



(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 I707852 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 10 月 21 日

(21)申請案號：105128290

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)**C07D519/00 (2006.01)****A61K31/437 (2006.01)****A61K31/438 (2006.01)****A61K31/496 (2006.01)****A61K31/5377(2006.01)**

(30)優先權：2015/09/02 美國

62/213,475

2015/09/03 美國

62/214,018

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

美國

(72)發明人：瑪斯 卡格 E MASSE, CRAIG E. (US)；葛林伍德 傑諾米 羅伯特

GREENWOOD, JEREMY ROBERT (AU)；羅曼羅 多娜 L ROMERO, DONNA

L. (US)；哈瑞瑪 吉瑞狄恩 C HARRIMAN, GERALDINE C. (US)；威斯特 羅

納德 T WESTER, RONALD T. (US)；莎麗 蜜 SHELLEY, MEE (US)；甘迺迪

一史密斯 約書亞 傑米爾 KENNEDY-SMITH, JOSHUA JAHMIL (US)；道葛林

馬庫斯 DAHLGREN, MARKUS (SE)；莫代爾 薩揚 MONDAL, SAYAN (IN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 2108642A1

US 2007/0088163A1

WO 2011/079051A1

審查人員：唐韶璞

申請專利範圍項數：40 項 圖式數：0 共 425 頁

(54)名稱

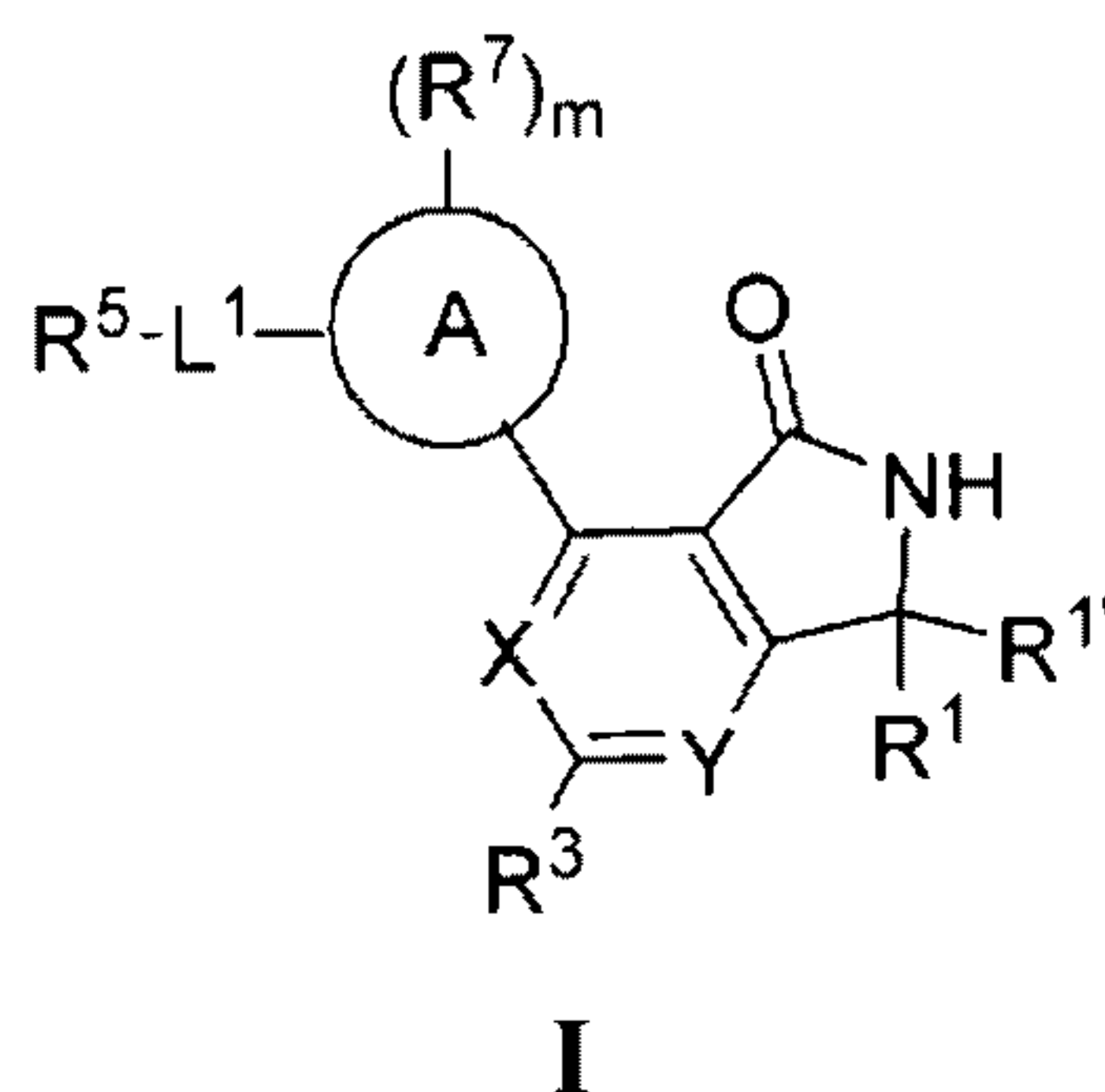
TYK2 抑制劑及其用途

(57)摘要

本發明提供抑制 TYK2 及治療 TYK2 介導性病徵之化合物、其組合物及其使用方法。

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

特徵化學式：





I707852

【發明摘要】

IPC分類：

C07D 471/04 (2006.01)**C07D 519/00** (2006.01)**A61K 31/437** (2006.01)**A61K 31/438** (2006.01)**A61K 31/496** (2006.01)**A61K 31/5377** (2006.01)

【中文發明名稱】

TYK2 抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

TYK2 INHIBITORS AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供抑制TYK2及治療TYK2介導性病症之化合物、其組合物及其使用方法。

【英文】

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

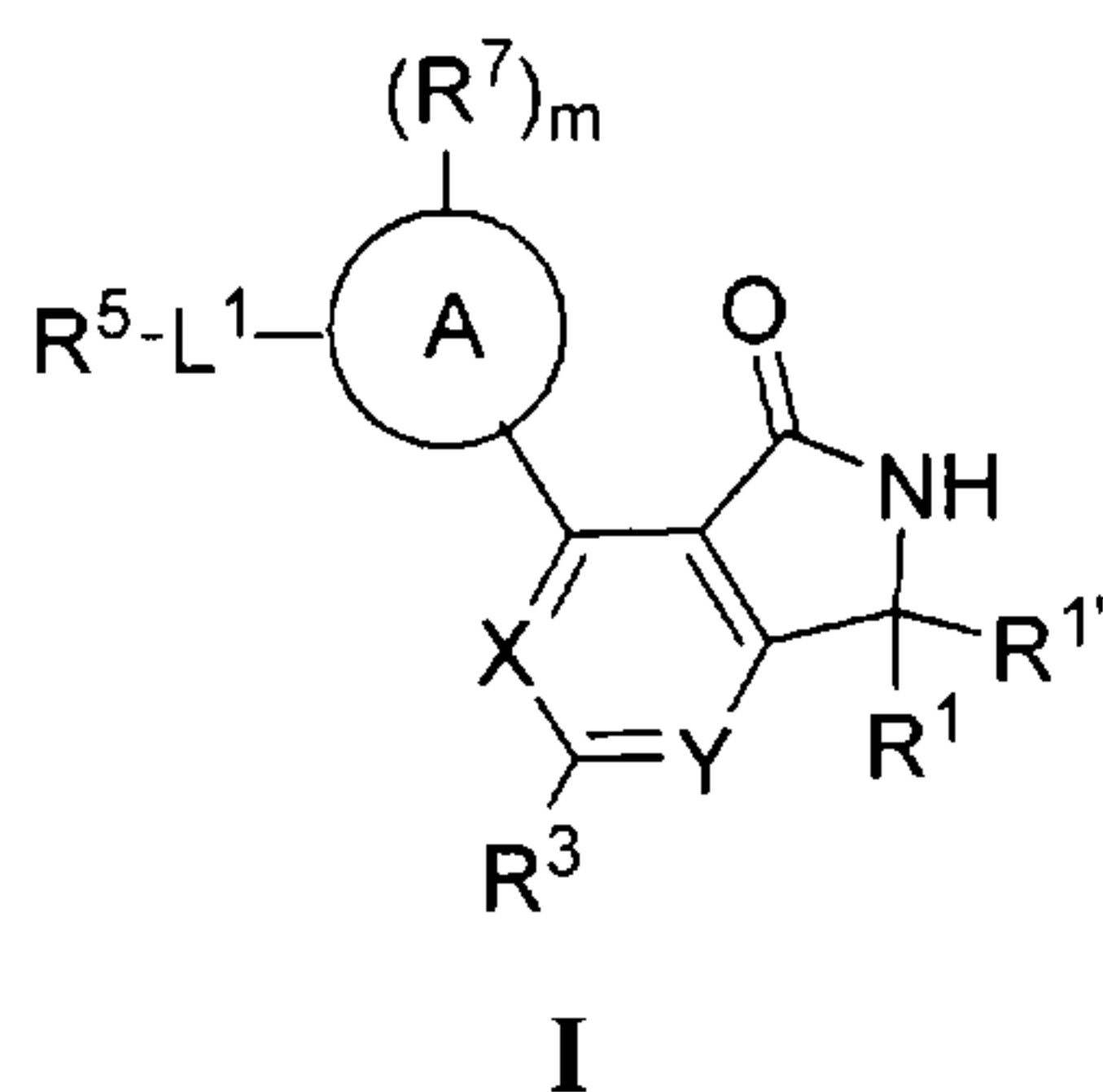
【指定代表圖】

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】

TYK2 抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

TYK2 INHIBITORS AND USES THEREOF

【技術領域】

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

【先前技術】

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

蛋白質激酶構成負責控制細胞內多種信號轉導過程的一大類結構上相關之酶。由於蛋白質激酶之結構及催化功能保守，故認為其係自共同祖先基因演化而來的。幾乎所有激酶均含有類似的具250-300個胺基酸之催化域。激酶可根據其磷酸化受質而分類成多個家族(例如蛋白質-酪胺酸、蛋白質-絲胺酸/蘇胺酸、脂質等)。

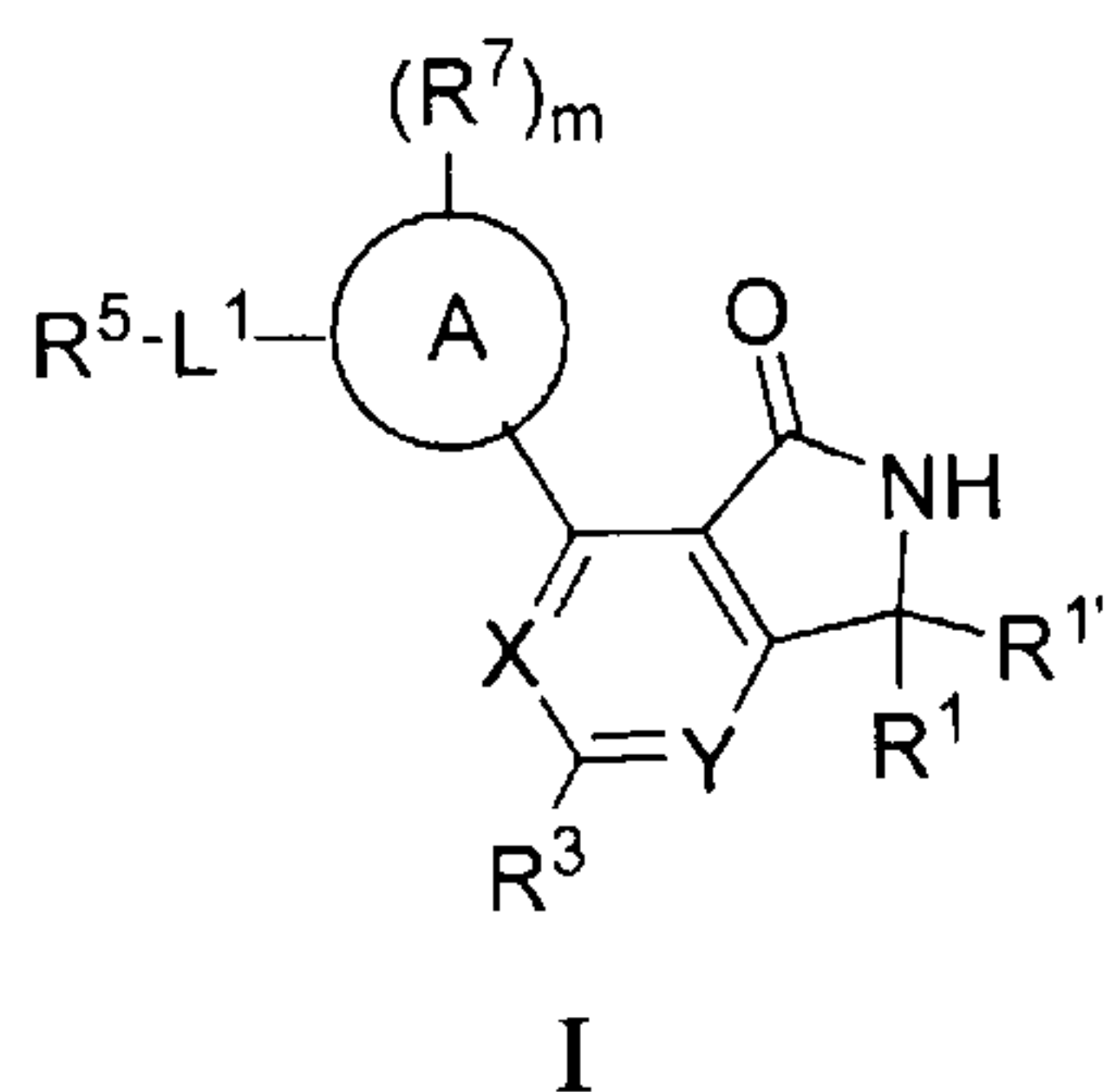
一般而言，蛋白質激酶藉由實現磷醯基由核苷三磷酸至涉及信號傳導路徑之蛋白質受體的轉移來介導細胞內信號傳導。此等磷酸化事件充當可調節或調控靶蛋白生物功能之分子開/關轉換器。對多種細胞外刺激及其他刺激作出反應，最終觸發此等磷酸化事件。此類刺激之實例包括環境及化學應激信號(例如滲壓休克、熱休克、紫外輻射、細菌內毒素及H₂O₂)、細胞激素(例如介白素-1 (IL-1)、介白素-8 (IL-8)及腫瘤壞死因子 α (TNF- α))

及生長因子(例如粒細胞巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)及纖維母細胞生長因子(FGF))。細胞外刺激可影響與細胞生長、遷移、分化、激素分泌、轉錄因子活化、肌肉收縮、葡萄糖代謝、蛋白質合成控制及細胞週期調控相關的一或多種細胞反應。

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

【發明內容】

現已發現本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物能有效的作為TYK2激酶抑制劑。該種化合物具有以下通式I：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中各變量如本文所定義及描述。

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

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

【實施方式】

1. 本發明之某些實施例之一般描述：

本發明化合物及其組合物適用作TYK2蛋白質激酶之抑制劑。

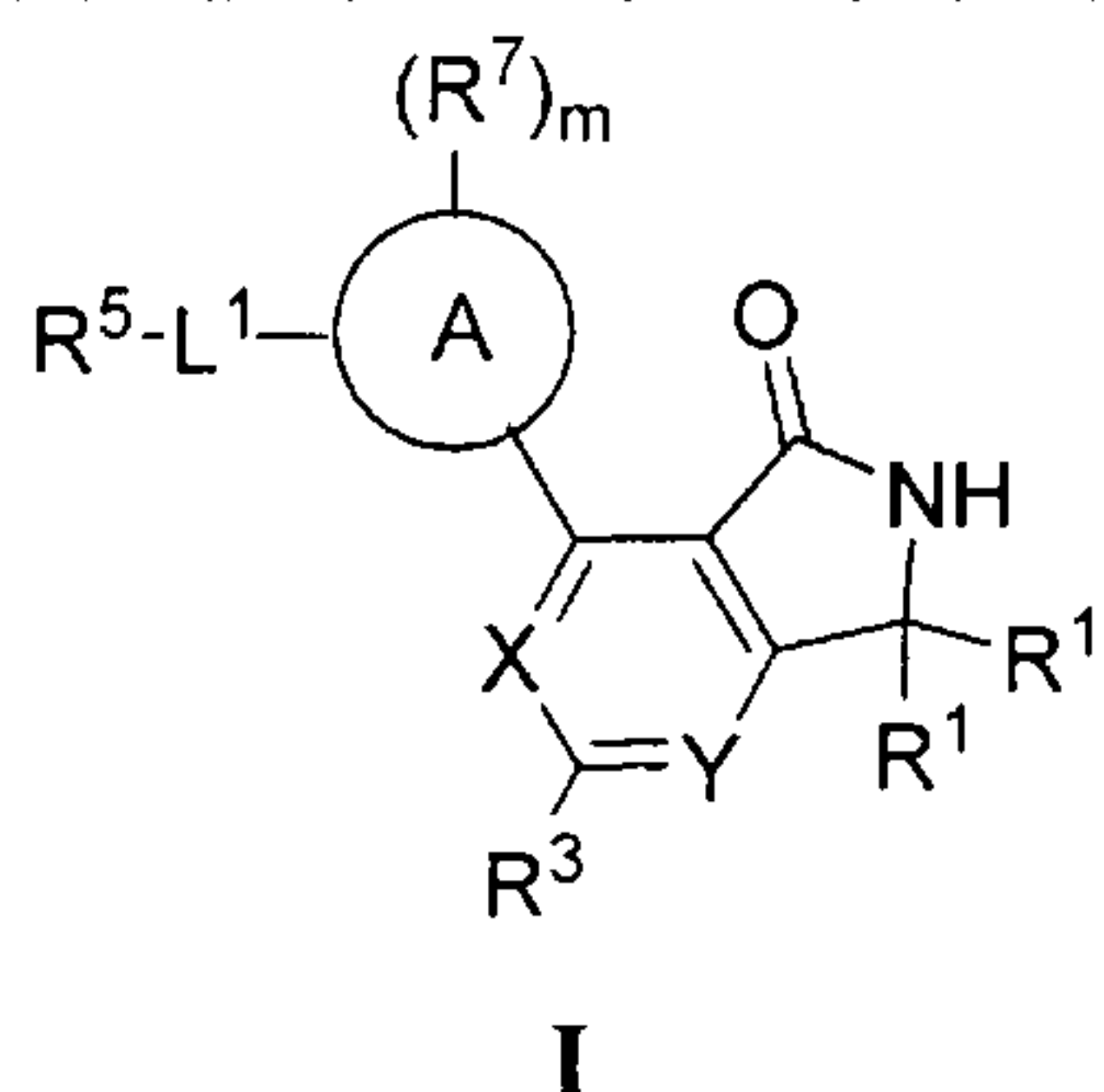
TYK2之結合袋含有複數個水合位點，其中之每一者由單一水分子佔據。此等水分子中之每一者具有與其相關之穩定性等級。如本文所使用，術語「穩定性評級」係指併入與各水分子相關之焓、熵及自由能值之數值計算。此穩定性等級允許對佔據TYK2之結合袋中之水合位點之水分子的相對穩定性進行可量測測定。

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

不希望受任何特定理論束縛，咸信藉由抑制劑使不穩定水分子(亦即具有 > 2.5 kcal/mol之穩定性等級之水分子)移位或破壞或置換穩定水(亦即具有 < 1 kcal/mol之穩定性等級之水分子)使得該抑制劑結合更緊密。因此，相比於不取代不穩定水分子之抑制劑，經設計以取代一或多個不穩定水分子(亦即不藉由任何已知抑制劑取代之彼等不穩定水分子)之抑制劑將為更緊密的結合劑，且因此為更強力抑制劑。

出人意料地發現提供之化合物取代或破壞一或多個不穩定水分子。在一些實施例中，提供之化合物取代或破壞至少兩個不穩定水分子。

在某些實施例中，本發明提供一種式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X及Y各自獨立地為=C(R⁶)-或=N-；

環A為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員部分不飽和單環雜環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6至12員部分不飽和雙環雜環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；或具有2至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員雙環雜芳基環；

R¹及R^{1'}各自獨立地為氫、-R²、鹵素、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂或-N(R)S(O)₂R；或

R¹及R^{1'}與其插入原子一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之3至7員螺稠環。

各R²獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C₁₋₆脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

R³為C₂₋₆脂族基或Cy¹；其中R³經n個R⁸之實例取代；

R⁵為鹵素、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂、-N(R)S(O)₂R及Cy²；其中R⁵經p個R⁹實例取代；或

當環A為雙環或部分不飽和環時，L¹R⁵一起亦可不存在；

Cy¹及Cy²各自獨立地為苯基；3至7員飽和或部分不飽和單環碳環；6至12員雙環碳環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽

和或部分不飽和單環雜環；具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6至12員飽和或部分不飽和雙環雜環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

R^6 在每次出現時獨立地為氫、 $-R^2$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 或 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ；

R^7 及 R^8 在每次出現時獨立地為側氧基、 $-R^2$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 或 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ；

R^9 在每次出現時獨立地為側氧基、 C_{1-6} 羥基脂族基、 $-R^2$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 或 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ；

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

m 為0-2；

n 為0-4；

p 為0-3；及

各 R 獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、苯

基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，或：

同一氮上之兩個R基團與其插入原子一起形成除該氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環。

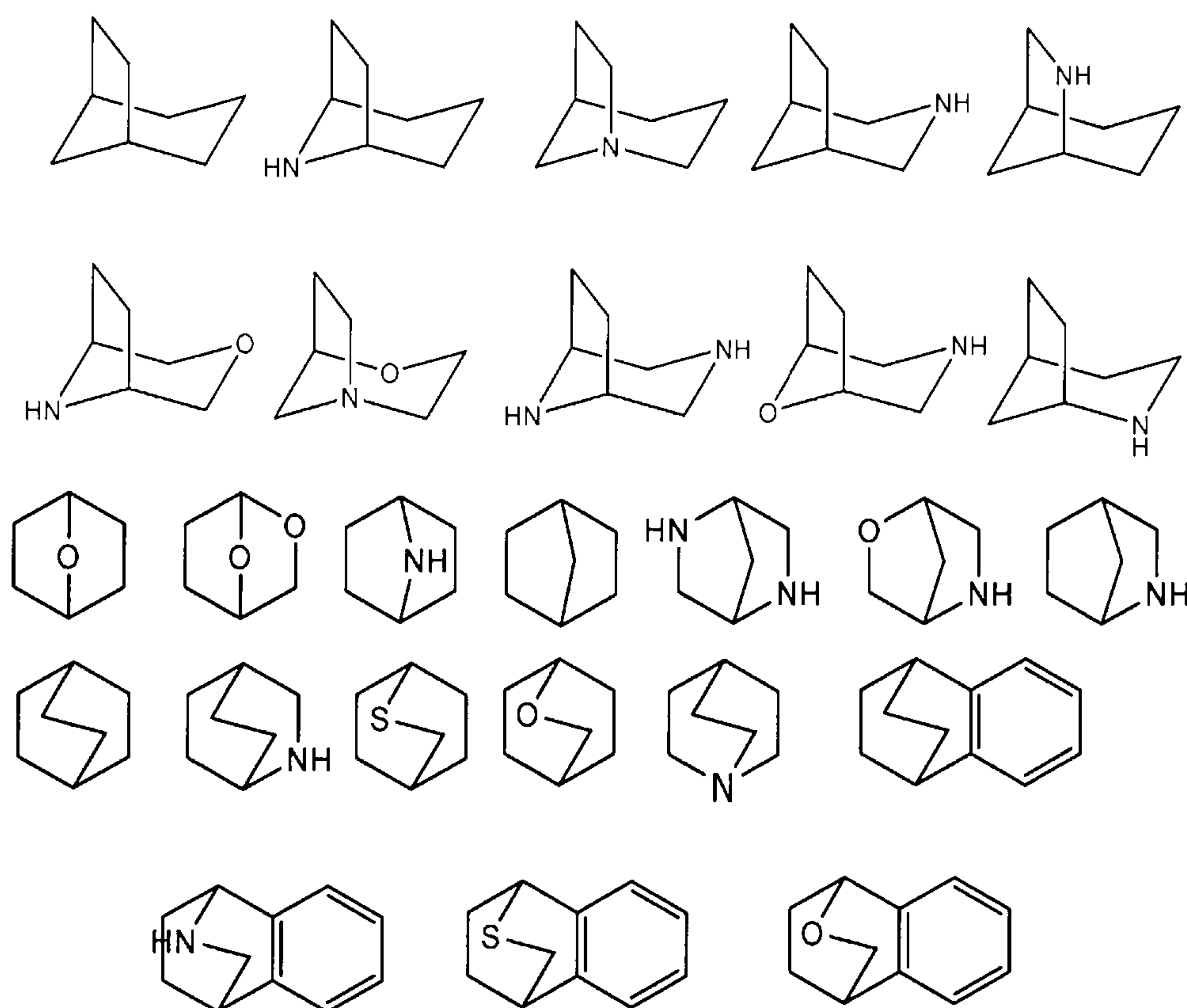
2. 化合物及定義：

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

如本文所用，術語「脂族」或「脂族基」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(亦即非分支鏈)或分支鏈之經取代或未經取代之烴鏈，或完全飽和或含有一或多個不飽和單元、但不為芳族之單環烴或雙環烴(本文中亦稱作「碳環」、「環脂族」或「環烷基」)，其與分子之其餘部分具有單一連接點。除非另外說明，否則脂族基含有1至6個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基含有1至5個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1至4個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1至3個脂族碳原子，且在其他實施例中，脂族基含有1至2個脂族碳原子。在一些實施例中，「環脂族基」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但不為芳族之單環C₃-C₆烴，其與分子之其餘部分具有單一連接

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

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



術語「低碳烷基」係指 C_{1-4} 直鏈或分支鏈烷基。例示性低碳烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及第三丁基。

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

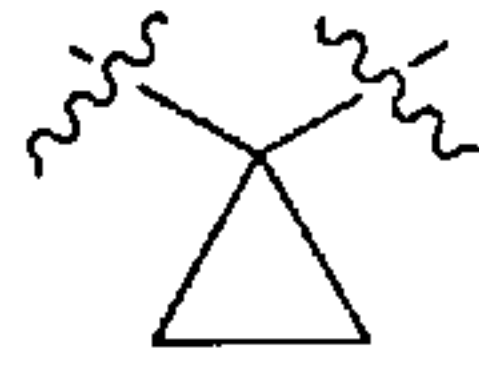
術語「雜原子」意謂氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包括：氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式；或雜環之可經取代氮，例如N(如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH(如在吡咯啉基中)或 NR^+ (如在N經取代之吡咯啉基中))。

如本文所用之術語「不飽和」意謂具有一或多個不飽和單元之部分。

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

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

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

如本文所用，術語「環伸丙基」係指以下結構之二價環丙基：。

術語「鹵素」意謂F、Cl、Br或I。

單獨使用或作為較大部分之一部分，如在「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中使用之術語「芳基」係指具有總共5至14個環成員之單

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

單獨使用或作為例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」之較大部分的一部分使用之術語「雜芳基」及「雜芳-」係指具有5至10個環原子，較佳5、6或9個環原子；在環陣列中具有6、10或14個共用 π 電子；且除碳原子以外，另具有1至5個雜原子之基團。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式；及鹼性氮之任何四級銨化形式。雜芳基包括(但不限於)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡嗪基、噯嗪基、嘧啶基、吡嗪基、𠵽嗪基、嘌呤基、喹啉基及喋啶基。如本文所用，術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括雜芳環稠合至一或多個芳基、環脂族或雜環基環之基團，其中自由基或連接點在雜芳環上。非限制性實例包括𠵽哌基、異𠵽哌基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、𠵽啞基、苯并咪咗基、苯并噻咗基、喹啉基、異喹啉基、𠵽啉基、酞嗪基、喹咗啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、𠵽咗基、𠵽啞基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。雜芳基可為單環或雙環的。術語「雜芳基(heteroaryl)」可與術語「雜芳環(heteroaryl ring)」、「雜芳基(heteroaryl group)」或「雜芳族基(heteroaromatic)」互

換使用，該等術語中之任一者包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

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

雜環可在任何雜原子或碳原子處連接至其側基，從而產生穩定結構，且任何環原子均可視情況經取代。此類飽和或部分不飽和雜環自由基之實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基吡咯啉基、哌啉基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑啉基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊環基、二氮呋基、噁氮呋基、噻環氮己三烯基、嗎啉基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷及奎寧環基。術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基環(heterocyclyl ring)」、「雜環基(heterocyclic group)」、「雜環部分(heterocyclic moiety)」及「雜環基(heterocyclic radical)」可在本文中互換使用，且亦包括雜環基環稠合至一或多個芳基、雜芳基或環脂族環之基團，諸如二氫吲哚基、3*H*-吲哚基、吡啶基或四氫喹啉基。雜環基可為單環或雙環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

如本文所用，術語「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或參鍵之環

部分。術語「部分不飽和」欲涵蓋具有多個不飽和位點之環，但不欲包括如本文所定義之芳基或雜芳基部分。

如本文所述，本發明化合物可含有「視情況經取代」部分。一般而言，術語「經取代之」無論之前有術語「視情況」或無均意謂指定部分之一或多個氫經適合之取代基替換。除非另有指示，否則「視情況經取代」之基團可在基團之各可取代位置處具有適合的取代基，且當任何既定結構中之一個以上位置可經一個以上選自指定基團之取代基取代時，在每一位置處之取代基可相同或不同。本發明所預想之取代基之組合較佳為引起形成穩定或化學可行化合物之組合。如本文所用，術語「穩定」係指化合物在經受允許其產生、偵測及(在某些實施例中)其回收、純化及用於本文所揭示之一或多種目的之條件時不發生實質上改變。

「視情況經取代」之基團之可取代碳原子上之適合單價取代基獨立地為鹵素； $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ，其可經 R° 取代； $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ，其可經 R° 取代； $-CH=CHPh$ ，其可經 R° 取代； $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基，其可經 R° 取代； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ；

$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$;
 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$;
 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$;
 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{C}_{1-4}\text{直鏈或分支鏈伸烷基})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; 或 $-(\text{C}_{1-4}\text{直鏈或分支鏈伸烷基})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, 其中每個 R°
 可如下文所定義經取代且獨立地為氫、 C_{1-6} 脂族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2-(5\text{至}6\text{員雜芳基環})$ 或具有0至4個獨立地選自氮、氧或
 硫之雜原子的5至6員飽和、部分不飽和或芳基環，或與以上定義無關，兩
 個獨立出現的 R° 與其插入原子一起形成具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫
 之雜原子的3至12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環，其可以如下文所
 定義經取代。

R° (或由兩個獨立出現之 R° 與其插入原子共同形成之環) 上之適合單
 價取代基獨立地為鹵素、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基}\text{R}^\bullet)$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$; $-\text{O}(\text{鹵基}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、
 $-\text{SiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{OSiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{直鏈或分支鏈伸烷基})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 或
 $-\text{SSR}^\bullet$ ，其中各 $\text{R}^\bullet$ 未經取代或在前面有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵
 素取代，且獨立地選自 C_{1-4} 脂族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或具有0至4個
 獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。 R°
 之飽和碳原子上之適合的二價取代基包括 $=\text{O}$ 及 $=\text{S}$ 。

「視情況經取代」之基團之飽和碳原子上之適合二價取代基包括以
 下： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^*_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、

$=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$ 或 $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$ ，其中 R^* 在每次出現時各自獨立地選自氫、可如下文所定義經取代之 C_{1-6} 脂族基或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。結合至「視情況經取代」之基團之鄰接可取代碳之適合的二價取代基包括： $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}-$ ，其中各單獨出現之 R^* 係選自氫、可如下所定義地經取代之 C_{1-6} 脂族或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。

R^* 之脂族基上之適合的取代基包括鹵素、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{鹵基}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ，其中各 $\text{R}^\bullet$ 未經取代或在前面有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為 C_{1-4} 脂族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。

「視情況經取代」之基團的可取代氮上的適合取代基包括 $-\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ ；其中各 $\text{R}^\dagger$ 獨立地為氫、可以如下文所定義經取代之 C_{1-6} 脂肪族基、未經取代之 $-\text{OPh}$ 或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5至6員飽和、部分不飽和或芳基環，或與以上定義無關，兩個獨立出現之 $\text{R}^\dagger$ 與其插入原子一起形成具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

$\text{R}^\dagger$ 之脂族基上之適合的取代基獨立地為鹵素、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{鹵基}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ，其中各 $\text{R}^\bullet$ 未經取代或在前面有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵

素取代，且獨立地為C₁₋₄脂族基、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀₋₁Ph或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。

如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷範疇內適用於與人類及低等動物之組織接觸而無不當毒性、刺激、過敏反應及其類似者且與合理益處/風險比相稱的鹽。醫藥學上可接受之鹽在此項技術中已為所熟知。舉例而言，S. M. Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中詳細描述醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用之方式併入本文中。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括來源於適合的無機及有機酸及鹼之鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)形成之鹽，或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似物。

衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及N⁺(C₁₋₄烷基)₄

鹽。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括(適當時)無毒性銨、四級銨及使用相對離子(諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根)形成之胺陽離子。

除非另外說明，否則本文所描繪之結構亦意欲包括該結構之所有異構(例如對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形異構))形式；例如，對各不對稱中心之R及S組態、Z及E雙鍵異構體及Z及E構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形異構)混合物屬於本發明之範疇內。除非另外說明，否則本發明化合物之所有互變異構形式均在本發明之範疇內。另外，除非另外說明，否則本文所描繪之結構亦意欲包括僅在存在一或多個經同位素增濃之原子的方面不同之化合物。舉例而言，包括氫由氘或氚替換或碳由 ^{13}C 或 ^{14}C 增濃之碳替換、具有本發明結構之化合物處於本發明之範疇內。此類化合物適用作例如分析工具、生物分析中之探針或根據本發明之治療劑。在某些實施例中，所提供之化合物的彈頭部分 R^1 包含一或多個氘原子。在某些實施例中，所提供之化合物的環B可經一或多個氘原子取代。

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

本發明化合物可繫栓至可偵測部分。應瞭解，該等化合物適用作顯影劑。一般熟習此項技術者將認識到可偵測部分可經由適合的取代基連接至所提供之化合物。如本文所用，術語「適合之取代基」係指能夠共價連接

至可偵測部分之部分。此類部分已為一般熟習此項技術者所熟知且包括含有例如羧酸根部分、胺基部分、巰基部分或羥基部分(僅舉幾例)之基團。應瞭解，該等部分可直接連接至所提供化合物或經由繫栓基團，諸如二價飽和或不飽和烴鏈。在一些實施例中，此類部分可經由點擊化學連接。在一些實施例中，該等部分可經由疊氮化合物與炔烴視情況在銅催化劑存在下之1,3-環加成連接。使用點擊化學之方法在此項技術中已知且包括Rostovtsev等人, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, **41**, 2596-99及Sun等人, *Bioconjugate Chem.*, 2006, **17**, 52-57描述之彼等方法。

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

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

如本文所用，術語「螢光標記」、「螢光染料」及「螢光團」係指以限定激發波長吸收光能且以不同波長發射光能之部分。螢光標記之實例包括(但不限於)：Alexa Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660及Alexa Fluor 680)、AMCA、AMCA-S、

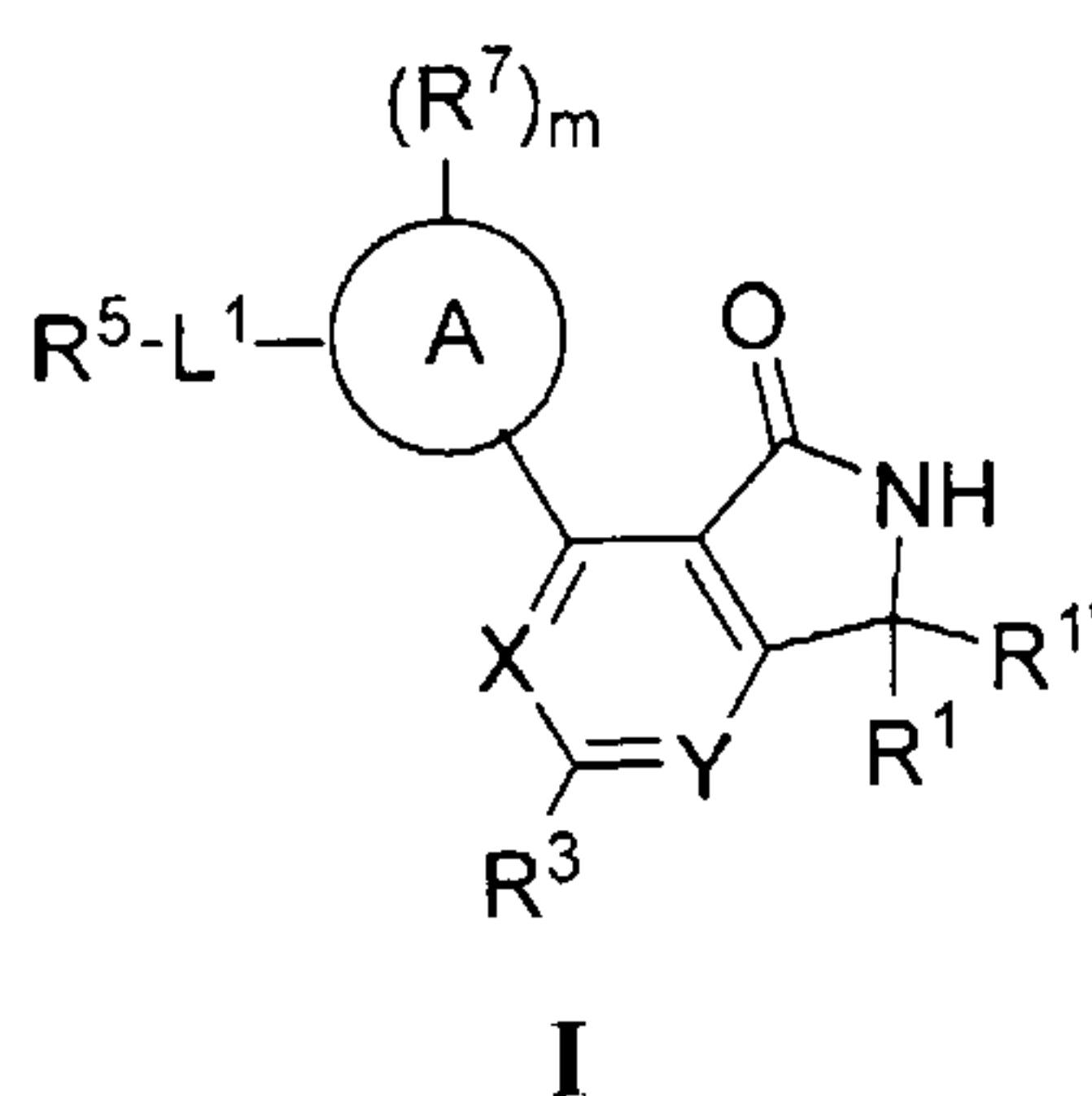
BODIPY染料(BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665)、羧基若丹明6G、羧基-X-若丹明(rhodamine) (ROX)、Cascade Blue、Cascade Yellow、香豆素343、花青染料(Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5)、丹磺醯基、Dapoxyl、二烷基胺基香豆素、4',5'-二氯-2',7'-二甲氧基-螢光素、DM-NERF、伊紅(Eosin)、赤蘚紅(Erythrosin)、螢光素、FAM、羥基香豆素、IRDye (IRD40、IRD 700、IRD 800)、JOE、Lissamine若丹明B、瑪麗娜藍(Marina Blue)、甲氧基香豆素、蔡螢光素、俄勒岡綠(Oregon Green)488、俄勒岡綠500、俄勒岡綠514、太平洋藍、PyMPO、芘、若丹明B、若丹明6G、若丹明綠、若丹明紅、Rhodol Green、2',4',5',7'-四-溴碘-螢光素、四甲基-若丹明(TMR)、羧基四甲基若丹明(TAMRA)、德克薩斯紅(Texas Red)、德克薩斯紅-X。

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

如本文所用，術語「可量測親和力」及「可量測地抑制」意謂在包含本發明化合物或其組合物及TYK2蛋白質激酶之樣本與包含TYK2蛋白質激酶但不存在該化合物或其組合物之等效樣本之間的TYK2蛋白質激酶活性之可量測改變。

3. 例示性實施例之說明：

如上文所描述，在某些實施例中，本發明提供一種式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X及Y各自獨立地為=C(R⁶)-或=N-；

環A為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員部分不飽和單環雜環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6至12員部分不飽和雙環雜環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；或具有2至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員雙環雜芳基環；

R¹及R^{1'}各自獨立地為氫、-R²、鹵素、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂或-N(R)S(O)₂R；或

R¹及R^{1'}與其插入原子一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之3至7員螺稠環。

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

R^3 為 C_{2-6} 脂族基或 Cy^1 ；其中 R^3 經 n 個 R^8 之實例取代；

R^5 為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 及 Cy^2 ；其中 R^5 經 p 個 R^9 實例取代；或

當環A為雙環或部分不飽和環時， L^1R^5 一起亦可不存在；

Cy^1 及 Cy^2 各自獨立地為苯基；3至7員飽和或部分不飽和單環碳環；6至12員雙環碳環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和單環雜環；具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6至12員飽和或部分不飽和雙環雜環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

R^6 在每次出現時獨立地為氫、 $-R^2$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 或 $-N(R)S(O)_2R$ ；

R^7 及 R^8 在每次出現時獨立地為側氧基、 $-R^2$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 或 $-N(R)S(O)_2R$ ；

R^9 在每次出現時獨立地為側氧基、 C_{1-6} 羥基脂族基、 $-R^2$ 、鹵素、 $-CN$ 、

-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、
-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、
-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂或-N(R)S(O)₂R；

L¹為共價鍵或C₁₋₆二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個次甲基單元視情況且獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、
-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂-、-S(O)₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、
-S-、-S(O)-或-S(O)₂-置換；

m為0-2；

n為0-4；

p為0-3；及

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C₁₋₆脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，或：

同一氮上之兩個R基團與其插入原子一起形成除該氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環。

如上文一般定義，X及Y各自為=C(R⁶)-或=N-。在一些實施例中，X及Y各自為=C(R⁶)-或=N-，其限制條件為X及Y不同時為=C(R⁶)-。在一些實施例中，X及Y均為=N-。在一些實施例中，X為=N-且Y為=C(R⁶)-。在一些實施例中，X為=C(R⁶)-且Y為=N-。在一些實施例中，X與Y均為=C(R⁶)-。

如上文一般定義，環A為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員部分不飽和單環雜環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫

之雜原子的6至12員部分不飽和雙環雜環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；或具有2至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員雙環雜芳基環。

在一些實施例中，環A為苯基。在一些實施例中，環A為具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員部分不飽和單環雜環。在一些實施例中，環A為具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6至12員部分不飽和雙環雜環。在一些實施例中，環A為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基。在一些實施例中，環A為具有2至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員雙環雜芳基環。在一些實施例中，環A為具有1至2個選自氮、氧及硫之雜原子的5員雜芳基。在一些實施例中，環A為具有1至4個氮之5員雜芳基。在一些實施例中，環A為具有1至4個氮之6員雜芳基。環A為苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡嗪基、噻嗪-3-基、噻嗪-4-基、吡唑-1-基、吡唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、1,2,4-三唑-1-基、咪唑-1-基、咪唑-2-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、異噁唑-3-基、異噁唑-4-基、異噁唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、異噻唑-3-基、異噻唑-4-基或異噻唑-5-基。在一些實施例中，環A為吡啶基。在一些實施例中，環A為嘧啶基。在一些實施例中，環A為吡嗪基。在一些實施例中，環A為吡唑基。在一些實施例中，環A為咪唑基。在一些實施例中，環A為噁唑基。在一些實施例中，環A為異噁唑基。在一些實施例中，環A為異噻唑基。在一些實施例中，環A為咪唑啉。在一些實施例中，環A為噁唑啉。在一些實施例中，環A為噻唑啉。例示性環A基團包括表1中描繪之彼等基團。

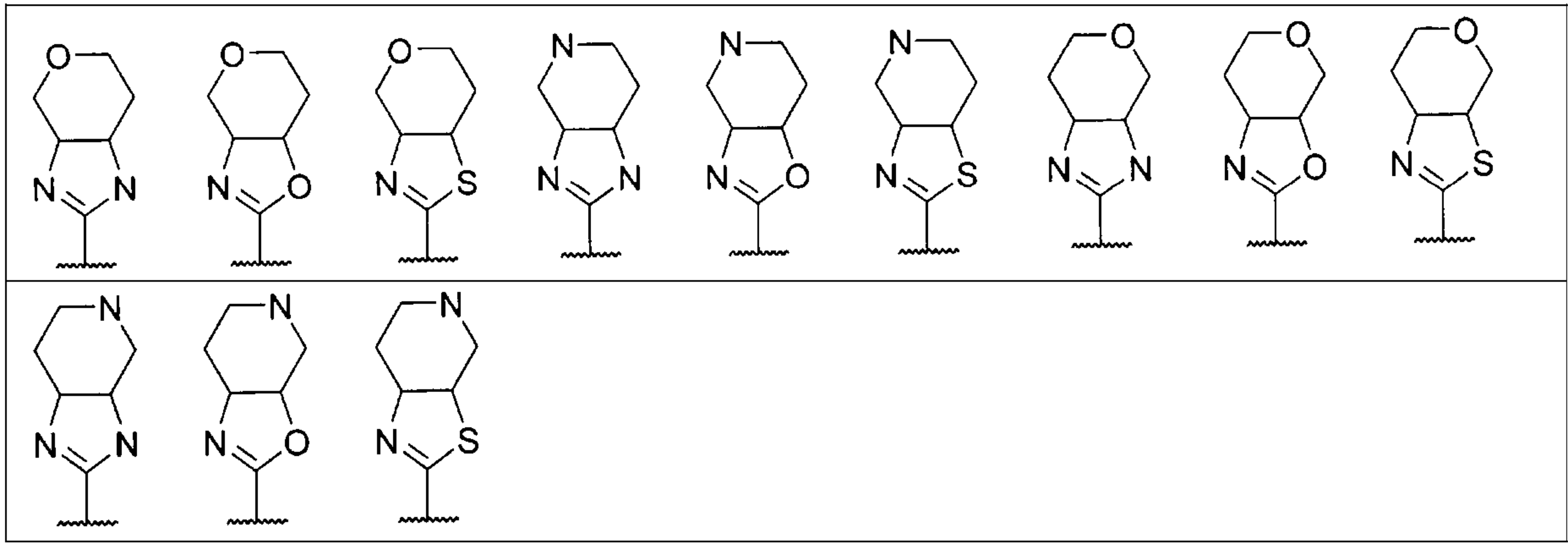
熟習此項技術者將瞭解既定環A之多種區位異構體均可能存在。除非

另外說明，否則意欲包涵所有區位異構體。舉例而言，環A可為1-吡唑基、2-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基或5-吡唑基。在一些實施例中，環A經由其氮中之一者連接至雙環核心。在一些實施例中，環A經由其碳原子中之一者連接至雙環核心。

同樣地，當環A為苯基時，多個連接點為可能的。在一些實施例中，當環A為苯基時，L¹處於分子其餘部分連接點之對位。在一些實施例中，L¹處於分子其餘部分連接點之間位。在一些實施例中，L¹處於分子其餘部分連接點之鄰位。

在一些實施例中，當環A部分不飽和時，其選自下表A中之結構，其各自可未經取代或經L¹R⁵或如上所指出之R⁷的m個實例取代：

表A. 例示性部分不飽和環A基團

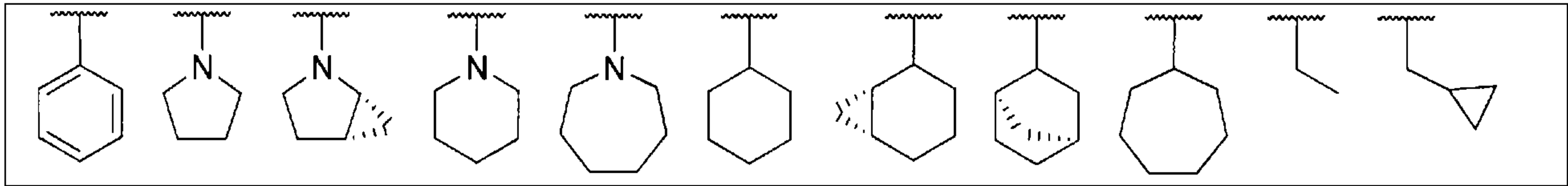


如上文一般定義， R^1 及 $R^{1'}$ 各自獨立地為氫、 $-R^2$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 或 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ；或 R^1 及 $R^{1'}$ 與其插入原子一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4至7員螺稠環。

在一些實施例中， R^1 與 $R^{1'}$ 均為氫。在一些實施例中， R^1 及 $R^{1'}$ 各自獨立地為 $-R^2$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 或 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 。在某些實施例中， R^1 及 $R^{1'}$ 各自為甲基。在一些實施例中， R^1 及 $R^{1'}$ 各自為甲基且另一者為氫。在一些實施例中， R^1 及 $R^{1'}$ 與其插入原子一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之3至7員螺稠環。在一些實施例中， R^1 及 $R^{1'}$ 與其插入原子一起形成視情況經取代之3至7員螺稠合碳環。在一些實施例中， R^1 及 $R^{1'}$ 與其中間原子一起形成視情況經取代之螺環丙基環。在一些實施例中， R^1 及 $R^{1'}$ 與其插入原子一起形成具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之3至7員螺稠合雜環。

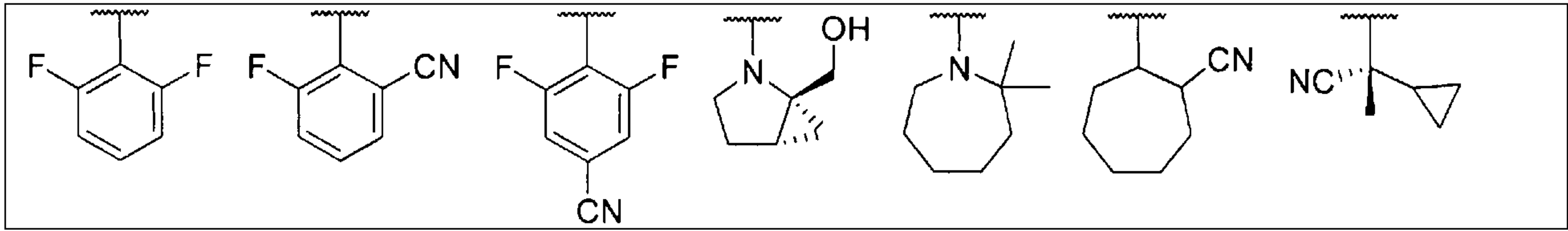
如上文一般定義， R^3 為 C_{2-6} 脂族或 Cy^1 ；其中 R^3 經 R^8 之 n 個實例取代。在一些實施例中， R^3 為 C_{2-6} 脂族基。在一些實施例中， R^3 為 Cy^1 。例示性 R^3 基團包括表1中描繪之彼等基團。在一些實施例中， R^3 選自下表B1中描繪之彼等基團。

表B1. 例示性 R^3 基團



在一些實施例中，每 $R^3(R^8)_n$ 一起選自下表B2中描繪之結構。

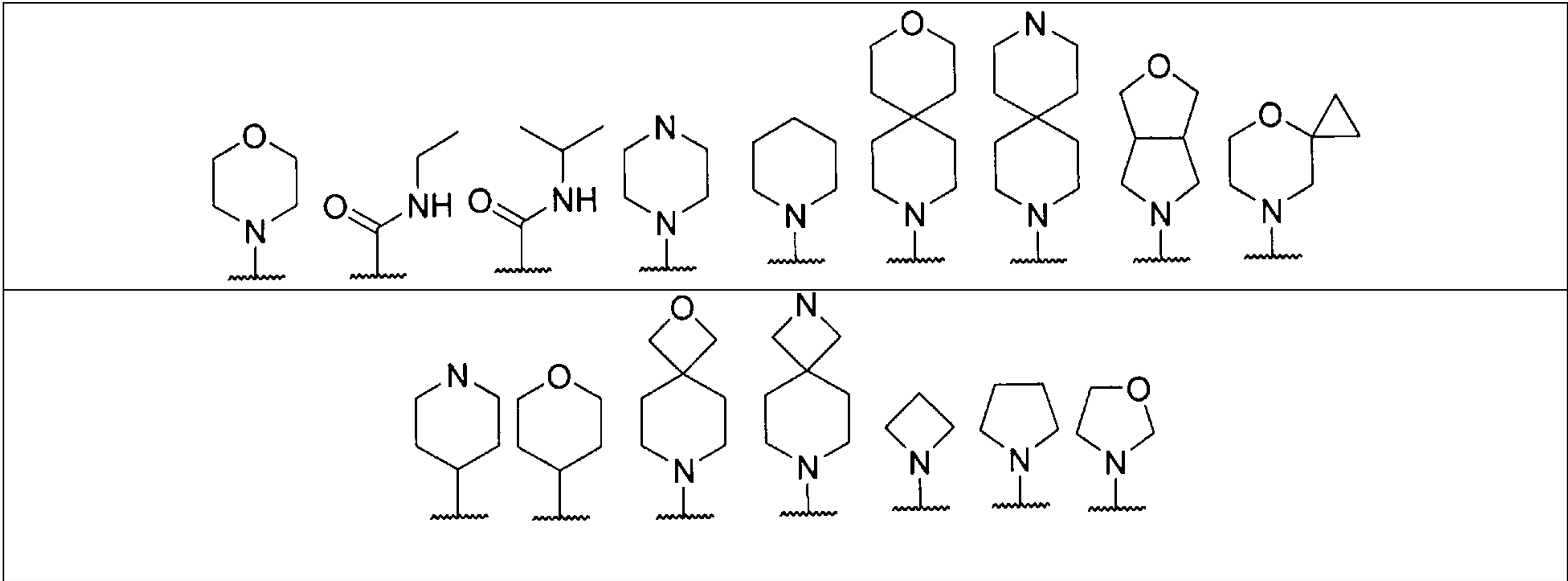
表B2. 例示性 $R^3(R^8)_n$ 基團



如上文一般定義， R^5 為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 及 Cy^2 ；其中 R^5 經 R^9 之 p 個實例取代；或當環A為雙環或部分不飽和時， L^1R^5 一起亦可不存在。

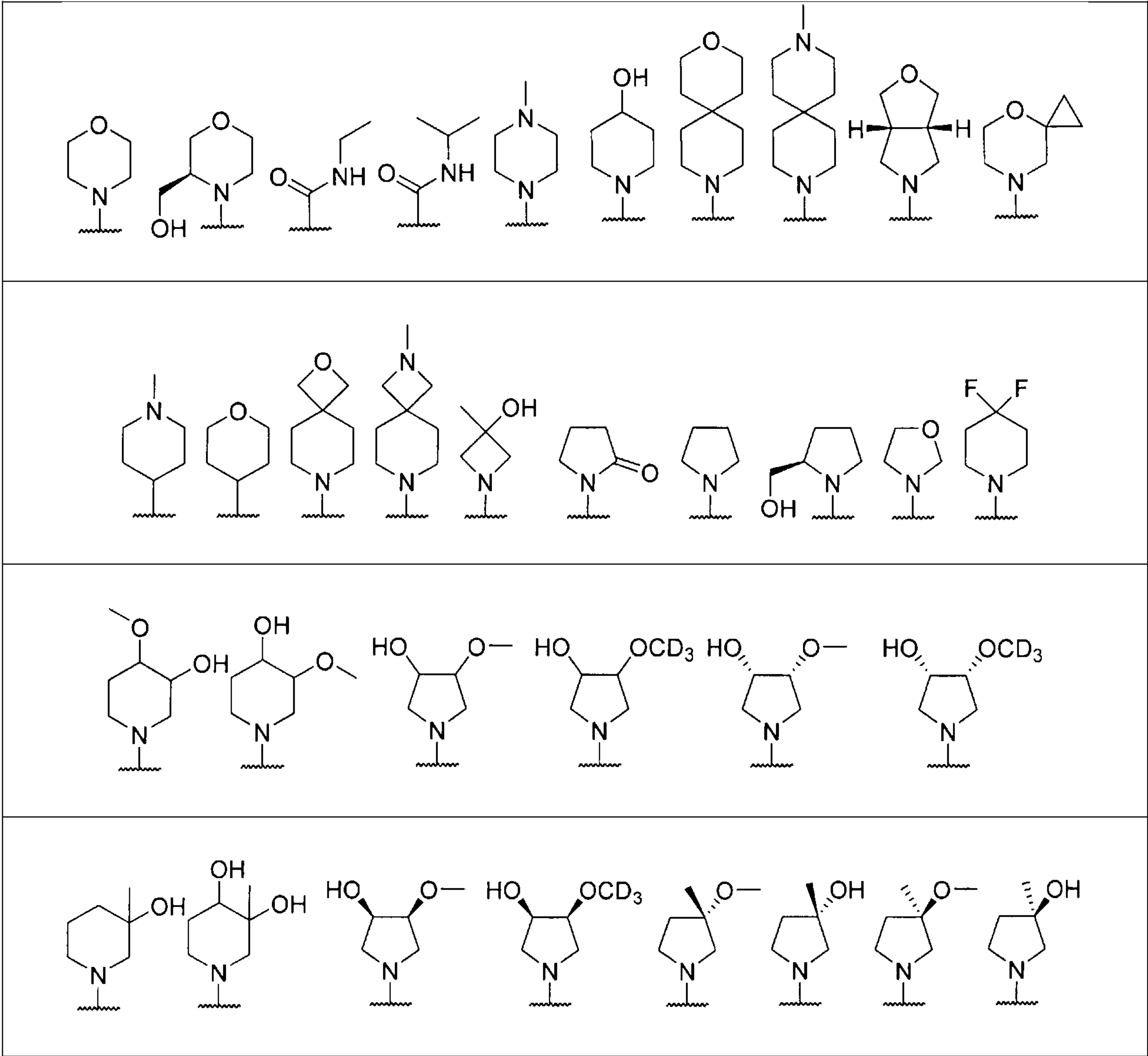
在一些實施例中， R^5 為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 。在一些實施例中， R^5 為 Cy^2 。在一些實施例中，環A部分不飽和，且 L^1R^5 一起不存在。在一些實施例中，環A為雙環，且 L^1R^5 一起不存在。例示性 R^5 基團包括表1中描繪之彼等基團。在一些實施例中， R^5 一起選自下表B3中描繪之彼等基團：

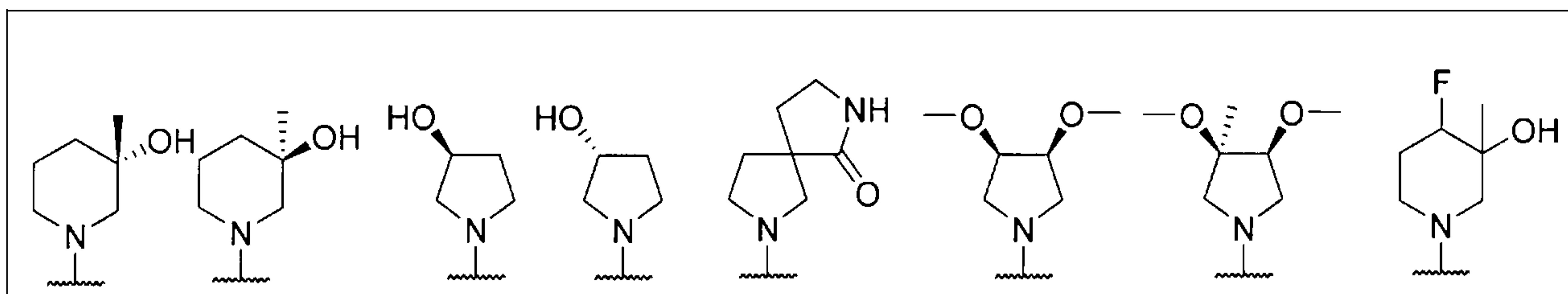
表B3. 例示性R⁵基團



在一些實施例中，R⁵(R⁹)_p一起選自下表B4中描繪之結構。

表B4. 例示性R⁵(R⁹)_p基團





如上文一般定義， Cy^1 及 Cy^2 各自獨立地為苯基；3至7員飽和或部分不飽和單環碳環；6至12員雙環碳環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和單環雜環；具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6至12員飽和或部分不飽和雙環雜環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。

在一些實施例中， Cy^1 為苯基。在一些實施例中， Cy^1 為3至7員飽和或部分不飽和單環碳環。在一些實施例中， Cy^1 為3至7員飽和單環碳環。在一些實施例中， Cy^1 為3至7員部分不飽和單環碳環。在一些實施例中， Cy^1 為6至12員雙環碳環。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和單環雜環。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至7員飽和單環雜環。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至7員部分不飽和單環雜環。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6至12員飽和或部分不飽和雙環雜環。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6至12員飽和雙環雜環。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6至12員部分不飽和雙環雜環。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員雜芳基環。在一些實施例中， Cy^1 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員雜芳基環。

在一些實施例中， Cy^2 為苯基。在一些實施例中， Cy^2 為3至7員飽和或部分不飽和單環碳環。在一些實施例中， Cy^2 為3至7員飽和單環碳環。在一些實施例中， Cy^2 為3至7員部分不飽和單環碳環。在一些實施例中， Cy^2 為6至12員雙環碳環。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和單環雜環。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至7員飽和單環雜環。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至7員部分不飽和單環雜環。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6至12員飽和或部分不飽和雙環雜環。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6至12員飽和雙環雜環。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6至12員部分不飽和雙環雜環。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員雜芳基環。在一些實施例中， Cy^2 為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員雜芳基環。

如上文一般定義， R^6 在每次出現時獨立地為氫、 $-R^2$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 或 $-N(R)S(O)_2R$ 。在一些實施例中， R^6 之兩個實例為氫。在一些實施例中， R^6 之一個實例為氫，且其他實例為 $-R^2$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、

-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂或-N(R)S(O)₂R。在一些實施例中，R⁶之兩個實例為-R²、鹵素、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂或-N(R)S(O)₂R。

如上文一般定義，L¹為共價鍵或C₁₋₆二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個次甲基單元視情況且獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂-、-S(O)₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-置換。在一些實施例中，當L¹為共價鍵時，R⁵不為未經取代之烷基。在一些實施例中，L¹為共價鍵。在其他實施例中，L¹為C₁₋₆二價烴鏈，其中該鏈之一個或兩個次甲基單元視情況且獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂-、-S(O)₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-置換。

在一些實施例中，L¹為C₁二價烴鏈，其中該鏈之一個亞甲基單元經-C(O)- (例如-C(O)-)置換。在一些實施例中，L¹為-CH₂C(O)- (其中羰基鄰近於R⁵)。在一些實施例中，L¹為-C(O)CH₂- (其中羰基鄰近於環A)。例示性L¹基團包括表1中描繪之彼等基團。

如上文一般定義，R⁸在每次出現時獨立地為-R²、鹵素、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂或-N(R)S(O)₂R。在一些實施例中，R⁸之至少一個實例為鹵素。在一些實施例中，R⁸之至少一個實例為氟。在一些實

施例中， R^8 之至少一個實例為氯。在一些實施例中， R^8 之至少一個實例為-OR。在一些實施例中， R^8 之至少一個實例為-OH。在一些實施例中， R^8 之至少一個實例為-NR₂。在一些實施例中， R^8 之至少一個實例為-NH₂。在一些實施例中， R^8 之至少一個實例為-CN。在一些實施例中， R^8 之至少一個實例為視情況經取代之C₁₋₆脂族基。在一些實施例中， R^8 之至少一個實例為C₁₋₆烷基。在一些實施例中， R^8 之至少一個實例為甲基。在一些實施例中， R^8 之至少一個實例為經一或多個鹵素取代之C₁₋₆烷基。在一些實施例中， R^8 之至少一個實例為經一或多個-OH基團取代之C₁₋₆烷基。在一些實施例中， R^8 之至少一個實例為羥基甲基。在一些實施例中， R^8 之至少一個實例為鹵素，且 R^8 之至少一個實例為-CN。在一些實施例中， R^8 之至少一個實例為CF₃。在一些實施例中，各 R^8 為鹵素。在一些實施例中，各 R^8 為氟、氯、甲基或CF₃。例示性 R^8 基團包括表1中描繪之彼等基團。

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

如上文一般定義， R^9 在每次出現時獨立地為側氧基、C₁₋₆羥基脂族基、-R²、鹵素、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂或-N(R)S(O)₂R。

在一些實施例中， R^9 之至少一個實例為側氧基。在一些實施例中， R^9 之至少一個實例為-R²。在一些實施例中， R^9 之至少一個實例為視情況經取代之C₁₋₆脂族基。在一些實施例中， R^9 之至少一個實例為C₁₋₆烷基。在一些實施例中， R^9 之至少一個實例為甲基。在一些實施例中， R^9 之至少一個實

例為 C_{1-6} 羥基脂族基。在一些實施例中， R^9 為羥甲基。在一些實施例中， R^9 為羥乙基。在一些實施例中， R^9 為羥基環丁基。在一些實施例中， R^9 為羥基環丁基。在一些實施例中， R^9 為N,N-二甲胺基乙基。在一些實施例中， R^9 為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中， R^9 係選自-OH、-OEt、-NH₂、NHEt、氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、氧雜環丁烷基、四氫硫哌喃基及四氫呋喃基。在一些實施例中，當 L^1 不存在時，至少一個 R^9 為側氧基。

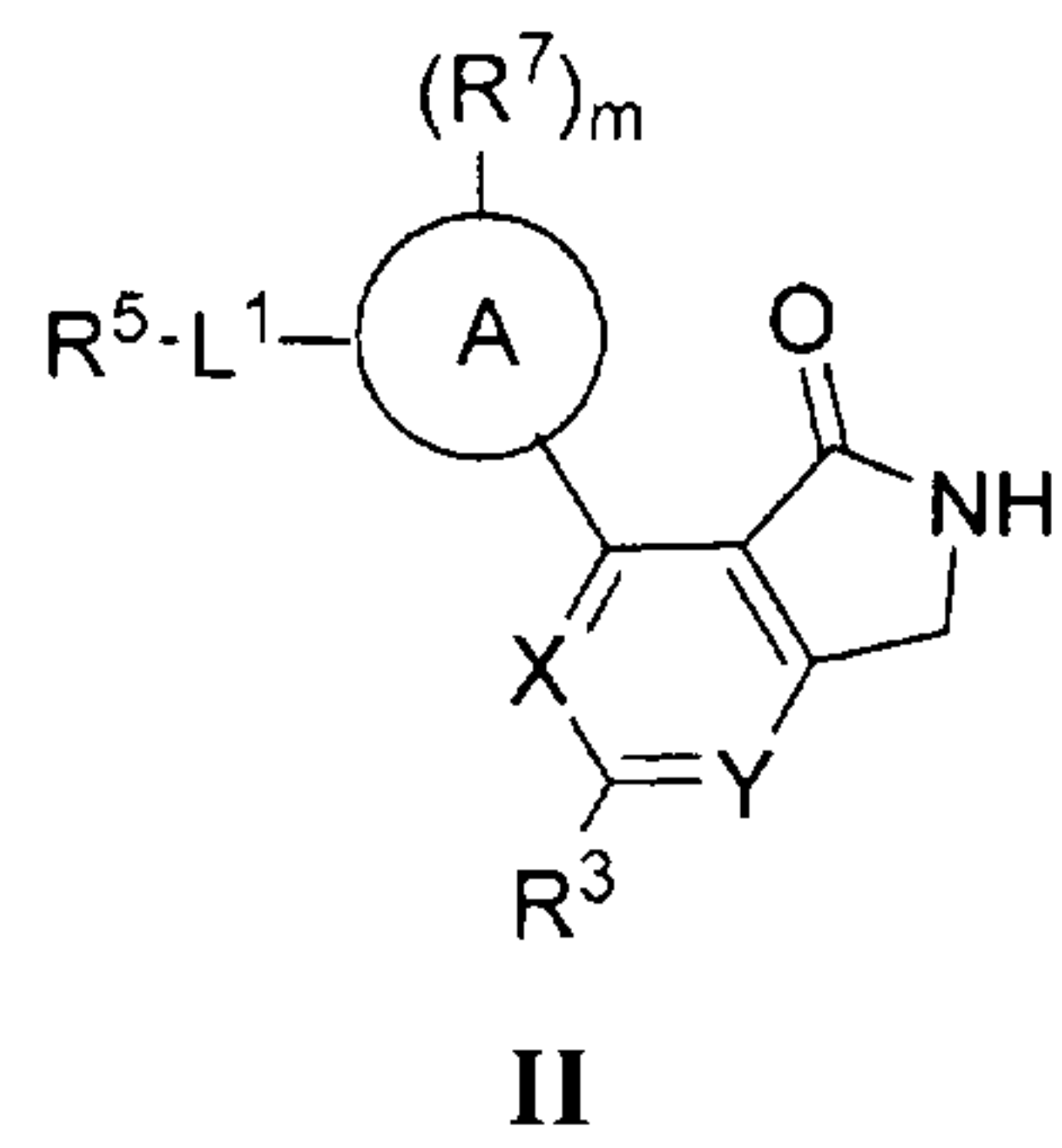
如上文一般定義， m 為0至4。在一些實施例中， m 為0。在一些實施例中， m 為1至4。在一些實施例中， m 為1。在一些實施例中， m 為2。在一些實施例中， m 為3。在一些實施例中， m 為4。

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

如上文一般定義， p 為0至3。在一些實施例中， p 為0。在一些實施例中， p 為1至3。在一些實施例中， p 為1。在一些實施例中， p 為2。在一些實施例中， p 為3。

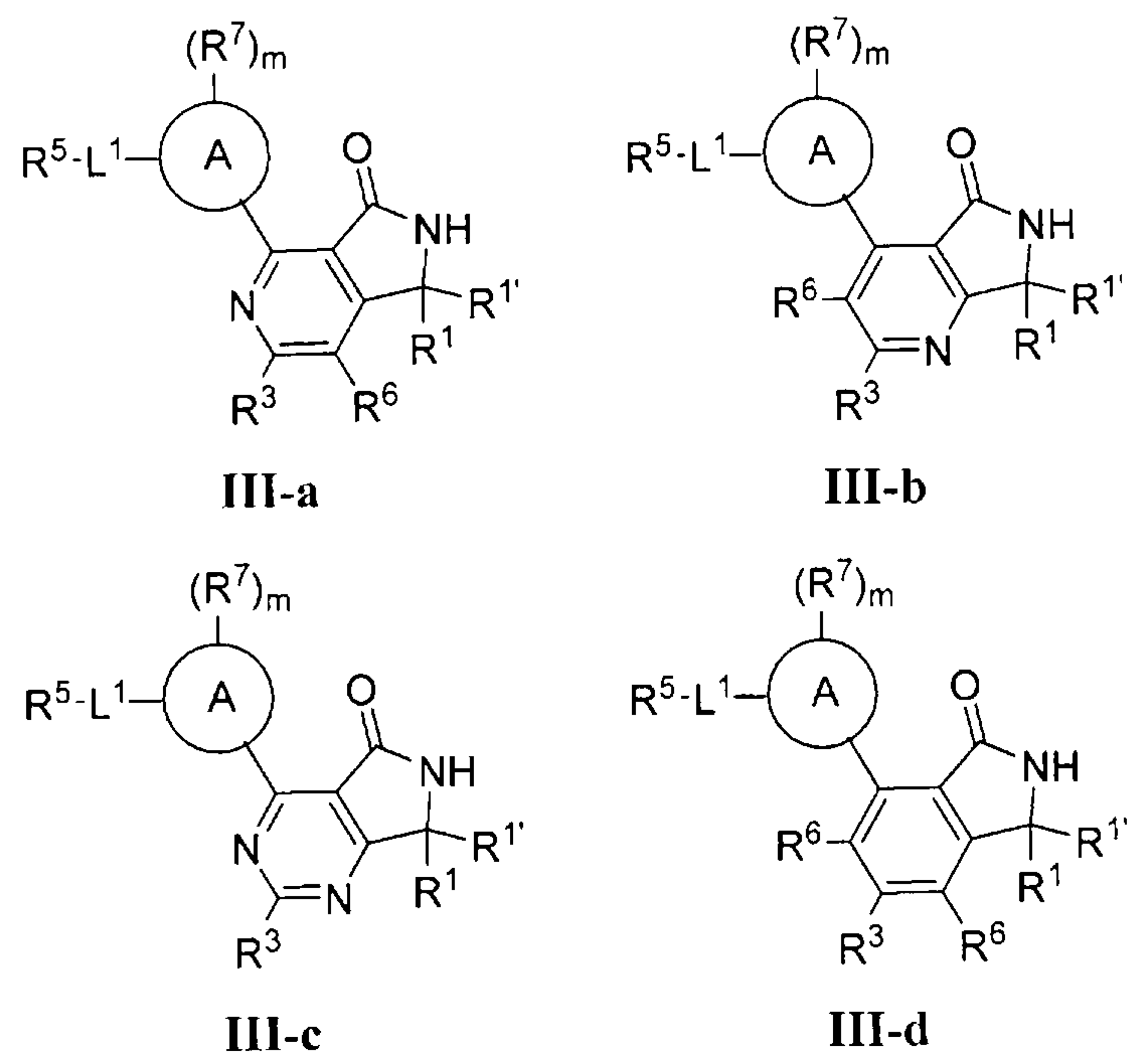
在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中當X為=N-時， R^3 為苯基。

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



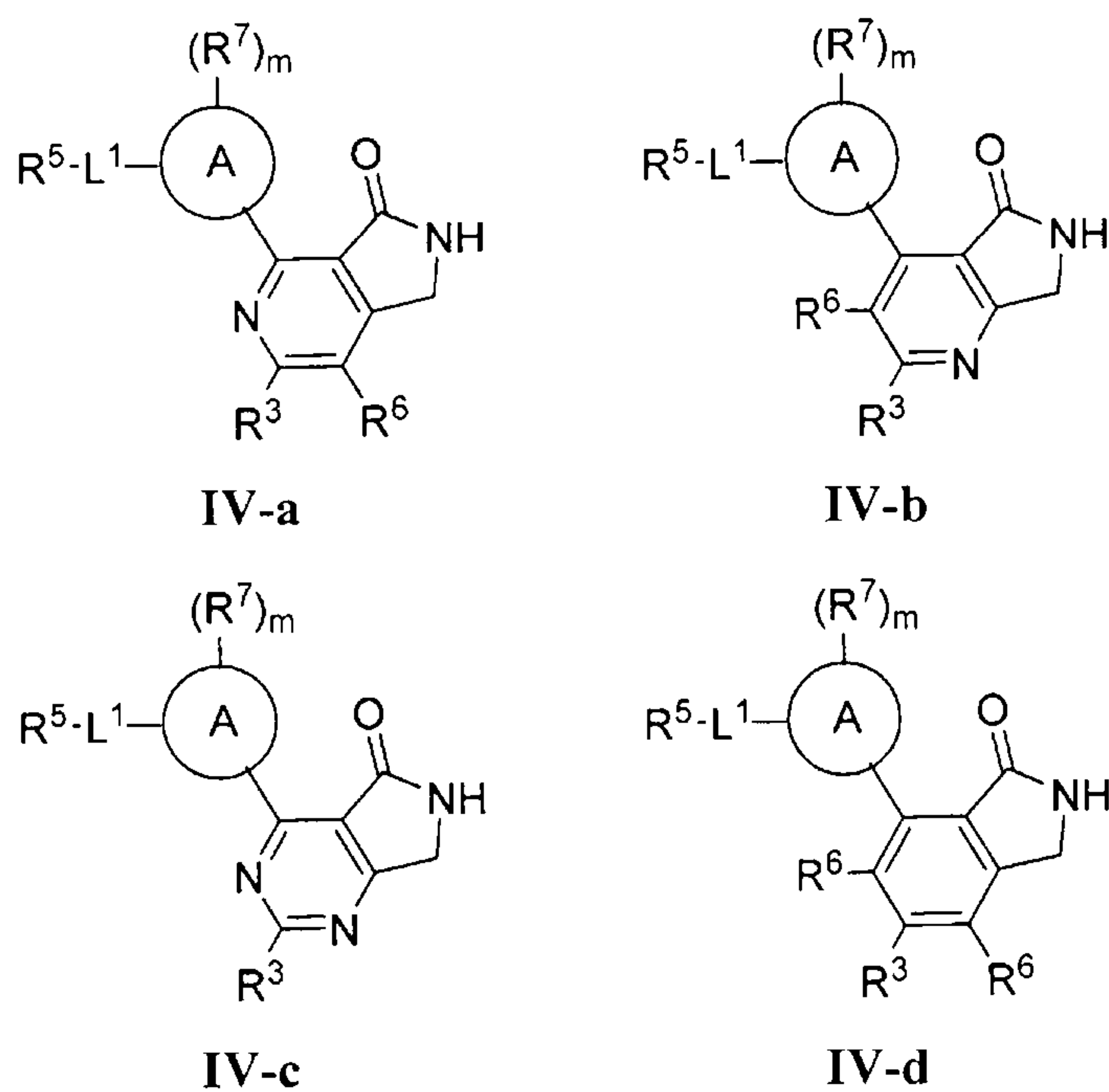
或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、環A、L¹、R³、R⁴及R⁵各如上文所定義且如本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

在某些實施例中，本發明提供一種式I化合物，其中X為=N-且Y為=C(R⁶)-；X為=C(R⁶)-；且Y為=N-；X及Y各自為=N-，或X及Y各自為=C(R⁶)-；由此分別形成式**III-a**、**III-b**、**III-c**或**III-d**化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L¹、R¹、R^{1'}、R³、R⁵、R⁶、R⁷及m如上文所定義且如本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

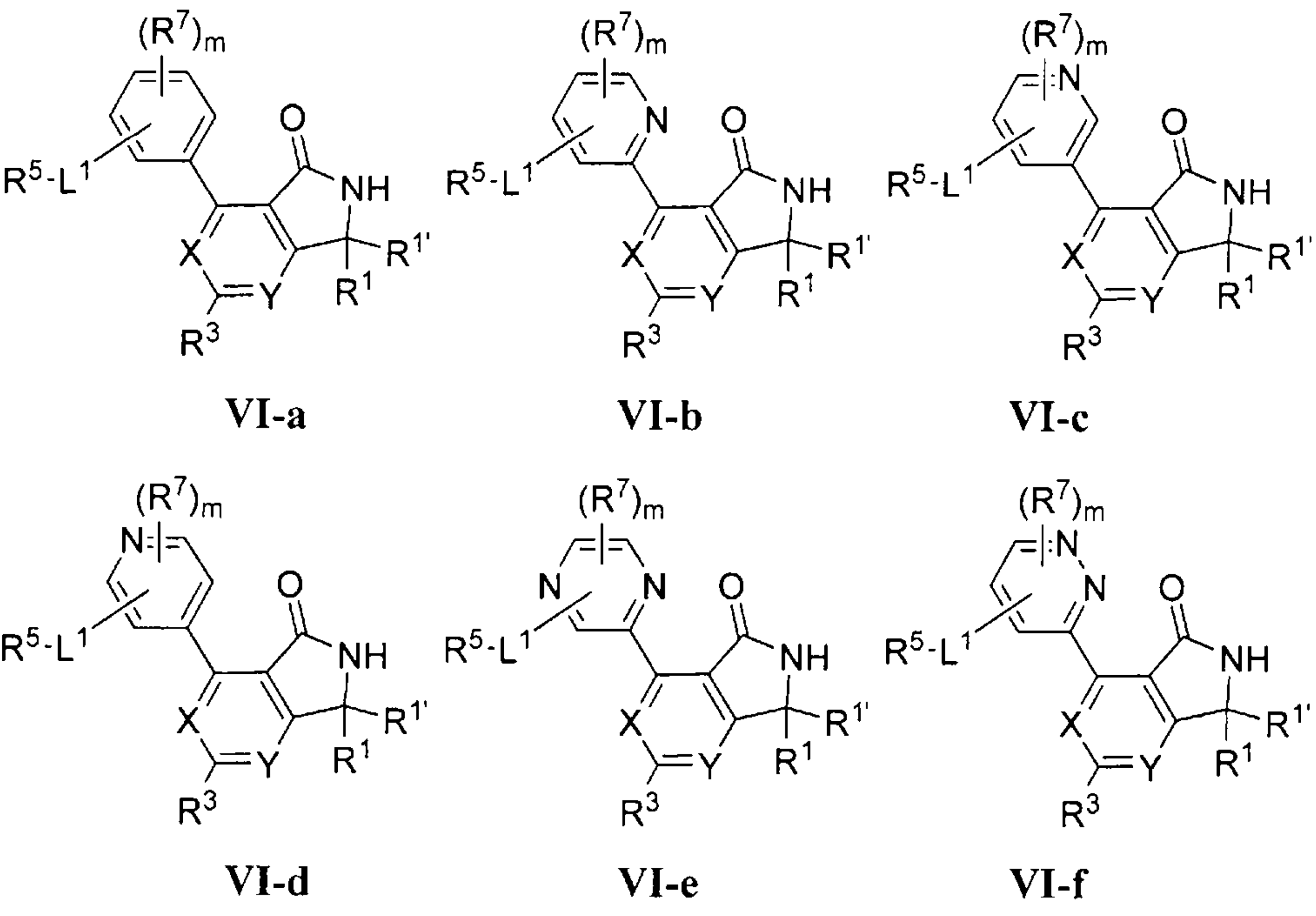
在某些實施例中，本發明提供式**III-a**、**III-b**、**III-c**或**III-d**之化合物，其中R¹及R^{1'}各為氫，由此分別形成式**IV-a**、**IV-b**、**IV-c**及**IV-d**之化合物：

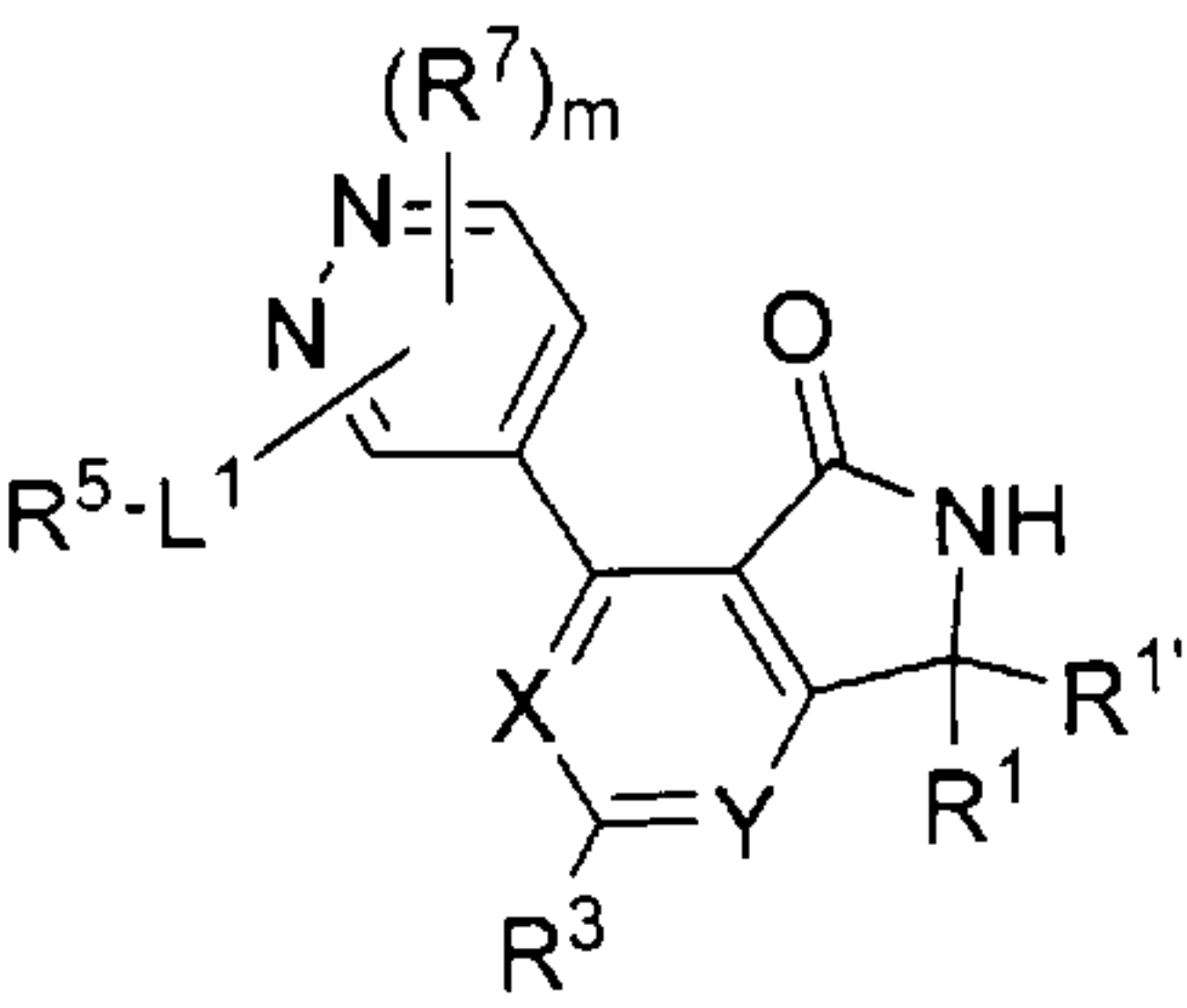


或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L¹、R³、R⁵、R⁶、R⁷及m如上文所定義且如本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

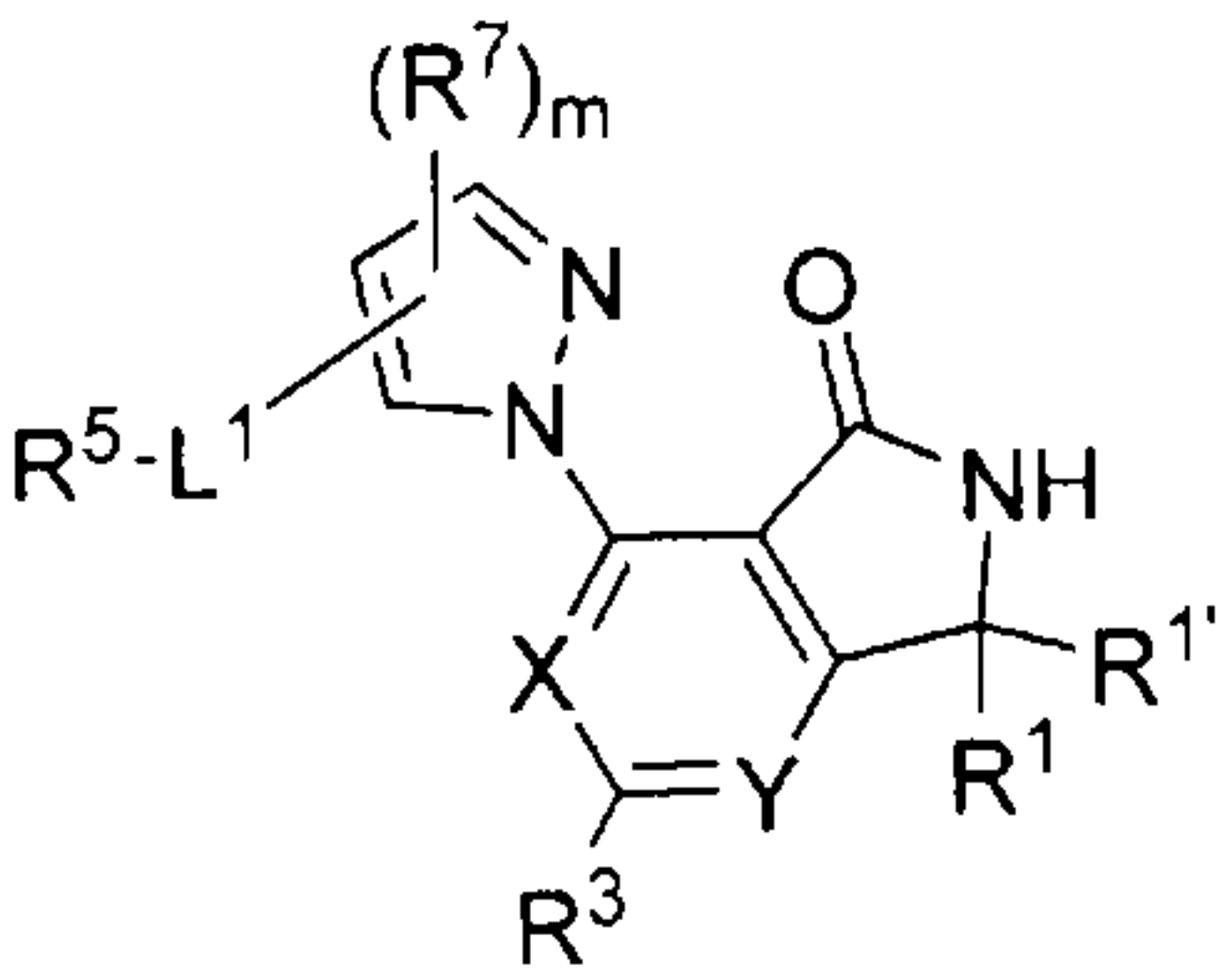
在一些實施例中，本發明提供式**IV-a**、**IV-b**或**IV-d**之化合物，其中各R⁶為氫。

在某些實施例中，本發明提供一種式I化合物，其中環A為苯基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基、吡唑基、三唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基或異噻唑基。在某些實施例中，本發明提供一種式I化合物，其中環A為苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡嗪基、噻嗪-3-基、噻嗪-4-基、吡唑-1-基、吡唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、1,2,4-三唑-1-基、咪唑-1-基、咪唑-2-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、異噁唑-3-基、異噁唑-4-基、異噁唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、異噻唑-3-基、異噻唑-4-基或異噻唑-5-基，由此分別形成式**VI-a**、**VI-b**、**VI-c**、**VI-d**、**VI-e**、**VI-f**、**VI-g**、**VI-h**、**VI-i**、**VI-j**、**VI-k**、**VI-l**、**VI-m**、**VI-n**、**VI-o**、**VI-p**、**VI-q**、**VI-r**、**VI-s**、**VI-t**、**VI-v**、**VI-x**、**VI-y**、**VI-z**及**VI-aa**之化合物：

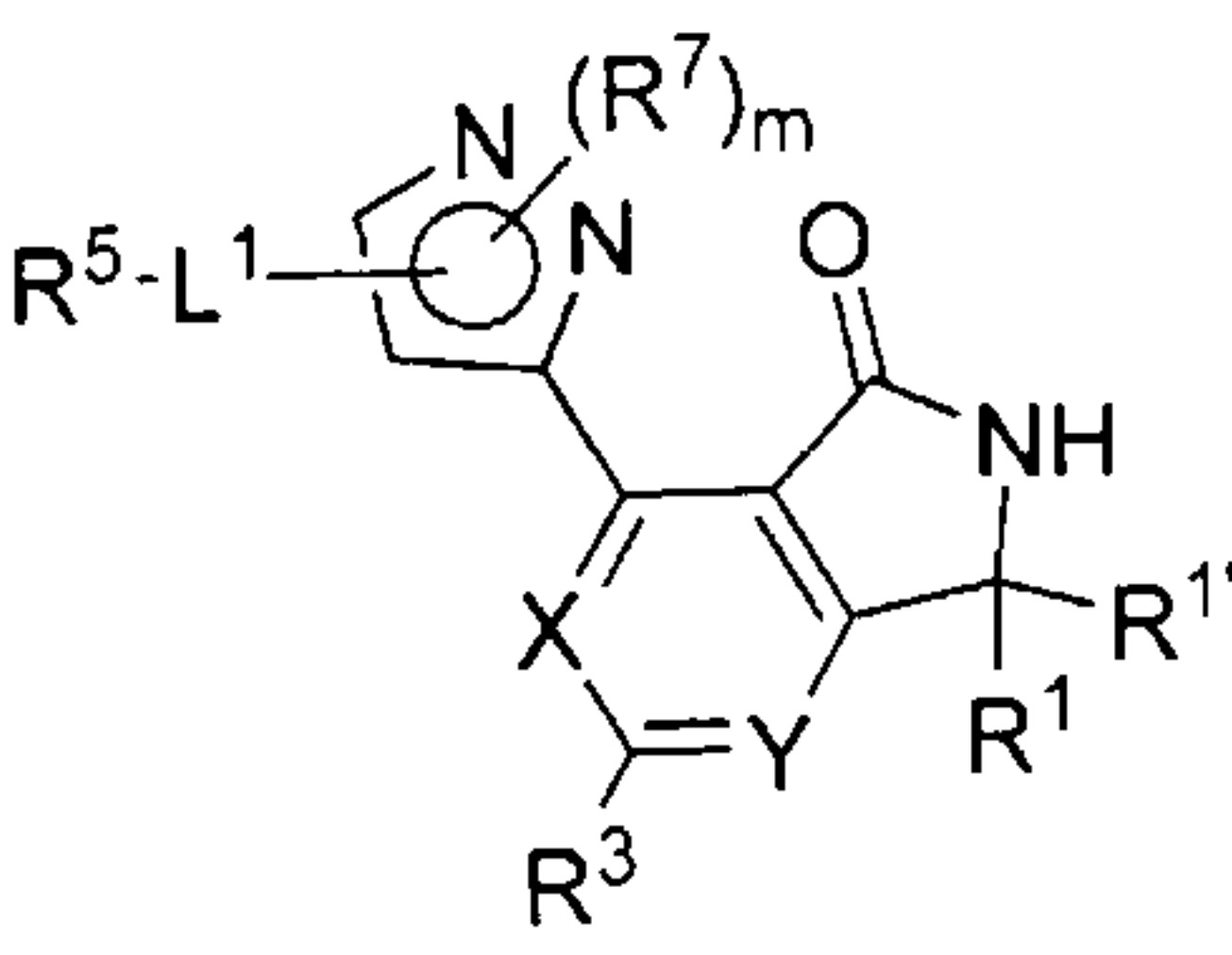




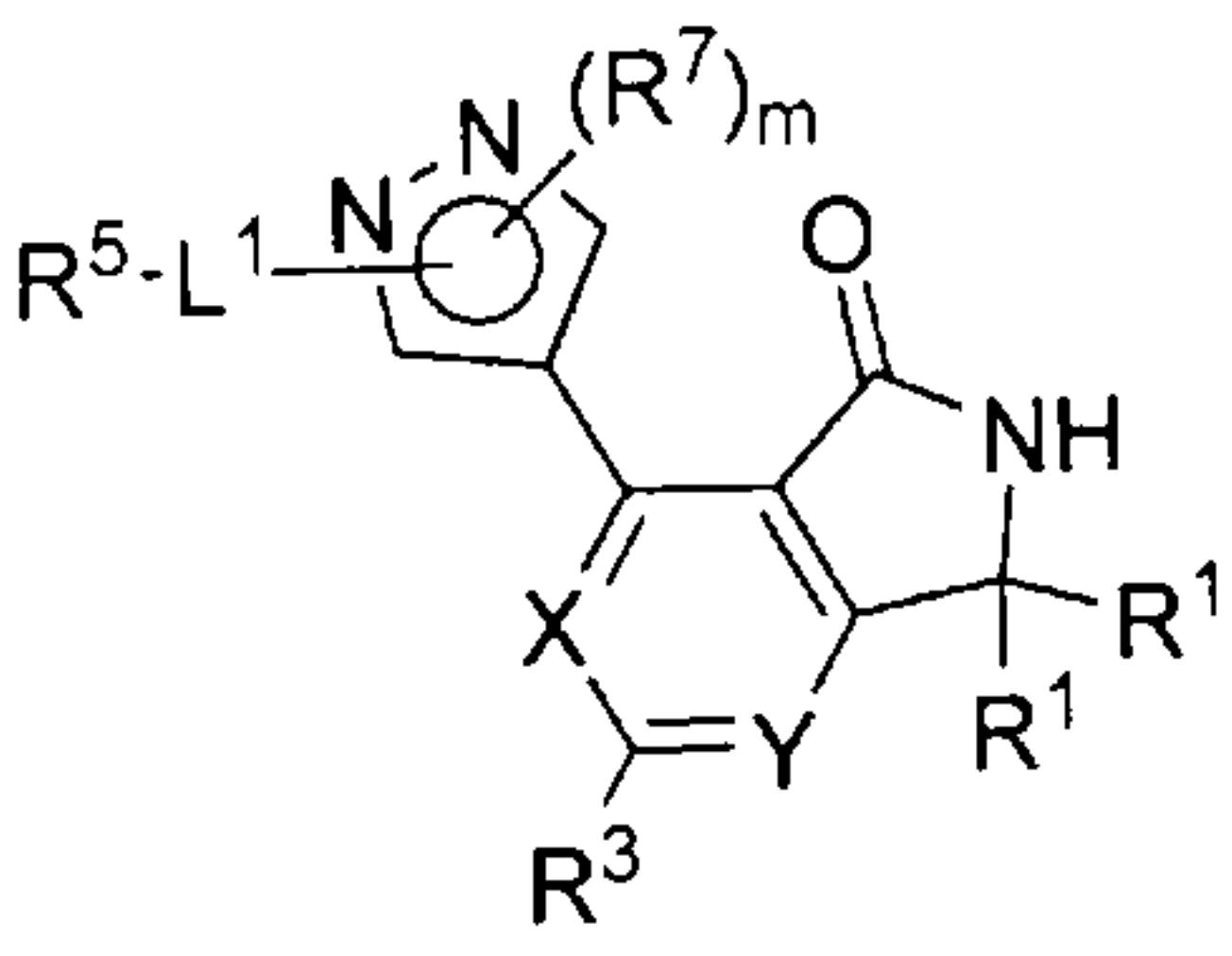
VI-g



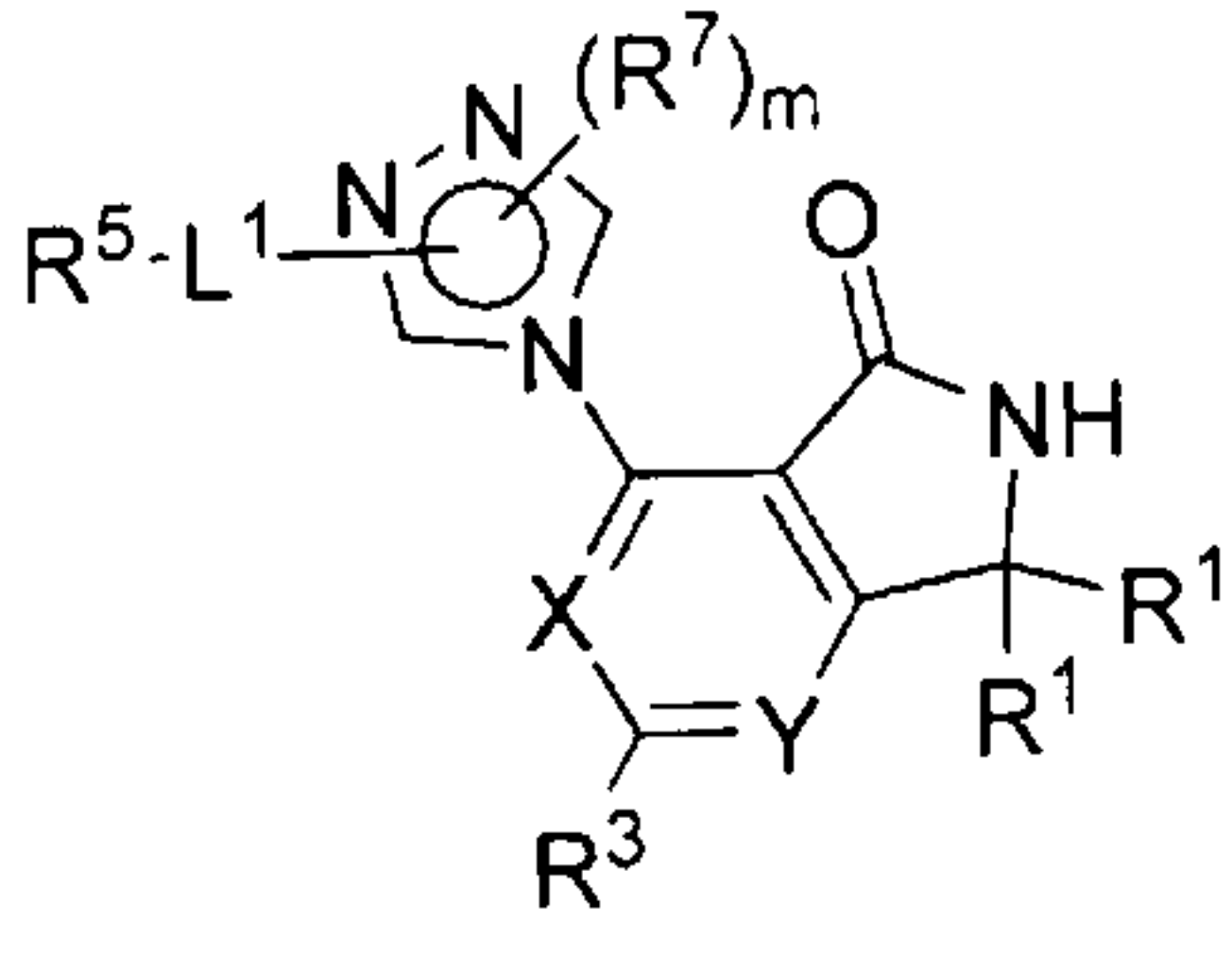
VI-h



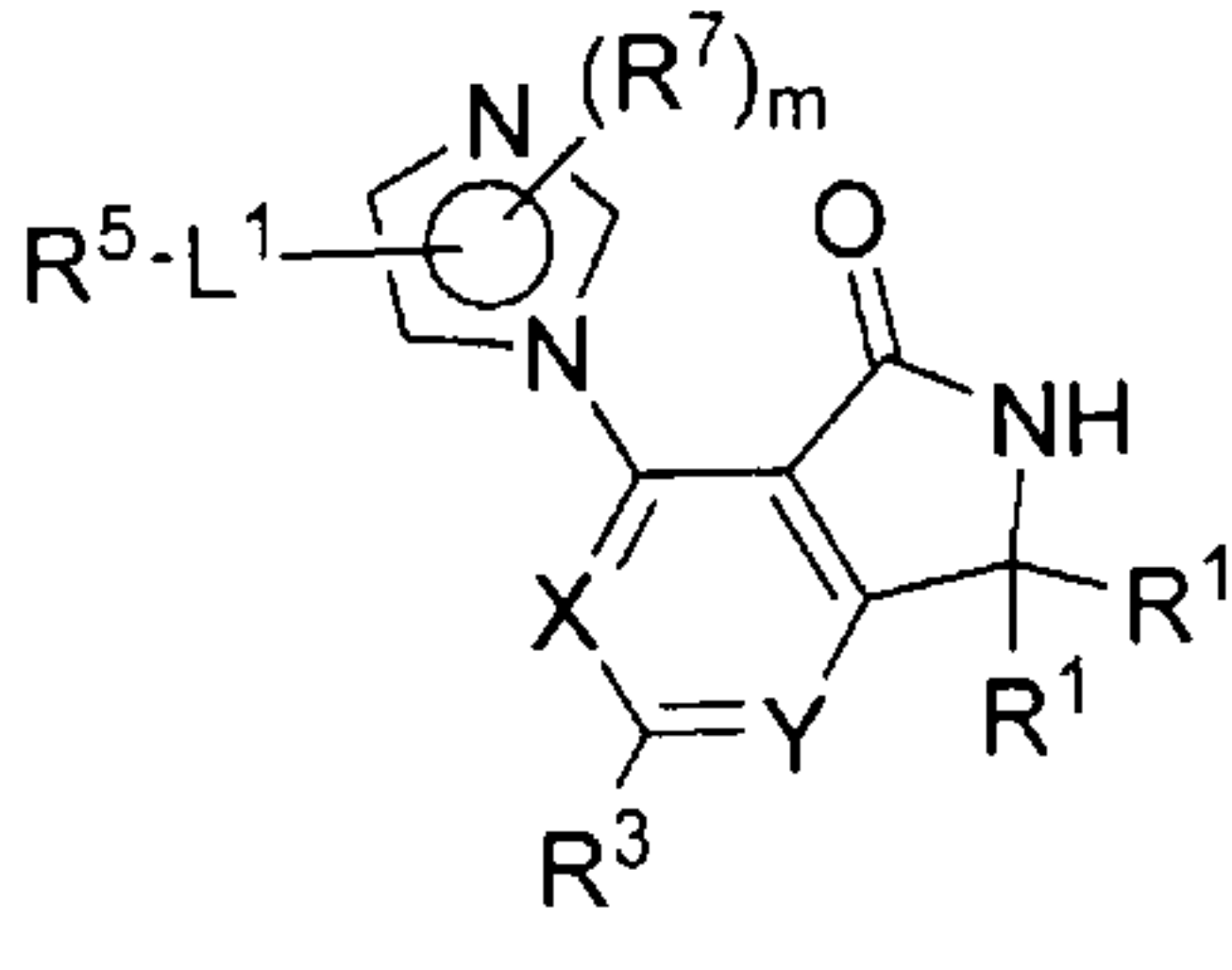
VI-i



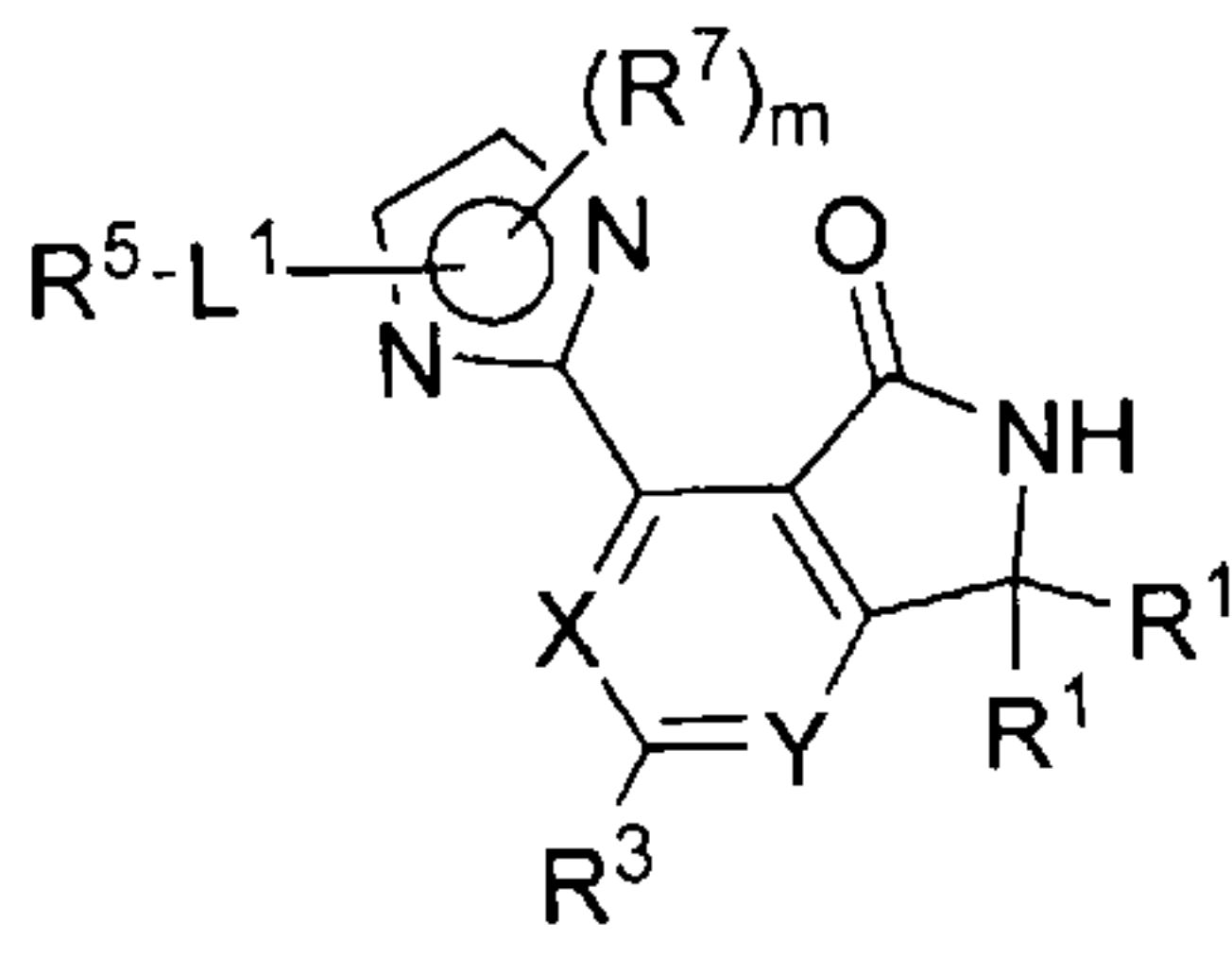
VI-j



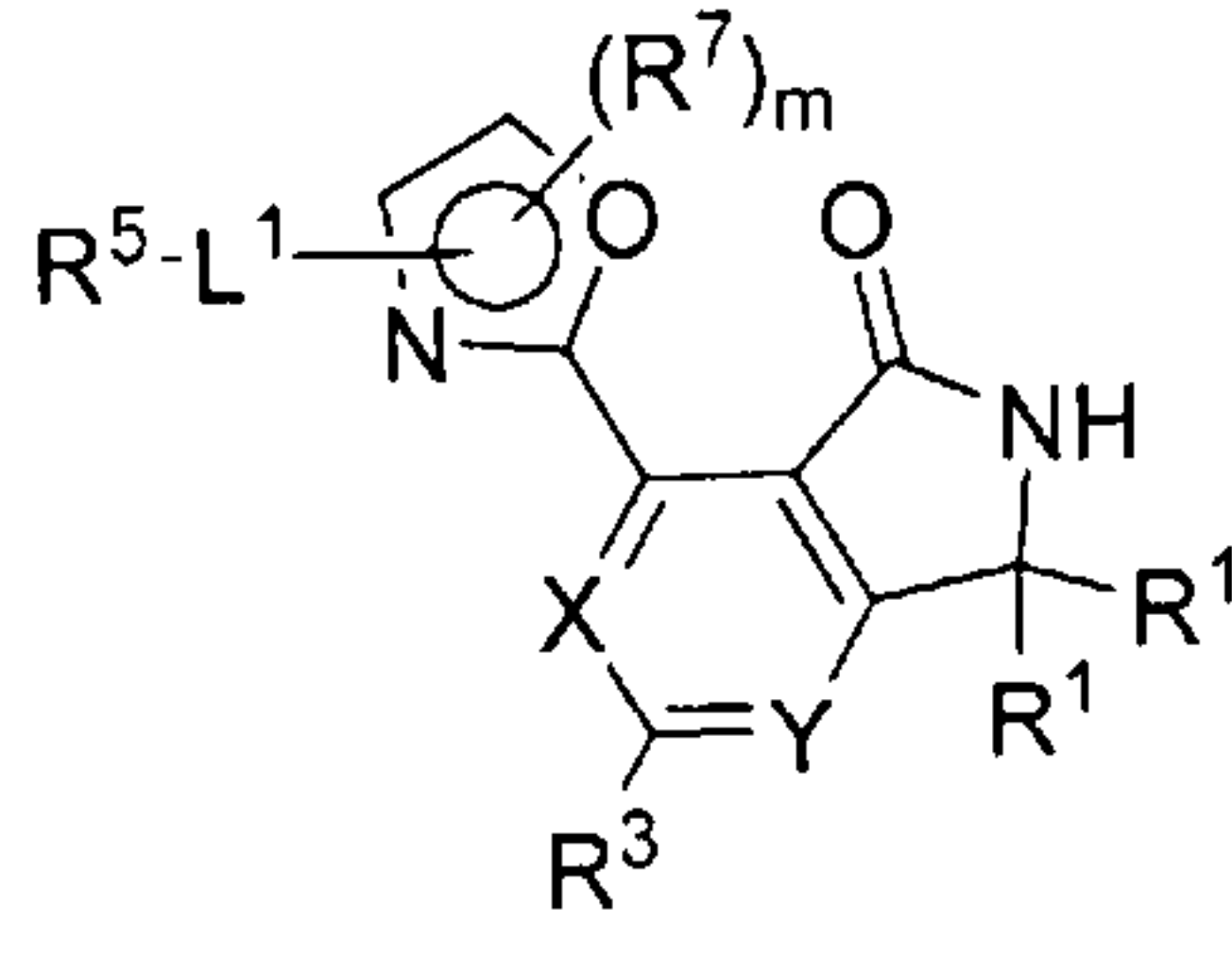
VI-k



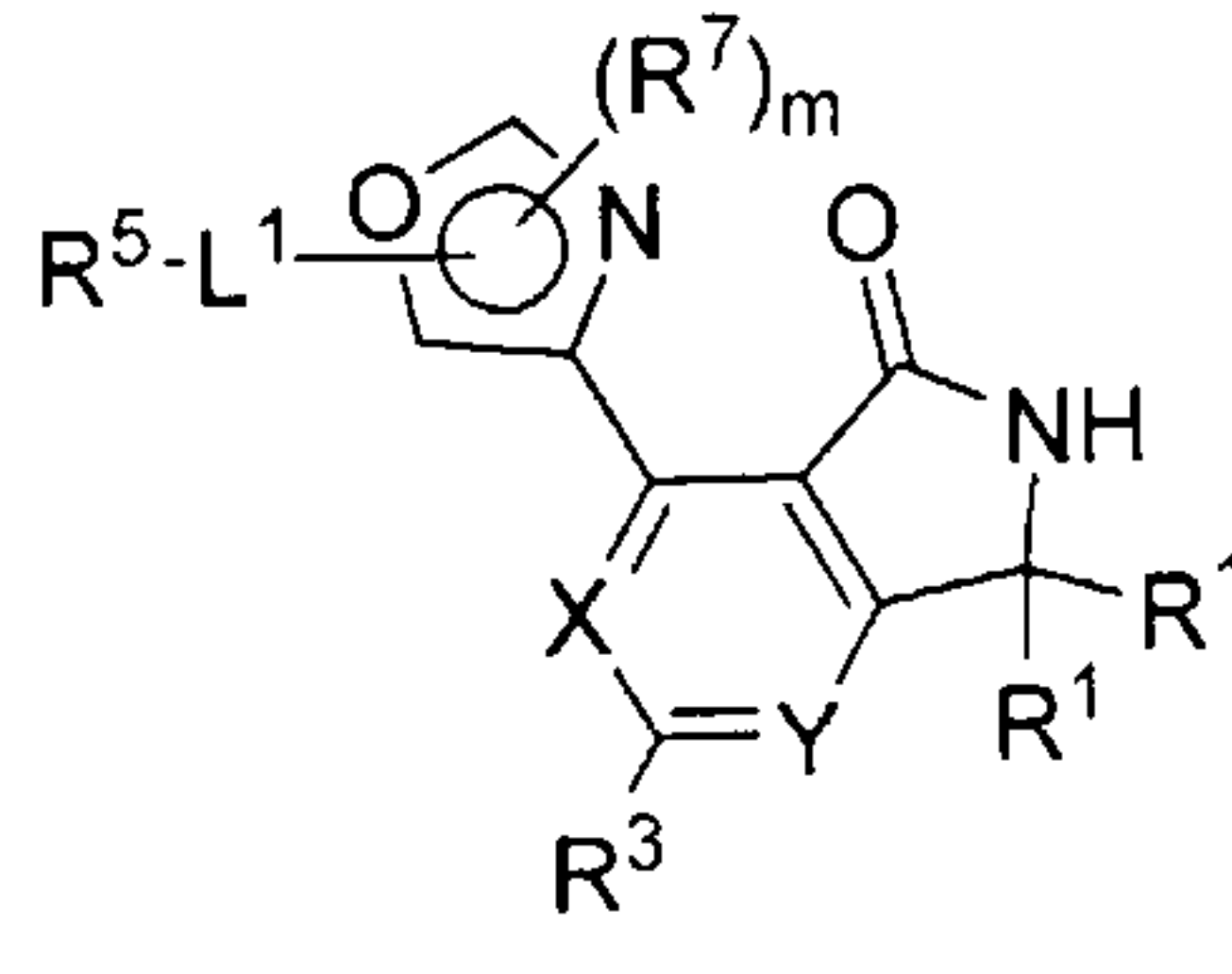
VI-l



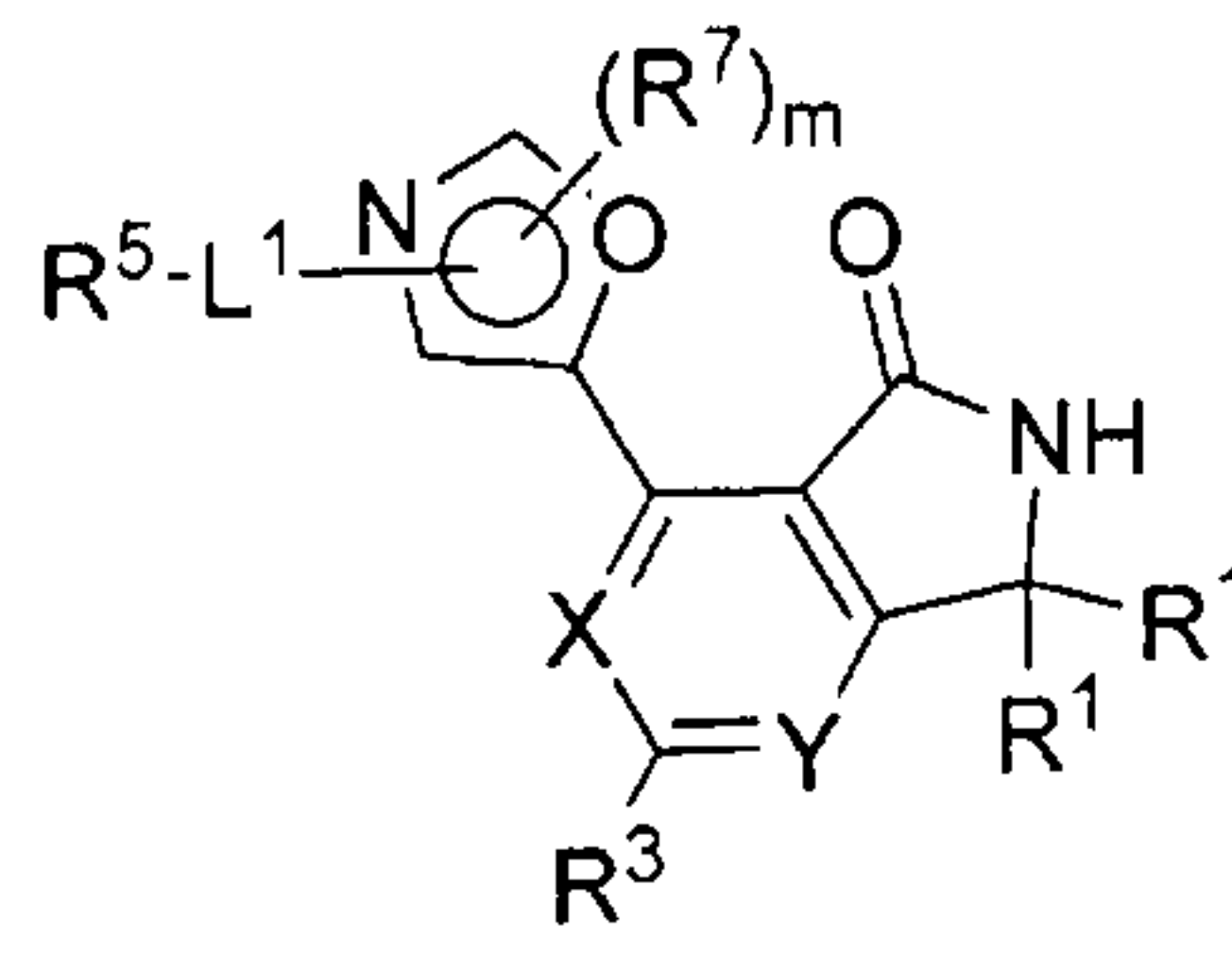
VI-m



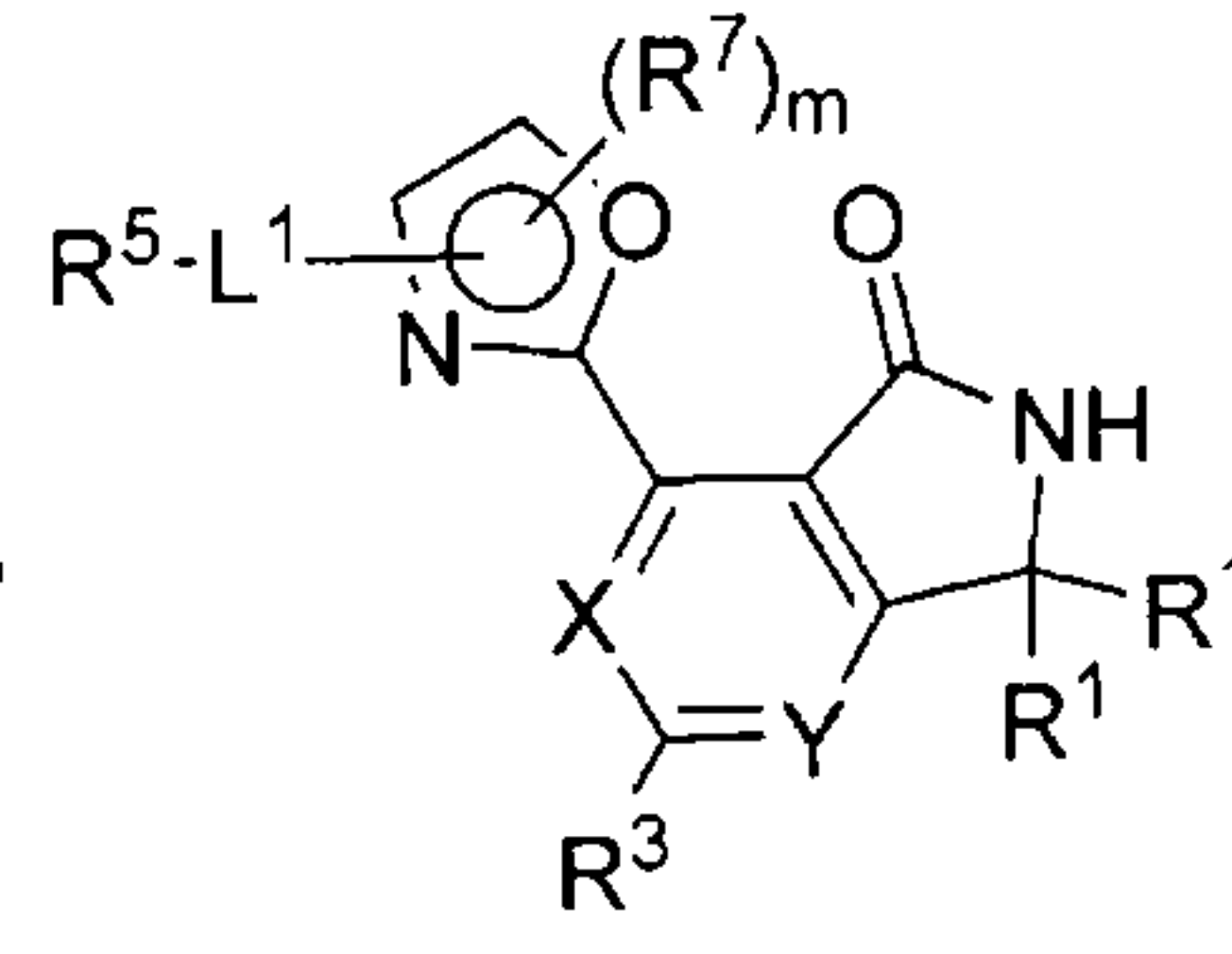
VI-n



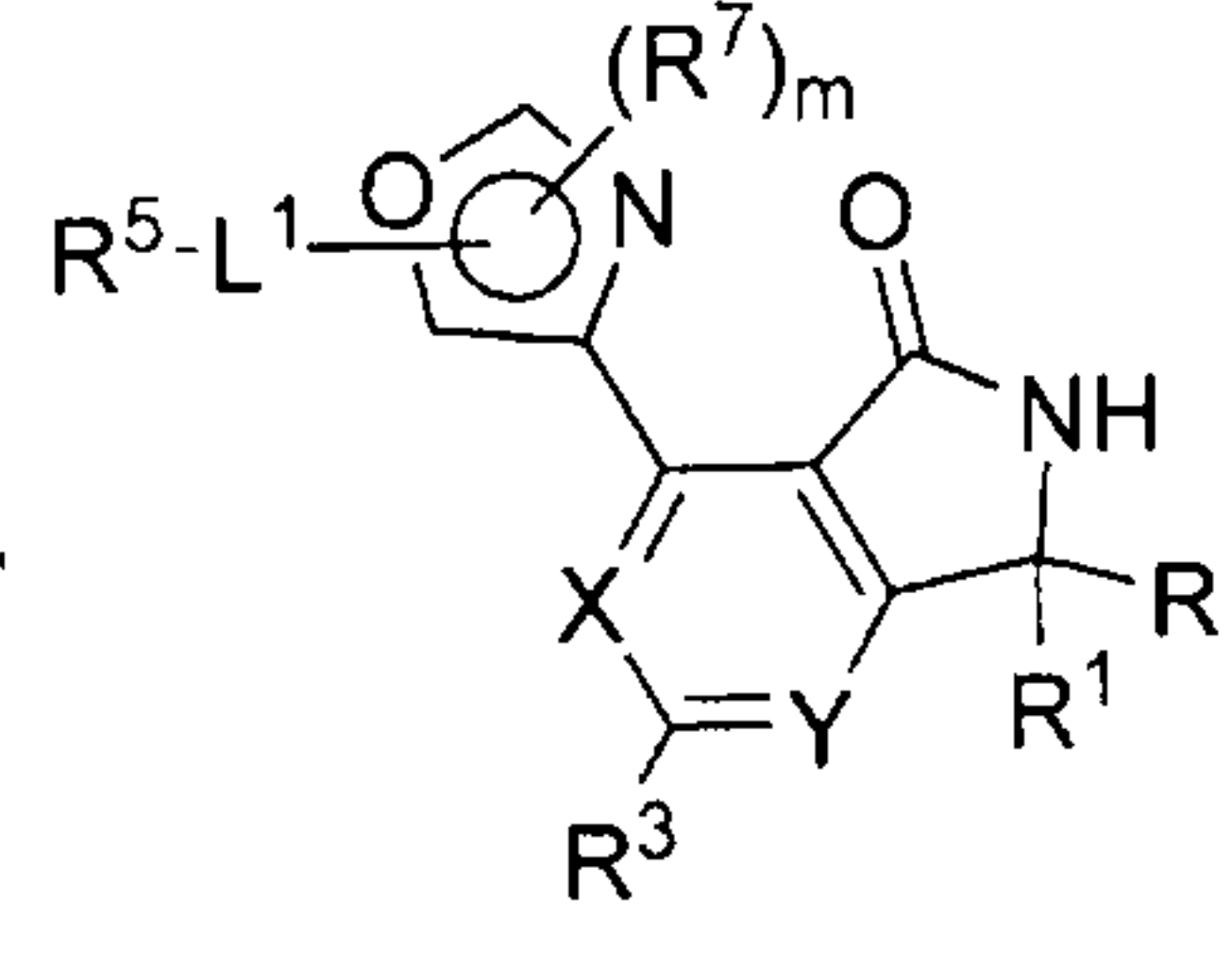
VI-o



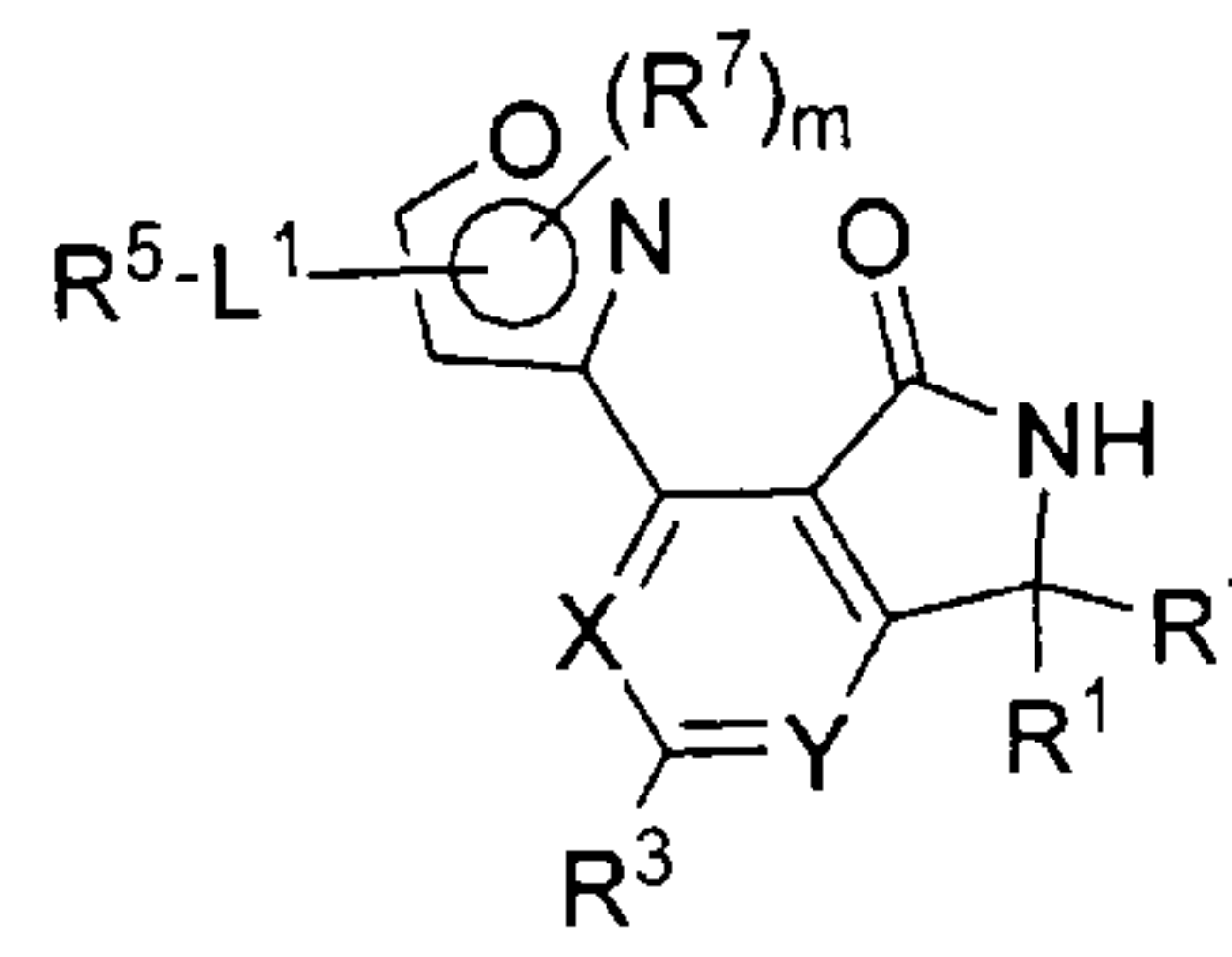
VI-p



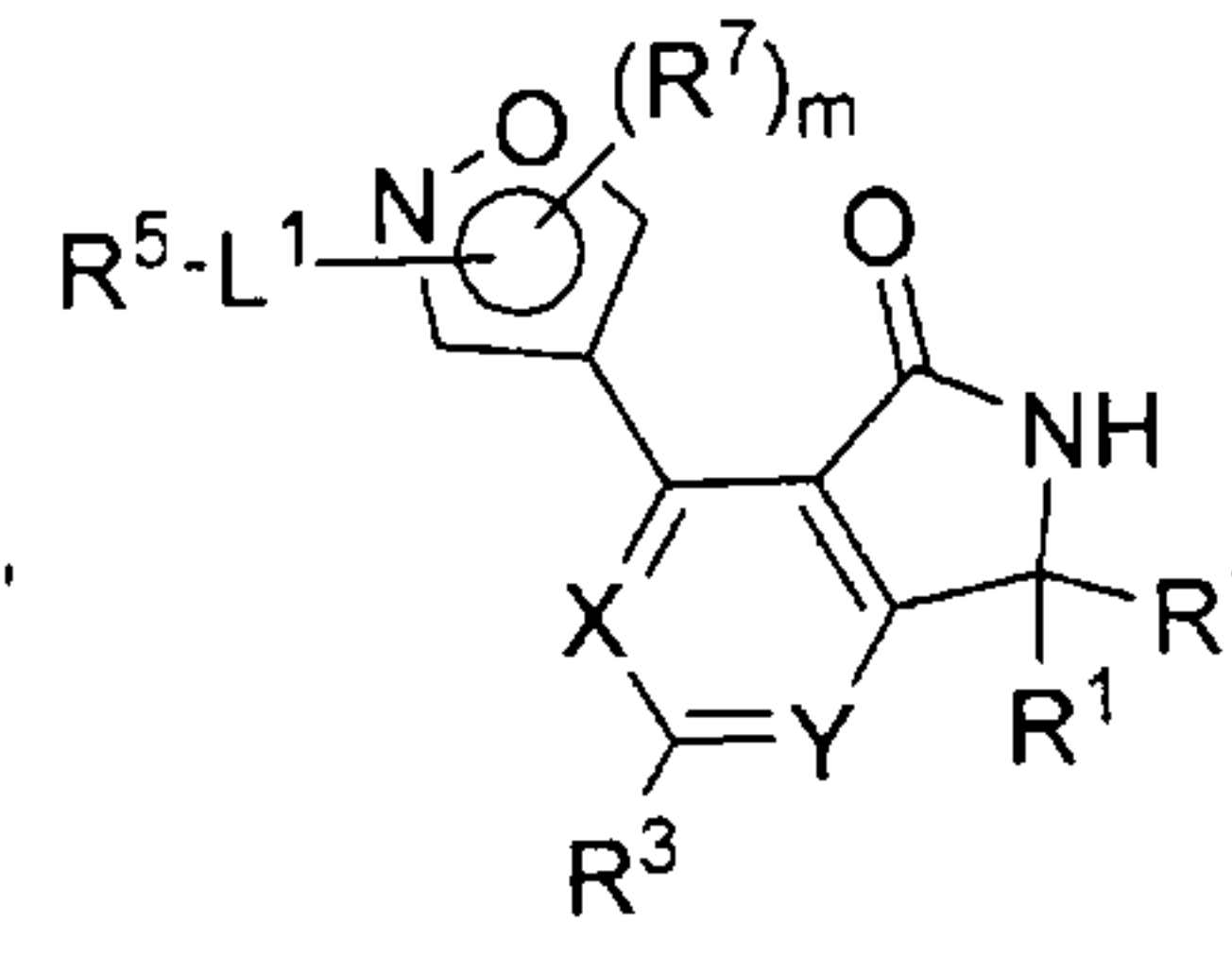
VI-q



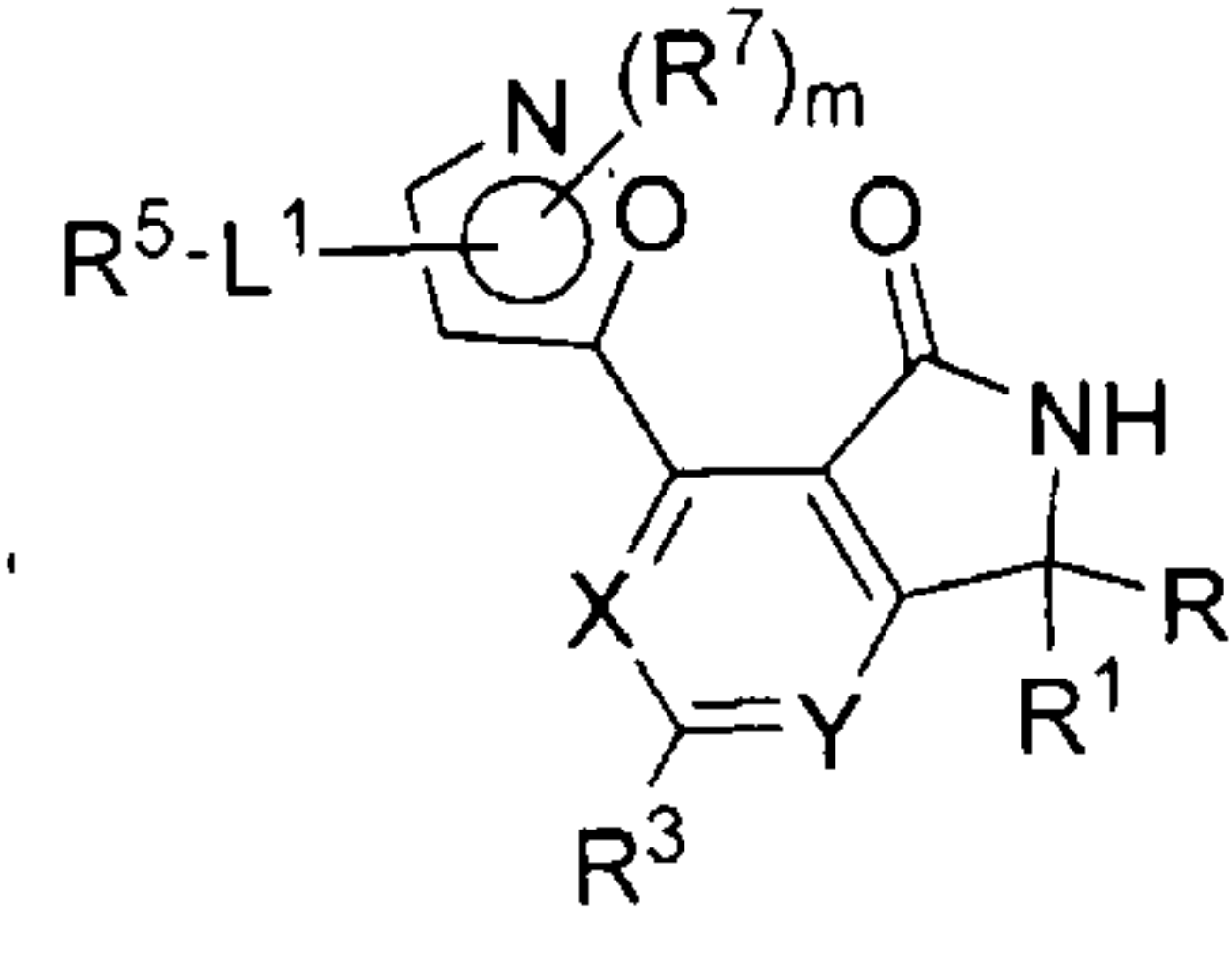
VI-r



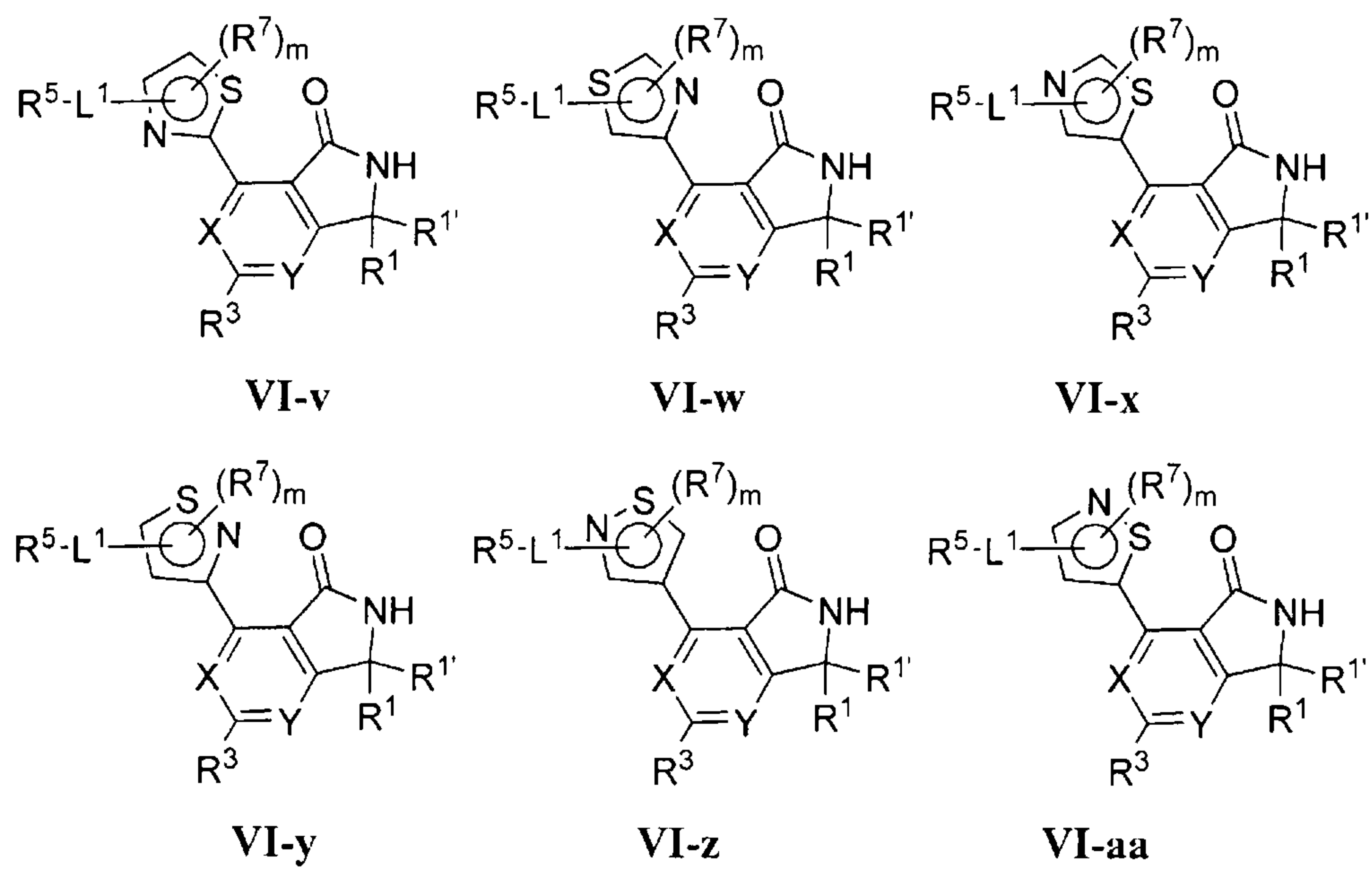
VI-s



VI-t



VI-u



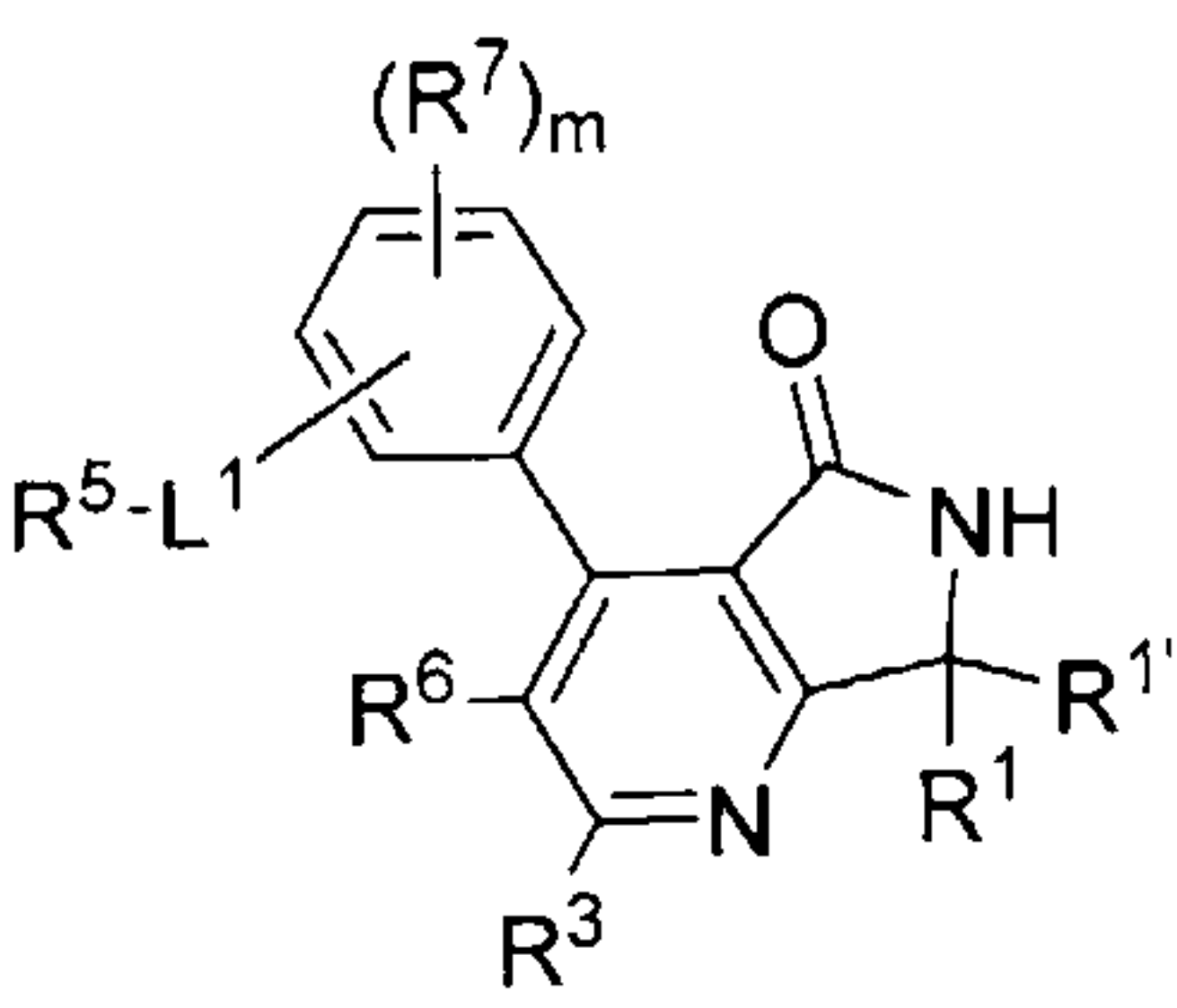
或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、L¹、R¹、R^{1'}、R³、R⁵、R⁷及m中各自如上文所定義且如本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

在一些實施例中，本發明提供式**VI-a**、**VI-b**、**VI-c**、**VI-d**、**VI-e**、**VI-f**、**VI-g**、**VI-h**、**VI-i**、**VI-j**、**VI-k**、**VI-l**、**VI-m**、**VI-n**、**VI-o**、**VI-p**、**VI-q**、**VI-r**、**VI-s**、**VI-t**、**VI-v**、**VI-x**、**VI-y**、**VI-z**或**VI-aa**中任一者之化合物，其中m為0。在一些實施例中，本發明提供式**VI-a**、**VI-b**、**VI-c**、**VI-d**、**VI-e**、**VI-f**、**VI-g**、**VI-h**、**VI-i**、**VI-j**、**VI-k**、**VI-l**、**VI-m**、**VI-n**、**VI-o**、**VI-p**、**VI-q**、**VI-r**、**VI-s**、**VI-t**、**VI-v**、**VI-x**、**VI-y**、**VI-z**或**VI-aa**中任一者之化合物，其中m為1。

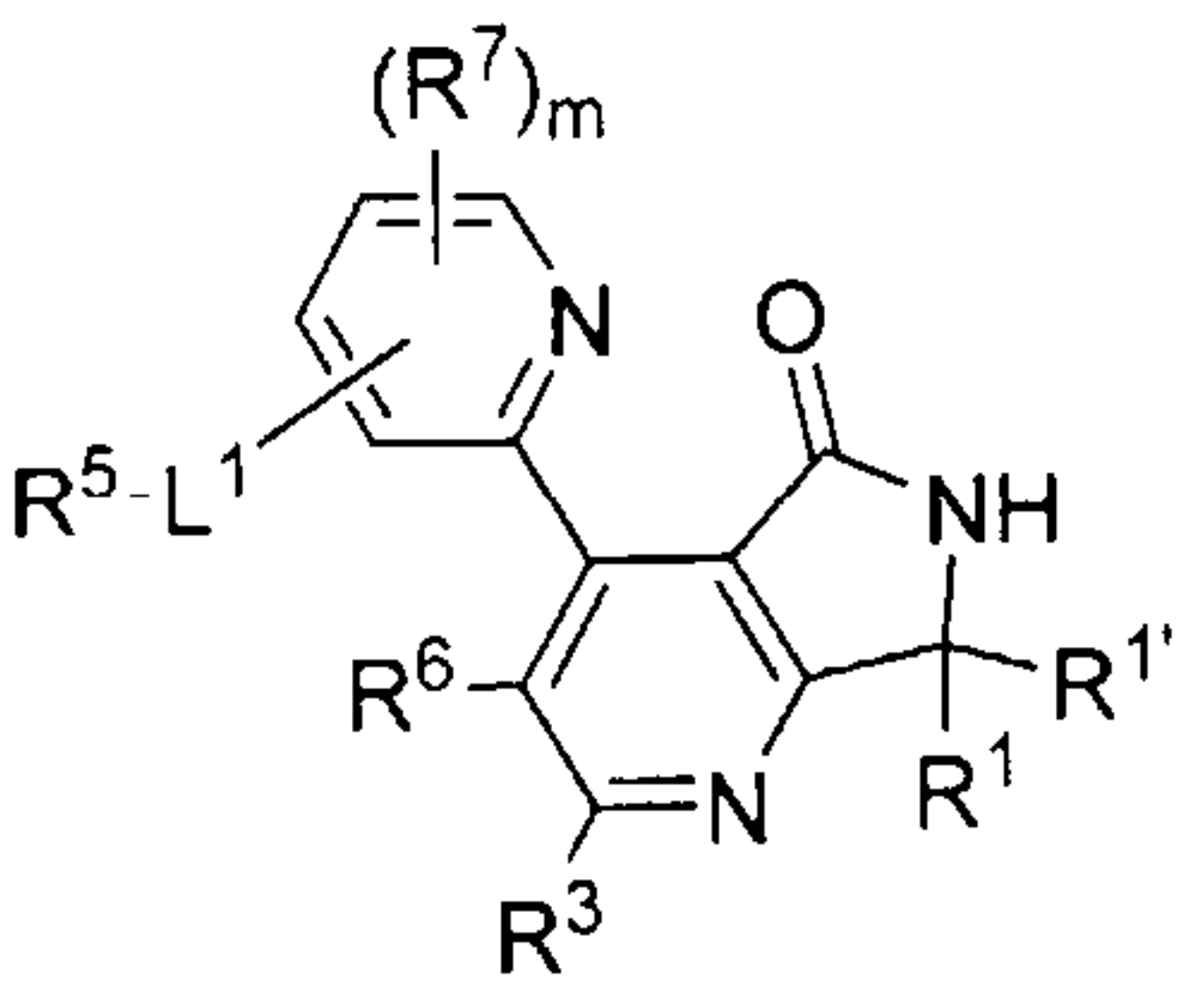
在一些實施例中，本發明提供式**VI-a**、**VI-b**、**VI-c**、**VI-d**、**VI-e**、**VI-f**、**VI-g**、**VI-h**、**VI-i**、**VI-j**、**VI-k**、**VI-l**、**VI-m**、**VI-n**、**VI-o**、**VI-p**、**VI-q**、**VI-r**、**VI-s**、**VI-t**、**VI-v**、**VI-x**、**VI-y**、**VI-z**或**VI-aa**中任一者之化合物，其中R⁵為Cy²。

在一些實施例中，本發明提供式**VI-a**、**VI-b**、**VI-c**、**VI-d**、**VI-e**、**VI-f**、**VI-g**、**VI-h**、**VI-i**、**VI-j**、**VI-k**、**VI-l**、**VI-m**、**VI-n**、**VI-o**、**VI-p**、**VI-q**、**VI-r**、**VI-s**、**VI-t**、**VI-v**、**VI-x**、**VI-y**、**VI-z**或**VI-aa**中任一者之

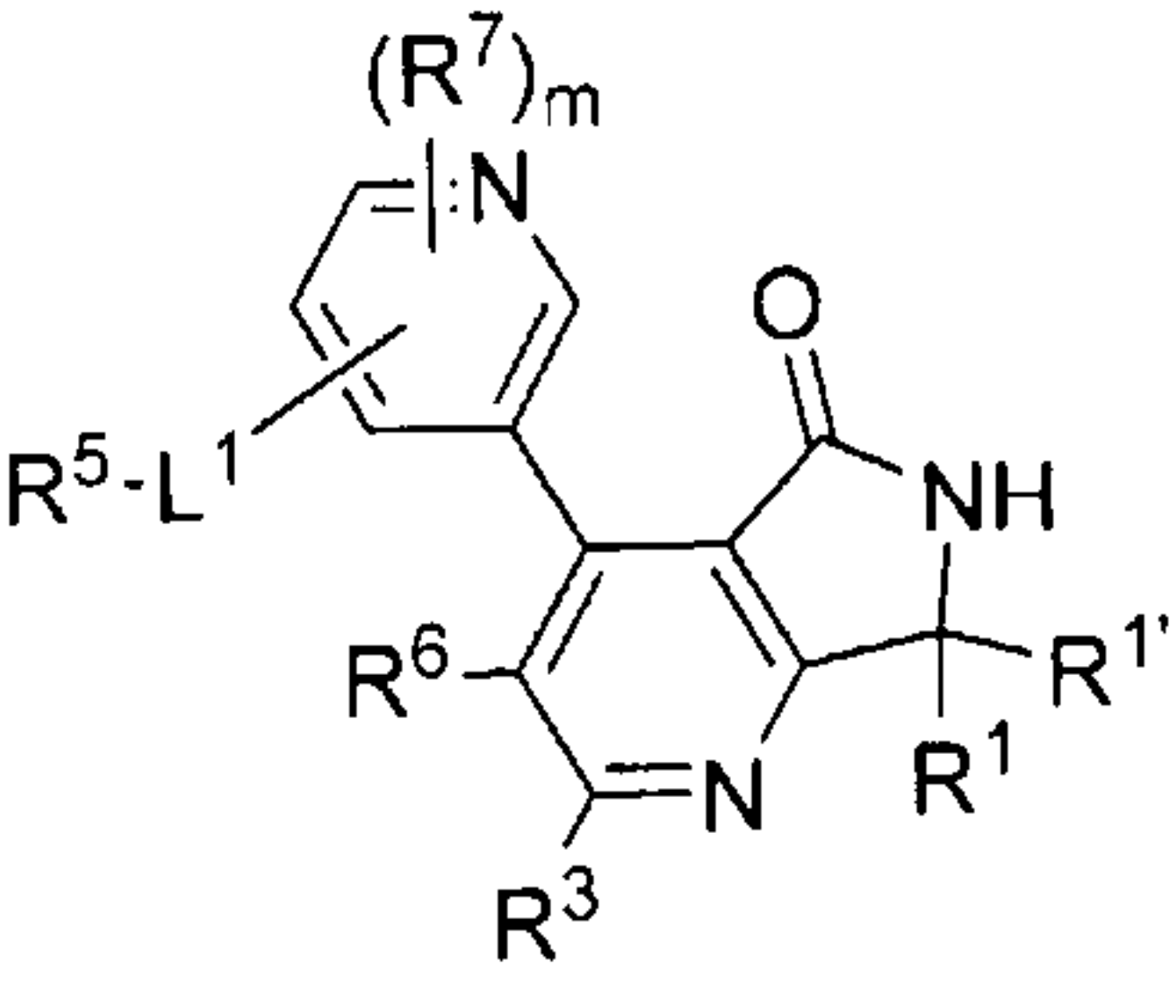
化合物，其中X與Y為=C(R⁶)-。在一些實施例中，本發明提供式**VI-a**、**VI-b**、**VI-c**、**VI-d**、**VI-e**、**VI-f**、**VI-g**、**VI-h**、**VI-i**、**VI-j**、**VI-k**、**VI-l**、**VI-m**、**VI-n**、**VI-o**、**VI-p**、**VI-q**、**VI-r**、**VI-s**、**VI-t**、**VI-v**、**VI-x**、**VI-y**、**VI-z**或**VI-aa**中任一者之化合物，其中X與Y為=N-。在一些實施例中，本發明提供式**VI-a**、**VI-b**、**VI-c**、**VI-d**、**VI-e**、**VI-f**、**VI-g**、**VI-h**、**VI-i**、**VI-j**、**VI-k**、**VI-l**、**VI-m**、**VI-n**、**VI-o**、**VI-p**、**VI-q**、**VI-r**、**VI-s**、**VI-t**、**VI-v**、**VI-x**、**VI-y**、**VI-z**或**VI-aa**中任一者之化合物，其中X為=N-且Y為=C(R⁶)-。在一些實施例中，本發明提供式**VI-a**、**VI-b**、**VI-c**、**VI-d**、**VI-e**、**VI-f**、**VI-g**、**VI-h**、**VI-i**、**VI-j**、**VI-k**、**VI-l**、**VI-m**、**VI-n**、**VI-o**、**VI-p**、**VI-q**、**VI-r**、**VI-s**、**VI-t**、**VI-v**、**VI-x**、**VI-y**、**VI-z**或**VI-aa**中任一者之化合物，其中X為=C(R⁶)-且Y為=N-。在一些實施例中，本發明提供式**VI-a**、**VI-b**、**VI-c**、**VI-d**、**VI-e**、**VI-f**、**VI-g**、**VI-h**、**VI-i**、**VI-j**、**VI-k**、**VI-l**、**VI-m**、**VI-n**、**VI-o**、**VI-p**、**VI-q**、**VI-r**、**VI-s**、**VI-t**、**VI-v**、**VI-x**、**VI-y**、**VI-z**或**VI-aa**中任一者之化合物，其中X為=C(R⁶)-且Y為=N-，由此分別形成式**VII-a**、**VII-b**、**VII-c**、**VII-d**、**VII-e**、**VII-f**、**VII-g**、**VII-h**、**VII-i**、**VII-j**、**VII-k**、**VII-l**、**VII-m**、**VII-n**、**VII-o**、**VII-p**、**VII-q**、**VII-r**、**VII-s**、**VII-t**、**VII-v**、**VII-x**、**VII-y**、**VII-z**及**VII-aa**之化合物：



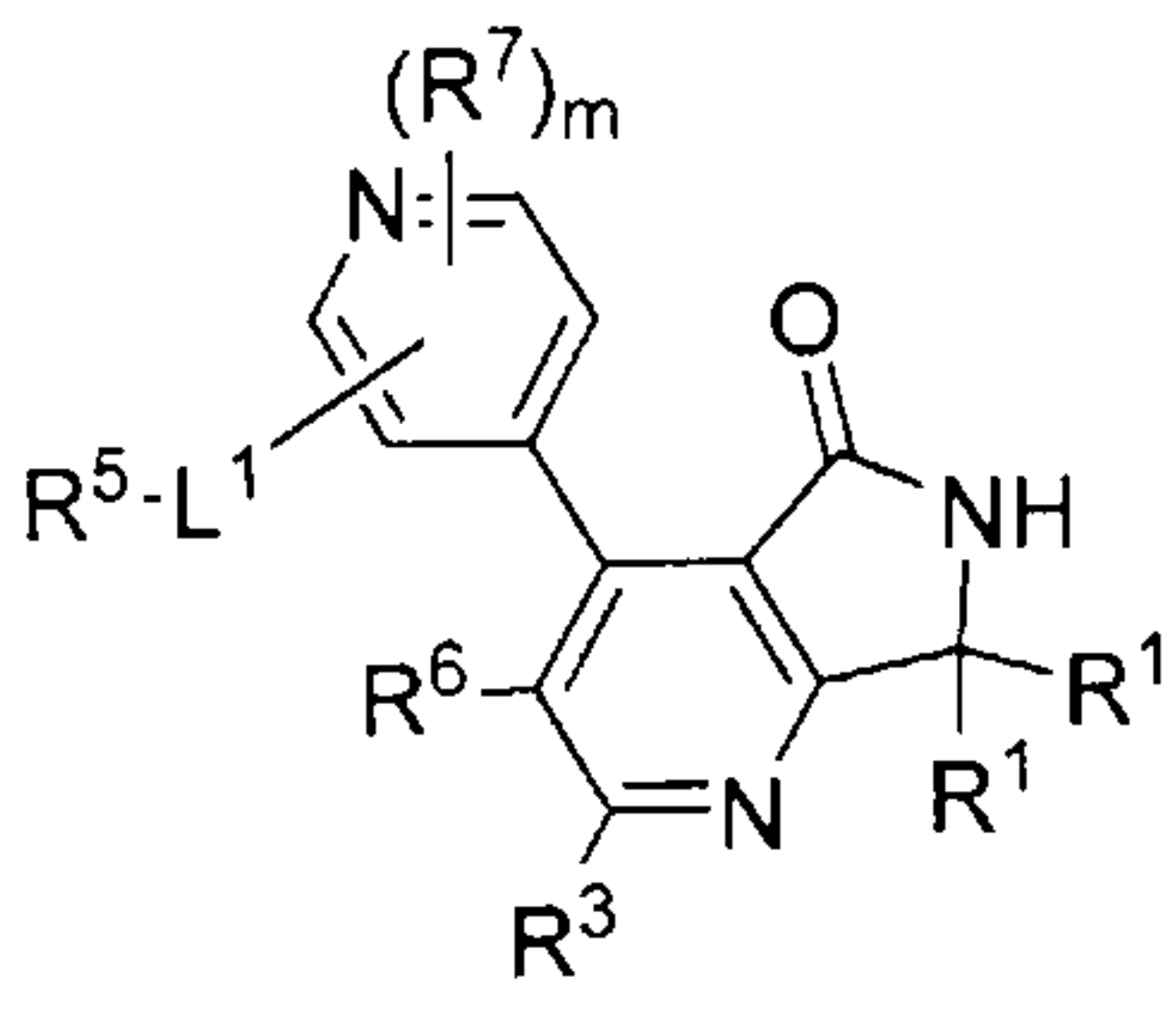
VII-a



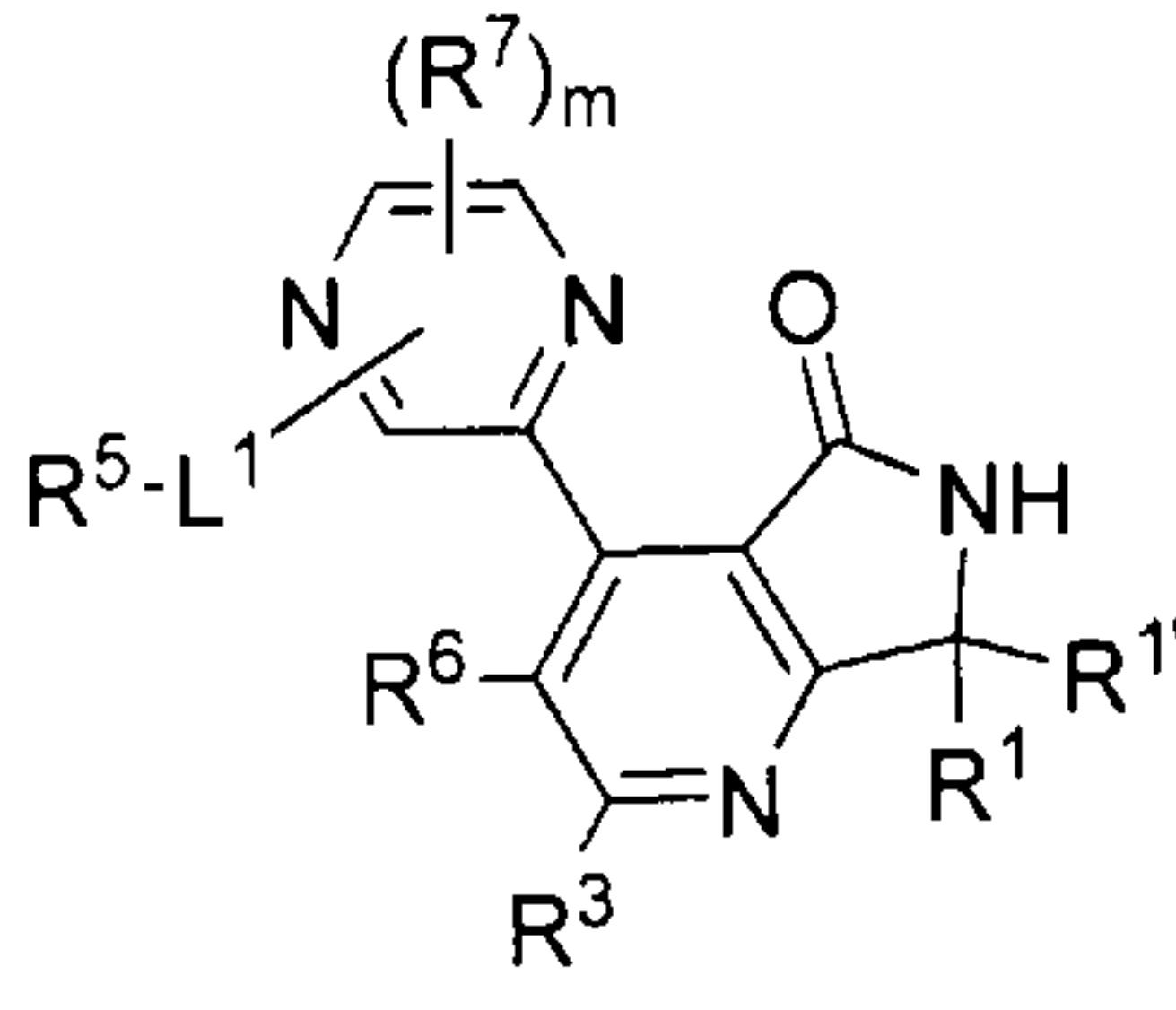
VII-b



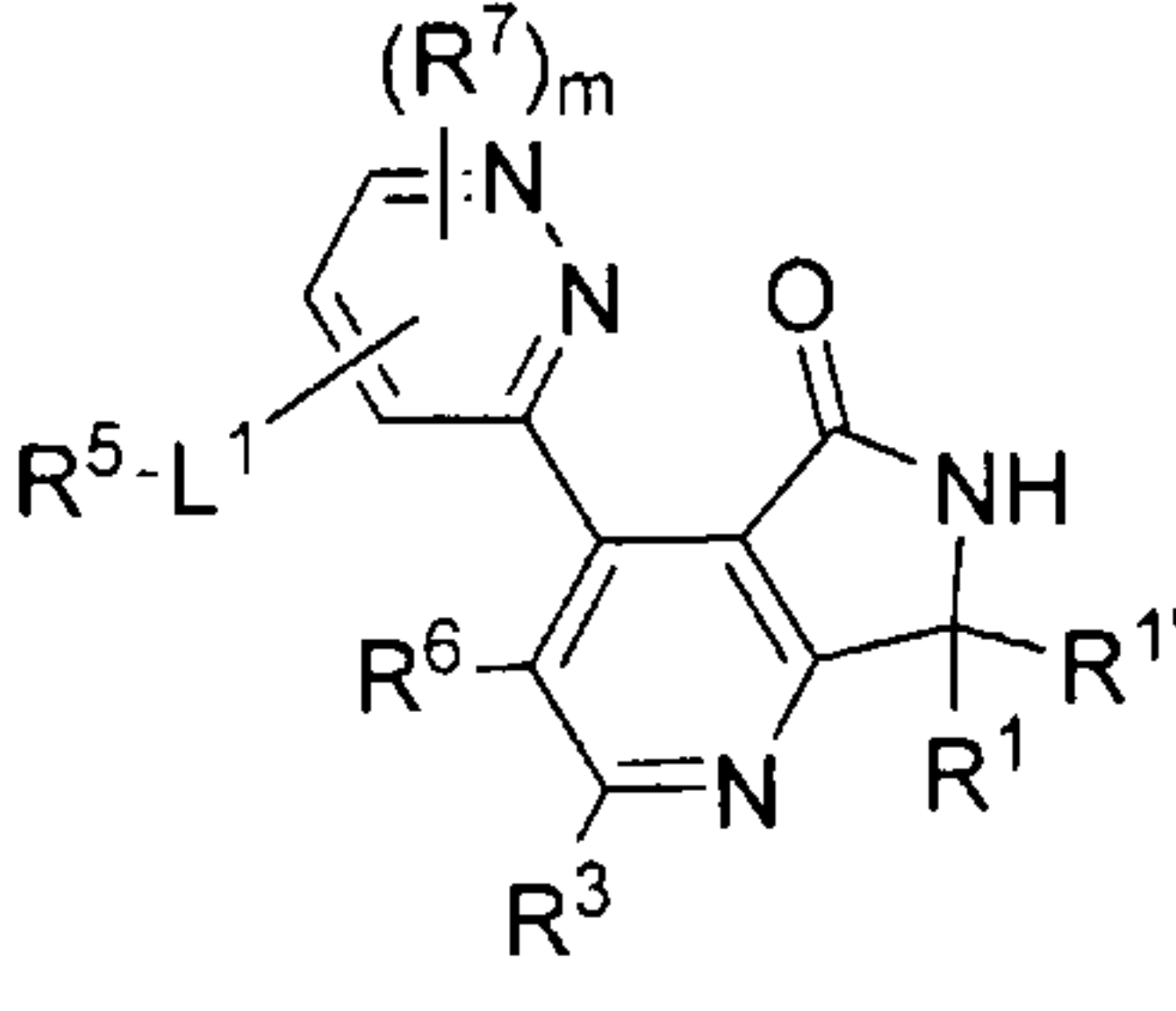
VII-c



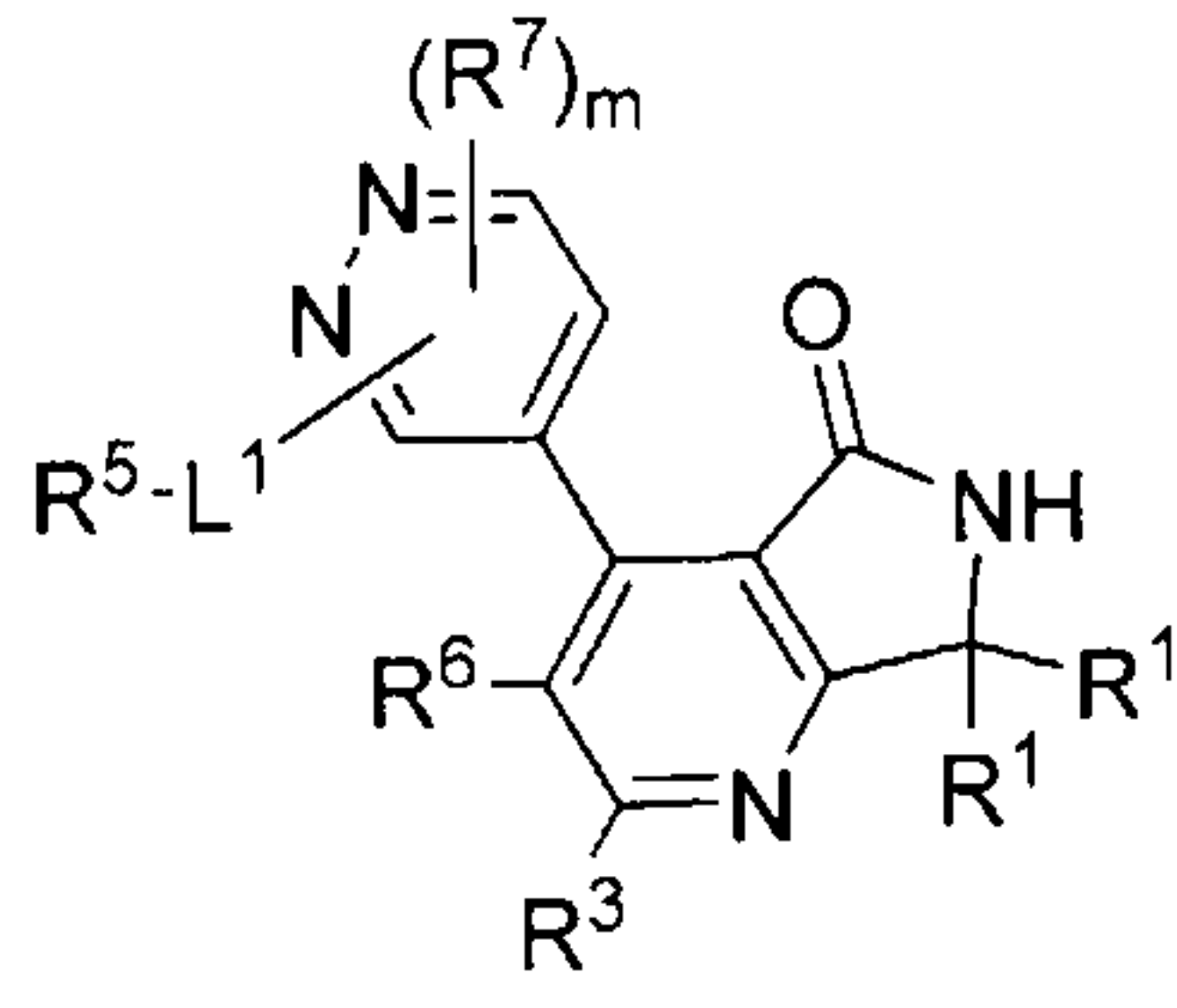
VII-d



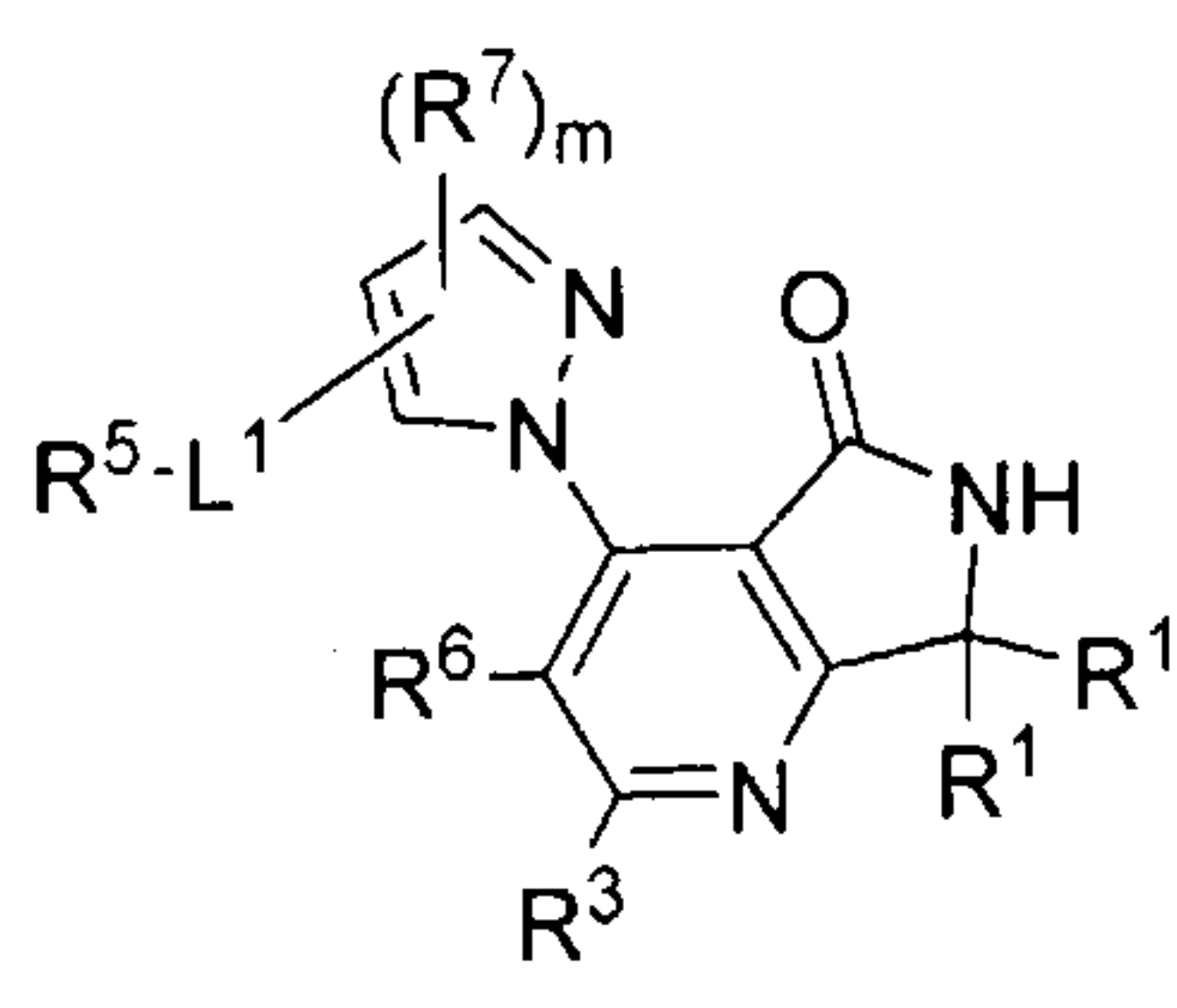
VII-e



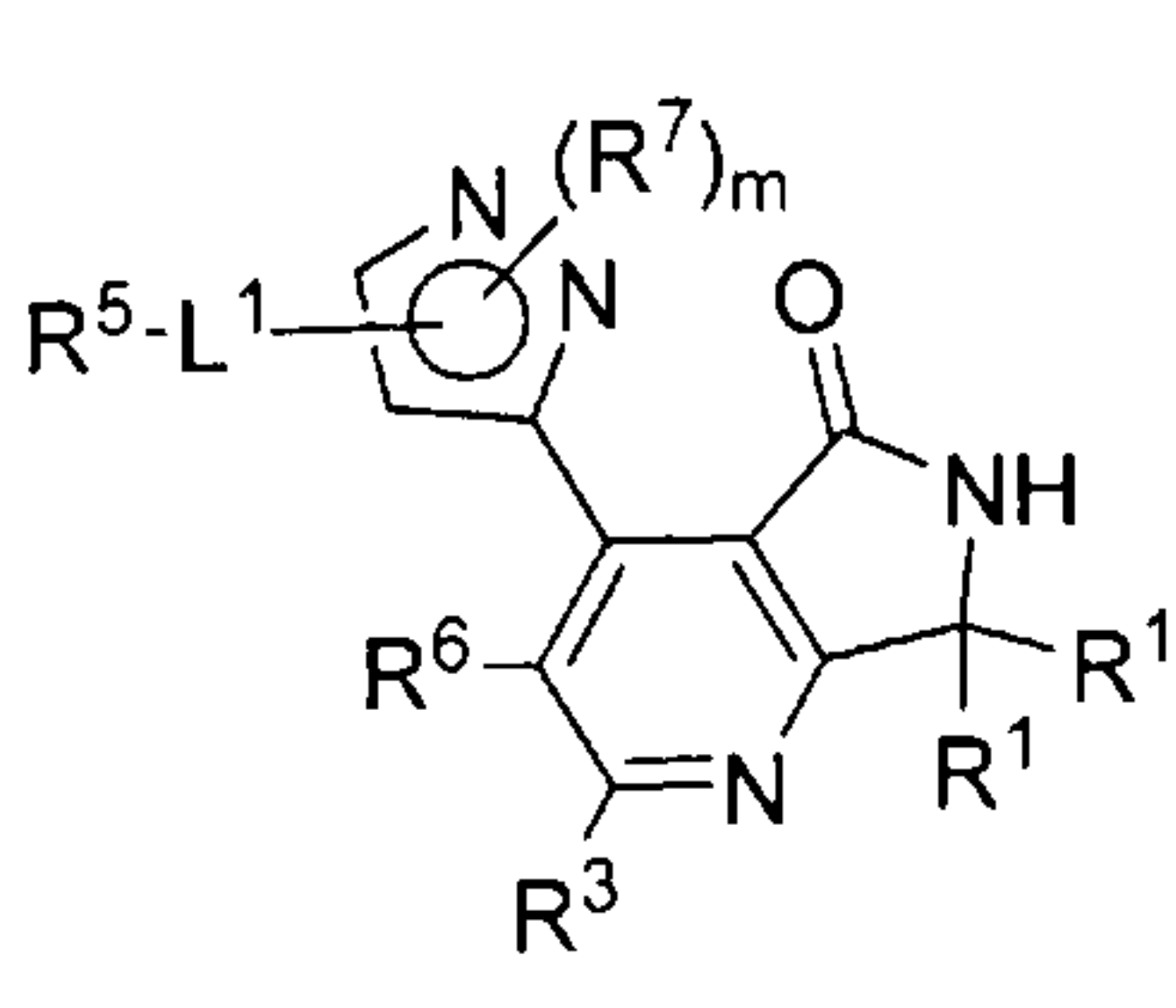
VII-f



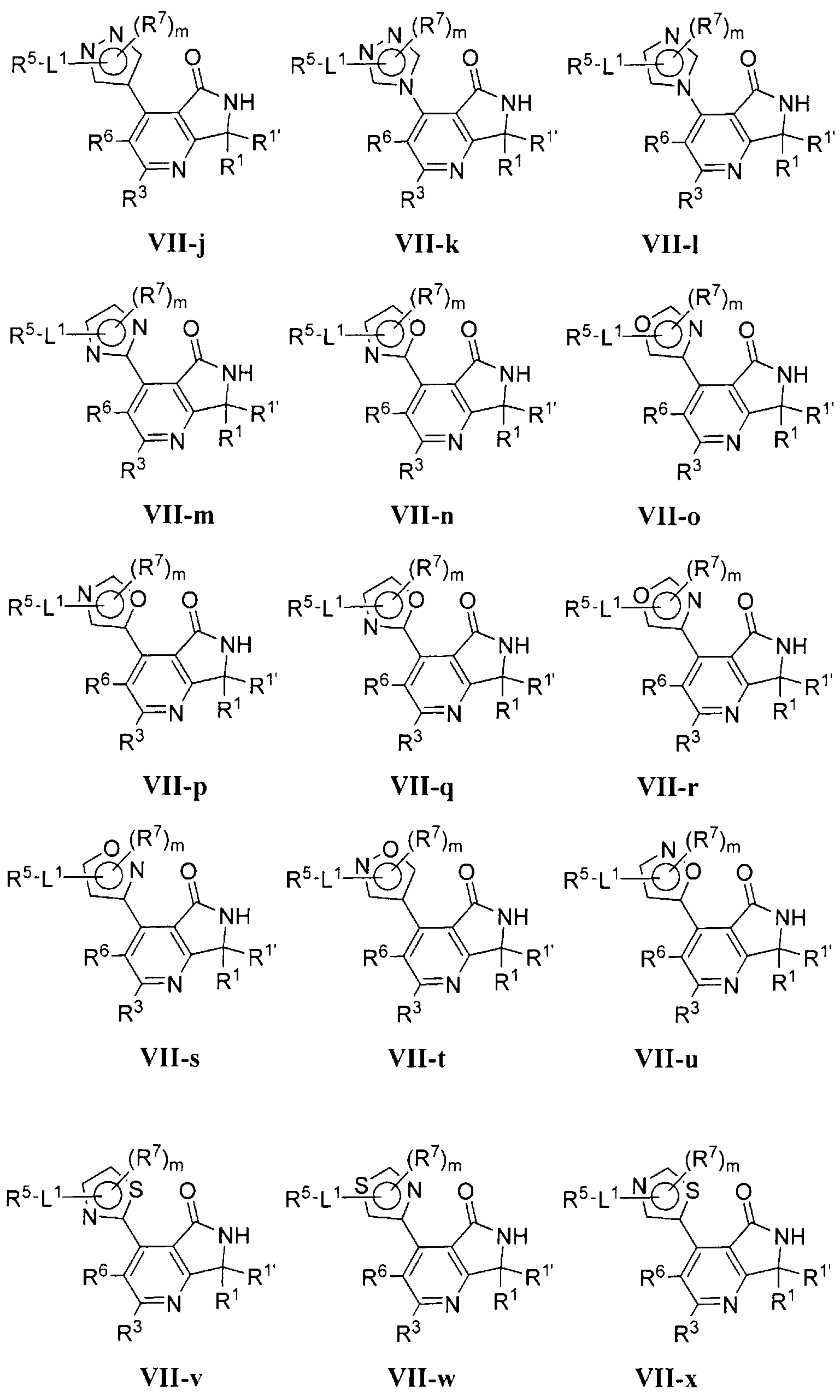
VII-g

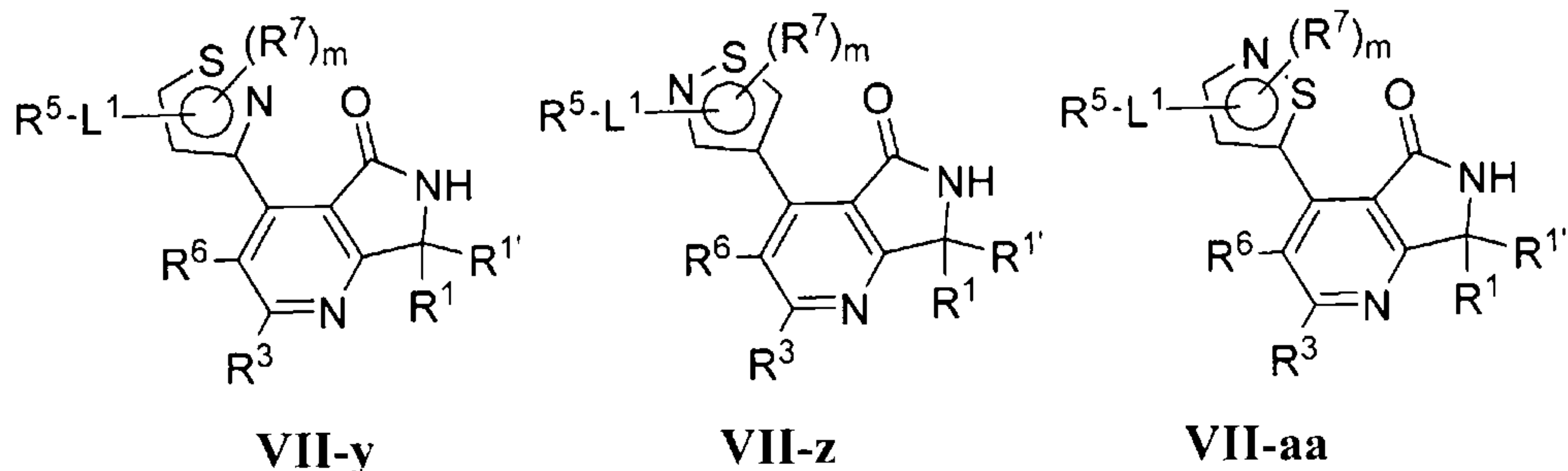


VII-h



VII-i





或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L^1 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 m 各自如上文所定義且如本文實施例中單獨及以組合形式所描述。

在一些實施例中，本發明提供式**VII-a**、**VII-b**、**VII-c**、**VII-d**、**VII-e**、**VII-f**、**VII-g**、**VII-h**、**VII-i**、**VII-j**、**VII-k**、**VII-l**、**VII-m**、**VII-n**、**VII-o**、**VII-p**、**VII-q**、**VII-r**、**VII-s**、**VII-t**、**VII-v**、**VII-x**、**VII-y**、**VII-z**或**VII-aa**中之一者之化合物，其中 m 為0。在一些實施例中，本發明提供式**VII-a**、**VII-b**、**VII-c**、**VII-d**、**VII-e**、**VII-f**、**VII-g**、**VII-h**、**VII-i**、**VII-j**、**VII-k**、**VII-l**、**VII-m**、**VII-n**、**VII-o**、**VII-p**、**VII-q**、**VII-r**、**VII-s**、**VII-t**、**VII-v**、**VII-x**、**VII-y**、**VII-z**或**VII-aa**中之一者之化合物，其中 m 為1。

在一些實施例中，本發明提供式**VII-a**、**VII-b**、**VII-c**、**VII-d**、**VII-e**、**VII-f**、**VII-g**、**VII-h**、**VII-i**、**VII-j**、**VII-k**、**VII-l**、**VII-m**、**VII-n**、**VII-o**、**VII-p**、**VII-q**、**VII-r**、**VII-s**、**VII-t**、**VII-v**、**VII-x**、**VII-y**、**VII-z**或**VII-aa**中之一者之化合物，其中 R^6 為氫。在一些實施例中，本發明提供式**VII-a**、**VII-b**、**VII-c**、**VII-d**、**VII-e**、**VII-f**、**VII-g**、**VII-h**、**VII-i**、**VII-j**、**VII-k**、**VII-l**、**VII-m**、**VII-n**、**VII-o**、**VII-p**、**VII-q**、**VII-r**、**VII-s**、**VII-t**、**VII-v**、**VII-x**、**VII-y**、**VII-z**或**VII-aa**中之一者之化合物，其中 m 為0，且 R^6 為氫。

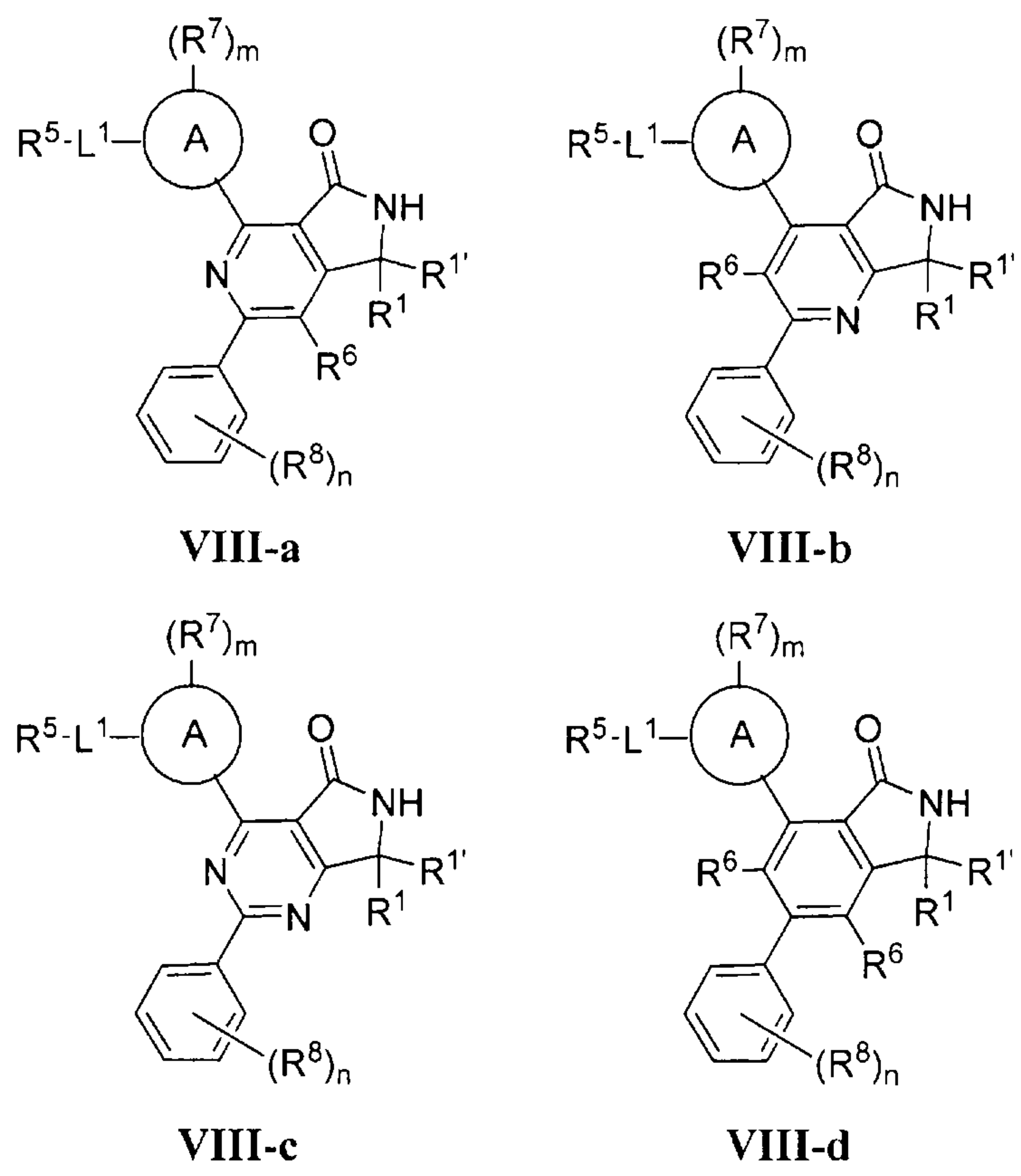
在一些實施例中，本發明提供式**VII-a**、**VII-b**、**VII-c**、**VII-d**、**VII-e**、**VII-f**、**VII-g**、**VII-h**、**VII-i**、**VII-j**、**VII-k**、**VII-l**、**VII-m**、**VII-n**、**VII-o**、**VII-p**、**VII-q**、**VII-r**、**VII-s**、**VII-t**、**VII-v**、**VII-x**、**VII-y**、**VII-z**或**VII-aa**

中之一者之化合物，其中 R^3 為 C_{2-6} 脂族基。在一些實施例中，本發明提供式**VII-a**、**VII-b**、**VII-c**、**VII-d**、**VII-e**、**VII-f**、**VII-g**、**VII-h**、**VII-i**、**VII-j**、**VII-k**、**VII-l**、**VII-m**、**VII-n**、**VII-o**、**VII-p**、**VII-q**、**VII-r**、**VII-s**、**VII-t**、**VII-v**、**VII-x**、**VII-y**、**VII-z**或**VII-aa**中之一者之化合物，其中 R^3 為 Cy^1 。

在一些實施例中，本發明提供式**VII-a**、**VII-b**、**VII-c**、**VII-d**、**VII-e**、**VII-f**、**VII-g**、**VII-h**、**VII-i**、**VII-j**、**VII-k**、**VII-l**、**VII-m**、**VII-n**、**VII-o**、**VII-p**、**VII-q**、**VII-r**、**VII-s**、**VII-t**、**VII-v**、**VII-x**、**VII-y**、**VII-z**或**VII-aa**中之一者之化合物，其中 R^5 為 Cy^2 。

在一些實施例中，本發明提供式**VII-a**、**VII-b**、**VII-c**、**VII-d**、**VII-e**、**VII-f**、**VII-g**、**VII-h**、**VII-i**、**VII-j**、**VII-k**、**VII-l**、**VII-m**、**VII-n**、**VII-o**、**VII-p**、**VII-q**、**VII-r**、**VII-s**、**VII-t**、**VII-v**、**VII-x**、**VII-y**、**VII-z**或**VII-aa**中之一者之化合物，其中 R^1 與 $R^{1'}$ 均為氫。

在某些實施例中，本發明提供式**III-a**、**III-b**、**III-c**或**III-d**中之一者之化合物，其中 R^3 為 C_{2-6} 脂族基。在某些實施例中，本發明提供式**III-a**、**III-b**、**III-c**或**III-d**中之一者之化合物，其中 R^3 為 Cy^1 。在某些實施例中，本發明提供式**III-a**、**III-b**、**III-c**或**III-d**中之一者之化合物，其中 R^3 為苯基；由此形分別成式**VIII-a**、**VIII-b**、**VIII-c**或**VIII-d**之化合物：



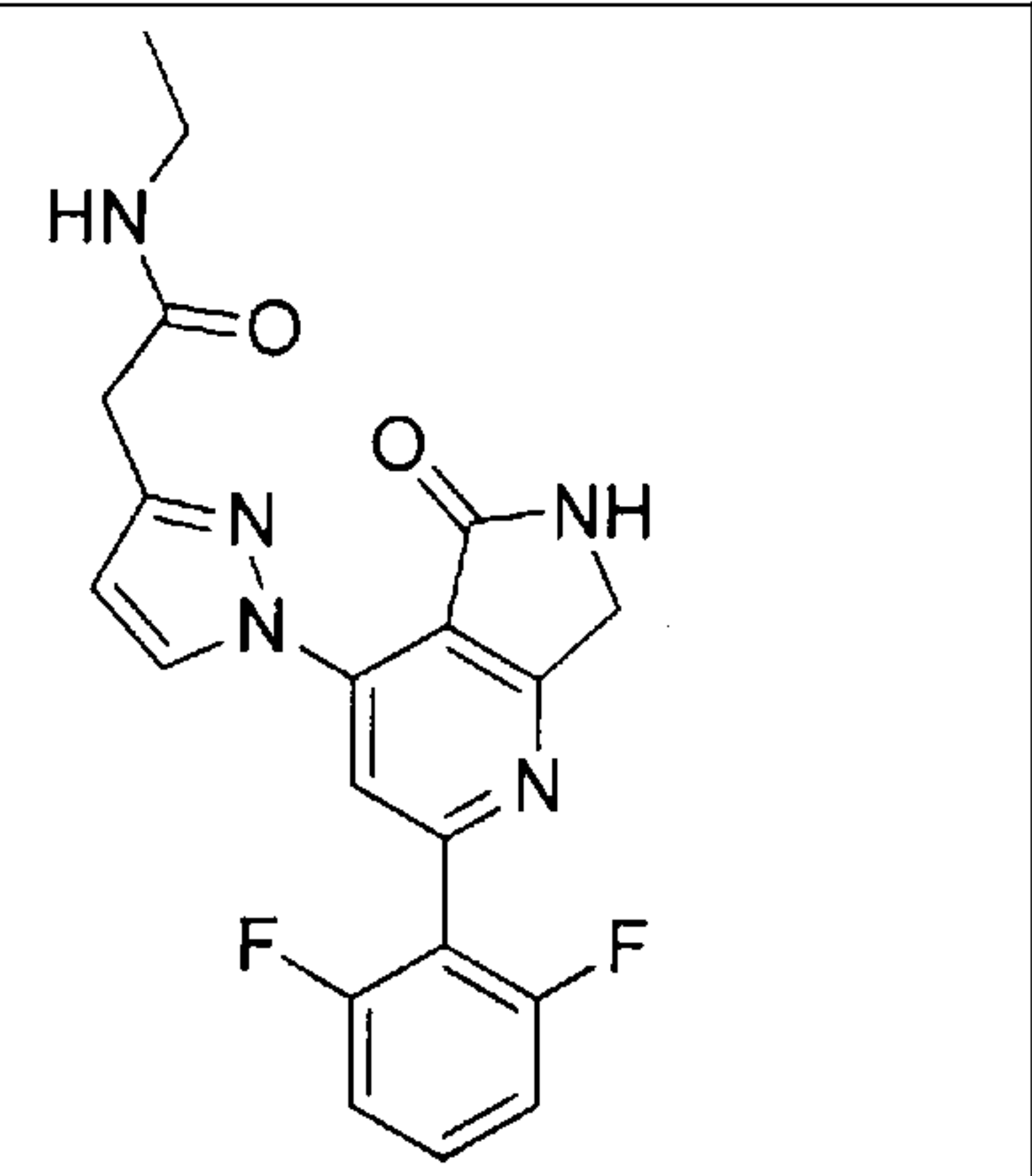
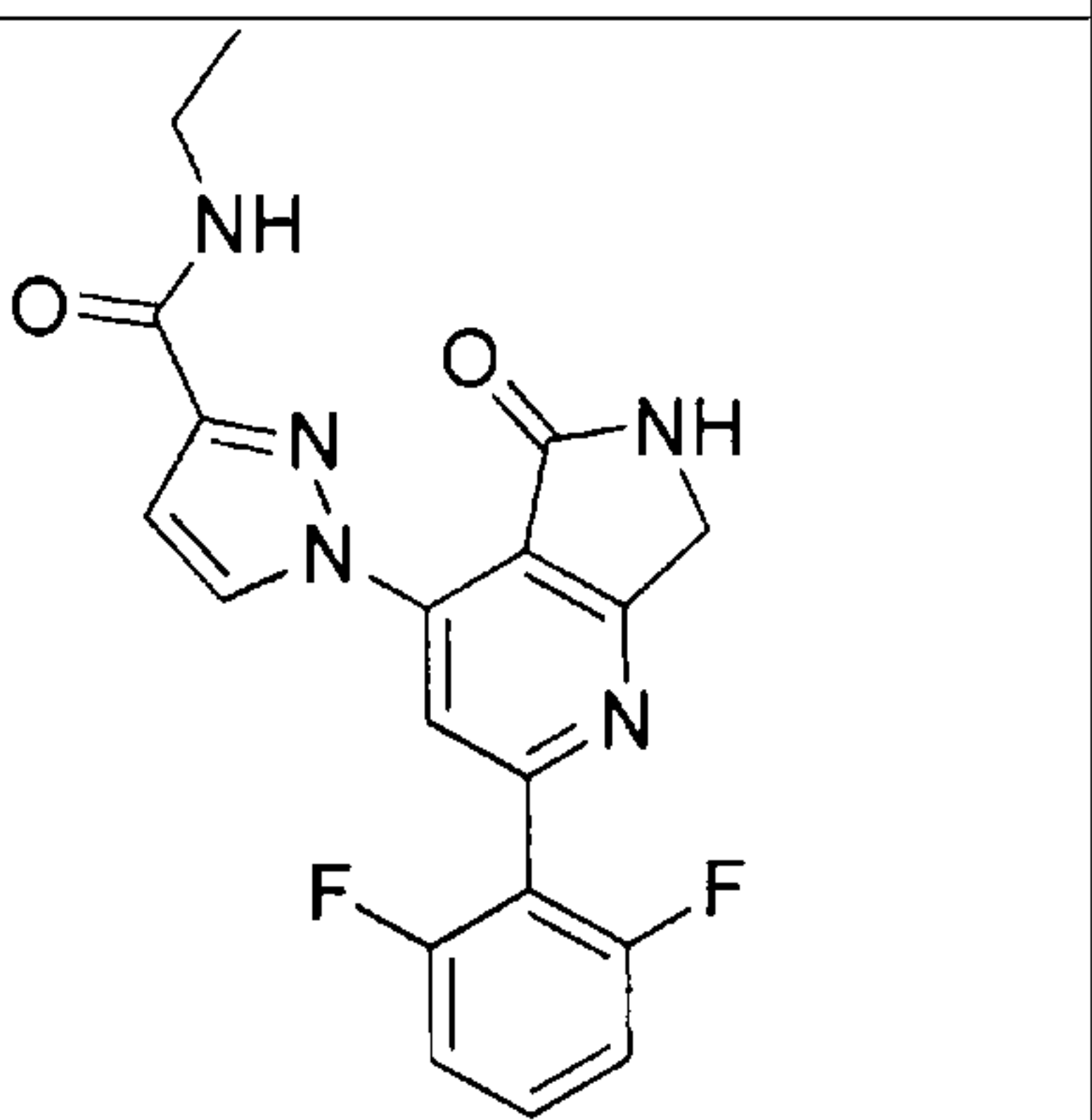
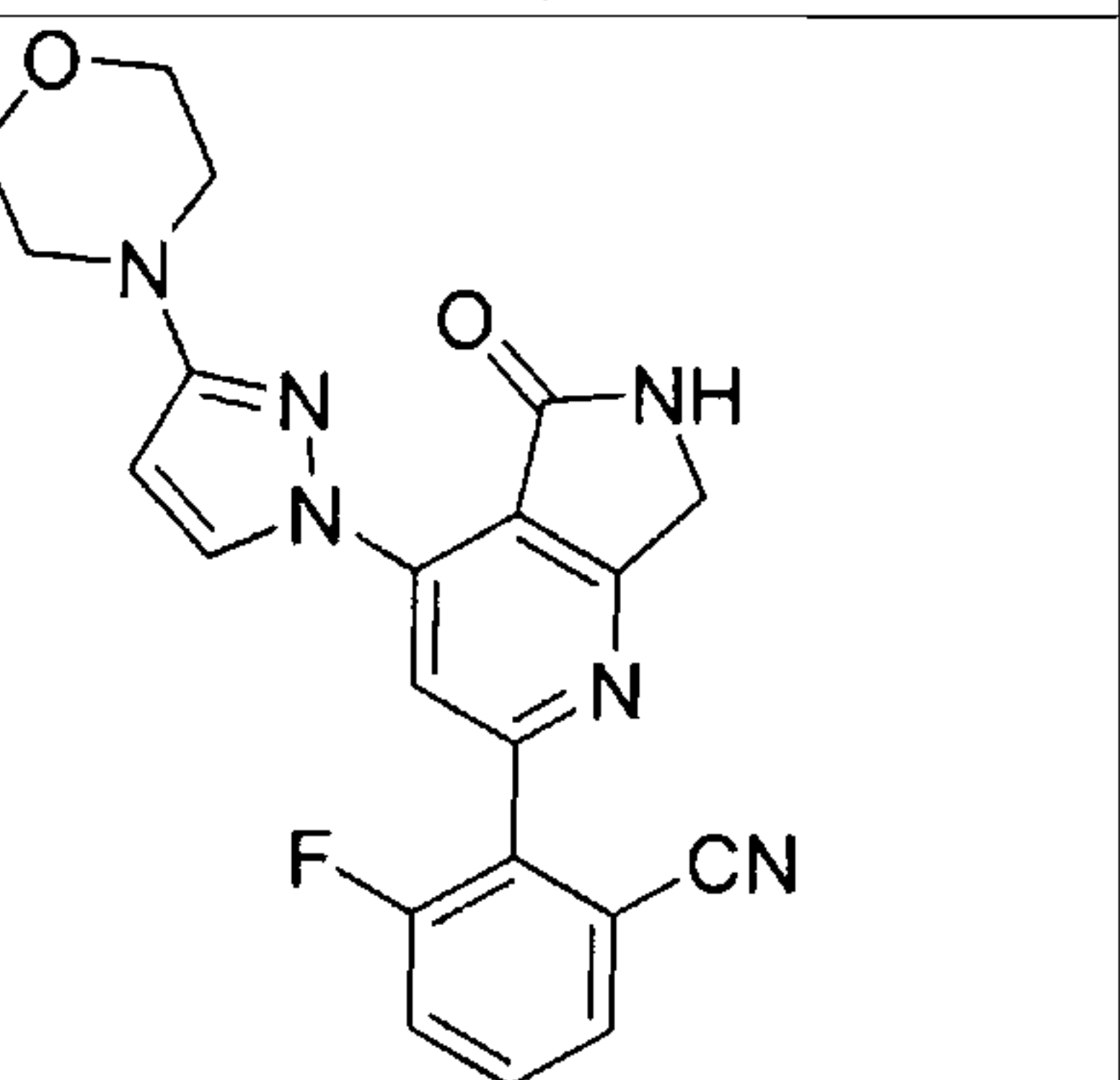
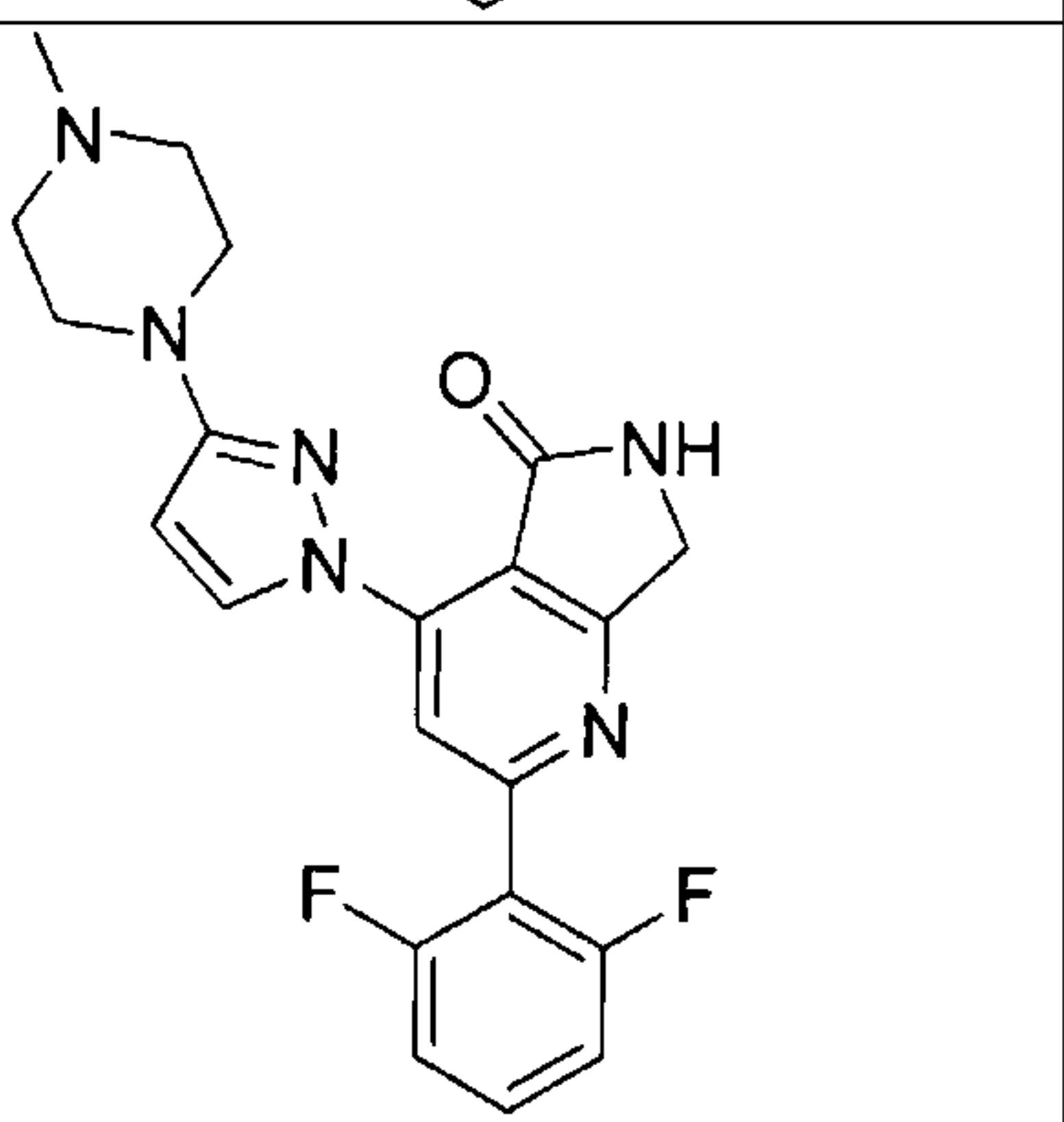
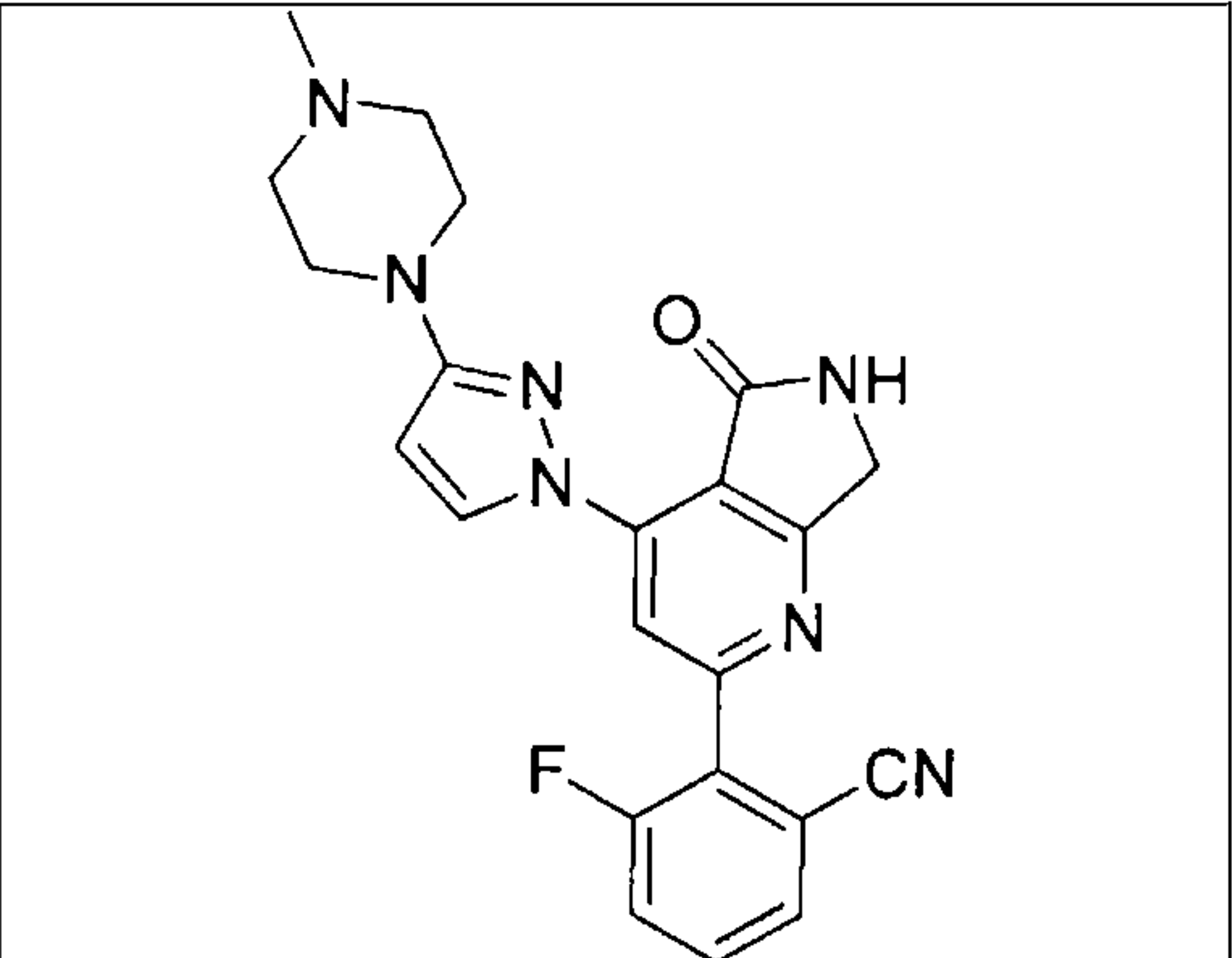
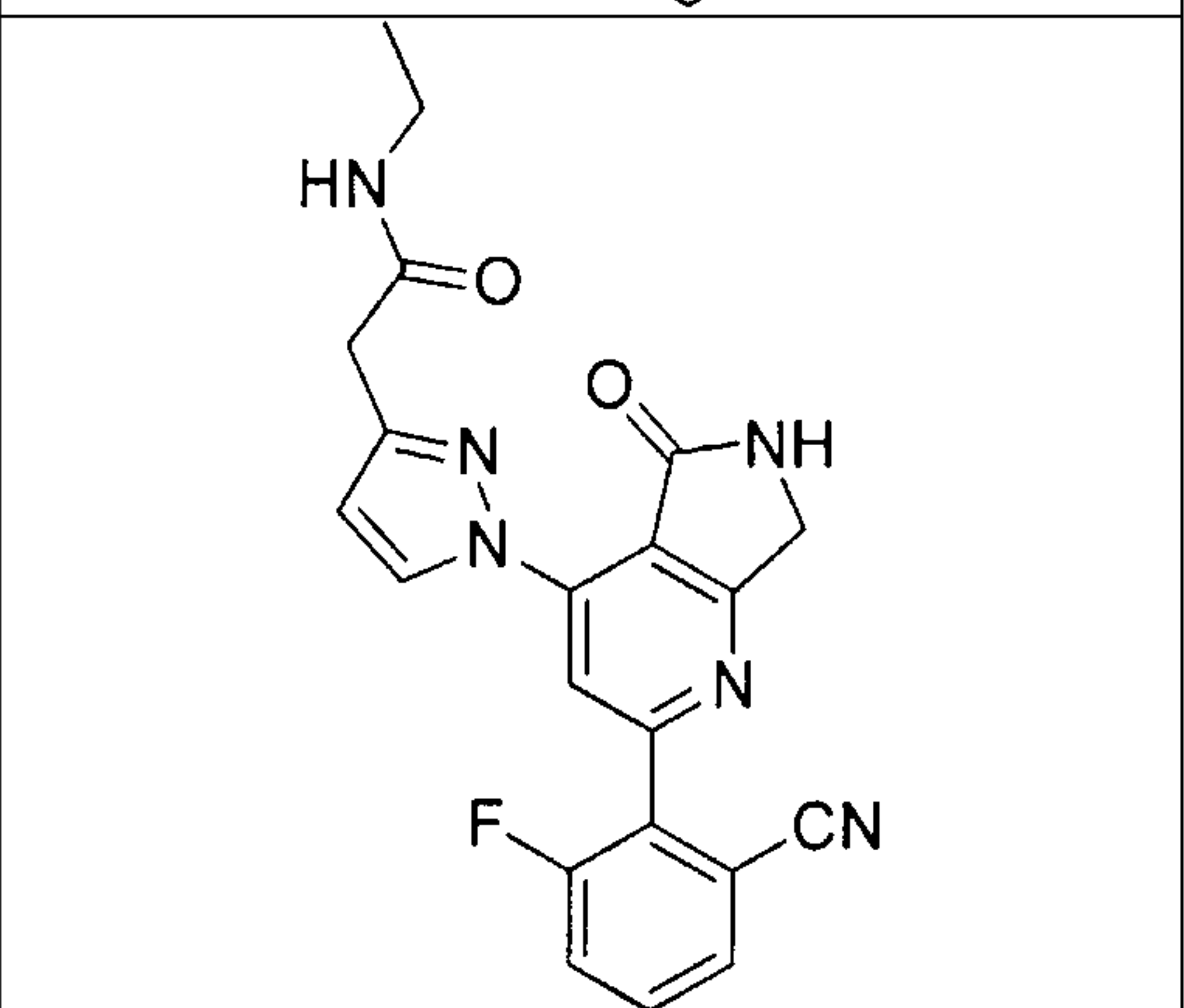
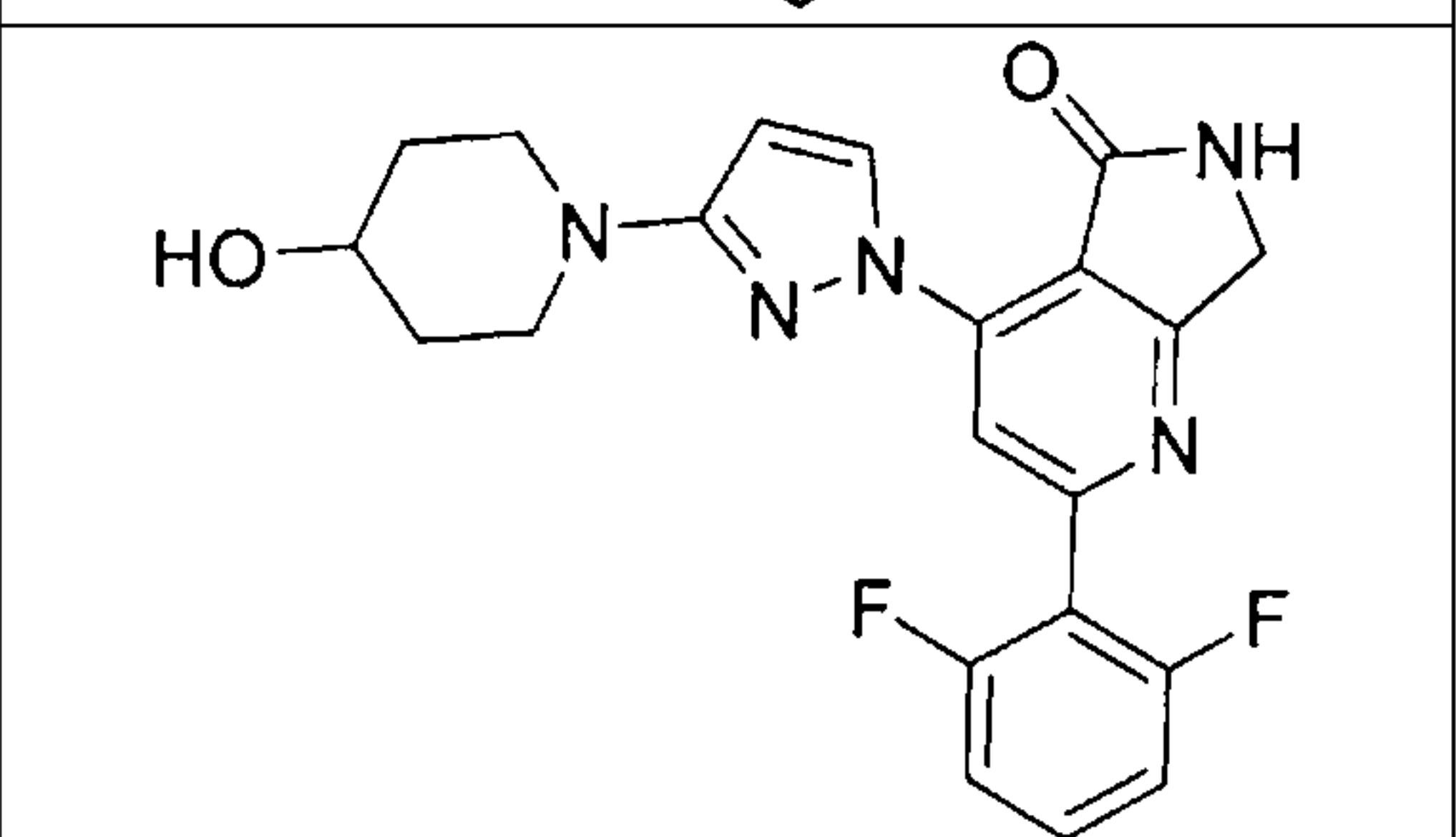
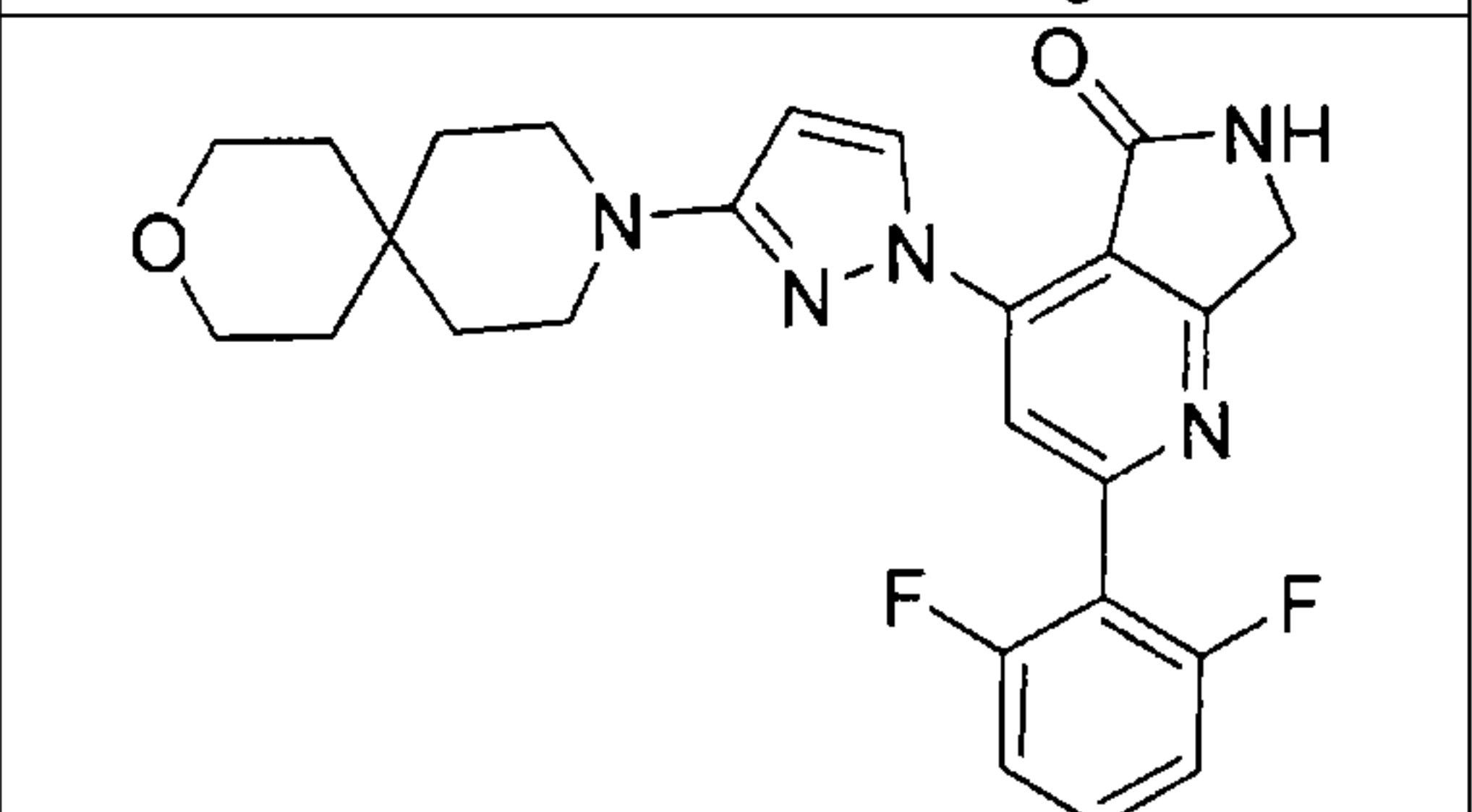
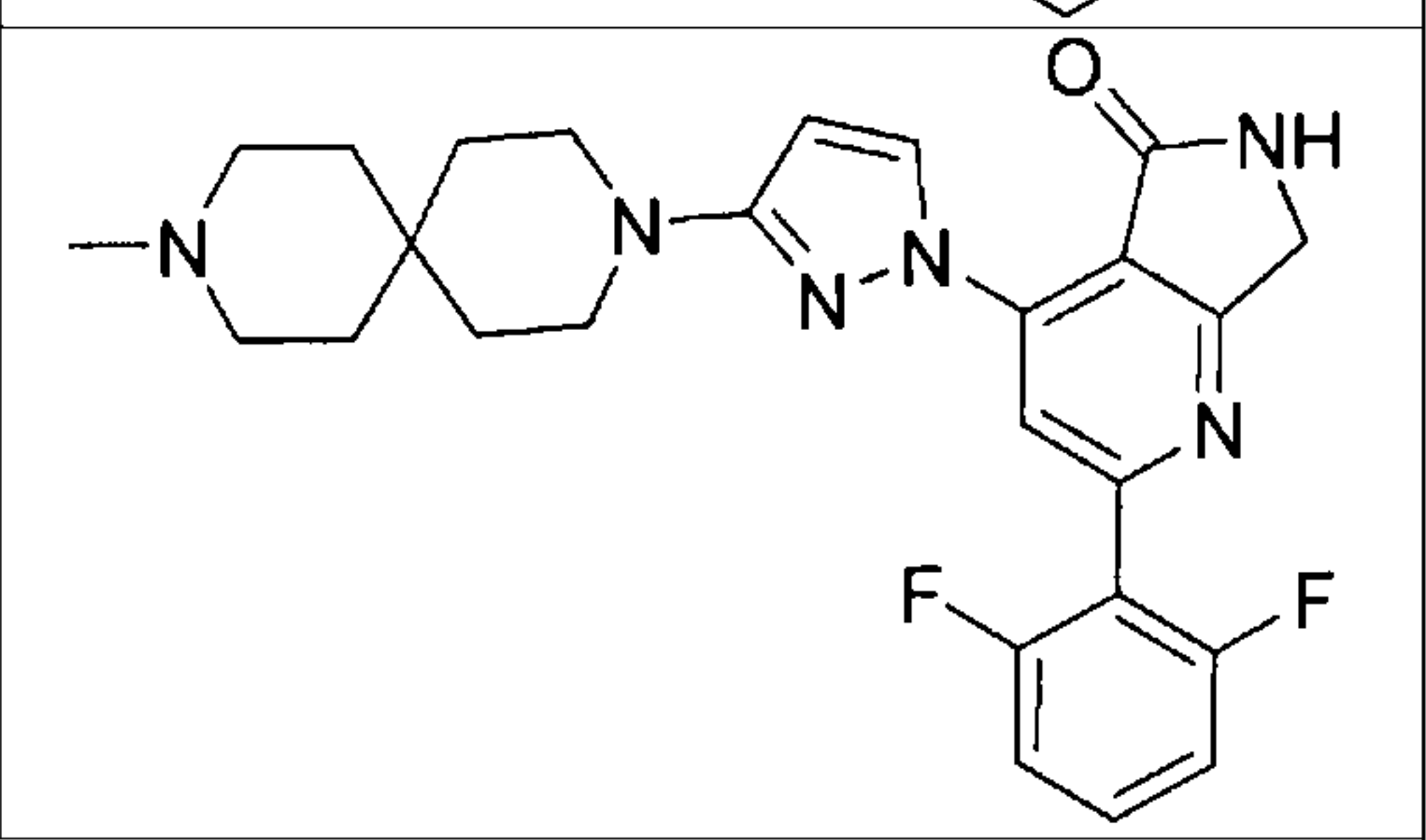
在一些實施例中，本發明提供式**VIII-a**、**VIII-b**、**VIII-c**或**VIII-d**中之一者之化合物，其中 R^5 為 Cy^2 。在一些實施例中，本發明提供式**VIII-a**、**VIII-b**、**VIII-c**或**VIII-d**中之一者之化合物，其中 L^1 不存在且 R^5 為 Cy^2 。在一些實施例中，本發明提供式**VIII-a**、**VIII-b**、**VIII-c**或**VIII-d**中之一者之化合物，其中 L^1 為 $-C(O)-$ 且 R^5 為 Cy^2 。

