



(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 I886406 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 06 月 11 日

(21)申請案號：111131116

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 18 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/5025 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/08/18 美國

63/234,606

(71)申請人：美商新銳思生物製藥股份有限公司 (美國) NURIX THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：帕瑪 威利 索朗 PALMER, WYLIE SOLANG (US)；吳 傑夫 WU, JEFFREY

(US)；李 約翰 LEE, JOHN (US)；歐茲博雅 柯然 OZBOYA, KEREM (US)；坎

恩 提姆 KANE, TIM (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 202016115A

WO 2021/113557A1

審查人員：周浩宇

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 356 頁

(54)名稱

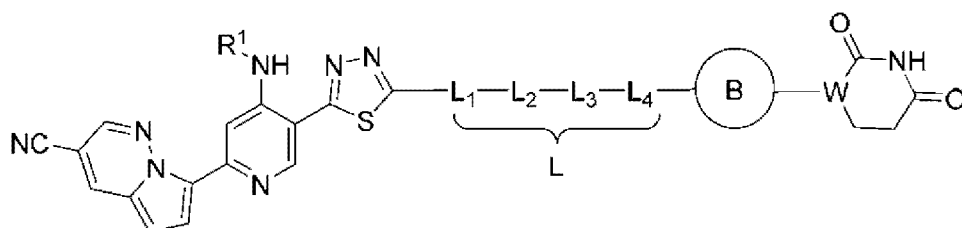
介白素-1 受體相關激酶之雙官能降解劑及其治療用途

(57)摘要

本發明提供經由泛素蛋白酶體路徑作為 IRAK4 降解劑之雙官能化合物，及用於治療由 IRAK4 調節之疾病的方法。

The present disclosure provides bifunctional compounds as IRAK4 degraders via ubiquitin proteasome pathway, and method for treating diseases modulated by IRAK4.

特徵化學式：





I886406

【發明摘要】

【中文發明名稱】

介白素-1受體相關激酶之雙官能降解劑及其治療用途

【英文發明名稱】

BIFUNCTIONAL DEGRADERS OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR-ASSOCIATED KINASES AND THERAPEUTIC USE THEREOF

【中文】

本發明提供經由泛素蛋白酶體路徑作為IRAK4降解劑之雙官能化合物，及用於治療由IRAK4調節之疾病的方法。

【英文】

The present disclosure provides bifunctional compounds as IRAK4 degraders via ubiquitin proteasome pathway, and method for treating diseases modulated by IRAK4.

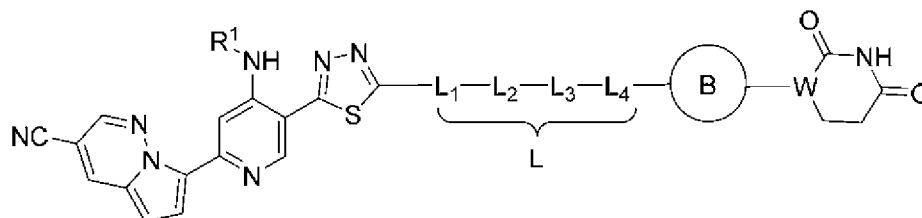
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

介白素-1受體相關激酶之雙官能降解劑及其治療用途

【英文發明名稱】

BIFUNCTIONAL DEGRADERS OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR-ASSOCIATED KINASES AND THERAPEUTIC USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明提供用於以蛋白分解方式降解介白素-1受體相關激酶4 (IRAK4)之新穎雙官能化合物及用於治療由IRAK4調節之疾病的方法。

【先前技術】

【0002】 介白素-1受體相關激酶-4 (IRAK4)為絲胺酸/蘇胺酸激酶，其在介導免疫細胞中之鐸樣受體(TLR)及介白素-1受體(IL1R)信號傳導從而產生促炎性細胞介素方面起關鍵作用。IRAK4作為Myddosome之一部分起作用，Myddosome係在配體結合於TLR及IL1R受體時在質膜處組裝的較大多蛋白複合物。Myddosome組裝中之第一步驟為募集支架蛋白MyD88，隨後IRAK4經由同型死亡域(DD)相互作用結合於Myd88。IRAK4隨後經歷自體活化，接著使下游激酶IRAK1及IRAK2磷酸化。IRAK4被視為Myddosome信號傳導之「主調節子」，因為其為此複合物中之最上游激酶。IRAK4激酶功能之重要性已在IRAK-4激酶活性缺失小鼠中得到證明，該等小鼠由於不能產生促炎性細胞介素而對TLR誘導之敗血性休克具有抵抗性。

【0003】 據報導，IRAK4亦具有非激酶依賴性支架功能。舉例而

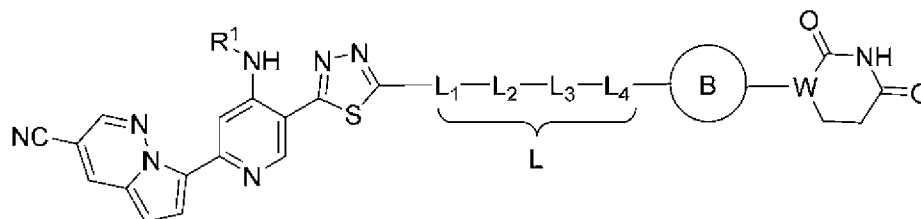
言，來自IRAK4激酶活性缺失小鼠之巨噬細胞仍能夠經由IL1、TLR2、TLR4及TLR7刺激來活化NF- κ b信號傳導。類似支架功能已展現於人類纖維母細胞中，其中激酶活性缺失IRAK4能夠將IL-1誘導之NF- κ b信號傳導恢復至與WT IRAK4相當之水準。

【0004】 因此，可靶向降解IRAK4，藉此提供治療自體免疫性、發炎性及致癌性疾病之治療機會。IRAK4之特異性降解可藉由使用異雙官能小分子將IRAK4募集至泛素連接酶且因此促進IRAK4之泛素化及蛋白酶體降解來實現。舉例而言，已報導沙立度胺(thalidomide)衍生物，諸如來那度胺(lenalidomide)或泊馬度胺(pomalidomide)將潛在蛋白質受質募集至cereblon (CRBN) (泛素連接酶複合物的一種組分)。參見例如WO 2019/099926、WO 2020/023851、PCT/US2021/018710及美國公開申請案第2019/0192668號。

【0005】 需要進一步研發靶向IRAK4之治療劑。

【發明內容】

【0006】 本發明提供由式(I)表示之雙官能化合物：



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、同位素形式、經分離立體異構物或立體異構物混合物，其中：

R¹為視情況經1至3個R^a取代之C₁₋₁₀烷基；視情況經1至3個R^a取代之C₃₋₁₀環烷基；或視情況經1至3個R^a取代之4至12員雜環基；或視情況經1至3個R^a取代之5至12員雜芳基；

L為-L₁-L₂-L₃-L₄-，各L₁、L₂、L₃及L₄獨立地為：

- a) 視情況經1至3個R^b取代之C₃₋₁₂環烷基；
- b) 視情況經1至3個R^b取代之C₆₋₁₂芳基；
- c) 視情況經1至3個R^b取代之4至12員雜環基；
- d) 視情況經1至3個R^b取代之5至12員雜芳基；
- e) 直接鍵；
- f) 視情況經1至3個R^d取代之C₁₋₁₂伸烷基鏈；
- g) 視情況經1至3個R^d取代之C₂₋₁₂伸烯基鏈；
- h) 視情況經1至3個R^d取代之C₂₋₁₂伸炔基鏈；
- i) 1至6個乙二醇單元；
- j) 1至6個丙二醇單元；或

k) -C(O)-、-C(O)O-、-O-、-N(R^c)-、-S-、-C(S)-、-C(S)-O-、-S(O)₂-、-S(O)=N-、-S(O)₂NH-、-C(O)-N(R^c)-、-C=N-、-O-C(O)-N(R^c)-或-O-C(O)-O-；

各R^a獨立地為鹵基、-CN、視情況經1至3個R^d取代之C₁₋₃烷基、視情況經1至3個R^d取代之C₃₋₆環烷基、或-OR^c；

各R^b獨立地為側氧基、亞胺基、磺醯亞胺基、鹵基、硝基、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅環烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₆₋₁₂芳基、5至12員雜芳基、4至12員雜環基、-O-R^c、-C(O)-R^c、-C(O)O-R^c、-C(O)-N(R^c)(R^c)、-N(R^c)(R^c)、-N(R^c)C(O)-R^c、-N(R^c)C(O)O-R^c、-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c)、-N(R^c)S(O)₂(R^c)、-NR^cS(O)₂N(R^c)(R^c)、-N(R^c)S(O)₂O(R^c)、-OC(O)R^c、-OC(O)-N(R^c)(R^c)、-Si(R^c)₃、-S-R^c、-S(O)R^c、-S(O)(NH)R^c、-S(O)₂R^c或-S(O)₂N(R^c)(R^c)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋

6烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅環烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₆₋₁₂芳基、5至12員雜芳基及4至12員雜環基中之各者可視情況經1至3個R^d取代；

各R^c獨立地為氫或C₁₋₆烷基；

各R^d獨立地為鹵基、側氧基、-CN、-OH、視情況經1至3個氟取代之C₁₋₆烷基、或C₃₋₈環烷基或視情況經1至3個氟取代之-O-C₁₋₆烷基；

W為-C(R^g)-或-N-；

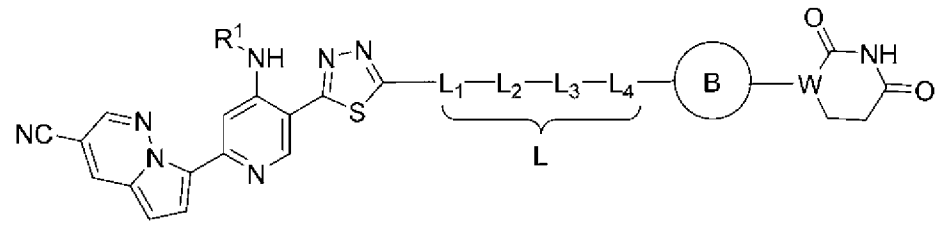
B環為C₆₋₁₂芳基、5至12員雜芳基或4至12員雜環基，其各自視情況經1至3個R^j取代；

各R^j獨立地為氫、側氧基、亞胺基、磺醯亞胺基、鹵基、硝基、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅環烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₆₋₁₂芳基、5至12員雜芳基、4至12員雜環基、-O-R^g、-C(O)-R^g、-C(O)O-R^g、-C(O)-N(R^g)(R^g)、-N(R^g)(R^g)、-N(R^g)C(O)-R^g、-N(R^g)C(O)O-R^g、-N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g)、-N(R^g)S(O)₂(R^g)、-NR^gS(O)₂N(R^g)(R^g)、-N(R^g)S(O)₂O(R^g)、-OC(O)R^g、-OC(O)-N(R^g)(R^g)、-Si(R^g)₃、-S-R^g、-S(O)R^g、-S(O)(NH)R^g、-S(O)₂R^g或-S(O)₂N(R^g)(R^g)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅環烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₆₋₁₂芳基、5至12員雜芳基及4至12員雜環基中之各者可視情況經1至3個R^k取代；

R^g為氫或C₁₋₆烷基；且

各R^k獨立地為鹵基、側氧基、-CN、-OH、視情況經1至3個氟取代之C₁₋₆烷基、或C₃₋₈環烷基或視情況經1至3個氟取代之-O-C₁₋₆烷基。

【0007】 本文亦提供由式(I)表示之雙官能化合物：



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、同位素形式、經分離立體異構物或立體異構物混合物，其中：

R^1 為視情況經 1 至 3 個 R^a 取代之 C_{1-10} 烷基；視情況經 1 至 3 個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基；或視情況經 1 至 3 個 R^a 取代之 4 至 12 員雜環基；

L 為 $-L_1-L_2-L_3-L_4-$ ，各 L_1 、 L_2 、 L_3 及 L_4 獨立地為：

a) 視情況經 1 至 3 個 R^b 取代之 C_{3-12} 環烷基；

b) 視情況經 1 至 3 個 R^b 取代之 C_{6-12} 芳基；

c) 視情況經 1 至 3 個 R^b 取代之 4 至 12 員雜環基；

d) 視情況經 1 至 3 個 R^b 取代之 5 至 12 員雜芳基；

e) 直接鍵；

f) 視情況經 1 至 3 個 R^d 取代之 C_{1-12} 伸烷基鏈；

g) 視情況經 1 至 3 個 R^d 取代之 C_{2-12} 伸烯基鏈；

h) 視情況經 1 至 3 個 R^d 取代之 C_{2-12} 伸炔基鏈；

i) 1 至 6 個乙二醇單元；

j) 1 至 6 個丙二醇單元；或

k) $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^c)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)=N-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-C(O)-N(R^c)-$ 、 $-C=N-$ 、 $-O-C(O)-N(R^c)-$ 或 $-O-C(O)-O-$ ；

各 R^a 獨立地為鹵基、 $-CN$ 、視情況經 1 至 3 個 R^d 取代之 C_{1-3} 烷基、視情況經 1 至 3 個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基、或 $-OR^c$ ；

各 R^b 獨立地為側氧基、亞胺基、磺醯亞胺基、鹵基、硝基、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{6-12} 芳基、5

至12員雜芳基、4至12員雜環基、 $-O-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)O-R^c$ 、 $-C(O)-N(R^c)(R^c)$ 、 $-N(R^c)(R^c)$ 、 $-N(R^c)C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)C(O)O-R^c$ 、 $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c)$ 、 $-N(R^c)S(O)_2(R^c)$ 、 $-NR^cS(O)_2N(R^c)(R^c)$ 、 $-N(R^c)S(O)_2O(R^c)$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-OC(O)-N(R^c)(R^c)$ 、 $-Si(R^c)_3$ 、 $-S-R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)(NH)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 或 $-S(O)_2N(R^c)(R^c)$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{6-12} 芳基、5至12員雜芳基及4至12員雜環基中之各者可視情況經1至3個 R^d 取代；

各 R^c 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

各 R^d 獨立地為鹵基、側氧基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、視情況經1至3個氟取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-8} 環烷基或視情況經1至3個氟取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基；

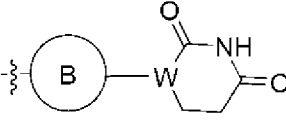
W 為 $-C(R^g)-$ 或 $-N-$ ；

B 環為 C_{6-12} 芳基、5至12員雜芳基或4至12員雜環基，其各自視情況經1至3個 R^j 取代；

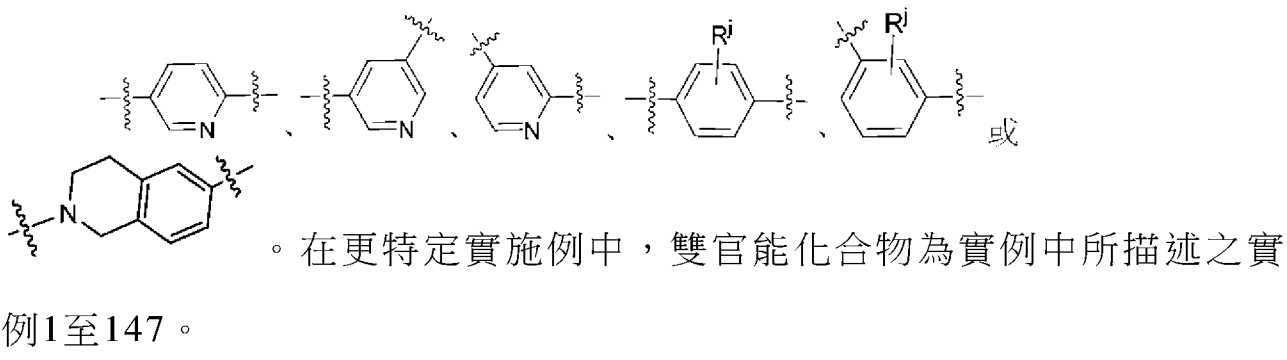
各 R^j 獨立地為氫、側氧基、亞胺基、磺醯亞胺基、鹵基、硝基、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{6-12} 芳基、5至12員雜芳基、4至12員雜環基、 $-O-R^g$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)O-R^g$ 、 $-C(O)-N(R^g)(R^g)$ 、 $-N(R^g)(R^g)$ 、 $-N(R^g)C(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)C(O)O-R^g$ 、 $-N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g)$ 、 $-N(R^g)S(O)_2(R^g)$ 、 $-NR^gS(O)_2N(R^g)(R^g)$ 、 $-N(R^g)S(O)_2O(R^g)$ 、 $-OC(O)R^g$ 、 $-OC(O)-N(R^g)(R^g)$ 、 $-Si(R^g)_3$ 、 $-S-R^g$ 、 $-S(O)R^g$ 、 $-S(O)(NH)R^g$ 、 $-S(O)_2R^g$ 或 $-S(O)_2N(R^g)(R^g)$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{6-12} 芳基、5至12員雜芳基及4至12員雜環基中之各者可視情況經1至3個 R^k 取代；

R^g 為氫或 C_{1-6} 烷基；且

各R^k獨立地為鹵基、側氧基、-CN、-OH、視情況經1至3個氟取代之C₁₋₆烷基、或C₃₋₈環烷基或視情況經1至3個氟取代之-O-C₁₋₆烷基。

【0008】特別地，部分為連接酶連接部分 (ligase harness moiety) (LHM)，其特異性靶向CRBN連接酶，該等CRBN連接酶由雙官能化合物連接以誘導IRAK4之泛素化及後續蛋白酶體降解。

【0009】在更特定實施例中，LHM之B環具有以下結構中之一者：



【0010】另一實施例提供一種醫藥組合物，其包含式(I)或其任一子結構之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

【0011】在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥組合物適用作用於治療癌症之治療劑，該癌症諸如淋巴瘤、白血病、急性骨髓性白血病(AML)及骨髓發育不良症候群(MDS)。

【0012】在其他實施例中，式(I)化合物或其醫藥組合物適用作用於治療代謝病症之治療劑，該等代謝病症諸如糖尿病(I型及II型糖尿病)、代謝症候群、血脂異常、肥胖症、葡萄糖不耐、高血壓、血清膽固醇升高及三酸甘油酯升高。

【0013】在其他實施例中，式(I)化合物或其醫藥組合物適用作用於治療發炎性病症之治療劑，該等發炎性病症諸如類風濕性關節炎(RA)、發炎性腸病(IBD)、克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、壞死性小

腸結腸炎、痛風、萊姆病(Lyme disease)、關節炎、牛皮癬、骨盆腔發炎性疾病、全身性紅斑狼瘡(SLE)、休格倫氏症候群(Sjogren's syndrome)、與胃腸道感染(包括艱難梭菌(*C. difficile*)感染)相關之炎症、病毒性心肌炎、急性及慢性組織損傷、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性肝炎及腎病，包括慢性腎病及糖尿病性腎病。

【實施方式】

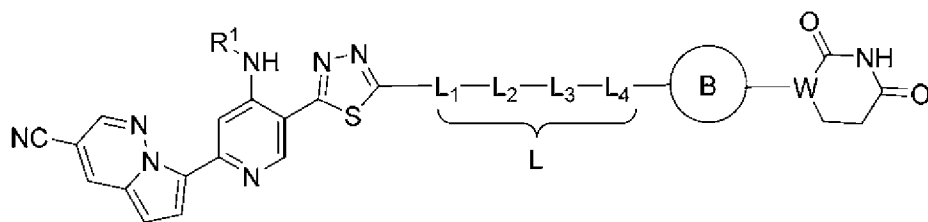
【0014】

相關申請案之交互參考

本申請案主張2021年8月18日申請之美國臨時申請案第63/234,606號之優先權益，該申請案特此以全文引用之方式併入。

【0015】 本發明揭示能夠將IRAK4募集至E3泛素連接酶以進行降解的雙官能化合物以及其製備方法及用途。特別地，雙官能化合物通常包含IRAK4結合劑，其經由連接子共價結合至靶向泛素連接酶之連接酶連接部分。有利地，IRAK4之靶向降解提供涉及IRAK4功能之疾病病狀之有效治療或改善。

【0016】 因此，本文提供由式(I)表示之雙官能化合物



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、同位素形式、經分離立體異構物或立體異構物混合物，其中：

R^1 為視情況經1至3個 R^a 取代之 C_{1-10} 烷基；視情況經1至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基；或視情況經1至3個 R^a 取代之4至12員雜環基；或視情況經1

至3個 R^a 取代之5至12員雜芳基；

L為-L₁-L₂-L₃-L₄-，各L₁、L₂、L₃及L₄獨立地為：

a) 視情況經1至3個 R^b 取代之C₃₋₁₂環烷基；

b) 視情況經1至3個 R^b 取代之C₆₋₁₂芳基；

c) 視情況經1至3個 R^b 取代之4至12員雜環基；

d) 視情況經1至3個 R^b 取代之5至12員雜芳基；

e) 直接鍵；

f) 視情況經1至3個 R^d 取代之C₁₋₁₂伸烷基鏈；

g) 視情況經1至3個 R^d 取代之C₂₋₁₂伸烯基鏈；

h) 視情況經1至3個 R^d 取代之C₂₋₁₂伸炔基鏈；

i) 1至6個乙二醇單元；

j) 1至6個丙二醇單元；或

k) -C(O)-、-C(O)O-、-O-、-N(R^c)-、-S-、-C(S)-、-C(S)-O-、-S(O)₂-、-S(O)=N-、-S(O)₂NH-、-C(O)-N(R^c)-、-C=N-、-O-C(O)-N(R^c)-或-O-C(O)-O-；

各 R^a 獨立地為鹵基、-CN、視情況經1至3個 R^d 取代之C₁₋₃烷基、視情況經1至3個 R^d 取代之C₃₋₆環烷基、或-OR^c；

各 R^b 獨立地為側氧基、亞胺基、磺醯亞胺基、鹵基、硝基、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅環烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₆₋₁₂芳基、5至12員雜芳基、4至12員雜環基、-O-R^c、-C(O)-R^c、-C(O)O-R^c、-C(O)-N(R^c)(R^c)、-N(R^c)(R^c)、-N(R^c)C(O)-R^c、-N(R^c)C(O)O-R^c、-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c)、-N(R^c)S(O)₂(R^c)、-NR^cS(O)₂N(R^c)(R^c)、-N(R^c)S(O)₂O(R^c)、-OC(O)R^c、-OC(O)-N(R^c)(R^c)、-Si(R^c)₃、-S-R^c、-

$S(O)R^c$ 、 $-S(O)(NH)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 或 $-S(O)_2N(R^c)(R^c)$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{6-12} 芳基、5至12員雜芳基及4至12員雜環基中之各者可視情況經1至3個 R^d 取代；

各 R^c 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

各 R^d 獨立地為鹵基、側氧基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、視情況經1至3個氟取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-8} 環烷基或視情況經1至3個氟取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基；

W為 $-C(R^g)-$ 或 $-N-$ ；

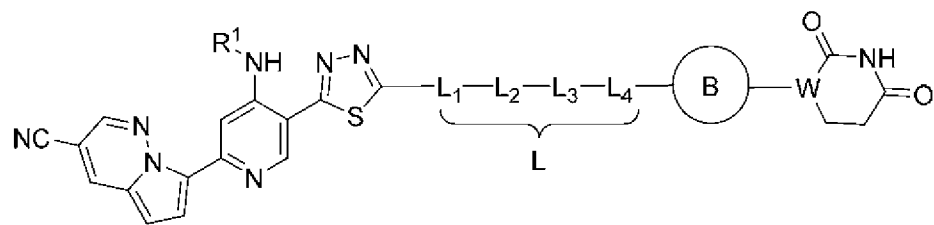
B環為 C_{6-12} 芳基、5至12員雜芳基或4至12員雜環基，其各自視情況經1至3個 R^j 取代；

各 R^j 獨立地為氫、側氧基、亞胺基、磺醯亞胺基、鹵基、硝基、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{6-12} 芳基、5至12員雜芳基、4至12員雜環基、 $-O-R^g$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)O-R^g$ 、 $-C(O)-N(R^g)(R^g)$ 、 $-N(R^g)(R^g)$ 、 $-N(R^g)C(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)C(O)O-R^g$ 、 $-N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g)$ 、 $-N(R^g)S(O)_2(R^g)$ 、 $-NR^gS(O)_2N(R^g)(R^g)$ 、 $-N(R^g)S(O)_2O(R^g)$ 、 $-OC(O)R^g$ 、 $-OC(O)-N(R^g)(R^g)$ 、 $-Si(R^g)_3$ 、 $-S-R^g$ 、 $-S(O)R^g$ 、 $-S(O)(NH)R^g$ 、 $-S(O)_2R^g$ 或 $-S(O)_2N(R^g)(R^g)$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{6-12} 芳基、5至12員雜芳基及4至12員雜環基中之各者可視情況經1至3個 R^k 取代；

R^g 為氫或 C_{1-6} 烷基；且

各 R^k 獨立地為鹵基、側氧基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、視情況經1至3個氟取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-8} 環烷基或視情況經1至3個氟取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基。

【0017】 一個特定實施例提供一種雙官能式(I)化合物：



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、同位素形式、經分離立體異構物或立體異構物混合物，其中：

R¹為視情況經1至3個R^a取代之C₁₋₁₀烷基；視情況經1至3個R^a取代之C₃₋₁₀環烷基；或視情況經1至3個R^a取代之4至12員雜環基；

L為-L₁-L₂-L₃-L₄-，各L₁、L₂、L₃及L₄獨立地為：

- a) 視情況經1至3個R^b取代之C₃₋₁₂環烷基；
- b) 視情況經1至3個R^b取代之C₆₋₁₂芳基；
- c) 視情況經1至3個R^b取代之4至12員雜環基；
- d) 視情況經1至3個R^b取代之5至12員雜芳基；
- e) 直接鍵；
- f) 視情況經1至3個R^d取代之C₁₋₁₂伸烷基鏈；
- g) 視情況經1至3個R^d取代之C₂₋₁₂伸烯基鏈；
- h) 視情況經1至3個R^d取代之C₂₋₁₂伸炔基鏈；
- i) 1至6個乙二醇單元；
- j) 1至6個丙二醇單元；或
- k) -C(O)-、-C(O)O-、-O-、-N(R^c)-、-S-、-C(S)-、-C(S)-O-、-S(O)₂-、-S(O)=N-、-S(O)₂NH-、-C(O)-N(R^c)-、-C=N-、-O-C(O)-N(R^c)-或-O-C(O)-O-；

各R^a獨立地為鹵基、-CN、視情況經1至3個R^d取代之C₁₋₃烷基、視情況經1至3個R^d取代之C₃₋₆環烷基、或-OR^c；

各 R^b 獨立地為側氧基、亞胺基、磺醯亞胺基、鹵基、硝基、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{6-12} 芳基、5至12員雜芳基、4至12員雜環基、 $-\text{O}-R^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})-R^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-R^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})-R^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{O}-R^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^c)$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{R}^c)$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^c)_3$ 、 $-\text{S}-\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{6-12} 芳基、5至12員雜芳基及4至12員雜環基中之各者可視情況經1至3個 R^d 取代；

各 R^c 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

各 R^d 獨立地為鹵基、側氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、視情況經1至3個氟取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-8} 環烷基或視情況經1至3個氟取代之 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基；

W 為 $-\text{C}(\text{R}^g)-$ 或 $-\text{N}-$ ；

B 環為 C_{6-12} 芳基、5至12員雜芳基或4至12員雜環基，其各自視情況經1至3個 R^j 取代；

各 R^j 獨立地為氫、側氧基、亞胺基、磺醯亞胺基、鹵基、硝基、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{6-12} 芳基、5至12員雜芳基、4至12員雜環基、 $-\text{O}-R^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})-R^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-R^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^g)(\text{R}^g)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)(\text{R}^g)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})-R^g$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{O}-R^g$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^g)(\text{R}^g)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^g)$ 、 $-\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^g)(\text{R}^g)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{R}^g)$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^g)(\text{R}^g)$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^g)_3$ 、 $-\text{S}-\text{R}^g$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^g$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^g)(\text{R}^g)$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{6-12} 芳基、5至12員雜芳基及4至

12員雜環基中之各者可視情況經1至3個 R^k 取代；

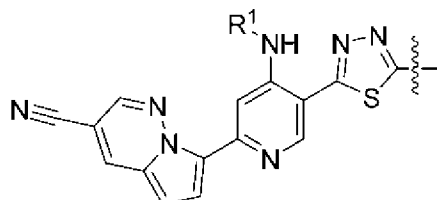
R^g 為氫或 C_{1-6} 烷基；且

各 R^k 獨立地為鹵基、側氧基、-CN、-OH、視情況經1至3個氟取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-8} 環烷基或視情況經1至3個氟取代之-O- C_{1-6} 烷基。

【0018】

IRAK4結合劑

式(I)雙官能化合物之IRAK4結合劑部分具有以下結構，其中波浪線示出連接至式(I)化合物之其餘部分的鍵。



其中 R^1 為視情況經1至3個 R^a 取代之 C_{1-10} 烷基；視情況經1至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基；視情況經1至3個 R^a 取代之4至12員雜環基；或視情況經1至3個 R^a 取代之5至12員雜芳基。

【0019】 在更特定實施例中， R^1 為：

a) 視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代的 C_{1-5} 烷基：鹵基、-OH、-OC $_{1-4}$ 烷基及-CN；

b) 視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代的4至8員雜環基：鹵基、 C_{1-5} 烷基、-OH、-OC $_{1-4}$ 烷基及-CN；

c) 視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代的 C_{3-10} 環烷基：鹵基、 C_{1-5} 烷基、-OH、-OC $_{1-4}$ 烷基及-CN；

d) 視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代的5至6員雜芳基：鹵基、 C_{1-5} 烷基、-OH、-OC $_{1-4}$ 烷基及-CN。

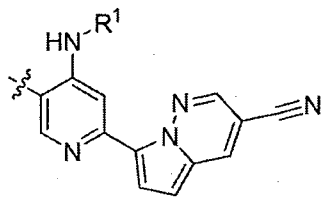
【0020】 在甚至更特定實施例中， R^1 為：

- a) 視情況經鹵基、-OH或-CN取代之C₁₋₅烷基；
- b) 視情況經鹵基、C₁₋₅烷基、-OH或-CN取代之4至8員雜環基；或
- c) 視情況經鹵基、C₁₋₅烷基、-OH或-CN取代之C₃₋₁₀環烷基。

【0021】在更特定實施例中，R¹為氧雜環丁烷、四氫呋喃或四氫吡喃，其各自可視情況經F、C₁₋₃烷基、-OH或-CN取代。

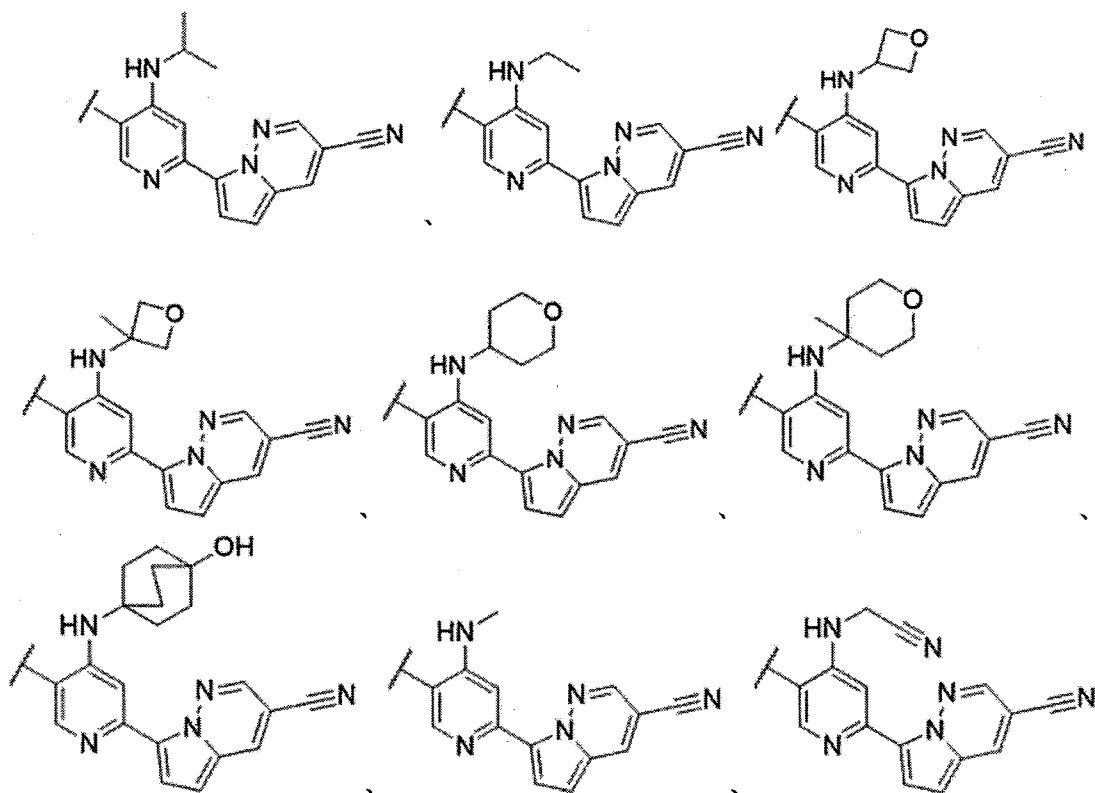
【0022】 在一些實施例中，R¹為環丁基、環己基、環丙基、異噁唑基或C₁₋₄烷基，其各自視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：F、C₁₋₃烷基、-OH、-OCH₃或-CN。

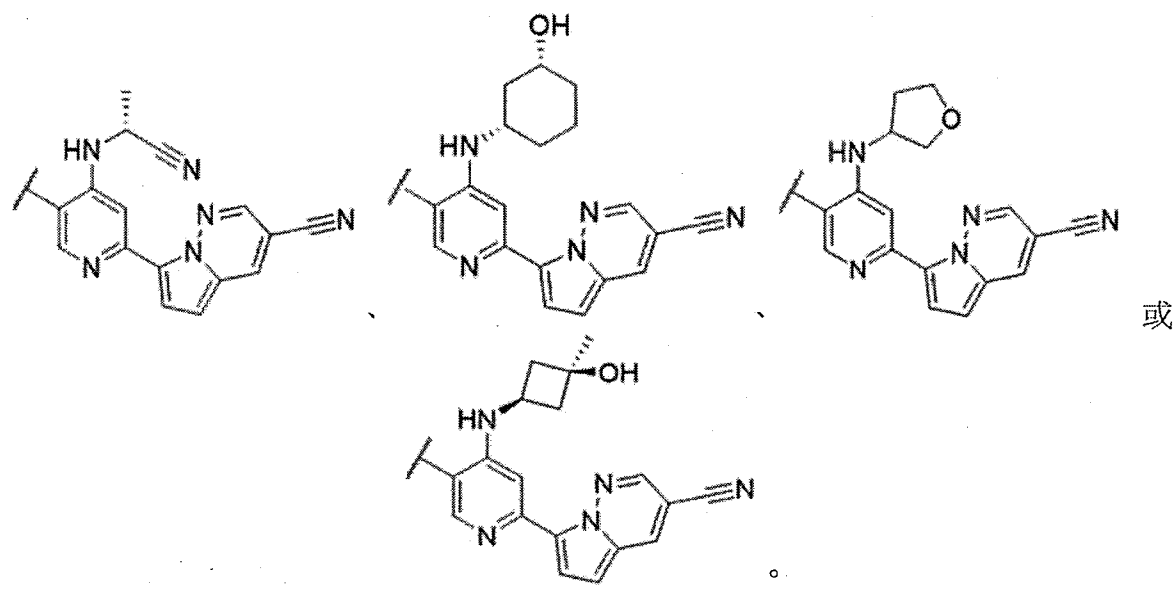
【0023】 在其他更特定實施例中，



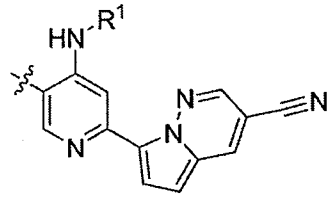
部分具有以下結構中之一者(波浪線示出連接至噁

二唑部分之鍵)：



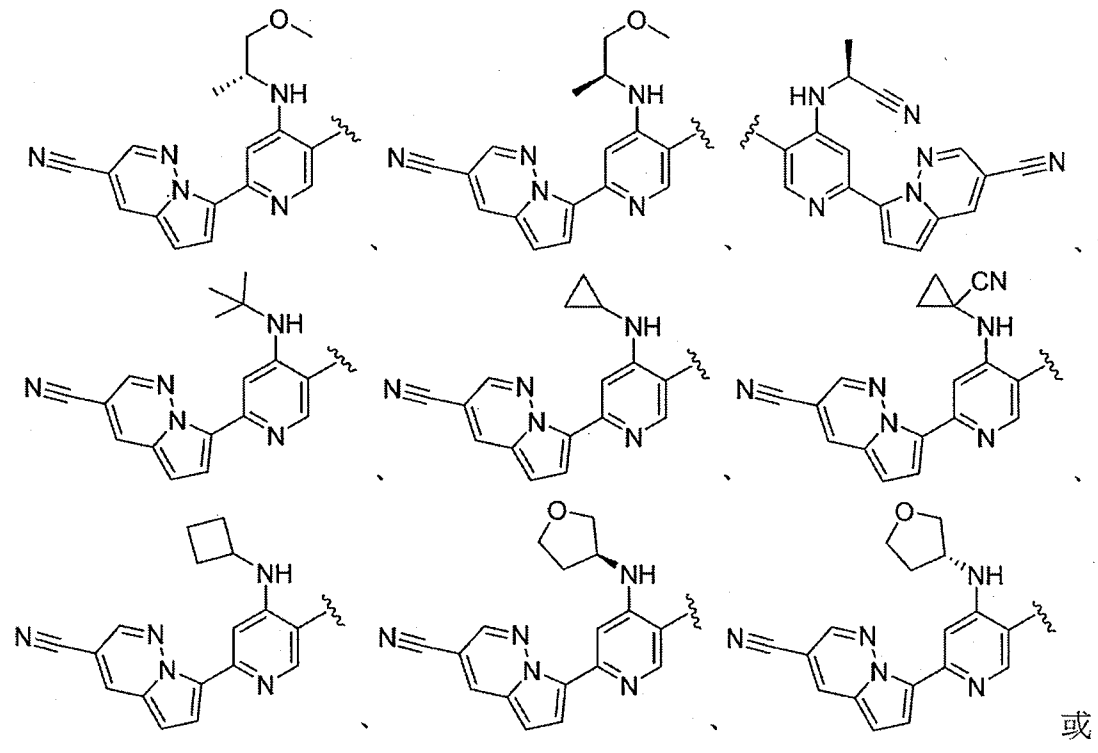


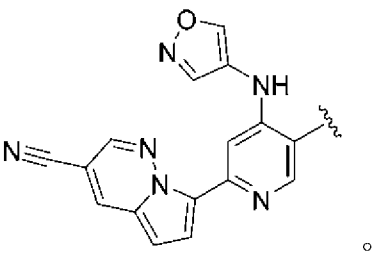
【0024】 在其他實施例中，



部分具有以下結構中之一者(波浪線示出連接至

噻二唑部分之鍵)：



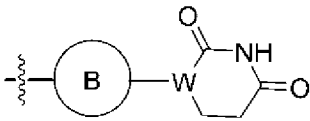


【0025】

靶向Cereblon之連接酶連接部分(LHM)

cereblon (CRBN)蛋白為兩種廣泛表現且具有生物學重要性的Cullin RING E3泛素連接酶複合物之受質識別次單元。式(I)化合物之LHM靶向E3連接酶之CRBN，該等連接酶由雙官能化合物連接以誘導IRAK4之泛素化及後續蛋白酶體降解。

【0026】 一個實施例提供靶向CRBN之LHM，其具有以下結構(波浪線示出連接至式(I)化合物之其餘部分的鍵)：



式(II)

其中，

W為-C(R^g)-或-N-，

B環為C₆₋₁₂芳基、5至12員雜芳基或4至12員雜環基，其各自視情況經1至3個R^j取代；

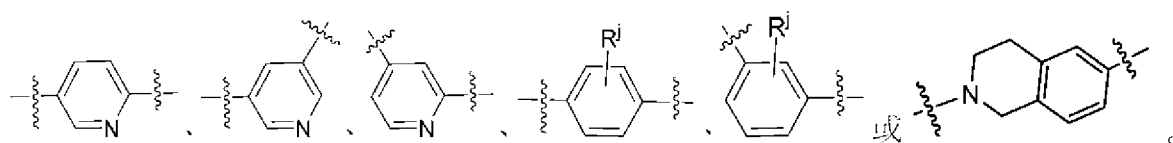
各R^j獨立地為氫、側氧基、亞胺基、磺醯亞胺基、鹵基、硝基、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅環烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₆₋₁₂芳基、5至12員雜芳基、4至12員雜環基、-O-R^g、-C(O)-R^g、-C(O)O-R^g、-C(O)-N(R^g)(R^g)、-N(R^g)(R^g)、-N(R^g)C(O)-R^g、-N(R^g)C(O)O-R^g、-N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g)、-N(R^g)S(O)₂(R^g)、-NR^gS(O)₂N(R^g)(R^g)、-N(R^g)S(O)₂O(R^g)、-OC(O)R^g、-OC(O)-N(R^g)(R^g)、-Si(R^g)₃、-S-R^g、-

$S(O)R^g$ 、 $-S(O)(NH)R^g$ 、 $-S(O)_2R^g$ 或 $-S(O)_2N(R^g)(R^g)$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{6-12} 芳基、5至12員雜芳基及4至12員雜環基中之各者可視情況經1至3個 R^k 取代；

R^g 為氫或 C_{1-6} 烷基；且

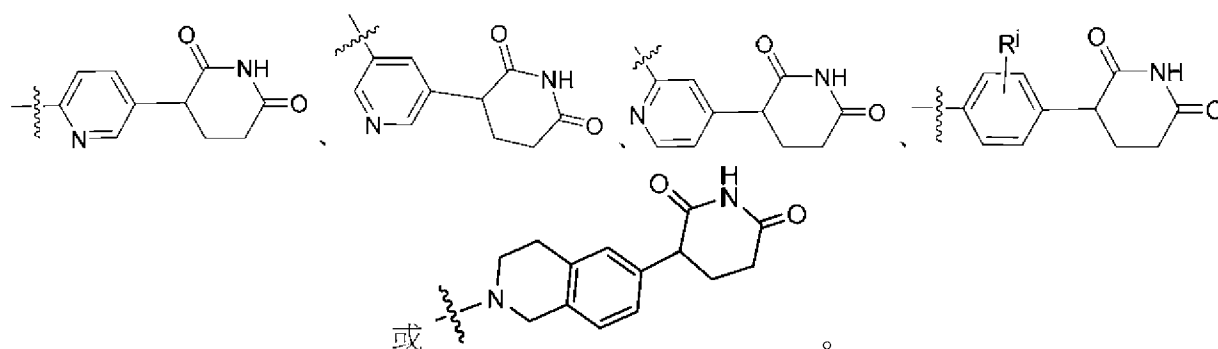
各 R^k 獨立地為鹵基、側氧基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、視情況經1至3個氟取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-8} 環烷基或視情況經1至3個氟取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基。

【0027】 在某些特定實施例中，B環具有以下結構中之一者：



【0028】 在較佳實施例中，W為 $-CH-$ 。

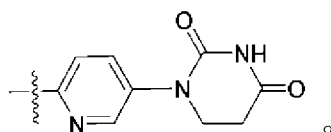
【0029】 在更特定實施例中，W為 $-CH-$ ，且靶向CRBN之LHM具有以下結構中之一者：



【0030】 在更特定實施例中， R^j 為氫或鹵基(例如氟)。

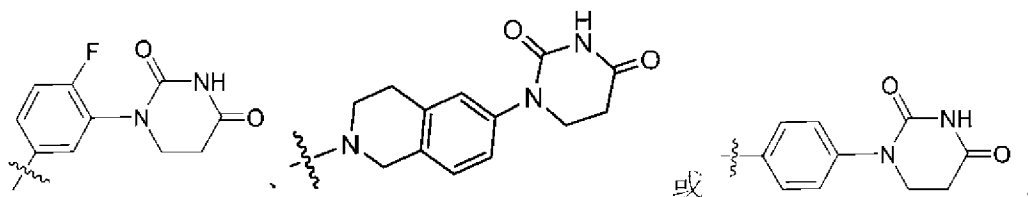
【0031】 在其他實施例中，W為 $-N-$ 。

【0032】 在更特定實施例中，W為 $-N-$ ，且靶向CRBN之LHM具有以下結構：



【0033】 在更特定實施例中，W為 $-N-$ ，且靶向CRBN之LHM具有

以下結構：



【0034】

連接子

式(I)雙官能化合物包含將IRAK4結合劑偶合至LHM之連接子部分。連接子部分之結構(例如長度或剛性)可影響降解過程之效率或選擇性。通常，連接子部分包含多個區段，除提供與IRAK4結合劑及LHM之各別連接點以外，其促成連接子之總長度及剛性。

【0035】 在某些實施例中，式(I)之連接子部分(L)具有至多4個連接子區段(L_s ， s 為1、2、3或4)，且各 L_1 、 L_2 、 L_3 及 L_4 獨立地為選自以下之二價部分：

- 視情況經1至3個 R^b 取代之 C_{3-12} 環烷基；
- 視情況經1至3個 R^b 取代之芳基；
- 視情況經1至3個 R^b 取代之4至12員雜環基；
- 視情況經1至3個 R^b 取代之5至12員雜芳基；
- 直接鍵；
- 視情況經1至3個 R^d 取代之 C_{1-12} 伸烷基鏈；
- 視情況經1至3個 R^d 取代之 C_{2-12} 伸烯基鏈；
- 視情況經1至3個 R^d 取代之 C_{2-12} 伸炔基鏈；
- 1至6個乙二醇單元；
- 1至6個丙二醇單元；及
- $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^c)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)-O-$ 、-

$S(O)_2-$ 、 $-S(O)=N-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-C(O)-N(R^c)-$ 、 $-C=N-$ 、 $-O-C(O)-N(R^c)-$ 或 $-O-C(O)-O-$ ；

其中各 R^b 獨立地為側氧基、亞胺基、磺醯亞胺基、鹵基、硝基、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{6-12} 芳基、5至12員雜芳基、4至12員雜環基、 $-O-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)O-R^c$ 、 $-C(O)-N(R^c)(R^c)$ 、 $-N(R^c)(R^c)$ 、 $-N(R^c)C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)C(O)O-R^c$ 、 $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c)$ 、 $-N(R^c)S(O)_2(R^c)$ 、 $-NR^cS(O)_2N(R^c)(R^c)$ 、 $-N(R^c)S(O)_2O(R^c)$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-OC(O)-N(R^c)(R^c)$ 、 $-Si(R^c)_3$ 、 $-S-R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)(NH)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 或 $-S(O)_2N(R^c)(R^c)$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{6-12} 芳基、5至12員雜芳基及4至12員雜環基中之各者可視情況經1至3個 R^d 取代；

各 R^c 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；且

各 R^d 獨立地為鹵基、側氧基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、視情況經1至3個氟取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經1至3個氟取代之 C_{3-8} 環烷基。

【0036】 在更特定實施例中，各 L_1 、 L_2 、 L_3 及 L_4 獨立地為：

- a) 視情況經1至3個 R^b 取代之 C_{4-12} 環烷基；
- b) 視情況經1至3個 R^b 取代之 C_{6-12} 芳基；
- c) 視情況經1至3個 R^b 取代之4至12員雜環基；
- d) 視情況經1至3個 R^b 取代之5至12員雜芳基；
- e) 直接鍵；
- f) 視情況經1至3個 R^d 取代之 C_{1-12} 伸烷基鏈；或
- g) $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^c)-$ 或 $-C(O)-N(R^c)-$ 。

【0037】 應理解，除非另外規定且限制條件為滿足價數，否則本文

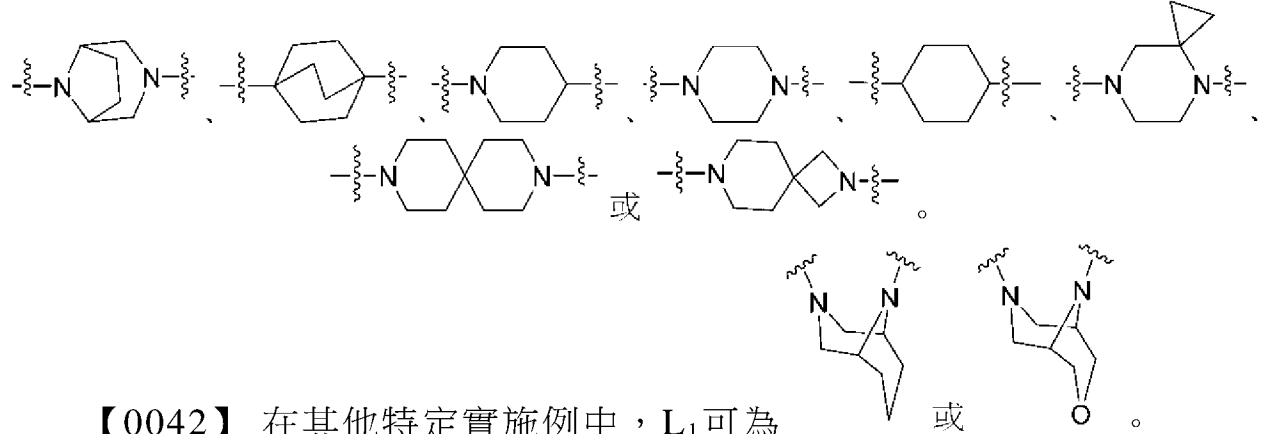
所描述之二價部分(例如L或L_s)不限於其所表示之方向。舉例而言，對於給定連接子區段(例如-C(O)-NH-)，其連接至分子之其餘部分的方式可為任一方向：亦即，-C(O)-NH-或-NH-C(O)-，其限制條件為連接不違反價數規則。

【0038】 另一方面，當L由一連串L_s表示時，方向性可以符合式(I)結構之方式由特定L_s之位置確定。舉例而言，連接子區段L₁應理解為直接偶合至IRAK4結合劑部分；而連接子區段L₄應理解為直接偶合至LHM。

【0039】 一或多個連接區段可為直接鍵。舉例而言，在-L₂-L₃-L₄-中，當L₃為直接鍵時，其實際上不存在，因為L₂及L₄彼此直接連接。

【0040】 在各種特定實施例中，L₁為選自C₃₋₁₂環烷基、6至15員芳基、3至15員雜環基及5至15員雜芳基之環，其中各者可進一步經至多3個R^d (如本文所定義)取代。在更特定實施例中，L₁為選自C₄₋₁₂環烷基、6至12員芳基、4至12員雜環基及5至12員雜芳基之環，其中各者可進一步經至多3個R^d (如本文所定義)取代。

【0041】 在各種特定實施例中，L₁可為以下環部分中之一者：

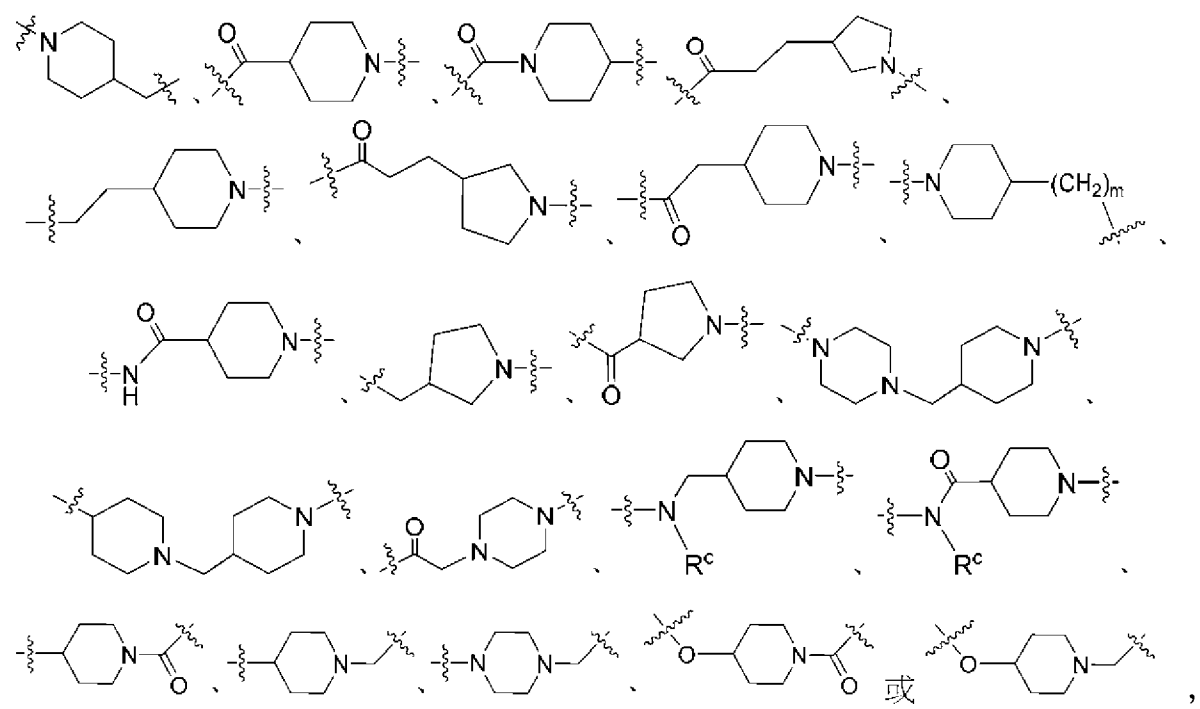


【0042】 在其他特定實施例中，L₁可為



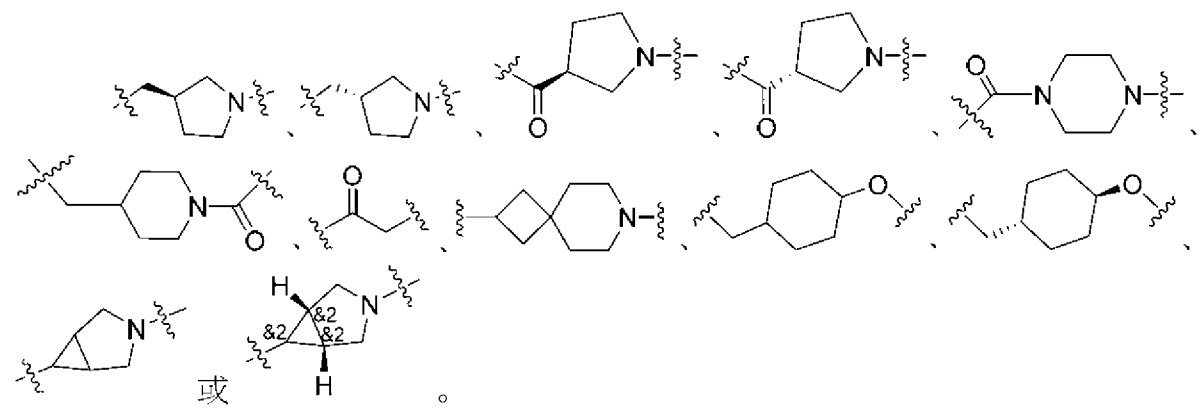
【0043】 在特定實施例中，-L₂-L₃-L₄-具有以下結構中之一者：



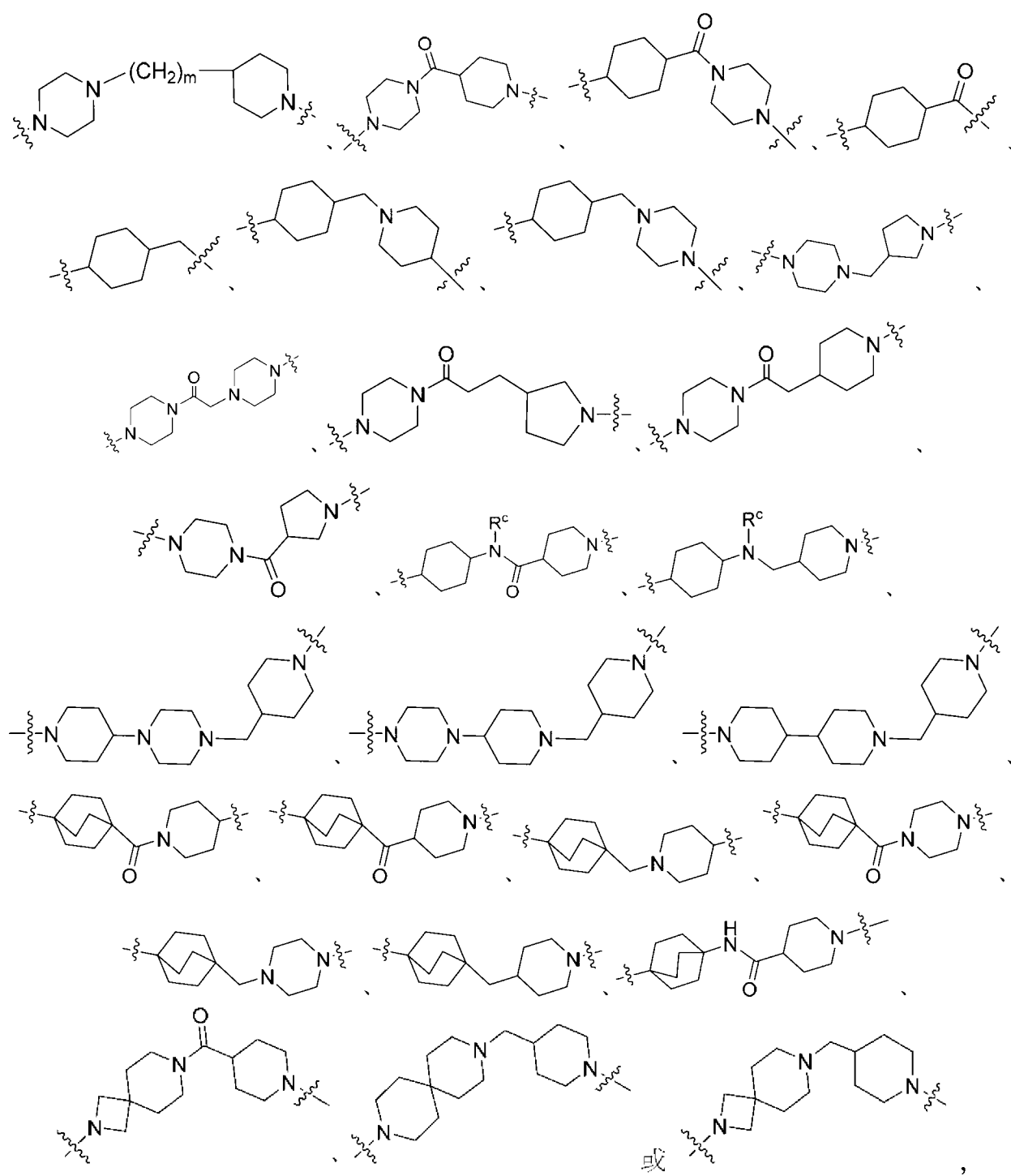


其中m為1、2或3，且R^c為H或C₁₋₃烷基。

【0044】 在其他特定實施例中，-L₂-L₃-L₄-具有以下結構中之一者：

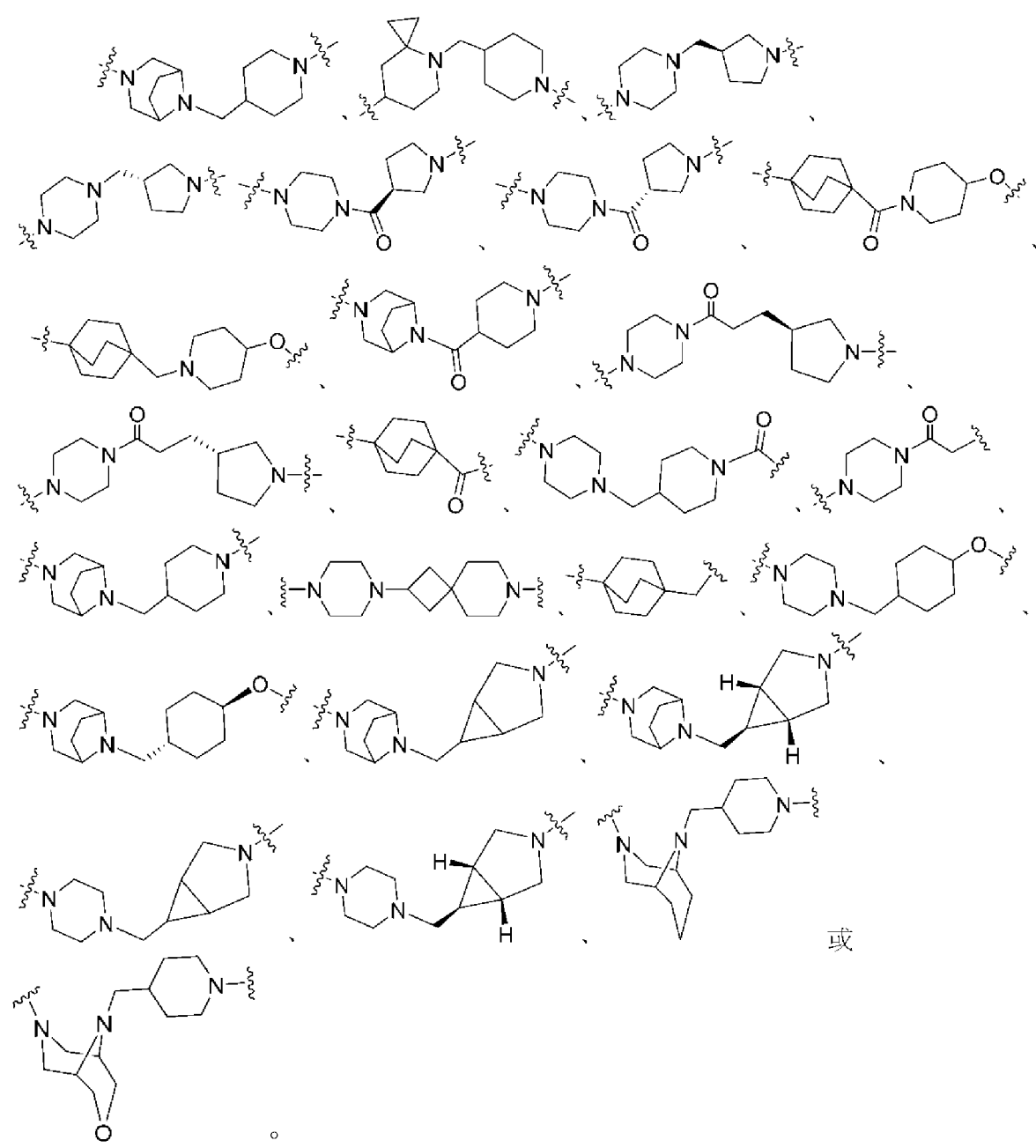


【0045】 在更特定實施例中，L具有以下結構中之一者：



其中R^c為H或C₁₋₃烷基，且m為1、2或3。

【0046】 在其他更特定實施例中，L具有以下結構中之一者：



【0047】

式(I)化合物之構築

式(I)化合物之合成或構築可在多個步驟中進行，通常涉及單獨製備 IRAK4結合劑及LHM部分之構築嵌段，隨後經由共價鍵形成接合各別構築嵌段。一般言之，任一或兩個構築嵌段可用一或多個連接子前驅體(L_x)製備。連接子前驅體包含一或多個連接子區段(L_s)且具有末端反應性基團以用於進一步偶合。兩個構築嵌段可經最終偶合(經由形成L_s區段)，得到

式(I)化合物。

【0048】 以下流程展示製備構築嵌段之通用方法。實例1至147係經合成且以其各別生理化學特性為特徵之式(I)之特定實例。

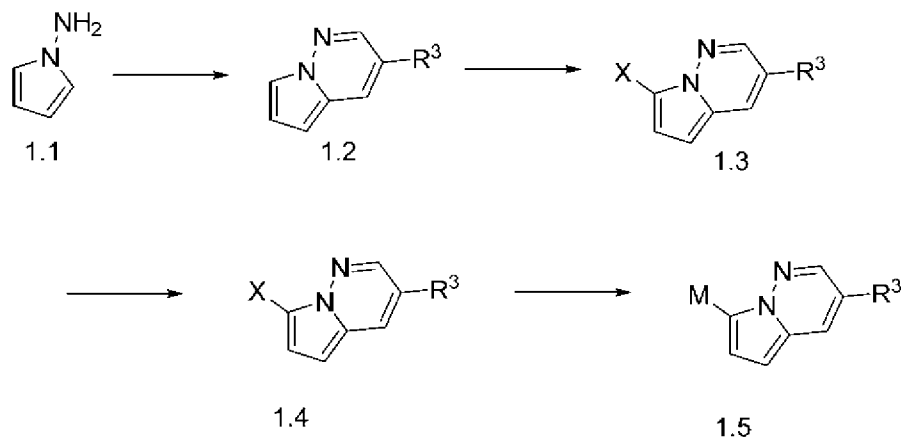
【0049】

A. 製備IRAK4結合劑構築嵌段

本文描述用於製備IRAK4結合劑構築嵌段之多個通用流程。

【0050】

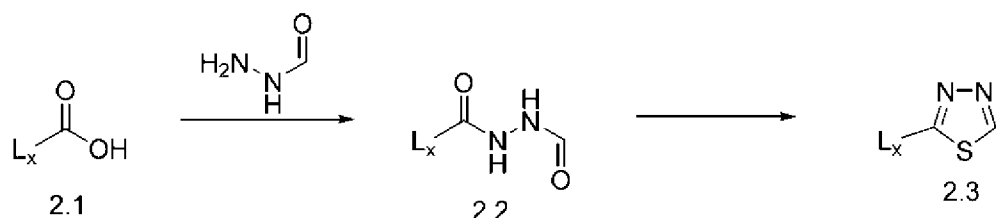
流程A1



【0051】 式1.5之化合物可根據在流程1中所概述之方法獲取。可使用適合催化劑(例如HCl等)及適合溶劑(例如EtOH等)，使1-胺基吡咯1.1與適合偶合搭配物縮合，產生經取代之吡咯并[1,2-b]嗒咭1.2。使用已知鹵化試劑(例如NBS等)在所展示位置處之鹵化可形成中間體1.3，其可經由C-H活化或用適合試劑(例如選擇性氟試劑等)進行親電芳族取代而進一步經取代，產生中間體1.4。隨後可使用適合試劑(例如，n-BuLi等)達成-X至-M之鹵素金屬交換或使用鈀催化劑及金屬源(例如， B_2Pin_2 、 Me_6Sn_2 等)達成過渡金屬偶合，得到中間體1.5。

【0052】

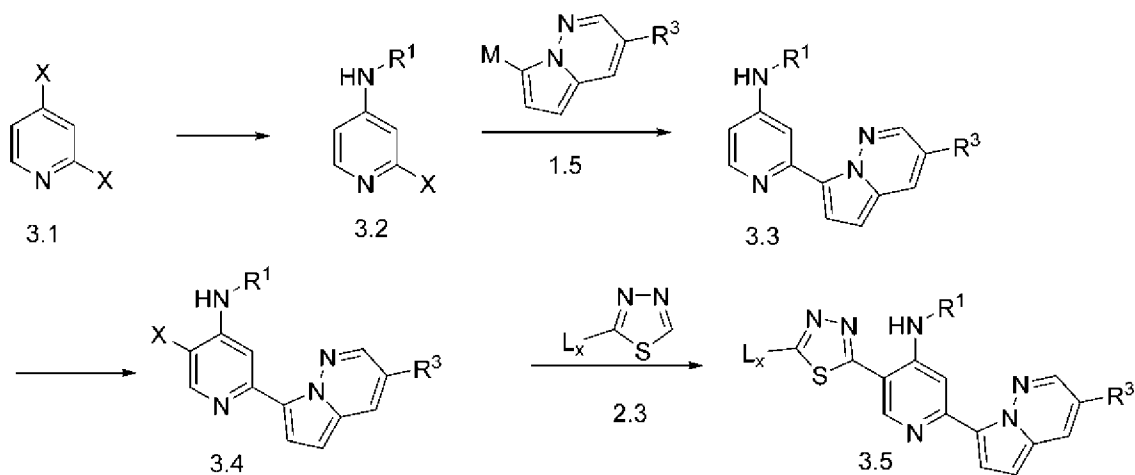
流程A2



【0053】 式2.3之化合物可根據在流程2中所概述之方法獲取。可使用偶合劑(例如HATU等)在鹼(例如DIPEA等)存在下將酸2.1轉化成對應的醯基肼。可藉由在硫化試劑(例如勞森試劑(Lawesson's reagent)等)存在下加熱來實現化合物2.2之環化，得到化合物2.3。

【0054】

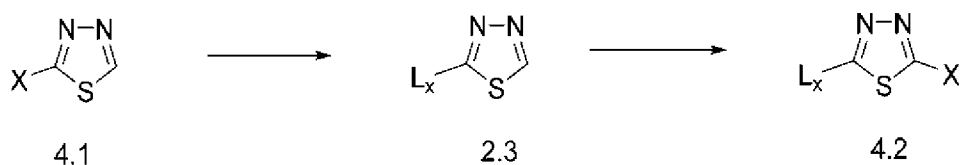
流程A3



【0055】 式3.6之化合物可根據在流程3中所概述之方法獲取。二鹵吡啶3.1可經由一個鹵素基團之置換(例如親核芳族取代等)轉化成化合物3.2。使用含金屬雜環物質(例如化合物1.5)與適合催化劑(諸如鈀催化劑)進一步官能化化合物3.2可得到化合物3.3。使用已知鹵化試劑(例如NBS等)在所展示位置處之鹵化可形成中間體3.4，其可使用適合催化劑(諸如鈀催化劑)經由交叉偶合反應進一步經取代，得到化合物3.5。

【0056】

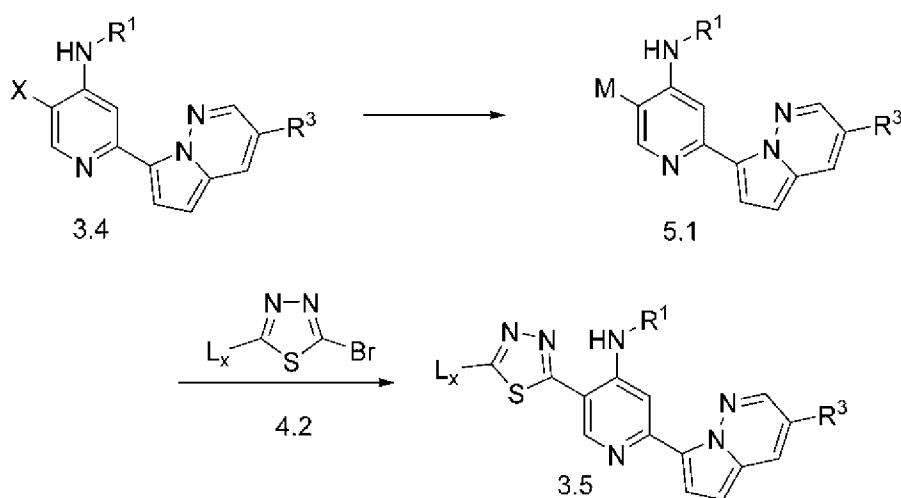
流程A4



【0057】 式4.2化合物可遵循流程A4組裝。用親核試劑(例如胺等)置換鹵噻二唑4.1之鹵基(例如親核芳族取代等)可得到化合物2.3。使用已知鹵化試劑(例如NBS等)在所展示位置處之鹵化可形成中間體4.2。

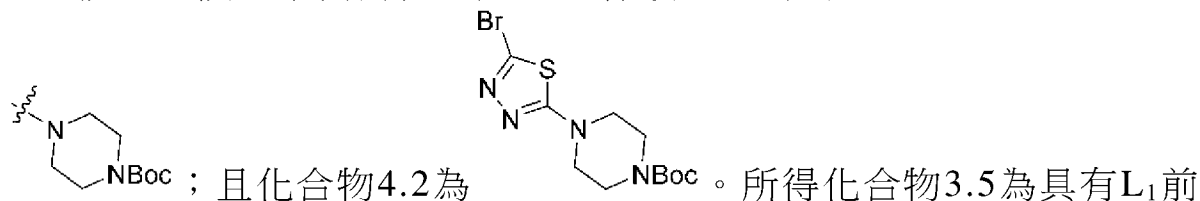
【0058】

流程A5



【0059】 式3.5化合物亦可遵循流程A5組裝。隨後可使用適合試劑(例如，n-BuLi等)達成-X至-M之鹵素金屬交換或使用鈀催化劑及金屬源(例如，B₂Pin₂、Me₆Sn₂等)達成過渡金屬偶合，得到中間體5.1。可使用適合催化劑(諸如鈀催化劑)利用與化合物4.2之交叉偶合反應來進行化合物5.1之官能化，得到化合物3.5。

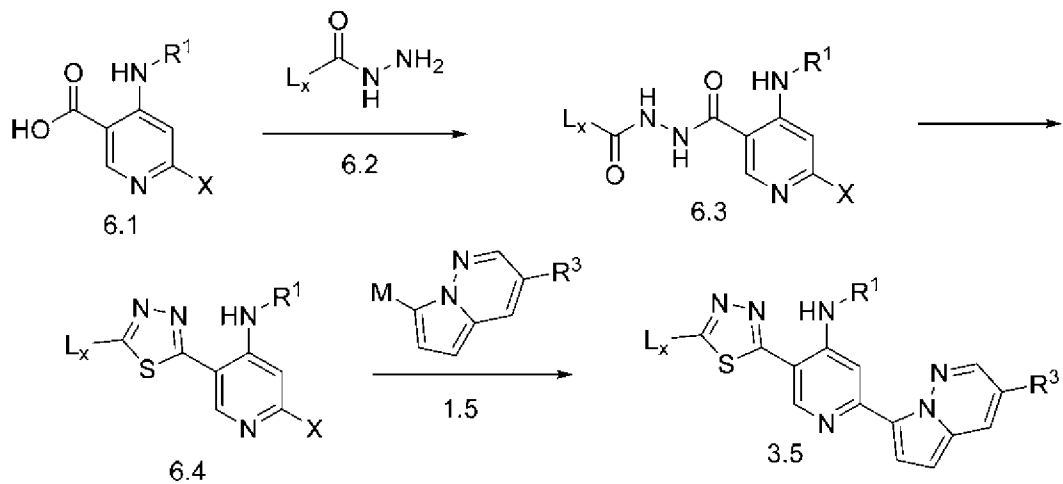
【0060】 在流程A5下，L_x可為具有反應性部分之環，其可轉而偶合至另一連接子區段。舉例而言，受BOC保護之L_x可為：



驅體(亦即哌啶環)之IRAK4結合劑構築嵌段，其可經由哌啶之反應性二級胺進一步偶合至另一連接子區段。

【0061】

流程A6



【0062】 獲取化合物3.5之替代方法展示於流程A6中。以菸鹼酸6.1為起始物質，可使用偶合劑(例如HATU等)在鹼(例如DIPEA等)存在下製備對應的醯基肼。可藉由在硫化試劑(例如勞森試劑等)存在下加熱來實現化合物6.3之環化，得到化合物6.4。使用含金屬雜環物質(例如化合物1.5)與適合催化劑(諸如鈀催化劑)進一步官能化化合物6.4可得到化合物3.5。

【0063】 在流程A6下，L_x可為具有反應性部分之環，其可轉而偶合至另一連接子區段。舉例而言，L_x可為：

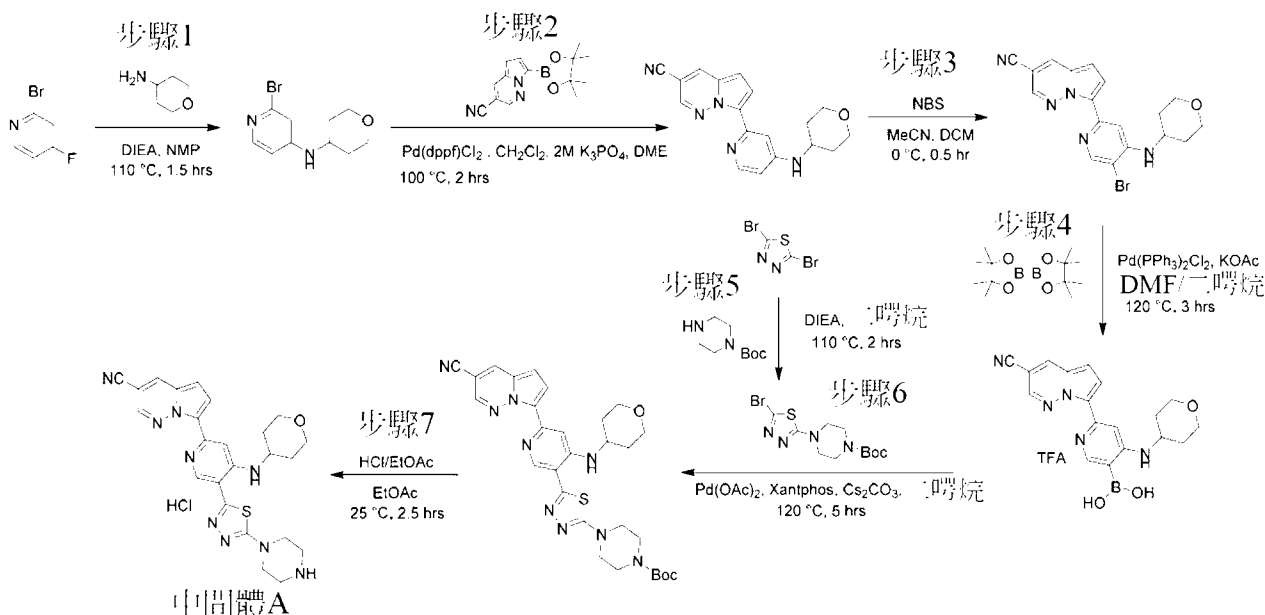


(視情況在合成期間呈BOC保護形式)，且所得化合物3.5為具有L₁前驅體(亦即雙環[2.2.2]辛烷環)之另一IRAK4結合劑構築嵌段，其可經由反應性一級胺進一步偶合至另一連接子區段。

【0064】 下文進一步詳細描述製備作為進一步偶合至LHM之中間體的IRAK4結合劑構築嵌段之特定實例。

【0065】

中間體A：7-(5-(5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈。



【0066】 步驟1：向2-溴-4-氟吡啶(30.0 g，170 mmol，1.00 eq)於NMP (300 mL)中之溶液中添加DIEA (33.1 g，255 mmol，44.5 mL，1.50 eq)及四氫-2H-哌喃-4-胺(20.7 g，204 mmol，1.20 eq)，隨後將混合物在110°C下攪拌1.5小時。將反應混合物傾入H₂O (500 mL)中，用甲基三級丁基醚(500 mL * 4)萃取。合併之有機層用飽和鹽水(500 mL * 6)洗滌，且有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到2-溴-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-4-胺。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟(46 g)。LCMS：m/z = 257.2 (M+H)⁺

【0067】 步驟2：在N₂下向含來自步驟1之產物(30.0 g，101 mmol，1.00 eq)及7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(35.5 g，132 mmol，1.30 eq)之DME (300 mL)中添加K₃PO₄ (2.00 M，102 mL，2.00 eq)及Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (8.29 g，10.2 mmol，0.100 eq)，將混合物在N₂下在100°C下攪拌2小時。將反應混合物減壓濃縮，得到殘餘物，其藉由MPLC (SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10/1至

0/1, $R_f = 0.10$)純化。獲得呈黃色固體狀之7-(4-((四氫-2H-呷喃-4-基)胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈(30.0 g, 93.5 mmol, 92.1%產率)。LCMS: $m/z = 320.2 (M+H)^+$

【0068】 步驟3: 在0℃下向7-(4-((四氫-2H-呷喃-4-基)胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈(36.0 g, 106 mmol, 1.00 eq)於MeCN (758 mL)及DCM (758 mL)中之溶液中添加NBS (16.7 g, 93.6 mmol, 0.880 eq)於MeCN (127 mL)及DCM (127 mL)中之溶液, 將混合物在0℃下攪拌0.5小時。過濾反應混合物, 收集濾餅, 且減壓濃縮濾液, 得到殘餘物。殘餘物藉由MPLC (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1, $R_f = 0.60$)純化。合併濾餅與MPLC之殘餘物, 獲得為黃色固體之7-(5-溴-4-((四氫-2H-呷喃-4-基)胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈(34.9 g, 85.8 mmol, 80.6%產率)。LCMS: $m/z = 397.9 (M+H)^+$

【0069】 步驟4: 在 N_2 下向7-(5-溴-4-((四氫-2H-呷喃-4-基)胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈(34.9 g, 85.7 mmol, 1.00 eq)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (43.5 g, 171 mmol, 2.00 eq)於DMF (175 mL)及二噁烷(350 mL)中之溶液中添加KOAc (25.2 g, 257 mmol, 3.00 eq)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (9.02 g, 12.9 mmol, 0.150 eq), 將混合物在 N_2 下在120℃下攪拌3小時。反應混合物用矽膠過濾, 減壓濃縮濾液, 得到殘餘物。粗產物藉由逆相HPLC (TFA條件)純化。獲得呈黃色固體狀之所需產物(13.3 g, 25.5 mmol, 29.8%產率, TFA)。LCMS: 產物: $m/z = 364.0 (M+H)^+$

【0070】 步驟5: 向2,5-二溴-1,3,4-噻二唑(20.0 g, 82.0 mmol, 1.00 eq)及呷咩-1-甲酸三級丁酯(18.3 g, 98.4 mmol, 1.20 eq)於二噁烷

(200 mL)中之溶液中添加DIEA (21.2 g, 164 mmol, 28.5 mL, 2.00 eq), 隨後將混合物在110°C下攪拌2小時。將混合物冷卻至25°C且過濾, 用乙酸乙酯(50.0 mL * 2)洗滌濾餅, 濾液用鹽水(200 mL * 2)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且減壓濃縮, 得到殘餘物。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈紅色固體狀之4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(31.8 g, 粗物質)。LCMS: $m/z = 294.8(M+H)^+$

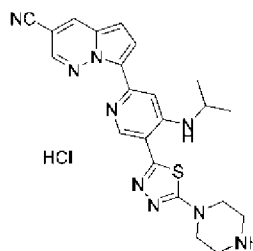
【0071】 步驟6: 在N₂下向(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吩-7-基)-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶-3-基)硼酸(boronic acid) (6.00 g, 11.5 mmol, 1.00 eq, TFA)及4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.23 g, 12.1 mmol, 1.05 eq)於二噁烷(315 mL)中之溶液中添加Pd(OAc)₂ (518 mg, 2.3 mmol, 0.200 eq)、Xantphos (2.67 g, 4.6 mmol, 0.400 eq)及Cs₂CO₃ (9.39 g, 28.8 mmol, 2.50 eq)。將混合物在N₂下在120°C下攪拌5小時。過濾反應混合物; 用乙酸乙酯(200 mL * 3)洗滌濾餅並收集。過濾濾液, 收集濾餅, 且濾液用水(500 mL * 2)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且減壓濃縮, 得到呈黃色固體狀之4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吩-7-基)-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(6.00 g, 8.7 mmol, 75%產率), 其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0072】 步驟7: 將4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吩-7-基)-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(6.00 g, 8.7 mmol, 1.00 eq)於HCl/EtOAc (4.00 M, 52.4 mL, 24.2 eq)及EtOAc (20.0 mL)中之混合物在25°C下攪拌2.5小時。過濾反應混合物, 且收集所得濾餅並且減壓濃縮, 得到呈黃色固體狀的標題產物之HCl

鹽(4.06 g , 7.2 mmol , 82.6%產率) 。 LCMS : $m/z = 488.4$ ($M+H$)⁺ 。 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ 8.52 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.99 - 4.03 (m, 2H), 3.91 - 3.95 (m, 4H), 3.74 (t, $J = 20.0$ Hz, 2H), 3.48 - 3.52 (m, 4H), 2.12 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.66 - 1.78 (m, 2H) 。

【0073】

中間體B：7-(4-(異丙胺基)-5-(5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈

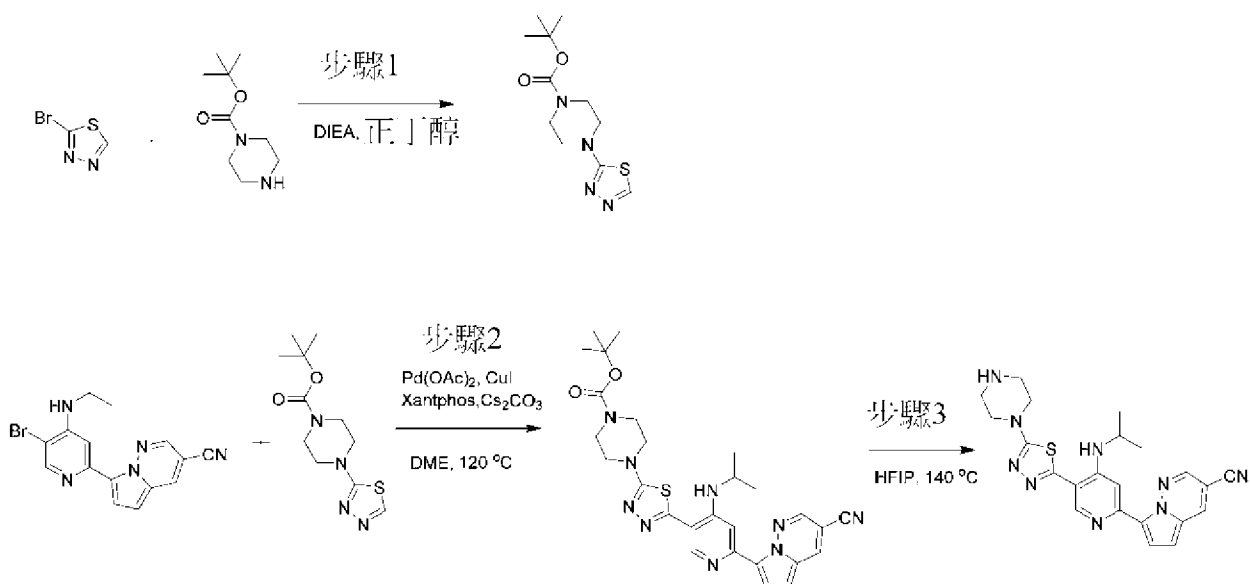


中間體B

【0074】 以與中間體A類似之方式，在步驟1中用異丙胺取代四氫-2H-哌喃-4-胺來製備中間體B，得到呈黃色固體狀的標題產物之HCL鹽。 LCMS : $m/z = 446.2$ ($M+H$)⁺ 。 ¹H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 8.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.32 - 4.29 (m, 1H), 3.97 - 3.94 (d, $J = 10.4$ Hz, 4H), 3.48 - 3.44 (d, $J = 14.4$ Hz, 4H), 1.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H) 。

【0075】

中間體B：替代途徑：



【0076】 步驟1：向2-溴-1,3,4-噻二唑(7.29 g，42.4 mmol，1.0 eq)及哌啶-1-甲酸三級丁酯(19.75 g，106 mmol，2.5 eq)於正丁醇(83 mL，0.51M)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(29.56 mL，169.68 mmol，4.0 eq)。將反應混合物在120℃下攪拌1小時。冷卻反應混合物，真空濃縮。所得粗物質藉由層析純化，用EtOAc/己烷(0至70%梯度)溶離，得到呈淡紅色固體狀之4-(1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(9.93 g，86%產率)。LCMS：ESI(+)[M-tBu]⁺=215.26。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 (s, 1H), 3.46 (m, 8H), 1.42 (s, 9H)。

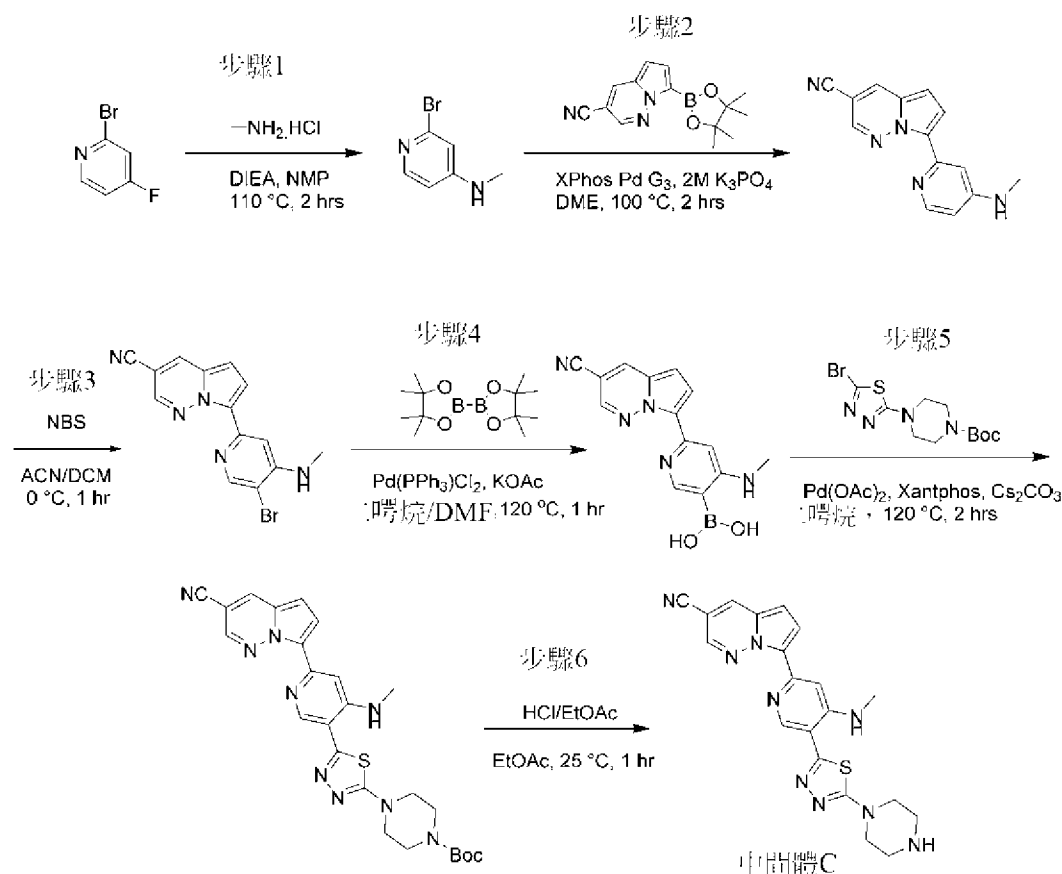
【0077】 步驟2：將7-{5-溴-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒吡啶-3-甲腈(5.50 g，15.4 mmol，1.0 eq)、4-(1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.95 g，13.9 mmol，0.9 eq)、乙酸鈣(II) (0.173 g，0.8 mmol，0.05 eq)、CuI (0.294 g，1.5 mmol，0.10 eq)、Xantphos (0.893 g，1.54 mmol，0.1 eq)及Cs₂CO₃ (10.06 g，30.88 mmol，2.0 eq)放入裝備有電磁攪拌器之壓力容器中，接著放入二甲氧基乙烷(250 mL，0.061M)，在真空下脫氣且用氬氣回填(5×)。將反應混合物在105℃下攪拌24小時。冷卻後，反應混合物經由矽藻土(Celite)墊過濾且真空濃縮。

粗物質藉由FC純化，用DCM/EtOAc（梯度0-30%）溶離，接著自96% EtOH中再結晶，得到呈黃色固體狀之4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基}-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌咩-1-甲酸三級丁酯(2.271 g，27%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺=546.70。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.99 (h, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 8H), 1.51 (s, 9H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

【0078】 步驟3：將4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基}-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌咩-1-甲酸三級丁酯(2.27 g，4.2 mmol，1.0 eq)及1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(6.57 mL，62.4 mmol，15 eq)放入微波反應器中，且在140°C下攪拌3小時。隨後真空蒸發溶劑。所得殘餘物藉由層析純化，用MeOH/DCM溶離，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.615 g，87%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺=446.03。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.92 (h, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 4H), 2.88 - 2.79 (m, 4H), 1.35 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)。

