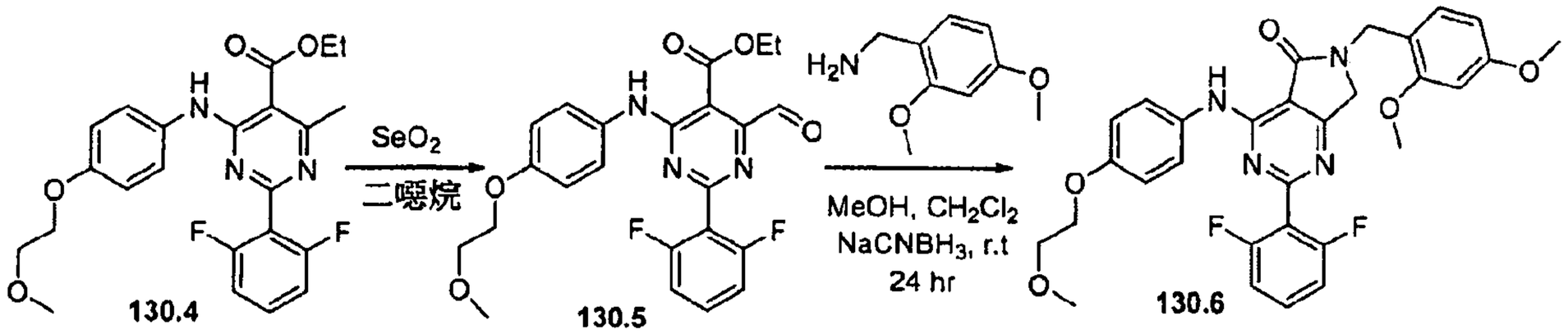
合成化合物**129.3**. 在室溫下向**129.2** (0.180 g，0.38 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (4 mL)及MeOH (2 mL)中之溶液中逐滴添加(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.064 g，0.38mmol，1當量)。分部分添加$NaCNBH_3$ (0.072 g，1.15 mmol，3.0當量)。攪拌反應物16小時。反應完成後，減壓移除溶劑，殘餘物用水稀釋且用EtOAc萃取。減壓移除溶劑且使用管柱層析法純化粗產物獲得**129.3** (0.126 g，57.14%)。MS (ES): *m/z* 572.5 $[M+H]^+$。

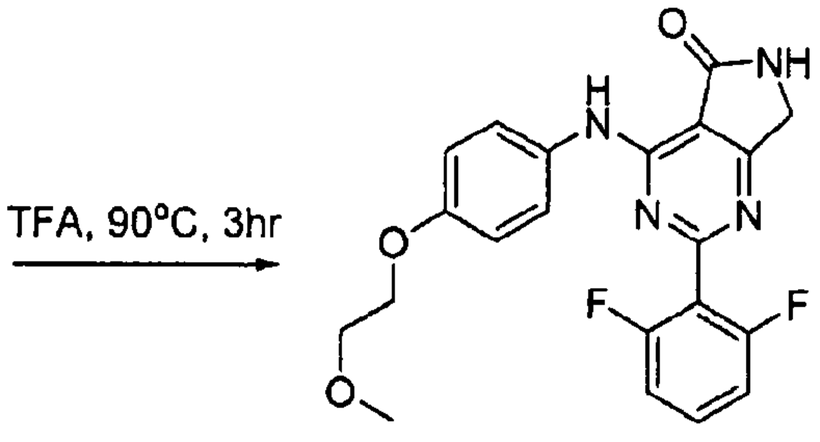
合成化合物**I-184**. 在70℃下加熱**129.3** (0.126 g，0.22 mmol，1.0當量)於TFA (2.0 ml)中之溶液3小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用EtOAc萃取。減壓移除溶劑獲得粗產物，

將其藉由管柱層析法純化獲得**I-184** (0.038 g，42.93%)。MS (ES): *m/z* 422.3 $[M+H]^+$,^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.24 (s, 1H), 8.93 (s,1H), 7.89-7.87 (m,2H), 7.63-7.58 (m,1H), 7.38-7.36 (d,2H), 7.29-7.25 (m,2H), 4.49 (s, 2H)。

實例130.合成化合物2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-185







I-185

合成化合物130.2. 向**130.1** (2.0 g，14.1 8 mmol，1.0當量)於DMF (25 mL)中之溶液中添加2-甲氧基乙烷-1-醇(7.0 g，92.13 mmol，6.5當量)及第三丁醇鉀(1.43，12.8 mmol，0.95當量)。在60℃下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層

析法純化獲得純**130.2** (1.5 g，53.7%)。MS (ES): *m/z* 197.1 $[M+H]^+$。

合成化合物130.3. 在氮氣氛圍下，向Pd/C (0.200 g)於MeOH (20 ml)中之懸浮液中添加化合物**130.2** (1.5 g，7.61 mmol，1.0當量)。在室溫下用H_2 (氣體)淨化反應混合物2小時。反應完成後，經矽藻土過濾混合物。減壓移除溶劑獲得化合物**130.3** (1.2 g，94.34%)。MS (ES): *m/z* 167.2 $[M+H]^+$。

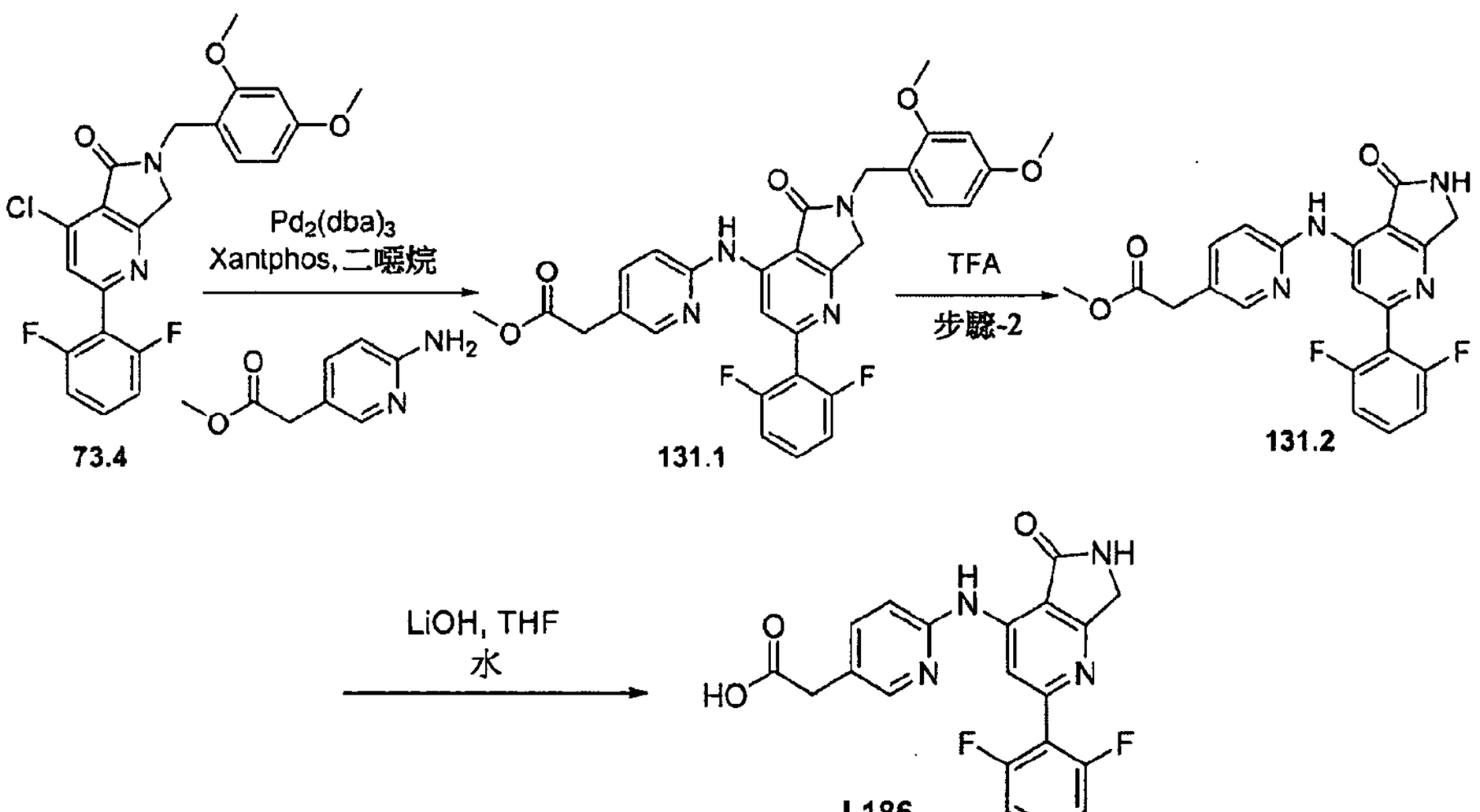
合成化合物130.4. 向**2.5** (0.300 g，0.96mmol，1.0當量)於CH_3CN (5 mL)中之溶液中添加4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺(0.144 g，0.86 mmol，0.9當量)及DIPEA (0.5 mL，2.88 mmol，3.0當量)。在90℃下攪拌反應混合物6小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**130.4** (0.360 g，84.62%)。MS (ES): *m/z* 443.4 $[M+H]^+$。

合成化合物130.5. 在90℃下攪拌化合物**130.4** (0.360 g，0.81mmol，1.0當量)、SeO_2 (0.180 g，1.62mmol，2.0當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液4小時。反應完成後，所得溶液經矽藻土過濾且用1,4-二噁烷洗滌。減壓濃縮濾液獲得化合物**130.5** (0.360 g，96.94%)。MS (ES): *m/z* 457.4 $[M+H]^+$。

合成化合物130.6. 在室溫下向化合物**130.5** (0.360 g，0.78 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (2 mL)、MeOH (1 mL)之混合物中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲胺(0.144 g，0.86 mmol，1.1當量)且攪拌30分鐘。30分鐘後，在0-10℃下添加$NaCNBH_3$ (0.148 g，2.36 mmol，3.0當量)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。完成後，反應物用水稀釋，用EtOAc萃取且用鹽水洗滌。乾燥經合併之有機層且真空濃縮。使用管柱層析法純化粗產物獲得**130.6** (0.160 g，36.14%)。MS (ES): *m/z* 562.5 $[M+H]^+$。

合成化合物I-185. 在90℃下攪拌**130.6** (0.160 g，0.28mmol，1.0當量)於TFA (2 mL)中之溶液3小時。反應完成後，減壓濃縮混合物。用乙醚及戊烷濕磨粗化合物獲得純**I-185** (0.060 g，51.16%)。MS (ES): *m/z* 413.33 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.94-6.92 (d, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.29 (s, 3H)。

實例131.合成化合物2-(6-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)吡啶-3-基)乙酸，I-186

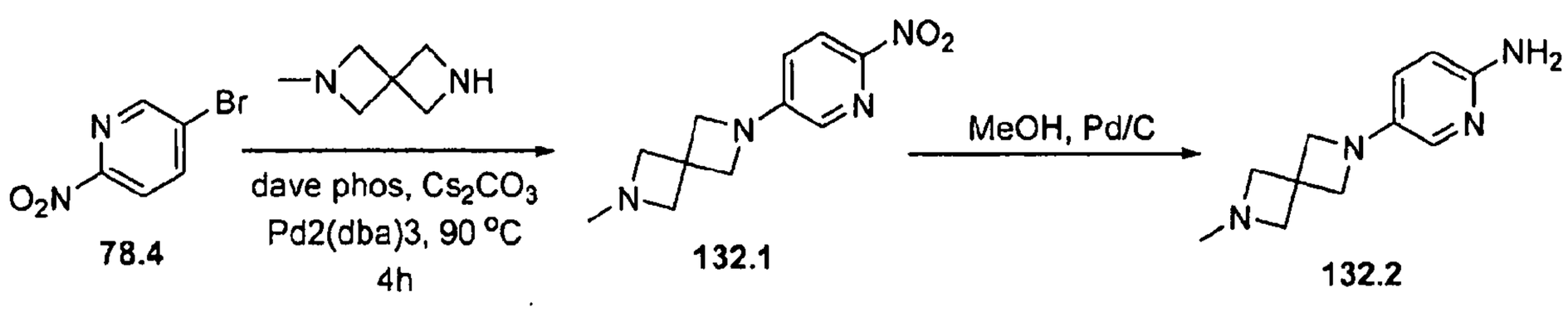


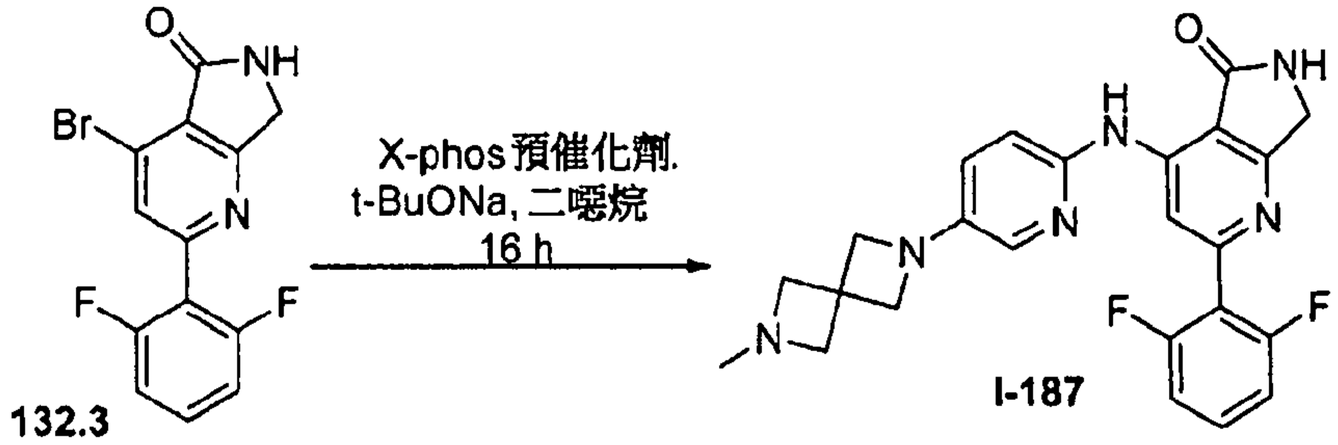
合成化合物131.1. 向**73.4** (0.17 g，0.395 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加2-(6-胺基吡啶-3-基)乙酸甲酯(0.0655 g，0.3945 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.136，0.9862 mmol，2.5當量)。反應混合物用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.036 g，0.03945 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.0456 g，0.079 mmol，0.2當量)。在110℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**131.1** (0.120 g，52.26%)。MS (ES): *m/z* 561.6 $[M+H]^+$。

合成化合物131.2. 在60℃下加熱**131.2** (0.12 g，0.214 mmol，1.0當量)於TFA (3 mL)中之溶液3小時。反應完成後，蒸發三氟乙酸。添加水且用EtOAc萃取產物。用碳酸氫鹽飽和水溶液洗滌有機層。經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由combiflash純化獲得**131.2** (0.120 g，52.26%)。MS (ES): *m/z* 561.6 $[M+H]^+$。

合成化合物I-186. 將化合物**131.2** (0.070 g，0.170 mmol，1.0當量)溶解於THF (2 ml)及水(0.5 ml)中。向混合物中添加氫氧化鋰(0.020 g，0.511 mmol，3.0當量)且將其在室溫下攪拌3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用稀HCl溶液酸化。將產物過濾乾燥，且藉由使用正戊烷濕磨進一步純化獲得純**I-186** (0.035 g，51.8%)。MS (ES): *m/z* 397.5 $[M+H]^+$，^{1}H NMR (DMSO-d6, 400MHZ): 9.74 (s,1H), 8.89 (s,1H), 8.54 (s, H), 8.22 (d,1H), 7.70-7.67 (dd,1H), 7.60-7.56(m,1H), 7.28-7.24(t,2H), 7.17-7.15 (d,1H), 4.44 (s, 2H), 3.68 (s,2H)。

實例132. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(6-甲基-2,6-二氮雜螺-[3.3]庚烷-2-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-187



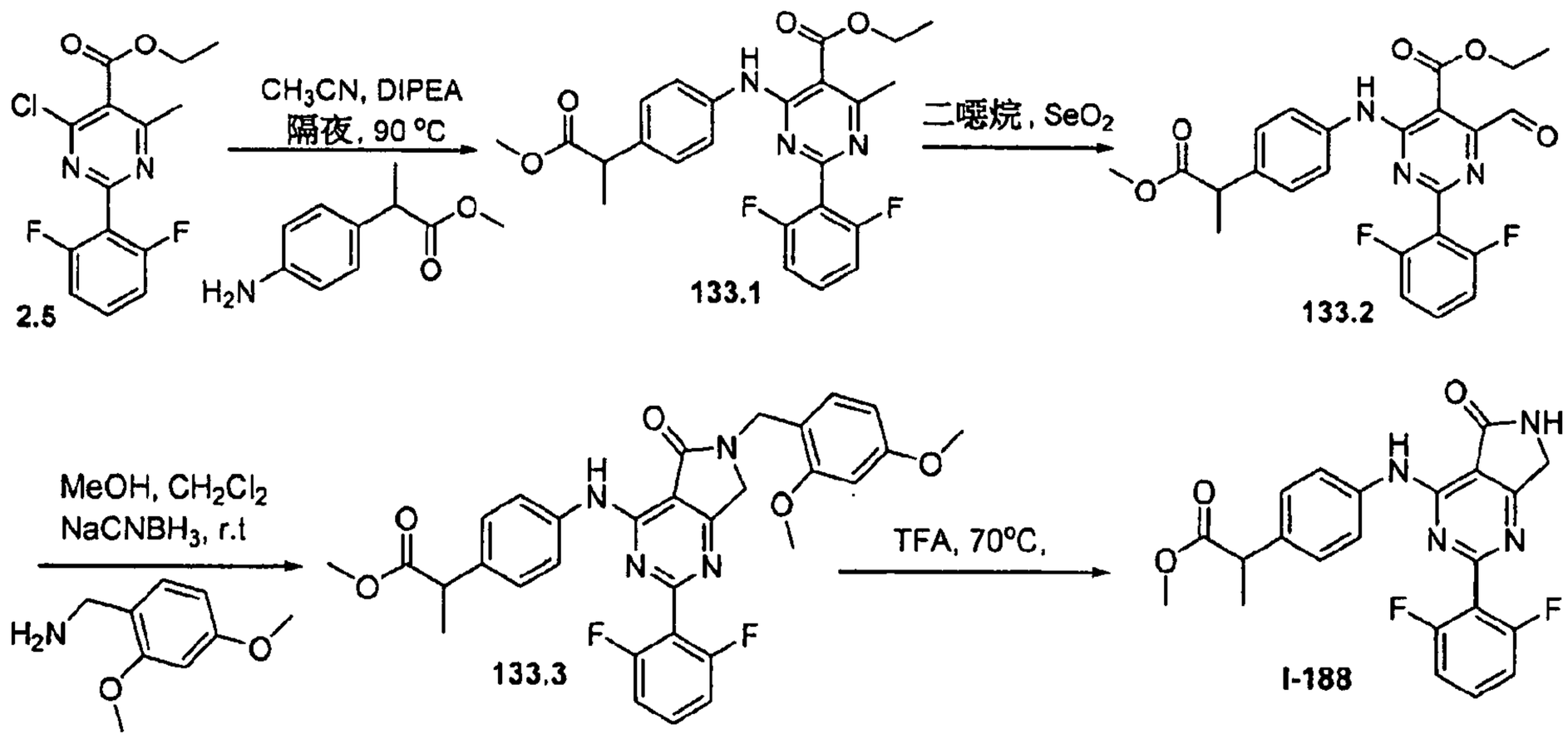


合成化合物132.1 向**78.4** (0.5 g，2.46 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加2-甲基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷(0.275 g，2.46 mmol，1.0當量)及Cs_2CO_3 (1.01 g，7.38 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.225 g，0.24 mmol，0.1當量)及2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯(0.284 g，0.49 mmol，0.2當量)。在100℃下攪拌反應物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**132.1** (0.3g，51.99%)。MS (ES): *m/z* 234.2 $[M+H]^+$。

合成化合物132.2. 在氮氣氛圍下，向**132.1** (0.3 g，1.28 mmol，1.0當量)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.03 g)。用氫氣淨化懸浮液1小時。反應混合物經矽藻土過濾且獲得濾液，將其減壓濃縮獲得粗產物**132.1** (0.150 g，57.34%)，其原樣用於下一步驟，MS (ES): *m/z* 204.28 $[M+H]^+$。

合成化合物I-187. 向**132.3** (0.2 g，0.61mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加**132.2** (0.136 g，0.67 mmol，1.1當量)及第三丁醇鈉(0.116 g，1.23 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣下脫氣10分鐘，接著添加4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(0.091 g，0.12 mmol，0.2當量)。接著在100℃下攪拌反應物20分鐘。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其使用製備型HPLC純化獲得純**I-187** (0.011 g，3.99%)。MS (ES): *m/z* 448.4 $[M+H]^+$。1H NMR(MeOD, 400 MHZ): 8.56 (s, \2H), 8.31 (s,1H), 7.65 (s,1H), 7.53 (m,1H), 7.15-7.11 (m,2H), 7.03 (s,2H), 4.46 (s,2H), 4.32 (s,4H), 4.09 (s,4H), 2.89 (s,3H)。

實例133. 合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)丙酸甲酯，I-188



合成化合物**133.1.** 在室溫下，向**2.5** (0.50 g，1.60 mmol，1.0當量)於CH_3CN (8 mL)中之溶液中添加2-(4-胺基苯基)丙酸甲酯(0.285 g，1.60 mmol，1.0當量)及DIPEA (0.82 mL，4.80 mmol，3.0當量)。在90℃下加熱反應混合物24小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中且使用乙酸乙酯(20 ml × 2)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**133.1** (0.50 g，68.7%)。MS (ES): *m/z* 455.4 $[M+H]^+$

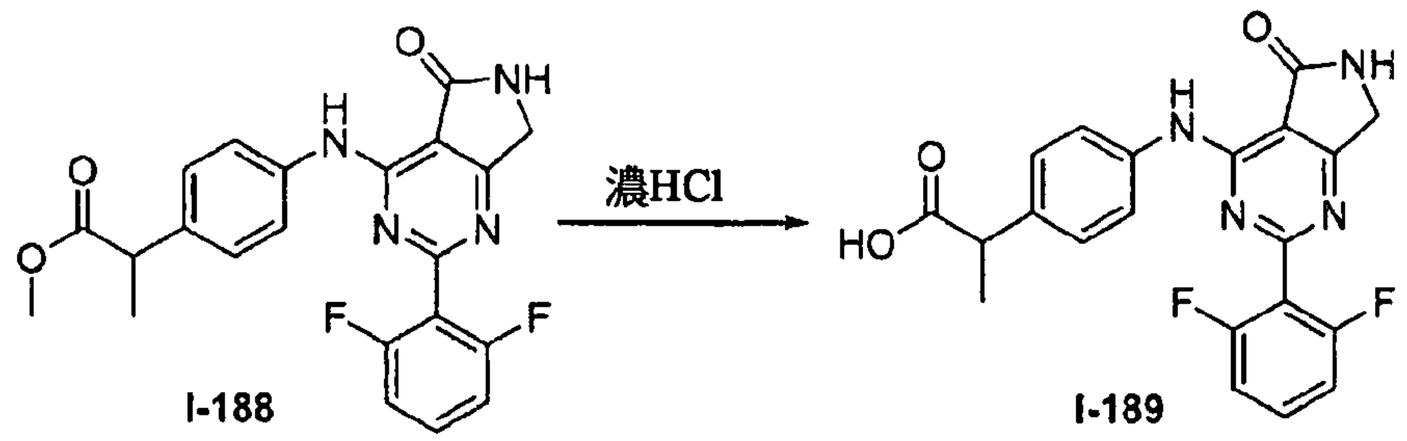
合成化合物**133.2.** 在室溫下，向化合物**133.1** (0.50 g，1.1 mmol，1.0當量)於二噁烷(6.0 mL)中之溶液中添加SeO_2 (0.304 g，2.74 mmol，2.5當量)。在100℃下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，混合物經矽藻土過濾，用CH_2Cl_2 (25 mL)洗滌。減壓濃縮有機層獲得**133.2** (0.500 g，97.0%)。MS (ES): *m/z* = 469.4 $[M+H]^+$。

合成化合物**133.3.** 在室溫下向**133.2** (0.500 g，0.50 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (4 mL)及MeOH (2 mL)中之溶液中逐滴添加(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.195 g，1.17 mmol，1.1當量)。逐份添加$NaCNBH_3$ (0.199 g，3.1mmol，3.0當量)且在室溫下攪拌反應物隔夜。反應完成後，減壓移除溶劑；殘餘物用水稀釋且萃取至EtOAC中。減壓移除溶劑且藉由管柱層析法純化粗產物獲得**133.3** (0.250 g，40.85%)。MS

(ES): *m/z* 574.5 $[M+H]^+$。

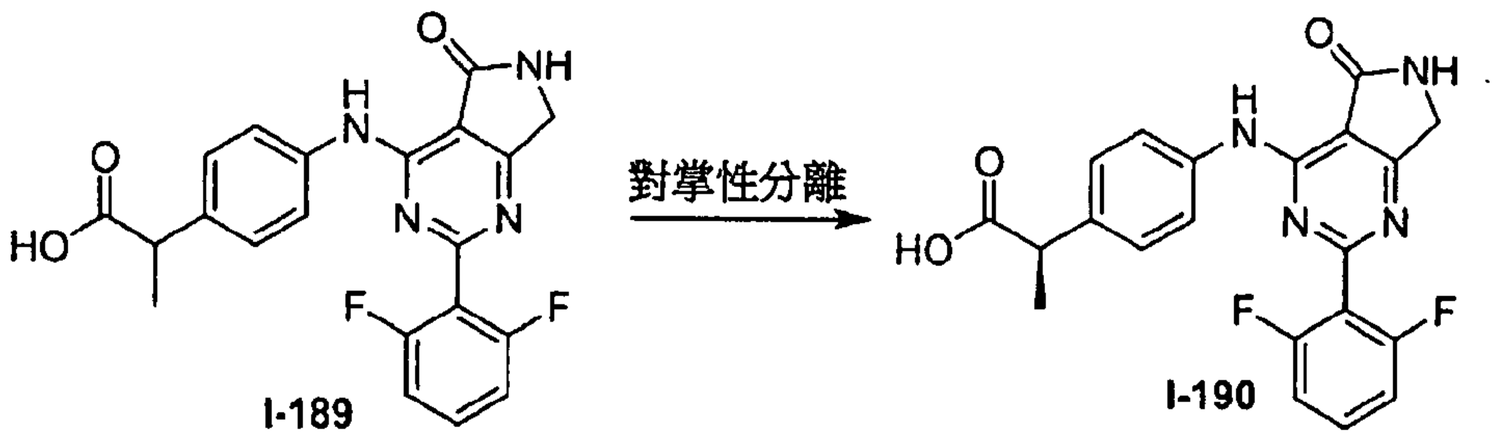
合成化合物I-188. 在70℃下加熱化合物**133.3** (0.25 g，0.43 mmol，1.0當量)於TFA (3.0 ml)中之溶液2.5小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用EtOAc萃取產物。減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-188**。(0.180 g，97.48%) MS (ES): m/z 424.4 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (s,1H), 8.91 (s,1H), 7.72-7.69 (d,2H), 7.62-7.58 (m,1H), 7.29-7.24 (m, 4H), 4.48 (s,2H), 3.80-3.75 (q,1H), 3.57 (s,3H), 1.38-1.36 (d,3H)。

實例134. 合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)丙酸，I-189



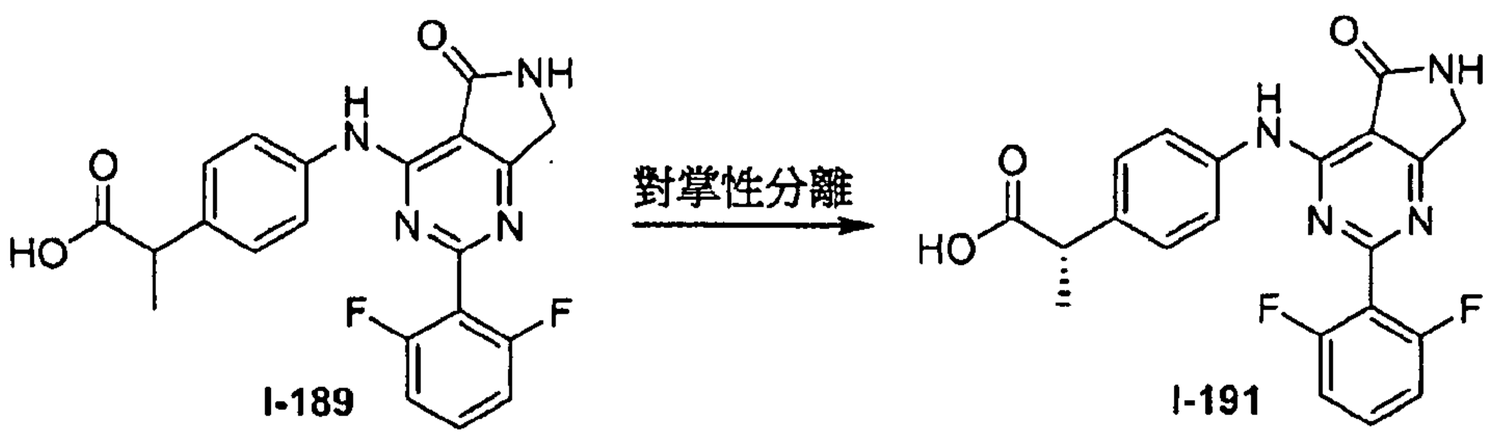
在80℃下加熱**I-188** (0.080 g，0.18 mmol，1.0當量)於濃HCl (3.0 mL)中之溶液2小時。反應完成後，將反應混合物倒入冷水中，用碳酸氫鈉中和，且用EtOAc萃取。減壓移除溶劑獲得粗產物**I-189** (0.044 g，56.88%)。MS (ES): *m/z* 410.3 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.06 (s,1H), 8.89 (s,1H), 7.71-7.69 (d,2H), 7.63-7.56 (m,1H), 7.33-7.25 (m,4H), 4.47 (s,2H), 3.67-3.62 (q,1H), 1.35-1.34 (d,3H)。

實例135.合成(R)-2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并-[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)丙酸，I-190



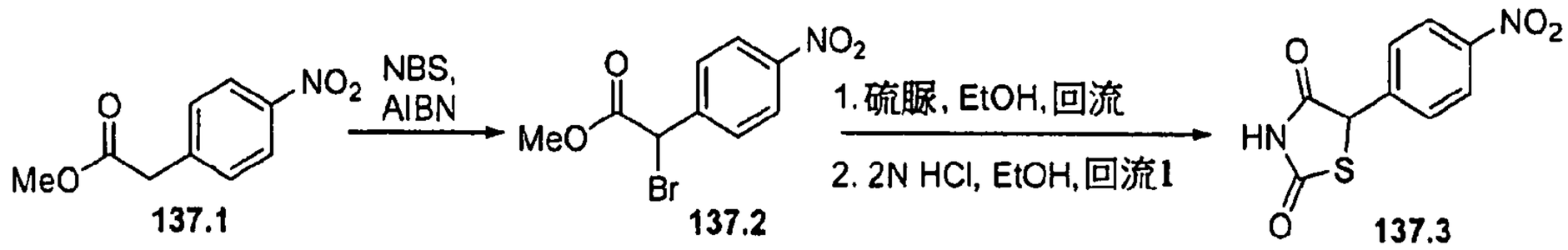
藉由對掌性分離化合物**I-189**製備化合物**I-190**。MS (ES): m/z 410.3 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.21 (s,1H), 9.06 (s,1H), 8.90 (s,1H), 7.70-7.68 (d, 2H), 7.62-7.58 (m,1H), 7.29-7.25 (m,4H), 4.47 (s,2H), 3.64-3.62 (m,1H), 1.33-1.32 (d,3H)。

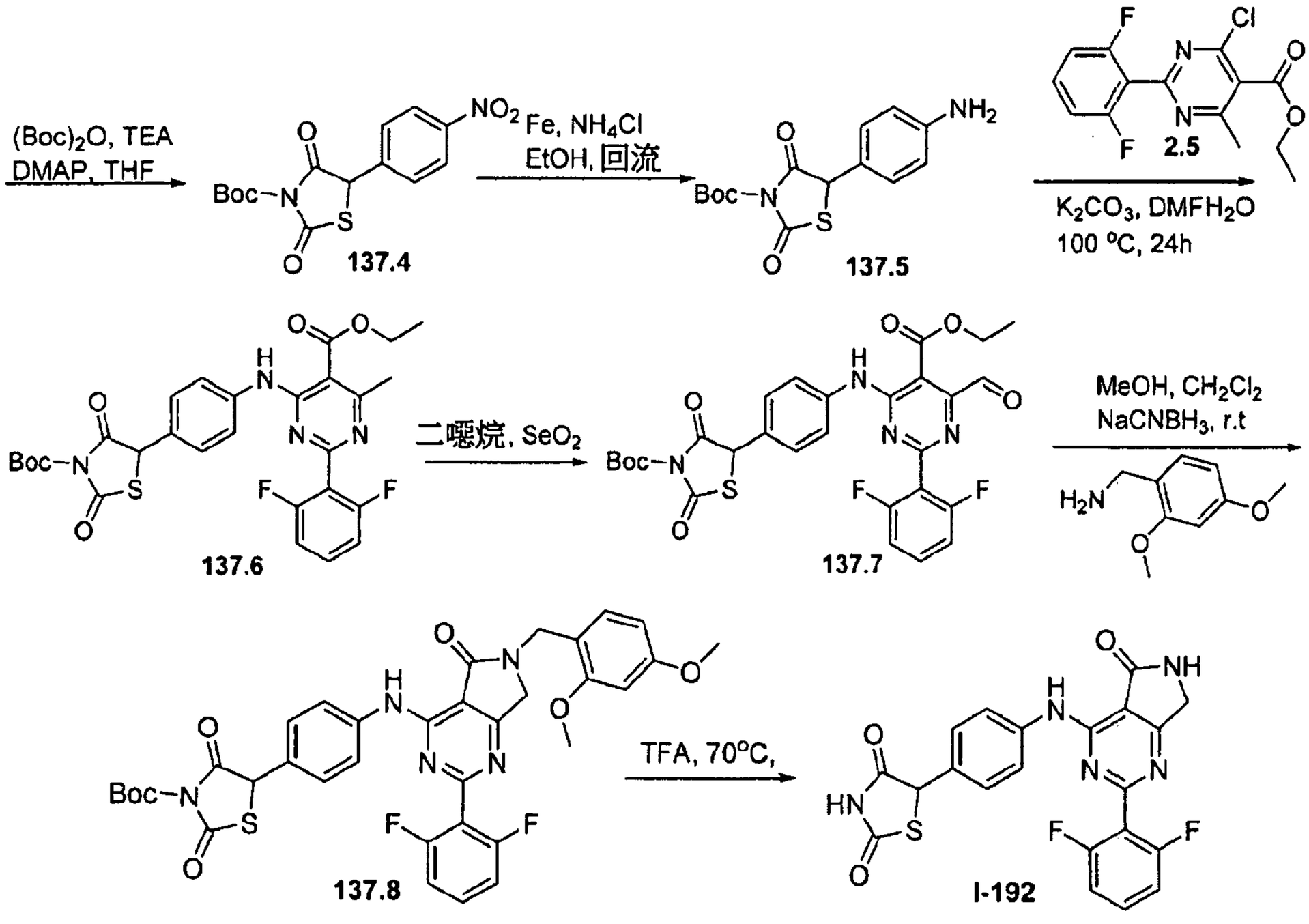
實例136. 合成(S)-2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并-[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)丙酸I-214



藉由對掌性分離化合物**I-189**製備化合物**I-191**。MS (ES): m/z 410.3 $[M+H]^+$,%，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s,1H), 8.89 (s,1H), 7.67-7.57 (m,3H), 7.29-7.24 (m,4H), 4.47 (s,2H), 3.57-3.56 (q,1H), 1.32-1.30 (d,3H)。

實例137.合成化合物5-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)噻唑啶-2,4-二酮，I-192





合成化合物137.2. 向化合物**137.1** (3.0 g，14.35 mmol，1.0當量)於CCl_4 (30 mL)中之溶液中添加NBS (3.0 g，15.9 mmol，2.5當量)及AIBN (0.082 g，1.43 mmol，0.1當量)。在100℃下攪拌反應物24小時。將反應混合物倒入水(300 mL)中且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純化合物**137.2** (2.8 g，66.47%)。MS (ES): *m/z* 275.07 $[M+H]^+$。

合成化合物137.3. 向化合物**137.2** (2.8 g，10.21 mmol，1當量)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加硫脲(0.854 g，11.23 mmol，1.1當量)。在70℃下攪拌反應混合物1.5小時。將反應混合物倒入水(100 mL)中且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質。向粗產物中添加濃HCl (25 mL)及EtOH (30 mL)。在70℃下加熱反應物隔夜。將反應混合物倒入水(100 mL)中且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，

將其藉由管柱層析法純化獲得純化合物**137.3** (2.0 g，82.18%)，MS (ES): *m/z* 239.2 $[M+H]^+$。

合成化合物137.4. 在0℃下，向化合物**137.3** (0.5 g，2.10 mmol，1.0當量)於無水THF (5.0 mL)中之溶液中添加DMAP (0.012 g，0.21 mmol，0.1當量)及Et_3N (0.424 g，4.20 mmol，2.0當量)。攪拌反應物10分鐘。向上述反應混合物中添加二碳酸二第三丁酯(0.686 g，3.15 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，合併，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗化合物**137.4** (0.5 g，70.41%)。MS (ES): *m/z* 338.2 $[M+H]^+$。

合成化合物137.5. 向**137.4** (0.5 g，1.47 mmol，1.0當量)於EtOH (6 ml)及水(2 mL)中之溶液中添加Fe粉(0.414 g，7.3 mmol，5.0當量)及NH_4Cl (0.459 g，7.3 mmol，5.0當量)。在80℃下加熱反應混合物1小時。反應完成後，經矽藻土過濾混合物。將反應混合物倒入水中且使用EtOAc萃取。經合併之層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得化合物**137.5** (0.3 g，65.83%)。MS (ES): *m/z* 308.3 $[M+H]^+$。

合成化合物137.6. 在室溫下向**2.5** (0.250 g，0.80 mmol，1.0當量)於DMSO (2.5 mL)中之溶液中添加化合物**137.5** (0.141 g，0.80 mmol，1.0當量)及DIPEA (0.34 mL，2.0 mmol，2.5當量) 且在100℃下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中且使用EtOAc (20 mL × 2)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**137.6** (0.170 g，36.37%)。MS (ES): *m/z* 585.3 $[M+H]^+$。

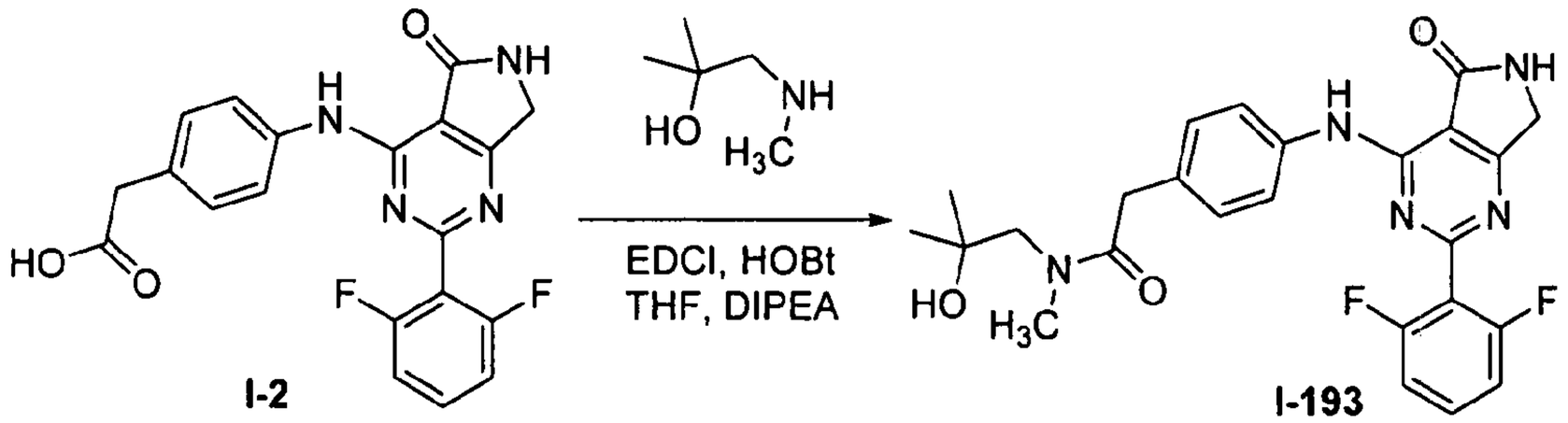
合成化合物137.7. 在室溫下向**137.6** (0.170 g，0.290 mmol，1.0當量)於二噁烷(4.0 mL)中之溶液中添加SeO_2 (0.102 g，0.873 mmol，3.0當量)。在90℃下攪拌反應混合物6小時。反應完成後，經矽藻土

床過濾混合物，用CH_2Cl_2 (25 ml)洗滌。減壓濃縮有機層獲得化合物**137.7** (0.150 g，87.17%)。MS (ES): *m/z* = 599.3 $[M+H]^+$。

合成化合物137.8. 在室溫下，向**137.7** (0.150 g，0.25 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (2 mL)及MeOH(1 mL)中之溶液中逐滴添加(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.046 g，0.27 mmol，1.1當量)。逐份添加$NaCNBH_3$ (0.050 g，0.75 mmol，3.0當量)且在室溫下攪拌反應物隔夜。反應完成後，減壓移除溶劑，殘餘物用水稀釋且用EtOAc萃取。減壓移除溶劑且藉由管柱層析法純化粗產物獲得**137.8** (0.080 g，45.36%)。MS (ES): *m/z* 704.5 $[M+H]^+$。

合成化合物I-192. 在70℃下加熱**137.8** (0.080 g，0.11 mmol，1.0當量)於TFA (2.0 ml)中之溶液3小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用EtOAc萃取。減壓移除溶劑且藉由管柱層析法純化粗產物獲得**I-192**： (0.025 g，48.5%) MS (ES): *m/z* 454.11 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.89-7.87 (d,2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.45-7.42 (d,2H), 7.18-7.13 (m,2H), 5.63 (s,1H), 4.52 (s,2H)。

實例138. 合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N-甲基乙醯胺，I-193.

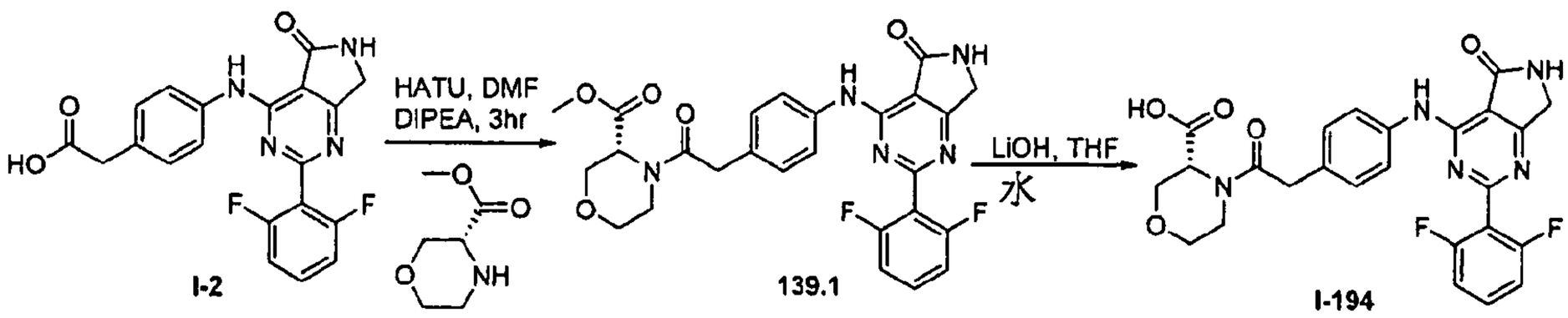


I-2 I-193

將化合物**I-2** (0.080 g，0.20 mmol，1.0當量)於THF (4 mL)中之溶液冷卻至0℃。在0℃下添加1-EDCI (0.057 g，0.30 mmol，1.5當量)、HOBt (0.032 g，0.24 mmol，1.2當量)。攪拌反應混合物20分鐘，接著在0℃下添加2-甲基-1-(甲基胺基)丙-2-醇(0.027，0.26 mmol，1.3當量)

及DIPEA (0.13 mL，0.80 mmol，4.0當量)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中且使用EtOAc萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**I-193** (0.06 g，61.74%)。MS (ES): *m/z* 481.5 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.05 (s,1H), 8.88 (s,1H), 7.69-7.57 (m,3H), 7.28-7.17 (m,4H), 4.47 (s,2H), 3.72-3.67 (d,2H), 3.33-3.27 (m,2H), 3.09 (s,2H), 2.90 (s,2H), 1.12-1.09 (d,3H), 1.01 (s,3H)。

實例139. 合成(R)-4-(2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙醯基)嗎啉-3-甲酸，I-194

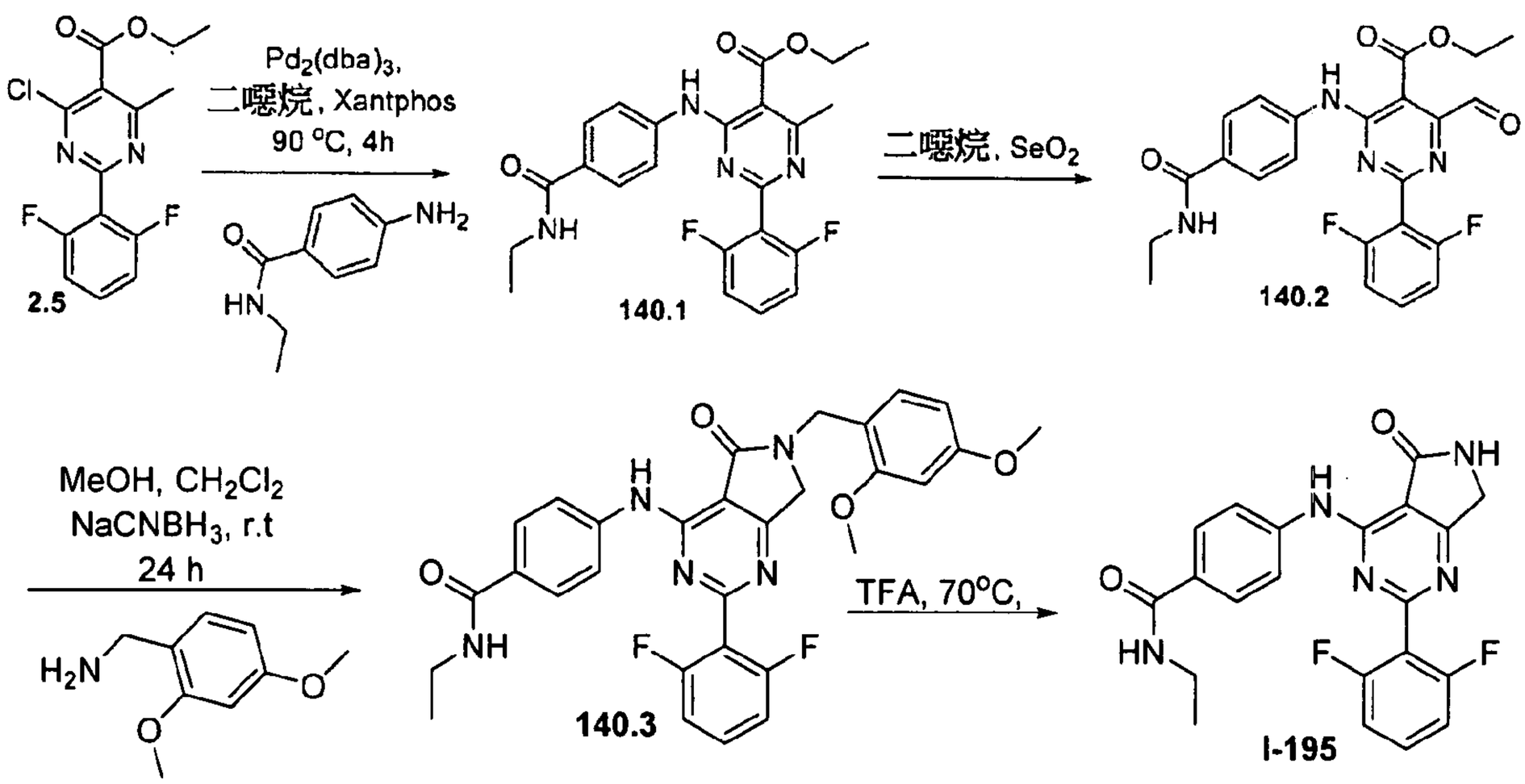


合成化合物139.1 向**I-2** (0.080 g，0.2 mmol，1.0當量)於DMF (3 mL)中之溶液中添加(R)-嗎啉-3-甲酸甲酯(0.034 g，0.24 mmol，1.2當量)、DIPEA (0.077 g，0.6 mmol，3當量)及HATU (0.115 g，0.3 mmol，1.5當量)。在環境溫度下攪拌反應混合物3小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用$NaHCO_3$飽和溶液洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得化合物**139.1** (0.070 g，66%)。MS (ES): *m/z* 524.50 $[M+H]^+$。

合成化合物I-194. 在0℃下向化合物**139.1** (0.063 g，0.12 mmol，1.0當量)於THF (1 mL)中之溶液中添加含LiOH (0.051 g，0.36 mmol，3.0當量)之水(1 mL)。在0℃下攪拌反應物20分鐘。反應完成後，混合物使用HOAc中和且用EtOAc萃取。分離有機層，用水及鹽水洗滌，

經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物獲得**194** (0.002 g，3%)。MS (ES): *m/Z* 510.22 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.75-7.79 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 1H), 7.24-7.30 (m,2H), 7.12-7.16 (t,2H), 4.94 (s,1H), 4.37-4.55 (m,3H), 3.73-3.91(m,3H), 3.53-3.67(m,2H), 3.38-3.42(m,1H), 3.11-3.15 (m,1H)。

實例140. 合成4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-N-乙基苯甲醯胺，I-195



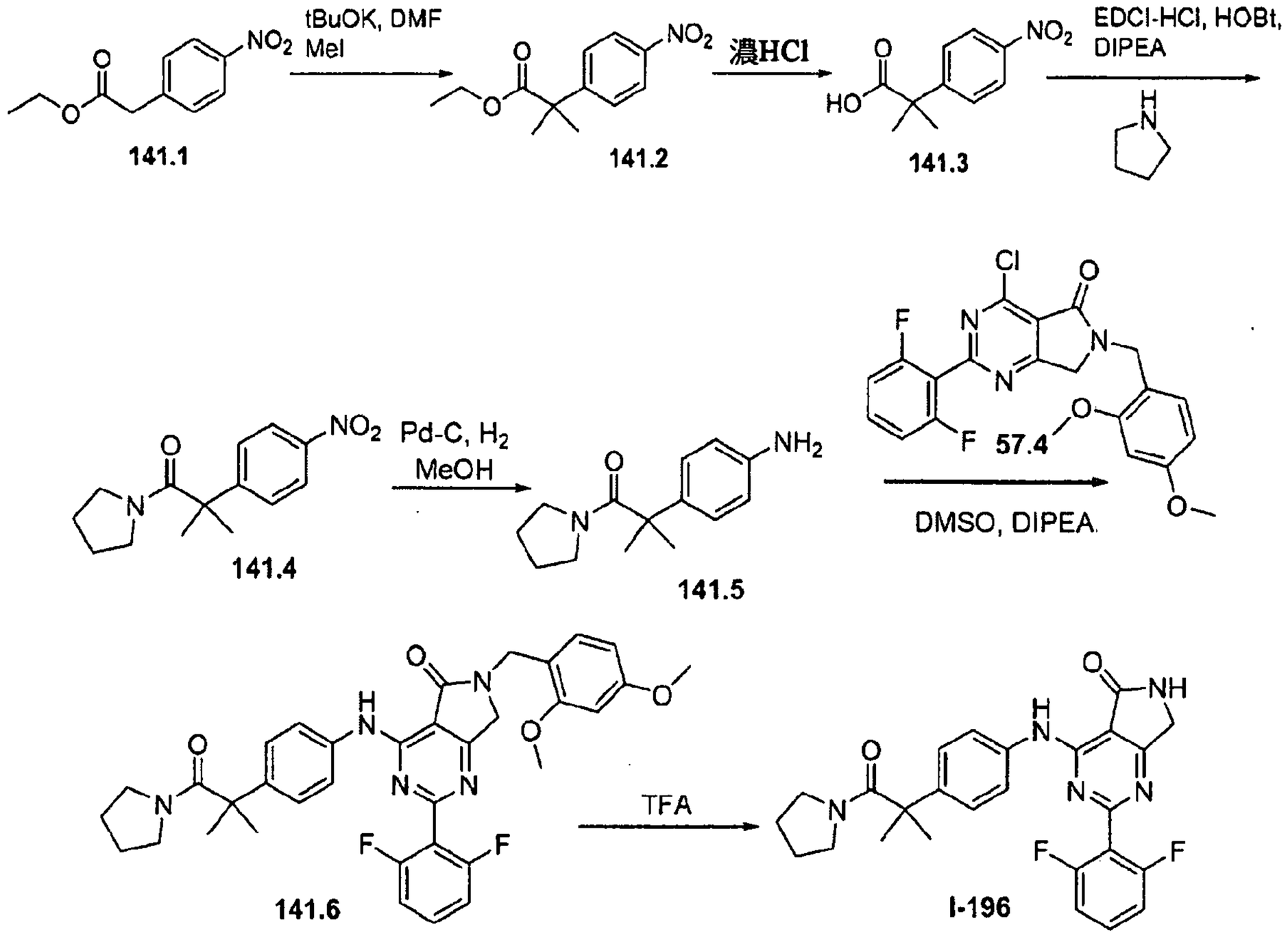
合成化合物140.1. 在室溫下，向**2.5** (0.150 g，0.47 mmol，1.0當量)於二噁烷(4 mL)中之溶液中添加4-胺基-N-乙基苯甲醯胺(0.074，0.456 mmol，0.95當量)及K_2CO_3 (0.09 g，0.71 mmol，1.5當量)。反應混合物在室溫下脫氣10分鐘，且添加Xantphos (0.055，0.095 mmol，0.2當量)、$Pd_2(dba)_3$ (0.044 g，0.047 mmol，0.1當量)。在90℃下攪拌反應混合物4小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中且使用EtOAc萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**140.1** (0.210 g，99.39%)。MS (ES): *m/z* 440.4 $[M+H]^+$

合成化合物140.2. 在室溫下，向**140.1** (0.210 g，0.476 mmol，1.0當量)於二噁烷(4.0 mL)中之溶液中添加SeO_2 (0.105 g，0.953 mmol，2.0當量)。在90℃下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，混合物經矽藻土床過濾，用CH_2Cl_2 (25 mL)洗滌。減壓濃縮有機層獲得**140.2** (0.180 g，83.08%)。MS (ES): *m/z* = 454.3 $[M+H]^+$。

合成化合物140.3. 在室溫下，向化合物**140.2** (0.180 g，0.396 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (4 mL)及MeOH (2 mL)中之溶液中逐滴添加(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.066 g，0.396 mmol，1當量)。逐份添加$NaCNBH_3$ (0.074 g，1.18 mmol，3.0當量)且在室溫下攪拌反應物隔夜。反應完成後，減壓移除溶劑獲得**140.3** (0.110 g，46.63%)。MS (ES): *m/z* 559.5 $[M+H]^+$。

合成化合物I-195. 在70℃下加熱**140.3** (0.110 g，0.196 mmol，1.0當量)於TFA (2.6 ml)中之溶液2小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用EtOAc萃取。減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-195** (0.038 g，47.22%)。MS (ES): *m/z* 409.4 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.96-7.94 (d,2H), 7.85-7.83 (d,2H), 7.60-7.56 (m,1H), 7.19-7.19 (m,2H), 4.53 (s,2H), 3.44-3.39 (q,2H), 1.25-1.21 (t,3H)。

實例141. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2-甲基-1-側氧基-1-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-196



合成化合物141.2. 在室溫下，向**141.1** (2.0 g，9.5 mmol，1.0當量)於DMF (10 mL)中之溶液中添加MeI (3.37 g，23.9 mmol，2.5當量)。在60℃下加熱反應混合物1小時。向反應混合物中添加第三丁醇鉀於THF中之1M溶液(28 mL，28.5 mmol，及3.0當量)。在60℃下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中且使用EtOAc萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**141.2** (1.6 g，70.53%)。MS (ES): *m/z* 238.26 $[M+H]^+$

合成化合物141.3. 在室溫下，向**141.2**之溶液(0.6 g，2.52 mmol，1.0當量)中添加濃HCl (10 ml)。在80℃下攪拌反應混合物4小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中且使用EtOAc萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得**141.3** (0.4 g，75.61%)。MS (ES): *m/z* = 210.2 $[M+H]^+$。

合成化合物141.4. 在0℃下，向**141.3** (0.3 g，1.43 mmol，1.0當量)於THF (3 mL)中之溶液中添加EDCI (0.356 g，1.86 mmol，1.3當

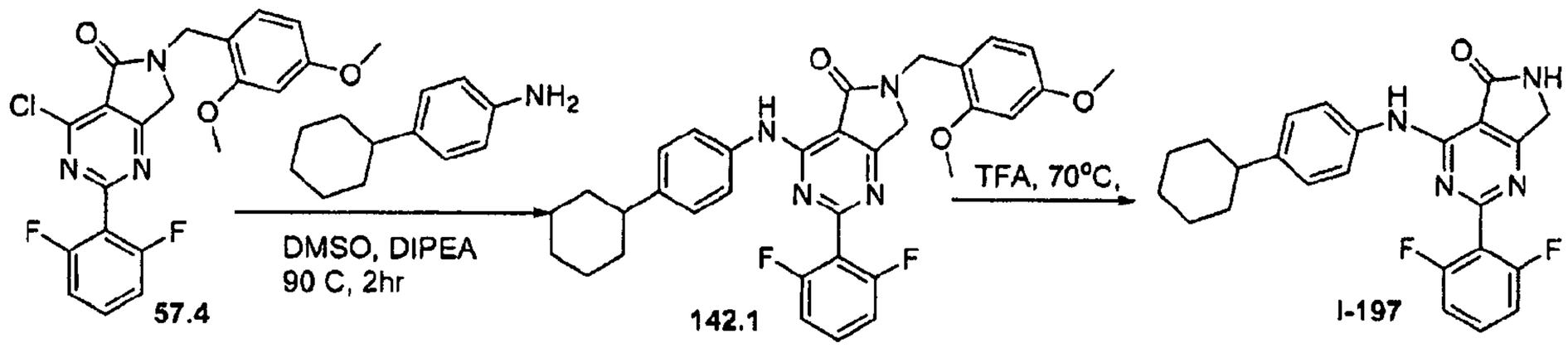
量)、HOBt (0.251 g，1.86 mmol，1.3當量)。在0℃下攪拌反應混合物15分鐘。在0℃下向反應混合物中添加吡咯啶(0.121 g，1.71 mmol，1.2當量)及DIPEA (0.55 g，4.30 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌反應物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其純化獲得化合物**141.4** (0.320 g，63.80%)。MS (ES): *m/z* 263.31 $[M+H]^+$。

合成化合物141.5. 在氮氣氛圍下，向**141.4** (0.320 g，1.21 mmol，1.0當量)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.032g)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**141.5** (0.270 g，95.26%)，其原樣用於下一步驟中，MS (ES): *m/z* 233.33 $[M+H]^+$。

合成化合物141.6. 在室溫下，向**57.4** (0.2 g，0.4631 mmol，1.0當量)於DMSO (2.0 mL)中之溶液中添加**141.5** (0.107 g，0.4631 mmol，1.0當量)及DIPEA (0.242 ml，1.389 mmol，3當量)。在70℃下加熱反應混合物30分鐘。反應完成後，將混合物倒入水中且使用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純**141.6** (0.120 g，41.28%)，MS (ES): *m/z* 628.69 $[M+H]^+$。

合成化合物I-196. 在70℃下攪拌**141.6** (0.120 g，0.191 mmol，1.0當量)於TFA (2 mL)中之溶液3小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用乙酸乙酯萃取。在45℃下減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-196** (0.060 g，65.75%)。MS (ES): *m/z*-478.5 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9.06 (s, 1H), 8.91(s, 1H), 7.77-7.75 (d, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.29-7.25 (t, 2H), 7.18-7.16 (d, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.37-3.32(m, 2H), 2.70-2.68 (m, 2H), 1.60-1.58 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。

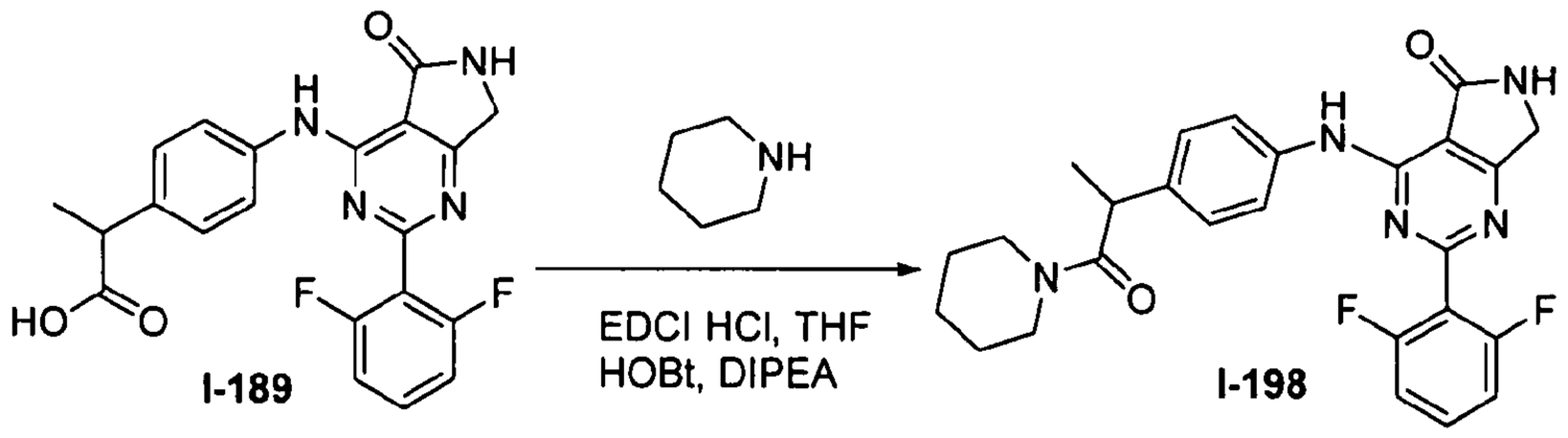
實例142. 合成4-((4-環己基苯基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮 I-197



合成化合物142.1. 在室溫下，向化合物**57.4** (0.130 g，0.30 mmol，1.0當量)於DMSO (2 mL)中之溶液中添加4-環己基苯胺(0.050 g，0.280 mmol，0.95當量)、DIPEA (0.15 mL，0.90 mmol，3.0當量)。在90℃下加熱反應混合物2 h。反應完成後，將混合物倒入冷水中且使用EtOAc萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**142.1** (0.070 g，40.75%)。MS (ES): *m/z* 570.6 $[M+H]^+$

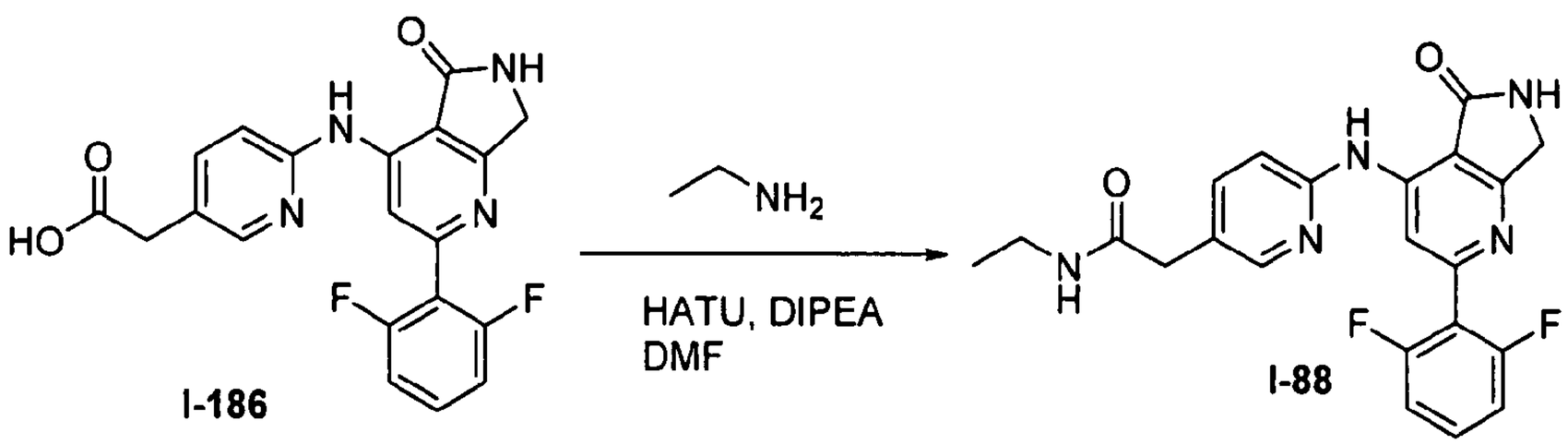
合成化合物I-197. 在70℃下攪拌**142.1** (0.070 g，0.122 mmol，1當量)於TFA (6 ml)中之溶液8小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用EtOAc萃取。減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-197** (0.036 g，69.80%)。MS (ES): *m/z* 420.4 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9.01 (s, H), 8.88 (s, 1H), 7.65-7.57 (m,3H), 7.29-7.19 (m,4H), 4.47 (s,2H), 3.75-3.74 (m,1H), 2.51-2.46 (m,1H), 1.78-1.67 (m,5H), 1.39-1.29 (m,4H)。

實例143. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(1-側氧基-1-(哌啶-1-基)丙-2-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-198



在0℃下，向**I-189** (0.020 g，0.048 mmol，1.0當量)於THF (1 mL)中之溶液中添加EDCI (0.014 g，0.073 mmol，1.5當量)及HOBt (0.008 g，0.057 mmol，1.2當量)。在0℃下攪拌反應混合物15分鐘。15分鐘後，在0℃下添加哌啶(0.005 g，0.057 mmol，1.2當量)及DIPEA (0.019 g，0.144 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌反應物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由製備型TLC純化獲得**I-198** (0.004 g，17%)。MS (ES): *m/z* 478.56 $[M+H]^+$；^1H NMR(MeOD, 400MHZ): δ 7.76-7.79 (d,2H), 7.53-7.59 (m,1H), 7.26-7.28 (d,2H), 7.12-7.16(t,2H), 4.61 (s,1H), 4.51(s,2H), 4.05-4.10 (q,1H), 3.74-3.79 (m,1H), 3.45-3.50 (m,1H), 3.38-3.41(m,1H), 1.55-1.61(m,3H), 1.35-1.42 (m,3H), 1.30 (d,3H)

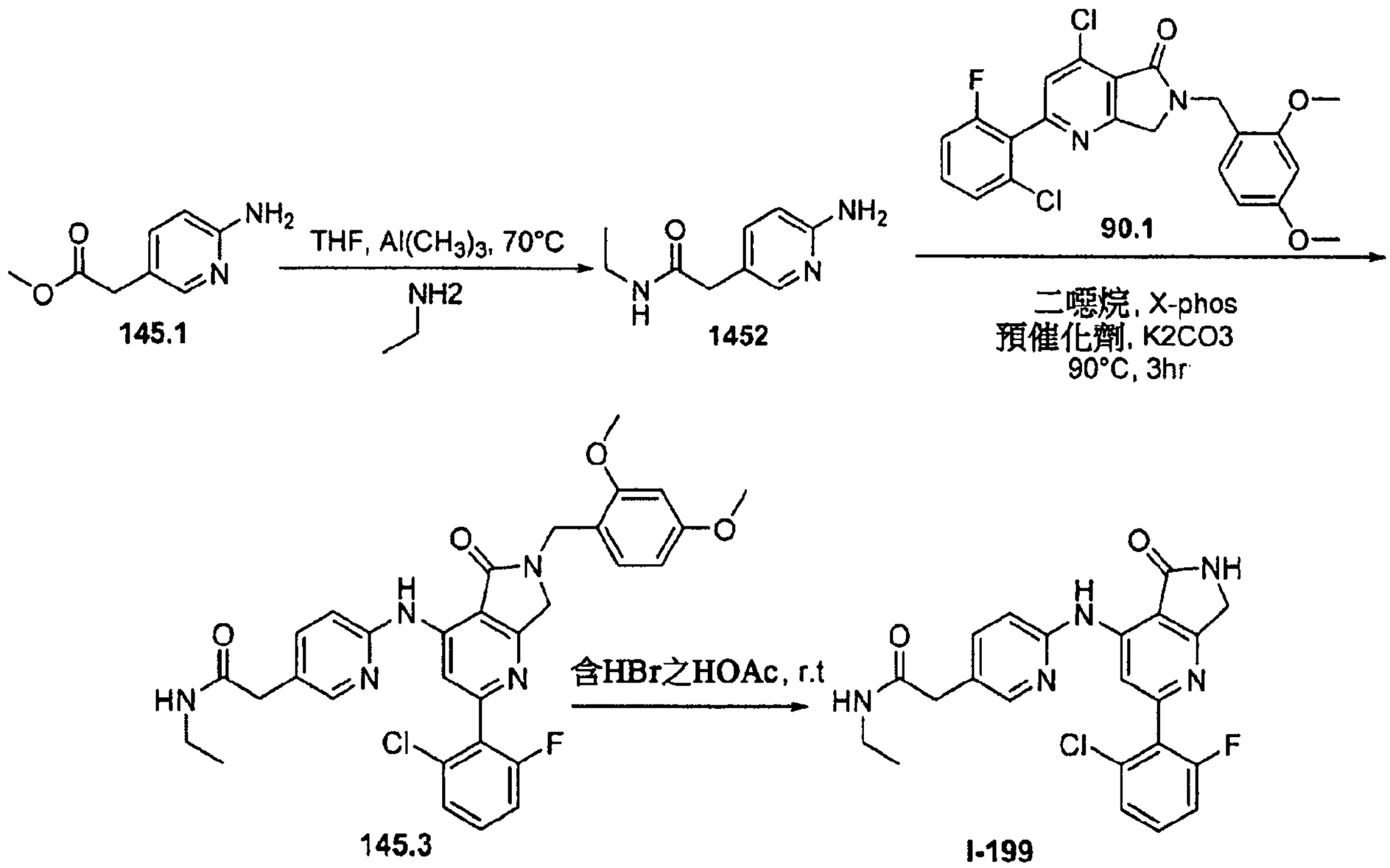
實例144. 合成2-(6-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)吡啶-3-基)-N-乙基乙醯胺，I-88



在0℃下，在氬氣氛圍下，向**I-186** (0.013 g，0.032 mmol，1.0當量)於無水DMF (3 mL)中之溶液中添加HATU (0.022 g，0.059 mmol，1.5當量)且在0℃下攪拌30分鐘。添加乙胺(0.02 mL，0.039 mmol，1.2

當量)，隨後添加DIPEA (0.01 g，0.082 mmol，2.5當量)。在室溫下攪拌反應物1小時。反應完成後，混合物用EtOAc (50 ml)稀釋且用水(50 ml × 3)，接著鹽水(50 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純**I-88** (0.005 g，36.00%)。MS (ES): *m/Z* 423.5 $[M+H]^+$，^1H NMR(DMSO-d6, 400MHZ): 9.71 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.14-7.12 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 1.02-0.99 (t, 3H)。

實例145. 合成2-(6-((2-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)吡啶-3-基)-N-乙基乙醯胺I-199



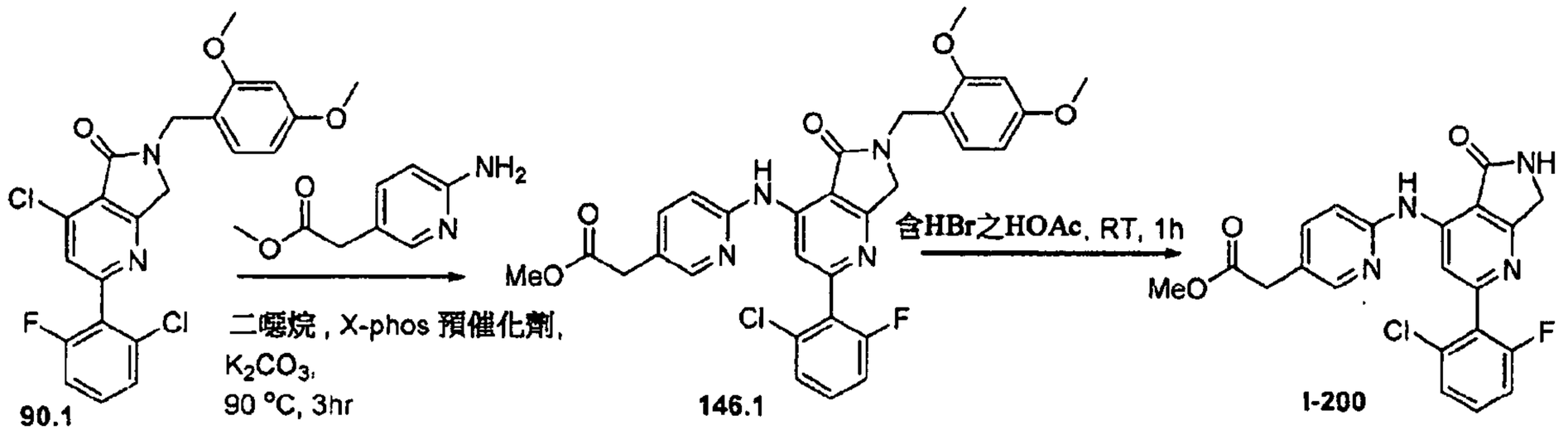
合成化合物**145.2** 向2-(6-胺基吡啶-3-基)乙酸甲酯(0.250 g，1.6mmol，1.0當量)於THF (5 mL)中之溶液中添加乙胺(0.044 g，0.260 mmol，2.0當量)及DIPEA (0.56 mL，3.28 mmol，2.0當量)。在0℃下冷卻反應混合物，接著添加$AlMe_3$ (4.2 mL，8.0 mmol，5.0當量)。接著在70℃下加熱反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用

EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**145.2** (0.075 g，27.82%)。MS (ES): *m/z* 179.01 $[M+H]^+$。

合成化合物145.3. 向化合物**90.1** (0.100 g，0.22 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2.5 mL)中之溶液中添加化合物**145.2** (0.071 g，0.39 mmol，1.8當量)及K_2CO_3 (0.061 g，0.44 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基)]鈀(II) (0.032 g，0.040 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。在90℃下攪拌反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其純化獲得純**145.3** (0.085 g，64.43%)。MS (ES): *m/z* 590.01 $[M+H]^+$。

合成化合物I-199. 將化合物**145.3** (0.085 g，0.14 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (2 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用$NaHCO_3$鹼化且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-199** (0.025 g，37.5%)。^1H NMR(MeOD, 400MHz): 8.70 (s,1H), 8.26 (s,1H), 7.73-7.71 (dd,1H), 7.55-7.51 (m,1H), 7.46-7.44 (d, 1H), 7.31-7.27 (t,1H), 7.11-7.09 (d,1H), 4.52 (s,2H), 3.48 (s,2H), 3.24-3.18 (q,2H), 1.14-1.11 (t, 3H)。

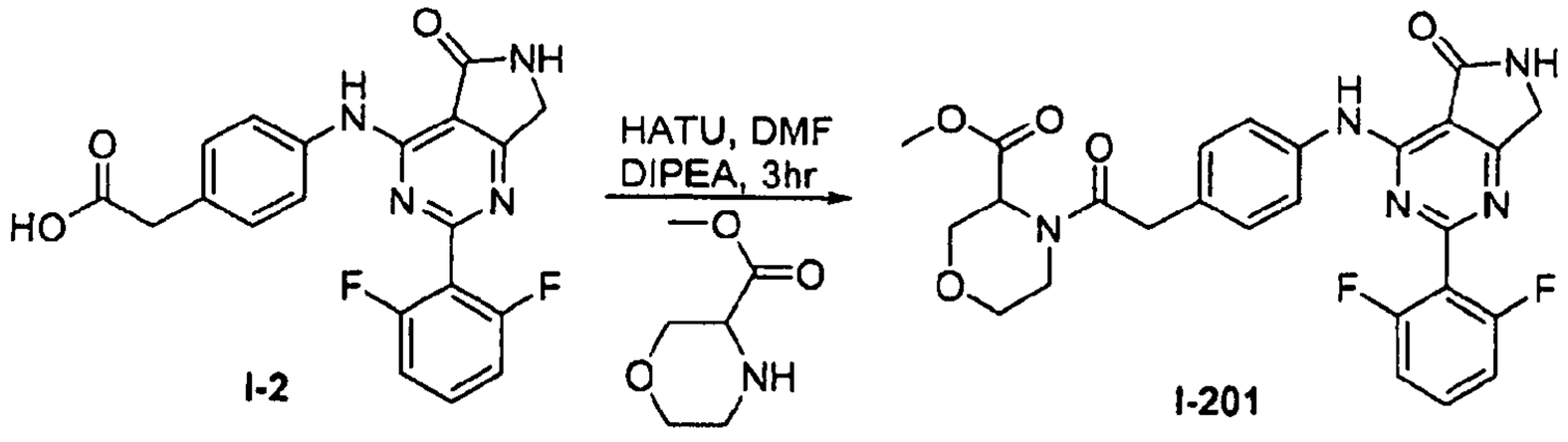
實例146. 合成2-(6-((2-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)吡啶-3-基)乙酸甲酯，I-200



合成化合物146.1. 向化合物**90.1** (0.06 g，0.134mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加2-(6-胺基吡啶-3-基)乙酸甲酯(0.044 g，0.260 mmol，2.0當量)及K_2CO_3 (0.037 g，0.26 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基)]鈀(II) (0.019 g，0.026 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。在90℃下攪拌反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**146.1** (0.035 g，45.22%)。MS (ES): *m/z* 578.01 $[M+H]^+$。

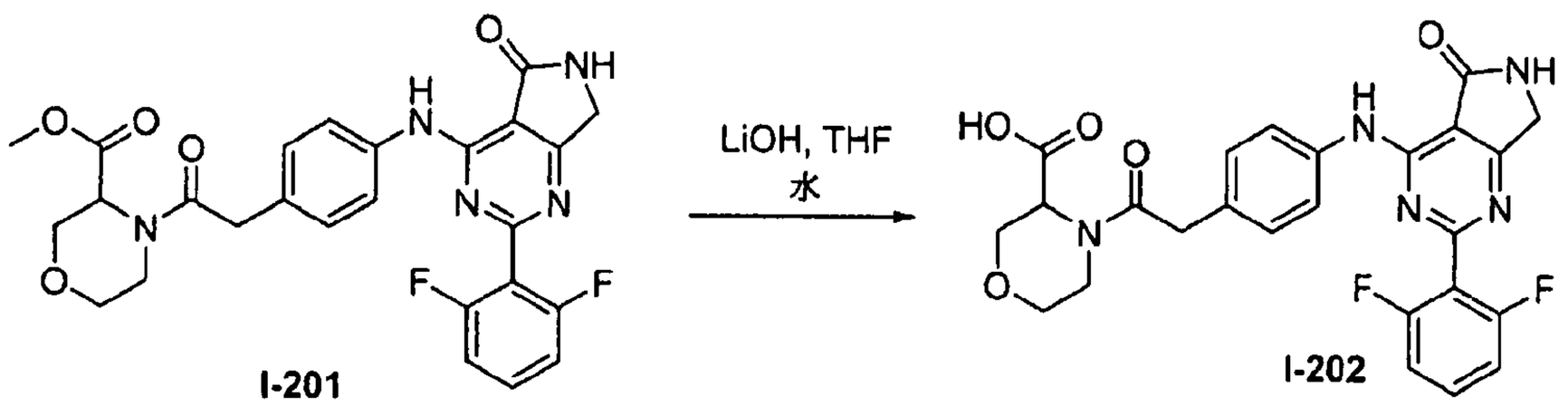
合成化合物I-200. 將化合物**146.1** (0.036 g，0.062 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (2 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，且用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-200** (0.010 g，39.8%)。MS (ES): *m/z* 427.8 $[M+H]^+$，^1H NMR(MeOD, 400MHZ): 8.66 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.72-7.70 (dd, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.43-7.42 (d, 1H), 7.29-7.24 (s, 1H), 7.08-7.06 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 2H)。

實例147. 合成4-(2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙醯基)嗎啉-3-甲酸甲酯，I-201



將化合物**I-2** (0.080 g，0.20 mmol，1.0當量)於DMF (2 mL)中之溶液冷卻至0℃且添加HATU (0.115 g，0.30 mmol，1.5當量)。攪拌反應混合物20分鐘。添加嗎啉-3-甲酸甲酯(0.034，0.24 mmol，1.2當量)、DIPEA (0.101 mL，0.60 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將反應混合物倒入冷水中且使用EtOAc萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。管柱層析法純化粗產物獲得**I-201** (0.07 g，66.3%)。MS (ES): *m/z* 523.5 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.06 (s,1H), 9.05 (s,1H), 7.70-7.56 (m,3H), 7.28-7.15 (m,4H), 4.90 (s,1H), 4.48 (s,2H), 4.22-4.18 (m,1H), 3.83-3.76 (m,3H), 3.71-3.67 (m, 5H), 3.58-3.54 (m,1H), 3.27-3.20 (m,1H)。

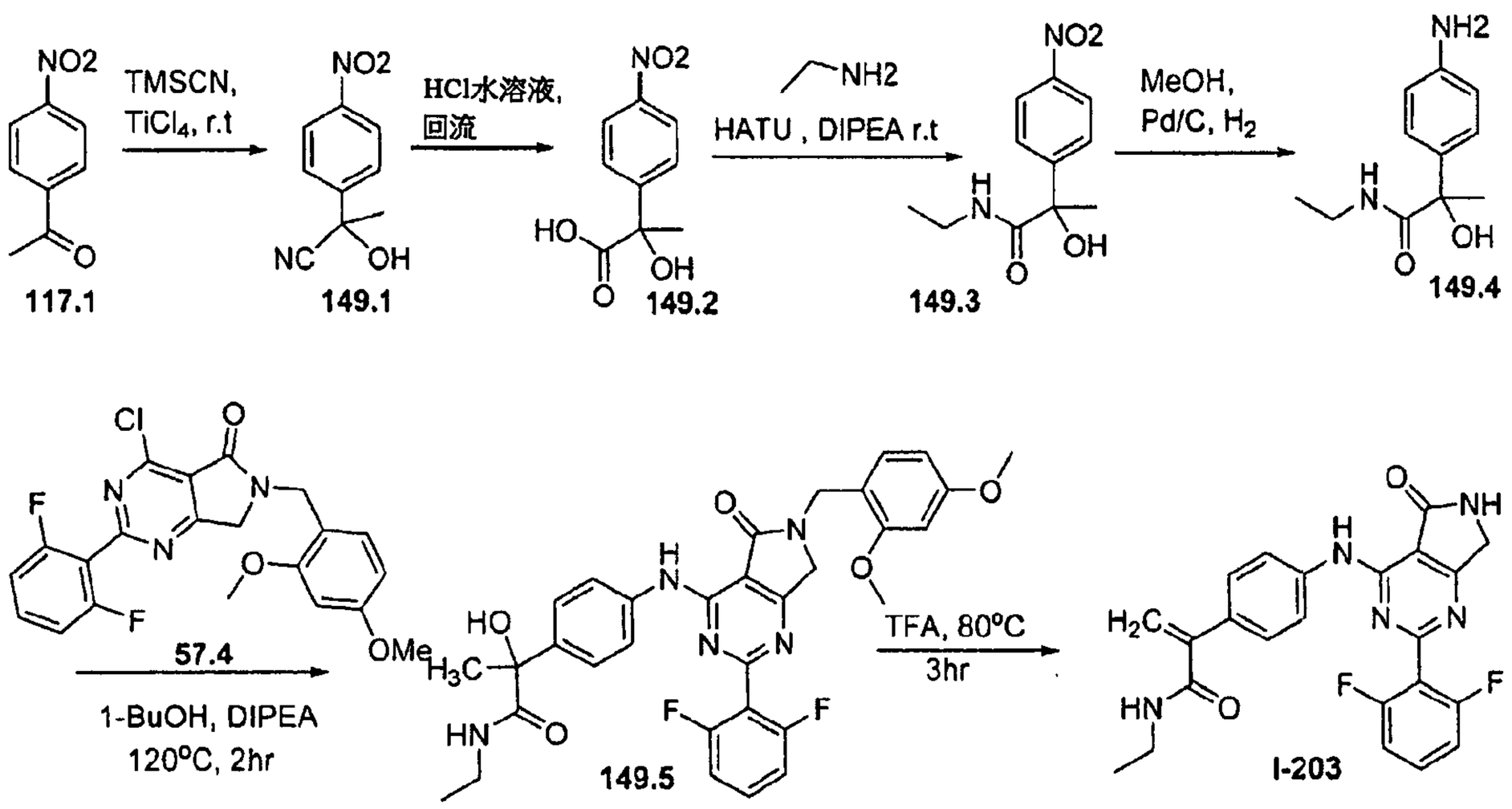
實例148. 合成4-(2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并-[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)乙醯基)嗎啉-3-甲酸，I-202



在室溫下，向**I-201** (0.063 g，0.120 mmol，1.0當量)於THF (2 mL)中之溶液中添加LiOH (0.015 g，0.36 mmol，3.0當量)於水(2 mL)中之溶液。攪拌反應混合物15分鐘。反應完成後，反應混合物用乙酸中和，且使用EtOAC (10 mL × 2)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物獲得**I-202** (0.06 g，97.9%)。MS

(ES): *m/z* = 509.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.03 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.68-7.55 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.16-7.14 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.76-3.63 (m, 4H), 3.46-3.36 (m, 4H)。

實例149. 合成2-(4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-乙基乙醯胺，I-203



合成化合物149.1. 在室溫下，向**117.1** (5.0 g，30.3 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (50 mL)中之溶液中逐滴添加TMSCN (4.55 mL，36.34 mmol，1.2當量)，隨後添加$TiCl_4$ (1.14 g，6.05 mmol，0.2當量)。在室溫下攪拌反應物18小時。用冰/冷水淬滅反應混合物且用CH_2Cl_2 (50 mL × 2)萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得**149.1** (5.8 g，99.7%)。MS (ES): *m/z*無離子化$[M+H]^+$。

合成化合物149.2. 向**149.1** (5.8 g，30.2 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中添加濃HCl (50 mL，當量)。在120℃下加熱反應混合物5小時。減壓濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於EtOAc中，用$NaHCO_3$飽和溶液洗滌。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃

縮獲得**149.2** (4.7 g，73.7%)，其原樣用於下一步驟，MS (ES): *m/z* 210 $[M-H]^+$。

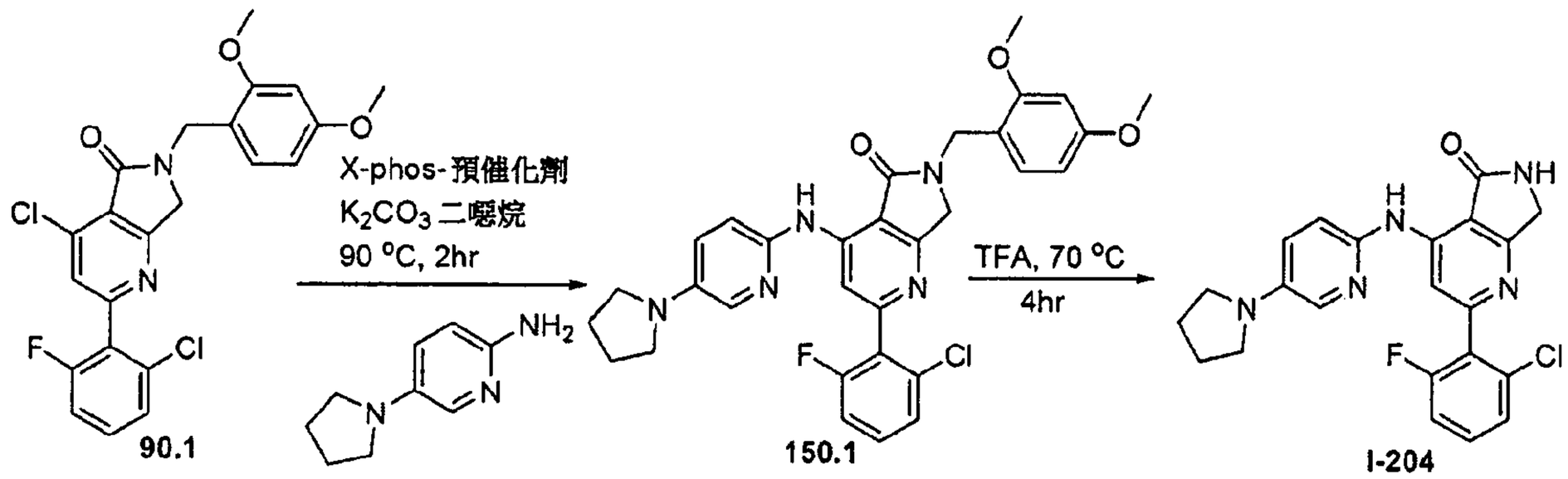
合成化合物149.3. 向**149.3** (4.7 g，22.26 mmol，1.0當量)於DMF (50 mL)中之溶液中添加乙胺(13.4 mL，26.7 mmol，1.2當量)、DIPEA (7.62 mL，44.53 mmol，2當量)及HATU (10.16 g，26.7 mmol，1.2當量)。在室溫下攪拌反應物1小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用$NaHCO_3$飽和溶液洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得**149.3** (3.6 g，67.89%)。MS (ES): *m/z* 239.3 $[M+H]^+$。

合成化合物149.4. 將化合物**149.3** (3.6 g，15.1 mmol，1.0當量)溶解於MeOH (3 mL)中且添加至10% Pd/C中。用H_2氣體淨化反應混合物2小時。反應完成後，經矽藻土床過濾反應混合物。減壓濃縮濾液獲得**149.4** (3.12 g，99.14%)。MS (ES): *m/z* 209.2 $[M+H]^+$。

合成化合物149.5. 向**57.4** (0.3 g，0.69 mmol，1.0當量)於1-丁醇(5 mL)中之溶液中添加**149.4** (0.16 g，0.764 mmol，1.1當量)及DIPEA (0.4 mL，2.083 mmol，3當量)。隨後在120℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層且經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得**149.5** (0.35 g，83.46%)。MS (ES): *m/z* 604.5 $[M+H]^+$。

合成化合物I-203. 在80℃下加熱**149.5** (0.040 g，0.066 mmol，1.0當量)於TFA (2.0 ml)中之溶液3小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用EtOAc萃取。減壓移除溶劑獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得純**I-203** (0.015 g，52.03%)。MS (ES): *m/z* 436.5 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.20-8.18 (t, 1H), 7.78-7.76 (d, 2H), 7.64-7.57 (m,1H), 7.42-7.40 (d, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 5.73(s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 1.09-1.02 (t, 3H)。

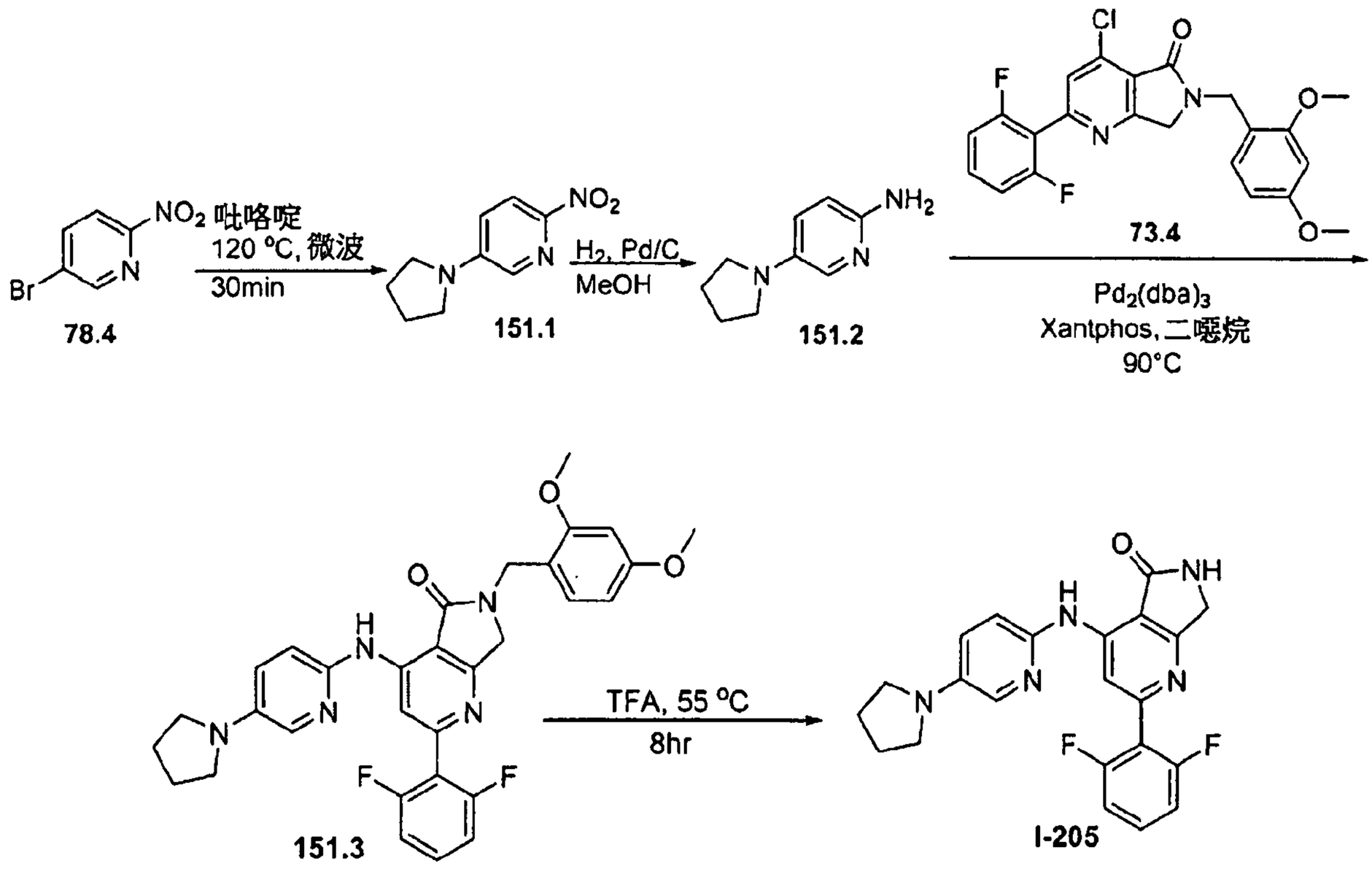
實例150. 合成2-(2-氯-6-氟苯基)-4-((5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-204



合成化合物150.1. 向化合物**90.1** (0.09 g，0.20 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-胺(0.065 g，0.40 mmol，2.0當量)及K_2CO_3 (0.055 g，0.40 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基)]鈀(II) (0.029 g，0.04 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。在90℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。有機層經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得純**150.1** (0.068 g，58.87%)。MS (ES): *m/z* 573.01 $[M+H]^+$。

合成化合物I-204. 將化合物**150.1** (0.068 g，0.011 mmol，1.0當量)溶解於TFA (2 mL)中且在70℃下攪拌4小時。反應完成後，將混合物倒入水中，且用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得純**I-204** (0.035 g，69.7%)。MS (ES): *m/z* 423.8 $[M+H]^+$，^1H NMR(DMSO-d_6, 400MHz): 9.47 (s, 1H), 8.82 (s,1H), 8.17 (s,1H), 7.708-7.701 (s,1H), 7.58-7.47 (m,2H), 7.41-7.37 (m,1H), 7.11-7.04 (m,2H), 4.46 (s,2H), 3.21 (s, 4H), 1.93 (s,4H)。

實例151. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-205



合成化合物151.1. 向**78.4**之溶液(1.0 g，4.90 mmol，1.0當量)中添加吡咯啶(0.350 g，4.9 mmol，1.0當量)。在120℃下，在微波中攪拌反應物30分鐘。將反應混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層且經Na_2SO_4乾燥，且減壓濃縮獲得粗產物，將其純化獲得**151.1** (0.550 g，57.79%)。MS (ES): *m/z* 193.21 $[M+H]^+$。

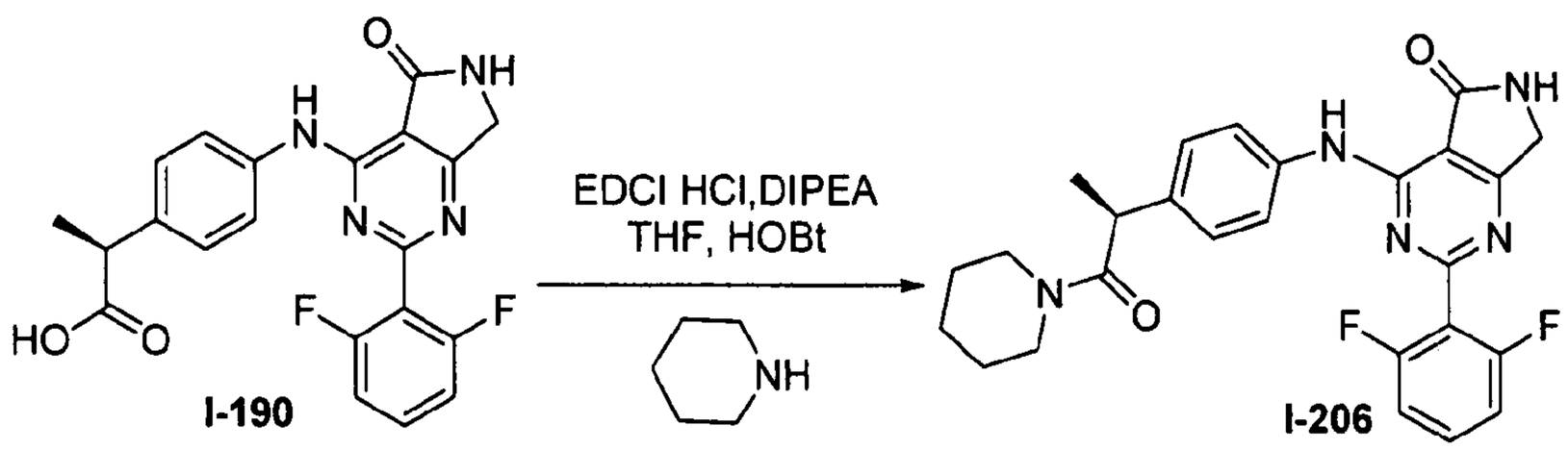
合成化合物151.2. 在氮氣氛圍下向**151.1** (0.55 g，2.84 mmol，1.0當量)於MeOH (10 mL)中之溶液添加10% Pd/C (0.055 g)。用H_2氣體淨化反應物3小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液，獲得粗產物**151.2** (0.35 g，75.3%)，其原樣用於下一步驟，MS (ES): *m/z* 164.3 $[M+H]^+$。

合成化合物151.3. 向化合物**73.4** (0.085 g，0.18 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加**174.2** (0.034 g，0.20 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.065 g，0.45 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣氛圍

下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.010 g，0.01 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.021 g，0.036 mmol，0.2當量)，且再將懸浮液脫氣5分鐘。在90℃下攪拌反應物2.5小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。有機層經Na_2SO_4乾燥，且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**151.3** (0.045 g，40.9%)。MS (ES): *m/z* 557.6 $[M+H]^+$。

合成化合物I-205. 將化合物**151.3** (0.045 g，0.08 mmol，1.0當量)溶解於中TFA (2 mL)中且在55℃下攪拌8小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用$NaHCO_3$飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-205** (0.024 g，72.99%)。MS (ES): *m/z* 407.4 $[M+H]^+$，^1H NMR(DMSO-d_6, 400MHz): 9.41 (s,1H), 8.78 (s,1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (s,1H), 7.58-7.55 (m,1H), 7.27-7.23 (m,2H), 7.10-7.04 (m,2H), 4.40 (s, H), 3.22 (s, 4H), 1.94 (s,4H)。

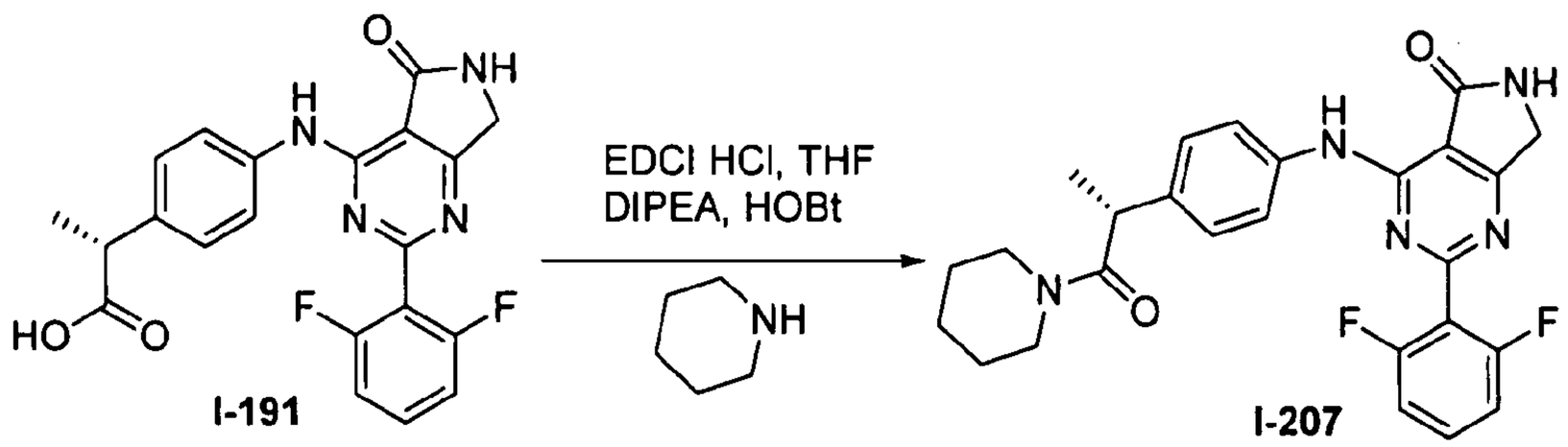
實例152.合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(1-側氧基-1-(哌啶-1-基)丙-2-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-206



在0℃下，向**I-190** (0.017 g，0.041 mmol，1.0當量)於THF (1 mL)中之溶液中添加EDCI (0.011 g，0.061 mmol，1.5當量)、HOBt (0.007 g，0.057 mmol，1.2當量)。在0℃下攪拌反應混合物15分鐘。15分鐘後，在0℃下向反應混合物中添加哌啶(0.005 g，0.057mmol，1.2當量)及DIPEA (0.016 g，0.123 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌反應混

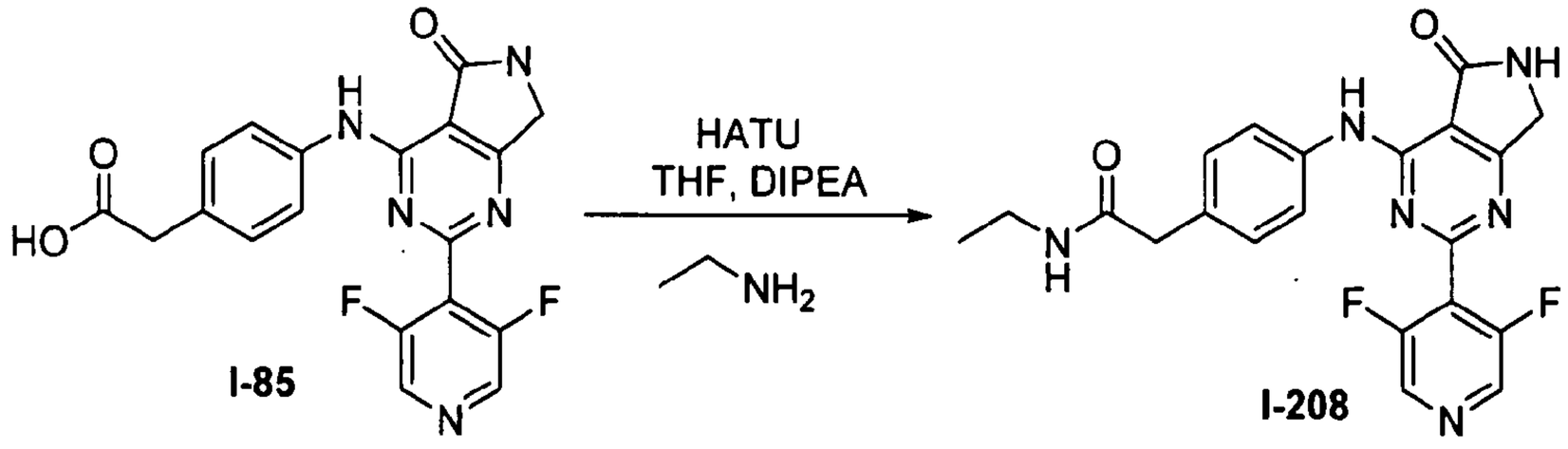
合物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層且經Na_2SO_4乾燥，且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由製備型TLC純化獲得純**I-206** (0.003 g，15%)。MS (ES): *m/z* 478.43 $[M+H]^+$，^1H NMR(MeOD, 400 MHz): δ 7.76-7.79(d,2H), 7.53-7.58(m,1H), 7.26-7.28(d,2H), 7.12-7.17(t,2H), 4.64(s,1H), 4.51(s,2H), 4.05-4.10(q,1H), 3.74-3.79(m,1H), 3.45-3.50(m,1H), 3.36-3.41(m,1H), 1.55 (brs,3H), 1.37-1.42(m,6H)。

實例153. 合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(1-側氧基-1-(哌啶-1-基)丙-2-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-207



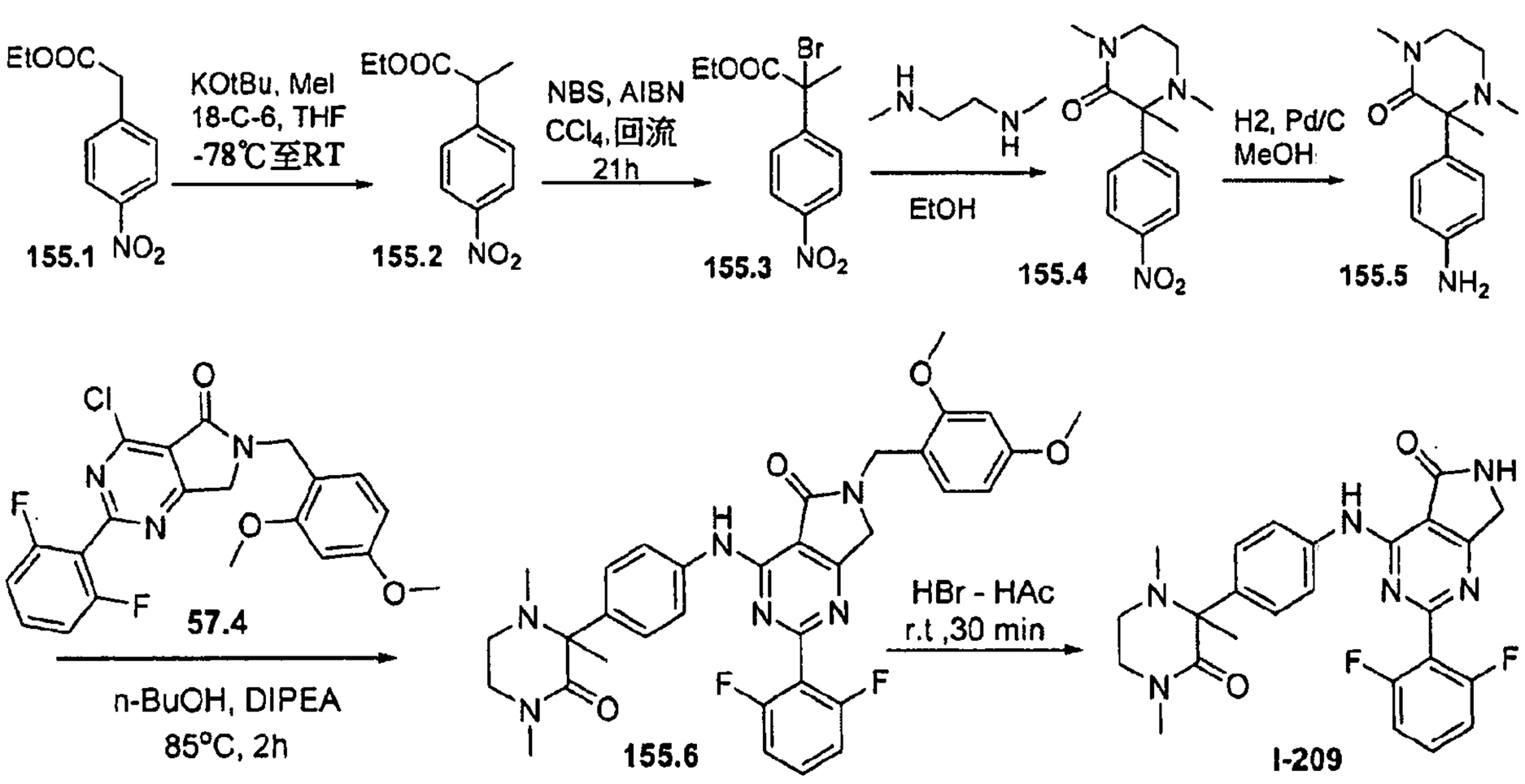
使用與**實例152**中所述相同之程序自化合物**I-191**製備化合物**I-207**。MS (ES): *m/z* 478.61 $[M+H]^+$ ^1H NMR(MeOD, 400MHz): δ 7.76-7.78(d,2H), 7.52-7.59(m,1H), 7.26-7.28(d,2H), 7.12-7.16(t, H), 4.51(s,2H), 4.05-4.10(q,1H), 3.74-3.79(m, 1H), 3.45-3.50(m,1H), 3.38-3.41(m,1H), 1.55(brs,3H), 1.35-1.45(m,4H), 1.30(s,3H)

實例154. 合成2-(4-((2-(3,5-二氟吡啶-4-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)-N-乙基乙醯胺，I-208



在0℃下冷卻**I-85** (0.305 g，0.76 mmol，1當量)於THF (6 mL)中之溶液，在0℃下添加HATU (0.437 g，1.15 mmol，1.5當量)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，添加DIPEA (0.39 mL, 2.30 mmol，3當量)及乙胺(0.059 g，0.92 mmol，1.2當量)，且在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中；用EtOAc萃取產物。減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-208** (0.25 g，66.9%)。MS (ES): *m/z* 424.4 $[M+H]^+$,^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (s,1H), 8.96 (s,1H), 8.73 (s,2H), 8.49 (s,1H), 8.02 (s,1H), 7.65-7.63 (d,2H), 7.23-7.21 (d,2H), 4.49 (s, 2H), 3.07-3.01 (q,2H), 2.02-1.97 (m,1H), 1.02-0.98 (t,3H)。

實例155. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(1,2,4-三甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-209



合成化合物155.2. 向**155.1** (1.0 g，4.72 mmol，1.0當量)於THF (15 ml)中之溶液中添加MeI (0.75 g，5.25 mmol，1.1當量)、18-冠-6 (0.315 g，1.19 mmol，0.25當量)。使反應混合物冷卻至-78℃持續1小時。向此溶液中添加第三丁醇鉀(0.590 g，5.25 mmol，1.1當量)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應完成後，在-78℃下冷卻反應混合

物，添加NH_4Cl溶液且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**155.2** (1.0 g，93.72%)。MS (ES): *m/z* 223.23 $[M+H]^+$。

合成化合物178.3. 向**155.2** (0.9 g，4.72 mmol，1.0當量)於CCl_4 (10 mL)中之溶液中添加NBS (0.571 g，4.8 mmol，1.2當量)、AIBN (0.066 g，0.40 mmol，0.1當量)。在78℃下加熱反應混合物隔夜。向此反應混合物中添加NBS (0.571 g，4.8 mmol，1.2當量)、AIBN (0.066 g，0.40 mmol，0.1當量)。在78℃下加熱反應混合物5-6小時。完成後，過濾混合物且用己烷洗滌。藉由管柱層析法純化濾液獲得**155.3** (0.5 g，41.05%)。MS (ES): *m/z* 302.23 $[M+H]^+$。