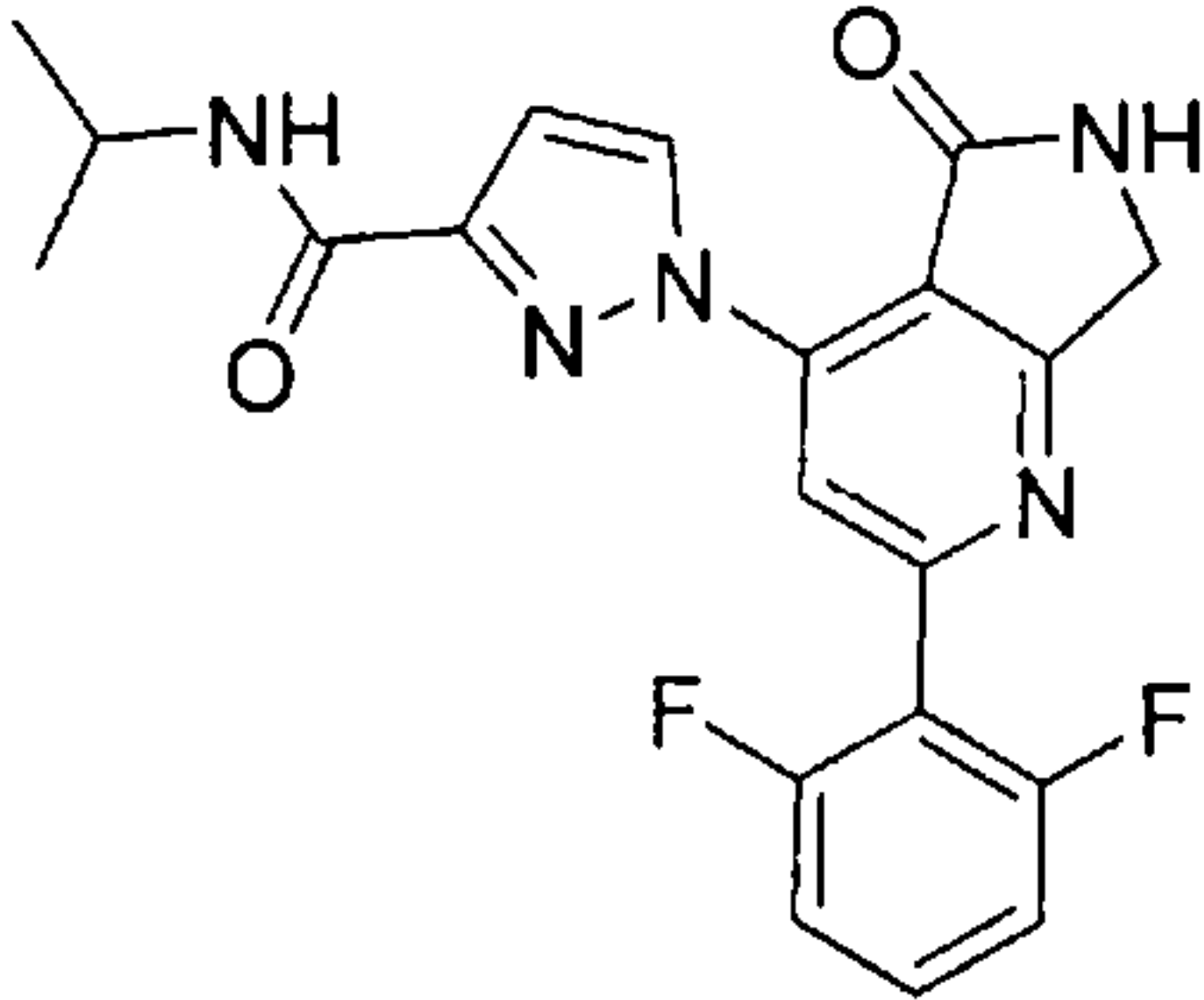
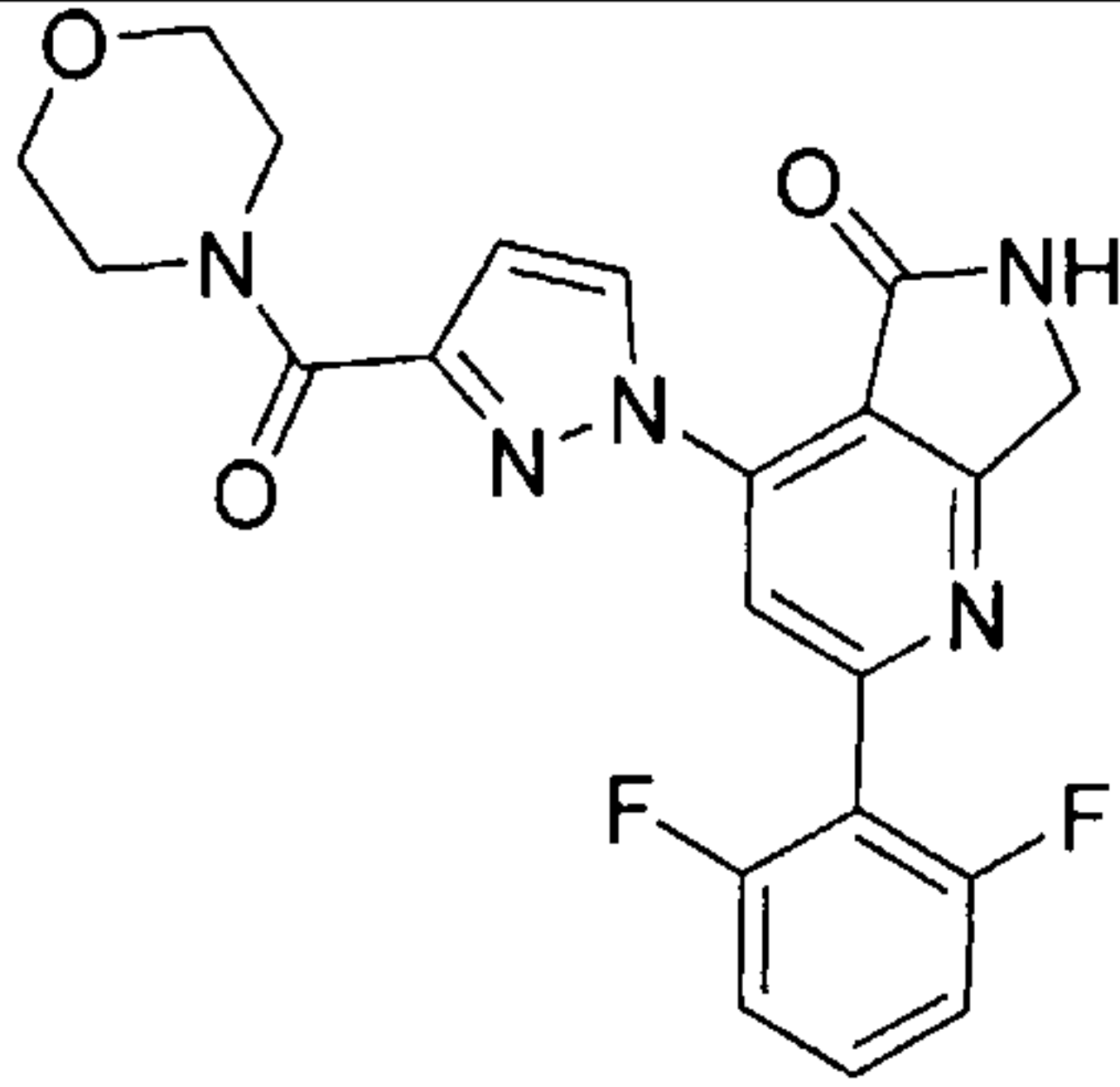
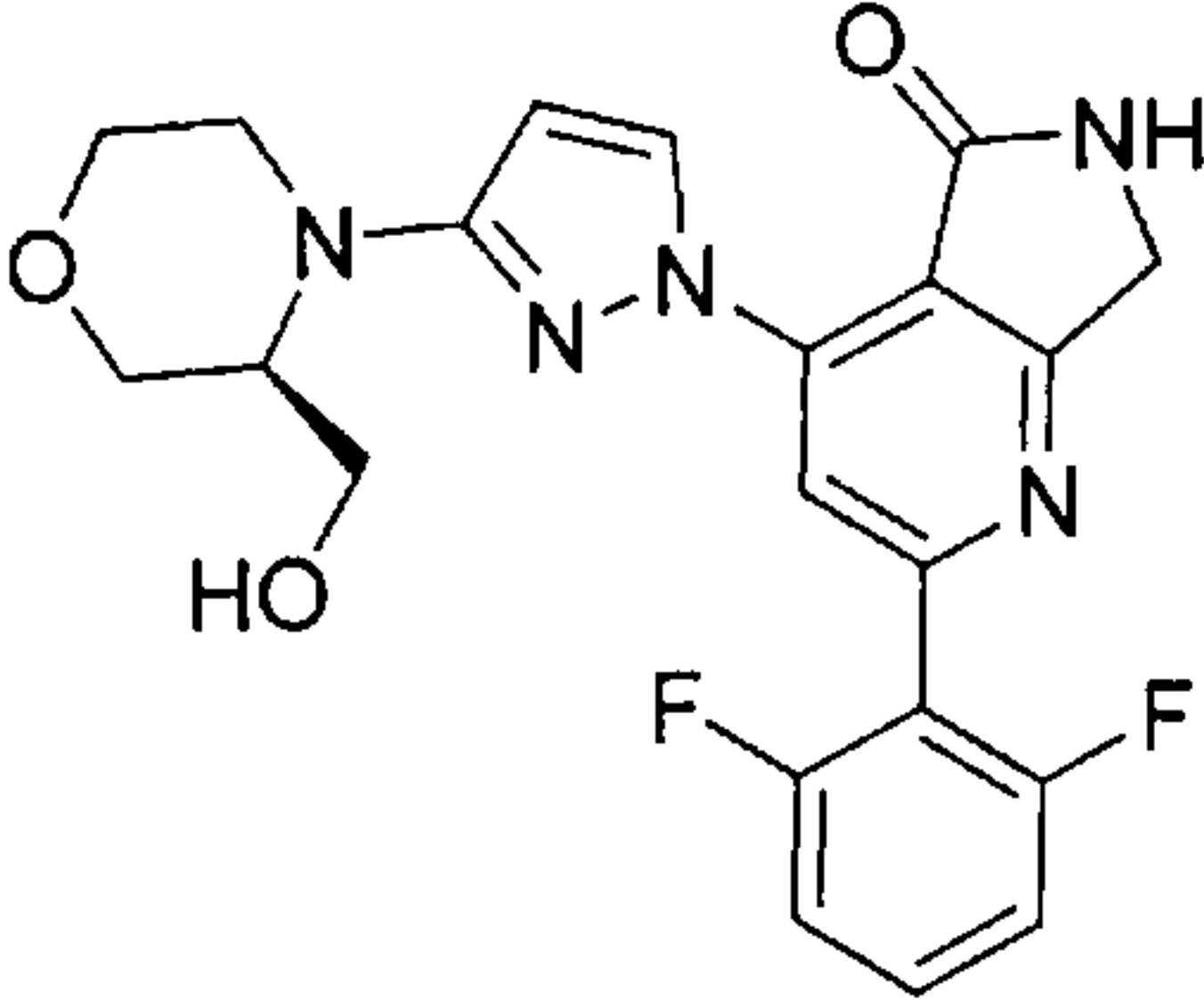
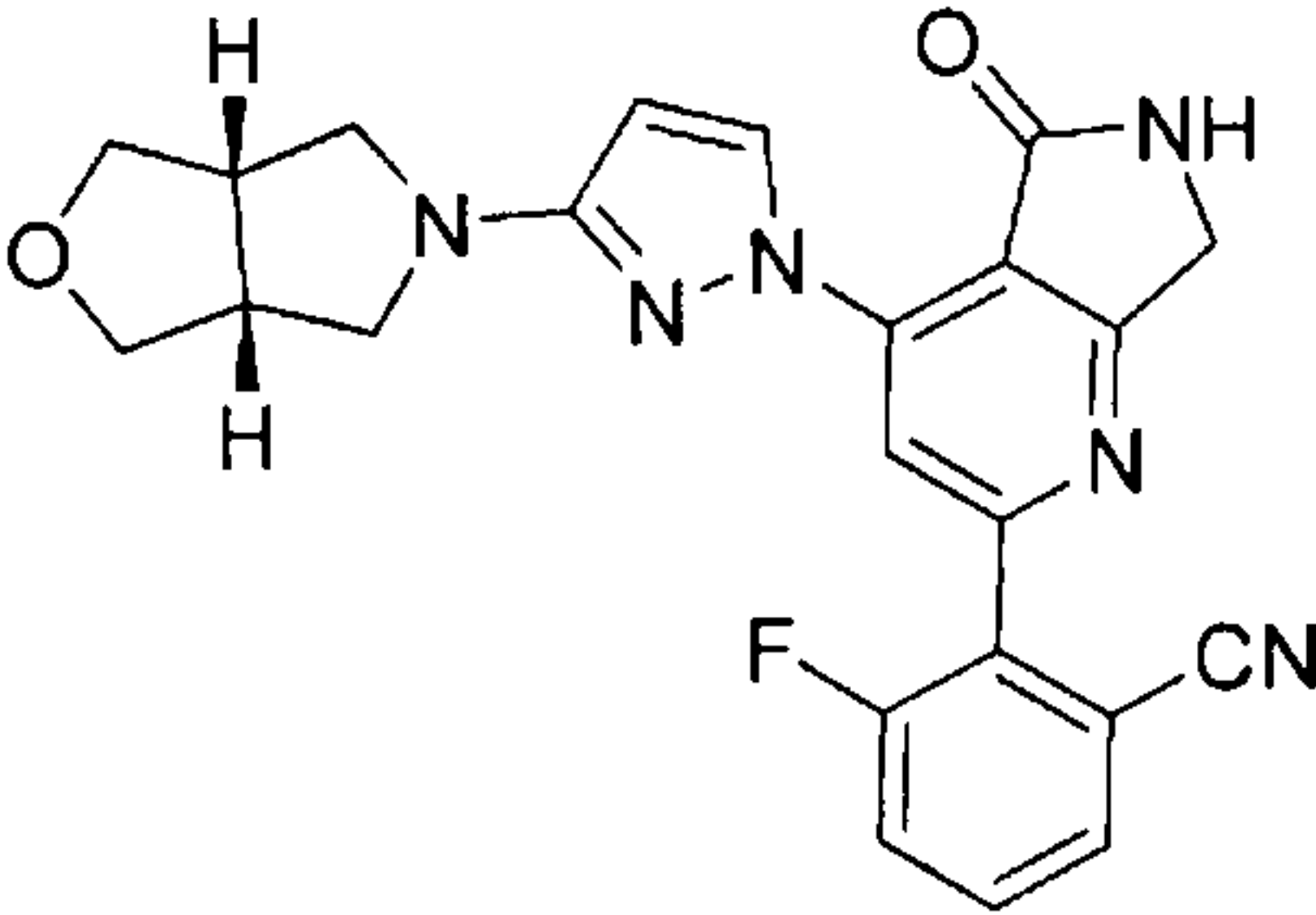
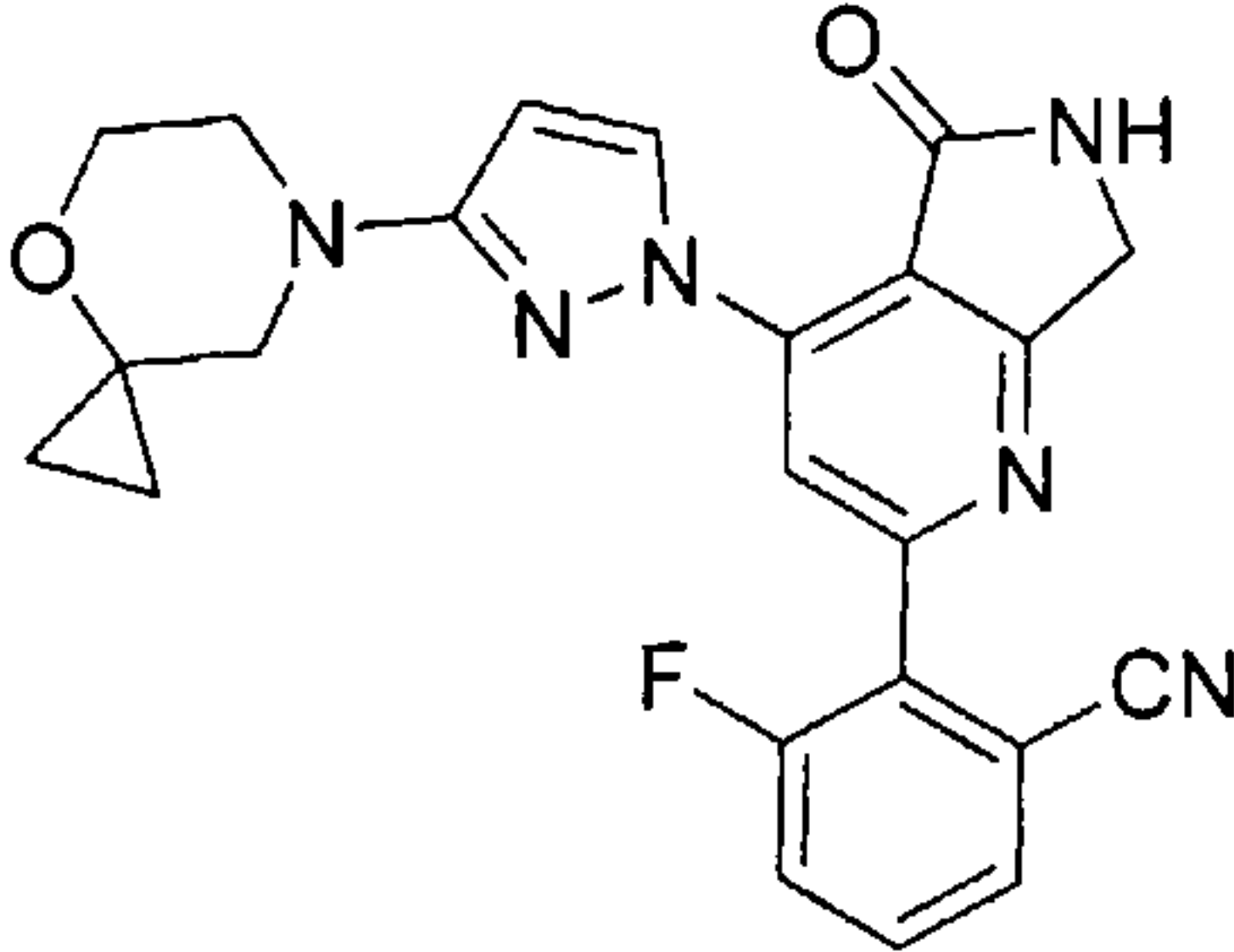
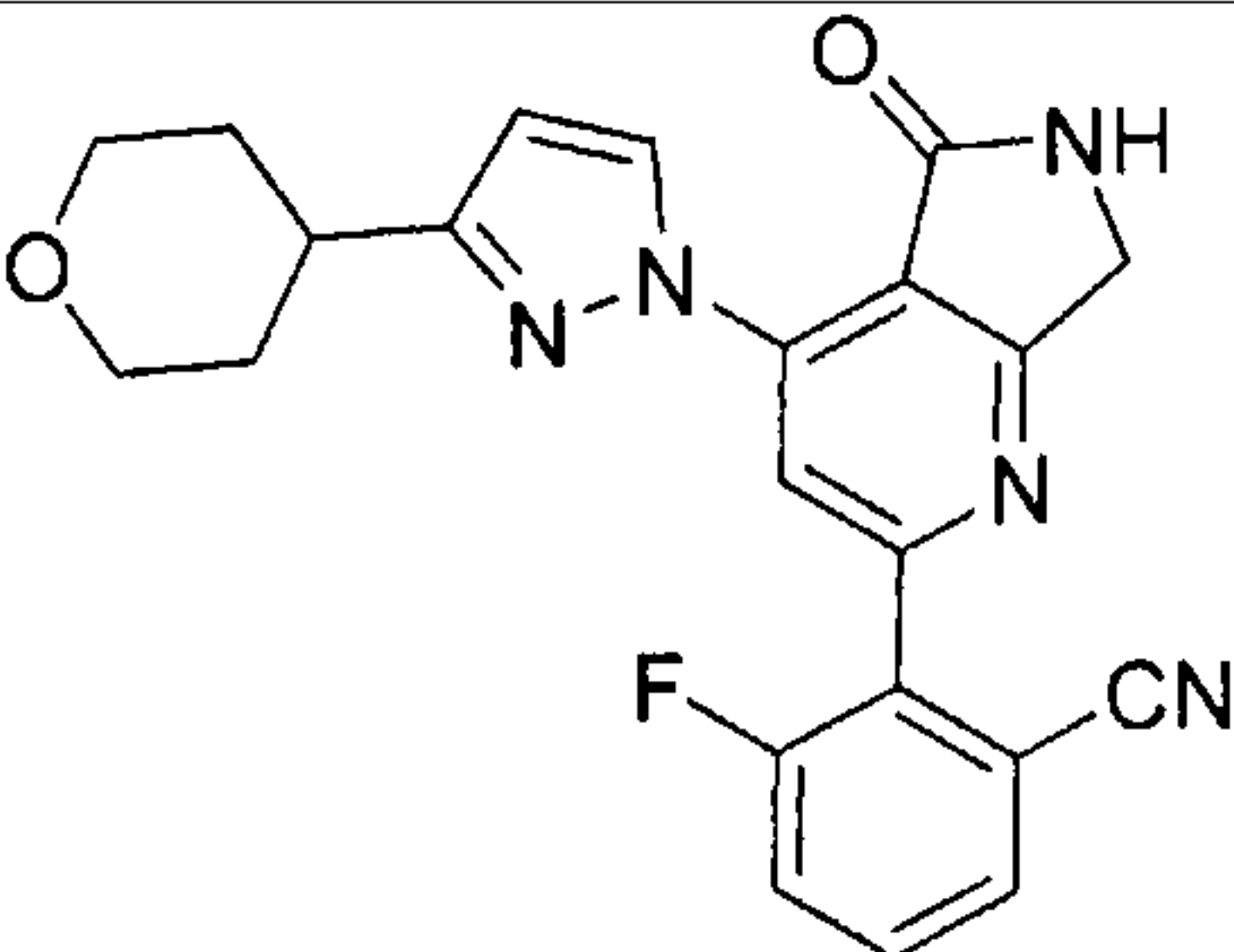
在一些實施例中，本發明提供式**VIII-a**、**VIII-b**、**VIII-c**或**VIII-d**中之一者之化合物，其中 m 為0。在一些實施例中，本發明提供式**VIII-a**、**VIII-b**、**VIII-c**或**VIII-d**中之一者之化合物，其中 m 為1。

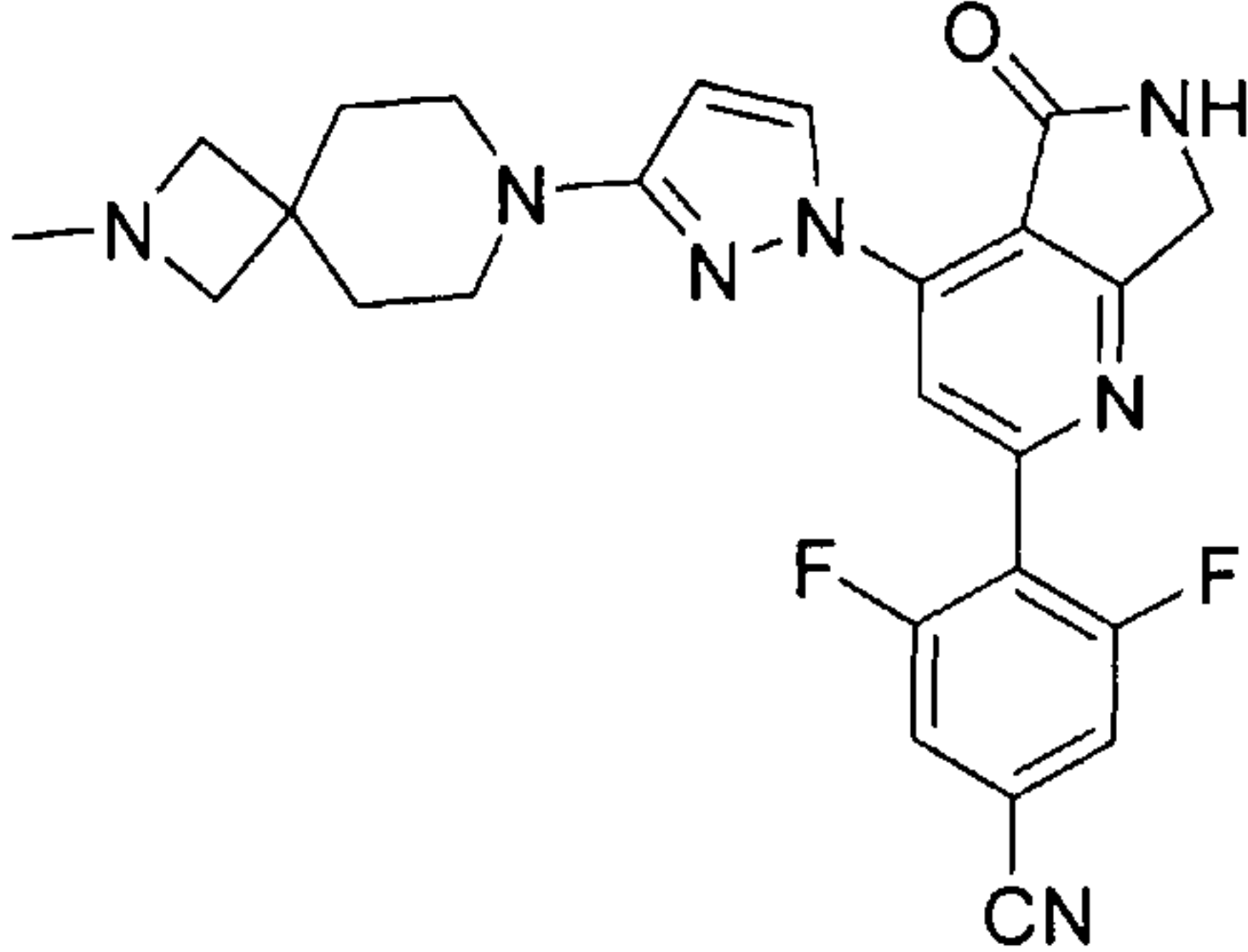
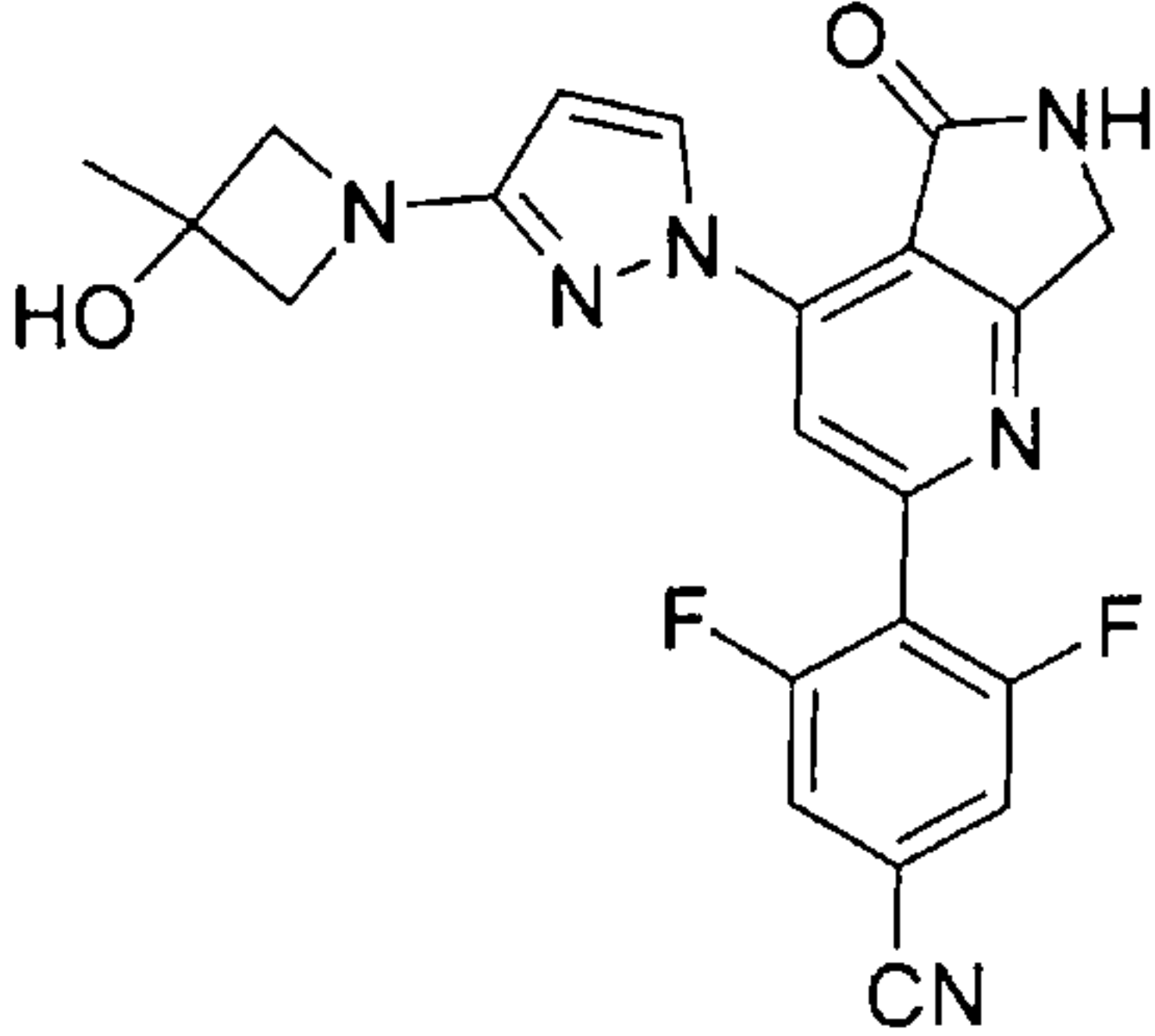
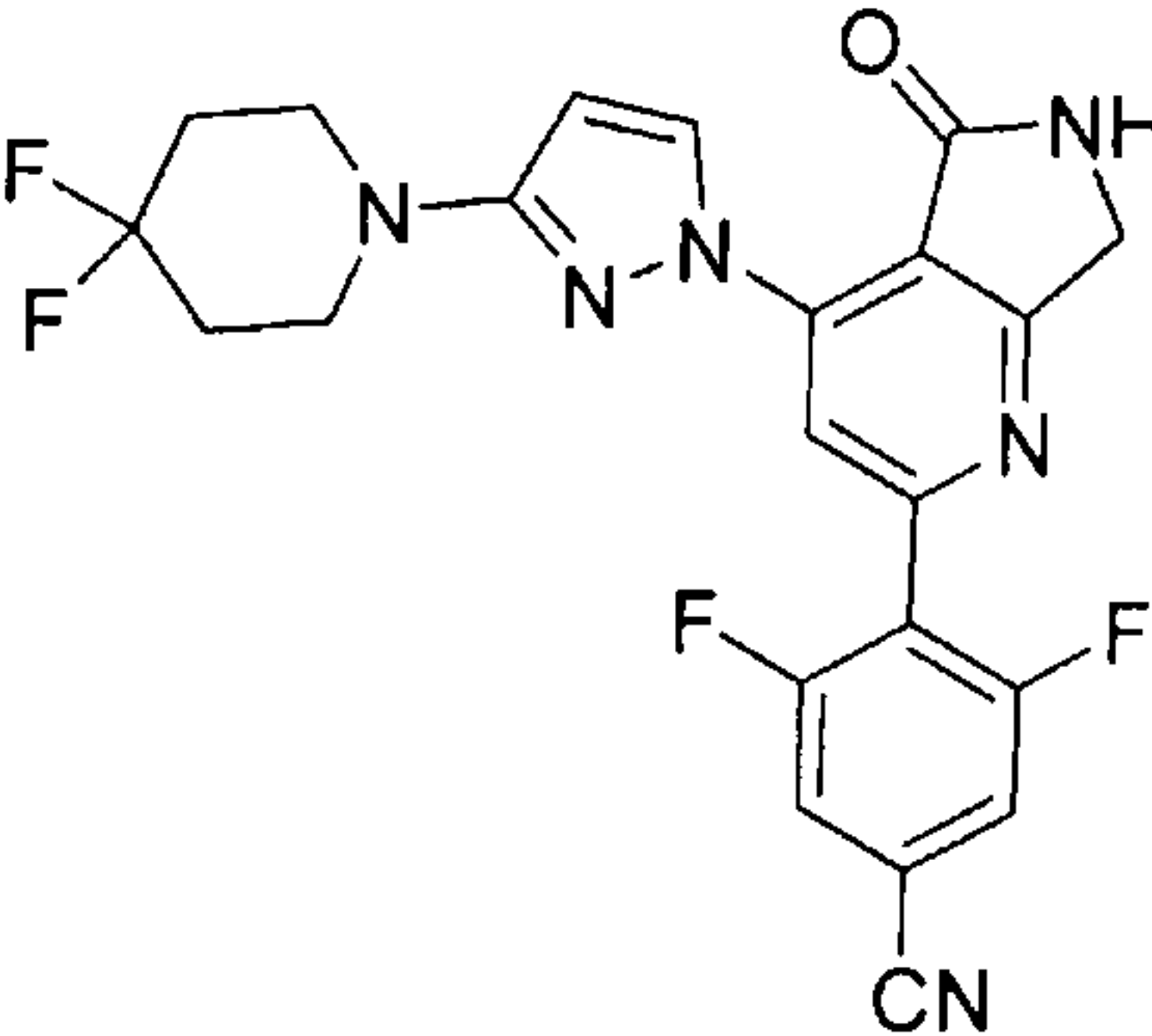
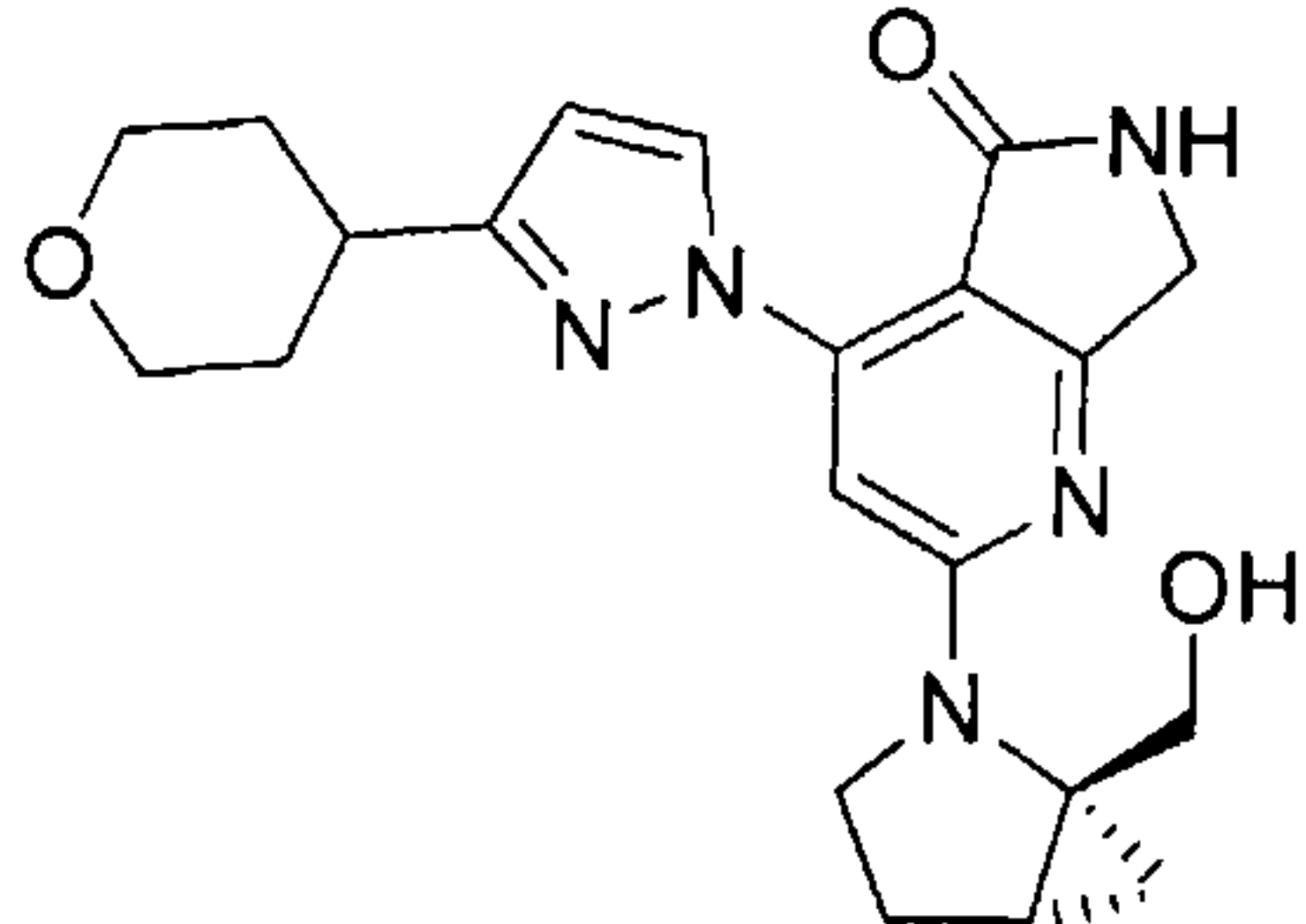
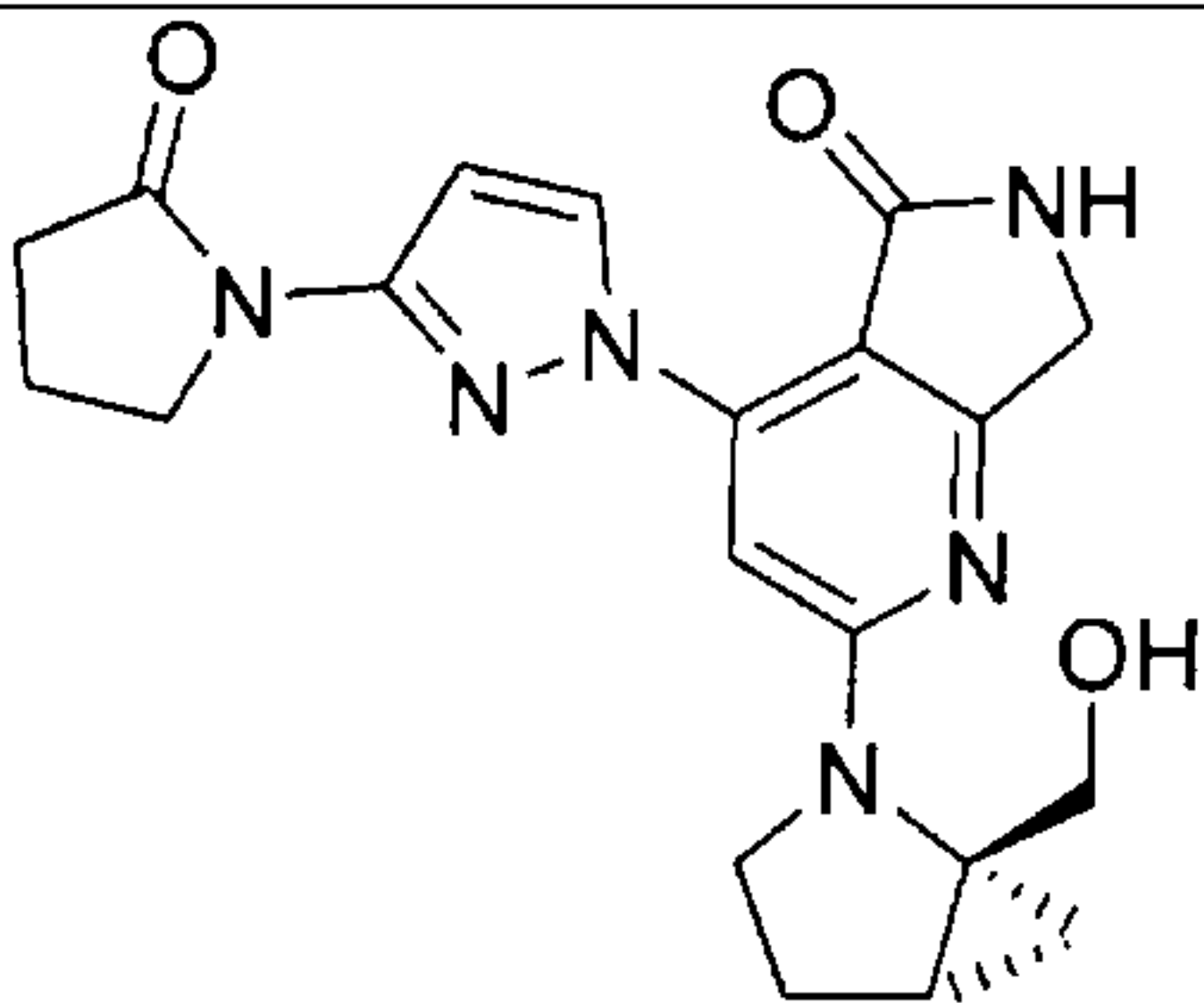
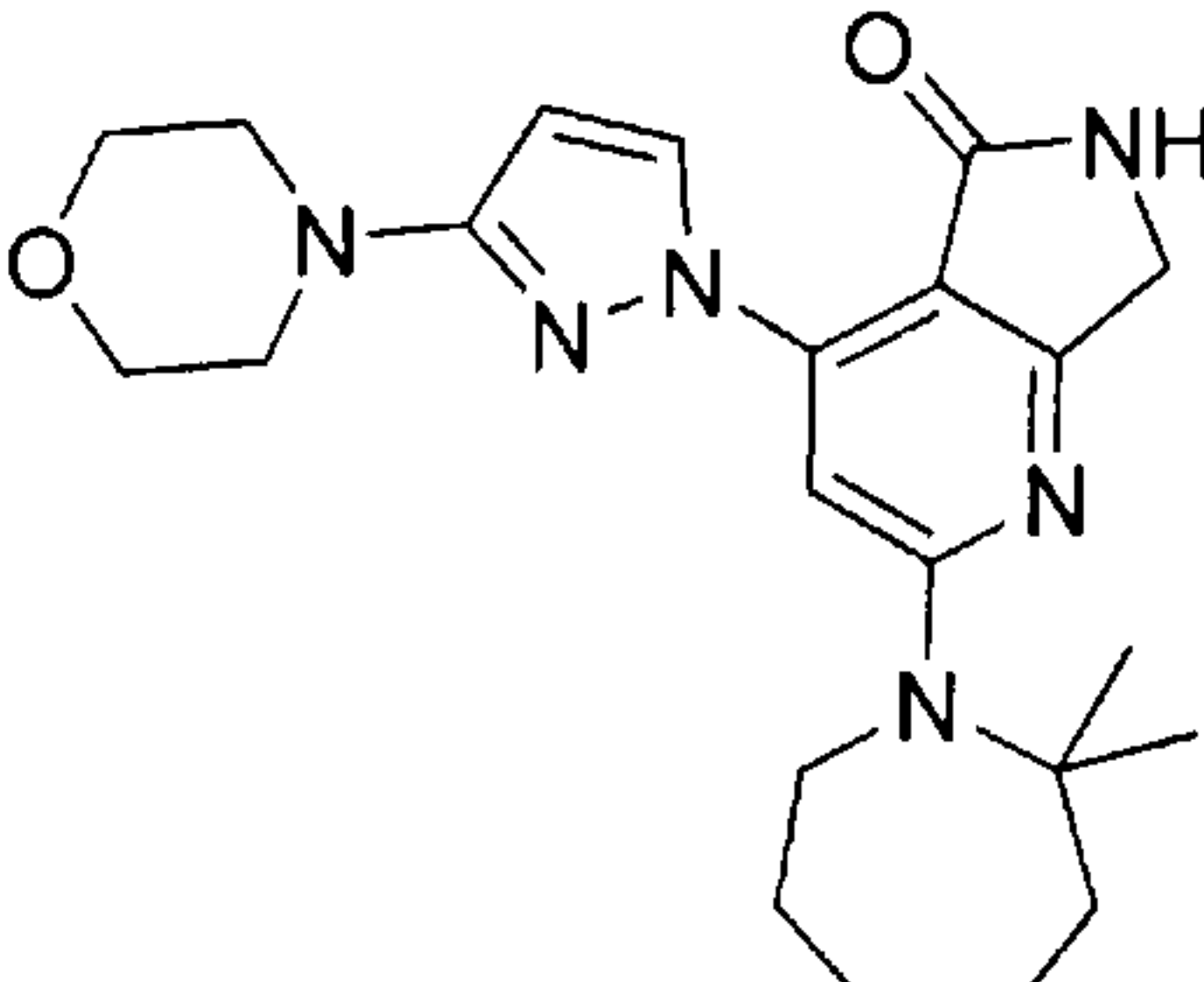
本發明之例示性化合物闡述於下表1中。

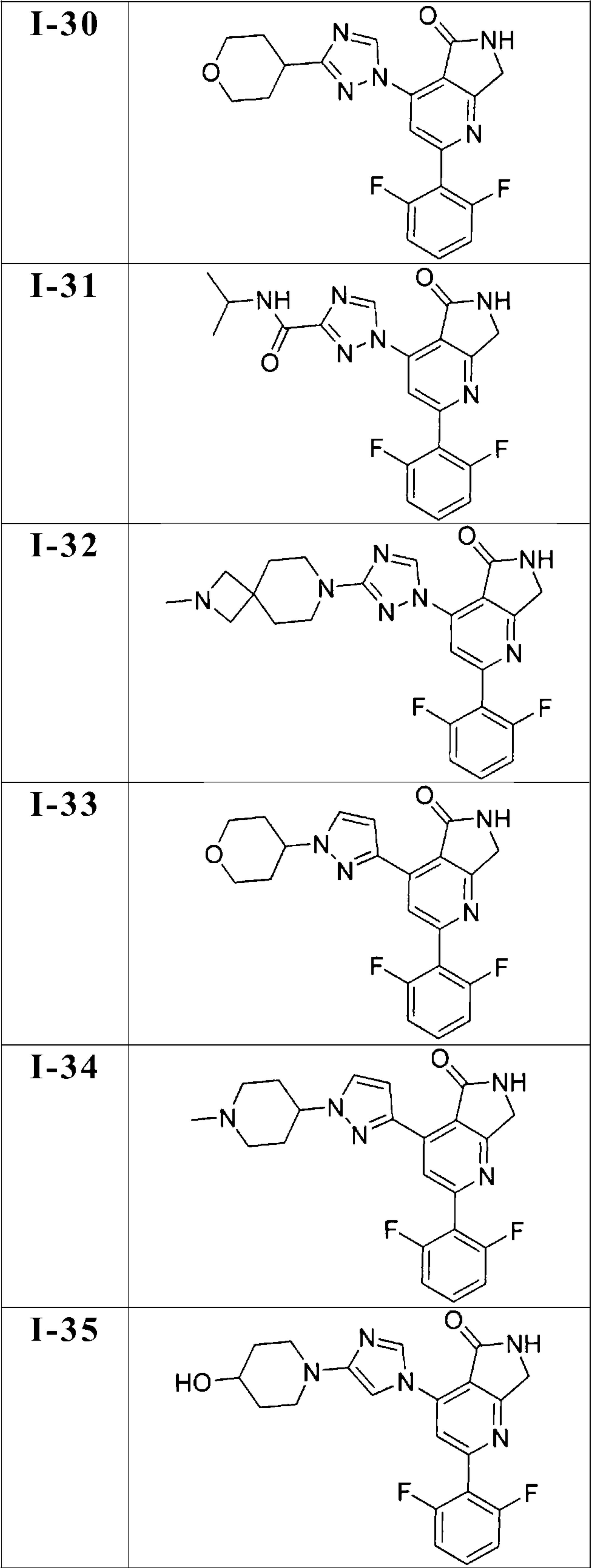
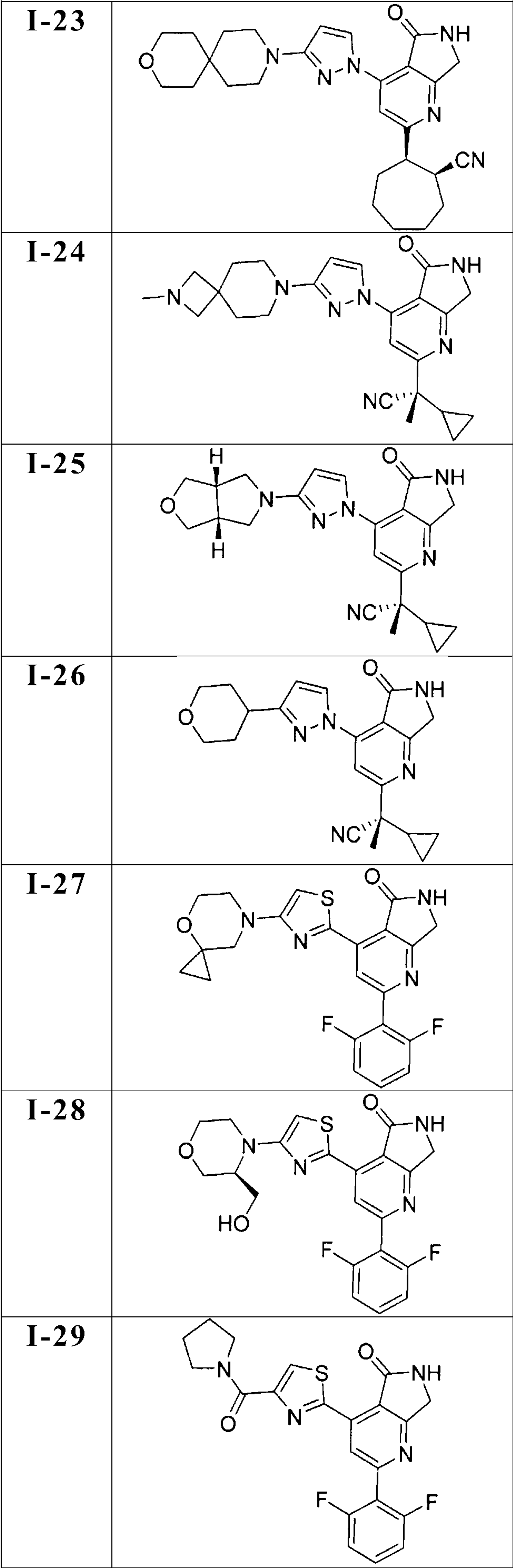
表1.例示性化合物

I-1	

I-2	
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	

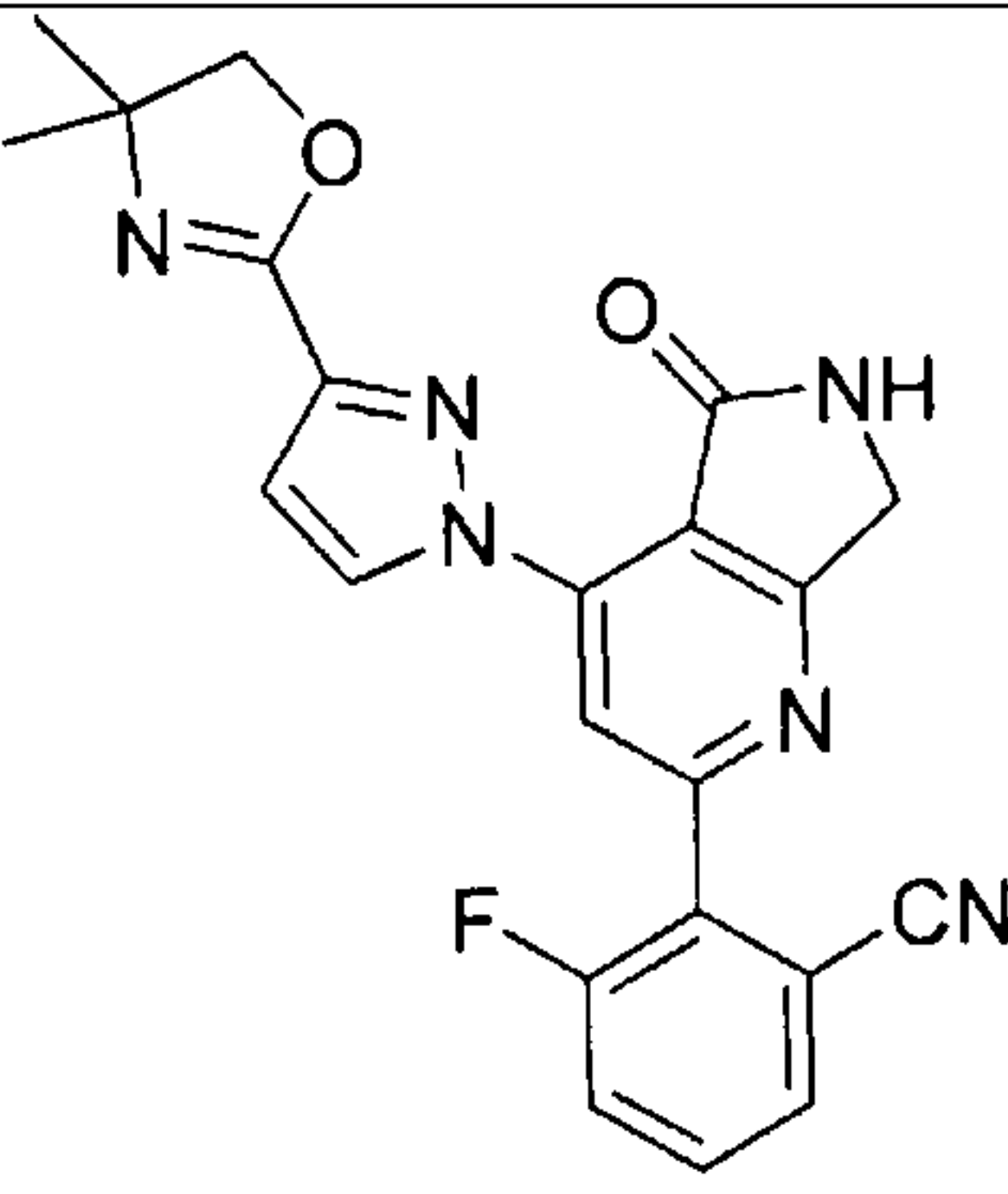
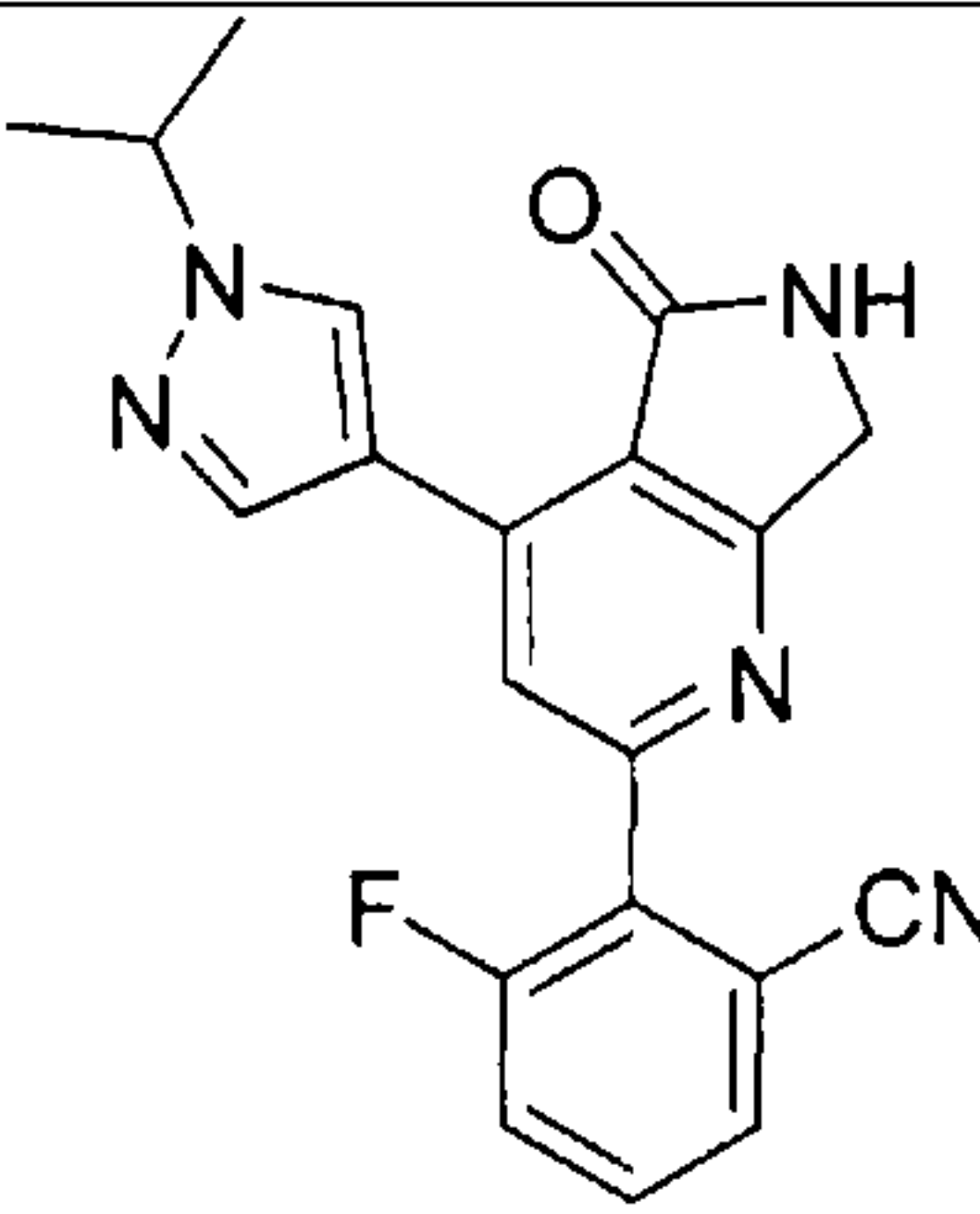
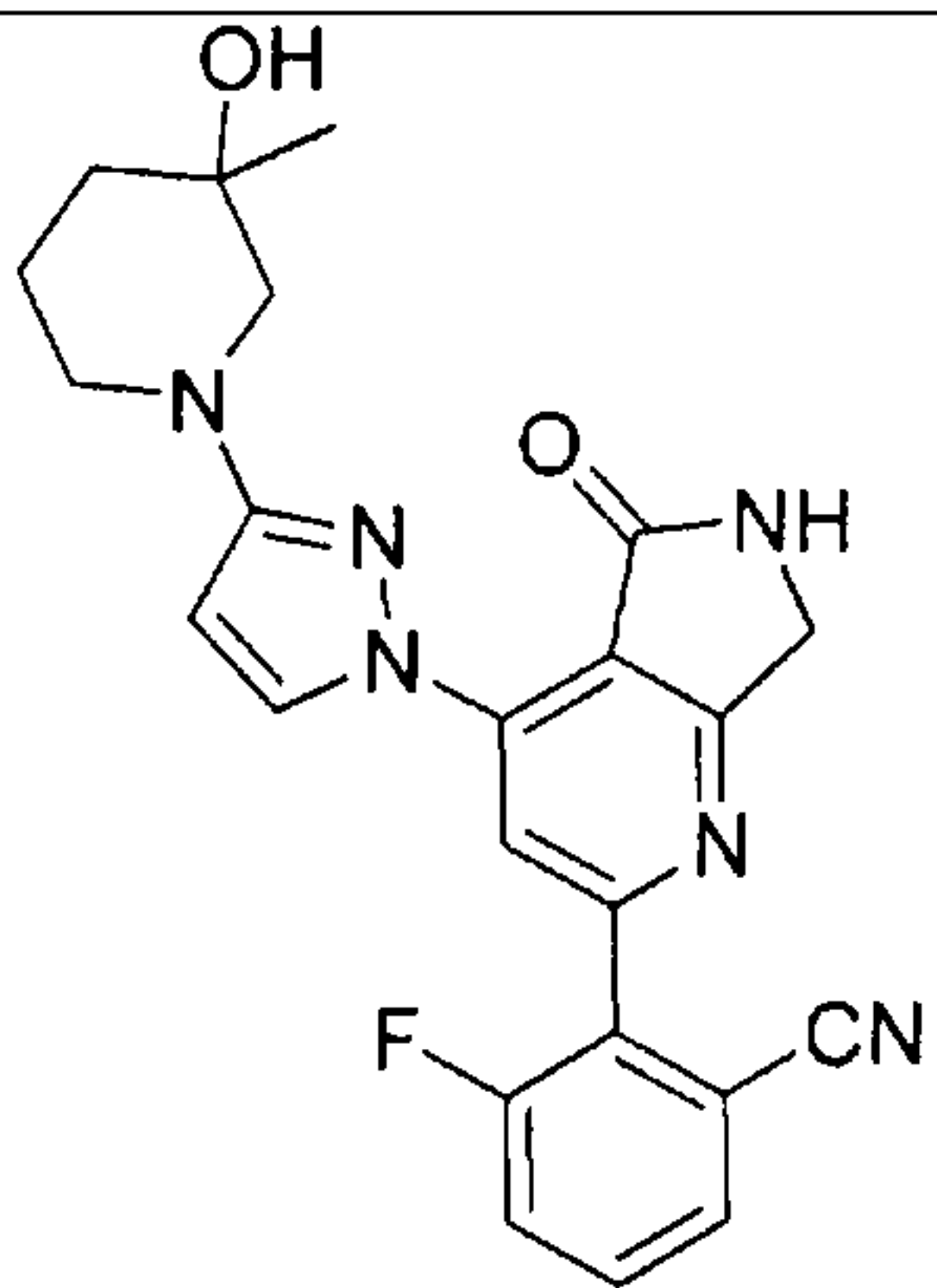
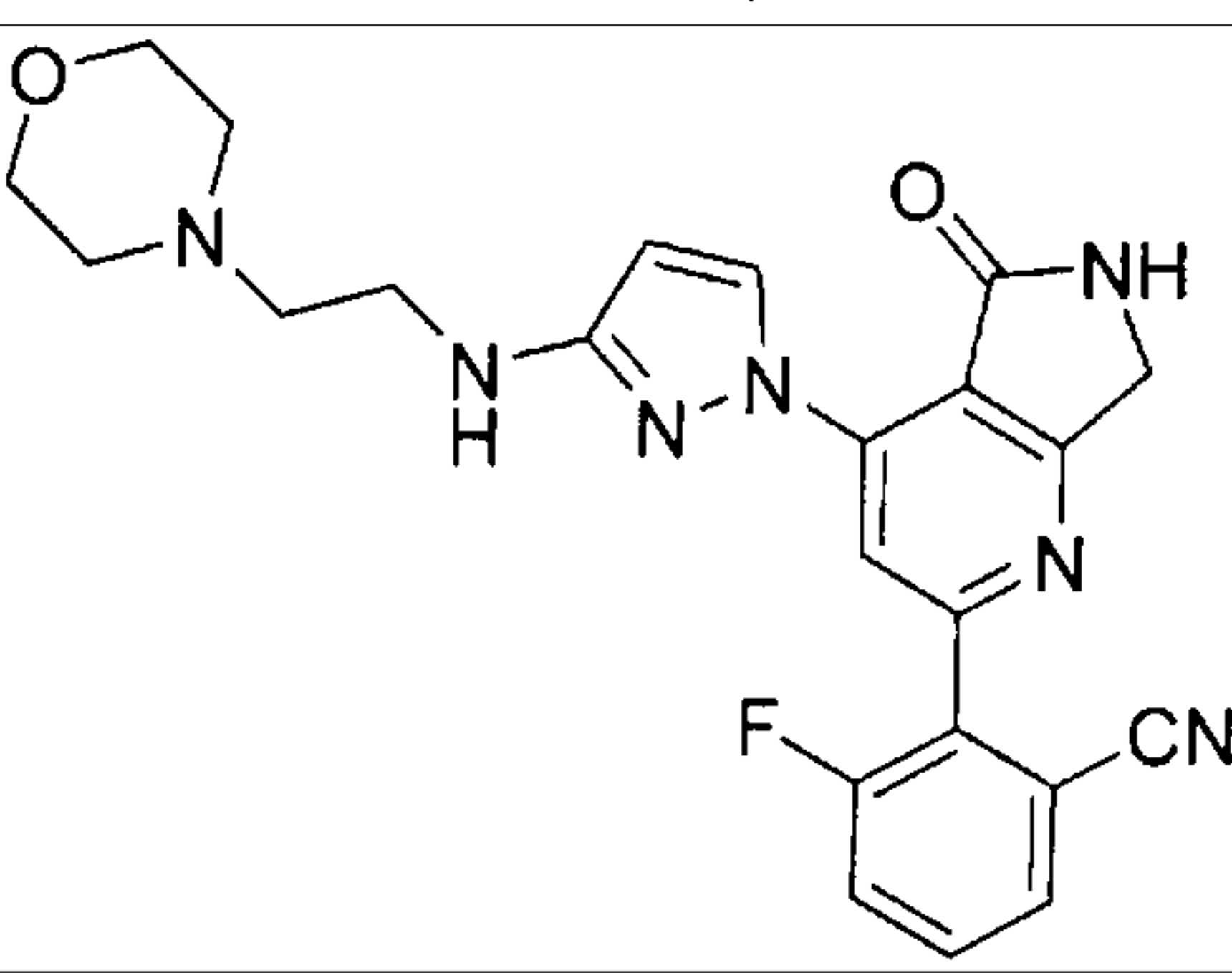
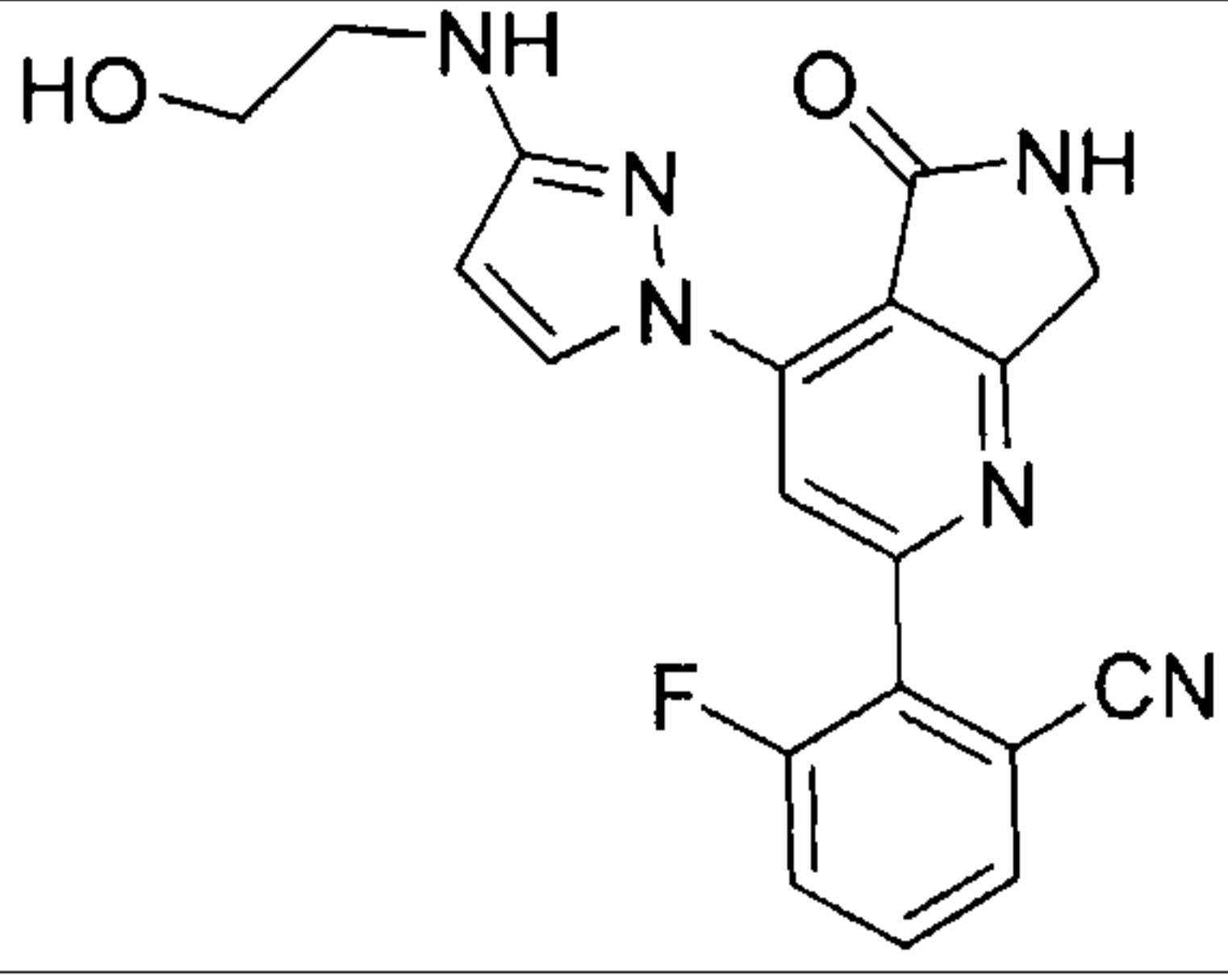
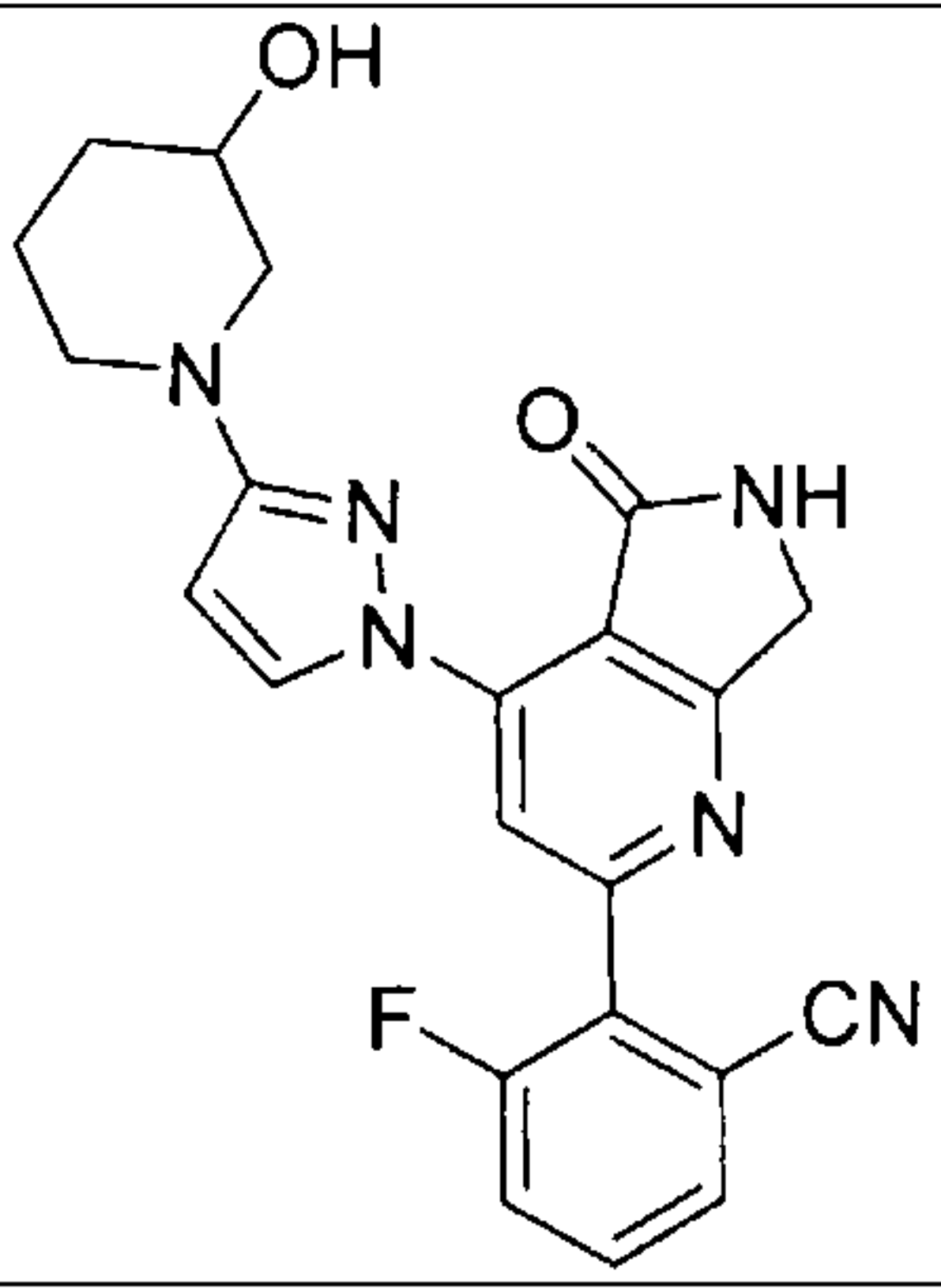
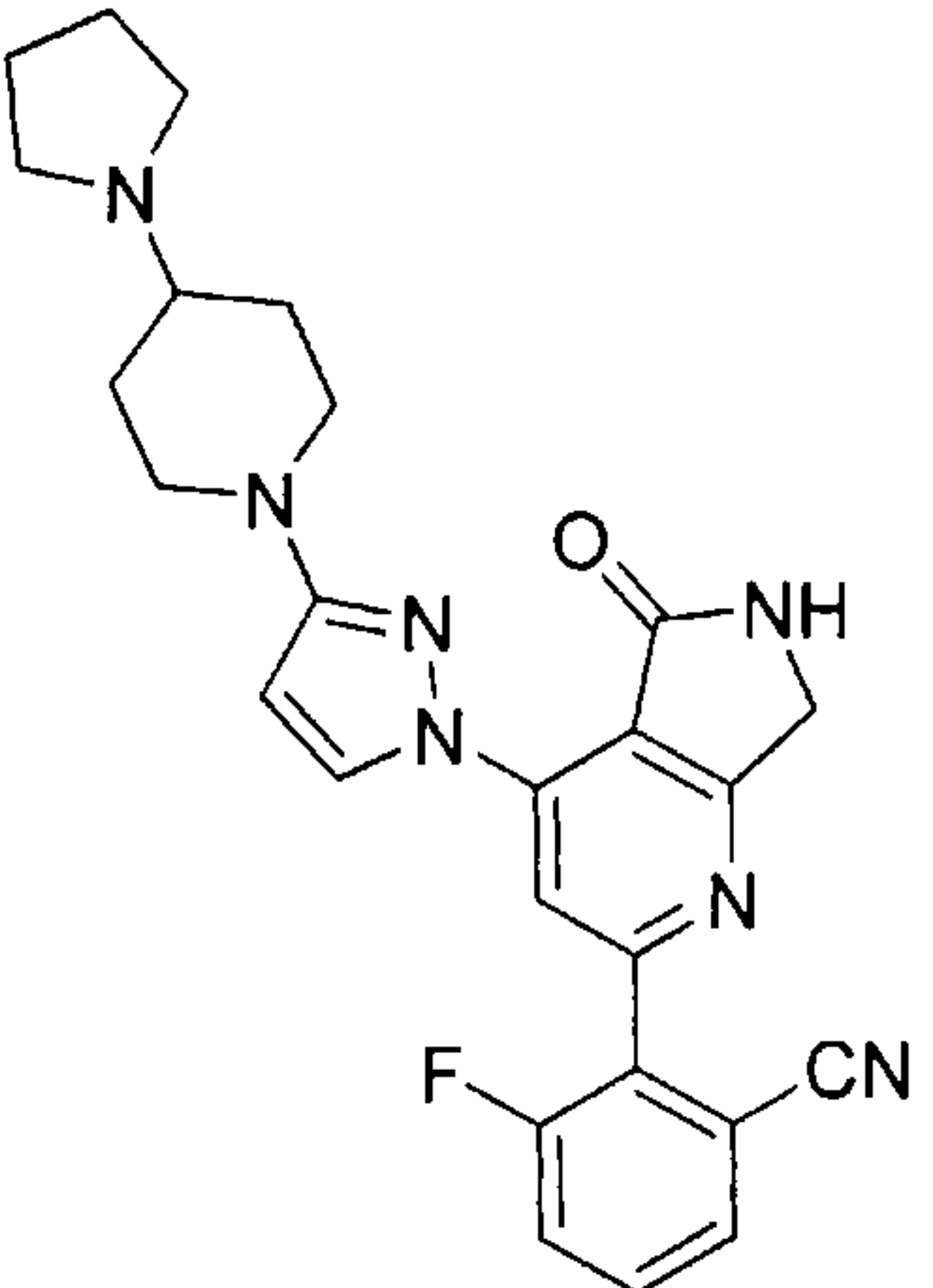
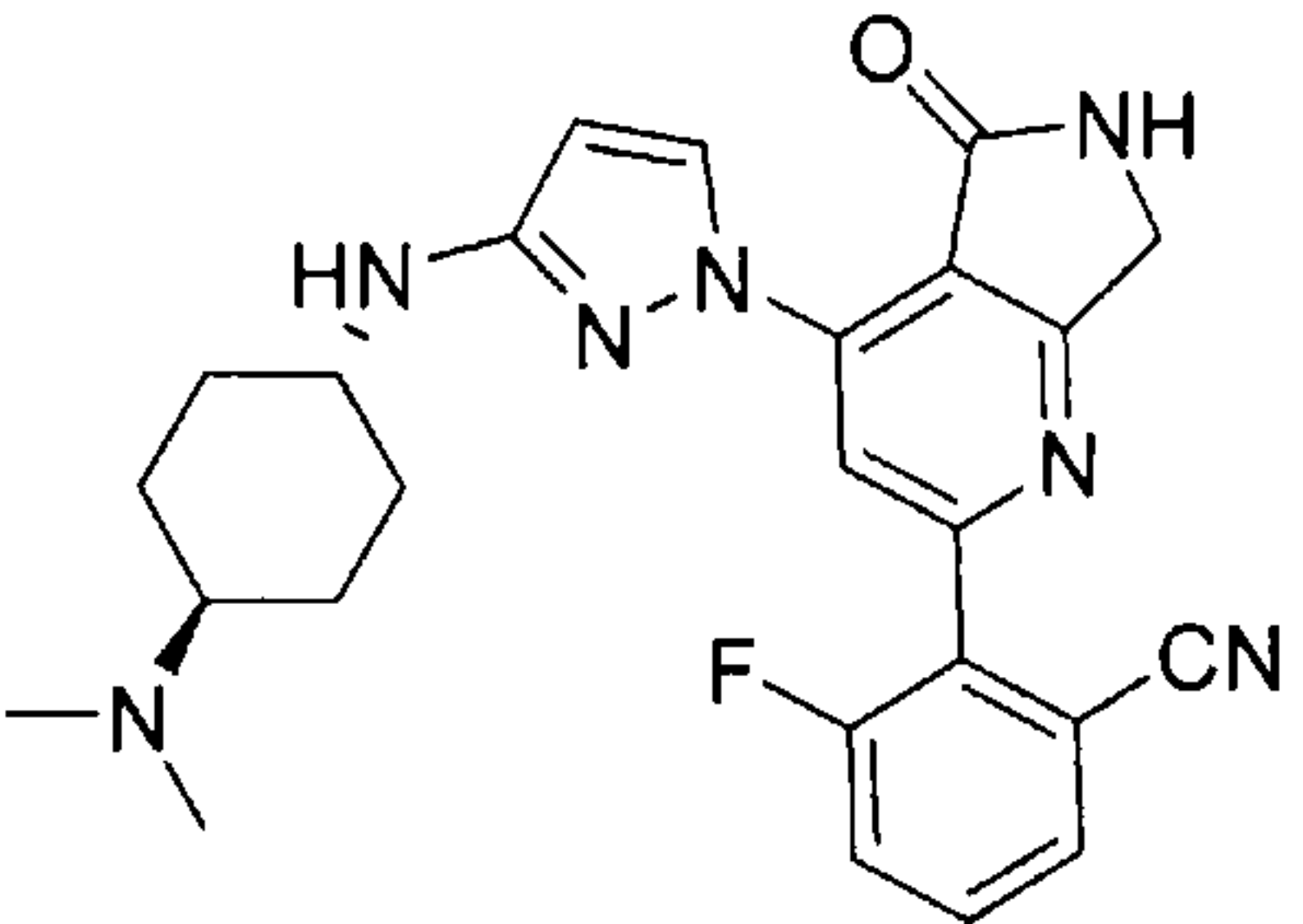
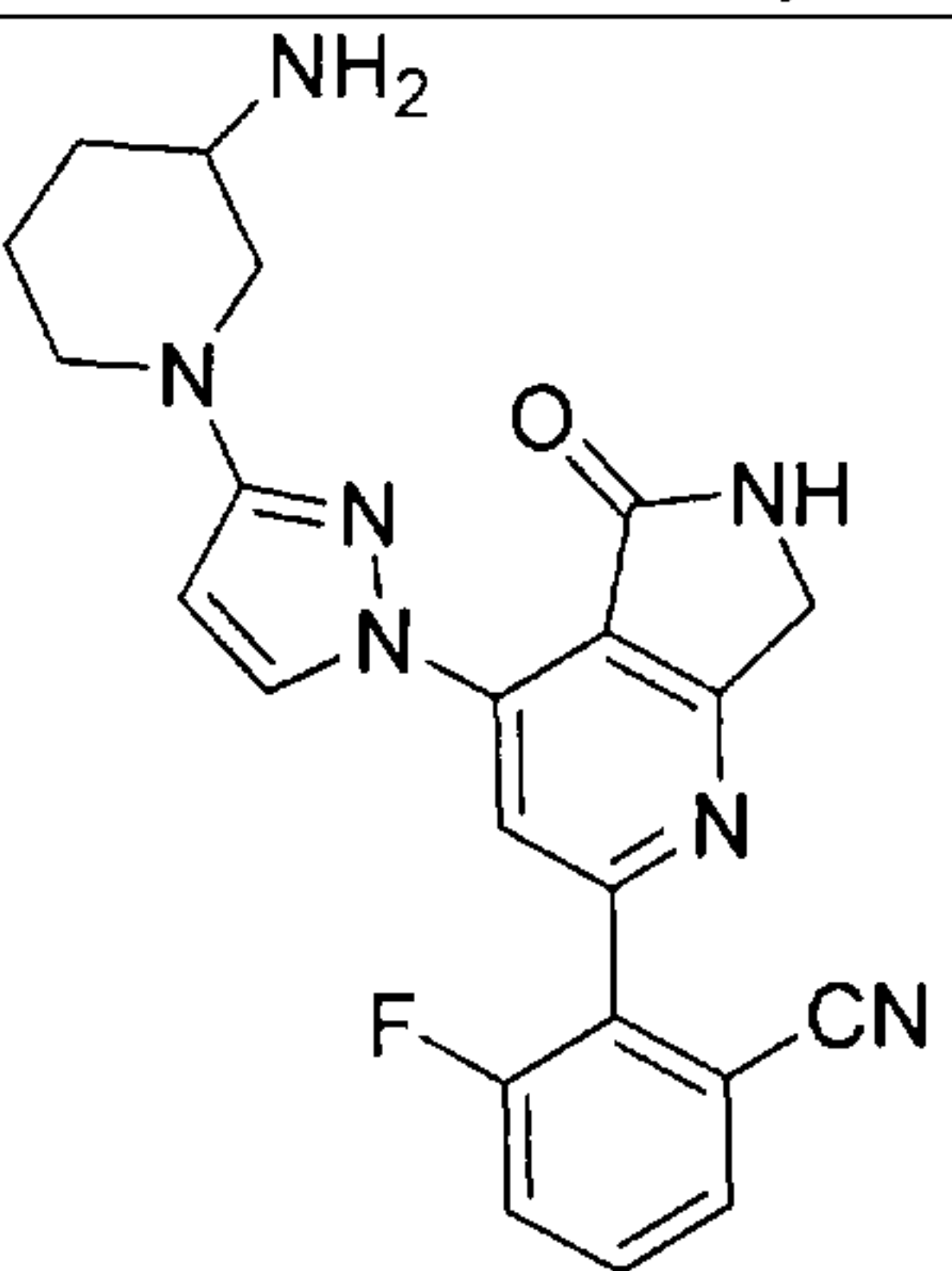
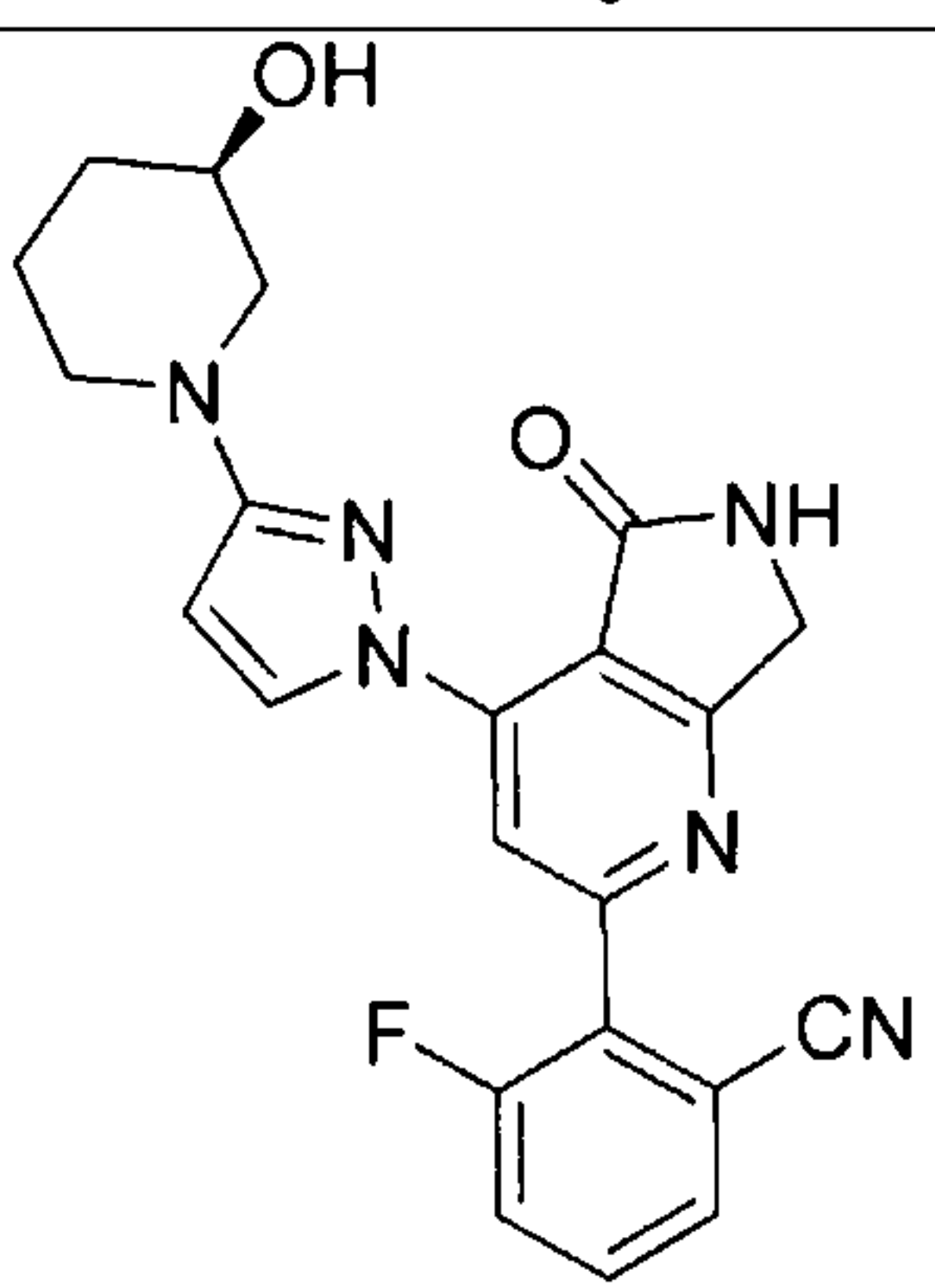
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	

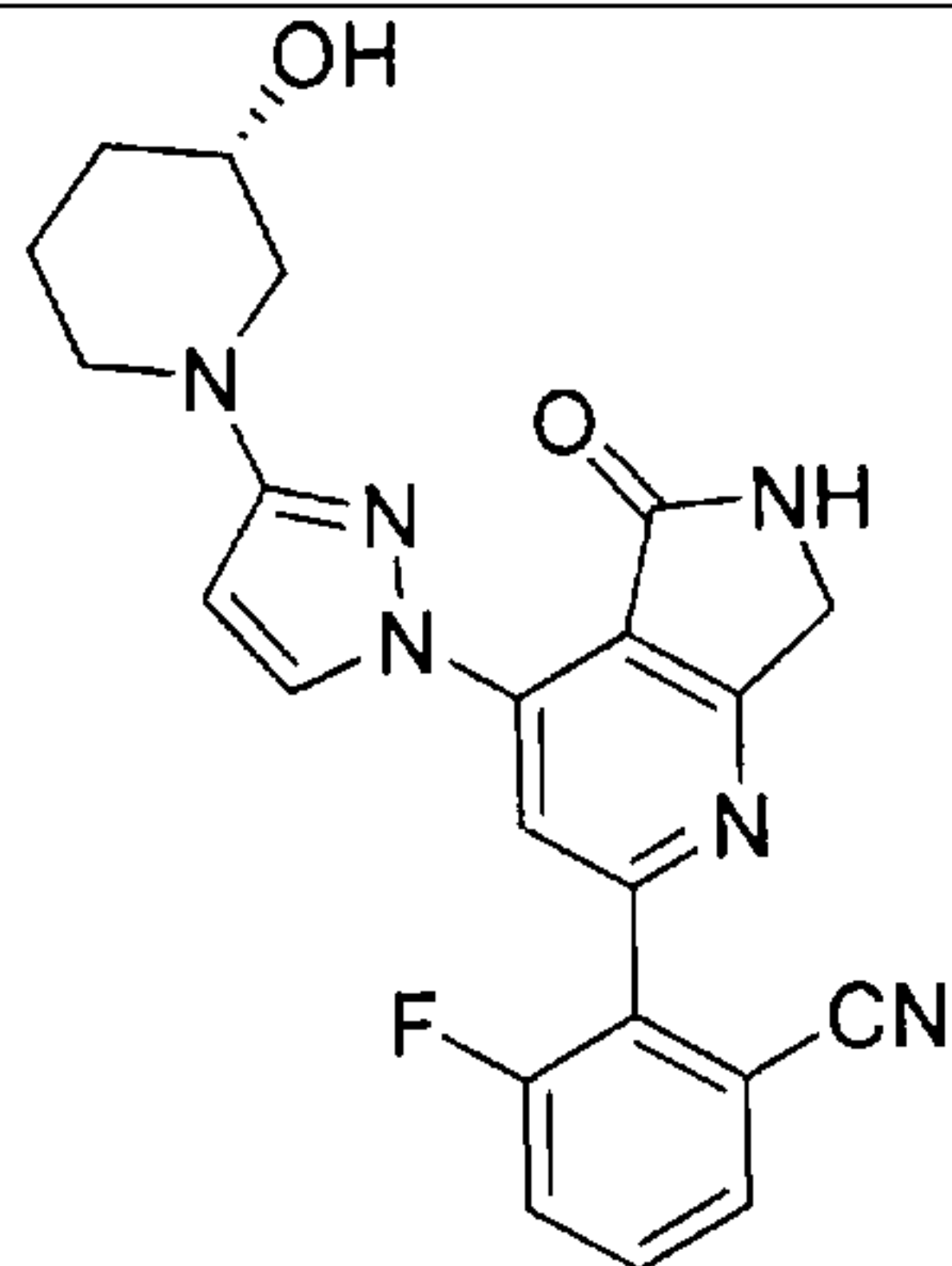
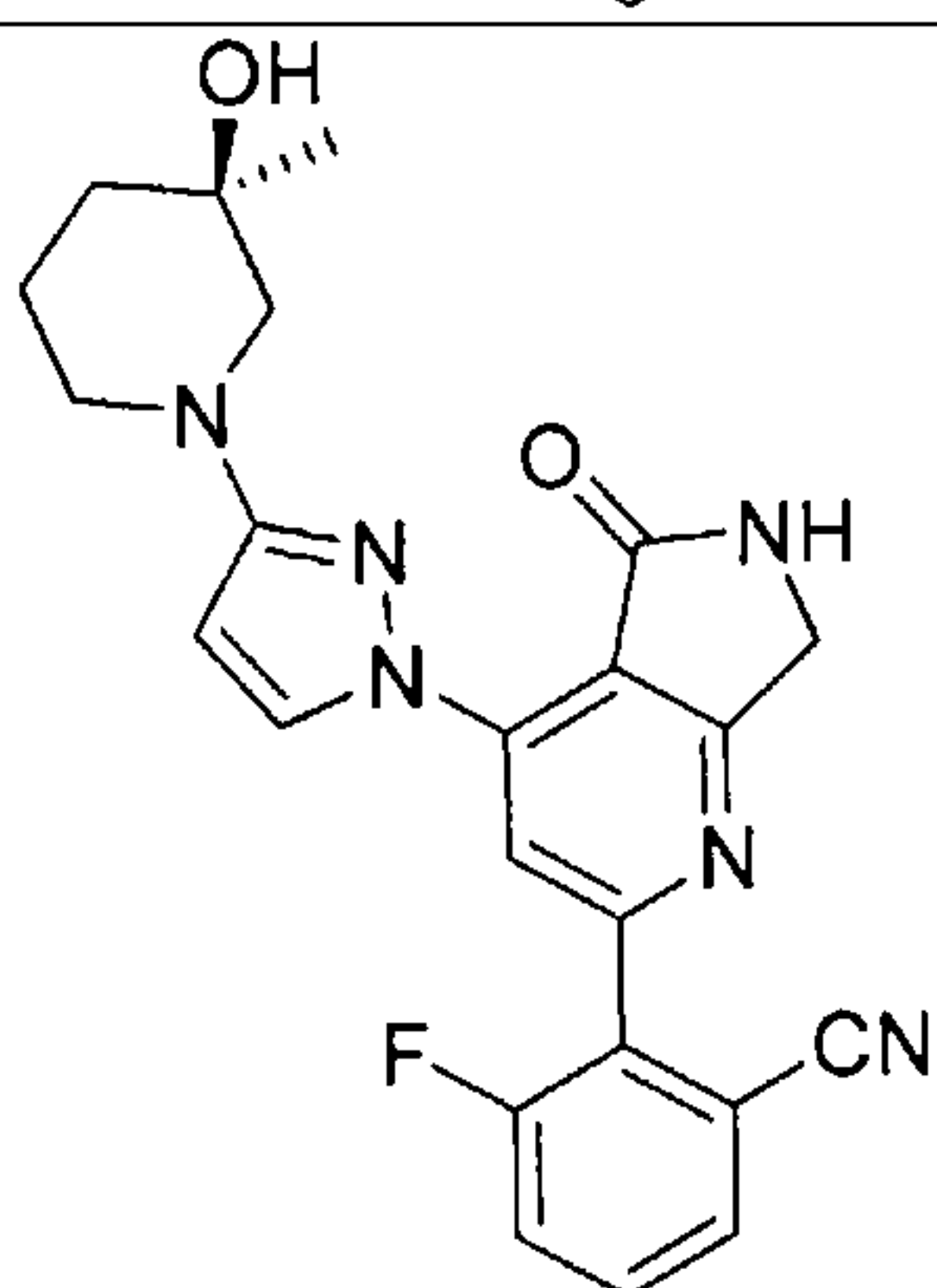
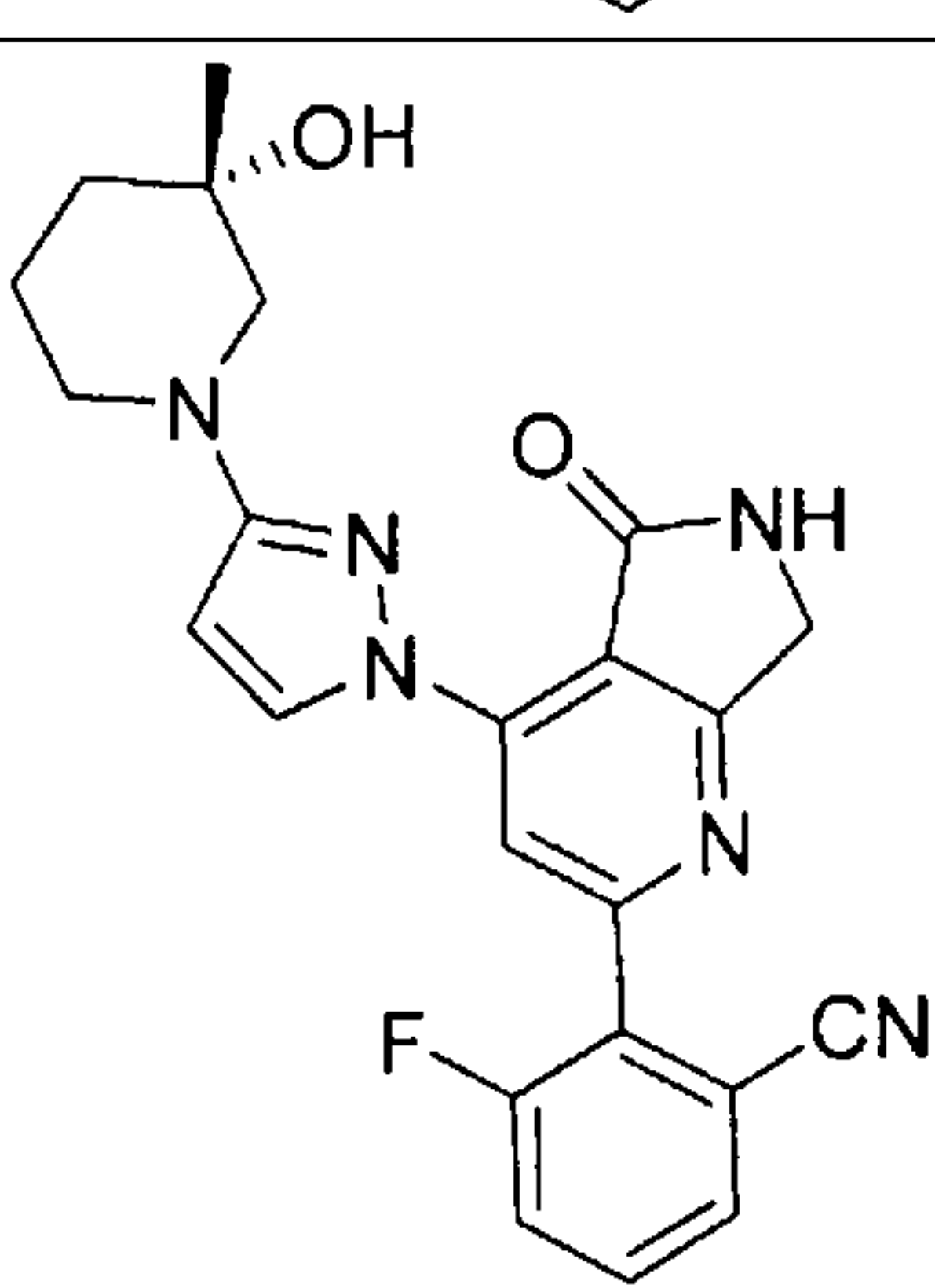
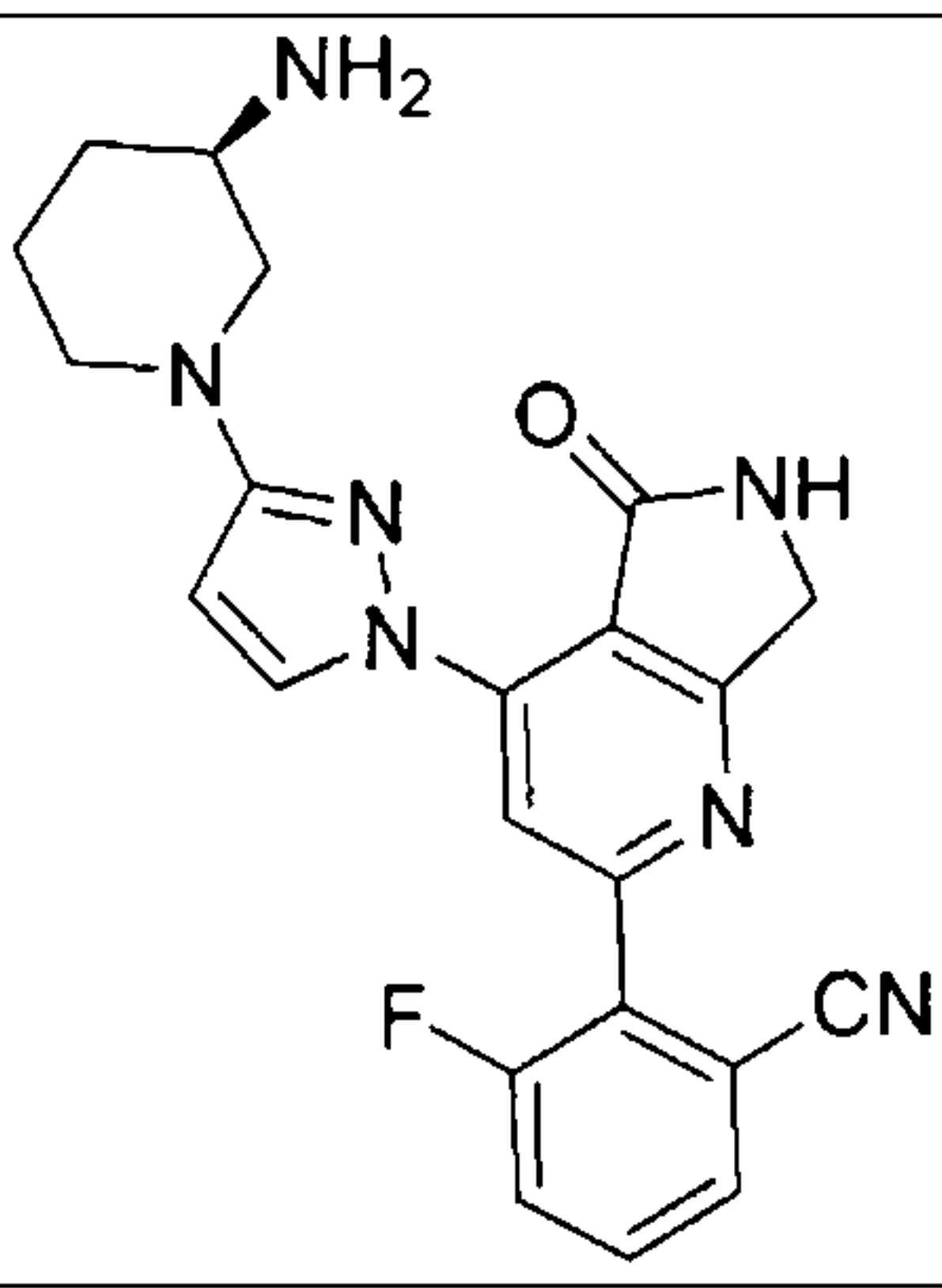
I-17	
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	

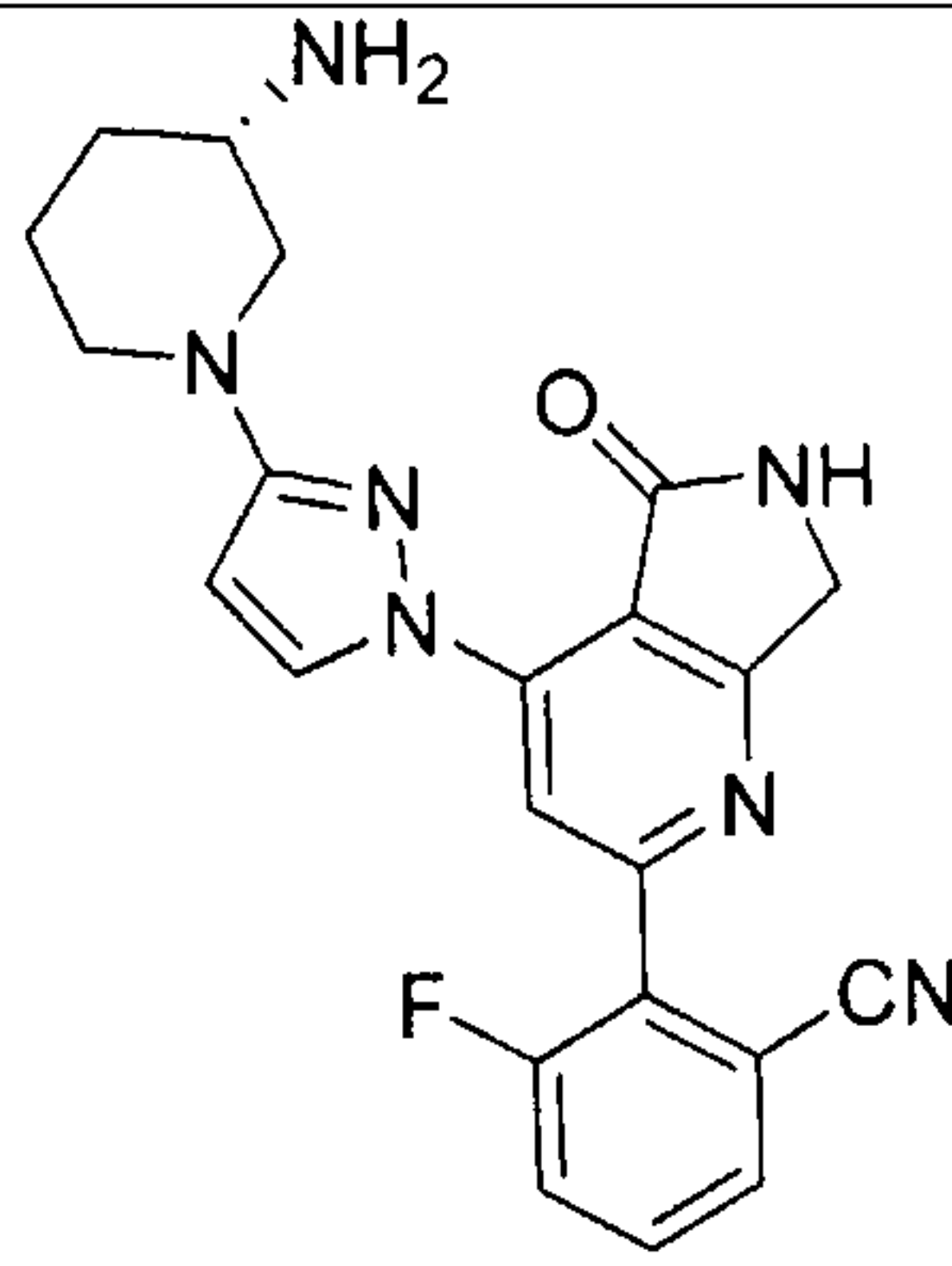
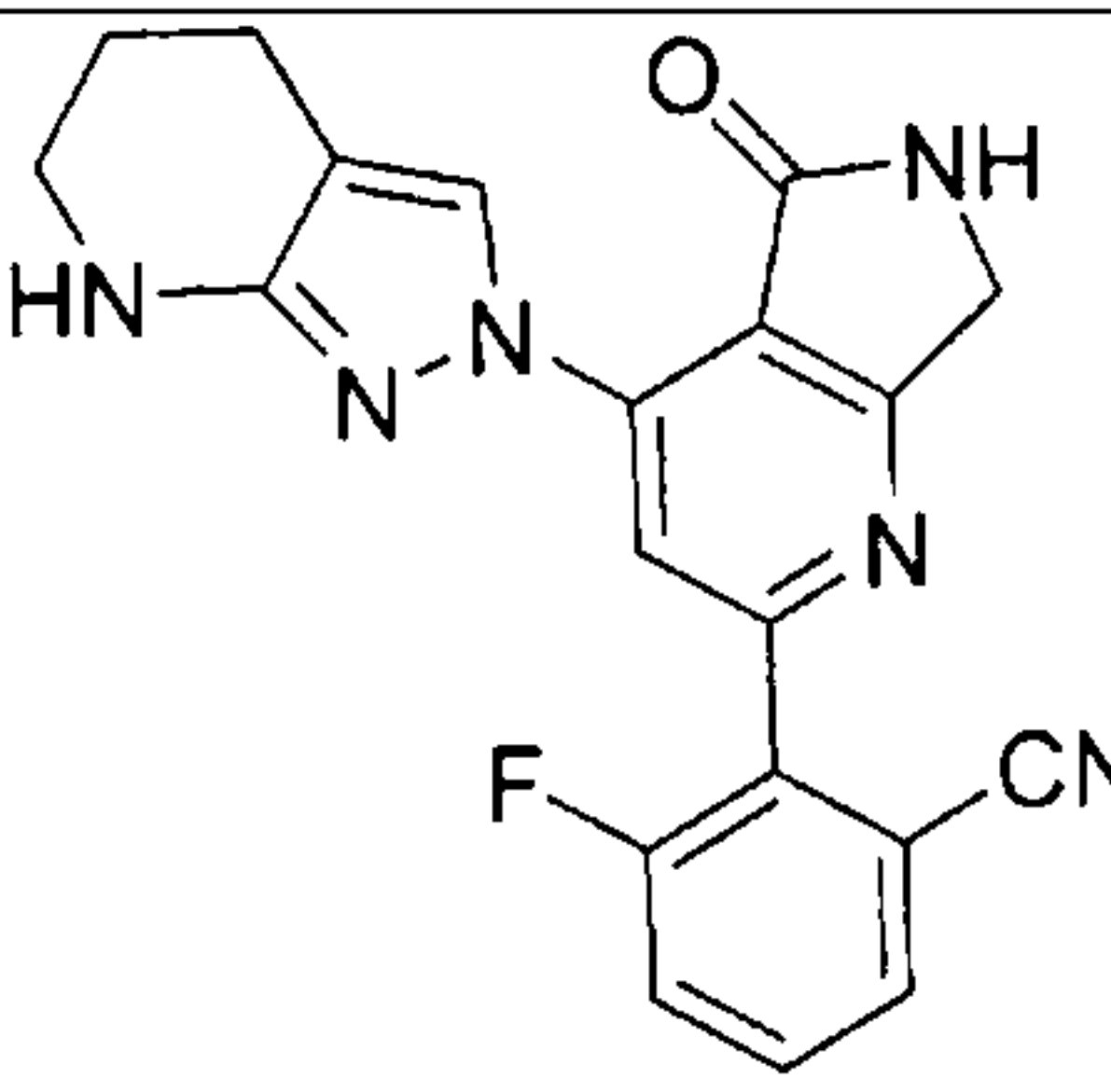
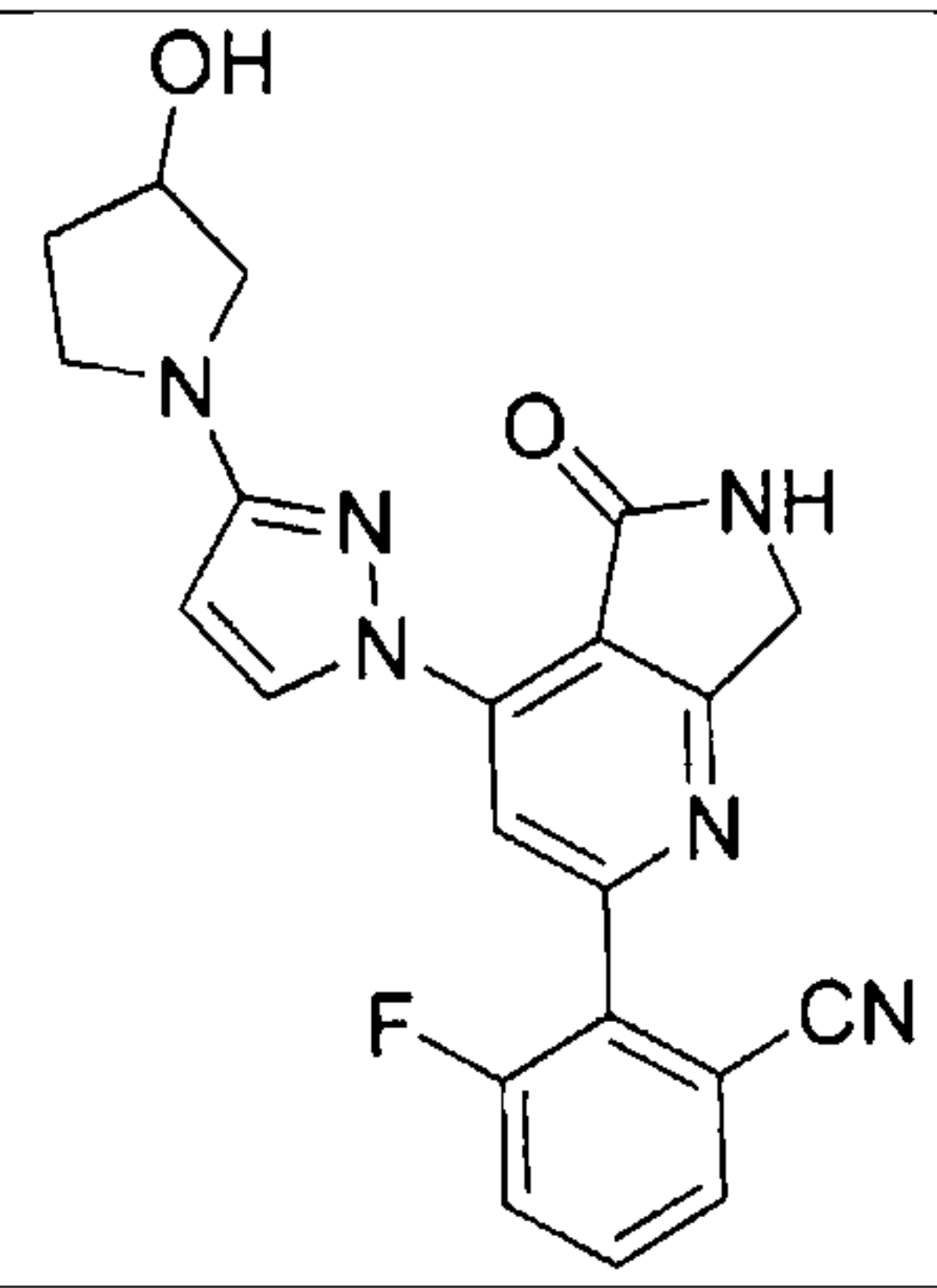
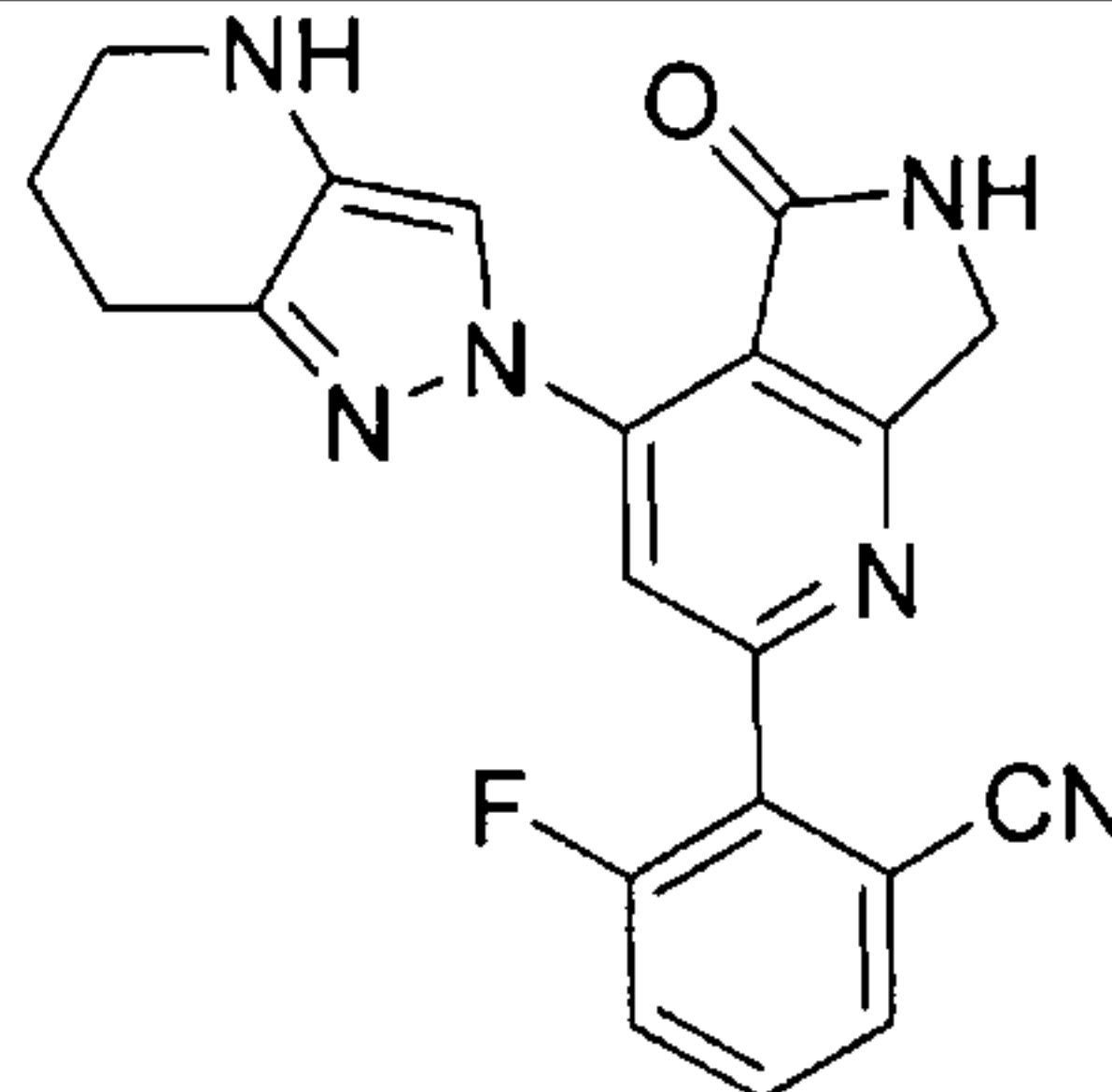
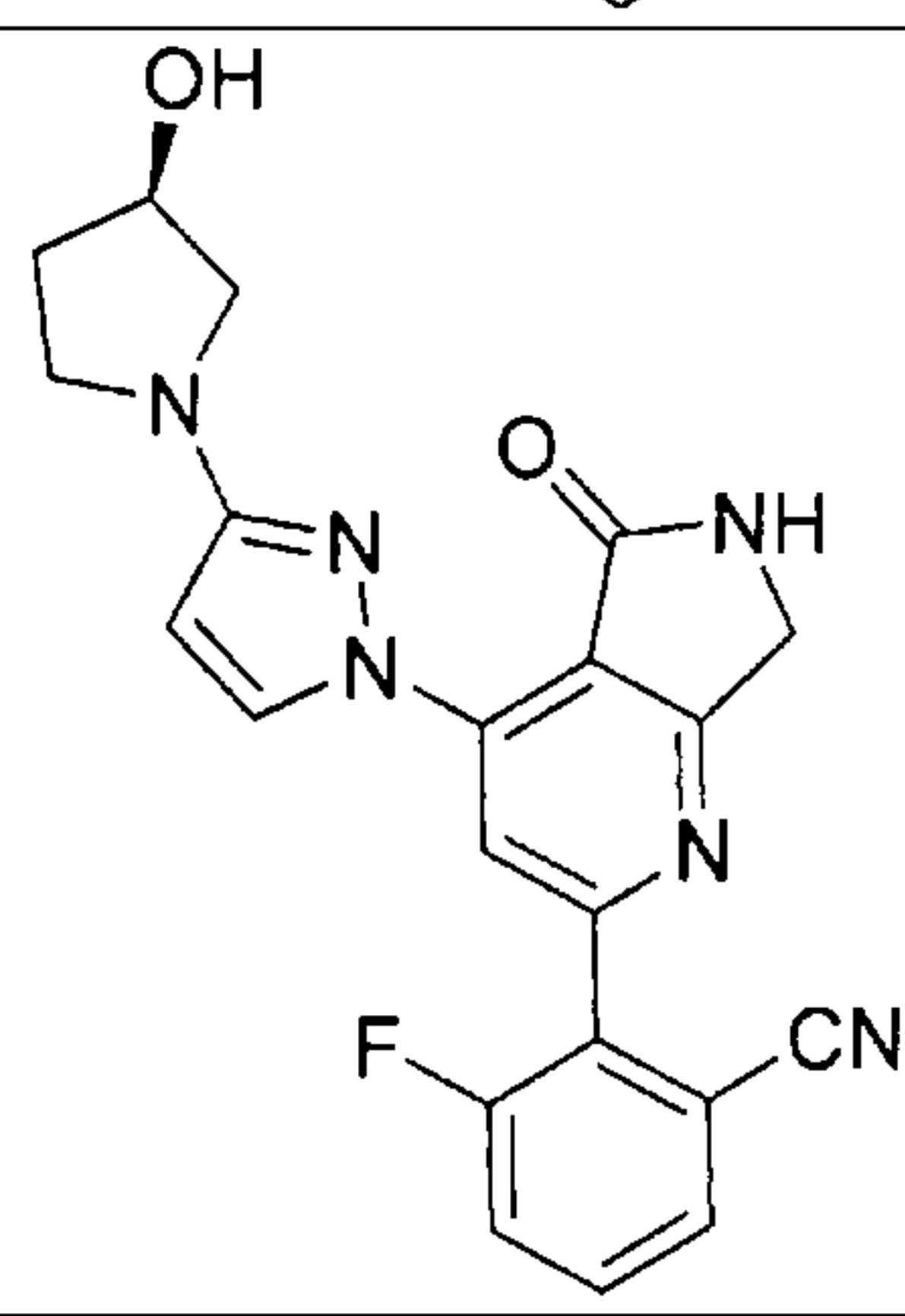


I-36	
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	
I-42	
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	
I-47	

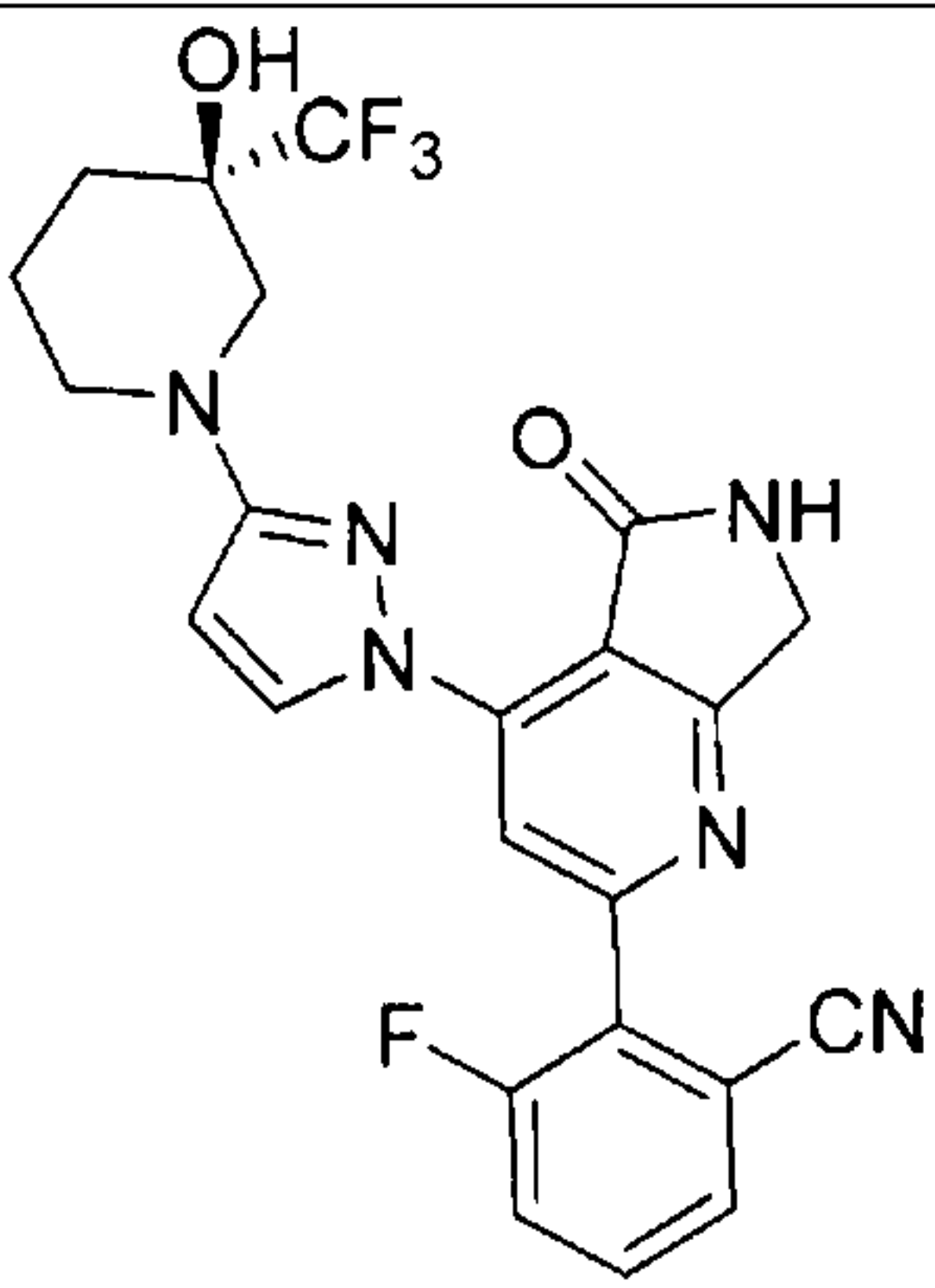
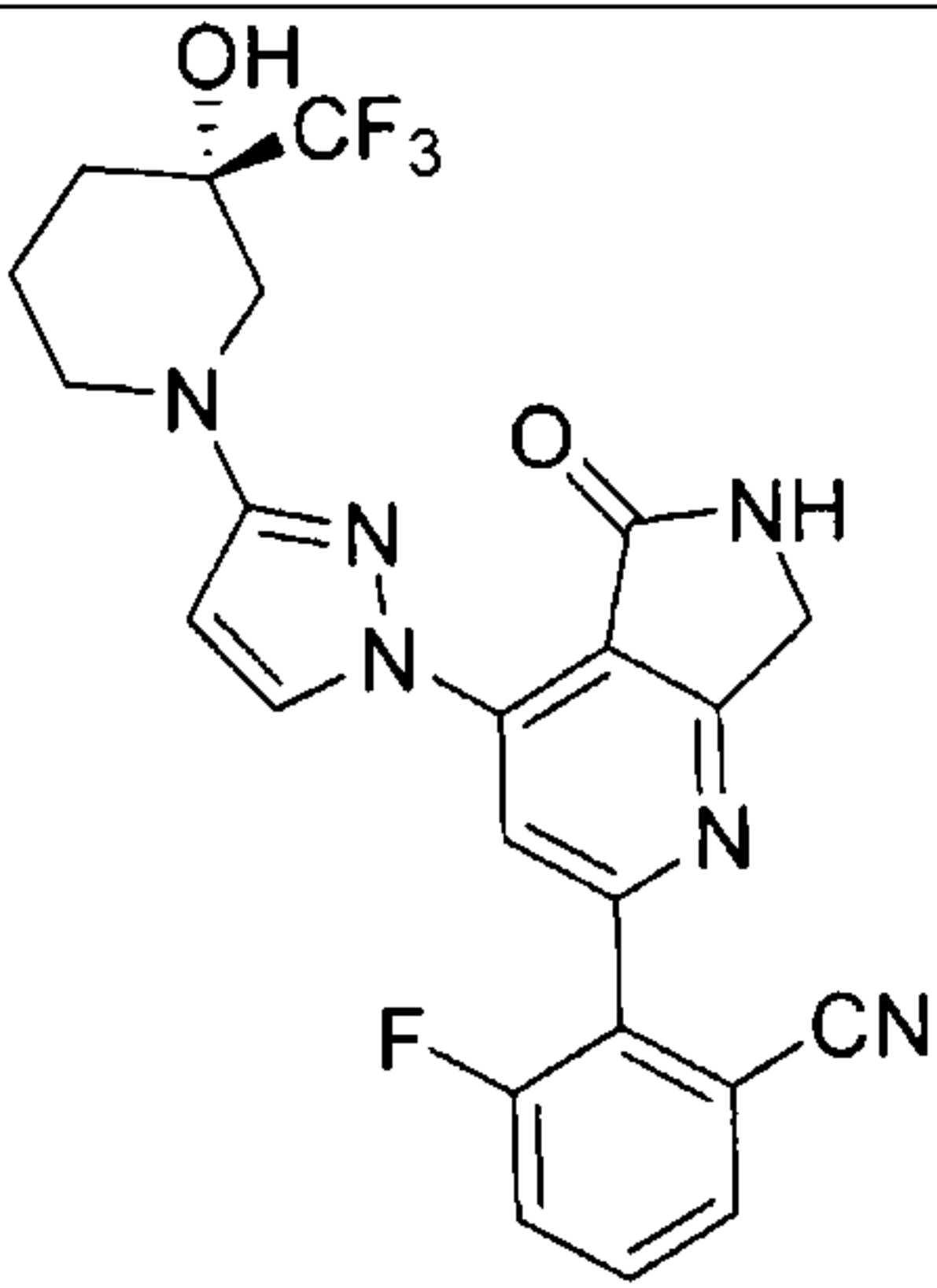
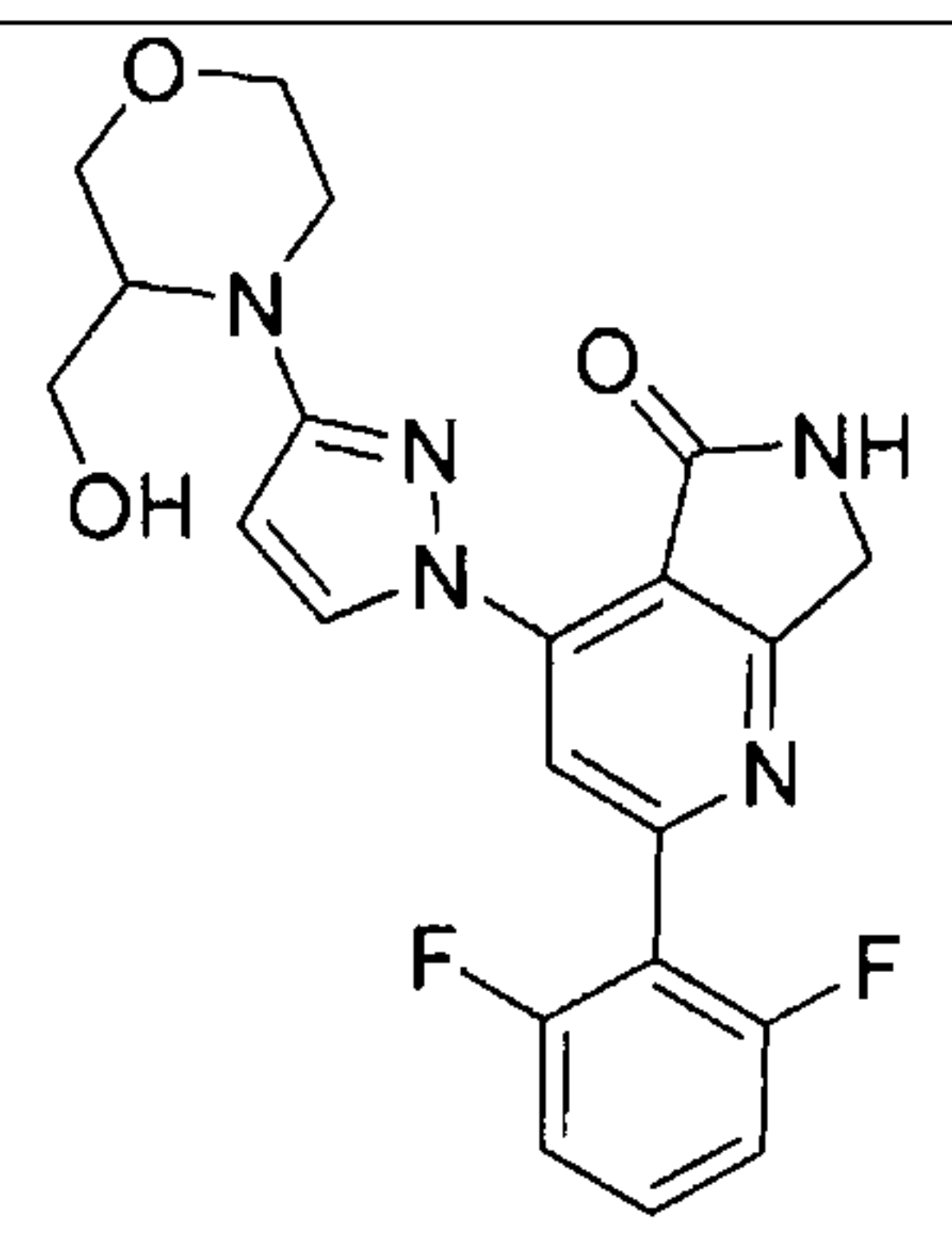
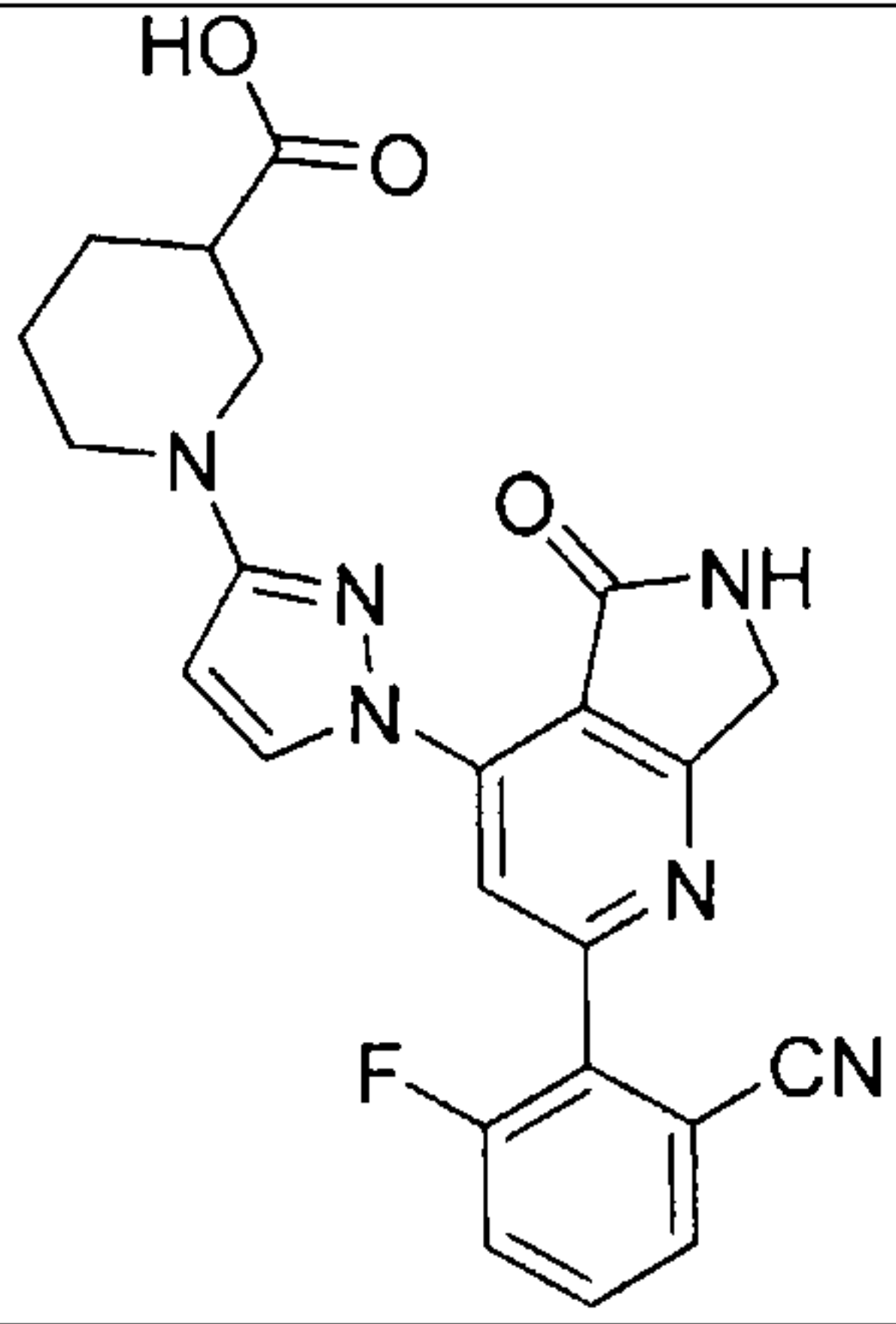
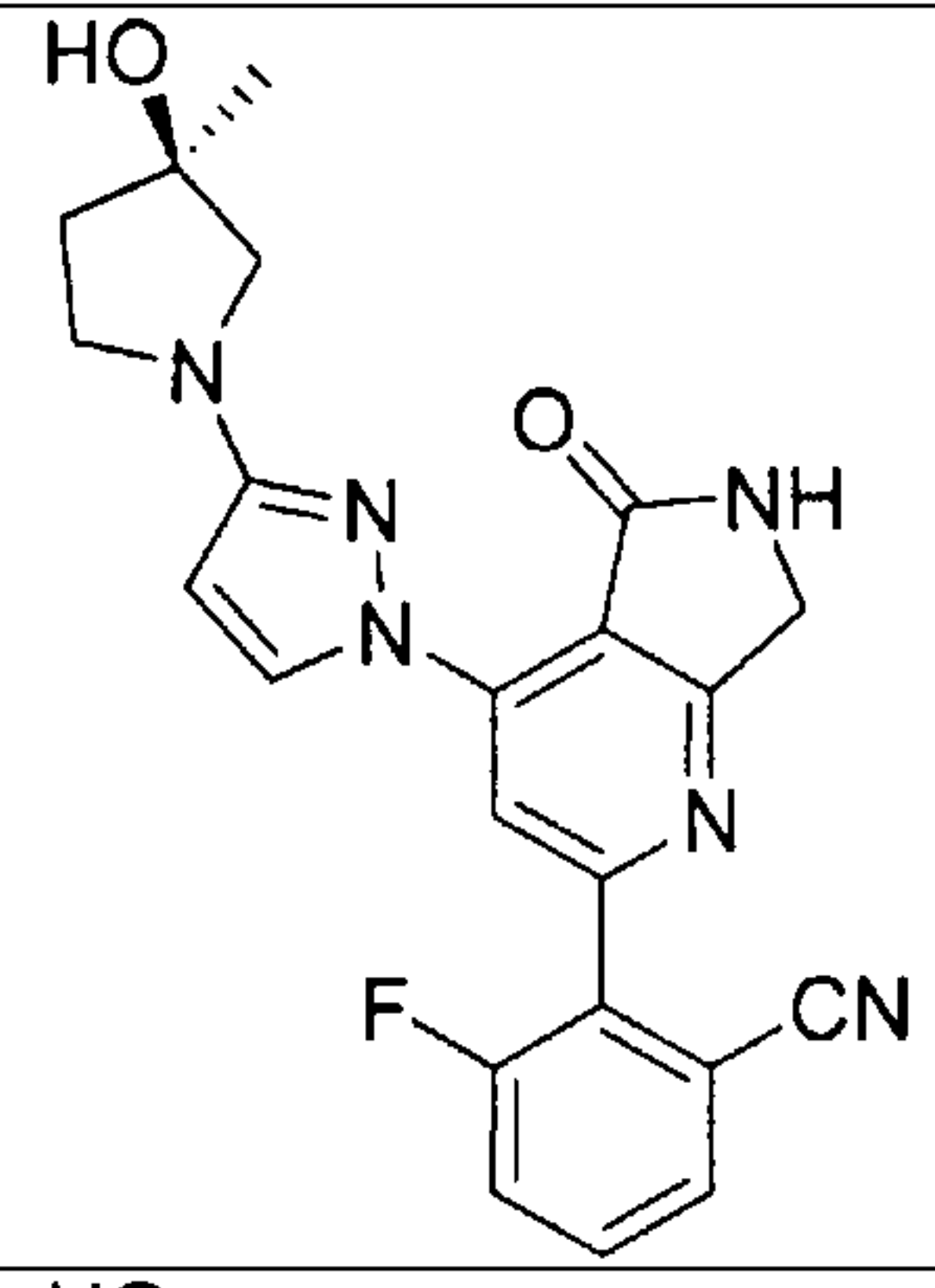
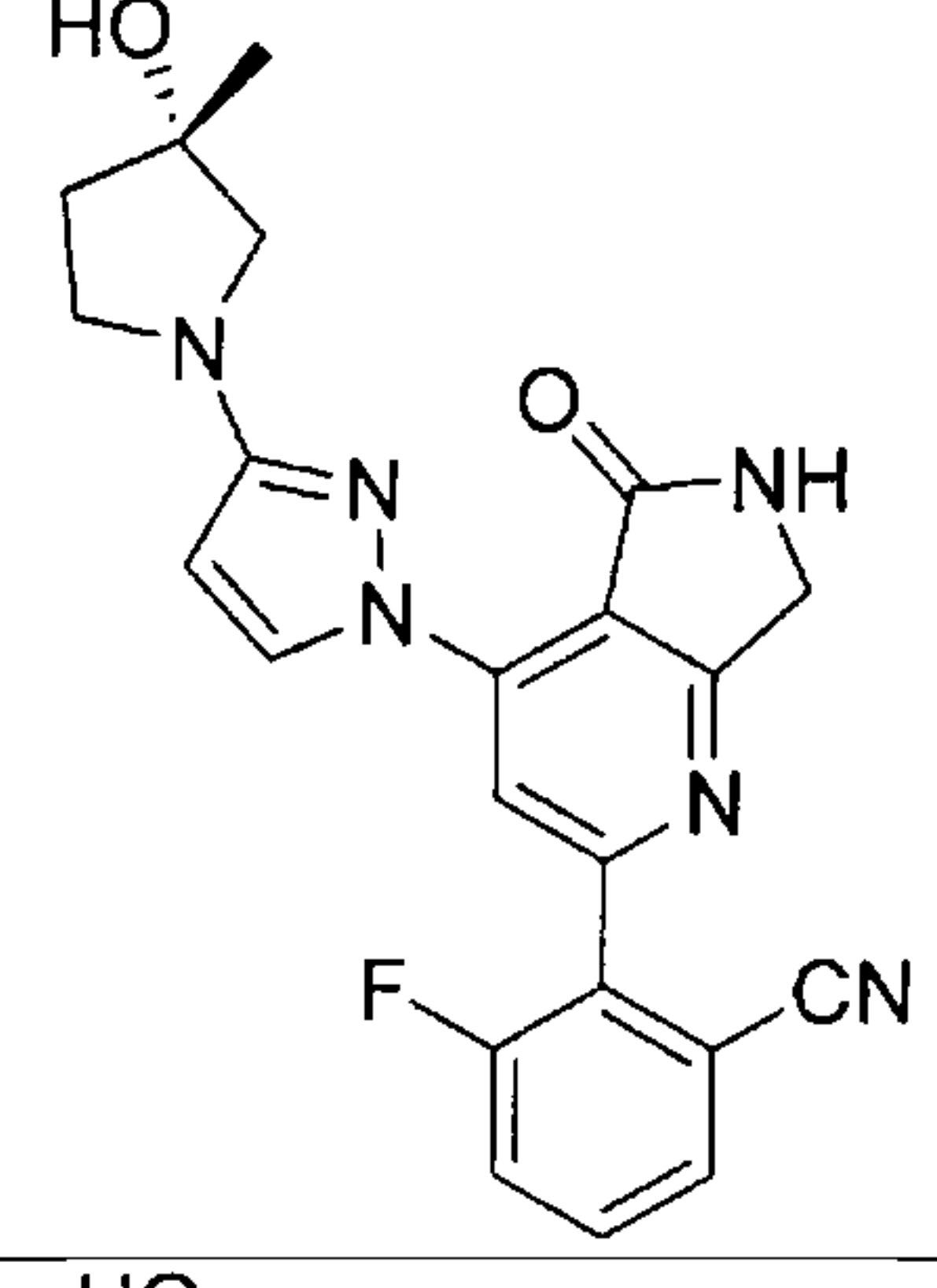
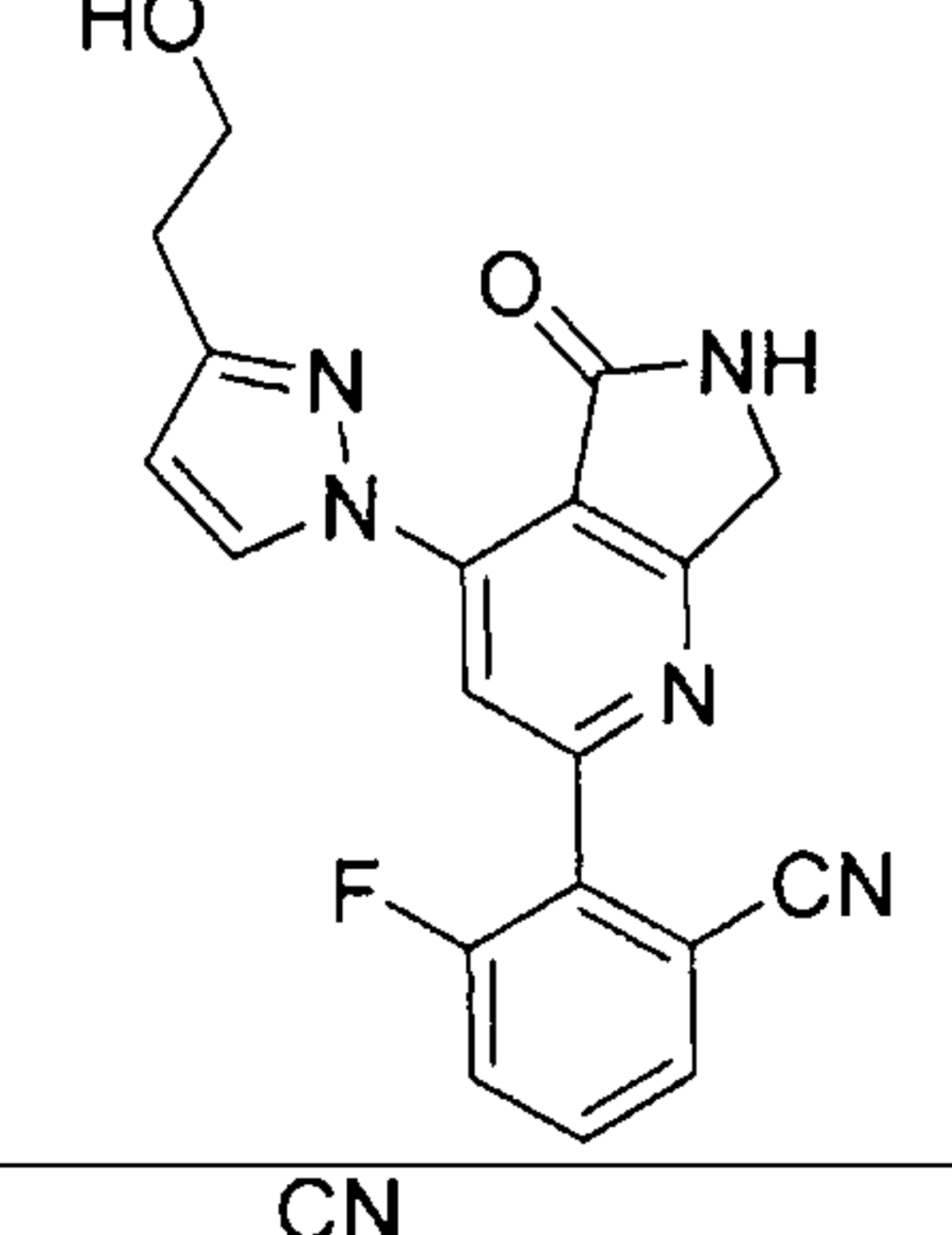
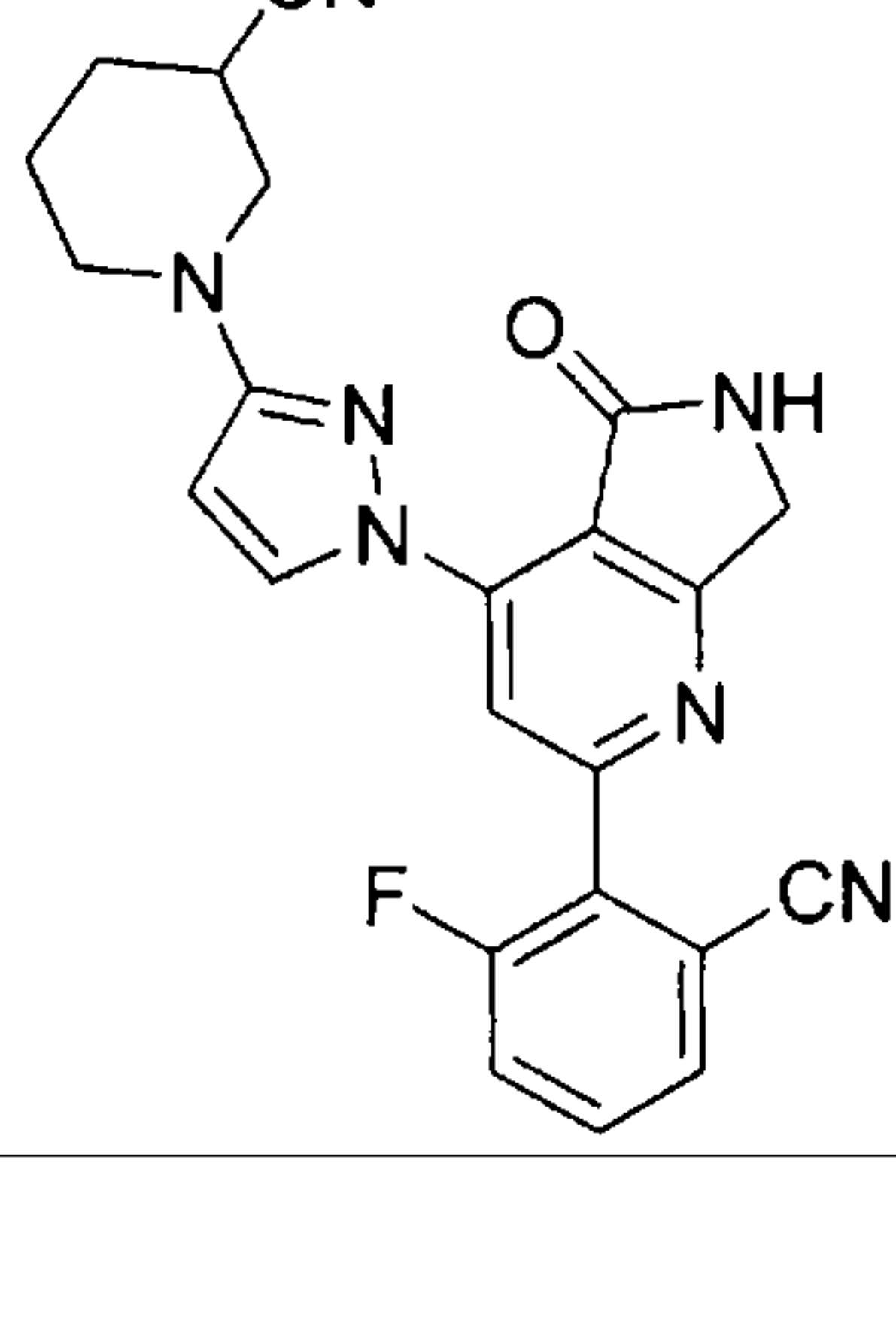
I-48	
I-49	
I-50	
I-51	
I-52	
I-53	
I-54	
I-55	
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	

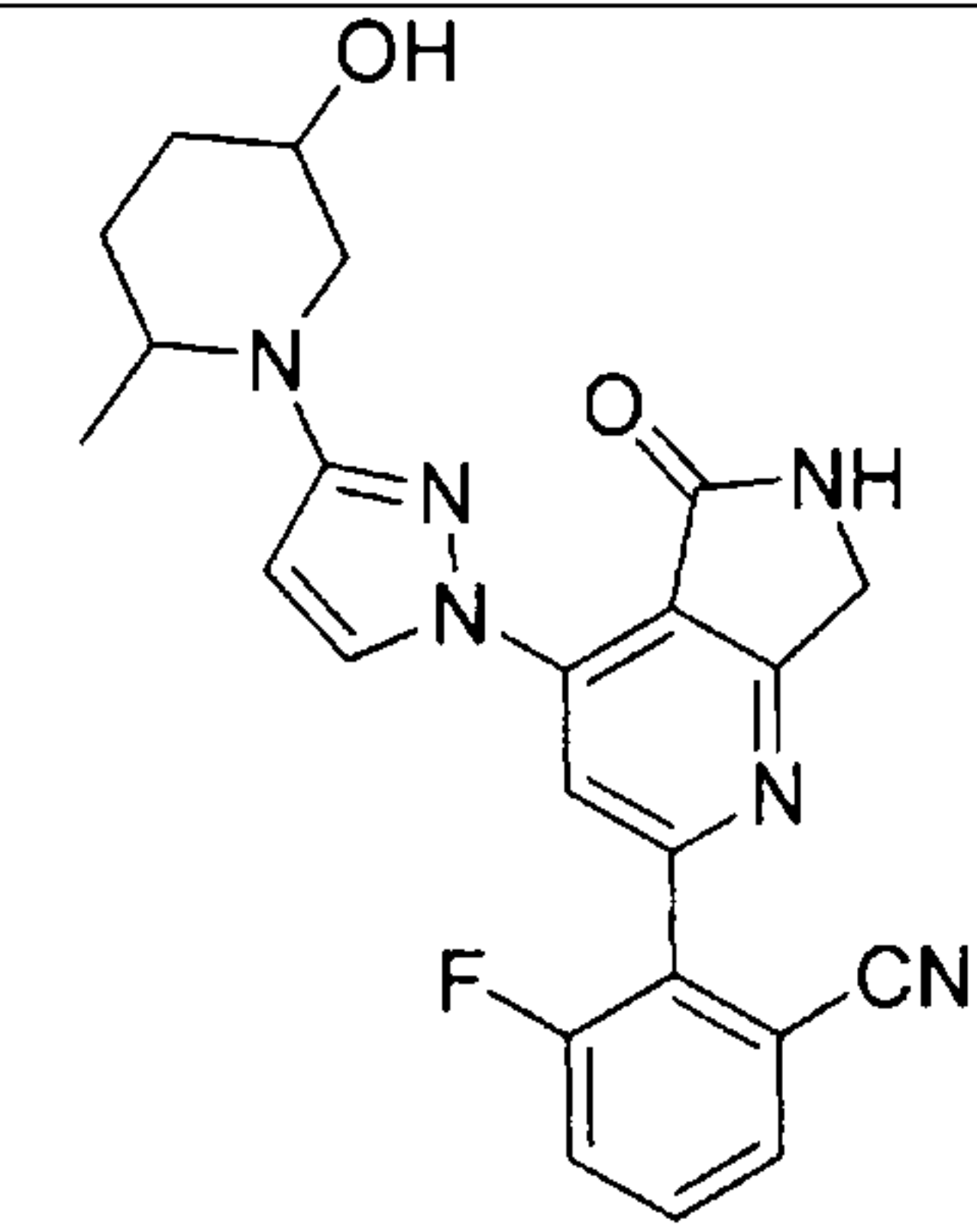
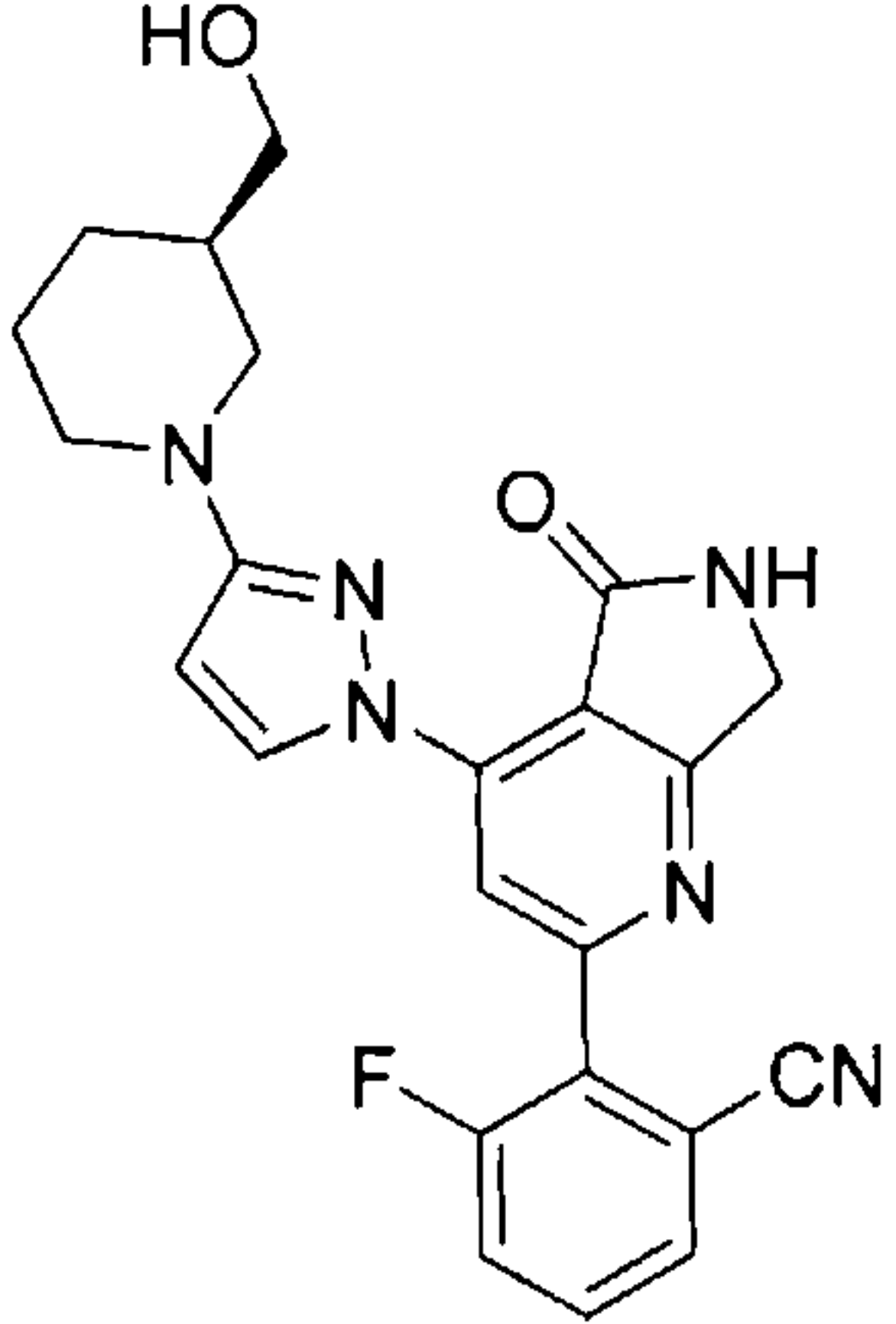
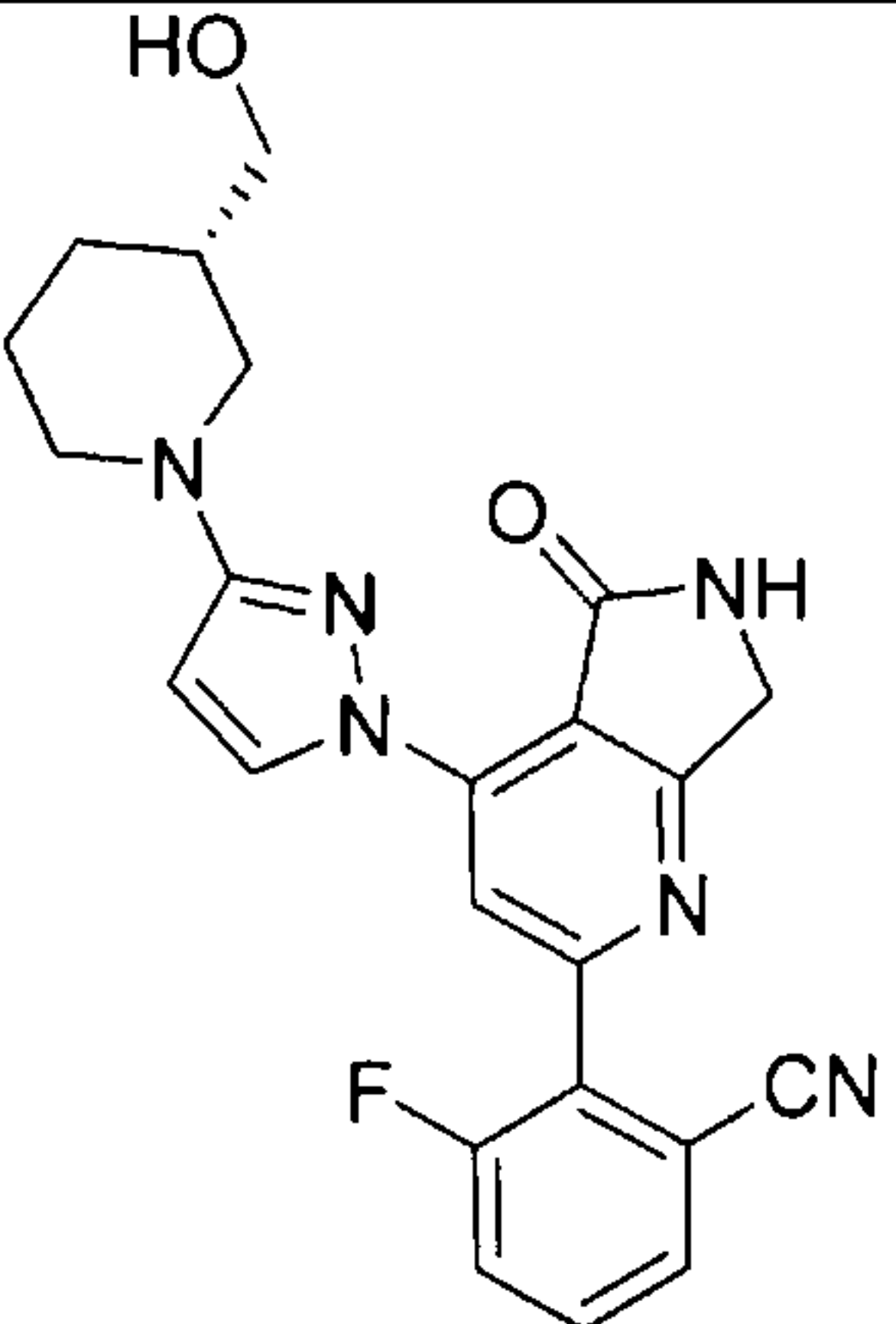
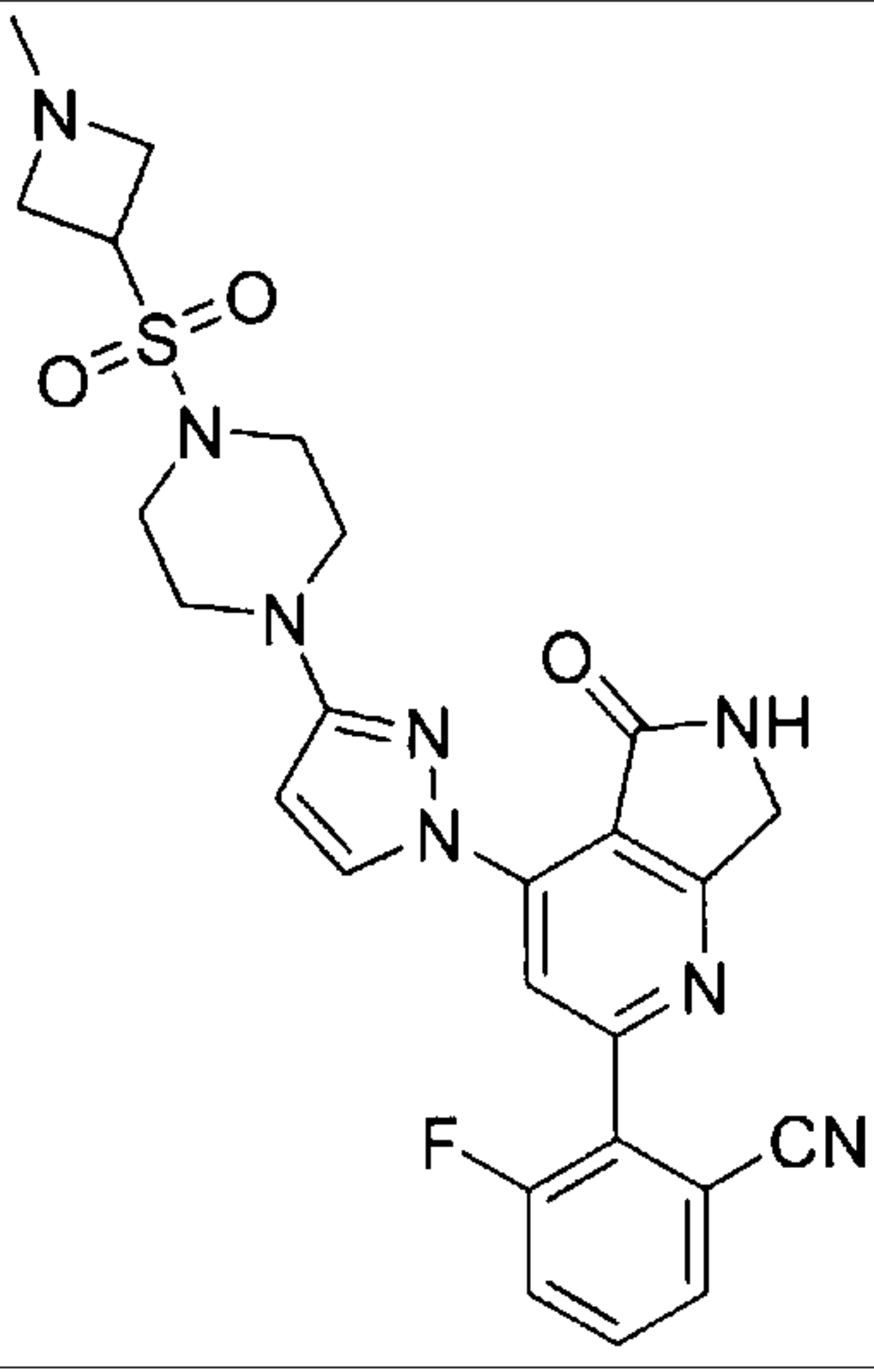
I-60	
I-61	
I-62	
I-63	
I-64	
I-65	
I-66	
I-67	
I-68	
I-69	

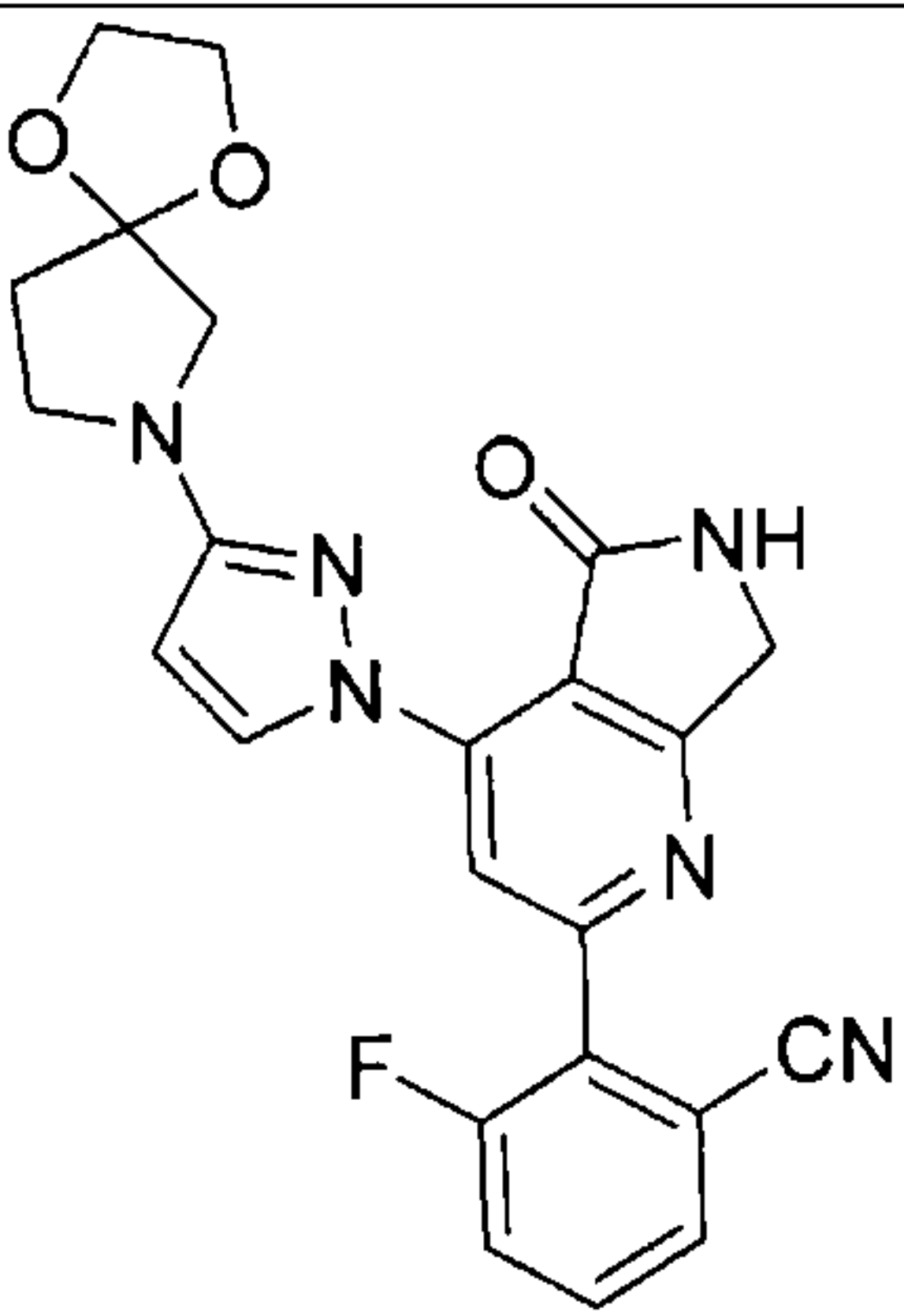
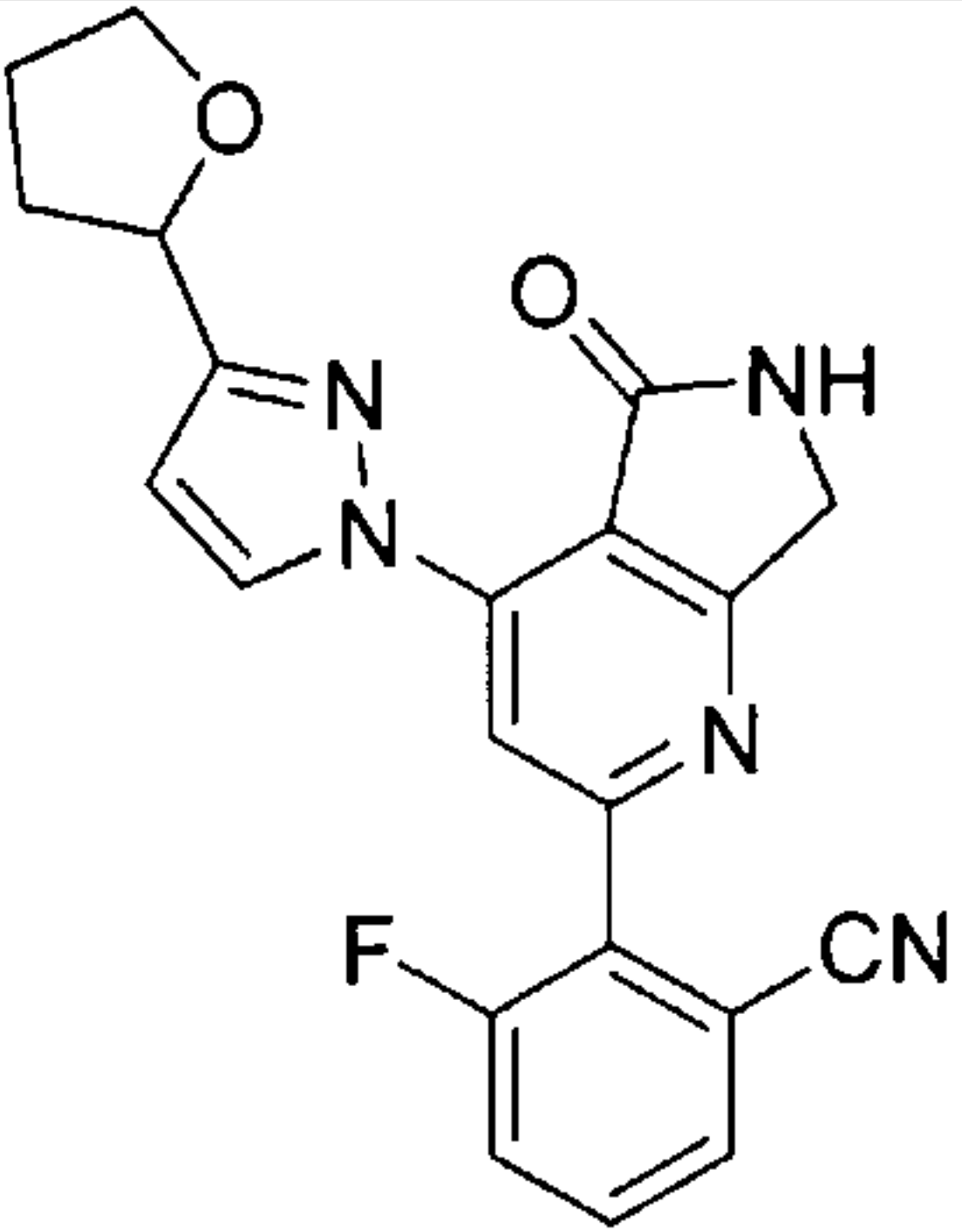
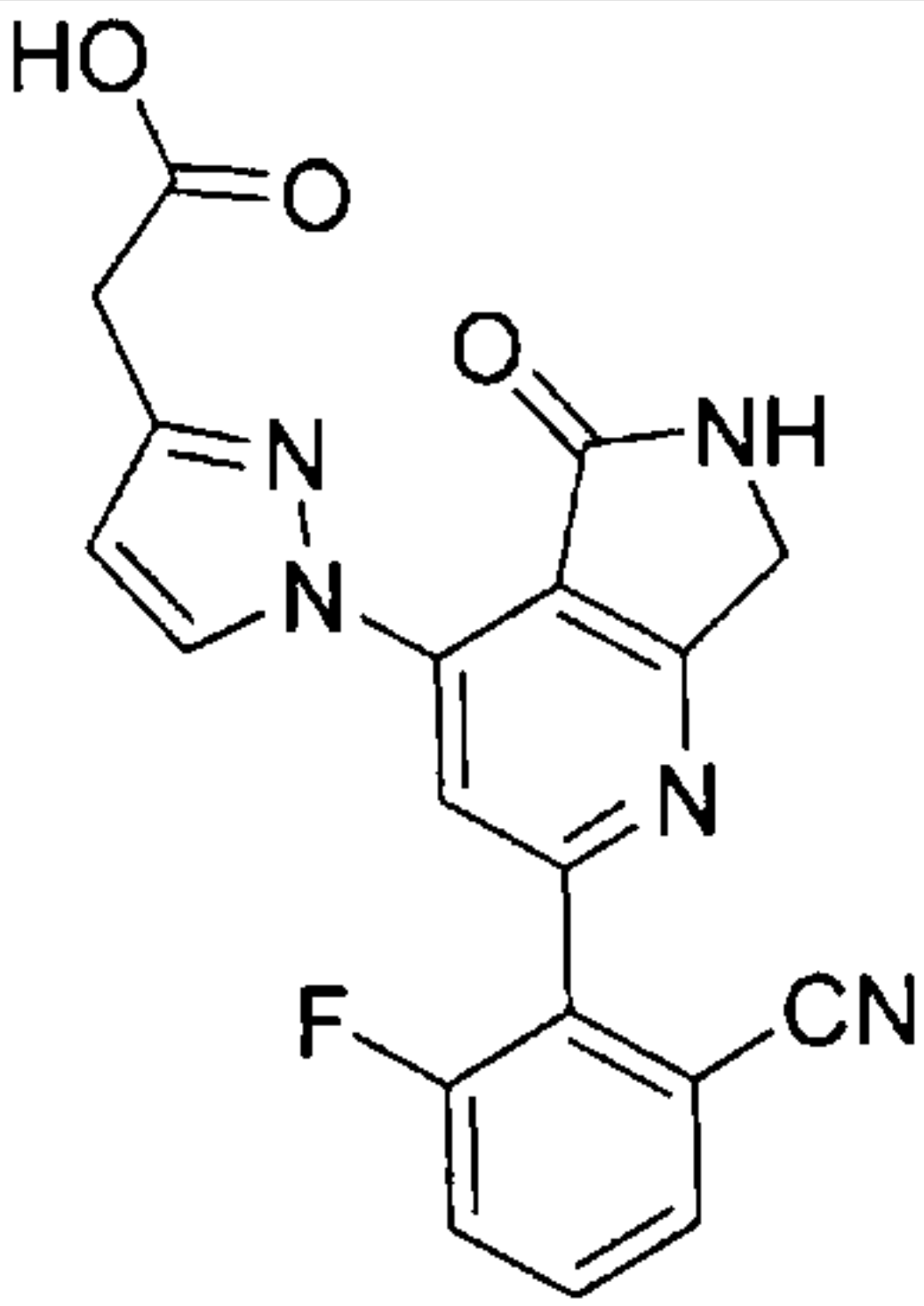
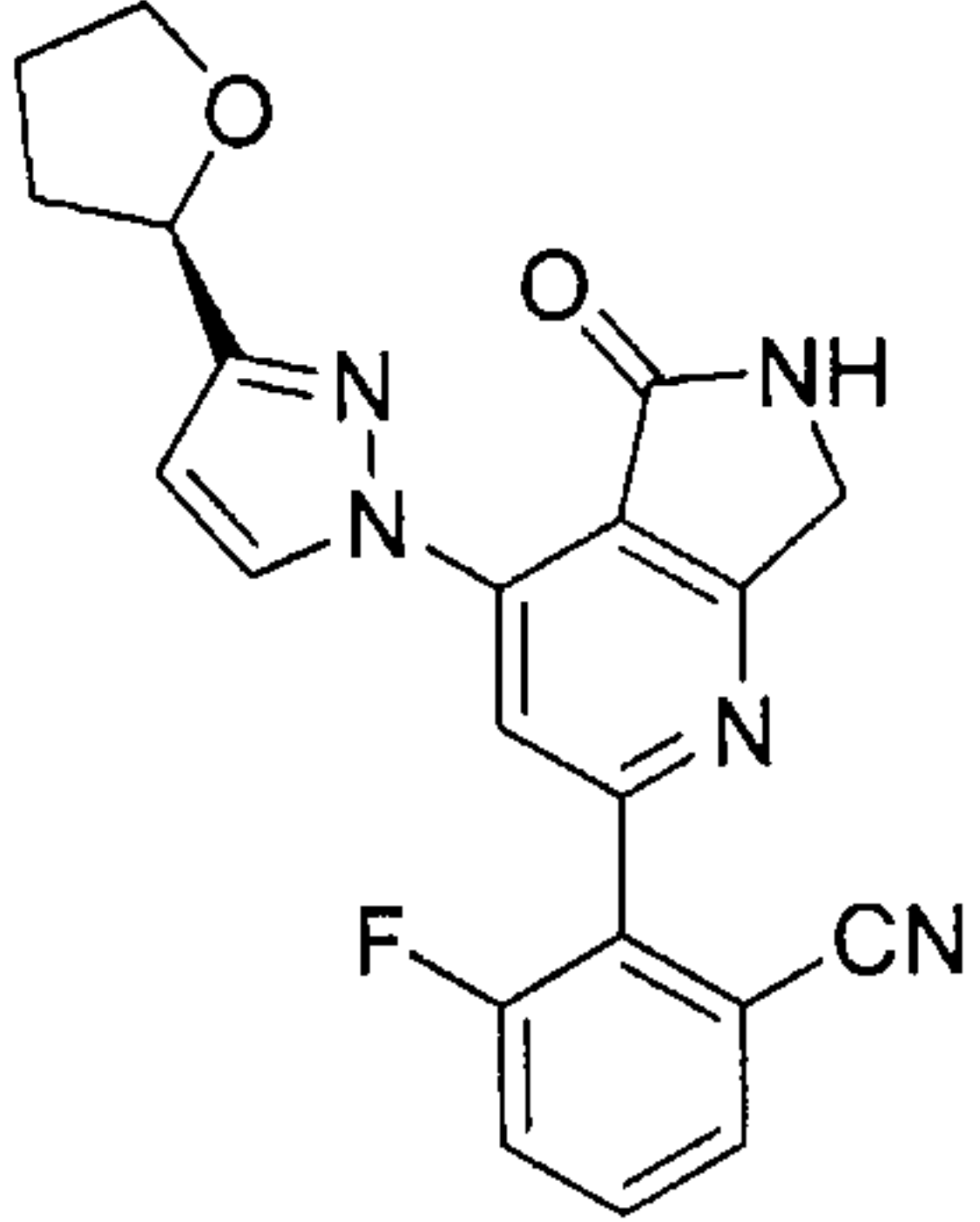
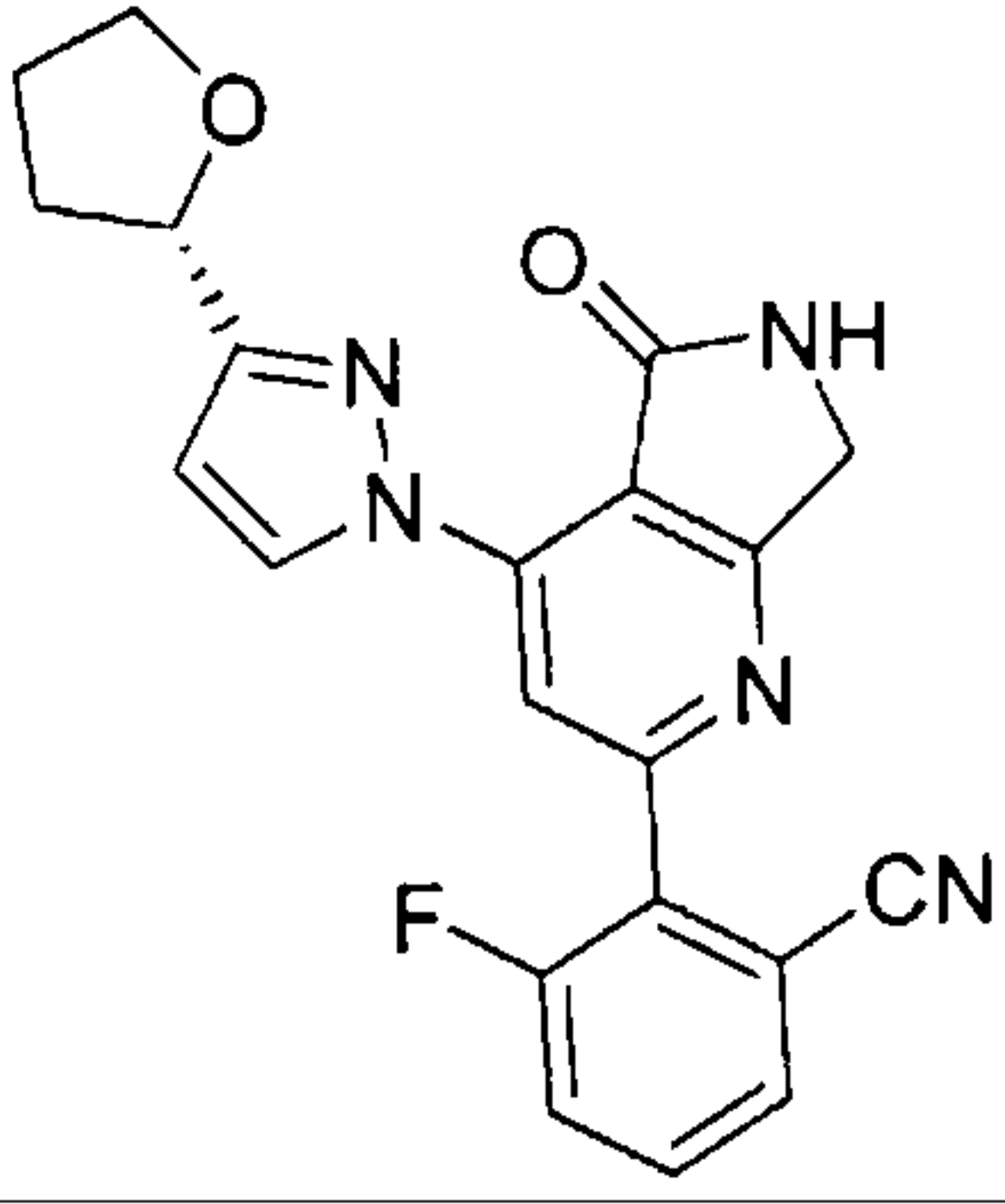
I-70	
I-71	
I-72	
I-73	

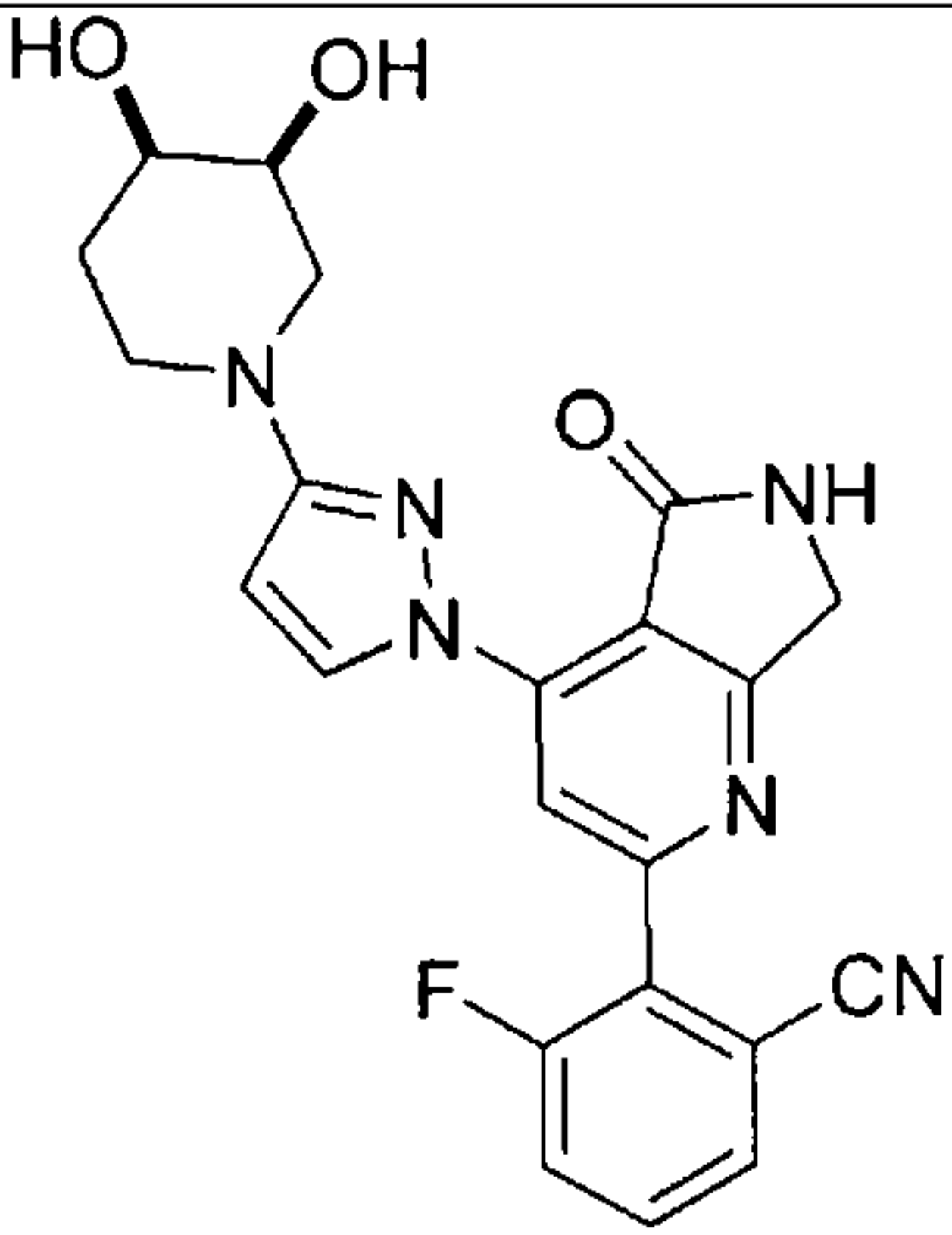
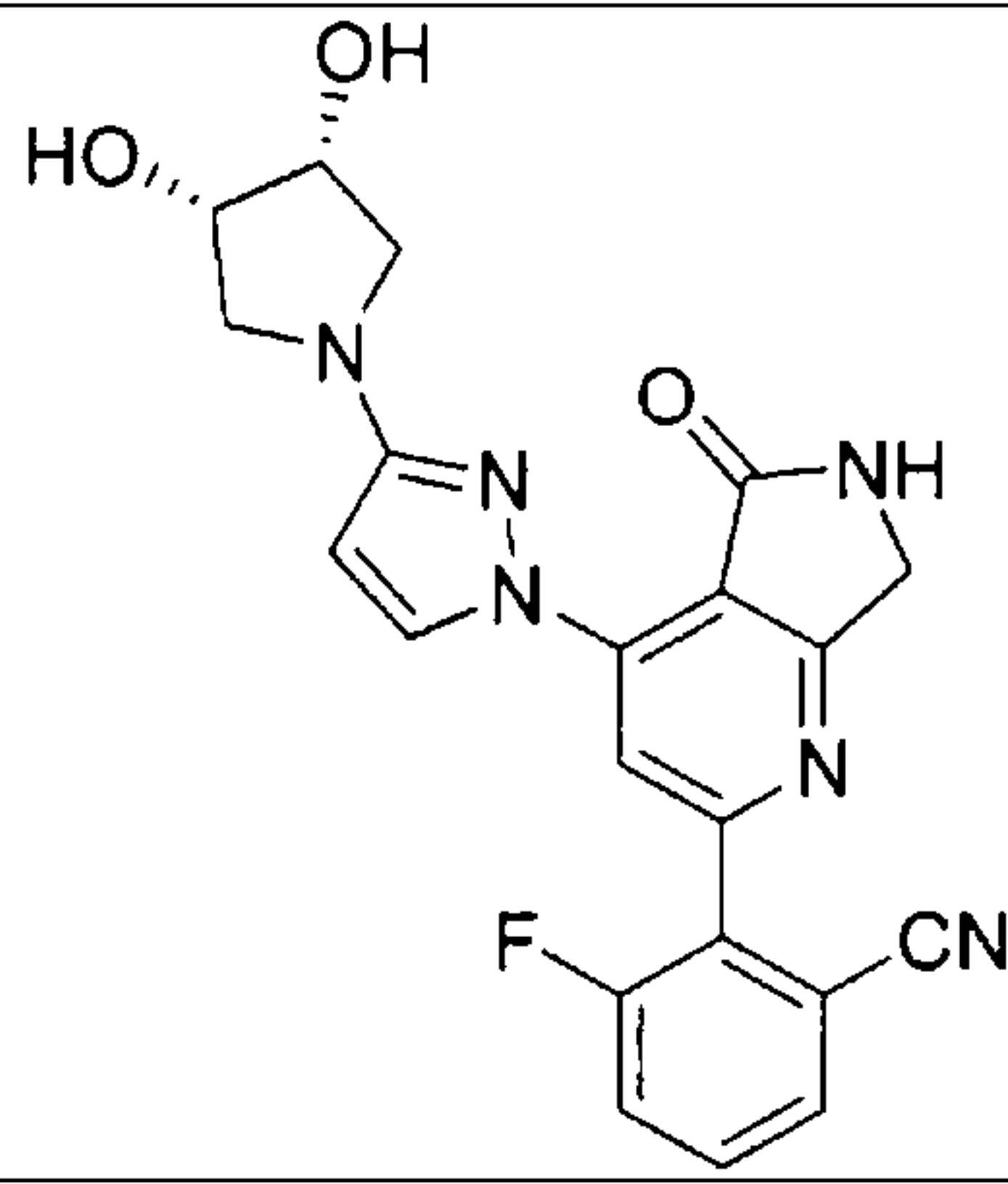
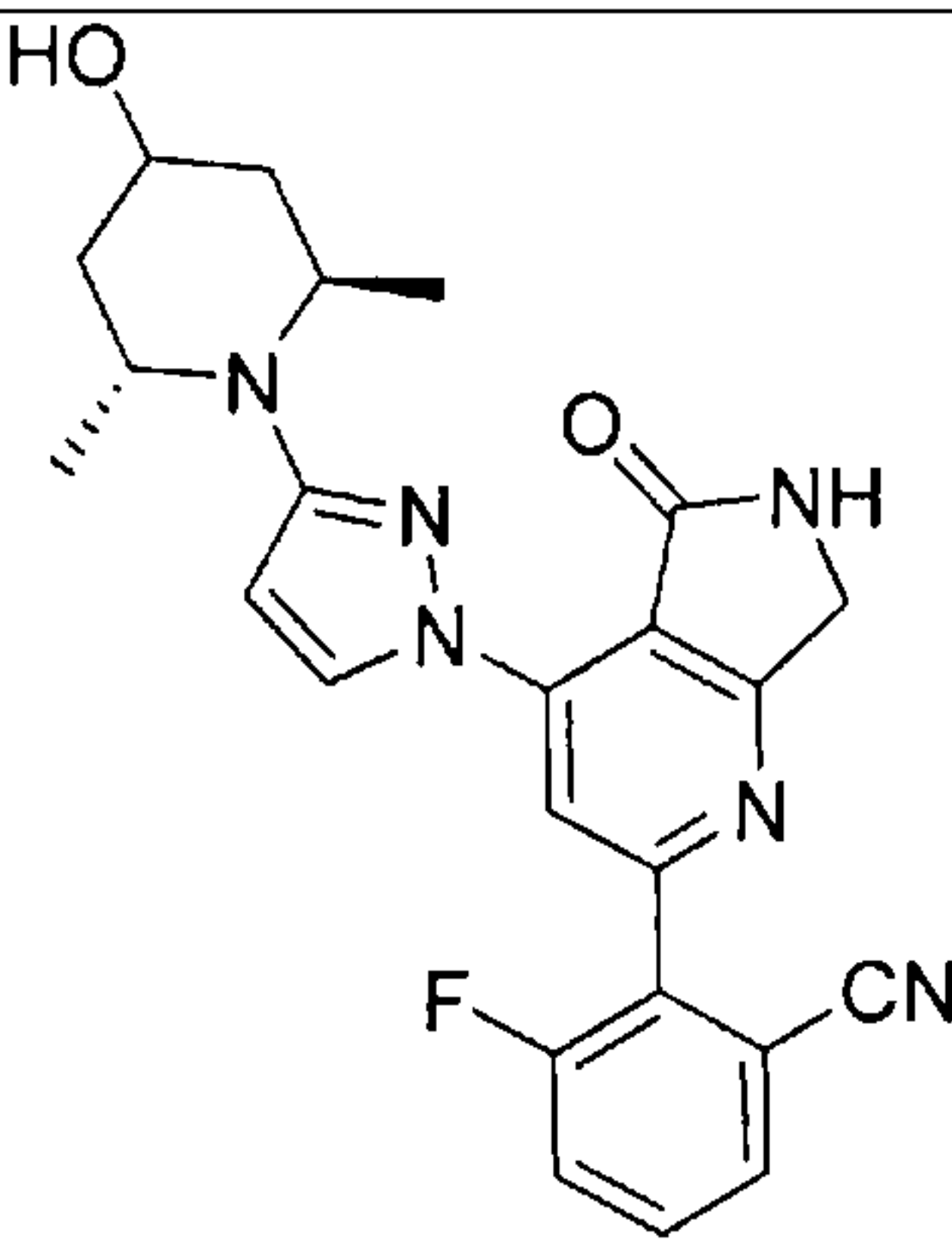
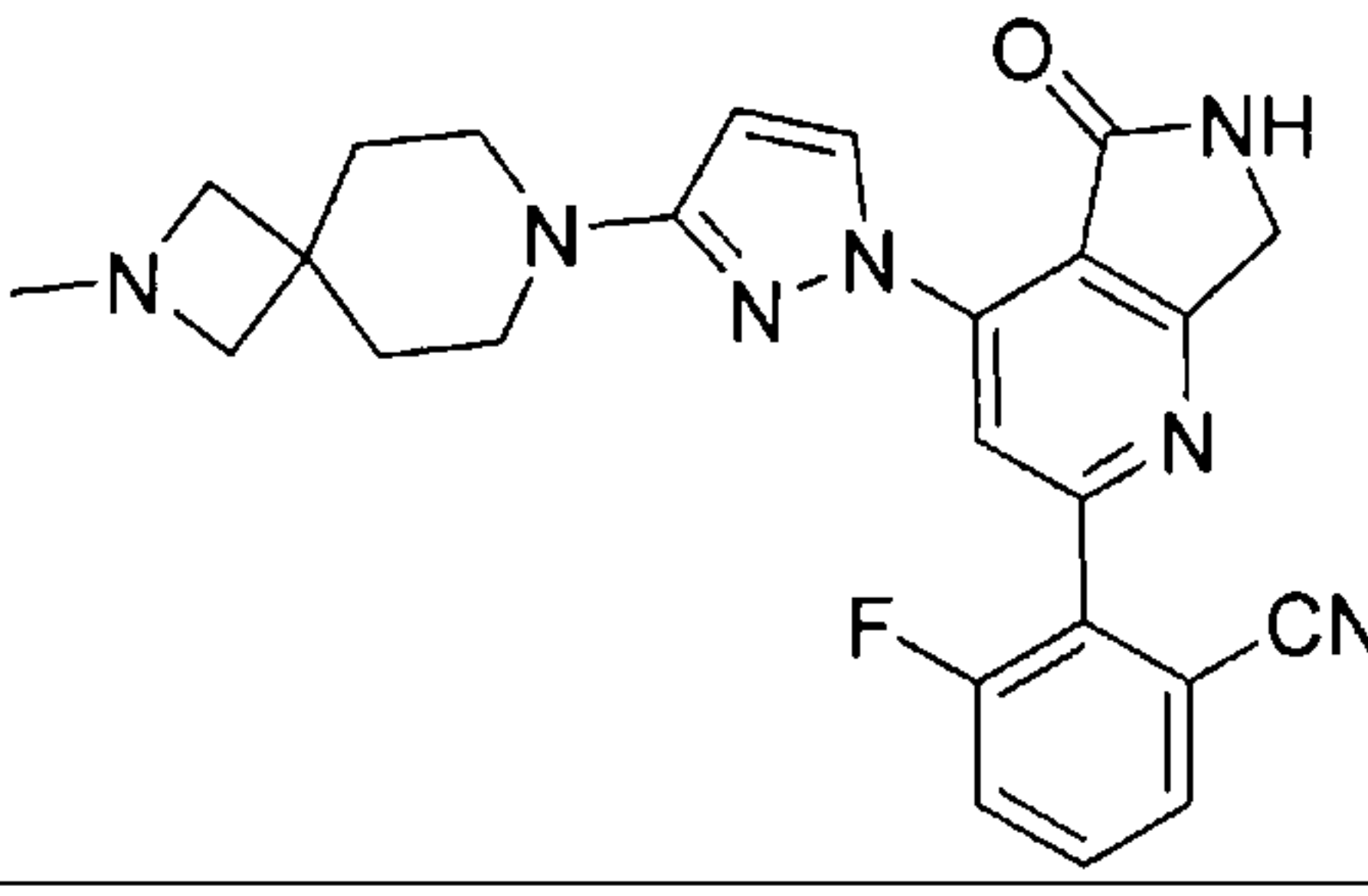
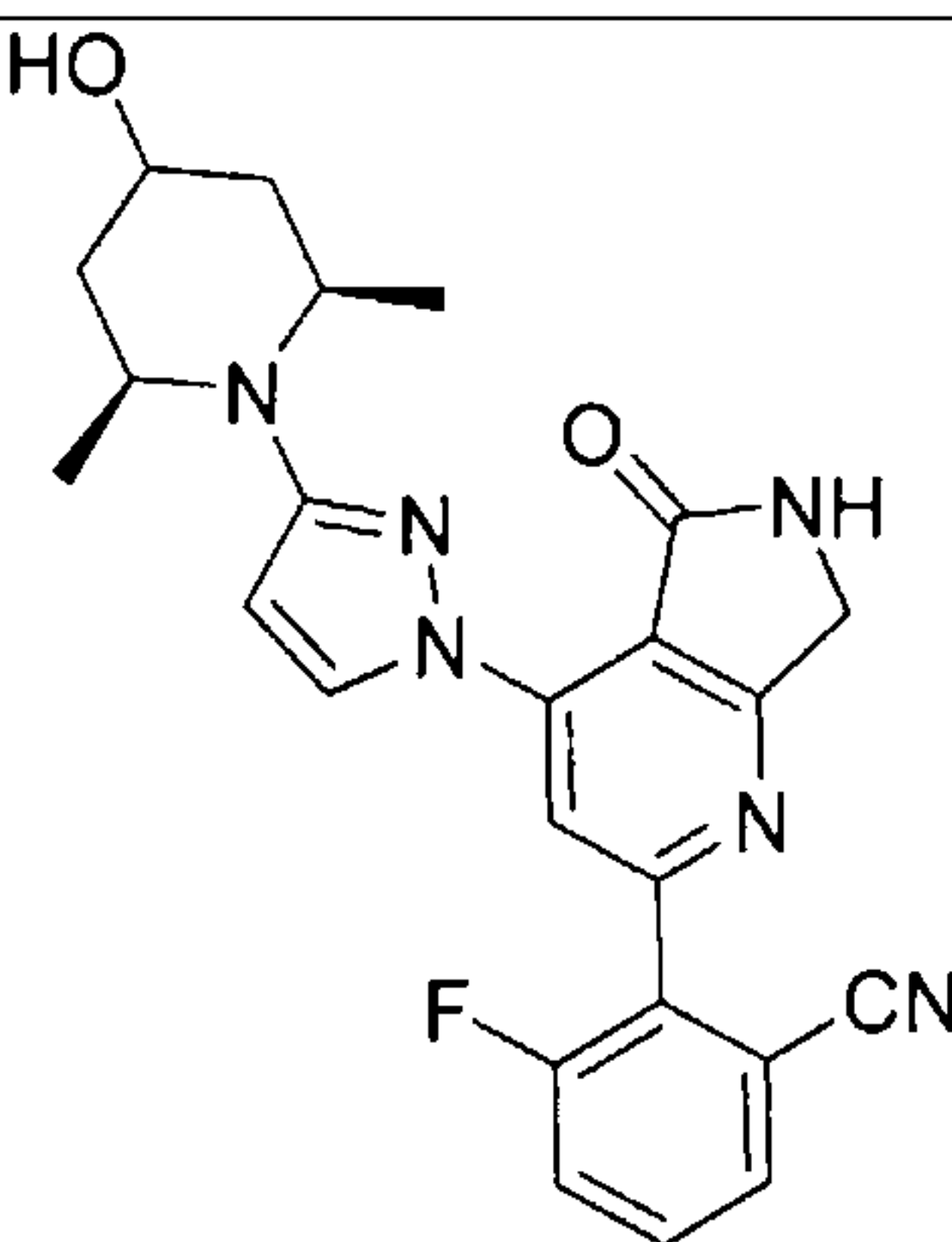
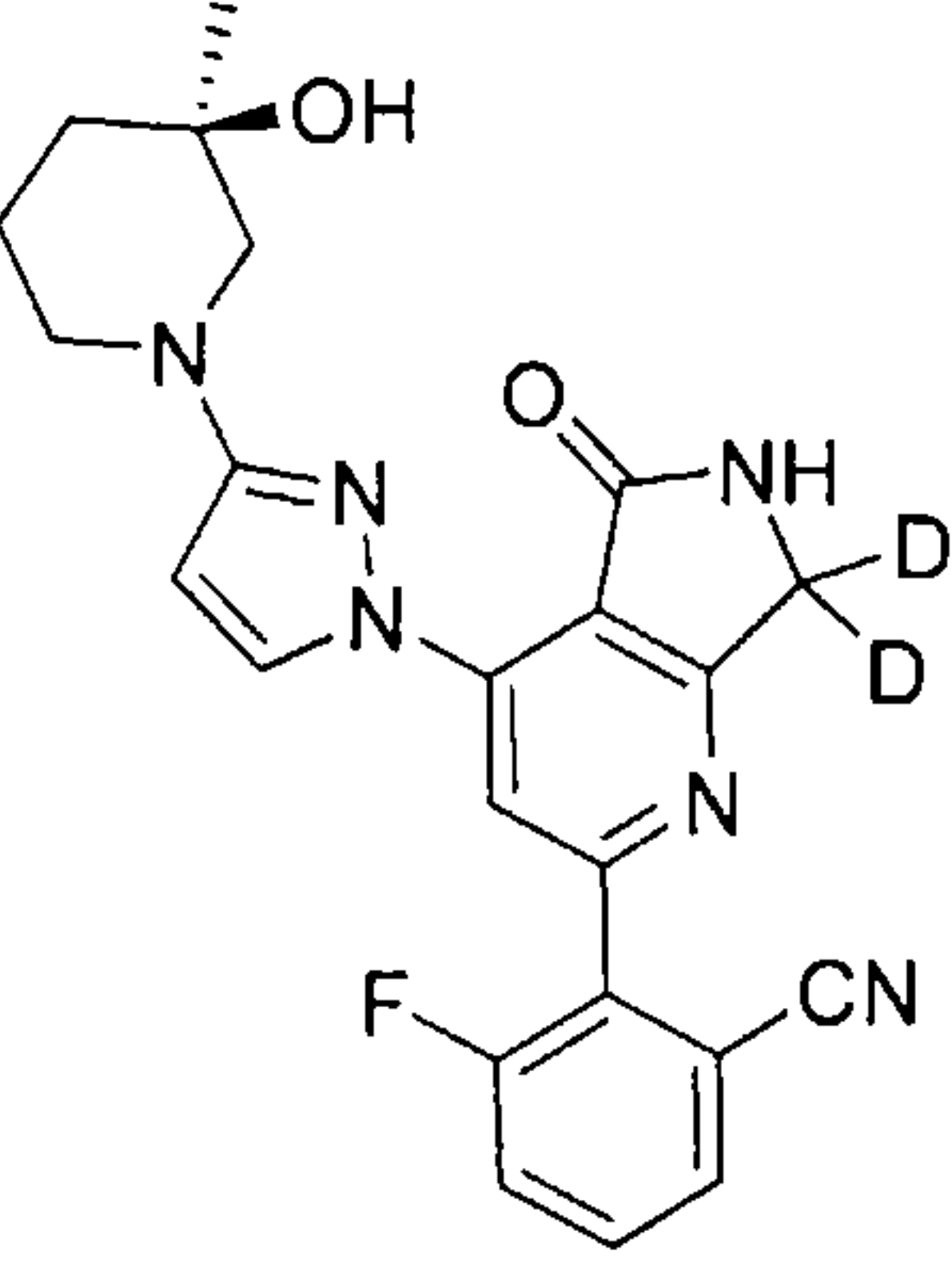
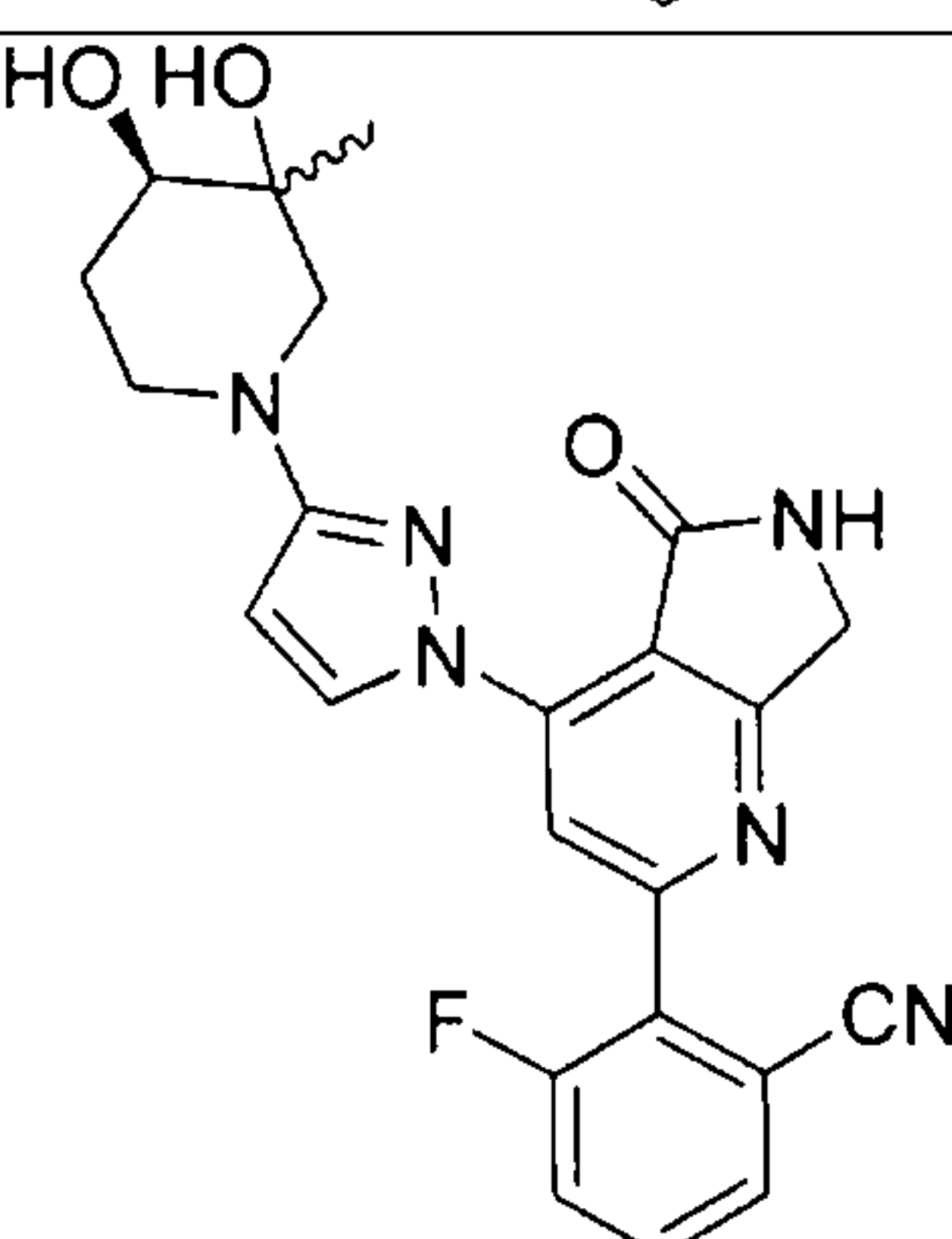
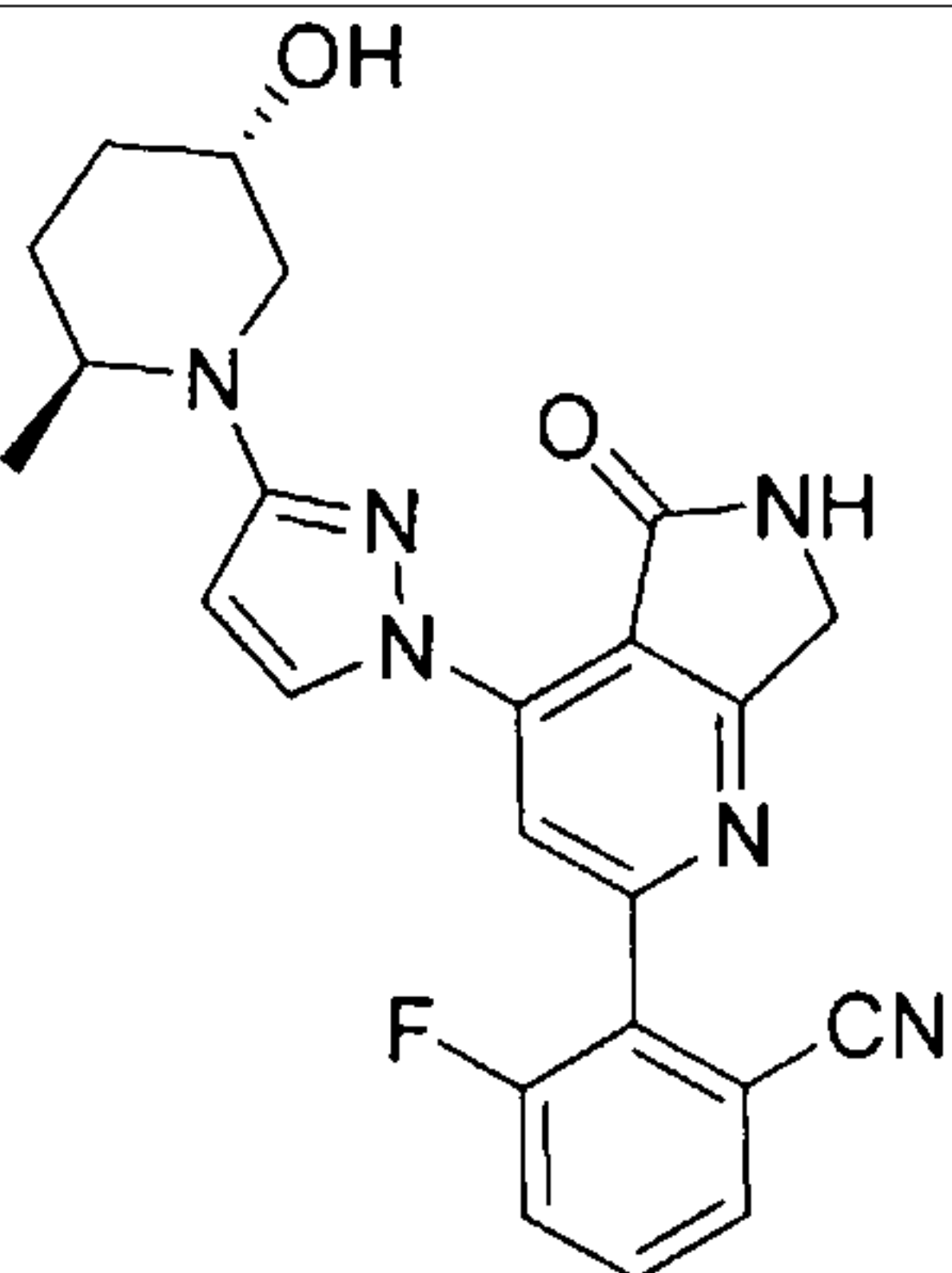
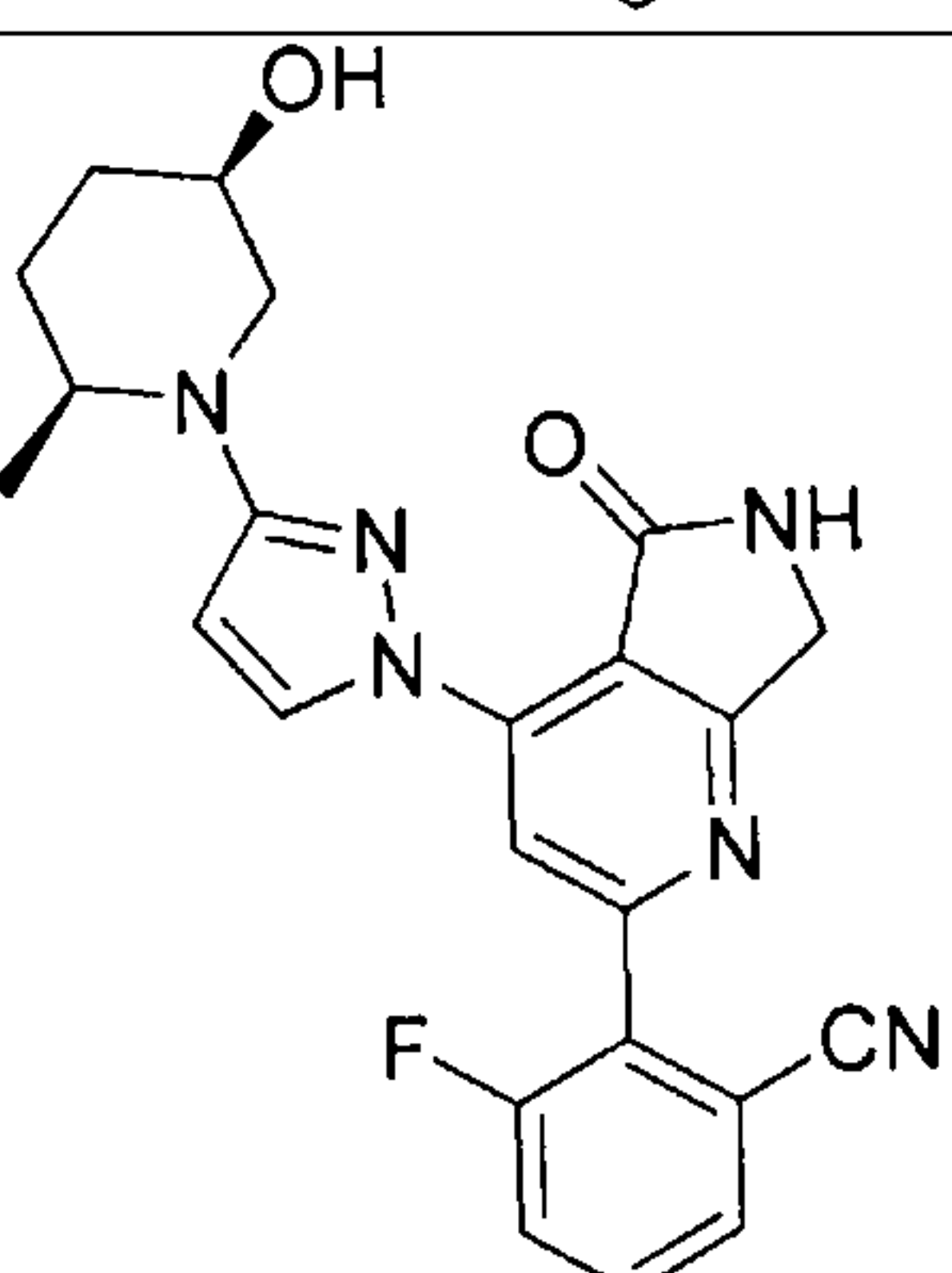
I-74	
I-75	
I-76	
I-77	
I-78	