【0079】

中間體C：7-(4-(甲胺基)-5-(5-(哌咩-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈



【0080】 步驟1：向2-溴-4-氟吡啶(30.0 g，170 mmol，1.00 *eq*)於NMP (300 mL)中之溶液中添加甲胺鹽酸鹽(13.8 g，204 mmol，1.20 *eq*)及DIEA (66.1 g，511 mmol，89.1 mL，3.00 *eq*)。隨後將反應混合物在110℃下攪拌2小時。將反應混合物傾入H₂O (600 mL)中且用DCM (200 mL * 5)萃取。用飽和NaCl溶液(200 mL * 6)洗滌有機層。隨後有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色液體狀之2-溴-N-甲基吡啶-4-胺(29.2 g，粗物質)，其不經任何純化即用於下一步驟。LCMS：m/z = 188.9(M+H)⁺

【0081】 步驟2：向2-溴-N-甲基吡啶-4-胺(19.2 g，102 mmol，1.00 *eq*)於DME (250 mL)中之溶液中添加7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈(31.7 g，118 mmol，1.15 *eq*)、XPhos Pd G₃ (9.60 g，11.3 mmol，0.110 *eq*)及K₃PO₄ (2.00 M，102 mL，

2.00 eq)。將反應混合物在N₂下在100℃下攪拌2小時。將反應混合物減壓濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析(DCM/MeOH = 50/1至10/1)純化，得到呈黃色固體狀之7-(4-(甲胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈(16.9 g，67.5 mmol，65.7%產率)。LCMS：m/z = 250.0(M+H)⁺

【0082】 步驟3：向7-(4-(甲胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈(16.9 g，67.5 mmol，1.00 eq)於DCM (355 mL)及ACN (355 mL)中之溶液中添加NBS (10.6 g，59.4 mmol，0.88 eq)於DCM (177 mL)及ACN (177 mL)中之溶液。將反應混合物在0℃下攪拌1小時。將反應混合物減壓濃縮。所得殘餘物在25℃下用石油醚(30.0 mL)濕磨30分鐘，得到呈黃色固體狀之7-(5-溴-4-(甲胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈(28.4 g，75.0 mmol)。LCMS：m/z = 329.9(M+H)⁺

【0083】 步驟4：在N₂下向7-(5-溴-4-(甲胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈(24.2 g，63.9 mmol，1.00 eq)於二噁烷(242 mL)及DMF (121 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (32.5 g，127 mmol，2.00 eq)、KOAc (18.8 g，191 mmol，3.00 eq)及Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6.71 g，9.6 mmol，0.150 eq)。將反應混合物在120℃下攪拌1小時。反應混合物經由矽藻土(kieselguhr)過濾，真空濃縮濾液，得到殘餘物。殘餘物藉由逆相HPLC (0.1% TFA條件)純化，得到呈黃色固體狀之(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吡-7-基)-4-(甲胺基)吡啶-3-基)硼酸(12.93 g，29.7 mmol，46.4%產率，TFA)。LCMS：m/z = 293.9 (M+H)⁺

【0084】 步驟5：在N₂下向(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吡-7-基)-4-(甲胺基)吡啶-3-基)硼酸(4.00 g，9.2 mmol，1.00 eq，TFA)於二噁烷(210

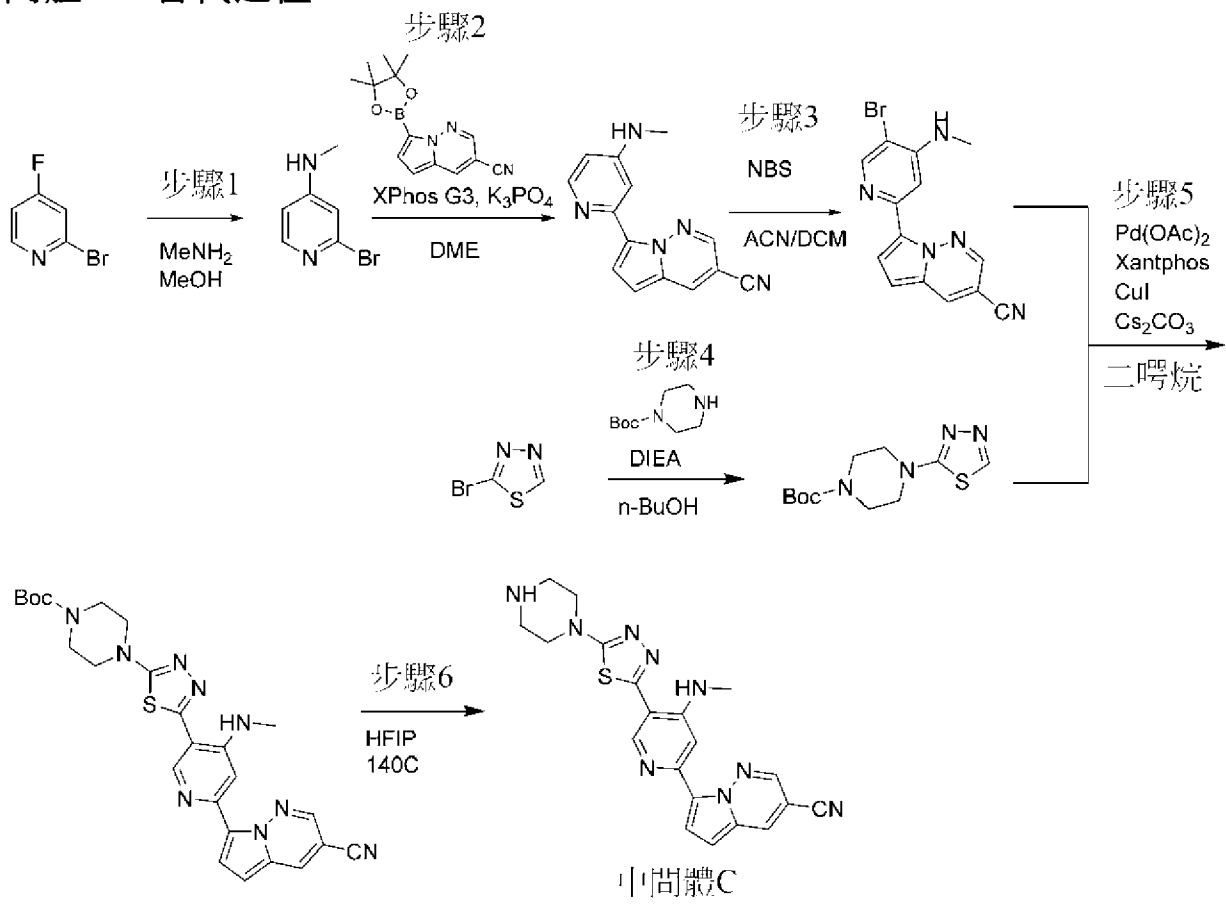
mL)中之溶液中添加4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (3.39 g, 9.6 mmol, 1.05 eq)、Cs₂CO₃ (7.47 g, 22.9 mmol, 2.50 eq)、Xantphos (2.12 g, 3.67 mmol, 0.40 eq)及Pd(OAc)₂ (412 mg, 1.8 mmol, 0.20 eq)。將反應混合物在120°C下攪拌2小時。在120°C下直接過濾反應混合物，藉由DCM (30.0 mL)洗滌濾餅，且真空濃縮濾液，得到殘餘物。殘餘物在25°C下用EtOAc (30.0 mL)濕磨30分鐘，得到呈黃色固體狀之4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吩-7-基)-4-(甲胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.60 g, 粗物質)。LCMS: m/z = 518.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 8H), 3.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H)。

【0085】 步驟6：向4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吩-7-基)-4-(甲胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.60 g, 10.8 mmol, 1.00 eq)於EtOAc (28.0 mL)中之溶液中添加HCl/EtOAc (4.00 M, 28.0 mL, 10.3 eq)。將反應混合物在25°C下攪拌1小時。過濾反應混合物；藉由DCM (50.0 mL)洗滌濾餅且減壓濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化，得到呈黃色固體狀之7-(4-(甲胺基)-5-(5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈(1.13 g, 2.6 mmol, 24.2%產率)。LCMS: m/z = 418.0 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.51-8.47 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.45 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.83 (t, *J* = 5.2 Hz,

4H)。

【0086】

中間體C：替代途徑



【0087】 步驟1：向2-溴-4-氟-吡啶(25.0 g，0.142 mol，1.0 eq)之混合物中添加含甲胺之甲醇(9.8 M) (142 ml，1.42 mol，10 eq)，且將所得混合物在80℃下加熱過夜。完成後，將反應混合物冷卻，真空蒸發所有揮發物，溶解於EtOAc中，且用水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到2-溴-N-甲基吡啶-4-胺(25 g，89%產率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7.77 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.78 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 2.69 (d, J = 4.9 Hz, 3H)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 188.94。

【0088】 步驟2：向2-溴-N-甲基吡啶-4-胺(6.0 g，32.1 mmol，1.0 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-

甲腈(12.09 g, 44.9 mmol, 1.4 eq)及Xphos G3 (2.17 g, 2.6 mmol, 0.08 eq)於無水二甲氧基乙烷(80 ml, 0.4 M)中之溶液中添加2M K_3PO_4 水溶液(32.1 ml, 64.2 mmol, 2.0 eq)。溶液用氬氣脫氣15分鐘，且隨後在劇烈攪拌下在120°C下加熱過夜。反應混合物經由矽藻土墊過濾且減壓蒸發至乾燥。所獲得之粗殘餘物藉由層析使用甲醇/二氯甲烷(0-10%)純化，得到呈黃色固體狀之7-[4-(甲胺基)-2-吡啶基]吡咯并[1,2-b]噻吡啶-3-甲腈(6.1 g, 76%產率)。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$), δ : 8.79 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 5.6$, 1H), 7.87 (d, $J = 2.3$, 1H), 7.76 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 4.7$, 1H), 6.80 (d, $J = 5.0$, 1H), 6.45 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H)。LCMS: ESI(+)[M+H] $^+$ = 250.36。

【0089】 步驟3：將7-[4-(甲胺基)-2-吡啶基]吡咯并[1,2-b]噻吡啶-3-甲腈(5.3 g, 20.1 mmol, 1.0 eq)溶解於乙腈(65 ml, 0.3 M)及二氯甲烷(20 ml, 0.7 M)中，且在室溫下一次性添加N-溴丁二醯亞胺(3.57 g, 20.1 mmol, 1.0 eq)。將反應物在環境條件下攪拌30分鐘。藉由LCMS監測反應進程。完成後，將混合物減壓蒸發，且所得殘餘物藉由層析使用0-5%乙酸乙酯/二氯甲烷純化，得到呈黃色固體狀之7-(5-溴-4-(甲胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吡啶-3-甲腈(5.95 g, 88%產率)。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$), δ : 8.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.45 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H)。LCMS: ESI(+)[M+H] $^+$ = 330.16。

【0090】 步驟4：4-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-1-甲酸三級丁酯以與中

間體B之步驟1 (替代途徑)相同之方式製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.84 (s, 1H), 3.46 (s, 8H), 1.42 (s, 9H)。LCMS: ESI(+)[M+2H]⁺= 272.16。

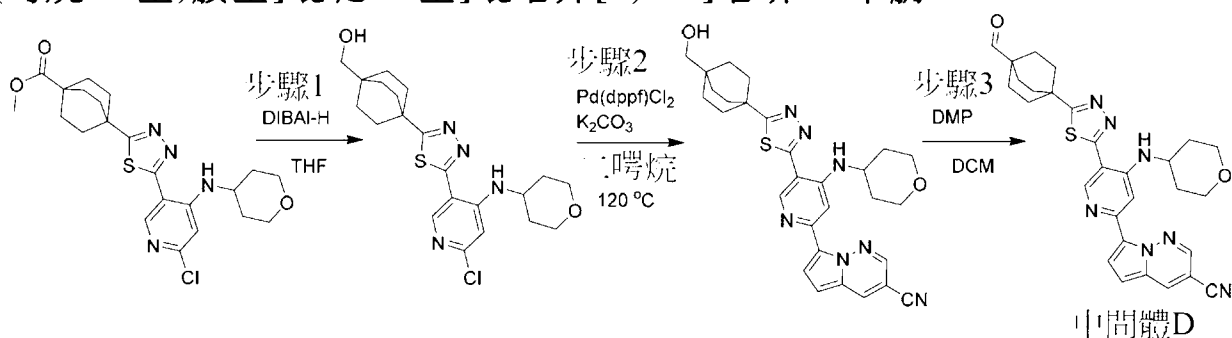
【0091】 步驟5: 將7-[5-溴-4-(甲胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-3-甲腈(0.5 g, 1.52 mmol, 1.0 eq)、乙酸鈹(II) (0.051 g, 0.23 mmol, 0.15 eq)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.26 g, 0.5 mmol, 0.3 eq)、碳酸銨(0.1 g, 3.1 mmol, 2.0 eq)及碘化亞銅(0.087 g, 0.5 mmol, 0.3 eq)放入烘乾的螺帽小瓶中, 且向其中添加4-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-1-甲酸三級丁酯(0.434 g, 1.5 mmol, 1 eq)、無水二噁烷(25.39 ml, 0.06 M)。將反應管抽空-回填氬氣20分鐘, 密封, 且在105°C下攪拌過夜。反應完成後(藉由UPLC確認), 真空蒸發所有揮發物, 且所得殘餘物藉由層析(0至31乙酸乙酯/二氯甲烷)純化, 得到呈黃色結晶固體狀之4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-7-基}-4-(甲胺基)-吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-1-甲酸三級丁酯(0.57 g, 61%產率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.83 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 8H), 3.06 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H)。LCMS: ESI(+)[M+H]⁺= 518.64。

【0092】 步驟6: 將4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-7-基}-4-(甲胺基)-吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-1-甲酸三級丁酯(0.25 g, 0.5 mmol, 1 eq)於1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(0.769 ml, 7.3 mmol, 15 eq)中之溶液用MW在140°C下加熱3小時。隨後, 減壓蒸發所有揮發物, 且剩餘殘餘物經由層析(0至7%甲醇/二氯甲烷)純化, 得到呈黃色固體狀之標題產物(0.15 g, 73%產率)。LCMS: ESI(+)[M+H]⁺= 418.06。¹H NMR (300

MHz, DMSO-*d*₆), δ : 8.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 - 8.42 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.46 (s, 4H), 3.06 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.84 (s, 4H), 2.61 (m, 1H)。

【0093】

中間體D：7-[5-(5-{4-甲醯基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(吡喃-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈



【0094】 步驟1：將4-(5-{6-氯-4-[(吡喃-4-基)胺基]吡啶-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(6 g, 13 mmol, 1 eq)於無水THF (324.5 mL, 0.04 M)中之溶液在氬氣氛圍下冷卻至-15℃，且用DIBAL-H (38.96 mL之1.0 M THF溶液, 39 mmol, 3 eq)處理。30分鐘後，移除冷卻浴，使混合物升溫至室溫，且攪拌3小時。反應物藉由添加MeOH (40 mL)淬滅且劇烈攪拌20分鐘，接著添加飽和羅謝爾鹽(Rochelle salt)水溶液。用EtOAc萃取反應混合物。合併之有機層用鹽水洗滌且減壓濃縮。所得粗物質藉由矽膠層析(0至10%，丙酮/DCM)純化，得到呈灰白色固體狀之[4-(5-{6-氯-4-[(吡喃-4-基)胺基]吡啶-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)雙環[2.2.2]-辛-1-基]甲醇(3.65 g, 65% 產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 435.54。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 8.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.46 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.86 (m, 3H), 3.52 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.14 (dd, *J* = 20.1, 5.3 Hz, 2H), 2.00 - 1.87

(m, 8H), 1.55 - 1.39 (m, 8H)。

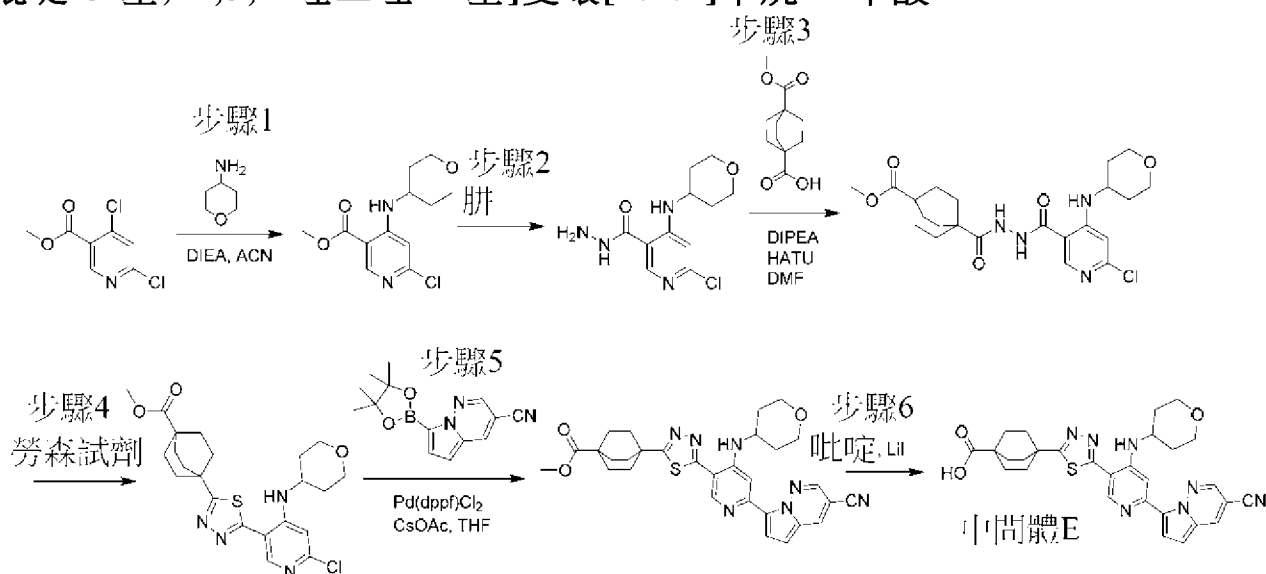
【0095】 步驟2：向[4-(5-{6-氯-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)雙環[2.2.2]-辛-1-基]甲醇(3.78 g, 8.3 mmol, 1.0 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈(2.70 g, 9.9 mmol, 1.2 eq)及Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (1.69 g, 2.1 mmol, 0.25 eq)於無水二呋喃(212 mL, 0.04 M)中之溶液中添加2M K₂CO₃水溶液(8.5 ml, 16.6 mmol, 2.0 eq)。混合物用氫氣脫氣30分鐘，且隨後在120℃下攪拌過夜。反應混合物用DCM稀釋，經由矽藻土墊過濾，用DCM/MeOH (1:1)洗滌且減壓濃縮。所得粗物質藉由急驟層析(DCM/丙酮)純化，得到[4-(5-{6-氯-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)雙環[2.2.2]辛-1-基]甲醇(3.3 g, 73%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 542.67。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.84 (m, 3H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 15.3 Hz, 3H), 3.60 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 3.11 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.11 - 1.88 (m, 9H), 1.49 (s, 8H)。

【0096】 步驟3：向[4-(5-{6-氯-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)雙環[2.2.2]辛-1-基]甲醇(3.3 g, 6.1 mmol, 1 eq)於DCM (609 mL, 0.01 M)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane) (3.36 g, 8.0 mmol, 1.3 eq)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，之後將其用20% Na₂S₂O₃水溶液及飽和NaHCO₃水溶液淬滅。攪拌所得混合物，直至水層變得澄清為止。隨後用DCM萃取水層。合併之有機層用飽和NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。粗產物用Et₂O濕磨，過濾，且在過濾器上用DCM/Et₂O (1:1)、Et₂O及戊

烷之混合物洗滌，得到標題化合物(2.8 g，84%產率)。LCMS：
ESI(+)[M+H]⁺=540.20。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 9.49 (s, 1H),
8.90 - 8.73 (m, 3H), 8.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H),
7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 11.7 Hz, 3H), 3.60 (t, *J* = 10.3 Hz,
2H), 2.18 - 1.96 (m, 8H), 1.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 6H), 1.60 (q, *J* = 11.9, 9.9
Hz, 2H)。

【0097】

中間體E：4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}-4-[(呋喃-4-基)胺基]
吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



【0098】 步驟1：將DIPEA (220 ml，1.26 mol，2.6 eq)添加至4,6-
二氯菸鹼酸甲酯(100 g，485 mmol，1.0 eq)於ACN (486 ml，1 M)中之經
攪拌冷卻溶液中。逐滴添加四氫-2H-吡喃-4-胺(65 ml，631 mmol，1.3
eq)，且將混合物在70°C下攪拌36小時。冷卻混合物，濾出固體且真空濃
縮濾液。將殘餘物分配於EtOAc與水之間。有機層用鹽水洗滌，經
Na₂SO₄乾燥，且減壓濃縮。所得殘餘物自己烷中再結晶，得到6-氯-4-
[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-3-甲酸甲酯(124.8 g，92%產率)。LCMS：

ESI(+)[M+H]⁺ = 272.25。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.54 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.48 (td, *J* = 11.4, 2.0 Hz, 2H), 1.90 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.46 (qd, *J* = 11.1, 4.5 Hz, 2H)。

【0099】 步驟2：向6-氯-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-3-甲酸甲酯(40 g, 147.7 mmol, 1.0 eq)於EtOH (246 mL)中之溶液中添加65% wt之單水合肼(88 mL, 1.18 mol, 8.0 eq)，且將混合物在80℃下攪拌2小時。蒸發揮發物，且隨後與甲苯共蒸發若干次。將殘餘物在50℃及5毫巴下乾燥過夜，得到6-氯-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-3-碳醯肼(37.6 g, 89%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺ = 272.05。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.87 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.39 (qd, *J* = 10.7, 4.2 Hz, 2H)。

【0100】 步驟3：向單甲基-1,4-環己烷二甲酸酯(31 g, 146 mmol, 1.1 eq)於DMF (460 mL)中之溶液中添加DIPEA (70 ml, 399 mmol, 3.0 eq)及HATU (60.7 g, 159.6 mmol, 1.2 eq)，接著分批添加6-氯-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-3-碳醯肼(37.6 g, 133 mmol, 1.00 eq)。將混合物在25℃下攪拌1.5小時。反應物用水及冰(600 mL)淬滅且用EtOAc萃取。有機層用NaHCO₃水溶液、KHSO₄水溶液、水、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析純化，藉由DCM/MeOH (0-10%)溶離，得到4-(N'-{6-氯-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-3-羰基}肼羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(45 g, 72%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺ = 465.5。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.30 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H),

3.90 - 3.78 (m, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55 - 3.38 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.76 (s, 12H), 1.49 - 1.30 (m, 2H)。

【0101】 步驟4：在劇烈攪拌下，在40°C下向4-(N'-{6-氯-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-3-羰基}肼羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(45 g, 1 eq)於無水THF (0.06 M)中之溶液中分批添加勞森試劑(1.5 eq)。將所得懸浮液在75°C下攪拌2小時。完成時，蒸發揮發物且將殘餘物溶解於DCM中。所得溶液用K₂CO₃水溶液洗滌且減壓濃縮。粗物質藉由層析(EtOAc/DCM, 0至10%)純化，得到4-(5-{6-氯-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(15.6 g, 35%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 463.6。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.98 - 3.71 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.52 (t, $J = 10.1$ Hz, 2H), 2.09 - 1.77 (m, 14H), 1.58 - 1.38 (m, 2H)。

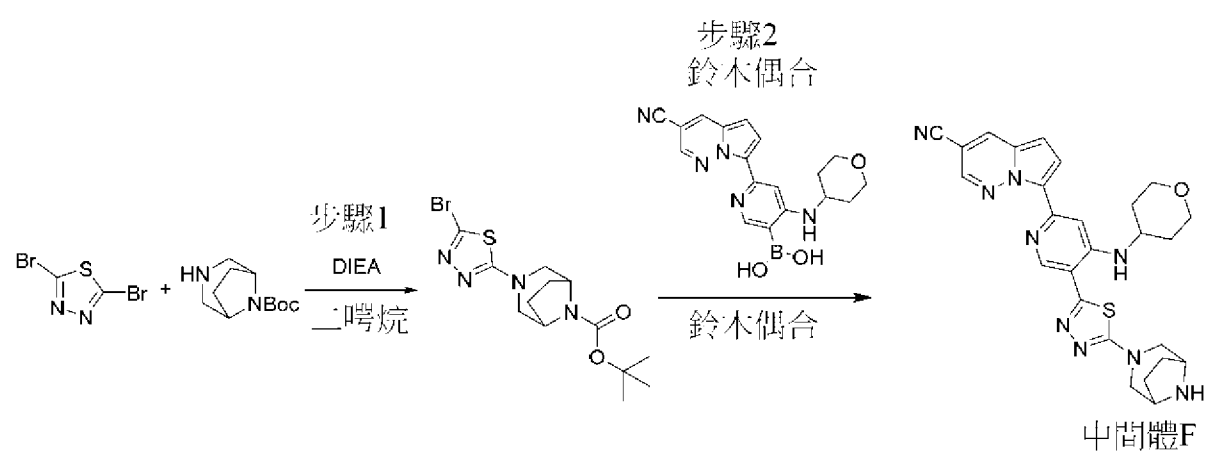
【0102】 步驟5：將4-(5-{6-氯-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(5 g, 10.8 mmol, 1.0 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(3.78 g, 14 mmol, 1.3 eq)及CsOAc (6.4 g, 32.4 mmol, 3 eq)溶解於無水THF (216 ml, 0.05 M)中。溶液用氫氣脫氣15分鐘，且添加[1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之複合物(2.22 g, 2.7 mmol, 0.25 eq)。將壓力容器密封且在90°C下攪拌過夜。反應物經由矽藻土墊過濾且用DCM及MeOH洗滌。減壓濃縮溶劑，且殘餘物藉由管柱層析(5至50%，ACN/DCM)純化，得到4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基}-

4-[(呋烷-4-基)胺基]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(5.1 g, 80%產率)。LCMS: ESI(+)[M+H]⁺= 570.69。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.81 (m, 3H), 3.67-3.45 (m, 5H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 2.07 - 1.80 (m, 12H), 1.60 (q, *J* = 10.1 Hz, 2H)。

【0103】 步驟6: 向4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]噻吩-7-基}-4-[(呋烷-4-基)胺基]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(4.1 g, 7.2 mmol, 1 eq)於吡啶(72 ml, 0.1 M)中之溶液中添加碘化鋰(9.73 g, 72 mmol, 10 eq), 且將所得混合物在150°C下攪拌20小時。將反應混合物真空濃縮, 且用等莫耳量之稀HCl酸化。所獲得之殘餘物藉由管柱層析(0至15%, IPA/DCM)純化, 得到標題化合物(1.25 g, 30%產率)。LCMS: ESI(+)[M+H]⁺=556.20。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.22 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.60 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.16 - 1.78 (m, 14H), 1.75 - 1.56 (m, 2H)。

【0104】

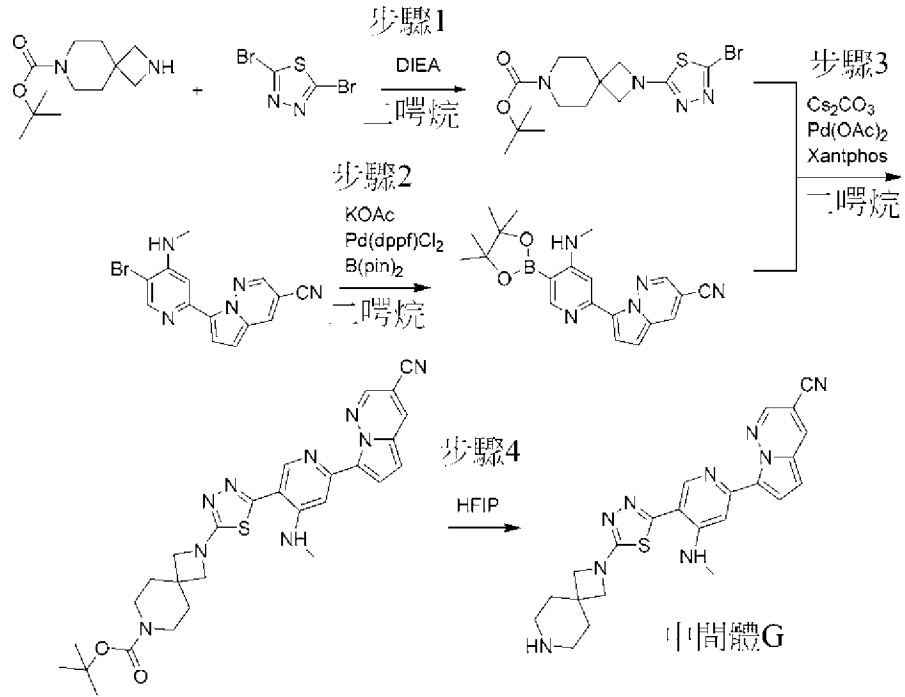
中間體F: 7-[5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(呋烷-4-基胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]噻吩-3-甲腈



【0105】 除了用3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯代替4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯作為起始物質以外，遵循與針對中間體T所描述相同的程序來合成標題化合物。LCMS C₂₆H₂₇N₉OS所需值：513.2，實驗值：m/z = 514.3 [M+H]⁺。

【0106】

中間體G：7-[5-(5-{2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈



【0107】 步驟1：將2,5-二溴-1,3,4-噻二唑(970 mg，4.0 mmol，1.0當量)、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(990 mg，4.4 mmol，1.1

eq)及DIPEA (1.038 ml, 4.6 mmol, 1.5 eq)於二噁烷(15 mL, 0.21 M)中之懸浮液在120°C下攪拌1小時。反應混合物用水(10 mL)稀釋且用DCM (20 mL)萃取。粗物質藉由急驟層析純化, 藉由己烷/EtOAc溶離, 獲得呈黃色油狀物之所需化合物 (1.54 g, 96% 產率)。LCMS: ESI(+)[M+H]⁺=391.3。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.83 (s, 4H), 3.31 - 3.21 (m, 4H), 1.75 - 1.62 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)。

【0108】 步驟2: 在壓力容器中將7-[5-溴-4-(甲胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]噻吩-3-甲腈(1.5 g, 4.6 mmol, 1.0 eq)溶解於二噁烷(25 ml)中, 接著添加雙(頻哪醇根基)二硼(1.39 g, 5.49 mmol, 1.2 eq)及KOAc (0.89 g, 9.14 mmol, 2.0 eq)。溶液用氬氣鼓泡7分鐘, 且添加Pd(dppf)Cl₂•DCM (0.375 g, 0.46 mmol, 0.1 eq), 接著再次鼓泡。隨後將反應混合物移動至預加熱之油浴中, 且在90°C下攪拌過夜。UPLC顯示形成產物。反應混合物經由矽藻土餅過濾且蒸發至乾燥。粗物質不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: ESI(+)[M+H]⁺=294.2。

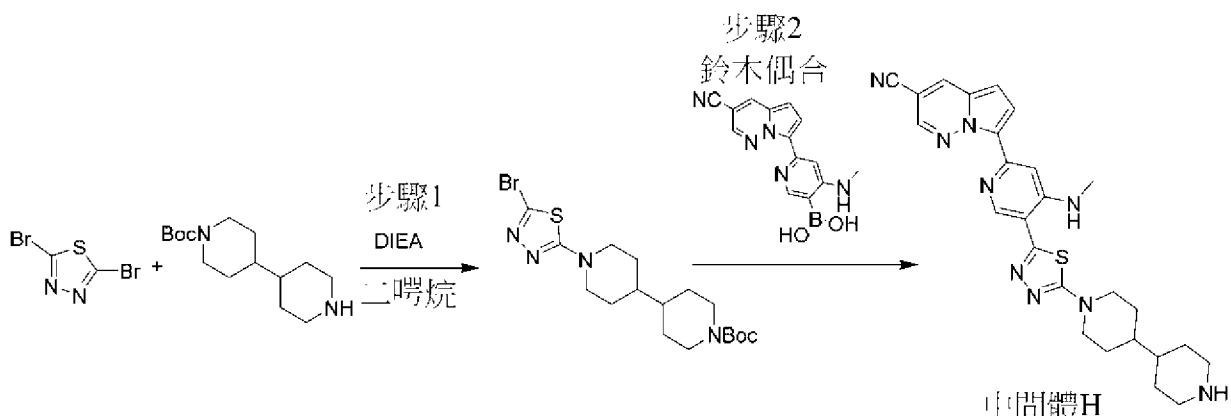
【0109】 步驟3: 在壓力容器中, 向2-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(1.377 g, 2.57 mmol, 1.0 eq)及7-[4-(甲胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]噻吩-3-甲腈(1.0 g, 2. mmol, 1.0 eq)於二噁烷(13 ml, 0.2 M)中之溶液中添加碳酸銨(2.09 g, 6.42 mmol, 2.5 eq)及乙酸鈣(II) (0.115 g, 0.51 mmol, 0.2 eq)。反應物用氬氣鼓泡7分鐘, 接著添加Xantphos (0.59 g, 1.03 mmol, 0.4 eq)。溶液用氬氣再脫氣3分鐘, 且隨後在120°C下攪拌過夜。LCMS顯示形成產物。反應混合物經由矽藻土餅過濾且蒸發至乾燥。粗物質藉由管柱層析純化, 藉由DCM/MeOH (0-

10%) 溶離，獲得 0.415 g (29% 產率) 所需產物。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺=558.8。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.75 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.40 (s, 9H)。

【0110】 步驟4：在密封反應器中將2-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}-4-(甲胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(0.2 g，0.36 mmol，1.0 eq)溶解於1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(1.13 mL，30 eq)中，且在150°C下在微波中放置2小時。UPLC顯示起始物質之保護基完全脫除。將溶劑蒸發至乾燥，且固體用Et₂O濕磨，得到 146 mg (87% 產率) 呈黃色固體狀之所需產物。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 458.08。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.63 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 1.87 - 1.60 (m, 4H)。

【0111】

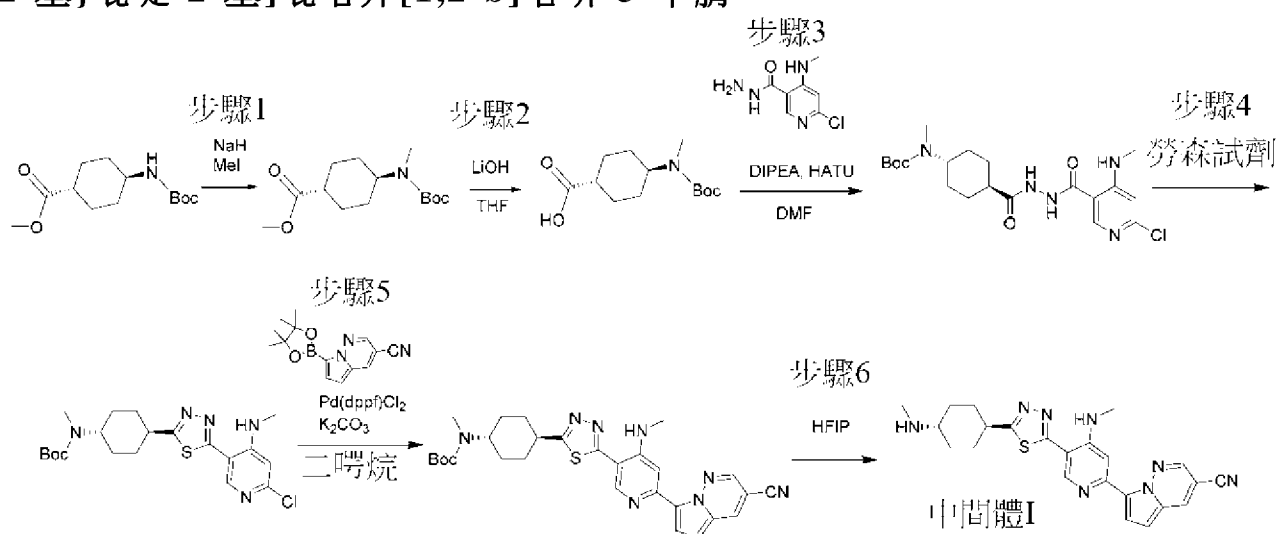
中間體H：7-(5-(5-([4,4'-二哌啶]-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈



【0112】除了用[4,4'-二吡啶]-1-甲酸三級丁酯代替4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯作為起始物質以外，遵循與針對中間體T所描述相同的程序來合成標題化合物。LCMS $C_{26}H_{29}N_9S$ 所需值：499.2，實驗值： $m/z = 500.4 [M+H]^+$ 。

【0113】

中間體I：7-[4-(甲胺基)-5-{5-[(1r,4r)-4-(甲胺基)環己基]-1,3,4-噁二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈



【0114】步驟1：將反式-4-(三級丁氧羰基胺基)環己烷甲酸甲酯(3.0 g，11.66 mmol，1.0 eq)溶解於DMF (20 ml，0.6M)中且冷卻至0℃。隨後添加NaH (0.536 g，13.99 mmol，1.2 eq)，且將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘。添加碘化甲烷(1.09 ml，17.49 mmol，1.5 eq)，隨後移除冷卻浴，且將反應混合物在室溫下攪拌過夜。TLC顯示形成新斑點，將混合物傾入飽和氯化銨水溶液中，且用乙酸乙酯萃取。粗物質藉由己烷:EtOAc純化，獲得1.4 g (44%產率)所需產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.58 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.25 (tt, $J = 11.7, 3.6$ Hz, 1H), 1.94 (dt, $J = 12.3, 2.6$ Hz, 2H), 1.60 - 1.41 (m, 4H), 1.38 (d, $J = 1.6$ Hz, 12H)。

【0115】步驟2：將(1r,4r)-4-{[(三級丁氧基)羰基](甲基)胺基}環己

烷-1-甲酸甲酯(1.3 g, 4.79 mmol, 1.0 eq)溶解於THF (18 ml, 0.27 M)中，接著添加LiOH溶液(4.8 ml, 4.79 mmol, 2.0 eq)，且在室溫下攪拌5小時。隨後，添加另一份LiOH (2.4 ml, 2.39 mmol, 1.0 eq)，且將反應混合物攪拌過夜。反應混合物隨後用飽和KHSO₄溶液淬滅至pH<5且用DCM萃取，獲得1.18 g (96%產率)呈游離酸形式之所需產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.90- 3.52 (m, 1H) 2.65 (s, 3H), 2.13 (tt, *J* = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.66 - 1.45 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 1.2 Hz, 11H)。

【0116】 步驟3：向6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-碳醯肼(0.84 g, 0.7975 mmol, 1.0 eq)及(1*r*,4*r*)-4-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}環己烷-1-甲酸(1.19 g, 4.61 mmol, 1.1 eq)於DMF (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (2.2 ml, 12.56 mmol, 3.0 eq)及HATU (1.91 g, 5.02 mmol, 1.2 eq)。將混合物在25℃下攪拌1小時。UPLC顯示所需產物之質量。反應混合物用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用水、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗產物。粗產物藉由管柱層析純化，藉由DCM:MeOH (0-10%)溶離，獲得1.18 g (64%產率)所需產物。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺=440.6。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.30 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.82 (d, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.13 (tt, *J* = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.66 - 1.45 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 1.2 Hz, 12H)。

【0117】 步驟4：向N-甲基-N-[(1*r*,4*r*)-4-{N'-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-羰基]肼羰基}環己基]胺基甲酸三級丁酯(1.18 g, 2.68 mmol, 1.0 eq)於無水甲苯(50 mL, 0.05 M)中之懸浮液中添加勞森試劑(1.20 g, 2.95

mmol, 1.1 eq)。將反應混合物在回流下攪拌1.5小時，且隨後用水淬滅，用飽和NaHCO₃溶液洗滌，用DCM萃取且減壓濃縮。粗物質藉由急驟管柱層析(DCM/MeOH)純化，得到0.7 g (60%產率)呈白色固體狀之所需產物。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺=438.6。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.66 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.21 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 1.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.41 (s, 9H)。

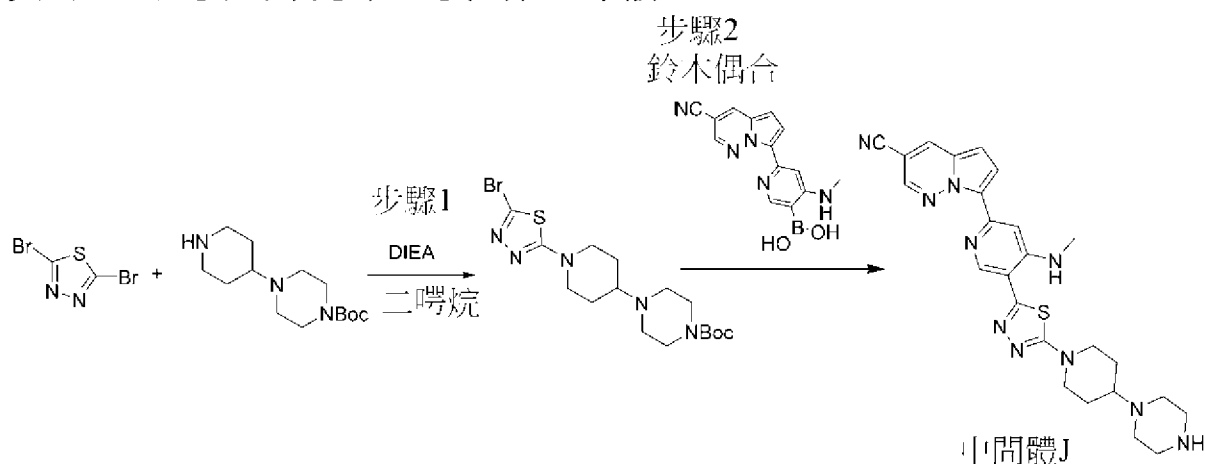
【0118】 步驟5：向N-甲基-N-[(1*r*,4*r*)-4-{5-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}環己基]胺基甲酸三級丁酯(0.7 g, 1.6 mmol, 1.0 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-3-甲腈(0.6 g, 2.23 mmol, 1.4 eq)及Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (0.328 g, 0.4 mmol, 0.25 eq)於無水二噁烷(30 ml)中之溶液中添加2M K₂CO₃ (1.6 ml, 3.2 mmol, 2.0 eq)。溶液用氬氣脫氣2至3分鐘，且隨後在120℃下加熱且攪拌過夜。UPLC顯示起始物質完全轉化。所得溶液用MeOH稀釋，經由矽藻土墊過濾，且濃縮至乾燥。粗物質藉由層析純化，藉由DCM:MeOH (0-10%)溶離，獲得0.7 g (80%產率)所需產物。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺=546.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.71 - 8.58 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 3.09 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.30 - 2.12 (m, 2H), 1.76 - 1.53 (m, 6H), 1.42 (s, 9H)。

【0119】 步驟6：在密封的杯反應器中將N-甲基-N-[(1*r*,4*r*)-4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-7-基}-4-(甲胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-

基]環己基]胺基甲酸三級丁酯(0.67 g, 1.23 mmol, 1.0 eq)溶解於六氟-2-丙醇(4.0 ml, 30.0 eq)中，且在150°C下在微波中放置2小時。UPLC顯示起始物質之保護基完全脫除。將溶劑蒸發至乾燥，獲得0.54 g (99%產率)呈黃色固體狀之所需產物。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺=444.97。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.68 - 8.47 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 4H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.70 - 1.49 (m, 3H), 1.33 - 1.11 (m, 2H)。

【0120】

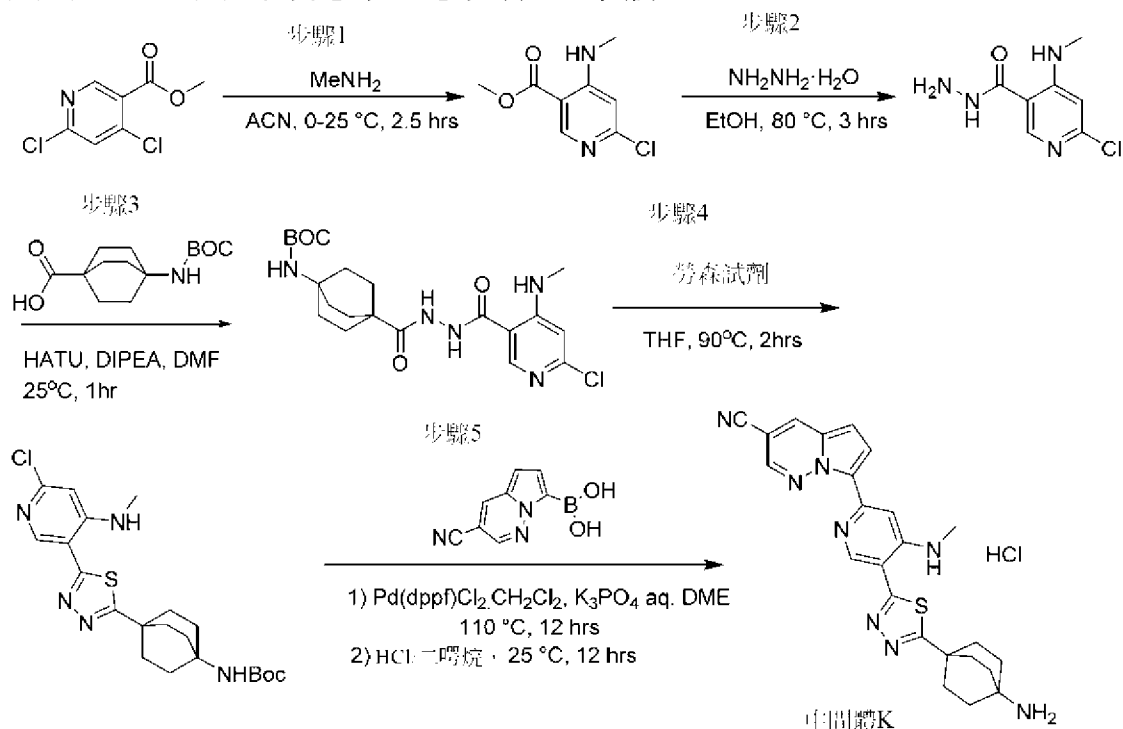
中間體J：7-[4-(甲胺基)-5-{5-[4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]嗒啉-3-甲腈



【0121】除了用4-(哌啶-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯代替4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯作為起始物質以外，遵循與針對中間體T所描述相同的程序來合成標題化合物。LCMS C₂₅H₂₈N₁₀S所需值：500.2，實驗值：m/z = 501.4 [M+H]⁺。

【0122】

中間體K：7-(5-(5-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈



【0123】 步驟1：在0℃下向4,6-二氯菸鹼酸甲酯(95.0 g，461 mmol，1.00 eq)於ACN (1000 mL)中之溶液中緩慢添加甲胺(288 g，2.32 mol，25%純度，5.03 eq)，將混合物在0℃下攪拌0.5小時，且隨後在25℃下攪拌2小時。將反應混合物減壓濃縮且用乙酸乙酯(500 mL * 3)萃取，合併之有機層用鹽水(500 mL * 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且減壓濃縮濾液，得到粗產物。粗產物藉由管柱層析(SiO₂，石油醚:乙酸乙酯=20:1至10:1，R_f = 30)純化。獲得呈白色固體狀之所需產物(39.0 g，184 mmol，40.0%產率)。LCMS：m/z = 201.1 (M+H)⁺。

【0124】 步驟2：向6-氯-4-(甲胺基)菸鹼酸甲酯(39.0 g，184 mmol，1.00 eq)於EtOH (300 mL)中之溶液中添加NH₂NH₂·H₂O (86.6 g，1.47 mol，84.1 mL，7.97 eq)，將混合物在80℃下攪拌3小時。濃縮反應混合物且用乙酸乙酯(500 mL * 4)萃取。合併之有機層用鹽水(500 mL * 4)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且減壓濃縮濾液，得到粗產物。粗產物藉由管柱層析(SiO₂，石油醚:乙酸乙酯=20:1至10:1，R_f = 30)純化。獲得呈白色固體狀之所需產物(39.0 g，184 mmol，40.0%產率)。LCMS：m/z = 201.1 (M+H)⁺。

4)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到粗產物。用石油醚/乙酸乙酯=15:1 (600 mL)濕磨粗產物。獲得呈白色固體狀之所需產物(27.0 g，120 mmol，65.2%產率)。LCMS： $m/z = 201.2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0125】 步驟3：在25℃下向6-氯-4-(甲胺基)菸鹼醯肼(8.00 g，35.6 mmol，1.00 eq)及4-(((11-甲基)(11-氧烷基)硼烷基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(10.5 g，39.2 mmol，1.10 eq)於DMF (100 mL)中之溶液中添加DIEA (13.8 g，107 mmol，18.6 mL，3.00 eq)及HATU (16.2 g，42.8 mmol，1.20 eq)，將混合物在25℃下攪拌1小時。將反應混合物傾入水(100 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL * 3)萃取，合併之有機層用水(100 mL * 3)、鹽水(200 mL)洗滌，乾燥且濃縮，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC純化。獲得呈白色固體狀之所需產物(15.0 g，32.0 mmol，89.7%產率)。LCMS： $m/z = 452.4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

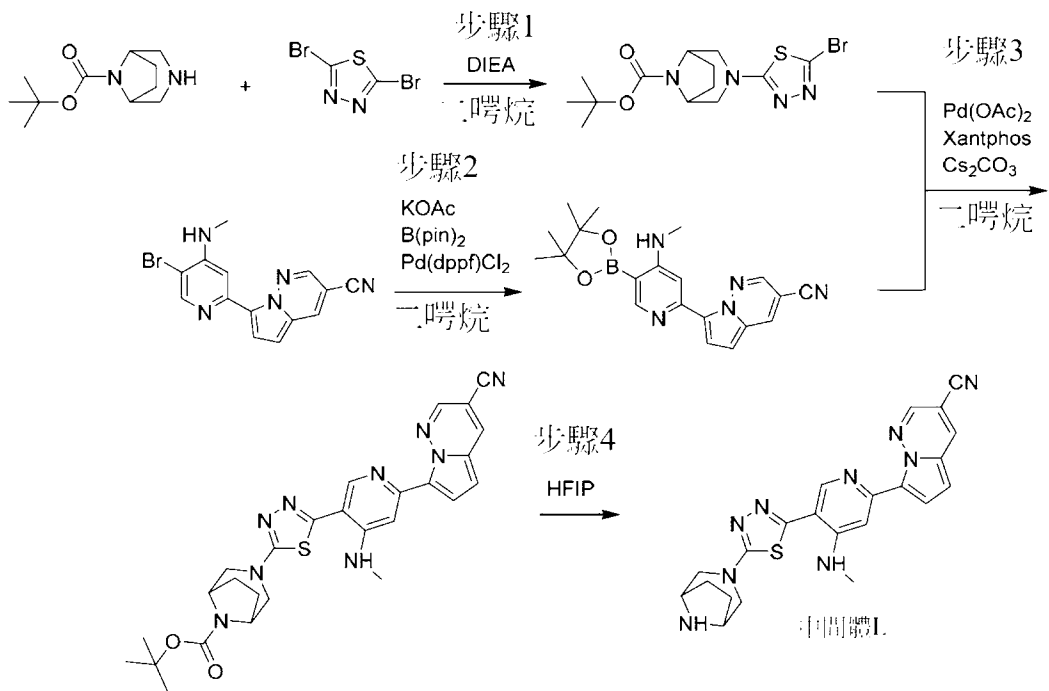
【0126】 步驟4：向N'-(4-(((11-甲基)(11-氧烷基)硼烷基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羰基)-6-氯-4-(甲胺基)菸鹼醯肼(15.0 g，32.0 mmol，1.00 eq)於THF (300 mL)中之溶液中添加勞森試劑(14.2 g，35.2 mmol，1.10 eq)，將混合物在90℃下攪拌2小時。濃縮反應混合物，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC純化。獲得呈灰白色固體狀之所需產物(4.30 g，9.33 mmol，29.1%產率)。LCMS： $m/z = 450.3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0127】 步驟5：在 N_2 下向(4-(5-(6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸三級丁酯(3.80 g，8.44 mmol，1.00 eq)、(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)硼酸(2.37 g，12.67 mmol，1.50 eq)及 K_3PO_4 (2 M，8.44 mL，2.00 eq)於DME (4.00 mL)中之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (689 mg，844 μmol ，0.10 eq)。將所得混合物

在110℃下攪拌12小時。過濾反應混合物，且用DCM (80.0 mL * 3)萃取濾液。合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1至DCM/乙酸乙酯 = 1/1)純化，得到殘餘物。將含殘餘物及HCl/二噁烷(4 M，4.00 mL，4.53 eq)之二噁烷(20 mL)在25℃下攪拌12小時。將混合物真空濃縮。將含殘餘物之EtOAc (20.0 mL)加熱至90℃後保持30分鐘，且過濾三次，得到呈棕色固體狀之7-(5-(5-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈(1.67 g，3.22 mmol，33.7%產率，HCl)。LCMS：m/z = 557.2

【0128】

中間體L：7-[5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈



【0129】 步驟1：將2,5-二溴-1,3,4-噻二唑(1.05 g，4.31 mmol，1.0 eq)、8-Boc-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷(1.005 g，4.73 mmol，1.1 eq)及N,N-二異丙基乙胺(1.125 ml，6.46 mmol，1.5 eq)於無水二噁烷(21.53

ml, 0.2 M)中之經攪拌懸浮液在120°C下加熱1小時。反應混合物用水稀釋，用DCM萃取，且將有機相濃縮至矽膠上。粗物質藉由急驟層析使用EtOAc/己烷梯度純化，得到呈黃色油狀物之7-[5-溴-4-(甲胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(0.819 g, 2.18 mmol, 71%)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 337.3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.37 (s, 2H), 3.72 - 3.26 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.50 (d, J = 0.8 Hz, 9H)。

【0130】 步驟2：在壓力反應器中將7-[5-溴-4-(甲胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(1.5 g, 4.57 mmol, 1.0 eq)溶解於二噁烷(25 ml, 0.18 M)中，接著添加雙(頻哪醇根基)二硼(1.39 g, 5.49 mmol, 1.2 eq)及KOAc (1.39 g, 14.17 mmol, 3.1 eq)。溶液用氫氣鼓泡幾分鐘，且添加Pd(dppf)Cl₂•DCM (0.373 g, 0.46 mmol, 0.1 eq)，接著重複鼓泡。隨後將反應混合物移動至預加熱之油浴中，且在90°C下攪拌過夜。反應混合物經由矽藻土墊過濾且蒸發至乾燥。粗物質不經進一步純化即用於下一步驟中。

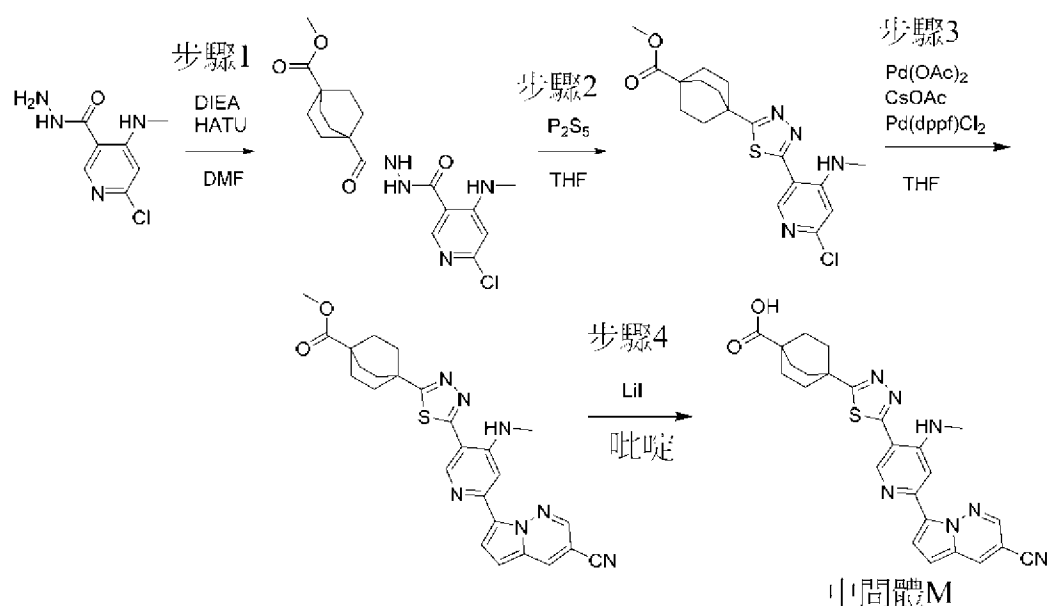
【0131】 步驟3：向7-[4-(甲胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(0.58 g, 1.55 mmol, 1.0 eq)、3-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.638 g, 1.70 mmol, 1.1 eq)於二噁烷(40 ml, 0.04M)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (1.26 g, 3.86 mmol, 2.5 eq)及Xantphos (0.358 g, 0.62 mmol, 0.4 eq)。反應物用氫氣鼓泡幾分鐘，接著添加Pd(OAc)₂ (0.069 g, 0.31 mmol, 0.2 eq)。溶液用氫氣脫氣2至3分鐘，且隨後在120°C下攪拌過夜。反應混合物經由矽藻土墊過濾且蒸發至乾燥。粗物質藉由FC純化，用DCM/MeOH (0-10%)溶離。主要溶離份藉由pTLC再純

化，用DCM/MeOH (0-10%)溶離，且最後用Et₂O濕磨，獲得0.190 g (23%產率)所需產物。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 544.77。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.51 - 8.43 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.67 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.37 (d, 2H), 3.06 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 1.91 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0132】 步驟4：在壓力容器中向3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}-4-(甲胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.120 g，0.22 mmol，1.0 eq)中添加1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(0.7 ml，30 eq)，且在150°C下在微波中加熱2.5小時。將溶劑蒸發至乾燥且用Et₂O濕磨，得到0.080 g (82%產率)標題化合物。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺=444.05。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.06 (m, 3H), 1.70 (dd, *J* = 9.8, 6.7 Hz, 4H)。

【0133】

中間體M：4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}-4-(甲胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]環己烷-1-甲酸鹽酸鹽



【0134】 步驟1：向6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-碳醯肼(10.0 g，49.84 mmol，1.0 eq)及4-(甲氧羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(11.63 g，54.83 mmol，1.1 eq)於DMF (175 mL，0.285 M)中之溶液中添加DIPEA (149.53 mmol，26 mL，3.0 eq)及HATU (22.74 g，59.81 mmol，1.2 eq)。將混合物在25℃下攪拌2小時。反應混合物用水/冰混合物(600 mL)淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機層用NaHCO₃水溶液、KHSO₄水溶液、水、鹽水洗滌，且經Na₂SO₄乾燥。蒸發揮發物之後，粗物質藉由管柱層析(DCM/MeOH)純化，得到呈白色固體狀之4-{N'-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-羰基]肼羰基}雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(15.6 g，79%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 395.62。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 10.23 (1 H, s), 9.48 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.14 (1 H, br. q, *J* 5.1), 6.66 (1 H, s), 3.59 (3 H, s), 2.82 (3 H, d, *J* 4.9), 1.76 (12 H, m)。

【0135】 步驟2：在氬氣下將4-{N'-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-羰基]肼羰基}雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(5.0 g，12.66 mmol，1 eq)溶解於THF (250 mL，0.05 M)中。將溶液升溫至40℃，且在劇烈攪拌期間分批添加P₂S₅ (4.22 g，18.99 mmol，1.5 eq)。隨後，將所得懸浮液在回流下攪拌2

小時(藉由UPLC控制)。完成後，蒸發揮發物。將殘餘物溶解於DCM中且用飽和 K_2CO_3 溶液洗滌。藉由分液漏斗移除水層，且有機層經 Na_2SO_4 乾燥並且減壓濃縮。粗殘餘物藉由FC (DCM/EA)純化，得到4-{5-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}環己烷-1-甲酸酯(2.66 g, 53%產率)。LCMS: ESI(+)[M+H]⁺= 393.4。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 8.66 (1 H, br. q, *J* 5.2), 8.38 (1 H, s), 6.82 (1 H, s), 3.61 (3 H, s), 2.97 (3 H, d, *J* 4.9), 2.05 - 1.94 (6 H, m), 1.94 - 1.82 (6 H, m)。

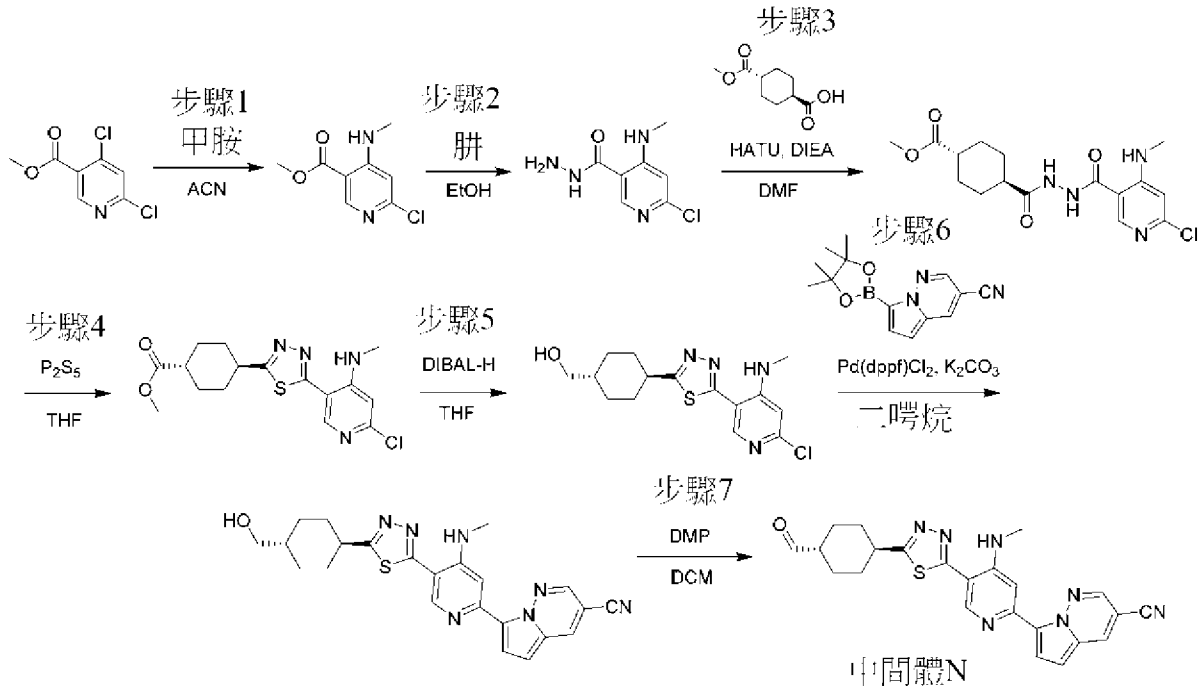
【0136】 步驟3：向含有含4-{5-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}環己烷-1-甲酸甲酯(4.04 g, 10.9 mmol, 1.0 eq)、乙酸鉍(5.2 g, 27.2 mmol, 2.5 eq)及Pd(dppf)Cl₂•DCM (1.74 g, 2.2 mmol, 0.2 eq)之THF (218 ml, 0.05 M)的氫氣閃爍瓶中添加7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-3-甲腈(4.401 g, 16.35 mmol, 1.5 eq)。將混合物在85°C下攪拌過夜。混合物經由矽藻土墊過濾，真空濃縮，再溶解於二氯甲烷中，且沈積至矽膠上。所得固體藉由急驟層析(0至10%梯度之乙腈/DCM)純化，得到呈黃色結晶固體狀之4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-7-基}-4-(甲胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]環己烷-1-甲酸甲酯(2.9 g, 56%產率)。LCMS: ESI(+)[M+H]⁺= 474.60。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 8.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.19 (s, 1H), 3.08 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.42 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.03 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.59 (q, *J* = 12.3, 11.2 Hz, 4H)。

【0137】 步驟4：向4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-7-基}-4-(甲

胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]環己烷-1-甲酸甲酯(2.9 g , 6.1 mmol , 1.0 eq)於無水吡啶(61.2 ml , 0.1 M)中之溶液中添加碘化鋰(8.3 g , 61.2 mmol , 10 eq) , 且將所得混合物在150℃下攪拌直至完成(使用UPLC控制 , 24至48小時) 。隨後 , 所得混合物用等莫耳量之稀HCl酸化 。所獲得之固體藉由管柱層析(0至20%梯度之2-丙醇/DCM)純化 , 得到呈黃色固體狀之目標化合物(3.1 g , 95%產率) 。 LCMS : ESI(+)[M+H]⁺= 460.23 。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) , δ: 12.17 (s, 1H), 9.59 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.15 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.22 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.21 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.72 - 1.46 (m, 4H) 。

【0138】

中間體N：7-[4-(甲胺基)-5-{5-[(1*r*,4*r*)-4-甲醯基環己基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈



【0139】 步驟1：在-5℃下向4,6-二氯菸鹼酸甲酯(99.0 g , 481

mmol, 1.0 eq)於乙腈(990 mL, 0.49M)中之溶液中緩慢添加40% wt之甲胺(208 ml, 2403 mmol, 5.0 eq), 將混合物在0°C下攪拌30分鐘, 且隨後在25°C下攪拌2小時。將反應混合物減壓濃縮且用乙酸乙酯萃取, 合併之有機層用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析(己烷/EtOAc, 0至50%)純化, 得到呈白色固體狀之6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-甲酸甲酯(65.3 g, 68%產率)。LCMS: ESI(+)[M+H]⁺= 202.2。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.50 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.83 (3 H, s), 2.88 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H)。

【0140】 步驟2: 向6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-甲酸甲酯(43 g, 0.21 mol, 1 eq)於EtOH (358 ml, 0.6 M)中之溶液中添加水合肼(129 ml, 1.68 mol, 8.0 eq), 且將所得混合物在80°C下攪拌4小時(應用UPLC控制)。然後, 將反應混合物冷卻至室溫且用DCM萃取多次。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮溶劑, 得到呈白色結晶固體狀之6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-碳醯肼(34.4 g, 79%產率)。LCMS: ESI(+)[M+H]⁺= 200.95。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.81 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.82 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H)。

【0141】 步驟3: 向6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-碳醯肼(12.0 g, 59.81 mmol, 1.0 eq)及反式-1,4-環己烷二甲酸單甲酯(12.25 g, 65.79 mmol, 1.1 eq)於DMF (150 mL)中之溶液中添加DIPEA (179.43 mmol, 32 mL, 3.0 eq)及HATU (27.29 g, 71.77 mmol, 1.2 eq)。將混合物在25°C下攪拌1小時, 且隨後用水淬滅, 添加鹽水且用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 且真空濃縮。殘餘物藉由管柱層析純化, 藉由DCM/MeOH (0-10%)溶離, 得到(1*r*,4*r*)-4-{N'-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-羰

基]脞羰基}環己烷-1-甲酸甲酯(15.5 g, 70% 產率)。LCMS: ESI(+)[M+H]⁺= 367.46。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.31 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (q, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.82 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.40 - 2.16 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.55 - 1.25 (m, 4H)。

【0142】 步驟4: 在20°C下向(1r,4r)-4-{N'-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-羰基]脞羰基}環己烷-1-甲酸甲酯(11.35 g, 30.77 mmol, 1 eq)於無水THF (1000 mL, 0.03 M)中之溶液中添加五硫化磷(8.9 g, 40.01 mmol, 1.3 eq)。使所得混合物在50°C下老化3小時。過濾反應物, 用THF洗滌, 且減壓濃縮。殘餘物藉由管柱層析(己烷/EA)純化, 得到(1r,4r)-4-{5-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}環己烷-1-甲酸甲酯(4.46 g, 40%)。LCMS: ESI(+)[M+H]⁺= 367.48。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.21 (td, *J* = 11.4 Hz, 3.5 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.22 - 1.96 (m, 4H), 1.72 - 1.45 (m, 4H)。

【0143】 步驟5: 在氬氣氛圍下將(1r,4r)-4-{5-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}環己烷-1-甲酸甲酯(4.26 g, 11.61 mmol, 1 eq)於無水THF (180.0 mL, 0.06 M)中之溶液冷卻至-15°C, 且用DIBAL-H (35 mL之1.0 M THF溶液, 34.8 mmol, 3.0 eq)處理。30分鐘後, 移除冷卻浴, 且使混合物升溫至室溫並且攪拌1小時。此後, 反應物藉由添加MeOH (30 mL)而淬滅, 劇烈攪拌20分鐘, 接著添加飽和羅謝爾鹽水溶液。用DCM萃取所得混合物。合併之有機層用稀KHSO₄溶液、水、鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 且減壓濃縮。殘餘物藉由管柱層析(DCM/ACN)純

化，得到[(1r,4r)-4-{5-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}環己基]甲醇(3.0 g，8.85 mmol，1.0 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈(3.19 g，81%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 339.48。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.66 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.46 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.26 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.14 (tt, *J* = 11.9 Hz, 3.6 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.64 - 1.36 (m, 3H), 1.26 - 1.00 (m, 2H)。

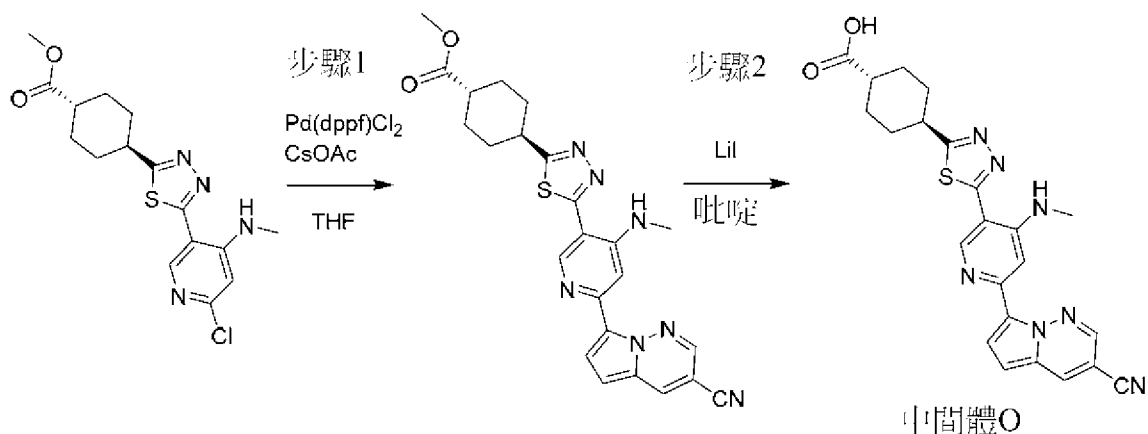
【0144】步驟6：向[(1r,4r)-4-{5-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}環己基]甲醇(3.0 g，8.85 mmol，1.0 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈(3.4 g，12.4 mmol，1.4 eq)及Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (1.82 g，2.21 mmol，0.25 eq)於無水二噁烷(130 ml，0.07 M)中之溶液中添加2M K₂CO₃水溶液(9 ml，17.71 mmol，2.0 eq)。混合物用氬氣脫氣30分鐘，且隨後在120℃下攪拌25小時。反應物用DCM稀釋，經由矽藻土墊過濾，用DCM/MeOH (1:1)洗滌且真空濃縮。殘餘物藉由管柱層析純化兩次(分別為DCM/ACN及DCM/IPA)，得到7-[4-(甲胺基)-5-{5-[(1r,4r)-4-(羥甲基)環己基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈(2.35 g，60%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 446.38。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.27 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 3.09 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.66 - 1.39 (m, 3H),

1.26 - 1.00 (m, 4H)。

【0145】 步驟7：向7-[4-(甲胺基)-5-{5-[(1*r*,4*r*)-4-(羥甲基)環己基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈(2.35 g, 5.27 mmol, 1 eq)於DCM (1.3 L, 0.004 M)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(2.91 g, 6.86 mmol, 1.3 eq)。將混合物在室溫下攪拌過夜。反應物用20% Na₂S₂O₃水溶液及飽和NaHCO₃水溶液淬滅，且攪拌直至水層變得澄清。用DCM萃取水層。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由用DCM/Et₂O (1:1)濕磨而純化，得到標題化合物(1.83 g, 78%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺=444.22。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.63 (br. d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.65 (q, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.19 (ddt, *J* = 11.7 Hz, 7.0 Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.41 (ddt, *J* = 12.2 Hz, 7.3 Hz, 3.7 Hz, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 2H), 1.51 - 1.31 (m, 2H)。

【0146】

中間體O：4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}-4-(甲胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]環己烷-1-甲酸



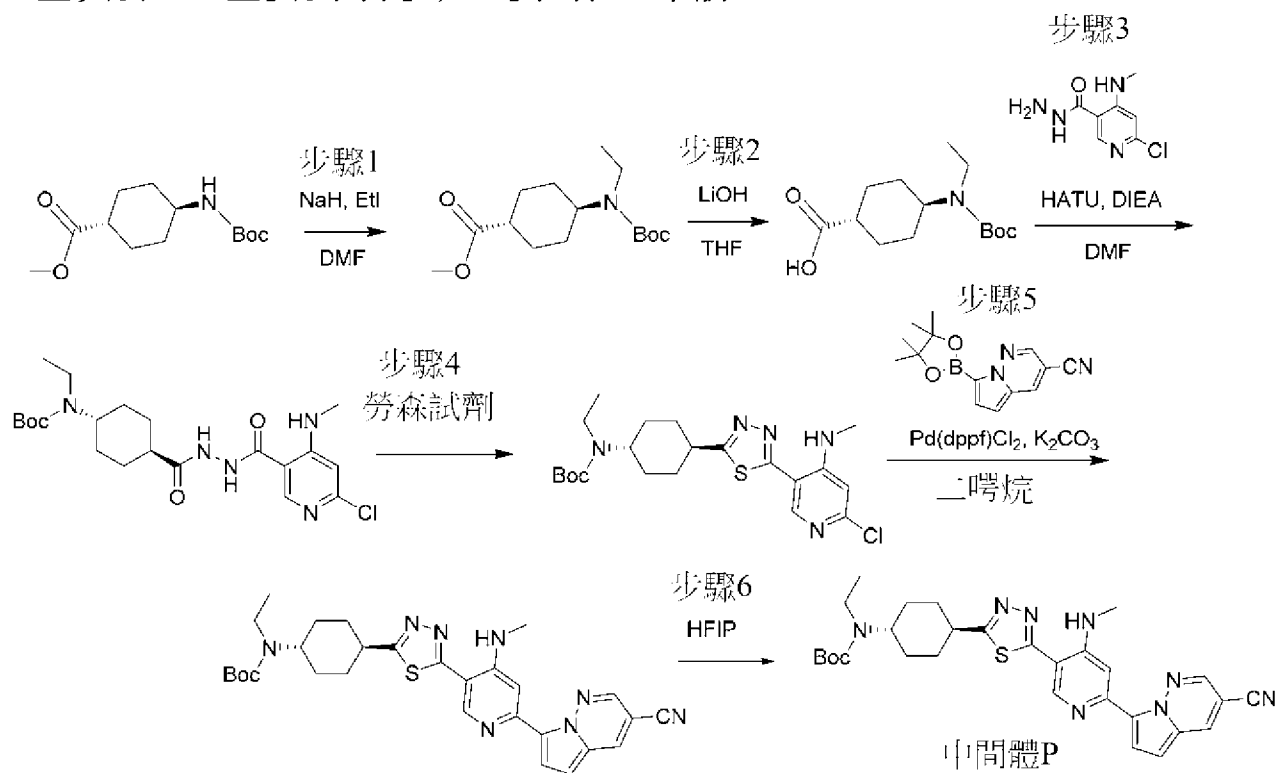
【0147】 步驟1：向含有含4-{5-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}環己烷-1-甲酸甲酯(4 g, 10.9 mmol, 1 eq)、CsOAc (5.3 g, 27.3 mmol, 2.5 eq)及Pd(dppf)Cl₂•DCM (1.74 g, 2.18 mmol, 0.2 eq)之THF (218 ml, 0.05 M)的氬氣閃爍瓶中添加7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈(4.4 g, 16.35 mmol, 1.5 eq)。將混合物在85℃下攪拌過夜。過濾反應物，真空濃縮，將其溶解於DCM中且吸附至矽膠上。此固體藉由急驟層析(0至10% ACN/DCM)純化，得到呈黃色結晶固體狀之所需化合物(2.9 g, 56%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 474.60。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.19 (s, 1H), 3.08 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.42 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.03 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.59 (q, *J* = 12.3, 11.2 Hz, 4H)。

【0148】 步驟2：向4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基}-4-(甲胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]環己烷-1-甲酸甲酯(2.9 g, 6.12 mmol, 1 eq)於無水吡啶(61 ml, 0.1 M)中之溶液中添加碘化鋰(8.27 g, 61.18 mmol, 10 eq)，且將所得混合物在150℃下攪拌24小時。所得混合物用等莫耳量之稀HCl酸化。濾出所獲得固體且藉由急驟層析(0至20% 2-丙醇/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之所需化合物(2.5 g, 89%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺=460.23。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 12.17 (s, 1H), 9.59 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (d, *J* =

5.0 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.21 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.72 - 1.46 (m, 4H)。

【0149】

中間體P：7-[4-(甲胺基)-5-{5-[(1r,4r)-4-(乙胺基)環己基]-1,3,4-噁二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈



【0150】 步驟1：向冷卻至0°C的反式-4-(三級丁氧羰基胺基)環己烷甲酸甲酯(2.0 g, 7.8 mmol, 1.0 eq)於DMF (25 ml, 0.46 M)中之溶液中添加NaH (0.357 g, 9.32 mmol, 1.2 eq)，且將所得混合物在0°C下攪拌30分鐘。此後，添加碘化乙烷(0.937 ml, 11.66 mmol, 1.5 eq)，且將反應混合物在室溫下攪拌過夜。DMF隨後藉由與PhMe (3 × 100 mL)一起蒸發而共沸移除。將50 mL飽和NH₄Cl水溶液添加至剩餘固體中。將所得混合物轉移至分液漏斗中且用Et₂O (4 × 50 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(己烷/EtOAc, 梯度0%至20%)純化，得到呈淺黃色黏稠油狀物之(1r,4r)-4-{[(三級丁氧基)羰基](乙基)胺

基}環己烷-1-甲酸甲酯(1.883 g, 85%產率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.63 (s, 3H), 3.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.55 (d, *J* = 27.9 Hz, 4H), 1.39 (d, *J* = 1.7 Hz, 12H), 1.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

【0151】 步驟2：向(1r,4r)-4-{[(三級丁氧基)羰基](乙基)胺基}環己烷-1-甲酸甲酯(1.88 g, 6.6 mmol, 1.0 eq)於THF (15 ml, 0.44 M)與水(3.0 mL, 2.41 M)之混合物中之溶液中添加LiOH·H₂O (0.57 g, 13.2 mmol, 2.0 eq)，且將反應混合物在室溫下攪拌過夜。NMR顯示受質完全耗盡之後，真空移除THF，且所獲得水溶液用NaHSO₄之10% wt溶液酸化至pH 5。隨後用EtOAc (4 × 25 mL)萃取所獲得懸浮液。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到呈白色固體狀之(1r,4r)-4-{[(三級丁氧基)羰基](乙基)胺基}環己烷-1-甲酸(1.566 g, 87%產率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.08 (s, 1H), 3.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.13 (tt, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 1.93 (dt, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 2H), 1.52 (dd, *J* = 28.7, 16.5 Hz, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.33 (dd, *J* = 12.4, 3.8 Hz, 1H), 1.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

【0152】 步驟3：向(1r,4r)-4-{[(三級丁氧基)羰基](乙基)胺基}環己烷-1-甲酸(1.57 g, 5.77 mmol, 1.00 eq)於無水DMF (15 mL, 0.38 M)中之溶液中添加DIPEA (3.0 mL, 17.3 mmol, 3.00 eq)及HATU (3.29 g, 8.65 mmol, 1.5 eq)。將混合物在25℃下攪拌30分鐘，且添加6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-碳醯肼(1.216 g, 6.06 mmol, 1.05 eq)。在室溫下2小時之後，反應物用鹽水淬滅且用EtOAc (5 × 50 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。所得粗物質藉由管柱層析(DCM/MeOH，梯度0至3%)純化，得到呈淡棕色固體狀之所需產物(1.87 g, 71%產率)。

LCMS : ESI(+)[M+H]⁺=454.4 。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.31 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 2.83 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.23 (dd, *J* = 14.7, 4.0 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.69 - 1.46 (m, 5H), 1.41 (s, 9H), 1.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) 。

【0153】 步驟4：向N-乙基-N-[(1*r*,4*r*)-4-{N'-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-羰基]肼羰基}環己基]胺基甲酸三級丁酯(1.87 g, 4.11 mmol, 1.0 eq)於無水THF (100 mL, 0.04 M)中之溶液中添加勞森試劑(1.83 g, 4.52 mmol, 1.1 eq)。將反應混合物在90°C下攪拌2小時。真空移除揮發物，且將殘餘物溶解於50 mL DCM中，用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。用DCM (3 × 50 mL)萃取水相。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，且真空濃縮。粗物質藉由雙管柱層析(DCM/MeOH，梯度0至4%，及己烷/EtOAc，梯度0至40%)純化，得到呈白色泡沫固體狀之N-乙基-N-[(1*r*,4*r*)-4-{5-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}環己基]胺基甲酸三級丁酯(0.794 g, 43%產率)。LCMS : ESI(+)[M+H]⁺=452.5 。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.16 (t, *J* = 12.0 Hz, 3H), 2.98 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 20.3 Hz, 7H), 1.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 9H), 1.12 - 1.01 (m, 3H) 。

【0154】 步驟5：將N-乙基-N-[(1*r*,4*r*)-4-{5-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}環己基]胺基甲酸三級丁酯(0.794 g, 1.76 mmol, 1.0 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-3-甲腈(0.662 g, 2.46 mmol, 1.4 eq)、Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (0.36

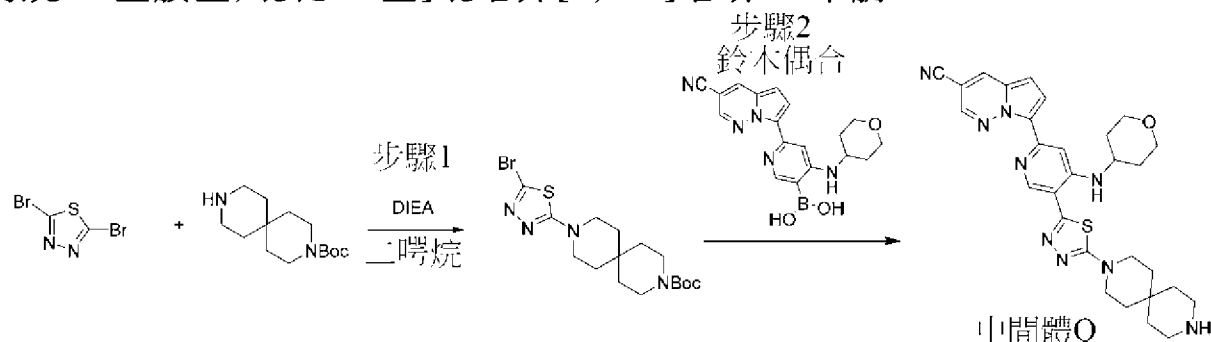
g, 0.44 mmol, 0.25 eq)、 K_2CO_3 (0.485 g, 3.5 mmol, 2.0 eq)於無水二噁烷(25 mL, 0.07 M)中之懸浮液用氫氣脫氣2至3分鐘，且在120°C下攪拌過夜。起始物質完全轉化之後，反應物用MeOH稀釋，經由矽藻土墊過濾且真空濃縮。粗物質藉由FC (DCM/ACN, 梯度0至40%)純化，得到呈黃色固體狀之N-乙基-N-[(1r,4r)-4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吡-7-基}-4-(甲胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]環己基]胺基甲酸三級丁酯(0.676 g, 69%產率)。LCMS: ESI(+)[M+H]⁺=559.85。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 3H), 3.09 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.21 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.83 - 1.57 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.12 - 1.02 (m, 3H)。

【0155】 步驟6：將N-乙基-N-[(1r,4r)-4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吡-7-基}-4-(甲胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]環己基]胺基甲酸三級丁酯(0.676 g, 1.21 mmol, 1.0 eq)溶解於1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(3.185 mL, 25 eq)中，且在150°C下攪拌8小時。起始物質完全耗盡之後，反應混合物與DCM共蒸發若干次，以移除痕量HFIP。粗物質藉由管柱層析(DCM/MeOH, 梯度0至30%)純化，得到呈深黃色固體狀之標題化合物(0.350 g, 63%產率)。LCMS: ESI(+)[M+H]⁺=459.03。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.17 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.09 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.71 - 2.56 (m, 3H), 2.16 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.04 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.60 (q, *J* = 12.4 Hz, 3H),

1.32 - 1.13 (m, 5H), 1.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.82 - 0.71 (m, 1H)。

【0156】

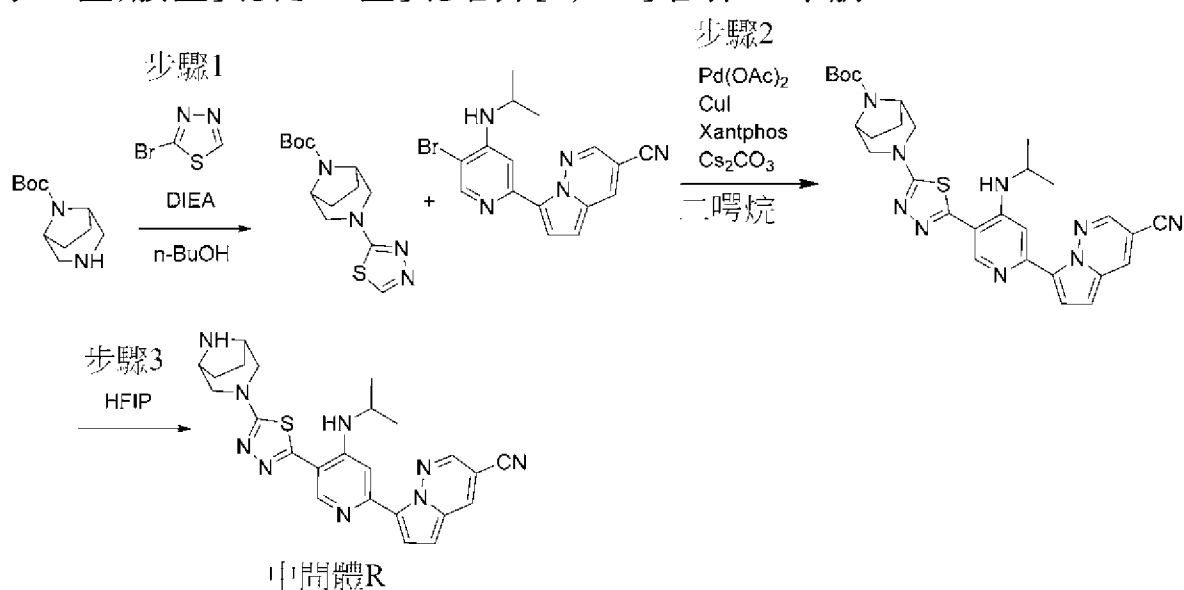
中間體Q：7-[5-(5-{3,9-二氮雜螺[5.5]十一-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(嗎烷-4-基胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡啶-3-甲腈



【0157】除了用3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯起始物質代替4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯以外，遵循與針對中間體T所展示相同的程序合成。LCMS $C_{29}H_{33}N_9OS$ 所需值：555.3，實驗值： $m/z = 556.3 [M+H]^+$ 。

【0158】

中間體R：7-[5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡啶-3-甲腈

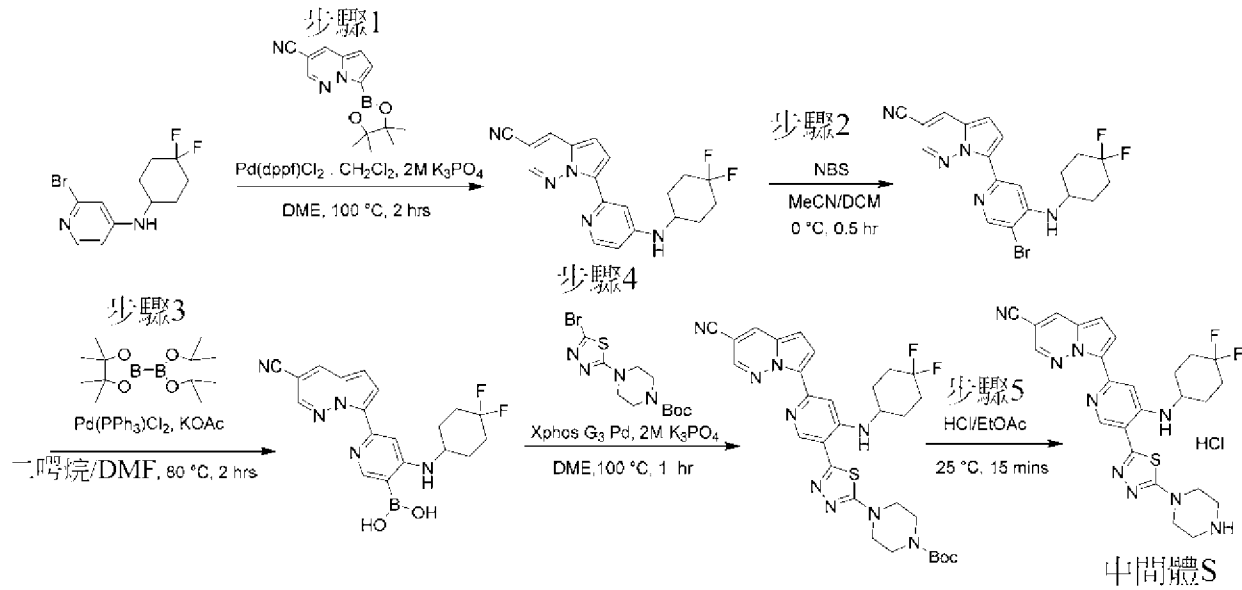


【0159】除了用7-{5-溴-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]

嗒吡-3-甲腈代替7-[5-溴-4-(甲胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈作為起始物質以外，遵循與針對中間體L所描述相同的程序來合成標題化合物。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺ = 472.20。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.91 (h, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 4H), 3.32 - 3.24 (m, 3H), 1.69 (dd, *J* = 10.0, 6.9 Hz, 4H), 1.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)。

【0160】

中間體S：7-(4-((4,4-二氟環己基)胺基)-5-(5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈



【0161】 步驟1：在N₂下向2-溴-N-(4,4-二氟環己基)吡啶-4-胺(6.00 g，20.6 mmol，1.00 eq)及7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(6.66 g，24.7 mmol，1.20 eq)於DME (60.0 mL)中之溶液中添加 K₃PO₄ (2.00 M，20.6 mL，2.00 eq)及 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1.68 g，2.06 mmol，0.10 eq)，將混合物在N₂下在100℃下攪拌2小時。將反應混合物傾入水(50.0 mL)中，隨後過濾且用乙

酸乙酯(100 mL * 4)洗滌，並且收集濾餅(4.0 g)，真空濃縮。濾液用乙酸乙酯(100 mL * 3)萃取，隨後真空濃縮，得到殘餘物(2.00 g)。殘餘物(2.00 g)藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯 = 1/1至二氯甲烷/甲醇 = 20/1， $R_f = 0.20$)純化。藉由管柱層析分離之產物與過濾產物合併，得到呈黃色固體狀之所需產物(5.00 g，14.1 mmol，68.6%產率)。LCMS： $m/z = 354.3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0162】 步驟2：在0°C下向7-(4-((4,4-二氟環己基)胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(5.50 g，15.5 mmol，1.00 eq)於MeCN (230 mL)及DCM (230 mL)中之溶液中添加NBS (2.49 g，14.0 mmol，0.90 eq)於MeCN (45.0 mL)及DCM (45.0 mL)中之溶液，將混合物在0°C下攪拌0.5小時。將反應混合物真空濃縮。粗產物在25°C下用乙酸乙酯(20.0 mL)濕磨30分鐘，得到呈黃色固體狀之所需產物(6.00 g，13.8 mmol，89.1%產率)，其藉由LCMS確認。LCMS： $m/z = 432.2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0163】 步驟3：在 N_2 下向7-(5-溴-4-((4,4-二氟環己基)胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(480 mg，1.11 mmol，1.00 eq)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(563 mg，2.22 mmol，2.00 eq)於二噁烷(10.0 mL)及DMF (5.00 mL)中之溶液中添加KOAc (326 mg，3.33 mmol，3.00 eq)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (116 mg，166 μmol ，0.15 eq)，隨後將混合物在80°C下攪拌2小時。過濾粗物質，且真空濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC (FA條件)純化，隨後藉由凍乾濃縮，得到呈黃色固體狀之所需產物(1.40 g，2.87 mmol，23.5%產率)。LCMS： $m/z = 398.2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