合成化合物155.4. 向**155.3** (0.1 g，0.33 mmol，1.0當量)於EtOH (2 mL)中之溶液添加二甲基乙胺(0.028 g，0.40 mmol，1.2當量)。接著在室溫下攪拌反應物隔夜。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其純化獲得純**155.4** (0.068 g，78.03%)。MS (ES): *m/z* 263.3 $[M+H]^+$。

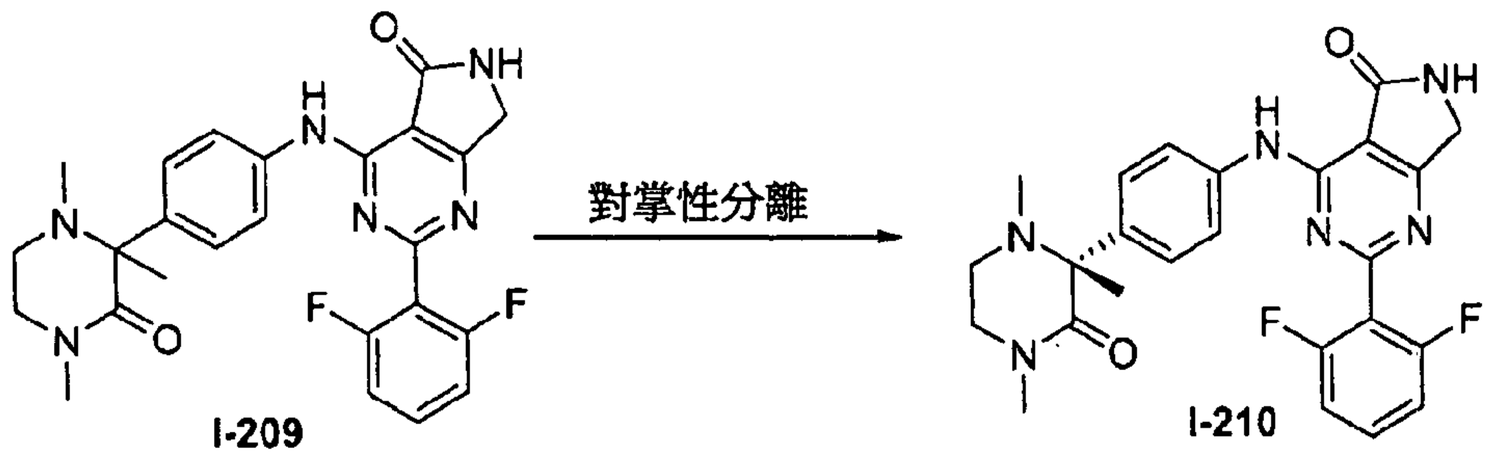
合成化合物155.5. 在氮氣氛圍下，向**155.4** (0.068 g，0.258 mmol，1.0當量)於MeOH (10 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (0.024 g)。將其用氫氣氣體淨化1.5小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**155.5** (0.059 g，97.91%)，其原樣用於下一步驟中，MS (ES): *m/z* 233.23 $[M+H]^+$。

合成化合物155.6. 在室溫下，向**57.4** (0.110 g，0.25 mmol，1.0當量)於第三丁醇(5 ml)中之溶液中添加**155.5** (0.059 g，0.25 mmol，1.0當量)及DIPEA (0.08 g，0.62 mmol，2.5當量)。在85℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用EtOAc萃取。用鹽水溶液洗滌有機層。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析

法純化粗產物獲得純**155.6** (0.130 g，81.18%)。MS (ES): m/z 628.6 $[M+H]^+$。

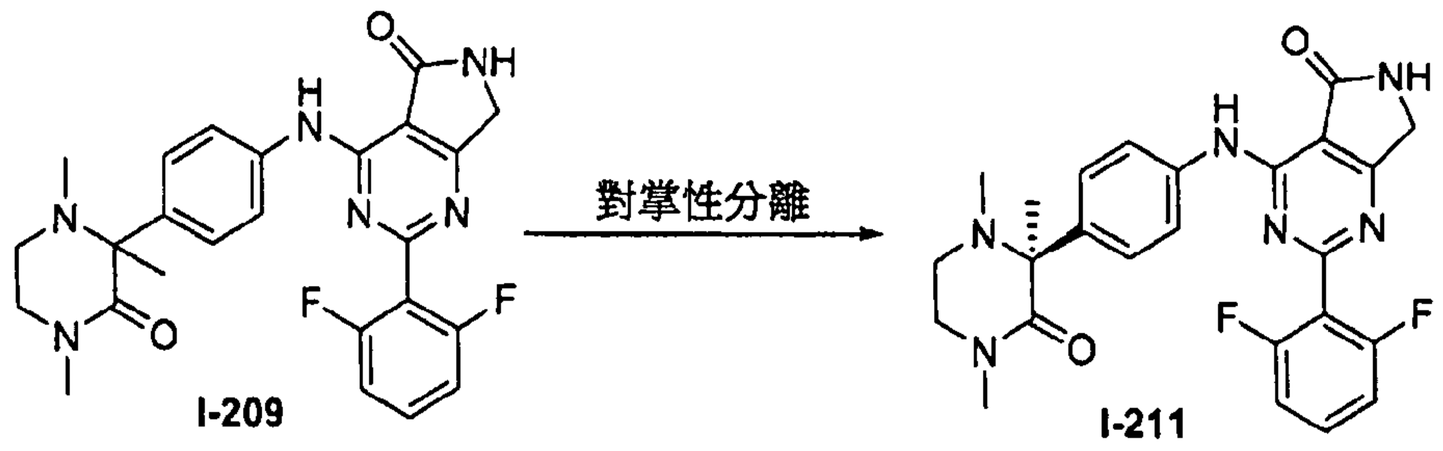
合成化合物I-209. 在室溫下攪拌**155.6** (0.130 g)於含HBr之HOAc (6 mL)中之溶液30分鐘。反應完成後，在45℃下減壓濃縮混合物。將所獲得之殘餘物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用EtOAc萃取產物。減壓移除溶劑且藉由製備型TLC純化粗產物獲得純**I-209** (0.079 g，79.84%)。MS (ES): m/z 478.4 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6); δ 9.05 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.72-7.70 (d, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.40-7.38 (d, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.29-3.26 (m, 3H), 2.82 (s, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)。

實例156. 合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(1,2,4-三甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-210



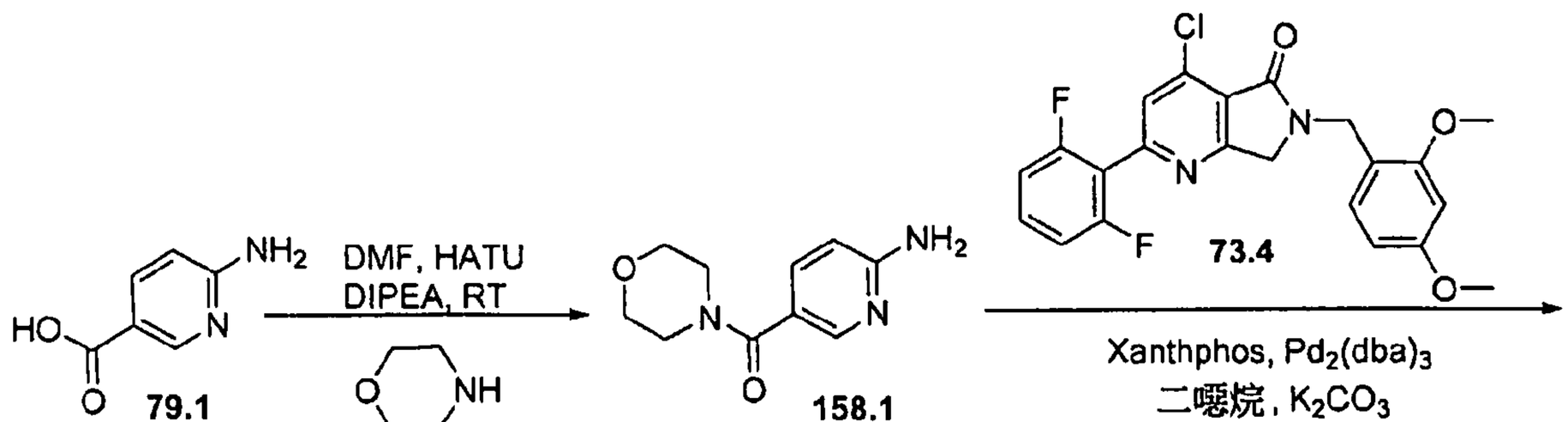
藉由對掌性分離化合物**I-209**製備化合物**I-210**。MS (ES): m/z 478.4 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.72-7.70 (d, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.40-7.38 (d, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)。

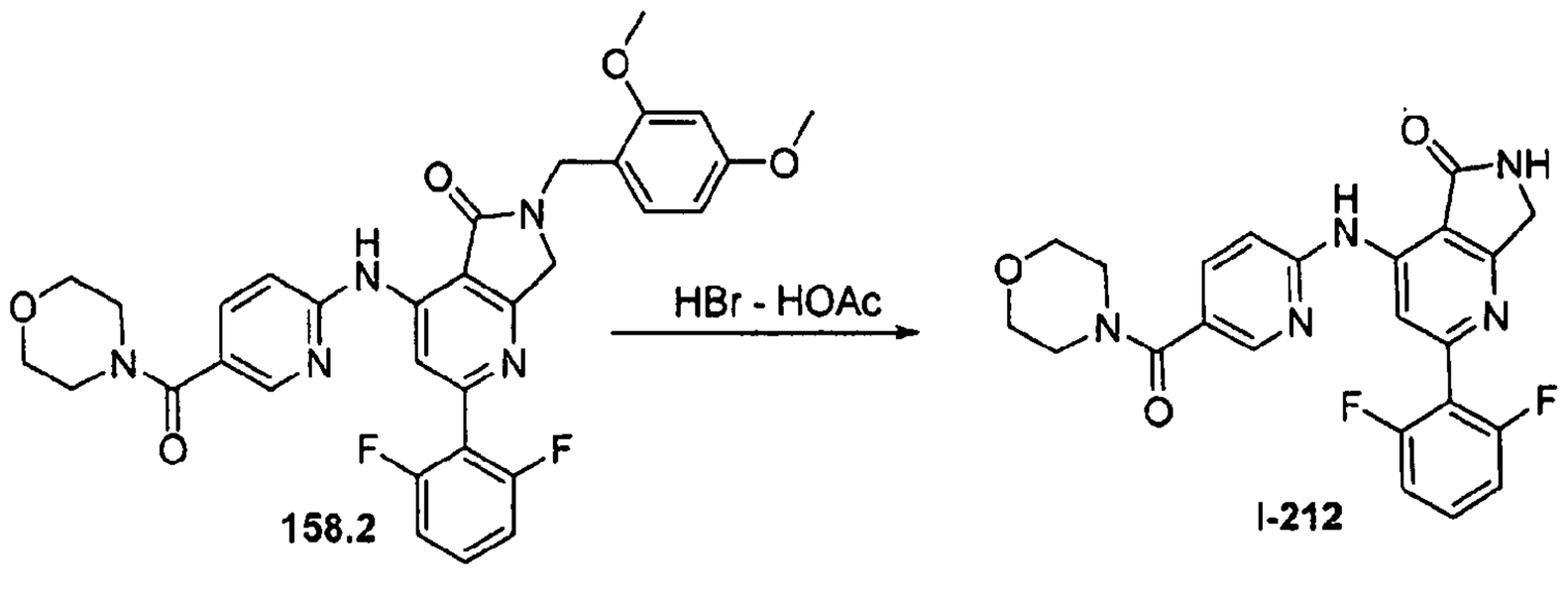
實例157. 合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(1,2,4-三甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-211



藉由對掌性分離化合物**I-211**製備化合物**I-209**。MS (ES): m/z 478.4 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (s,1H), 8.91 (s,1H), 7.72-7.70 (d,2H), 7.64-7.57 (m,1H), 7.40-7.38 (d,2H), 7.30-7.26 (m,2H), 4.48 (s,2H), 3.53-3.47 (m,2H), 3.30-3.24 (m,2H), 2.86 (s,3H), 2.03 (s,3H), 1.50 (s,3H)。

實例158. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-212





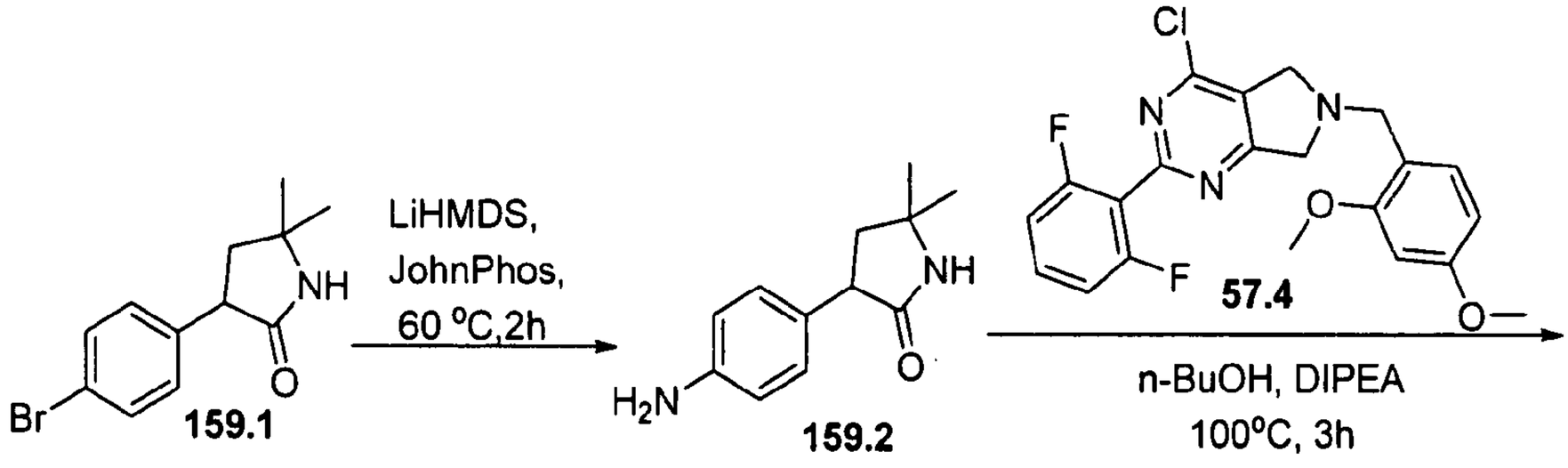
合成化合物**158.1.** 向**79.1** (0.5 g，3.62 mmol，1.0當量)於DMF (10 ml)中之溶液中添加嗎啉(0.380 g，4.34 mmol，1.2當量)、HATU (2.0 g，5.4 mmol，1.5當量)。將反應混合物冷卻至0℃。在0℃下添加DIPEA (1.8 ml，10.8 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌反應物2小時。將反應混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉

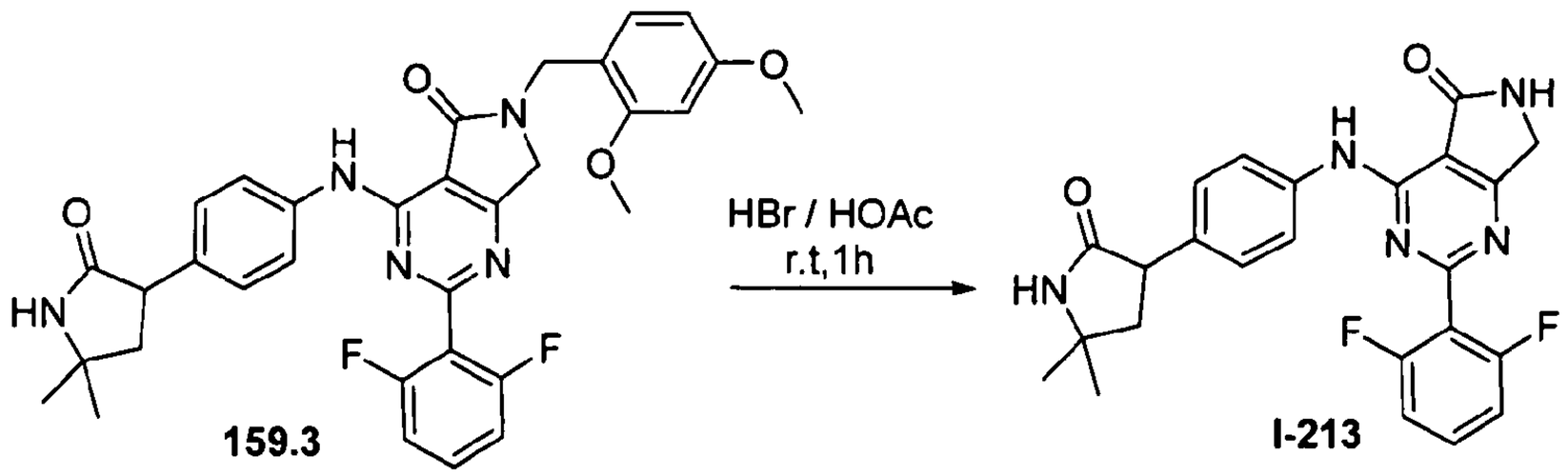
乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**158.1** (0.200 g，26.66%)。MS (ES): *m/z* 225.2 $[M+H]^+$。

合成化合物158.2. 向**73.4** (0.190 g，0.44 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**79.1** (0.1 g，0.44 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.180 g，1.32 mmol，3.0當量)。反應混合物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.04 g，0.044 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.05 g，0.088 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。在110℃下加熱反應物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其使用管柱層析法純化獲得純**158.2** (0.100 g，14.32%)。MS (ES): *m/z* 601.6 $[M+H]^+$。

合成化合物I-212. 將化合物**158.2** (0.100 g，0.166 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (2 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，且用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-212** (0.040 g，53.3%)。MS (ES): *m/z* 451.5 $[M+H]^+$，^1H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): 9.93 (S,1H), 8.95 (S,1H), 8.60 (s, 1H), 8.42-8.41 (d,1H), 7.84-7.81 (m,1H), 7.62-7.55 (m,1H), 7.29-7.23 (m,3H), 4.46 (s,2H), 3.60-3.52 (m,8H)。

實例159. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(5,5-二甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-213



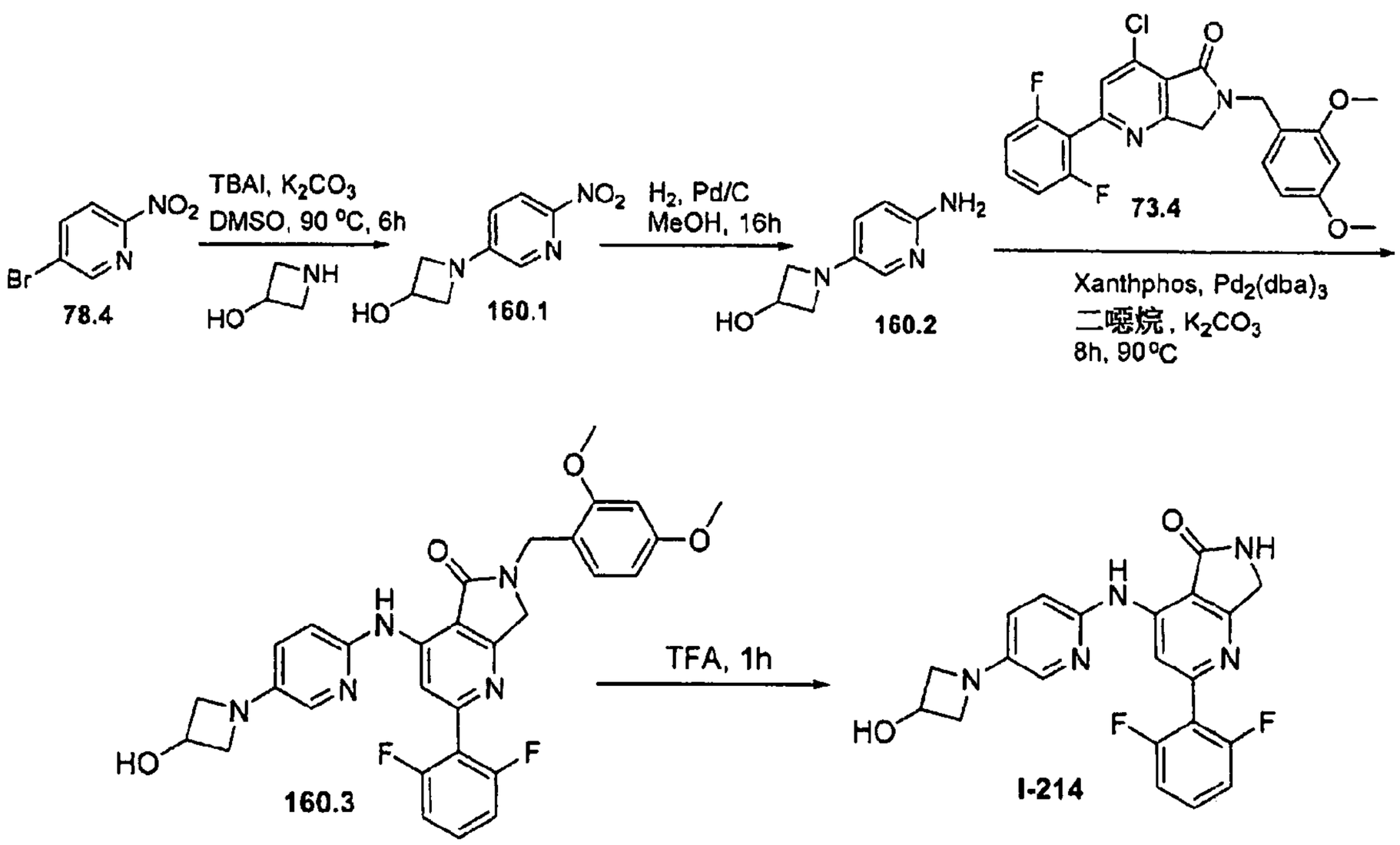


合成化合物**159.2.** 將182.1 (0.4 g，1.44 mmol，1.0當量)於THF (10 ml)中之溶液脫氣10分鐘。添加LHMDS (7.5 ml，7.5 mmol，5.0當量)、$Pd_2(dba)_3$ (0.013 g，0.014 mmol，0.1當量)及JohnPhos (0.011 g，0.03 mmol，0.2當量)。在60℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後，用冰冷之水淬滅混合物且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得**159.2** (0.130 g，42.66%)。MS (ES): *m/z* 204.2 $[M+H]^+$。

合成化合物**159.3.** 向**57.4** (0.05 g，0.11 mmol，1.0當量)於1-丁醇(5 ml)中之溶液添加**159.3** (0.023 g，0.11 mmol，1.0當量)及DIPEA (0.05 ml，0.33 mmol，3當量)。在100℃下攪拌反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得純**159.3** (0.04 g，57.61%)。MS (ES): *m/z* 599.5 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-213.** 在室溫下攪拌**159.3** (0.04 g，0.06 mmol，1.0當量)及HBr/HOAc (5 mL)之混合物1小時。反應混合物用$NaHCO_3$飽和溶液中和且用EtOAc萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-213** (0.015 g，50.0%)。MS (ES): *m/z* 449.7 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.06 (s,1H), 8.89 (s,1H), 7.92 (s,1H), 7.69-7.67 (d,2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.28-7.20 (m,4H), 4.47 (s,2H), 3.79-3.74 (t,1H), 2.33-2.27 (m,1H), 1.91-1.85 (m,1H), 1.29-1.18 (m, 6H)。

實例160. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-214



合成化合物160.1. 向**78.4** (0.4 g，1.97 mmol，1.0當量)於DMSO (3 ml)中之溶液中添加碘化四丁基銨(0.072 g，0.19 mmol，1.2當量)、氮雜環丁-3-醇(0.259 g，2.36 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (0.81 g，5.9 mmol，3.0當量)。在100℃下加熱反應混合物5小時。將反應混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其純化獲得純**160.1** (0.2 g，52.0%)。MS (ES): *m/z* 195.1 $[M+H]^+$。

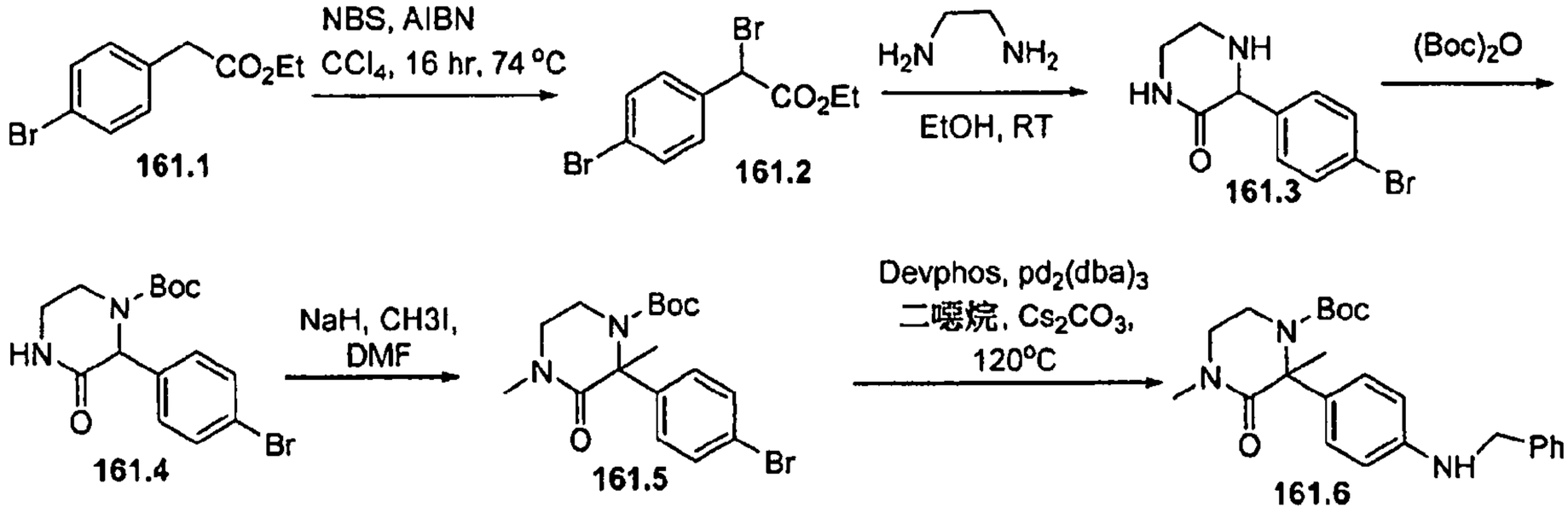
合成化合物160.2. 在氮氣氛圍下，向**160.1** (0.2 g，1.02 mmol，1.0當量)於MeOH (5 mL)中之溶液添加10% Pd/C (0.1 g)。將其用氫氣氣體淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**160.2** (0.140 g，70.82%)，其原樣用於下一步驟中，MS (ES): *m/z* 165.23 $[M+H]^+$。

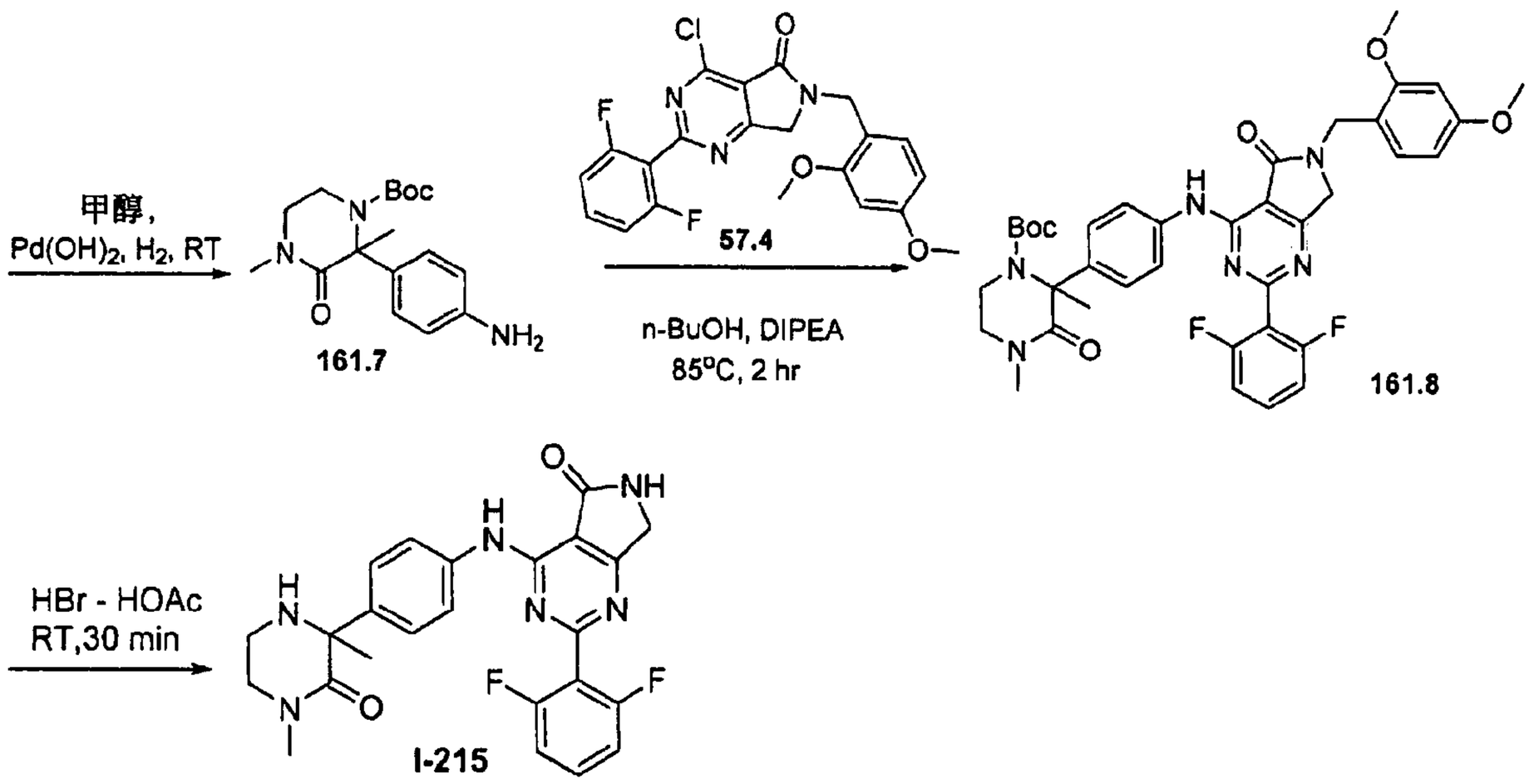
合成化合物160.3. 向**73.4** (0.2 g，0.60 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液添加**183.2** (0.1 g，0.60 mmol，1.0當量)及K_2CO_3

(0.250 g，1.80 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.055 g，0.060 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.070 g，0.012 mmol，0.2當量)。隨後在110℃下加熱反應物6小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其純化獲得純**160.3** (0.1 g，38.5%)。MS (ES): *m/z* 559.6 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-214.** 將化合物**160.3** (0.1 g，0.178 mmol，1.0當量)溶解於TFA (2 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，且用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純 **I-214** (0.005 g，6.83%)。MS (ES): *m/z* 409.4 $[M+H]^+$ ^1H NMR(DMSO-d_6, 400MHZ): 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.27 (s,1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.25-7.21 (m,2H), 7.06-7.04 (d,1H), 6.97-6.95 (d,1H), 4.54-4.53 (m,1H), 4.38 (s,2H), 4.09-4.05 (m,2H), 3.68-3.69 (d,1H), 3.51-3.48 (m,2H)。

實例161. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-215





合成化合物161.2. 向**161.1** (5 g，20.57 mmol，1.0當量)於CCl_4 (25 mL)中之溶液中添加NBS (2.91 g，24.69 mmol，1.2當量)及AIBN (0.1 g，0.61 mmol，0.03當量)。在80℃下攪拌反應混合物6小時。再添加NBS (2.91 g，24.69 mmol，1.2當量)及AIBN (0.1 g，0.61 mmol，0.03當量)且在80℃下攪拌反應混合物6小時。反應完成後，過濾混合物且用CH_2Cl_2 (50 ml × 3)洗滌。減壓濃縮濾液獲得粗化合物**161.2** (6 g，90.63%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

合成化合物161.3. 向**161.2** (6 g，18.60 mmol，1.0當量)於EtOH (50 ml)中之溶液添加乙烷-1,2-二胺(5.6 g，93.1 mmol，5.0當量)且在室溫下攪拌3小時。反應完成後，蒸發溶劑且將反應混合物倒入水中且使用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層，且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物。藉由在己烷中濕磨純化粗產物獲得純**161.3** (4.5 g，95.74%)，MS (ES): *m/z* 256.2 $[M+H]^+$。

合成化合物161.4. 向**161.3** (5.3 g，20.7 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (50.0 mL)中之溶液添加boc酐(9 g，41.5 mmol，2.0當量)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用CH_2Cl_2 (50 ml × 3)萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓

濃縮獲得粗產物。藉由在己烷中濕磨純化粗產物獲得純**161.4** (4.7 g，64%)，MS (ES): *m/z* 356.2 $[M+H]^+$。

合成化合物161.5. 向NaH (礦物油中60%分散液(2.64 g，66.1 mmol，5.0當量)於DMF (50.0 mL)中之懸浮液中添加**161.4** (4.7 g，13.2 mmol，1.0當量)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘且向其中添加MeI (9.4 g，66.1 mmol，5.0當量)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將混合物倒入冰水中，攪拌30分鐘。過濾固體且用水洗滌。藉由濕磨純化粗產物獲得**161.5** (4 g，80%)，MS (ES): *m/z* 384.1 $[M+H]^+$。

合成化合物161.6. 向**161.5** (2 g，5.2 mmol，1.0當量)於1-4 二噁烷(20.0 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (3.4 g，10.4 mmol，2.0當量)及苯甲胺(0.84 g，7.8 mmol，1.5當量)且在氬氣下脫氣30分鐘。添加2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯(0.41 g，1.0 mmol，0.2當量)及$Pd_2(dba)_3$ (0.47 g，0.52 mmol，0.1當量)。在120℃下加熱反應混合物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純**161.6** (1 g，46.9%)，MS (ES): *m/z* 409.9 $[M+H]^+$。

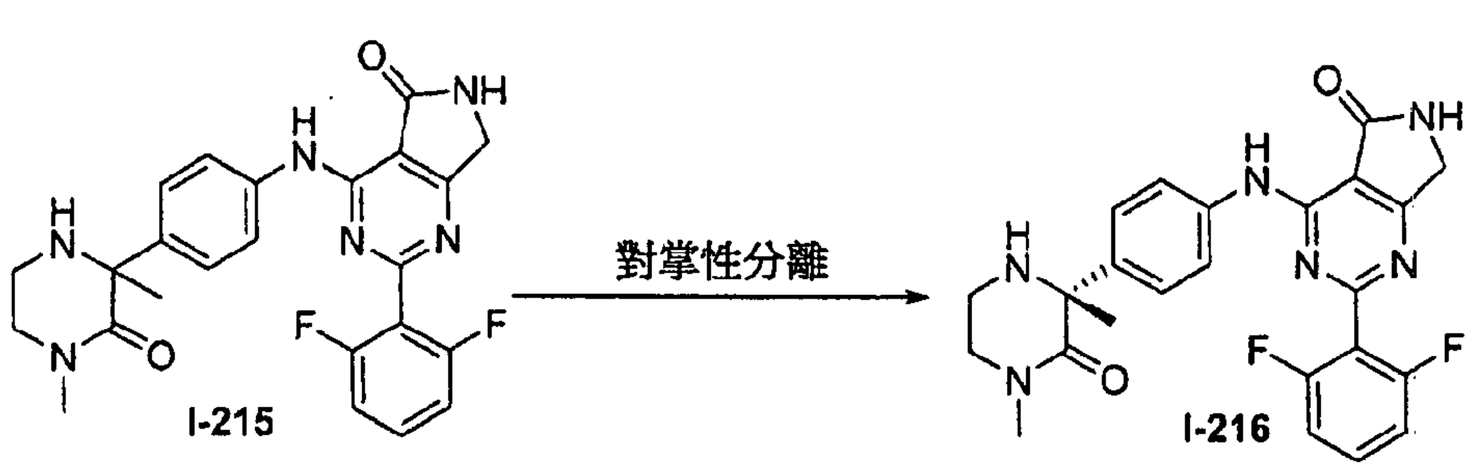
合成化合物161.7. 向$Pd(OH)_2$ (1.1 g)於MeOH (30.0 mL)中之懸浮液中添加**184.6** (1 g，2.4 mmol，1.0當量)。在室溫下鼓入氫氣氣體3小時。反應完成後，混合物經矽藻土床過濾且用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液獲得粗產物。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純**161.7** (0.5 g，64.1%)，MS (ES): *m/z* 319.9 $[M+H]^+$。

合成化合物161.8. 向**57.4** (0.15 g，0.348 mmol，1.0當量)於正丁醇(1.0 mL) 中之溶液中添加**161.7** (0.11 g，0.35 mmol，1.0當量)。添加DIPEA (0.09 g，0.69 mmol，2.0當量)。在80℃下攪拌反應混合物2

小時。反應完成後，將混合物倒入水中且使用EtOAc萃取。有機層藉由鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得**161.8** (0.2 g，80.64%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ES): *m/z* 715.2 $[M+H]^+$。

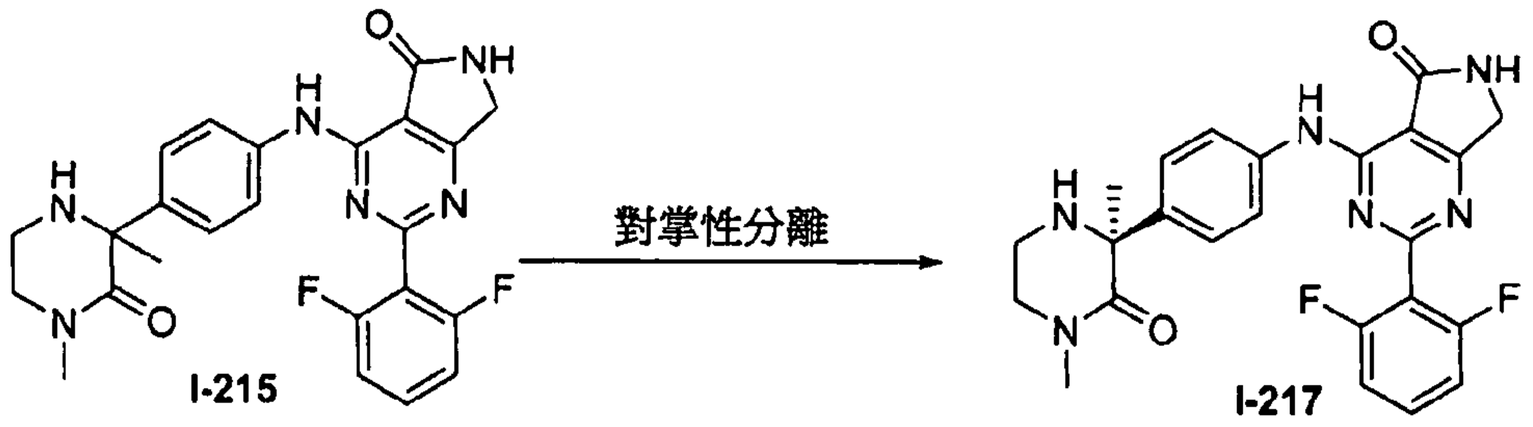
合成化合物I-215. 在室溫下攪拌**161.8** (0.2 g，0.28 mmol，1.0當量)於HBr/HOAc (33%)(1.5 ml)中之溶液45分鐘。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用EtOAc萃取。減壓移除溶劑。藉由用己烷濕磨純化粗產物獲得**I-215** (65 mg，50.38%)。MS (ES): *m/z*-465.17 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s,1H), 8.90 (s,1H), 7.72-7.70 (d,2H), 7.62-7.58 (m,1H), 7.47-7.45 (d,2H), 7.30-7.26 (t, 2H), 4.48 (s,2H), 3.18-3.16 (d,2H), 3.11-3.09 (d,2H), 2.86 (s,3H), 1.41 (s,3H)。

實例162. 合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-216



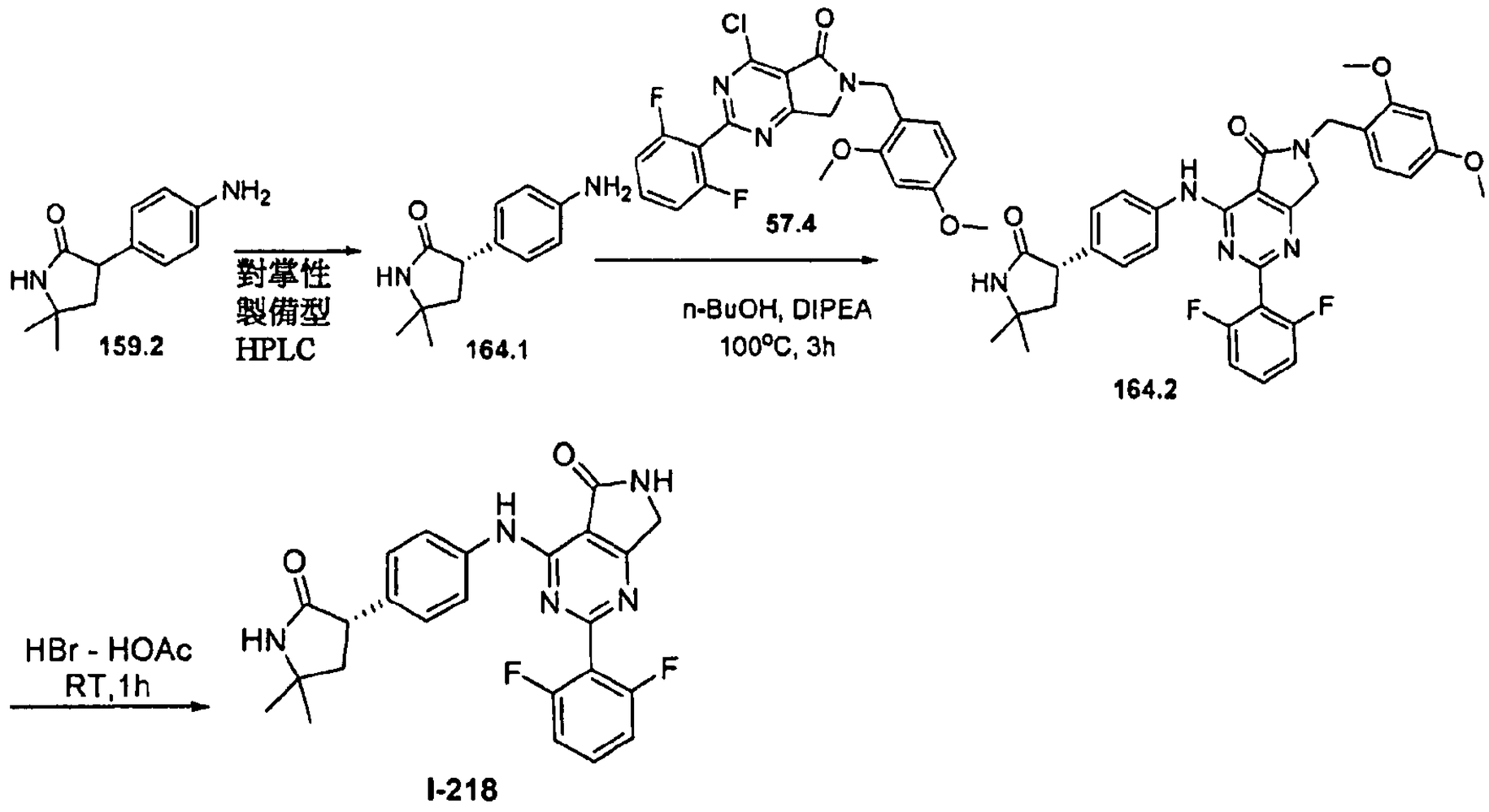
藉由對掌性分離**I-215**製備化合物**I-216**。^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.81-7.79 (d,2H), 7.59-7.52 (m,1H), 7.46-7.44 (d, 2H), 7.17-7.13 (t, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.58-3.51(m, 1H), 3.30-3.26 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。

實例163. 合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(2,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-217



藉由對掌性分離**I-215**製備化合物**I-217**。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.00-7.98 (d,2H), 7.59-7.53 (m,1H), 7.49-7.47 (d,2H), 7.17-7.13 (t, 2H), 4.54 (s,2H), 3.96-3.92 (m,1H), 3.77-3.72 (m,1H), 3.67-3.62 (m,1H), 3.50-3.43 (m,1H), 3.14 (s,3H), 1.96 (s,3H)。

實例164. 合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(5,5-二甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-218



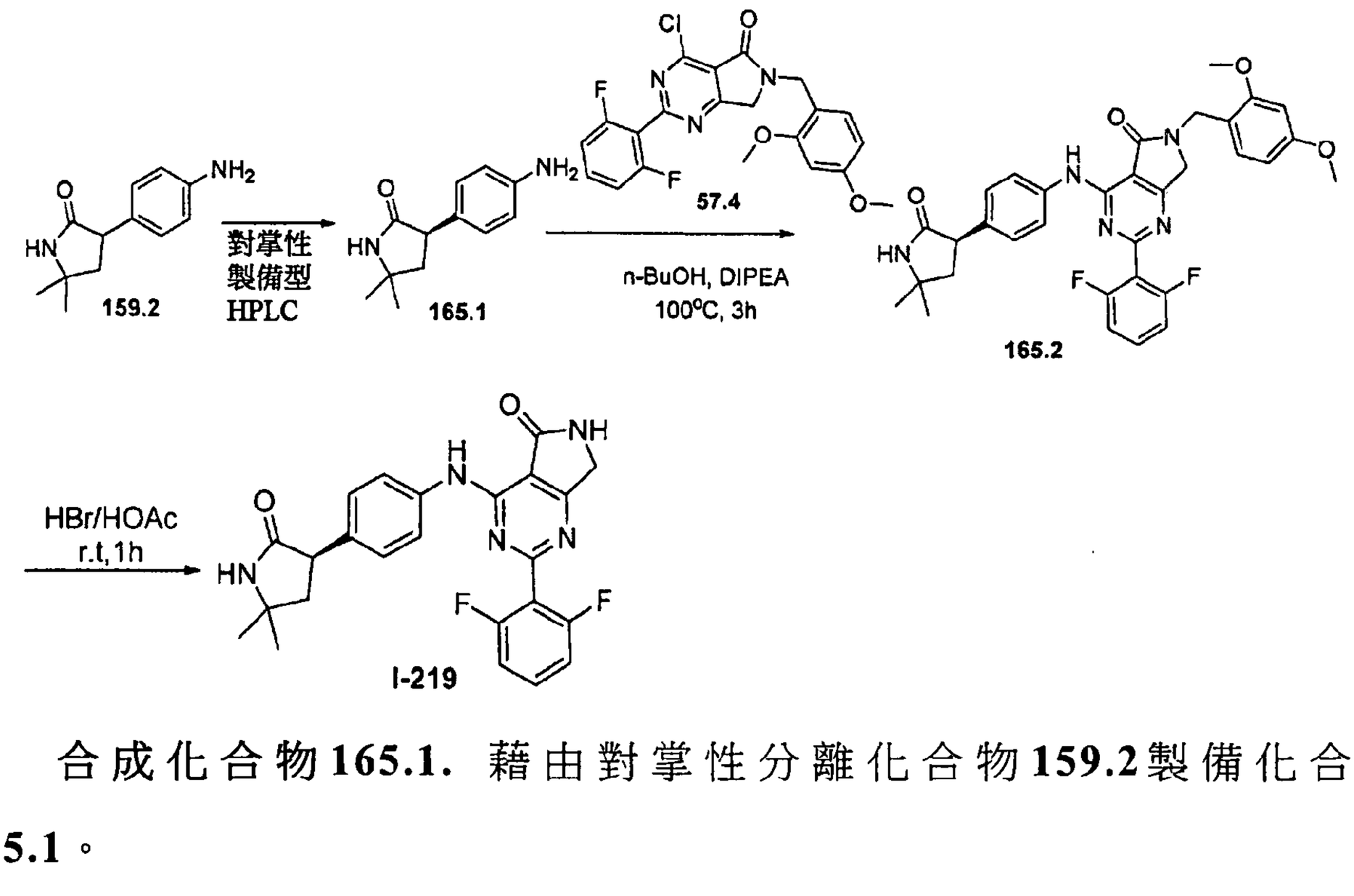
合成化合物**164.1.** 藉由對掌性分離化合物**159.2**製備化合物**164.1**。

合成化合物**164.2.** 向**57.4** (0.1 g，0.23 mmol，1.0當量)於1-丁醇(2 mL)中之溶液中添加**187.1** (0.04 g，0.23 mmol，1.0當量)及DIPEA (0.12 g，0.69 mmol，3當量)。隨後在100℃下加熱反應混合物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化

獲得純**164.2** (0.05 g，36.01%)。MS (ES): m/z 599.5 $[M+H]^+$。

合成化合物I-218. 在室溫下攪拌**164.2** (0.05 g，0.08 mmol，1.0當量)與HBr/HOAc (5 mL)之混合物1小時。反應混合物用$NaHCO_3$飽和溶液中和且用乙酸乙酯(25 mL × 2)萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得純**I-218** (0.020 g，53.37%)。MS (ES): *m/z* 449.7 $[M+H]^+$；^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.81 (s,1H), 7.80-7.78 (d,2H), 7.46-7.40 (m,1H), 7.31-7.29 (d,2H), 7.07-7.02 (m,2H), 6.20 (s,1H), 5.74 (s,1H), 4.56 (s,2H), 3.88-3.83 (t,1H), 2.48-2.42 (t,1H), 2.10-2.03 (t,1H), 1.39-1.38 (d,6H)。

實例165. 合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(5,5-二甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮 I-219



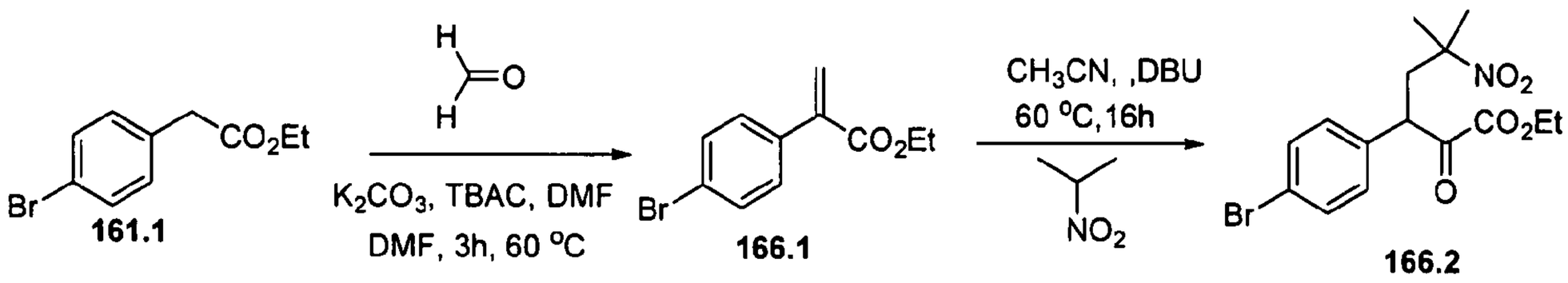
合成化合物165.1. 藉由對掌性分離化合物**159.2**製備化合物**165.1**。

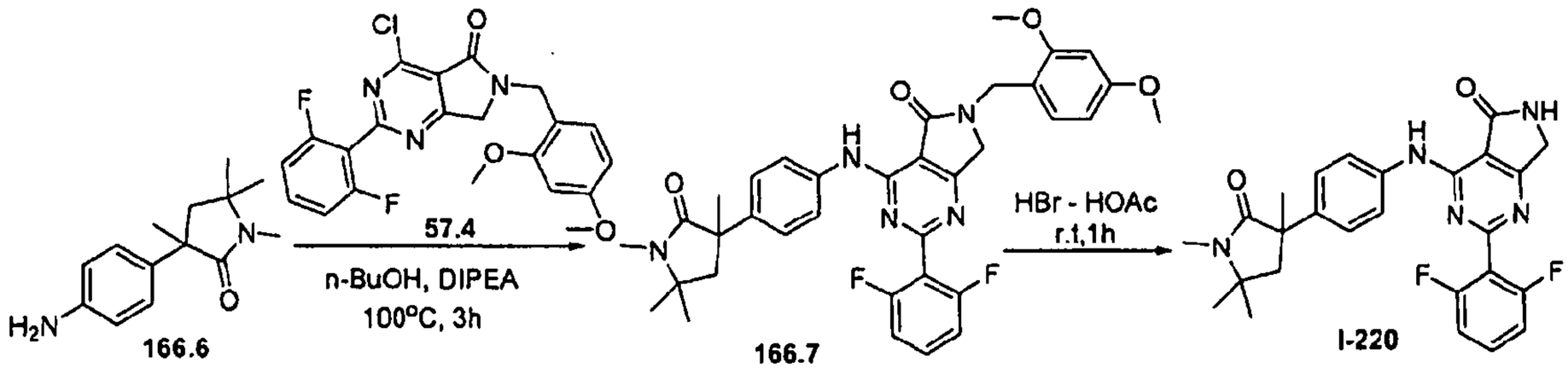
合成化合物165.2 使用針對製備化合物**164.2** (0.05 g，36.0%)所述的等效方案製備化合物**165.2**。MS (ES): m/z 599.5 $[M+H]^+$。

合成化合物I-219. 使用針對製備化合物**I-218** (0.02 g，53.4%)所述之程序製備化合物**I-219**。MS (ES): *m/z* 449.7 $[M+H]^+$。^1H NMR

($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.79 (s,1H), 7.80-7.78 (d,2H), 7.45-7.41 (m,1H), 7.31-7.29 (d,2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.27 (s,1H), 5.79 (s,1H), 4.54 (s,2H), 3.88-3.83 (m,1H), 2.48-2.42 (m,1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.39-1.38 (d,6H)。

實例166. 合成**2-(2,6-**二氟苯基**)-4-((4-(1,3,5,5-**四甲基**-2-**側氧基**-**吡咯啶**-3-**基**)**苯基**)**胺基**)-6,7-**二氫**-5H-**吡咯并**[3,4-d]**嘧啶**-5-**酮，**I-220**





合成化合物**166.1.** 向乙基**161.1** (5.0 g，20.6 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (50 mL)中之溶液中添加多聚甲醛(0.938 g，24.69 mmol，1.2當量)，隨後添加氯化四丁銨(0.571 g，2.05 mmol，0.1當量)及K_2CO_3 (6.2 g，45.26 mmol，2.2當量)。在60℃下攪拌反應物3小時。用冰冷之水淬滅反應混合物且用CH_2Cl_2 (50 mL × 2)萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得**166.1** (2.5 g，47.65%)。MS (ES):256.4 *m/z* $[M+H]^+$。

合成化合物**166.2.** 向**166.1** (2.5 g，9.8 mmol，1.0當量)於CH_3CN (20 mL)中之溶液中添加2-硝基丙烷(1.0 g，1.2當量)及DBU (1.8 g，

1.17 mmol，1.2當量)。在60℃下加熱反應混合物隔夜。減壓濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於EtOAc中，用$NaHCO_3$飽和溶液洗滌。分離有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得**166.2** (2.0g, 54.83%)，其原樣用於下一步驟。MS (ES): *m/z* 373.21 $[M-H]^+$

合成化合物166.3. 向**166.2** (2.0 g，6.0 mmol，1.0當量)於EtOH (30 mL)中之溶液中添加鋅(0.69 g，10.6 mmol，5.0當量)、濃HCl (5.2 ml)。在50℃下加熱反應混合物隔夜。反應混合物用EtOAc稀釋，用$NaHCO_3$飽和溶液洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得**166.3** (1.8 g，90.0%)。MS (ES): *m/z* 342.3 $[M+H]^+$。

合成化合物166.4. 向**166.3** (1.8 g，6.0 mmol，1.0當量)於THF (20 mL)中之溶液中添加Me_3Al (6 ml，12.12 mmol，2.0當量)及DIPEA (2.0 ml，12.12 mmol，2.0當量)。在60℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後，用冰冷之水淬滅混合物且用EtOAc萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得**166.4** (1.3 g，92.2%)。MS (ES): *m/z* 269.1 $[M+H]^+$。

合成化合物166.5. 在0℃下，向**166.4** (0.8 g，2.9 mmol，1.0當量)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (油中60%) (0.720 g，14.9 mmol，5.0當量)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘。在0℃下逐滴添加碘甲烷(2.1 g，14.9 mmol，5.0當量)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，用冰冷之水淬滅混合物且用EtOAc萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得**166.5** (0.6 g，67.90%)。MS (ES): *m/z* 297.2 $[M+H]^+$。

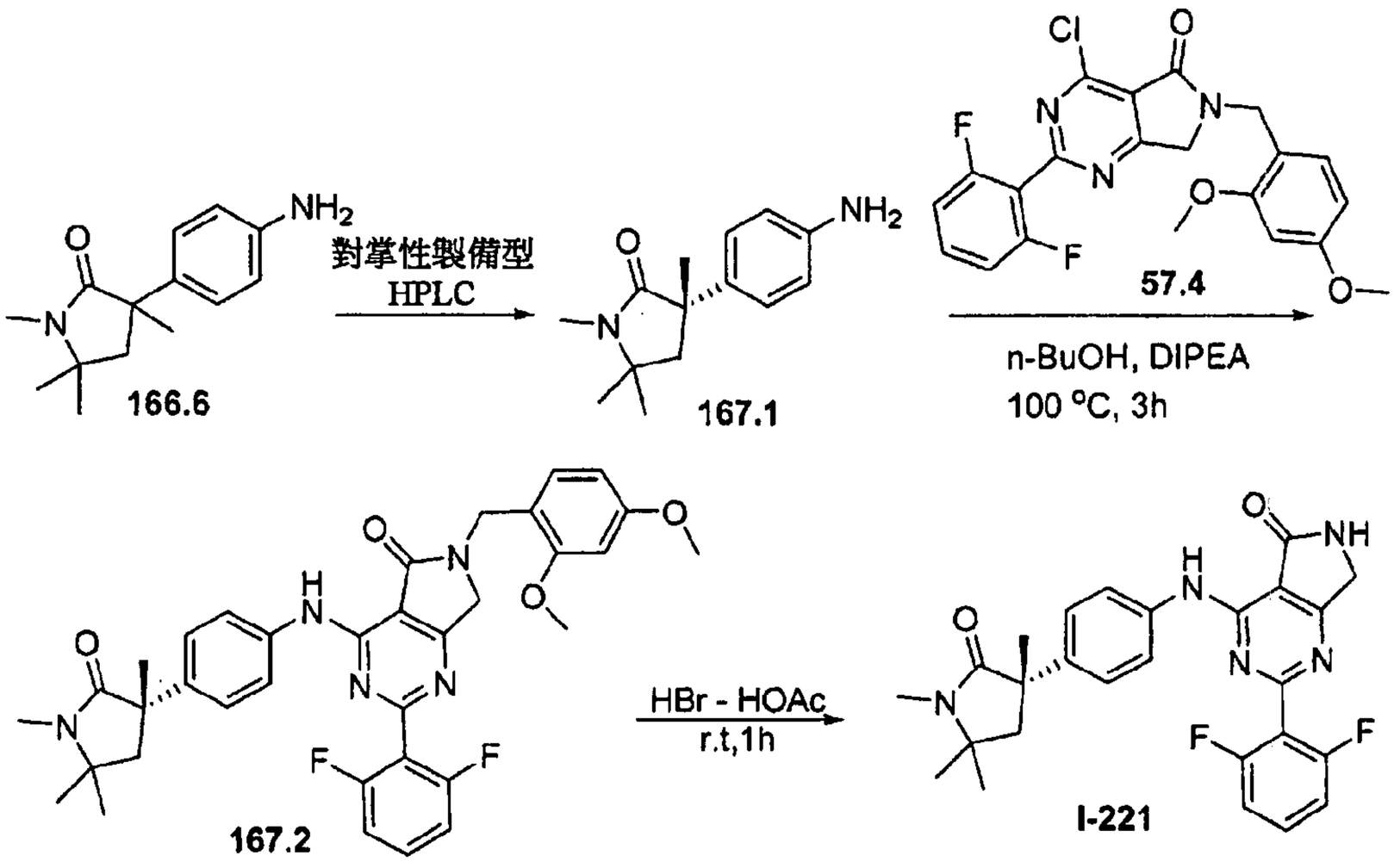
合成化合物166.6. 將**166.5** (0.4 g，1.44 mmol，1.0當量)於tTHF (10 ml)中之溶液脫氣10分鐘。添加LHMDS (0.5 ml，0.5 mmol，3.0當量)、$Pd_2(dba)_3$ (0.015 g，0.016 mmol，0.1當量)及(2-聯苯基)二-第三丁基膦(0.011 g，0.03 mmol，0.2當量)。在60℃下加熱反應混合物2小

時。反應完成後，用冰冷之水淬滅混合物且用EtOAc萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得**166.6** (0.2 g，63.75%)。MS (ES): *m/z* 232.2 $[M+H]^+$。

合成化合物166.7. 向**57.4** (0.05 g，0.11 mmol，1.0當量)於1-丁醇(2 mL)中之溶液中添加**189.6** (0.026 g，0.11 mmol，1.0當量)及DIPEA (0.04 g，0.33 mmol，3當量)。隨後在100℃下加熱反應混合物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**166.7** (0.06 g，82.55%)。MS (ES): *m/z* 629.5 $[M+H]^+$。

合成化合物I-220. 在室溫下攪拌**166.7** (0.06 g，0.09 mmol，1.0當量)與HBr/HOAc (5 mL)之混合物1小時。反應混合物用飽和$NaHCO_3$中和且用EtOAc萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-220** (0.015 g，32.86%)。MS (ES): *m/z* 478.7 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.03 (s,1H), 8.90 (s,1H), 7.72-7.70 (d,2H), 7.62-7.52 (m,1H), 7.35-7.33 (d,2H), 7.30-7.25 (m,2H), 4.47 (s,2H), 2.71 (s,3H), 2.40-2.37 (d,1H), 2.03-2.00 (d,1H), 1.39 (s,3H), 1.24 (s,3H), 0.95 (s,3H)。

實例167. 合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(1,3,5,5-四甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-221

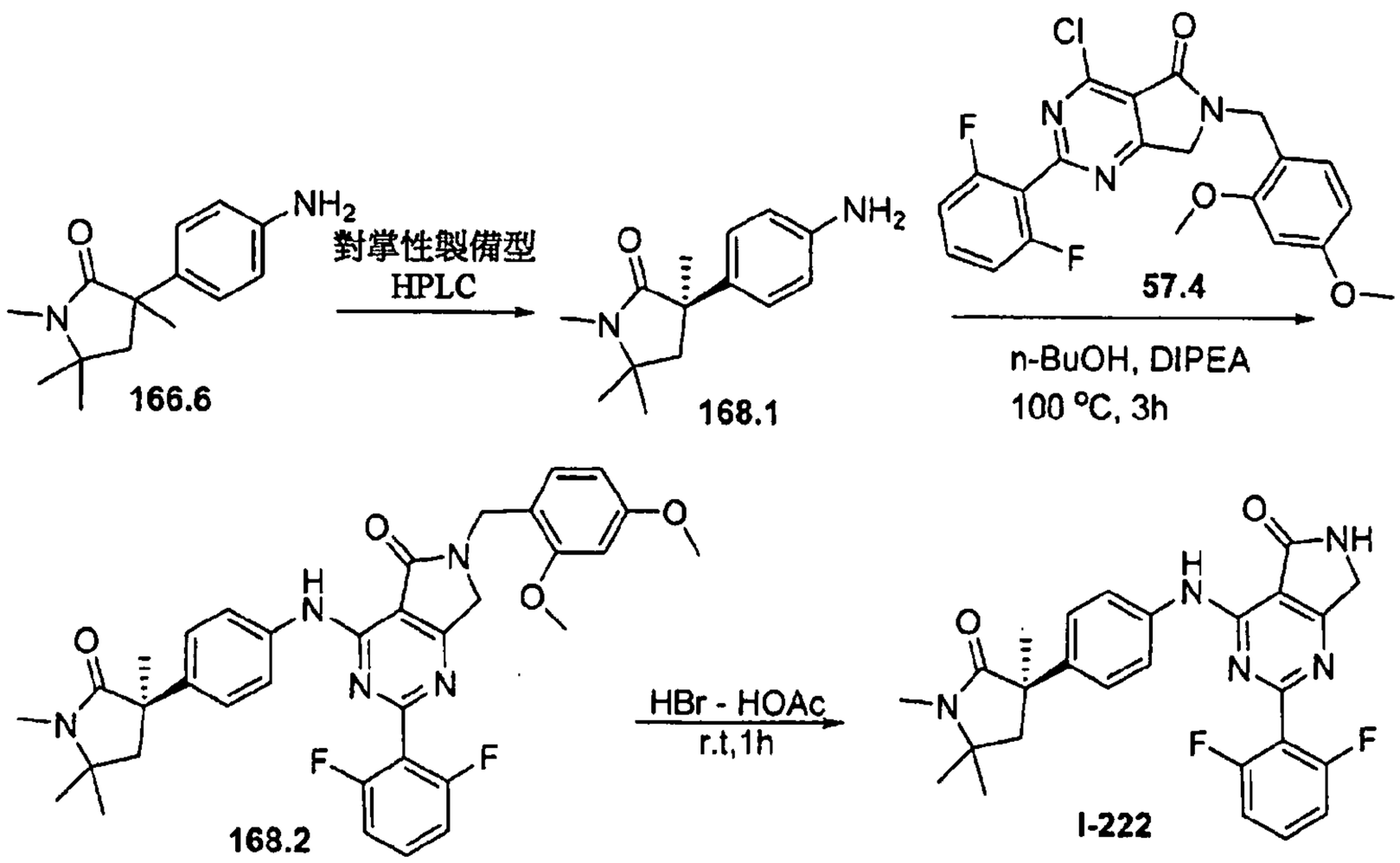


合成化合物**167.1.**藉由對掌性分離化合物**166.6**製備化合物**167.1**。

合成化合物**167.2.** 向**57.4** (0.1 g，0.23 mmol，1.0當量)於1-丁醇(2 mL)中之溶液中添加**167.1** (0.053 g，0.23 mmol，1.0當量)及DIPEA (0.11 g，0.92 mmol，4當量)。隨後在100℃下加熱反應混合物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**167.2** (0.08 g，55.04%)。MS (ES): m/z 624.5 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-221.** 在室溫下攪拌**167.2** (0.08 g，0.12 mmol，1.0當量)與HBr/HOAc (5 mL)之混合物1小時。反應混合物用$NaHCO_3$飽和溶液中和且用EtOAc萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-221** (0.035 g，57.51%)。MS (ES): *m/z* 478.7 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.03 (s,1H), 8.90 (1H), 7.72-7.70 (d,2H), 7.64-7.57 (m,1H), 7.35-7.33 (d,2H), 7.30-7.25 (m,2H), 4.47 (s,2H), 2.82 (s,3H), 2.40-2.37 (d,1H), 2.03-1.99 (d,1H), 1.39 (s, 3H), 1.31-1.27 (m,3H), 0.95 (s,3H)。

實例168. 合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(1,3,5,5-四甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-222

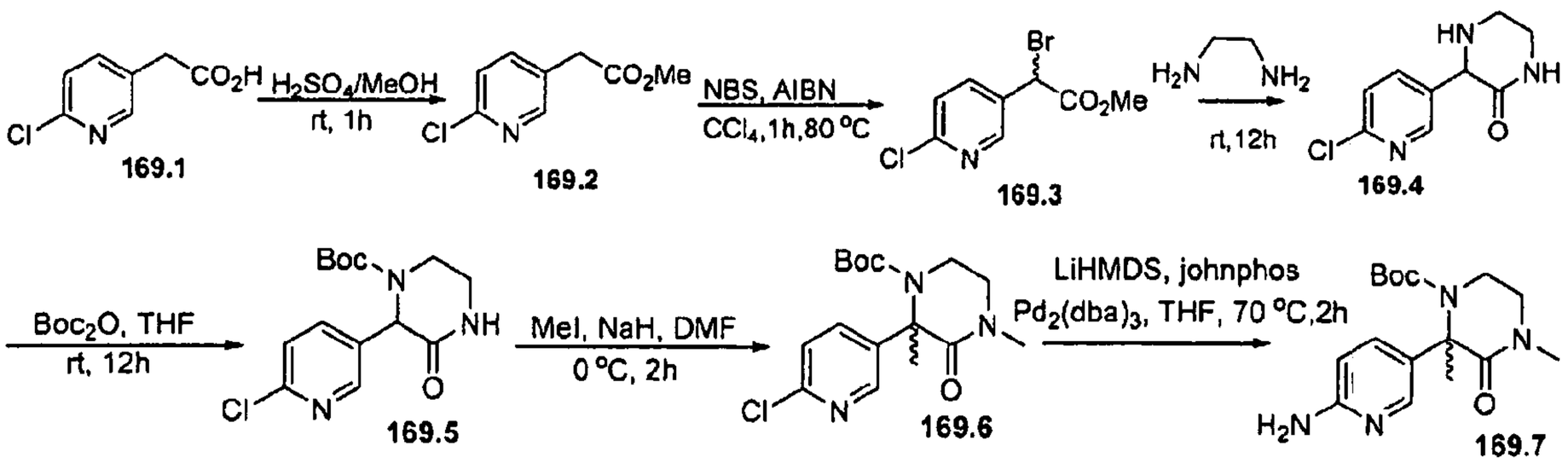


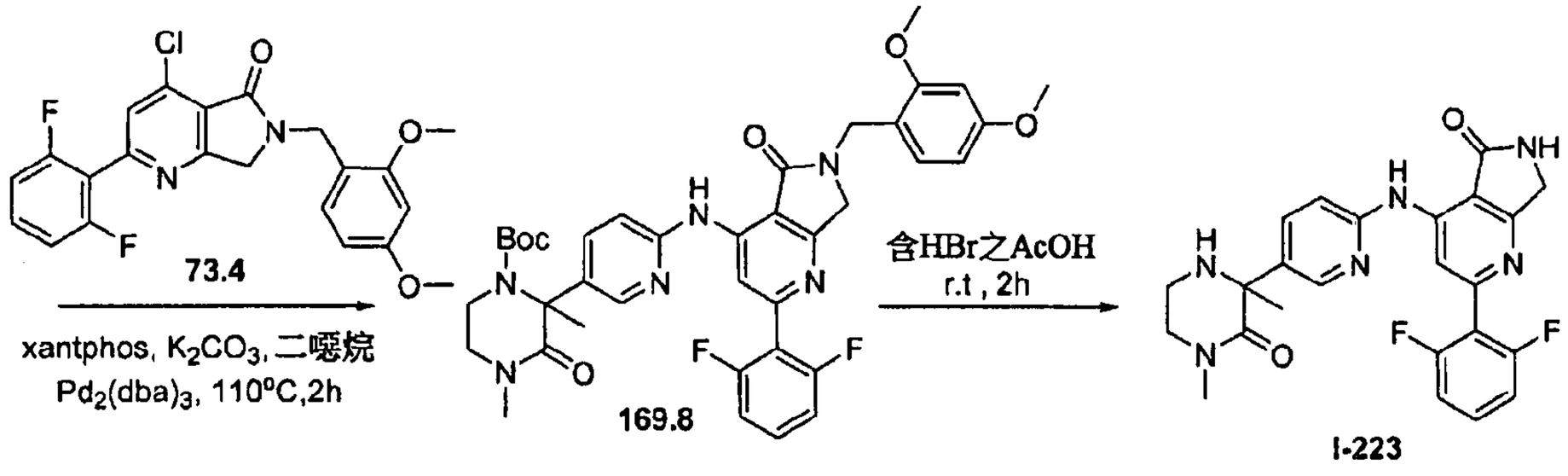
合成化合物**168.1**. 藉由對掌性分離化合物**166.6**製備化合物**168.1**。

合成化合物**168.2**. 使用針對製備化合物**165.2** (0.05 g，36.0%)所述的等效方案製備化合物**168.2**。MS (ES): m/z = 624.5 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-222**. 使用針對製備化合物**I-221**所述的等效方案製備化合物**I-222**。MS (ES): *m/z* 478.7 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.03 (s,1H), 8.90 (s,1H), 7.72-7.70 (d,2H), 7.64-7.57 (m,1H), 7.35-7.33 (d,2H), 7.30-7.25 (m,2H), 4.47 (s,2H), 2.71 (s,3H), 2.40-2.37 (d,1H), 2.03-1.99 (d,1H), 1.39 (s,3H), 0.95 (s,3H)。

實例169.合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(2,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-223





合成化合物**169.1**. 在室溫下，向**169.1** (5.0 g，29.23 mmol，1.0當量)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加硫酸(1.9 ml)。在室溫下攪拌反應物1小時。反應完成後，將混合物倒入$NaHCO_3$溶液中且使用EtOAC萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**169.2** (5.0 g，92.4%)。MS (ES): *m/z* 185.4 $[M+H]^+$

合成化合物**169.3**. 向**169.2** (5.0 g，27.27 mmol，1.0當量)於CCl_4 (50 mL)中之溶液中添加AIBN (0.05 g)及NBS (4.85 g，27.27 mmol，1.0當量)。在80℃下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，減壓濃縮混合物。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**169.3** (5.5 g，77.19%)。MS (ES): *m/z* = 264.4 $[M+H]^+$。

合成化合物**169.4**. 在室溫下，向**169.3** (5.0 g，18.93 mmol，1.0當量)於EtOH (45 ml)中之溶液中添加乙二胺(6.3 ml，94.7 mmol，5.0當量)。在室溫下攪拌反應物12小時。反應完成後，減壓移除溶劑，殘餘物用水稀釋且萃取至EtOAc中。減壓移除溶劑。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**169.4** (2.5 g，62.49%)。MS (ES): *m/z* 212.5 $[M+H]^+$。

合成化合物**169.5**. 在0至10℃下，向**169.4** (1.0 g，4.72 mmol，

1.0當量)於THF(18 mL)中之溶液中添加Boc酐(1.0 g，4.83 mmol，1.0當量)。在室溫下攪拌反應物12小時。反應完成後，減壓移除溶劑；殘餘物用水稀釋且萃取至CH_2Cl_2中。減壓移除溶劑獲得**169.5** (1.0 g，67.9%)。MS (ES): *m/z* 312.5 $[M+H]^+$。

合成化合物**169.6.** 將NaH (0.384 g，9.61 mmol，2.5當量)於DMF (12 ml)中之溶液冷卻至0℃。在0℃下添加化合物**169.5** (1.0 g，3.84 mmol，1.0當量)且攪拌反應混合物30分鐘。在0℃下逐滴添加碘甲烷(0.8 ml，11.5 mmol，3.0當量)且在0℃下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用$NaHCO_3$中和且用EtOAc萃取產物。減壓移除溶劑獲得**169.6** (0.68 g，62.7%)。MS (ES): *m/z* 312.5 $[M+H]^+$。

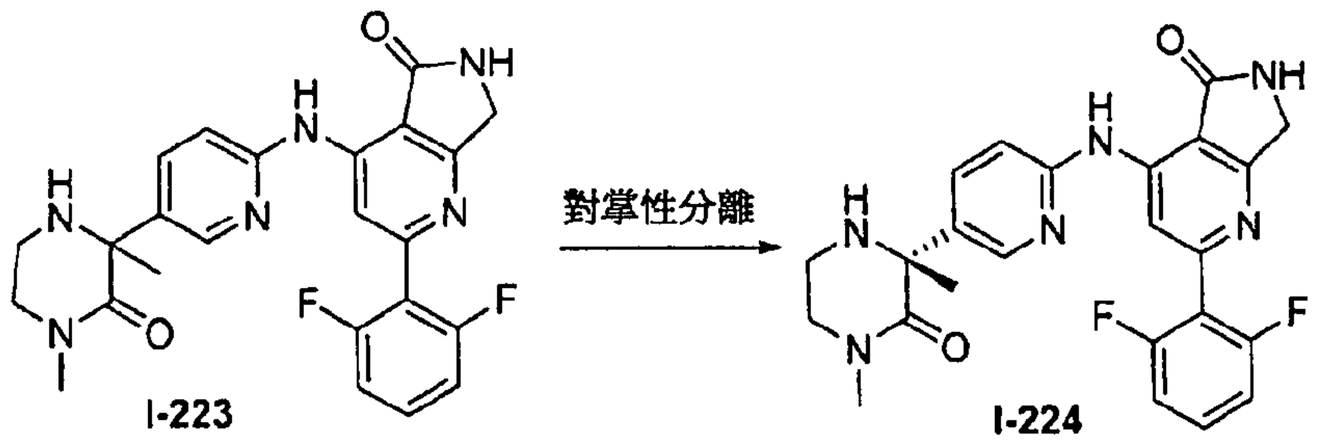
合成化合物**169.7.** 向**169.6** (0.572 g，1.68 mmol，1.0當量)於THF (10 mL)中之經脫氣溶液中添加$Pd_2(dba)_3$ (0.154 g，0.17 mmol，0.1當量)，且添加2-(二環己基膦基)聯苯(0.118 g，0.337 mmol，0.2當量)及LHMDS (0.845 g，5.06 mmol，3.0當量) ，再脫氣5分鐘。在70℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**169.7** (0.280 g，51.9%)。MS (ES): *m/z* 321.6 $[M+H]^+$。

合成化合物**169.8.** 向**73.4**於1,4-二噁烷中之溶液(3 ml)中添加**169.7** (0.081 g，0.25 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.080 g，0.58 mmol，2.5當量)。反應混合物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。在110℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**169.8**

(0.120 g，72.33%)。MS (ES): *m/z* 715.6 $[M+H]^+$。

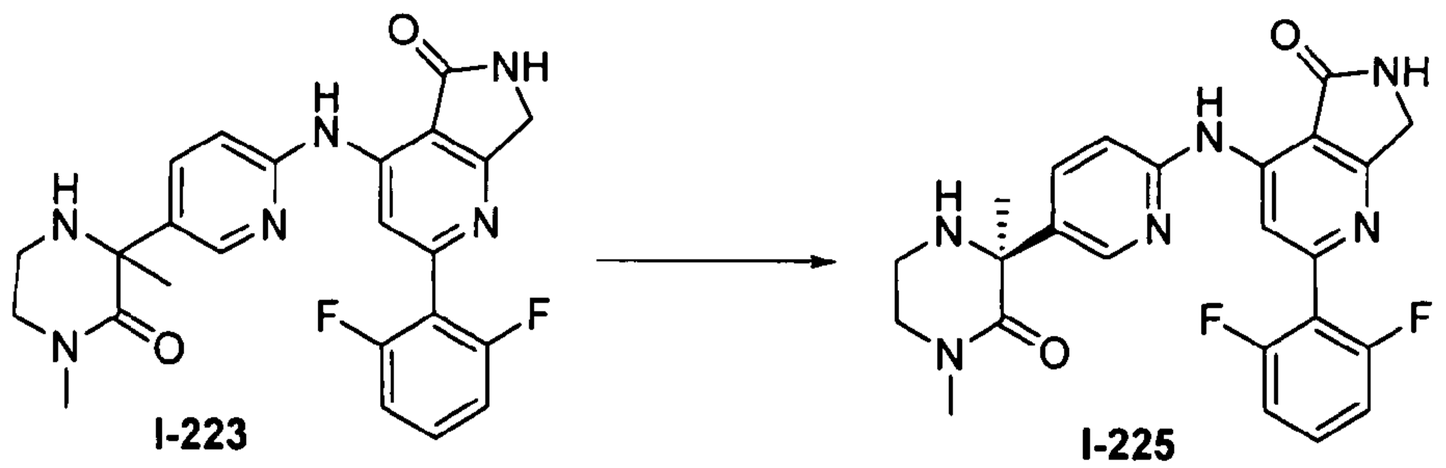
合成化合物I-223. 將化合物**169.8** (0.120 g，0.168 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 mL)中且在室溫下攪拌2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用$NaHCO_3$溶液鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-223** (0.040 g，51.03%)。MS (ES): *m/z* 465.5 $[M+H]^+$，^1H NMR(DMSO-d_6, 400MHz): 9.74 (s, 1H), 8.90 (s,1H), 8.60 (s,1H), 8.38 (s,1H), 7.89-7.86 (m,1H), 7.62-7.54 (m,1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.15-7.13 (d,1H), 4.43 (s,2H), 3.44-3.38 (m,1H), 3.18-3.15 (m,1H), 3.87 (s,3H), 3.83 (s, 1H), 3.67-3.65 (m,1H), 1.47 (s,3H)。

實例170. 合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(2,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-224



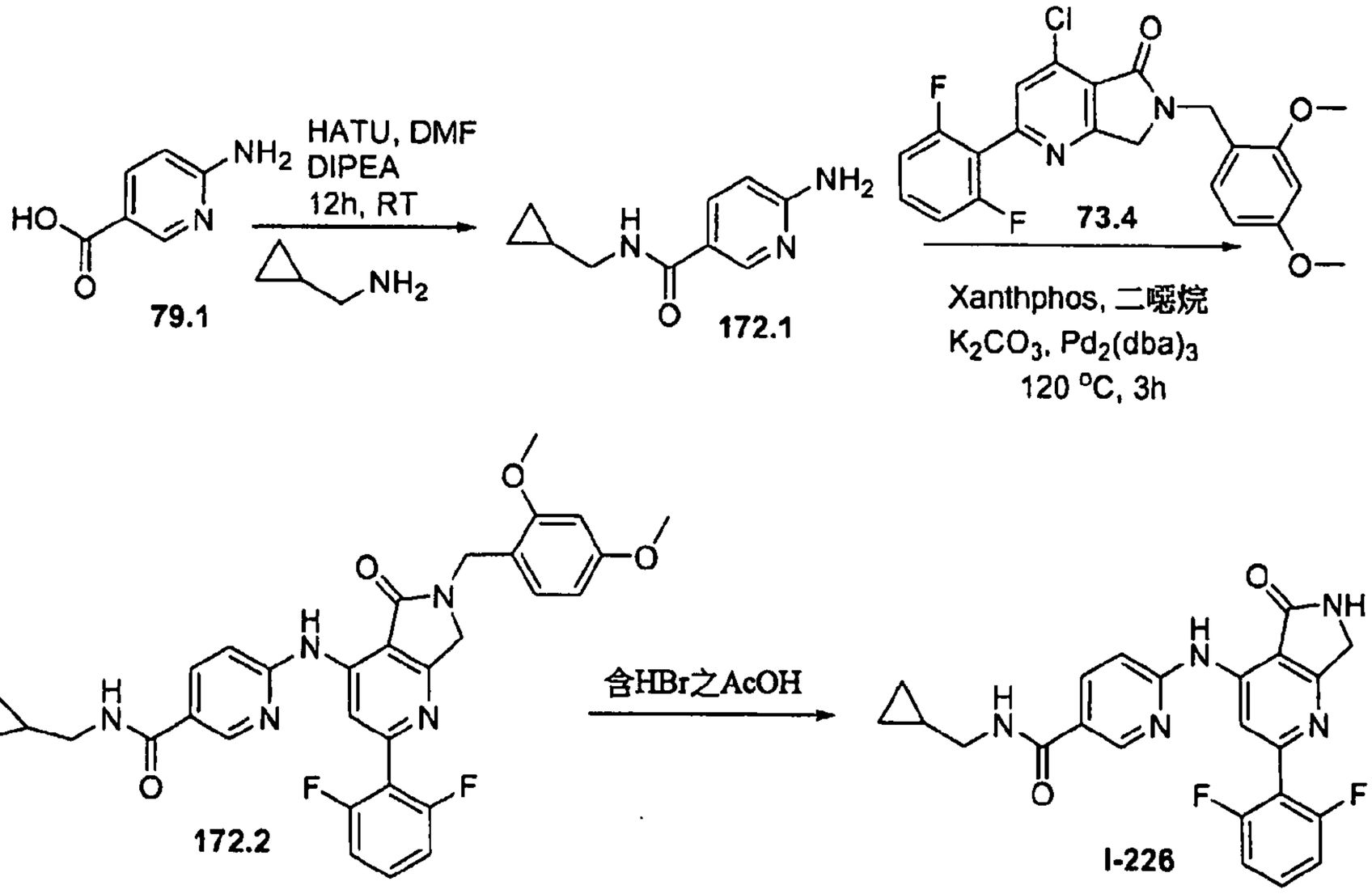
藉由對掌性分離化合物**I-223**製備化合物**I-224**。MS (ES): m/z 465.3 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.73 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38-8.37 (d, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.15-7.13 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.29-3.14 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 1.46 (s, 3H)。

實例171. 合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(2,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-225



藉由對掌性分離化合物**I-223**製備化合物**I-225**。MS (ES): m/z 465.5 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.73 (s,1H), 8.90 (s,1H), 8.60 (s,1H), 8.38-8.37 (d, 1H), 7.89-7.86 (m,1H), 7.62-7.56 (m,1H), 7.28-7.24 (m,2H), 7.15-7.13 (d,1H), 4.43 (s,2H), 3.44-3.34 (m,1H), 3.29-3.14 (m,1H), 2.87 (s,3H), 2.82 (s,1H), 2.67-2.60 (m,1H), 1.46 (s,3H)。

實例172.合成化合物N-(環丙基甲基)-6-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)菸鹼醯胺，I-226



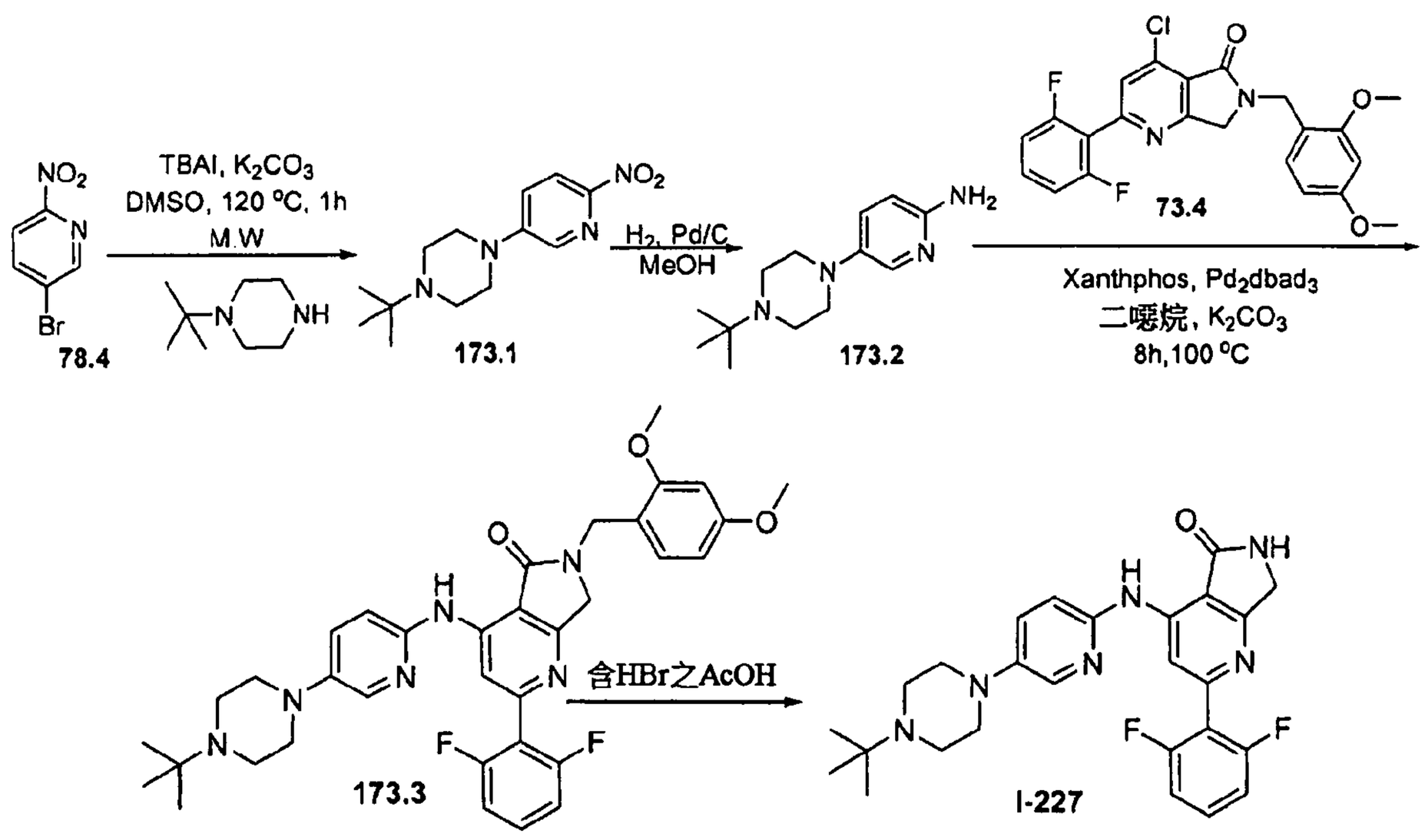
合成化合物**172.1.** 向**79.1** (0.5 g，3.62 mmol，1.0當量)於DMF (10 ml)中之溶液中添加環丙基甲胺(0.31 g，4.34 mmol，1.2當量)及HATU(2.8 g，7.24 mmol，2.0當量)。在0℃下冷卻反應混合物。在0℃下添加DIPEA (1.8 ml，10.86mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌反應混

合物12小時。將反應混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**172.1** (0.220 g，31.78%)。MS (ES): *m/z* 192.2 $[M+H]^+$。

合成化合物172.2. 向**73.4** (0.150 g，0.35 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(4 ml)中之溶液中添加**196.1** (0.07 g，0.35 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.120 g，0.87 mmol，2.5當量)。反應混合物用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.031 g，0.069 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.04 g，0.034 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。隨後在110℃下加熱反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**172.2** (0.089 g，43.65%)。MS (ES): *m/z* 586.6 $[M+H]^+$。

合成化合物I-226. 將化合物**172.2** (0.089 g，0.152 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (2 mL)中且在室溫下攪拌2小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用$NaHCO_3$飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-226** (0.045 g，68.00%)。MS (ES): *m/z* 436.5 $[M+H]^+$，^1H NMR(DMSO-d_6, 400MHz): 9.96 (s,1H), 8.95 (s,1H), 8.82 (s,1H), 8.66 (s,1H), 8.58-8.56 (m,1H), 8.18-8.15 (m,1H), 7.63-7.55 (m,1H), 7.30-7.25 (m,3H), 4.46 (s,2H), 3.15-3.12 (t,2H), 1.03-1.00 (m,1H), 0.45-0.44 (m,4H)。

實例173. 合成4-((5-(4-(第三丁基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-227



合成化合物**173.1.** 向**78.4** (0.350 g，1.72 mol，1.0當量)於DMSO (5 ml)中之溶液中添加TBAI (0.127 g，0.34 mmol，0.2當量)、1-(第三丁基) 哌嗪(0.293 sg，2.06 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (0.713 g，5.17 mmol，3.0當量)。在120℃下在微波中加熱反應混合物1小時。將反應混合物倒入水中且用EtOAC萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**173.1** (0.30 g，65.8%)。MS (ES): *m/z* 264.2 $[M+H]^+$。

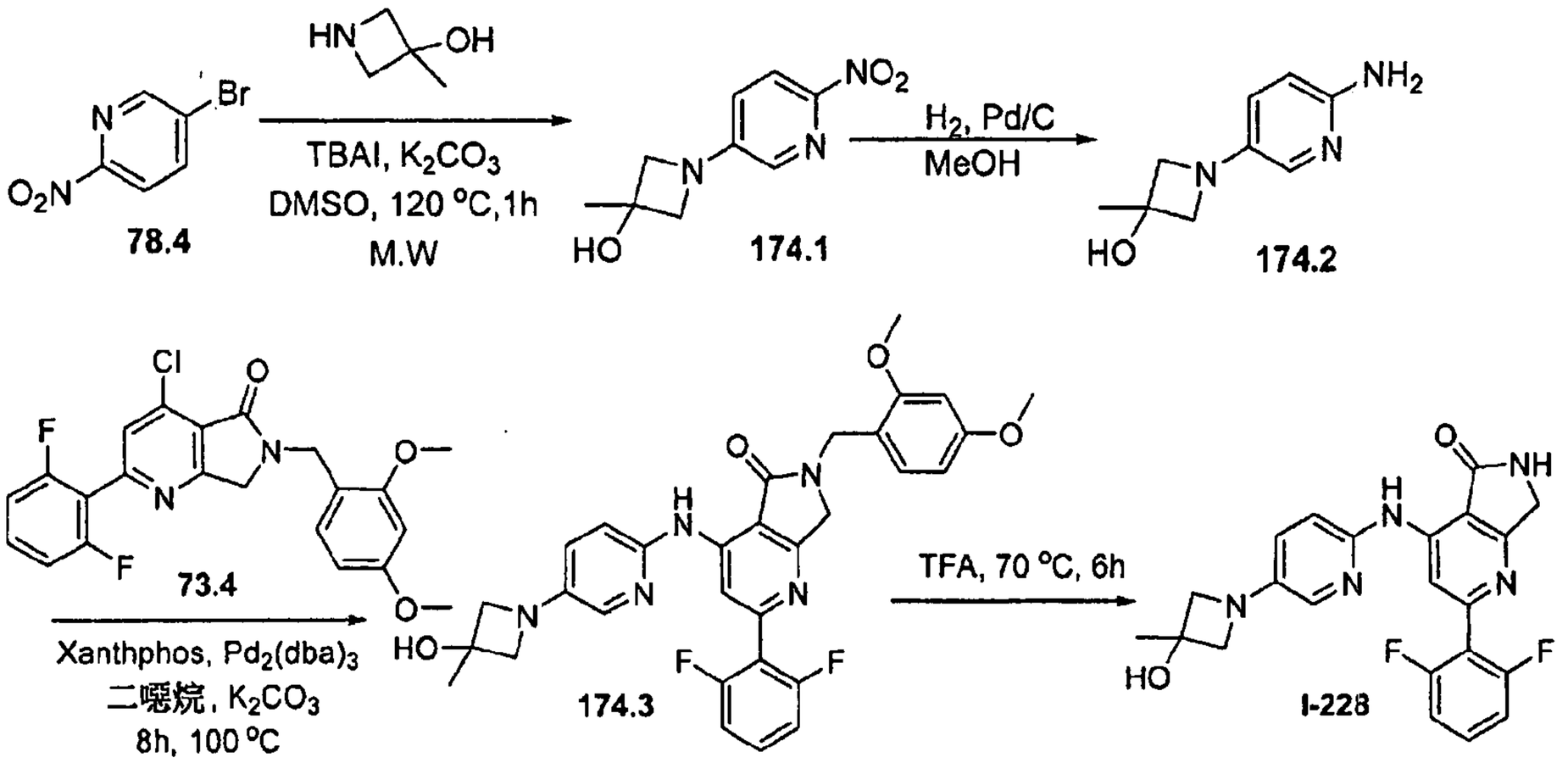
合成化合物**173.2.** 在氮氣氛圍下，向**173.1** (0.300 g，1.13 mmol，1.0當量)於MeOH (15 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.060 g)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**173.2** (0.263 g，98.88%)，其原樣用於下一步驟，MS (ES): *m/z* 235.3 $[M+H]^+$。

合成化合物**173.3.** 向**73.4** (0.120 g，0.279 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**173.2** (0.078 g，0.33 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (0.08 g，0.55 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.025 g，0.027 mmol，0.1當量)及

Xantphos (0.032 g，0.055 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物8小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**173.3** (0.120 g，68.5%)。MS (ES): *m/z* 629.7 $[M+H]^+$。

合成化合物I-227. 將化合物**173.3** (0.12 g，0.19 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (5 mL)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-227** (0.069 g，75.5%)。MS (ES): *m/z* 479.4 $[M+H]^+$，^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.52 (s,1H), 8.82 (s,1H), 8.39 (s,1H), 8.02 (s,1H), 7.61-7.53 (m,1H), 7.46-7.45 (d,1H), 7.27-7.24 (m,2H), 7.11-7.09 (d,1H), 4.40 (s,2H), 3.01-2.99 (m,4H), 2.67 (m,2H), 1.23-1.22 (m,2H), 1.05 (s,9H)。

實例174. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-228



合成化合物174.1. 向**78.4** (0.150 g，0.73 mol，1.0當量)於DMSO

(5 mL)中之溶液中添加TBAI (0.053 g，0.14 mmol，0.2當量)、3-甲基氮雜環丁-3-醇 (0.100 g，0.80 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.302 g，21.9 mmol，3.0當量)。在120℃下在微波中加熱反應混合物1小時。將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**174.1** (0.068 g，43.99%)。MS (ES): *m/z* 209.2 $[M+H]^+$。

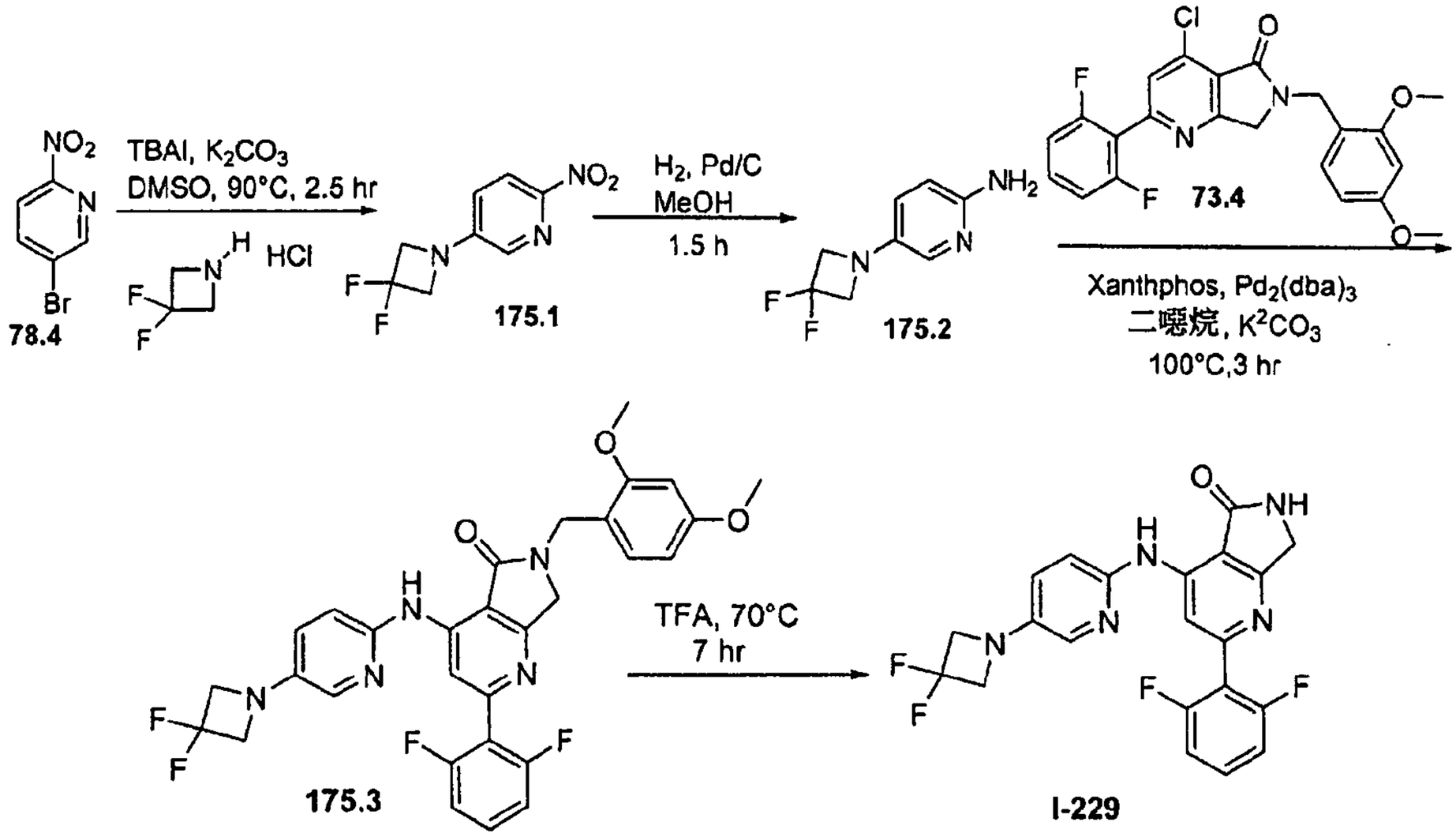
合成化合物174.2. 在氮氣氛圍下，向**174.1** (0.068 g，0.32 mmol，1.0當量)於MeOH (10 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (0.020 g)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**174.2** (0.040 g，68.66%)，其原樣用於下一步驟中，MS (ES): *m/z* 180.3 $[M+H]^+$。

合成化合物174.3. 向**73.4** (0.087 g，0.20 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷 (3 ml) 中之溶液中添加**174.2** (0.040 g，0.22 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.060 g，0.44 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.020 g，0.022 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.025 g，0.044 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。隨後在100℃下加熱反應物8小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**174.3** (0.089 g，76.8%)。MS (ES): *m/z* 573.7 $[M+H]^+$。

合成化合物I-228. 將化合物**174.3** (0.120 g，0.191 mmol，1.0當量)溶解於TFA (5 ml)中且在70℃下攪拌6小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-228** (0.019 g，28.92%)。MS (ES): *m/z* 423.4 $[M+H]^+$，^1H NMR(DMSO-d_6, 400MHz): 9.45 (s,1H), 8.78 (s,1H), 8.29 (s,1H), 7.61-

7.54 (m,2H), 7.27-7.23 (m,2H), 7.07-7.05 (d,1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.52 (s,1H), 4.40 (s,2H), 3.77-3.75 (d,2H), 3.61-3.59 (d,2H), 1.44 (s,3H)。

實例175. 合成4-((5-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)吡啶-2-基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮 I-229



合成化合物175.1. 向**78.4** (0.300 g，1.477 mmol，1.0當量)於DMSO (5 ml)中之溶液中添加TBAI (0.109 g，0.259 mmol，0.2當量)、3, 3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(0.209 g，1.625 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.611 g，4.433 mmol，3.0當量)。在110℃下加熱反應混合物2.5小時。反應完成後，將混合物倒入水中獲得固體產物。過濾固體產物，用水洗滌且乾燥，且藉由管柱層析法及製備型HPLC純化獲得純**175.1** (0.065 g，20.44%)。MS (ES): *m/z* 215.1 $[M+H]^+$。

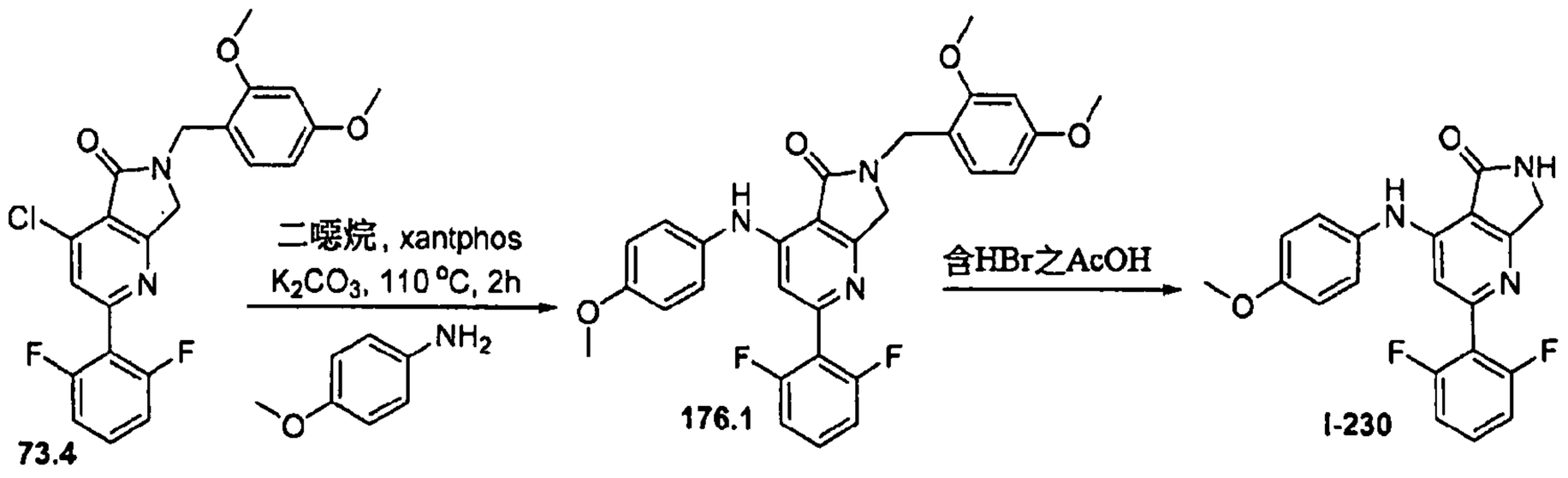
合成化合物175.2. 在氮氣氛圍下，向**175.1** (0.065 g，0.311mmol，1.0當量)於MeOH (5 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (0.020 g)。將其用氫氣淨化1.5小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**175.2**

(0.050 g，89.38%)，MS (ES): *m/z* 185.1 $[M+H]^+$。

合成化合物175.3. 向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加化合物**175.2** (0.047 g，0.255 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (0.080 g，0.581 mmol，2.5當量)。反應混合物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.0232 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.0465 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**175.3** (0.120 g，89.21%)。MS (ES): *m/z* 579.56 $[M+H]^+$。

合成化合物I-229. 將化合物**175.3** (0.110 g，0.189 mmol，1.0當量)溶解於TFA (1.5 ml)中且在70℃下攪拌7小時。反應完成後，將混合物倒入水中，且用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-229** (0.050 g，61.35%)。MS (ES): *m/z* 429.38 $[M+H]^+$，^1H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): 9.53(s,1H), 8.81 (s,1H), 8.36 (s,1H), 7.75-7.74 (d,1H), 7.59-7.54(m,1H), 7.27-7.23(m,2H), 7.16-7.10(m,2H), 5.76 (s,1H), 4.41(s,2H), 4.32-4.26 (t,4H)。

實例176. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-甲氧基苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-230

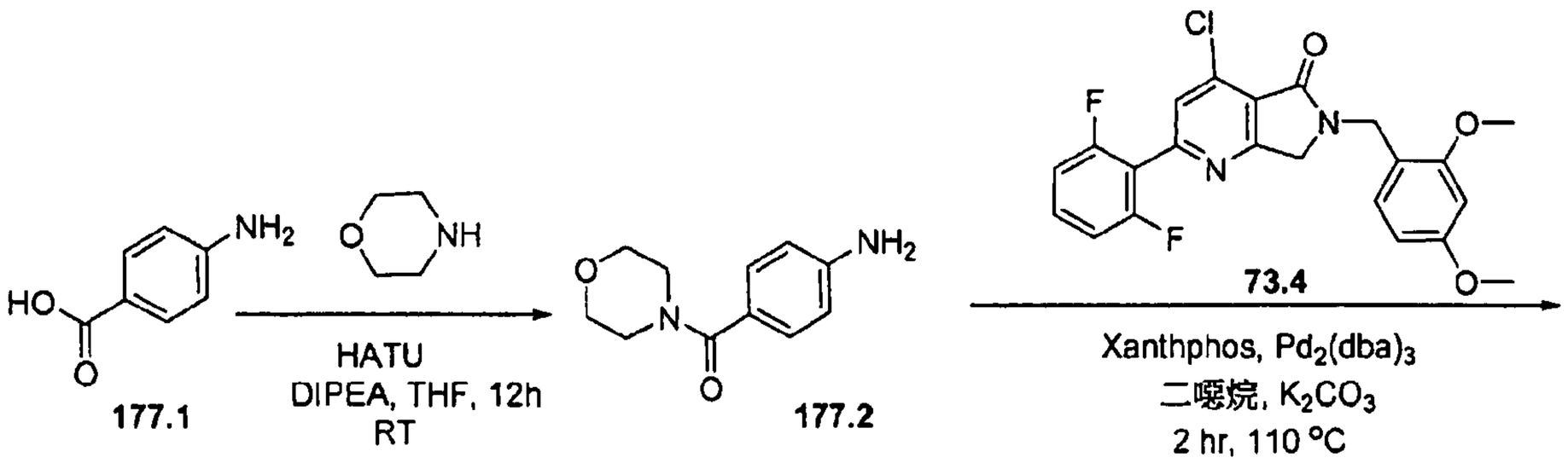


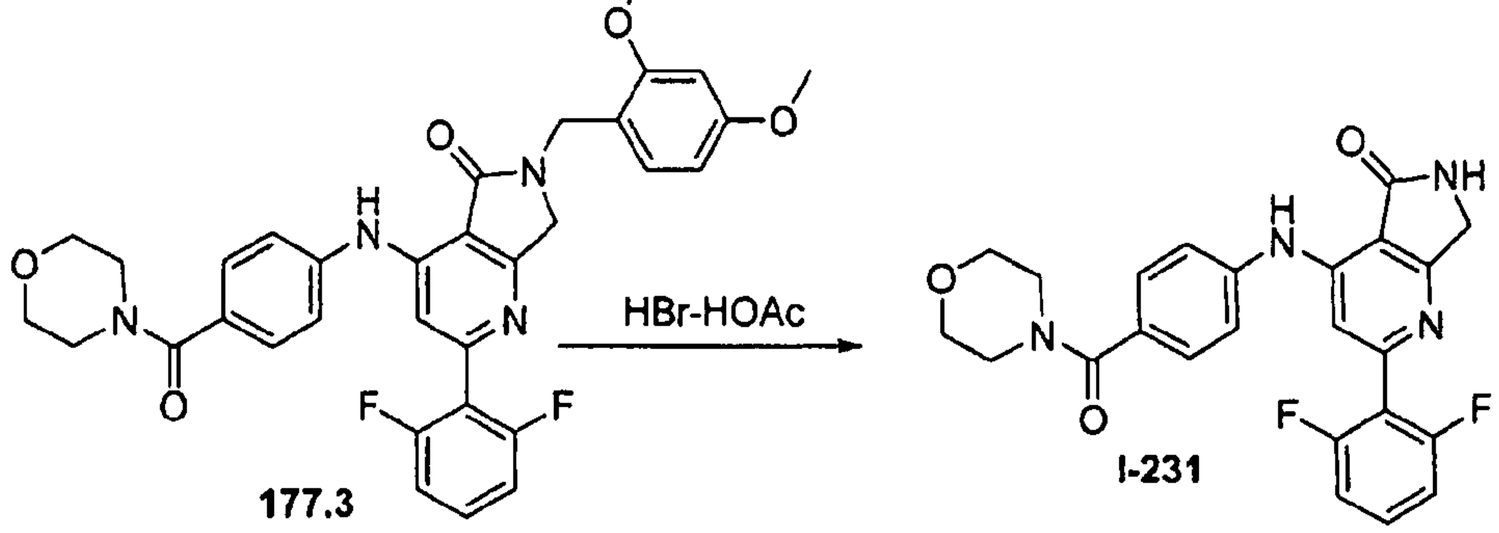
73.4 **176.1** **I-230**

合成化合物176.1. 向**73.4** (0.100 g，0.23 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加4-甲氧基苯胺(0.031 g，0.25 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.063 g，0.46 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。隨後在110℃下加熱反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**176.1** (0.120 g，99.09%)。MS (ES): *m/z* 518.6 $[M+H]^+$。

合成化合物I-220. 將化合物**176.1** (0.120 g，0.232 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (2 mL)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-230** (0.055 g，64.57%)。MS (ES): *m/z* 368.4$[M+H]^+$，^1H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): 8.76 (s,1H), 8.65 (s, 1H), 7.53-7.49 (m,1H), 7.29-7.27 (d,2H), 7.20-7.16 (m,2H), 6.99-6.97 (d,2H), 6.74 (s,1H), 4.37 (s,2H), 3.75 (s,3H)。

實例177. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(嗎啉-4-羰基)-苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-231