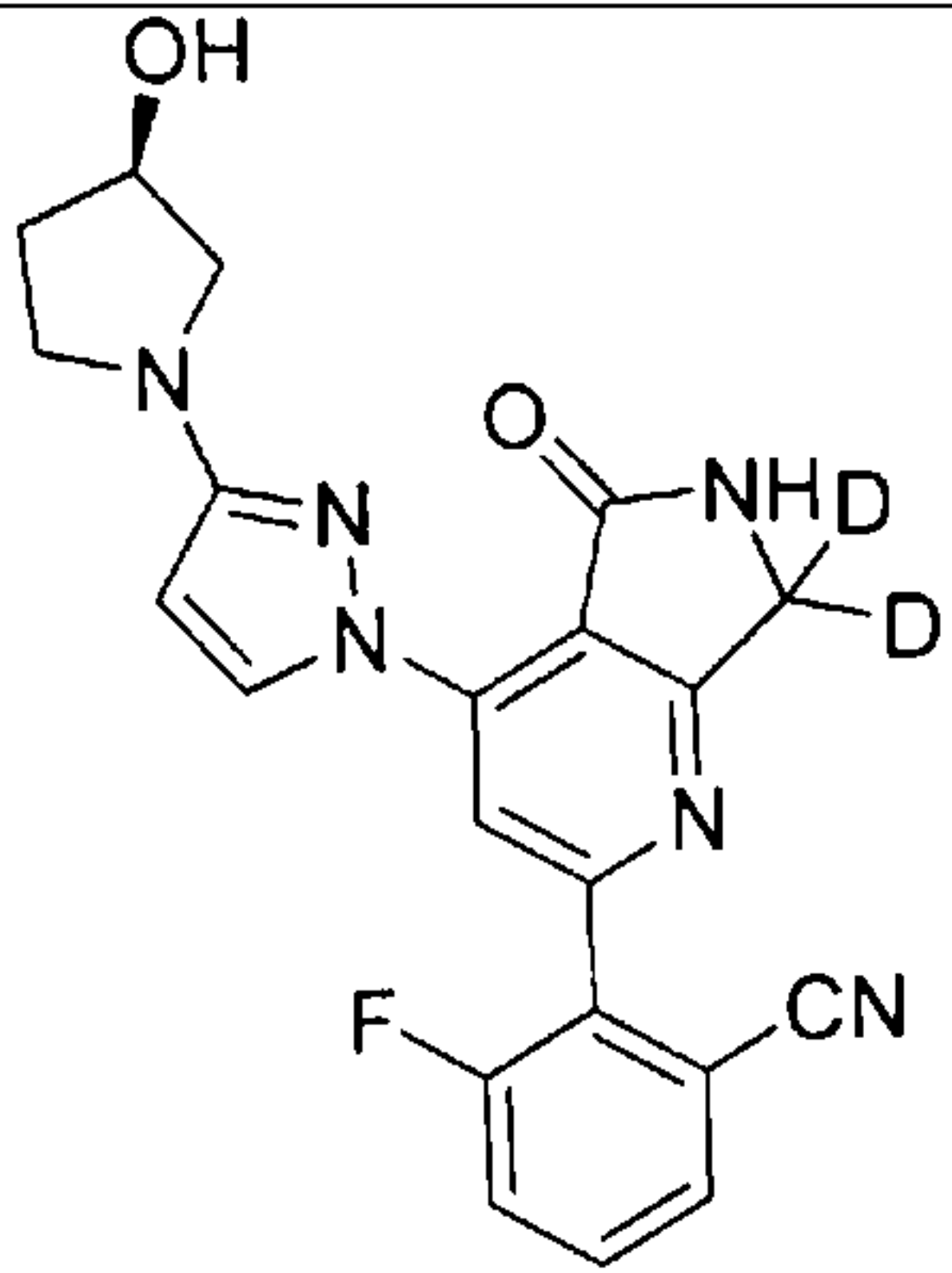
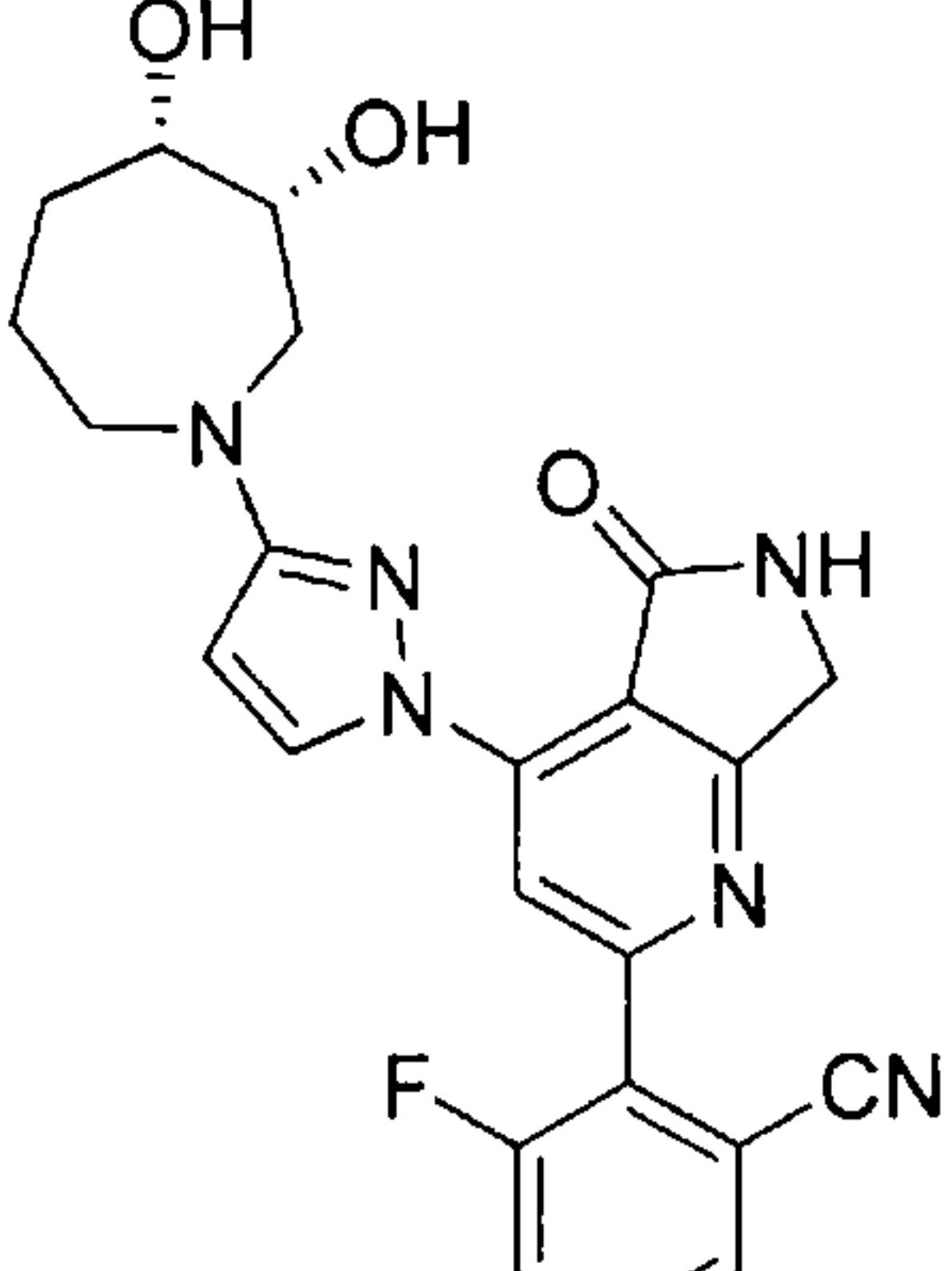
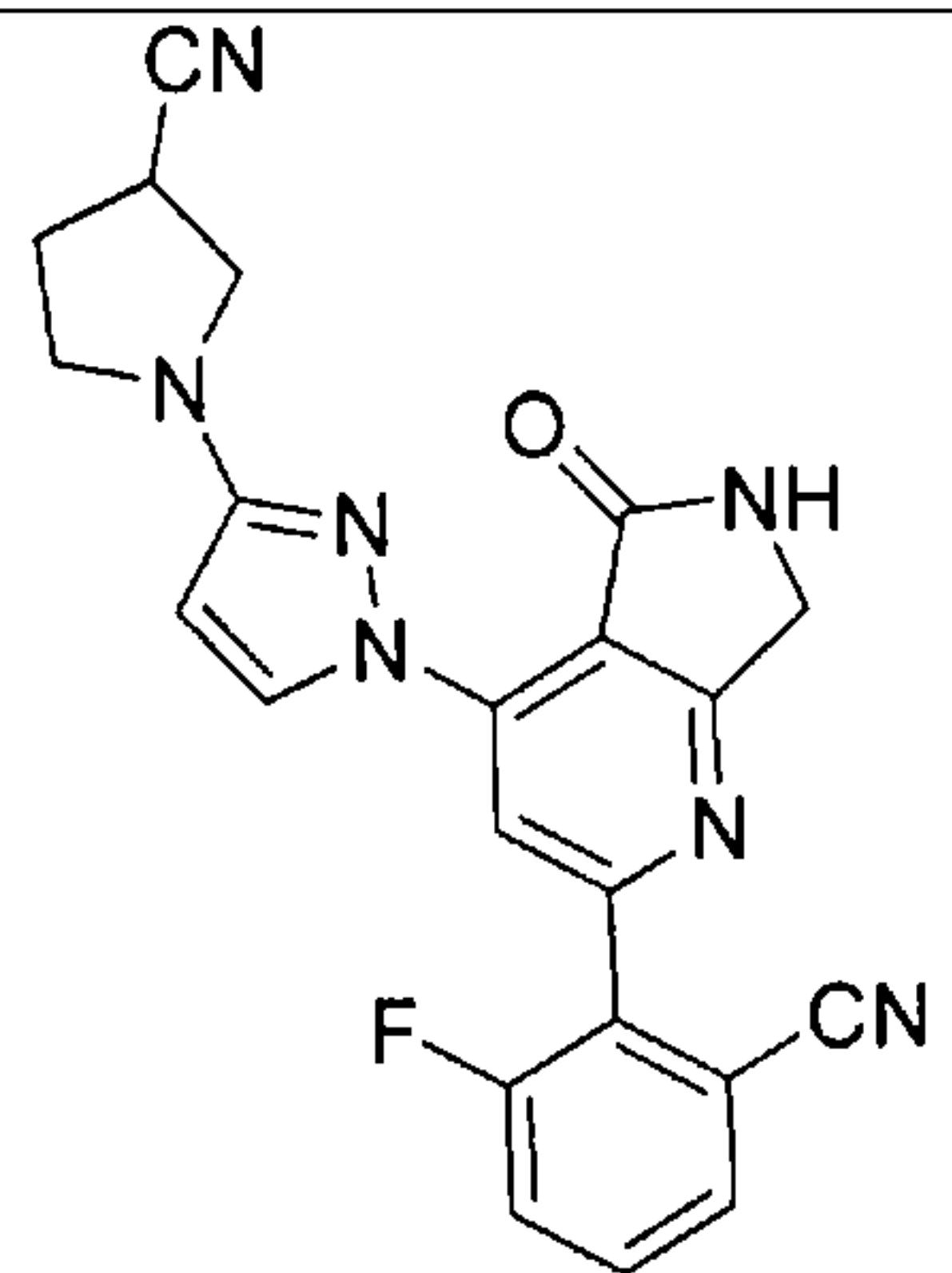
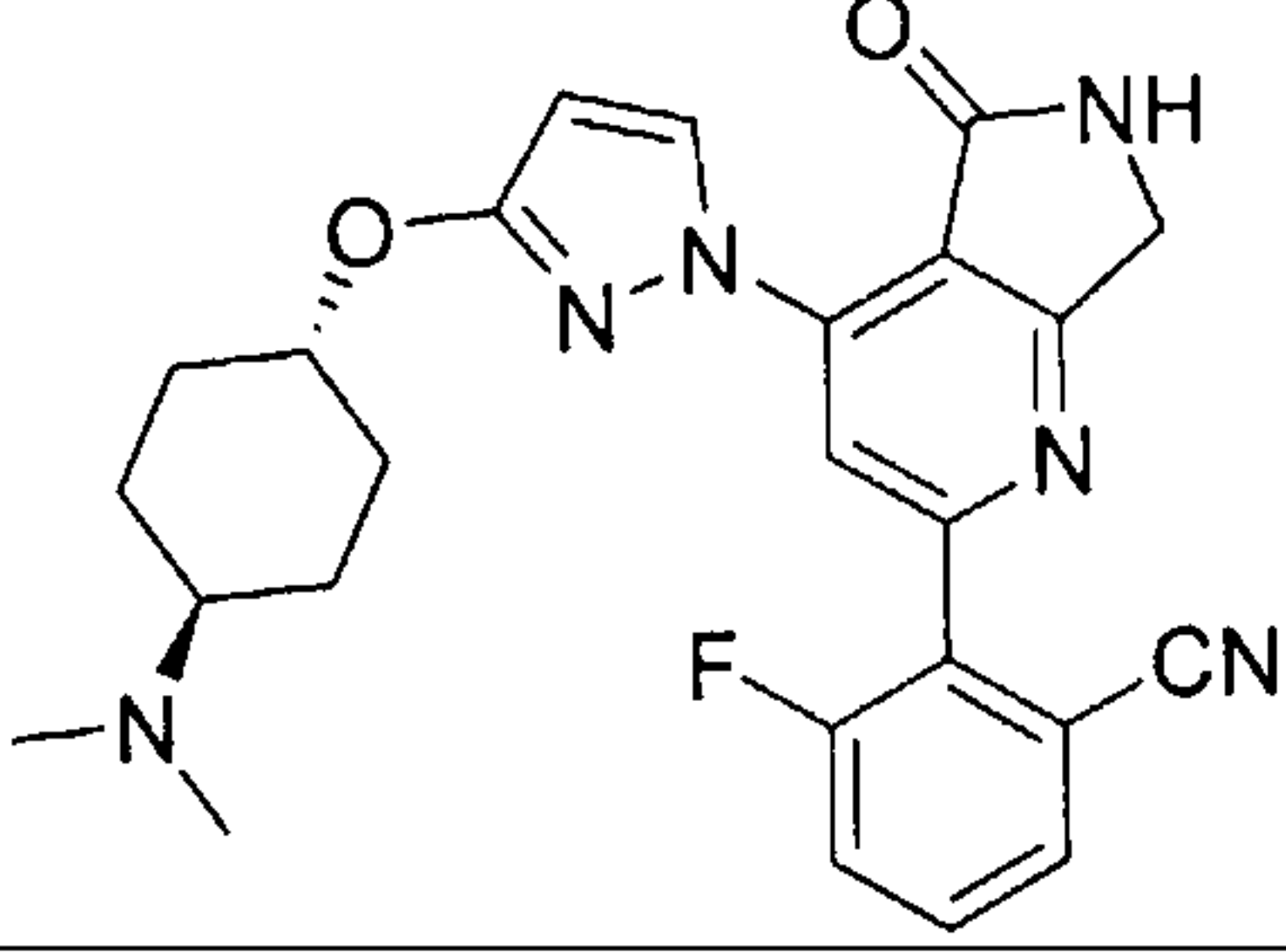
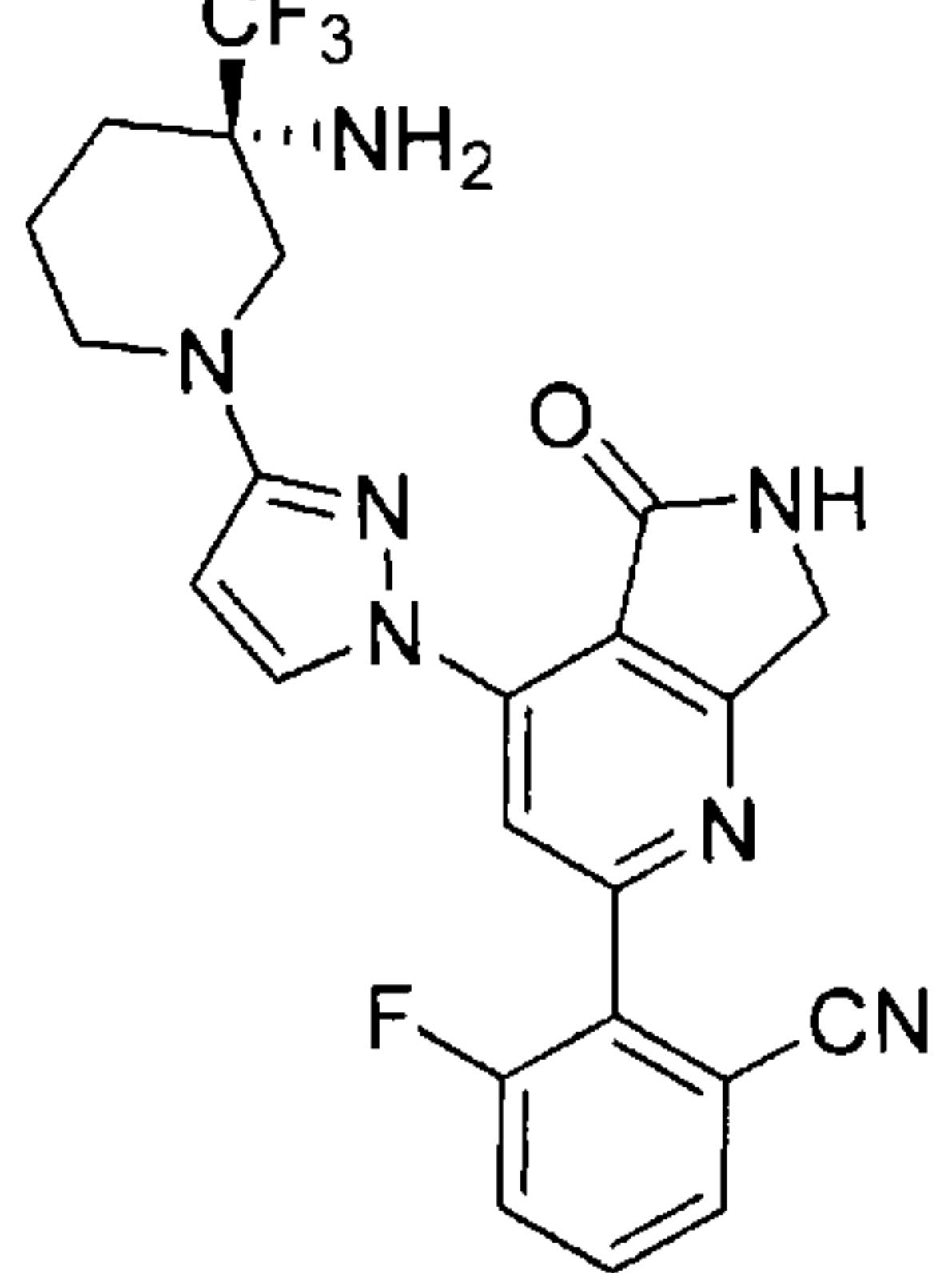
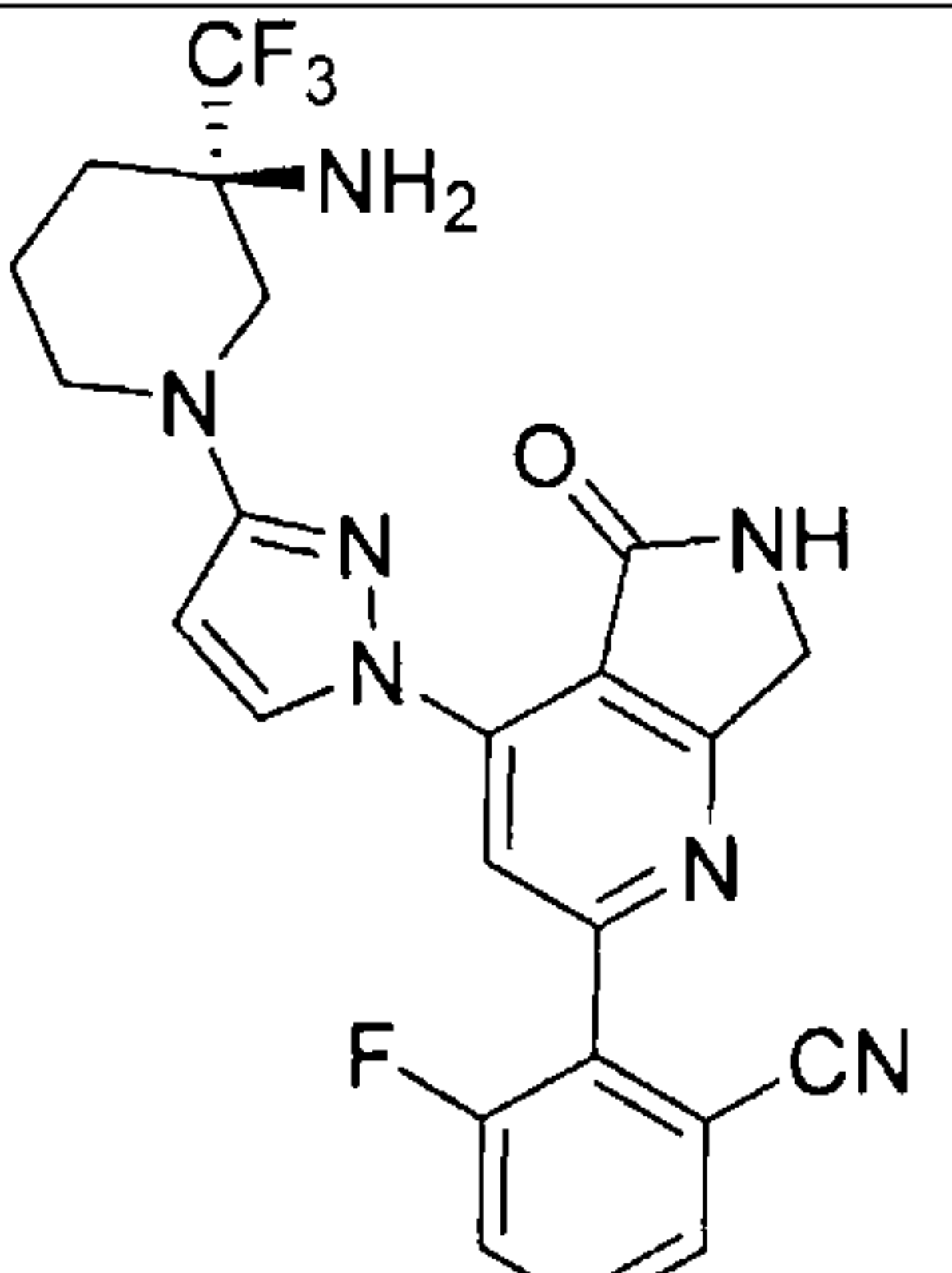
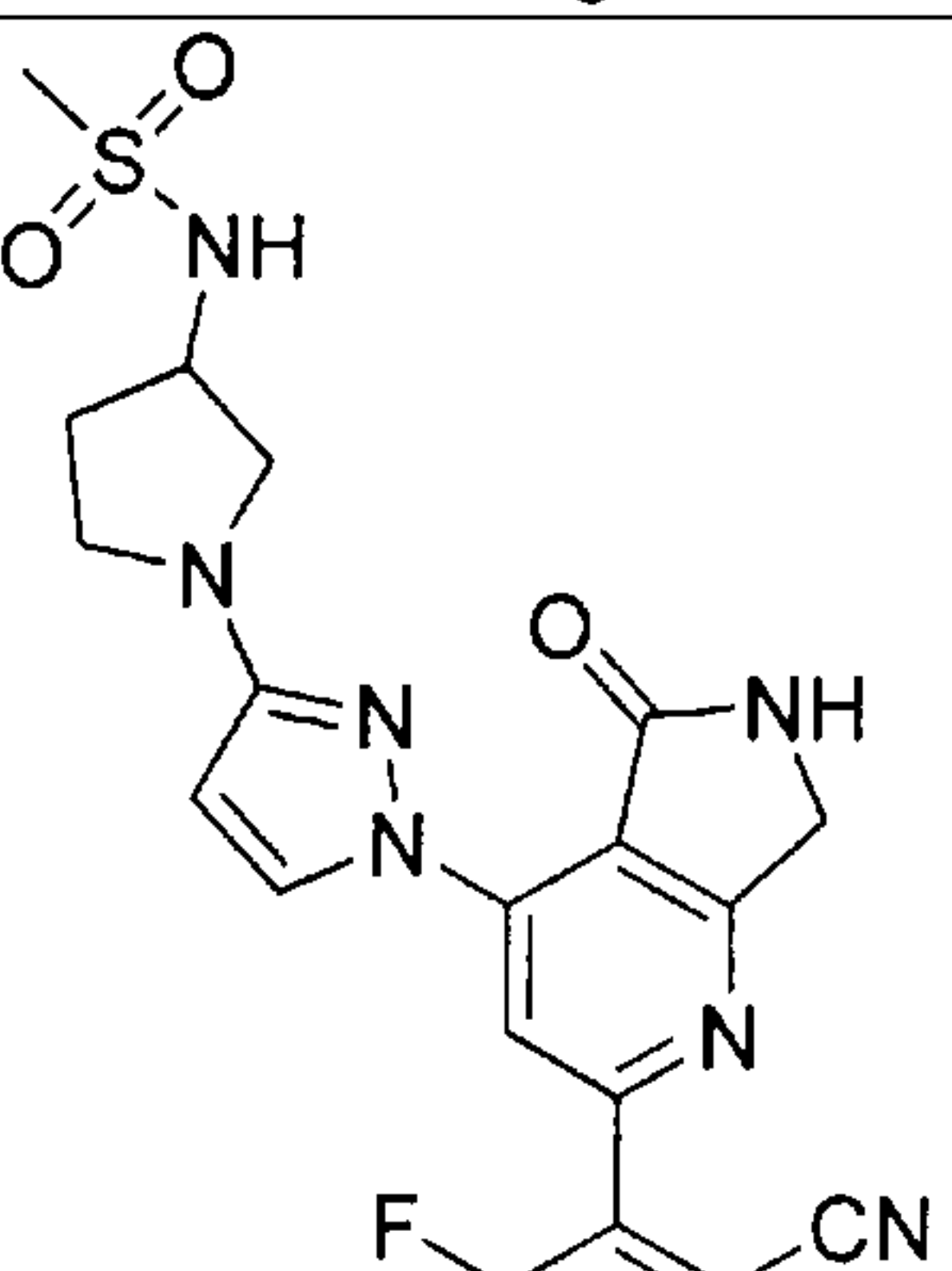
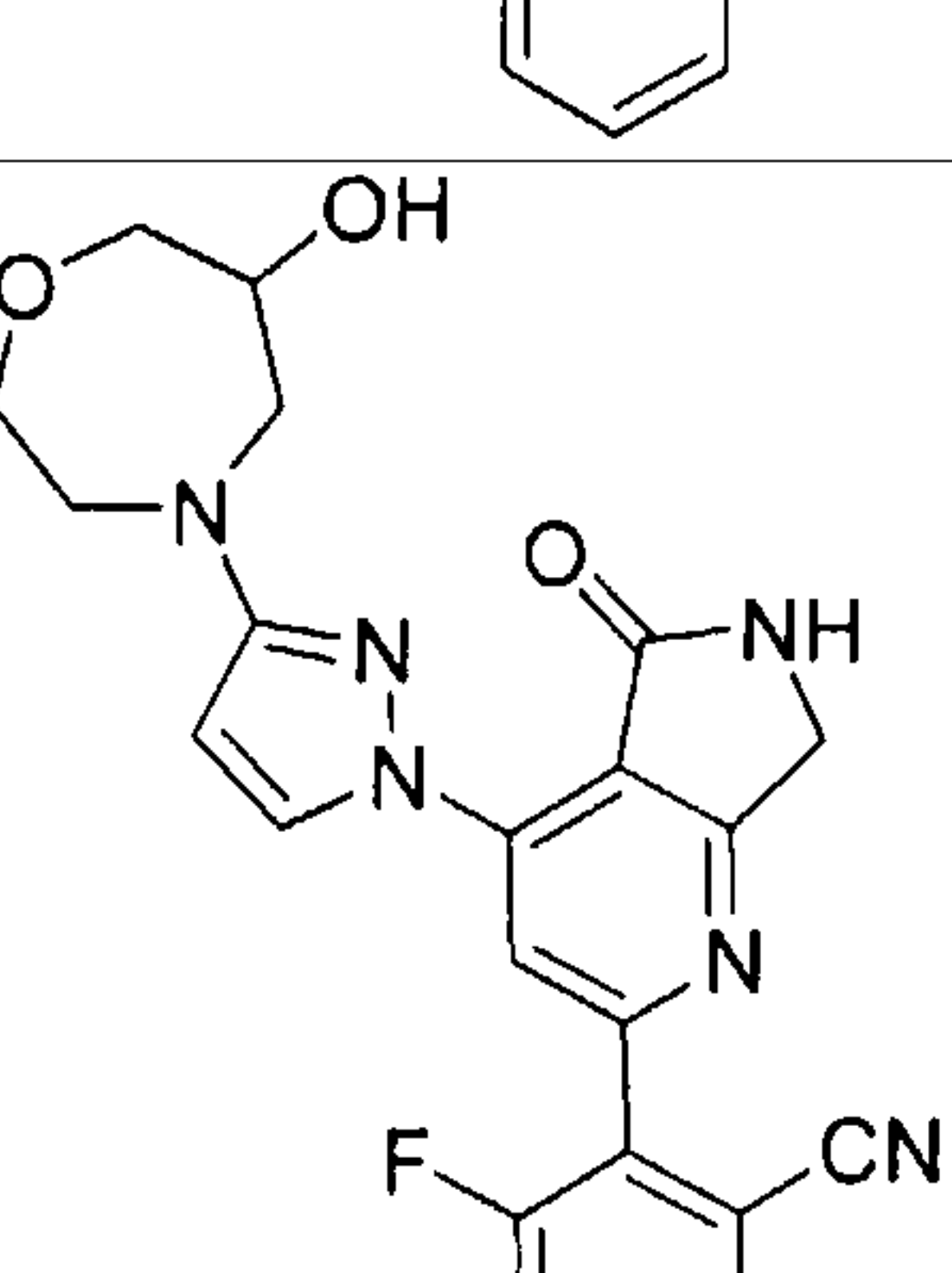
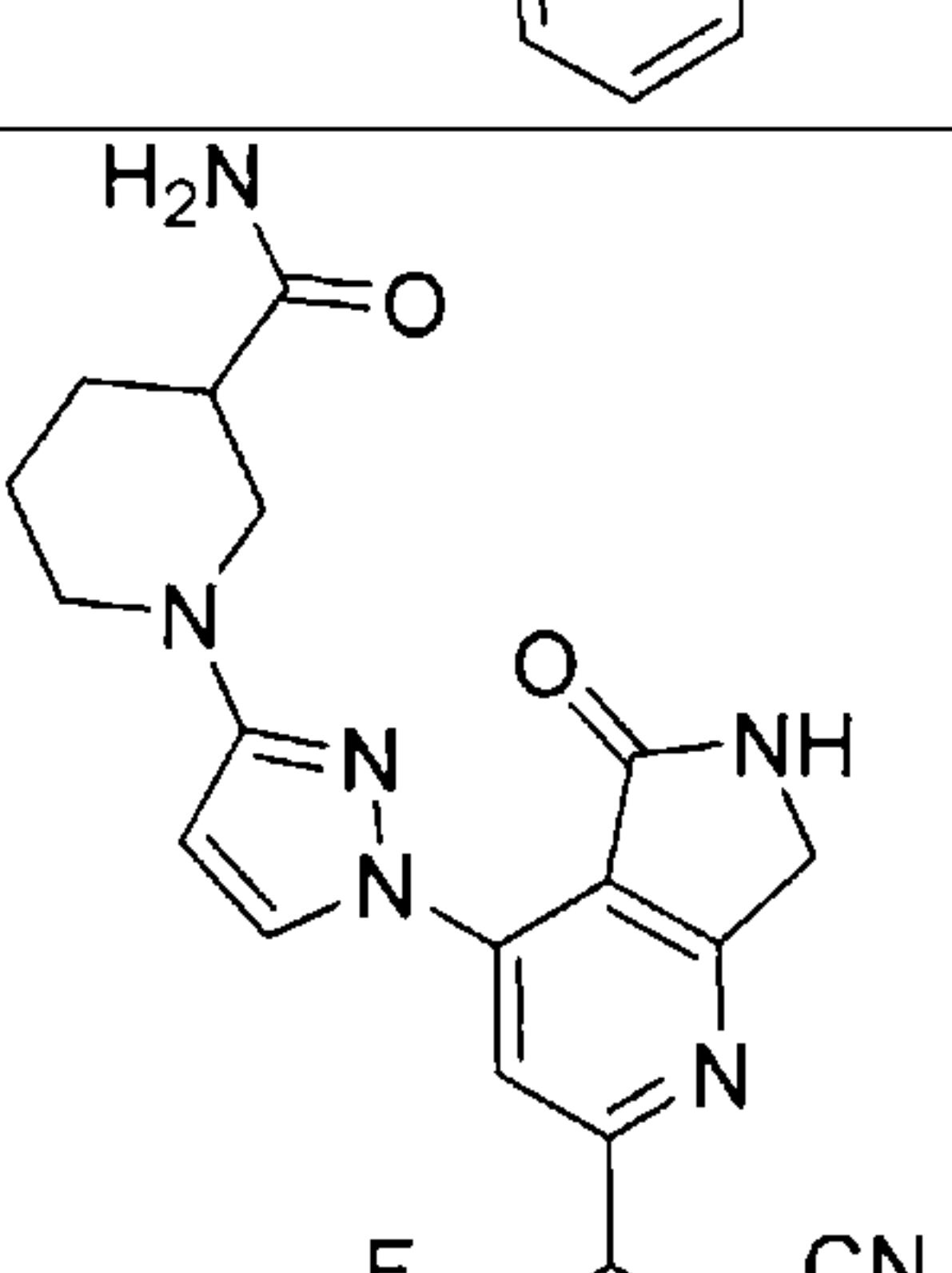
I-79	
I-80	
I-81	
I-82	
I-83	
I-84	
I-85	
I-86	
I-87	

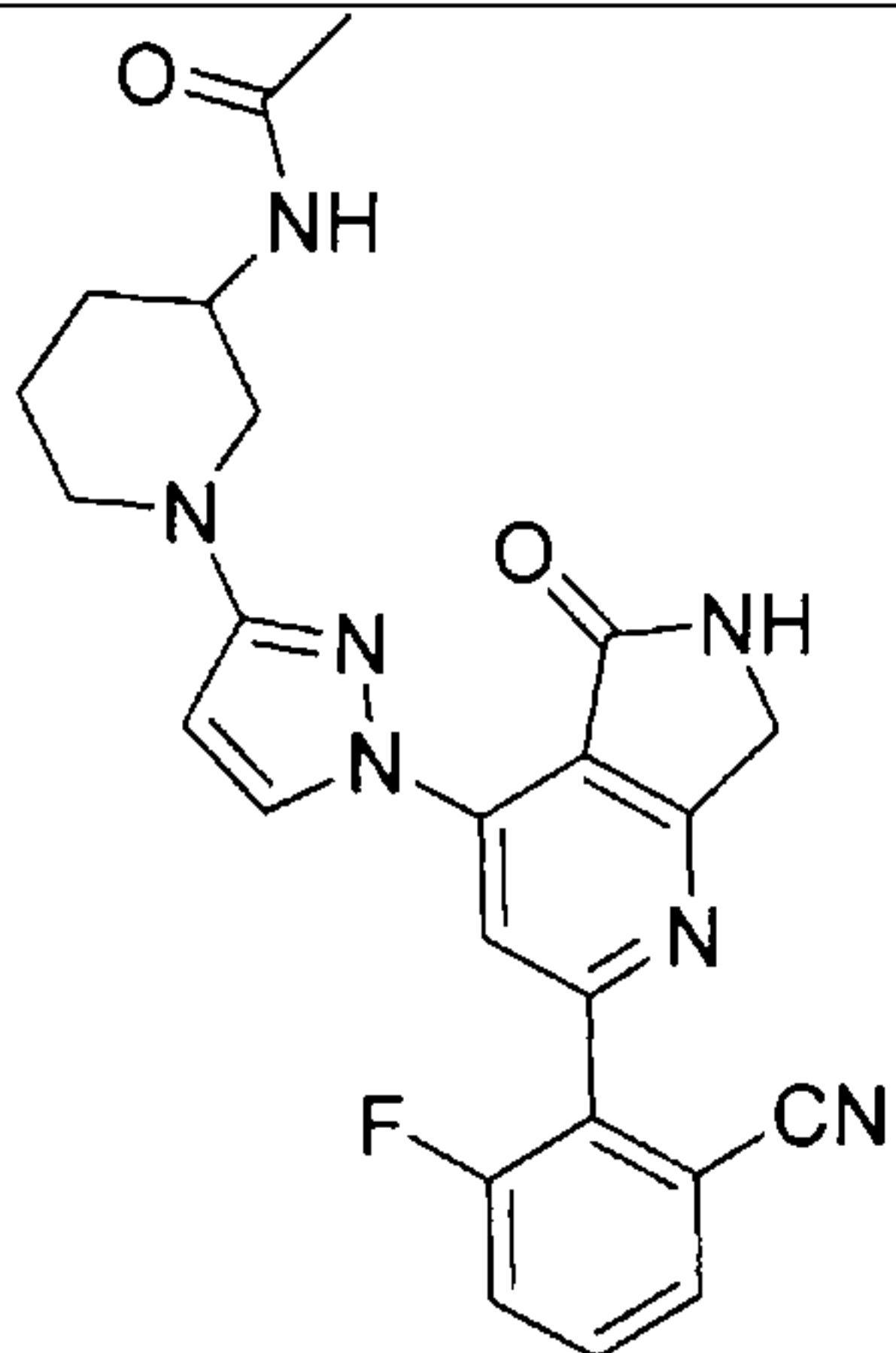
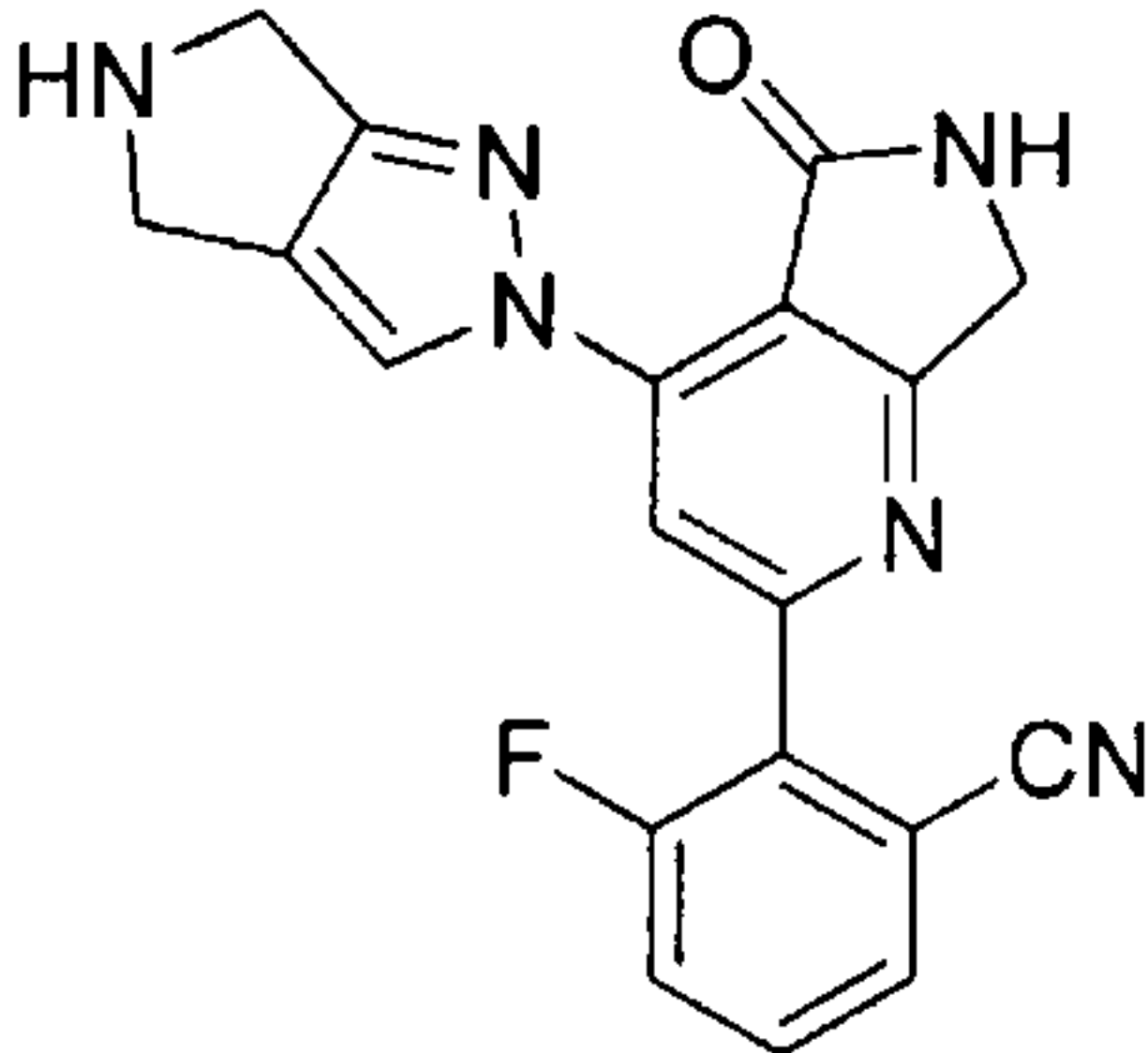
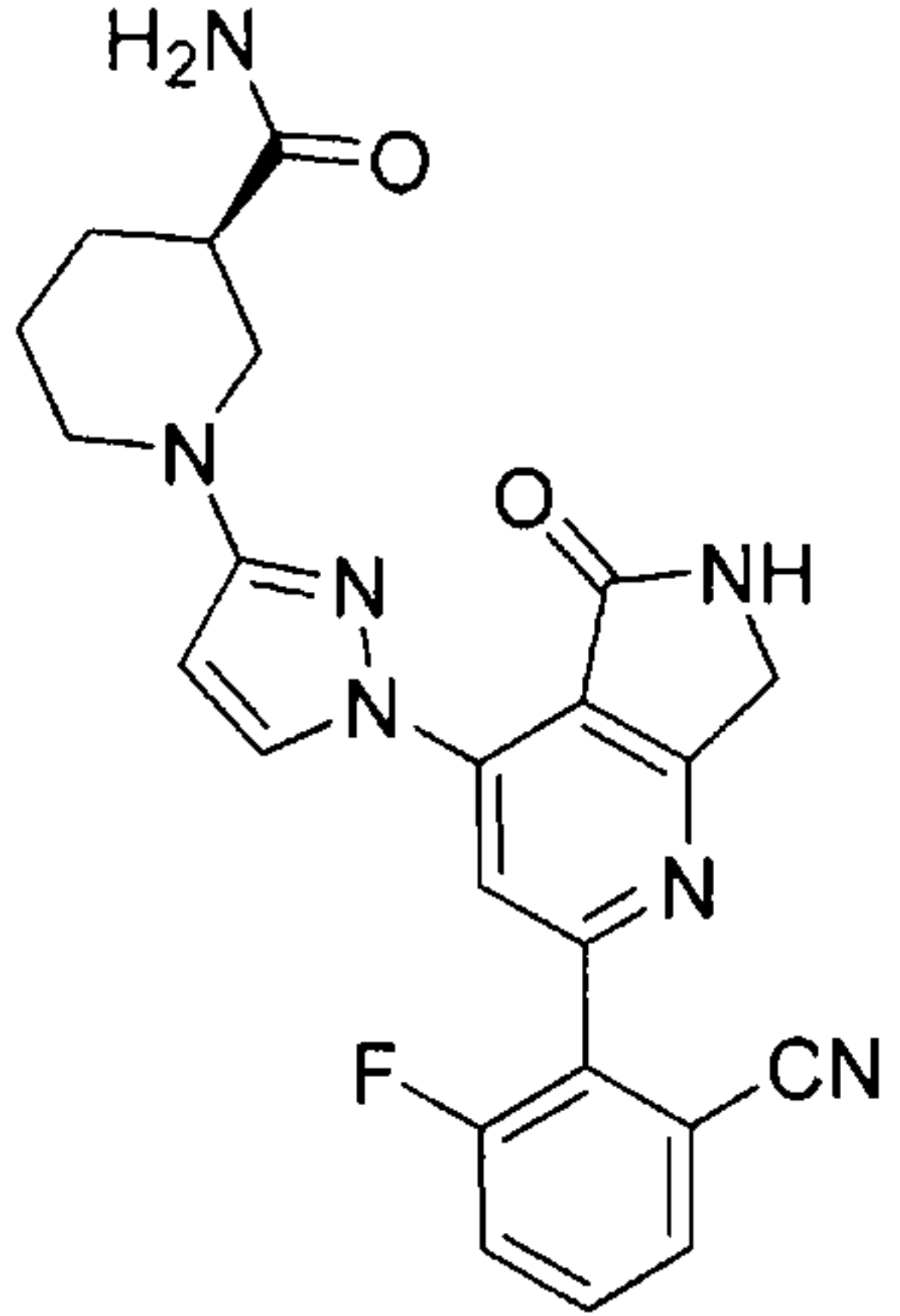
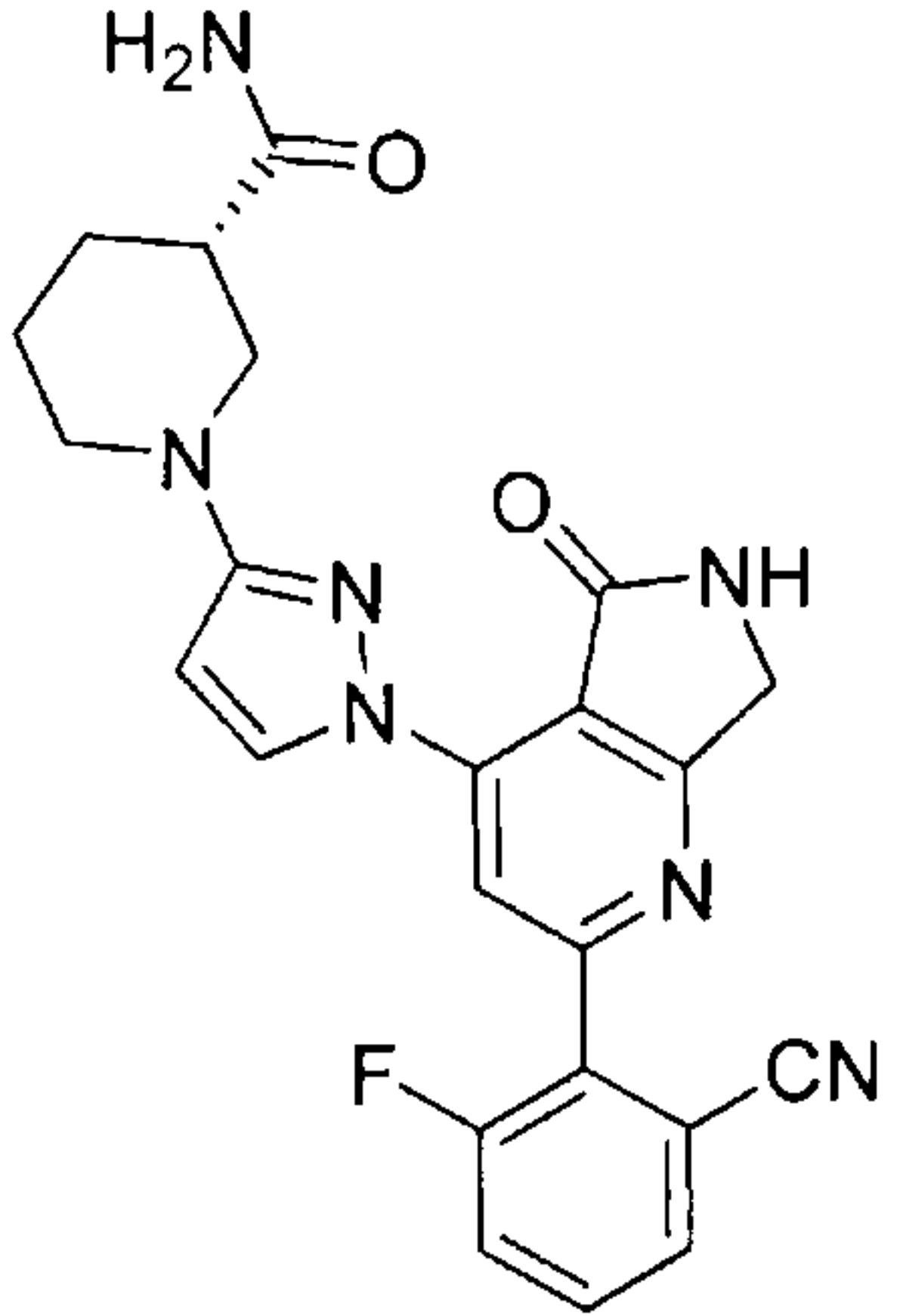
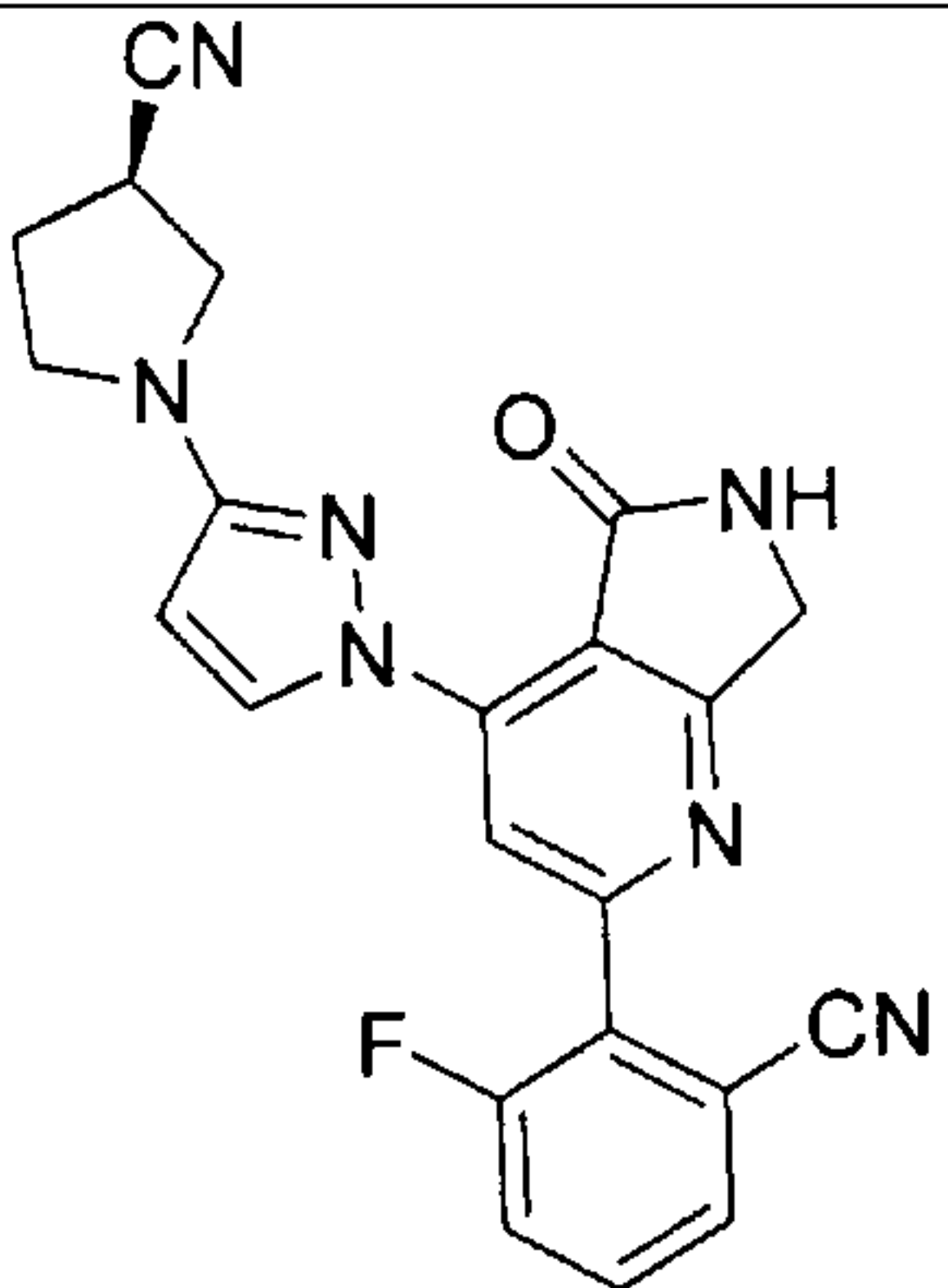
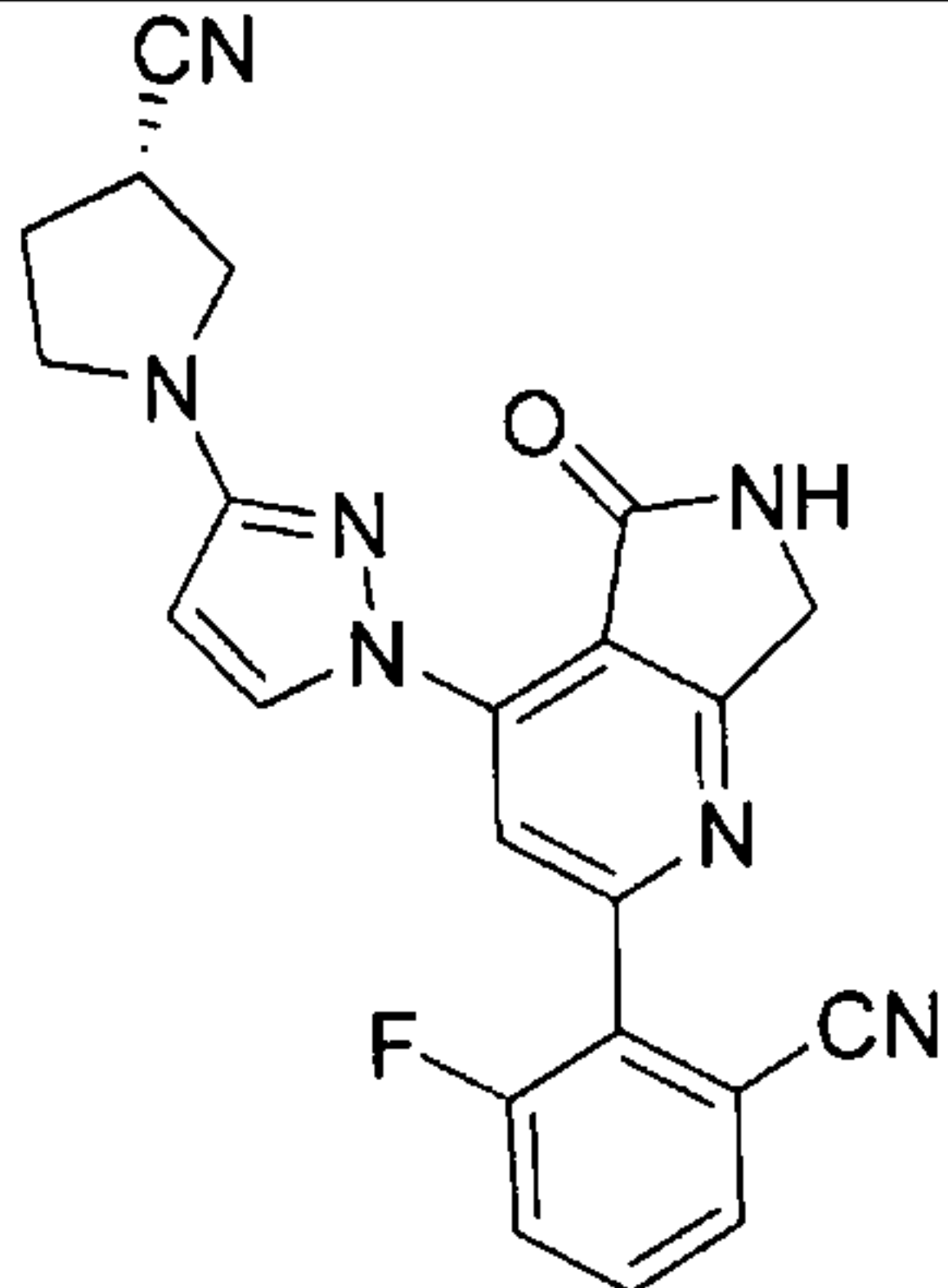
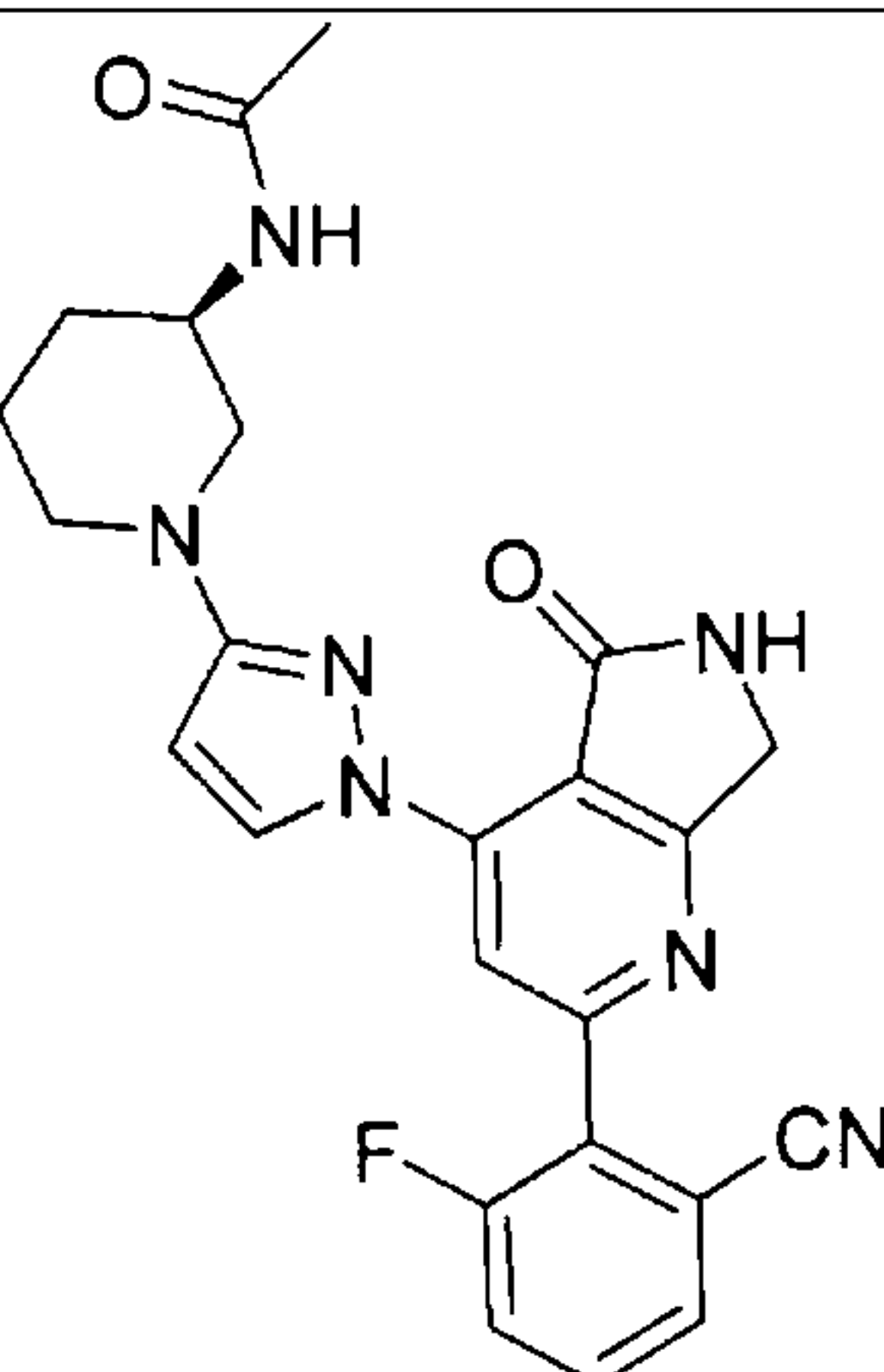
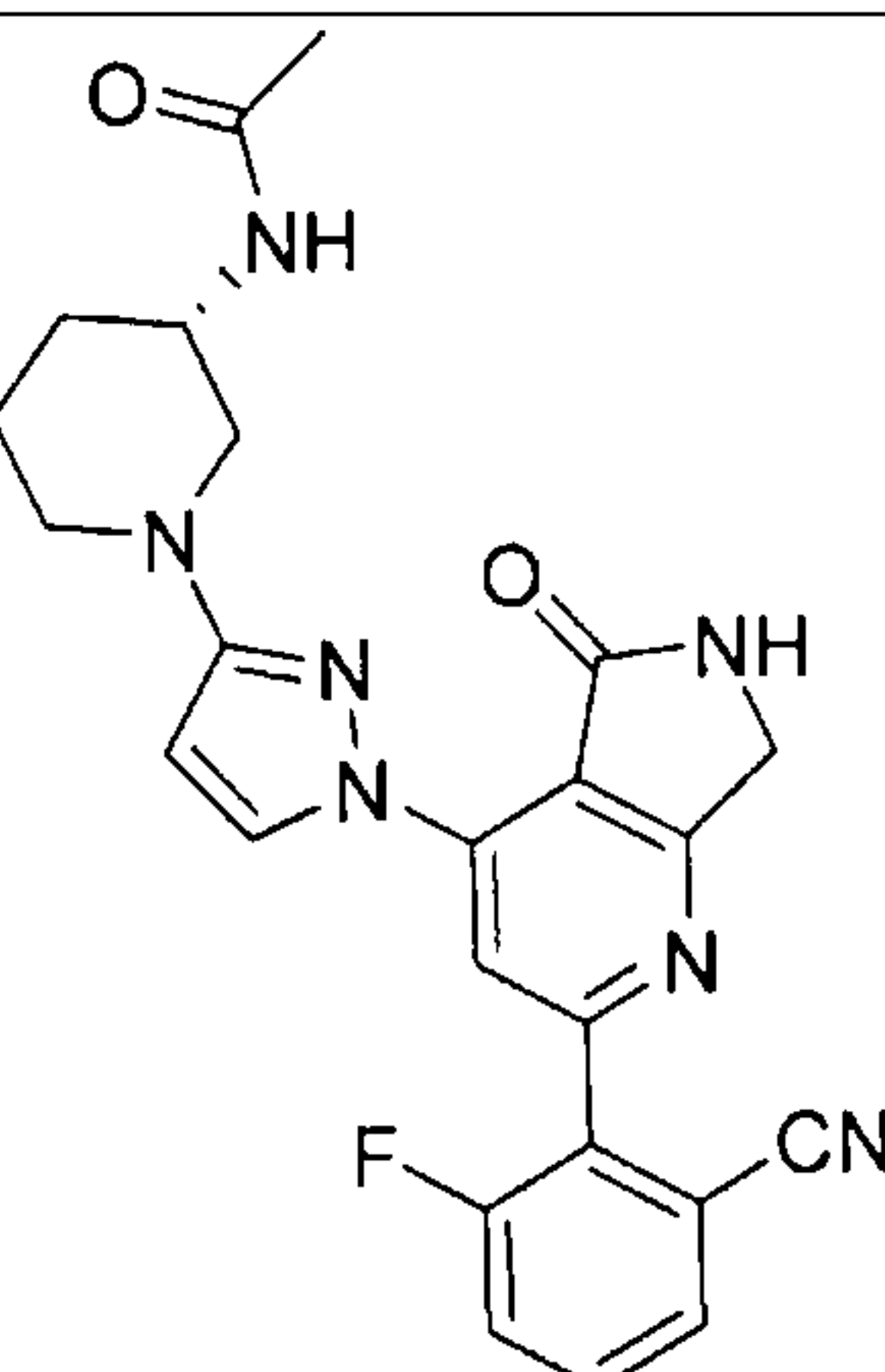
I-88	
I-89	
I-90	
I-91	
I-92	
I-93	
I-94	
I-95	

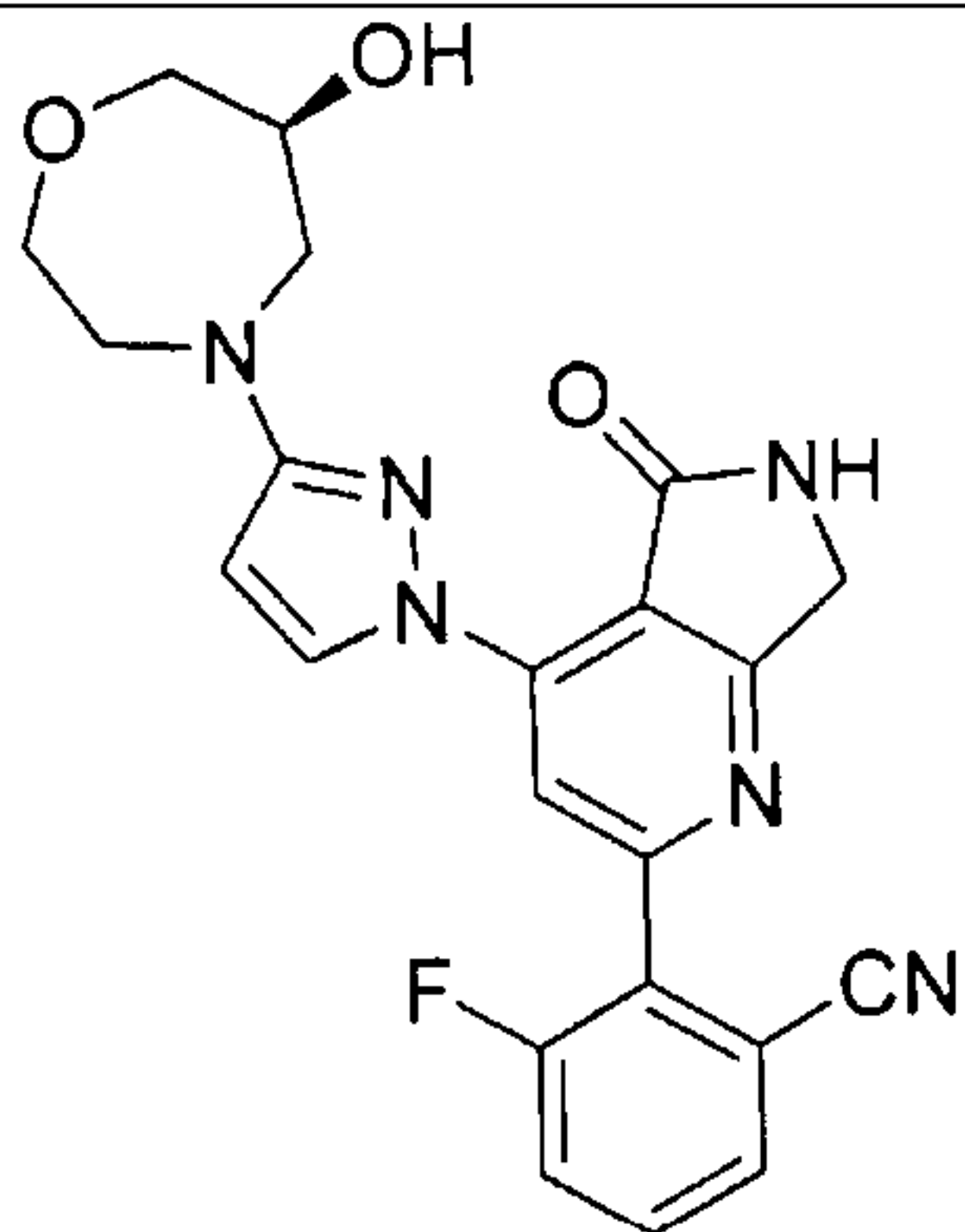
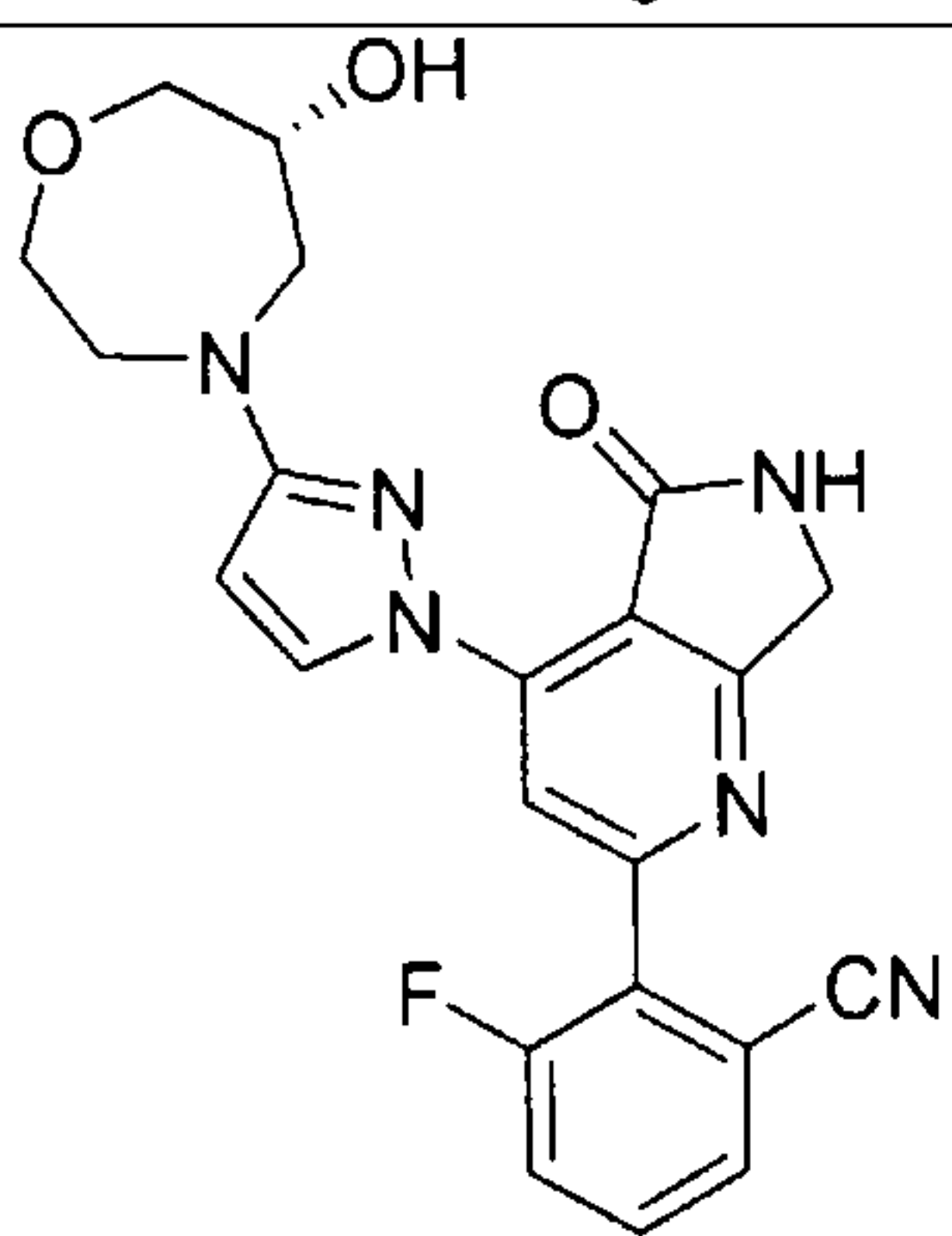
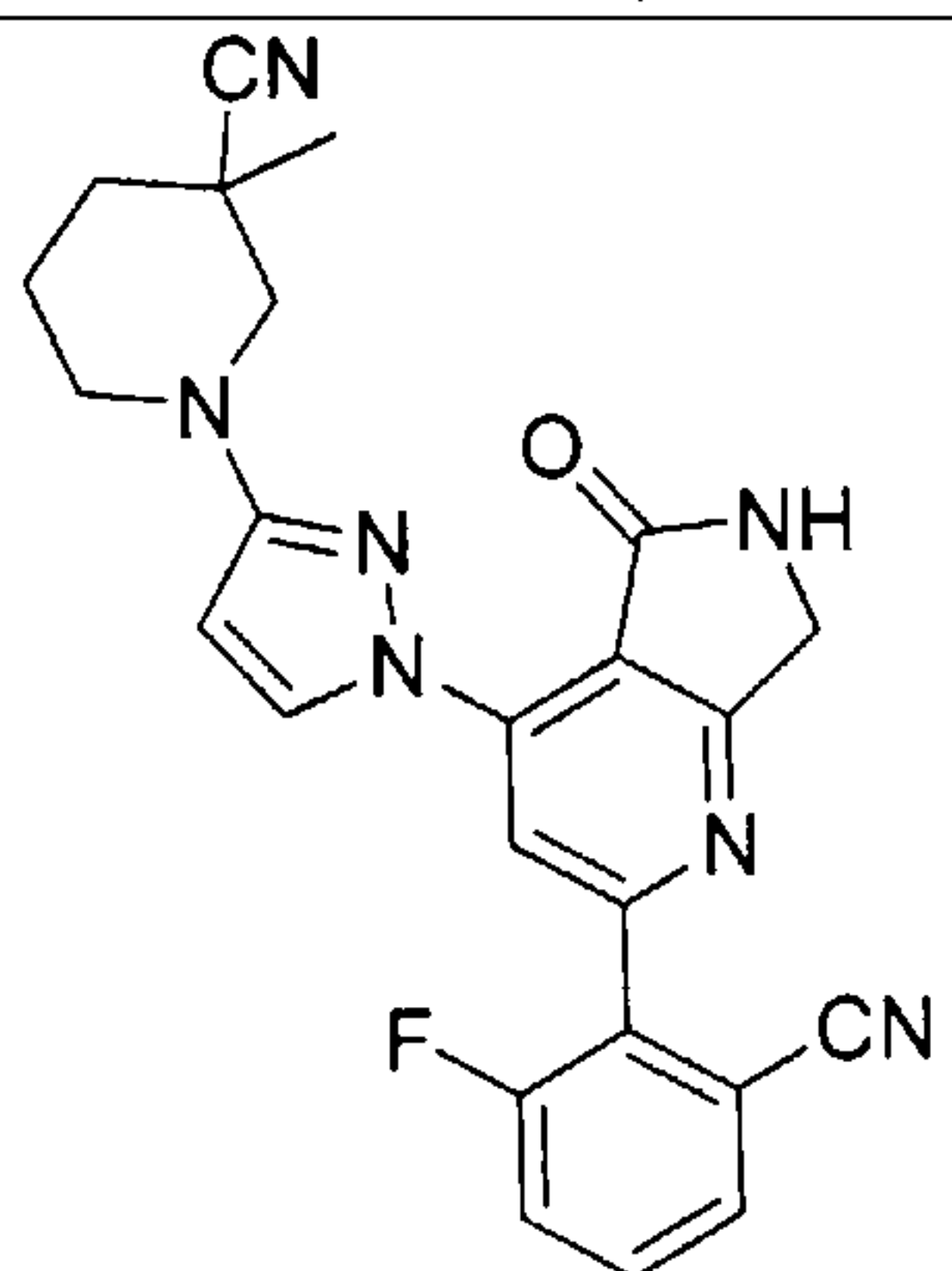
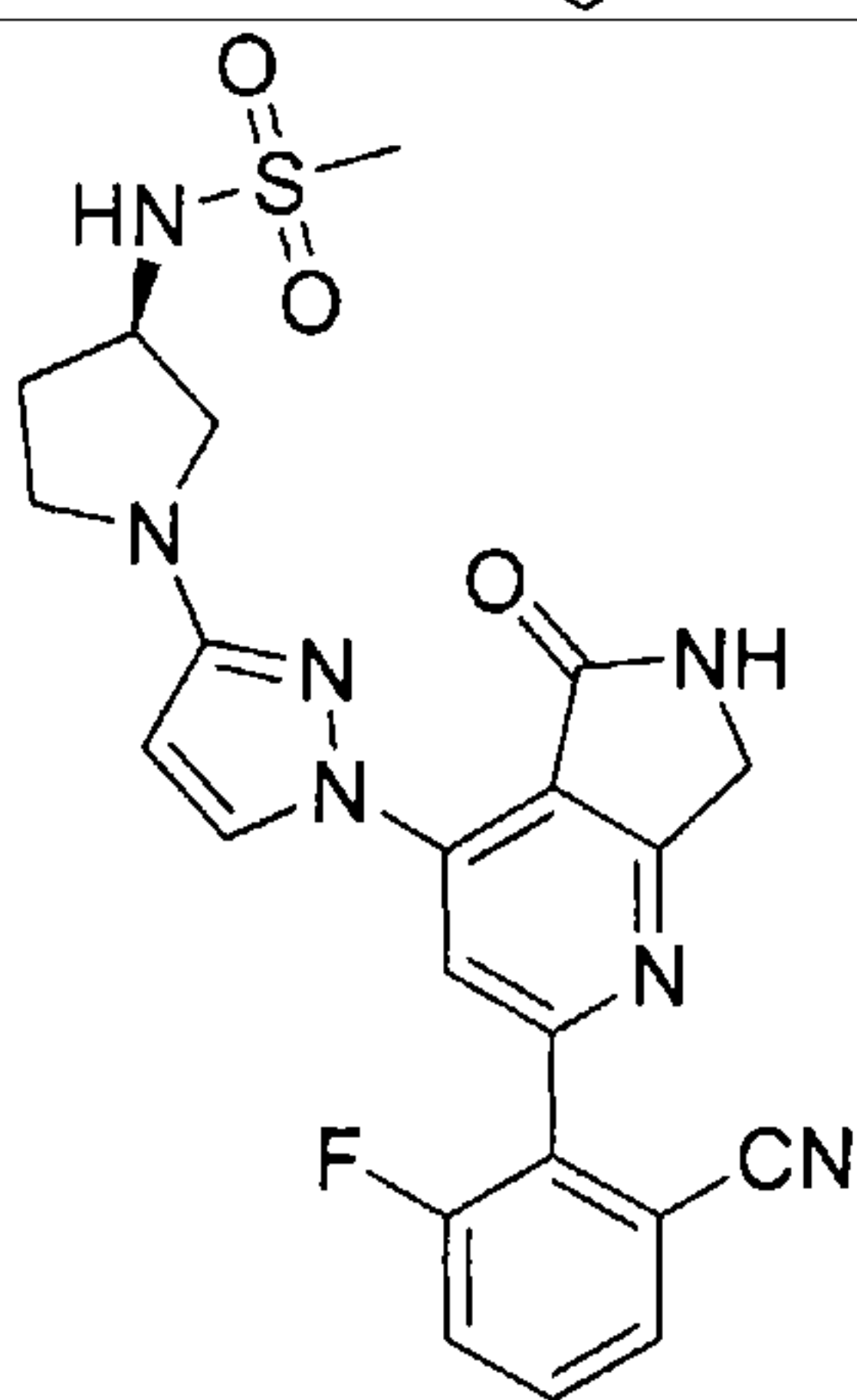
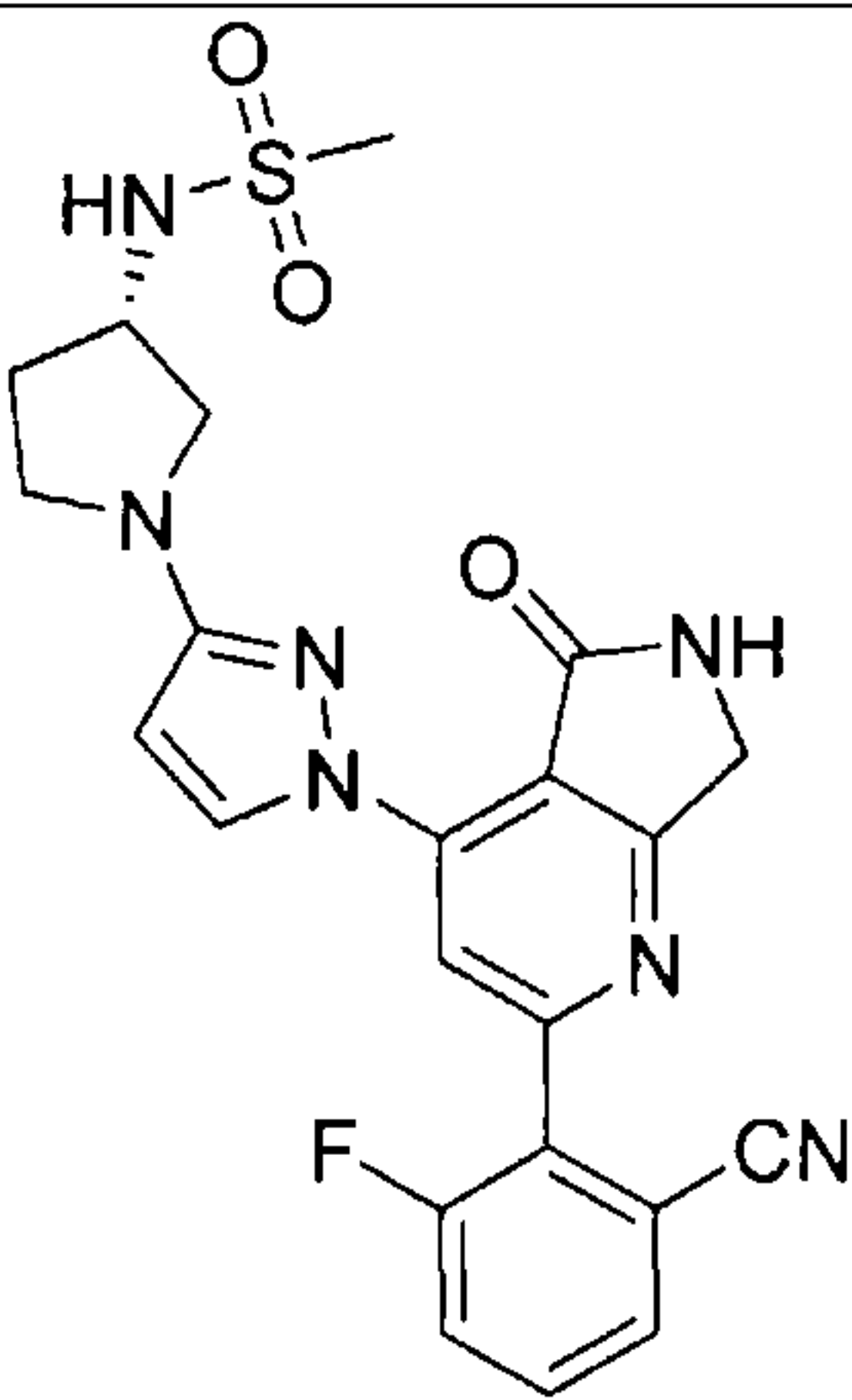
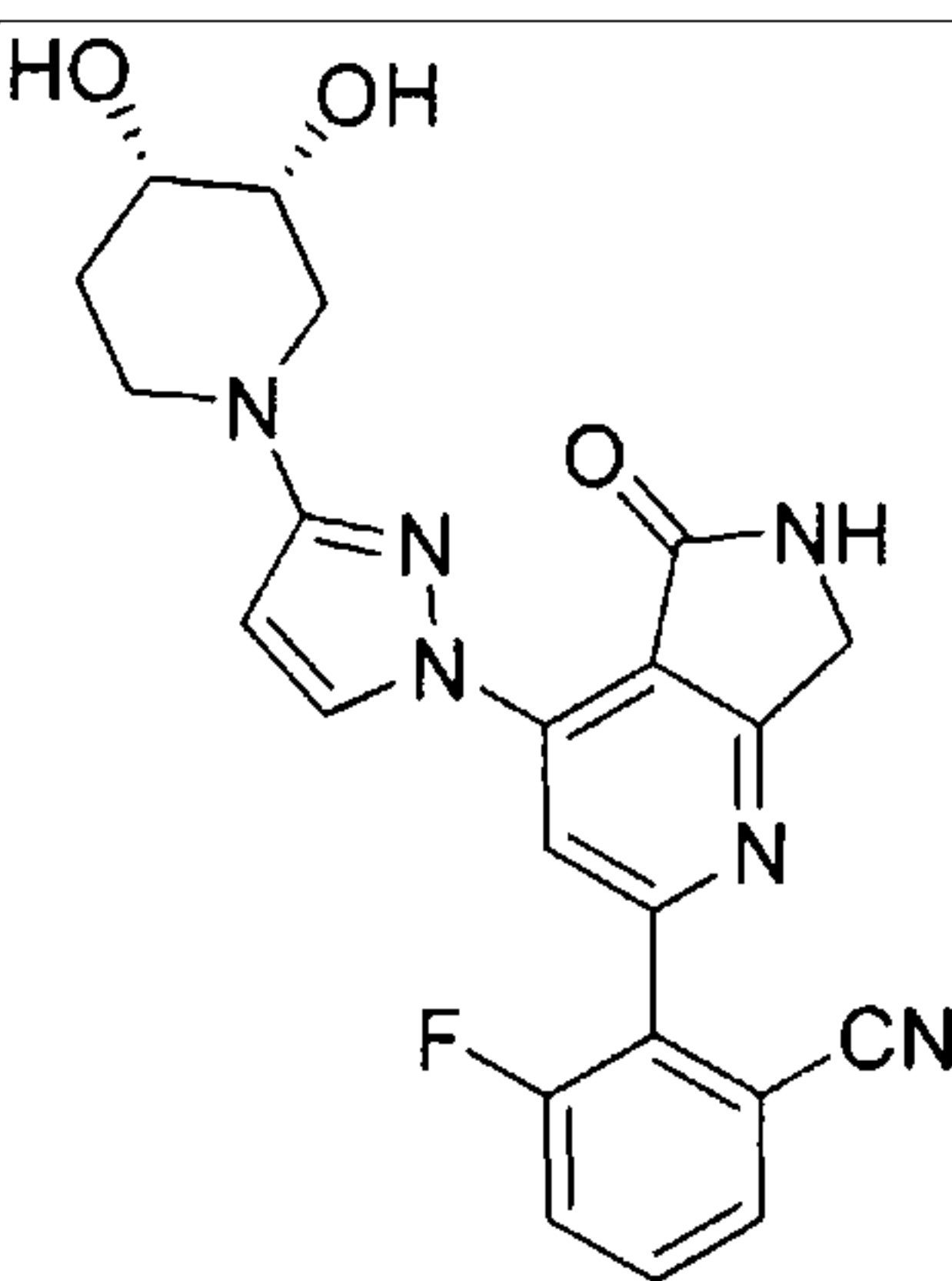
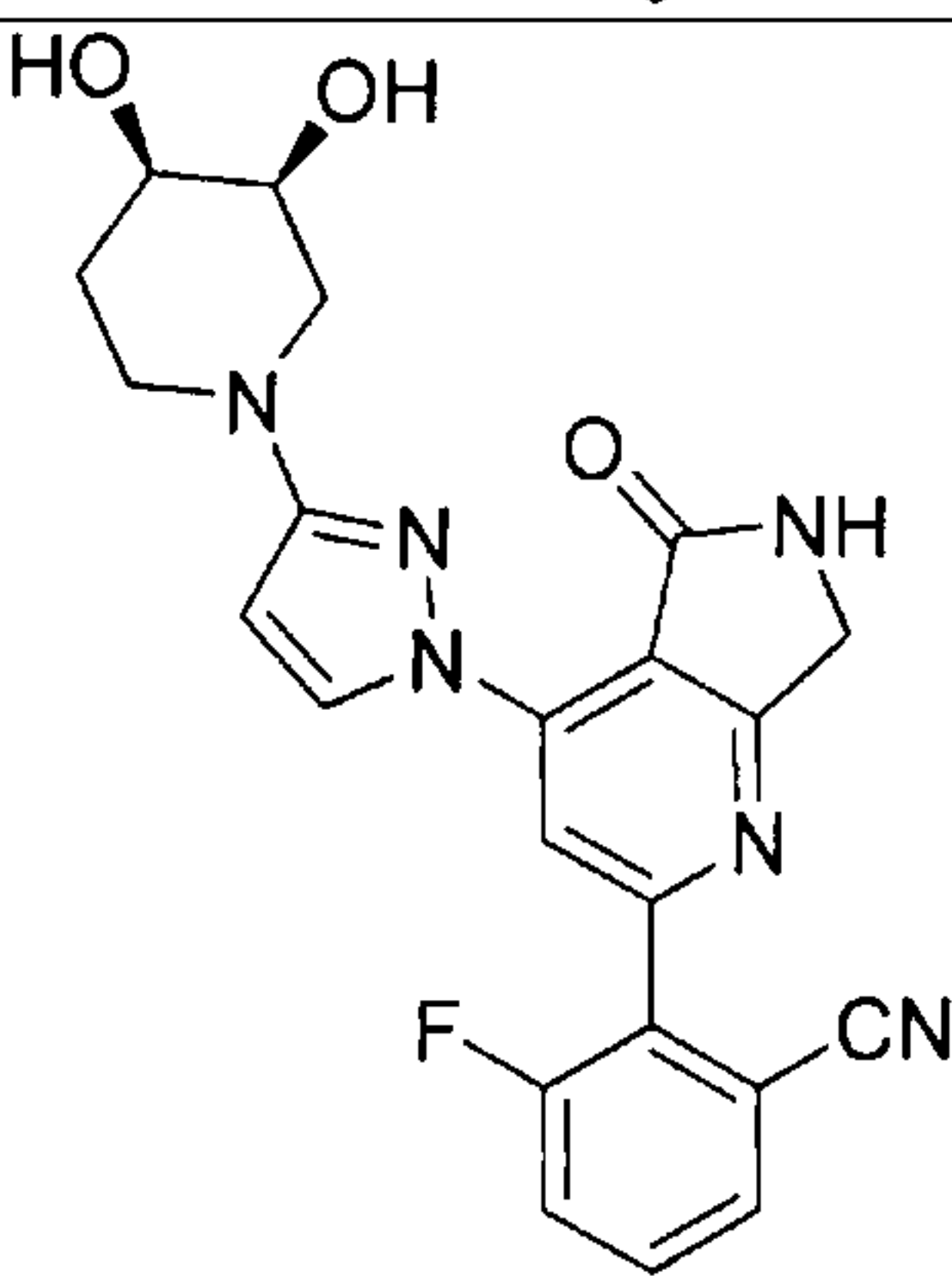
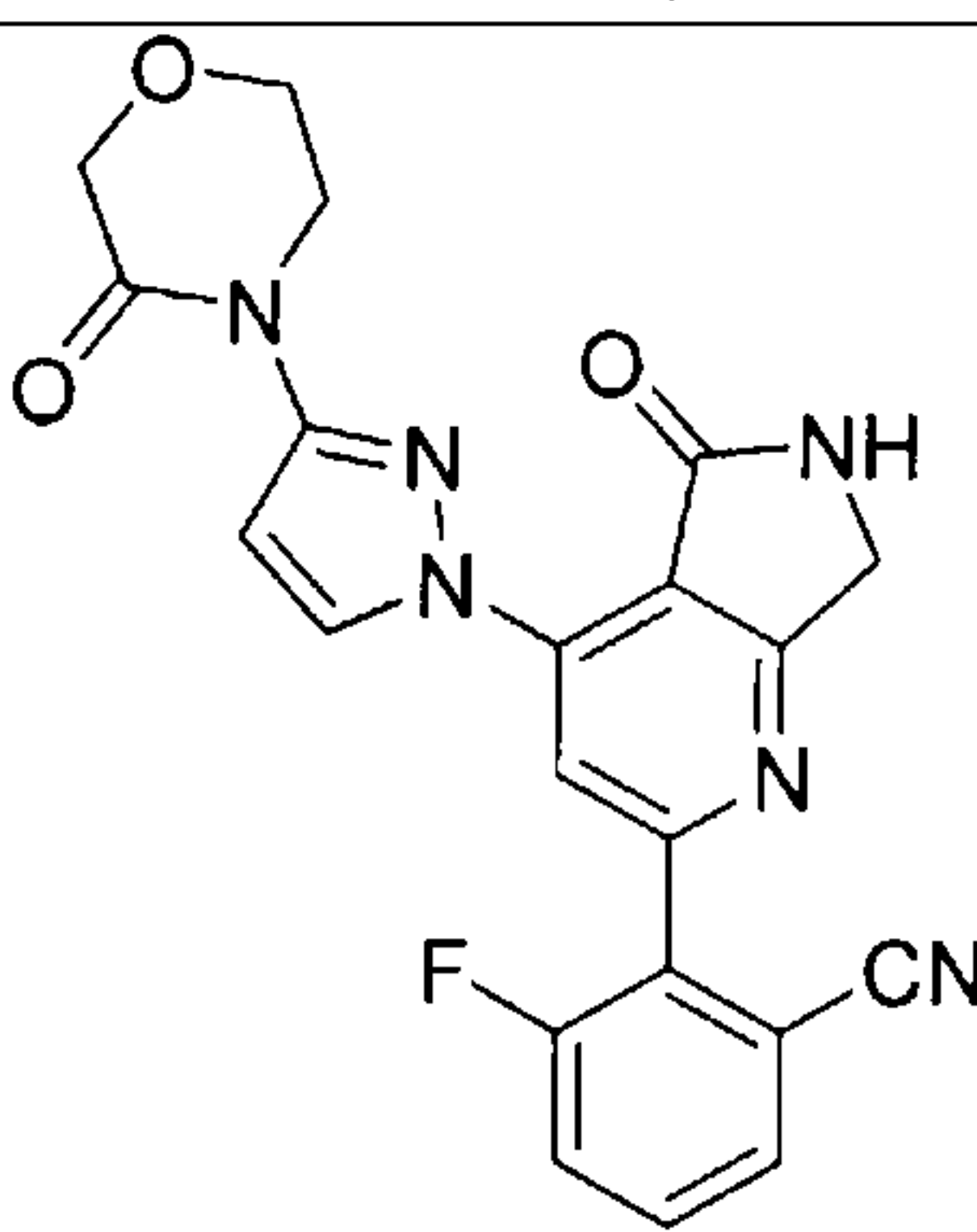
I-96	
I-97	
I-98	
I-99	

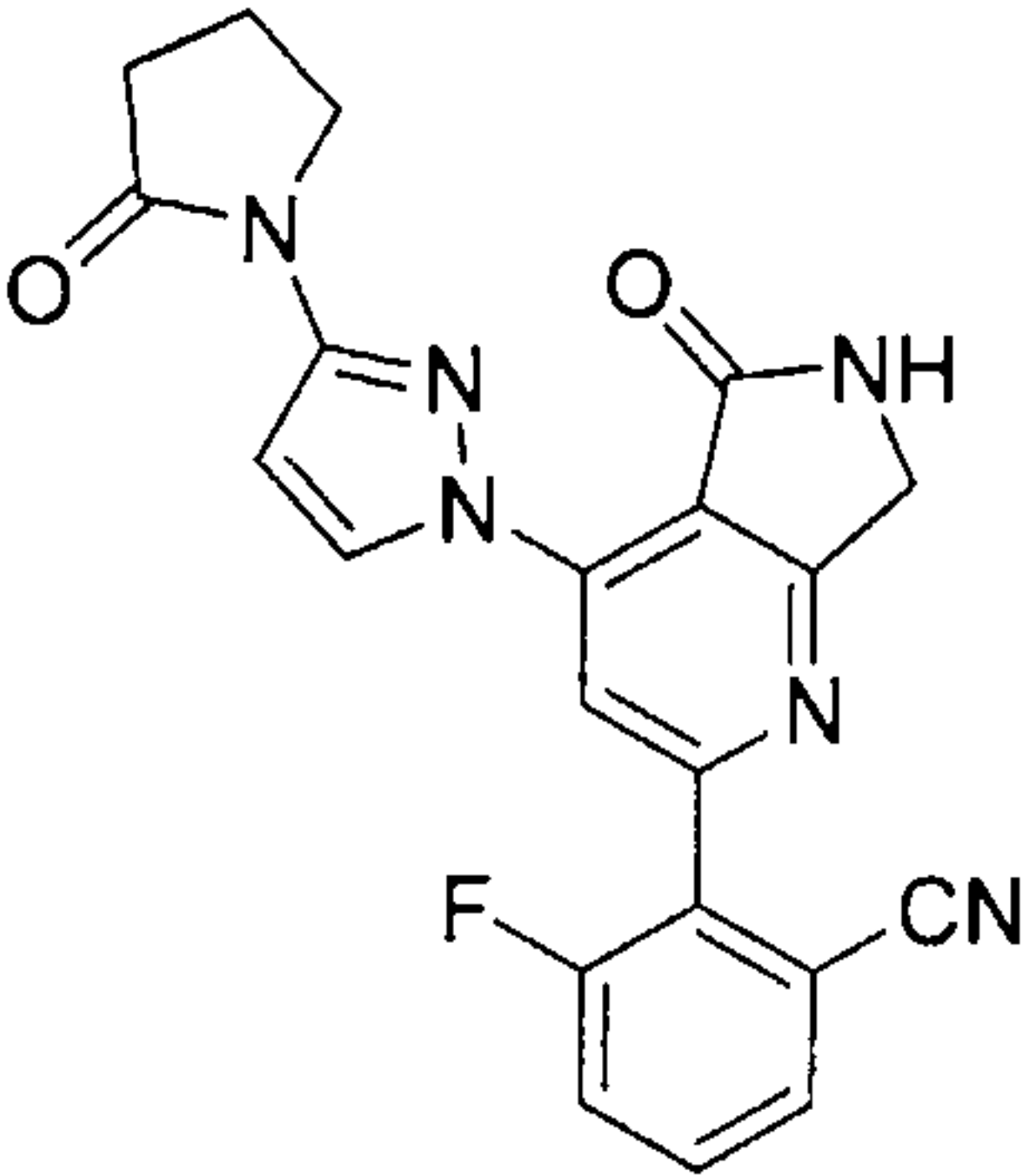
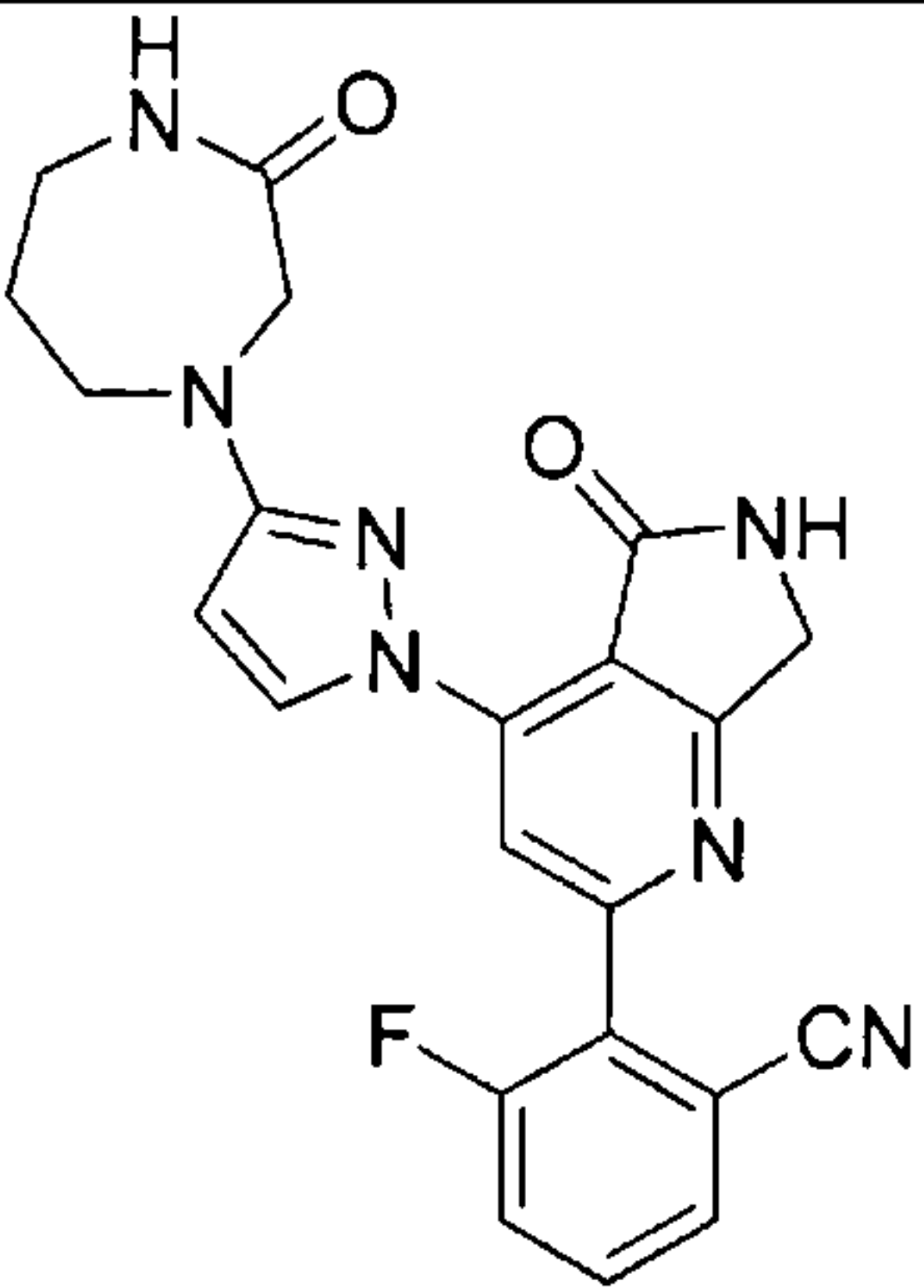
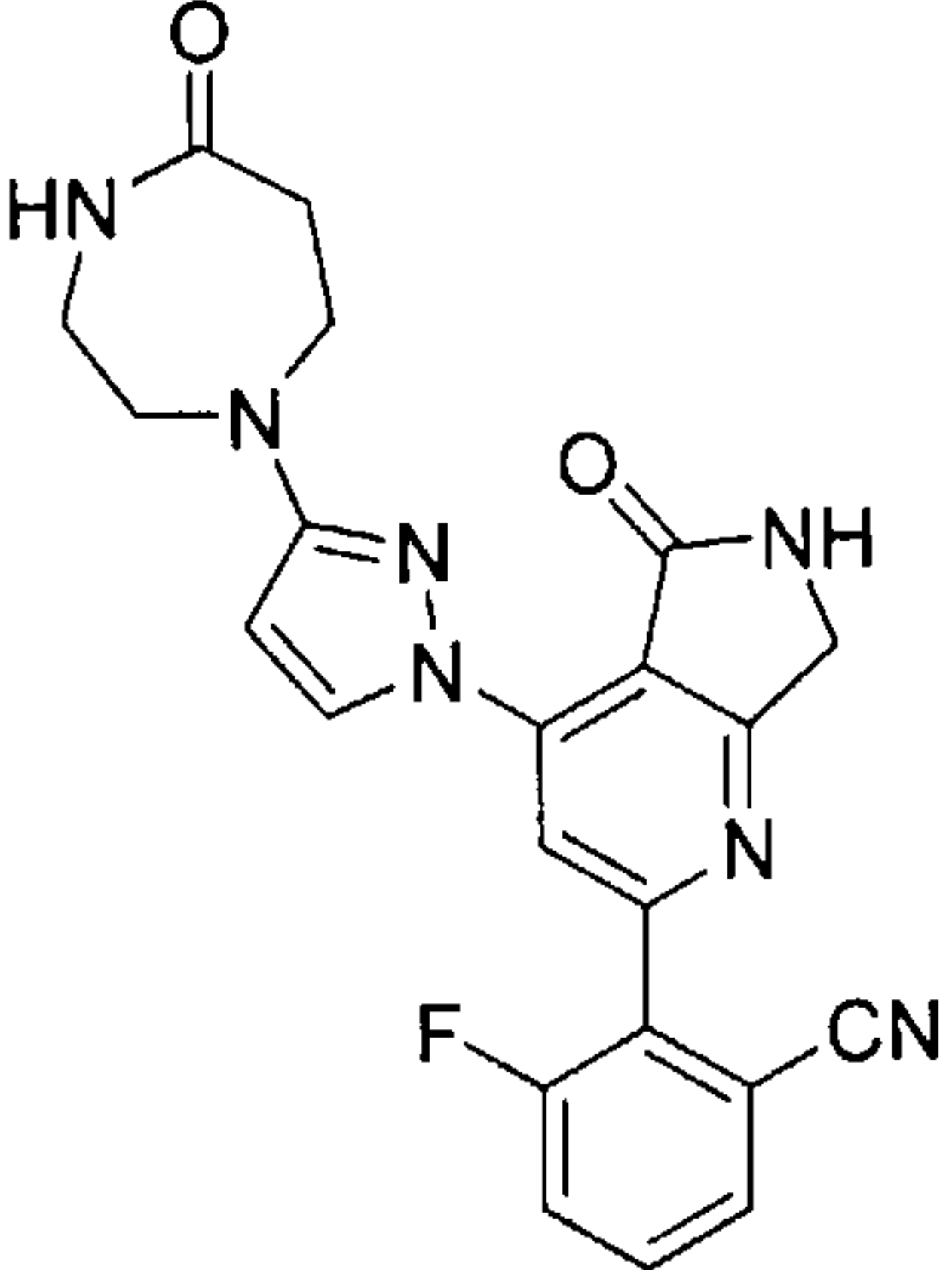
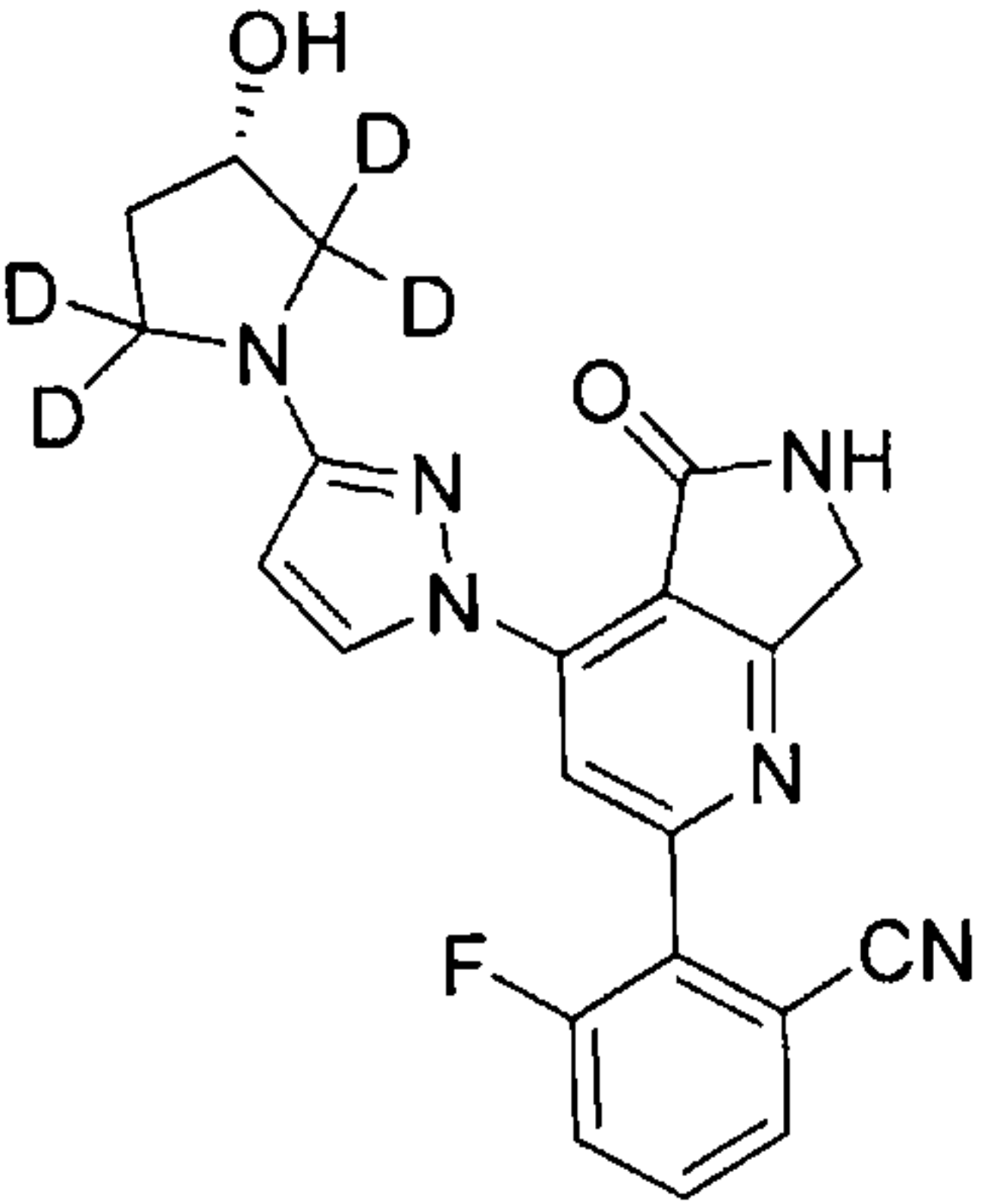
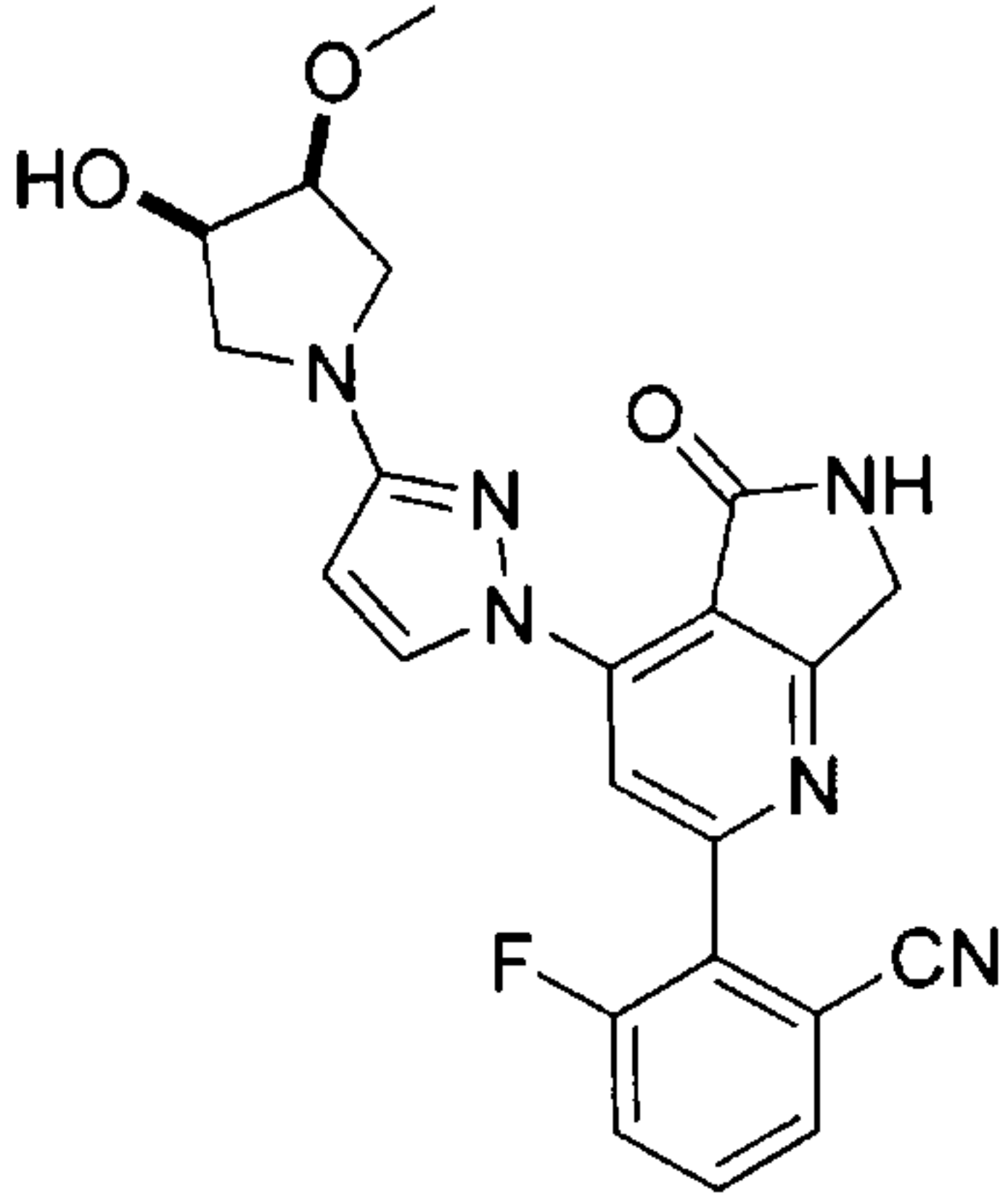
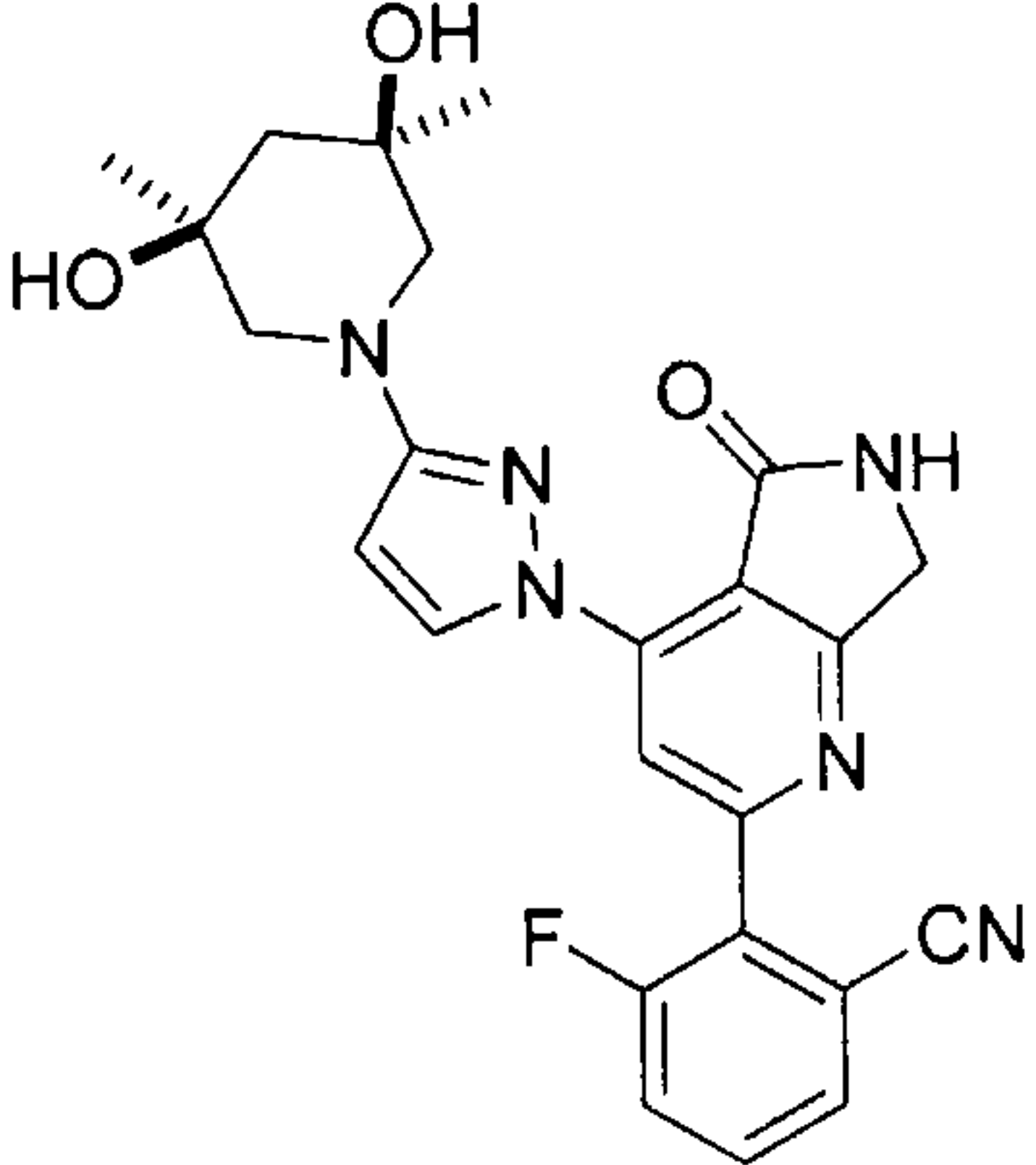
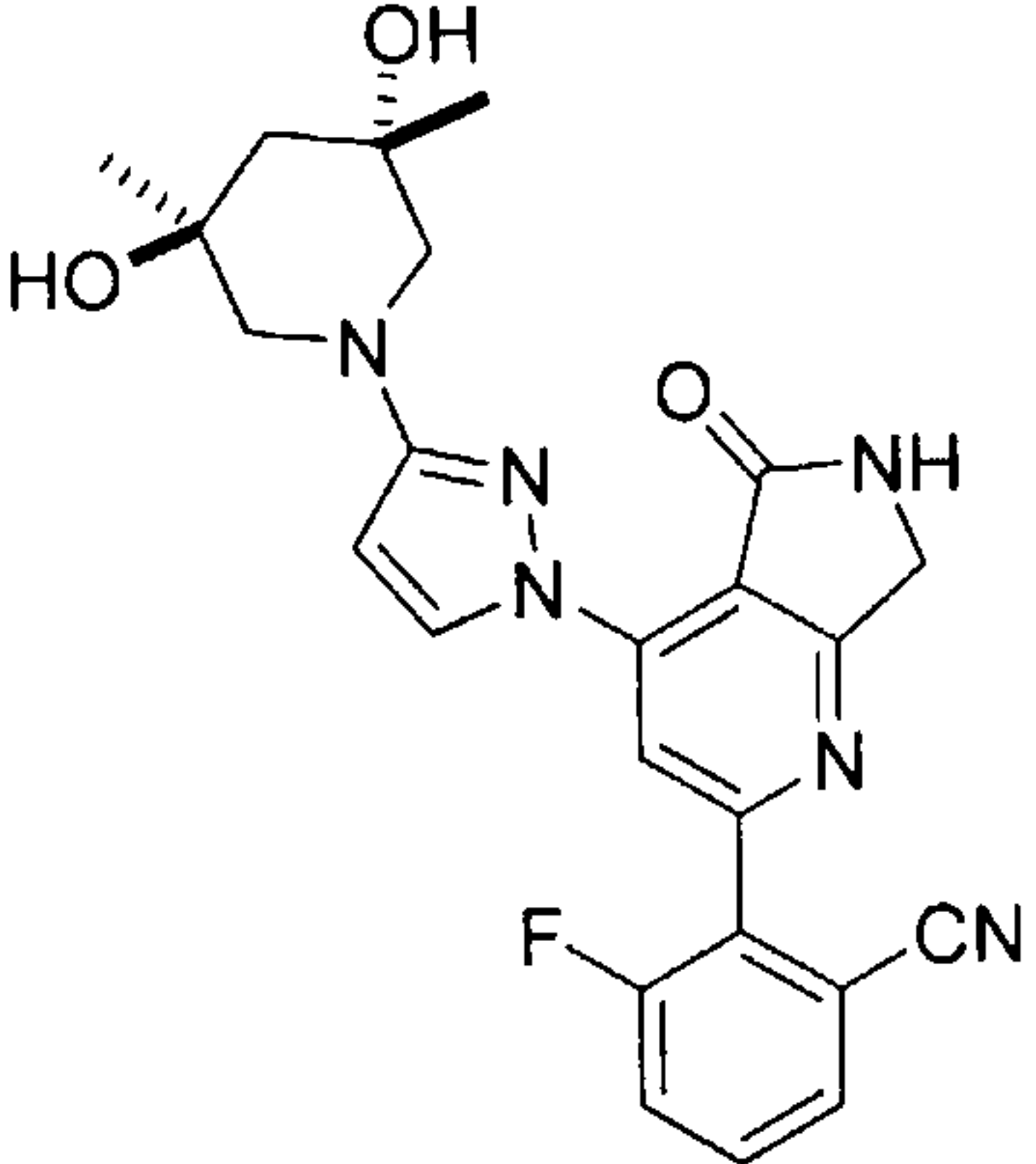
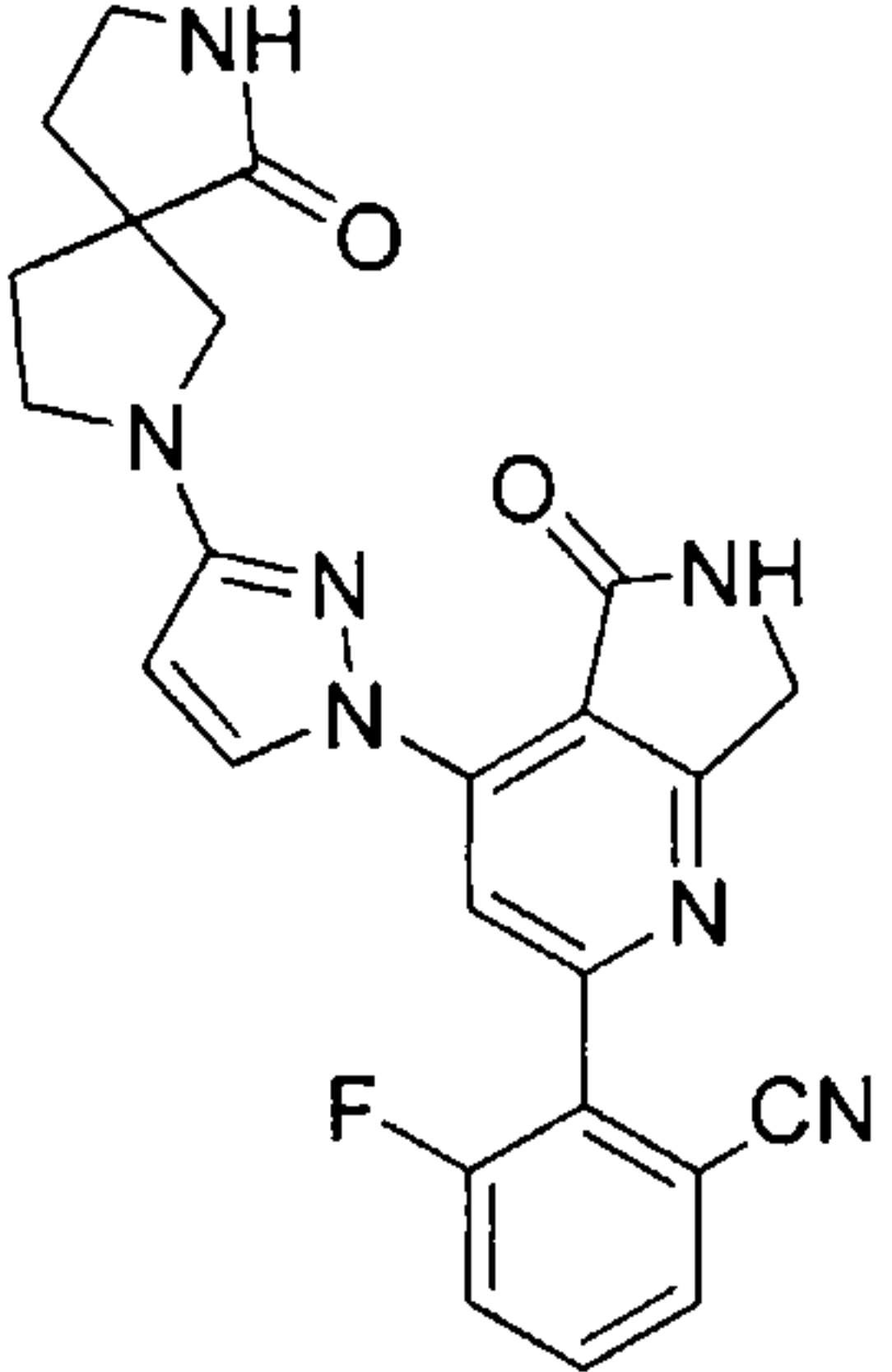
I-100	
I-101	
I-102	
I-103	
I-104	

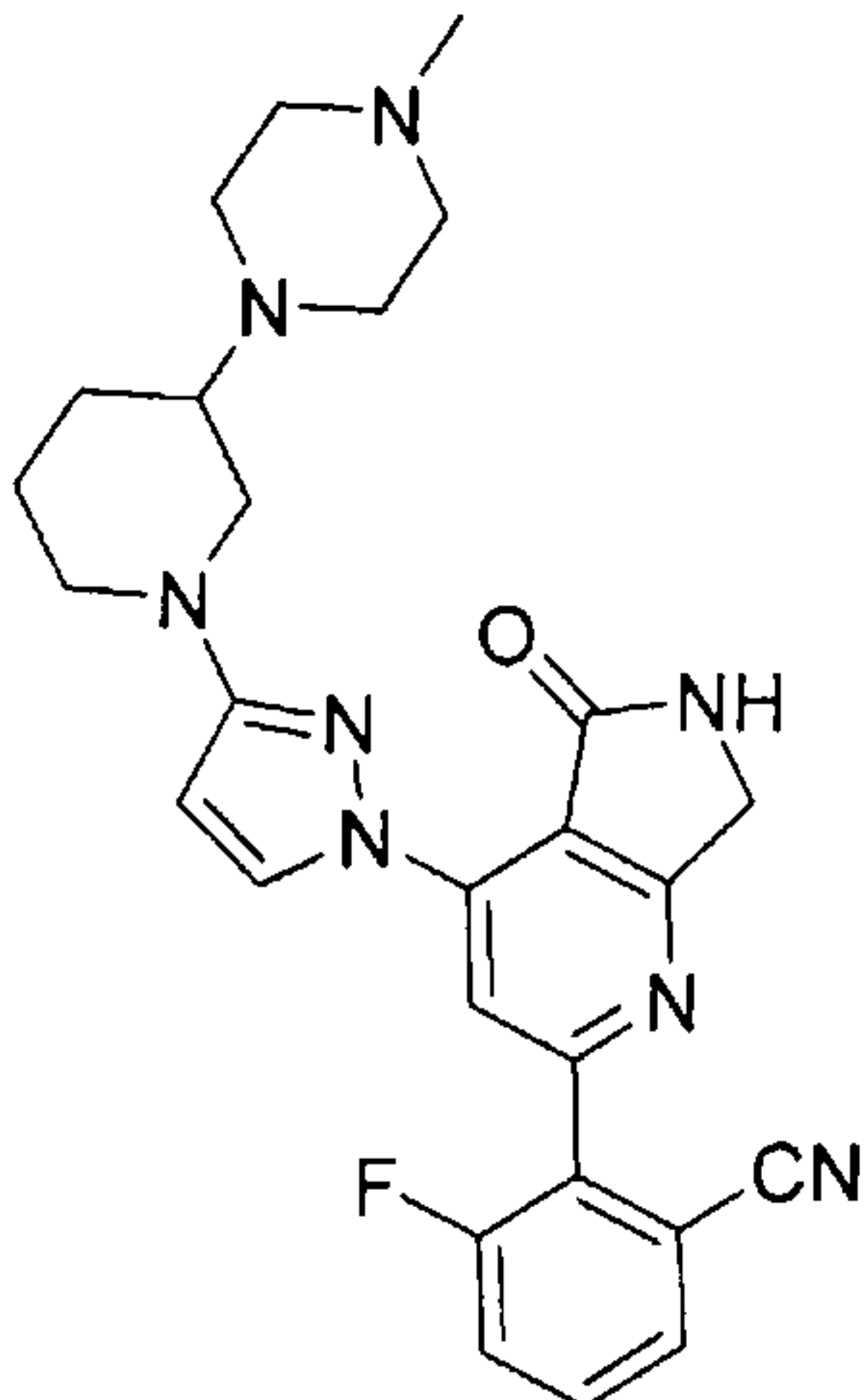
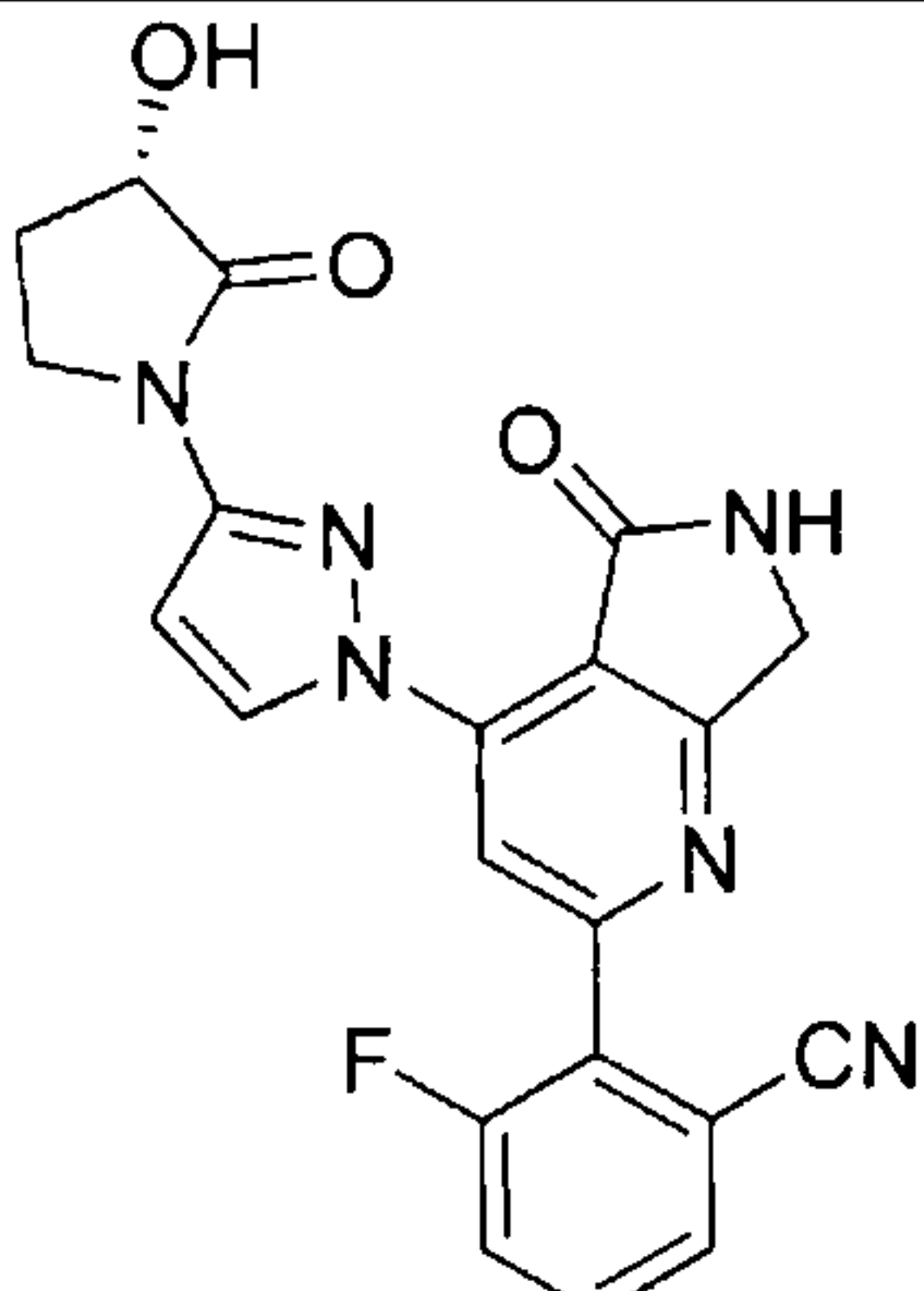
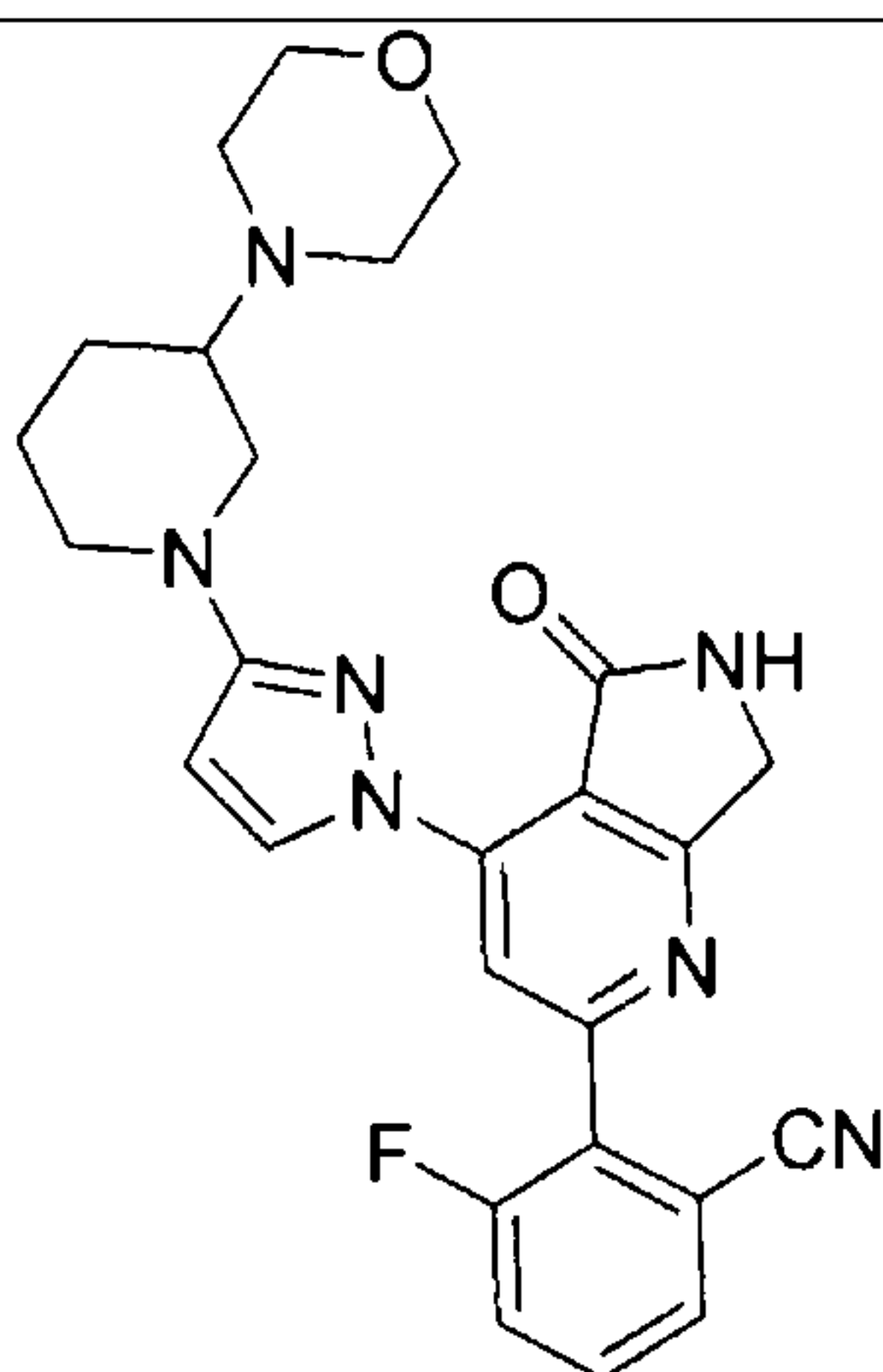
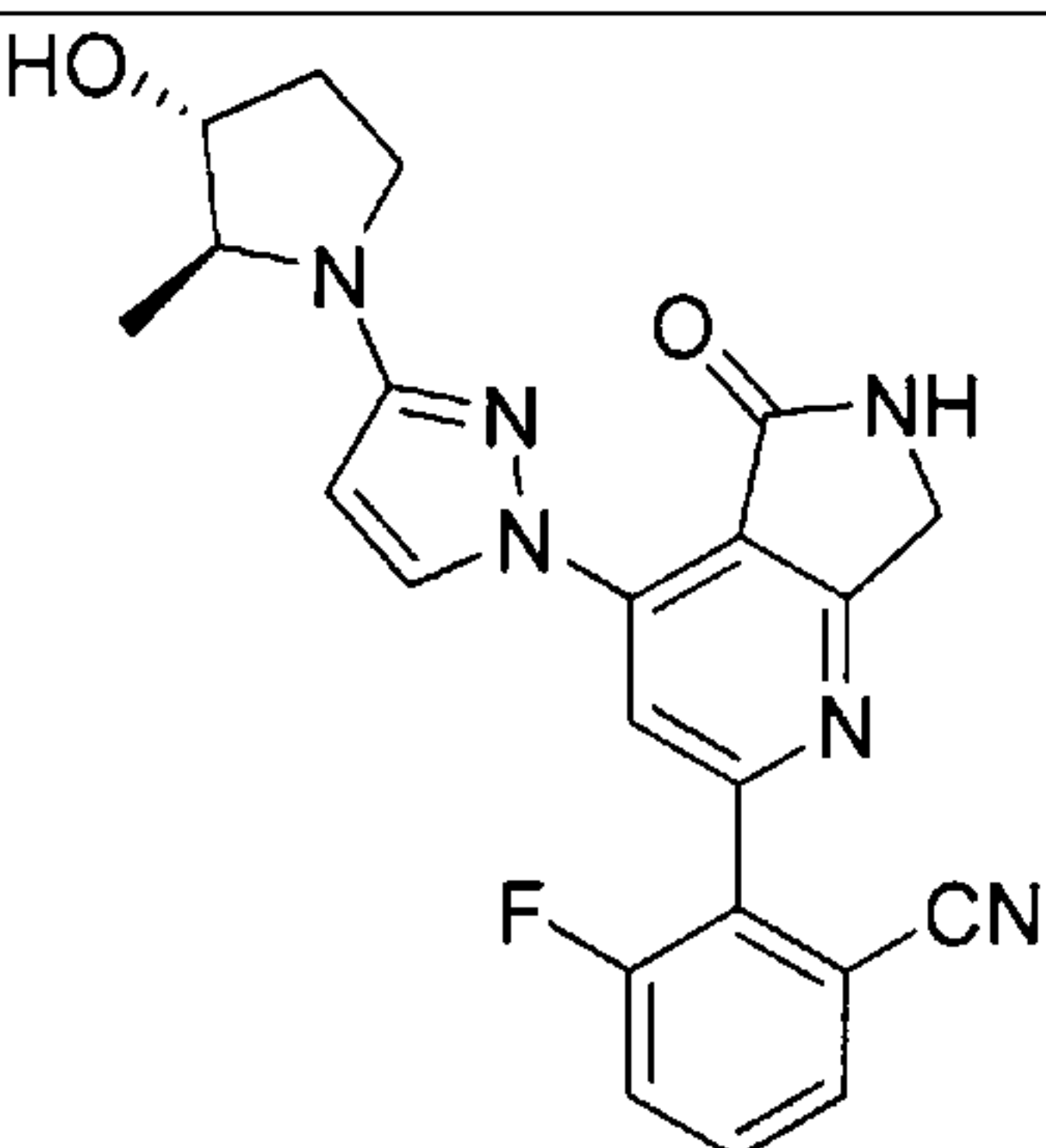
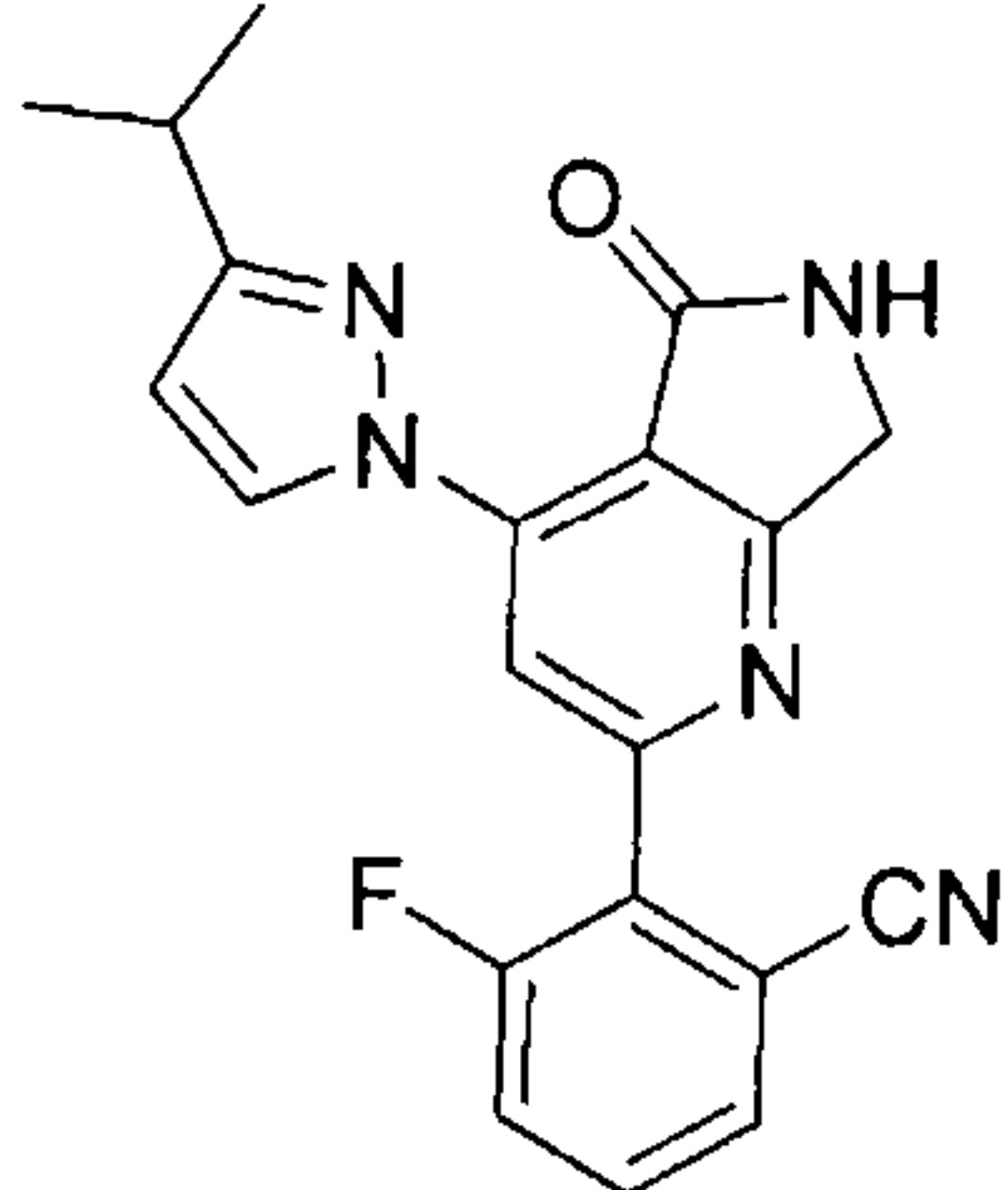
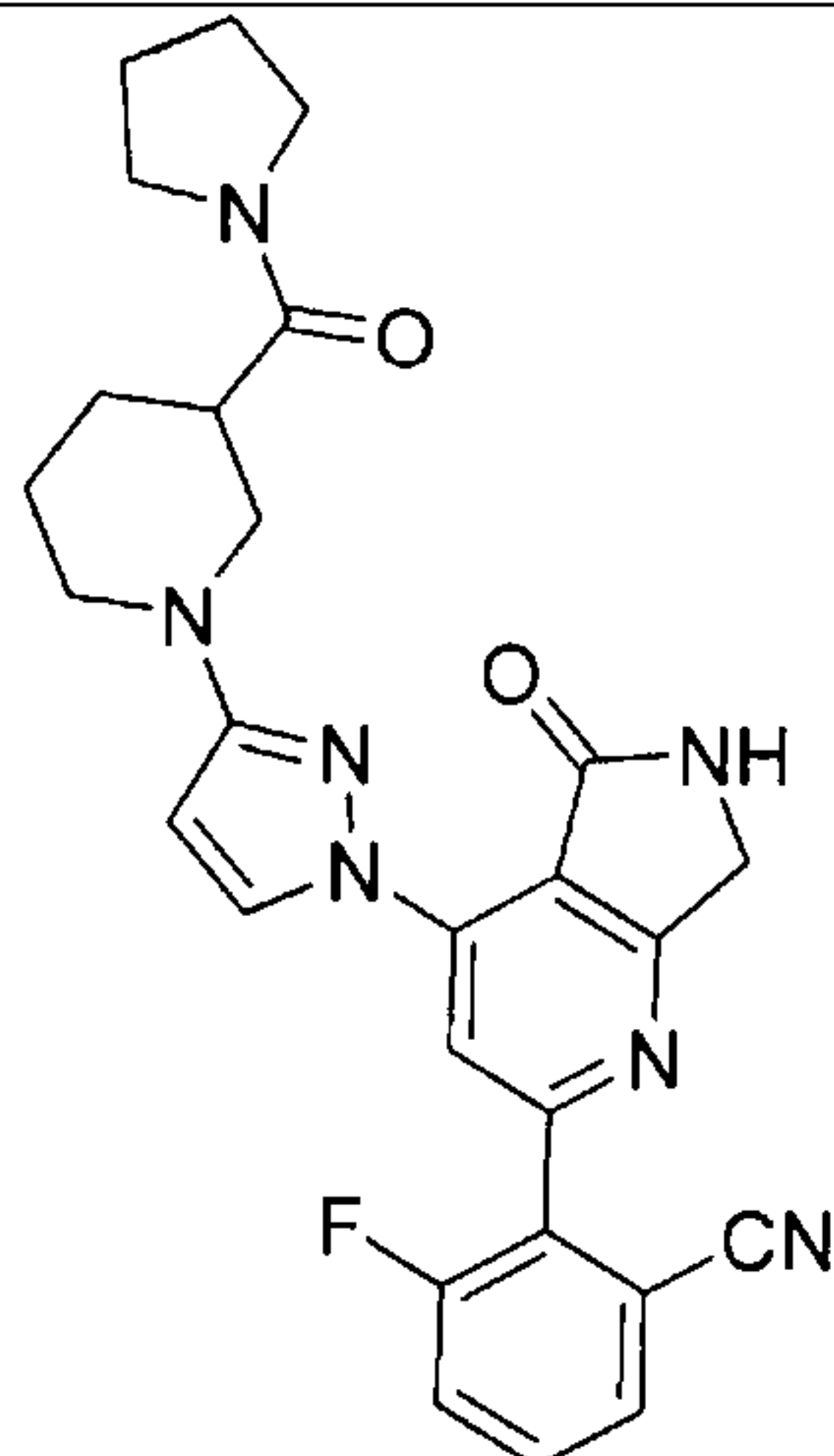
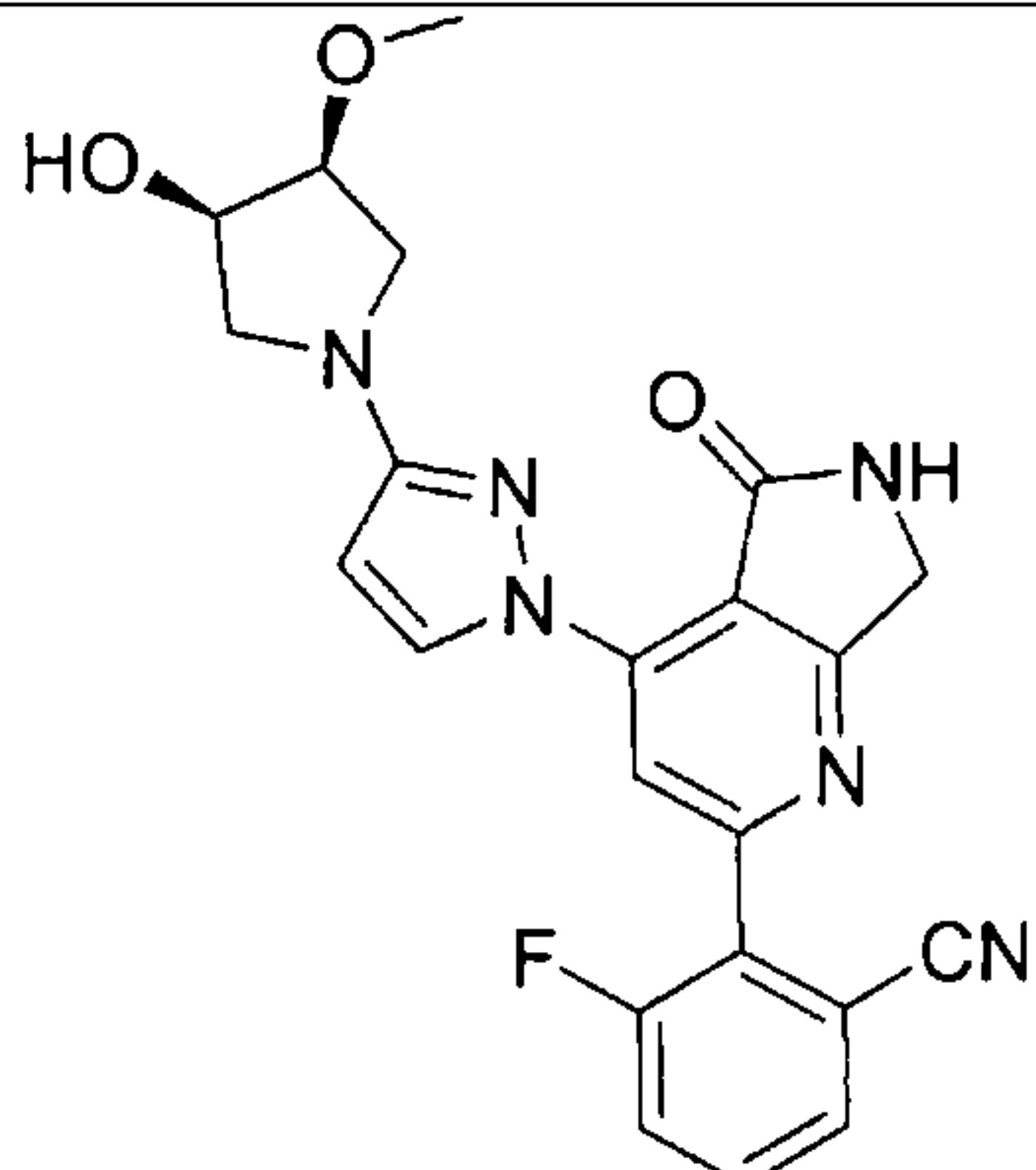
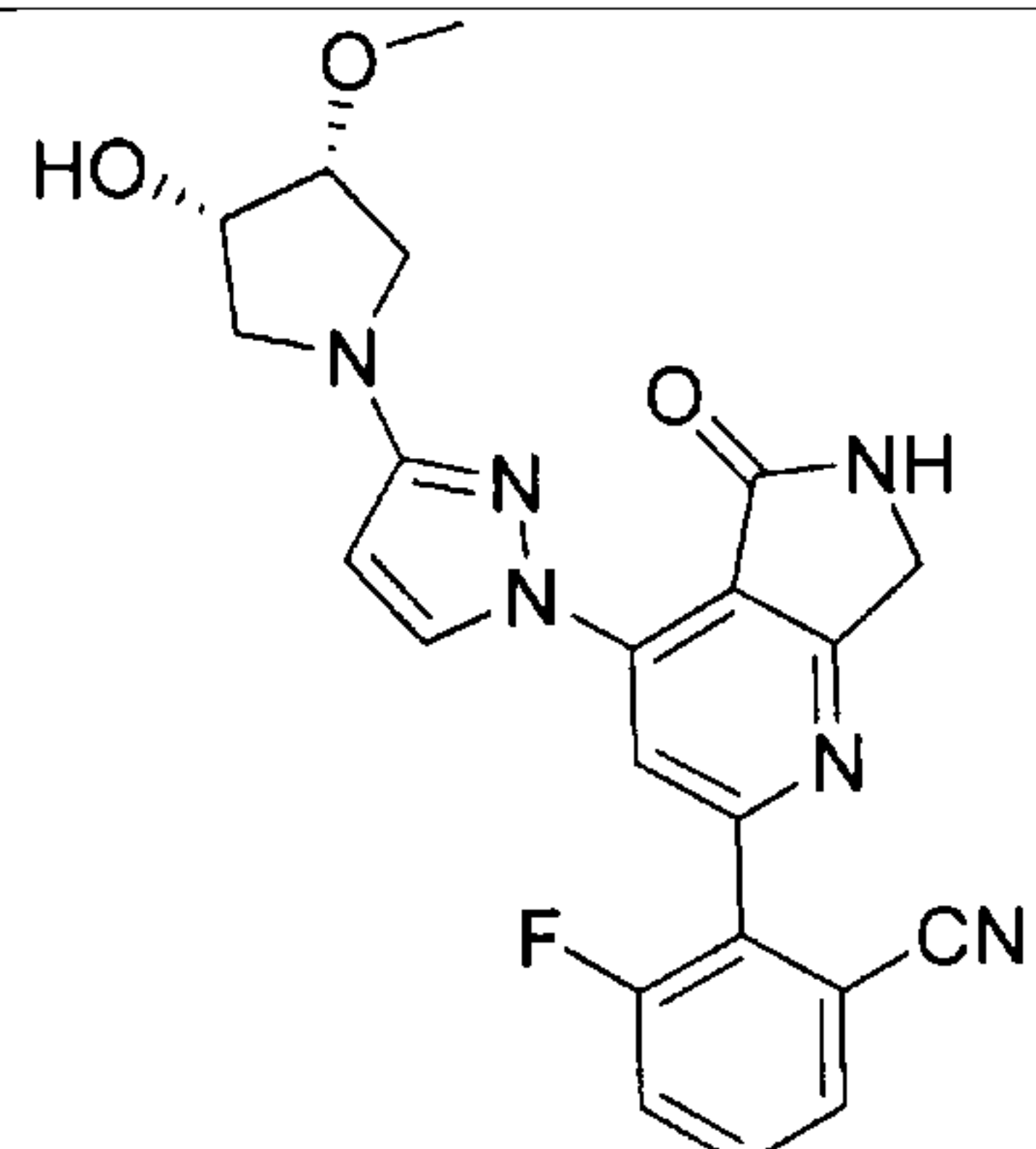
I-105		I-109	
I-106		I-110	
I-107		I-111	
I-108		I-112	
		I-113	

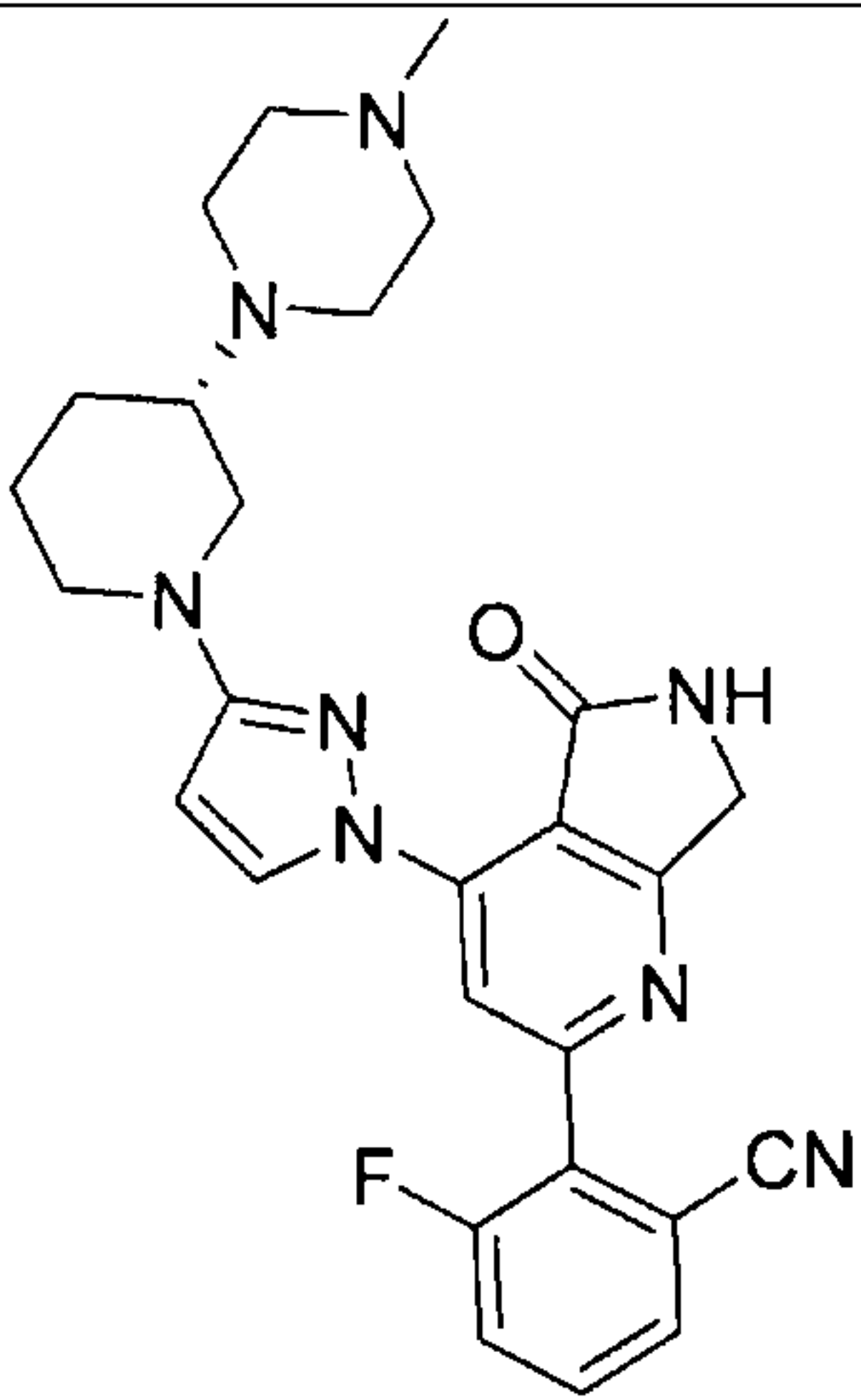
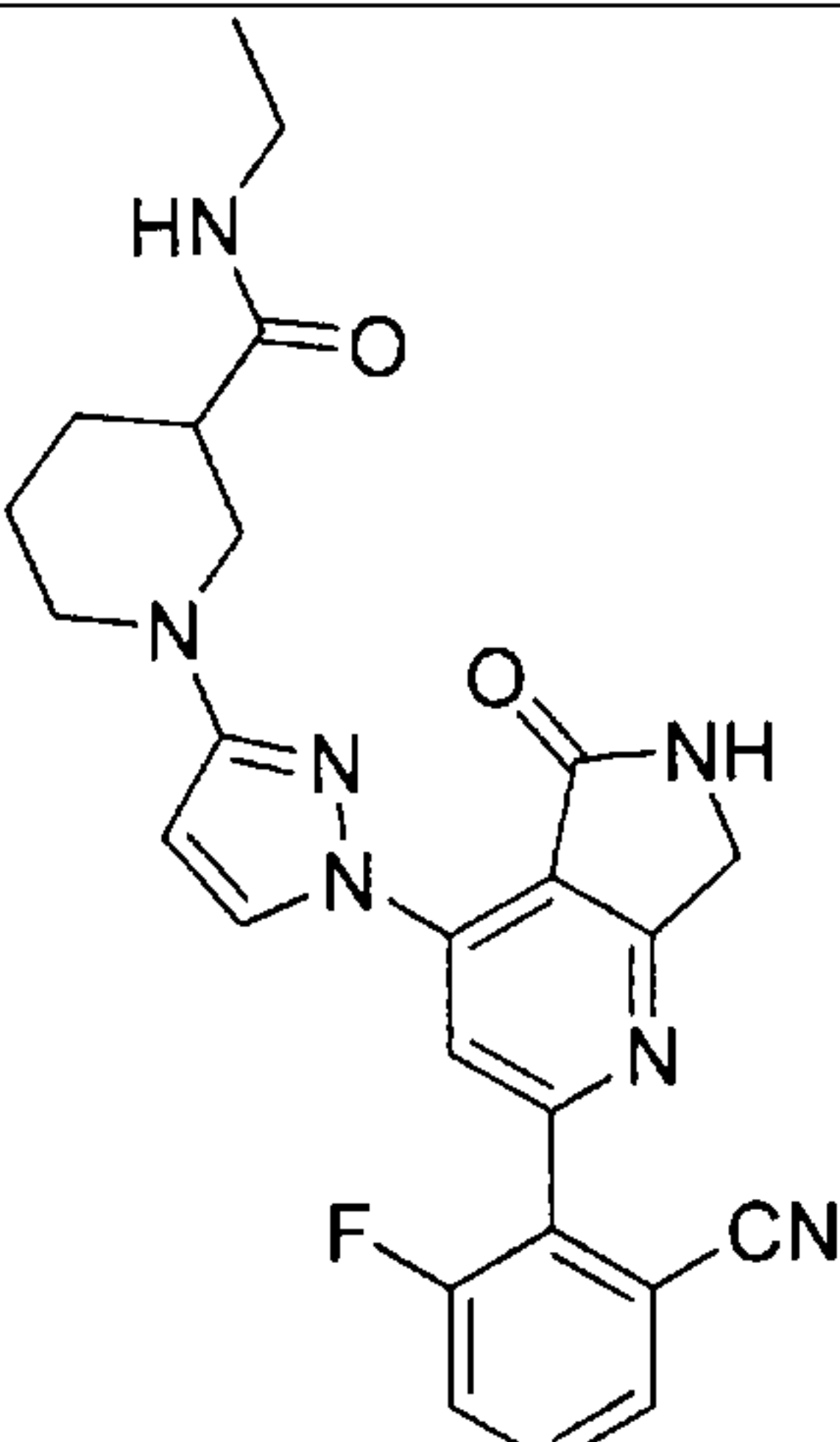
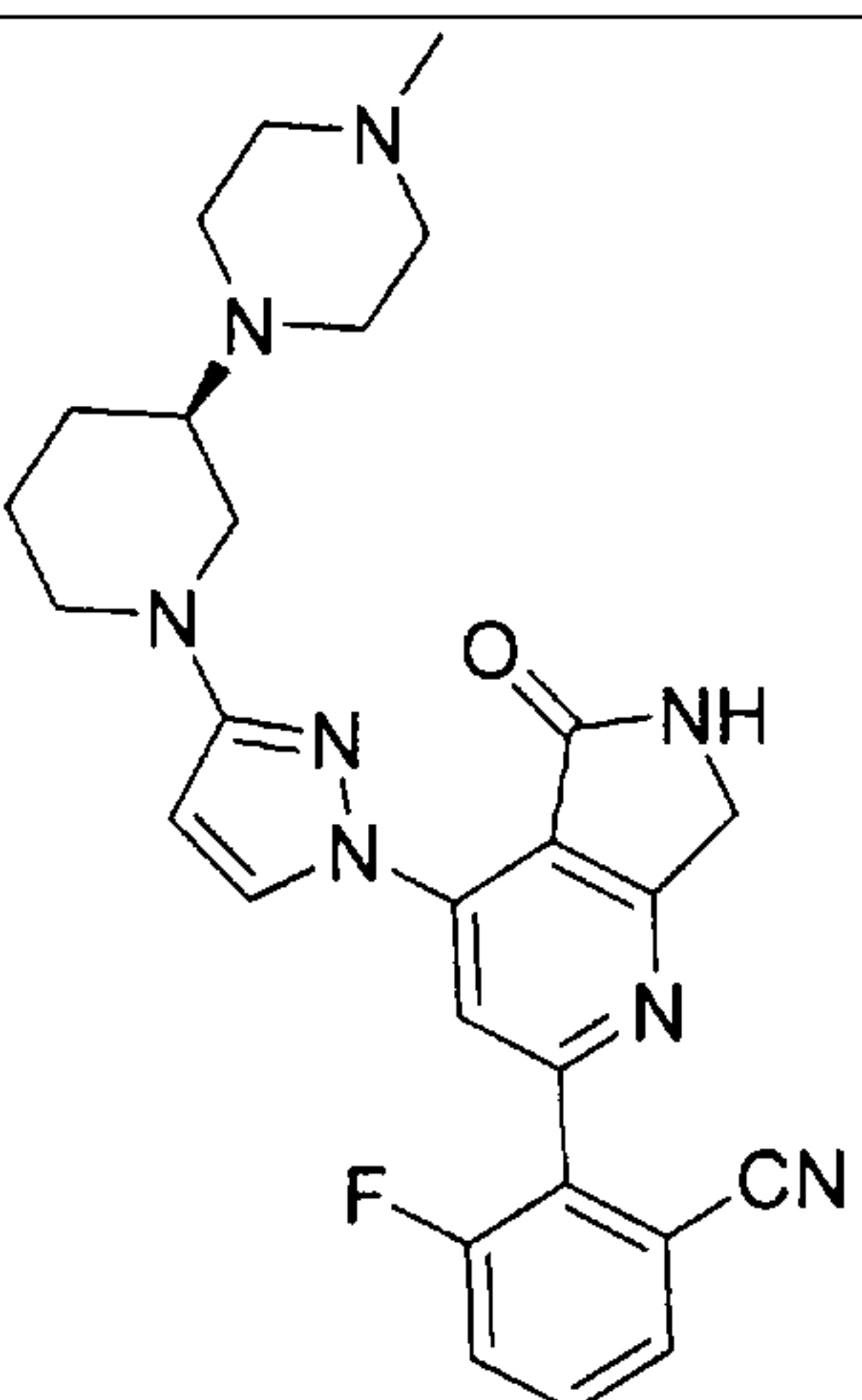
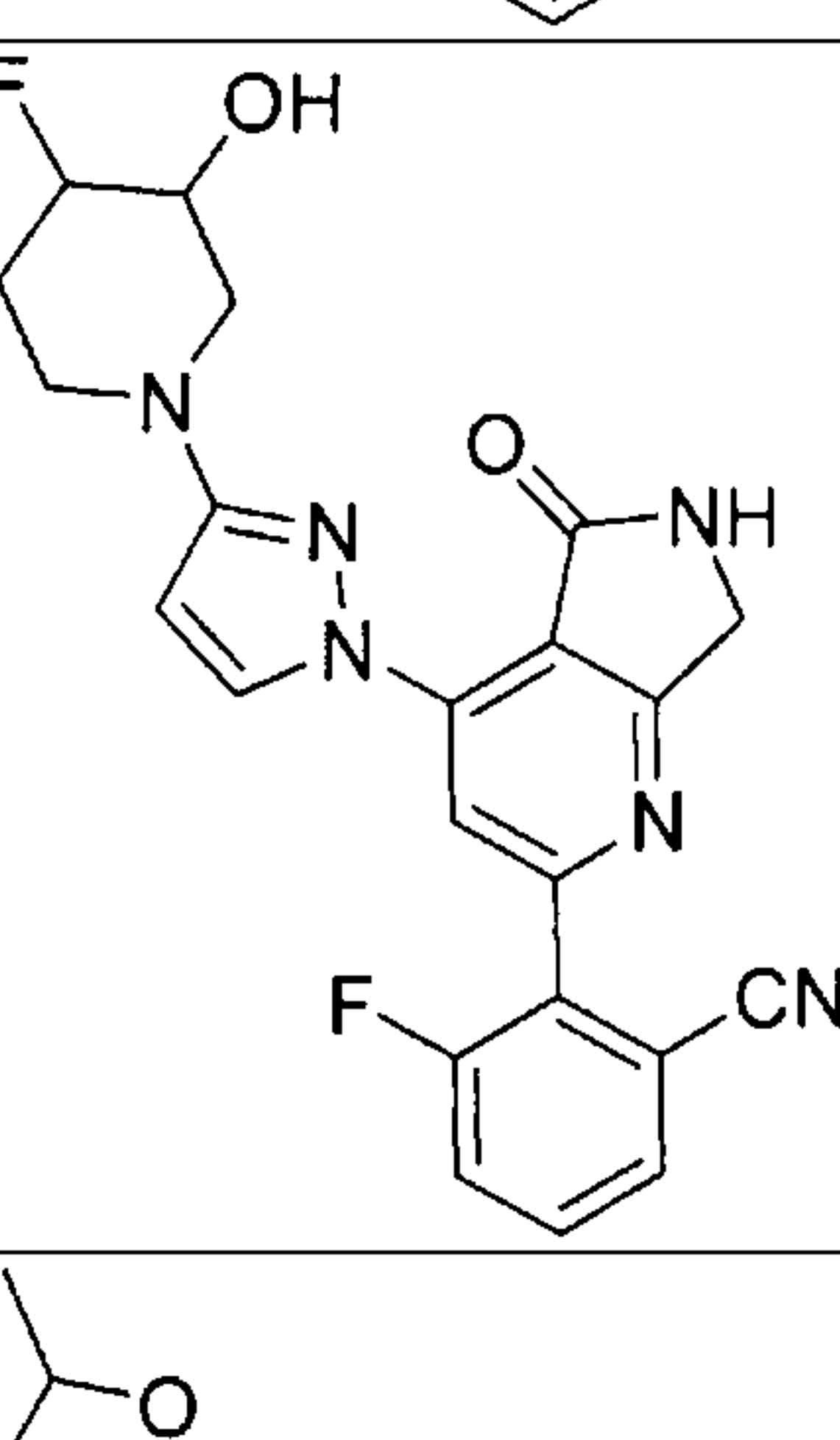
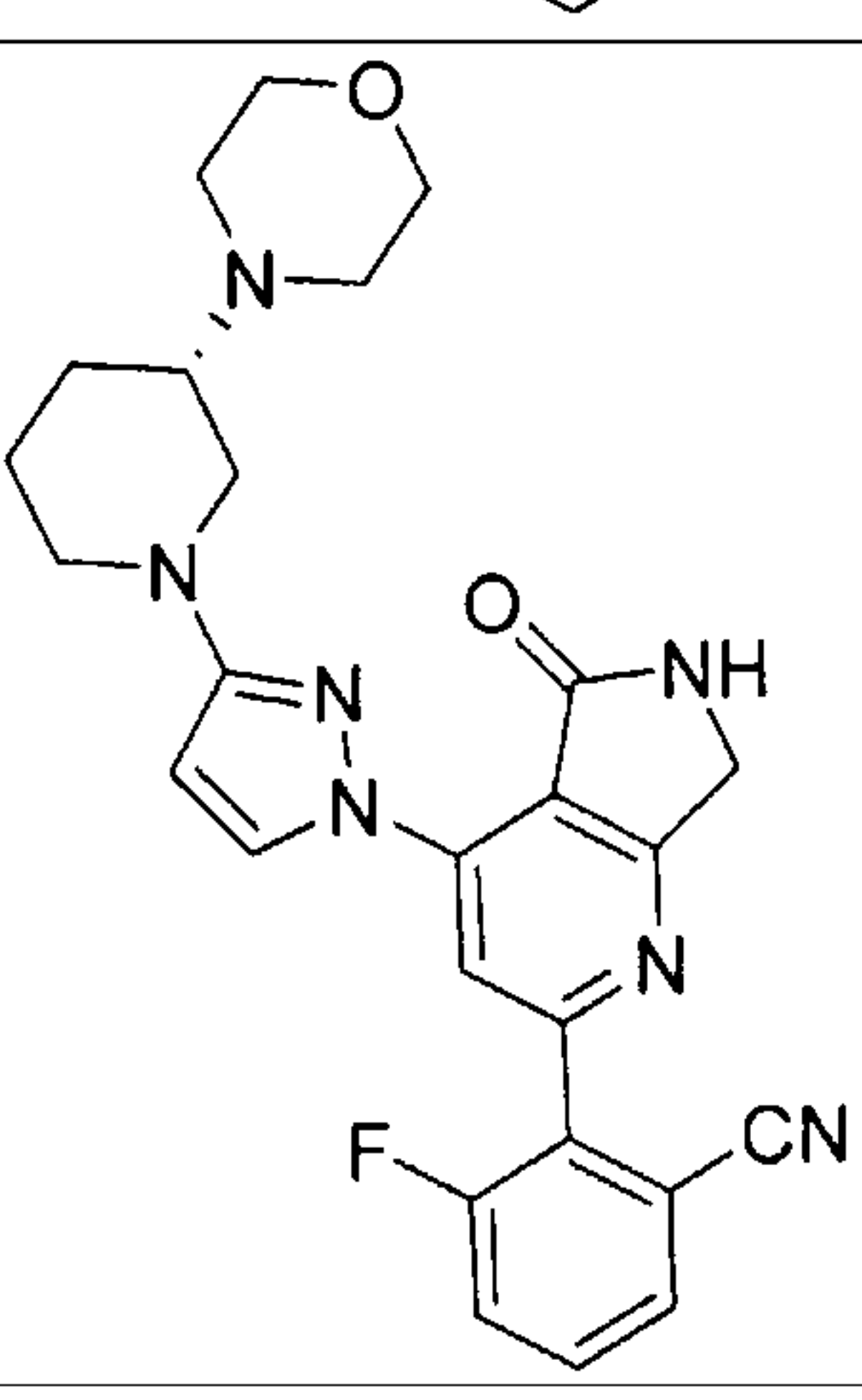
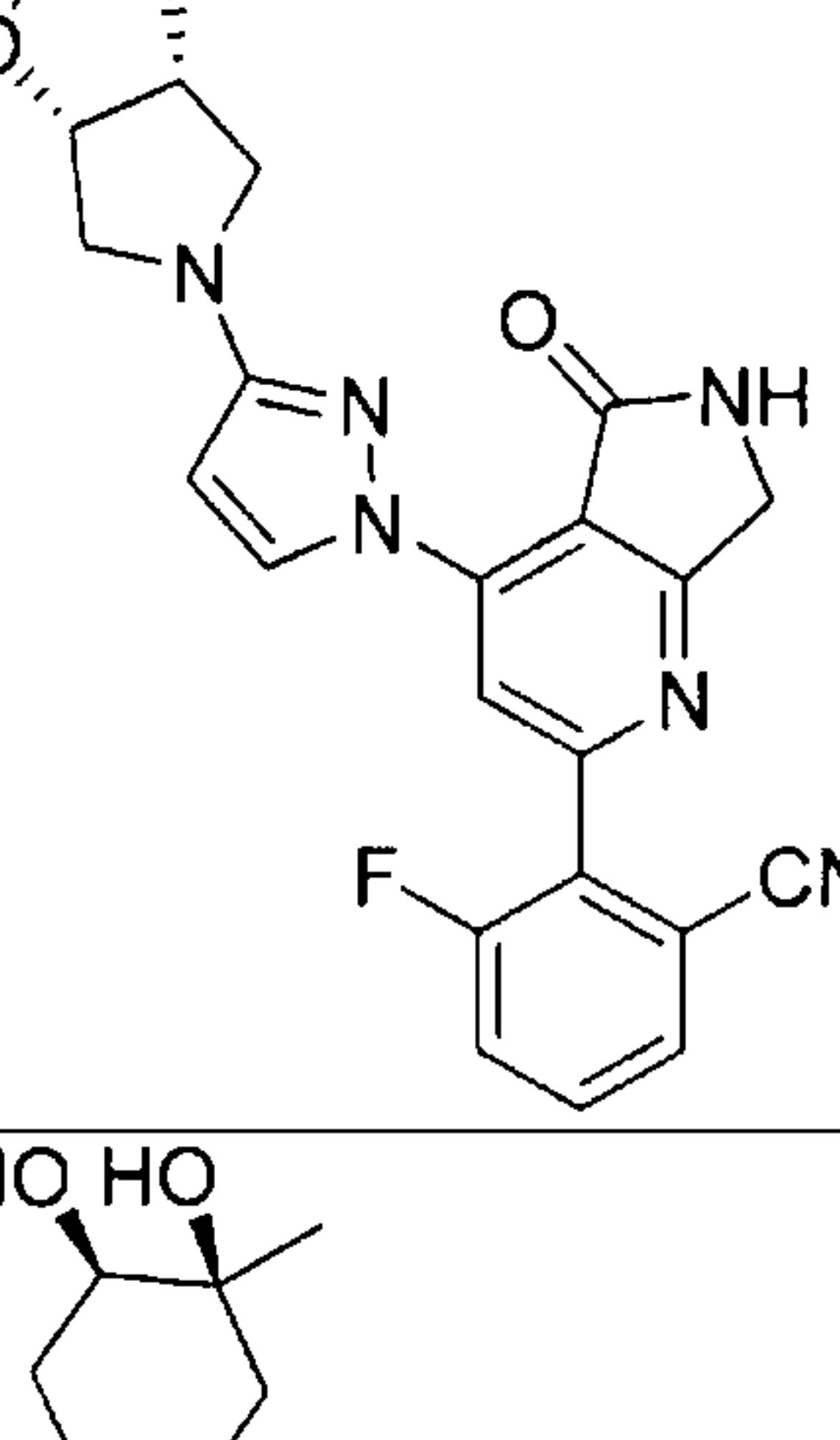
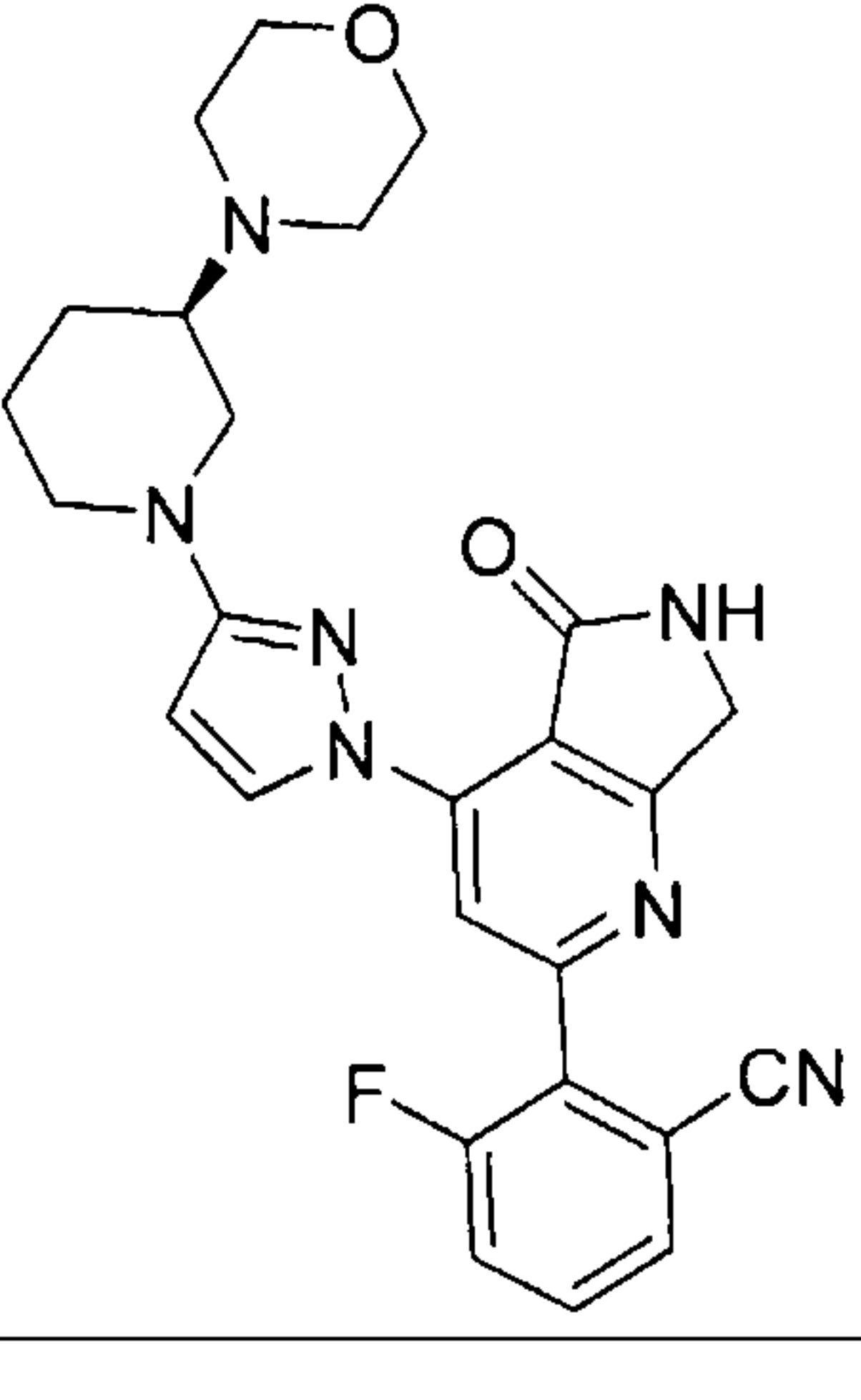
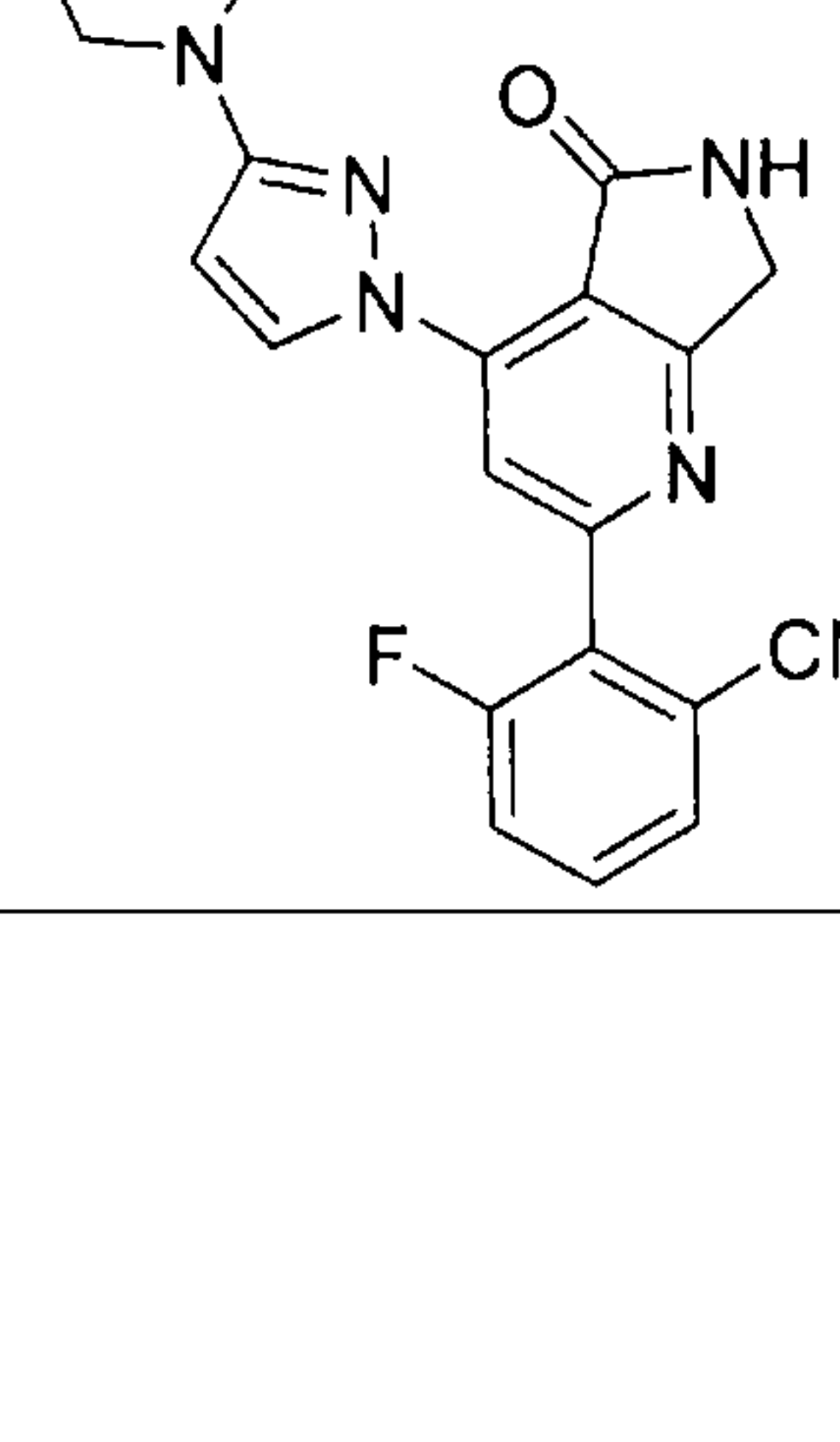
I-114	
I-115	
I-116	
I-117	
I-118	
I-119	
I-120	
I-121	
I-122	

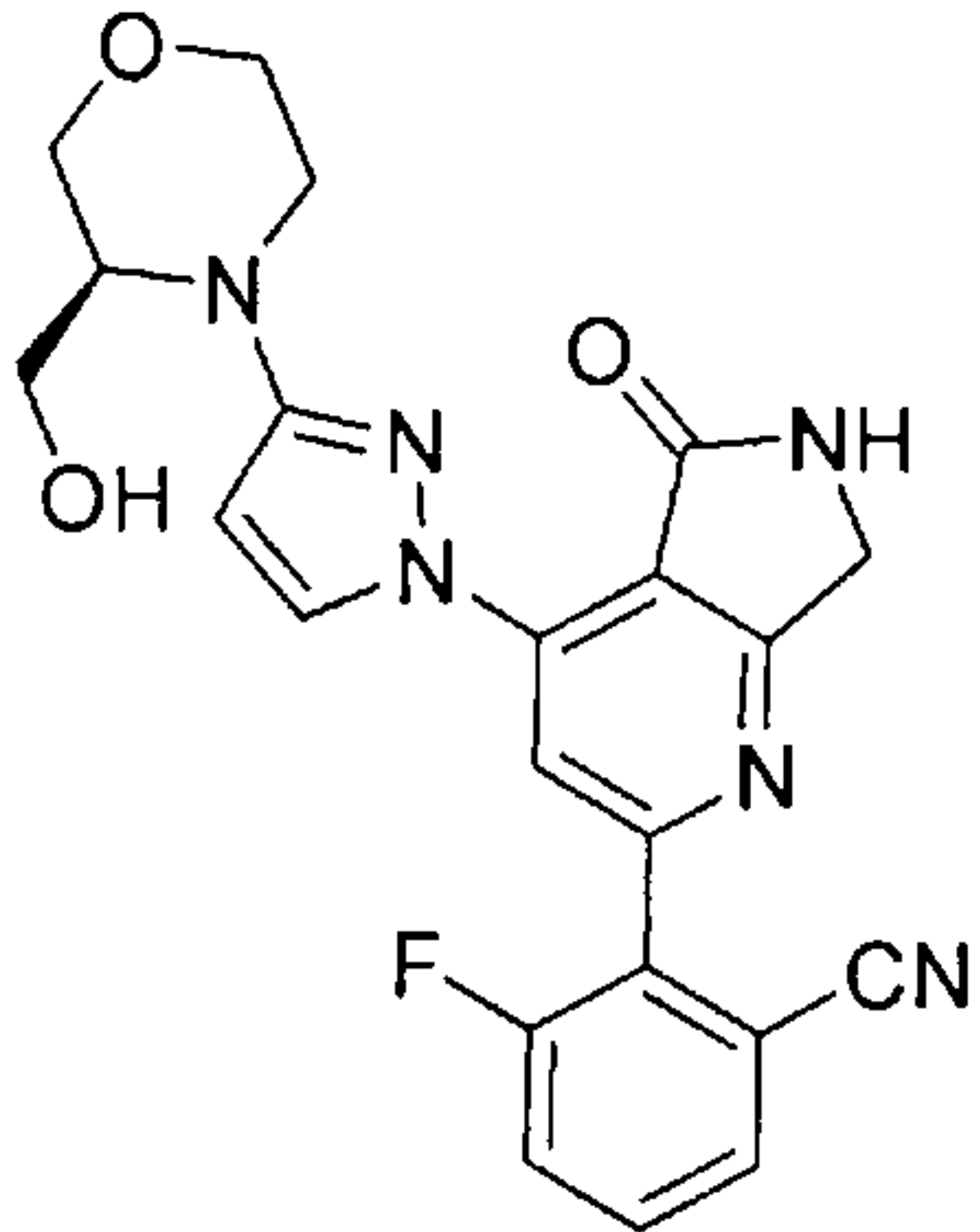
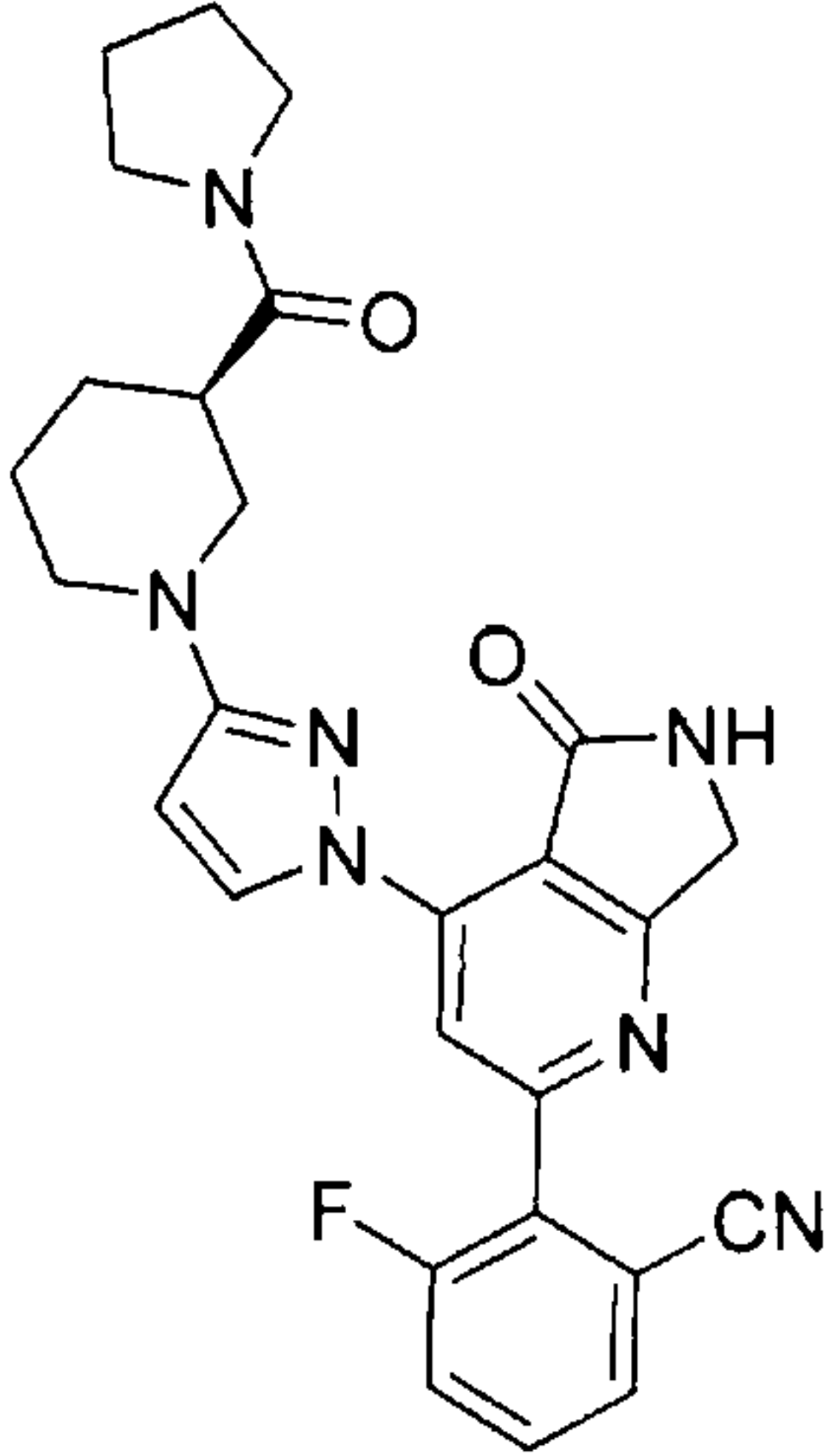
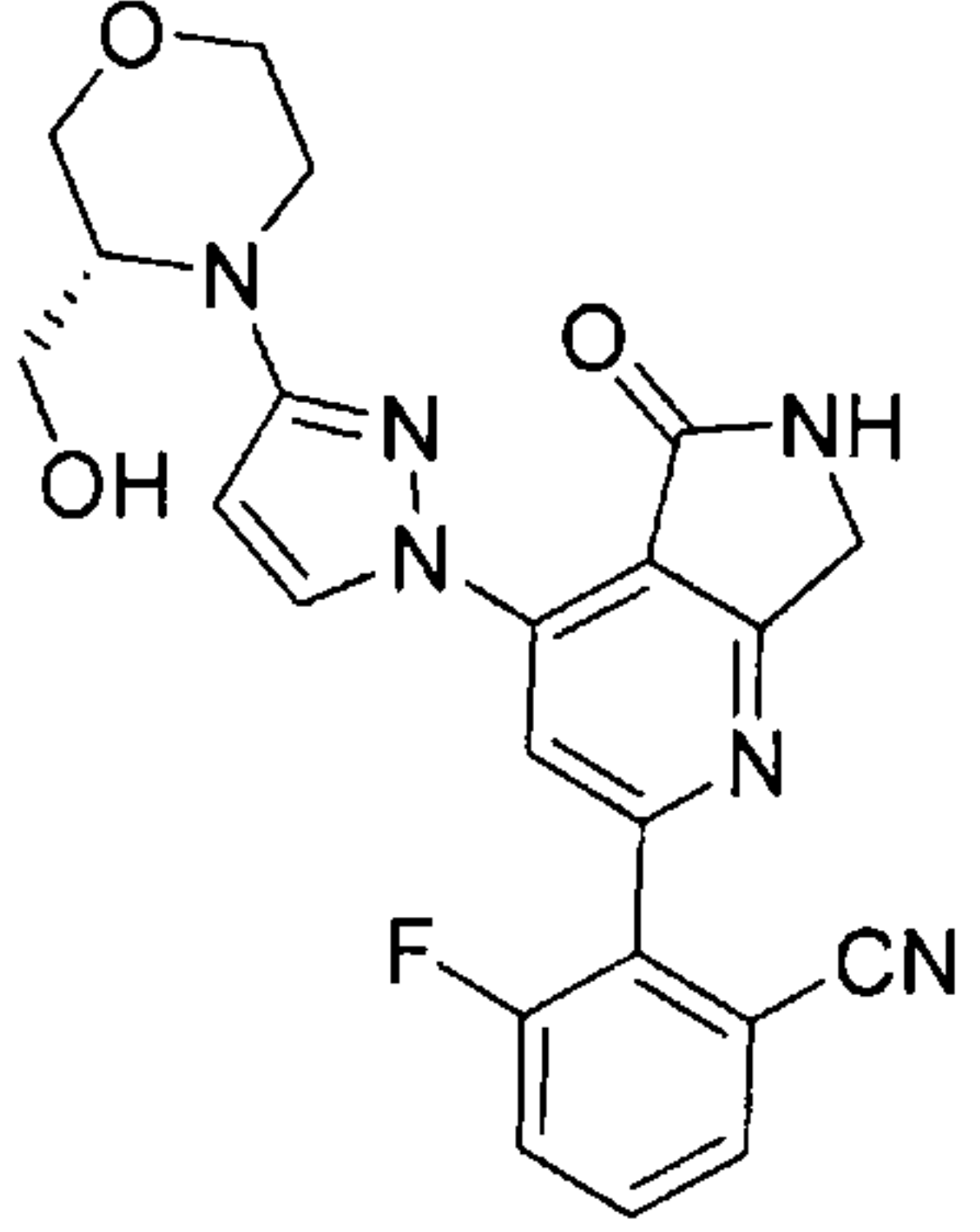
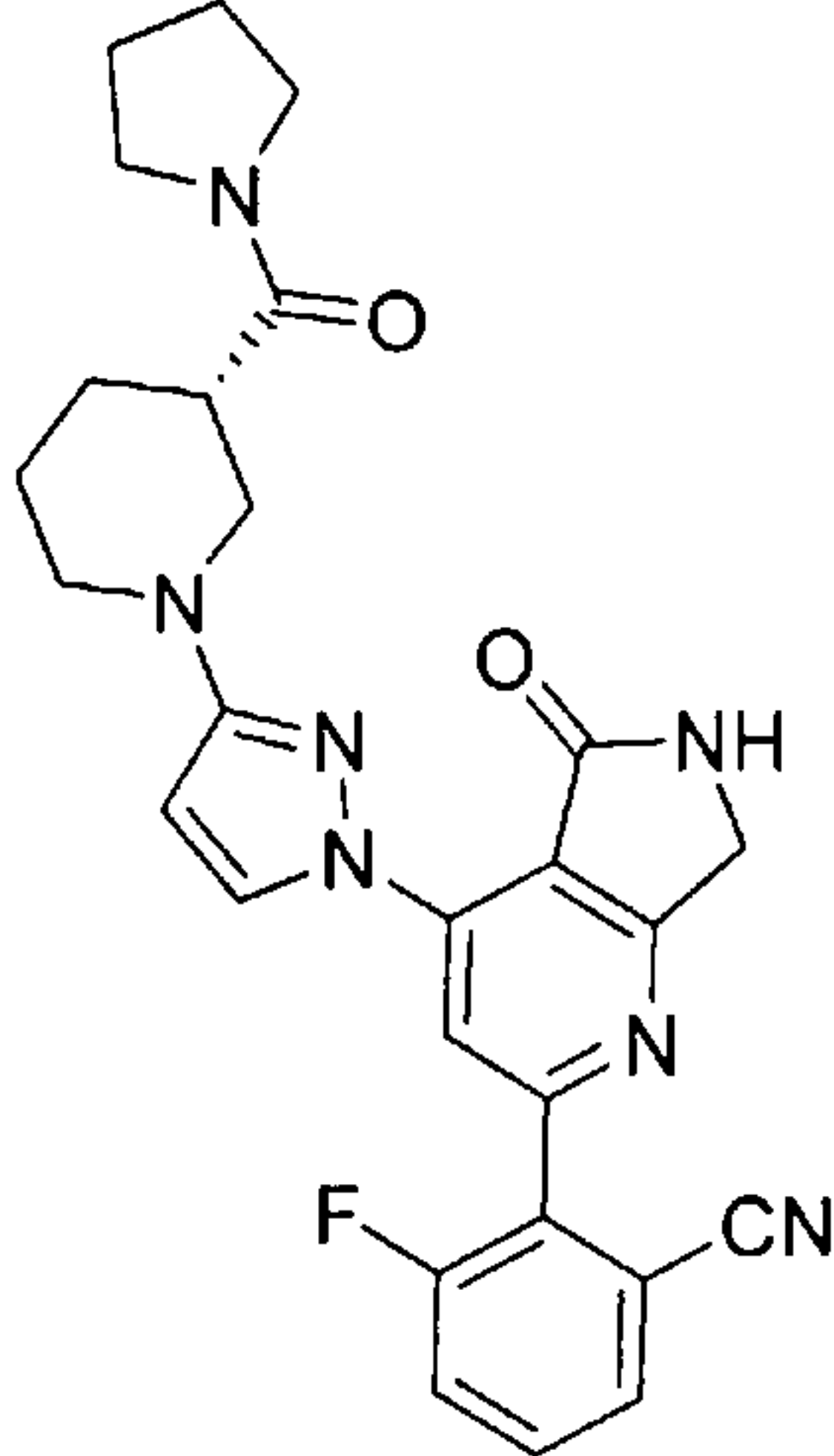
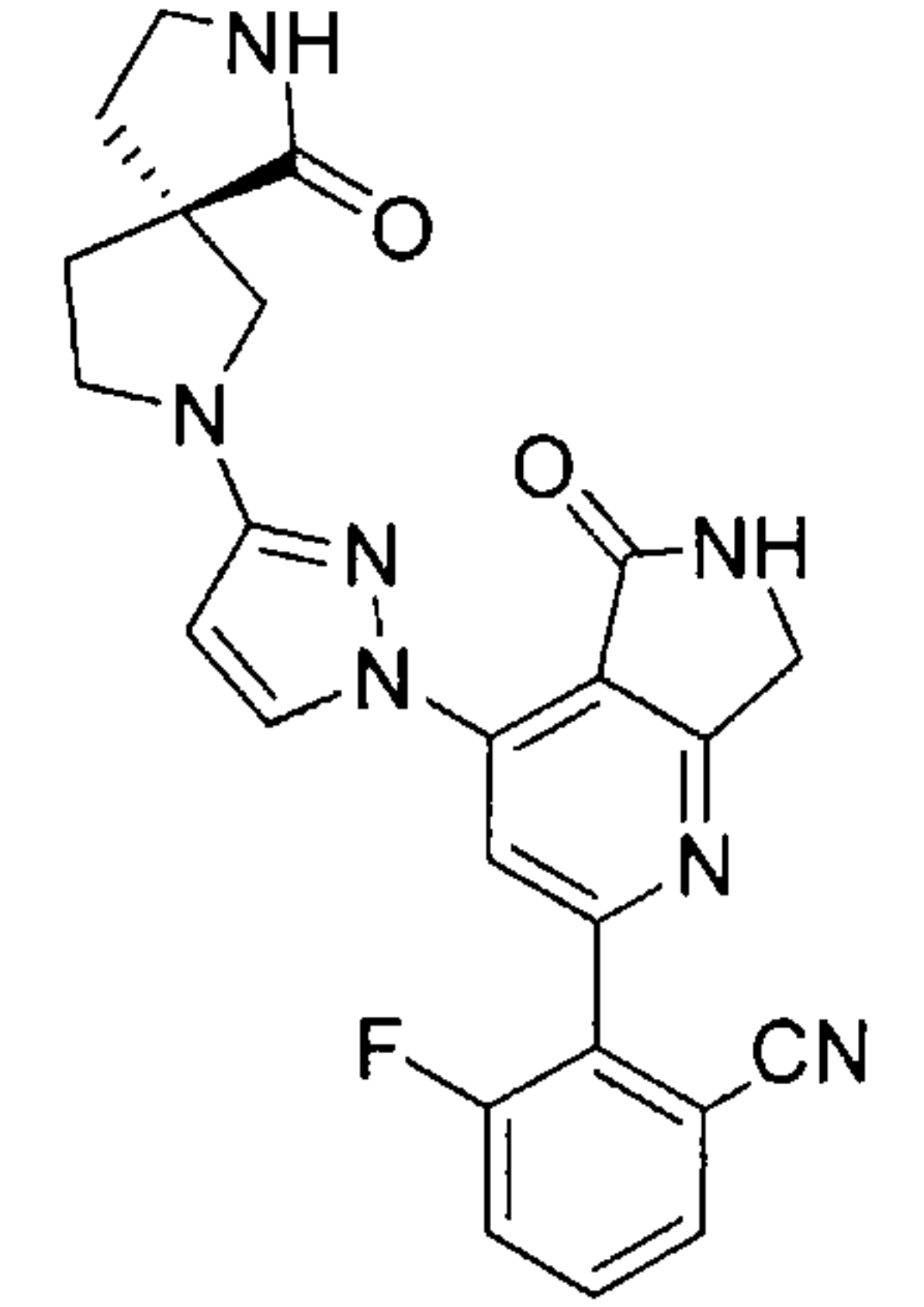
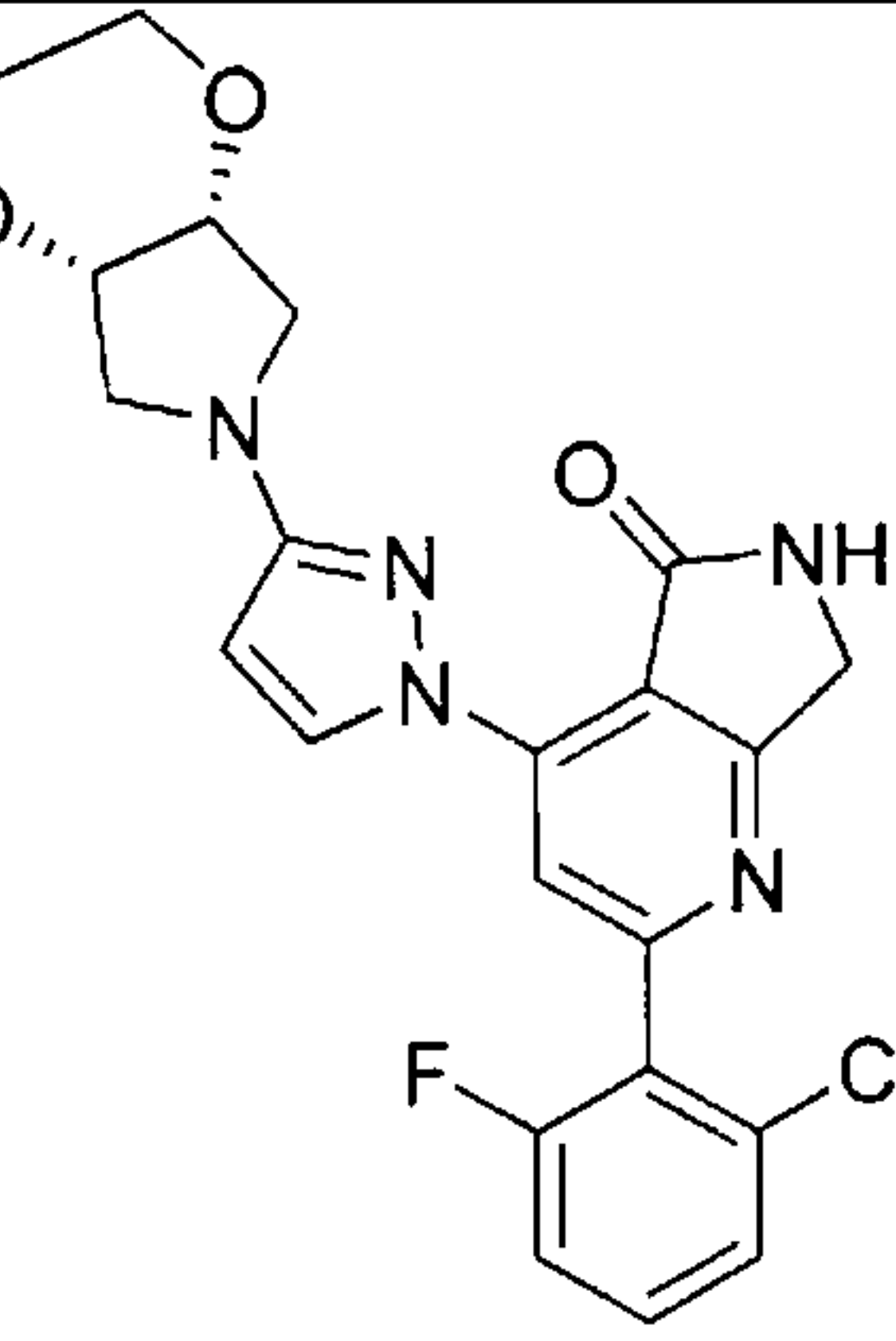
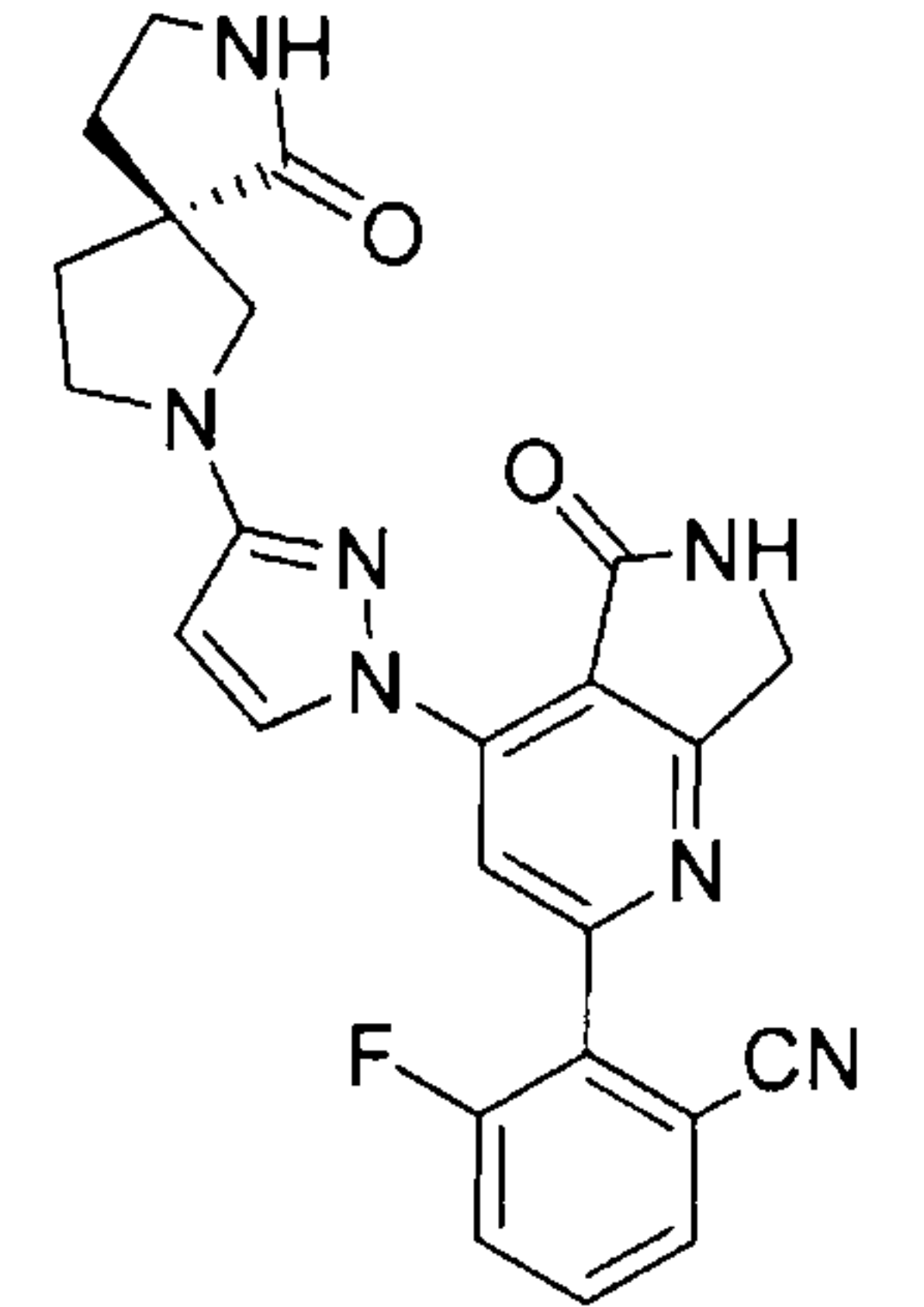
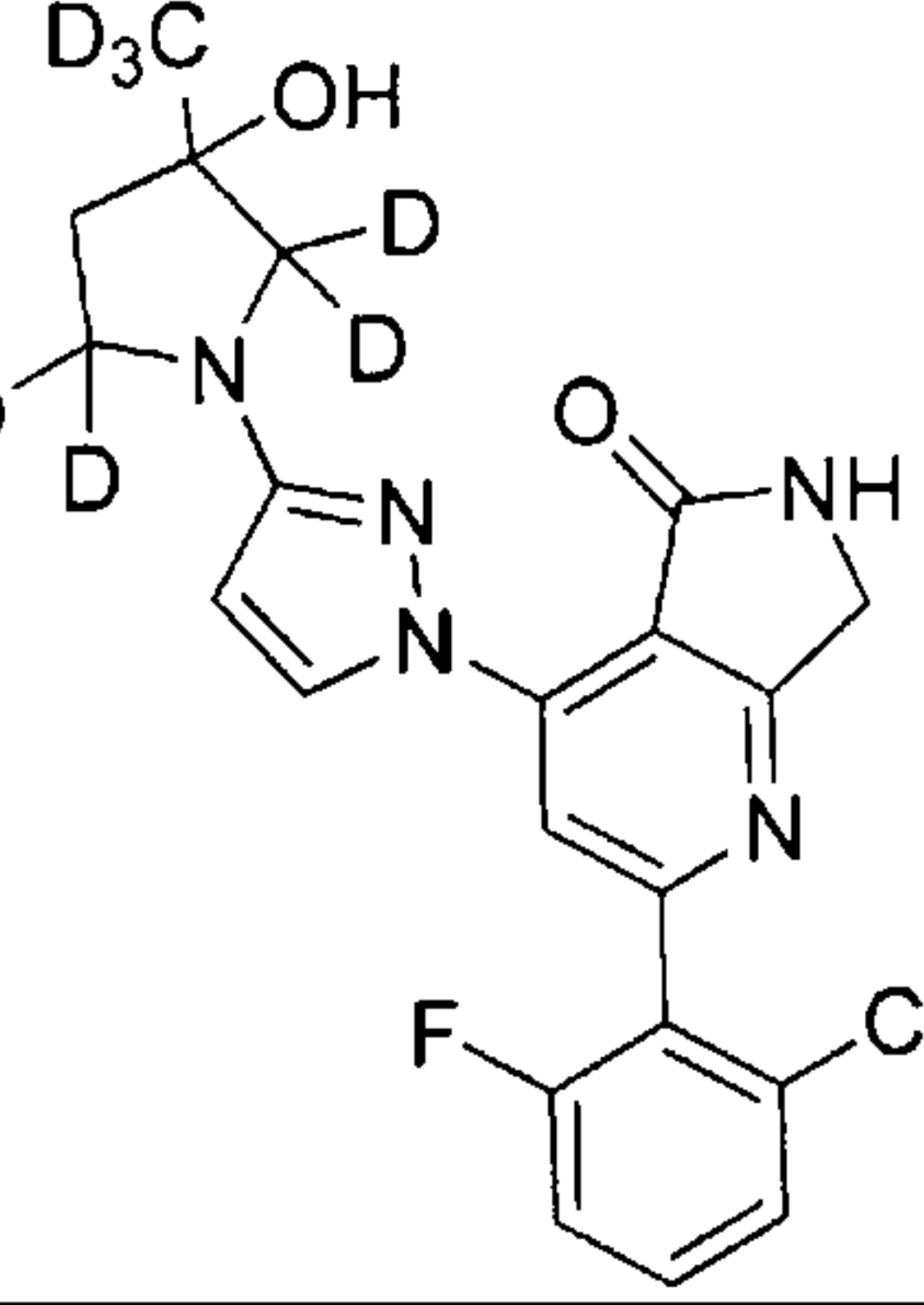
I-123	
I-124	
I-125	
I-126	
I-127	
I-128	
I-129	
I-130	