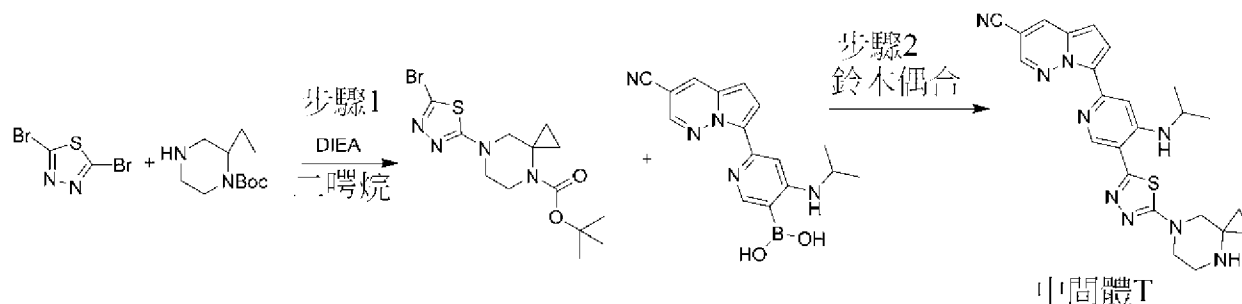
【0164】 步驟4：在 N_2 下向(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-

((4,4-二氟環己基)胺基)吡啶-3-基)硼酸(700 mg, 1.43 mmol, 1.00 eq, FA)及4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(525 mg, 1.51 mmol, 1.05 eq)於DME (15.0 mL)中之溶液中添加XPhos Pd G3 (121 mg, 143 μ mol, 0.10 eq)及K₃PO₄ (2.00 M, 1.79 mL, 2.50 eq)。將混合物在N₂下在100°C下攪拌1小時。將反應物傾入水(20.0 mL)中，隨後過濾且藉由乙酸乙酯(10.0 mL * 4)洗滌，濾液藉由乙酸乙酯(20.0 mL * 3)萃取，隨後真空濃縮，得到殘餘物。藉由HPLC確認且藉由製備型HPLC純化之殘餘物隨後藉由凍乾濃縮，得到呈黃色固體狀之所需產物(600 mg, 965 μ mol, 33.6%產率)。LCMS: m/z = 622.2 (M+H)⁺。

【0165】 步驟5：向4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吩-7-基)-4-((4,4-二氟環己基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg, 965 μ mol, 1.00 eq)於EtOAc (2.00 mL)中之溶液中添加HCl/EtOAc (4 M, 2.57 mL, 10.6 eq)，隨後將混合物在25°C下攪拌15分鐘。將混合物真空濃縮。粗產物在25°C下用乙酸乙酯(1.00 mL)濕磨15分鐘，隨後過濾，且將濾餅真空濃縮，得到呈黃色固體狀之7-(4-((4,4-二氟環己基)胺基)-5-(5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈(310 mg, 511 μ mol, 52.9%產率, HCl)，其藉由LCMS確認。LCMS: m/z = 522.1 (M+H)⁺。¹H NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆. δ 9.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.57 (s, 2H), 9.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 2H), 3.72 - 3.69 (m, 5H), 3.23 (s, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 6H), 1.76 - 1.73 (m, 2H)。

【0166】

中間體T：7-[5-(5-{4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(異丙胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈



【0167】 步驟1：將二溴噻二唑(500 mg，2.05 mmol)及4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯(435 mg，1 eq)溶解於DIEA (0.6 mL，1.75 eq)及二噁烷(0.15M)中，接著在密封小瓶中加熱至110℃。將反應物攪拌1.5小時，接著冷卻且濃縮至矽膠上。矽膠管柱層析(0-5%甲醇/DCM)，得到所需產物(0.105 g，14%)。LCMS $C_{13}H_{19}N_4BrO_2S$ 所需值：374.0，實驗值： $m/z = 320.9 [M - \text{三級丁基}]^+$ 。

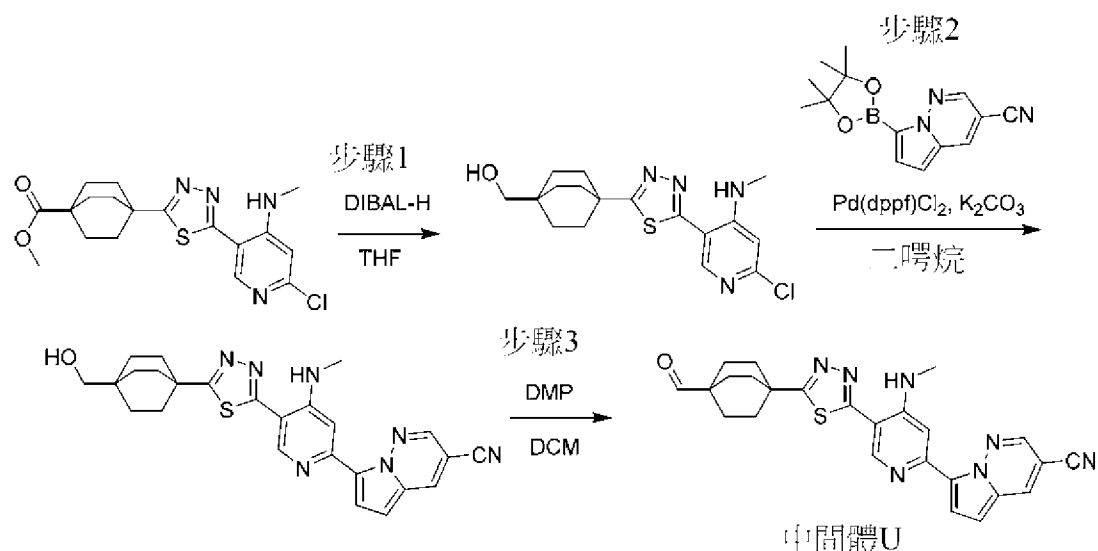
【0168】 步驟2：將6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基}-4-(異丙胺基)吡啶-3-基硼酸(90 mg，0.28 mmol)、碳酸銨(0.2 g，2.2 eq)、XantPhos (0.06 g，0.4 eq)、乙酸鈣(13 mg，0.2 eq)及7-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯(105 mg，1 eq)合併於微波小瓶中，接著添加二噁烷(8 mL)。反應混合物隨後用氮氣吹掃1分鐘，且在微波反應器中在145℃下攪拌30分鐘。反應物隨後用矽藻土過濾且濃縮至矽膠上。層析(0-10%甲醇/DCM)，得到所需中間體。在室溫下將物質溶解於DCM:TFA (5:1比率之DCM:TFA，0.1M)中，且攪拌3小時。濃縮反應物且在C18管柱上藉由逆相層析(0-100% ACN/水，0.1% TFA)純化，接著凍乾過夜，得到所需產物(28 mg，21%產率)。

【0169】 LCMS $C_{24}H_{25}N_9S$ 所需值：471.2，實驗值： $m/z = 472.3$

$[M+H]^+$ 。

【0170】

中間體U：[5-(5-{4-甲醯基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈



【0171】 步驟1：在氬氣氛圍下將4-{5-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(3.8 g, 9.67 mmol, 1 eq)於無水THF (270 mL, 0.036 M)中之溶液冷卻至 -15°C ，且用DIBAL-H (29 mL, 1.0 M THF溶液, 29.02 mmol, 3 eq)處理。30分鐘後，移除冷卻浴，且使反應物升溫至室溫並且攪拌1小時。混合物隨後藉由添加MeOH (30 mL)淬滅且劇烈攪拌20分鐘，接著添加飽和羅謝爾鹽水溶液。所得混合物用DCM萃取，且合併之有機層用飽和 NH_4Cl 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析純化(用DCM/ACN溶離)，得到3.25 g (4-{5-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}雙環[2.2.2]辛-1-基)甲醇(92%產率)。LCMS：ESI(+)[$M+H$] $^+$ = 365.46。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.68 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.46 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.97 (d, $J = 4.9$

Hz, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 6H), 1.56 - 1.45 (m, 6H)。

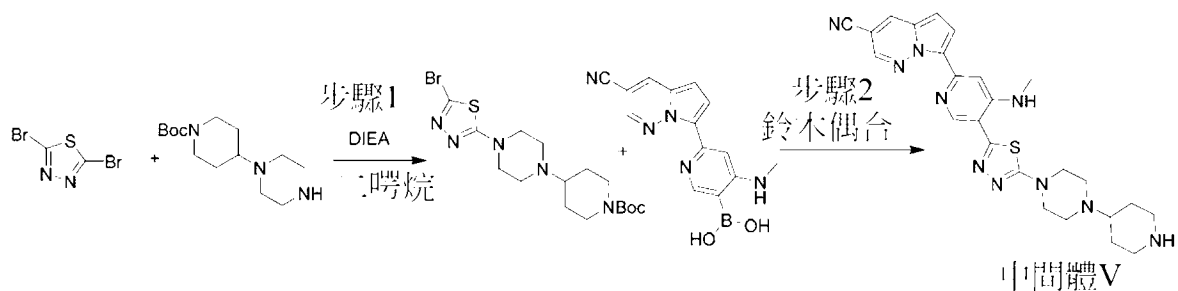
【0172】 步驟2：向(4-{5-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}雙環[2.2.2]辛-1-基)甲醇(1.8 g, 4.93 mmol, 1.0 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡啶-3-甲腈(1.59 g, 5.92 mmol, 1.2 eq)及Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (1.01 g, 1.23 mmol, 0.25 eq)於無水二噁烷(125 mL, 0.04M)中之溶液中添加2 M K₂CO₃水溶液(5 ml, 9.87 mmol, 2.0 eq)。反應混合物用氬氣脫氣30分鐘，且隨後在120℃下攪拌25小時。反應混合物用DCM稀釋，經由矽藻土墊過濾，用DCM/MeOH (1:1)洗滌，且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析純化兩次(DCM/丙酮及DCM/IPA)，得到7-(5-{5-[4-(羥甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-(甲胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡啶-3-甲腈(1.46 g, 63%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 472.40。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.65 (br. q, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.07 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 6H), 1.57 - 1.46 (m, 6H)。

【0173】 步驟3：向7-(5-{5-[4-(羥甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-(甲胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡啶-3-甲腈(1.46 g, 3.10 mmol, 1 eq)於DCM (900 mL, 3.44 mM)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(1.71 g, 4.02 mmol, 1.3 eq)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，隨後用20% Na₂S₂O₃水溶液及飽和NaHCO₃水溶液淬滅。攪拌混合物直至水層變得透明。用DCM萃取水層。合併之有機層用飽和NaHCO₃溶液、水及鹽水洗滌。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。所得粗物質用

Et₂O濕磨，過濾，且經過濾之固體用DCM/Et₂O (1:1)之混合物、Et₂O及戊烷洗滌，得到標題化合物 (1.28 g，88% 產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺=470.15。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.49 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.64 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 6H), 1.82 - 1.71 (m, 6H)。

【0174】

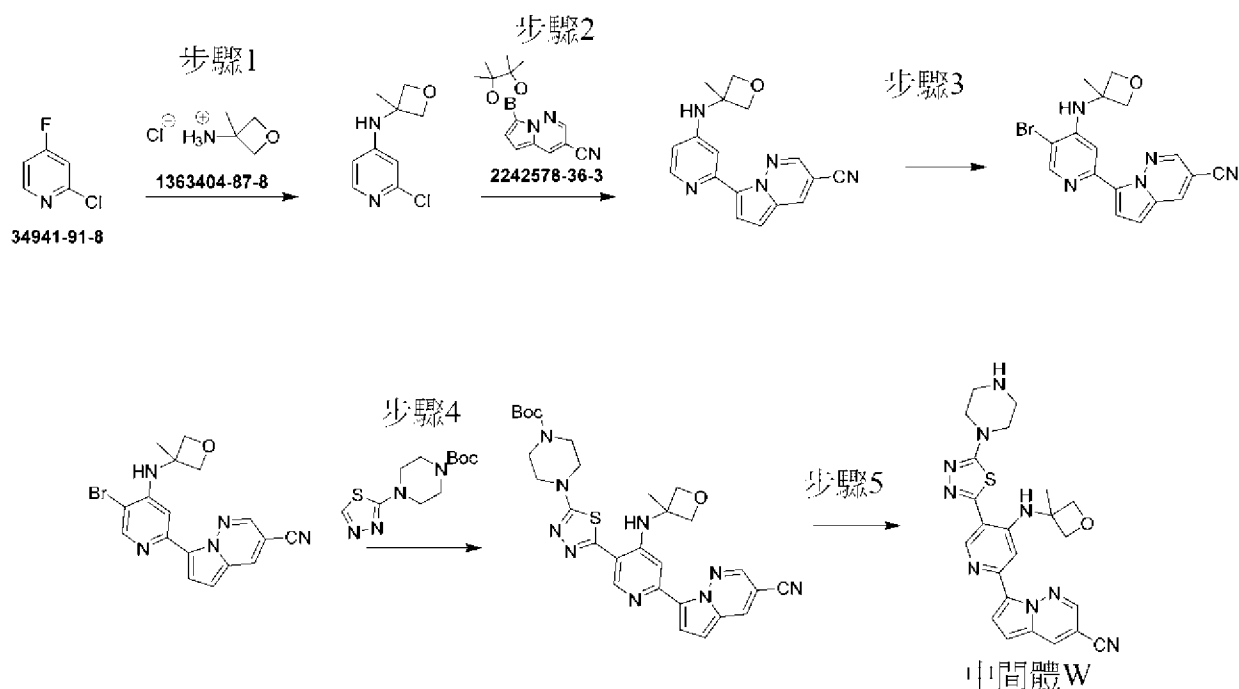
中間體V：7-[4-(甲胺基)-5-{5-[4-(哌啶-4-基)哌啶-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈



【0175】除了用4-哌啶-1-基哌啶-1-甲酸三級丁酯代替4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯作為起始物質以外，遵循與針對中間體T所展示相同的程序合成。LCMS C₂₅H₂₈N₁₀S所需值：500.2，實驗值：m/z = 501.5 [M+H]⁺。

【0176】

中間體W：7-{4-[4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺基]-5-[5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈



【0177】 步驟1：將DIPEA (17.96 ml, 138.98 mmol, 3.5 eq)添加至3-甲基-3-氧雜環丁胺-HCl (4.9 g, 39.7 mmol, 1 eq)於DMF (39.7 ml, 1 M)中之經攪拌溶液中。隨後，添加2-氯-4-氟吡啶(7.4 mL, 79.4 mmol, 2 eq)，且在密封管中將混合物加熱至100℃後保持32小時。過量的試劑及DMF藉由在旋轉蒸發器上蒸發移除。殘餘物(16.25 g)用DCM稀釋，且藉由飽和NaHCO₃水溶液使其達到pH=8。分離各層且用DCM萃取有機層4次。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且在旋轉蒸發器上濃縮。粗物質藉由FC (己烷/乙酸乙酯)純化，得到5.17 g (54%產率) 2-氯-N-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-4-胺。 $[M+H]^+ = 199.50 \text{ m/z}$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.36 - 6.25 (m, 2H), 4.60 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.56 (s, 3H)。

【0178】 步驟2：在400 ml玻璃反應器中，向2-氯-N-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-4-胺(5.904 g, 24.668 mmol, 1.0 eq)於二甲氧基乙烷(123.33 ml, 0.2 M)中之溶液中添加7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜

環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈(9.293 g, 34.532 mmol, 1.4 eq)及磷酸三鉀(10.686 g, 49.335 mmol, 2.0 eq)。混合物藉由抽空反應器且用氬氣回填(三次)而脫氣。添加Xphos Pd G3 (1.491 g, 1.726 mmol, 0.07 eq)，且重複抽空-回填程序三次。密封反應器，且將混合物在120°C下攪拌過夜。混合物用DCM稀釋且濃縮。殘餘物經由矽膠FC (DCM/EA 100:0至0:100)純化，得到4.83 g (55%產率)呈黃色固體狀之7-{4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈。 $[M+H]^+ = 306.46$ m/z。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 5.7, 2.3$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.64 (s, 3H)。

【0179】 步驟3：向7-{4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈(3.944 g, 11.625 mmol, 1.0 eq)於無水乙腈(136.78 ml, 0.085 M)及無水二甲基甲醯胺(35.23 ml, 0.33 M)中之0°C溶液中一次性添加N-溴丁二醯亞胺(1.966 g, 11.046 mmol, 0.95 eq)於無水乙腈(14.53 ml, 0.8 M)中之溶液。將混合物在0°C下攪拌45分鐘。濾出所形成之沈澱且乾燥，得到7-{5-溴-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈(2.1 g, 5.465 mmol, 47%)。濃縮濾液且藉由FC (矽膠，DCM至DCM/EA 7:3)純化，得到額外1.57 g (35%產率) 7-{5-溴-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈。 $[M+H]^+ = 386.26$ m/z。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 6.3$ Hz,

2H), 4.58 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H)。

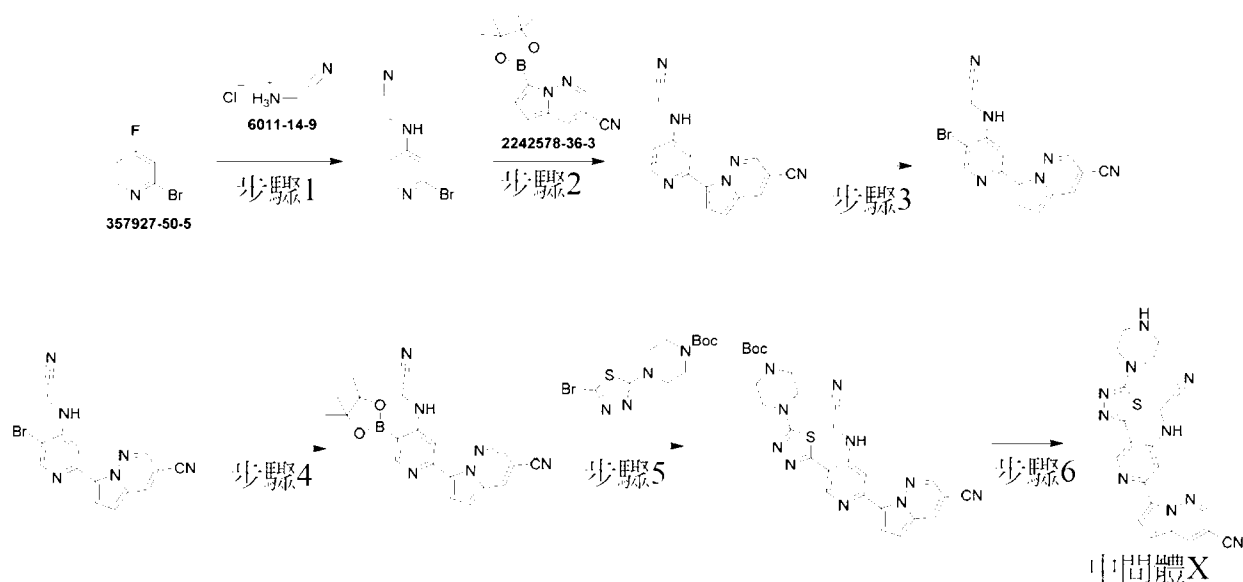
【0180】 步驟4：在玻璃壓力反應器中，向7-{5-溴-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈(3.65 g，9.499 mmol，1.0 eq)於無水二噁烷(279.39 ml，0.034 M)中之溶液中添加4-(1,3,4-噻二唑-2-基)哌咩-1-甲酸三級丁酯(2.594 g，9.499 mmol，1.0 eq)。將反應器抽空且用氬氣回填三次。添加乙酸鈮(II) (0.213 g，0.949 mmol，0.1 eq)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌咩(1.099 g，1.899 mmol，0.2eq)、碳酸銨(12.38 g，37.997 mmol，4.0 eq)及碘化銅(I) (0.362 g，1.901 mmol，0.2 eq)，且密封反應器。將混合物在105℃下攪拌3小時。UPLC指示SM部分轉化。添加乙酸鈮(II) (0.107 g，0.477 mmol，0.05 eq)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌咩(0.55 g，0.951 mmol，0.1 eq)、碳酸銨(6.19 g，18.998 mmol，2.0 eq)及碘化銅(I) (0.181 g，0.95 mmol，0.1 eq)，且將反應器抽空且用氬氣回填三次。重新密封反應器，且將混合物在105℃下攪拌過夜。添加額外部分之乙酸鈮(II) (0.107 g，0.477 mmol，0.05 eq)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌咩(0.55 g，0.951 mmol，0.1 eq)、碳酸銨(6.19 g，18.998 mmol，2.0 eq)及碘化銅(I) (0.181 g，0.95 mmol，0.1 eq)，且在抽空並用氬氣回填並且密封之後，將混合物在105℃下攪拌4小時。混合物經由矽藻土墊過濾，用乙酸乙酯洗滌。濃縮濾液，且殘餘物藉由FC (矽膠，DCM至DCM/乙酸乙酯1:1)純化，得到1.11 g (20%產率)標題化合物。兩個額外不純分離份(F2 - 0.97 g及F4 - 0.73 g)藉由FC (矽膠，DCM至DCM/乙酸乙酯1:1)再純化，合併且再次再純化(矽膠，DCM至DCM/ACN 6:4)，得到額外0.31 g (6%產率) 4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基}-4-[(3-甲基氧雜

環丁烷-3-基)胺基]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。
 $[M+H]^+ = 573.92$ m/z。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.84 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.54 (q, $J = 5.5$ Hz, 8H), 1.79 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。

【0181】 步驟5：向4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吡啶-7-基}-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺基]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.134 g, 1.917 mmol, 1.0 eq)於無水二氯甲烷(35.2 ml, 32.0 vol)中之溶液中添加三氟乙酸(1.477 ml, 19.171 mmol, 9.998 eq)。將混合物在室溫下攪拌90分鐘。UPLC指示無轉化。添加三氟乙酸(0.739 ml, 9.592 mmol, 5.003 eq)，且繼續攪拌90分鐘。UPLC指示完全轉化。濃縮混合物且與DCM一起蒸發三次。殘餘物用二乙醚(150 ml)濕磨。所得固體(TFA鹽)藉由RP FC (C18矽膠，水至水/ACN 1:1，含0.1% FA)純化，得到0.545 g (59%產率)呈TFA鹽形式之7-{4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺基]-5-[5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]噻吡啶-3-甲腈。LCMS：ESI(+) $[M+H]^+ = 474.32$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (s, 3H), 8.86 (q, $J = 2.2$ Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.73 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 4H), 3.32 (s, 4H), 1.79 (s, 3H)。

【0182】

中間體X：7-{4-[(氰基甲基)胺基]-5-[5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]噻吡啶-3-甲腈；三氟乙酸鹽



【0183】 步驟1：將DIPEA (23.4 ml, 133.6 mmol, 3 eq)添加至2-溴-4-氟吡啶(7.84 g, 44.55 mmol, 1 eq)於NMP (63 ml, 0.71 M)中之經攪拌溶液中。分批添加胺基乙腈-HCl (6.31 g, 66.82 mmol, 1.5 eq)，且在壓力小瓶中將混合物加熱至120℃。12小時後，添加額外部分之胺基乙腈-HCl (3 g, 31.77 mmol, 0.7 eq)及DIPEA (16 ml, 91.35 mmol, 2 eq)。將反應物在120℃下攪拌12小時。反應物用水稀釋且用EA萃取。EA用水、鹽水洗滌，且經Na₂SO₄乾燥。粗物質藉由FC己烷/EA (0至95%)純化，得到6.0 g (64%產率) 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡啶-3-甲腈。[M+H]⁺ = 214.1 m/z。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.94 (1 H, d, J=5.7 Hz), 7.43 (1 H, t, J=6.4 Hz), 6.88 (1 H, d, J=2.2 Hz), 6.70 (1 H, dd, J=5.7, 2.2 Hz), 4.41 (2 H, d, J=6.4 Hz)。

【0184】 步驟2：向2-[(2-溴吡啶-4-基)胺基]乙腈(6.5 g, 30.65 mmol, 1.0 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡啶-3-甲腈(11.55 g, 42.91 mmol, 1.4 eq)及Xphos Pd G3 (1.3 g, 1.53 mmol, 0.05 eq)於DME (153 ml, 0.2 M)中之溶液中添加2M K₃PO₄水溶液(31 ml, 61.31 mmol, 2.0 eq)。溶液用氬氣脫氣2至3分鐘，

且隨後加熱至120℃後保持5小時。UPLC顯示起始物質完全轉化。所得溶液用DCM稀釋且濃縮至乾燥。粗物質藉由FC純化，藉由EA:DCM (0至85%)溶離，得到4.29 g (47%產率) 7-{4-[(氰基甲基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈。 $[M+H]^+ = 275.38$ m/z。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.82 (1 H, d, J=2.2 Hz), 8.65 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.36 (1 H, d, J=5.6 Hz), 8.03 (1 H, d, J=2.3 Hz), 7.79 (1 H, d, J=4.7 Hz), 7.40 (1 H, t, J=6.4 Hz), 7.10 (1 H, d, J=4.8 Hz), 6.69 (1 H, dd, J=5.7, 2.4 Hz), 4.42 (2 H, d, J=6.3 Hz)。

【0185】 步驟3：將7-{4-[(氰基甲基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(4.81 g，17.54 mmol，1 eq)溶解於ACN/DCM/DMF (10:5:1)混合物(1.5 L，0.011 M)中，且在室溫下一次性添加N-溴丁二醯亞胺(2.81 g，15.78 mmol，0.9 eq)。將反應物在室溫下攪拌30分鐘。完成後，蒸發混合物，且粗物質藉由FC純化，藉由DCM/EtOAc溶離，得到2.0 g (35%產率) 7-{5-溴-4-[(氰基甲基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈。 $[M+H]^+ = 355.18$ m/z。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.84 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.64 (1 H, d, J=2.2 Hz), 8.52 (1 H, s), 8.14 (1 H, s), 7.79 (1 H, d, J=4.8 Hz), 7.12 (1 H, d, J=4.8 Hz), 7.00 (1 H, t, J=6.2 Hz), 4.47 (2 H, d, J=6.2 Hz)。

【0186】 步驟4：在壓力小瓶中，將7-{5-溴-4-[(氰基甲基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(1.04 g，2.83 mmol，1.0 eq)溶解於二噁烷(30 ml，0.1 M)及DMF (10 mL，0.3 M)中，接著添加雙(頻哪醇根基)二硼(1.44 g，5.66 mmol，2.0 eq)及KOAc (0.86 g，8.789 mmol，3.1 eq)。溶液用氬氣脫氣幾分鐘，且添加Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.2 g，0.283 mmol，

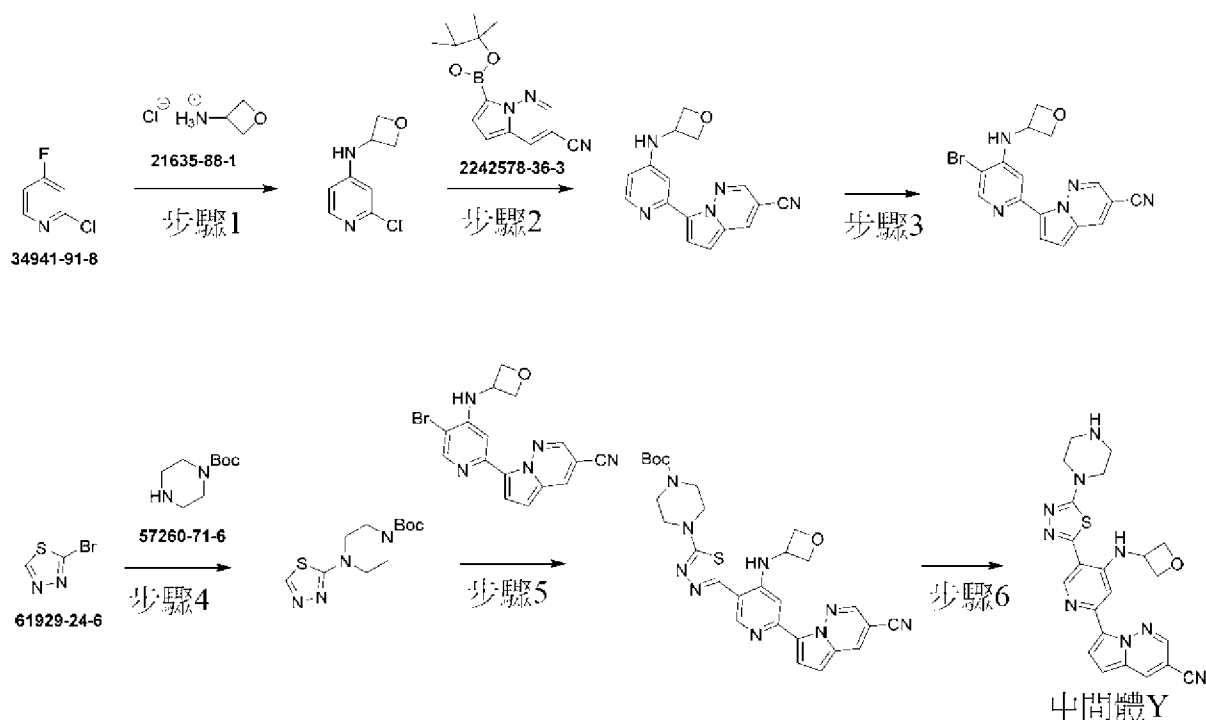
0.1 eq)，接著重複脫氣。將反應混合物在80℃下攪拌24小時。UPLC顯示完全轉化。反應混合物用EtOAc稀釋且用H₂O、鹽水洗滌，並且經Na₂SO₄乾燥。粗物質用己烷濕磨以移除過量的雙(頻哪醇根基)二硼，過濾，乾燥，且不經另外純化即用於下一步驟中。

【0187】 步驟5：在玻璃反應器中，向7-{4-[(氰基甲基)胺基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒吡啶-3-甲腈(3.17 g, 7.93 mmol, 1.0 eq)於無水二噁烷(140 mL, 0.06 M)中之溶液中添加4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.77 g, 7.93 mmol, 1.0 eq)。將反應器抽空且用氬氣回填三次。添加四氟硼酸三-三級丁基磷(0.23 g, 0.793 mmol, 0.1 eq)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈾(0)(0.363 g, 0.397 mmol, 0.05 eq)及氟化銫(3.61 g, 23.79 mmol, 3.0 eq)。重複抽空-回填三次，密封反應器，且將混合物在70℃下攪拌12小時。添加額外量的四氟硼酸三-三級丁基磷(0.23 g, 0.793 mmol, 0.1 eq)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈾(0)(0.363 g, 0.397 mmol, 0.05 eq)及氟化銫(3.61 g, 23.79 mmol, 3.0 eq)。重複抽空-回填三次，密封反應器，且將混合物在70℃下攪拌12小時。將混合物冷卻至室溫，用DCM (200 ml)稀釋且過濾。殘餘物藉由FC純化兩次(DCM/*i*-PrOH及DCM/丙酮)，得到0.108 g (3%產率) 4-(5-{4-[(氰基甲基)胺基]-6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡啶-7-基}吡啶-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。[M+H]⁺ = 543.65 m/z。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 - 8.83 (2 H, m), 8.68 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.61 (1 H, s), 8.30 (1 H, s), 7.88 (1 H, d, J=4.8 Hz), 7.15 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.70 (2 H, d, J=6.1 Hz), 3.64 - 3.48 (9 H, m), 1.44 (9 H, s)。

【0188】 步驟6：向4-(5-{4-[(氰基甲基)胺基]-6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基}吡啶-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)哌吡-1-甲酸三級丁酯(108 mg, 0.199 mmol, 1.0 eq)於無水二氯甲烷(5 ml, 0.4 M)中之溶液中添加三氟乙酸(5 ml, 65.68 mmol, 330 eq)。將混合物在室溫下攪拌3小時。濃縮混合物且與DCM共蒸發三次。殘餘物用二乙醚濕磨，過濾，且用二乙醚洗滌。所得固體藉由RP FC (C18矽膠，ACN/H₂O+0.1% FA)純化，得到66.5 mg (58%產率)呈黃色固體狀之7-{4-[(氰基甲基)胺基]-5-[5-(哌吡-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈；三氟乙酸鹽(N-51)。LCMS：ESI(+) [M+H]⁺=443.21。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (2 H, br. s), 8.87 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.83 (1 H, t, J=6.2 Hz, 重疊), 8.68 (1 H, d, J=2.2 Hz), 8.62 (1 H, s), 8.30 (1 H, s), 7.88 (1 H, d, J=4.8 Hz), 7.15 (1 H, d, J=4.8 Hz), 4.71 (2 H, d, J=6.1 Hz), 3.86 - 3.68 (4 H, m), 3.35 - 3.27 (4 H, m)。

【0189】

中間體Y：7-{4-[(氧雜環丁烷-3-基)胺基]-5-[5-(哌吡-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈



【0190】 步驟1：將DIPEA (27 ml, 156 mmol, 3.5 eq)添加至氧雜環丁烷-3-胺-HCl (4.89 mg, 44.6 mmol, 1 eq)於DMF (45 ml, 1 M)中之經攪拌冷卻溶液中。隨後，添加2-氯-4-氟吡啶(8.3 ml, 90 mmol, 2 eq)，且在密封管中將混合物加熱至90℃。完成時，減壓移除溶劑。將殘餘物分配於EtOAc與水之間。有機萃取物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且減壓蒸發。殘餘物藉由FC (丙酮/DCM 10至50%)純化，得到2-氯-N-(氧雜環丁烷-3-基)吡啶-4-胺 (3.2 g, 38% 產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 185.10。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 7.85 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.55 - 6.33 (m, 2H), 4.85 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.65 (dt, *J* = 12.8, 6.3 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H)。

【0191】 步驟2：向2-氯-N-(氧雜環丁烷-3-基)吡啶-4-胺(2.59 g, 13.9 mmol, 1.0 eq)於DME (200 ml, 0.07 M)中之溶液中添加K₃PO₄ (6.09 g, 27.8 mmol, 2 eq)。溶液用氫氣脫氣20分鐘，隨後添加7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈(5.24 g, 19.5

mmol, 1.4 eq)及XPhos Pd G3 (841 mg, 0.97 mmol, 0.07 eq)。將壓力容器密封且加熱至120°C後保持過夜。反應物經矽藻土墊過濾。用DCM及MeOH洗滌矽藻土墊。將母液減壓蒸發, 且殘餘物藉由FC (5至50% ACN/DCM)純化, 得到7-{4-[(氧雜環丁烷-3-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]噻吡啶-3-甲腈(1.9 g, 46%產率)。LCMS: ESI(+)[M+H]⁺= 292.37。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.68 (dt, J = 12.6, 6.1 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 6.1 Hz, 2H)。

【0192】 步驟3: 將7-{4-[(氧雜環丁烷-3-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]噻吡啶-3-甲腈(1.9 g, 6.52 mmol, 1 eq)於4:1之ACN/DMF混合物(75 ml, 0.086 M)中之溶液冷卻至0°C。將N-溴丁二醯亞胺(1.1 g, 6.2 mmol, 0.95 eq)溶解於ACN (5 ml)中且一次性添加。在0°C下攪拌溶液直至完成(4分鐘), 且藉由TLC監測(AcOEt/己烷1:1)。形成沈澱。藉由過濾收集沈澱, 且充分乾燥固體以除去殘餘DMF及ACN, 得到2-溴-1,3,4-噻二唑(1.35 g, 56%產率)。LCMS: ESI(+)[M+H]⁺= 370.20。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.76 - 4.66 (m, 3H)。

【0193】 步驟4: 向2-溴-1,3,4-噻二唑(5 g, 30.3 mmol, 1.0 eq)及哌啶-1-甲酸三級丁酯(14.4 g, 75.75 mmol, 2.5 eq)於正丁醇(63 mL, 0.48 M)中之溶液中添加DIPEA (22 mL, 121.2 mmol, 4.0 eq)。將反應混

合物在油浴中在120°C下加熱1小時。將反應混合物冷卻，真空濃縮，得到粗產物。用50 mL AcOEt及100 mL H₂O稀釋且用AcOEt (5×50 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且真空蒸發，得到粗產物，一種深紅色結晶固體。化合物藉由FC (己烷/AcOEt 0至100%)純化，得到7-{5-溴-4-[(氧雜環丁烷-3-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈(5.73 g，69% 產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 271.20，¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.85 (s, 1H), 3.47 (s, 8H), 1.43 (s, 9H)。

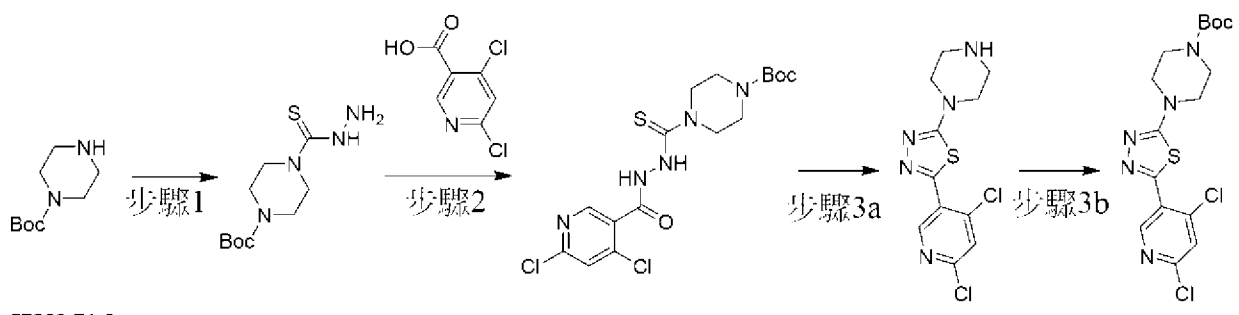
【0194】 步驟5：將7-{5-溴-4-[(氧雜環丁烷-3-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈(1.3 g，3.51 mmol，1 eq)、4-(1,3,4-噻二唑-2-基)哌咩-1-甲酸三級丁酯(1.05 mg，3.86 mmol，1.1 eq)、CuI (134 mg，0.7 mmol，0.2 eq)、Xantphos (406 mg，0.7 mmol，0.2 eq)及Cs₂CO₃ (4.58 mg，14 mmol，4.0 eq)於無水二噁烷(104 mL，0.03 M)中之懸浮液用氬氣脫氣15分鐘，且添加Pd(OAc)₂ (80 mg，0.35 mmol，0.1 eq)。將壓力容器密封且在105°C下加熱過夜。反應混合物經由矽藻土過濾，用AcOEt洗滌矽藻土，且真空蒸發溶劑。粗物質藉由FC (具有20 g矽膠乾燥負載之320 g管柱，25 CV內0至100% ACN/DCM梯度)純化。殘餘物用Et₂O濕磨(音波處理15分鐘)且過濾，得到4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基}-4-[(氧雜環丁烷-3-基)胺基]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌咩-1-甲酸酯(692 mg，35% 產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 560.58。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.88 (dd, *J* = 11.4, 5.9 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 7H),

3.47 (s, 5H), 1.44 (s, 7H), 1.43 (s, 6H)。

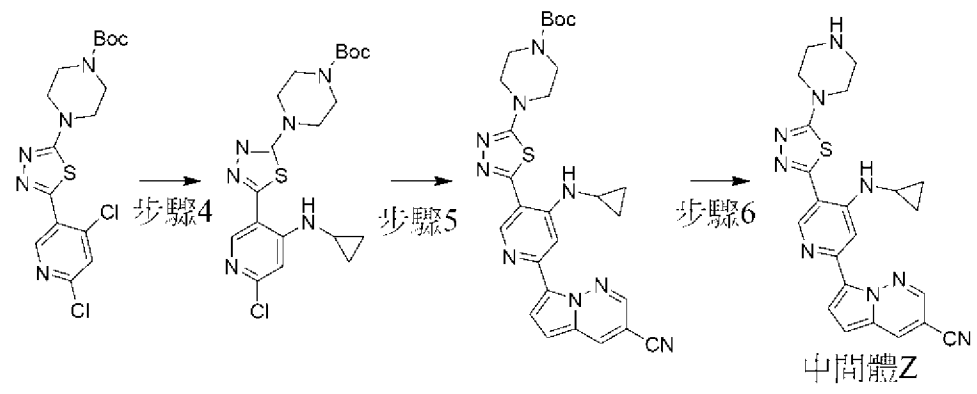
【0195】 步驟6：將4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基}-4-[(氧雜環丁烷-3-基)胺基]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌咩-1-甲酸三級丁酯 (692 mg，1.24 mmol，1.0 eq)於HFIP (4.0 mL)中之溶液在微波反應器中在140℃下加熱1小時。反應混合物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(64 mg，18%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 459.96。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.93 - 4.82 (m, 1H), 4.59 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 4H), 2.98 - 2.83 (m, 4H)。

【0196】

中間體Z：7-[4-(環丙胺基)-5-[5-(哌咩-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈



57260-71-6



【0197】 步驟1：向哌咩-1-甲酸三級丁酯(8 g，42.9 mmol，1.0 eq)

於無水THF (150 ml, 0.3 M)中之經攪拌溶液中添加TEA (19 ml, 129 mmol, 3.0 eq)及1,1'-硫羰基二咪唑(11.5 g, 51.54 mmol, 1.2 eq), 且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。隨後, 將溶液逐滴轉移至單水合肼(9.6 ml, 129 mmol, 3 eq)於THF (50 ml)中之溶液中。藉由TLC監測反應之完成。用水(500 mL)稀釋反應混合物, 且用EtOAc (2 × 500 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 且減壓濃縮。殘餘物自AcOEt/己烷(1:2)中再結晶, 得到4-(胺基硫代胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(10.09 g, 89%產率)。ESI(-)[M-H]⁺= 259.38。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.79 - 3.62 (m, 4H), 3.42 - 3.25 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)。

【0198】 步驟2: 在氬氣下向起始4,6-二氯菸鹼酸(5.645 g, 29.11 mmol, 1.1 eq)於無水DCM (90 ml, 0.3 M)中之溶液中添加Et₃N (4.4 ml, 1.2 eq), 且將溶液冷卻至-15°C。逐滴添加氯甲酸異丁酯(3.85 ml, 1.1 eq), 將溫度維持在-15°C。隨後, 將溶液保持在-15°C下1小時。隨後, 分批添加4-(胺基硫代胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(6.89 g, 26.2 mmol, 1.0 eq), 且將反應物在室溫下攪拌過夜。完成時, 溶液用NaHCO₃處理且用DCM (3 × 50 ml)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且蒸發至乾燥。粗殘餘物用Et₂O濕磨且過濾, 得到4-{[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醯肼基]甲硫醯基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(8.2 g, 70%產率)。ESI(-)[M-H]⁺= 434.00。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 3.99 - 3.80 (m, 4H), 3.47 - 3.37 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。

【0199】 步驟3a: 將4-{[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醯肼基]甲硫醯基}

哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.211 g, 9.21 mmol, 1.0 eq)於硫酸(31 ml, 552.6 mmol, 60 eq)中之溶液在室溫下攪拌過夜。在劇烈攪拌的同時將反應物傾入冰(約200 ml)中。隨後謹慎地分批添加 K_2CO_3 直至 $pH > 9$ 。濾出 K_2SO_4 且用DCM洗滌若干次。藉由DCM (3 × 200 ml)自水相萃取產物。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且減壓蒸發，得到1-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶(2.276 g, 77% 產率)。ESI(+)[M+H]⁺= 316.28。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 4H), 2.87 - 2.78 (m, 4H)。

【0200】 步驟3b：向1-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶(2.276 g, 7.2 mmol, 1.0 eq)於DCM (14 ml, 0.5 M)中之溶液中添加TEA (1.2 ml, 8.6 mmol, 1.2 eq)，且攪拌反應物5分鐘，並且添加 Boc_2O (1.9 g, 8.6 mmol, 1.2 eq)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。完成時，將溶液減壓蒸發至乾燥。將粗固體懸浮於己烷中且過濾，得到4-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.8 g, 93% 產率)。ESI(+)[M+H]⁺= 360.34。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 8H), 1.43 (s, 9H)。

【0201】 步驟4：向4-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.4 g, 3.4 mmol, 1.0 eq)於1:3之三級丁醇/THF混合物(45 ml, 0.075 M)中之溶液中添加環丙胺(2.4 ml, 33.6 mmol, 10 eq)，且將反應混合物加熱至90℃後保持24小時。完成時，將溶液減壓蒸發，用水(100 ml)稀釋，且用DCM (20 ml × 3)萃取。合併有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且減壓濃縮，得到4-{5-[6-氯-4-(環丙胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.33 g, 81%)。ESI(+)[M+H]⁺=

437.70。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.52 (s, 8H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.90 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 0.57 (p, $J = 4.8$ Hz, 2H)。

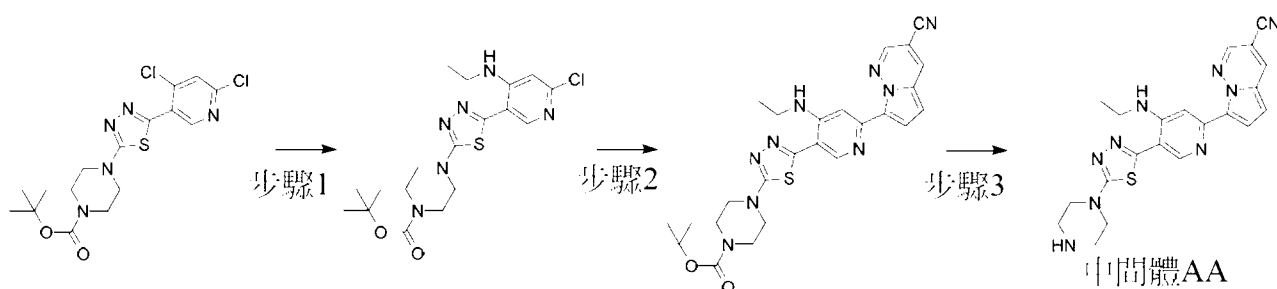
【0202】 步驟5：向4-{5-[6-氯-4-(環丙胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.33 g, 3 mmol, 1.0 eq)於DME (40 ml, 0.07 M)中之溶液中添加 K_3PO_4 (1.332 g, 6 mmol, 2.0 eq)，且混合物用氫氣脫氣10分鐘。添加7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒啶-3-甲腈(1.147 g, 4.262 mmol, 1.4 eq)及XPhos Pd G3 (0.184 g, 0.213 mmol, 0.07 eq)，且密封壓力容器。將混合物在 120°C 下攪拌過夜。減壓蒸發溶劑。粗物質藉由FC (25 CV內0至10% *i*-PrOH/DCM)純化，得到4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啶-7-基}-4-(環丙胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(120 mg, 20% 產率)。ESI(+)[$\text{M}+\text{H}$] $^+=$ 544.48。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.36 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.30 (s, 4H), 2.83 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.06 (s, 2H), 0.70 (s, 2H)。

【0203】 步驟6：將4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啶-7-基}-4-(環丙胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(120 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq)於DCM (1 ml, 0.3 M)中之溶液冷卻至 0°C 。隨後，逐滴添加TFA (0.17 ml, 2.2 mmol, 10 eq)，且將混合物在室溫下攪拌3小時。完成時，將混合物蒸發至乾燥。將粗物質懸浮於 Et_2O 中且用音波處理30分鐘。過濾懸浮液，得到95 mg (45%產率)呈黃色固體狀之標題化合物(TFA鹽)。LCMS：ESI(+)[$\text{M}+\text{H}$] $^+=$ 444.48。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-$

d_6) δ 9.36 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.30 (s, 4H), 2.83 (s, 1H), 1.06 (s, 2H), 0.70 (s, 2H)。

【0204】

中間體AA：7-[4-(乙胺基)-5-[5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈



【0205】 步驟1：將4-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.4 g, 3.36 mmol, 1.0 eq)於三級丁醇(22 ml, 0.15 M)及2 M於THF中之乙胺溶液(2 ml, 7.1 mmol, 20.0 eq)中之混合物在90℃下加熱過夜。隨後減壓蒸發所有揮發物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷中，用水洗滌，乾燥，且蒸發溶劑。粗物質用己烷濕磨，得到1.35 g (94%產率) 4-{5-[6-氯-4-(乙胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯。ESI(+)[M+H]⁺= 425.64。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 8.59 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.52 (m, 8H), 3.32 (br q, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0206】 步驟2：將4-{5-[6-氯-4-(乙胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.6 g, 3.77 mmol, 1.0 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈(1.42 g, 5.27 mmol, 1.4 eq)、K₃PO₄ (1.648 g, 7.531 mmol, 2.0 eq)及XPhos Pd G3 (0.228 g, 0.264 mmol, 0.07 eq)懸浮於二甲氧基甲烷(54 ml, 0.07 M)

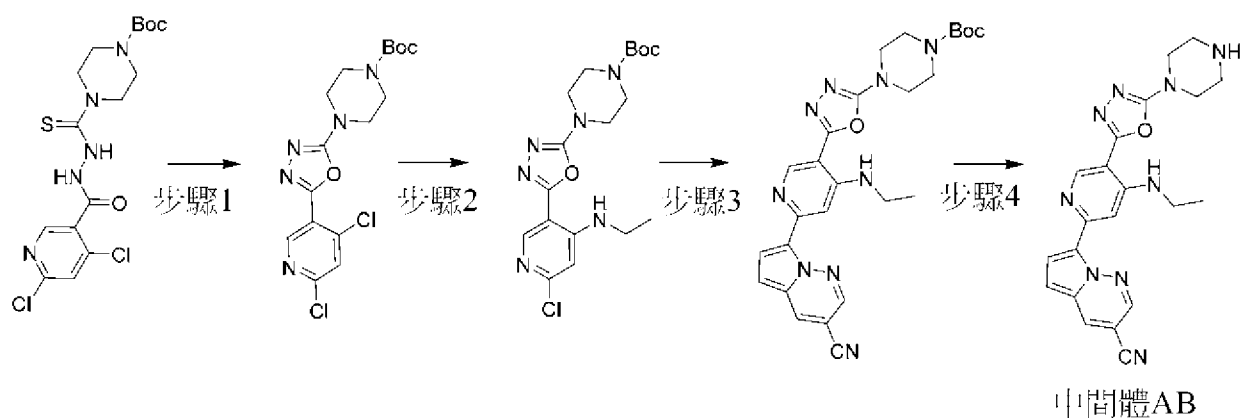
第 93 頁(發明說明書)

中。混合物用氬氣脫氣20分鐘且在120°C下攪拌過夜。粗物質經由FC (矽膠，二氯甲烷/乙腈1:1)純化，得到1.2 g (60%產率)呈黃色固體狀之4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吡-7-基}-4-(乙胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。ESI(+)[M+H]⁺= 533.0。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ: 8.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.54 (br m, 10H), 1.44 (s, 9H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0207】 步驟3：將4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吡-7-基}-4-(乙胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，2.25 mmol，1.0 eq)溶解於乙酸(15 ml，0.15 M)中且添加含HCl之二乙醚(6 g，22.57 mmol，10 eq)，並且將反應物在室溫下攪拌2小時。應用UPLC監測。隨後，蒸發所有揮發物，且粗殘餘物用2-丙醇與二乙醚之混合物濕磨，得到0.5 g (50%產率)呈黃色固體狀之標題化合物。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 432.21。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ: 8.83 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.49 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.12 (br m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.44 (br q, 2H), 2.90 (m, 4H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0208】

中間體AB：7-[4-(乙胺基)-5-[5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈四鹽酸鹽



【0209】 步驟1：將4-{[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲硫基]甲硫基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.11 g, 0.25 mmol, 1.0 eq)及對甲苯磺酰氯(0.082 g, 0.43 mmol, 1.7 eq)於無水吡啶(1.3 ml, 0.2 M)中之溶液在攪拌下在75°C下加熱1.5小時。隨後，低壓蒸發所有揮發物，且粗物質藉由急驟層析(矽膠，DCM/2-PrOH, 9:1)純化，得到0.06 g (52%產率)呈灰白色結晶產物之4-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。ESI(+)[M+H]⁺= 418.8。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.93 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 3.51 (s, 8H), 1.43 (s, 9H)。

【0210】 步驟2：將4-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.36 g, 0.865 mmol, 1.0 eq)溶解於三級丁醇(6 ml, 0.15 M)中，且添加含10%乙胺之THF (2.0 ml, 4.32 mmol, 5 eq)。將所得混合物在80°C下加熱過夜，且在冷卻至室溫之後，將其溶解於二氯甲烷中，用水洗滌，且有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾，且減壓蒸發至乾燥，得到0.32 g (77%產率)呈灰白色固體狀之4-{5-[6-氯-4-(乙胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯。ESI(+)[M+H]⁺= 409.63。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.46 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.51 (s, 8H), 3.39 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0211】 步驟3：將4-{5-[6-氯-4-(乙胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.32 g, 0.865 mmol, 1.0 eq)溶解於三級丁醇(6 ml, 0.15 M)中，且添加含10%乙胺之THF (2.0 ml, 4.32 mmol, 5 eq)。將所得混合物在80°C下加熱過夜，且在冷卻至室溫之後，將其溶解於二氯甲烷中，用水洗滌，且有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾，且減壓蒸發至乾燥，得到0.32 g (77%產率)呈灰白色固體狀之4-{5-[6-氯-4-(乙胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯。ESI(+)[M+H]⁺= 409.63。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.46 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.51 (s, 8H), 3.39 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

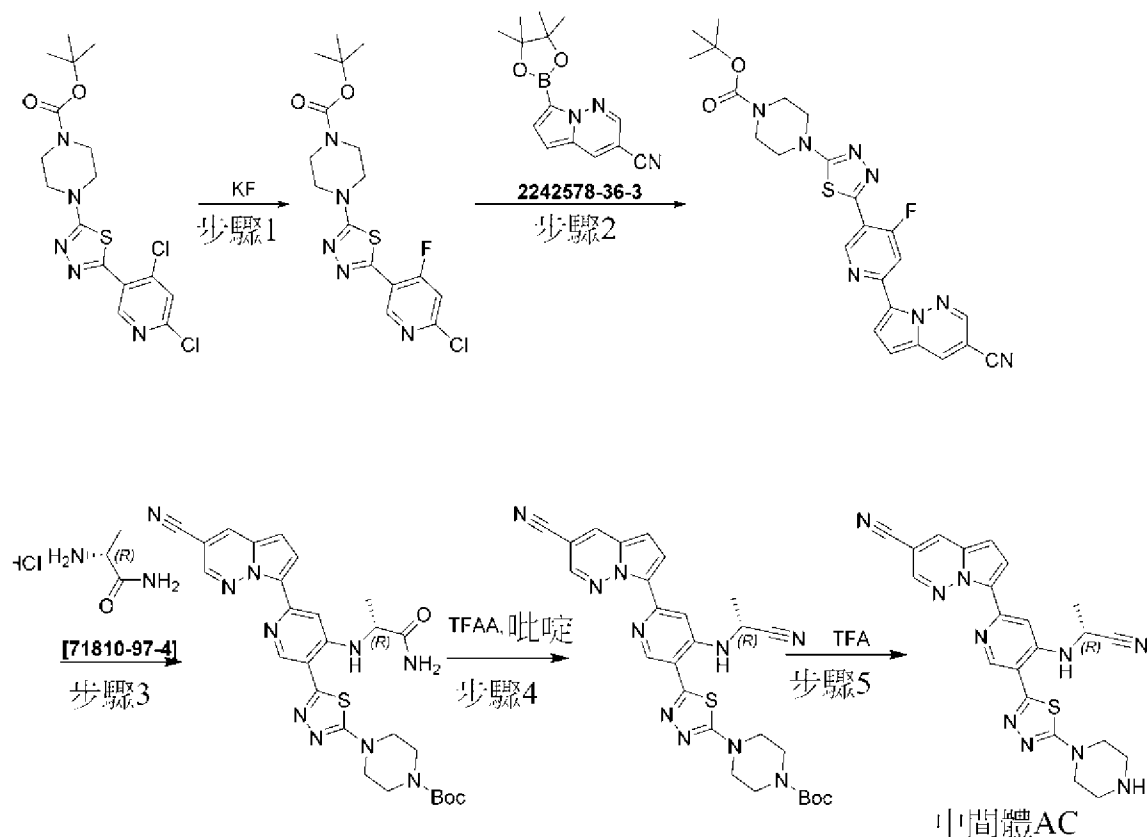
2-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.3 g, 0.74 mmol, 1 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈(0.28 g, 1.03 mmol, 1.4 eq)、K₃PO₄ (0.35 g, 1.47 mmol, 2 eq)及XPhos Pd G3 (0.05 g, 0.052 mmol, 0.07 eq)懸浮於二甲氧基乙烷(11 ml, 0.07 M)中。混合物用氬氣脫氣20分鐘，且在120℃下攪拌過夜。粗物質藉由急驟層析(矽膠，二氯甲烷/2-丙醇)純化，得到0.2 g (51%產率)呈黃色固體狀之4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吩-7-基}-4-(乙胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。ESI(+)[M+H]⁺= 516.71。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ: 8.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 10H), 1.44 (s, 9H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0212】 步驟4：向4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吩-7-基}-4-(乙胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.2 g, 0.38 mmol, 1 eq)溶解於冰乙酸(2.51 ml, 0.15 M)之溶液中添加含1 M HCl之二乙醚(0.915 g, 3.76 mmol, 10 eq)。攪拌所得混合物2小時。隨後，減壓蒸發所有揮發物。殘餘物用無水二乙醚濕磨，得到0.18 g (81%產率)呈黃色結晶固體狀之標題化合物。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 416.25。

【0213】 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ: 9.53 (s, 2H), 9.00 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.28 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.65 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.29 (br m, 4H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0214】

中間體AC：7-(4-[[[(1R)-1-氟基乙基]胺基]-5-[5-(吡啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈



【0215】 步驟1：向4-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-1-甲酸三級丁酯(10.0 g，24.02 mmol，1.0當量)於無水二甲亞碸(80 mL，0.3 M)中之溶液中添加氟化鉀(1.61 g，27.623 mmol，1.15當量)及18-冠-6 (3.18 g，12.01 mmol，0.5當量)。將反應混合物在105℃下攪拌24小時。反應完成後，用水(100 mL)稀釋，且用DCM (3 × 500 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，且真空濃縮。殘餘物用己烷濕磨，且隨後藉由矽膠急驟層析純化，用0-50% EtOAc/己烷溶離，得到6.7 g (70%產率)呈灰白色固體狀之4-[5-(6-氯-4-氟吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-1-甲酸三級丁酯。LCMS：[C₁₆H₁₉ClFN₅O₂S]，質量所需值399.1，質量觀測值 = 399.9 [M+H⁺]。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.8 Hz,

1H), 3.62 (s, 8H), 1.49 (s, 9H)。

【0216】 步驟2：將4-[5-(6-氯-4-氟吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(6.7 g, 16.76 mmol, 1.0當量)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈(5.41 g, 20.10 mmol, 1.2當量)、磷酸三鉀(7.11 g, 33.51 mmol, 2.0當量)及XPhos Pd G3 (0.99 g, 1.17 mmol, 0.07當量)懸浮於二甲氧基乙烷(240 mL, 0.07 M)中。混合物用氬氣脫氣20分鐘且使其升溫至120℃後保持過夜。反應完成後，將其減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析純化，用100% DCM (5 CV)、0-30% ACN/DCM (15 CV)及30% ACN/DCM溶離，接著用Et₂O濕磨，得到950 mg (11%產率)呈黃色固體狀之4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吩-7-基}-4-氟吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LCMS：[C₂₄H₂₃FN₈O₂S]，質量所需值506.1，質量觀測值 = 507.0 [M+H⁺]。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 8H), 1.50 (s, 9H)。

【0217】 步驟3：向4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吩-7-基}-4-氟吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.4 g, 8.00 mmol)於無水DMSO (80.0 mL, 0.1 M)中之溶液中添加D-丙胺鹽胺鹽酸鹽(9.96 g, 80.0 mmol)及碳酸氫鈉(10.1 g, 120 mmol)。將反應混合物在120℃下攪拌1小時。藉由添加冰使產物沈澱。將懸浮液在室溫下攪拌15分鐘。藉由過濾收集固體，且用水洗滌直至濾液無色。真空乾燥固體。殘餘物藉由矽膠急驟層析純化，用0至6% MeOH/DCM溶離，得到1.36 g (30%產率)呈黃色固體狀之4-[5-(4-{[(1*R*)-1-胺甲鹽基乙基]胺基}-6-{3-氰基吡咯并

[1,2-b]噻吡-7-基}吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。
 LCMS : $C_{27}H_{30}N_{10}O_3S$ 所需值 574.2 , 觀測值 $m/z = 575.2$ $[M+H]^+$ 。 ^1H
 NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 2.3$
 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H),
 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.54 (d,
 $J = 6.8$ Hz, 8H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H) 。

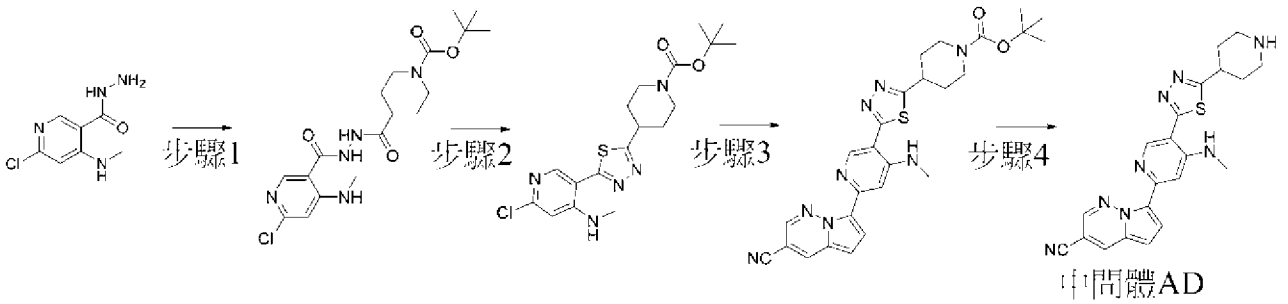
【0218】 步驟4：在0℃下向4-[5-(4-{[(1R)-1-胺甲醯基乙基]胺基}-
 6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吡-7-基}吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲
 酸三級丁酯(1.36 g , 2.37 mmol)於無水DCM (23.7 mL , 0.1 M)中之溶液中添
 加三氟乙酸酐(1.49 g , 7.1 mmol)及無水吡啶(1.53 mL , 18.9 mmol) 。將
 反應混合物在室溫下攪拌0.5小時。由於反應不完全，添加另一部分三氟
 乙酸酐(0.049 g , 0.24 mmol)及無水吡啶(0.05 mL , 0.63 mmol) ，且將混
 合物在氬氣下在室溫下攪拌30分鐘。將飽和NaHCO₃水溶液傾入混合物中
 且用DCM萃取混合物，得到671 mg粗產物。粗物質藉由矽膠急驟層析純
 化，用0至4% MeOH/DCM溶離，得到0.33 g (24%產率)呈橙色固體狀之4-
 [5-(4-{[(1R)-1-氰基乙基]胺基}-6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吡-7-基}吡啶-
 3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LCMS : $C_{27}H_{28}N_{10}O_2S$ 所
 需值556.2 , 觀測值 $m/z = 557.2$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)
 δ 8.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 2.3$ Hz,
 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 4.8$
 Hz, 1H), 5.04 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 8H), 1.78 (d, $J =$
 6.9 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H) 。

【0219】 步驟5：向4-[5-(4-{[(1R)-1-氰基乙基]胺基}-6-{3-氰基吡

咯并[1,2-b]噻吡-7-基}吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.97 g, 1.7 mmol)於無水二氯甲烷(34.8 mL, 0.05 M)中之溶液中添加三氟乙酸(8 mL, 105 mmol)及苯甲醚(0.381 mL, 3.48 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。蒸發揮發物，且殘餘物用二乙醚濕磨四次，得到790 mg呈TFA鹽形式之7-(4-{{(1R)-1-氰基乙基}胺基}-5-[5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈。將鹽溶解於20 mL DCM/MeOH混合物(9:1, v/v)中，且用7% NaHCO₃水溶液(30 mL)洗滌。水層用含10% MeOH之DCM萃取兩次，且合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到0.562 g (63%產率)呈黃色粉末狀之標題化合物。LCMS: C₂₂H₂₀N₁₀S, 質量所需值 = 456.2, 觀測值 m/z = 457.1 [M+H]⁺, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90 - 8.80 (m, 2H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 2.89 (m, 4H), 1.78 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0220】

中間體AD: 7-[4-(甲胺基)-5-[5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈



【0221】 步驟1: 向6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-碳醯肼(3.55 g, 17.69 mmol, 1 eq)及單甲基1-(三級丁氧羰基)-4-哌啶甲酸(4.46 g, 19.46

mmol, 1.1 eq)於DMF (60 mL, 0.3 M)中之溶液中添加DIPEA (9.3 mL, 53.08 mmol, 3 eq)及HATU (8.1 g, 21.23 mmol, 1.2 eq)。將混合物在25℃下攪拌過夜。反應混合物用冰/水(600 mL)淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且減壓濃縮。粗物質藉由FC (DCM/MeOH, 0至10%)純化，得到6.44 g 4-{N'-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-羰基]胍羰基}哌啶-1-甲酸三級丁酯化合物(85%產率)。LCMS：ESI(+)[M-H]⁻= 410.40。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.33 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.82 (d, *J* = 5.0 Hz, 5H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 11H)。

【0222】 步驟2：在氬氣下將4-{N'-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-羰基]胍羰基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.4 g, 8.25 mmol, 1 eq)溶解於無水THF (275 mL, 0.03 M)中。將溶液升溫至40℃，且在劇烈攪拌期間分批添加P₂S₅ (2.75 mg, 12.38 mmol, 1.5 eq)。將所得懸浮液在回流下攪拌1小時。完成後，減壓蒸發揮發物。將殘餘物溶解於DCM (100 mL)中且與K₂CO₃水溶液一起劇烈攪拌。藉由分液漏斗移除水層，且有機溶劑經Na₂SO₄乾燥，並且減壓濃縮。粗殘餘物藉由FC (0至50%梯度之EtOAc/DCM)純化，得到1.82 g 4-{5-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(51%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 410.4。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.66 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.01 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.53 - 3.36 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 5.0 Hz, 5H), 2.09 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.64 (tt, *J* = 12.0, 6.5 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)。

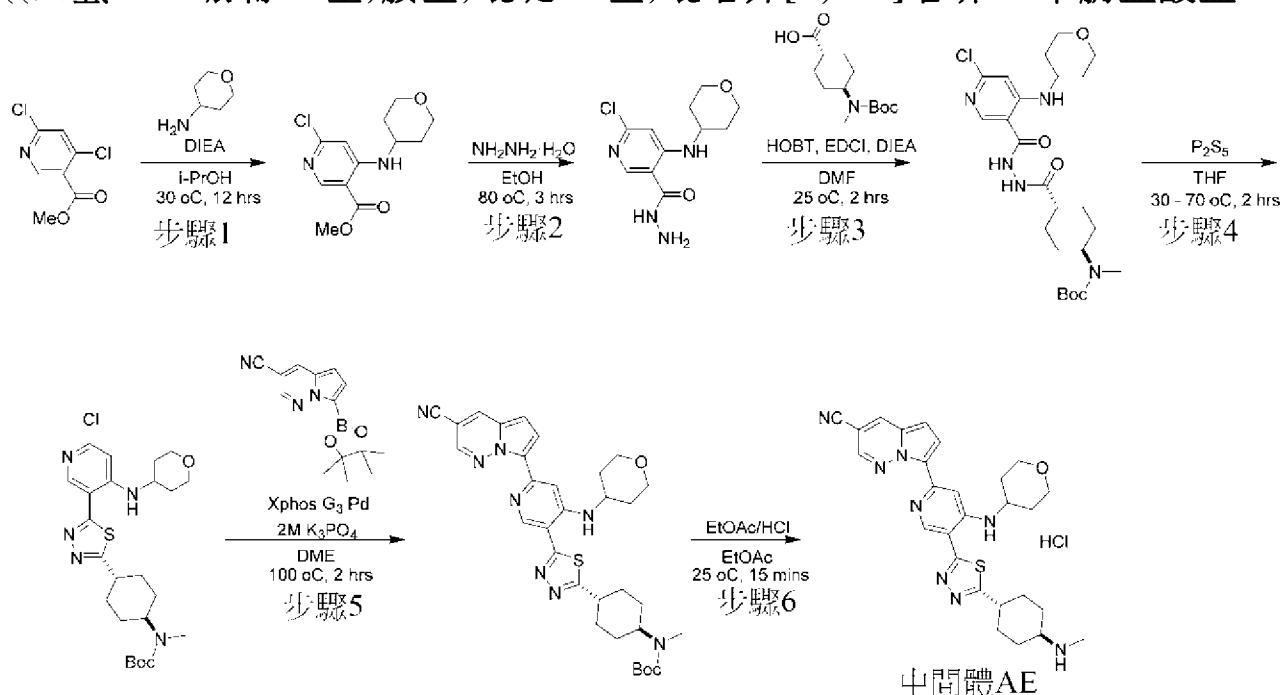
【0223】 步驟3：向4-{5-[6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.860 g, 2.097 mmol, 1.0 eq)及7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(0.79 g, 2.936 mmol, 1.4 eq)於無水二噁烷(7 ml, 0.3 M)中之溶液中添加溶解於H₂O (0.35 ml, 6.0 M)中之碳酸鉀(0.87 g, 6.295 mmol, 3 eq)。溶液用氫氣脫氣15分鐘，且添加[1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鉀(II)與二氯甲烷之複合物(0.43 g, 0.524 mmol, 0.25 eq)。將管密封且在120°C下攪拌過夜。反應物經由矽藻土墊過濾且用DCM及MeOH洗滌。減壓蒸發溶劑，且殘餘物藉由FC (5至50% ACN/DCM)純化，得到363 mg 4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基}-4-(甲胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(36%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 517.44。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.10 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 3.06 - 2.86 (m, 2H), 2.11 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.76 - 1.56 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

【0224】 步驟4：將4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基}-4-(甲胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(650 mg, 1.26 mmol)於HFIP (26 mL, 0.06 M)中之溶液在MW照射下在140°C下攪拌4小時。蒸發揮發物，且殘餘物與DCM共蒸發三次。粗物質經歷短暫的矽膠急驟層析(5至30% MeOH/DCM)，得到474 mg (85%產率)標題化合物。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 417.21。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (q, *J* = 4.3

Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.66 (qd, $J = 12.2, 3.6$ Hz, 2H)。

【0225】

中間體AE：7-(5-(5-((1*r*,4*r*)-4-(甲胺基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-((四氫-2*H*-嘧喃-4-基)胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈鹽酸鹽



【0226】 步驟1：向4,6-二氯菸鹼酸甲酯(71.6 g, 347 mmol, 1.00 *eq*)及四氫-2*H*-嘧喃-4-胺(87.9 g, 869 mmol, 2.50 *eq*)於*i*-PrOH (700 mL)中之溶液中添加DIEA (157 g, 1.22 mol, 212 mL, 3.50 *eq*)。將反應混合物在N₂下在30°C下保持12小時。將反應混合物傾入H₂O (1.00 L)中，隨後用乙酸乙酯(1.00 L * 3)萃取。合併之有機層用鹽水(1.00 L * 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯，梯度：20/1至10/1至3/1)純化，得到呈白色固體狀之6-氯-4-((四氫-2*H*-嘧喃-4-基)胺基)菸鹼酸甲酯(43.0 g, 157 mmol, 45.4%產率, 99.4%純度)。TLC $R_f = 0.30$ (3:1石油醚/乙酸乙酯)。LCMS: $m/z = 271.1$

(M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 3.8, 12.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.63 - 3.53 (m, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.64 (m, *J* = 4.2, 10.2, 13.8 Hz, 2H)

【0227】 步驟2：向6-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)菸鹼酸甲酯 (49.0 g, 179 mmol, 99.4%純度, 1.00 eq)於EtOH (300 mL)中之溶液中添加NH₂NH₂·H₂O (85.6 g, 1.45 mol, 83.2 mL, 85.0%純度, 8.03 eq)。將反應混合物在80℃下攪拌3小時。將反應混合物傾入H₂O (300 mL)中，隨後用乙酸乙酯(300 mL * 3)萃取。合併之有機層用鹽水(600 mL * 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之6-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)菸鹼醯肼(45.0 g, 166 mmol, 92.4%產率, 100%純度)。LCMS：m/z = 271.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.49 (br s, 2H), 3.82 (td, *J* = 3.6, 11.6 Hz, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 3.47 (dt, *J* = 2.2, 11.2 Hz, 2H), 1.88 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.48 - 1.27 (m, 2H)

【0228】 步驟3：向6-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)菸鹼醯肼 (15.0 g, 55.4 mmol, 100%純度, 1.00 eq)及(1r,4r)-4-((三級丁氧羰基)(甲基)胺基)環己烷-1-甲酸(15.6 g, 60.9 mmol, 1.10 eq)於DMF (150 mL)中之溶液中添加HOBT (8.98 g, 66.4 mmol, 1.2 eq)、EDCI (12.7 g, 66.4 mmol, 1.20 eq)及DIEA (21.4 g, 166 mmol, 28.9 mL, 3.00 eq)。將混合反應物在N₂下在25℃下攪拌2小時。將反應混合物傾入H₂O (200 mL)中，隨後用乙酸乙酯(200 mL * 3)萃取。合併之有機層用鹽水(600 mL * 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1至5/1)純化，得到呈黃色固體狀之((1r,4r)-

4-(2-(6-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)菸鹼醯基)肼-1-羰基)環己基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(10.0 g, 17.3 mmol, 31.3%產率, 88.4%純度)。
 TLC R_f = 0.30 (石油醚/乙酸乙酯 = 0/1)。LCMS: m/z = 510.1 ($M+H$)⁺。
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.91 - 3.67 (m, 4H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.18 (br s, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 4H), 1.71 - 1.44 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.38 (br s, 2H)

【0229】 步驟4：在30°C下向((1r,4r)-4-(2-(6-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)菸鹼醯基)肼-1-羰基)環己基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(10.0 g, 17.3 mmol, 88.4%純度, 1.00 eq)於THF (100 mL)中之溶液中添加P₂S₅ (5.78 g, 26.0 mmol, 2.76 mL, 1.50 eq), 隨後將混合物在70°C下攪拌2小時。反應完成後, 蒸發揮發物。將粗殘餘物溶解於DCM (150 mL)中, 且藉由劇烈攪拌用15% K₂CO₃水溶液(150 mL)洗滌。有機層用水(200 mL)及鹽水(400 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 且真空濃縮。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至25/1至10/1)純化, 得到呈黃色固體狀之((1r,4r)-4-(5-(6-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)環己基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(6.00 g, 8.82 mmol, 50.9%產率, 74.7%純度)。
 TLC R_f = 0.20 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)。LCMS: m/z = 508.2 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.03 (td, J = 3.8, 12.0 Hz, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.09 (tt, J = 3.6, 11.8 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.89 (br dd, J = 2.4, 12.2 Hz, 2H), 1.82 - 1.62 (m, 7H), 1.48 (s, 9H)

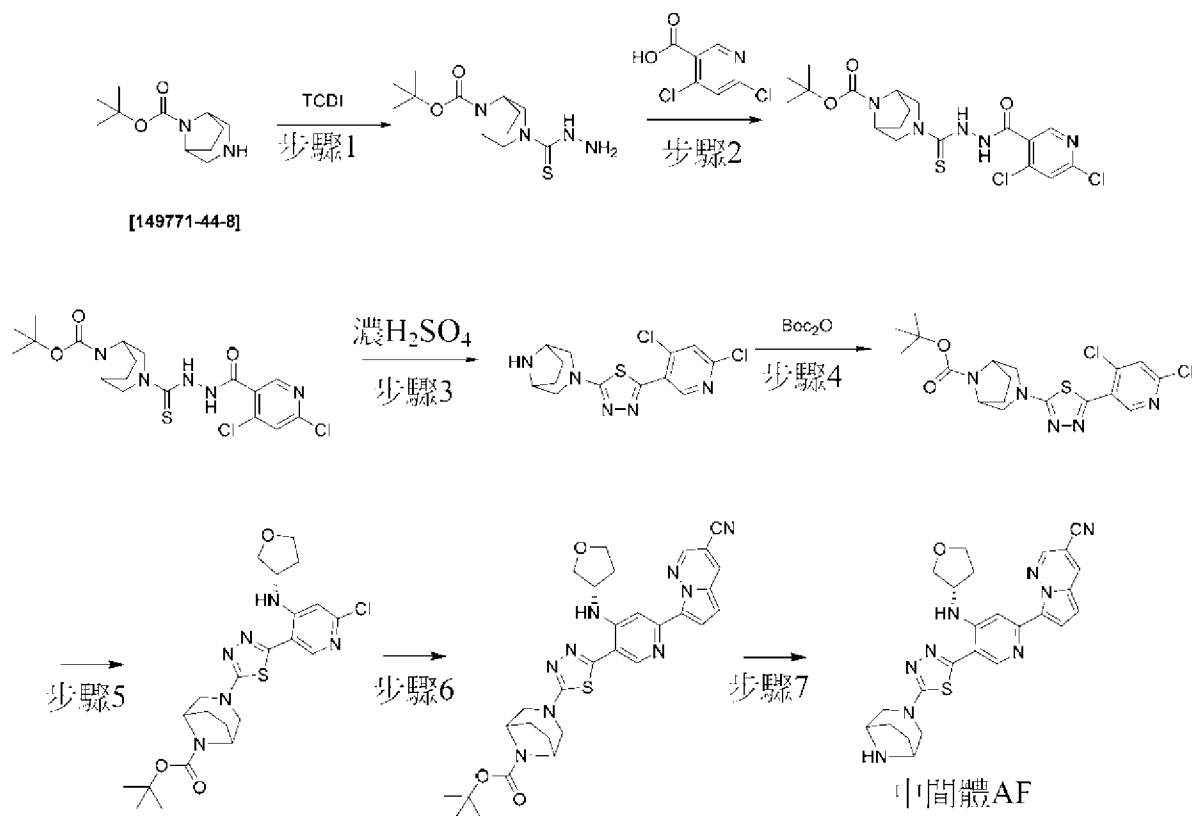
【0230】 步驟5：在N₂下向((1*r*,4*r*)-4-(5-(6-氯-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)環己基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(6.00 g, 11.8 mmol, 1.00 *eq*)及7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒吡啶-3-甲腈(4.13 g, 15.3 mmol, 1.30 *eq*)於DME (60.0 mL)中之溶液中添加K₃PO₄ (2.00 M, 11.8 mL, 2.00 *eq*)及XPhos Pd G₃ (999 mg, 1.18 mmol, 0.100 *eq*)，將混合物在N₂下在100℃下攪拌2小時。將反應混合物傾入H₂O (100 mL)中，隨後用乙酸乙酯(100 mL * 3)萃取。合併之有機層用鹽水(200 mL * 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Ultimate XB-SiOH 250*70*10μm；移動相：[己烷-EtOH (0.1% NH₃.H₂O)]；B%：1%-40%，20 min)純化，隨後藉由凍乾濃縮，得到呈黃色固體狀之((1*r*,4*r*)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒吡啶-7-基)-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)環己基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(2.00 g, 1.96 mmol, 16.7%產率，60.6%純度)。LCMS：m/z = 615.2 (M+H)⁺

【0231】 步驟6：向((1*r*,4*r*)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒吡啶-7-基)-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)環己基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(2.00 g, 1.96 mmol, 60.6%純度，1.00 *eq*)於EtOAc (10.0 mL)中之溶液中添加HCl/EtOAc (4.00 M, 489 μL, 1.00 *eq*)，在N₂下在25℃下保持15分鐘。將反應混合物真空濃縮。殘餘物在25℃下用EtOAc (10.0 mL)處理1小時，隨後過濾，且真空濃縮濾餅。獲得呈黃色固體狀之7-(5-(5-((1*r*,4*r*)-4-(甲胺基)環己基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(1.01 g, 1.67 mmol, 85.3%產率，91.1%純度，HCl)。LCMS：m/z =

515.1 (M+H)⁺. ¹H NMR : (400 MHz, MeOD) δ 8.80 - 8.76 (m, 2H), 8.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 1H), 4.04 (td, *J* = 3.8, 12.0 Hz, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 3.20 (tt, *J* = 3.6, 11.8 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.34 (br d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.20 (br d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 4H), 1.71 - 1.62 (m, 2H)

【0232】

中間體AF：7-(5-(5-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡啶-3-甲腈



【0233】 步驟1：在室溫下向3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三

級丁酯(29.4 g, 138.49 mmol, 1.0 eq)於THF (462 ml, 0.3 M)中之經攪拌溶液中添加TEA (57.9 ml, 3.0 eq)及1,1'-硫羰基二咪唑(29.61 g, 1.2 eq)，且攪拌反應混合物2小時。隨後，將溶液逐滴轉移至單水合肼(20.80

g, 3 eq)於THF (130 ml)中之溶液中。藉由TLC監測反應之完成。用水 (500 mL)稀釋反應混合物，且用EtOAc (2 × 500 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，且真空濃縮。將殘餘物再懸浮於水(600 mL)中且過濾。隨後用水洗滌以移除咪唑副產物，得到35 g (88%)呈淡粉色固體狀之3-(胺基硫代胺甲醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。LCMS: [C₁₂H₂₂N₄O₂S]，質量所需值 = 286.4，質量觀測值 = 287.3 [M+H⁺]。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.05 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.40 - 3.98 (m, 4H), 3.08 - 2.84 (m, 2H), 1.91 - 1.70 (m, 2H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。

【0234】 步驟2：在無水氛圍下向起始4,6-二氯菸鹼酸(23.89 g, 124.45 mmol, 1.2 eq)於無水DCM (345 ml, 0.3 M)中之溶液中添加TEA (17.35 ml, 124.45 mmol, 1.2 eq)，且將溶液冷卻至-15℃。逐滴添加氯甲酸異丁酯(17.0 g, 124.45 mmol, 1.2 eq)，將溫度維持在-15℃。將溶液保持在-15℃下1小時。隨後，在此溫度下，分批添加3-(胺基硫代胺甲醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(30.0 g, 103.71 mmol, 1 eq)，且使反應物回到25℃後保持過夜。完成後，溶液用固體NaHCO₃ (pH = 8.0)處理且用DCM (3×500 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾，且蒸發至乾燥。粗殘餘物用己烷濕磨三次，得到37.5 g (79%)呈淺黃色固體狀之3-{[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醯肼基]甲硫醯基}-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯，其不經純化即進一步使用。LCMS: [C₁₈H₂₃Cl₂N₅O₃S]，質量所需值 = 460.34，質量觀測值 = 459.9 [M-H⁻]。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.63 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.68 (d, J = 19.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.38 (s, 4H), 3.47 - 3.27 (m, 2H), 2.13 - 1.93

(m, 2H), 1.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 3.4$ Hz, 9H)。

【0235】 步驟3：將3-{[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醯肼基]甲硫醯基}-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(37.5 g, 81.46 mmol, 1 eq)溶解於 H_2SO_4 (272 ml, 0.3 M)中，且將溶液在室溫下攪拌過夜。在攪拌下將混合物傾入冰中，且添加 K_2CO_3 直至pH約10。濾出 K_2SO_4 且用DCM沖洗。分離各層，且用DCM (3× 500 mL)進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水(1× 500 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且減壓蒸發，得到粗物質，將其用己烷濕磨，得到19.6 g (70%)呈淺黃色固體狀之3-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷。LCMS： $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{S}]$ ，質量所需值 = 341.0，質量觀測值 = 341.8 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.14 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.72 (dd, $J = 9.1$, 3.1 Hz, 4H), 3.47 (dd, $J = 12.2$, 2.8 Hz, 2H), 1.91 (d, $J = 2.1$ Hz, 5H)。

【0236】 步驟4：向3-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷(19.6 g, 57.27 mmol, 1 eq)溶解於DCM (115 ml, 0.5 M)之溶液中添加TEA (9.58 ml, 68.72 mmol, 1.2 eq)，且攪拌混合物5分鐘。隨後，添加 Boc_2O (15 g, 68.72 mmol, 1.2 eq)，且攪拌溶液直至完成(2小時)。將溶液減壓蒸發至乾燥。隨後，粗物質用己烷(3× 300 mL)濕磨，得到21 g (83%產率)呈淺黃色固體狀之3-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。LCMS： $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}]$ ，質量所需值 = 441.0，質量觀測值 = 441.9 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.14 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.54 (s, 4H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 1.87 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)。

【0237】 步驟5：將3-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.3 g, 2.94 mmol, 1.0 eq)、(S)-3-胺基四氫呋喃鹽酸鹽(2.18 g, 17.63 mmol, 6.0 eq)、無水碳酸鉀(3.24 g, 23.51 mmol, 8.0 eq)及DIPEA (2.56 ml, 14.69 mmol, 5.0 eq)於無水ACN (30 ml, 0.1 M)及DMF (3 ml, 1 M)中之溶液在80°C下攪拌過夜。隨後，減壓移除所有揮發物，且粗物質藉由矽膠急驟層析純化，用二氯甲烷/乙腈溶離，得到1.0 g (62%產率)呈灰白色結晶產物之3-(5-(6-氯-4-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。ESI(+)[M+H]⁺= 494.0。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.94 - 3.72 (m, 3H), 3.64 (m, 3H), 3.34 (m, 2H), 2.41 - 2.26 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.68 (m, 3H), 1.43 (s, 9H)。

【0238】 步驟6：將3-(5-(6-氯-4-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.0 g, 1.82 mmol, 1.0 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并-[1,2-*b*]嗒吡啶-3-甲腈(0.709 g, 2.556 mmol, 1.4 eq)、K₃PO₄ (0.775 g, 3.651 mmol, 2.0 eq)及XPhos Pd G3 (0.155 g, 0.18 mmol, 0.1 eq)懸浮於1,2-二甲氧基乙烷(26.08 ml, 0.07 M)中。混合物用氬氣脫氣20分鐘且在120°C下攪拌過夜。粗物質藉由矽膠急驟層析純化，用二氯甲烷/2-丙醇溶離，得到0.7 g (56%產率)呈黃色固體狀之3-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒吡啶-7-基)-4-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。ESI(+)[M+H]⁺= 600.47。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.76

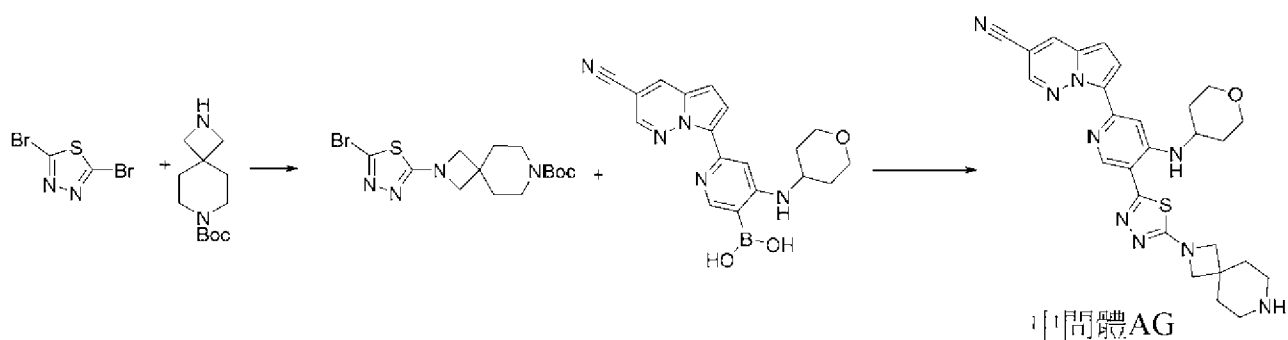
- 8.68 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 11.2$ Hz, 3H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 11.8$ Hz, 3H), 2.49 - 2.38 (m, 3H), 1.98 - 1.85 (m, 3H), 1.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0239】 步驟7：向3-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吡-7-基)-4-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.7 g, 1.0 mmol, 1.0 eq)於無水二氯甲烷(3.5 ml, 0.3 M)中之溶液中添加三氟乙酸(1.5 ml, 20.5 mmol, 20 eq)，且將所得混合物在室溫下攪拌3小時。在減壓濃縮且轉化為游離胺之後，粗物質藉由矽膠急驟層析純化，用二氯甲烷/甲醇溶離，得到0.34 g (62% 產率)呈黃色固體狀之7-(5-(5-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈。

【0240】 LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 500.18。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.95 - 3.79 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.55 (m, 3H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 4H)。

【0241】

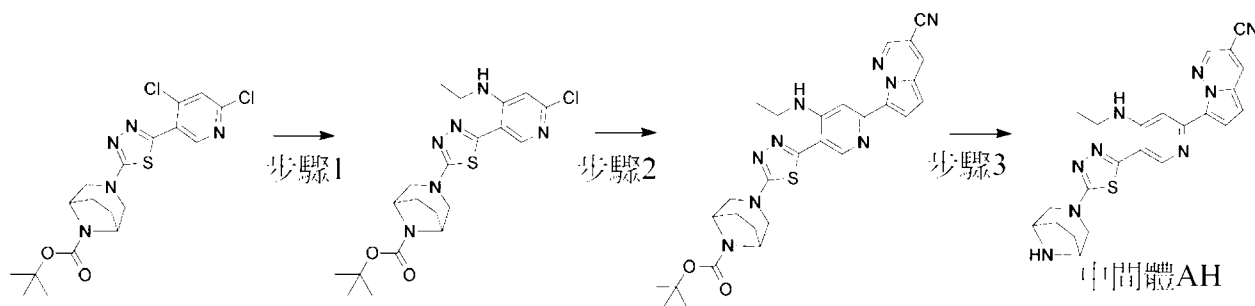
中間體AG：7-[5-(5-{2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(呋喃-4-基胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈



【0242】除了使用2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯以外，遵循與中間體T相同的程序來合成。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺=528.5。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.30 - 7.09 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 4H), 4.11 - 3.97 (m, 3H), 3.74 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 3.26 (s, 5H), 2.19 (q, *J* = 9.8, 6.5 Hz, 6H), 1.78 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H)。

【0243】

中間體AH：7-[5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(乙胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈



【0244】步驟1：將3-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.44 g, 0.10 mmol, 1.0 eq)、乙胺溶液(5 ml, 1.0 mmol, 10.0 eq)於無水乙腈(23 ml, 0.1 M)及DMF (2.5 ml, 1 M)中之溶液在80℃下攪拌21小時。隨後，減壓移除所有揮發物，且粗物質藉由矽膠急驟層析純化，用二氯甲烷/乙腈溶離，得到

0.44 g (98%產率)呈灰白色結晶產物之3-{5-[6-氯-4-(乙胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。ESI(+)[M+H]⁺= 451.9。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.59 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (t, 3H)。