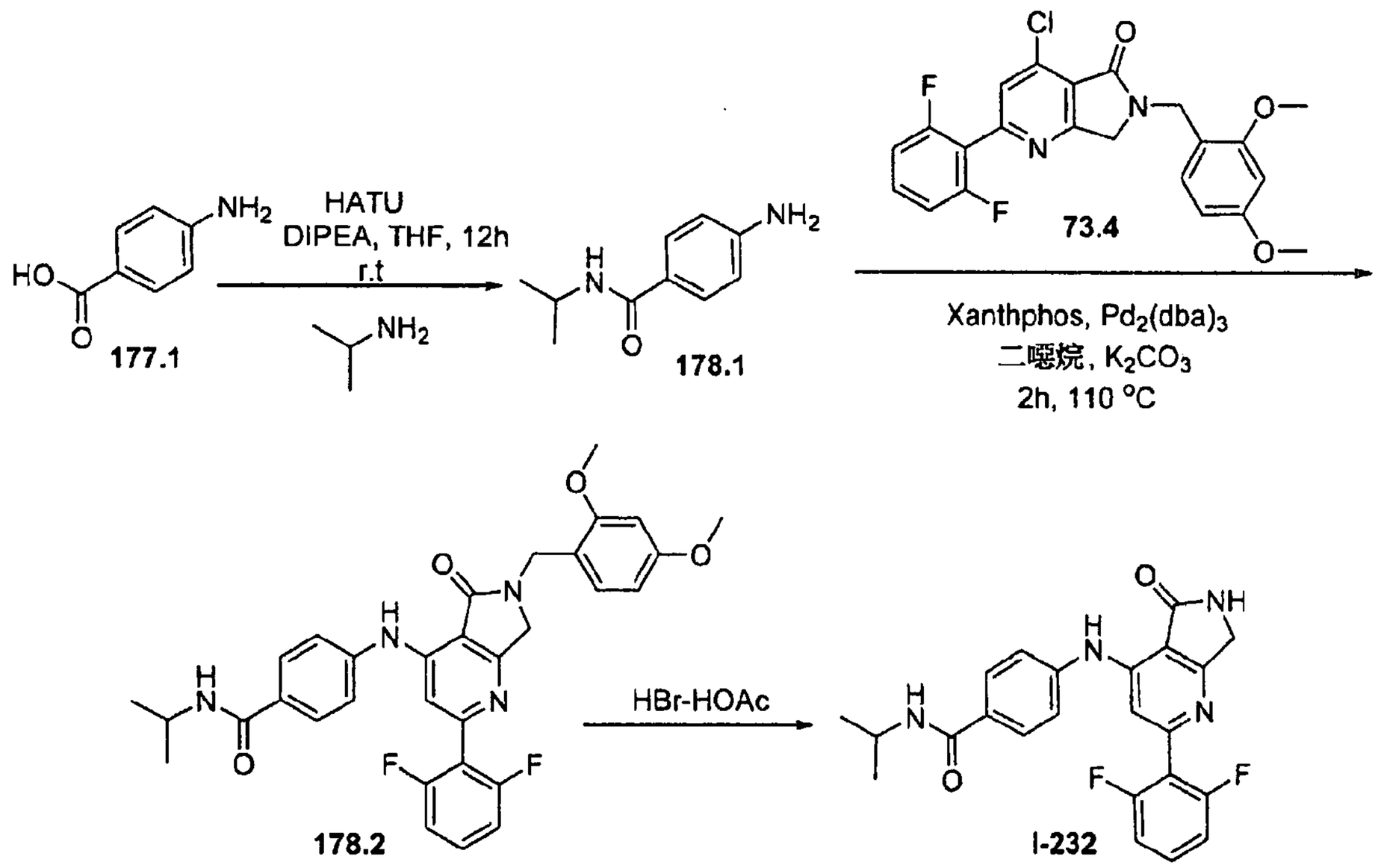


合成化合物177.2. 向**177.1** (0.5 g，3.72 mmol，1.0當量)於DMF (10 ml)中之溶液中添加嗎啉(0.409 g，4.74 mmol，1.3當量)及HATU (2.8 g，7.29 mmol，2.0當量)。將反應混合物冷卻至0℃。在0℃下添加DIPEA (1.8 ml，32.8 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌反應混合物12小時。完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層且經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得純**177.2** (0.350 g，46.54%)。MS (ES): *m/z* 206.2 $[M+H]^+$。

合成化合物177.3. 向**73.4** (0.150 g，0.35 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**177.2** (0.072 g，0.35 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.096 g，0.70 mmol，2.0當量)。反應混合物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.032 g，0.035 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.04 g，0.077 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。隨後在110℃下加熱反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**177.3** (0.110 g，52.60%)。MS (ES): *m/z* 601.6 $[M+H]^+$。

合成I-231. 將化合物**177.3** (0.110 g，0.183 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (2 mL)中且在室溫下攪拌2小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-231** (0.075 g，90.9%)。MS (ES): *m/z* 451.5 $[M+H]^+$，^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.16 (s,1H), 8.77 (s,1H), 7.56-7.52 (m,1H), 7.50-7.41 (m,4H), 7.24-7.20 (m,3H), 4.41 (s,2H), 3.59-3.49 (m,8H)。

實例178. 合成4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)-N-異丙基苯甲醯胺，I-232

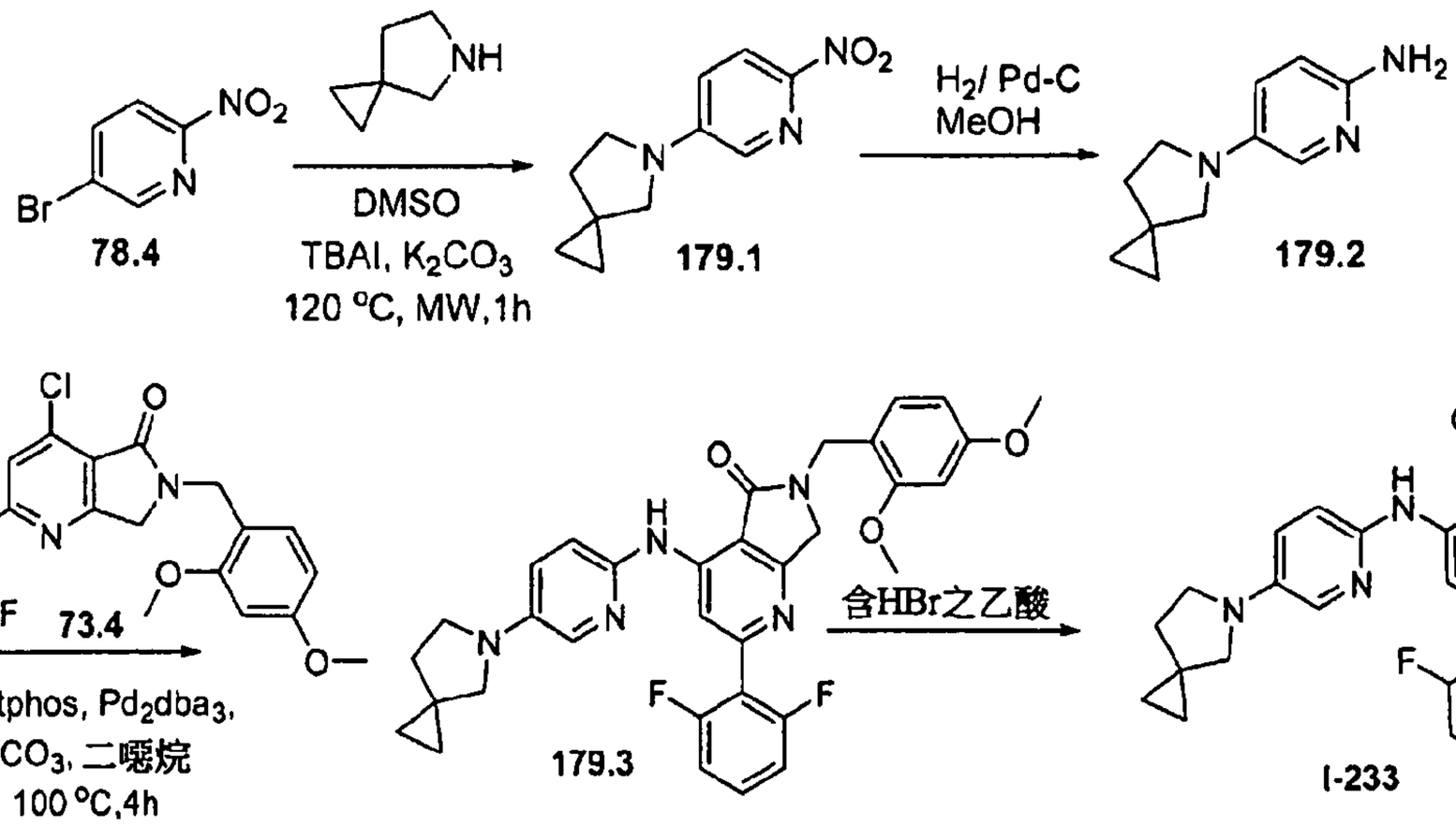


合成化合物178.1. 向**177.1** (0.6 g，4.37 mmol，1.0當量)於DMF (6 mL)中之溶液中添加異丙胺(0.73 mL，8.75 mmol，2.0當量)、HATU (2.49 g，6.55 mmol，1.5當量)。將反應混合物冷卻至0℃。在0℃下添加DIPEA (1.4 ml，8.74 mmol，2.0當量)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其純化獲得純**178.1** (0.30 g，38.5%). MS (ES): *m/z* 176.2 $[M+H]^+$。

合成化合物**178.2**. 向**76.4** (0.150 g，0.35 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加**178.1** (0.092 g，0.52 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.110 g，0.86 mmol，2.5當量)。反應混合物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.031 g，0.034 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.042 g，0.069 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在110℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**178.2** (0.110 g，55.18%)。MS (ES): *m/z* 573.6 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-232**. 將化合物**178.2**(0.110 g，0.183 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (2 ml)中且在室溫下攪拌2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-232** (0.025 g，30.81%)。MS (ES): *m/z* 423.5 $[M+H]^+$，^1H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): 9.18 (s, 1H), 8.77 (s,1H), 8.17-8.15 (d,1H), 7.88-7.86 (d,2H), 7.56-7.52 (m,1H), 7.44-7.42 (d,2H), 7.25-7.19 (m,3H), 4.41 (s, 2H), 4.11-4.06 (m,1H), 1.16-1.14 (d 6H)。

實例179. 合成4-((5-(5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)吡啶-2-基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-233



合成化合物179.1. 向**78.4** (0.3 g，1.47 mmol，1.0當量)於DMSO (3 ml)中之溶液中添加碘化四丁基銨(0.109 g，0.29 mmol，0.2當量)、5-氮雜螺[2.4]庚烷(0.196 g，1.47 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.611 g，4.43 mmol，3.0當量)。在120℃下在微波中加熱反應混合物1小時。將反應混合物倒入水中且用EtOAC萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**179.1** (0.080 g，24.69%)。MS (ES): *m/z* 219.2 $[M+H]^+$。

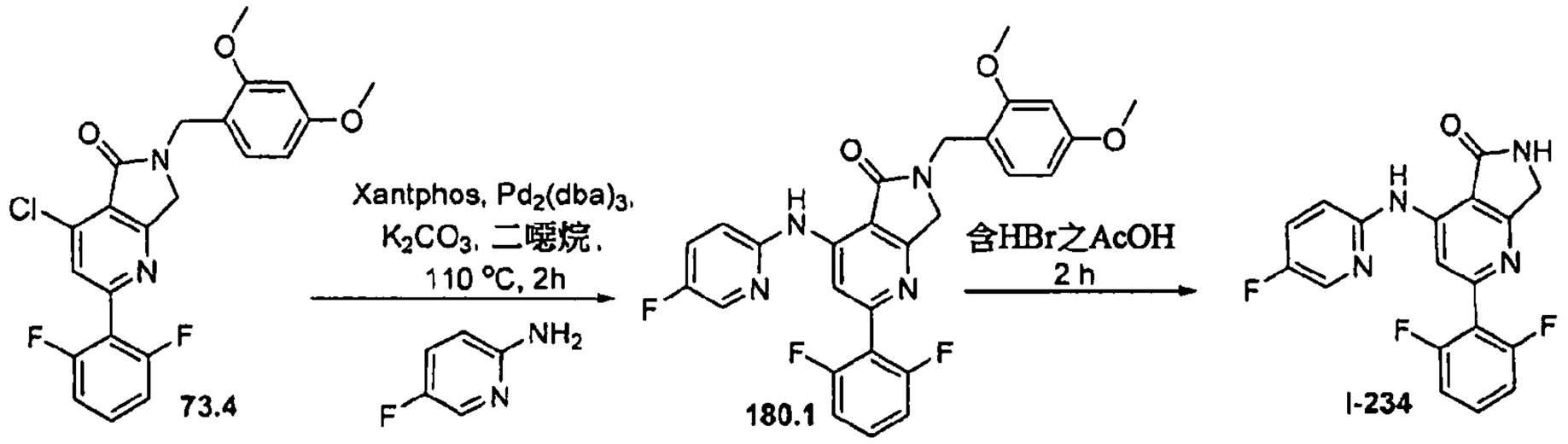
合成化合物179.2. 在氮氣氛圍下，向**179.1** (0.080 g，0.365 mmol，1.0當量)於MeOH (5 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (0.030 g)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**214.2** (0.053 g，76.75%)，其原樣用於下一步驟中，MS (ES): *m/z* 190.23 $[M+H]^+$。

合成化合物179.3. 向**73.4** (0.120 g，0.278 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**214.2** (0.053 g，0.278 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.096 g，0.695 mmol，3.0當量)。反應混合物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.025 g，0.0278 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.032 g，0.055 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。隨後在100℃下加熱反應物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**179.3** (0.120 g，73.82%)。MS (ES): *m/z* 584.6 $[M+H]^+$。

合成化合物I-233. 將化合物**179.3** (0.120 g，0.205 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (5 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用$NaHCO_3$飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-233** (0.038 g，72.11%)。MS (ES): *m/z* 458.4 $[M+H]^+$，^1H

NMR(DMSO-d_6, 400MHz): 9.54(s,1H), 8.82 (s, 1H), 8.41 (s,1H), 8.10 (s,1H),7.59-7.53 (m, H), 7.28-7.24 (t, H), 7.13-7.11 (d,2H), 4.41 (s,2H), 2.05-1.99 (m,4H), 1.23-1.16 (m,4H)。

實例180. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-234

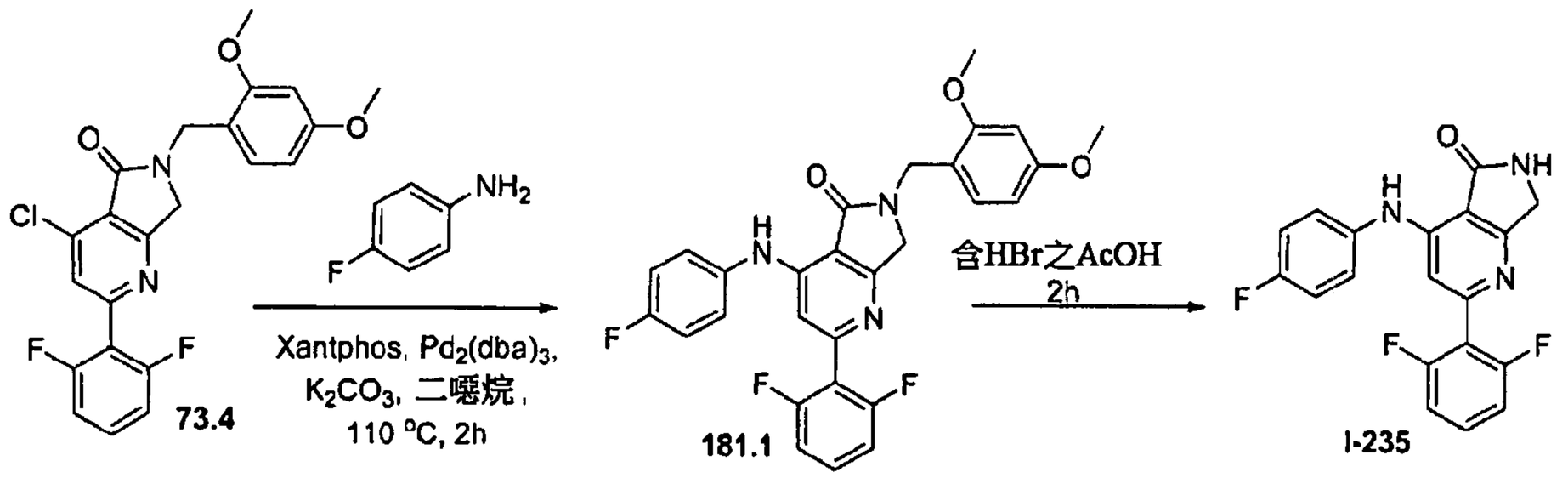


合成化合物180.1. 向**76.4** (0.100 g，0.231 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加5-氟吡啶-2-胺(0.031 g，0.278 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (0.079 g，0.0577 mmol，2.5當量)。反應混合物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.0231 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.0462 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在110℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**180.1** (0.090 g，76.92%)。MS (ES): *m/z* 506.49 $[M+H]^+$。

合成化合物I-234. 在室溫下攪拌**180.1** (0.090 g，0.177 mmol，1.0當量)於HBr/HOAc (2 ml)中之溶液2小時。反應完成後，藉由添加$NaHCO_3$溶液將pH調整至7。用EtOAc萃取產物。經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在45℃下減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-234** (0.030 g，47.4%)。MS (ES): *m/z* 356.31 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 9.79 (s, 1H), 8.90 (s,1H), 8.46 (s,1H), 8.35-8.34 (d,1H), 7.77-7.72 (td,1H), 7.60-7.56 (m,1H), 7.31-7.24

(m, 3H), 4.44 (s,2H)。

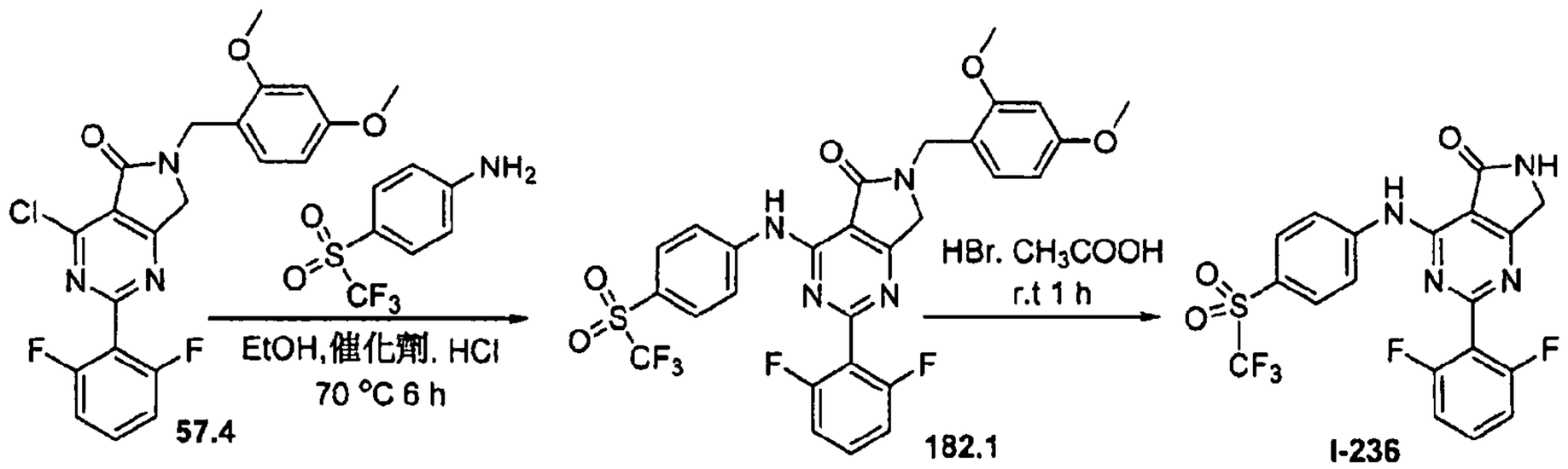
實例181. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-氟苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-235



合成化合物181.1. 向**73.4** (0.100 g，0.23 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 ml)中之溶液中添加4-氟苯胺(0.028 g，0.25 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.063 g，0.46 mmol，2當量)。反應混合物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.027 g，0.0464 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在110℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**181.1** (0.091 g，77.77%)。MS (ES): *m/z* 505.50 $[M+H]^+$。

合成化合物I-235. 在室溫下攪拌**181.1** (0.091 g，0.18 mmol，1.0當量)於HBr/HOAc (2 ml)中之溶液1小時。反應完成後，藉由添加$NaHCO_3$溶液將pH調整至7。用EtOAc萃取產物。經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，其藉由管柱層析法純化獲得**I-235** (0.042 g，66.45%)。MS (ES): *m/z* 355.32 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 8.95 (s,1H), 8.71 (s,1H), 7.56-7.49 (m,1H), 7.42-7.38 (m,2H), 7.27-7.18 (m,4H), 6.88 (s, 1H), 4.38 (s,2H)。

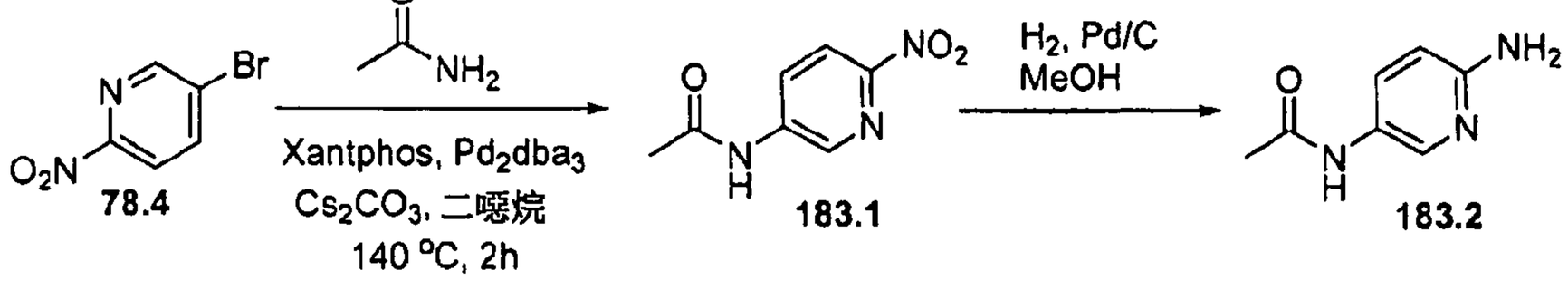
實例182. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-((三氟甲基)磺醯基)苯基)-胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-236

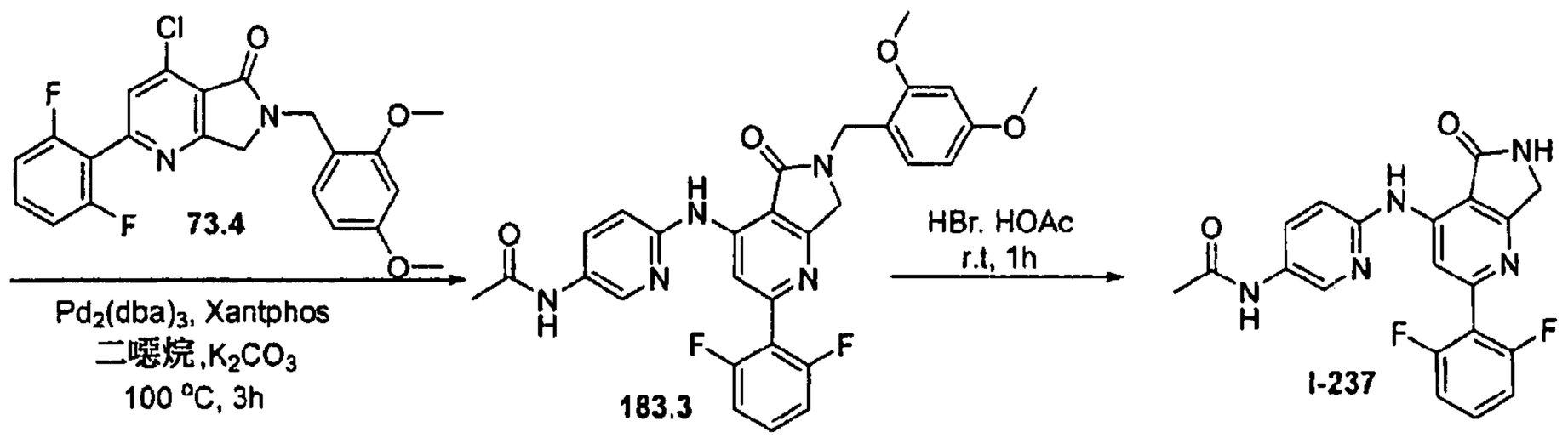


合成化合物**182.1.** 向**57.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於EtOH (2 ml)中之溶液中添加4-((三氟甲基)磺醯基)苯胺(0.052 g，0.232 mmol，1.0當量)及濃HCl (催化量)。隨後在70℃下加熱反應物6小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**182.1** (0.100 g，69.59%)。MS (ES): *m/z* 620.55 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-236.** 在室溫下攪拌**182.1** (0.100 g，0.161 mmol，1.0當量)於HBr/HOAc (2 ml)中之溶液1小時。反應完成後，藉由添加$NaHCO_3$溶液將pH調整至7。用EtOAc萃取產物。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-236** (0.035 g，46.17%)。MS (ES): *m/z* 470.37 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.72 (s,1H), 9.06 (s,1H), 8.28-8.26 (d,2H), 8.10-8.07 (d,2H), 7.68-7.61 (m,1H), 7.32-7.28 (t,2H), 4.56 (s,2H)。

實例183. 合成N-(6-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)吡啶-3-基)乙醯胺，I-237





合成化合物183.1. 向**78.4** (0.500 g，2.46 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(10 ml)中之溶液中添加乙醯胺(0.174 g，2.95 mmol，1.0當量)及Cs_2CO_3 (1.6 g，7.38 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.225 g，0.246 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.284 g，0.492 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在140℃下在微波中攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**183.1** (0.210 g，47.06%)。MS (ES): *m/z* 181.6 $[M+H]^+$。

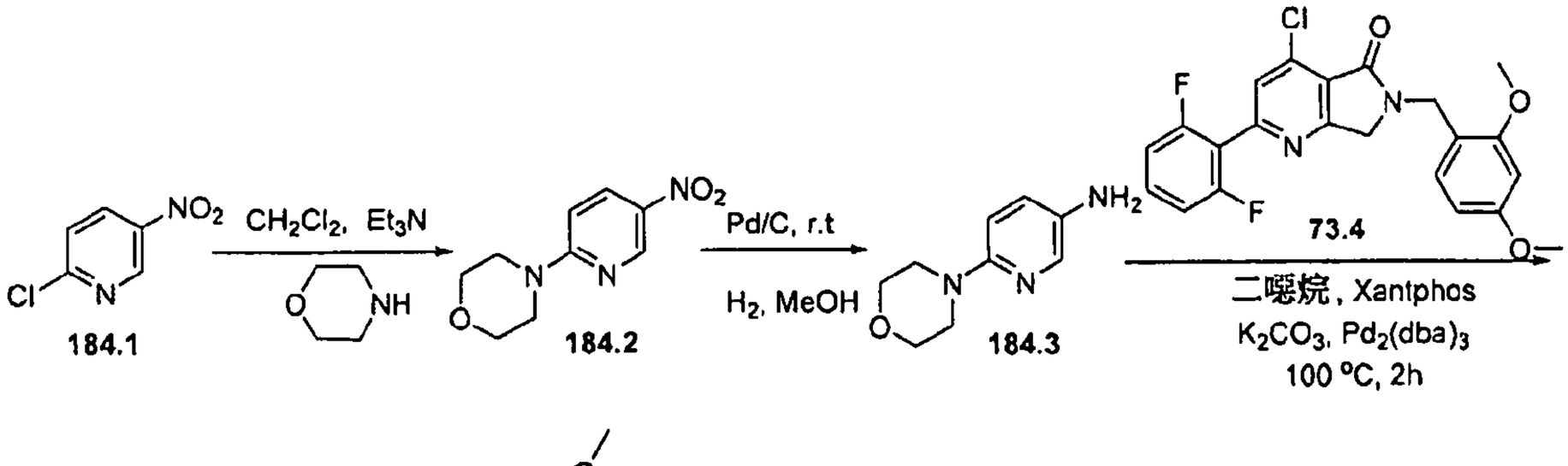
合成化合物183.2. 在氮氣氛圍下，向**183.1** (0.210 g，1.160 mmol，1.0當量)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.040 g)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**183.2** (0.18 g，99.86%)，其原樣用於下一步驟中，MS (ES): *m/z* 151.23 $[M+H]^+$。

合成化合物184.3. 向**73.4** (0.100 g，0.231 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**224.2** (0.038 g，0.255 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.079 g，0.577 mmol，2.5當量)。反應混合物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.0231 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.0462 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。在110℃下攪拌反應物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管

柱層析法純化獲得**184.3** (0.090 g，71.08%)。MS (ES): *m/z* 546.5 $[M+H]^+$。

合成化合物I-237. 將化合物**183.3** (0.090 g，0.165 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (2 mL)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-237** (0.015 g，23.07%)。MS (ES): *m/z* 396.5 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 10.08 (s,1H), 9.68 (s,1H), 8.87 (s,1H), 8.49-8.48 (d,1H), 8.42 (s,1H), 7.99-7.96 (m,1H), 7.61-7.54 (m,1H), 7.28-7.23 (m,2H), 7.18-7.16 (d,1H), 4.42 (s,2H), 2.05 (s.3H)。

實例184. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((6-(N-嗎啉基)吡啶-3-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-238



合成化合物184.2. 向**184.1** (0.5 g，3.16 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (3 ml)中之溶液中添加嗎啉(0.33 g，3.79 mmol，1.2當量)及Et_3N (0.96 g，9.49 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。將反應混合物倒入水中且用EtOAc萃取。合併有機層且經Na_2SO_4

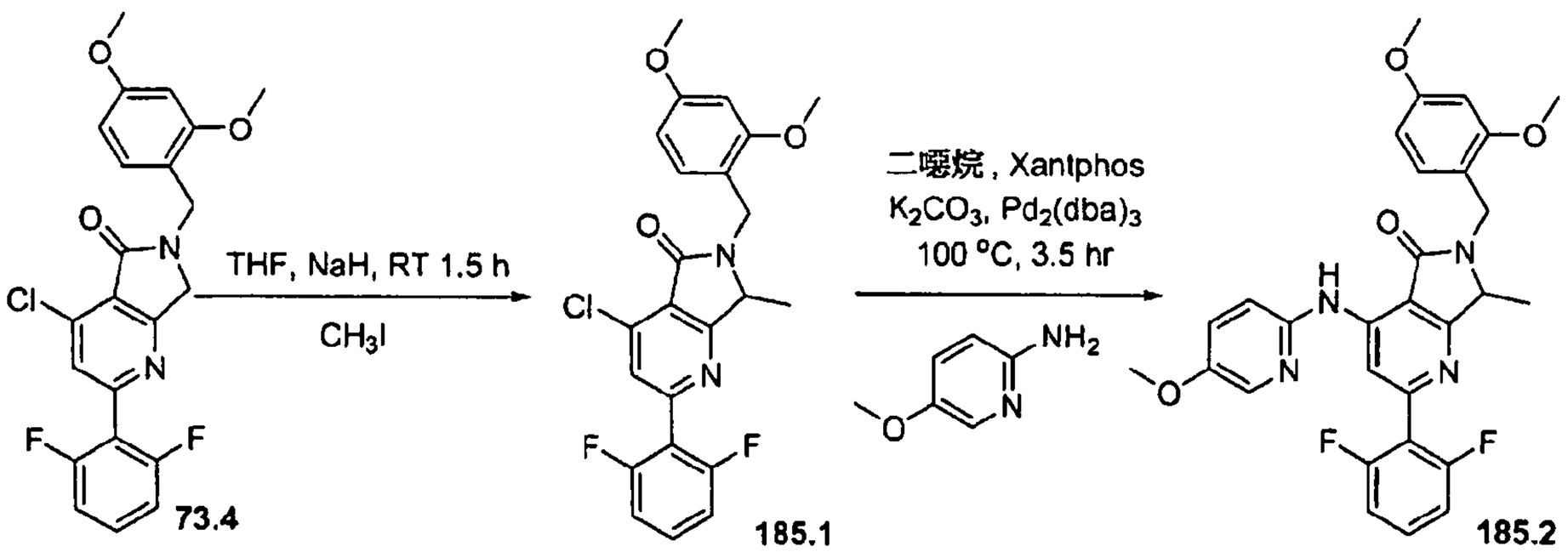
乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**184.2** (0.65 g，98.2%)。MS (ES): *m/z* 209.2 $[M+H]^+$。

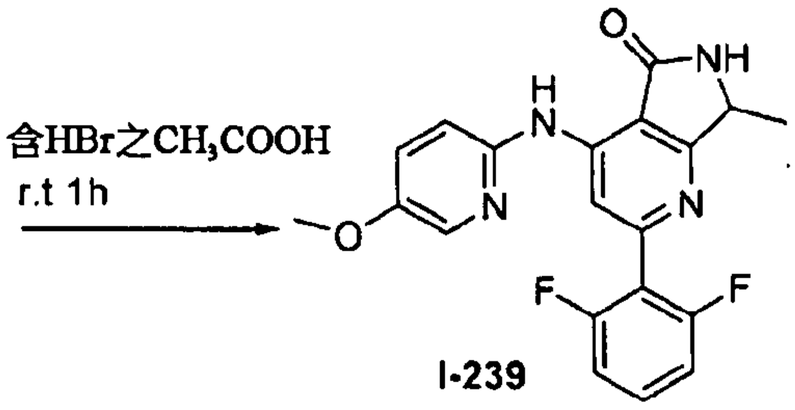
合成化合物184.3. 在氮氣下向**184.2** (0.650 g，0.365 mmol，1.0當量)於MeOH (20 mL)中之溶液添加10% Pd/C (0.200 g)。將其用H_2淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**184.3** (0.50 g，89.8%)，其原樣用於下一步驟中，MS (ES): *m/z* 179.23 $[M+H]^+$。

合成化合物184.4. 向**73.4** (0.11 g，0.25 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加**184.3** (0.045 g，0.250 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.070 g，0.500 mmol，2.0當量)。反應混合物用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.046 g，0.05 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.028 g，0.05 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**184.4** (0.095 g，64.87%)。MS (ES): *m/z* 572.6 $[M+H]^+$。

合成化合物I-238. 將化合物**184.4** (0.095 g，0.165 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (5 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-238** (0.043 g，61.32%)。MS(ES): *m/z* 422.4 $[M+H]^+$，^1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 8.66-8.62 (d,2H), 8.13 (s,1H), 7.58-7.48 (m,2H), 7.19-7.15 (t,2H), 6.90-6.88 (d,1H), 6.59 (s,1H), 4.36 (s, 2H), 3.70-3.68 (m,2H), 3.44-3.41 (m,2H)。

實例185. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-甲氧基吡啶-2-基)胺基)-7-甲基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮 I-239



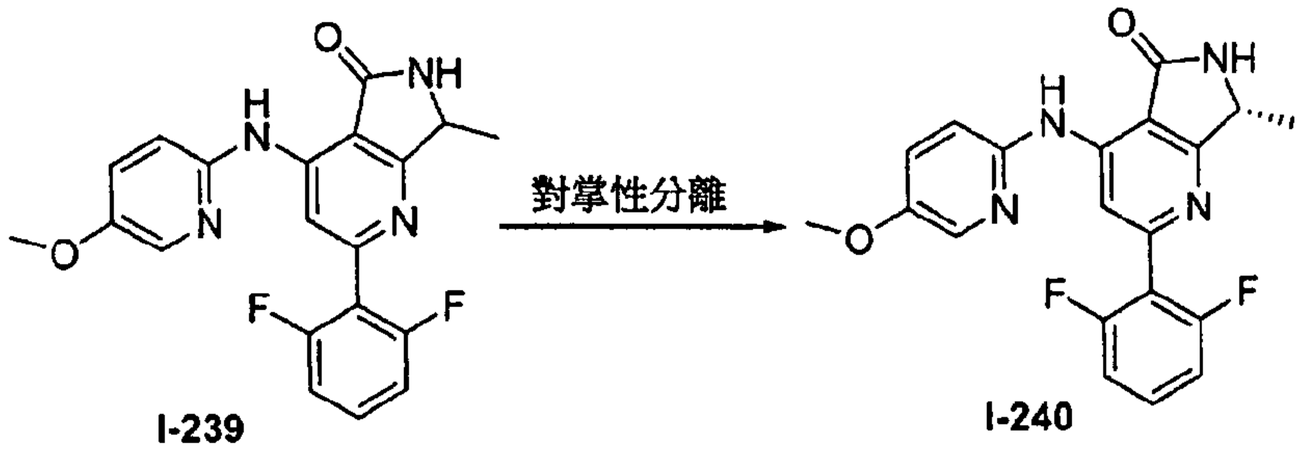


合成化合物**185.1**. 在0℃下，向**73.4** (0.200 g，0.465 mmol，1.0當量)於THF (6 mL)中之溶液中添加NaH (0.0170 g，0.697 mmol，1.5當量)。攪拌反應物30分鐘。向反應混合物中添加碘甲烷(0.0726 g，0.511 mmol，1.1當量)且將其靜置1.5小時。反應完成後，將混合物倒入冷凍水中。用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**185.1** (0.080 g，38.74%)。MS (ES): *m/z* 444.86 $[M+H]^+$。

合成化合物**185.2**. 向**185.1** (0.080 g，0.180 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 ml)中之溶液中添加5-甲氧基吡啶-2-胺(0.026 g，0.216 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (0.049 g，0.36 mmol，2當量)。反應混合物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.0164 g，0.018 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.0208 g，0.0360 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物3.5小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**185.2** (0.064 g，66.83%)。MS (ES): *m/z* 532.55 $[M+H]^+$。

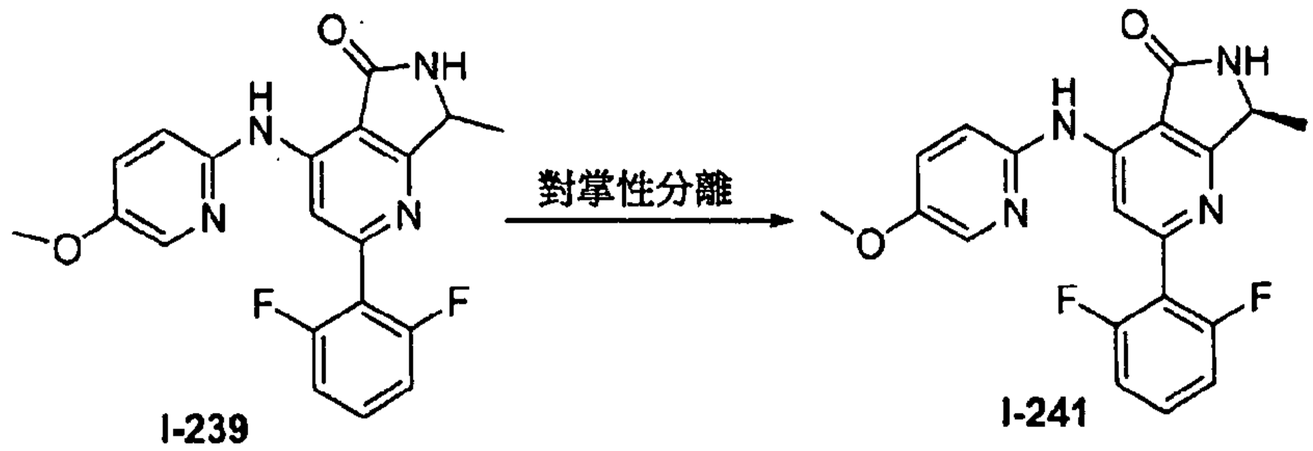
合成化合物I-239. 在室溫下攪拌**185.2** (0.064 g，0.120 mmol，1.0當量)於HBr/HOAc (2 mL)中之溶液1小時。反應完成後，藉由添加$NaHCO_3$溶液將pH調整至7。用EtOAc萃取產物。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-239** (0.038 g，82.7%)。MS (ES): *m/z* 382.37 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.58 (s,1H), 8.92 (s,1H), 8.38 (s,1H), 8.08-8.07 (d,1H), 7.59-7.55 (m,1H), 7.46-7.43 (dd,1H), 7.28-7.23 (m,2H), 7.19-7.17 (d, 1H), 4.65-4.60 (q,1H), 3.88 (s,3H), 1.40 (s,3H)。

實例186. 合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-甲氧基吡啶-2-基)胺基)-7-甲基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-240



藉由對掌性分離化合物**I-239**製備化合物**I-240**。MS (ES): m/z 382.37 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.65 (s,1H), 8.12-8.11 (d,1H), 7.67-7.61 (m,1H), 7.49-7.46 (m,1H), 7.25-7.18(m,3H), 4.85-4.79 (q,1H), 3.88 (s,3H), 1.32 (s,3H)

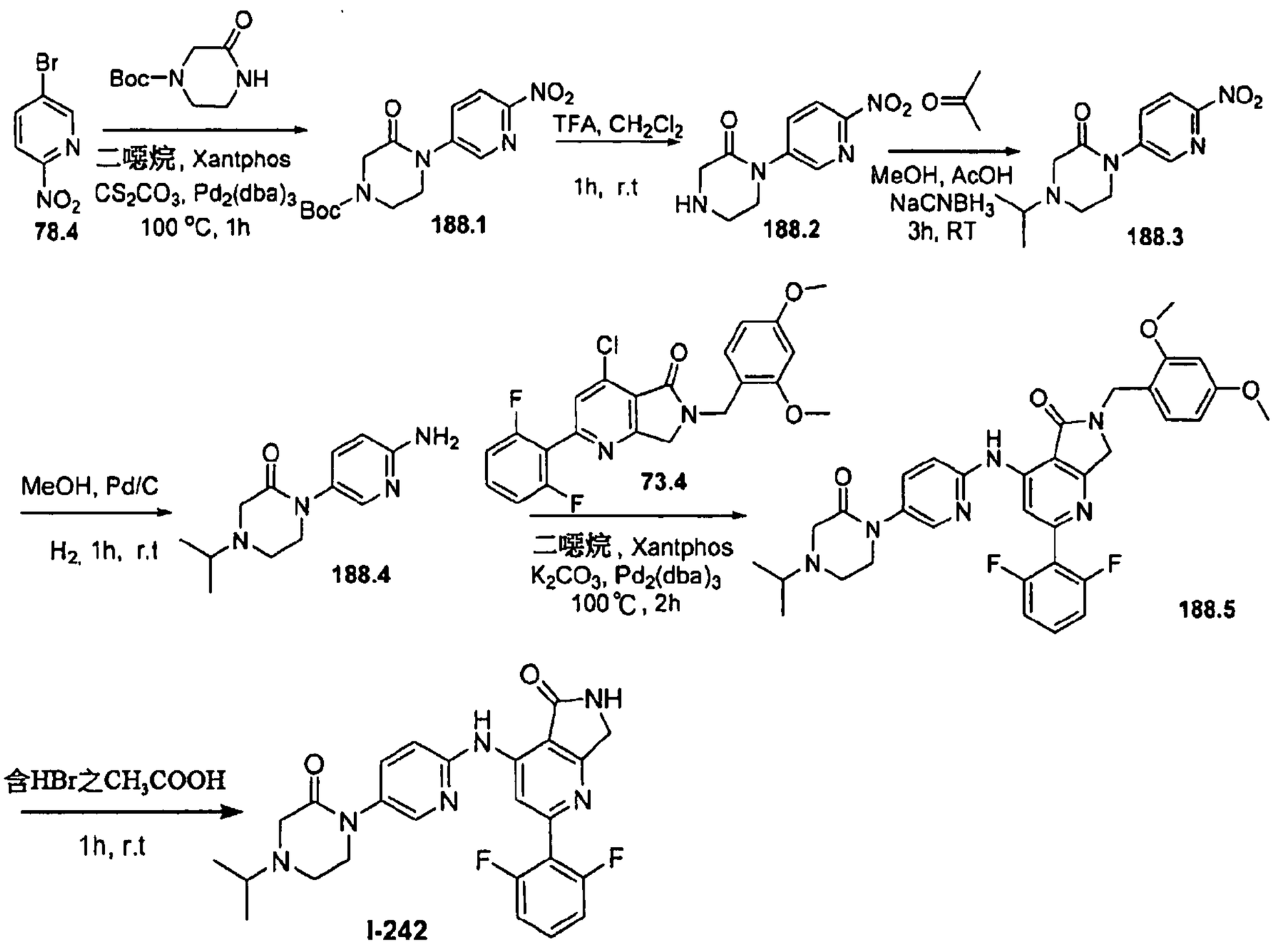
實例187. 合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-甲氧基吡啶-2-基)胺基)-7-甲基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-241



藉由對掌性分離化合物**I-239**製備化合物**I-241**。MS (ES): m/z 382.37 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.67 (s,1H), 8.12

(d,1H), 7.67-7.63 (m,1H), 7.50-7.47 (m,1H), 7.26-7.19 (m,3H), 4.87-4.82 (q,1H), 3.87 (s,3H), 1.32 (s,3H)。

實例188. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(4-異丙基-2-側氧基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-242



合成化合物188.1. 向**78.4** (1.0 g，4.92 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(15 ml)中之溶液中添加3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.18 g，5.91 mmol，1.2當量)及Cs_2CO_3 (3.2 g，9.85 mmol，2.0當量) 。反應混合物用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.450 g，0.492 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.560 g，0.985 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層且經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**188.1** (0.760 g，47.86%)。MS (ES): *m/z* 323.6 $[M+H]^+$。

合成化合物188.2. 在室溫下攪拌**188.1** (0.760 g，2.32 mmol，1.0當量)於含HCl酸之二噁烷(5 mL)中之溶液1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用$NaHCO_3$中和，用EtOAc萃取產物。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物**188.2** (0.51 g，98.6%)，其原樣用於下一步驟，MS (ES): *m/z* 223.23 $[M+H]^+$。

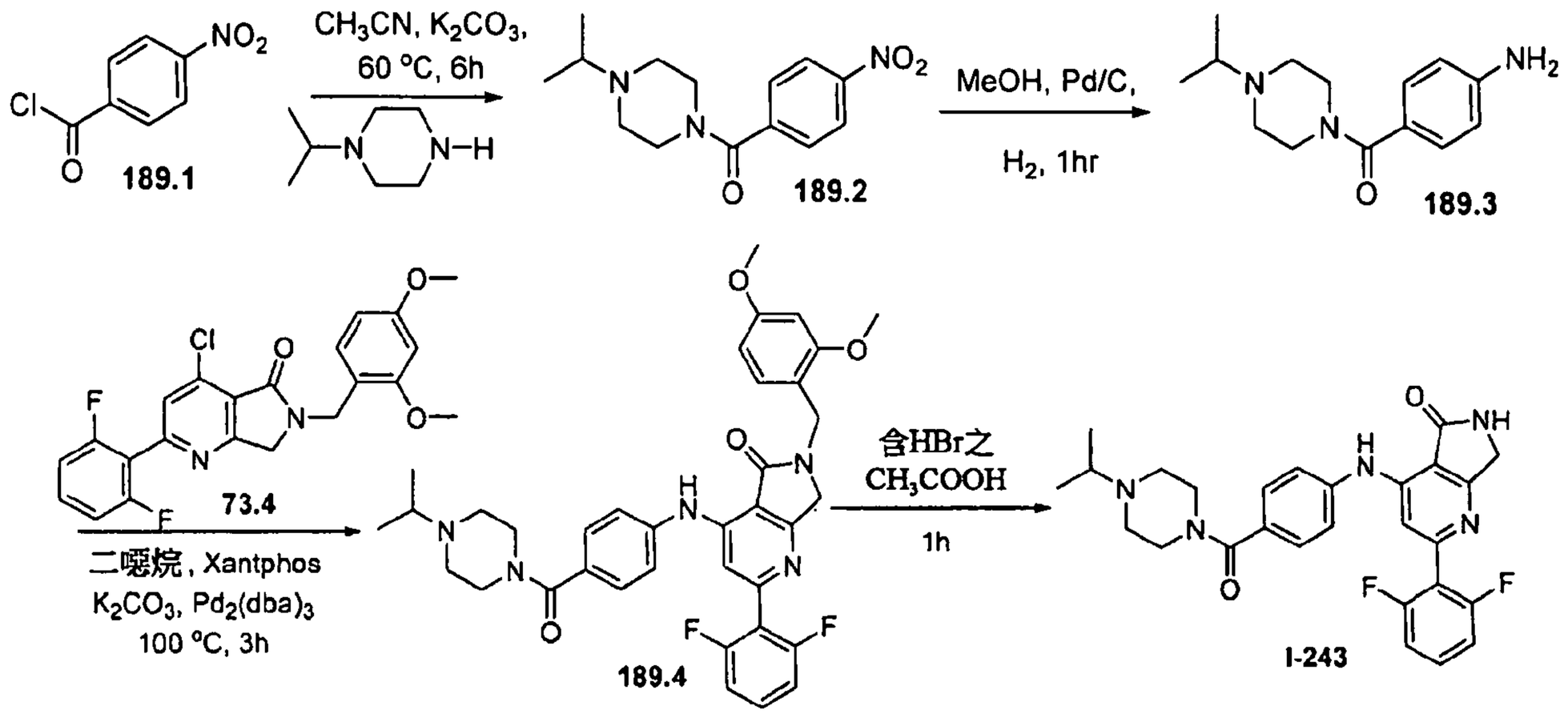
合成化合物188.3. 向**188.3** (0.210 g，0.945 mmol，1.0當量)於丙酮(2 mL)及MeOH (4 mL)中之溶液中添加乙酸(0.1 mL)。在室溫下攪拌反應物15分鐘。添加$NaCNBH_3$ (0.119 g，1.89 mmol，2.0當量)。在室溫下攪拌反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**188.3** (0.105 g，42.0%)。MS (ES): *m/z* 265.5 $[M+H]^+$。

合成化合物188.4. 在氮氣氛圍下，向**188.4** (0.105 g，0.378 mmol，1.0當量)於MeOH (6 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.025 g)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**188.4** (0.08 g，85.94%)，其原樣用於下一步驟，MS (ES): *m/z* 235.23 $[M+H]^+$。

合成化合物188.5. 向**73.4** (0.100 g，0.231 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(5 ml)中之溶液中添加**188.4.** (0.059 g，0.255 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.064 g，0.464 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.0231 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.0462 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在110℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層且經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**188.5** (0.090 g，61.68%)。MS(ES): *m/z* 629.6 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-242.** 將化合物**188.5** (0.090 g，0.111 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (5 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-242** (0.038 g，55.5%)。MS (ES): *m/z* 480.5 $[M+H]^+$，^1H NMR(DMSO-d_6, 400MHz): 9.81 (s,1H), 8.91 (s,1H), 8.54 (s,1H), 8.33-8.32 (d,1H), 7.79-7.77 (m,1H), 7.60-7.56 (m,1H), 7.28-7.22 (m,3H), 4.44 (s,2H), 3.65-3.63 (m,2H), 3.24 (s,2H), 2.81-2.74 (m,2H), 1.23-1.14 (m,1H), 1.03-1.01 (d,6H)。

實例189. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(4-異丙基哌嗪-1-羰基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-243



合成化合物**189.2.** 向1-異丙基哌嗪(0.35 g，2.7 mmol，1.0當量)於CH_3CN (5 ml)中之溶液中添加碳酸鉀(1.12 g，8.1 mmol，3.0當量)。向反應混合物中逐滴添加含化合物**189.1** (0.5 g，2.7 mmol，1.0當量)之CH_3CN (5 ml)。接著在60℃下攪拌反應混合物6小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純

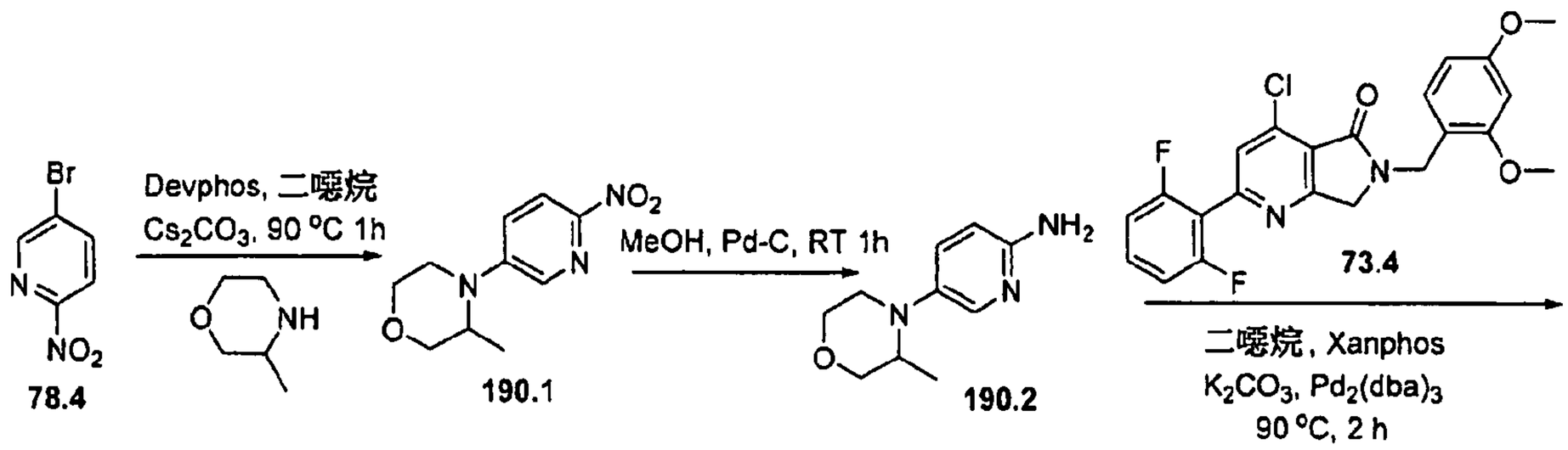
化獲得**189.2** (0.460 g，61.56%)。MS (ES): *m/z* 277.32 $[M+H]^+$。

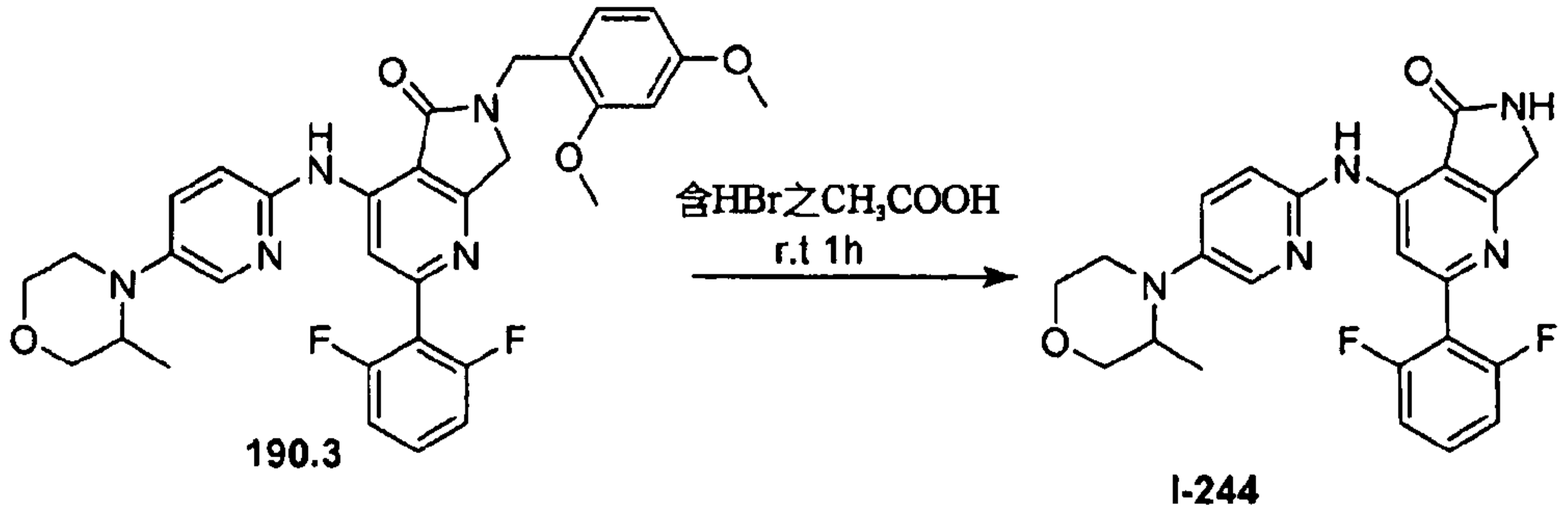
合成化合物189.3. 在氮氣下，向**189.2** (0.460 g，1.66 mmol，1.0當量)於甲醇(10 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (0.18 g)。將其用H_2氣體淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**189.3** (0.35 g，85.3%)，其原樣用於下一步驟，MS (ES): *m/z* 247.34 $[M+H]^+$。

合成化合物189.4. 向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液中添加**189.3** (0.063 g，0.255 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.080 g，0.58 mmol，2.5當量)。反應物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.0231 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**189.4** (0.09 g，60.4%)。MS (ES): *m/z* 641.72 $[M+H]^+$。

合成化合物I-243. 將化合物**189.4** (0.09 g，0.14 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用飽和$NaHCO_3$洗滌且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-243** (0.055 g，79.8%)。MS (ES): *m/z* 491.5 $[M+H]^+$，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.16 (s,1H), 8.77 (s,1H), 7.56-7.50 (m,1H), 7.42 (s,4H), 7.24-7.20 (m,3H), 4.41 (s,2H), 3.52-3.44 (m,4H), 2.69-2.60 (m,1H), 2.51-2.50 (m,4H), 0.97-0.95 (d,6H)。

實例190. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(3-甲基(N-嗎啉基))吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-244





合成化合物**190.1.** 向**78.4** (0.2 g，0.985 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加3-甲基嗎啉(0.119 g，1.182 mmol，1.2當量)及Cs_2CO_3 (0.960 g，2.955 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.090 g，0.098 mmol，0.1當量)及2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)-聯苯(0.113 g，0.197 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在90℃下攪拌反應物1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**190.1** (0.127 g，57.74%)。MS (ES): *m/z* 223.23 $[M+H]^+$。

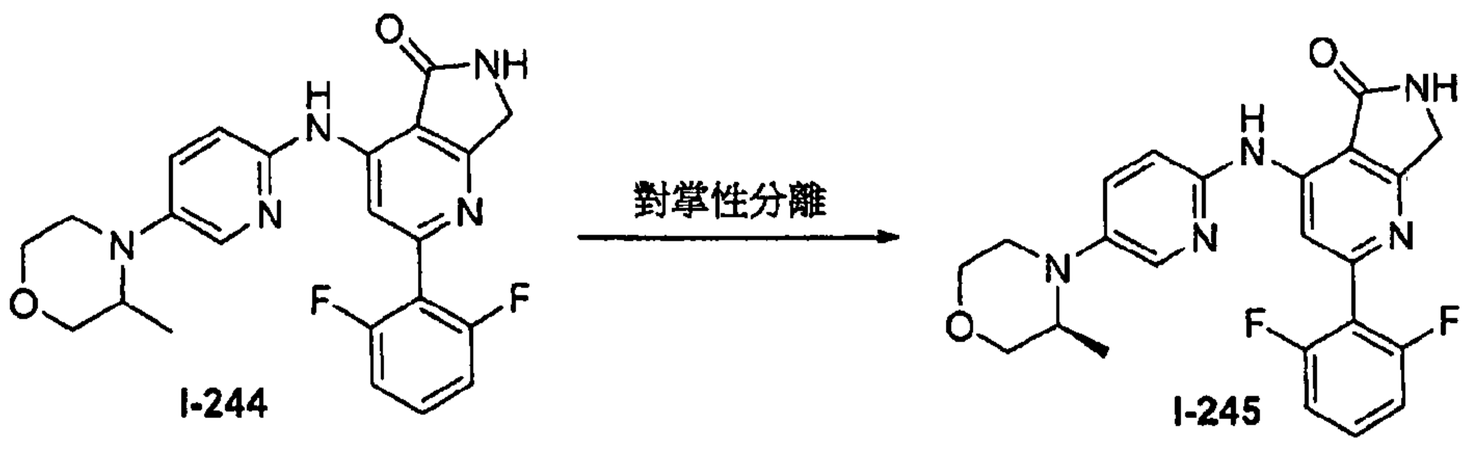
合成化合物**190.2.** 在氮氣氛圍下，向**190.1** (0.127 g，0.569 mmol，1.0當量)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.100 g)。用H_2氣體淨化懸浮液1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**190.2** (0.08 g，72.8%)，其原樣用於下一步驟，MS (ES): m/z 193.25 $[M+H]^+$。

合成化合物**190.3.** 向**73.4** (0.150 g，0.348 mmol，1.0當量)於1,4-

二噁烷(5 mL)中之溶液中添加**190.2** (0.067 g，0.348 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.144 g，1.046 mmol，3.0當量)。反應混合物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.031 g，0.034 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.04 g，0.069 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在90℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**190.3** (0.12 g，58.7%)。MS(ES): *m/z* 587.63 $[M+H]^+$。

合成化合物I-244. 將化合物**190.3** (0.120 g，0.204 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (5 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法純化粗產物獲得化合物**I-244** (0.066 g，73.9%)。MS (ES): *m/z* 437.35 $[M+H]^+$，^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.53 (s,1H), 8.81 (s, 1H), 8.39 (s,1H), 8.33-8.32 (d,1H), 7.60-7.55 (m,1H), 7.44-7.41 (m,1H), 7.27-7.23 (t,2H), 7.13-7.10 (d,1H), 4.41 (s,2H), 3.78-3.70 (m,2H), 3.63-3.55 (m,2H), 3.18-2.99 (m,2H), 0.96-0.95 (d, 3H)。

實例191. 合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(3-甲基(N-嗎啉基))吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-245



藉由對掌性分離化合物**I-244**製備化合物**I-245**。MS (ES): m/z 437.35 $[M+H]^+$，^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.53 (s,1H), 8.82

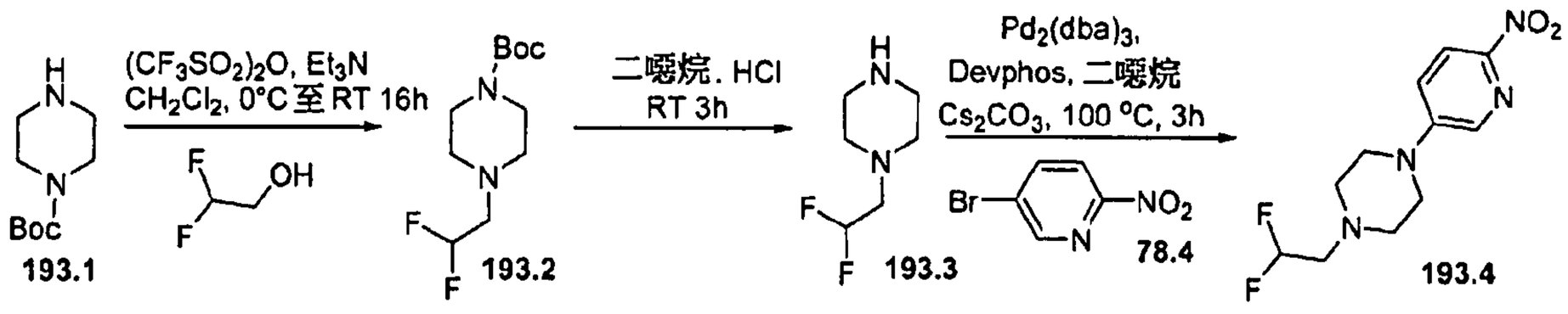
(s,1H), 8.39 (s,1H), 7.99-7.98 (d,1H), 7.59-7.55 (m,1H), 7.44-7.42 (m,1H), 7.28-7.23 (t,2H), 7.13-7.10 (d,1H), 4.41 (s,2H), 3.78-3.73 (m,2H), 3.70-3.55 (m,2H), 3.15-2.96 (m,2H), 0.96-0.94 (d,3H)

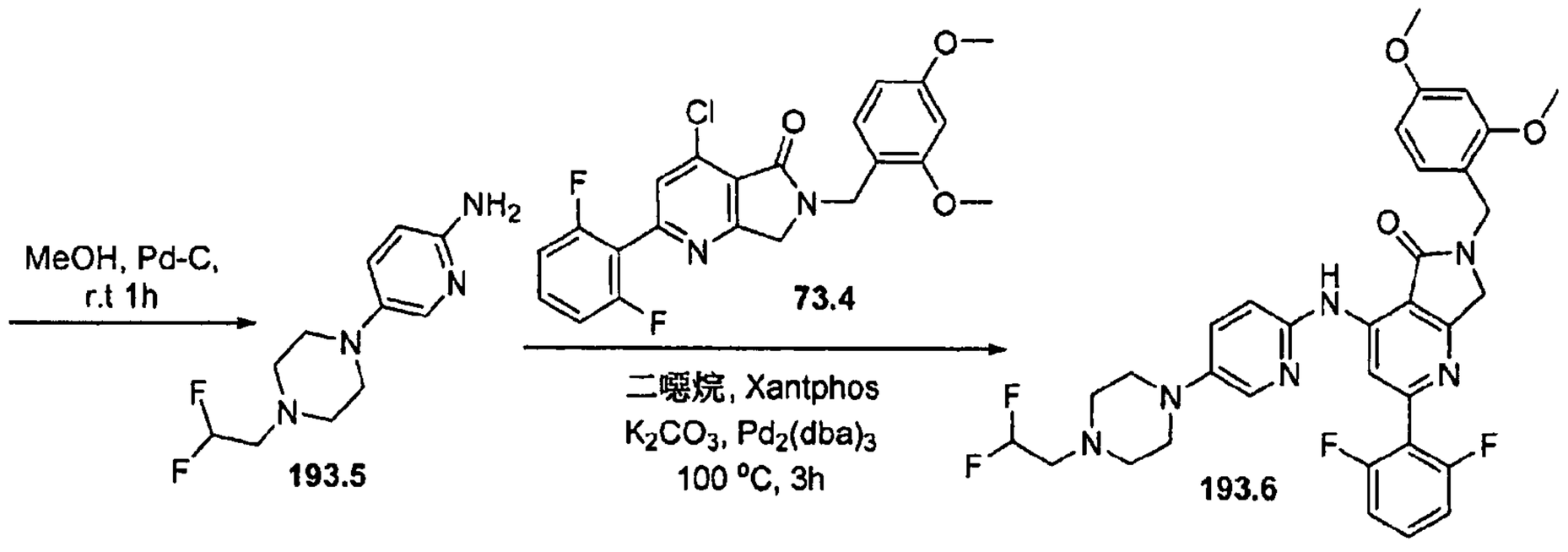
實例192. 合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(3-甲基(N-嗎啉基))吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-246

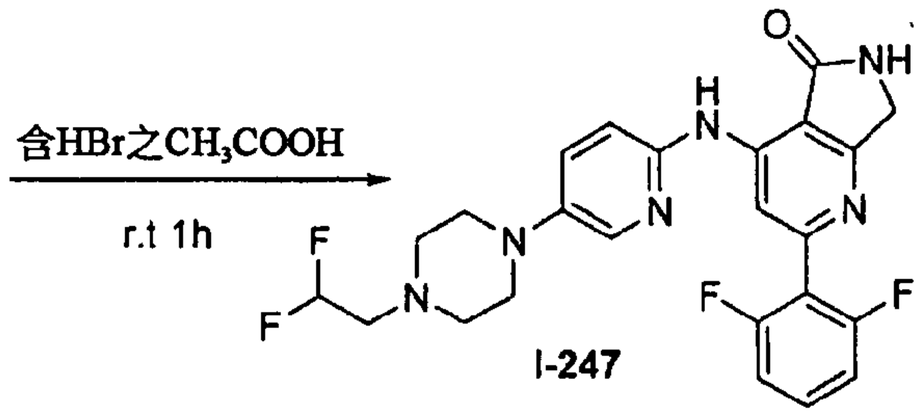


藉由對掌性分離化合物**I-244**製備化合物**I-246**。MS (ES): m/z 437.35 $[M+H]^+$，^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.53 (s,1H), 8.81 (s,1H), 8.39 (s,1H), 7.99-7.98 (d,1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.45-7.42 (m,1H), 7.27-7.23 (t, 2H), 7.13-7.10 (d,1H), 4.41 (s,2H), 3.78-3.73 (m,2H), 3.71-3.55 (m,2H), 3.18-2.97 (m,2H), 0.96-0.95 (d,3H)。

實例193. 合成4-((5-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-247







合成化合物193.2. 在0℃下，向2,2-二氟乙醇(0.407 ml，6.437 mmol，1.19當量)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加無水Et_3N (1.33 ml，9.610 mmol，1.79當量)及三氟甲烷磺酸酐(1.26 ml，7.516 mmol，1.40當量)。在0℃下攪拌反應物30分鐘。向反應混合物中添加**193.1** (1.0 g，5.37 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (10 ml)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**193.2** (0.39 g，29.02%)。MS (ES): *m/z* 250.29 $[M+H]^+$。

合成化合物193.3. 在室溫下攪拌**193.2** (0.39 g，1.558 mmol，1.0當量)於含1,4-二噁烷之HCl (5 ml，4 M)中之溶液3小時。反應完成後，減壓移除溶劑且收集呈HCl鹽形式之產物。用乙醚濕磨產物獲得純**193.3** (0.208 g，88.89%)，其原樣用於下一步驟，MS (ES): *m/z* 150.17 $[M+H]^+$。

合成化合物193.4. 向**78.4** (0.25 g，1.231 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(5 ml)中之溶液添加**193.3** (0.203 g，1.354 mol，1.1當量)及

Cs_2CO_3 (0.8 g，2.463 mmol，2.0當量)。混合物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.112 g，0.123 mmol，0.1當量)及二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)-聯苯(0.096 g，0.246 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**193.4** (0.198 g，59.05%)。MS(ES): *m/z* 272.26 $[M+H]^+$。

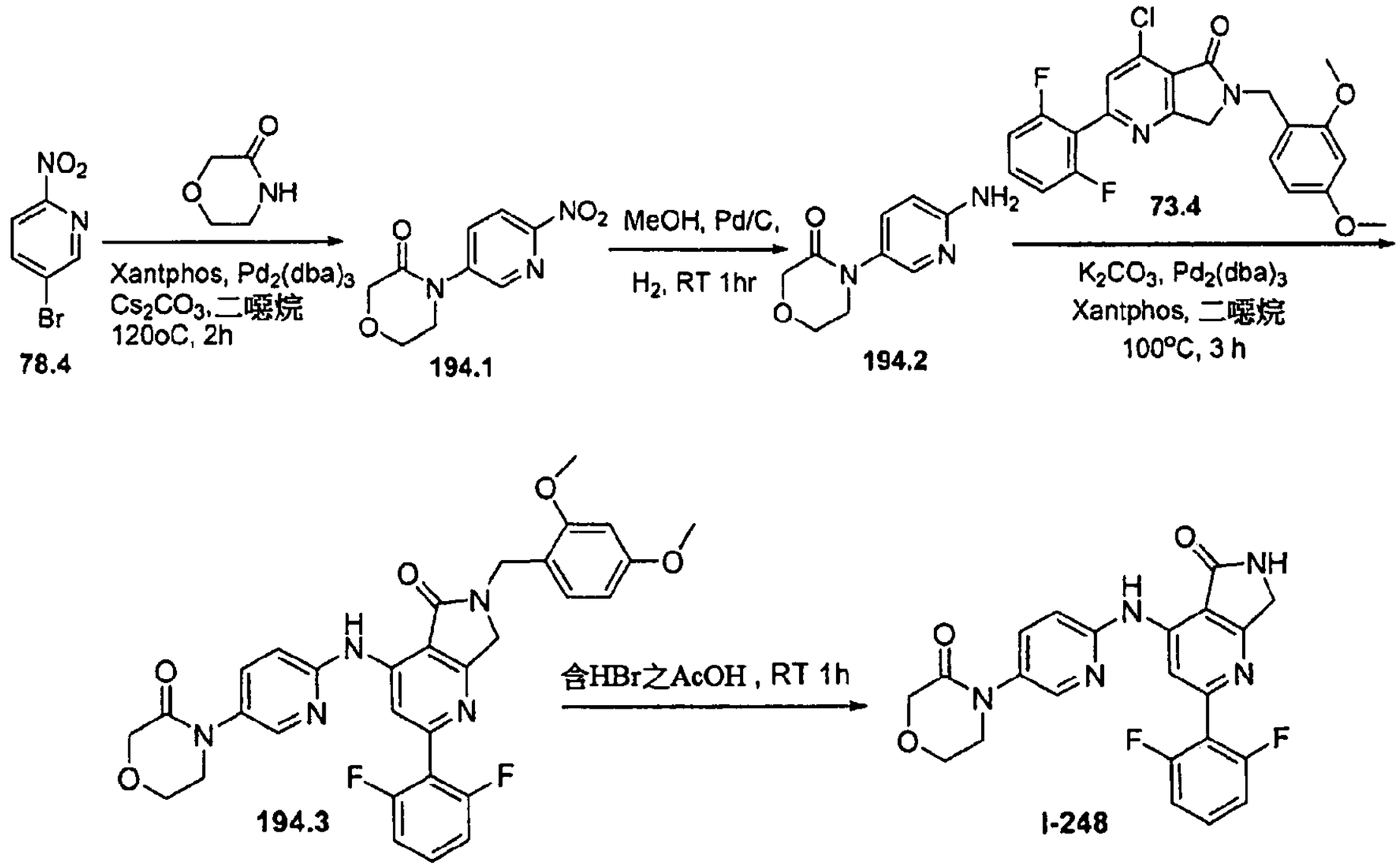
合成化合物193.5. 在氮氣氛圍下，向**193.4** (0.198 g，0.727 mmol，1.0當量)於MeOH (5 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (0.08 g)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**193.5** (0.144 g，81.73%)，其原樣用於下一步驟中，MS (ES): *m/z* 242.27 $[M+H]^+$。

合成化合物193.6. 向**73.4** (0.125 g，0.290 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(4 ml)中之溶液中添加**193.5** (0.077 g，0.319 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.1 g，0.726 mmol，2.5當量)。混合物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.026 g，0.029 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.033 g，0.058 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**193.6** (0.120 g，64.97%)。MS(ES): *m/z* 635.65 $[M+H]^+$。

合成化合物I-247. 將化合物**193.6** (0.120 g，0.188 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (5 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，向混合物添加水且用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-247** (0.070 g，76.3%)。MS (ES): *m/z* 486.47 $[M+H]^+$，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 9.52 (s,1H), 8.82 (s,1H), 8.39 (s,1H), 8.02

(d,1H), 7.60-7.53 (m,1H), 7.49-7.44 (dd,1H), 7.28-7.23 (m,2H), 7.11-7.09 (d,1H), 6.33-6.04 (dt,1H), 4.39 (s,2H), 3.15-3.11 (t,4H), 2.82-2.73 (td,2H), 2.67-2.65 (t,3H)。

實例194. 合成**4-(6-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)吡啶-3-基)嗎啉-3-酮，I-248**



合成化合物194.1. 向**78.4** (0.6 g，2.955 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(5 ml)中之溶液中添加嗎啉-3-酮(0.298 g，2.955 mmol，1.0當量)及Cs_2CO_3 (1.921 g，5.911 mmol，2.0當量)。混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.270 g，0.295 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.341 g，0.591 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在120℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**194.1** (0.550 g，83.37%)。MS (ES): *m/z* 223.19 $[M+H]^+$。

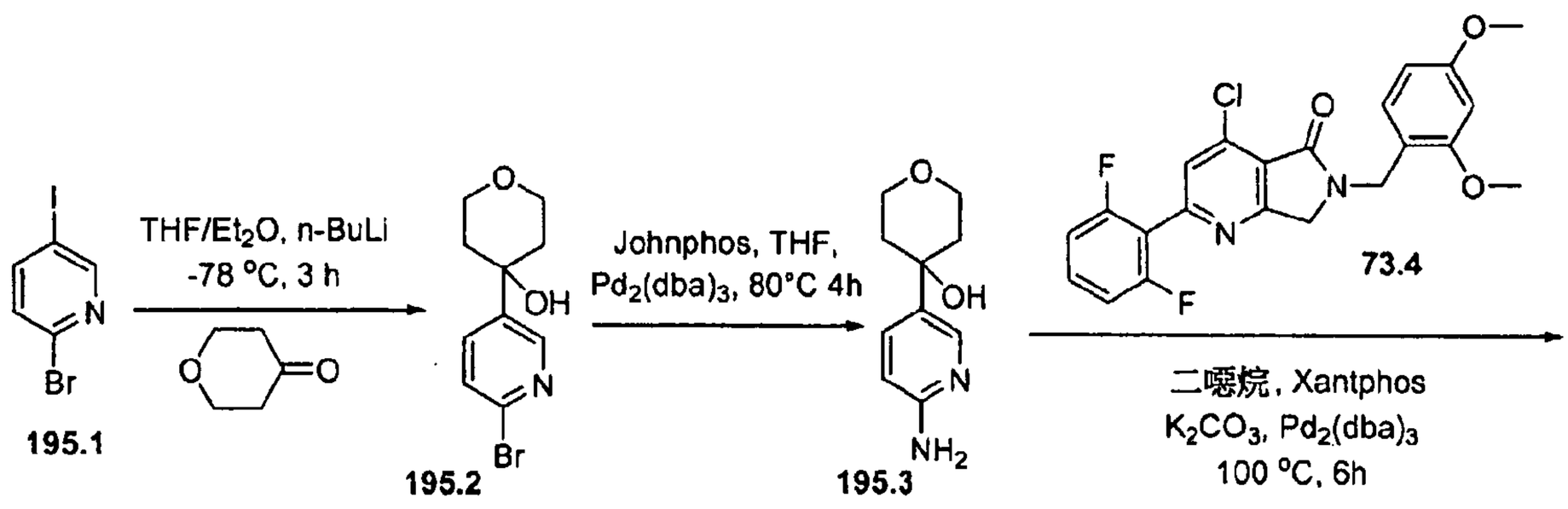
合成化合物194.2. 在N_2下，向**194.1** (0.4 g，1.792 mmol，1.0當量)於MeOH (4 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.100 g)。反應物用氫

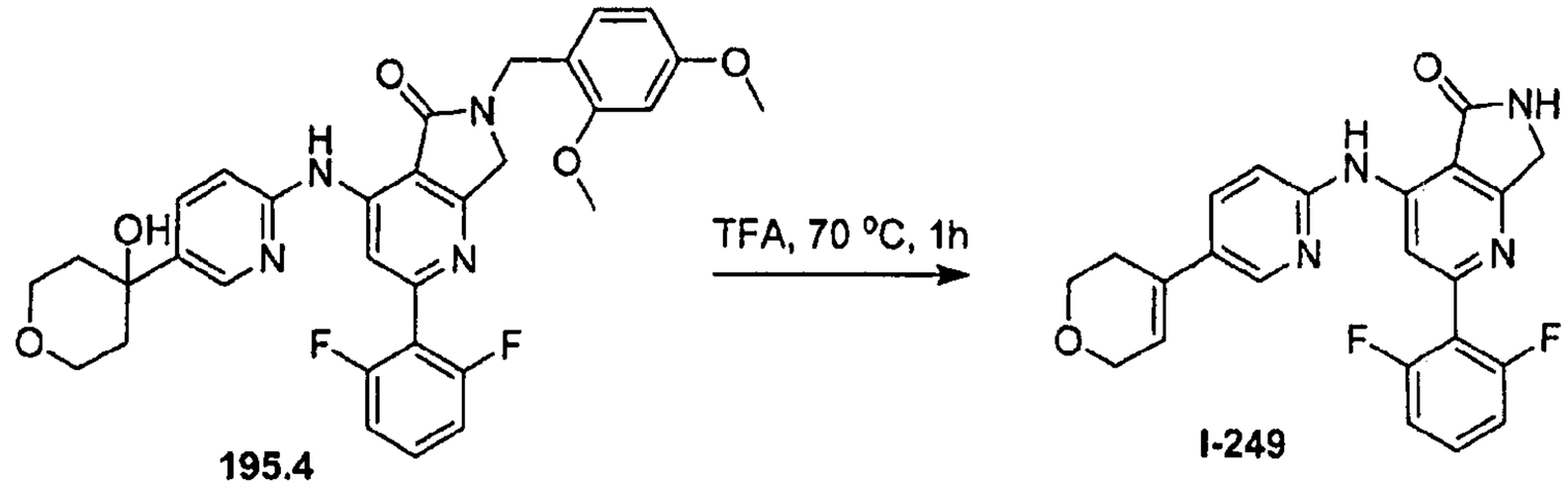
氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**194.2** (0.295 g，85.2%)，其原樣用於下一步驟中，MS (ES): *m/z* 193.21 $[M+H]^+$。

合成化合物194.3. 向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加**194.2** (0.044 g，0.23 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.064 g，0.464 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.02 g，0.02 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層且經Na_2SO_4乾燥，且減壓濃縮獲得粗產物，將其純化獲得**194.3** (0.085 g，62.3%)。MS(ES): *m/z* 587.58 $[M+H]^+$。

合成化合物I-248. 將化合物**194.3** (0.085 g，0.141 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (5 mL)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，向混合物添加水，且用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-248** (0.035 g，55.3%)。MS (ES): *m/z* 437.41 $[M+H]^+$，^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.82 (s,1H), 8.91 (s,1H), 8.55 (s,1H), 8.39 (d,1H), 7.86-7.83 (dd,1H), 7.60-7.54 (m,1H), 7.28-7.25 (t,3H), 4.45 (s,2H), 4.22 (s,2H), 3.99-3.96 (t,3H), 3.77-3.74 (t,2H)。

實例195. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-249





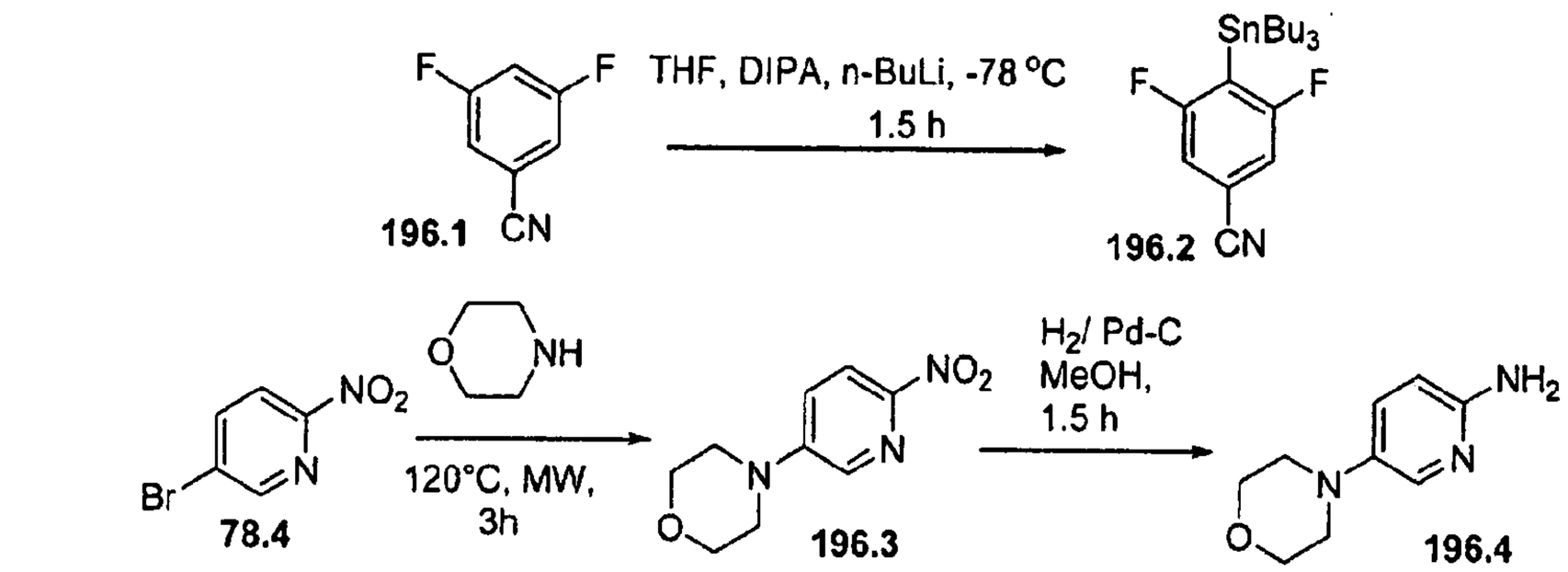
合成化合物**195.2.** 在-78℃下，向**195.1** (1.0 g, 3.522 mmol，1.0當量)於THF (7 ml)及Et_2O (9 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(0.225 g，3.52 mmol，1.0當量)。在-78℃下攪拌反應物1小時。在-78℃下向反應混合物中添加四氫-4H-哌喃-4-酮且在相同溫度下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用NH_4Cl淬滅且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法及製備型HPLC純化獲得化合物**195.2** (0.21 g，23.1%)。MS (ES): *m/z* 258.12 $[M+H]^+$。

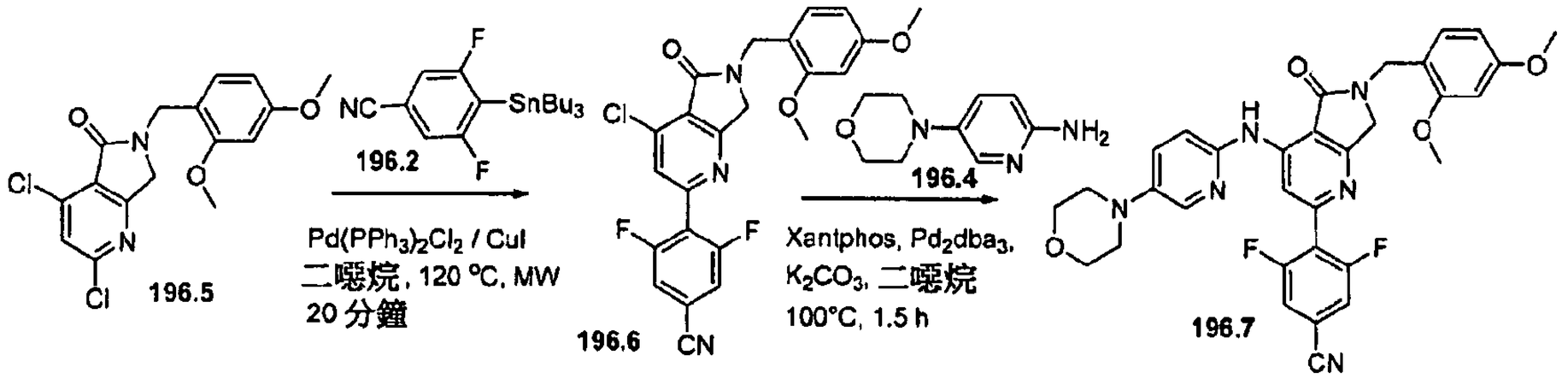
合成化合物**195.3.** 將化合物**195.2** (0.210 g，0.813 mmol，1.0當量)溶解於THF (2 mL)中。混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘。添加$Pd_2(dba)_3$ (0.074 g，0.081 mmol，0.1當量)及2-聯苯[雙(2-甲基-2-丙基)]膦(0.056 g，0.162 mmol，0.2當量)。反應物脫氣15分鐘，接著添加LHMDS (2.5 ml)。在80℃下攪拌反應物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用NH_4Cl溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**195.3** (0.095 g，60.12%)，MS (ES): *m/z* 194.23 $[M+H]^+$。

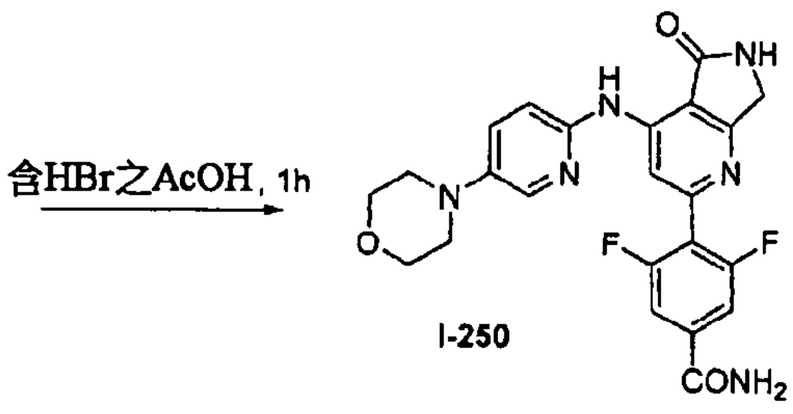
合成化合物195.4. 向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加**195.3** (0.04 g，0.23 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.096 g，0.69 mmol，3.0當量)。反應物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物6小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**195.4** (0.05 g，36.6%)。MS(ES): *m/z* 588.61 $[M+H]^+$。

合成化合物I-249. 將化合物**195.4** (0.05 g，0.084 mmol，1.0當量)溶解於TFA中且在70℃下加熱1小時。反應完成後，添加水，用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。所得粗產物藉由管柱層析法及製備型TLC純化獲得**I-249** (0.006 g，16.8%)。MS (ES): *m/z* 420.42 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.79 (s,1H), 8.91 (s,1H), 8.60 (s,1H), 8.44-8.43 (d,1H), 7.90-7.87 (dd,1H), 7.60-7.56 (m,1H), 7.29-7.25 (t,3H), 7.19-7.17 (d,1H), 6.31 (s,1H), 4.44 (s,2H), 4.22-4.21 (d,2H), 3.82-3.80 (t,2H), 2.45 (s,2H)。

實例196. 合成3,5-二氟-4-(4-((5-(N-嗎啉基)吡啶-2-基)胺基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲醯胺，I-250







合成化合物196.2. 將N,N-二異丙胺(2.216 ml，15.814 mmol，1.1當量)溶解於無水THF (20 ml)中且在-30℃下冷卻。向混合物中添加正丁基鋰(2.5 M) (6.32 ml，15.8 mmol，1.1當量)且在-30℃下攪拌反應物15分鐘。在-78℃下冷卻反應混合物且向反應混合物中添加3,5-二氟苯甲腈(2.0 g，14.377 mmol，1.0當量)。在-78℃下再攪拌反應物45分鐘。在-78℃下向反應混合物中添加氯化三丁基錫(4.28 ml，15.814 mmol，1.1當量)且將其攪拌45分鐘。反應完成後，將混合物倒入水中，用NH_4Cl淬滅且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**196.2** (2.5 g，40.61%)。MS (ES): *m/z* 428.15 $[M+H]^+$。

合成化合物196.3. 將化合物**78.4** (1.0 g，4.92 mmol，1.0當量)溶解於嗎啉(5 ml)中。在120℃下在微波中加熱反應混合物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用NH_4Cl溶液淬滅且用EtOAc萃取產

物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**196.3** (0.6 g，58.2%)。MS (ES): *m/z* 209.20 $[M+H]^+$。

合成化合物196.4. 在氮氣下，向**196.3** (0.6 g，2.87 mmol，1.0當量)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.10 g)。將其用H_2氣體淨化1.5小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**196.4** (0.47 g，91.4%)，其原樣用於下一步驟，MS (ES): *m/z* 179.22 $[M+H]^+$。

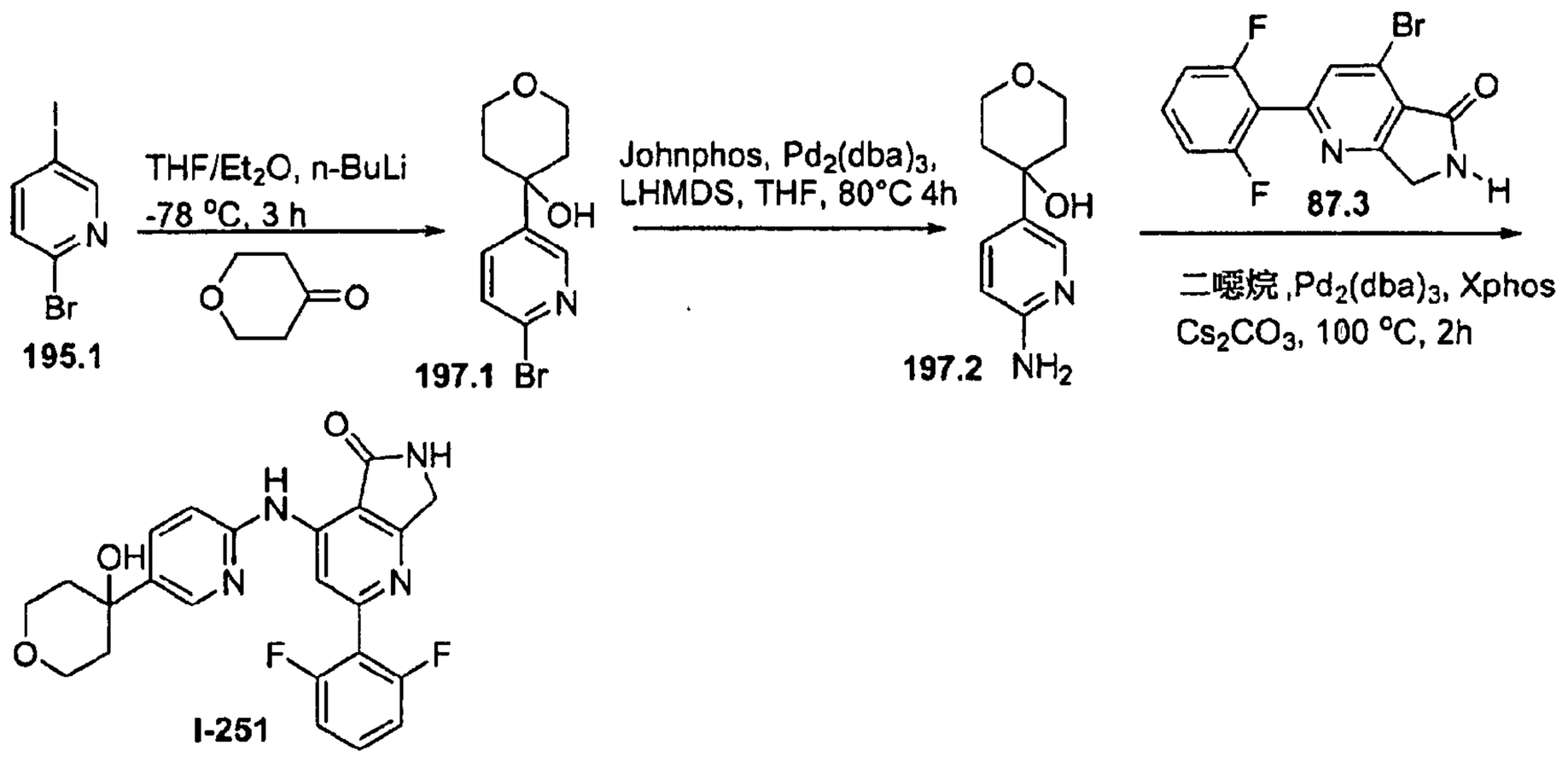
合成化合物196.6. 向化合物**196.5** (0.330 g，0.937 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液中添加**196.2** (0.60 g，1.40 mmol，1.5當量)及CuI (0.035 g，0.187 mmol，0.2當量)。反應混合物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.037 g，0.09 mmol，0.1當量)。在120℃下於微波中攪拌反應物20分鐘。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**196.6** (0.1 g，23.5%)。MS(ES): *m/z* 455.85 $[M+H]^+$。

合成化合物196.7. 向化合物**196.6** (0.075 g，0.164 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 ml)中之溶液中添加**196.4** (0.032 g，0.181 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.134 g，0.41 mmol，2.5當量)。反應混合物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.015 g，0.01 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.019 g，0.03 mmol，0.2當量)，且將懸浮液再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物1.5小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**196.7** (0.045 g，45.69%)。MS(ES): *m/z* 598.61 $[M+H]^+$。

合成化合物I-250. 將化合物**196.7** (0.045 g，0.075 mmol，1.0當

量)溶解於HBr/HOAc (0.5 mL)中且在室溫下攪拌反應物1小時。反應完成後，向混合物中添加水且用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取混合物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法及製備型TLC純化獲得**I-250** (0.006 g，17.1%)。MS (ES): *m/z* 466.45 $[M+H]^+$，^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.55 (s,1H), 8.84 (s,1H), 8.41 (s,1H), 8.23 (s,1H), 8.03 (d, 1H), 7.78 (s,1H), 7.73-7.71 (d,2H), 7.49-7.46 (dd,2H), 7.14-7.12 (d,1H), 4.42 (s,2H), 3.73-3.72 (d,4H), 3.11-3.08 (t,4H)。

實例197. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-251

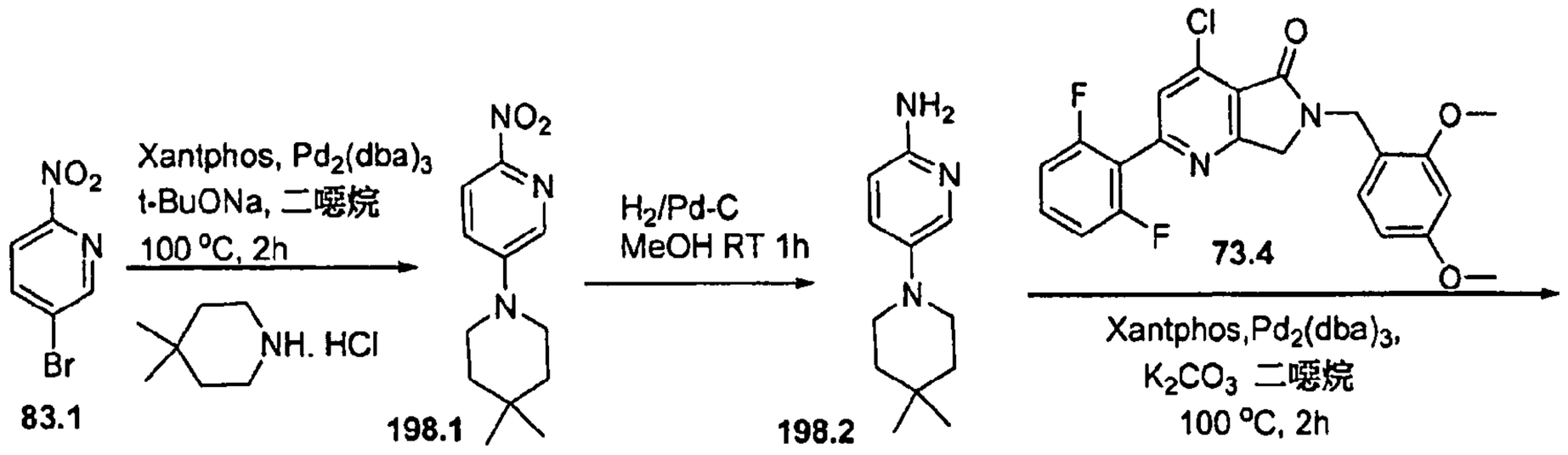


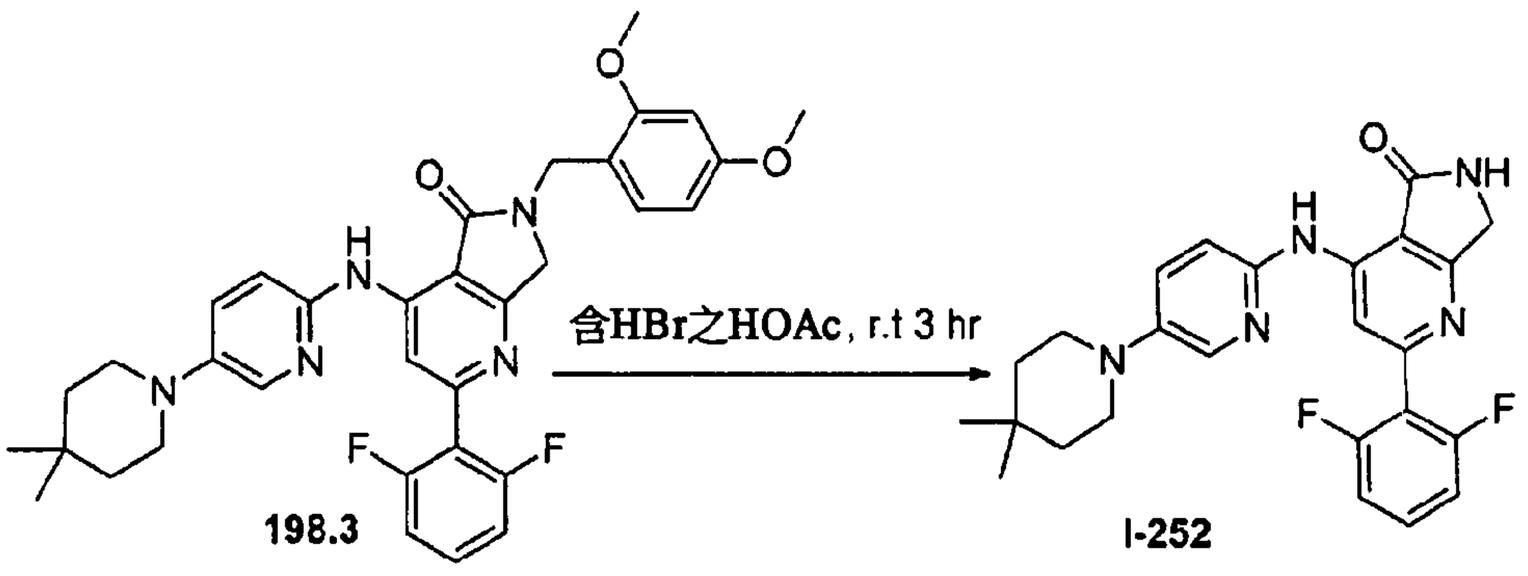
合成化合物197.1. 在-78℃下，向**195.1** (1.0 g，3.52 mmol，1.0當量)於THF (5 mL)及Et_2O (6 mL)中之溶液中添加n-BuLi (0.225 g，3.522 mmol，1.0當量)。在-78℃下攪拌反應混合物1小時。在-78℃下向反應混合物中添加四氫-4H-哌喃-4-酮(0.35 g，3.52 mmol，1.0當量)且攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用NH_4Cl溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併有機層且經Na_2SO_4乾燥，減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由combi flash及製備型HPLC純化獲得**197.1** (0.21 g，23.1%)。MS (ES): *m/z* 258.12 $[M+H]^+$。

合成化合物**197.2.** 將化合物**197.1** (0.210 g，0.813 mmol，1.0當量)溶解於THF (2 mL)中。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘。添加$Pd_2(dba)_3$ (0.074 g，0.081 mmol，0.1當量)及Xphos (0.056 g，0.162 mmol，0.2當量)。反應混合物脫氣15分鐘，接著添加LHMDS (2.5 ml)。在80℃下加熱反應混合物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用NH_4Cl溶液淬滅且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**197.2** (0.095 g，60.1%)，MS (ES): *m/z* 194.23 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-251.** 向**87.3** (0.200 g，0.615 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加**197.2** (0.12 g，0.615 mmol，1.0當量)及Cs_2CO_3 (0.6 g，1.846 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.112 g，0.123 mmol，0.2當量)及X-Phos (0.029 g，0.061 mmol，0.1當量)，且再脫氣5分鐘。接著在100℃下加熱反應物2小時。反應完成後，減壓濃縮混合物獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-251** (0.007 g，2.6%)。MS(ES): *m/z* 438.43 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.73 (s,1H), 8.89 (s,1H), 8.58 (s,1H), 8.43-8.42 (d,1H), 7.88-7.85 (dd,1H), 7.60-7.58 (m,1H), 7.29-7.25 (t,2H), 7.16-7.14 (d,1H), 5.15 (s,1H), 4.43 (s,2H), 3.81-3.67 (m,4H), 2.00-1.93 (m,2H), 1.58-1.55 (d,2H)。

實例198. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(4,4-二甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-252





198.3　　I-252

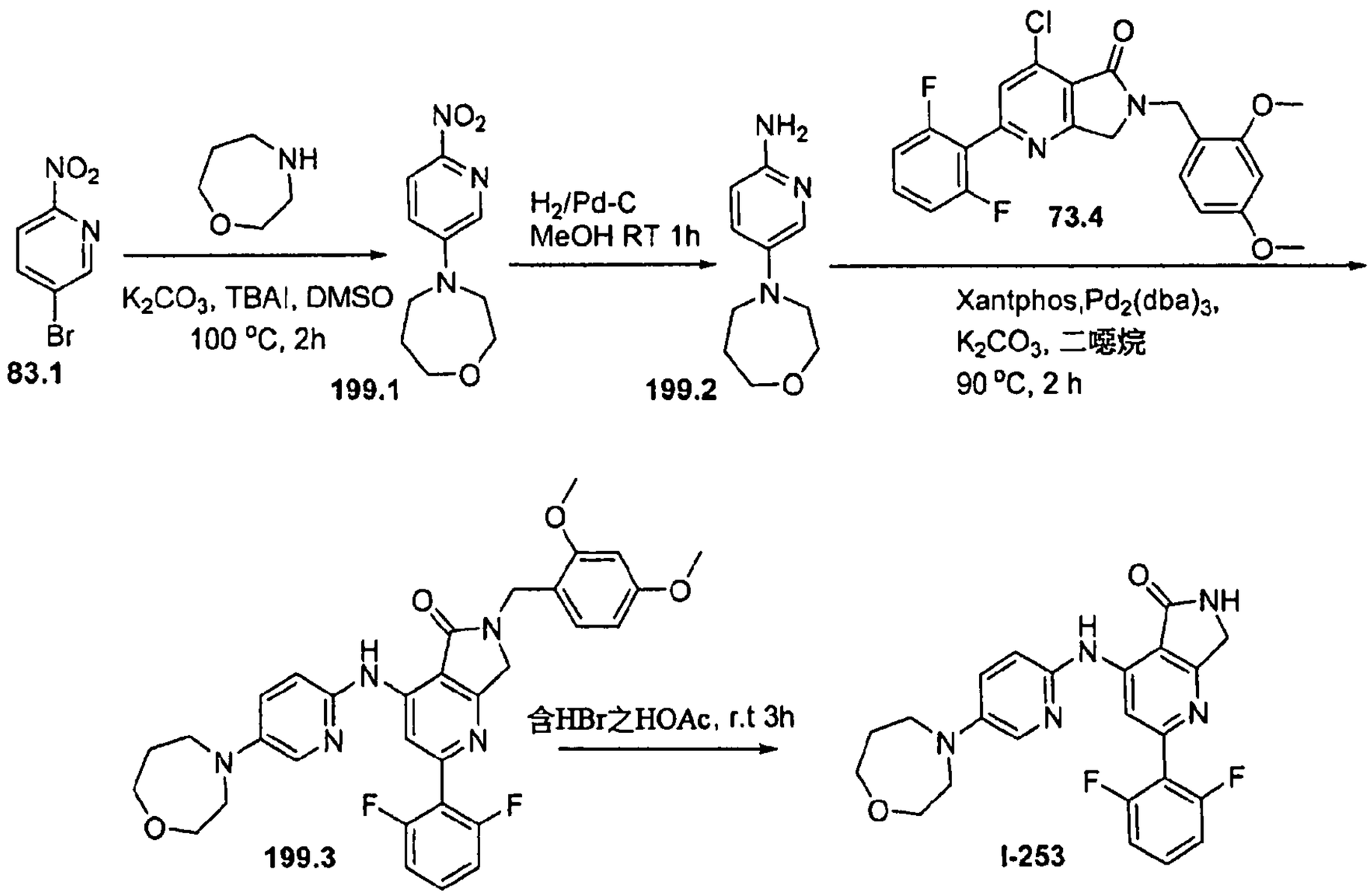
合成化合物**198.1.** 向**83.1** (0.250 g，1.231 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加4,4-二甲基哌啶鹽酸鹽(0.184 g，1.231 mmol，1.0當量)及第三丁醇鈉(0.236 g，2.46 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.112 g，0.123 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.096 g，0.246 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。隨後在100℃下加熱反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**198.1** (0.160 g，55.22%)。MS (ES): *m/z* 235.29 $[M+H]^+$。

合成化合物**198.2.** 在氮氣氛圍下，向**198.1** (0.16 g，0.68 mmol，1.0當量)於MeOH (10 mL)中之溶液添加10% Pd/C (0.01 g)。將其用H_2氣體淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液且藉由層析法純化獲得純**198.2** (0.090 g，64.46%)，MS (ES): *m/z* 205.31 $[M+H]^+$。

合成化合物**198.3.** 向**73.4** (0.100 g，0.231 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加**198.2** (0.057 g，0.278 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (0.080 g，0.579 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。隨後在100℃下加熱反應物2小時。完成後，減壓濃縮反應物獲得粗產物，將其藉由層析法純化獲得純**198.3** (0.09 g，64.7%)。MS(ES): *m/z* 599.68 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-252.** 將化合物**198.3**(0.09 g，0.15 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 ml)中且在室溫下攪拌3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層且經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-252** (0.03 g，44.5%)。MS(ES): *m/z* 449.51 $[M+H]^+$，^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.49 (s,1H), 8.81 (s,1H), 8.35 (s,1H), 8.03-8.02 (d,1H), 7.57-7.55 (m,1H), 7.46-7.43 (dd,1H), 7.27-7.23 (t, 2H), 7.08-7.06 (d,1H), 4.40 (s,2H), 3.17-3.10 (m,4H), 1.44-1.41(t,4H), 0.94 (s,6H)。

實例199. 合成4-((5-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶-2-基)胺基)-2-(2,6-二氟-苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-253



合成化合物**199.1.** 向**83.1** (0.30 g，1.477 mmol，1.0當量)於DMSO (3 mL)中之溶液中添加1,4-氧氮雜環庚烷(0.149 g，1.48 mmol，1.0當量)、K_2CO_3 (0.408 g，2.955 mmol，2.0當量)及碘化四正丁基銨(0.054 g，0.15 mmol，0.1當量)。接著在100℃下攪拌反應物2

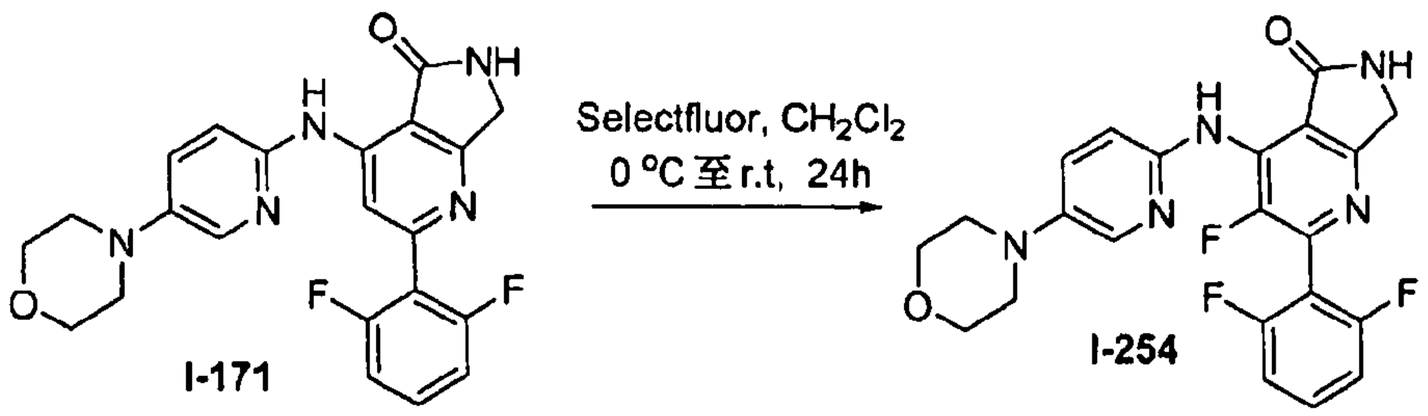
小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**199.1** (0.135 g，40.92%)。MS (ES): *m/z* 223.23 $[M+H]^+$。

合成化合物199.2. 在氮氣氛圍下，向**199.1** (0.135 g，0.60 mmol，1.0當量)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.010 g)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液且藉由急驟層析法純化獲得純**199.2** (0.105 g，89.8%)，MS (ES): *m/z* 193.25 $[M+H]^+$。

合成化合物199.3. 向**73.4** (0.10 g，0.231 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(2 ml)中之溶液中添加**199.2** (0.053 g，0.278 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (0.08 g，0.58 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。隨後在100℃下加熱反應物2小時。完成後，減壓濃縮反應物獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**199.3** (0.07 g，51.3%)。MS(ES): *m/z* 587.63 $[M+H]^+$。