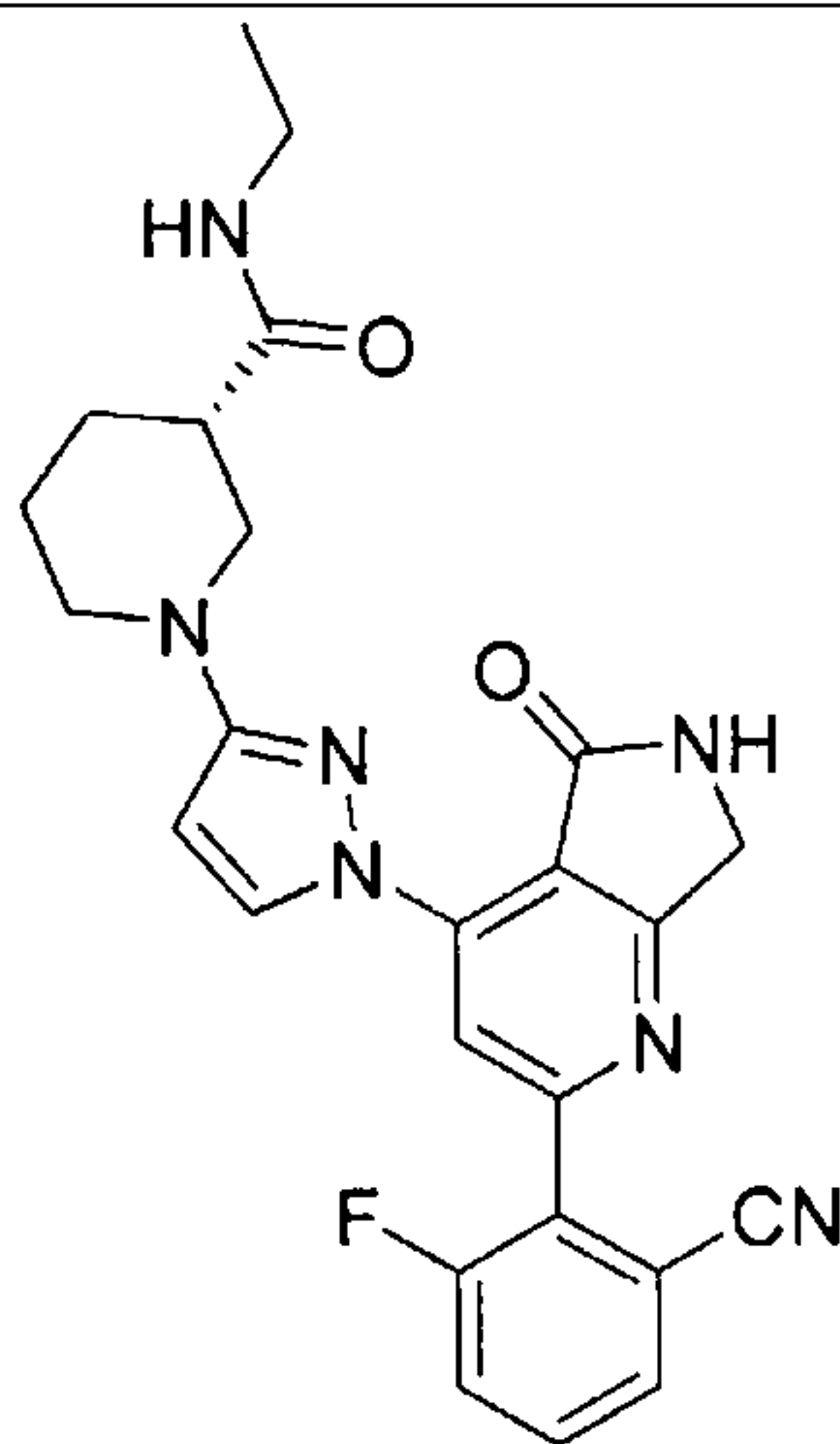
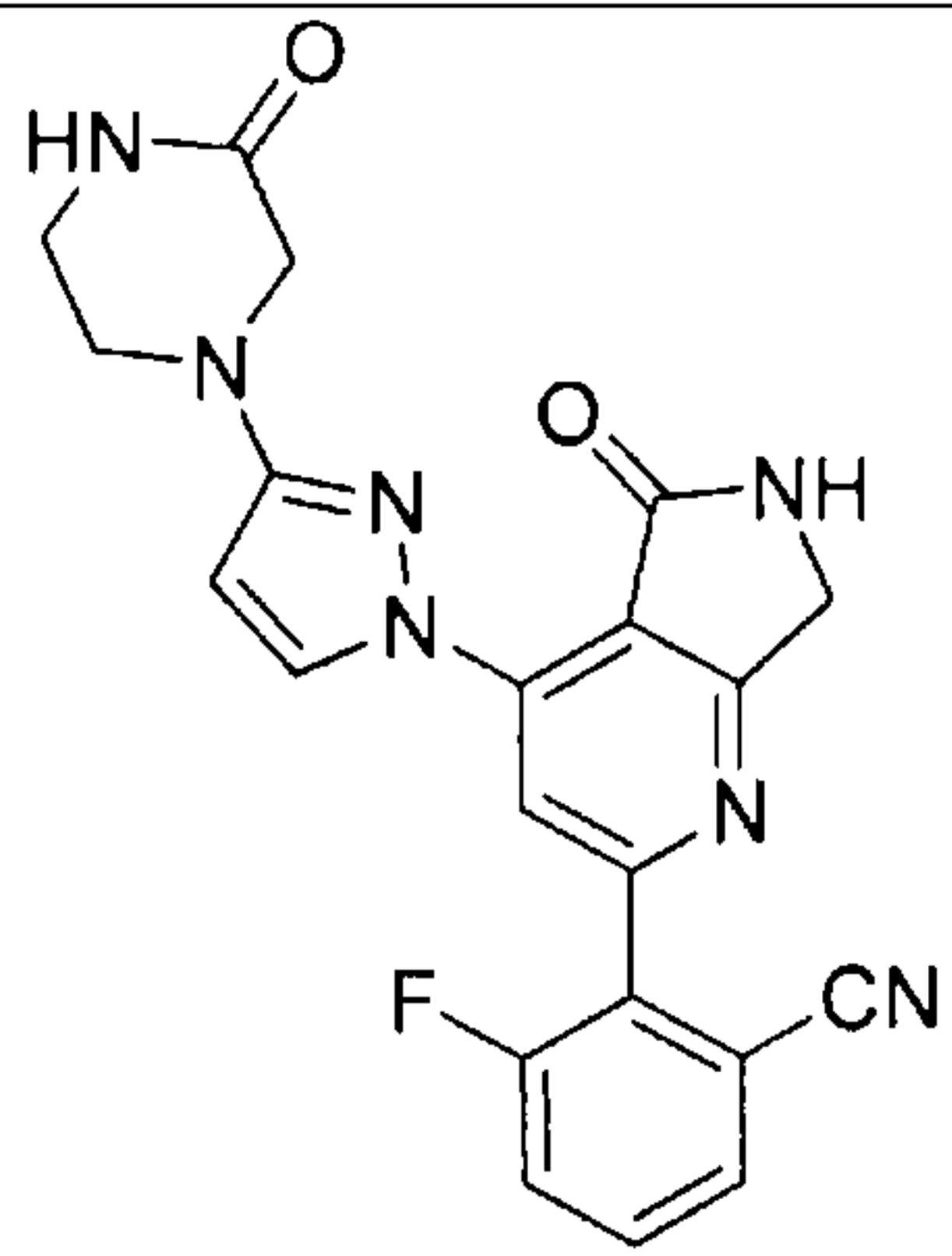
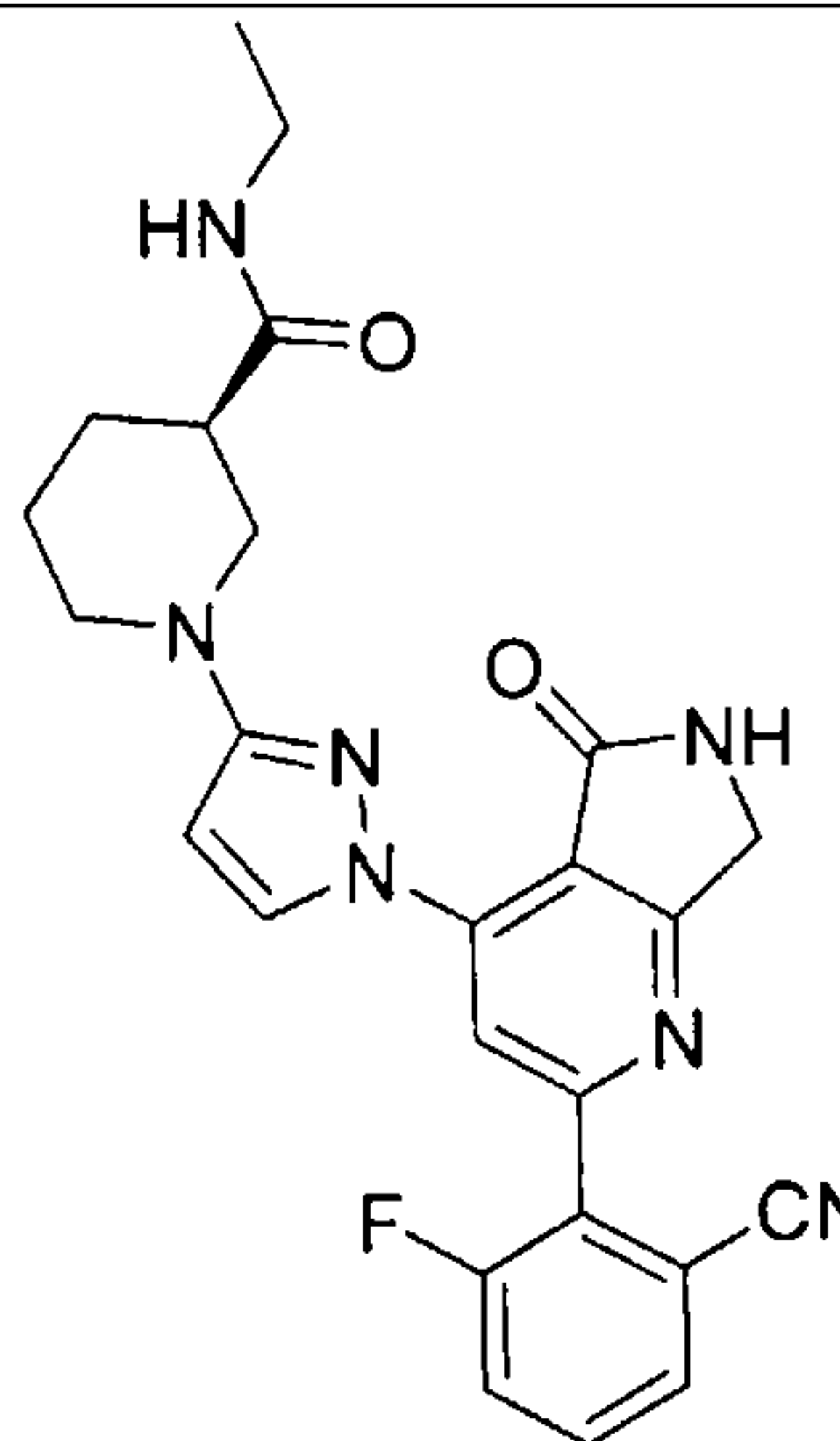
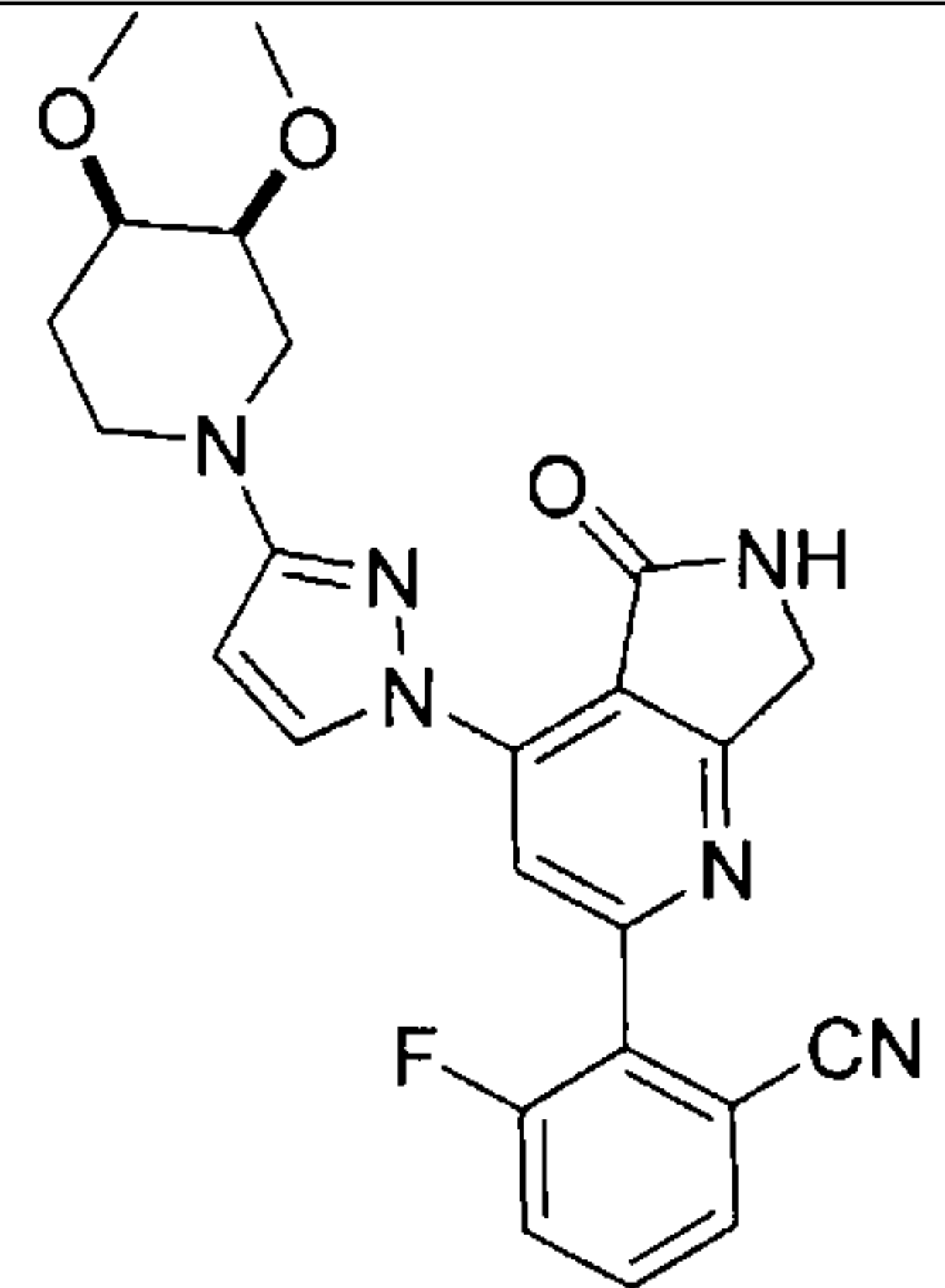
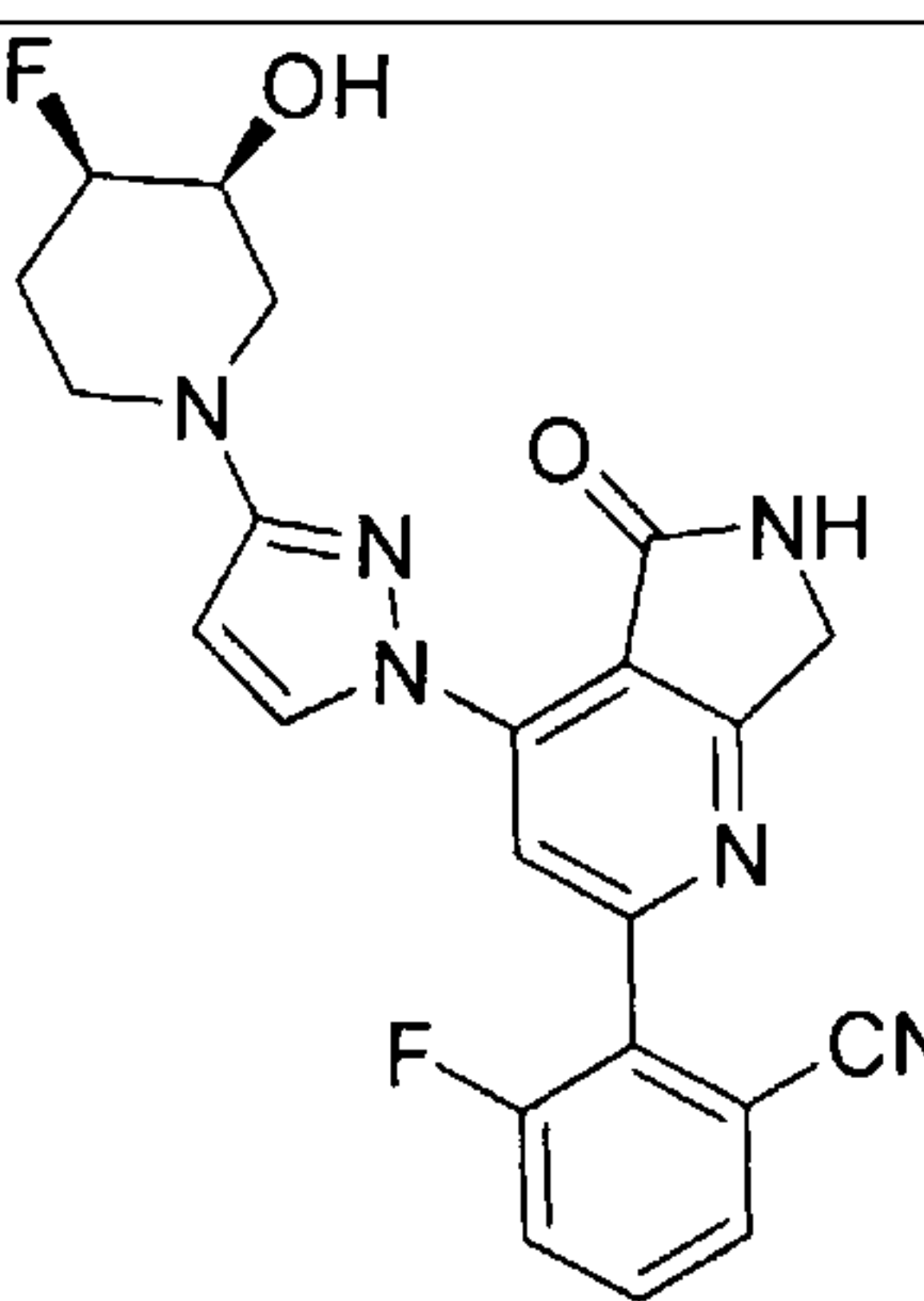
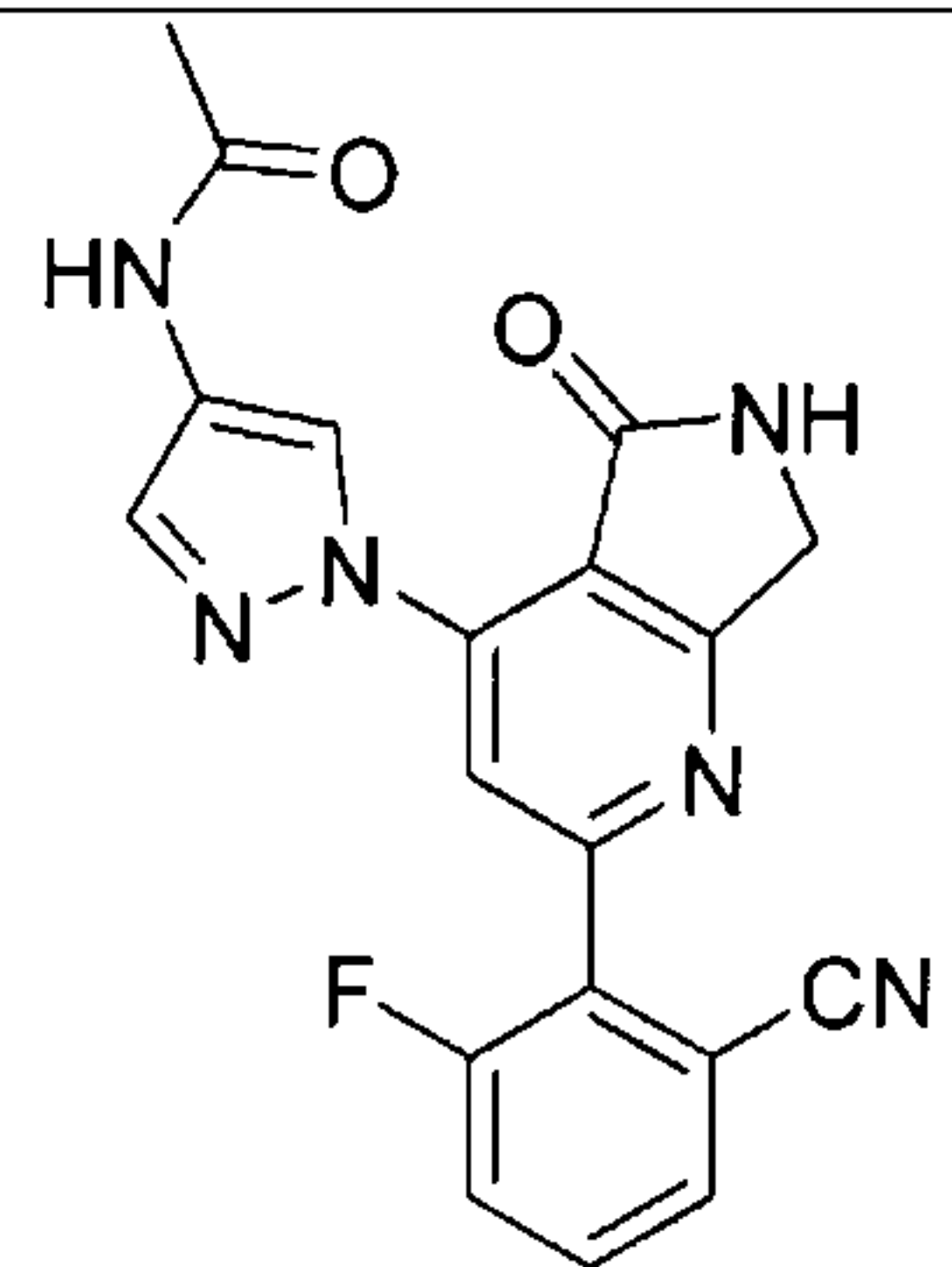
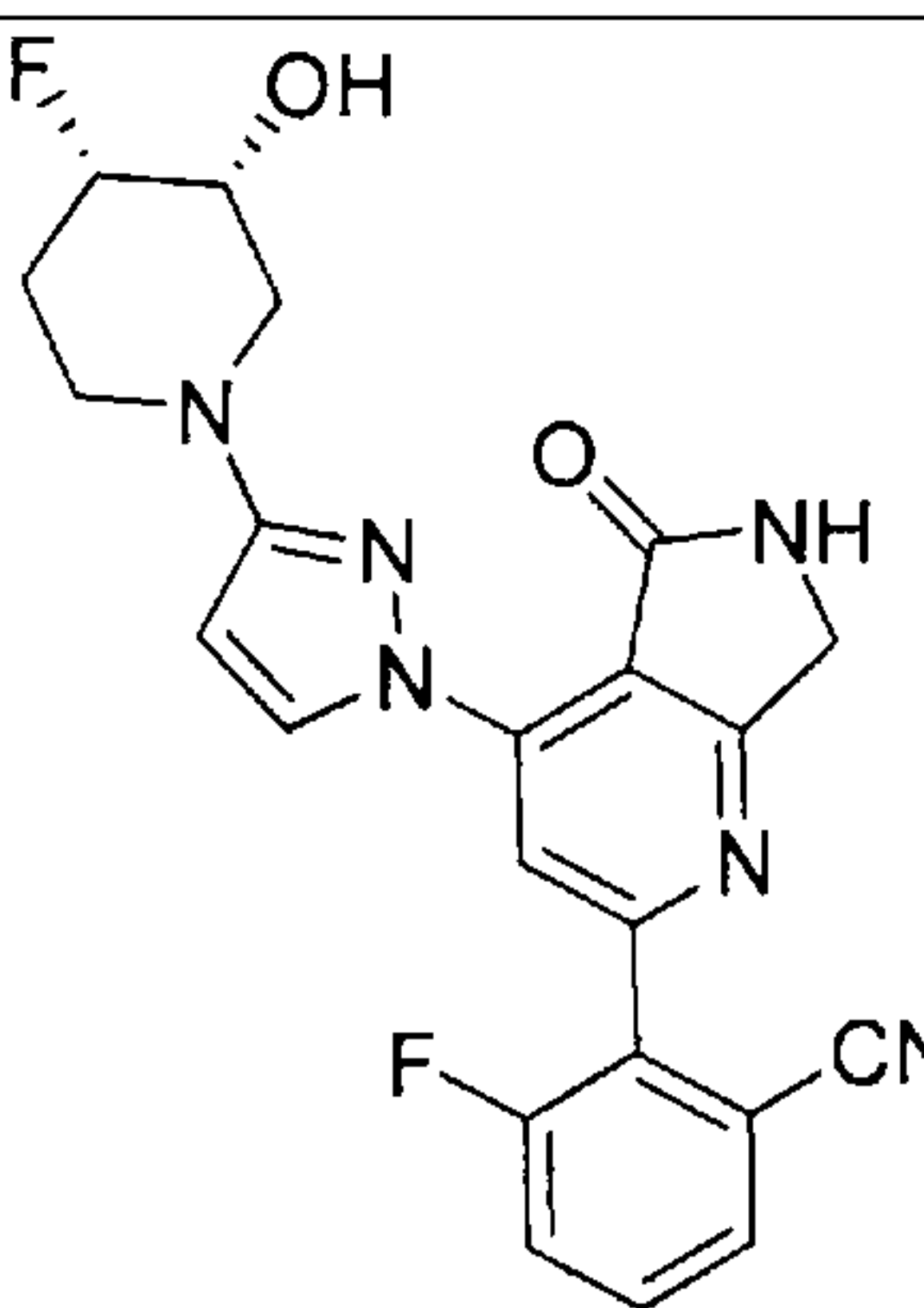
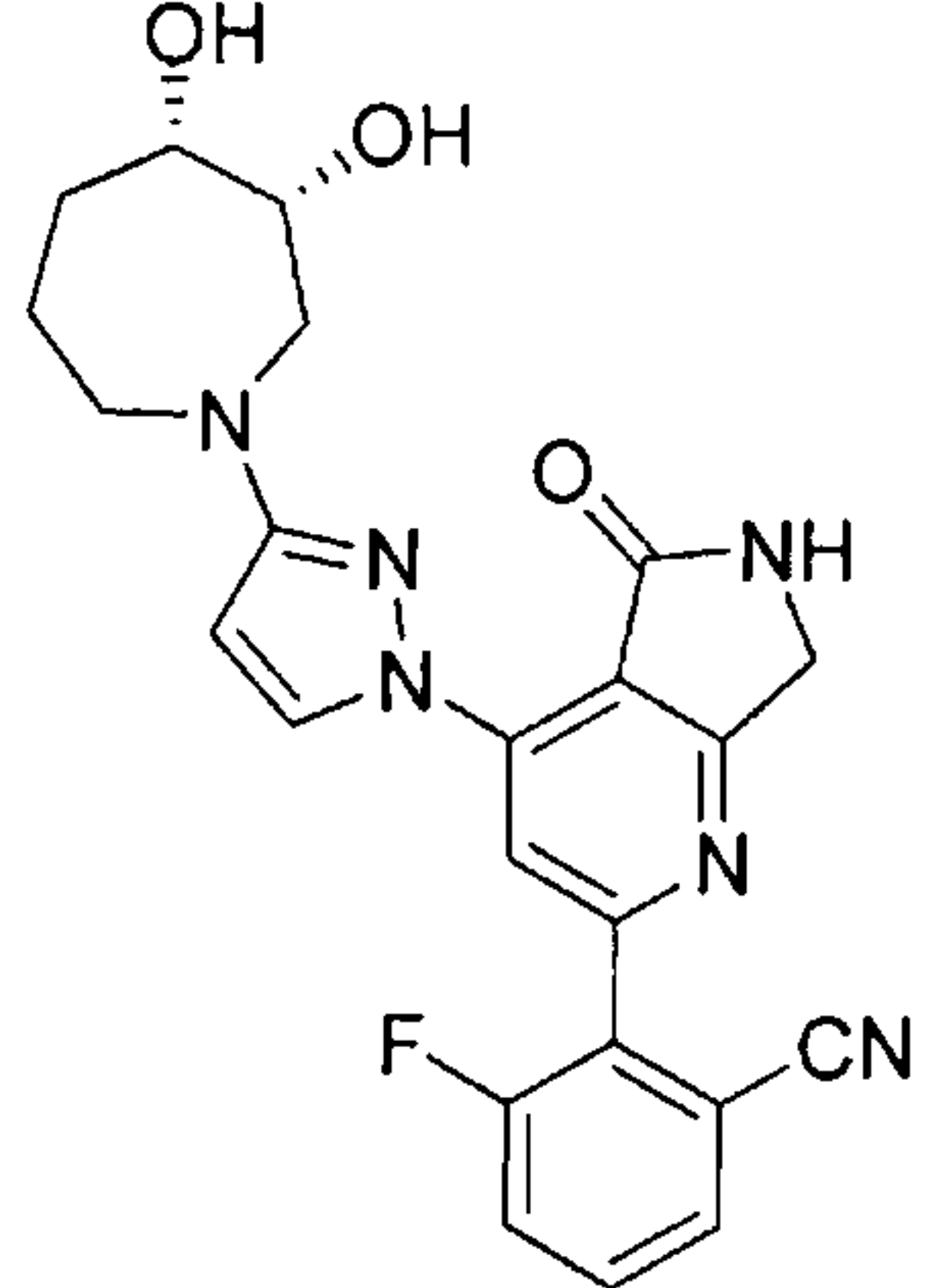
I-131	
I-132	
I-133	
I-134	
I-135	
I-136	
I-137	
I-138	

I-139	
I-140	
I-141	
I-142	
I-143	
I-144	
I-145	
I-146	

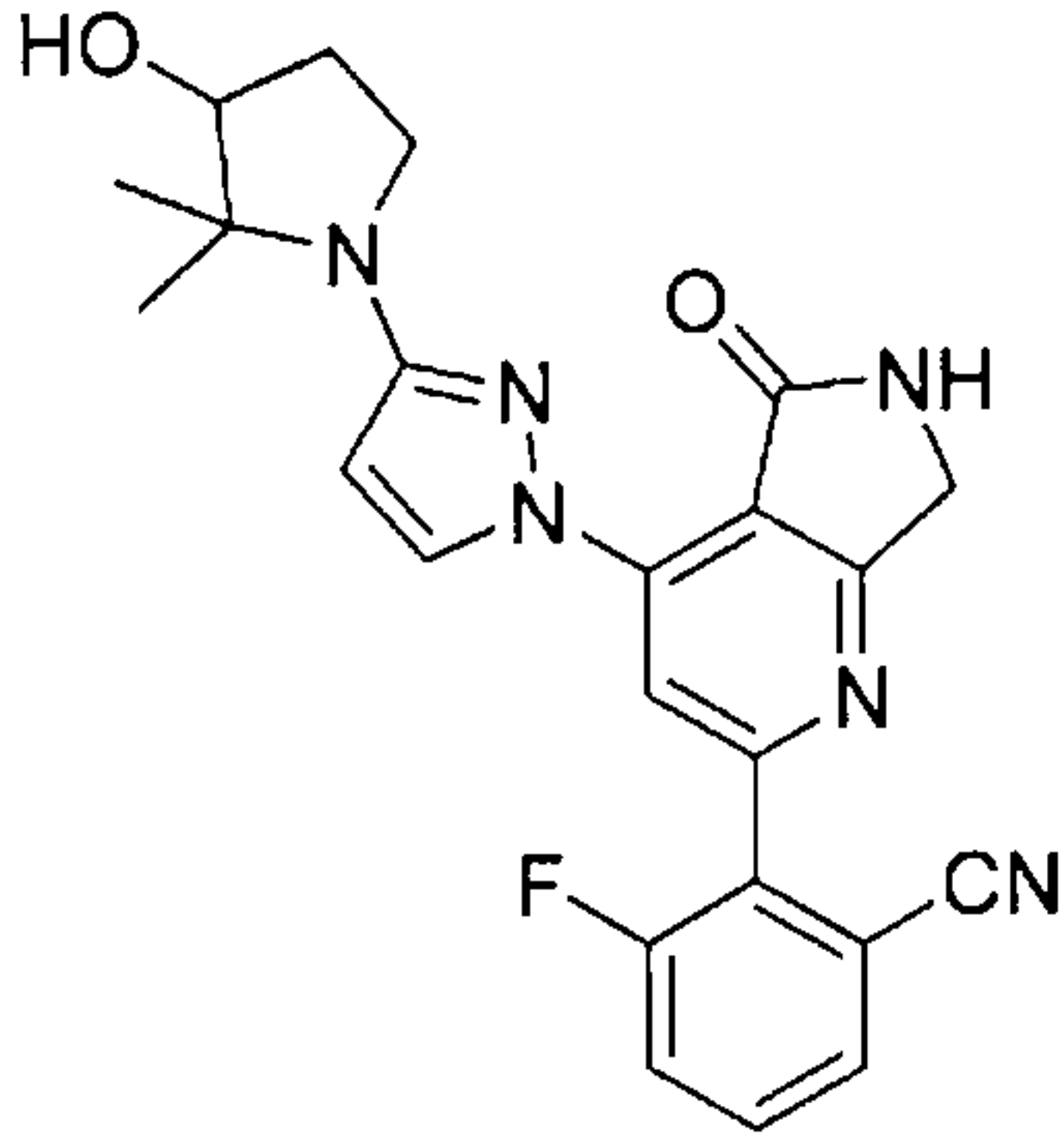
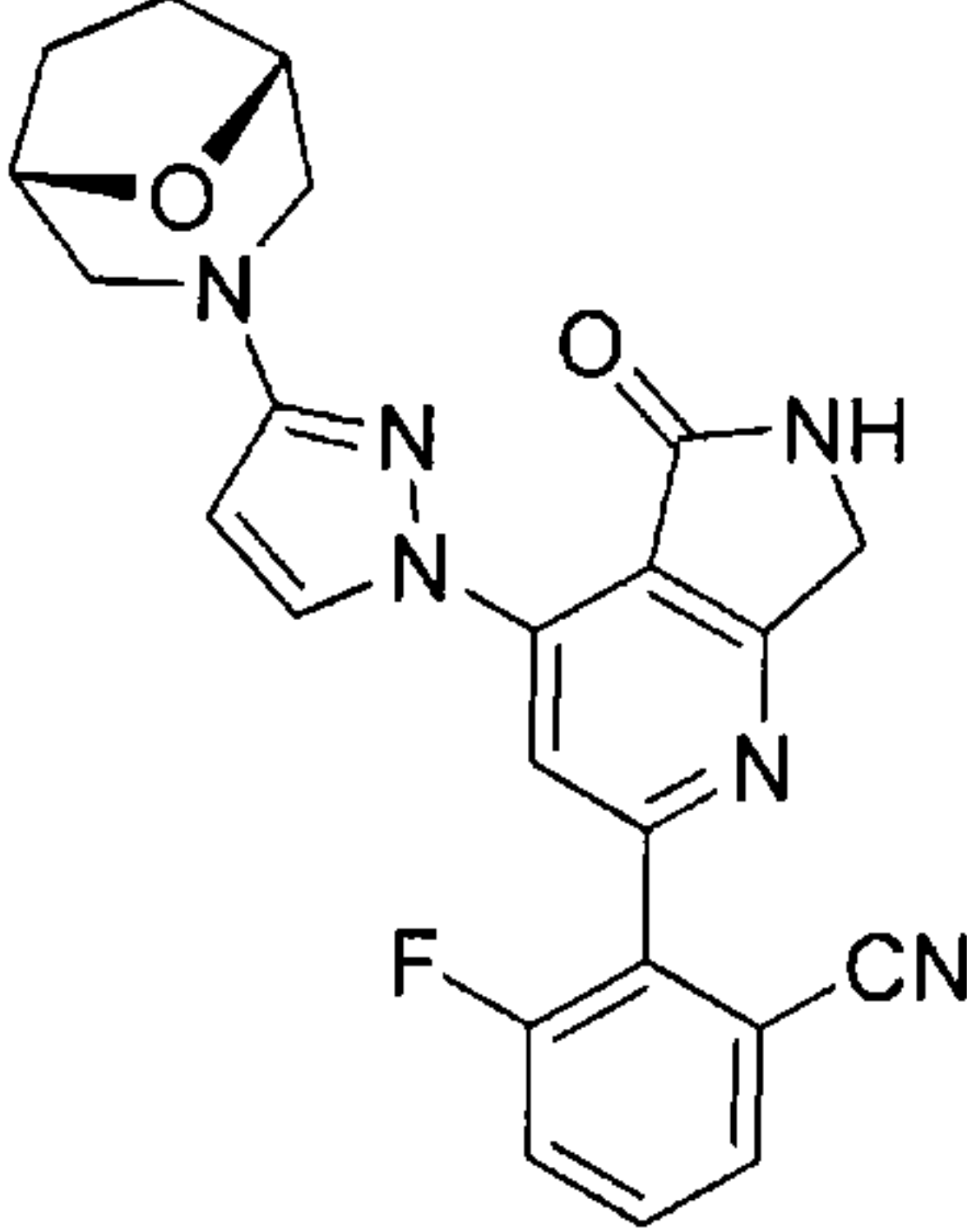
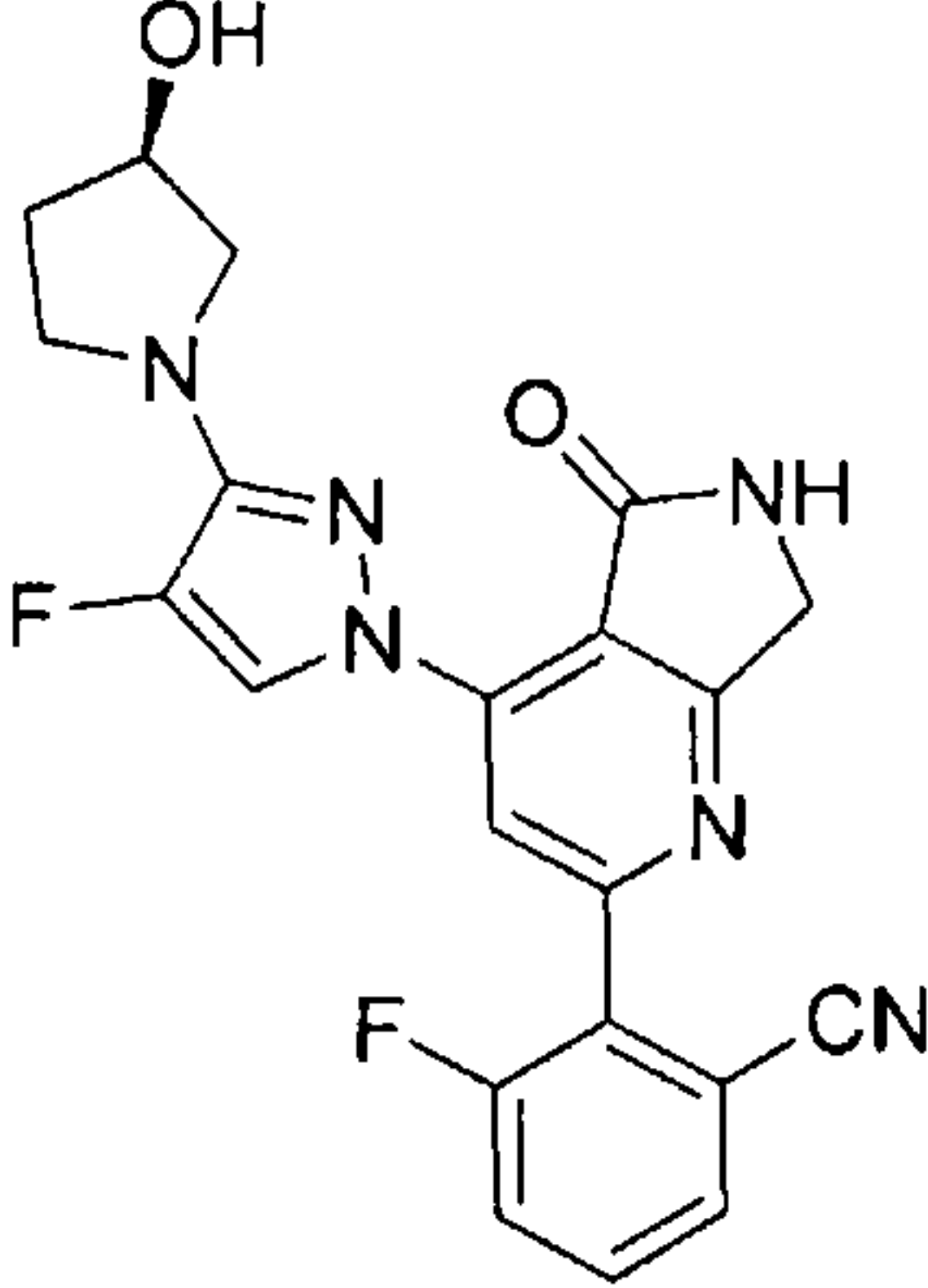
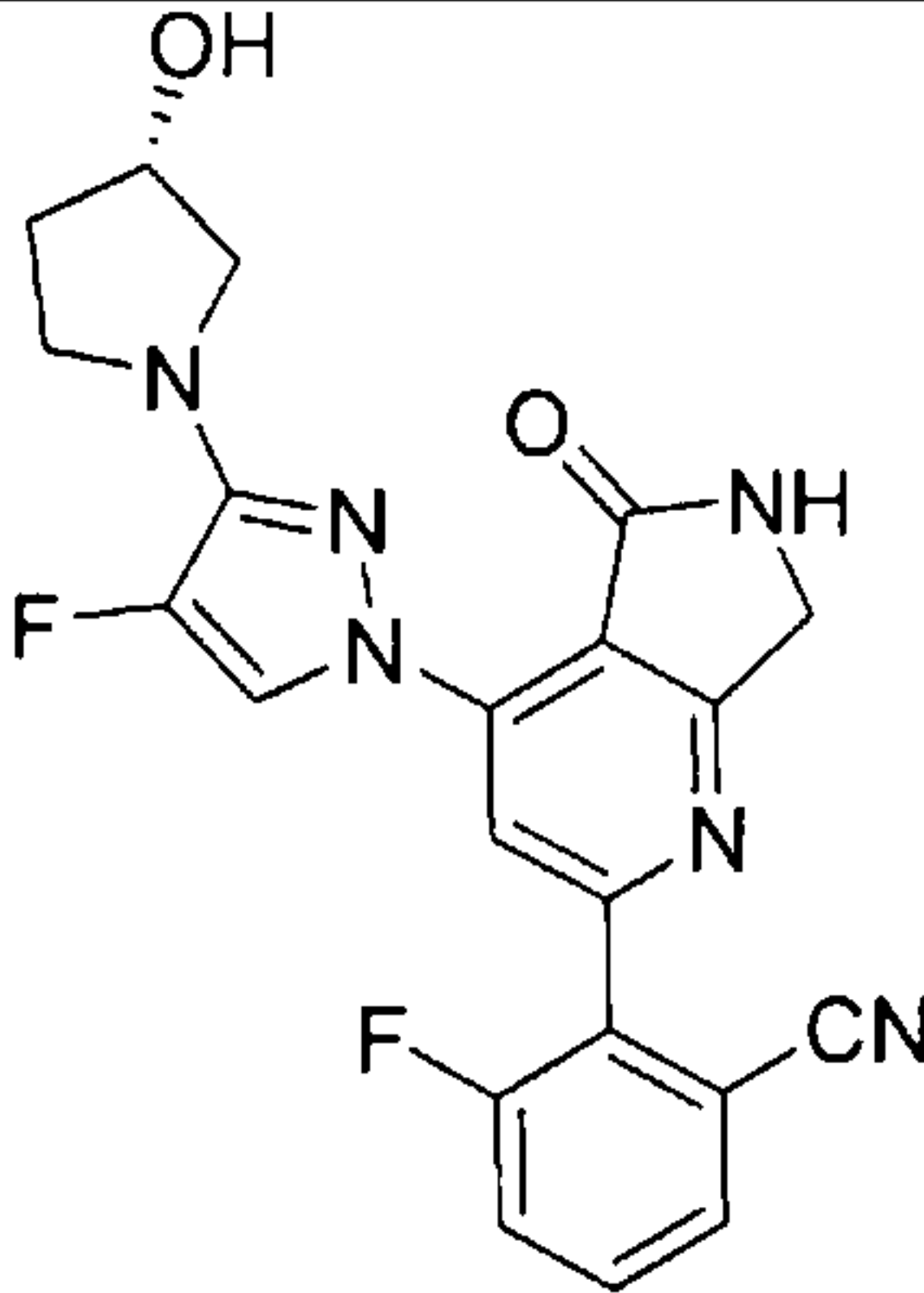
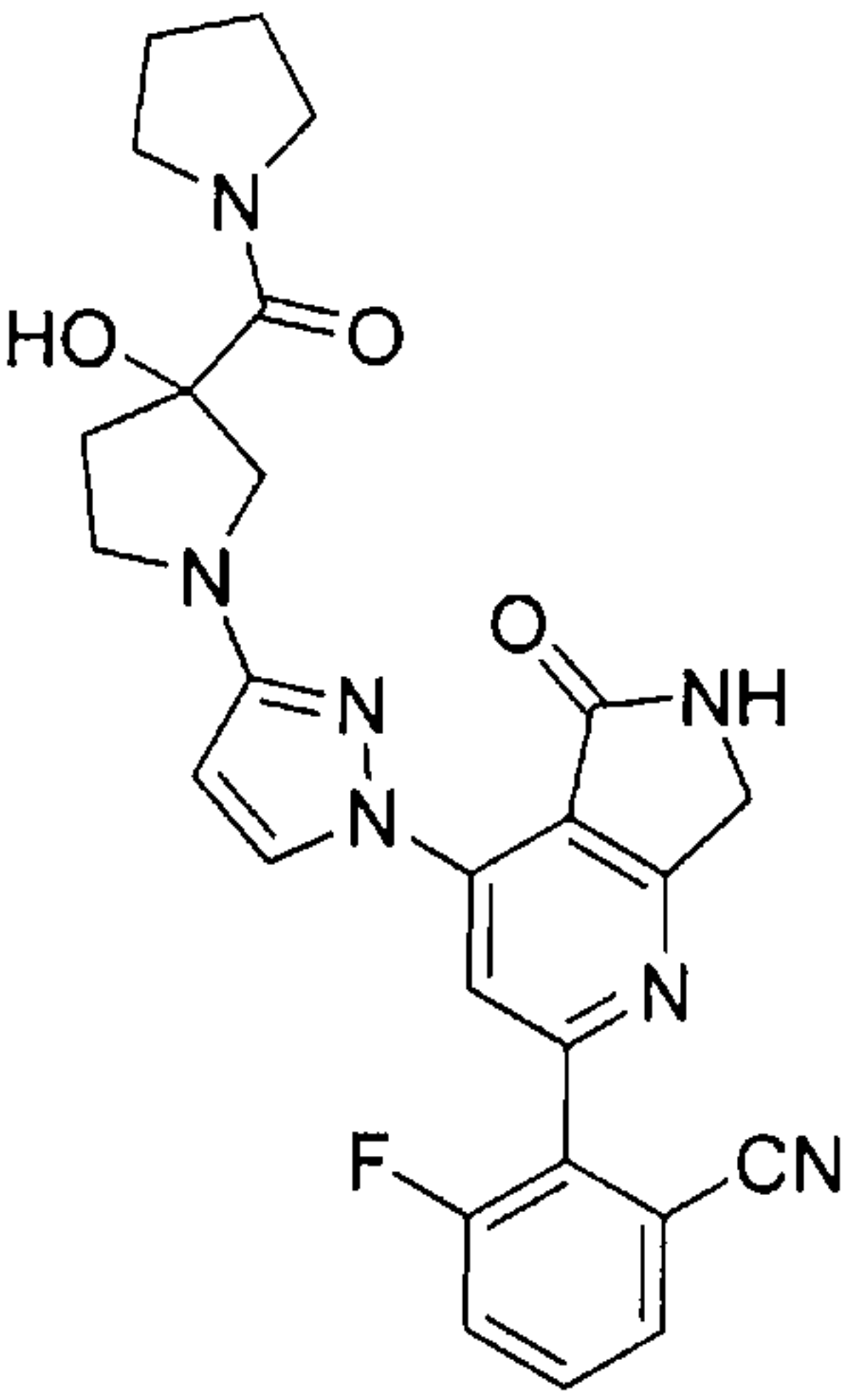
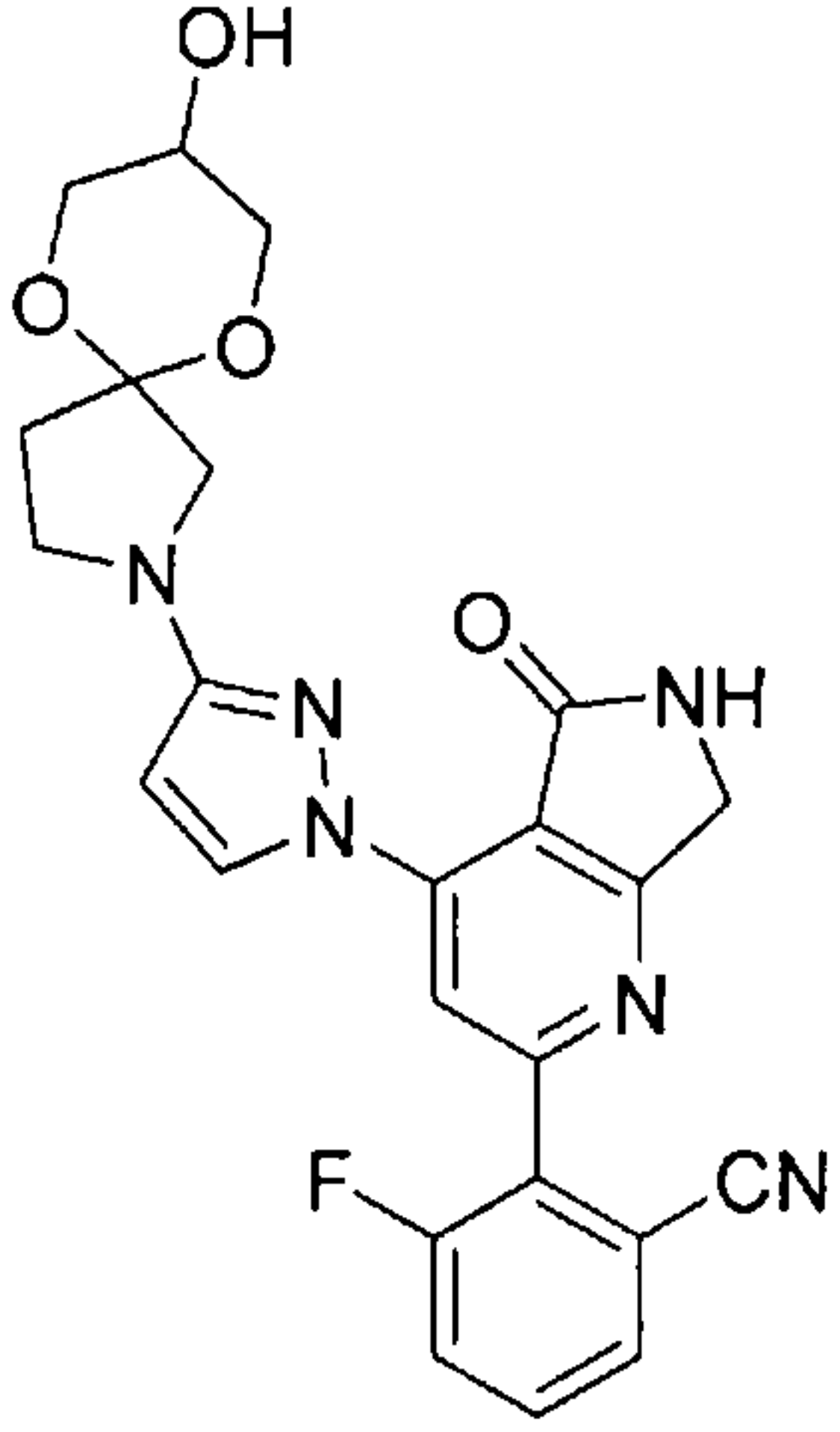
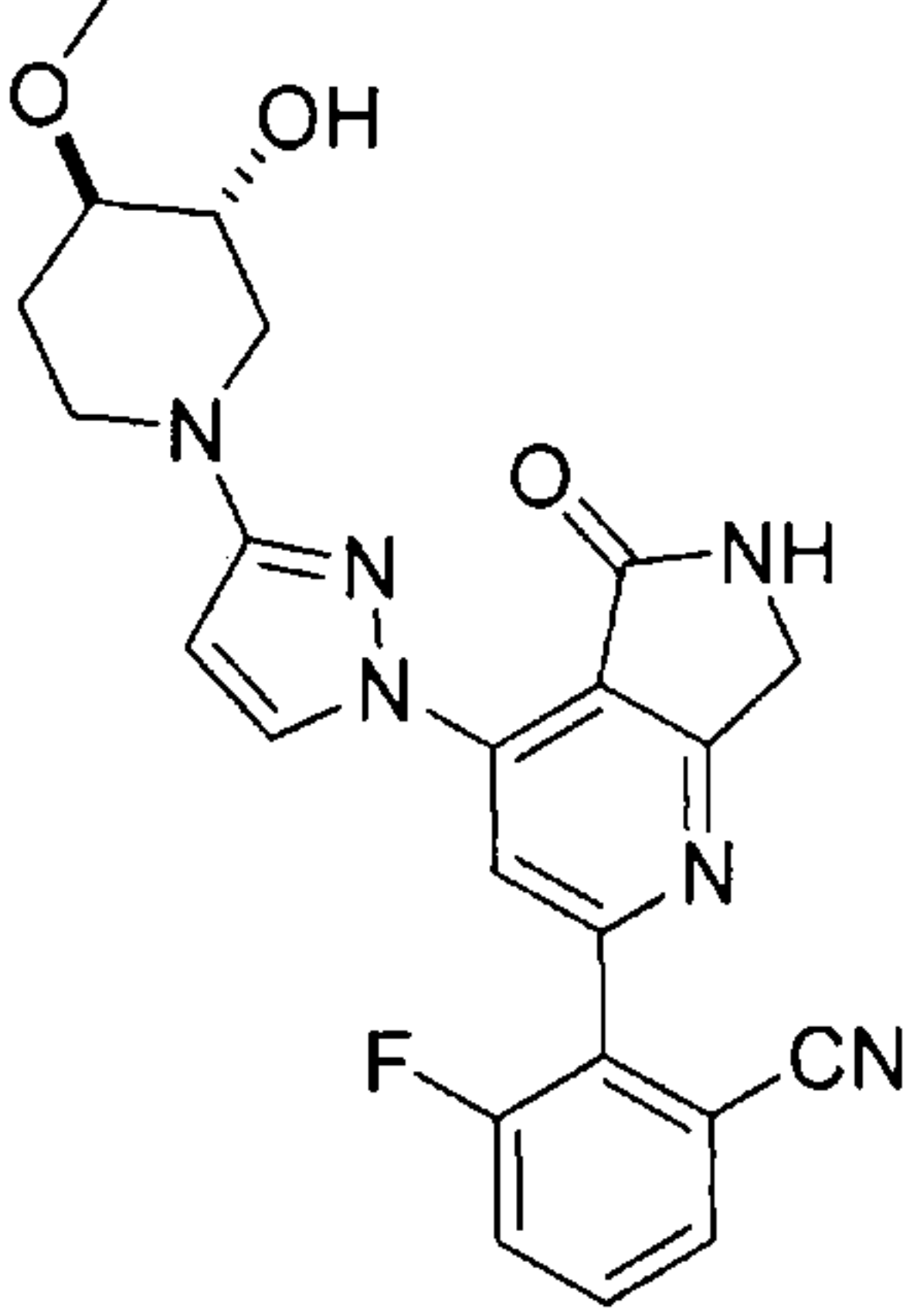
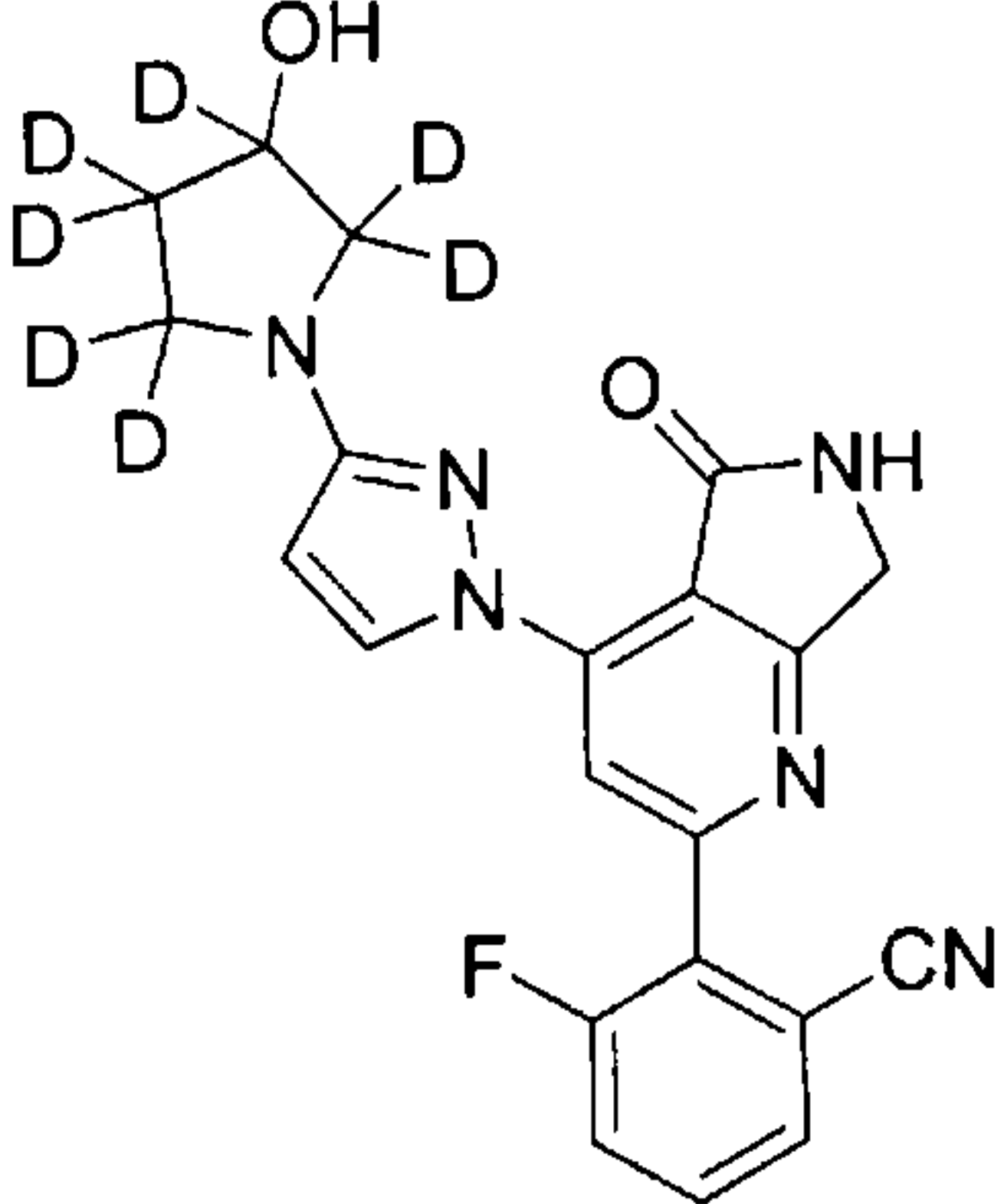
I-147	
I-148	
I-149	
I-150	
I-151	
I-152	
I-153	
I-154	

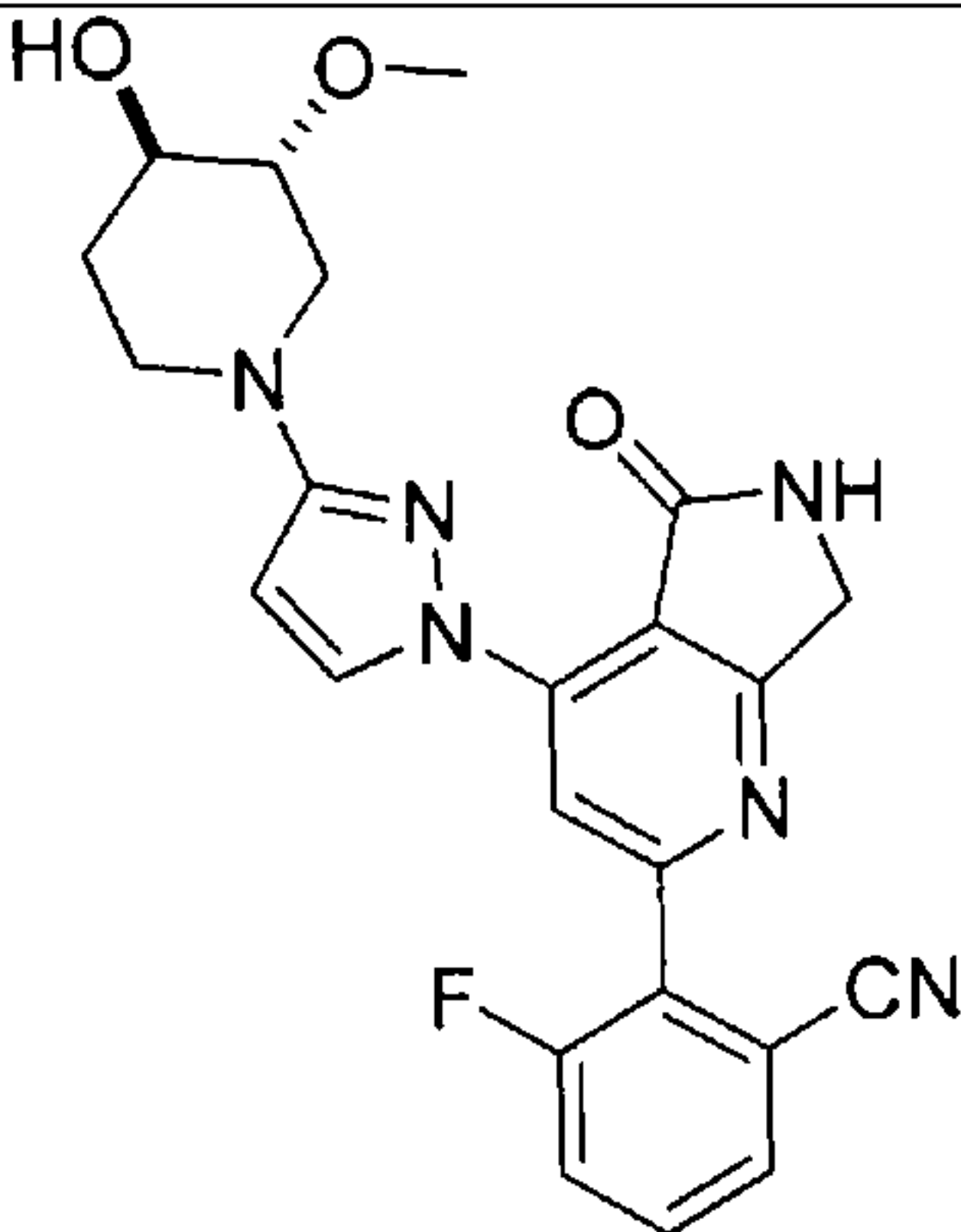
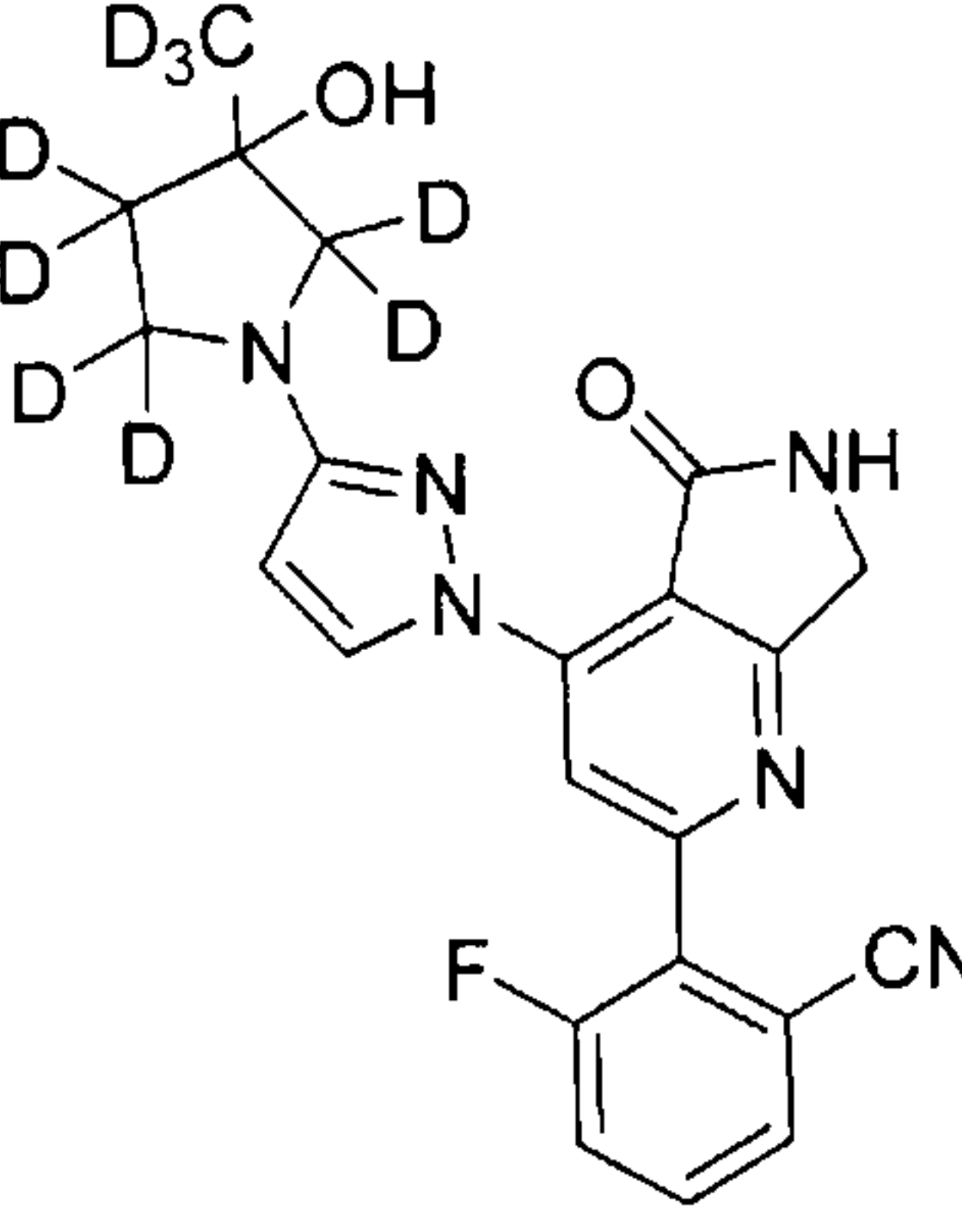
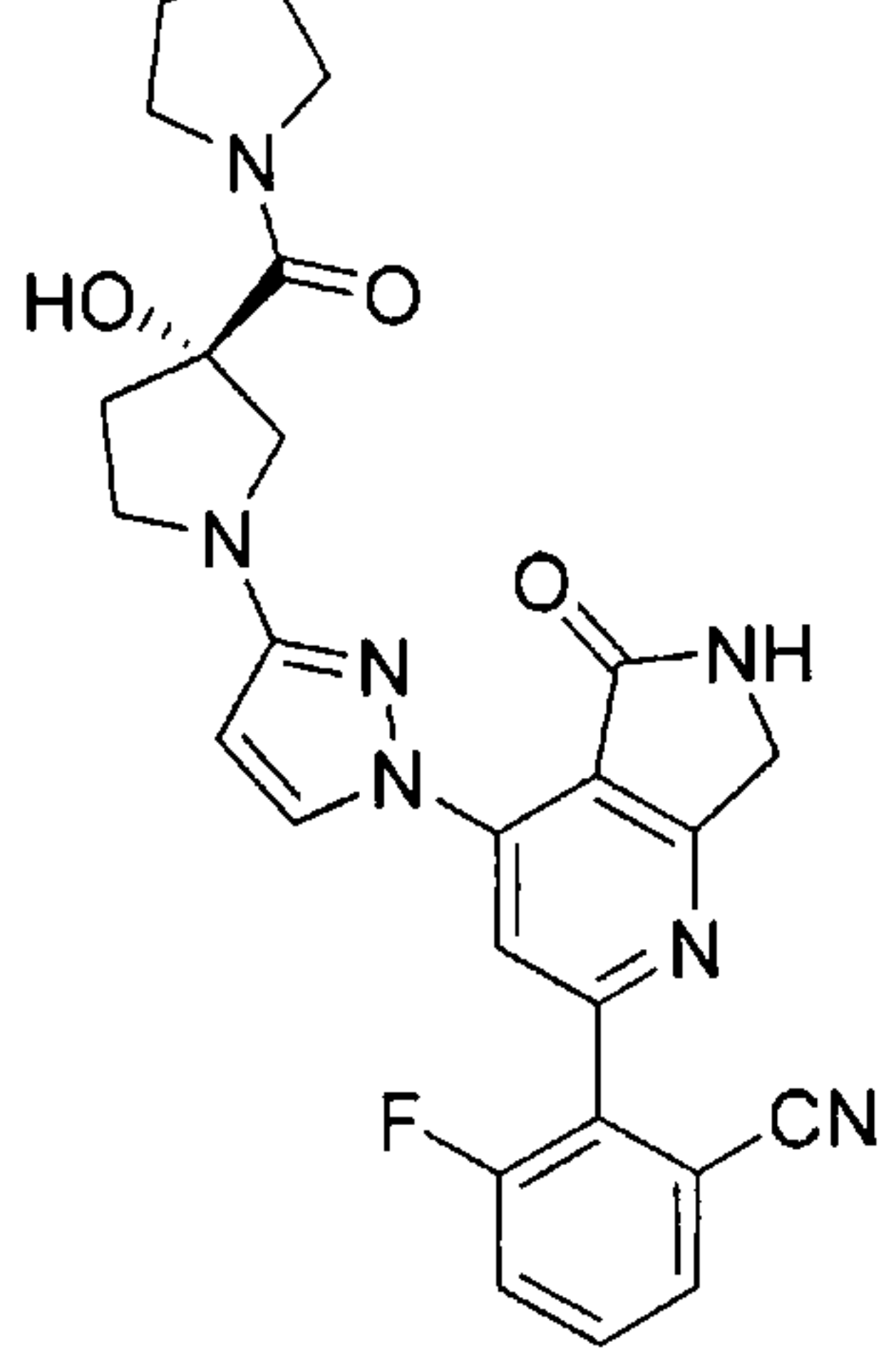
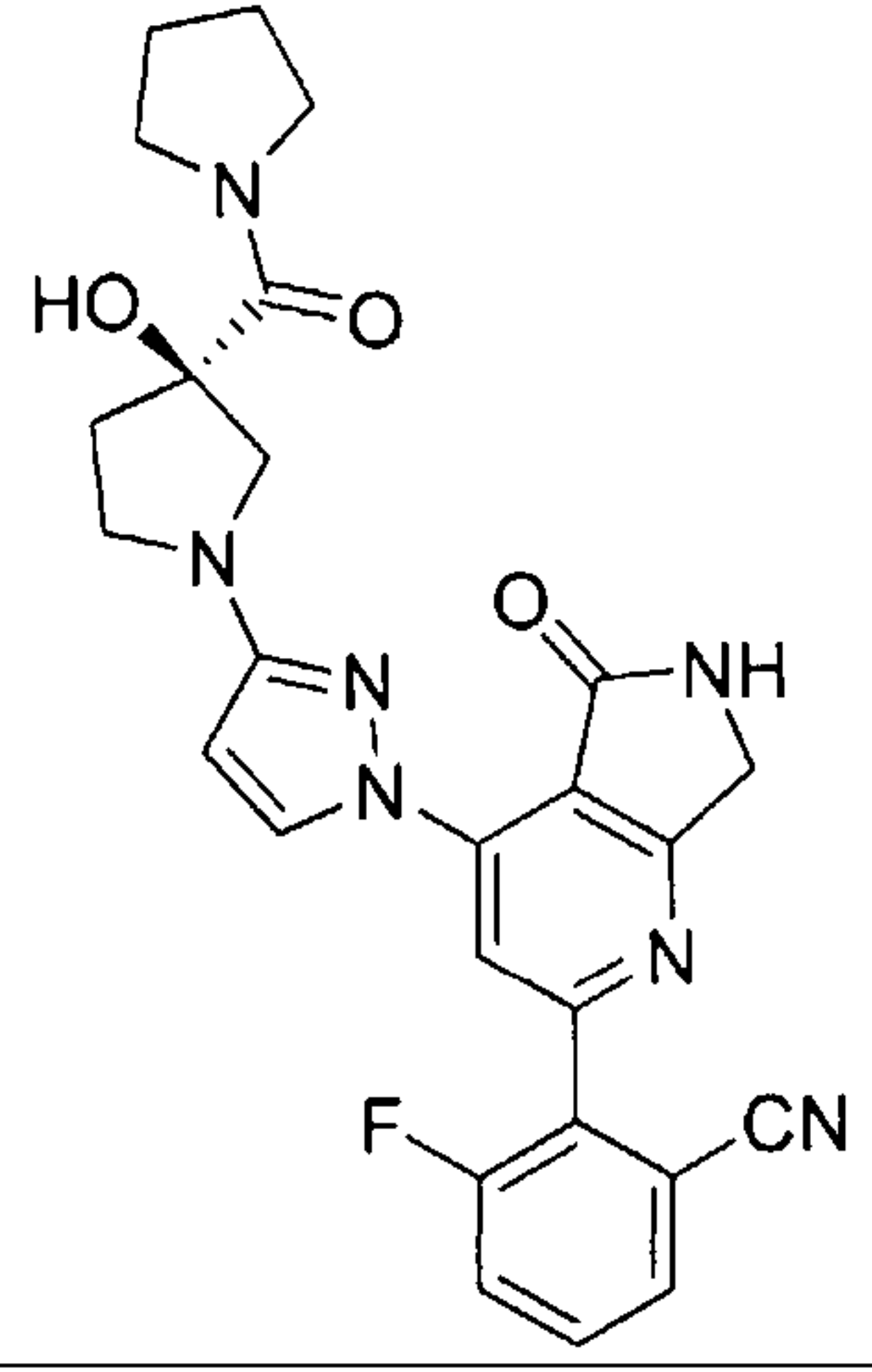
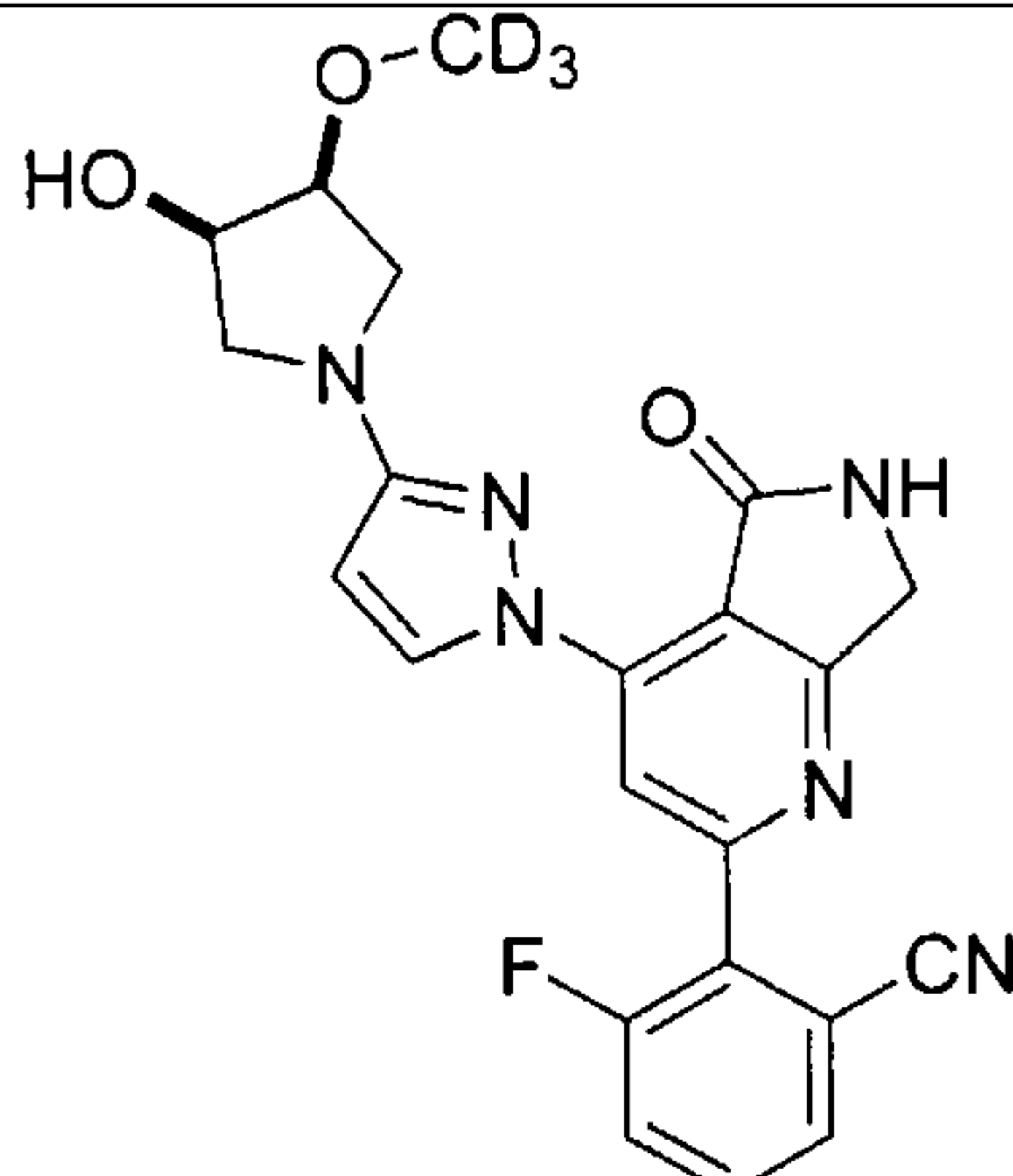
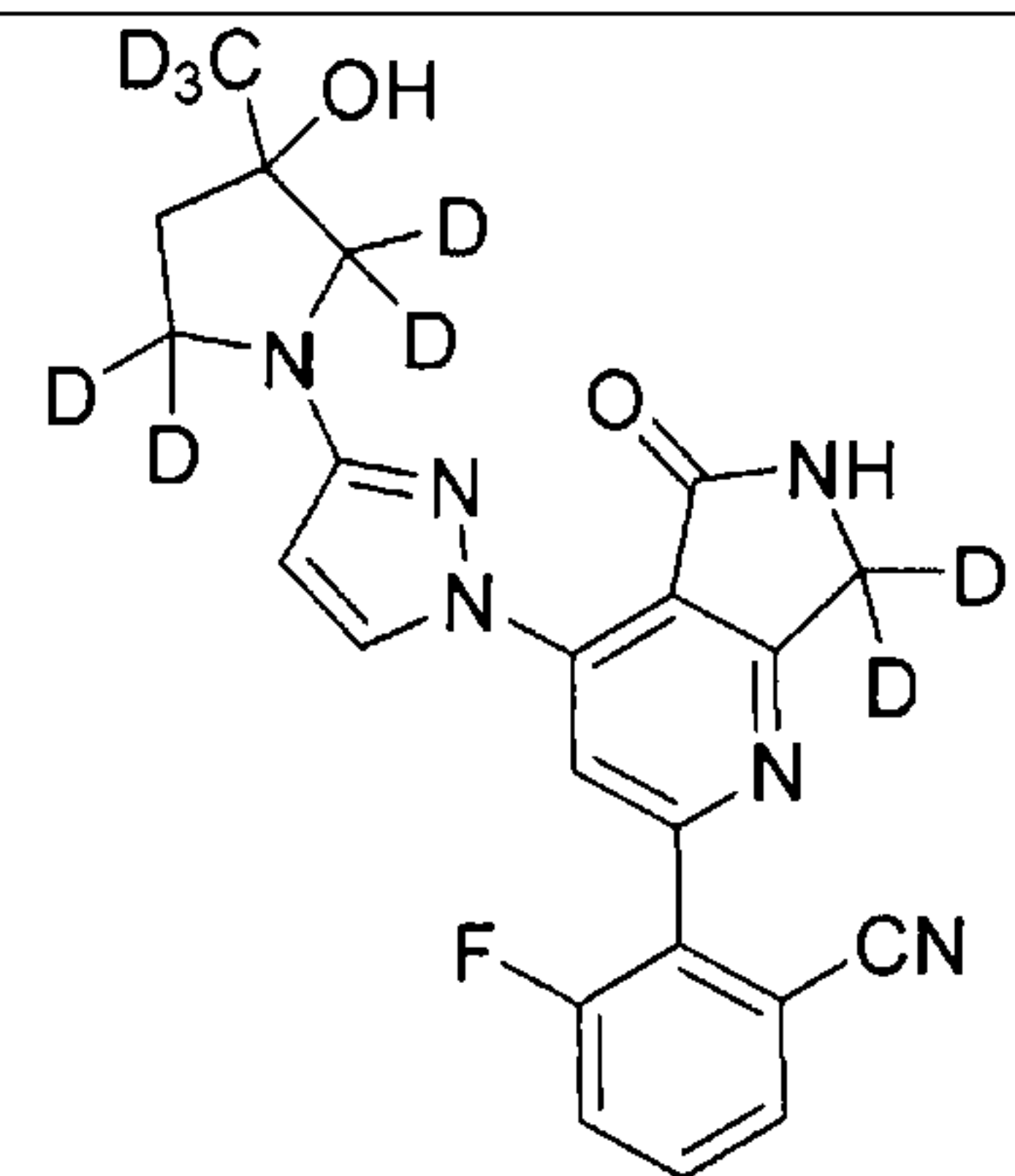
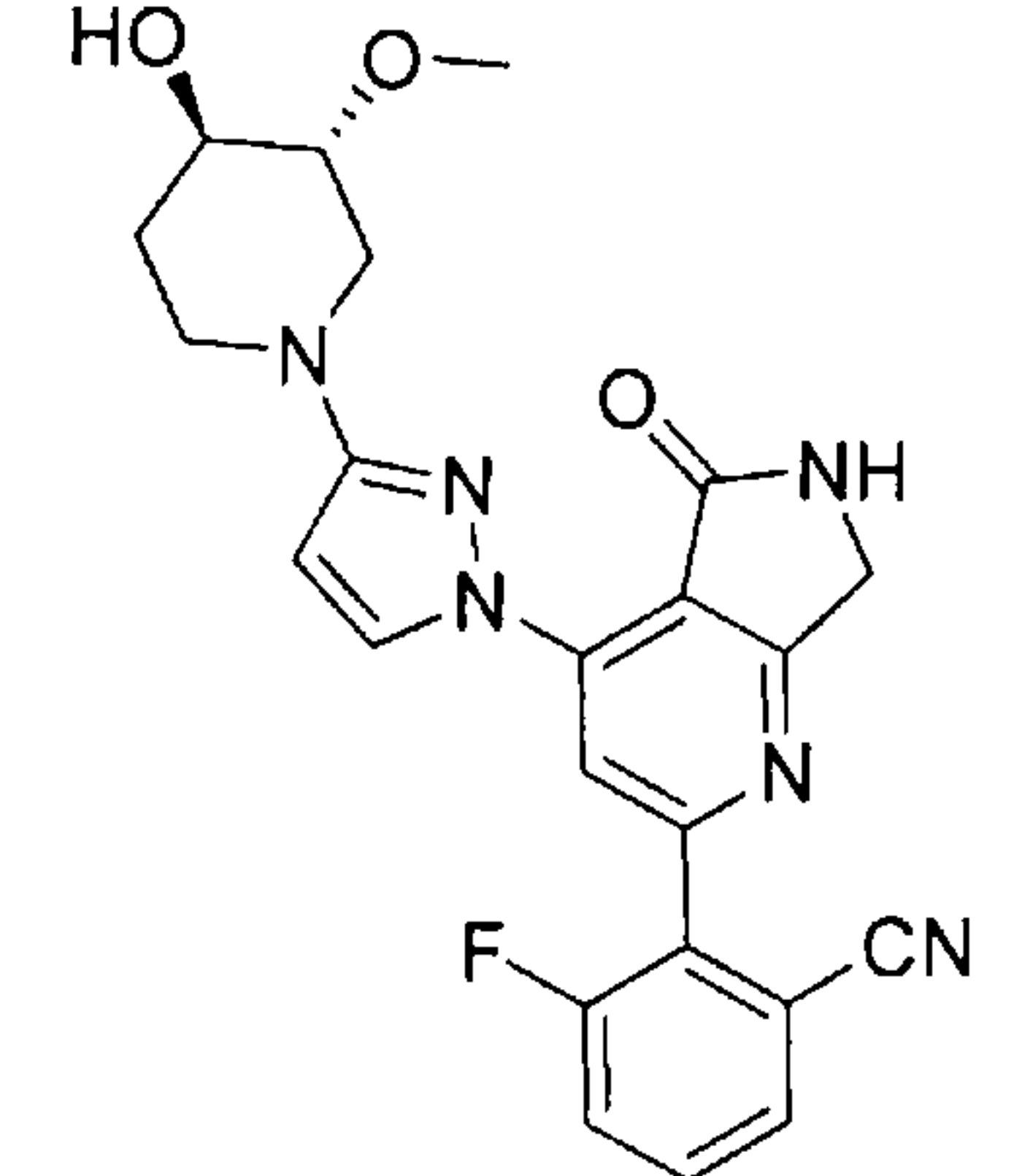
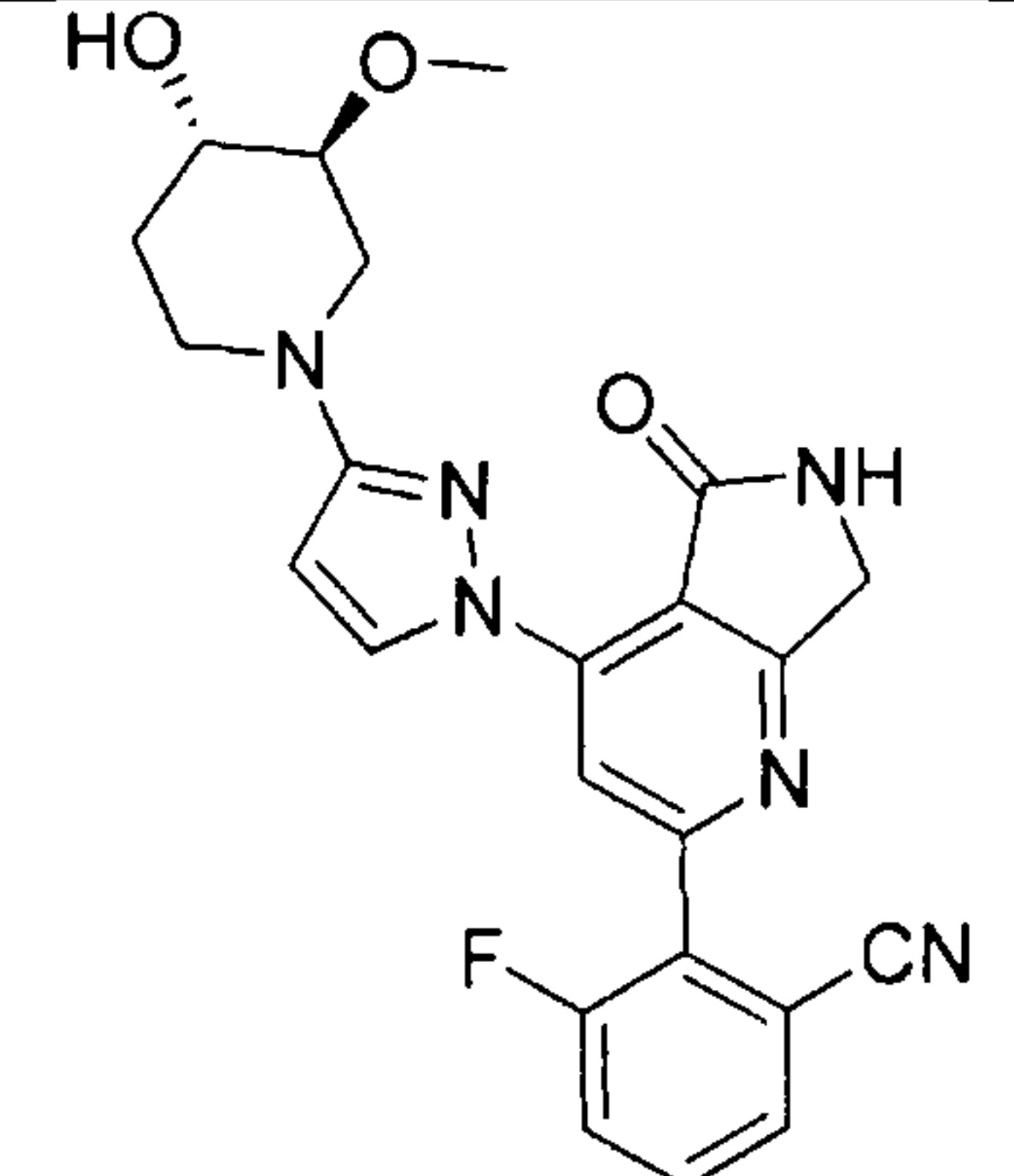
I-155		I-159	
I-156		I-160	
I-157		I-161	
I-158		I-162	

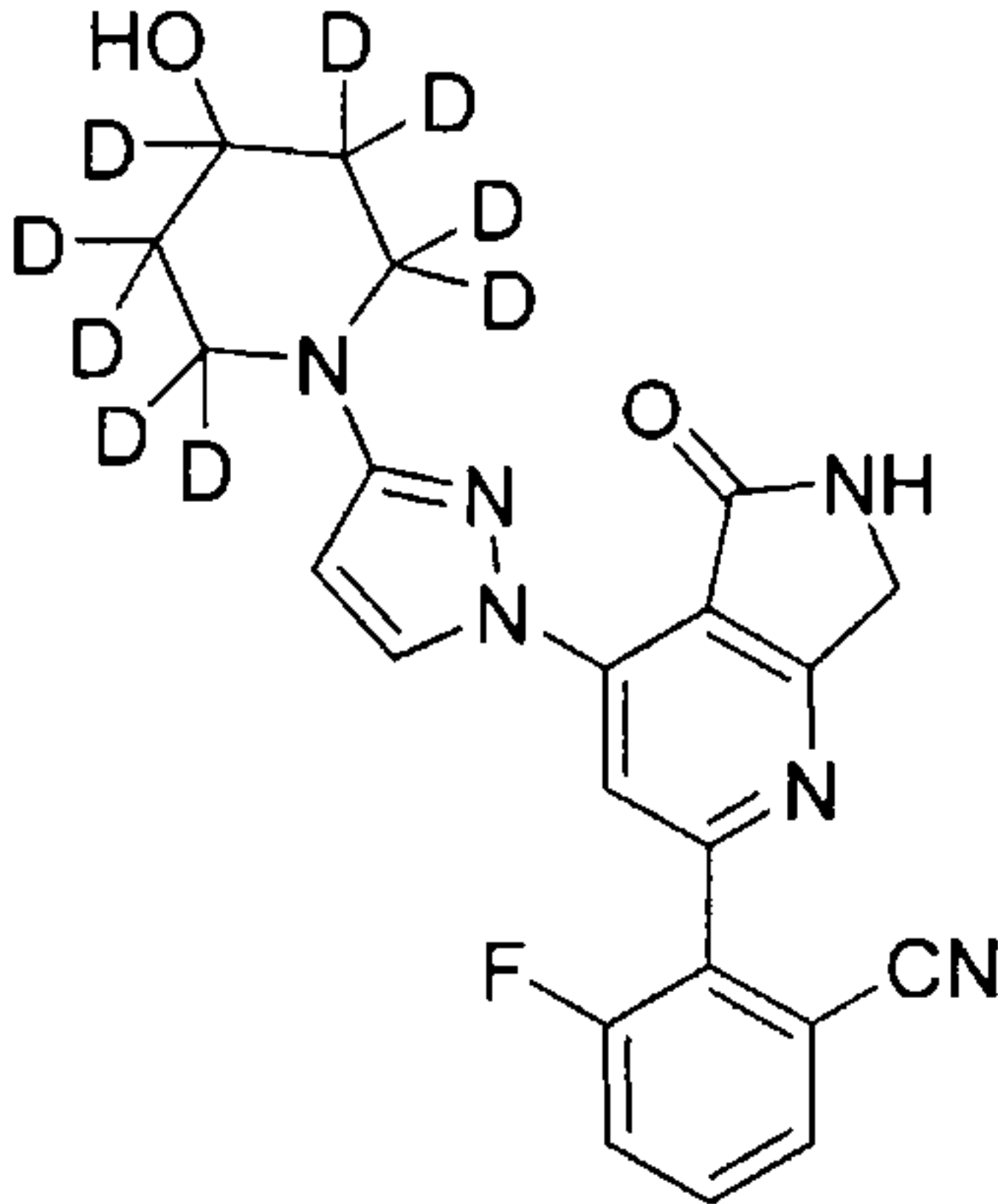
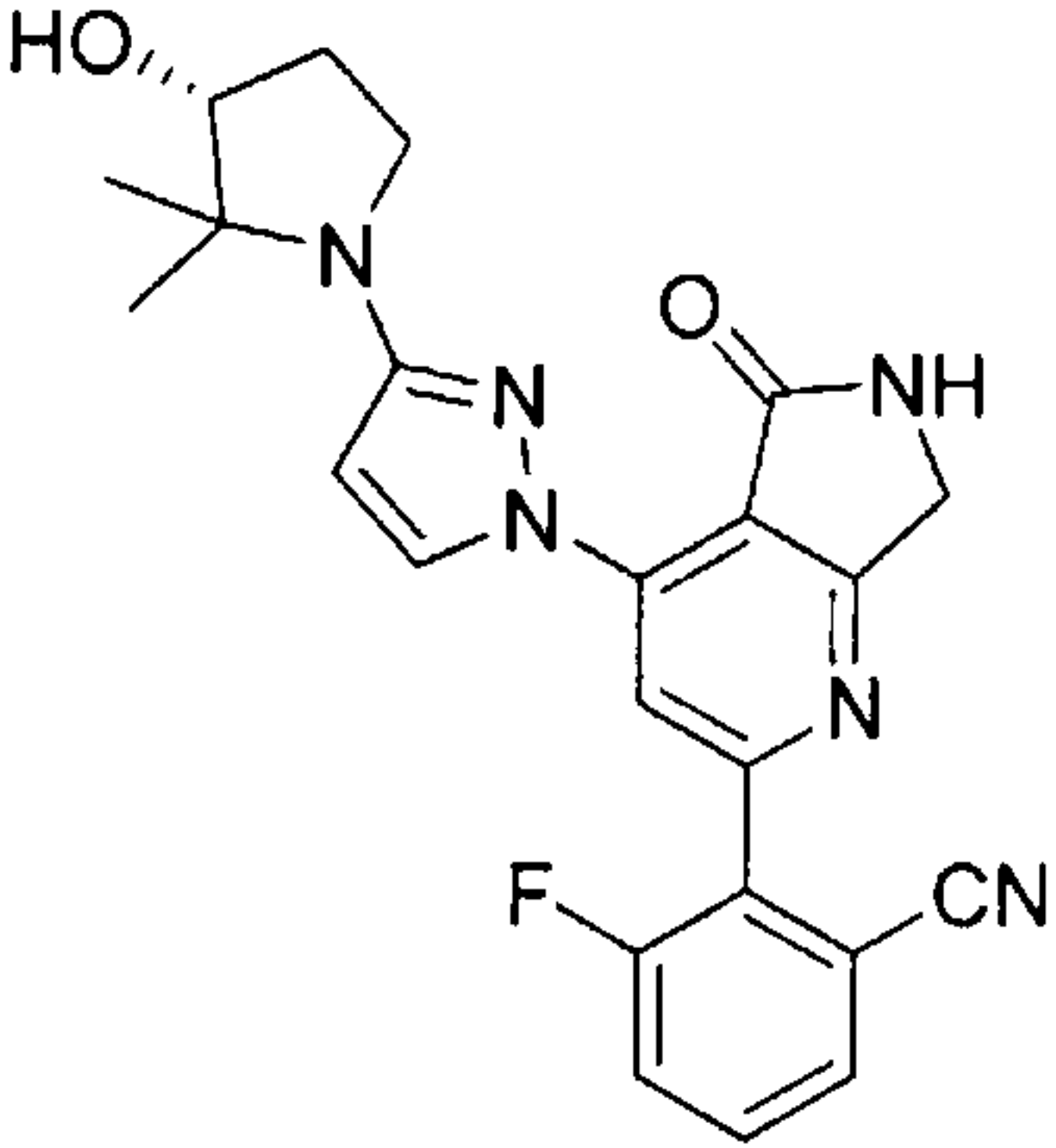
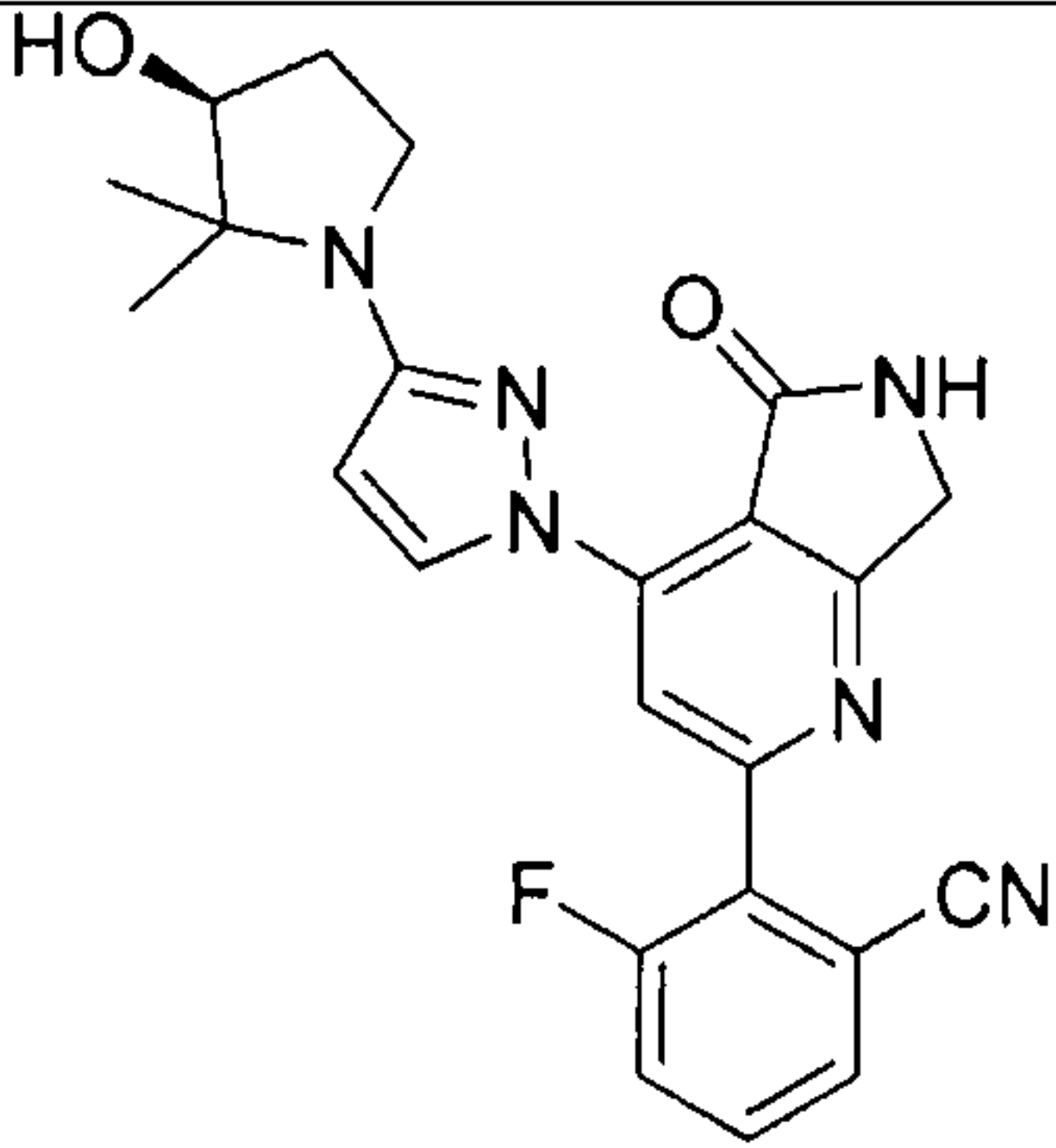
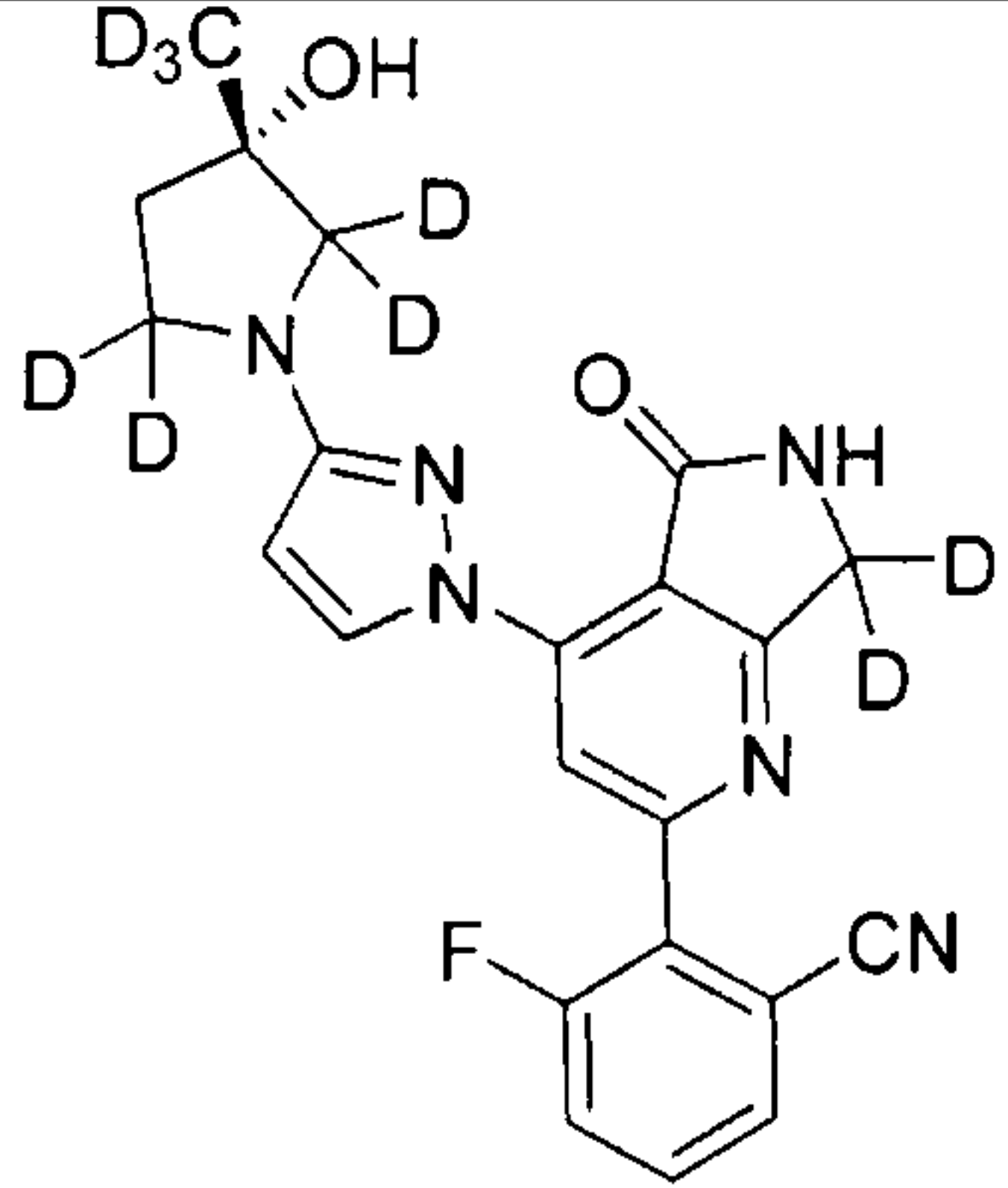
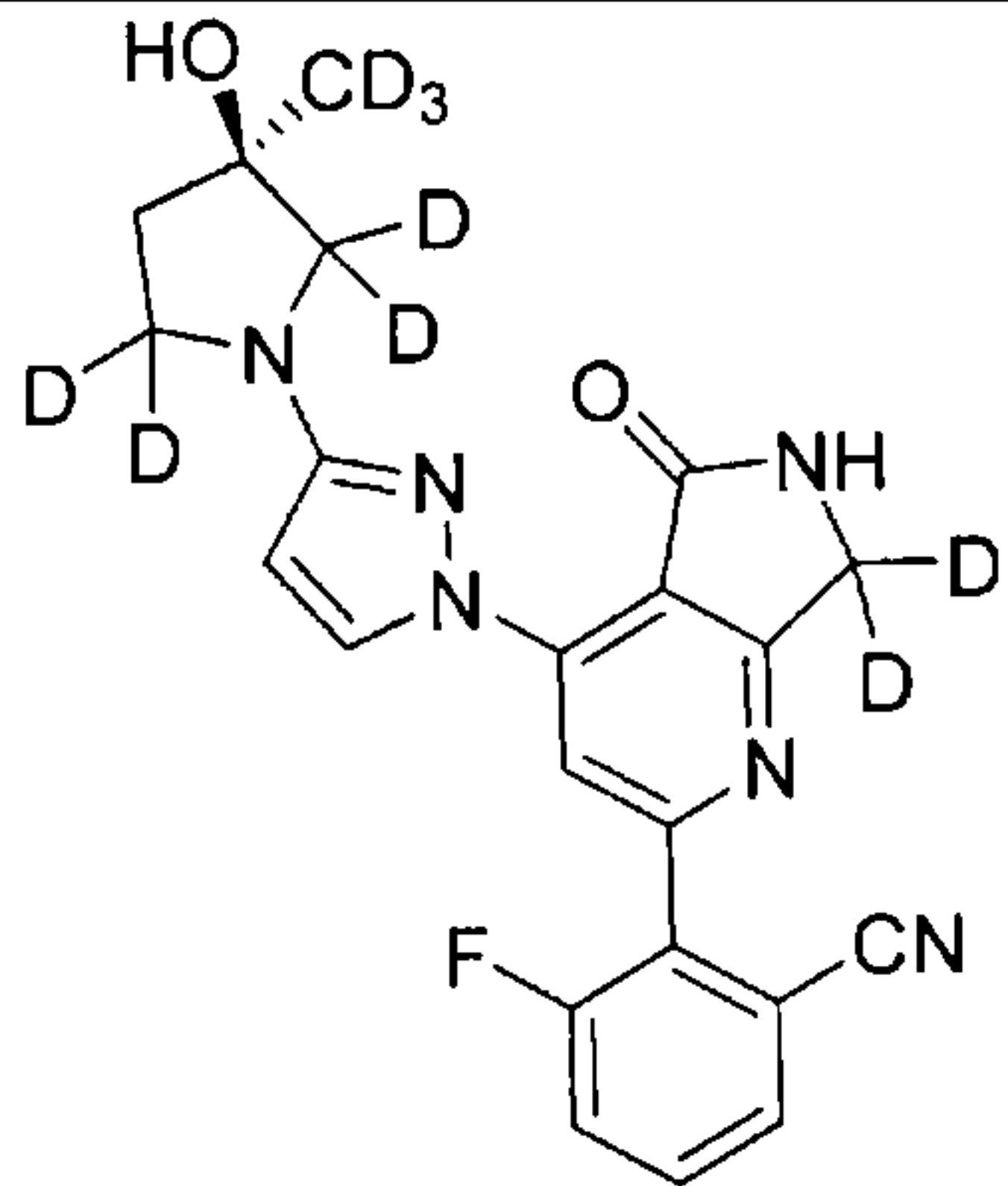
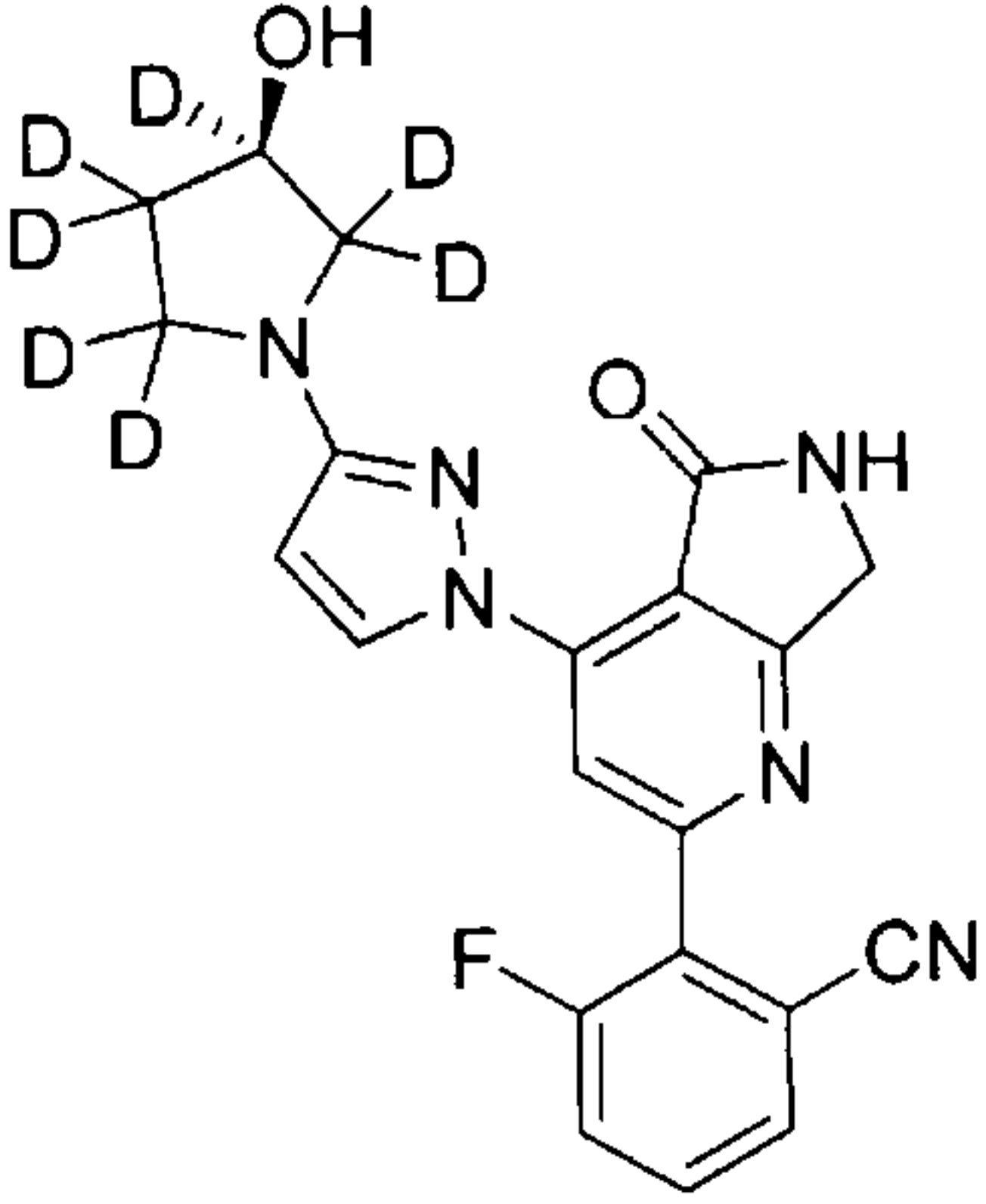
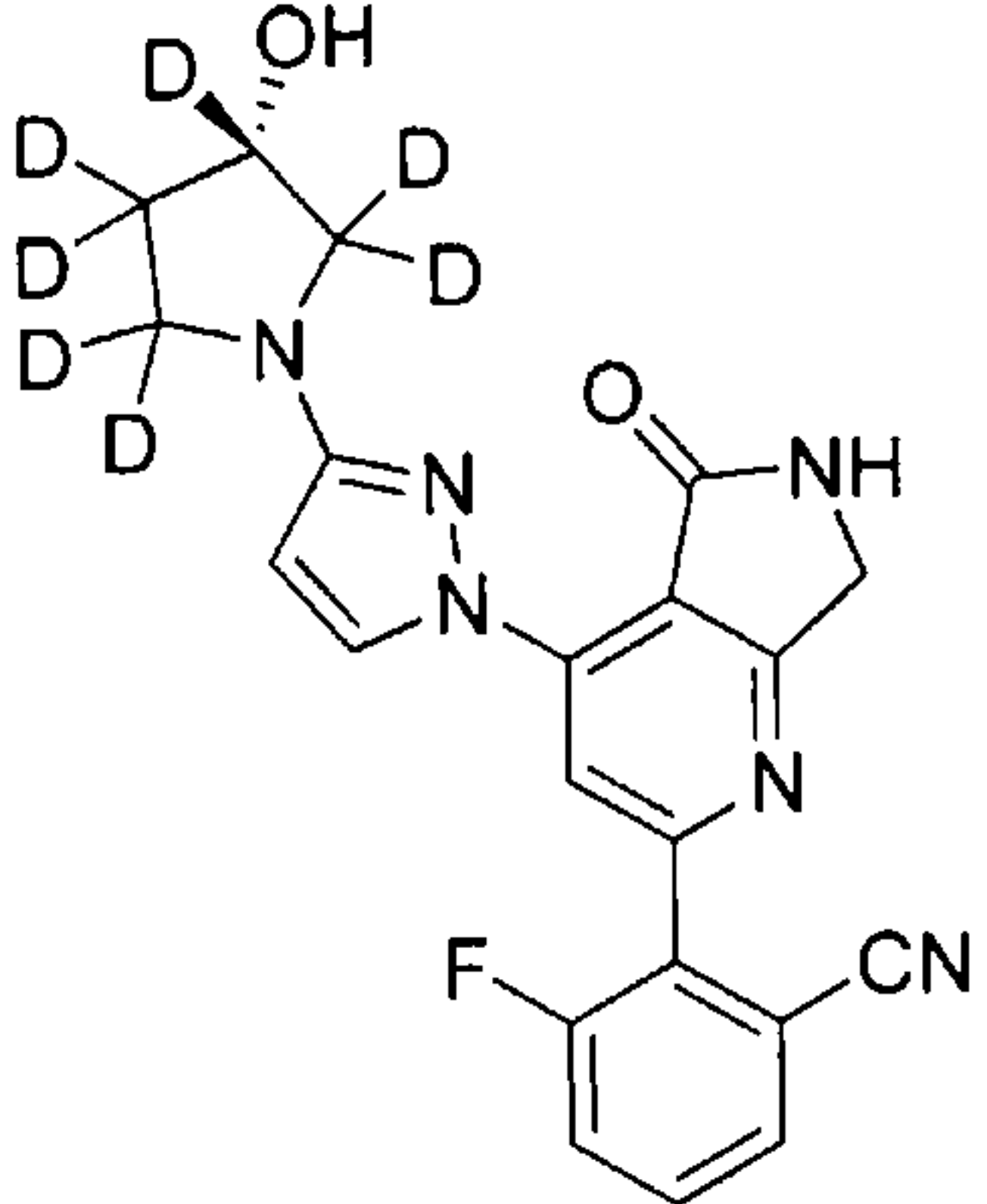
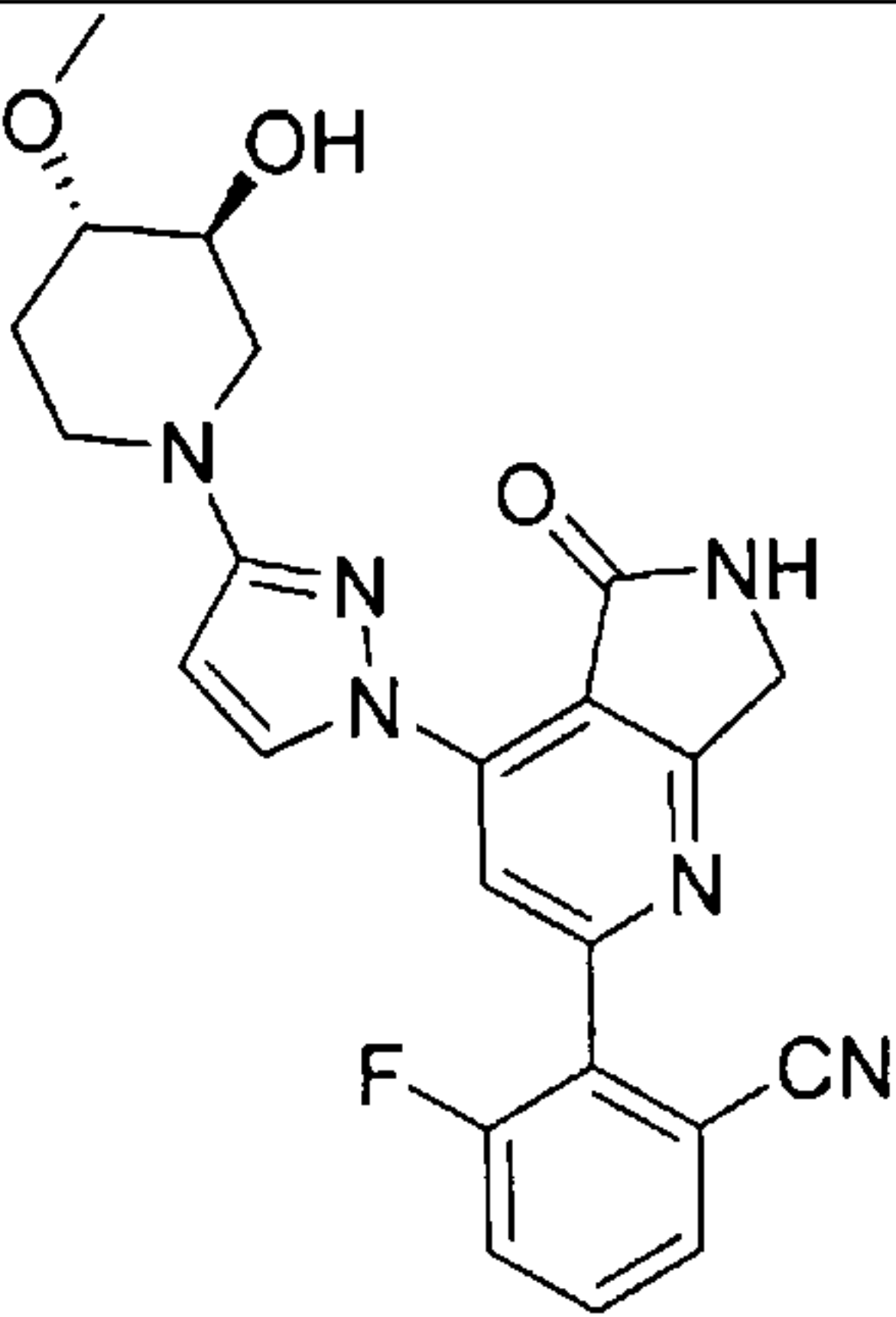
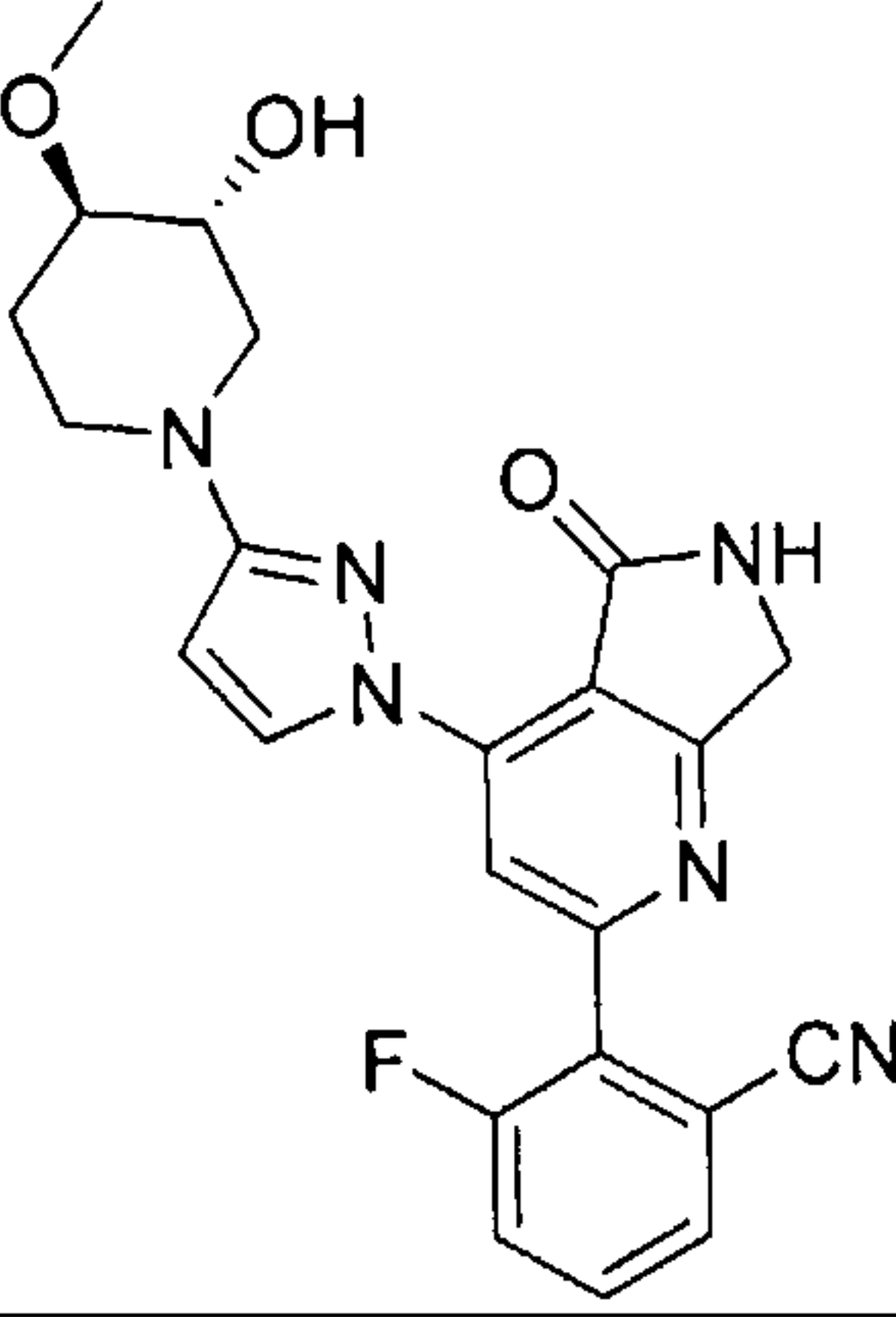
I-163		I-167	
I-164		I-168	
I-165		I-169	
I-166		I-170	

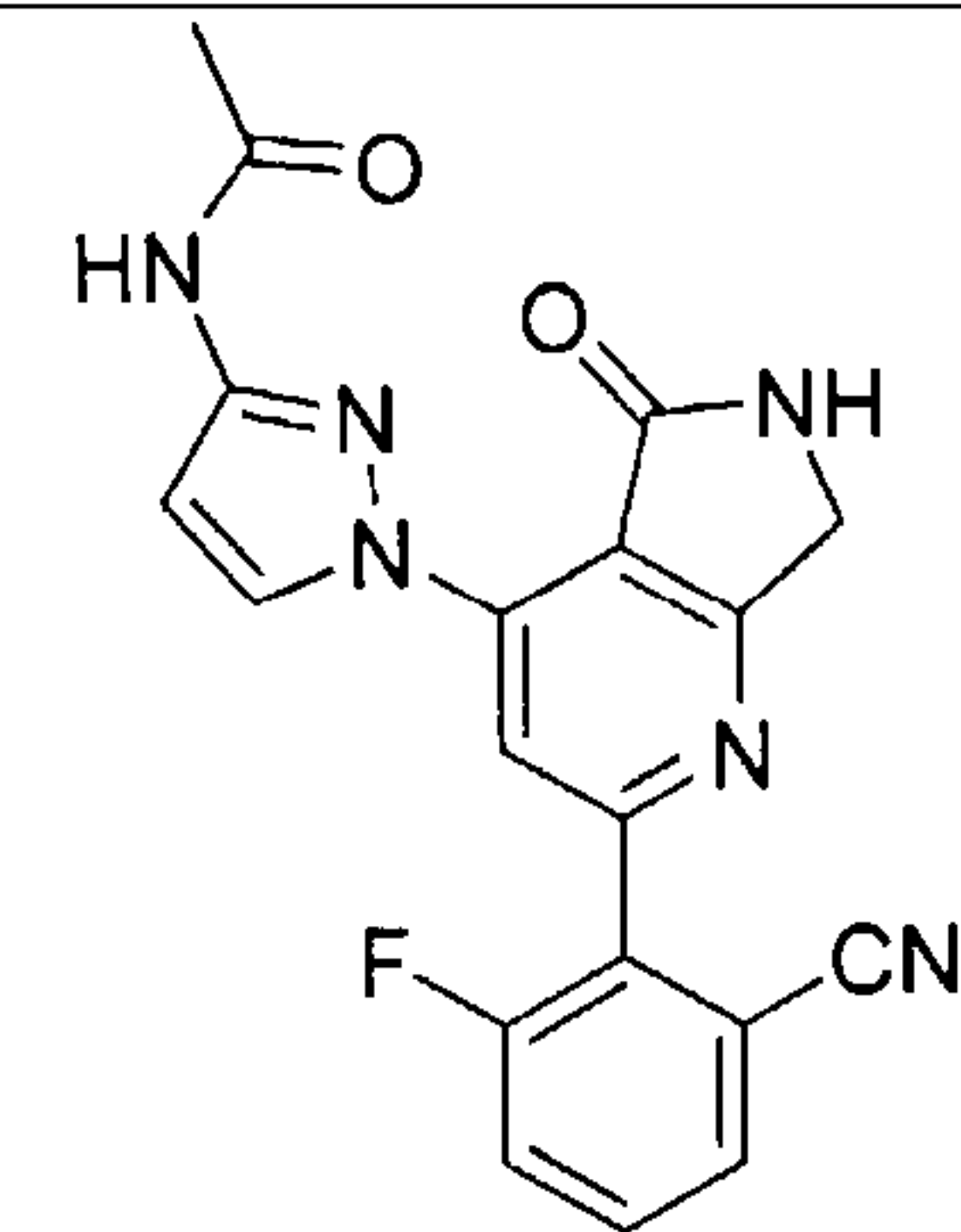
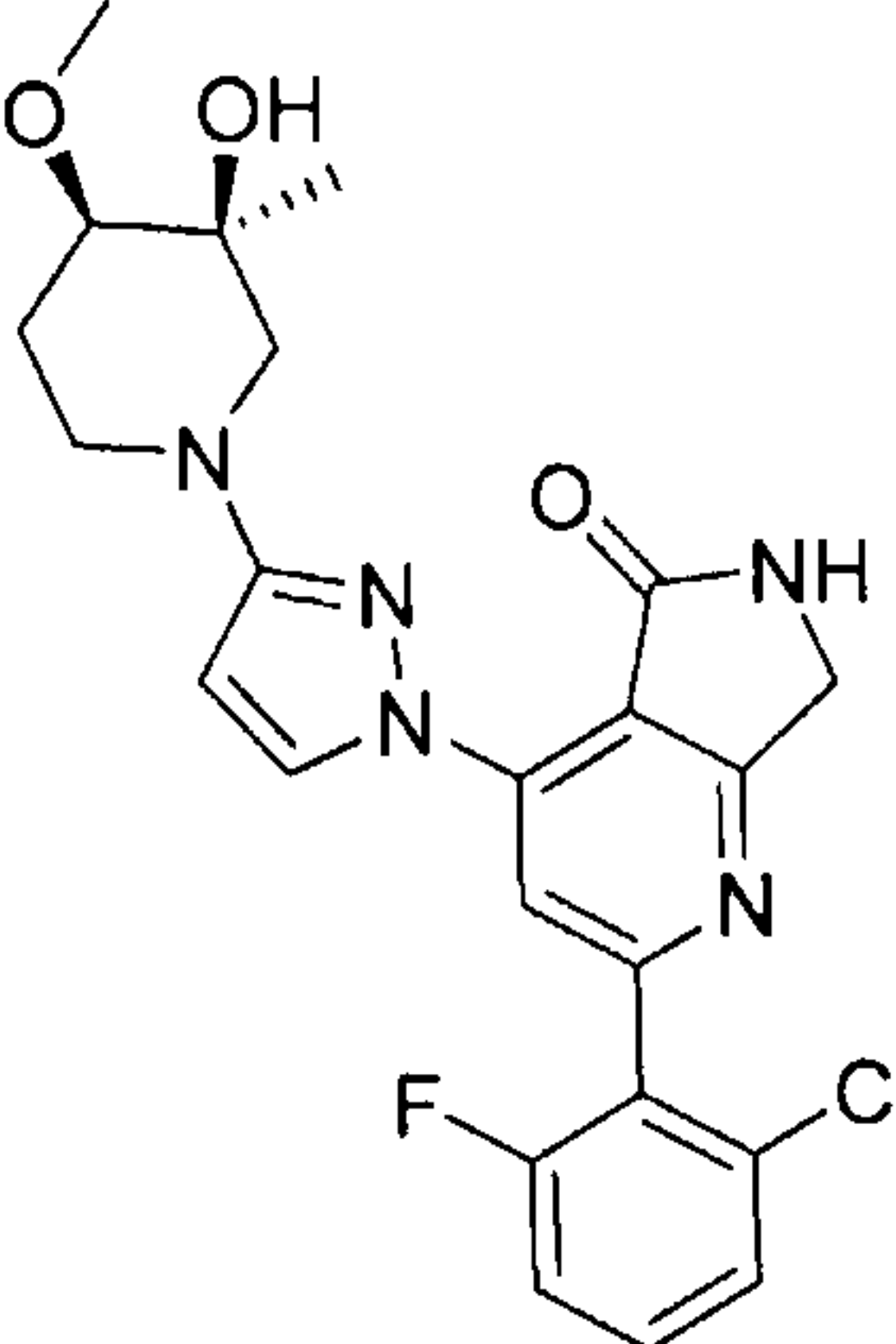
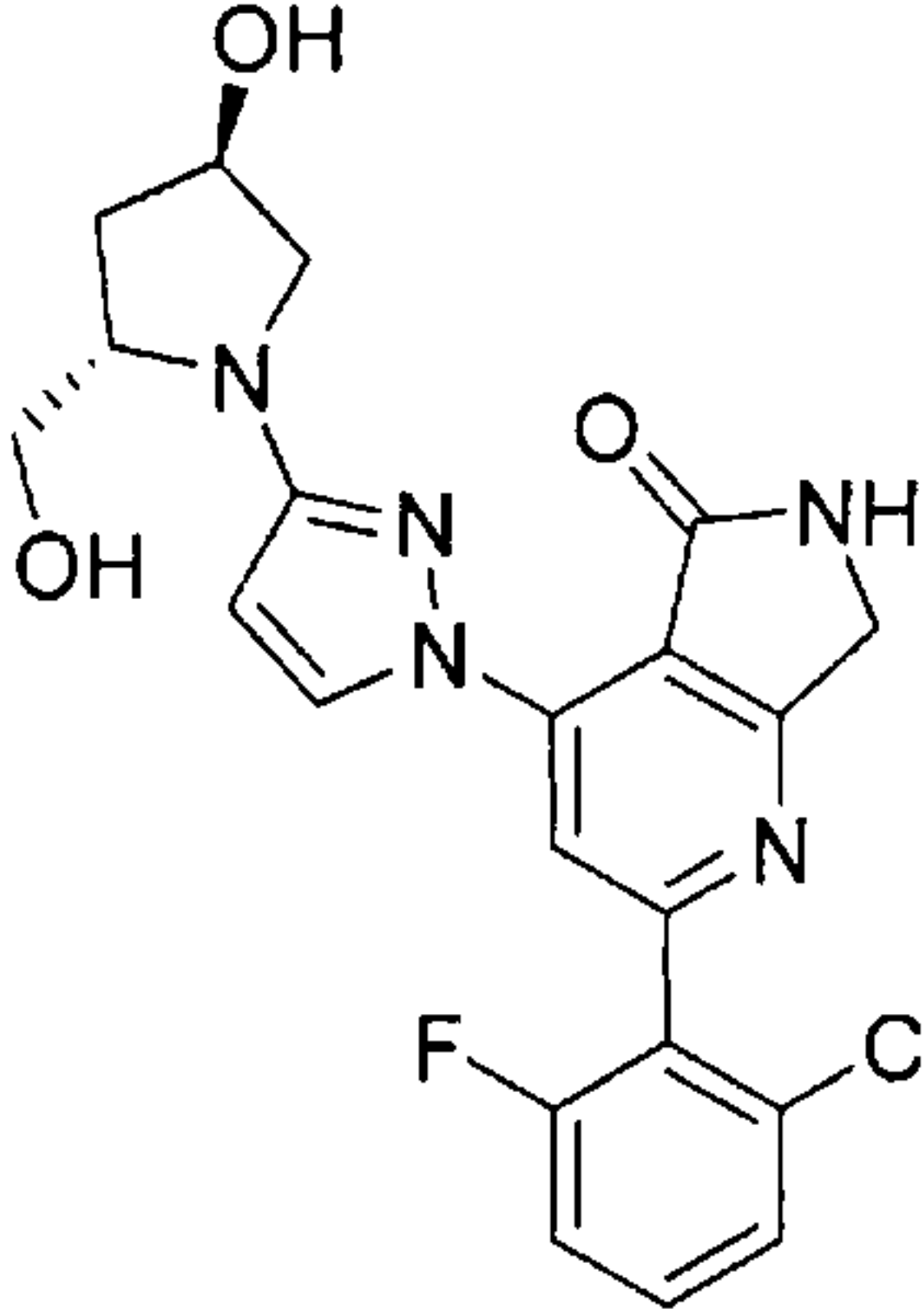
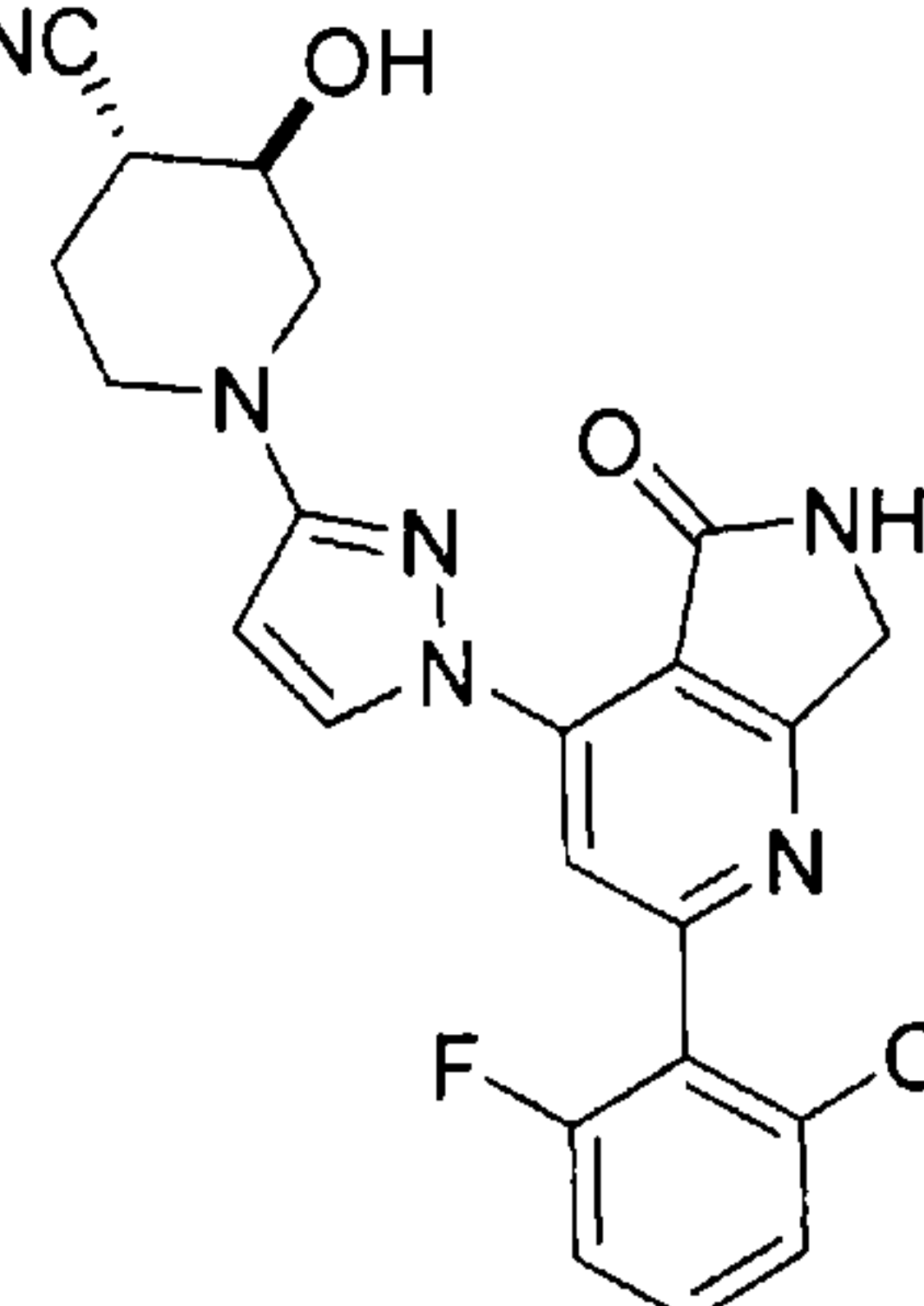
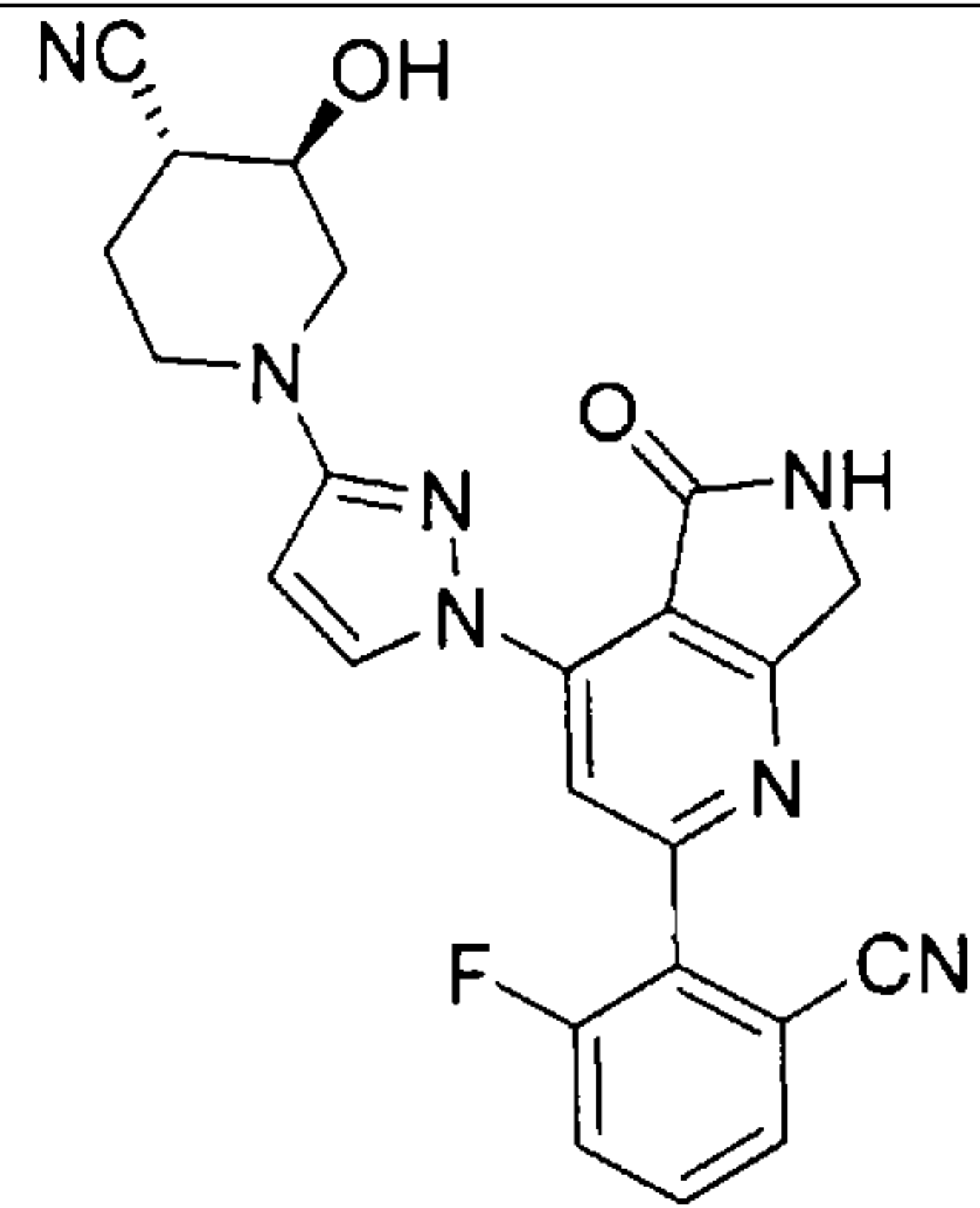
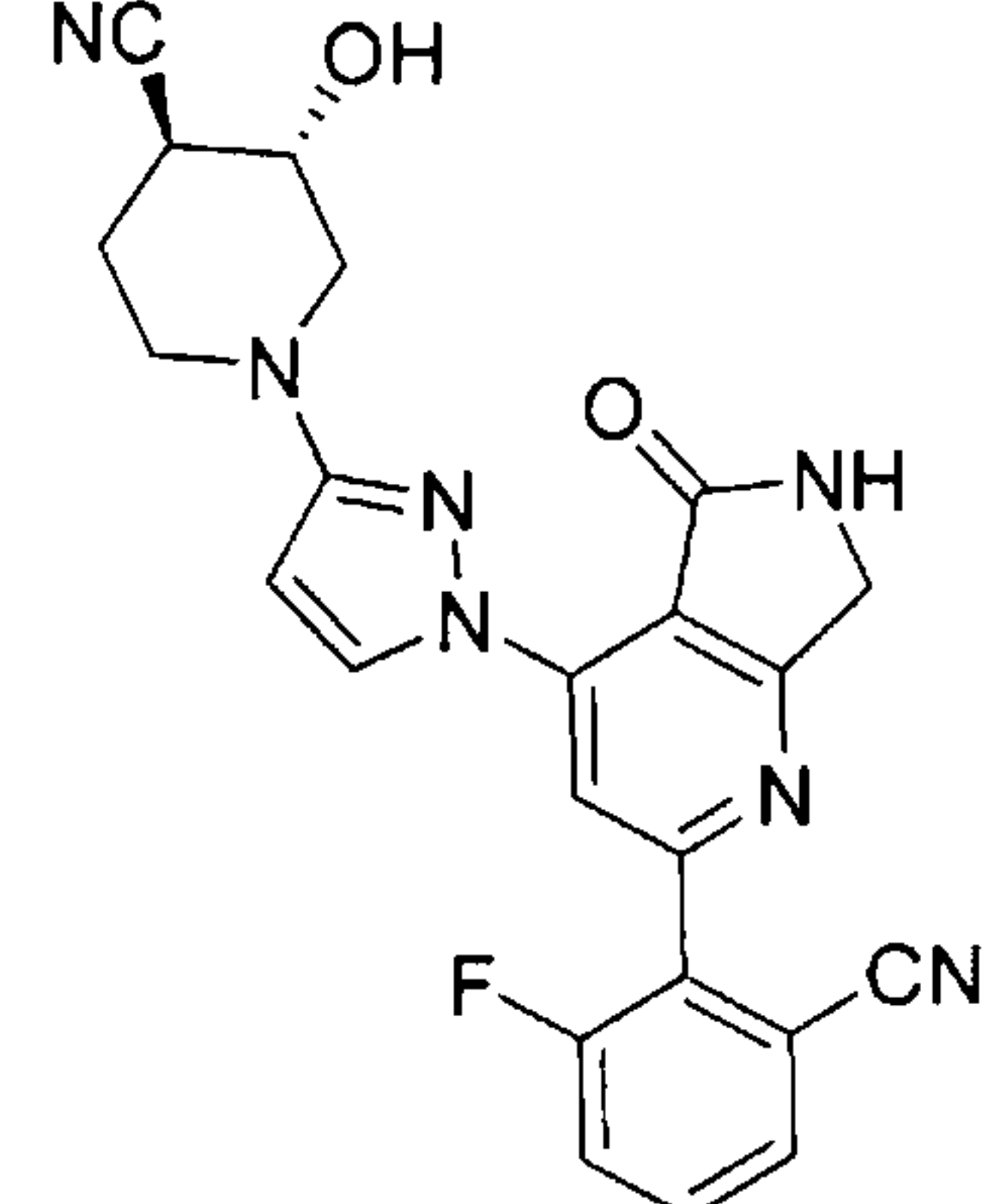
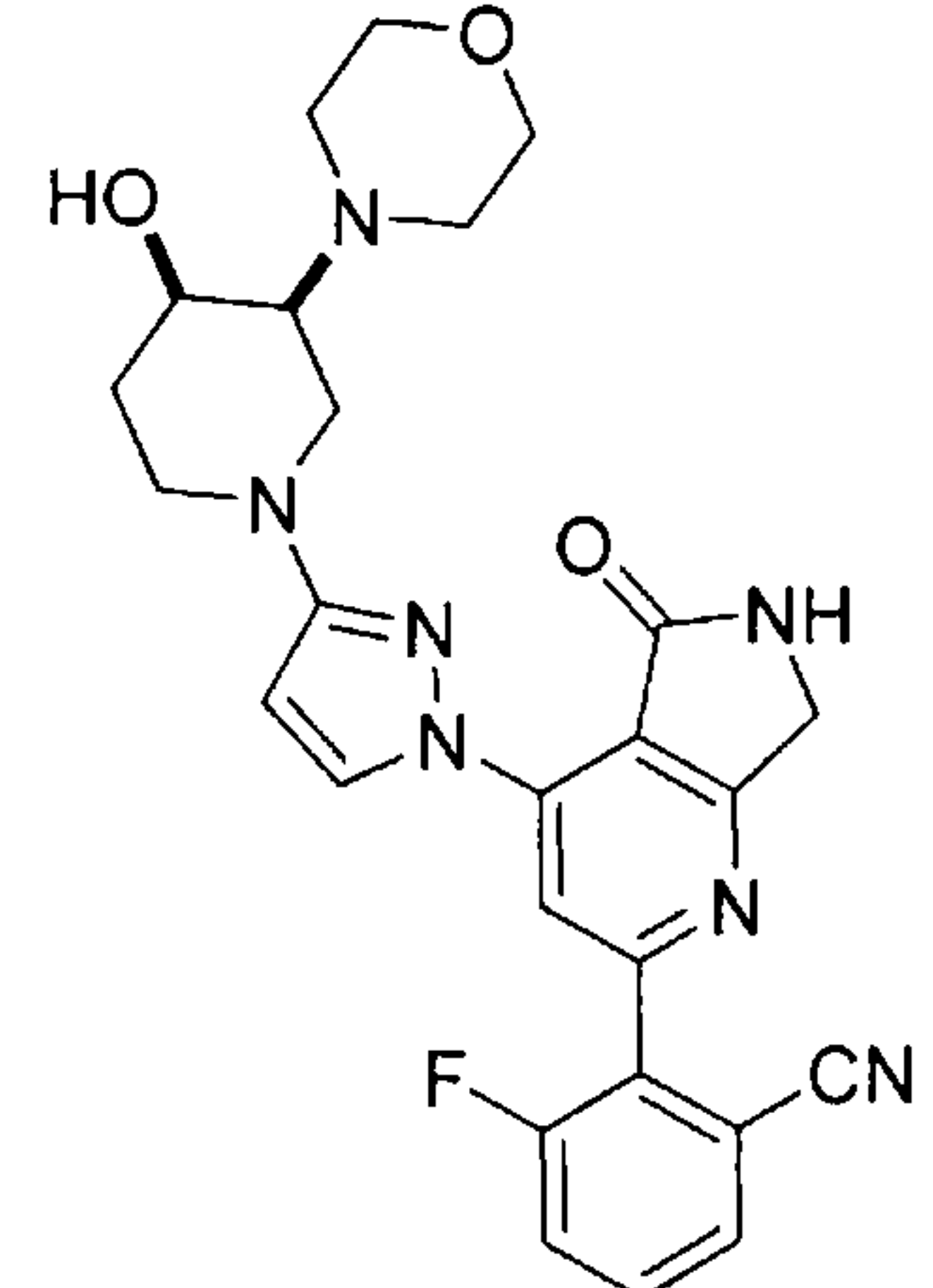
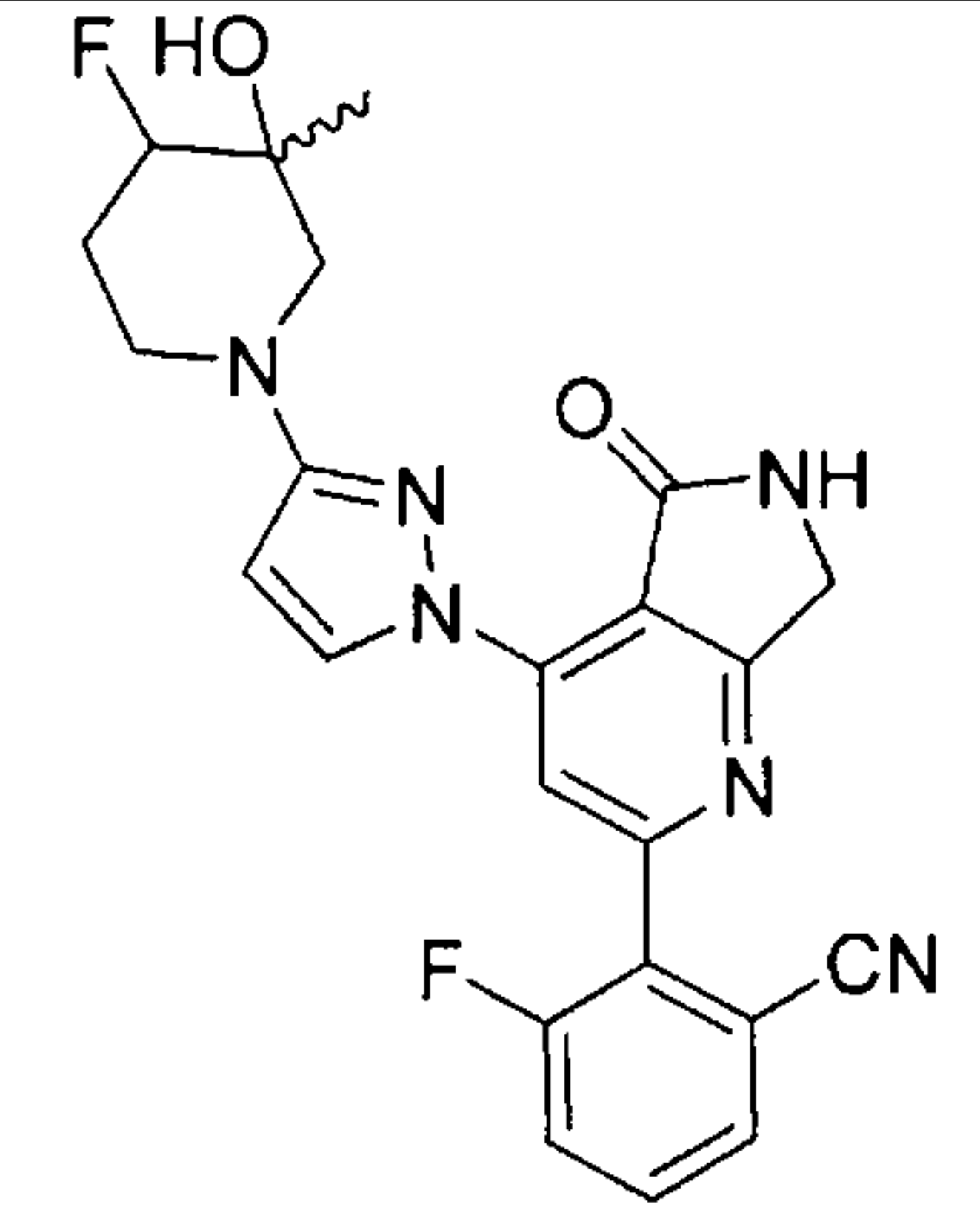
I-171		I-175	
I-172		I-176	
I-173		I-177	
I-174		I-178	

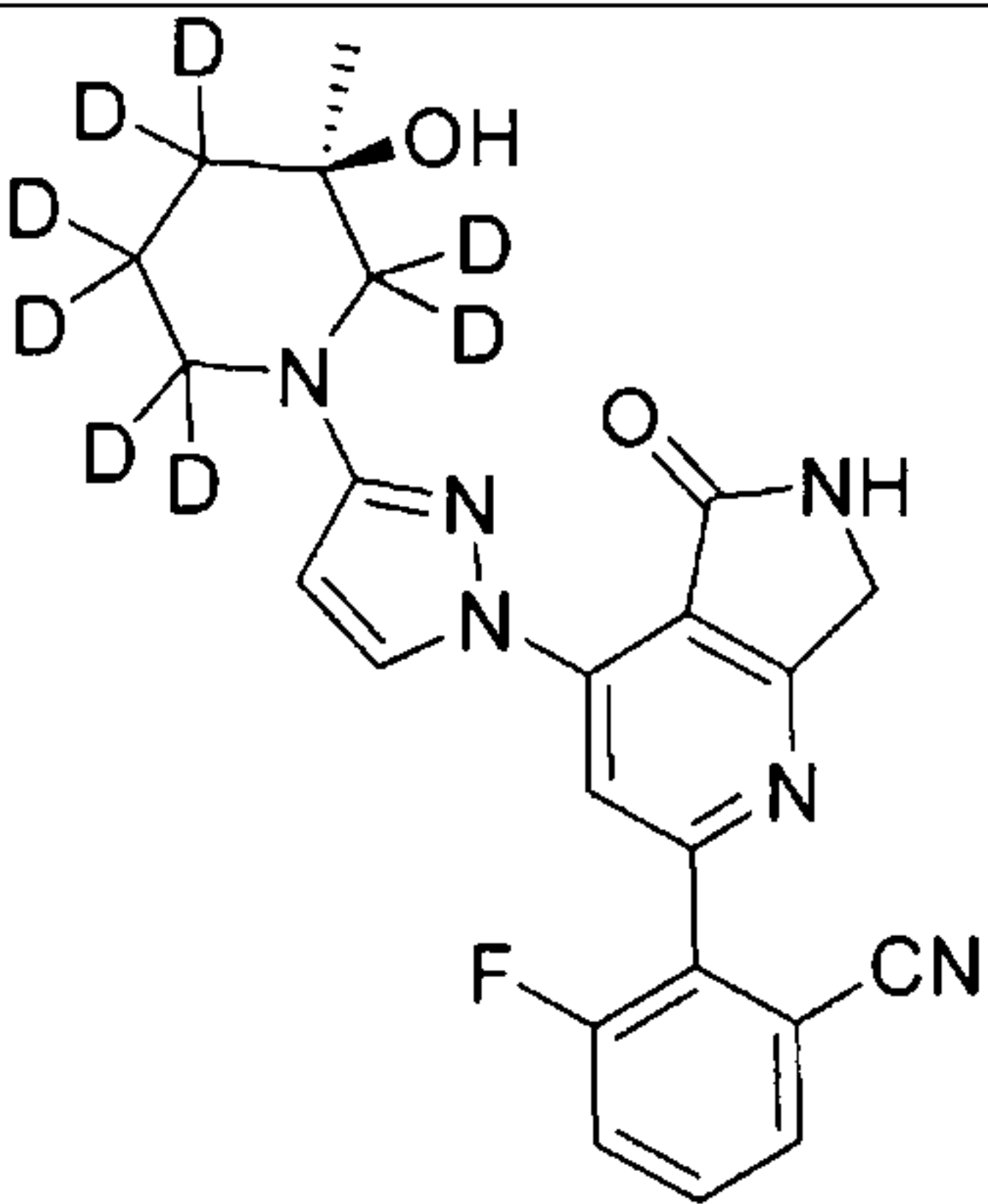
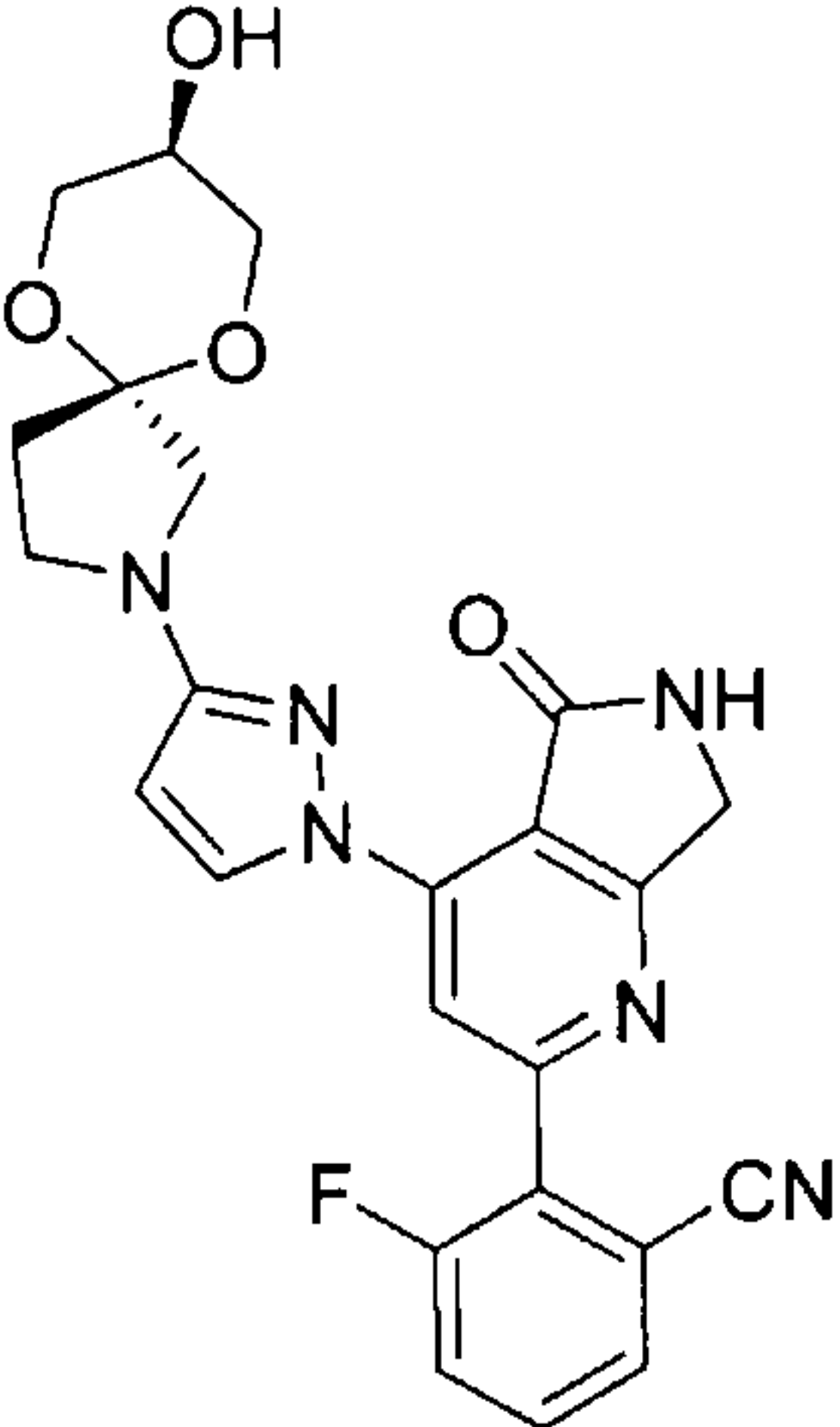
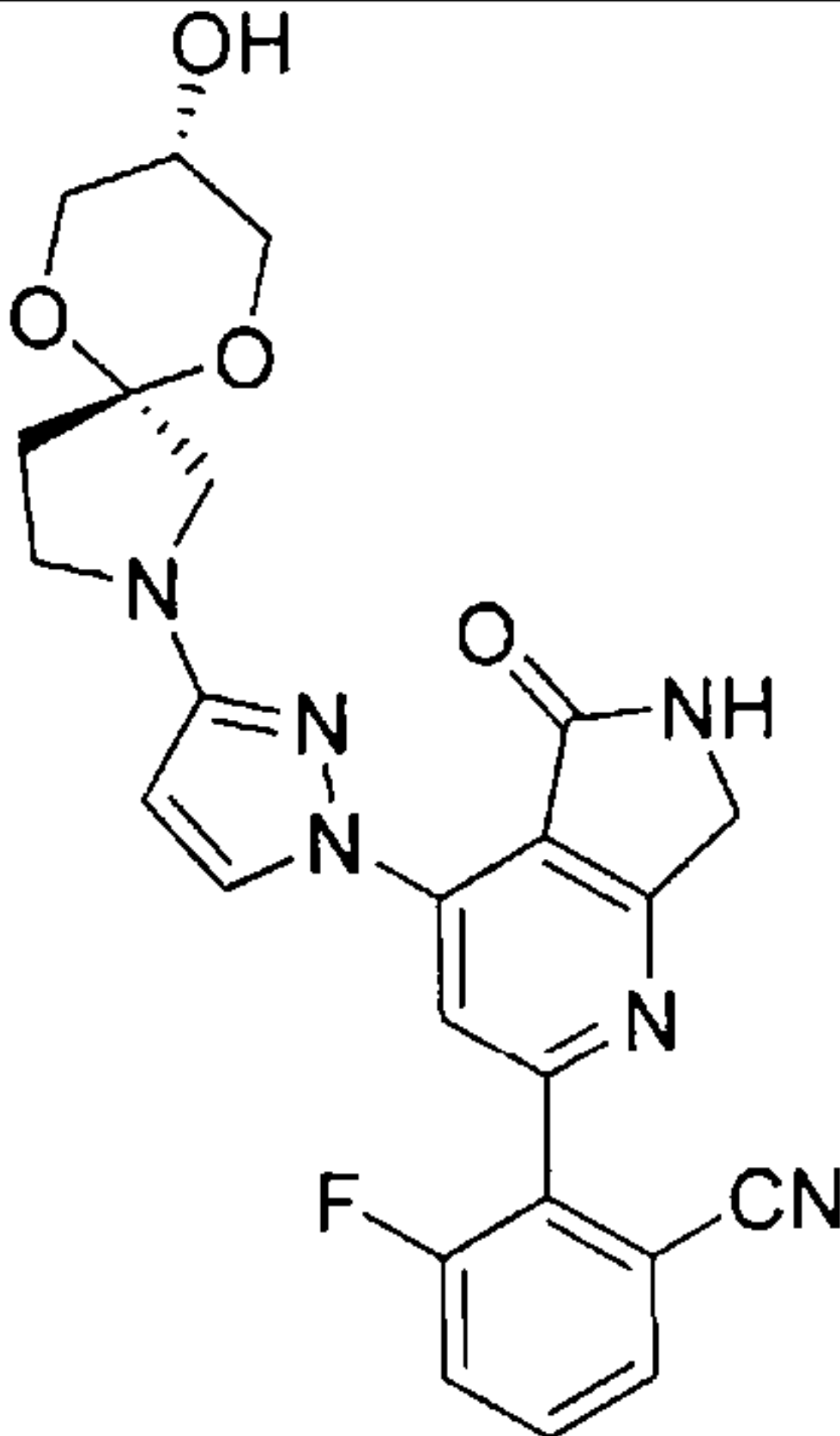
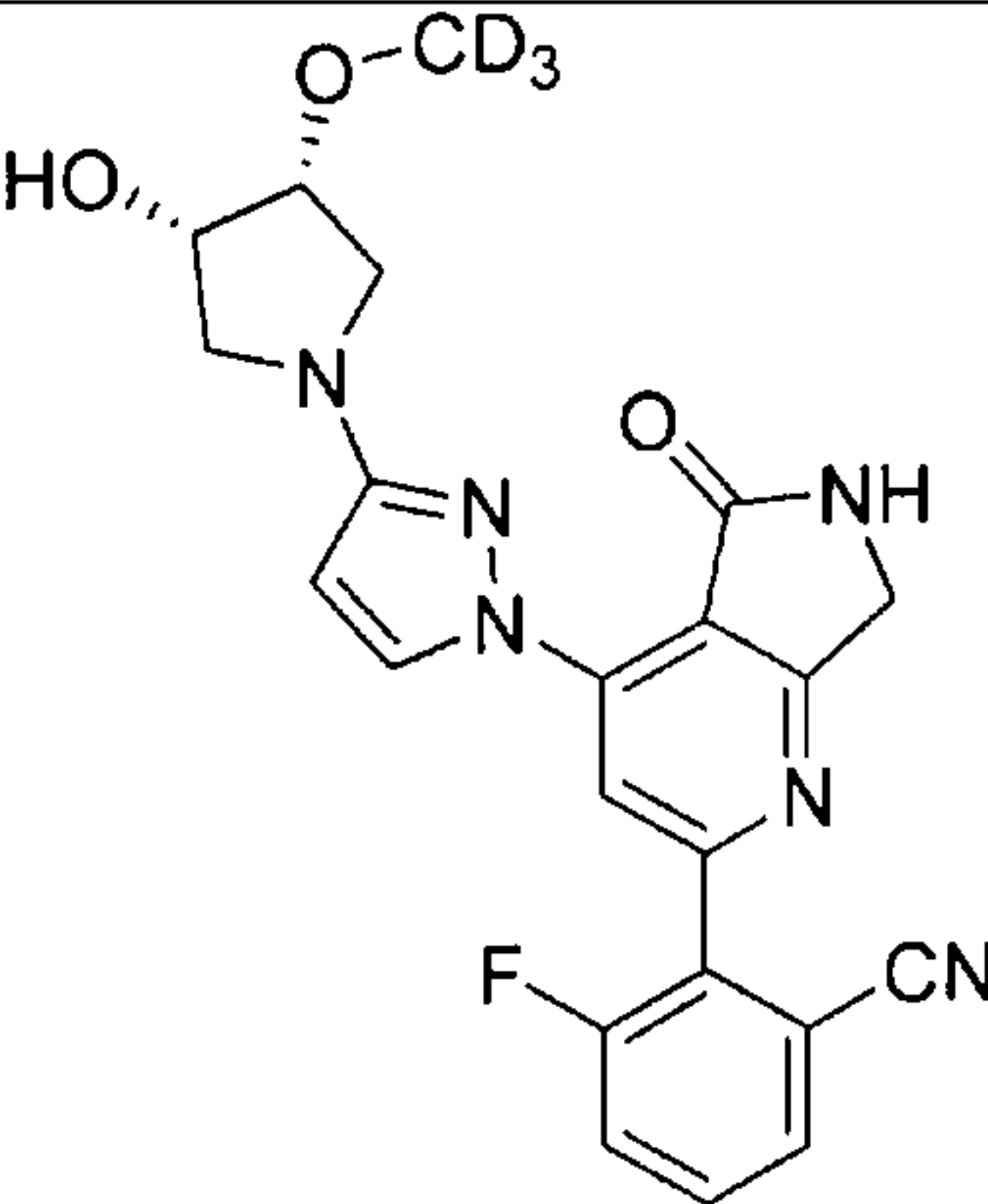
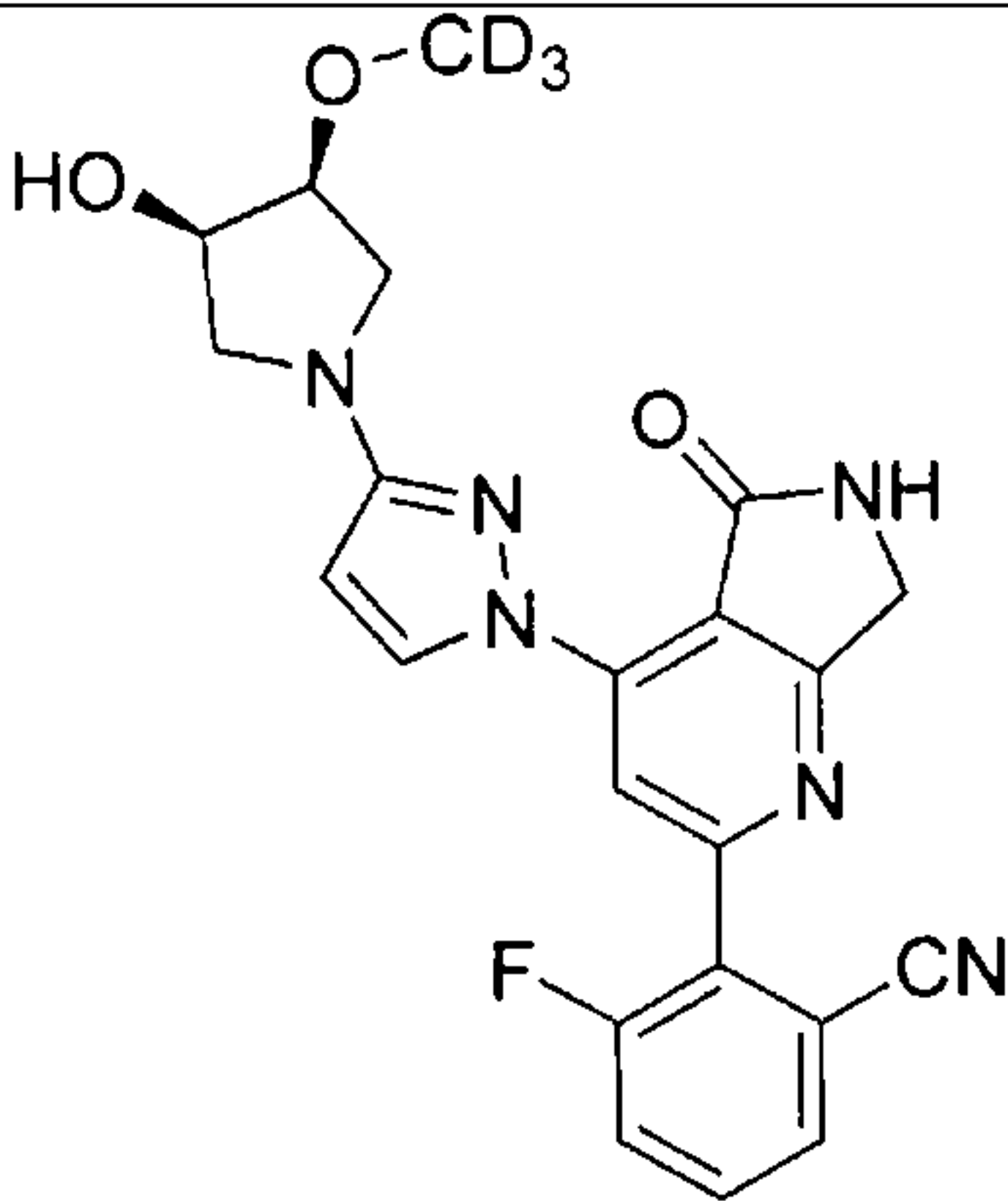
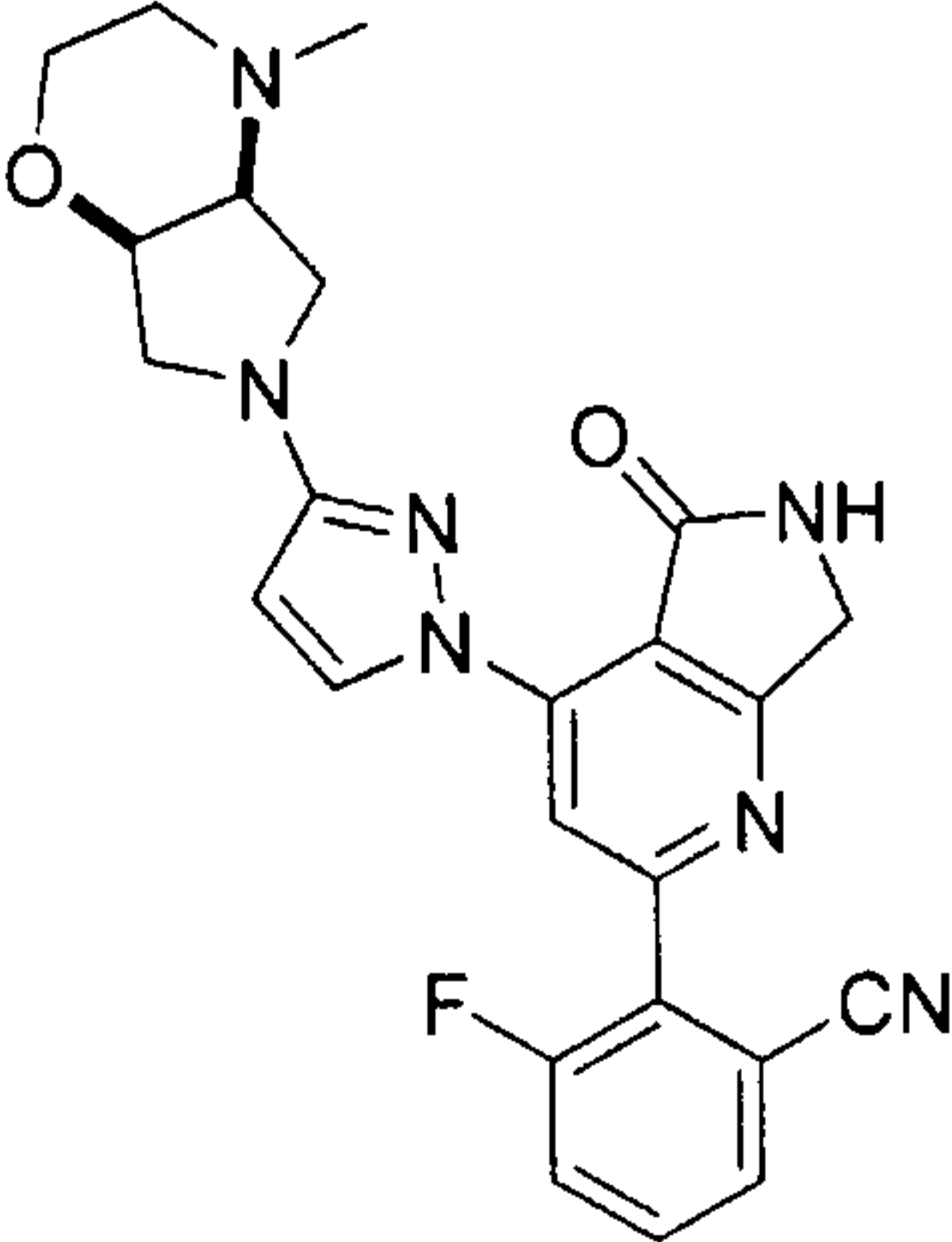
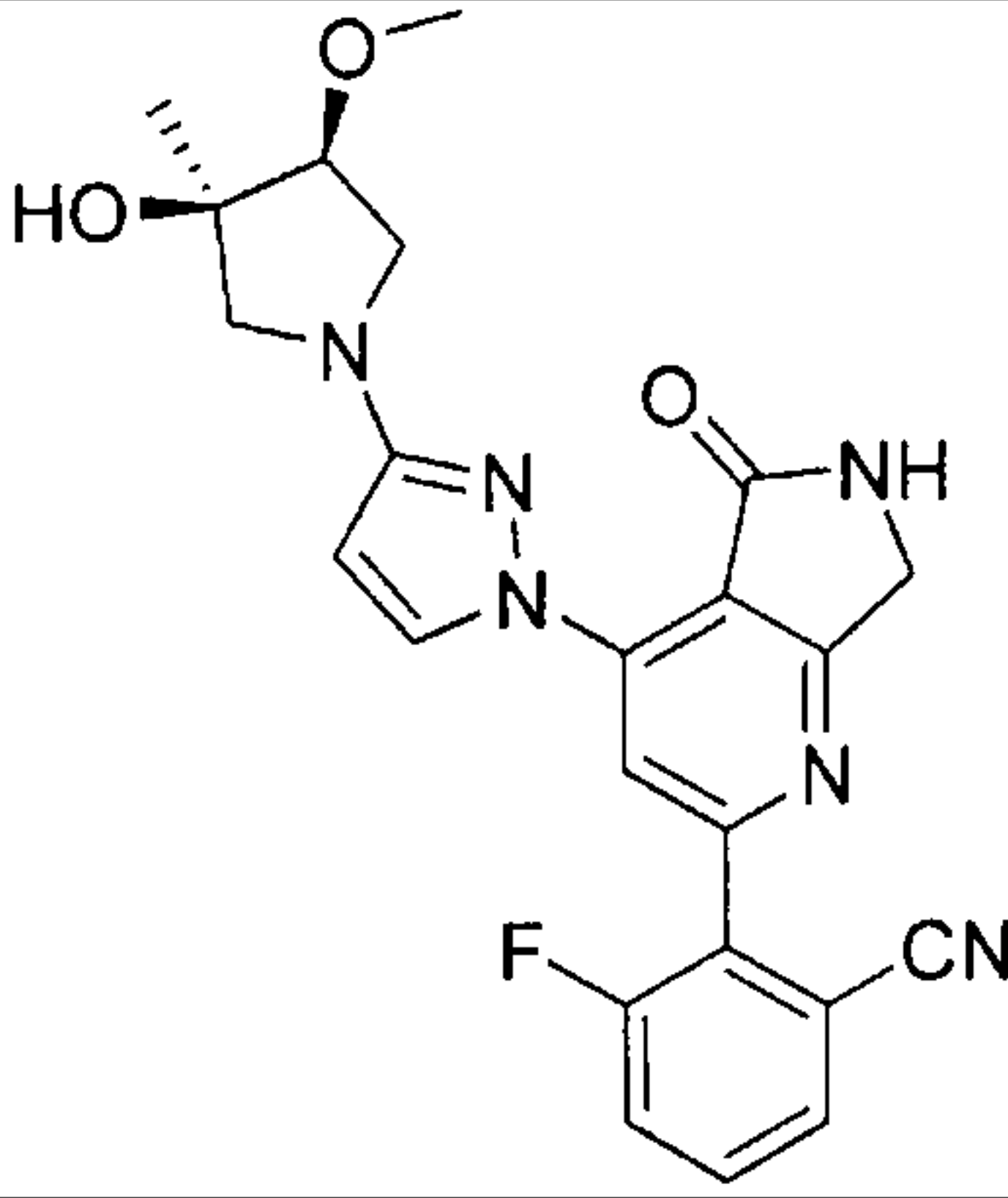
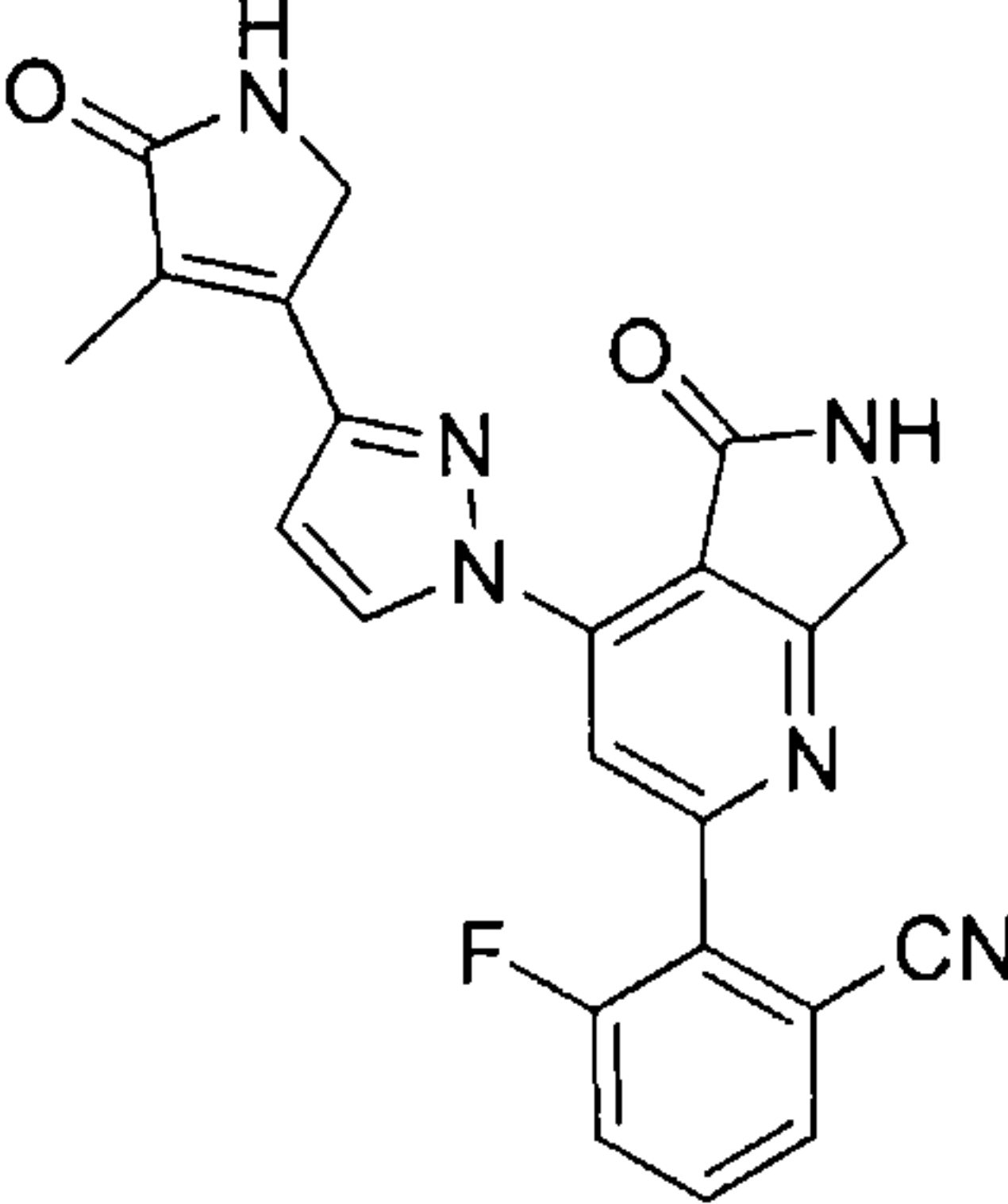
I-179	
I-180	
I-181	
I-182	
I-183	
I-184	
I-185	
I-186	

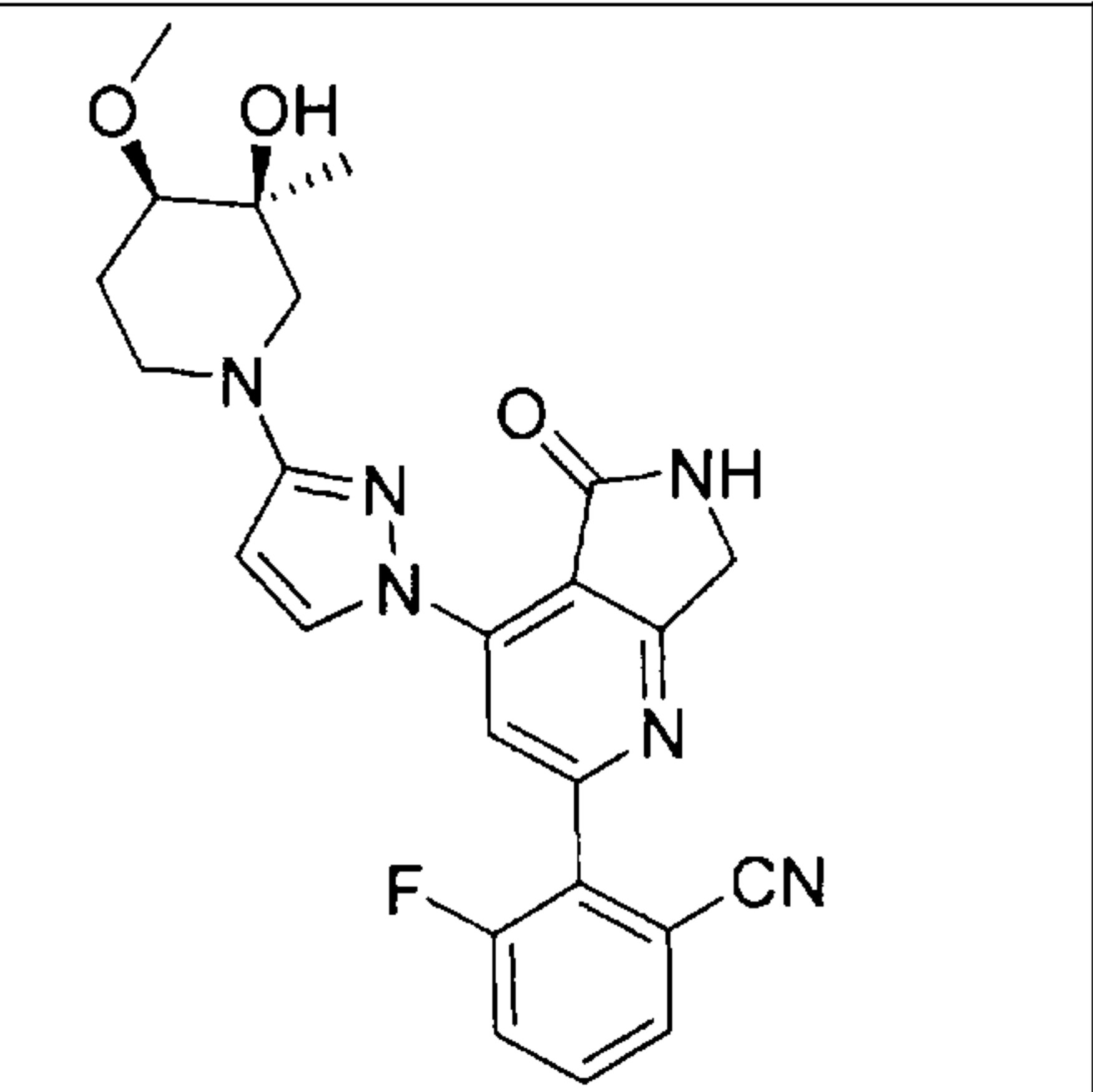
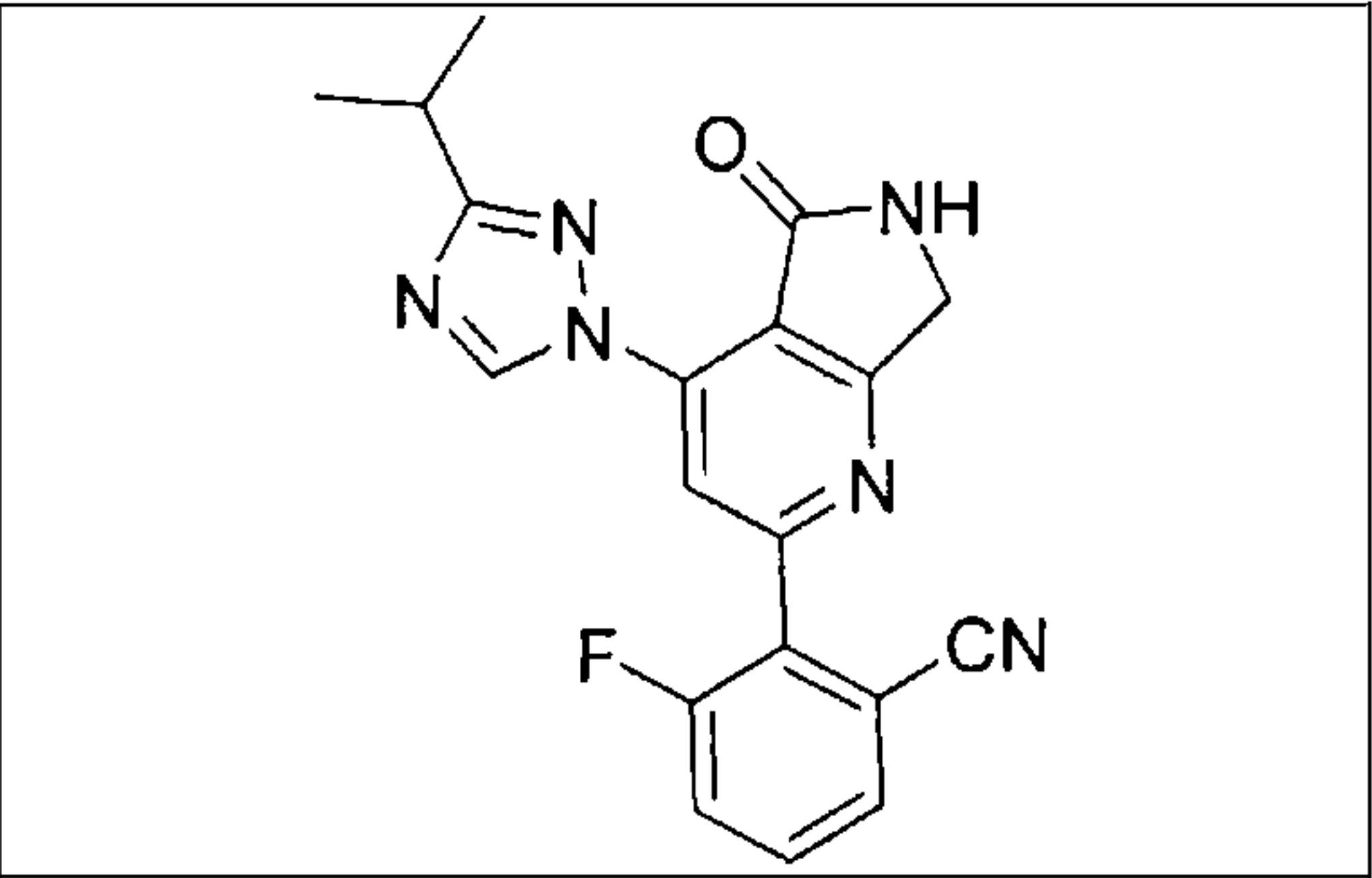
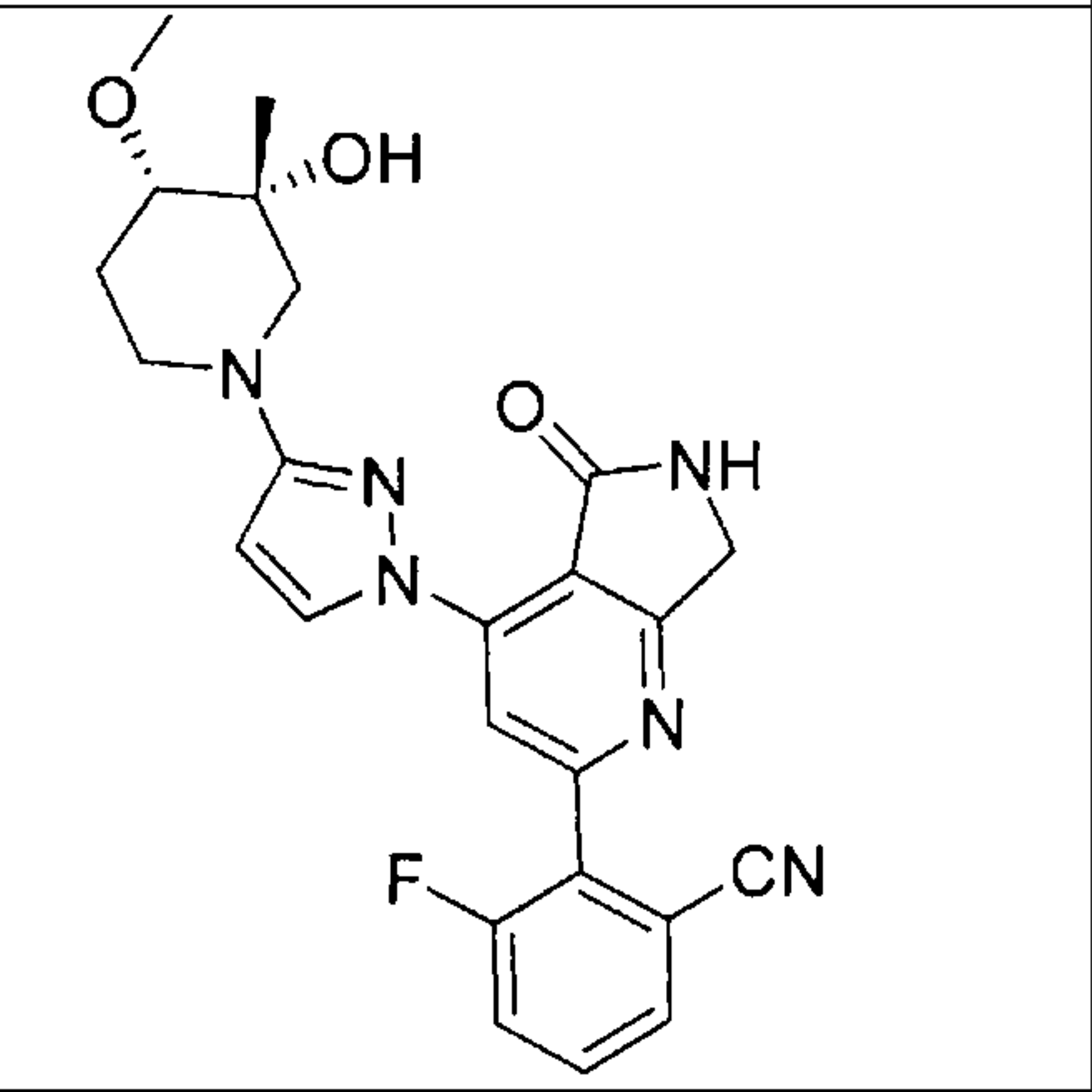
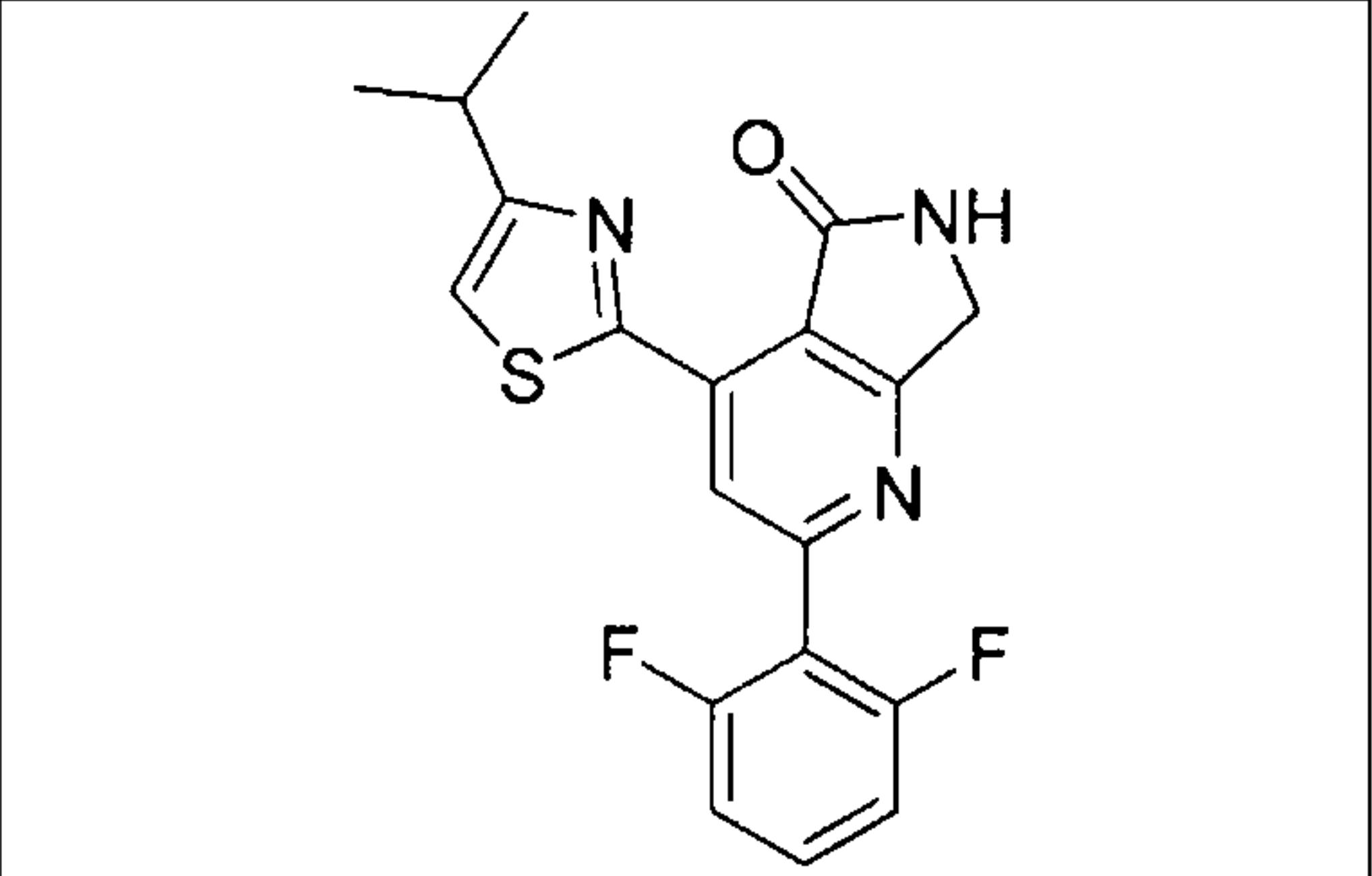
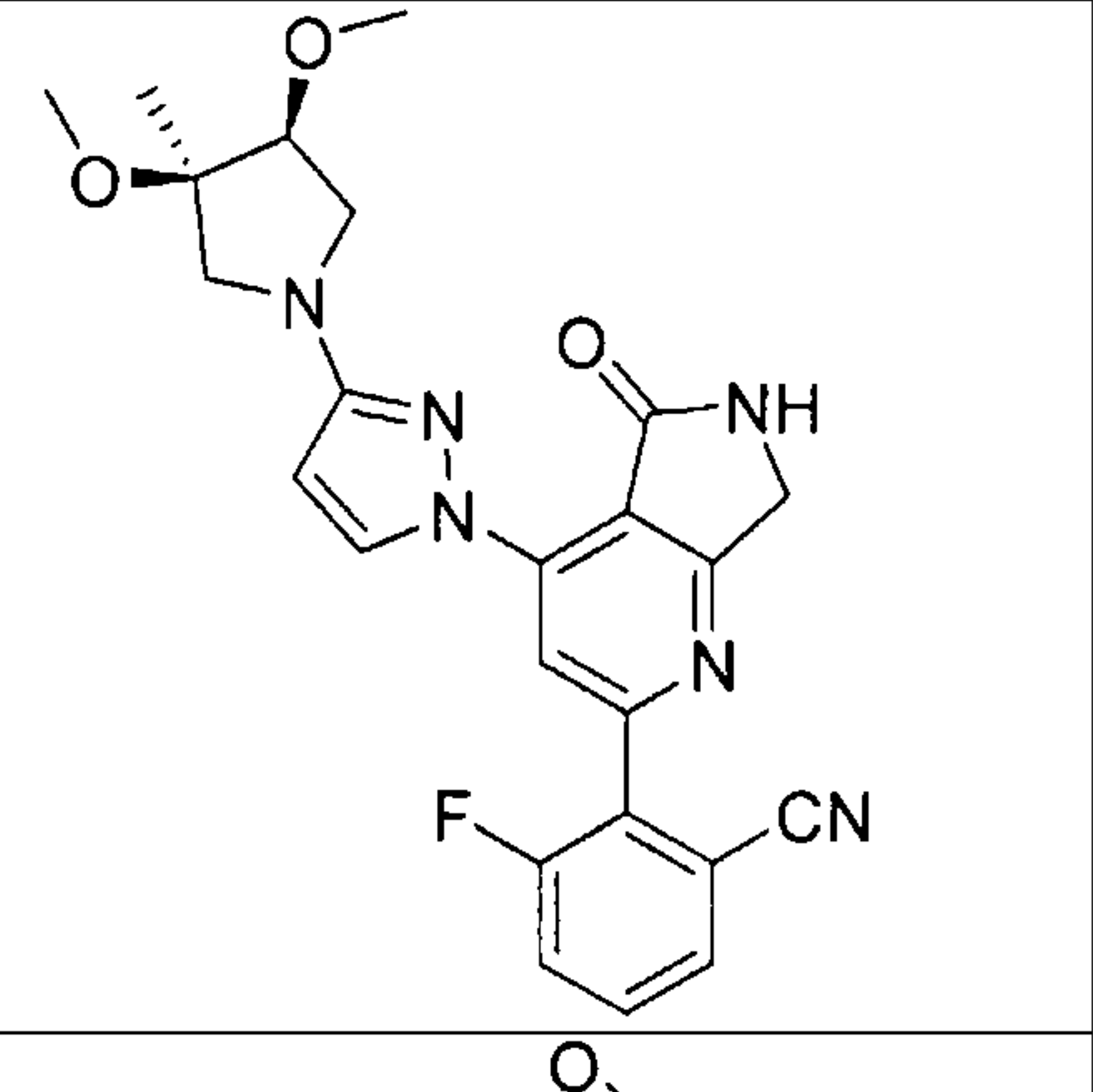
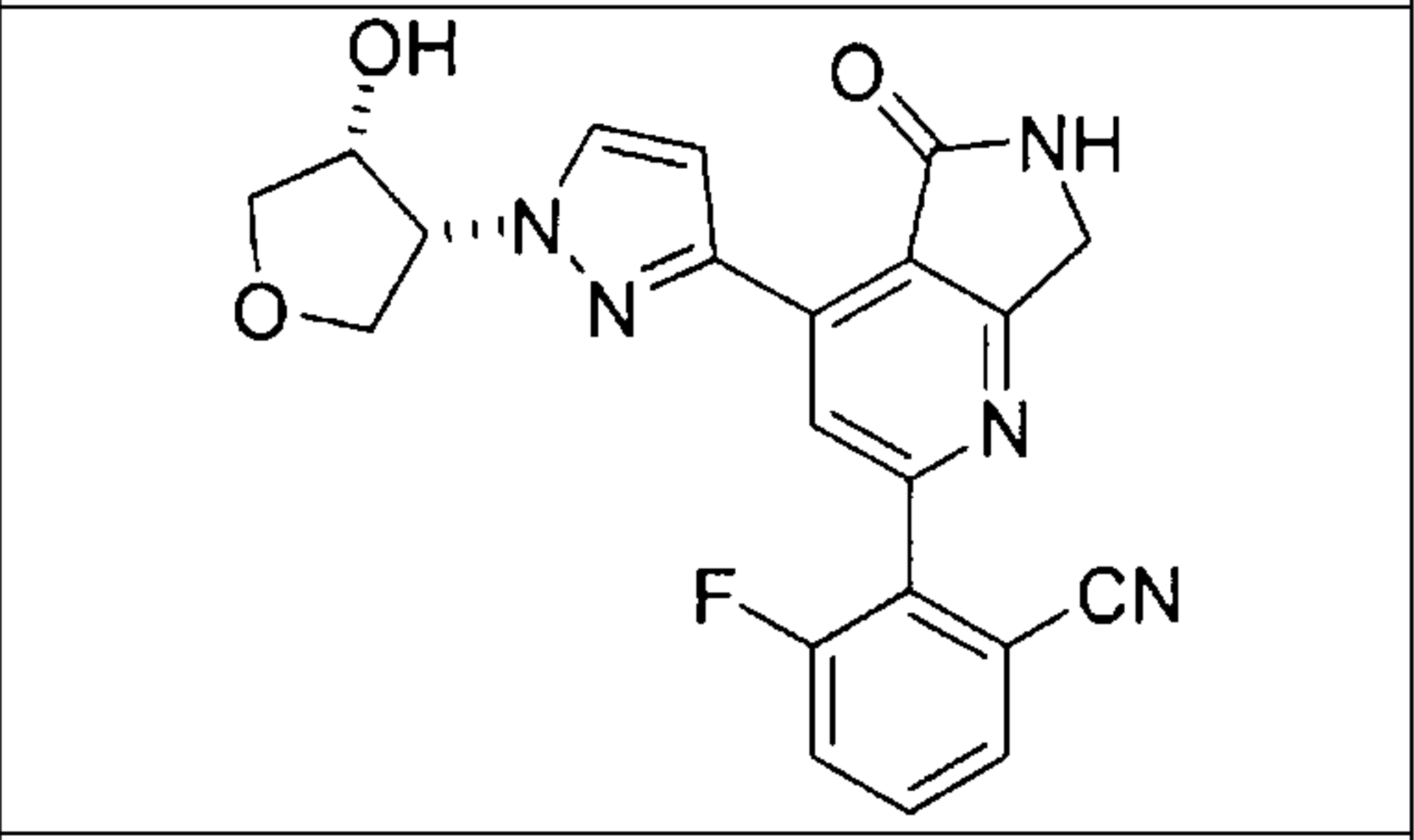
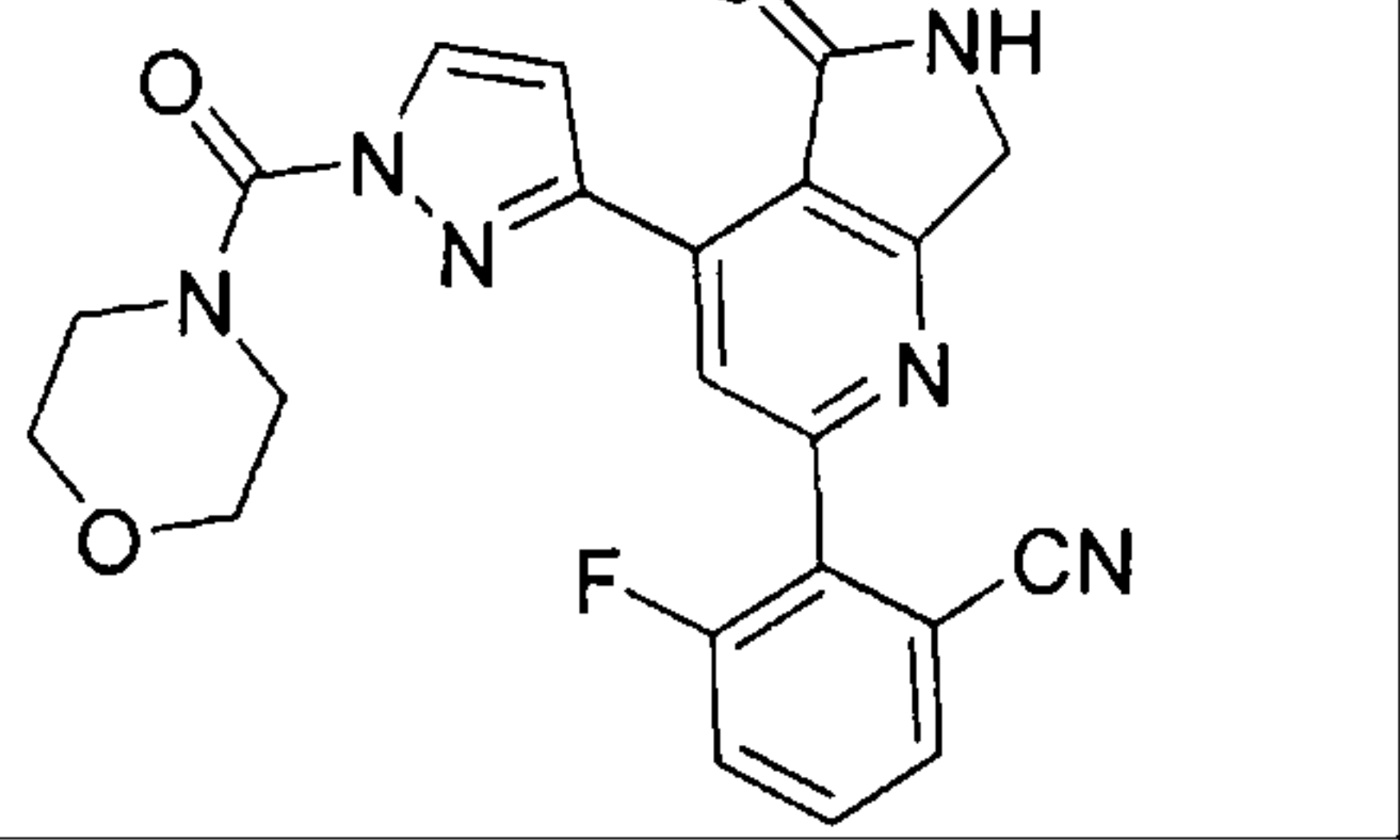
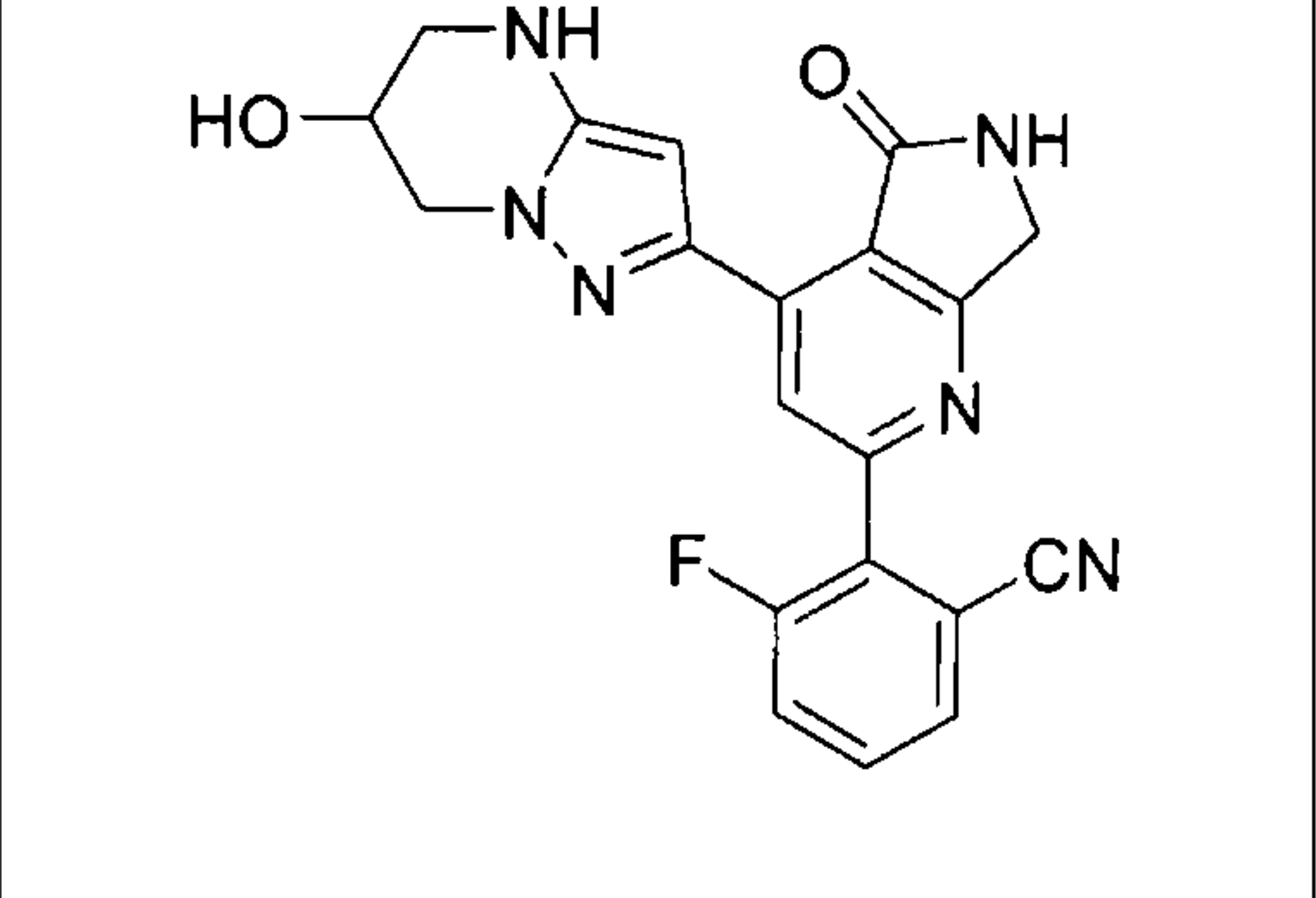
I-187	
I-188	
I-189	
I-190	
I-191	
I-192	
I-193	
I-194	