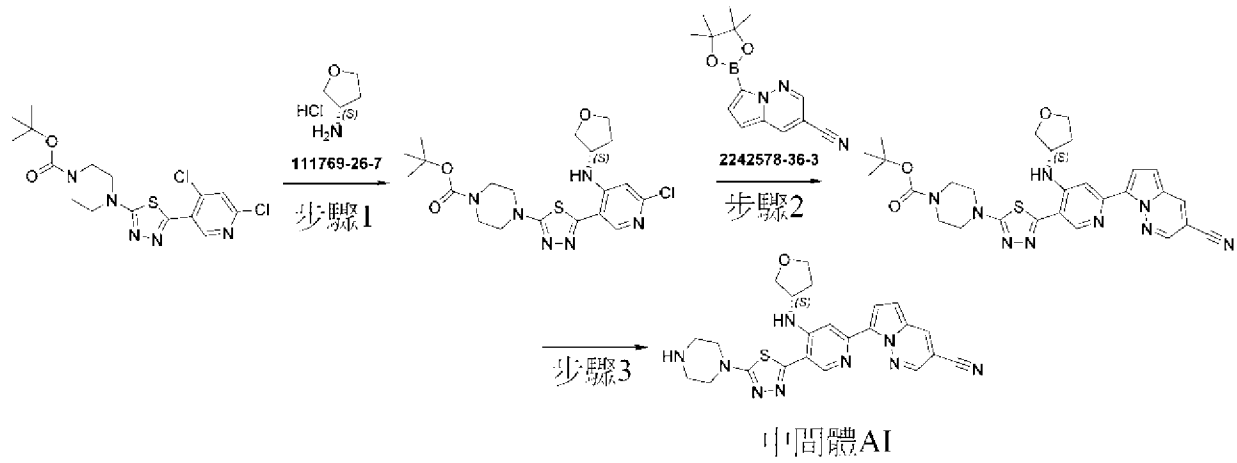
【0245】 步驟2：將3-{5-[6-氯-4-(乙胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.44 g，0.98 mmol，1.0 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-3-甲腈(0.387 g，1.4 mmol，1.4 eq)、K₃PO₄ (0.414 g，1.951 mmol，2.0 eq)及XPhos Pd G3 (0.083 g，0.1 mmol，0.1 eq)懸浮於1,2-二甲氧基乙烷(13.94 ml，0.07 M)中。混合物用氬氣脫氣20分鐘且在120℃下攪拌過夜。粗物質藉由矽膠急驟層析純化，用二氯甲烷/2-丙醇(9:1)溶離，得到0.31 g (51%產率)呈黃色固體狀之3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-7-基}-4-(乙胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。ESI(+)[M+H]⁺= 559.0。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 4H), 1.93 (s, 2H), 1.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0246】 步驟3：向3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-7-基}-4-(乙胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.31 g，0.5 mmol，1.0 eq)於無水二氯甲烷(5.0 ml，0.1 M)中之溶液中添加三氟乙酸(0.8 ml，10.0 mmol，20.0 eq)，且將所得混合物在室

溫下攪拌1小時。蒸發所有揮發物之後，粗殘餘物用無水二乙醚濕磨，得到0.21 g (89%產率)呈黃色固體狀之7-[5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(乙胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 458.09。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.19 (m, 3H), 8.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.11 - 7.95 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.95 - 3.82 (m, 2H), 3.65-3.60 (br m, 4H), 2.10 - 1.91 (m, 4H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0247】

中間體AI：7-(4-[[*(3S)*-氧雜環戊-3-基]胺基]-5-[5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈



【0248】 步驟1：向4-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.4 g，1 eq)於DMF (3.3 ml，1 M)及*t*-BuOH (11 ml，0.3 M)中之溶液中添加DIPEA (8.7 ml，15 eq)及(*S*)-3-胺基四氫呋喃鹽酸鹽(4.12 g，10 eq)。密封壓力容器，且將混合物在100℃下攪拌過夜。減壓蒸發溶劑。隨後，將粗物質溶解於DCM中，且用H₂O、NaHCO₃、鹽水洗滌。有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾，且減壓濃縮，得到420 mg (24%產率) 4-[5-(6-氯-4-{[(*S*)-氧雜環戊-3-基]胺基}吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-

基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。ESI(+)[M+H]⁺ = 467.26。

【0249】 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 1H), 3.96 - 3.69 (m, 3H), 3.64 (dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 8H), 2.45 - 2.25 (m, 1H), 1.81 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H)。

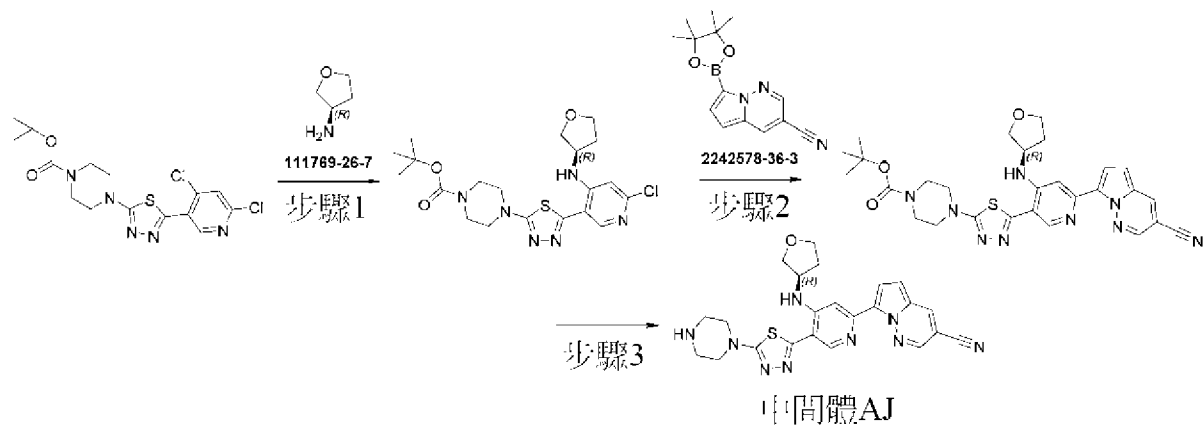
【0250】 步驟2：將4-[5-(6-氯-4-{[(3*S*)-氧雜環戊-3-基]胺基}吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(420 mg, 0.9 mmol, 1 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒啶-3-甲腈(0.267 g, 1.26 mmol, 1.4 eq)、K₃PO₄ (0.382 g, 1.8 mmol, 2 eq)及XPhos Pd G3 (0.052 g, 0.063 mmol, 0.07 eq)懸浮於DME (13 ml, 0.07 M)中。混合物用氬氣脫氣20分鐘且在120℃下攪拌過夜。粗物質藉由矽膠急驟層析純化，用DCM/乙腈及DCM/*i*-PrOH溶離，得到225 mg (53% 產率)呈黃色固體狀之4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒啶-7-基}-4-{[(3*S*)-氧雜環戊-3-基]胺基}吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。ESI(+)[M+H]⁺ = 575.42。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.80 - 8.69 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.27 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 8H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

【0251】 步驟3：向4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒啶-7-基}-4-{[(3*S*)-氧雜環戊-3-基]胺基}吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(225 mg, 0.384 mmol, 1 eq)於DCM (3 ml)中之溶液中添加TFA (2 ml)，且在室溫下攪拌混合物。1.5小時後，減壓蒸發溶劑。將粗物質懸

浮於Et₂O中且用音波處理30分鐘。濾出固體，得到160 mg (81%產率)呈黃色固體狀之7-(4-{[(3S)-氧雜環戊-3-基]胺基}-5-[5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈(TFA鹽)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 473.98。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (s, 1H), 9.03 - 8.88 (m, 3H), 8.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.04 (dd, J = 9.5, 5.4 Hz, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 7H), 3.32 (s, 4H), 2.02 - 1.89 (s, 1H)。

【0252】

中間體AJ：7-(4-{[(3R)-氧雜環戊-3-基]胺基}-5-[5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈



【0253】 步驟1：將4-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.74 g，4.18 mmol，1 eq)溶解於DMF (4 ml，1 M)及*t*-BuOH (14 ml，0.3 M)中。隨後，添加DIPEA (9 ml，15 eq)及(R)-3-胺基四氫呋喃(3.6 g，10 eq)。密封壓力容器，且將混合物在100℃下攪拌過夜。減壓蒸發溶劑。隨後，將粗物質溶解於DCM中且用H₂O、NaHCO₃、鹽水洗滌，且有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾，且減壓蒸發，得到1.7 g (79%產率) 4-[5-(6-氯-4-{[(3R)-氧雜環戊-3-基]胺基}吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-

2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 467.27。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 1H), 3.96 - 3.69 (m, 3H), 3.64 (dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 8H), 2.45 - 2.25 (m, 1H), 1.81 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H)。

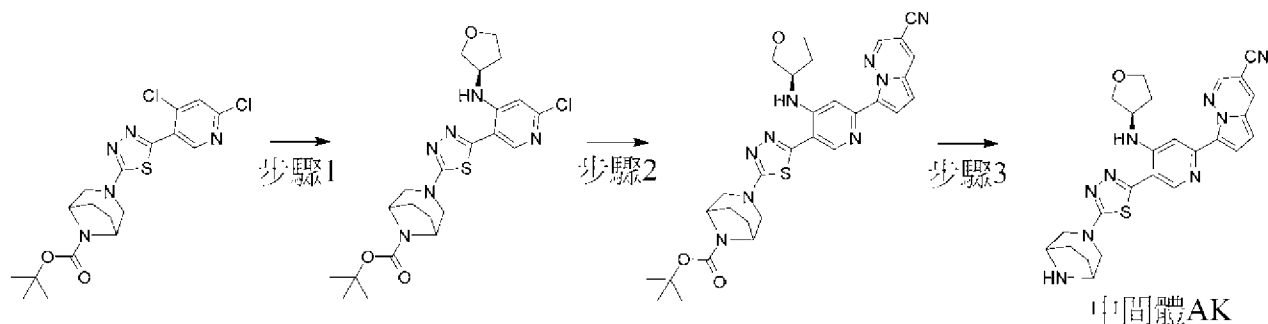
【0254】 步驟2：將4-[5-(6-氯-4-[(3R)-氧雜環戊-3-基]胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.7 g, 3.3 mmol, 1 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-3-甲腈(1.36 g, 5.04 mmol, 1.4 eq)、K₃PO₄ (1.53 g, 7.2 mmol, 2 eq)及XPhos Pd G3 (0.213 g, 0.252 mmol, 0.07 eq)懸浮於DME (52 ml, 0.07 M)中。混合物用氬氣脫氣20分鐘且在120°C下攪拌過夜。粗物質藉由矽膠急驟層析純化，用DCM/乙腈及DCM/*i*-PrOH溶離，得到670 mg (33%產率)呈黃色固體狀之4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-7-基}-4-[(3R)-氧雜環戊-3-基]胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。ESI(+)[M+H]⁺= 574.42。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.12 - 3.71 (m, 6H), 3.61 - 3.42 (m, 8H), 1.93 (s, 1H), 1.44 (s, 9H)。

【0255】 步驟3：將4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-7-基}-4-[(3R)-氧雜環戊-3-基]胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(670 mg, 1.11 mmol, 1.0 eq)溶解於DCM (10 ml, 0.3 M)中，且將溶液冷卻至0°C。隨後，逐滴添加TFA (7.6 g, 10 eq)，且將混合物在室溫下攪拌3小時。完成時，將混合物蒸發至乾燥。將粗物質懸浮於Et₂O中

且用音波處理30分鐘。濾出固體，得到380 mg (65%產率)呈黃色固體狀之7-(4-{[(3R)-氧雜環戊-3-基]胺基}-5-[5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈(TFA鹽)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 474.43。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.96 - 8.83 (m, 4H), 8.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.06 (dd, J = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 3.95 - 3.72 (m, 8H), 3.35 - 3.21 (m, 4H), 2.01 - 1.86 (m, 1H)。

【0256】

中間體AK：7-(5-(5-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈



【0257】 步驟1：將3-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.0 g，2.26 mmol，1.0 eq)、(R)-3-胺基四氫呋喃(1.38 g，15.83 mmol，7 eq)、無水碳酸鉀(2.5 g，18.08 mmol，8.0 eq)及DIPEA (1.5 ml，11.30 mmol，8.0 eq)於無水乙腈(23 ml，0.1 M)及DMF (2.5 ml，1 M)中之溶液在80℃下攪拌過夜。隨後，減壓蒸發所有揮發物，且粗物質藉由矽膠急驟層析純化，用二氯甲烷/乙腈溶離，得到1.1 g (94%產率)呈灰白色結晶產物之3-(5-(6-氯-4-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 493.9。¹H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6), d: 8.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.87 (m, 3H), 3.65 (m, 3H), 3.34 (m, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.43 (s, 9H)。

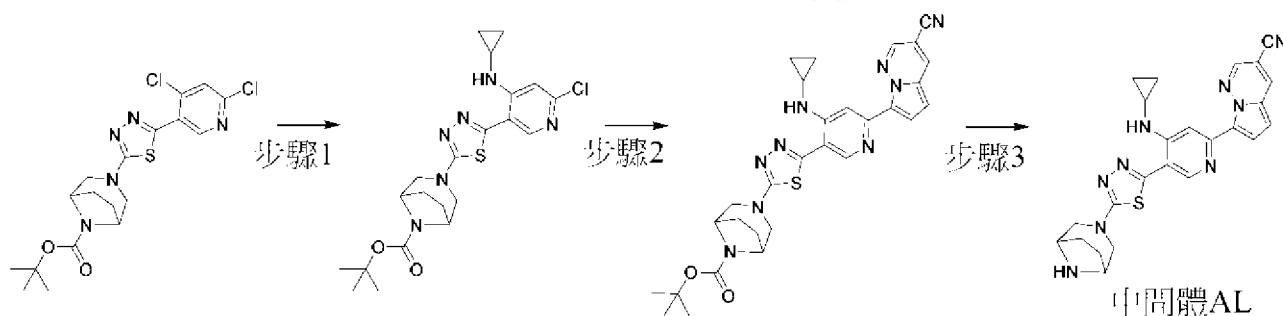
【0258】 步驟2：將3-(5-(6-氯-4-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.1 g, 2.12 mmol, 1.0 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(1.35 g, 5.27 mmol, 1.4 eq)、 K_3PO_4 (1.0 g, 5.1 mmol, 2.0 eq)及XPhos Pd G3 (0.220 g, 0.25 mmol, 0.1 eq)懸浮於1,2-二甲氧基乙烷(36 ml, 0.07 M)中。混合物用氬氣脫氣20分鐘且在120°C下攪拌過夜。粗物質藉由矽膠急驟層析純化，用DCM/2-丙醇溶離，得到0.65 g (46%產率)呈黃色固體狀之3-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺=574.42。H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.12 - 3.71 (m, 6H), 3.61 - 3.42 (m, 8H), 1.93 (s, 1H), 1.44 (s, 9H)。

【0259】 步驟3：向3-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.64 g, 0.96 mmol, 1.0 eq)於二氯甲烷(3.5 ml, 0.3 M)中之溶液中添加三氟乙酸(1.47 ml, 19.21 mmol, 20.0 eq)，且將所得混合物在室溫下攪拌3小時。在減壓蒸發所有揮發物且轉化為游離胺之後，粗物質藉由矽膠急驟層析純化，用二氯甲烷/甲醇溶離，得到

0.1 g (19%產率)呈黃色固體狀之7-(5-(5-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 500.13。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.81 - 8.71 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.95 - 3.79 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 9.5 Hz, 4H), 3.42 (s, 1H), 2.42 (s, 2H), 1.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 5.7 Hz, 4H)。

【0260】

中間體AL：7-[4-(環丙胺基)-5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈雙(三氟乙酸鹽)



【0261】 步驟1：將3-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.0 g，2.24 mmol，1.0 eq)、環丙胺(1.0 g，17.514 mmol，7.83 eq)於無水乙腈(8 ml，0.3 M)中之溶液在80℃下攪拌過夜。應用UPLC控制。隨後，減壓移除所有揮發物，且粗物質藉由矽膠急驟層析純化，用二氯甲烷/乙腈溶離，得到1.0 g (87%產率)呈灰白色結晶產物之3-{5-[6-氯-4-(環丙胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 463.9。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.73 (m, 1H),

8.22 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.65 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.58 (s, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.90 (m, 2H), 0.58 (m, 2H)。

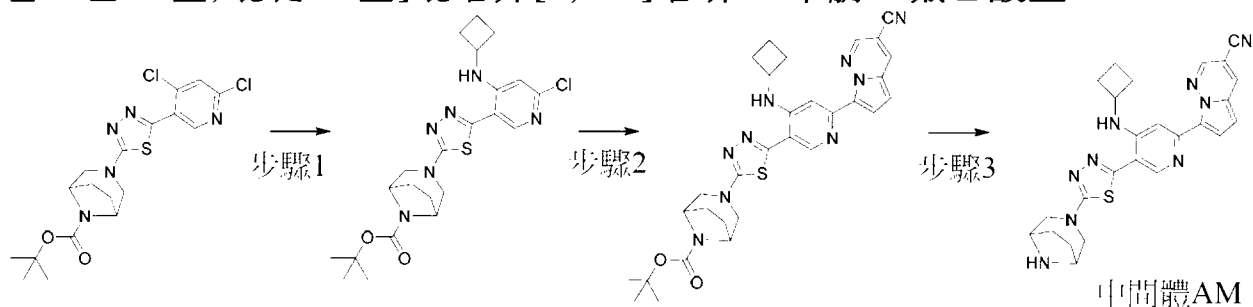
【0262】 步驟2：將3-{5-[6-氯-4-(環丙胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-3,8-二氮雜雙環-[3.2.1]-辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.0 g, 1.9 mmol, 1.0 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(0.77 g, 2.72 mmol, 1.4 eq)、 K_3PO_4 (0.825 g, 3.89 mmol, 2.0 eq)及XPhos Pd G3 (0.165 g, 0.194 mmol, 0.1 eq)懸浮於1,2-二甲氧基乙烷(28 ml, 0.07 M)中。混合物用氬氣脫氣20分鐘且在115°C下攪拌過夜。粗物質藉由矽膠急驟層析純化，用二氯甲烷/2-丙醇(9:1)溶離，得到0.31 g (51%產率)呈黃色固體狀之3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基}-4-(環丙胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。ESI(+)[M+H]⁺= 571.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.67 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.00 (m, 2H), 0.64 (m, 2H)。

【0263】 步驟3：向3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基}-4-(環丙胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.6 g, 0.85 mmol, 1.0 eq)於無水二氯甲烷(8.5 ml, 0.1 M)中之溶液中添加三氟乙酸(1.3 ml, 17 mmol, 20.0 eq)，且將所得混合物在室溫下攪拌1小時。應用UPLC控制。在蒸發所有揮發物之後，粗殘餘物用無水二乙醚濕磨，得到0.6 g (99%產率)呈黃色固體狀之7-[4-(環丙胺基)-

5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈雙(三氟乙酸鹽)。LCMS : ESI(+)[M+H]⁺= 470.194。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.36 (m, 2H), 9.17 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.63 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.13 - 1.83 (m, 4H), 1.07 (m, 2H), 0.72 (m, 2H)。

【0264】

中間體AM：7-[4-(環丁胺基)-5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈三氟乙酸鹽



【0265】 步驟1：將3-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.1 g, 2.5 mmol, 1.0 eq)及環丁胺(1.751 g, 24.618 mmol, 10.0 eq)於無水乙腈(8 ml, 0.3 M)中之溶液在80°C下加熱過夜。低壓移除所有揮發物，且粗物質藉由矽膠急驟層析純化，用二氯甲烷/乙腈溶離，得到1.05 g (81%產率)呈灰白色結晶產物之3-{5-[6-氯-4-(環丁胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。ESI(+)[M+H]⁺= 479.0。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.66 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.90

(s, 4H), 1.85 - 1.66 (m, 5H), 1.43 (s, 9H)。

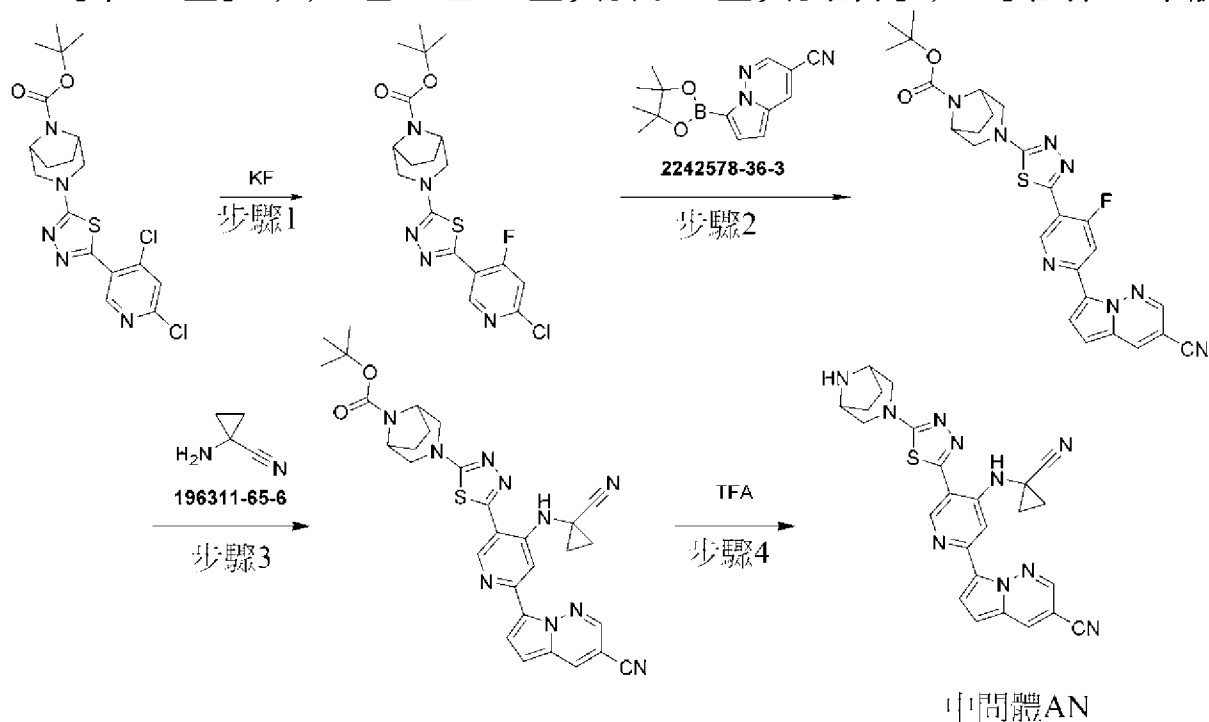
【0266】 步驟2：將3-{5-[6-氯-4-(環丁胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]-辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.0 g, 1.992 mmol, 1.0 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(0.79 g, 2.788 mmol, 1.4 eq)、K₃PO₄ (0.845 g, 3.983 mmol, 2.0 eq)及XPhos Pd G3 (0.169 g, 0.199 mmol, 0.1 eq)懸浮於1,2-二甲氧基乙烷(8 ml, 0.07 M)中。混合物用氬氣脫氣20分鐘且在117°C下攪拌過夜。粗物質藉由矽膠急驟層析純化，用二氯甲烷/2-丙醇溶離，得到0.47 g (38%產率)呈黃色固體狀之3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基}-4-(環丁胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。ESI(+)[M+H]⁺= 584.65。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.68 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 5H), 2.05 - 1.84 (m, 6H), 1.76 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0267】 步驟3：向3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基}-4-(環丁胺基)-吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.47 g, 0.76 mmol, 1.0 eq)於無水二氯甲烷(8.5 ml, 0.1 M)中之溶液中添加三氟乙酸(1.7 ml, 15 mmol, 20.0 eq)，且將所得混合物在室溫下攪拌1小時。蒸發所有揮發物，且粗殘餘物用無水二乙醚濕磨，得到0.35 g (91%產率)呈黃色固體狀之7-[4-(環丁胺基)-5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-

甲脞三氟乙酸鹽。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 484.24。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.27 (br m, 3H), 8.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.88 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 2.61 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.14 - 1.82 (m, 8H)。

【0268】

中間體AN：7-{4-[(1-氰基環丙基)胺基]-5-{5-[(1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲脞



【0269】 步驟1：將3-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(5.0 g, 11.30 mmol, 1 eq)、KF (755 mg, 12.99 mmol, 1.15 eq)及18-冠-6醚(1.49 g, 5.65 mmol, 0.5 eq)溶解於無水二甲亞碲(41 mL)中，將反應混合物在105℃下攪拌過夜。隨後反應混合物用水(50 mL)稀釋，用DCM (3× 100 mL)萃取。DCM層用水洗滌2次，且隨後用鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾。並且真空

移除溶劑。8.3 g粗產物藉由FC使用0至100% EtOAc/己烷之梯度純化，得到4.1 g呈白色固體狀之3-[5-(6-氯-4-氟吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。LCMS： $[C_{18}H_{21}ClFN_5O_2S]$ ，質量所需值 = 425.9，質量觀測值 = 425.9 $[M+H^+]$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.04 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 1H, 與溶劑殘餘峰合併), 3.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0270】步驟2：在玻璃反應器中，向3-[5-(6-氯-4-氟吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(5.4 g，12.68 mmol，1.0 eq)於二甲氧基乙烷(181 mL，0.07 M)中之溶液中添加7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈(4.09 g，15.21 mmol，1.2 eq)。將反應器抽空且用氬氣回填三次。添加Xphos Pd G3 (751 mg，0.89 mmol，0.07 eq)及磷酸三鉀(5.38 g，25.357 mmol，2.0 eq)。重複抽空-回填三次，密封反應器，且將混合物在120°C下攪拌過夜。反應完成後，將混合物冷卻至室溫，用DCM (200 ml)稀釋，且濃縮。殘餘物藉由FC使用ACN/DCM (0至100%)之梯度純化，得到4.15 g (62%產率)呈淺黃色固體狀之3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基}-4-氟吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。LCMS： $[C_{26}H_{25}FN_8O_2S]$ ，質量所需值 = 532.6，質量觀測值 = 533.1 $[M+H^+]$ 。

【0271】 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.52 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.3 Hz,

1H), 8.06 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.64 (d, J = 56.8 Hz, 4H), 2.06 (q, J = 8.4, 6.9 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)。

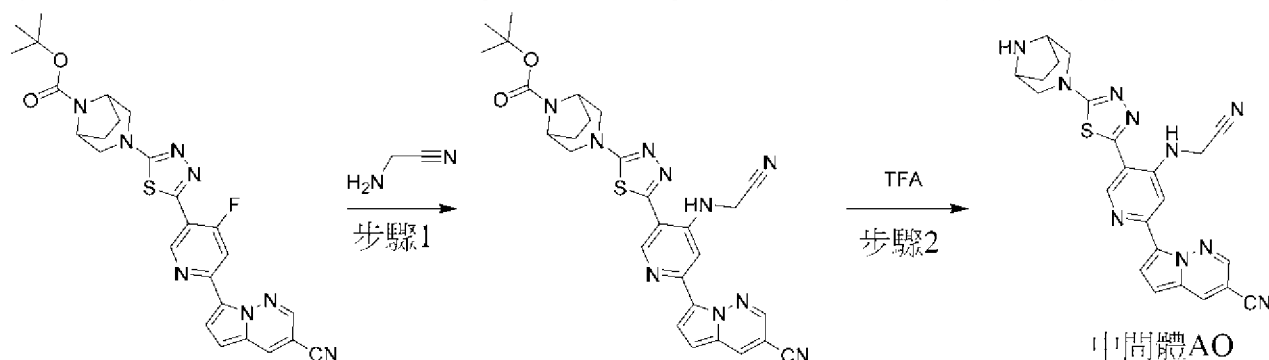
【0272】 步驟3：向3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基}-4-氟吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.50 g, 0.76 mmol)及1-胺基環丙烷-1-甲腈鹽酸鹽(2.5 g, 21 mmol)於無水DMSO (10 ml, 0.1 M)中之溶液中添加無水DIPEA (10 ml, 57 mmol)。將反應混合物在Ar氛圍下在130°C下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫且用CH₂Cl₂稀釋。有機層用鹽水洗滌(3次)。有機層經MgSO₄乾燥，隨後減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析純化，用CH₃CN/CH₂Cl₂ (0%至30% CH₃CN之梯度)溶離，得到164 mg (36%產率)呈黃色固體狀之3-(5-{4-[(1-氰基環丙基)胺基]-6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基}吡啶-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。LCMS：[C₃₀H₃₀N₁₀O₂S]，質量觀測值 = 594.70 [M+H⁺]。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.90 - 8.87 (m, 1H), 8.86 - 8.83 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 3.78 - 3.60 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 4H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0273】 步驟4：向3-(5-{4-[(1-氰基環丙基)胺基]-6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基}吡啶-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(164 mg, 0.28 mmol)於無水CH₂Cl₂ (2.8 ml, 0.1 M)中之溶液中添加TFA (0.40 ml, 5.6 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓移除揮發物。殘餘物用無水Et₂O濕磨，得到149 mg (全收量產

率)呈黃色固體狀之7-{4-[(1-氰基環丙基)胺基]-5-{5-[(1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(TFA鹽)。LCMS: ESI(+)[M+H]⁺= 495.16。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.30 - 9.02 (m, 3H), 8.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 2H), 3.68 - 3.53 (m, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 4H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 2H)。

【0274】

中間體AO：7-{4-[(氰基甲基)胺基]-5-{5-[(1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈



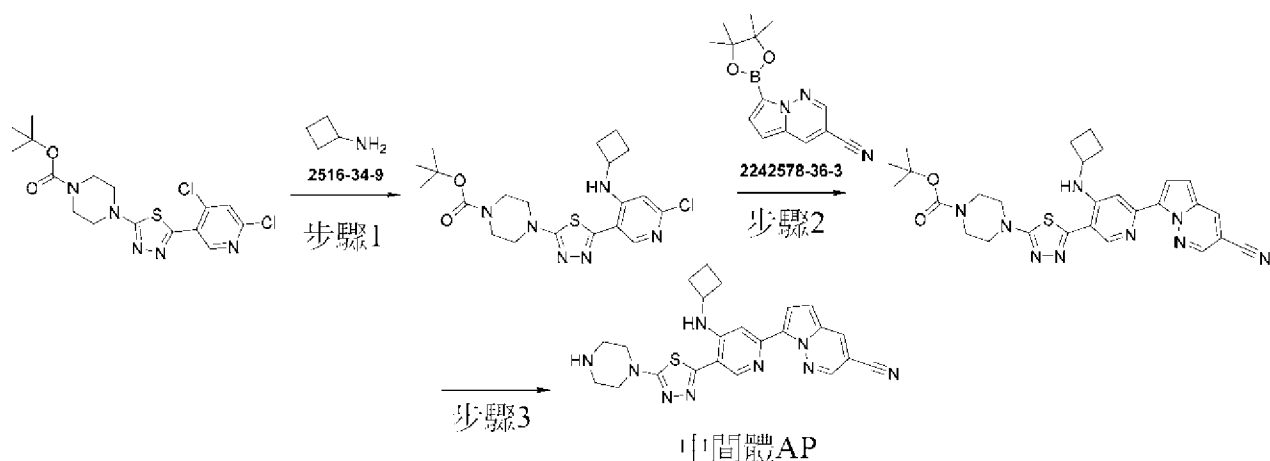
【0275】 步驟1：向3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基}-4-氟吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(350 mg, 0.62 mmol)及2-胺基乙腈鹽酸鹽(918 mg, 9.9 mmol)於DMA/CH₃CN (6.5:1) (23 ml, 0.1 M)中之溶液中添加DIPEA (2.6 ml, 15 mmol)。將反應混合物在Ar氛圍下在110°C下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫且減壓移除揮發物。殘餘物藉由矽膠急驟層析純化，用CH₃CN/CH₂Cl₂ (0%至20% CH₃CN之梯度)溶離，得到250 mg (63%產率)呈黃色固體狀之3-(5-{4-[(氰基甲基)胺基]-6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基}吡啶-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸

三級丁酯。LCMS： $[C_{28}H_{28}N_{10}O_2S]$ ，質量觀測值 = 569.10 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.90 - 8.78 (m, 2H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0276】 步驟2：向3-(5-{4-[(氰基甲基)胺基]-6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基}吡啶-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.25 g, 0.44 mmol)於無水 CH_2Cl_2 (4.4 ml, 0.1 M)中之溶液中添加TFA (0.67 ml, 8.8 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。真空移除溶劑。且殘餘物藉由製備型HPLC (CH_3CN/H_2O + 0.1% HCOOH)純化，得到164 mg (75%產率)呈黃色固體狀之7-{4-[(氰基甲基)胺基]-5-{5-[(1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(TFA鹽)。LCMS：ESI(+) $[M+H]^+$ = 469.39。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.82 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.83 - 3.71 (m, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 2.02 - 1.82 (m, 4H)。

【0277】

中間體AP：7-[4-(環丁胺基)-5-[5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈



【0278】 步驟1：在壓力容器中，將4-(5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，1 eq)溶解於DMF (3 ml，1 M)及*t*-BuOH (9.5 ml，0.3 M)中。隨後，添加DIPEA (7.4 ml，15 eq)及環丁胺(1.4 g，7 eq)。密封壓力容器，且使混合物升溫至80℃後保持過夜。減壓蒸發溶劑，隨後將粗物質溶解於DCM中且用H₂O、NaHCO₃及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓蒸發，得到4-{5-[6-氯-4-(環丁胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(750 mg，58%)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺= 451.30。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.15 (h, *J* = 8.6, 8.1 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 3.9 Hz, 8H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 1.99 - 1.72 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

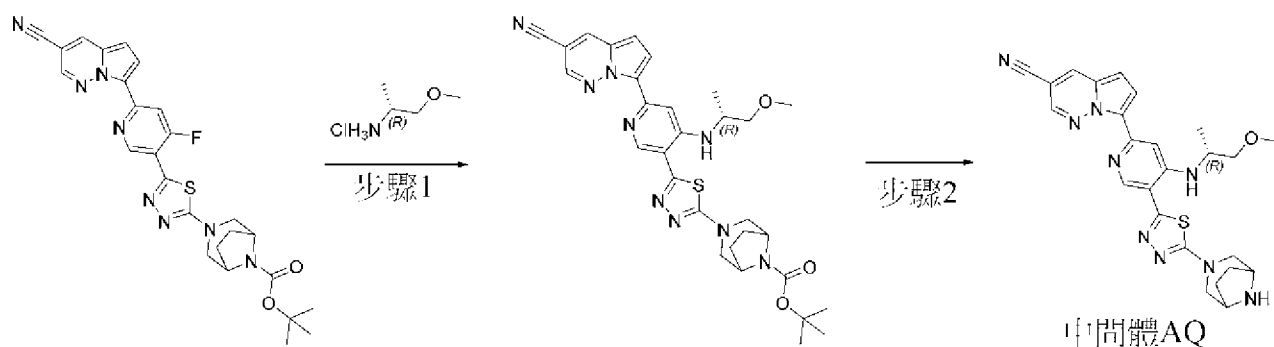
【0279】 步驟2：將4-{5-[6-氯-4-(環丁胺基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(750 mg，1.63 mmol，1 eq)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒吡啶-3-甲腈(630 mg，1.4 eq)、K₃PO₄ (709 mg，2 eq)及X Phos Pd G3 (101.6 mg，0.07 eq)懸浮於DME (25 ml，0.07 M)中。混合物用氬氣脫氣20分鐘，且升溫至120℃後保持過夜。粗物質藉由FC (DCM/IPA 0至10%)純化，得到呈黃色固體狀之4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒吡啶-7-基}-4-(環丁胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。

1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(444 mg, 48%)。LCMS : ESI(+)[M+H]⁺= 558.44。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.09 (m, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 8H), 2.60 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.10 - 1.82 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

【0280】 步驟3：將4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒啉-7-基})-4-(環丁胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(444 mg, 1 eq)溶解於DCM (5 ml)中，隨後添加TFA (2 ml)，且攪拌溶液1.5小時。完成時，將混合物蒸發至乾燥，懸浮於Et₂O中且用音波處理30分鐘。過濾懸浮液，得到呈TFA鹽之7-[4-(環丁胺基)-5-[5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]嗒啉-3-甲腈(477 mg, 87%)。LCMS : ESI(+)[M+H]⁺= 458.09。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.30 (dq, *J* = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 4H), 3.33 (s, 4H), 2.68 - 2.54 (m, 2H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.91 (dt, *J* = 9.6, 5.5 Hz, 2H)。

【0281】

中間體AQ：7-[5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基})-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(2*R*)-1-甲氧基丙-2-基]胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]嗒啉-3-甲腈.TFA鹽



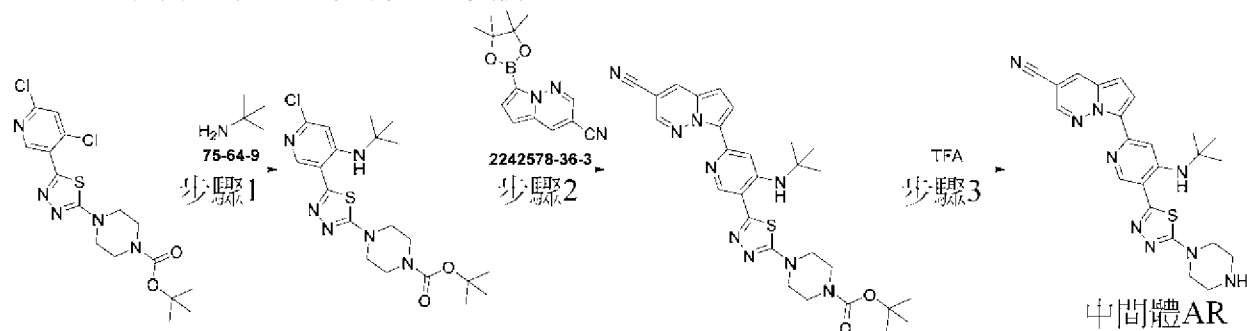
【0282】 步驟1：將3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基}-4-氟吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(660 mg, 1.24 mmol, 1 eq)、(R)-1-甲氧基丙-2-胺(2.21 g, 24.78 mmol, 20 eq)懸浮於無水DMSO (12.4 mL, 0.1 M)中。向其中添加無水DIPEA (12.1 mL, 68.16 mmol, 55 eq)。將反應混合物加熱至120℃後保持過夜。將反應物冷卻至室溫且藉由添加水(100 mL)來淬滅。濾出固體且用水洗滌(直至洗滌液無色)。將所得固體溶解於EtOAc中。此EtOAc層經Na₂SO₄乾燥以移除痕量水，過濾且蒸發，得到650 mg粗物質。粗物質藉由FC使用0至100% ACN/DCM純化，得到296 mg半純產物。嘗試使用MTBE及ACN濕磨來移除雜質(m/z = 656；可能經雙重取代之鈴木反應產物)，但未成功。因此，半純產物藉由RPFC使用5%至95% ACN/水再純化，得到250 mg (32%產率)呈黃色固體狀之3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基}-4-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]胺基}吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。LCMS：[C₃₀H₃₅N₉O₃S]，質量所需值 = 601.2，質量觀測值 = 602.2 [M+H⁺]。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.73 - 8.63 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.09 - 3.94 (m, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.36 (s, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.76 (d, J = 7.5 Hz,

2H), 1.44 (s, 9H), 1.32 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

【0283】 步驟2：向3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}-4-[[*(2R)*-1-甲氧基丙-2-基]胺基]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(254 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq)於無水DCM (3.6 ml, 0.23 M)中之溶液中添加TFA (0.83 ml, 7.28 mmol, 20 eq)，且所得混合物在室溫下保持1小時。藉由蒸發移除揮發物。粗物質用Et₂O (4× 10 mL)濕磨，得到251 mg (98%)呈淺黃色固體狀之7-[5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[[*(2R)*-1-甲氧基丙-2-基]胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈(呈TFA鹽)。LCMS：[C₂₅H₂₇N₉OS]，質量所需值 = 501.2，質量觀測值 = 502.2 [M+H⁺]。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.35 (s, 2H), 9.25 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.69 - 3.51 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 1.98 (dd, $J = 11.8, 8.3$ Hz, 4H), 1.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

【0284】

中間體AR：7-[4-(三級丁胺基)-5-[5-(哌咩-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈



【0285】 步驟1：向4-[5-(4,6-二氯吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌

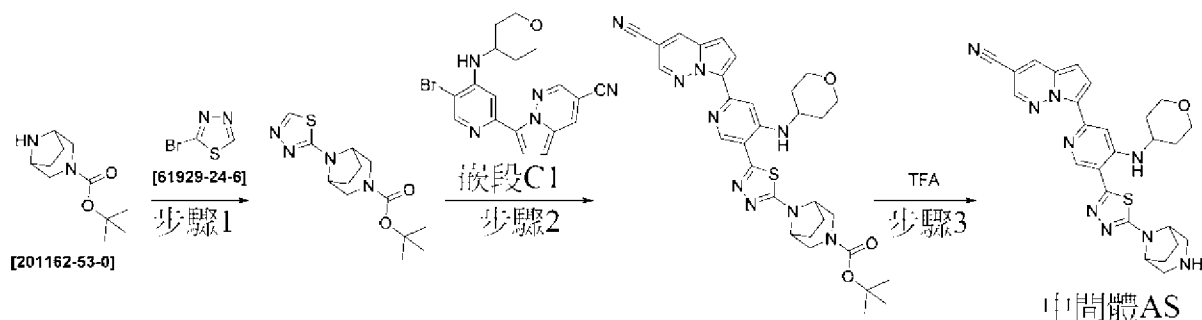
吡啶-1-甲酸三級丁酯(1.5 g, 3.531 mmol)於二甲亞碲(35.31 mL, 0.1 M)中之懸浮液中添加三級丁胺(7.45 mL, 70.89 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(29.0 mL, 166.487 mmol)。將反應混合物在110°C下攪拌24小時。反應完成後，將其冷卻至室溫且藉由添加冰來淬滅。濾出所形成之沈澱且減壓乾燥。粗產物藉由矽膠急驟層析用0-100% EtOAc/己烷純化，得到810 mg (51%產率)呈白色固體狀之4-{5-[4-(三級丁胺基)-6-氯吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯。LCMS: [C₂₀H₂₉ClN₆O₂S], 質量所需值 = 452.2, 質量觀測值 = 453.6 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 8H), 1.43 (d, J = 1.9 Hz, 18H)。

【0286】 步驟2：將4-{5-[4-(三級丁胺基)-6-氯吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.88 g, 1.94 mmol)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡咯并[1,2-*b*]噻吩-3-甲腈(0.732 g, 2.72 mmol)、磷酸三鉀(0.825 g, 3.89 mmol)及XPhos Pd G3 (0.2 g, 0.236 mmol, 0.122當量)懸浮於二甲氧基乙烷(27.8 mL, 0.07 M)中。混合物用氬氣脫氣20分鐘且在120°C下攪拌過夜。反應完成後，將其減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析用0-100% ACN/DCM純化，得到532.9 mg (49%產率)呈黃色固體狀之4-{5-[4-(三級丁胺基)-6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]噻吩-7-基}吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯。LCMS: [C₂₈H₃₃N₉O₂S], 質量所需值559.3, 質量觀測值 = 560.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 6.5 Hz, 8H), 1.55 (s, 9H), 1.43 (s, 9H)。

【0287】 步驟3：向4-{5-[4-(三級丁胺基)-6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基}吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(483 mg, 0.86 mmol)於無水二氯甲烷(8.6 mL, 0.1 M)中之溶液中添加三氟乙酸(1.3 mL, 17.25 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。隨後，將混合物蒸發至乾燥。殘餘物用二乙醚濕磨。藉由過濾收集產物，得到600 mg (100%產率)呈黃色固體狀之7-[4-(三級丁胺基)-5-[5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(雙TFA鹽)。LCMS： $[C_{23}H_{25}N_9S]$ ，質量所需值 = 459.2，質量觀測值 = 460.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.34 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.93 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 4H), 3.31 (s, 4H), 1.57 (s, 9H)。

【0288】

中間體AS：8-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基}-4-[(嗎啉-4-基)胺基]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



【0289】 步驟1：向3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.5 g, 2.36 mmol)及2-溴-1,3,4-噻二唑(0.972 g, 5.89 mmol)於正丁醇(4.71 mL, 0.5 M)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(1.611 mL, 9.42 mmol)。

將反應混合物在120℃下攪拌過夜。反應完成後，將其冷卻至室溫。真空移除揮發物，且使用EtOAc (20 mL)及H₂O (40 mL)之混合物將殘餘物轉移至分液漏斗中。分離各層，且用EtOAc (3×20 mL)萃取水層。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。所得粗物質藉由矽膠急驟層析純化，用0至50% MeCN/DCM溶離，得到271 mg (39%產率)呈紅色油狀物之8-(1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯。LCMS：C₁₃H₂₀N₄O₂S所需值296.1，觀測值 m/z = 296.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.53 (s, 1H), 4.29 (d, J = 25.9 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 48.5, 13.1 Hz, 2H), 3.31 (dd, J = 38.2, 13.1 Hz, 2H), 2.11 (dt, J = 6.7, 3.8 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)。

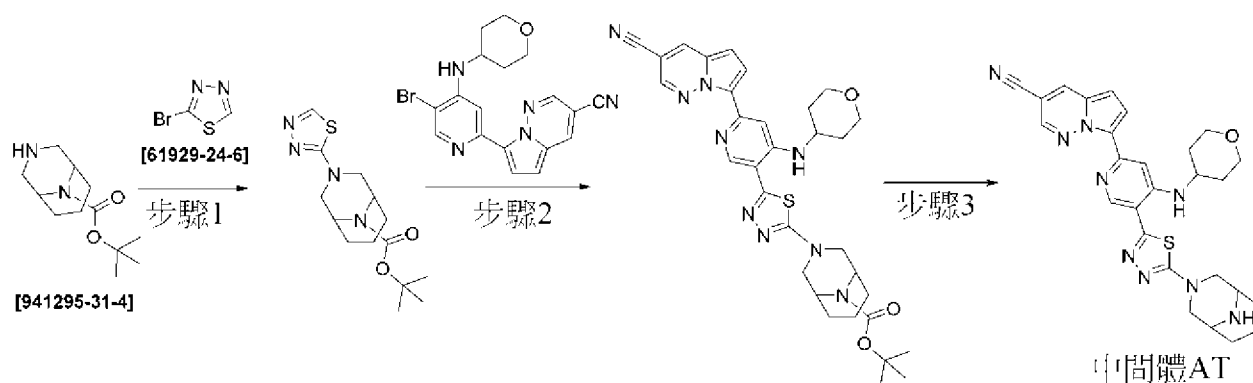
【0290】 步驟2：將7-{5-溴-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈(0.148 g, 0.37 mmol)、8-(1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.1 g, 0.34 mmol)、碘化銅(I) (0.013 g, 0.067 mmol)、Xantphos (0.039 g, 0.067 mmol)及碳酸銨(0.44 g, 1.35 mmol)於無水二呋喃(11.25 mL, 0.03 M)中之懸浮液用氬氣脫氣15分鐘，且添加乙酸鈣(II) (8 mg, 0.034 mmol)。將壓力容器密封且在105℃下加熱過夜。反應完成後，真空蒸發揮發物。殘餘物藉由矽膠急驟層析純化，用0至100% MeCN/DCM、接著用0至10% IPA/DCM溶離，得到半純產物。其進一步用二乙醚(4×10 mL)濕磨，得到80 mg (34%產率)呈亮黃色粉末狀之8-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯。LCMS：C₃₁H₃₅N₉O₃S所需值613.2，觀測值 m/z = 614.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.78

(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.01 - 3.81 (m, 5H), 3.61 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.58 (d, $J = 10.8$ Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)。

【0291】 步驟3：向8-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基}-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.08 g, 0.12 mmol)於無水二氯甲烷(11.5 mL, 0.01 M)中之溶液中添加三氟乙酸(0.785 g, 6.88 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2小時。反應完成後，真空蒸發揮發物，且殘餘物用二乙醚(4×10 mL)濕磨。殘餘物經徹底乾燥，得到47 mg (77%產率)呈黃色固體狀之7-[5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈。LCMS：C₂₆H₂₇N₉OS所需值513.2，觀測值 $m/z = 514.1$ [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 2H), 8.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.50 (s, 3H), 3.94 (d, $J = 11.7$ Hz, 4H), 3.39 (q, $J = 6.9$ Hz, 4H), 3.25 (d, $J = 12.5$ Hz, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 4H), 1.59 (d, $J = 10.5$ Hz, 3H)。

【0292】

中間體AT：7-[5-(5-{3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈



【0293】 步驟1：向3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯(0.55 g, 2.41 mmol)於正丁醇(4.82 mL, 0.5 M)中之溶液中添加2-溴-1,3,4-噻二唑(1.00 g, 6.08 mmol)及DIPEA (1.66 mL, 9.72 mmol)。將反應混合物在120℃下攪拌2小時。真空移除揮發物，且使用EtOAc (50 mL)及H₂O (100 mL)之混合物將殘餘物轉移至分液漏斗中，並且隨後用EtOAc (5×50 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析純化，用0至70% MeCN/DCM溶離，得到0.506 g (67%產率)呈紅色油狀物之3-(1,3,4-噻二唑-2-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯。LCMS：C₁₃H₂₀N₄O₃S所需值310.2，觀測值 m/z = 311.3 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (s, 1H), 4.18 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.81 (dd, *J* = 12.2, 4.4 Hz, 2H), 3.38 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 1.92 (dt, *J* = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.84 - 1.61 (m, 4H), 1.51 (s, 1H), 1.44 (m, 9H)。

【0294】 步驟2：將7-{5-溴-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈(0.208 g, 0.522 mmol)、3-(1,3,4-噻二唑-2-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯(0.152 g, 0.475 mmol)、CuI (0.018 g, 0.095 mmol)、Xantphos (0.055 g, 0.095 mmol)及Cs₂CO₃ (0.619 g, 1.9 mmol)於無水二噁烷(15.83 mL, 0.03 M)中之懸浮液用氬氣脫氣15分鐘，且添加Pd(OAc)₂ (0.011 g, 0.047 mmol, 0.1 eq)。在MW反應器中，

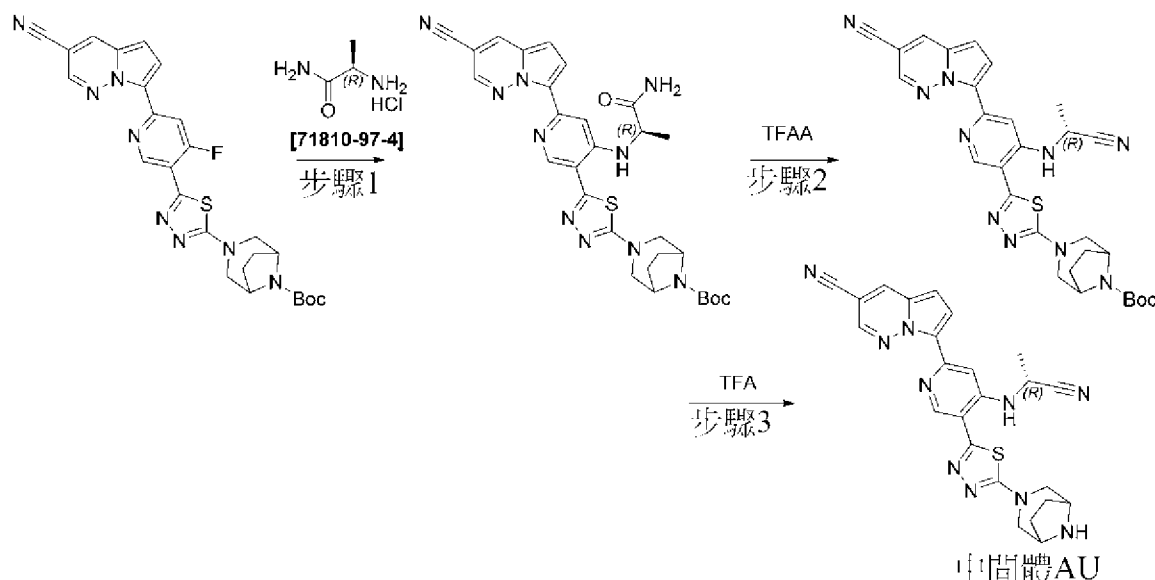
將反應混合物在130℃下攪拌2小時。由於反應不完全，添加額外的 Xantphos (0.055 g, 0.095 mmol)、Cs₂CO₃ (0.619 g, 1.9 mmol)、CuI (0.018 g, 0.095 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.011 g, 0.047 mmol)，且反應混合物藉由真空/氬氣循環脫氣。將反應物在MW照射下在130℃下再加熱2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，且真空蒸發揮發物。粗物質藉由矽膠急驟層析純化，用0至100% ACN/DCM、接著用0至10% IPA/DCM溶離，得到0.056 g (19%產率)呈黃色固體狀之3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基}-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯。LCMS：C₃₂H₃₇N₉O₃S 所需值627.3，觀測值 $m/z = 628.2$ [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 5H), 3.61 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.48 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 2.12 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.76 (d, *J* = 25.0 Hz, 4H), 1.58 (d, *J* = 11.3 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H)。

【0295】 步驟3：向3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基}-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯(0.056 g, 0.09 mmol)於DCM (0.9 mL, 0.1 M)中之溶液中逐滴添加4 M HCl於二呋喃中之溶液(0.707 mL, 2.83 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。完成後，濾出來自反應混合物之固體殘餘物且用DCM洗滌。收集固體且真空乾燥，得到0.038 g (75%產率)呈黃色固體狀之7-[5-(5-{3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(呋喃-

4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈(2×HCl鹽)。LCMS：
 $C_{27}H_{29}N_9OS$ 所需值527.2，觀測值 $m/z = 528.2 [M+H]^+$ ， ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68-9.32 (m, 3H), 8.98 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 13.1$ Hz, 3H), 3.88 (dd, $J = 33.2, 15.8$ Hz, 6H), 3.61 (t, $J = 10.8$ Hz, 3H), 2.17 - 1.94 (m, 6H), 1.62 (d, $J = 11.5$ Hz, 4H)。

【0296】

中間體AU：7-(4-[(1*R*)-1-氰基乙基]胺基)-5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈



【0297】 步驟1：將3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}-4-氟吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.5 g, 0.94 mmol, 1.0 eq)溶解於無水二甲亞碸(9.39 ml, 0.1 M)中。向其中添加D-丙胺鹽酸鹽(1.169 g, 9.4 mmol, 10.0 eq)及碳酸氫鈉(1.183 g, 14.08 mmol, 15.0 eq)。將所得混合物在120℃下攪拌1小時。反應完成後，將其冷卻至室溫，且直接注射於管柱上，並且使用0-60%水/ACN作為移動相來純化，得到0.3 g (53%產率)呈黃色固體狀之3-[5-(4-

{[(1*R*)-1-胺甲醯基乙基]胺基}-6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-7-基}吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。
 LCMS : [C₂₉H₃₂N₁₀O₃S] , 質量所需值 = 600.7 , 質量觀測值 = 601.2 [M+H]⁺ 。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90 - 8.81 (m, 2H), 8.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.19 (m, 3H), 3.79 - 3.63 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.86 - 1.69 (m, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H) 。

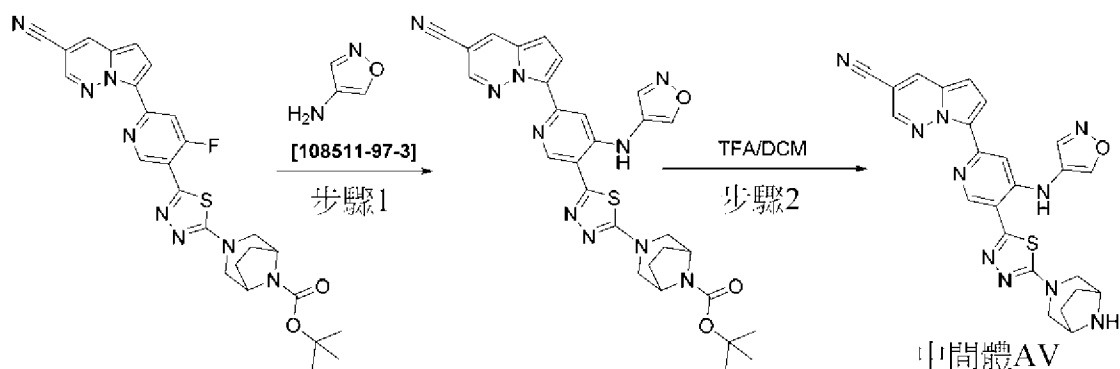
【0298】 步驟2：將3-[5-(4-{[(1*R*)-1-胺甲醯基乙基]胺基}-6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-7-基}吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.3 g , 0.499 mmol , 1.0 eq)懸浮於無水二氯甲烷(9.99 ml , 0.05 M)中 , 接著添加無水吡啶(0.322 ml , 3.995 mmol , 8.0 eq) 。將三氟乙酸酐(0.315 g , 1.498 mmol , 3.0 eq)添加至所得懸浮液中 , 且將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。觀測到形成澄清溶液。隨後 , 將反應混合物真空濃縮 , 溶解於最少量之DCM中 , 且注射於管柱上。粗物質藉由急驟層析使用DCM-IPA 0-10%作為移動相來純化 , 得到0.182 g (62%產率)呈黃色固體狀之3-[5-(4-{[(1*R*)-1-氰基乙基]胺基}-6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-7-基}吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。LCMS : [C₂₉H₃₀N₁₀O₂S] , 質量所需值 = 582.6 , 質量觀測值 = 583.8 [M+H]⁺ 。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.11 - 4.97 (m, 1H), 4.40 - 4.22 (m, 2H), 3.76 - 3.64 (m, 2H),

3.42 - 3.37 (m, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 5H), 1.44 (s, 9H)。

【0299】 步驟3：將3-[5-(4-{[(1*R*)-1-氰基乙基]胺基}-6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-7-基}吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.182 g, 0.312 mmol, 1.0 eq)溶解於無水DCM (6.25 ml, 0.05 M)中。向其中添加TFA (0.712 g, 6.247 mmol, 20.0 eq)。將所得混合物在室溫下攪拌4小時。反應完成後，將其真空濃縮。用二乙醚濕磨殘餘物且音波處理，得到黃色沈澱，藉由過濾收集該沈澱且真空乾燥過夜，得到0.288 g (92%產率)呈黃色固體狀之7-(4-{[(1*R*)-1-氰基乙基]胺基}-5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-3-甲腈。LCMS：[C₂₈H₂₄F₆N₁₀O₄S]，質量所需值 = 482.5，質量觀測值 = 483.8 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.08 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 4H), 1.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

【0300】

中間體AV：7-(5-(5-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(異噁唑-4-基胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-3-甲腈

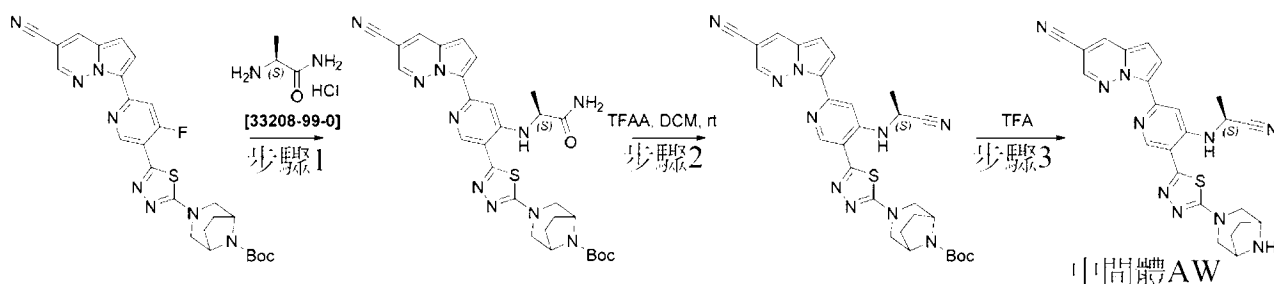


【0301】 步驟1：向3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吩-7-基}-4-氟吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(500 mg, 0.94 mmol)於AcOH (9.5 mL, 0.1 M)中之溶液中添加1,2-噁唑-4-胺(789 mg, 9.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。反應完成後，蒸發乙酸，且將殘餘物分配於飽和NaHCO₃ (50 mL)與DCM (100 mL)之間。分離各層，且用DCM (2× 100 mL)進一步洗滌水層。合併之有機層用鹽水(1× 100 mL)洗滌。DCM層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮，得到900 mg粗物質。將粗物質與試驗反應物合併，且藉由矽膠急驟層析使用0至10% IPA/DCM純化，得到600 mg半純產物。其隨後藉由RPFC使用含0.1% FA之ACN/水再純化，接著使用95% THF、0.1% TFA及4.9%水自管柱洗去，得到305 mg (54%產率)呈淺黃色固體狀之3-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吩-7-基)-4-(異噁唑-4-基胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。LCMS：[C₂₉H₂₈N₁₀O₃S]，質量所需值 = 596.2，質量觀測值 = 597.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.70 - 8.63 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.71 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 24.9 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0302】 步驟2：向3-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-4-(異噁唑-4-基胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(305 mg, 0.511 mmol)於無水DCM (3.8 ml, 0.2 M)中之溶液中添加TFA (1.72 g, 15.11 mmol)，且所得混合物在室溫下保持1小時。藉由蒸發移除揮發物。粗物質用Et₂O (4× 10 mL)濕磨，得到315 mg (100%產率)呈淺黃色固體狀之7-(5-(5-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(異噁唑-4-基胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈。LCMS：[C₂₄H₂₀N₁₀OS]，質量所需值 = 496.15，質量觀測值 = 497.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (s, 1H), 9.29 (s, 3H), 9.01 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.88 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.63 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 4H)。

【0303】

中間體AW：7-(4-[(1*S*)-1-氰基乙基]胺基)-5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈



【0304】 步驟1：在室溫下向3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}-4-氟吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.471 mg, 0.88 mmol)於*N*-甲基-吡咯啉酮(5.9 mL, 0.15 M)中之溶液中添加L-丙胺鹽胺鹽酸鹽(0.33 g, 2.65 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.79 mL, 4.42 mmol)。將反應混合物在120℃下攪拌過夜。在反應完

成之後，減壓移除溶劑。殘餘物藉由矽膠急驟層析純化，用0-6% MeOH/DCM 溶離，得到0.332 g (62% 產率) 呈黃色膠狀物之3-[5-(4-[[*(1S)*-1-胺甲醯基乙基]胺基]-6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。LCMS：[C₂₉H₃₂N₁₀O₃S]，質量所需值 = 600.2，質量觀測值 = 601.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (q, *J* = 2.3, 1.6 Hz, 2H), 8.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.70 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.37 (d, *J* = 11.8 Hz, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.50 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H)。

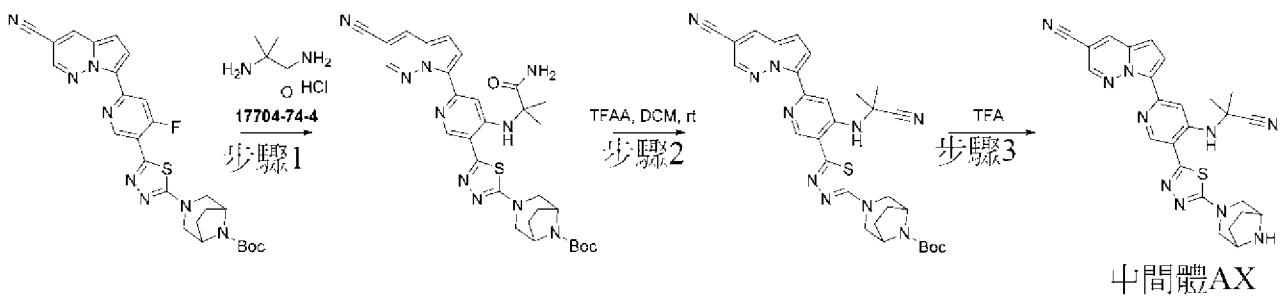
【0305】 步驟2：向3-[5-(4-[[*(1S)*-1-胺甲醯基乙基]胺基]-6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(332 mg，0.55 mmol)於無水二氯甲烷(42.5 mL，0.01 M)中之冰冷溶液中添加三氟乙酸酐(0.23 mL，1.66 mmol)及無水吡啶(0.36 mL，4.42 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。在反應完成之後，減壓移除溶劑。殘餘物藉由矽膠急驟層析純化，用0-5% MeOH/DCM 溶離，得到0.195 g (63% 產率) 呈黃色固體狀之3-[5-(4-[[*(1S)*-1-氰基乙基]胺基]-6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。LCMS：[C₂₉H₃₀N₁₀O₂S]，質量所需值 = 582.2，質量觀測值 = 583.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.91 - 8.79 (m, 2H), 8.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.70 (d, *J* =

11.8 Hz, 2H), 3.39 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.77 (t, $J = 6.7$ Hz, 5H), 1.45 (s, 9H)。

【0306】 步驟3：在室溫下向3-[5-(4-{[(1S)-1-氰基乙基]胺基}-6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.195 g, 0.35 mmol)於無水二氯甲烷(1.75 mL, 0.2 M)中之溶液中添加三氟乙酸(0.54 mL, 7.00 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。在反應完成之後，減壓移除溶劑。殘餘物藉由用二乙醚(3 × 20 mL)濕磨而純化，得到227.8 mg (96%產率)呈黃色固體狀之7-(4-{[(1S)-1-氰基乙基]胺基}-5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈。LCMS：[C₂₄H₂₂N₁₀S]，質量所需值 = 482.2，質量觀測值 = 483.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 - 9.07 (m, 1H), 9.10 - 8.98 (m, 1H), 8.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.87 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 4H), 1.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

【0307】

中間體AX：7-{4-[(1-氰基-1-甲基乙基)胺基]-5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基}吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈



【0308】 步驟1：將3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}-4-氟

吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.5 g, 0.939 mmol, 1.0 eq)溶解於無水二甲亞砜(9.39 ml, 0.1 M)中，接著添加2-胺基-2-甲基丙醯胺鹽酸鹽(1.301 g, 9.388 mmol, 10.0 eq)及碳酸氫鈉(1.183 g, 14.082 mmol, 15.0 eq)，將所得混合物在120°C下攪拌過夜。真空移除DMSO，且將殘餘物與水混合。藉由過濾收集所形成之沈澱且真空乾燥，得到0.6 g (59%產率)呈黃色固體狀之粗物質3-(5-{4-[(1-胺甲醯基-1-甲基乙基)胺基]-6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}吡啶-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。LCMS：[C₃₀H₃₄N₁₀O₃S]，質量所需值 = 614.7，質量觀測值 = 615.8 [M+H]⁺。

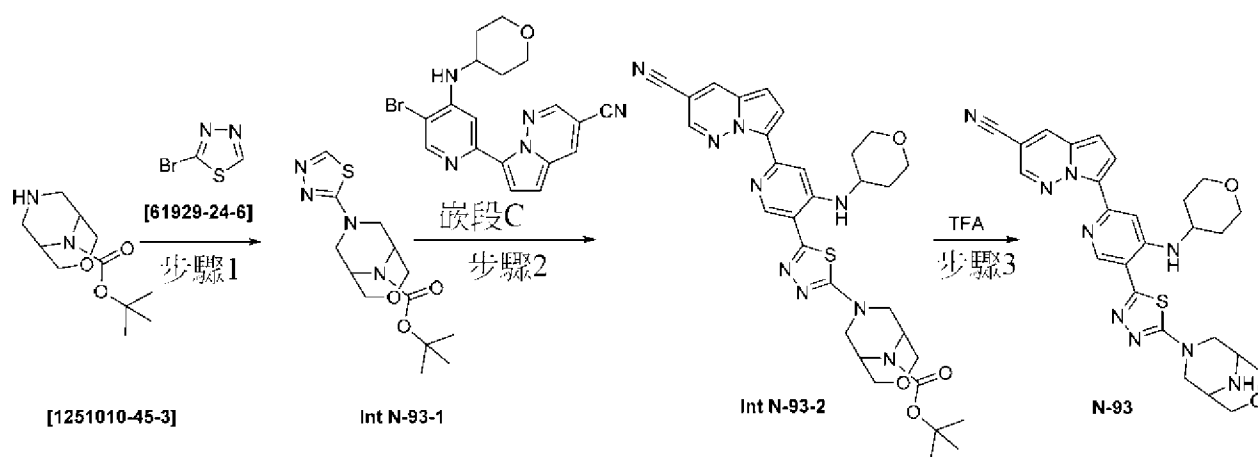
【0309】 步驟2：將粗物質3-(5-{4-[(1-胺甲醯基-1-甲基乙基)胺基]-6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}吡啶-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.6 g, 0.56 mmol, 1.0 eq)懸浮於無水二氯甲烷(11.13 ml, 0.05 M)中，接著添加無水吡啶(0.359 ml, 4.451 mmol, 8.0 eq)。將三氟乙酸酐(0.351 g, 1.67 mmol, 3.0 eq)添加至所得懸浮液中，且將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。隨後，將反應混合物真空濃縮，溶解於最少量之DCM中，且使用DCM-IPA 0-7%作為移動相、接著使用DCM-ACN 0-30%作為移動相進行兩次FC純化，得到0.31 g (93%產率)呈黃色固體狀之3-(5-{4-[(1-氰基-1-甲基乙基)胺基]-6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}吡啶-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。LCMS：[C₃₀H₃₂N₁₀O₂S]，質量所需值 = 596.7，質量觀測值 = 597.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (s,

1H), 8.65 (s, 1H), 7.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.71 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.92 (s, 6H), 1.75 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 1.45 (s, 9H)。

【0310】 步驟3：將3-(5-{4-[(1-氰基-1-甲基乙基)胺基]-6-{3-氰基吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-7-基}吡啶-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.31 g, 0.52 mmol, 1.0 eq)溶解於無水DCM (5.2 ml, 0.1 M)中，接著TFA (1.185 g, 10.39 mmol, 20.0 eq)。將所得混合物在室溫下攪拌4小時，隨後真空濃縮。用二乙醚濕磨殘餘物且音波處理，得到黃色沈澱，藉由過濾收集該沈澱且真空乾燥過夜，得到0.255 g (76%產率)呈黃色固體狀之7-{4-[(1-氰基-1-甲基乙基)胺基]-5-(5-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基}吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈。LCMS：[C₂₅H₂₄N₁₀S]，質量所需值 = 496.6，質量觀測值 = 497.8 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.27 - 9.09 (m, 2H), 9.08 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 4H), 1.93 (s, 6H)。

【0311】

中間體AY：7-[5-(5-{3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈；2×三氟乙酸鹽



【0312】 步驟1：向3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯(0.55 g, 2.41 mmol)於正丁醇(4.82 mL, 0.5 M)中之溶液中添加2-溴-1,3,4-噻二唑(0.99 g, 6.02 mmol)及DIPEA (1.65 mL, 9.64 mmol)。將反應混合物在120℃下攪拌1小時。真空移除揮發物，且使用EtOAc (50 mL)及H₂O (100 mL)之混合物將殘餘物轉移至分液漏斗中，並且隨後用EtOAc (5×50 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析使用0至80% ACN/DCM純化，得到0.467 g (62%產率)呈紅色固體狀之7-(1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯。LCMS：C₁₃H₂₀N₄O₃S所需值312.4，觀測值 $m/z = 313.0$ [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 4.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.97 - 3.84 (m, 4H), 3.62 (dt, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0313】 步驟2：向7-{5-溴-4-[(噁烷-4-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-*b*]嗒咩-3-甲腈(0.42 g, 1.06 mmol)於二噁烷(32.0 mL, 0.03 M)中之懸浮液中添加7-(1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯(0.312 g, 0.959 mmol)、CuI (0.037 g, 0.19 mmol)、Xantphos (0.111 g, 0.19 mmol)及Cs₂CO₃ (1.25 g, 3.84 mmol)。反應混合物用氫氣脫氣15分鐘，且隨後添加Pd(OAc)₂ (0.022 g, 0.096 mmol)。

使用微波加熱將反應混合物在130°C下攪拌2小時。接著，將其冷卻至室溫，且添加額外的Xantphos (0.111 g, 0.19 mmol)、Cs₂CO₃ (1.25 g, 3.84 mmol)、CuI (0.037 g, 0.19 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.022 g, 0.096 mmol)。使用微波加熱將混合物在130°C下再攪拌2小時。真空蒸發揮發物。殘餘物藉由矽膠急驟層析純化，用0至100% MeCN/DCM溶離。所得半純產物使用逆相急驟層析再純化，用MeCN/水(5至75%之MeCN)溶離，得到0.09 g (15%產率)呈黃色固體狀之7-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吩-7-基}-4-[(吡喃-4-基)胺基]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯。LCMS：C₃₁H₃₅N₉O₄S所需值629.7，觀測值 m/z = 630.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.13 - 3.75 (m, 11H), 3.60 (dt, J = 20.0, 10.5 Hz, 8H), 2.12 (d, J = 15.5 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 10.0 Hz, 3H)。

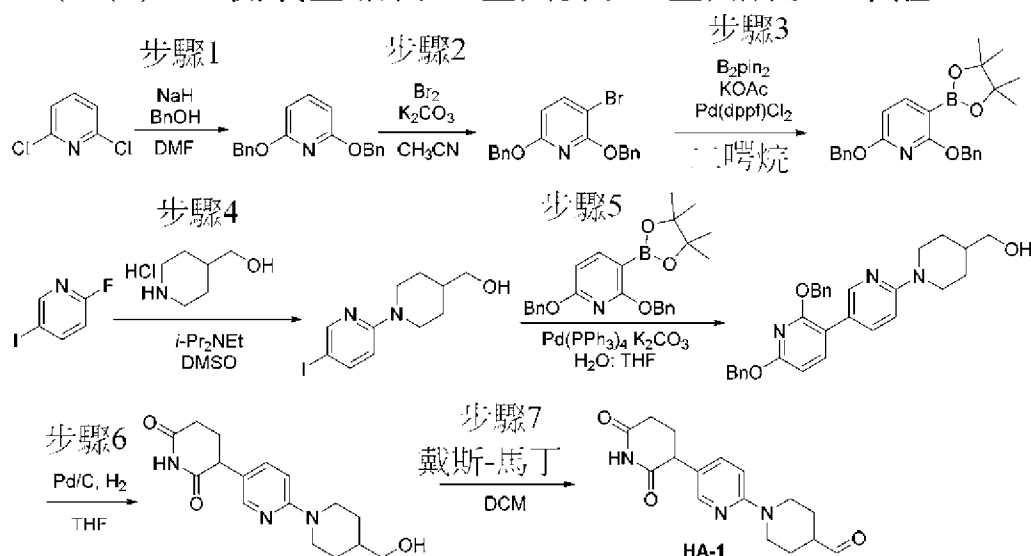
【0314】 步驟3：向7-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]噻吩-7-基}-4-[(吡喃-4-基)胺基]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯(0.09 g, 0.143 mmol)於DCM (14.3 mL, 0.01 M)中之溶液中添加三氟乙酸(0.978 g, 8.58 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。真空移除揮發物。所得粗物質用Et₂O (4×20 mL)濕磨且乾燥，得到0.08 g (83%產率)呈黃色固體狀之7-[5-(5-{3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(吡喃-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈；2×三氟乙酸鹽。LCMS：C₂₆H₂₇N₉O₂S所需值529.2，觀測值 m/z = 530.3 [M+H]⁺，方法：LCMS2-036-5-80-80-7-1-25-

UV-Rot, RT = 2.81 min, 純度: 95.71% (254 nm)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 12.5 Hz, 3H), 4.03 - 3.83 (m, 6H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 2.57 (d, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 2H)。

【0315】

B. LHM構築嵌段之合成

HA-1: 1-(5-(2,6-二側氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基)吡啶-4-甲醛



【0316】 步驟1: 在氮氣之惰性氛圍下, 向5 L 4頸圓底燒瓶中添加2,6-二氯吡啶(150.00 g, 1013.58 mmol, 1.00 eq)、二甲基甲醯胺(3 L)、NaH (272.00 g, 11334 mmol, 11.18 eq, 65%)。接著在0℃下在攪拌下逐滴添加BnOH (329.50 g, 3050 mmol, 3.01 eq)。將所得溶液在80℃下攪拌4小時。冷卻反應混合物。隨後藉由添加7 L水/冰來淬滅反應物。藉由過濾收集固體且濃縮。得到276 g (93.46%)呈灰色固體狀之2,6-雙(苯甲氧基)吡啶。LCMS: (ES, *m/z*): [M+1]⁺=292; T=1.48 min。

【0317】 步驟2: 在氮氣之惰性氛圍下, 向3 L 4頸圓底燒瓶中添加

2,6-雙(苯甲氧基)吡啶(276.00 g, 947.3 mmol, 1.00 eq)、CH₃CN (2.76 L)、K₂CO₃ (445.00 g, 3196.54 mmol, 3.37 eq)。接著在0℃下逐滴添加Br₂ (151.70 g, 949.26 mmol, 1.00 eq)。將所得溶液在室溫下攪拌4小時。濃縮所得反應混合物。將殘餘物負載至具有乙酸乙酯/石油醚(10%)之矽膠管柱上。得到253 g (72.13%)呈白色固體狀之2,6-雙(苯甲氧基)-3-溴吡啶。LCMS: [M+1]⁺=370。

【0318】 步驟3：向用氮氣之惰性氛圍吹掃且維持的3 L 4頸圓底燒瓶中放入2,6-雙(苯甲氧基)-3-溴吡啶(253.00 g, 683.32 mmol, 1.00 eq)、二噁烷(2.53 L)、雙(頻哪醇根基)二硼(261.00 g, 1027.80 mmol, 1.50 eq)、乙酸鉀(134.00 g, 1365.36 mmol, 2.00 eq)、Pd(dppf)Cl₂ (25.10 g, 34.29 mmol, 0.05 eq)。將所得溶液在100℃下攪拌過夜。冷卻反應混合物。濃縮所得混合物，且將其負載至具有乙酸乙酯/石油醚(15%)之矽膠管柱上。得到200 g (70.14%)呈白色固體狀之2,6-雙(苯甲氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶。

【0319】 步驟4：向用氮氣之惰性氛圍吹掃且維持的3 L 4頸圓底燒瓶中放入2-氟-5-碘吡啶(200.00 g, 896.90 mmol, 1.00 eq)、DMSO (2.00 L)、哌啶-4-基甲醇(128.90 g, 1119.15 mmol, 1.25 eq)、DIEA (347.00 g, 2684.86 mmol, 3.00 eq)。將所得溶液在90℃下攪拌3天。冷卻反應混合物。用2×2 L EA萃取所得混合物且合併有機層。用3×2 L鹽水洗滌所得混合物。濃縮所得混合物。將殘餘物施加至具有乙酸乙酯/石油醚(35%)之矽膠管柱上。得到182 g (63.78%)呈黃色油狀物之[1-(5-碘吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲醇。LCMS: [M+1]⁺=319。

【0320】 步驟5：向用氮氣之惰性氛圍吹掃且維持的3 L 4頸圓底燒

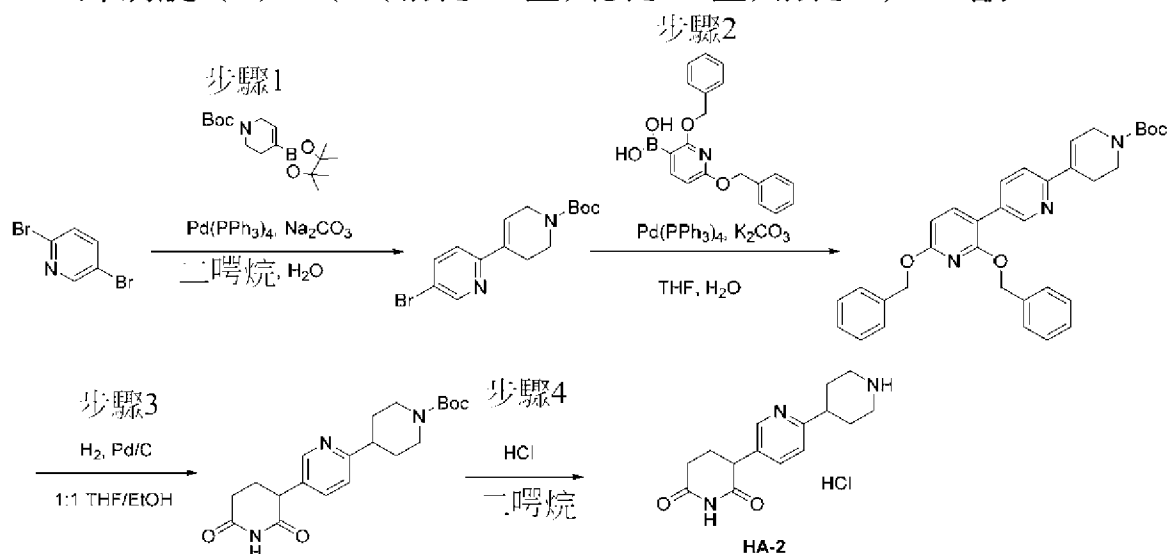
瓶中放入[1-(5-碘吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲醇(182.00 g, 572.04 mmol, 1.00 eq)、四氫呋喃(1.82 L)、水(364.00 mL)、2,6-雙(苯甲氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶(298.40 g, 715.05 mmol, 1.25 eq)、K₂CO₃ (157.90 g, 1134.23 mmol, 1.98當量)、肆(三苯基膦)鈰(0) (66.00 g, 57.11 mmol, 0.10 eq)。將所得溶液在90℃下攪拌過夜。冷卻反應混合物。用2×3 L EA萃取所得混合物，且用3×3 L鹽水洗滌有機層。濃縮經合併之有機層。將殘餘物負載至具有乙酸乙酯/石油醚(85%)之矽膠管柱上。得到140 g (50.82%)呈綠色固體狀之[1-[2',6'-雙(苯甲氧基)-[3,3'-聯吡啶]-6-基]哌啶-4-基]甲醇。LCMS: [M+1]⁺=482。

【0321】 步驟6：向2 L圓底燒瓶中添加[1-[2',6'-雙(苯甲氧基)-[3,3'-聯吡啶]-6-基]哌啶-4-基]甲醇(35.00 g, 72.67 mmol, 1.00 eq)、四氫呋喃(120 mL)、Pd/C (10.00 g, 10%)。將所得溶液在氫氣氛圍(4 atm)下攪拌過夜。隨後過濾Pd/C，接著添加另外10 g Pd/C (10%)，隨後再次攪拌過夜。重複過濾/添加順序3次。過濾固體。濃縮所得濾液且用3×100 mL EA洗滌，得到64 g粗產物。8 g粗物質直接用於下一步驟中，且剩餘56 g粗物質藉由急驟層析進一步純化。得到45 g呈黃色固體狀之6'-[4-(羥甲基)哌啶-1-基]-1,3-二氫-[3,3'-聯吡啶]-2,6-二酮。LCMS: [M+1]⁺=304。¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ10.79 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.72 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.27 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.82-2.59 (m, 3H), 2.58-2.43 (m, 1H), 2.17 (qd, *J* = 12.5, 4.4 Hz, 1H), 1.98 (dq, *J* = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.60 (br, 1H), 1.11 (qd, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 2H)。

【0322】 步驟7：在氮氣氛圍下，向1 L 3頸圓底燒瓶中添加3-[6-[4-(經甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基]哌啶-2,6-二酮(8.00 g, 26.37 mmol, 1.00 eq)、DCM (400.00 mL)。接著在0°C下添加戴斯-馬丁高碘烷(12.30 g, 31.59 mmol, 1.20 eq)。將所得溶液在0°C下攪拌2小時。過濾反應混合物，且濾液用鹽水(200 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，並且藉由矽膠管柱用DCM/EA (3:2)純化。將殘餘物負載至具有乙酸乙酯/石油醚(15%)之矽膠管柱上。得到5 g (62.92%)呈灰色固體狀之1-[5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲醛(**HA-1**)。LCMS：(ES, m/z)：[M+1]⁺ = 302。¹H-NMR：(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm):δ10.80 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 13.1, 4.2 Hz, 2H), 3.73 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.64 (tdd, *J* = 24.6, 11.1, 4.8 Hz, 2H), 2.18 (qd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.89 (dd, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 3H), 1.57-1.39 (m, 2H)。

【0323】

HA-2：外消旋-(R)-3-(6-(哌啶-4-基)吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮



【0324】 步驟1：向2,5-二溴吡啶(10 g, 42.21 mmol, 1 eq)於1,4-二噁烷(100 mL)中之混合物中添加含4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(14.36 g, 46.43 mmol, 1.10 eq)、 Na_2CO_3 (6.71 g, 63.32 mmol, 1.5 eq)之 H_2O (10 mL)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.46 g, 1.27 mmol, 0.03 eq)。將所得混合物在氮氣氛圍下在 100°C 下攪拌過夜。將所得混合物真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (2/1)溶離，得到呈黃色固體狀之5-溴-3',6'-二氫-2'H-[2,4'-聯吡啶]-1'-甲酸三級丁酯(10 g, 69.83%)。 $(\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2)$ $[\text{M}+1]^+$ 之LCMS (ESI)計算值：339.1；實驗值：339.1。

【0325】 步驟2：向4-(5-溴吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g, 2.93 mmol, 1eq)於THF (9 mL)中之混合物中添加含2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基硼酸(1.18 g, 3.52 mmol, 1.2當量)及 K_2CO_3 (0.81 g, 5.86 mmol, 2 eq)之 H_2O (3 mL)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.34 g, 0.29 mmol, 0.1 eq)。將所得混合物在氮氣氛圍下在 110°C 下攪拌過夜。將所得混合物真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (5/1)溶離，得到呈白色固體狀之5-[2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基]-3',6'-二氫-2'H-[2,4'-聯吡啶]-1'-甲酸三級丁酯(1.3 g, 80.71%)。 $(\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4)$ $[\text{M}+1]^+$ 之LCMS (ESI)計算值：550.3；實驗值：550.3。

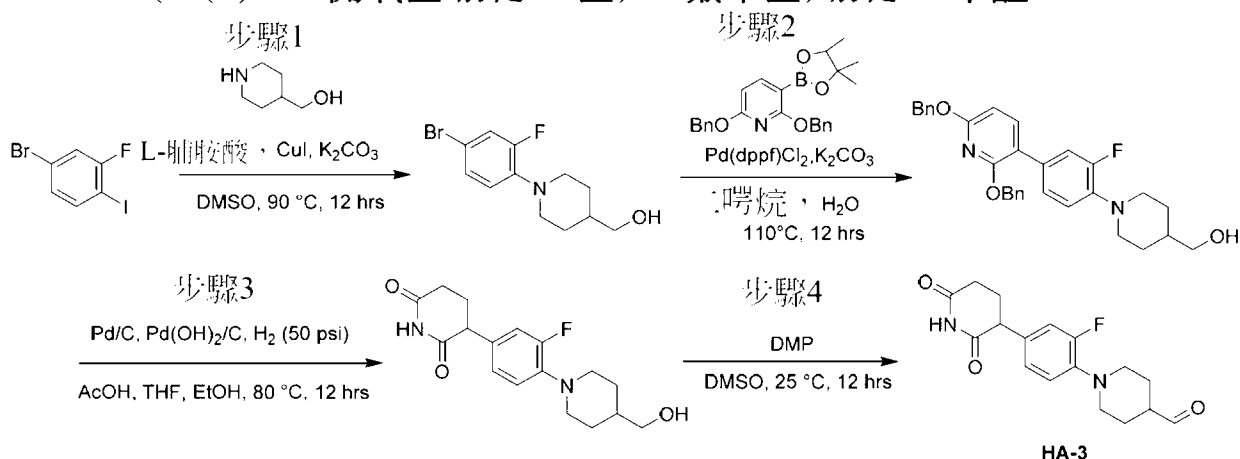
【0326】 步驟3：向5-[2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基]-3',6'-二氫-2'H-[2,4'-聯吡啶]-1'-甲酸三級丁酯(1.3 g, 2.37 mmol, 1 eq)於THF (15 mL)中之混合物中添加Pd/C (1 g)。將反應混合物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌5小時。過濾反應混合物，隨後減壓濃縮。所得殘餘物藉由C18逆相管柱層析用 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1)純化，得到呈棕色固體狀之4-[5-(2,6-二側氧基哌啶

-3-基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.35 g, 39.63%)。 $(C_{20}H_{27}N_3O_4)$
 $[M+1]^+$ 之LCMS (ESI)計算值：374.2；實驗值：374.0。

【0327】 步驟4：將4-[5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(350 mg, 0.94 mmol, 1 eq)於HCl/二噁烷(15 mL, 4M)中之混合物在室溫下攪拌1小時。將所得混合物真空濃縮。得到呈粉色固體狀之外消旋-(3R)-3-[6-(哌啶-4-基)吡啶-3-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(**HA-2**) (290 mg, 99.88%)。 $(C_{15}H_{19}N_3O_2)$ $[M+1]^+$ 之LCMS (ESI)計算值：274.2；實驗值：274.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.68 - 8.63 (m, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 3.02 - 2.96 (m, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 2.06 (s, 2H), 2.11 - 1.96 (m, 1H)。

【0328】

HA-3：1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-氟苯基)哌啶-4-甲醛



【0329】 步驟1：在 N_2 下向2-氟-4-溴-碘苯(42.1 g, 365 mmol, 1.10 eq)及哌啶-4-基甲醇(100 g, 332 mmol, 1.00 eq)於DMSO (1000 mL)中之溶液中添加L-脯胺酸(17.4 g, 132 mmol, 0.400 eq)、 K_2CO_3 (91.8

g, 664 mmol, 2.00 eq)及CuI (12.6 g, 66.4 mmol, 0.200 eq)。將反應物在90°C下攪拌12小時。將反應混合物冷卻至20°C且傾入飽和NH₄Cl溶液(1000 mL)中。用乙酸乙酯(1000 mL * 3)萃取產物,且合併之有機層用鹽水(1000 mL)洗滌,經Na₂SO₄乾燥,過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1至0/1, R_f = 0.55)純化。獲得呈黃色固體狀之所需產物(10.7 g, 35.6 mmol, 10.7%產率)。LCMS: m/z = 290.0 (M+H)⁺。

【0330】 步驟2: 在N₂下向(1-(4-溴-2-氟苯基)哌啶-4-基)甲醇(11.6 g, 38.6 mmol, 1.00 eq)、2,6-雙(苯甲氧基)-3-(4,4,5-三甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶(17.7 g, 42.4 mmol, 1.10 eq)、K₂CO₃ (16.0 g, 115 mmol, 3.00 eq)於二噁烷(116 mL)及H₂O (23 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (3.15 g, 3.86 mmol, 0.100 eq)。隨後將反應混合物在110°C下攪拌12小時。將混合物冷卻至25°C。隨後將反應混合物傾入H₂O (300 mL)中,且用EtOAc (200 mL * 3)萃取。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌,經Na₂SO₄乾燥且濃縮。粗產物藉由MPLC (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至5/1) (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1, R_f = 0.5)純化。獲得呈淡黃色固體狀之化合物**11** (10.7 g, 20.5 mmol, 53.2%產率)。LCMS: m/z = 499.4 (M+H)⁺。

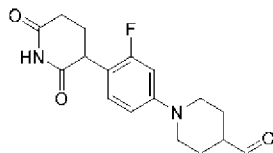
【0331】 步驟3: 在N₂下向(1-(4-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)哌啶-4-基)甲醇(11.6 g, 23.2 mmol, 1.00 eq)於THF (120 mL)及EtOH (120 mL)中之溶液中添加AcOH (4.19 g, 69.8 mmol, 3.99 mL, 3.00 eq)、Pd/C (2.90 g, 10%純度)及Pd(OH)₂ (3.01 g, 4.29 mmol, 20%純度)。將懸浮液真空脫氣且用H₂吹掃若干次。將混合物在H₂ (50 psi)下

在80℃下攪拌12小時。將反應物冷卻至20℃且過濾。濃縮濾液。粗產物不經純化即用於下一步驟。獲得呈黃色固體狀之所需產物(8.40 g，粗物質)。LCMS： $m/z = 321.2 (M+H)^+$ 。

【0332】 步驟4：向3-(3-氟-4-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮(8.40 g，26.2 mmol，1.00 eq)於DMSO (90.0 mL)中之溶液中分批添加DMP (22.2 g，52.4 mmol，16.2 mL，2.00 eq)。將反應物在25℃下攪拌12小時。用飽和Na₂CO₃水溶液將反應混合物之pH調節至pH = 10，且用乙酸乙酯(400 mL * 4)萃取水層。合併之有機層用Na₂S₂O₃溶液(500 mL * 2)及鹽水(1000 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物在25℃下用乙酸乙酯(100 mL)濕磨12小時。獲得呈黃色固體狀之**HA-3** (2.50 g，7.60 mmol，28.9%產率)。LCMS： $m/z = 317.1 (M-H)^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.8 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.06 - 6.90 (s, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 3H), 1.71 - 1.58 (m, 2H)。