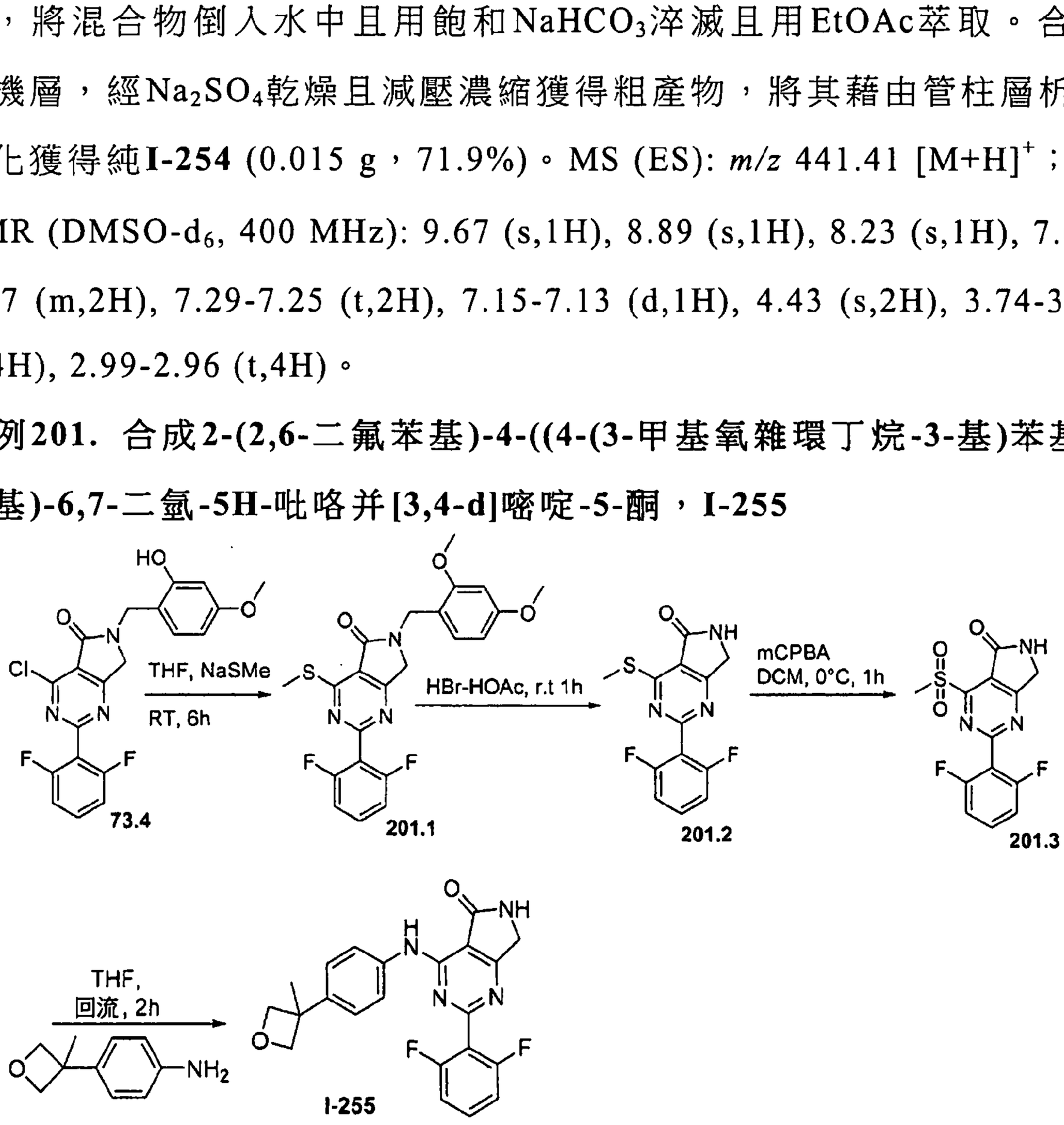
合成化合物I-253. 將化合物**199.3** (0.070 g，0.119 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 mL)中且在室溫下攪拌3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用$NaHCO_3$飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-253** (0.020 g，38.4%)。MS(ES): *m/z* 437.45 $[M+H]^+$，^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.41 (s,1H), 8.77 (s,1H), 8.30 (s,1H), 7.90-7.89 (d,1H), 7.58-7.54 (m,1H), 7.28-7.23 (dd,3H), 7.06-7.04 (d, 1H), 4.39 (s,2H), 3.71-3.68 (m,2H), 3.58-3.54 (m,6H), 1.89-1.84 (m,2H)。

實例200. 合成2-(2,6-二氟苯基)-3-氟-4-((5-(N-嗎啉基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-254



合成化合物**I-254.** 將化合物**I-171** (0.02 g，0.046 mmol，1.0當量)溶解於CH_2Cl_2中且在0℃下冷卻反應物。添加Selectrofluor (0.033 g，0.093 mmol，2.0當量)且在室溫下攪拌反應物24小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用飽和$NaHCO_3$淬滅且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-254** (0.015 g，71.9%)。MS (ES): *m/z* 441.41 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.67 (s,1H), 8.89 (s,1H), 8.23 (s,1H), 7.62-7.57 (m,2H), 7.29-7.25 (t,2H), 7.15-7.13 (d,1H), 4.43 (s,2H), 3.74-3.71 (t,4H), 2.99-2.96 (t,4H)。

實例201. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)苯基)-胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮，I-255



合成化合物**201.1.** 向**73.4** (1.0 g，2.32 mmol，1.0當量)於THF (10 ml)中之溶液中添加甲硫醇鈉(0.324 g，4.64 mmol，2當量)。在室

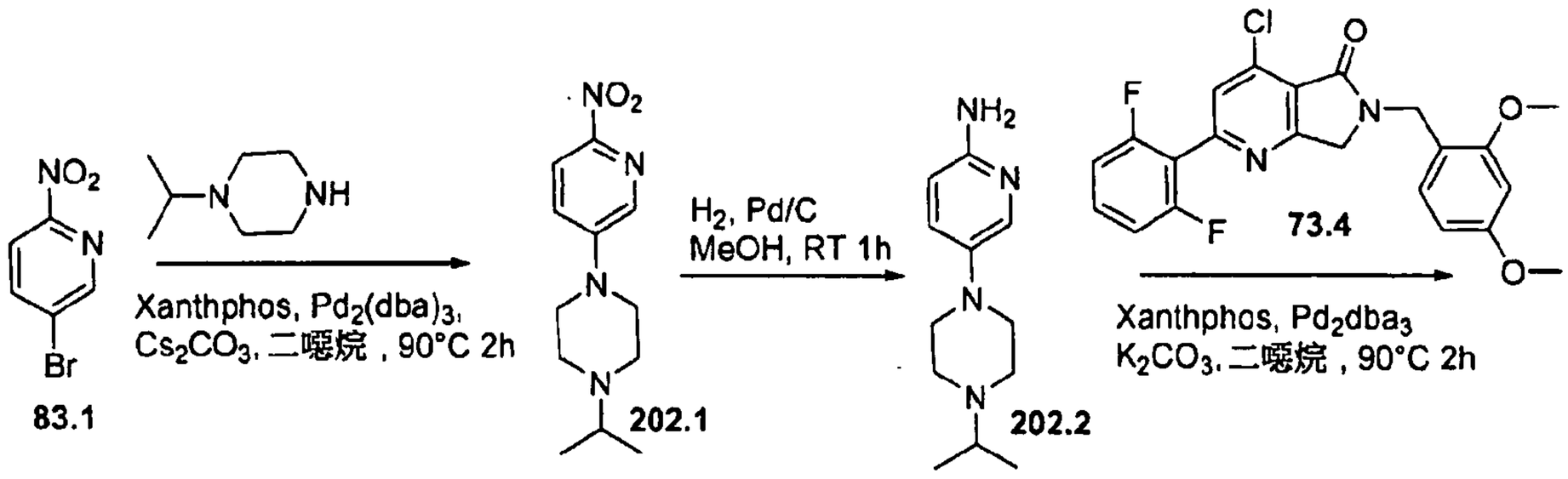
溫下攪拌反應物6小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**201.1** (0.70 g，68.2%)。MS (ES): *m/z* 443.47 $[M+H]^+$。

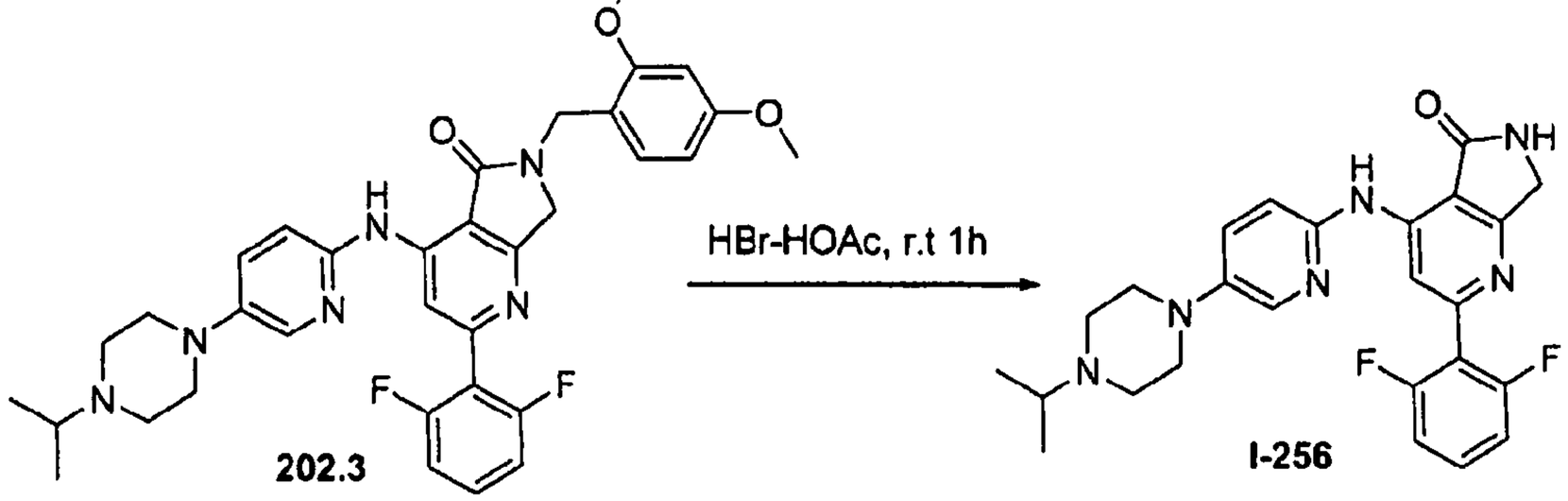
合成化合物201.2. 將化合物**201.1** (0.70 g，1.58 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 mL)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用$NaHCO_3$飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**201.2** (0.31 g，67.0%)，MS (ES): *m/z* 293.29 $[M+H]^+$。

合成化合物201.3. 將化合物**201.2** (0.125 g，0.426 mmol，1.0當量)溶解於CH_2Cl_2 (4 mL)中且在0℃下冷卻。向反應混合物中添加間氯過氧苯甲酸(0.367 g，2.133 mmol，5.0當量)。在0℃下攪拌反應物1小時。反應完成後，減壓移除溶劑。用乙醚濕磨粗產物獲得純**201.3** (0.070 g，6.31%)。MS(ES): *m/z* 325.29 $[M+H]^+$。

合成化合物I-255. 將化合物**201.3** (0.07 g，0.215 mmol，1.0當量)溶解於THF (3 mL)中且向反應混合物中添加4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)苯胺(0.035 g，0.215 mmol，1.0當量)。使反應物回流2小時。反應完成後，減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-255** (0.035 g，39.8%)。MS(ES): *m/z* 408.41 $[M+H]^+$；^1H NMR(DMSO-d_6, 400MHz): 9.07 (s,1H), 8.91 (s,1H), 7.76-7.73 (d,2H), 7.60-7.58 (m,1H), 7.29-7.23 (m,4H), 4.79-4.77 (d,2H), 4.51-4.48 (m,4H), 1.61 (s,3H)。

實例202. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(4-異丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮 I-256





合成化合物**202.1.** 向**83.1** (0.20 g，0.99 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(5 ml)中之溶液中添加1-異丙基哌嗪(0.151 g，1.182 mmol，1.2當量)及碳酸銫(0.94 g，2.96 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.09 g，0.098 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.077 g，0.197 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。隨後在90℃下加熱反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**202.1** (0.083 g，33.66%)。MS (ES): *m/z* 250.30 $[M+H]^+$。

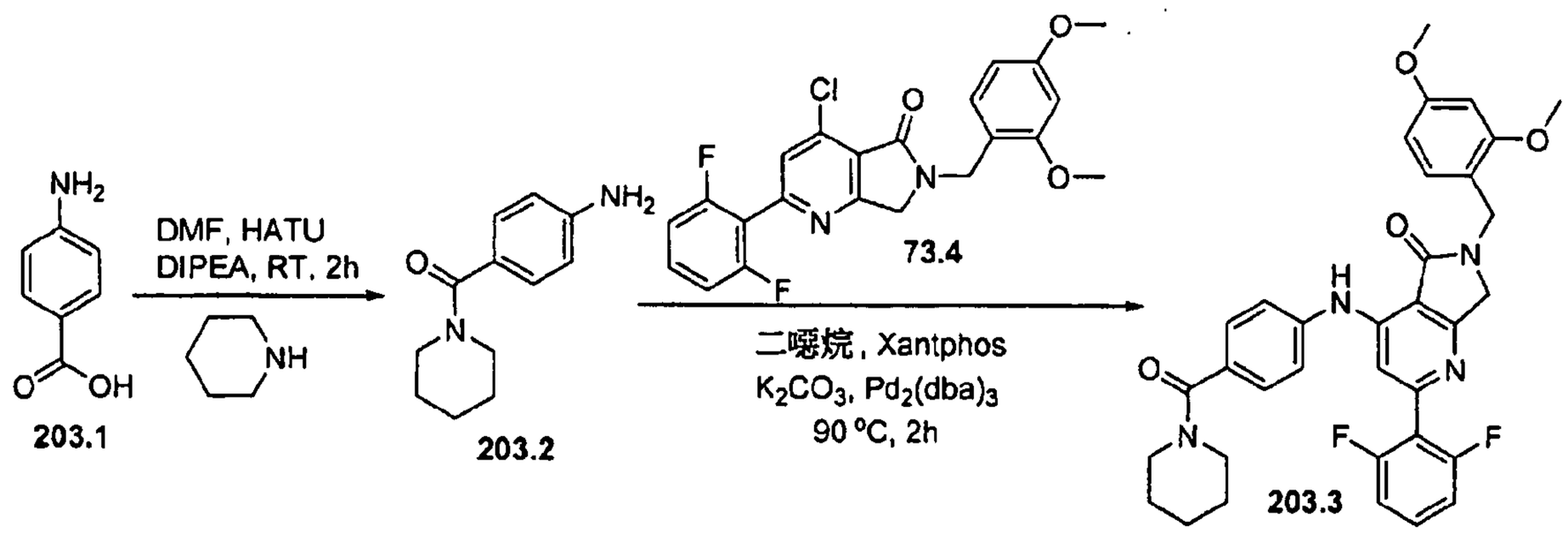
合成化合物**202.2.** 在氮氣氛圍下，向**202.1** (0.083 g，0.331 mmol，1.0當量)於MeOH (8 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.010 g)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液且藉由急驟層析法純化獲得**202.2** (0.052 g，71.2%)，MS (ES): *m/z* 220.32 $[M+H]^+$。

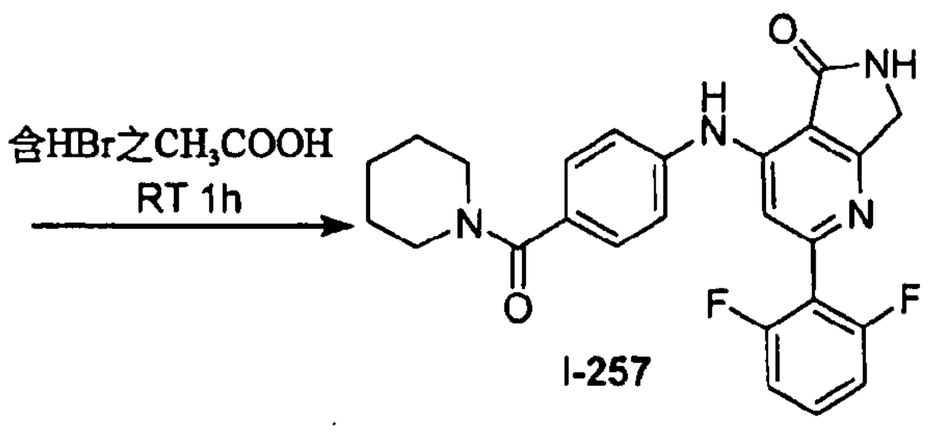
合成化合物**202.3.** 向**73.4** (0.090 g，0.209 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**202.2** (0.039 g，0.209 mmol，1.2當量)及

K_2CO_3 (0.086 g，0.627 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.019 g，0.020 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.024 g，0.041 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。隨後在90℃下加熱反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由層析法純化獲得純**202.3** (0.089 g，69.31%)。MS(ES): *m/z* 614.70 $[M+H]^+$。

合成化合物I-256. 將化合物**202.3** (0.089 g，0.144 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 mL)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-256** (0.044 g，65.4%)。MS(ES): *m/z* 464.52 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.51 (s,1H), 8.82 (s,1H), 8.38 (s,1H), 8.01 (d,1H), 7.60-7.53 (m,1H), 7.46-7.43 (dd,1H), 7.27-7.22 (t,2H), 7.10-7.08 (d,1H), 4.41 (s,2H), 3.10 (m,4H), 2.51 (t,4H), 1.09-1.07(d,6H)。

實例203. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(哌啶-1-羰基)苯基)-胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-257





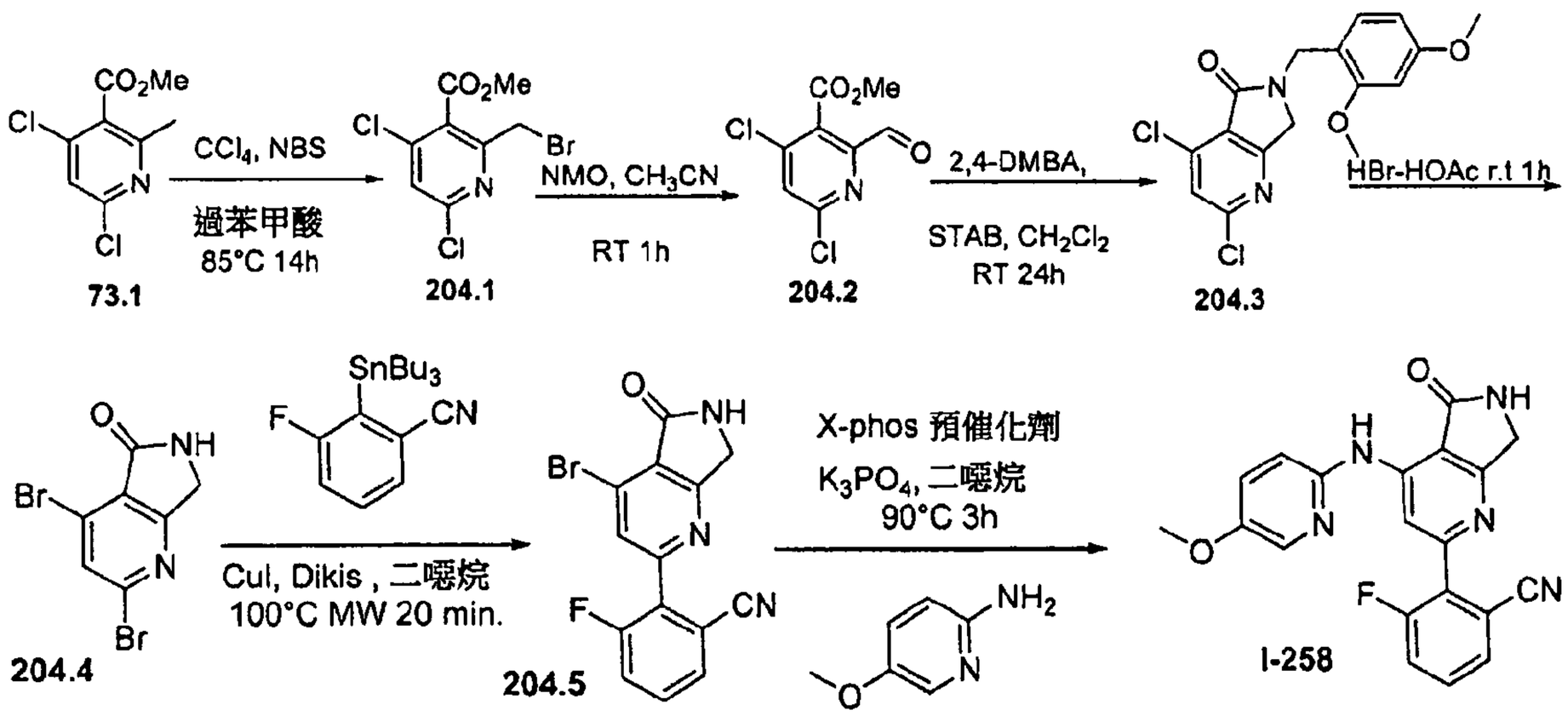
合成化合物**203.2**. 向**203.1** (1.0 g，7.28 mmol，1.0當量)於DMF (10 mL)中之溶液中添加HATU (4.14 g，10.9 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌反應物15分鐘。向反應物中另外添加哌啶(0.743 g，8.73 mmol，1.2當量)及DIPEA (2.820 g，2.183 mmol，3.0當量)且在相同溫度下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**203.2** (1.0 g，67.13%)。MS (ES): *m/z* 204.27 $[M+H]^+$。

合成化合物**203.3**. 向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**203.2** (0.047 g，0.232 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.10 g，0.697 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。隨後在90℃下加熱反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**203.3** (0.080 g，57.57%)。MS(ES):

m/z 598.65 $[M+H]^+$。

合成化合物I-257. 將化合物**203.3** (0.080 g，0.133 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 mL)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-257** (0.042 g，70.1%)。MS (ES): *m/z* 448.47 $[M+H]^+$；^1H NMR(DMSO-d_6, 400MHz): 9.15 (s,1H), 8.77 (s,1H), 7.55-7.52 (m,1H), 7.41 (s,4H), 7.23-7.19 (m,3H), 4.41 (s,2H), 3.51-3.35 (s,2H), 1.60 (s,2H), 1.50 (s,4H)。

實例204. 合成3-氟-2-(4-((5-甲氧基吡啶-2-基)胺基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-258



合成化合物204.1. 向**73.1** (4.0 g，18.181 mmol，1.0當量)於CCl_4 (40 ml)中之溶液中添加NBS (9.71 g，54.5 mmol，3.0當量)及過苯甲酸 (0.88 g，3.64 mmol，0.1當量)。在85℃下攪拌反應混合物14小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。有機層經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**204.1** (1.3 g，23.9%)。MS (ES): *m/z* 298.94 $[M+H]^+$。

合成化合物204.2. 向**204.1** (1.3 g，3.661 mmol，1.0當量)於乙腈

(10 ml)中之溶液中添加N-甲基嗎啉N-氧化物(0.86 g，7.32 mmol，2.0當量)。接著在室溫下攪拌反應物1小時。反應完成後，混合物經矽藻土過濾且用EtOAc洗滌。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**204.2** (0.85 g，100%)。MS (ES): *m/z* 234.3 $[M+H]^+$。

合成化合物**204.3.** 向**204.2** (0.85 g，2.920 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (10 ml)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲胺(0.487 g，2.92 mmol，1.0當量)及$NaBH(OAc)_3$ (1.86 g，8.76 mmol，3.0當量)。接著在室溫下攪拌反應物16小時。反應完成後，向反應混合物中添加水且將其用飽和$NaHCO_3$淬滅。用乙酸乙酯萃取化合物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**204.3** (0.7 g，54.6%)。MS(ES): *m/z 353*.20$[M+H]^+$。

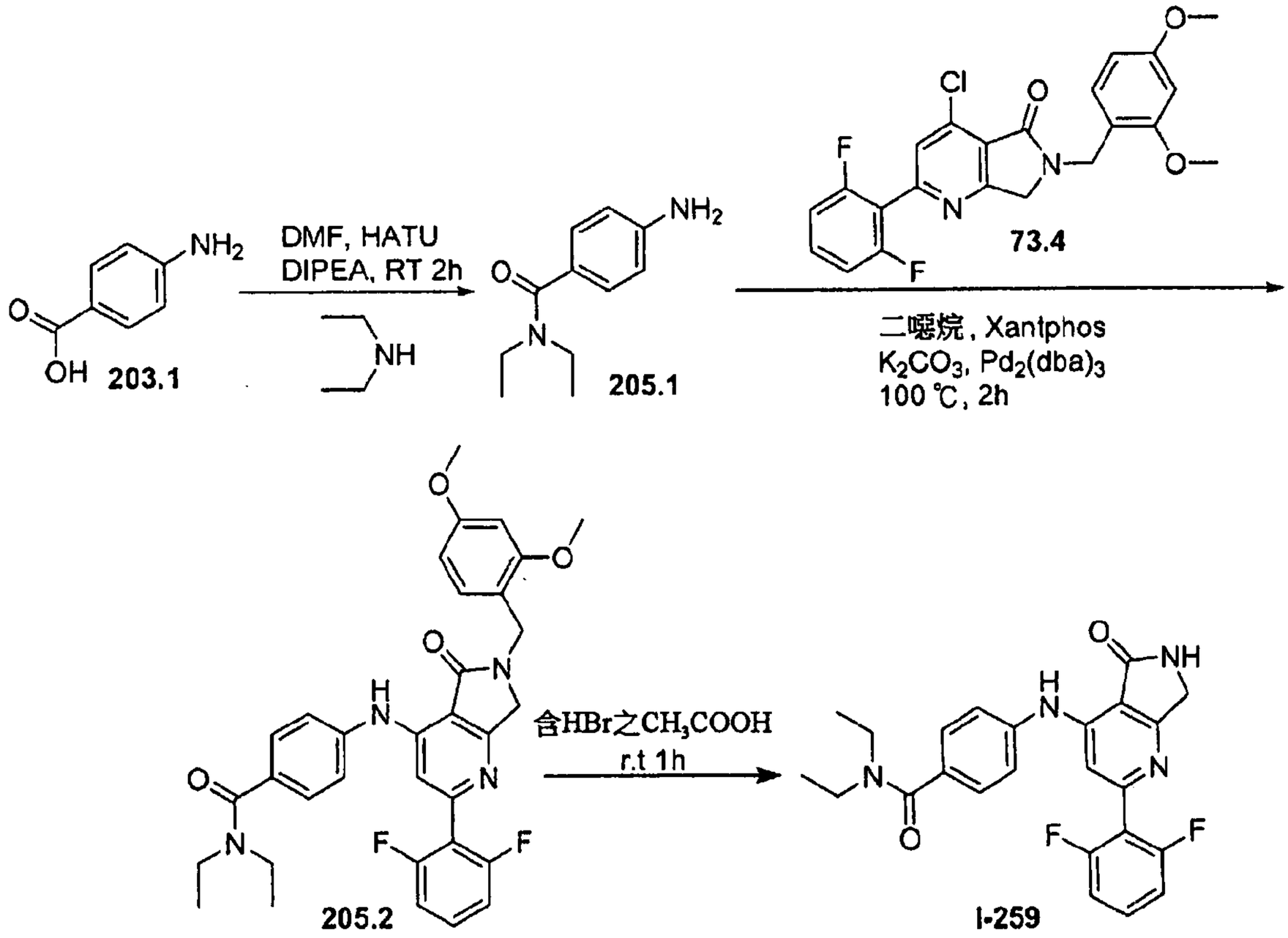
合成化合物**204.4.** 將化合物**204.3** (0.7 g，1.98 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 mL)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**204.4** (0.45 g，77.78%)。MS(ES): *m/z* 291.93 $[M+H]^+$。

合成化合物**204.5.** 向**204.4** (0.230 g，0.784 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(4 ml)中之溶液中添加3-氟-2-(三丁基錫烷基)苯甲腈(0.354 g，0.863 mmol，1.1當量)及碘化銅(0.029 g，0.156 mmol，0.2當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣20分鐘，接著添加$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.055 g，0.078 mmol，0.1當量)，且再脫氣5分鐘。接著在微波中加熱反應物20分鐘。反應完成後，減壓移除溶劑獲得粗產物，將其藉由製備型HPLC純化獲得純**204.5** (0.05 g，19.1%)。MS(ES): *m/z* 332.13 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-258.** 向**204.5** (0.050 g，0.151 mmol，1.0當量)於

1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加5-甲氧基吡啶-2-胺(0.022 g，0.181 mmol，1.2當量)及磷酸鉀(0.096 g，0.453 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加預催化劑(0.022 g，0.030 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。隨後在90℃下加熱反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法及製備型HPLC純化獲得**I-258** (0.006，10.6%)。MS(ES): *m/z* 375.36 $[M+H]^+$；^1H NMR(DMSO-d_6, 400MHz): 9.65 (s,1H), 9.90 (s, 1H), 8.51 (s,1H), 8.08-8.07 (d,1H), 7.89-7.87 (dd,1H), 7.81-7.72 (m,2H), 7.47-7.44 (dd,1H), 7.23-7.21 (d,1H), 4.43 (s,2H), 3.80 (s,3H), 1.60 (s,2H), 1.50 (s,4H)。

實例205. 合成4-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)-N,N-二乙基苯甲胺，I-259



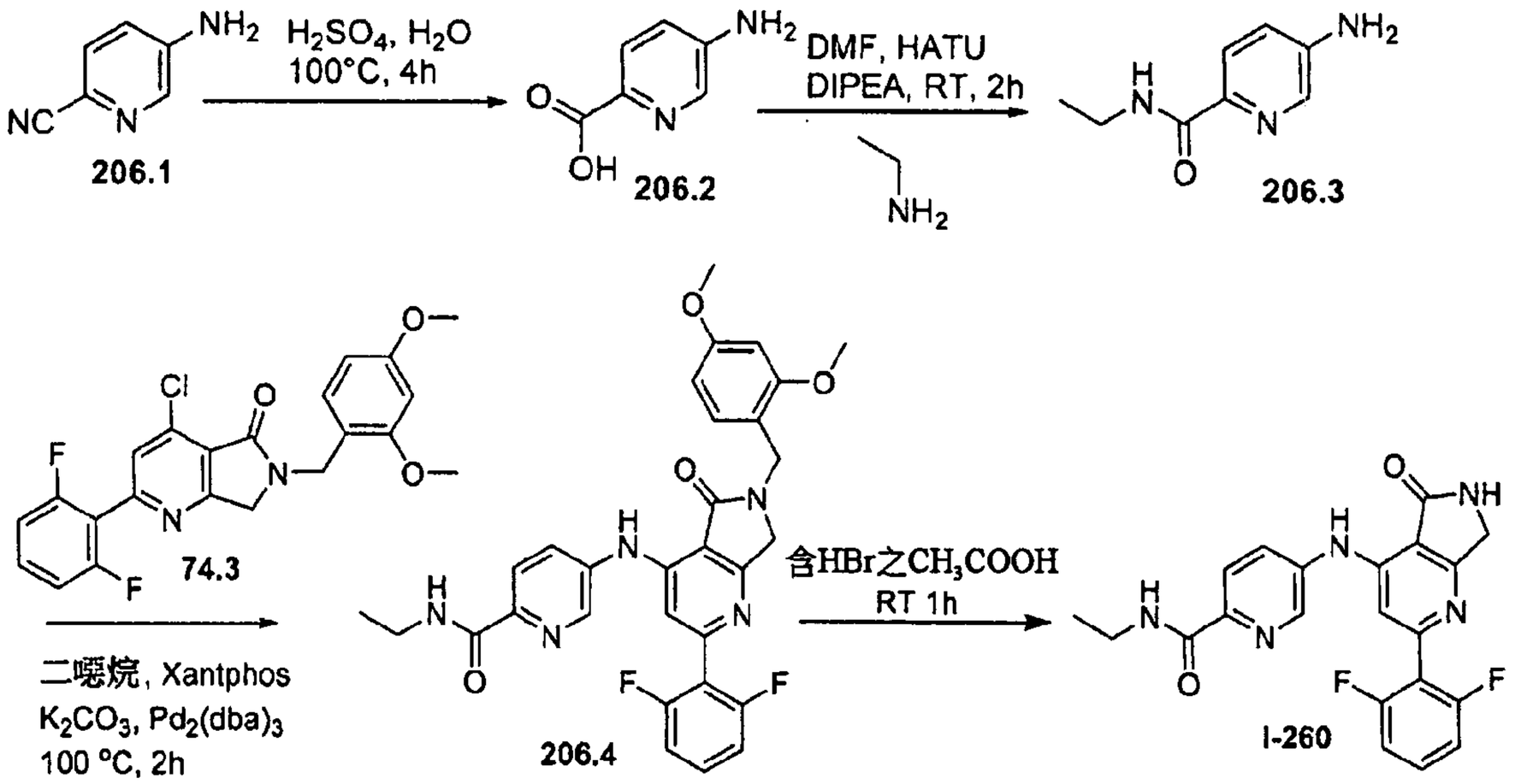
合成化合物205.1. 向**203.1** (1.0 g，7.246 mmol，1.0當量)於DMF (10 ml)中之溶液中添加HATU (4.13 g，10.86 mmol，1.5當量)。在室

溫下攪拌反應物15分鐘。在室溫下向反應混合物中另外添加二乙胺(0.795 g，10.86 mmol，1.5當量)及DIPEA (2.804 g，21.73 mmol，3.0當量)且攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**1.1** (1.0 g，71.33%)。MS (ES): *m/z* 192.26 $[M+H]^+$。

合成化合物205.2. 向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加**205.1** (0.053 g，0.28 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (0.096 g，0.697 mmol，3.0當量)。反應混合物使用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**205.2** (0.072 g，52.9%)。MS(ES): *m/z* 586.64 $[M+H]^+$。

合成化合物I-259. 將化合物**205.2** (0.072 g，0.122 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-259** (0.025 g，46.7%)。MS(ES): *m/z* 436.46 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 9.14 (s, 1H), 8.76 (s,1H), 7.56-7.51 (m,1H), 7.42-7.36 (dd,4H), 7.23-7.19 (t,3H), 7.17 (s,1H), 4.41 (s, 2H), 1.10 (s,6H)。

實例206. 合成5-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)-N-乙基吡啶醯胺，I-260



合成化合物206.2. 在100℃下加熱**206.1** (4.0 g，33.61 mmol，1.0當量)於濃H_2SO_4 (20 ml)中之溶液2小時。向反應混合物中另外添加水(20 mL)且將其在100℃下加熱2小時。反應完成後，將反應混合物倒入冰冷水中且過濾產物獲得純**206.2** (3.0 g，64.68%)。MS (ES): *m/z* 138.13 $[M+H]^+$。

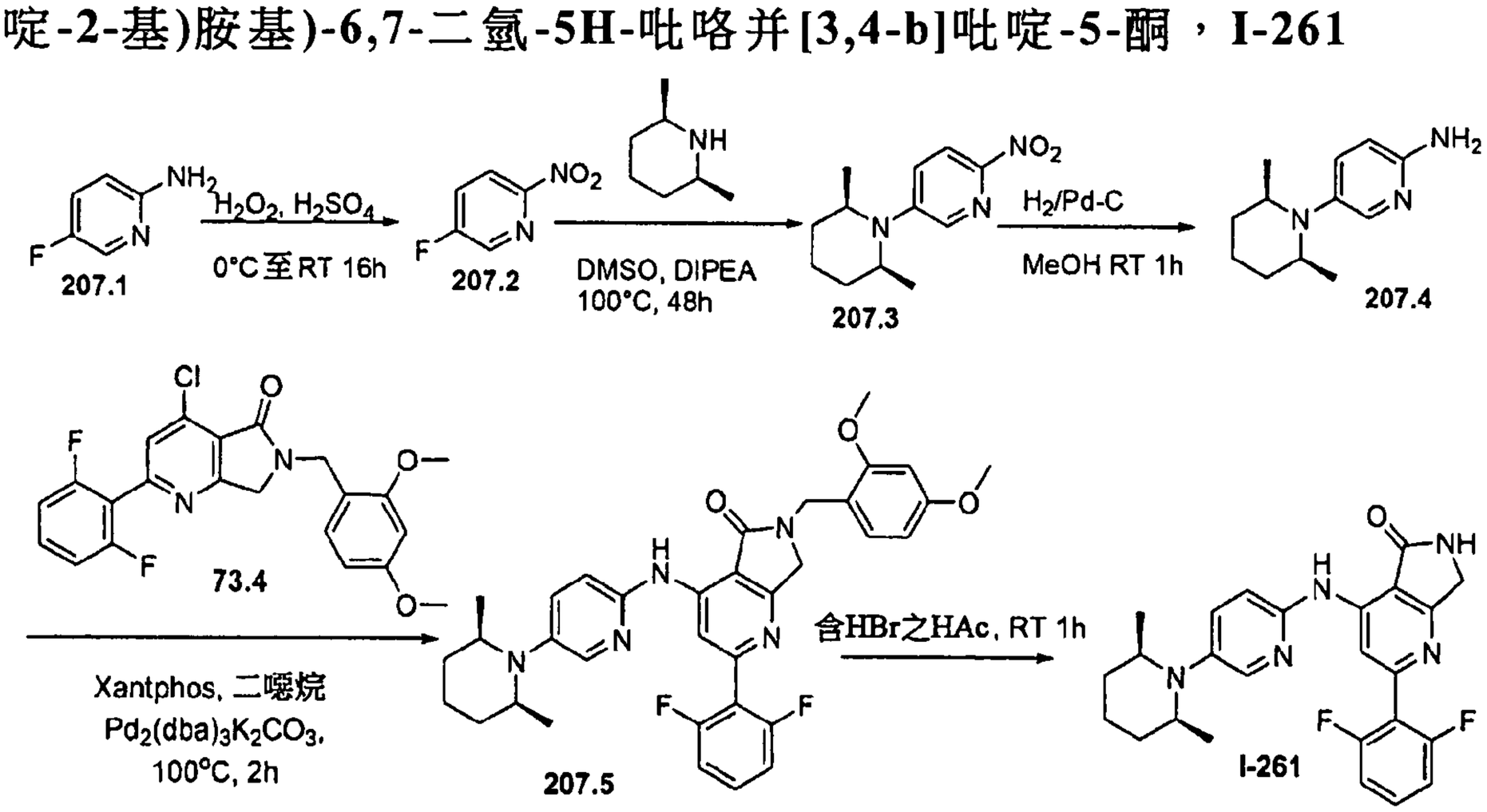
合成化合物206.3. 向5-胺基吡啶甲酸(1.0 g，7.246 mmol，1.0當量)於DMF (10 ml)中之溶液中添加HATU (4.13 g，10.86 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌反應物15分鐘。在室溫下向反應混合物中另外添加乙胺(0.391 g，8.69 mmol，1.2當量)及DIPEA (2.804 g，21.73 mmol，3.0當量)且攪拌反應物2小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**206.3** (0.650 g，54.35%)。MS (ES): *m/z* 165.20 $[M+H]^+$。

合成化合物206.4. 向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**206.3** (0.042 g，0.255 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.080 g，0.581 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。接著在100℃

下加熱反應物2小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**206.4** (0.091 g，70.1%)。MS(ES): *m/z* 559.57 $[M+H]^+$。

合成化合物I-260. 將化合物**206.4** (0.091 g，0.211 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層且經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-260** (0.05 g，75.1%)。MS(ES): *m/z* 409.40 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d6, 400MHz): 9.31 (s, 1H), 8.80 (s,1H), 8.75-8.72 (t,1H), 8.66-8.65 (d,1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.58-7.50 (m,1H), 7.23-7.18 (m,3H), 4.43 (s,2H), 3.32-3.27 (dd,2H), 1.13-1.09 (t,3H)。

實例207. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-((2R,6S)-2,6-二甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-261



合成化合物207.2. 在0℃下冷卻**207.1** (6.0 g，53.51 mmol，1.0當量)於濃H_2SO_4 (60 ml)中之溶液**(A)**。此外，在另一燒瓶中，在0℃下向濃硫酸中添加過氧化氫(13 ml)**(B)**。此外，在0℃下，向溶液**(B)**中逐滴添加溶液**(A)**。在室溫下攪拌反應物16小時。反應完成後，將反

應混合物倒入冰冷水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且蒸發獲得純化合物**207.2** (3.0 g，39.45%)。MS (ES): *m/z* 142.09 $[M+H]^+$。

合成化合物207.3. 向化合物**207.2** (3.0 g，21.12 mmol，1.0當量)於DMSO (50 ml)中之溶液中添加(2R,6S)-2,6-二甲基哌啶(4.77 g，42.25 mmol，2.0當量)及DIPEA (27.2 g，0.211 mmol，10.0當量)。在100℃下加熱反應物48小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層且經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**207.3** (0.400 g，8.05%)。MS (ES): *m/z* 235.29 $[M+H]^+$。

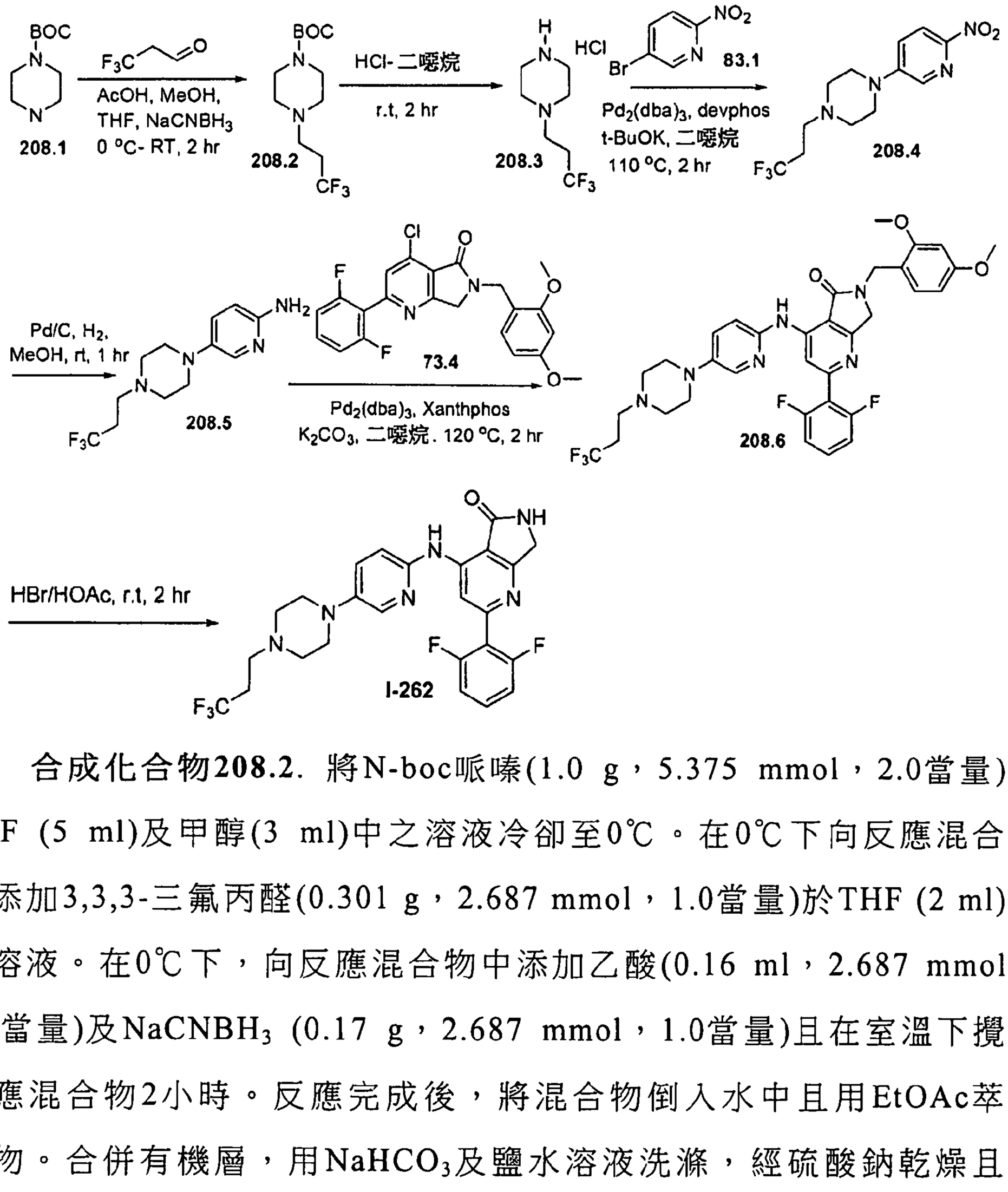
合成化合物207.4. 在氮氣氛圍下，向**207.3** (0.4 g，1.700 mmol，1.0當量)於MeOH (8 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (0.010 g)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液且藉由急驟層析法純化獲得純**207.4** (0.172 g，49.28%)，MS (ES): *m/z* 205.31 $[M+H]^+$。

合成化合物207.5. 向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**207.4** (0.057 g，0.279 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (0.096 g，0.697 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。接著在100℃下加熱反應物2小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。有機層經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**207.5** (0.090 g，64.66%)。MS(ES): *m/z* 599.68 $[M+H]^+$。

合成化合物I-261. 將化合物**207.5** (0.090 g，0.150 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，

將混合物倒入水中，且用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-261** (0.045 g，66.7%)。MS(ES): *m/z* 449.51 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.70 (s,1H), 8.87 (s,1H), 8.50 (s,1H), 8.02 (d,1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.28-7.24 (t,2H)。

實例208, 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-262



合成化合物**208.2**. 將N-boc哌嗪(1.0 g，5.375 mmol，2.0當量)於THF (5 ml)及甲醇(3 ml)中之溶液冷卻至0℃。在0℃下向反應混合物中添加3,3,3-三氟丙醛(0.301 g，2.687 mmol，1.0當量)於THF (2 ml)中之溶液。在0℃下，向反應混合物中添加乙酸(0.16 ml，2.687 mmol，1.0當量)及$NaCNBH_3$ (0.17 g，2.687 mmol，1.0當量)且在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用$NaHCO_3$及鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減

壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟層析法純化獲得**208.2** (0.4 g，26.39%)。MS (ES): *m/z* 282.31 $[M+H]^+$。

合成化合物208.3. 在室溫下攪拌化合物**208.2** (0.4 g，1.418 mmol，1.0當量)於二噁烷HCl (13 ml)中之溶液2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用$NaHCO_3$及鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟層析法純化獲得純**208.3** (0.306 g，100%)。MS (ES): *m/z* 218.59 $[M+H]^+$。

合成化合物208.4. 向5-溴-2-硝基吡啶(0.3 g，1.477 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**208.3** (0.320 g，1.477 mmol，1.0當量)及第三丁醇鉀(0.354 g，3.694 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘。添加$Pd_2(dba)_3$ (0.135 g，0.147 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.116 g，0.295 mmol，0.2當量)。將反應混合物脫氣15分鐘且在110℃下進一步加熱2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**208.4** (0.2 g，44.48%)，MS (ES): *m/z* 304.27 $[M+H]^+$。

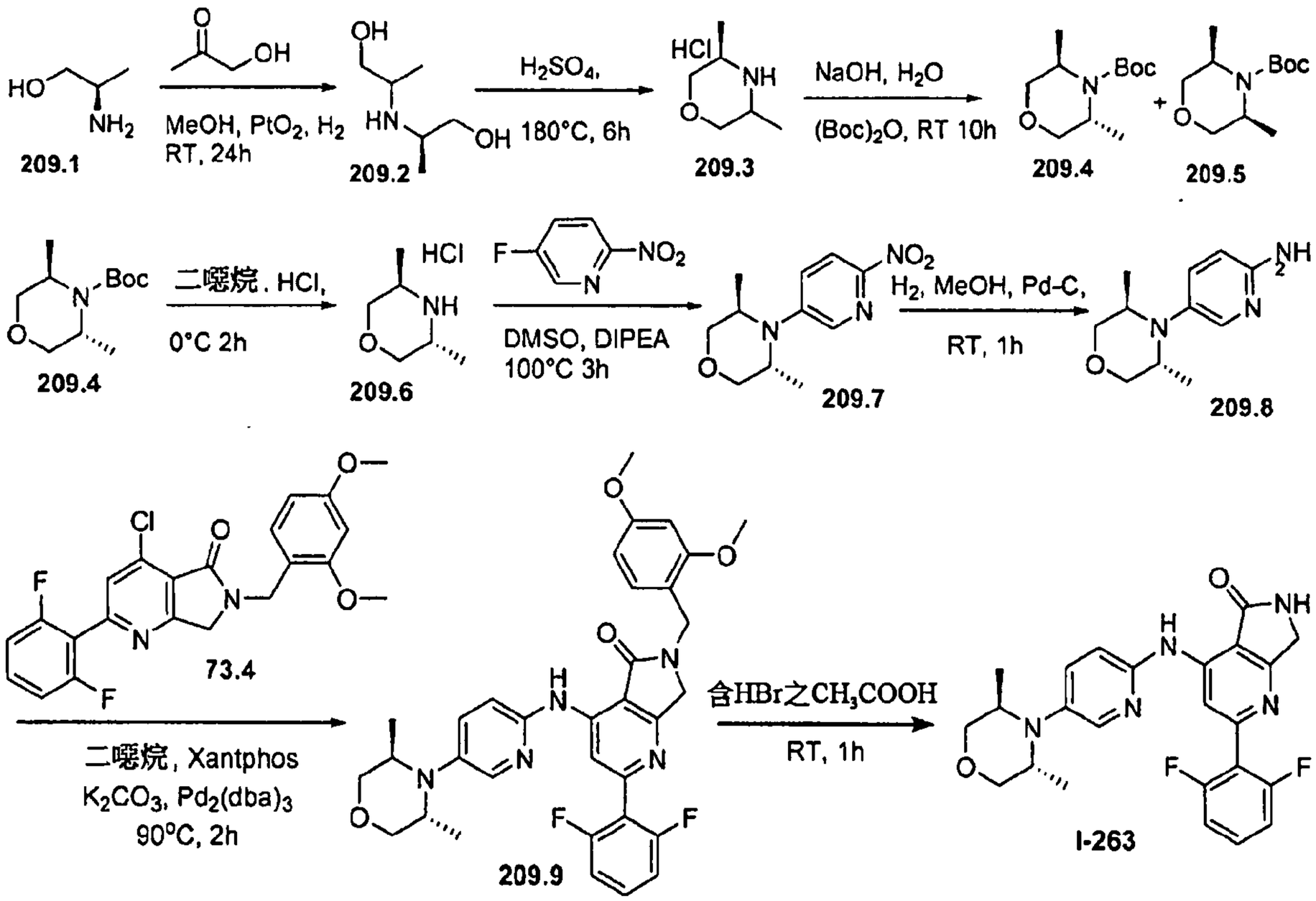
合成化合物208.5. 在氮氣氛圍下，向**208.4** (0.2 g，0.657 mmol，1.0當量)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.020 g)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液且藉由急驟層析法純化獲得**208.5** (0.162 g，100%)。MS (ES): *m/z* 247.27 $[M+H]^+$。

合成化合物208.6. 向**73.4** (0.12 g，0.279 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(4 ml)中之溶液中添加**208.5** (0.084 g，0.306 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.096 g，0.697 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.025 g，0.027 mmol，0.1當量)及

Xantphos (0.032 g，0.055 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。在120℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟層析法純化獲得**208.6** (0.120 g，64.43%)，MS (ES): *m/z* 668.67 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-262.** 將化合物**108.6** (0.120 g，0.179 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 ml)中且在室溫下攪拌2小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-262** (0.075 g，80.6%)。MS(ES): *m/z* 518.49 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d6, 400MHz): 9.51 (s, 1H), 8.81 (s,1H), 8.38 (s,1H), 8.03-8.02 (d,1H), 7.60-7.53 (m,1H), 7.48-7.45 (dd,1H), 7.27-7.23 (t,2H), 7.11-7.08 (d,1H), 4.41 (s,2H), 3.12-3.10 (m,4H), 3.54-3.51 (m,6H)。

實例209.合成化合物2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-((3R,5R)-3,5-二甲基(N-嗎啉基))吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮 I-263



合成化合物209.2. 向**209.1** (10.0 g，133.33 mmol，1.0當量)於MeOH (100 ml)中之溶液中添加1-羥基丙-2-酮(11.85 g，16 mmol，1.2當量)及PtO_2 (0.1 g)。在氫氣下攪拌反應物24小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土過濾且用EtOAc洗滌。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其用於獲得純**209.2** (7.0 g，39.48%)，MS (ES): *m/z* 133.19 $[M+H]^+$。

合成化合物209.3. 在180℃下加熱**209.2** (7.0 g，52.556 mmol，1.0當量)於濃H_2SO_4 (75 mL)中之溶液6小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用KOH淬滅，且在矽藻土上過濾，且用水洗滌。經蒸餾合併之濾液，用6 N HCl酸化餾出物且減壓移除水獲得**209.3** (1.8 g，29.74%)。MS (ES): *m/z* 151.15 $[M+H]^+$。

合成化合物209.4. 向**209.3** (1.8 g，15.65 mmol，1.0當量)於水中之溶液中逐滴添加NaOH (1.37 g，34.4 mmol，2.2當量)及BOC酐(3.75 g，17.21 mmol，1.1當量)。在室溫下攪拌反應物10小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟層析法純化獲得純**209.4** (0.81 g，31.6%)。MS (ES): *m/z* 215.29 $[M+H]^+$。

合成化合物209.6 在0℃下攪拌**209.4** (0.81 g，3.7 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷HCl (2 ml)中之溶液2小時。反應完成後，減壓移除溶劑獲得**209.6** (0.600 g，95%)。MS (ES): *m/z* 151.68 $[M+H]^+$。

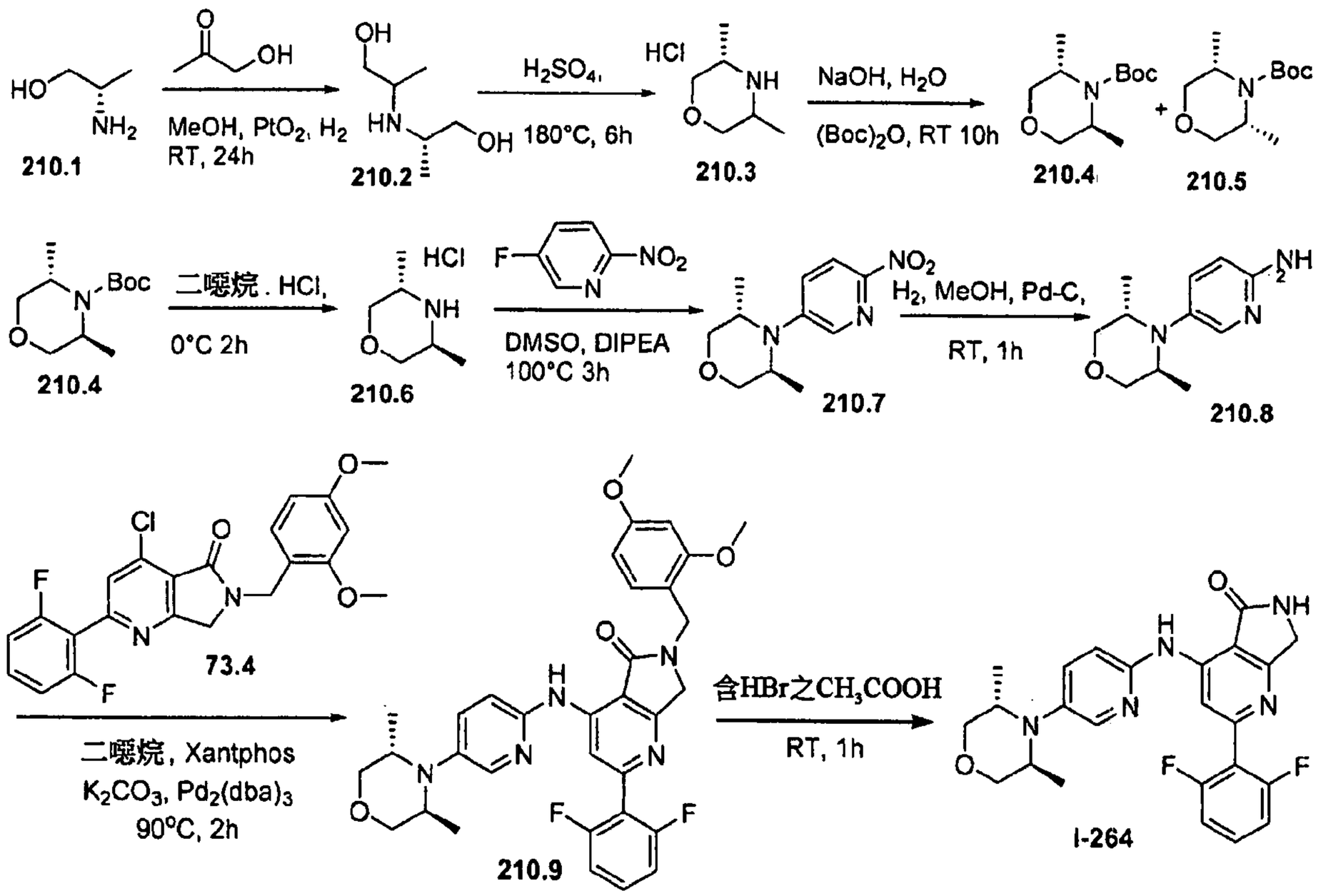
合成化合物209.7. 向**209.6** (0.600 g，3.95mmol，1.0當量)於DMSO (2 mL)中之溶液中添加5-氟-2-硝基吡啶(0.561 g，3.95 mmol，1.0當量)及DIPEA (5.10 g，39.55 mmol，10.0當量)。在100℃下加熱反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟層析法純化獲得**209.7** (0.055 g，10%)。MS (ES): *m/z* 237.26 $[M+H]^+$。

合成化合物**209.8**. 在氮氣氛圍下，向**209.7** (0.055 g，0.231 mmol，1.0當量)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.010 g)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且用甲醇洗滌，減壓濃縮濾液獲得純**209.7** (0.04 g，83.2%)。MS (ES): *m/z* 207.28 $[M+H]^+$。

合成化合物**209.9**. 向**73.4** (0.075 g，0.174 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**1.6** (0.036 g，0.174 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.072 g，0.522 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.015 g，0.017 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.020 g，0.034 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。接著在90℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層且經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟層析法純化獲得純**209.9** (0.060 g，57.29%)。MS(ES): *m/z* 601.65 $[M+H]^+$。

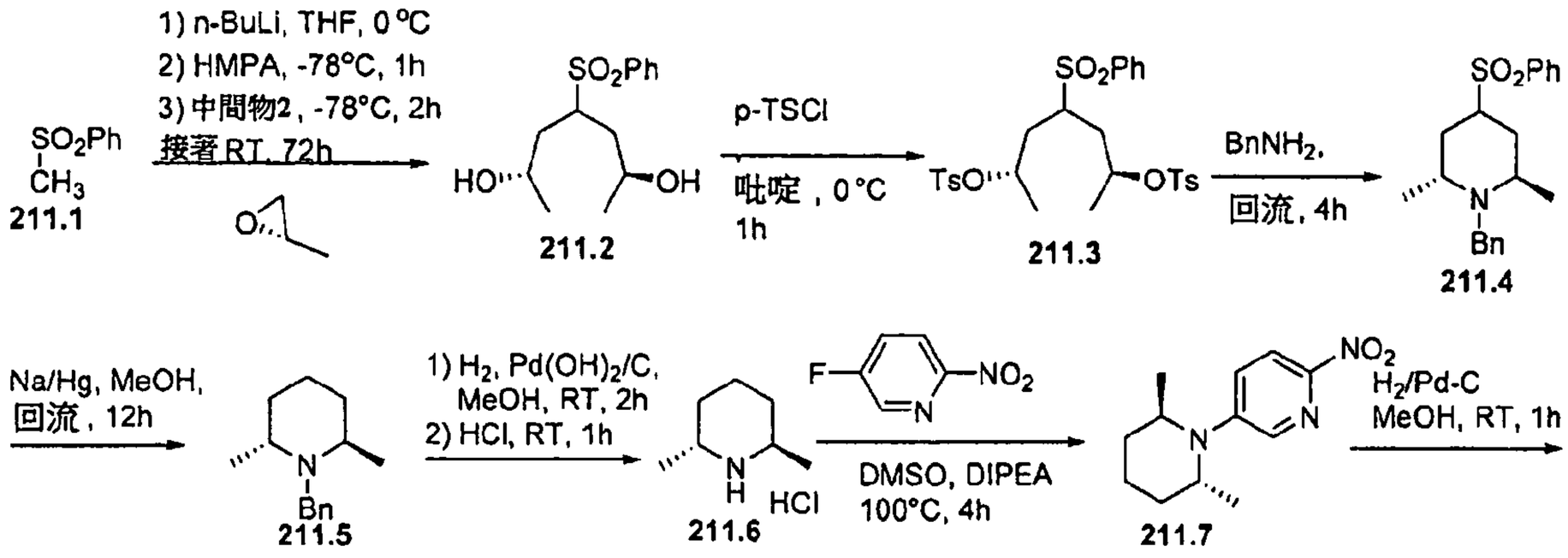
合成化合物**I-263**. 將化合物**209.9** (0.060 g，0.099 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 mL)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟層析法純化獲得純**I-263** (0.030 g，66.6%)。MS(ES): *m/z* 451.48 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.65 (s,1H), 8.85 (s,1H), 8.49 (s,1H), 8.06-8.05 (d,1H), 7.61-7.54 (m,1H), 7.50-7.47 (dd,1H), 7.28-7.14 (t, 2H), 7.14-7.12 (d,1H), 4.42 (s,2H), 3.82-3.79 (dd,2H), 3.48-3.44 (m,2H), 3.43-3.34 (m,2H), 1.30-1.21 (m,2H), 0.83-0.82 (d,6H)。

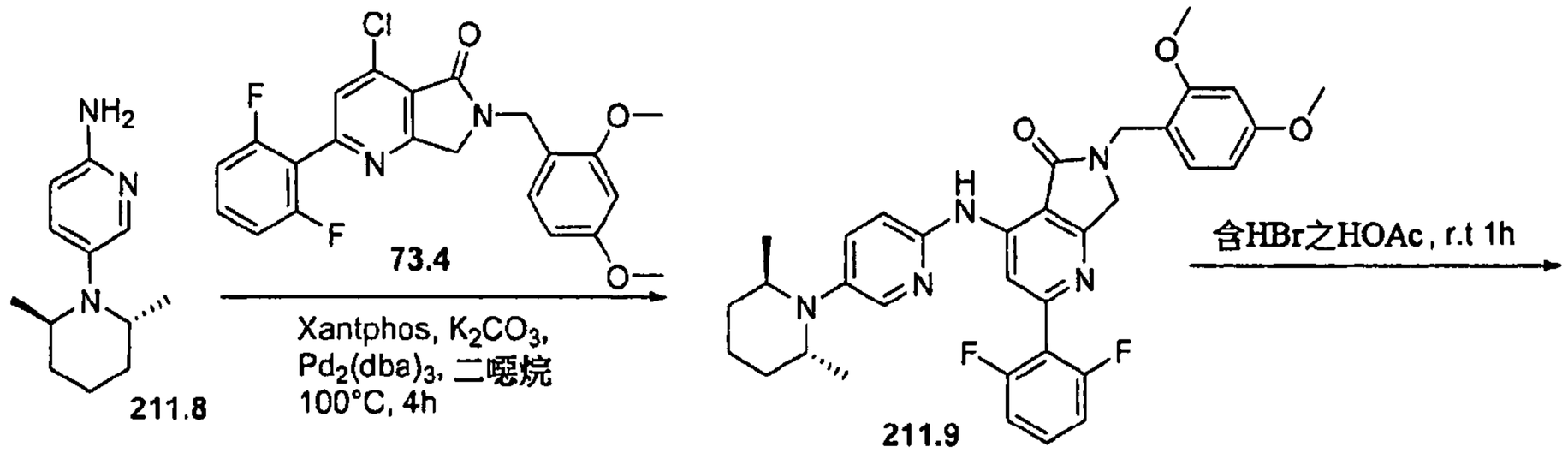
實例210. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-((3S,5S)-3,5-二甲基-(N-嗎啉基))吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-264



使用如實例209中所述的精確合成工序自化合物**210.1**製備化合物**I-264**。(0.02 g，76.2%)。MS(ES): *m/z* 451.48 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.68 (s,1H), 8.88 (s,1H), 8.50 (s,1H), 8.07 (s,1H), 7.60-7.56 (m,1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.29-7.25 (t,2H), 7.16-7.14 (d,1H), 4.43 (s,2H), 3.82-3.80 (m,2H), 3.47-3.42 (m,2H), 3.41-3.33 (m,2H), 1.57-1.50 (m,2H), 0.84-0.83 (d,6H)。

實例211. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-((2R,6R)-2,6-二甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-265





I-265

合成化合物**211.2**. 在0℃下，向**211.1** (20.0 g，128.04 mmol，1.0當量)於THF (250 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(18.04 g，0.281 mmol，2.2當量)。在0℃下攪拌反應物1小時。在-78℃下向反應混合物中添加HMPT (50.47 g，0.281 mmol，2.2當量)，且在-78℃下攪拌反應物1小時。在-78℃下向反應混合物中另外添加溶解於THF (50 mL)中之S-(-)-氧化丙烯(15.24 g，0.262 mmol，2.05當量)，且在室溫下攪拌反應物72小時。反應完成後，混合物用NH_4Cl溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**211.2** (15.2 g，43.59%)，MS (ES): *m/z* 272.36 $[M+H]^+$。

合成化合物**211.3**. 在0℃下冷卻**211.2** (15.2 g，55.80 mmol，1.0

當量)於吡啶(95 mL)中之溶液。在0℃下向反應混合物中添加在相同溫度下溶解於吡啶(95 mL)中之對甲苯磺醯氯(23.4 g，0.122 mmol，2.2當量)。在0℃下攪拌反應物1小時。反應完成後，將混合物倒入乙醚中，經矽藻土過濾固體沈澱物且減壓蒸發濾液獲得粗產物，將其藉由急驟層析法純化獲得純**211.3** (18.2 g，56.16%)，MS (ES): *m/z* 580.73 $[M+H]^+$。

合成化合物211.4. 使**211.3** (18.2 g，31.33 mmol，1.0當量)於苯甲胺(150 mL)中之溶液回流4小時。反應完成後，減壓移除苯甲胺，且將反應混合物倒入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**211.4** (8.0 g，74.3%)，MS (ES): *m/z* 343.48 $[M+H]^+$。

合成化合物211.5. 使**211.4** (8.0 g，23.3 mmol，1.0當量)於甲醇中之溶液回流15分鐘。經2小時向反應混合物中逐份添加鈉汞齊(10.0 g)，且使反應混合物回流12小時。反應完成後，混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟層析法純化獲得**211.5** (3.9 g，82.35%)。MS (ES): *m/z* 203.33 $[M+H]^+$。

合成化合物211.6. 向PdOH (1.2 g) (懸浮於甲醇中)中添加**211.5** (3.9 g，19.18 mmol，1.0當量)於甲醇中之溶液。反應物用氫氣淨化2小時。反應完成後，混合物經矽藻土過濾且添加含HCl之甲醇(20 mL)。攪拌反應物1小時。減壓移除溶劑且經濕磨純化粗產物獲得**211.6** (2.12 g，73.85%)，MS (ES): *m/z* 149.7 $[M+H]^+$。

合成化合物211.7. 向化合物5-氟-2-硝基吡啶(0.600 g，4.008 mmol，1.0當量)於二甲亞碸(10 mL)中之溶液中添加**211.6** (0.569 g，4.008 mmol，1.0當量)及DIPEA (0.52 g，4.0 mmol，10.0當量)。在100℃下加熱反應物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其經

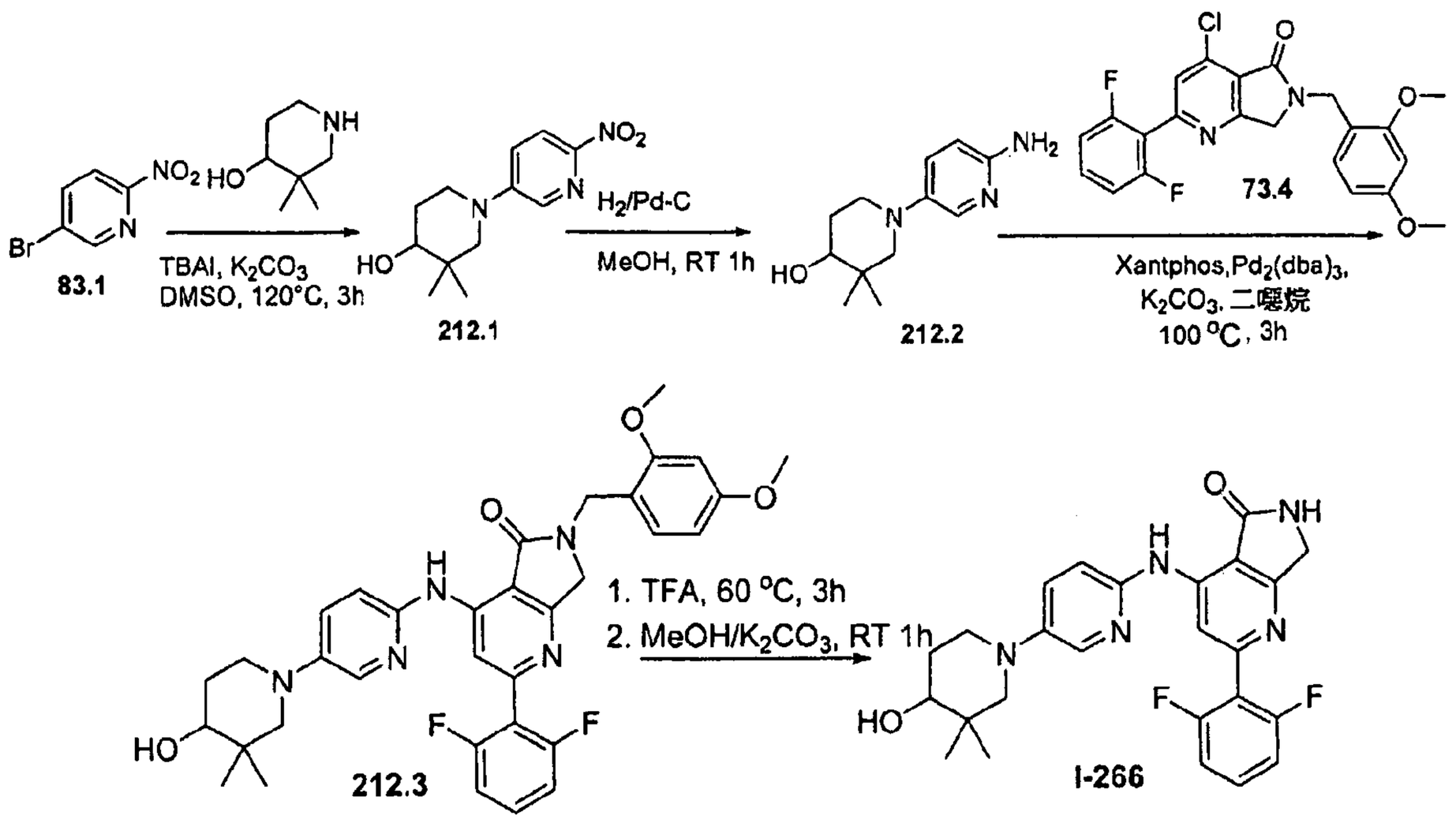
急驟層析法純化獲得**211.7.** (0.140 g，14.09%)，MS (ES): *m/z* 235.29 $[M+H]^+$。

合成化合物211.8. 在氮氣氛圍下，將**211.7** (0.140 g，0.595 mmol，1.0當量)於甲醇(5 mL)中之溶液添加至10% Pd/C 0.010 g，懸浮於甲醇中)中。反應物用H_2淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液且藉由急驟層析法純化獲得純**211.8** (0.100 g，81.86%)，MS (ES): *m/z* 205.31 $[M+H]^+$。

合成化合物211.9. 向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加**211.8** (0.047 g，0.232 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.064 g，0.464 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由combi flash純化獲得**211.9** (0.090 g，64.66%)。MS(ES): *m/z* 599.68 $[M+H]^+$。

合成化合物I-265. 將化合物**211.9** (0.090 g，0.150 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (33%，3 mL)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，且用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其經急驟層析法純化獲得**I-265** (0.019 g，28.16%)。MS(ES): *m/z* 449.51 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 8.62 (s, 1H), 8.08 (s,1H), 7.56-7.50 (m,2H), 7.17-7.13 (t,2H), 7.07-7.04 (d,1H), 7.28-7.24 (t,2H), 4.48 (s,2H), 3.52-3.48 (m,2H), 1.96-1.89 (m,2H), 1.70-1.64 (m,2H), 1.55-1.47 (m,1H), 0.96-0.90 (d, 6H)。

實例212. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(4-羥基-3,3-二甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-266



合成化合物**212.1**. 向**83.1** (0.3 g，1.477 mmol，1.0當量)於DMSO (5 ml)中之溶液中添加3,3-二甲基哌啶-4-醇(0.190 g，1.477 mmol，1.0當量)、K_2CO_3 (0.611 g，4.433 mmol，3.0當量)及碘化四正丁基銨(0.054 g，0.147 mmol，0.1當量)。在120℃下攪拌反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟層析法純化獲得**212.1** (0.220 g，59.24%)，MS (ES): *m/z* 251.29 $[M+H]^+$。

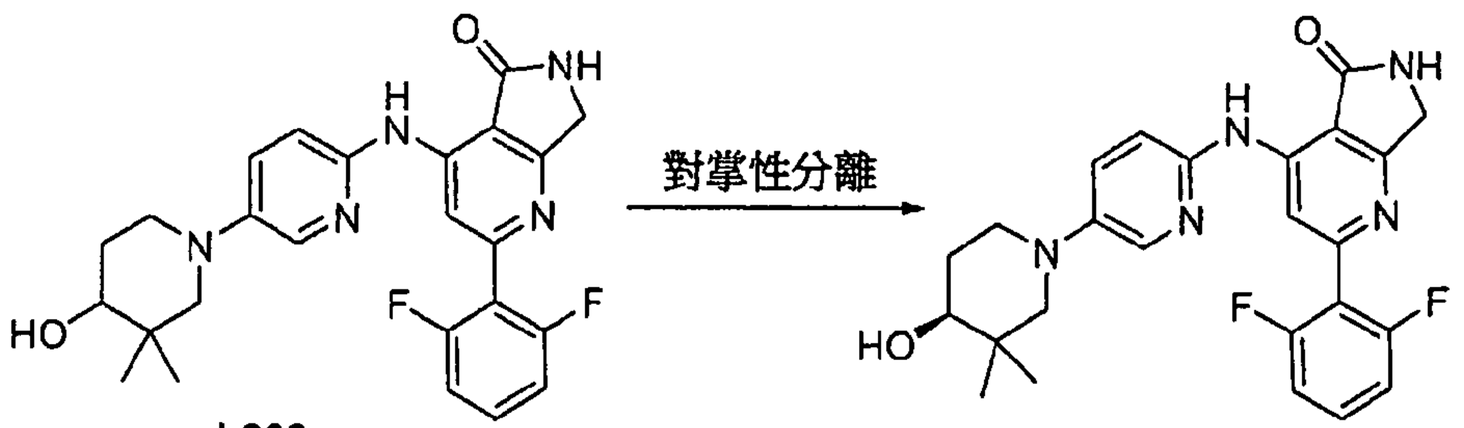
合成化合物**212.2**. 在氮氣氛圍下，向**212.1** (0.220 g，0.875 mmol，1.0當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.010 g)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液且藉由急驟層析法純化獲得純**212.2** (0.180 g，92.90%)。MS (ES): *m/z* 221.30 $[M+H]^+$。

合成化合物**212.3**. 向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**212.2** (0.051 g，0.232 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.096 g，0.697 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及

Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。隨後在100℃下加熱反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，且經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**212.3** (0.090 g，62.98%)。MS(ES): *m/z* 615.68 $[M+H]^+$。

合成化合物I-266. 將化合物**212.3** (0.080 g，0.129 mmol，1.0當量)溶解於三氟乙酸(3 mL)中且在60℃下攪拌3小時。反應完成後，減壓移除三氟乙酸且另外添加MeOH (8 mL)及碳酸鉀(0.1 g)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓移除甲醇且向反應混合物中添加水。用EtOAc萃取產物。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其經急驟層析法純化獲得**I-266** (0.035 g，57.86%)。MS(ES): *m/z* 465.50 $[M+H]^+$；^1H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.48 (s,1H), 8.80 (s,1H), 8.36 (s,1H), 8.00-7.99 (d,1H), 7.60-7.53(m,1H), 7.43-7.40 (dd, 1H), 7.27-7.23 (t,2H), 7.07-7.04 (d,1H), 4.61-4.60 (d,1H), 4.40 (s, 2H), 3.44-3.31 (m,1H), 3.24-3.20 (m,1H), 3.18-3.15 (m,1H), 2.79-2.72 (m,1H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.64-1.59 (m,1H)。

實例213. 合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(4-羥基-3,3-二甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-267

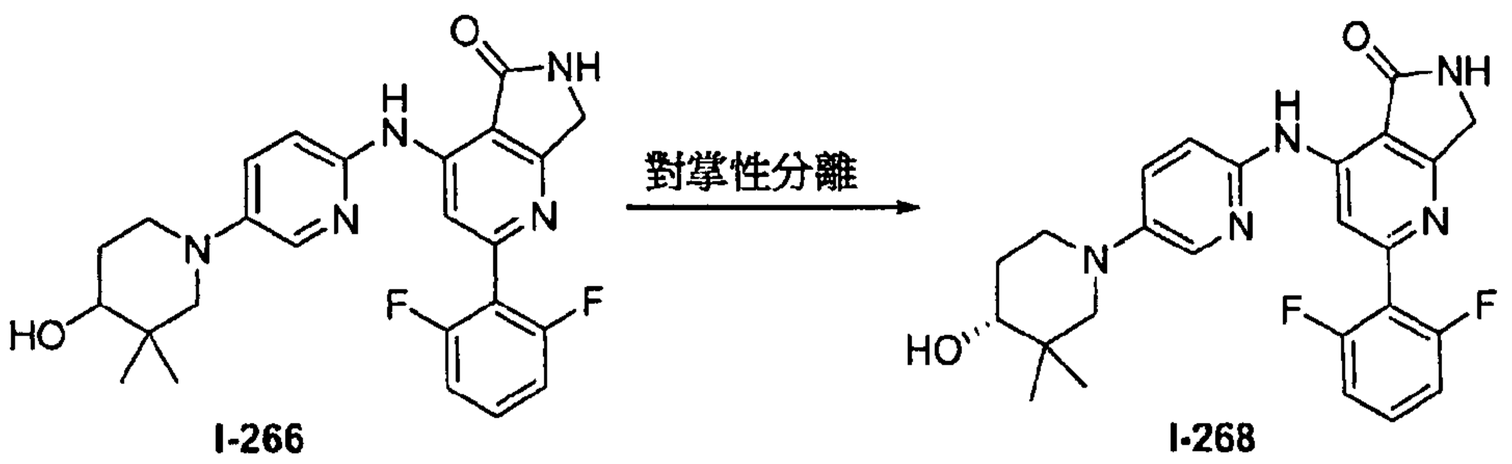


I-266　　I-267

藉由對掌性分離化合物**I-266**製備化合物**I-267**。MS (ES): m/z 465.50 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.48 (s, 1H), 8.79

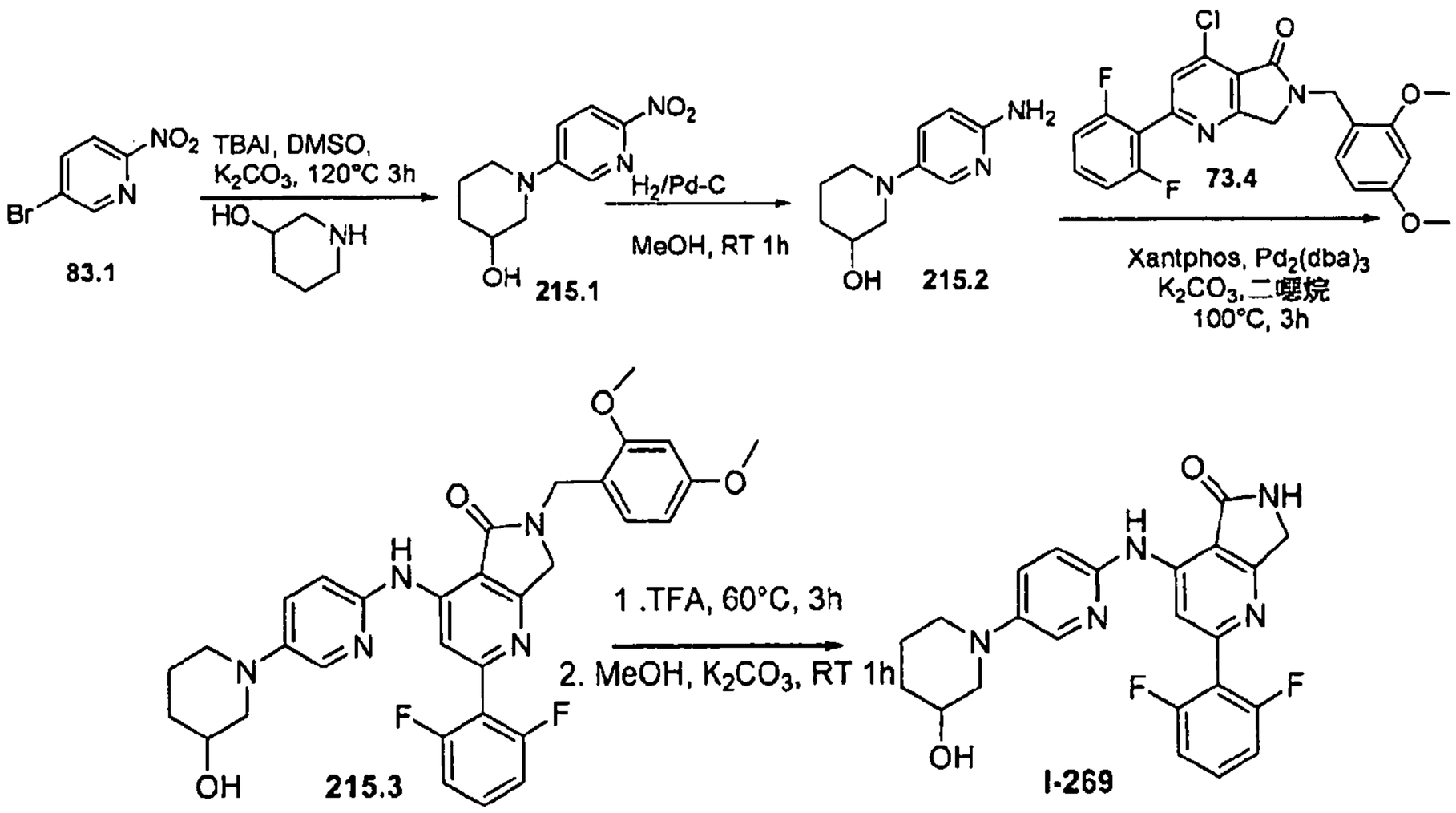
(s,1H), 8.35 (s,1H), 8.00-7.99 (d,1H), 7.59-7.55(m,1H), 7.43-7.40 (dd,1H), 7.27-7.23 (t,2H), 7.06-7.04 (d,1H), 4.60-4.59 (d, 1H), 4.40 (s,2H), 3.44-3.15 (m,3H), 2.78-2.73 (m,1H), 1.74-1.59 (m,2H), 1.25 (m 1H), 0.92及0.90 (s,6H)。

實例214.合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(4-羥基-3,3-二甲基-哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-268



藉由對掌性分離化合物**I-266**製備化合物**I-268**。MS (ES): m/z 465.50 $[M+H]^+$；1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): δ 9.48 (s,1H), 8.80 (s,1H), 8.36 (s,1H), 8.00-7.99 (d, 1H), 7.57 (m,1H), 7.43-7.40 (dd,1H), 7.27-7.23 (t,2H), 7.07-7.04 (d,1H), 4.61-4.60 (d,1H), 4.40 (s,2H), 3.44-3.15 (m,3H), 2.76-2.75 (m,1H), 1.70-1.69 (m,2H), 1.24 (m,1H), 0.92及0.90 (s, 6H)。

實例215. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-269



合成化合物**215.1.**向**83.1** (0.3 g，1.477 mmol，1.0當量)於DMSO (5 ml)中之溶液中添加哌啶-3-醇(0.149 g，1.477 mmol，1.0當量)、K_2CO_3 (0.509 g，3.694 mmol，2.5當量)及碘化四正丁基銨(0.054 g，0.147 mmol，0.1當量)。在120℃下加熱反應混合物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟層析法純化獲得**215.1** (0.23 g，69.7%)，MS (ES): *m/z*223.23 $[M+H]^+$。

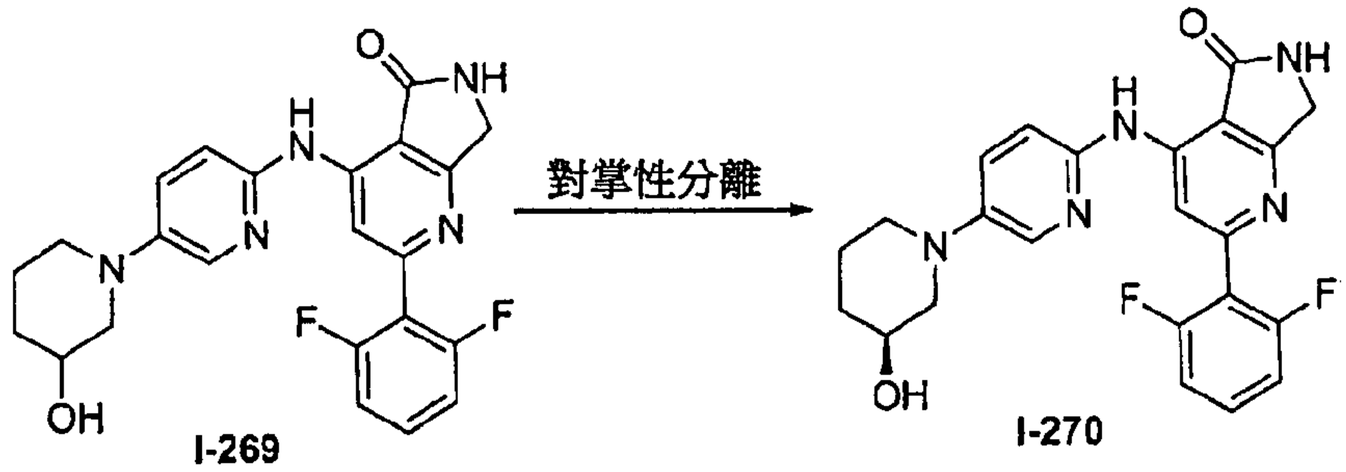
合成化合物**215.2**. 在氮氣氛圍下，向**215.1** (0.230 g，1.030 mmol，1.0當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.010 g)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液獲得純**215.2** (0.190 g，95.43%)。MS (ES): *m/z*193.25 $[M+H]^+$。

合成化合物**215.3.** 向**73.4** (0.250 g，0.581 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**215.2** (0.112 g，0.581 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.240 g，1.744 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.053 g，0.058 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.067 g，0.116 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物3小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用EtOAc

萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其使用急驟層析法純化獲得**215.3** (0.180 g，52.79%)。MS(ES): *m/z*587.63[M+H]$^+$。

合成化合物I-269. 將化合物**215.3** (0.160 g，0.272 mmol，1.0當量)溶解於三氟乙酸(3 ml)中且在60℃下攪拌3小時。反應完成後，減壓移除三氟乙酸且向反應混合物中添加碳酸氫鈉溶液。用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。添加甲醇(8 mL)及碳酸鉀(0.1 g)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓移除甲醇且向反應混合物中添加水。用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其使用管柱層析法純化獲得**I-269** (0.070 g，58.77%)。MS(ES): *m/z* 437.45 [M+H]$^+$；^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): 9.50 (s, 1H), 8.81 (s,1H), 8.35 (s,1H), 7.99-7.98 (d,1H), 7.59-7.53(m,1H), 7.43-7.40 (dd,1H), 7.27-7.23 (t,2H), 7.09-7.06 (d,1H), 4.83-4.82 (d,1H), 4.40 (s,2H), 3.61-3.33 (m,3H), 2.69-2.54 (m,1H), 1.87-1.84 (m,1H), 1.76-1.72 (m,1H), 1.53-1.50 (m,1H), 1.30-1.22 (m,1H)。

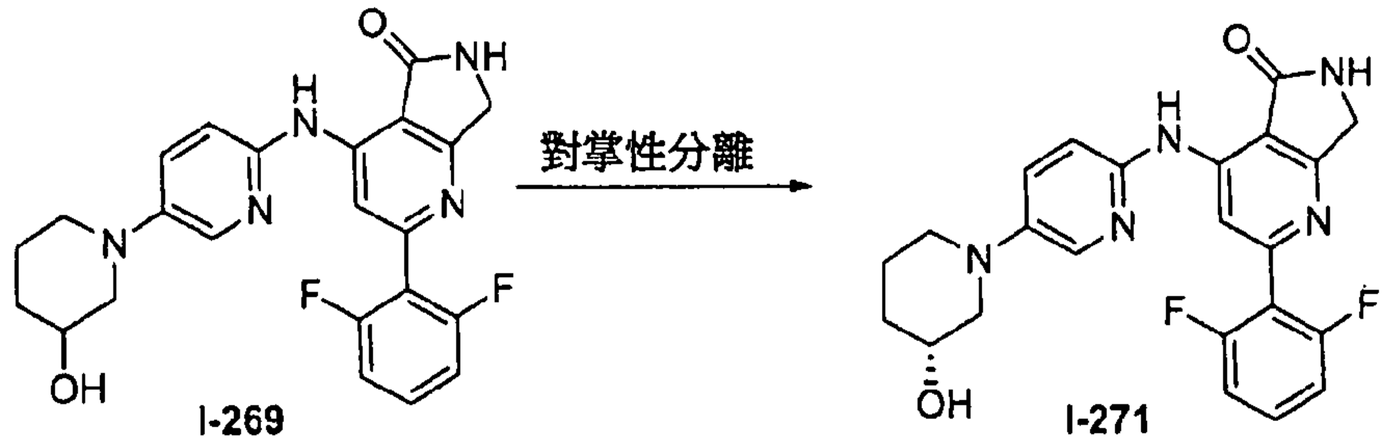
實例216. 合成(S)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-270



藉由對掌性分離化合物**I-269**製備化合物**I-270**。MS (ES): m/z 437.45 [M+H] $^+$；^{1}H NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 9.50 (s,1H), 8.84 (s,1H), 8.36 (s,1H), 8.03 (d,1H), 7.60-7.56 (m,1H), 7.48-7.45 (dd,1H),

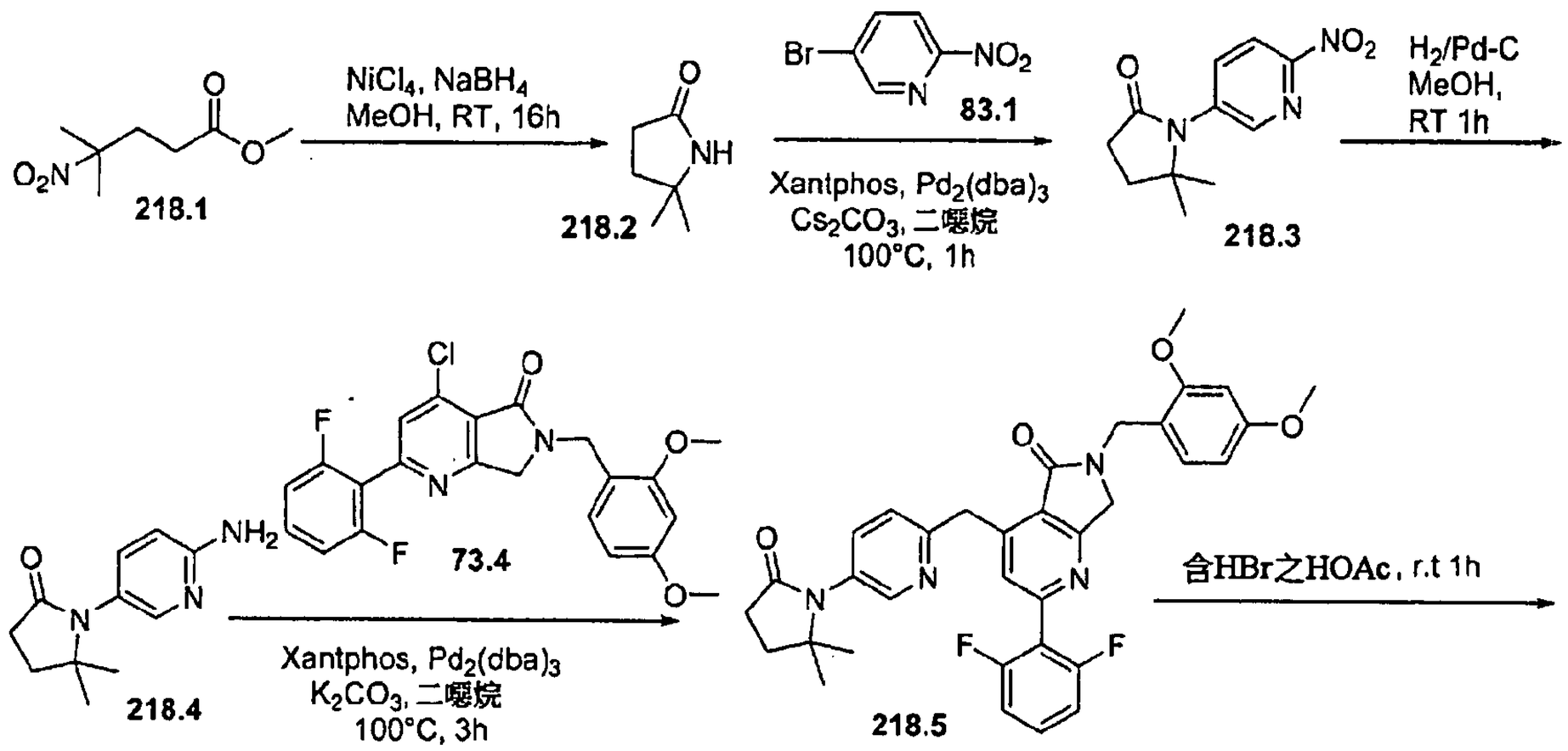
7.28-7.24 (t,2H), 7.12-7.10 (d,1H), 4.42 (s,3H), 3.63-3.59 (s,1H), 3.55-3.47 (m,1H), 3.45-3.42 (s,1H), 2.74-2.69 (m,1H), 1.87-1.84 (m,1H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.54-1.51 (m,1H), 1.32-1.23 (m,1H)。

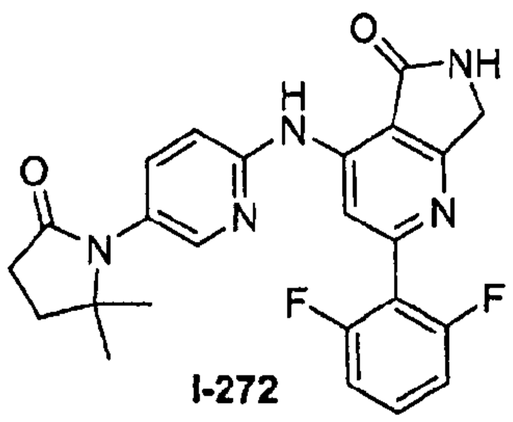
實例217. 合成(R)-2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-271



藉由對掌性分離化合物**I-269**製備化合物**I-271**。MS (ES): m/z 437.45 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.49 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.99-7.98 (d, 1H), 7.59-7.53(m, 1H), 7.43-7.40 (dd, 1H), 7.27-7.23 (t, 2H), 7.08-7.06 (d, 1H), 4.81-4.80 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.60-3.30(m, 3H), 2.69-2.64 (m, 1H), 1.85-1.84 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 1H)。

實例218. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(2,2-二甲基-5-側氧基吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-272





合成化合物**218.2.** 向氯化鎳(2.291 g，11.428 mmol，2.0當量)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (0.717 g，11.428 mmol，2.0當量)且在室溫下攪拌反應物30分鐘。向上述反應混合物中逐滴添加4-甲基-4-硝基戊酸甲酯(1.0 g，5.714 mmol，1.0當量)且在室溫下攪拌反應物16小時。反應完成後，減壓移除溶劑且向反應混合物中添加水。用EtOAc萃取產物，合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟層析法純化獲得**218.2** (0.250 g，38.70%)，MS (ES): *m/z* 113.16 $[M+H]^+$。

合成化合物218.3. 向83.1 (0.3 g，1.477 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加**218.2** (0.17，1.48 mmol，1.0當量)及Cs_2CO_3 (1.445 g，4.433 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.135 g，0.147 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.170 g，0.295 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃

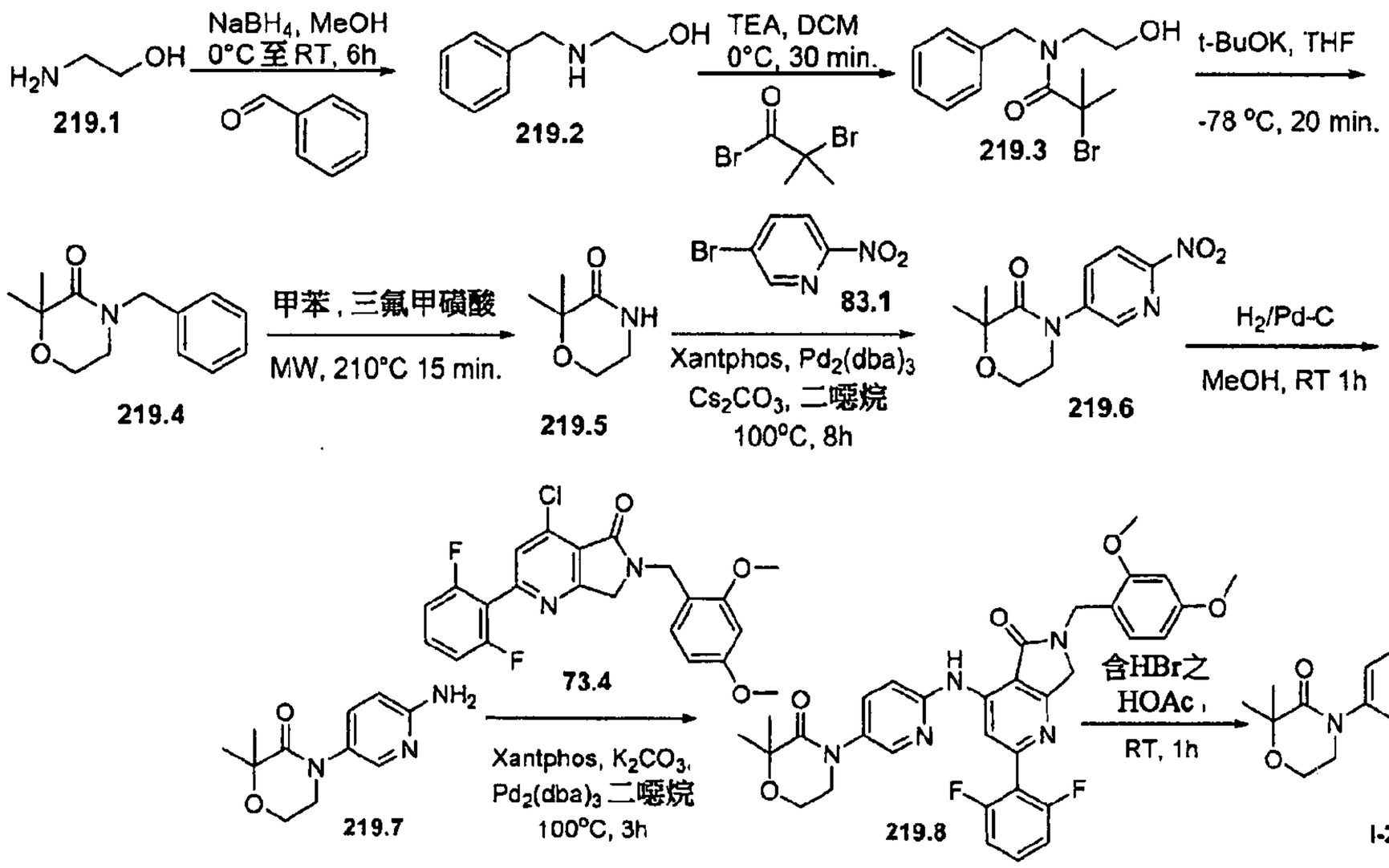
取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**218.3** (0.200 g，57.53%)。MS(ES): *m/z* 235.24 $[M+H]^+$。

合成化合物218.4. 在氮氣氛圍下，向**218.3** (0.200 g，0.850 mmol，1.0當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.010 g)。將其用氫氣氣體淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液且藉由急驟層析法純化獲得純**218.4** (0.150 g，85.9%)，MS (ES): *m/z* 205.26 $[M+H]^+$。

合成化合物218.5. 向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**218.4** (0.047 g，0.232 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.096 g，0.697 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟層析法純化獲得**218.5** (0.055 g，32.39%)。MS(ES): *m/z* 598.65 $[M+H]^+$。

合成化合物I-272. 將化合物**218.5** (0.055 g，0.091 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 mL)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-272** (0.020 g，48.43%)。MS(ES): *m/z* 449.46 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.87 (s,1H), 8.93 (s, 1H), 8.58 (s,1H), 8.11 (s,1H), 7.57 (s,2H), 7.27 (s,3H), 4.45 (s,2H), 1.99 (s,2H), 1.19 (s 6H)。

實例219. 合成4-(6-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)吡啶-3-基)-2,2-二甲基嗎啉-3-酮，I-273



合成化合物219.2. 在0℃下，向**219.1** (25.0 g，409 mmol，1.0當量)於MeOH (250 mL)中之溶液中添加苯甲醛(43.43 g，409 mmol，1.0當量)及$NaBH_4$ (7.77 g，204 mmol，0.5當量)。在室溫下攪拌反應混合物6小時。反應完成後，減壓移除溶劑，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**219.2** (49.0 g，79.2%)。MS (ES): *m/z* 151.21 $[M+H]^+$。

合成化合物219.3. 在0℃下，向**219.2** (49.0 g，324 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加Et_3N (49.1 g，486 mmol，1.5當量)。在0℃下攪拌反應物15分鐘。添加2-溴-2-甲基丙醯基溴(74.50 g，324 mmol，1.0當量)且在0℃下攪拌反應混合物20分鐘。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用CH_2Cl_2萃取產物。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**219.3** (9.0 g，9.25%)。MS (ES): *m/z* 300.20 $[M+H]^+$。

合成化合物219.4. 在-78℃下，向**219.3** (4.0 g，13.33 mmol，1.0當量)於THF (90 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(1.492 g，13.33

mmol，1.0當量)。在-78℃下攪拌反應物20分鐘。反應完成後，在-78℃下將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由製備型HPLC純化獲得**219.4** (0.810 g，27.72%)。MS(ES): *m/z* 219.28 $[M+H]^+$。

合成化合物219.5. 向**219.4** (0.450 g，2.052 mmol，1.0當量)於甲苯(5 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸(1.231 g，8.020 mmol，4.0當量)且在210℃下在微波中加熱反應混合物15分鐘。反應完成後，用MeOH稀釋反應混合物且添加聚合物支撐之碳酸銨直至中性pH。另外用$MeOH/CH_2Cl_2$稀釋反應混合物。傾析有機層且減壓蒸發獲得粗產物，將其藉由combiflash層析法進一步純化獲得純**219.5** (0.172 g，64.89%)。MS (ES): *m/z* 129.16 $[M+H]^+$。

合成化合物219.6. 向5-溴-2-硝基吡啶(0.200 g，9.900 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液中添加**219.5** (0.127 g，9.990 mmol，1.0當量)及及碳酸銫(0.643 g，1.980 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.090 g，0.099 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.114 g，0.198 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。隨後在100℃下加熱反應物8小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**219.6** (0.190 g，76.76%)。MS(ES): *m/z* 251.24 $[M+H]^+$。

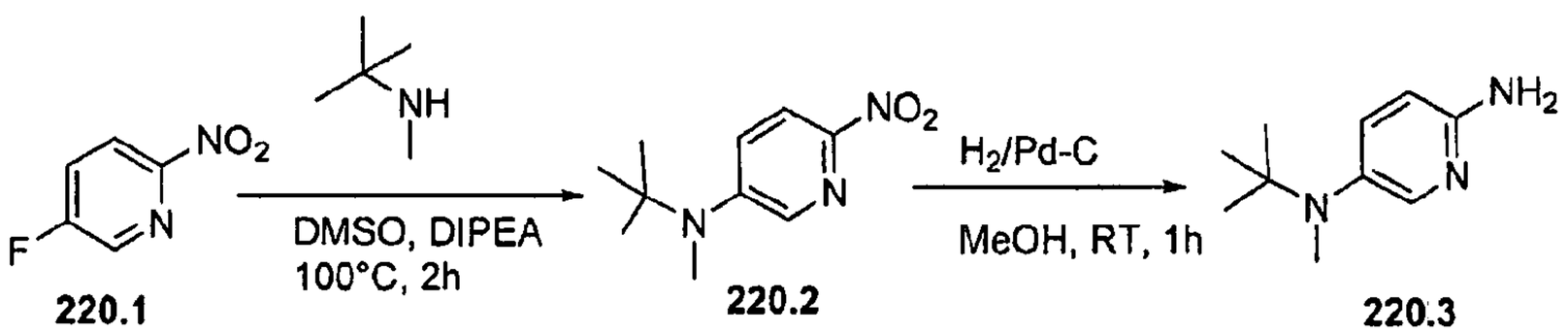
合成化合物219.7. 在氮氣氛圍下，向**219.6** (0.190 g，0.756 mmol，1.0當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.010 g，懸浮於甲醇中)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液且藉由急驟層析法純化獲得**219.7** (0.140 g，83.67%)。MS (ES): *m/z* 221.26 $[M+H]^+$。

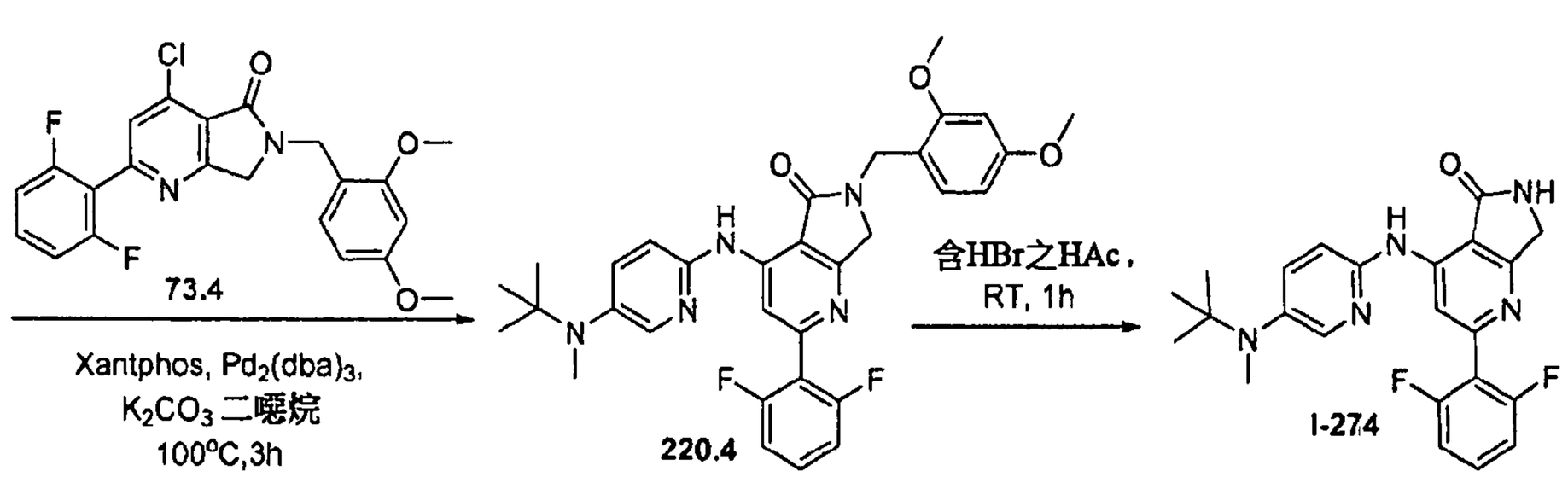
合成化合物219.8. 向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-

二噁烷(3 mL)中之溶液中添加**219.7** (0.051 g，0.232 mmol，1.1當量)及碳酸鉀(0.064 g，0.465 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。隨後在100℃下加熱反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**219.8** (0.109 g，76.28%)。MS(ES): *m/z* 615.64 $[M+H]^+$。

合成化合物I-273. 將化合物**219.8** (0.109 g，0.177 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-273** (0.051 g，61.9%)。MS(ES): *m/z* 465.46 $[M+H]^+$；^1H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): 9.81 (s,1H), 8.93 (s,1H), 8.56 (s,1H), 8.35 (d,1H), 7.81-7.78 (dd,1H), 7.60-7.56 (m,1H), 7.29-7.23 (m,3H), 4.45 (s,2H), 3.96-3.94 (t,2H), 3.75-3.73 (t,2H), 1.41(s,6H)。

實例220. 合成4-((5-(第三丁基(甲基)胺基)吡啶-2-基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-274





合成化合物220.2. 向220.1 (0.375 g，2.64 mmol，1.0當量)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加N,2-二甲基丙-2-胺(0.23，2.64 mmol，1.0當量)及DIPEA (3.413 g，26.108 mmol，10.0當量)。隨後在100℃下加熱反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**220.2** (0.080 g，14.49%)。MS(ES): *m/z* 209.25 $[M+H]^+$。

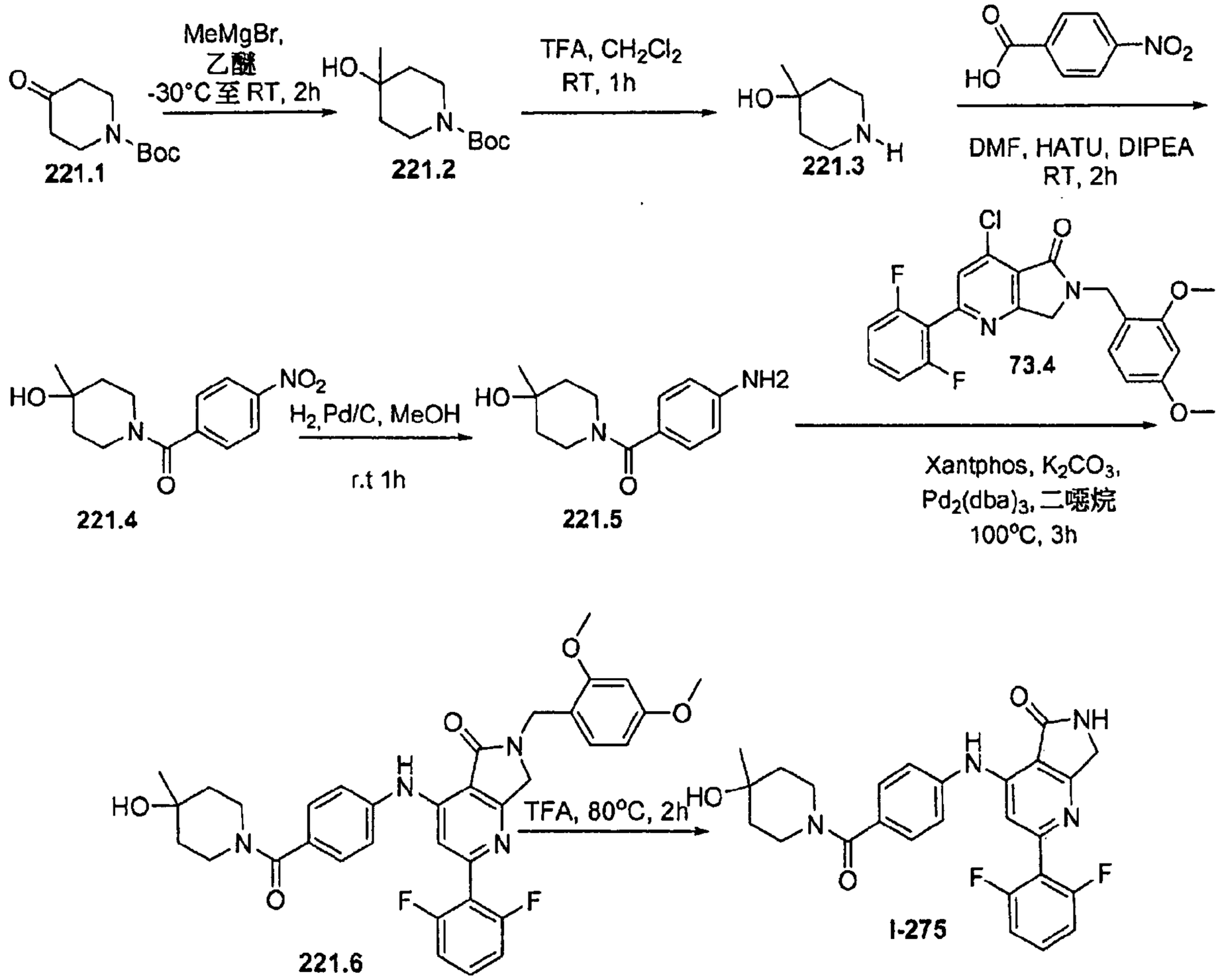
合成化合物220.2. 在氮氣氛圍下，向**220.1** (0.080 g，0.382 mmol，1.0當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C(0.010 g)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液且藉由急驟層析法純化獲得純**220.2** (0.060 g，87.54%)。MS (ES): *m/z* 179.27 $[M+H]^+$。

合成化合物220.3. 向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加**220.2** (0.045 g，0.255 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.080 g，0.580 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在100℃下加熱反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**220.3** (0.070 g，52.57%)。MS(ES): *m/z* 573.64 $[M+H]^+$。

合成化合物I-274. 將化合物**120.3** (0.070 g，0.122 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由combi flash純化獲得**I-274** (0.022 g，42.6%)。MS(ES): *m/z* 423.47

$[M+H]^+$；^1H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): 9.69 (s,1H), 8.87 (s,1H), 8.51 (s,1H), 8.10 (d,1H), 7.60-7.55 (m,2H), 7.28-7.24 (t,3H), 7.10-7.08 (d,1H), 4.43 (s,2H), 2.66 (s,3H), 1.06 (s,9H)。

實例221. 合成**2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-275**



合成化合物**221.2.** 在-20℃下，在氬氣氛圍下，向第三丁基**221.1** (2.0 g，10.03 mmol，1.0當量)於Et_2O (20 ml)中之溶液中添加1M含MeMgBr之Et_2O (1.196 g，10.03 mmol，1.0當量)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將混合物倒入NH_4Cl飽和溶液中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**221.2** (1.3 g，60.2%)。MS(ES): *m/z* 215.29 $[M+H]^+$。

合成化合物221.3. 向**221.2** (1.3 g，6.04 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(5 mL)。在室溫下攪拌反應物1小時。反應完成後，減壓蒸發溶劑獲得純**221.3**之TFA鹽(0.650 g，93.46%)。MS(ES): *m/z* 115.18 $[M+H]^+$。

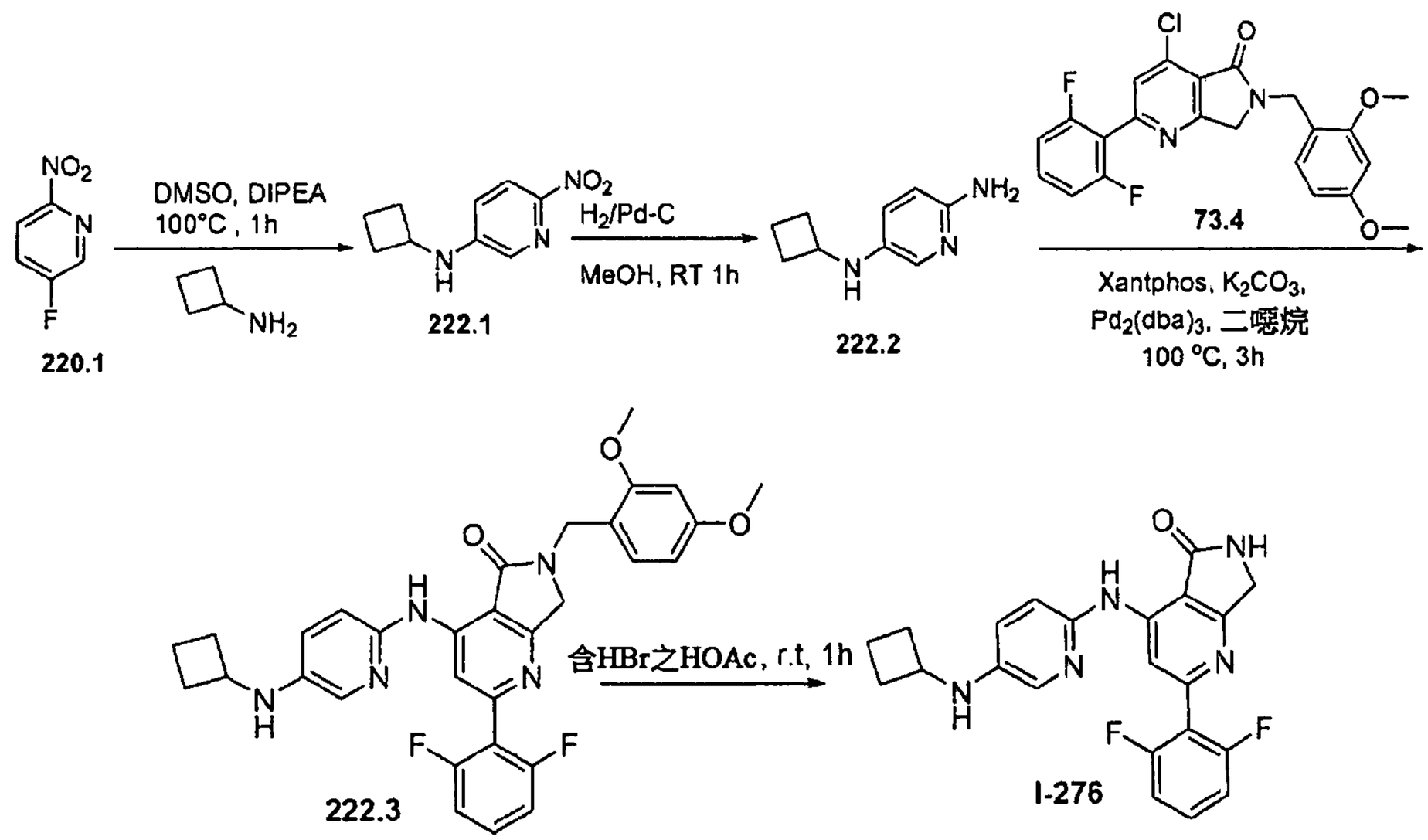
合成化合物221.4. 向對硝基苯甲酸(0.500 g，3.62 mmol，1.0當量)於DMF (10 mL)中之溶液中添加HATU (2.06 g，5.43 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌反應物15分鐘。在室溫下向反應混合物中另外添加4-甲基哌啶-4-醇(0.500 g，4.34 mmol，1.2當量)及DIPEA (1.402 g，10.86 mmol，3.0當量)且攪拌反應物2小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟層析法純化獲得**221.4** (0.270 g，34.15%)。MS (ES): *m/z* 264.28 $[M+H]^+$。

合成化合物221.5. 在氮氣氛圍下，向10% Pd/C (0.020 g)於甲醇(5 mL)中之懸浮液中添加含**221.4** (0.270 g，1.021 mmol，1.0當量)之MeOH (5 ml)。氫氣氣體淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且用甲醇洗滌，減壓濃縮所獲得之濾液且藉由急驟層析法純化獲得純**221.5** (0.150 g，62.66%)。MS (ES): *m/z* 234.30 $[M+H]^+$。

合成化合物221.6. 向73.4 (0.150 g，0.348 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(7 ml)中之溶液中添加**221.5** (0.098 g，0.418 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (0.144 g，1.046 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.031 g，0.034 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.040 g，0.069 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。在100℃下加熱反應物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**221.6** (0.120 g，54.82%)。MS(ES): *m/z* 628.68 $[M+H]^+$。

合成化合物I-275. 將化合物**221.6** (0.120 g，0.190 mmol，1.0當量)溶解於TFA (3 mL)中且在80℃下加熱2小時。反應完成後，減壓蒸發三氟乙酸，將反應混合物倒入水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-275** (0.010 g，10.95%)。MS(ES): *m/z* 478.50 $[M+H]^+$；^1H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): 9.15 (s,1H), 8.77 (s,1H), 7.54-7.52 (m,2H), 7.41 (s,4H), 7.24-7.19 (m,3H), 4.43-4.41 (d,3H), 1.48-1.45 (m,3H), 1.23 (d,2H), 1.14 (s,2H)。

實例222. 合成4-((5-(環丁基胺基)吡啶-2-基)胺基)-2-(2,6-二氟-苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮 I-276.