I-195	
I-196	
I-197	
I-198	
I-199	
I-200	
I-201	
I-202	

I-203	
I-204	
I-205	
I-206	
I-207	
I-208	
I-209	
I-210	
I-211	

I-212	
I-213	
I-214	
I-215	
I-216	
I-217	
I-218	
I-219	

I-220	
I-221	
I-222	
I-223	
I-224	
I-225	
I-226	
I-227	

I-228		I-232	
I-229		I-233	
I-230		I-234	
I-231		I-235	

在一些實施例中，該方法採用以上表1中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

不希望受任何特定理論束縛，咸信抑制劑化合物或抑制劑化合物之側接部分與相關水之接近性藉由抑制劑化合物或抑制劑化合物之側接部分促

進該水之置換或破壞。在一些實施例中，藉由抑制劑化合物或抑制劑化合物之側接部分取代或破壞之水分子為不穩定水分子。

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

5. 使用、調配及投與

醫藥學上可接受之組合物

根據另一實施例，本發明提供一種組合物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之衍生物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。本發明組合物中化合物之量為使得可有效地在生物樣本中或在患者中可量測地抑制TYK2蛋白質激酶或其突變體。在某些實施例中，本發明組合物中化合物之量為使得可有效地在生物樣本中或在患者中可量測地抑制TYK2蛋白質激酶或其突變體。在某些實施例中，調配本發明組合物以用於向需要該組合物之患者投與。在一些實施例中，調配本發明組合物以用於向患者經口投與。

如本文所用之術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

術語「醫藥學上可接受的載劑、佐劑或媒劑」係指不破壞與其一起調配之化合物的藥理學活性之無毒載劑、佐劑或媒劑。可在本發明之組合物中使用的醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和蔬菜脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸

氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙炔基吡咯啉酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

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

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

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

出於此目的，可使用任何溫和的不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。脂肪酸(諸如油酸及其甘油酯衍生物)適用於製備可注射劑，天然醫藥學上可接受之油(諸如橄欖油或蓖麻油，尤其其聚氧乙炔化形式)亦然。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或通常用於調配醫藥學上可接受之劑型(包括乳液及懸浮液)之類似分

散劑。其他常用界面活性劑(諸如Tween、Span及其他乳化劑)或常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之生物可用性增進劑亦可用於調配之目的。

本發明之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受之劑型經口投與，包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在用於經口使用之錠劑之情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦典型地添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式經口投與，適用之稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當需要水性懸浮液用於經口使用時，使活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

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

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

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

對於局部施用，所提供的醫藥學上可接受之組合物可調配為含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分的適合的軟膏形式。用於本發明化合物之局部投與的載劑包括(但不限於)礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，所提供的醫藥學上可接受之組合物可以含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑

中之活性組分之適合的洗劑或乳膏形式調配。適合載劑包括(但不限於)礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六酯蠟、十六醇十八醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

對於經眼使用，所提供的醫藥學上可接受之組合物可調配為具有或不具有防腐劑(諸如苯紮氯銨(benzylalkonium chloride))、於等張pH值經調整之無菌生理食鹽水中之微米尺寸化懸浮液，或較佳為於等張pH值經調整之無菌生理食鹽水中的溶液。或者，對於眼科使用而言，醫藥學上可接受之組合物可以軟膏(諸如石蠟脂)形式調配。

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

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

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

亦應瞭解，任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，該等因素包括所用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康、性別、膳食、投與時間、排泄率、藥物組合及治療醫師之判斷及所治療特定疾病之

嚴重程度。本發明化合物在組合物中之量亦視組合物中之特定化合物而定。

化合物及醫藥學上可接受之組合物之用途

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

TYK2為蛋白質激酶之傑納斯激酶(Janus kinase, JAK)家族之非受體酪胺酸激酶成員。哺乳動物JAK家族由四個成員TYK2、JAK1、JAK2及JAK3組成。包含TYK2之JAK蛋白與細胞因子信號傳導成一體。TYK2與I型及II型細胞激素受體以及干擾素類型I及III受體之細胞質域結合且在細胞激素結合後由彼等受體活化。TYK2活化中牽涉之細胞激素包括干擾素(例如IFN- α 、IFN- β 、IFN- κ 、IFN- δ 、IFN- ϵ 、IFN- τ 、IFN- ω 及IFN- ζ (亦稱為限制素)及介白素(例如IL-4、IL-6、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-22、IL-23、IL-27、IL-31、抑瘤素M、睫狀神經營養因子、心營養素1、心營養素樣細胞激素及LIF)。Velasquez等人,「A protein kinase in the interferon α/β signaling pathway」,Cell (1992) 70:313; Stahl等人,「Association and activation of Jak-Tyk kinases by CNTF-LIF-OSM-IL-6 β receptor components」,Science (1994) 263:92; Finbloom等人,「IL-10 induces the tyrosine phosphorylation of Tyk2 and Jak1 and the differential assembly of Stat1 and Stat3 complexes in human T cells and monocytes」,J. Immunol. (1995) 155:1079; Bacon等人,「Interleukin 12 (IL-12) induces tyrosine phosphorylation of Jak2 and Tyk2: differential use of Janus family kinases by IL-2 and IL-12」,J. Exp. Med. (1995) 181:399; Welham等人,「Interleukin-13 signal transduction in lymphohemopoietic cells: similarities and differences in signal transduction with interleukin-4 and

insulin」, J. Biol. Chem. (1995) 270:12286 ; Parham等人, 「A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R β 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R」, J. Immunol. (2002) 168:5699。經活化TYK2隨後進行到使其他信號傳導蛋白質磷酸化, 該等蛋白質為諸如STAT家族, 包括STAT1、STAT2、STAT4及STAT6。

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

TYK2亦在諸如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺癌及囊腫性纖維化之呼吸道疾病中發揮作用。杯狀細胞增生(GCH)及黏液分泌過多由IL-13誘

發之TYK2活化介導，其反過來激活STAT6。Zhang等人,「 Docking protein Gab2 regulates mucin expression and goblet cell hyperplasia through TYK2/STAT6 pathway 」, FASEB J. (2012) 26:1-11。

降低的TYK2活性保護關節免受膠原蛋白抗體誘發之關節炎，其為人類類風濕性關節炎之一種模型。在機理上，降低的Tyk2活性會降低 T_h1/T_h17 相關細胞激素及基質金屬蛋白酶及炎症之其他關鍵字標記之產生。Ishizaki等人,「 Tyk2 deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice 」, Intl. Immunol. (2011) 23(9):575-582。

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

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

各種I型IFN信號傳導基因與全身性紅斑性狼瘡症(SLE，自體免疫病症)之共同連接及關聯研究展示TYK2突變功能丟失與具有感染成員之家庭中SLE之發病率降低之間的較強且顯著的相關性。Sigurdsson等人，「Polymorphisms in the Tyrosine Kinase 2 and Interferon Regulatory Factor 5 Genes Are Associated with Systemic Lupus Erythematosus」,Am. J. Hum. Genet. (2005) 76:528-537。患有SLE之個體與未感染群體之全基因組關聯研究展示TYK2基因座與SLE之間的非常顯著的相關性。Graham等人，「Association of NCF2, IKZF1, IRF8, IFIH1, and TYK2 with Systemic Lupus Erythematosus」,PLoS Genetics (2011) 7(10):e1002341。

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

然而，與Simma等人觀測到之降低的腫瘤監督矛盾的是，T細胞急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)中之研究指示T-ALL藉助於TYK2藉助於STAT1介導性信號轉導高度依賴於IL-10以經由抗凋亡蛋白質BCL2之上調來維持癌細胞存活。TYK2(而非其他JAK家庭成員)之阻斷基因表現會減少細胞生長。促進癌細胞存活之特定TYK2活化突變包括FERM結構域(G36D、S47N及R425H)、JH2結構域(V731I)及激酶結構域(E957D及

R1027H)之彼等突變。然而，亦鑑別出TYK2之激酶功能對於提高的癌細胞存活率而言是必要的，因為TYK2酶除導致轉化失效之活化突變(E957D)以外還具有激酶死亡的突變(M978Y或M978F)。Sanda等人「TYK2-STAT1-BCL2 Pathway Dependence in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia」,Cancer Disc. (2013) 3(5):564-577。藉由產生具有組成性Tyk2活性之Tyk2融合蛋白質的遺傳突變完整轉錄組測序研究已涉及Tyk2在皮膚CD30陽性淋巴增生病症(例如淋巴瘤樣丘疹病、多形性大細胞淋巴瘤)之發病機制中之潛在作用。「A novel recurrent NPM1-TYK2 gene fusion in cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders」, Blood (2014) doi:10.1182/blood-2014-07-588434。

因此，TYK2之選擇性抑制已表明為患有IL-10及/或BCL2成癮腫瘤之患者(諸如70%之成人T細胞白血病患者)之適合的靶向物。Fontan等人「Discovering What Makes STAT Signaling TYK in T-ALL」,Cancer Disc. (2013) 3:494-496。

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

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

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

可在活體外、活體內或細胞株中分析在本發明中用作TYK2抑制劑一種其突變體之化合物之活性。活體外分析包括測定磷酸化活性及/或後續功能性結果或活化TYK2或其突變體之ATP酶活性之抑制的分析。替代的活體外分析對抑制劑結合TYK2之能力進行定量。可藉由在結合、分離抑制劑/TYK2複合物及測定放射性標記結合量之前放射性標記抑制劑來量測抑制劑結合。或者，可藉由在與結合已知放射性配位體之TYK2一起培育新穎抑制劑之情況下運行競爭實驗來測定抑制劑結合。適用於分析TYK2抑制劑之代表性活體外及活體內分析包括以下中所描述及所揭示之彼等者：例如其中之每一者以全文引用的方式併入本文中之。用於分析在本發明中用作TYK2或其突變體之抑制劑之化合物的詳細條件闡述於以下實例中。

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

所提供的化合物為TYK2之抑制劑且因此適用於治療一或多種與

TYK2或其突變體活性相關的病症。因此，在某些實施例中，本發明提供用於治療TYK2介導之病症的方法，其包含向有需要患者投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。

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

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

在一些實施例中，該病症為自體免疫病症。在一些實施例中，自體免疫病症為1型糖尿病、全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化症、牛皮癬、貝賽特氏病、POEMS症候群、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、僵直性脊椎炎、中軸脊椎關節炎、原發性膽汁性肝硬化、自體免疫性肝炎或發炎性腸病。

在一些實施例中，該病症為發炎性病症。在一些實施例中，發炎病症為類風濕性關節炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、牛皮癬、肝腫大、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、僵直性脊椎炎、中軸脊椎關節炎、原發性膽汁性肝硬化、風濕性多肌痛、巨細胞動脈炎或發炎性腸病。

在一些實施例中，該病症為增生性病症。在一些實施例中，該增生性病症為血液癌症。在一些實施例中，該增生性病症為淋巴增生病症。在一

些實施例中，該增生性病症為白血病。在一些實施例中，該白血病為T細胞白血病。在一些實施例中，該T細胞白血病為T細胞急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)。在一些實施例中，淋巴增生性病症為淋巴瘤樣丘疹病或多形性大細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該增生性病症為真性紅血球增多症、骨髓纖維化的、特發性的或血小板增多。

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

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

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

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

在一些實施例中，該病症與I型干擾素、IL-10、IL-12或IL-23信號傳導相關。在一些實施例中，該病症與I型干擾素信號傳導相關。在一些實施例中，該病症與IL-10信號傳導相關。在一些實施例中，該病症與IL-12信號傳導相關。在一些實施例中，該病症與IL-23信號傳導相關。在一些實施例中，該病症為I型干擾素病症(type I interferonopathy)。在一些實施例中，I型干擾素病症為艾卡爾迪-古鐵雷斯症候群(Aicardi-Goutières syndrome)、兩側紋狀體壞死、併發脂質營養不良及高溫之慢性非典型嗜中

性白細胞皮膚病(CANDLE)、完全非外顯、遺傳性對稱性色素異常症、家族凍瘡性狼瘡、併發脂肪營養不良之日本自身炎症性症候群(JASL)、關節攣縮、肌肉萎縮、小球性貧血、脂層炎及脂質營養不良(JMP)、對分支桿菌疾病之孟德爾敏感性(Mendelian susceptibility to mycobacterial disease, MSMD)、中條-西村症候群(Nakajo-Nishimura syndrome)、併發腦白質障礙之視黃醛血管病變(RVCL)、痙攣性後體輕癱、嬰兒期發作之STING相關之血管病變(SAVI)、辛格頓-梅爾唐症候群(Singleton-Merten syndrome)或脊椎軟骨瘤(spondylochondromatosis, SPENCD)。

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

本發明化合物亦可用於治療其他疾病或病狀，諸如具有發炎性組分之疾病或病狀，例如治療眼睛之疾病及病狀，諸如眼部過敏、結膜炎、乾眼症及春季結膜炎；影響鼻之疾病，包含過敏性鼻炎；及涉及自體免疫性反應或具有自體免疫性組分或病因之發炎性疾病，包含自體免疫性血液病症(例如溶血性貧血、再生不全性貧血、純紅血球貧血及特發性血小板減少)、全身性紅斑性狼瘡症、類風濕性關節炎、多軟骨炎、硬皮病、韋格納肉牙腫病(Wegener granulomatosis)、皮肌炎、慢性活性肝炎、重症肌無力、史蒂芬-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)、特發性口炎性腹瀉、自體免疫性發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病)、大腸急躁症、乳糜瀉、牙周炎、透明膜疾病、腎臟疾病、腎小球疾病、酒精性肝病、多發性

硬化症、內分泌眼病變、格雷氏病(Grave's disease)、類肉瘤病、肺泡炎、慢性過敏性肺炎、多發性硬化症、原發性膽汁性肝硬化、葡萄膜炎(前及後)、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、乾眼症及春季角膜結膜炎、間質性肺纖維化、牛皮癬性關節炎、全身型幼年型特發性關節炎、隱熱蛋白相關之週期性症候群、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、絲球體腎炎(有或無腎病症候群，例如包含特發性腎病症候群或微小變化腎病變)、慢性肉芽腫性疾病、子宮內膜異位、鉤端螺旋體病腎病、青光眼、視黃醛疾病、衰老、頭痛、疼痛、複雜區域疼痛症候群、心肥大、肌肉萎縮、分解代謝紊亂、肥胖、胎兒生長延遲、高膽固醇血症、心臟病、慢性心臟衰竭、間皮瘤、無汗性外胚層發育不良、貝賽特氏病、色素失調症、佩吉特氏病(Paget's disease)、胰臟炎、遺傳性週期性發熱症候群、哮喘(過敏性及非過敏性、輕度、中度、重度、支氣管及運動誘發)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、嗜酸性球增多症、過敏反應、全身性過敏反應、鼻竇炎、眼部過敏、二氧化矽誘發之疾病、COPD (損傷減小、氣道炎症、支氣管高反應性、重塑或疾病進程)、肺部疾病、囊腫性纖維化、酸誘發之肺損傷、肺高血壓、多發性神經病、白內障、肌肉炎症以及全身性硬化症、包涵體肌炎、重症肌無力、甲狀腺炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、扁平苔癬、1型糖尿病或2型糖尿病、闌尾炎、異位性皮膚炎、哮喘、過敏、瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植物排斥反應、結腸炎、結膜炎、克羅恩氏病、膀胱炎、淚腺炎、皮膚炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髁炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、亨諾-絲奇恩賴紫斑病(Henoch-Schonlein purpura)、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫球蛋白A腎病、

間質性肺病、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、多發性肌炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、鼻竇炎、口腔炎、關節膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、陰道炎、血管炎或外陰炎。

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

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

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

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

組合療法

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

在某些實施例中，與另一治療劑組合投與提供之組合，或其組合物。

亦可與本發明之組合組合之藥劑的實例包括(但不限於)：用於阿茲海默氏症之治療，諸如Aricept[®]及Exelon[®]；用於HIV之治療，諸如利托那韋(ritonavir)；用於帕金森氏病(Parkinson's Disease)之治療，諸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、羅匹尼羅(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴麥角環肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、三己芬迪(trihexephendyl)及金剛胺；用於治療多發性硬化症(MS)之藥劑，諸如 β 干擾素(例如Avonex[®]及Rebif[®])、Copaxone[®]及米托蒽醌(mitoxantrone)；用於哮喘之治療，諸如沙丁胺醇及Singulair[®]；用於治療精神分裂症之藥劑，諸如金普薩(zyprexa)、理斯必妥(risperdal)、思樂康(seroquel)及氟哌啶醇(haloperidol)；消炎劑，諸如皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤、環磷醯胺及柳氮磺胺吡啶；免疫調節及免疫抑制劑，諸如環孢素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤及柳氮磺胺吡啶；神經營養因子，諸如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗驚厥劑、離子通道阻斷劑、利魯唑(riluzole)及抗帕金森氏病劑；用於治療心血管疾病之藥劑，諸如 β -阻斷劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣離子通道阻斷劑及士他汀(statins)；用於治療肝病之藥劑，諸如皮質類固醇、消膽胺、干擾素及抗病毒劑；用於治療血液病症之藥劑，諸如皮質類固醇、抗白血病劑及生長因子；延長或改善藥物動力學之藥劑，諸如細胞色素P450抑制劑(即代謝分解之抑制劑)及CYP3A4抑制劑(例如酮肯唑(ketokenozole)及利托那韋)，用於治療免疫缺陷病症之藥劑，諸如 γ 球蛋白。

在某些實施例中，與單株抗體或siRNA治療劑組合投與本發明之組合

療法或其醫藥學上可接受之組合物。

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

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

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

在一個實施例中，本發明提供一種包含式I化合物及一或多種額外治療劑之組合物。治療劑可與式I化合物一起投與，或可在投與式I化合物之前或之後投與。在下文中進一步詳細描述適合之治療劑。在某些實施例中，可在治療劑之前至多5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與式I化合物。在其他實施例中，可在治療劑之後至多5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與式I化合物。

在另一實施例中，本發明提供一種藉由向有需要患者投與式I化合物

及一或多種額外治療劑來治療發炎性疾病、病症或病況之方法。此類額外治療劑可為小分子或重組生物藥劑且包括例如乙醯胺苯酚、非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、依託度酸(etodolac)(Lodine®)及塞內昔布(celecoxib)、秋水仙鹼(colchicine)(Colcrys®)；皮質類固醇，諸如潑尼松(prednisone)、潑尼龍(prednisolone)、甲基潑尼龍(methylprednisolone)、羥皮質酮(hydrocortisone)及其類似物、丙磺舒(probenecid)、別嘌呤醇(allopurinol)、非布司他(febuxostat)(Uloric®)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)(Azulfidine®)；抗瘡疾藥，諸如羥基氯奎(hydroxychloroquine)(Plaquenil®)及氯奎(Aralen®)、甲胺喋呤(Rheumatrex®)；金鹽，諸如硫代葡萄糖金(Solganal®)、硫代蘋果酸金(Myochrysine®)及金諾芬(Ridaura®)、D-青黴胺(Depen®或Cuprimine®)、硫唑嘌呤(Imuran®)、環磷醯胺(Cytosan®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、環孢靈(Sandimmune®)、來氟米特(Arava®)；及「抗TNF」藥劑，諸如依那西普(etanercept)(Enbrel®)、英利昔單抗(infliximab)(Remicade®)、戈利木單抗(golimumab)(Simponi®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol)(Cimzia®)及阿達木單抗(adalimumab)(Humira®)；「抗IL-1」藥劑，諸如阿那白滯素(anakinra)(Kineret®)及利納西普(rilonacept)(Arcalyst®)、康納單抗(canakinumab)(Ilaris®)；抗Jak抑制劑，諸如托法替尼(tofacitinib)；抗體，諸如利妥昔單抗(rituximab)(Rituxan®)；「抗T細胞」藥劑，諸如阿巴西普(abatacept)(Orencia®)；「抗IL-6」藥劑，諸如托西利單抗(tocilizumab)(Actemra®)、雙氯芬酸(diclofenac)、可的松(cortisone)、玻

尿酸(Synvisc®或Hyalgan®)；單株抗體，諸如他尼珠單抗(tanezumab)；抗凝血劑，諸如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)及華法林(warfarin)(Coumadin®)；止瀉藥，諸如苯乙哌啶(Lomotil®)及洛哌丁胺(Imodium®)；膽酸黏合劑，諸如消膽胺、阿洛司瓊(alosetron)(Lotronex®)、魯比前列酮(lubiprostone)(Amitiza®)；輕瀉劑(laxatives)，諸如氧化鎂乳劑、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®；抗膽鹼激導性劑或鎮痙劑，諸如雙環維林(dicyclomine)(Bentyl®)、Singulair®； β -2促效劑，諸如沙丁胺醇(albuterol)(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(lev albuterol)(Xopenex®)、間羟異丙腎上腺素(metaproterenol)(Alupent®)、乙酸吡布特羅(pirbuterol acetate)(Maxair®)、硫酸間羟叔丁腎上腺素(terbutaline sulfate)(Brethaire®)、羟萘甲酸沙美特羅(salmeterol xinafoate)(Serevent®)及福莫特羅(formoterol)(Foradil®)；抗膽鹼激導性劑，諸如異丙托溴銨(ipratropium bromide)(Atrovent®)及噻托銨(tiotropium)(Spiriva®)；吸入之皮質類固醇，諸如二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)(Azmacort®)、糠酸莫米松(mometasone)(Asthmanex®)、布地奈德(budesonide)(Pulmocort®)及氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®、Dulera®、色甘酸鈉(Intal®)；甲基黃嘌呤，諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)、及胺茶鹼；IgE抗體，諸如奧馬珠單抗(omalizumab)(Xolair®)；核苷逆轉錄酶抑制劑，諸如齊多夫定

(zidovudine)(Retrovir®)、阿巴卡韋(abacavir)(Ziagen®)、阿巴卡韋/拉米夫定(abacavir/lamivudine)(Epzicom®)、阿巴卡韋/拉米夫定/齊多夫定(abacavir/lamivudine/zidovudine)(Trizivir®)、地達諾新(didanosine)(Videx®)、安卓西他賓(emtricitabine)(Emtriva®)、拉米夫定(lamivudine)(Epivir®)、拉米夫定/齊多夫定(lamivudine/zidovudine)(Combivir®)、司他夫定(stavudine)(Zerit®)及紮西他濱(zalcitabine)(Hivid®)；非核苷類逆轉錄酶抑制劑，諸如地拉韋啉(delavirdine)(Rescriptor®)、依法韋侖(efavirenz)(Sustiva®)、奈韋拉平(nevairapine)(Viramune®)及依曲韋林(etravirine)(Intelence®)；核苷酸逆轉錄酶抑制劑，諸如田諾弗(tenofovir)(Viread®)；蛋白酶抑制劑，諸如安普那韋(amprenavir)(Agenerase®)、阿紮那韋(atazanavir)(Reyataz®)、地瑞那韋(darunavir)(Prezista®)、夫沙那韋(fosamprenavir)(Lexiva®)、茆地那韋(indinavir)(Crixivan®)、咯匹那韋(lopinavir)及利托那韋(ritonavir)(Kaletra®)、奈非那韋(nelfinavir)(Viracept®)、利托那韋(ritonavir)(Norvir®)、沙奎那韋(saquinavir)(Fortovase®或Invirase®)及替拉那韋(tipranavir)(Aptivus®)；進入抑制劑，諸如恩夫韋地(enfuvirtide)(Fuzeon®)及馬拉維若(maraviroc)(Selzentry®)；整合酶抑制劑，諸如雷特格韋(raltegravir)(Isentress®)、小紅莓(doxorubicin)(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(vincristine)(Oncovin®)、硼替佐米(bortezomib)(Velcade®)及地塞米松(dexamethasone)(Decadron®)以及來那度胺(lenalidomide)(Revlimid®)；或其任何組合。

在另一實施例中，本發明提供一種治療類風濕性關節炎之方法，包含

向有需要患者投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼龍、甲基潑尼龍、羥皮質酮及其類似物；柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)；抗瘡疾藥，諸如羥基氯奎(Plaquenil®)及氯奎(Aralen®)；甲胺喋呤(Rheumatrex®)；金鹽，諸如硫代葡萄糖金(Solganal®)、硫代蘋果酸金(Myochrysine®)及金諾芬(Ridaura®)；D-青黴胺(Depen®或Cuprimine®)；硫唑嘌呤(Imuran®)；環磷醯胺(Cytosan®)；苯丁酸氮芥(Leukeran®)；環孢靈(Sandimmune®)；來氟米特(Arava®)及「抗TNF」藥劑；諸如依那西普(Enbrel®)、英利昔單抗(Remicade®)、戈利木單抗(Simponi®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia®)及阿達木單抗(Humira®)；「抗IL-1」藥劑，諸如阿那白滯素(Kineret®)及利納西普(Arcalyst®)；抗體，諸如利妥昔單抗(Rituxan®)；「抗T細胞」藥劑，諸如阿巴西普(Orencia®)；及「抗IL-6」藥劑，諸如托西利單抗(Actemra®)。

在一些實施例中，本發明提供一種治療骨關節炎之方法，包含向有需要患者投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：乙醯胺苯酚；非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；雙氯芬酸；可的松；玻尿酸(Synvisc®或Hyalgan®)及單株抗體，諸如他尼珠單抗。

在一些實施例中，本發明提供一種治療全身性紅斑性狼瘡症之方法，其包含向有需要患者投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：乙醯胺苯酚；非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼龍、甲基

潑尼龍、羥皮質酮及其類似物；抗瘡疾藥，諸如羥基氯奎(Plaquenil®)及氯奎(Aralen®)；環磷醯胺(Cytosan®)；甲胺喋呤(Rheumatrex®)；硫唑嘌呤(Imuran®)；及抗凝血劑，諸如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)及華法林(Coumadin®)。

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

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

(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼；及IgE抗體，諸如奧馬珠單抗(Xolair®)。

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

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

在另一實施例中，本發明提供一種治療實體腫瘤之方法，包含向有需要患者投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytosan®)、小紅莓(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、潑尼松、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑及其組合。

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

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

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

在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕疾病嚴重程度之方法，包含向有需要患者投與式I化合物及BTK抑制劑，其中該疾病選自發炎性腸病、關節炎、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、血管炎、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、斯蒂爾病(Still's disease)、幼年型關節炎、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奧德氏甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)、格雷夫氏病(Graves' disease)、自體免疫甲狀腺炎、休格連氏症候群、多發性硬化症、

全身性硬化症、萊姆神經病(Lyme neuroborreliosis)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、急性播散性腦脊髓炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、斜視眼陣攣肌陣攣症候群、僵直性脊椎炎(ankylosing spondylosis)、抗磷脂抗體症候群、再生不全性貧血、自體免疫性肝炎、自體免疫性胃炎、惡性貧血、乳糜瀉、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顱動脈炎、溫熱自體免疫溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、牛皮癬、普禿、貝賽特氏病、慢性疲勞、自主神經失調、膜性腎小球腎病、子宮內膜異位、間質性膀胱炎、尋常天疱瘡、大疱性類天疱瘡、神經肌強直、硬皮病、外陰疼痛、過度增生性疾病、移植器官或組織之排斥反應、後天免疫缺乏症候群(AIDS，亦稱為HIV)、1型糖尿病、移植物抗宿主疾病、移植、輸注、全身性過敏反應、過敏(例如對植物花粉、乳膠、藥物、食品、昆蟲毒物、動物頭髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂等過敏)、I型過敏、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎及異位性皮膚炎、哮喘、闌尾炎、異位性皮膚炎、哮喘、過敏、臉炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植物排斥反應、結腸炎、結膜炎、克羅恩氏病膀胱炎、淚腺炎、皮膚炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髁炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、亨諾-絲奇恩賴紫斑病(Henoch-Schonlein purpura)、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫球蛋白A腎病、間質性肺病、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、肺炎(pneumonitis)、肺

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

群)、自體免疫性禿髮、惡性貧血、絲球體腎炎、皮肌炎、多發性硬化症、硬皮病、血管炎、自體免疫性溶血性及血小板減少性病況、古巴士德氏症候群、動脈粥樣硬化、艾迪森氏病、帕金森氏病、阿茲海默氏病、糖尿病、敗血性休克、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、幼年型關節炎、骨關節炎、慢性特發性血小板減少性紫癜、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎、異位性皮膚炎、變性關節病、白斑病、自體免疫性垂體機能減退、格-巴二氏症候群、貝賽特氏病、硬皮病、蕈樣真菌病、急性發炎性反應(諸如急性呼吸窘迫症候群及局部缺血/再灌注損傷)及格雷夫氏病。

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

在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕疾病嚴重程度之方法，包含向有需要患者投與式I化合物及PI3K抑制劑，其中該疾病係選自大腦、腎臟(例如腎細胞癌(RCC))、肝臟、腎上腺、膀胱、乳房、胃、胃腫瘤、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰腺、肺、陰道、子宮內膜、子宮頸、睪丸、泌尿生殖道、食道、喉、皮膚、骨骼或甲狀腺之良性或惡性腫瘤、癌瘤或實體腫瘤、肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、多發性骨髓瘤或腸胃癌症，尤其結腸癌或結腸直腸腺瘤或頸頭之腫瘤、表皮過度增生、牛皮癬、

前列腺增生、瘤形成、上皮特徵之瘤形成、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺淋巴瘤(包括(例如)非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)及霍奇金氏淋巴瘤(亦稱為霍奇金氏或霍奇金氏病))、乳房癌、濾泡癌、未分化性癌、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑素瘤或白血病；包括考登症候群(Cowden syndrome)、萊爾米特-杜多斯疾病(Lhermitte-Dudos disease)及潘納揚-佐納納症候群(Bannayan-Zonana syndrome)之疾病；PI3K/PKB途徑異常活化之疾病；任何類型或成因之哮喘，包含內因性(非過敏性)哮喘及外因性(過敏性)哮喘、輕度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支氣管哮喘、運動誘發之哮喘、職業性哮喘及細菌感染後誘發之哮喘；急性肺損傷(ALI)、成人/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺部、氣道或肺疾病(COPD、COAD或COLD)(包含慢性支氣管炎或與其相關之呼吸困難、肺氣腫以及由其他藥物治療、尤其其他吸入藥物治療所致之氣道過度反應之惡化)；任何類型或成因之支氣管炎，包括(但不限於)急性、二十烷酸、卡他性(catarrhal)、格魯布性(croupus)、慢性或結核性支氣管炎；任何類型或成因之塵肺症(發炎性、一般職業性肺疾病，通常伴隨慢性或急性氣道阻塞，且藉由重複吸入粉塵引起)，包括例如鋁質沉著病、炭末沈著病、石棉沉著病、石末沉著病、睫毛脫落、鐵末沉著病、矽粉沉著病、菸草中毒及棉屑沉著病；呂氏症候群(Loffler's syndrome)、嗜酸性肺炎、寄生蟲(尤其後生動物)感染(包含熱帶嗜酸性球增多症)、支氣管肺麩黴病、結節性多動脈炎(包含徹奇-斯全司症候群(Churg-Strauss syndrome))、嗜酸性肉芽腫及由藥物反應引起之影響氣道之嗜伊紅血球相關之病症、牛皮癬、接觸性皮炎、異位性皮膚炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮炎、硬皮病、白斑病、過敏血管炎、風疹、大疱性類天疱瘡、紅斑狼瘡、天疱瘡、後天大疱性表

皮鬆懈、結膜炎、乾眼症及春季結膜炎；影響鼻之疾病，包含過敏性鼻炎；及涉及自體免疫性反應或具有自體免疫性組分或病因之發炎性疾病，包含自體免疫性血液病(例如溶血性貧血、再生不全性貧血、純紅血球貧血及特發性血小板減少)；全身性紅斑性狼瘡症、類風濕性關節炎、多軟骨炎、硬皮病、韋格納肉牙腫病(Wegener granulomatosis)、皮肌炎、慢性活性肝炎、重症肌無力、史蒂芬-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)、特發性口炎性腹瀉、自體免疫性發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病)、內分泌眼病變、格雷氏病(Grave's disease)、類肉瘤病、肺泡炎、慢性過敏性肺炎、多發性硬化症、原發性膽汁性肝硬化、葡萄膜炎(前及後)、乾眼症及春季角膜結膜炎、間質性肺纖維化、牛皮癬性關節炎及絲球體腎炎(有或無腎病症候群，例如包含特發性腎病症候群或微小變化腎病變、再狹窄、心肥大、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、缺血性中風及充血性心臟衰竭、阿茲海默氏病、帕金森氏病、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病及大腦缺血；及由創傷性損傷、麩胺酸神經毒性及低氧所導致之神經退化性疾病。

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

可使用治療自體免疫病症、發炎性病症、增生性病症、內分泌病症、神經病症或與移植相關之病症或減輕其嚴重程度之任何有效投與量及任何

有效投與途徑，投與根據本發明方法之化合物及組合物。所需精確量將隨各個體而變化，視個體之物種、年齡及一般狀況、感染之嚴重度、特定藥劑、其投藥模式及其類似因素而定。較佳按單位劑型調配本發明化合物以實現易於投藥及劑量均一性。如本文中所用之表述「單位劑型」係指適於待治療患者之藥劑的物理離散單位。然而，應瞭解，本發明化合物及組合物之每日總用量將由主治醫師在合理醫療診斷範疇內來決定。任何特定患者或生物體之特定有效劑量將視多種因素而定，該等因素包括待治療病症及病症嚴重程度；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康、性別及膳食；投與時間、投與途徑及所用特定化合物之排泄比率；治療持續時間；與所用特定化合物組合或同時使用之藥物；及如醫學技術中熟知之因素。如本文所用，術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

本發明之醫藥學上可接受之組合物可視所治療之感染之嚴重程度而經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由散劑、軟膏或滴劑)、經頰，作為經口或經鼻噴霧或其類似方式向人類及其他動物投與。在某些實施例中，本發明化合物可按以下劑量水準經口或非經腸投與以獲得所要治療效應：每天、每天一或多次每公斤個體體重約0.01 mg至約50 mg，且較佳約1 mg至約25 mg。

用於經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性化合物以外，液體劑型可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、

橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀釋劑以外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

可根據已知技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。可採用之可接受之媒劑及溶劑中有水、林格氏溶液(Ringer's solution)、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成之單甘油酯或二甘油酯。另外，脂肪酸(諸如油酸)用於製備可注射劑中。

可注射調配物可例如藉由經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入殺菌劑來滅菌，呈可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式。

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

物。

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

用於經口投與之固體劑型包括膠囊劑、錠劑、丸劑、粉劑及粒劑。在此類固體劑型中，活性化合物可與以下各者混合：至少一種惰性、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣；及/或a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏結劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂，碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液阻滯劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如第四銨化合物；g)濕潤劑，諸如十六醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

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

之填充劑，所述膠囊使用賦形劑，諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物。

活性化合物亦可與一或多種上述賦形劑一起以微囊封形式存在。可用包衣及殼層來製備錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之固體劑型，該等包衣及殼層諸如為腸溶衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。在此類固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混雜。如在一般實踐中，此類劑型亦可包含除惰性稀釋劑以外之其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有遮光劑，且亦可具有僅在或較佳在腸道之某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。活性組分在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及如可為所需之任何所需防腐劑或緩衝劑摻合。眼科調配物、滴耳劑及滴眼劑亦涵蓋於本發明之範疇內。另外，本發明預期使用經皮貼片，其具有向身體提供控制傳遞化合物之附加優點。可藉由將化合物溶解或分配於適當介質中來製造此類劑型。亦可使用吸收增強劑來增加化合物通過皮膚之通量。速率可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

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

根據另一實施例，本發明係關於抑制TYK2或其突變體在生物樣本中

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

在另一實施例中，本發明提供優於JAK1、JAK2及JAK3中之一或多者，選擇性地抑制TYK2之方法。在一些實施例中，本發明化合物相比於JAK1/2/3具有大於2倍之選擇性。在一些實施例中，本發明化合物相比於JAK1/2/3具有大於5倍之選擇性。在一些實施例中，本發明化合物相比於JAK1/2/3具有大於10倍之選擇性。在一些實施例中，本發明化合物具有相比於JAK1/2/3大於50倍之選擇性。在一些實施例中，本發明化合物具有相比於JAK1/2/3大於100倍之選擇性。

如本文所用之術語「生物樣本」包括(但不限於)細胞培養物或其提取物；由哺乳動物所獲得之活組織檢查材料或其提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、眼淚或其他體液或其提取物。

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

本發明之另一實施例係關於一種抑制患者中之蛋白激酶活性之方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。

根據另一實施例，本發明係關於抑制TYK2或其突變體在患者體內之活性的方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。根據某些實施例，本發明係關於可逆地或不可逆地抑制TYK2或其突變體中之一或多者在患者體內之活性的方法，其包含向該患者投與本

發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。在其他實施例中，本發明提供用於治療有需要患者之TYK2或其突變體介導之病症的方法，其包含向該患者投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。此類病症在本文中詳細描述。

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

本發明化合物亦可與其他治療性化合物組合使用以處於有利地位。在一些實施例中，其他治療性化合物為抗增生化合物。此類抗增生化合物包括(但不限於)芳香酶抑制劑；抗雌激素；拓撲異構酶I抑制劑；拓撲異構酶II抑制劑；微管活性化合物；烷基化化合物；組蛋白脫乙酰基酶抑制劑；誘發細胞分化過程之化合物；環加氧酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗贅生性抗代謝物；鉑化合物；靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶之活性的化合物；高那瑞林性腺釋放素促效劑；抗雄激素；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；雙磷酸鹽；生物反應調節劑；抗增生抗體；肝素酶抑制劑；Ras致癌同功異型物之抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑制劑；用於治療血液科惡性病之化合物；靶向、降低或抑制Flt-3之活性之化合物；Hsp90抑制劑，諸如來自Conforma Therapeutics之17-AAG (17-烯丙基胺基格爾德黴素(17-allylaminogeldanamycin)，NSC330507)、17-DMAG (17-二甲基胺基乙基胺基-17-去甲氧基-格爾德黴素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；替莫唑胺(Temodal[®])；驅動類紡錘體蛋白抑制劑，諸如來自GlaxoSmithKline之

SB715992或SB743921，或來自CombinatoRx之潘他米丁(pentamidine)/氯丙嗪；MEK抑制劑，諸如來自Array BioPharma之ARRY142886、來自AstraZeneca之AZD6244、來自Pfizer之PD181461及甲醯四氫葉酸。如本文所用，術語「芳香酶抑制劑」係關於一種抑制雌激素產生，例如基質雄烯二酮及睾固酮分別轉化為雌酮及雌二醇之化合物。該術語包括(但不限於)類固醇，尤其阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)及福美司坦(formestane)；及尤其非類固醇，尤其胺魯米特(aminoglutethimide)、羅穀亞胺(rogletimide)、吡魯米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睾內酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏羅唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及來曲唑(letrozole)。依西美坦以商標名Aromasin™銷售。福美司坦以商標名Lentaron™銷售。法屈唑以商標名Afema™銷售。阿那曲唑以商標名Arimidex™銷售。來曲唑以商標名Femara™或Femar™銷售。胺魯米特以商標名Orimeten™銷售。包含為芳香酶抑制劑之化學治療劑之本發明之組合尤其適用於治療激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

如本文所用之術語「抗雌激素」係關於一種在雌激素受體水準上拮抗雌激素效應之化合物。該術語包括(但不限於)他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、雷洛昔芬(raloxifene)及雷洛昔芬鹽酸鹽。他莫昔芬以商標名Nolvadex™銷售。鹽酸雷洛昔芬以商標名Evista™銷售。氟維司群可以商標名Faslodex™投與。包含為抗雌激素之化學治療劑之本發明之組合尤其適用於治療雌激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

如本文所使用，術語「抗雄激素」係關於任何能夠抑制雄激素之生物效應之物質且包括(但不限於)比卡魯胺(bicalutamide)(Casodex™)。如本文

所使用，術語「性腺釋放素促效劑」包括(但不限於)阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)及乙酸戈舍瑞林。戈舍瑞林可以商標名Zoladex™投與。

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

如本文所用，術語「拓撲異構酶II抑制劑」包括(但不限於)蔥環黴素，諸如小紅莓(包括脂質調配物，諸如Caelyx™)、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)及奈莫柔比星(nemorubicin)、蔥醌米托蔥醌(mitoxantrone)及洛索蔥醌(losoxantrone)，及鬼臼毒素依託泊苷(podophyllotoxines etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。依託泊苷以商標名Etopophos™銷售。替尼泊苷以商標名VM 26-Bristol銷售。小紅莓以商標名Acriblastin™或Adriamycin™銷售。表柔比星以商標名Farmorubicin™銷售。伊達比星以商標名Zavedos™銷售。米托蔥醌以商標名Novantron銷售。

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

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

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

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

如本文所用，術語「鉑化合物」包括(但不限於)卡鉑(carboplatin)、順鉑(cis-platin)、順鉑(cisplatinum)及奧賽力鉑(oxaliplatin)。卡鉑可例如以其銷售形式，例如以商標Carboplat™投與。奧沙利鉑可以例如以其銷售的形式，例如以商標Eloxatin™投與。

如本文所用，術語「靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性；或蛋白或脂質磷酸酶活性；或進一步抗血管生成化合物之化合物」包括(但不限於)蛋白質酪胺酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑或脂質激酶抑制劑，諸如a)靶向、降低或抑制血小板衍生生長因子-受體(PDGFR)之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制PDGFR活性之化合物，尤其抑制PDGF受體之化合物，諸如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，諸如伊馬替尼(imatinib)、SU101、

SU6668及GFB-111；b)靶向、降低或抑制纖維母細胞生長因子-受體(FGFR)活性之化合物；c)靶向、降低或抑制胰島素樣生長因子受體I (IGF-IR)活性之化合物，諸如靶向、減低或抑制IGF-IR活性之化合物，尤其抑制IGF -I受體之激酶活性的化合物，或靶向IGF-I受體或其生長因子之細胞外域的抗體；d)靶向、降低或抑制Trk受體酪胺酸激酶家族活性之化合物，或艾普瑞林B4抑制劑；e)靶向、降低或抑制AxI受體酪胺酸激酶家族活性之化合物；f)靶向、降低或抑制Ret受體酪胺酸激酶活性之化合物；g)靶向、降低或抑制Kit/SCFR受體酪胺酸激酶活性之化合物，諸如伊馬替尼；h)靶向、降低或抑制C-kit受體酪胺酸激酶活性之化合物，其為PDGFR家族之一部分，諸如靶向、減低或抑制c-套組受體酪胺酸激酶家族活性之化合物，尤其抑制c-Kit受體之化合物，諸如伊馬替尼；i)靶向、降低或抑制c-Abl家族成員、其基因融合產物(例如BCR-Abl激酶)及突變體之活性的化合物，諸如靶向、減低或抑制c-Abl家族成員及其基因融合產物活性之化合物，諸如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，諸如伊馬替尼或尼羅替尼(nilotinib)(AMN107)；PD180970；AG957；NSC 680410；來自ParkeDavis之PD173955；或達沙替尼(dasatinib)(BMS-354825)；j)靶向、降低或抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之蛋白質激酶C (PKC)及Raf家族成員、MEK、SRC、JAK/pan-JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、BTK及TEC家族之成員及/或細胞週期素相關性激酶家族(CDK)之成員之活性的化合物，包括星形孢菌素衍生物，諸如米哚妥林(midostaurin)；其他化合物之實例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔蘚蟲素1 (Bryostatin 1)、哌立福新(Perifosine)；伊莫福新(llmofosine)；RO 318220及RO 320432；GO 6976；Isp 3521；LY333531/LY379196；異喹啉化合物；FTIs；PD184352

或QAN697 (P13K抑制劑)或AT7519 (CDK抑制劑)；k)靶向、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑活性之化合物，諸如靶向、減低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑活性之化合物，包括甲磺酸伊馬替尼(Gleevec™)或酪胺酸磷酸化抑制劑，諸如酪胺酸磷酸化抑制劑A23/RG-50810；AG 99；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 213；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 1748；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 490；酪胺酸磷酸化抑制劑B44；酪胺酸磷酸化抑制劑B44 (+)對映異構體；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 555；AG 494；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 556、AG957及金剛烷磷酸化抑制劑 (4-{[(2,5-二羥基苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金剛烷基酯；NSC 680410，金剛烷磷酸化抑制劑)；l)靶向、降低或抑制受體酪胺酸激酶之表皮生長因子家族(呈均或雜二聚體之EGFR₁ErbB2、ErbB3、ErbB4)及其突變體之活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制表皮生長因子受體家族活性之化合物尤其為抑制EGF受體酪胺酸激酶家族成員(諸如EGF受體、ErbB2、ErbB3及ErbB4)或結合於EGF或EGF相關配位體、CP 358774、ZD 1839、ZM 105180之化合物、蛋白或抗體；曲妥珠單抗(trastuzumab) (Herceptin™)、西妥昔單抗(cetuximab)(Erbitux™)、易瑞沙(Iressa)、特羅凱(Tarceva)、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3及7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物；m)靶向、降低或抑制c-Met受體活性之化合物，諸如靶向、減低或抑制c-Met活性之化合物，尤其抑制c-Met受體激酶活性之化合物，或靶向c-Met細胞外域或結合於HGF之抗體，n)靶向、降低或抑制一或多個JAK家族成員(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2及/或pan-JAK)之激酶活性之化合物，包括(但不限於)PRT-062070、SB-1578、巴瑞替尼(baricitinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、莫羅替尼

(mometotinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼(tofacitinib)及盧佐替尼(ruxolitinib)；o)靶向、降低或抑制PI3激酶(PI3K)之激酶活性之化合物，包括(但不限於)ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布(buparlisib)、皮克特昔布(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、達妥昔布(dactolisib)、XL-147、XL-765及艾德斯布(idelalisib)；及q)靶向、降低或抑制刺蝟蛋白質(Hh)或平滑受體(SMO)路徑之信號傳導效應之化合物，包括(但不限於)環巴胺(cyclopamine)、維莫德吉(vismodegib)、伊曲康唑(itraconazole)、伊莫德吉(erismodegib)及IPI-926(薩瑞德吉(saridegib))。

如本文所用，術語「PI3K抑制劑」包括(但不限於)具有針對磷脂酰環己六醇-3-激酶家族中之一或多種酶之抑制活性之化合物，該等酶包括(但不限於)PI3K α 、PI3K γ 、PI3K δ 、PI3K β 、PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、PI3K-C2 γ 、Vps34、p110- α 、p110- β 、p110- γ 、p110- δ 、p85- α 、p85- β 、p55- γ 、p150、p101及p87。適用於本發明之PI3K抑制劑之實例包括(但不限於)ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布、皮克特昔布、PF-4691502、BYL-719、達妥昔布、XL-147、XL-765及艾德斯布。

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

如本文所用，術語「SYK抑制劑」包括(但不限於)對脾酪胺酸激酶(SYK)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於)PRT-062070、R-343、R-333、艾塞萊爾(Excellair)、PRT-062607及福他替尼(fostamatinib)。

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

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

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

PI3K抑制化合物及可藉由該等化合物與本發明化合物之組合治療之病狀之其他實例可見於WO2004019973、WO2004089925、WO2007016176、US8138347、WO2002088112、WO2007084786、WO2007129161、WO2006122806、WO2005113554及WO2007044729中，該等專利之全部內容以引用之方式併入本文中。

JAK抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之

病狀之其他實例可見於 WO2009114512 、 WO2008109943 、 WO2007053452 、 WO2000142246及WO2007070514中，其全部內容以引用之方式併入本文中。

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

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

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

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

如本文所用，術語環加氧酶抑制劑包括(但不限於)Cox-2抑制劑、5-烷基取代之2-芳胺基苯乙酸及衍生物，諸如塞內昔布(celecoxib)(Celebrex™)、羅非考昔(rofecoxib)(Vioxx™)、依託昔布(etoricoxib)、伐地考昔(valdecoxib)或5-烷基-2-芳胺基苯乙酸，諸如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸，盧米羅可。

如本文所使用，術語「雙膦酸鹽」包括(但不限於)依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替魯膦酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿侖膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic

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

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

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

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

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

如本文所用，術語「基質金屬蛋白酶抑制劑」或(「MMP」抑制劑)包括(但不限於)膠原蛋白肽模擬及非肽模擬抑制劑、四環素衍生物，例如氫草醯胺酸酯肽模擬抑制劑巴馬司他(batimastat)及其具有經口生物可用性的類似物馬立馬司他(marimastat)(BB-2516)、普利司他(prinomastat)(AG3340)、美他司他(metastat)(NSC 683551)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

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

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

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

如本文所用，術語「抗增生性抗體」包括(但不限於)曲妥珠單抗(Herceptin™)、曲妥珠單抗-DM1、艾必妥(erbitux)、貝伐單抗

(bevacizumab)(Avastin™)、利妥昔單抗(Rituxan®)、PRO64553 (抗-CD40)及2C4抗體。抗體意謂完整單株抗體、多株抗體、由至少2種完整抗體形成之多特異性抗體及只要展現所需生物活性之抗體片段。

為治療急性骨髓白血病(AML)，本發明化合物可與標準白血病療法組合，尤其與用於治療AML之療法組合使用。特定言之，本發明化合物可與例如法呢基轉移酶抑制劑及/或其他適用於治療AML之藥物，諸如道諾黴素、阿德力黴素(Adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊達比星(Idarubicin)、卡鉑(Carboplatinum)及PKC412組合投與。在一些實施例中，本發明提供用於治療與ITD及/或D835Y突變相關之AML的方法，其包含與一或多種FLT3抑制劑一起投與本發明化合物。在一些實施例中，FLT3抑制劑係選自喹雜替尼(quizartinib)(AC220)、星形孢菌素衍生物(例如米哌妥林或來他替尼(lestaurtinib))、索拉非尼(sorafenib)、坦度替尼(tandutinib)、LY-2401401、LS-104、EB-10、法米替尼(famitinib)、NOV-110302、NMS-P948、AST-487、G-749、SB-1317、S-209、SC-110219、AKN-028、非達替尼(fedratinib)、陶紫色替(tozasertib)及舒尼替尼(sunitinib)。在一些實施例中，FLT3抑制劑係選自喹雜替尼、米哌妥林、來他替尼、索拉非尼及舒尼替尼。

其他抗白血病化合物包括例如Ara-C，一種嘧啶類似物，其為脫氧胞苷之2'- α -羥基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。亦包括次黃嘌呤、6-巰基嘌呤(6-MP)及磷酸氟達拉濱之嘌呤類似物。靶向、降低或抑制諸如丁酸鈉及辛二醯苯胺氧肟酸(SAHA)之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑活性之化合物抑制被稱為組蛋白脫乙酰基酶之酶的活性。特定HDAC抑制劑包括MS275、SAHA、FK228 (以前的FR901228)、曲古黴素A (Trichostatin A)

及US 6,552,065中揭示之化合物，包括(但不限於) N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，及N-羥基-3-[4-[(2-羥乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，尤其乳酸鹽。如本文所用，生長抑素(somatostatin)受體拮抗劑係指靶向、處理或抑制生長抑素受體之化合物，諸如奧曲肽(octreotide)及SOM230。腫瘤細胞破壞方法係指諸如電離輻射之方法。上文及下文中所提及之術語「電離輻射」意謂以電磁射線(諸如X射線及 γ 射線)或粒子(諸如 α 粒子及 β 粒子)形式發生之電離輻射。電離輻射於(但不限於)輻射療法中提供且在此項技術中已知。參見Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita等人編,第4版,第1卷,第248-275 頁(1993)。

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

亦尤其包括VEGF之彼等化合物、蛋白質或單株抗體，諸如1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其醫藥學上可接受之鹽、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪丁二酸鹽、AngiostatinTM；EndostatinTM；鄰胺基苯甲酸醯胺；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；貝伐單抗(bevacizumab)；或抗VEGF抗體或抗VEGF受體抗體，諸如rhuMAb及

RHUFab，VEGF 適體，諸如Macugon；FLT-4抑制劑、FLT-3抑制劑、VEGFR-2 IgG1抗體、安吉酶(Angiozyme)(RPI 4610)及貝伐單抗(Avastin™)。

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

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

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

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

本發明化合物亦適用作共同治療化合物用於與諸如消炎劑、支氣管擴張藥物或抗組胺藥物之其他藥物組合，尤其用於治療諸如上文所提及之彼等阻塞性或發炎性氣管疾病，例如作為此類藥物之治療活性增強劑或作為減少此類藥物之所需劑量或潛在副作用的方法。本發明化合物可與其他原料藥以固定醫藥組合物形式混合或其可單獨、於其他原料藥之前、同時或

之後投與。因此，本發明包括如上文描述之本發明化合物與消炎藥物、支氣管擴張藥物、抗組胺藥物或止咳原料藥之組合，本發明之該化合物及該原料藥之醫藥組成相同或不同。

適合之消炎藥包括類固醇，特定言之糖皮質類固醇，諸如布地奈德(budesonide)、二丙酸倍氯米松(beclamethasone dipropionate)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)或糠酸莫米松(mometasone furoate)；非類固醇糖皮質激素受體促效劑；LTB₄拮抗劑，諸如LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247；LTD₄拮抗劑，諸如孟魯司特(montelukast)及紮魯司特(zafirlukast)；PDE4抑制劑，諸如西洛司特(cilomilast) (Ariflo® GlaxoSmithKline)、羅氟司特(Roflumilast) (Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、阿羅茶鹼 (Arofylline) (Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、SeICID(TM) CC-10004(Celgene)、VM554/UM565 (Vernalis)、T-440 (Tanabe)、KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo)；A_{2a}促效劑；A_{2b}拮抗劑；及β-2腎上腺素受體促效劑，諸如沙丁胺醇(經甲叔丁腎上腺素)、間經異丙腎上腺素、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeterol)、非諾特羅(fenoterol)、丙卡特羅(procaterol)及尤其福莫特羅(formoterol)及其醫藥學上可接受之鹽。適合之支氣管擴張藥物包括抗膽鹼能或抗毒蕈鹼化合物，特定言之異丙托溴銨、氧托溴銨、噻托銨鹽及CHF 4226 (Chiesi)及格隆溴銨(glycopyrrolate)。

適合的抗組胺藥物包括鹽酸西替利嗪(cetirizine)、乙醯胺苯酚、反丁

烯二酸氯馬斯汀(clemastine)、普魯米近(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)及鹽酸菲索芬那定(fexofenadine)、阿伐斯汀(activastine)、阿司咪唑(astemizole)、氮拉斯汀(azelastine)、依巴司汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、咪唑司汀(mizolastine)及特非拉丁(tefenadine)。

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

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

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

本發明化合物可單獨或與一或多種其他治療化合物組合投與，可能的組合療法採用固定組合形式或交錯或彼此獨立地提供本發明化合物及一或多種其他治療化合物之投與，或組合投與固定組合及一或多種其他治療化合物。可此外或另外投與本發明化合物，尤其組合使用化學療法、放射線療法、免疫療法、光電療法、手術干預或此等之組合，以用於腫瘤治療。

如上文所描述，如同其他治療策略之情形下之輔助療法，長期療法亦為可能的。其他可能的治療為在腫瘤消退後維持患者狀況之療法或甚至化學預防療法(例如針對處於風險中之患者)。

彼等額外藥劑可與含本發明化合物之組合物分開投與，作為多次給藥方案之一部分。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，與本發明化合物一起混合成單一組合物。若作為多次給藥方案之一部分投與，則兩種活性劑可同時、依次或彼此間隔一段時間(通常彼此間隔在5小時以內)提供。

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

可與載劑物質組合產生單一劑型之本發明化合物及其他治療劑(含在彼等如上所述包含其他治療劑之組合物中)的量將取決於所治療之宿主及特定投藥模式而變化。較佳地，應調配本發明組合物以使得可投與劑量介於0.01-100毫克/公斤體重/天之間的本發明化合物。

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

存在於本發明組合物中之額外治療劑的量將不超過通常以包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物形式投與時的用量。目前所揭示之組合物中額外治療劑之量較佳將佔包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中正常

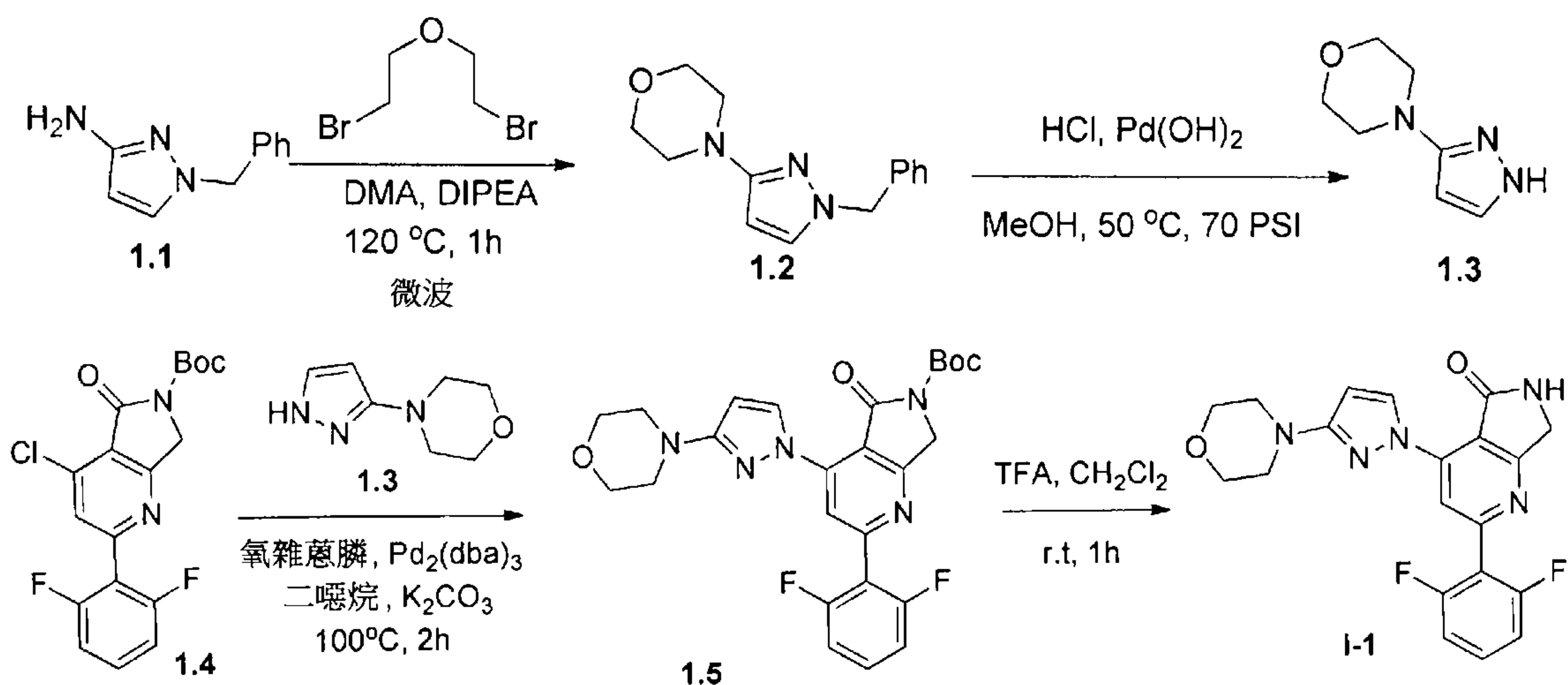
存在之量的約50%至100%的範圍內。

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

實例

如以下實例中所描繪，在某些例示性實施例中，根據以下通用程序來製備化合物。應瞭解，儘管一般方法描繪本發明之某些化合物的合成，但以下一般方法及一般熟習此項技術者已知之其他方法可應用於如本文所描述之所有化合物及此等化合物中之每一者的子類及種類。

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



合成化合物**1.2**. 於微波中加熱**1.1** (0.3 g, 1.73 mmol, 1.0 eq)、1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(0.441 g, 1.90 mmol, 1.1 eq)、DIPEA (0.55 g, 4.32

mmol, 2.5 eq)及二甲基胺(2.0 mL)之混合物1h。反應完成時，將混合物傾入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質。粗產物藉由管柱層析純化，得到化合物**1.2** (0.34 g, 80.7%)。MS (ES): m/z 243.31 $[M+H]^+$ 。

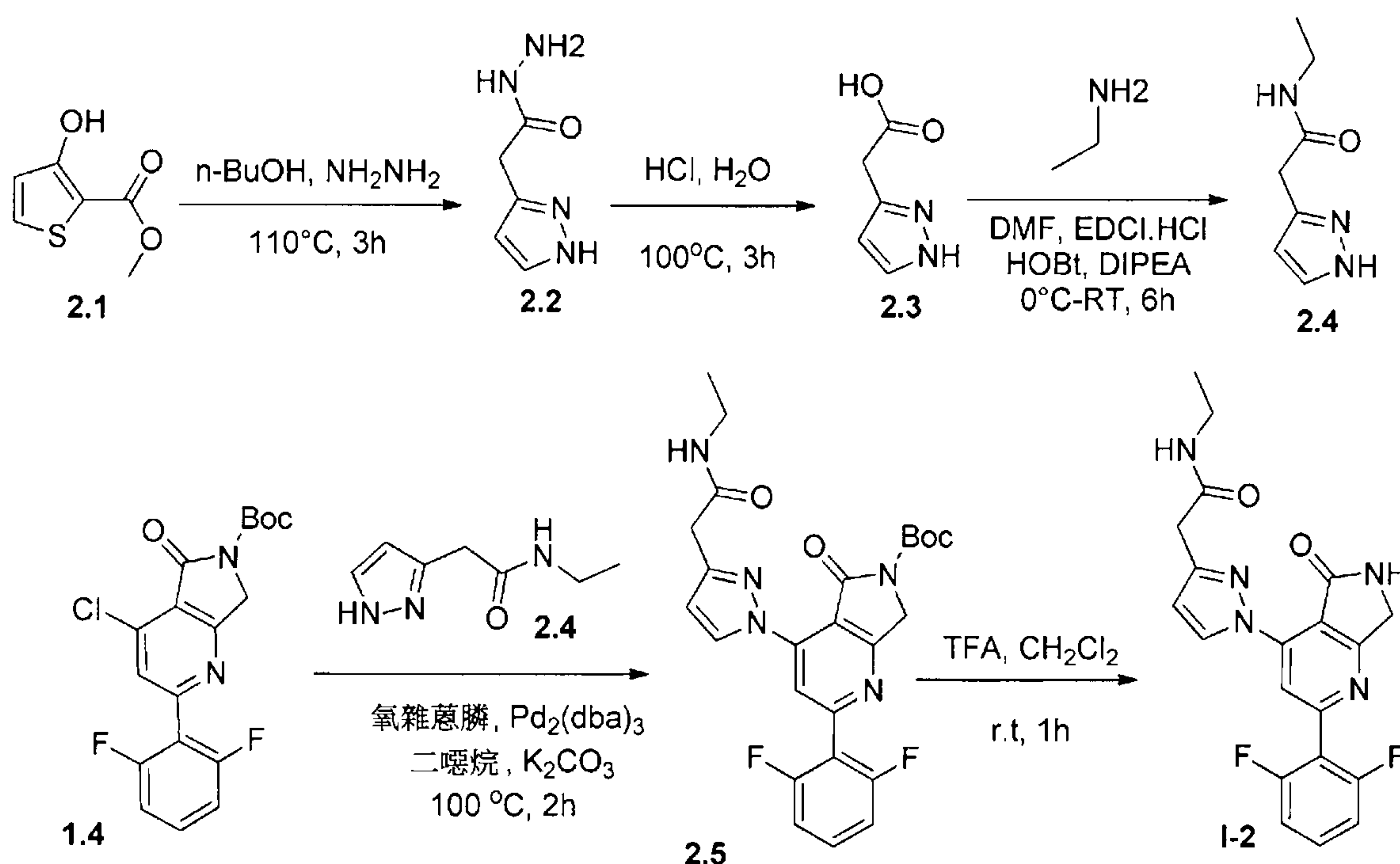
合成化合物**1.3**. 於高壓釜中在3 kg H₂壓力及50℃下攪拌化合物**1.2** (0.190 g)、Pd(OH)₂ (0.190 g)、1N HCl溶液(0.2 mL)及甲醇(5.0 mL)之混合物1h。反應完成時，混合物經由矽藻土過濾且濃縮，得到殘餘物，將其溶解於乙酸乙酯中。pH值藉由飽和NaHCO₃調節至7.0。分離有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**1.3** (62.7%)。MS(ES): m/z 153.19 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**1.5**. 向**1.4** (0.075 g, 0.196 mmol, 1.0 eq)於1,4-二噁烷(2.5 mL)中之混合物中添加化合物**1.3** (0.036 g, 0.236 mmol, 1.2 eq)及K₂CO₃ (0.081 g, 0.588 mmol, 3.0 eq)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10分鐘，接著添加Pd₂(dba)₃ (0.017 g, 0.019 mmol, 0.1 eq)及氧雜蒽膦(0.022 g, 0.038 mmol, 0.2 eq)，再脫氣5 min。在100℃下攪拌反應物2h。反應完成時，將混合物傾入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質。此粗物質藉由管柱層析純化，得到純**1.5** (0.070 g, 71.4%)。MS(ES): m/z 497.50 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**I-1**. 將化合物**1.5** (0.070 g, 0.140 mmol, 1.0 eq)溶解於CH₂Cl₂ (2 mL)中且添加三氟乙酸(0.5 mL)。在室溫下攪拌反應物1h。反應完成時，將混合物傾入水中，用飽和碳酸氫鹽溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**I-1** (0.040 g, 71.5%)。MS(ES): m/z 397.39

$[M+H]^+$, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.76 (s, 1H), 9.09 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.31-7.27 (t, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.71-3.69 (t, 4H), 3.27-3.24 (t, 4H)。

實例2. 合成2-(1-(2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)-N-乙基乙醯胺，I-2



合成化合物**2.2**. 向**2.1** (1.0 g, 6.3 mmol, 1.0 eq)於正丁醇(15 mL)中之溶液中添加水合肼(1.58 g, 31.6 mmol, 5.0 eq)且在 110°C 下加熱反應混合物3h。反應完成時，減壓濃縮過量溶劑，得到粗物質，藉由濕磨純化，得到**2.2** (0.70 g, 79.0%)。MS(ES): m/z 140.15 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**2.3**. 向化合物**2.2** (0.7 g, 4.99 mmol, 1.0 eq)之溶液中添加濃 HCl (20 mL)且在 100°C 下加熱反應物3h。反應完成時，濾出不可溶粒子，且減壓蒸餾濾液，得到粗物質，藉由製備型HPLC純化，得到**2.3** (0.40 g, 63.5%)。MS(ES): m/z 126.12 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**2.4**. 在 0°C 下向化合物**2.3** (0.250 g, 1.984 mmol, 1.0 eq)

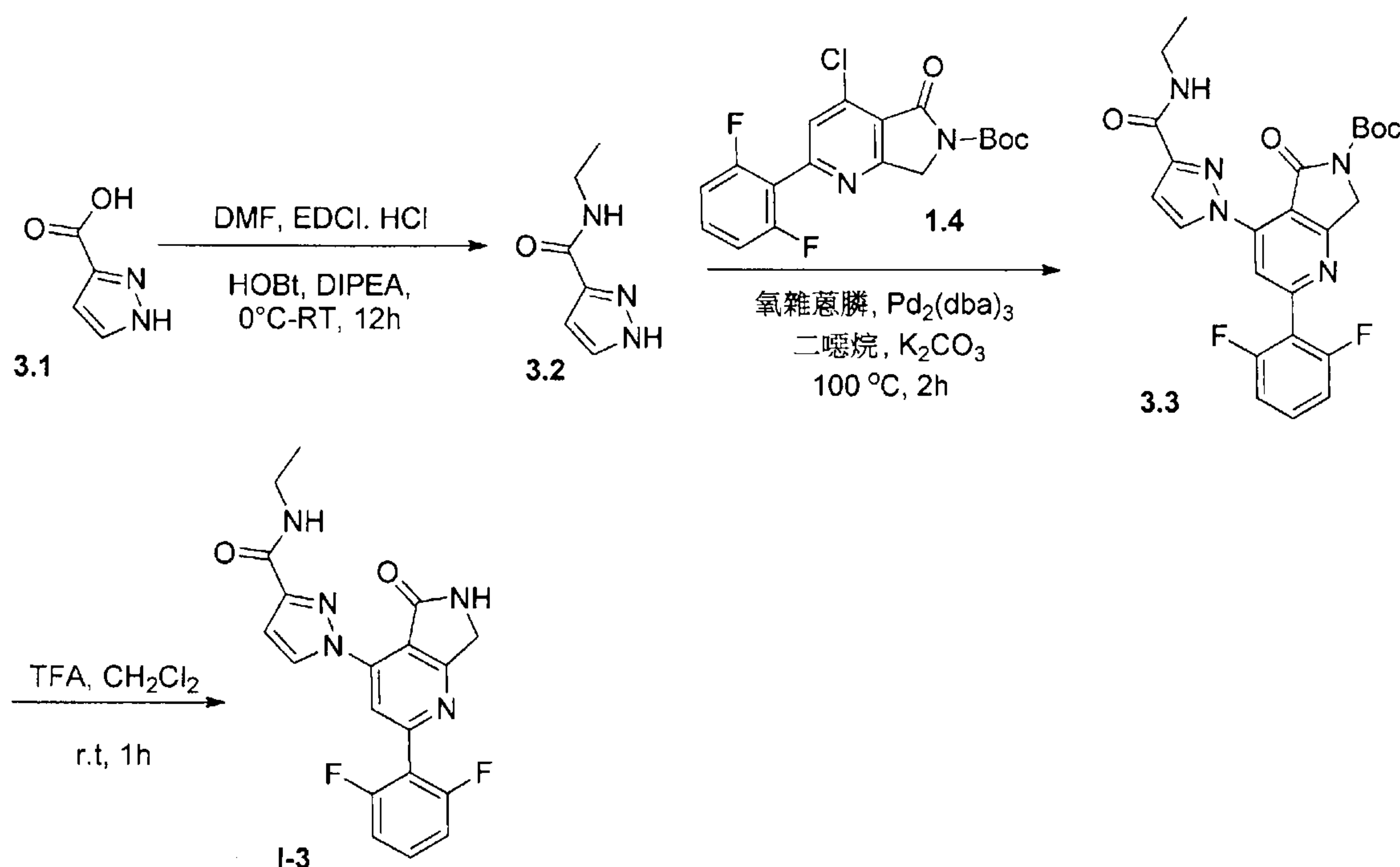
及乙胺(0.178 g, 3.96 mmol, 2.0 eq)於無水CH₂Cl₂ (4 mL)中之溶液中添加EDCI-HCl (0.571 g, 2.97 mmol, 1.5 eq)及HOBt (0.151 g, 0.99 mmol, 0.5 eq)及DIPEA (17 mL, 9.92 mmol, 5.0 eq)。在室溫下攪拌反應物6h。反應完成時，將混合物傾入水中且用EtOAc萃取。減壓濃縮分離之水層，以獲得粗物質，藉由製備型HPLC純化，得到**2.4** (0.1 g, 32.9%)。MS(ES): *m/z* 153.19 [M+H]⁺。

合成化合物**2.5**. 向**1.4** (0.082 g, 0.215 mmol, 1.0 eq)於1,4-二噁烷 (3 ml)中之混合物中添加**2.4** (0.033 g, 0.215 mmol, 1.0 eq)及K₂CO₃ (0.074 g, 0.539 mmol, 2.5 eq)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10 min，接著添加Pd₂(dba)₃ (0.020 g, 0.021 mmol, 0.1 eq)及氧雜蒽膦(0.025 g, 0.043 mmol, 0.2 eq)，再脫氣5 min。接著在100℃下加熱反應物2h。反應完成時，將混合物傾入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**2.5** (0.035 g, 32.67%)。MS(ES): *m/z* 497.50 [M+H]⁺。

合成化合物**I-2**. 將化合物**2.5** (0.035 g, 0.070 mmol, 1.0 eq)溶解於CH₂Cl₂ (2 mL)中且將三氟乙酸(0.5 mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物1小時。反應完成時，將混合物傾入水中，用飽和Na₂CO₃溶液鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質。粗物質藉由濕磨純化，得到**I-2** (0.021 g, 75.1%)。MS(ES): *m/z* 397.39 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.62-9.61 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.12-8.10 (m, 2H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.32-7.28 (t, 2H), 6.53 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.12-3.05 (m, 2H), 1.03-1.00 (t, 3H)。

實例3. 合成**1-(2-(2,6-二氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡**

啖-4-基)-N-乙基-1H-吡啶-3-甲醯胺，I-3



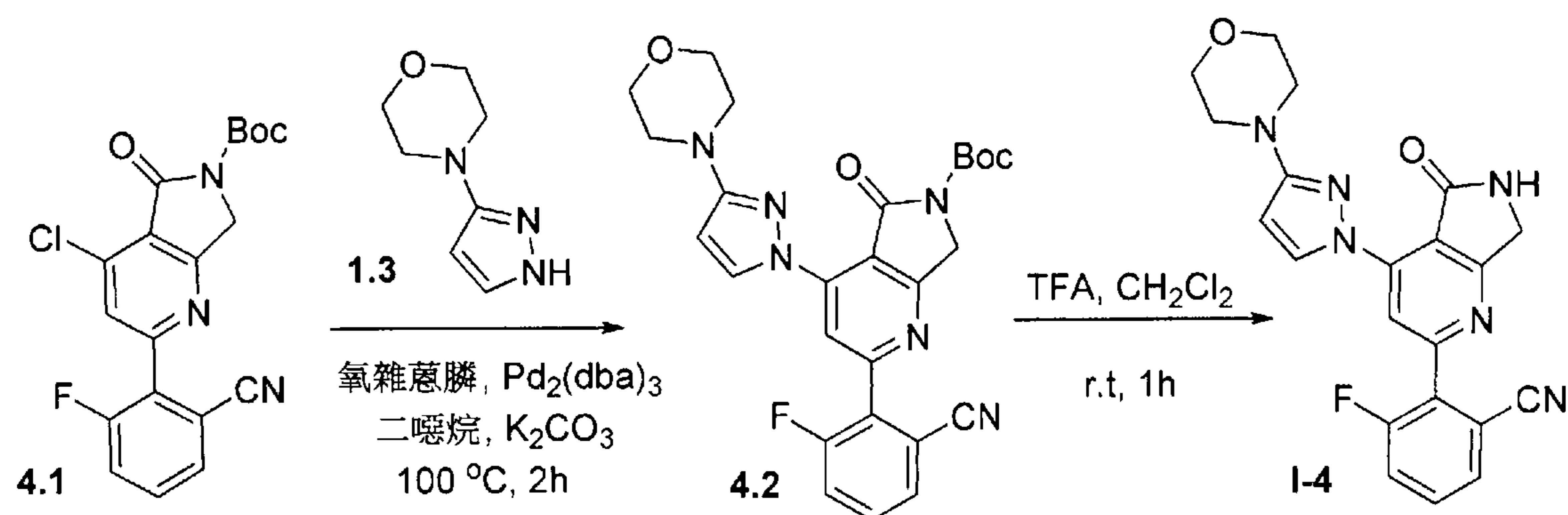
合成化合物**3.2**. 在0℃下向化合物**1** (0.5 g, 4.46 mmol, 1.0 eq)及乙胺(3.5 mL, 6.69 mmol, 1.5 eq)於無水DMF (5 mL)中之溶液中添加EDCI (1.28 g, 6.69 mmol, 1.5 eq)及HOBt (0.341 g, 2.23 mmol, 0.5 eq)且攪拌15 min, 接著添加DIPEA (2.3 mL, 13.4 mmol, 3.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物12小時。反應完成時, 將混合物傾入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層, 用鹽水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮, 獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化, 得到**3.2** (0.3 g, 48.3%)。MS (ES): m/z 139.16 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**3.3**. 向**1.4** (0.1 g, 0.262 mmol, 1.0 eq)於1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物中添加化合物**3.2** (0.036 g, 0.262 mmol, 1.0 eq)及K₂CO₃ (0.090 g, 0.656 mmol, 2.5 eq)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10 min, 接著添加Pd₂(dba)₃ (0.030 g, 0.026 mmol, 0.1 eq)及氧雜蔥膦(0.030 g, 0.051 mmol, 0.2 eq), 且再脫氣5 min。在100℃下攪拌反應物2小時。反應完成時, 將混合物傾入水中且用EtOAc萃取。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經

Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**3.3** (0.075 g, 59.1%)。MS(ES): *m/z* 483.48 [M+H]⁺。

合成化合物**I-3**。將化合物**3.3** (0.075 g, 0.155 mmol, 1.0 eq)溶解於CH₂Cl₂ (2 mL)中且將三氟乙酸(0.5 mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物1小時。反應完成時，將混合物傾入水中，用飽和碳酸氫鹽溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到純**I-3** (0.035 g, 58.9%)。MS (ES): *m/z* 383.36 [M+H]⁺ ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.74 (d,1H), 9.28 (s,1H), 8.60-8.57 (m,1H), 8.38 (s,1H), 7.67-7.61 (m,1H), 7.37-7.32 (dd,2H), 6.95-6.94 (d,1H), 4.57 (s, 2H), 3.34-3.25 (m,2H), 1.13-1.09 (t,3H)。

實例4. 合成3-氟-2-(4-(3-(N-嗎啉基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-4**

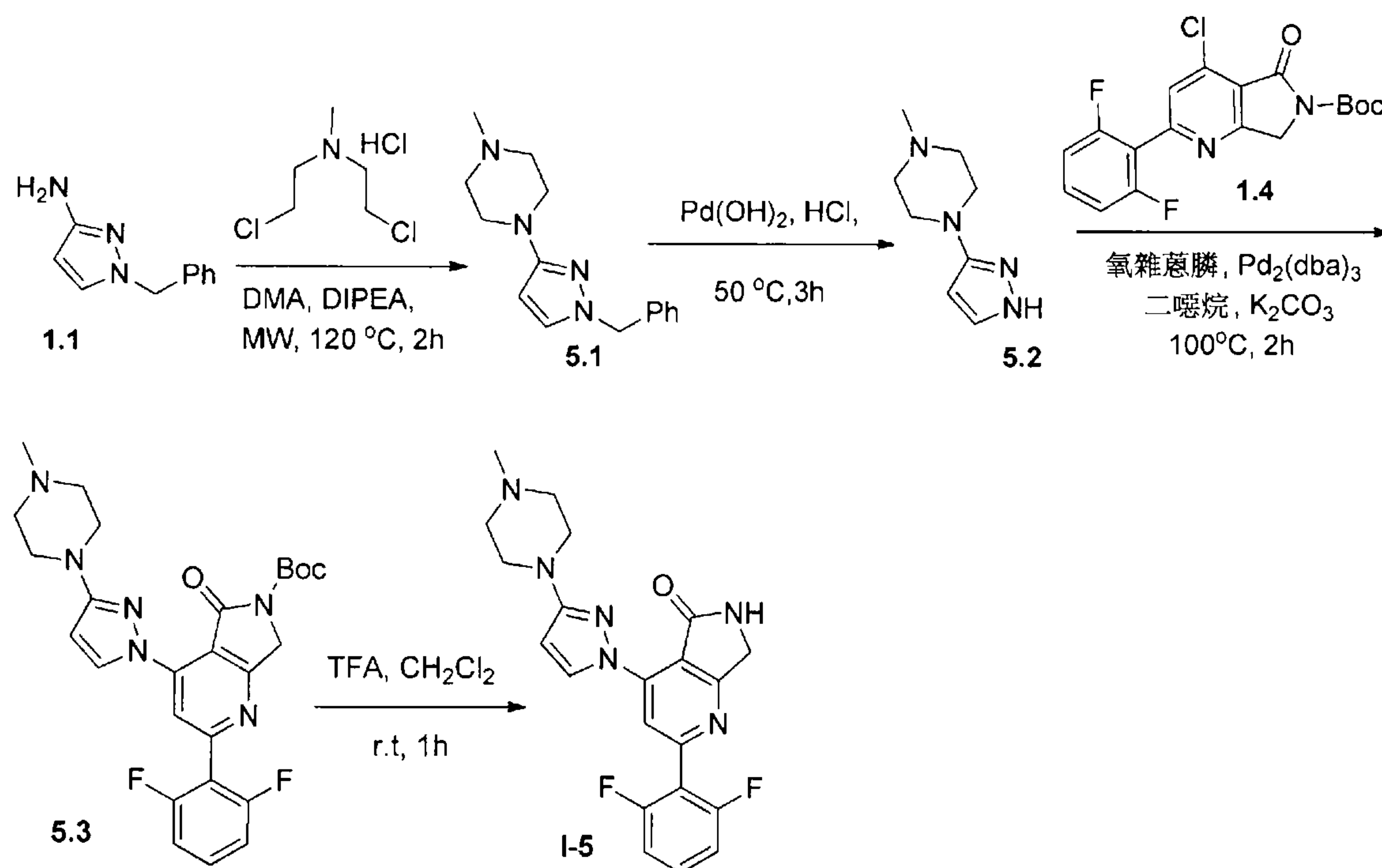


合成化合物**4.2**。向**4.1** (0.073 g, 0.185 mmol, 1.0 eq)於1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物中添加**1.3** (0.034 g, 0.222 mmol, 1.0 eq)及K₂CO₃ (0.077 g, 0.555 mmol, 3.0 eq)。使用氬氣將反應物脫氣10分鐘，接著添加Pd₂(dba)₃ (0.018 g, 0.018 mmol, 0.1 eq)及氧雜蔥膦(0.026 g, 0.044 mmol, 0.2 eq)，再脫氣5分鐘。在110℃下攪拌反應物0.5 h。反應完成時，將混合物傾入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質。此粗物質藉由管柱層析純化，得到純**4.2** (0.080 g,

84.2%)。MS(ES): m/z 505.27 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**I-4**。將化合物**4.2** (0.080 g, 0.158 mmol, 1.0 eq)溶解於CH₂Cl₂ (2 mL)中且將三氟乙酸(0.5 mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物1h。反應完成時，將混合物傾入水中，用飽和碳酸氫鹽溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗產物，藉由管柱層析純化，得到**I-4** (0.038 g, 59.3%)。MS(ES): m/z 405.43 $[M+H]^+$ ；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.78-9.77 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.90 (d, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 6.38 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.71-3.69 (t, 4H), 3.27-3.25 (t, 4H)。

實例5. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，**I-5**



合成化合物**5.1**。向化合物**1.1** (0.1 g, 0.578 mmol, 1.0 eq)於二甲基乙醯胺(5 mL)中之溶液中添加2-氯-N-(2-氯乙基)-N-甲基乙-1-胺(0.132 g, 0.693 mmol, 1.2 eq)及DIPEA (0.5 mL, 2.77 mmol, 4.0 eq)。在微波

照射下在120℃下加熱反應物2h。反應完成時，混合物用水淬滅且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，得到粗物質。此粗物質藉由管柱層析純化，得到**5.1** (0.061 g，41.22%)。MS(ES): *m/z* 256.35 [M+H]⁺。

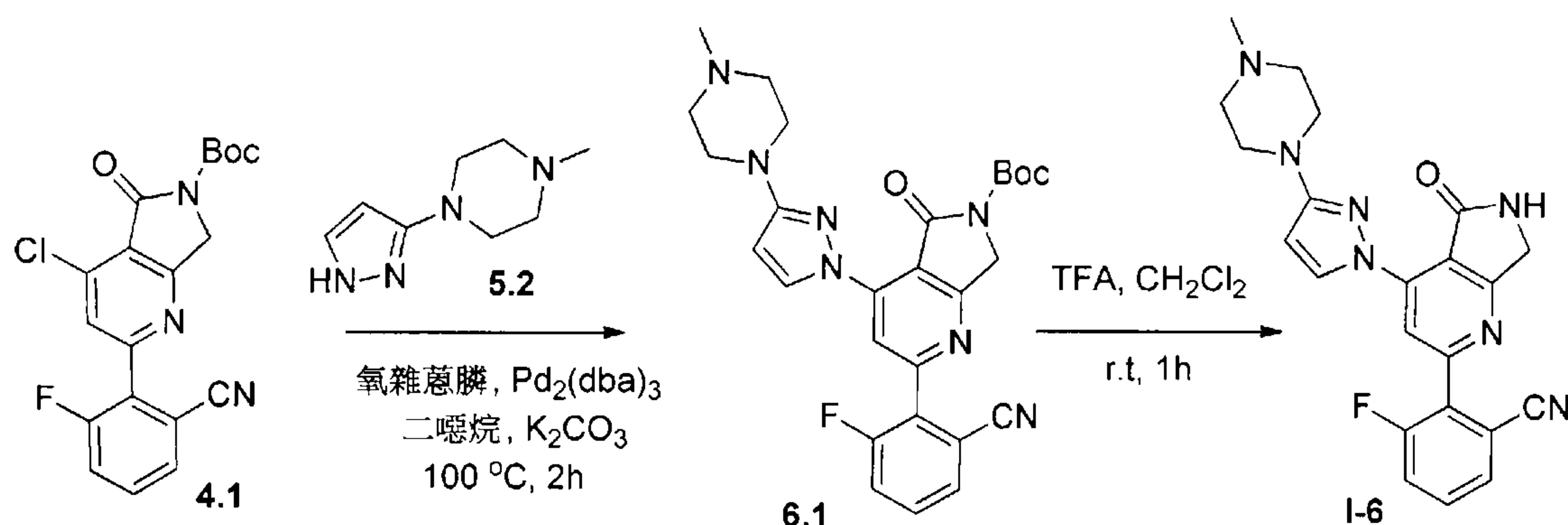
合成化合物**5.2**。在氫氣下向Pd(OH)₂ (0.061g)於MeOH (3mL)中之懸浮液中添加化合物**5.1** (0.061 g，0.238 mmol，1.0 eq)及1N HCl溶液(0.1mL)。在50℃下加熱反應物3小時。反應完成時，混合物經由矽藻土過濾，用甲醇洗滌且減壓濃縮獲得之濾液，得到粗物質。用碳酸四烷基銨中和粗物質且經由密理博(Millipore)過濾且減壓濃縮，得到純**5.2** (0.027 g，68.26%)。MS(ES): *m/z* 166.23 [M+H]⁺。

合成化合物**5.3**。向1.4(0.068 g，0.178 mmol，1.0 eq)於1,4-二噁烷(2.5 mL)中之混合物中添加**5.2** (0.030 g，0.178 mmol，1.0 eq)及K₂CO₃ (0.061 g，0.447 mmol，2.0 eq)。反應混合物在氫氣下脫氣10分鐘，接著添加Pd₂(dba)₃ (0.016 g，0.017 mmol，0.1 eq)及氧雜蔥膦(0.021 g，0.035 mmol，0.2 eq)，且再脫氣5 min。在100℃下攪拌反應物2小時。反應完成時，將混合物傾入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質。此粗物質藉由管柱層析純化，得到**5.3** (0.04 g，43.9%)。MS(ES): *m/z* 510.55 [M+H]⁺。

合成化合物**I-5**。將化合物**5.3** (0.040 g，0.078 mmol，1.0 eq)溶解於CH₂Cl₂ (2 mL)中且將三氟乙酸(0.5 mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物1小時。反應完成時，將混合物傾入水中，用飽和NaHCO₃溶液鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質。獲得之粗物質藉由管柱層析純化，得到純**I-5** (0.02 g，62.2%)。

MS(ES): m/z 410.43 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.76-9.75(d, 1H), 9.01 (s,1H), 8.04 (s,1H), 7.63-7.59 (m,1H), 7.31-7.27 (t,2H), 6.35-6.34 (d,1H), 4.48 (s,2H), 3.28-3.26 (t,4H), 2.40 (t,4H), 2.21 (s,3H)。

實例6. 合成3-氟-2-(4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-6



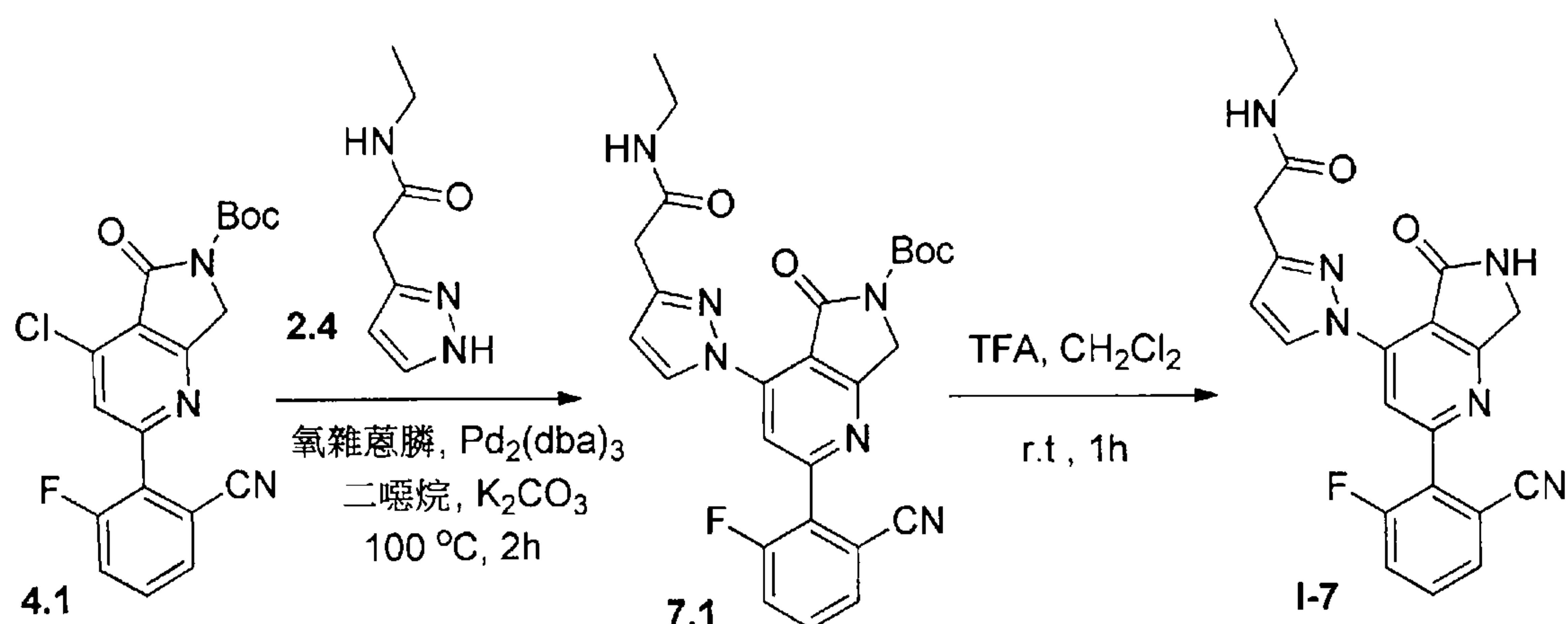
合成化合物6.1. 向4.1 (0.070 g, 0.180 mmol, 1.0 eq)於1,4-二噁烷 (3.0 ml)中之混合物中添加5.2 (0.030 g, 0.180 mmol, 1.0 eq)及 K_2CO_3 (0.062 g, 0.452 mmol, 2.5 eq)。反應混合物用氫氣脫氣10分鐘，接著添加 $Pd_2(dba)_3$ (0.017 g, 0.018 mmol, 0.1 eq)及Xantphos (0.020 g, 0.036 mmol, 0.2 eq)，且再脫氣5 min。在100℃下攪拌反應物2h。反應完成時，將混合物傾入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到6.1 (0.065 g, 69.6%)。

MS(ES): m/z 517.57 $[M+H]^+$ 。

合成化合物I-6. 將化合物6.1 (0.065 g, 0.125 mmol, 1.0 eq)溶解於 CH_2Cl_2 (2 mL)中且將三氟乙酸(0.5 mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物1h。反應完成時，將混合物傾入水中，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮獲得粗產物，由管柱層析純化，得到I-6 (0.025 g, 47.7%)。MS(ES): m/z 417.45 $[M+H]^+$ ；

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.77 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.92-7.73 (m, 3H), 6.37-6.36 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.29 (t, 4H), 2.42 (t, 4H), 2.22 (s, 3H)。

實例 7. 合成 2-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)-N-乙基乙醯胺，I-7



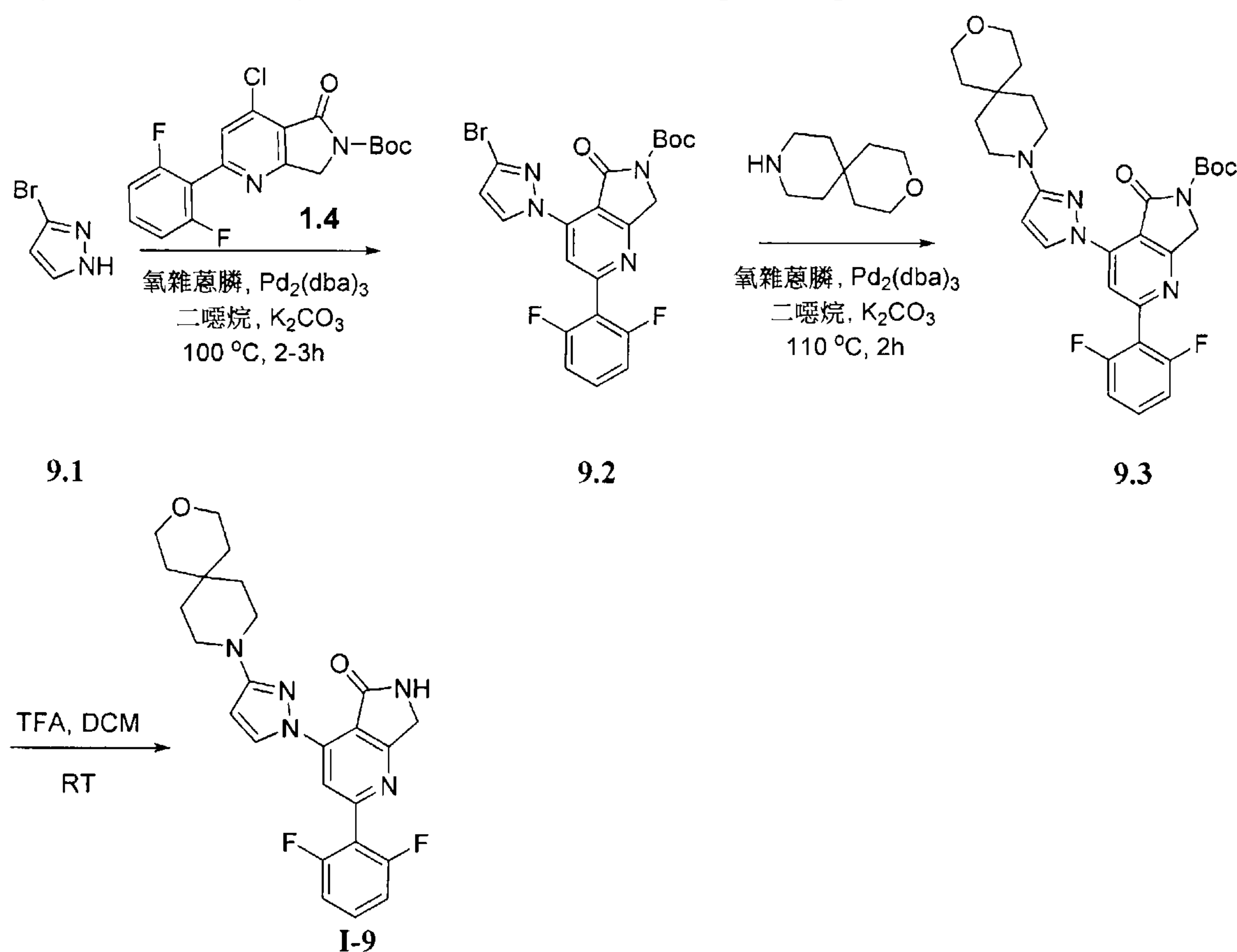
合成化合物 7.1. 向 4.1 (0.1 g, 0.25 mmol, 1.0 eq) 於 1,4-二噁烷 (3.0 mL) 中之混合物中添加 2.4 (0.039 g, 0.25 mmol, 1.0 eq) 及 K_2CO_3 (0.086 g, 0.625 mmol, 2.5 eq)。反應混合物用氬氣脫氣 10 分鐘，接著添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.022 g, 0.025 mmol, 0.1 eq) 及氧雜蔥膦 (0.028 g, 0.05 mmol, 0.2 eq)，且再脫氣 5 min。在 100 °C 下攪拌反應物 2h。反應完成時，將混合物傾入水中且用 EtOAc 萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到 7.1 (0.06 g, 46.1%)。MS(ES): m/z 504.52 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物 I-7. 將化合物 1.1 (0.060 g, 0.098 mmol, 1.0 eq) 溶解於 CH_2Cl_2 (2 mL) 中且將三氟乙酸 (0.5 mL) 添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物 1 小時。反應完成時，將反應混合物傾入水中，用飽和 NaHCO_3 溶液鹼化且用 EtOAc 萃取產物。合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到純 I-7 (0.052 g, 86.7%)。MS(ES):

第 128 頁(發明說明書)

m/z 404.41 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.63-9.62(d, 1H), 9.24 (s,1H), 8.27-8.26 (d,1H), 8.11 (m,1H), 7.94-7.92 (dd,1H), 7.84-7.77 (m,2H), 6.55-6.54 (d,1H), 4.55 (s,2H), 3.52 (s,2H), 3.12-3.05 (q,2H), 1.04-1.00 (t,3H).

實例 9. 合成 4-(3-(3-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)-1H-吡唑-1-基)-2-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-9

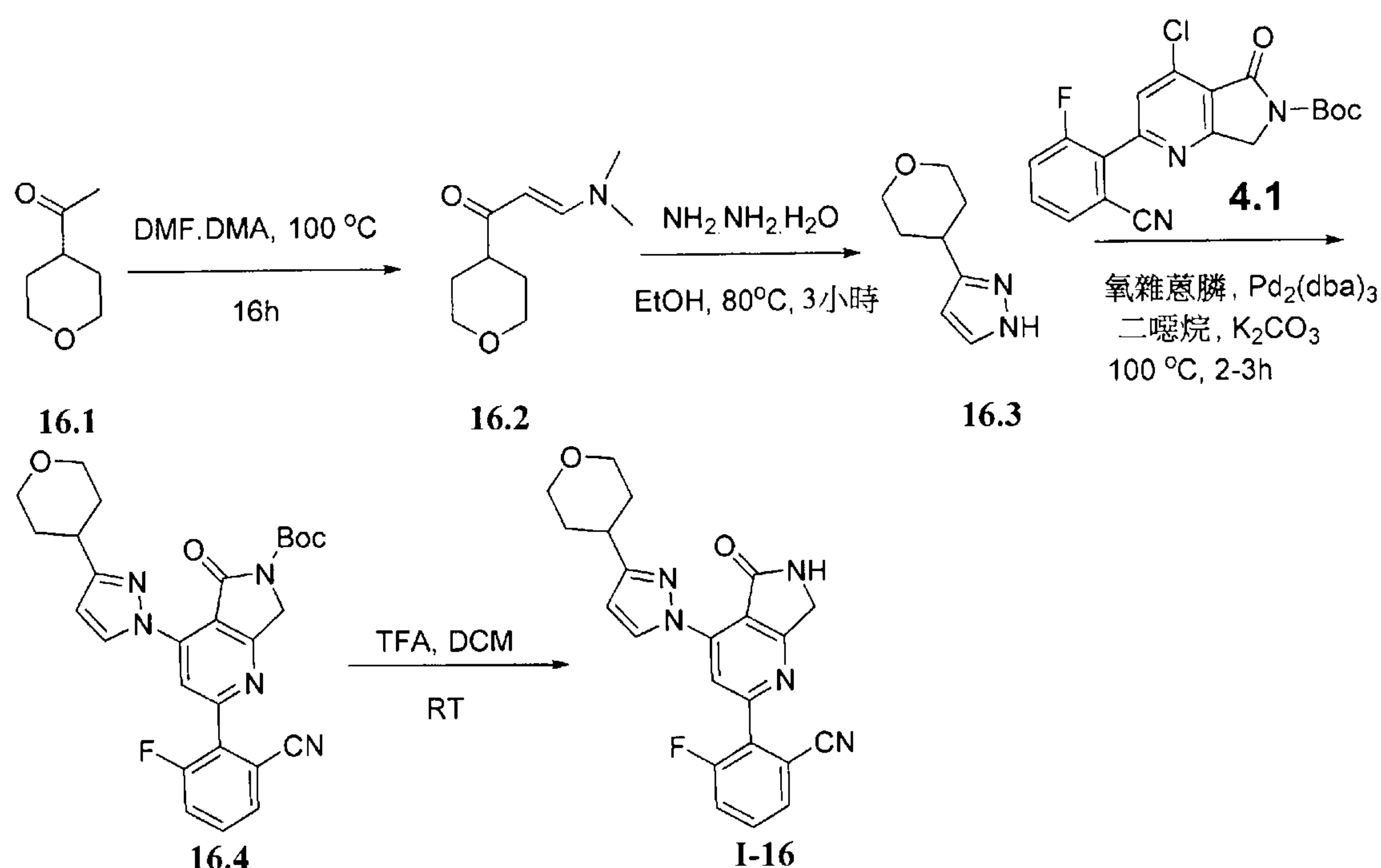


合成化合物 9.2. 向 1.4 (0.4 g, 1.05 mmol, 1.0 eq) 於 1,4-二噁烷 (5.0 ml) 中之混合物中添加 3-溴-1H-吡唑 (0.169 g, 1.15 mmol, 1.1 eq) 及 K_2CO_3 (0.29 g, 2.10 mmol, 2.5 eq)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣 10 min，接著添加 $Pd_2(dba)_3$ (0.096 g, 0.01 mmol, 0.1 eq) 及氧雜蔥膦 (0.121 g, 0.2 mmol, 0.2 eq)，且再脫氣 5 min。接著在 100 °C 下加熱反應物 2 h。反應完成時，將反應混合物傾入水中且用 EtOAc 萃取產物。合併有機層，用鹽水

溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**9.2** (0.11 g, 21.4%)。MS(ES): m/z 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**9.3**. 向**9.2** (0.05 g, 0.10 mmol, 1.0 eq)於1,4-二噁烷(2.0 ml)中之混合物中添加3-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷(0.02 g, 0.12 mmol, 1.2 eq)及 K_2CO_3 (0.03 g, 0.20 mmol, 2.5 eq)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10 min，接著添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.010 g, 0.01 mmol, 0.1 eq)及氧雜蔥膦(0.011 g, 0.02 mmol, 0.2 eq)，且再脫氣5 min。接著在110°C下加熱反應物2小時。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗產物，藉由管柱層析純化，得到**9.2** (0.011 g, 19.29%)。MS(ES): m/z 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**I-9**. 將化合物**9.2** (0.011 g, 0.019 mmol, 1.0 eq)溶解於DCM (2.0 mL)中且將TFA (0.1 mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物1小時。反應完成時，將混合物傾入水中，用飽和 NaHCO_3 鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層且經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗產物，藉由管柱層析純化，得到**I-9** (0.005 g, 55.6%)。MS(ES): m/z 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 9.70-9.69 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.09-6.08 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.72-3.69 (m, 4H), 3.38-3.35 (m, 4H), 1.82-1.66 (m, 4H), 1.58-1.56 (m, 4H)。
實例16. 合成3-氟-2-(5-側氧基-4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-16**



合成化合物**16.2**. 將**16.1** (0.5 g, 3.9 mmol, 1 eq)於DMF-DMA (5 mL)中之溶液加熱至100℃, 維持16小時。反應完成時, 減壓移除溶劑, 以得到粗物質**16.2** (0.45 g, 62.95%), MS(ES): *m/z* 184.12 [M+H]⁺。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

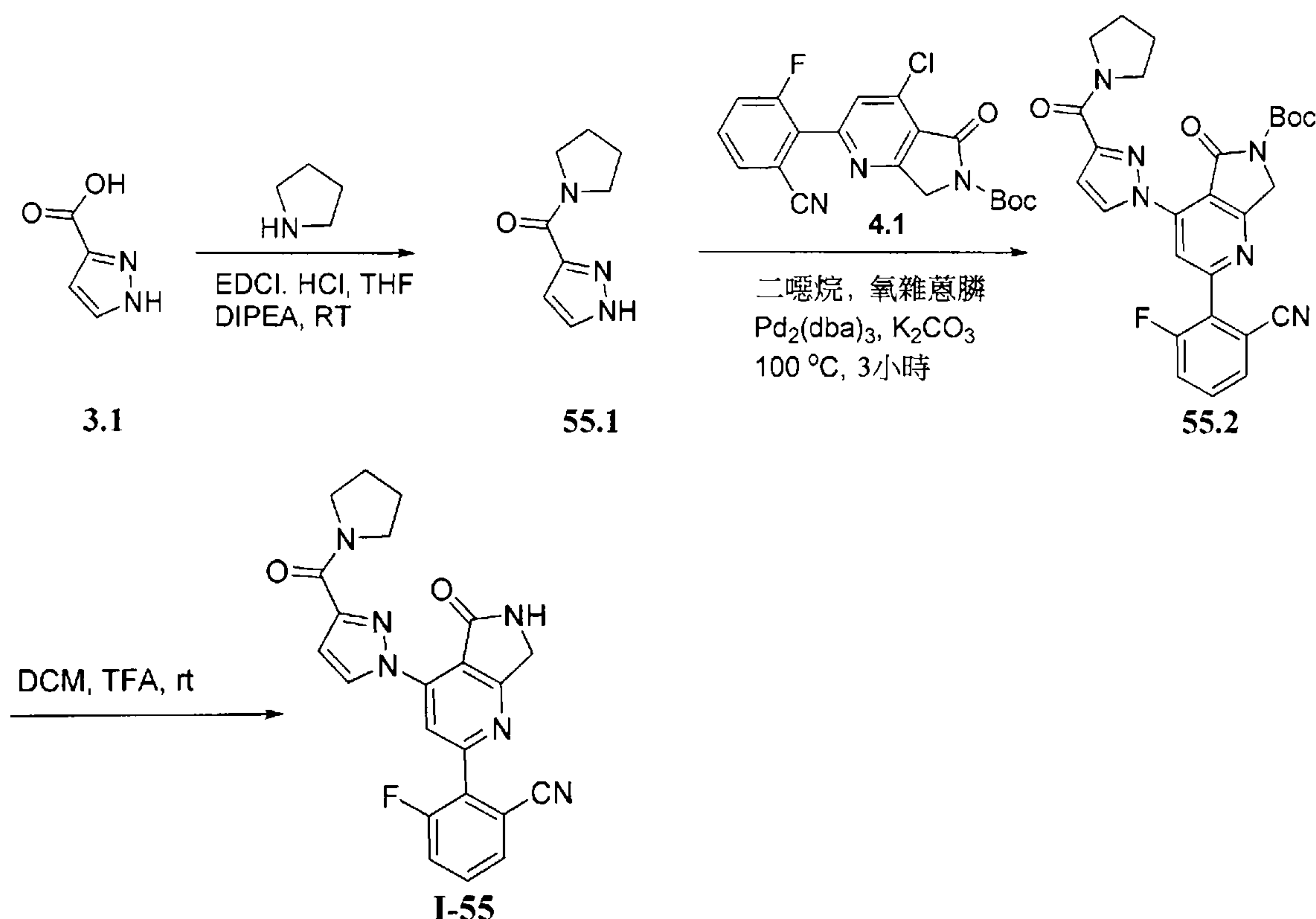
合成化合物**16.3**. 向**16.2** (0.45 g, 2.45 mmol, 1 eq)於EtOH (5.0 mL)中之溶液中添加於水中之水合肼(0.147 g, 2.9 mmol, 1.2 eq)。將反應混合物加熱至80℃, 持續3h。完成時, 用水淬滅反應物且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層, 經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮, 得到粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**16.3** (0.27 g, 72.24%)。MS(ES): *m/z* 153.10 [M+H]⁺。

合成化合物**16.4**. 化合物使用實例7中所述之程序由**16.3**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-16**. 化合物使用實例7中所述之程序由**16.4**來製備。

MS(ES): *m/z* 404.56 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.64-9.63 (d, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 6.60-6.59 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 3-2.94 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H)。

實例55. 合成3-氟-2-(5-側氧基-4-(3-(吡咯啉-1-羰基)-1H-吡唑-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-55**



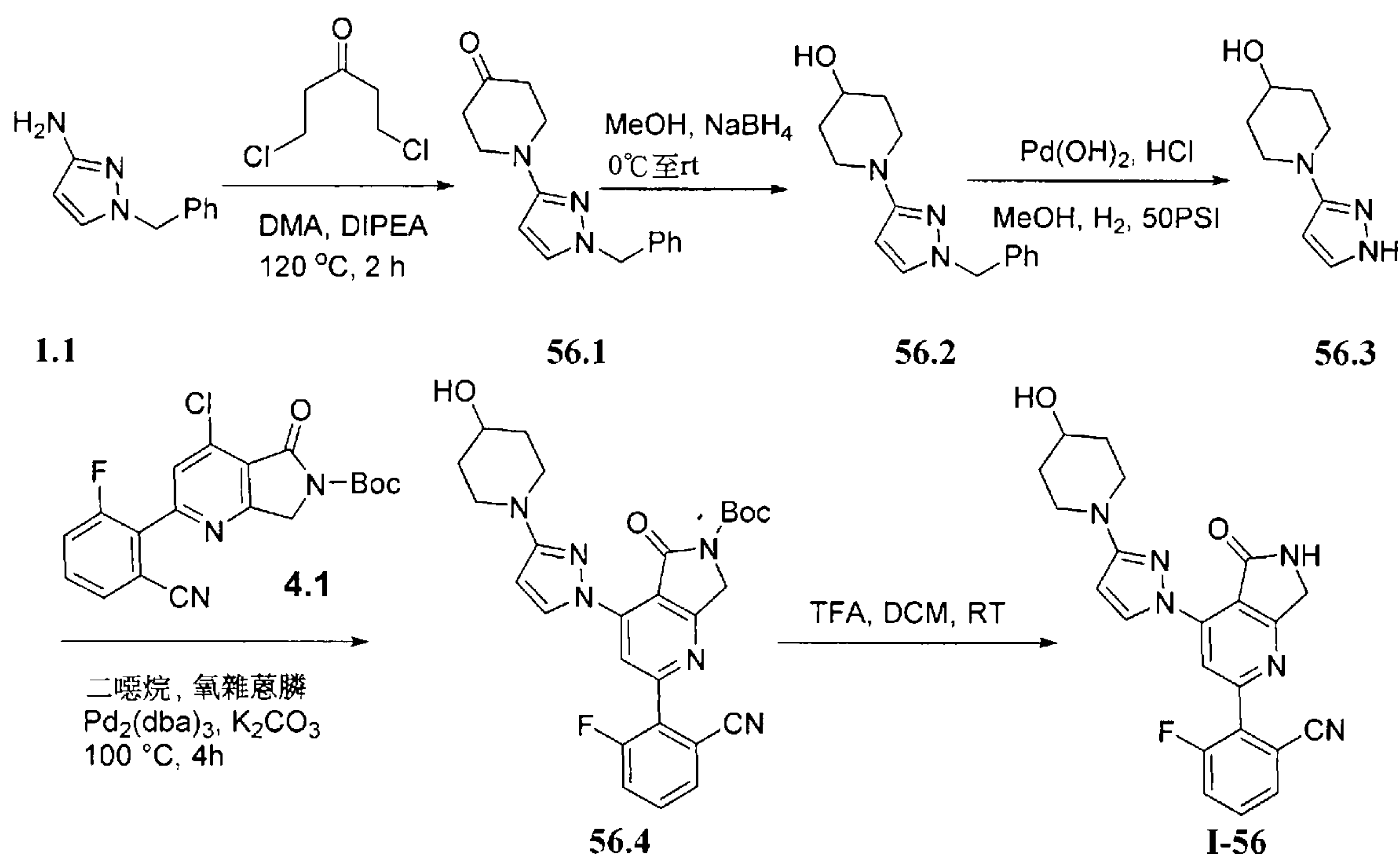
合成化合物**54.1**. 在室溫下向**3.1** (0.30 g, 2.67 mmol, 1.0 eq)於THF (3mL)中之溶液中添加DIPEA (0.50 g, 4.0 mmol, 1.5 eq)。將反應混合物冷卻至0°C且添加EDCI (0.96 g, 6.2 mmol, 1.2 eq)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘且在0°C下向其中添加吡咯啉(0.19 g, 2.67 mmol, 1.0 eq)。攪拌反應物隔夜。反應完成時，將混合物轉移至冰中且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**54.1** (0.12 g, 27.0%)MS(ES): m/z 166.5 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**54.2**. 向**4.1** (0.13 g, 0.33 mmol, 1.0 eq)於1,4-二噁烷(3.0 mL)中之混合物中添加**1.2** (0.050 g, 0.33 mmol, 1.0 eq)及K₂CO₃ (0.116 g, 1.839 mmol, 2.5 eq)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10 min，接著添加Pd₂(dba)₃ (0.031 g, 0.033 mmol, 0.1 eq)及氧雜蒽膦(0.039 g, 0.067 mmol，

0.2 eq), 再脫氣5 min。在120℃下攪拌反應物1小時。反應完成時, 將混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮, 以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**54.2** (0.050 g, 21.6%)。MS(ES): *m/z* 517 [M+H]⁺。

合成化合物**I-54**. 將化合物**54.2** (0.06 g, 0.116 mmol, 1.0 eq)溶解於DCM (5 mL)中且將TFA (0.5 mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物2小時。反應完成時, 將混合物傾入水中, 用飽和NaHCO₃鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層且經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮, 以獲得粗產物, 藉由管柱層析純化, 得到**I-54** (0.020 g, 60.17%)。MS(ES): *m/z* 417.7 [M+H]⁺, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.66-9.67 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.82-7.83 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 4.63-4.65 (s, 2H), 4.04-4.07 (t, 2H), 3.65-3.68 (t, 2H), 1.98-2.08 (m, 5H)。

實例**56**. 合成3-氟-2-(4-(3-(4-羥基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈, **I-56**



合成化合物**56.1**. 向**1.1** (0.3 g, 1.73 mmol, 1.0 eq)於DMA (3 mL)

第 133 頁(發明說明書)

中之溶液中添加1,5-二氯戊-3-酮(0.295 g, 1.9 mmol, 1.1 eq)及DIPEA (0.447 g, 3.46 mmol, 2.0 eq)。將反應混合物保持於微波中120°C下2小時。反應完成時，將混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到純**56.1** (0.2 g, 45.23%)。MS(ES): m/z 256.5 $[M+H]^+$ 。

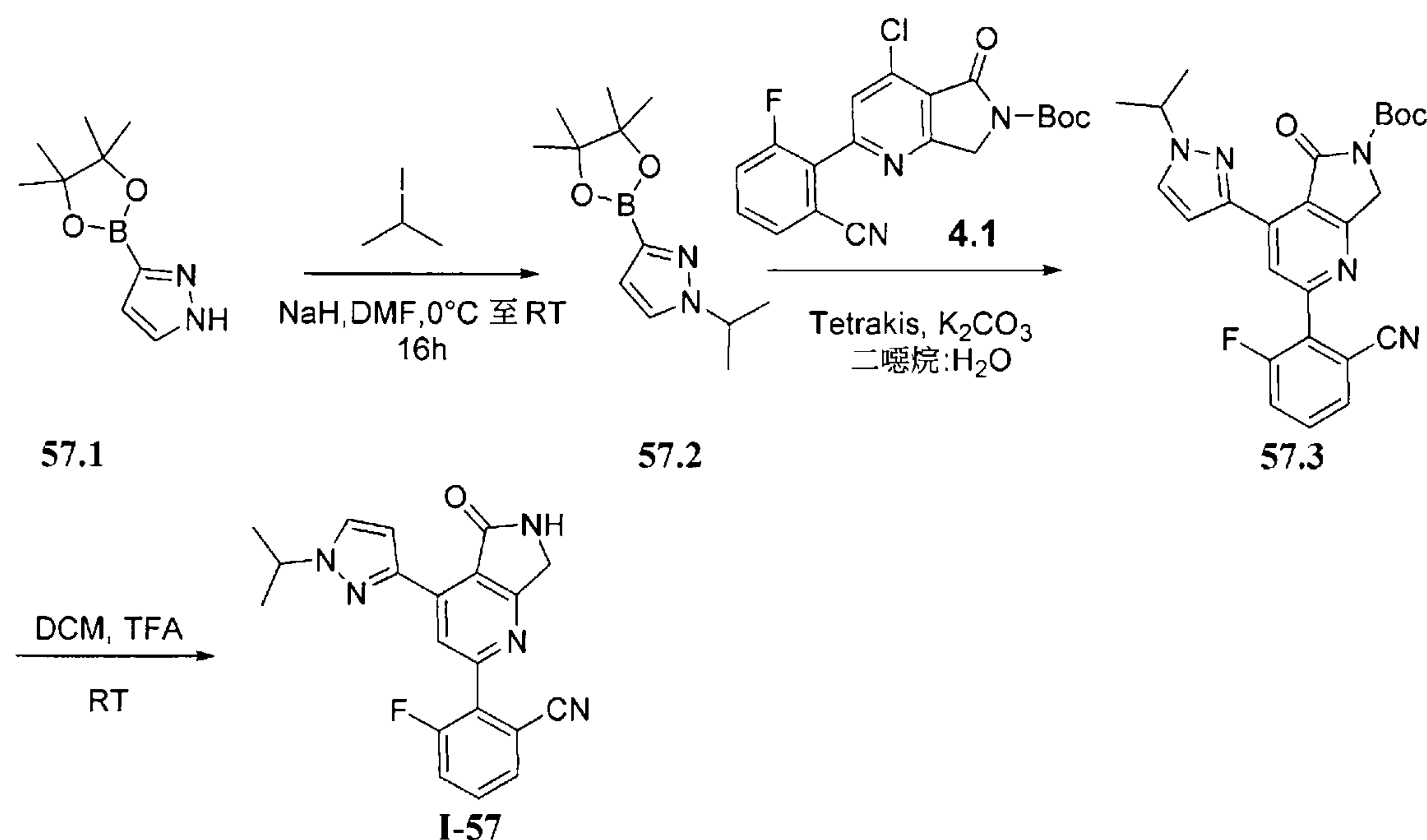
合成化合物**56.2**. 在0°C下向於MeOH (5.0 mL)中之**56.2** (0.2 g, 0.784 mmol, 1.0 eq)中添加NaBH₄ (0.15 g, 3.92 mmol, 5.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成時，將混合物傾入水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，得到純**56.2** (0.15 g, 74.41%)。MS(ES): m/z 258.4 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**56.3**. 向Pd(OH)₂ (0.15 g)於MeOH (5.0 mL)中之懸浮液中依序添加**56.2** (0.15 g, 0.58 mmol, 1.0 eq)、1N HCl(觸媒量)。在50 psi H₂氣體下攪拌反應物6小時。反應混合物經由矽藻土過濾且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到純**56.3** (0.051 g, 52.33%)。MS(ES): m/z 168 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**56.4**. 向**4.1** (0.140 g, 0.374 mmol, 1.0 eq)於1,4-二噁烷 (3.0 mL)中之混合物中添加**56.3** (0.055 g, 0.29 mmol, 1.0 eq)及K₂CO₃ (0.129 g, 0.936 mmol, 2.5 eq)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10 min，接著添加Pd₂(dba)₃ (0.034 g, 0.037 mmol, 0.1 eq)及氧雜蒽膦(0.043 g, 0.074 mmol, 0.2 eq)，且再脫氣5分鐘。在100°C下攪拌反應物4h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化得到**56.4** (0.080 g, 41.9%)。MS(ES): m/z 519.5 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**I-56**. 將化合物**1.4** (0.080 g, 0.154 mmol, 1.0 eq)溶解於CH₂Cl₂ (1.0 mL)及TFA (0.5 mL)中且添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物1小時。反應完成時，將混合物傾入水中，用飽和碳酸氫鹽溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層且經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗產物，藉由管柱層析純化，得到**I-56** (0.030 g, 66.4%)。MS(ES): *m/z* 419.61[M+H]⁺; ¹H NMR (MeOD, 400 MHZ): 9.71-9.70 (d,1H), 8.29-8.28 (d,1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.74-7.63 (m,2H), 6.28 (s,1H), 4.56 (s,2H), 3.84-3.77 (m,3H), 3.09-3.01 (m,3H), 1.97-1.93 (m,2H), 1.65-1.58 (m,2H)。

實例**57**. 合成3-氟-2-(4-(1-異丙基-1H-吡唑-3-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-57**



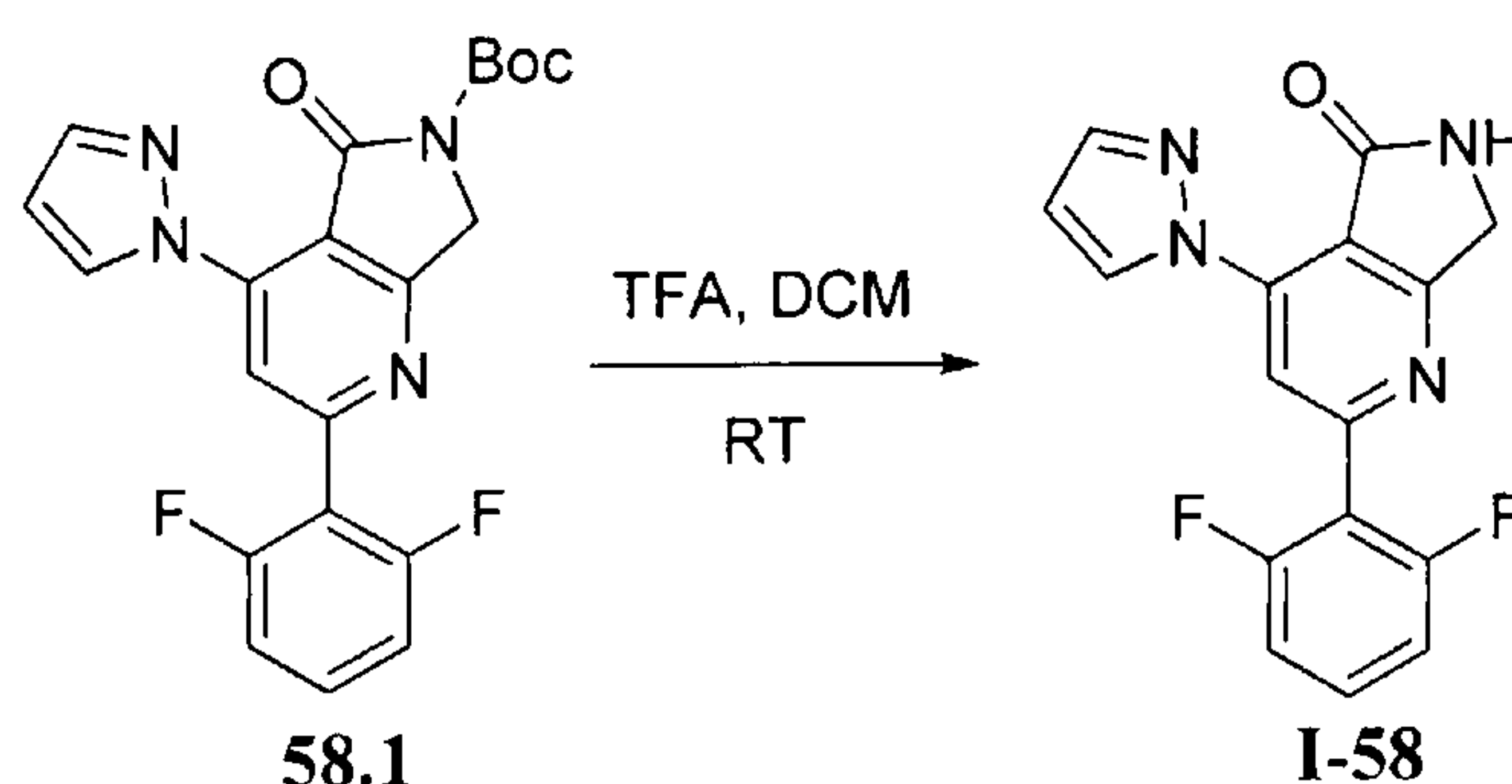
合成化合物**57.2**. 在0°C下向**57.1** (1.0 g, 5.14 mmol, 1.0 eq)於DMF (5mL)中之溶液中添加NaH (0.180 g, 7.7 mmol, 1.5 eq)。在室溫下攪拌反應混合物1 h。使反應混合物冷卻至0°C且在室溫下在攪拌下逐滴加入2-碘丙烷16h。反應完成時，將反應混合物轉移至冰中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮,以獲得**57.2**

(0.39 g, 32%)。粗化合物未經任何純化用於下一步驟中。

合成化合物**57.3**。向**4.1** (0.46 g, 1.18 mmol, 1.0 eq)於1,4-二噁烷(10.0 ml)及水(2.5 mL)中之混合物中添加**57.2** (0.365 g, 1.54 mmol, 1.3 eq)及K₂CO₃(0.492 g, 3.56 mmol, 3.0 eq)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10 min，接著添加Pd(PPh₃)₄ (0.068 g, 0.059 mmol, 0.1 eq)，且再脫氣5 min。接著在110℃下加熱反應物1h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**57.3** (0.21 g, 38.3%)。MS(ES): *m/z* 462.5 [M+H]⁺。

合成化合物**I-57**。化合物使用實例56中所述之程序來製備。(0.098 g, 60.2%)。MS(ES): *m/z* 362.38 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.96 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.82-7.75 (m, 3H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 1.48-1.46 (d, 6H)。

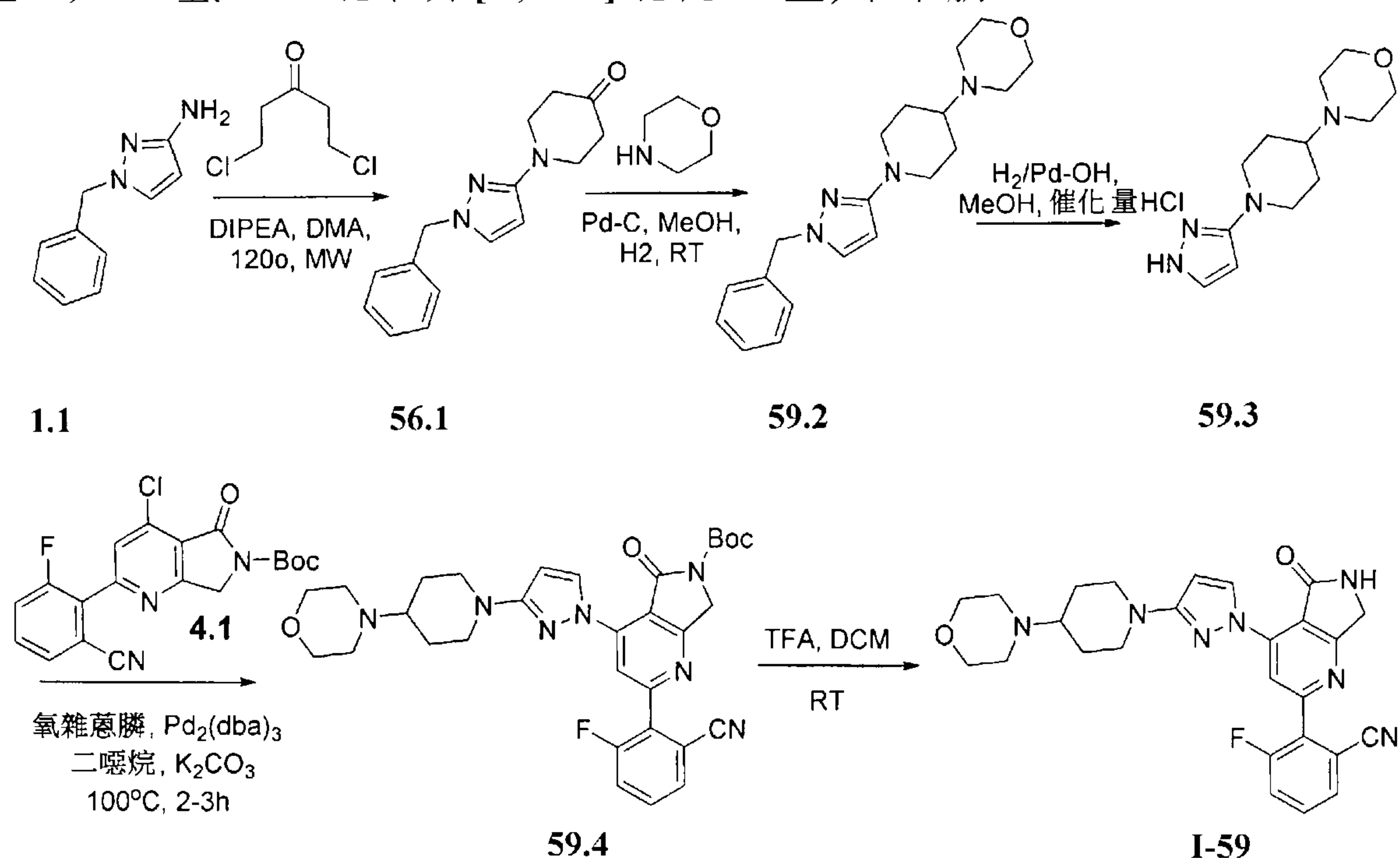
實例**58**。合成**2-(2,6-二氟苯基)-4-(1H-吡啶-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮**，**I-58**



將化合物**58.1** (0.025 g, 0.06 mmol, 1.0 eq)溶解於DCM (2.0 mL)中且將TFA (0.1 mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物1 h。反應完成時，將混合物傾入水中，用飽和NaHCO₃溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗產物，藉由管柱層析純化，

得到**I-58** (0.015 g, 83.3%)。MS(ES): m/z 313 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.69-9.68 (d, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.66-6.65 (m, 1H), 4.54 (m, 2H)。

實例59. 合成3-氟-2-(4-(3-(4-(N-嗎啉基)吡啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-59**



合成化合物**59.2**. 向**56.1** (0.2 g, 0.92 mmol, 1.0 eq)及嗎啉(0.161 g, 1.85 mmol, 2.0 eq)於MeOH (5.0 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.1 g)。40 psi之 H_2 壓力下攪拌反應混合物15 h。反應完成時，混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇洗滌，減壓濃縮，以獲得粗物質**59.2** (0.19 g, 73.1%)。MS(ES): m/z 327 $[M+H]^+$ 。

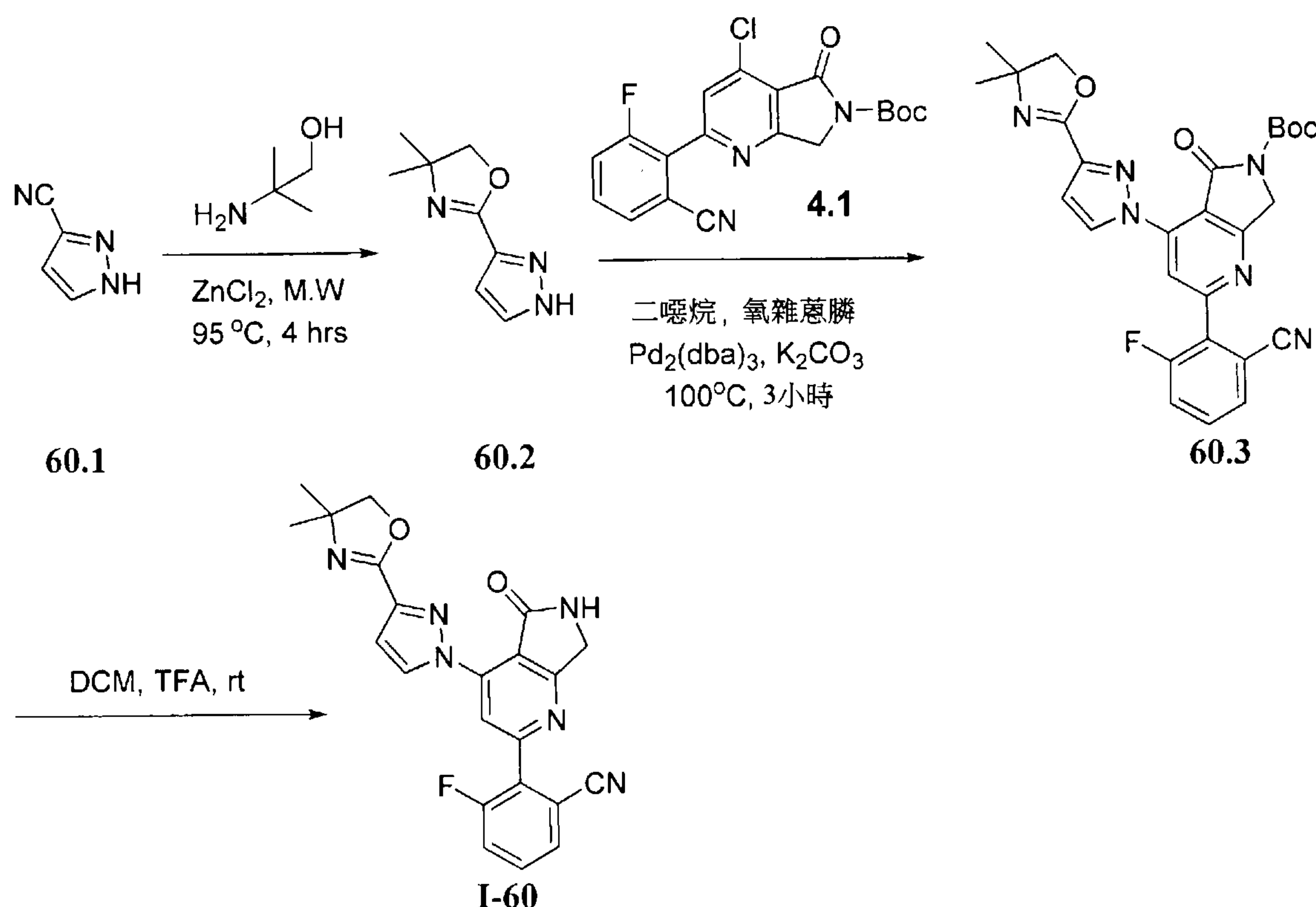
合成化合物**59.3**. 向**59.2** (0.19公克, 0.58 mmol, 1.0 eq)於MeOH (5.0 mL)中之溶液中添加20% $Pd(OH)_2/C$ (0.1 g)及1N HCl (催化量)至反應物中。40 psi之 H_2 下攪拌反應混合物15h。反應完成時，混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇洗滌，減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到

59.3。(0.07 g, 51.1%)。MS (ES): m/z 237 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**59.4**。化合物**59.4**使用實例56中所述之程序由化合物**59.3**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-59**。化合物**I-59**使用實例56中所述之程序由化合物**59.4**來製備。MS(ES): m/z 488 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.76-9.75 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.56 (s, 4H), 2.83-2.75 (t, 2H), 2.50-2.45 (m, 4H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 2H)。

實例**60**。合成**2-(4-(3-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈**，**I-60**



合成化合物**60.2**。向**60.1** (0.14 g, 1.50 mmol, 1.0 eq)及胺基醇(0.20 g, 2.25 mmol, 1.5 eq)之混合物中添加 ZnCl_2 (0.041 g, 0.30 mmol, 0.2 eq)且在微波照射下在 95°C 下攪拌4 h。反應完成時，用水淬滅混合物。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮。

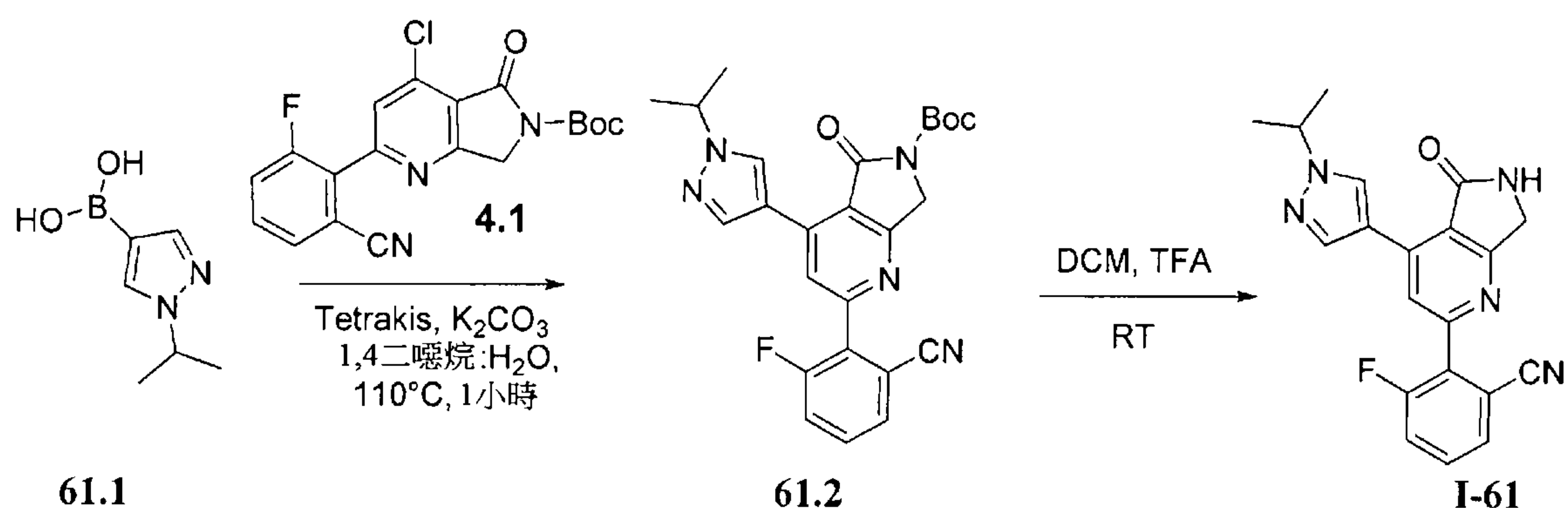
第 138 頁(發明說明書)

殘餘物藉由急驟管柱層析純化，以獲得純**60.2** (0.10 g, 41.6%)。MS(ES): m/z 166.2 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**60.3**. 向4.1 (0.15 g, 0.387 mmol, 1.0 eq)於1,4-二噁烷(3.0 mL)中之混合物中添加**60.2** (0.058 g, 0.348 mmol, 0.9 eq)及 K_2CO_3 (0.133 g, 0.968 mmol, 2.5 eq)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10 min，接著添加 $Pd_2(dba)_3$ (0.035 g, 0.0387 mmol, 0.1 eq)及氧雜蒽膦(0.045 g, 0.077 mmol, 0.2 eq)，接著再脫氣5 min。在120°C下攪拌反應物1 h。反應完成時，將混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**60.3** (0.070 g, 53.2%)。MS(ES): m/z 517.5 $[M+H]^+$ 。

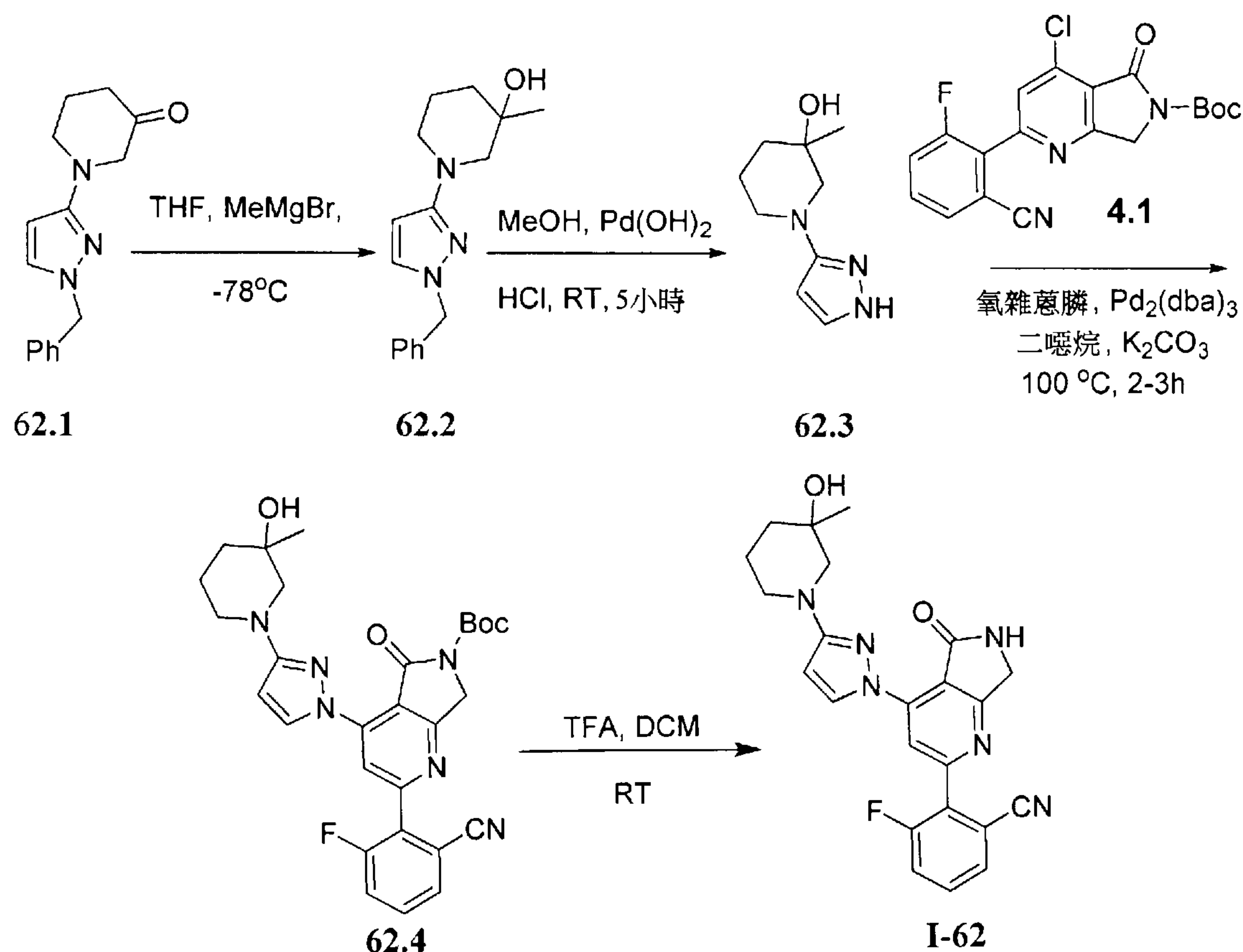
合成化合物**I-60**. 將化合物**60.3** (0.070 g, 0.135 mmol, 1.0 eq)溶解於DCM (2.0 mL)中且將TFA (0.5 mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物1小時。反應完成時，將混合物傾入水中，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**I-60** (0.026 g, 53.2%)。MS(ES): m/z 417.44 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.70-9.71 (d, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92-7.94 (m, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 7.01-7.02 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 1.13 (s, 6H)。

實例61. 合成3-氟-2-(4-(1-異丙基-1H-吡啶-4-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-61**



化合物**I-61**使用實例57中所述之程序由**61.1**及**4.1**來製備。(0.035 g, 44.7%)。MS(ES): m/z 362.27 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.08 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92-7.91 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 4.58-4.55 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 1.48-1.46 (d, 6H)。

實例**62**. 合成3-氟-2-(4-(3-(3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-62**



合成化合物**62.2**. 在 $-78^\circ C$ 下向**62.1** (0.75 g, 2.93 mmol, 1.0 eq)於THF (10.0 mL)中之溶液中添加MeMgBr (1.05 g, 8.80 mmol, 3 eq)。在 $-78^\circ C$

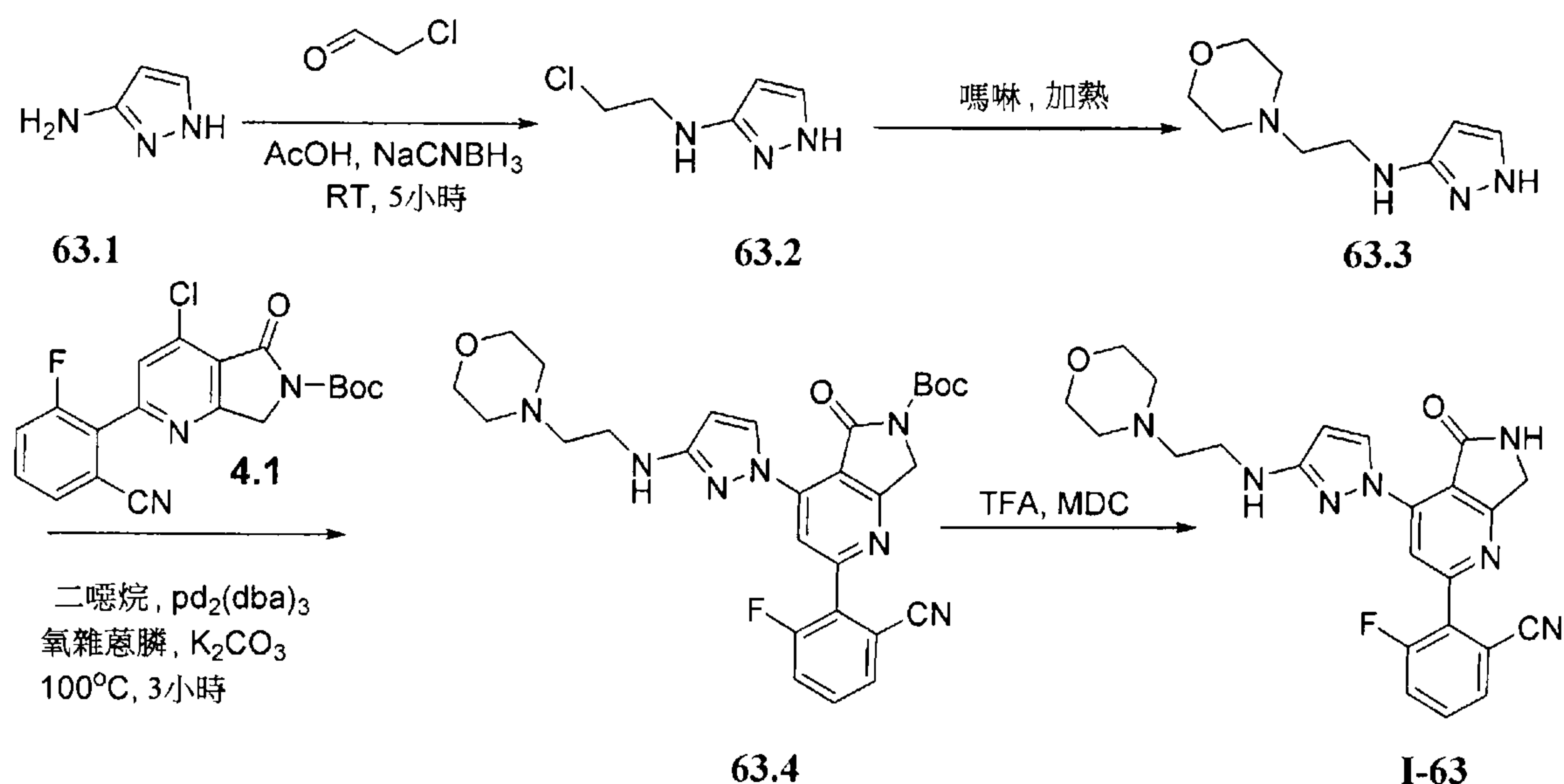
下攪拌反應混合物3 h，接著冷卻至0℃。反應完成時，使用NH₄Cl溶液淬滅反應混合物。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，得到粗物質，藉由管柱層析純化，得到**62.2** (0.35 g，43.9%)。MS(ES): *m/z* 272 [M+H]⁺。

合成化合物**62.3**。向**62.2** (0.35 g，1.29 mmol，1.0 eq)於MeOH (5.0 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂/C (0.75 g)及1N HCl (催化量)。在40 psi之H₂氣體下攪拌反應混合物4 h。反應完成時，過濾反應混合物，減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**62.2**。(0.2 g，86.5%)。MS(ES): *m/z* 182 [M+H]⁺。

合成化合物**62.4**。化合物**62.4**使用實例56中所述之程序由化合物**4.1**及**62.3**來製備。

合成化合物**I-62**。化合物**I-62**使用實例56中所述之程序由化合物**62.4**來製備。MS(ES): *m/z* 433 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.76 (d,1H), 9.11 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.83-7.76 (m,2H), 6.34-6.33 (d, 1H), 4.49 (s,3H), 3.31-3.28 (m,1H), 3.24-3.20 (m,1H), 3.11 (s,2H), 1.78-1.77 (m,1H), 1.52 (s,3H), 1.13 (s,3H)。

實例**63**。合成**3-氟-2-(4-(3-((2-(N-嗎啉基)乙基)胺基)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-63**



合成化合物**63.2**. 在 0°C 下向**63.1** (1.0 g, 12.0 mmol, 1.0 eq)及乙酸 (5 ml)之混合物中添加氯乙醛(1.6 ml, 12.0 mmol, 1.1 eq)。在 0°C 下緩慢添加氰基硼氫化鈉(0.9 g, 14.4 mmol, 1.2 eq)。在室溫下攪拌反應物5 h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中，接著用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到純**63.2** (0.2 g, 11.4%)。MS(ES): m/z 146 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

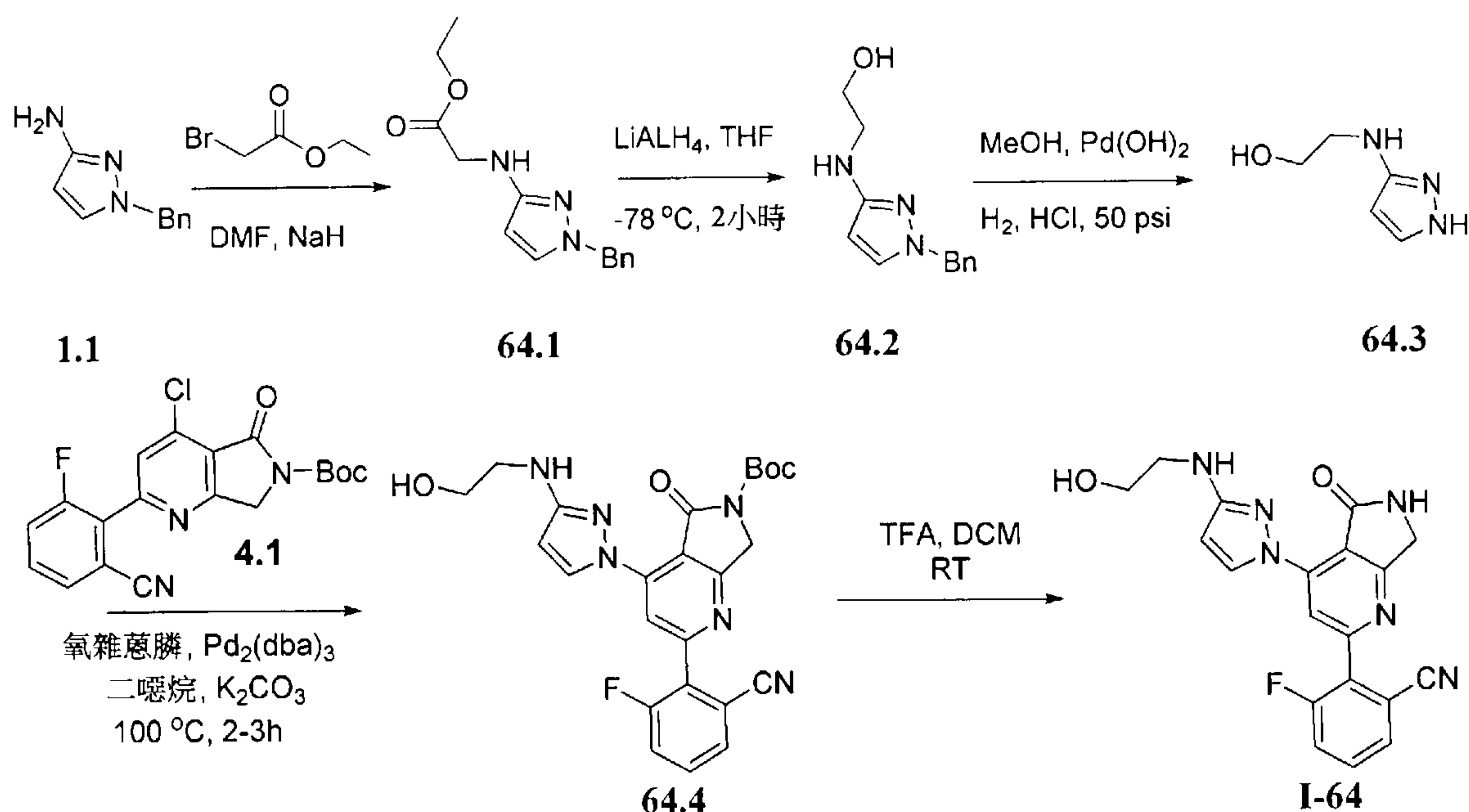
合成化合物**63.3**. 在 100°C 下攪拌**63.2** (0.1 g, 0.68 mmol, 1.0 eq)於嗎啉(1 mL)中之溶液2h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中，用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**63.3** (0.065 g, 48.1%)。MS(ES): m/z 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**63.4**. 化合物使用實例56中所述之程序來製備。

合成化合物**I-63**. 化合物使用實例56中所述之程序來製備。(0.025 g, 56.81%)。MS(ES): m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 9.73(d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.14 (d,1H), 7.92 (d,1H), 7.83-7.75 (m,2H), 6.11-6.04 (m,2H), 4.48 (d,2H), 3.55 (t,4H), 3.30-3.26 (m,2H), 2.51-2.33

(m,6H)。

實例64. 合成3-氟-2-(4-(3-((2-羥乙基)胺基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-64



合成化合物**64.1**. 在0℃下向**1.1** (0.35 g, 2.023 mmol, 1.0 eq)於DMF (5mL)中之溶液中添加60% NaH (0.089 g, 2.225 mmol, 1.1 eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘且在相同溫度下添加溴乙酸乙酯(0.37 g, 2.225 mmol, 1.1 eq)。在70℃下攪拌反應混合物1h。反應完成時；將混合物轉移至水中且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到純**64.1** (0.30 g, 60.0%)。MS(ES): *m/z* 260.3 [M+H]⁺。

合成化合物**64.2**. 在-78℃下向**64.1** (0.30 g, 1.158 mmol, 1.0 eq)於無水THF(5.0 mL)中之溶液中添加LiAlH₄ (於THF中之1.0 M) (3 mL, 3.474 mmol, 3.0 eq)。在0℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成時，將反應混合物轉移至冰水中，用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**64.2** (0.2 g,

79.0%)。MS(ES): m/z 218.2 $[M+H]^+$ 。

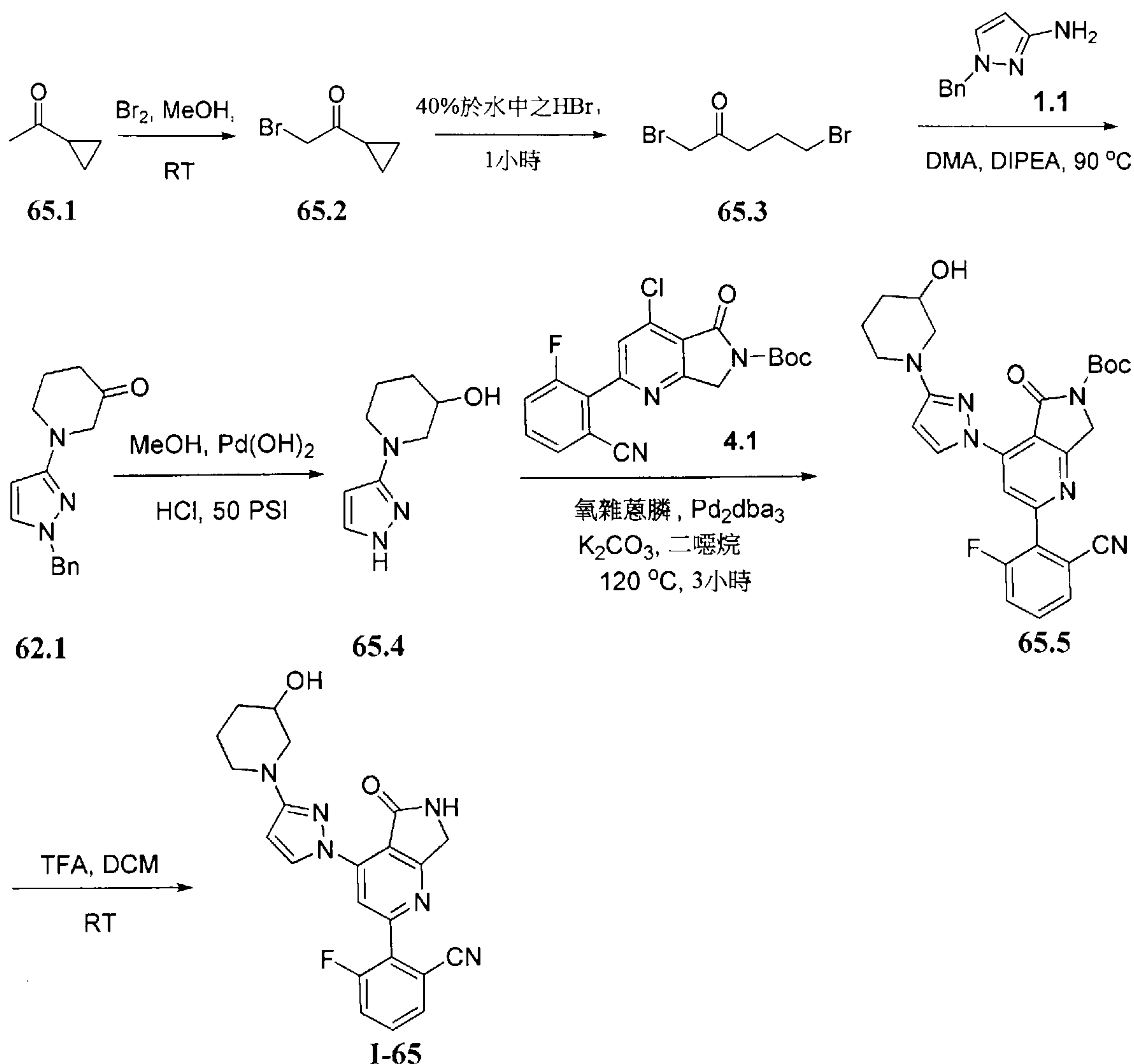
合成化合物**64.3**. 向**64.2** (0.20 g, 0.621 mmol, 1.0 eq)於MeOH (5.0 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂/C (0.25 g)及1N HCl (觸媒量)至反應物中。在40 psi之H₂下攪拌反應混合物20 h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土床過濾且用MeOH洗滌且減壓濃縮，以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到純**64.3** (0.025 g, 21.34%)。MS(ES): m/z 128.5 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**64.4**. 向**4.1** (0.080 g, 0.206 mmol, 1.0 eq) 於1,4-二噁烷 (4.0 ml)中之混合物中依序添加**64.3** (0.023 g, 0.186 mmol, 0.9 eq)、K₂CO₃ (0.071 g, 0.51 mmol, 2.5 eq)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10 min，接著添加Pd₂(dba)₃ (0.019 g, 0.02 mmol, 0.1 eq)及氧雜蒽膦(0.024 g, 0.04 mmol, 0.2 eq)，且再脫氣5 min。接著在100°C下加熱反應物2 h。反應完成時，將反應混合物傾入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到純**64.4** (0.043 g, 43.4%)。MS(ES): m/z $[M+H]^+$ 。

合成化合物**I-64**. 將化合物**1.4** (0.040 g, 0.168 mmol, 1.0 eq)溶解於CH₂Cl₂ (2.0 mL)及TFA (0.2 mL)中且添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物2 h。反應完成時，將反應混合物傾入水中，用飽和NaHCO₃溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**I-64** (0.020 g, 63.23%)。MS(ES): m/z 379.51 $[M+H]^+$; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.72 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92-7.90 (d, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 6.03 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.56-3.53 (t, 2H), 3.25-3.22 (t, 2H)。

實例**65**. 合成**3-氟-2-(4-(3-(3-羥基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基**

-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-65



合成化合物**65.2**。在 0°C 下經20分鐘之時段向**65.1** (15 g, 178.5 mmol, 1.0 eq)於MeOH (75 mL)中之溶液中逐滴添加 Br_2 (28.6 g, 178 mmol, 1 eq)。在室溫下攪拌反應物18 h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用 Et_2O 萃取。用飽和 NaHCO_3 洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，得到粗物質**65.2** (14.4 g, 49.54%)。MS(ES): m/z 163.97 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。粗化合物**65.2**未經進一步純化即用於下一步驟中。

合成化合物**65.3**。在 50°C 下向**65.2** (14.4 g, 88.9 mmol, 1 eq)中添加40%於水中之HBr (45 mL)。在 50°C 下攪拌所得混合物1h。反應完成時，將混合物傾入冰水中且用 Et_2O 萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4

乾燥且減壓濃縮，得到粗物質**65.3** (11.7 g，54.19%)。MS(ES): m/z 241.89 $[M+H]^+$ 。粗化合物未經進一步純化即用於下一步驟中。

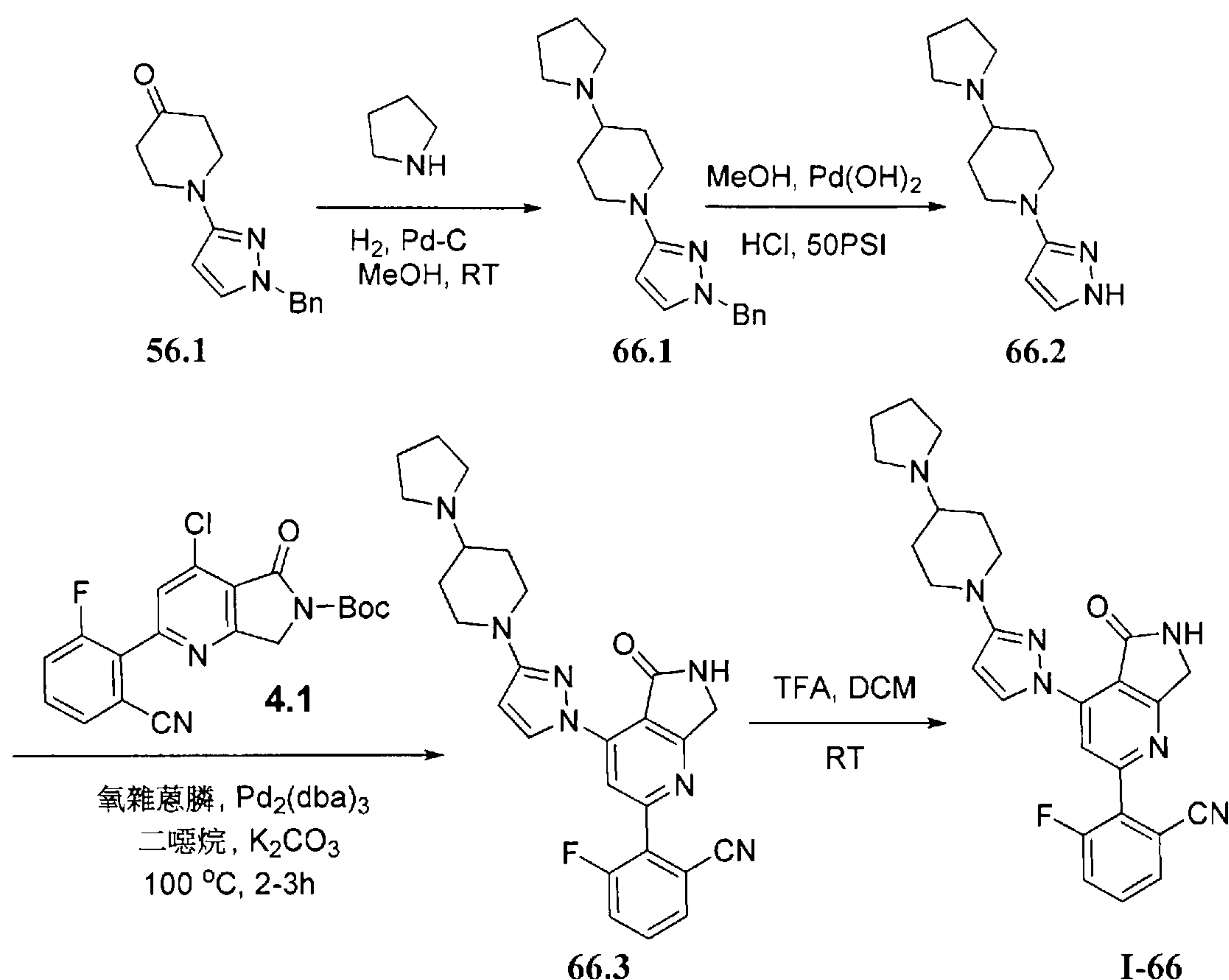
合成化合物**62.1**. 向**65.3** (1 g，5.78 mmol，1 eq)於DMA(10 mL)中之溶液中依序添加**1.1** (1.56 g，6.2 mmol，1.1 eq)、DIPEA (2 mL，14.44 mmol，2.5 eq)。於微波中在90℃下加熱所得混合物1h。完成時，用水淬滅反應物且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌且減壓移除溶劑，得到粗物質，藉由管柱層析純化，得到**62.1** (0.6 g，41.2%)。MS(ES): m/z 256.14 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**65.4**. 於加氫器中向**62.1** (0.6 g，2.34mmol，1.0 eq)於MeOH (3.0 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂ (0.05 g)、1N HCl (0.05 mL)。在室溫下在氫氣(50 psi)下攪拌反應混合物18 h。反應完成時，過濾反應混合物，移除溶劑且所得粗物質藉由管柱層析純化，得到**65.4** (0.17 g，43.4%)。MS(ES): m/z 168.11 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**65.5**. 化合物使用實例64中所述之程序由**4.1**及**65.4**來製備。

合成化合物**I-65**. 化合物使用實例64中所述之程序由65.5來製備。MS(ES): m/z 419.51 $[M+H]^+$; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.77-9.76 (d,1H), 9.12 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.92-7.9 (dd,1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.35-6.34 (d,1H), 4.86-4.85 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.79-3.75 (m,1H), 3.62-3.53 (m,2H), 2.85-2.78 (m,1H), 2.68-2.65 (m,1H), 1.91-1.88 (m,1H), 1.75-1.72 (m,1H), 1.53-1.48 (m,1H), 1.35-1.29 (m,1H)

實例**66**. 合成**3-氟-2-(5-側氧基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-66**



合成化合物**66.1**. 向**56.1** (0.3 g, 1.17 mmol, 1.0 eq)於MeOH (10 ml)中之溶液中添加吡咯啉(0.091 g, 1.29mmol, 1.1 eq)及10% Pd/C (0.1 g)。在室溫下在40 psi氫壓力下攪拌反應混合物16 h。反應完成時，過濾反應混合物，減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**66.1**。(0.22 g, 60.3%)。MS(ES): m/z 311.5 $[M+H]^+$ 。

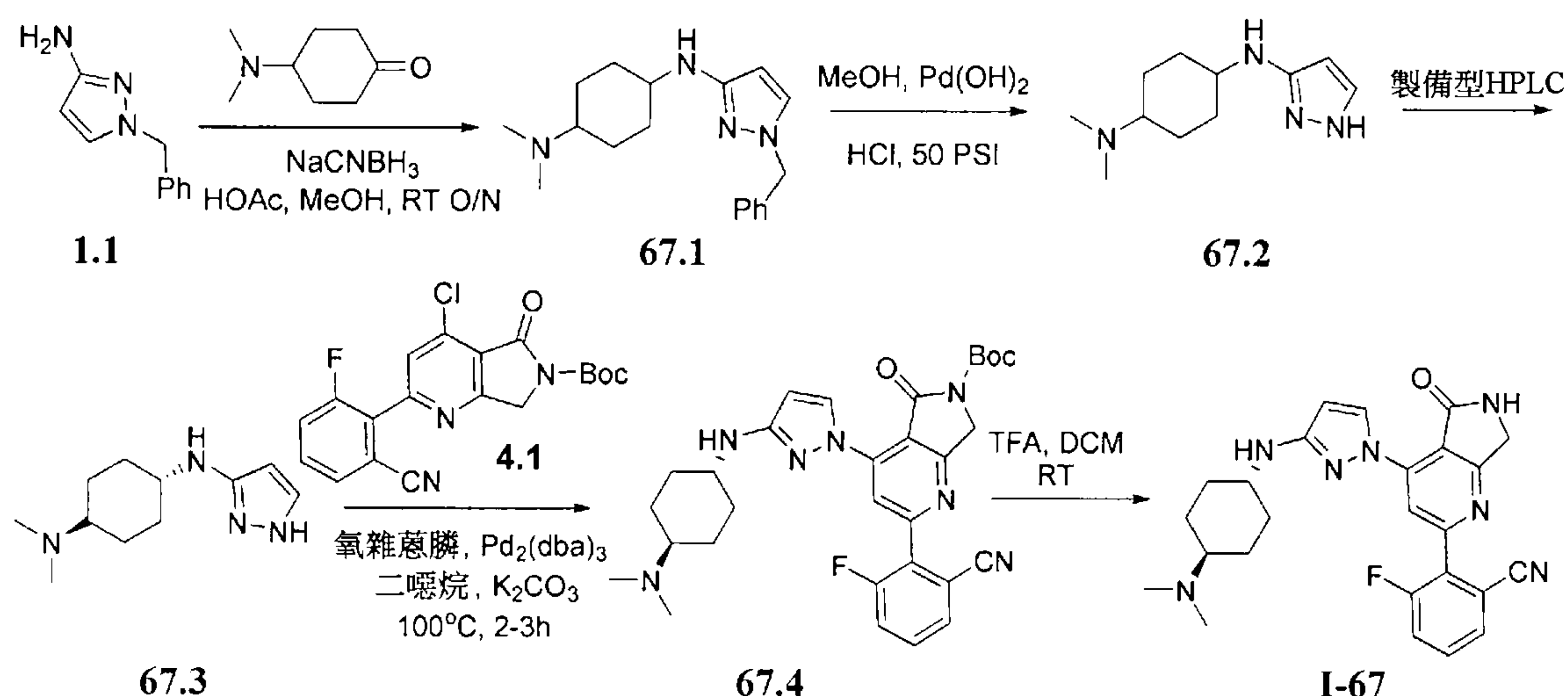
合成化合物**66.2**. 向**66.1** (0.2 g, 0.708 mmol, 1.0 eq)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂/木炭(0.1 g)及1N HCl (觸媒量)。在H₂下在50 psi下攪拌反應混合物24h。反應完成時，過濾反應混合物且減壓濃縮，以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到純**1.2**。(0.12 g, 76.9%)。MS(ES): m/z 221.4 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**66.3**. 化合物使用實例64中所述之程序由**4.1**及**66.2**來製備。

合成化合物**I-66**. 化合物使用實例64中所述之程序由**66.3**來製備。

(0.023 g, 44.2%)。MS(ES): m/z 472.61 $[M+H]^+$; ^1H NMR (MeOD, 400 MHz): 9.73-9.72 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.76-7.64 (m, 2H), 6.29 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.36 (m, 3H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 2H), 2.0 (bs, 4H), 1.82-1.73 (m, 3H)。

實例 67. 合成 2-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(二甲胺基)環己基)胺基)-1*H*-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈，I-67



合成化合物 67.1. 向 1-苯甲基-1*H*-吡唑-3-胺(0.5 g, 2.89 mmol, 1.0 eq) 於 MeOH (15 mL) 中之溶液中添加冰醋酸(1.5 mL)且在室溫下攪拌混合物 2 h。使反應混合物冷卻至 0°C 且逐份添加 NaCNBH₃ (0.911 g, 14.45 mmol, 5.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物 12 h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用 EtOAc 萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且減壓濃縮，得到粗物質，藉由管柱層析純化，得到純 67.1 (0.4 g, 46%)。MS(ES): m/z 299.5 $[M+H]^+$ 。

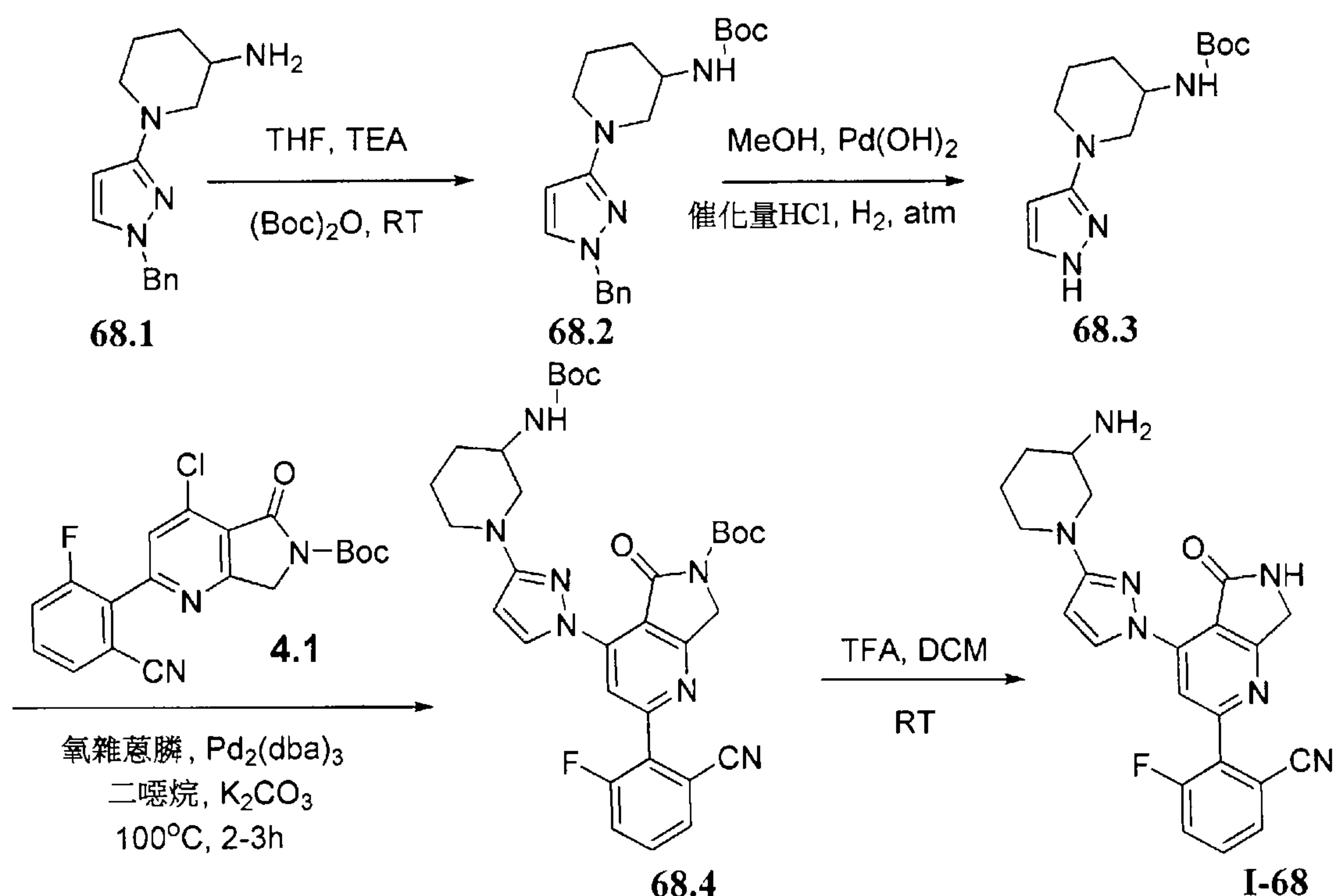
合成化合物 67.2. 於加氫器中向 Pd(OH)₂ (0.5 g) 於 MeOH (10 mL) 中之懸浮液中依序添加化合物 67.1 (0.4 g, 1.34 mmol, 1.0 eq)、1N HCl (觸媒量) 且在氫氣壓力下在 50 psi 下攪拌 12 h。反應混合物經由矽藻土過濾且減壓濃縮，得到 67.2 (0.220 g, 78%)。MS(ES): m/z 209.4 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**67.3**. 使用對掌性管柱層析分離出外消旋混合物**67.2** (0.22 g), 得到**67.3** (0.073 g), MS (ES): m/z 209.3 $[M+H]^+$,

合成化合物**67.4**. 化合物**67.4**使用實例64中所述之程序由**67.3**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-67**. 化合物**I-67**使用實例64中所述之程序來製備。
MS(ES): m/z 460.20 $[M+H]^+$ ^1H NMR (MeOD, 400 MHz): 9.61-9.60 (d,1H), 8.21 (s,1H), 7.81-7.79 (m,1H), 7.76-7.64 (m, H), 6.00 (s,1H), 4.56 (s,2H), 2.85 (s,6H), 2.40-2.37 (m, 3H), 2.14-2.11 (m,3H), 1.73-1.65 (m,2H), 1.43-1.34 (m,3H)。

實例**68**. 合成2-(4-(3-(3-胺基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈, **I-68**



合成化合物**68.2**. 在室溫下向**68.1** (0.5 g, 1.9 mmol, 1.0 eq)於THF (10mL)中之溶液中添加 Et_3N (0.42 g, 39 mmol, 2.0 eq)及二碳酸二第三丁酯(0.64 g, 2.9 mmol, 1.5 eq)。在室溫下攪拌反應混合物16 h。反應完成

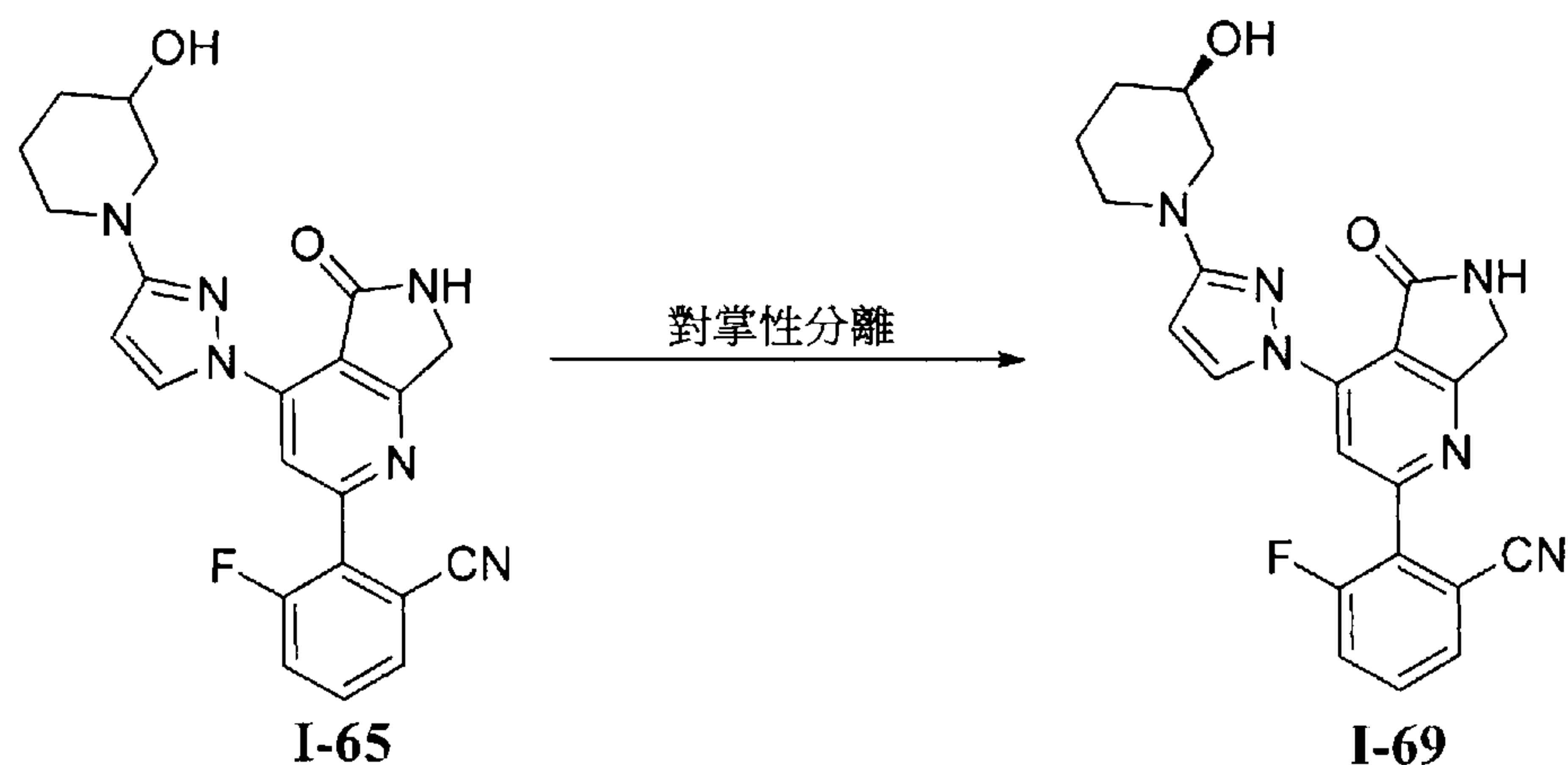
時；將反應混合物轉移至水中且用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，獲得**68.2**。(0.35 g, 50.6%)。MS(ES): m/z 357.35 [M+H]⁺。

合成化合物**68.3**. 向**68.2** (0.35 g, 0.981 mmol, 1.0 eq)於MeOH (5.0 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂ (0.06 g)及1N HCl (觸媒量)。在氫氣下在40 psi下攪拌反應混合物24h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土過濾且用MeOH洗滌。減壓移除溶劑，得到粗物質，藉由管柱層析純化，產生**68.3** (0.16 g, 61.2%)。MS(ES): m/z 167.21 [M+H]⁺。

合成化合物**68.4**. 化合物使用實例64中所述之程序由**68.3**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-68**. 化合物使用實例64中所述之程序由**68.4**來製備。MS(ES): m/z 418.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.77-9.76 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H), 6.33 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.77 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 2.79-2.67 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.37-1.35 (m, 4H)。

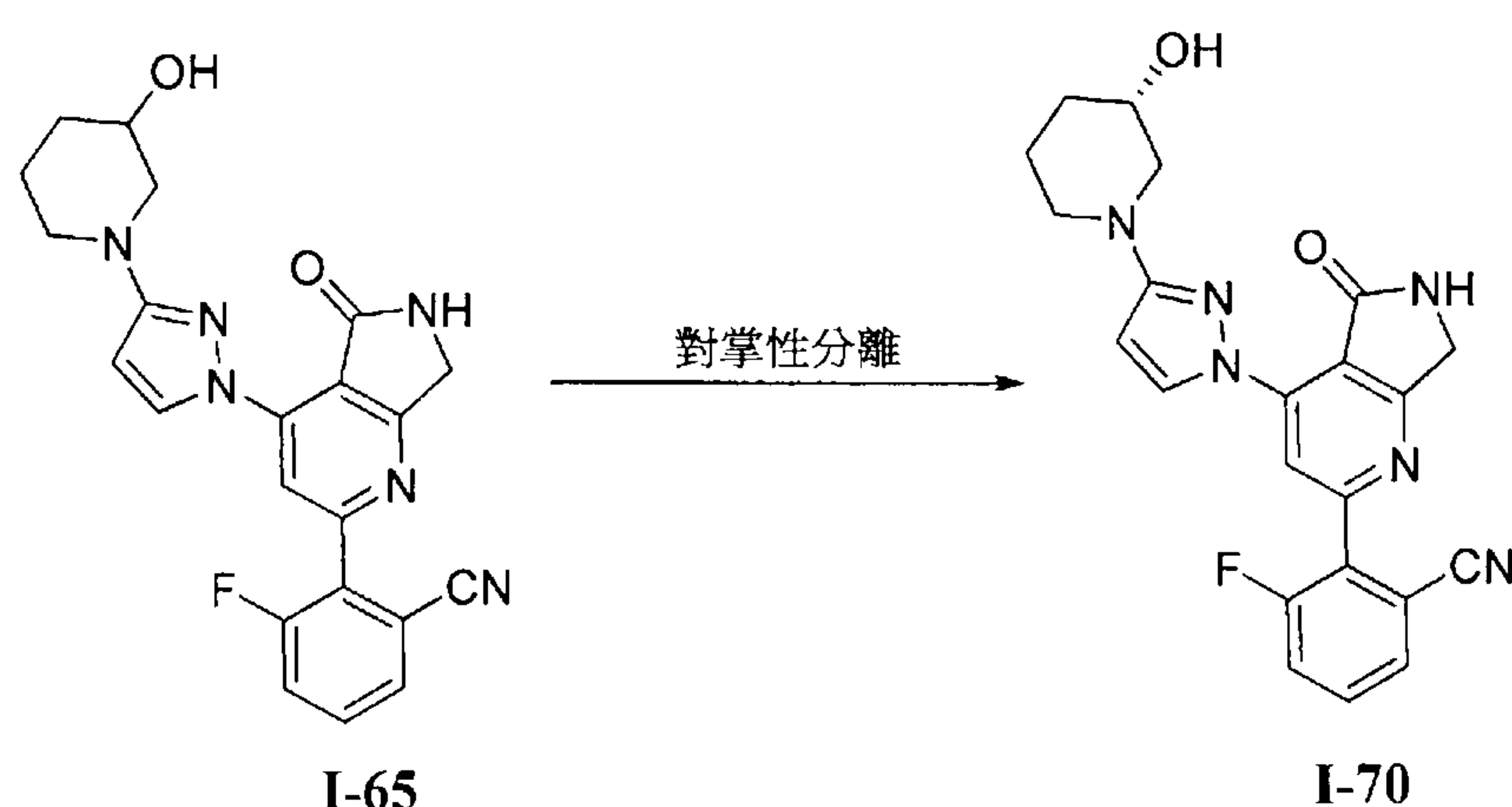
實例**69**. 合成(**R**)-3-氟-2-(4-(3-(3-羥基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-69**



化合物**I-69**藉由對掌性純化化合物**I-65**來製備。MS(ES): m/z 434

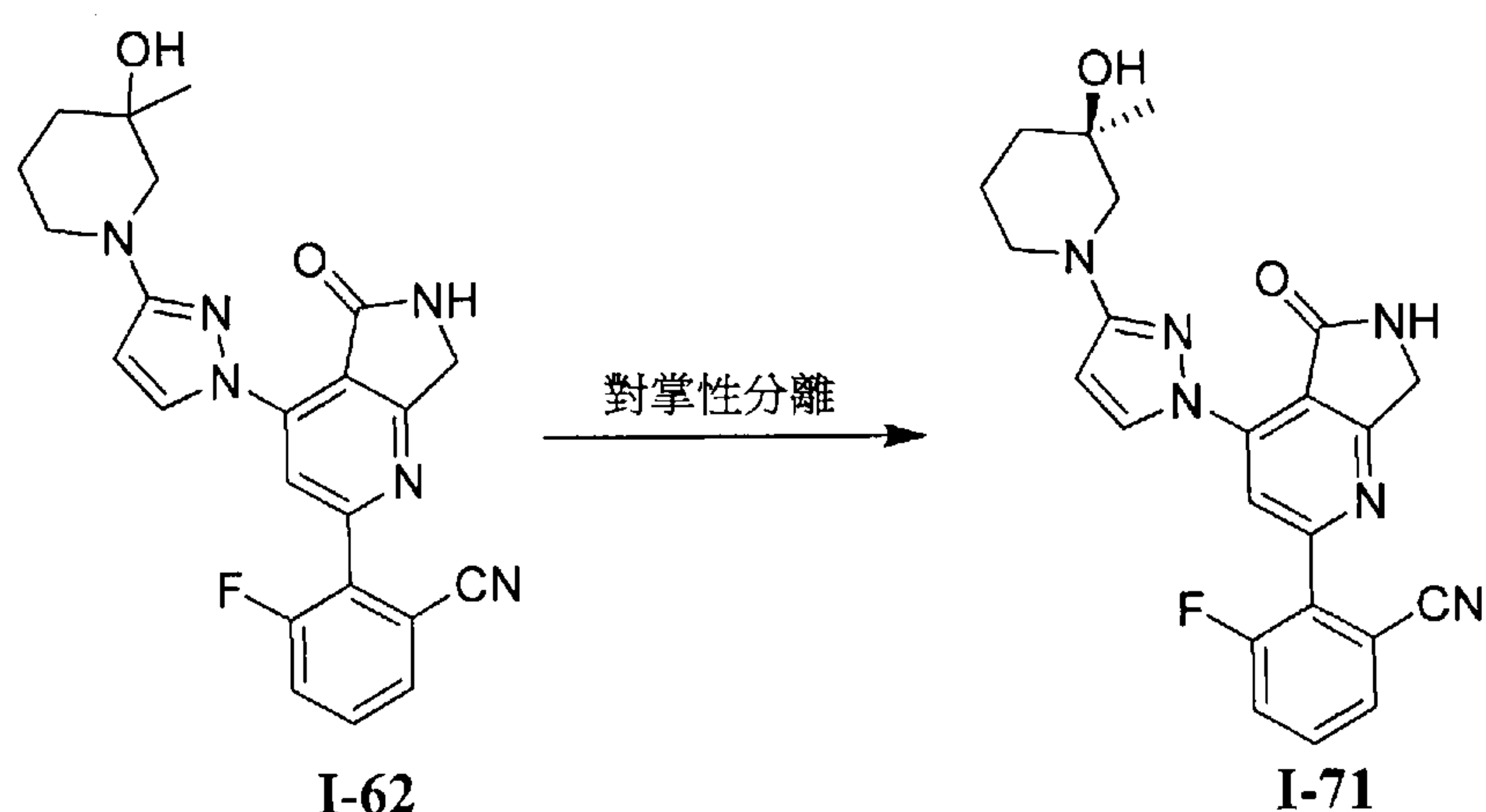
$[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.76-9.75 (d,1H), 9.1 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.91-7.89 (dd,1H), 7.82-7.75 (m,2H), 6.34-6.33 (d,1H), 4.84-4.83 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.79-3.75 (m,1H), 3.62-3.52 (m,2H), 2.85-2.78 (m,1H), 2.68-2.65 (m,1H), 1.91-1.88 (m,1H), 1.75-1.72 (m,1H), 1.53-1.48 (m,1H), 1.35-1.29 (m,1H)。

實例70. 合成(S)-3-氟-2-(4-(3-(3-羥基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-70



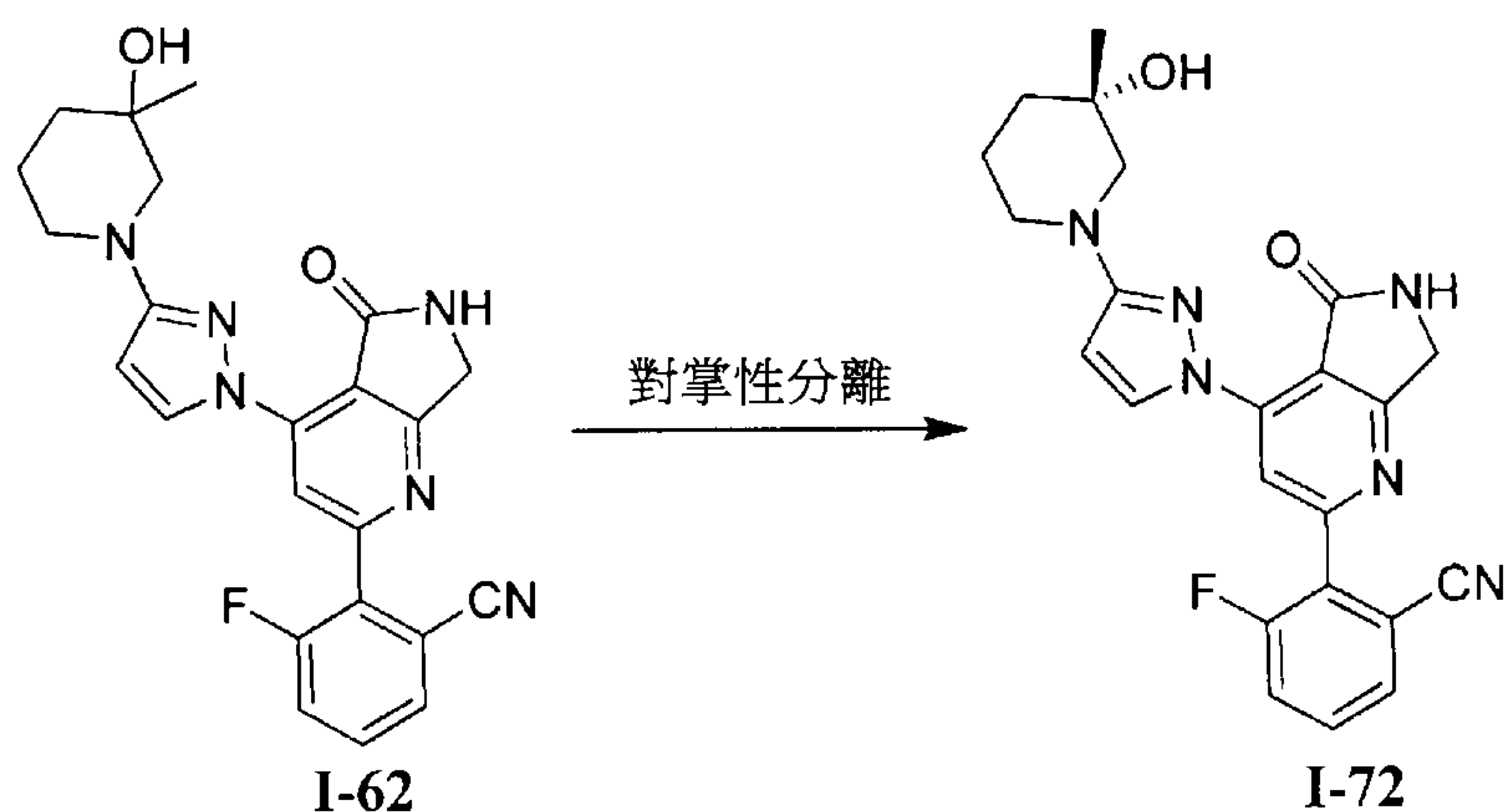
化合物I-70藉由對掌性分離化合物I-65來製備。MS(ES): m/z 434 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.76-9.75 (d,1H), 9.1 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.91-7.89 (dd,1H), 7.82-7.75 (m,2H), 6.34-6.33 (d,1H), 4.84-4.83 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.79-3.75 (m,1H), 3.62-3.52 (m,2H), 2.85-2.78 (m,1H), 2.68-2.65 (m,1H), 1.91-1.88 (m,1H), 1.75-1.72 (m,1H), 1.53-1.48 (m,1H), 1.35-1.29 (m,1H)。

實例71. 合成(R)-3-氟-2-(4-(3-(3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-71



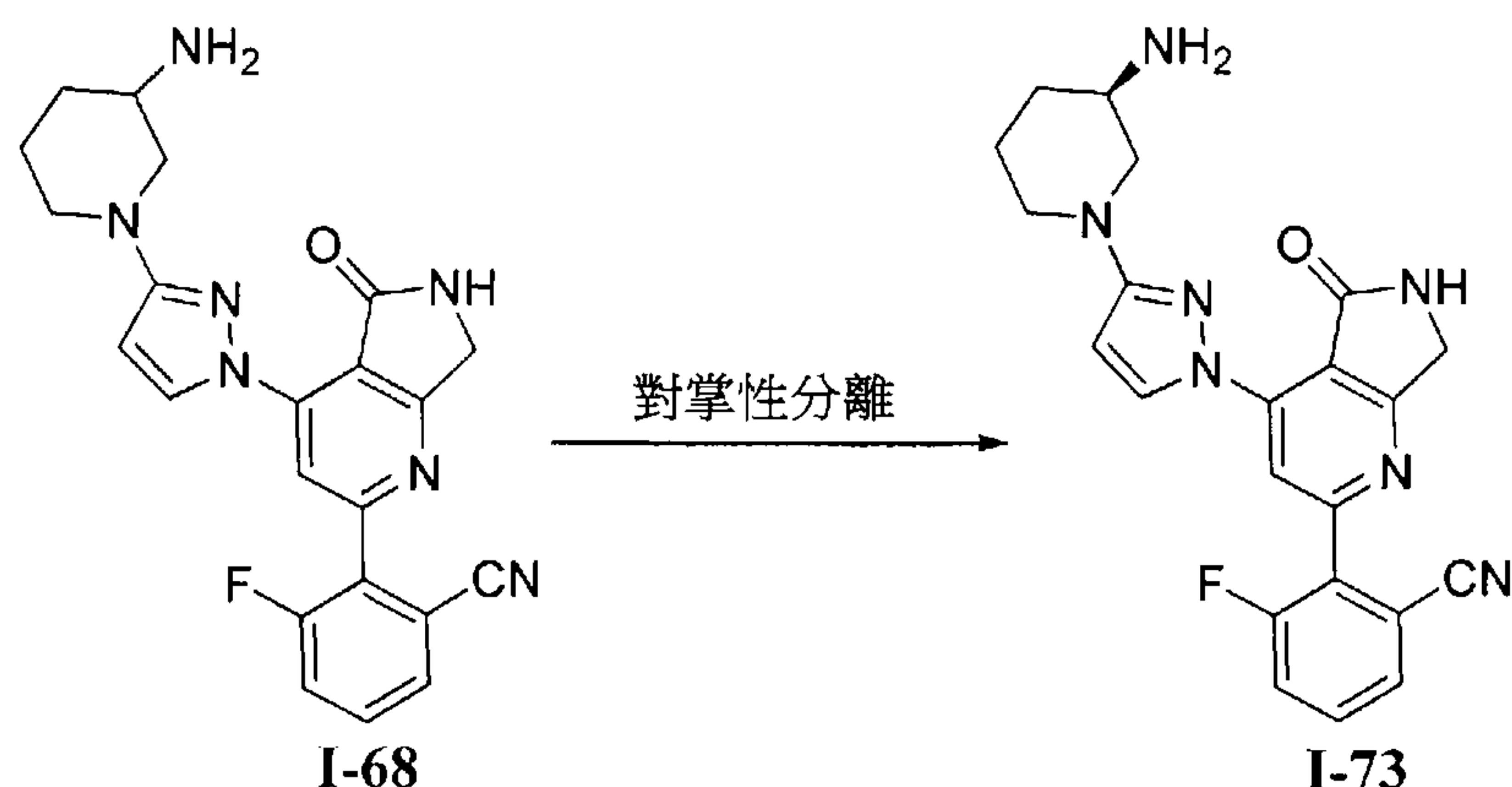
化合物**I-71**藉由對掌性純化化合物**I-62**來製備。MS(ES): m/z 433 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.76 (d,1H), 9.09 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.33 (d,1H), 4.49 (s,3H), 3.31-3.28 (m,1H), 3.24-3.20 (m,1H), 3.11(s, 2H), 1.78-1.77 (m,1H), 1.52 (s,3H), 1.13 (s,3H)。

實例 72. 合成(S)-3-氟-2-(4-(3-(3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-72**



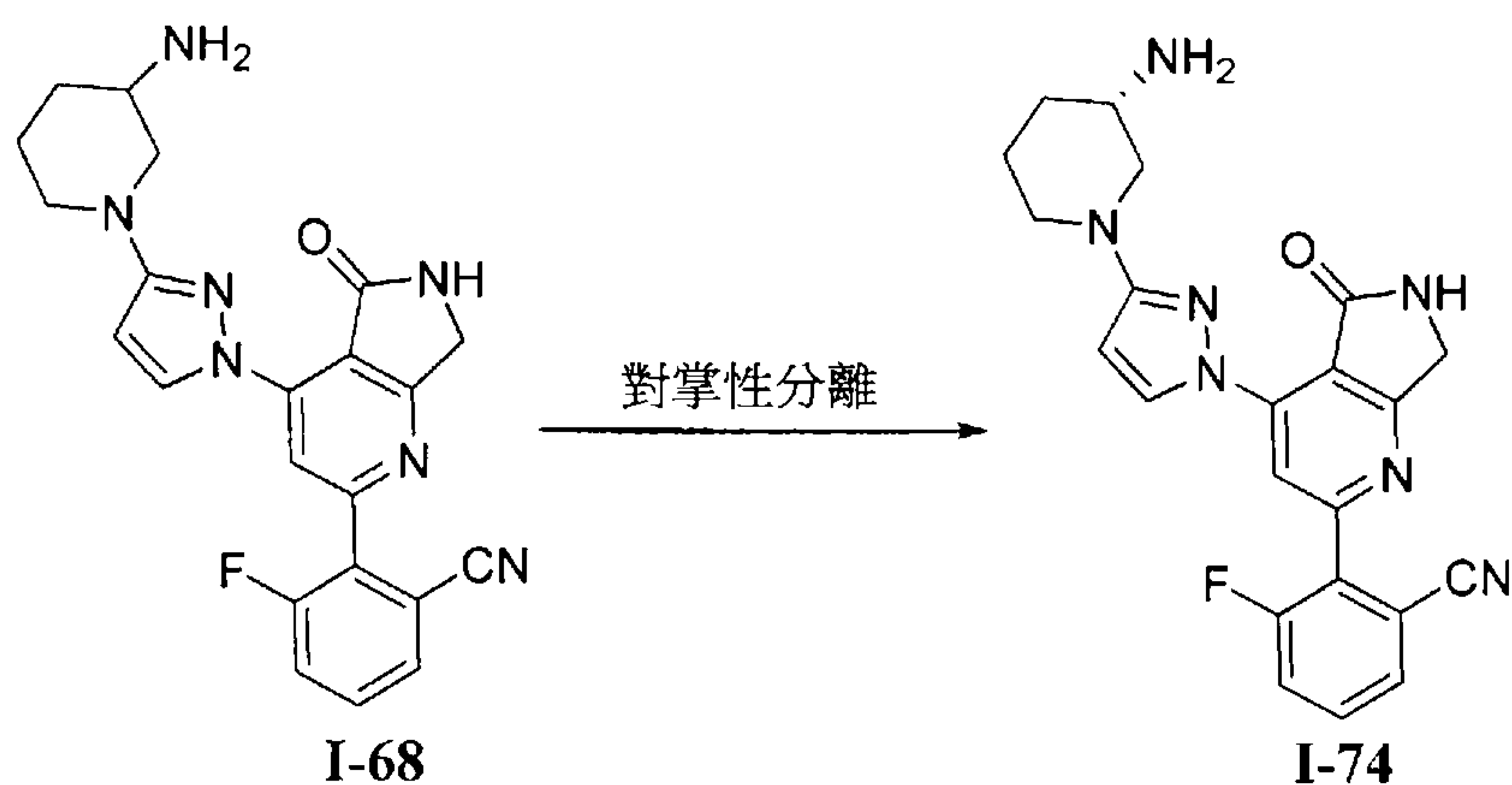
化合物**I-72**藉由對掌性純化化合物**I-62**來製備。MS(ES): m/z 433 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.76 (d,1H), 9.09 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.81-7.75 (m,2H), 6.33 (d,1H), 4.49 (s,3H), 3.31-3.28 (m,1H), 3.24-3.20 (m,1H), 3.11 (s, 2H), 1.78-1.77 (m,1H), 1.52 (s,3H), 1.13 (s,3H)。

實例73. 合成(R)-2-(4-(3-(3-胺基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈，I-73



化合物I-73藉由對掌性純化化合物I-68來製備。MS(ES): m/z 418.6 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.78-9.77(d,1H), 9.11 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.91(d, 1H), 7.83-7.76 (m,2H), 6.17-6.16 (d,1H), 5.80-5.75 (m,2H), 4.49 (s,2H), 3.80-3.72 (m,4H), 3.48-3.45 (m,4H), 2.38-2.33 (m,1H), 2.08 (s,1H), 1.86-1.83 (m,2H), 1.75-1.72 (m,2H)。

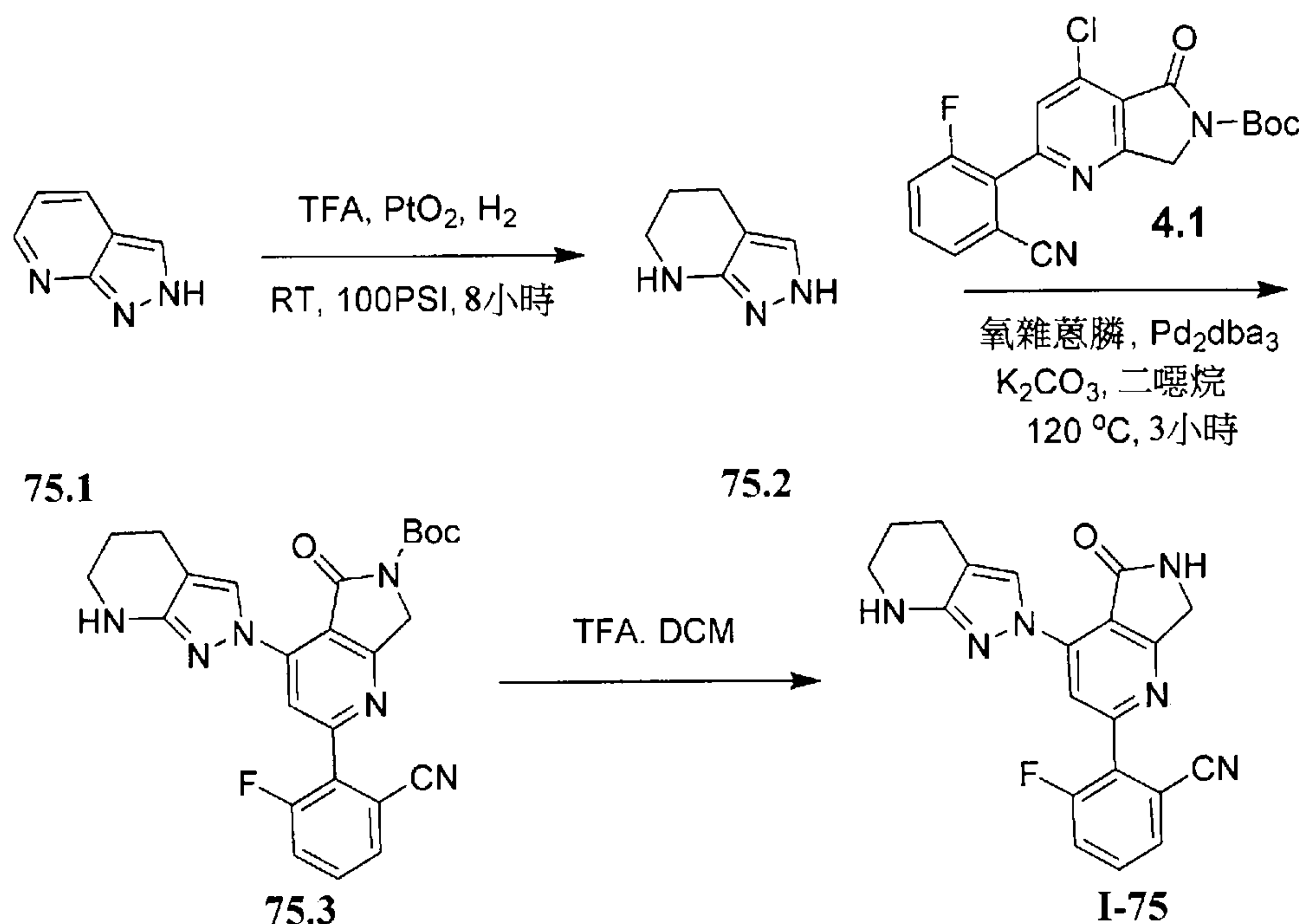
實例74. 合成(S)-2-(4-(3-(3-胺基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈，I-74



化合物I-68藉由對掌性純化化合物I-68來製備。MS(ES): m/z 418.6 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.78-9.77(d,1H), 9.12 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.92(d,1H), 7.83-7.74 (m,2H), 6.17-6.16 (d,1H), 5.80-5.75 (m,2H), 4.49 (s,2H), 3.80-3.72 (m,4H), 3.48-3.45 (m,4H), 2.38-2.33

(m,1H), 2.08 (s,1H), 1.86-1.83 (m,2H), 1.75-1.72 (m,2H)。

實例75. 合成3-氟-2-(5-側氧基-4-(4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-75

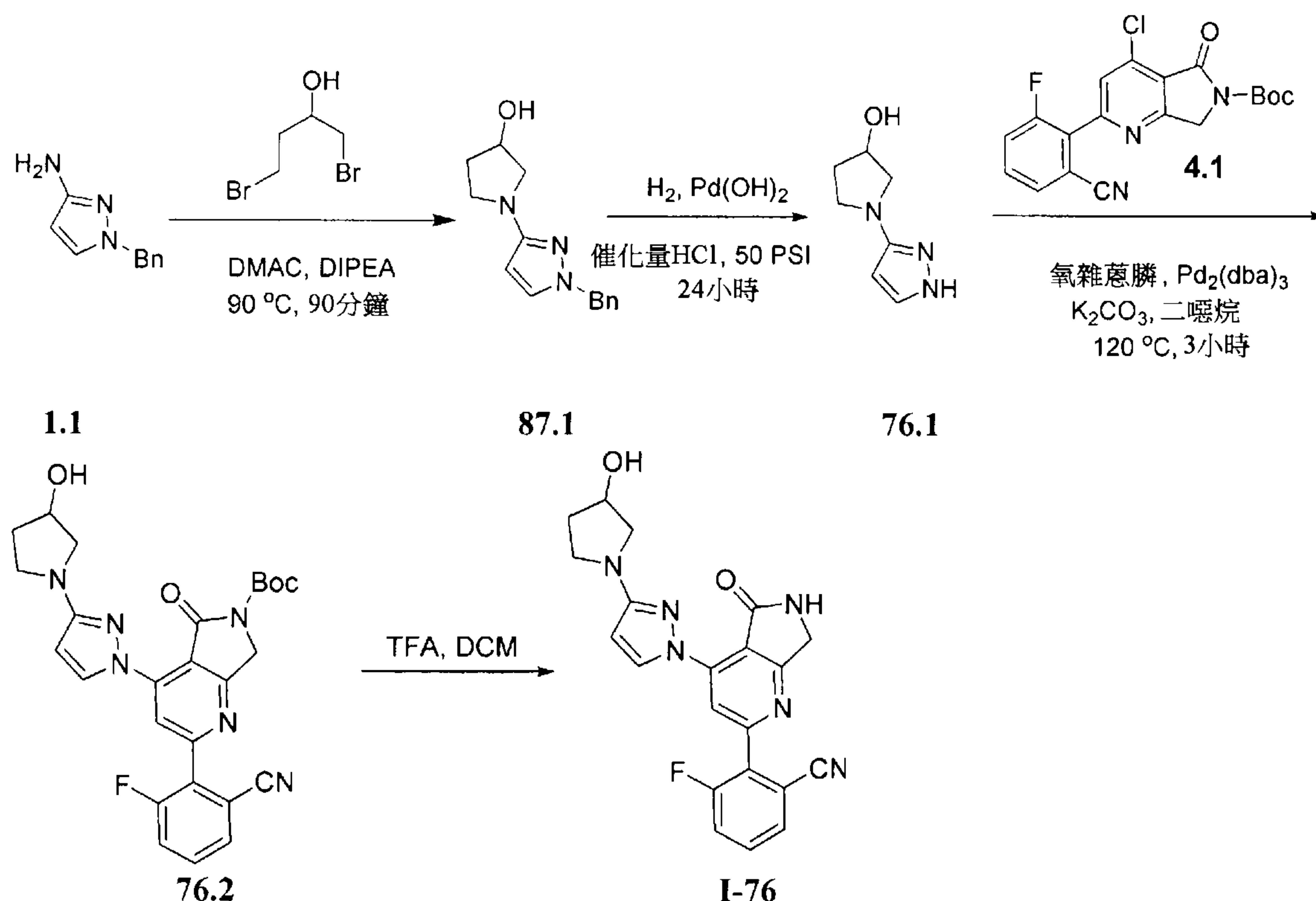


合成化合物75.2. 於加氫器中向化合物75.1 (0.5 g, 4.2 mmol, 1.0 eq) 於TFA (5.0 mL)中之溶液中添加PtO₂ (0.095 g, 0.42 mmol, 0.1 eq)且在氫氣壓力下在100 psi下攪拌8 h。反應混合物經由矽藻土過濾且減壓濃縮，得到物質，用DCM稀釋且用甲醇氨溶液鹼化。減壓移除溶劑且藉由管柱層析純化所得粗物質，得到75.2 (0.4 g, 77.33%)。MS(ES): *m/z* 124.5 [M+H]⁺。

合成化合物75.3. 化合物75.3使用實例64中所述之程序由化合物75.2及4.1來製備。

合成化合物I-75. 化合物I-75使用實例64中所述之程序由化合物75.3來製備。MS(ES): *m/z* 375.46[M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.53 (s,1H), 9.03 (s,1H), 8.04 (s,1H), 7.90-7.88 (m,1H), 7.79-7.74 (m,2H), 6.40 (s,1H), 4.45 (s,2H), 3.19 (br,2H), 2.67-2.61 (m,2H), 1.79 (br,2H)。

實例76. 合成3-氟-2-(4-(3-(3-羥基吡咯啉-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-76**



合成化合物**87.1**. 向**1.1** (2 g, 11.56 mmol, 1 eq)於DMA (10 mL)中之溶液中依序添加1,4-二溴丁-2-醇(3 g, 12.66 mmol, 1.1 eq)、DIPEA (5.0 mL, 28.9 mmol, 2.5 eq)。於微波中在90℃下攪拌反應物1h。反應完成時，將混合物轉移至水中且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，得到粗物質，藉由管柱層析純化，得到**87.1** (2.0 g, 71.2%)。MS(ES): *m/z* 244.14 [M+H]⁺。

合成化合物**76.1** 向**87.1** (2 g, 8.23mmol, 1.0 eq)於MeOH (3.0 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂ (0.5 g)及1N HCl (0.5 mL)。在室溫下於加氫器中在氫氣(50 psi)下攪拌混合物24h。反應完成時，過濾混合物，減壓移除溶劑，得到**76.1** (0.65 g, 51.6%)。MS(ES): *m/z* 154.09 [M+H]⁺。