【0333】

HA-4：1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-氟苯基)哌啶-4-甲醛

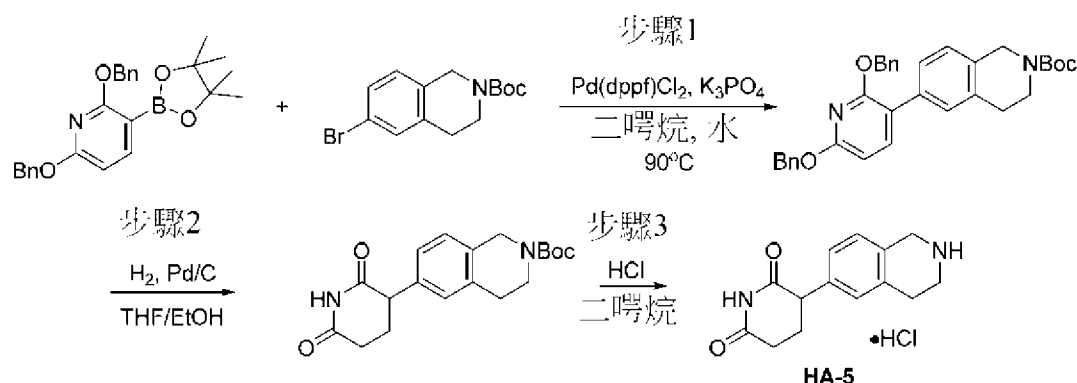


【0334】 遵循與HA-3相同的程序，在步驟1中用1-溴-2-氟-4-碘苯取代4-溴-2-氟-1-碘苯來合成**HA-4**，得到標題化合物。LCMS： $m/z = 317.1 (M-H)^+$ 。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.79 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.77 - 6.69 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.67 -

3.59 (m, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 3H), 1.61 - 1.49 (m, 2H)。

【0335】

HA-5：外消旋-(R)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)哌啶-2,6-二酮



【0336】 步驟1：向40 mL小瓶中添加6-溴-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(1000.00 mg, 3.20 mmol)、2,6-雙(苯甲氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶(1470.31 mg, 3.52 mmol)、磷酸三鉀(2.04 g, 9.61 mmol)、Pd(dppf)Cl₂•DCM (0.26 g, 0.32 mmol)、二噁烷(7.00 mL)及水(2.50 mL)。反應混合物用氮氣脫氣15分鐘，隨後在90℃下攪拌16小時。反應混合物隨後用水及EtOAc稀釋，隨後經由矽藻土過濾。產物用EtOAc (3×)萃取，經MgSO₄乾燥，隨後濃縮。所得殘餘物藉由管柱層析(80 g矽膠，0-25% EtOAc/己烷)純化，得到呈無色油狀物之6-[2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(1.48 g, 88%)。LCMS C₃₃H₃₄N₂O₄ 所需值：522.3，實驗值：m/z = 523.3 [M+H]⁺。

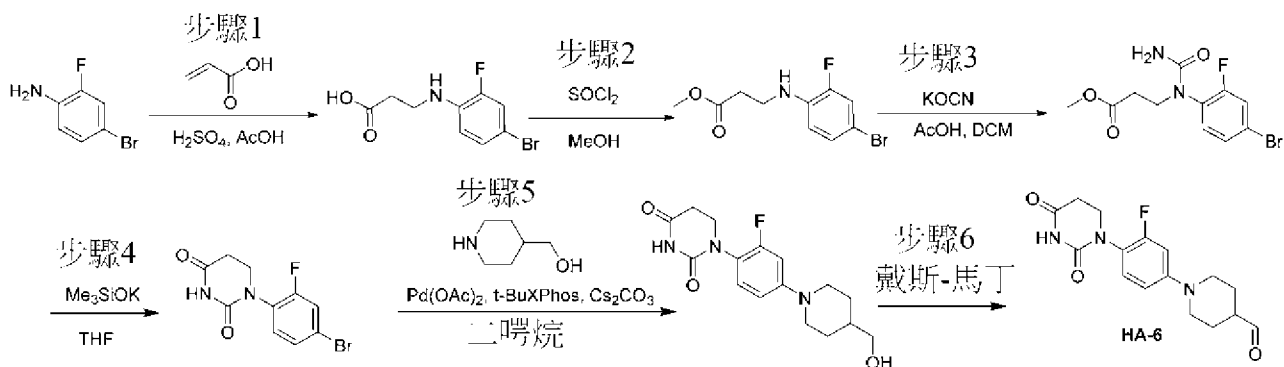
【0337】 步驟2：向40 mL小瓶中添加6-[2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(1480.00 mg, 2.83 mmol)、

Pd/C (700.00 mg)、THF (10.00 mL)及EtOH (10.00 mL)。反應混合物用氫氣鼓泡5分鐘，隨後將反應物在氫氣氛圍(氣球)下攪拌16小時。反應混合物經由矽藻土過濾，隨後濃縮。所得殘餘物藉由管柱層析(40 g矽膠，0-10% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之外消旋-6-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(852 mg，87%)。LCMS $C_{19}H_{24}N_2O_4$ 所需值：344.2，實驗值： $m/z = 345.2 [M+H]^+$ 。

【0338】 步驟3：向40 mL小瓶中添加外消旋-6-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(852.00 mg，2.47 mmol)及DCM (2.00 mL)。以逐滴方式向反應混合物中添加含4 M鹽酸之二噁烷(6.18 mL，0.90 g，24.74 mmol)。1小時後，濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之標題化合物(707 mg，全收量產率)。LCMS $C_{14}H_{16}N_2O_2$ 所需值：244.1，實驗值： $m/z = 245.0 [M+H]^+$ 。

【0339】

HA-6：1-{4-[4-({4-[2-(6,6-二甲基-1,4,5,7-四氫吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-羰基]哌啶-1-基}甲基)哌啶-1-基]-2-氟苯基}-1,3-二氮雜環己烷-2,4-二酮



【0340】 步驟1：在室溫下向4-溴-2-氟苯胺(20 g，105.26 mmol，1 eq)於AcOH (80 mL)及H₂SO₄ (1 mL)中之混合物中添加丙烯酸(22.75 g，315.77 mmol，3 eq)。將所得混合物在100℃下攪拌2小時。將所得混合物減壓濃縮。殘餘物藉由C18逆相管柱用ACN/H₂O (1/4)純化。得到呈灰白

色固體狀之3-[(4-溴-2-氟苯基)胺基]丙酸(13 g, 42.41%)。(C₉H₉BrFNO₂) [M+1]⁺之LCMS (ESI)計算值：262.0；實驗值：262.0。

【0341】 步驟2：在0℃下向3-[(4-溴-2-氟苯基)胺基]丙酸(13 g, 49.6 mmol, 1 eq)於MeOH (30 mL)中之混合物中添加SOCl₂ (54 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。將所得混合物減壓濃縮。得到呈棕色油狀物之3-[(4-溴-2-氟苯基)胺基]丙酸甲酯(9 g, 粗物質)。(C₁₀H₁₁BrFNO₂) [M+1]⁺之LCMS (ESI)計算值：276.0；實驗值：276.0。

【0342】 步驟3：在室溫下向3-[(4-溴-2-氟苯基)胺基]丙酸甲酯(9 g, 32.6 mmol, 1 eq)於AcOH (40 mL)及DCM (40 mL)中之混合物中添加氰酸鉀(7.93 g, 97.79 mmol, 3 eq)。將所得混合物在室溫下攪拌3小時。用EtOAc (3×30 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用水(3×10 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由C18逆相管柱用ACN/H₂O (3/7)純化。得到呈白色固體狀之3-[(4-溴-2-氟苯基)(胺甲醯基)胺基]丙酸甲酯(3.5 g, 30.28%)。(C₁₁H₁₂BrFN₂O₃) [M+1]⁺之LCMS (ESI)計算值：319.0；實驗值：319.0。

【0343】 步驟4：在室溫下向3-[(4-溴-2-氟苯基)(胺甲醯基)胺基]丙酸甲酯(3.5 g, 10.97 mmol, 1 eq)於THF (20 mL)中之混合物中添加三甲基矽醇化鉀(3.52 g, 27.42 mmol, 2.5 eq)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。用EtOAc (3×20 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用水(3×10 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液，得到呈白色固體狀之1-(4-溴-2-氟苯基)-1,3-二氮雜環己烷-2,4-二酮(2 g, 粗物質)。(C₁₀H₈BrFN₂O₂) [M+1]⁺之LCMS (ESI)計算值：287.0；實驗值：287.0。

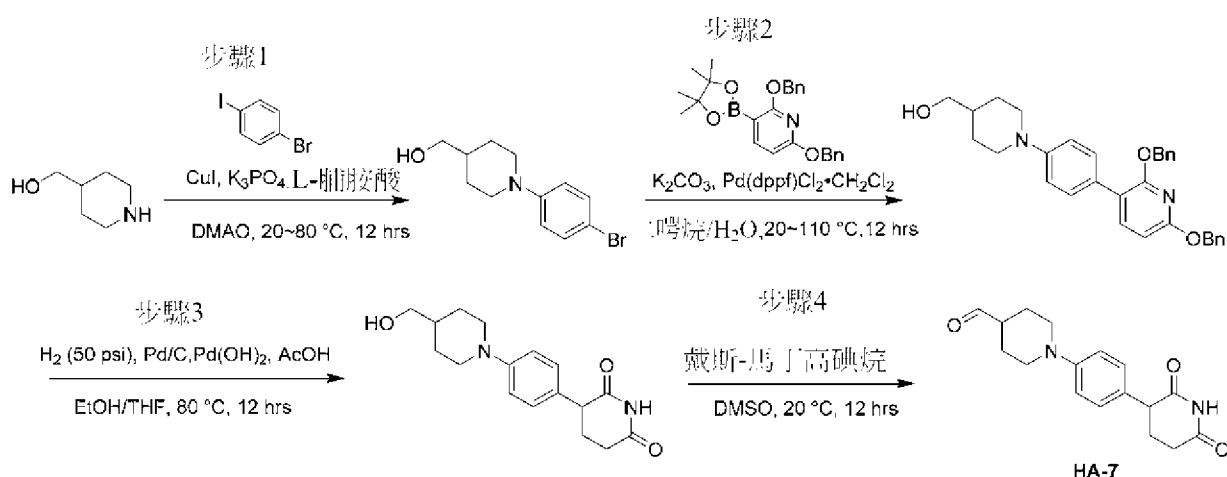
【0344】 步驟5：向1-(4-溴-2-氟苯基)-1,3-二氮雜環己烷-2,4-二酮

(2.7 g, 9.41 mmol, 1 eq)於二噁烷(25 mL)中之混合物中添加哌啶-4-基甲醇(2.29 g, 19.85 mmol, 3 eq)、Pd(OAc)₂ (0.21 g, 0.94 mmol, 0.1 eq)、Cs₂CO₃ (9.19 g, 28.22 mmol, 3 eq)及t-BuXPhos (0.80 g, 1.88 mmol, 0.2 eq)。將所得混合物在氮氣氛圍下在90°C下攪拌過夜。殘餘物藉由C18逆相管柱用ACN/H₂O (1/2)純化，得到呈灰色固體狀之1-{2-氟-4-[4-(羥甲基)哌啶-1-基]苯基}-1,3-二氮雜環己烷-2,4-二酮(324 mg, 10.58%)。(C₁₆H₂₀FN₃O₃) [M+1]⁺之LMS (ESI)計算值：322.1；實驗值：322.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 6.84 - 6.72 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 4H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.56 - 1.52 (m, 1H), 1.31 - 1.03 (m, 2H)。

【0345】 步驟6：在0°C下向1-{2-氟-4-[4-(羥甲基)哌啶-1-基]苯基}-1,3-二氮雜環己烷-2,4-二酮(100 mg, 0.31 mmol, 1 eq)於DCM (5 mL)中之混合物中分批添加戴斯-馬丁(197 mg, 0.47 mmol, 1.5 eq)。將所得混合物在0°C下攪拌2小時。將所得混合物減壓濃縮。所得混合物藉由C18逆相管柱用ACN/H₂O (1/2)純化。得到呈棕色固體狀之標題化合物(36 mg, 37.3%)。(C₁₆H₁₈FN₃O₃) [M+1]⁺之LCMS (ESI)計算值：320.1；實驗值：320.2。

【0346】

HA-7：1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)哌啶-4-甲醛



【0347】 步驟1：在N₂下在20℃下向化合物1-溴-4-碘苯(50.0 g，176 mmol，1.00 eq)於DMSO (250 mL)中之溶液中添加哌啶-4-基甲醇(26.4 g，229 mmol，1.30 eq)、K₃PO₄ (75.0 g，353 mmol，2.00 eq)、CuI (6.73 g，35.3 mmol，0.200 eq)及L-脯胺酸(4.64 g，35.3 mmol，0.200 eq)。將反應混合物在N₂下在80℃下攪拌12小時。將混合物冷卻至20℃且傾入水(1.00 L)中。攪拌混合物0.5小時。用乙酸乙酯(500 mL * 3)萃取混合物。用含NH₃.H₂O之H₂O (100 ml NH₃.H₂O於700 mL H₂O中)(250 mL * 3)洗滌有機層。有機層用鹽水(1000 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 20/1至2/1，R_f = 0.30)純化。獲得呈黃色固體狀之所需產物(31.0 g，87.0 mmol，49.2%產率)。LCMS：m/z = 270.0 (M+H)⁺。

【0348】 步驟2：在N₂下在20℃下向(1-(4-溴苯基)哌啶-4-基)甲醇(30.0 g，84.2 mmol，1.00 eq)及2,6-雙(苯甲氧基)-3-(4,4,5-三甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶(35.1 g，84.2 mmol，1.00 eq)於二噁烷(300 mL)及H₂O (60.0 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (34.9 g，252 mmol，3.00 eq)及Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (6.88 g，8.43 mmol，0.100 eq)。將反應物在N₂下在110℃下攪拌12小時。將反應物冷卻至20℃且過濾。濃縮濾液。粗

產物藉由在20°C下自MeOH (100 mL)中再結晶30分鐘而純化。過濾混合物，且濾餅藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1至1/1，R_f = 0.30)純化。獲得呈黃色固體狀之所需產物(22.5 g，44.8 mmol，53.2%產率)。LCMS：m/z = 481.2 (M+H)⁺。

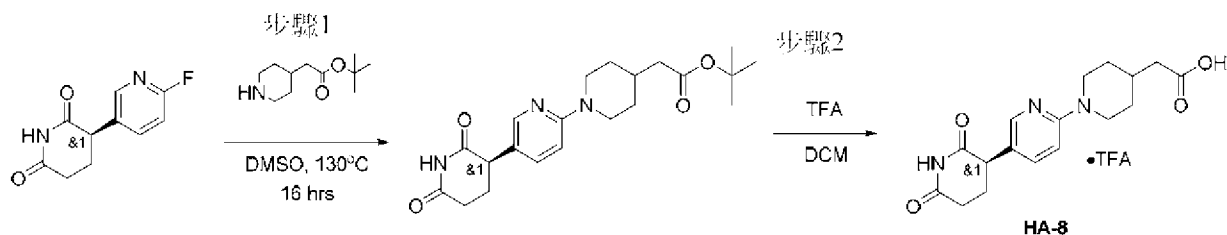
【0349】 步驟3：在N₂下向(1-(4-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)苯基)吡啶-4-基)甲醇(20.0 g，39.8 mmol，1.00 eq)及AcOH (7.18 g，119 mmol，6.84 mL，3.00 eq)於THF (200 mL)及EtOH (200 mL)中之溶液中添加Pd/C (5.00 g，39.8 mmol，10%純度，1.00 eq)及Pd(OH)₂ (4.79 g，34.1 mmol，8.56e-1 eq)。將懸浮液真空脫氣且用H₂吹掃若干次。將混合物在H₂ (50 psi)下在80°C下攪拌12小時。將混合物冷卻至20°C且過濾。濃縮濾液。粗產物在20°C下用石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 (200 mL)濕磨30分鐘。獲得呈白色固體狀之所需產物(8.00 g，24.2 mmol，60.7%產率)。LCMS：m/z = 303.2 (M+H)⁺。

【0350】 步驟4：在20°C下向3-(4-(4-(羥甲基)吡啶-1-基)苯基)吡啶-2,6-二酮(8.60 g，28.4 mmol，1.00 eq)於DMSO (90.0 mL)中之溶液中緩慢添加戴斯-馬丁高碘烷(24.1 g，56.8 mmol，17.6 mL，2.00 eq)。將反應物在20°C下攪拌12小時。用飽和Na₂CO₃水溶液將混合物調節至pH = 10，且用乙酸乙酯(350 mL * 3)萃取水層。合併之有機層用Na₂S₂O₃溶液(500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，真空濃縮。粗產物在20°C下用乙酸乙酯(100 mL)濕磨30分鐘。獲得呈灰白色固體狀之**HA-7** (7.18 g，22.8 mmol，48.1%產率)。LCMS：m/z = 299.1 (M-H)⁺。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.00 - 10.57 (m, 1H), 9.80 - 9.35 (m, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 2H),

2.89 - 2.72 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.17 - 1.89 (m, 4H), 1.65 - 1.47 (m, 2H)。

【0351】

HA-8：外消旋-(R)-2-(1-(5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙酸



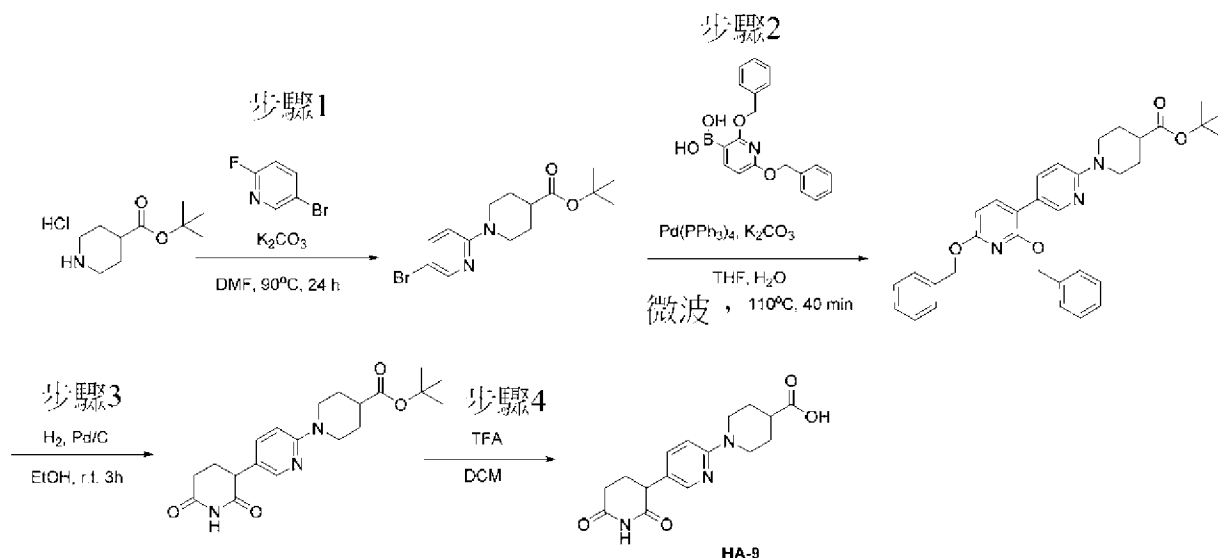
【0352】 步驟1：向40 mL小瓶中添加外消旋-(3R)-3-(6-氟吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(1.00 g, 4.80 mmol)、2-(哌啶-4-基)乙酸三級丁酯(1.01 g, 5.04 mmol)、DMSO (7.00 mL)及N,N-二異丙基乙胺(3.18 mL, 2.48 g, 19.21 mmol)。將反應混合物在130°C下攪拌16小時。反應混合物隨後用EtOAc及鹽水稀釋。用EtOAc (2×)萃取產物。合併之有機層用鹽水(3×)洗滌，經MgSO₄乾燥，隨後濃縮。所得殘餘物藉由管柱層析(80 g矽膠，0-100% EtOAc/DCM)純化，得到呈棕色固體狀之外消旋-2-(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)乙酸三級丁酯(456 mg, 25%)。LCMS C₁₇H₂₁N₃O₄所需值：387.2，實驗值：388.2 [M+H]⁺。

【0353】 步驟2：向40 mL小瓶中添加外消旋-2-(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)乙酸三級丁酯(456.00 mg, 1.18 mmol)及DCM (5.00 mL)。以逐滴方式向反應混合物中添加三氟乙酸(5.00 mL, 7.45 g, 65.34 mmol)。30分鐘後，將反應混合物減壓濃縮。所得殘餘物藉由層析(100 g C18矽膠，0-20% MeCN/H₂O)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.04 g, 100%)。LCMS C₂₁H₂₉N₃O₄所需值：331.2，實

驗值： $m/z = 332.2 [M+H]^+$ 。

【0354】

HA-9：外消旋-1-[5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基]哌啶-4-甲酸



【0355】 步驟1：向5-溴-2-氟吡啶(6.64 g，37.73 mmol，1 eq)於DMF (50 mL)中之混合物中添加哌啶-4-甲酸三級丁酯(8.39 g，45.28 mmol，1.2 eq)及 K_2CO_3 (10.43 g，75.46 mmol，2 eq)。將所得混合物在90℃下攪拌過夜。用EtOAc (3 ×100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用水(3×50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1/1)溶離。得到呈淡黃色固體狀之1-(5-溴吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸三級丁酯(10 g，46.60%產率)。(C₁₅H₂₁BrN₂O₂) [M+H]⁺之LCMS (ESI)計算值：341.2；實驗值：341.2。

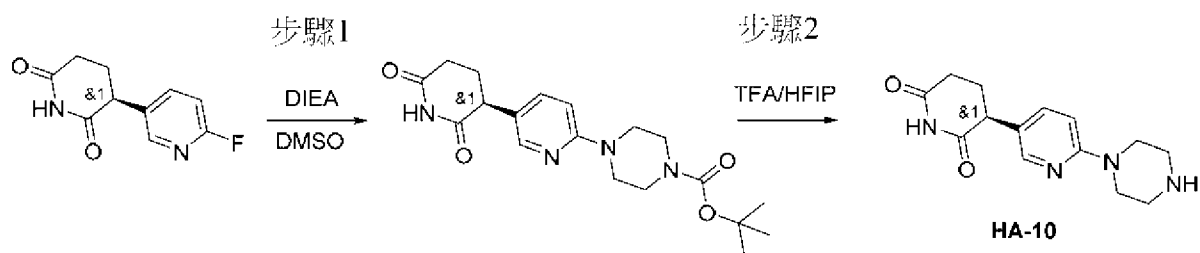
【0356】 步驟2：向1-(5-溴吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸三級丁酯(2.40 g，7.04 mmol，1.6 eq)、2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基硼酸(1.47 g，4.39 mmol，1.00 eq)及 K_2CO_3 (1.2 g，8.70 mmol，2 eq)於THF (10 mL)及H₂O (10 mL)中之混合物中添加Pd(PPh₃)₄ (0.5 g，0.43 mmol，0.1 eq)。藉由

微波將所得混合物在氮氣氛圍下在110°C下攪拌40分鐘。將所得混合物真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1/1)溶離。得到呈白色固體狀之1-[2,6-雙(苯甲氧基)-[3,3-聯吡啶]-6-基]哌啶-4-甲酸三級丁酯(1.2 g, 49.36%產率)。(C₃₃H₃₅N₃O₄) [M+H]⁺之LCMS (ESI)計算值：552.3；實驗值：552.0。

【0357】 步驟3：向1-[2,6-雙(苯甲氧基)-[3,3-聯吡啶]-6-基]哌啶-4-甲酸三級丁酯(1.8 g, 3.26 mmol, 1 eq)於EtOH (50 mL)及THF (50 mL)中之混合物中添加Pd/C (0.9 g)。將所得混合物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌3小時。過濾所得混合物。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由C18逆相管柱層析用CH₃CN/H₂O (2/1)純化。得到呈黃色固體狀之1-[5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲酸三級丁酯(390 mg, 28.81%產率)。(C₂₀H₂₇N₃O₄) [M+H]⁺之LCMS (ESI)計算值：374.2；實驗值：374.2。

【0358】 步驟4：在0°C下向1-[5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲酸三級丁酯(650 mg, 1.74 mmol, 1 eq)於DCM (100 mL)中之混合物中逐滴添加TFA (10 mL)。將所得混合物在0°C下攪拌2小時。將所得混合物真空濃縮。殘餘物藉由C18逆相管柱層析用CH₃CN/H₂O (1/1)純化。得到呈紫色固體狀之外消旋-1-[5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基]哌啶-4-甲酸(540.8 mg, 96.08%產率)。(C₁₆H₁₉N₃O₄) [M+H]⁺之LCMS (ESI)計算值：318.2；實驗值：318.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 7.97 - 7.73 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 2.76 - 2.48 (m, 3H), 2.36 - 2.16 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 3H), 1.70 - 1.51 (m, 2H)。

【0359】

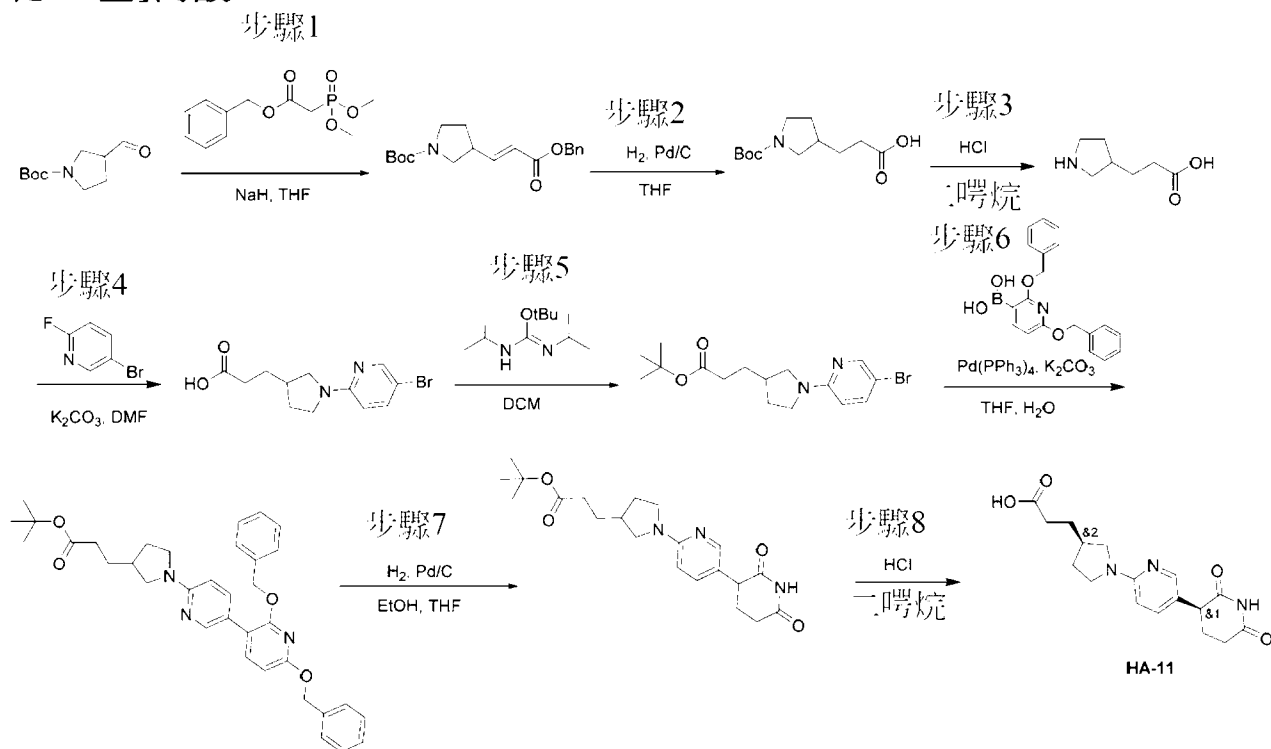
HA-10：外消旋-(R)-3-(6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0360】 步驟1：將哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.895 g，4.8 mmol)、3-(6-氟吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.5 mg，2.40 mmol)合併於DMSO (0.15M)中，接著添加N,N-二異丙基乙胺(1.68 mL，9.61 mmol)。將小瓶加蓋，且在110℃下攪拌過夜。隨後將反應物冷卻至室溫，濃縮至矽膠上，且藉由管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化，得到外消旋-(R)-4-(5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.6 g，67%)。LCMS：C₁₉H₂₆N₄O₄所需值：374.1，實驗值：m/z = 375.1 [M+H]⁺。

【0361】 步驟2：將外消旋-(R)-4-(5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯用含0.6 mL TFA之HFIP (10 mL)處理，且在室溫下攪拌5小時。LCMS顯示起始物質完全轉化。濃縮反應混合物，且藉由C18逆相層析純化，得到呈淺白色固體狀之外消旋-(R)-3-(6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.31 g，71%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (dq, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 12.4, 4.9 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.2 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.70 (ddd, J = 17.6, 13.3, 5.3 Hz, 1H), 2.56 (q, J = 2.8, 1.9 Hz, 1H), 2.23 (qd, J = 12.6, 4.2 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.98 (dtd, J = 13.3, 5.2, 3.2 Hz, 1H)。LCMS：C₁₄H₁₈N₄O₂所需值：274.32，實驗值：m/z = 275.1 [M+H]⁺。

【0362】

HA-11：3-[(3RS)-1-[5-[(3RS)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基]吡咯啉-3-基]丙酸



【0363】 步驟1：在氮氣氛圍下在0℃下向NaH (2.65 g，110.4 mmol，1.1 eq)於THF (500 mL)中之混合物中添加2-(二甲氧基磷醯基)乙酸苯甲酯(28.51 g，110.4 mmol，1.10 eq)。將所得混合物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌30分鐘。在0℃下向上述混合物中添加3-甲醯基吡咯啉-1-甲酸三級丁酯(20 g，100.4 mmol，1 eq)。將所得混合物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌過夜。用EtOAc (3×500 mL)萃取水層。將所得混合物真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1/1)溶離，得到呈無色油狀物之3-[(1E)-3-(苯甲氧基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯(31.6 g，77.89%產率)。(C₁₉H₂₅NO₄) [M+H]⁺之LCMS (ESI)計算值：332.1；實驗值：332.1。

【0364】 步驟2：在室溫下向3-[(1E)-3-(苯甲氧基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯(12.70 g，38.32 mmol，1 eq)於THF (200

mL)中之混合物中添加Pd/C (2.04 g)。將所得混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌過夜。過濾所得混合物。減壓濃縮濾液。得到呈灰白色固體狀之3-[1-(三級丁氧羰基)吡咯啉-3-基]丙酸(**3**) (9 g, 粗物質)。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。 $(C_{12}H_{21}NO_4)$ $[M+1]^+$ 之LCMS (ESI)計算值：244.1；實驗值：244.1。

【0365】 步驟3：將3-[1-(三級丁氧羰基)吡咯啉-3-基]丙酸(9 g, 粗物質)於HCl/二噁烷(4 mol/L, 100 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。將所得混合物真空濃縮。得到呈粉色固體狀之3-(吡咯啉-3-基)丙酸(5.88 g, 粗物質)。 $(C_7H_{13}N_1O_2)$ $[M+1]^+$ 之LCMS (ESI)計算值：144.0；實驗值：144.2。

【0366】 步驟4：在室溫下向3-(吡咯啉-3-基)丙酸(5.88 g, 41.07 mmol, 1 eq)及5-溴-2-氟吡啶(7.23 g, 41.08 mmol, 1 eq)於DMF (30 mL)中之混合物中添加 K_2CO_3 (8.5 g, 61.6 mmol, 1.5 eq)。將所得混合物在80°C下攪拌過夜。用EtOAc (3 ×100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用水(3×50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由C18逆相管柱用 CH_3CN/H_2O (1/2)純化。得到呈棕色油狀物之粗物質3-[1-(5-溴吡啶-2-基)吡咯啉-3-基]丙酸(**5**) (12 g, 89.67%產率)。 $(C_{12}H_{15}BrN_2O_2)$ $[M+1]^+$ 之LCMS (ESI)計算值：299.0；實驗值：299.0。

【0367】 步驟5：在0°C下向3-[1-(5-溴吡啶-2-基)吡咯啉-3-基]丙酸(12 g, 40.11 mmol, 1 eq)於DCM (100 mL)中之混合物中添加(Z)-N,N-二異丙基三級丁氧基甲脒(24.11 g, 120.4 mmol, 3 eq)。將所得混合物在室溫下攪拌3小時。將所得混合物真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1/1)溶離，得到呈棕色油狀物之3-[1-(5-溴吡啶-2-基)吡

咯啉-3-基]丙酸三級丁酯(4.2 g, 28.0%產率)。(C₁₆H₂₃BrN₂O₂) [M+H]⁺之 LCMS (ESI)計算值：355.1；實驗值：355.0。

【0368】 步驟6：在氮氣氛圍下在室溫下，向3-[1-(5-溴吡啶-2-基)吡咯啉-3-基]丙酸三級丁酯(3 g, 8.44 mmol, 1 eq)、2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基硼酸(4.25 g, 12.7 mmol, 1.5 eq)及K₂CO₃ (2.33 g, 16.89 mmol, 2 eq)於THF (30 mL)及H₂O (10 mL)中之混合物中添加Pd(PPh₃)₄ (0.98 g, 0.84 mmol, 0.1 eq)。藉由微波將所得混合物在氮氣氛圍下在110°C下攪拌40分鐘。將所得混合物真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1/1)溶離，得到呈無色油狀物之3-[1-[2,6-雙(苯甲氧基)-[3,3'-聯吡啶]-6-基]吡咯啉-3-基]丙酸三級丁酯(7) (2.6 g, 53.34%產率)。(C₃₅H₃₉N₃O₄) [M+H]⁺之 LCMS (ESI)計算值：566.3；實驗值：566.2。

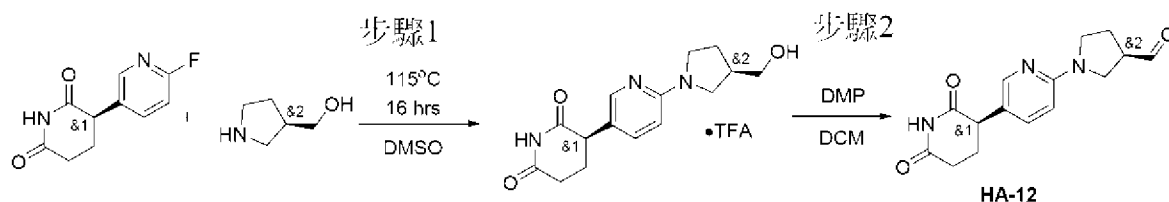
【0369】 步驟7：向3-[1-[2',6'-雙(苯甲氧基)-[3,3'-聯吡啶]-6-基]吡咯啉-3-基]丙酸三級丁酯(2.10 g, 3.71 mmol, 1 eq)於THF (6 mL)及EtOH (6 mL)中之混合物中添加Pd/C (1.70 g)。將所得混合物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌3小時。過濾所得混合物。真空濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH₂Cl₂/EtOAc (1/2)溶離，得到呈無色固體狀之3-[1-[5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基]吡咯啉-3-基]丙酸三級丁酯(400 mg, 26.42%產率)。(C₂₁H₂₉N₃O₄) [M+1]⁺之MS (ESI)計算值：388.2；實驗值：388.3。

【0370】 步驟8：將3-[1-[5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基]吡咯啉-3-基]丙酸三級丁酯(490 mg, 1.27 mmol, 1 eq)於HCl/二噁烷(5 mL, 4M)中之混合物在室溫下攪拌2小時。將所得混合物真空濃縮。得到

呈白色固體狀之3-[(3RS)-1-[5-[(3RS)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基]吡咯啶-3-基]丙酸HCl鹽(**HA-11**) (379.1 mg, 81.56%)。($C_{17}H_{21}N_3O_4$) $[M+H]^+$ 之LCMS (ESI)計算值：332.2；實驗值：332.1。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.61 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.77 - 2.48 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.36 - 2.19 (m, 3H), 2.17 (s, 1H), 2 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.59 (m, 4H)。

【0371】

HA-12：外消旋-(R)-1-(5-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醛



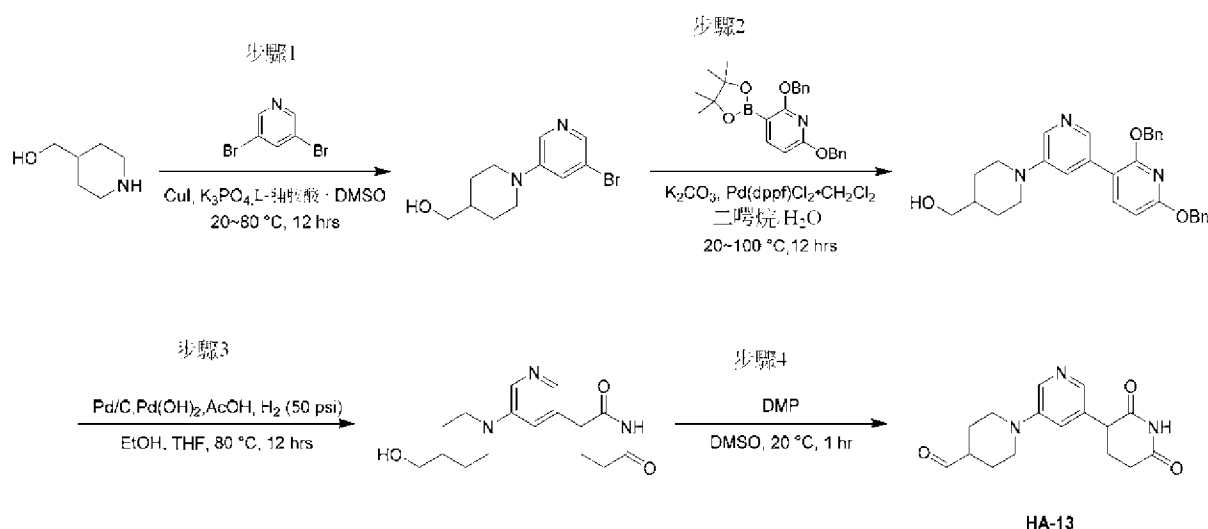
【0372】 步驟1：向40 mL小瓶中添加外消旋-(3R)-3-(6-氟吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(1000.00 mg, 4.80 mmol)、外消旋-(3R)-吡咯啶-3-基甲醇(485.84 mg, 4.80 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(3.36 mL, 2.48 g, 19.21 mmol)及DMSO (7.00 mL)。將反應混合物在115°C下攪拌16小時。隨後將反應混合物減壓濃縮，接著藉由逆相管柱層析(415 g C18矽膠，0-10% MeCN/水+0.1% TFA)純化，得到呈非晶形固體狀之(3RS&)-3-{6-[(3RS)-3-(羥甲基)吡咯啶-1-基]吡啶-3-基}哌啶-2,6-二酮；三氟乙酸(954 mg, 69%)。LCMS $C_{15}H_{19}N_3O_3$ 所需值：289.1，實驗值： $m/z = 290.1$ $[M+H]^+$ 。

【0373】 步驟2：向200 mL RBF中添加(3RS&)-3-{6-[(3RS)-3-(羥

甲基)吡咯啉-1-基]吡啶-3-基}哌啶-2,6-二酮；三氟乙酸(954.00 mg, 2.37 mmol)、碳酸氫鈉(0.99 g, 11.83 mmol)及DCM (50.00 mL)。將反應混合物冷卻至0℃，隨後一次性添加乙酸1,1-雙(乙醯氧基)-3-側氧基-1λ5,2-苯碘醯-1-基酯(1.10 g, 2.60 mmol)。攪拌反應物，使其升溫至室溫後保持3小時。將粗反應混合物吸附至矽膠上，且藉由FC (40 g矽膠，50-100% EtOAc/DCM +1% TEA)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(177 mg, 26%)。LCMS C₁₅H₁₇N₃O₃ 所需值：287.1，實驗值：m/z = 288.0 [M+H]⁺。

【0374】

HA-13：1-(5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲醛



【0375】 步驟1：在N₂下在20℃下向哌啶-4-基甲醇(24.3 g, 211 mmol, 1.00 eq)及3,5-二溴吡啶(50.0 g, 211 mmol, 1.00 eq)於DMSO (400 mL)中之溶液中添加K₃PO₄ (89.6 g, 422 mmol, 2.00 eq)、CuI (8.04 g, 42.2 mmol, 0.200 eq)及L-脯胺酸(5.54 g, 42.2 mmol, 0.200 eq)。將混合物在N₂下在80℃下攪拌12小時。將混合物冷卻至20℃且傾入水(1.00 L)中。將混合物在20℃下攪拌0.5小時。用乙酸乙酯(500 mL * 3)萃取混合物。有機層用鹽水(1.00 L)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉

由管柱層析(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1至0/1， $R_f = 0.35$)純化。獲得呈橙色固體狀之所需產物(33.0 g，119 mmol，56.5%產率)。LCMS： $m/z = 270.8$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0376】 步驟2：在 N_2 下在20℃下向(1-(5-溴吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲醇(20.0 g，72.3 mmol，1.00 eq)及2,6-雙(苯甲氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶(30.2 g，72.3 mmol，1.00 eq)於二噁烷(250 mL)及 H_2O (50.0 mL)中之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5.91 g，7.24 mmol，0.100 eq)及 K_2CO_3 (30.0 g，217 mmol，3.00 eq)。使混合物脫氣，且隨後在 N_2 下在100℃下攪拌12小時。將反應物冷卻至20℃且濃縮。將殘餘物傾入水(500 mL)中且用乙酸乙酯(500 mL * 4)萃取。合併之有機層用鹽水(1000 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1至1/3， $R_f = 0.30$)純化。獲得呈黃色固體狀之所需產物(25.0 g，51.3 mmol，70.9%產率)。LCMS： $m/z = 482.1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

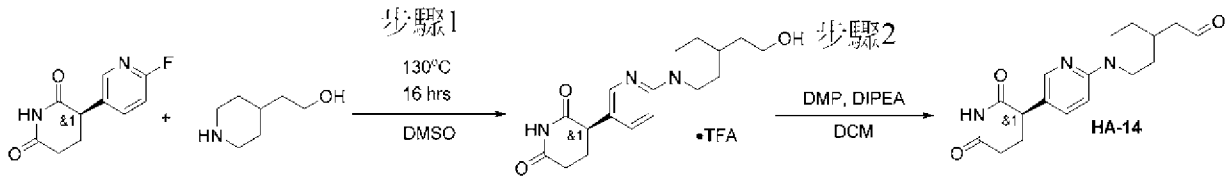
【0377】 步驟3：在 N_2 下向化合物(1-(2',6'-雙(苯甲氧基)-[3,3'-聯吡啶]-5-基)哌啶-4-基)甲醇(24.0 g，49.2 mmol，1.00 eq)及AcOH (8.88 g，147 mmol，8.46 mL，3.00 eq)於THF (120 mL)及EtOH (120 mL)中之溶液中添加10 wt% Pd/C (6.00 g，49.2 mmol，1.00 eq)及20 wt% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (5.93 g，8.45 mmol，0.17 eq)。將懸浮液真空脫氣且用 H_2 吹掃若干次。將混合物在 H_2 (50 psi)下在80℃下攪拌12小時。將混合物冷卻至20℃且過濾。濃縮濾液。用飽和 Na_2CO_3 水溶液將殘餘物調節至 $\text{pH} = 10$ ，且用乙酸乙酯:THF (1:1，1000 mL * 5)萃取水層。合併之有機層用鹽水(1000 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮。獲得呈粉色固體狀之所需產物(9.91

g，24.1 mmol，48.9%產率)，其不經進一步純化。LCMS： $m/z = 304.2$ ($M+H$)⁺。

【0378】 步驟4：在20℃下向3-(5-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(9.91 g，24.1 mmol，1.00 eq)於DMSO (100 mL)中之溶液中分批添加DMP (20.4 g，48.2 mmol，14.93 mL，2.00 eq)。將反應物在20℃下攪拌1小時。將混合物傾入水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)中。用飽和Na₂CO₃水溶液將混合物調節至pH = 10，且用乙酸乙酯(1000 mL * 5)及THF:MeOH (1:1，1000 mL * 5)萃取水層。合併之有機層用Na₂S₂O₃溶液(1000 mL)及鹽水(1000 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，真空濃縮。粗產物在20℃下用乙酸乙酯(100 mL)濕磨30分鐘。獲得呈灰白色固體狀之**HA-13** (4.92 g，16.0 mmol，66.5%產率)。LCMS： $m/z = 300.1$ ($M-H$)⁺。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (s, 1H), 8.34 - 8.21 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H)。

【0379】

HA-14：外消旋-(R)-2-(1-(5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙醛



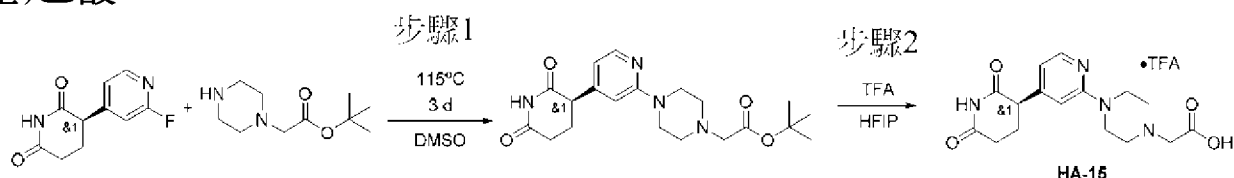
【0380】 步驟1：向40 mL小瓶中添加外消旋-(3R)-3-(6-氟吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(1500.00 mg，7.20 mmol)、4-哌啶乙醇(977.44 mg，

7.57 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(5.03 mL, 3.72 g, 28.82 mmol)及DMSO (10.00 mL)。在130°C下攪拌16小時。濃縮反應混合物，且所得殘餘物藉由逆相管柱層析(415 g C18矽膠，5-50% MeCN/H₂O +0.1% TFA)純化，得到呈非晶形固體狀之外消旋-(3R)-3-{6-[4-(2-羥乙基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}哌啶-2,6-二酮；三氟乙酸(2.10 g, 92% 產率)。LCMS C₁₇H₂₃N₃O₃所需值：317.2，實驗值：318.2 [M+H]⁺。

【0381】 步驟2：向40 mL小瓶中添加外消旋-(3R)-3-{6-[4-(2-羥乙基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}哌啶-2,6-二酮；三氟乙酸(1600.00 mg, 3.71 mmol)及DCM (30.00 mL)。將反應混合物冷卻至0°C，隨後一次性添加乙酸1,1-雙(乙醯氧基)-3-側氧基-1λ5,2-苯碘醯-1-基酯(1.73 g, 4.08 mmol)。10分鐘後，移除冰浴，且攪拌反應物，使其升溫至室溫後保持1小時。將3 mL TEA添加至反應混合物中，且將粗反應混合物吸附至矽膠上，隨後藉由管柱層析(80 g矽膠，20-100% EtOAc +1% TEA/DCM)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(278 mg, 47% 產率)。LCMS C₁₇H₂₁N₃O₃所需值：315.2，實驗值：m/z = 316.2 [M+H]⁺。

【0382】

HA-15：外消旋-(R)-2-(4-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)乙酸



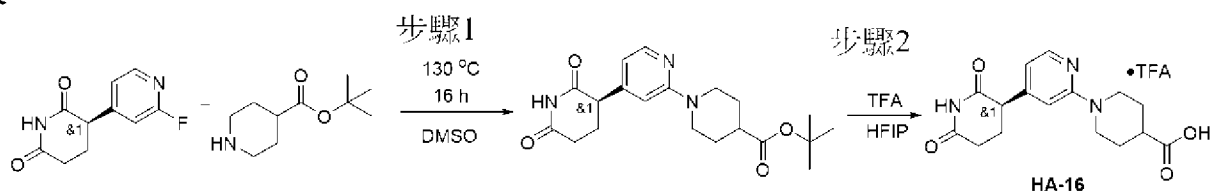
【0383】 步驟1：向40 mL小瓶中添加外消旋-(3R)-3-(2-氟吡啶-4-基)哌啶-2,6-二酮(1000.00 mg, 4.80 mmol)、2-(哌啶-1-基)乙酸三級丁酯(1443.01 mg, 7.20 mmol)、DMSO (7.00 mL)及N,N-二異丙基乙胺(3.36

mL, 2.48 g, 19.21 mmol)。將反應混合物在120°C下攪拌3天。反應混合物用鹽水及EtOAc稀釋。用EtOAc (2×)萃取產物，且合併之有機層用鹽水 (4×)洗滌，經MgSO₄乾燥，隨後濃縮。所得殘餘物藉由管柱層析(80 g矽膠，30-100% EtOAc/DCM +1% TEA)純化，得到呈灰白色固體狀之外消旋-2-(4-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)乙酸三級丁酯(1.454 g, 78%產率)。LCMS C₂₀H₂₈N₄O₄所需值：388.2，實驗值：m/z = 389.2 [M+H]⁺。

【0384】 步驟2：向40 mL小瓶中添加外消旋-2-(4-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)乙酸三級丁酯(1454.30 mg, 3.74 mmol)、HFIP (5.00 mL)及三氟乙酸(2.85 mL, 4.27 g, 37.44 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。隨後濃縮反應混合物。所得殘餘物藉由RP-FC (100 g C18矽膠，0-10% MeCN/H₂O)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(813 mg, 65%產率)。LCMS C₁₆H₂₀N₄O₄所需值：332.1，實驗值：m/z = 333.1 [M+H]⁺。

【0385】

HA-16：外消旋-(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸



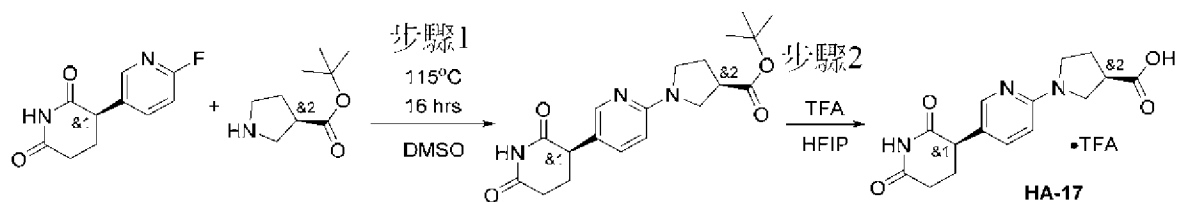
【0386】 步驟1：向40 mL小瓶中添加外消旋-(3R)-3-(2-氟吡啶-4-基)哌啶-2,6-二酮(1000 mg, 4.80 mmol)、哌啶-4-甲酸三級丁酯(978.87 mg, 5.28 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(3.36 mL, 2.48 g, 19.21 mmol)及DMSO (7.00 mL)。將反應混合物在120°C下攪拌16小時。反應混合物用

EtOAc及鹽水稀釋。用EtOAc (2×)萃取產物。合併之有機層用鹽水(4×)洗滌，經MgSO₄乾燥，隨後濃縮。所得殘餘物藉由管柱層析(80 g矽膠，0-70% EtOAc/DCM)純化，得到呈灰白色固體狀之外消旋-1-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-甲酸三級丁酯(1.235 g，69%產率)。LCMS C₂₀H₂₇N₃O₄所需值：373.2，實驗值：m/z = 374.2 [M+H]⁺。

【0387】 步驟2：向40 mL小瓶中添加外消旋-1-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-甲酸三級丁酯(630.00 mg，1.69 mmol)及HFIP (4.00 mL)。以逐滴方式向反應混合物中添加三氟乙酸(1.28 mL，1.92 g，16.87 mmol)。2小時後，濃縮反應混合物。所得殘餘物藉由逆相管柱層析(100 g C18矽膠，0-15% MeCN/H₂O)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(408 mg，76%產率)。LCMS C₁₆H₁₉N₃O₄所需值：317.1，實驗值：m/z = 318.1 [M+H]⁺。

【0388】

HA-17：外消旋-(R)-1-(5-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸



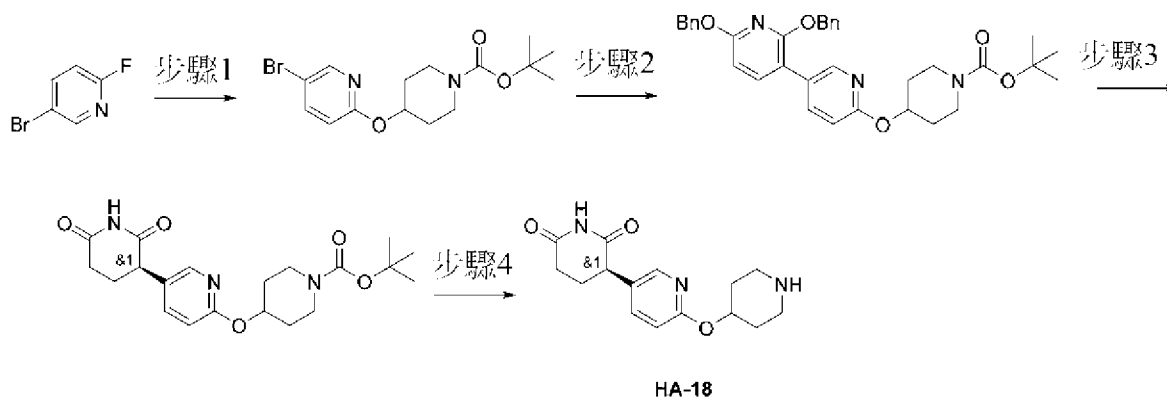
【0389】 步驟1：向40 mL小瓶中添加外消旋-(3R)-3-(6-氟吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(1000.00 mg，4.80 mmol)、外消旋-(3R)-吡咯啶-3-甲酸三級丁酯(822.51 mg，4.80 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(3.36 mL，2.48 g，19.21 mmol)及DMSO (7.00 mL)。在115°C下攪拌16小時。反應混合物隨後用EtOAc及鹽水稀釋。用EtOAc (2×)萃取產物，合併之有機層用鹽水(4×)洗滌，經MgSO₄乾燥，隨後藉由管柱層析(80 g矽膠，10-100%

EtOAc/DCM)純化，得到呈白色固體狀之(3RS)-1-{5-[(3RS)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}吡咯啉-3-甲酸三級丁酯(779.1 mg，45%產率)。LCMS $C_{19}H_{25}N_3O_4$ 所需值：359.2，實驗值： $m/z = 360.2 [M+H]^+$ 。

【0390】 步驟2：向40 mL小瓶中添加(3RS)-1-{5-[(3RS)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}吡咯啉-3-甲酸三級丁酯(779.10 mg，2.17 mmol)、HFIP (4.00 mL)及三氟乙酸(1.65 mL，2.47 g，21.68 mmol)。將反應混合物攪拌4小時，隨後濃縮。所得殘餘物藉由逆相層析(100 g C18矽膠，0-10% MeCN/水)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(589 mg，90%產率)。LCMS $C_{15}H_{17}N_3O_4$ 所需值：303.1，實驗值： $m/z = 304.0 [M+H]^+$ 。

【0391】

HA-18：外消旋-(R)-3-(6-(哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮



【0392】 步驟1：將4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.14 g，5.68 mmol)溶解於NMP (10 mL)中，且將反應物冷卻至0°C。添加氫化鈉(0.27 g，11.36 mmol)，且攪拌反應物5分鐘，隨後添加5-溴-2-氟吡啶(0.58 mL，1.00 g，5.68 mmol)。將反應物加熱至60°C後保持4小時。產物經由直接注射藉由逆相急驟管柱層析(0-100%乙腈/水)純化，得到4-[(5-溴吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.751 g，37%產率)。LCMS：

$C_{15}H_{21}BrN_2O_3$ 所需值357.25，實驗值： $m/z = 358.10 [M+H]^+$ 。

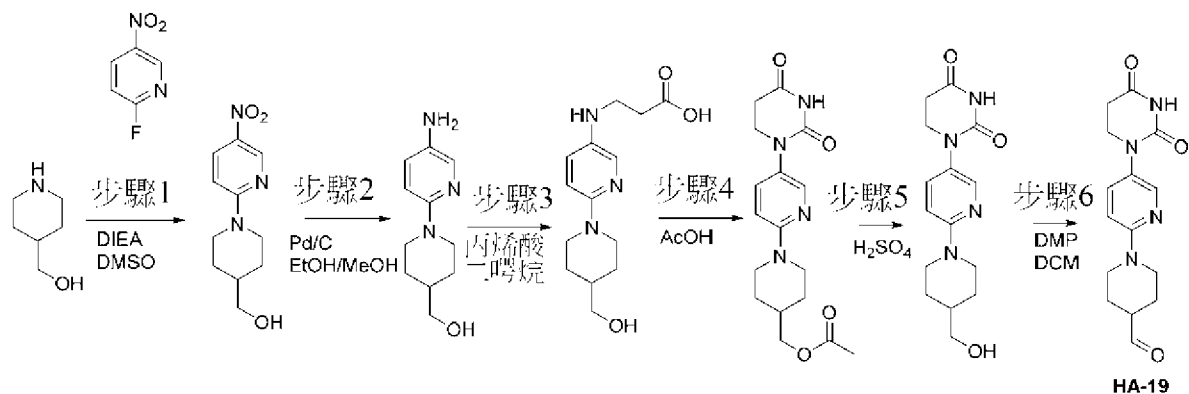
【0393】步驟2：將4-[(5-溴吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.750 g，2.10 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (0.342 g，0.42 mmol)、碳酸鉀1 N溶液(5.25 mL，1.71 g，5.25 mmol)、2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基硼酸(0.703 g，2.10 mmol)及二噁烷(5.00 mL)合併於密封小瓶中。將小瓶用氮氣吹掃，且在 $100^\circ C$ 下攪拌60分鐘。將反應物傾於鹽水上且用乙酸乙酯萃取，過濾，且濃縮至矽膠上。反應物藉由急驟管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到4-{[2',6'-雙(苯甲氧基)-[3,3'-聯吡啶]-6-基]氧基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.05 g，88%產率)。LCMS： $C_{34}H_{37}N_3O_5$ 所需值567.69，實驗值： $m/z = 568.70 [M+H]^+$ 。

【0394】步驟3：將4-{[2',6'-雙(苯甲氧基)-[3,3'-聯吡啶]-6-基]氧基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.05 g，1.8 mmol)溶解於EtOH (20.00 mL)中。添加10%鈀/碳(0.20 g，0.18 mmol)，且將反應物在氮氣氣球下攪拌12小時。反應物經由矽藻土過濾且濃縮，得到4-({5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.647 g，95%)。LCMS： $C_{20}H_{27}N_3O_5$ 所需值389.45，實驗值： $m/z = 390.20 [M+H]^+$ 。

【0395】步驟4：將4-({5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.647 g，1.66 mmol)溶解於DCM (10 ml)中。添加含4M HCl之二噁烷(3 ml)，且將反應物在室溫下攪拌4小時。將反應混合物濃縮至矽膠上，且藉由逆相急驟管柱層析(0-100%乙腈/水)純化，得到(3R)-3-[6-(哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基]哌啶-2,6-二酮(0.427 g，92%產率)。LCMS： $C_{15}H_{19}N_3O_3$ 所需值289.34，實驗值： $m/z = 290.20 [M+H]^+$ 。

【0396】

HA-19 : 1-[5-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲醛



【0397】 步驟1：將2-氟-4-硝基吡啶(20 g，0.140 mol，1 eq)、哌啶-4-基甲醇(24.318 g，0.211 mol，1.5 eq)及DIPEA (27.29 mL，0.211 mol，1.5 eq)於無水DMSO (50 mL，2.82 M)中之混合物在90℃下攪拌過夜。隨後將反應混合物傾入冰水中。過濾所得沈澱且藉由FC (DCM/MeOH - 9/1)純化，得到33.37 g呈黃色固體狀之[1-(5-硝基吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲醇(47%產率)。LCMS：(M+H)⁺ = 237.7 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.11 - 2.95 (m, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 3H), 1.31 (tdd, J = 14.3, 11.8, 4.2 Hz, 2H)。

【0398】 步驟2：將[1-(5-硝基吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲醇(15.5 g，0.065 mol，1 eq)溶解於EtOH/MeOH (1/1)之混合物(250 mL，0.26 M)中，脫氣，且裝入Pd/C (50%濕潤，2.32 g，15重量%)。將反應混合物抽空且用H₂回填，且攪拌過夜(氣球，1 atm)，隨後經由矽藻土墊過濾且濃縮，得到5.85 g呈淺黃色油狀物之[1-(5-胺基吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲醇

(45%產率)，其不經另外純化即用於下一步驟中。LCMS $(M+H)^+ = 208.25$
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (dd, $J = 2.9, 0.7$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.9, 0.8$ Hz, 1H), 4.56 - 4.39 (m, 3H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 3.26 (dd, $J = 6.3, 5.3$ Hz, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 1.49 (s, 1H), 1.12 (dd, $J = 12.2, 4.0$ Hz, 2H)。

【0399】 步驟3：向壓力容器中裝入溶解於1,4-二噁烷(58 mL, 0.5 M)中之[1-(5-胺基吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲醇(5.8 g, 27.9 mmol, 1 eq)及丙烯酸(1.9 mL, 27.9 mmol, 1 eq)。在90°C下攪拌所獲得反應混合物。16小時後，仍存在25%之起始胺。添加額外0.25 eq丙烯酸，且將反應混合物在90°C下再攪拌16小時。其後，濃縮混合物，用EtOAc稀釋所獲得殘餘物且回流，並且傾析溶液。將殘餘物(黑色膠狀物)再溶解於MeOH中且蒸發，得到6.4 g 3-({6-[4-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}胺基)丙酸(78%產率)。LCMS $(M+H)^+ = 280.25$ 。 $(M-H)^- = 278.025$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.00 (dt, $J = 12.8, 3.3$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.29 (m, 3H), 1.67 (s, 2H), 1.13 (dd, $J = 12.2, 4.0$ Hz, 2H)。

【0400】 步驟4及步驟5：將3-({6-[4-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}胺基)丙酸(6.4 g, 21.76 mmol, 1.0當量)、脲(2.614 g, 43.53 mmol, 2.0當量)溶解於冰乙酸(64 mL, 10 vol)中，且在90°C下攪拌48小時。濃縮反應混合物，且將所獲得殘餘物溶解於EtOH (100 mL)中，接著添加 H_2SO_4 (0.012 mL, 0.022 mmol, 0.01 eq)，且在室溫下攪拌48小時。用 $KHSO_4$ 將反應混合物pH調節至pH=10至11，濃縮，且藉由層析(DCM/MeOH-

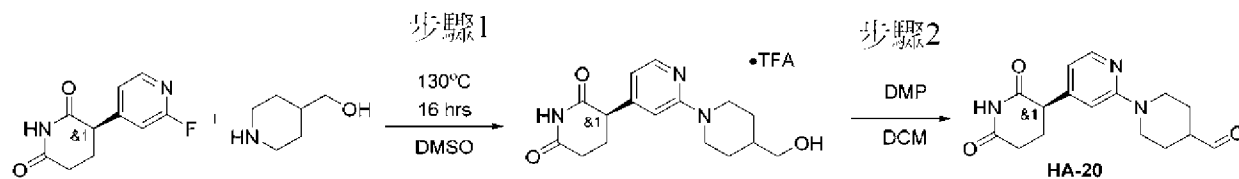
9/1)純化。所獲得物質用DCM進一步濕磨，得到1.28 g 1-{6-[4-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}-1,3-二氮雜環己烷-2,4-二酮(18%產率)。LCMS (M+H)⁺= 305.05。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.83 - 2.65 (m, 4H), 1.77 - 1.54 (m, 3H), 1.18 - 1.03 (m, 2H)。

【0401】 步驟6：在0°C下向溶解於無水DCM (0.3M)中之1-{6-[4-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}-1,3-二氮雜環己烷-2,4-二酮(0.715 g，2.3 mmol，1 eq)中逐滴添加戴斯-馬丁高碘烷(1.073 g，2.53 mmol，1.1 eq)於無水DCM (0.15M)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌1小時(TLC及LCMS控制)。用飽和Na₂S₂O₃水溶液稀釋反應混合物，分離有機層且用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。合併水層且用DCM反萃取若干次。合併之有機相經Na₂SO₄乾燥，濃縮，得到0.56 g呈米色固體狀之1-[5-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲醛(**HA-19**) (產率77%)。產物往往會形成穩定水合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.63 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.13 (dt, J = 13.2, 4.1 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.11 - 2.99 (m, 2H), 2.71 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 1.90 (dd, J = 13.3, 3.9 Hz, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 2H)。LCMS ESI(+)[M+H]⁺=305.11。

【0402】

HA-20：外消旋-(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲

醛

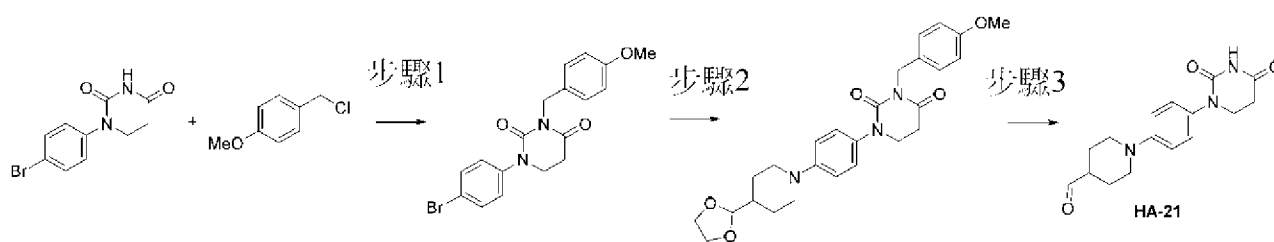


【0403】 步驟1：向40 mL小瓶中添加外消旋-(3R)-3-(2-氟吡啶-4-基)哌啶-2,6-二酮(1.0 g, 4.80 mmol)、哌啶-4-基甲醇(0.59 g, 5.04 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(3.36 mL, 2.48 g, 19.21 mmol)及DMSO (7.00 mL)。將反應混合物在120°C下攪拌16小時。隨後濃縮反應混合物，且藉由RP-FC (415 g C18矽膠，5-20% MeCN/H₂O +0.1% TFA)純化，得到呈白色固體狀之外消旋-(3R)-3-{2-[4-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}哌啶-2,6-二酮；三氟乙酸(1.73 g, 全收量產率)。LCMS. C₁₆H₂₁N₃O₃所需值：303.2，實驗值：m/z = 304.5 [M+H]⁺。

【0404】 步驟2：向200 mL燒瓶中添加外消旋-(3R)-3-{2-[4-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}哌啶-2,6-二酮；三氟乙酸(1.71 g, 4.10 mmol)、DCM (50.00 mL)及MeCN (10.00 mL)。將反應混合物冷卻至0°C，且一次性添加乙酸1,1-雙(乙醯氧基)-3-側氧基-1-λ-5,2-苯碘醯-1-基酯(1.91 g, 4.51 mmol)。在0°C下攪拌10分鐘之後，攪拌反應混合物，使其升溫至室溫後保持3小時。將3 mL TEA添加至反應混合物中，隨後將粗混合物吸附至矽膠上，隨後藉由管柱層析(120 g矽膠，10-100% EtOAc/DCM)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(233 mg, 18%)。LCMS C₁₆H₁₉N₃O₃所需值：301.1，實驗值：m/z = 302.1 [M+H]⁺。

【0405】

HA-21：1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌啶-4-甲醛



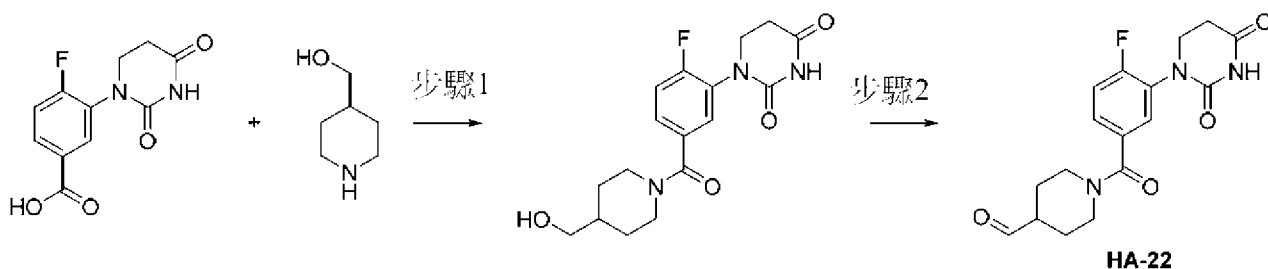
【0406】 步驟1：向40 mL小瓶中添加1-(4-溴苯基)-1,3-二氫雜環己烷-2,4-二酮(6.40 g, 24 mmol)、碳酸銨(9.30 g, 28.5 mmol)及DMF(60.00 mL)。向反應混合物中添加4-甲氧基苯甲基氯(4.17 mL, 4.84 g, 30.9 mmol)。將反應混合物攪拌過夜，隨後用水淬滅。產物用DCM (3×)萃取，經Na₂SO₄乾燥，隨後濃縮。所得殘餘物藉由FC (330 g矽膠，0-50% EtOAc/DCM)純化。將所得經純化殘餘物減壓濃縮成非晶形固體且用己烷濕磨，得到呈白色固體狀之1-(4-溴苯基)-3-(4-甲氧基苯甲基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(9.26 g, 全收量產率)。LCMS：C₁₈H₁₇BrN₂O₃所需值：388.0，實驗值：m/z = 389.2 [M+H]⁺。

【0407】 步驟2：向2打蘭小瓶中添加1-(4-溴苯基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1,3-二氫雜環己烷-2,4-二酮(550 mg, 1.41 mmol)、4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶(666 mg, 4.24 mmol)、二-三級丁基({2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基})膦(240 mg, 0.57 mmol)、乙酸鉍(II) (63 mg, 0.28 mmol)、碳酸銨(1.38 g, 4.24 mmol)及二噁烷(5.00 mL)。反應混合物用N₂鼓泡10分鐘，隨後在95°C下攪拌過夜。粗反應混合物用DCM及水稀釋，隨後經由矽藻土過濾。產物用DCM (3×)萃取，經MgSO₄乾燥，隨後濃縮。所得殘餘物藉由FC (40 g矽膠，0-100% EtOAc/己烷)純化，得到呈白色固體狀之1-(4-(4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-1-基)苯基)-3-(4-甲氧基苯甲基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(395 mg, 60%)。LCMS：C₂₆H₃₁N₃O₅所需值：465.2，實驗值：m/z = 466.4 [M+H]⁺。

【0408】 步驟3：向20 mL小瓶中添加1-{4-[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)哌啶-1-基]苯基}-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1,3-二氮雜環己烷-2,4-二酮 (395 mg, 0.85 mmol)及TFA (5.00 mL)。向反應混合物中添加三氟甲磺酸 (374 μ L, 636 mg, 4.24 mmol)。10分鐘後完全轉化。反應混合物用最少量之水稀釋，隨後藉由RP-FC (415 g C18矽膠，0-50% MeCN/水+0.1% TFA)純化，得到呈白色固體狀之1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌啶-4-甲醛(40 mg, 16%)。LCMS：C₁₆H₂₁N₃O₃所需值：301.1，實驗值：m/z = 302.2 [M+H]⁺。

【0409】

HA-22：1-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-氟苯甲醯基)哌啶-4-甲醛



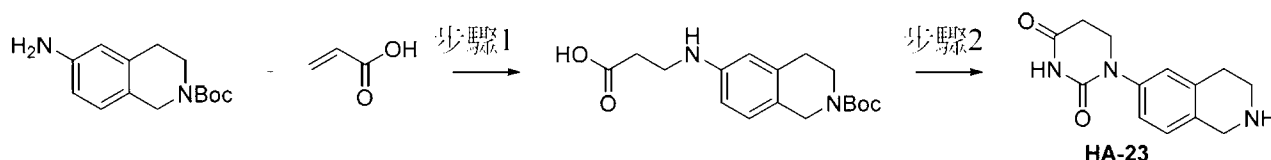
【0410】 步驟1：向20 mL小瓶中添加3-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)-4-氟苯甲酸(150 mg, 0.59 mmol)、哌啶-4-基甲醇(69 mg, 0.59 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.31 mL, 0.23 g, 1.78 mmol)及DMF (2 mL)。向反應混合物中添加[(二甲胺基)({[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基})亞甲基]二甲基銨氮；六氟- λ 5-磷酸鹽(226 mg, 0.59 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌16小時，且粗反應混合物藉由RP-FC (100 g C18矽膠，0-30% MeCN/水+0.1% TFA)純化，得到呈白色固體狀之1-(2-氟-5-(4-(羥甲基)哌啶-1-羰基)苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (263 mg, 全收量產率)。LCMS：C₁₇H₂₀FN₃O₄所需值：349.1，實驗值：

$m/z = 350.2 [M+H]^+$ 。

【0411】 步驟2：向2打蘭小瓶中添加1-{2-氟-5-[4-(羥甲基)哌啶-1-羰基]苯基}-1,3-二氮雜環己烷-2,4-二酮(40 mg, 0.11 mmol)、DMSO (0.50 mL)、DCM (1.50 mL)及IBX聚苯乙烯(1.22 mmol/g, 0.3 g)。將反應混合物攪拌1天，隨後用額外20 mL DCM過濾。濃縮粗混合物，且其不經進一步純化即以於DMSO中之溶液之形式繼續用於下一步驟。LCMS： $C_{17}H_{18}FN_3O_4$ 所需值：347.1，實驗值： $m/z = 348.3 [M+H]^+$ 。

【0412】

HA-23：1-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



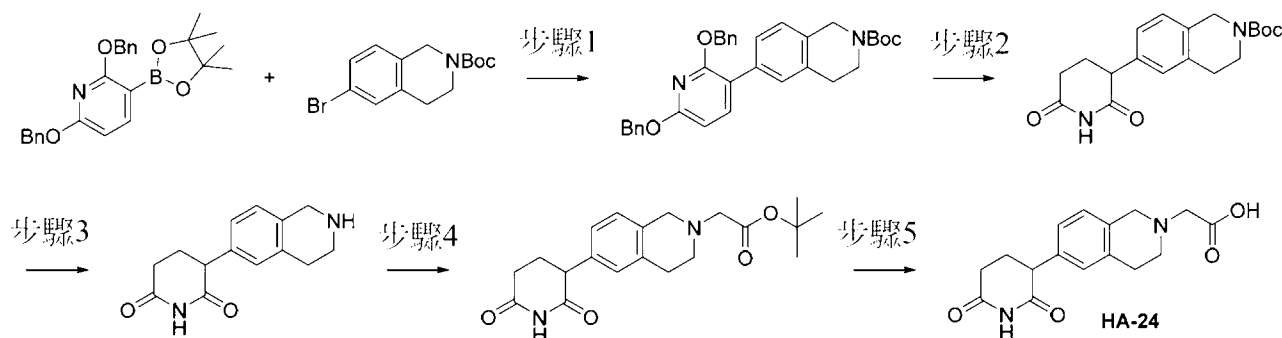
【0413】 步驟1：3-((2-(三級丁氧羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)胺基)丙酸之合成：向20 mL小瓶中添加6-胺基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(1.0 g, 4.0 mmol)、丙烯酸(0.28 mL, 290 mg, 4.0 mmol)及甲苯(7.0 mL)。將反應混合物在80°C下攪拌16小時，隨後濃縮。所得粗產物不經進一步純化即用於後續步驟中。LCMS $C_{17}H_{24}N_2O_4$ 所需值：320.2，實驗值： $m/z = 321.2 [M+H]^+$ 。

【0414】 步驟2：1-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之合成：向40 mL小瓶中添加3-[[2-(三級丁氧羰基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基]胺基]丙酸(1.29 g, 4.0 mmol)、脲(0.48 g, 8.1 mmol)及乙酸(2.00 mL)。將反應混合物在120°C下攪拌16小時。向粗反應混合物中添加TFA (1 mL)。將反應混合物攪拌1小時，隨後藉由RP-FC (415 g C18矽膠，0-20% MeCN/水)純化，得到呈灰白色固體狀之標題化

合物(126 mg, 10%)。LCMS $C_{13}H_{15}N_3O_2$ 所需值：245.1，實驗值： $m/z = 246.1 [M+H]^+$ 。

【0415】

HA-24：外消旋-(R)-2-(6-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸



【0416】 步驟1：向40 mL小瓶中添加6-溴-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(1.0 g, 3.2 mmol)、2,6-雙(苯甲氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶(1.47 g, 3.52 mmol)、磷酸三鉀(2.04 g, 9.61 mmol)、Pd(dppf)Cl₂•DCM (0.26 g, 0.32 mmol)、二噁烷(7.00 mL)及水(2.50 mL)。反應混合物用氫氣脫氣15分鐘，隨後在90℃下攪拌16小時。反應混合物隨後用水及EtOAc稀釋，隨後經由矽藻土過濾。產物用EtOAc (3×)萃取，經MgSO₄乾燥，隨後濃縮。所得殘餘物藉由FC (80 g 矽膠，0-25% EtOAc/己烷)純化，得到呈無色油狀物之6-溴-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸三級丁酯(1.48 g, 88%)。LCMS： $C_{33}H_{34}N_2O_4$ 所需值：522.3，實驗值： $m/z = 523.3 [M+H]^+$ 。

【0417】 步驟2：向40 mL小瓶中添加6-[2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(1.48 g, 2.83 mmol)、Pd/C (700 mg)、THF (10 mL)及EtOH (10 mL)。反應混合物用氫氣鼓泡5分鐘，隨後將反應物在氫氣氛圍(氣球)下攪拌16小時。反應混合物經由矽藻

土過濾，隨後濃縮。所得殘餘物藉由FC (40 g矽膠，0-10% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之6-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸三級丁酯(852 mg，87%)。LCMS： $C_{19}H_{24}N_2O_4$ 所需值：344.2，實驗值： $m/z = 345.2 [M+H]^+$ 。

【0418】步驟3：向40 mL小瓶中添加外消旋-6-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(852 mg，2.47 mmol)及DCM (2.00 mL)。以逐滴方式向反應混合物中添加含4 M鹽酸之二噁烷(6.18 mL，0.90 g，24.7 mmol)。1小時後，濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之6-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸三級丁酯(707 mg，全收量產率)。LCMS： $C_{14}H_{16}N_2O_2$ 所需值：244.1，實驗值： $m/z = 245.0 [M+H]^+$ 。

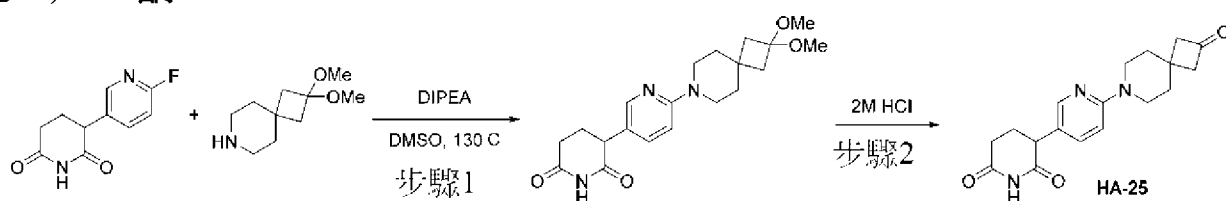
【0419】步驟4：向1打蘭小瓶中添加外消旋-(3R)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(100 mg，0.356 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.31 mL，0.23 g，1.78 mmol)及DMF (2.00 mL)。向反應混合物中添加2-溴乙酸三級丁酯(53 μ L，76 mg，0.39 mmol)。攪拌16小時之後，反應混合物藉由RP-FC (30 g C18矽膠，0-50% MeCN/水+0.1% TFA)純化，得到呈白色固體狀之外消旋-(R)-2-(6-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸三級丁酯(165 mg，全收量產率)。LCMS： $C_{20}H_{26}N_2O_4$ 所需值：358.2，實驗值： $m/z = 359.4 [M+H]^+$ 。

【0420】步驟5：向2打蘭小瓶中添加外消旋-2-{6-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基}乙酸三級丁酯(127 mg，0.36 mmol)、三氟乙酸(0.50 mL，0.74 g，6.5 mmol)及DCM (0.50 mL)。將反應混合物在40°C下攪拌4小時。將反應混合物減壓濃縮，得到呈白色固體

狀之外消旋-(R)-2-(6-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸(149 mg, 全收量產率)。LCMS: $C_{16}H_{18}N_2O_4$ 所需值: 302.1, 實驗值: $m/z = 303.3 [M+H]^+$ 。

【0421】

HA-25: 外消旋-(3R)-3-(6-{2-側氧基-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基}吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮

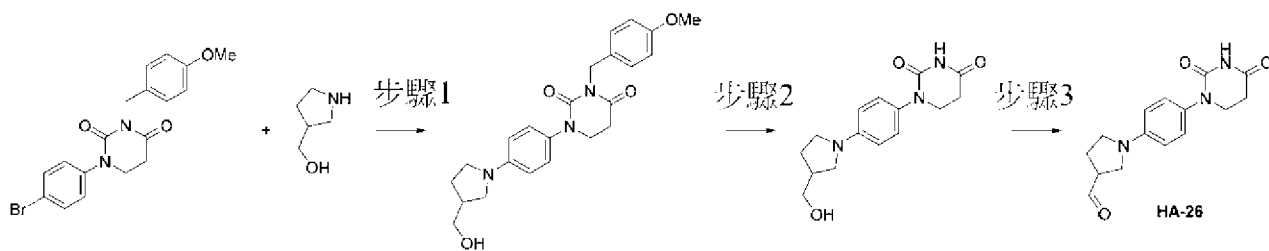


【0422】 步驟1: 向4 mL小瓶中添加外消旋-(3R)-3-(6-氟吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(51.5 mg, 0.247 mmol)、2,2-二甲氧基-7-氮雜螺[3.5]壬烷(48 mg, 0.26 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(173 μ L, 0.13 g, 0.99 mmol)及DMSO (0.30 mL)。在130 $^{\circ}$ C下攪拌14小時。添加更多胺(10 mg)且繼續加熱過夜。將溶液直接用於下一步驟中。LCMS: ESI(+)[M+H] $^+$ = 374.3

【0423】 步驟2: 外消旋-(3R)-3-(6-{2-側氧基-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基}吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮。在旋轉蒸發器上移除來自前一反應的過量DIPEA。添加2 M HCl水溶液(0.25 mL, 18.23 mg, 0.50 mmol), 且在室溫下攪拌。一小時後, 添加更多2M HCl (0.1 mL)且加熱至40 $^{\circ}$ C, 隨後將溫度升高至60 $^{\circ}$ C後保持過夜。在旋轉蒸發器上減少體積, 用MeCN稀釋且凍乾。再溶解於DCM中且經FC (4 g矽膠, 20-100% EtOAc/己烷)純化, 得到外消旋-(3R)-3-(6-{2-側氧基-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基}吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(20 mg, 25%)。LCMS: ESI(+)[M+H] $^+$ = 328.3

【0424】

HA-26: 1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-甲醛



【0425】 步驟1：向40 mL小瓶中添加1-(4-溴苯基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1,3-二氫雜環己烷-2,4-二酮(500.00 mg, 1.28 mmol)、外消旋-(3R)-吡咯啉-3-基甲醇(259.86 mg, 2.57 mmol)、碳酸銨(1.26 g, 3.85 mmol)、乙酸(乙醯氧基)鈣(58 mg, 0.26 mmol)、二-三級丁基({2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基})膦(0.22 g, 0.51 mmol)及二噁烷(5.0 mL)。將反應混合物在90℃下攪拌過夜。用水稀釋反應混合物，且產物用EtOAc (3×)萃取，經MgSO₄乾燥，隨後濃縮。所得殘餘物藉由FC (24 g矽膠，0-100% DCM/EtOAc)純化，得到呈灰白色固體狀之1-(4-(3-(羥甲基)吡咯啉-1-基)苯基)-3-(4-甲氧基苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(295 mg, 56%)。LCMS：C₂₃H₂₇N₃O₄所需值：409.2，實驗值：m/z = 410.3 [M+H]⁺。

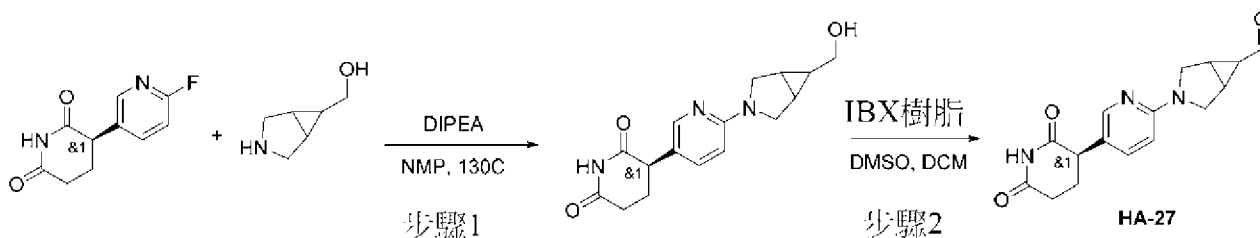
【0426】 步驟2：向40 mL小瓶中添加外消旋-1-{4-[(3R)-3-(羥甲基)吡咯啉-1-基]苯基}-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1,3-二氫雜環己烷-2,4-二酮(645.00 mg, 1.58 mmol)及TFA (10.00 mL)。向反應混合物中添加三氟甲磺酸(0.70 mL, 1.18 g, 7.88 mmol)。將反應混合物攪拌1.5小時，隨後用水(約5 mL)稀釋。所得混合物藉由RP-FC (400 g C18矽膠，0-50% MeCN/水+0.1% TFA)純化，得到呈白色固體狀之1-(4-(3-(羥甲基)吡咯啉-1-基)苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(513 mg, 全收量產率)。LCMS：C₁₅H₁₉N₃O₃所需值：289.1，實驗值：m/z = 290.2 [M+H]⁺。

【0427】 步驟3：向40 mL小瓶中添加外消旋-1-{4-[(3R)-3-(羥甲基)

吡咯啉-1-基]苯基}-1,3-二氮雜環己烷-2,4-二酮(456 mg, 1.58 mmol)、DCM (7.5 mL)及DMSO (2.5 mL)。將反應混合物冷卻至0°C，隨後將三氧化硫吡啶複合物(2.51 g, 16 mmol)添加至反應混合物中。攪拌反應混合物，使其升溫至室溫後保持1小時；LCMS顯示完全轉化。2小時之後，濃縮反應混合物，且所得殘餘物藉由RP-FC (100 g C18矽膠，0-50% MeCN/水+0.1% TFA)純化，得到呈淡棕色固體狀之1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啉-3-甲醛(245 mg, 54%)。LCMS：C₁₅H₁₇N₃O₃所需值：287.1，實驗值：m/z = 288.2 [M+H]⁺。

【0428】

HA-27：外消旋-3-(5-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲醛

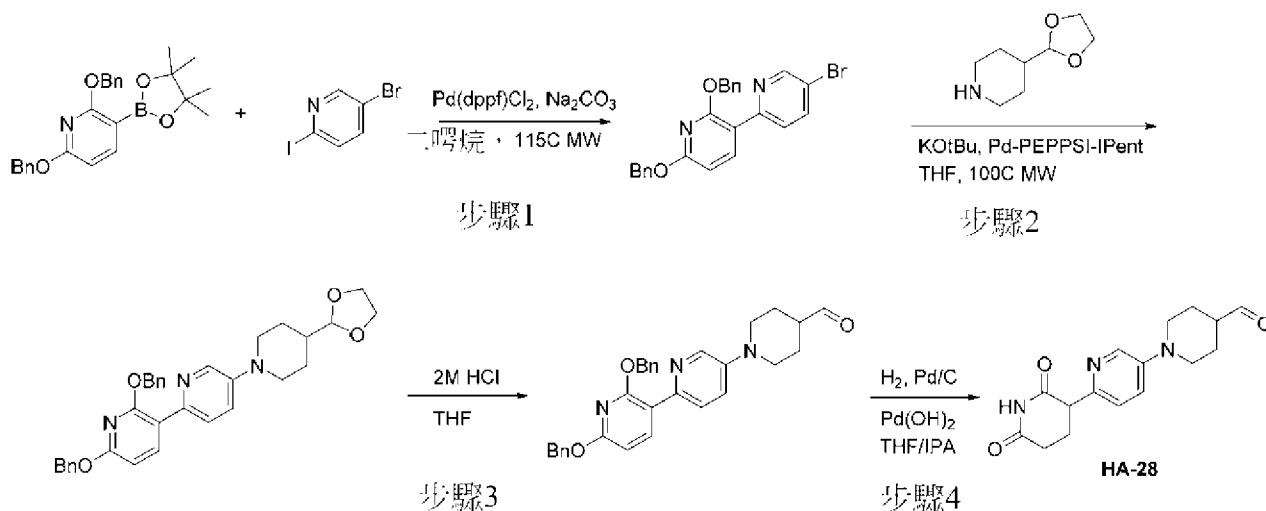


【0429】 步驟1：向4 mL小瓶中添加(1R,5S,6R)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基甲醇(137 mg, 1.22 mmol)、外消旋-(3R)-3-(6-氟吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(253 mg, 1.22 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(425 μL, 0.31 g, 2.4304 mmol)及NMP (1.0 mL)。在130°C下攪拌14小時。藉由旋轉蒸發移除過量的DIPEA。將反應混合物冷卻至0°C，用TFA酸化，且藉由逆相管柱層析(30 g C18矽膠，0-50% MeCN/H₂O +0.1% TFA)純化。在約25% MeCN處溶離。濃縮含有產物之溶離份，隨後凍乾，得到外消旋-(3R)-3-(6-(6-(羥甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg, 0.20 mmol, 17%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺ = 302.2

【0430】 步驟2：將外消旋-(3R)-3-(6-(6-(羥甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg, 0.27 mmol)溶解於DCM (4.00 mL)及DMSO (1.30 mL)中，隨後添加IBX樹脂，且在室溫下攪拌過夜。(IBX樹脂1.2 mmol/g負載，3 eq；0.80 mmol；660 mg)。濾出樹脂且用DCM (3 × 4 mL)洗滌。真空移除DCM，且DMSO溶液按原樣用於下一步驟中。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺ = 300.2

【0431】

HA-28：外消旋-1-{6-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-3-基}哌啶-4-甲醛



【0432】 步驟1：在微波小瓶中，將5-溴-2-碘吡啶(250.00 mg, 0.88 mmol)及2,6-雙(苯甲氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶(367 mg, 0.88 mmol)合併於1,4-二噁烷(2.50 mL)及2 M碳酸鈉(1.10 mL, 0.23 g, 2.20 mmol)中。反應物用氫氣脫氣，且隨後添加Pd(dppf)Cl₂ (72 mg, 0.09 mmol)。將反應物再次脫氣，密封，且在微波中在115°C下加熱25分鐘。添加EtOAc及水，經由矽藻土過濾，且隨後分離各層。濃縮有機層，隨後藉由急驟層析(12 g矽膠，0-100% EtOAc/己烷，固體負載)純化，得到2',6'-雙(苯甲氧基)-5-溴-2,3'-聯吡啶(320 mg，

0.72 mmol，81%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺ = 447.2

【0433】 步驟2：在微波小瓶中，在氮氣下將2',6'-雙(苯甲氧基)-5-溴-2,3'-聯吡啶(606 mg，1.35 mmol)及4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)哌啶(256 mg，1.63 mmol)合併於THF (8.50 mL)中。添加三級丁醇鉀(1.63 mL，0.18 g，1.6256 mmol)及1,3-雙[2,6-雙(戊-3-基)苯基]-2H-咪唑；3-氯吡啶；氯化鈀(Pd-PEPPSI-IPent) (53.76 mg，0.0677 mmol)，且將小瓶密封並且在微波中加熱至100°C後保持15分鐘。反應物用飽和NH₄Cl淬滅且用DCM (2×)萃取。物質藉由急驟層析(4 g矽膠，5-100% EtOAc/己烷；產物在65%處溶離)純化。合併含有產物之溶離份且藉由旋轉蒸發濃縮，得到2',6'-雙(苯甲氧基)-5-[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)哌啶-1-基]-2,3'-聯吡啶(0.50 g，0.95 mmol，70%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺ = 524.4