合成化合物222.1. 向220.1 (0.275 g，1.936 mmol，1.0當量)於DMSO (5 ml)中之溶液中添加環丁胺(0.165 g，2.323 mmol，1.2當量)及DIPEA (2.5 g，19.4 mmol，10當量)。在100℃下加熱反應混合物1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用氯化銨溶液淬滅且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**222.1** (0.3 g，80.2%)。MS(ES):

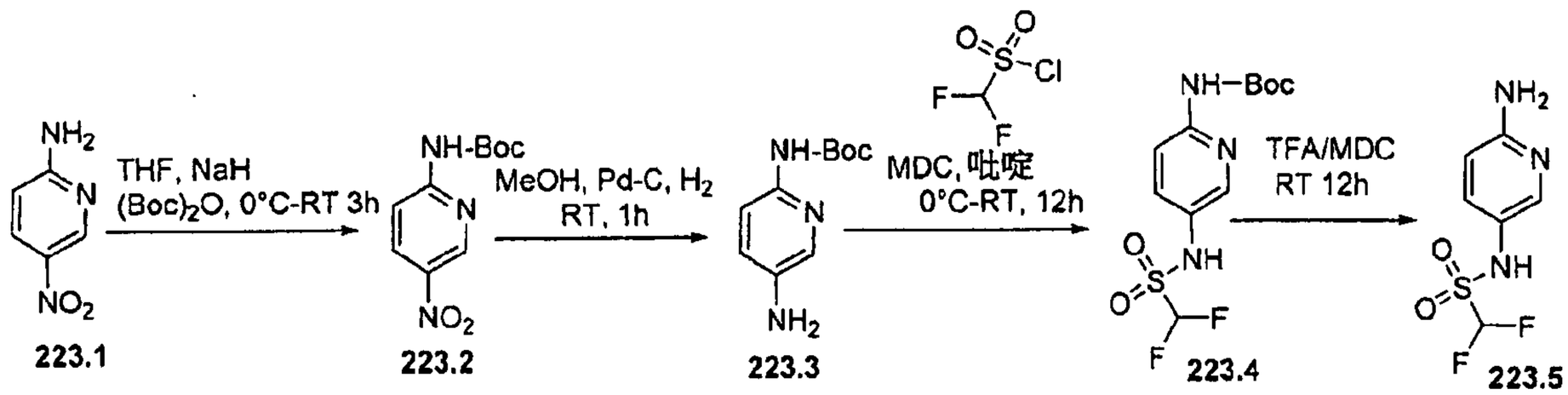
m/z 193.21 $[M+H]^+$。

合成化合物222.2. 在氮氣氛圍下，向**222.1** (0.300 g，1.552 mmol，1.0當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.010 g)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液且藉由急驟層析法純化獲得純**222.2** (0.250 g，98.64%)。MS (ES): *m/z* 163.22 $[M+H]^+$。

合成化合物222.3. 向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之混合物中添加**222.2** (0.041 g，0.255 mmol，1.1當量)及碳酸鉀(0.080 g，0.579 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。隨後在100℃下加熱反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**222.3** (0.095 g，73.4%)。MS(ES): *m/z* 557.60 $[M+H]^+$。

合成化合物I-276 將化合物**222.3** (0.095 g，0.170 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 ml)中且在室溫下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-276** (0.038 g，54.7%)。MS(ES): *m/z* 407.42 $[M+H]^+$；^1H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): 9.35 (s,1H), 8.76 (s,1H), 8.18 (s,1H), 7.61-7.52 (m,2H), 7.26-7.21 (t,2H), 7.01-6.96 (m,2H), 5.95-5.93 (d,1H), 4.38 (s,2H), 3.85-3.79 (m,1H), 2.35-2.30 (m 2H), 1.84-1.64 (m,4H)。

實例223. 合成N-(6-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)吡啶-3-基)-1,1-二氟甲烷磺醯胺，I-277



合成化合物223.2. 在0℃下，向NaH (1.15 g，28.75 mmol，1.0當量)於THF (20 ml)中之溶液中添加223.1 (4.0 g，28.75 mmol，1.0當量)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。在室溫下向反應混合物中添加含Boc酐(6.26 g，28.75 mmol，1.0當量)之THF (10 mL)且攪拌反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且過濾固體產物，乾燥獲得純**223.2** (4.4 g，63.9%)。MS(ES): *m/z* 239.23 $[M+H]^+$。

合成化合物223.3. 向10% Pd/C (0.010g)於甲醇(5 ml)中之懸浮液中添加含**223.2** (0.500 g，2.1 mmol，1.0當量)之MeOH (5 mL)。在室溫下，懸浮液用氫氣氣體淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且用甲醇洗滌，且減壓濃縮所獲得之濾液且藉由急驟層析法純化獲得純**223.3** (0.28 g，64.0%)。MS (ES): *m/z* 209.25 $[M+H]^+$。

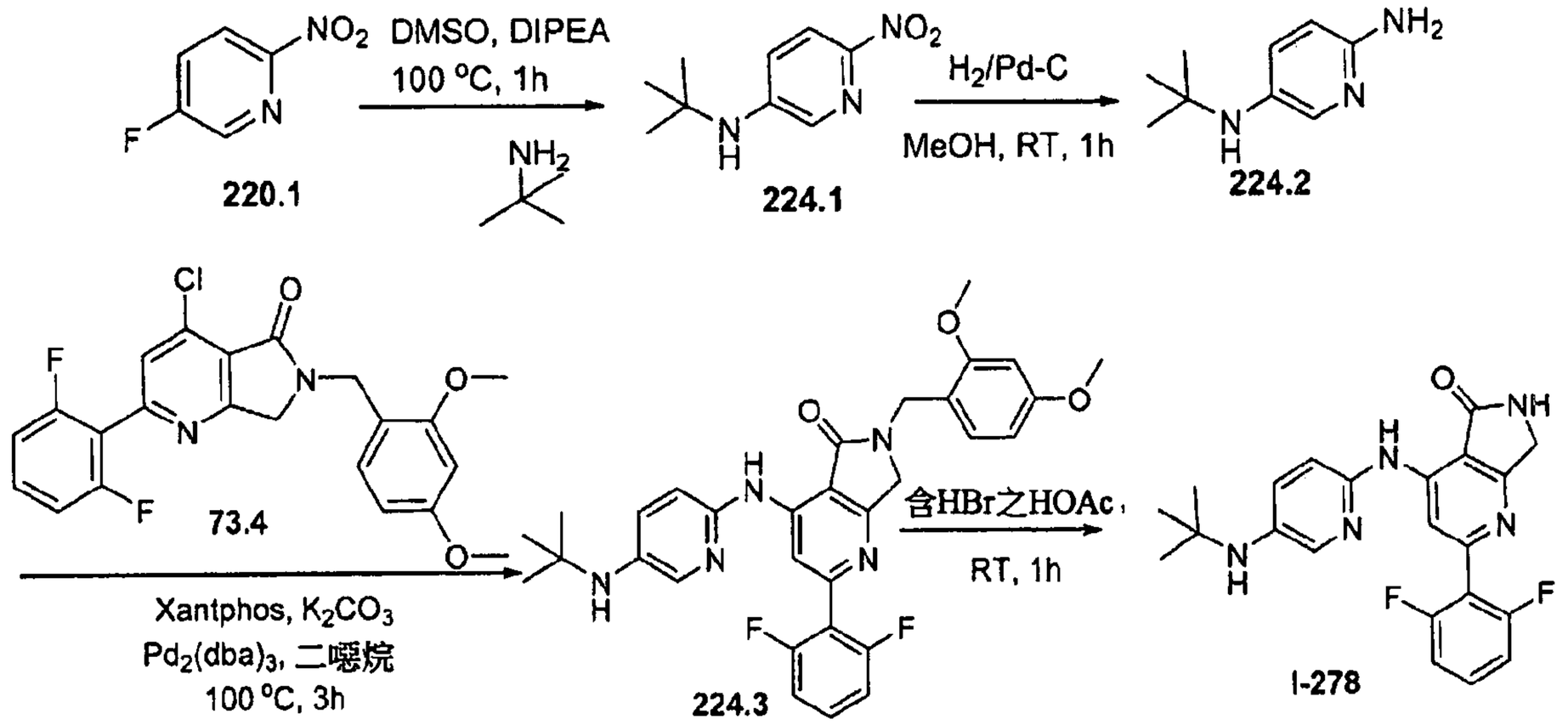
合成化合物223.4. 向**223.3** (0.180 g，0.865 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加吡啶(0.2 mL)且反應混合物冷卻至0℃。向反應混合物中逐滴添加二氟甲烷磺醯氯(0.207 g，1.384 mmol，1.6當量)且在室溫下攪拌反應物12小時。反應完成後，減壓蒸發溶劑獲得粗產物，將其經急驟層析法純化獲得**223.4** (0.150 g，53.93%)。MS (ES): *m/z* 323.31 $[M+H]^+$。

合成化合物**223.5**. 向**223.4** (0.150 g，0.463 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物12小時。反應完成後，減壓蒸發溶劑獲得純**223.5** (0.050 g，48.29%)。MS (ES): *m/z* 223.30 $[M+H]^+$。

合成化合物**223.6.** 向**73.4** (0.200 g，0.465 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**223.5** (0.102 g，0.4695 mmol，1.0當量)及碳酸鉀(0.192 g, 1.395 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.042 g，0.046 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.053 g，0.093 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。隨後在100℃下加熱反應物3小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**223.6** (0.078 g，27.21%)。MS(ES): *m/z* 617.58 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-277.** 將化合物**223.6** (0.078 g，0.126 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 mL)中且在室溫下攪拌反應物1小時。反應完成後，將混合物倒入冰水中，且用碳酸氫鈉飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟層析法純化獲得**I-277** (0.023 g，38.96%)。MS(ES): *m/z* 467.40 $[M+H]^+$；^1H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): 11.06 (s,1H), 9.80 (s,1H), 8.90 (s,1H), 8.50 (s, H), 8.19-8.18 (d,1H), 7.63-7.54 (m,2H), 7.28-7.22 (m,3H), 7.16-7.03 (s,1H) 4.44 (s,2H)。

實例224. 合成4-((5-(第三丁基胺基)吡啶-2-基)胺基)-2-(2,6-二氟-苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-278



合成化合物**224.1.** 向**220.1** (0.300 g，2.11 mmol，1.0當量)於DMSO (5 ml)中之溶液中添加2-甲基丙-2-胺(0.185 g，2.533 mmol，1.2當量)及DIPEA (2.72 g，21.11 mmol，10.0當量)。在100℃下加熱反應混合物1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用NH_4Cl溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**224.1** (0.225 g，54.59%)。MS(ES): *m/z* 195.22 $[M+H]^+$。

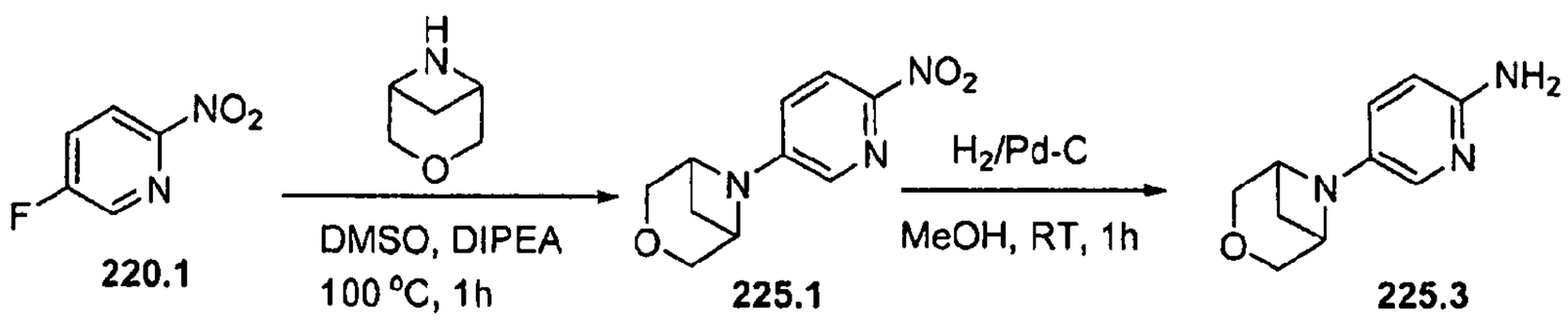
合成化合物**224.2.** 在氮氣氛圍下，向**224.1** (0.225 g，1.152 mmol，1.0當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.010 g)。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液且藉由急驟層析法純化獲得**224.2** (0.190 g，99.77%)。MS (ES): *m/z* 165.24 $[M+H]^+$。

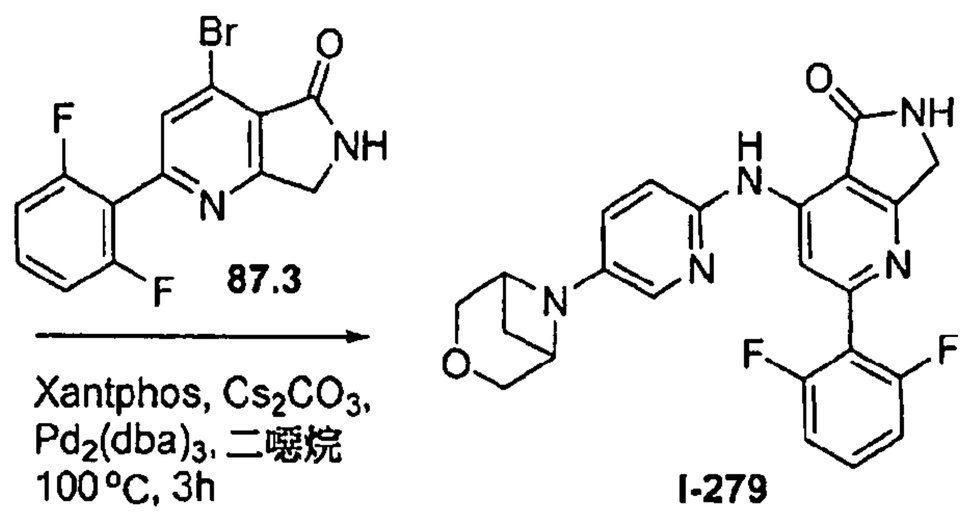
合成化合物**224.3.** 向**74.3** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物中添加**224.2** (0.042 g，0.255 mmol，1.1當量)及碳酸鉀(0.080 g，0.579 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。隨後在100℃下加熱反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用乙

酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**224.3** (0.070 g，53.89%)。MS(ES): *m/z* 559.62 $[M+H]^+$。

合成化合物I-278. 將化合物**224.3** (0.070 g，0.125 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 ml)中且在室溫下攪拌反應物1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟管柱層析法純化獲得**I-278** (0.025 g，48.8%)。MS(ES): *m/z* 409.44 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 9.39 (s,1H), 8.77 (s,1H), 8.21 (s,1H), 7.84 (d,1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.26-7.20 (m,3H), 6.98-6.96 (d,1H), 5.09 (s,1H), 4.39 (s,2H), 1.25 (s,9H)。

實例225. 合成4-((5-(3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)吡啶-2-基)胺基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-279





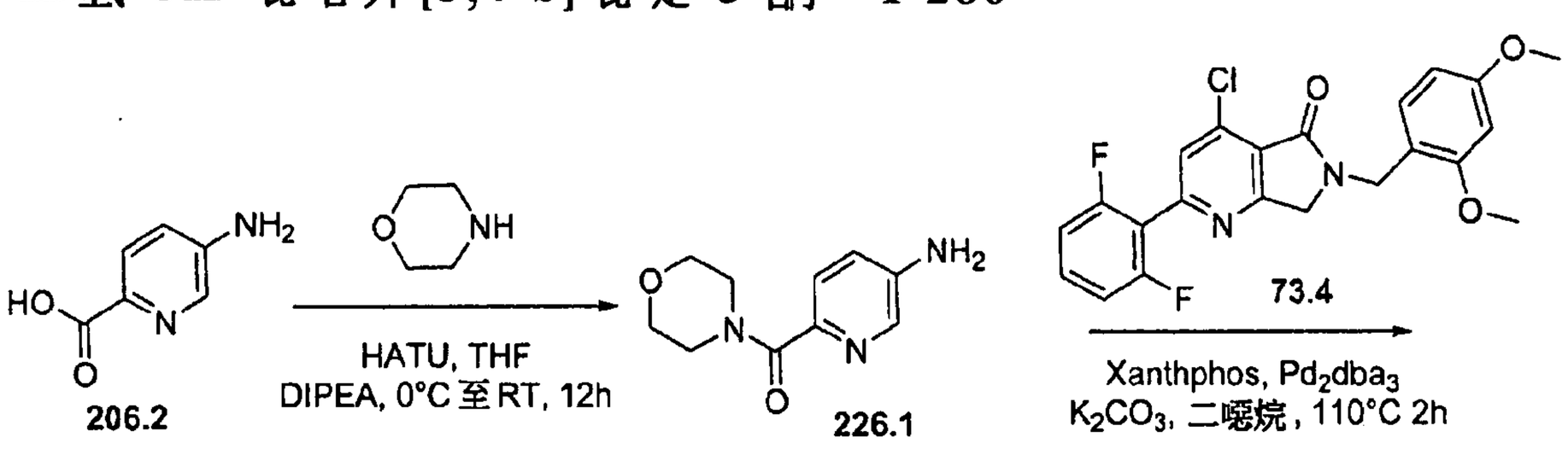
合成化合物225.1. 向**220.1** (0.150 g，1.056 mmol，1.0當量)於DMSO (3 mL)中之溶液中添加3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷(0.104 g，1.056 mmol，1.0當量)及DIPEA (1.36 g，10.56 mmol，10.0當量)。在100℃下加熱反應混合物1小時。反應完成後，混合物用NH_4Cl溶液淬滅且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲

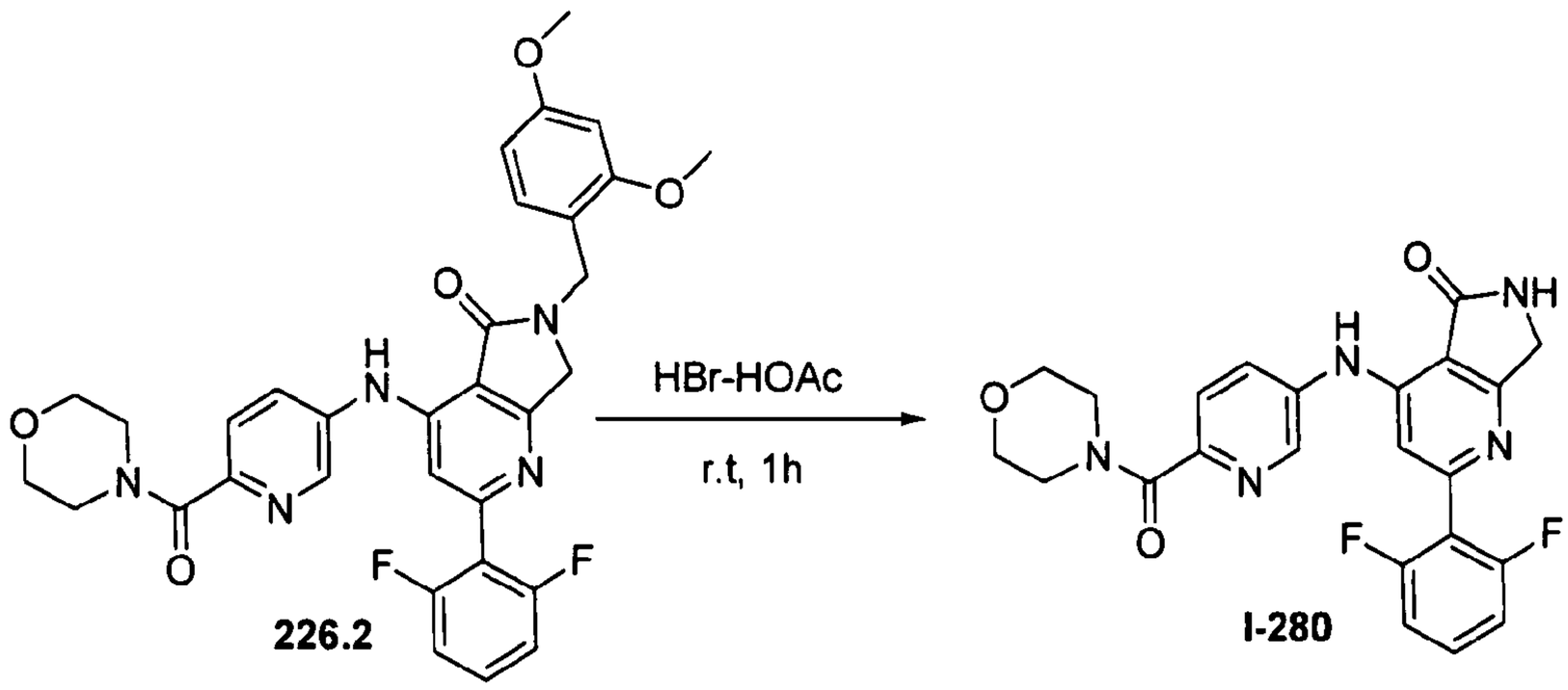
得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**225.1** (0.15 g，65.1%)。MS (ES): *m/z* 221.22 $[M+H]^+$。

合成化合物225.2. 在氮氣氛圍下，將**225.1** (0.152 g，0.687 mmol，1.0當量)於甲醇(5 mL)中之溶液添加至10% Pd/C (0.010 g，懸浮於甲醇中)中。將其用氫氣淨化1小時。反應混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮所獲得之濾液且藉由急驟層析法純化獲得**225.2** (0.110 g，84.83%)。MS (ES): *m/z* 191.23 $[M+H]^+$。

合成化合物I-279. 向**87.3** (0.225 g，0.692 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加**225.2** (0.132 g，0.692 mmol，1.0當量)及碳酸銫(0.674 g，2.076 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.063 g，0.069 mmol，0.1當量)及X-phos預催化劑(0.065 g，0.138 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。隨後在100℃下加熱反應物3小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-279** (0.012 g，3.9%)。MS(ES): *m/z* 435.43 $[M+H]^+$；1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 9.48 (s, 1H), 8.80 (s,1H), 8.37 (s,1H), 7.75 (d,1H), 7.58-7.54 (m,1H), 7.28-7.23 (t, 2H), 7.13-7.07 (s,2H), 4.40 (s,2H), 4.27-4.25 (s,2H), 4.14-4.12 (s,2H), 3.63-3.60 (d,2H), 2.69-2.67 (m,1H), 1.82-1.80 (d,1H)。

實例226. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((6-(嗎啉-4-羰基)吡啶-3-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-280





226.2 **I-280**

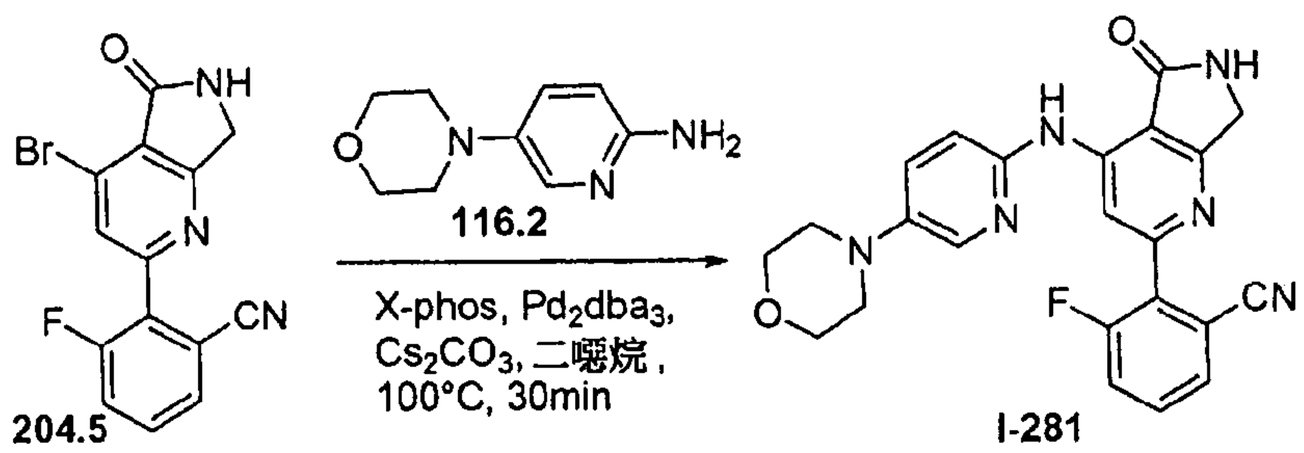
合成化合物**226.1**. 在0℃下，向**206.2** (1.0 g，7.246 mmol，1.0當量)於THF (12 ml)中之溶液中添加HATU (4.13 g，10.86 mmol，1.5當量)。在0℃下攪拌反應物45分鐘。在0℃下向反應混合物中添加嗎啉(0.756 g，8.695 mmol，1.2當量)及DIPEA (2.804 g，21.73 mmol，3.0當量)且在室溫下攪拌反應物12小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**226.1** (0.40 g，26.7%)。MS (ES): *m/z* 207.23 $[M+H]^+$。

合成化合物**226.2**. 向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**226.1** (0.052 g，0.255 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (0.080 g，0.581 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。隨後在110℃下加熱反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**226.2** (0.07 g，50.1%)。MS(ES): *m/z* 601.61 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-280**. 將化合物**226.2** (0.070 g，0.116 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 ml)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，

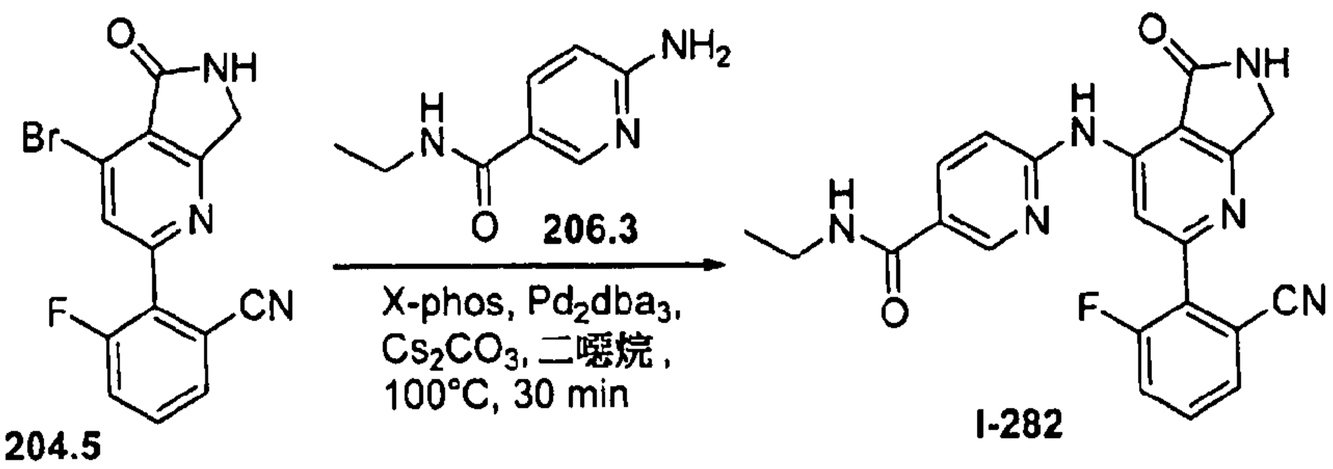
將混合物倒入冰水中，用碳酸氫鹽飽和溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗物質。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**I-280** (0.044 g，83.8%)。MS(ES): *m/z* 451.43 $[M+H]^+$；^1H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): 9.25 (s,1H), 8.78 (s,1H), 8.62-8.61 (d,1H), 7.95-7.92 (dd,1H), 7.66-7.63 (d,1H), 7.56-7.50 (m,1H), 7.23-7.19 (m,3H), 4.42 (s,2H), 3.65-3.56 (m,8H)。

實例227. 合成3-氟-2-(4-((5-(N-嗎啉基)吡啶-2-基)胺基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-281



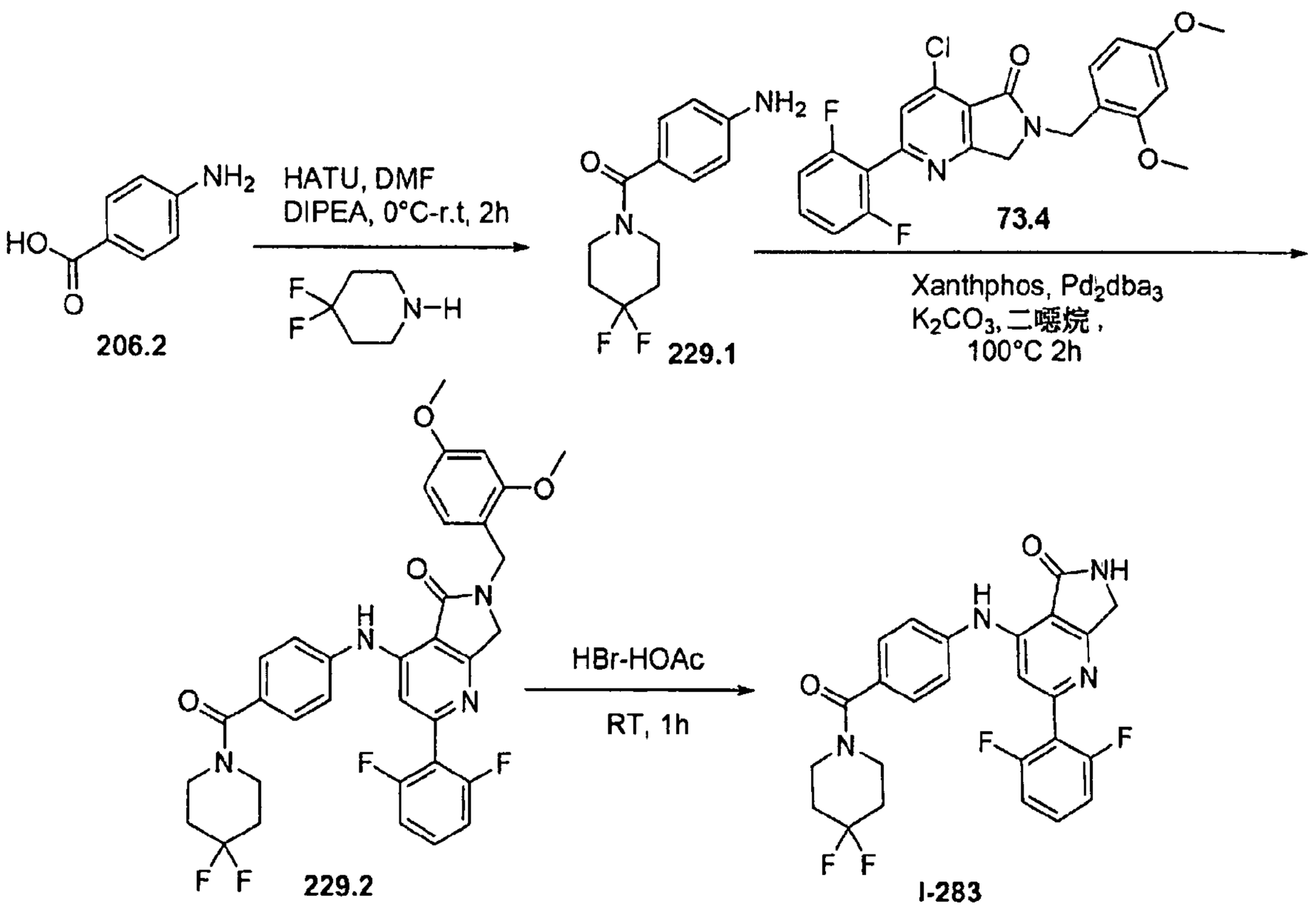
合成化合物I-281. 向**204.5** (0.065 g，0.195 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物中添加**116.2** (0.035 g，0.195 mmol，1.0當量)及Cs_2CO_3 (0.127 g，0.391 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.017 g，0.019 mmol，0.1當量)及X-Phos (0.018 g，0.039 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物30分鐘。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質。藉由急驟層析法純化粗產物獲得**I-281** (0.009 g，10.7%)。MS(ES): *m/z* 430.44 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHZ): 9.58 (s,1H), 8.86 (s,1H), 8.49 (s,1H), 8.04-8.03 (d,1H), 7.89-7.87 (dd, 1H), 7.80-7.71 (m,2H), 7.49-7.46 (dd,1H), 7.16-7.14 (d,1H), 4.43 (s,2H), 3.74-3.72 (t,4H), 3.11-3.09 (t,4H)。

實例228. 合成6-((2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)-N-乙基菸鹼醯胺，I-282



合成化合物**I-282**. 向**204.5** (0.065 g，0.195 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物中添加**206.3** (0.032 g，0.195 mmol，1.0當量)及Cs_2CO_3 (0.127 g，0.39 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.017 g，0.019 mmol，0.1當量)及X-Phos (0.018 g，0.039 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物30分鐘。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱及製備型HPLC純化獲得**I-282** (0.01 g，12.3%)。MS(ES): *m/z* 416.42 $[M+H]^+$; ^{1}NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 10.02 (s,1H), 9.02 (s,1H), 8.81-8.78 (m,2H), 8.51-8.49 (t,1H), 8.18-8.15 (dd,1H), 7.91-7.89 (d, 1H), 7.83-7.75 (m,2H), 7.30-7.28 (d,1H), 4.48 (s,2H), 3.28-3.25 (q,2H), 1.14-1.10 (t,3H)。

實例229. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-283



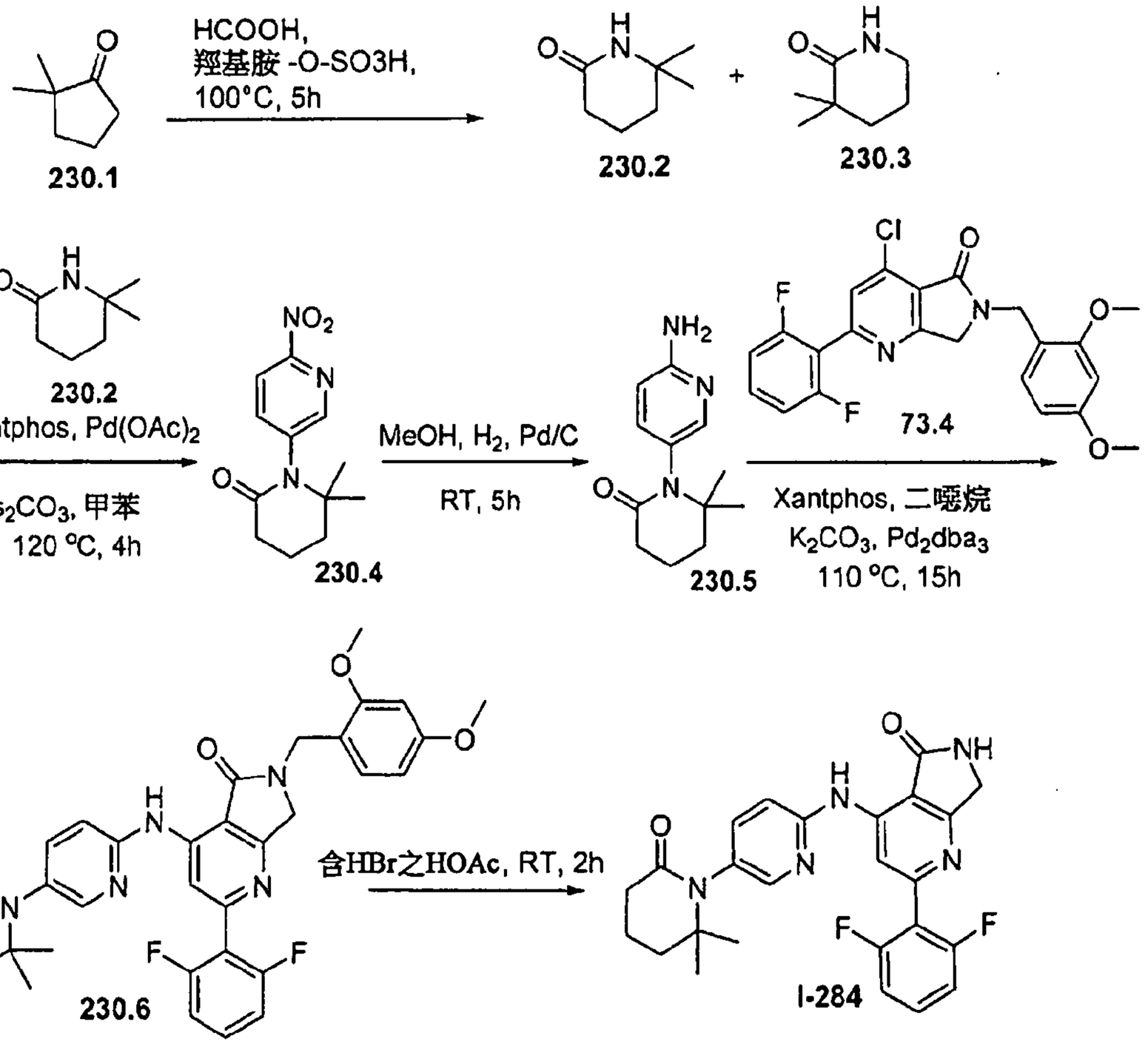
合成化合物**229.1.** 在0℃下，向**206.2** (0.1 g，0.729 mmol，1.0當量)於DMF (2 ml)中之溶液之添加HATU (0.33 g，0.88 mmol，1.2當量)。在0℃下攪拌反應物30分鐘。在室溫下攪拌反應物10分鐘。在0℃下，向反應混合物中另外添加4,4-二氟哌啶(0.172 g，1.094 mmol，1.5當量)及DIPEA (0.188 g，1.459 mmol，2.0當量)。在室溫下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**229.1** (0.13 g，74.2%)。MS (ES): *m/z* 240.25 $[M+H]^+$。

合成化合物**229.2.** 向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**229.1** (0.06 g，0.255 mmol，1.1當量)及碳酸鉀(0.080 g，0.581 mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃

取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟層析法純化獲得**229.2** (0.103，69.9%)。MS(ES): *m/z* 634.63 $[M+H]^+$。

合成化合物I-283. 將化合物**229.2** (0.103 g，0.162 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (3 mL)中且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將反應混合物倒入冰水中，用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**I-283** (0.05 g，63.6%)。MS(ES): *m/z* 484.45 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.17 (s,1H), 8.76 (s,1H), 7.56-7.42 (m,5H), 7.23-7.19 (m,3H), 4.41 (s,2H), 3.60 (m,4H), 2.07-2.00 (m,4H)。

實例230. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(2,2-二甲基-6-側氧基哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-284



合成化合物230.2. 經10分鐘之時段，向**230.1** (4.0 g，35.71 mmol，1.0當量)於甲酸(30 mL)中之溶液中添加羥基胺-O-磺酸(6.05 g，53.57 mmol，1.5當量)。在100℃下加熱反應混合物5小時。反應完成後，在45℃下減壓濃縮混合物移除過量甲酸且將殘餘物倒入碎冰中，藉由4M NaOH溶液中和且接著用CH_2Cl_2 (100 mL × 5)萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**230.2** (0.65 g，14.3%)。MS(ES): *m/z* 127.19 $[M+H]^+$。

合成化合物230.4. 向83.1 (0.240 g，1.182 mmol，1.0當量)於甲苯(5 mL)中之混合物中添加**230.2** (0.165 g，1.3 mmol，1.1當量)及Cs_2CO_3 (0.768 g，2.364 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd(OAc)_2$ (0.026 g，0.118 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.136 g，0.236 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。隨後在120℃下加熱反應物4小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**230.4** (0.04 g，13.6%)。MS(ES): *m/z* 249.27 $[M+H]^+$。

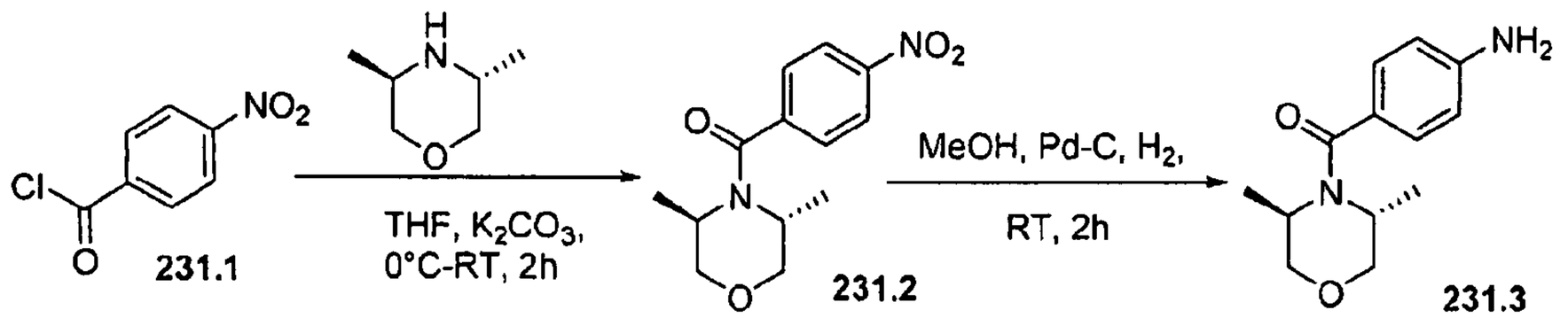
合成化合物230.5. 向Pd/C (0.02 g)於MeOH (3 mL)中之懸浮液中添加含**230.4** (0.04 g，0.16 mmol，1.0當量)之甲醇(2 mL)。反應物用H_2氣體淨化5小時。反應完成後，混合物經矽藻土過濾，用MeOH洗滌且減壓濃縮濾液獲得純**230.5** (0.017 g，48.31%)。MS(ES): *m/z* 219.29 $[M+H]^+$。

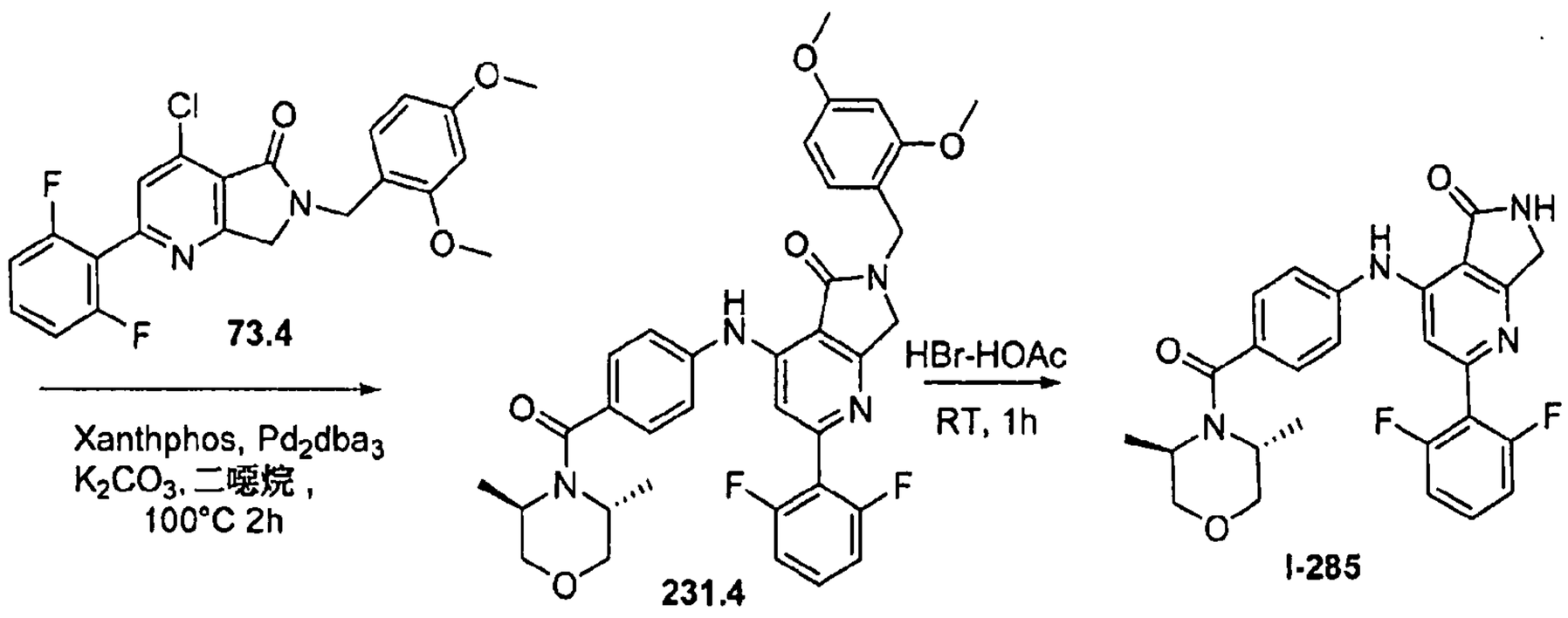
合成化合物230.6. 向**73.4** (0.030 g，0.069 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(1 mL)中之混合物中添加**230.5** (0.015 g，0.07 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.019 g，0.14 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.006 g，0.006 mmol，0.1當量)及

Xantphos (0.008 g，0.013 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。隨後在110℃下加熱反應物15小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純**230.6** (0.033 g，77.23%)。MS(ES): *m/z* 613.67 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-284.** 將化合物**230.6** (0.033 g，0.053 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (2 mL)中且在室溫下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**I-284** (0.012 g，48.2%)。MS(ES): *m/z* 463.49 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.84 (s,1H), 8.92 (s,1H), 8.57 (s,1H), 8.04-8.03 (d,1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.52-7.49 (dd,1H), 7.28-7.21 (m,3H), 4.45 (s,2H), 2.37 (s,2H), 1.84 (d,4H), 1.15 (s,6H)。

實例231. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((4-((3R,5R)-3,5-二甲基嗎啉-4-羰基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-285





合成化合物231.2. 在0℃下，向(3R,5R)-3,5-二甲基嗎啉(0.098 g，0.648 mmol，1.0當量)於無水THF中之溶液中添加K_2CO_3 (0.179 g，1.29 mmol，2.0當量)及**231.1** (0.120 g，0.648 mmol，1.0當量)。在室溫下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入碎冰中，藉由$NaHCO_3$溶液中和且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由正己烷濕磨純化獲得純**231.2** (0.130 g，76.07%)。MS(ES): *m/z* 264.28 $[M+H]^+$。

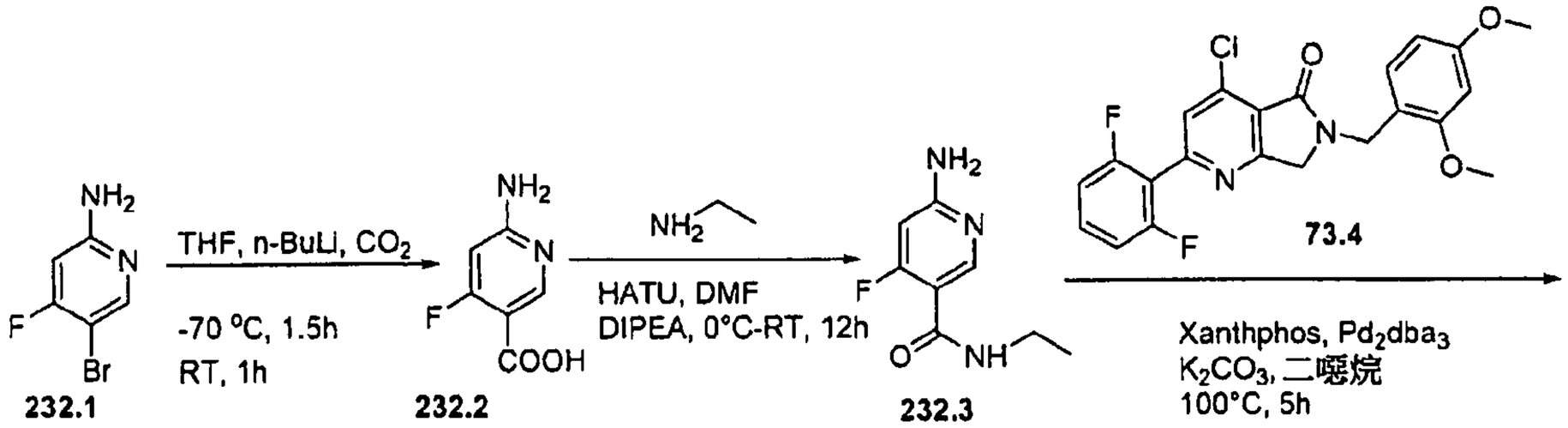
合成化合物231.3. 向Pd/C (0.025 g)於甲醇(3 mL)中之懸浮液中添加含**231.2** (0.130 g，0.491 mmol，1.0當量)之MeOH (2 mL)。用H_2氣體淨化懸浮液2小時。反應完成後，混合物經矽藻土過濾，且用MeOH洗滌。減壓濃縮濾液獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**231.3** (0.09 g，78.1%)。MS(ES): *m/z* 234.3 $[M+H]^+$。

合成化合物231.4. 向**73.4** (0.100 g，0.232 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物中添加**231.3** (0.054 g，0.232 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.064 g，0.465 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.021 g，0.023 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.026 g，0.046 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得純**231.4** (0.092 g，63.05%)。MS(ES): *m/z* 628.68 $[M+H]^+$。

合成化合物I-285. 將化合物**231.2** (0.092 g，0.146 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (2 mL)中且在室溫下攪拌反應物1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-285** (0.040 g，57.1%)。MS(ES): *m/z* 478.50 $[M+H]^+$；^1H

NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.21 (s,1H), 8.79 (s, 1H), 7.58-7.50 (m,3H), 7.44-7.42 (d,2H), 7.24-7.20 (t,3H), 4.41 (s,2H), 3.81-3.72 (m,4H), 3.40-3.36 (m,2H), 1.13-1.11 (s,6H)。

實例232. 合成6-((2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)胺基)-N-乙基-4-氟菸鹼醯胺，I-286



合成化合物232.2. 在氮氣氛圍下，在-70℃下，向**232.1** (0.1 g，0.523 mmol，1.0當量)於無水THF (5 mL)中之溶液中逐份添加正丁基鋰(0.1 g，1.570 mmol，3.0當量)。在-70℃下攪拌反應混合物30分鐘。在-70℃下添加乾燥二氧化碳且在-70℃下攪拌反應混合物1小時。隨後在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將混合物倒入水中，藉由2 N HCl溶液淬滅，接著用EtOAc萃取有機雜質。合併水層且減壓濃縮獲得粗產物**232.2** (0.080 g，97.9%)。MS(ES): *m/z* 156.12 $[M+H]^+$。粗物質未經任何純化直接用於下一步驟。

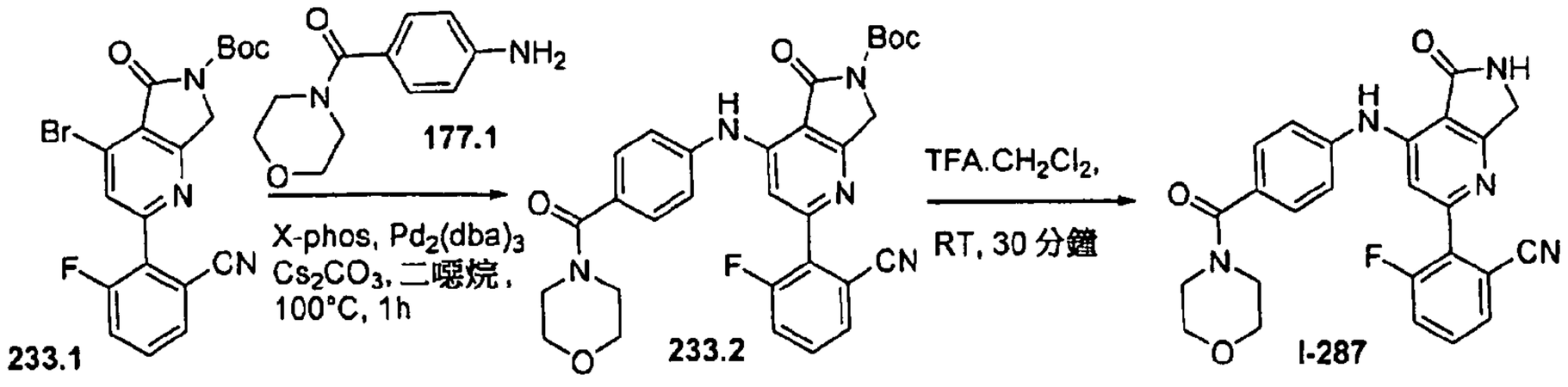
合成化合物232.3. 在0℃下，向**232.2** (0.08 g，0.512 mmol，1.0當量)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (0.389 g，1.025 mmol，2.0

當量)。在0℃下攪拌反應物15分鐘。在室溫下，向反應混合物中另外添加乙胺(THF中2M) (0.034 g，0.769 mmol，1.5當量)及DIPEA (0.330 g，2.564 mmol，5.0當量)。在室溫下攪拌反應物12小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗物質。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**232.3** (0.02 g，21.31%)。MS (ES): *m/z* 183.19 $[M+H]^+$。

合成化合物232.4. 向**73.4** (0.045 g，0.104 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(1 mL)中之混合物中添加**232.3** (0.019 g，0.104 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.028 g，0.209 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.009 g，0.010 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.012 g，0.020 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。隨後在100℃下加熱反應物5小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗物質。藉由管柱層析法純化粗產物獲得純**232.4** (0.044 g，72.94%)。MS(ES): *m/z* 577.56 $[M+H]^+$。

合成化合物I-286. 將化合物**232.4** (0.044 g，0.076 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (2 mL)中且在室溫下攪拌反應物1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且，飽和$NaHCO_3$鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由用Et_2O濕磨純化獲得純**I-286** (0.022 g，67.6%)。MS(ES): *m/z* 427.39 $[M+H]^+$；^1H NMR (MeOD, 400 MHz): 8.84 (s,1H), 8.69-8.65 (dd,1H), 7.58-7.54 (m,1H), 7.19-7.15 (m,2H), 7.04-7.00 (dd, 1H), 4.52 (s,2H), 3.45-3.40 (q,2H), 1.26-1.22 (m,3H)。

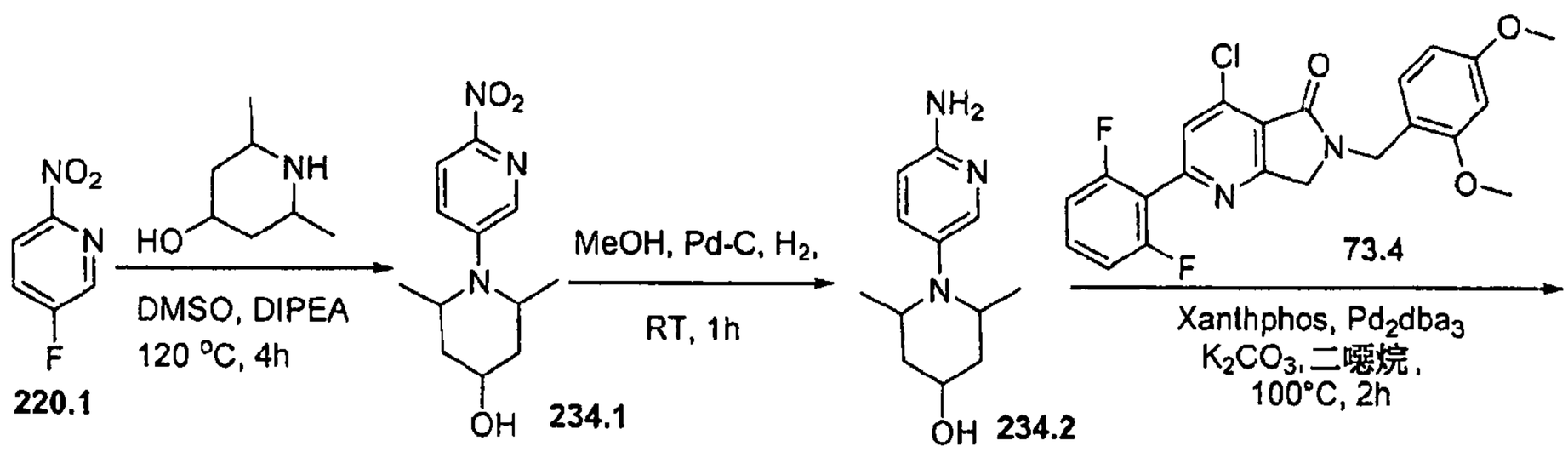
實例233. 合成3-氟-2-(4-((4-(嗎啉-4-羰基)苯基)胺基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-287

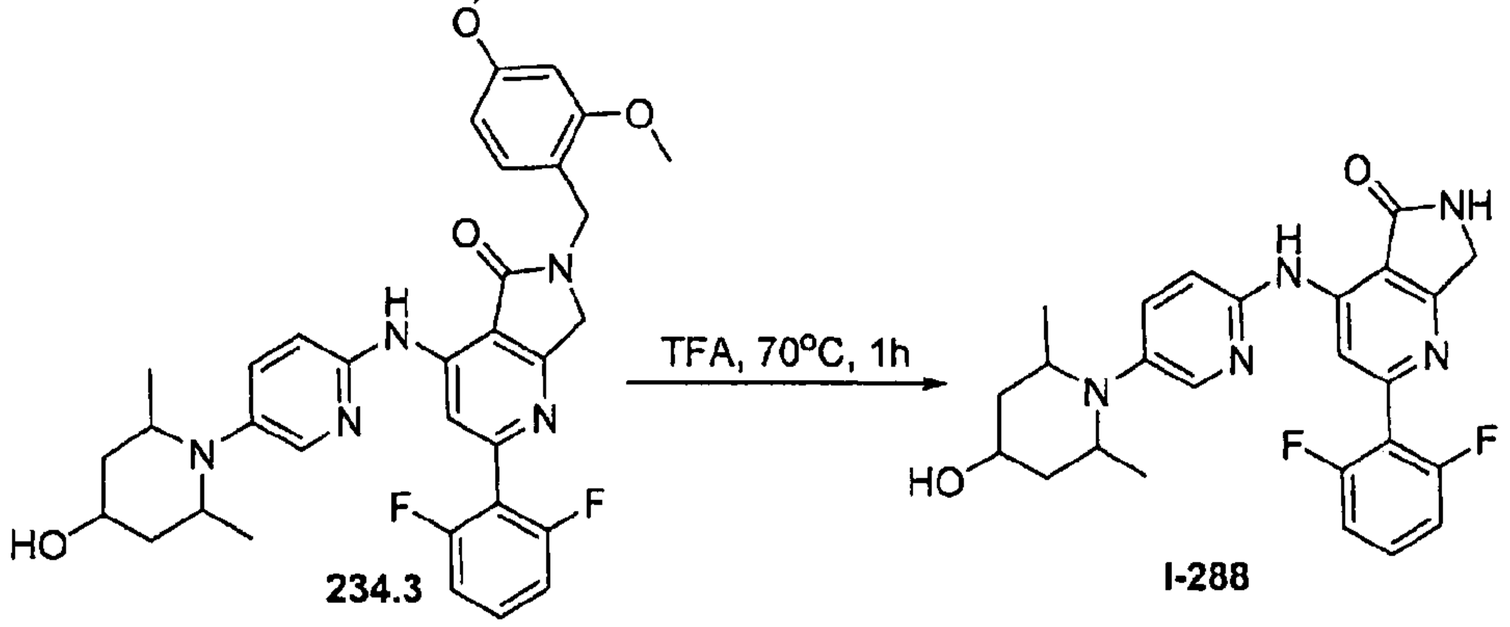


合成化合物**233.2**. 向**233.1** (0.011 g，0.025 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(0.5 mL)中之混合物中添加**177.1** (0.005 g，0.025 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.007 g，0.051 mmol，2.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.002 g，0.002 mmol，0.1當量)及X-Phos (0.003 g，0.005 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**233.2** (0.010 g，70.47%)。MS(ES): *m/z* 557.58 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-287**. 向反應混合物中添加溶解於CH_2Cl_2 (0.5 mL)及TFA (0.5 mL)中之化合物**233.2** (0.010 g，0.017 mmol，1.0當量)。在室溫下攪拌反應物30分鐘。完成後，將反應混合物倒入水中，用$NaHCO_3$飽和溶液中和且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗物質。藉由用己烷濕磨純化粗產物獲得純**I-287** (0.004 g，48.8%)。MS(ES): *m/z* 457.47 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (MeOD, 400 MHz): 7.76-7.74 (m,1H), 7.70-7.60 (m,2H), 7.58-7.50 (m,4H), 7.32 (s,1H), 4.64 (s,4H), 4.51 (s,2H), 3.73-3.69 (m,4H)。

實例234. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(4-羥基-2,6-二甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-288





合成化合物**234.1.** 向**220.1** (0.5 g，3.518 mmol，1.0當量)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加2,6-二甲基哌啶-4-醇(0.5 g，3.870 mmol，1.1當量)及DIPEA (4.54 g，35.18 mmol，10.0當量)。在120℃下加熱反應混合物4小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗物質。藉由combi flash純化粗產物獲得純**234.1** (0.05 g，5.65%)。MS(ES): *m/z* 251.29 $[M+H]^+$。

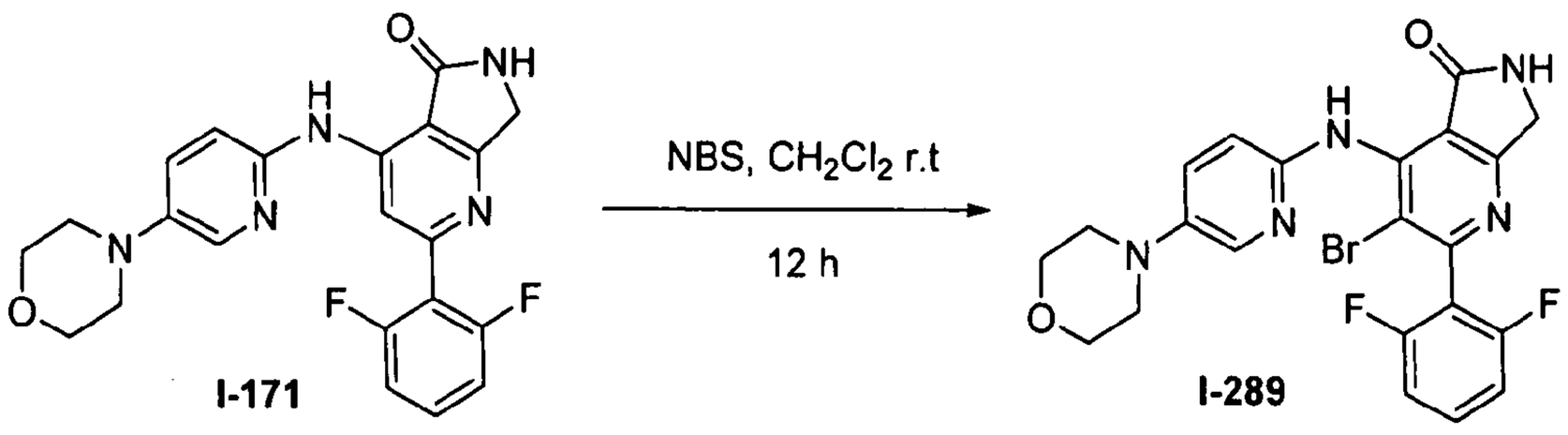
合成化合物**234.2.** 在氮氣下，向10% Pd/C (0.010 g)於甲醇(1.5 mL)中之懸浮液中添加**234.1** (0.05 g，0.198 mmol，1.0當量)於MeOH (1 mL)中之溶液。反應物用H_2氣體淨化1小時。反應完成後，混合物經矽藻土過濾，用MeOH洗滌且減壓濃縮所獲得之濾液獲得純**234.2** (0.033 g，74.9%)。MS (ES): *m/z* 221.30 $[M+H]^+$。

合成化合物**234.3.** 向73.4 (0.058 g，0.134 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 ml)中之溶液中添加**234.2** (0.029 g，0.134 mmol，1.0當量)、Xantphos (0.015 g，0.026 mmol，0.2當量)及K_2CO_3 (0.046 g，0.337

mmol，2.5當量)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.012 g，0.013 mmol，0.1當量)，且再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應物2小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗物質。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**234.3** (0.043 g，51.88%)。MS(ES): *m/z* 615.68 $[M+H]^+$。

合成化合物I-288. 將化合物**234.3** (0.043 g，0.069 mmol，1.0當量)溶解於TFA (2 mL)中且在70℃下加熱反應物1小時。反應完成後，濃縮混合物。向混合物中添加10% MeOH/CH_2Cl_2。有機層用$NaHCO_3$飽和溶液、鹽水洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得I-288 (0.02 g，61.52%)。MS(ES): *m/z* 465.50 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.64 (s,1H), 8.84 (s, 1H), 8.46 (s,1H), 8.02-8.01 (d,1H), 7.61-7.55 (dd,1H), 7.47-7.44 (d,1H), 7.28-7.24 (t,2H), 7.13-7.08 (t,1H), 4.59-4.56 (d,1H), 4.42 (s,2H), 3.80 (s,1H), 3.56 (m,1H), 3.43 (m,1H), 1.95-1.50 (m, 4H), 0.90-0.82 (d,6H)。

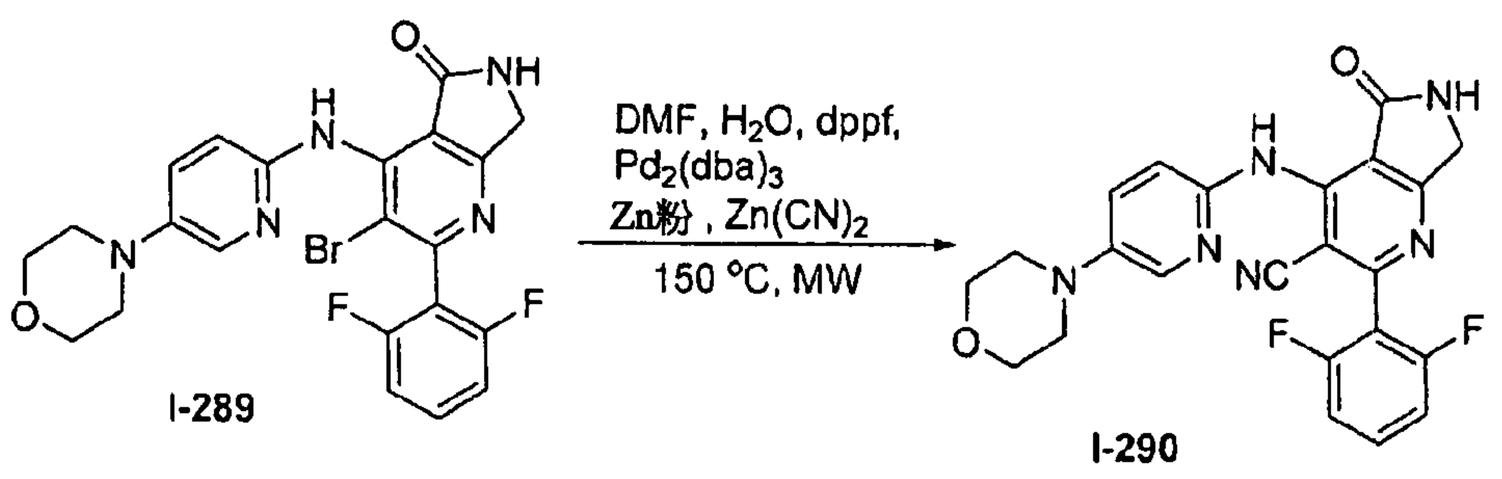
實例235. 合成3-溴-2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(N-嗎啉基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-289



合成化合物I-289. 向**I-171** (0.250 g，0.709 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加N-溴丁二醯亞胺(0.13 g，0.71 mmol，1.0當量)且在室溫下攪拌反應物12小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用CH_2Cl_2萃取產物。合併有機層，用$NaHCO_3$溶液及鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗物質，將其藉由製備型HPLC

純化獲得**I-289** (0.050 g，14.05%)。MS(ES): *m/z* 502.32 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.75 (s, 1H), 8.91 (s,1H), 8.37 (s,1H), 7.65-7.54 (m,2H), 7.29-7.25 (m,3H), 4.44 (s,2H), 3.74-3.72 (t, 4H), 2.95-2.93 (t,1H)。

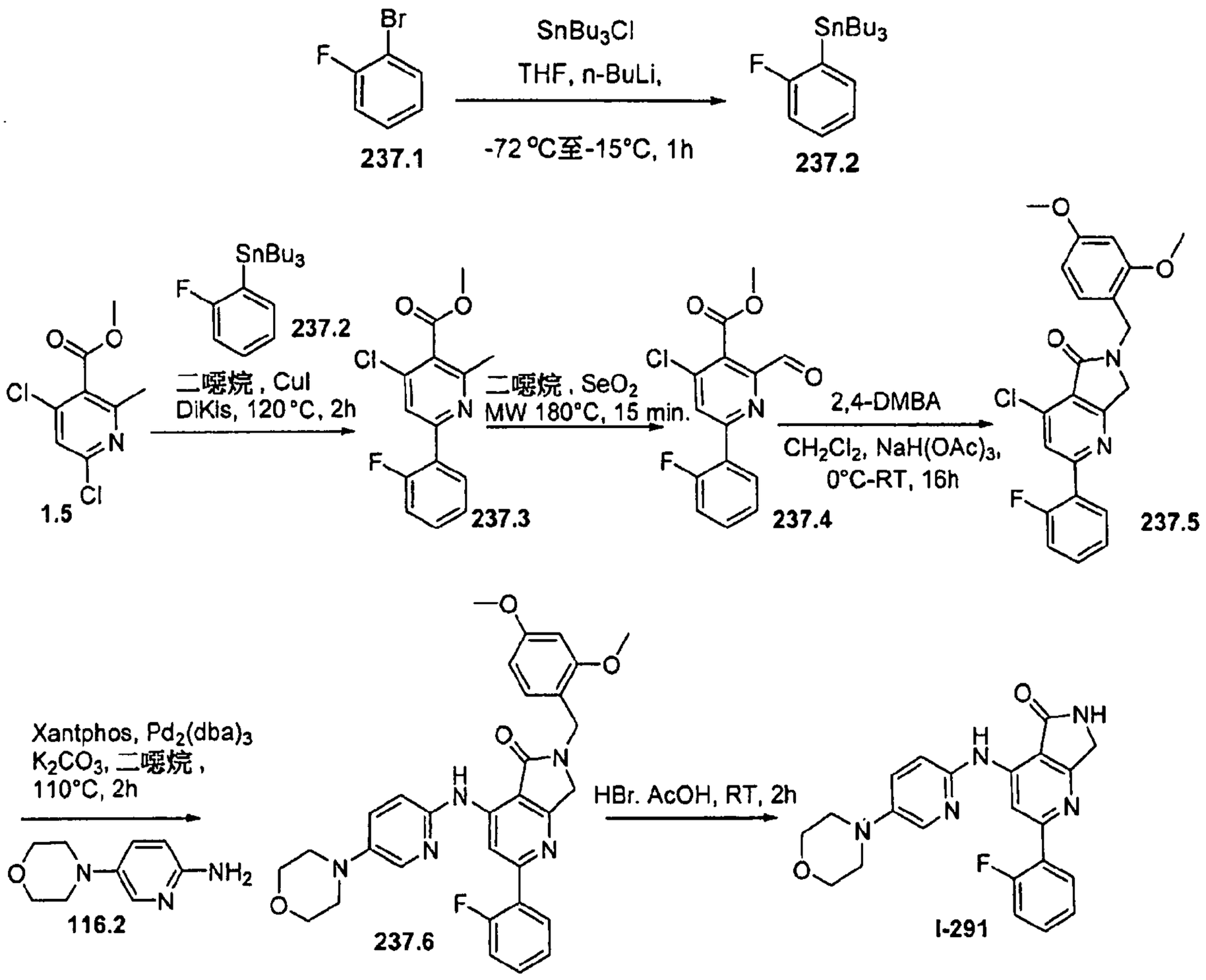
實例236. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((5-(N嗎啉基)吡啶-2-基)胺基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲腈，I-290



I-289　　I-290

合成化合物**I-290.** 向**I-289** (0.045 g，0.089 mmol，1.0當量)於DMF (1 mL)及水(0.2 mL)中之溶液中添加氰化鋅(0.006 g，0.053 mmol，0.6當量)及鋅粉(0.0005 g，0.008 mmol，0.1當量)。反應混合物在氬氣下脫氣30分鐘。向混合物中添加1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵(0.009 g，0.017 mmol，0.2當量)及$Pd_2(dba)_3$ (0.008 g，0.008 mmol，0.1當量)且在150℃下在微波中加熱反應物1小時。反應完成後，將混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。分離有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓蒸發獲得粗物質。藉由管柱層析法純化粗產物獲得**I-290** (0.030 g，74.69%)。MS(ES): *m/z* 448.32$[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 9.82 (s,1H), 8.93 (s,1H), 8.40 (s,1H), 7.77-7.74 (m,1H), 7.60-7.54 (m,2H), 7.30-7.26 (m,2H), 4.45 (s,2H), 3.76-3.74 (t,4H), 3.14-3.12 (t,4H)。

實例237. 合成2-(2-氟苯基)-4-((5-(N-嗎啉基)吡啶-2-基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮 I-291



合成化合物**237.2**. 在氮氣下，在-72℃下，向**237.1** (5.0 g，28.57 mmol，1.0當量)於THF (25 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (12 mL，29.99 mmol，1.05當量)。在相同溫度下攪拌反應物40分鐘。在氮氣下，在-72℃下，向反應混合物中逐滴添加溶解於THF (25 mL)中之氯化三丁基錫(9.7 g，29.99 mmol，1.05當量)，且在相同溫度下攪拌反應混合物15分鐘。使反應混合物在30分鐘內升溫至-15℃。反應混合物用NH_4Cl溶液淬滅且用Et_2O萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得粗產物**237.2** (10 g，90.9%)，其未經任何純化即用於下一步驟。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.45-7.39 (m,1H), 7.39-7.31 (m1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 7.10-6.96 (m,1H), 1.55-1.45 (m,4H), 1.4-1.29 (m,8H), 1.18-1.10 (m,3H), 0.98-0.89 (m, 12H)。

合成化合物**237.3**. 向**1.5** (3.0 g，13.6 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液中添加化合物**237.2** (7.8 g，20.45 mmol，1.5當量)

且氬氣淨化15分鐘。向反應混合物中添加氯化1,1'-雙(三苯膦基) 鈀(II) (0.95 g，1.363 mmol，0.1當量)且反應混合物用氬氣淨化5分鐘。向混合物中添加碘化亞銅(0.51 g，2.727 mmol，0.2當量)且反應物另外用氬氣淨化5分鐘。在120℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，接著經矽藻土過濾。減壓濃縮濾液，獲得粗物質。藉由急驟層析法純化粗產物獲得**237.3** (2.0 g，52.6%)。^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 7.95 (dt,1H), 7.85 (s,1H), 7.59-7.53 (m,1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 3.96 (s,3H), 2.56 (s,3H)。

合成化合物237.4. 向**237.3** (2.0 g，6.72 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中添加SeO_2 (1.49 g，13.43 mmol，2.0當量)。在180℃下，在微波中照射反應物25分鐘。反應完成後，將混合物冷卻至室溫，接著經矽藻土過濾。矽藻土床用EtOAc洗滌且減壓濃縮所獲得之濾液獲得粗產物**237.4** (2.0 g，95.24%)。LCMS (ES): *m/z* 294.09 $[M+H]^+$。

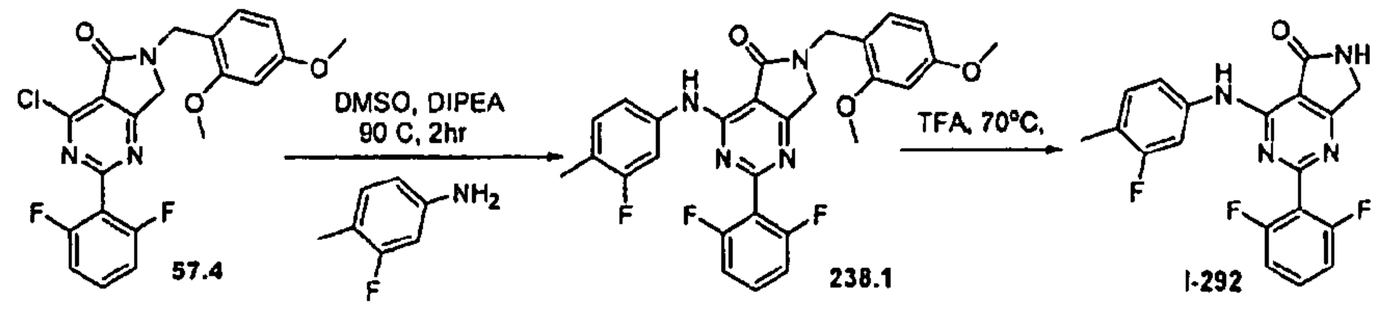
合成化合物237.5. 向**237.4** (2.0 g，6.809 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (30 mL)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苯甲胺(0.91 g，5.44 mmol，0.8當量)。在氮氣氛圍下，在室溫下攪拌反應混合物45分鐘。在氮氣氛圍下，在0-5℃下，經45分鐘向反應混合物中分部分添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.16 g，10.2 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應混合物用碳酸氫鹽飽和溶液淬滅且用CH_2Cl_2萃取。用水洗滌有機層。合併有機萃取物，用鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物。藉由急驟層析法純化粗產物獲得**237.5** (0.6 g，21.3%)。LCMS (ES): *m/z* 413.27 $[M+H]^+$。

合成化合物237.6. 向240.5 (0.110 g，0.266 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液添加**116.2** (0.047 g，0.266 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (0.11 g，0.799 mmol，3.0當量)。反應混合物在氬氣氛圍下

脫氣10分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.024 g，0.026 mmol，0.1當量)及Xantphos (0.03 g，0.05 mmol，0.2當量)，且再脫氣5分鐘。在110℃下攪拌反應物2小時。將反應混合物倒入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機萃取物，用鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗物質。藉由combiflash純化粗產物獲得**237.6** (0.09 g，60.8%)。LCMS (ES): *m/z* 556.49 $[M+H]^+$。

合成化合物I-291. 將化合物**237.6** (0.09 g，0.16 mmol，1.0當量)溶解於HBr/HOAc (4 mL，HBr於乙酸中之33%溶液)中且在室溫下攪拌反應物2.5小時。將反應混合物倒入冰冷之水上，用$NaHCO_3$中和且用EtOAc萃取。合併有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，將其藉由管柱層析法純化獲得**I-291** (0.035 g，53.4%)。MS(ES): *m/z* 406.40 $[M+H]^+$；^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 9.32 (s,1H), 8.77 (d,1H), 8.07 (d, 1H), 7.90 (dt, 1H), 7.43-7.39 (m,1H), 7.32-7.27 (m,1H), 7.23-7.17 (m,1H), 6.96 (d,1H), 6.17 (s,1H), 4.52 (s,2H), 3.90 (t, 4H), 3.16 (t, 4H)。

實例238. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-((3-氟-4-甲基苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮 I-292.



合成化合物238.1. 在室溫下，向**57.4** (0.125 g，0.290 mmol，1.0當量)於DMSO (2 mL)中之溶液中添加3-氟-4-甲基苯胺(0.036 g，0.290 mmol，1.0當量)及DIPEA (0.14 mL，0.870 mmol，3.0當量)。在90℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中且使用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由管

柱層析法純化粗產物獲得**238.1** (0.063 g，41.81%)。MS (ES): *m/z* 520.5 $[M+H]^+$。

合成化合物I-292. 在70℃下加熱**238.1** (0.063 g，0.121 mmol，1當量)於三氟乙酸(6 ml)中之溶液8小時。反應完成後，將混合物倒入冷水中，用飽和碳酸氫鈉溶液中和且用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。減壓移除溶劑且純化所得粗產物獲得**I-292** (0.023 g，51.3%)。MS (ES): *m/z* 370.4 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9.13 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.77-7.73 (dd, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.41-7.39 (d, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)。

實例239：Tyk2及JAK2放射性激酶分析法

在反應緩衝液(20 mM Hepes pH 7.5、10 mM $MgCl_2$、1 mM EGTA、0.02% Brij35、0.02 mg/ mL BSA、0.1 mM Na_3PO_4、2 mM DTT、1% DMSO)中製備肽受質[KKSRGDYMTMQIG] (20 μM)。添加TYK2 (Invitrogen)激酶，隨後添加含化合物之DMSO。添加33PATP，於10 μM下，於ATP中起始反應。在室溫下培育激酶反應物120分鐘且將反應物在P81離子交換紙(Whatman # 3698-915)上點樣，接著在0.75%磷酸中充分洗滌，隨後讀取放射性計數。對於JAK2 (Invitrogen)激酶分析法，在與TYK2相同之反應中使用肽受質聚[Glu:Tyr] (4:1) 0.2 mg/ ml。

實例240：Tyk2及JAK2卡立珀(Caliper)分析法

卡立珀儀器採用晶片外遷移率變動分析法，使用微流體技術來偵測來自激酶分析法之磷酸化肽受質。該等分析法在等同ATP Km之ATP濃度下，及在1 mM ATP下進行。化合物在DMSO中連續稀釋，接著在分析緩衝液(25 mM HEPES，pH 7.5、0.01% Brij-35、0.01% Triton、0.5 mM EGTA)中進一步稀釋。首先向各孔中添加5 μl經稀釋化合物，接著向各孔中添加10 μl酶混合物，隨後添加10 μL受質混合

物(10 mM $MgCl_2$中之肽及ATP)以起始反應。在28℃下培育反應25分鐘，接著添加25 μl停止緩衝液(100 mM HEPES、0.015% Brij-35、50 mM EDTA)，隨後使用卡立珀儀器讀數。1 nM最終濃度之JAK2及9.75 nM之TYK2來自Carna，且所用受質分別為20及16 μM之ATP。JAK2分析法使用肽22且TYK2使用肽30 (卡立珀)，各3 μM。

表2顯示所選本發明化合物在Tyk2及JAK2活性抑制分析法中之活性。化合物編號對應於表1中的化合物編號。活性表示為「A」的化合物提供Ki ≤ 0.01 μM；活性表示為「B」的化合物提供0.01-0.1 μM之Ki；活性表示為「C」的化合物提供0.1-1.0 μM之Ki；且活性表示為「D」之化合物提供Ki ≥ 1.0 μM。

表2. Tyk2及JAK2活性抑制資料

化合物編號	Tyk2 Ki	JAK2 Ki
I-1	A	C
I-2	A	D
I-3	A	C
I-4	A	C
I-5	A	C
I-6	A	C
I-7	B	D
I-8	B	D
I-9	A	C
I-10	A	C
I-11	A	C
I-12	A	C
I-13	A	C
I-14	A	C
I-15	A	C
I-16	A	C
I-17	C	D
I-18	C	D
I-19	C	D
I-20	B	C
I-21	A	D
I-22	A	B
I-23	B	D
I-61	A	C
I-62	A	C
I-63	A	C
I-64	A	C
I-65	A	C

化合物編號	Tyk2 Ki	JAK2 Ki
I-66	A	C
I-67	A	B
I-68	B	D
I-69	B	D
I-70	B	D
I-71	B	D
I-72	A	C
I-73	A	C
I-74	A	C
I-75	A	C
I-76	A	B
I-77	A	C
I-78	A	B
I-79	A	C
I-80	A	C
I-81	A	C
I-82	B	D
I-83	B	C
I-84	A	B
I-85	B	D
I-86	A	B
I-87	A	B
I-88	B	C
I-91	A	B
I-92	A	B
I-109	A	C
I-110	A	D
I-111	B	C

化合物編號	Tyk2 Ki	JAK2 Ki
I-112	A	C
I-113	A	C
I-114	A	C
I-115	B	C
I-116	A	B
I-117	A	C
I-118	A	C
I-119	A	C
I-120	A	C
I-121	A	C
I-122	A	C
I-123	A	C
I-124	A	B
I-125	A	B
I-126	A	B
I-127	A	B
I-128	A	C
I-129	D	D
I-130	D	D
I-131	D	D
I-132	A	B
I-133	A	B
I-134	A	B
I-135	A	B
I-136	A	B
I-137	A	B
I-138	A	B
I-139	A	B
I-140	A	B
I-141	A	B
I-142	A	B
I-143	A	B
I-144	A	A
I-145	A	B
I-146	A	B
I-147	A	B
I-148	A	B
I-149	A	C
I-150	A	B
I-151	A	C
I-152	A	C
I-153	A	C
I-154	A	C
I-155	A	C
I-156	A	C
I-157	B	C
I-158	B	C
I-159	A	A
I-160	B	D

化合物編號	Tyk2 Ki	JAK2 Ki
I-161	A	C
I-162	A	B
I-163	A	B
I-164	A	B
I-165	A	B
I-166	C	D
I-167	A	C
I-168	A	C
I-169	D	D
I-170	A	B
I-171	A	B
I-172	A	B
I-173	A	B
I-174	A	B
I-175	A	B
I-176	A	B
I-177	A	B
I-178	A	C
I-179	B	C
I-180	B	D
I-181	A	C
I-182	A	B
I-183	A	B
I-184	B	D
I-185	A	C
I-186	A	C
I-187	A	B
I-188	A	B
I-189	A	C
I-190	A	C
I-191	A	C
I-192	A	C
I-193	A	C
I-194	B	C
I-195	A	C
I-196	A	C
I-197	C	D
I-198	A	C
I-199	A	B
I-200	A	B
I-201	A	C
I-202	A	C
I-203	B	C
I-204	A	D
I-205	A	D
I-206	A	C
I-207	A	C
I-208	C	D
I-209	A	B

化合物編號	Tyk2 Ki	JAK2 Ki
I-210	A	B
I-211	A	B
I-212	A	B
I-213	A	C
I-214	A	B
I-215	A	B
I-216	A	C
I-217	A	B
I-218	A	C
I-219	A	B
I-220	A	B
I-221	A	B
I-222	A	B
I-223	A	A
I-224	A	A
I-225	A	A
I-226	A	B
I-227	A	A
I-228	A	B
I-229	A	B
I-230	A	C
I-231	A	B
I-232	A	B
I-233	A	D
I-234	A	A
I-235	A	C
I-236	B	D
I-237	A	B
I-238	A	C
I-239	A	C
I-240	A	NA
I-241	C	NA
I-242	A	B
I-243	A	B
I-244	A	B
I-245	A	A
I-246	A	A
I-247	A	B
I-248	A	B
I-249	A	B
I-250	B	C

化合物編號	Tyk2 Ki	JAK2 Ki
I-251	A	B
I-252	A	C
I-253	A	B
I-254	A	B
I-255	A	B
I-256	A	A
I-257	A	B
I-258	A	A
I-259	A	A
I-260	A	C
I-261	A	B
I-262	A	B
I-263	A	A
I-264	A	A
I-265	A	B
I-266	A	A
I-267	A	B
I-268	A	B
I-269	A	B
I-270	A	A
I-271	A	A
I-272	A	A
I-273	A	B
I-274	A	A
I-275	A	B
I-276	A	B
I-277	A	A
I-278	A	A
I-279	A	B
I-280	B	C
I-281	A	A
I-282	A	A
I-283	A	A
I-284	A	B
I-285	A	A
I-286	A	C
I-287	A	A
I-288	A	A
I-292	B	D

儘管吾人已描述多個本發明實施例，但顯而易知，可改變吾等基礎實例以提供利用本發明化合物及方法之其他實施例。因此，應瞭解，本發明範疇應由隨附申請專利範圍而非以實例方式表示之特定實施例來界定。

實例241. 人類PBMC中IL-12誘導之pSTAT4. 人類PBMC自白血球層分離且根據需要冷凍儲存用於分析。將用於分析之細胞解凍且再懸浮於含有血清之完全培養基中，接著將細胞稀釋至1.67 E6個細胞/毫升，使得每孔120 μl為200,000個細胞。向各孔中添加所要濃度之15 μl化合物或DMSO，且在37℃下培育1小時。在使用所製備之細胞溶解產物分析pSTAT4及總STAT4之前30分鐘添加15 μl刺激物(最終濃度為1.7 ng/ mL IL-12)，且根據製造商方案藉由MSD試劑分析。分析中化合物之最終DMSO濃度為0.1%。

實例242. 人類PBMC中之GM-CSF誘導之pSTAT5. 製備細胞用於如上文程序中之分析且在使用所製備之細胞溶解產物分析pSTAT5及總STAT5之前20分鐘添加15 μl GM-CSF (最終濃度5 ng/ mL)，且根據製造商方案藉由MSD試劑分析。分析中化合物之最終DMSO濃度為0.1%。

表3顯示所選本發明化合物在人類PBMC中之IL-12誘導之pSTAT4及GM-CSF誘導之pSTAT5抑制分析法中的活性。化合物編號對應於表1中的化合物編號。活性表示為「A」的化合物提供$EC_{50} \leq 2$ μM；活性表示為「B」的化合物提供2-20 μM之EC_{50}；且活性表示為「C」的化合物提供$EC_{50} \geq 20$ mM。

表3：細胞活性資料

化合物	Tyk2-pSTAT4 EC_{50}	JAK2-pSTAT5 EC_{50}
I-20	A	C
I-80	A	C
I-67	A	C
I-16	A	C
I-65	A	C
I-66	A	C
I-64	A	C
I-21	A	C
I-78	A	C
I-86	A	C
I-87	A	C
I-109	B	C
I-110	A	C
I-88	A	A
I-114	A	B
I-115	A	B
I-117	A	C
I-128	A	C
I-135	A	A
I-136	A	A
I-137	A	A
I-138	A	B
I-140	A	B
I-142	A	C

I-144	A	D
I-147	A	A
I-148	A	B
I-150	A	B
I-154	A	C
I-161	A	B
I-163	A	B
I-165	A	B
I-167	A	C
I-170	A	B
I-171	A	B
I-176	A	B
I-181	A	C
I-182	A	B
I-195	A	C
I-196	A	C
I-205	A	B
I-206	A	C
I-207	A	B
I-214	A	B
I-227	A	A

I-228	A	B
I-229	A	B
I-231	A	B
I-232	A	B
I-237	A	C
I-238	A	C
I-242	A	B
I-243	A	B
I-247	A	A
I-248	A	A
I-253	A	C
I-256	A	A
I-257	A	B
I-260	A	C
I-262	A	A
I-263	A	A
I-265	A	B
I-272	A	A
I-273	A	A
I-276	A	A

實例243. 血清中IL-12/IL-18誘導之IFNγ的急性小鼠模型 - C57BL/6小鼠PO或SC給予不同劑量的測試化合物或媒劑(每組n = 9或10)，接著30分鐘後，IP注射10 ng IL-12及1 μg IL-18。IL-12/IL-18注射三小時後，將小鼠放血且分離血清。使用CBA分析測定血清中之細胞激素濃度。

本發明之某些化合物活體內抑制約50% IL-12/IL-18誘導之IFNγ產量。30 mg/kg SC有效劑量之化合物I-80在大鼠中活體內抑制IL-12/IL-18誘導之IFNγ產量。

實例244. 離體小鼠IL-12誘導之IFNγ研究 給予C57/BL6小鼠10 mL/kg體積之單次口服劑量之媒劑或不同劑量之化合物。給藥後30分鐘至1小時，對動物實施安樂死且將血液經腔靜脈收集至肝素鈉血液收集管中且倒轉若干次。接著將血液塗鋪至抗CD3塗佈之板上且在37℃下，在具有5% CO_2的含濕氣培育箱中用2 ng/ ml含小鼠IL-12之RPMI培養基刺激24小時。培育結束時，在260g下離心血液5分鐘以收集清液層。根據製造商說明(Meso Scale Discovery)使用小鼠IFNγ MSD套

組測定清液層中之IFNγ濃度。收集血液時，收集血漿用於藉由LC-MS/MS分析藥物含量。

某些本發明化合物在離體小鼠模型中抑制IL-12誘導之IFNγ產量。劑量≤10 mg/kg之化合物I-136、I-165及I-195顯著抑制IL-12誘導的IFNγ產量。

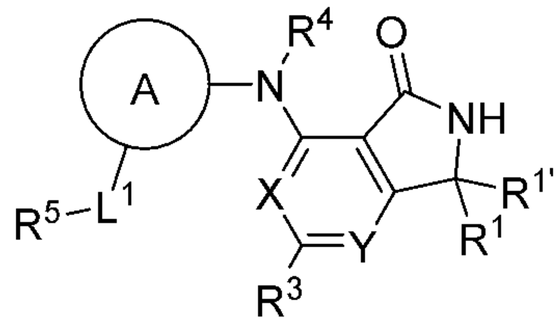
實例245. T-ALL細胞增殖分析 在具有10%胎牛血清及青黴素(penicillin)/鏈黴素(streptomycin)之RPMI-1640培養基中培養T-ALL細胞株KOPT-K1、HPB-ALL、DND-41、PEER及CCRF-CEM。以每孔1 × 10^4個細胞將細胞一式三份地塗鋪於96孔板中。在相同培養基中培養T-ALL細胞株DU.528、LOUCY及SUP-T13且以每孔1.5 × 10^4個細胞的密度塗鋪。細胞用DMSO或不同濃度之各本發明化合物處理。藉由CellTiter-Glo發光細胞活力分析法(Promega)評定72小時暴露於藥物的細胞活力。向孔中添加CellTiter-Glo試劑且培育10分鐘。隨後使用96孔板發光讀取器量測發光。藉由使用DMSO處理之樣品作為100%來計算細胞活力。使用GraphPad Prism軟體藉由非線性回歸計算IC_{50}值。T-ALL細胞增殖分析法之結果顯示於**圖1(a)至圖8(a)**及**圖1(b)至圖8(b)**中。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式**I**化合物，



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X及Y中之每一者獨立地為=C(R^6)-或=N-，其限制條件為X及Y不同時為=C(R^6)-；

環A為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至6員飽和或部分不飽和雜環；或4員至6員飽和或部分不飽和碳環；其中環A經m個R^7之實例取代；

R^1及$R^{1'}$中之每一者獨立地為氫或-R^2；

各R^2獨立地為選自以下各者之基團：視情況經鹵素、-OH、-OMe、嗎啉基或-NMe_2取代之C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子，視情況經側氧基取代之4員至7員飽和或部分不飽和雜環、及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；

R^3為選自以下各者之基團：苯基、3員至7員飽和或部分不飽和碳環、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至7員飽和或部分不飽和雜環、及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；其中R^3經n個R^8之實例取代；

R^4為氫或C_{1-6}脂族基；

R^5為選自以下各者之基團：氫；-R^2；鹵素；-OR；-NR_2；-

$S(O)_2R$；-C(O)OR；$-C(O)NR_2$；-N(R)C(O)R；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3員至7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環；其中R^5經p個R^9之實例取代；

其限制條件為當R^3不為苯基時，R^5不為氫或當L^1為共價鍵時不為未經取代之烷基；

R^6、R^7及R^8各獨立地為$-R^2$、鹵素、-CN、-OR或$-C(O)NR_2$；

各R^9獨立地為側氧基、C_{1-6}羥基脂族基、$-R^2$、鹵素、-OR、$-NR_2$、-C(O)OR或$-C(O)NR_2$；

L^1為共價鍵或C_{1-6}二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、$-N(R)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R)-$、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$置換；

m為0至4；

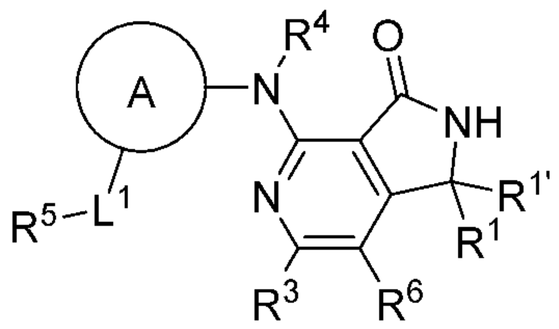
n為0至4；

p為0至6；及

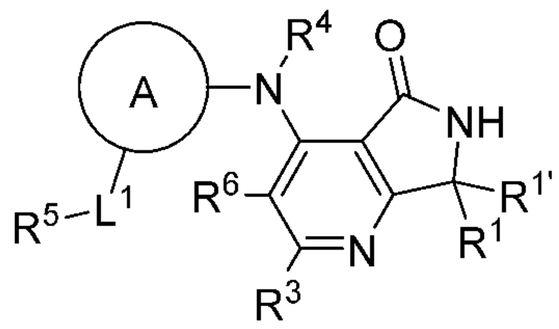
各R獨立地為氫或選自以下各者之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之4員至7員飽和或部分不飽和雜環、及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5員至6員雜芳基環，或：

同一氮上之兩個R基團與介於其間之原子結合在一起形成4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環，其中除了該氮之外，另具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子。

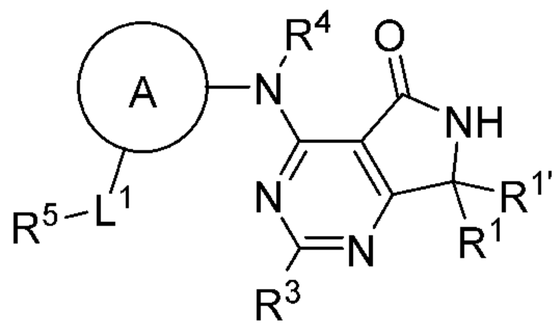
2. 如請求項1之化合物，其具有式**III-a**、**III-b**或**III-c**中之一者：



III-a



III-b

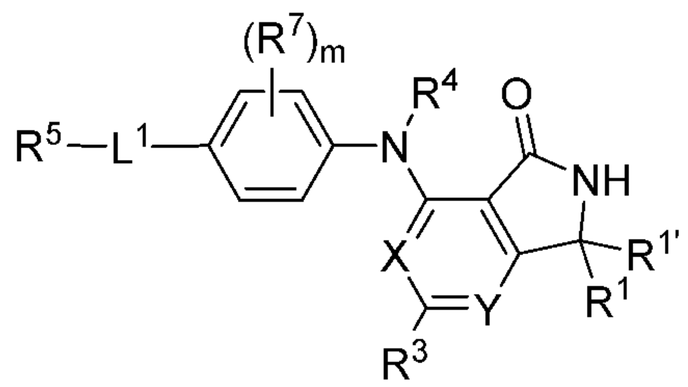


III-c

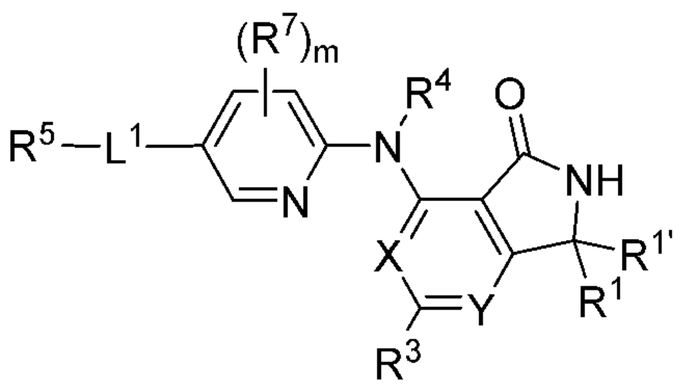
或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項1之化合物，其中環A為苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡唑-4-基。

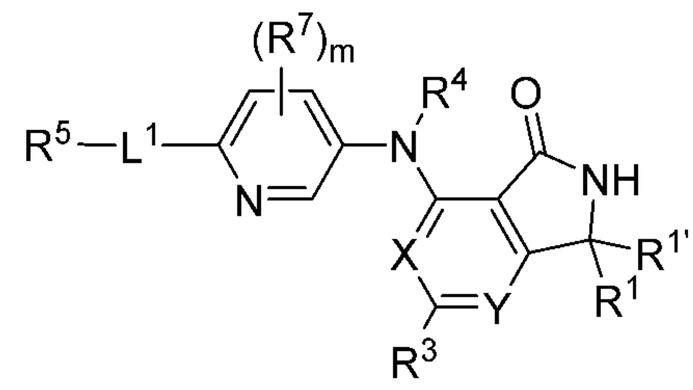
4. 如請求項3之化合物，其具有式**V-a**、**V-b**、**V-c**或**V-d**中之一者：