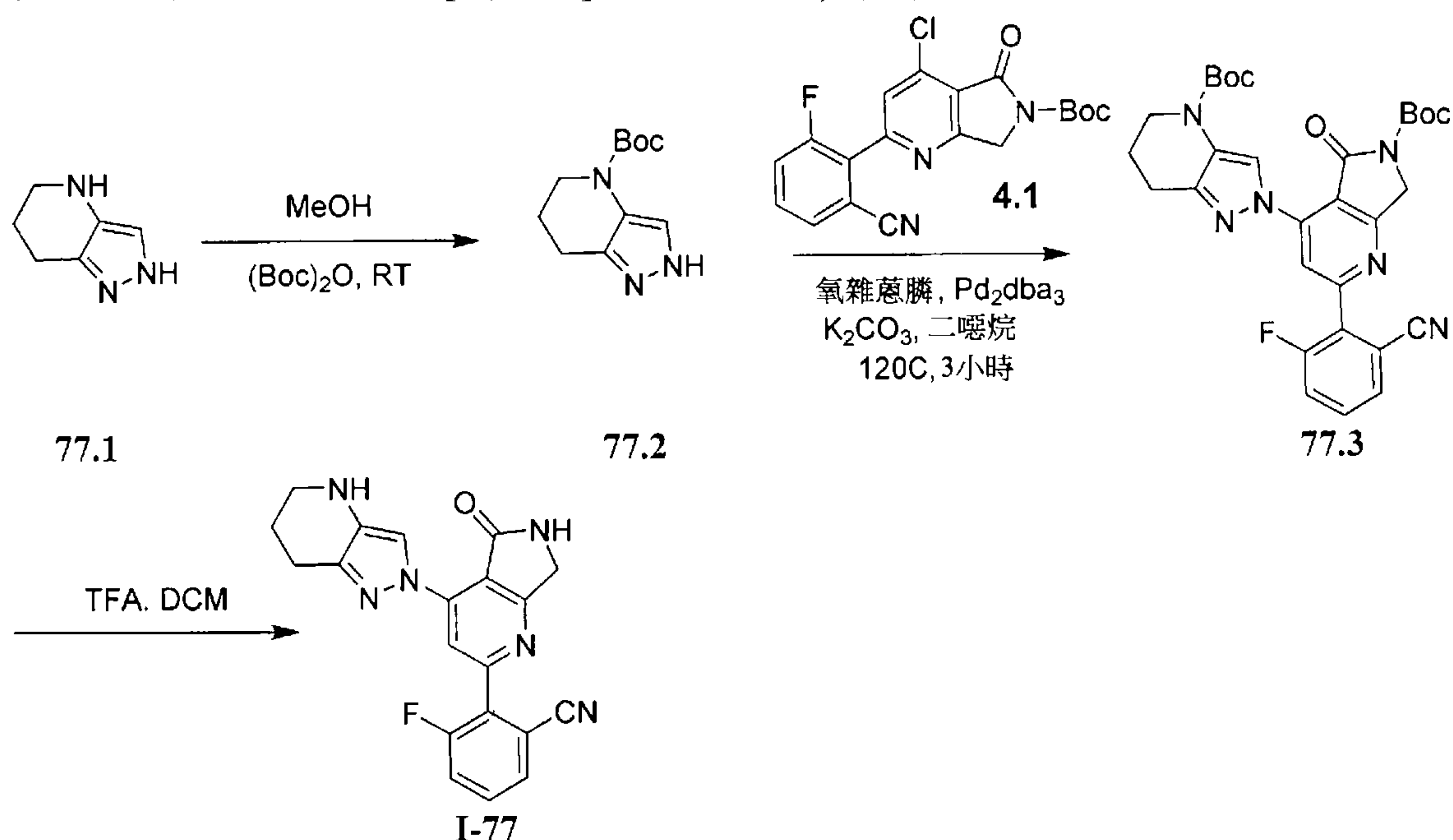
合成化合物**76.2** 化合物使用實例64中所述之程序由**76.1**及**4.1**來製

備。

合成化合物**I-76**。化合物使用實例64中所述之程序由**76.2**來製備。

MS(ES): m/z 405.12 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.79-9.78 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.924-7.904 (d, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 6.14 (d, 1H), 4.94-4.93 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.48-3.41 (m, 3H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.01-1.99 (s, 1H), 1.87-1.85 (m, 1H)。

實例77. 合成3-氟-2-(5-側氧基-4-(4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-77**



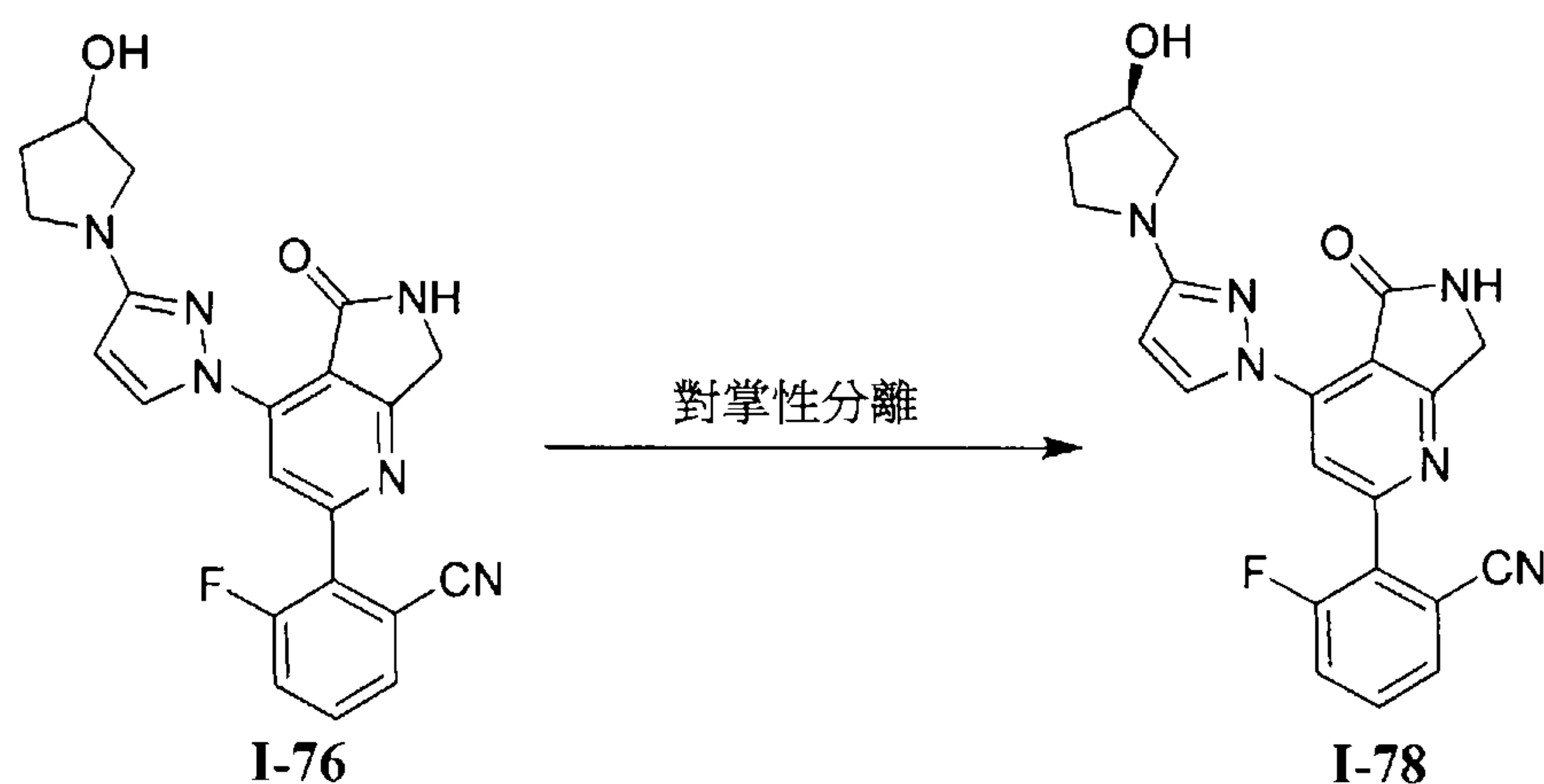
合成化合物**77.2**。向**77.2** (0.1 g, 0.81 mmol, 1.0 eq)於MeOH (4 mL)中之溶液中添加(BOC) $_2$ O (0.212 g, 0.975 mmol, 1.2 eq)。在室溫下攪拌反應物1 h。反應完成時，將混合物轉移至水中且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na $_2$ SO $_4$ 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**77.2** (0.105 g, 57.9%)。MS(ES): m/z 224.14 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**77.3**。化合物使用實例64中所述之程序由**77.2**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-77**。化合物使用實例64中所述之程序由**77.3**來製備。

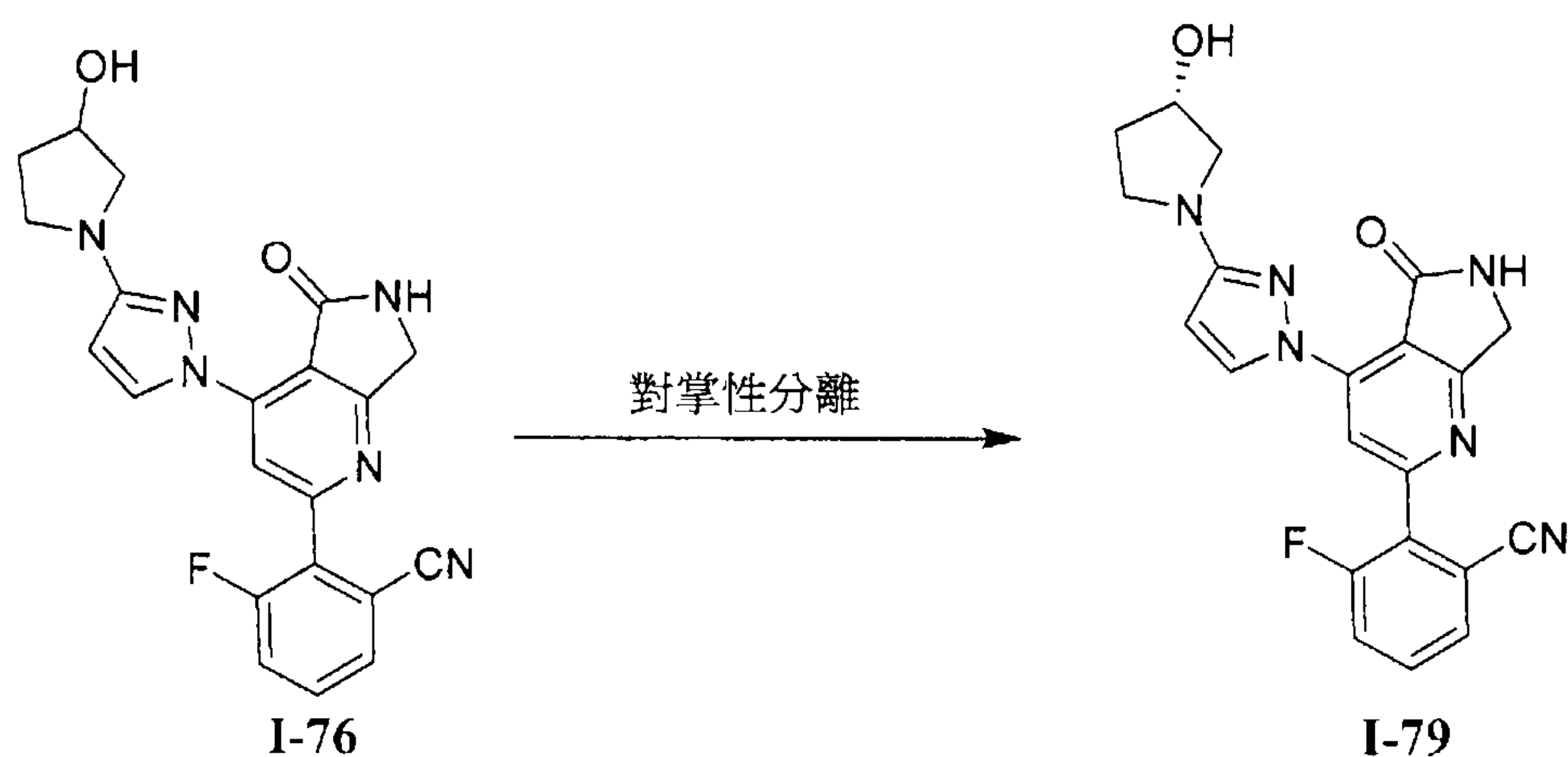
MS(ES): m/z 375.12[M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.16 (s,1H), 9.08 (s,1H), 8.2 (s,1H), 7.9 (m,1H), 7.81-7.74 (m,2H), 5.27 (s,1H), 4.47 (m,2H), 3.07 (m,2H), 2.74-2.67 (m,2H), 1.87-1.86 (m,2H)。

實例78. 合成**(R)**-3-氟-2-(4-(3-(3-羥基吡咯啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-78**



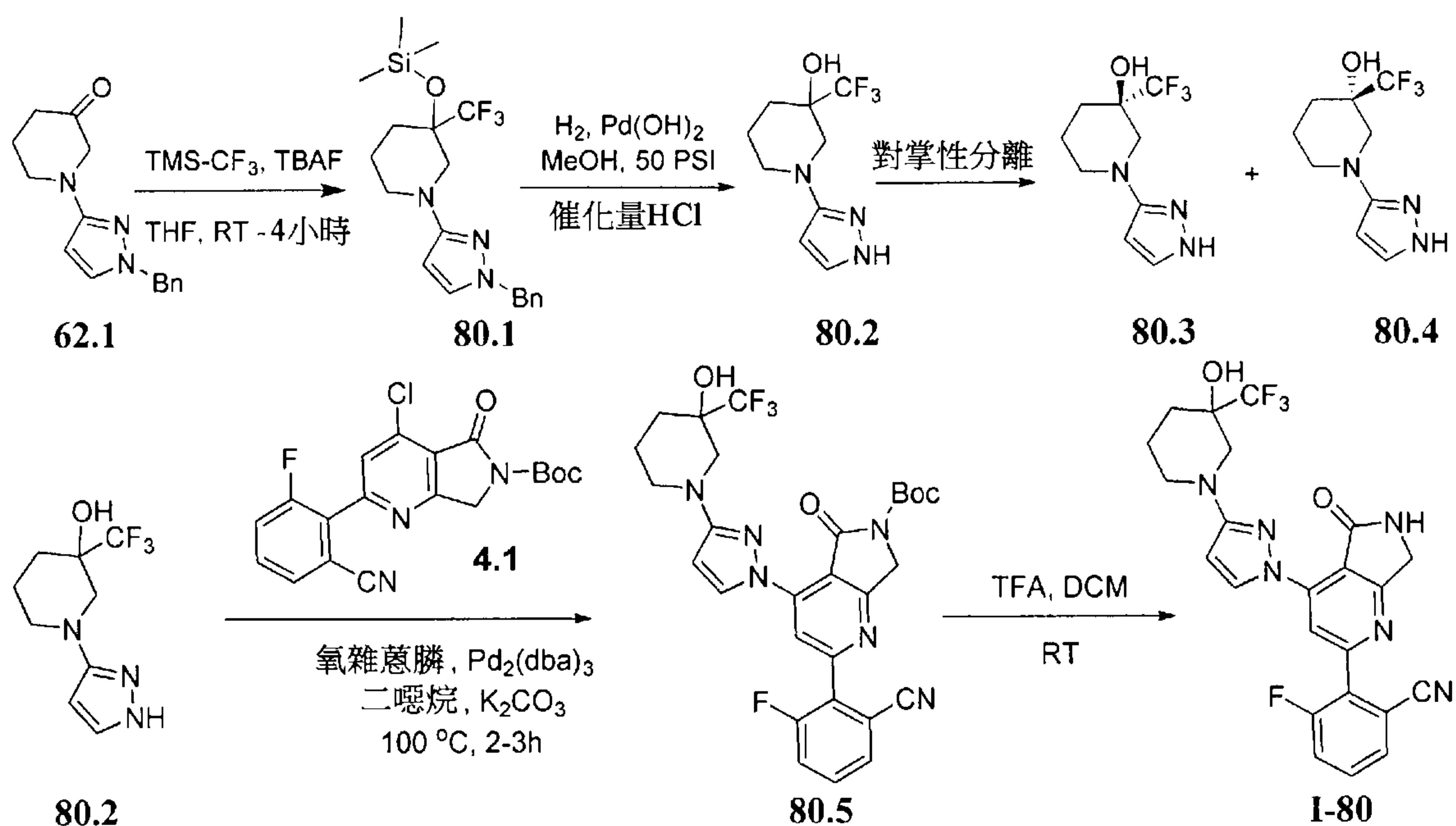
化合物**I-78**藉由對掌性純化化合物**I-76**來製備。MS(ES): m/z 434 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.79-9.78 (d,1H), 9.1 (s, 1H), 8.17 (s,1H), 7.91-7.89 (d,1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.14-6.13 (d,1H), 4.95-4.94 (d,1H), 4.48 (s,2H), 4.36 (s,1H), 3.47-3.44 (m,3H), 3.23-3.2 (m,1H), 2.09 (s,1H), 2.01-1.99 (s,1H), 1.87-1.85 (m,1H)。

實例79. 合成**(S)**-3-氟-2-(4-(3-(3-羥基吡咯啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-79**



化合物**I-79**藉由對掌性純化化合物**I-76**來製備。MS(ES): m/z 434 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.79-9.78 (d, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 6.14-6.13 (d, 1H), 4.95-4.94 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.47-3.44 (m, 3H), 3.23-3.2 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.01-1.99 (s, 1H), 1.87-1.85 (m, 1H)。

實例**80**. 合成**3-氟-2-(4-(3-(3-羥基-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-80**



合成化合物**80.1**. 向**62.1** (2.0 g, 7.83 mmol, 1.0 eq)於THF (20.0 ml)中之溶液中添加三氟甲基三甲基矽烷(5.56 g, 39.1mmol, 5.0 eq)及TBAF (0.204 g, 0.78 mmol, 0.1 eq)。在室溫下攪拌反應物6 h。反應完成時，

第 158 頁(發明說明書)

將混合物轉移至水中，用EtOAc萃取，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**80.1** (2.1 g，67.7%)。MS(ES): *m/z* 398 [M+H]⁺。

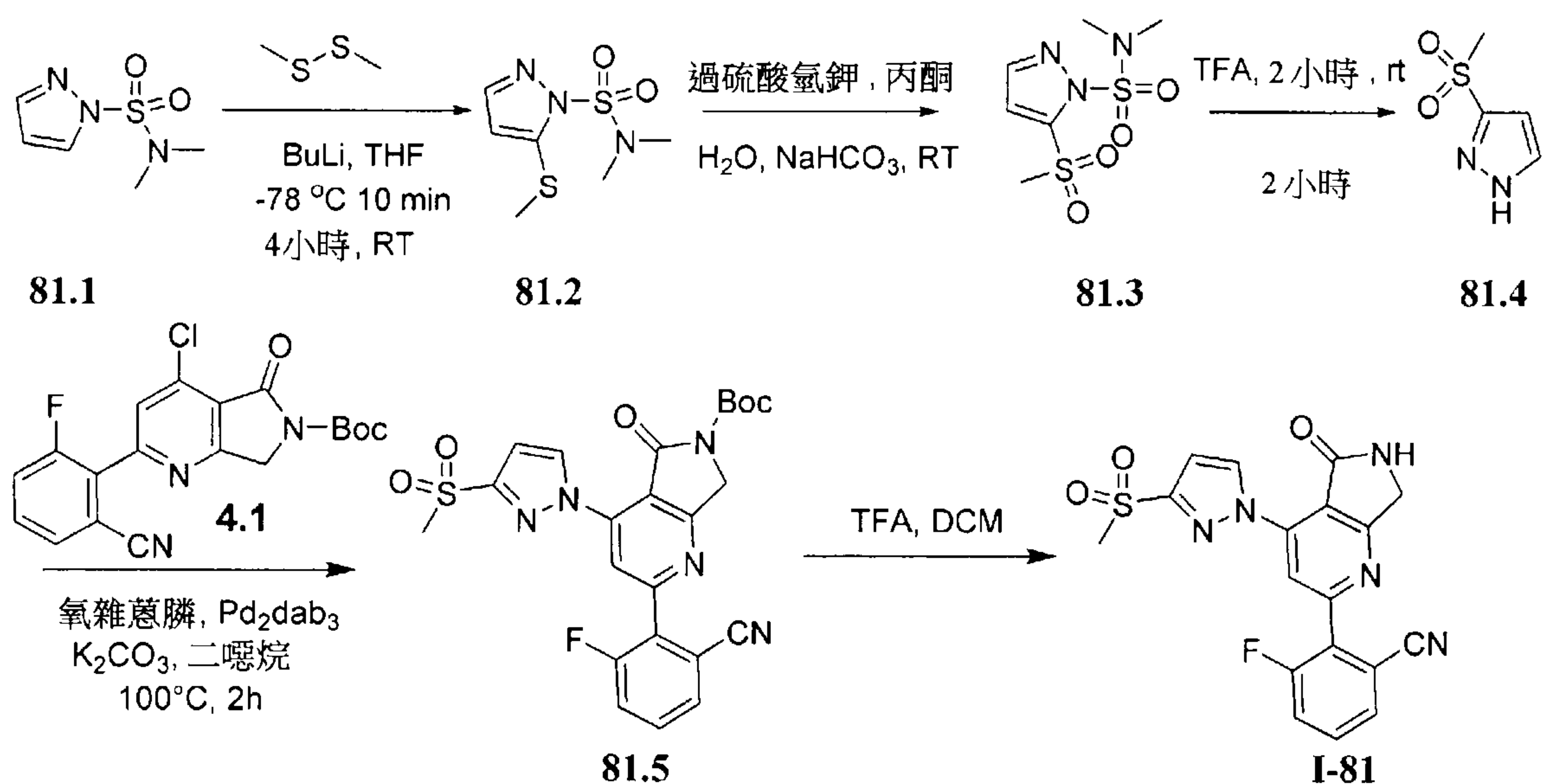
合成化合物**80.2**. 向**80.1** (2.0 g，5.03 mmol，1.0 eq)於MeOH (20.0 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂/C (0.4g)及1.0 N HCl (催化量)。在40 psi之H₂下攪拌反應混合物15 h。反應完成時，過濾混合物，減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**80.2**。(0.32 g，27.11%)。MS(ES): *m/z* 236 [M+H]⁺。

合成化合物**80.3**及**80.4**. 化合物藉由對掌性純化**80.2**來製備。

合成化合物**80.5**. 化合物**80.5**使用實例56中所述之程序由化合物**80.2**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-80**. 化合物使用實例56中所述之程序由化合物**80.5**來製備。MS(ES): *m/z* 487 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.75 (d,1H), 9.11 (s,1H), 8.16 (d,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.38 (d,1H), 6.02 (s,1H), 4.49 (s,2H), 3.85 (d,1H), 3.75 (d,1H), 3.08 (d,1H), 2.88-2.82 (m,1H), 1.90-1.79 (m,2H), 1.73-1.70 (m,1H), 1.66-1.60 (m,1H)。

實例**81**. 合成**3-氟-2-(4-(3-(甲磺醯基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-81**



合成化合物**81.2**. 在 -78°C 下向正丁基鋰(3.9 mL, 1.1 eq)於THF(4.0 mL)中之溶液中添加於四氫呋喃(2 mL)中之**81.1** (1 g, 5.71 mmol, 1 eq)。向此混合物中添加1,2-二甲基二硫烷(0.6 mL, 1.5 eq), 且在室溫下攪拌所得混合物4 h。反應完成時, 將反應混合物轉移至水中且用EtOAc萃取。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮, 以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**81.2** (1.0 g, 79.2%)。MS(ES): m/z 223.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**81.3**. 在 0°C 下向**81.2** (0.4 g, 1.8 mmol, 1 eq)於丙酮(8 mL)中之溶液中添加 NaHCO_3 (0.76 g, 9.04 mmol, 5.0 eq)、過硫酸氫鉀(2.77 g, 4.52 mmol, 2.5 eq)且在室溫下攪拌所得混合物2 h。反應完成時, 將反應混合物轉移至水中且用EtOAc萃取。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮, 以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**81.3** (0.25 g, 54.6%)。MS(ES): m/z 255.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

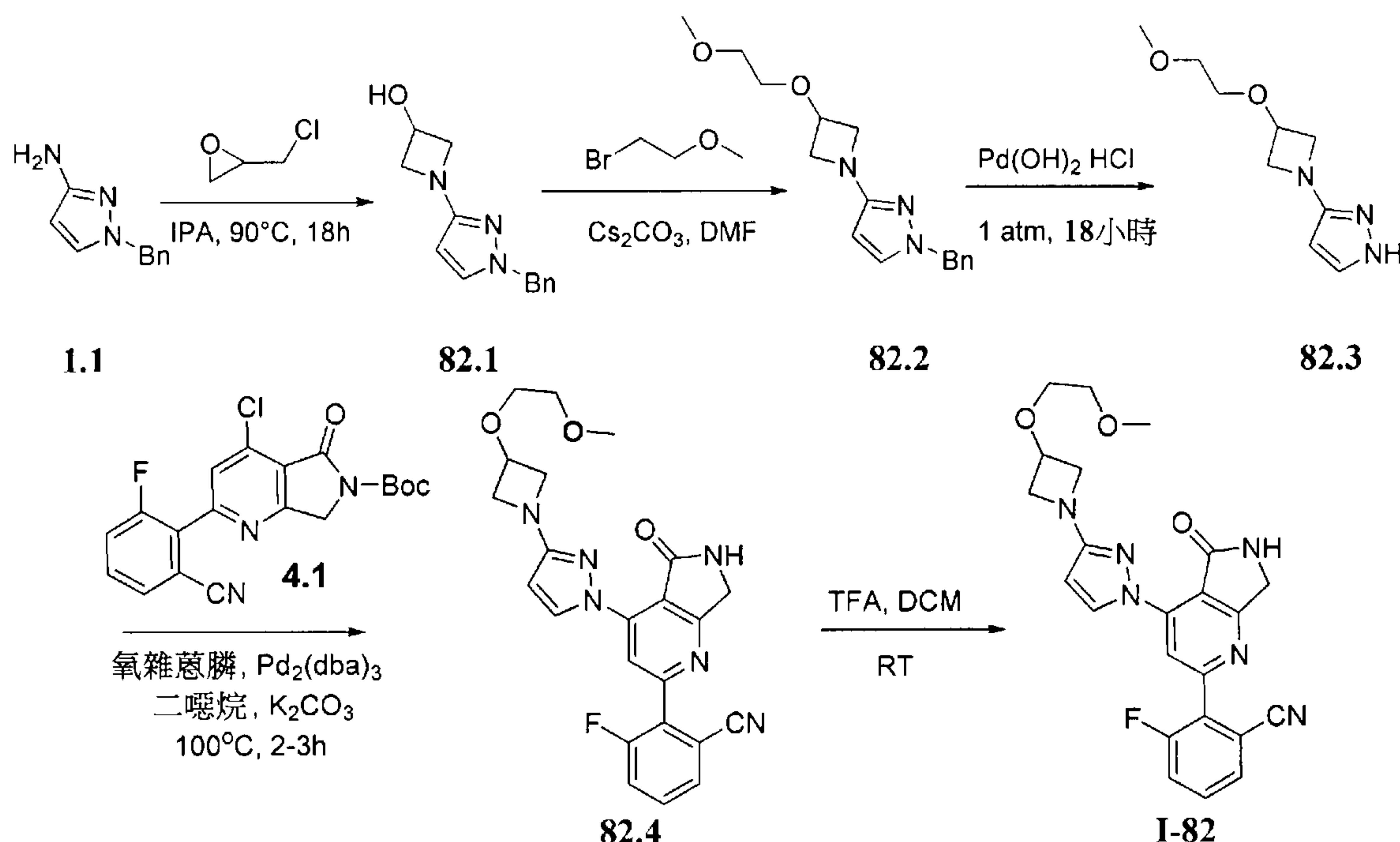
合成化合物**81.4**. 將化合物**1.3** (0.13 g, 0.51 mmol, 1.0 eq)溶解於DCM (1.0 mL)中且將TFA (0.5 mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物1 h。反應完成時, 將反應混合物轉移至水中, 用飽和碳酸氫鹽溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層且經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮以獲得粗物質**81.4**。

此未經進一步純化即用於下一步驟中。(0.07 g, 93%)。MS(ES): m/z 147 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**81.5**。化合物使用實例64中所述之程序由**81.4**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-81**。(0.018 g, 34.1%)。MS(ES): m/z 398.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.6-9.59 (d,1H), 9.36 (s,1H), 8.32 (m,1H), 7.95-7.93 (dd,1H), 7.86-7.79 (m,2H), 7.18-1.17 (d,1H), 4.61 (s,2H), 3.4 (s,3H)。

實例82. 合成3-氟-2-(4-(3-(3-(2-甲氧基乙氧基)氮雜環丁烷-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-82**



合成化合物**82.1**。向**1.1** (1.0 g, 5.78 mmol, 1.0 eq)於2-丙醇(5.0 mL)中之溶液中添加2-(氯甲基)環氧乙烷(0.7 g, 7.51 mmol, 1.3 eq)。在90°C下攪拌反應混合物18 h。反應完成時，將反應混合物傾入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，得

到粗物質，藉由管柱層析純化，得到**82.1** (0.8 g，60.44%)。MS(ES): m/z 230.5 $[M+H]^+$ 。

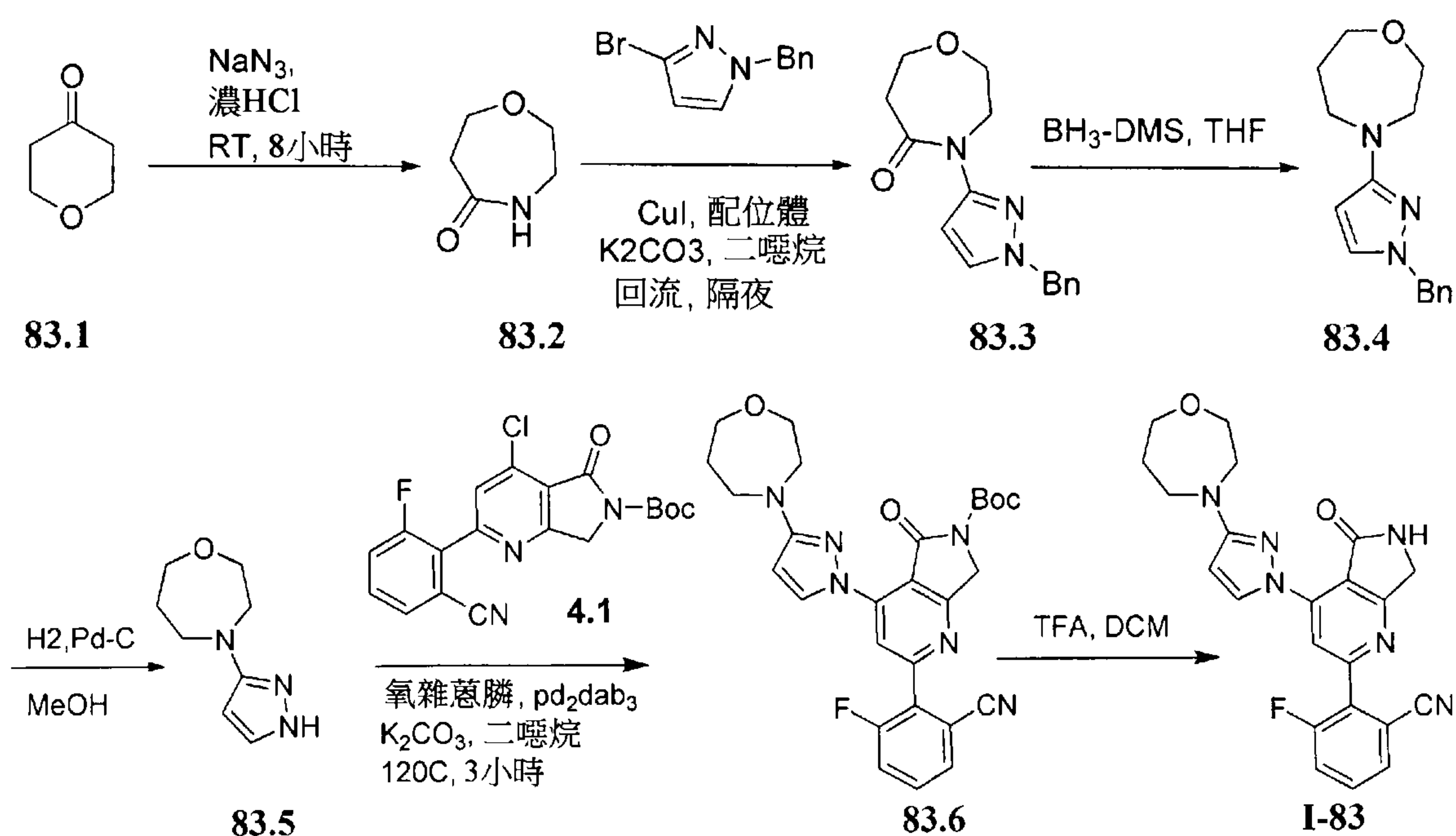
合成化合物**82.2**. 向**82.1** (0.8 g，3.49 mmol，1.0 eq)於DMF (5mL)中添加1-溴-2-甲氧基乙烷(0.53 g，3.84 mmol，1.10 eq)及Cs₂CO₃ (1.7 g，5.24 mmol，1.5 eq)。在50℃下攪拌反應混合物3h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，得到純**82.2** (0.45 g，44.9%)。MS(ES): m/z 288.4 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**82.3**. 於加氫器中向Pd(OH)₂ (0.25 g)於MeOH (5.0 mL)中之懸浮液中依序添加化合物**82.2** (0.45 g，1.57 mmol，1.0 eq)、1N HCl (觸媒量)且在氫氣壓力(1 atm)下攪拌18 h。反應混合物經由矽藻土過濾且減壓濃縮，得到粗物質，藉由管柱層析純化，得到**82.3** (0.21 g)。MS(ES): m/z 139.9 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**82.4**. 化合物**82.4**使用實例64之程序由化合物**82.3**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-82**. 化合物**I-82**使用實例64中所述之程序由化合物**82.4**來製備。MS(ES): m/z 449.28 $[M+H]^+$; ¹H NMR (MeOD, 400 MHz): 7.84-7.82 (m,1H), 7.74-7.63 (m,2H), 7.52 (s,1H), 7.26 (s,1H), 5.65 (s,1H), 5.43 (s,1H), 4.52 (s, 2H), 4.42-4.41 (m,1H), 3.74-3.52 (m,4H), 3.45-3.39 (m,2H), 3.33-3.32 (m,2H), 3.22 (s,3H)。

實例**83**. 合成**2-(4-(3-(1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-基)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈**，**I-83**



合成化合物**83.2**. 在 0°C 下向經冷卻之**83.1** (10.0 g, 99 mmol, 1.0 eq) 於濃 HCl (52 mL)中之混合物中添加逐份疊氮化鈉(11 g, 167 mmol, 1.69 eq)。在室溫下攪拌反應混合物8h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中，藉由碳酸鈉鹼化至 $\text{pH} = 9.0$ 且用 DCM 萃取。用鹽水溶液洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質**83.2** (4.0 g, 34.8%)。MS(ES): m/z 116.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**83.3**. 在室溫下向1-苯甲基-3-溴-1H-吡啶(0.5 g, 2.9 mmol, 1.0 eq)於1,4-二噁烷(10 ml)中之溶液中添加**83.2** (0.686 g, 4.3 mmol, 1.5 eq)、 CuI (0.027 g, 0.14 mmol, 0.05 eq)、 K_2CO_3 (0.8 g, 5.80 mmol, 2.0 eq)及反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.02 g, 0.14 mmol, 0.05 eq)且在 140°C 下攪拌18h。反應完成時，將混合物轉移至水中且用 EtOAc 萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到純**83.3** (0.16 g, 20.4%)。MS(ES): m/z 272.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**83.4**. 在 0°C 下向**83.2** (0.16 g, 0.58 mmol, 1.0 eq)於THF

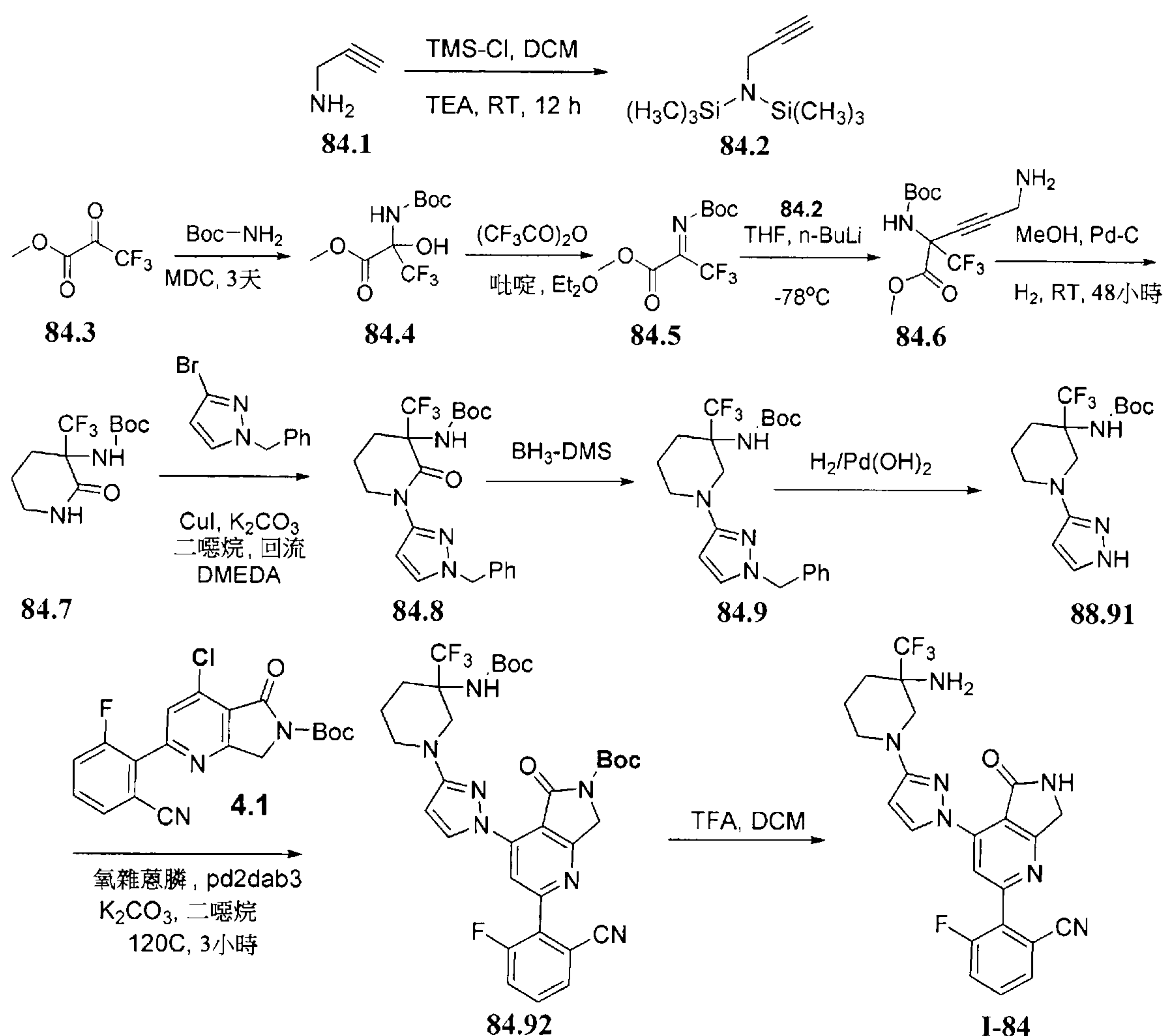
(5ml)中之溶液中添加甲硼烷二甲基硫醚(0.23 mL, 2.32 mmol, 4 eq)。在室溫下攪拌反應物2h。反應完成時，反應混合物減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到純**83.4** (0.1 g, 65.9%)。MS(ES): m/z 258.4 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**83.5**. 向**83.4** (0.1 g, 0.388 mmol, 1.0 eq)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加20%氫氧化鈣/木炭(0.03 g)及1N HCl (觸媒量)。在氫氣下在40 psi下攪拌反應混合物24h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土過濾且用甲醇洗滌且減壓濃縮，以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到純**83.5** (0.06 g, 92.34%)。MS(ES): m/z 168.21 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**83.6**. 化合物使用實例64中所述之程序來製備。

合成化合物**I-83**. 化合物使用實例64中所述之程序來製備。(0.020 g, 49.57%)。MS(ES): m/z 419.28 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.77-9.76 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.83-7.72 (m, 2H), 6.30-6.29 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.53-3.58 (m, 6H), 1.91-1.86 (m, 2H)。

實例**84**. 合成**2-(4-(3-(3-胺基-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈**，**I-84**



合成化合物**84.2**. 在0℃下向84.1 (10 g, 18.18 mmol, 1.0 eq)於DCM (80 mL)中之溶液中添加Et₃N (55.5 mL, 54.5 mmol, 3 eq)及TMSI (39.3 g, 36.36 mmol, 2 eq)。在室溫下攪拌反應混合物12 h。完成時，用水淬滅反應物且用DCM萃取。用鹽水溶液洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質**84.2** (10.0 g, 27.6%)。MS(ES): *m/z* 200.4 [M+H]⁺。

合成化合物**84.4**. 在室溫下向**84.3** (10 g, 64.0, 1.0 eq)於DCM (100 mL)中之溶液中添加胺基甲酸第三丁酯(7.5 g, 64 mmol, 1.0 eq)且攪拌72 h。反應完成時；減壓濃縮反應混合物，以獲得粗物質**84.4** (10 g, 57.1%)。MS(ES): *m/z* 274.21 [M+H]⁺。

合成化合物**84.5**. 在0℃下向84.4 (7.7 g, 28 mmol, 1.0 eq)於Et₂O (100 ml)中之溶液中逐滴添加三氟甲磺酸酐(6.0 g, 28 mmol, 1.02 eq)及吡啶(4.5

g, 57 mmol, 2.04 eq)維持90 min。反應完成時；過濾反應混合物且減壓濃縮濾液，獲得粗物質，藉由濕磨純化，得到純**84.5** (5.2 g, 72.3%)。MS(ES): m/z 256.19 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**84.6**. 在-78℃下向**84.2** (3.2 g, 16.4 mmol, 1.2 eq)於THF (20 ml)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (於己烷中之2.4M)(6.8 mL, 16.4 mmol, 1.2 eq) 10 min。在10分鐘之後，在-78℃下逐滴添加**84.5** (3.5 g, 13.7 mmol, 1.0 eq)於THF (10 mL)中之溶液30 min且在室溫下攪拌反應混合物16 h。反應完成時，滅反應物且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質**1.5** (3.7 g, 86.95%)。MS(ES): m/z 311.36 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**84.7**. 向**1.5** (3.2 g, 10.31 mmol, 1.0 eq)於甲醇(30mL)中之溶液中添加10%氫氧化鈣/木炭(0.5 g)。在40 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物48h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土過濾且用甲醇洗滌且減壓濃縮，以獲得粗物質。此物質藉由管柱層析進一步純化且用40%乙酸乙酯及己烷溶離，以得到純**1.6** (1.2 g, 41.22%)。MS(ES): m/z 283.21 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**84.8**. 在室溫下向1-苯甲基-3-溴-1H-吡啶(0.7 g, 2.9 mmol, 1.0 eq)於1,4二噁烷(10 ml)中之溶液中添加**1.6** (0.1.2 g, 4.4 mmol, 1.5 eq)、碘化銅(0.027 g, 0.14 mmol, 0.05 eq)、碳酸鉀(0.8 g, 5.80 mmol, 2.0 eq)及反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.02 g, 0.14 mmol, 0.05 eq)且在140℃下攪拌反應混合物18h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質。此物質藉由combi急驟層析進一步純化，用40%乙酸乙酯及己烷溶離化合物，得到純**1.6** (0.4 g, 21.2%)。MS(ES): m/z 439.5

$[M+H]^+$ 。

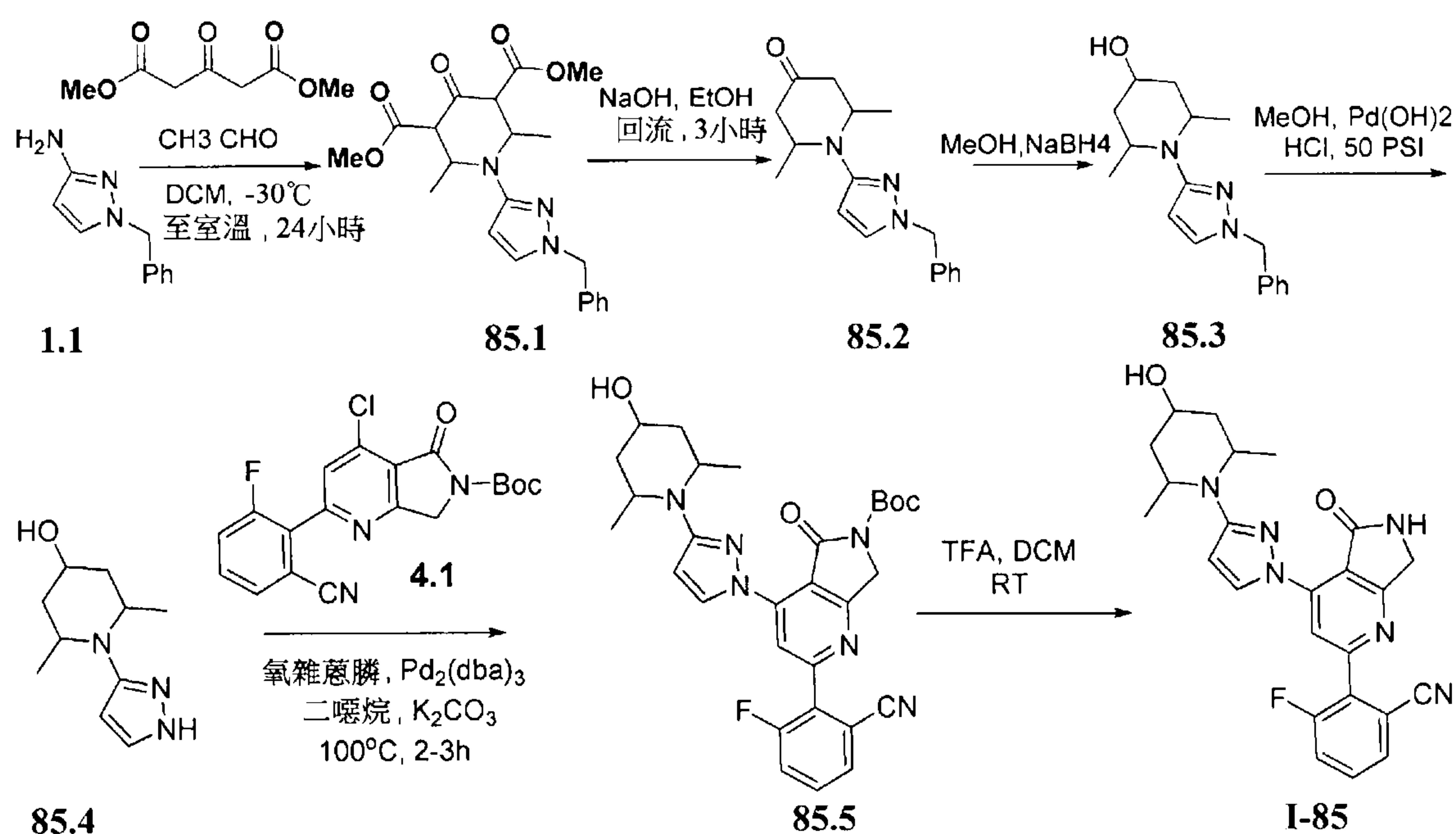
合成化合物**84.9**. 在0℃下向**1.6** (0.4 g, 0.91, 1.0 eq)於四氫呋喃(5 ml)中之溶液中添加甲硼烷二甲基硫醚(0.35 mL, 3.6 mmol, 4 eq)且在室溫下攪拌2h。反應完成時；反應混合物中添加甲醇且減壓濃縮，以獲得粗物質。此物質藉由管柱層析進一步純化且用30%乙酸乙酯及己烷溶離，以得到純**1.8** (0.165 g, 42.6%)。MS(ES): m/z 424.2 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**84.91**. 向**1.7** (0.16 g, 0.388 mmol, 1.0 eq)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加20%氫氧化鈣/木炭(0.03g)及1N HCl(觸媒量)。在40 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物24h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土過濾且用甲醇洗滌且減壓濃縮，以獲得粗物質。此物質藉由管柱層析進一步純化且用5%於二氯甲烷中之甲醇溶離，以得到純**1.8**。(0.1 g, 79.35%)。MS(ES): m/z 335.21 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**84.92**. 化合物藉由與**83.6**相同之方法來製備。

合成化合物**I-84**. 化合物藉由用TFA處理**84.92**以移除BOC基來製備，以獲得**I-84** (0.011 g, 47.08%)。MS(ES): m/z 486.33 $[M+H]^+$ 。LCMS純度：100%，HPLC純度：98.40%，CHIRAL HPLC純度：98.41。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHZ): 9.75-9.74(d, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.76(m, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.62(d, 1H), 3.55 (d, 1H), 2.83(t, 1H), 1.97-1.96(m, 3H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.61-1.58(m, 1H)。

實例**85**. 合成3-氟-2-(4-(3-(4-羥基-2,6-二甲基哌啶-1-基)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-85**



合成化合物**85.1**. 在 -30°C 下向**1.1** (2.5 g, 14.3 mmol, 1.0 eq)於 DCM (10mL)中之溶液中添加3-側氧基戊二酸二甲酯(5 g, 28 mmol, 2 eq)及乙醛(1.6 mL, 36.0 mmol, 2.1 eq)。在室溫下攪拌反應混合物16 h。反應完成時；減壓濃縮以獲得粗物質。此物質藉由管柱層析純化且用5%於己烷中之乙酸乙酯溶離化合物，以得到純**85.1**。(0.9 g, 15.6%)。MS(ES): m/z 400.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**85.2**. 在室溫下向**85.1** (0.9 g, 2.2 mmol, 1.0 eq)於 EtOH (5 mL)中之溶液中添加2N NaOH (2.8 ml, 5.6 mmol, 2.5 eq)。在 80°C 下攪拌反應混合物24h。反應完成時，減壓濃縮以獲得粗物質，藉由層析純化**85.2** (0.28 g, 39.16%)。MS(ES): m/z 284.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

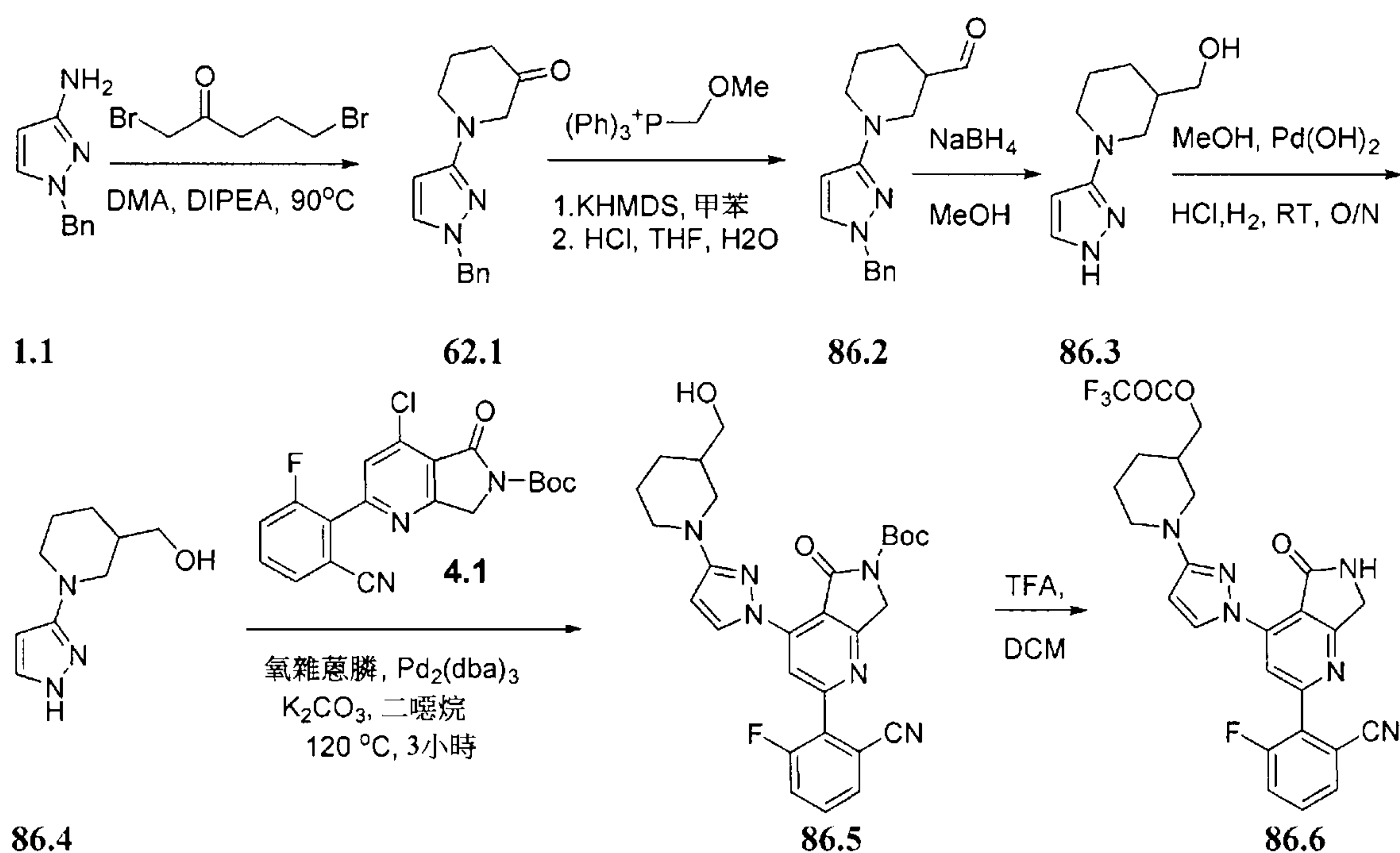
合成化合物**85.3**. 在 0°C 下向**1.2** (0.28 g, 0.98 mmol, 1.0 eq)於乙醇 (10 ml)中之溶液中添加硼氫化鈉(0.056 g, 1.5 mmol, 1.5 eq)。在室溫下攪拌反應混合物16 h。反應完成時，轉移至水中，且用二氯甲烷萃取，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮以獲得粗物質，純化以獲得**85.3**。(0.25 g, 88.68%)。MS(ES): m/z 286.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$

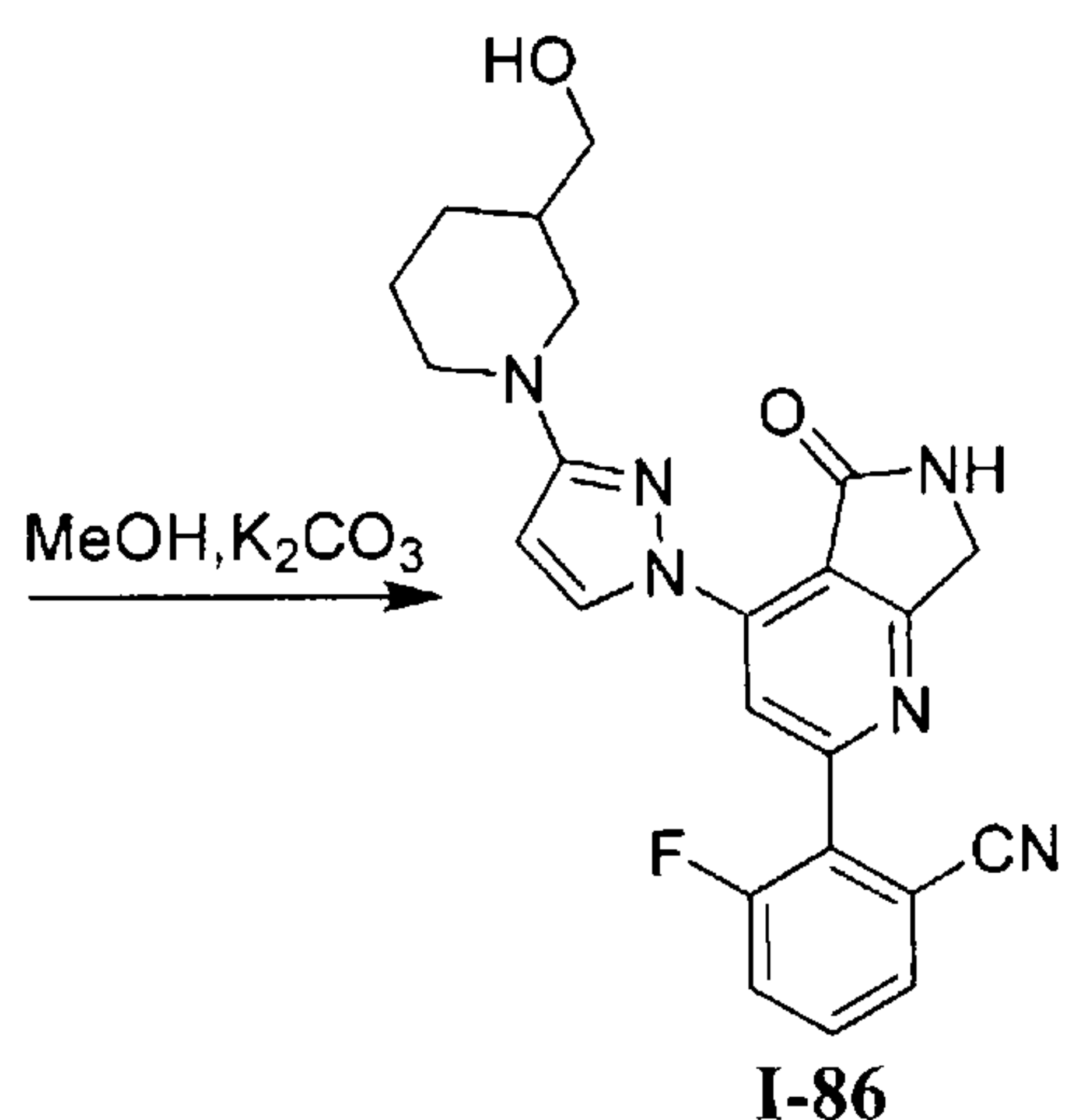
合成化合物**85.4**. 向**85.3** (0.23 g, 1.7 mmol, 1.0 eq)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加20%氫氧化鈣/木炭(0.06g)及1N HCl(觸媒量)。在氫氣下在40 psi下攪拌反應混合物24h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土過濾且用甲醇洗滌，且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**85.4**。(0.12 g, 76.2%)。MS(ES): m/z 196.21 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**85.5**. 化合物使用實例64中所述之程序來合成。

合成化合物**I-85**. 化合物使用實例64中所述之程序來合成。(0.03 g, 45.9%)。MS(ES): m/z 447.28 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHZ): 9.71(d, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.81-7.76(m, 2H), 6.37 (d, 1H), 4.62(s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.00-3.99 (m, 1H), 3.85-3.84(m, 1H), 3.51-3.50(m, 1H), 1.91-1.92 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.61-1.60(m, 1H), 1.34(d, 3H), 1.03(d, 3H)。

實例**86**. 合成3-氟-2-(4-(3-(3-(羥甲基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-86**





合成化合物**62.1**. 向**1.1** (1 g, 5.78 mmol, 1.0 eq)於DMA (7 ml)中之溶液中添加DIPEA (1.9 g, 14.45 mmol, 2.5 eq)及1,5-二溴丙-2-酮(1.6 g, 6.36 mmol, 1.1 eq)。於微波中在100℃下攪拌反應混合物1小時。反應完成時，將混合物轉移至水中，且用EtOAc萃取，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**86.1** (1 g, 68%)。MS(ES): *m/z* 256 [M+H]⁺。

合成化合物**86.2**. 在0℃下向溴化(甲氧基甲基)三苯基磷(4 g, 11.75 mmol, 1.0 eq)於甲苯(30mL)中之混合物中添加KHMDs溶液(25 ml, 11.75 mmol, 3 eq)。在0℃下攪拌反應混合物1 h且添加**86.1** (1 g, 3.92 mmol, 1 eq)。反應完成時，將混合物轉移至NH₄Cl溶液中，用Et₂O萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到純**86.2** (0.4 g, 38%)。MS(ES): *m/z* 270 [M+H]⁺。

合成化合物**86.3**. 在0℃下向**86.2** (0.4 g, 14.86 mmol, 1 eq)於THF (8 ml)中之溶液中依序添加NaBH₄ (0.14 g, 36.84 mmol, 1.0 eq)、MeOH (1.0 ml)。在室溫下攪拌反應混合物1.5 h。反應完成時，將混合物轉移至水中，接著用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**86.3** (0.35 g,

87.5%)。MS(ES): m/z 272 $[M+H]^+$ 。

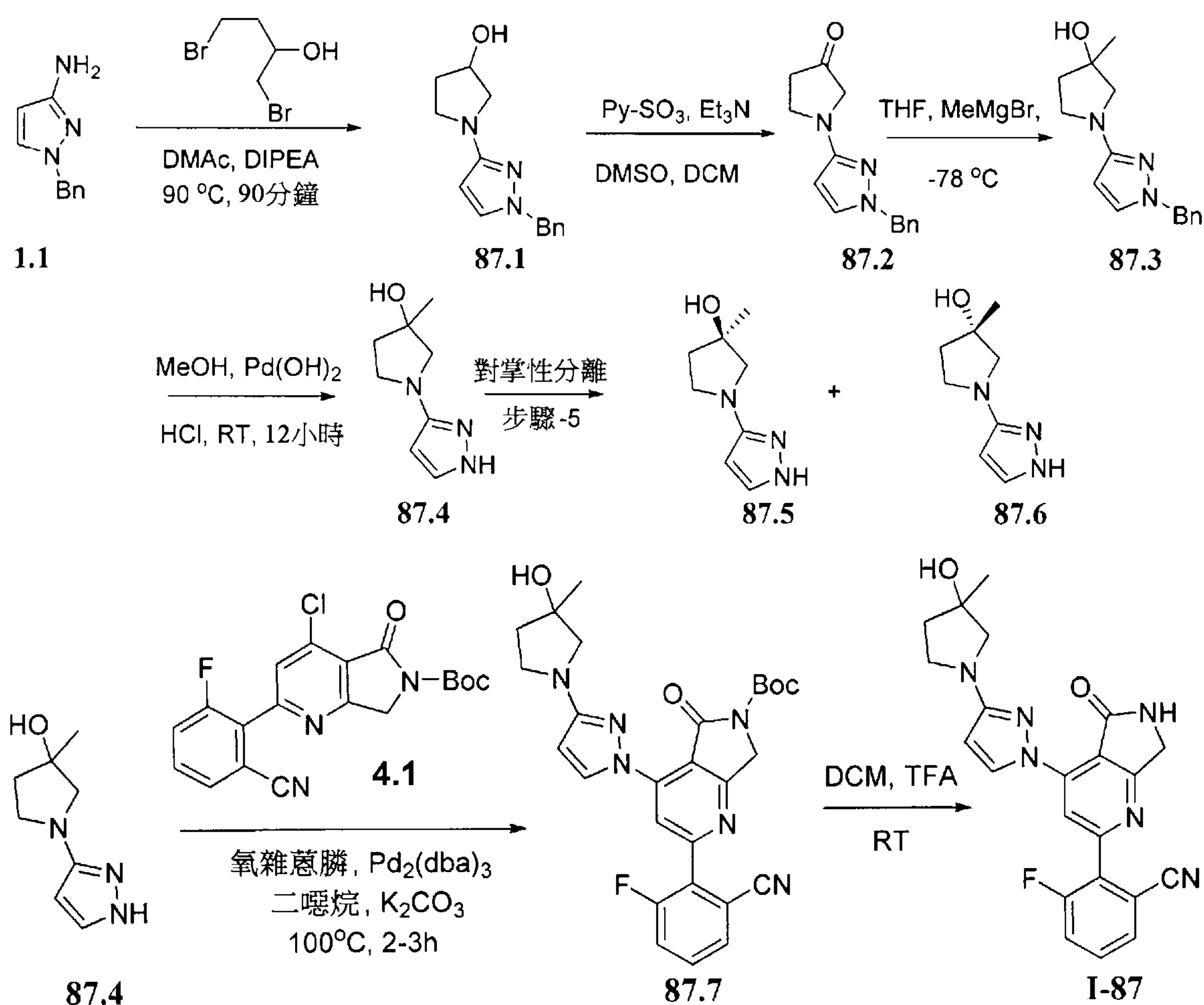
合成化合物**86.4**. 向**86.3** (0.25 g, 92.2 mmol, 1.0 eq)於甲醇(15.0 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂/C (0.13 g)及1.0 N HCl (觸媒量)。在40 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物48h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土過濾且用MeOH洗滌，且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到(0.1 g, 60.24%)。MS(ES): m/z 182 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**86.5**. 化合物**86.5**使用實例64中所述之程序由化合物**86.4**及**4.1**來製備。

合成化合物**86.6**. 化合物**86.6**使用實例64中所述之程序由**86.5**來製備。

合成化合物**I-86**. 向**86.6** (0.06 g, 0.11 mmol, 1 eq)於MeOH (3.0 ml)中之溶液中添加K₂CO₃ (0.15 g, 0.10 mmol, 4.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成時，減壓濃縮混合物。粗物質藉由管柱層析純化，得到**I-86** (0.022 g, 44.9%)。MS(ES): m/z 433 $[M+H]^+$; ¹H NMR (MeOD, 400 MHz): 9.69-9.68 (d,1H), 8.27 (s,1H), 7.80-7.65 (m, 1H), 7.73-7.63 (m,2H), 6.22-6.21 (d,1H) 3.98-3.94 (m,1H), 3.82-3.79 (m,1H), 3.53-3.42 (m, 2H), 2.90-2.84 (m,1H), 2.68-2.62 (m,1H), 1.81-1.76 (m,3H), 1.67-1.60 (m,1H), 1.30-1.16 (m,3H)。

實例**87**. 合成**3-氟-2-(4-(3-(3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-87**



合成化合物**87.1**. 於微波中在100℃下攪拌**1.1** (2.0 g, 11.56 mmol, 1.0 eq)及1,4-二溴丁-2-醇(3 g, 12.93 mmol, 2.0 eq)於DMA (10.0 ml)反應混合物中之溶液1小時。反應完成時，將混合物傾入水中且用EtOAc萃取，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**87.1** (1.2 g, 42.9%)。MS(ES): *m/z* 244 [M+H]⁺。

合成化合物**87.2**. 在室溫下向**87.1** (0.9 g, 37.0 mmol, 1.0 eq)及Et₃N (2.24 g, 22.2 mmol, 6 eq)於DCM (10mL)中之混合物中緩慢添加三氧化硫吡啶複合物(1.76 g, 11.1 mmol, 3 eq)。在室溫下攪拌反應混合物2 h。反應完成時，將混合物轉移至NH₄Cl溶液中，用DCM萃取，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**87.2**。(0.5 g, 50.50%)。MS(ES): *m/z* 242 [M+H]⁺。

合成化合物**87.3**. 使**87.2** (0.5 g, 2.0 mmol, 1.0 eq)於THF (5mL)中之混合物冷卻至-78℃且添加MeMgI (於THF中之3M) (1.38 ml, 4.1 mmol, 2 eq)。使反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌1h。反應完成時，將混合物轉移至飽和NH₄Cl溶液中，用EtOAc萃取，經Na₂SO₄乾燥且在36℃下減壓濃縮，以獲得**87.3** (0.4 g, 78.0%)。MS(ES): *m/z* 258 [M+H]⁺。

合成化合物**87.4**. 向**87.2** (0.4 g, 1.5 mmol, 1.0 eq)於MeOH (5.0 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂/C (0.2 g)及1N HCl (催化量)。在40 psi之氫氣壓力下攪拌反應混合物12 h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇洗滌，減壓濃縮，以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**87.4**。(0.16 g, 61.5%)。MS(ES): *m/z* 168 [M+H]⁺。

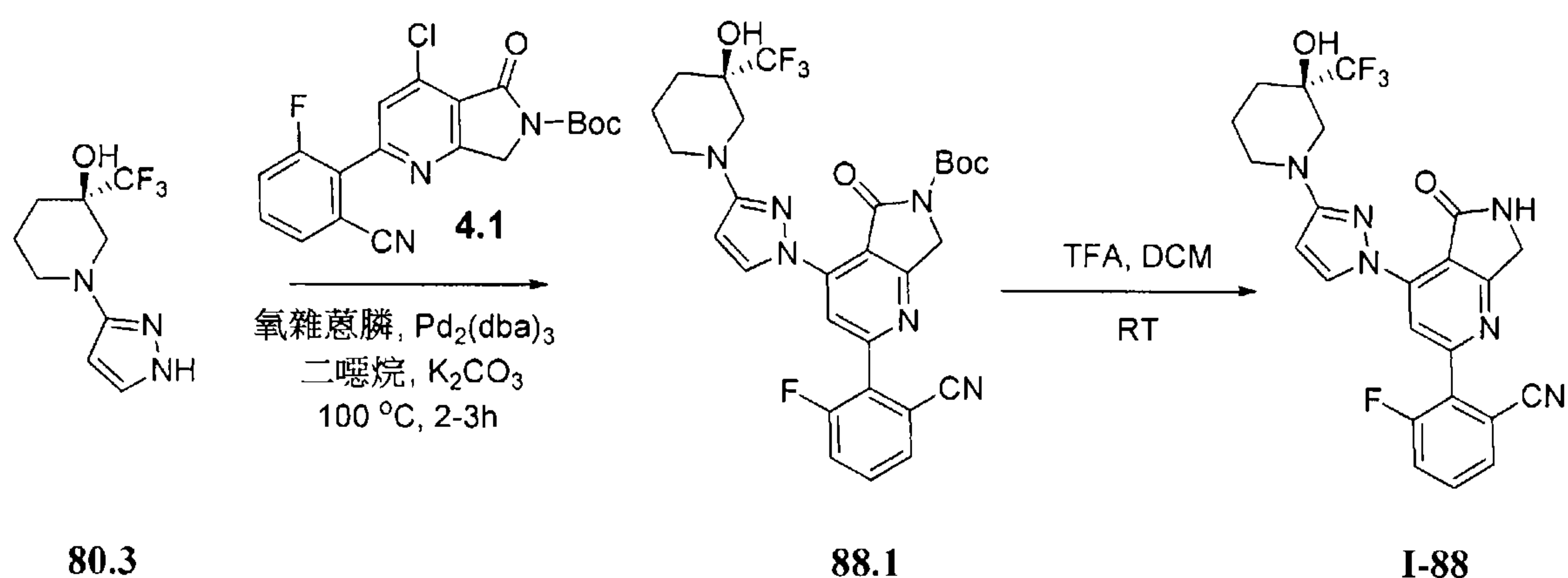
合成化合物**87.5**. 化合物**87.5**藉由對掌性分離化合物**87.4**來製備。

合成化合物**87.6**. 化合物**87.6**藉由對掌性分離化合物**87.4**來製備。

合成化合物**87.5**. 化合物**87.7**使用實例64中所述之程序由化合物**87.4**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-87**. 化合物**I-87**使用實例64中所述之程序由化合物**87.7**來製備。MS(ES): *m/z* 419 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.79-9.78 (d,1H), 9.09 (s,1H), 8.16 (d,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.12-6.11 (d, 1H), 4.78 (s,1H), 4.48 (s,2H), 3.49-3.38 (m,2H), 3.33-3.22 (m,2H), 1.89-1.83 (m,2H), 1.32-1.31 (d, H)。

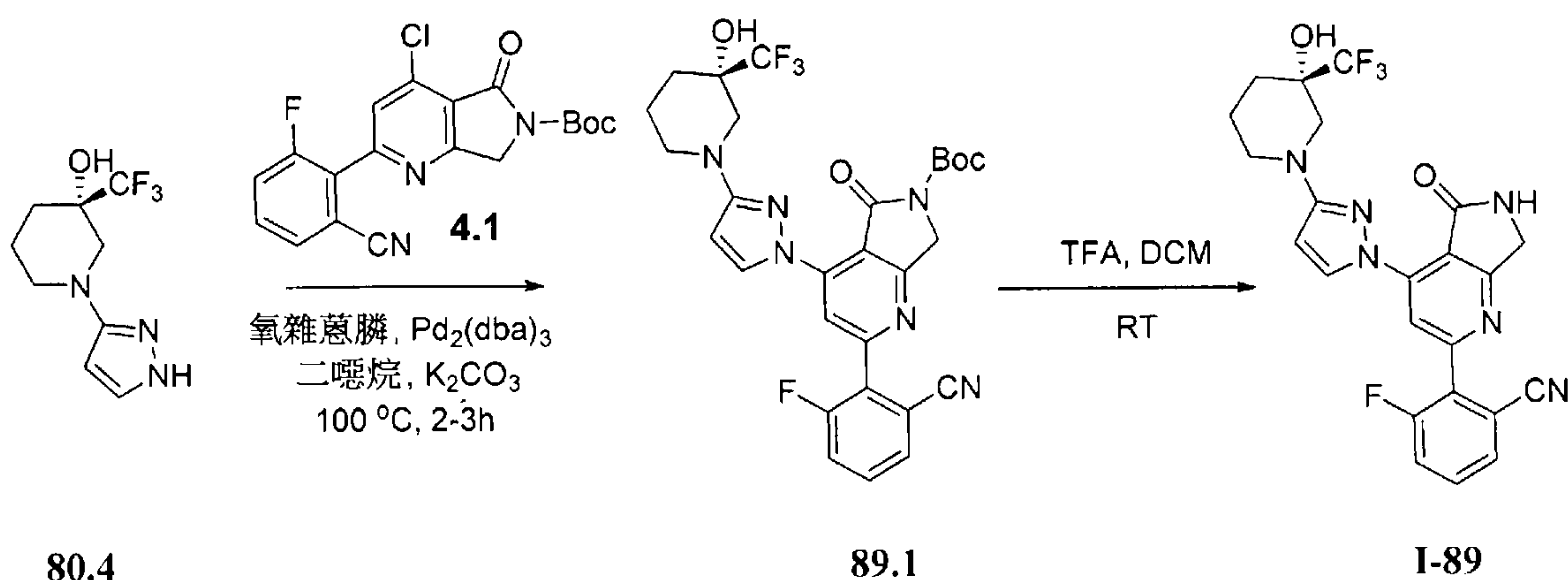
實例**88**. 合成**(R)-3-氟-2-(4-(3-(3-羥基-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-88**



化合物**I-88**使用實例56中所述之程序由化合物**80.3**及**4.1**來製備。

MS(ES): m/z 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.75 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.85 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.08 (d, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H)。

實例**89**. 合成(S)-3-氟-2-(4-(3-(3-羥基-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-89**

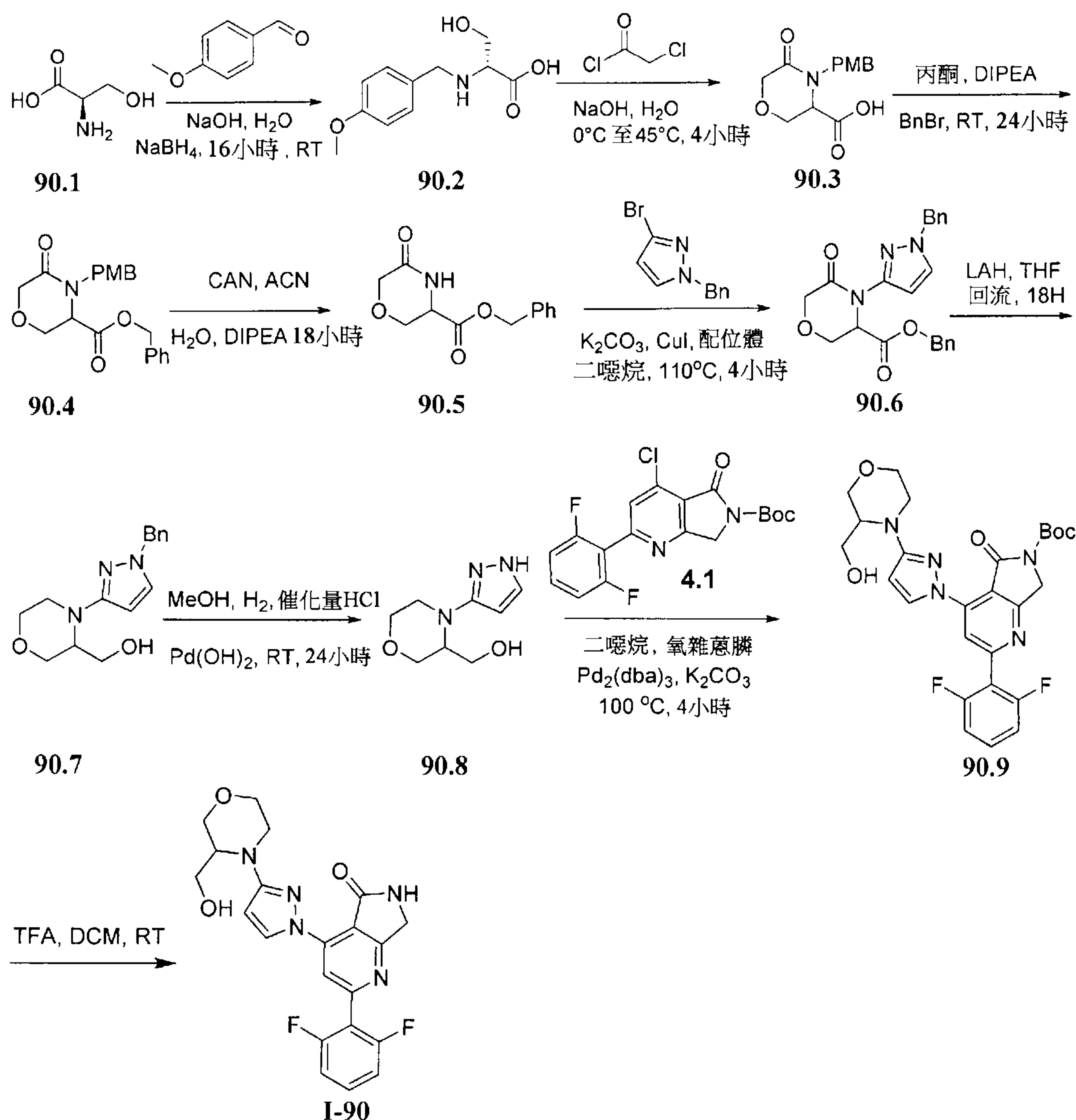


化合物**I-89**使用實例56中所述之程序由化合物**80.4**及**4.1**來製備。

MS(ES): m/z 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.75 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.85 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.08 (d, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H)。

實例**90**. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-(3-(3-(羥甲基)N-嗎啉基)-1H-吡唑-1-

基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮，I-90



合成化合物**90.2**。在10℃下向NaOH (15.2 g, 0.38 mmol, 1 eq)於水 (250 mL)中之溶液中添加**90.1** (40 g, 0.38 mmol, 1 eq)。向此物質中添加4-甲氧基苯甲醛(92.1 g, 0.761 mmol, 2 eq)且攪拌30 min。在0℃下20 min內向此物質中逐份添加NaBH₄ (7.9 g, 0.20 mmol, 0.55 eq)。在室溫下攪拌反應物16 h。反應完成時，用Et₂O洗滌混合物且藉由2N HCl酸化水溶液至pH=4.5。過濾沈澱出之固體且用Et₂O洗滌以得到**90.2** (25.0 g, 29.2%)。MS(ES): *m/z* 226.10 [M+H]⁺。

合成化合物**90.3**. 在0℃下向NaOH (5.54 g, 138 mmol, 1 eq)於水(300 mL)中之溶液中添加**90.2** (24 g, 106 mmol, 1.0 eq)。經20 min之時段向此物質中逐滴添加氯乙醯氯(24 g, 213 mmol, 2 eq)。向此混合物中添加NaOH水溶液以維持pH=12。在45℃下攪拌反應物質4小時。反應完成時，使混合物冷卻至0℃且用稀HCl酸化直至pH=4。用EtOAc萃取產物，經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗物質**90.3**。粗物質未經進一步純化即用於下一步驟。(粗物質Wt: 18.0 g, 63.7%)。MS(ES): *m/z* 266.10 [M+H]⁺。

合成化合物**90.4**. 向**90.3** (18 g, 67.92 mmol, 1 eq)於丙酮(500 mL)中之溶液中添加BnBr (17.4 mmol, 423.5 mmol, 1.5 eq)、DIPEA (43 g, 339.6 mmol, 5 eq)。在室溫下攪拌所得混合物18 h。完成時，用水淬滅反應物且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化得到**90.4** (8.0 g, 33.2%)。MS(ES): *m/z* 356.15 [M+H]⁺。

合成化合物**90.5**. 在0℃下向**90.4** (8.0 g, 22.53 mmol, 1 eq)於乙腈(200 mL)、水(200 mL)中之溶液中添加硝酸銻銨(62 g, 112.67 mmol, 5 eq)，維持1h。向反應物中添加DIPEA以調節pH=7且在室溫下攪拌隔夜。完成時，用水淬滅反應物且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由濕磨純化，得到**90.5** (2.0 g, 37.8%)。MS(ES): *m/z* 236[M+H]⁺。

合成化合物**90.6**. 在室溫下向**90.5** (2 g, 8.43 mmol, 1.0 eq)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加1-苯甲基-3-溴-1H-吡啶(2.97 g, 12.65 mmol, 1.5 eq)、CuI (1.62 g, 8.51 mmol, 1.0 eq)、K₂CO₃ (2.34 g, 17.02 mmol, 2.0 eq)及反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(1.2 g, 8.5 mmol, 1.0 eq)

且在100℃下攪拌反應混合物4 h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**90.6** (0.7 g, 21.2%)。MS(ES): *m/z* 392.16 [M+H]⁺。

合成化合物**90.7**. 向LAH (0.226 g, 5.95 mmol, 2 eq)於THF (5 mL)中之懸浮液中添加**90.6** (0.7 g, 1.78 mmol, 1 eq)於THF (5.0 mL)中之溶液。將反應混合物加熱至回流維持18 h。反應完成時，使混合物冷卻至室溫且用Na₂SO₄淬滅。粗混合物經由矽藻土過濾且用THF洗滌。減壓移除溶劑，得到**90.7** (0.108 g, 22.0%)。MS(ES): *m/z* 274.15 [M+H]⁺。

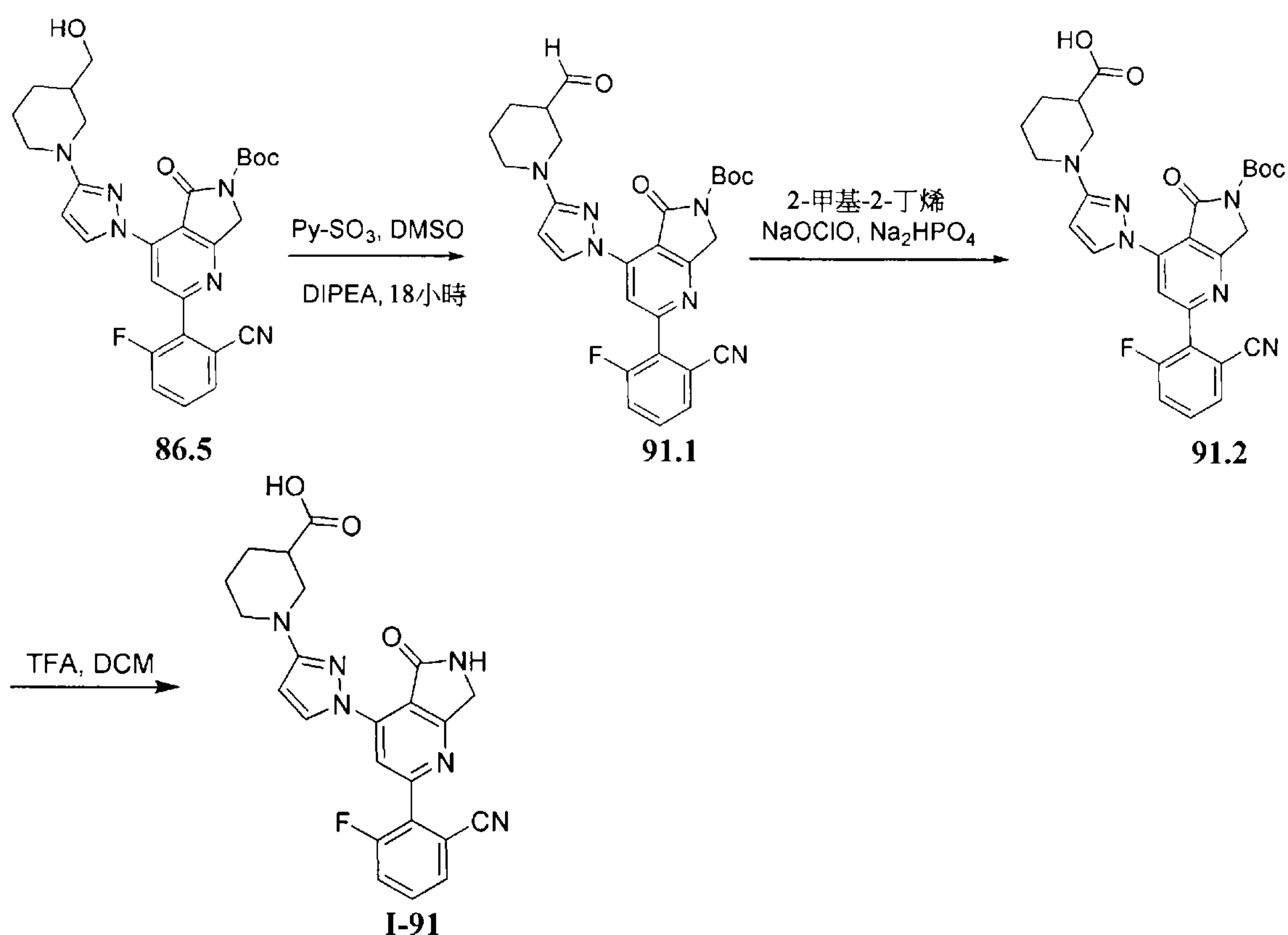
合成化合物**90.8**. 向**90.7** (0.108 g, 0.395 mmol, 1.0 eq)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂ (0.1 g)及1N HCl (催化量)。在30 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物24h。反應完成時，過濾反應混合物，減壓移除溶劑且藉由管柱層析純化粗物質，得到**90.8**。(0.048 g, 66.3%)。MS(ES): *m/z* 184.1 [M+H]⁺。

合成化合物**90.9**. 化合物使用實例64中所述之程序由**90.8**來製備。

合成化合物**I-90**. 化合物使用實例64中所述之程序由**90.9**來製備。

MS(ES): *m/z* 435 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.77-9.76 (d,1H), 9.05 (s,1H), 8.01 (s,1H), 7.620-7.58 (m,1H), 7.3-7.26 (m,2H), 6.29-6.28 (d,1H), 4.79-4.76 (m, 1H), 4.47 (s,2H), 4-3.97 (s,1H), 3.84-3.82 (m,1H), 3.75-3.71 (m,1H), 3.59-3.46 (m,5H), 3.14-3.09 (m,1H),

實例**91**. 合成**1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-3-甲酸**，**I-91**

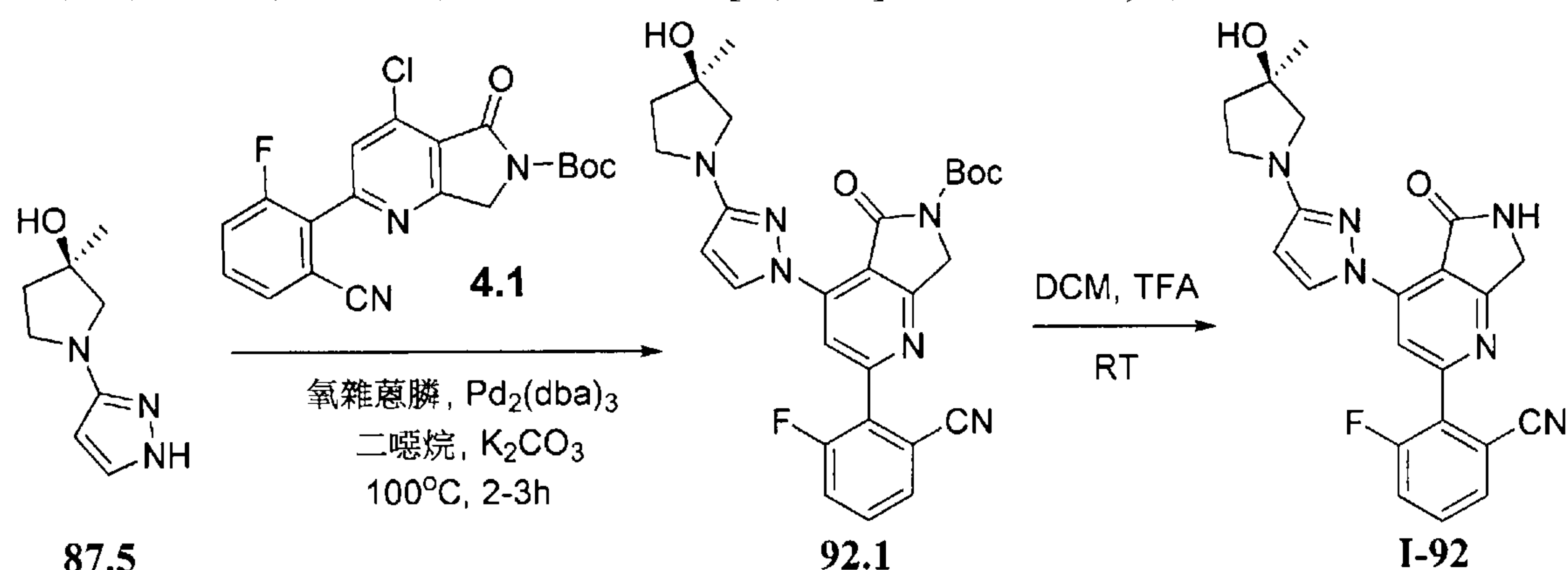


合成化合物**91.1**. 向化合物**86.5** (0.08 g, 0.015 mmol, 1.0 eq)於DCM (5.0 mL)中之溶液中添加 Et_3N (0.09 g, 0.90 mmol, 6.0 eq)及DMSO (0.117 g, 1.5 mmol, 10 eq), 之後逐份添加三氧化硫吡啶複合物(0.072 g, 0.45 mmol, 3 eq)。在室溫下攪拌反應物18 h。反應完成時；將反應混合物轉移至 NH_4Cl 溶液中, 用EtOAc萃取。合併有機層, 用鹽水溶液洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓至壓力下濃縮, 以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化得到**91.1** (0.08 g, 90.0%)。MS(ES): m/z 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**91.2**. 在室溫下向**91.1** (0.080 g, 0.15 mmol, 1 eq)於第三丁醇(1.0 ml)及2-甲基-2-丁烯(0.3 ml)中之溶液中依序添加亞氯酸鈉 (0.030 g, 0.34 mmol, 10 eq)、磷酸二氫鈉(20% w/v, 0.3 ml), 在室溫下攪拌反應混合物1 h。反應完成時, 用EtOAc萃取混合物。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓至壓力下濃縮, 以獲得粗物質**91.2** (0.048 g, 58.24%)。MS(ES): m/z 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

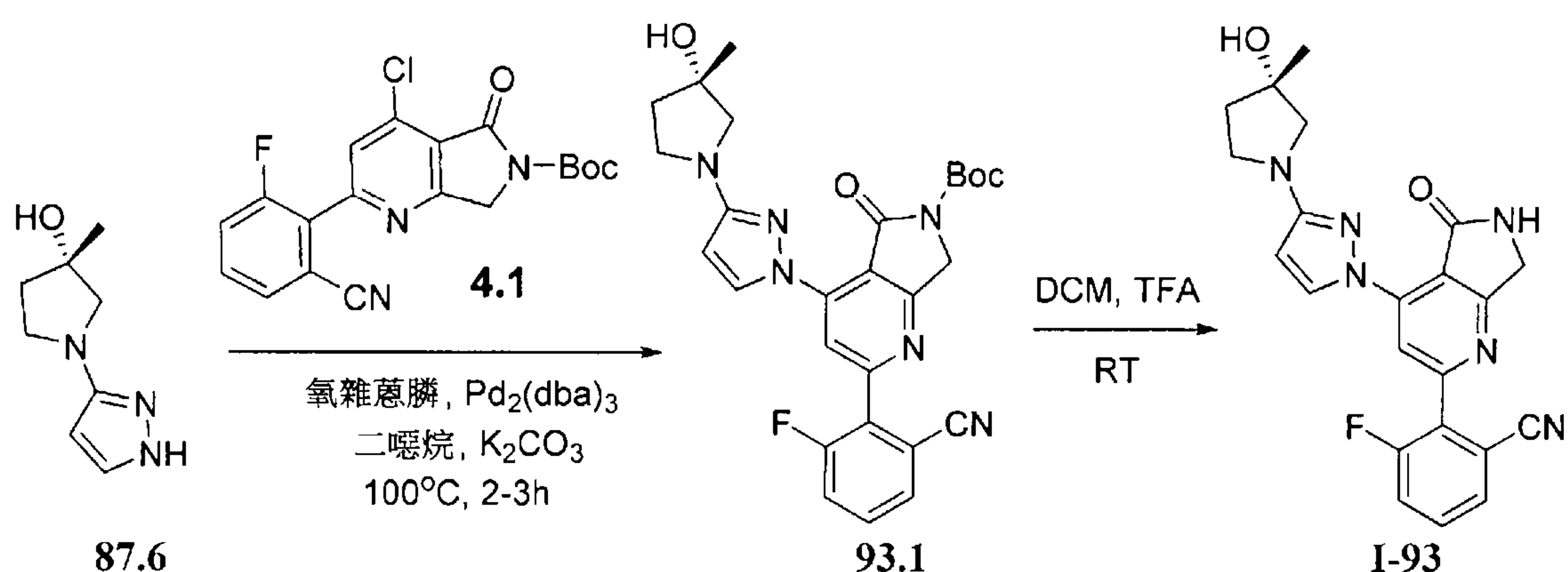
合成化合物**I-91**。化合物**I-91**使用實例64中所述之程序由化合物**91.2**來製備。MS(ES): m/z 447 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 12.38 (s,1H), 9.75-9.75 (d,1H), 9.11 (s,1H), 8.11 (s,1H), 7.91-7.89 (d,1H), 7.82-7.75 (m,2H), 6.38-6.37 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.86-3.83 (m,1H), 3.68-3.65 (m,1H), 3.04-2.88 (m,3H), 1.93 (s, 1H), 1.71 (s,1H), 1.55 (s,2H)。

實例92. 合成(R)-3-氟-2-(4-(3-(3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-92**



化合物**I-92**使用實例64中所述之程序由化合物**87.5**及**92.1**來製備。MS(ES): m/z 419 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.79-9.78 (d,1H), 9.09 (s,1H), 8.16 (d,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.12-6.11 (d,1H), 4.78 (s,1H), 4.48(s, 2H), 3.49-3.38 (m,2H), 3.33-3.22 (m,2H), 1.89-1.83 (m,2H), 1.32-1.31 (d,3H)。

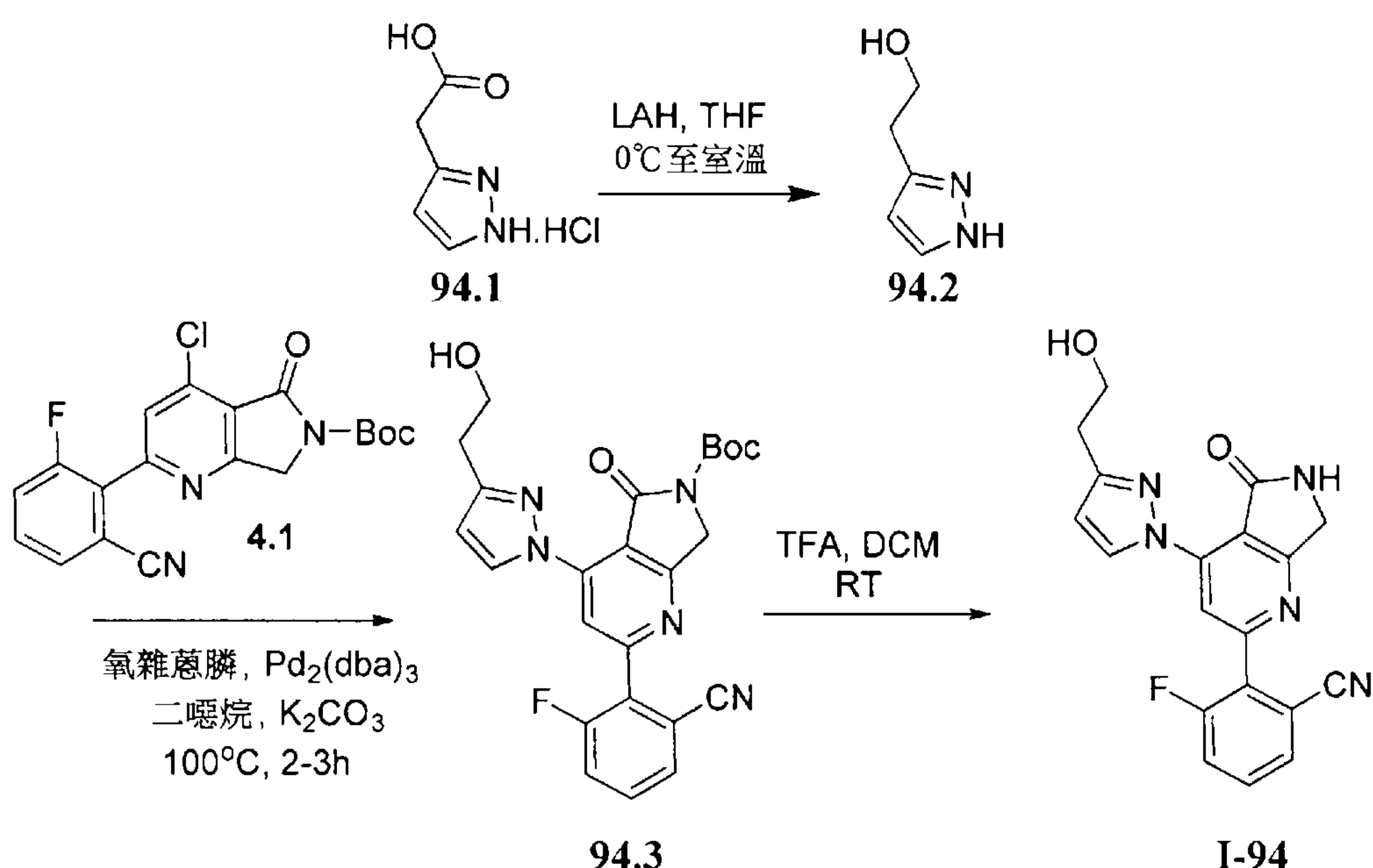
實例93. 合成(S)-3-氟-2-(4-(3-(3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-93**



化合物I-93使用實例64中所述之程序由化合物**87.6**及**4.1**來製備。

MS(ES): m/z 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 9.79-9.78 (d,1H), 9.08 (s,1H), 8.16 (d,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.12-6.11 (d,1H), 4.77 (s,1H), 4.48 (s,2H), 3.49-3.38 (m,2H), 3.33-3.22 (m,2H), 1.88-1.84 (m,2H), 1.32-1.31 (d,3H)。

實例94. 合成3-氟-2-(4-(3-(2-羥乙基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-94



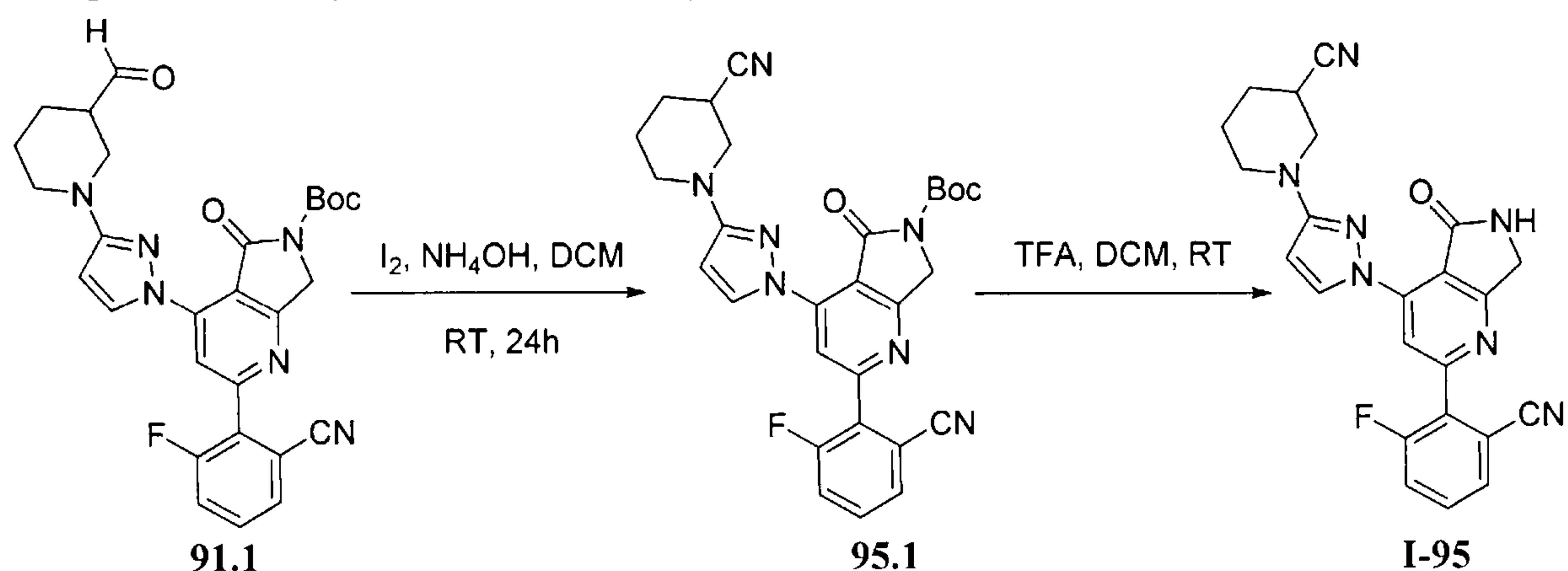
合成化合物**94.2**. 在 0°C 下向**94.1** (1 g, 6.1 mmol, 1.0 eq)於THF (10mL)中之溶液中添加LAH (1 M) (24.6 g, 24.6 mmol, 4 eq)。在室溫下攪拌反應混合物4h。反應完成時，將混合物轉移硫酸鈉十水合物中且經矽

藻土床過濾，用乙酸乙酯洗滌且減壓濃縮濾液，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**94.2**。(0.5 g，72.49%)。MS(ES): m/z 113.35 $[M+H]^+$

合成化合物**94.3**。化合物使用實例64中所述之程序由**94.2**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-94**。化合物使用實例64中所述之程序來製備。(0.011 g，56.1%)。MS(ES): m/z 364.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 9.63 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92-7.91 (m, 1H), 7.81-7.69 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.773-3.69 (m, 2H), 2.82-2.79 (m, 2H),

實例**95**。合成**1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-3-甲腈**，**I-95**

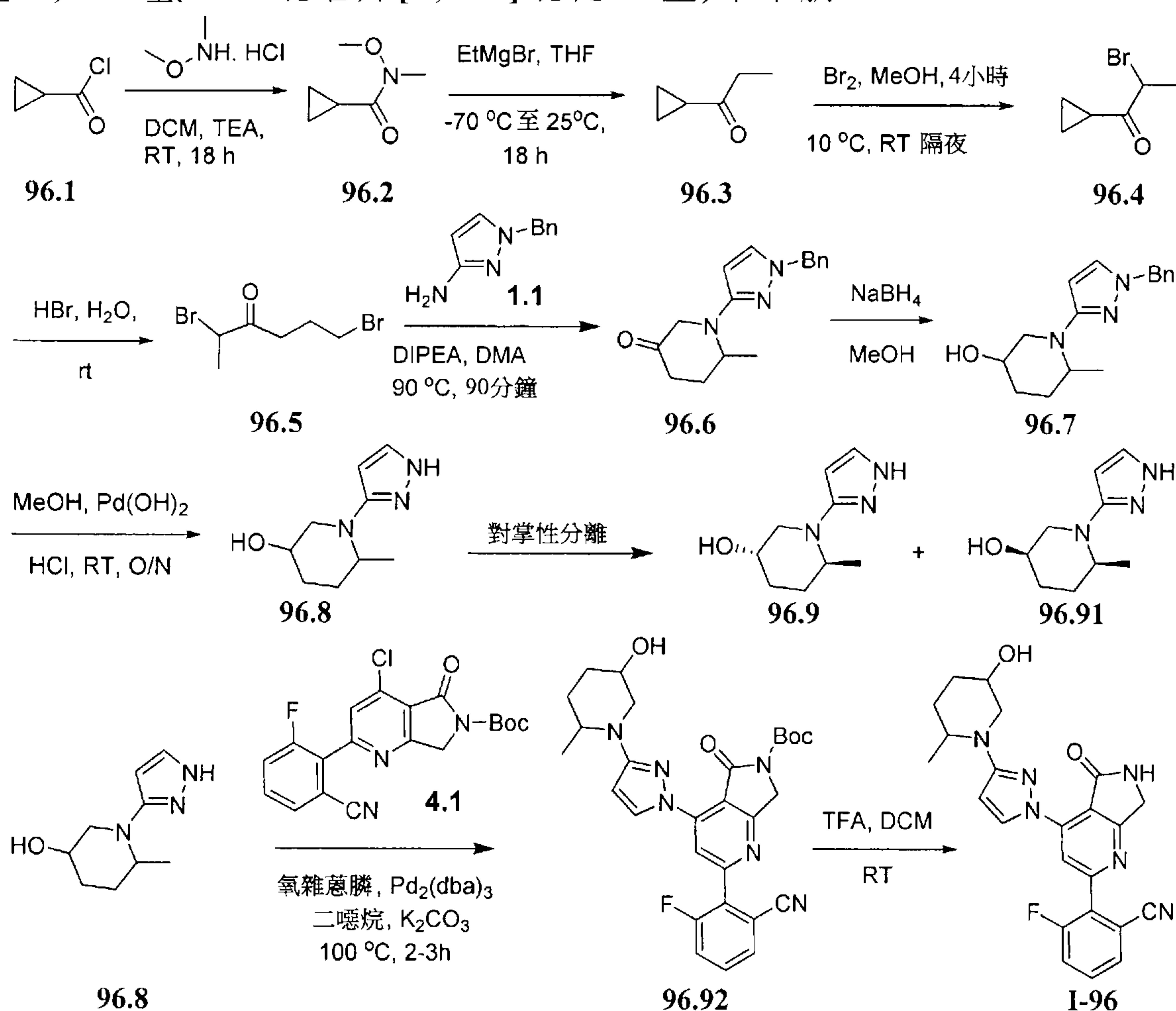


合成化合物**95.1**。向**91.1** (0.07 g，0.13 mmol，1.0 eq)於DCM (2.0 ml)中之混合物中添加 I_2 (0.05 g，0.19 mmol，1.5 eq)及 NH_4OH (0.2 ml)。在室溫下攪拌反應物24h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中，且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**95.1** (0.06 g，86.95%)。MS(ES): m/z 528 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**I-95**。化合物使用實例64中所述之程序由**95.1**來製備。

(0.025 g, 52.1%)。MS(ES): m/z 428 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.77 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 6.44 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.64-1.62 (m, 1H)。

實例96. 合成3-氟-2-(4-(3-(5-羥基-2-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-96



合成化合物96.2. 在0℃下向N,O-二甲基羥胺HCl (10.0 g, 95.69 mmol, 1.0 eq)及Et₃N (19.36 g, 191.6 mmol, 2.0 eq)於CH₂Cl₂ (60 mL)反應混合物中之溶液中攪拌30 min。在0℃下添加化合物96.1。在室溫下攪拌反應混合物15 h。反應完成時，用水、鹽水、飽和NaHCO₃溶液及1.0 N HCl

洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**96.2** (9.0 g, 72.9%)。

合成化合物**96.3**. **96.2** (9.0 g, 69.76 mmol, 1.0 eq)於四氫呋喃(100.0 mL)中之溶液冷卻至 -70°C 且添加 EtMgBr (於THF中之1 M溶液) (72 ml, 73.25 mmol, 1.05 eq)。使反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌18 h。反應完成時；將反應混合物轉移至飽和 NH_4Cl 中，用乙醚萃取，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，得到**96.3** (6.0 g, 88.3%)。

合成化合物**96.4**. **96.3** (6.0 g, 71.42 mmol, 1.0 eq)於 MeOH (70.0 mL)中之溶液冷卻至 0°C 且添加 Br_2 (11.4 g, 71.42 mmol, 1.0 eq)。在 0°C 下攪拌反應物15 h。反應完成時；將混合物轉移至水中，用 CH_2Cl_2 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由蒸餾純化，得到純**96.4** (1.0 g, 10%)。

合成化合物**96.5**. 向**96.4** (1.0 g, 5.6 mmol, 1.0 eq)中之溶液中添加於水中之 HBr (於水中47%)(10 mL)。在室溫下攪拌反應混合物15 h。反應完成時；將混合物轉移至水中，且用 CH_2Cl_2 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得**96.5**。(1.0 g, 68.96%)。

合成化合物**96.6**. 向**96.5** (1.0 g, 3.8 mmol, 1.0 eq)及**1.1** (0.67 g, 3.8 mmol, 1.0 eq)於DMA (6.0 ml)中之溶液中添加DIPEA (2.0 ml, 11.6 mmol, 3.0 eq)，於微波中在 100°C 下攪拌反應混合物1小時。反應完成時，將混合物轉移至水中，且用 EtOAc 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**96.6** (0.7 g, 67.96%)。MS(ES): m/z 269.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**96.7**. 在 0°C 下向**96.6** (0.7 g, 2.6 mmol, 1.0 eq)於 MeOH

(10 mL)中之溶液中添加NaBH₄ (0.2 g, 5.2 mmol, 2.0 eq)。在0℃下攪拌反應混合物1h。反應完成時，將混合物轉移至NH₄Cl中，用EtOAc萃取，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**96.7** (0.7 g, 98.0%)。MS(ES): *m/z* 272 [M+H]⁺。

合成化合物**96.8**. 向**96.7** (0.65 g, 2.39 mmol, 1.0 eq)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂/木炭(0.5 g)及1N HCl (觸媒量)。在40 psi之H₂壓力下攪拌反應混合物24 h。反應完成時，混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇洗滌，減壓濃縮，以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**96.8**。(0.2 g, 46.0%)。MS(ES): *m/z* 182 [M+H]⁺。

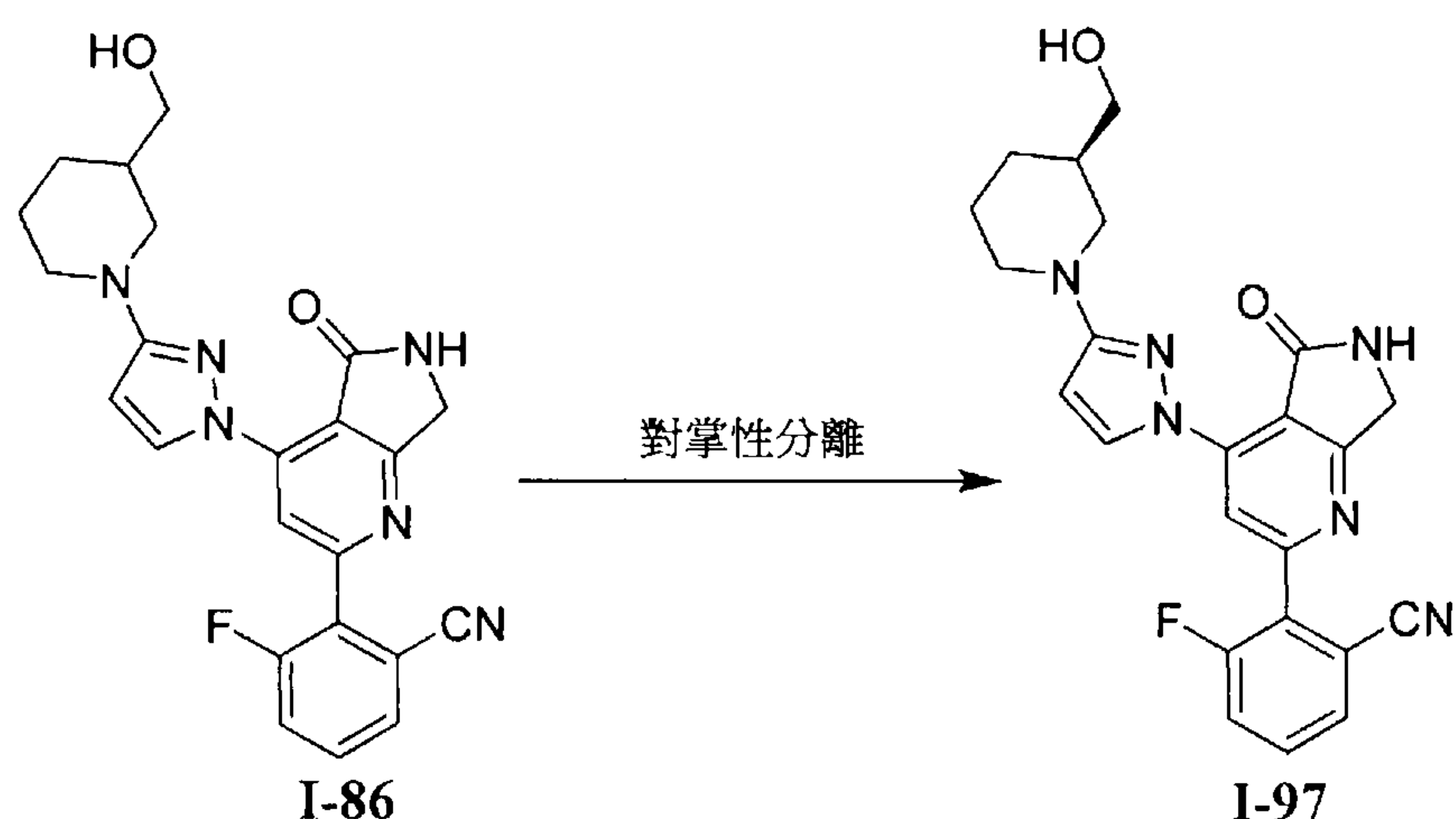
合成化合物**96.9**. 化合物**96.9**藉由對掌性分離化合物**96.8**來製備 (0.050 g), MS (ES): *m/z* 182 [M+H]⁺,

合成化合物**96.91**. 化合物**96.91**藉由對掌性純化化合物**96.8**來製備，MS (ES): *m/z* 182 [M+H]⁺,

合成化合物**96.92**. 化合物**96.92**使用實例64中所述之程序來製備。

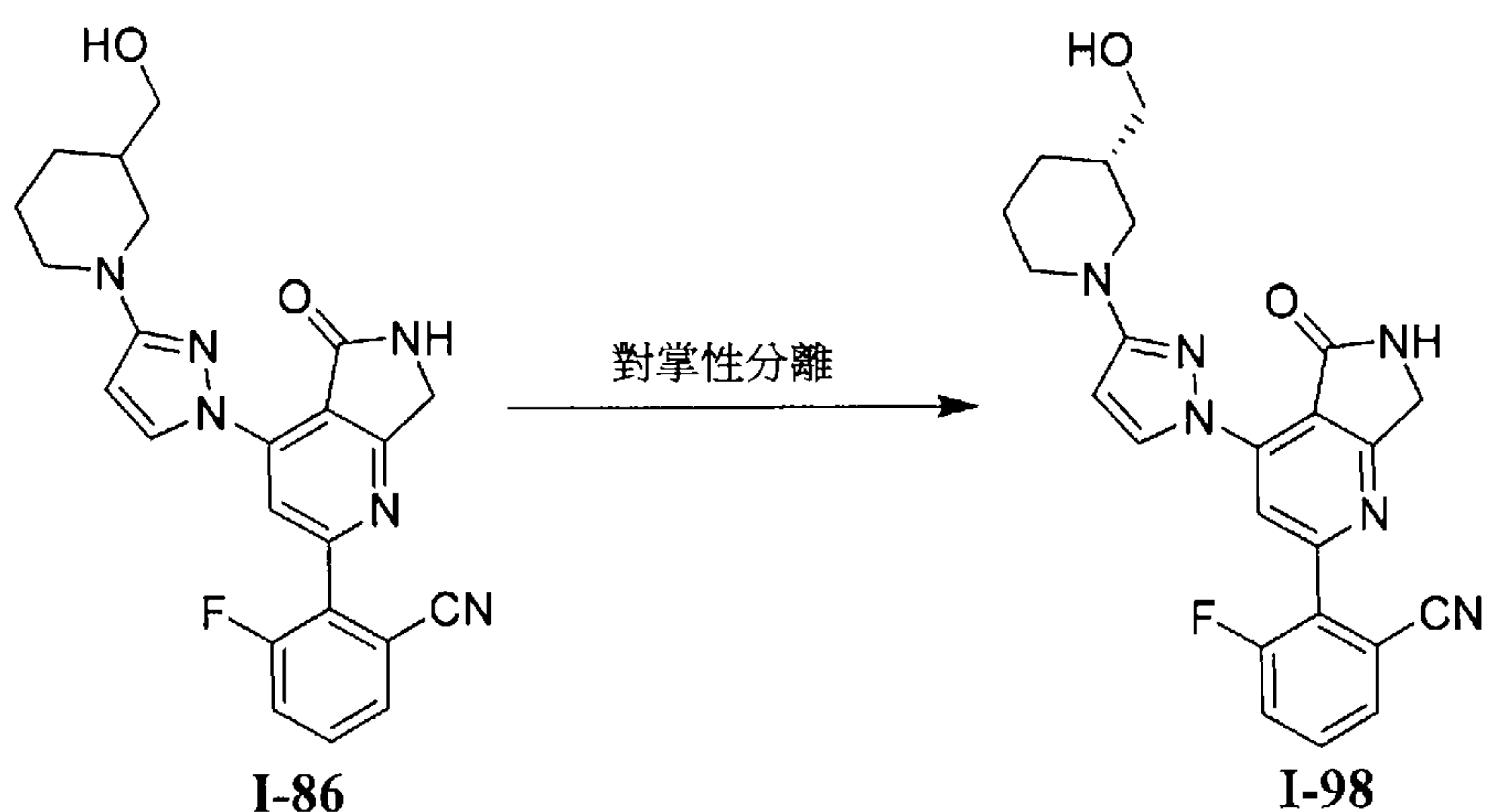
合成化合物**I-96**. 化合物**I-96**使用實例64中所述之程序來製備。MS(ES): *m/z* 433 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.76 (s,1H), 9.08 (s, 1H), 8.14 (s,1H), 7.91-7.76 (m,4H), 6.3 (s,1H), 4.85 (s,1H), 4.08-4.05 (m,1H), 3.67-3.54 (m, 2H), 2.91-2.82 (m,2H), 1.65-1.62 (m,4H), 1.01-0.99 (d,3H)。

實例**97**. 合成**(R)-3-氟-2-(4-(3-(3-(羥甲基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-97**



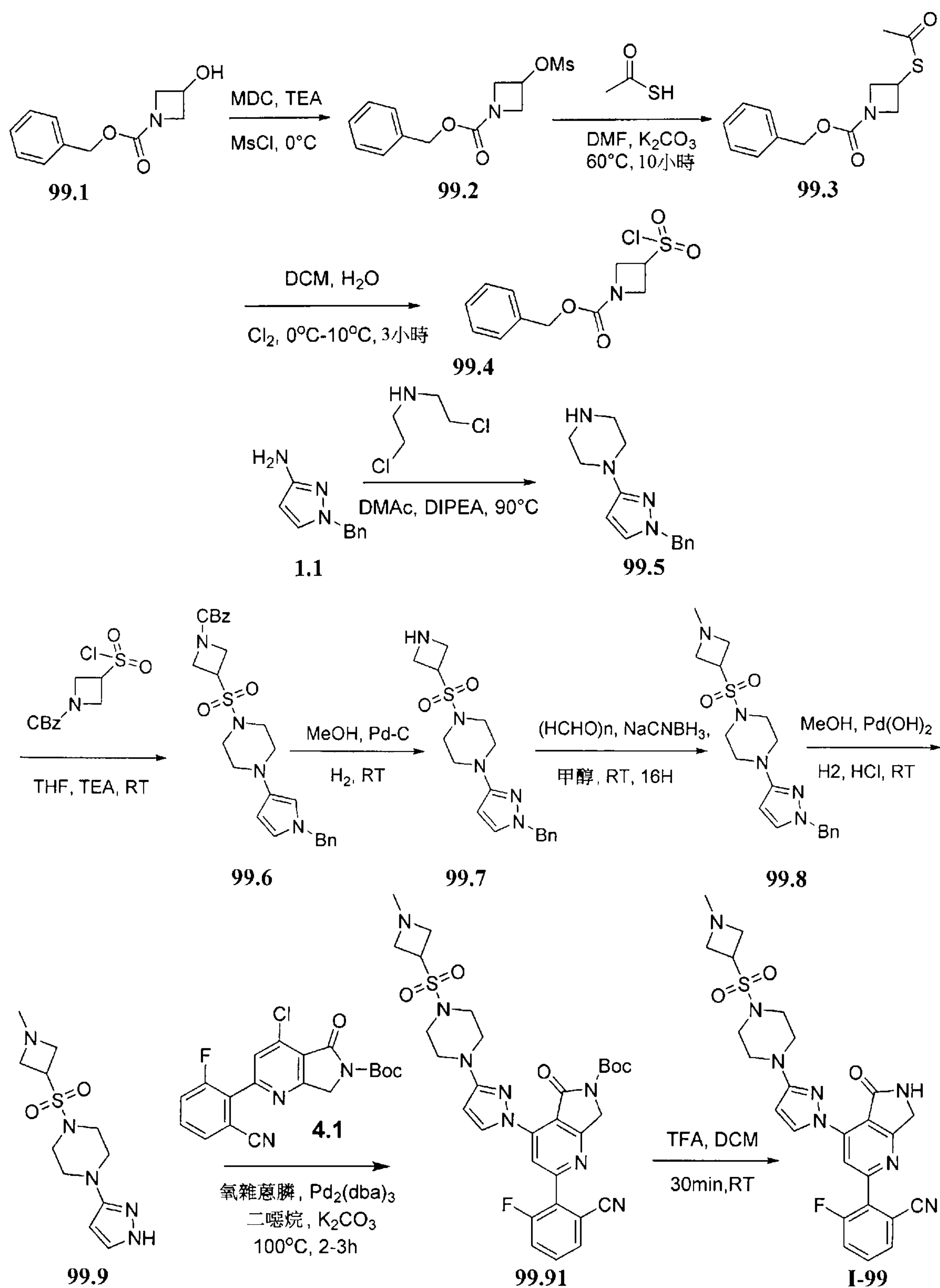
化合物**I-97**藉由對掌性純化化合物**I-86**來製備。MS(ES): m/z 433 $[M+H]^+$; ^1H NMR (MeOD, 400 MHz): 9.69-9.68 (d,1H), 8.28 (s,1H), 7.79-7.72 (m,1H), 7.71-7.62 (m,2H), 6.23-6.22 (d,1H) 3.98-3.95 (m,1H), 3.83-3.80 (m,1H), 3.53-3.43 (m,2H), 2.91-2.85 (m,1H), 2.68-2.62 (m,1H), 1.85-1.76 (m,3H), 1.70-1.64 (m,1H), 1.23-1.17 (m,3H)。

實例**98**. 合成(S)-3-氟-2-(4-(3-(3-(羥甲基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-98**



化合物**I-98**藉由對掌性純化化合物**I-86**來製備。MS(ES): m/z 433 $[M+H]^+$; ^1H NMR (MeOD, 400 MHz): 9.69-9.68 (d,1H), 8.27 (s,1H), 7.78-7.71 (m,1H), 7.69-7.62 (m,2H), 6.23-6.22 (d,1H) 3.98-3.95 (m,1H), 3.82-3.79 (m,1H), 3.53-3.43 (m,2H), 2.90-2.84 (m,1H), 2.68-2.64 (m,1H), 1.81-1.76 (m,3H), 1.71-1.60 (m,1H), 1.30-1.17 (m,3H)。

實例99. 合成3-氟-2-(4-(3-(4-((1-甲基氮雜環丁烷-3-基)磺醯基)哌嗪-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-99**



合成99.2. 向99.1 (5.0 g, 24.15 mmol, 1 eq)於DCM (100mL)中之溶

第 186 頁(發明說明書)

液中添加Et₃N (5 g, 49.5 mmol, 2 eq)。在0℃下向此物質中逐滴添加MsCl (2.89 g, 25.35 mmol, 1.05 eq)。在0℃下攪拌反應混合物30min。完成時，反應物用DCM淬滅及萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，得到粗物質，藉由管柱層析純化，得到**99.2** (5.0 g, 48%)。MS(ES): *m/z* 285 [M+H]⁺。

合成**99.3**. 在0℃下向K₂CO₃ (3.63 g, 26.31 mmol, 1.5 eq)於DMF (100 mL)中之懸浮液中添加硫乙S-酸(1.99 g, 26.31 mmol, 1.5 eq)。向此物質中添加**99.2** (5 g, 17.54 mmol, 1 eq)。將所得混合物加熱至60℃維持6 h。完成時，用水淬滅反應物，接著用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化得到**99.3** (2.1 g, 48.5%)。MS(ES): *m/z* 266.12 [M+H]⁺。

合成**99.4**. 在0℃下Cl₂氣體鼓泡穿過**99.3** (2.1 g, 7.92 mmol, 1 eq)於DCM (100 mL)、水(30 mL)中之溶液1h。反應完成時；將反應混合物傾入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**99.4** (1.4 g, 29.96%)。MS(ES): *m/z* 291.01 [M+H]⁺。

合成**99.5**. 向**1.1** (5.0 g, 28.9 mmol, 1 eq)於DMA (15 mL)中之溶液中添加雙(2-氯乙基)胺(5.1 g, 28.65 mmol, 1 eq)、DIPEA (11.15 g, 86.43 mmol, 3 eq)。於微波中在90℃下加熱所得混合物2 h。完成時，用水淬滅反應物且用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**99.5** (0.5 g, 4.29%)。MS(ES): *m/z* 243.16 [M+H]⁺。

合成**99.6**. 在0℃下向**99.5** (0.5 g, 2.01 mmol, 1.0 eq)於DCM (20.0

mL)中之溶液中添加Et₃N (0.521 g, 5.16 mmol, 2.5 eq)。向此物質中添加**99.4** (0.716 g, 2.47 mmol, 1.2 eq)。在室溫下攪拌反應物1h。完成時，用水淬滅反應物且用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**99.6** (0.45 g, 60.7%)。MS(ES): *m/z* 359 [M+H]⁺。

合成**99.7**. 向**99.6** (0.45 g, 0.909 mmol, 1.0 eq)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂ (0.15 g)及1N HCl (0.5 mL)。在室溫下於加氫器中在氫氣(50 psi)下攪拌混合物24 h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇(10 mL)洗滌。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**99.7** (0.2 g, 55.3%)。MS(ES): *m/z* 266.25 [M+H]⁺。

合成**99.8**. 在0℃下向**99.7** (0.3 g, 0.831 mmol, 1 eq)於MeOH (15 mL)中之溶液中添加多聚甲醛(0.25 g, 8.31 mmol, 10 eq)、NaCNBH₃ (0.06 g, 0.9141 mmol, 1.1 eq)。在室溫下攪拌所得反應物質16 h。完成時，反應物用乙酸乙酯淬滅及萃取，用鹽水洗滌，接著經Na₂SO₄乾燥。減壓移除溶劑，得到粗物質，藉由管柱層析純化，得到**99.8** (0.18 g, 57.8%)。MS(ES): *m/z* 376.15 [M+H]⁺。

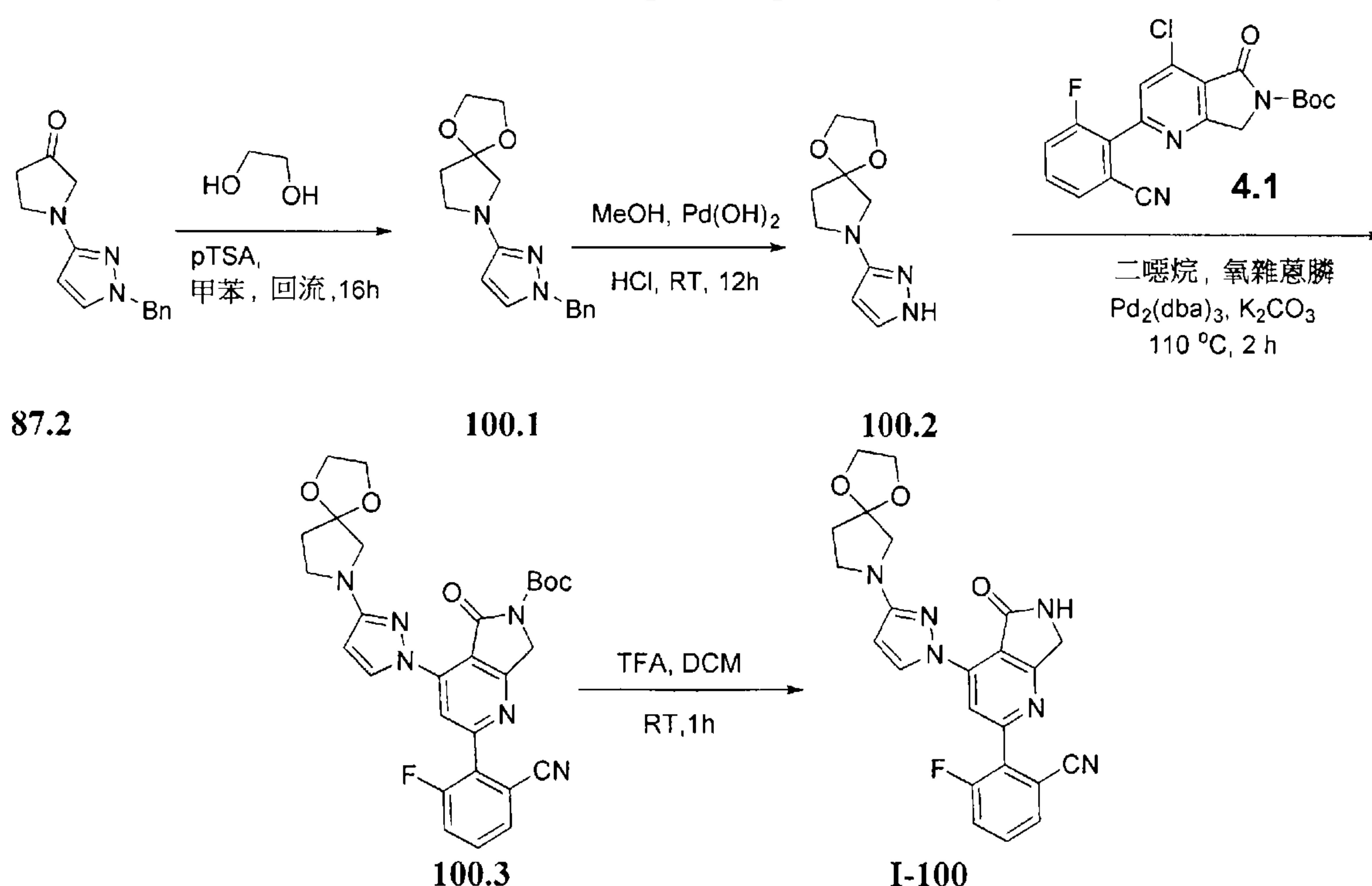
合成**99.9**. 向**99.8** (0.18 g, 0.48 mmol, 1.0 eq)於MeOH (5.0 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂ (0.15 g)及1N HCl (0.5 mL)。在室溫下於加氫器中在氫氣(50 psi)下攪拌混合物24 h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇(10 mL)洗滌。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**99.9** (0.044 g, 32.2%)。MS(ES): *m/z* 285.11 [M+H]⁺。

合成**99.91**. 化合物使用實例64中所述之程序由**99.9**及**4.1**來製備。

合成**I-99**. 化合物使用實例64中所述之程序由**99.91**來製備。MS(ES):

m/z 537.11 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.16 (s, 1H), 7.85-7.83 (d, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.75 (m, 2H), 5.04 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 4H), 3.09-3.05 (m, 4H)。

實例100. 合成2-(4-(3-(1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬-7-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈，I-100



合成化合物100.1. 向100.1 (0.53 g, 2.19 mmol, 1.0 eq)於苯(10.0 mL)中之溶液中添加乙二醇(0.817 g, 13.2 mmol, 6.0 eq)、p-TsOH (0.037 g, 0.21 mmol, 0.1 eq)。在90℃下於迪恩-斯塔克設備(Dean-Stark apparatus)中攪拌反應物16h。反應完成時，將混合物轉移至水中，且接著用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到100.1 (0.41 g, 65.5%)。MS(ES): m/z 286 $[M+H]^+$ 。

合成化合物100.2. 向100.1 (0.4 g, 1.40 mmol, 1.0 eq)於MeOH (10.0

mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂ (0.1 g)及1N HCl (催化量)。在40 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物12h。反應完成時，過濾反應混合物且減壓移除溶劑，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**100.2** (0.13 g, 47.6%)。

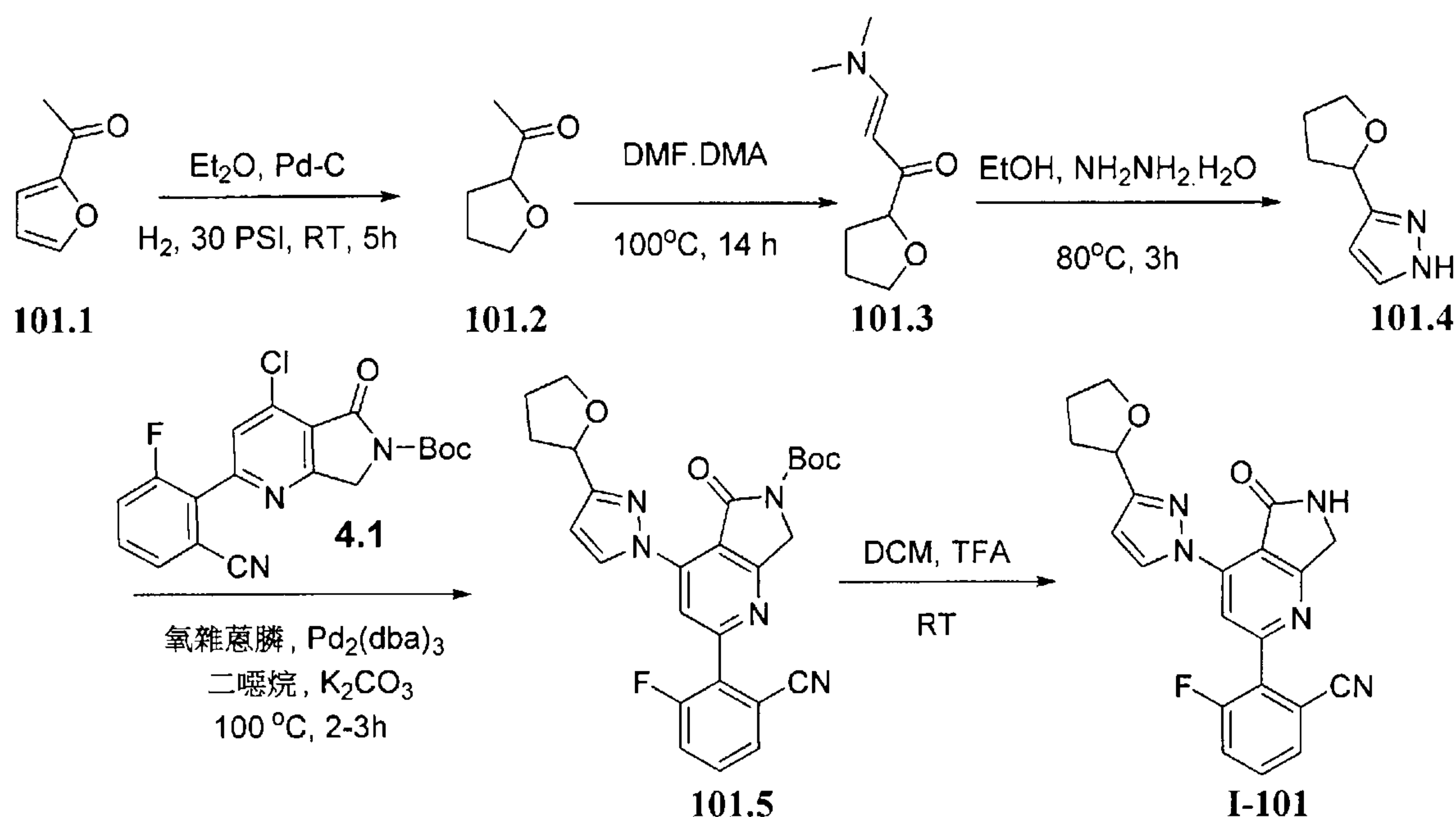
MS(ES): *m/z* 196 [M+H]⁺。

合成化合物**100.3**。化合物使用實例64中所述之程序由**100.2**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-100**。化合物使用實例64中所述之程序由**100.3**來製備。

MS(ES): *m/z* 447 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.78 (s,1H), 9.10 (s,1H), 8.10 (s,1H), 7.91(d, 1H), 7.83-7.75 (m,2H), 6.16 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.92 (s,4H), 3.44 (t,2H), 3.39 (s,2H), 2.10 (t,2H)。

實例101. 合成3-氟-2-(5-側氧基-4-(3-(四氫呋喃-2-基)-1H-吡啶-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-101**



合成化合物**101.2**。向**101.1** (4 g, 36.3 mmol, 1.0 eq)於Et₂O (20 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.25 g)。在室溫下在30 psi之H₂下，攪拌反應混合物5 h。反應完成時，過濾混合物。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，藉由

管柱層析純化，得到**101.1**。(2.8 g, 67.6%)。MS(ES): m/z 115 $[M+H]^+$ 。

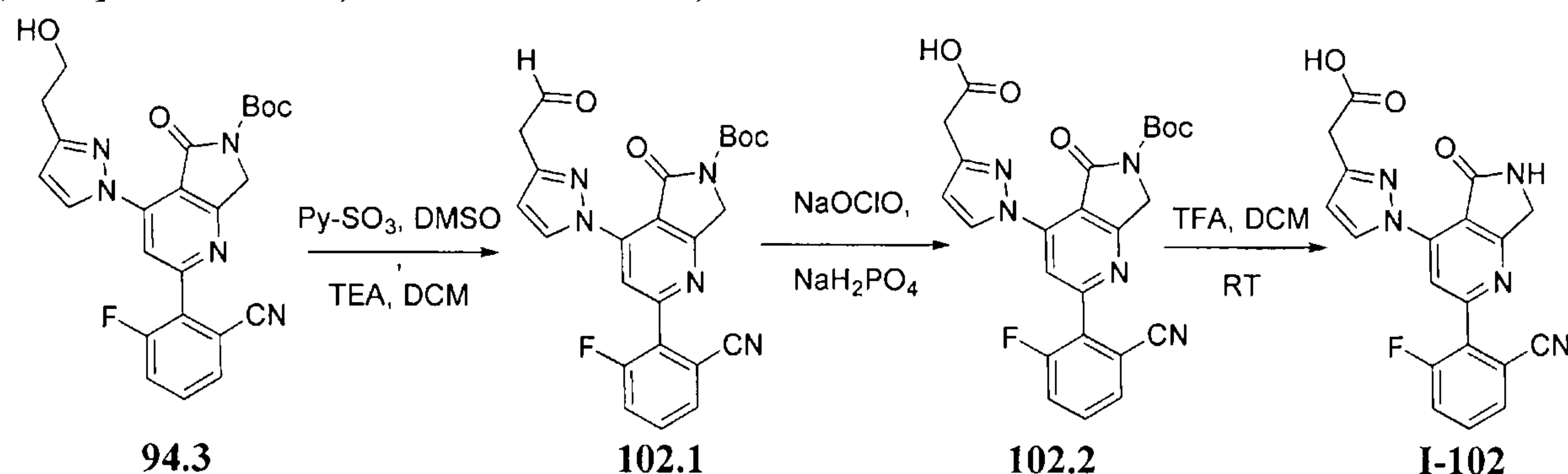
合成化合物**101.3**。在100℃下於密封管中攪拌**101.2** (2.4 g, 21.0 mmol, 1.0 eq)及1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(5.0 g, 42.1 mmol, 2.0 eq)之混合物12h。反應完成時，減壓濃縮混合物，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**101.3** (2.5 g, 70.4%)。MS(ES): m/z 170 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**101.4**。向**101.3** (2.0 g, 11.8 mmol, 1.0 eq)於EtOH (20 ml)中之溶液中添加胼單水合物(0.7 g, 14.2 mmol, 1.2 eq)。在80℃下攪拌反應混合物3小時。完成時，濃縮反應混合物，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**101.4** (0.9 g, 55.2%)。MS(ES): m/z 139 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**101.5**。化合物使用實例64中所述之程序由**101.4**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-101**。化合物使用實例64中所述之程序由**101.5**來製備。(0.1 g, 31.4%)。MS(ES): m/z 390 $[M+H]^+$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 9.65 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 3H)。

實例**102**。合成2-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)乙酸，**I-102**



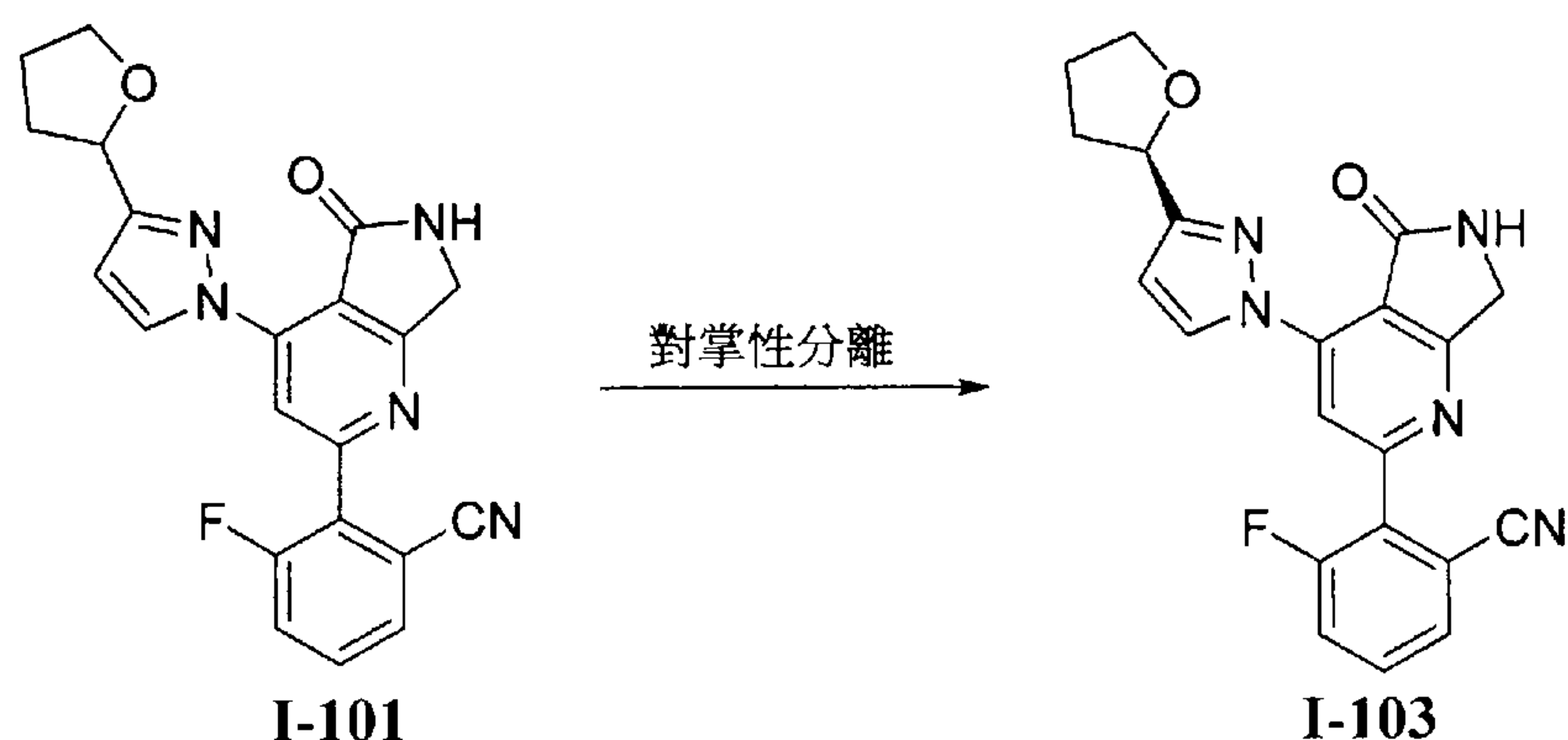
合成化合物**102.1**。在0℃下向**94.3** (0.4 g, 0.86 mmol, 1.0 eq)於DMSO

(0.067 g, 8.6 mmol, 10.0 eq)及DCM (5.0 mL)中之溶液中添加Et₃N (0.7 mL, 24.6 mmol, 6 eq)及三氧化硫吡啶複合物(0.4 mL, 2.5 mmol, 3 eq)。在室溫下攪拌反應混合物1 h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用DCM萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質**120.1**。(0.12 g, 29.0%)。MS(ES): *m/z* 464.68 [M+H]⁺。粗物質未經純化即用於下一步驟。

合成化合物**102.2**. 向**120.1** (0.1 g, 0.21 mmol, 1.0 eq)於第三丁醇中之溶液中依序添加亞氯酸鈉(0.29 g, 2.1 mmol, 10 eq)及磷酸氫二鈉二水合物(1.5 mL)、2-甲基-2-丁烯(1.5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由製備型HPLC純化，以獲得**20.2**。(0.02 g, 16.1%)。MS(ES): *m/z* 478.5 [M+H]⁺。

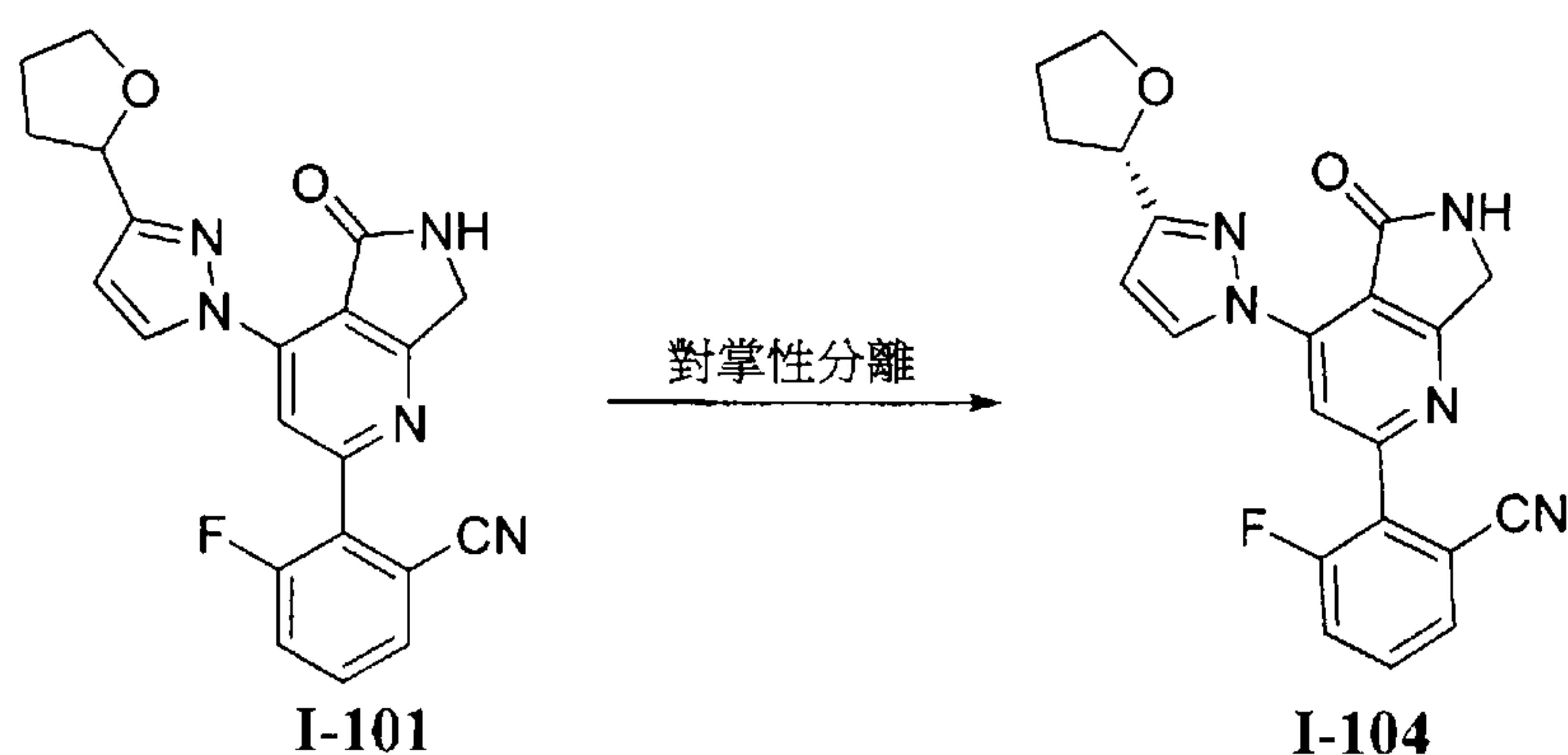
合成化合物**I-102**. 化合物使用實例64中所述之程序來製備。(0.010 g, 63.27%)。MS(ES): *m/z* 378.18 [M+H]⁺; ¹H NMR (MeOD, 400 MHz): 9.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.76-7.65 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.68 (s, 2H)。

實例**103**. 合成**(R)-3-氟-2-(5-側氧基-4-(3-(四氫呋喃-2-基)-1H-吡啶-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-103**



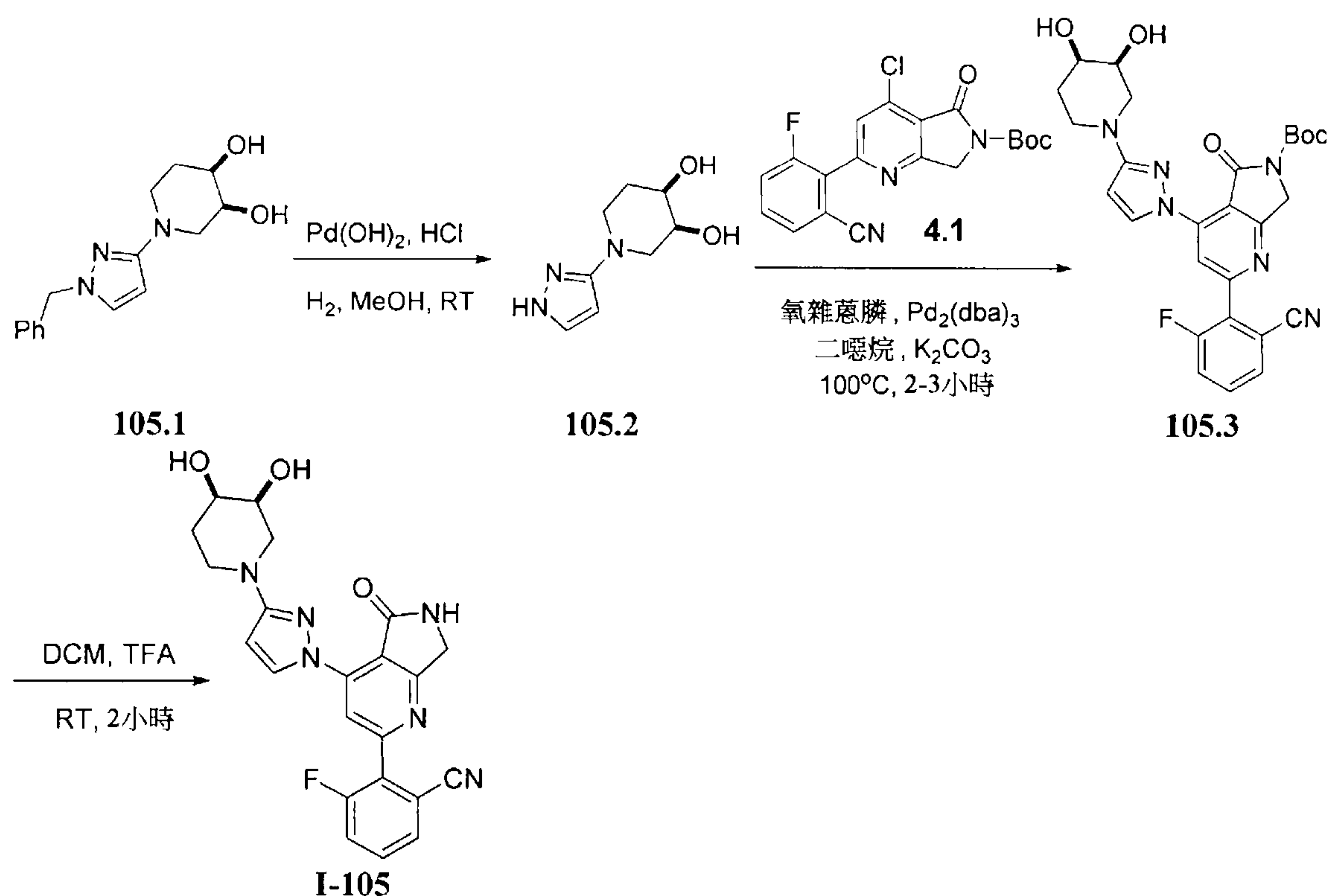
化合物**I-103**藉由對掌性純化化合物**I-101**來製備。MS(ES): m/z 390 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 9.65 (d,1H), 8.48 (d,1H), 7.69 (d,1H), 7.60-7.55 (m,1H), 7.51-7.47 (m,1H), 6.68 (s,1H), 6.54 (d,1H), 5.07 (t,1H), 4.66 (s,2H), 4.10-4.05 (m,1H), 3.97-3.92 (m,1H), 2.37-2.33 (m,1H), 2.17-2.03 (m,3H)。

實例**104**. 合成(S)-3-氟-2-(5-側氧基-4-(3-(四氫呋喃-2-基)-1H-吡啶-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-104**



化合物**I-103**藉由對掌性純化化合物**I-101**來製備。MS(ES): m/z 390 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 9.65 (d,1H), 8.48 (d,1H), 7.69 (d,1H), 7.60-7.55 (m,1H), 7.51-7.47 (m,1H), 6.68 (s,1H), 6.54 (d,1H), 5.07 (t,1H), 4.66 (s,2H), 4.10-4.05 (m,1H), 3.97-3.92 (m,1H), 2.37-2.33 (m,1H), 2.17-2.03 (m,3H)。

實例**105**. 合成2-(4-(3-((3S,4R)-3,4-二氫吡啶-1-基)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈，**I-105**



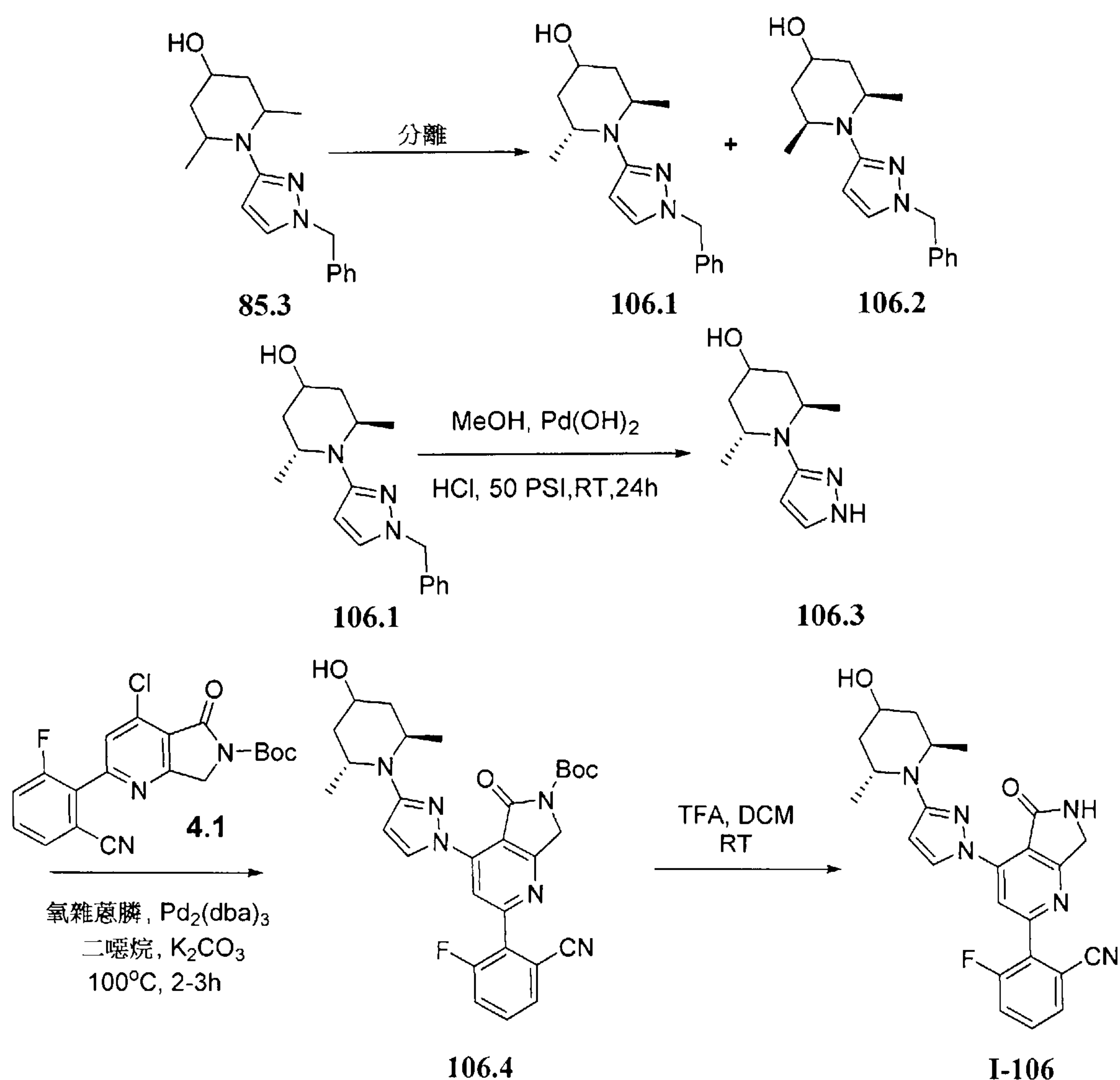
合成化合物**105.2**. 於50 mL高壓釜中向**105.1** (0.4 g, 1.46 mmol, 1.0 eq)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂ (0.45 g)、稀HCl (0.1 mL)。吹掃氫氣至50 psi。在室溫下攪拌反應物隔夜。反應完成時，過濾混合物。蒸發母液得到**105.2** (0.15g, 55.9%)。粗化合物未經任何純化用於下一步驟中。LCMS (ES): *m/z* 184.21 [M+H]⁺。

合成化合物**105.3**. 化合物**105.3**如實例64中所述由**105.2**及**4.1**來製備

合成化合物**I-105**. 化合物**I-105**如實例64中所述由**105.3**來製備。

MS(ES): *m/z* 435.15 [M+H]⁺; ¹H NMR (MeOD, 400 MHz): 9.71-9.70 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.8-7.78 (m, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.54-4.12 (s, 2H), 3.9-3.83 (m, 1H), 3.82-3.8 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 3H), 3.43-3.42 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H)。

實例**106**. 合成3-氟-2-(4-(3-((2R,6R)-4-羥基-2,6-二甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈, **I-106**



合成化合物**106.1**及**106.2**. 化合物藉由對掌性純化化合物**85.3**來製備。

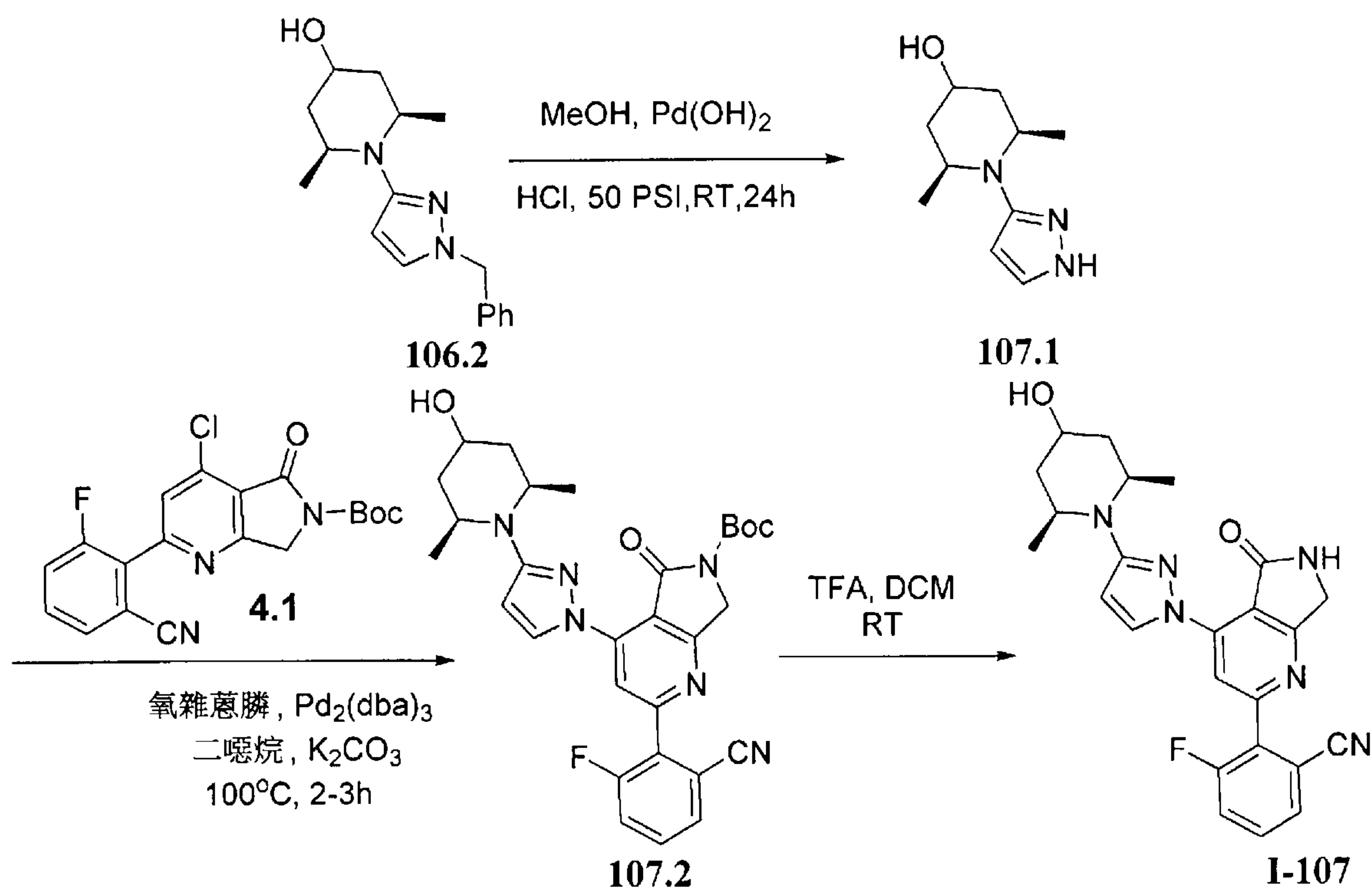
合成化合物**106.3**. 向**106.1** (0.24 g, 0.77 mmol, 1.0 eq)於MeOH (10 mL)中之溶液中，添加20%氫氧化鈣/木炭(0.06 g)及1 N HCl (觸媒量)。在氫氣下在40 psi下攪拌反應混合物24h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土過濾，且減壓濃縮，以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到純**106.3** (0.105 g, 69.7%)。MS(ES): m/z 195.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**106.4**. 化合物使用實例64中所述之程序來製備。

合成化合物**I-106**. 化合物使用實例64中所述之程序來製備。(0.015 g, 47.09%)。MS(ES): m/z 447.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz):

9.71(d, 1H), 9.13 (s,1H), 8.18 (s,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.83-7.75(m,2H), 6.34 (d,1H), 4.69 (s,1H), 4.50 (s,2H), 3.78-3.77 (bs,1H), 3.56-3.52 (m,2H), 1.93-1.89 (m,2H),1.47-1.41 (m,1H), 1.26-1.20 (m, 1H), 1.13-1.11 (d,6H)。

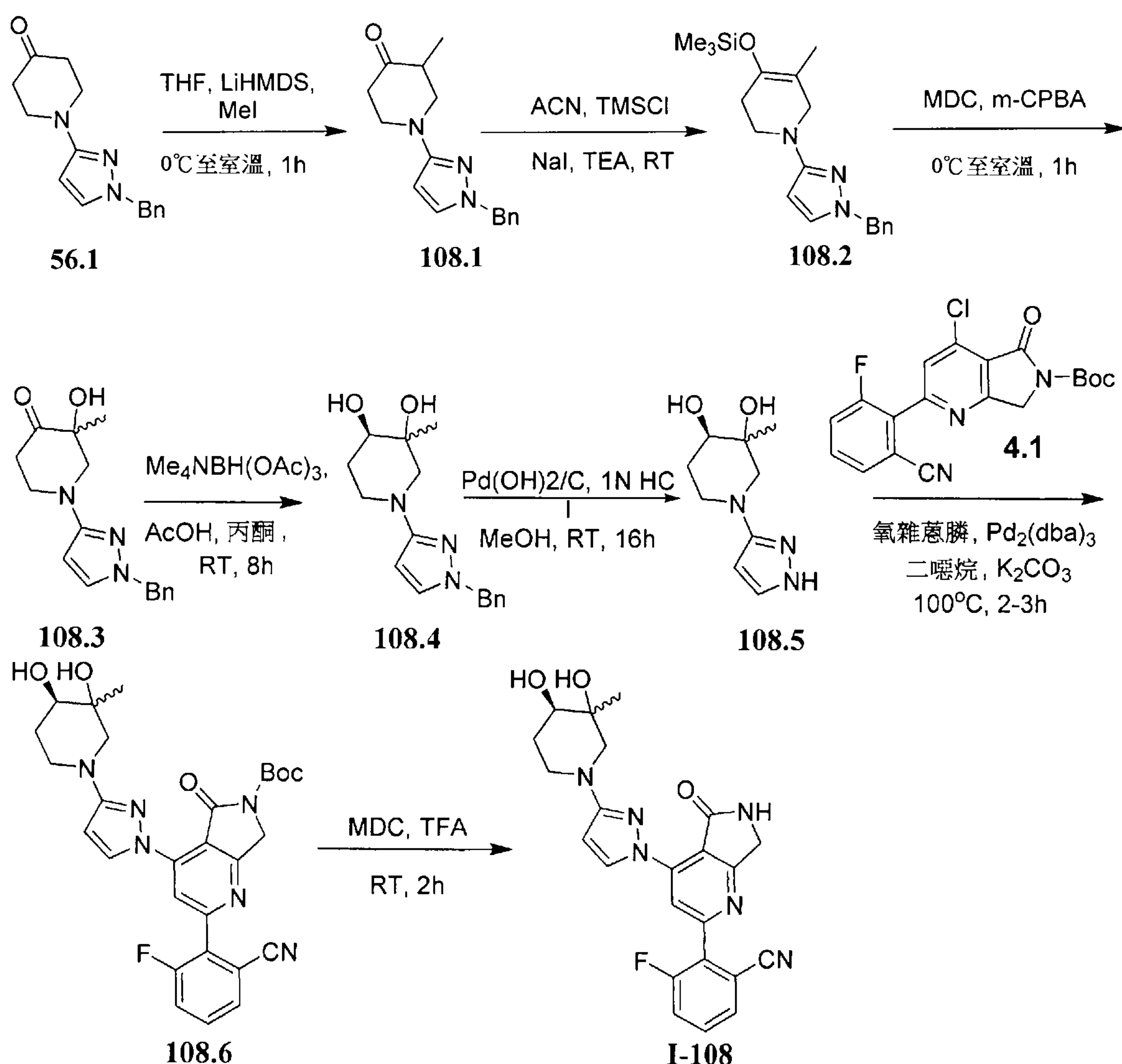
實例107. 合成3-氟-2-(4-(3-((2S,6R)-4-羥基-2,6-二甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-107



化合物I-107使用實例106中相關之程序來製備。(0.017 g, 50.76%)。

MS(ES): m/z 447.28 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.71 (d,1H), 9.12 (s,1H), 8.15 (s, 1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.84-7.73 (m,2H), 6.36 (d,1H), 4.62-4.60 (d,1H), 4.50 (s,2H), 3.99 (bs, 1H), 3.86-3.83 (m,1H), 3.53-3.51 (m,1H), 1.95-1.93 (m,1H),1.81-1.78 (m,1H), 1.64-1.57 (m,1H), 1.34 (d,3H), 1.03 (d,3H)。

實例108. 合成2-(4-(3-((4R)-3,4-二羥基-3-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈，I-108



合成化合物**108.1**. 在0°C下向**56.1** (2.6 g, 10.18 mmol, 1.0 eq)於THF (34.0 mL)中之溶液中添加LHMDS (2.55 g, 15.2 mmol, 1.5 eq)且在室溫下攪拌反應混合物1h。使反應混合物冷卻至0°C且經1小時逐滴加入MeI (2.17 g, 15.2 mmol, 1.5 eq)。反應完成時，將反應混合物轉移至冰中，接著用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析純化，得到**108.1** (0.78 g, 28.05%)。MS(ES): *m/z* 270 [M+H]⁺。

合成化合物**108.2**. 在0°C下向**108.1** (0.780 g, 2.89 mmol, 1.0 eq)於乙腈(12.0 mL)中之溶液中依序添加NaI (0.868 g, 5.79 mmol, 3.0 eq)、Et₃N (0.586 g, 5.79 mmol, 2.0 eq)且在室溫下攪拌反應混合物1 h。使反

應混合物冷卻至0℃且逐滴加入TMSCl (0.629 g, 5.79 mmol, 2.0 eq)。在室溫下攪拌反應物15 h。反應完成時，將反應混合物轉移至冰中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析純化，得到**108.2** (0.78 g, 79.6%)。MS(ES): *m/z* 342 [M+H]⁺。

合成化合物**108.3**. 在0℃下向**108.2** (0.780 g, 2.28 mmol, 1.0 eq)於DCM (15.0 mL)中之混合物中添加間氯過氧苯甲酸(0.786 g, 4.56 mmol, 0.1 eq)。在室溫下攪拌反應混合物1h。反應完成時；將反應混合物轉移至水中，接著用EtOAc萃取。合併有機層，用NaHCO₃洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**108.3** (0.68 g, 85.1%)。MS(ES): *m/z* 286 [M+H]⁺。

合成化合物**108.4**. 在0℃下向NH₄BH(OAc)₃ (2.72 g, 17.9 mmol, 8 eq)於丙酮(50 mL)及HOAc (2.15 g, 35.4 mmol, 16 eq)中之溶液中添加**108.3** (0.640 g, 2.24 mmol, 1.0 eq)。在室溫下攪拌反應物8h。反應完成時；將反應混合物轉移至水中，接著用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**108.4** (0.15 g, 23.0%)。MS(ES): *m/z* 288 [M+H]⁺。

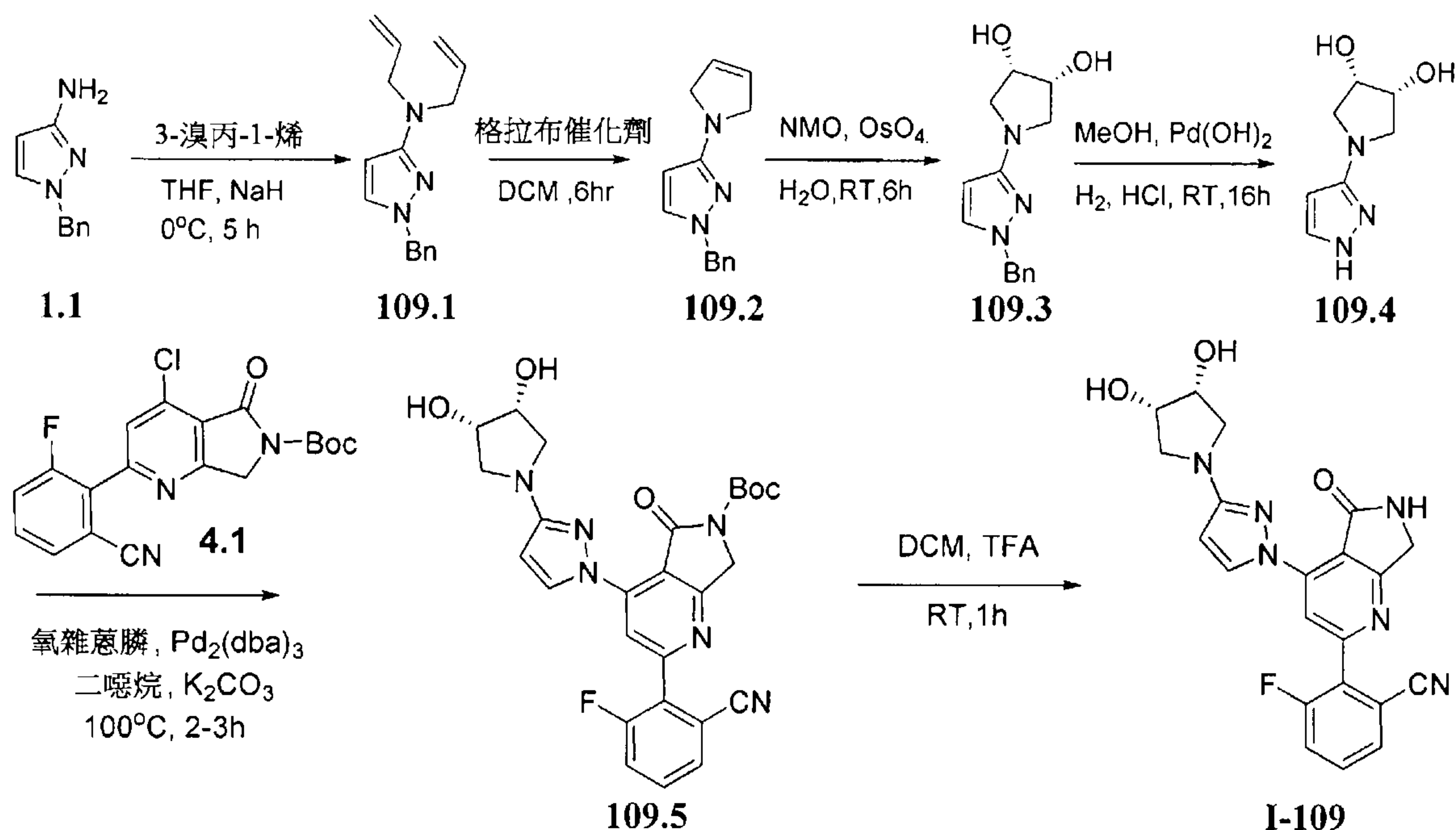
合成化合物**108.5**. 向**108.4** (0.150 g, 0.52 mmol, 1.0 eq)於MeOH (5mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂ (0.03 g)及1N HCl (催化量)。在40 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物16h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土床過濾且用MeOH洗滌。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**108.5** (0.095g, 93.13%)。MS(ES): *m/z* 198 [M+H]⁺。

合成化合物**108.6**. 化合物使用實例64中所述之程序由**108.5**及**4.1**來製

備。

合成化合物**I-108**。化合物使用實例64中所述之程序由**108.6**來製備，
MS(ES): m/z 449 $[M+H]^+$ ； ^1H NMR (MeOD, 400 MHz): 9.75 (d,1H), 9.10(s, 1H), 8.15 (s,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.83-7.75 (m,2H), 6.34 (d,1H), 4.73 (d,1H), 4.50 (d,3H), 3.50-3.48 (m,1H), 3.41-3.39 (m,1H), 3.13-3.08 (m,1H), 2.91 (d,1H), 1.92-1.87 (m,1H), 1.46-1.42 (m,1H), 1.08 (s,3H)。

實例**109**。合成**2-(4-(3-((3S,4R)-3,4-二羥基吡咯啉-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈**，**I-109**



合成化合物**109.1**。在0°C下向**1.1** (1.0 g, 5.7 mmol, 1.0 eq)於DMF (10mL)中之溶液中添加NaH (0.7 g, 17.3 mmol, 3 eq)且在室溫下攪拌反應混合物1h。使反應混合物冷卻至0°C且逐滴添加3-溴丙烷-1-烯(1.1 ml, 13.2 mmol, 2.3 eq)，在室溫下攪拌3 h。反應完成時，將反應混合物轉移至冰中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗化合物。粗物質藉由管柱層析純化，得到**109.1** (1.2g, 82.19%)。MS(ES): m/z 254 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**109.2**. 向**109.1** (0.5 g, 1.9 mmol, 1.0 eq)於DCM (10.0 mL)中之混合物中添加苯亞甲基-雙(三環己基膦基)-二氯釕(0.162 g, 0.19 mmol, 0.1 eq)。在室溫下攪拌反應混合物6 h。反應完成時；將反應混合物轉移至水中，用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**109.2** (0.25 g, 56.3%)。MS(ES): *m/z* 226 [M+H]⁺。

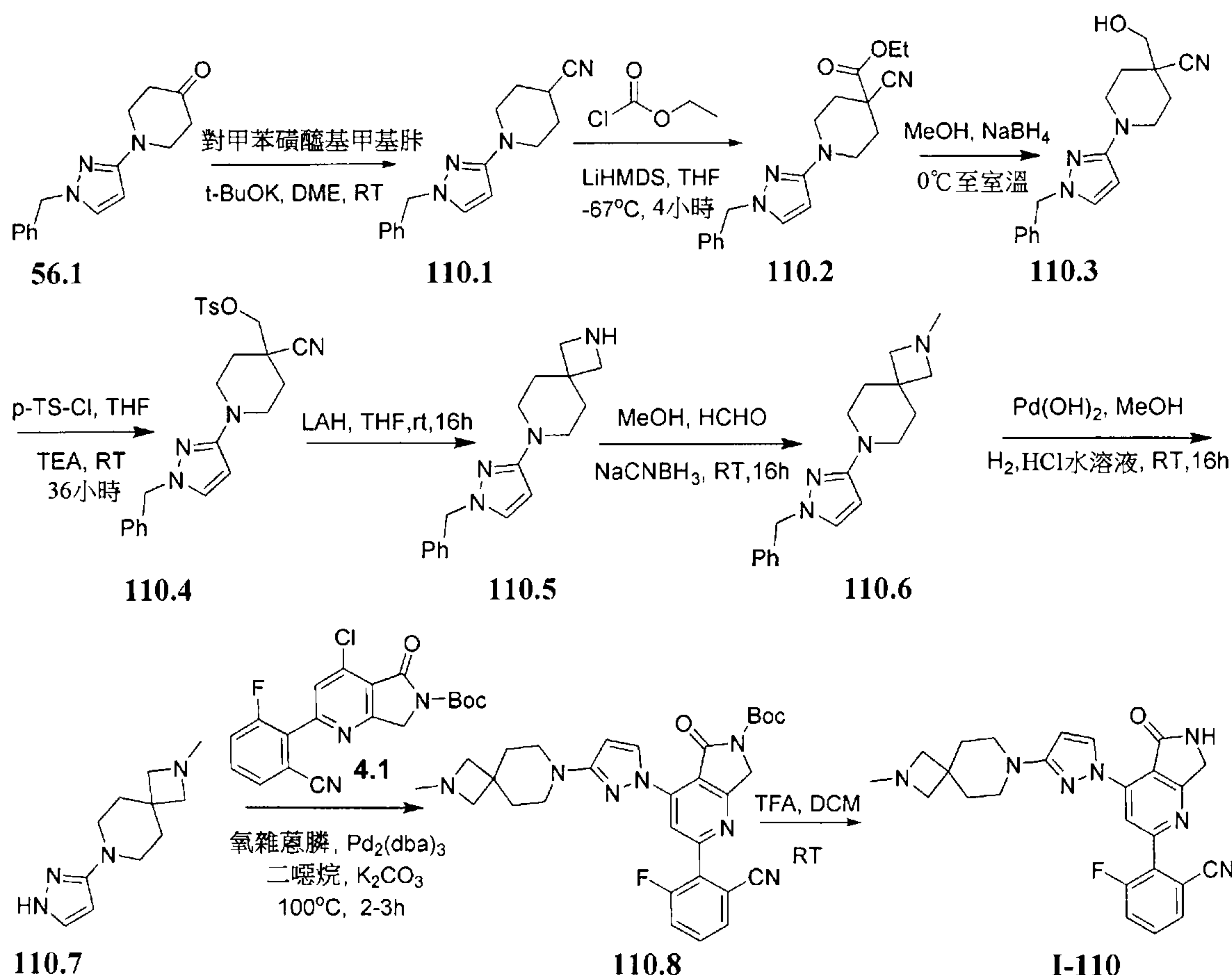
合成化合物**109.3**. 在0℃下向OsO₄催化劑(於水中2%) (0.01 eq)於水 (2.0 mL)中之溶液中添加N-甲基嗎啉N-氧化物(0.13 g, 11.1 mmol, 1.0 eq)，接著在0℃下逐滴添加於丙酮(2.0 mL)中之**109.2** (0.13 g, 11.1 mmol, 2.3 eq)。在室溫下攪拌反應混合物6 h。反應完成時；將反應混合物轉移至水中，用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質。此物質藉由管柱層析進一步純化，得到純**109.3** (0.15 g, 52.26%)。MS(ES): *m/z* 260 [M+H]⁺。

合成化合物**109.4**. 向**109.3** (0.15 g, 0.57 mmol, 1.0 eq)於MeOH (15.0 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂/木炭(0.15 g)及1N HCl (催化量)。在40 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物24 h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇洗滌，且減壓濃縮，以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**109.4** (0.1 g, 82%)。MS(ES): *m/z* 170 [M+H]⁺。

合成化合物**109.5**. 化合物**109.5**如實例64中所述製備來製備。

合成化合物**I-109**. 化合物**I-109**如實例64中所述來製備。MS(ES): *m/z* 421 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.78-9.77 (d, 1H), 9.10 (s, H), 8.16 (s, 1H), 7.91-7.90 (d, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 6.13-6.12 (d, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 2H)。

實例110. 合成3-氟-2-(4-(3-(2-甲基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-110



合成化合物**110.1**. 在 -10°C 下攪拌**56.1** (2.4 g, 10.6 mmol, 1.0 eq)於DME (25.0 ml)中之溶液30 min。在 0°C 下添加第三丁醇鉀(3.08 g, 27.5 mmol, 2.6 eq)及甲苯磺醯基甲基肼(2.31 g, 11.84 mmol, 1.12 eq)。在室溫下攪拌反應混合物15 h。完成時，用EtOAc萃取混合物。合併有機層，用鹽水、飽和 NaHCO_3 溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**110.1** (1.2 g, 48%)。MS(ES): m/z 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**110.2**. 在 -78°C 下向**110.1** (1.2 g, 4.39 mmol, 1.0 eq)於THF (20 mL)中之混合物中依序添加LHMDS (2.20 g, 13.1 mmol, 3.1 eq)、氯甲酸乙酯(1.90 g, 17.1 mmol, 4.0 eq)。使反應混合物緩慢升溫至室溫

且攪拌4 h。反應完成時；將反應混合物轉移至冰中，且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**110.2** (1.2 g，68.6%)。MS(ES): *m/z* 389 [M+H]⁺。

合成化合物**110.3**. 在0℃下向**110.2** (1.2 g，2.21 mmol，1.0 eq)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加NaBH₄ (0.167 g，4.40 mmol，1.5 eq)且在室溫下攪拌2 h。反應完成時，將混合物轉移至冰中，用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**110.3** (1.05 g，92.1%)。MS(ES): *m/z* 297 [M+H]⁺。

合成化合物**110.4**. 向**110.3** (1.0 g，0.33 mmol，1.0 eq)於DCM (10 mL)中之溶液中添加Et₃N (1.0 g，10.1 mmol，3 eq)及對甲苯磺醯氯(1.25 g，6.75 mmol，2.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物36 h。反應完成時，將混合物轉移至冰中，且接著用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**110.4** (1.0 g，66.66%)。MS(ES): *m/z* 451 [M+H]⁺。

合成化合物**110.5**. 在0℃下向**110.4** (1.0 g，2.22 mmol，1.0 eq)於THF (15mL)中之溶液中添加LAH (0.2 g，5.33 mmol，2 eq)且在室溫下攪拌16 h。反應完成時；將反應混合物轉移至冰中，用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**110.5** (0.55 g，88.7%)。MS(ES): *m/z* 283 [M+H]⁺。

合成化合物**110.6**. 在0℃下向**110.5** (0.55 g，1.94 mmol，1.0 eq)於MeOH (10 ml)中之溶液中添加多聚甲醛(0.35 g，11.69 mmol，6.0 eq)、NaCHBH₃ (0.146 g，2.32 mmol，1.2eq)及HOAc (0.582 g，9.7 mmol，5 eq)。在室溫下攪拌反應混合物15 h。反應完成時，用EtOAc萃取混合物。

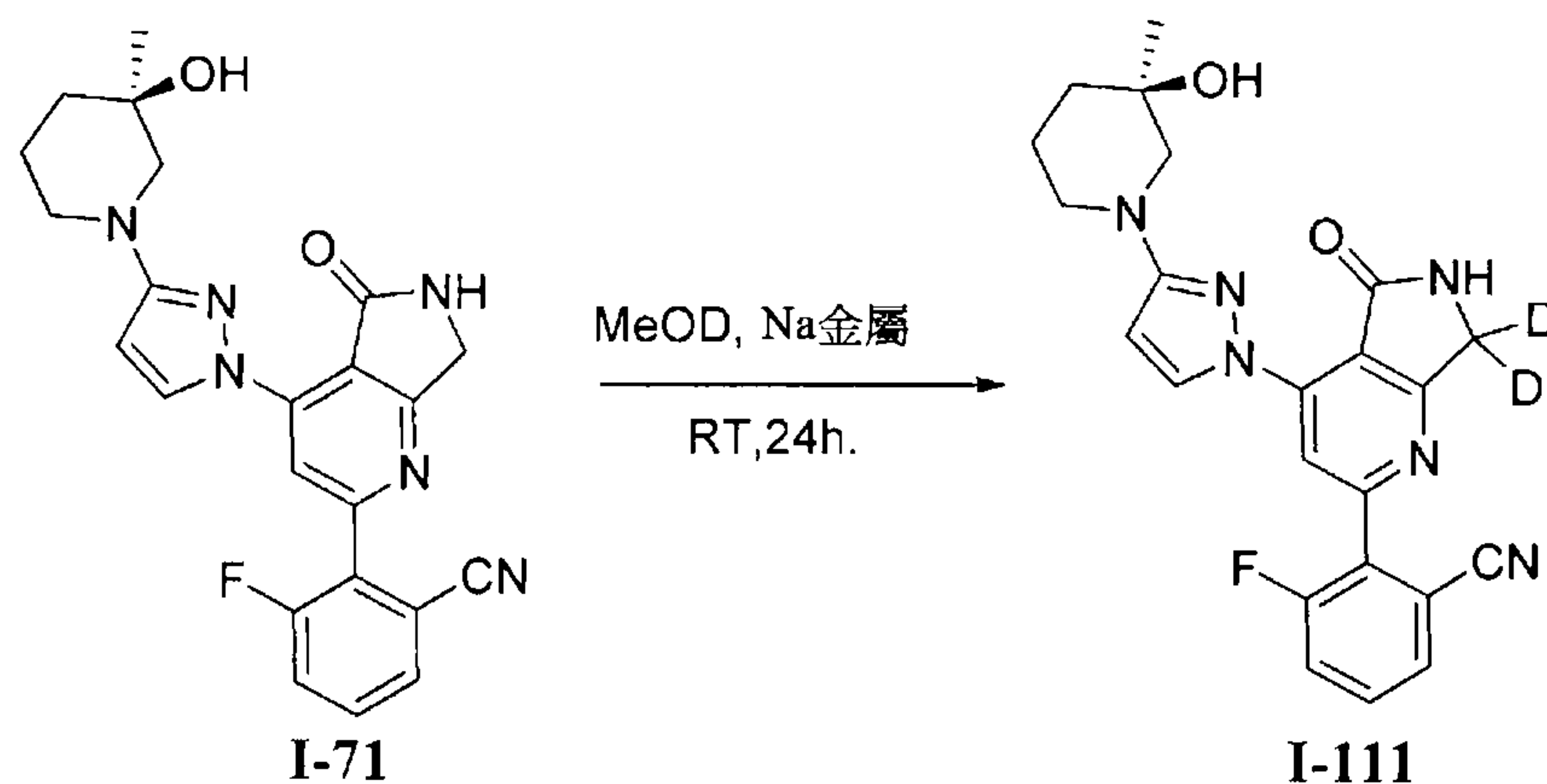
合併有機層，用鹽水、飽和 NaHCO_3 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由層析純化，得到**110.6** (0.295 g, 51.8%)。MS(ES): m/z 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**110.7**. 向**110.6** (0.29 g, 0.97 mmol, 1.0 eq)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.06 g)及1N HCl (催化量)。在20 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物16h。反應完成時，混合物經由矽藻土過濾。減壓移除溶劑以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**110.7**。(0.19 g, 95.0%)。MS(ES): m/z 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**110.8**. 化合物使用實例64中所述之程序由**110.7**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-110**. 化合物使用實例64中所述之程序由**110.8**來製備。
MS(ES): m/z 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 8.58 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.66 (t, 4H), 3.22 (s, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.38 (t, 4H)。

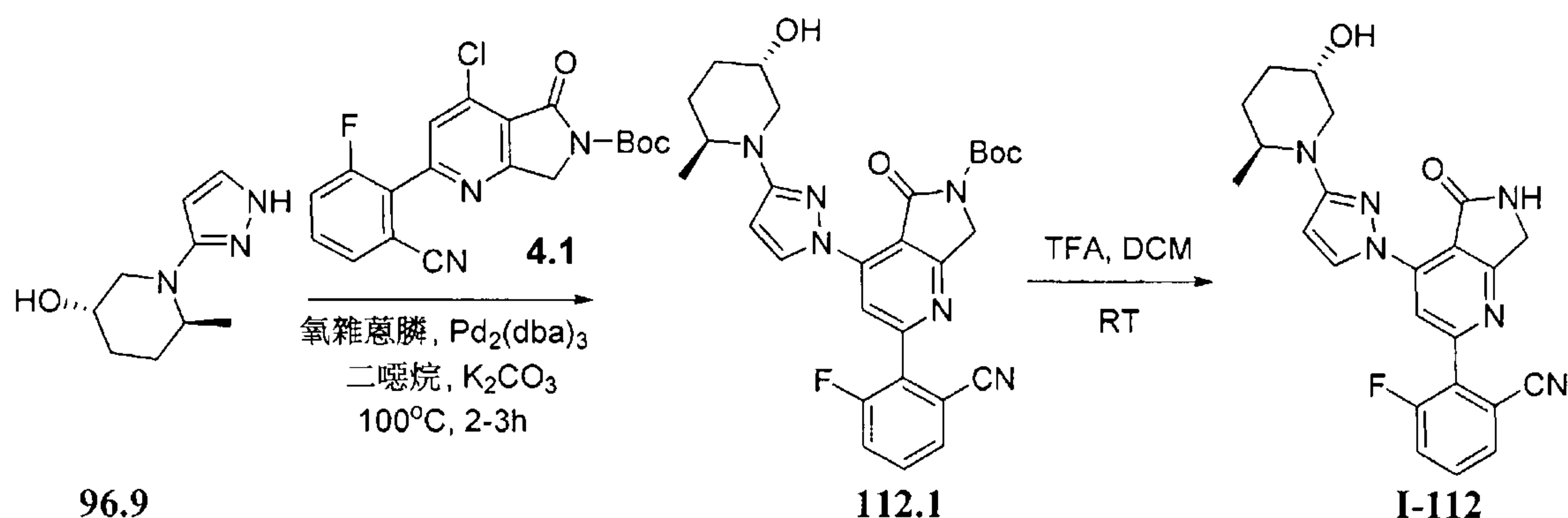
實例111. 合成**(R)-3-氟-2-(4-(3-(3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基-7,7-d2)苯甲腈**，**I-111**



在0°C下緩慢於氘化甲醇(2 mL)中添加鈉金屬(0.026 g, 1.15 mmol, 10 eq)且添加**I-71** (0.050 g, 1.15 mmol, 1.0 eq)於氘化氯仿(1 mL)中之溶

液。在室溫下攪拌反應物24 h。反應完成時，將混合物轉移至水中，用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**I-111** (0.030 g, 60%)。MS(ES): m/z 435 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.76 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 6.33 (d, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.22-3.20 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 1.77-1.75 (m, 1H), 1.51-1.49 (m, 3H), 1.13 (s, 3H)。

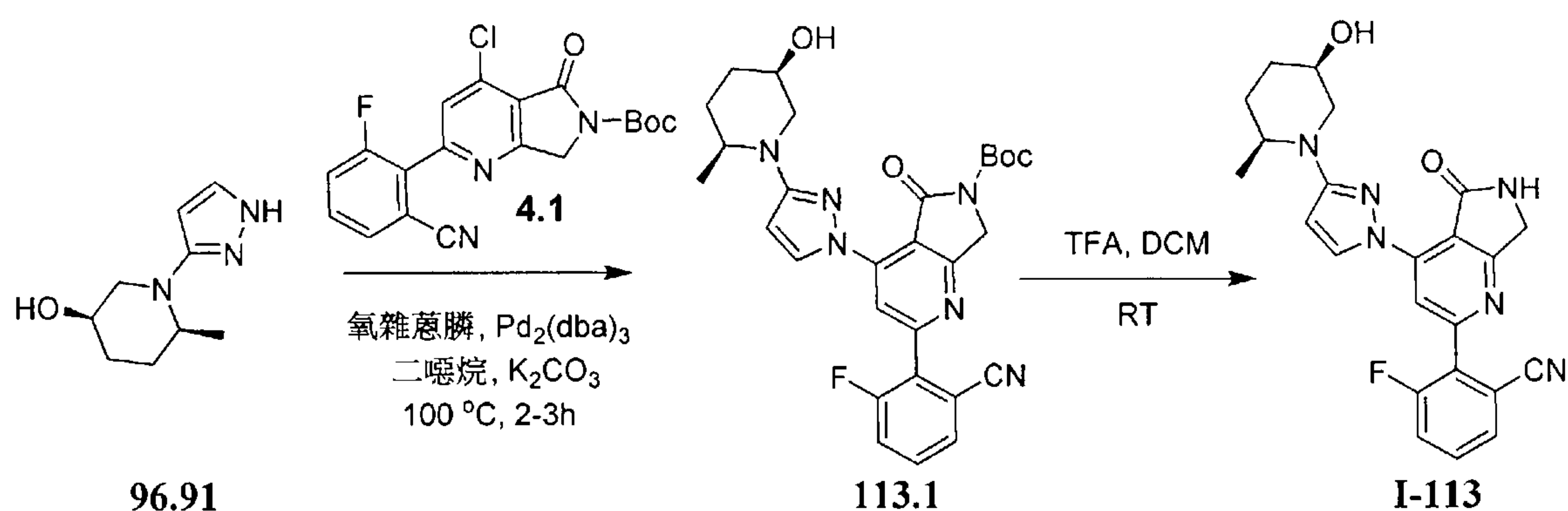
實例112. 合成3-氟-2-(4-(3-((2S,5S)-5-羥基-2-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-112**



化合物**I-112**使用實例64中所述之程序由化合物**96.9**及**112.1**來製備。

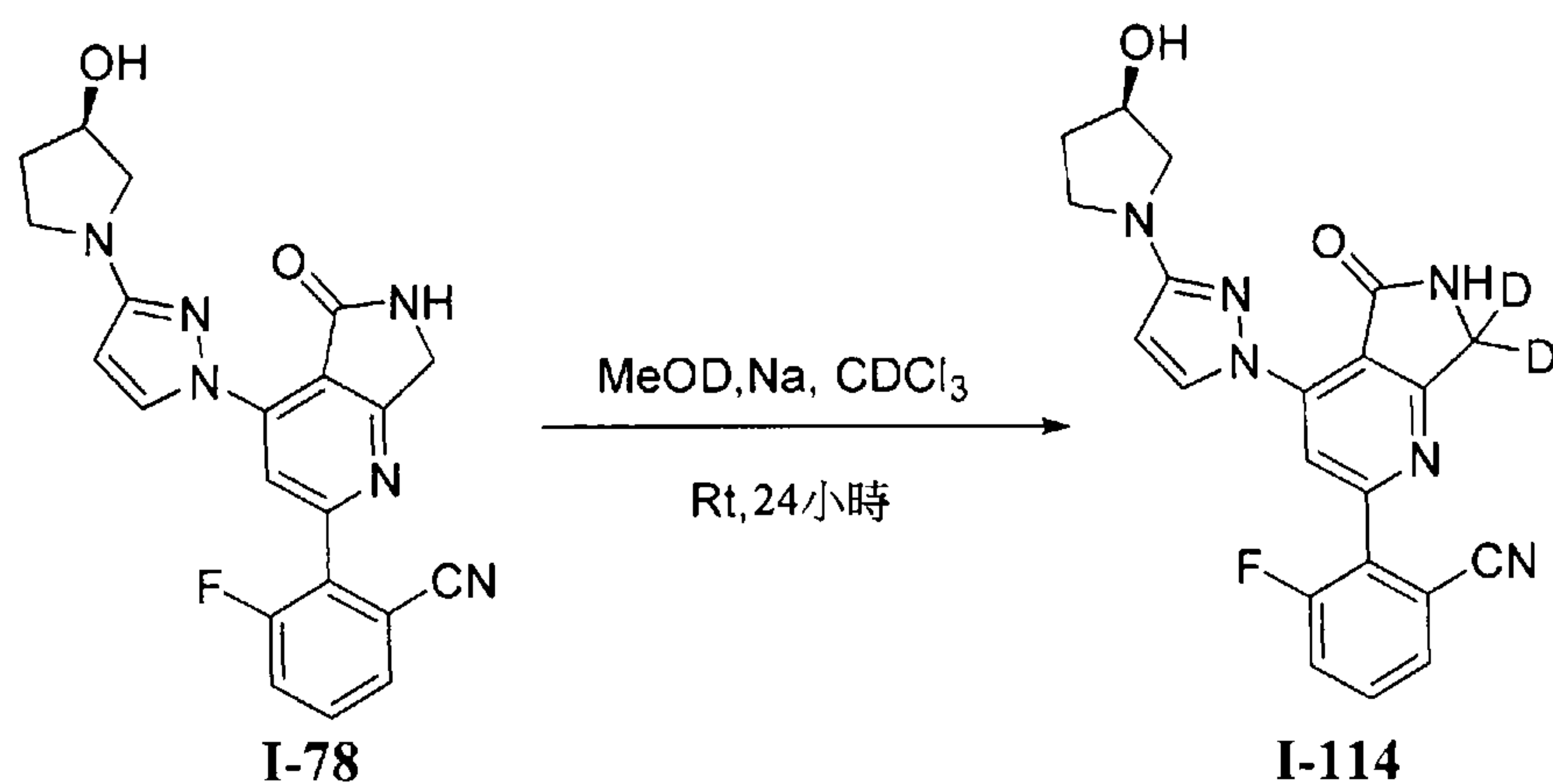
MS(ES): m/z 433.43 [M+H]⁺ ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.76 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92-7.90 (d, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.01-0.99 (d, 3H)。

實例113. 合成3-氟-2-(4-(3-((2S,5R)-5-羥基-2-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-113**



化合物 **I-113** 使用實例 64 中所述之程序由化合物 **96.91** 及 **113.1** 來製備。MS(ES): m/z 433.43 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.77 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92-7.90 (d, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.01-0.99 (d, 3H)。

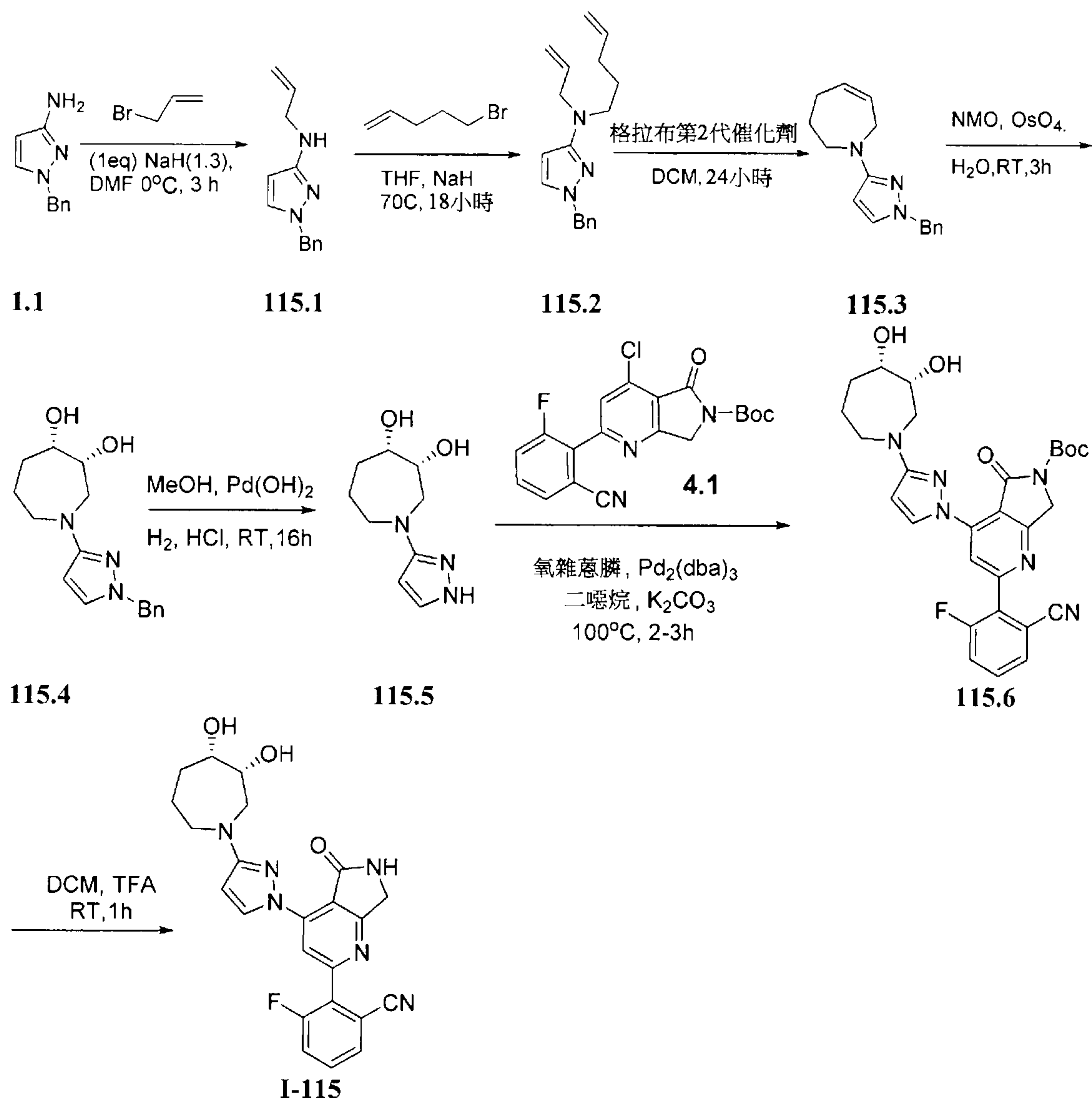
實例 114. 合成 **(R)-3-氟-2-(4-(3-(3-羥基吡咯啉-1-基)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基-7,7-d2) 苯甲腈, I-114**



化合物 **I-114** 使用實例 111 中所述之程序由化合物 **I-78** 來製備。MS(ES): m/z 407.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.79 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.17-8.11 (m, 1H), 7.92-7.9 (d, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.48-3.32 (m, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.02-2 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 1H)。

實例 115. 合成 **2-(4-(3-((3R,4S)-3,4-二羥基氮雜環庚烷-1-基)-1H-吡啶-1-**

基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈，I-115



合成化合物**115.1**. 在0°C下向**1.1** (5.0 g, 28.9 mmol, 1.0 eq)於DMF (15mL)中之溶液中添加NaH (1.5 g, 37.5 mmol, 1.3 eq)且在室溫下攪拌反應混合物1h。使反應混合物冷卻至0°C且逐滴添加3-溴丙烷-1-烯(2.5 ml, 28.9 mmol, 1 eq)，在室溫下攪拌3 h。反應完成時，將反應混合物轉移至冰中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。所得粗物質藉由管柱層析純化，得到**115.1** (3 g, 48.8%)。MS(ES): m/z 214 [M+H]⁺。

合成化合物**115.2**. 在0°C下向**115.1** (3.0 g, 14.0 mmol, 1.0 eq)於THF

(30.0 mL)中之溶液中添加NaH (1.7 g, 42.2 mmol, 3 eq)且在室溫下攪拌反應混合物1h。使反應混合物冷卻至0°C且逐滴添加5-溴-1-戊烯(4.19 ml, 28.1 mmol, 2 eq), 在60-70°C下攪拌15 h。反應完成時, 將反應混合物傾入冰中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層, 用鹽水溶液洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析純化, 得到**115.2** (3.0 g, 75.6%)。MS(ES): m/z 282 [M+H]⁺。

合成化合物**115.3**. 向**115.2** (1.5 g, 5.3 mmol, 1.0 eq)於DCM (15mL)中之混合物中添加苯亞甲基-雙(三環己基膦基)-二氯釐(0.43 g, 0.53 mmol, 0.1 eq)。在室溫下攪拌反應混合物18h。反應完成時; 將反應混合物倒入水中, 且接著用EtOAc萃取。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮, 獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化, 得到**115.3** (0.2 g, 14.8%)。MS(ES): m/z 254 [M+H]⁺。

合成化合物**115.4**. 在0°C下向OsO₄ (觸媒量)(於水中2%) (0.01 eq)於水(1.0 mL)中之溶液中添加N-甲基嗎啉N-氧化物(0.092 g, 0.79 mmol, 1.0 eq), 接著在0°C下逐滴添加於丙酮(1.0 mL)中之**115.3** (0.2 g, 0.79 mmol, 1 eq)且在室溫下攪拌3 h。反應完成時, 將混合物轉移至水中, 且用EtOAc萃取。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮, 以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**115.4** (0.13 g, 57.5%)。MS (ES): m/z 288 [M+H]⁺。

合成化合物**115.5**. 向**115.5** (0.12 g, 0.41 mmol, 1.0 eq)於MeOH (5.0 mL)中之溶液中, 添加20% Pd(OH)₂ (0.15 g)及1N HCl (催化量)至反應物中。在40 psi之H₂氣體下攪拌反應混合物24h。反應完成時, 混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇洗滌, 減壓濃縮, 以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層

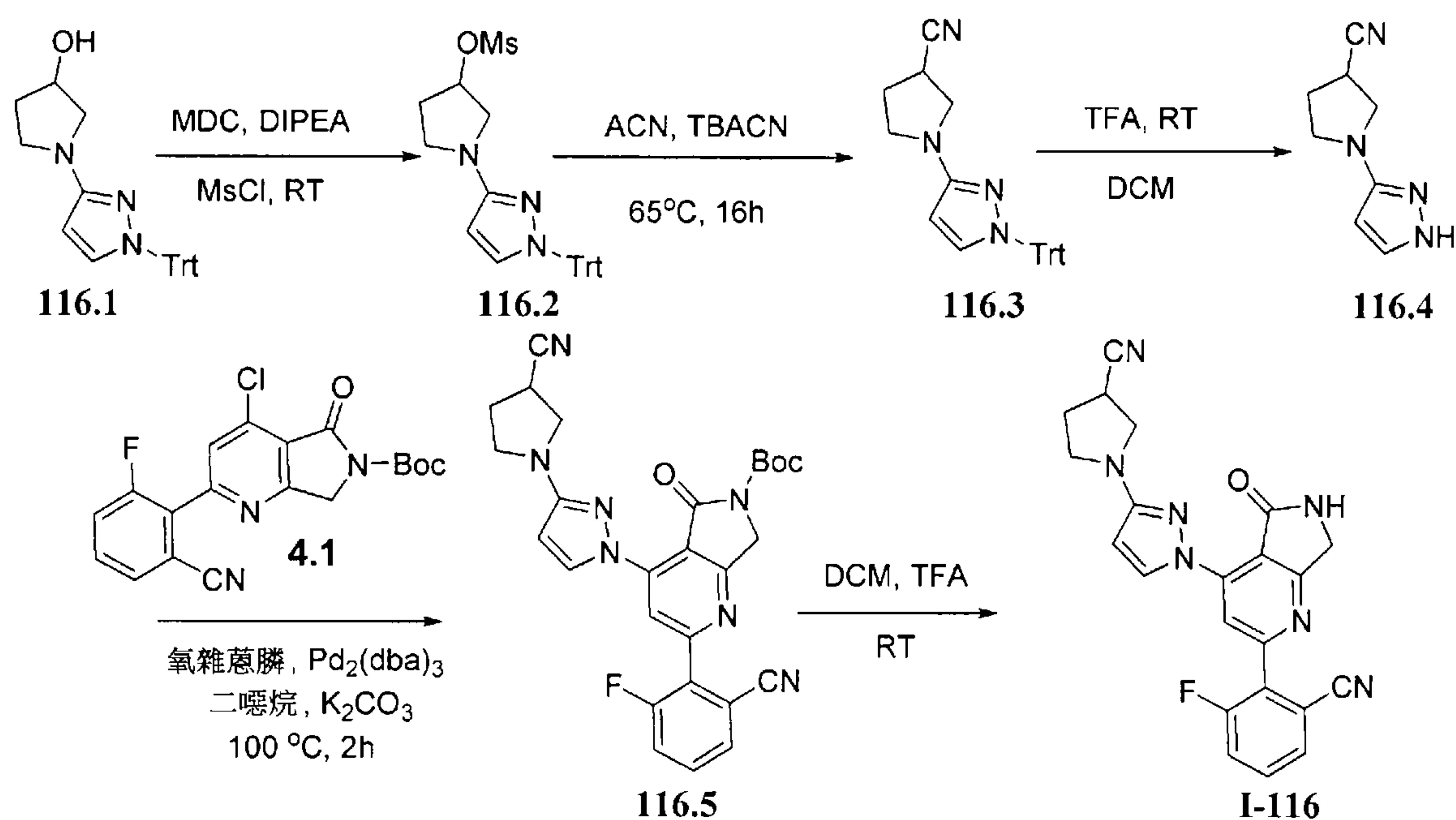
析純化，得到**115.5**. (0.020 g, 24.4%)。MS(ES): m/z 198 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**115.6**. 化合物**115.6**如實例64中所述來製備。

合成化合物**I-115**. 化合物**I-115**如實例64中所述由115.6來製備。

MS(ES): m/z 449 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.76-9.75 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 6.24 (d, 1H), 4.67-4.66 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.43-4.42 (d, 1H), 3.69-3.68 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.31-3.34 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.65-1.64 (m, 1H), 1.38-1.33 (m, 1H),

實例116. 合成**1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)吡咯啉-3-甲腈**，**I-116**



合成化合物**116.2**. 在0℃下向**116.1** (1 g, 0.83 mmol, 1.0 eq)、Et₃N(0.169 g, 1.67 mmol, 2.0 eq)於DCM (5mL)中之溶液中添加MsCl (0.144 g, 1.25 mmol, 1.5 eq)。在室溫下攪拌反應混合物2 h。完成時，用水淬滅反應物且用EtOAc萃取，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**116.2**。(0.35 g, 88.4%)。MS(ES): m/z

471 [M+H]⁺。

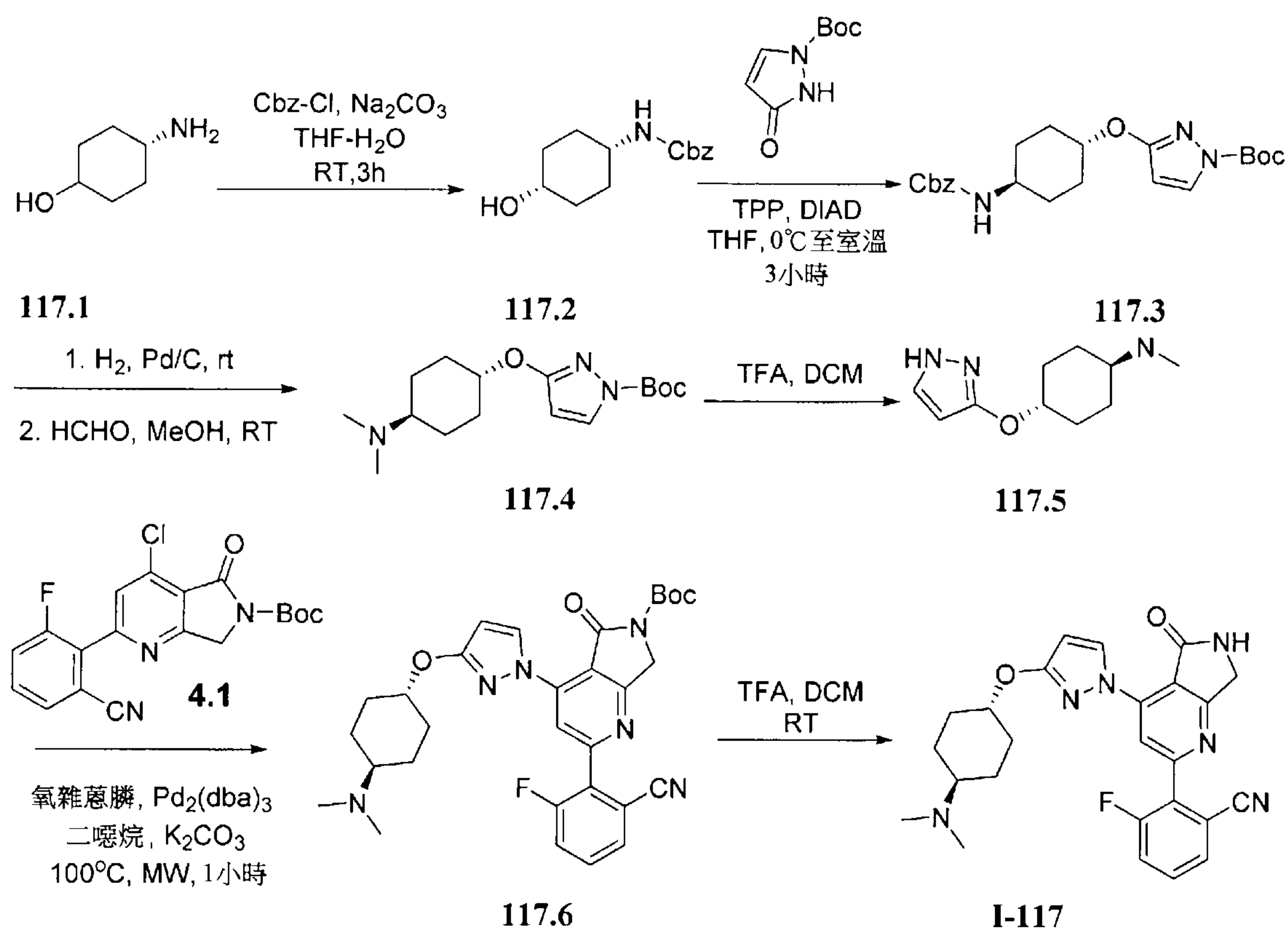
合成化合物**116.3**. 在0℃下向**116.2** (0.35 g, 0.74 mmol, 1.0 eq)於乙腈(5.0 ml)中之溶液中添加氰化四丁銨(0.399 g, 1.48 mmol, 2.0 eq)。在65℃下攪拌反應物16 h, 反應完成時; 將混合物轉移至水中且用EtOAc萃取, 經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮, 以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**116.3** (0.16 g, 53.3%)。MS(ES): *m/z* 405 [M+H]⁺。

合成化合物**116.4**. 將化合物**116.3** (0.15 g, 0.094 mmol, 1.0 eq)溶解於DCM (1.0 mL)中且將TFA (0.5 mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物3 h。反應完成時, 將混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層, 用NaHCO₃洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮, 以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**116.5** (0.04 g, 66.7%)。MS(ES): *m/z* 163 [M+H]⁺。

合成化合物**116.5**. 化合物使用實例64中所述之程序由**116.4**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-116**. 化合物使用實例64中所述之程序由**116.5**來製備。
MS(ES): *m/z* 414 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.79 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.96 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.74-2.34 (m, 2H)。

實例**117**. 合成2-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(二甲胺基)環己基)氧基)-1*H*-吡啶-1-基))-5-側氧基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈, **I-117**



合成化合物**117.2**. 在 0°C 下向**117.1** (5.0 g, 33.1 mmol, 1.0 eq)於THF (50 mL)及水(15ml)中之溶液中添加碳酸鈉(7.6 g, 72.8 mmol, 2.2 eq)且在室溫下攪拌反應混合物1h。在 0°C 下逐滴添加氯甲酸苯甲酯(6.1 g, 36.4 mmol, 2.3 eq), 在室溫下攪拌3 h。反應完成時, 將反應混合物轉移至冰中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮, 以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**1.1** (5.0 g, 60.7%)。MS(ES): m/z 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**117.3**. 向**117.2** (0.5 g, 2.0 mmol, 1.0 eq)於THF (2.5 mL)中之混合物中添加3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯(0.505 g, 2.5 mmol, 0.1 eq)及 PPh_3 (0.655 g, 2.5 mmol, 0.1 eq)。在室溫下攪拌反應混合物3h。反應完成時, 將反應混合物轉移至水中, 用EtOAc萃取。合併有機層, 用鹽水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥且在減壓至壓力下濃縮, 以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**117.3** (0.25 g, 30.01%)。MS(ES): m/z