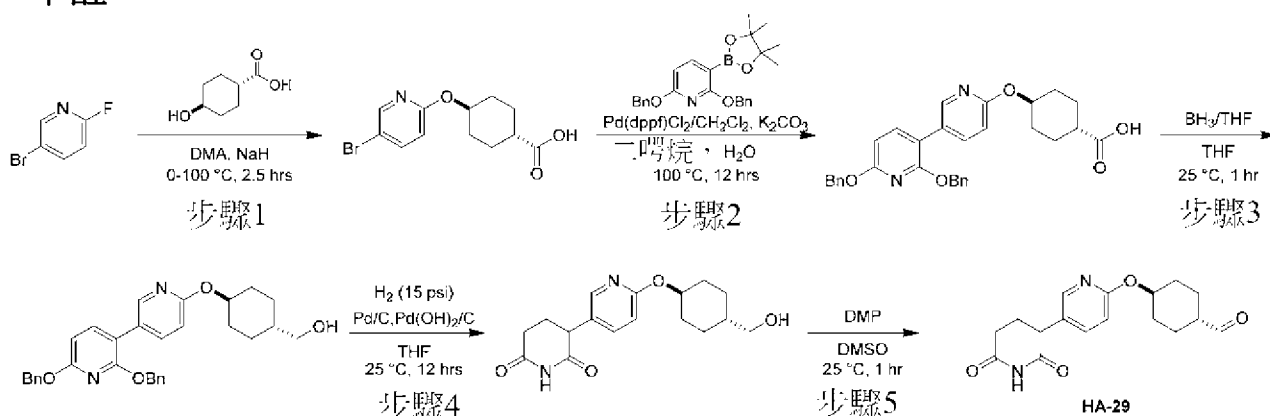
【0434】 步驟3：在室溫下將2',6'-雙(苯甲氧基)-5-[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)哌啶-1-基]-2,3'-聯吡啶(102 mg，0.19 mmol)溶解於THF (2.00 mL)及2M HCl (1.00 mL)中。將反應物在50°C下攪拌過夜。添加更多THF及HCl，且將反應物在50°C下攪拌過夜，且隨後使其在室溫下靜置3天。分配於EtOAc與飽和碳酸氫鈉之間，用硫酸鈉乾燥有機層，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮，得到1-[2',6'-雙(苯甲氧基)-[2,3'-聯吡啶]-5-基]哌啶-4-甲醛(90 mg，0.19 mmol，96%產率)。LCMS：ESI(+)[M+H]⁺ = 480.3

【0435】 步驟4：將含1-[2',6'-雙(苯甲氧基)-[2,3'-聯吡啶]-5-基]哌啶-4-甲醛之THF (2.00 mL)及IPA (1.00 mL)在40 mg Pd/C存在下在氮氣下攪拌過夜。添加另外20 mg Pd/C，且在氮氣下繼續攪拌過夜。過濾且濃縮反應混合物，隨後再溶解於2:1之THF/IPA (6 mL)中，且在20 mg Pd/C存在下在氮氣下攪拌3小時。添加Pd(OH)₂ (20 mg)且在氮氣下攪拌3天。

過濾且濃縮反應混合物，得到外消旋-1-{6-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-3-基}哌啶-4-甲醛(14 mg, 0.047 mmol, 25%產率)。LCMS：
ESI(+)[M+H]⁺ = 302.2

[0436]

HA-29：(1r,4r)-4-((5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基)氧基)環己烷-1-甲醛



[0437] 步驟1：在N₂下在0℃下向5-溴-2-氟吡啶(20.0 g, 138 mmol, 1.00 eq)於DMA (200 mL)中之溶液中添加NaH (11.1 g, 277 mmol, 60.0%純度, 2.00 eq)，將反應混合物在0℃下攪拌0.5小時。隨後在0℃下添加(1r,4r)-4-羥基環己烷-1-甲酸(24.4 g, 139 mmol, 14.3 mL, 1.00 eq)。隨後將反應混合物在100℃下攪拌2小時。將反應物冷卻至10℃，用H₂O (1.00 L)稀釋，且添加1N HCl (500 mL)以調節至pH = 3至4，且隨後用乙酸乙酯(500 mL*4)萃取混合物。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發乾燥。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至25/1至10/1)純化。獲得呈黃色固體狀之(1r,4r)-4-((5-溴吡啶-2-基)氧基)環己烷-1-甲酸(10.0 g, 33.3 mmol, 24.0%產率)。LCMS：
m/z = 299.9 (M+H)⁺。 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.01 - 4.89

(m, 1H), 2.40 (tt, $J = 3.6, 11.4$ Hz, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H)。

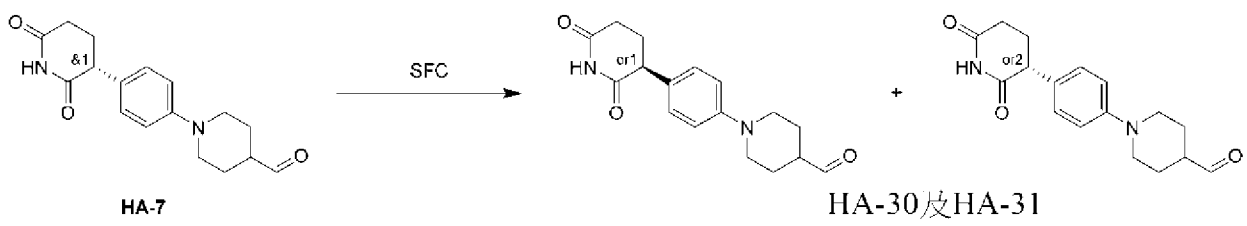
【0438】 步驟2：向(1r,4r)-4-((5-溴吡啶-2-基)氧基)環己烷-1-甲酸(10.0 g, 33.3 mmol, 1.00 eq)於二噁烷(100 mL)及H₂O (10.0 mL)中之溶液中添加2,6-雙(苯甲氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶(15.3 g, 36.7 mmol, 1.10 eq)及K₂CO₃ (6.91 g, 49.9 mmol, 1.50 eq)，隨後將溶液用N₂吹掃三次，且向溶液中添加Pd(dppf)Cl₂/CH₂Cl₂ (2.72 g, 3.33 mmol, 0.100 eq)。將溶液在100℃下攪拌12小時。將反應混合物冷卻至25℃且過濾。將反應混合物傾入H₂O (300 mL)中，隨後用乙酸乙酯(300 mL * 3)萃取。合併之有機層用鹽水(500 mL * 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 25/1至10/1至3/1)純化。獲得呈黃色固體狀之(1r,4r)-4-((2',6'-雙(苯甲氧基)-[3,3'-聯吡啶]-6-基)氧基)環己烷-1-甲酸(14.0 g, 27.4 mmol, 82.3%產率)。LCMS：m/z = 511.1 (M+H)⁺。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 10H), 6.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.13 - 4.98 (m, 1H), 2.42 (tt, $J = 3.4, 11.4$ Hz, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 2.14 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H)。

【0439】 步驟3：在N₂下在25℃下向(1r,4r)-4-((2',6'-雙(苯甲氧基)-[3,3'-聯吡啶]-6-基)氧基)環己烷-1-甲酸(13.0 g, 25.5 mmol, 1.00 eq)於THF (130 mL)中之溶液中添加BH₃/THF (1 M, 76.4 mL, 3.00 eq)。將反應混合物在25℃下攪拌1小時。將甲醇(250 mL)緩慢滴加至反應溶液中，

將反應混合物真空濃縮，得到呈黃色固體狀之((1r,4r)-4-((2',6'-雙(苯甲氧基)-[3,3'-聯吡啶]-6-基)氧基)環己基)甲醇(12.6 g，25.2 mmol，99.1%產率，99.4%純度)。LCMS： $m/z = 497.3$ ($M+H$)⁺。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 10H), 6.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 12.8$ Hz, 4H), 4.98 - 4.85 (m, 1H), 4.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.24 (br t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.09 (br d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 1.80 (br d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 2H), 1.09 - 0.98 (m, 2H)。

【0440】 步驟4：在N₂下向((1r,4r)-4-((2',6'-雙(苯甲氧基)-[3,3'-聯吡啶]-6-基)氧基)環己基)甲醇(12.6 g，25.2 mmol，99.4%純度，1.00 eq)於THF (200 mL)中之溶液中添加Pd/C (5.00 g，25.22 mmol，10.0%純度，1.00 eq)及Pd(OH)₂/C (5.00 g，25.2 mmol，20.0%純度，1.00 eq)。將懸浮液真空脫氣且用H₂吹掃三次。將反應混合物在H₂ (15 psi)下在25℃下攪拌12小時。懸浮液經由矽藻土墊過濾，且用THF (50.0 mL * 2)洗滌該墊。溶液藉由旋轉蒸發而濃縮，得到呈黃色固體狀之3-(6-(((1r,4r)-4-(羥甲基)環己基)氧基)吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(6.50 g，20.1 mmol，79.7%產率，98.4%純度)。LCMS： $m/z = 319.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.88 (tt, $J = 4.2, 10.8$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 4.8, 12.6$ Hz, 1H), 3.24 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.08 (br d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 1H), 1.40 - 1.35 (m, 2H), 1.10 - 0.96 (m, 2H)。

【0441】 步驟5：向3-(6-(((1*r*,4*r*)-4-(羥甲基)環己基)氧基)吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(6.50 g，20.1 mmol，98.4%純度，1.00 *eq*)於DMSO (65.0 mL)中之溶液中緩慢添加DMP (17.0 g，40.2 mmol，12.4 mL，2.00 *eq*)。將反應物在25℃下攪拌1小時。用飽和Na₂CO₃水溶液將混合物調節至pH = 10，且用乙酸乙酯(100 mL * 4)萃取水層。合併之有機層用Na₂S₂O₃溶液(200 mL * 2)及鹽水(250 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈白色固體狀之(1*r*,4*r*)-4-((5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基)氧基)環己烷-1-甲醛(5.22 g，16.3 mmol，79.5%產率，96.8%純度)。LCMS：m/z = 317.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.98 - 4.83 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 4.8, 12.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.22 (dq, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 3H), 1.50 - 1.38 (m, 4H)。



【0442】

(*R*)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)哌啶-4-甲醛及(*S*)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)哌啶-4-甲醛(HA-30，峰1及HA-31，峰2)

外消旋-(*R*)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)哌啶-4-甲醛(HA-7)藉由製備型SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm * 30 mm，10 μm)；移動相：[Neu-IPA]；B%：65%-65%，4.5；650 min)純化，得

到呈黃色固體狀之第一峰**HA-30** (13.64 g , 45.41 mmol , 48.7%產率)及粗物質峰 2 **HA-31** 。粗物質峰 2 藉由製備型 SFC (管柱 : DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm * 30 mm , 10 μm) ; 移動相 : [IPA-ACN] ; B% : 65%-65% , 4 ; 580 min)純化 , 得到呈灰白色固體狀之**HA-31** (8.13 g , 27.07 mmol , 29.04%產率)。

【0443】

HA-30 (峰1) :

LCMS : m/z = 299.1 (M-H)⁻

SFC : ee% = 在220 nm下98.3%

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆ δ 10.78 (s, 1H), 9.63 (s,1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 2.86 -2.75 (m, 2H), 2.68 - 2.57 (m,1H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 3H), 1.64 - 1.51 (m, 2H)

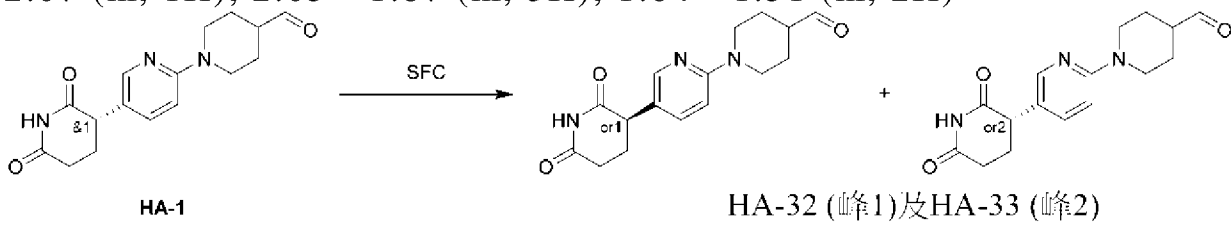
【0444】

HA-31 (峰2) :

LCMS : m/z = 299.1 (M-H)⁻

SFC : ee% = 在220 nm下100%

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆ δ 10.75 (s, 1H), 9.63 (s,1H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 2.85 -2.75 (m, 2H), 2.68 - 2.58 (m,1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 3H), 1.64 - 1.51 (m, 2H)



【0445】

(R)-1-(5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲醛及(S)-1-(5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲醛(HA-32，峰1及HA-33，峰2)

外消旋-(R)-1-(5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲醛(HA-1)藉由SFC (管柱：REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 mm*50 mm，10 μ m)；移動相：[IPA-ACN]；B%：60%-60%，B2.7；300 min)純化且真空濃縮，得到殘餘物。殘餘物在20℃下用乙酸乙酯(60.0 mL)濕磨2小時，過濾，且真空濃縮濾餅，得到呈白色固體狀之第一峰HA-32 (17.79 g，58.3 mmol，40.5%產率)及第二峰HA-33 (16.05 g，52.6 mmol，36.5%產率)。

【0446】

HA-32 (峰1)：

LCMS：m/z = 320.0 (M+19)⁺

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆ δ 10.79 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 2H), 1.49 - 1.45 (m, 2H)。

【0447】 SFC：在220 nm下100% ee。

【0448】

HA-33 (峰2)：

LCMS：m/z = 320.0 (M+19)⁺

¹H NMR: EC5149-12-P2B2, 400 MHz, DMSO-*d*₆ δ 10.79 (s, 1H),

9.61 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 2H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 2H), 1.49 - 1.46 (m, 2H)。

【0449】 SFC：在220 nm下100% ee。

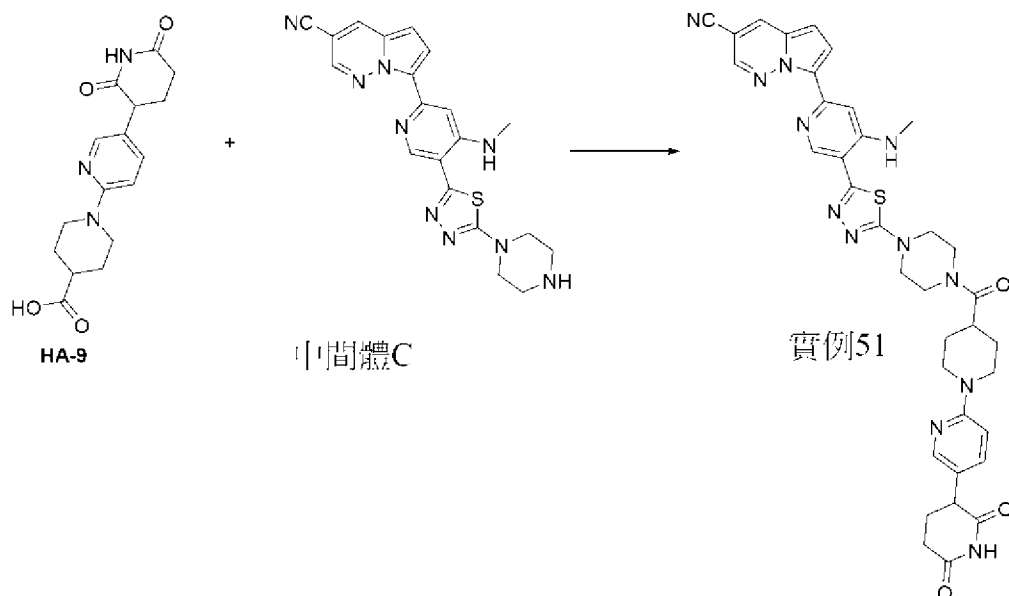
【0450】

C. 用於偶合IRAK4結合劑與LHM構築嵌段之通用流程

L部分通常具有至多四個連接子區段(-L₁-L₂-L₃-L₄-)，其中之一者係藉由經由鍵形成(例如醯胺)使適合的IRAK4構築嵌段或中間體(A至AY)與本文所描述之適合LHM嵌段或HA (HA-1至HA-33)偶合而形成。以下通用方法A至D說明構築嵌段可藉以偶合以得到式(I)化合物的鍵形成。

【0451】

通用方法A (醯胺偶合)：

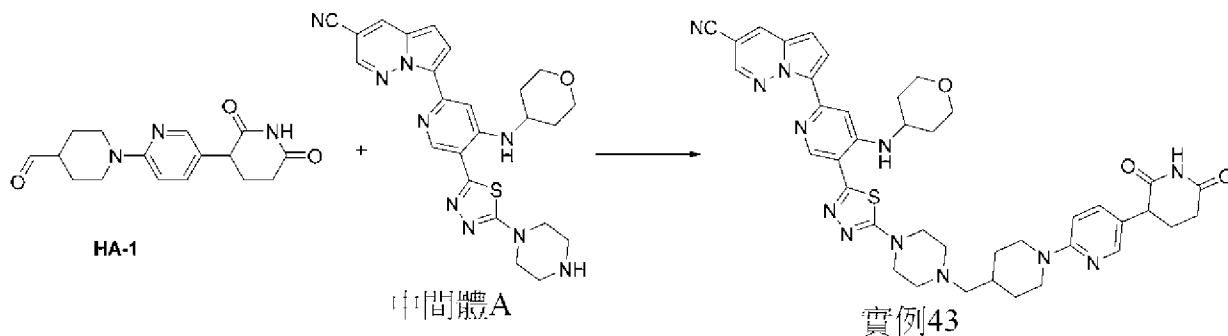


【0452】

7-{5-[5-(4-{1-[5-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)吡啶-2-基]嘧啶-4-羰基}嘧啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-(甲胺基)吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈

(實例51)之合成

將HATU (22 mg, 1.15 eq)及1-[5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲酸(**HA-9**) (16 mg, 0.05 mmol)溶解於DMF (0.15 M)及二異丙基乙胺(0.03 g, 5 eq)中。將反應物在室溫下攪拌10分鐘，隨後添加7-[4-(甲胺基)-5-[5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吡啶-3-甲腈(**中間體C**) (21 mg, 1.0 eq)。隨後攪拌反應物16小時，接著藉由針筒過濾器過濾，且藉由HPLC純化，得到標題化合物(12 mg, 33%)。

【0453】**通用方法B (還原胺化)：****【0454】**

7-(5-{5-[4-({1-[5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-(嗎烷-4-基胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吡啶-3-甲腈(實例43)之合成

將1-[5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲醛(**HA-1**) (20 mg, 0.07 mmol)及7-[4-(嗎烷-4-基胺基)-5-[5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吡啶-3-甲腈(**中間體A**) (32 mg, 1 eq)合併於小瓶中，且溶解於二氯乙烷(0.03M)或另一適當溶劑(諸如DCM、DMF、DMSO等)中，且隨後添加三乙胺(0.09 mL, 10 eq)或另一適當鹼(諸如DIPEA、NMM等)。攪拌反應物20分鐘，隨後添加三乙醯氧基硼氫

化鈉(35 mg, 2.5 eq)。攪拌反應物1至16小時，接著濃縮至矽膠上且層析(逆相C18管柱，0-100%乙腈/水+0.1% TFA添加劑)。替代純化方法使用具有甲醇/DCM移動相或類似溶劑系統之正相急驟層析。

【0455】

通用方法C (在96深孔盤中進行並行還原胺化)：

向200 μ L適合**HA**於無水DMSO (0.04 mmol)中之0.2 M溶液中添加200 μ L適合**中間體**於DMSO (1 eq)中之0.2 M無水DMSO溶液，接著添加二異丙基乙胺(10 eq)

【0456】 將反應盤在室溫下震盪10分鐘，且將反應混合物轉移至含有硼氫化物(聚合物負載型，2.5 mmol/g，3 eq)之新盤上。

【0457】 在室溫下反應14小時之後，將300 μ L DMSO溶液轉移至收集盤。添加300 μ L DMSO之後，將源盤震盪5分鐘，且將300 μ L溶液轉移至收集盤中。重複操作兩次，其後藉由製備型液相層析來純化合併之溶離份，得到產率在5%至40%範圍內的預期化合物。

【0458】

通用方法D (在96深孔盤中進行並行醯胺偶合)

將450 μ L適合**HA**於DMF (0.09 mmol)中之0.2M溶液轉移至2 mL 96深孔盤中，接著添加150 μ L 1/1體積之DMF/DIEA溶液(4 eq)及270 μ L HATU於DMF (1.2 eq)中之0.4 M溶液。在室溫下15分鐘之後，將450 μ L適合**中間體**於DMF (1 eq)中之0.2 M溶液添加至反應混合物中。

【0459】 反應在室溫下繼續進行2小時，接著藉由製備型液相層析使用5%至90% ACN/水梯度純化，得到產率在5%至40%範圍內的所需產物。

【0460】**定義**

以下描述內容闡述例示性方法、參數及其類似者。然而，應認識到此描述並不意欲限制本發明之範疇，而是替代地經提供作為例示性實施例之描述。

【0461】 不在兩個字母或符號之間的短劃線(「-」)用於指示取代基之連接點。舉例而言， -C(O)NH_2 經由碳原子連接。在化學基團之前端或末端處之短劃線為出於方便之目的；可在具有或不具有一或多個短劃線之情況下描繪化學基團而不會丟失其普通含義。穿過結構中之線所繪製的波浪線指示基團之連接點。除非在化學上或結構上需要，否則化學基團所書寫或命名之次序不指示或暗示方向性。

【0462】 前綴「 C_{u-v} 」指示以下基團具有 u 至 v 個碳原子。舉例而言，「 C_{1-6} 烷基」指示該烷基具有1至6個碳原子。

【0463】 本文中對「約」一值或參數之提及包括(且描述)本身係關於彼值或參數之實施例。在某些實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 10\%$ 。在其他實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 5\%$ 。在某些其他實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 1\%$ 。此外，術語「約 X 」包括「 X 」之描述。此外，除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一(a)」及「該(the)」包括複數個參考物。因此，例如提及「該化合物」包括複數種此類化合物且提及「該分析」包括提及一或多個分析及熟習此項技術者已知之其等效物。

【0464】 「烷基」係指不含有不飽和度之非分支鏈或分支鏈飽和烴鏈。如本文中所用，烷基具有1至20個碳原子(亦即， C_{1-20} 烷基)、1至12個

碳原子(亦即， C_{1-12} 烷基)、1至8個碳原子(亦即， C_{1-8} 烷基)、1至6個碳原子(亦即， C_{1-6} 烷基)或1至4個碳原子(亦即， C_{1-4} 烷基)。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基及3-甲基戊基。當具有特定碳數之烷基殘基藉由化學名稱命名或藉由分子式標識時，可涵蓋具有該碳數之所有位置異構物；因此，舉例而言，「丁基」包括正丁基(亦即， $-(CH_2)_3CH_3$)、二級丁基(亦即， $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、異丁基(亦即， $-CH_2CH(CH_3)_2$)及三級丁基(亦即， $-C(CH_3)_3$)；且「丙基」包括正丙基(亦即， $-(CH_2)_2CH_3$)及異丙基(亦即， $-CH(CH_3)_2$)。

【0465】「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指將分子之其餘部分連接至基團、不含有不飽和度且具有1至20個碳原子、或更通常1至12個碳原子、或1至8個碳原子之非分支鏈或分支鏈二價烴鏈，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及其類似基團。伸烷基鏈可經由該鏈內之一個碳或經由該鏈內之任何兩個碳而連接至分子之其餘部分且連接至基團。

【0466】「烯基」係指含有至少一個碳-碳雙鍵且具有2至20個碳原子(亦即， C_{2-20} 烯基)、或更通常2至12個碳原子(亦即， C_{2-12} 烯基)、2至8個碳原子(亦即， C_{2-8} 烯基)、2至6個碳原子(亦即， C_{2-6} 烯基)或2至4個碳原子(亦即， C_{2-4} 烯基)的烷基。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基及1,3-丁二烯基)。

【0467】「伸烯基」及「伸烯基鏈」係指將分子之其餘部分連接至基團、含有至少一個雙鍵且具有2至20個碳原子、或更通常2至12個碳原子、或2至8個碳原子的非分支鏈或分支鏈二價烴鏈，例如伸乙烯基、伸丙烯基、伸正丁烯基及其類似基團。伸烯基鏈經由單鍵連接至分子之其餘部

分且經由雙鍵或單鍵連接至基團。伸烯基鏈與分子之其餘部分及基團的連接點可經由鏈內之一個碳或任何兩個碳。

【0468】「炔基」係指含有至少一個碳-碳參鍵且具有2至20個碳原子(亦即， C_{2-20} 炔基)、或更通常2至12個碳原子(亦即， C_{2-12} 炔基)、或更通常2至8個碳原子(亦即， C_{2-8} 炔基)、2至6個碳原子(亦即， C_{2-6} 炔基)或2至4個碳原子(亦即， C_{2-4} 炔基)的烷基。術語「炔基」亦包括具有一個參鍵及一個雙鍵之基團。

【0469】「伸炔基」及「伸炔基鏈」係指將分子之其餘部分連接至基團、含有至少一個參鍵且具有2至20個碳原子、或更通常2至12個碳原子、或2至8個碳原子的非分支鏈或分支鏈二價烴鏈。伸炔基鏈經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由雙鍵或單鍵連接至基團。伸炔基鏈與分子之其餘部分及基團的連接點可經由鏈內之一個碳或任何兩個碳。

【0470】「烷氧基」係指基團「烷基-O-」。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、三級丁氧基、二級丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。

【0471】「鹵烷氧基」係指如上文所定義之其中一或多個氫原子經鹵素置換之烷氧基。

【0472】「烷硫基」係指基團「烷基-S-」。

【0473】「胺基」係指基團- NR^yR^y ，其中各 R^y 係獨立地選自由氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜環基、環烷基或雜芳基組成之群，如本文所定義，其中之各者視情況經取代。

【0474】「芳基」係指包括稠合系統的具有單個環(例如單環)或多個環(例如雙環或三環)之芳族碳環基。如本文中所用，芳基具有6至20個

環碳原子(亦即 C_{6-20} 芳基)、6至15個環碳原子(亦即 C_{6-15} 芳基)或6至10個環碳原子(亦即 C_{6-10} 芳基)。芳基之實例包括苯基、萘基、蒽基及蒽基。然而，芳基不以任何方式涵蓋下文所定義之雜芳基或與其重疊。若一或多個芳基與雜芳基稠合，則所得環系統為雜芳基。若一或多個芳基與雜環基稠合，則所得環系統為雜環基。

【0475】 「氰基」係指基團-CN。

【0476】 「酮基」或「側氧基」係指基團=O。

【0477】 「胺甲醯基」係指以下兩者：指代基團-O-C(O)NR^yR^z之「O-胺甲醯基」及指代基團-NR^yC(O)OR^z之「N-胺甲醯基」，其中R^y及R^z獨立地選自由氫、烷基、芳基、鹵烷基或雜芳基組成之群；其中之各者可視情況經取代。

【0478】 「羧基」或「羧酸」係指-C(O)OH。

【0479】 「酯」係指-OC(O)R及-C(O)OR兩者，其中R為取代基；如本文所定義，其中之各者可視情況經取代。

【0480】 「環烷基」係指具有單個環或多個環之包括稠合、橋連及螺環系統之飽和或部分不飽和環烷基。術語「環烷基」包括環烯基(亦即具有至少一個雙鍵之環狀基團)。如本文中所用，環烷基具有3至15個環碳原子(亦即， C_{3-20} 環烷基)、4至12個環碳原子(亦即， C_{4-12} 環烷基)、3至10個環碳原子(亦即， C_{3-10} 環烷基)、3至8個環碳原子(亦即， C_{3-8} 環烷基)或3至6個環碳原子(亦即， C_{3-6} 環烷基)。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及雙環[2.2.2]辛-1-基。環烷基可藉由單個環原子(例如作為取代基)或藉由兩個環原子(例如作為連接子)連接至分子之其餘部分。

【0481】 「乙二醇單元」係指具有-CH₂CH₂O-之結構的二價單體，

其可重複且延伸為更長鏈。連接子區段可具有至多12個乙二醇單元，或更通常至多6個乙二醇單元。

【0482】「丙二醇單元」係指具有 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{O}-$ 之結構的二價單體，其可重複且延伸為更長鏈。連接子區段可具有至多12個丙二醇單元，或更通常至多6個丙二醇單元。

【0483】「鹵素」或「鹵基」包括氟基、氯基、溴基及碘基。

【0484】「鹵烷基」係指如上文所定義之非分支鏈或分支鏈烷基，其中一或多個氫原子經鹵素置換。舉例而言，在殘基經超過一個鹵素取代之情況下，其可藉由使用對應於所連接之鹵素部分之數目之前綴來提及。二鹵烷基及三鹵烷基係指經兩個(「二」)或三個(「三」)鹵基取代之烷基，該等鹵基可為(但並非必須為)相同鹵素。鹵烷基之實例包括二氟甲基 $(-\text{CHF}_2)$ 及三氟甲基 $(-\text{CF}_3)$ 。

【0485】「雜烷基」係指其中碳原子(及任何相關氫原子)中之一或多者各自獨立地經相同或不同的雜原子(諸如N、O、S及其類似者)置換的烷基。術語「雜烷基」包括具有碳及雜原子之非分支鏈或分支鏈飽和鏈。藉助於實例，1、2或3個碳原子可獨立地經相同或不同的雜原子置換。雜原子基團包括(但不限於) $-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 及其類似者，其中R為H、烷基、芳基、環烷基、雜烷基、雜芳基或雜環基，其中之各者可視情況經取代。雜烷基之實例包括 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{NRCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{NRCH}_3$ ，其中R為氫、烷基、芳基、芳烷基、雜烷基或雜芳基，其中之各者可視情況經取代。如本文中所用，雜烷基包括1至10個碳原子、1至8個碳原子或1至4個碳原子；以及1至3個雜原子、1至2個雜原子或1個雜原子。

【0486】「雜芳基」係指具有單個環、多個環或多個稠合環之5至15員、或更通常5至12員芳族基團，其中1至3個環雜原子獨立地選自氮、氧及硫。如本文中所用，雜芳基包括1至12個環碳原子、或3至8個碳環原子；以及獨立地選自氮、氧及硫的1至5個雜原子、1至4個雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子。雜芳基之實例包括嘧啶基、嘌呤基、吡啶基、噻吩基、苯并噻唑基及吡唑基。稠合雜芳基環之實例包括(但不限於)苯并[d]噻唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并[d]咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基及咪唑并[1,5-a]吡啶基，其中該雜芳基可經由稠合系統之任一個環結合。具有單個環或多個稠合環、含有至少一個雜原子之任何芳族環被視為雜芳基，無論與分子之其餘部分之連接如何(亦即，經由該等稠合環中之任一者)。雜芳基不涵蓋如以上所定義之芳基或與其重疊。雜芳基可藉由單個環原子(例如作為取代基)或藉由兩個環原子(例如作為連接子)連接至分子之其餘部分。

【0487】「雜環基」係指具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子的3至15員、或更通常5至12員飽和或不飽和環烷基。術語「雜環基」包括雜環烯基(亦即具有至少一個雙鍵之雜環基)、雙環雜環基、橋連雜環基、稠合雜環基及螺雜環基。雜環基可為單個環或多個環，其中該多個環可稠合、橋連或螺接。含有至少一個雜原子之任何非芳族環被視為雜環基，無論連接如何(亦即，可經由碳原子或雜原子結合)。此外，不論與分子其餘部分之連接如何，術語雜環基意欲涵蓋含有至少一個雜原子之任何非芳族環，該環可與芳基或雜芳基環稠合。如本文中所用，雜環基具有3至15個環原子(例如，3至15員雜環基、4至12員雜環基、4至10員雜環基、4至8員雜環基或4至6員雜環基；具有獨立地選自氮、硫或氧之1至5

個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子。雜環基可含有一或多個側氧基及/或硫酮基。雜環基之實例包括吡咯啉基、哌啉基、哌啶基、氧雜環丁烷基(oxetanyl)、二氧戊環基、氮雜環丁烷基(azetidiny)、氮雜環丁烷基、咪啉基、硫代咪啉基、4至7員磺內醯胺、4至7員環狀胺基甲酸酯、4至7員環狀碳酸酯、4至7員環狀硫化物及咪啉基。如本文中所用，雜環基可包括橋連結構(亦即，「橋連雜環基」)，其中四至十員環狀部分在雜環基之兩個不相鄰原子處與具有至少一個雜原子的一或多個(例如，1或2個)四至十員環狀部分連接，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫。如本文中所用，橋連雜環基包括雙環及三環環系統。如本文中亦使用，術語「螺雜環基」係指其中三至十員雜環基具有一或多個額外環之環系統，其中該一或多個額外環為三至十員環烷基或三至十員雜環基，其中該一或多個額外環之單個原子亦為三至十員雜環基之原子。螺雜環基環之實例包括雙環及三環環系統，諸如2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛基及6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚基。稠合雜環基環之實例包括(但不限於) 1,2,3,4-四氫異喹啉基、1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉基、1-側氧基-1,2-二氫異喹啉基、4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啉基、吲哚啉基、2,3-二氫-1H-異吲哚基及異吲哚啉基，其中雜環基可經由稠合系統之任一環結合。橋連雜環基之實例包含(但不限於) 3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基、3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基。如本文中所用，雙環雜環基為連接在另一環狀基團之兩點上的雜環基，其中該另一環狀基團自身可為雜環基或為碳環基。雜環基可藉由單個環原子(例如作為取代基)或藉由兩個環原子(例如作為連接子)連接至分子之其餘部分，該環原子為碳或雜原子。

【0488】「稠合」係指接合至相鄰環且共用兩個形成共價鍵之相鄰環原子的環。

【0489】「橋連」係指其中環上之不相鄰原子藉由諸如伸烷基、含有一或兩個雜原子或單個雜原子之伸烷基之二價取代基接合的環稠合。吡啶基及金剛烷基為橋連環系統之實例。

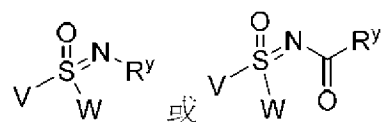
【0490】「螺」係指藉由同一碳原子處之兩個鍵接合之環取代基。螺基之實例包括1,1-二乙基環戊烷、二甲基-二氧雜環戊烷及4-苯甲基-4-甲基哌啶，其中環戊烷及哌啶分別為螺取代基。

【0491】「羟基(hydroxy或hydroxyl)」係指基團-OH。「羟烷基」係指其中一或多個氫原子經羟基置換的如上文所定義之非分支鏈或分支鏈烷基。

【0492】「硝基」係指基團-NO₂。

【0493】「亞胺基」係指含有C=N雙鍵之基團，諸如C=N-R^y或=N-C(O)R^y，其中R^y係選自由以下組成之群：氫、烷基、芳基、氰基、鹵烷基或雜芳基；其中之各者可視情況經取代。亞胺基可為藉由分別在碳及氮處連接至其餘分子之連接子區段。

【0494】「磺醯亞胺(sulfoximine或sulfoximino)」係指以下通式之經取代或未經取代之部分：



其中R^y選自由以下組成之群：氫、烷基、胺基、芳基、氰基、鹵烷基、雜環基或雜芳基；V及W各自獨立地選自鍵、烷基、胺基、芳基、鹵烷基、雜環基或雜芳基；其中之各者可視情況經取代且其中R^y及V、R^y及W以及V及W與其所連接之原子一起可連接在一起以形成環。磺醯亞胺可

為藉由分別在硫及氮處連接至其餘分子之連接子區段。

【0495】「磺醯基」係指基團-S(O)₂R，其中R為取代基或所定義基團。

【0496】「烷基磺醯基」係指基團-S(O)₂R，其中R為取代基或所定義基團。

【0497】「烷基亞磺醯基」係指基團-S(O)R，其中R為取代基或所定義基團。

【0498】「硫氰酸根」-SCN。

【0499】「硫醇基」係指基團-SR，其中R為取代基或所定義基團。

【0500】「硫酮基」或「硫酮」係指基團(=S)或(S)。

【0501】可使用某些常用替代性化學名稱。舉例而言，諸如二價「烷基」、二價「芳基」等二價基團亦可分別稱為「伸烷基(alkylene/alkylenyl)」、「伸芳基(arylene/arylenyl)」。

此外，除非另外明確指示，否則當基團之組合在本文中稱為一個部分(例如芳烷基)時，最後所提及之基團含有該部分藉以連接至分子之其餘部分的原子。

【0502】術語「視情況存在」或「視情況」意謂隨後所描述之事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況及該事件或情形不發生之情況。此外，術語「視情況經取代」係指所指定原子或基團上之任何一或多個氫原子可經除氫以外之部分置換或可不經其置換。

「視情況經取代」可為零至最大數目個可能取代物，且在每次出現時為獨立的。當使用術語「經取代」時，則要求在所指示取代基之可取代氫原子處進行該取代。視情況存在之取代可與(所需之)取代相同或不同。

【0503】當部分「視情況經取代」且提及諸如任何「烷基」、「烯

基」、「炔基」、「鹵烷基」、「環烷基」、「芳基」或「雜芳基」之一般術語時，則該一般術語可以指任何確切敘述前在詞之術語，諸如(C₁₋₃烷基)、(C₄₋₆烷基)、-O(C₁₋₄烷基)、(C₃₋₁₀環烷基)、O-(C₃₋₁₀環烷基)及其類似基團。舉例而言，「任何芳基」包括「芳基」及「-O(芳基)」兩者以及芳基之實例，諸如苯基或萘基及其類似者。另外，術語「任何雜環基」包括術語「雜環基」及「O-(雜環基)」兩者以及雜環基之實例，諸如氧雜環丁烷基、四氫吡喃基(氧雜環己烷基(oxanyl))、N-咪啉基、吡啶基及其類似基團。以相同方式，術語「任何雜芳基」包括術語「雜芳基」及「O-(雜芳基)」以及特定雜芳基，諸如吡啶及其類似基團。

【0504】 一些式(I)化合物可以「立體異構物」或立體異構物混合物之形式存在。立體異構物係指由藉由相同鍵鍵結之相同原子構成但具有不可互換之不同三維結構的化合物。本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心且因此可產生鏡像異構物(其分子彼此為不可重疊鏡像的兩種立體異構物)、非鏡像異構物及就絕對立體化學而言可定義為(*R*)-或(*S*)-之其他立體異構形式。本發明意謂包括所有此類可能的異構物，以及其外消旋混合物(亦即，等量之(*R*)及(*S*)鏡像異構物)及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(*R*)-及(*S*)-異構物可使用對掌性合成子或對掌性試劑製備，或使用習知技術，諸如使用對掌性管柱之HPLC解析。

【0505】 在較佳實施例中，式(I)化合物為兩種鏡像異構物之外消旋混合物。有可能(但非必需)的係，藉由標準方法，例如藉由使用光學活性酸或鹼之化學解析或藉由基於對掌性吸附劑之層析(例如基於乙醯基纖維素之高壓液相層析)，將外消旋物分離成兩種純鏡像異構物。在一些實施例中，一種鏡像異構物具有生物學上低得多的活性(劣鏡像物

(distomer))，而另一種鏡像異構物具有非常高的生物活性(優鏡像物(eutomer))。

【0506】本發明亦包括式I化合物之「氘化類似物」，其中連接至碳原子之1至n個氫由氘置換，其中n為分子中氫之數目。此類化合物展現增加之代謝抗性，且因此適用於在向哺乳動物(尤其人類)投與時增加任何式I化合物之半衰期。參見例如Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)。此類化合物藉由此項技術中熟知之手段來合成，例如藉由採用其中一或多個氫已經氘置換之起始物質。

【0507】本發明的經氘標記或取代之治療性化合物可具有經改良之DMPK (藥物代謝及藥物動力學)特性，該等特性與分佈、代謝及排泄(ADME)相關。用較重同位素(諸如氘)取代可得到由更大代謝穩定性而產生之某些治療性優點，例如增加之活體內半衰期、降低之劑量需求及/或治療指數改良。經 ^{18}F 標記之化合物可適用於PET或SPECT研究。本發明之經同位素標記之化合物通常可藉由進行流程中或下文所描述之實例及製備中所揭示之程序，藉由用可容易獲得的經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。應理解，在此情形下，氘視為式I化合物之取代基。

【0508】可藉由同位素增濃因素來定義此類較重同位素(具體為氘)之濃度。在本發明化合物中，未具體指定為特定同位素之任何原子意欲表示彼原子之任何穩定同位素。除非另外陳述，否則當位置經特定指定為「H」或「氫」時，應理解該位置在其天然豐度同位素組成中具有氫。因此，在本發明之化合物中，特定指定為氘(D)之任何原子意欲表示氘。

【0509】 在多數情況下，本發明之化合物能夠藉助於胺基及/或羧基或與其類似之基團的存在而形成酸鹽及/或鹼鹽。

【0510】 亦提供本文所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。「醫藥學上可接受」或「生理學上可接受」係指化合物、鹽、組合物、劑型及其他物質適用於製備適用於獸醫學或人類醫藥用途之醫藥組合物。

【0511】 術語給定化合物之「醫藥學上可接受之鹽」係指保留所給定化合物之生物學有效性及特性且在生物學上或其他方面並非不合需要的鹽。「醫藥學上可接受之鹽」或「生理學上可接受之鹽」包括例如與無機酸所成之鹽及與有機酸所成之鹽。另外，若本文中所描述之化合物以酸加成鹽形式獲得，則可藉由使酸鹽之溶液鹼化來獲得游離鹼。反之，若產物為游離鹼，則可根據自鹼化合物製備酸加成鹽之習知程序，藉由將該游離鹼溶解於適合之有機溶劑中且用酸處理該溶液來產生加成鹽，尤其醫藥學上可接受之加成鹽。熟習此項技術者咸了解可用於製備無毒性醫藥學上可接受之加成鹽之各種合成方法。醫藥學上可接受之酸加成鹽可自無機酸及有機酸製備。衍生自無機酸之鹽包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似者之鹽。衍生自有機酸之鹽包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似物之鹽。類似地，醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由無機鹼及有機鹼製備。僅舉例而言，衍生自無機鹼之鹽包括鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)一級胺、二級胺及三級胺之鹽，諸如烷基胺(亦即， $\text{NH}_2(\text{烷基})$)、二烷基胺(亦即， $\text{HN}(\text{烷基})_2$)、三烷

基胺(亦即， $N(\text{烷基})_3$)、經取代之烷基胺(亦即， $NH_2(\text{經取代之烷基})$)、二(經取代之烷基)胺(亦即， $HN(\text{經取代之烷基})_2$)、三(經取代之烷基)胺(亦即， $N(\text{經取代之烷基})_3$)、烯基胺(亦即， $NH_2(\text{烯基})$)、二烯基胺(亦即， $HN(\text{烯基})_2$)、三烯基胺(亦即， $N(\text{烯基})_3$)、經取代之烯基胺(亦即， $NH_2(\text{經取代之烯基})$)、二(經取代之烯基)胺(亦即， $HN(\text{經取代之烯基})_2$)、三(經取代之烯基)胺(亦即， $N(\text{經取代之烯基})_3$)、單環烷基、二環烷基或三環烷基胺(亦即， $NH_2(\text{環烷基})$ 、 $HN(\text{環烷基})_2$ 、 $N(\text{環烷基})_3$)、單芳基、二芳基或三芳基胺(亦即， $NH_2(\text{芳基})$ 、 $HN(\text{芳基})_2$ 、 $N(\text{芳基})_3$)或混合胺等。僅舉例而言，適合之胺的特定實例包括異丙胺、三甲胺、二乙胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、哌啶、哌啶、咪啉、N-乙基哌啶及其類似者。

【0512】 術語「經取代」意指指定原子或基團上之任何一或多個氫原子經除氫以外之一或多個取代基置換，其限制條件為不超過指定原子之正常價。一或多個取代基包括(但不限於)烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、胺基、醯胺基、甲脒基、芳基、疊氮基、胺甲醯基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、雜芳基、雜環基、羥基、肼基、亞胺基、側氧基、硝基、烷基亞磺醯基、磺酸、烷基磺醯基、硫氰酸酯、硫醇、硫酮或其組合。藉由用無限地附加之其他取代基(例如，具有經取代烷基之經取代芳基，該經取代烷基本身由經取代芳基取代，該經取代芳基進一步由經取代雜烷基取代等等)定義取代基所獲得之聚合物或類似的無限結構並不意欲包括在本文中。除非另外指出，否則本文中所描述之化合物中的連續取代之最大數目為三。舉例而言，用兩個其他經取代之芳基連續取代經取代之芳基限於((經取代芳基)取代之芳基)取

代之芳基。類似地，以上定義不意欲包括不允許之取代模式(例如，經5個氟取代之甲基或具有兩個鄰接氧環原子之雜芳基)。此類不許可之取代模式為熟習此項技術者所熟知。當用於修飾化學基團時，術語「經取代」可描述本文所定義之其他化學基團。除非另外規定，否則在基團描述為視情況經取代之情況下，該基團之任何取代基本身未經取代。舉例而言，在一些實施例中，術語「經取代之烷基」係指具有一或多個取代基之烷基，該等取代基包括羥基、鹵基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基。在其他實施例中，該一或多個取代基可進一步經鹵基、烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基取代，其中之各者均經取代。在其他實施例中，取代基可進一步經鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、羥基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基取代，其中之各者皆未經取代。熟習此項技術者咸了解，應選擇本文中之通式化合物的取代基及其他部分，以便提供足夠穩定的化合物，從而提供醫藥學上適用之化合物，其可調配成可接受之穩定醫藥組合物。具有此類穩定性之化合物均考慮屬於本發明之範疇內。熟習此項技術者應理解，上文所描述之定義與取代基之任何組合不應產生不可操作的物質或化合物。

【0513】 如本文中所用，「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌及抗真菌劑、等滲及吸收延遲劑及其類似物。此類介質及藥劑在醫藥學活性物質中之用途在此項技術中眾所周知。除非任何習知介質或試劑與活性成分不相容，否則考慮將其用於治療性組合物中。補充活性成分亦可併入組合物中。

【0514】 「溶劑合物」係藉由溶劑與化合物之相互作用形成。亦提

供本文所描述之化合物之鹽的溶劑合物。亦提供本文所描述之化合物之水合物。

【0515】

式(I)雙官能化合物之醫藥組合物及用途

式(I)雙官能化合物顯示出降解IRAK4且因此適用於治療涉及IRAK4之功能(諸如信號傳導或骨架建構(scaffolding))的疾病適應症或病症。

【0516】 各種實施例提供式(I)或任一子結構之化合物或實例1至147之化合物以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

【0517】 其他實施例提供用於治療癌症、發炎性病症、自體免疫病症或代謝病症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量的式(I)或任一子結構之化合物或實例1至147之化合物。

【0518】 可治療之癌症的實例包括淋巴瘤、白血病(包括例如急性骨髓性白血病(AML))及骨髓發育不良症候群(MDS)等。

【0519】 代謝病症之實例包括(但不限於)糖尿病(包括I型及II型糖尿病)、代謝症候群、血脂異常、肥胖症、葡萄糖不耐、高血壓、血清膽固醇升高及三酸甘油酯升高。

【0520】 發炎性病症之實例包括類風濕性關節炎(RA)、發炎性腸病(IBD)、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、壞死性小腸結腸炎、痛風、萊姆病、關節炎、牛皮癬、骨盆腔發炎性疾病、全身性紅斑狼瘡(SLE)、休格倫氏症候群、與胃腸道感染(包括艱難梭菌感染)相關之炎症、病毒性心肌炎、急性及慢性組織損傷、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性肝炎及腎病，包括慢性腎病及糖尿病性腎病。

【0521】 另一實施例提供一種治療發炎相關疾病或病狀、或代謝病

症、胃腸道病症或癌症及其類似者之方法，其包含向有需要之個體(尤其人類個體)投與式(I)化合物與一或多種適用於治療此類疾病之化合物的組合。

【0522】 在一些實施例中，本發明化合物與額外一或多種活性成分共同調配。在一些實施例中，大約在相同時間以各別劑型投與其他活性成分。在一些實施例中，依序投與其他活性成分，且可相對於本發明化合物在不同時間投與其他活性成分。

【0523】

實例

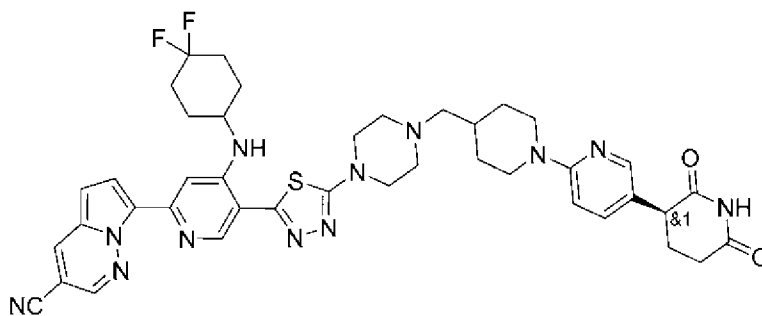
化學結構之描述

使用V3000增強立體化學表示來標示各立體中心之已知或未知構形，從而描繪實例之結構。使用以下標記：「abs」表示絕對構形已知，「or1」表示立體中心絕對但構形未知，「&1」及「&2」各自表示外消旋立體中心，且若各標記包含於同一分子中，則意謂外消旋中心之間不存在已知關係，且因此將包含4種非鏡像異構物之混合物。

【0524】

式(I)化合物之製備

實例1



【0525】

外消旋-7-{4-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]吡啶-2-基}嘧啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈

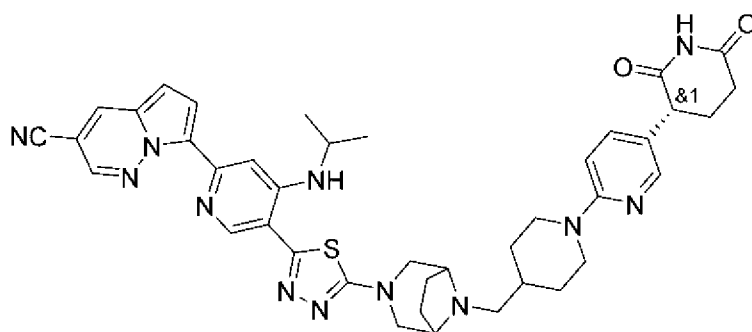
使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體S及HA-1合成標題化合物。

LCMS：C₄₁H₄₄F₂N₁₂O₂S所需值：806.3，實驗值：m/z = 807.6 [M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.11 (pd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 8H), 1.97 (dt, *J* = 13.5, 4.1 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.70 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 1.32 - 1.21 (m, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H)。

【0526】

實例2



【0527】

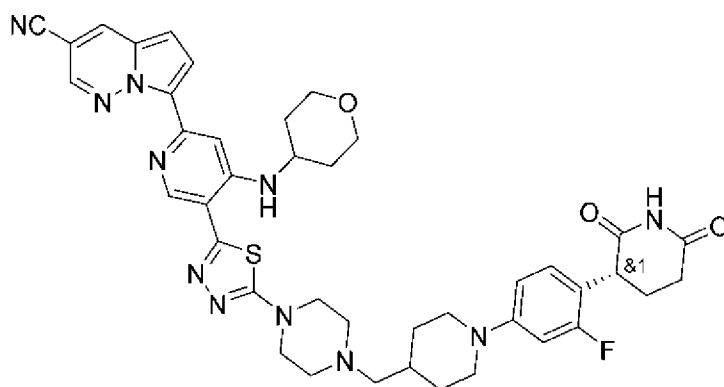
外消旋-7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]吡啶-2-基}嘧啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體R及HA-1合成標題化合物

物。LCMS：C₄₀H₄₄N₁₂O₂S 所需值：756.3，實驗值：m/z = 757.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.70 (ddd, *J* = 17.5, 12.6, 5.3 Hz, 1H), 2.57 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.16 (s, 1H), 2.00 (dd, *J* = 17.9, 8.4 Hz, 2H), 1.93 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.34 - 1.28 (m, 2H)。

【0528】

實例3



【0529】

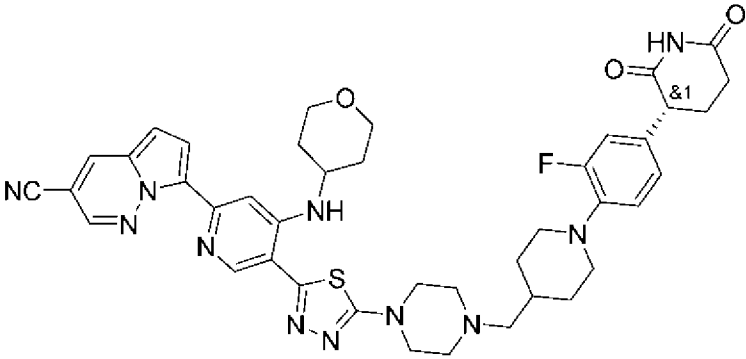
外消旋-7-[5-(5-{4-[(1-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3-氟苯基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體A**及**HA-3**合成標題化合物。LCMS：C₄₁H₄₄FN₁₁O₃S 所需值：789.3，實驗值：m/z = 790.5

[M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.82 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 2H), 4.13 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.98 - 3.86 (m, 3H), 3.80 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.15 (ddt, *J* = 18.5, 13.6, 6.4 Hz, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.97 (ddd, *J* = 10.3, 6.9, 3.3 Hz, 1H), 1.84 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.61 (ddt, *J* = 13.3, 9.8, 5.2 Hz, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H)。

【0530】

實例4



【0531】

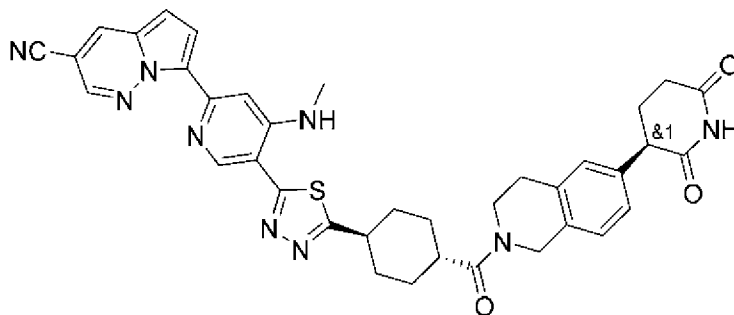
外消旋-7-[5-(5-{4-[(1-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-2-氟苯基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體A及HA-4合成標題化合物。LCMS：C₄₁H₄₄FN₁₁O₃S所需值：789.3，實驗值：m/z = 790.5
[M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.83 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H),

7.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 3H), 4.13 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.94 (dt, $J = 11.8, 3.9$ Hz, 2H), 3.82 (dd, $J = 11.8, 4.9$ Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.40 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 3H), 2.21 (qd, $J = 12.5, 4.3$ Hz, 1H), 2.12 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.88 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.61 (dd, $J = 13.8, 9.9$ Hz, 2H), 1.44 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H)。

【0532】

實例5



【0533】

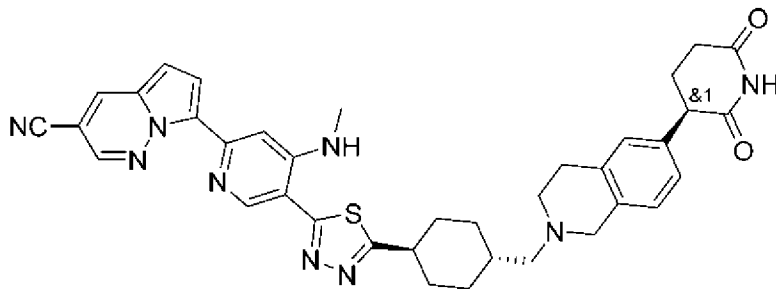
7-[4-(甲胺基)-5-{5-[(1*r*,4*r*)-4-{6-[(3*RS*)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-羰基}環己基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由中間體O及HA-5合成標題化合物。LCMS：C₃₇H₃₅N₉O₃S所需值：685.3，實驗值： $m/z = 686.2$ [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.82 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.80 (dq, $J = 10.8, 5.3$ Hz, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.19 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.75 (s, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.21 (d, $J = 12.7$ Hz, 4H), 2.06 - 1.98 (m,

1H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.73 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.64 (q, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.24 (s, 1H)。

【0534】

實例6



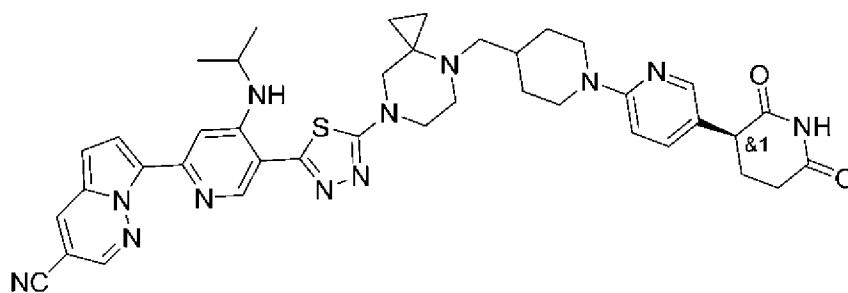
【0535】

7-[4-(甲胺基)-5-{5-[(1*r*,4*r*)-4-({6-[(3*RS*)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基}甲基)環己基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]嗒吡啶-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體N**及**HA-5**合成標題化合物。LCMS：C₃₇H₃₇N₉O₂S所需值：671.3，實驗值： $m/z = 672.3$ [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 4H), 4.61 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 15.6, 8.0$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 11.7, 4.9$ Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.15 (d, $J = 5.2$ Hz, 7H), 3.08 (s, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.23 (d, $J = 12.9$ Hz, 4H), 2.03 (s, 4H), 1.96 (s, 1H), 1.69 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.35 - 1.19 (m, 3H)。

【0536】

實例7



【0537】

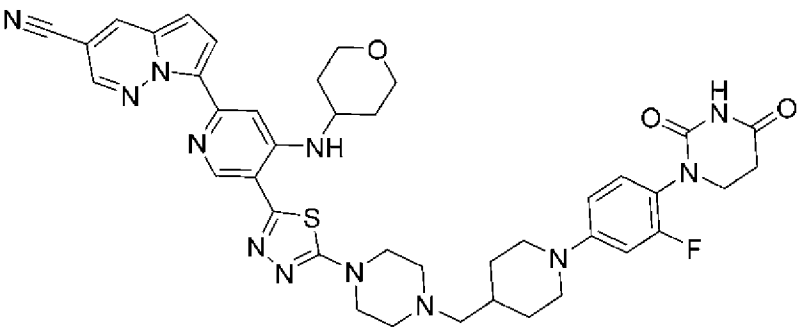
外消旋-7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體T及HA-1合成標題化合物。

LCMS：C₄₀H₄₄N₁₂O₂S所需值：756.3，實驗值：m/z = 757.7 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 4H), 3.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.39 (s, 5H), 3.21 - 3.16 (m, 8H), 3.05 (s, 2H), 2.77 (t, *J* = 12.4 Hz, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 2H), 1.74 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.63 (s, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.25 (s, 7H), 1.17 - 1.02 (m, 6H), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.62 (d, *J* = 9.3 Hz, 5H)。

【0538】

實例8



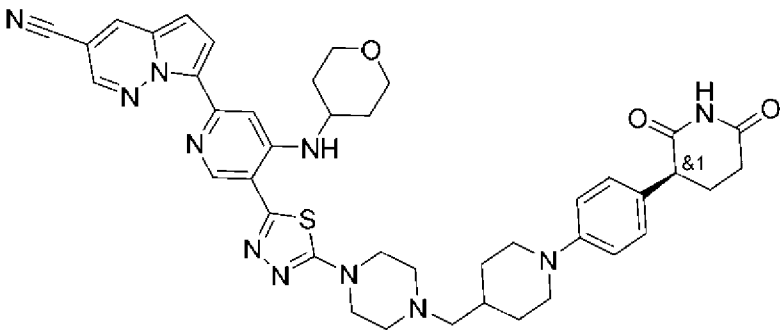
【0539】

7-(5-{5-[4-((1-[4-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)-3-氟苯基]哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-[(哌啶-4-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體A及HA-6合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₃FN₁₂O₃S所需值：790.3，實驗值：m/z = 791.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 14.1, 2.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.93 (dt, J = 11.9, 4.0 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 8H), 3.15 (s, 2H), 2.78 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.14 - 2.08 (m, 2H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.31 (d, J = 12.5 Hz, 2H)。

【0540】

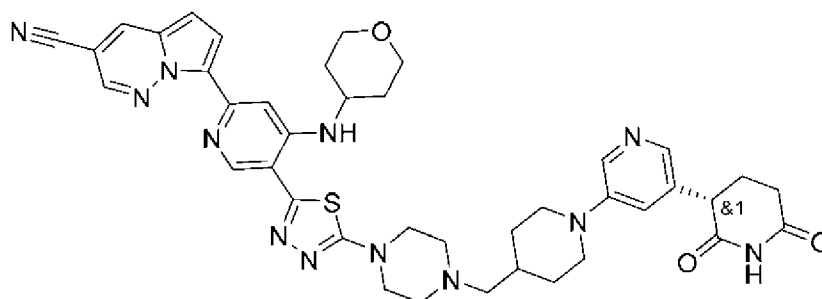
實例9



使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體B及HA-12合成標題化合物。LCMS： $C_{37}H_{40}N_{12}O_2S$ 所需值：716.3，實驗值： $m/z = 717.6$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.77 (q, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.69 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.00 (dt, $J = 9.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.91 (dt, $J = 10.7, 2.8$ Hz, 2H), 7.25 (dd, $J = 5.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.31 (ddq, $J = 10.8, 6.5, 4.4, 3.4$ Hz, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 6H), 3.90 - 3.74 (m, 1H), 3.68 (q, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.49 (dt, $J = 21.6, 13.0$ Hz, 5H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.80 (dddd, $J = 20.2, 17.4, 15.0, 5.3, 2.3$ Hz, 2H), 2.49 (tt, $J = 7.0, 3.9$ Hz, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 1H), 2.21 (ddt, $J = 10.2, 5.1, 2.8$ Hz, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 1H), 1.49 (dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz, 7H)。

【0544】

實例 11



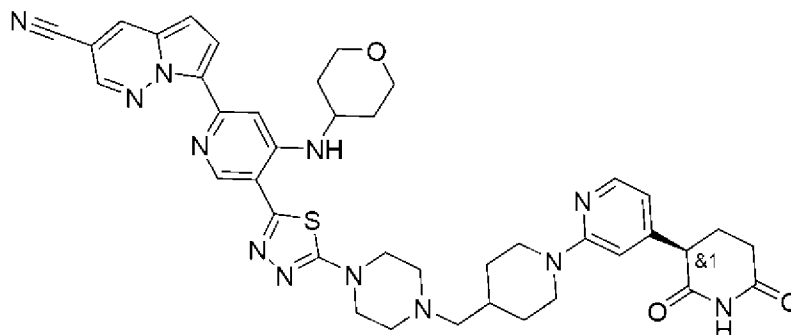
【0545】

外消旋-7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吡啶-3-甲腈

使用通用方法C，藉由還原胺化由**中間體A**及**HA-13**合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₄N₁₂O₃S所需值：772.3，實驗值：m/z = 773.3 [M+H]⁺。

【0546】

實例12



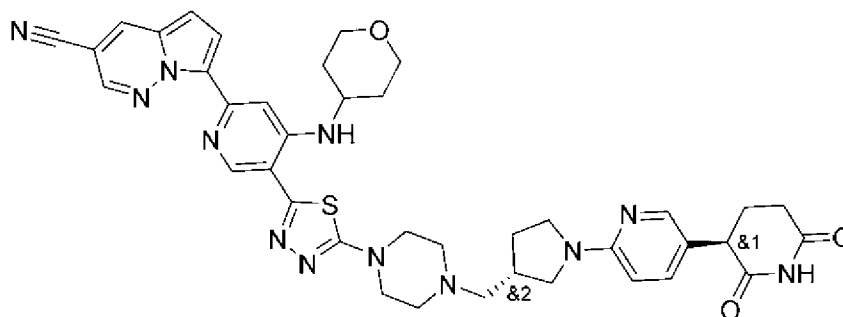
【0547】

外消旋-7-[5-(5-{4-[(1-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡啶-3-甲腈

使用通用方法C，藉由還原胺化由**中間體A**及**HA-20**合成標題化合物。LCMS： $C_{40}H_{44}N_{12}O_3S$ 所需值：772.3，實驗值： $m/z = 773.2$ $[M+H]^+$ 。

【0548】

實例13



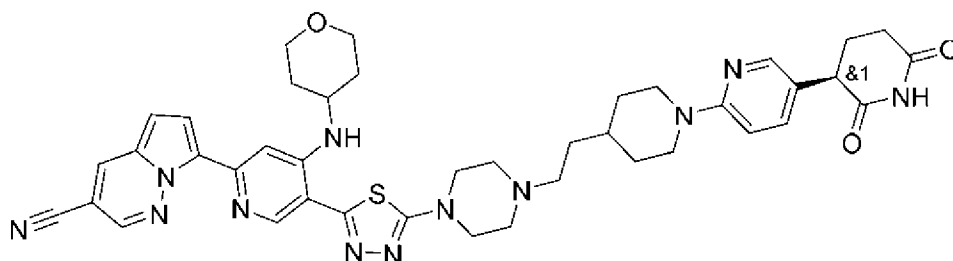
【0549】

7-{5-[5-(4-[(1-{4-[(3RS)-1-{5-[(3RS)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}吡咯啶-3-基]甲基}哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-[(哌啶-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡啶-3-甲腈

使用通用方法C，藉由還原胺化由**中間體A**及**HA-12**合成標題化合物。LCMS： $C_{39}H_{42}N_{12}O_3S$ 所需值：758.3，實驗值： $m/z = 759.3$ $[M+H]^+$ 。

【0550】

實例14



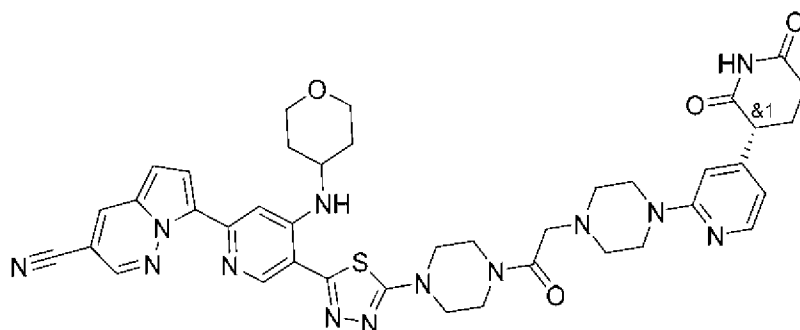
【0551】

外消旋-7-[5-(5-{4-[2-(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)乙基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒啶-3-甲腈

使用通用方法C，藉由還原胺化由**中間體A**及**HA-14**合成標題化合物。LCMS： $C_{41}H_{46}N_{12}O_3S$ 所需值：786.4，實驗值： $m/z = 787.3$ $[M+H]^+$ 。

【0552】

實例15



【0553】

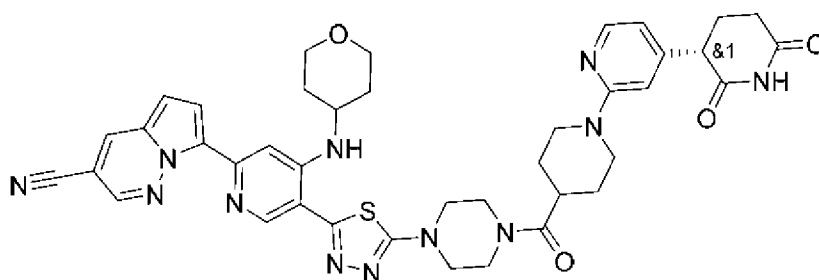
外消旋-7-[5-(5-{4-[2-(4-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶

-1-基)乙醯基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈

使用通用方法D，藉由醯胺偶合由**中間體A**及**HA-14**合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₃N₁₃O₄S所需值：801.3，實驗值：m/z = 802.3 [M+H]⁺。

【0554】

實例16



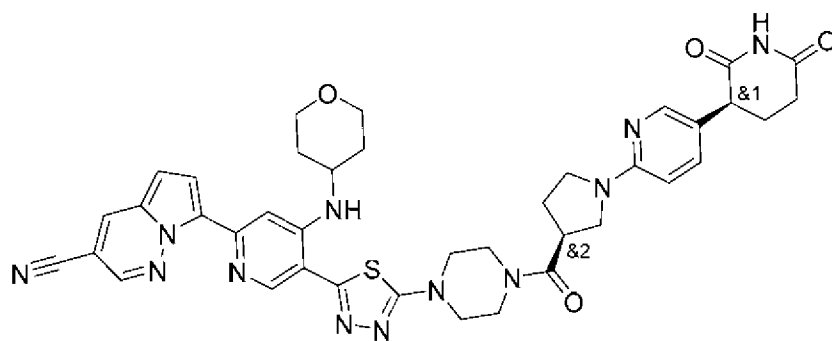
【0555】

外消旋-7-(5-{5-[4-(1-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-羰基)哌啶-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈

使用通用方法D，藉由醯胺偶合由**中間體A**及**HA-15**合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₂N₁₂O₄S所需值：786.3，實驗值：m/z = 787.3 [M+H]⁺。

【0556】

實例17



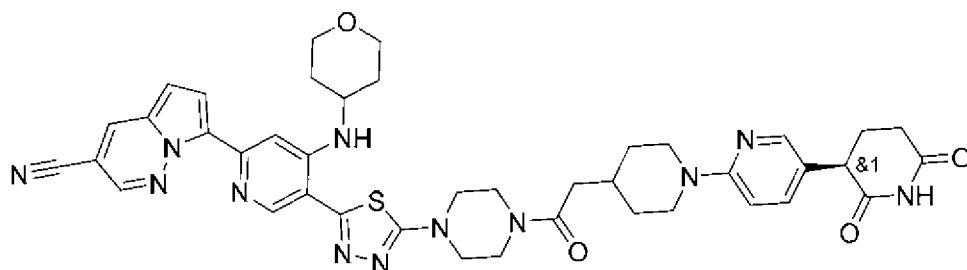
【0557】

7-[5-(5-{4-[(3RS)-1-{5-[(3RS&)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}吡咯啶-3-羰基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法D，藉由醯胺偶合由中間體A及HA-16合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₄₀N₁₂O₄S所需值：772.3，實驗值：m/z = 773.2 [M+H]⁺。

【0558】

實例18



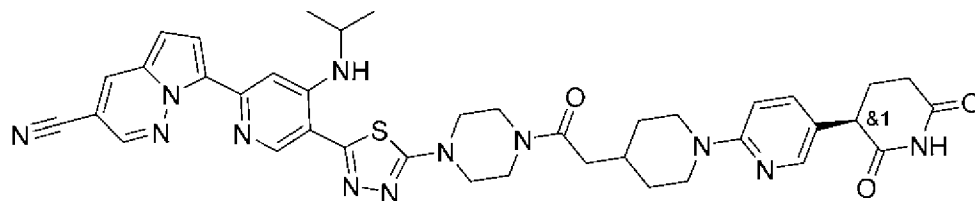
【0559】

外消旋-7-[5-(5-{4-[2-(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)乙醯基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法D，藉由醯胺偶合由中間體A及HA-8合成標題化合物。LCMS：C₄₁H₄₄N₁₂O₄S所需值：800.3，實驗值：m/z = 801.4 [M+H]⁺。

【0560】

實例19



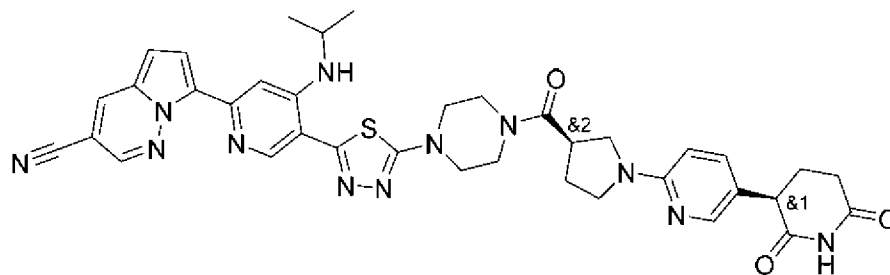
【0561】

外消旋-7-[5-(5-{4-[2-(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)乙醯基]哌啶-1-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由中間體B及HA-8合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₄₂N₁₂O₃S所需值：758.3，實驗值：m/z = 759.7 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.78 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (dt, *J* = 9.8, 1.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 4.32 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.96 (dd, *J* = 12.8, 4.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.63 (m, 9H), 2.79 (q, *J* = 6.4, 4.7 Hz, 2H), 2.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.41 - 2.13 (m, 3H), 2.04 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.49 (dd, *J* = 6.3, 1.3 Hz, 8H)。

【0562】

實例20



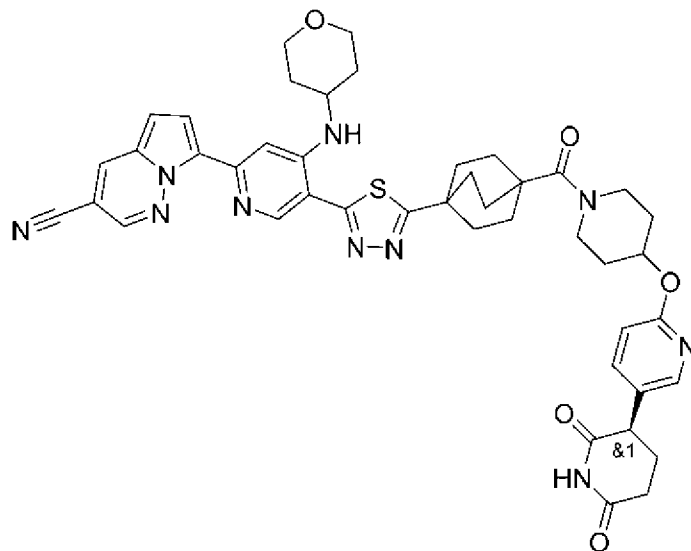
【0563】

7-[5-(5-{4-[(3RS)-1-{5-[(3RS)-2,6-二側氧基嘓啉-3-基]吡啶-2-基}吡咯啉-3-羰基]嘓啉-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由**中間體B**及**HA-17**合成標題化合物。LCMS： $C_{37}H_{38}N_{12}O_3S$ 所需值：730.3，實驗值： $m/z = 731.6$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.80 (td, $J = 4.9, 4.3, 2.1$ Hz, 1H), 8.71 (td, $J = 5.0, 4.4, 2.1$ Hz, 1H), 8.55 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.10 (q, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.99 (ddt, $J = 11.3, 5.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.92 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.87 (dt, $J = 5.9, 2.9$ Hz, 1H), 7.27 (q, $J = 4.9, 4.5$ Hz, 1H), 7.18 (dt, $J = 9.5, 4.7$ Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 11H), 3.75 (d, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.85 - 2.73 (m, 2H), 2.60 - 2.46 (m, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.23 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 7H)。

【0564】

實例21



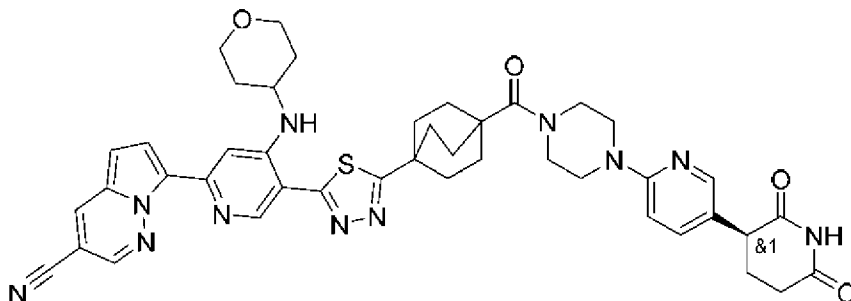
【0565】

外消旋-7-[5-(5-{4-[4-((5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-羰基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由**中間體E**及**HA-18**合成標題化合物。LCMS：C₄₄H₄₆N₁₀O₅S所需值：826.3，實驗值：m/z = 827.7 [M+H]⁺。

【0566】

實例22



【0567】

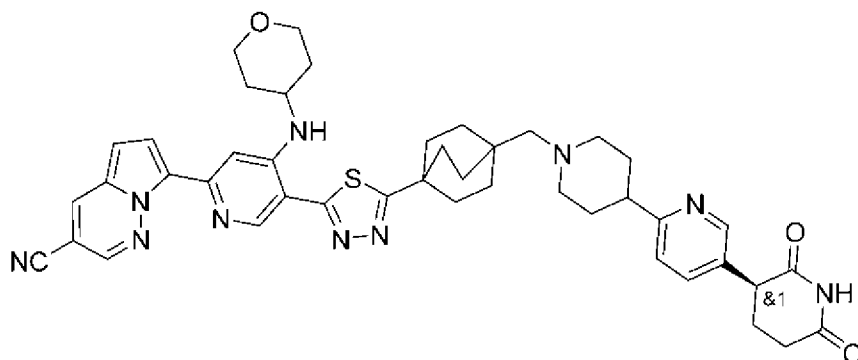
外消旋-7-(5-{5-[4-(4-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-1-羰基)雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由**中間體E**及**HA-10**合成標題化合物。LCMS：C₄₃H₄₅N₁₁O₄S所需值：811.3，實驗值：m/z = 812.6 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 12.9, 7.2 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.99 - 3.88 (m, 5H), 3.82 - 3.64 (m, 7H), 3.04 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.71 (m,

2H), 2.31 (tt, $J = 12.8, 6.5$ Hz, 2H), 2.20 (d, $J = 10.4$ Hz, 15H), 1.88 - 1.76 (m, 2H)。

【0568】

實例23



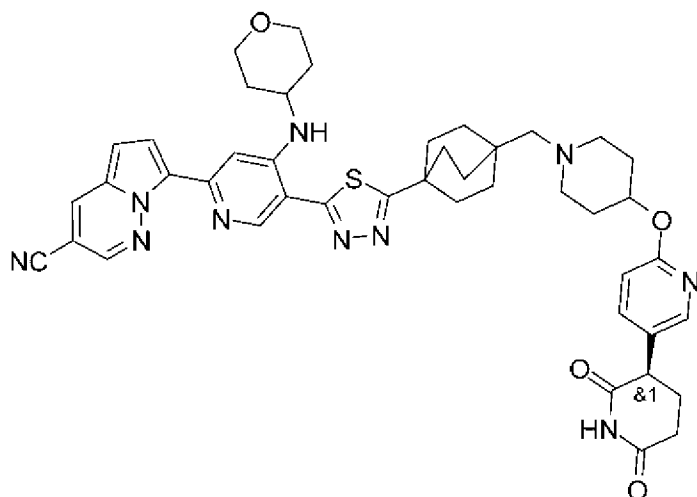
【0569】

外消旋-7-[5-(5-{4-[(4-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體D及HA-2合成標題化合物。LCMS：C₄₄H₄₈N₁₀O₃S所需值：796.4，實驗值： $m/z = 797.7$ [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.87 - 8.75 (m, 2H), 8.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.34 (tt, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H), 4.16 - 3.94 (m, 4H), 3.88 - 3.68 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.91 - 2.67 (m, 3H), 2.42 - 2.26 (m, 4H), 2.23 (dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 12H), 1.98 - 1.75 (m, 9H)。

【0570】

實例24



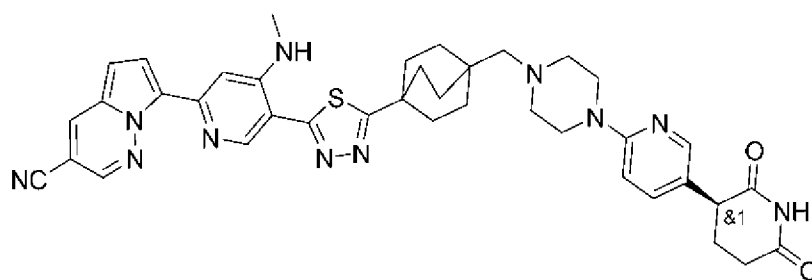
【0571】

外消旋-7-{5-[5-(4-{[4-((5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基]甲基}雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體D及HA-18合成標題化合物。LCMS：C₄₄H₄₈N₁₀O₄S所需值：812.4，實驗值：m/z = 813.7 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.83 - 8.74 (m, 2H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 1H), 5.44 - 5.23 (m, 1H), 4.33 (dt, J = 9.7, 5.3 Hz, 1H), 4.07 (dt, J = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 3.90 (dd, J = 12.2, 5.0 Hz, 1H), 3.75 (ddd, J = 12.3, 10.2, 2.5 Hz, 4H), 3.58 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.20 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.88 - 2.63 (m, 2H), 2.43 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.28 (dt, J = 12.3, 6.7 Hz, 4H), 2.26 - 2.13 (m, 10H), 1.97 - 1.78 (m, 9H), 1.57 - 1.44 (m, 2H)。

【0572】

實例25



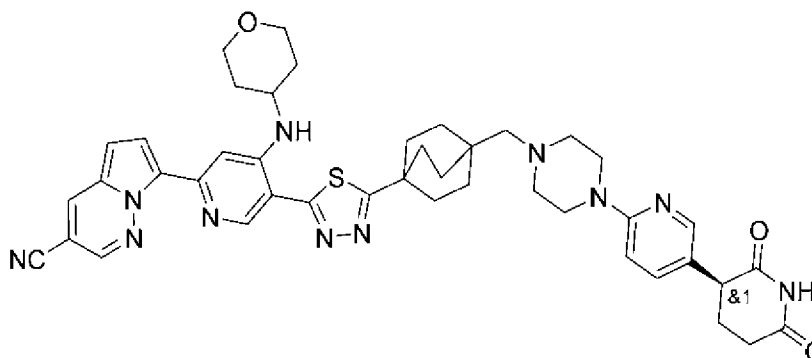
【0573】

外消旋-7-[5-(5-{4-[(4-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體U**及**HA-10**合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₄₁N₁₁O₂S所需值：727.3，實驗值：m/z = 728.7 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.80 (s, 1H), 8.77 - 8.67 (m, 2H), 8.20 - 8.05 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.87 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.89 - 2.61 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 9H), 1.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 6H)。

【0574】

實例26



【0575】

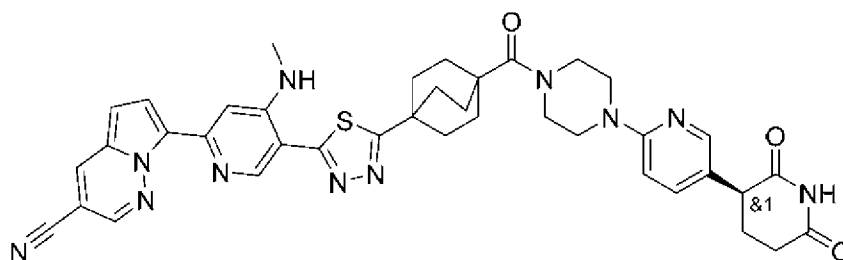
外消旋-7-[5-(5-{4-[(4-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈

基)甲基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(嗎烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體D**及**HA-10**合成標題化合物。LCMS： $C_{43}H_{47}N_{11}O_3S$ 所需值：797.4，實驗值： $m/z = 798.7$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.79 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 11.4$ Hz, 3H), 3.87 (dd, $J = 12.1, 5.3$ Hz, 1H), 3.75 (t, $J = 11.2$ Hz, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.88 - 2.65 (m, 2H), 2.37 - 2.14 (m, 11H), 1.98 - 1.86 (m, 6H), 1.86 - 1.74 (m, 2H)。

【0576】

實例27



【0577】

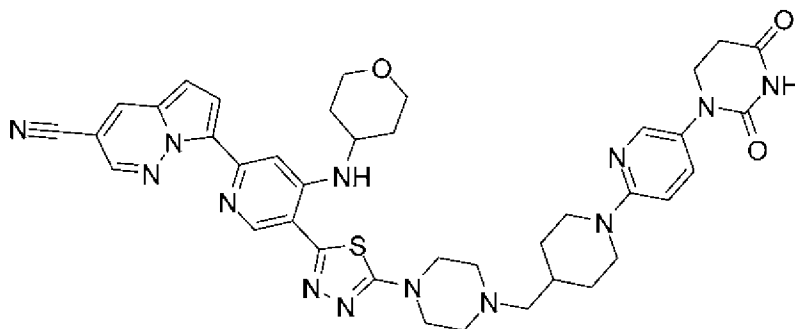
外消旋-7-(5-{5-[4-(4-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌咩-1-羰基)雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-(甲胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由**中間體M**及**HA-10**合成標題化合物。LCMS： $C_{39}H_{39}N_{11}O_3S$ 所需值：741.3，實驗值： $m/z = 742.6$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.80 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.26

(d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.94 (s, 5H), 3.70 (s, 4H), 2.92 - 2.50 (m, 4H), 2.31 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.20 (d, $J = 12.4$ Hz, 14H), 2.06 (s, 1H), 1.40 (s, 1H)。

【0578】

實例28



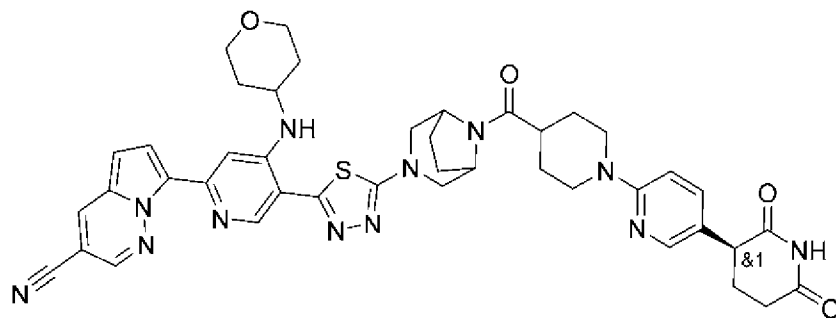
【0579】

7-(5-{5-[4-((1-[5-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)吡啶-2-基]哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-[(哌啶-4-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體A**及**HA-19**合成標題化合物。LCMS： $C_{39}H_{43}N_{13}O_3S$ 所需值：773.3，實驗值： $m/z = 774.2$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.88 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.11 (d, $J = 13.0$ Hz, 3H), 1.82 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.59 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.24 (s, 4H)。

【0580】

實例29



【0581】

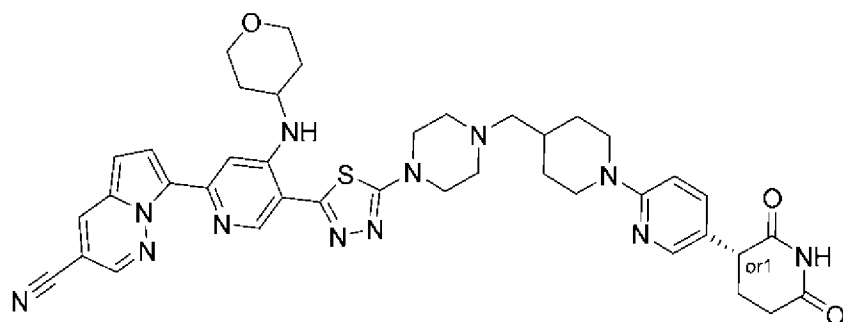
外消旋-7-(5-{5-[8-(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由**中間體F**及**HA-9**合成標題化合物。

LCMS：C₄₂H₄₄N₁₂O₄S所需值：812.3，實驗值：m/z = 813.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.84 - 8.77 (m, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.61 - 8.55 (m, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 8.00 - 7.87 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.30 (d, *J* = 10.7 Hz, 4H), 4.16 - 3.89 (m, 5H), 3.79 (dt, *J* = 21.8, 11.2 Hz, 4H), 3.61 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H), 3.42 (d, *J* = 12.5 Hz, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.81 (d, *J* = 18.3 Hz, 2H), 2.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 12.5 Hz, 5H), 2.16 - 1.67 (m, 12H)。

【0582】

實例30



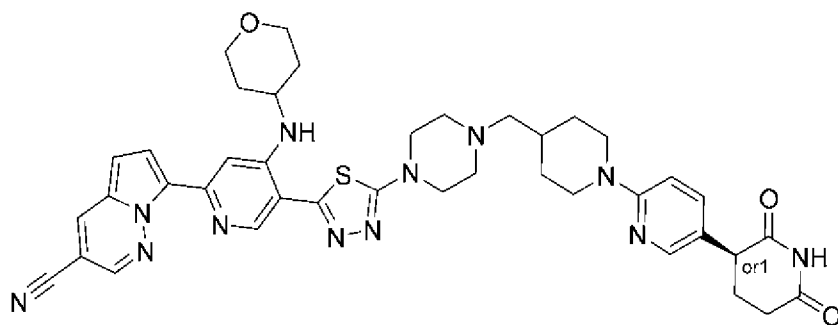
【0583】

7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體A及HA-1合成標題化合物，且藉由對掌性SFC純化。LCMS：C₄₀H₄₄N₁₂O₃S所需值：772.3，實驗值：m/z = 773.5 [M+H]⁺。

【0584】

實例31



【0585】

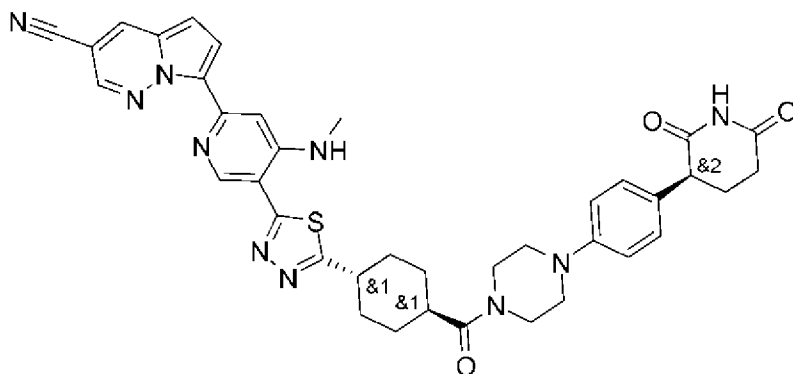
7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]吡啶-2-基}嘧啶-4-基)甲基]嘧啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體A及HA-1合成標題化合物，且藉由對掌性SFC純化。LCMS：C₄₀H₄₄N₁₂O₃S所需值：772.3，實

驗值： $m/z = 773.4 [M+H]^+$ 。

【0586】

實例32



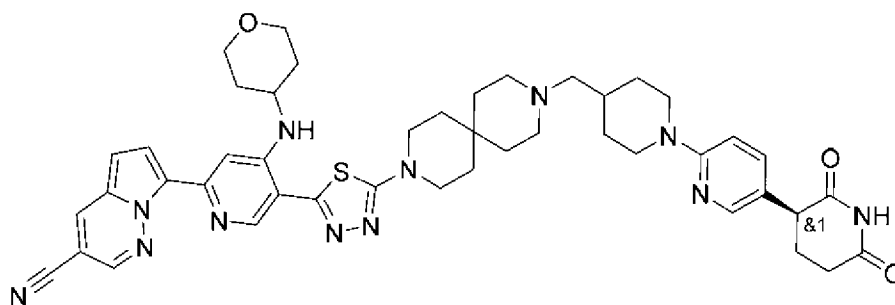
【0587】

7-[4-(甲胺基)-5-{5-[(1*rs*&,4*rs*&)-4-(4-{4-[(3*RS*)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-1-羰基)環己基]-1,3,4-噁二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由**中間體O**及**HA-10**合成標題化合物。LCMS： $C_{38}H_{38}N_{10}O_3S$ 所需值：714.3，實驗值： $m/z = 715.2 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 17.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 3.67 (d, $J = 38.3$ Hz, 5H), 3.27 - 3.01 (m, 6H), 2.82 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.19 (dd, $J = 32.4, 12.3$ Hz, 4H), 2.02 (dd, $J = 12.7, 5.7$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.65 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H)。

【0588】

實例33



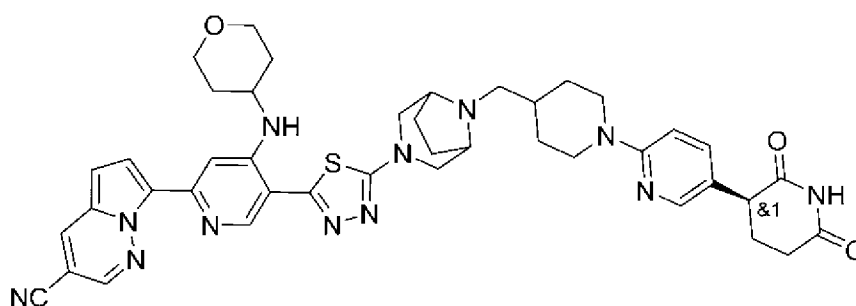
【0589】

外消旋-7-[5-(5-{9-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體Q及HA-1合成標題化合物。LCMS：C₄₅H₅₂N₁₂O₃S所需值：840.4，實驗值：m/z = 841.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 11.6 Hz, 3H), 4.06 (dt, *J* = 12.2, 4.1 Hz, 3H), 3.96 (dd, *J* = 12.9, 4.9 Hz, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 6H), 3.58 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 4H), 2.86 - 2.72 (m, 2H), 2.32 (qd, *J* = 12.5, 5.2 Hz, 2H), 2.20 (q, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.08 (t, *J* = 12.6 Hz, 5H), 1.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.90 - 1.65 (m, 7H), 1.51 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H)。