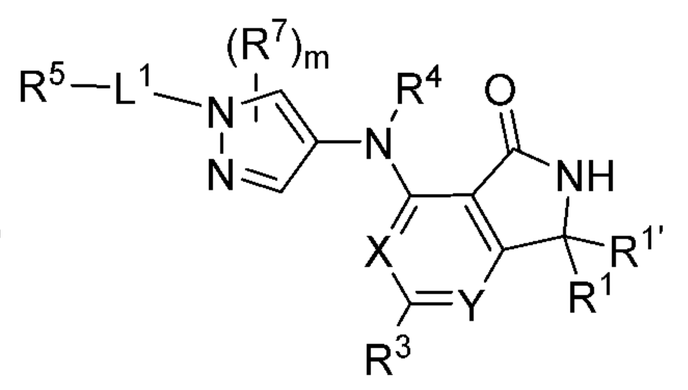
V-a



V-b



V-c



V-d

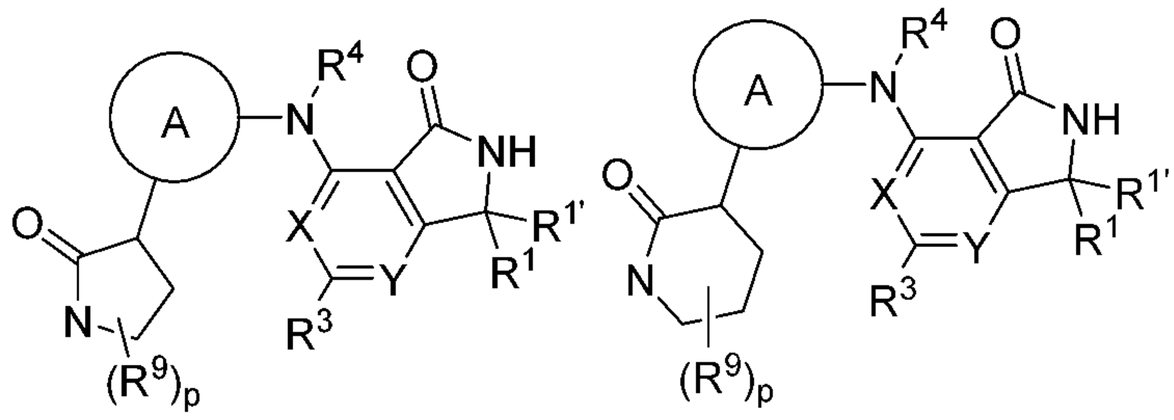
或其醫藥學上可接受之鹽。

5. 如請求項1之化合物，其中L^1為$-CH_2C(O)-$、$-C(O)-$或共價鍵。

6. 如請求項5之化合物，其中L^1為$-CH_2C(O)-$或$-C(O)-$。

7. 如請求項5之化合物，其中L^1為共價鍵。

8. 如請求項5之化合物，其中R^5為吡咯啶基或哌啶基，且一R^9為側氧基，從而形成式**VII-a**或**VII-b**之化合物：

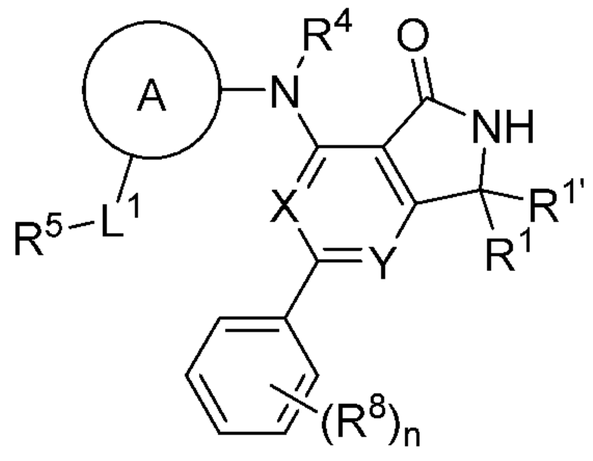


VII-a **VII-b**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中p為0至2。

9. 如請求項1之化合物，其中R^3為苯基、吡咯啶基或哌啶基。

10. 如請求項9之化合物，其具有式**VIII-a**：



VIII-a

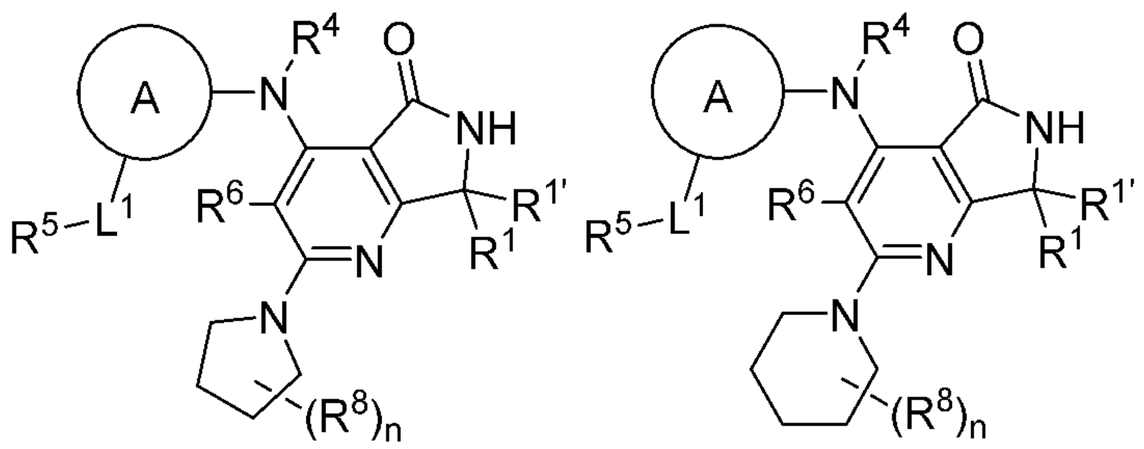
或其醫藥學上可接受之鹽。

11. 如請求項10之化合物，其中n為1至3。

12. 如請求項10之化合物，其中至少一個R^8為鹵素、CN或CF_3。

13. 如請求項1之化合物，其中R^3為吡咯啶基或哌啶基。

14. 如請求項13之化合物，其具有式**VIII-b-*i***或**VIII-c-*i***中之一者：



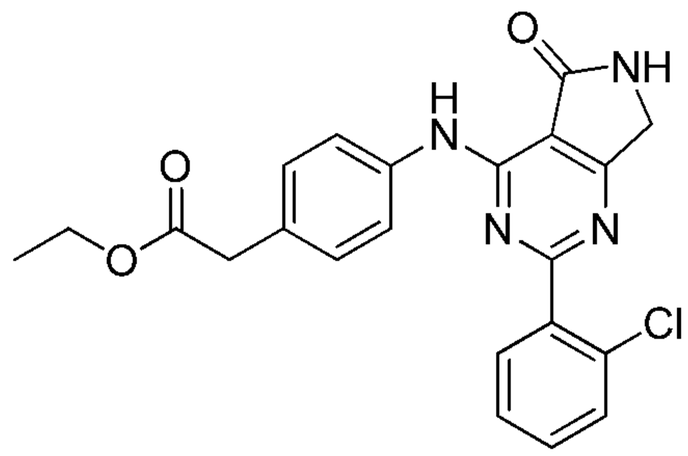
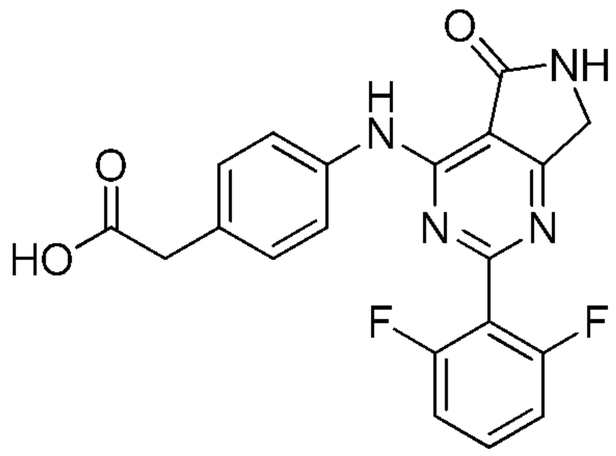
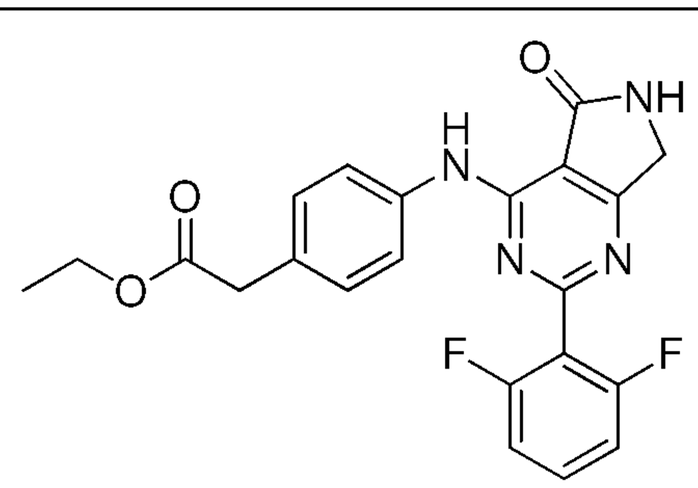
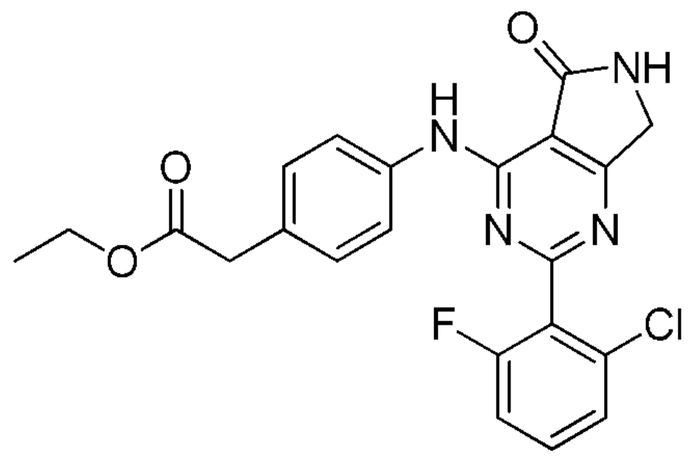
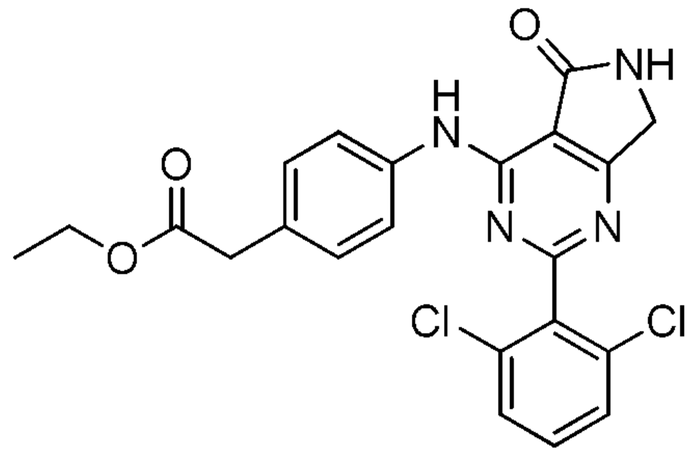
VIII-b-*i* **VIII-c-*i***

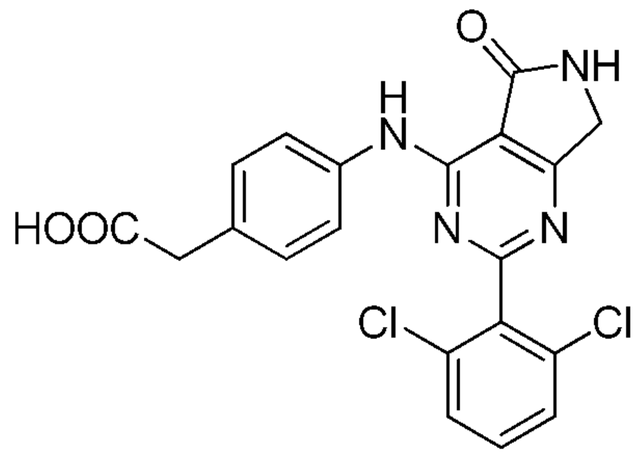
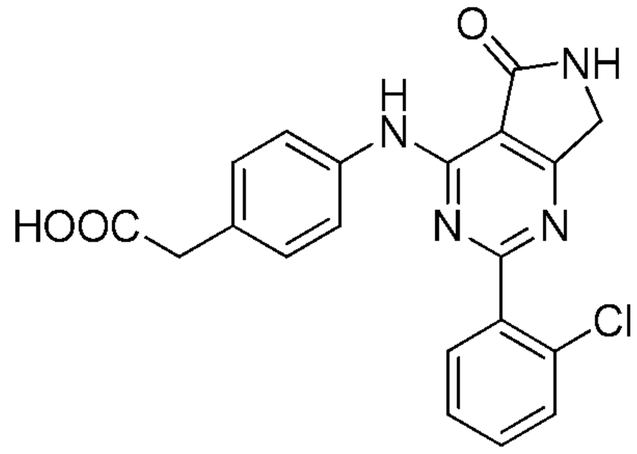
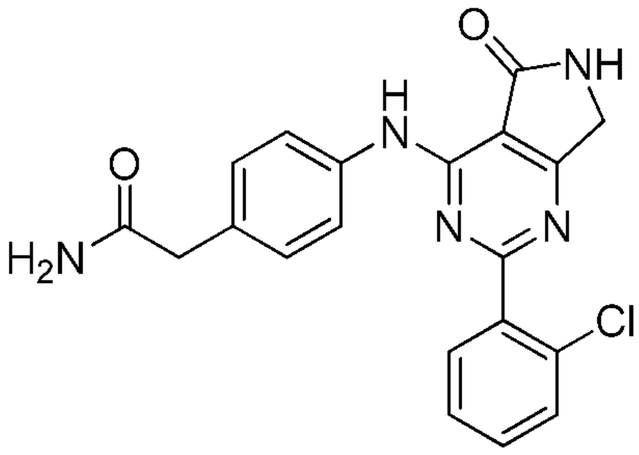
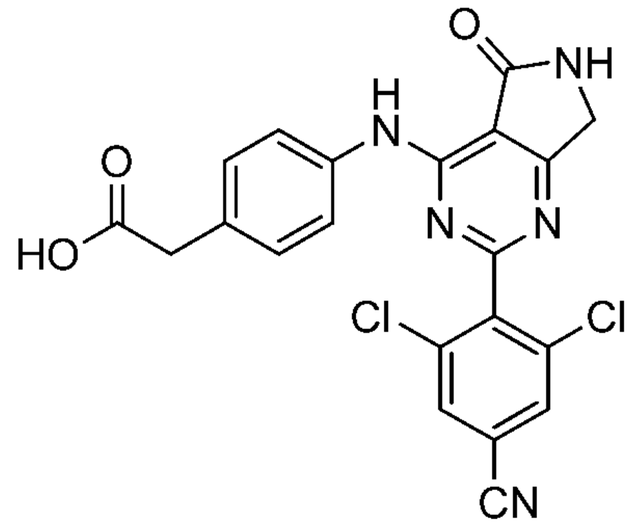
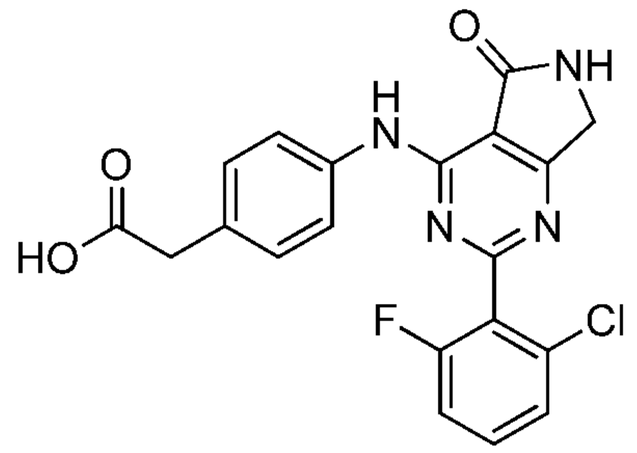
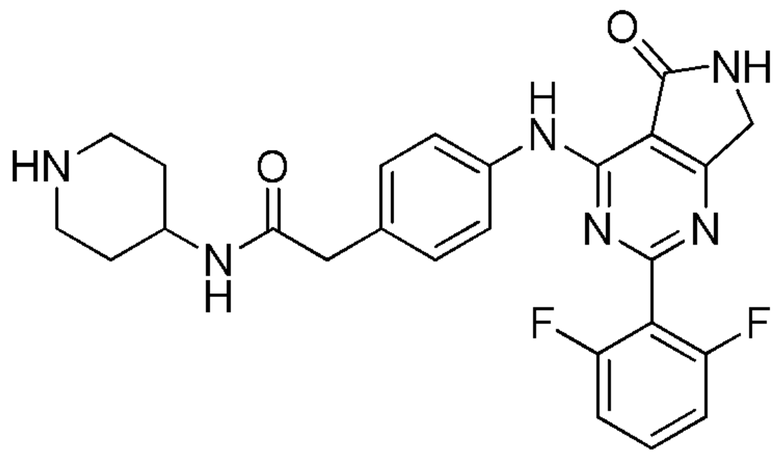
或其醫藥學上可接受之鹽。

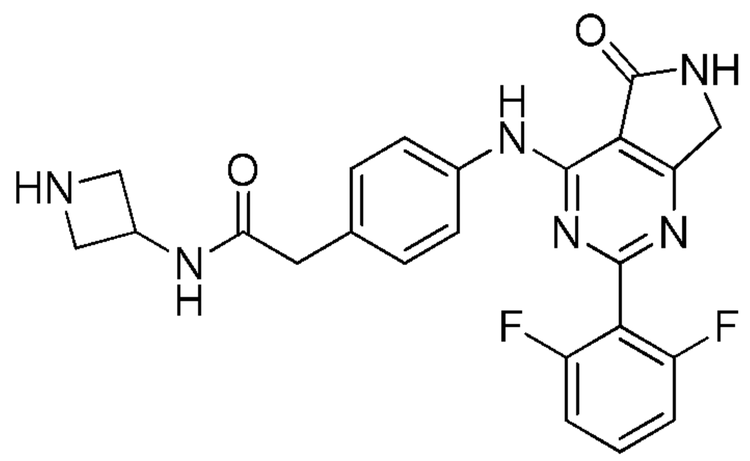
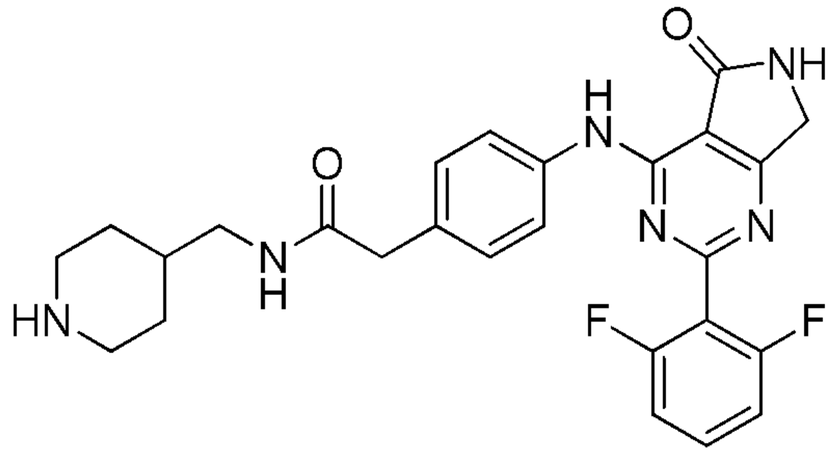
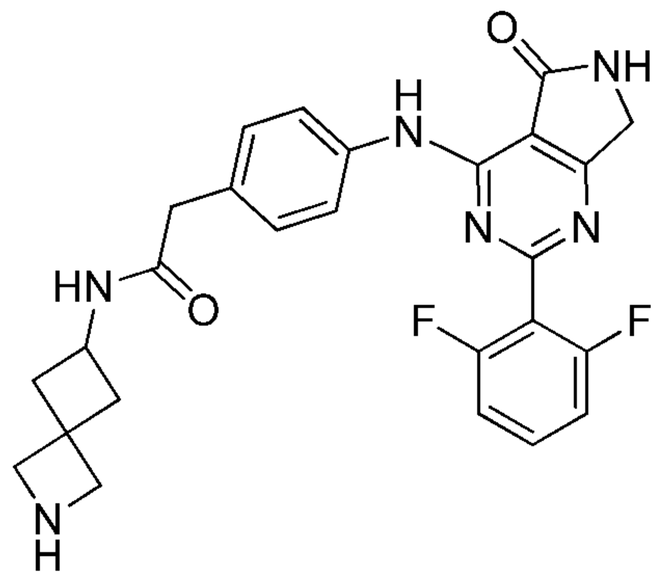
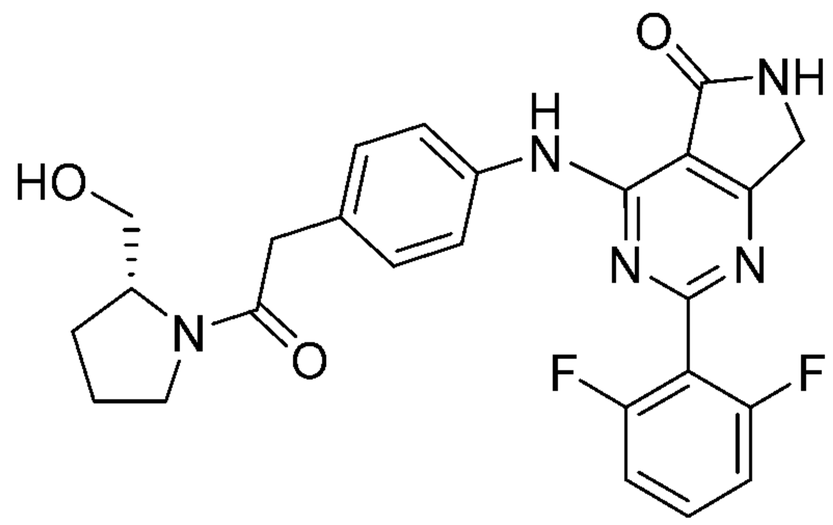
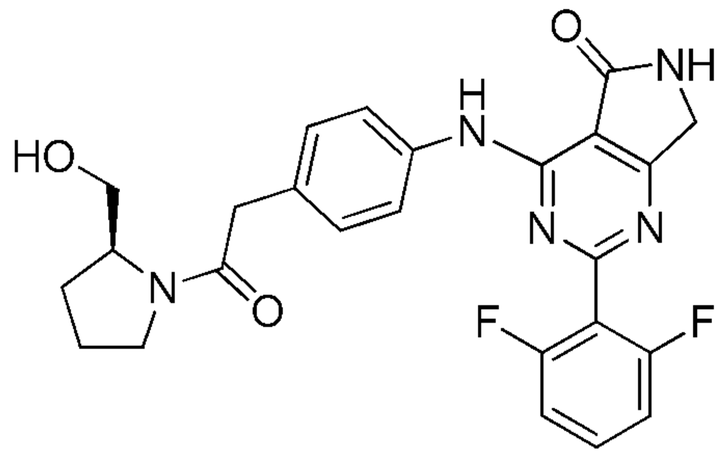
15. 如請求項14之化合物，其中至少一個R^8為C_{1-6}烷基。

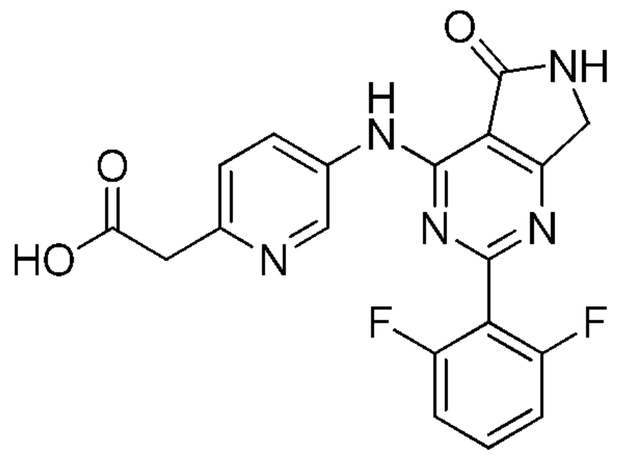
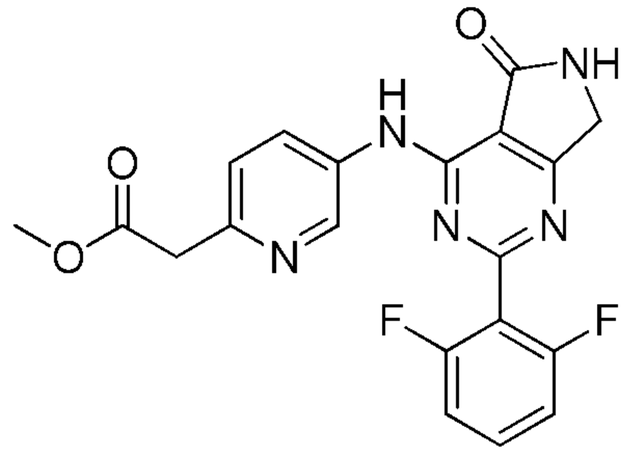
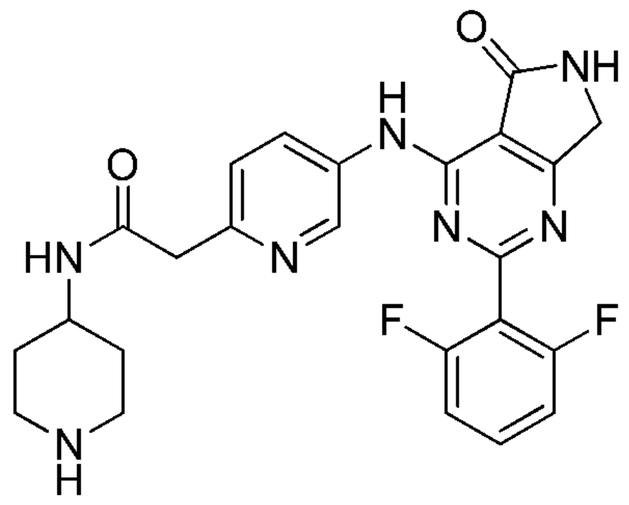
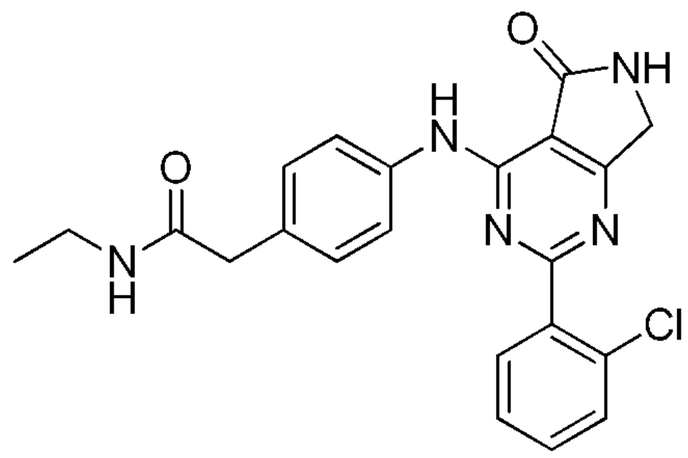
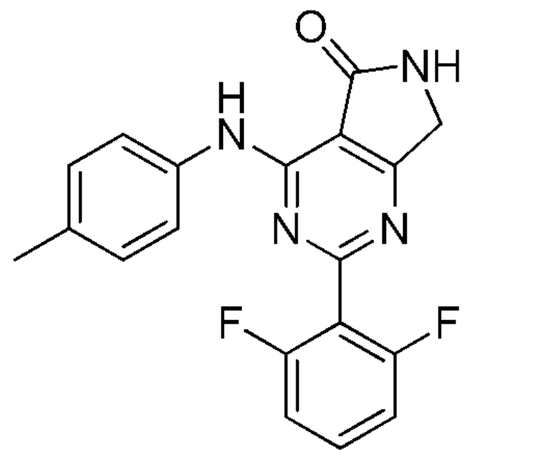
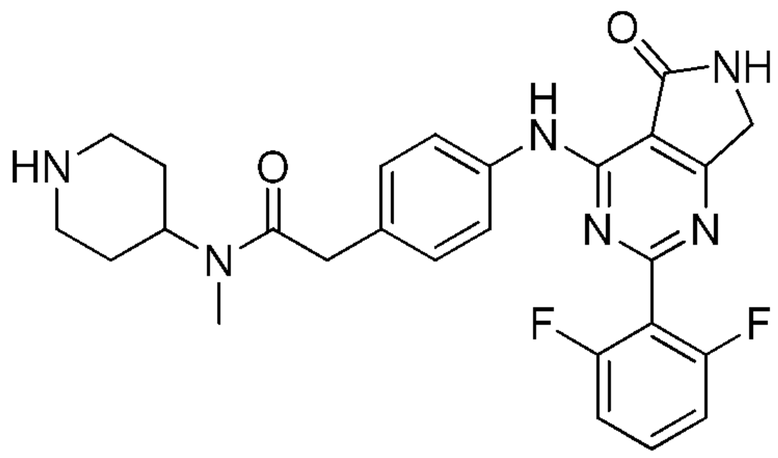
16. 如請求項1之化合物，其中R^1及$R^{1'}$均為氫。

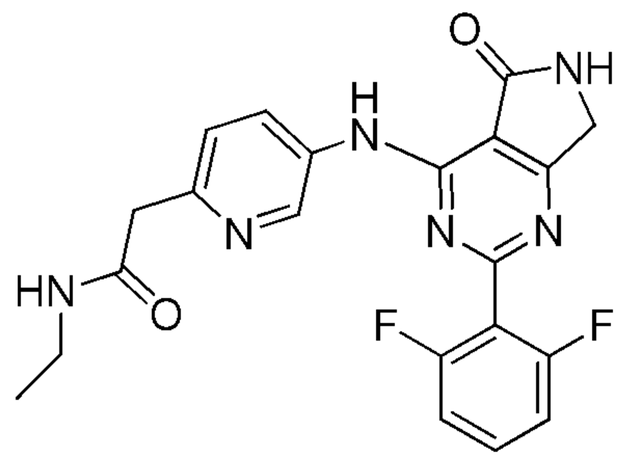
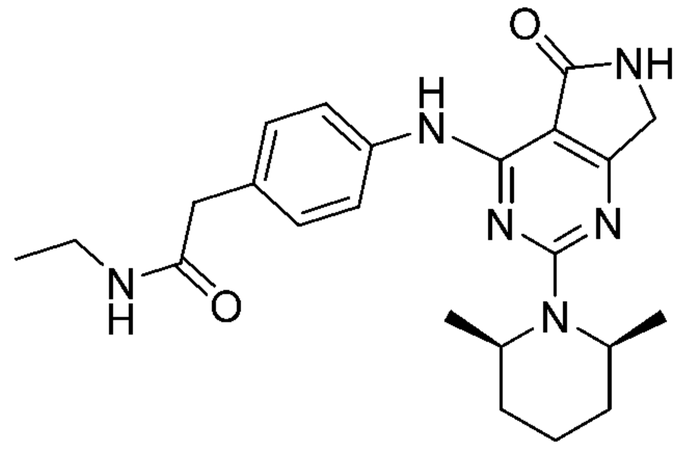
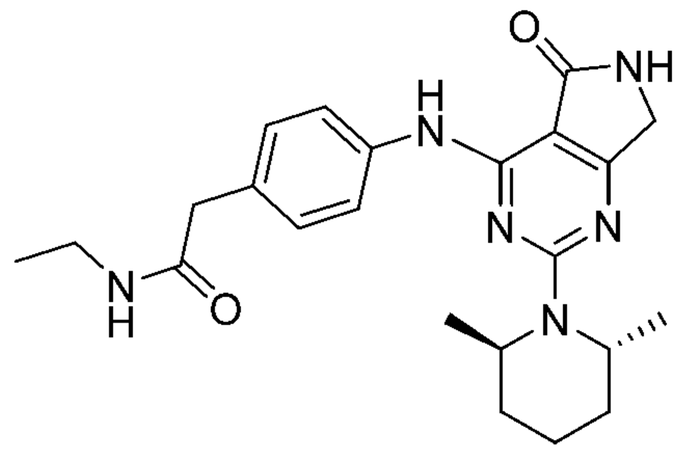
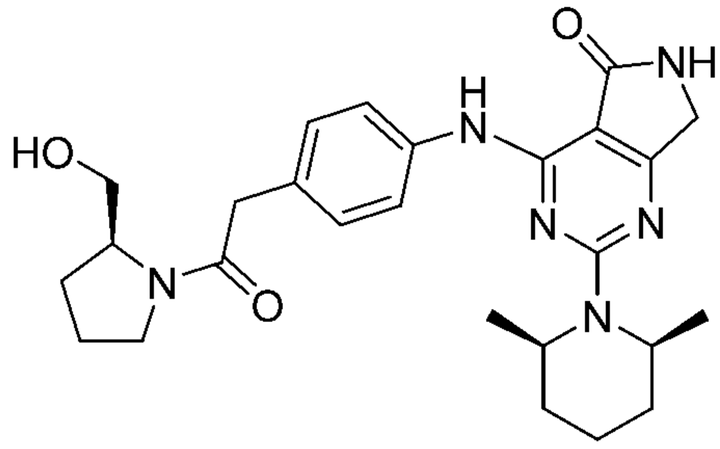
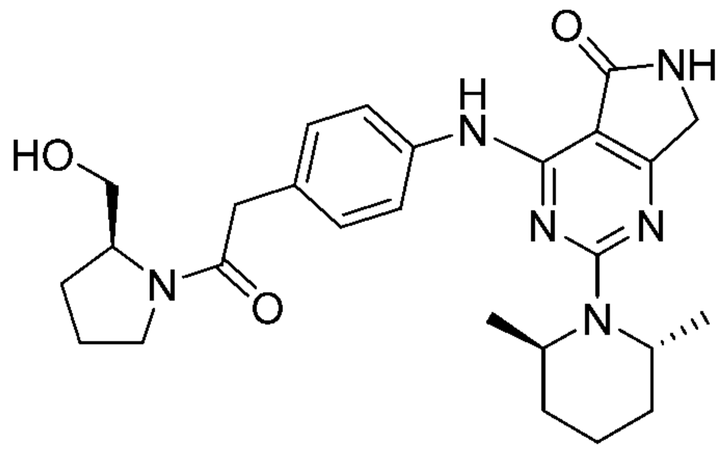
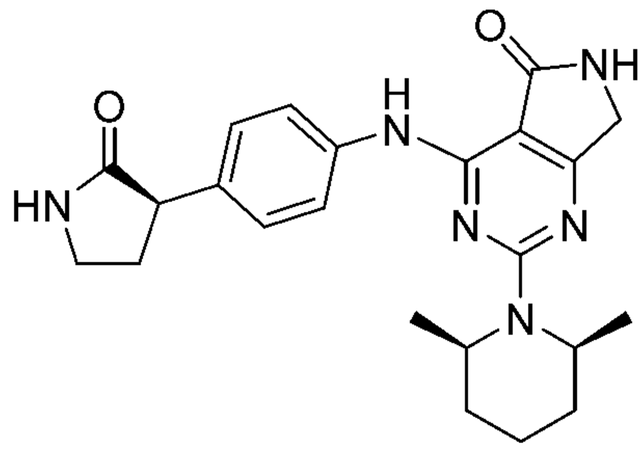
17. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自以下所示者或其醫藥學上可接受之鹽：

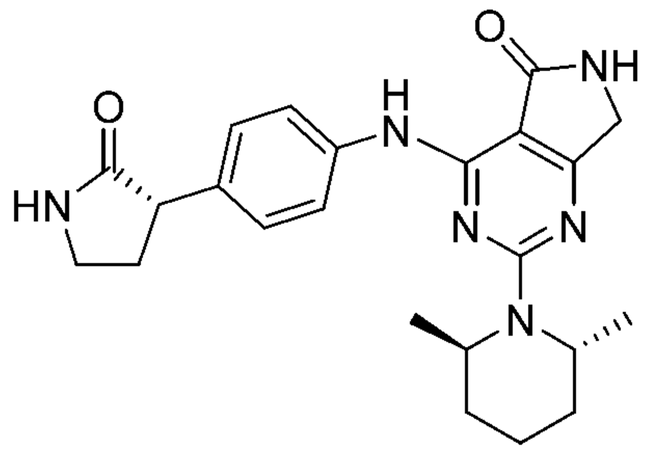
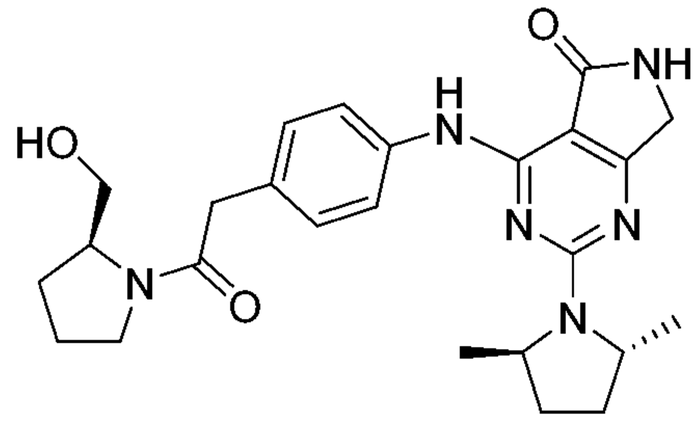
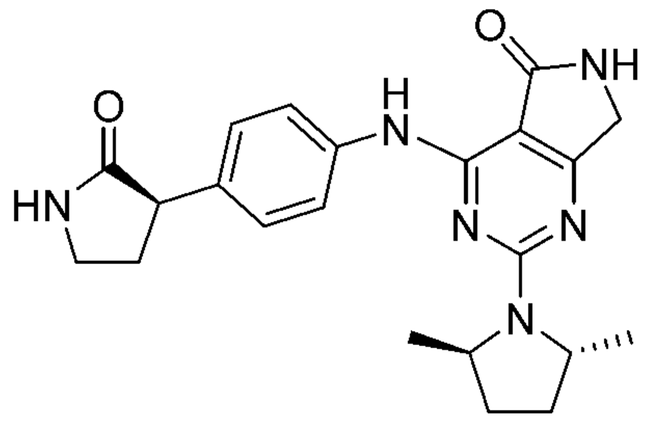
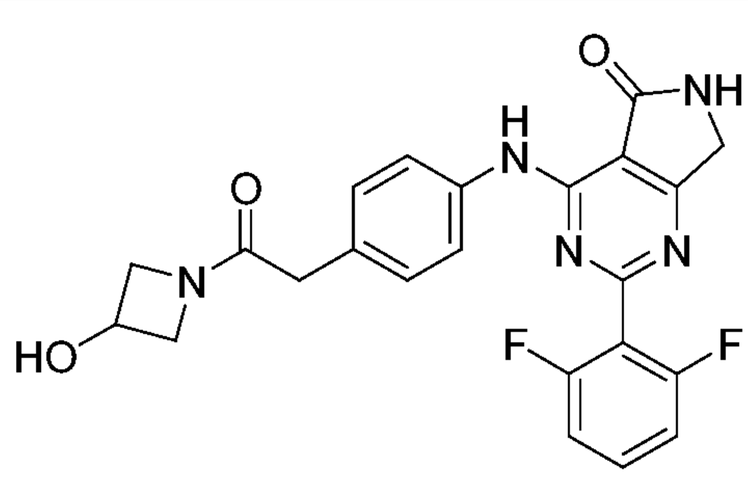
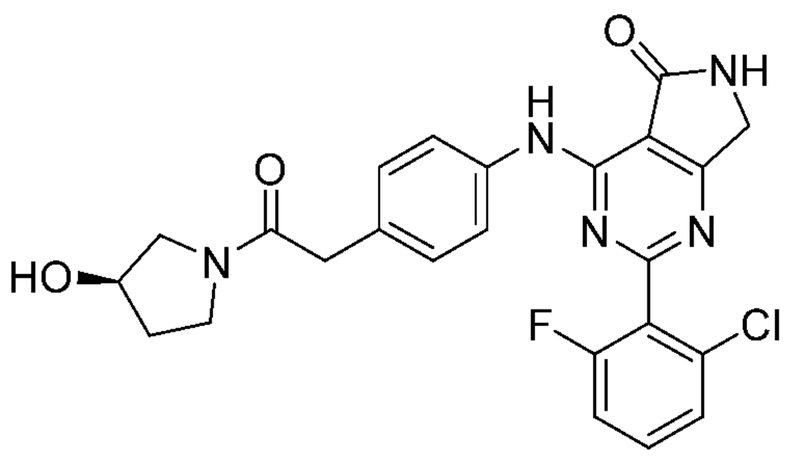
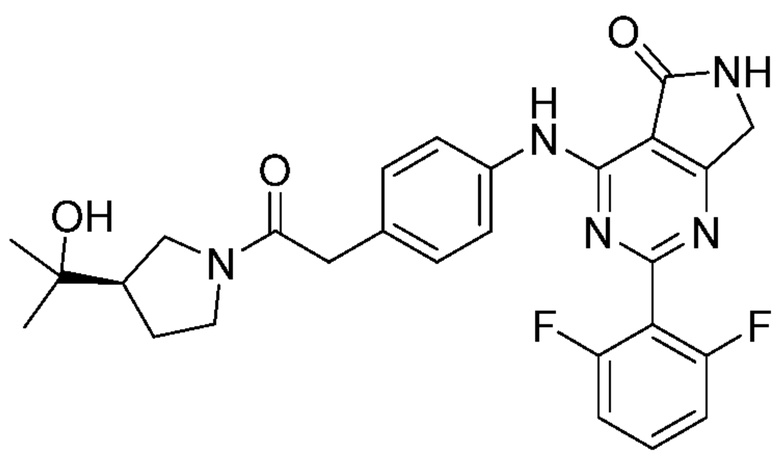
化合物	結構
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	

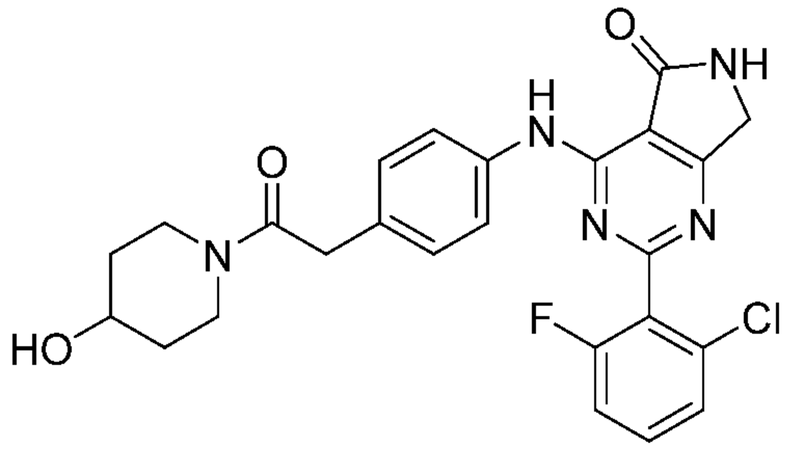
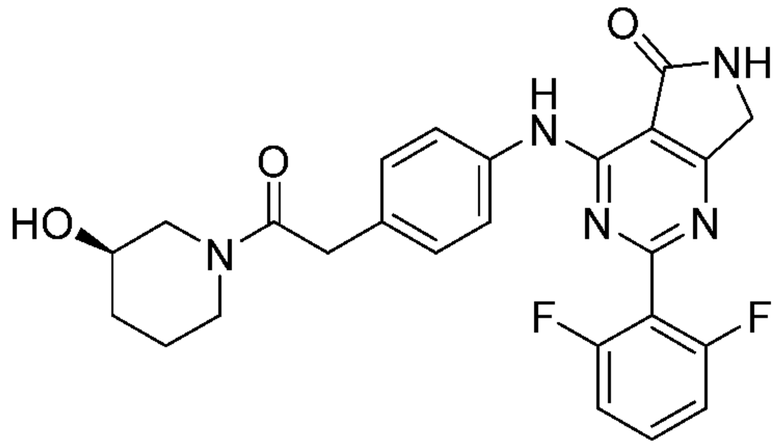
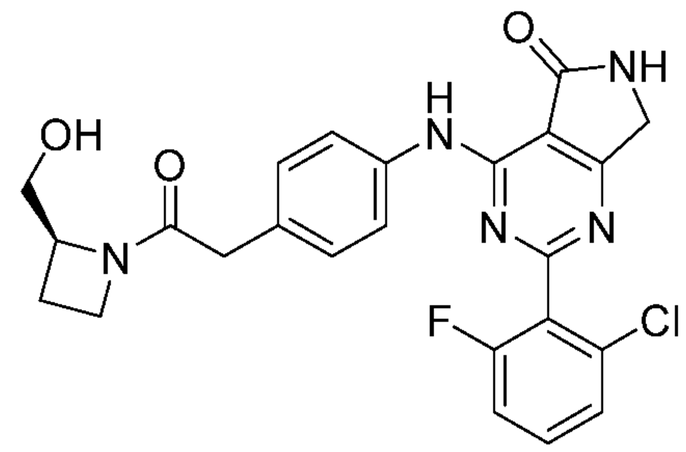
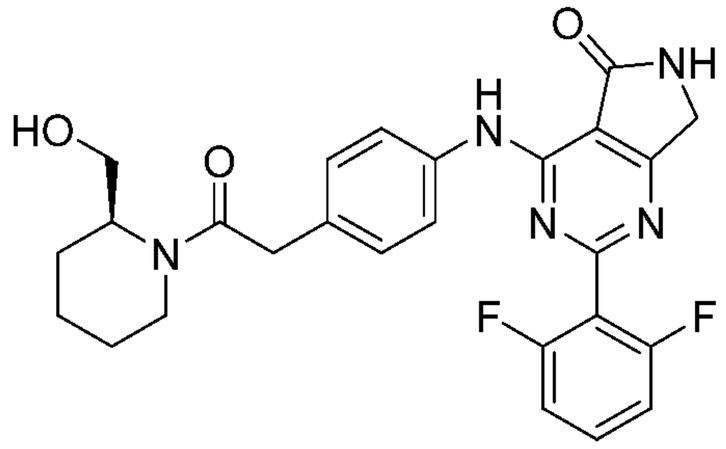
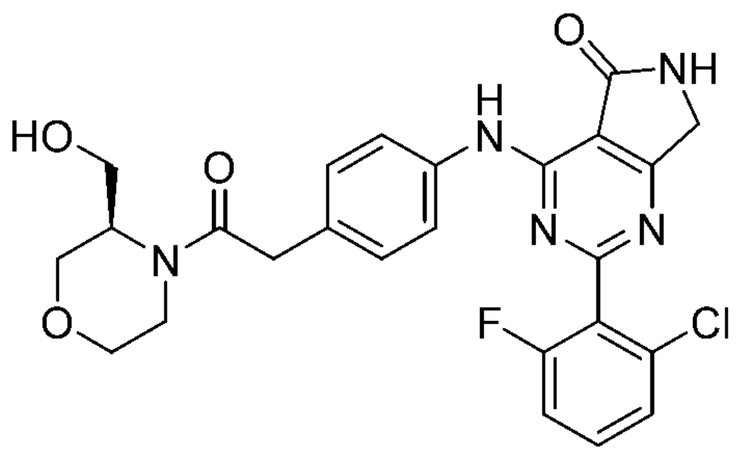
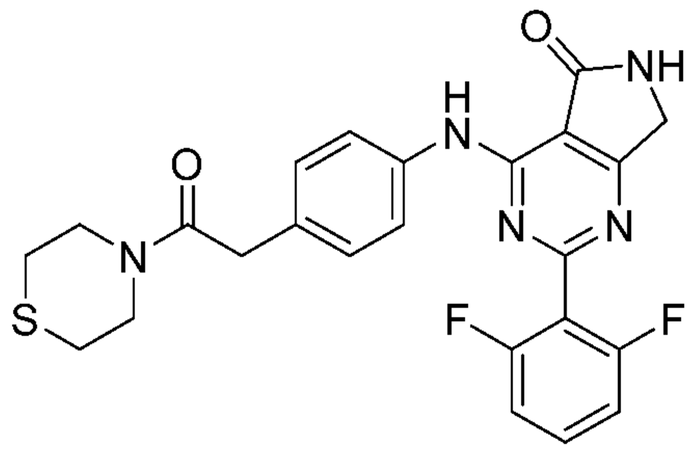
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	
I-11	

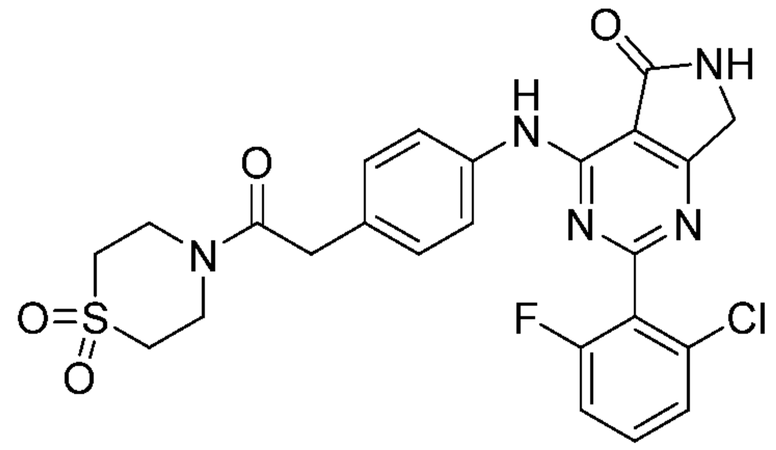
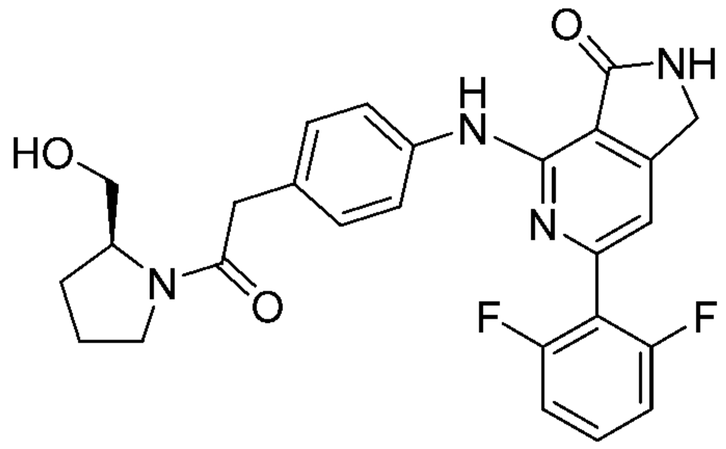
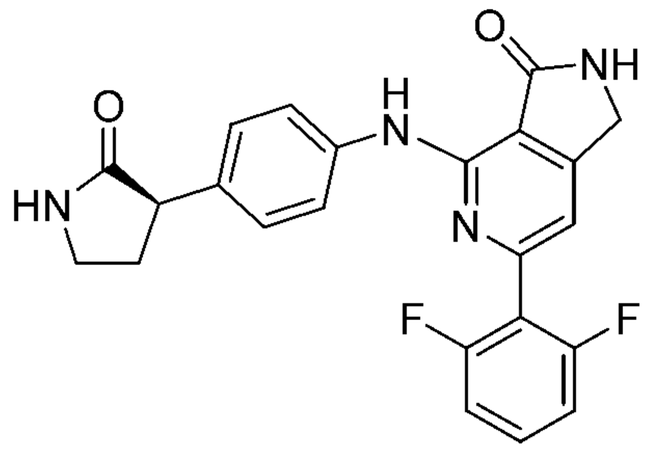
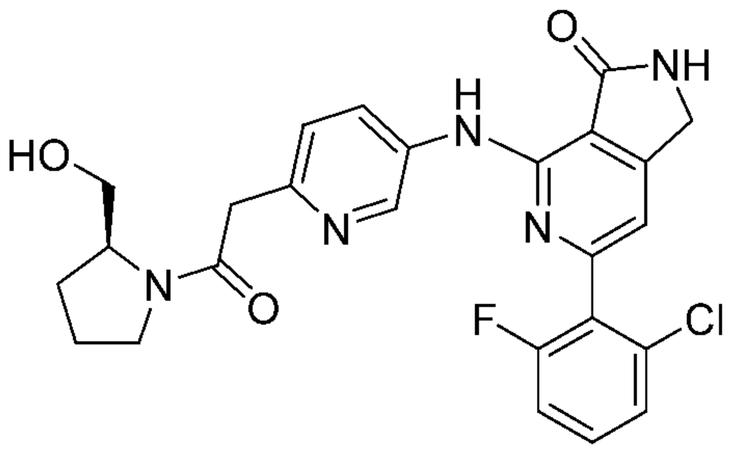
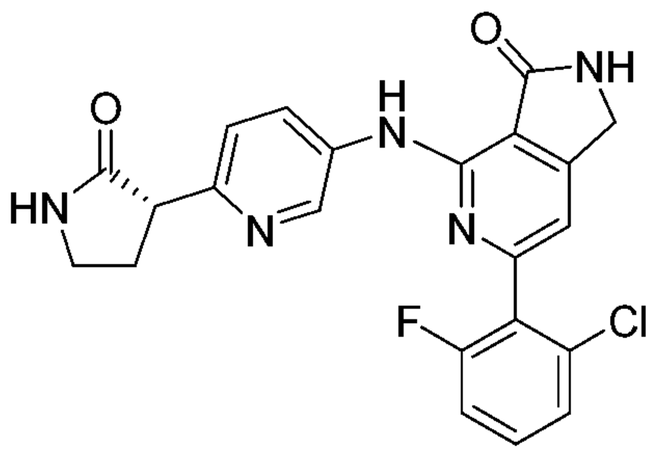
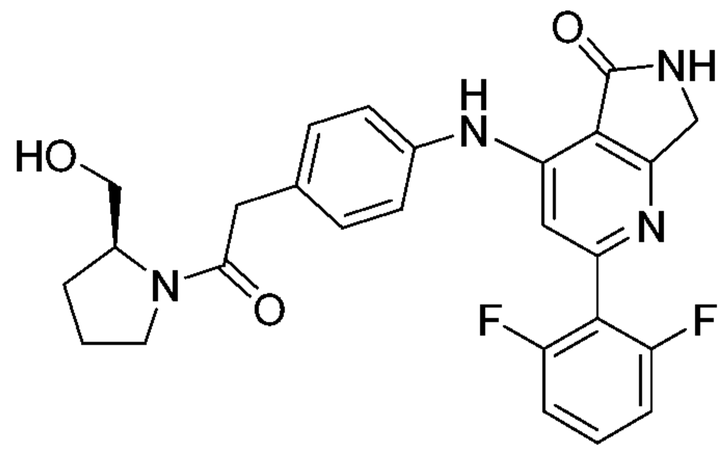
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	

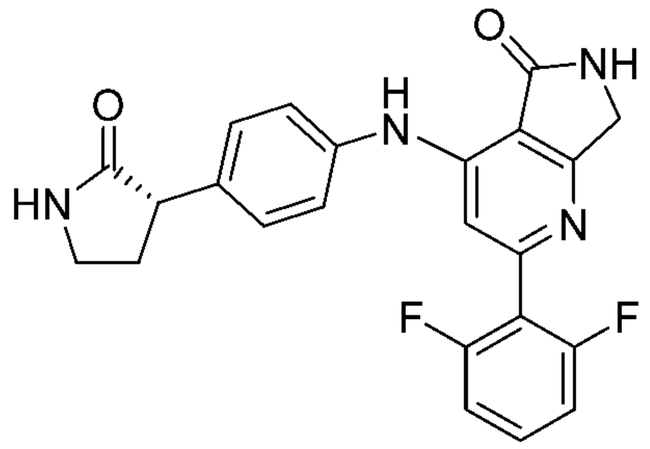
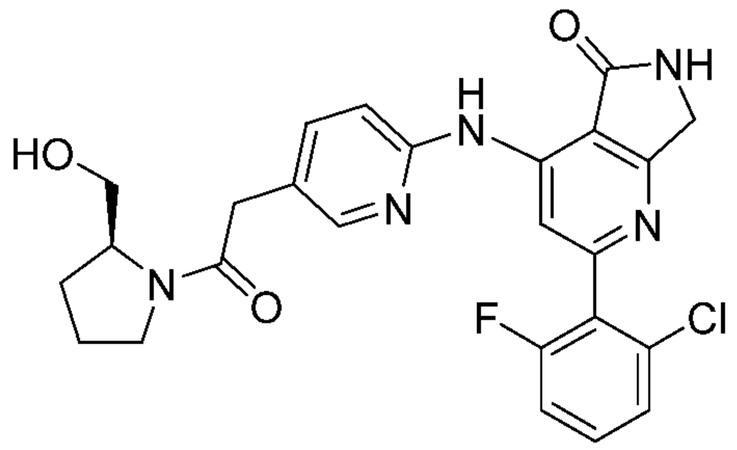
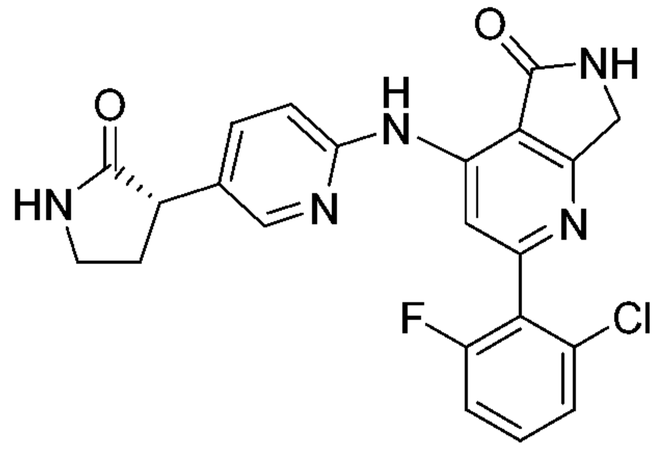
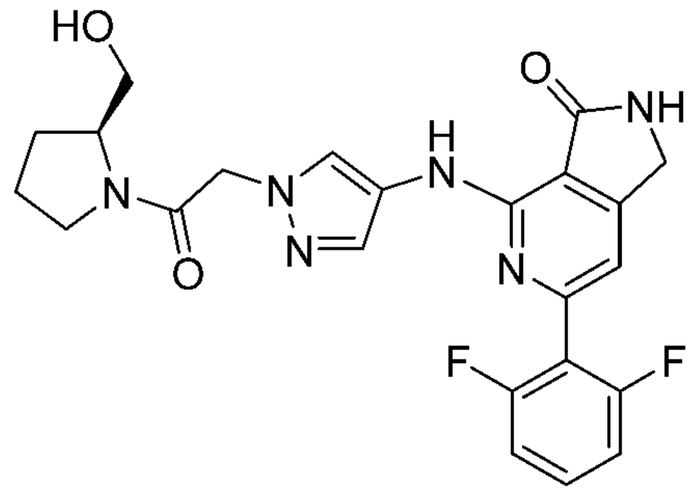
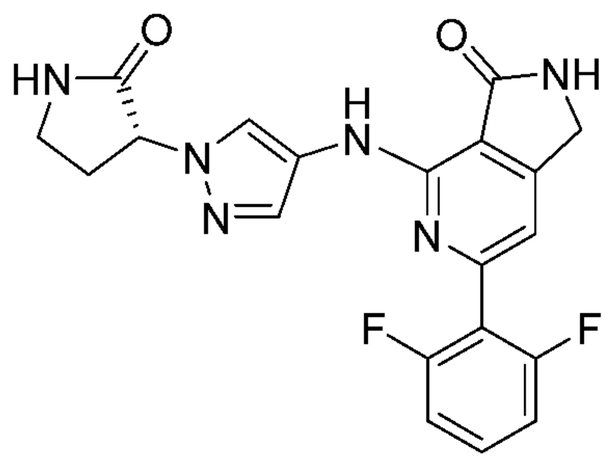
I-17	
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	

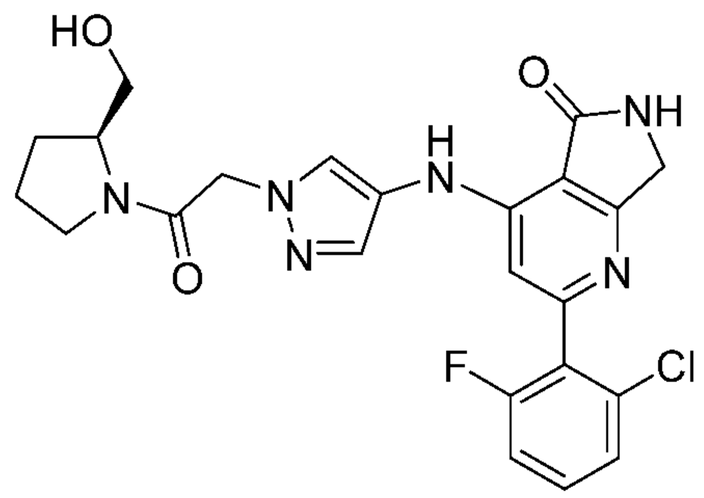
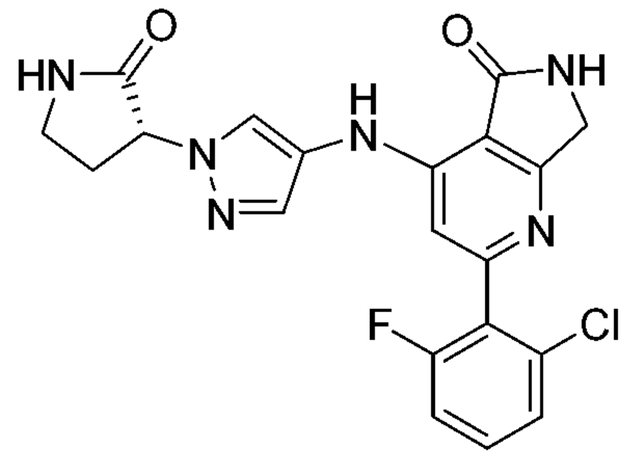
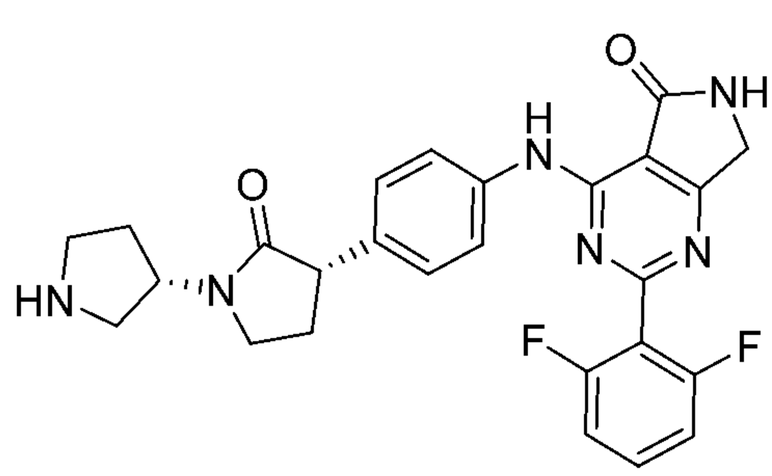
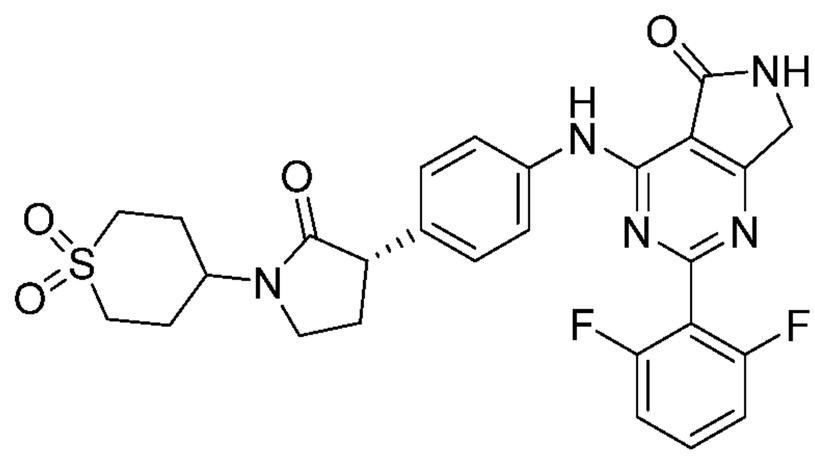
I-23	
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	

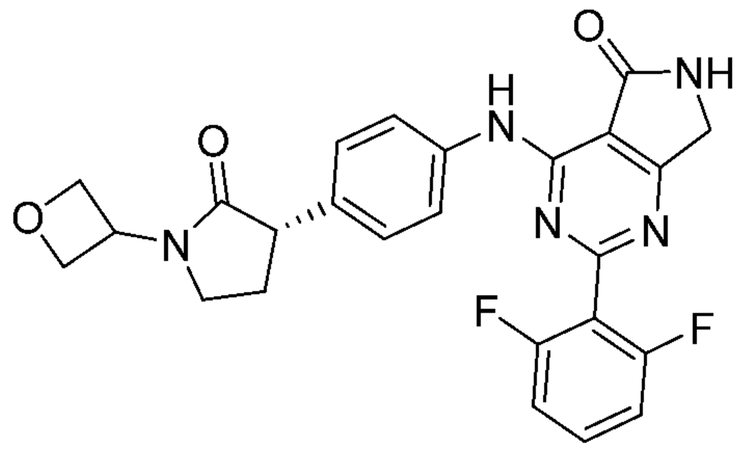
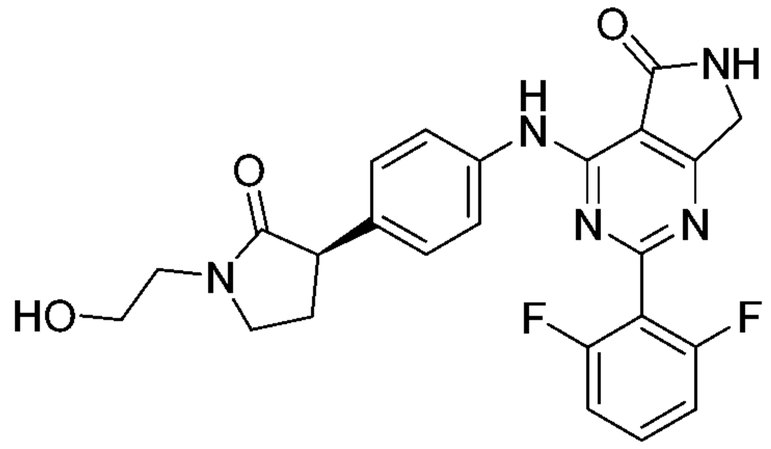
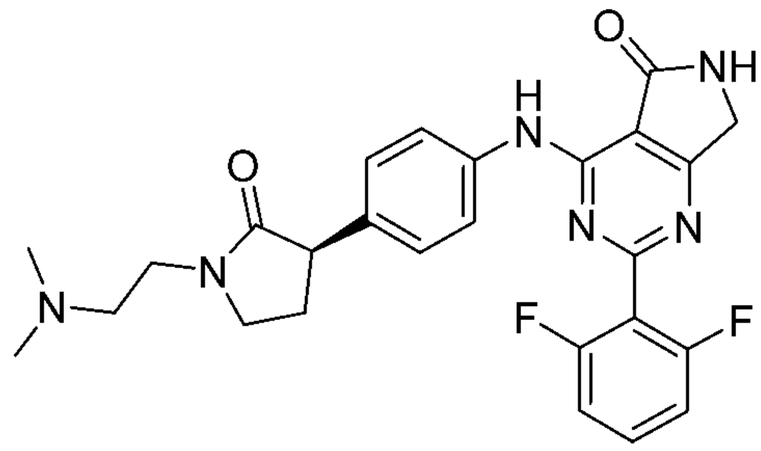
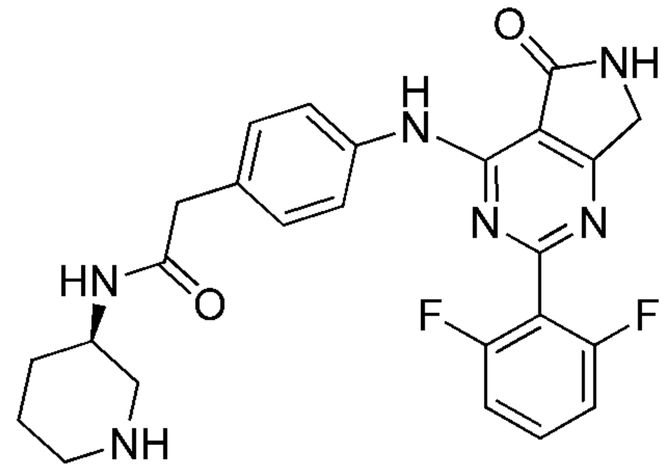
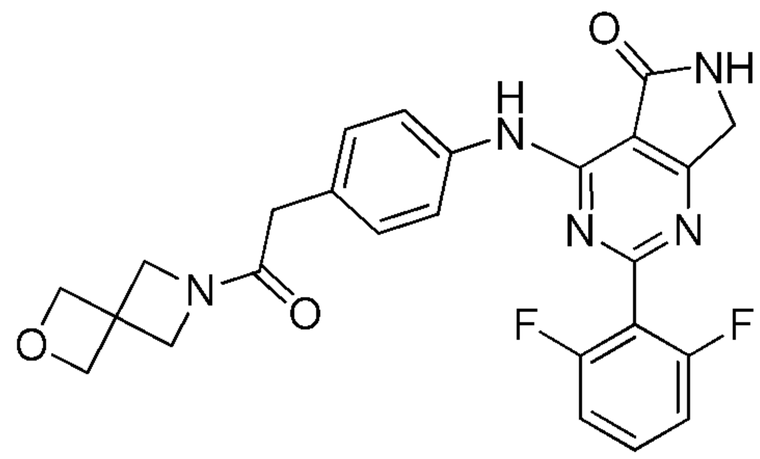
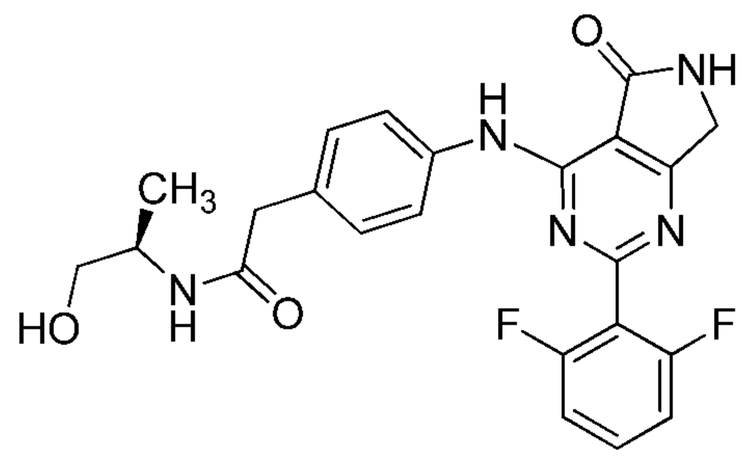
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	

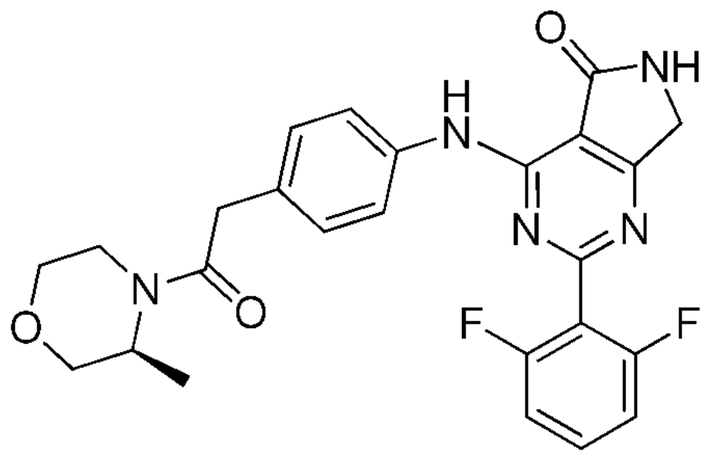
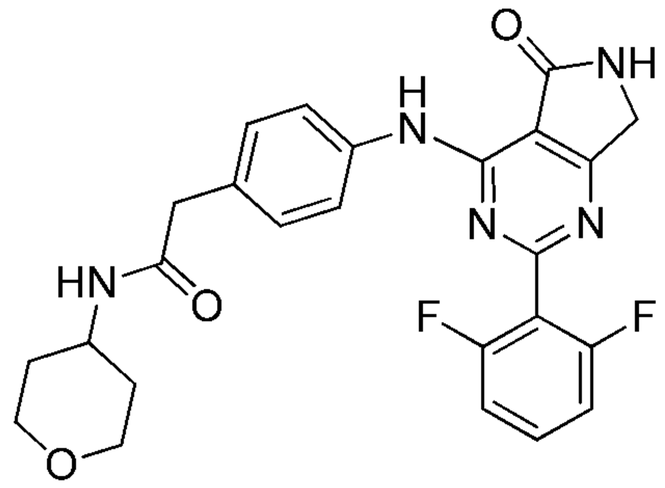
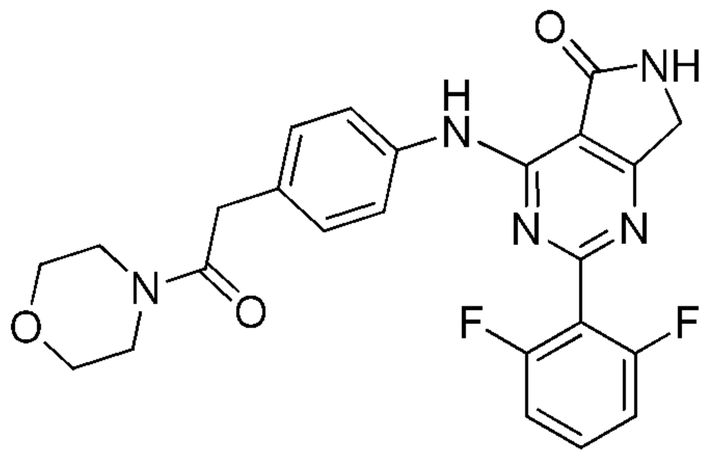
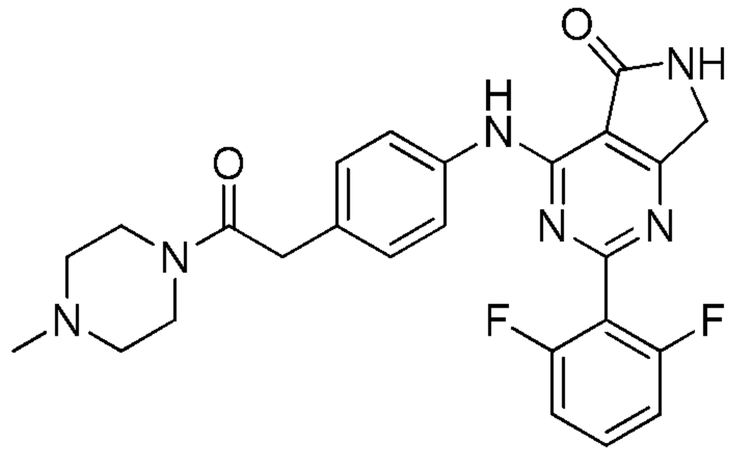
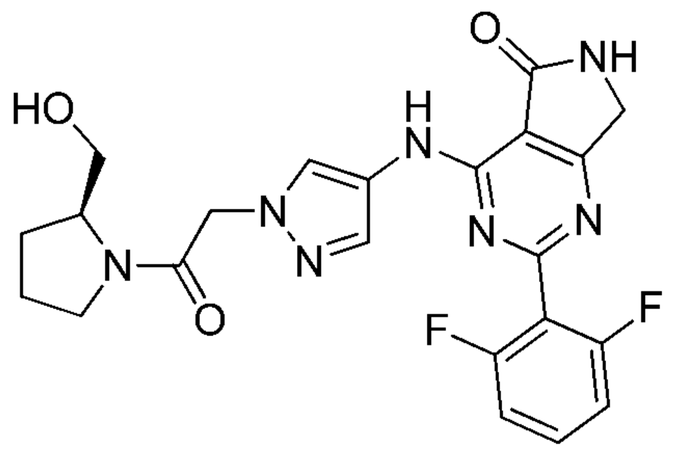
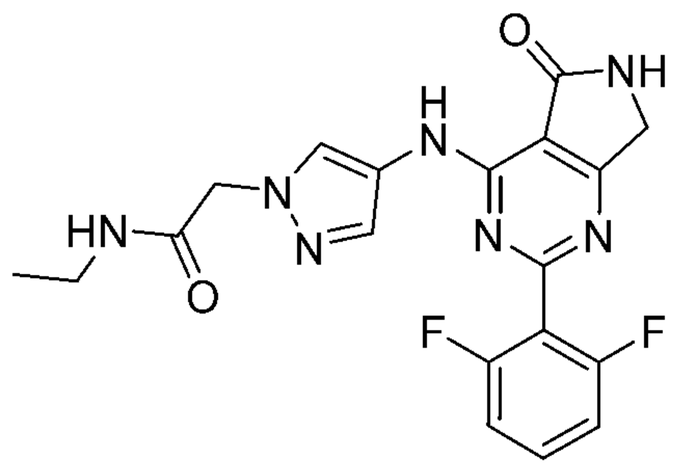
I-35	
I-36	
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	

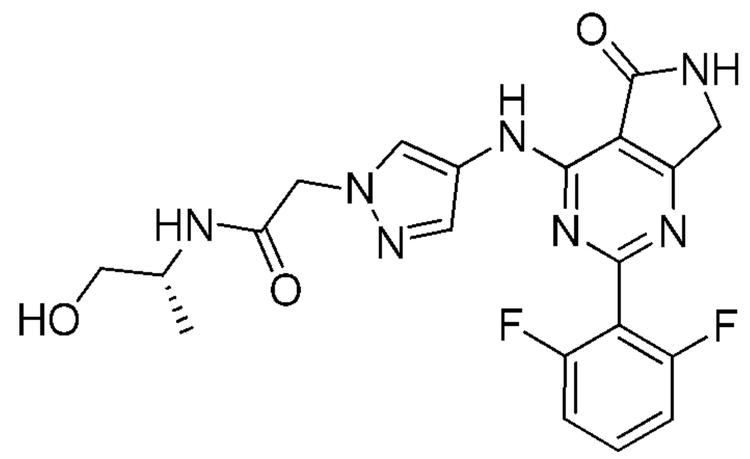
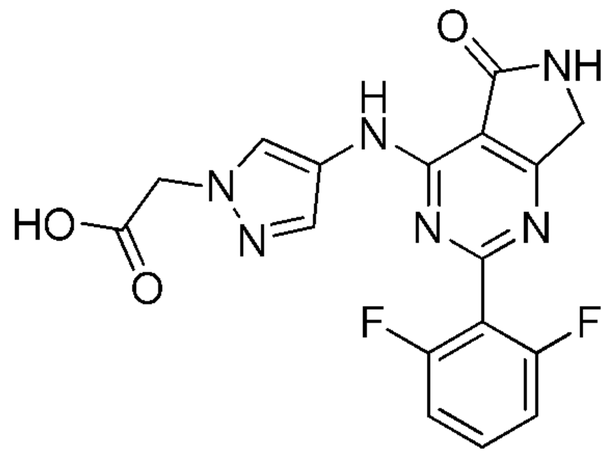
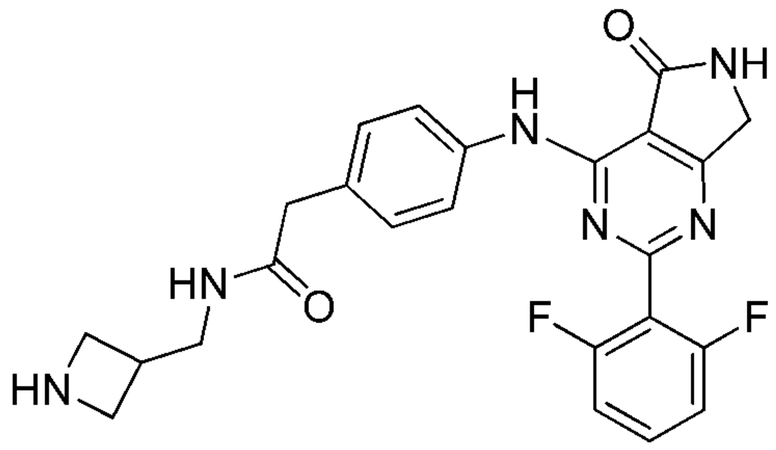
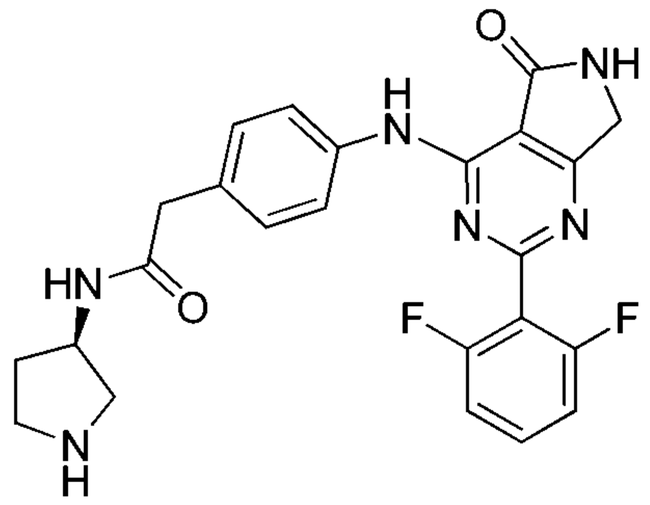
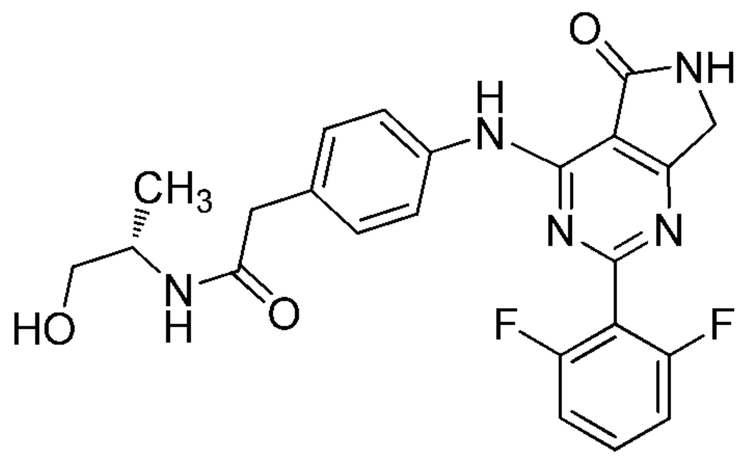
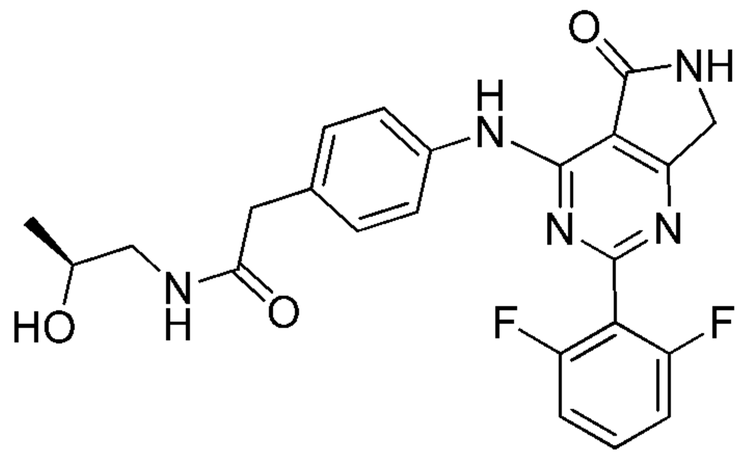
I-41	
I-42	
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	

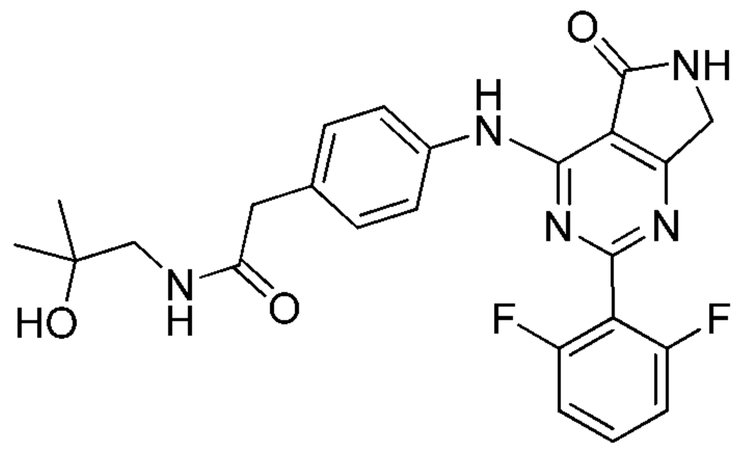
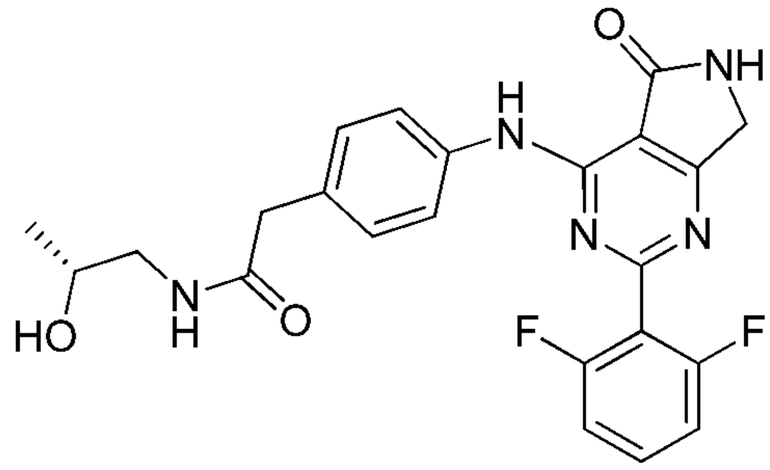
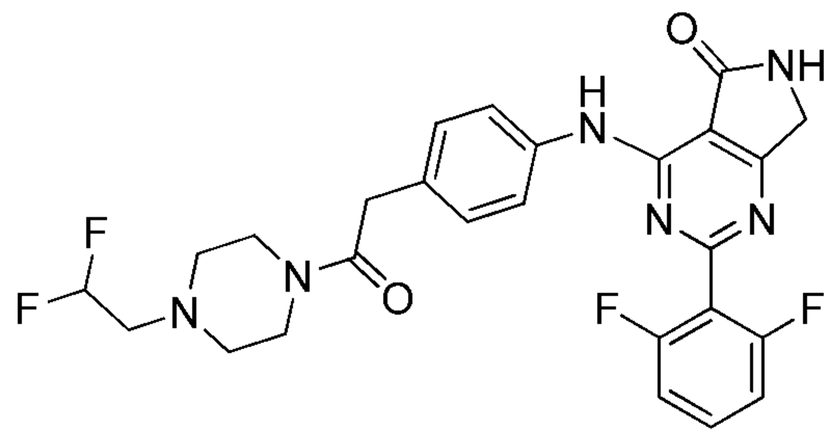
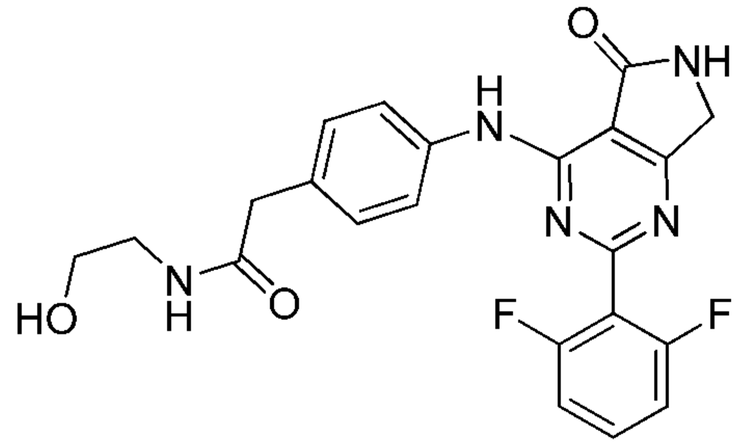
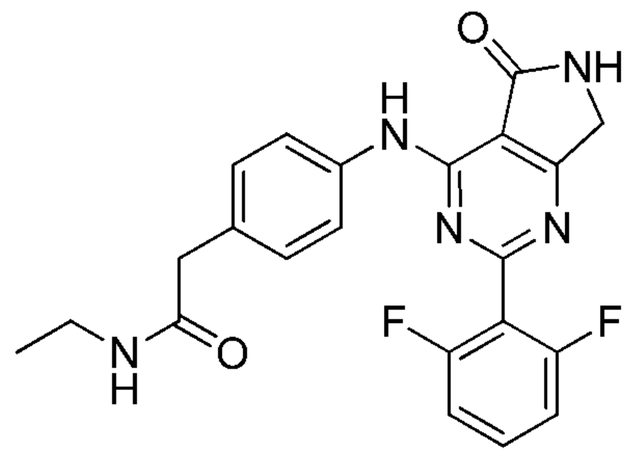
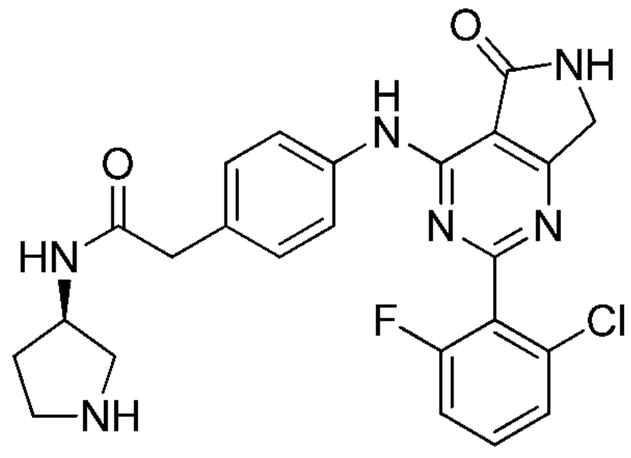
I-47	
I-48	
I-49	
I-50	
I-51	

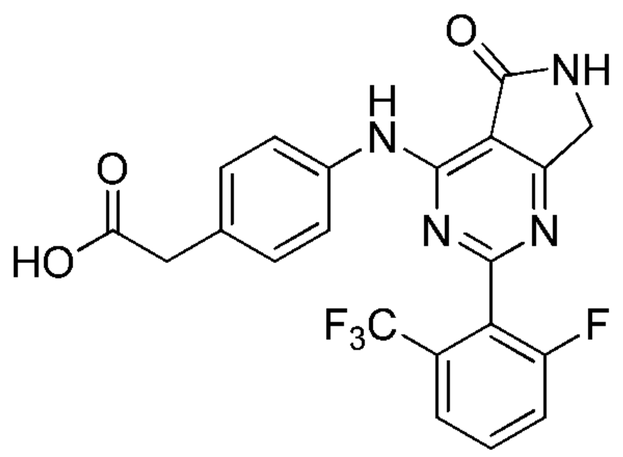
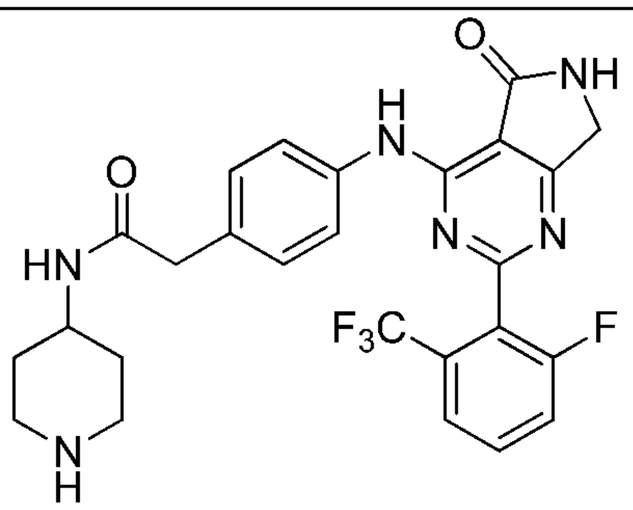
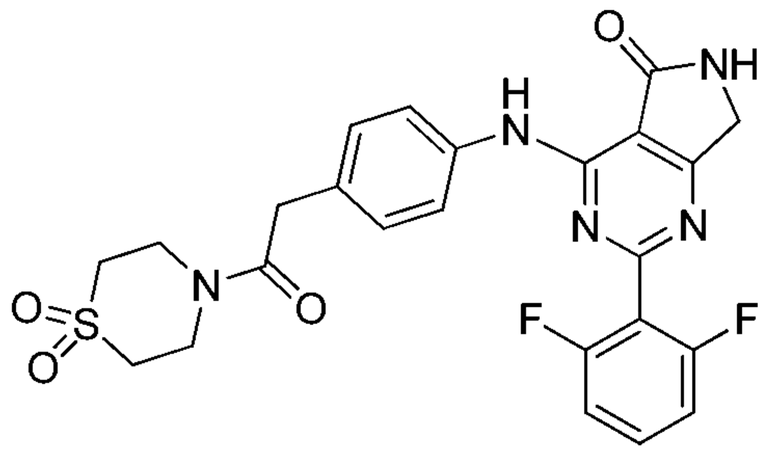
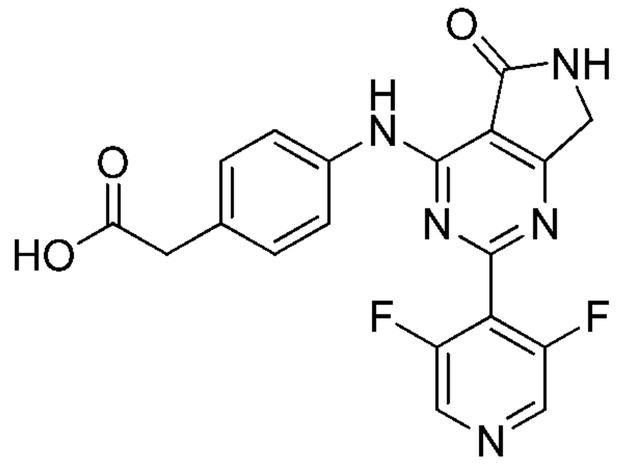
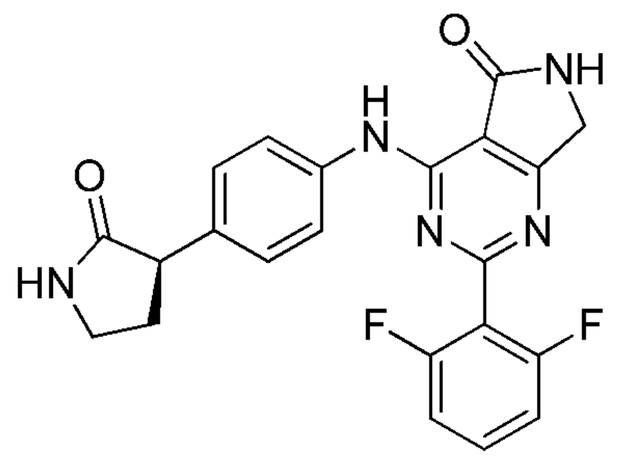
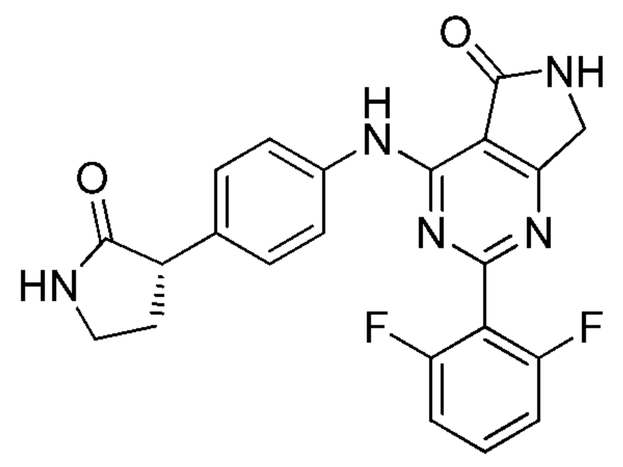
I-52	
I-53	
I-54	
I-55	
I-56	

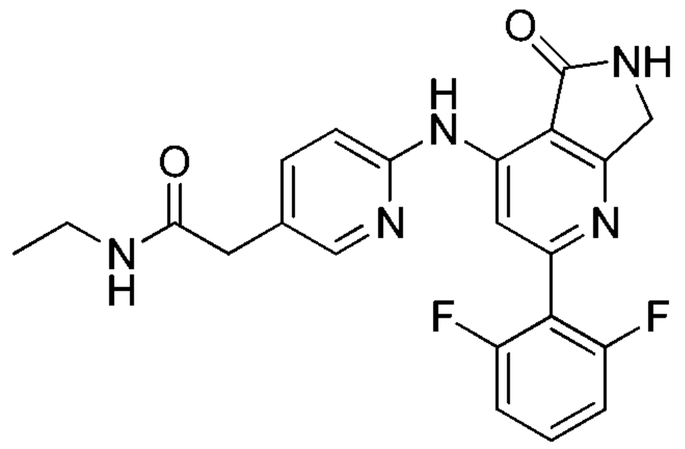
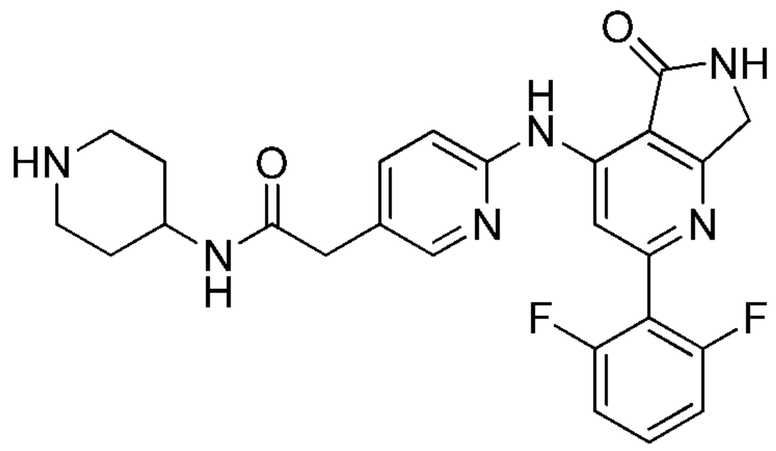
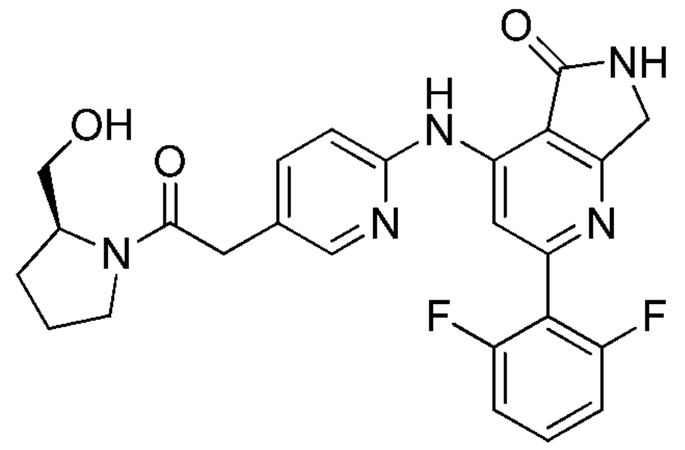
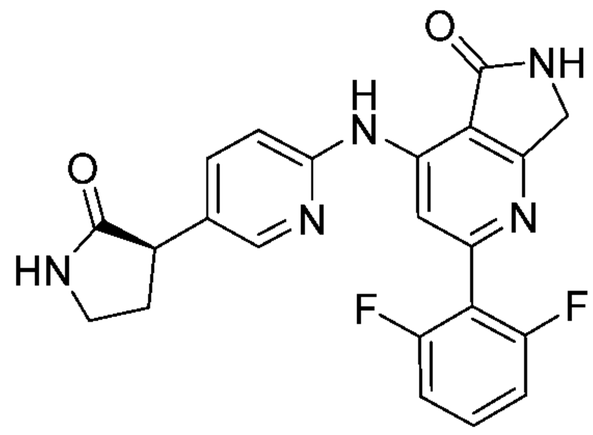
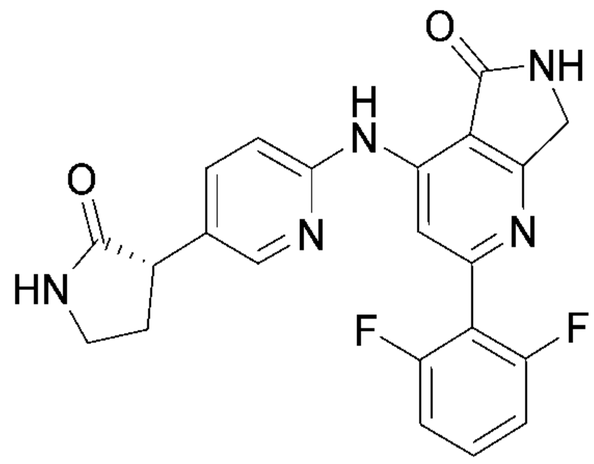
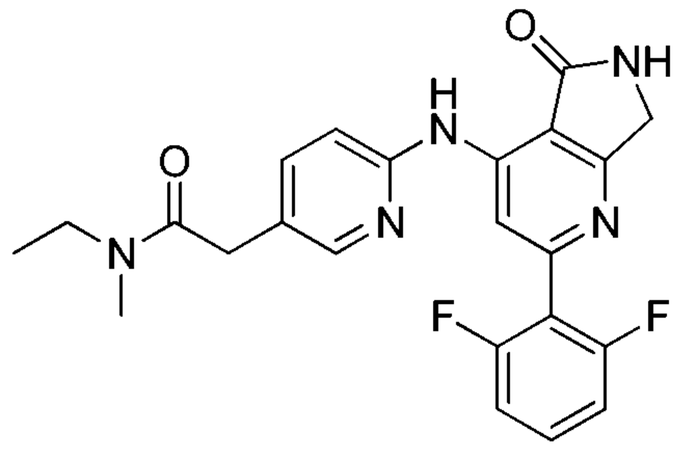
I-57	
I-58	
I-59	
I-61	
I-62	
I-63	

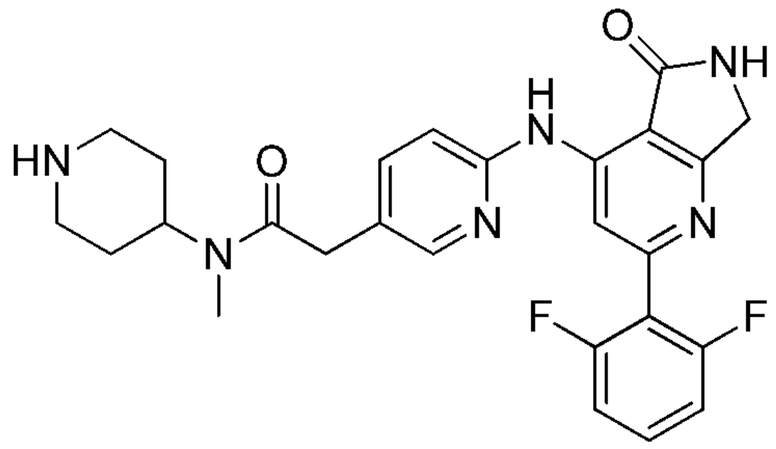
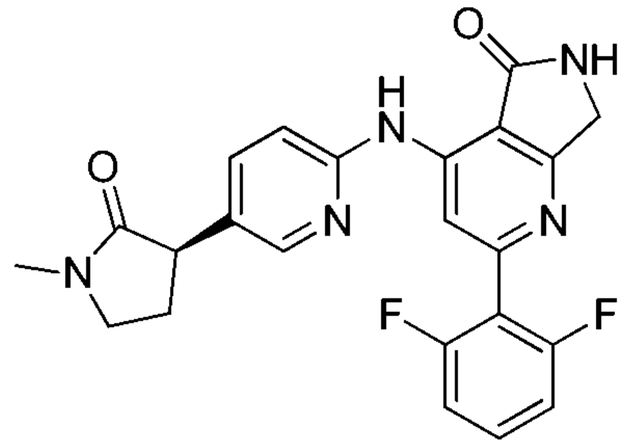
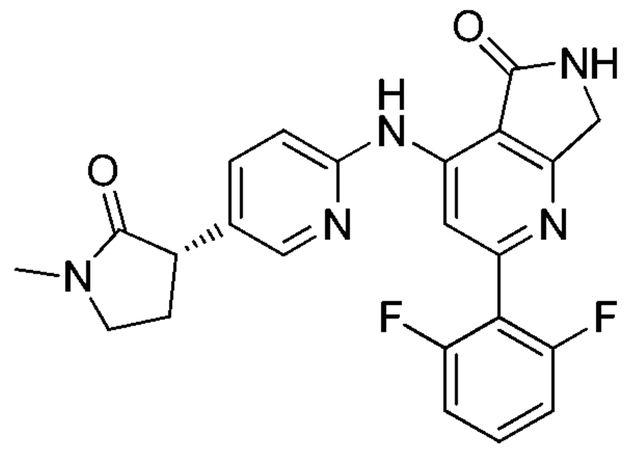
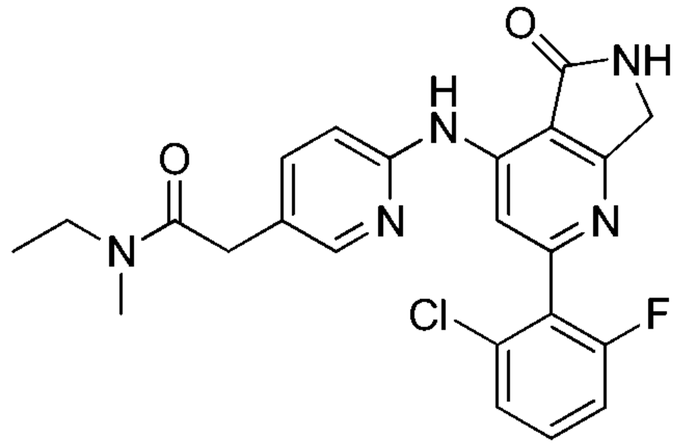
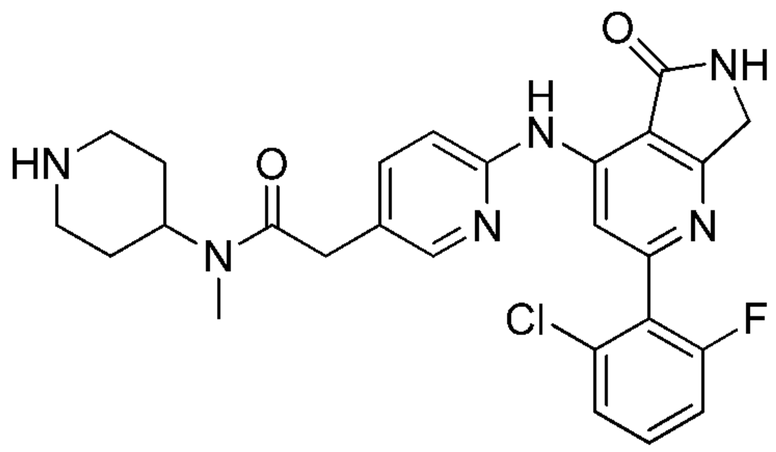
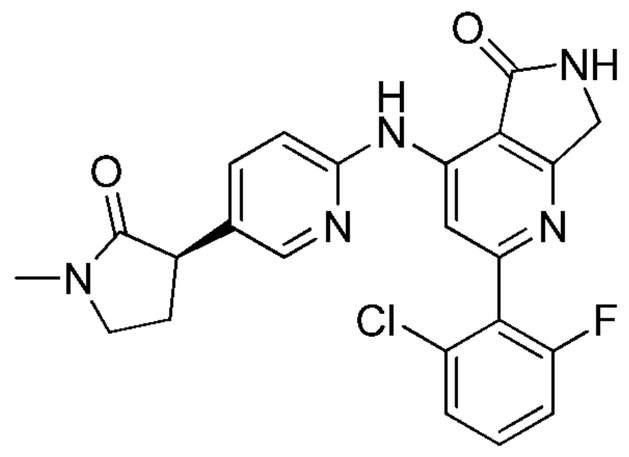
I-64	
I-65	
I-66	
I-67	
I-68	
I-69	

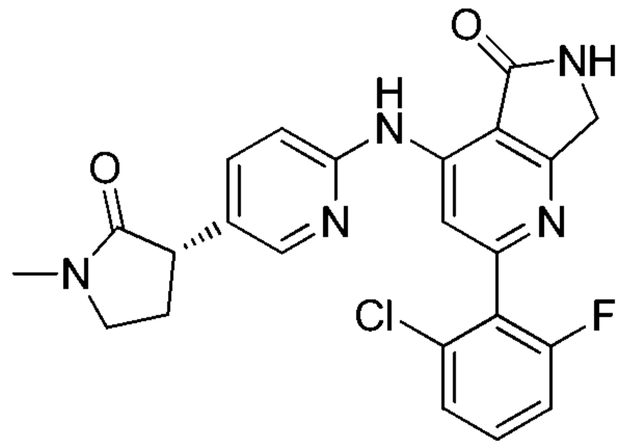
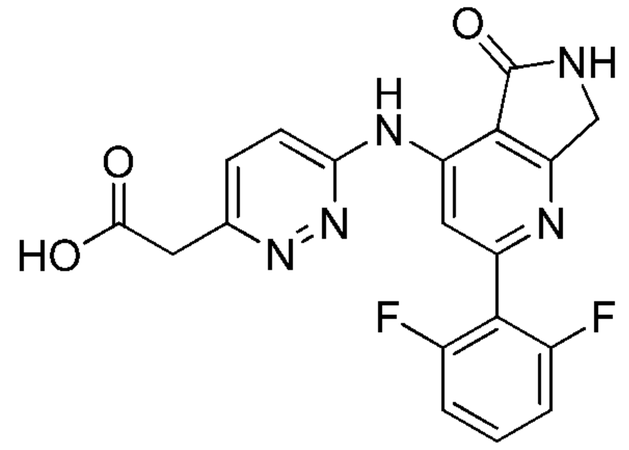
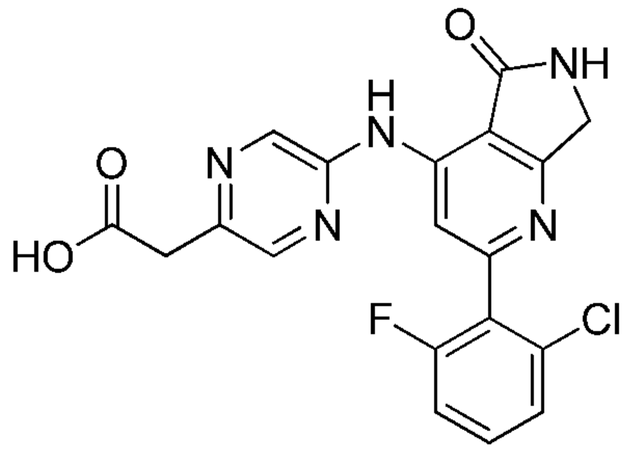
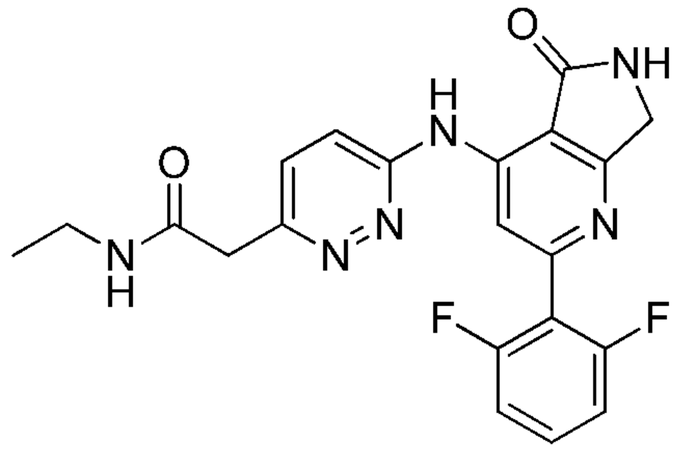
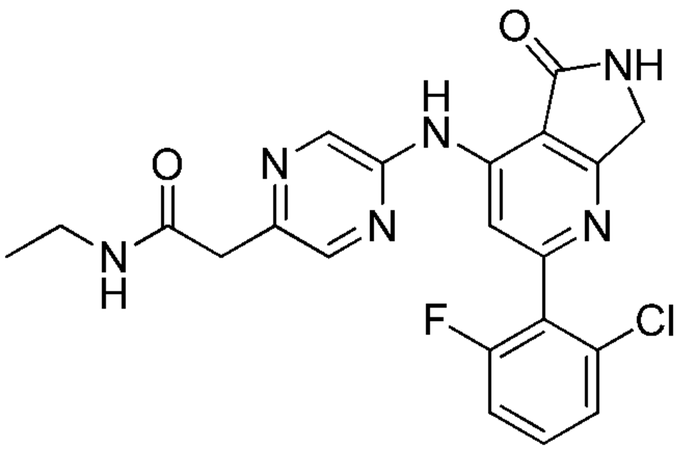
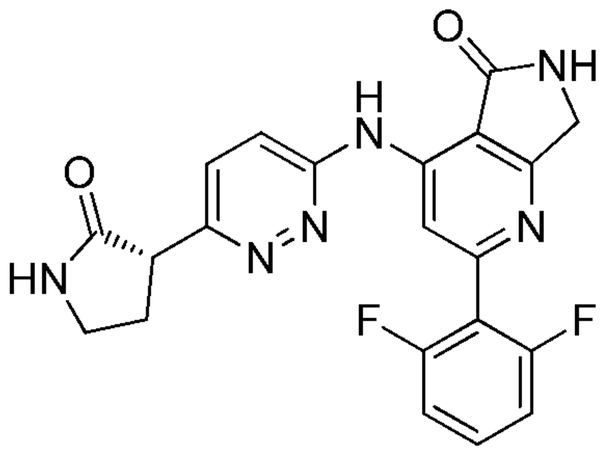
I-70	
I-71	
I-72	
I-73	
I-74	
I-75	