416 $[M+H]^+$ 。

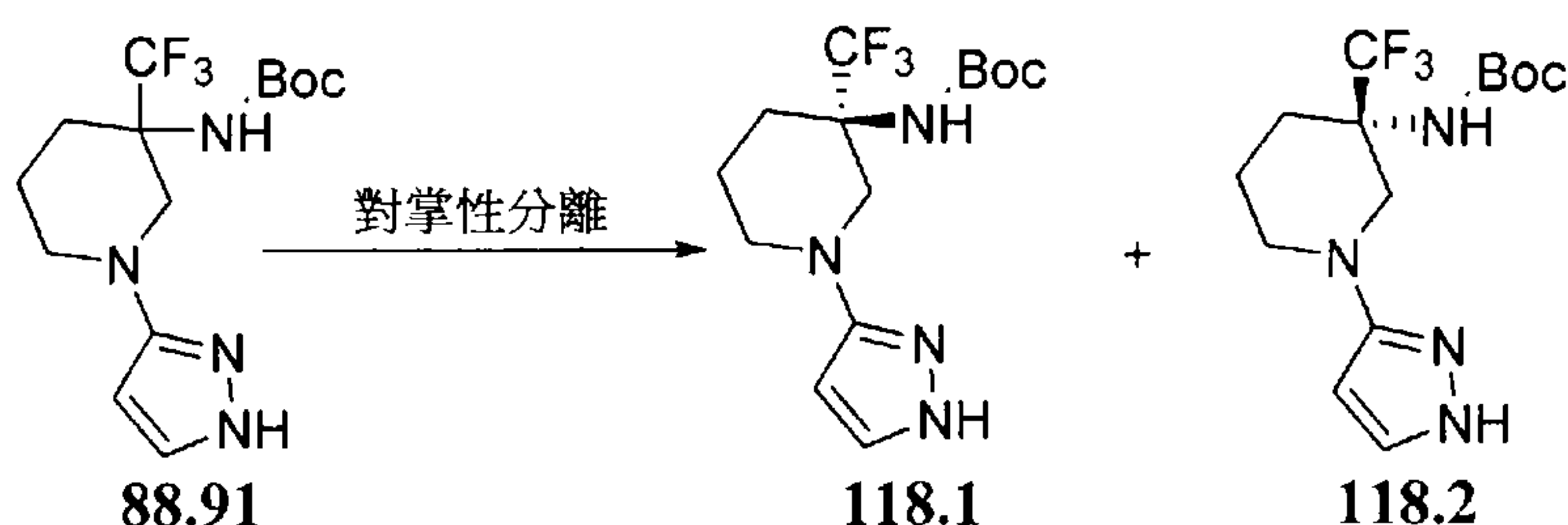
合成化合物**117.4**。向**117.3** (0.250 g, 0.60 mmol, 1.0 eq)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加10%鈦/木炭(0.07 g)。在氫氣下在40 psi下攪拌反應混合物2h。添加甲醛(0.108 g, 36.1 mmol, 6.0 eq)且在室溫下攪拌反應混合物3 h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土過濾，減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**117.4**。(0.184 g, 95.12%)。MS(ES): m/z 310 $[M+H]^+$ 。

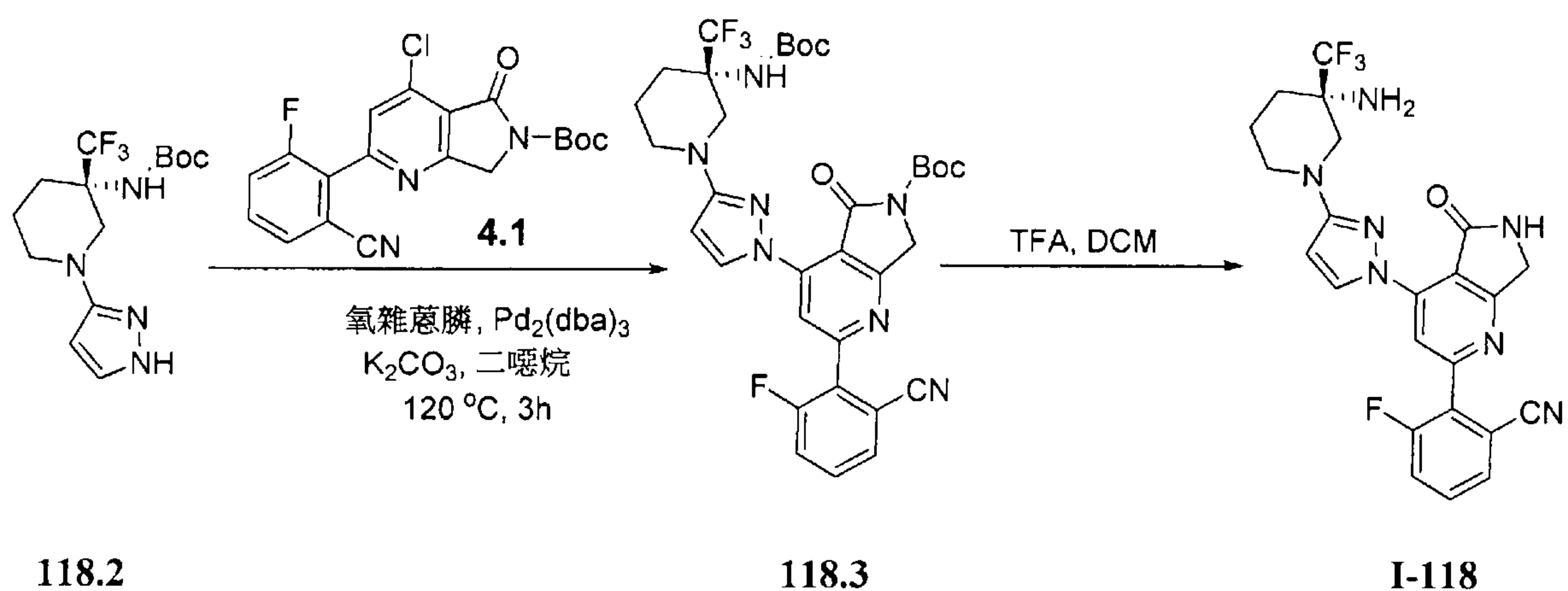
合成化合物**117.5**。向**117.4** (0.184 g, 0.59 mmol, 1.0 eq)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (0.9 ml)。在室溫下攪拌反應混合物2h。反應完成時，將混合物傾入水中，用飽和碳酸氫鹽溶液鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，產生**117.5** (0.1 g, 80.64%)。MS(ES): m/z 210 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**117.6**。化合物使用實例64中所述之程序來製備。

合成化合物**I-117**。化合物使用實例64中所述之程序來製備。(0.050 g, 47.16%)。MS(ES): m/z 461 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.66 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93-7.90 (d, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 6.24 (d, 1H), 4.57-4.52 (m, 3H), 3.17-3.16 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.18 (s, 1H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.44-1.35 (m, 5H)。

實例**118**。合成(S)-2-(4-(3-(3-胺基-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈，**I-118**



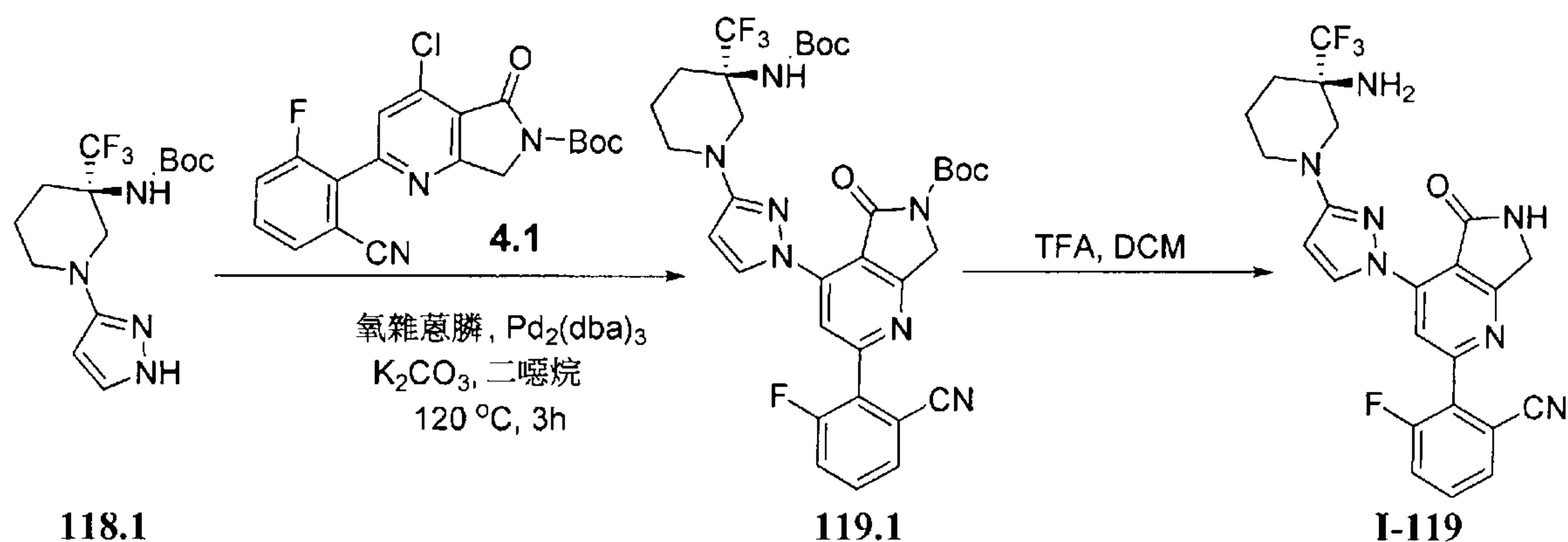


合成化合物**118.1**及**118.2**. 化合物藉由對掌性純化**88.91**來製備

合成化合物**118.3**. 化合物使用實例64中所述之程序由**4.1**及**118.2**來製備。

合成化合物**I-118**. 化合物使用實例64中所述之程序由**118.3**來製備 (0.015 g, 70.6%)。MS(ES): m/z 486.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.75-9.74 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.84 (d, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.06-2.86 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 3H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 1H)。

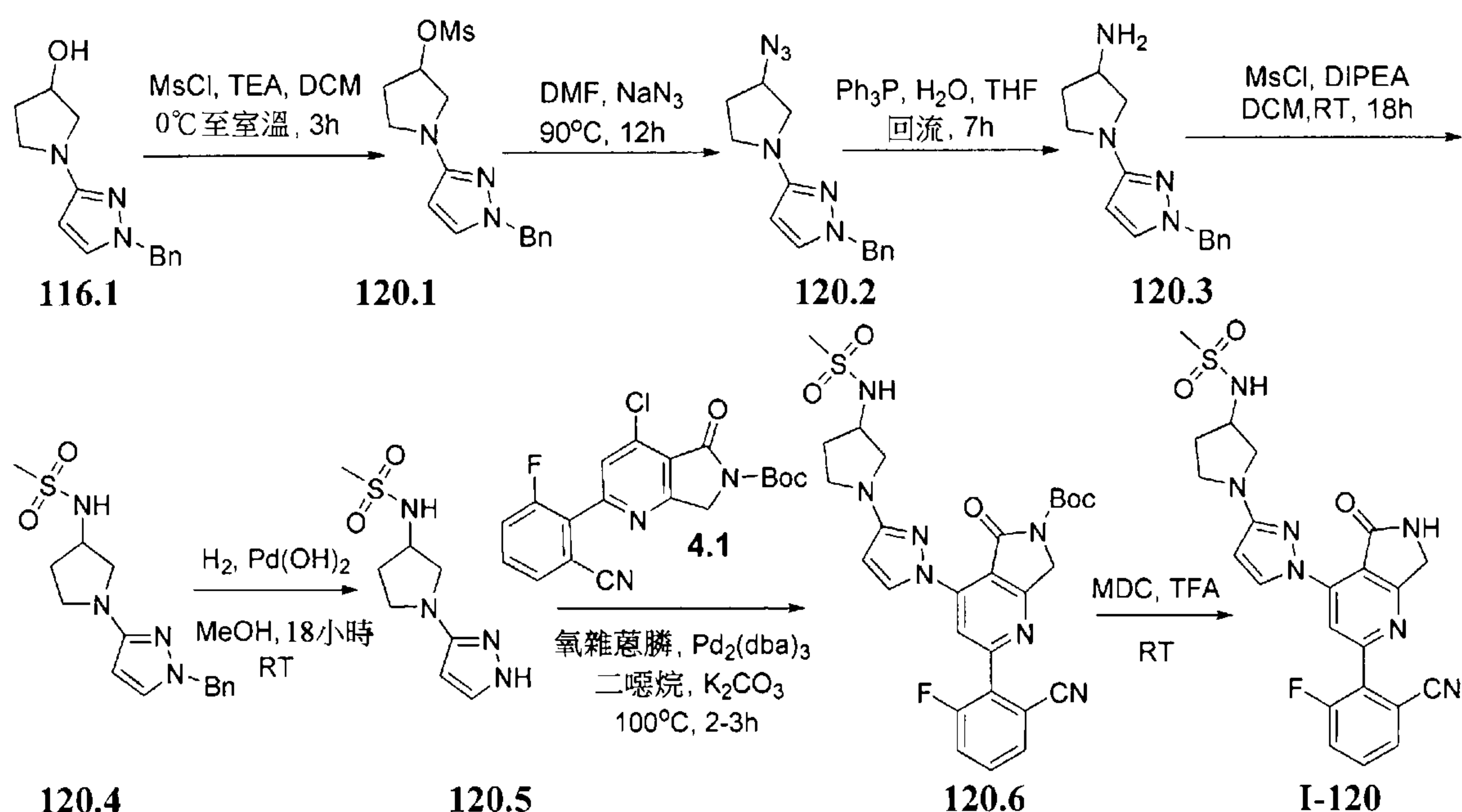
實例**119**. 合成**(R)-2-(4-(3-(3-胺基-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈**, **I-119**



化合物**I-119**使用關於實例**I-118**之程序由化合物**118.1**及**4.1**來製備。

MS(ES): m/z 486.18 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.75-9.74 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.84 (d, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.06-2.86 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 3H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 1H)。

實例120. 合成N-(1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-3-基)甲烷磺醯胺，I-120



合成化合物**120.1**. 在0℃下在氮氣下向**116.1** (1.0 g, 4.11 mmol, 1.0 eq)於DCM (20mL)中之溶液中添加三乙胺(1.44 ml, 10.3 mmol, 2.5 eq)且在室溫下攪拌混合物1h。使反應混合物冷卻至0℃且逐滴添加MsCl (0.66 ml, 8.50 mmol, 2.0 eq)，在室溫下攪拌3 h。反應完成時，將反應混合物轉移至冰中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，得到**120.1** (1.2 g, 90.90%)。MS(ES): m/z 322 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**120.2**. 在0℃下在氮氣下向**120.1** (1.2 g, 3.73 mmol, 1.0 eq)於DMF (20mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(0.970 g, 14.9 mmol, 4 eq)。

在100℃下攪拌反應混合物12h。反應完成時，將反應混合物轉移至冰中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析純化，得到純**120.2** (1.0 g，98.02%)。MS(ES): m/z 269 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**120.3**. 在0℃下向**120.2** (1 g，3.73 mmol，1.0 eq)於THF (50 mL)及水(8 ml)中之混合物中添加PPh₃ (1.91 g，7.29 mmol，2.0 eq)。在70℃下攪拌反應混合物7h。反應完成時；將反應混合物轉移至水中，用EtOAc萃取。合併有機層，用碳酸氫鈉溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**120.3** (0.8 g，88.88%)。MS(ES): m/z 243 $[M+H]^+$ 。

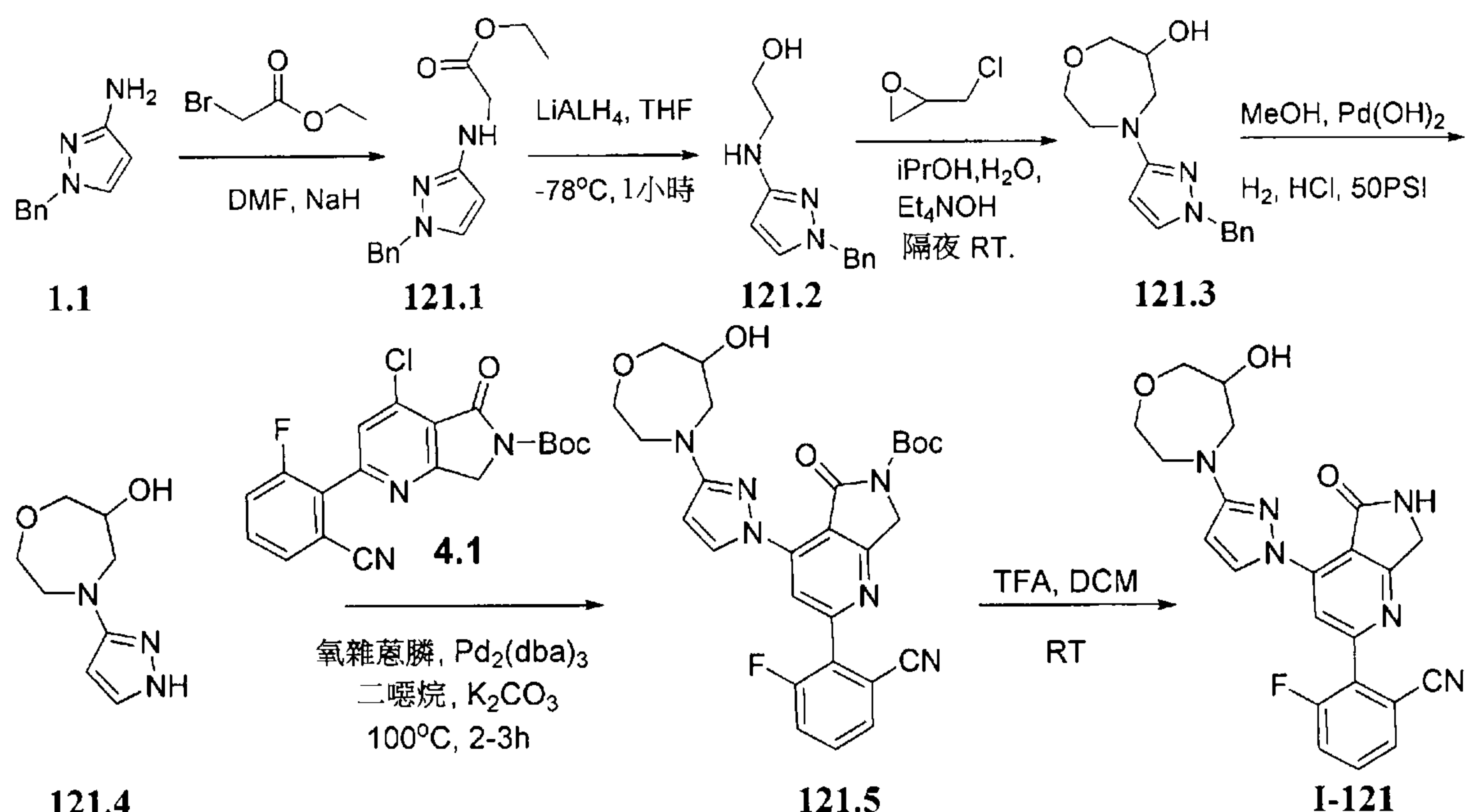
合成化合物**120.4**. 在0℃下向**120.3** (0.8 g，3.30 mmol，1 eq)於DCM (10mL)中之溶液中添加Et₃N (1.2 ml，8.36 mmol，2.53 eq)且在室溫下攪拌1h，之後在0℃下添加MsCl (0.54 ml，6.84 mmol，2.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物18 h。反應完成時；將反應混合物轉移至水中，用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**120.4** (1.0 g，94.33%)。MS(ES): m/z 321 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**120.5**. 向**120.4** (0.350 g，1.09 mmol，1.0 eq)於甲醇(5ml)中之溶液中，添加20%氫氧化鈮/木炭(0.270 g)及1N HCl (催化量)至反應物中。在氫氣下在30 psi下攪拌反應混合物15h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**120.5**. (0.280 g，72%)。MS(ES): m/z 231 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**120.6**. 化合物使用實例64中所述之程序來製備。

合成化合物**I-120**。化合物使用實例64中所述之程序來製備。(0.02 g, 30.3%)。MS(ES): m/z 482 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.79 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H)。

實例121. 合成3-氟-2-(4-(3-(6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-121**



合成化合物**121.1**。在0℃下向**1.1** (5.0 g, 28.8 mmol, 1.0 eq)於DMF (50.0mL)中之溶液中添加NaH (1.73 g, 43.3 mmol, 1 eq)。在室溫下攪拌反應物1 h，接著冷卻至0℃且逐滴添加溴乙酸乙酯(7.2 g, 43.2 mmol, 1.5 eq)。在室溫下攪拌混合物7 h。反應完成時，將混合物轉移至冰/水中，且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**121.1** (4.0 g, 52.77%)。MS(ES): m/z 260 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**121.2**. 在-78℃下在氬氣下向**121.1** (4.0 g, 15.43 mmol, 1.0 eq)於THF (40mL)中之溶液中逐滴添加LiAlH₄ (1.75 g, 46.3 mmol, 3 eq)。接著在室溫下攪拌反應物1h。反應完成時，將混合物轉移至冰中，接著用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析純化，得到**121.2** (3.2 g, 89.0%)。MS(ES): *m/z* 218 [M+H]⁺。

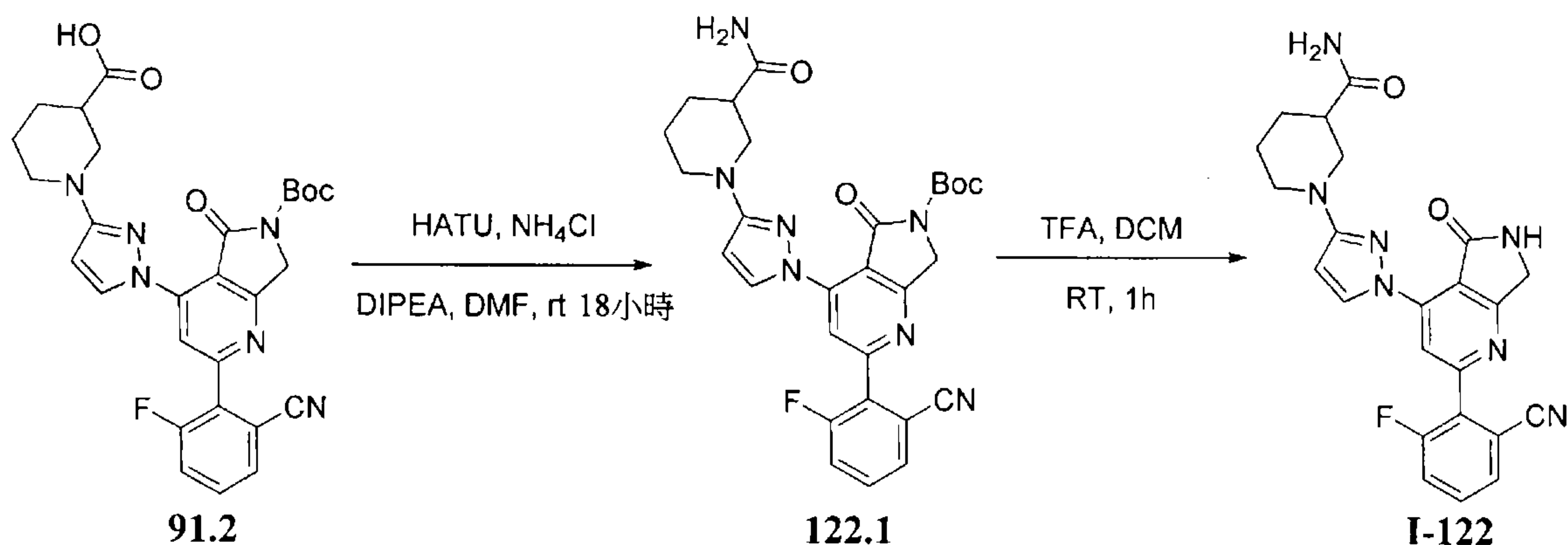
合成化合物**121.3**. 在0℃下向**121.2** (1.5 g, 0.69 mmol, 1.0 eq)於異丙醇(15.0 mL)及水(1.5ml)中之溶液中添加表氯醇(0.958 g, 10.35 mmol, 1.5 eq)且在室溫下攪拌反應混合物15 h。反應完成時，將混合物轉移至35% Et₄NOH溶液中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析純化，得到**121.3** (0.5 g, 26.6%)。MS(ES): *m/z* 274 [M+H]⁺。

合成化合物**121.4**. 向**121.3** (0.5 g, 1.82 mmol, 1.0 eq)於MeOH (5.0 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂ (0.1 g)及1N HCl (催化量)。在30 psi下(在氬氣下)攪拌反應混合物15 h。反應完成時，過濾反應混合物，減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**121.4**。(0.26 g, 77.6%)。MS(ES): *m/z* 184 [M+H]⁺。

合成化合物**121.5**. 化合物使用實例64中所述之程序由**121.4**來製備。

合成化合物**I-121**. 化合物使用實例64中所述之程序由121.5來製備。MS(ES): *m/z* 435 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.76 (d,1H), 9.09 (s,1H), 8.17 (d,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.31(d,1H), 4.96 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.96-3.88 (m,2H), 3.77-3.69 (m,3H), 3.65-3.57 (m,1H), 3.52-3.45 (m,2H), 3.28-3.21 (m,1H)。

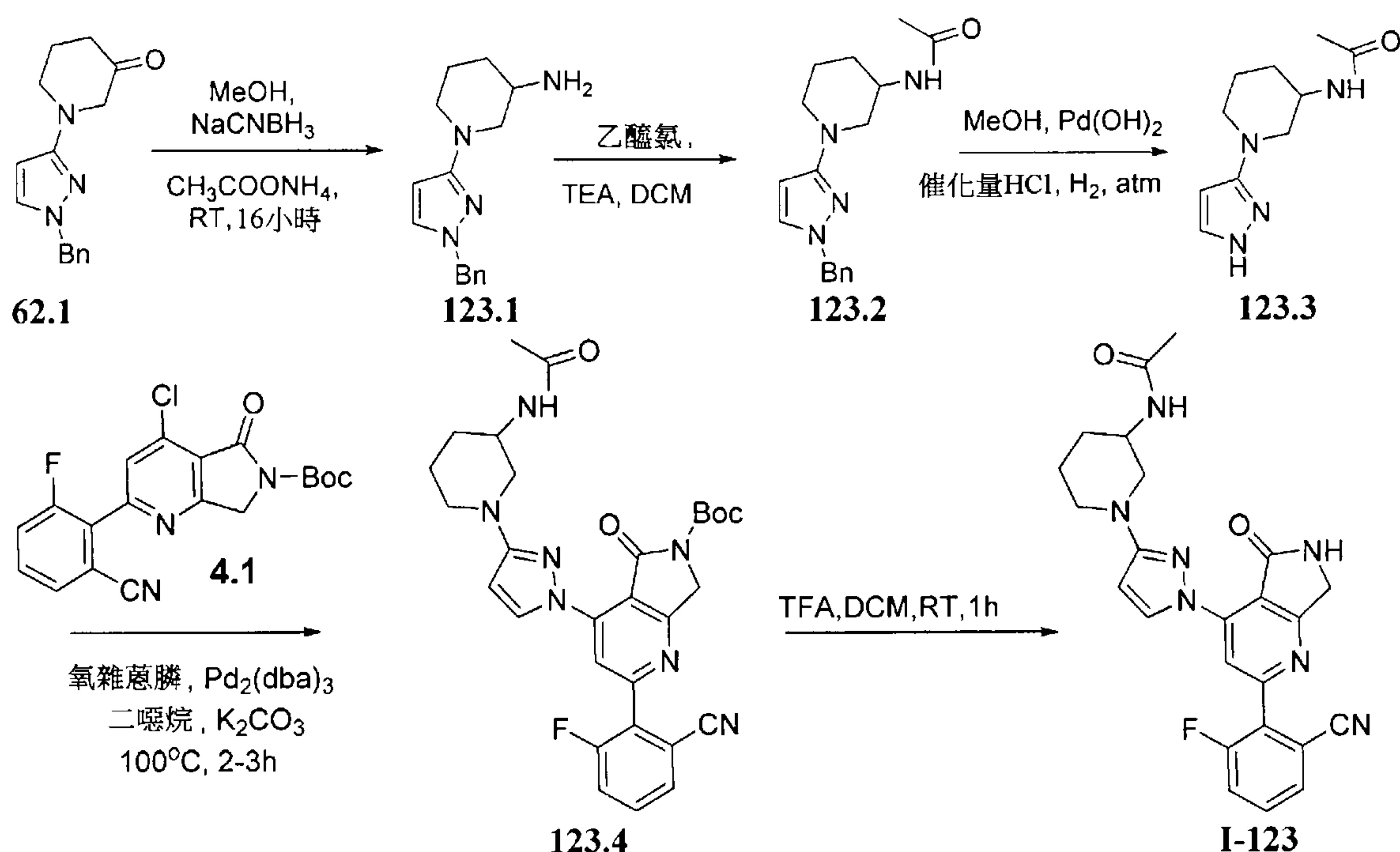
實例122. 合成1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-3-甲醯胺，I-122



合成化合物122.1. 將化合物91.2 (0.07 g, 0.012 mmol, 1.0 eq)溶解於DMF (1.0 mL)中且在0℃下依序添加HATU (0.09 g, 0.022 mmol, 1.2 eq)、NH₄Cl (0.009 g, 0.15 mmol, 1.2 eq)及DIPEA (0.033 g, 0.25 mmol, 2 eq)。在室溫下攪拌反應物16 h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中，且接著用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到122.1 (0.07 g, 90.0%)。MS(ES): *m/z* 546 [M+H]⁺。

合成化合物I-122. 化合物I-122使用實例64中所述之程序由化合物122.1來製備。MS(ES): *m/z* 446 [M+H]⁺; ¹H NMR (MeOD, 400 MHz): 9.71-9.70 (d,1H), 8.30-8.29 (d,1H), 7.80-7.78 (m,1H), 7.74-7.64 (m,2H), 6.27-6.26 (d,1H), 4.62-4.56 (m,2H), 4.04-4.01 (m,1H), 3.88-3.85 (m,1H), 3.05-2.99 (m,1H), 2.93-2.83 (m,1H), 2.61-2.58 (m,1H), 1.99-1.97 (m,1H), 1.80-1.76 (m,1H), 1.72-1.62 (m,2H)。

實例123. 合成N-(1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙醯胺，I-123



合成化合物**123.1**. 在0℃下向**62.1** (2 g, 7.8 mmol, 1.0 eq)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加NH₄OAc (6.0 g, 78.0 mmol, 10 eq)及NaCNBH₃ (1.0 g, 15 mmol, 2.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物16 h。反應完成時，將混合物轉移至水中且用DCM萃取，鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**123.1** (0.25 g, 12.45%)。MS(ES): *m/z* 257.35 [M+H]⁺。

合成化合物**123.2**. 在0℃下向**123.1** (0.25 g, 0.889 mmol, 1.0 eq)於DCM (10ml)中之溶液中添加Et₃N(0.17 g, 1.77 mmol, 2 eq)及AcCl (0.84 g, 1.08 mmol, 1.2 eq)。在室溫下攪拌反應混合物1 h。反應完成時，將混合物轉移至水中且用DCM萃取，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**123.2** (0.13 g, 48.6%)。MS(ES): *m/z* 299.32 [M+H]⁺。

合成化合物**123.3**. 向**123.2** (0.13 g, 0.435 mmol, 1.0 eq)於MeOH (5.0 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂ (0.06 g)及1 N HCl (觸媒量)。在40 psi之氫氣下攪拌反應混合物24h。反應完成時，過濾反應混合物。減壓移除溶

劑，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，以獲得**123.3**。(0.075 g，82.6%)。

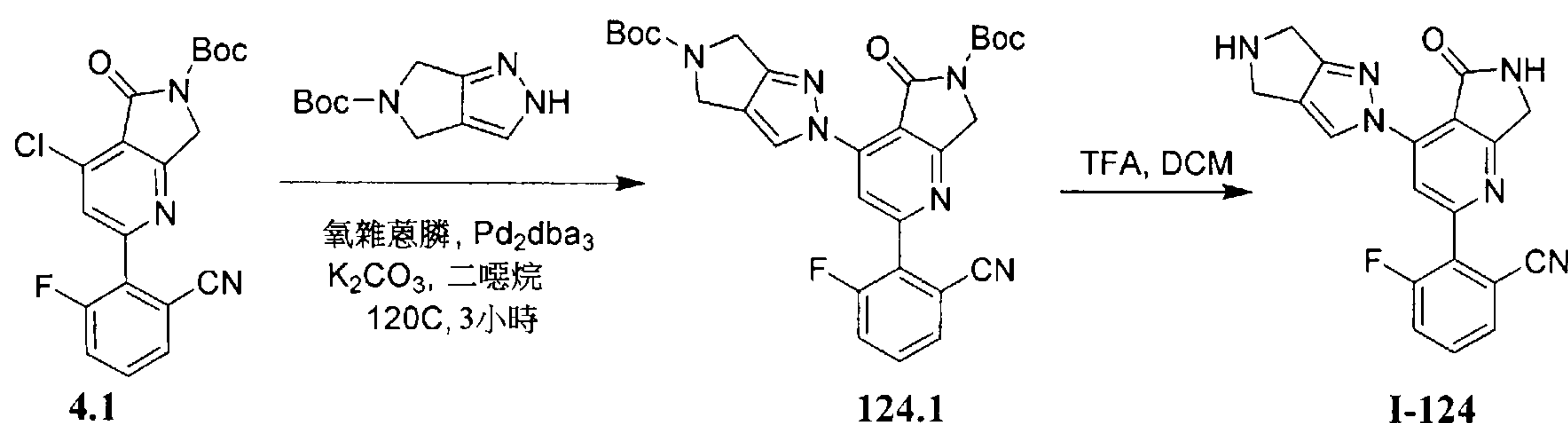
MS(ES): m/z 209.21 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**123.4**。化合物使用實例64中所述之程序由**123.3**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-123**。化合物使用實例64中所述之程序由**123.4**來製備。

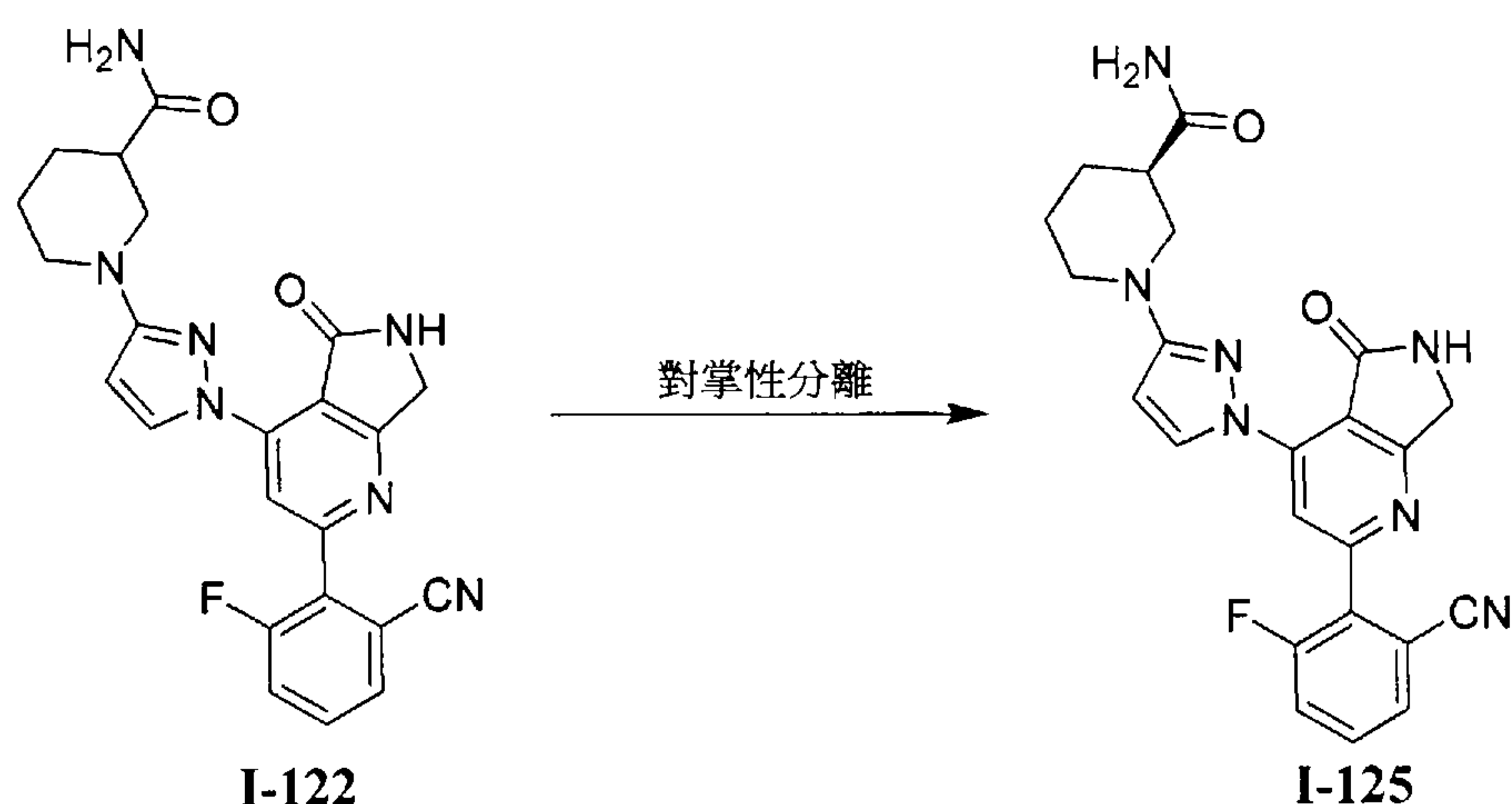
MS(ES): m/z 419.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.75-9.74 (d,1H), 9.12 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.92-7.87 (m,2H), 7.83-7.75 (m,2H), 6.35 (d,1H), 4.48 (s,2H), 3.76-3.74 (m,1H), 3.70-3.60 (m,2H), 2.92-2.87 (m,1H), 2.75-2.67 (m,1H), 1.80 (s,3H), 1.75-1.74 (m,2H), 1.57-1.54 (m,1H), 1.37-1.35 (m,1H)。

實例124. 合成**2-(4-(5,6-二羥基吡咯并[3,4-c]吡啶-2(4H)-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈**，**I-124**



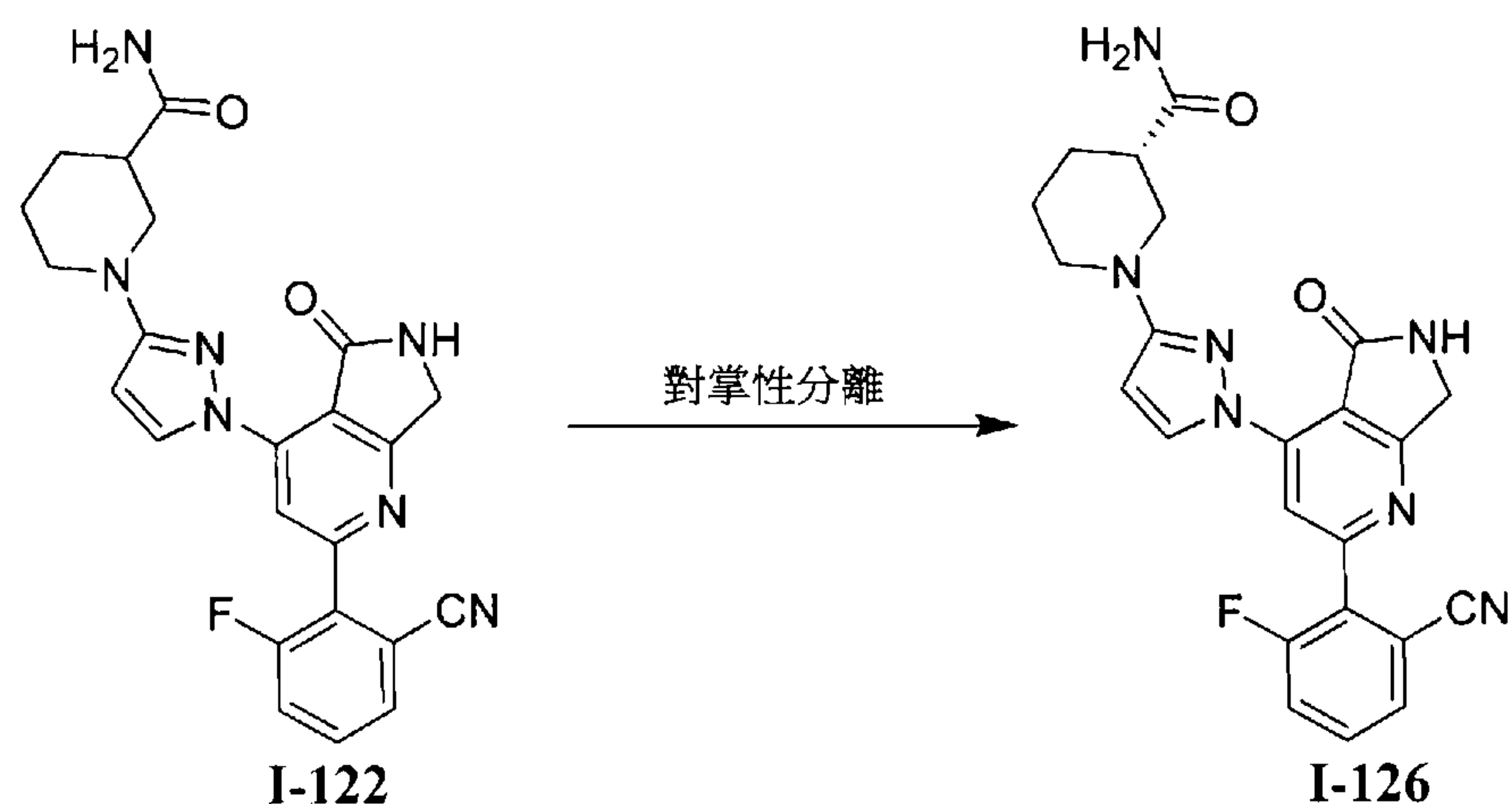
化合物**I-124**使用實例64中所述之程序由**4.1**及2,6-二羥基吡咯并[3,4-c]吡啶-5(4H)-甲酸第三丁酯來製備。MS(ES): m/z 461 $[M+H]^+$, LCMS 純度：100%，HPLC純度：99.14%， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.79 (s,1H), 9.57(s,1H), 9.30 (s,1H), 8.29 (d,1H), 7.94-7.92 (m,1H), 7.84-7.78 (m,2H), 4.57 (d,2H), 4.46-4.42 (m,4H)。

實例125. 合成**(R)-1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-3-甲醯胺**，**I-125**



化合物**I-125**藉由對掌性純化化合物**I-122**來製備。MS(ES): m/z 446 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.76-9.75 (d,1H), 9.11 (s,1H), 8.17 (s,1H), 7.91-7.81 (m,1H), 7.83-7.75 (m,2H), 7.36 (s,1H), 6.85 (s,1H), 6.40- 6.39 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.89-3.80 (m, 2H), 2.86-2.72 (m,2H), 2.38-2.32 (m,1H), 1.86-1.84 (m,1H), 1.70-1.68 (m,1H), 1.53-1.48 (m,2H)。

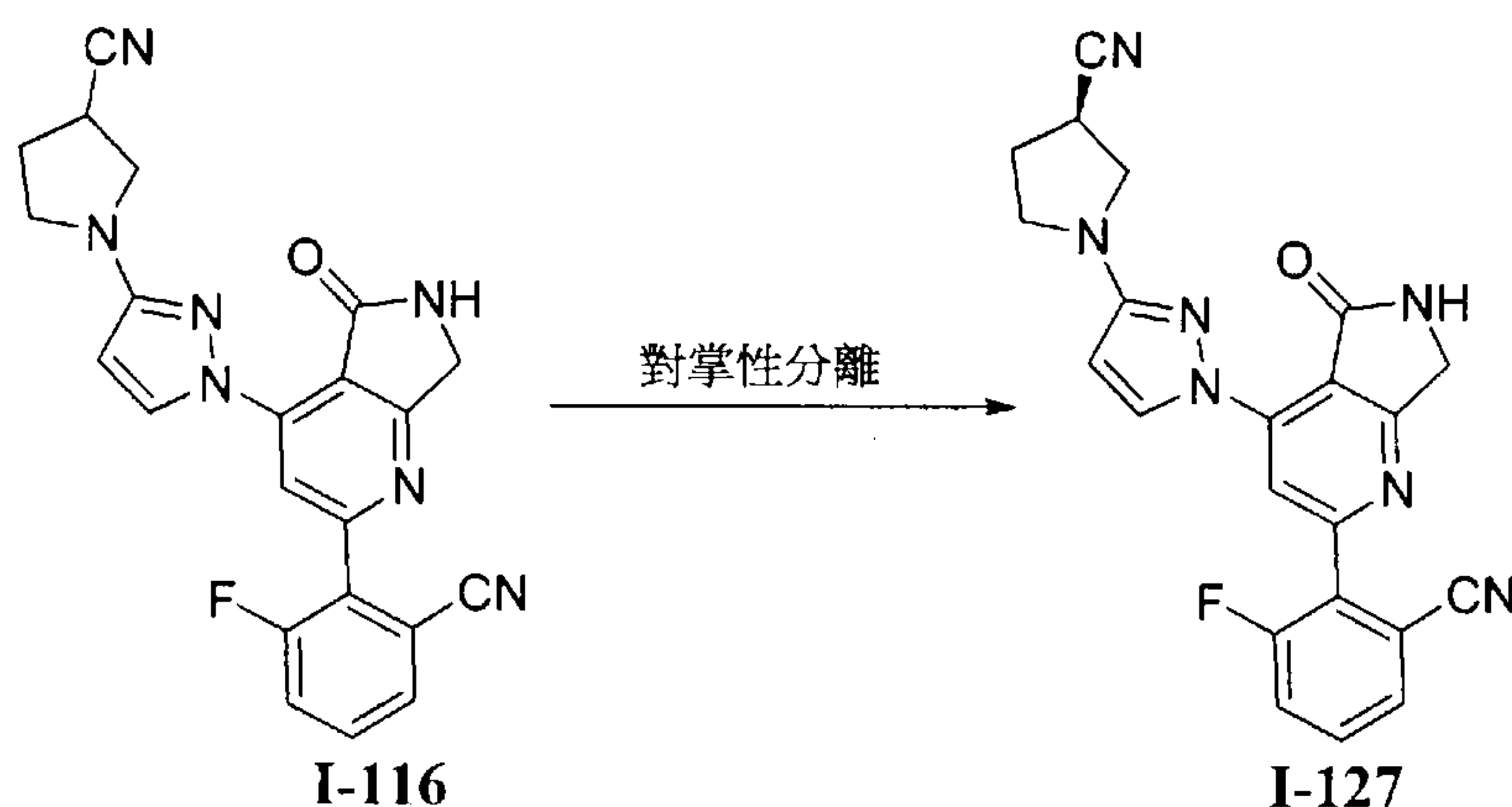
實例**126**. 合成(S)-1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)哌啶-3-甲醯胺，**I-126**



化合物**I-126**藉由對掌性純化化合物**I-122**來製備。MS(ES): m/z 446 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.76-9.75 (d,1H), 9.11 (s,1H), 8.17 (s,1H), 7.91-7.89 (m,1H), 7.82-7.74 (m,2H), 7.36 (s,1H), 6.85 (s,1H), 6.40- 6.39 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.88-3.80 (m, 2H), 2.86-2.66 (m,2H),

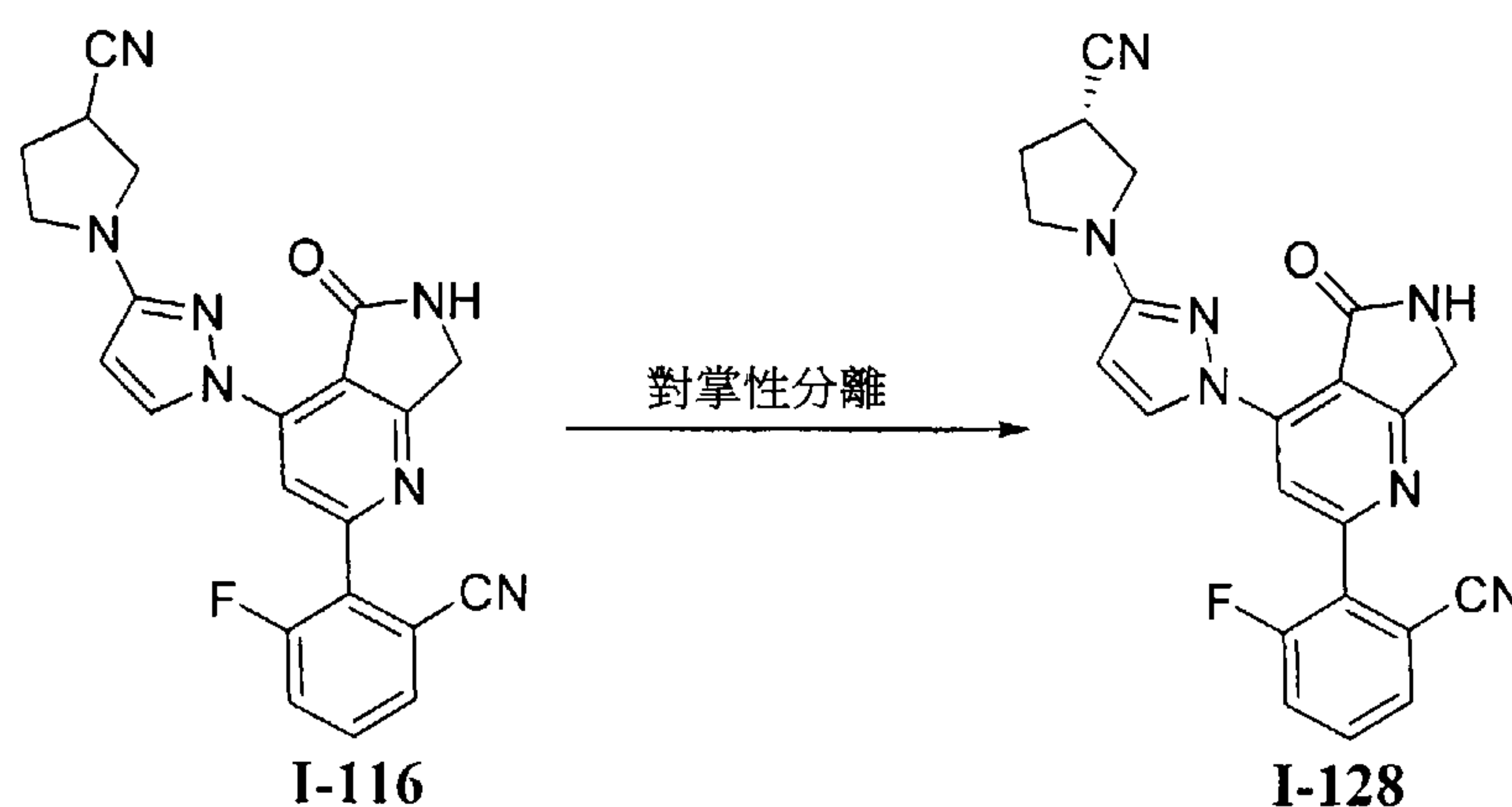
2.39-2.32 (m,1H), 1.88-1.85 (m,1H), 1.70-1.68 (m,1H), 1.53-1.48 (m,2H)。

實例127. 合成(R)-1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)吡咯啉-3-甲腈，I-127



化合物I-127藉由對掌性純化I-116來製備。MS(ES): m/z 414 $[M+H]^+$;
 ^1H NMR (MeOD, 400 MHz): 9.79 (d,1H), 9.13 (s,1H), 8.19 (d,1H),
 7.92-7.90 (m,1H), 7.83-7.75 (m,2H), 6.23 (d,1H), 4.50 (s,2H), 3.85-3.81
 (m,1H), 3.73-3.63 (m,2H), 3.56-3.52 (m,1H), 3.28-3.21 (m,1H), 2.74-2.34
 (m,2H)。

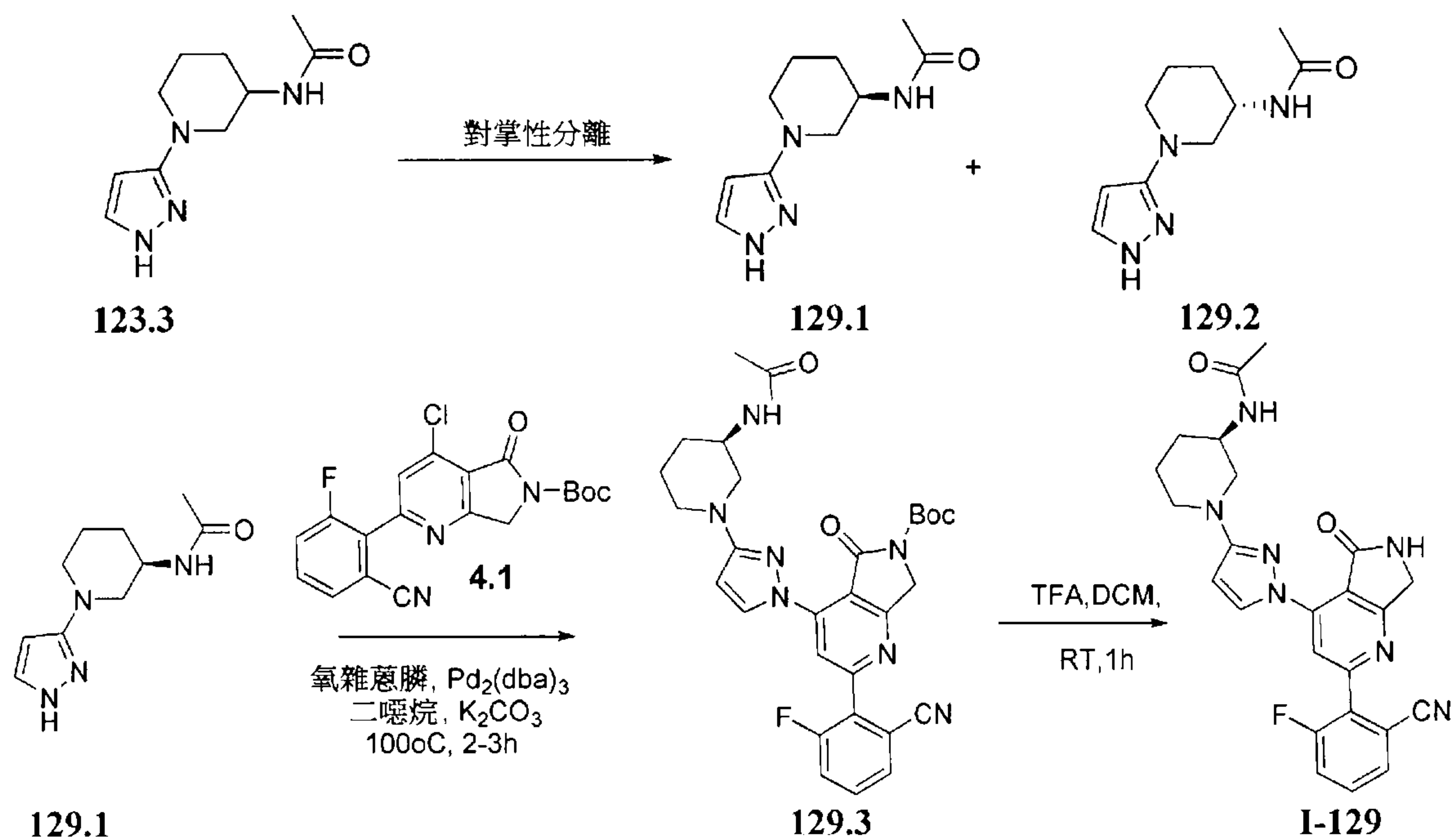
實例128. 合成(S)-1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)吡咯啉-3-甲腈，I-128



化合物I-128藉由對掌性純化I-116來製備。MS(ES): m/z 414 $[M+H]^+$;
 ^1H NMR (MeOD, 400 MHz): 9.79 (d,1H), 9.13 (s,1H), 8.19 (d,1H),
 7.92-7.90 (m,1H), 7.83-7.75 (m,2H), 6.23 (d,1H), 4.50 (s,2H), 3.85-3.81

(m,1H), 3.73-3.63 (m,2H), 3.56-3.52 (m,1H), 3.28-3.21 (m,1H), 2.74-2.34 (m,2H)。

實例129. 合成(R)-N-(1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-3-基)乙醯胺，I-129



合成化合物129.1及129.2. 化合物129.1及129.2藉由對掌性純化化合物123.3來製備。

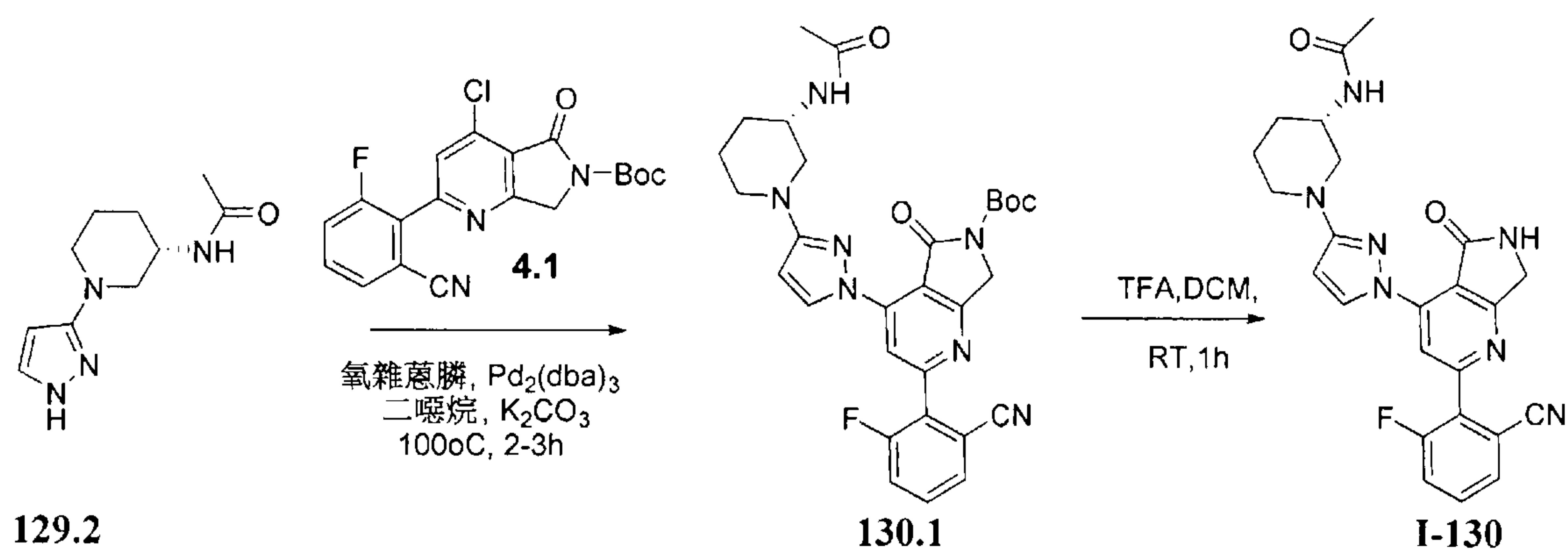
合成化合物129.3. 化合物使用實例64中所述之程序由129.1及4.1來製備。

合成化合物I-129. 化合物使用實例64中所述之程序由129.3來製備。

MS(ES): m/z 460.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.75-9.74 (d,1H), 9.12 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.92-7.87 (m,2H), 7.83-7.75 (m,2H), 6.35 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.76-3.74 (m,1H), 3.70-3.60 (m,2H), 2.93-2.87 (m,1H), 2.72-2.67 (m,1H), 1.80 (s,3H), 1.75-1.74 (m,2H), 1.57-1.54 (m,1H), 1.37-1.35 (m,1H)。

實例130. 合成(S)-N-(1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-

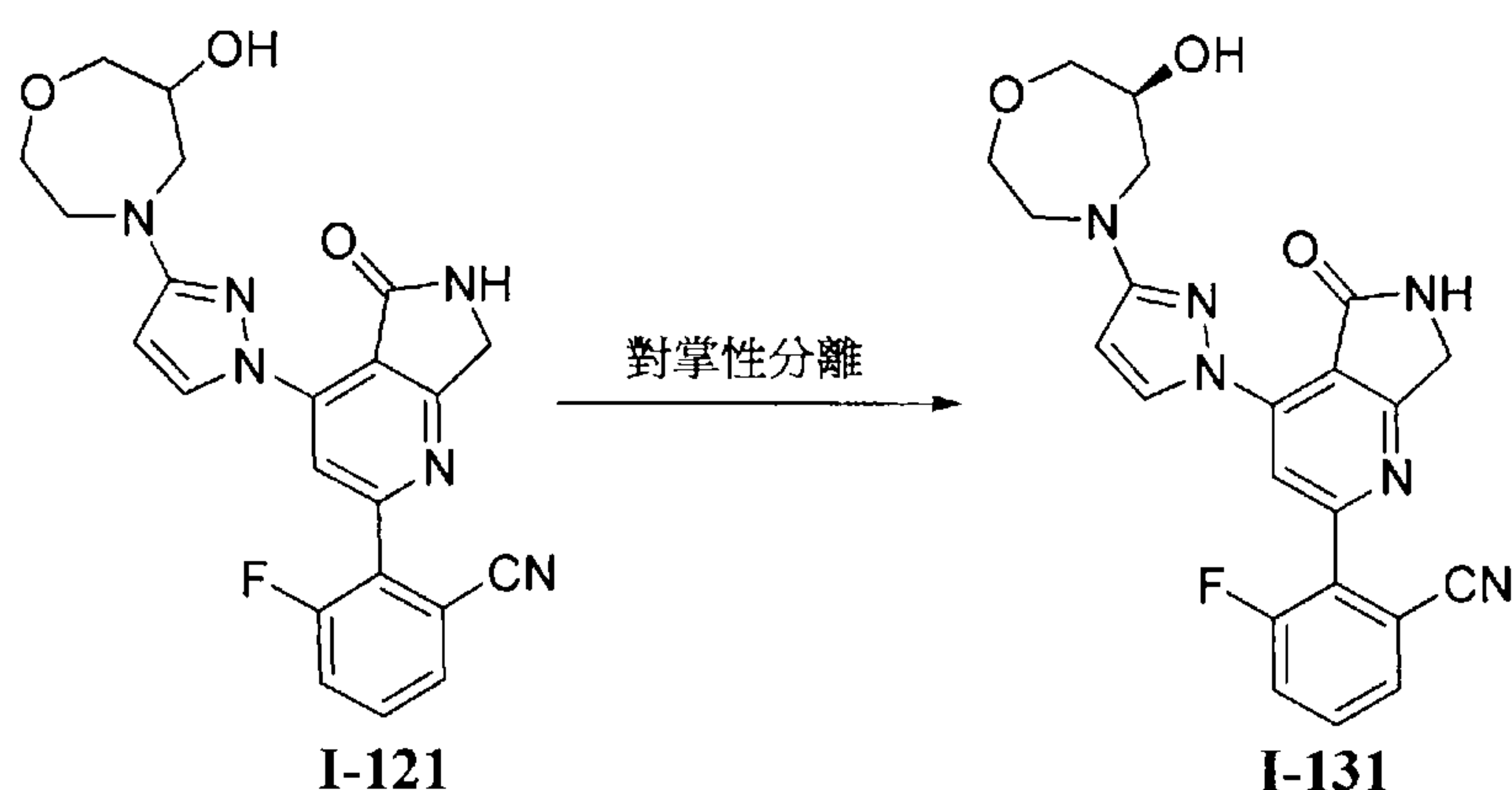
吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-3-基)乙醯胺，I-130



化合物I-130使用實例129中相關之程序由129.2及4.1來製備。

MS(ES): m/z 460.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.75-9.74 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.83-7.75 (m, 2H), 6.35 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.75-1.74 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 1H), 1.37-1.35 (m, 1H)。

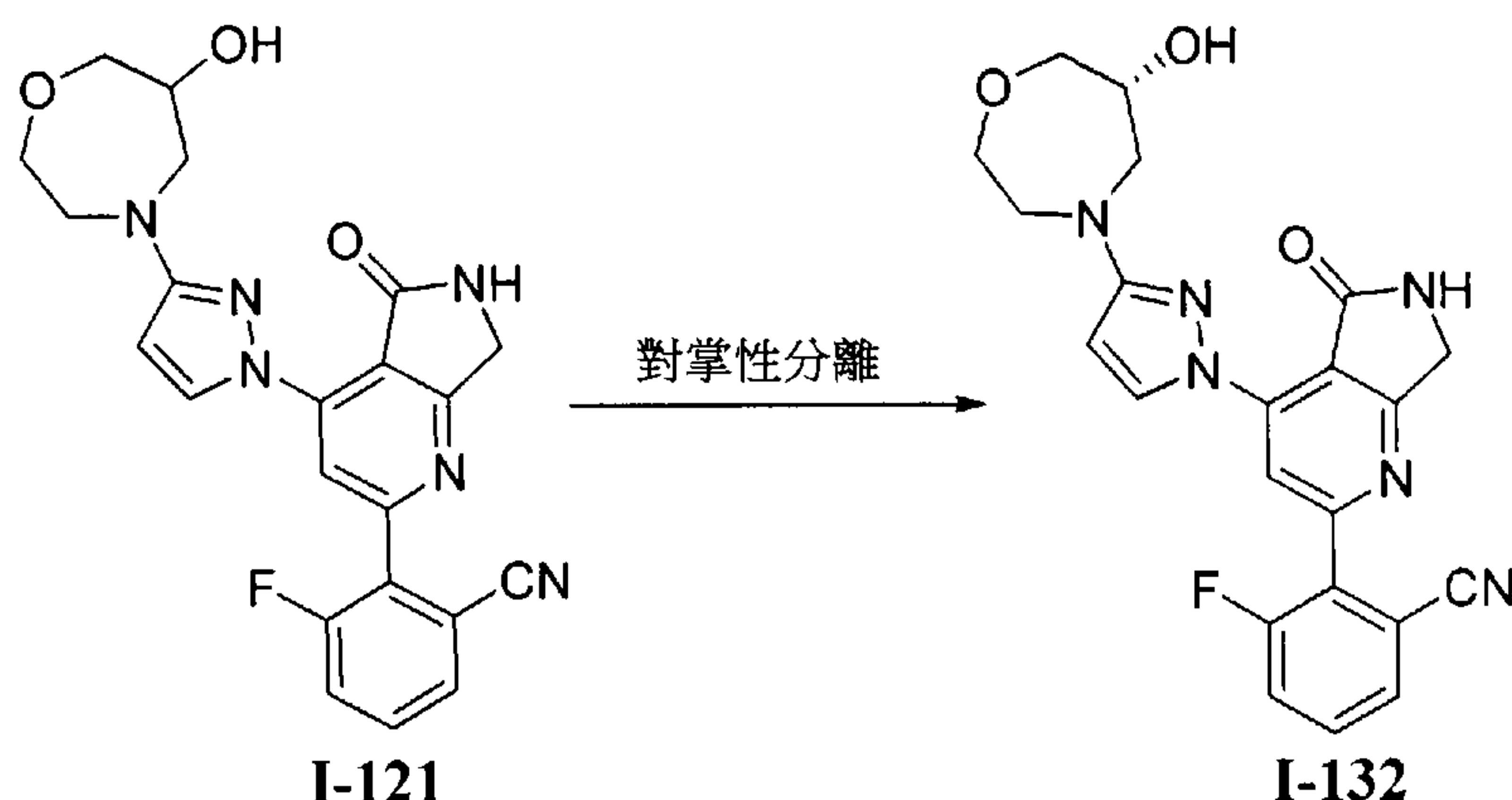
實例131. 合成(S)-3-氟-2-(4-(3-(6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-131



化合物I-131藉由對掌性純化化合物I-121來製備。MS(ES): m/z 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.76 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 3H), 3.65-3.57 (m, 1H),

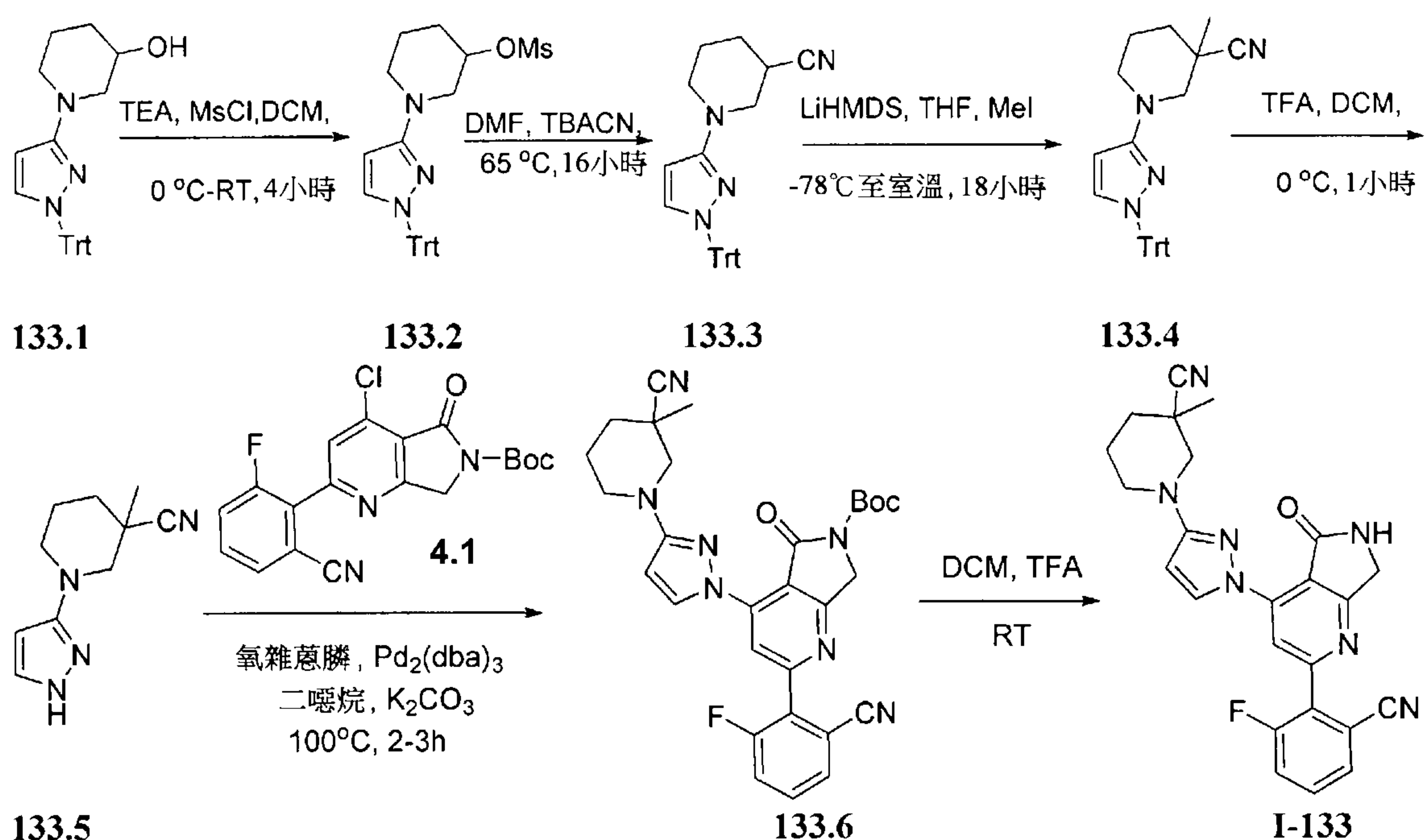
3.52-3.45 (m,2H), 3.28-3.21 (m,1H)。

實例132. 合成(R)-3-氟-2-(4-(3-(6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-132



化合物**I-132**藉由對掌性純化化合物**I-121**來製備。MS(ES): m/z 435 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.76 (d,1H), 9.10 (s,1H), 8.15 (d,1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.81-7.75 (m,2H), 6.31(d,1H), 4.96 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.96-3.88 (m,2H), 3.77-3.69 (m, 3H), 3.65-3.57 (m,1H), 3.52-3.45 (m,2H), 3.28-3.21 (m,1H)。

實例133. 合成1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)-3-甲基哌啶-3-甲腈，I-133



合成化合物**133.2**. 在0℃下向**133.1** (0.82 g, 2.0 mmol, 1.0 eq)及Et₃N (0.406 g, 4.02 mmol, 2 eq)於DCM (15.0 ml)中之溶液中添加MsCl。在室溫下攪拌反應混合物4 h。反應完成時；將混合物轉移至水中且用EtOAc萃取，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**133.2** (0.790 g, 81.4%)。MS(ES): *m/z* 488 [M+H]⁺。

合成化合物**133.3**. 在65℃下攪拌**133.2** (0.79 g, 1.62 mmol, 1.0 eq)及氰化四丁銨(0.872 g, 3.24 mmol, 2.0 eq)於CH₃CN (3.0 mL)中之混合物14h。反應完成時，將混合物轉移至水溶液中，接著用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到純**133.3** (0.47 g, 69.3%)。MS(ES): *m/z* 419 [M+H]⁺。

合成化合物**133.4**. 在-78℃下向**133.3** (0.2 g, 0.478 mmol, 1 eq)於THF (2.0 ml)中之溶液中添加LHMDS (1.2 ml, 1.2 mmol, 2.5 eq)。在0℃下逐滴添加MeI (0.82 g, 0.57 mmol, 1.2 eq)。在室溫下攪拌反應混合物15 h。反應完成時，將混合物轉移至水中，接著用EtOAc萃取。合併有機層，用

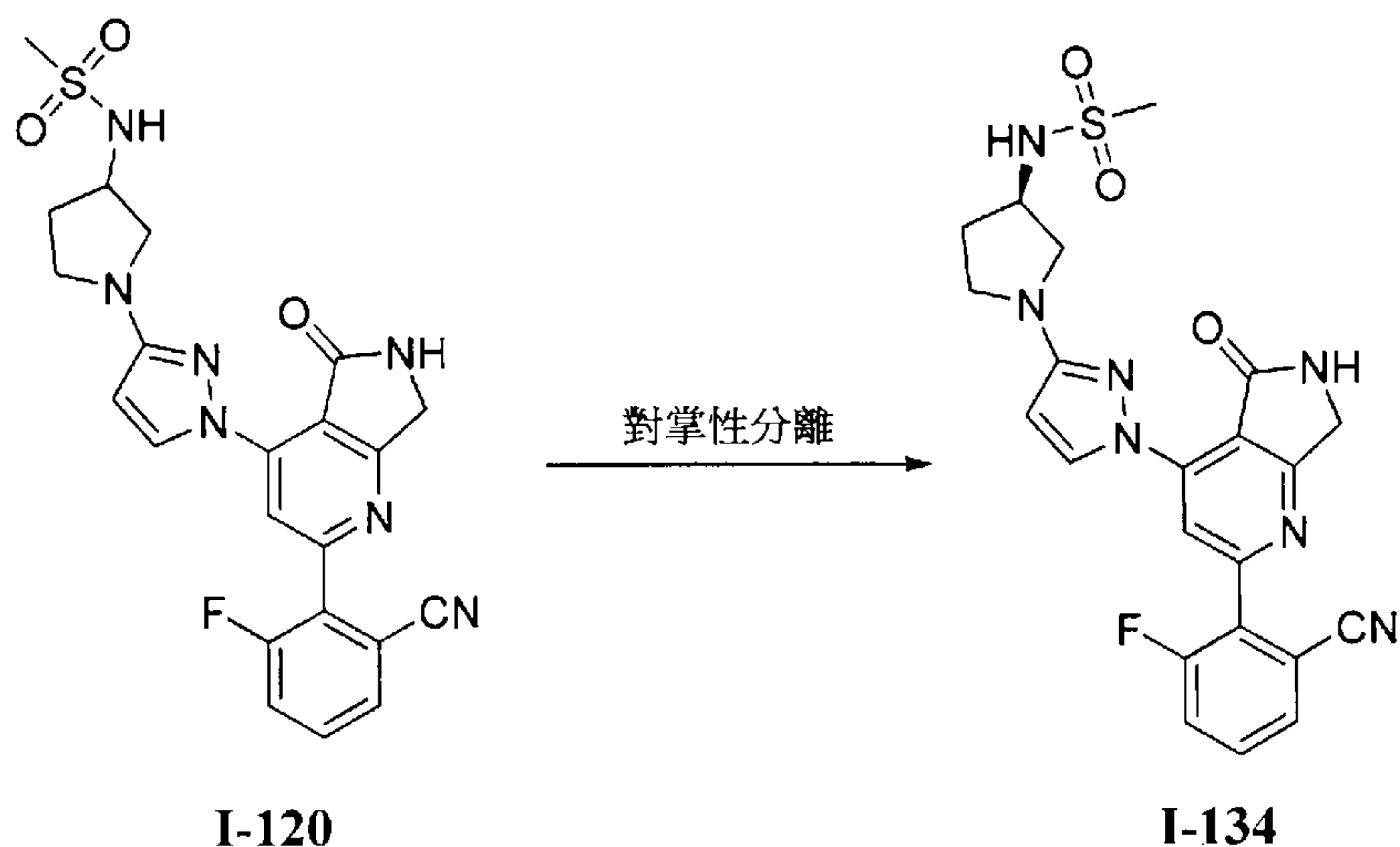
鹽水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**133.4** (0.12 g, 60.0%)。MS(ES): m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**133.5**. 向**133.54** (0.12 g, 0.27 mmol, 1.0 eq)於DCM (1mL)中之溶液中添加TFA (0.1 ml)。在 0°C 下攪拌反應混合物2小時。反應完成時，將混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**133.5**. (0.01 g, 20.0%)。MS(ES): m/z 191 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**133.6**. 化合物**133.6**使用實例64中所述之程序由化合物**133.5**及**4.1**來製備。

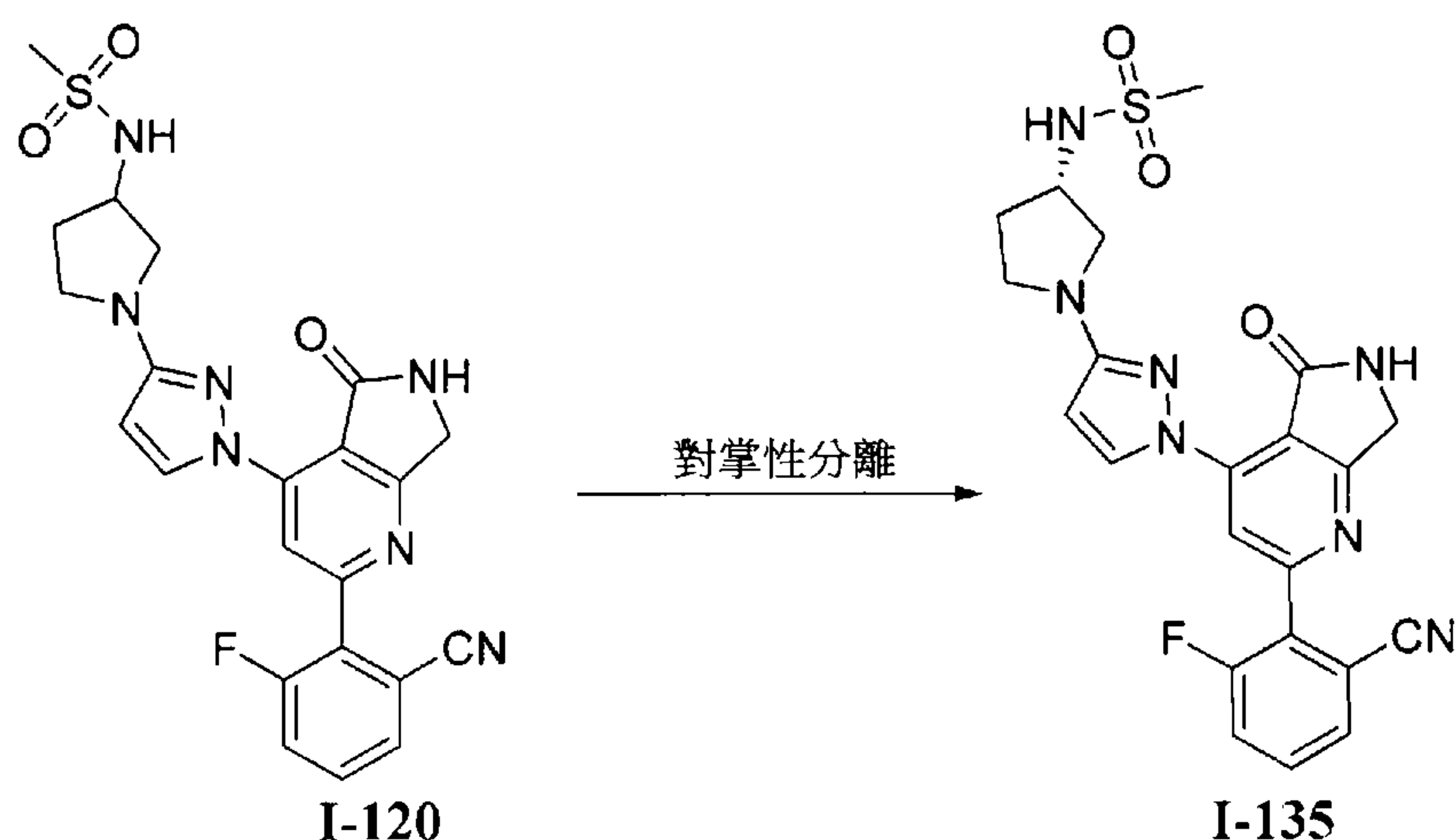
合成化合物**I-133**. 化合物**I-133**使用實例64中所述之程序由化合物**133.6**來製備。MS(ES): m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.73-9.72 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 6.28-6.26 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 3H), 1.27-1.17 (m, 3H)。

實例134. 合成(R)-N-(1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)吡咯啶-3-基)甲烷磺醯胺，**I-134**



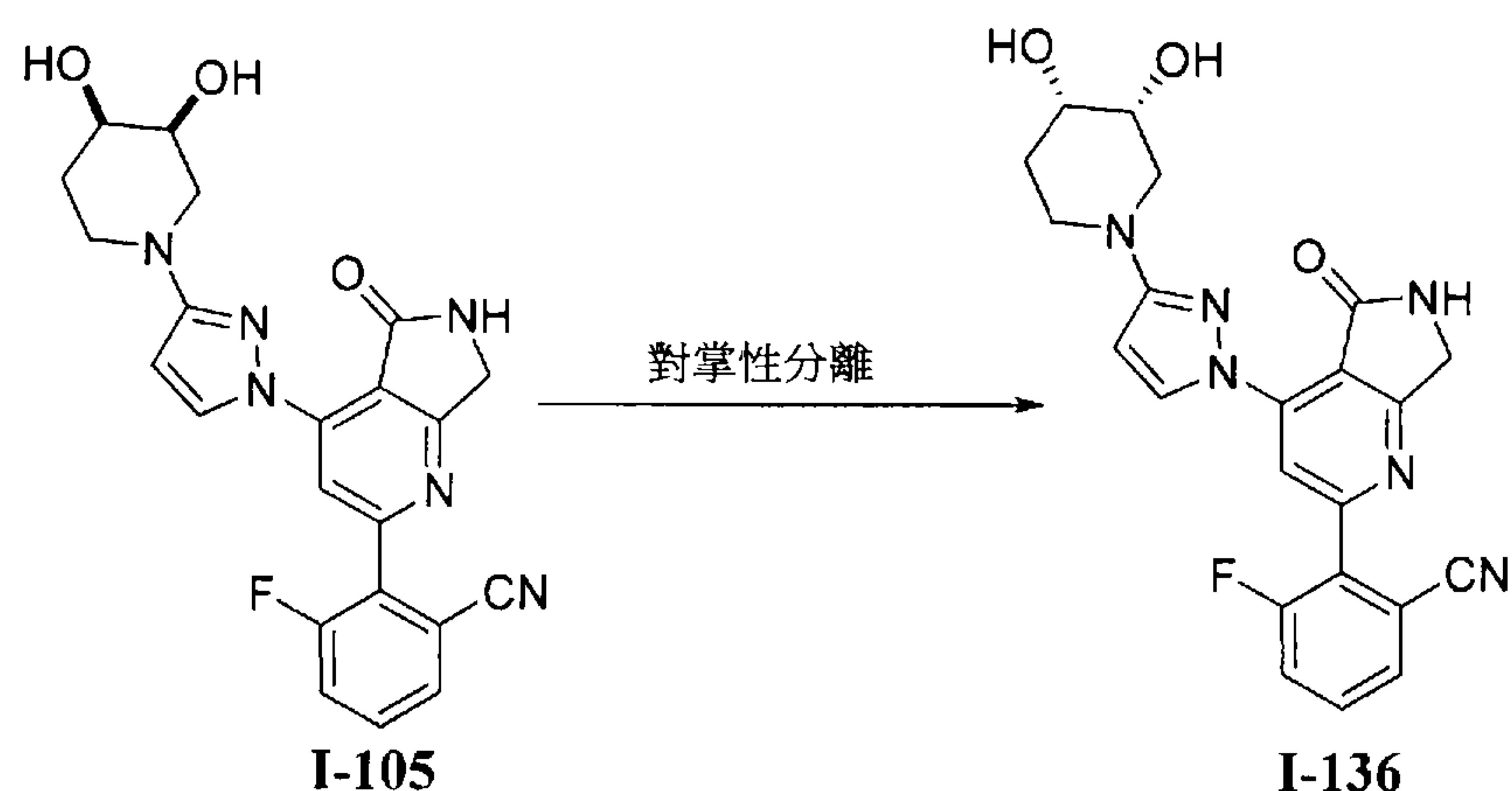
化合物藉由對掌性純化化合物 **I-120** 來製備。MS(ES): m/z 482 $[M+H]^+$, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.79 (d,1H), 9.11 (s,1H), 8.17 (s,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.83-7.74 (m,2H), 7.43 (d,1H), 6.17 (d,1H), 4.49 (d,2H), 4.05-4.00 (m,1H), 3.66-3.62 (m,1H), 3.50-3.44 (m,1H), 3.37-3.35 (m,1H), 3.24-3.20 (m,1H), 2.97 (s,3H), 2.24-2.18 (m,1H), 1.99-1.92 (m,1H)。

實例135. 合成(S)-N-(1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)吡咯啶-3-基)甲磺醯胺，**I-135**



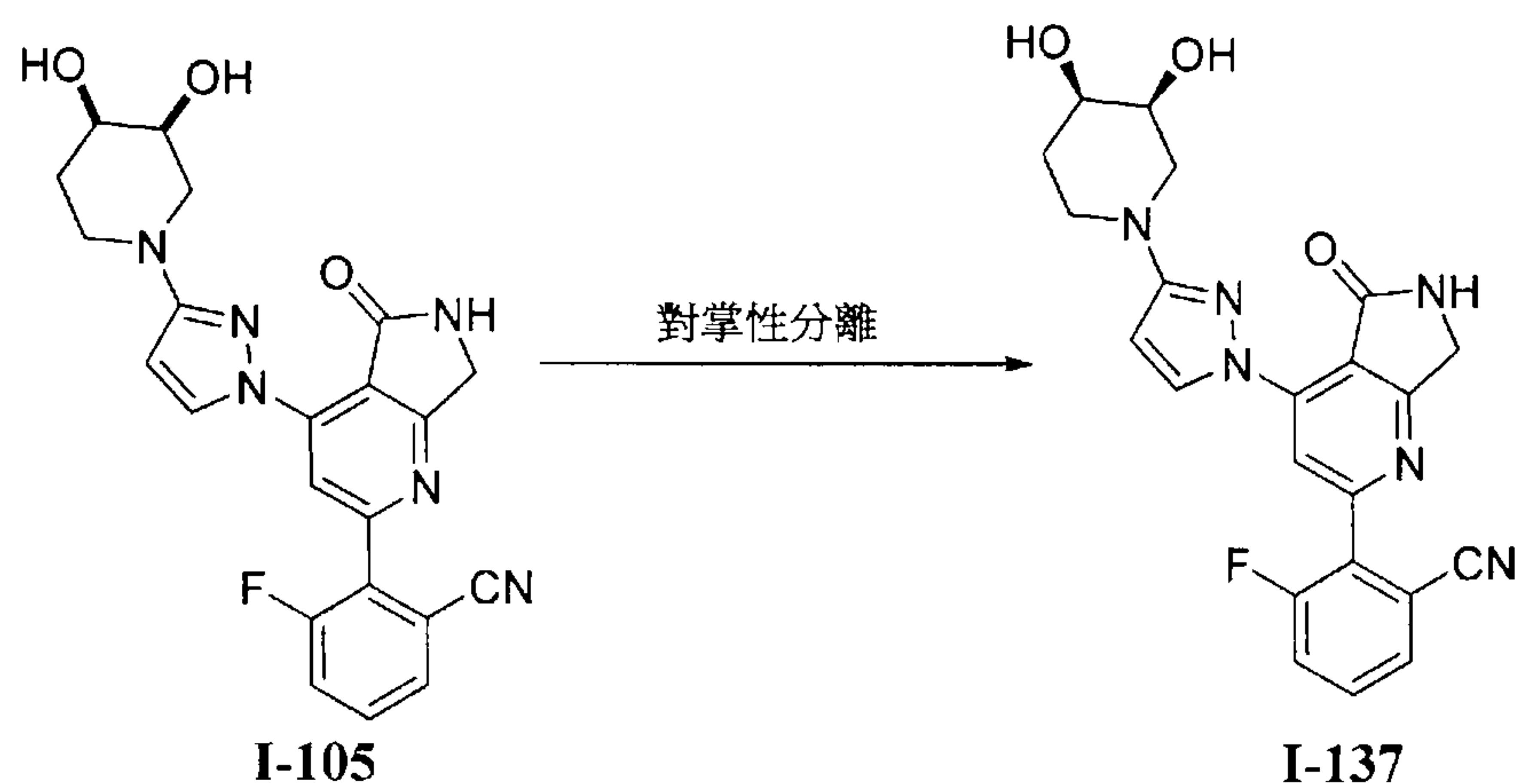
化合物藉由對掌性純化化合物 **I-120** 來製備。MS(ES): m/z 482 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.78 (d,1H), 9.11 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.91-7.90 (m,1H), 7.81-7.77 (m,2H), 7.43 (d,1H), 6.17 (d,1H), 4.48 (d,2H), 4.05-4.00 (m,1H), 3.66-3.62 (m,1H), 3.50-3.44 (m,1H), 3.37-3.35 (m,1H), 3.24-3.20 (m,1H), 2.97 (s,3H), 2.24-2.18 (m,1H), 1.99-1.92 (m,1H)。

實例136. 合成2-(4-(3-((3R,4S)-3,4-二氫吡啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈，**I-136**



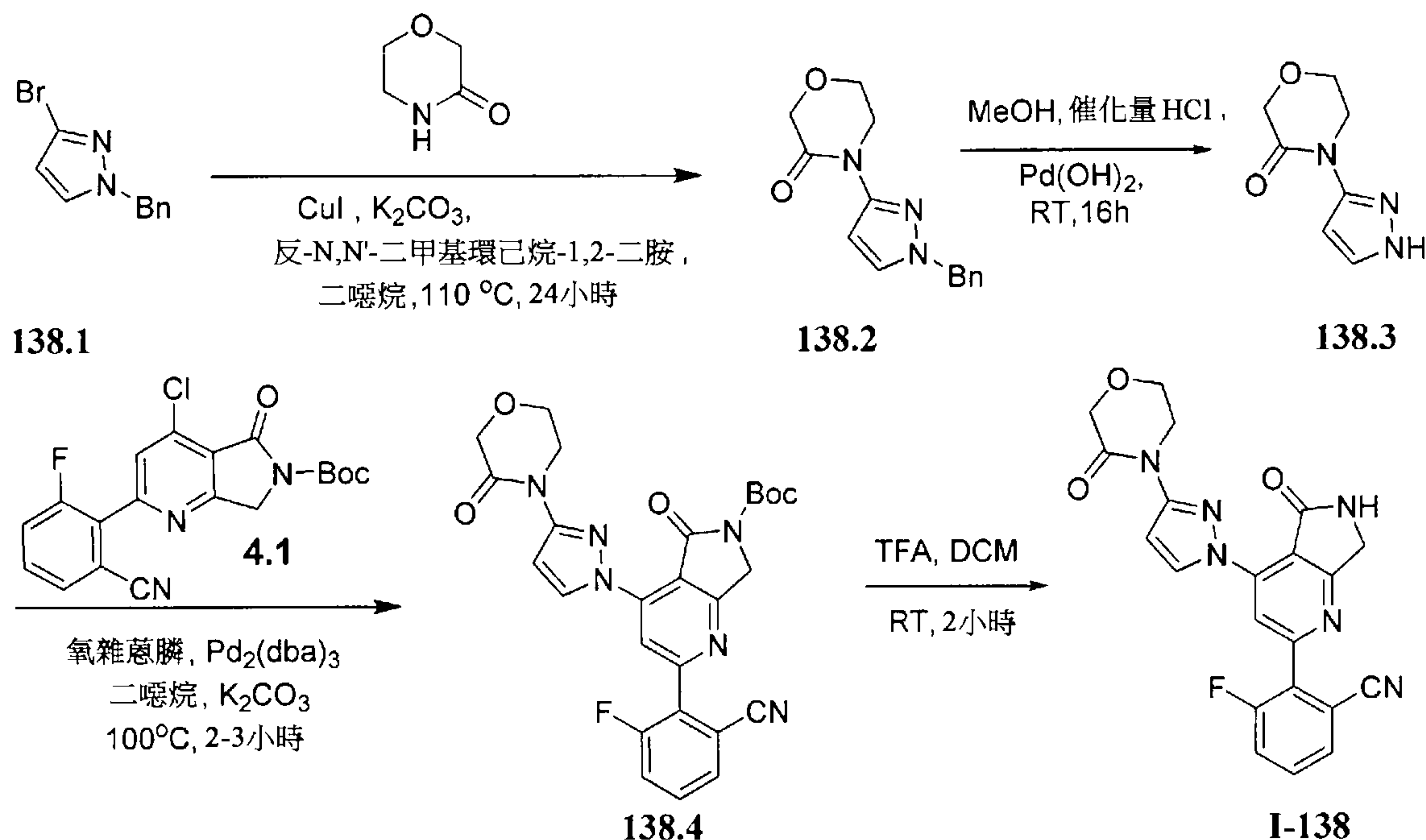
化合物**I-136**藉由對掌性分離化合物**I-105**來製備。MS(ES): m/z 435.33 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.76 (s,1H), 9.10 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.347-6.34 (d,1H), 4.63-4.62 (d, 1H), 4.53-4.52 (d,1H), 4.49 (s, 2H), 3.74-3.73 (m,1H), 3.58 (m,1H), 3.28-3.21 (m,4H), 1.76-1.73 (m,1H), 1.62 (m,1H)。

實例137. 合成2-(4-(3-((3S,4R)-3,4-二氫吡啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈，**I-137**



化合物**I-137**藉由對掌性純化**I-105**來製備。MS(ES): m/z 435.38 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.76-9.75 (d,1H), 8.16 (s,1H), 7.91-7.89 (m,1H), 7.83-7.33 (m,2H), 4.65-4.64 (d,1H), 4.55-4.54 (d,1H), 4.49 (s,2H), 4.36-4.35 (d,1H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.59 (m,1H), 3.31-3.16 (m,3H), 1.78-1.74 (m,1H), 1.64-1.59 (m,1H)。

實例138. 合成3-氟-2-(5-側氧基-4-(3-(3-側氧基(N-嗎啉基))-1H-吡唑-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-138



合成化合物**138.2**. 在室溫下向**138.1** (0.5 g, 1.76 mmol, 1.0 eq)於DMSO (5.0 ml)中之溶液中添加嗎啉-3-酮(0.266 g, 2.63 mmol, 1.5 eq)、CuI (0.033 g, 0.17 mmol, 0.1 eq)、K₂CO₃ (0.6 g, 4.40 mmol, 2.5 eq)及反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.012 g, 0.81 mmol, 0.05 eq)。在110°C下攪拌反應混合物18小時。反應完成時，將混合物傾入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**138.2** (0.55 g, 74.1%)。MS(ES): *m/z* 258 [M+H]⁺。

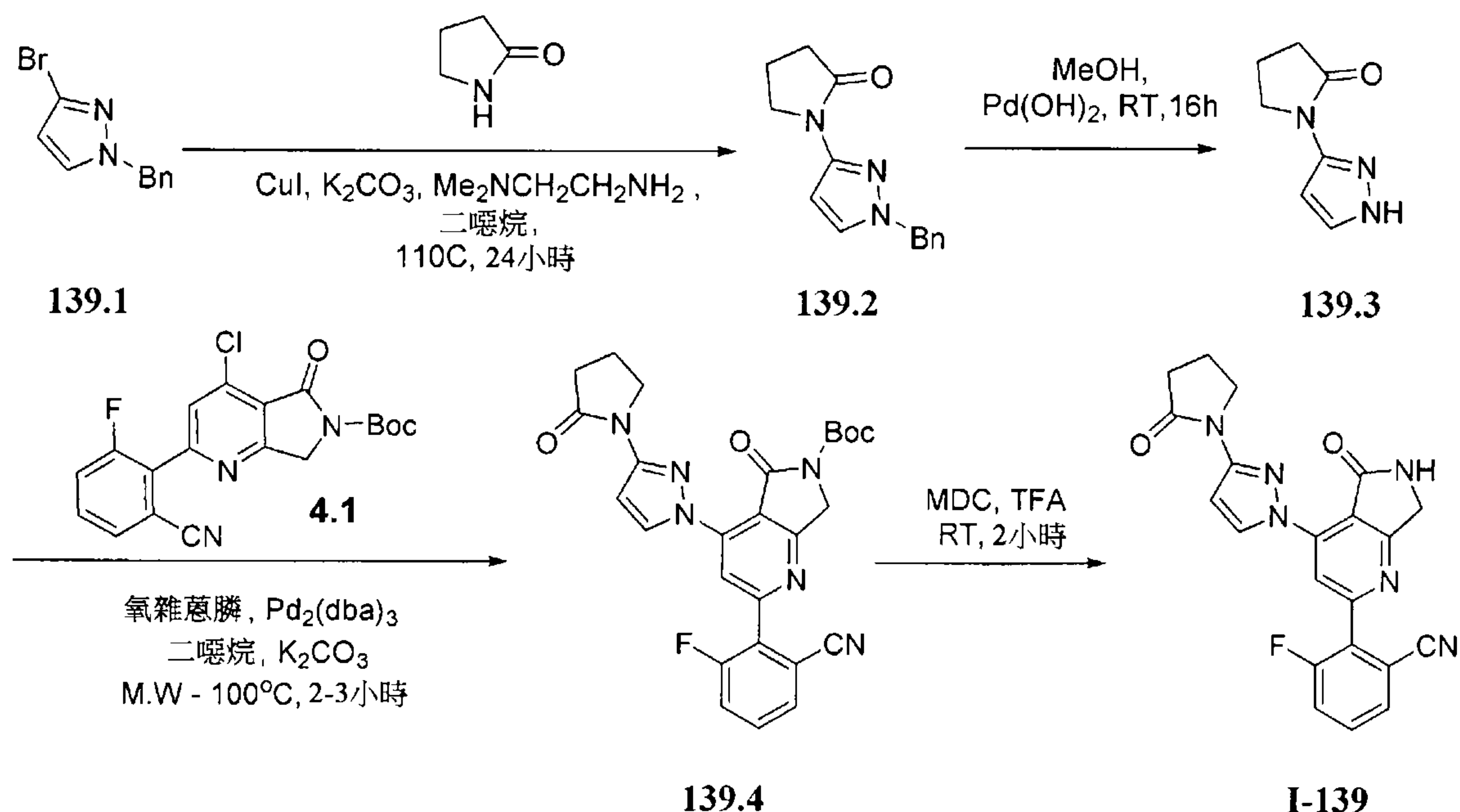
合成化合物**138.3**. 向**138.2** (0.5 g, 1.94 mmol, 1.0 eq)於MeOH (5.0 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂/C (0.75 g)及1.0 N HCl (催化量)。在40 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物3 h。反應完成時，過濾反應混合物，接著減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**138.2**。(0.15 g, 46.29%)。MS(ES): *m/z* 168 [M+H]⁺。

合成化合物**138.4**。化合物使用實例64中所述之程序由**138.3**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-138**。化合物使用實例64中所述之程序由**138.4**來製備。

MS(ES): m/z 419 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.76 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.03-3.99 (m, 4H)。

實例139. 合成3-氟-2-(5-側氧基-4-(3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈 **I-139**



合成化合物**139.2**。在室溫下向**139.1** (0.5 g, 1.75 mmol, 1.0 eq)於二噁烷(5 ml)中之溶液中添加吡咯啶-2-酮(0.178 g, 2.09 mmol, 1.2 eq)、CuI (0.016 g, 0.08 mmol, 0.05 eq)、K₂CO₃ (0.723 g, 5.20 mmol, 4.4 eq)及反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.007 g, 0.08 mmol, 0.05 eq)且在110℃下攪拌反應混合物24 h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**139.2** (0.250 g, 59.38%)。MS(ES):

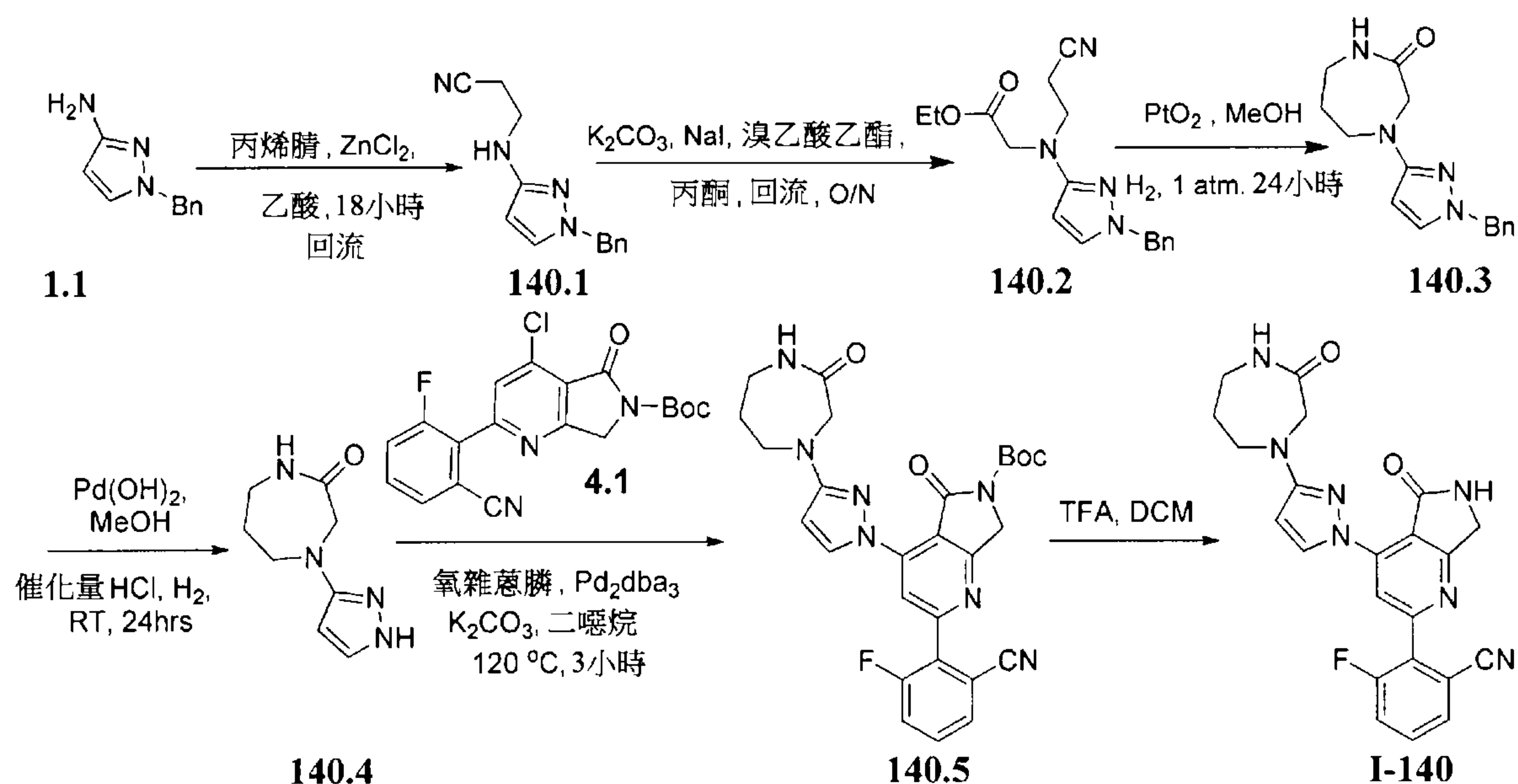
m/z 242 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**139.3**。向**139.2** (0.250 g, 1.03 mmol, 1.0 eq)於MeOH (5mL)中之溶液中，添加20%氫氧化鈣/木炭(0.75 g)及1N HCl (催化量)至反應物中。在氫氣下在40 psi下攪拌反應混合物3h。反應完成時，過濾反應混合物。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**139.2** (0.090 g, 57.69%)。MS(ES): m/z 152 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**139.4**。化合物使用實例64中所述之程序來製備。

合成化合物**I-139**。化合物使用實例64中所述之程序由**139.4**來製備。(0.035 g, 35.35%)。MS(ES): m/z 403 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.78 (s,1H), 9.25 (s,1H), 8.26 (s,1H), 7.94-7.92 (m,1H), 7.85-7.75 (m,2H), 7.10 (d,1H), 4.54 (d,2H), 4.05-3.90 (m,2H), 2.67-2.53 (m,2H), 2.13-2.08 (m,2H)。

實例**140**。合成**3-氟-2-(5-側氧基-4-(3-(3-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-1H-吡啶-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-140**



合成化合物**140.1**。在0℃下向**1.1** (5.0 g, 28.9 mmol, 1.0 eq)及 $ZnCl_2$ (0.393 g, 2.8 mmol, 0.1 eq)於水(10.0 mL)中之溶液中添加丙烯腈(2.29 g,

43.3 mmol, 1.5 eq)。在110°C下攪拌反應物18 h。反應完成時，將反應混合物傾入水中，接著用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**140.1** (1.6 g, 24.4%)。MS(ES): *m/z* 228 [M+H]⁺。

合成化合物**140.2**. 在0°C下向**140.1** (1.6 g, 7.04 mmol, 1.0 eq)於丙酮(12mL)中之溶液中添加NaI (0.211 g, 1.40 mmol, 0.2 eq)及K₂CO₃ (1.9 g, 13.7 mmol, 2.0 eq)。在0°C下緩慢添加溴乙酸乙酯(1.7 g, 10.57 mmol, 1.5 eq)，在56°C下攪拌反應物15 h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中，接著用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**140.2** (1.0 g, 45.7%)。MS(ES): *m/z* 313 [M+H]⁺。

合成化合物**140.3**. 向**140.2** (1.0 g, 3.20 mmol, 1.0 eq)於MeOH (12.0 mL)中之溶液中添加PtO₂ (0.4 g)。在氫氣下在40 psi下攪拌反應混合物15h。反應完成時，過濾混合物。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**140.3** (0.45 g, 52.02%)。MS(ES): *m/z* 271 [M+H]⁺。

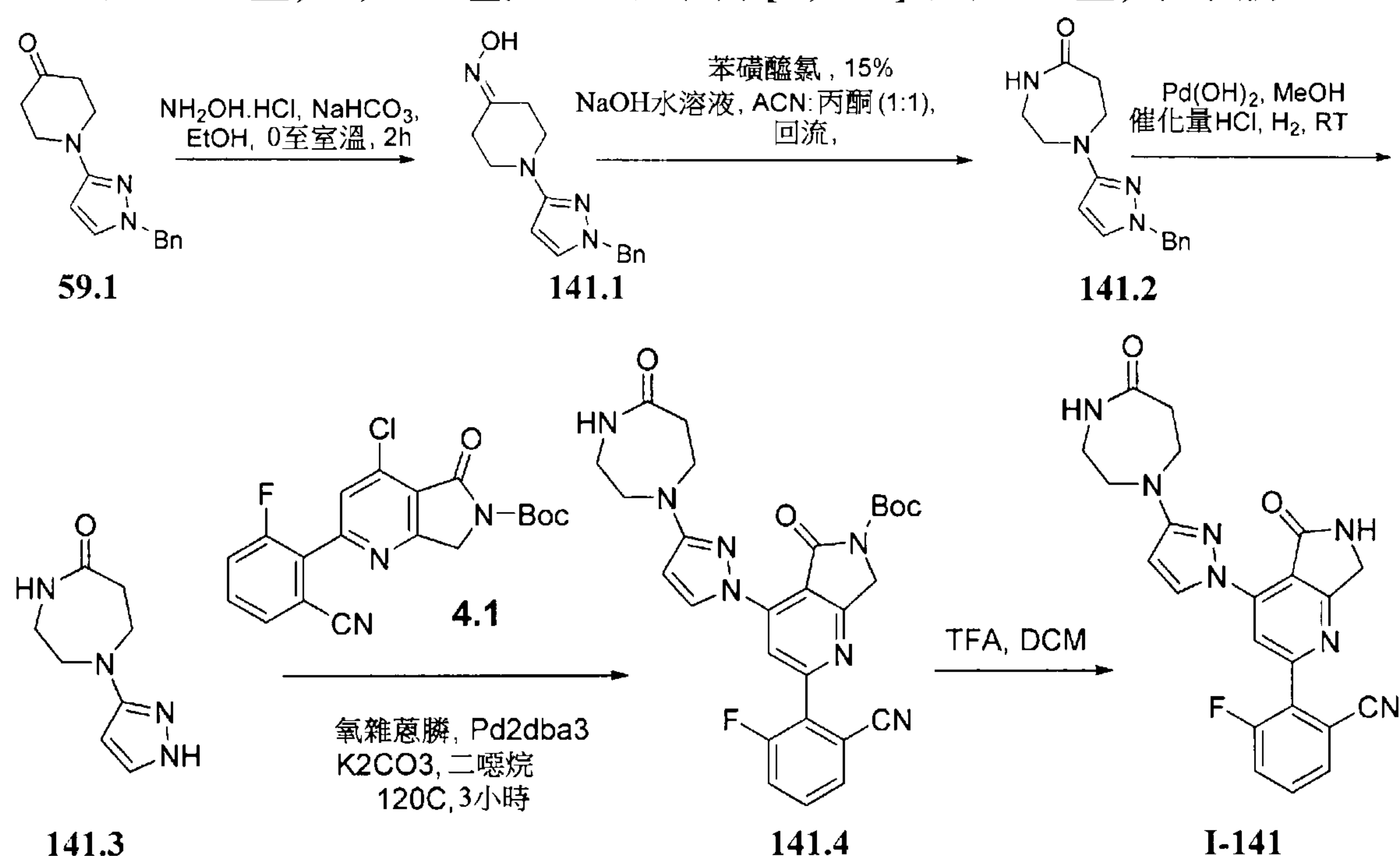
合成化合物**140.4**. 向**140.3** (0.4 g, 1.48 mmol, 1.0 eq)於甲醇(3.0 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂/木炭(0.6 g)及1N HCl (催化量)。在氫氣下在30 psi下攪拌反應混合物15h。反應完成時，過濾反應混合物。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**140.4**。(0.1 g, 37.6%)。MS(ES): *m/z* 181 [M+H]⁺。

合成化合物**140.5**. 化合物使用實例64中所述之程序由**140.4**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-140**. 化合物使用實例64中所述之程序由**140.5**來製備

(0.03 g, 37.0%)。MS(ES): m/z 432 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.72 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.45 (t, 3H), 6.14 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.04 (d, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.19 (d, 2H), 1.72 (d, 2H)。

實例 141. 合成 3-氟-2-(5-側氧基-4-(3-(5-側氧基-1,4-二氫雜環庚烷-1-基)-1H-吡唑-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈, I-141



合成化合物 141.1. 在 $0^\circ C$ 下將 59.1 (1.0 g, 3.9 mmol, 1.0 eq.) 之溶液逐滴添加至羥胺鹽酸鹽 (0.272 g, 3.9 mmol, 1.0 eq.) 及碳酸氫鈉 (0.990 g, 10.7 mmol, 2.75 eq.) 於 EtOH (10 mL) 中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌反應混合物 2h。反應完成時，將混合物轉移至水中且用 EtOAc 萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到 141.1 (0.6 g, 25.27%)。MS(ES): m/z 271.19 $[M+H]^+$,

合成化合物 141.2. 在室溫下向 141.1 (0.5 g, 1.85 mmol, 1.0 eq.) 於丙酮 (15 mL) 中之溶液中添加 Na_2CO_3 (0.589 g, 5.55 mmol, 1.0 eq.) 及 p-TsCl

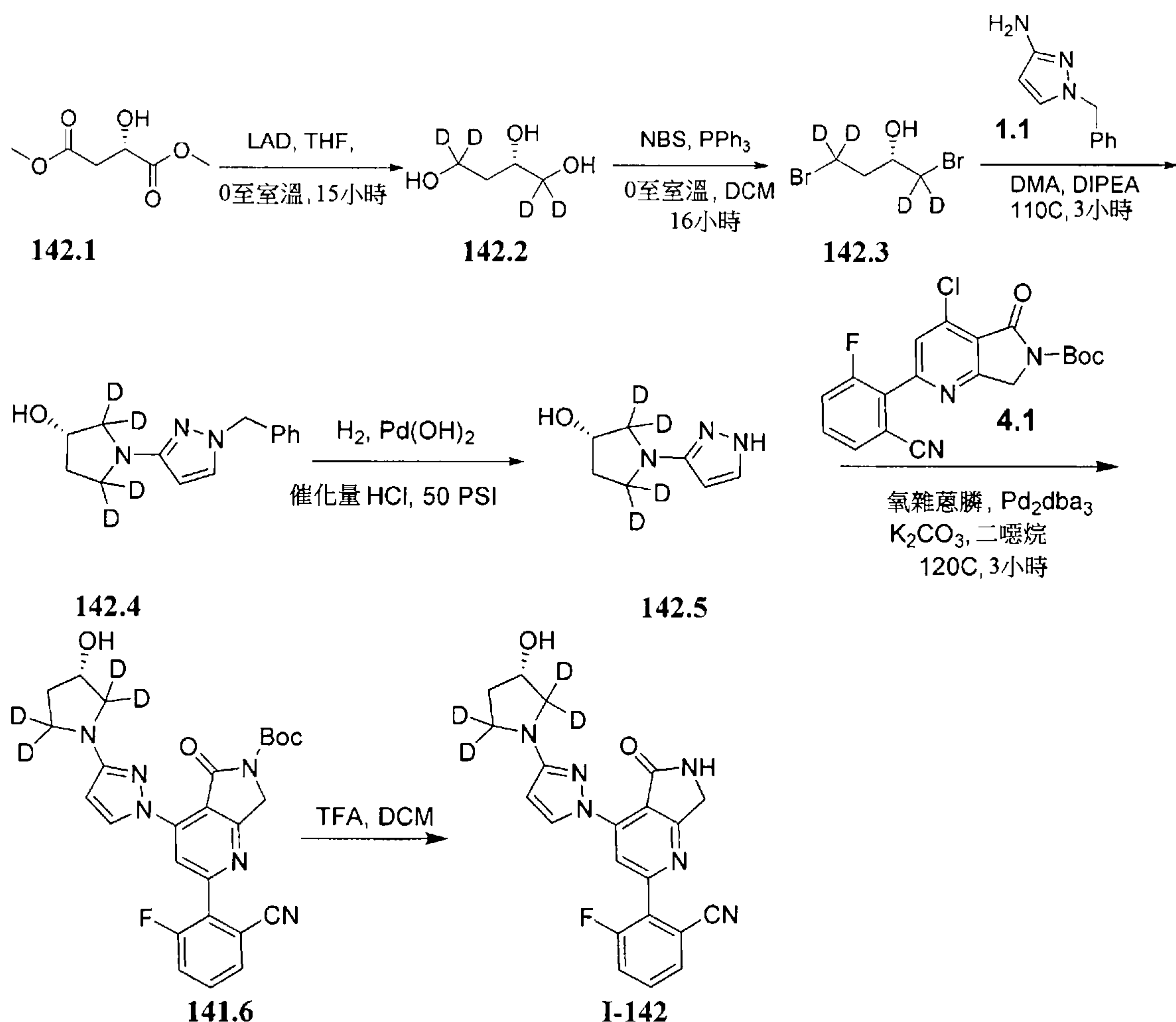
(0.530 g, 2.77 mmol, 1.5 eq.)。在室溫下攪拌反應混合物3h。反應完成時，將混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**141.2** (0.220 g, 44.12%)。MS(ES): m/z 271.19 $[M+H]^+$

合成化合物**141.3**. 於20 mL高壓釜中向**141.2** (0.22 g, 0.85 mmol, 1.0 eq)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加氫氧化鉀(0.05 g)、稀HCl (催化劑)。吹掃氫氣至50 psi。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應完成時，過濾並濃縮，得到**141.3** (0.12 g, 78.2%)。LCMS(ES): m/z 153.3 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**141.4**. 化合物使用實例64中之程序來合成。

合成化合物**I-141**. 化合物使用實例64中之程序來合成。(0.04 g, 61.60%)。MS(ES): m/z 440 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.77-9.76 (d,1H), 9.15 (s, 1H), 8.17 (s,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.83-7.75 (m,2H), 7.64 (t,1H), 6.38 (d,1H), 4.49 (s, 2H), 3.58-3.52 (m,4H), 3.21-3.20 (m,2H), 2.50-2.49 (m,2H)。

實例**142**. 合成(S)-3-氟-2-(4-(3-(3-羥基吡咯啶-1-基-2,2,5,5- d_4)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4- b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-142**



合成化合物**142.2**. 在0℃下向**142.1** (1.0 g, 6.16 mmol, 1.0 eq)於THF (5.0 mL)中之溶液中添加氘化鋰鋁(0.906 g, 21.5 mmol, 3.5 eq)且在室溫下攪拌反應物15 h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中，且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**142.2** (0.617 g, 90.9%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHZ): 3.50 (t, 1H), 1.60 (d, 2H)。

合成化合物**142.3**. 在0℃下向**142.2** (0.610 g, 5.53 mmol, 1.0 eq)於DCM (15.0 mL)中之溶液中依序添加PPh₃ (2.88 g, 11.0 mmol, 2.0 eq)、NBS (1.97 g, 11.0 mmol, 2.0 eq)。在室溫下攪拌反應物15 h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中，且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析

純化，得到**142.3** (0.35 g, 26.9%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 3.90 (t, 1H), 1.90 (d, 2H)。

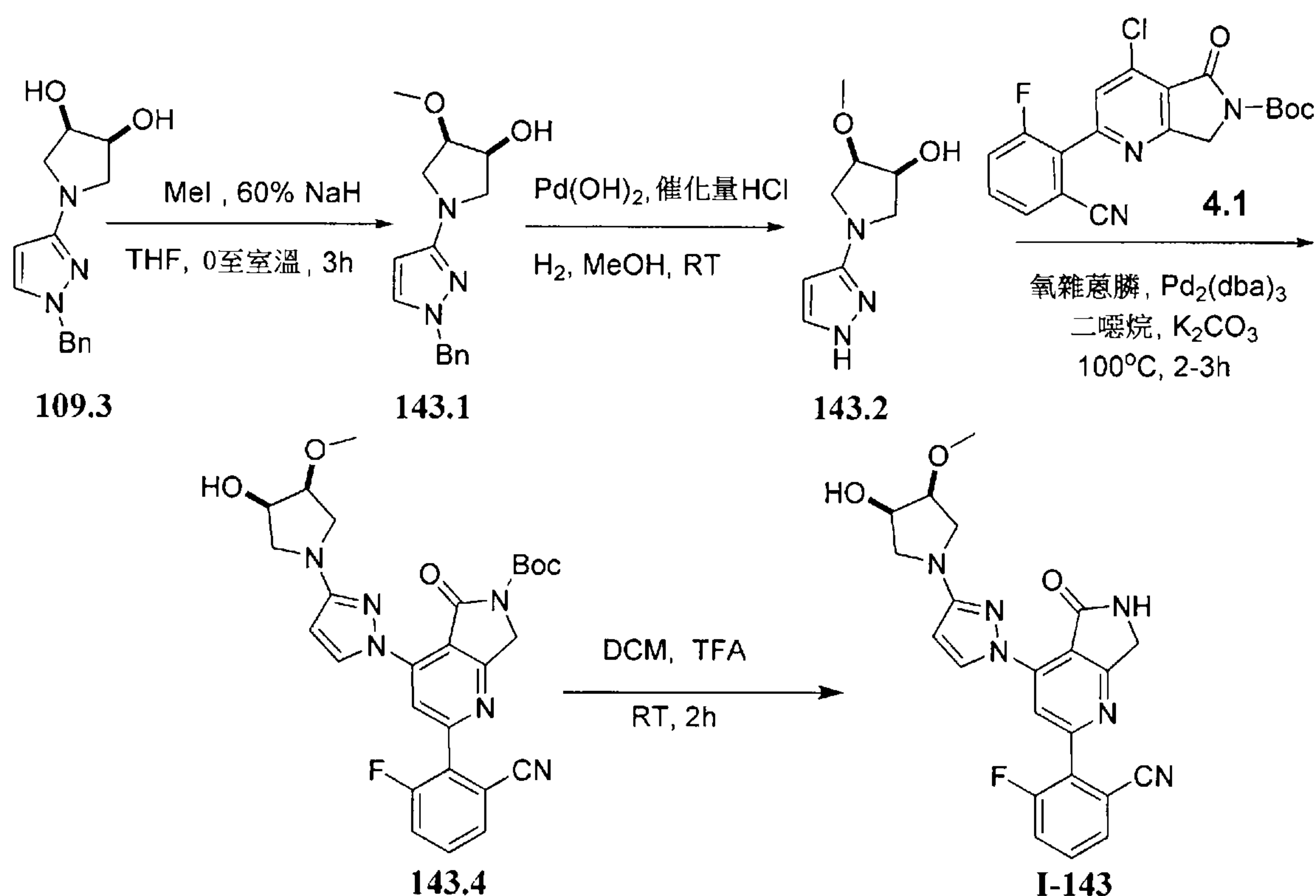
合成化合物**142.4**. 向**142.3** (0.125 g, 0.52 mmol, 1.0 eq)於DMA (3.0 mL)中之溶液中添加**1.1** (0.91 g, 0.52 mmol, 1.0 eq)及DIPEA (0.170 g, 1.32 mmol, 2.5 eq)。於微波中在110℃下攪拌反應混合物3 h。反應完成時；將反應混合物轉移至水中，接著用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**142.4** (0.065 g, 66.3%)。MS(ES): m/z 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**142.5**. 向**142.4** (0.065 g, 0.26 mmol, 1.0 eq)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.030 g)及1N HCl (催化量)。在50 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物15h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**142.5** (0.035 g, 85.36%)。MS(ES): m/z 158 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**142.6**. 化合物使用實例64中所述之程序由**142.5**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-142**. MS(ES): m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): 9.79(d, 1H), 9.08(s, 1H), 8.17(d, 1H), 7.92-7.89(m, 1H), 7.83-7.73(m, 2H), 6.14(s, 1H), 4.92(d, 1H), 4.48(s, 2H), 4.36-4.33(m, 1H), 2.07-1.96(m, 1H), 1.85-1.81(m, 1H)。

實例**143**. 合成**3-氟-2-(4-(3-((3R,4S)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-143**



合成化合物**143.1**. 在0℃下向**109.3** (1.0 g, 3.8 mmol, 1.0 eq)於THF (10 mL)中之溶液中添加NaH (0.15 g, 3.8 mmol, 1 eq)且在室溫下攪拌反應混合物1 h。使反應混合物冷卻至0℃且逐滴添加MeI (0.43 g, 3.0 mmol, 0.8 eq), 在室溫下攪拌3 h。反應完成時, 將混合物傾入冰中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層, 用鹽水溶液洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析純化, 得到**109.3** (0.25 g, 95.0%)。MS(ES): *m/z* 274 [M+H]⁺。

合成化合物**143.2**. 向**109.3** (0.25 g, 0.91 mmol, 1.0 eq)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂/木炭(0.2 g)及1N HCl (觸媒量)。在40 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物15 h。反應完成時, 混合物經由矽藻土床過濾, 用MeOH洗滌且減壓濃縮, 以獲得粗物質。此粗物質藉由管柱層析純化, 得到**143.2**。(0.06 g, 92.0 %)。MS(ES): *m/z* 184 [M+H]⁺。

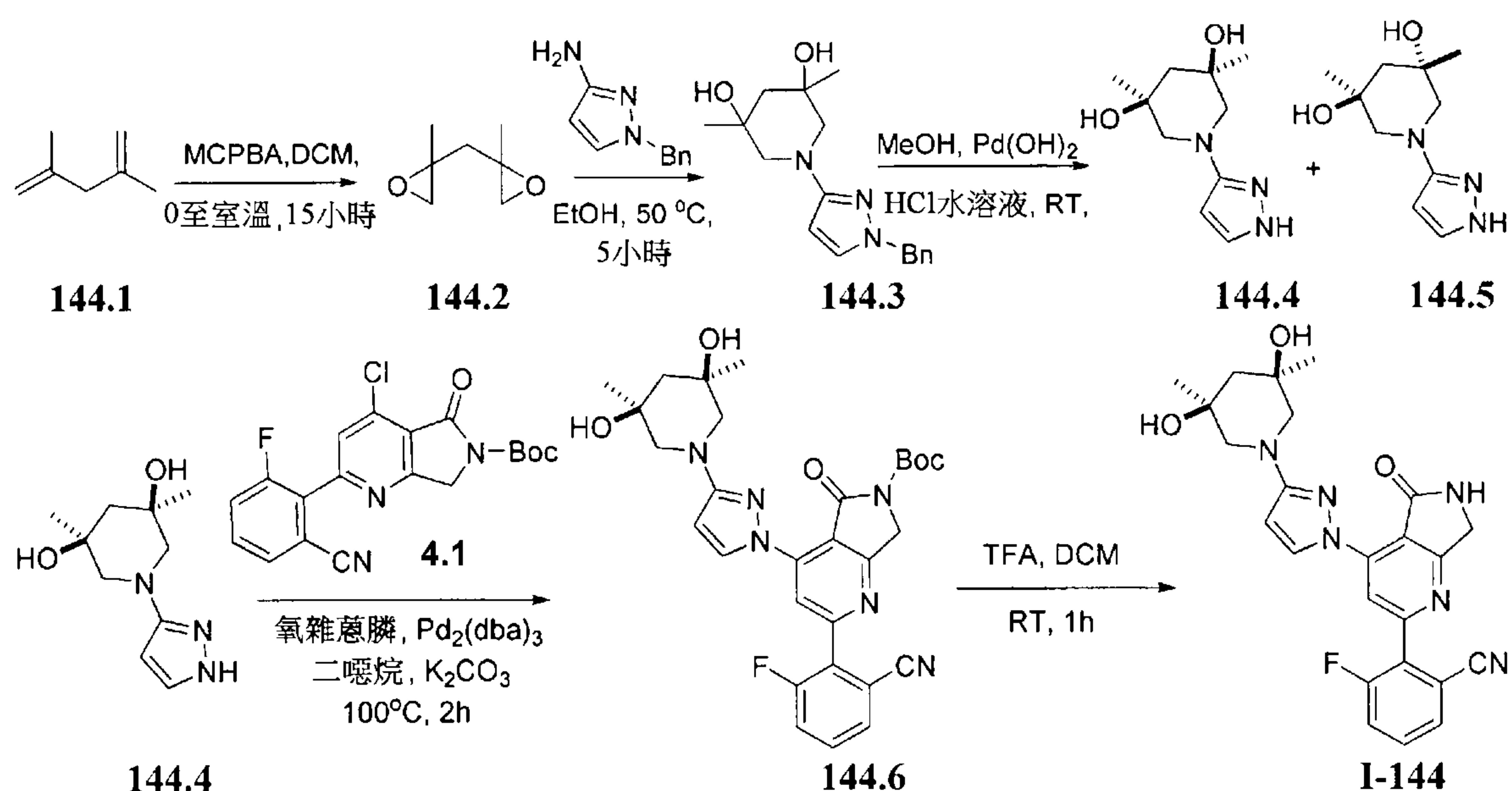
合成化合物**143.4**. 化合物**143.4**使用實例64中所述之程序來製備。

合成化合物**I-143**. 化合物**I-143**使用實例64中所述之程序由化合物

143.4來製備。MS(ES): m/z 435 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.70 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64-7.74 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.40-4.44 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 3.61-3.67 (m, 2H), 3.33-3.48 (m, 5H)。

實例144. 合成2-(4-(3-((3S,5R)-3,5-二羥基-3,5-二甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈，

I-144



合成化合物144.2. 在0℃下向144.1 (1 g, 10.18 mmol, 1.0 eq)於DCM (10.0 ml)中之溶液中逐份添加對氯過苯甲酸(3.51 g, 20.36 mmol, 2.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物15h。反應完成時；將反應混合物轉移至水中且用DCM萃取，用5.0 N NaOH洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質144.2 (1.1 g, 82.5%)。MS(ES): m/z 129.2 $[M+H]^+$ 。粗物質未經純化即用於下一步驟中。

合成化合物144.3. 向144.2 (1.0 g, 7.8 mmol, 1.0 eq)於EtOH (10.0 mL)中之溶液中添加1.1 (0.69 g, 3.9 mmol, 0.5 eq)。在50℃下攪拌反應物5h。反應完成時，減壓移除溶劑，得到粗物質，藉由逆相層析純化，產

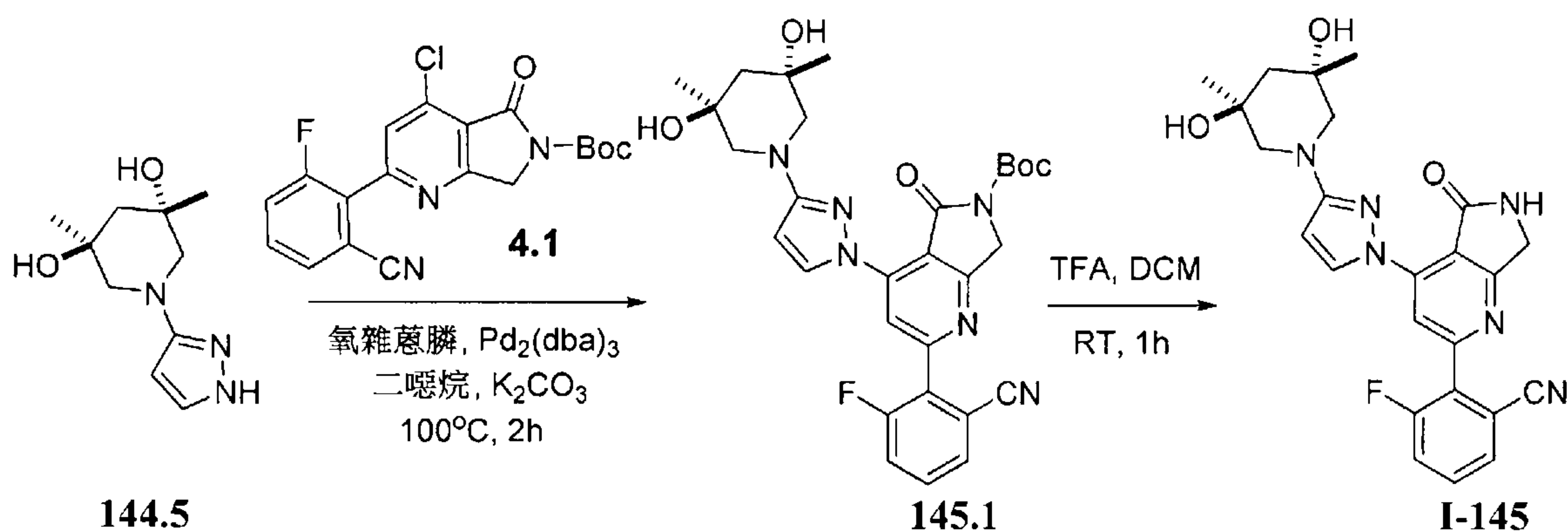
生**144.3**。(0.13 g, 5.53%)。MS(ES): m/z 302.5 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**144.4**及**144.5**。向**144.3** (0.13 g, 0.43 mmol, 1.0 eq)於MeOH (2.0 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂/C (0.05 g)及1N HCl (催化量)。在40 psi之氫氣壓力下攪拌反應混合物12 h。反應完成時，過濾混合物且減壓濃縮，以獲得粗物質。此物質藉由管柱層析進一步純化，得到**144.4** (0.020 g)，MS (ES): m/z 212.4 $[M+H]^+$ ，及**144.5** (0.035g)，MS (ES): m/z 212.3 $[M+H]^+$

合成化合物**144.6**。化合物使用實例64中所述之程序由化合物**144.4**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-144**。化合物使用實例64中所述之程序由化合物**144.6**來製備。MS(ES): m/z 463.43 $[M+H]^+$; ¹H NMR (MeOD, 400 MHz): 9.73-9.72 (d, 1H), 8.27(s, 1H), 7.81-7.80 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 6.12-6.11 (d, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.53-3.33 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.21 (s, 3H)。

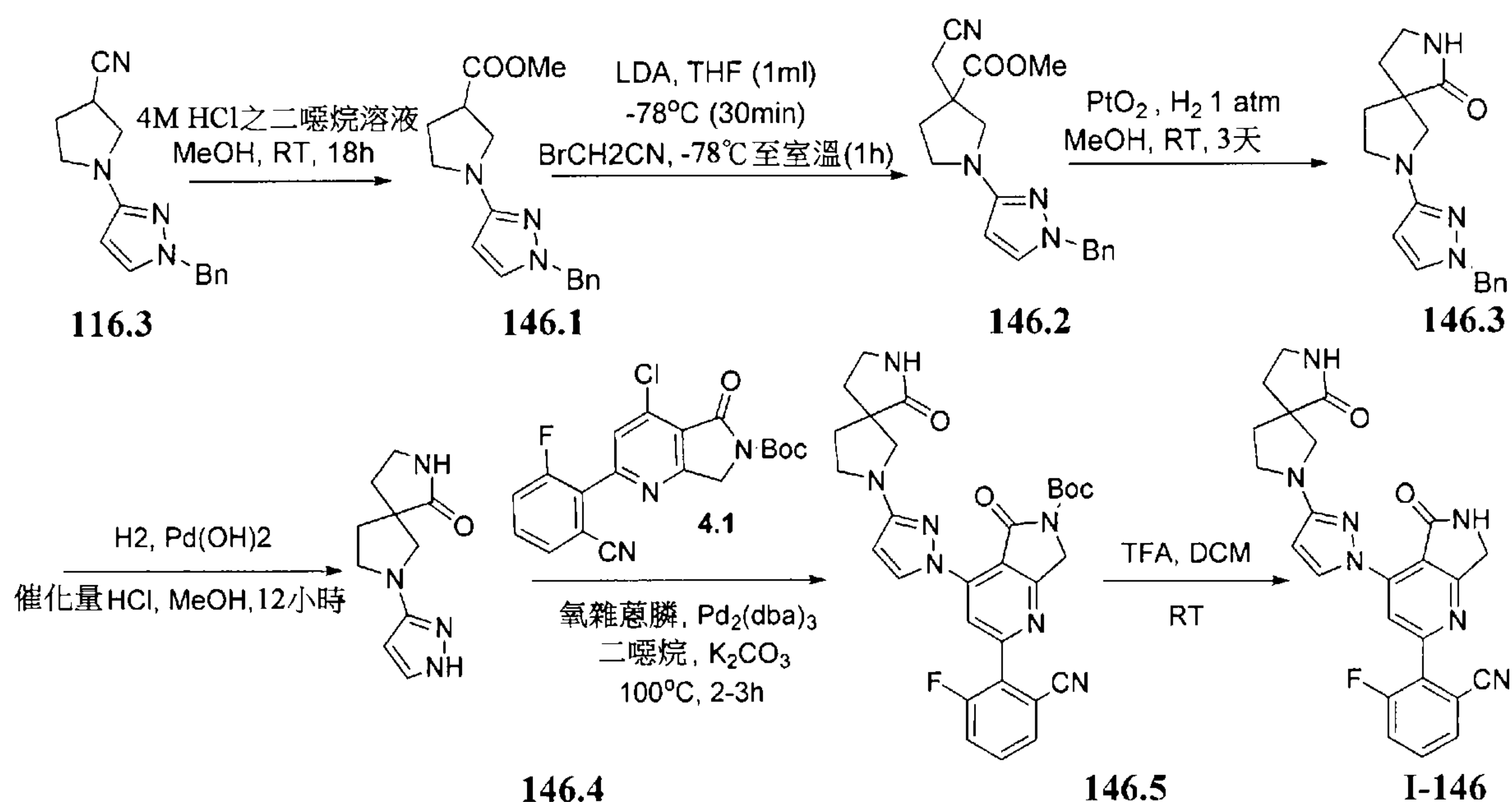
實例**145**。合成**2-(4-(3-((3S,5S)-3,5-二羥基-3,5-二甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈**，**I-145**



化合物**I-145**使用實例64中所述之程序由化合物**144.5**及**4.1**來製備。

MS(ES): m/z 463.38 $[M+H]^+$; ^1H NMR (MeOD, 400 MHz): 9.72-9.71 (d,1H), 8.23-8.22 (d,1H), 7.81-7.79 (m,1H), 7.73-7.64 (m,3H), 6.10-6.09 (d,1H), 4.55 (s,2H), 4.18-4.15 (m,1H), 3.55-3.49 (m,2H), 2.34-2.31 (m,2H), 1.57 (s,3H), 1.39 (s,3H)。

實例146. 合成3-氟-2-(5-側氧基-4-(3-(6-側氧基-2,7-二氫雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡啶-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-146



合成化合物**146.1**. 在0°C下在氮氣下向**116.3** (1.3 g, 5.10 mmol, 1.0 eq)於MeOH (24mL)中之溶液中添加4.0 M HCl之二噁烷溶液(13 ml)且在室溫下攪拌混合物18 h。反應完成時，將混合物轉移至冰中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，得到**146.1** (1.0 g, 68.02%)。MS(ES): m/z 286 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**146.2**. 在-78°C下在氮氣下向**146.1** (1.0 g, 3.50 mmol, 1.0 eq)於THF (7 mL)中之溶液中添加LDA (2M) (2.8 ml, 4.80 mmol, 1.6 eq)。在-78°C下攪拌反應混合物1h。在-78°C下添加溴乙腈(0.5 g, 4.20 mmol, 1.2 eq)且在室溫下攪拌反應混合物1h。反應完成時，將反應混合物

轉移至冰中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析純化，得到純**146.2** (0.7 g，61.94%)。MS(ES): m/z 325 $[M+H]^+$ 。

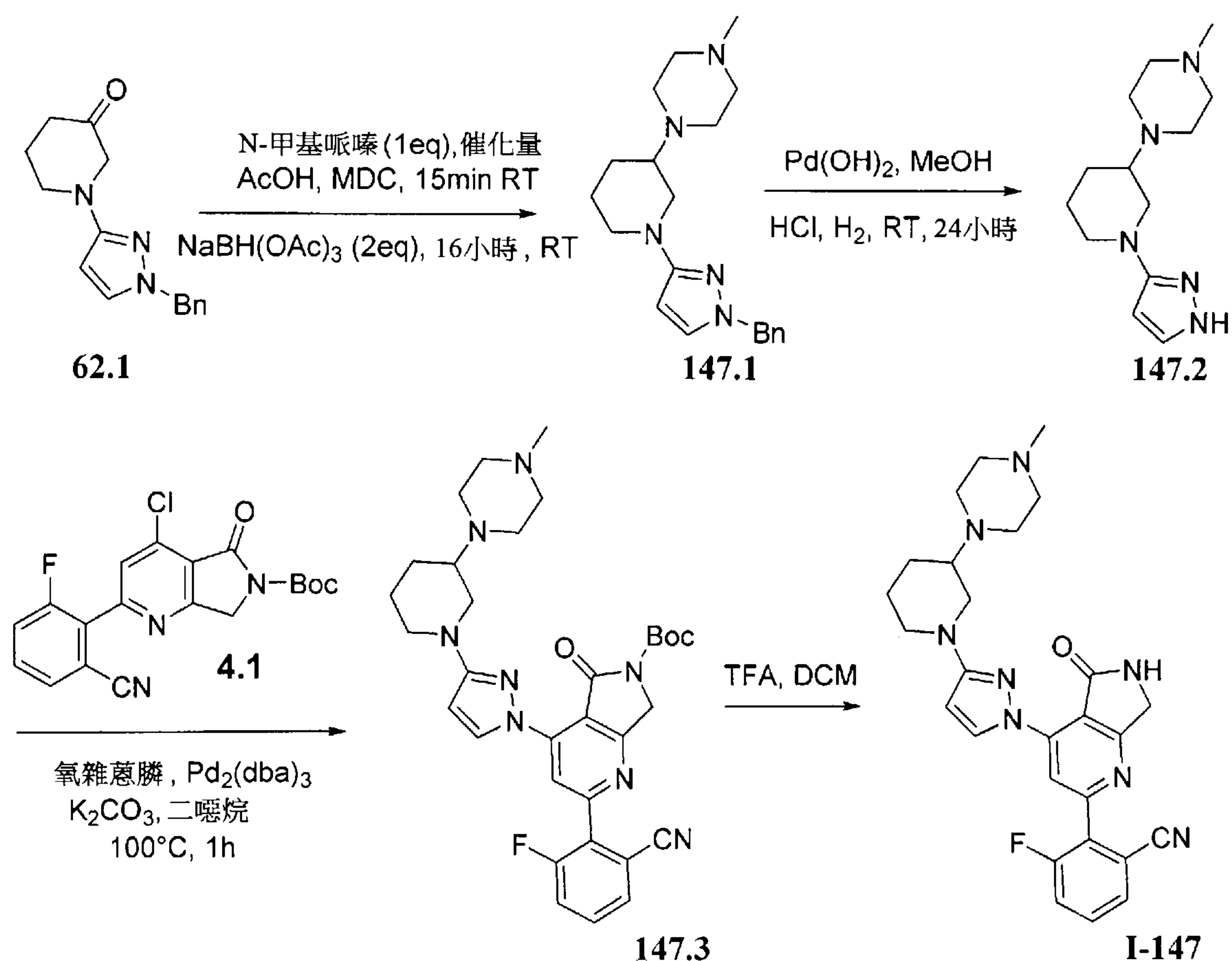
合成化合物**146.3**。在0℃下向**146.2** (0.7 g，2.16 mmol，1.0 eq)於MeOH (15mL)中之混合物中添加PtO₂ (0.245 g，1.08 mmol，0.5 eq)。在氫氣下攪拌反應混合物72h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**146.3** (0.4 g，62.5%)。MS(ES): m/z 297 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**146.4**。向**146.3** (0.4 g，1.35 mmol，1.0 eq)於MeOH (5ml)中之溶液中，添加20%氫氧化鈣/木炭(0.340 g)及1N HCl (催化量)至反應物中。在30 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物12h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**146.4** (0.280 g，71.94%)。MS(ES): m/z 207 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**146.5**。化合物使用實例64中所述之程序來製備。

合成化合物**I-146**。化合物使用實例64中所述之程序來製備。(0.08 g，76.9%)。MS(ES): m/z 458 $[M+H]^+$; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.79 (d, 1H), 9.11(s,1H), 8.17 (s,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.83-7.75 (m,3H), 6.17(d,1H), 4.49 (d,2H), 3.56-3.49 (m,1H), 3.45-3.35 (m,4H), 3.30-3.20 (m,2H), 2.12-2.04 (m,2H), 1.92-1.86 (m,1H)。

實例147. 合成3-氟-2-(4-(3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-147**



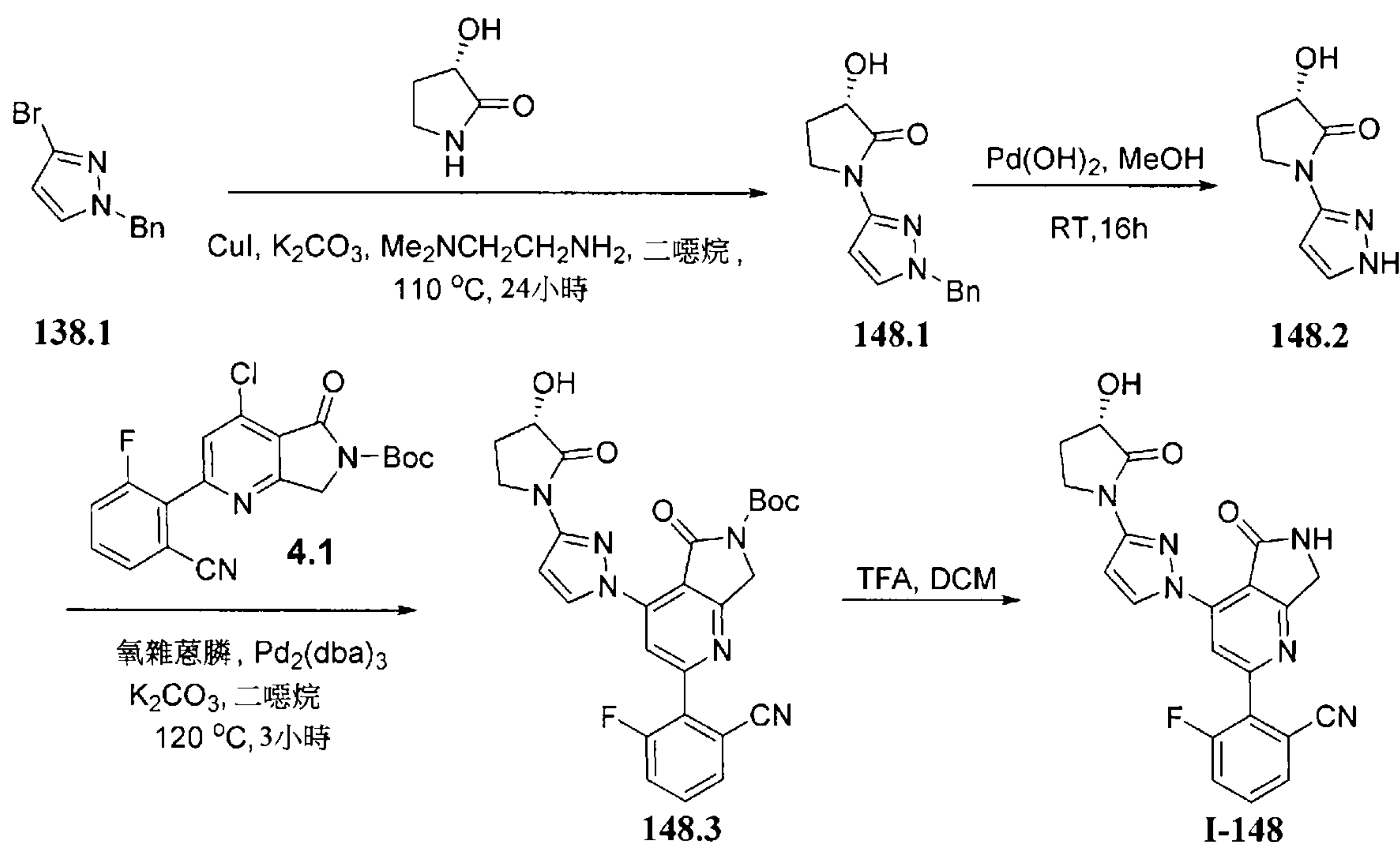
合成化合物**147.1**. 向**62.1** (0.7 g, 2.7 mmol, 1.0 eq)於DCM (10ml)中之溶液中添加N-甲基哌嗪(0.3 g, 3.0 mmol, 1.1 eq)、HOAc (0.016 g, 0.027 mmol, 0.1 eq)。攪拌混合物15min, 之後添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.1 g, 5.4 mmol, 2.0 eq)在室溫下攪拌反應混合物16 h。反應完成時, 將反應混合物轉移至 NaHCO_2 水溶液中且用DCM萃取, 經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮, 以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**147.1**。(0.2 g, 21.5%)。MS(ES): m/z 340.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**147.2**. 向**147.1** (0.2 g, 0.589 mmol, 1.0 eq)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.1 g)及1N HCl (觸媒量)。在40 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物24 h。反應完成時, 反應混合物經由矽藻土過濾且用甲醇洗滌。減壓濃縮溶液, 以獲得粗物質。此物質藉由管柱層析進一步純化, 得到**147.2**。(0.08 g, 54.5 %)。MS(ES): m/z 250.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**147.3**。化合物**147.3**使用實例64中所述之程序由化合物**147.2**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-147**。化合物**I-147**使用實例64中所述之程序由化合物**147.3**來製備。MS(ES): m/z 501.48 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.74-9.73 (d,1H), 9.11 (s,1H), 8.11 (s,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.77-7.73 (m,2H), 7.39-7.36 (m,1H), 6.39 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.91-3.88 (m,1H), 3.78-3.75 (m,1H), 2.76-2.67 (m,2H), 2.57 (bs,4H), 2.40 (bs,4H), 2.20 (s,3H), 1.90-1.88 (m,1H), 1.72-1.65 (m,1H), 1.53-1.49 (m,1H), 1.32-1.25 (m,1H)。

實例148. 合成(S)-3-氟-2-(4-(3-(3-羥基-2-側氧基吡咯啉-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-148**



合成化合物**148.1**。在室溫下向**138.1** (0.5 g, 1.75 mmol, 1.0 eq)於二噁烷(5.0 ml)中之溶液中添加(S)-3-羥基吡咯啉(0.266 g, 2.63 mmol, 1.5 eq)、CuI (0.016 g, 0.08 mmol, 0.05 eq)、 K_2CO_3 (0.728 g, 5.27 mmol, 3.0 eq)及反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.012 g, 0.81 mmol, 0.05 eq)

且在110℃下攪拌反應混合物24h。反應完成時，將混合物傾入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**148.1** (0.34 g, 75.55%)。MS(ES): *m/z* 258 [M+H]⁺。

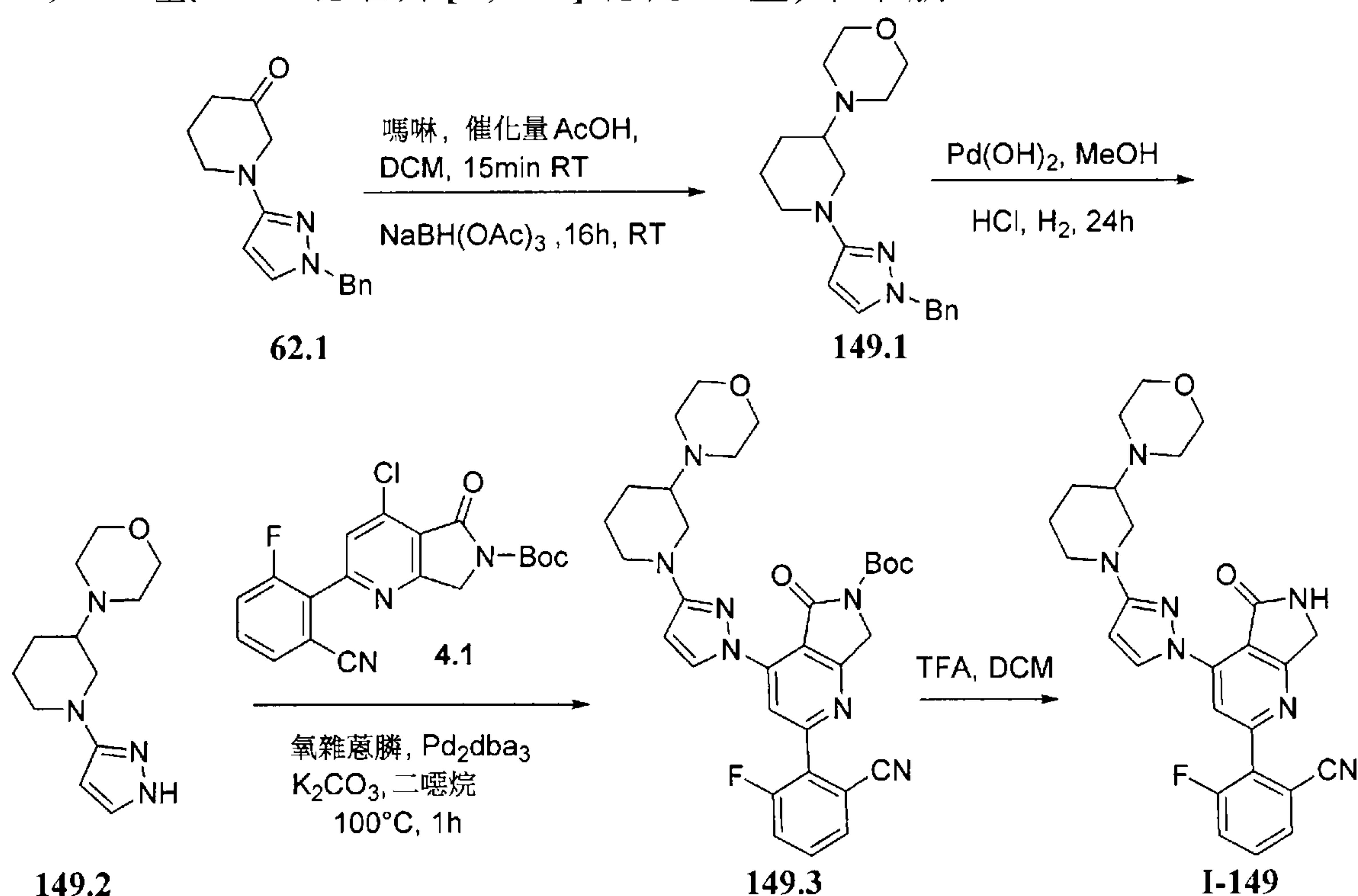
合成化合物**148.2**。化合物使用實例138中所述之程序由**148.1**來製備。

合成化合物**148.3**。化合物使用實例64中所述之程序由化合物**148.2**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-148**。化合物使用實例64中所述之程序由**148.3**來製備。

MS(ES): *m/z* 419 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.76 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.53-4.47 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 1H),

實例**149**。合成**3-氟-2-(4-(3-(3-(N-嗎啉基)吡啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-149**



合成化合物**149.1**。向**62.1** (2.0 g, 7.8 mmol, 1.0 eq)於DCM (20.0 ml)

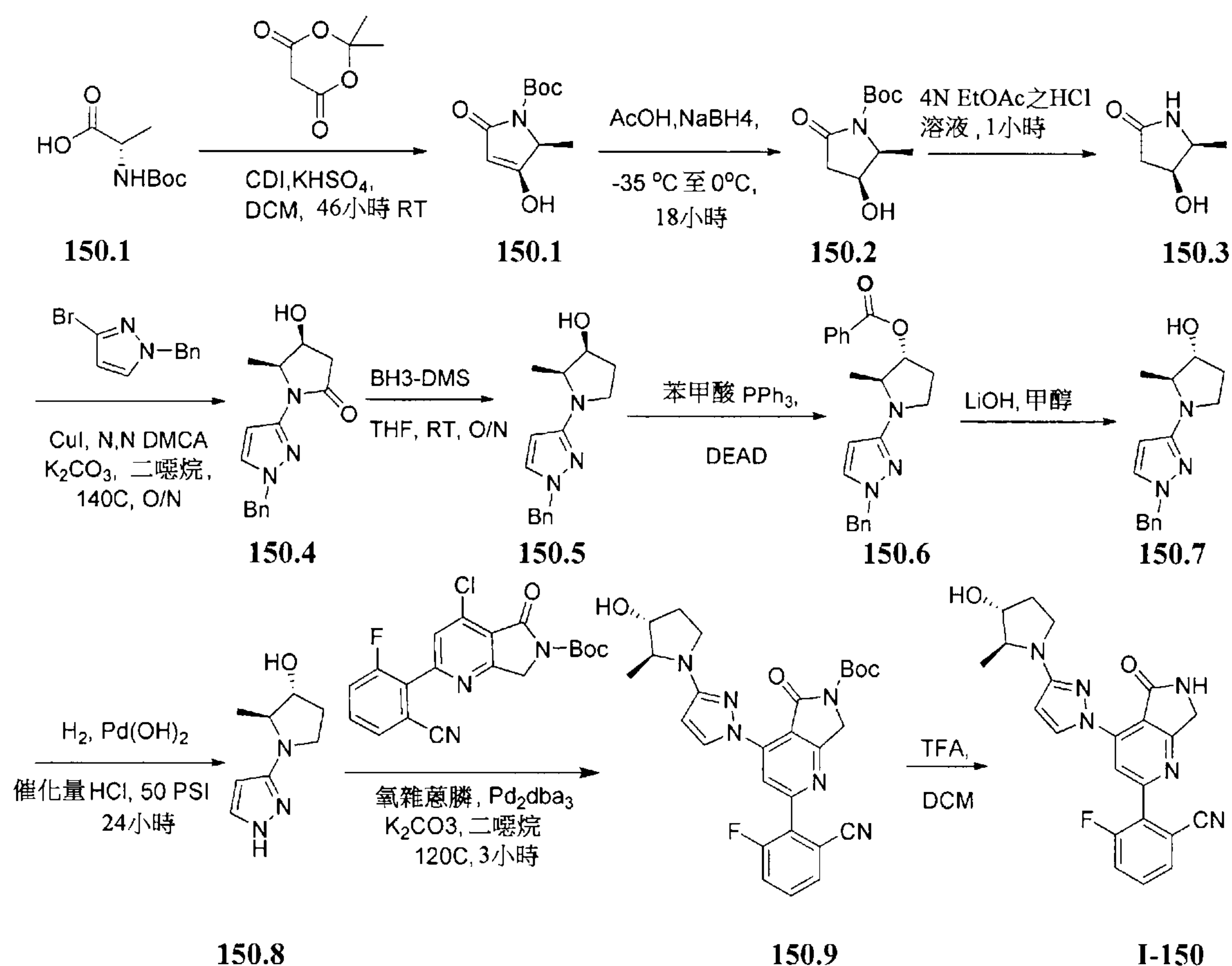
中之溶液中添加嗎啉(0.74 g, 8.6 mmol, 1.1 eq)、HOAc (0.04 g, 0.078 mmol, 0.1 eq)且攪拌15 min, 之後添加NaBH(OAc)₃ (3.3 g, 15.6 mmol, 2.0 eq)在室溫下攪拌反應混合物16 h。反應完成時, 將混合物轉移至NaHCO₃水溶液中且用DCM萃取, 經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮, 以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**149.1**。(0.9 g, 35.2%)。MS(ES): *m/z* 327.5 [M+H]⁺。

合成化合物**149.2**. 向**149.1** (0.9 g, 2.76 mmol, 1.0 eq)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂/C (0.2 g)及1N HCl (觸媒量)。在40 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物24h。反應完成時, 過濾反應混合物且減壓濃縮, 以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**149.2**。(0.5 g, 76.74%)。MS(ES): *m/z* 237.35 [M+H]⁺。

合成化合物**149.3**. 化合物使用實例64中所述之程序由化合物**149.2**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-149**. 化合物使用實例64中之程序由化合物**149.3**來製備。MS(ES): *m/z* 488.53 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.74-9.73 (d,1H), 9.11 (s,1H), 8.18 (s,1H), 7.91 (m,1H), 7.82-7.72(m,2H), 6.39 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.93-3.90 (m,1H), 3.77-3.74 (m,1H), 3.55 (s,4H), 2.74-2.67 (m,2H), 2.57 (bs,4H), 2.36-2.32 (m, 1H), 1.92-1.82 (m,1H), 1.52-1.34 (m,3H)。

實例**150**. 合成**3-氟-2-(4-(3-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吡咯啶-1-基)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**, **I-150**



合成化合物**150.1**. 在 0°C 下向**150.1** (25.0 g, 132 mmol, 1.0 eq)於DCM (250 ml)中之溶液中添加2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(20 g, 138 mmol, 1.05 eq)及CDI (25.6 g, 0158 mmol, 1.2 eq)。在室溫下攪拌反應混合物72 h。反應完成時，將混合物轉移至5% KHSO_4 水溶液中，且用DCM萃取。用 NaHCO_3 水溶液洗滌合併之有機層。水層用檸檬酸酸化且用DCM萃取，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質**150.1**。(15.0 g, 53.24%)。MS(ES): m/z 214.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**150.2**. 在 0°C 下向**150.1** (15 g, 132.6 mmol, 1.0 eq)於DCM (150 ml)中之溶液中添加HOAc (6.8 g, 113.5 mmol, 8.6 eq)及 NaBH_4 (0.35 g, 0.94 mmol, 0.07 eq)，維持18小時。反應完成時，將混合物轉移至水中且用DCM萃取，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質**1.2**。(7.5 g, 26.20%)。MS(ES): m/z 216.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**150.3**. 在0℃下向**150.2** (7.5 g, 132.6 mmol, 1.0 eq)於DCM (150.0 ml)中之溶液中添加4 N HCl之二噁烷溶液(10 mL)且在室溫下攪拌2小時。反應完成時，減壓濃縮混合物，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**150.3** (2.2 g, 54.84%)。MS(ES): m/z 116.5 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**150.4**. 向1-苯甲基-3-溴-1H-吡啶(2.7 g, 0.84 mmol, 1.0 eq)於1,4二噁烷(20 ml)中之溶液中添加**150.3** (1.97 g, 11.39 mmol, 1.5 eq)、CuI (0.216 g, 1.139 mmol, 0.1 eq)、K₂CO₃ (3.14 g, 22.78 mmol, 2.0 eq)及反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.197 g, 1.139 mmol, 0.1 eq)反應混合物且在140℃下攪拌18h。反應完成時，將混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**150.4** (0.36 g, 11.6%)。MS(ES): m/z 272.32 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**150.5**. 在0℃下向**150.4** (0.36 g, 1.32, 1.0 eq)於THF (5.0 ml)中之溶液中添加甲硼烷二甲基硫醚(0.5 g, 6.64, 5 eq)且在室溫下攪拌2h。反應完成時，添加MeOH且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**150.5**。(0.30 g, 87.3 %)。MS(ES): m/z 258.3 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**150.6**. 在室溫下向**150.5** (0.3 g, 1.16 mmol, 1.0 eq)於THF (10 ml)中之溶液中添加苯甲酸(0.17 g, 1.4 mmol, 1.2 eq)、PPh₃ (0.073 g, 1.4 mmol, 1.2 eq)及DEAD (0.22 g, 1.28 mmol, 1.1 eq)。在室溫下攪拌反應混合物18 h。反應完成時，將混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱純化，得到**150.6** (0.21 g, 49.1%)。MS(ES): m/z 362.12 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**150.7**. 在室溫下向**150.6** (0.21 g, 0.58 mmol, 1.0 eq)於

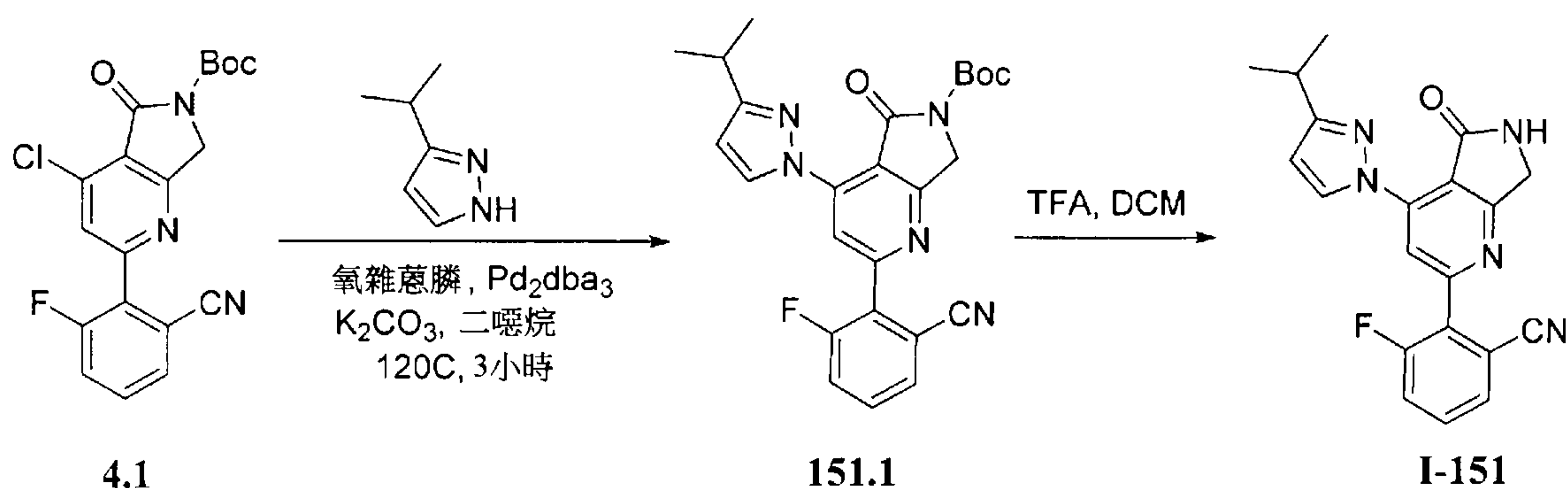
MeOH: H₂O (8:2) (5ml)中之溶液中添加LiOH (0.03 g, 0.69 mmol, 1.2 eq)且在50℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成時，減壓濃縮反應混合物，添加水且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**150.7** (0.14 g, 93.1%)。MS(ES): *m/z* 258.32 [M+H]⁺。

合成化合物**150.8**。向**150.7** (0.14 g, 0.54 mmol, 1.0 eq)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂/C (0.06 g)及1.0 N HCl (觸媒量)。在40 psi下(在H₂下)攪拌反應混合物24h。反應完成時，混合物經由矽藻土過濾，用MeOH洗滌且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**150.8** (0.065 g, 71.5%)。MS(ES): *m/z* 168.21 [M+H]⁺。

合成化合物**150.9**。化合物使用實例**60.4**中所述之程序由化合物**150.8**及**4.1**來製備。(0.08 g, 46.0%)。MS(ES): *m/z* 519.5 [M+H]⁺。

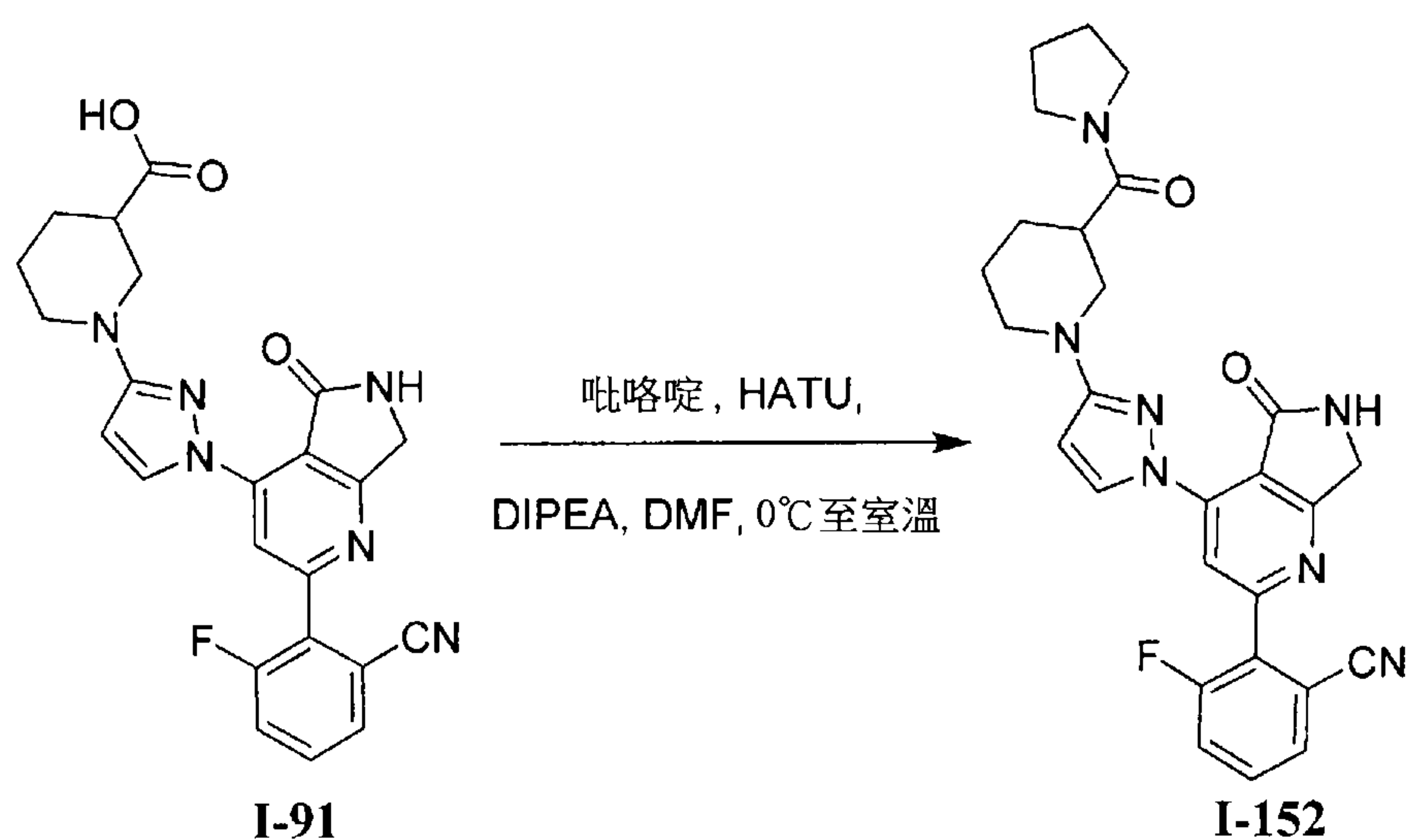
合成化合物**I-150**。化合物使用實例**64**中所述之程序由**150.9**來製備。MS(ES): *m/z* 419.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.75-9.74 (d,1H), 9.09 (s,1H), 8.17 (s,1H), 7.91 (m,1H), 7.82-7.72 (m,2H), 6.14 (d,1H), 4.92 (d,1H), 4.48 (s,2H), 3.93-3.90 (m,1H), 3.64-3.59 (m,1H), 3.46-3.33 (m,2H), 2.11-2.06 (m,1H), 1.81-1.76(m, 1H),1.34 (d,3H)。

實例**151**。合成**3-氟-2-(4-(3-異丙基-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-151**



化合物**I-151**使用實例64中所述之程序由化合物**4.1**及3-異丙基-1H-吡唑來製備。(0.025 g, 54.3%)。MS(ES): m/z 362[M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.63 (d, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.54 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 1.31-1.16 (m, 6H)。

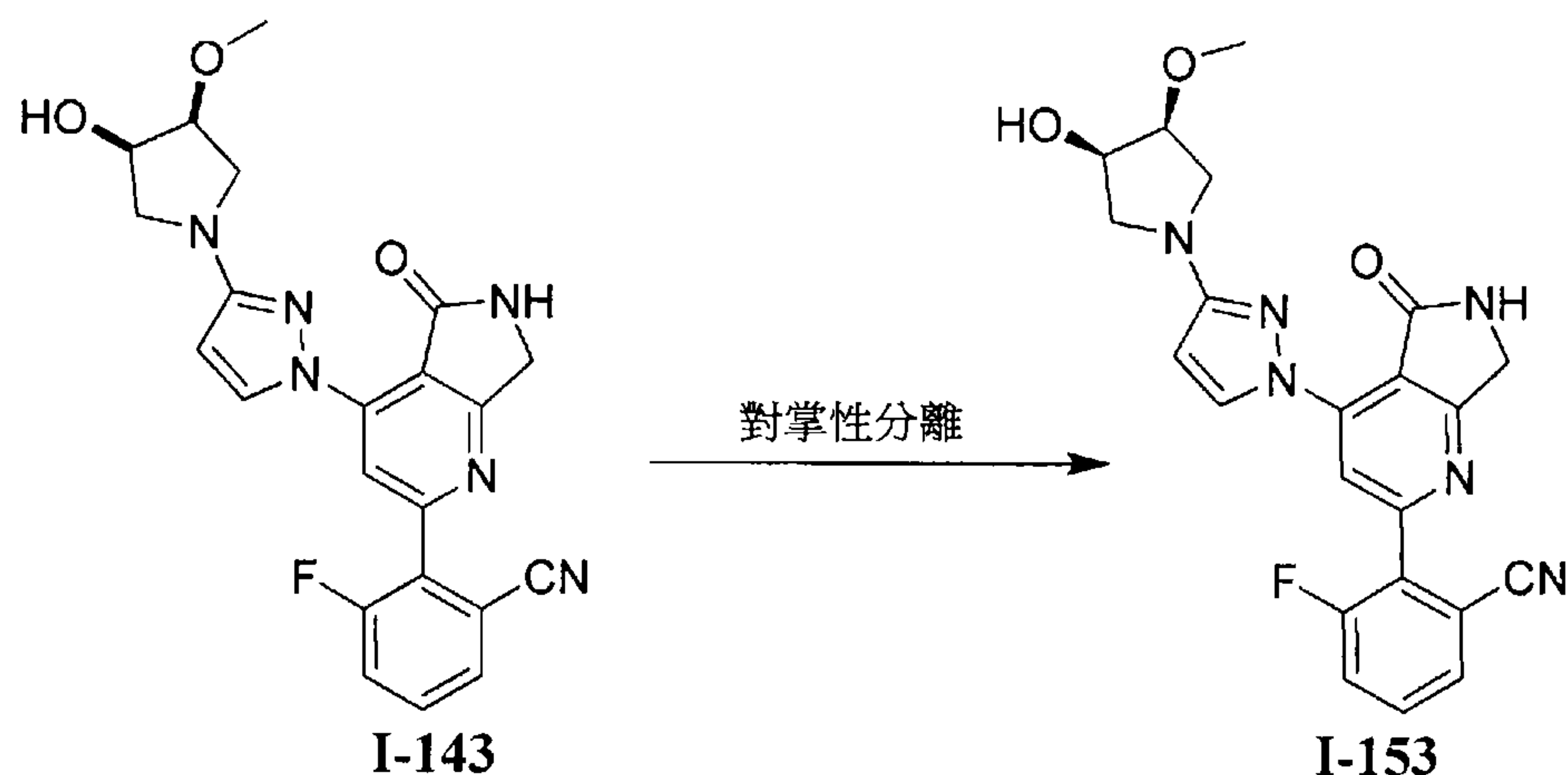
實例152. 合成3-氟-2-(5-側氧基-4-(3-(3-(吡咯啶-1-羰基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈, **I-152**



將化合物**I-91** (0.04 g, 0.089 mmol, 1.0 eq)溶解於DMF (1.5 mL)中且在0°C下依序添加HATU (0.041 g, 0.10 mmol, 1.2 eq)、吡咯啶(0.008 g, 0.10 mmol, 1.2 eq)及DIPEA (0.023 g, 0.17 mmol, 2 eq)。反應物在室溫下攪拌16小時。完成時，將混合物轉移至水溶液中，用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**I-152** (0.025 g, 56.8%)。MS(ES): m/z 500 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.79-9.78 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 6.42-6.41 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.25-3.24 (d, 2H), 2.88-2.82 (t, 2H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.82-1.79

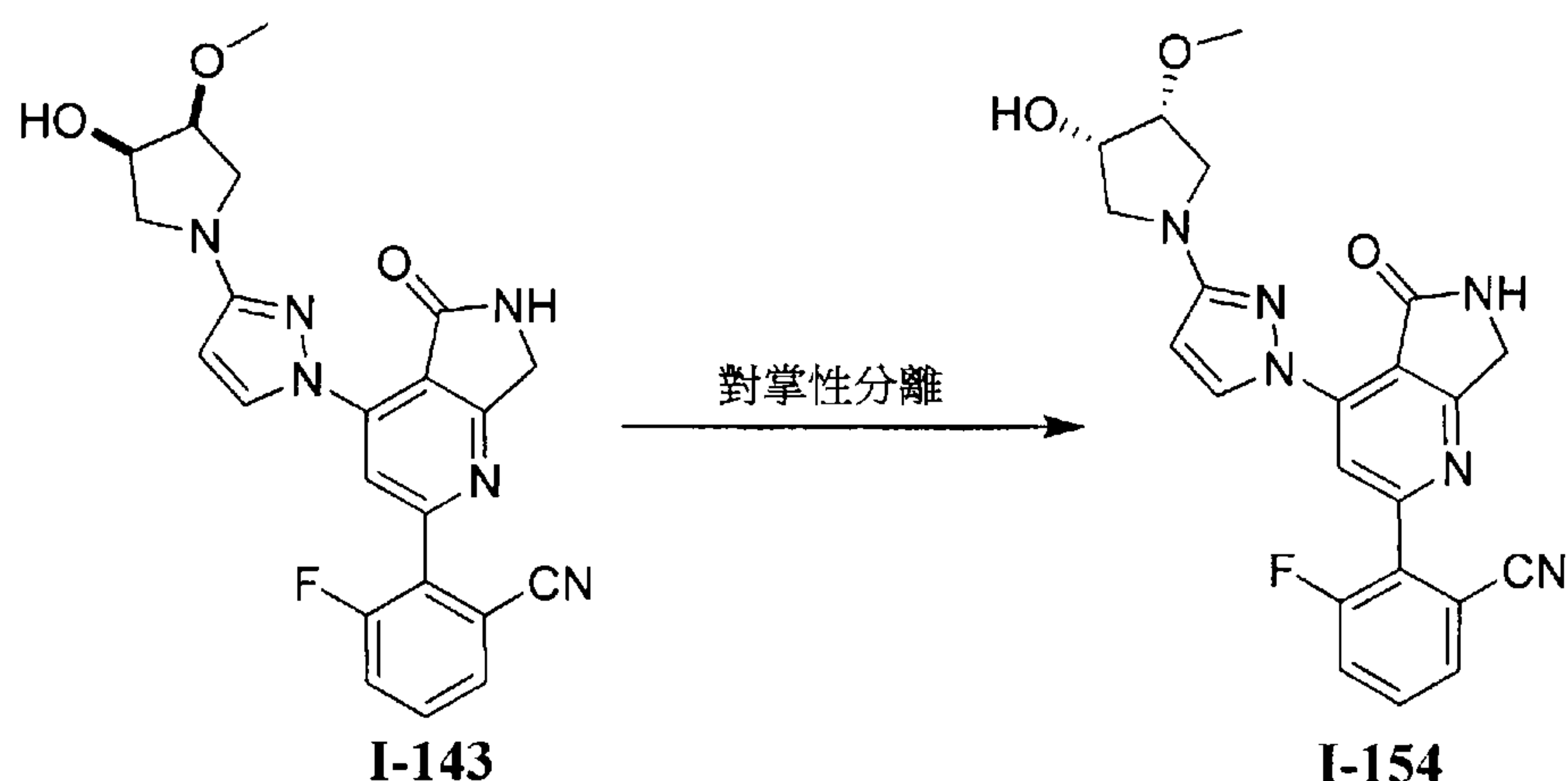
(m,1H), 1.74-1.70 (m,3H), 1.67-1.60 (m,2H), 1.56-1.46 (m,2H)。

實例153. 合成3-氟-2-(4-(3-((3R,4S)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啉-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-153



化合物I-153藉由對掌性純化化合物I-143來製備。MS(ES): m/z 434 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.70 (d,1H), 8.27 (s,1H), 7.77 (d,1H), 7.63-7.74 (m, 2H), 6.07(s,1H), 4.53 (s,2H), 4.40-4.44 (m,1H), 3.94-3.98 (m,1H), 3.60-3.68 (m,2H), 3.33-3.48 (m,5H)。

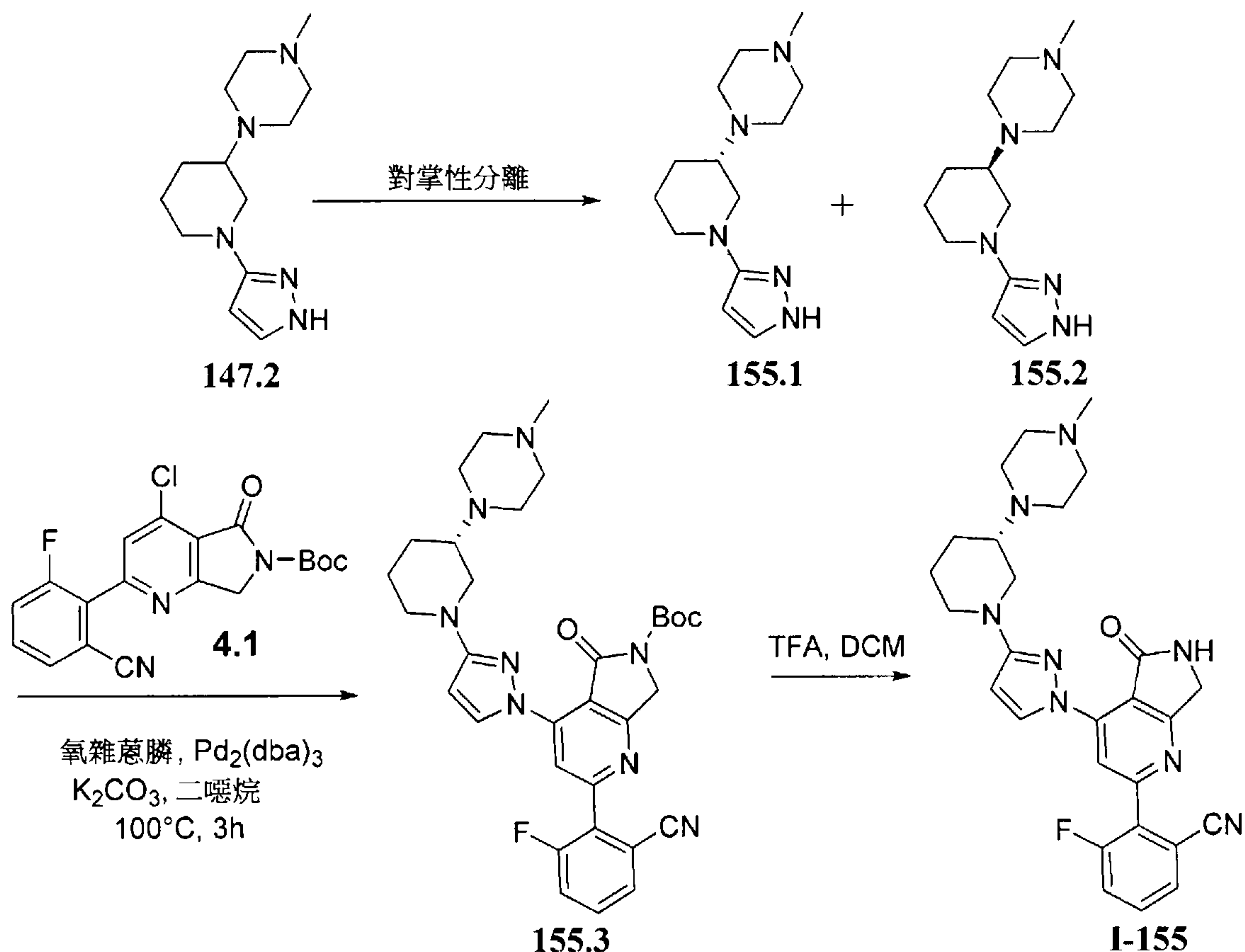
實例154. 合成3-氟-2-(4-(3-((3S,4R)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啉-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-154



化合物I-154藉由對掌性分離化合物I-143來製備。MS(ES): m/z 434 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.70 (d,1H), 8.27 (s,1H), 7.77 (d,1H), 7.63-7.74 (m, 2H), 6.07 (s,1H), 4.53 (s,2H), 4.40-4.44 (m,1H),

3.94-3.98 (m,1H), 3.60-3.68 (m,2H), 3.33-3.48 (m,5H)。

實例155. 合成(S)-3-氟-2-(4-(3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-155



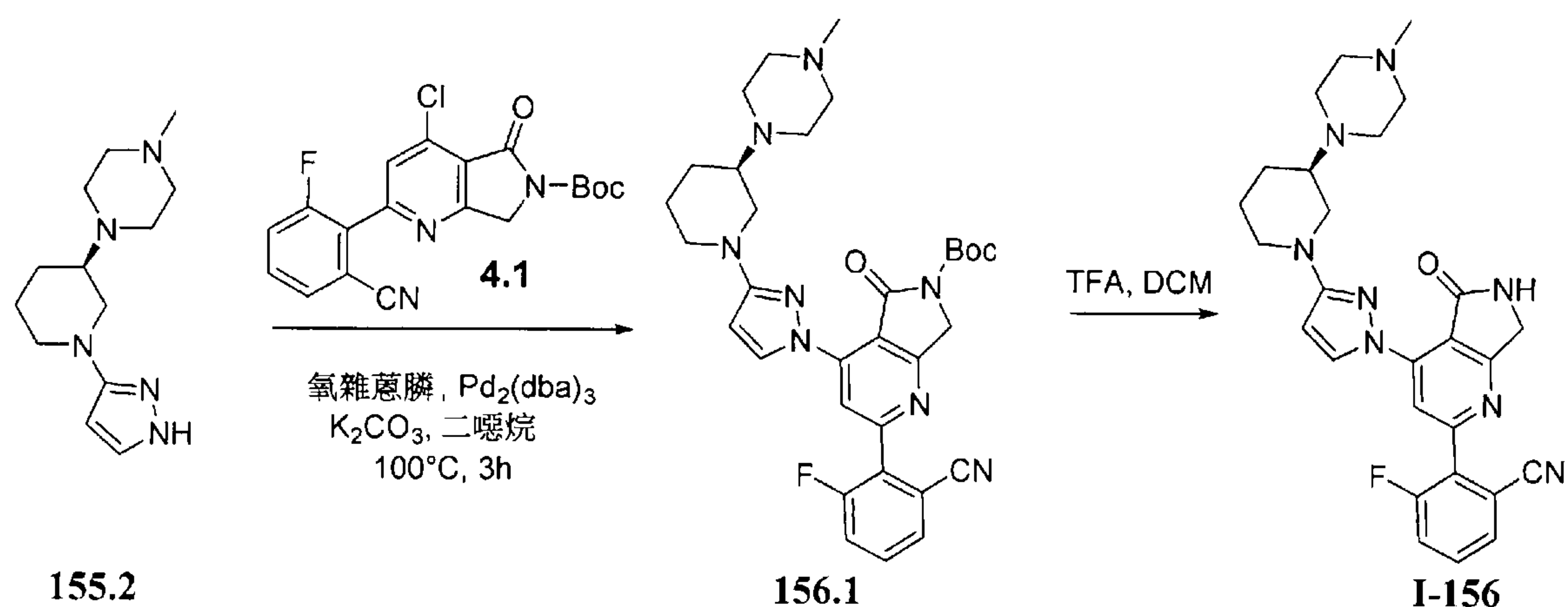
合成化合物155.1及155.2. 化合物155.1及155.2藉由對掌性純化化合物147.2來製備。

合成化合物155.3. 化合物155.3使用實例64中所述之程序由化合物155.1及4.1來製備。

合成化合物I-155. 化合物I-155使用實例64中所述之程序由化合物155.3來製備。MS(ES): m/z 501.65 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 9.74-9.73 (d,1H), 9.11 (s,1H), 8.11 (s,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.77-7.73 (m,2H), 7.39-7.36 (m,1H), 6.39 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.91-3.88 (m,1H), 3.78-3.75 (m,1H), 2.76-2.67 (m,2H), 2.57 (bs,4H), 2.40 (bs,4H), 2.20 (s,3H), 1.90-1.88 (m,1H), 1.72-1.65 (m,1H), 1.53-1.49 (m,1H),

1.32-1.25 (m,1H)。

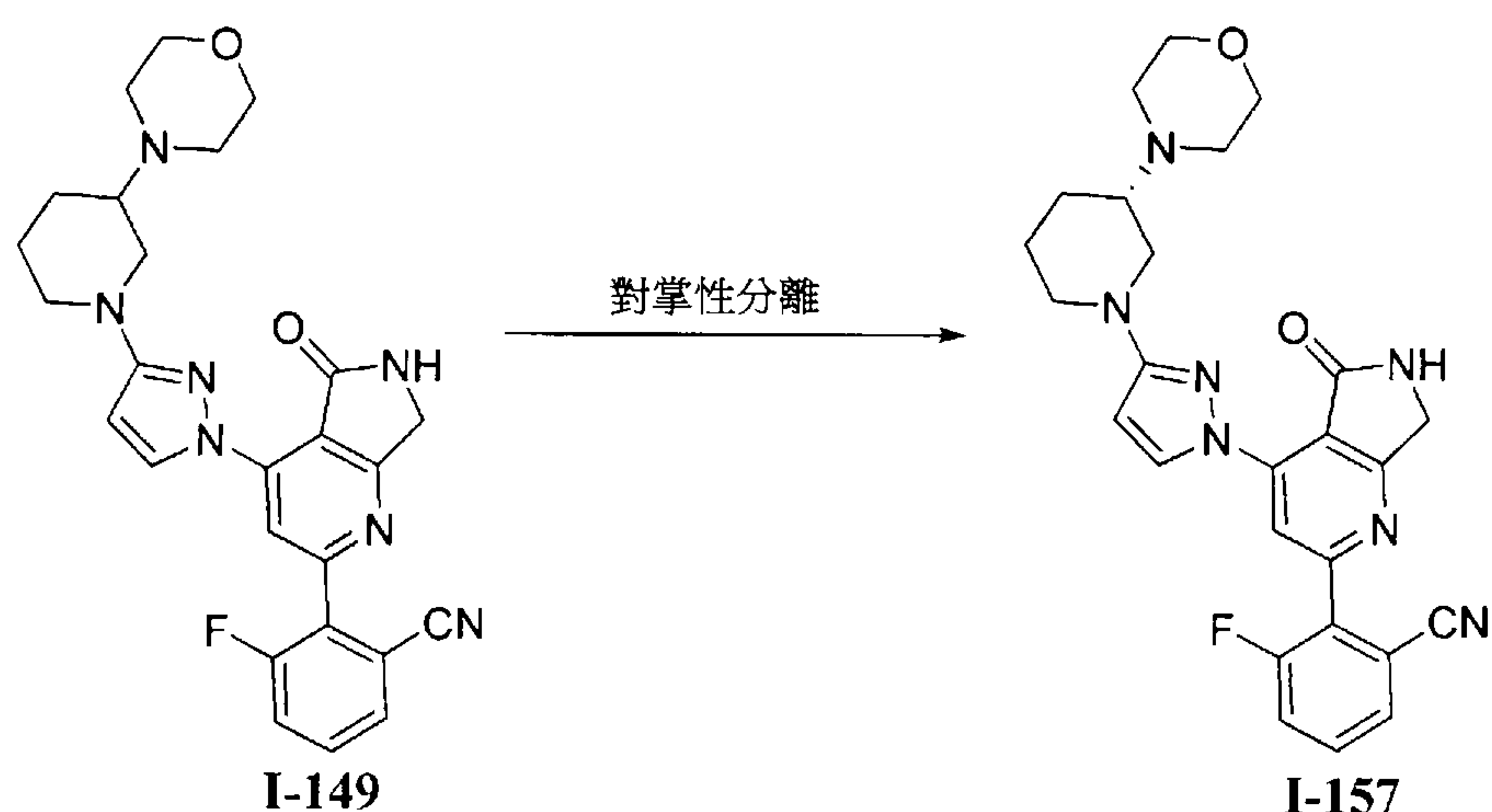
實例156. 合成(R)-3-氟-2-(4-(3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-156



合成化合物156.1. 化合物156.1使用實例64中所述之程序由化合物155.2及4.1來製備。

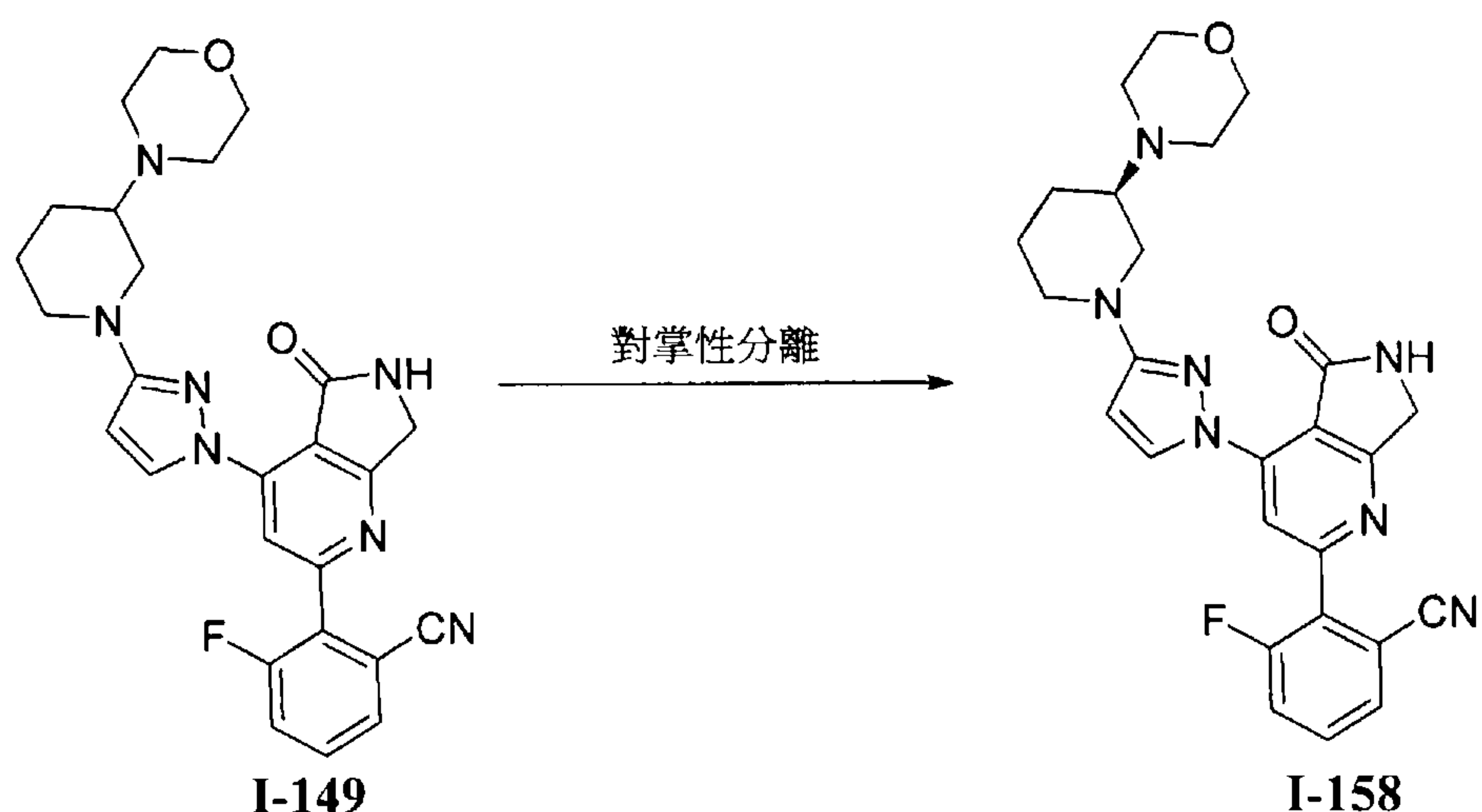
合成化合物I-156. 化合物I-156使用實例64中所述之程序由化合物156.1來製備。MS(ES): m/z 501.65 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 9.74-9.73 (d,1H), 9.11 (s,1H), 8.11 (s,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.77-7.73 (m,2H), 7.39-7.36 (m,1H), 6.39 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.91-3.88 (m,1H), 3.78-3.75 (m,1H), 2.76-2.67 (m,2H), 2.57 (bs,4H), 2.40 (bs,4H), 2.20 (s,3H), 1.90-1.88 (m,1H), 1.72-1.65 (m,1H), 1.53-1.49 (m,1H), 1.32-1.25 (m,1H)。

實例157. 合成(S)-3-氟-2-(4-(3-(3-(N-嗎啉基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-157



化合物**I-157**藉由對掌性純化化合物**I-149**來製備。MS(ES): m/z 488.33 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.74-9.73 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 6.39 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.55 (s, 4H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.57 (bs, 4H), 2.36-2.32 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.52-1.34 (m, 3H)。

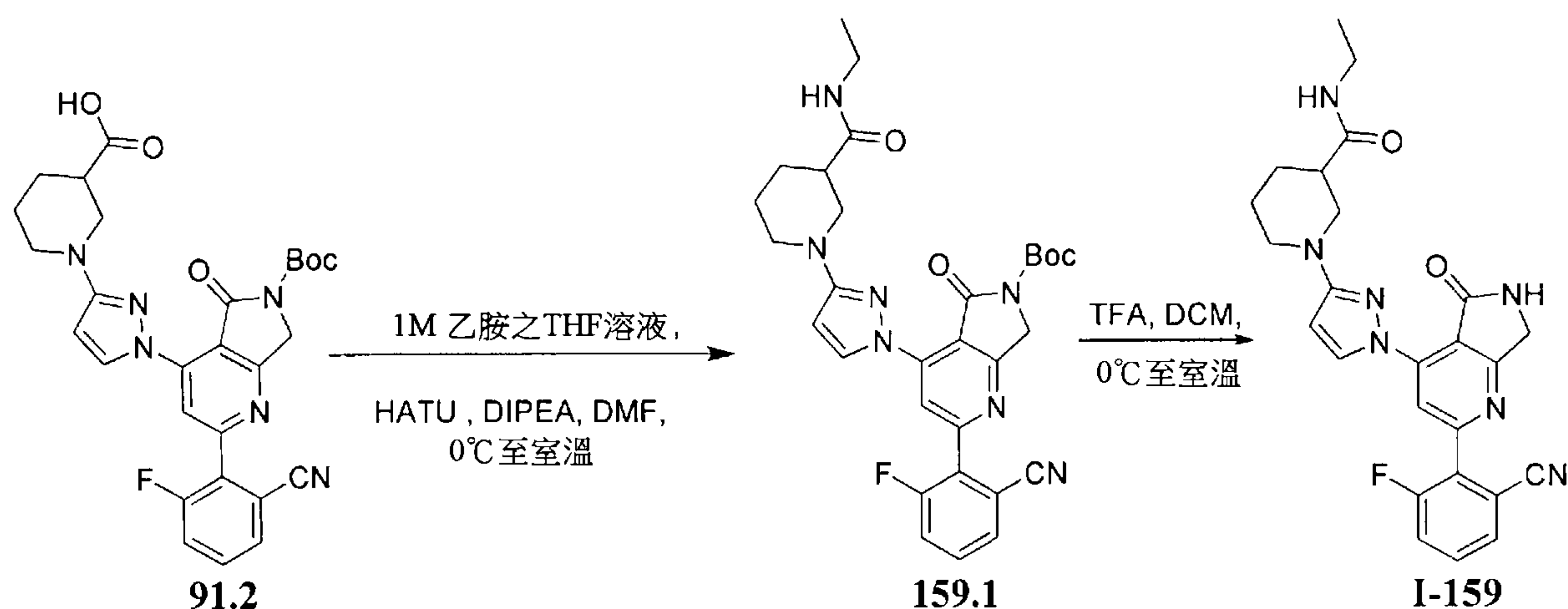
實例**158**. 合成**(R)**-3-氟-2-(4-(3-(3-(**N**-嗎啉基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-158**



化合物**I-158**藉由對掌性純化化合物**I-149**來製備。MS(ES): m/z 488.38 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.74-9.73 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 6.39 (d, 1H), 4.49

(s,2H), 3.93-3.90 (m,1H), 3.77-3.74 (m,1H), 3.55 (s,4H), 2.74-2.67 (m,2H), 2.57 (bs,4H), 2.36-2.32 (m,1H), 1.92-1.82 (m,1H), 1.52-1.34 (m,3H)。

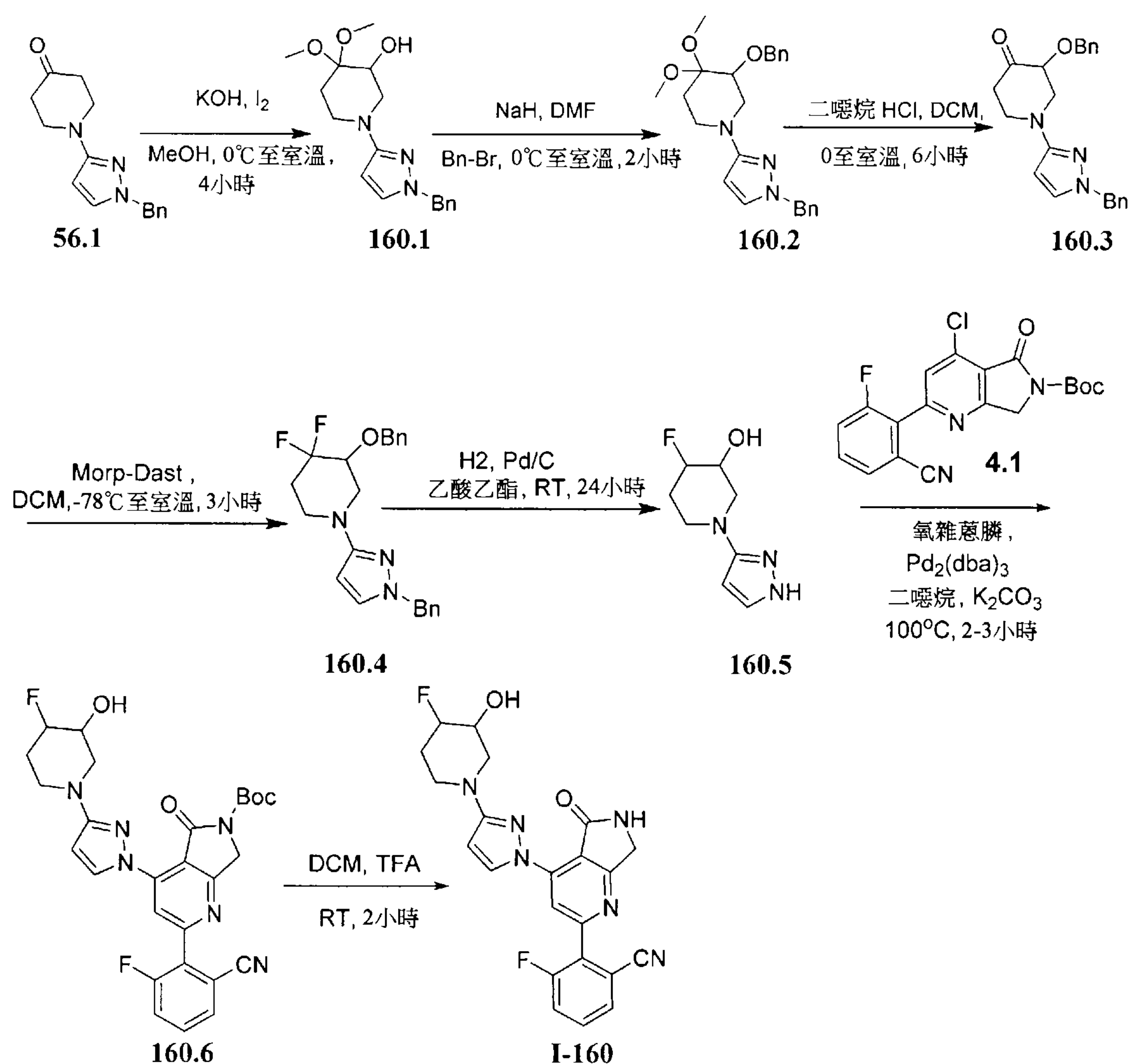
實例159. 合成1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)-N-乙基哌啶-3-甲醯胺，I-159



合成化合物**159.1**. 化合物**159.1**使用實例152中所述之程序由乙胺及化合物**91.2**來製備。

合成化合物**I-159**. 化合物**I-159**使用實例64中所述之程序由化合物**159.1**來製備。MS (ES): m/z 474 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.75-9.74 (d,1H), 9.12 (s,1H), 8.17 (d,1H), 7.92-7.87 (m,2H), 7.82-7.73 (m,2H), 6.40- 6.39 (d, 1H), 4.49 (s,2H), 3.85-3.82 (m,2H), 3.09-3.01 (m,2H), 2.88-2.82 (m,1H), 2.78-.2.72 (m,1H), 2.40-2.33 (m,1H), 1.81-1.80 (m,1H), 1.71-1.69 (m,1H), 1.55-1.51 (m,2H), 1.01-1.00 (m,3H)。

實例160. 合成3-氟-2-(4-(3-(4-氟-3-羥基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-160



合成化合物**160.1**. 在 0°C 下向 KOH (2.5 g, 44.6 mmol, 2.4 eq)於 MeOH (50mL)中之溶液中依序添加**56.1** (2.6 g, 18.0 mmol, 1.0 eq)、 I_2 (5.0 g, 19.0 mmol, 1.1 eq)。在室溫下攪拌反應物4h。反應完成時，減壓濃縮反應混合物。用甲苯濕磨殘餘物，過濾且用甲苯洗滌。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**160.1** (12 g, 50.0%)。MS(ES): m/z 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**160.2**. 在 0°C 下在氮氣下向**160.1** (12 g, 37.8 mmol, 1.0 eq)於 DMF (120mL)中之溶液中添加 NaH (1.36 g, 56.7 mmol, 1.5 eq)，且在室溫下攪拌混合物1h。使反應混合物冷卻至 0°C 且逐滴添加 BnBr (7.11 g, 41.5 mmol, 1.1 eq)。在室溫下攪拌反應物2h。反應完成時，將反應混合

物轉移至冰中，接著用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析純化，得到**160.2** (12.3 g, 79.87%)。MS(ES): *m/z* 408 [M+H]⁺。

合成化合物**160.3**. 在0℃下向**160.2** (12.3 g, 2.28 mmol, 1.0 eq)於DCM (25mL)中之混合物中添加4M HCl之二噁烷溶液(36 ml)。在室溫下攪拌反應混合物6 h。反應完成時；將反應混合物轉移至水中，接著用EtOAc萃取。合併有機層，用NaHCO₃溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質。此物質藉由管柱層析進一步純化且用20%於己烷中之乙酸乙酯溶離化合物，以得到純**160.3** (4.5 g, 31.7%)。MS(ES): *m/z* 362 [M+H]⁺。

合成化合物**160.4**. 在-78℃下向**160.3** (3.2 g, 8.85 mmol, 1 eq)於DCM (30mL)中之溶液中添加三氟化N-嗎啉基硫(4.65 g, 26.5 mmol, 3.0 eq)。在室溫下攪拌反應物3小時。反應完成時；將反應混合物轉移至水中，接著用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**160.4** (0.18 g, 5.3%)。MS(ES): *m/z* 384 [M+H]⁺。

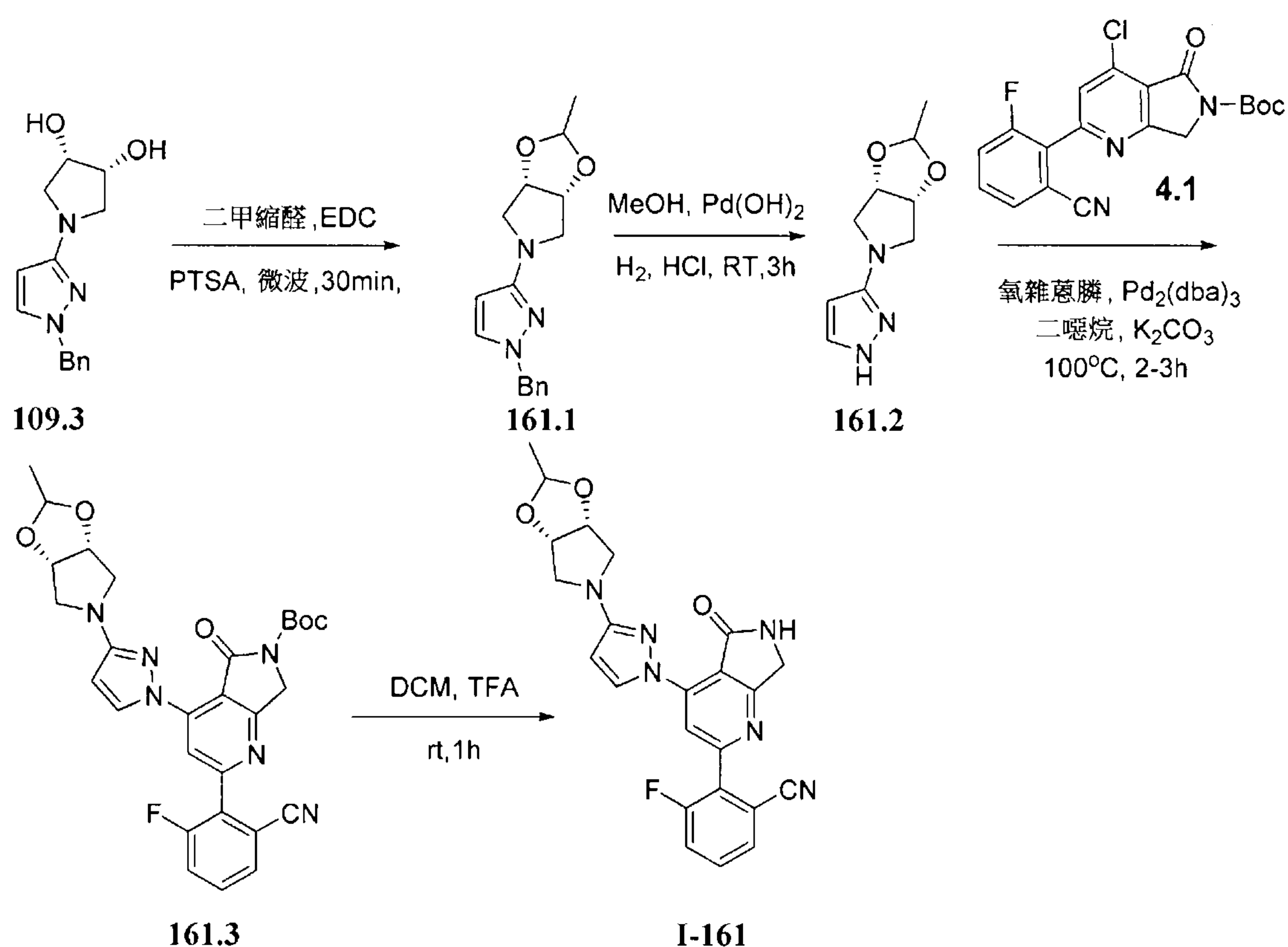
合成化合物**160.5**. 向**160.4** (0.150 g, 0.39 mmol, 1.0 eq)於EtOAc (5mL)及水(0.5ml)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂ (0.03 g)及1N HCl (催化量)。在30 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物15h。反應完成時，混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**160.5**。(0.06 g, 83.33%)。MS(ES): *m/z* 198 [M+H]⁺。

合成化合物**160.6**. 化合物使用實例64中所述之程序由**160.5**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-160**。化合物使用實例64中所述之程序由**160.5**來製備。

MS(ES): m/z 437 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.79 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 6.19 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.58-3.43 (m, 4H), 2.19-2.11 (m, 2H)。

實例**161**。合成**3-氟-2-(4-(3-((3aR,6aS)-2-甲基四氫-5H-[1,3]間二氧雜環戊烯并[4,5-c]吡咯-5-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-161**



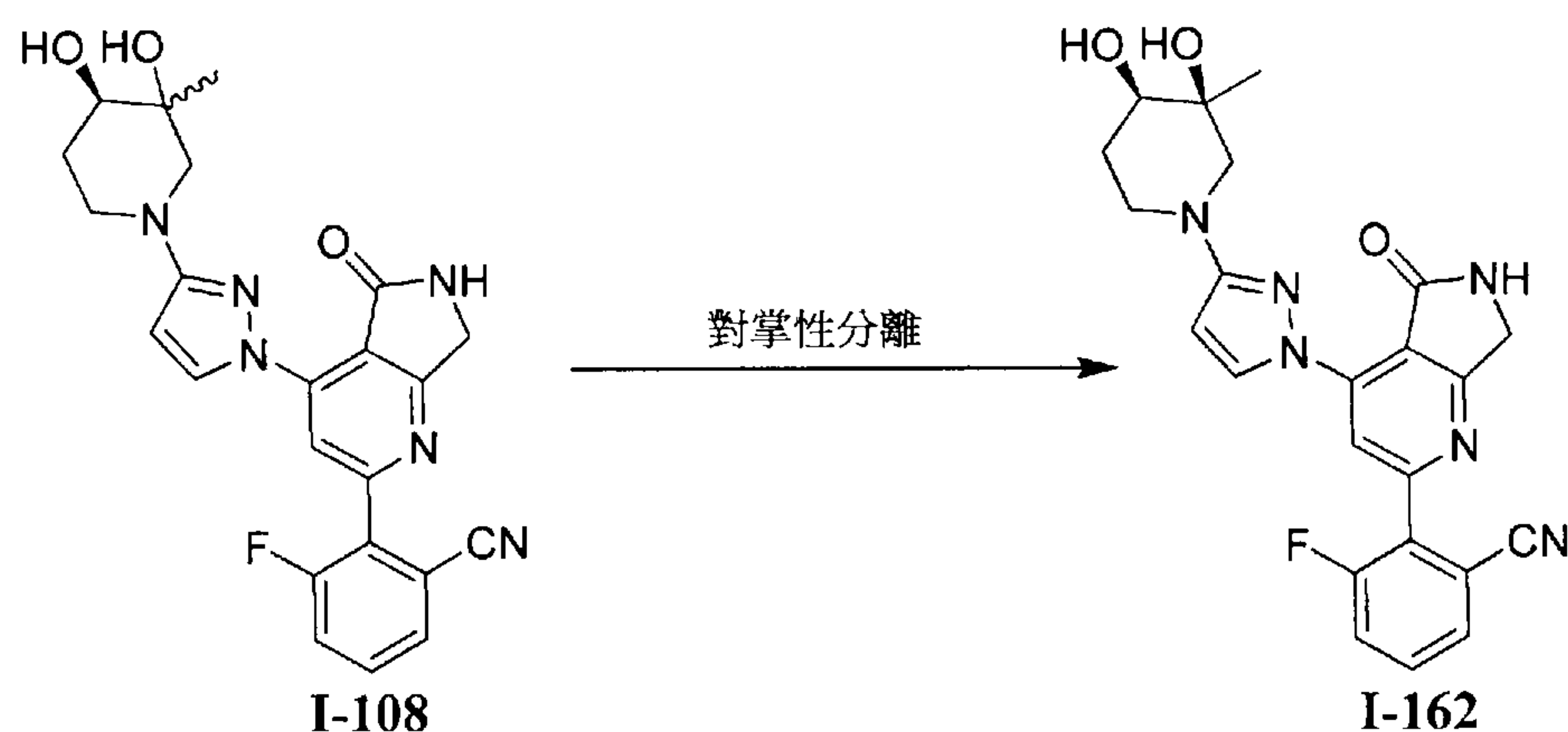
合成化合物**161.1**。向**109.3** (0.3 g, 1.15 mmol, 1.0 eq)於1,2-二氯乙烷(8 mL)中之溶液中添加二甲縮醛(0.5 g, 57.9 mmol, 1.0 eq)及對甲苯磺酸(0.002 g, 0.01 mmol, 1.0 eq)。於微波中在90°C下攪拌懸浮液1 h。反應完成時；將混合物轉移至水中，用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**161.1** (0.085 g, 25.75%)。MS(ES): m/z 286 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**161.2**. 向**161.1** (0.080 g, 0.28 mmol, 1.0 eq)於MeOH (5.0 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂/C(0.1 g)及1N HCl (觸媒量)。在40 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物3 h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇洗滌，減壓濃縮，以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**161.2** (0.065 g, 82.0 %)。MS(ES): m/z 196 [M+H]⁺。

合成化合物**161.3**. 化合物**161.3**使用實例64中所述之程序由化合物**161.2**及**4.1**來製備。

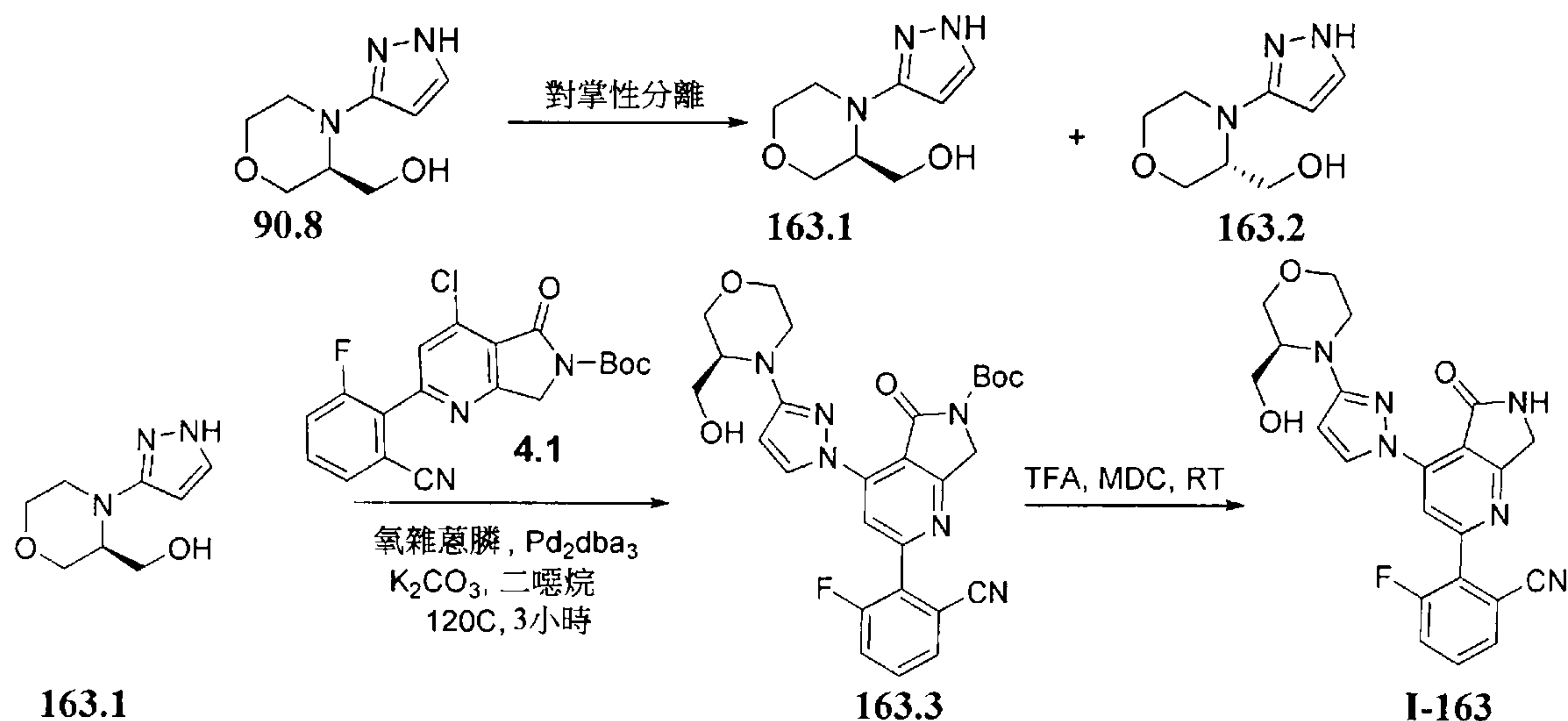
合成化合物**161.4**. 化合物**161.4**使用實例64中所述之程序由**161.3**來製備。MS(ES): m/z 447 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.70 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64-7.80 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.18 (m, 2H), 1.36 (d, 3H)。