【0590】

實例34



【0591】

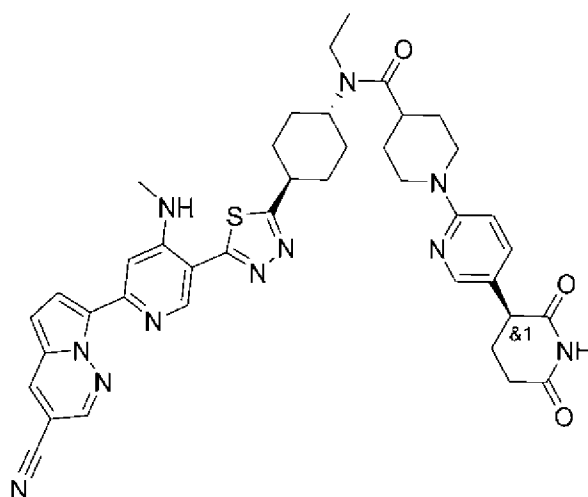
外消旋-7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(噁烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡啶-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體F**及**HA-1**合成標題化合物。

LCMS：C₄₂H₄₆N₁₂O₃S所需值：798.4，實驗值：m/z = 799.7 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 5H), 4.12 - 4.04 (m, 4H), 4.02 - 3.91 (m, 4H), 3.74 (ddd, *J* = 12.2, 10.2, 2.5 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.87 - 2.68 (m, 2H), 2.44 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H), 2.32 (qd, *J* = 13.3, 5.7 Hz, 2H), 2.25 - 2.07 (m, 8H), 1.80 (dtd, *J* = 13.8, 10.0, 4.1 Hz, 2H), 1.56 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H)。

【0592】

實例35



【0593】

1-{5-[(3RS)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}-N-乙基-N-[(1r,4r)-4-[5-

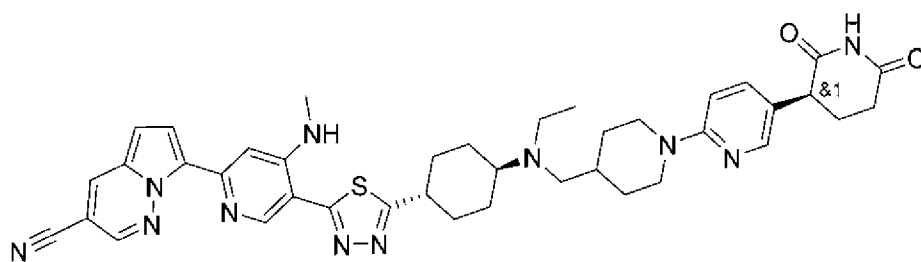
(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基}-4-(甲胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]環己基]哌啶-4-甲醯胺

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由**中間體P**及**HA-9**合成標題化合物。

LCMS：C₄₀H₄₃N₁₁O₃S所需值：757.3，實驗值：m/z = 758.5 [M+H]⁺。

【0594】

實例36



【0595】

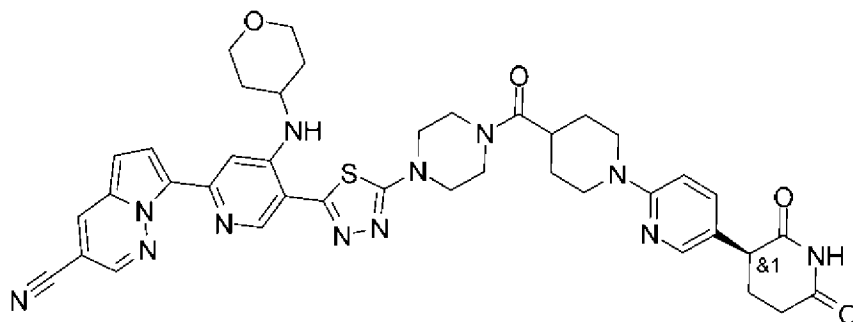
7-[4-(甲胺基)-5-{5-[(1*r*,4*r*)-4-[(1-{5-[(3*RS*)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基](乙基)胺基}環己基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體P**及**HA-1**合成標題化合物。

LCMS：C₄₀H₄₅N₁₁O₂S所需值：743.3，實驗值：m/z = 744.2 [M+H]⁺

【0596】

實例37



【0597】

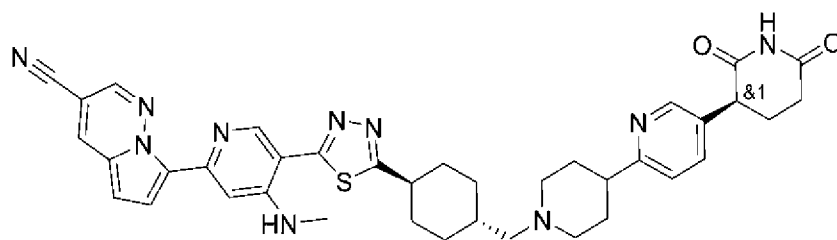
外消旋-7-(5-{5-[4-(1-{5-[(3*R*)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-

羰基)哌啶-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由**中間體A**及**HA-9**合成標題化合物。LCMS： $C_{40}H_{42}N_{12}O_4S$ 所需值：786.3，實驗值： $m/z = 787.7$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.79 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.38 - 4.18 (m, 4H), 4.05 (dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz, 3H), 4.00 - 3.90 (m, 3H), 3.85 (d, $J = 17.2$ Hz, 5H), 3.79 - 3.66 (m, 6H), 3.50 - 3.39 (m, 3H), 3.23 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.33 (qd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J = 12.2$ Hz, 4H), 2.07 - 1.96 (m, 3H), 1.96 - 1.72 (m, 6H)。

【0598】

實例38



【0599】

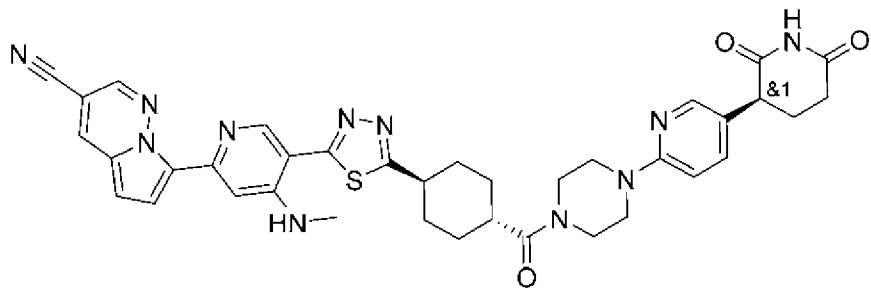
7-[4-(甲胺基)-5-{5-[(1*r*,4*r*)-4-[(4-{5-[(3*RS*)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]環己基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體N**及**HA-2**合成標題化合物。LCMS： $C_{38}H_{40}N_{10}O_2S$ 所需值：700.3，實驗值： $m/z = 701.6$

[M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.76 - 8.66 (m, 2H), 8.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 - 7.64 (m, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 12.4 Hz, 3H), 3.56 (d, *J* = 36.8 Hz, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 5H), 2.87 - 2.60 (m, 3H), 2.46 - 2.30 (m, 4H), 2.30 - 2.17 (m, 5H), 2.11 (d, *J* = 11.9 Hz, 4H), 1.84 (q, *J* = 12.2, 11.7 Hz, 3H), 1.42 (q, *J* = 12.6 Hz, 2H)。

【0600】

實例39



【0601】

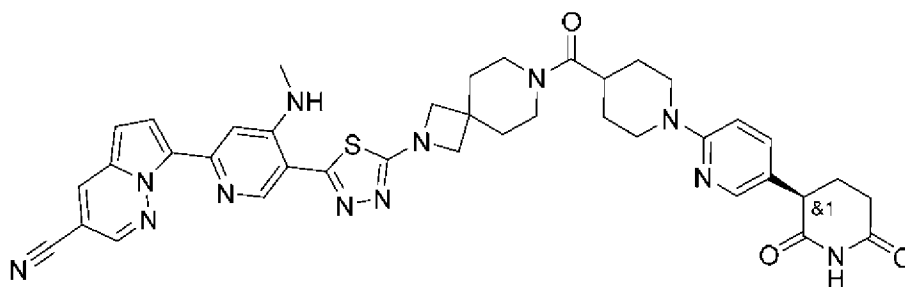
7-[4-(甲胺基)-5-{5-[(1*r*,4*r*)-4-(4-{5-[(3*RS*)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-1-羰基)環己基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]噻吡啶-3-甲腈

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由中間體O及HA-10合成標題化合物。LCMS：C₃₇H₃₇N₁₁O₃S所需值：715.3，實驗值：m/z = 716.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 - 8.65 (m, 2H), 8.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.94 - 3.61 (m, 9H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.90 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.83 - 2.65 (m, 2H), 2.38 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.35 - 2.22

(m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.03 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.87 - 1.66 (m, 4H), 1.31 (s, 1H)。

【0602】

實例40



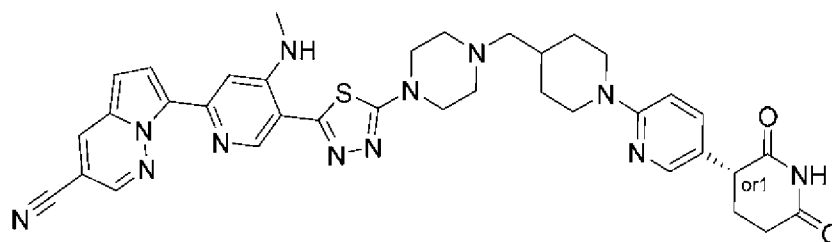
【0603】

外消旋-7-(5-{5-[7-(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-(甲胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由中間體G及HA-9合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₄₀N₁₂O₃S所需值：756.3，實驗值：m/z = 757.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.88 (s, 3H), 8.97 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 28.7$ Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.25 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 3.53 (d, $J = 49.2$ Hz, 16H), 3.19 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 1.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.74 (d, $J = 28.1$ Hz, 3H), 1.60 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H)。

【0604】

實例41



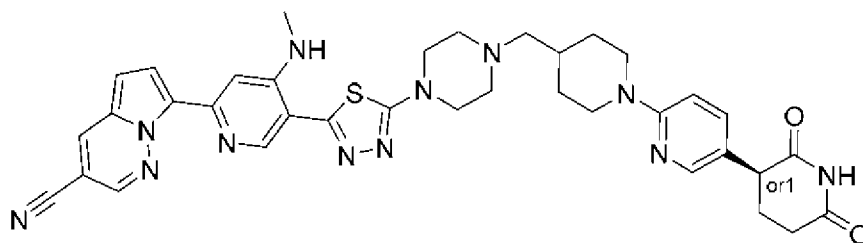
【0605】

7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體C及HA-1合成標題化合物，接著進行對掌性SFC，得到標題化合物。LCMS：C₃₈H₃₈N₁₂O₂S所需值：702.3，實驗值：m/z = 703.4 [M+H]⁺。

【0606】

實例42



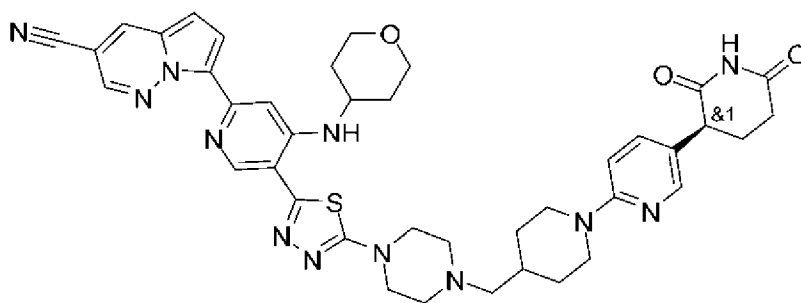
【0607】

7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體C及HA-1合成標題化合物，接著進行對掌性SFC，得到標題化合物。LCMS：C₃₆H₃₈N₁₂O₂S所需值：702.3，實驗值：m/z = 703.4 [M+H]⁺。

【0608】

實例43



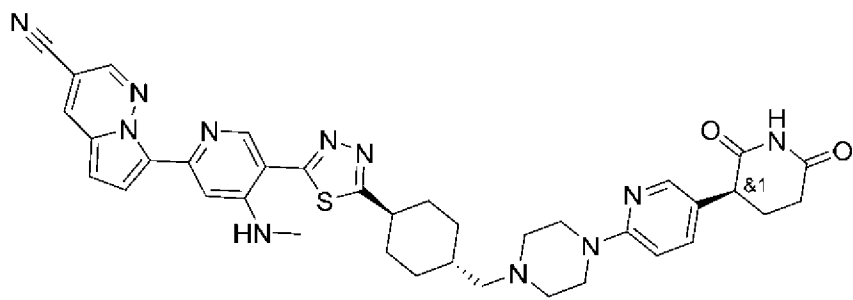
【0609】

外消旋-7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒啶-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體A及HA-1合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₄N₁₂O₃S所需值：772.3，實驗值：m/z = 773.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.21 (m, 3H), 4.05 (dt, *J* = 12.3, 4.1 Hz, 6H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 3.74 (ddd, *J* = 12.2, 10.2, 2.5 Hz, 3H), 3.61 (s, 4H), 3.39 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.86 - 2.70 (m, 2H), 2.52 - 2.39 (m, 1H), 2.33 (qd, *J* = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 2.21 (ddt, *J* = 8.0, 5.6, 2.9 Hz, 3H), 2.12 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.80 (dtd, *J* = 13.7, 9.9, 4.1 Hz, 2H), 1.54 (qd, *J* = 12.5, 4.0 Hz, 2H)。

【0610】

實例44



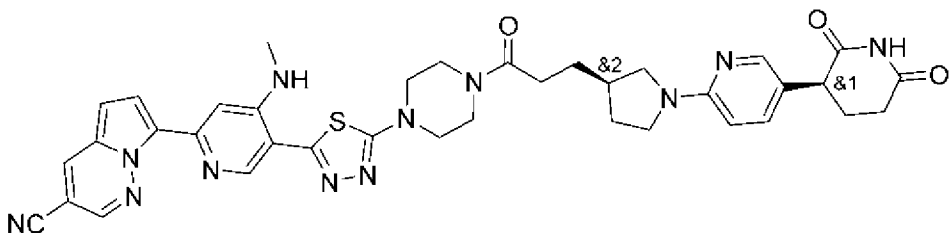
【0611】

7-[4-(甲胺基)-5-{5-[(1*r*,4*r*)-4-[(4-{5-[(3*RS*)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]環己基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體N及HA-10合成標題化合物。LCMS：C₃₇H₃₉N₁₁O₂S所需值：701.3，實驗值：m/z = 702.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 12.0, 5.1 Hz, 1H), 3.37 (s, 4H), 3.24 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 2.84 - 2.66 (m, 3H), 2.39 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.33 - 2.15 (m, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 4H), 1.84 (q, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.41 (q, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H)。

【0612】

實例45



【0613】

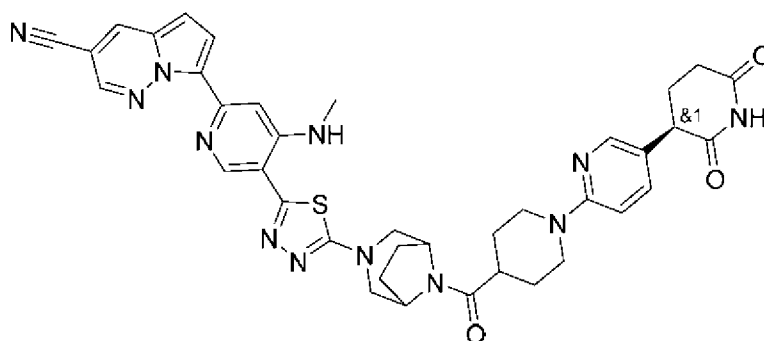
7-{5-[5-(4-{3-[(3*RS*)-1-{5-[(3*RS*&)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}

吡咯啉-3-基}丙醯基}哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-(甲胺基)吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由**中間體C**及**HA-11**合成標題化合物。LCMS： $C_{37}H_{38}N_{12}O_3S$ 所需值：730.3，實驗值： $m/z = 731.6$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 12.8, 4.9$ Hz, 2H), 3.89 - 3.73 (m, 9H), 3.71 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.61 (q, $J = 9.1$ Hz, 2H), 2.85 - 2.71 (m, 2H), 2.64 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.60 - 2.45 (m, 1H), 2.45 - 2.23 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 3H)。

【0614】

實例46



【0615】

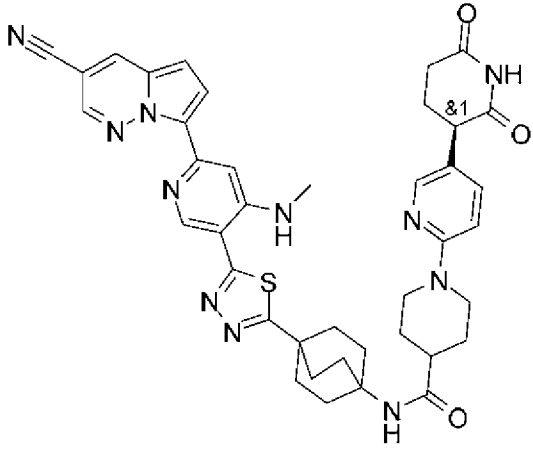
外消旋-7-(5-{5-[8-(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-(甲胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由**中間體L**及**HA-9**合成標題化合物。LCMS： $C_{38}H_{38}N_{12}O_3S$ 所需值：742.3，實驗值： $m/z = 743.7$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.79 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.70

(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 13.7$ Hz, 2H), 4.05 - 3.84 (m, 3H), 3.81 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.58 (t, $J = 12.8$ Hz, 4H), 3.42 (d, $J = 12.7$ Hz, 3H), 3.14 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 2.32 (qd, $J = 12.7, 5.1$ Hz, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.12 - 1.78 (m, 8H)。

【0616】

實例47



【0617】

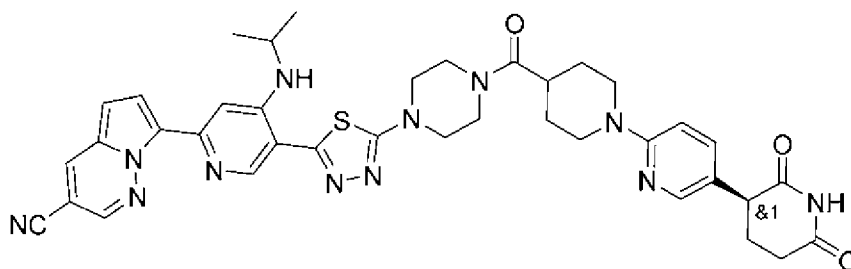
外消旋-N-{4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗪-7-基}-4-(甲胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-甲醯胺

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由中間體K及HA-9合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₁N₁₁O₃S所需值：755.3，實驗值：m/z = 756.7 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.81 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 18.3, 5.6$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.97 (dd, J

= 13.0, 5.5 Hz, 1H), 2.92 - 2.65 (m, 3H), 2.63 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.33 (tt, $J = 10.9, 5.5$ Hz, 3H), 2.26 - 2.11 (m, 12H), 1.97 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.85 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H)。

【0618】

實例48



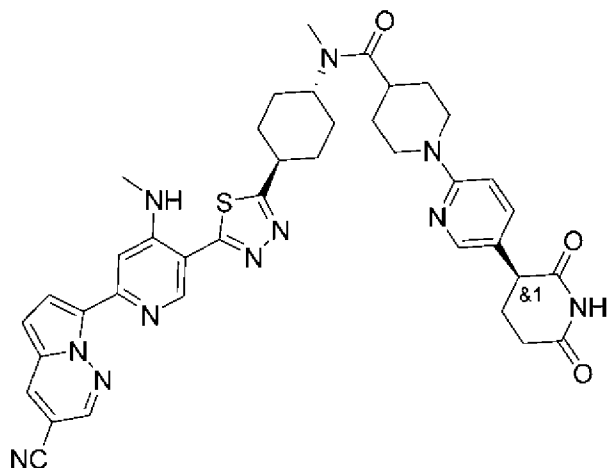
【0619】

外消旋-7-(5-{5-[4-(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-羰基)哌啶-1-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由中間體B及HA-9合成標題化合物。LCMS：C₃₈H₄₀N₁₂O₃S所需值：744.3，實驗值：m/z = 745.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J = 3.3, 1.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 7.51 - 7.34 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.43 - 4.16 (m, 3H), 4.06 - 3.89 (m, 3H), 3.84 (d, $J = 19.4$ Hz, 4H), 3.71 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J = 13.1$ Hz, 4H), 3.25 (s, 1H), 2.88 - 2.66 (m, 2H), 2.32 (td, $J = 12.8, 5.2$ Hz, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。

【0620】

實例49



【0621】

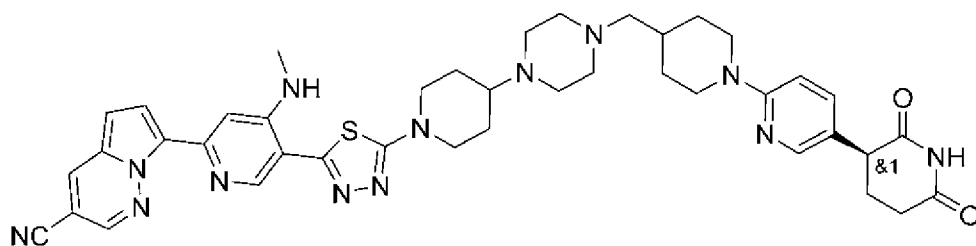
1-{5-[(3RS)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}-N-甲基-N-[(1r,4r)-4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基]-4-(甲胺基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]環己基]哌啶-4-甲醯胺

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由**中間體I**及**HA-9**合成標題化合物。

LCMS：C₃₉H₄₁N₁₁O₃S所需值：743.3，實驗值：m/z = 744.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.75 - 8.66 (m, 2H), 8.12 (dd, J = 5.1, 2.3 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.14 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.95 (dd, J = 12.8, 4.9 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.86 - 2.67 (m, 2H), 2.42 (d, J = 17.1 Hz, 2H), 2.32 (tt, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 2.21 (dtd, J = 11.3, 6.2, 5.7, 3.3 Hz, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 6H), 1.86 (dt, J = 16.3, 7.9 Hz, 5H)。

【0622】

實例50



【0623】

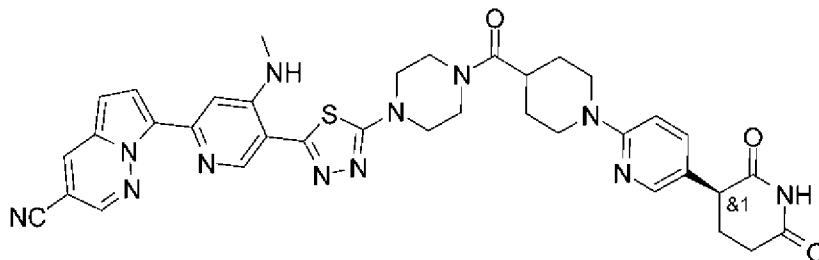
7-[5-(5-{4-[4-({1-[5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體J**及**HA-1**合成標題化合物。

LCMS：C₄₁H₄₇N₁₃O₂S所需值：785.4，實驗值：m/z = 786.7 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.79 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 11.7 Hz, 4H), 3.95 (dd, *J* = 13.0, 4.8 Hz, 1H), 2.89 - 2.67 (m, 5H), 2.41 - 2.09 (m, 6H), 2.05 (d, *J* = 13.4 Hz, 3H), 1.87 (tt, *J* = 12.6, 7.1 Hz, 3H), 1.42 (q, *J* = 12.8, 11.8 Hz, 2H)。

【0624】

實例51



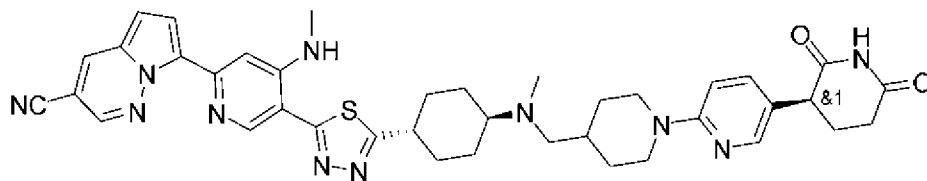
【0625】

7-{5-[5-(4-{1-[5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-2-基]哌啶-4-羰基}哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-(甲胺基)吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由**中間體C**及**HA-9**合成標題化合物。LCMS： $C_{36}H_{36}N_{12}O_3S$ 所需值：716.3，實驗值： $m/z = 717.5$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.78 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 13.6$ Hz, 3H), 3.94 (d, $J = 16.2$ Hz, 4H), 3.84 (d, $J = 19.2$ Hz, 5H), 3.71 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.79 (d, $J = 18.2$ Hz, 2H), 2.31 (dd, $J = 15.8, 11.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.00 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.89 (q, $J = 13.6, 12.9$ Hz, 2H), 1.48 (s, 1H), 1.36 (d, $J = 41.4$ Hz, 1H), 0.12 (s, 1H)。

【0626】

實例52



【0627】

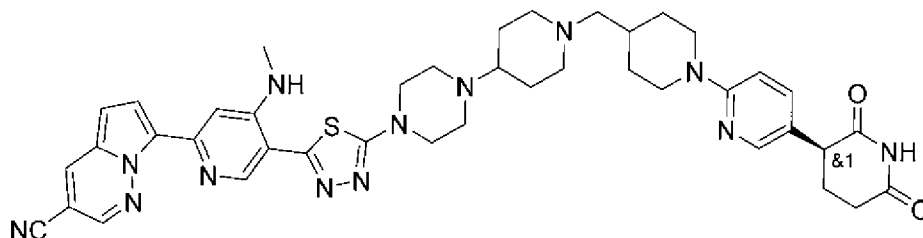
7-[4-(甲胺基)-5-{5-[(1*r*,4*r*)-4-{[(1-{5-[(3*RS*)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基](甲基)胺基}環己基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-*b*]嗒吡-3-甲脞

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體I**及**HA-1**合成標題化合物。LCMS： $C_{39}H_{43}N_{11}O_2S$ 所需值：729.3，實驗值： $m/z = 730.5$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.79 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 22.0, 7.2$ Hz, 2H), 4.32 (d, $J = 13.4$ Hz, 3H), 3.93 (dd, $J = 12.8, 5.0$ Hz, 2H), 3.52 (q, $J = 6.7$ Hz, 10H), 3.12 (s, 2H), 2.98 (s, 3H),

2.84 - 2.65 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.37 - 2.23 (m, 5H), 2.23 - 1.80 (m, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 9H)。

【0628】

實例53



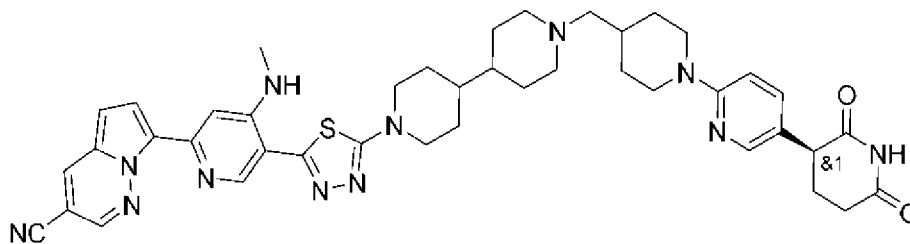
【0629】

外消旋-7-{5-[5-(4-{1-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-4-基}哌啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-4-(甲胺基)吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體V及HA-1合成標題化合物。LCMS：C₄₁H₄₇N₁₃O₂S所需值：785.4，實驗值：m/z = 786.8 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.97 (dt, $J = 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.96 (dt, $J = 12.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.92 - 3.66 (m, 6H), 3.28 - 3.18 (m, 5H), 3.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 2.90 - 2.69 (m, 3H), 2.32 (dtd, $J = 17.9, 12.5, 11.4, 5.0$ Hz, 4H), 2.24 - 2.12 (m, 3H), 2.07 (d, $J = 13.4$ Hz, 3H), 1.50 (qd, $J = 13.0, 3.9$ Hz, 2H), 1.40 (dq, $J = 8.1, 4.3, 3.6$ Hz, 3H)。

【0630】

實例54



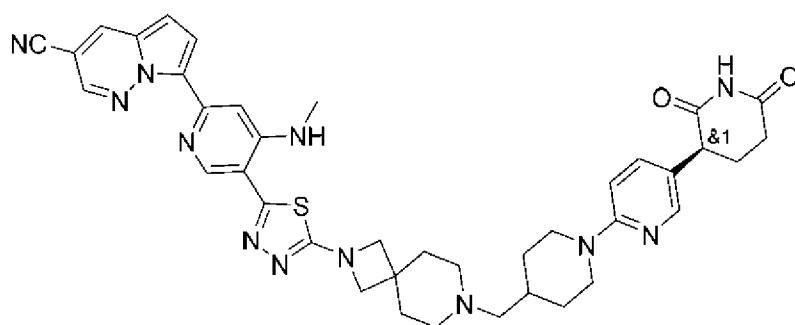
【0631】

外消旋-7-[5-(5-{1'-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-[4,4'-二哌啶]-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體H及HA-1合成標題化合物。LCMS：C₄₂H₄₈N₁₂O₂S所需值：784.4，實驗值：m/z = 785.8 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.86 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 97.6 Hz, 1H), 9.01 (dd, *J* = 34.8, 2.2 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.28 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.26 (t, *J* = 12.1 Hz, 6H), 3.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 2.99 (q, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.95 - 2.82 (m, 3H), 2.70 (ddd, *J* = 17.5, 12.5, 5.3 Hz, 2H), 2.29 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.72 (m, 5H), 1.59 - 1.12 (m, 7H)。

【0632】

實例55



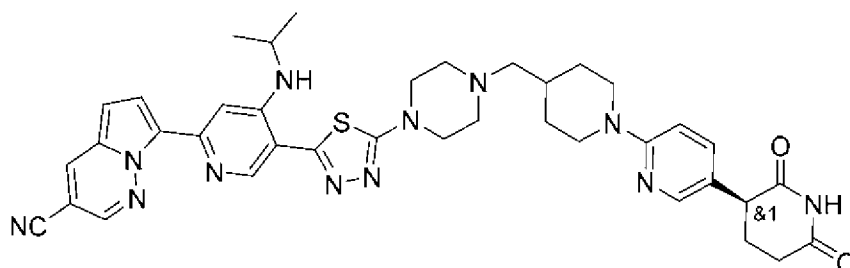
【0633】

外消旋-7-[5-(5-{7-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體G及HA-1合成。LCMS：
C₃₉H₄₂N₁₂O₂S所需值：742.3，實驗值：m/z = 743.7 [M+H]⁺。

【0634】

實例56



【0635】

外消旋-7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒啶-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體B**及**HA-1**合成標題化合物。

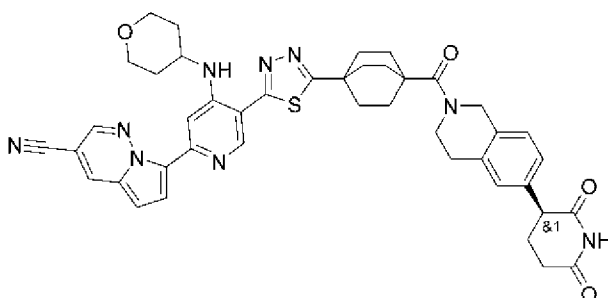
LCMS： $C_{38}H_{42}N_{12}O_2S$ 所需值：730.3，實驗值： $m/z = 731.5 [M+H]^+$ 。 ^1H

NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 4.9$ Hz,

1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.29 (d, $J = 13.1$ Hz, 3H), 4.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 3.82 (s, 6H), 3.13 (s, 4H), 2.99 (s, 5H), 2.69 (d, $J = 12.3$ Hz, 3H), 2.34 - 2.10 (m, 4H), 1.99 (dt, $J = 13.4, 4.5$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.38 (d, $J = 6.2$ Hz, 8H), 1.28 (q, $J = 12.4$ Hz, 3H)。

【0636】

實例57



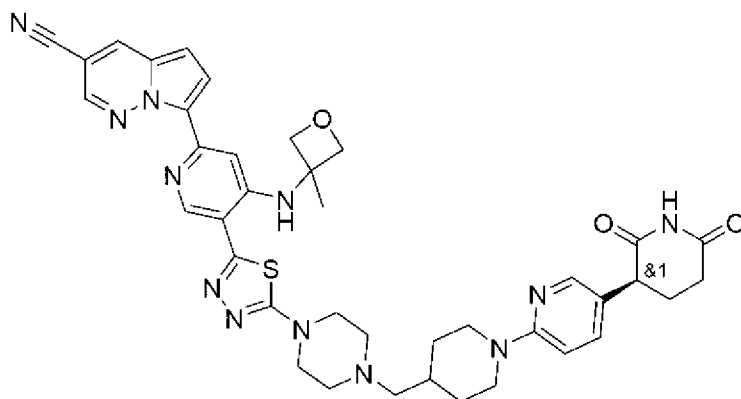
【0637】

外消旋-7-{5-[5-(4-{6-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-羰基}雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒吡啶-3-甲腈

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由中間體E及HA-5合成標題化合物。LCMS：C₄₃H₄₃N₉O₄S 所需值：781.3，實驗值：m/z = 782.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.82 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 10.6, 6.3$ Hz, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.95 (dt, $J = 11.7, 3.8$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.80 (dd, $J = 11.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 2.81 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.65 (dt, $J = 17.0, 5.8$ Hz, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 16H), 1.73 - 1.58 (m, 2H), 1.23 (s, 1H)。

【0638】

實例58



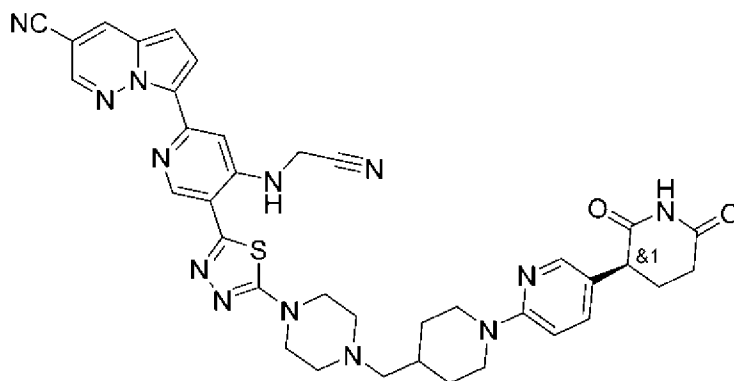
【0639】

外消旋-7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒啶-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體W及HA-1合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₄₂N₁₂O₃S所需值：758.3，實驗值：m/z = 759.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.90 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.93 - 8.87 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.93 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.74 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.86 (dd, J = 12.5, 4.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 5H), 3.14 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.69 (ddd, J = 17.7, 12.8, 5.4 Hz, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.18 (s, 2H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.37 - 1.20 (m, 2H)。

【0640】

實例59



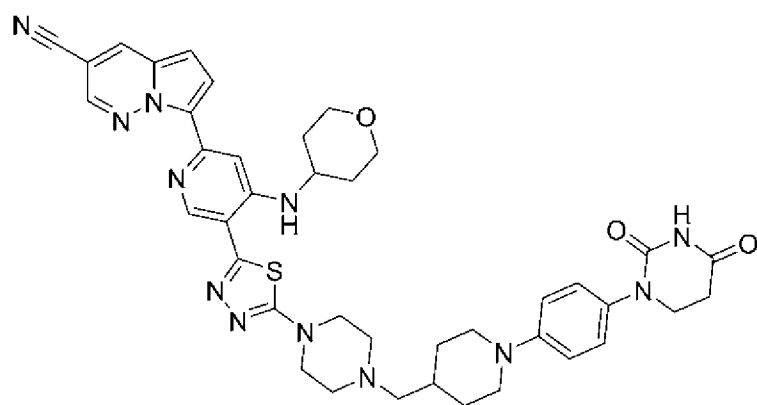
【0641】

外消旋-7-{4-[(氰基甲基)胺基]-5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體X及HA-1合成標題化合物。LCMS：C₃₇H₃₇N₁₃O₂S所需值：727.3，實驗值：m/z = 728.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.29 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.84 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.25 (d, *J* = 12.8 Hz, 5H)。

【0642】

實例60



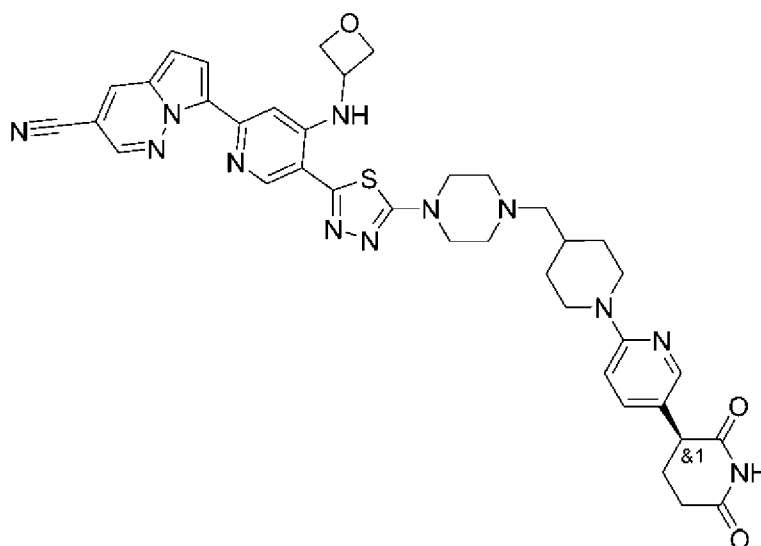
【0643】

7-(5-{5-[4-({1-[4-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)苯基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-[(哌啶-4-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體A及HA-21合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₄N₁₂O₃S所需值：772.3，實驗值：m/z = 773.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.69 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.85 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.24 (s, 1H)。

【0644】

實例61



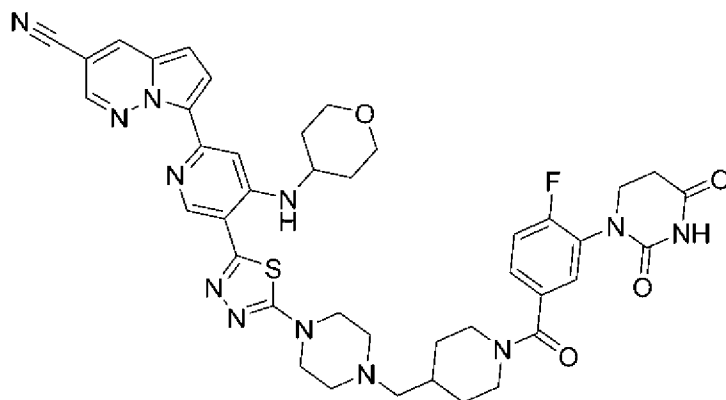
【0645】

外消旋-7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(氧雜環丁烷-3-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒啶-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體Y及HA-1合成標題化合物。LCMS：C₃₈H₄₀N₁₂O₃S所需值：744.3，實驗值：m/z = 745.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.80 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.86 - 8.79 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.91 - 4.84 (m, 1H), 4.59 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.27 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.72 (dd, *J* = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 3.57 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.78 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.16 (dd, *J* = 14.4, 10.4 Hz, 1H), 1.97 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 12.5 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.11 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H)。

【0646】

實例62



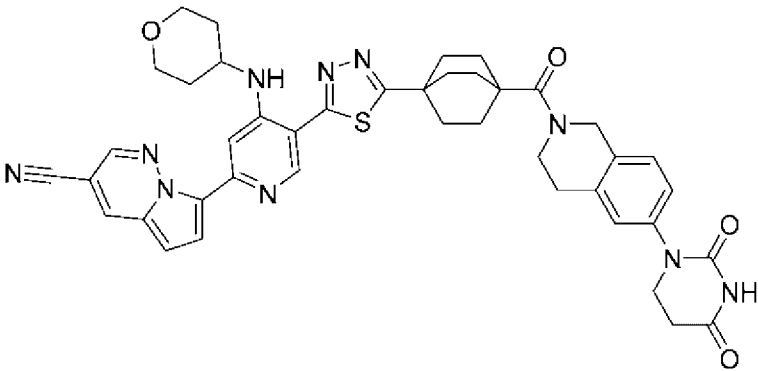
【0647】

7-(5-{5-[4-((1-[3-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)-4-氟苯甲醯基]哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-[(哌啶-4-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咻-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體A及HA-22合成標題化合物。LCMS：C₄₁H₄₃FN₁₂O₄S所需值：818.3，實驗值：m/z = 819.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.93 (dt, *J* = 11.9, 3.9 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.59 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.11 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H)。

【0648】

實例63



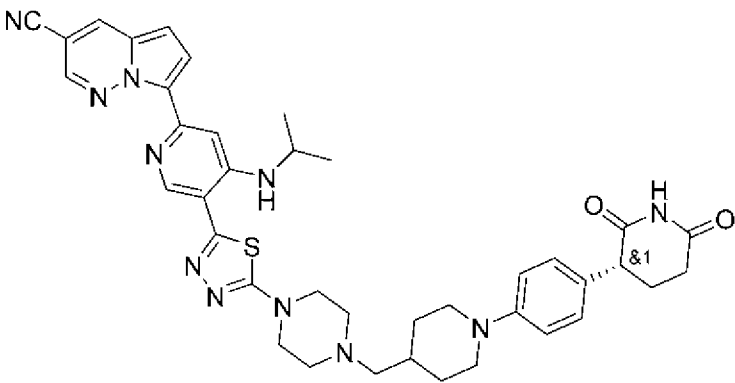
【0649】

7-[5-(5-{4-[6-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-羰基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咻-3-甲腈

使用通用方法A，藉由醯胺偶合由**中間體E**及**HA-23**合成標題化合物。LCMS：C₄₂H₄₂N₁₀O₄S所需值：782.3，實驗值：m/z = 783.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.34 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 11.1, 6.6 Hz, 3H), 4.74 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.76 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.13 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 13H), 1.63 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.24 (s, 2H)。

【0650】

實例64



【0651】

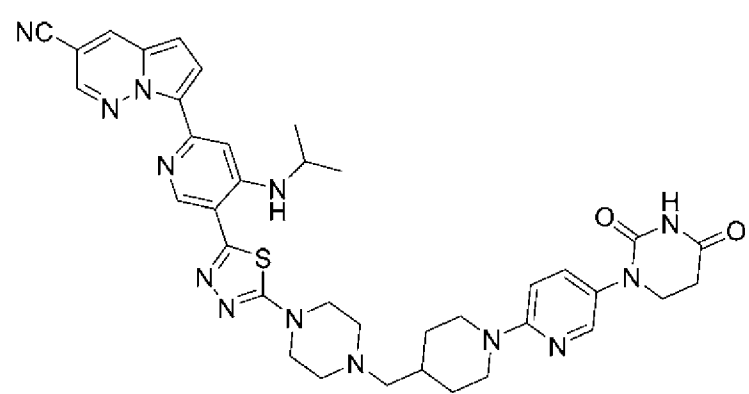
外消旋-7-[5-(5-{4-[(1-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體B**及**HA-7**合成標題化合物。

LCMS：C₃₉H₄₃N₁₁O₂S所需值：729.3，實驗值：m/z = 730.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.20 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.78 - 3.71 (m, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.65 (td, J = 12.1, 5.6 Hz, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.86 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 6.3 Hz, 7H)。

【0652】

實例65



【0653】

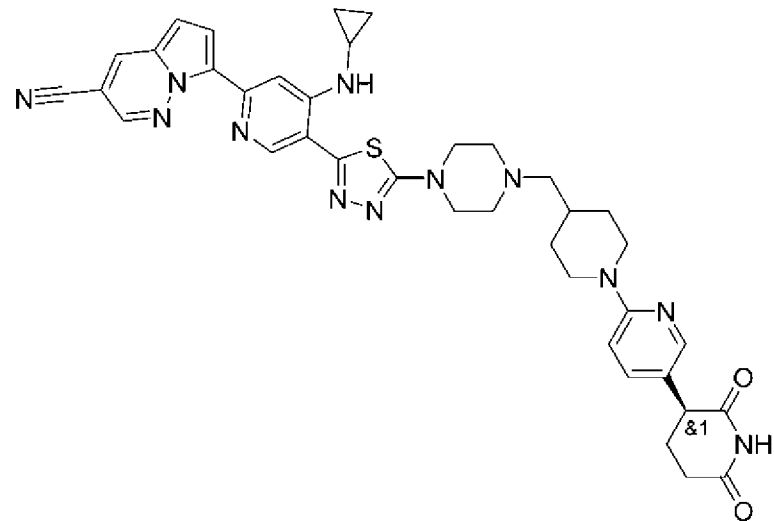
7-(5-{5-[4-((1-[5-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)吡啶-2-基]哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體B**及**HA-19**合成標題化合物

[M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 12.3 Hz, 0H), 7.19 (s, 2H), 7.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.58 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.93 (dt, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 2H), 3.86 (dd, *J* = 11.8, 4.9 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 7H), 3.45 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.61 (dd, *J* = 12.3, 8.5 Hz, 2H)。

【0656】

實例67



【0657】

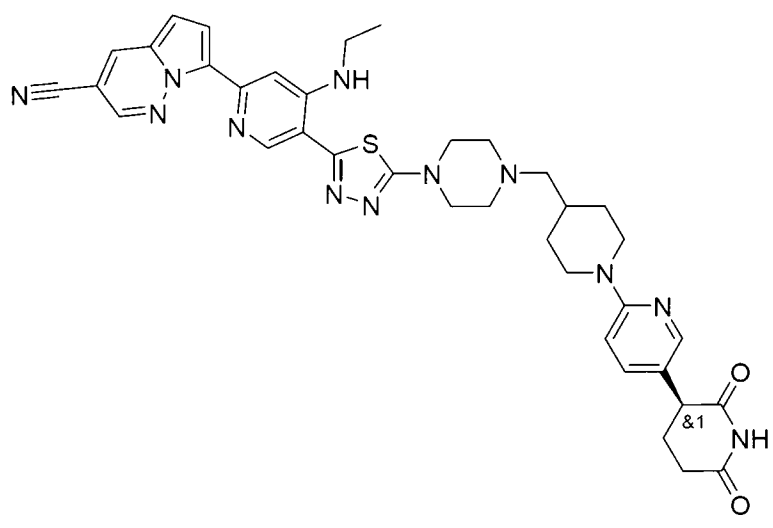
外消旋-7-[4-(環丙胺基)-5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]吡啶-2-基}嘧啶-4-基)甲基]嘧啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體Z及HA-1合成標題化合物。
LCMS：C₃₈H₄₀N₁₂O₂S所需值：728.3，實驗值：m/z = 729.5 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.80 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.77

(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.72 (dd, $J = 12.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.78 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.52 (s, 7H), 2.25 - 2.15 (m, 3H), 1.79 (d, $J = 12.7$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 0.64 (s, 2H)。

【0658】

實例68



【0659】

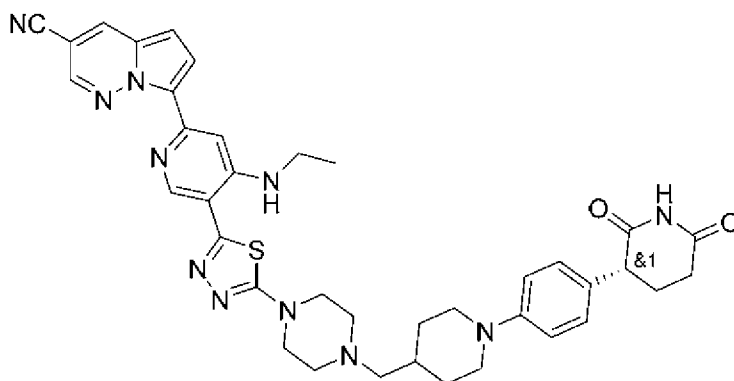
外消旋-7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]吡啶-2-基}嘧啶-4-基)甲基]嘧啶-1-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(乙胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AA及HA-1合成標題化合物。LCMS：C₃₇H₄₀N₁₂O₂S所需值：716.3，實驗值：m/z = 717.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.80 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.55 - 8.47 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz,

Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.11 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.75 - 2.61 (m, 2H), 2.31 - 2.11 (m, 2H), 1.97 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.38 - 1.22 (m, 6H)。

【0662】

實例70



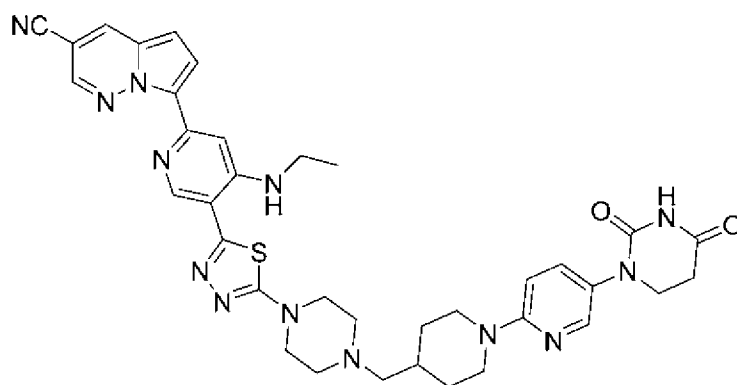
【0663】

外消旋-7-[5-(5-{4-[(1-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(乙胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體AA**及**HA-7**合成標題化合物。LCMS： $C_{38}H_{41}N_{11}O_2S$ 所需值：715.3，實驗值： $m/z = 716.3$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.80 (s, 1H), 9.39 - 9.08 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.22 (q, $J = 6.6, 5.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 3.74 (d, $J = 12.4$ Hz, 3H), 3.68 (s, 4H), 3.29 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.15 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.87 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.37 (q, $J = 9.0, 7.9$ Hz, 5H)。

【0664】

實例71



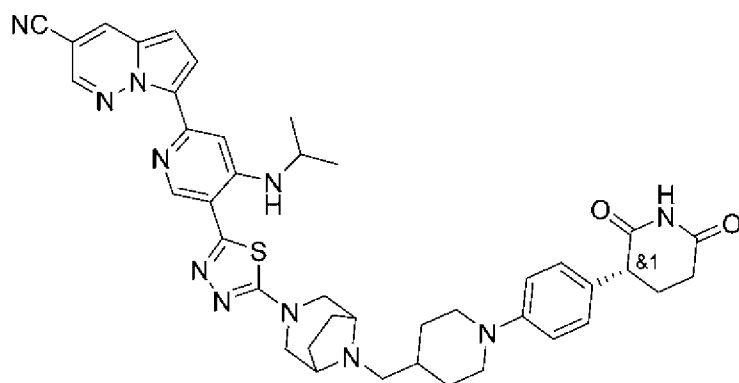
【0665】

7-(5-{5-[4-((1-[5-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)吡啶-2-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-(乙胺基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AA及HA-19合成標題化合物。LCMS：C₃₆H₃₉N₁₃O₂S所需值：717.3，實驗值：m/z = 718.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 6.9, 3.3 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.71 (q, *J* = 11.4, 9.7 Hz, 4H), 3.66 - 3.58 (m, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.85 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H)。

【0666】

實例72



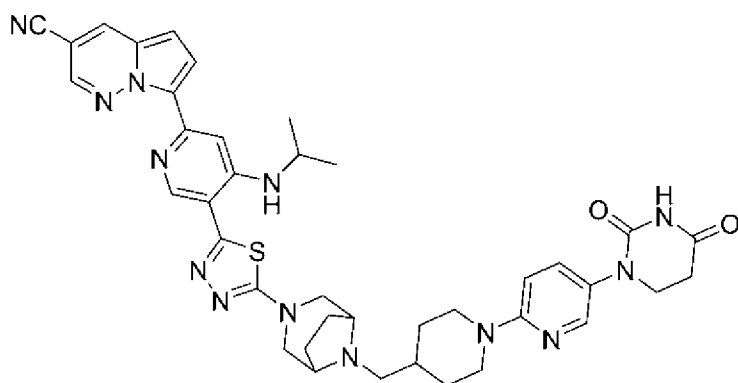
【0667】

外消旋-7-[5-(5-{8-[(1-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體R及HA-7合成標題化合物。LCMS：C₄₁H₄₅N₁₁O₂S所需值：755.3，實驗值：m/z = 756.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 6.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.82 (d, *J* = 13.4 Hz, 3H), 3.74 (d, *J* = 11.8 Hz, 4H), 3.04 (s, 2H), 2.75 (d, *J* = 15.5 Hz, 3H), 2.63 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.14 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.01 (s, 5H), 1.92 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.2 Hz, 8H)。

【0668】

實例73



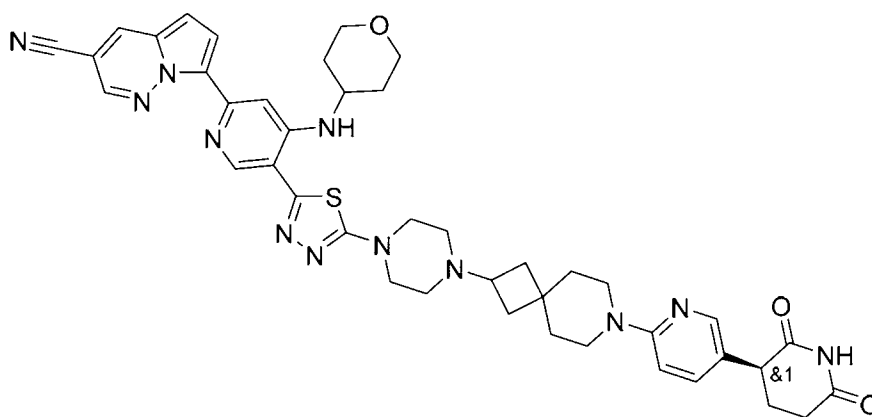
【0669】

7-(5-{5-[8-({1-[5-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)吡啶-2-基]哌啶-4-基}甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體R及HA-19合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₄₃N₁₃O₂S所需值：757.3，實驗值：m/z = 758.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 7.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.84 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.72 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.01 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 1.91 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.29 (q, *J* = 16.1, 14.5 Hz, 3H)。

【0670】

實例74



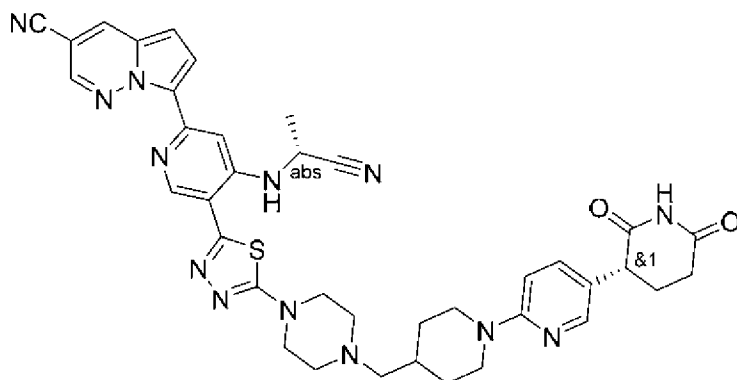
【0671】

外消旋-7-(5-{5-[4-(7-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)哌啶-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-[(嗎烷-4-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體A及HA-25合成標題化合物。LCMS：C₄₂H₄₆N₁₂O₃S所需值：798.4，實驗值：m/z = 799.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.61 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.17 (d, *J* = 27.5 Hz, 2H), 2.11 (s, 1H), 2.04 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.59 (d, *J* = 20.2 Hz, 6H), 1.53 (s, 2H)。

【0672】

實例75



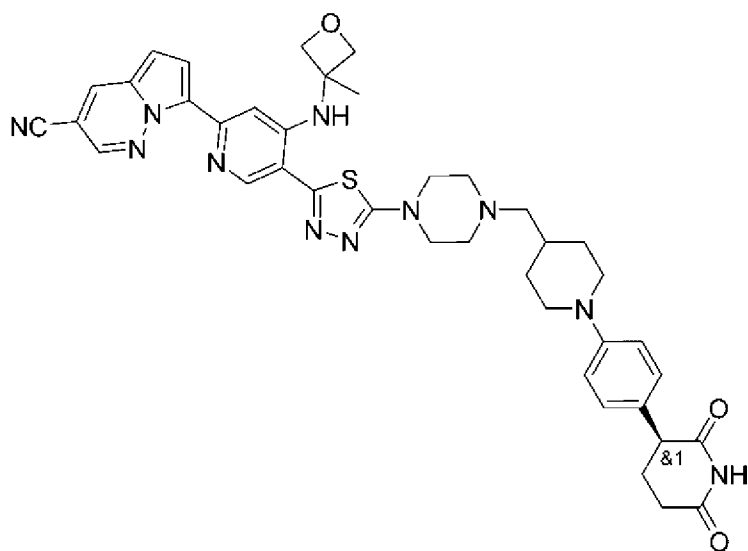
【0673】

7-(4-[(1R)-1-氰基乙基]胺基)-5-(5-{4-[(1-{5-[(3RS)-2,6-二側氧基嘓啉-3-基]吡啶-2-基}嘓啉-4-基)甲基]嘓咩-1-基}-1,3,4-嚙二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲膾

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體AC**及**HA-1**合成標題化合物。LCMS：C₃₈H₃₉N₁₃O₂S所需值：741.3，實驗值：m/z = 742.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 8.90 - 8.83 (m, 2H), 8.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.73 (dd, *J* = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 3.58 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.79 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.98 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.80 (t, *J* = 9.0 Hz, 6H), 1.25 (s, 2H), 1.12 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H)。

【0674】

實例76



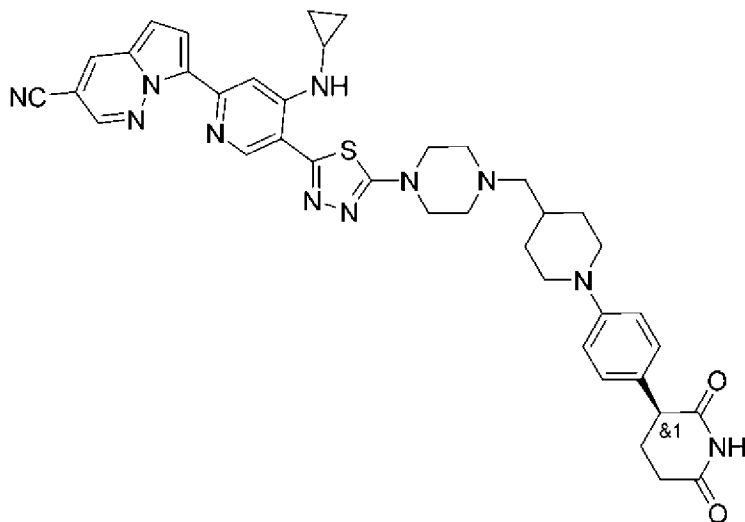
【0675】

外消旋-7-[5-(5-{4-[(1-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體W及HA-7合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₃N₁₁O₃S所需值：757.3，實驗值：m/z = 758.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.73 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.72 (d, *J* = 12.2 Hz, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.74 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 2.14 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.01 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.86 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H)。

【0676】

實例77



【0677】

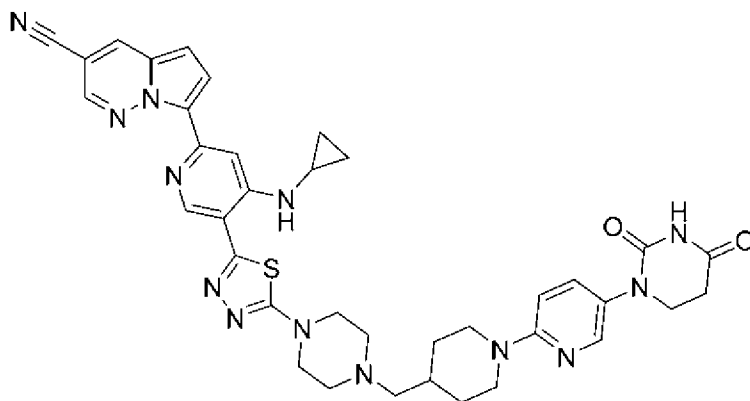
外消旋-7-[4-(環丙胺基)-5-(5-{4-[(1-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體Z及HA-7合成標題化合物。

LCMS：C₃₉H₄₁N₁₁O₂S所需值：727.3，實驗值：m/z = 728.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.98 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.75 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 2.63 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 1.86 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.37 (q, J = 12.3 Hz, 2H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.69 (s, 2H)。

【0678】

實例78



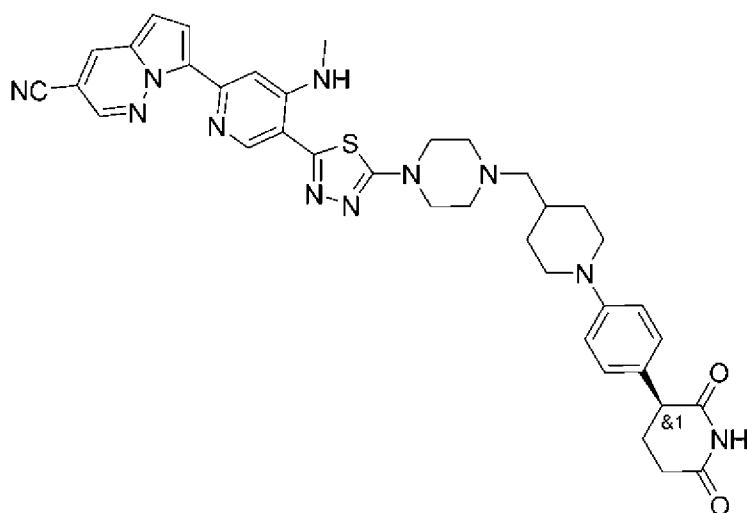
【0679】

7-[4-(環丙胺基)-5-{5-[4-({1-[5-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)吡啶-2-基]哌啶-4-基}甲基)噁吡-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體Z及HA-19合成標題化合物。LCMS：C₃₇H₃₉N₁₃O₂S所需值：729.3，實驗值：m/z = 730.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 4H), 3.70 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 4H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 2.13 (s, 1H), 1.83 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.24 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.70 (s, 2H)。

【0680】

實例79



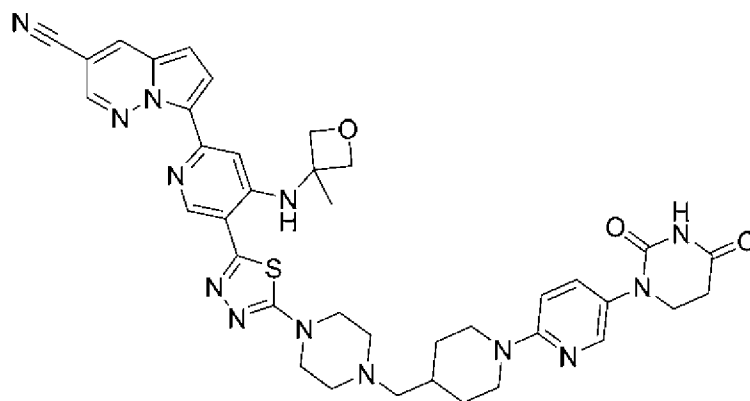
【0681】

外消旋-7-[5-(5-{4-[(1-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體C及HA-7合成標題化合物。LCMS：C₃₇H₃₉N₁₁O₂S所需值：701.3，實驗值：m/z = 702.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.23 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.96 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.72 (d, J = 12.6 Hz, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.19 (t, J = 3.6 Hz, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.74 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 2.14 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.86 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 12.5 Hz, 2H)。

【0682】

實例80



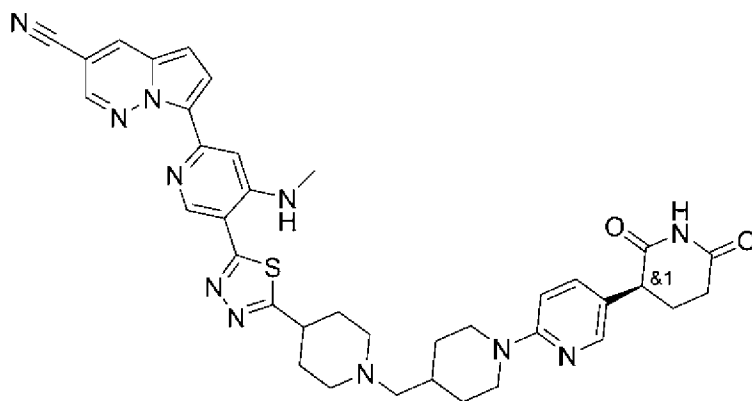
【0683】

7-(5-{5-[4-({1-[5-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)吡啶-2-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒啶-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體W及HA-19合成標題化合物。LCMS：C₃₈H₄₁N₁₃O₃S所需值：759.3，實驗值：m/z = 760.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.33 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.83 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.29 (s, 1H), 2.81 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.23 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 10.7 Hz, 6H), 1.11 (d, J = 12.5 Hz, 2H)。

【0684】

實例81



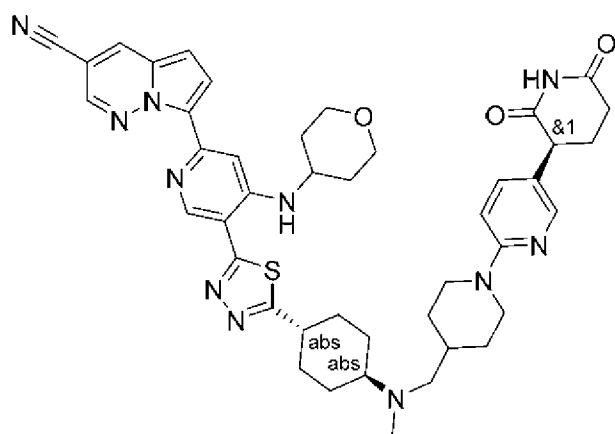
【0685】

外消旋-7-[5-(5-{1-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-4-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體AD**及**HA-1**合成標題化合物。LCMS：C₃₇H₃₉N₁₁O₂S所需值：701.3，實驗值：m/z = 702.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 24.7 Hz, 1H), 8.18 - 7.88 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.35 - 7.17 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.78 (dd, *J* = 60.9, 12.4 Hz, 4H), 3.26 - 3.06 (m, 3H), 2.95 (d, *J* = 48.7 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H), 2.38 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 2.17 (tt, *J* = 29.5, 14.7 Hz, 2H), 2.05 - 1.82 (m, 2H), 1.40 - 1.12 (m, 2H)。

【0686】

實例82



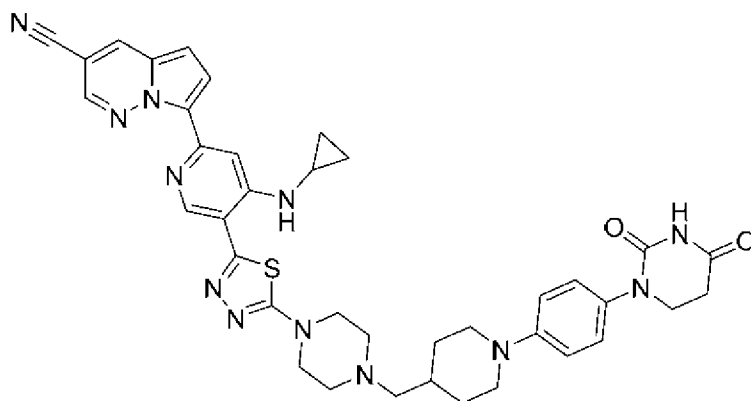
【0687】

7-{4-[(哌烷-4-基)胺基]-5-{5-[(1r,4r)-4-{[(1-{5-[(3RS)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基](甲基)胺基}環己基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AE及HA-1合成標題化合物。LCMS： $C_{43}H_{49}N_{11}O_3S$ 所需值：799.4，實驗值： $m/z = 800.7$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.87 - 8.72 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.29 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.06 - 3.88 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.62 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.19 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.97 (s, 2H), 1.78 (d, $J = 25.0$ Hz, 2H), 1.63 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.26 (d, $J = 20.4$ Hz, 2H)。

【0688】

實例83



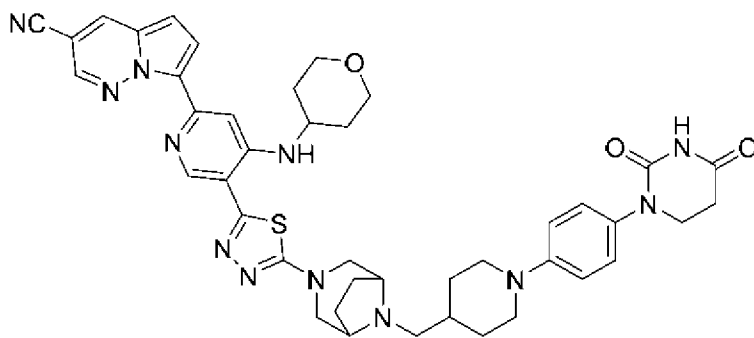
【0689】

7-[4-(環丙胺基)-5-{5-[4-({1-[4-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)苯基]吡啶-4-基}甲基)吡嗪-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體Z**及**HA-21**合成標題化合物。LCMS： $C_{38}H_{40}N_{12}O_2S$ 所需值：728.3，實驗值： $m/z = 729.7$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.19 (s, 3H), 6.99 (s, 2H), 4.09 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.71 (dd, $J = 17.9, 10.6$ Hz, 7H), 3.66 (s, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.69 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.38 (s, 2H), 1.06 (s, 2H), 0.69 (s, 2H)。

【0690】

實例84



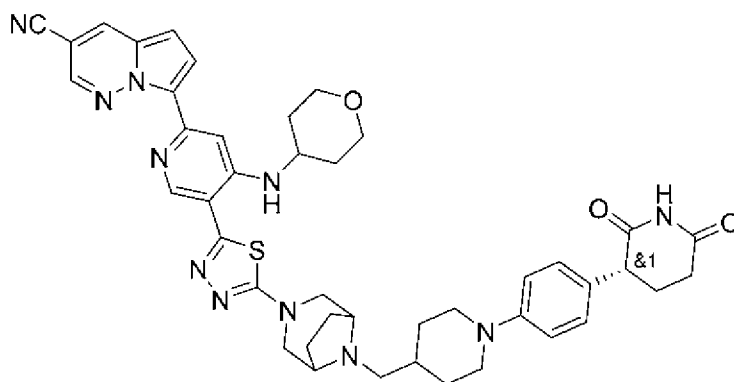
【0691】

7-(5-{5-[8-((1-[4-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)苯基]哌啶-4-基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體F及HA-21合成標題化合物。LCMS：C₄₂H₄₆N₁₂O₃S所需值：798.4，實驗值：m/z = 799.7 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.18 (s, 3H), 6.99 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.93 (d, *J* = 9.4 Hz, 5H), 3.75 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.69 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.69 (s, 2H), 2.54 (s, 8H), 2.28 (s, 2H), 2.11 (d, *J* = 13.4 Hz, 3H), 2.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.95 (s, 4H), 1.60 (s, 2H), 1.41 (s, 2H)。

【0692】

實例85



【0693】

外消旋-7-[5-(5-{8-[(1-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(呋喃-4-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

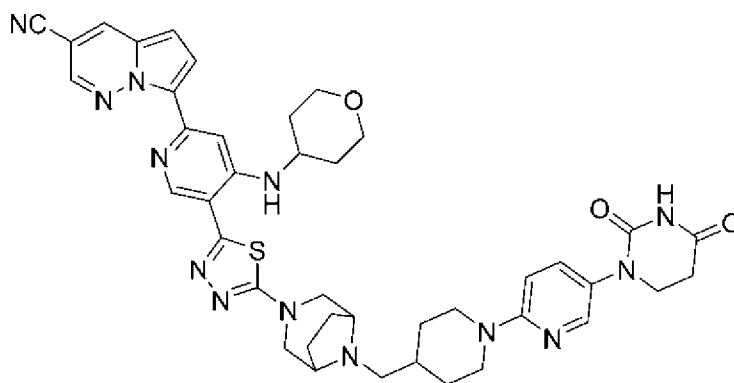
第 287 頁(發明說明書)

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體F**及**HA-7**合成標題化合物。

LCMS：C₄₃H₄₇N₁₁O₃S所需值：797.4，實驗值：m/z = 798.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.94 (d, J = 11.5 Hz, 4H), 3.84 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 3.05 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.12 (d, J = 13.9 Hz, 3H), 2.02 (d, J = 10.8 Hz, 4H), 1.93 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.61 (q, J = 11.4 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 12.7 Hz, 2H)。

【0694】

實例86



【0695】

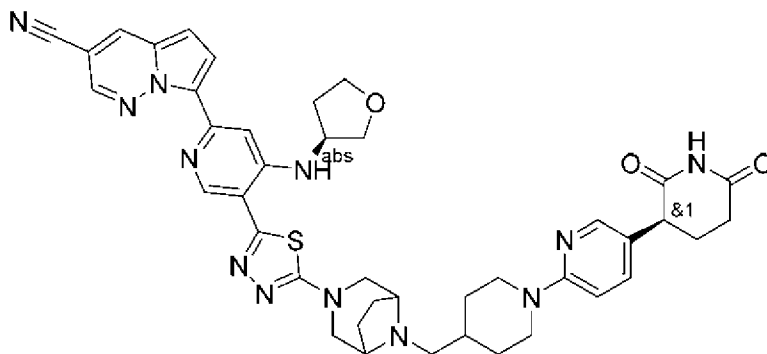
7-(5-{5-[8-({1-[5-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)吡啶-2-基]哌啶-4-基}甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-[(嗎烷-4-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲脞

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體F**及**HA-19**合成標題化合物。 LCMS：C₄₁H₄₅N₁₃O₃S所需值：799.3，實驗值：m/z = 800.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.39 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 9.77

(s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 12.9$ Hz, 3H), 4.26 (s, 3H), 3.95 (d, $J = 11.6$ Hz, 6H), 3.04 (s, 2H), 2.92 (d, $J = 12.9$ Hz, 4H), 2.74 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H), 2.32 - 2.28 (m, 3H), 2.12 (d, $J = 15.0$ Hz, 7H), 2.03 (s, 2H), 1.90 (d, $J = 13.4$ Hz, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.30 (s, 3H) °

【0696】

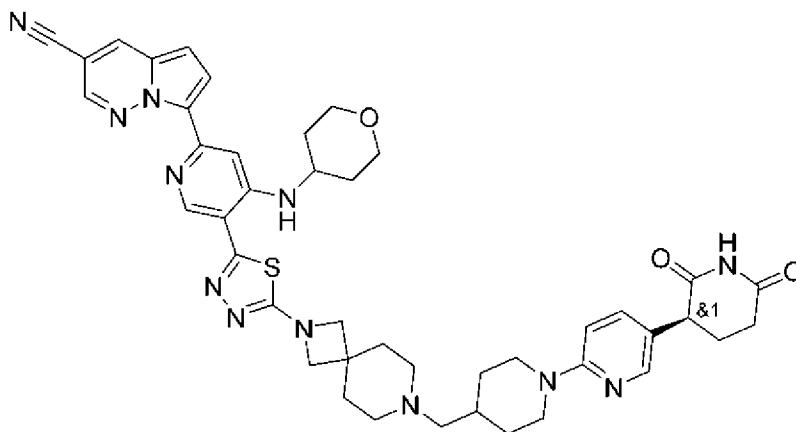
實例87



7H), 4.13 - 3.69 (m, 18H), 3.69 - 3.54 (m, 4H), 3.00 (d, $J = 28.8$ Hz, 4H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 2.35 - 2.18 (m, 3H), 1.98 (dd, $J = 12.6, 9.1$ Hz, 7H)。

【0698】

實例88



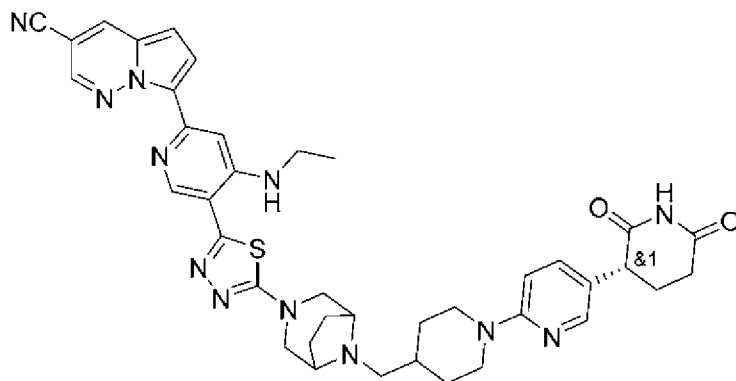
【0699】

外消旋-7-[5-(5-{7-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體AG**及**HA-1**合成標題化合物。LCMS：C₄₃H₄₈N₁₂O₃S所需值：812.4，實驗值：m/z = 814.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.13 - 3.83 (m, 4H), 3.74 (dd, $J = 12.1, 4.9$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.13 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.84 - 1.65 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H)。

【0700】

實例89



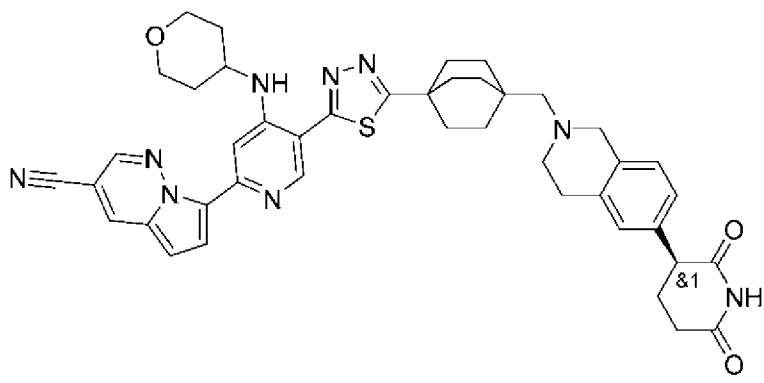
【0701】

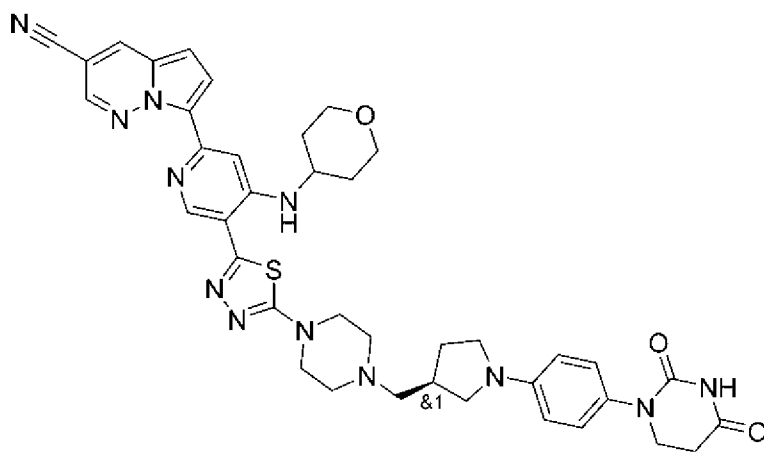
外消旋-7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(乙胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體AH**及**HA-1**合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₄₂N₁₂O₂S所需值：742.3，實驗值：m/z = 743.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.93 (dd, *J* = 13.4, 2.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.13 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.90 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.70 (ddd, *J* = 17.7, 12.6, 5.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.26 (d, *J* = 13.6 Hz, 3H), 2.00 (q, *J* = 12.2, 9.5 Hz, 5H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (s, 1H)。

【0702】

實例90





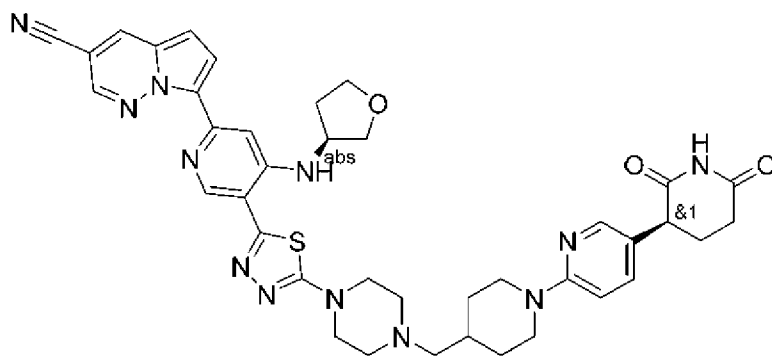
【0705】

外消旋-7-{5-[5-(4-[(3R)-1-[4-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)苯基]吡咯啉-3-基]甲基}嘧啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-[(哌啶-4-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體A**及**HA-26**合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₄₂N₁₂O₃S所需值：758.3，實驗值：m/z = 759.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.03 (s, 10H), 3.93 (dt, *J* = 11.9, 3.9 Hz, 3H), 3.70 - 3.56 (m, 6H), 3.05 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.68 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 4H), 1.80 (s, 1H), 1.59 (d, *J* = 11.1 Hz, 3H)。

【0706】

實例92



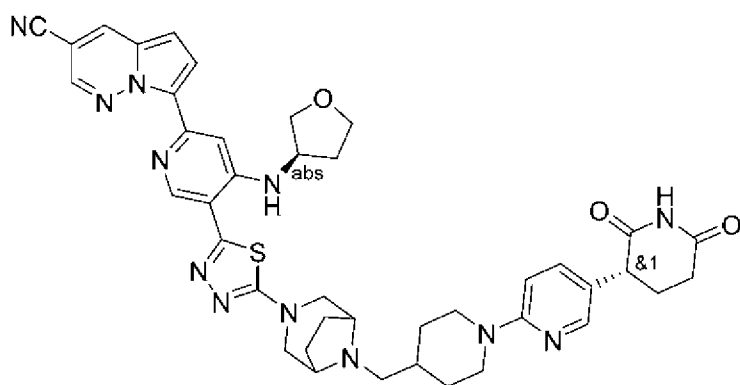
【0707】

7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3RS)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-{[(3S)-氧雜環戊-3-基]胺基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AI及HA-1合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₄₂N₁₂O₃S所需值：758.3，實驗值：m/z = 759.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.94 - 8.86 (m, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 - 7.79 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 4.25 - 4.02 (m, 3H), 4.02 - 3.81 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H), 3.15 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.25 - 2.04 (m, 2H), 1.97 (d, *J* = 19.9 Hz, 2H), 1.84 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H)。

【0708】

實例93



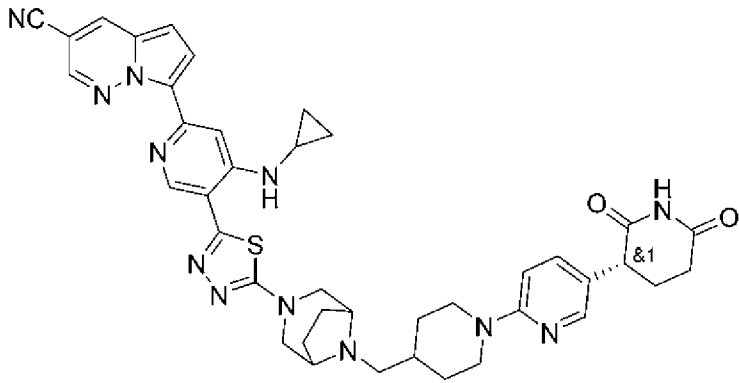
【0711】

7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3RS)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-{[(3R)-氧雜環戊-3-基]胺基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AK及HA-1合成標題化合物。LCMS：C₄₁H₄₄N₁₂O₃S所需值：784.3，實驗值：m/z = 785.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.91 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.33 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 4.13 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 4.05 (dd, *J* = 9.5, 5.3 Hz, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 5H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.70 (ddd, *J* = 18.0, 12.6, 5.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.28 (s, 5H), 2.01 (s, 6H), 1.98 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.36 (s, 2H)。

【0712】

實例95



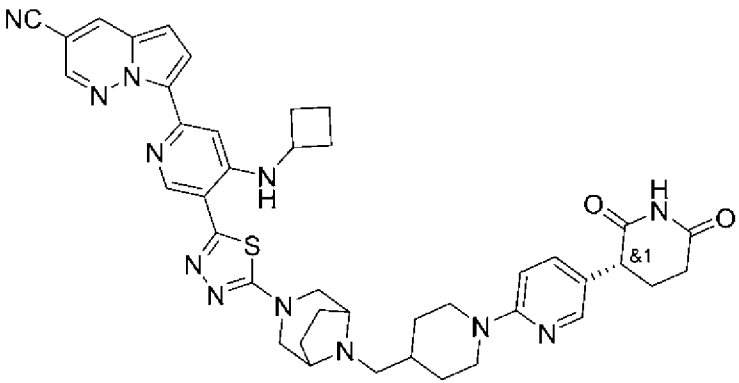
【0713】

外消旋-7-[4-(環丙胺基)-5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體AL**及**HA-1**合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₂N₁₂O₂S所需值：754.3，實驗值：m/z = 755.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 4.33 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.89 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.02 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.70 (td, J = 15.0, 12.9, 5.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 5H), 2.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.36 (s, 2H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.73 (s, 2H)。

【0714】

實例96



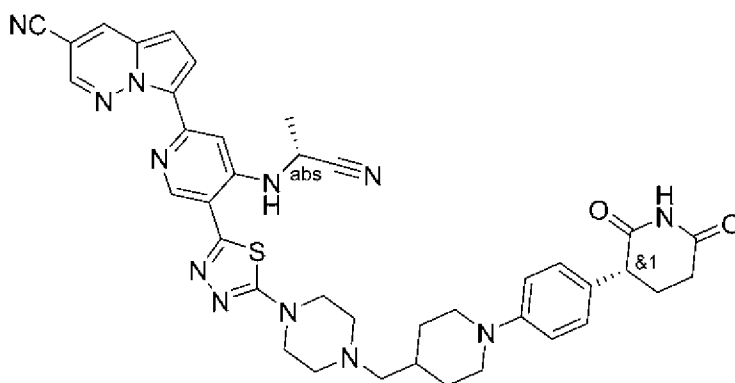
【0715】

外消旋-7-[4-(環丁胺基)-5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AM及HA-1合成標題化合物。LCMS：C₄₁H₄₄N₁₂O₂S所需值：768.3，實驗值：m/z = 769.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.90 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.33 (d, *J* = 13.0 Hz, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.92 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 2.52 (s, 5H), 2.27 (s, 4H), 2.07 (d, *J* = 10.3 Hz, 3H), 2.01 (d, *J* = 10.3 Hz, 6H), 1.92 (h, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.25 (s, 2H)。

【0716】

實例97



【0717】

7-(4-{[(1R)-1-氰基乙基]胺基}-5-(5-{4-[(1-{4-[(3RS)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

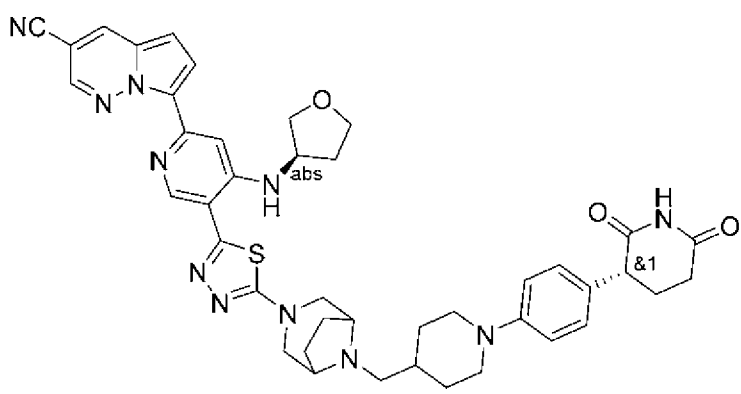
使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AC及HA-7合成標題化合物

第 298 頁(發明說明書)

物。LCMS：C₃₉H₄₀N₁₂O₂S 所需值：740.3，實驗值：m/z = 741.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.82 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 36.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (s, 3H), 5.15 (s, 1H), 4.13 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.29 (d, *J* = 10.9 Hz, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.25 - 2.07 (m, 1H), 2.03 (dt, *J* = 13.4, 4.8 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H)。

【0718】

實例98



【0719】

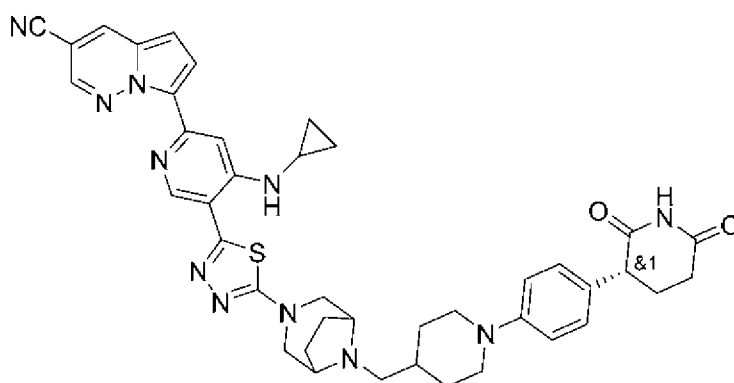
7-[5-(5-{8-[(1-{4-[(3RS)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-{[(3R)-氧雜環戊-3-基]胺基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AK及HA-7合成標題化合物。LCMS：C₄₂H₄₅N₁₁O₃S 所需值：783.3，實驗值：m/z = 784.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.00 - 8.96 (m, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.16 (s, 4H), 4.59 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.15 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 9.5, 5.3 Hz, 1H),

3.93 (td, $J = 13.6, 11.4, 7.8$ Hz, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.72 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 6H), 1.71 (s, 1H), 1.51 (s, 2H), 1.25 (s, 1H)。

【0720】

實例99



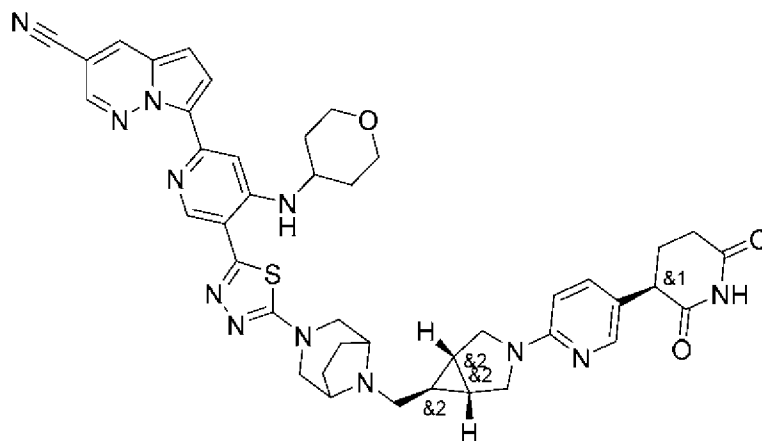
【0721】

外消旋-7-[4-(環丙胺基)-5-(5-{8-[(1-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體AL**及**HA-7**合成標題化合物。LCMS： $C_{41}H_{43}N_{11}O_2S$ 所需值：753.3，實驗值： $m/z = 754.6$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.82 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 10.47 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.12 (s, 4H), 6.99 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.90 (d, $J = 12.6$ Hz, 3H), 3.74 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.29 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 7H), 1.85 (s, 1H), 1.46 (s, 4H), 1.25 (s, 4H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 0.72

第 300 頁(發明說明書)

實例101



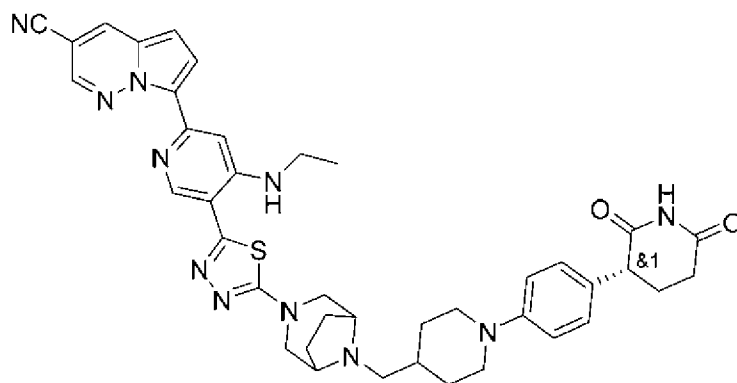
【0725】

7-{5-[5-(8-[(1RS&,5SR&,6RS&)-3-{5-[(3RS)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基]甲基}-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒咻-3-甲脒