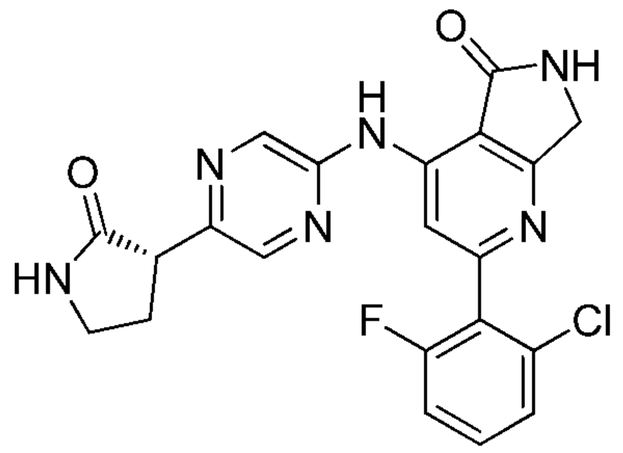
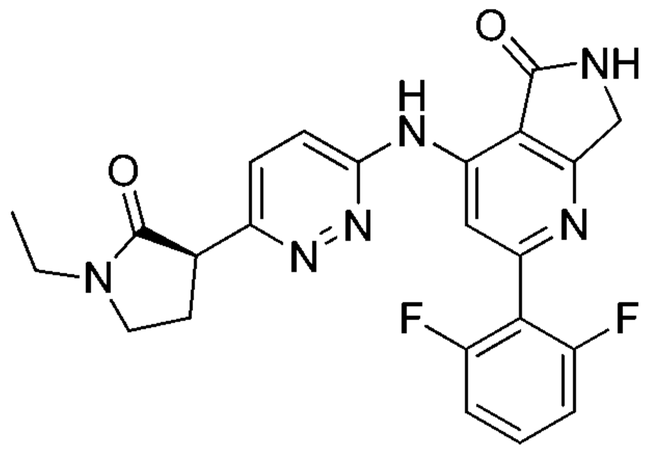
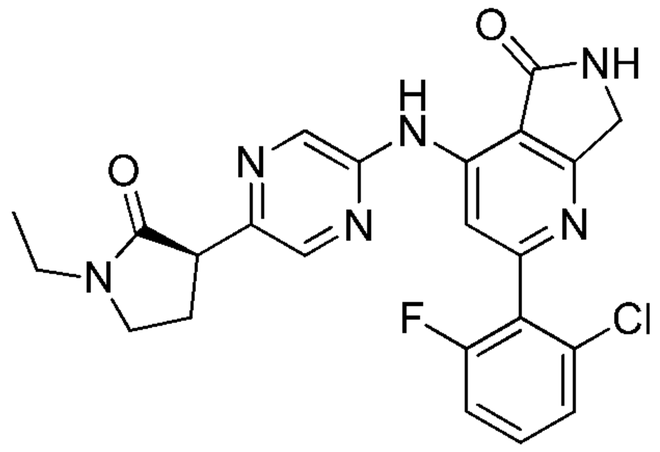
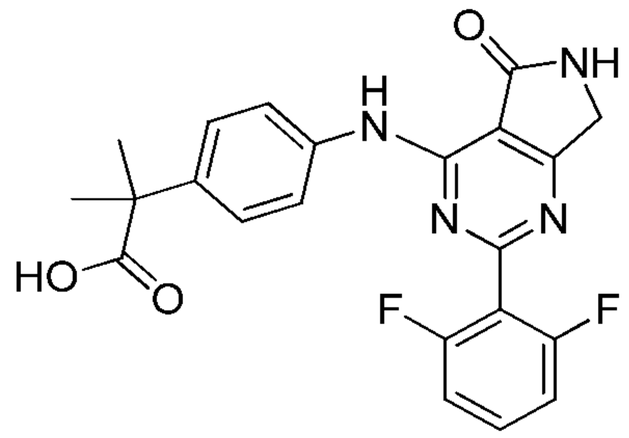
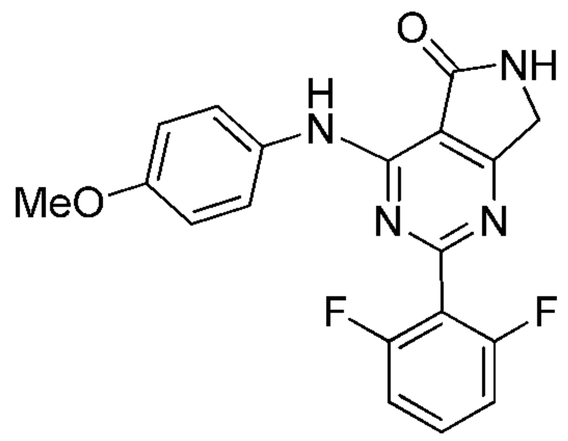
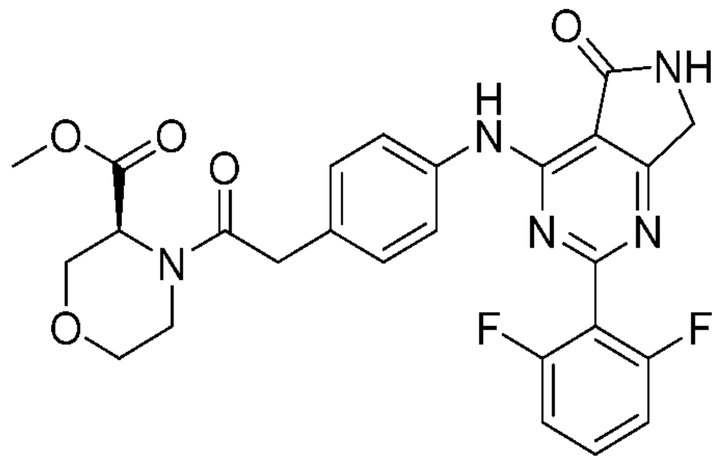
I-76	
I-77	
I-78	
I-79	
I-80	
I-81	

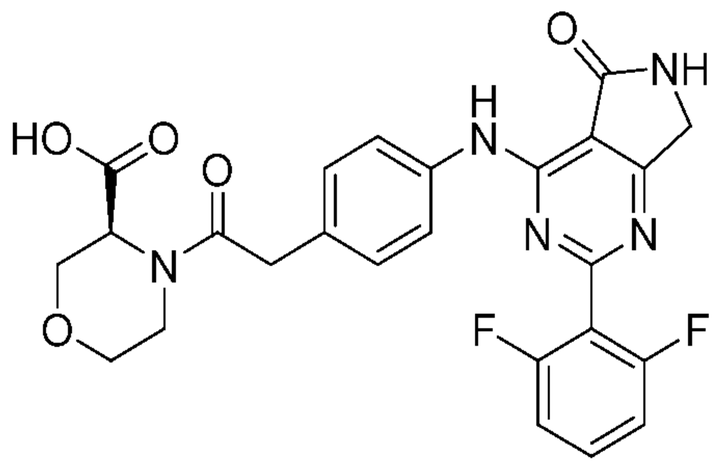
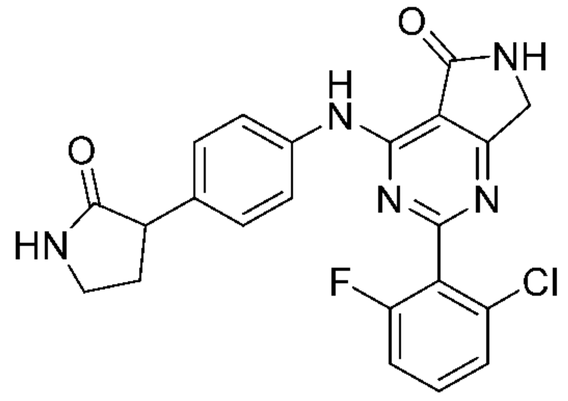
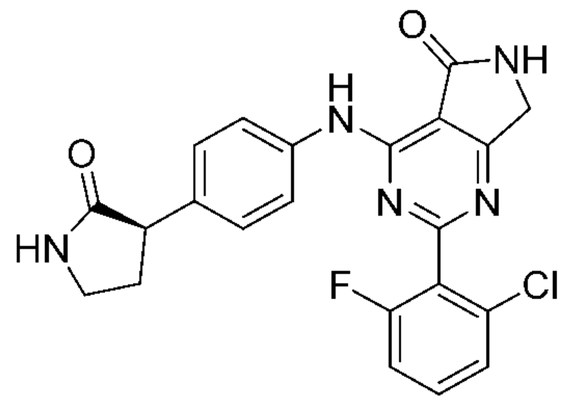
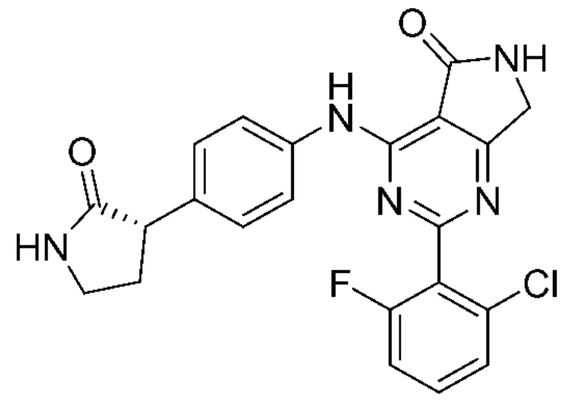
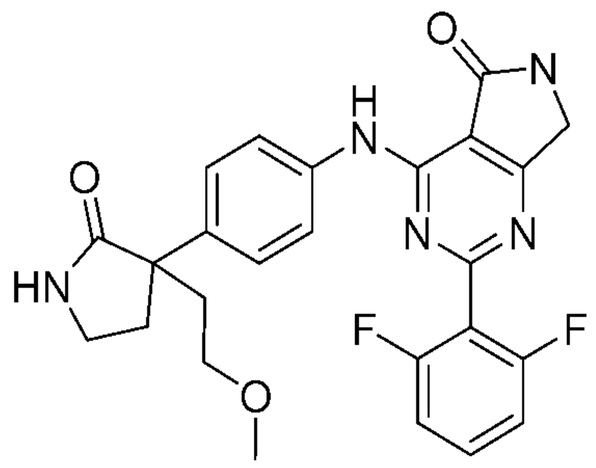
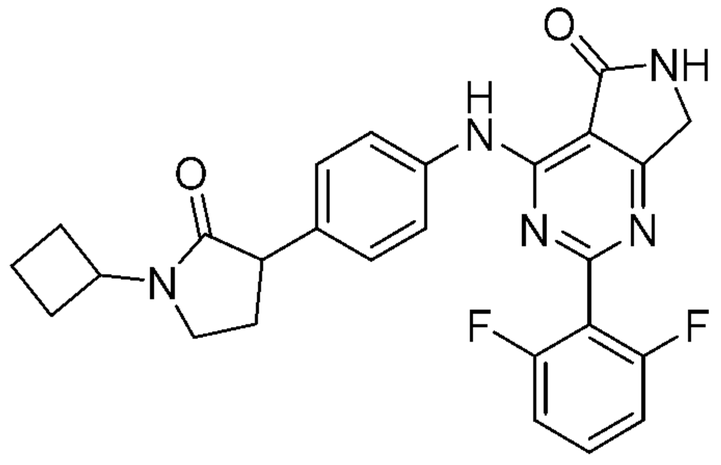
I-82	
I-83	
I-84	
I-85	
I-86	
I-87	

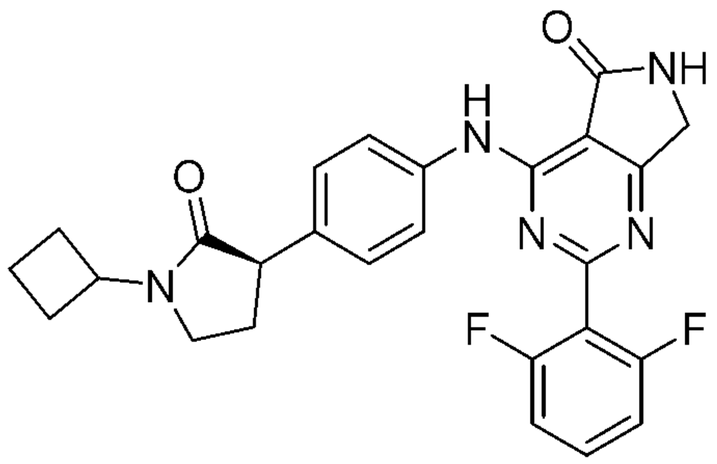
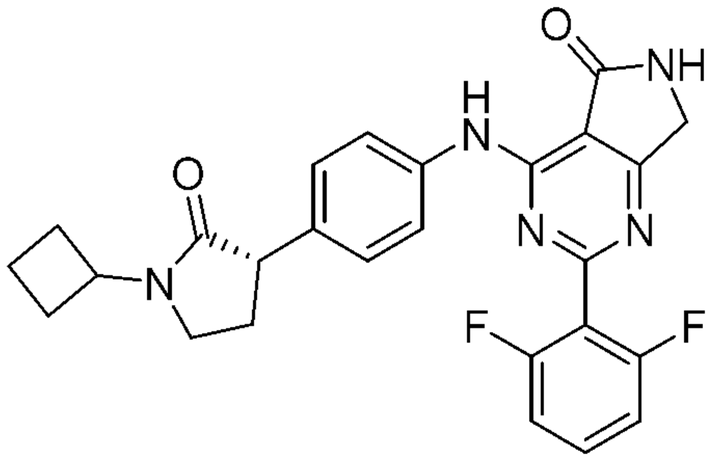
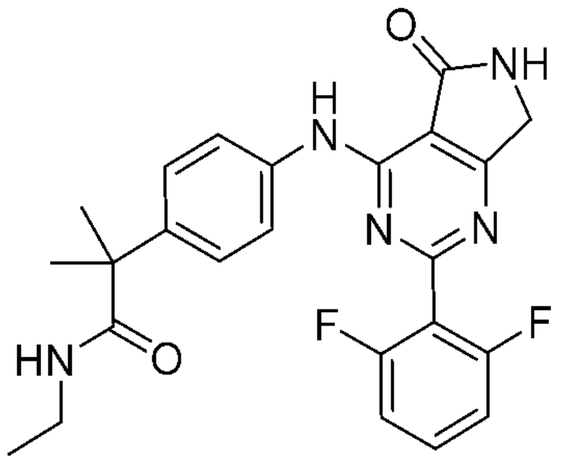
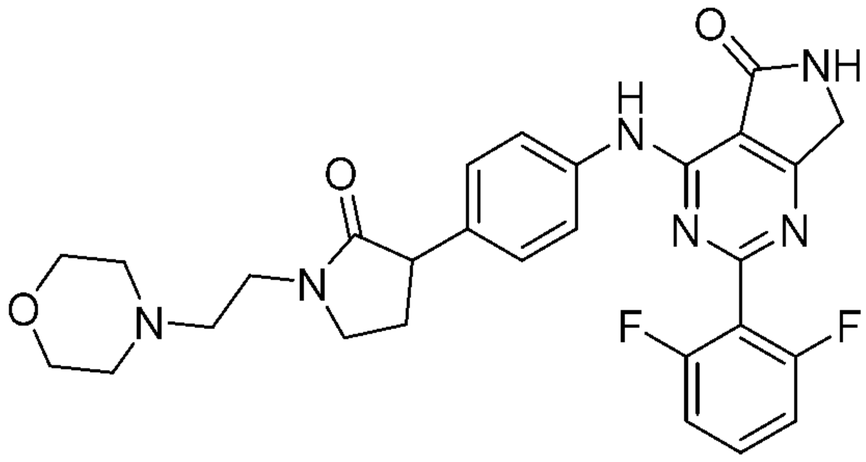
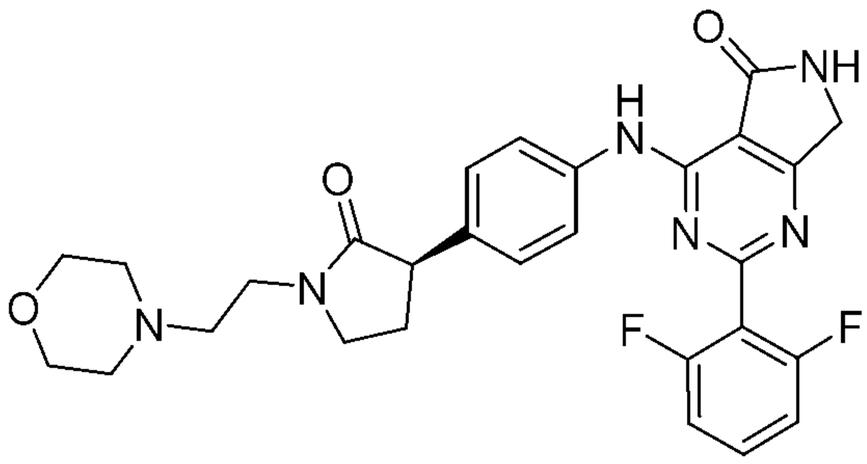
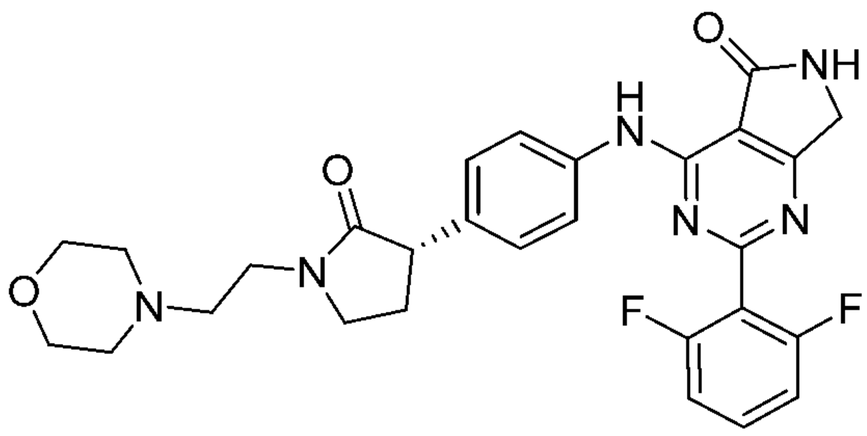
I-88	
I-89	
I-90	
I-91	
I-92	
I-93	

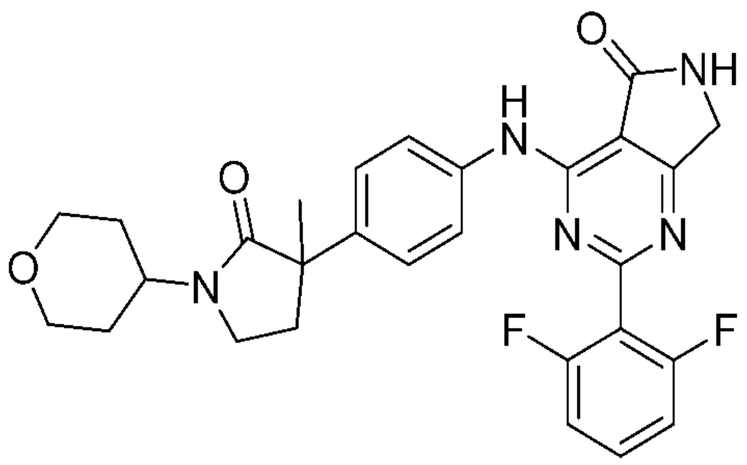
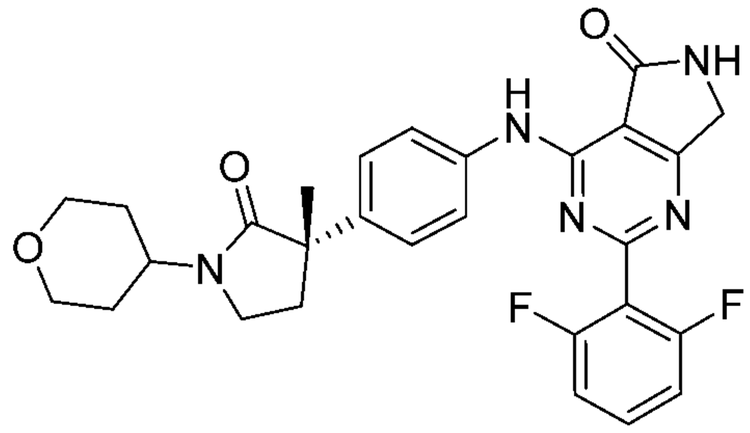
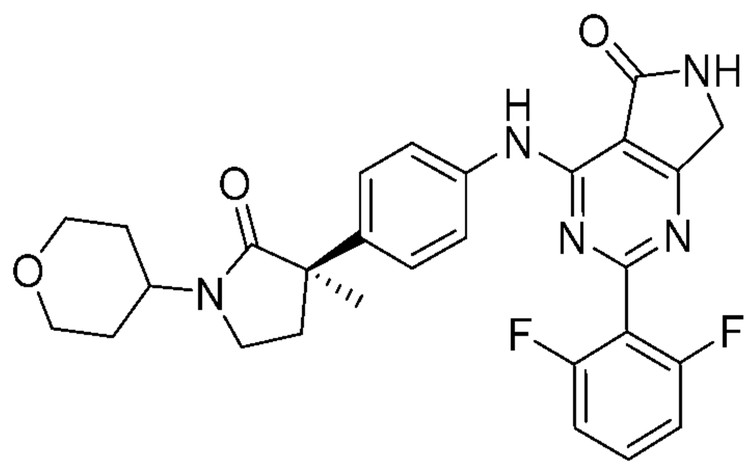
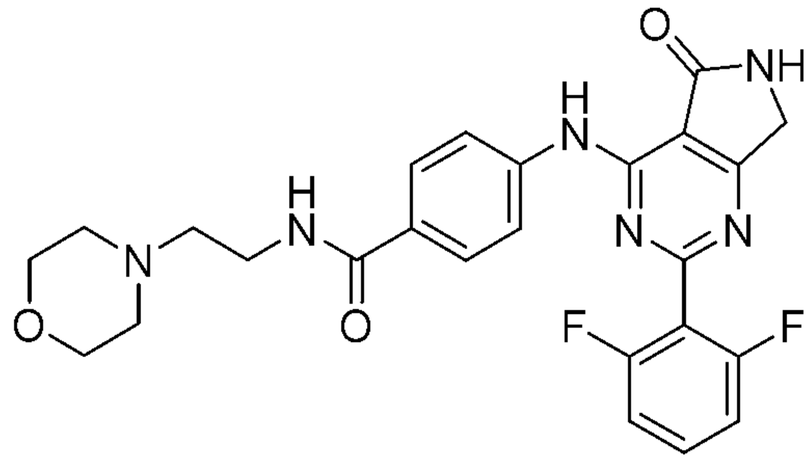
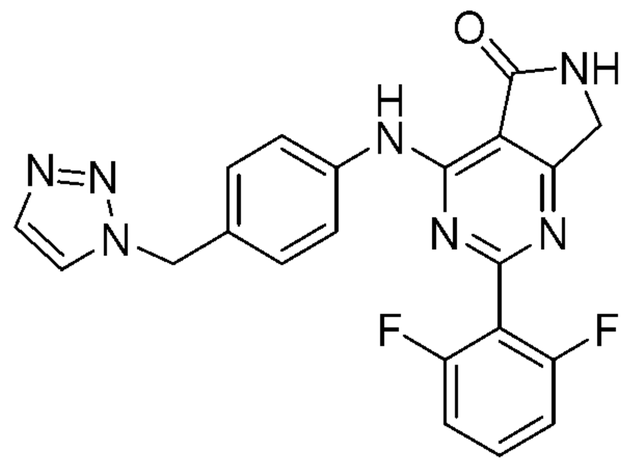
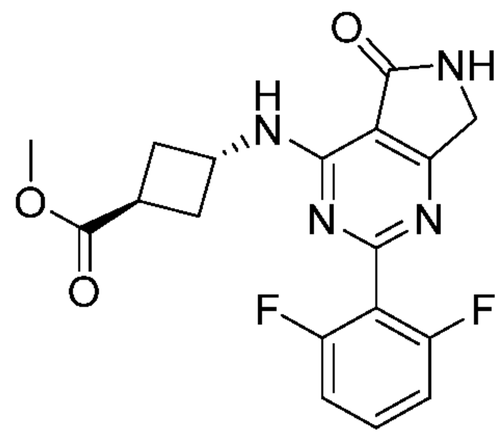
I-94	
I-95	
I-96	
I-97	
I-98	
I-99	

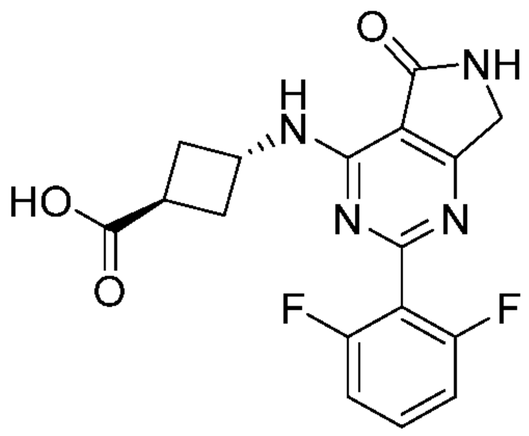
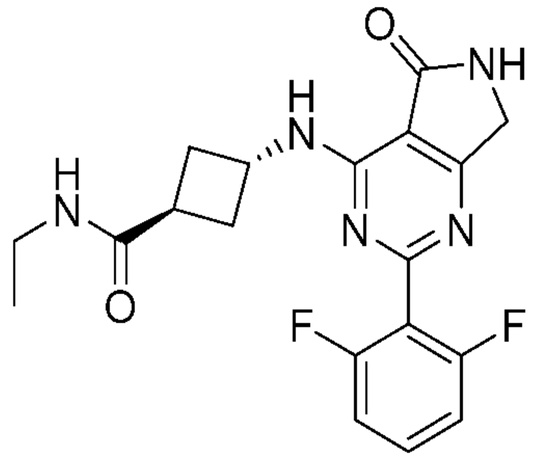
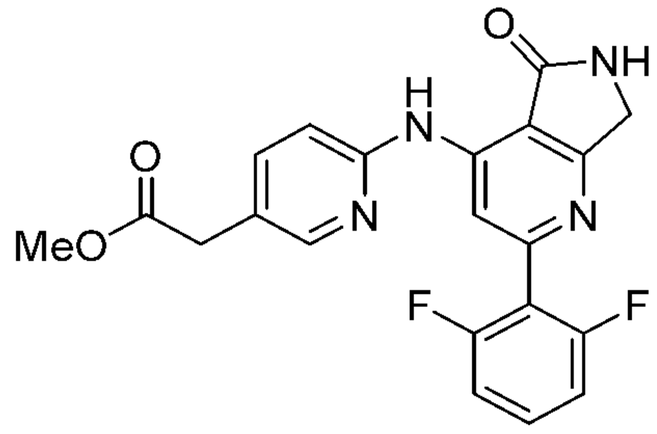
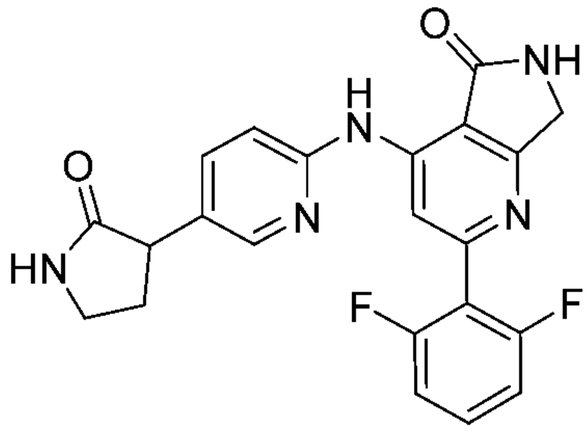
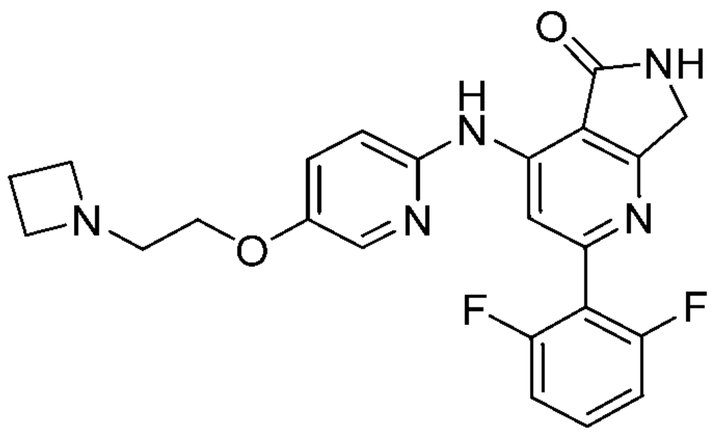
I-100	
I-101	
I-102	
I-103	
I-104	
I-105	

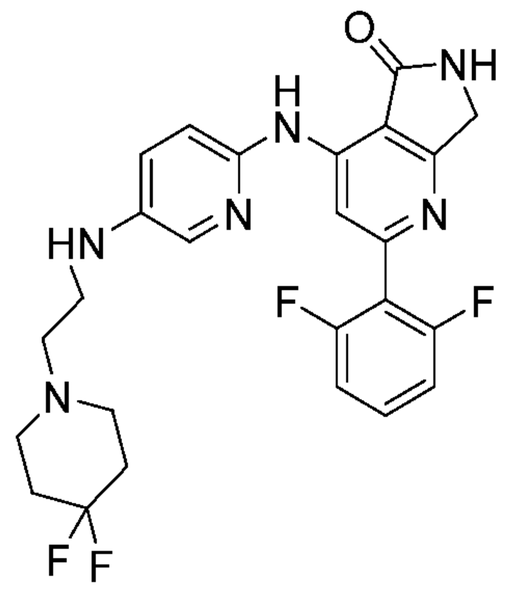
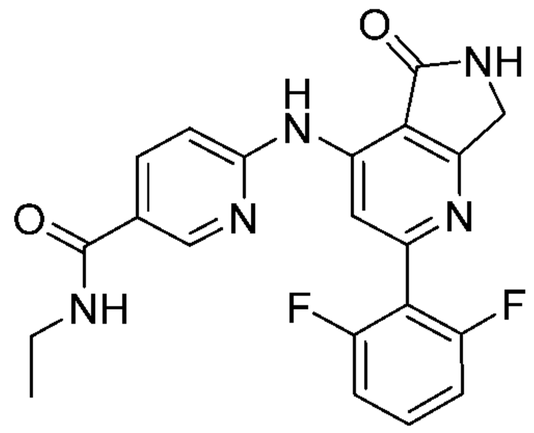
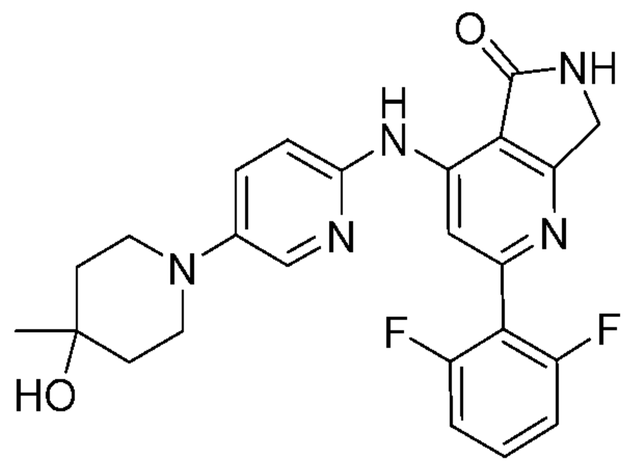
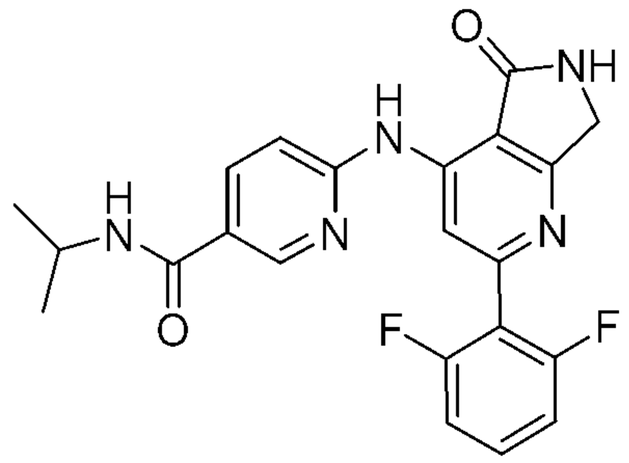
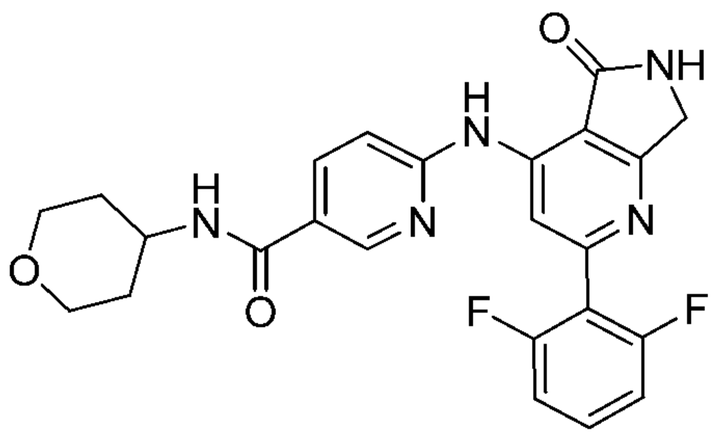
I-106	
I-107	
I-108	
I-109	
I-110	
I-111	

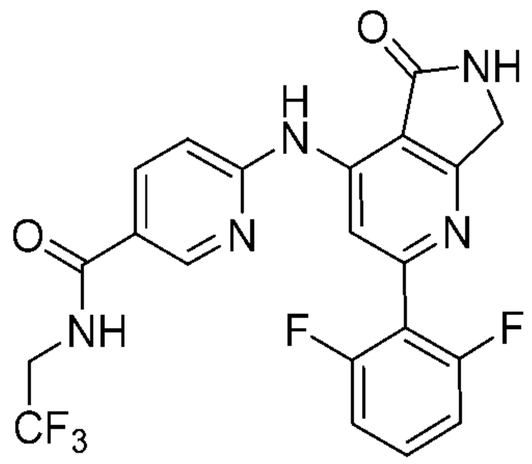
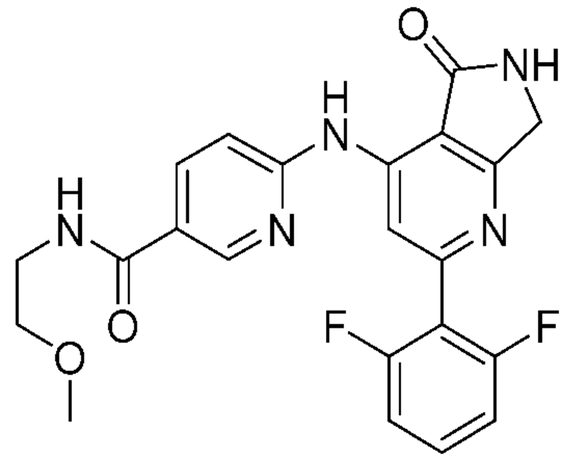
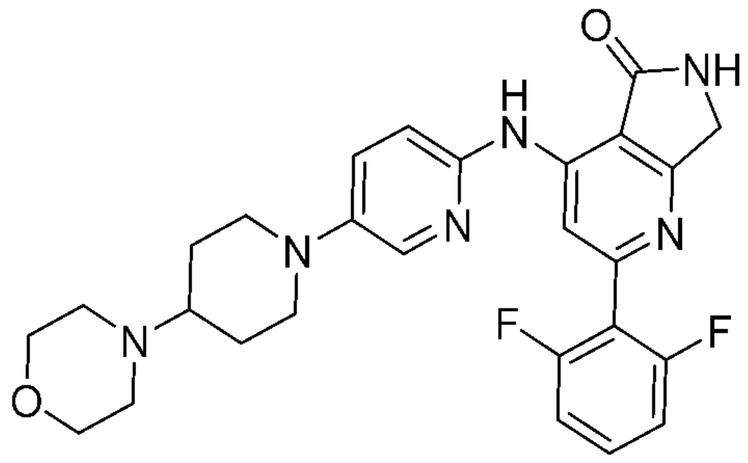
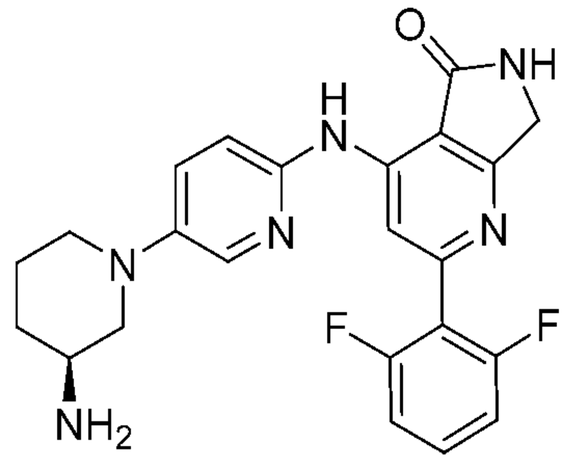
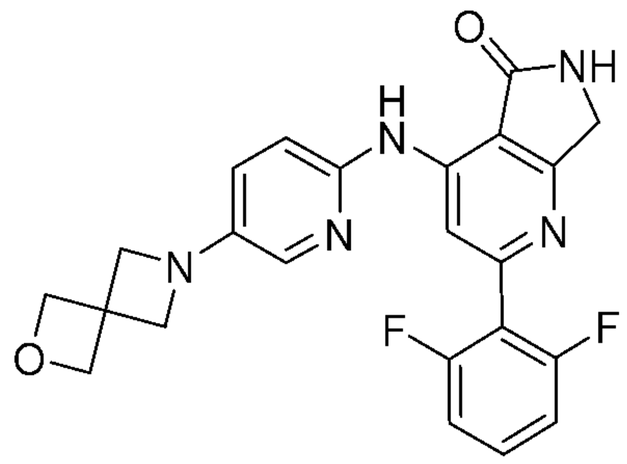
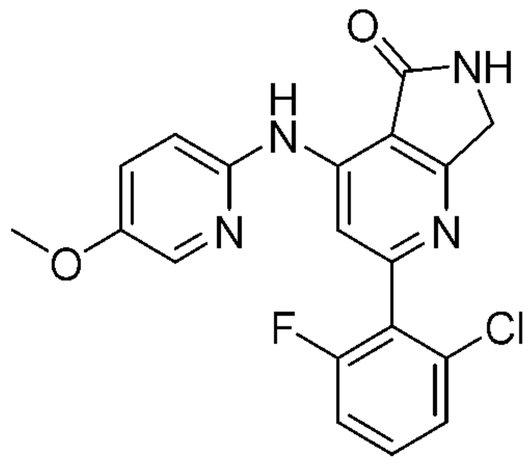
I-112	
I-113	
I-114	
I-115	
I-116	
I-117	

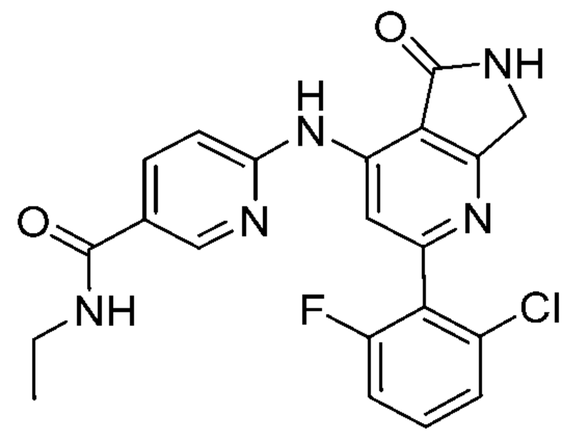
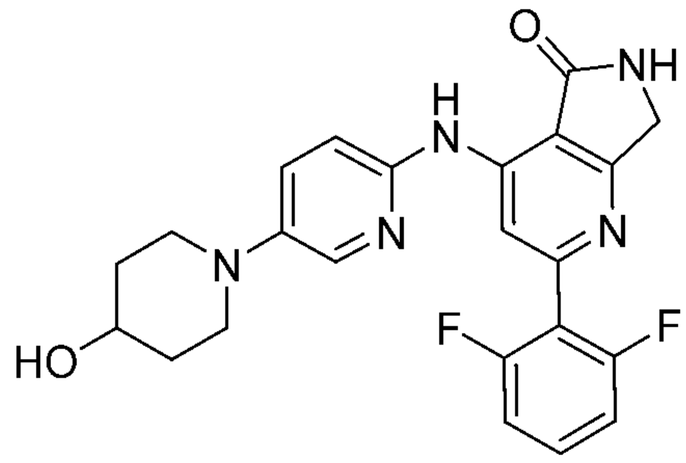
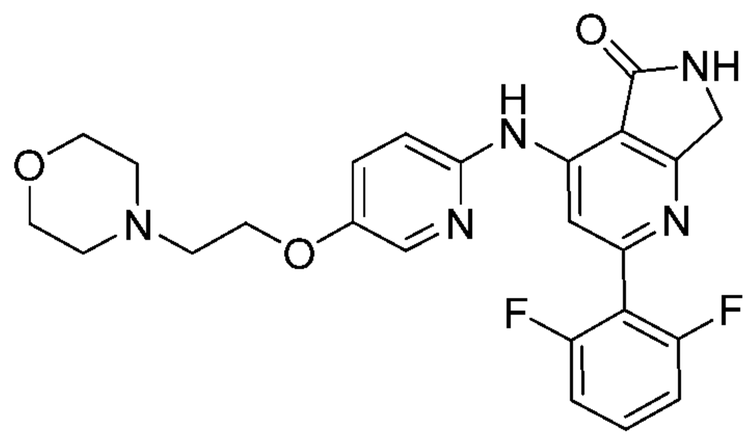
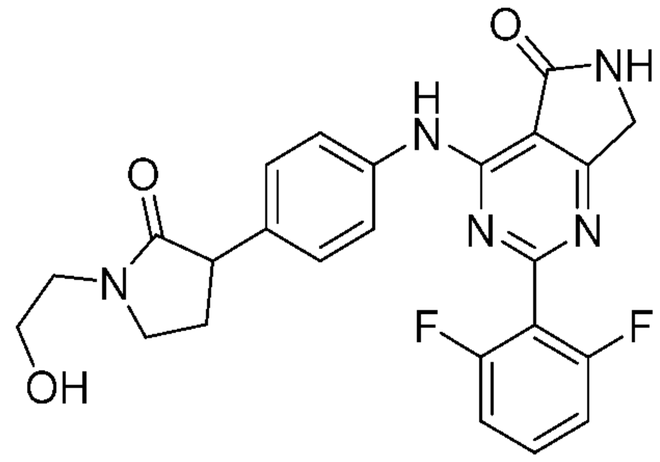
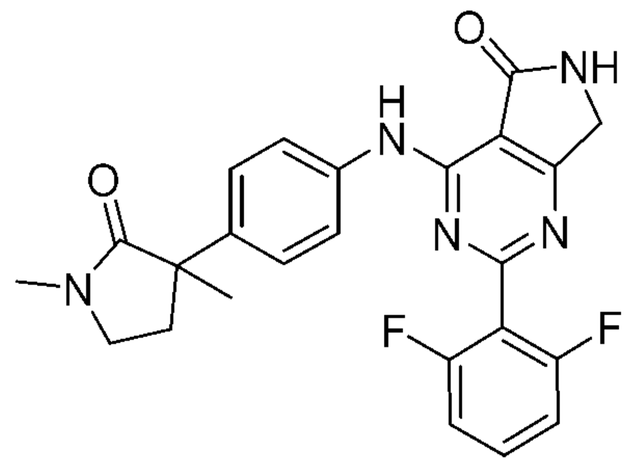
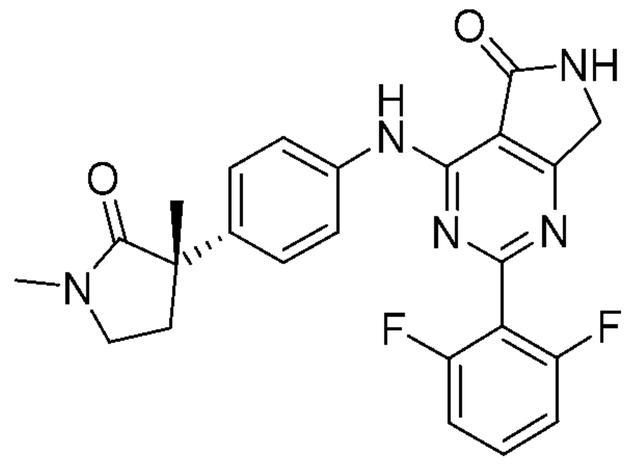
I-118	
I-119	
I-120	
I-121	
I-122	
I-123	

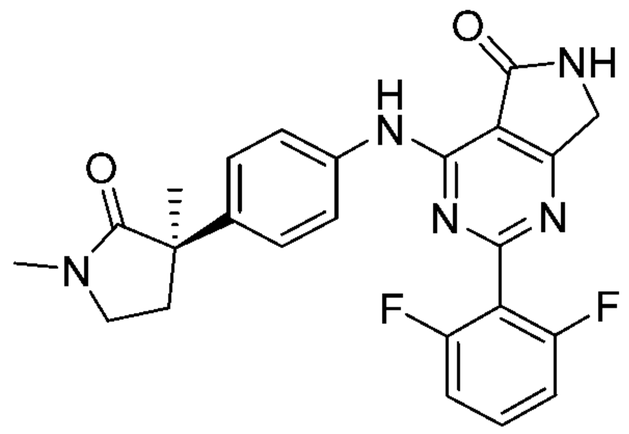
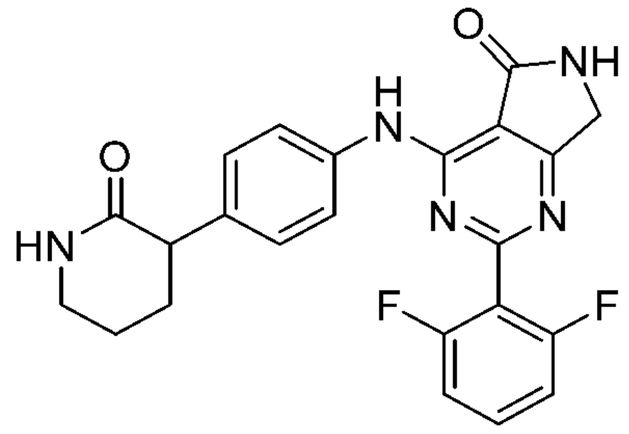
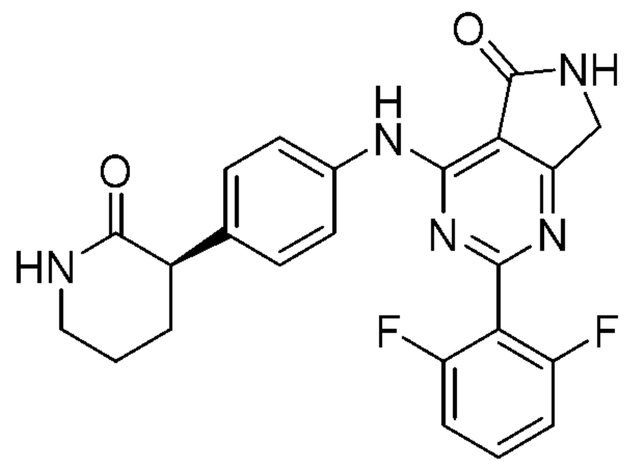
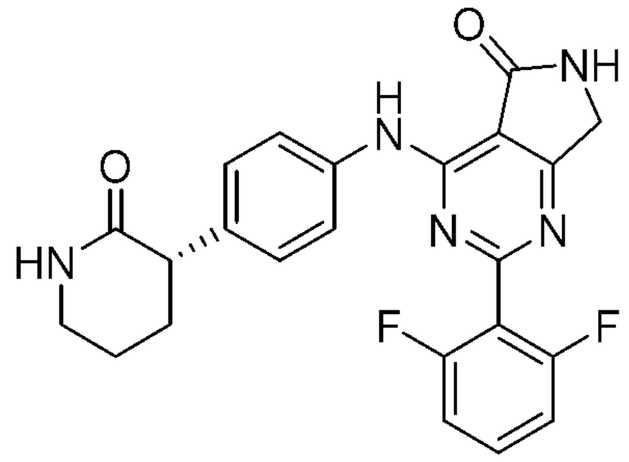
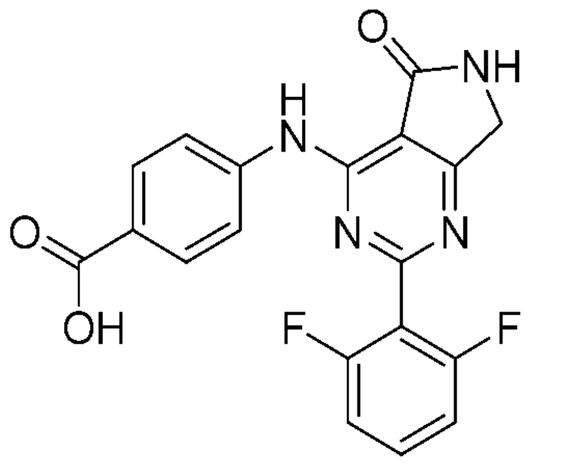
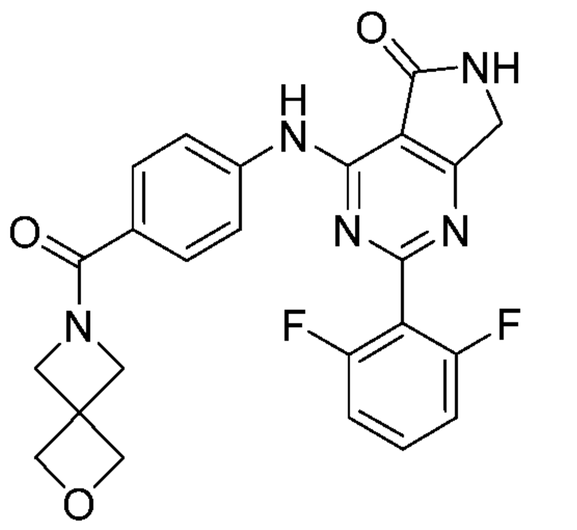
I-124	
I-125	
I-126	
I-127	
I-128	
I-129	

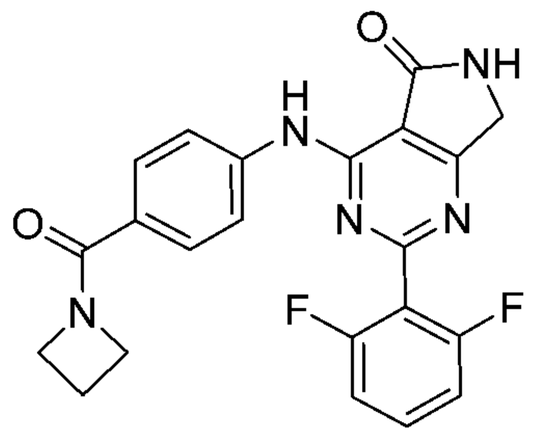
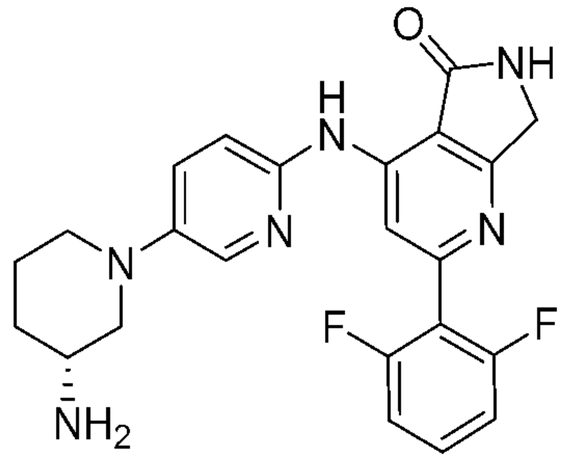
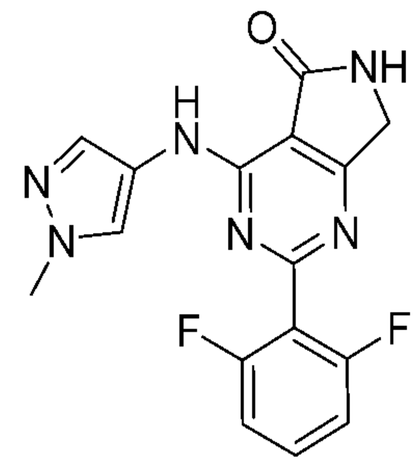
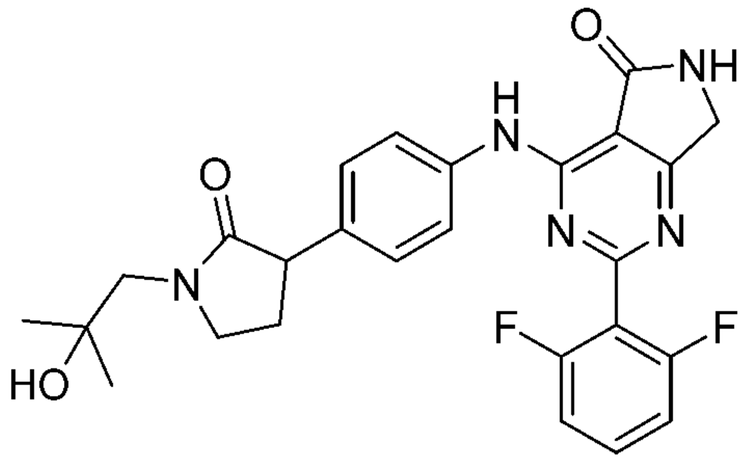
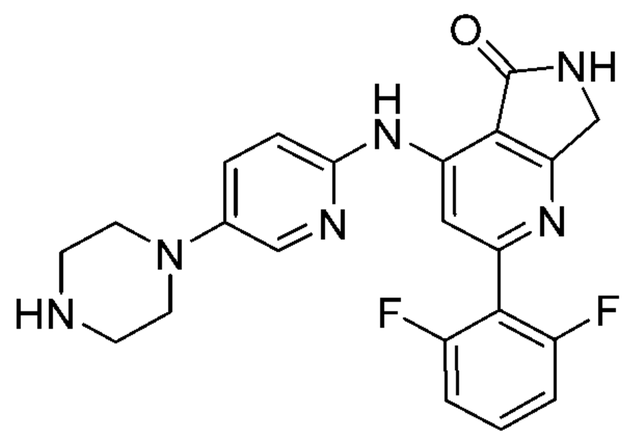
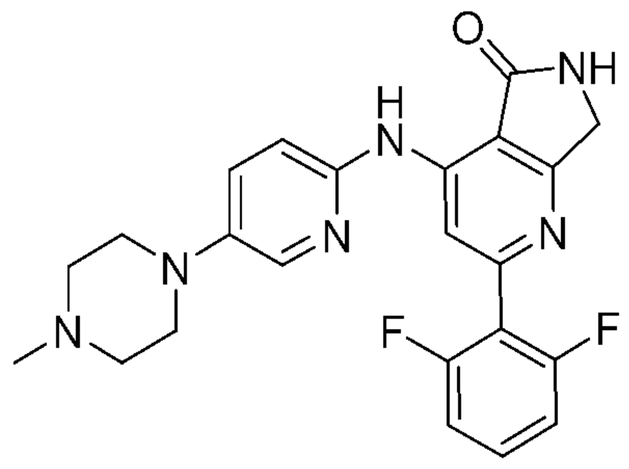
I-130	
I-131	
I-132	
I-133	
I-134	

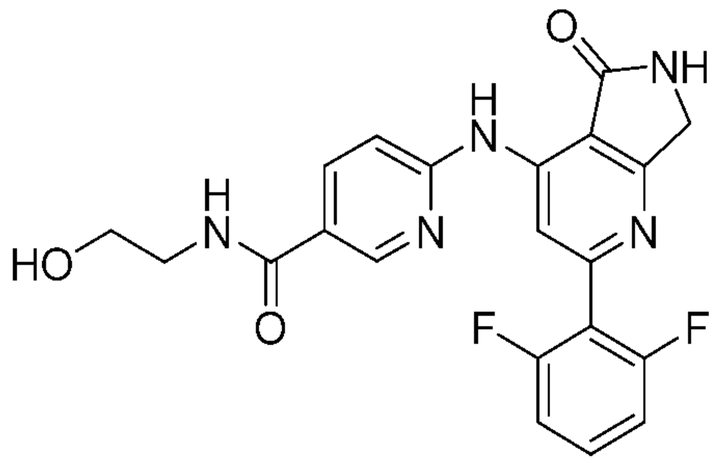
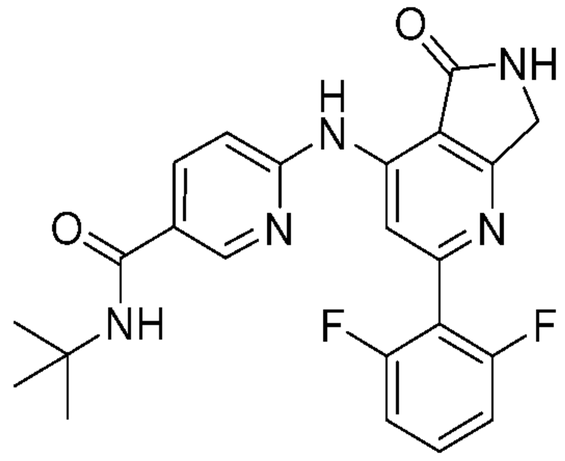
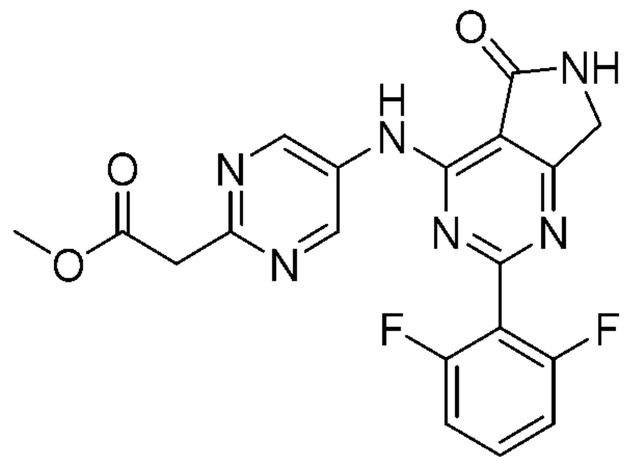
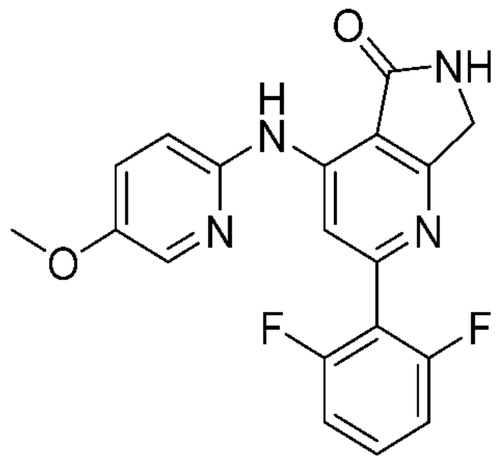
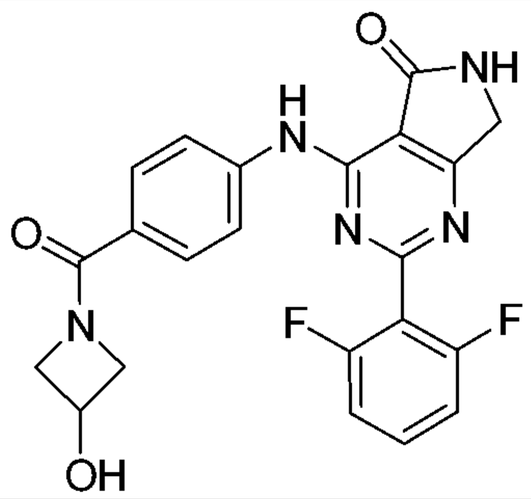
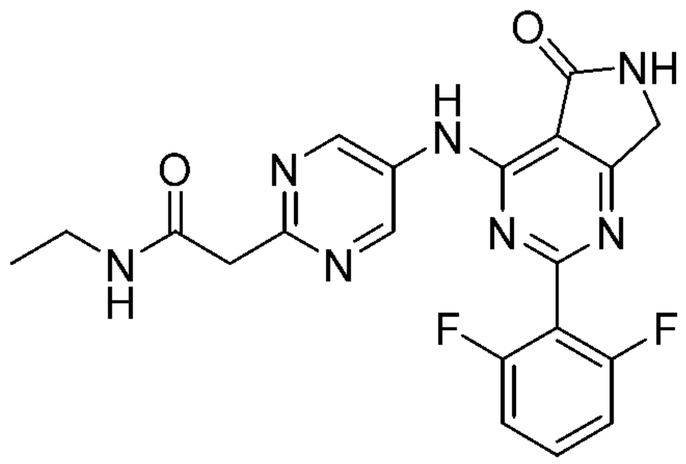
I-135	
I-136	
I-137	
I-138	
I-139	

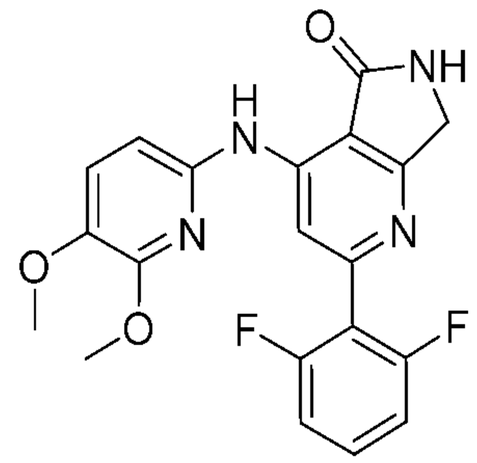
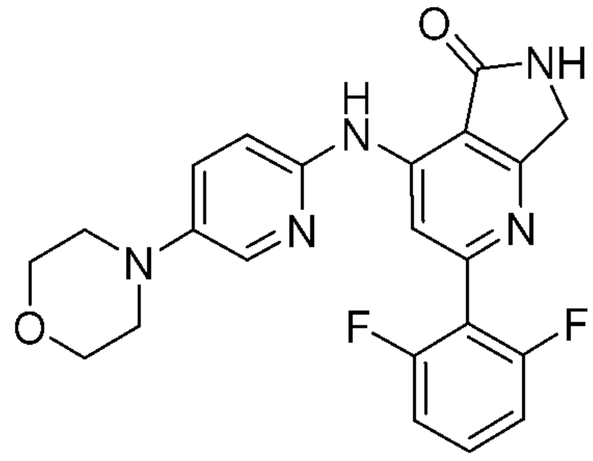
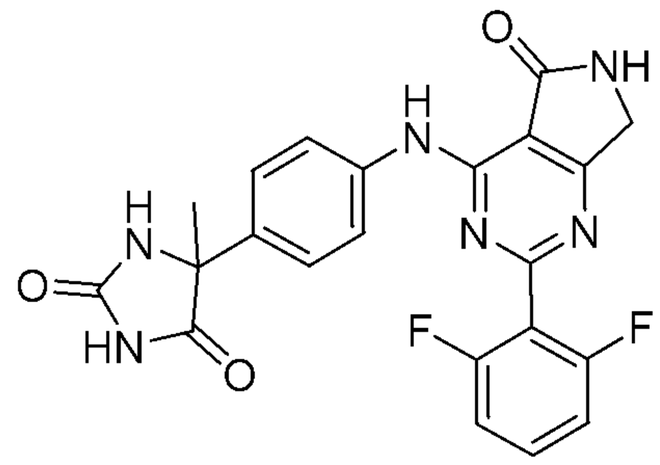
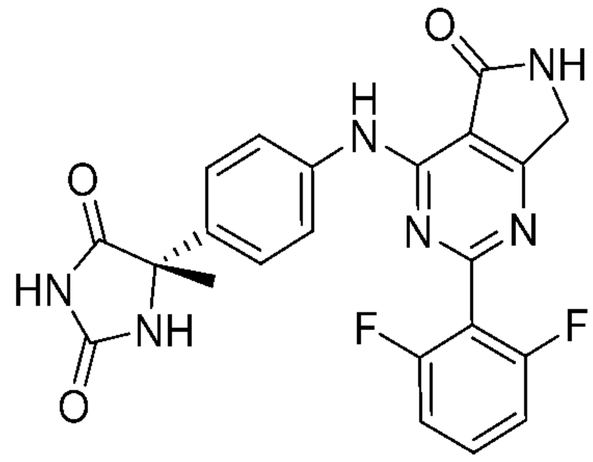
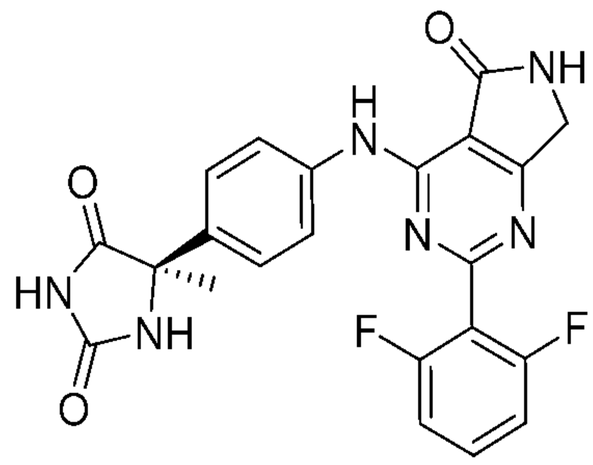
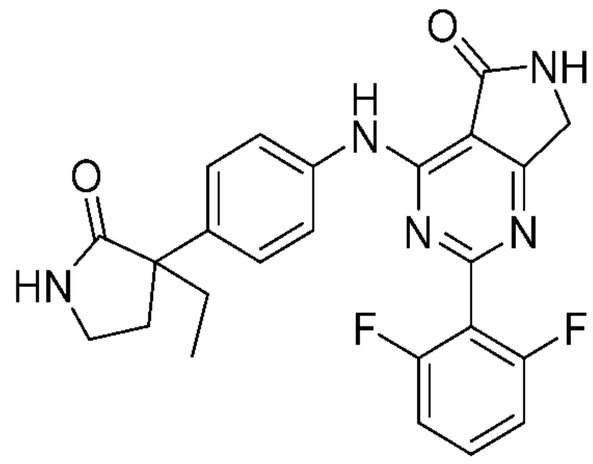
I-140	
I-141	
I-142	
I-143	
I-144	
I-145	

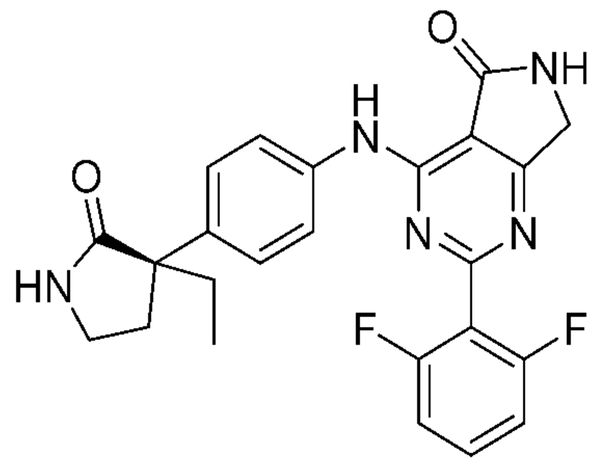
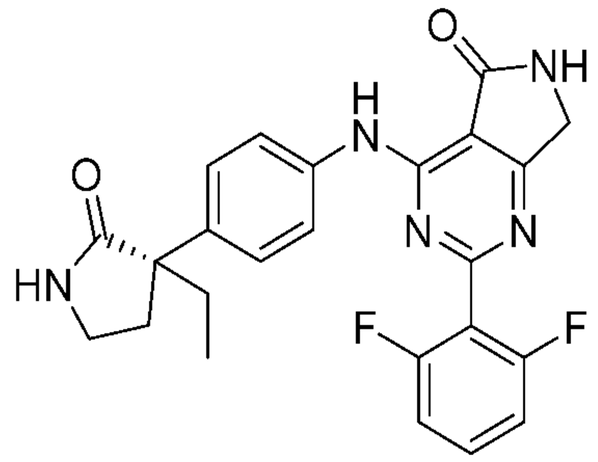
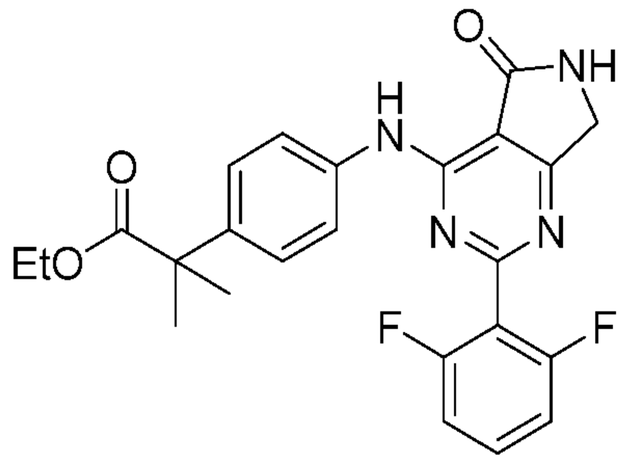
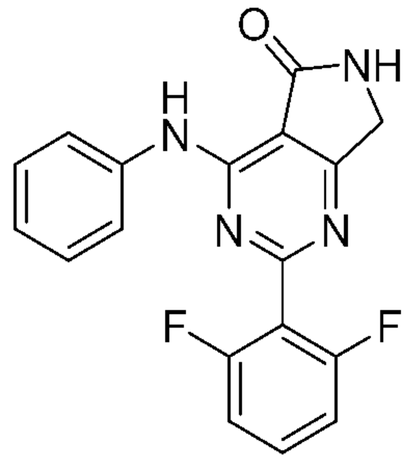
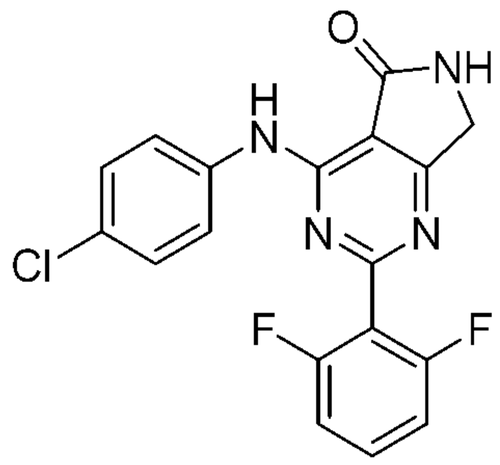
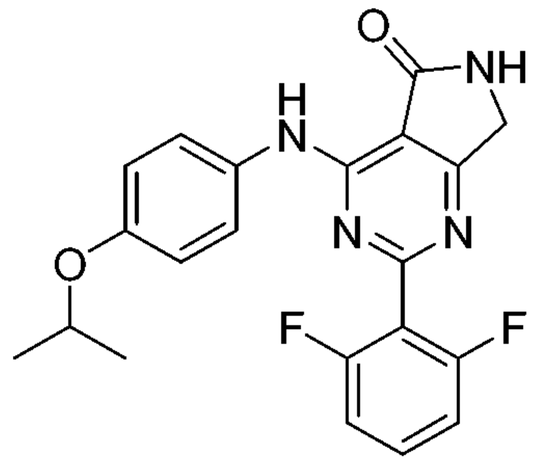
I-146	
I-147	
I-148	
I-149	
I-150	
I-151	

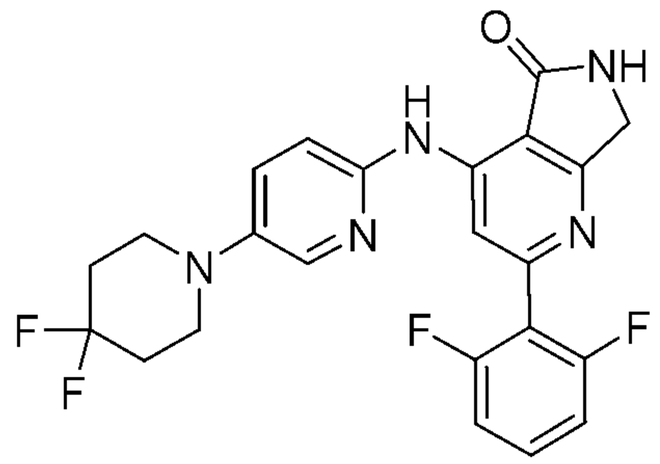
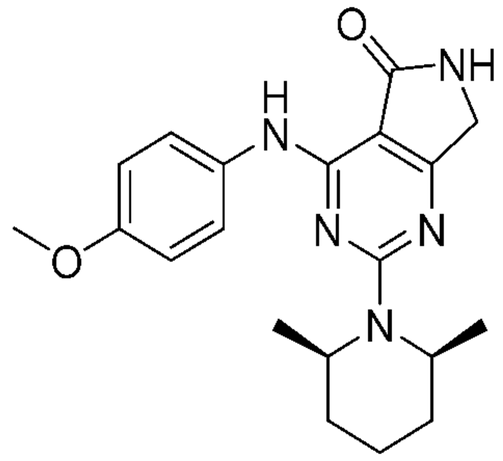
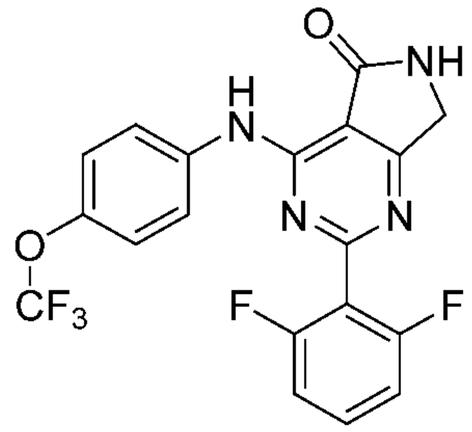
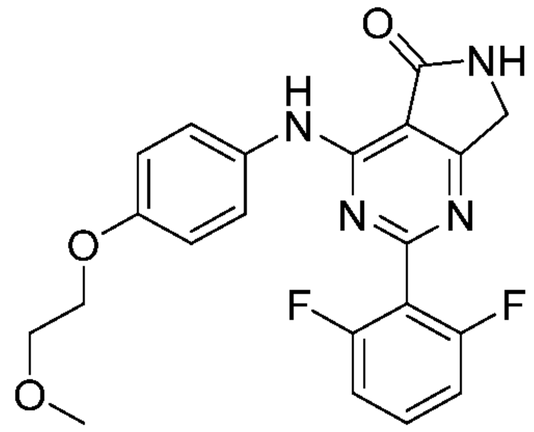
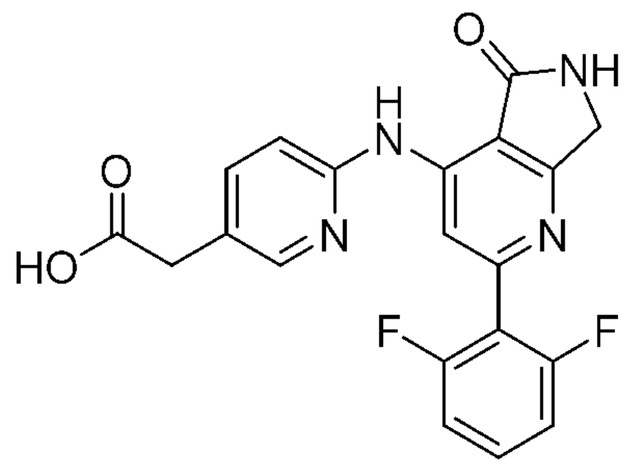
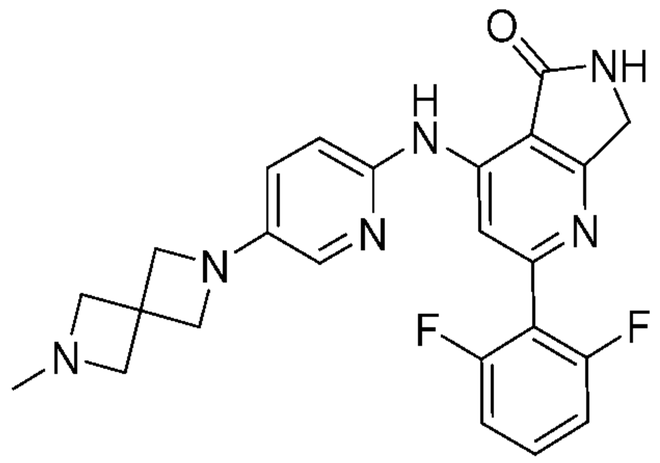
I-152	
I-153	
I-154	
I-155	
I-156	
I-157	

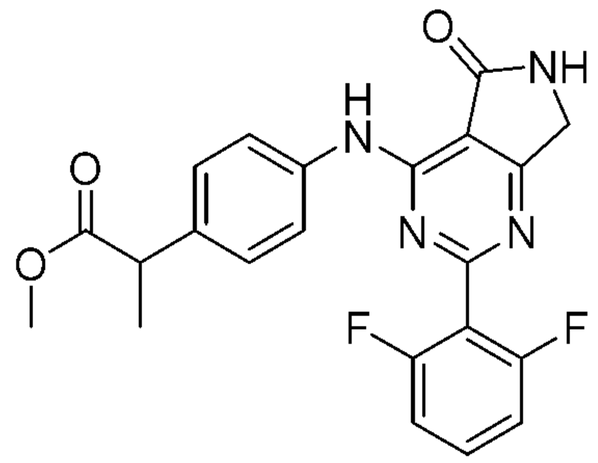
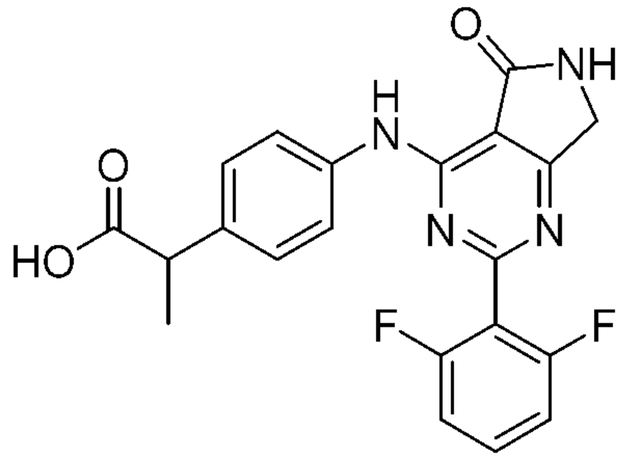
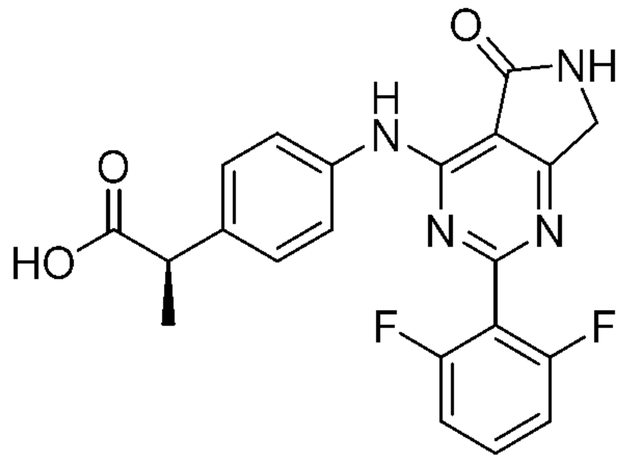
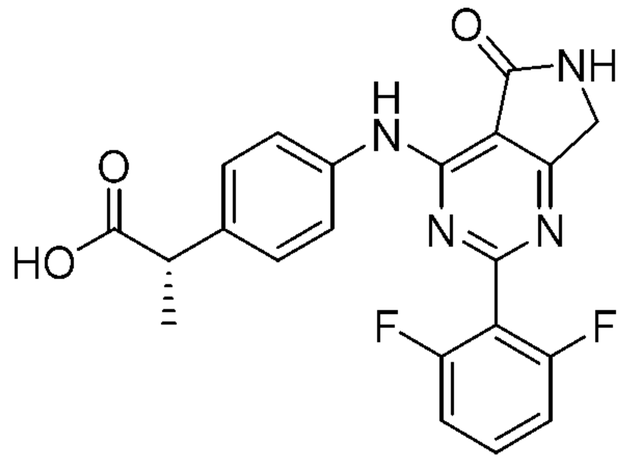
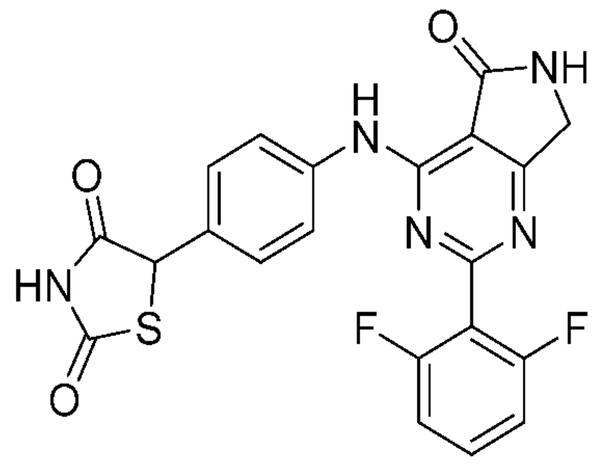
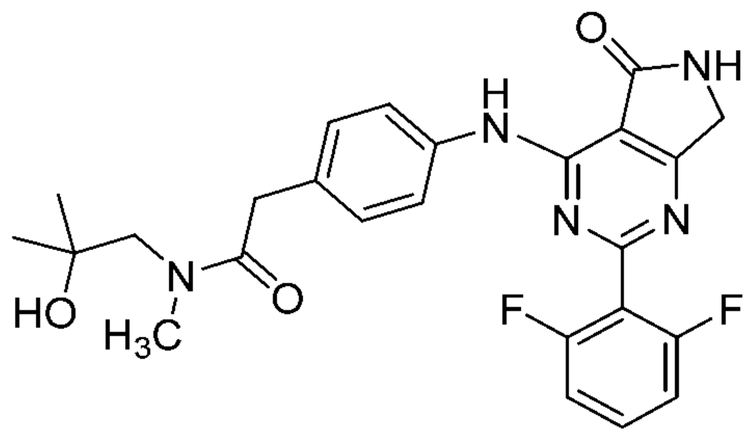
I-158	
I-159	
I-160	
I-161	
I-162	
I-163	

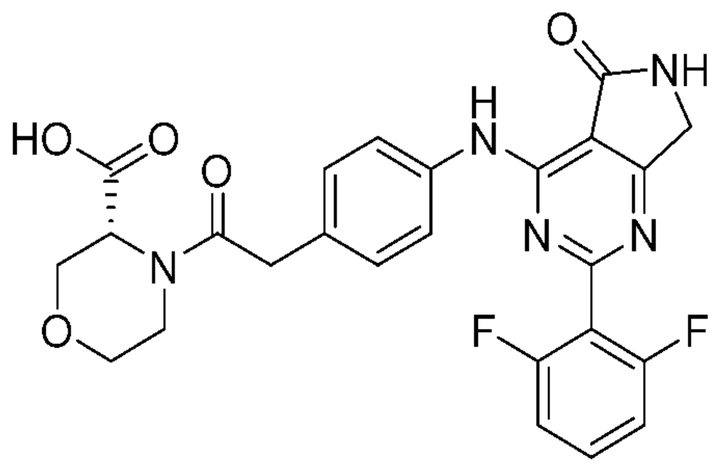
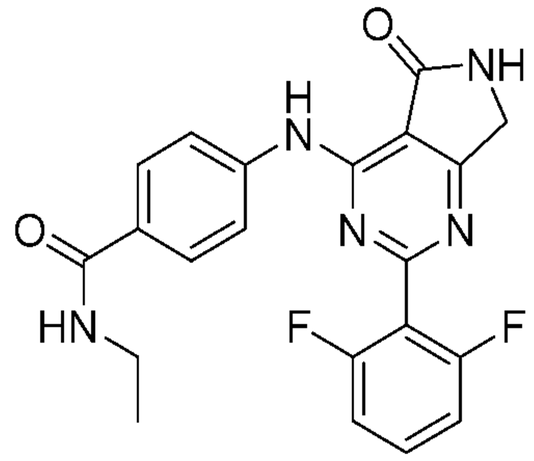
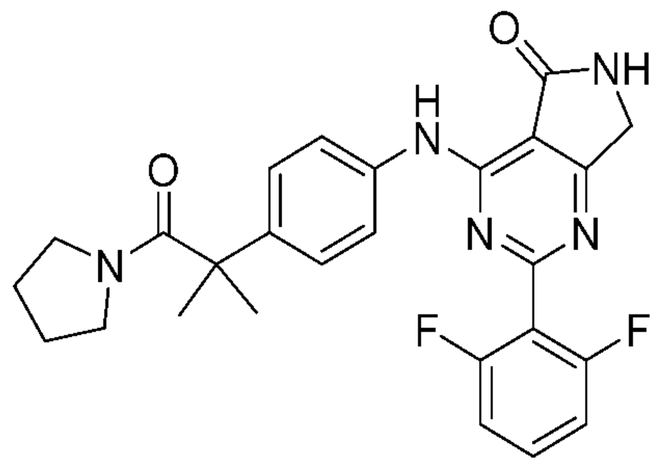
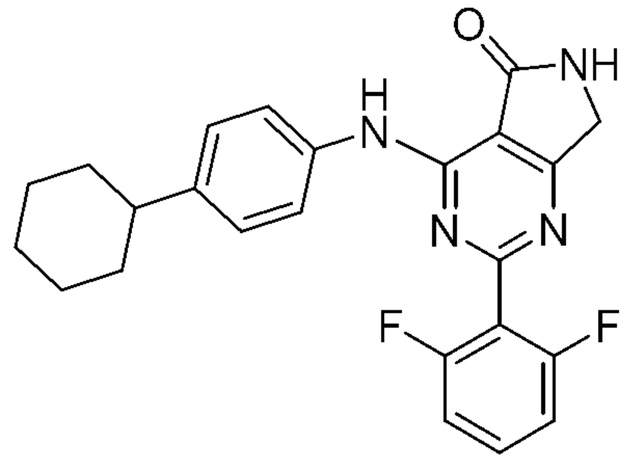
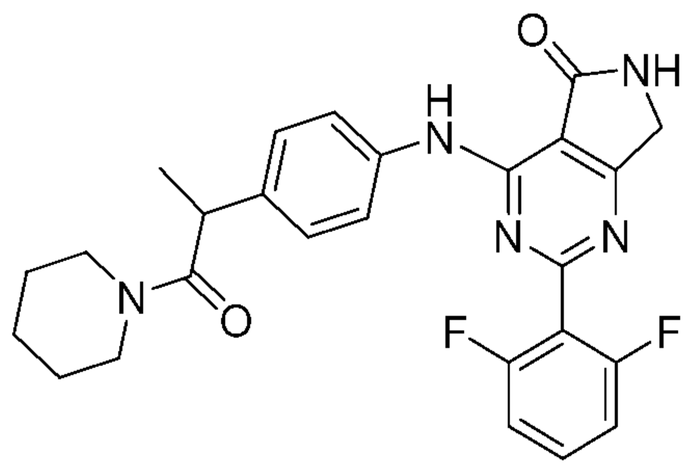
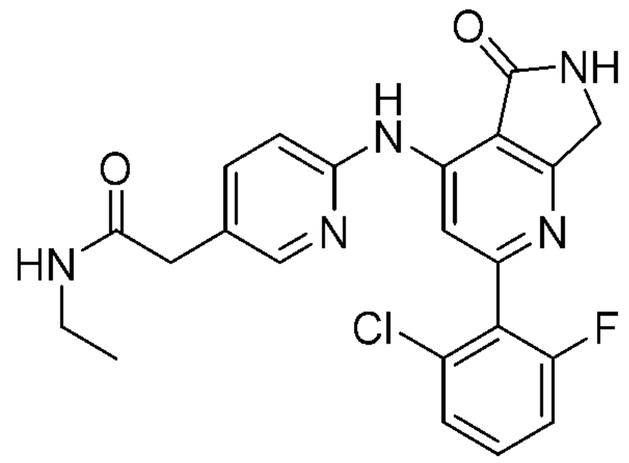
I-164	
I-165	
I-166	
I-167	
I-168	
I-169	

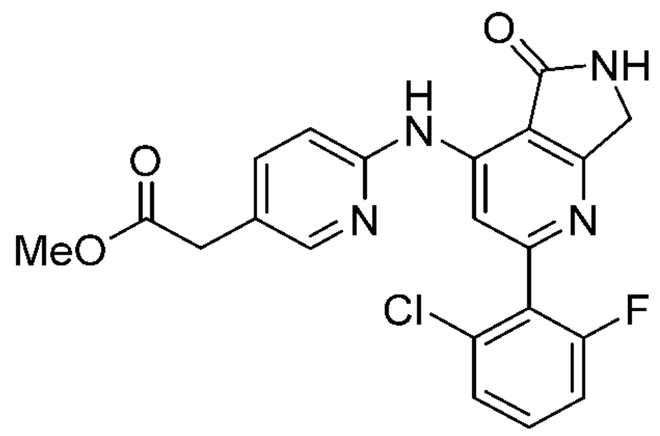
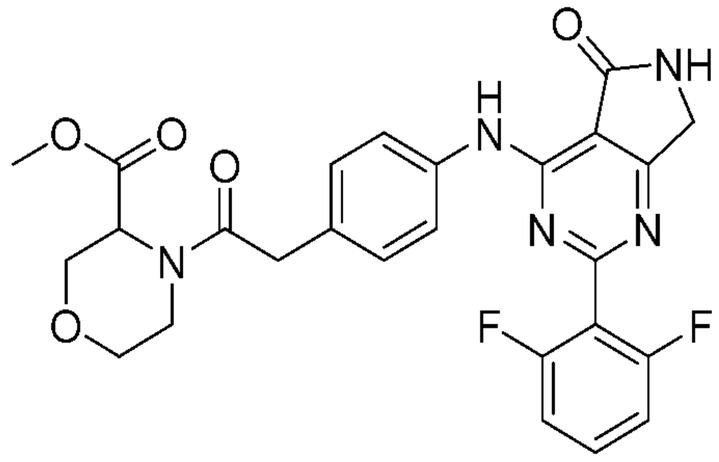
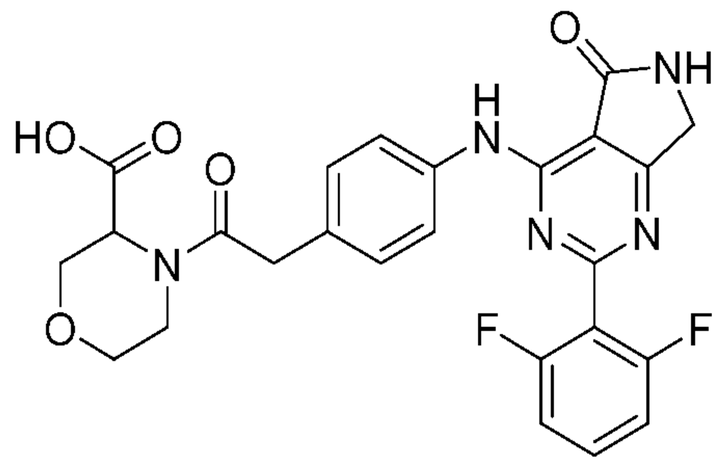
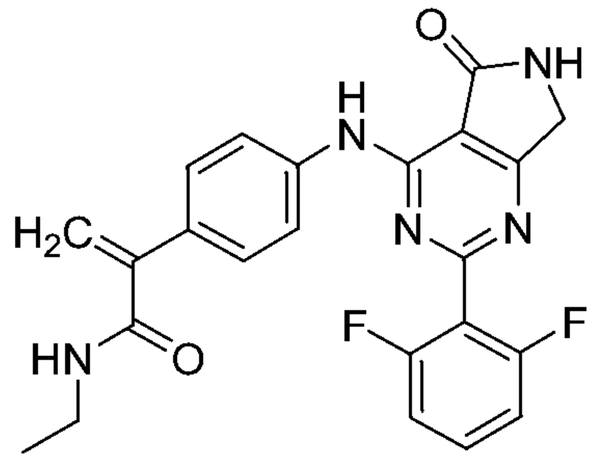
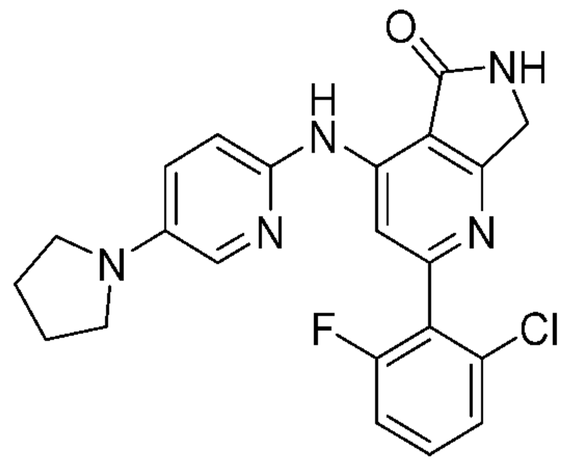
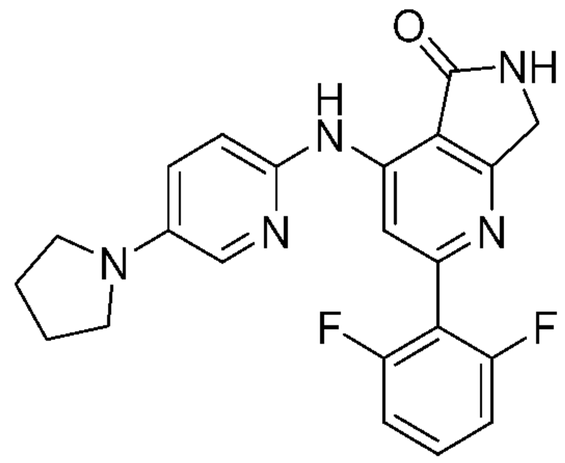
I-170	
I-171	
I-172	
I-173	
I-174	
I-175	

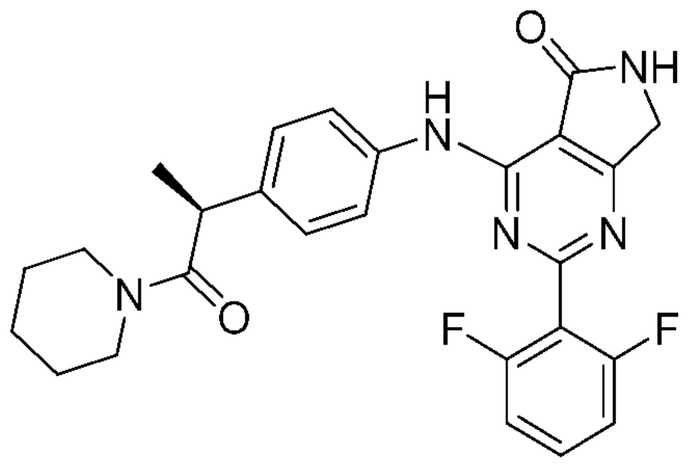
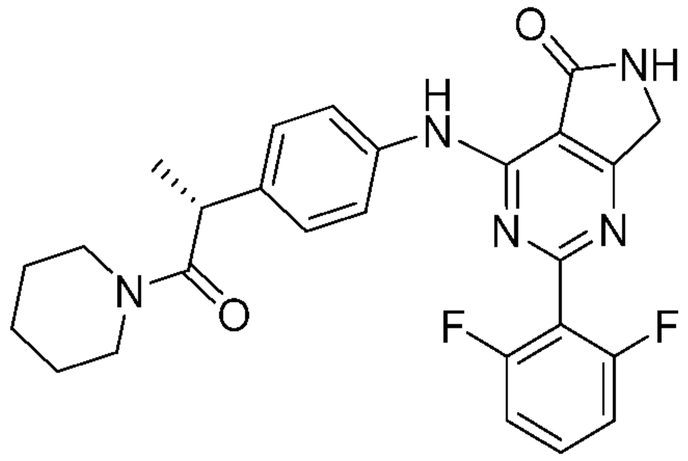
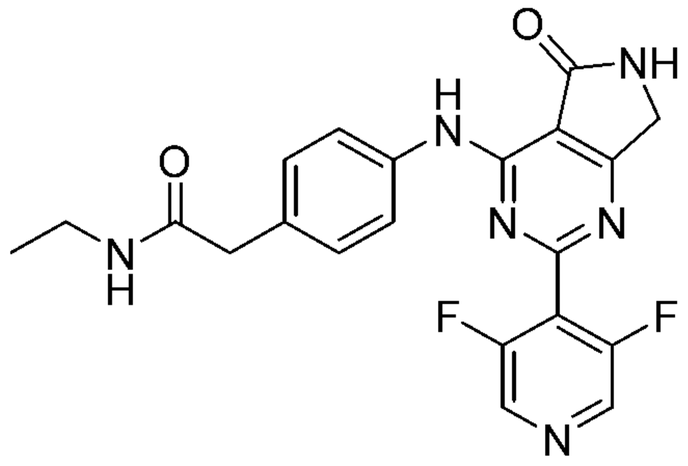
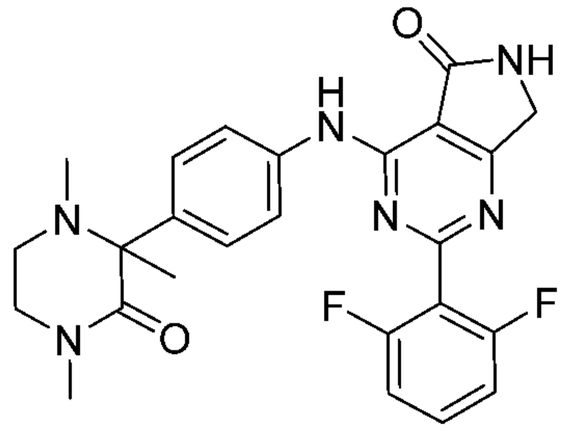
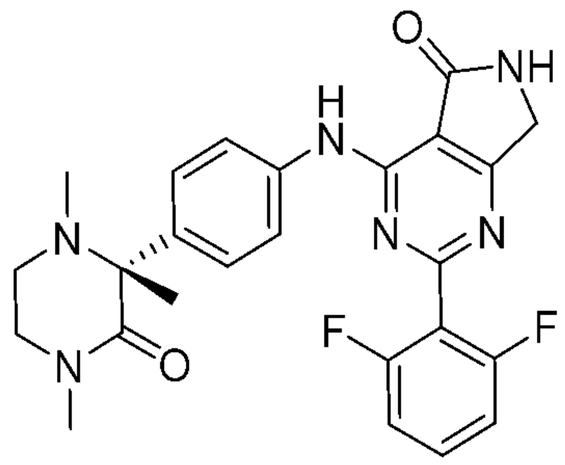
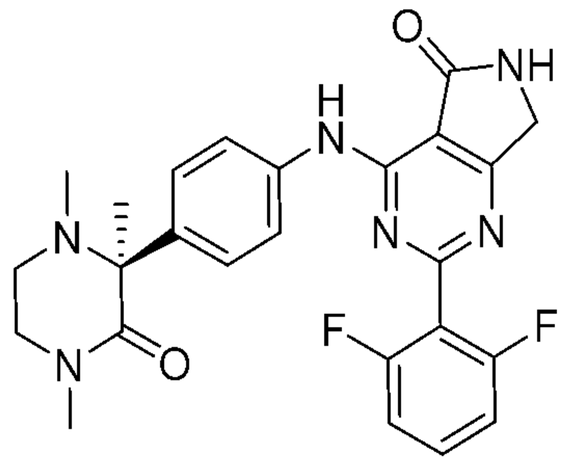
I-176	
I-177	
I-178	
I-179	
I-180	
I-181	

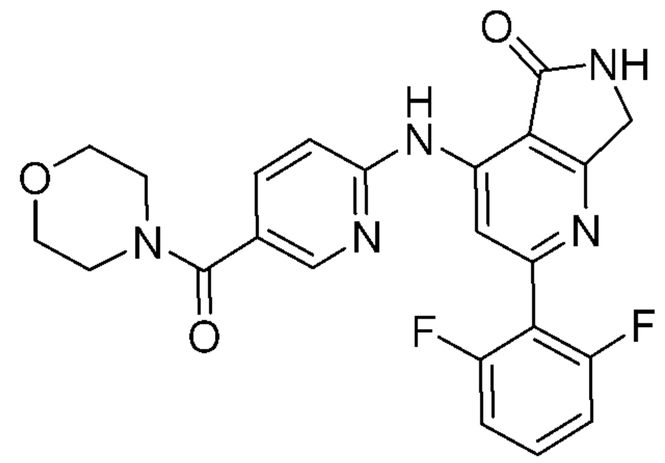
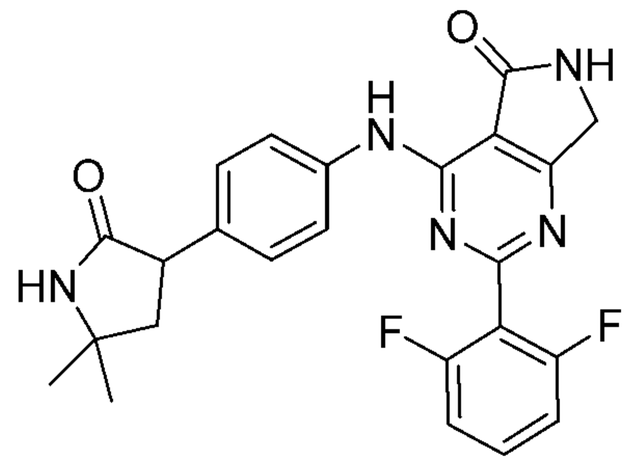
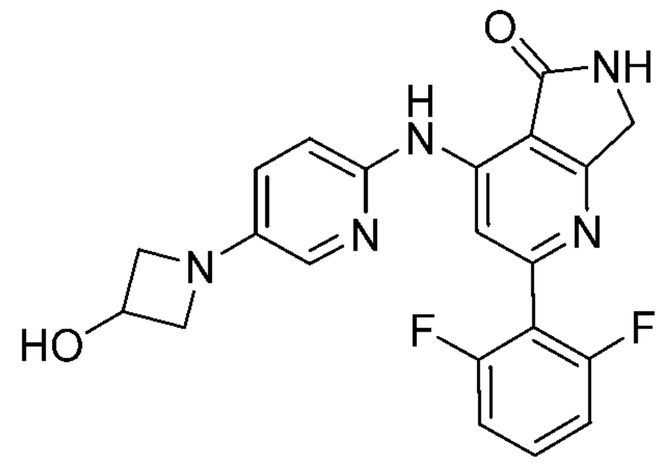
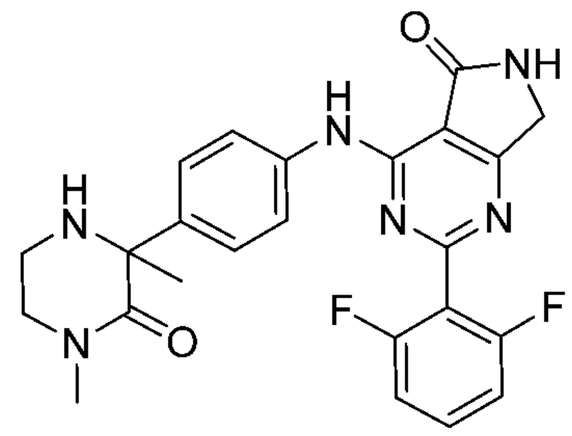
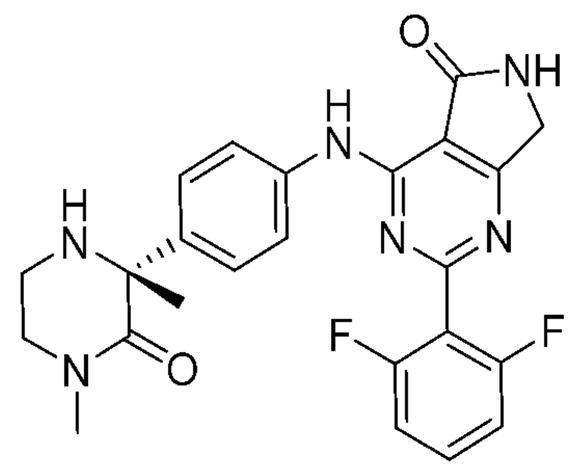
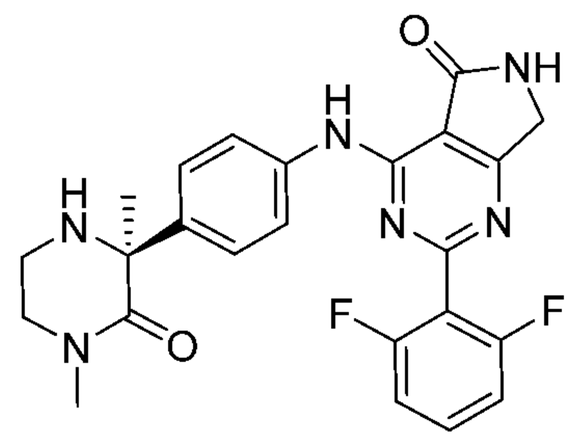
I-182	
I-183	
I-184	
I-185	
I-186	
I-187	

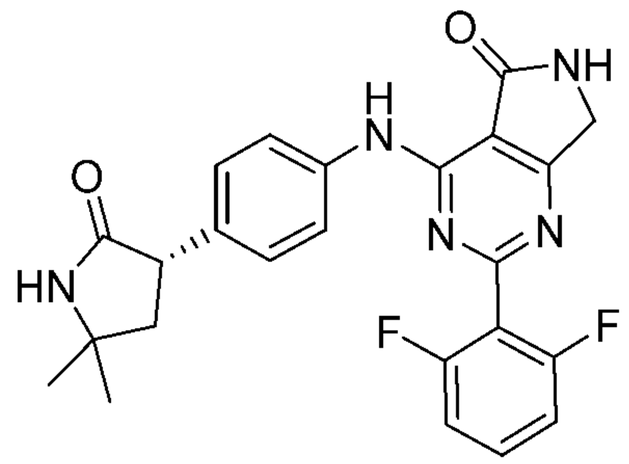
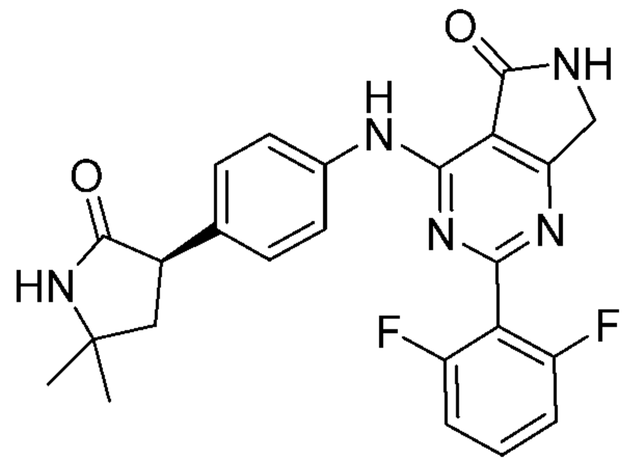
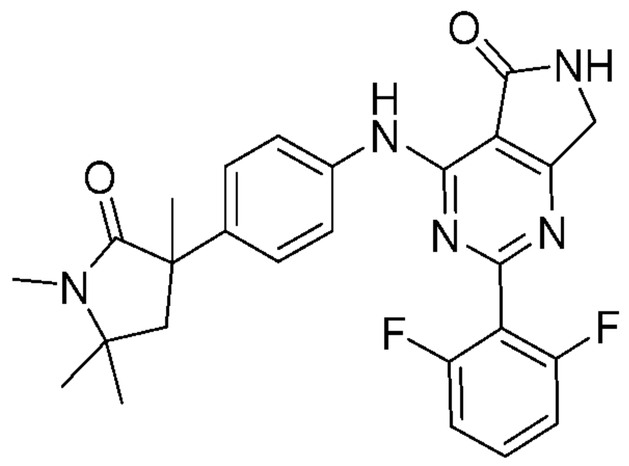
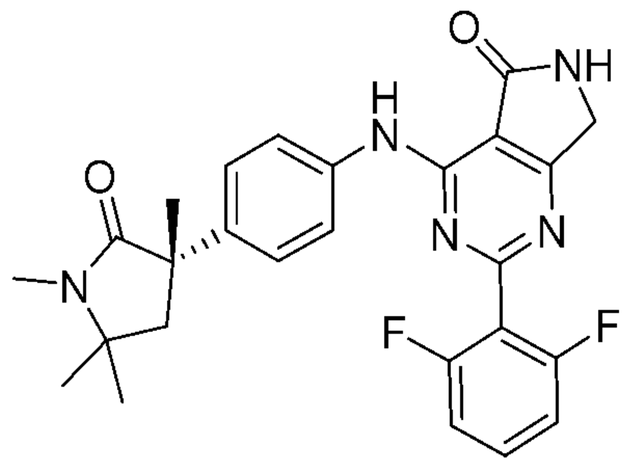
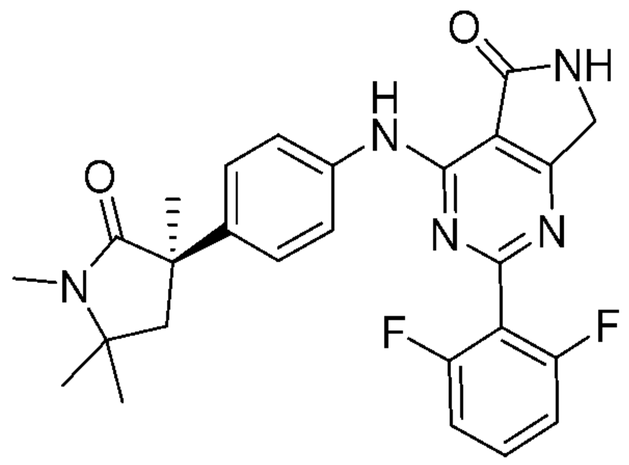
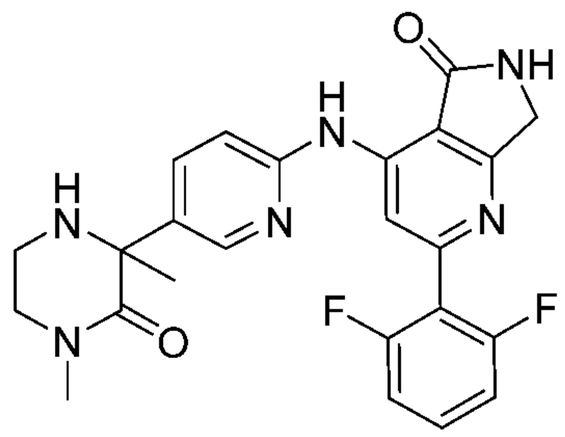
I-188	
I-189	
I-190	
I-191	
I-192	
I-193	

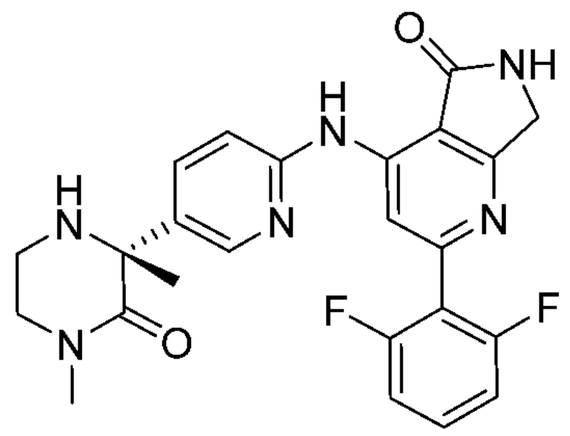
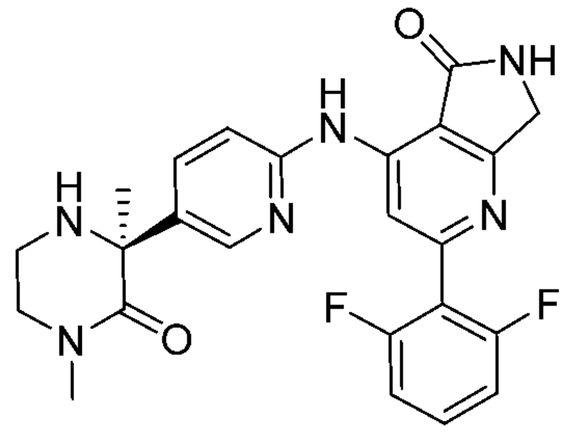
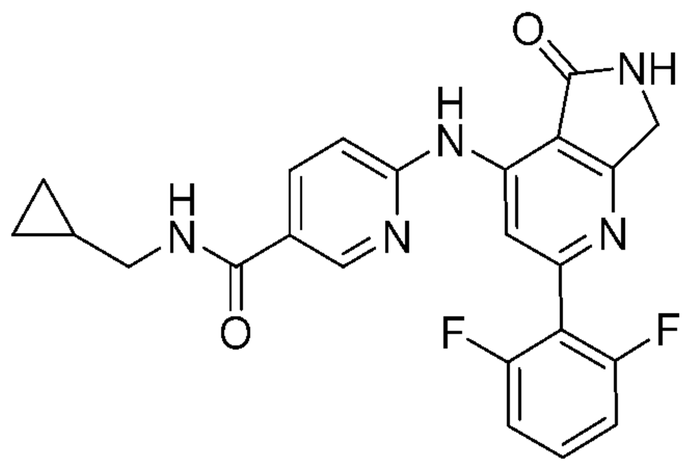
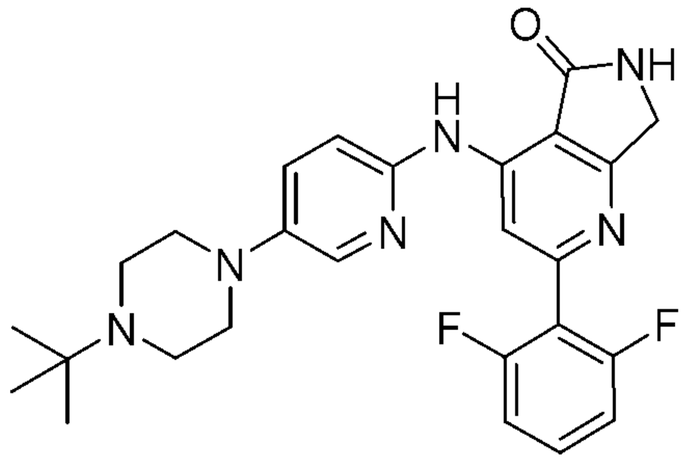
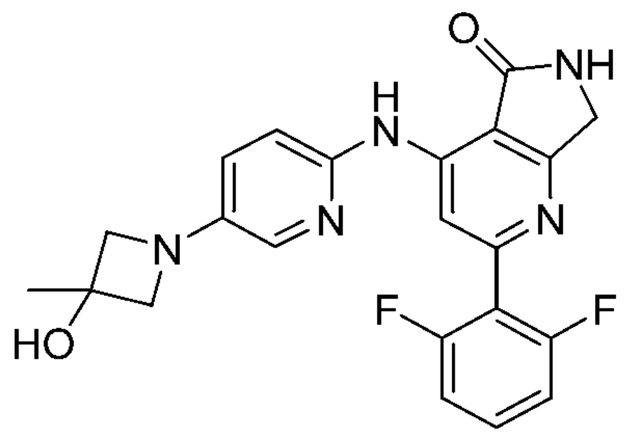
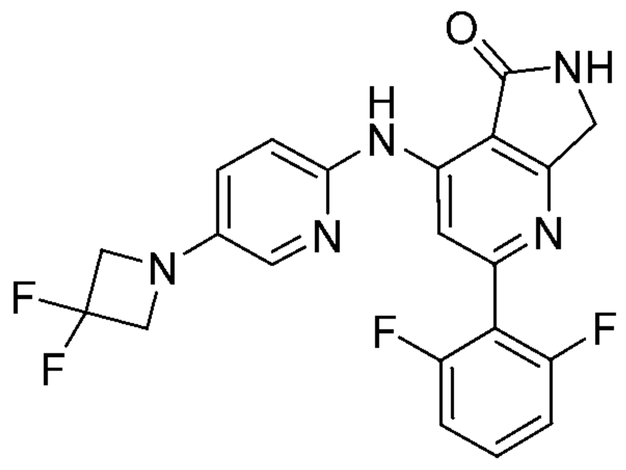
I-194	
I-195	
I-196	
I-197	
I-198	
I-199	