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體F及HA-27合成標題化合物。LCMS：C₄₂H₄₄N₁₂O₃S所需值：796.3，實驗值：m/z = 797.3 [M+H]⁺
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.95 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.85 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.21 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.01 - 3.76 (m, 6H), 3.61 (t, *J* = 11.7 Hz, 4H), 3.13 (s, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (d, *J* = 12.6 Hz, 3H), 2.03 (s, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (dd, *J* = 13.5, 9.1 Hz, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.14 (s, 1H)。

【0726】

實例102



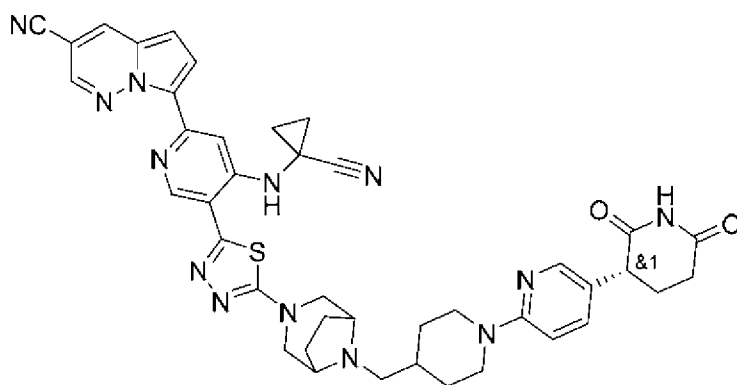
【0727】

外消旋-7-[5-(5-{8-[(1-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(乙胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體AH**及**HA-7**合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₃N₁₁O₂S所需值：741.3，實驗值：m/z = 742.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.80 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.94 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.83 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.02 (dq, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 3H), 1.93 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (s, 1H)。

【0728】

實例103



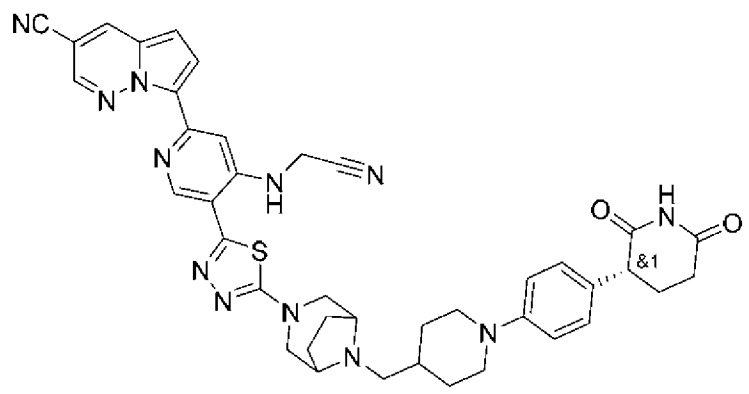
【0729】

外消旋-7-{4-[(1-氰基環丙基)胺基]-5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]吡啶-2-基}嘧啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AN及HA-1合成標題化合物。LCMS：C₄₁H₄₁N₁₃O₂S所需值：779.3，實驗值：m/z = 780.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.90 (dd, *J* = 18.0, 2.3 Hz, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.26 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.06 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H), 3.11 (s, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 5H), 2.00 (td, *J* = 13.3, 11.5, 6.3 Hz, 5H), 1.91 (q, *J* = 5.4, 4.9 Hz, 2H), 1.52 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.36 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.25 (s, 2H)。

【0730】

實例104



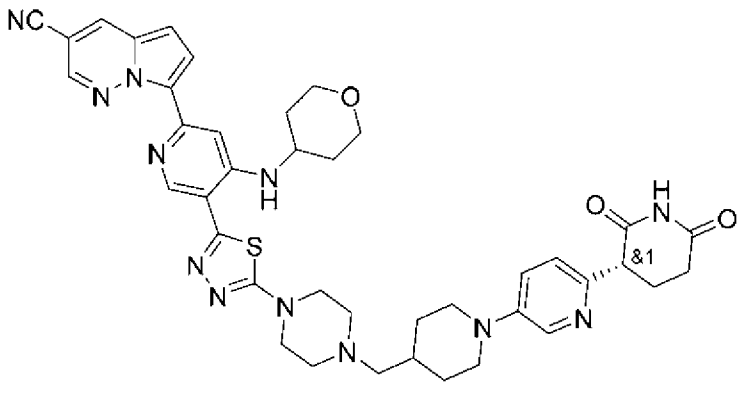
【0733】

外消旋-7-{4-[(氰基甲基)胺基]-5-(5-{8-[(1-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲脞

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體AO**及**HA-7**合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₀N₁₂O₂S所需值：752.3，實驗值：m/z = 753.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (s, 2H), 4.73 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.93 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.72 (s, 4H), 2.30 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.08 (s, 7H), 2.03 (s, 4H), 1.92 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.40 (s, 2H), 1.25 (s, 5H)。

【0734】

實例106



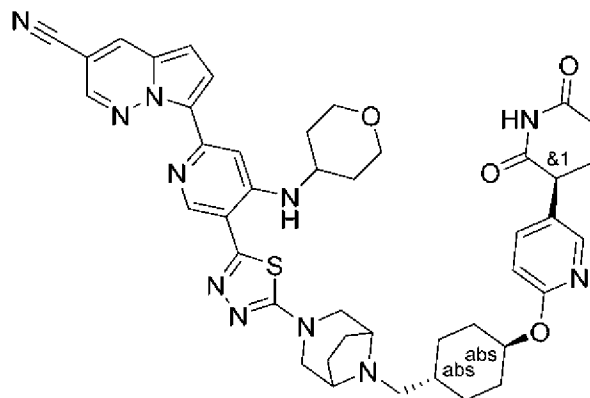
【0735】

2-基}吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體A及HA-29合成標題化合物。LCMS： $C_{41}H_{45}N_{11}O_4S$ 所需值：787.3，實驗值： $m/z = 788.3$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.95 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.97 - 3.91 (m, 2H), 3.85 (dd, $J = 12.3, 4.9$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 4H), 3.12 (s, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.14 (s, 4H), 2.11 (dd, $J = 13.3, 9.8$ Hz, 1H), 2.00 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J = 12.0$ Hz, 4H), 1.60 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.47 (s, 1H), 1.43 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 11.0$ Hz, 4H)。

【0738】

實例108



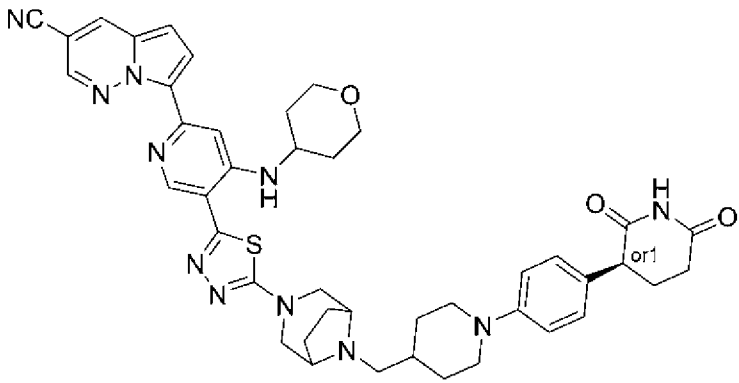
【0739】

7-{4-[(呋喃-4-基)胺基]-5-[5-(8-[(1*r*,4*r*)-4-({5-[(3*RS*)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]吡啶-2-基}氧基)環己基]甲基}-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡啶-2-基}吡咯并[1,2-*b*]嗒吡啶-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體F**及**HA-29**合成標題化合物。LCMS：C₄₃H₄₇N₁₁O₄S所需值：813.4，實驗值：m/z = 814.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (t, *J* = 3.8 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.94 (dq, *J* = 7.6, 4.3, 3.8 Hz, 4H), 3.85 (dt, *J* = 14.9, 7.9 Hz, 2H), 3.60 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.72 (ddd, *J* = 17.6, 9.3, 4.5 Hz, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 5H), 1.99 (dd, *J* = 21.6, 11.9 Hz, 5H), 1.89 (s, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 1H), 1.62 - 1.56 (m, 1H), 1.46 (q, *J* = 12.2, 11.8 Hz, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 2H)。

【0740】

實例109



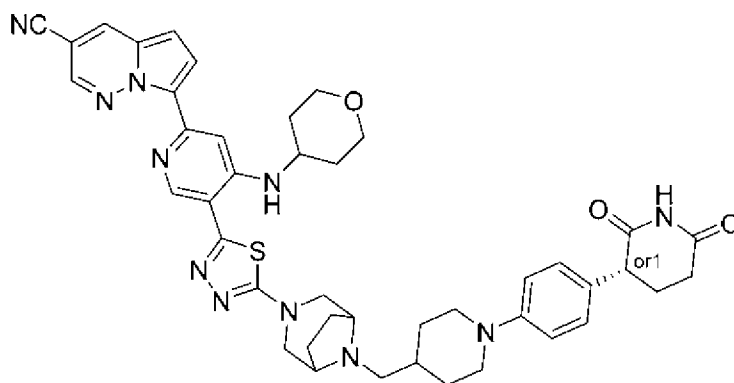
【0741】

7-[5-(5-{8-[(1-{4-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體F**及**HA-30**合成標題化合物。LCMS： $C_{43}H_{47}N_{11}O_3S$ 所需值：797.4，實驗值： $m/z = 798.6$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.08 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 4.12 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.93 (td, $J = 10.7, 9.5, 5.2$ Hz, 4H), 3.79 (s, 1H), 3.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H), 3.61 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 2.14 (dd, $J = 27.7, 11.7$ Hz, 5H), 2.07 - 1.98 (m, 4H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.25 (s, 3H)。

【0742】

實例110



【0743】

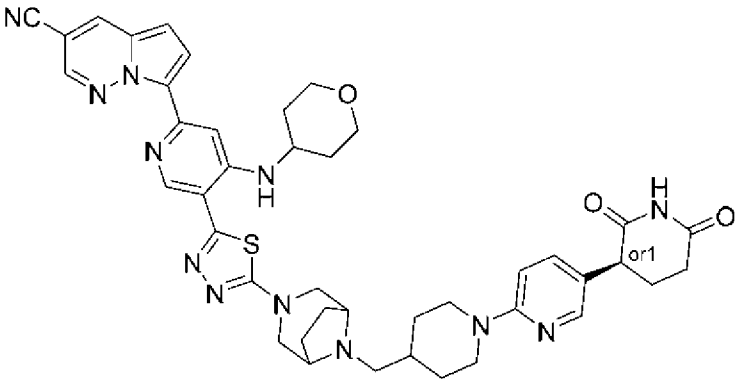
7-[5-(5-{8-[(1-{4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體F**及**HA-30**合成標題化合物。LCMS： $C_{43}H_{47}N_{11}O_3S$ 所需值：797.4，實驗值： $m/z = 798.6$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.82 (s, 1H), 8.99 (s, 0H), 8.88

(d, $J = 2.2$ Hz, 0H), 8.61 (d, $J = 10.0$ Hz, 0H), 8.14 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 0H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.12 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.73 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.30 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.11 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J = 10.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.63 (tt, $J = 10.3, 5.9$ Hz, 1H), 1.52 (s, 1H)。

【0744】

實例111



【0745】

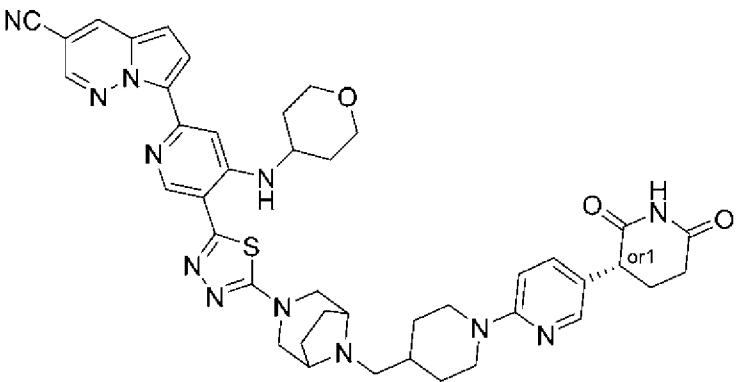
7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體F及HA-1合成標題化合物，接著進行對掌性SFC，得到標題化合物。LCMS：C₄₂H₄₆N₁₂O₃S所需值：798.4，實驗值：m/z = 799.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 4.8$ Hz,

1H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.93 (dd, *J* = 9.7, 6.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.73 (dd, *J* = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 3.61 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.39 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.79 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.69 (td, *J* = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.87 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.59 (ddd, *J* = 22.8, 12.8, 7.1 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H)。

【0746】

實例112



【0747】

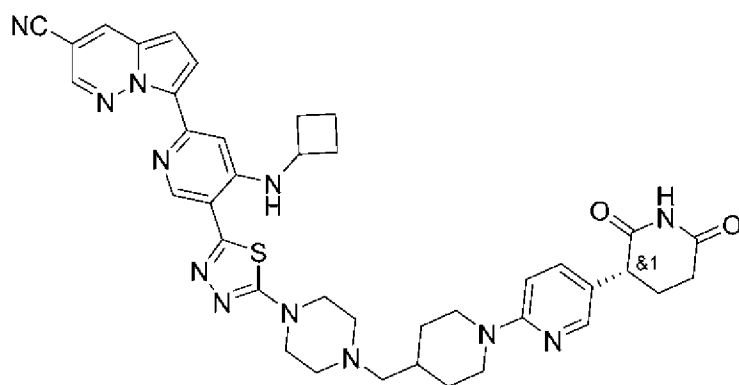
7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲脒

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體F**及**HA-1**合成標題化合物，接著進行對掌性SFC，得到標題化合物。LCMS：C₄₂H₄₆N₁₂O₃S所需值：798.4，實驗值：m/z = 799.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.84

(d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.94 (dt, $J = 11.8, 3.9$ Hz, 2H), 3.73 (dd, $J = 12.1, 4.9$ Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.53 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.39 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.79 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.87 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.59 (ddd, $J = 23.4, 12.8, 7.1$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 1.11 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H)。

【0748】

實例113



【0749】

外消旋-7-[4-(環丁胺基)-5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈

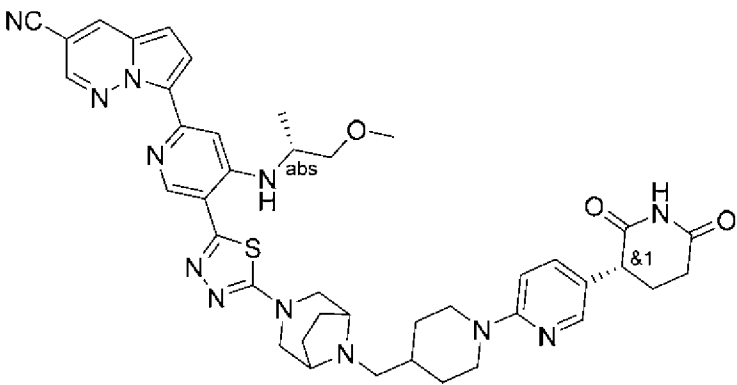
使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AP及HA-1合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₄₂N₁₂O₂S所需值：742.3，實驗值：m/z = 743.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.90 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 4.31 (d, $J = 13.6$ Hz, 4H), 4.15 - 4.09 (m, 3H), 3.86 (d, J

第 313 頁(發明說明書)

= 14.0 Hz, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.76 - 2.59 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 3H), 2.08 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 7H), 1.31 (d, $J = 12.3$ Hz, 3H)。

【0750】

實例114



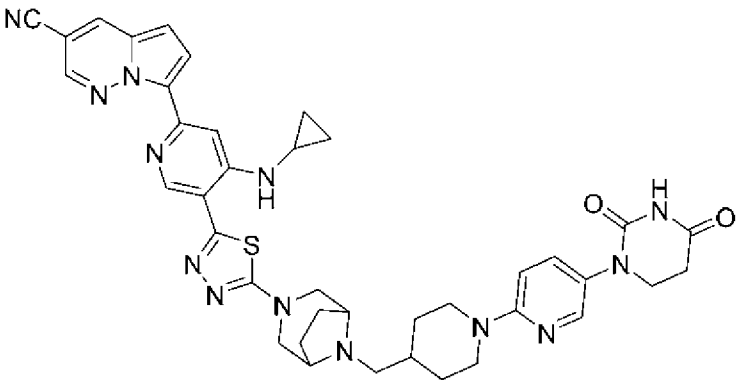
【0751】

7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3RS)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-{[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]胺基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AQ及HA-1合成標題化合物。LCMS：C₄₁H₄₆N₁₂O₃S所需值：786.4，實驗值：m/z = 787.5 [M+H]⁺

【0752】

實例115



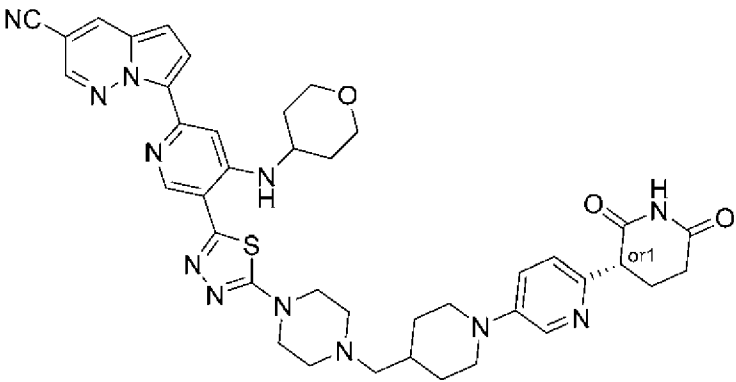
【0753】

7-[4-(環丙胺基)-5-{5-[8-({1-[5-(2,4-二側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)吡啶-2-基]哌啶-4-基}甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AL及HA-19合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₄₁N₁₃O₂S所需值：755.3，實驗值：m/z = 756.5 [M+H]⁺

【0754】

實例116



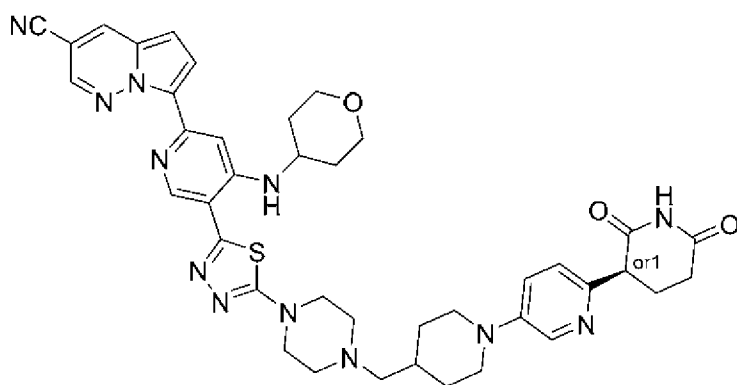
【0755】

7-[5-(5-{4-[(1-{6-[(3R)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)甲基]嘧啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(呋喃-4-基)氨基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體A及HA-28合成標題化合物，接著進行對掌性SFC，得到標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₄N₁₂O₃S所需值：772.3，實驗值：m/z = 773.4 [M+H]⁺

【0756】

實例117



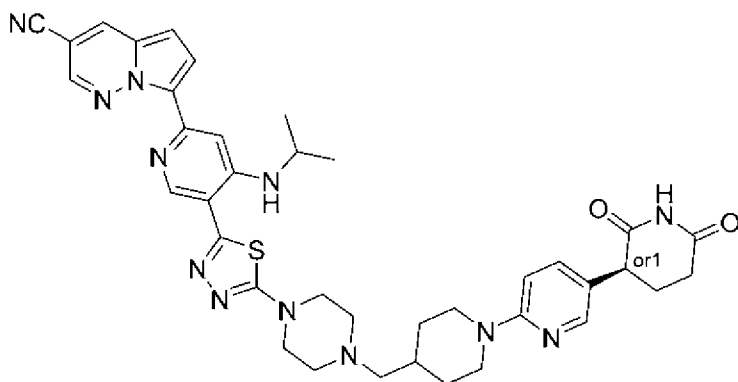
【0757】

7-[5-(5-{4-[(1-{6-[(3S)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)甲基]嘧啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(嗎烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體A及HA-28合成標題化合物，接著進行對掌性SFC，得到標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₄N₁₂O₃S所需值：772.3，實驗值：m/z = 773.3 [M+H]⁺

【0758】

實例118



【0759】

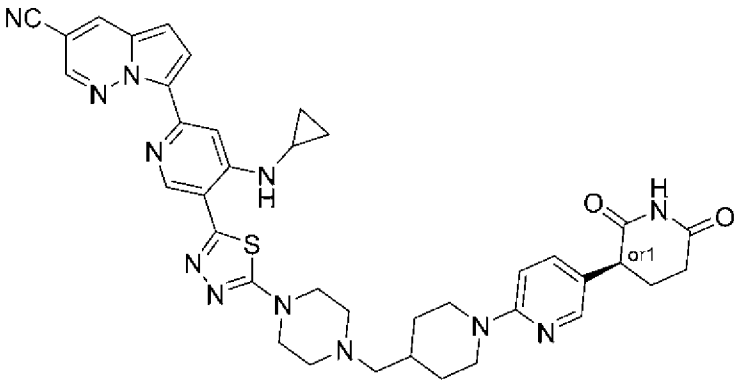
7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]吡啶-2-基}嘧啶-4-基)甲基]嘧啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體B及HA-32合成標題化合物

物。LCMS：C₃₈H₄₂N₁₂O₂S 所需值：730.3，實驗值：m/z = 731.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.21 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 13.7 Hz, 3H), 3.81 (s, 4H), 3.68 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 3H), 1.98 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.38 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.29 (s, 2H), 0.08 (s, 1H)。

【0760】

實例119



【0761】

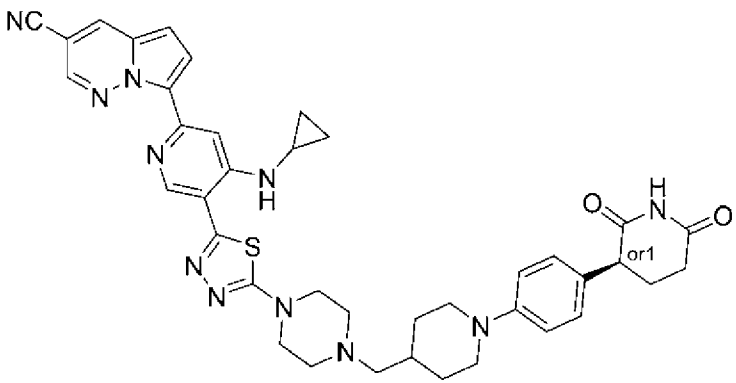
7-[4-(環丙胺基)-5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]吡啶-2-基}嘧啶-4-基)甲基]嘧啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吡啶-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體Z**及**HA-32**合成標題化合物。LCMS：C₃₈H₄₀N₁₂O₂S 所需值：728.3，實驗值：m/z = 729.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.91 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 14.3 Hz, 3H), 3.69 (d, J = 12.2

Hz, 2H), 3.27 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.86 (s, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 1.98 (d, $J = 12.6$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 0.72 (s, 2H)。

【0762】

實例120



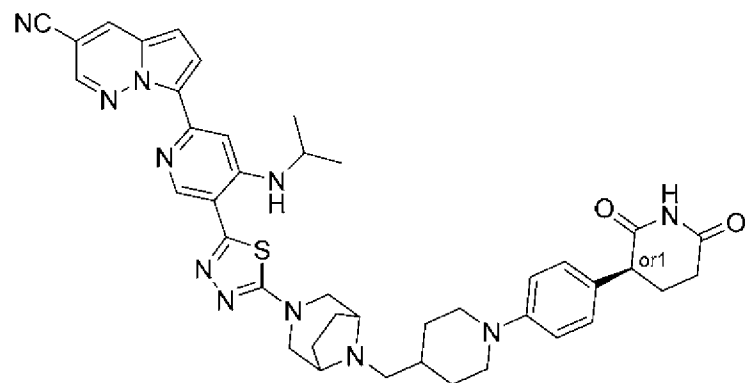
【0763】

7-[4-(環丙胺基)-5-(5-{4-[(1-{4-[(3S)-2,6-二側氧基吡啶-3-基]苯基}吡啶-4-基)甲基]吡啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體Z及HA-30合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₄₁N₁₁O₂S所需值：727.3，實驗值：m/z = 728.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.30 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 - 8.17 (m, 1H), 7.28 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.94 (dd, $J = 29.7, 17.0$ Hz, 5H), 3.42 - 3.07 (m, 7H), 2.95 (s, 2H), 2.69 (ddd, $J = 17.6, 12.1, 5.7$ Hz, 2H), 2.30 - 1.91 (m, 6H), 1.77 (s, 2H), 1.23 - 0.94 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H)。

【0764】

實例121



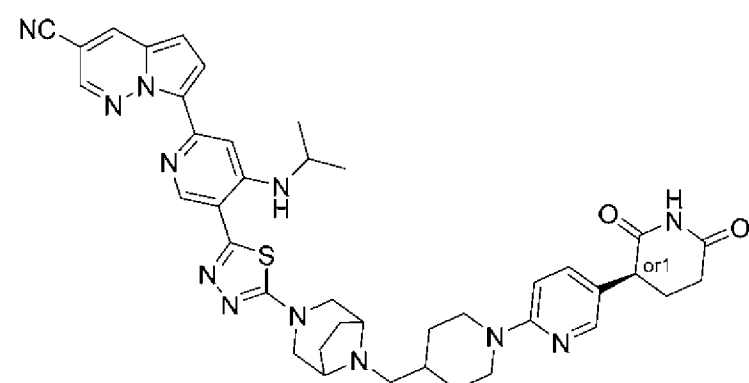
【0765】

7-[5-(5-{8-[(1-{4-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲脞

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體R及HA-30合成標題化合物。LCMS：C₄₁H₄₅N₁₁O₂S所需值：755.4，實驗值：m/z = 756.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.38 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.24 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.36 - 7.10 (m, 4H), 4.44 - 4.06 (m, 5H), 4.06 - 3.78 (m, 4H), 3.70 (d, *J* = 11.8 Hz, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.69 (td, *J* = 11.8, 6.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.10 (m, 7H), 2.03 (dt, *J* = 17.9, 6.8 Hz, 4H), 1.39 (d, *J* = 6.3 Hz, 7H)。

【0766】

實例122



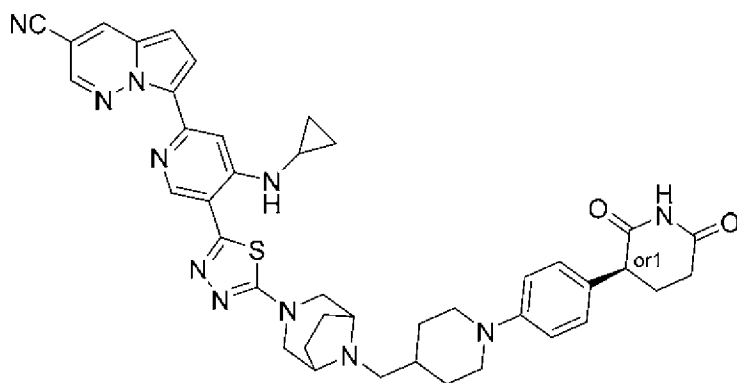
【0767】

7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(丙-2-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡啶-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體R**及**HA-32**合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₄N₁₂O₂S所需值：756.3，實驗值：m/z = 757.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.92 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 25.3 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.41 - 4.00 (m, 10H), 3.91 (d, *J* = 12.4 Hz, 5H), 3.20 - 2.92 (m, 5H), 2.77 - 2.61 (m, 2H), 2.40 - 2.10 (m, 6H), 2.10 - 1.86 (m, 8H), 1.60 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H)。

【0768】

實例123



【0769】

7-[4-(環丙胺基)-5-(5-{8-[(1-{4-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡啶-3-甲腈

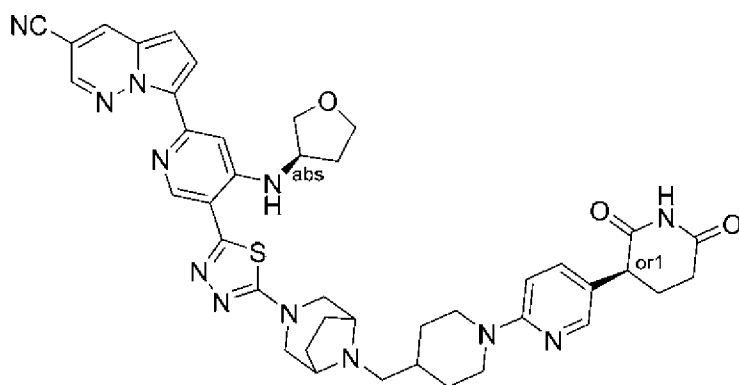
使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體AL**及**HA-30**合成標題化合物。LCMS：C₄₁H₄₃N₁₁O₂S所需值：753.3，實驗值：m/z = 754.6

第 320 頁(發明說明書)

$[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (s, 2H), 9.66 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 46.4$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 48.8$ Hz, 8H), 4.26 (s, 3H), 3.60 (d, $J = 12.1$ Hz, 5H), 3.05 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.65 (dd, $J = 3.9, 2.1$ Hz, 5H), 2.29 (s, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 4H), 2.02 (d, $J = 13.6$ Hz, 10H), 1.70 (s, 2H), 1.25 (s, 2H), 1.09 (s, 2H), 0.73 (s, 2H)。

【0770】

實例124



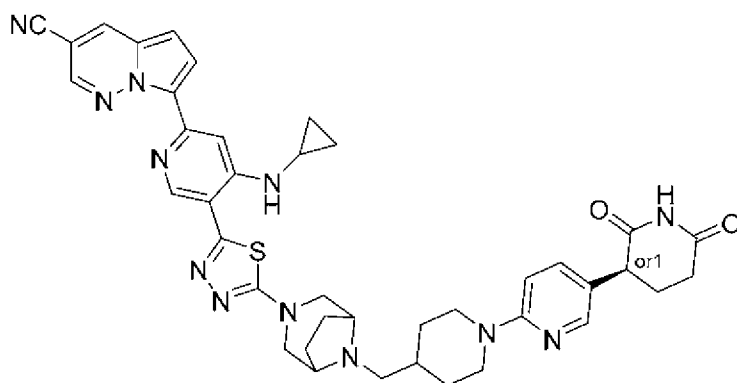
【0771】

7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(3R)-氧雜環戊-3-基]胺基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AK及HA-32合成標題化合物。LCMS：C₄₁H₄₄N₁₂O₃S所需值：784.3，實驗值：m/z = 785.5
 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 29.2$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.45 - 4.19 (m, 5H), 4.05 (dd, $J = 9.6, 5.6$ Hz, 3H), 3.92 (d, $J = 12.2$ Hz, 3H), 3.90 - 3.73 (m, 5H), 3.09 - 2.93 (m, 3H), 2.82 - 2.63 (m, 3H), 2.27 (s, 4H), 1.96 (d, $J = 35.7$ Hz, 6H), 1.33 (s, 2H)。

【0772】

實例125



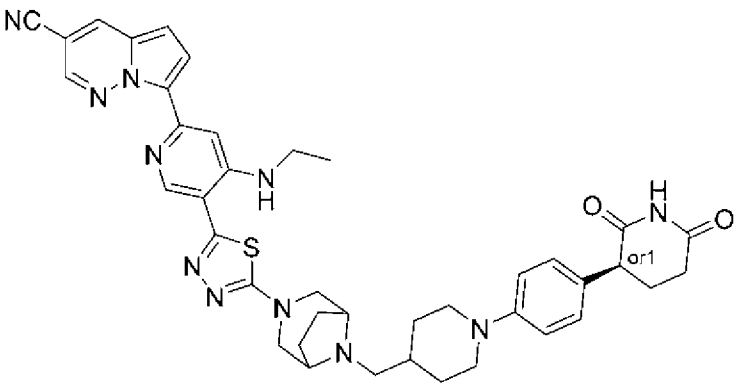
【0773】

7-[4-(環丙胺基)-5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AL及HA-32合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₂N₁₂O₂S所需值：754.3，實驗值：m/z = 755.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 17.8 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.39 - 4.16 (m, 5H), 4.09 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 7H), 3.02 (s, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.65 (s, 7H), 2.27 (s, 4H), 2.14 - 1.85 (m, 8H), 1.28 (d, *J* = 32.5 Hz, 5H), 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.69 (s, 2H)。

【0774】

實例126



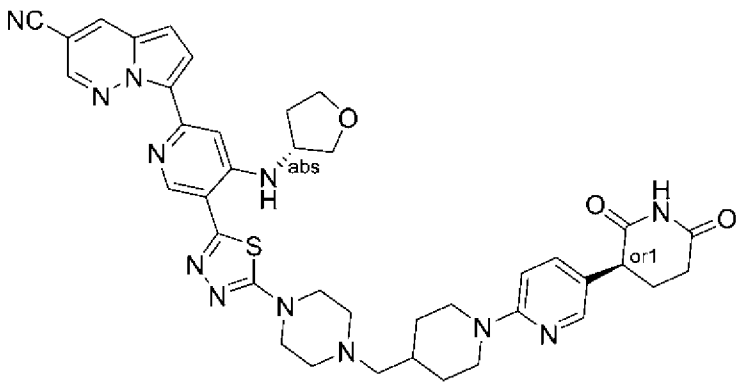
【0775】

7-[5-(5-{8-[(1-{4-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(乙胺基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AH及HA-30合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₃N₁₁O₂S所需值：741.3，實驗值：m/z = 742.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 64.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 11.5 Hz, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.65 (s, 40H), 2.30 (s, 2H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 2.10 - 1.87 (m, 6H), 1.82 (s, 2H), 1.43 (s, 1H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0776】

實例127



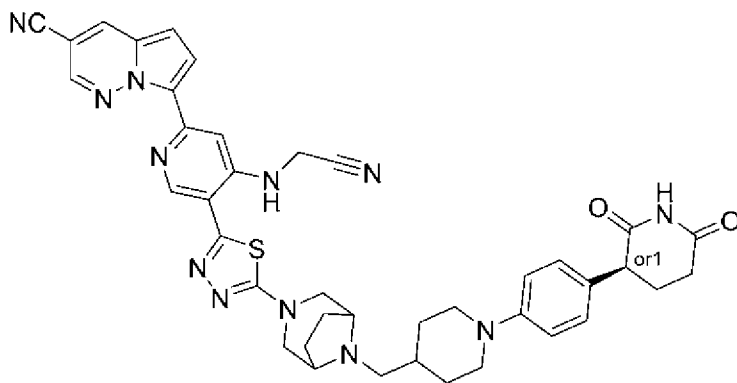
【0777】

7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(3R)-氧雜環戊-3-基]胺基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吡啶-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AJ及HA-32合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₄₂N₁₂O₃S所需值：758.3，實驗值：m/z = 759.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.91 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.32 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.85 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.27 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.70 (ddd, J = 17.6, 12.8, 5.3 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 3H), 1.99 (dd, J = 11.4, 6.5 Hz, 4H), 1.35 - 1.29 (m, 2H)。

【0778】

實例128



【0779】

7-{4-[(氰基甲基)胺基]-5-(5-{8-[(1-{4-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]苯基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡

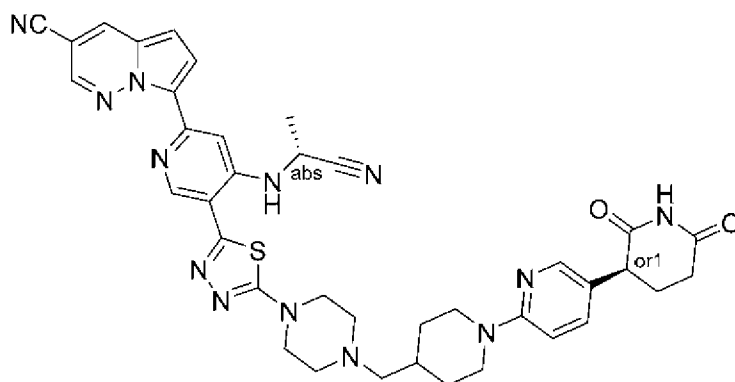
第 324 頁(發明說明書)

啉-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AO及HA-30合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₀N₁₂O₂S所需值：752.3，實驗值：m/z = 753.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.96 - 8.92 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.21 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 4H), 4.78 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.06 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 15.6 Hz, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.30 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.19 - 2.14 (m, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 5H), 1.50 (s, 3H), 1.25 (s, 1H), 0.08 (s, 1H)。

【0780】

實例129



【0781】

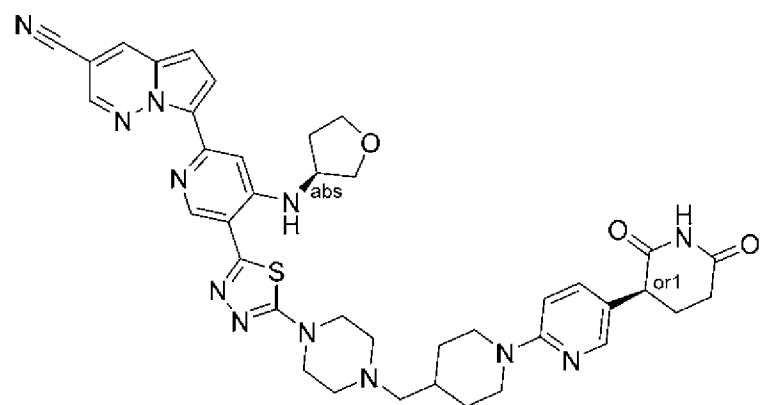
7-(4-{[(1R)-1-氰基乙基]胺基}-5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啉-3-基]吡啶-2-基}哌啉-4-基)甲基]哌咩-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AC及HA-32合成標題化合物。LCMS：C₃₈H₃₉N₁₃O₂S所需值：741.3，實驗值：m/z = 742.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.92

(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.31 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.75 (s, 19H), 3.69 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J = 11.3$ Hz, 3H), 3.13 (s, 4H), 2.71 (td, $J = 12.7, 6.5$ Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 3H), 1.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 11.9$ Hz, 3H)。

【0782】

實例130



【0783】

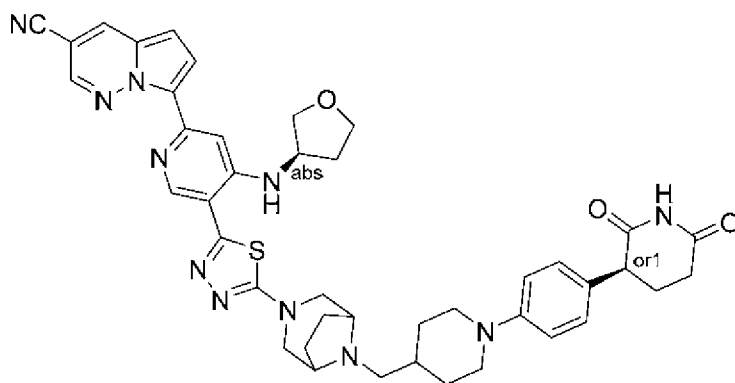
7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-{[(3S)-氧雜環戊-3-基]胺基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體AI**及**HA-32**合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₄₂N₁₂O₃S所需值：758.3，實驗值：m/z = 759.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.31 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 4.22 - 3.97

(m, 2H), 3.93 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.31 (s, 2H)。

【0784】

實例131



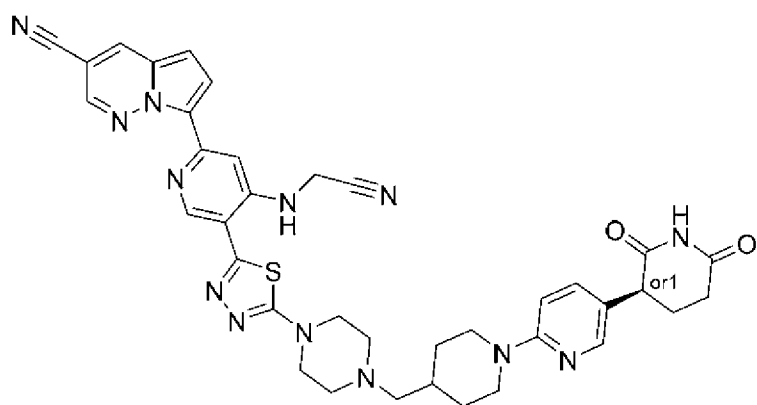
【0785】

7-[5-(5-{8-[(1-{4-[(3S)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]苯基}嘧啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(3R)-氧雜環戊-3-基]胺基}吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AK及HA-30合成標題化合物。LCMS：C₄₂H₄₅N₁₁O₃S所需值：783.3，實驗值：m/z = 784.8 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 4.06 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 2H), 3.92 (dd, $J = 9.9, 5.9$ Hz, 5H), 3.86 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 13.7$ Hz, 7H), 3.05 (s, 3H), 2.85 - 2.58 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.20 - 1.84 (m, 9H), 1.44 (s, 2H)。

【0786】

實例132



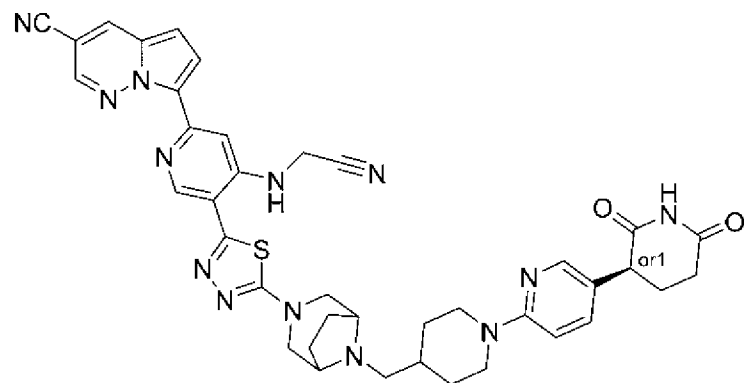
【0787】

7-{4-[(氰基甲基)胺基]-5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]噁二唑-2-基)吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體X及HA-32合成標題化合物。LCMS：C₃₇H₃₇N₁₃O₂S所需值：727.3，實驗值：m/z = 728.8 [M+H]⁺。

【0788】

實例133



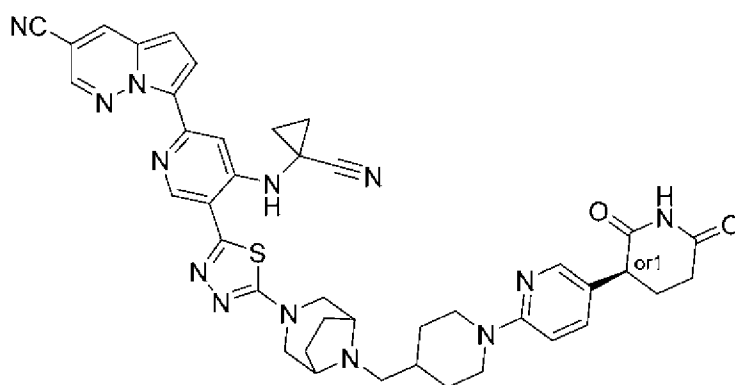
【0789】

7-{4-[(氰基甲基)胺基]-5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AO及HA-32合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₃₉N₁₃O₂S所需值：753.3，實驗值：m/z = 754.7 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.76 - 8.72 (m, 1H), 8.68 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01 - 7.98 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.33 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.90 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 3.13 (s, 2H), 3.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.70 (ddd, *J* = 17.6, 12.7, 5.3 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 11.5 Hz, 5H), 2.07 - 1.94 (m, 6H), 1.40 - 1.34 (m, 2H)。

【0790】

實例134



【0791】

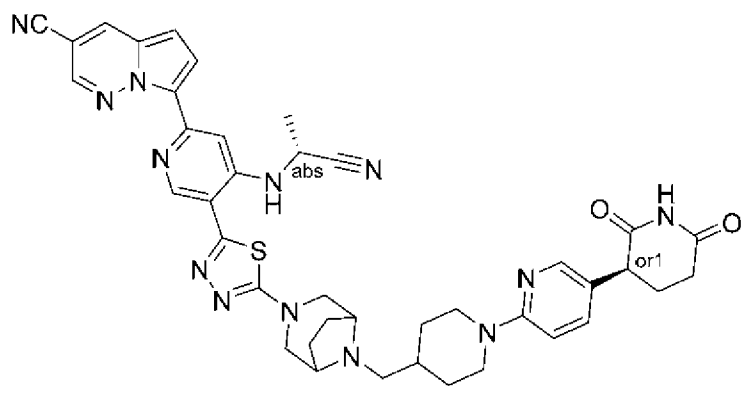
7-{4-[(1-氰基環丙基)胺基]-5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AN及HA-32合成標題化合物。LCMS：C₄₁H₄₁N₁₃O₂S所需值：779.3，實驗值：m/z = 780.6

[M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.90 (dd, *J* = 18.0, 2.2 Hz, 2H), 8.69 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 23.3, 3.7 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.11 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 12.7 Hz, 3H), 3.13 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.70 (ddd, *J* = 17.6, 12.7, 5.4 Hz, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 5H), 2.01 (q, *J* = 16.8, 16.3 Hz, 6H), 1.91 (q, *J* = 5.4, 5.0 Hz, 2H), 1.52 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.37 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H)。

【0792】

實例135



【0793】

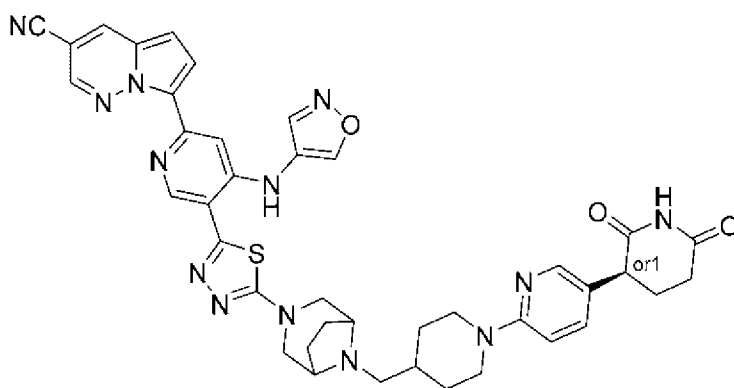
7-(4-{[(1R)-1-氰基乙基]胺基}-5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AU及HA-32合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₁N₁₃O₂S所需值：767.3，實驗值：m/z = 768.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.93 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.75 - 8.67 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.14

(d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J = 12.6$ Hz, 3H), 3.14 (s, 2H), 3.02 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.70 (ddd, $J = 17.6, 12.7, 5.2$ Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.28 (d, $J = 12.5$ Hz, 5H), 2.02 (td, $J = 15.6, 10.4$ Hz, 5H), 1.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.37 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H)。

【0794】

實例136



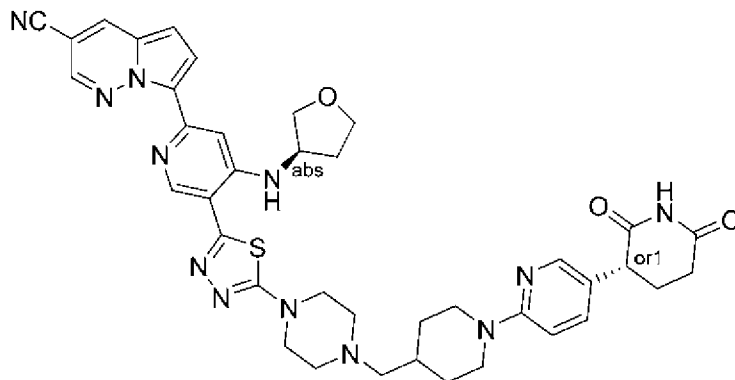
【0795】

7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(1,2-噁唑-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AV及HA-32合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₃₉N₁₃O₃S所需值：781.3，實驗值：m/z = 782.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.03 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.79 - 8.67 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.01 - 7.80 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.42 - 4.14 (m, 6H), 3.90 (d, $J = 13.1$ Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.78 - 2.64 (m, 2H), 2.42 - 2.19 (m, 4H), 2.03 (q, $J = 14.2$ Hz, 5H), 1.39 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H)。

【0796】

實例137



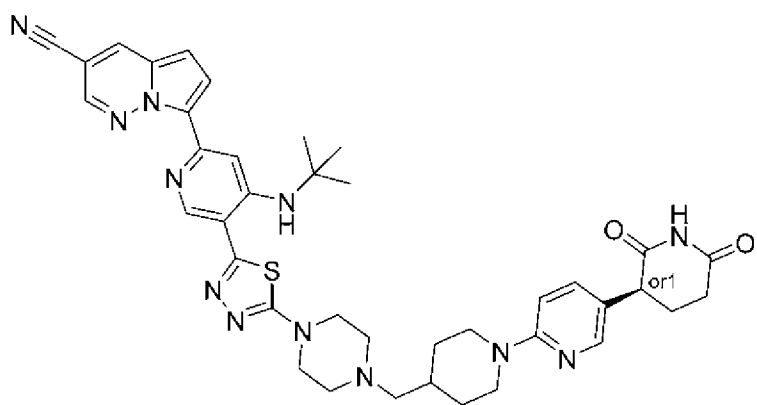
【0797】

7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(3R)-氧雜環戊-3-基]胺基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒啶-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AJ及HA-33合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₄₂N₁₂O₃S所需值：758.3，實驗值：m/z = 759.7 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.33 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 9.5, 5.3 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (ddt, J = 23.4, 9.4, 4.1 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.12 (s, 4H), 2.70 (ddd, J = 17.7, 12.8, 5.3 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 4H), 1.33 (d, J = 12.4 Hz, 2H)。

【0798】

實例138



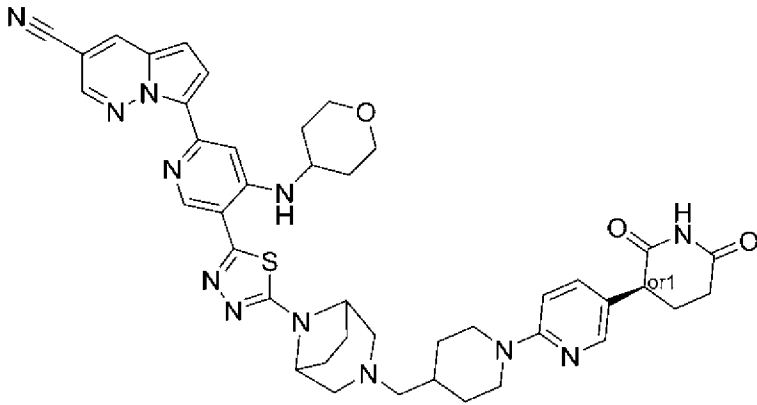
【0799】

7-[4-(三級丁胺基)-5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]噻吡-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由**中間體AR**及**HA-32**合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₄₄N₁₂O₂S所需值744.9，實驗值m/z = 745.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1H), 8.90 - 8.82 (m, 2H), 8.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.54 (d, *J* = 13.6 Hz, 5H), 2.81 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.80 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 0.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H)。

【0800】

實例139



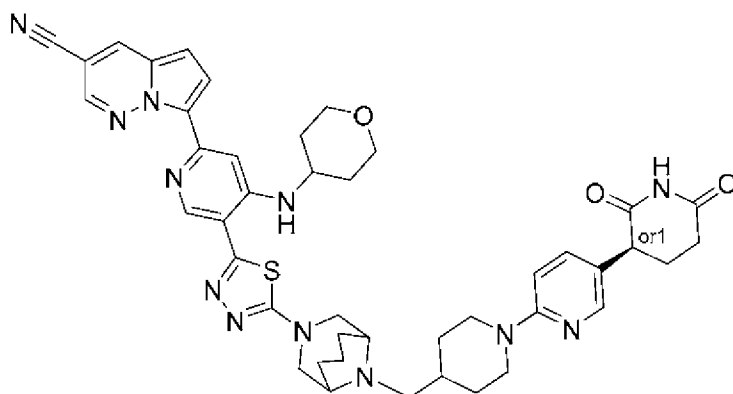
【0801】

7-[5-(5-{3-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AS及HA-32合成標題化合物。LCMS：C₄₂H₄₆N₁₂O₃S所需值：798.4，實驗值：m/z = 799.8 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.90 (d, *J* = 19.8 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 20.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.62 (s, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.75 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 13.3 Hz, 3H), 1.17 (s, 1H)。

【0802】

實例140



【0803】

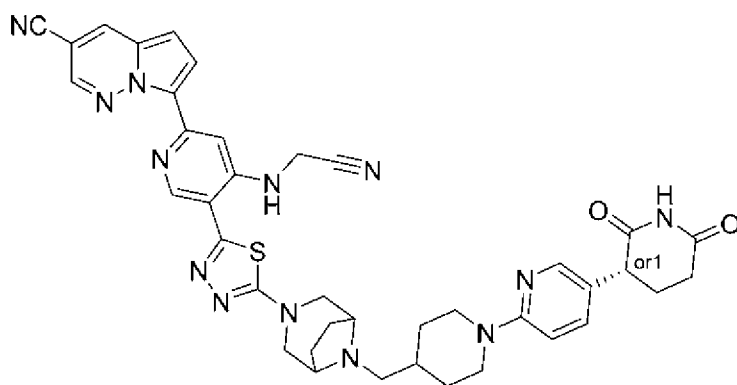
7-(5-{5-[(1R,5S)-9-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-[(哌烷-4-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

4-基)胺基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AT及HA-32合成標題化合物。LCMS：C₄₃H₄₈N₁₂O₃S所需值812.4，實驗值m/z = 813.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.37 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 28.3, 13.1 Hz, 3H), 4.15 (d, *J* = 13.4 Hz, 3H), 4.08 - 3.89 (m, 7H), 3.62 (t, *J* = 10.9 Hz, 4H), 3.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.71 - 2.57 (m, 3H), 2.18 - 1.82 (m, 8H), 1.65 (d, *J* = 11.9 Hz, 3H), 1.43 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H)。

【0804】

實例141



【0805】

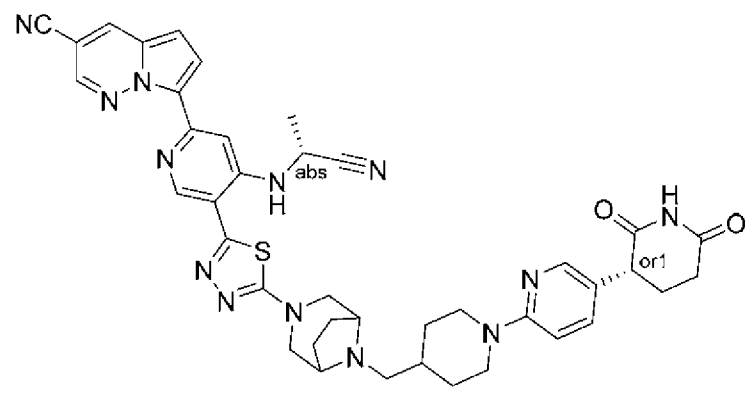
7-{4-[(氰基甲基)胺基]-5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AO及HA-33合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₃₉N₁₃O₂S所需值：753.3，實驗值：m/z = 754.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.91 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.93

(s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.33 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 12.4$ Hz, 3H), 3.73 (s, 5H), 3.10 (s, 2H), 3.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.70 (ddd, $J = 17.6, 12.5, 5.2$ Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.28 (s, 5H), 2.02 (s, 5H), 1.36 (s, 2H)。

【0806】

實例142



【0807】

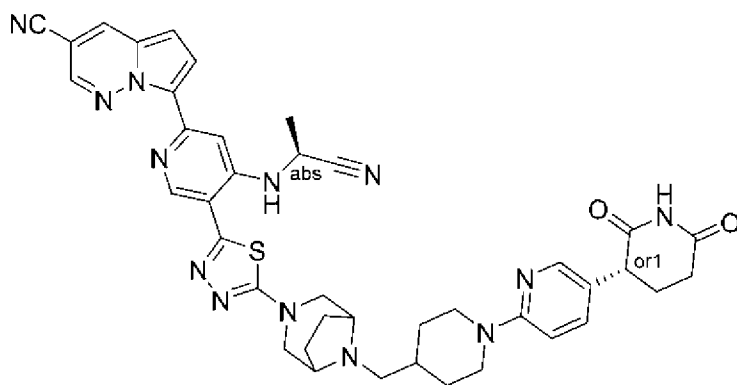
7-(4-[(1R)-1-氰基乙基]胺基)-5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AU及HA-33合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₁N₁₃O₂S所需值：767.3，實驗值：m/z = 768.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 8.94 - 8.90 (m, 1H), 8.74 - 8.67 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.16 - 5.09 (m, 1H), 4.34 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.13 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 12.6$ Hz, 3H), 3.20 - 2.96 (m, 4H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H),

2.31 - 2.25 (m, 5H), 2.07 - 1.95 (m, 6H), 1.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.44 - 1.20 (m, 4H)。

【0808】

實例143



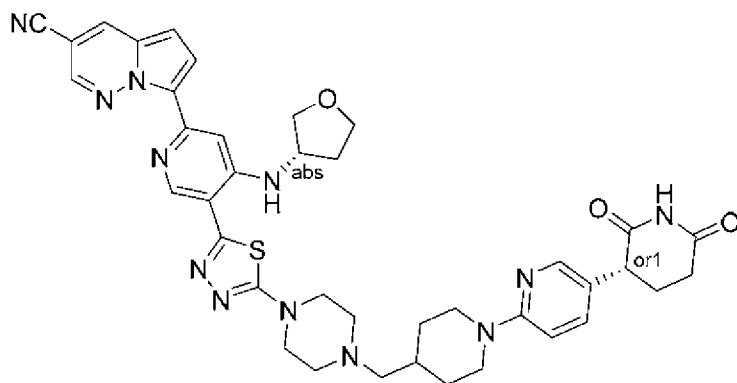
【0809】

7-(4-[(1S)-1-氰基乙基]胺基)-5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AW及HA-33合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₁N₁₃O₂S所需值：767.3，實驗值：m/z = 768.7 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.91 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.74 - 8.67 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 4H), 4.07 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J = 12.9$ Hz, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.02 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.70 (ddd, $J = 17.8, 12.7, 5.3$ Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.28 (s, 5H), 2.02 (d, $J = 11.9$ Hz, 5H), 1.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.38 - 1.32 (m, 2H)。

【0810】

實例144



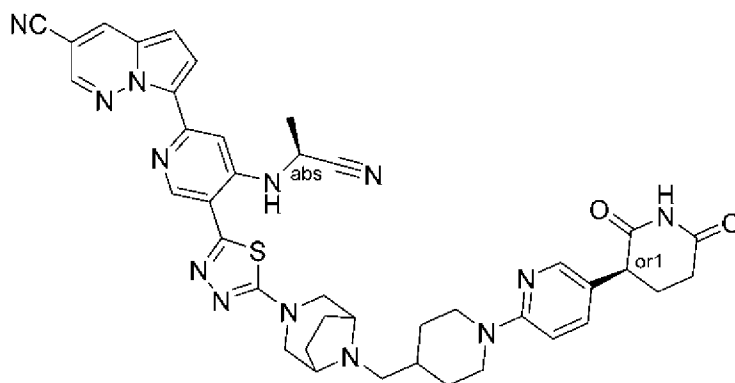
【0811】

7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-{[(3S)-氧雜環戊-3-基]胺基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]噻吡-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AI及HA-33合成標題化合物。LCMS：C₃₉H₄₂N₁₂O₃S所需值：758.3，實驗值：m/z = 759.7 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.92 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 4.05 (dd, *J* = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 8H), 3.89 - 3.77 (m, 3H), 3.72 - 3.59 (m, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.14 (td, *J* = 8.0, 4.5 Hz, 3H), 2.70 (td, *J* = 12.7, 6.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 4H), 1.27 (dt, *J* = 7.5, 5.8 Hz, 6H)。

【0812】

實例145



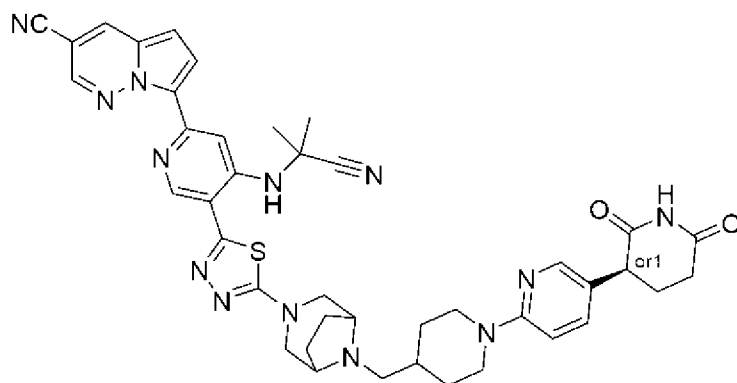
【0813】

7-(4-{[(1S)-1-氰基乙基]胺基}-5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AW及HA-32合成標題化合物。LCMS：C₄₀H₄₁N₁₃O₂S所需值：767.3，實驗值：m/z = 768.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.33 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 4.24 (d, *J* = 15.3 Hz, 3H), 3.94 (s, 5H), 3.84 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.03 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.72 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 12.3 Hz, 6H), 2.03 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.98 (s, 5H), 1.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (s, 1H)。

【0814】

實例146



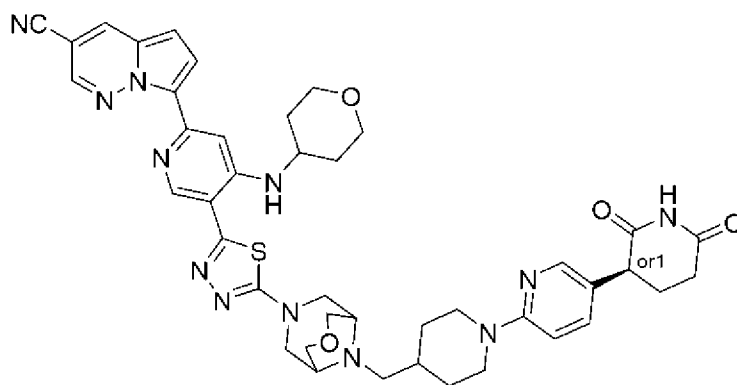
【0815】

7-{4-[(1-氰基-1-甲基乙基)胺基]-5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]吡啶-2-基}嘧啶-4-基)甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AX及HA-32合成標題化合物。LCMS：C₄₁H₄₃N₁₃O₂S所需值：781.3，實驗值：m/z = 782.7 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.90 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.75 - 8.68 (m, 3H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.92 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.27 (s, 7H), 2.04 - 1.96 (m, 6H), 1.94 (s, 6H), 1.35 (s, 2H)。

【0816】

實例147



【0817】

7-[5-(5-{9-[(1-{5-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]吡啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(呔烷-4-基)胺基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈

使用通用方法B，藉由還原胺化由中間體AY及HA-32合成標題化合物。LCMS：C₄₂H₄₆N₁₂O₄S所需值：814.3，實驗值：m/z = 815.8 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.94 (dt, *J* = 12.2, 4.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (dd, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 2H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.61 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.79 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.68 (dd, *J* = 16.8, 9.7 Hz, 3H), 2.16 (dd, *J* = 27.9, 12.8 Hz, 3H), 1.98 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.84 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.59 (td, *J* = 10.1, 6.6 Hz, 2H), 1.14 (h, *J* = 9.6, 8.9 Hz, 2H)。

【0818】

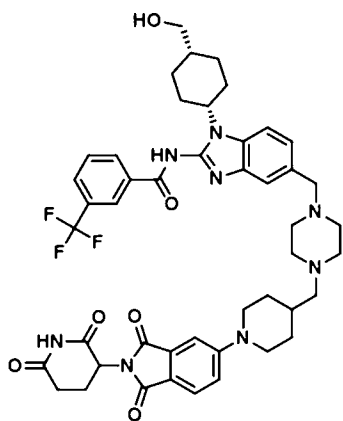
生物學資料

生物學實例1

IRAK4降解HIBIT分析

使用Labcyte Echo 550液體處置器，在Labcyte LDV 384孔盤(目錄號LP-0200)中製備500×最終所需濃度之化合物稀釋系列(11點，於DMSO中之3.16倍稀釋，第1至11及12至22行)。500×溶液在5 mM至0.5 μM之範圍內(最終分析濃度在10 μM至0.1 nM範圍內)。使用Echo，將500×溶液以60 奈升/孔刺戳至白色384孔分析盤(Corning，目錄號3570)中。以下分析盤

對照亦以60奈升/孔刺戳：孔E23至P23中為DMSO (NC，陰性對照，最大信號)，孔A23至D23及M24至P24中為5 mM溶液對照化合物**a1** (AC，活性對照，最小信號/背景，10 μM最終分析濃度)，孔A23至D23中為對照化合物**a1**稀釋系列(12點，4倍稀釋)。將C端HiBiT標記之Jurkat細胞(多株細胞株或純系8D5)以1×10⁶個細胞/毫升、30微升/孔(3×10⁴個細胞/孔)接種於完全RPMI (10% FBS、1% L-麩醯胺酸)中。細胞在32℃/6% CO₂下培育4小時。化合物**a1**具有以下結構：



【0819】 在培育之後，添加30 μL完全Nano-Glo HiBiT裂解偵測試劑(含有1:50 Nano-Glo HiBiT裂解受質及1:100 LgBiT蛋白的Nano-Glo HiBiT裂解緩衝液；Promega目錄號N3040)。細胞在室溫(RT)下進一步培育10分鐘。在EnVision盤讀取器(Perkin Elmer，0.1秒/孔)上讀取發光單位(LU)。如下計算每樣品之剩餘IRAK4百分比：

$$\text{剩餘 IRAK4 \%} = \left[\frac{\text{樣品 LU} - \text{平均 AC LU}}{\text{平均 NC LU} - \text{平均 AC LU}} \right] \times 100$$

【0820】 使用 Graphpad Prism，繪製隨化合物濃度變化的剩餘IRAK4%值。為了測定DC₅₀及D_{max}值，將所得曲線擬合至Prism曲線擬合等式「log(抑制劑)相對於反應 - 可變斜率(四參數)」(報導按DC₅₀形式使用之最佳擬合值IC₅₀)。表1概述自本文所描述之分析獲得的實例1至137及142至145之化合物的生物學資料。

表1

實例	DC50 (μM)	Dmax (%)
1	0.860	96
2	0.053	67
3	0.055	93
4	0.065	90
5	0.021	79
6	0.070	36
7	0.129	17
8	0.029	110
9	0.069	90
10	0.041	71
11	0.032	77
12	0.036	60
13	0.032	66
14	0.070	81
15	0.015	60
16	0.026	62
17	0.012	100
18	0.012	103
19	0.029	103
20	0.020	98
21	0.060	91
22	0.023	84
23	0.018	90
24	0.077	83
25	0.053	106
26	0.120	80
27	0.012	101
28	0.015	107
29	0.009	79
30	0.040	104
31	0.160	53
32	0.010	54
33	0.045	101
34	0.024	97
35	0.027	105
36	0.020	105
37	0.013	108
38	0.012	109
39	0.019	108
40	0.019	114
41	1.050	83
42	0.016	115
43	0.014	111
44	0.012	114
45	0.013	113
46	0.006	111

實例	DC50 (μM)	Dmax (%)
47	0.015	111
48	0.023	109
49	0.013	112
50	0.091	111
51	0.010	112
52	0.019	113
53	0.064	114
54	0.095	112
55	0.061	109
56	0.160	102
57	0.071	104
58	0.021	113
59	0.007	120
60	0.016	86
61	0.018	111
62	0.012	41
63	0.029	95
64	0.123	76
65	0.043	110
66	0.008	110
67	0.038	85
68	0.187	103
69	1.004	84
70	0.042	112
71	0.006	110
72	0.045	60
73	0.029	105
74	0.023	71
75	0.009	111
76	0.023	111
77	0.053	90
78	0.019	111
79	0.021	115
80	0.084	90
81	0.010	116
82	0.008	114
83	0.052	80
84	0.024	77
85	0.025	73
86	0.012	111
87	0.047	61
88	0.011	115
89	0.024	112
90	0.064	25
91	0.097	32
92	0.024	114
93	0.016	115
94	0.010	114

實例	DC50 (μM)	Dmax (%)
95	0.027	108
96	0.083	103
97	0.018	111
98	0.016	105
99	0.056	73
100	0.020	95
101	0.007	55
102	0.042	107
103	0.012	106
104	0.004	115
105	0.006	112
106	0.021	99
107	0.065	111
108	0.040	87
109	0.052	94
110	0.050	50
111	0.032	110
112	0.033	92
113	0.239	105
114	0.100	110
115	0.048	109
116	0.100	111
117	0.075	106
118	0.049	110
119	0.030	111
120	0.068	109
121	0.073	88
122	0.058	105
123	0.080	96
124	0.008	110
125	0.030	106
126	0.043	108
127	0.009	113
128	0.006	111
129	0.005	113
130	0.022	112
131	0.021	110
132	0.013	111
133	0.013	110
134	0.020	111
135	0.005	108
136	0.025	113
137	0.104	88
142	0.012	96
143	0.072	99
144	0.166	87
145	0.022	113

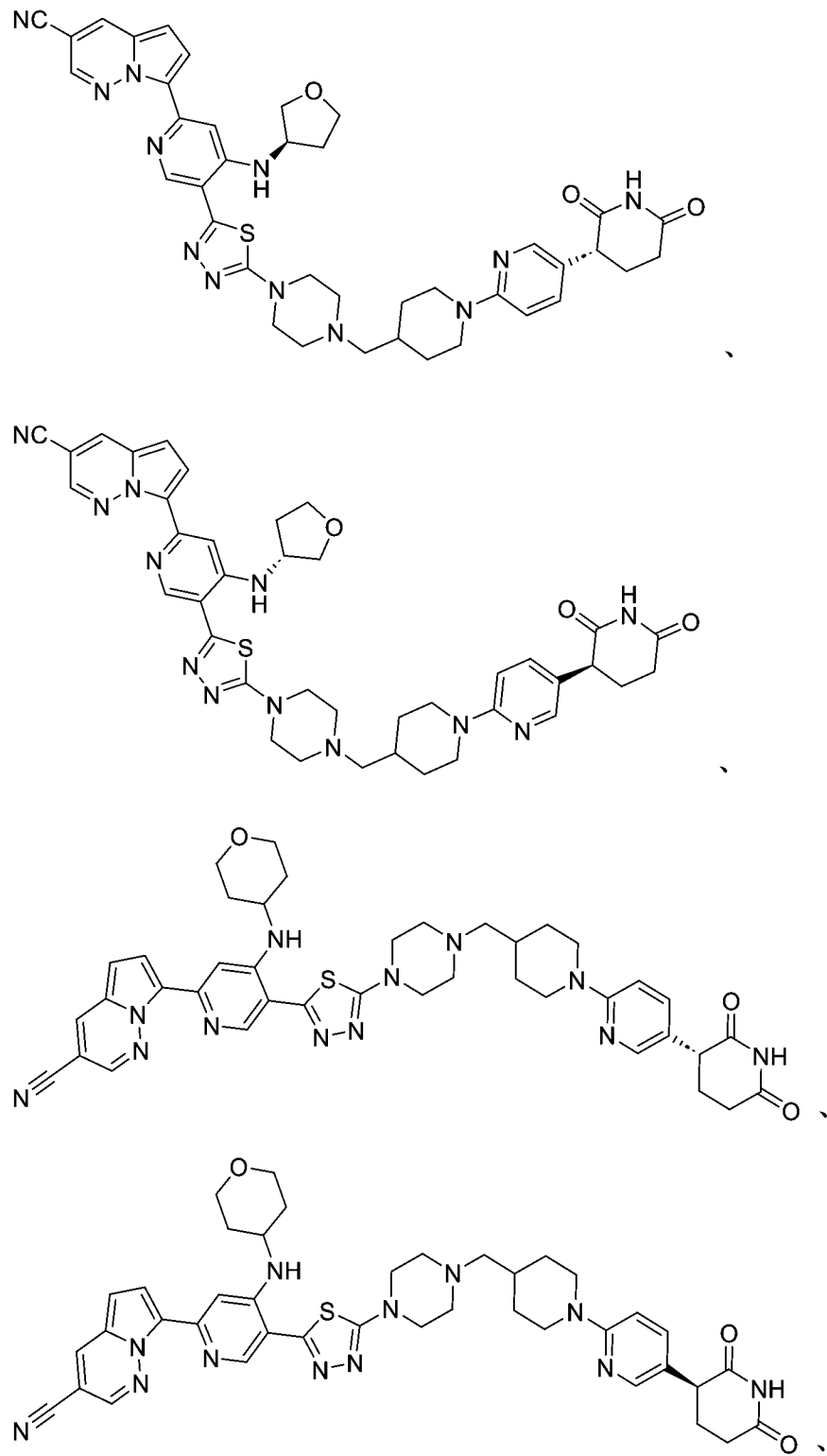
【0821】 上文所描述之各種實施例可經組合以提供另外實施例。本說明書中所提及及/或本申請資料表單中所列出之所有美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、外國專利、外國專利申請案及非專利公開案均以全文引用之方式併入本文中。必要時，可修改實施例之態樣以採用各種專利、申請案及公開案之概念，從而提供又其他實施例。

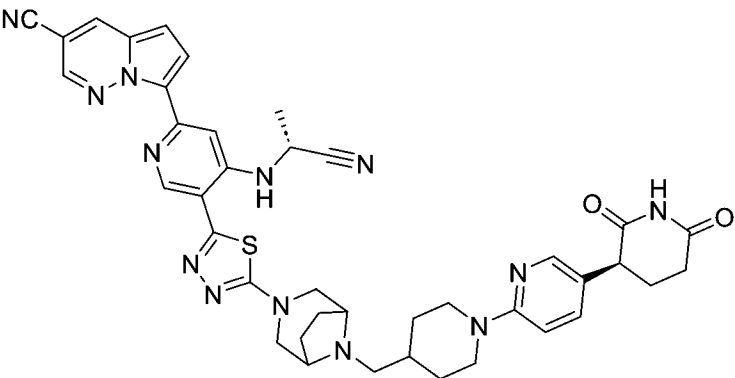
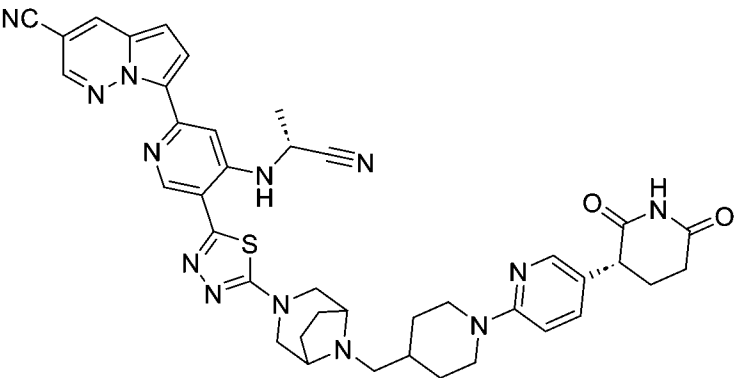
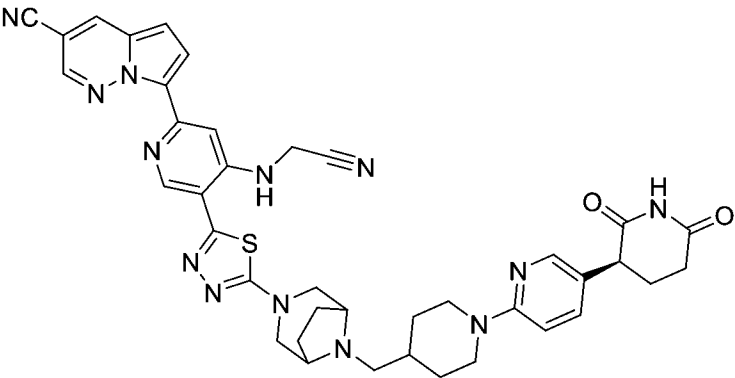
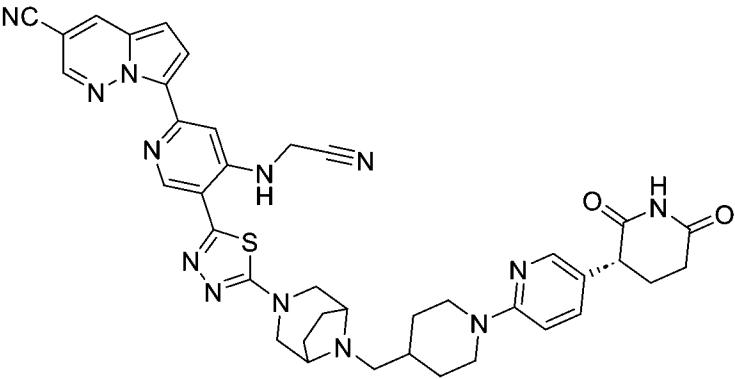
【0822】 可依據上文詳細描述，對實施例進行此等及其他改變。一般而言，在以下申請專利範圍中，所用術語不應解釋為將申請專利範圍限於說明書及申請專利範圍中所揭示之特定實施例，而應解釋為包括所有可能實施例以及此類申請專利範圍有權要求的等效物之完整範疇。因此，申請專利範圍不受本發明限制。

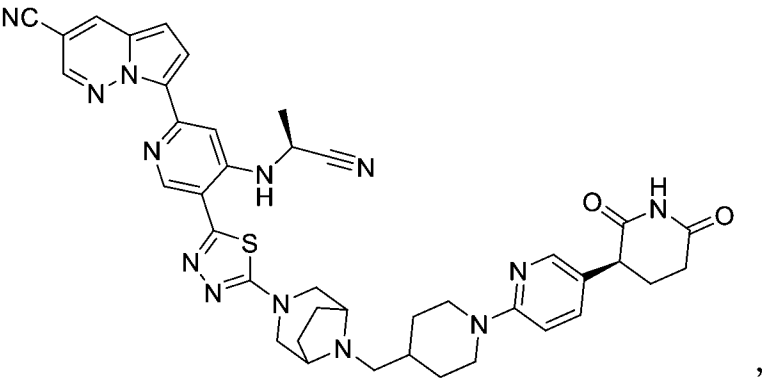
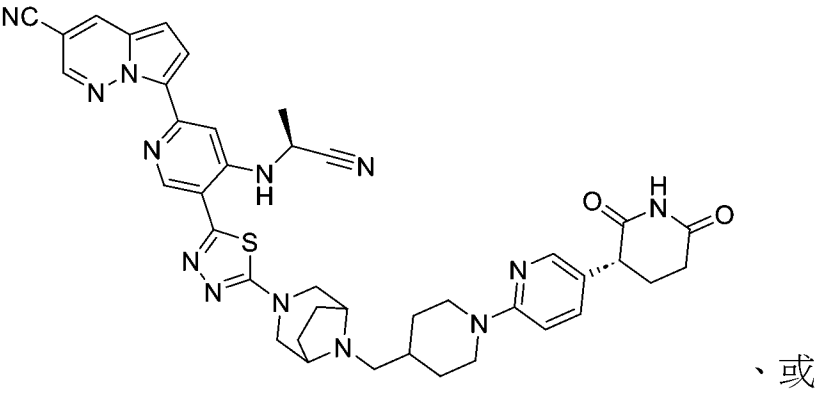
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



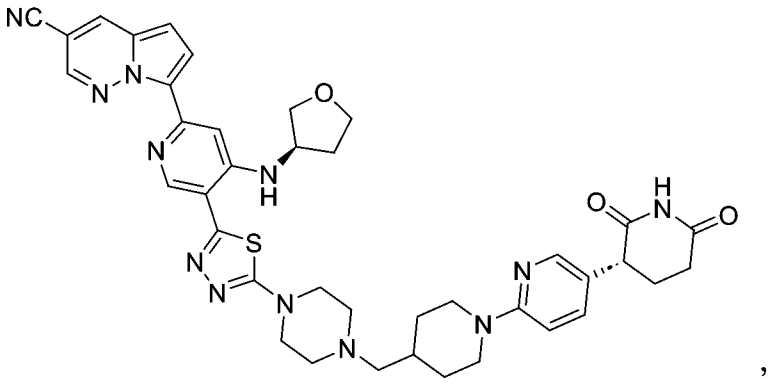




或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項2】

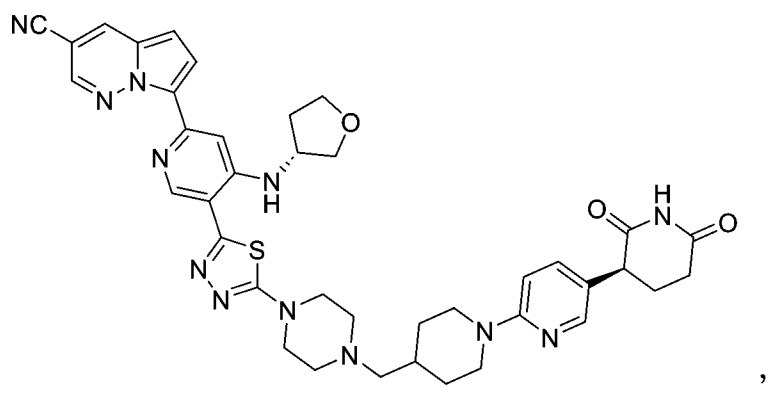
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項3】

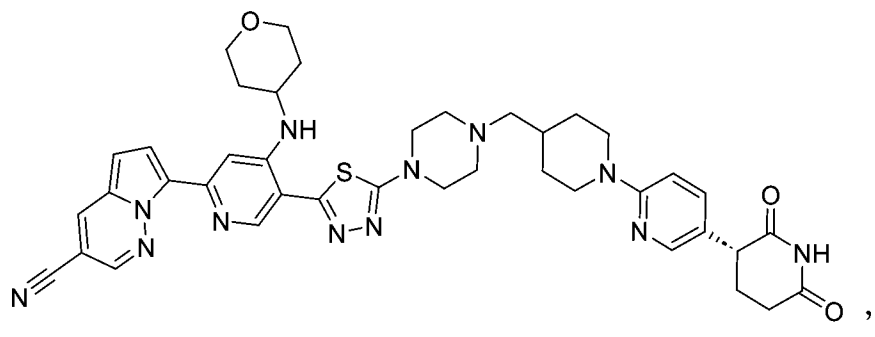
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項4】

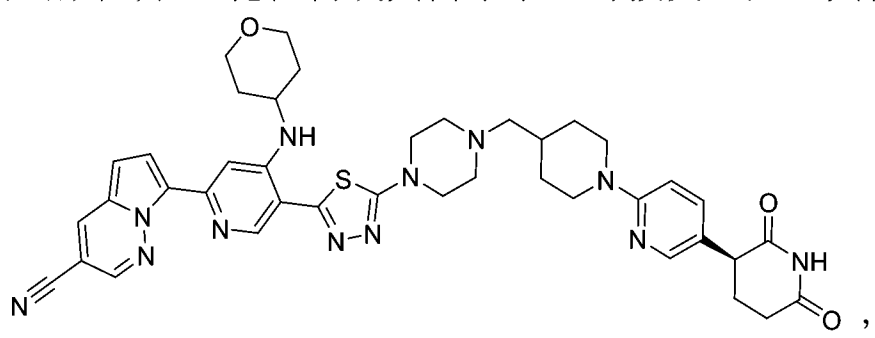
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項5】

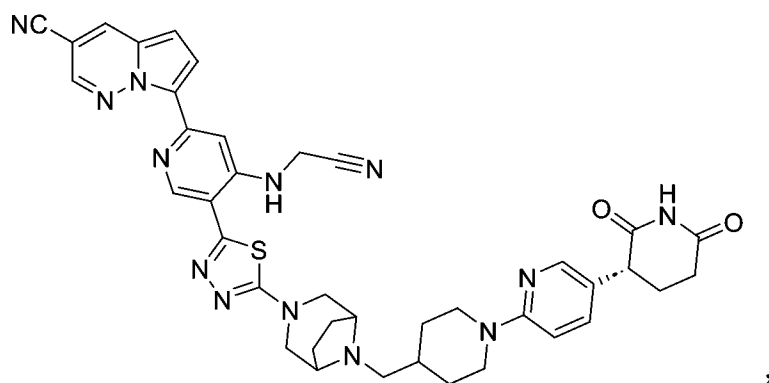
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項6】

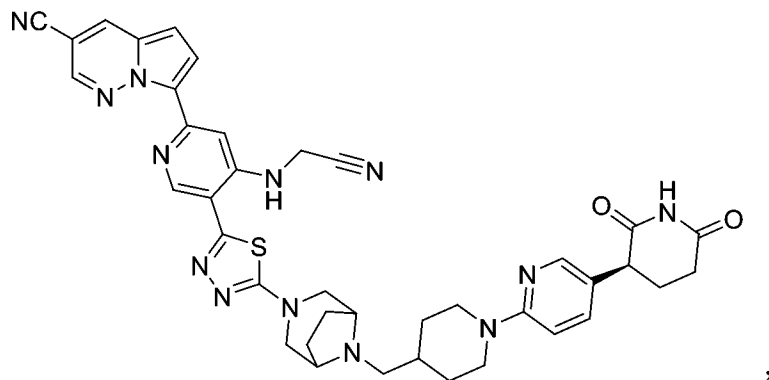
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項7】

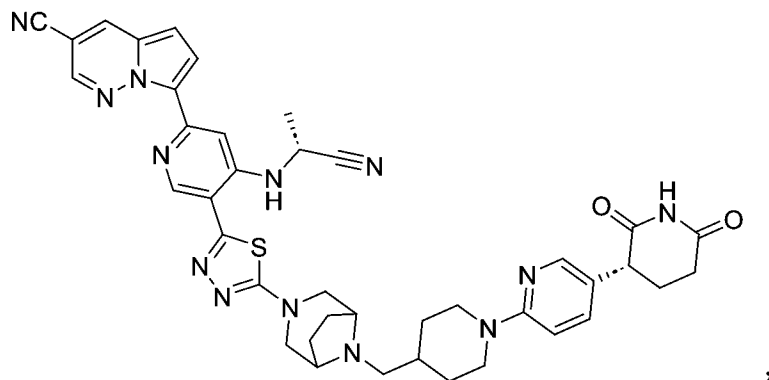
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項8】

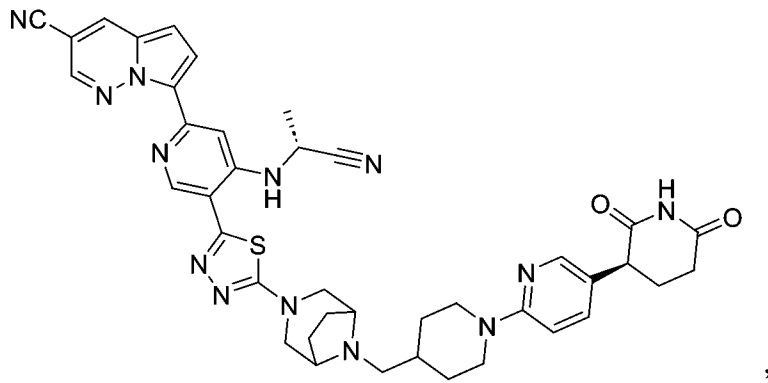
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項9】

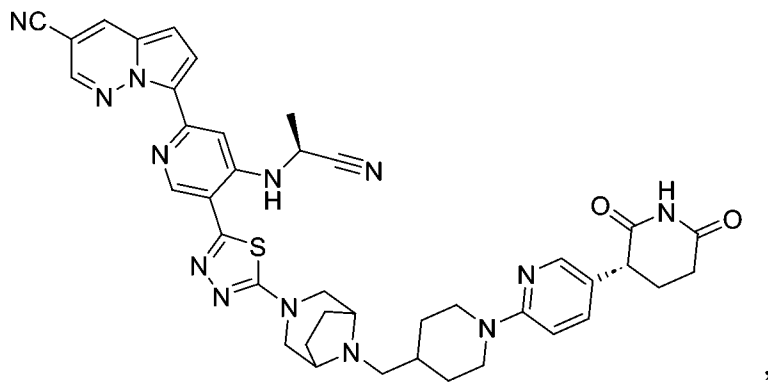
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項10】

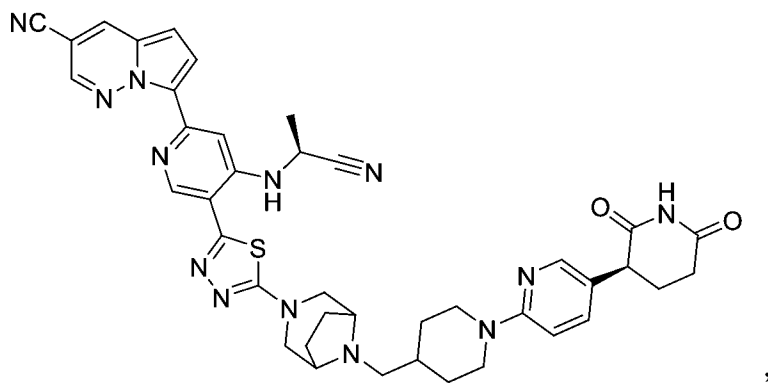
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項11】

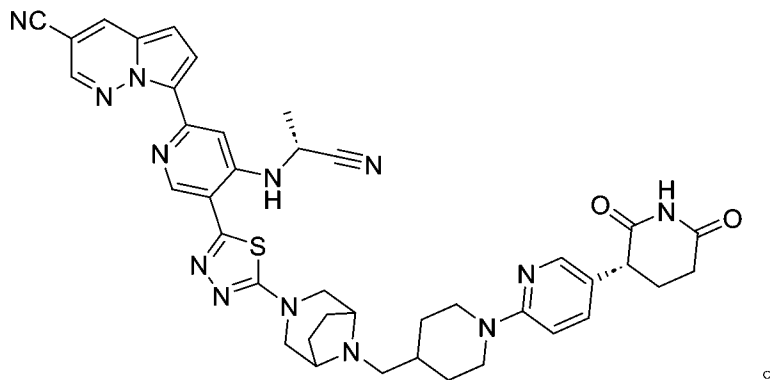
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



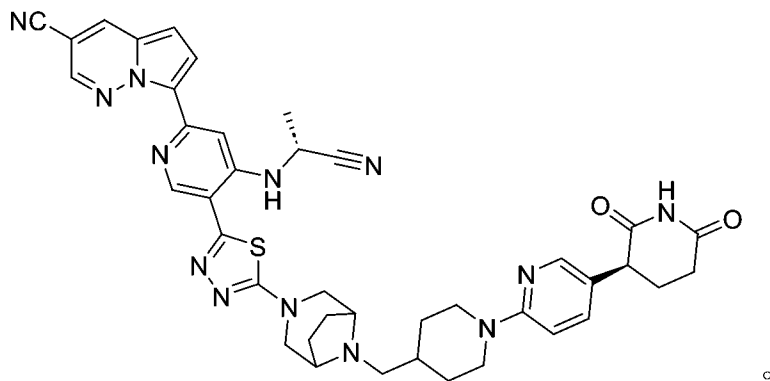
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項12】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：

**【請求項13】**

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：

**【請求項14】**

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項15】

一種如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項14之醫藥組合物之用途，其係用以製備用於治療癌症之藥物。

【請求項16】

如請求項15之用途，其中該癌症為淋巴瘤、白血病或骨髓發育不良症候群(MDS)。

【請求項17】

如請求項15之用途，其中該癌症為急性骨髓性白血病(AML)。

【請求項18】

一種如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項14之醫藥組合物之用途，其係用以製備用於治療代謝病症之藥物。

【請求項19】

如請求項18之用途，其中該代謝病症為糖尿病或代謝症候群。

【請求項20】

如請求項18之用途，其中該代謝病症為I型糖尿病、II型糖尿病、血脂異常、肥胖症、葡萄糖不耐、高血壓、血清膽固醇升高或三酸甘油酯升高。

【請求項21】

一種如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項14之醫藥組合物之用途，其係用以製備用於治療發炎性病症之藥物。

【請求項22】

如請求項21之用途，其中該發炎性病症係類風濕性關節炎(RA)、發炎性腸病(IBD)、克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、壞死性小腸結腸炎、痛風、萊姆病(Lyme disease)、關節炎、牛皮癬、骨盆腔發炎性疾病、全身性紅斑狼瘡(SLE)、休格倫氏症候群(Sjogren's syndrome)、與胃腸道感染相關之炎症、病毒性心肌炎、急性及慢性組織損傷、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性肝炎或腎病。

【請求項23】

如請求項21之用途，其中該發炎性病症係與艱難梭菌(*C. difficile*)胃腸道感染相關之炎症、慢性腎病或糖尿病性腎病。