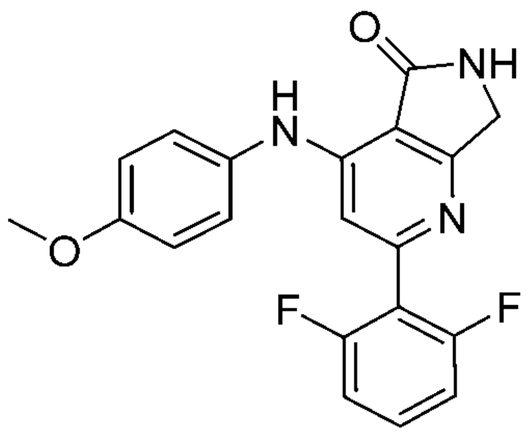
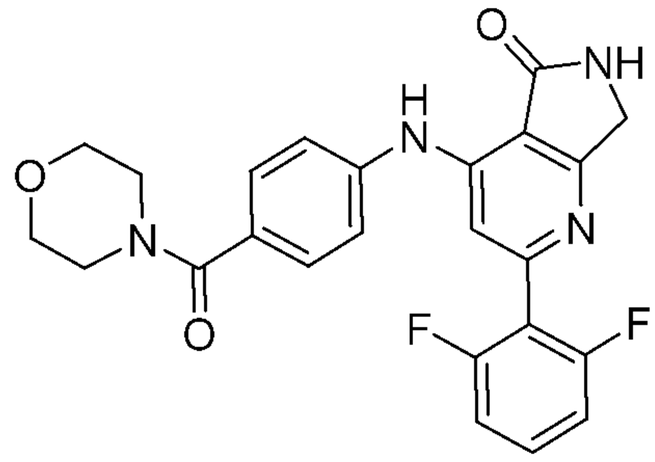
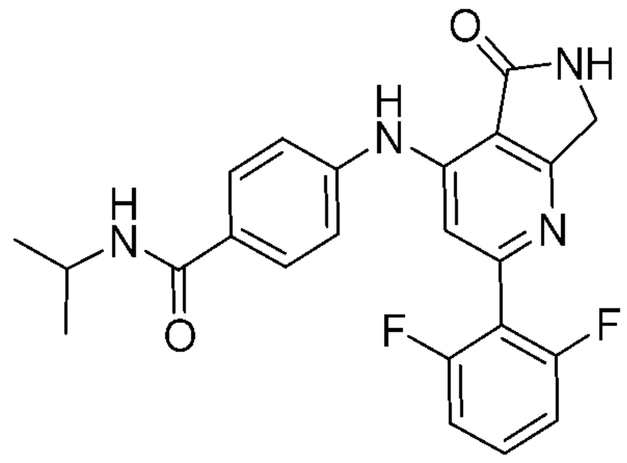
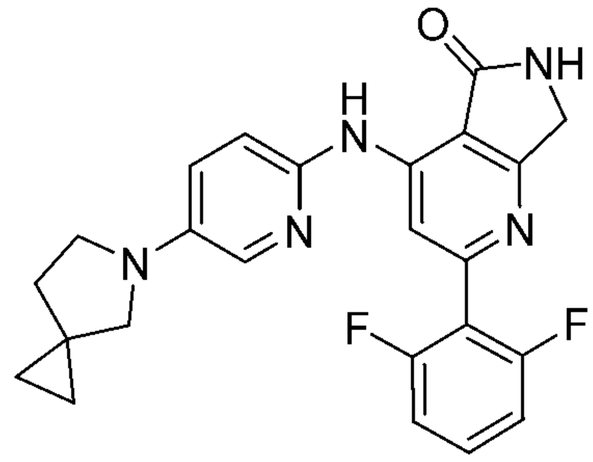
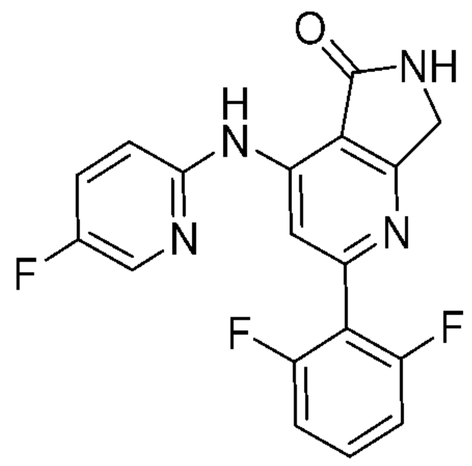
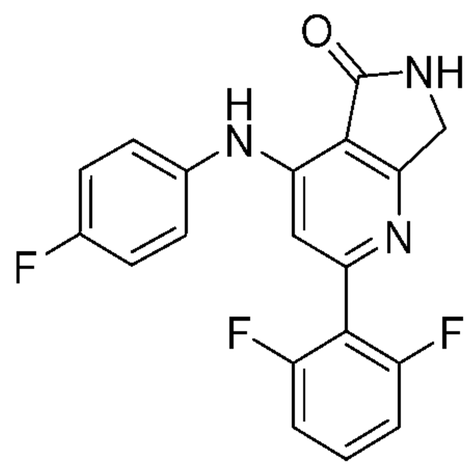
I-200	
I-201	
I-202	
I-203	
I-204	
I-205	

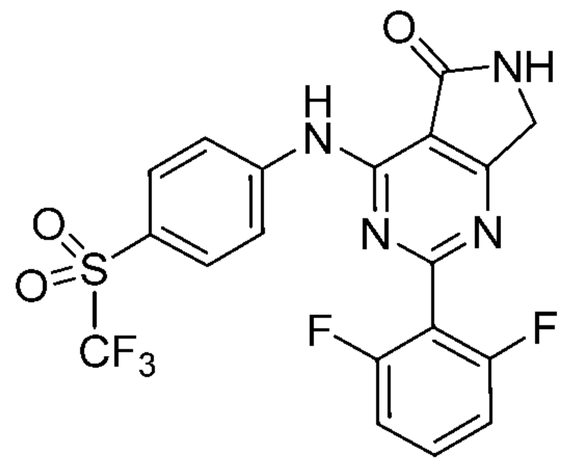
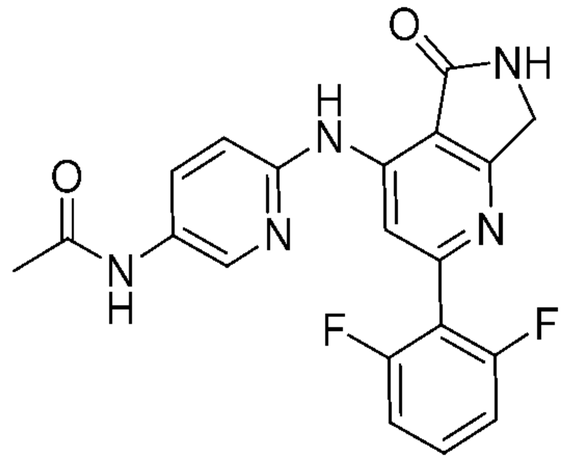
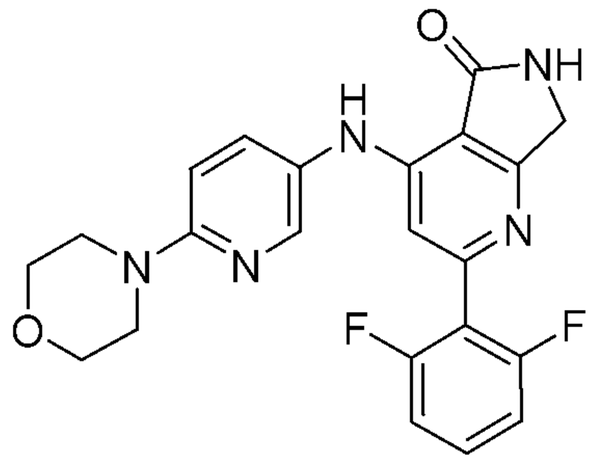
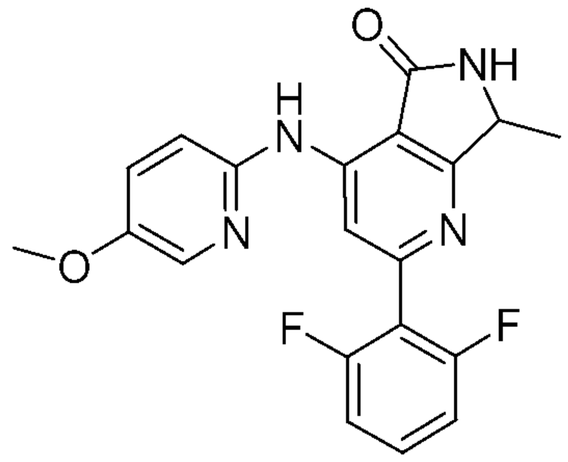
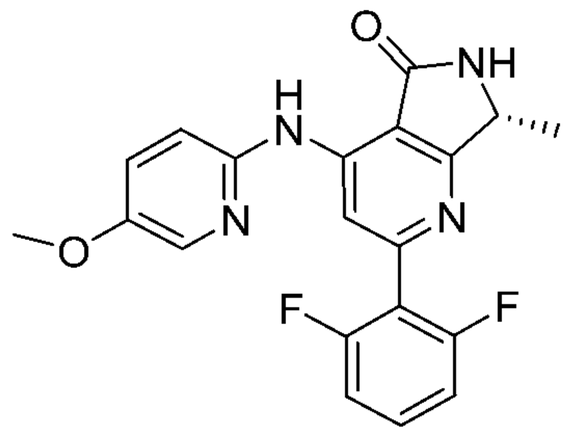
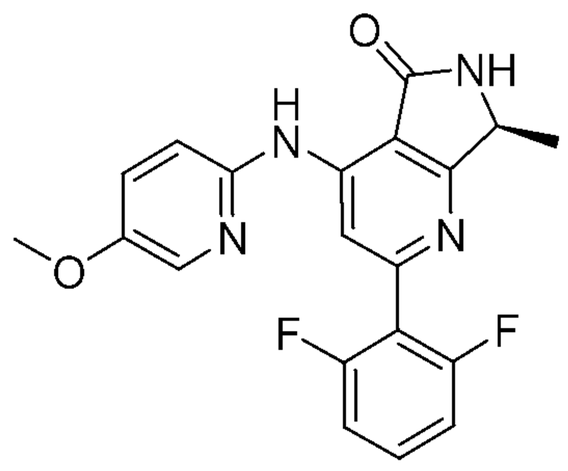
I-206	
I-207	
I-208	
I-209	
I-210	
I-211	

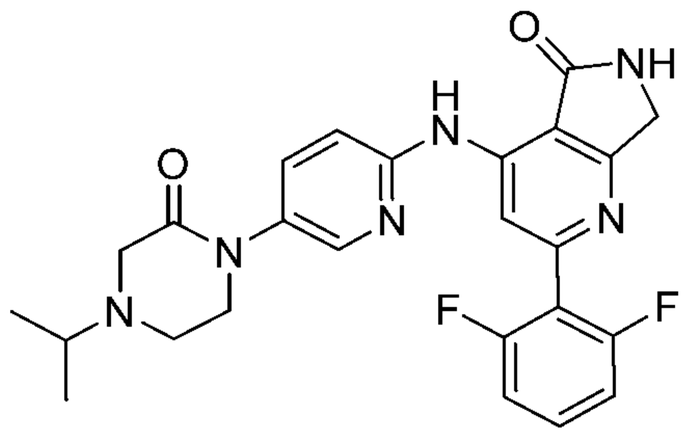
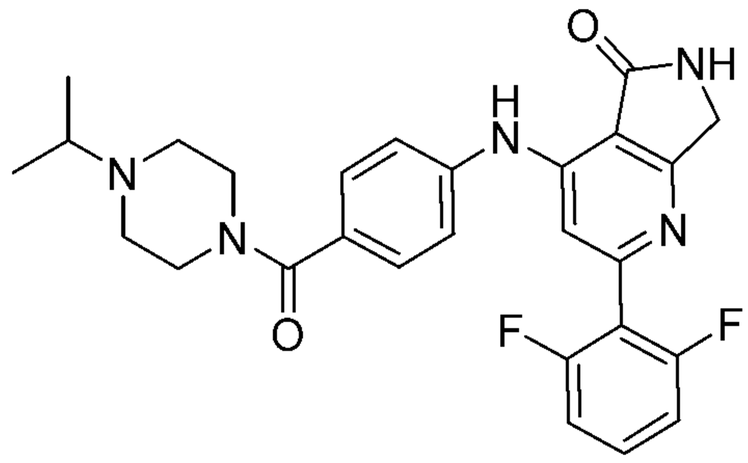
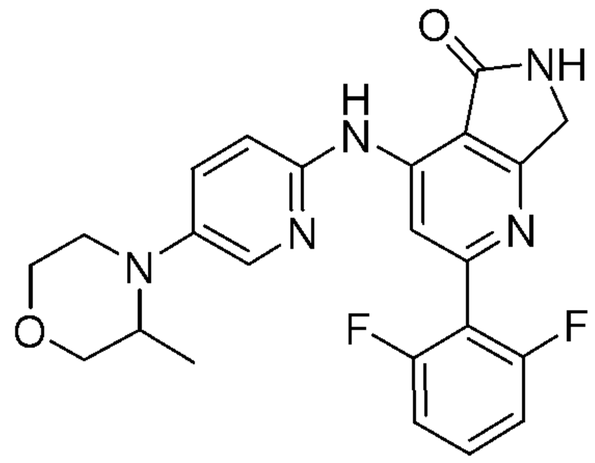
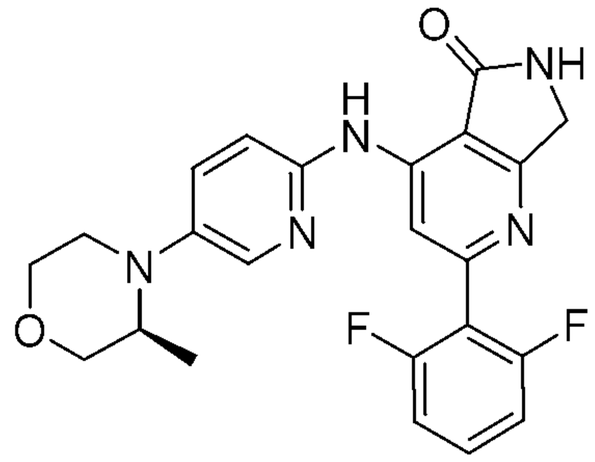
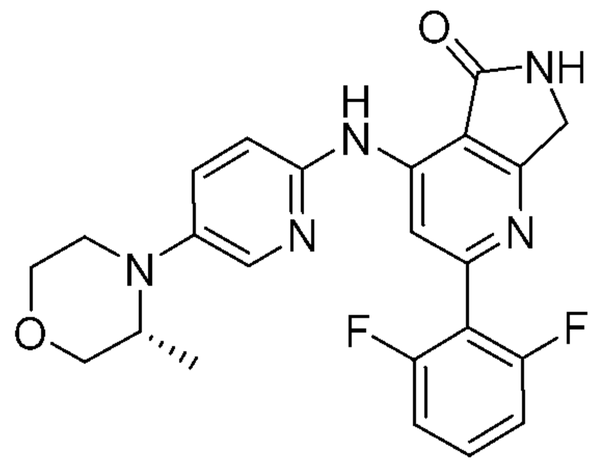
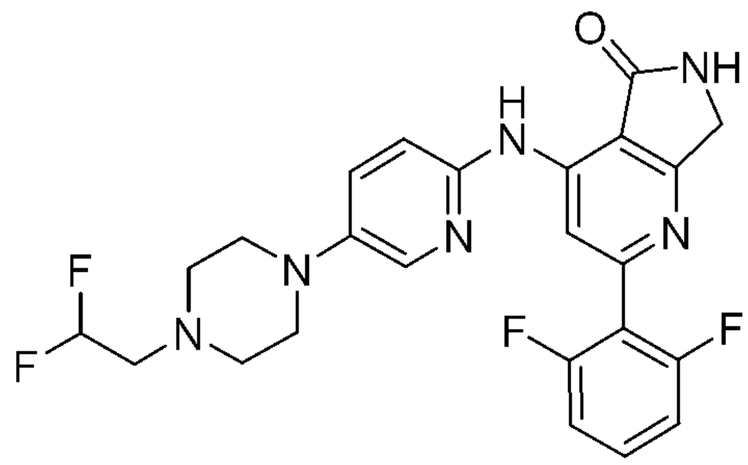
I-212	
I-213	
I-214	
I-215	
I-216	
I-217	

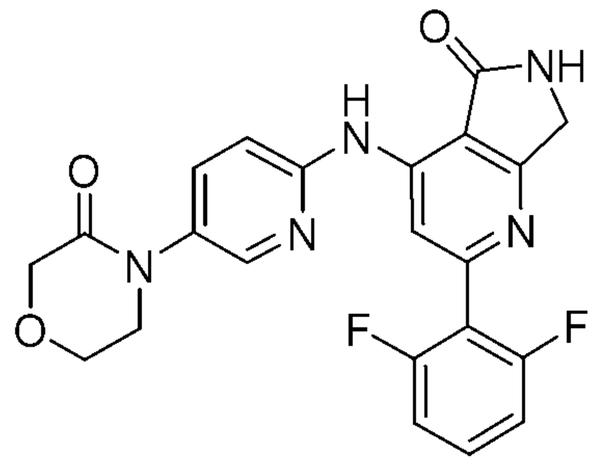
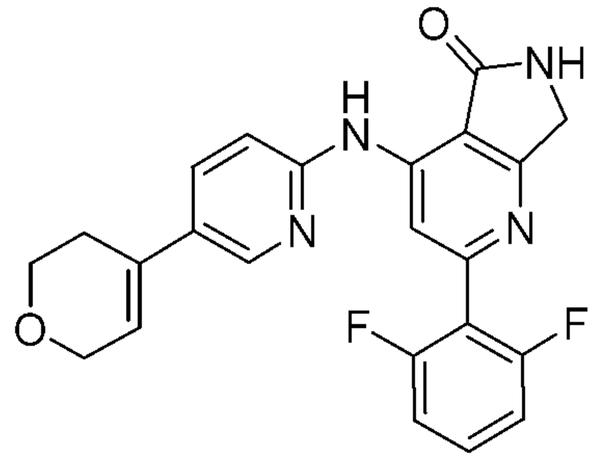
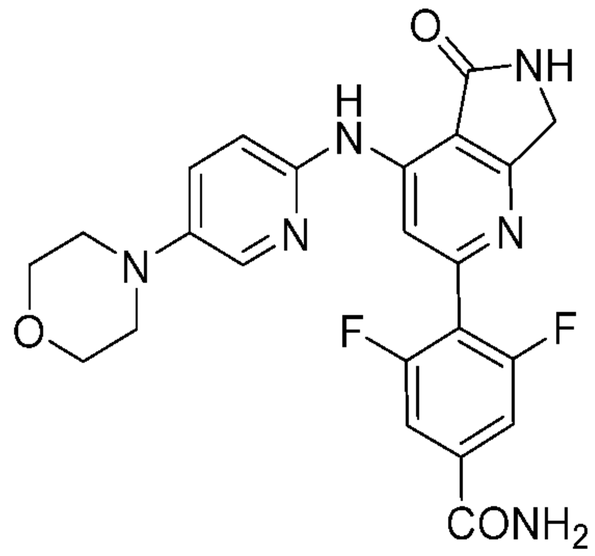
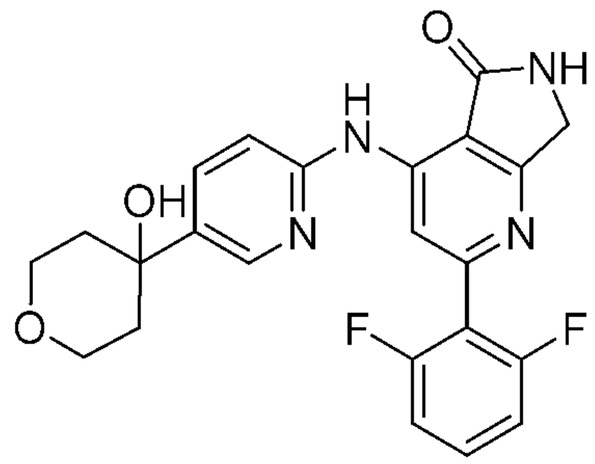
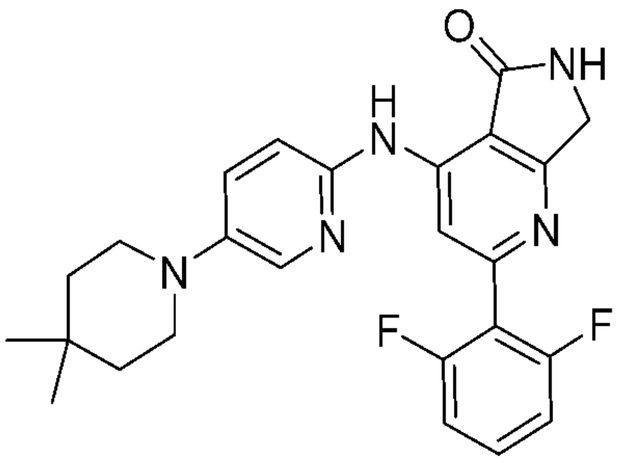
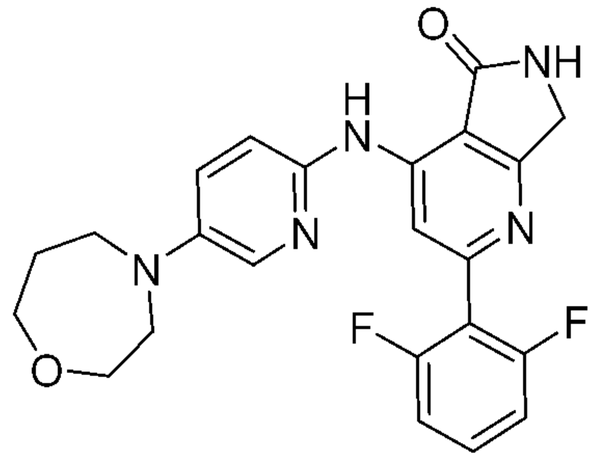
I-218	
I-219	
I-220	
I-221	
I-222	
I-223	

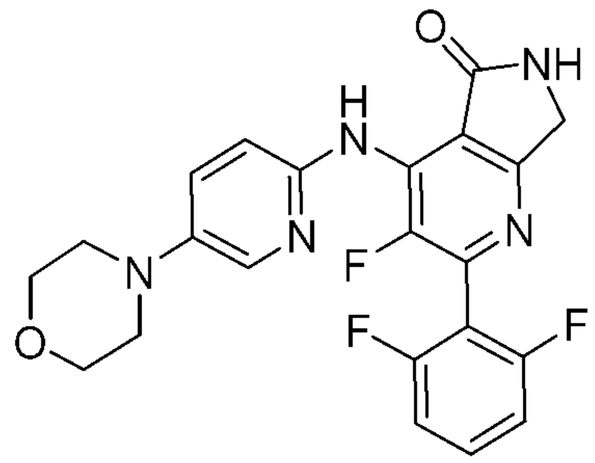
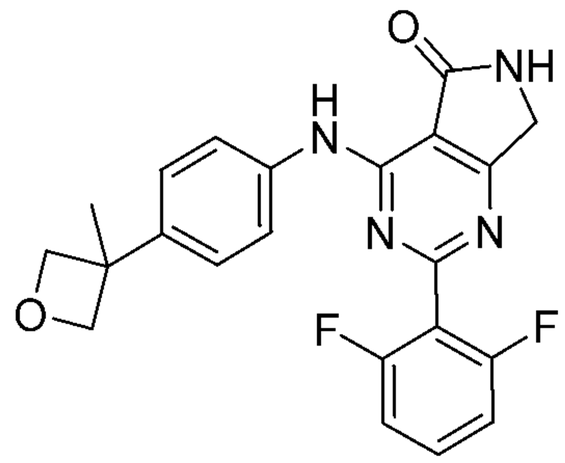
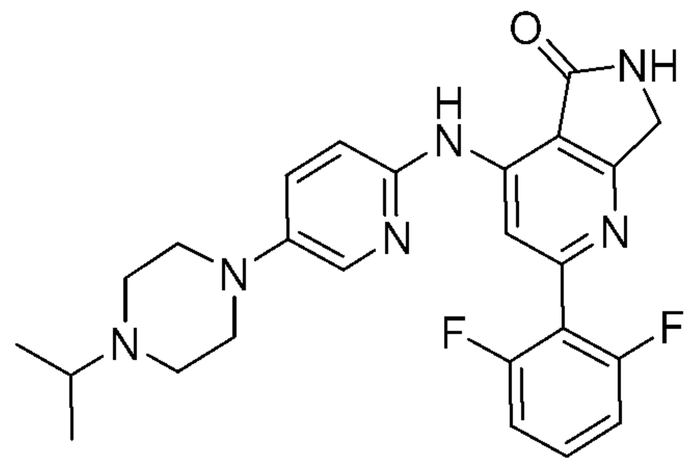
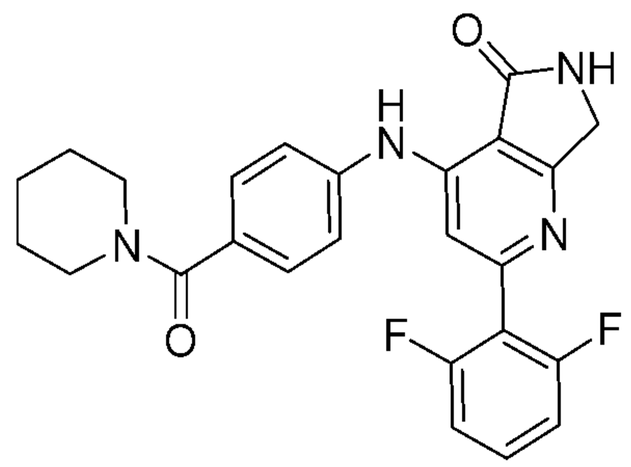
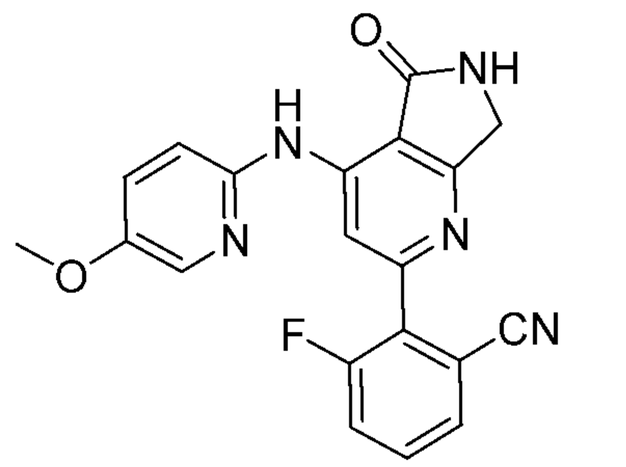
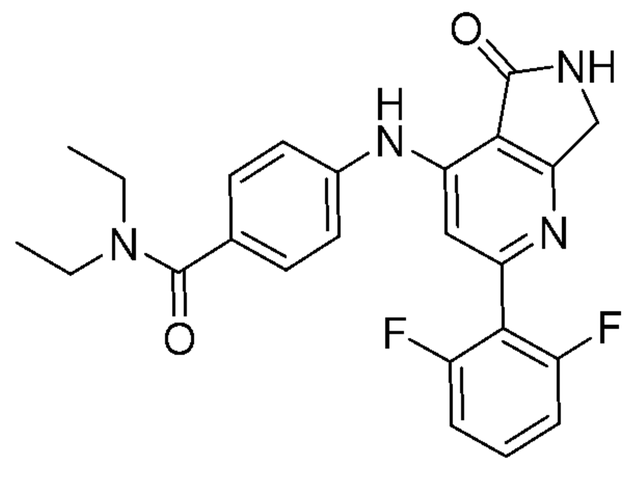
I-224	
I-225	
I-226	
I-227	
I-228	
I-229	

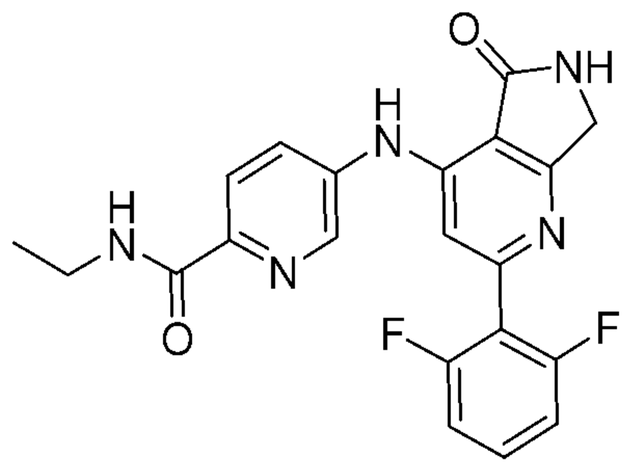
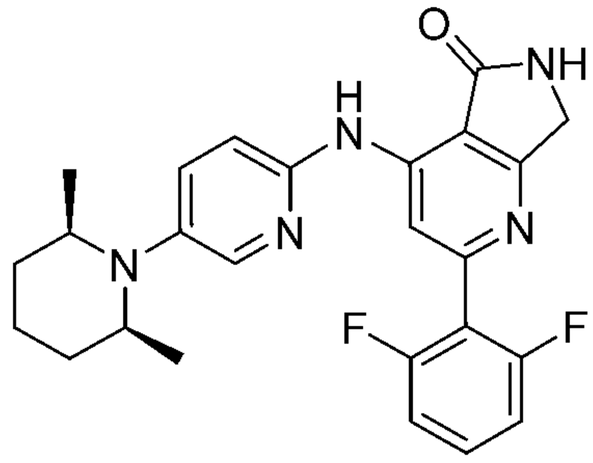
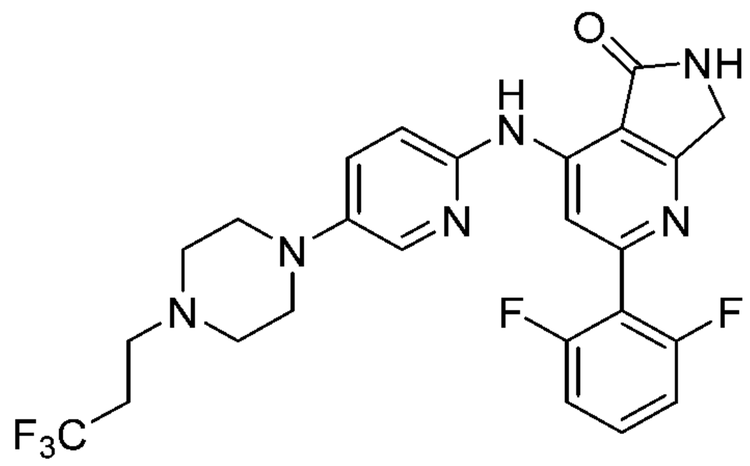
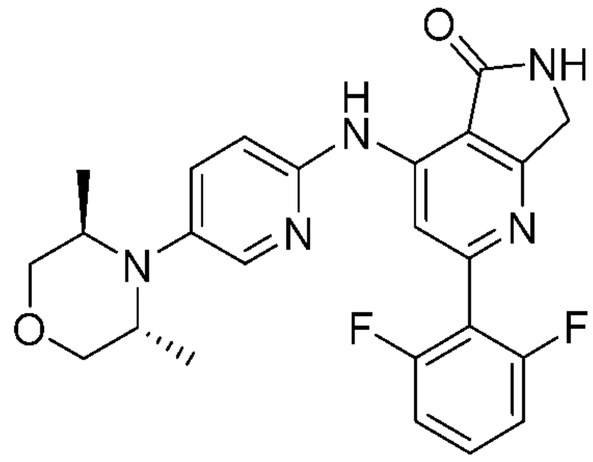
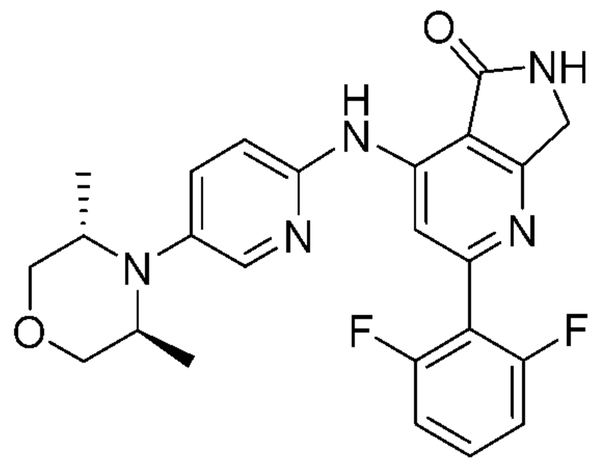
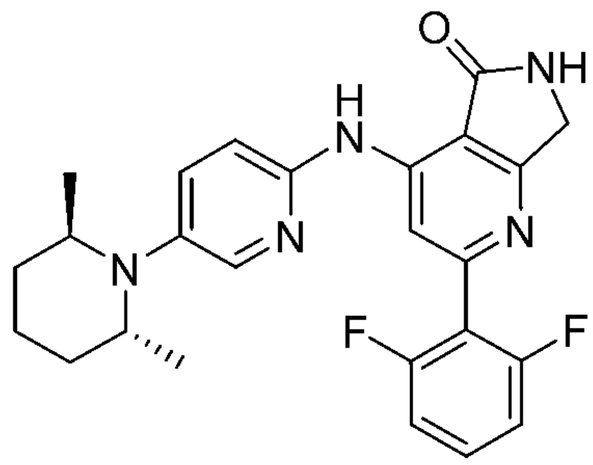
I-230	
I-231	
I-232	
I-233	
I-234	
I-235	

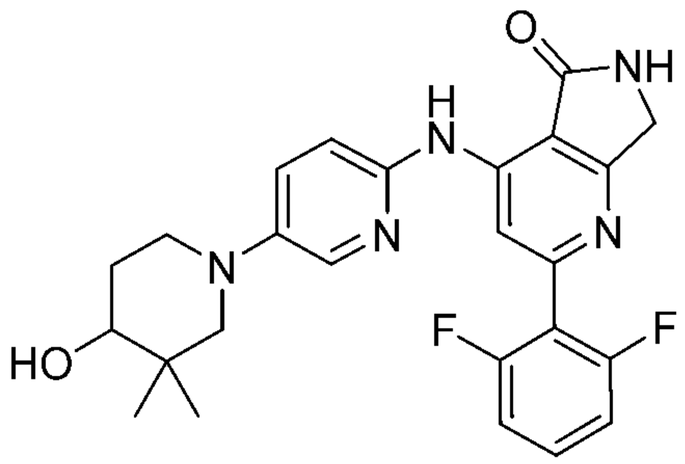
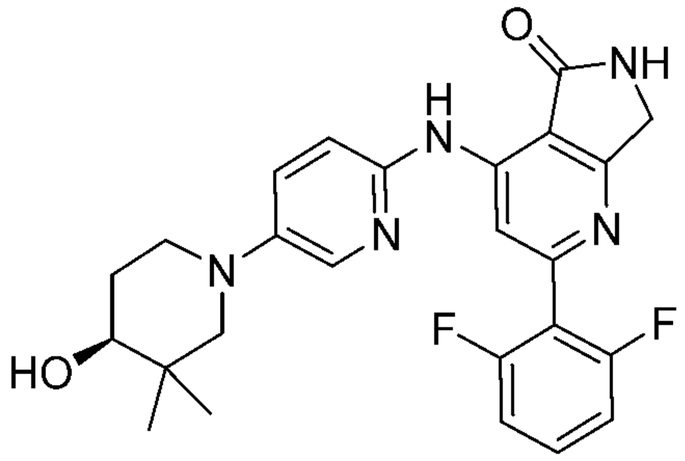
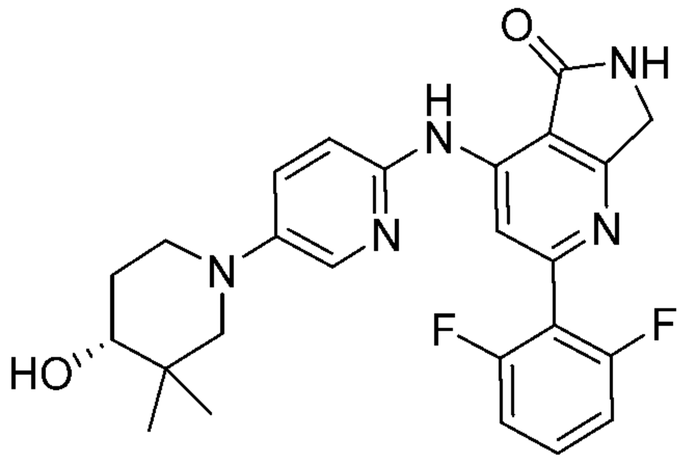
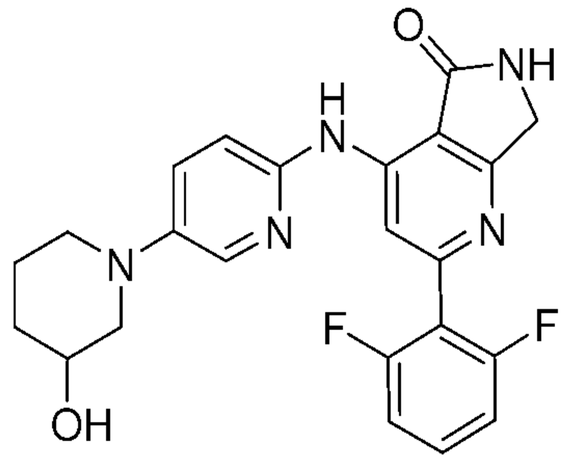
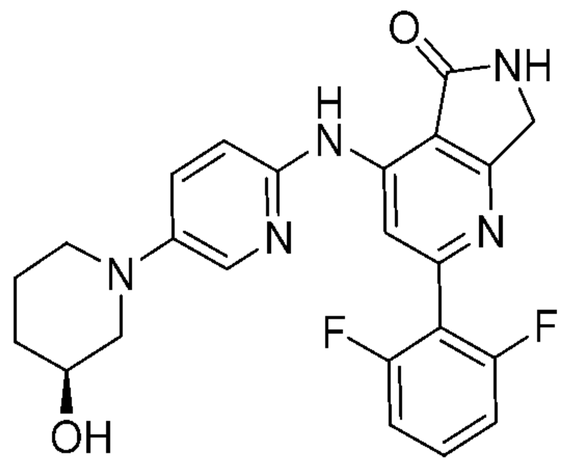
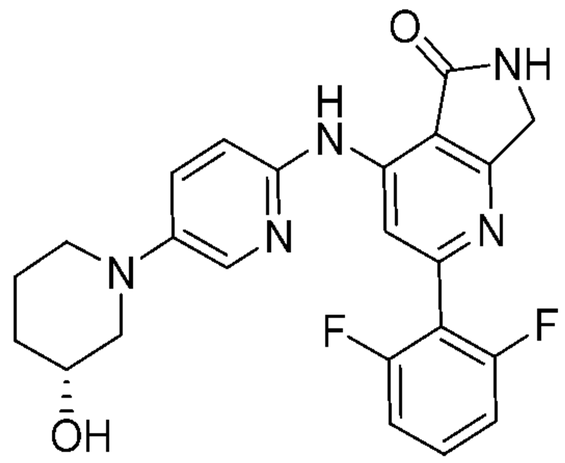
I-236	
I-237	
I-238	
I-239	
I-240	
I-241	

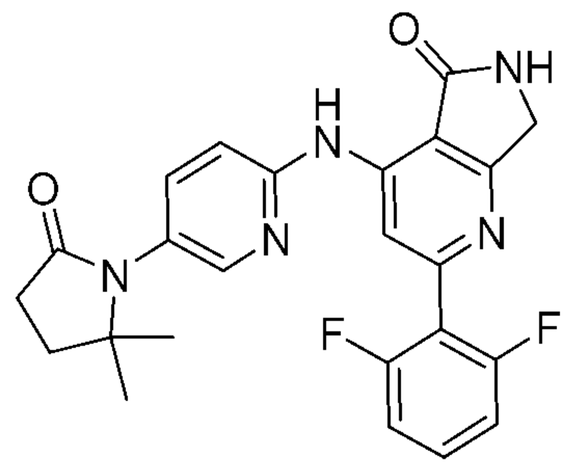
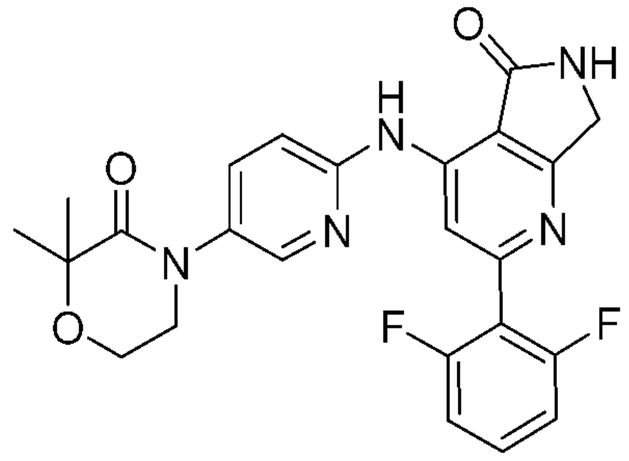
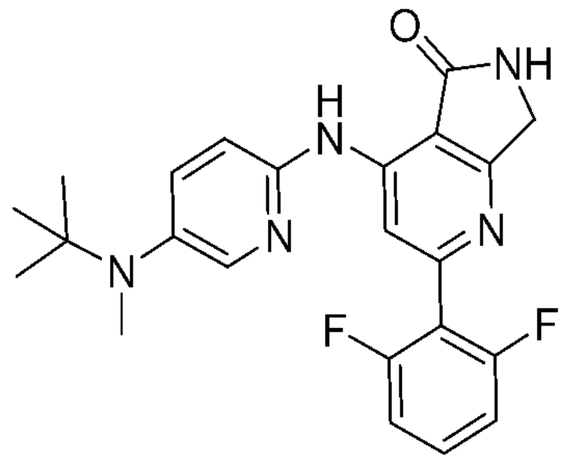
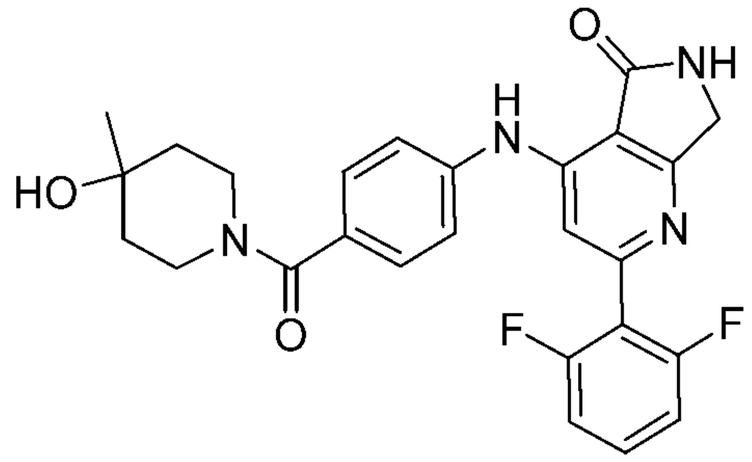
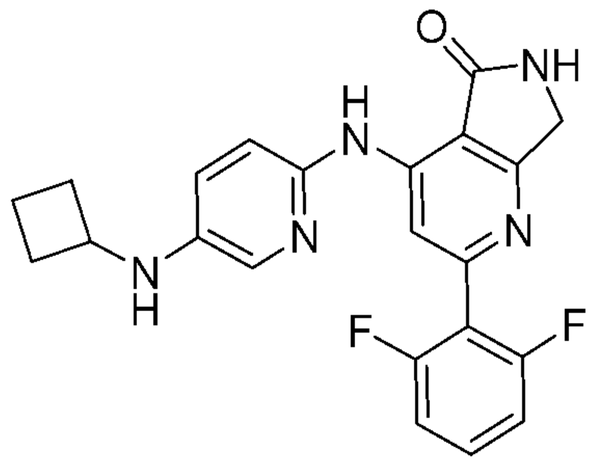
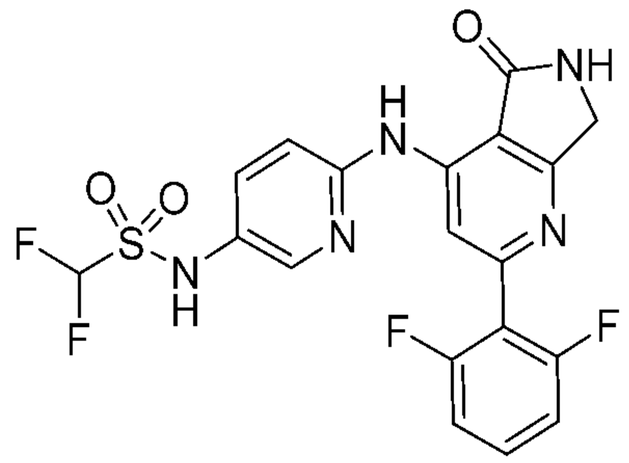
I-242	
I-243	
I-244	
I-245	
I-246	
I-247	

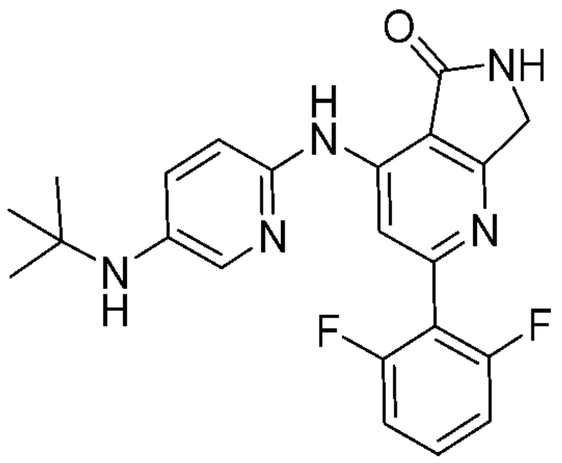
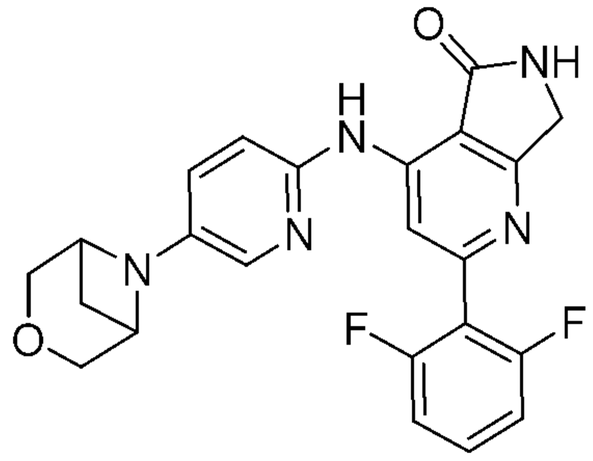
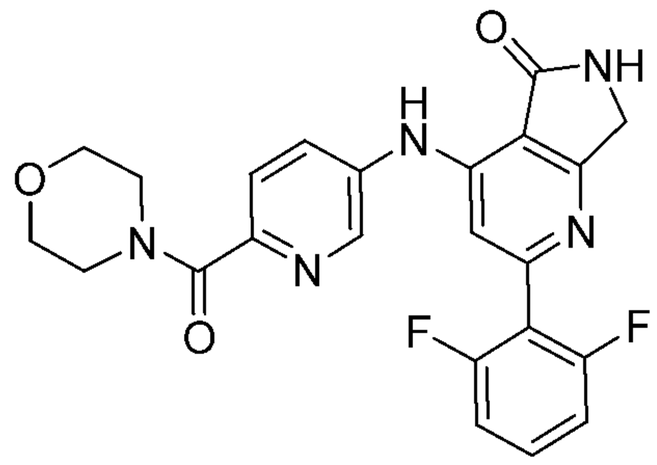
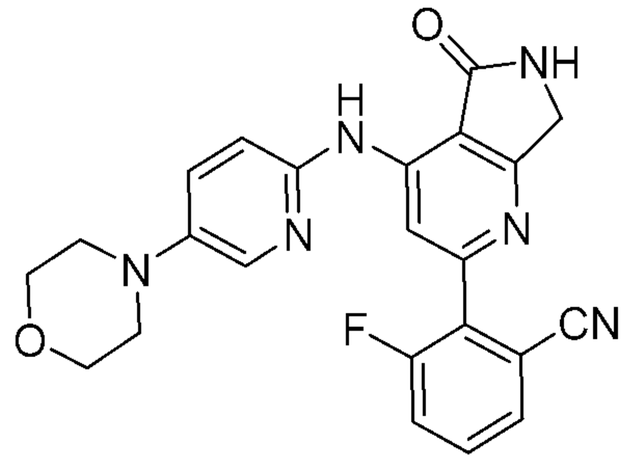
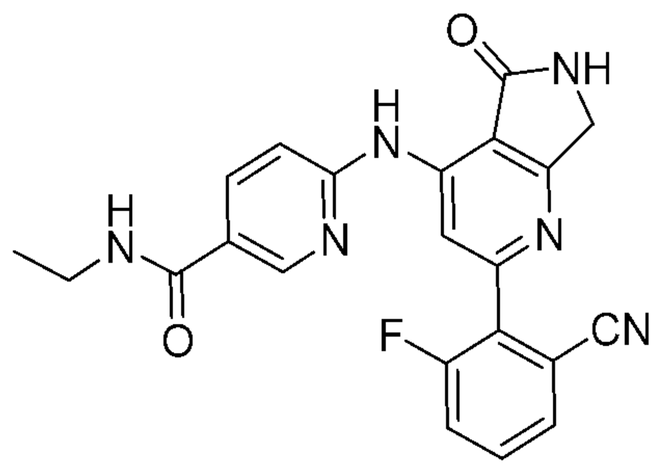
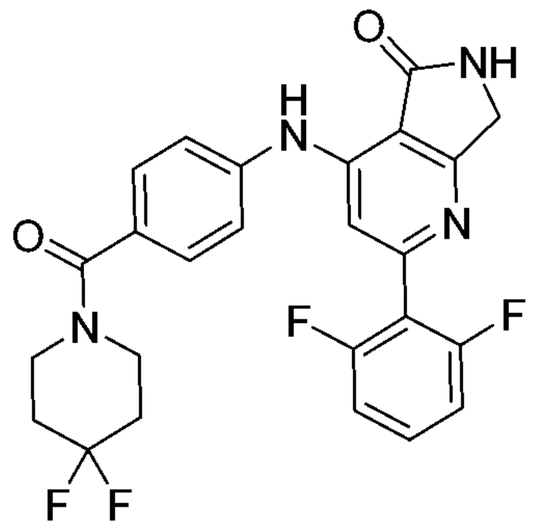
I-248	
I-249	
I-250	
I-251	
I-252	
I-253	

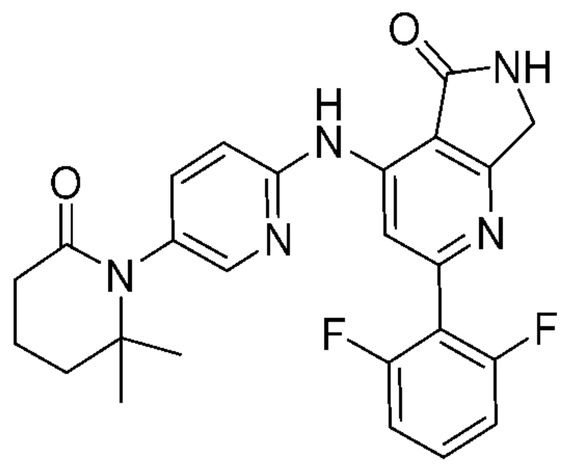
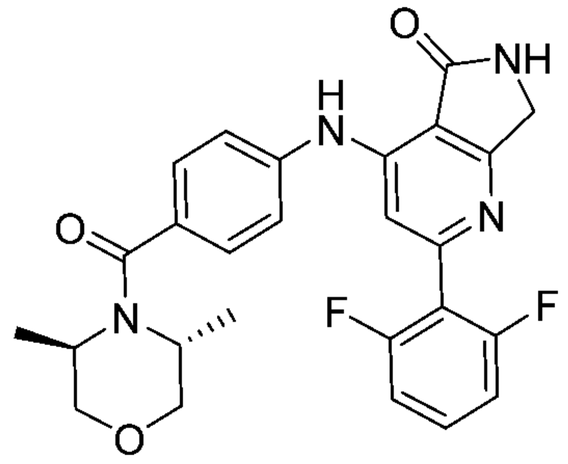
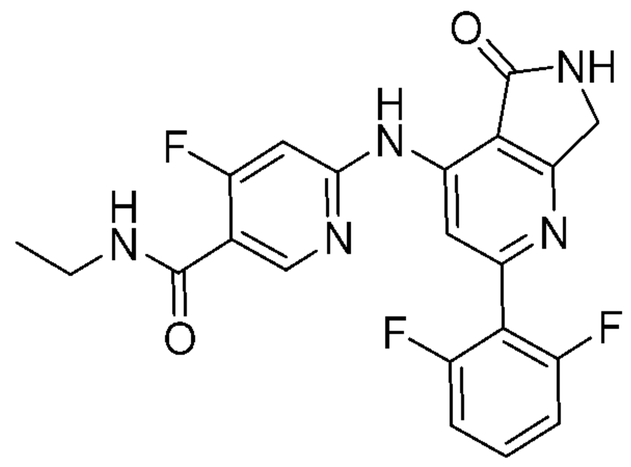
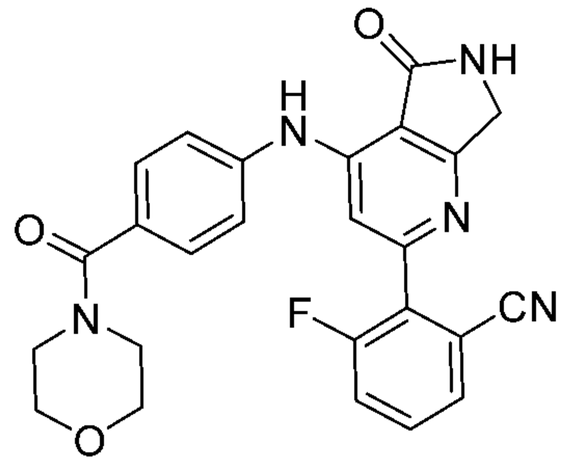
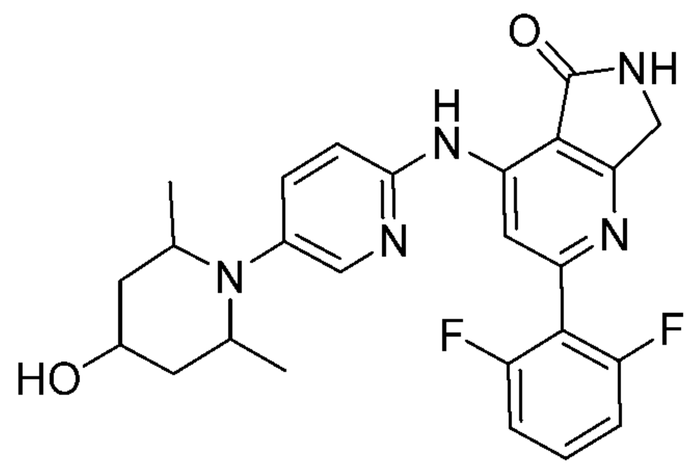
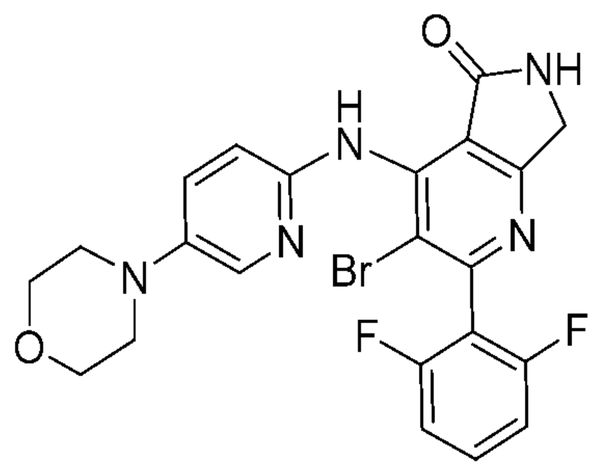
I-254	
I-255	
I-256	
I-257	
I-258	
I-259	

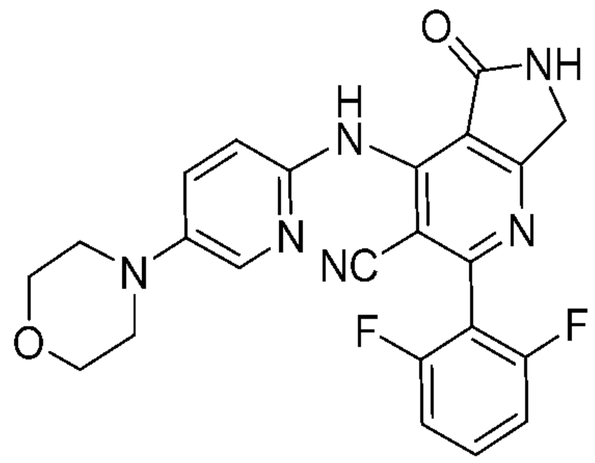
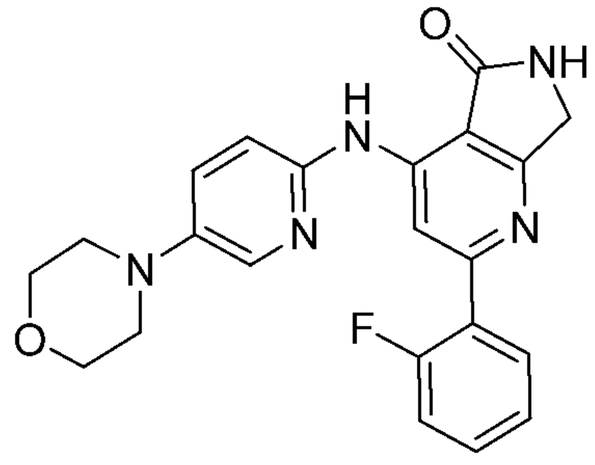
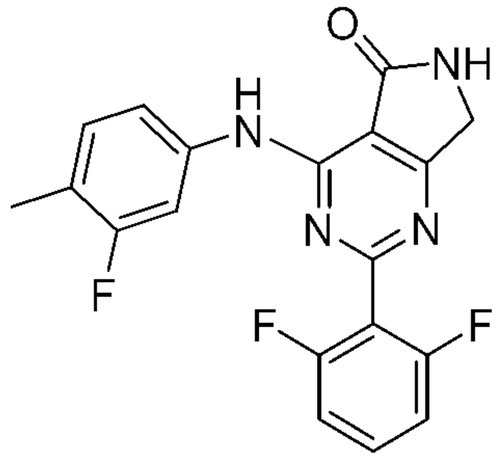
I-260	
I-261	
I-262	
I-263	
I-264	
I-265	

I-266	
I-267	
I-268	
I-269	
I-270	
I-271	

I-272	
I-273	
I-274	
I-275	
I-276	
I-277	

I-278	
I-279	
I-280	
I-281	
I-282	
I-283	

I-284	
I-285	
I-286	
I-287	
I-288	
I-289	

I-290	
I-291	
I-292	

18. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

19. 一種抑制生物樣品中之TYK2之體外方法，其包含使該樣品與如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

20. 一種如請求項1之化合物之用途，其用於製造供抑制患者之TYK2之藥劑。

21. 一種如請求項1之式**I**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造供治療TYK2介導之病症、疾病或病況用之藥劑，其中該病症、疾病或病況係選自1型糖尿病、全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化症、牛皮癬、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病之自體免疫病症。

22. 一種如請求項1之式**I**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造供治療TYK2介導之病症、疾病或病況用之藥劑，其

中該病症、疾病或病況係為選自類風濕性關節炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、牛皮癬、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病之發炎性病症。

23. 一種如請求項1之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造供治療TYK2介導之病症、疾病或病況用之藥劑，其中該病症、疾病或病況為血液科癌症。

24. 如請求項23之用途，其中該血液科癌症為白血病。

25. 如請求項24之用途，其中該白血病為T細胞白血病。

26. 如請求項25之用途，其中該T細胞白血病為T細胞急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)。

27. 一種如請求項1之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造供治療TYK2介導之病症、疾病或病況用之藥劑，其中該病症、疾病或病況與I型干擾素、IL-10、IL-12或IL-23信號傳導相關。

28. 一種如請求項18之醫藥組合物的用途，其係用於製造供治療TYK2介導之病症、疾病或病況用之藥劑，其中該病症、疾病或病況係選自1型糖尿病、全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化症、牛皮癬、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病之自體免疫病症。

29. 一種如請求項18之醫藥組合物的用途，其係用於製造供治療TYK2介導之病症、疾病或病況用之藥劑，其中該病症、疾病或病況係為選自類風濕性關節炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、牛皮癬、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病之發炎性病症。

30. 一種如請求項18之醫藥組合物的用途，其係用於製造供治療TYK2介導之病症、疾病或病況用之藥劑，其中該病症、疾病或病況為血液科癌症。

31. 如請求項30之用途，其中該血液科癌症為白血病。

32. 如請求項31之用途，其中該白血病為T細胞白血病。

33. 如請求項32之用途，其中該T細胞白血病為T細胞急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)。

34. 一種如請求項18之醫藥組合物的用途，其係用於製造供治療TYK2介導之病症、疾病或病況用之藥劑，其中該病症、疾病或病況與I型干擾素、IL-10、IL-12或IL-23信號傳導相關。

圖式

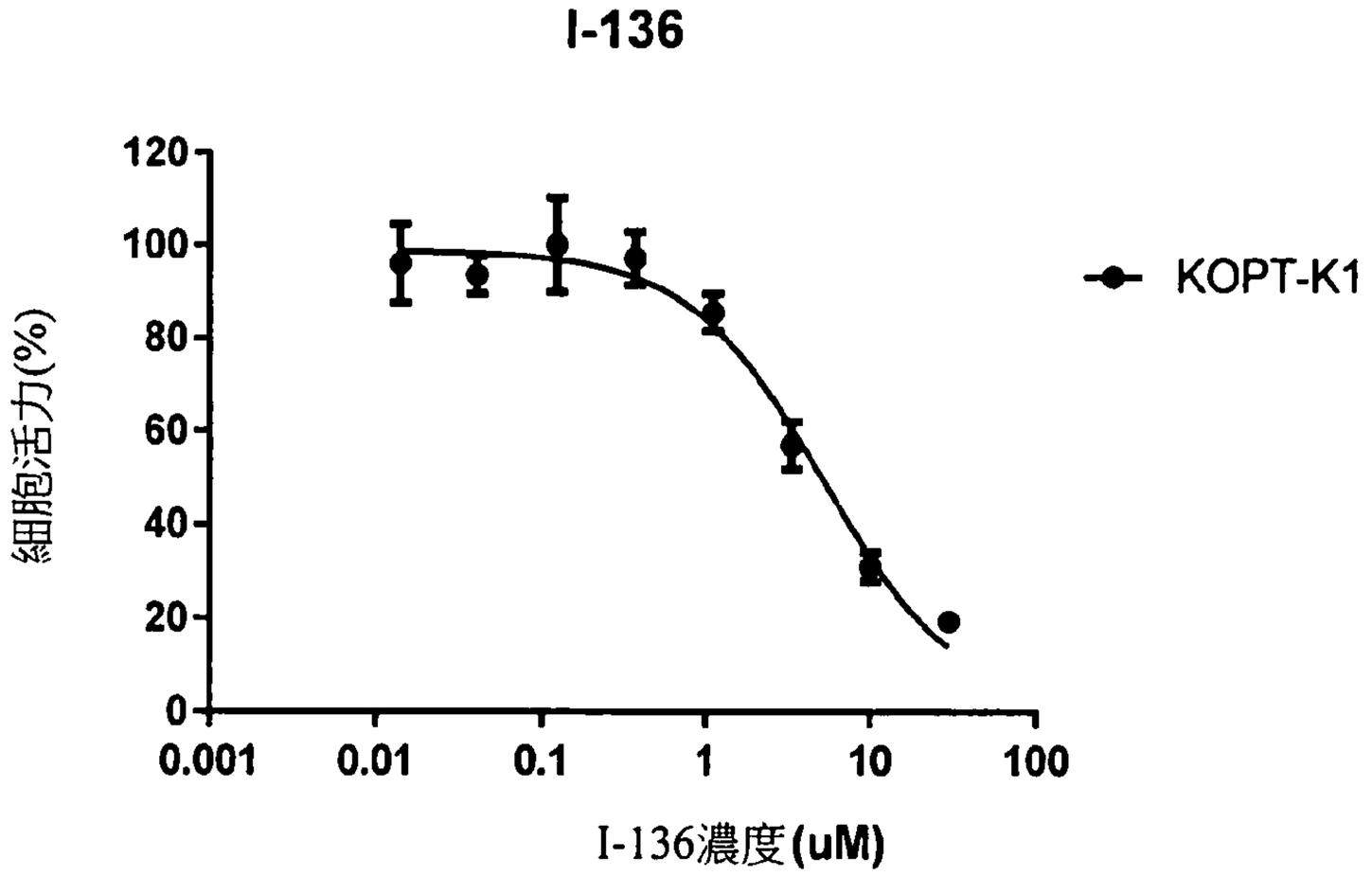

I-136
120
100
80
60
40
20
0
細胞活力(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
KOPT-K1
I-136濃度(uM)

圖1(a)

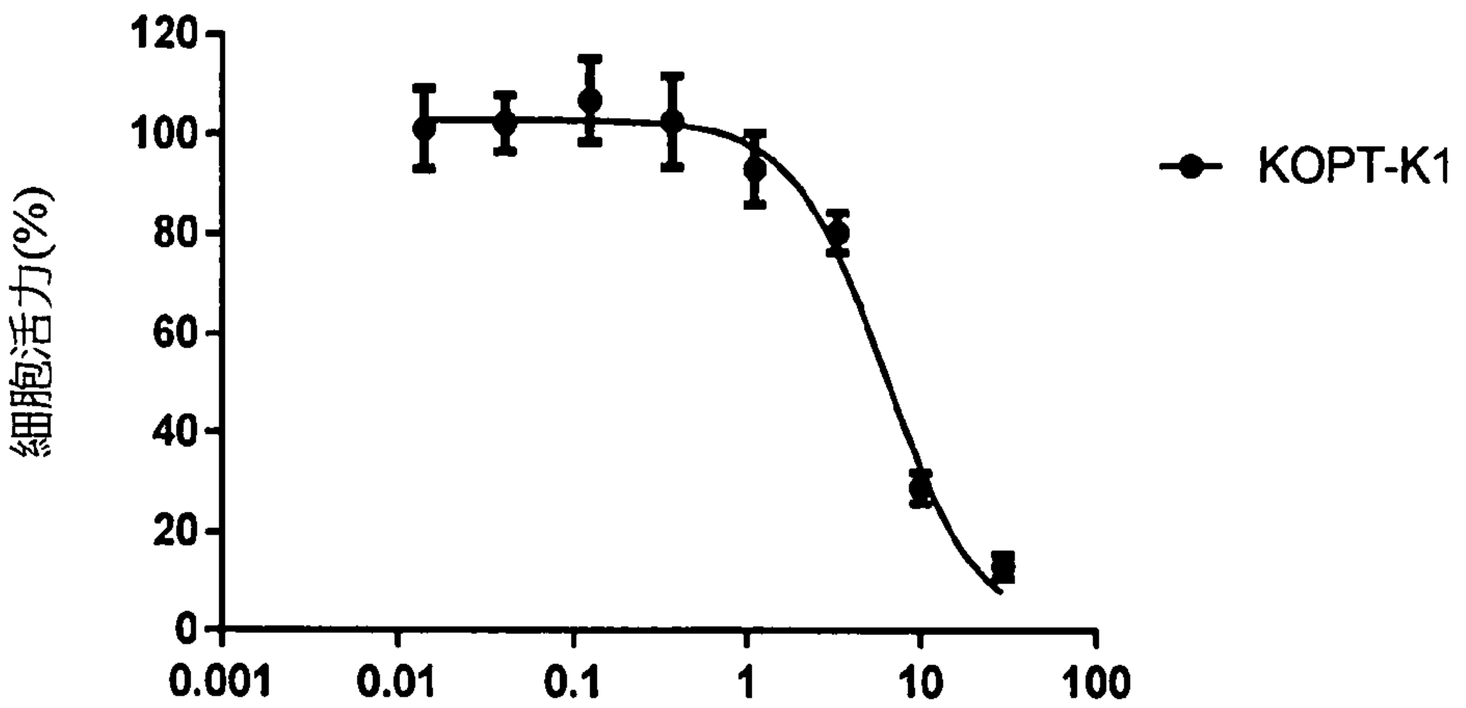

I-165
120
100
80
60
40
20
0
細胞活力(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
KOPT-K1
I-165濃度 (uM)

圖1(b)

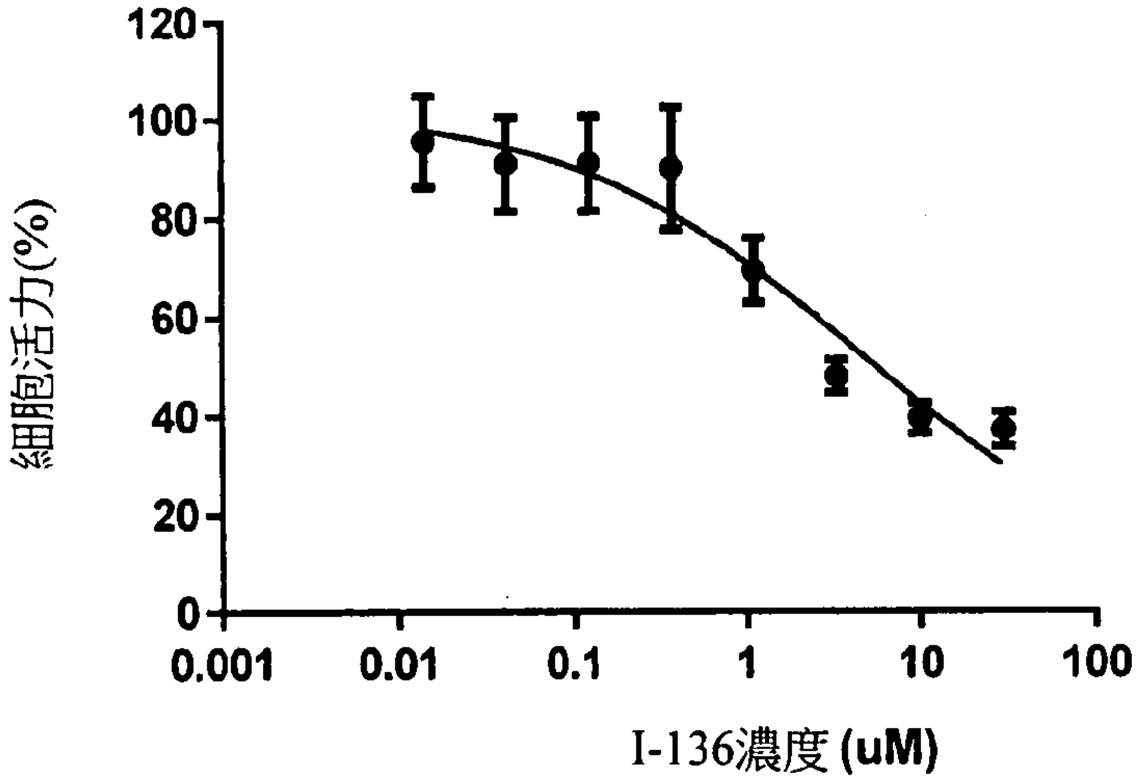

I-136
120
100
80
60
40
20
0
細胞活力(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
I-136濃度 (uM)
DU.528

圖2(a)

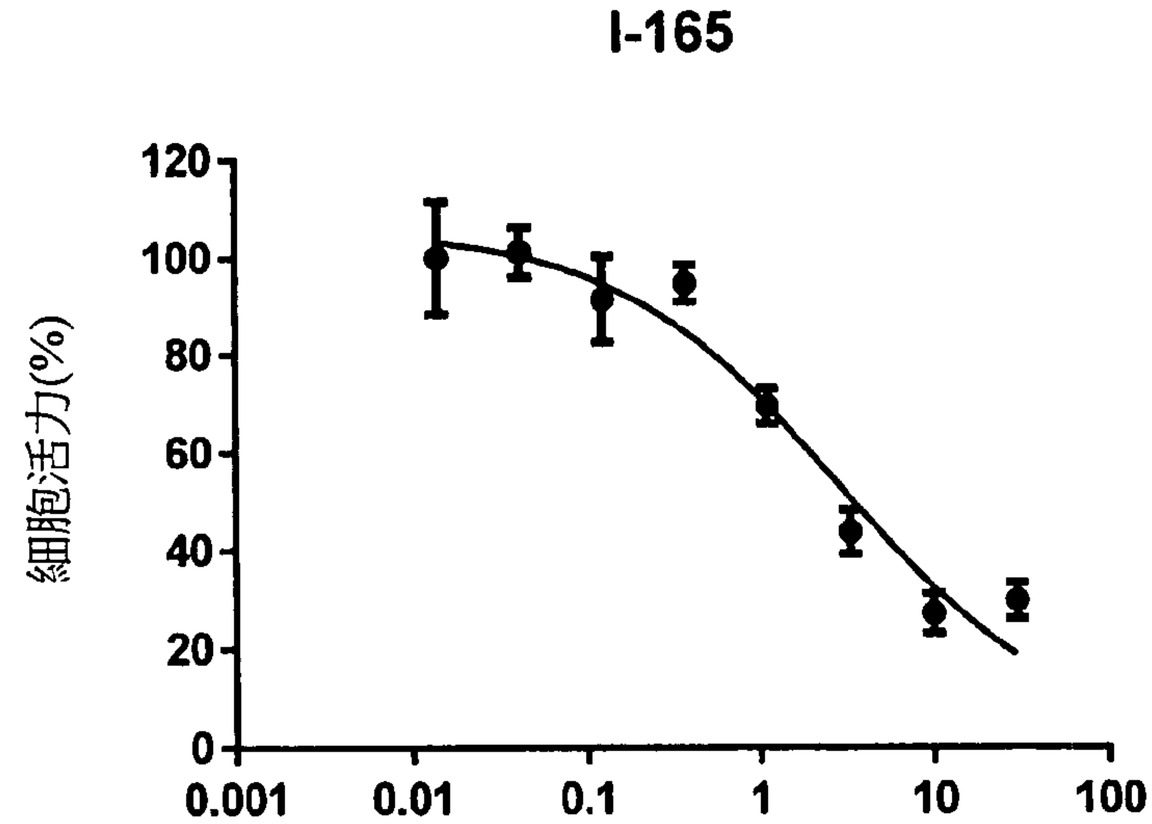

I-165
120
100
80
60
40
20
0
細胞活力(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
I-165濃度 (uM)
DU.528

圖2(b)

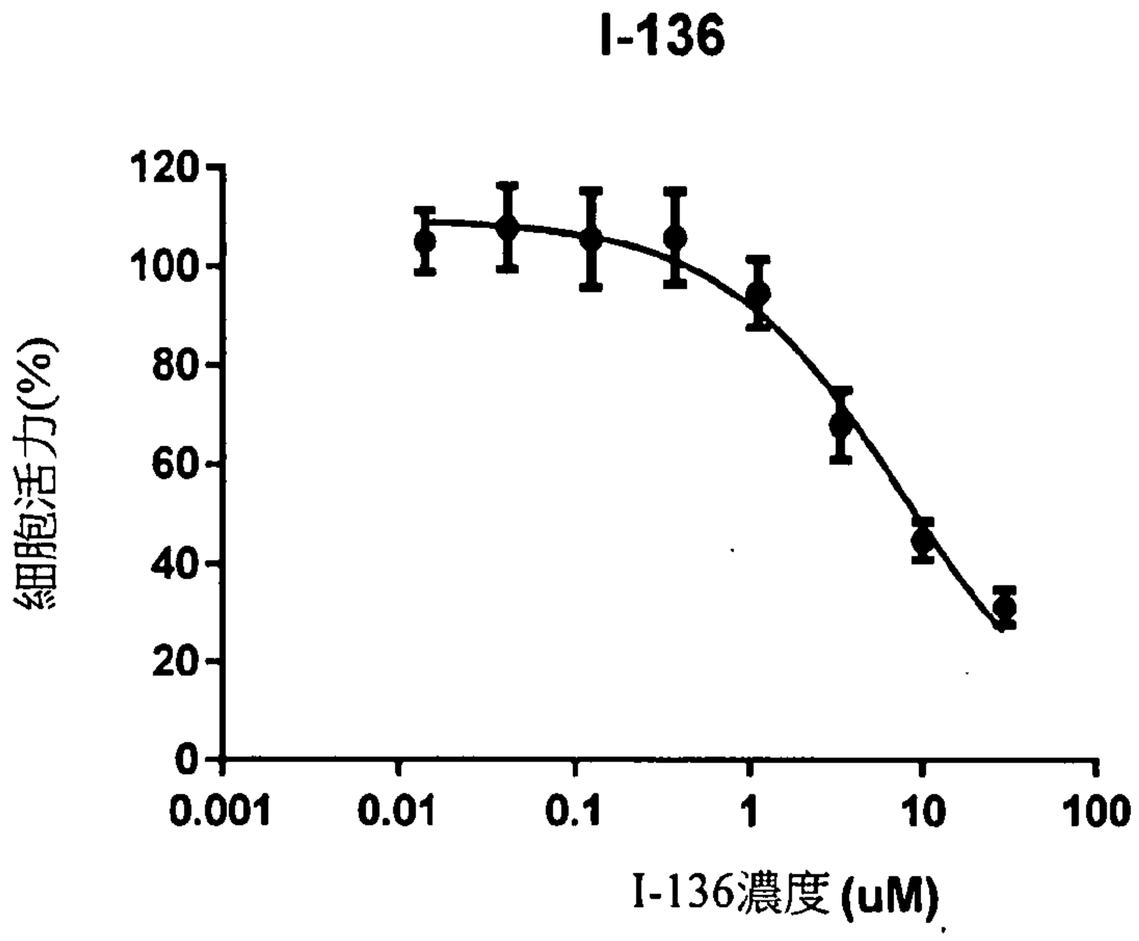

I-136
120
100
80
60
40
20
0
細胞活力(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
I-136濃度 (uM)
HPB-ALL

圖3(a)

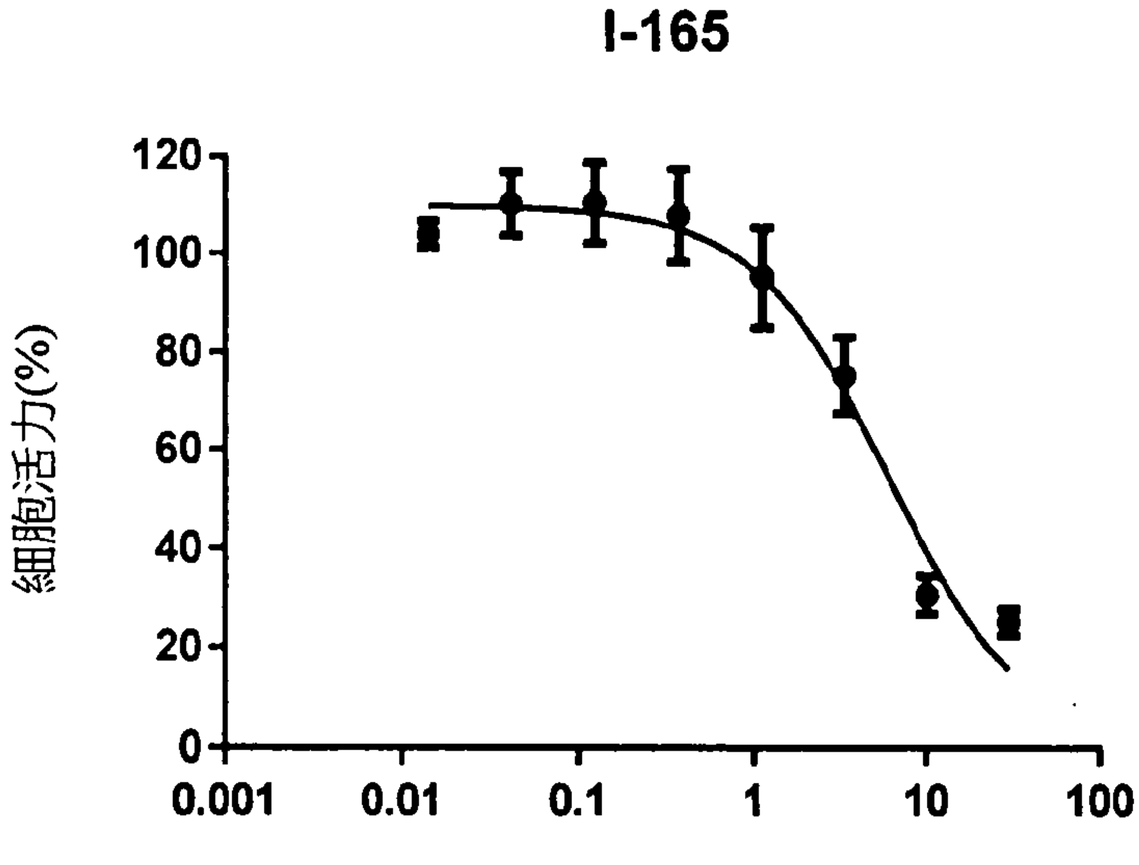

I-165
120
100
80
60
40
20
0
細胞活力(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
I-165濃度 (uM)
HPB-ALL

圖3(b)

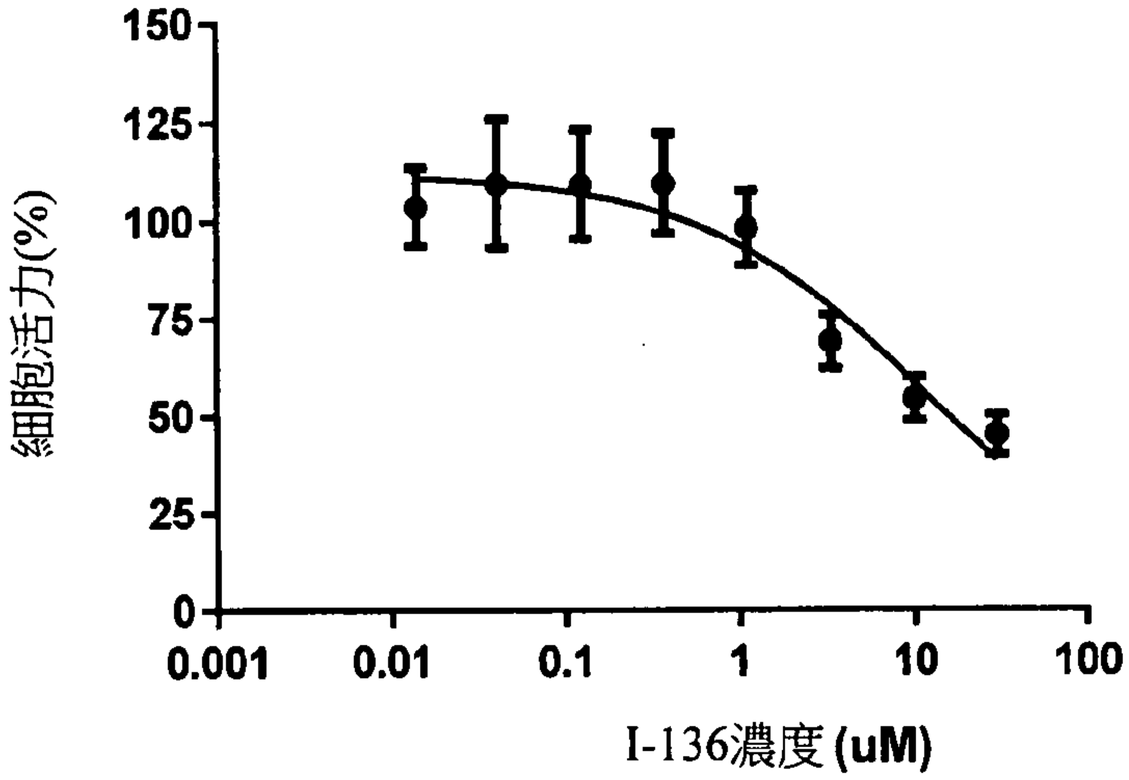

I-136
150
125
100
75
50
25
0
細胞活力(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
I-136濃度 (uM)
LOUCY

圖4(a)

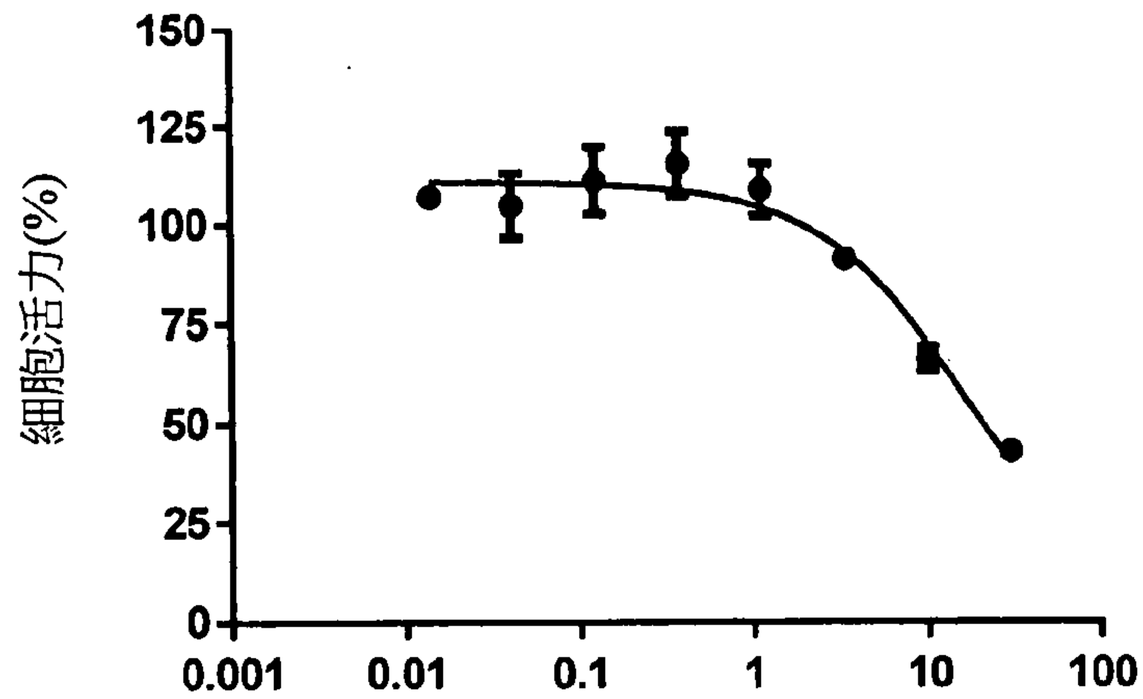

I-165
150
125
100
75
50
25
0
細胞活力(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
I-165濃度 (uM)
LOUCY

圖4(b)

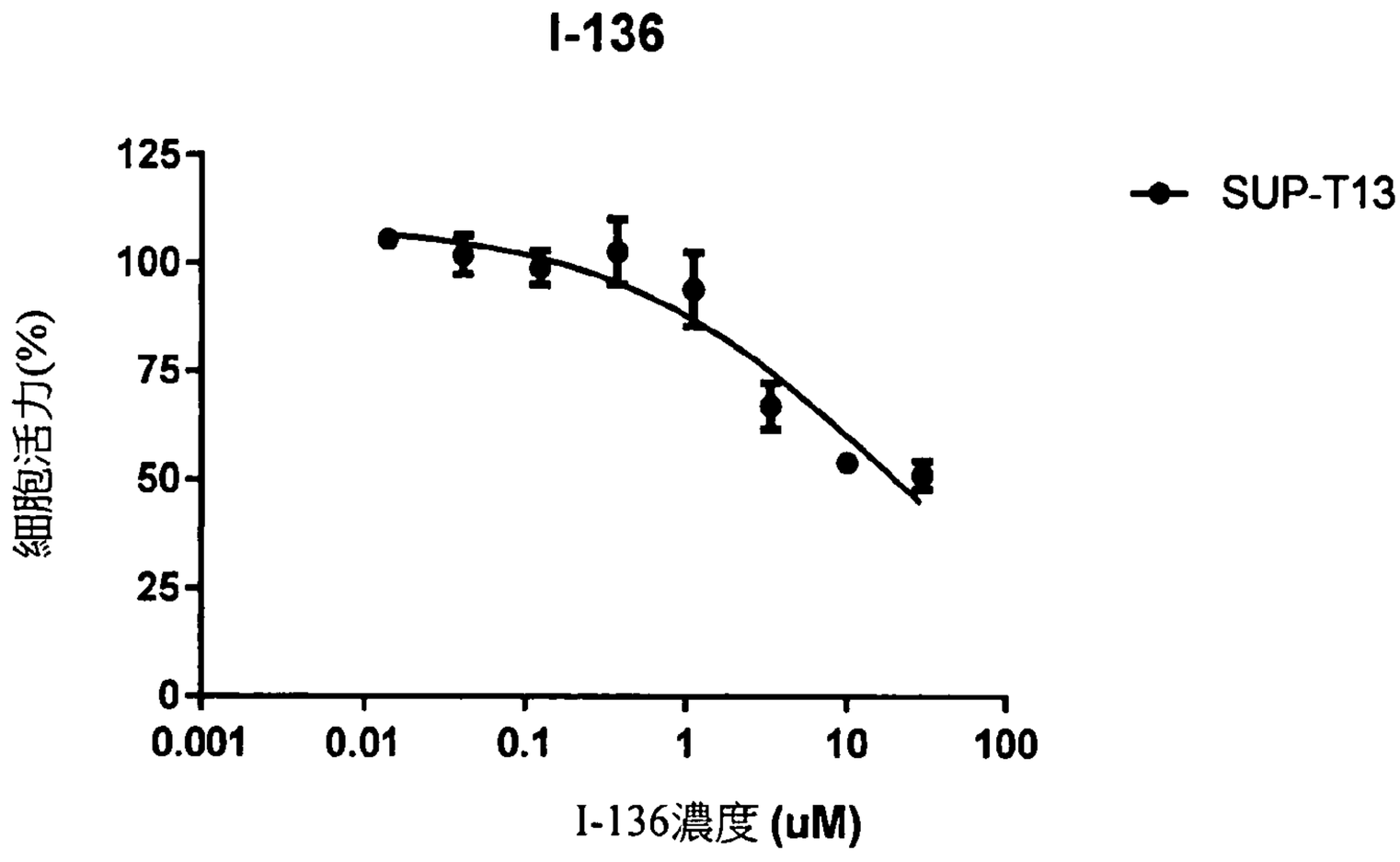

I-136
125
100
75
50
25
0
細胞活力(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
I-136濃度 (uM)
SUP-T13

圖5(a)

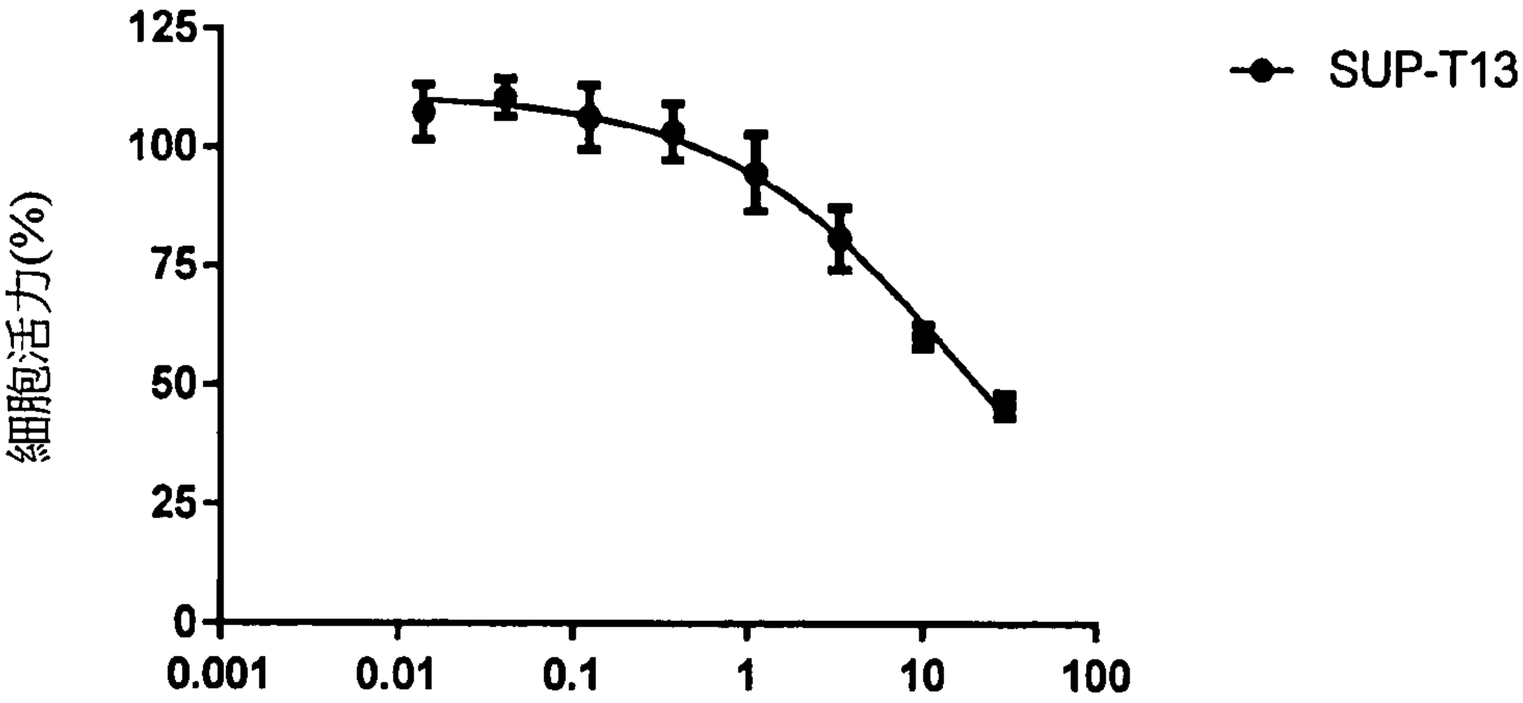

I-165
125
100
75
50
25
0
細胞活力(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
I-165濃度 (uM)
SUP-T13

圖5(b)

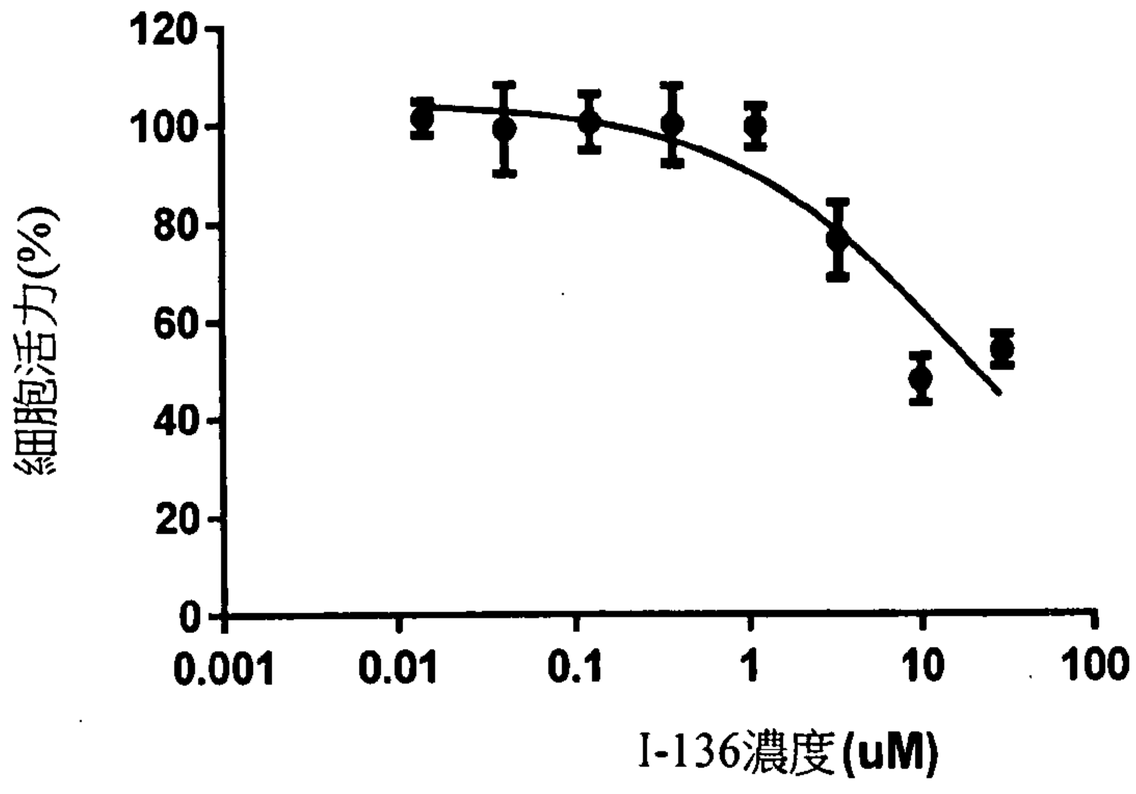

I-136
120
100
80
60
40
20
0
細胞活力(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
I-136濃度(uM)
DND-41

圖6(a)

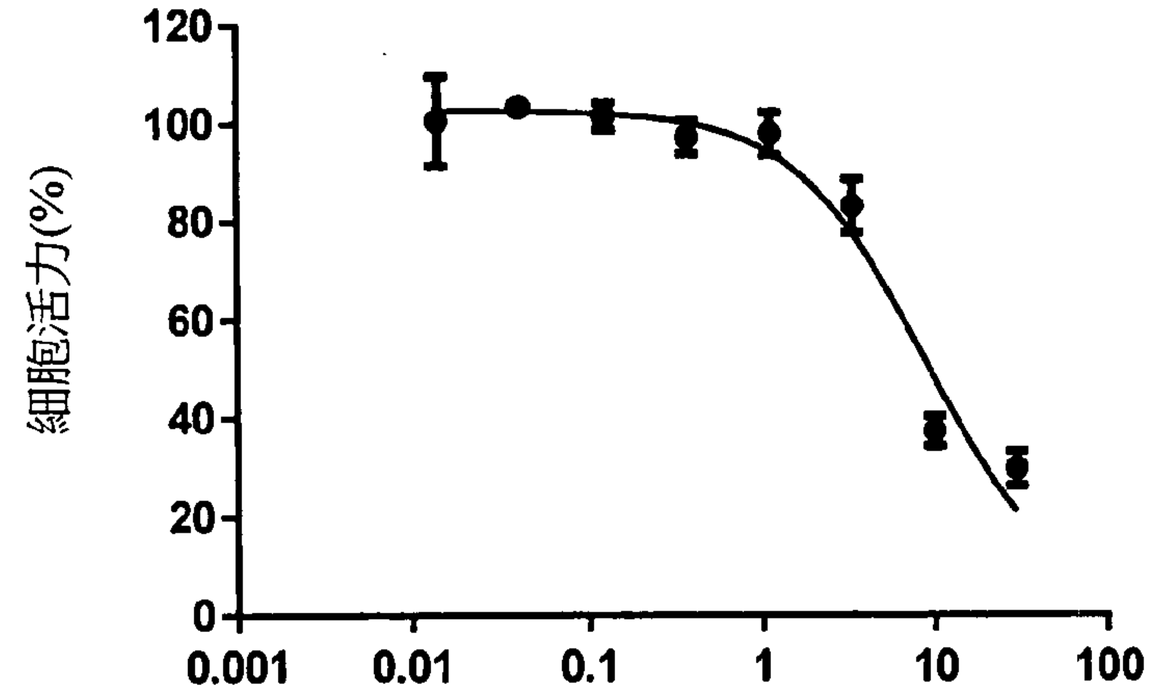

I-165
120
100
80
60
40
20
0
細胞活力(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
I-165濃度(uM)
DND-41

圖6(b)

I-136

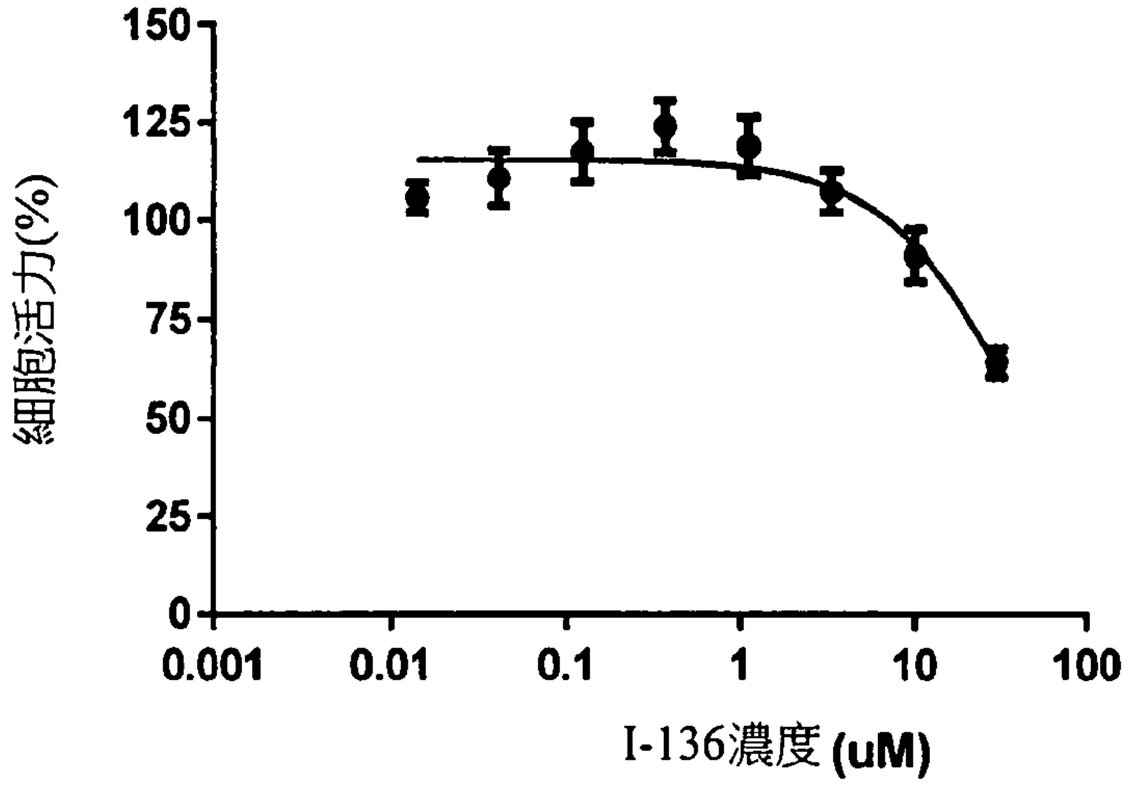


圖7(a)

I-165

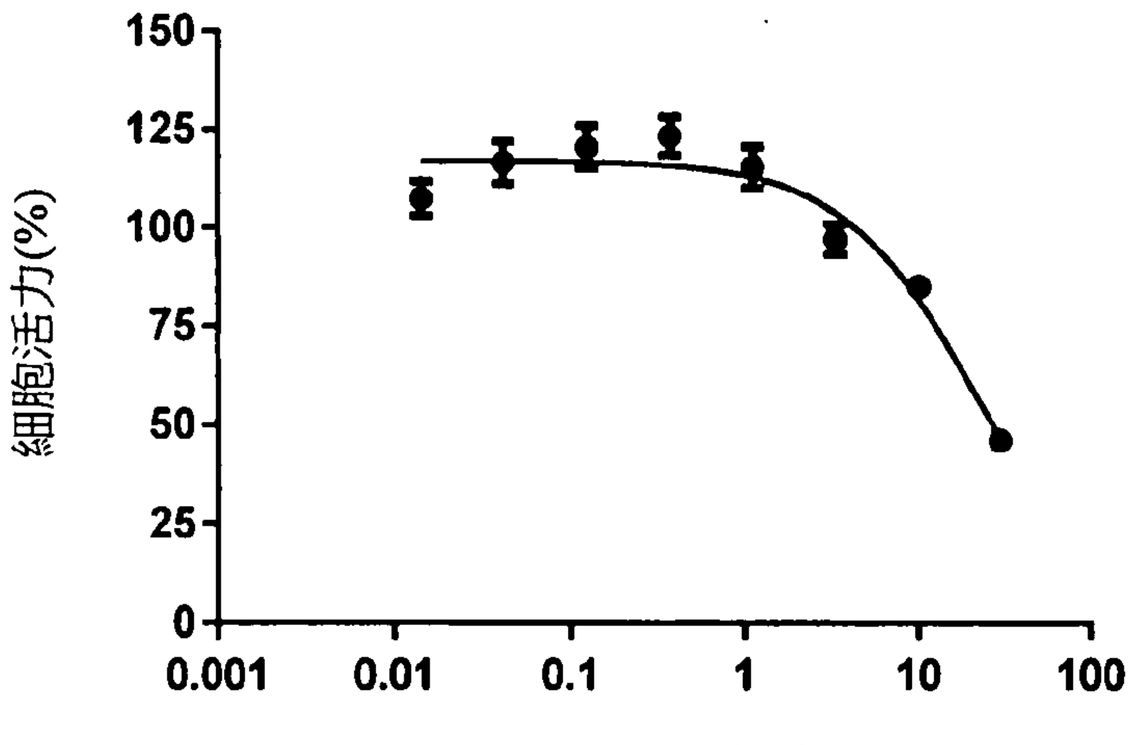


圖7(b)

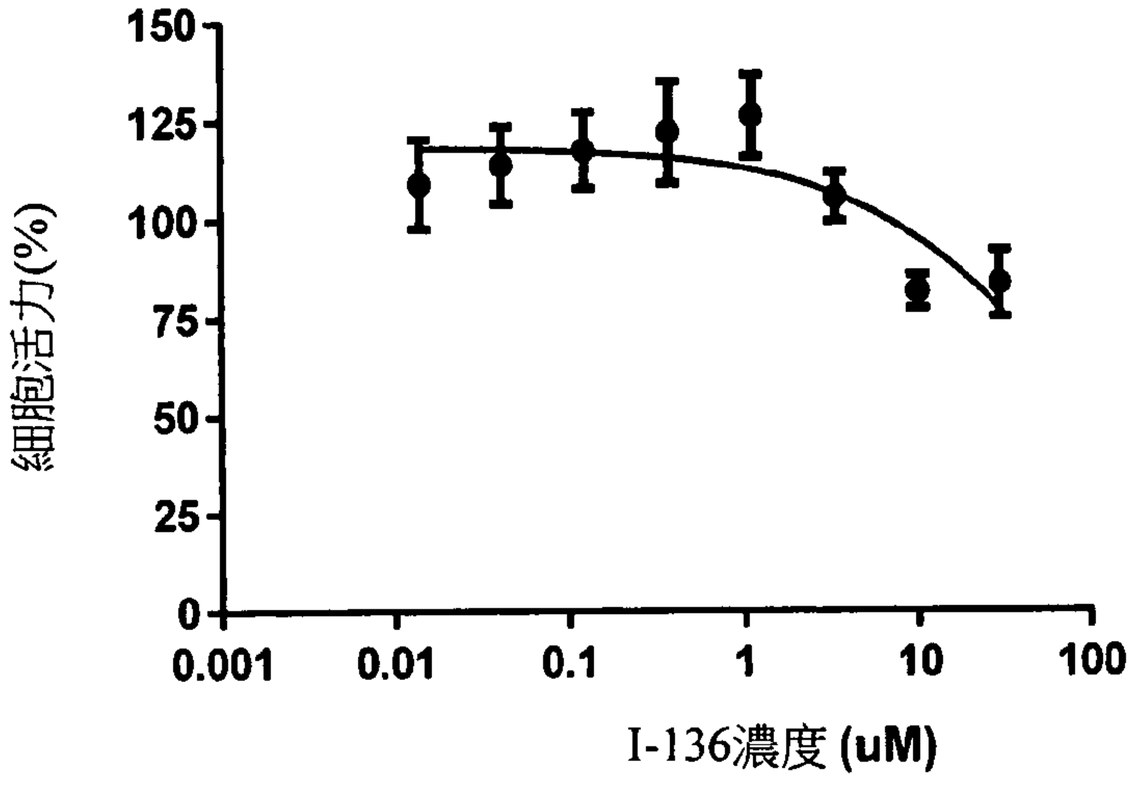

I-136
150
125
100
75
50
25
0
細胞活力(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
I-136濃度 (uM)
CCRF-CEM

圖8(a)

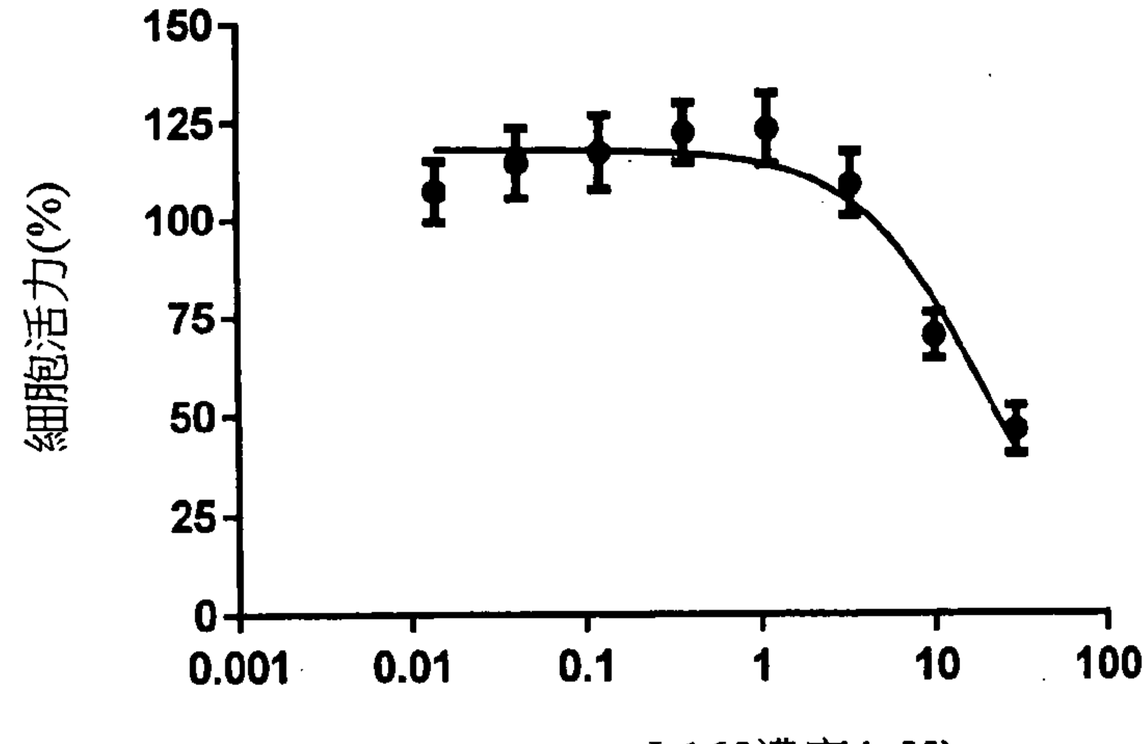

I-165
150
125
100
75
50
25
0
細胞活力(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
I-165濃度(uM)
CCRF-CEM

圖8(b)