實例**162**. 合成2-(4-(3-((3S,4R)-3,4-二羥基-3-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈，**I-162**



化合物**I-162**藉由對掌性純化**I-108**來製備。MS(ES): m/z 449 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.75(d, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 6.34 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.50 (d, 3H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.91 (d, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.08 (s, 3H)。

實例163. 合成(S)-3-氟-2-(4-(3-(3-(羥甲基)N-嗎啉基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-163



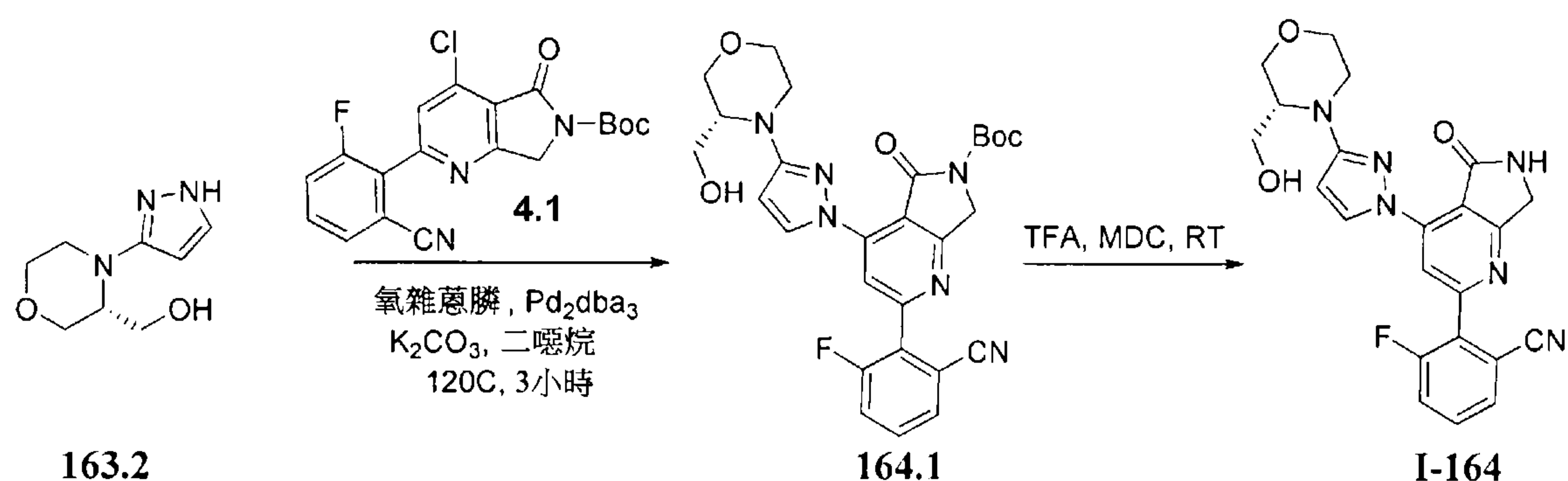
合成化合物163.1及163.2. 化合物163.1及163.2藉由對掌性純化化合物90.8來製備。

合成化合物163.3. 化合物使用實例64中所述之程序由163.1及4.1來製備。

合成化合物I-163. 化合物使用實例64中所述之程序由163.3來製備。

MS(ES): *m/z* 428.15 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.78 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91-7.89 (dd, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.01-3.98 (d, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.76-3.7 (m, 1H), 3.6-3.53 (m, 3H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H)。

實例164. 合成(R)-3-氟-2-(4-(3-(3-(羥甲基)N-嗎啉基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-164

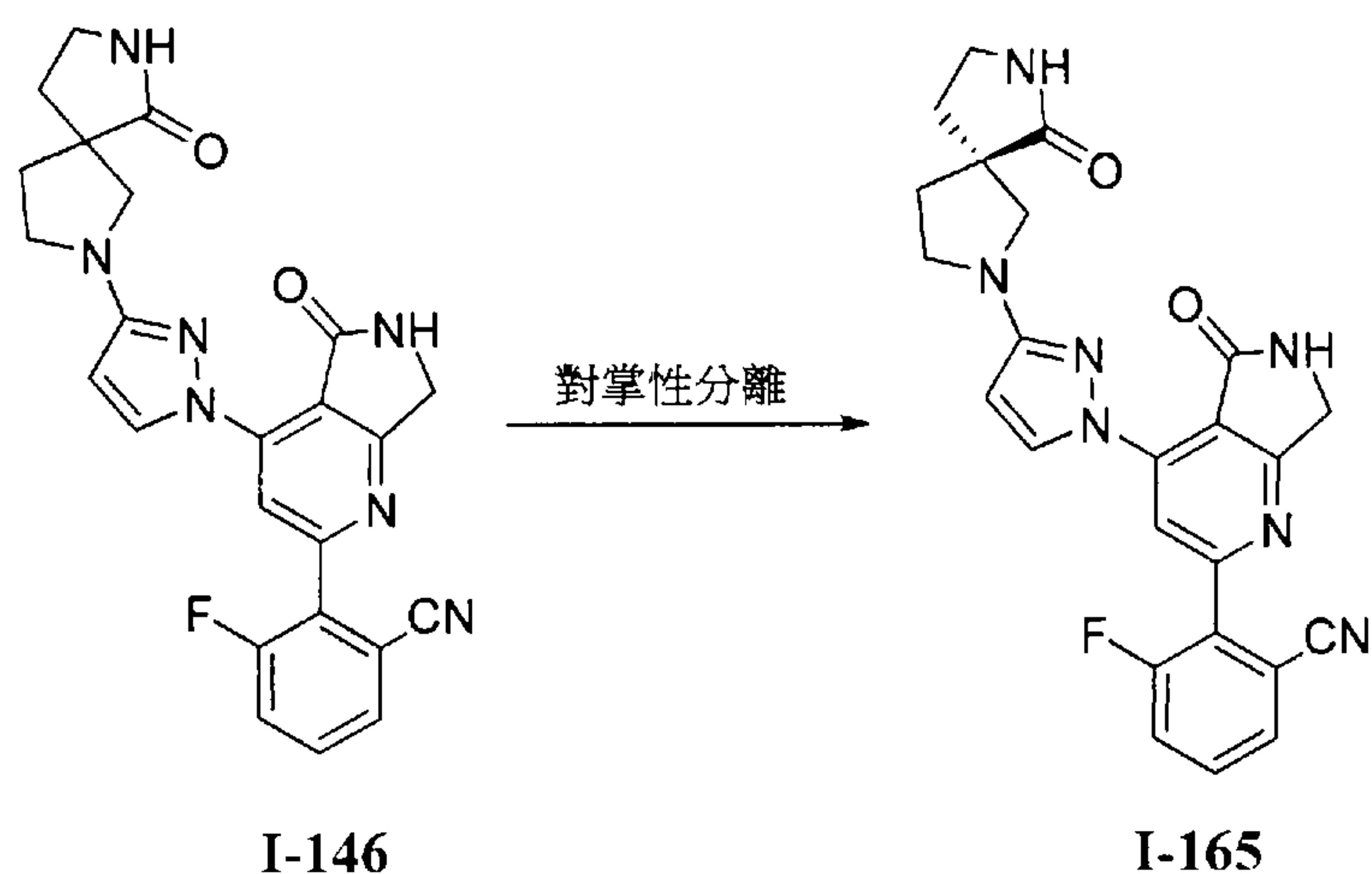


化合物 **I-164** 使用實例 163 中相關之程序由 **163.2** 及 **4.1** 來製備。

MS(ES): m/z 428.15 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.78 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.9-7.89 (dd, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.49 (s, 2H), 4-3.99 (d, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.76-3.7 (m, 1H), 3.6-3.53 (m, 3H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H)。

實例 **165**. 合成 **(R)-3-氟-2-(5-側氧基-4-(3-(6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡啶-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，

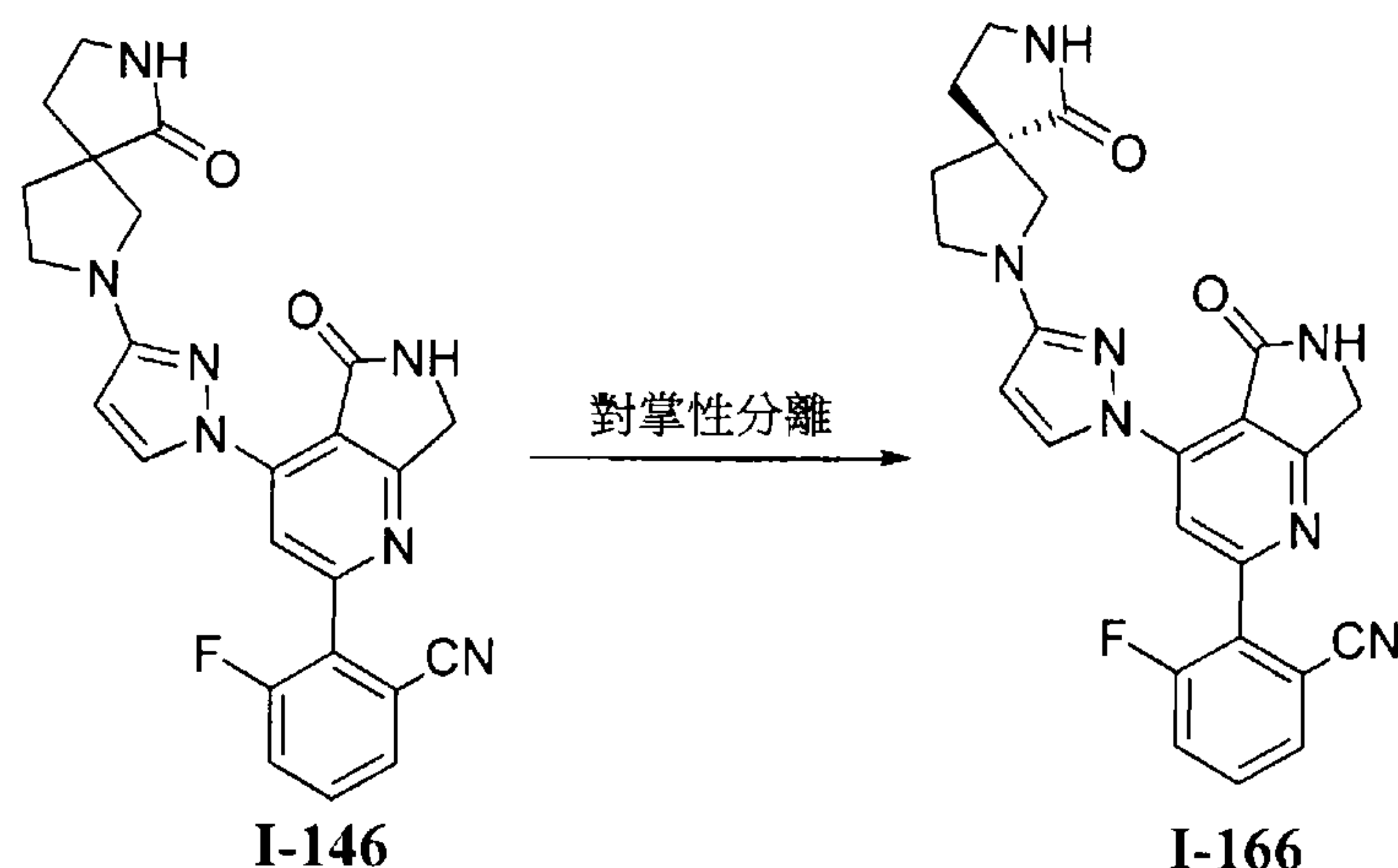
I-165



化合物藉由對掌性純化 **I-165** 來製備。MS(ES): m/z 458 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.73 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.61 (d, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.31-1.27 (m, 3H)。

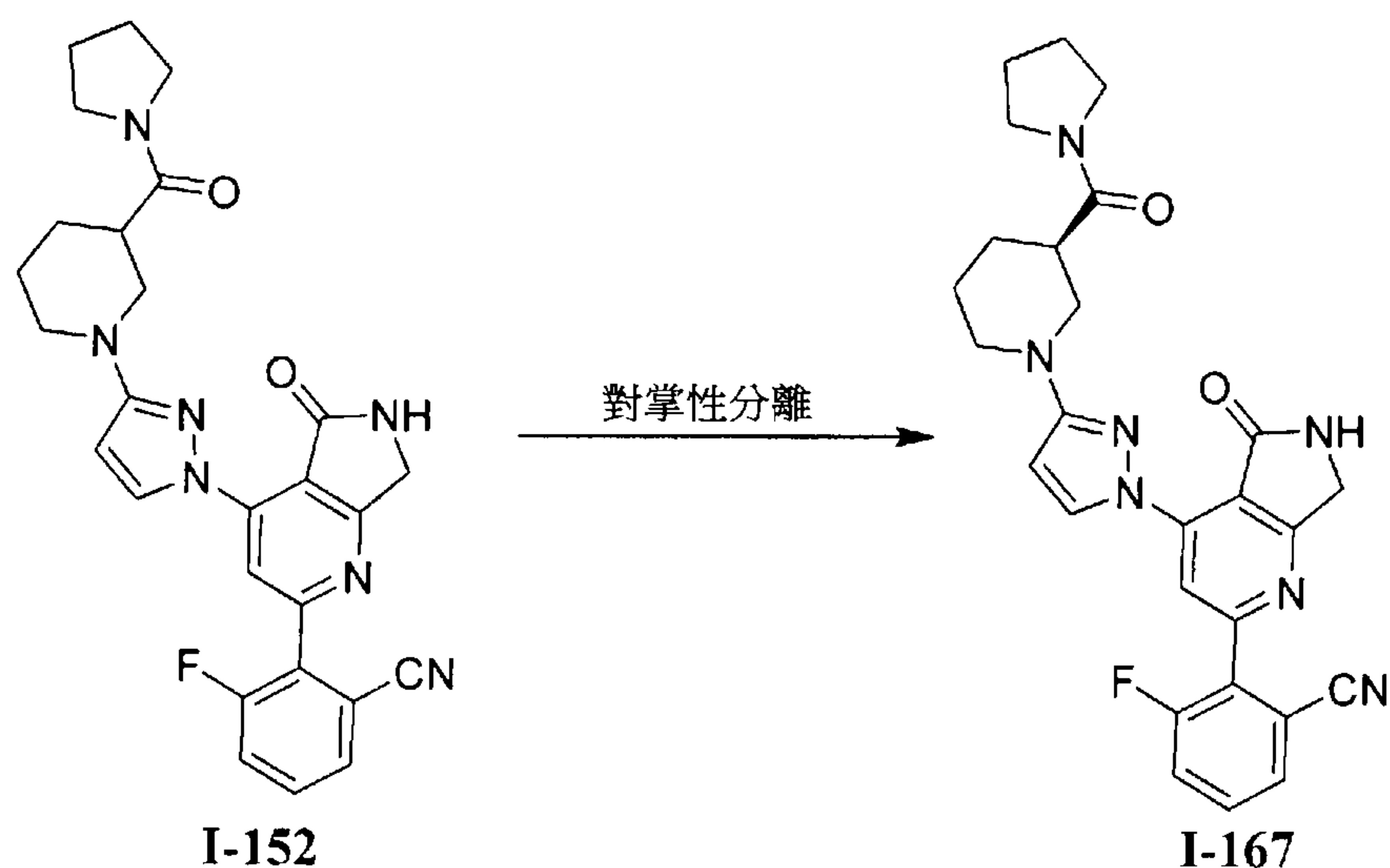
實例166. 合成(S)-3-氟-2-(5-側氧基-4-(3-(6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡唑-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，

I-166



化合物藉由對掌性純化**I-165**來製備。MS(ES): m/z 458 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 9.73 (s,1H), 8.35 (d,1H), 7.67 (d,1H), 7.58-7.53 (m,1H), 7.50-7.46 (m,1H), 6.46 (s,1H), 5.96 (d,1H), 5.81 (s,1H), 4.61 (d,2H), 3.71-3.61 (m,2H), 3.57-3.50 (m,1H), 2.43-2.40 (m,1H), 2.27-2.16 (m 2H), 1.97-1.92 (m,1H), 1.31-1.27 (m,3H)。

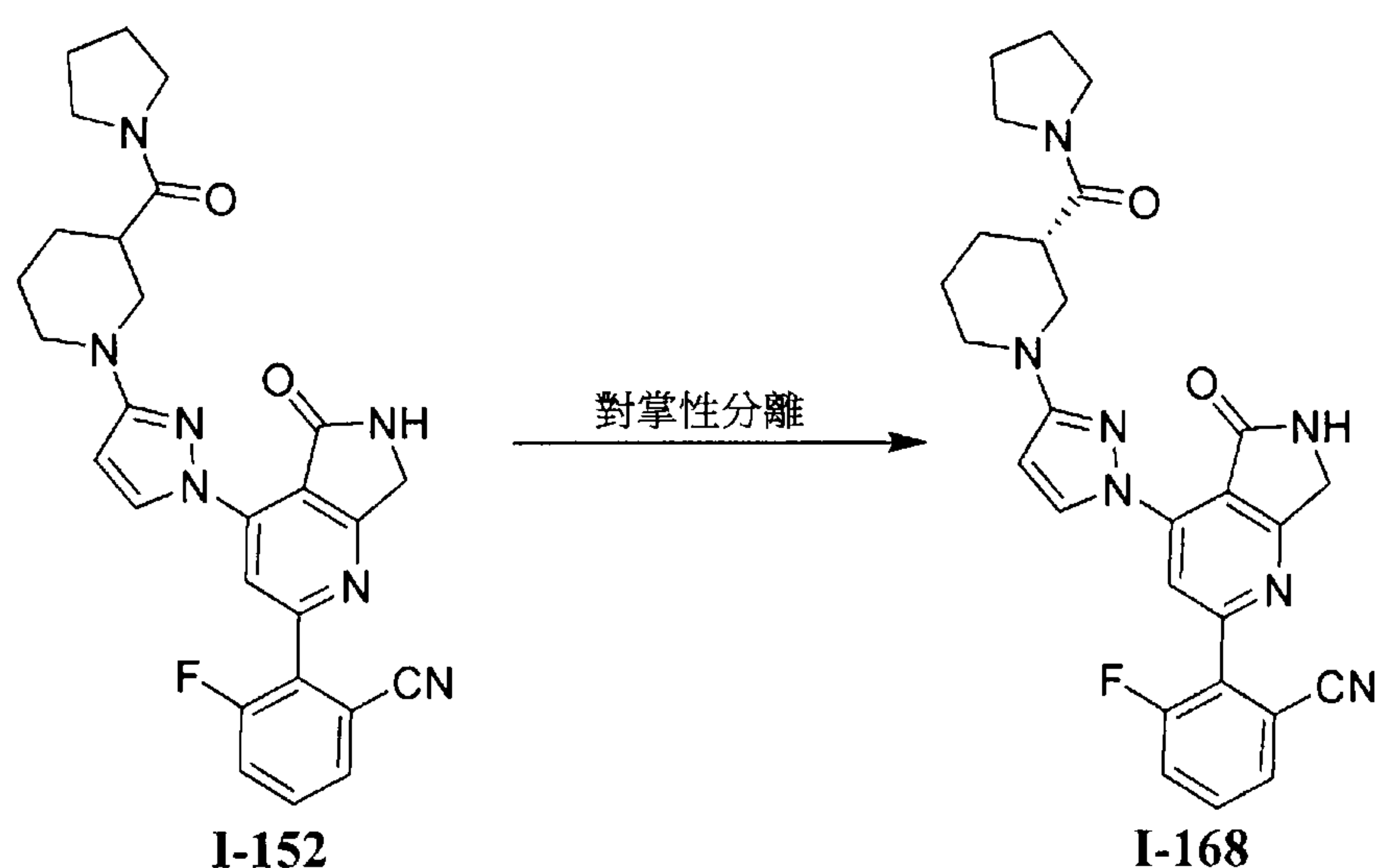
實例167. 合成(R)-3-氟-2-(5-側氧基-4-(3-(3-(吡咯啶-1-羰基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-167**



化合物**I-167**藉由對掌性純化化合物**I-152**來製備。MS(ES): m/z 500

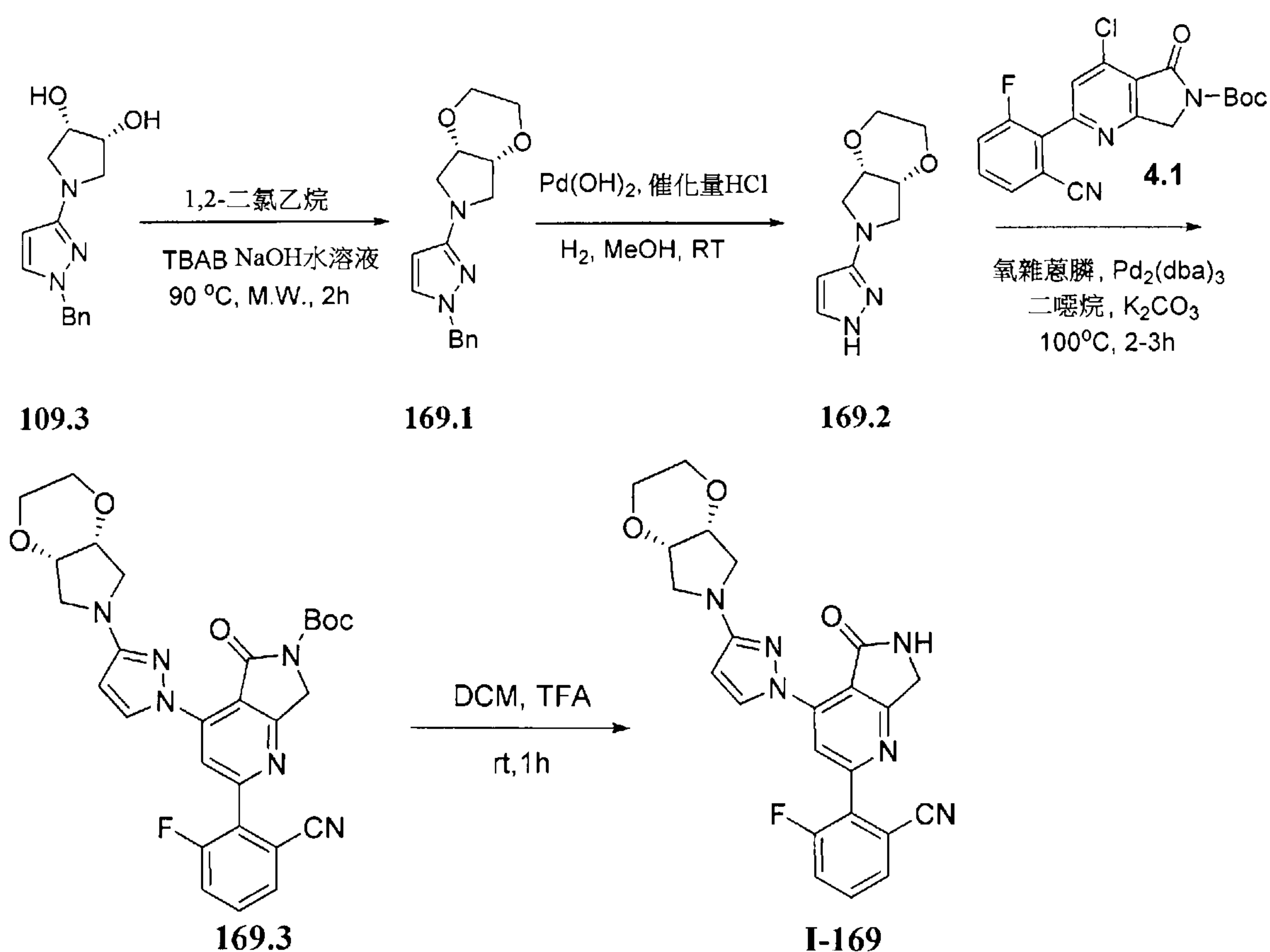
$[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.79-9.78 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.83-7.75 (M, 2H), 6.41-6.40 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.25-3.23 (d, 2H), 2.88-2.82 (t, 2H), 2.71-2.67 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 3H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H)。

實例 168. 合成(S)-3-氟-2-(5-側氧基-4-(3-(3-(吡咯啉-1-羰基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-168



化合物I-168藉由對掌性純化化合物I-152來製備。MS(ES): m/z 500 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.79-9.78 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.83-7.75 (M, 2H), 6.42-6.41 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.25-3.23 (d, 2H), 2.88-2.82 (t, 2H), 2.72-2.66 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 3H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H)。

實例 169. 合成3-氟-2-(4-(3-((4aR,7aS)-六氫-6H-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-c]吡咯-6-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-169



合成化合物**169.1**. 向**109.3** (0.7 g, 2.70 mmol, 1.0 eq)於1,2-二氯乙烷(14.0 mL)中之溶液中添加TBAB (0.174 g, 0.54 mmol, 1.0 eq)及35% NaOH (14 mL), 於微波中在90°C下攪拌1小時。反應完成時; 將混合物轉移至水中, 用EtOAc萃取。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮, 以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**169.1** (0.125 g, 16.23%)。MS(ES): *m/z* 286 [M+H]⁺。

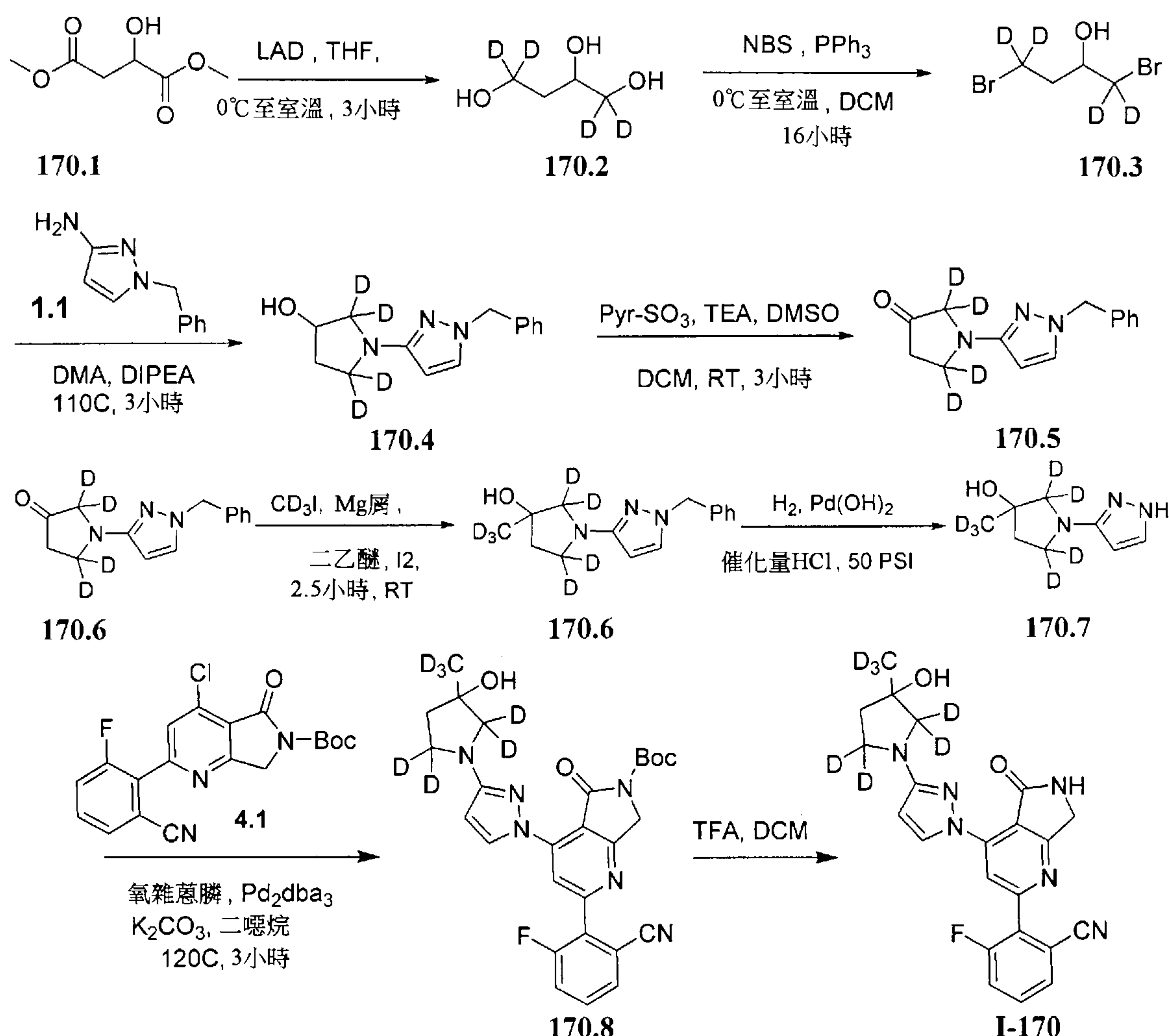
合成化合物**169.2**. 化合物**169.2**使用實例161中所述之程序由**169.1**來製備。

合成化合物**169.3**. 化合物**169.3**使用實例64中所述之程序由化合物**169.2**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-169**. 化合物**I-169**使用實例64中所述之程序由化合物**169.3**來製備。MS(ES): *m/z* 447 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.78 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69-7.90 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 4.48

(s,2H), 4.25 (s, 2H), 3.56-3.79 (m,2H), 3.46-3.56 (m,6H)。

實例 170. 合成 3- 氟 -2-(4-(3-(3- 羥基 -3-(甲基 -d3) 吡咯啉 -1- 基 -2,2,5,5-d4)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-170



合成化合物170.2. 在0°C下向LAD (1.8 g, 43 mmol, 3.5 eq)於THF (20mL)中之懸浮液中添加170.1 (2 g, 13.3 mmol, 1 eq)於THF (3 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應物18 h。完成時，用D₂O及10%硫酸淬滅反應物，用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到170.2。(1.45 g, 95.7%)。MS(ES): *m/z* 111.09 [M+H]⁺。

合成化合物170.3. 向170.2 (1.44 g, 13.3 mmol, 1 eq)於DCM (3.0 mL)

中之溶液中依序添加PPh₃ (6.97 g, 5.99 mmol, 2.0 eq)、NBS (1.06 g, 5.99 mmol, 2.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物15 h。反應完成時，將反應混合物傾入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**170.3** (0.6 g, 20.0%)。MS(ES): *m/z* 236 [M+H]⁺。

合成化合物**170.4**. 向**170.3** (0.6 g, 2.4 mmol, 1.0 eq)及**1.12** (0.4 g, 2.4 mmol, 2.0 eq)於DMA (5.0 ml)中之溶液中添加DIPEA (0.799 g, 1.98 mmol, 2.5 eq)。於微波中在90℃下攪拌反應混合物1 h。反應完成時，將混合物轉移至水中，且用EtOAc萃取，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，產生**170.4** (0.4 g, 63.53%)。MS(ES): *m/z* 248 [M+H]⁺。

合成化合物**170.5**. 在0℃下向**170.4** (0.4 g, 0.9 mmol, 1.0 eq)於DCM (5ml)中之溶液中添加Et₃N (0.578 g, 5.4 mmol, 6.0 eq)及DMSO (0.7 g, 9 mmol, 10.0 eq)。在0℃下攪拌反應混合物10 min。在0℃下向此反應混合物中逐份添加三氧化硫吡啶複合物(0.438 g, 2.7 mmol, 3.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物3 h。反應完成時；反應混合物藉由飽和NH₄Cl溶液淬滅且用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**170.5**。(0.09 g, 50.6%)。MS(ES): *m/z* 246.15 [M+H]⁺。

合成化合物**170.6**. 向Mg屑(0.039 g, 1.61 mmol, 3.6 eq)於Et₂O (2.0 mL)中之攪拌懸浮液中添加I₂ (觸媒量)且攪拌10 min。使反應混合物冷卻至0℃且緩慢添加氘化碘甲烷(0.195 g, 1.34 mmol, 3.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物2.5 h。在-78℃下將此懸浮液添加至**170.5** (0.11 g, 0.044 mmol,

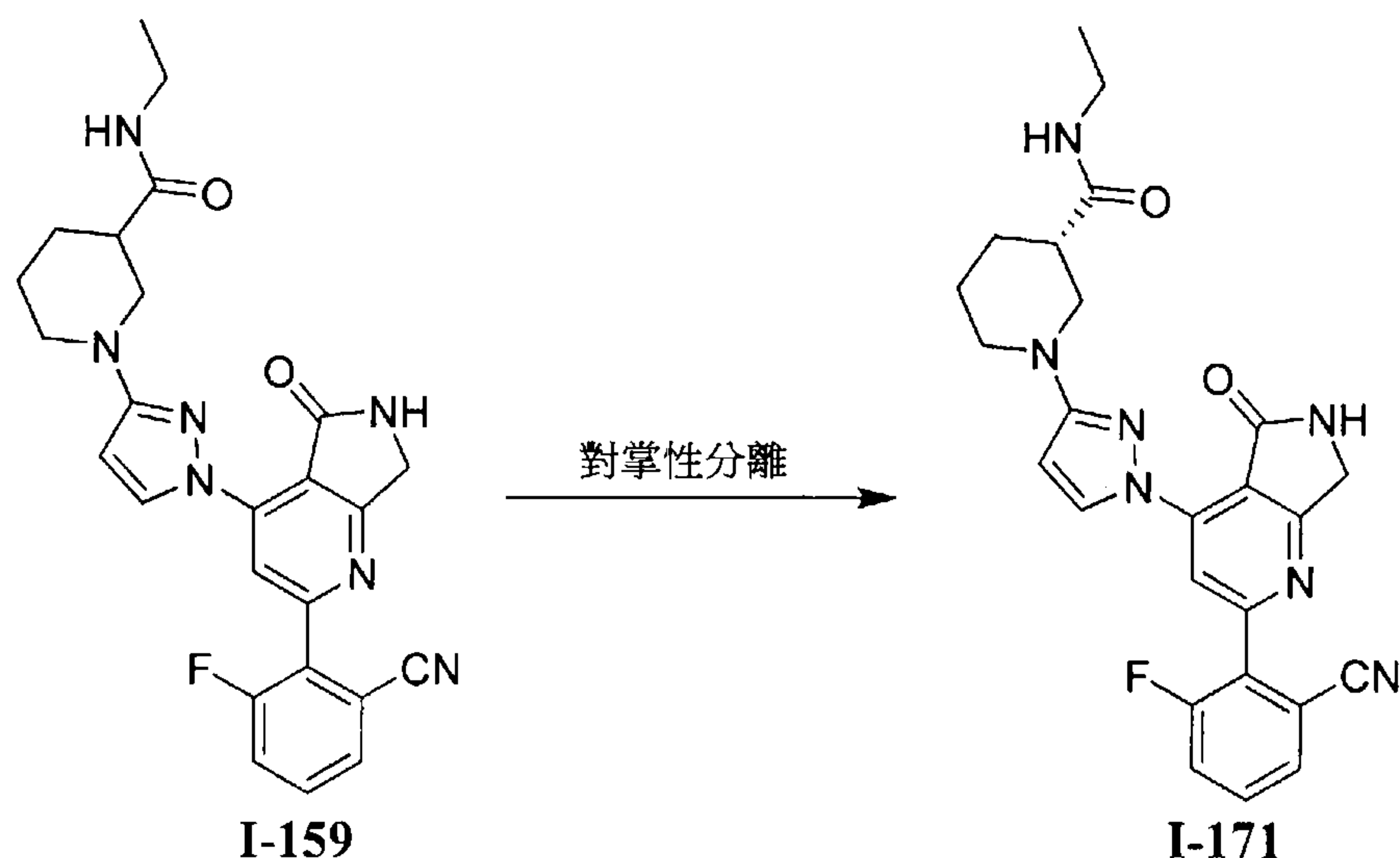
1.0 eq)於THF (2.0 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物16 h。反應完成時，將反應混合物轉移至飽和NH₄Cl中，且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**170.6** (0.039 g, 32.9%)。MS(ES): *m/z* 267.4 [M+H]⁺

合成化合物**170.7**. 向**170.7** (0.039 g, 0.146 mmol, 1.0 eq)於甲醇(3.0 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂ (0.02 g)、1N HCl (觸媒量)。在室溫下在氫氣壓力下攪拌反應物16 h。完成時，過濾反應物。減壓濃縮濾液，以獲得**170.7** (0.016 g, 62.0%)。LCMS(ES): *m/z* 177.3 [M+H]⁺。

合成化合物**170.8**. 化合物使用實例64中所述之程序由**170.7**及**4.1**來製備。

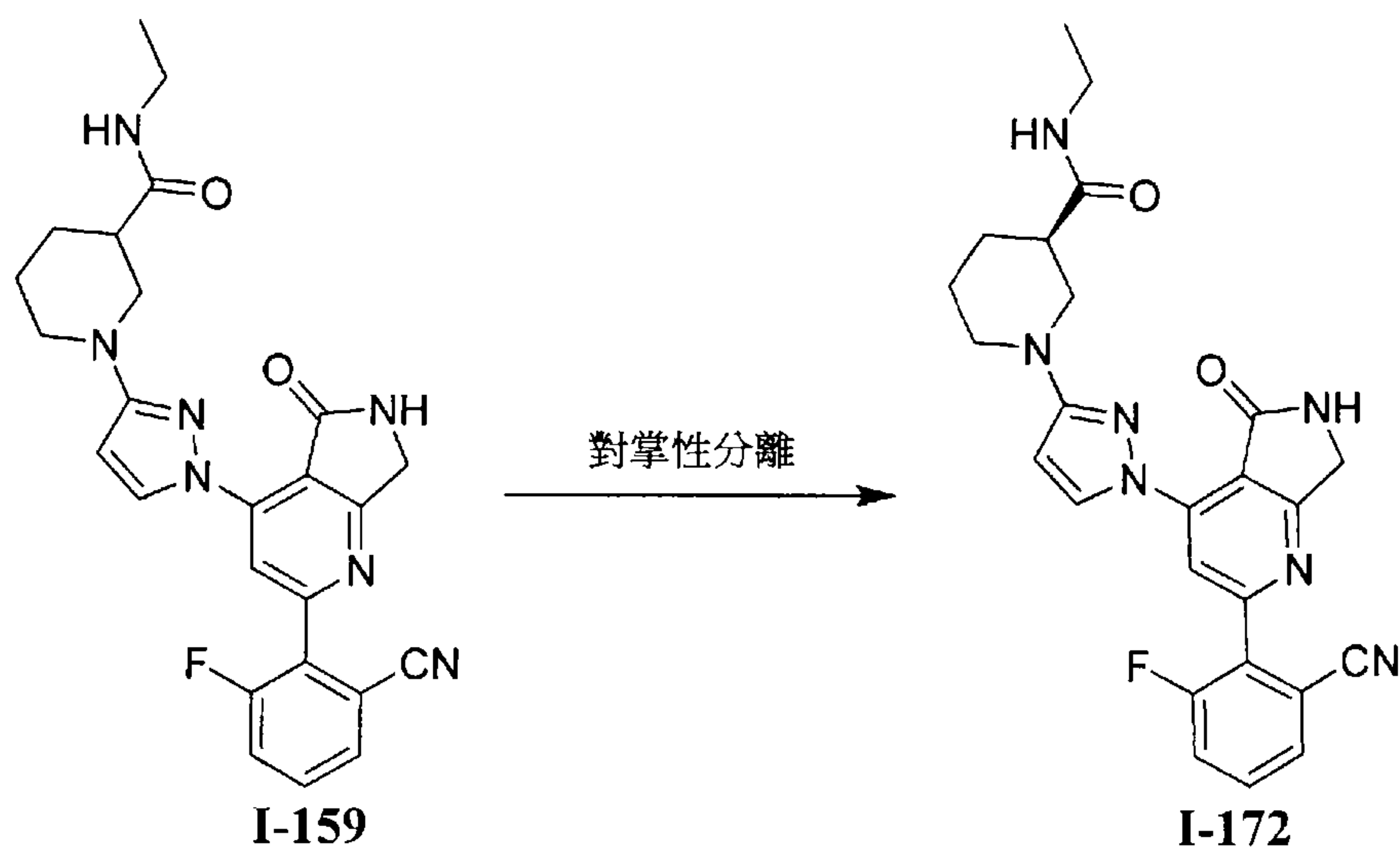
合成化合物**I-170**. 化合物使用實例64中所述之程序由**170.8**來製備 (0.013 g, 53.48%)。MS(ES): *m/z* 426 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.79-9.78 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 6.12 (d, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H)。

實例**171**. 合成(S)-1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)-N-乙基哌啶-3-甲醯胺，**I-171**



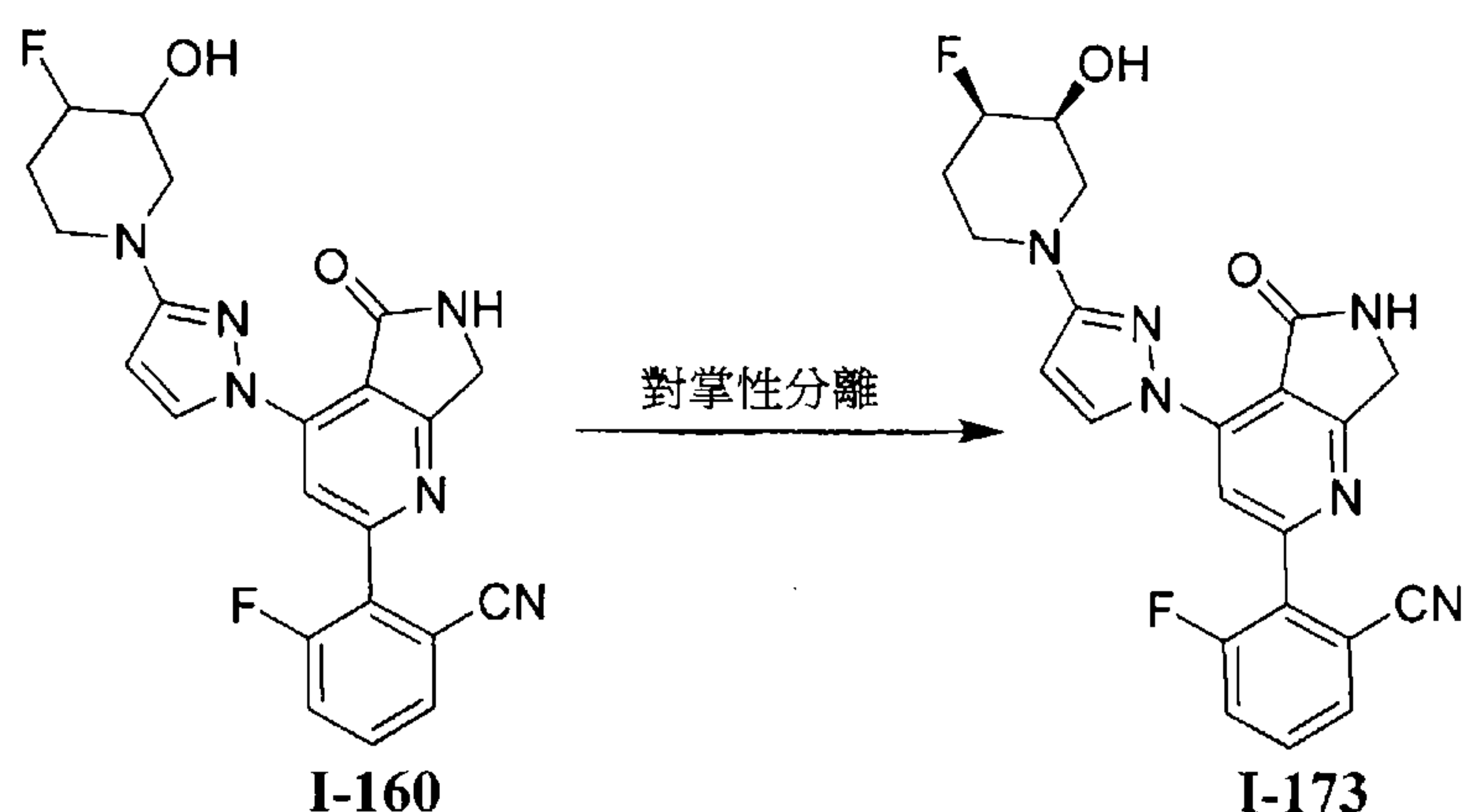
化合物**I-171**藉由對掌性純化化合物**I-159**來製備。MS(ES): m/z 474 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.75-9.74 (d,1H), 9.12 (s,1H), 8.17 (d,1H), 7.92-7.87 (m,2H), 7.82-7.73 (m,2H), 6.40- 6.39 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.85-3.82 (m,2H), 3.09-3.01 (m,2H), 2.88-2.82 (m,1H), 2.78-.2.72 (m,1H), 2.40-2.33 (m,1H), 1.81-1.80 (m,1H), 1.71-1.69 (m,1H), 1.55-1.51 (m,2H), 1.01-1.00 (m,3H)。

實例**172**. 合成**(R)-1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)-N-乙基哌啶-3-甲醯胺**，**I-172**



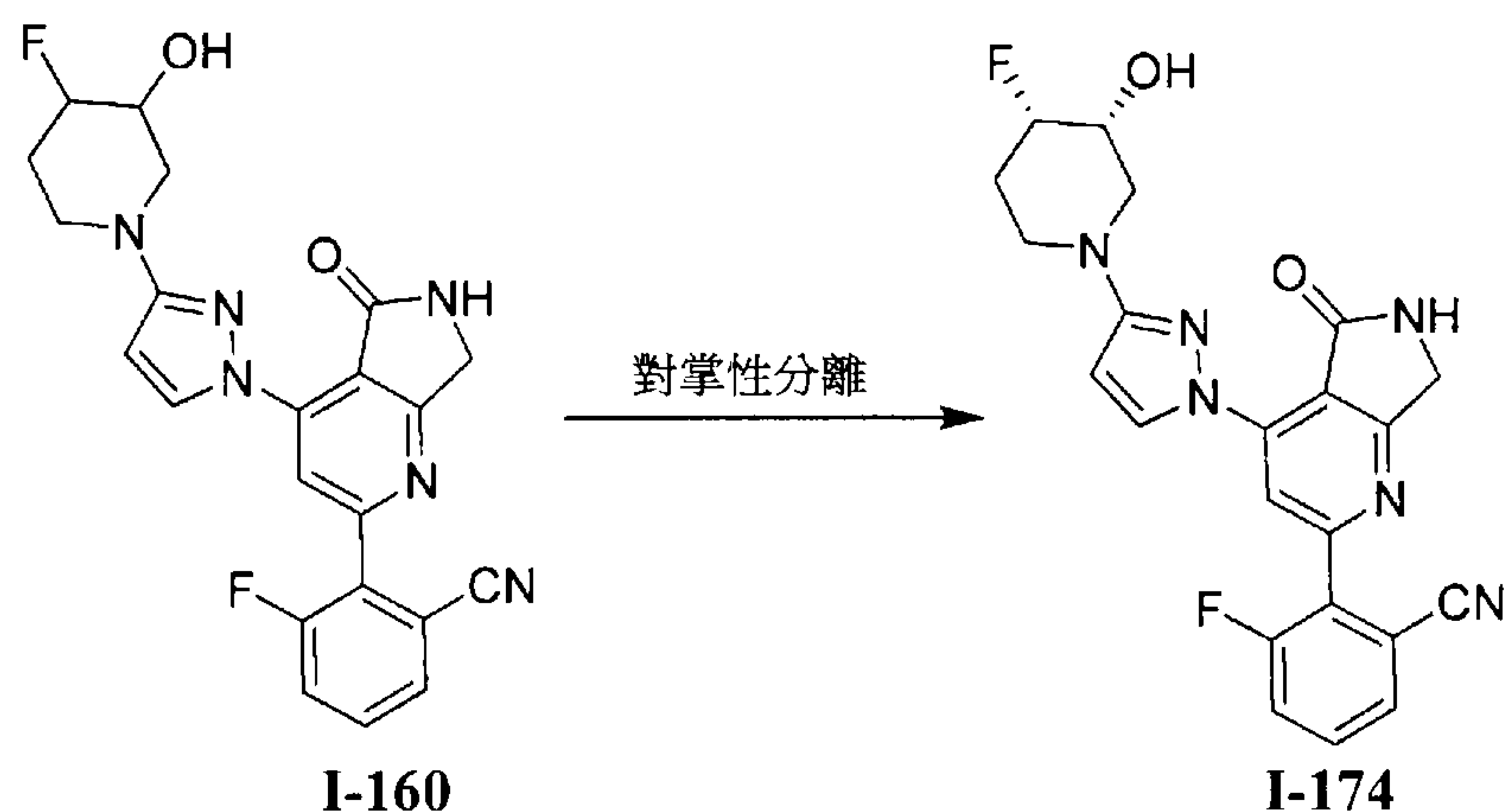
化合物**I-171**藉由對掌性純化化合物**I-159**來製備。MS(ES): m/z 474 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.75-9.74 (d,1H), 9.12 (s,1H), 8.17 (d,1H), 7.92-7.87 (m,2H), 7.82-7.73 (m,2H), 6.40- 6.39 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.85-3.82 (m,2H), 3.09-3.01 (m,2H), 2.88-2.82 (m,1H), 2.78-.2.72 (m,1H), 2.40-2.33 (m,1H), 1.81-1.80 (m,1H), 1.71-1.69 (m,1H), 1.55-1.51 (m,2H), 1.01-0.98 (m,3H)。

實例**173**. 合成**3-氟-2-(4-(3-((3S,4R)-4-氟-3-羥基哌啶-1-基)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-173**



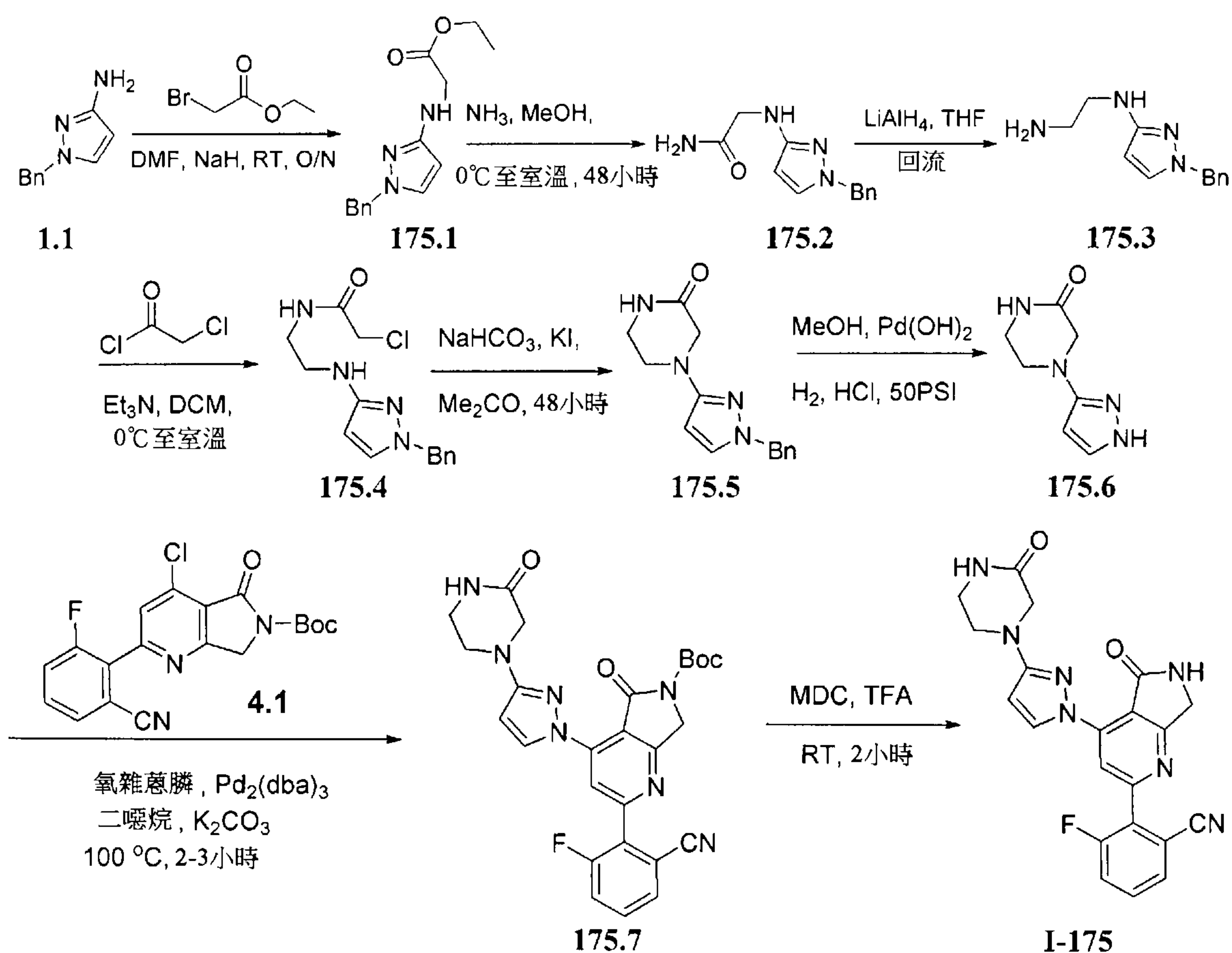
化合物**I-173**藉由對掌性純化化合物**I-160**來製備。MS(ES): m/z 437 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.79 (d,1H), 9.11 (s,1H), 8.17 (s,1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.83-7.75 (m,2H), 6.19 (d,1H), 4.49 (d,2H), 3.72-3.62 (m,2H), 3.58-3.43 (m,4H), 2.18-2.11 (m,2H)。

實例174. 合成3-氟-2-(4-(3-((3R,4S)-4-氟-3-羥基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-174**



化合物**I-174**藉由對掌性純化化合物**I-160**來製備。MS(ES): m/z 437 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.79 (d,1H), 9.11 (s,1H), 8.17 (s,1H), 7.91-7.89 (m,1H), 7.83-7.75 (m,2H), 6.19 (d,1H), 4.49 (d,2H), 3.72-3.62 (m,2H), 3.58-3.43 (m,4H), 2.17-2.10 (m,2H)。

實例175. 合成3-氟-2-(5-側氧基-4-(3-(3-側氧基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-1-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-175**



合成化合物**175.1**. 在 0°C 下向**1.1** (10.0 g, 57.73 mmol, 1.0 eq)於DMF (100 mL)中之溶液中添加NaH (3.46 g, 86.6 mmol, 1.5 eq)。在室溫下攪拌混合物1小時，接著冷卻至 0°C 且逐滴添加溴乙酸乙酯(14.46 g, 86.59 mmol, 1.5 eq)，在室溫下攪拌7小時。反應完成時，將混合物轉移至冰中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析純化，得到**175.1** (4.0 g, 26.7%)。MS(ES): m/z 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**175.2**. 用 NH_3 氣體吹掃**175.1** (4.0 g, 15.4 mmol, 1.0 eq)於MeOH (40.0 mL)中之溶液48 h。反應完成時，減壓濃縮混合物且用乙醚濕磨，得到**175.2** (3.0 g, 84.55%)。MS (ES): m/z 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**175.3**. 在 0°C 下向**175.2** (3.0 g, 13.04 mmol, 1.0 eq)於THF (60mL)中之溶液中添加 LiAlH_4 (39 ml, 40.43 mmol, 3.1 eq)。在 $70-80^\circ\text{C}$

下攪拌反應混合物3h。反應完成時，將混合物轉移至冰水溶液中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。所得粗物質藉由管柱層析純化，得到純**175.3** (1.5 g, 53.4%)。MS(ES): *m/z* 218 [M+H]⁺。

合成化合物**175.4**. 在0℃下向**175.3** (1.5 g, 6.91 mmol, 1.0 eq)於DCM (40 ml)中之溶液中添加Et₃N (2.09 g, 20.69 mmol, 3 eq)。在室溫下攪拌反應混合物1 h。接著使反應混合物冷卻至0℃且逐滴添加氯乙醯氯(1.17 g, 10.3 mmol, 1.5 eq)，在室溫下攪拌2 h。反應完成時，將混合物轉移至冰中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，得到粗物質，藉由管柱層析純化，得到**175.4** (0.5 g, 25%)。MS(ES): *m/z* 294 [M+H]⁺。

合成化合物**175.5**. 向**175.4** (0.39 g, 1.33 mmol, 1.0 eq)於丙酮(30 mL)中之溶液中添加KI (0.228 g, 1.37 mmol, 1.03 eq)及NaHCO₃ (0.458 g, 5.50 mmol, 4.1 eq)。在60℃下攪拌反應混合物48h。反應完成時，將反應混合物轉移至冰水溶液中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。所得粗物質藉由管柱層析純化，得到**175.5** (0.17 g, 50%)。MS(ES): *m/z* 257 [M+H]⁺。

合成化合物**175.6**. 向**175.5** (0.15 g, 0.58 mmol, 1.0 eq)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂ (0.225 g)及1 N HCl (催化量)。在50 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物15h。反應完成時，混合物經由矽藻土床過濾且用MeOH洗滌，減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**175.6** (0.09 g, 92.8%)。MS(ES): *m/z* 168 [M+H]⁺。

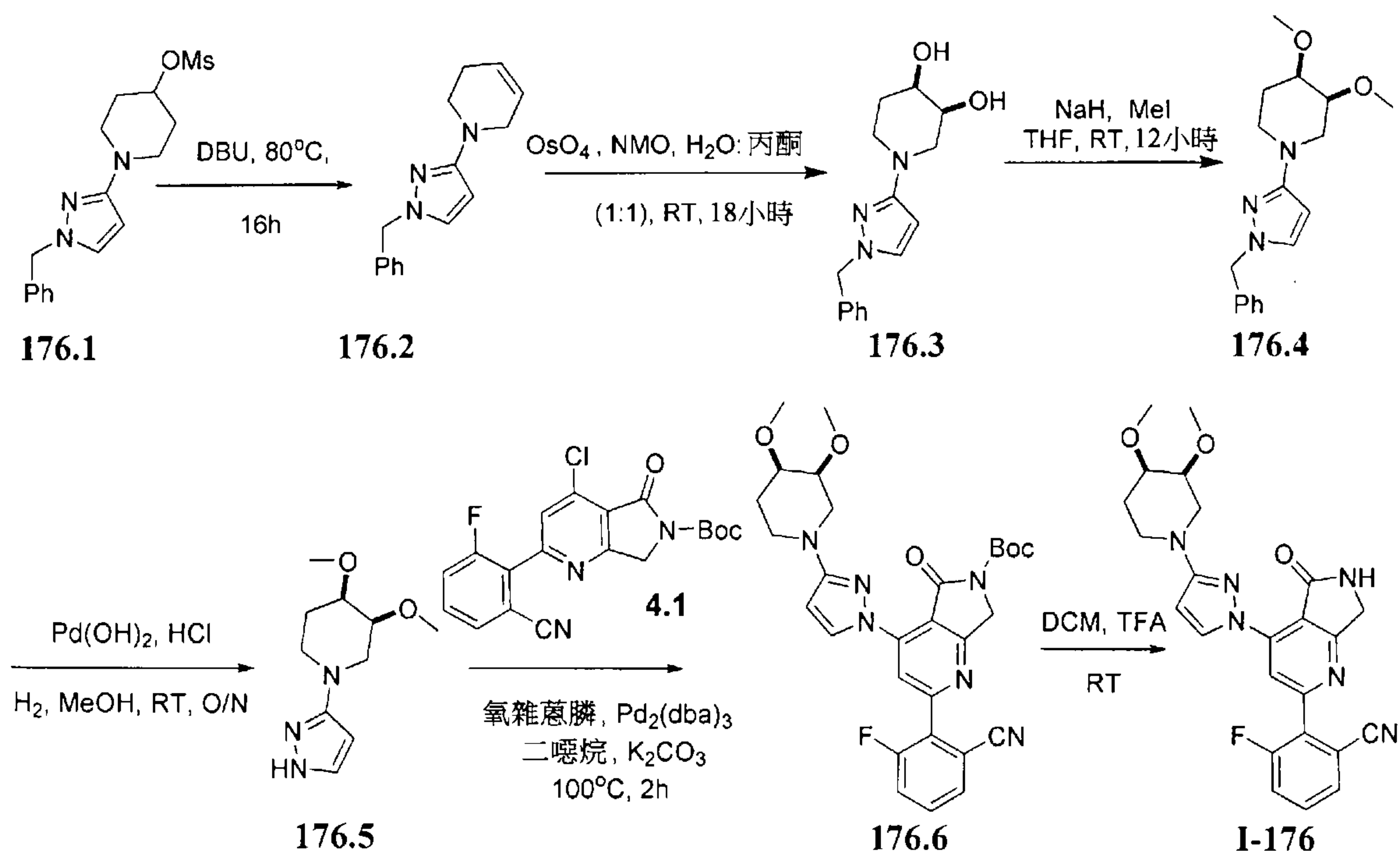
合成化合物**175.7**. 化合物使用實例64中所述之程序由**175.6**及**4.1**來製

備。

合成化合物**I-175**。化合物使用實例64中所述之程序由175.7來製備。

MS(ES): m/z 419 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.78 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 6.44 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.39-3.29 (m, 2H)。

實例**176**。合成**2-(4-(3-((3S,4R)-3,4-二甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈**，**I-176**



合成化合物**176.2**。在0°C下在氮氣下向**176.1** (6.0 g, 17.9 mmol, 1.0 eq)於DBU (30 mL)中之溶液中添加，且在80°C下攪拌混合物16小時。反應完成時，將反應混合物轉移至冰中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，得到**176.2** (3.3 g, 77.1%)。MS(ES): m/z 240 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**176.3**。在0°C下向四氧化鐵(2.6 ml, 0.1 mmol, 0.01 eq) (於水中2%) (0.01 eq)於水(31.0 mL)中之溶液中添加N-甲基嗎啉N-氧化物(1.7

g, 14.6 mmol, 1.0 eq), 接著在0°C下逐滴添加於丙酮(31 ml)中之**176.2** (3.5 g, 14.6 mmol, 2.3 eq)。在室溫下攪拌反應混合物18 h。反應完成時, 將反應混合物轉移至水中, 用EtOAc萃取。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥且在減壓至壓力下濃縮, 以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**176.3**。(1.6 g, 40%)。MS(ES): m/z 274 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**176.4**. 在0°C下向**176.3** (0.6 g, 2.19 mmol, 1.0 eq)於THF (5.0 mL)中之混合物中添加鈉NaH (0.105 g, 2.6 mmol, 1.2 eq)。在0°C下添加碘甲烷(0.5 g, 3.2 mmol, 1.5 eq)。在氫氣下攪拌反應混合物12h。反應完成時, 將反應混合物轉移至冰中, 用EtOAc萃取。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥且在減壓至壓力下濃縮, 以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**176.4** (0.120 g, 18.18%)。MS(ES): m/z 302 $[M+H]^+$ 。

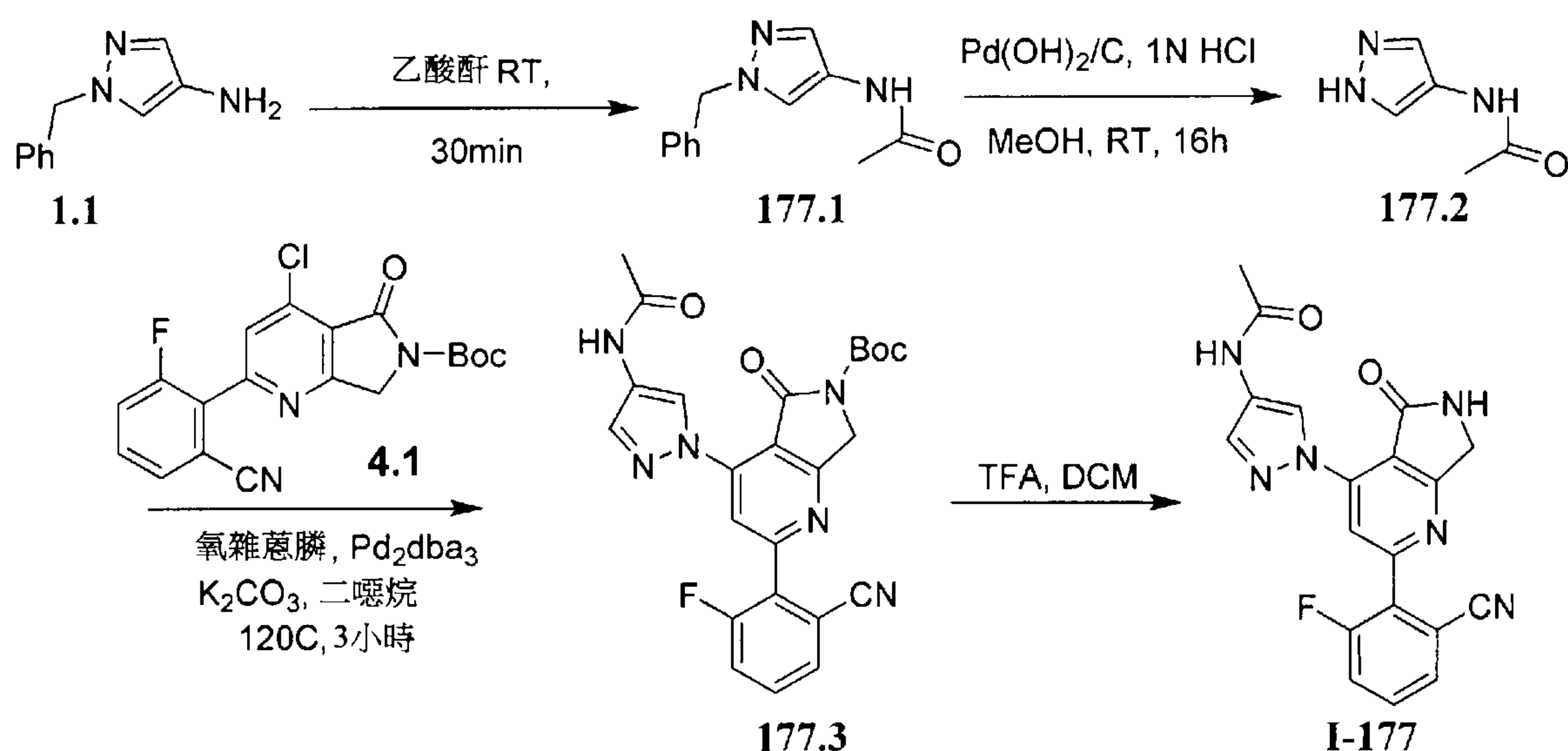
合成化合物**176.5**. 向**176.4** (0.110 g, 0.36 mmol, 1.0 eq)於甲醇(5 ml)中之溶液中, 添加20% Pd(OH)₂/木炭(0.1 g)及1N HCl (催化量)至反應物中。在氫氣下在50 psi下攪拌反應混合物12h。反應完成時, 過濾反應混合物。減壓濃縮濾液以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**176.5**。(0.040 g, 57.14%)。MS(ES): m/z 212 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**176.6**. 化合物使用實例64中所述之程序來製備。

合成化合物**I-176**. 化合物使用實例64中所述之程序來製備。(0.025 g, 60.97%)。MS(ES): m/z 463 $[M+H]^+$; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.72(d, H), 8.30 (d, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.74-7.64 (m, 3H), 6.26 (d, 1H), 4.56 (d, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.45 (s, 6H), 1.70-1.80 (m, H)。

實例**177**. 合成N-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并

[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)乙醯胺，I-177



合成化合物**177.1**. 在25℃下攪拌**1.1** (0.3 g, 1.73 mmol, 1.0 eq)及乙酸酐(0.5 mL, 1.73 mmol, 1.0 eq)之混合物0.5 h。反應完成時；將反應混合物轉移至水中，且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**177.1** (0.34 g, 91.9%)。MS(ES): m/z 216 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

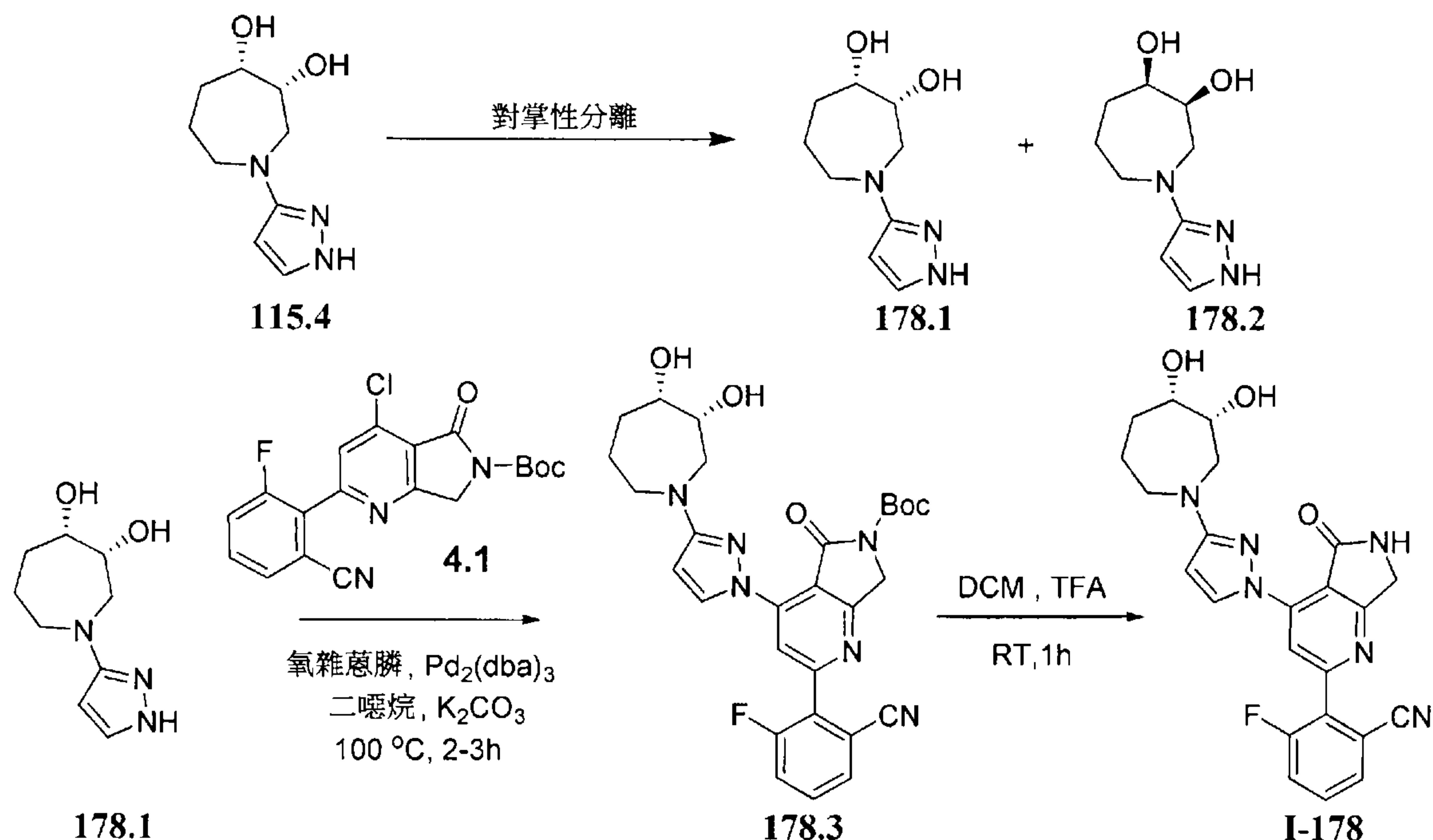
合成化合物**177.2**. 向**177.1** (0.16 g, 0.74 mmol, 1.0 eq)於MeOH(5 mL)中之溶液中添加20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ /木炭(0.25 g)及1N HCl (催化量)。在40 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物16h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**177.2**。(0.04 g, 44.4%)。MS(ES): m/z 126 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**177.3**. 化合物**177.3**使用實例64中所述之程序由**177.2**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-177**. 化合物使用實例64中所述之程序由**177.3**來製備。
MS(ES): m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 10.31 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H),

4.53 (s,2H), 2.03 (s,3H)。

實例178. 合成2-(4-(3-((3R,4S)-3,4-二羥基氮雜環庚烷-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈，I-178

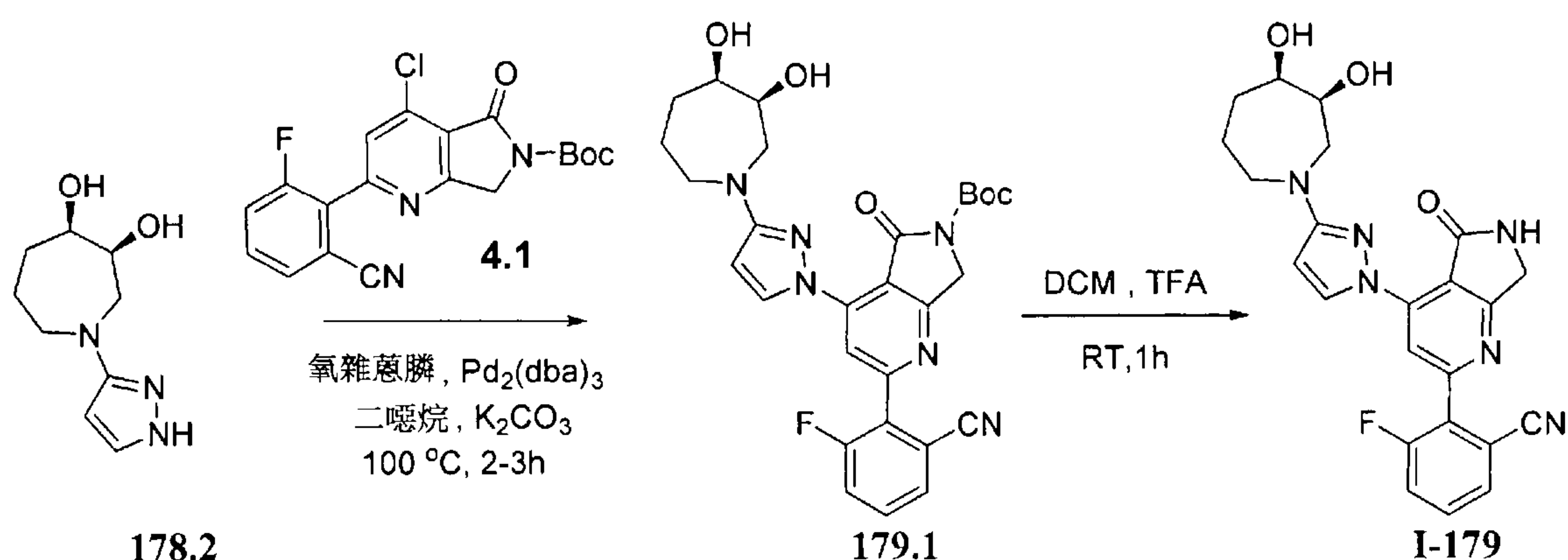


合成化合物171.1及178.2. 化合物171.1及178.2藉由對掌性分離化合物115.4來製備。

合成化合物178.3. 化合物178.3使用實例64中所述之程序由化合物178.1及4.1來製備。

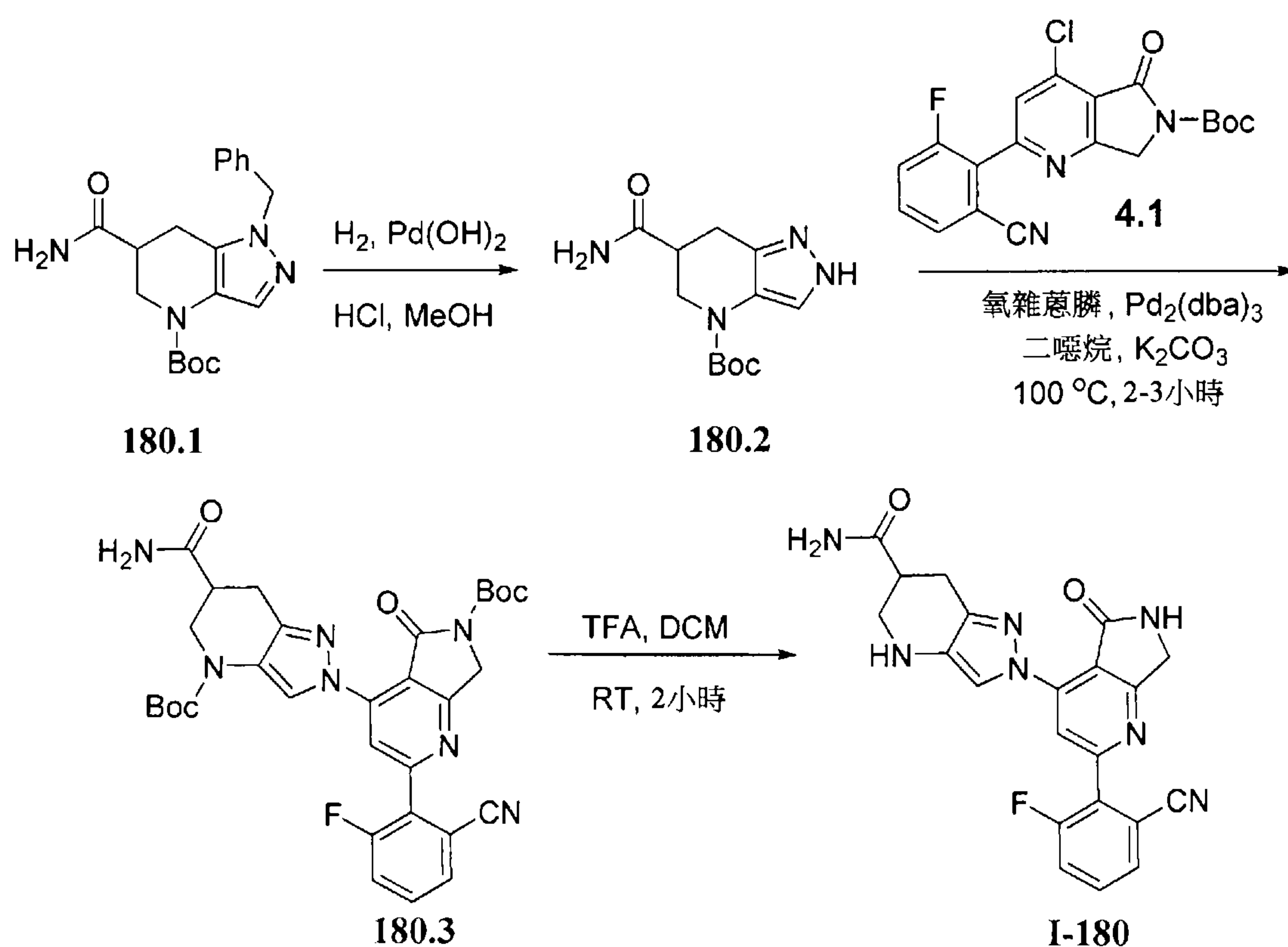
合成化合物I-178. 化合物I-178使用實例64中所述之程序由化合物178.3來製備。MS(ES): m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 9.73-9.74 (d,1H), 8.30 (s,1H), 7.66 (d,1H), 7.56-7.60 (m,1H), 7.47-7.53 (m,1H), 6.34 (s,1H), 6.03 (d,1H), 4.60 (s,2H), 4.07 (s,1H), 3.80-3.89 (m,2H), 3.42-3.50 (m,4H), 3.28 (d,1H), 2.45 (d, 1H), 2.05-2.09 (m,1H), 1.65-1.64 (m,1H), 1.38-1.33 (m,1H)。

實例179. 合成2-(4-(3-((3S,4R)-3,4-二羥基氮雜環庚烷-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈，I-179



化合物**I-179**使用實例64中所述之程序來合成。MS(ES): m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 9.76-9.75 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 6.24 (d, 1H), 4.67-4.66 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.43-4.42 (d, 1H), 3.69-3.68 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.31-3.34 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.65-1.64 (m, 1H), 1.38-1.33 (m, 1H)。

實例**180**. 合成**2-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-6-甲醯胺**，**I-180**

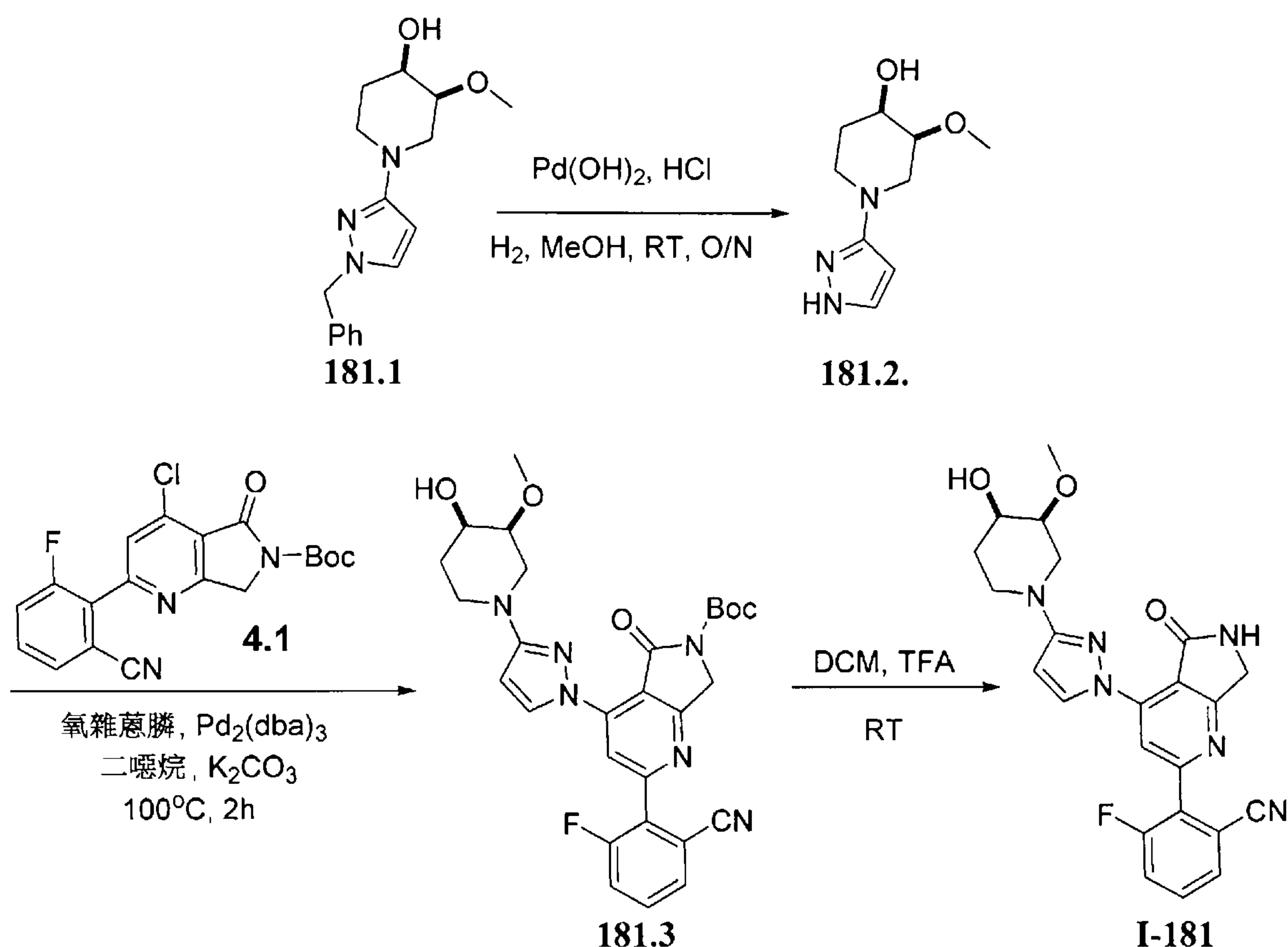


合成化合物**180.2**. 於20.0 mL 高壓釜中向**180.1** (0.06 g, 0.0168 mmol, 1.0 eq)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂ (0.07 g)、稀HCl (0.1 mL)。吹掃氫氣至50 psi。在室溫下攪拌反應物隔夜。反應完成時，濾出固體。蒸發母液，以獲得粗物質**180.2** (0.035 g, 78.1%)，其未經純化即用於下一步驟中。LCMS(ES): *m/z* 267.14 [M+H]⁺。

合成化合物**180.3**. 化合物**180.3**使用實例64中所述之程序由化合物**180.2**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-180**. 化合物**I-180**使用實例64中所述之程序由化合物**180.3**來製備。MS(ES): *m/z* 418.14 [M+H]⁺; ¹H NMR (MeOD, 400 MHz): 9.18 (s,1H), 8.33 (s,1H), 7.8-7.71 (s,1H), 7.7-7.66 (m,3H), 5.5 (m,4H), 4.94 (s,2H), 3.69-3.58 (m,1H), 3.02-3.01 (m,2H), 2.86 (m,1H)。

實例**181**. 合成3-氟-2-(4-(3-((3S,4R)-4-羥基-3-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-181**

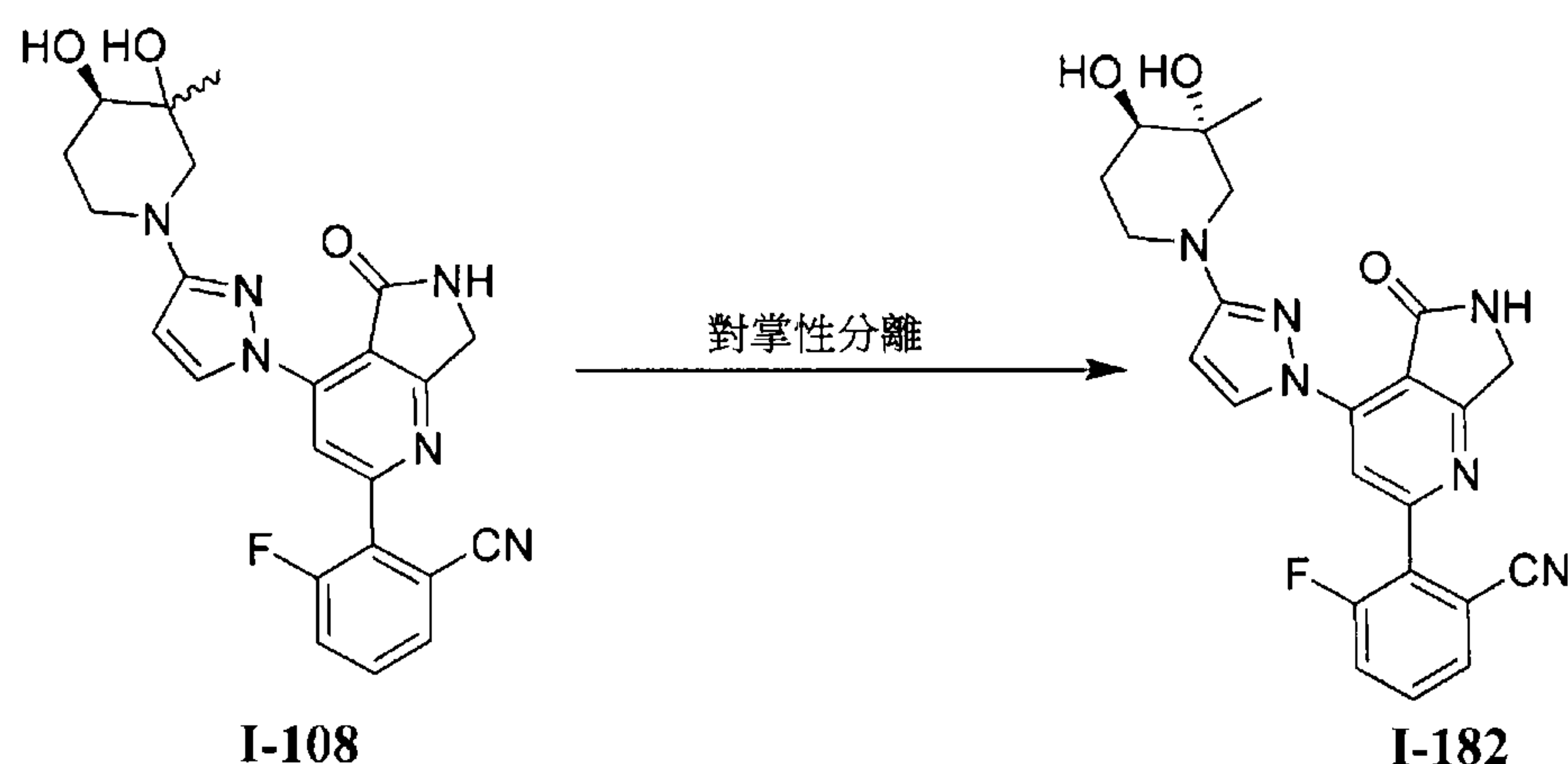


合成化合物**181.2**. 向**181** (0.080 g, 0.27 mmol, 1.0 eq)於MeOH (10 ml)中之溶液中, 添加20% Pd(OH)₂/木炭(0.080 g)及1N HCl (催化量)至反應物中。在氫氣下在50 psi下攪拌反應混合物12h。反應完成時, 過濾反應混合物。減壓濃縮濾液以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**182.2**。(0.040 g, 74.07%)。MS(ES): *m/z* 198 [M+H]⁺。

合成化合物**181.3**. 化合物使用實例64中所述之程序來製備。

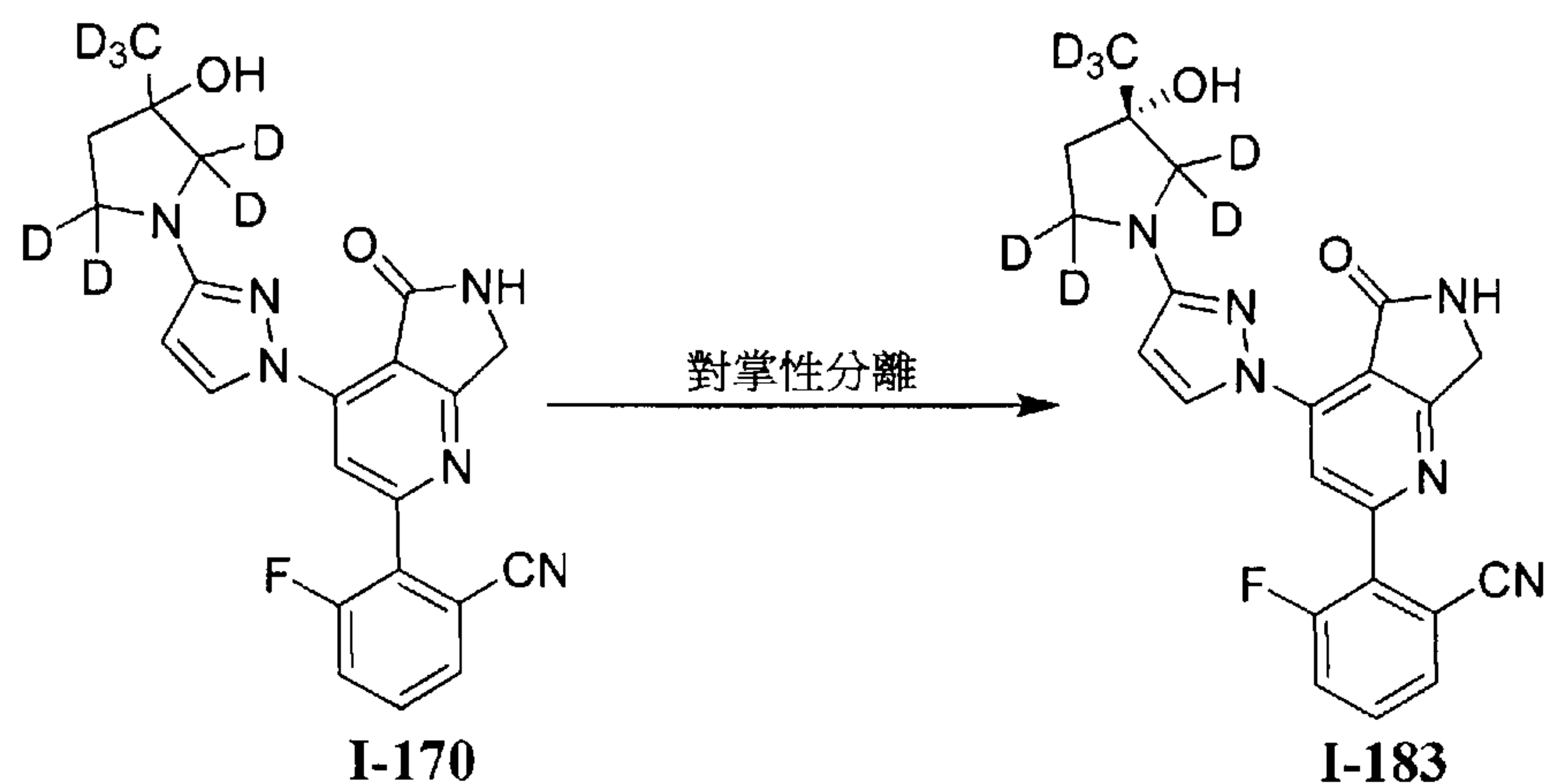
合成化合物**I-181**. 化合物使用實例64中所述之程序來製備。(0.012 g, 54.5%)。MS(ES): *m/z* 449 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.73 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 6.39 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.90 (d, 1H), 3.40-3.25 (m, 8H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 1H)。

實例**182**. 合成2-(4-(3-((3R,4R)-3,4-二羥基-3-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈, **I-182**



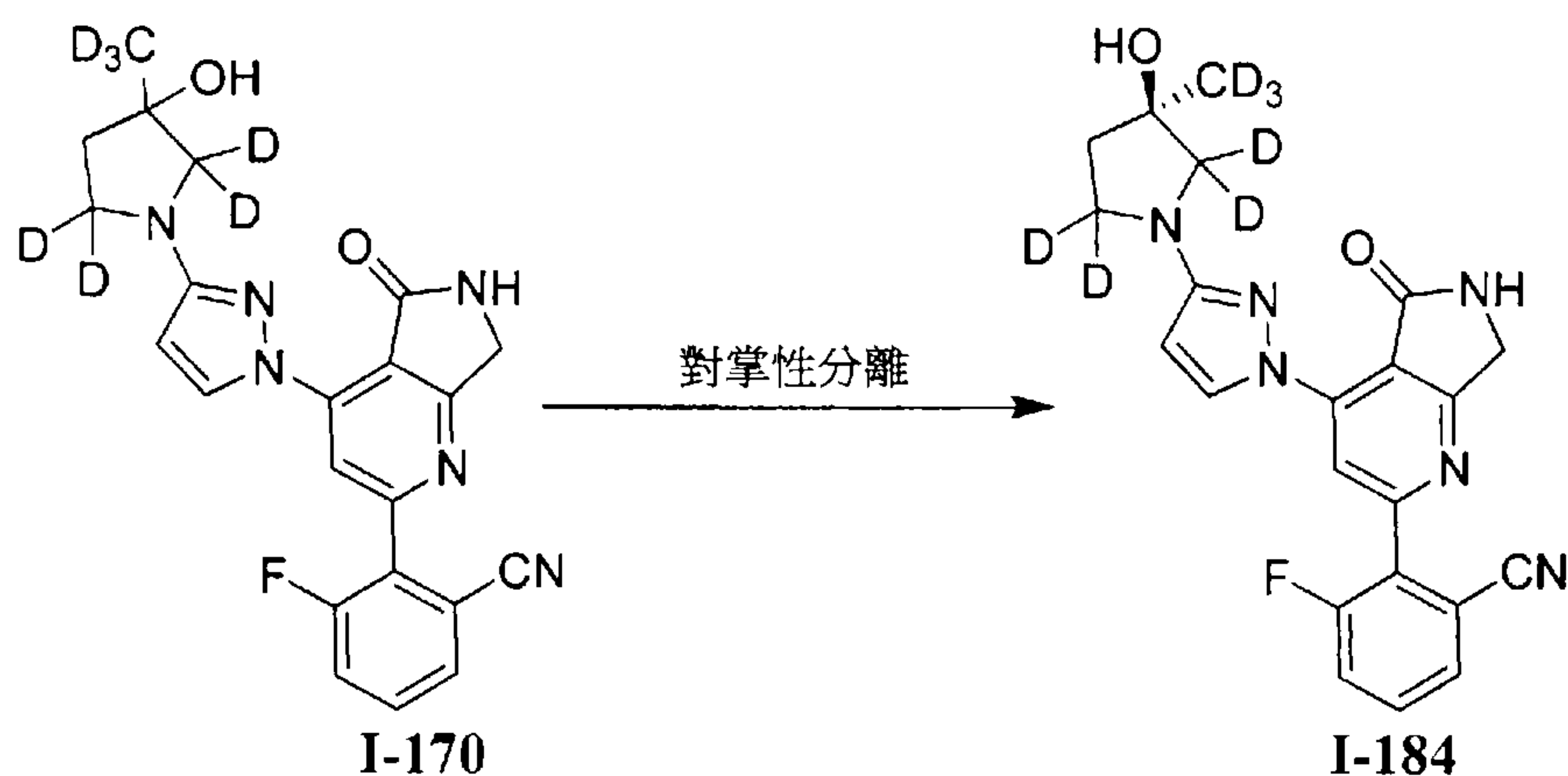
化合物**I-182**藉由對掌性純化化合物**I-108**來製備。MS(ES): *m/z* 449 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.75 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 6.34 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.50 (d, 3H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.91 (d, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.08 (s, 3H)。

實例 183. 合成 (S)-3- 氟 -2-(4-(3-(3- 羥基 -3-(甲基 -d3) 吡咯啉 -1- 基 -2,2,5,5-d4)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-183



化合物 I-183 藉由對掌性純化化合物 I-170 來製備。MS(ES): m/z 426.48 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.79-9.78 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 6.12 (d, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H)。

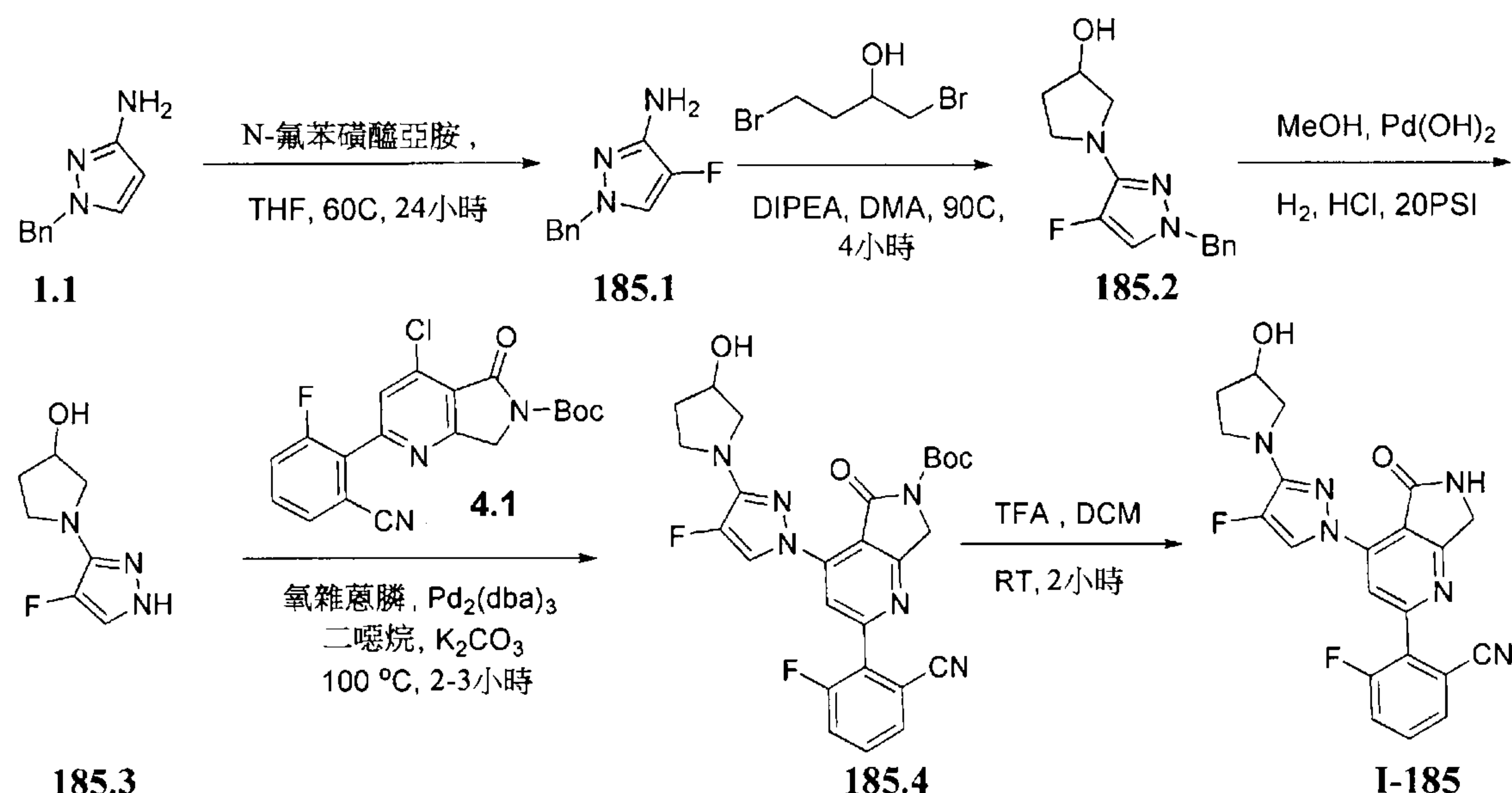
實例 184. 合成 (R)-3- 氟 -2-(4-(3-(3- 羥基 -3-(甲基 -d3) 吡咯啉 -1- 基 -2,2,5,5-d4)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-184



化合物 I-183 藉由對掌性純化化合物 I-170 來製備。MS(ES): m/z 426.48 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.79-9.78 (d, 1H), 9.10

(s,1H), 8.16 (s,1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.81-7.74 (m,2H), 6.12 (d,1H), 4.77 (s,1H), 4.48 (s,2H), 1.88-1.81 (m,2H)。

實例185. 合成3-氟-2-(4-(4-氟-3-(3-羥基吡咯啉-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-185



合成化合物**185.1**. 向**1.1** (4.0 g, 23.12 mmol)於二噁烷(50 mL)中之溶液中添加N-氟苯磺醯亞胺(7.86 g, 24.25 mmol)。將所得混合物加熱至110°C維持2 h。完成時，將反應物冷卻至室溫且傾入水中。用EtOAc萃取產物，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**185.1** (0.3 g, 6.0%)。MS(ES): *m/z* 192.09 [M+H]⁺。

合成化合物**185.2**. 向**185.1** (0.3 g, 1.57 mmol)於DMA (5.0 mL)中之溶液中添加1,4-二溴丁-2-醇(0.473 g, 2.03 mmol)及DIPEA (1.02 g, 7.85 mmol)。在100°C下在微波下照射所得混合物80min。反應完成時，冷卻至室溫且傾入水中。用EtOAc萃取產物且合併，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**1.2** (0.15 g, 76.3%)。MS(ES): *m/z* 262.13 [M+H]⁺。

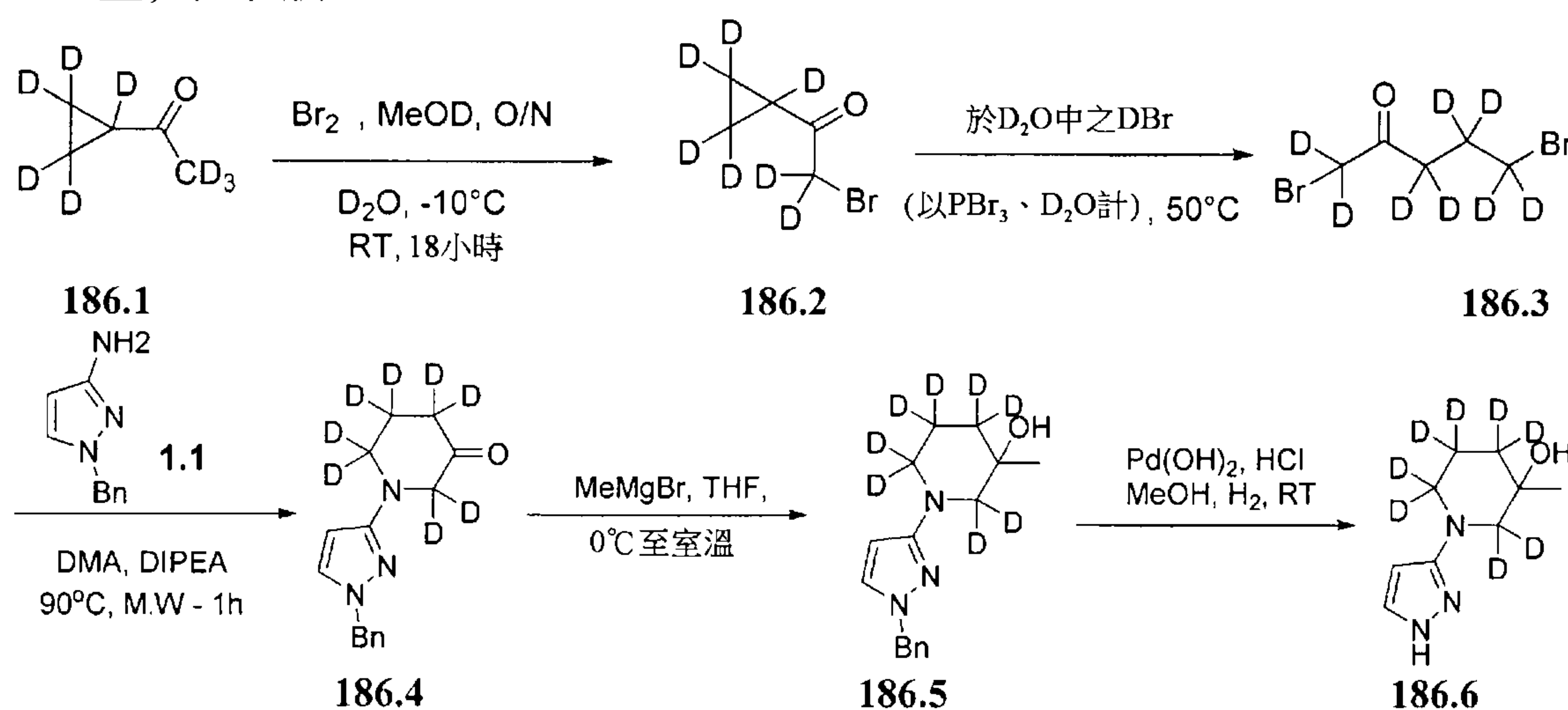
合成化合物**185.3**. 於20 mL高壓釜中向**185.2** (0.15 g, 0.574 mmol)，

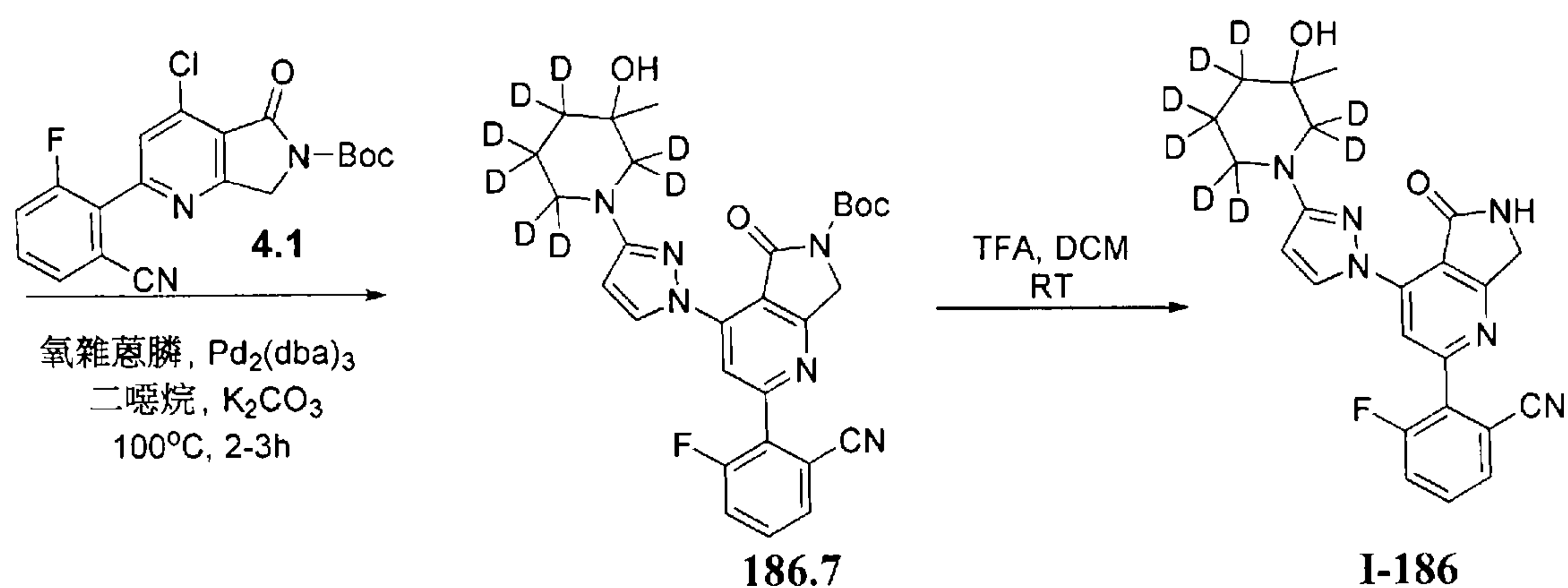
1.0 eq)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂ (0.075g)、稀HCl (0.05 mL)。吹掃氫氣50 psi。在室溫下攪拌反應物隔夜。反應完成時，濾出固體。蒸發母液，以獲得粗物質，藉由製備型HPLC純化，得到**185.3** (0.055 g, 55.97%)。LCMS(ES): *m/z* 172.05 [M+H]⁺。

合成化合物**185.4**。化合物**185.4**使用實例64中所述之程序由化合物**185.3**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-185**。化合物**I-185**使用實例64中所述之程序由化合物**185.3**來製備。MS(ES): *m/z* 423.13 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 10.02-10.01 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91-7.89 (dd, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 4.37-4.35 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 4H), 3.37-3.31 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 1H)。

實例 186. 合成 3- 氟 -2-(4-(3-(3- 羟基 -3- 甲基 哌 啶 -1- 基 -2,2,4,4,5,5,6,6-d8)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-186**





合成化合物**186.2**. 向**16.1** (2.3 g, 25.2 mmol, 1.0 eq.)於甲醇- d_4 (10 mL)中之溶液中添加 Br_2 (1.3 mL, 25.2 mmol, 2.0 eq), 且在 0°C 下攪拌2 h。在2 h之後, 添加 D_2O (5.0 mL)且在室溫下攪拌所得混合物16 h。反應完成時, 將反應混合物轉移將 D_2O 中且用 Et_2O 萃取產物。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮, 獲得粗物質**186.2**, 其以原樣用於下一步驟中。**1.1** (2.3 g, 54.20%)。MS(ES): m/z 172.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

合成化合物**186.3**. 在 60°C 下加熱**186.2** (2.3 g, 13.5 mmol, 1.0 eq) 於氧化氬中之溴化氬溶液(15 mL)中之溶液5 h。反應完成時, 將混合物傾入 D_2O 中且用 Et_2O 萃取產物。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮, 獲得粗物質**186.3**, 其以原樣用於下一步驟中。(0.37 g, 10.86%)。MS(ES): m/z 252.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

合成化合物**186.4**. 向**186.3** (0.37 g, 0.14 mmol, 1.0 eq.)於DMA (5 mL)中之溶液中添加**1.1** (0.25 g, 0.14 mmol, 1.0 eq)及DIPEA (0.6 ml, 3.5 mmol, 2.5 eq)。將反應混合物加熱至 120°C 持續4 h。反應完成時, 將反應混合物轉移至 D_2O 中且用 EtOAc 萃取產物。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮, 獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**186.4** (0.1 g, 25.3%)。MS(ES): m/z 264.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

合成化合物**186.5**. 在 0°C 下向**186.4** (0.1 g, 0.38 mmol, 1.0 eq)於THF

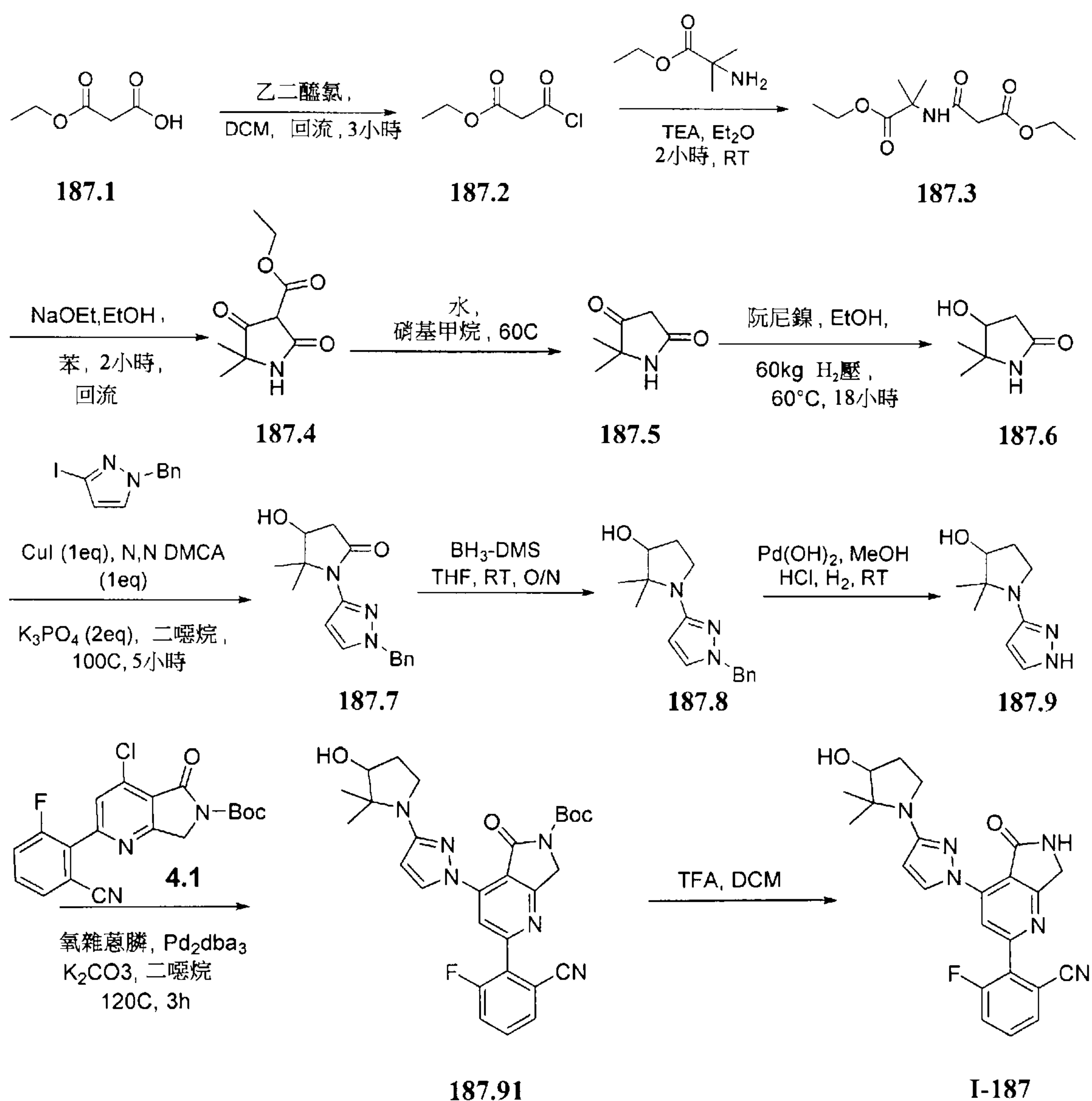
(3 mL)中之溶液中添加1M MeMgBr於THF (0.3 mL, 1.1 mmol, 3.0 eq)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物16 h。反應完成時，將反應混合物轉移至D₂O中且用DCM萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質**186.5**。(0.1 g, 94.0%)。MS(ES): *m/z* 280.21 [M+H]⁺。

合成化合物**186.6**. 於20 mL高壓釜中向**186.5** (0.1 g, 0.35 mmol, 1.0 eq)於甲醇-d₄ (3.0 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂ (0.025 g)、稀HCl (催化劑)。將高壓釜置放在50 psi H₂氣體下。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應完成時，過濾且減壓移除溶劑，得到**186.6** (0.045 g, 64.0%)。LCMS(ES): *m/z* 190.15 [M+H]⁺。

合成化合物**186.7**. 化合物使用實例64中所述之程序由化合物186.6來製備。

合成化合物**I-186**. 化合物使用實例64中所述之程序由186.7及4.1來製備。MS(ES): *m/z* 440 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.76-9.75 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 6.32 (d, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 1.12 (s, 3H)。

實例**187**. 合成3-氟-2-(4-(3-(3-羥基-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-187**



合成化合物**187.2**. 在0℃下經30 min之時段，向**187.1** (50 g, 378 mmol, 1 eq)於DCM (500 mL)中之溶液中逐滴添加乙二醯氯(96.01 g, 756 mmol, 2 eq)。將所得混合物加熱至回流維持3 h。反應完成時，移除溶劑，得到粗物質**1.1** (16.2 g)，其以原樣用於下一步驟。

合成化合物**187.3**. 在0℃下向**187.2** (18.8 g, 88.88 mmol, 1 eq)於Et₂O (105 mL)中之溶液中添加Et₃N (19.8 g, 196 mmol, 2.2 eq)。經20 min向此物質中逐滴添加2-胺基-2-甲基丙酸乙酯(16.0 g, 106 mmol, 1.2 eq)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。反應完成時，將反應物轉移至冰冷水中，用Et₂O萃取。用飽和NaHCO₃洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥。減壓濃

縮溶劑，得到粗物質**187.3** (10.0 g, 38.4%)。MS(ES): m/z 246.11 $[M+H]^+$ ，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

合成化合物**187.4**. 在室溫下向NaOEt (由Na金屬製備，1.4 g, 1.54 eq) 於乙酸乙酯26 mL中之溶液中添加苯(40 mL)。將混合物加熱至回流20 min。向此物質中添加**187.3** (10 g, 40.81 mmol, 1 eq)且在回流溫度下攪拌所得混合物2 h。反應完成時，減壓濃縮混合物，得到粗物質。向粗化合物中添加3 N鹽酸且用DCM萃取混合物，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，得到粗化合物**187.4** (7.5 g, 92.3%)。MS(ES): m/z 200.01 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**187.5**. 向**187.4** (4.6 g, 23.11 mmol, 1 eq)於硝基甲烷(80 mL)中之溶液中添加水(1.0 mL)。將混合物加熱至125°C後持續45min。反應完成時，移除溶劑，以獲得粗物質，藉由濕磨純化，得到純**187.5**。(1.2g, 41.8%)。MS(ES): m/z 128.07 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**187.6**. 向**187.5** (700 mg, 5.51 mmol, 1 eq)於乙醇(70 mL)中之溶液中添加阮尼鎳(400 mg)。向所得混合物吹掃氫氣(50 psi)且加熱至60°C維持18h。反應完成時，過濾。減壓濃縮濾液，得到粗物質，藉由濕磨純化，得到**187.6**。(0.55 g, 77%)。MS(ES): m/z 130.25 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**187.7**. 在室溫下向**187.6** (1.4 g, 10.85 mmol, 1.0 eq)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中添加1-苯甲基-3-碘-1H-吡啶(4 g, 14.1 mmol, 1.5 eq)、CuI (2.06 g, 10.87 mmol, 1 eq)、磷酸鉀(4.60 g, 21.7 mmol, 2.0 eq)及反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(1.54 g, 10.8 mmol, 1 eq)且在100°C下攪拌反應混合物5 h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**187.7** (0.3 g, 10.2%)。MS(ES):

286.15 m/z $[M+H]^+$ 。

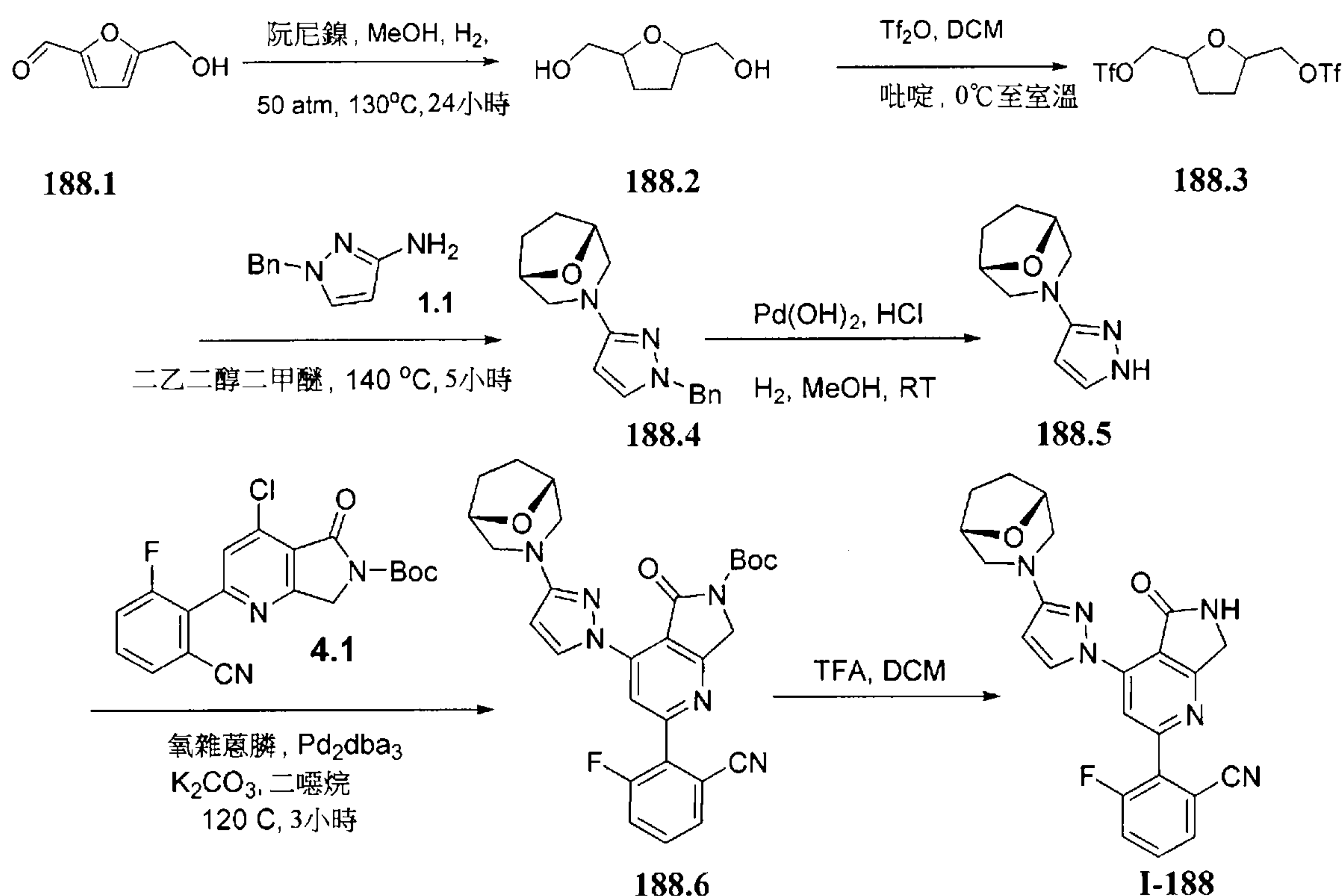
合成化合物**187.8**。在室溫下向**187.7** (0.05 g, 0.176 mmol, 1 eq)於THF (4.0 mL)中之溶液中添加甲硼烷二甲基硫醚複合物(0.04 g, 0.528 mmol, 3 eq)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。在0℃下向此反應物中添加甲醇(3 mL)。將所得混合物加熱至80℃維持1.5 h。完成時，減壓濃縮反應混合物，得到粗物質，藉由管柱層析純化，得到**187.8** (0.03 g, 63.09%)。MS(ES): 272.17 m/z $[M+H]^+$ 。

合成化合物**187.9**。於20 mL加氫器中向**187.9** (0.03 g, 110.7 mmol, 1.0 eq)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂ (0.075 g)、1N HCl (0.05 mL)。在氫氣壓力(50 psi)下保持反應混合物。在室溫下攪拌混合物16小時。反應完成時，過濾混合物。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，使用製備型HPLC純化，得到**187.9** (0.015 g, 74.86%)。LCMS(ES): m/z 182.12 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**187.91**。化合物使用實例64中所述之程序由**187.9**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-187**。化合物使用實例64中所述之程序由**187.91**來製備。MS(ES): m/z 433.17 $[M+H]^+$; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.76 (s,1H), 9.08 (s,1H), 8.17 (s,1H), 7.93-7.91 (dd, 1H), 7.7-7.73 (m,2H), 6.2-6.19 (d,1H), 5.11-5.1 (d,1H), 4.48 (s,2H), 3.83-3.78 (m,1H), 3.43-3.37 (m,1H), 2.09-2.04 (m,1H), 1.38 (s,3H), 1.22 (s,3H)。

實例**188**。合成**2-(4-(3-((1R,5S)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈**，**I-188**



合成化合物**188.2**. 向**188.1** (2 g, 15.87 mmol, 1 eq)於MeOH (80 mL)中之溶液中添加阮尼鎳(1.0 g)。在130°C下在50 atm H₂壓力下攪拌所得混合物24h。反應完成時，過濾反應混合物。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**182.2** (1.3 g, 62.03%)。MS(ES): *m/z* 133.2 [M+H]⁺。

合成化合物**188.3**. 向**182.2** (0.1 g, 0.75 mmol, 1 eq)於DCM (5mL)中之溶液中添加吡啶(0.18 g, 2.27 mmol, 3.0 eq)。使反應混合物冷卻至0°C且逐滴添加Tf₂O (0.42 g, 1.51 mmol, 2.0 eq)。在室溫下攪拌反應物4h。反應完成時，將反應物傾入水中且用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，得到粗物質**188.3** (0.12 g, 40.0%)。MS(ES): *m/z* 397.3 [M+H]⁺。粗化合物未經進一步純化即用於下一步驟中。

合成化合物**188.4**. 向**188.3** (0.12 g, 0.303 mmol, 1 eq)於二乙二醇二甲醚(0.5 mL)中之溶液中添加**1.1** (0.157 g, 0.909 mmol, 1.1 eq)。在140°C下攪拌反應物5h。反應完成時，將混合物轉移至水中且用EtOAc萃取。用鹽

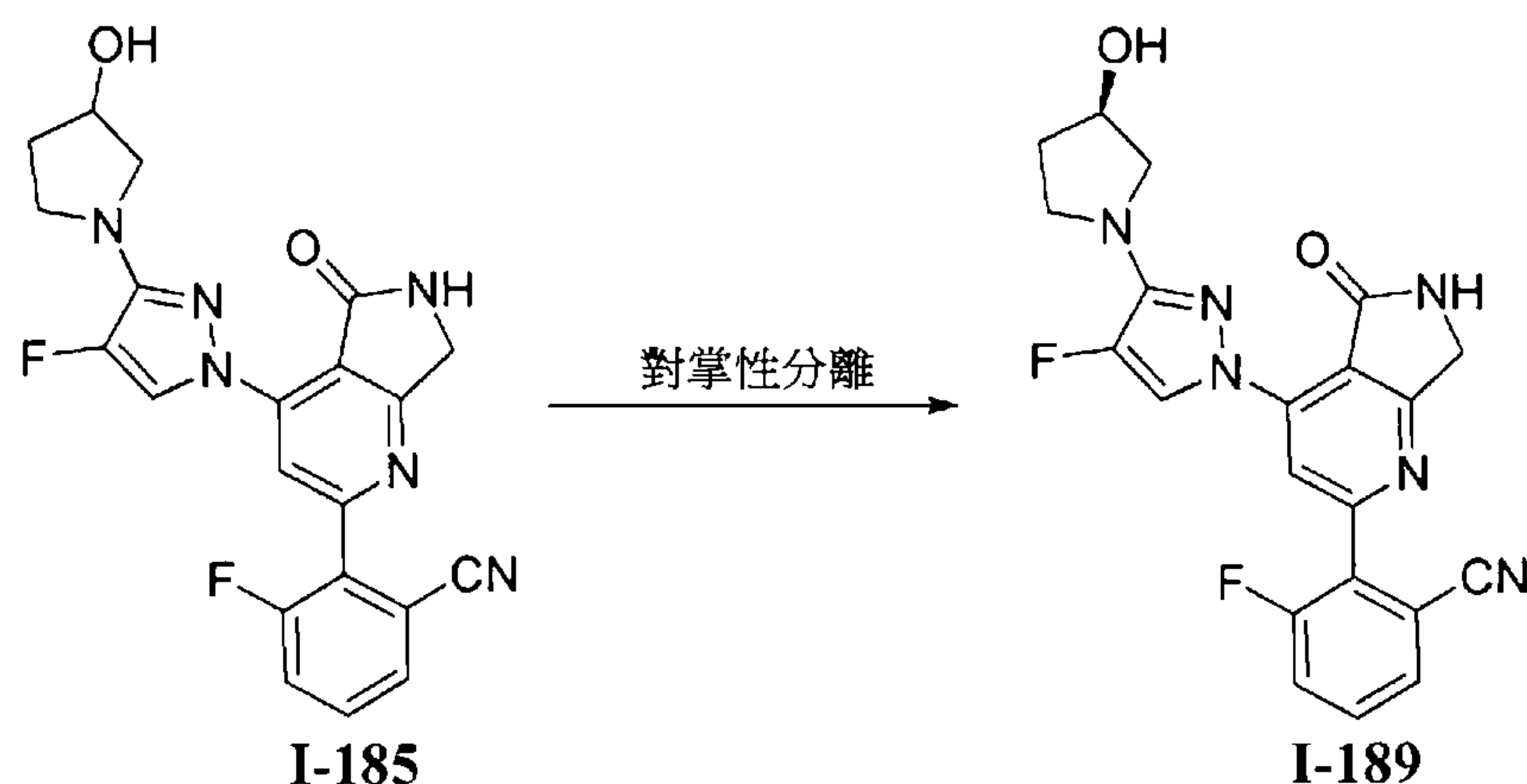
水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，得到粗物質，藉由管柱層析純化，得到**184.4** (0.05 g, 61.3%)。MS(ES): m/z 270.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**188.5**。於加氫器中向**184.4** (0.050 g, 0.186 mmol, 1.0 eq) 於MeOH (10 mL)中之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.05 g)、1N HCl (觸媒量)。在室溫下在氫氣(50 psi)下攪拌反應混合物18 h。反應完成時，過濾反應混合物。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**188.5** (0.025 g, 75.11%)。MS(ES): m/z 180.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**188.6**。化合物使用實例64中所述之程序由**188.5**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-188**。化合物使用實例64中所述之程序由**188.6**來製備。(0.020 g, 61.63%)。MS(ES): m/z 431.38 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.77-9.76 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.9 (dd, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 6.30-6.29 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 1.82 (bs, 4H)。

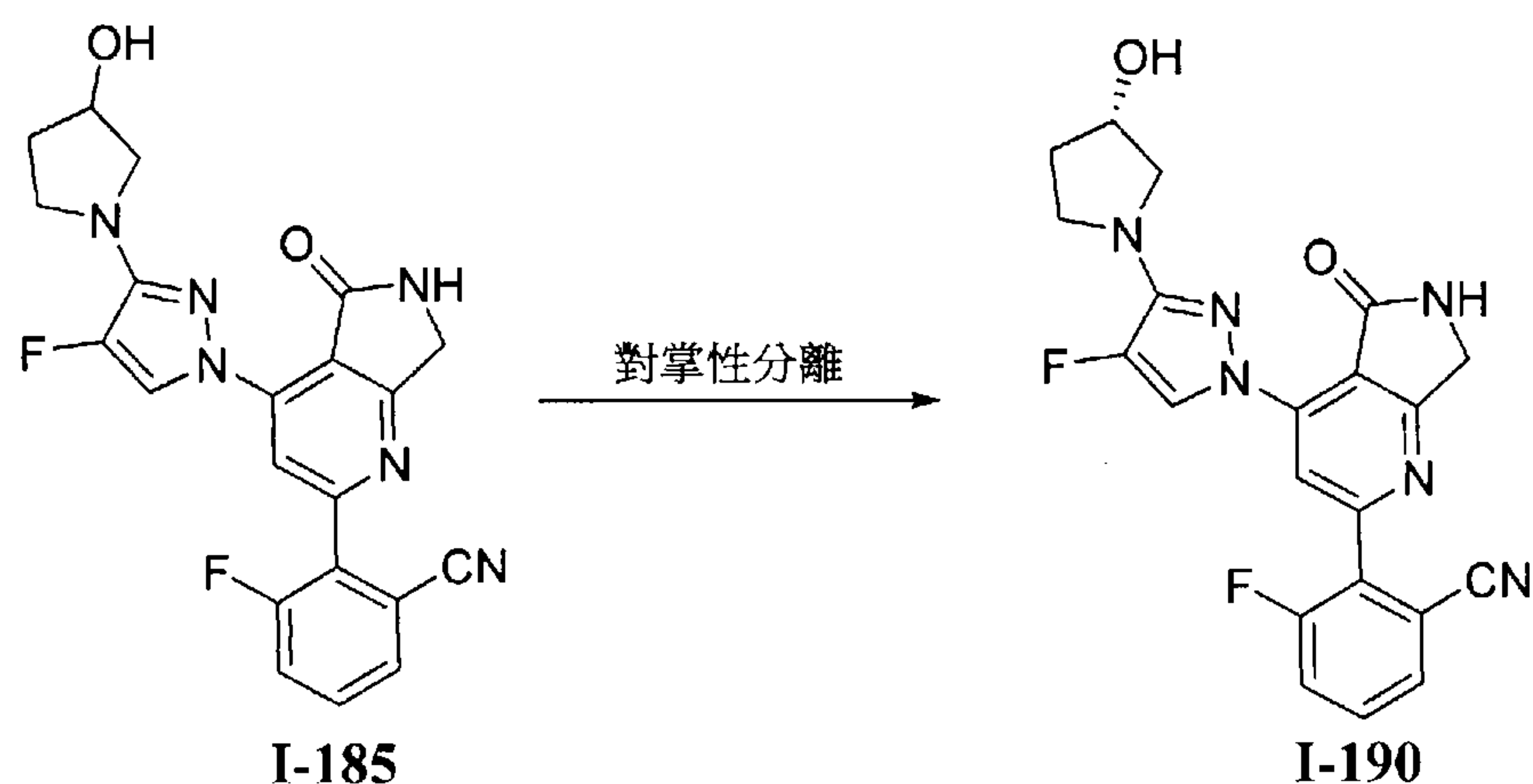
實例**189**。合成(**R**)-3-氟-2-(4-(4-氟-3-(3-羥基吡咯啶-1-基)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-189**



化合物**I-189**藉由對掌性分離化合物**I-189**來製備。MS(ES): m/z 423.38 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.03-10.02 (d, 1H), 9.17

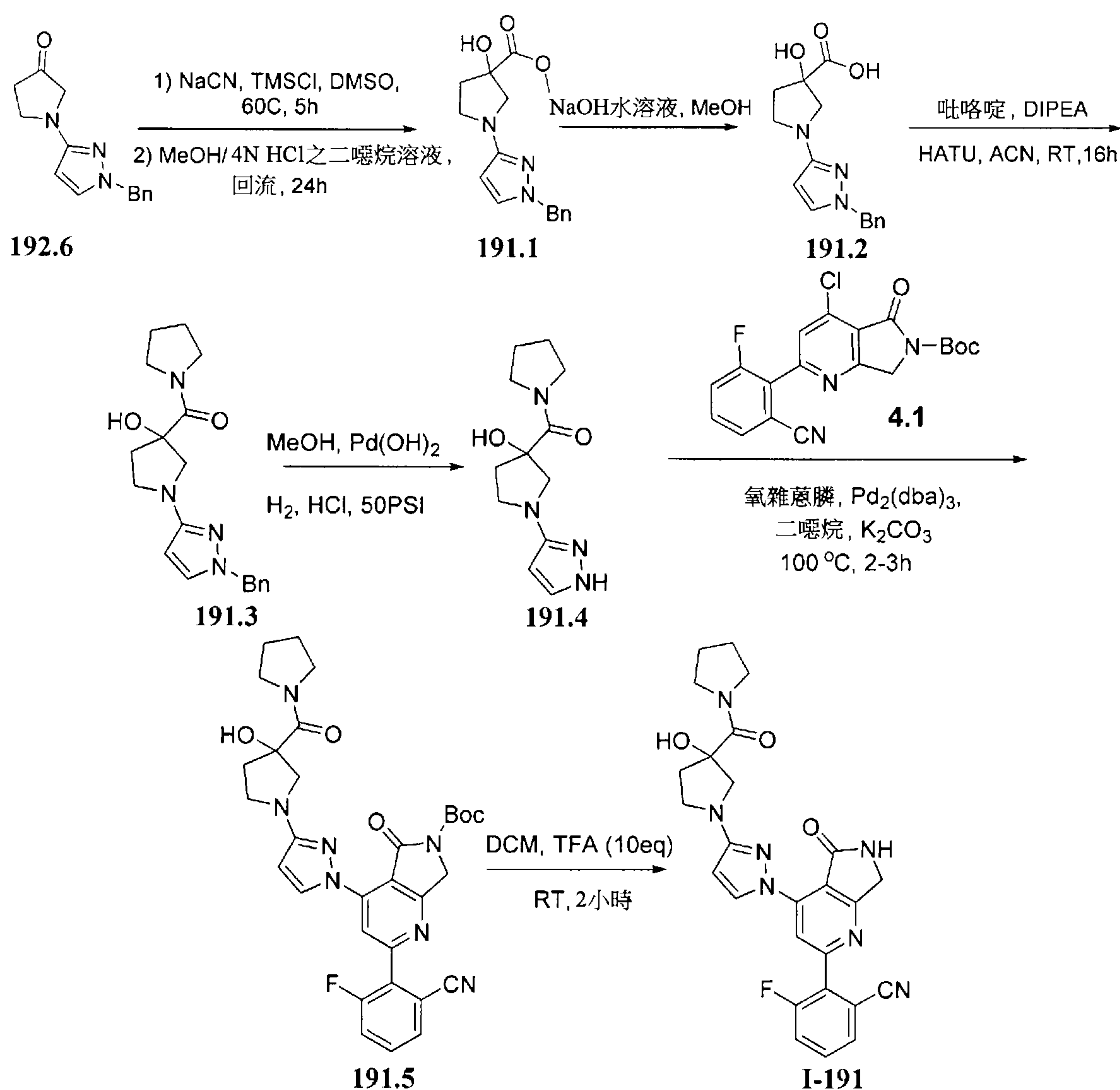
(s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92-7.9 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 4.98-4.97 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.55-3.49 (m, 3H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2-1.96 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 1H)。

實例190. 合成(S)-3-氟-2-(4-(4-氟-3-(3-羥基吡咯啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-190



化合物I-190藉由對掌性純化化合物I-185來製備。MS(ES): m/z 423.33 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.03-10.02 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.9-7.89 (m, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 4.98-4.97 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.55-3.48 (m, 3H), 2-1.98 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 1H)。

實例191. 合成3-氟-2-(4-(3-(3-羥基-3-(吡咯啶-1-羰基)-吡咯啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-191



合成化合物**191.1**. 在室溫下向**192.6** (2.4 g, 9.95 mmol, 1.0 eq)於DMSO (25mL)中之混合物中添加NaCN (0.976 g, 19.91 mmol, 2 eq)及氰化三甲基矽烷(1.6 g, 14.93 mmol, 1.5 eq)。在65°C下攪拌反應混合物30 min。反應完成時；將反應混合物轉移至水中，且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，於MeOH (30.0 ml)中回流30 min。減壓濃縮反應混合物，得到粗物質**191.1**。(1.9 g, 65.0 %)。MS(ES): *m/z* 302 [M+H]⁺。

合成化合物**191.2**. 在室溫下向**191.1** (1.9 g, 6.31 mmol, 1 eq)於THF:MeOH (2:1, 30 ml)中之溶液中添加於水(5.0 ml)中之LiOH (0.795 g, 18.93

mmol, 3.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物3 h。反應完成時，減壓濃縮混合物，藉由10%檸檬酸水溶液酸化且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質**191.2** (1.5 g, 83.3%)。MS(ES): *m/z* 28s [M+H]⁺。

合成化合物**191.3**. 在0℃下向**191.2** (1.5 g, 5.22 mmol, 1.0 eq)於DMF (15mL)中之溶液中添加HATU (3.0 g, 7.83 mmol, 1.5 eq)且在此溫度下攪拌30 min，之後添加吡咯啉(0.48 ml, 5.74 mmol, 1.1 eq)及DIPEA (2.8 ml, 15.67 mmol, 3.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物16 h。反應完成時，將反應混合物傾入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**191.3** (1.6 g, 90.0 %)。MS(ES): *m/z* 341 [M+H]⁺。

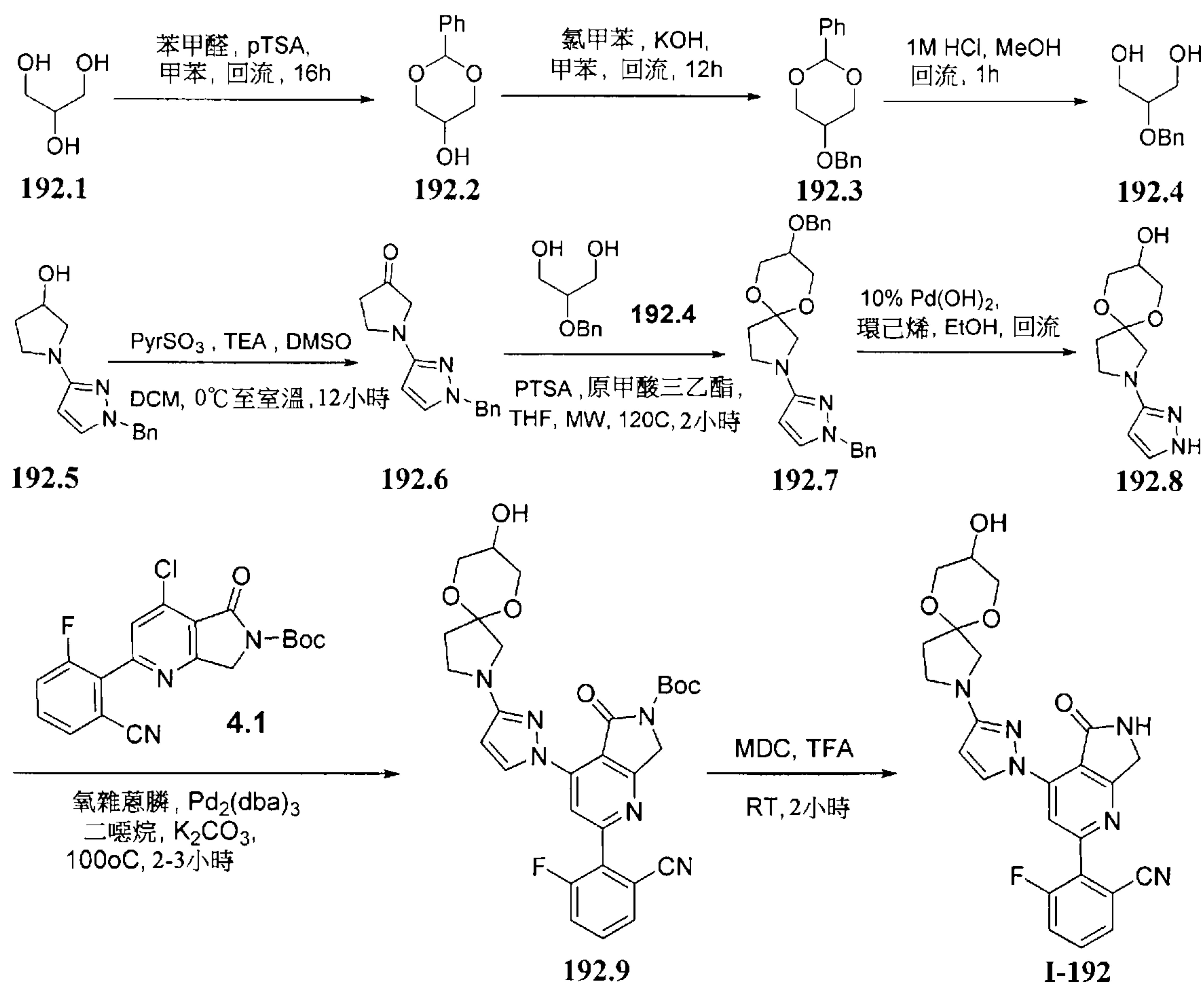
合成化合物**191.4**. 向**191.3** (1.6 g, 4.70 mmol, 1.0 eq)於MeOH (30mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂/木炭(0.3 g)及1N HCl (觸媒量)。在氫氣下攪拌反應混合物16h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土過濾，且用甲醇洗滌，且減壓濃縮，以獲得粗物質。此物質進一步用於甲醇中之聚合物結合之碳酸四烷基銨處理至中性pH=7，接著經由矽藻土過濾且減壓濃縮濾液，得到**191.4**。(1.15 g, 98.1%)。MS(ES): *m/z* 251 [M+H]⁺。

合成化合物**191.5**. 化合物使用實例64中所述之程序由**191.4**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-191**. 化合物使用實例64中所述之程序由**191.5**來製備。
MS(ES): *m/z* 502 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.78-9.77(d,1H), 9.10 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.91(d,1H), 7.83-7.76 (m,2H), 6.17-6.16 (d,1H), 5.80-5.75 (m,2H), 4.49 (s,2H), 3.80-3.72 (m,4H),

3.48-3.45 (m,4H), 2.38-2.33 (m,1H), 2.08 (s,1H), 1.86-1.83 (m,2H), 1.75-1.72 (m,2H)。

實例192. 合成3-氟-2-(4-(3-(8-羥基-6,10-二氧雜-2-氮雜螺[4.5]癸-2-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-192



合成化合物192.2. 向192.1 (10 g, 0.108 mmol, 1 eq)於甲苯中之溶液中添加p-TsOH (0.18 g, 0.011 mmol, 1 eq)。在回流下攪拌反應物，之後共沸移除水維持6 h。反應完成時，濃縮反應物，得到粗物質，藉由濕磨純化，得到192.2。(6.0 g, 30.7%)。MS(ES): *m/z* 181.08 [M+H]⁺。

合成化合物192.3. 向192.2 (6.0 g, 0.033 mmol, 1 eq)於甲苯中之溶液中添加BnBr (8.1 mL, 0.068 mmol, 2.06 eq)及粉末KOH。加熱反應物至回流，之後共沸移除水，維持12 h。反應完成時，將混合物傾入水中且

用EtOAc萃取。合併之有機層用5% NaHCO₃洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，得到粗物質，藉由管柱層析純化，得到**192.2** (5 g, 55.6%)。MS(ES): *m/z* 271.13 [M+H]⁺, LCMS純度：98.12%。

合成化合物**192.4**. 向**192.3** (5.0 g, 18.51 mmol, 1 eq)於MeOH中之溶液中添加1M HCl且使反應物回流1h。反應完成時，濃縮混合物，得到**192.5**。(2.5 g, 63.8%)。MS(ES): *m/z* 183.20 [M+H]⁺。

合成化合物**192.6**. 向**192.5** (6 g, 0.024 mmol, 1 eq)於DCM中之溶液中添加DMSO (17.4 mL, 6 eq)及Et₃N (20.4 mL)。向此物質中添加吡啶三氧化硫複合物(11.78 g, 74.08 mmol, 3 eq)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。反應完成時，向混合物中添加NH₄Cl水溶液且用EtOAc萃取懸浮液。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，得到粗物質，藉由管柱層析純化，得到**192.6** (4.5 g, 90.75%)。MS(ES): *m/z* 242.12 [M+H]⁺。

合成化合物**192.7**. 向**192.6** (4.5 g, 18.67 mmol, 1 eq)及**192.4** (23.65 g, 130 mmol, 7 eq)於THF中之溶液中添加原甲酸三甲酯(4.94 g, 46.7 mmol, 2.5 eq)及p-TsOH (1.41 g, 74.7 mmol, 0.4 eq)。加熱反應物至回流，維持24 h。反應完成時，將混合物緩慢傾入水中且用EtOAc萃取。合併之有機層用5% NaHCO₃洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，得到粗物質，藉由管柱層析純化，得到**192.7** (1.4 g, 18.5%)。MS(ES): *m/z* 406.21 [M+H]⁺。

合成化合物**192.8**. 於20 mL加氫器中向**192.7** (1.4 g, 3.45 mmol, 1.0 eq)於環己烷、乙醇中之溶液中添加Pd(OH)₂ (0.5 g)且在氫氣壓力下加熱所得混合物至回流3小時，接著在溫度下隔夜。反應完成時，過濾且濃縮母液，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**192.8** (0.4 g, 51.5%)。MS(ES):

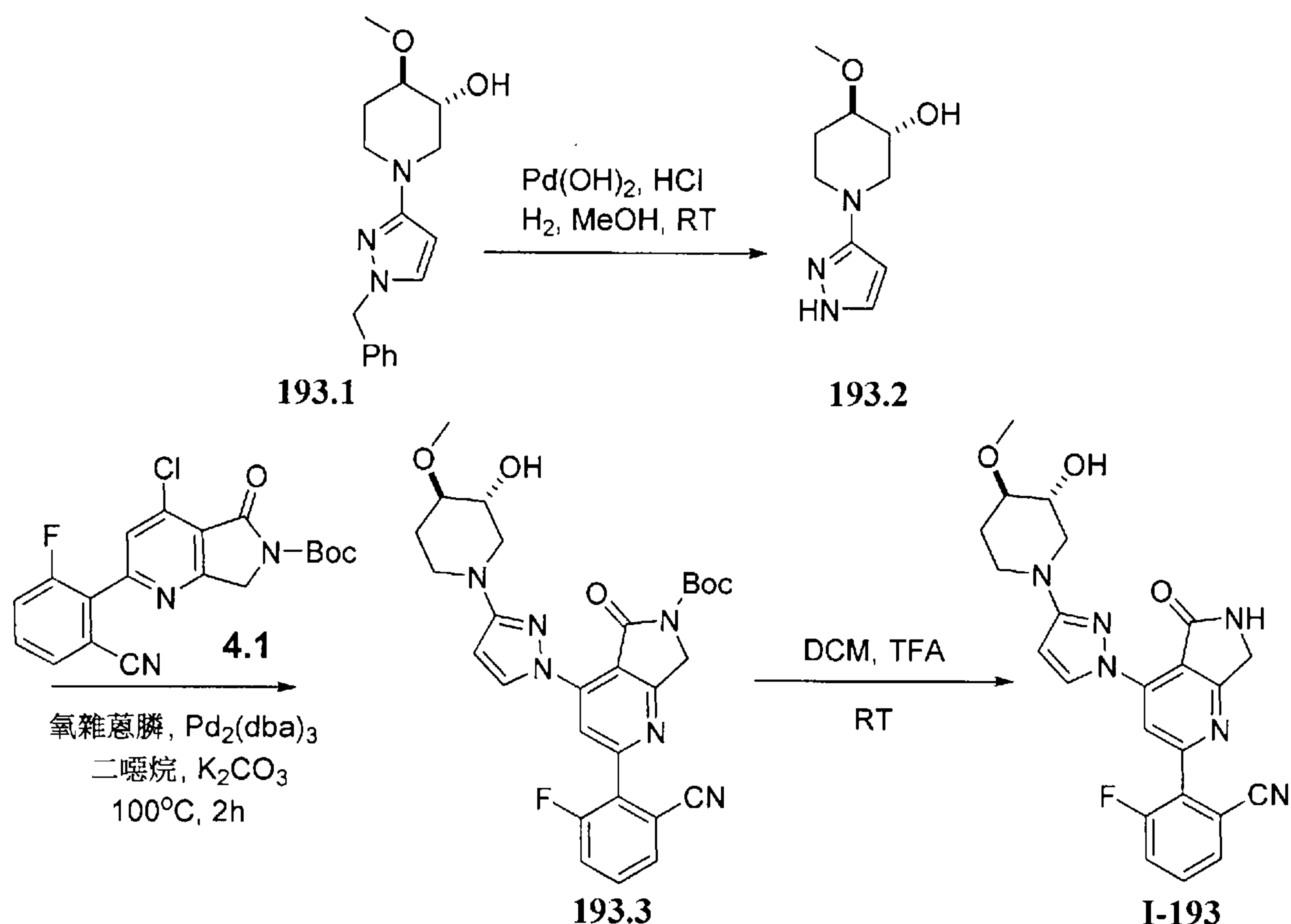
m/z 226.11 $[M+H]^+$, LCMS純度：98.12%。

合成化合物**192.9**。化合物使用實例64中所述之程序由**192.8**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-192**。化合物使用實例64中所述之程序由192.9來製備。

MS(ES): m/z 477.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.77-9.76 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 6.2-6.17 (dd, 1H), 5.10-5.09 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.52-3.51 (m, 2H), 3.43-3.41 (m, 2H), 2.33-2.25 (t, 1H), 2.18-2.17 (t, 1H)。

實例**193**。合成3-氟-2-(4-(3-((3R,4R)-3-羥基-4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-193**



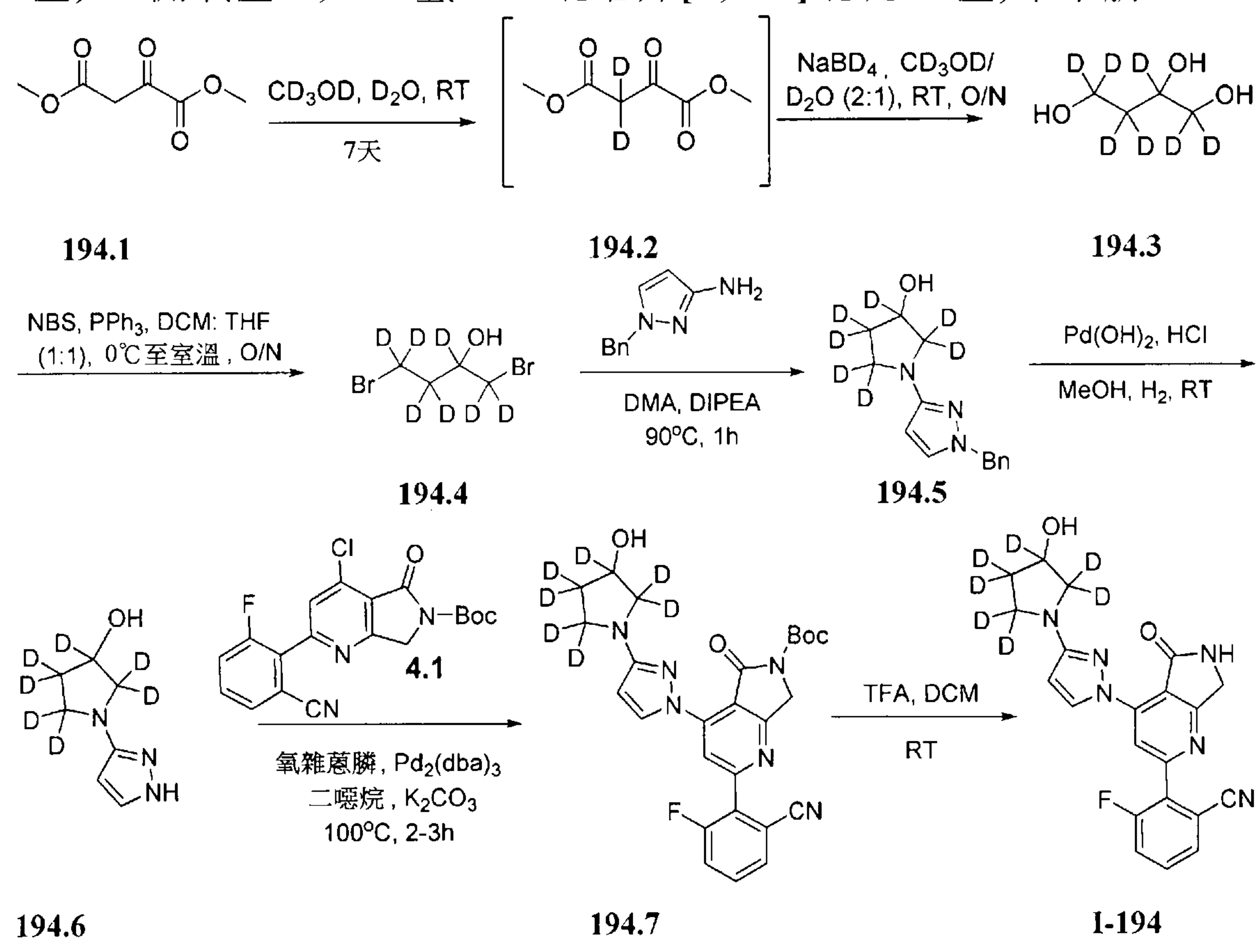
合成化合物**193.2**。於加氫器中向**193.1** (0.2 g, 0.696 mmol, 1.0 eq) 於 MeOH (3 mL)中之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.5 g)及1N HCl (0.5 mL)。在

室溫下在40 psi之氫氣壓力下攪拌反應混合物16 h。反應完成時，過濾混合物。減壓濃縮濾液，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**193.2** (0.12 g，87.4%)。MS(ES): *m/z* 198.23 [M+H]⁺。

合成化合物**193.3**。化合物使用實例64中所述之程序由**4.1**及**193.3**來製備。

合成化合物**I-193**。化合物使用實例64中所述之程序來製備。(0.12 g，49.9%)。MS(ES): *m/z* 449.17 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.75 (s, 1H), 9.12 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.96-7.9 (dd,1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.36-6.35 (d, 1H), 5.08-5.07 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.7-3.67 (m,1H), 3.64-3.47 (m,1H), 3.46-3.39 (m,1H), 3.12-3.07 (m,1H), 2.96-2.91 (m,1H), 2.79-2.67 (s,1H), 2.08-1.99 (m,1H), 1.42-1.33 (m,1H)。

實例194. 合成3-氟-2-(4-(3-(3-羥基吡咯啶-1-基-2,2,3,4,4,5,5-d7)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-194**



合成化合物**194.2**. 向**194.1** (1.7 g, 10.6 mmol, 1.0 eq)於氘化甲醇(5.1ml)中之溶液中添加D₂O (2.55 mL)。在室溫下攪拌反應混合物7天。反應完成時，反應混合物減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**194.2**。(0.630 g, 36.6 %)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 3.61 (s,3H), 3.66 (s,3H)。

合成化合物**194.3**. 在0℃下向**194.2** (0.630 g, 3.61 mmol, 1.0 eq)於氘化甲醇(2 mL)中之混合物中添加NaBD₄ (0.453 g, 10.8 mmol, 3.0 eq)於D₂O (1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物15 h。反應完成時，將混合物轉移至6 N鹽酸溶液中，用DCM萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到純**1.2** (0.33 g, 80.7%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 5.22 (s,2H), 4.52 (s,1H)。

合成化合物**194.4**. 在0℃下向**194.3** (0.33 g, 2.99 mmol, 1 eq)於THF (1.5ml)中之溶液中添加PPh₃ (1.57 g, 5.99 mmol, 2.0 eq)及DCM (3.0 mL)且在0℃下逐滴添加NBS (1.06 g, 5.99 mmol, 2.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物15h。反應完成時，將混合物轉移至水中，用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到純**194.4** (0.19 g, 29.5%)。MS(ES): *m/z* 240 [M+H]⁺。

合成化合物**194.5**. 向**194.4** (0.19 g, 0.79 mmol, 1.0 eq)及1-苯甲基-1H-吡唑-3-胺(0.137 g, 0.79 mmol, 2.0 eq)於DMA (5 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.250 g, 1.98 mmol, 2.5 eq)。於微波中在90℃下攪拌反應物1 h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用EtOAc萃取，經Na₂SO₄

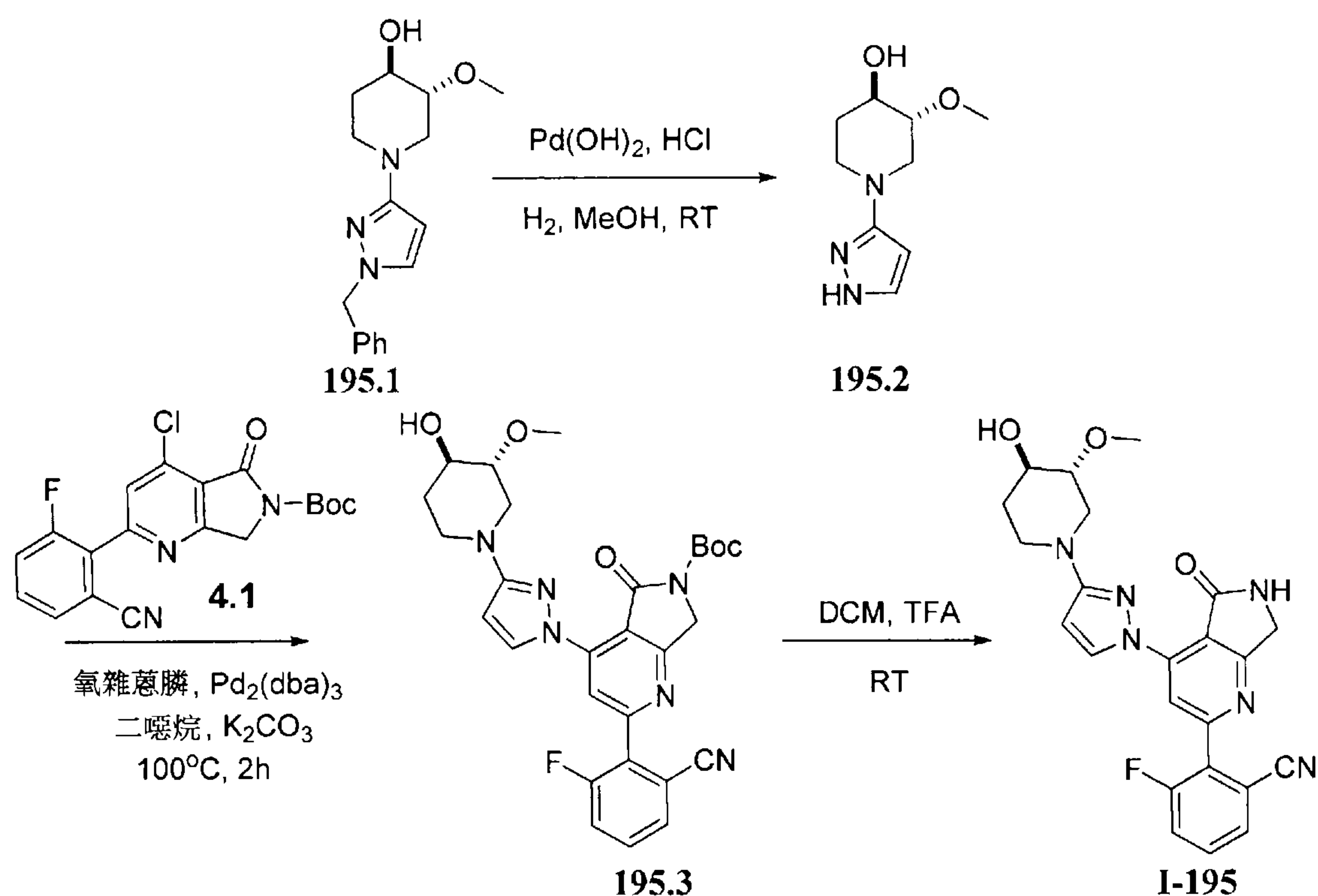
乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**194.5**。(1.2 g，61.53%)。MS(ES): m/z 251 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**194.6**. 向**194.5** (0.1 g，0.4 mmol，1.0 eq)於MeOH (5mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂/木炭(0.02 g)及1N HCl (催化量)。在氫氣下在40 psi下攪拌反應混合物15h。反應完成時，過濾反應混合物。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**194.6**。(0.052 g，83.9 %)。MS(ES): m/z 161 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**194.7**. 化合物使用實例64中所述之程序由**194.6**及**4.1**來製備

合成化合物**I-194**. 化合物使用實例64中所述之程序來製備。(0.075 g，78.94%)。MS(ES): m/z 412 $[M+H]^+$; ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.79-9.78 (d,1H), 9.09 (s,1H), 8.17 (s,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 6.14 (d,1H), 4.90 (s,1H), 4.48 (s,2H)。

實例**195**. 合成**3-氟-2-(4-(3-((3R,4R)-4-羥基-3-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-195**



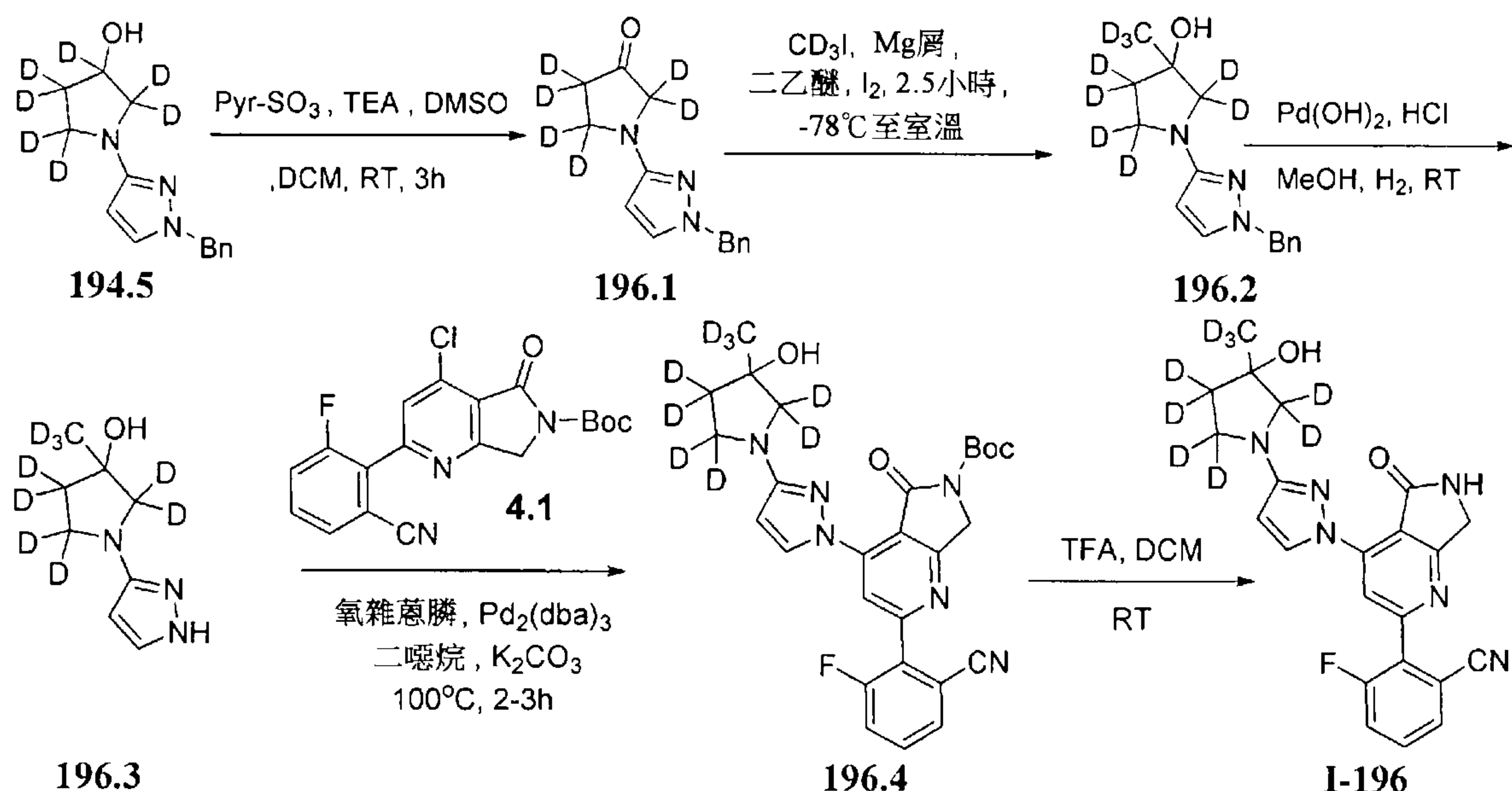
合成化合物**195.2**. 於加氫器中向**195.1** (0.1 g, 0.348 mmol, 1.0 eq) 於MeOH (3 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂ (0.5 g)及1N HCl (0.5 mL)。在室溫下在40 psi H₂氣壓力下攪拌反應混合物16h。反應完成時，過濾懸浮液。減壓濃縮母液，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**195.2** (0.075 g, 78.0%)。MS(ES): *m/z* 198.23 [M+H]⁺。

合成化合物**195.3**. 化合物使用實例64中所述之程序由**195.2**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-195**. 化合物使用實例64中所述之程序由**195.3**來製備。(0.09 g, 78.6%)。MS(ES): *m/z* 449.17 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.75 (s,1H), 9.12 (s,1H), 8.18 (s,1H), 7.92-7.9 (d,1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.41-6.4 (d, 1H), 4.95-4.94 (d,1H), 4.49 (s,1H), 3.83-3.8 (m,1H), 3.62-3.59 (m,1H), 3.5-3.48 (m,1H), 3.07-3.05 (m,3H), 3.05-3 (m,3H), 2.97-2.84 (m,1H), 1.86-.82 (m,1H), 1.47-1.4 (m,1H)。

實例 196. 合成 3- 氟 -2-(4-(3-(3- 羥基 -3-(甲基 -d3) 吡咯啶 -1- 基

-2,2,4,4,5,5-d6)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-196



合成化合物**196.1**. 在0℃下向**194.5** (0.23 g, 0.9 mmol, 1.0 eq)於DCM (5ml)中之溶液中添加Et₃N (0.578 g, 5.4 mmol, 6.0 eq)及DMSO (0.7 g, 9 mmol, 10.0 eq)。在0℃下攪拌反應混合物10 min。在0℃下向此反應混合物中逐份添加三氧化硫吡啶複合物(0.438 g, 2.7 mmol, 3.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物3 h。完成時，藉由飽和NH₄Cl溶液淬滅反應混合物且用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**196.1** (0.11 g, 50.6%)。MS(ES): *m/z* 248.3 [M+H]⁺

合成化合物**196.2**. 向Mg屑(0.039 g, 1.61 mmol, 3.6 eq)於Et₂O (2 mL)中之攪拌懸浮液中添加I₂晶體(觸媒量)且攪拌10 min。使反應混合物冷卻至0℃且緩慢添加氘化碘甲烷(0.195 g, 1.34 mmol, 3.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物2.5 h。在-78℃下將此懸浮液添加至**196.1** (0.11 g, 0.044 mmol, 1.0 eq)於THF (2.0 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物16 h。反應完成時，將混合物轉移於飽和NH₄Cl溶液中且用EtOAc萃取產物。合併有

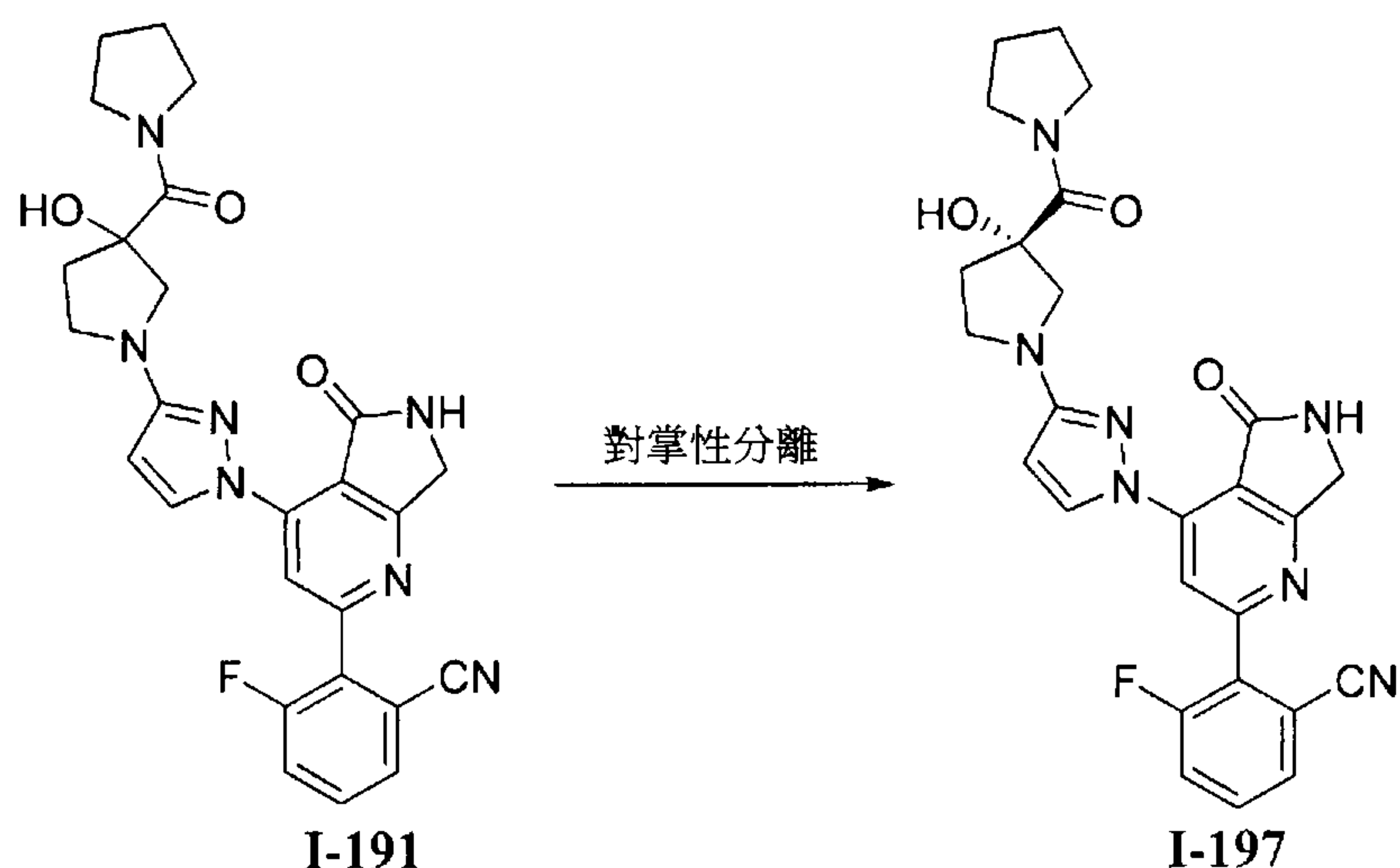
機層，用鹽水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**196.2** (0.039 g, 32.9%)。MS(ES): m/z 267.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**196.3**. 向**196.3** (0.039 g, 0.146 mmol, 1.0 eq)於MeOH (3.0 mL)中之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.020 g)、1N HCl (觸媒量)。在室溫下在氫壓力下攪拌反應混合物16 h。完成時，過濾反應物且減壓移除溶劑，以獲得**196.3** (0.016 g, 62%)。LCMS(ES): m/z 177.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**196.4**. 化合物使用實例64中所述之程序由**196.3**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-196**. 化合物使用實例64中所述之程序由**196.4**來製備。(0.013 g, 53.48%)。MS(ES): m/z 428.43 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 9.79-9.78 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 6.12 (d, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.48 (s, 2H)。

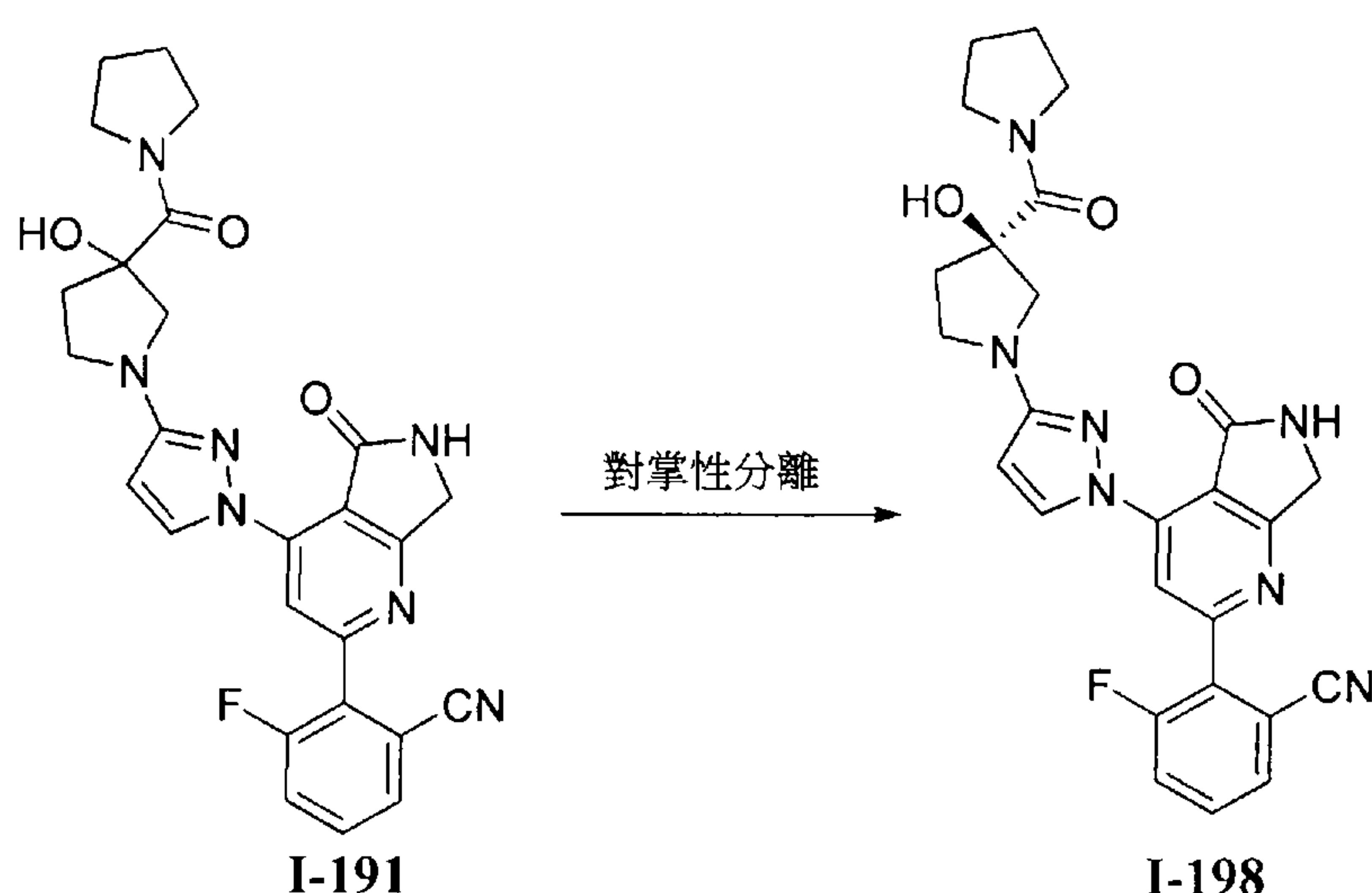
實例**197**. 合成(S)-3-氟-2-(4-(3-(3-羥基-3-(吡咯啶-1-羰基)-吡咯啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-197**



化合物**I-197**藉由對掌性純化化合物**I-191**來製備。MS(ES): m/z 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 9.78-9.77 (d, 1H), 9.10 (s, 1H),

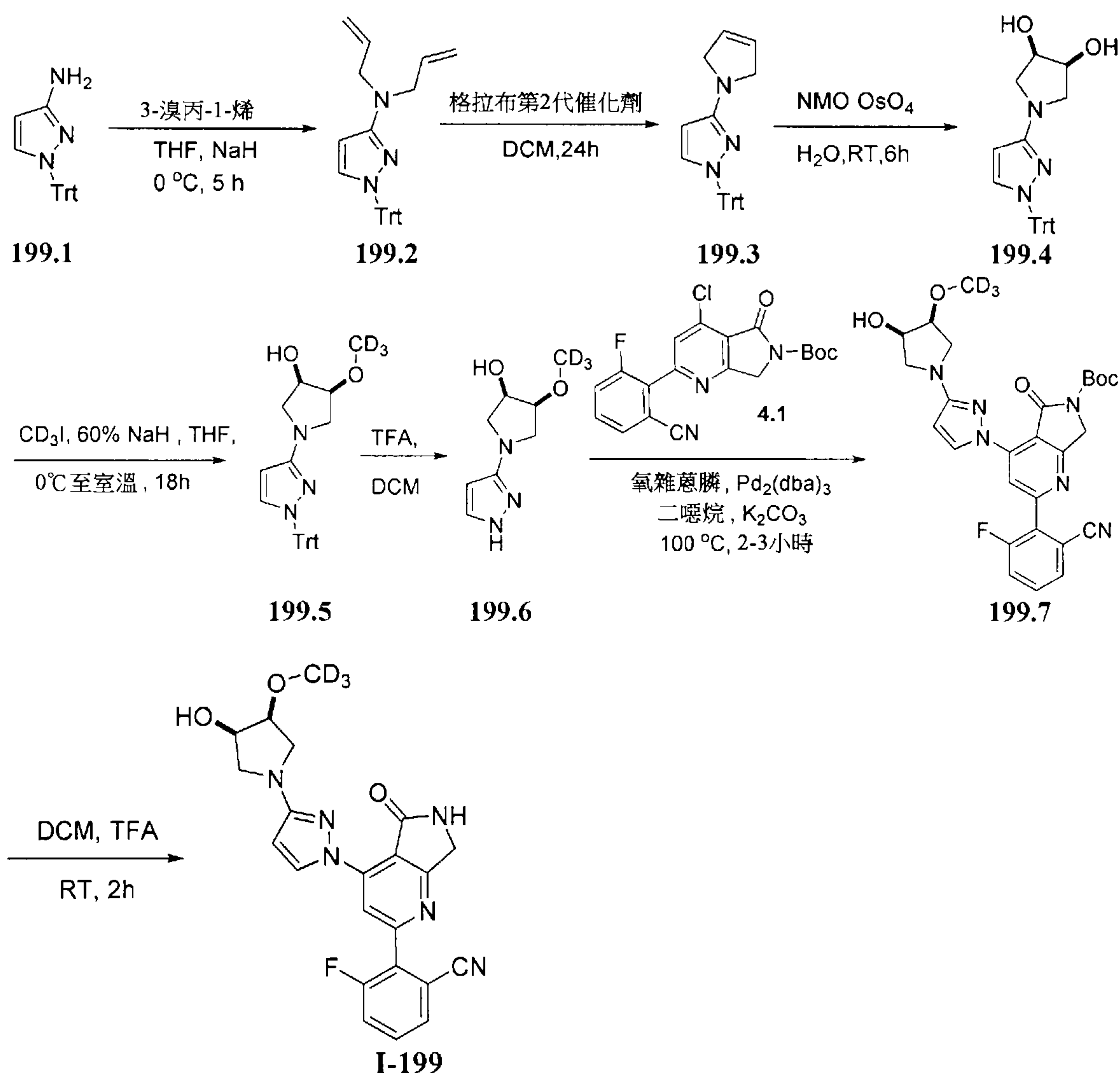
8.16 (s,1H), 7.91(d,1H), 7.83-7.76 (m,2H), 6.17-6.16 (d,1H), 5.80-5.75 (m,2H), 4.49 (s,2H), 3.80-3.72 (m, 4H), 3.48-3.45 (m,4H), 2.38-2.33 (m,1H), 2.08 (s,1H), 1.86-1.83 (m,2H), 1.75-1.72 (m,2H)。

實例198. 合成(R)-3-氟-2-(4-(3-(3-羥基-3-(吡咯啶-1-羰基)-吡咯啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-198



化合物I-198藉由對掌性純化化合物I-191來製備。MS(ES): m/z 502 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.78-9.77(d, 1H), 9.10 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.91(d,1H), 7.83-7.76 (m,2H), 6.17-6.16 (d,1H), 5.80-5.75 (m,2H), 4.49 (s,2H), 3.80-3.72 (m, 4H), 3.48-3.45(m,4H), 2.38-2.33 (m,1H), 2.08 (s,1H), 1.86-1.83 (m,2H), 1.75-1.72 (m,2H)。

實例199. 合成3-氟-2-(4-(3-((3R,4S)-3-羥基-4-(甲氧基- d_3)吡咯啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-199



合成化合物**199.4**。化合物**199.4**使用實例109中所述之程序由化合物經三苯甲基保護之**199.1**來製備。

合成化合物**199.5**。在0°C下向**199.4** (1.0 g, 3.8 mmol, 1.0 eq)於THF (20 mL)中之溶液中添加NaH (0.2 g, 4.86 mmol, 1 eq)。在室溫下攪拌反應混合物1 h。使反應混合物冷卻至0°C且逐滴添加碘化甲基-d₃ (0.56 g, 3.89 mmol, 0.8 eq)。在室溫下攪拌反應物3小時。反應完成時，將反應混合物轉移至冰中。用EtOAc萃取所得混合物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析純化，得到**199.5** (0.45 g, 22.5%)。MS(ES): *m/z* 429 [M+H]⁺。

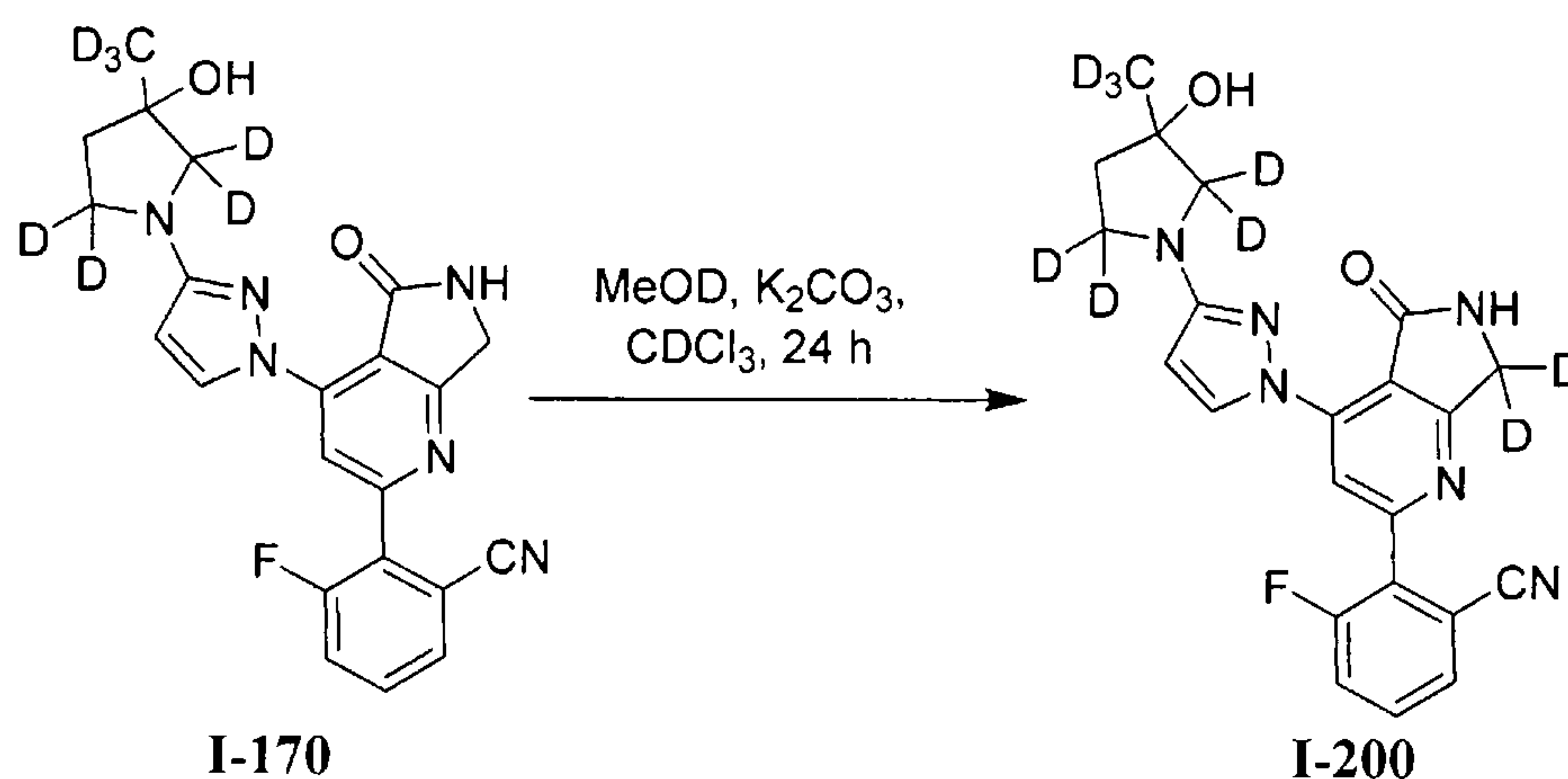
合成化合物**199.6**。向**199.5** (0.45 g, 1.05 mmol, 1.0 eq)於DCM (5.0

mL)中之溶液中添加TFA (5.0 ml)。在室溫下攪拌反應物6小時。反應完成時，將混合物傾入水中，用飽和NaHCO₃溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**199.6** (0.19 g, 90.0%)。MS(ES): *m/z* 187 [M+H]⁺。

合成化合物**199.7**。化合物**199.7**使用實例64中所述之程序由化合物**199.6**來製備。

合成化合物**I-199**。化合物**I-199**使用實例64中所述之程序由化合物**199.7**來製備。MS(ES): *m/z* 438 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.78-9.77 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.17-8.16 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 6.14-6.13 (d, 1H), 4.92-4.90 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 2H)。

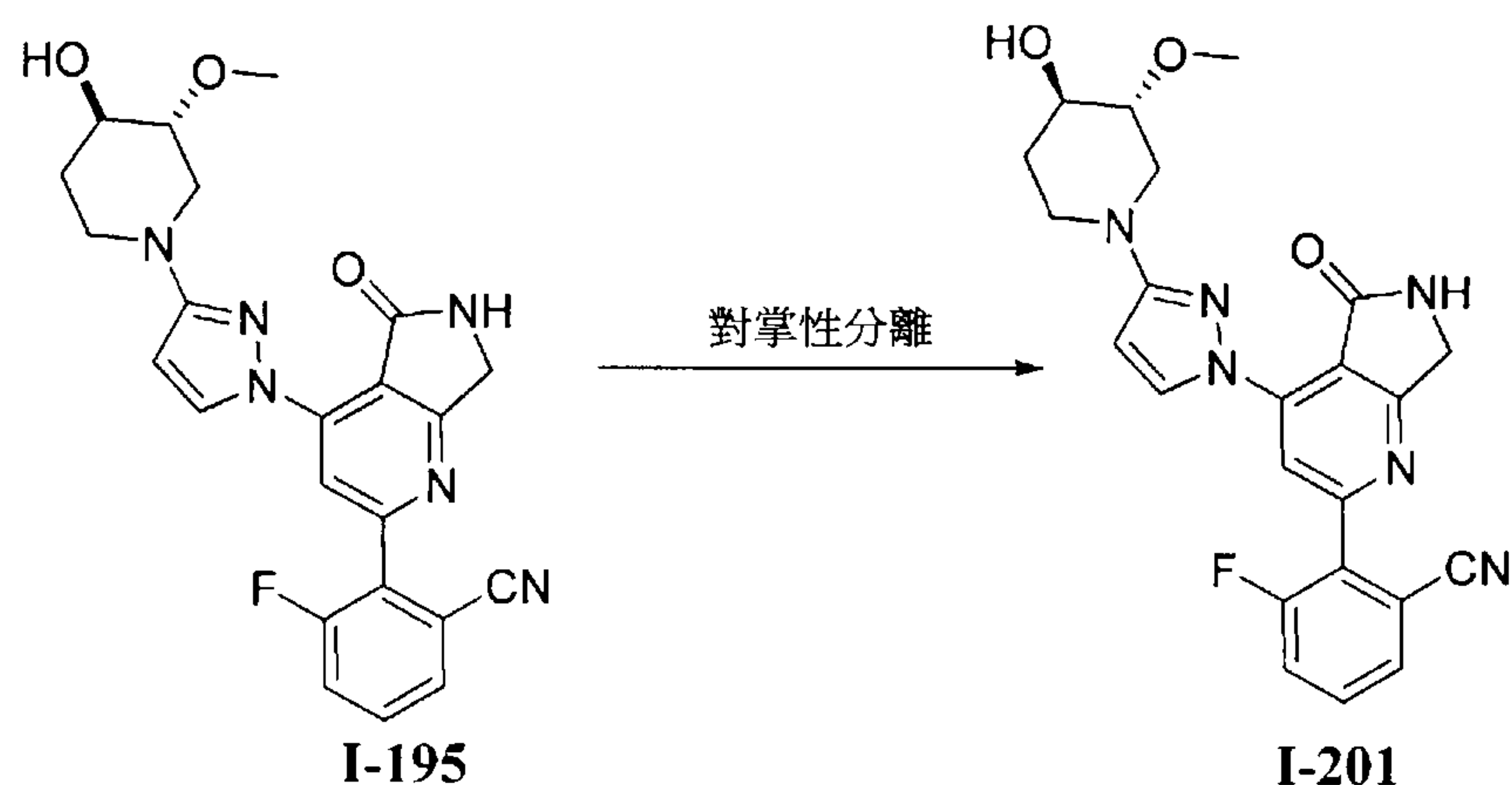
實例 200. 合成 3- 氟 -2-(4-(3-(3- 羥基 -3-(甲基 -d₃) 吡咯啶 -1- 基 -2,2,5,5-d₄)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基-7,7-d₂)苯甲腈，**I-200**



向**I-170** (0.07 g, 0.164 mmol, 1 eq)於氘化甲醇(5 mL)及氘化氯仿(2.5 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (0.045 g, 0.32 mmol, 2.0 eq)。在室溫下攪拌反應物24h。反應完成時；將反應混合物倒入水中，用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，

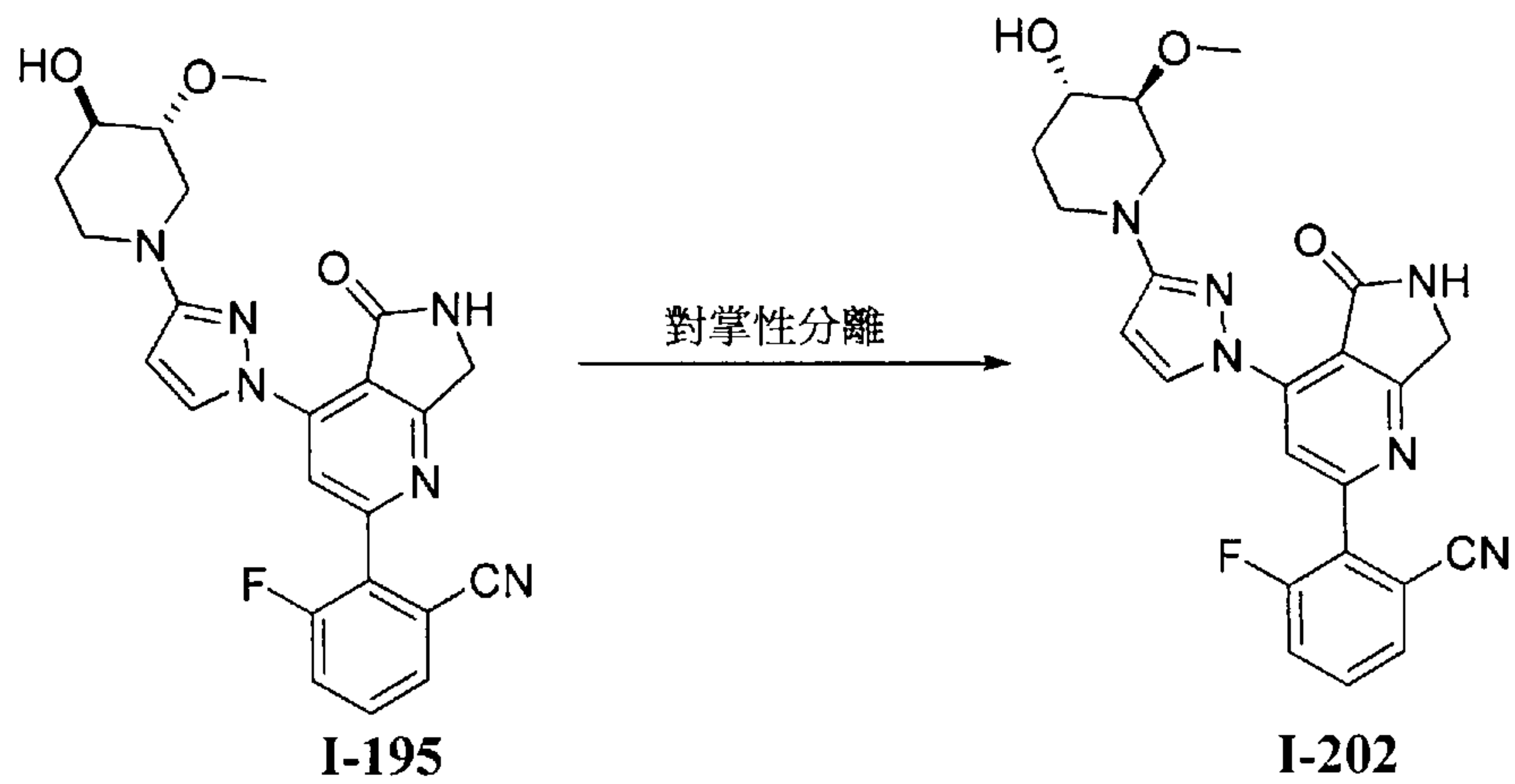
藉由管柱層析純化，得到**I-200** (0.05 g，71.1%)。MS(ES): m/z 428.48 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.79 (d,1H), 9.06 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.83-7.75(m,2H), 6.11-6.10 (d,1H), 4.75 (s,1H), 1.88-1.81 (m,2H)。

實例201. 合成3-氟-2-(4-(3-((3R,4R)-4-羥基-3-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-201**



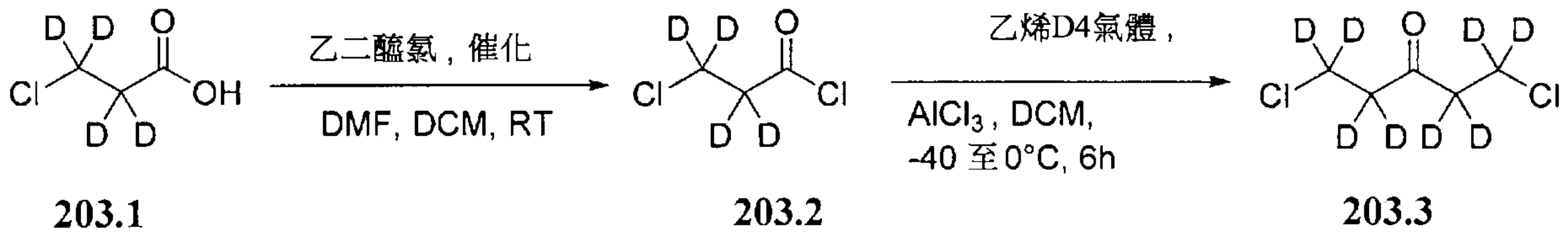
化合物**I-201**藉由對掌性純化化合物**I-195**來製備。MS(ES): m/z 449.38 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.75 (s,1H), 9.12 (s,1H), 8.18 (s,1H), 7.92-7.9 (d,1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.41-6.4 (d,1H), 4.95-4.94 (d,1H), 4.49 (s,1H), 3.83-3.8 (m,1H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.5-3.48 (m,1H), 3.07-3.05 (m,3H), 3.05-3 (m,3H), 2.97-2.84 (m,1H), 1.86-.82 (m,1H), 1.47-1.4 (m,1H)。

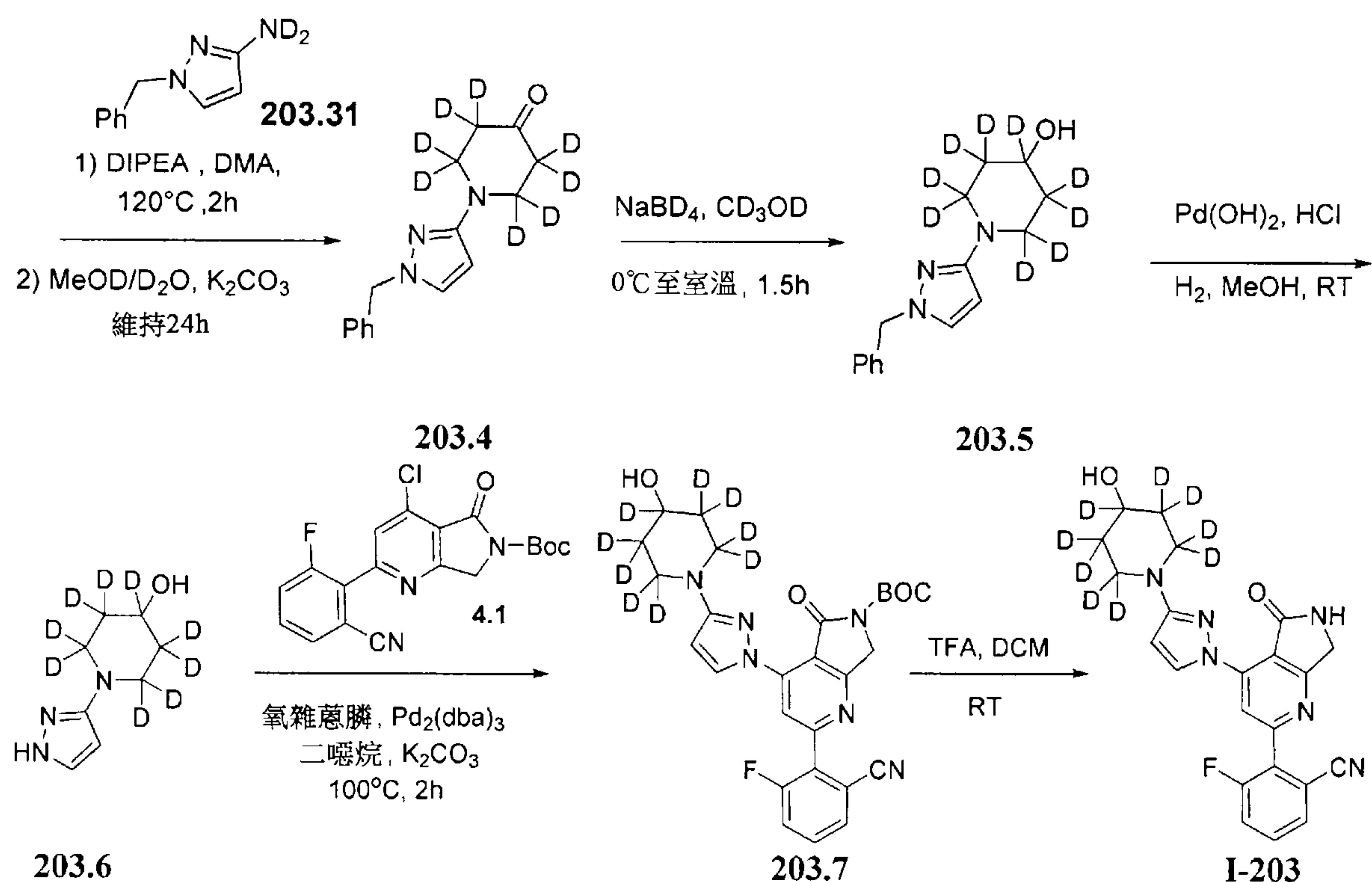
實例202. 合成3-氟-2-(4-(3-((3S,4S)-4-羥基-3-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-202**



化合物**I-202**藉由對掌性純化化合物**I-195**來製備。MS(ES): *m/z* 449.38 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.75 (s,1H), 9.12 (s,1H), 8.18 (s,1H), 7.92-7.9 (d, 1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.41-6.4 (d,1H), 4.95-4.94 (d,1H), 4.49 (s,1H), 3.83-3.8 (m, 1H), 3.62-3.59 (m,1H), 3.5-3.48 (m,1H), 3.07-3.05 (m,3H), 3.05-3 (m,3H), 2.97-2.84 (m,1H), 1.86-.82 (m,1H), 1.47-1.4 (m,1H)。

實例**203**. 合成3-氟-2-(4-(3-(4-羥基哌啶-1-基-2,2,3,3,4,5,5,6,6-d9)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-203**





合成化合物**203.2**. 向**203.1** (2.0 g, 17.85 mmol, 1.0 eq.)於DCM(10 mL)中之溶液中添加乙二醯氯(2.7 mL, 35.71 mmol, 2.0 eq.)、催化DMF (0.1 mL)。在室溫下攪拌所得混合物6 h。反應完成時。蒸發溶劑得到**203.1**。(2.1 g, 90.37%)。¹D-NMR (CDCl₃, 61MHz): 4.30 (s, 2D), 3.89 (s, 2D)。

合成化合物**203.3**. 在-40°C下向**203.2** (2.1 g, 16.15 mmol, 1.0 eq.)於DCM (25 mL)中之溶液中逐份添加AlCl₃ (2.57 g, 19.38 mmol, 1.2 eq)。混合物用乙烯氣體淨化6 h。反應完成時，添加1N HCl以用DCM萃取混合物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**203.3** (1.0 g, 38.0%)，¹D-NMR (CDCl₃, 61MHz): 3.75 (s, 4D), 3.33 (s, 4D)。

合成化合物**203.4** 向**203.3** (0.884 g, 5.11 mmol, 1.0 eq.)於二甲基乙醯胺(10 mL)中之溶液中添加**203.31** (1 g, 5.78 mmol, 1.2 eq.)及DIPEA (5.34 g, 41.09 mmol, 3.0 eq)。在120°C下攪拌反應物4h。反應完成時，將反應混合物轉移至D₂O中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗

滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**203.4** (0.25 g, 15.48%)。MS(ES): m/z 264.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

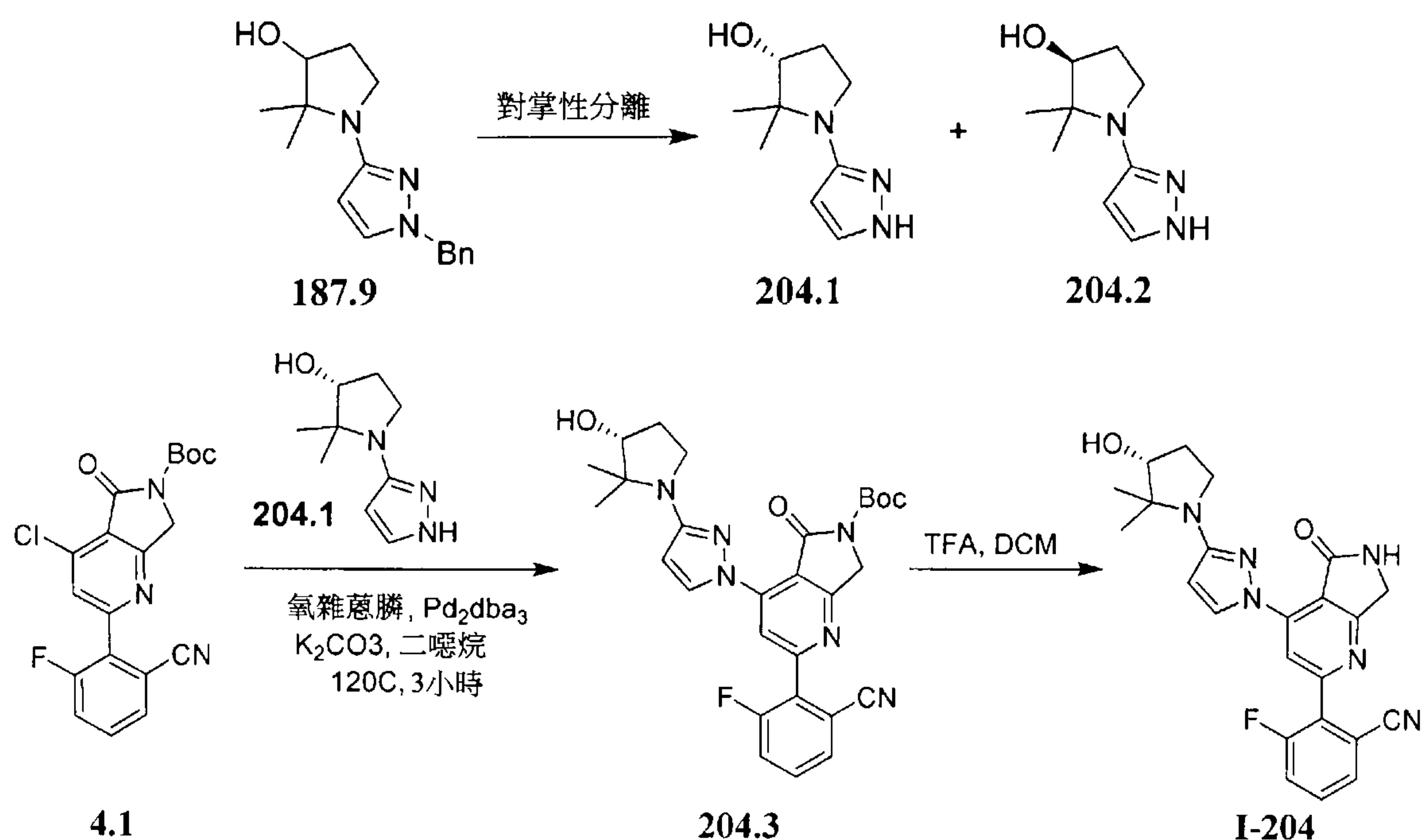
合成化合物**203.5**. 在 0°C 下向**203.4** (0.25 g, 0.95 mmol, 1.0 eq) 於 CD_3OD (3 mL)中之溶液中添加 NaBD_4 (0.119 g, 2.85 mmol, 3.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物30 min。反應完成時，將反應混合物轉移至1N HCl之 D_2O 溶液中且用DCM萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質**203.5** (0.16 g, 63.3%)。MS(ES): m/z 267.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**203.6**. 於20 mL高壓釜中向**203.6** (0.15 g, 0.6015 mmol, 1.0 eq)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.2 g)、dil. HCl (0.05 mL)。吹掃氫氣至50 psi。將反應物在室溫下攪拌隔夜。反應完成時，濾出固體。減壓濃縮母液，以獲得**203.6** (0.1 g, 94.16%)。LCMS(ES): m/z 177.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**203.7**. 化合物**203.7**使用實例64中所述之程序由化合物**203.6**及4.1來製備。

合成化合物**I-203**. 化合物**I-203**使用實例64中所述之程序由化合物**203.7**來製備。MS(ES): m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS純度: 100%, HPLC純度: 99.43%, ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): 9.76-9.75 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.92-7.9 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 6.35 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 1.36 (s, 2H)。

實例**204**. 合成**(R)-3-氟-2-(4-(3-(3-羥基-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-204**



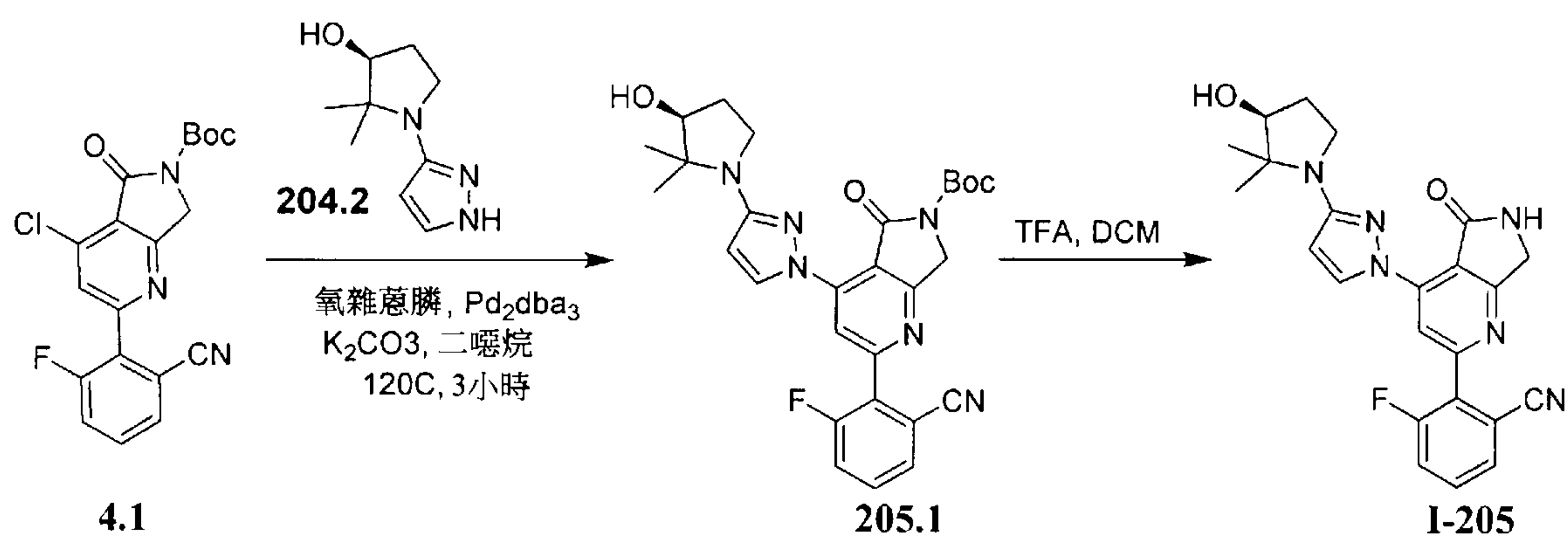
合成化合物**204.1**及**204.2**。化合物**204.1**及**204.2**藉由對掌性純化**187.9**來製備。

合成化合物**204.3**。化合物使用實例64中所述之程序由**4.1**及**204.1**來製備。

合成化合物**I-204**。化合物使用實例64中所述之程序由**204.3**來製備。

MS(ES): m/z 433.17 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.758-9.751 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93-7.91 (dd, 1H), 7.7-7.73 (m, 2H), 6.2-6.19 (d, 1H), 5.10-5.09 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.4-3.37 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

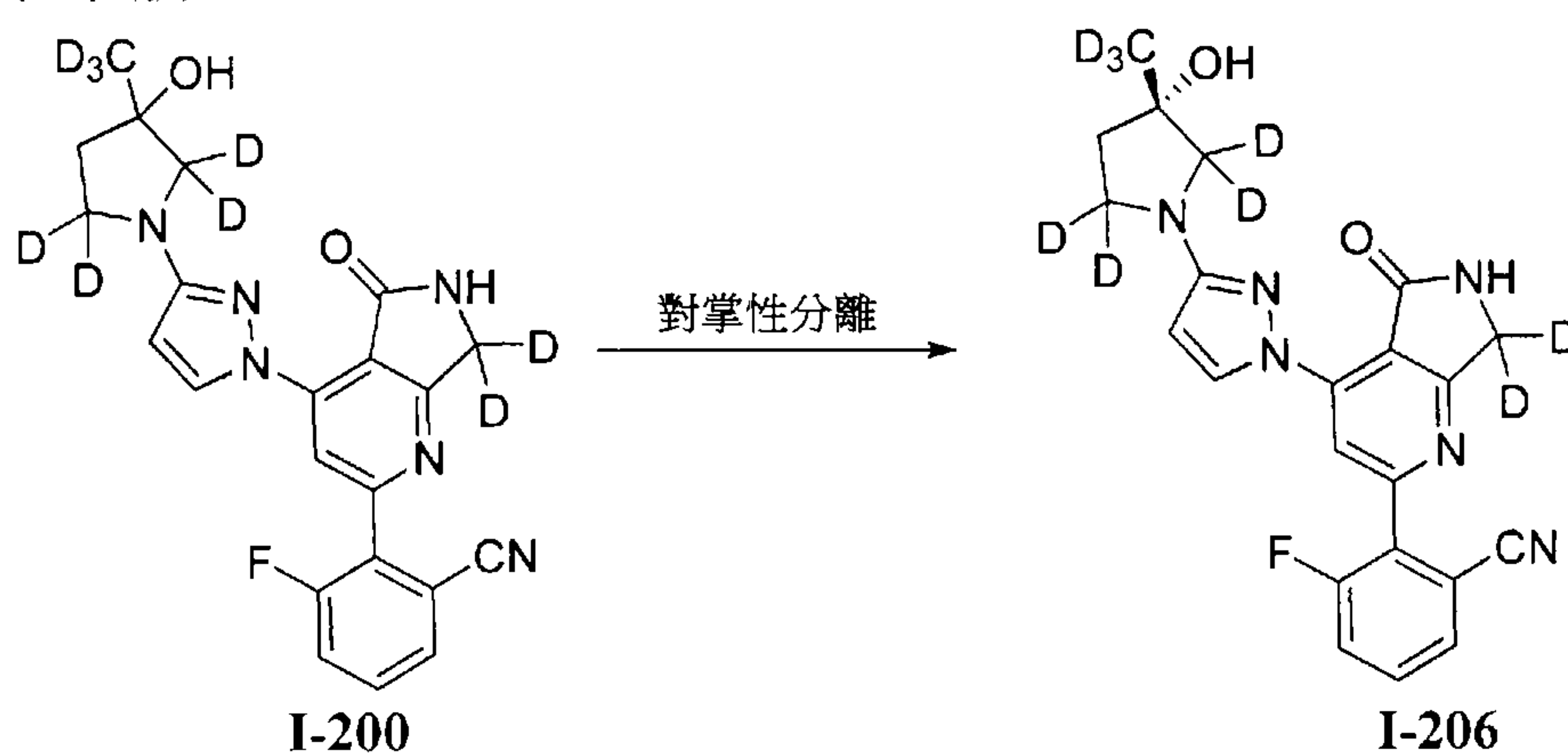
實例**205**。合成(S)-3-氟-2-(4-(3-(3-羟基-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-侧氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-205**



化合物 **I-205** 使用實例 204 中相關之程序由 **4.1** 及 **204.2** 來製備。

MS(ES): m/z 433.17 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.758-9.751 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93-7.91 (dd, 1H), 7.7-7.73 (m, 2H), 6.2-6.19 (d, 1H), 5.10-5.09 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.4-3.37 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

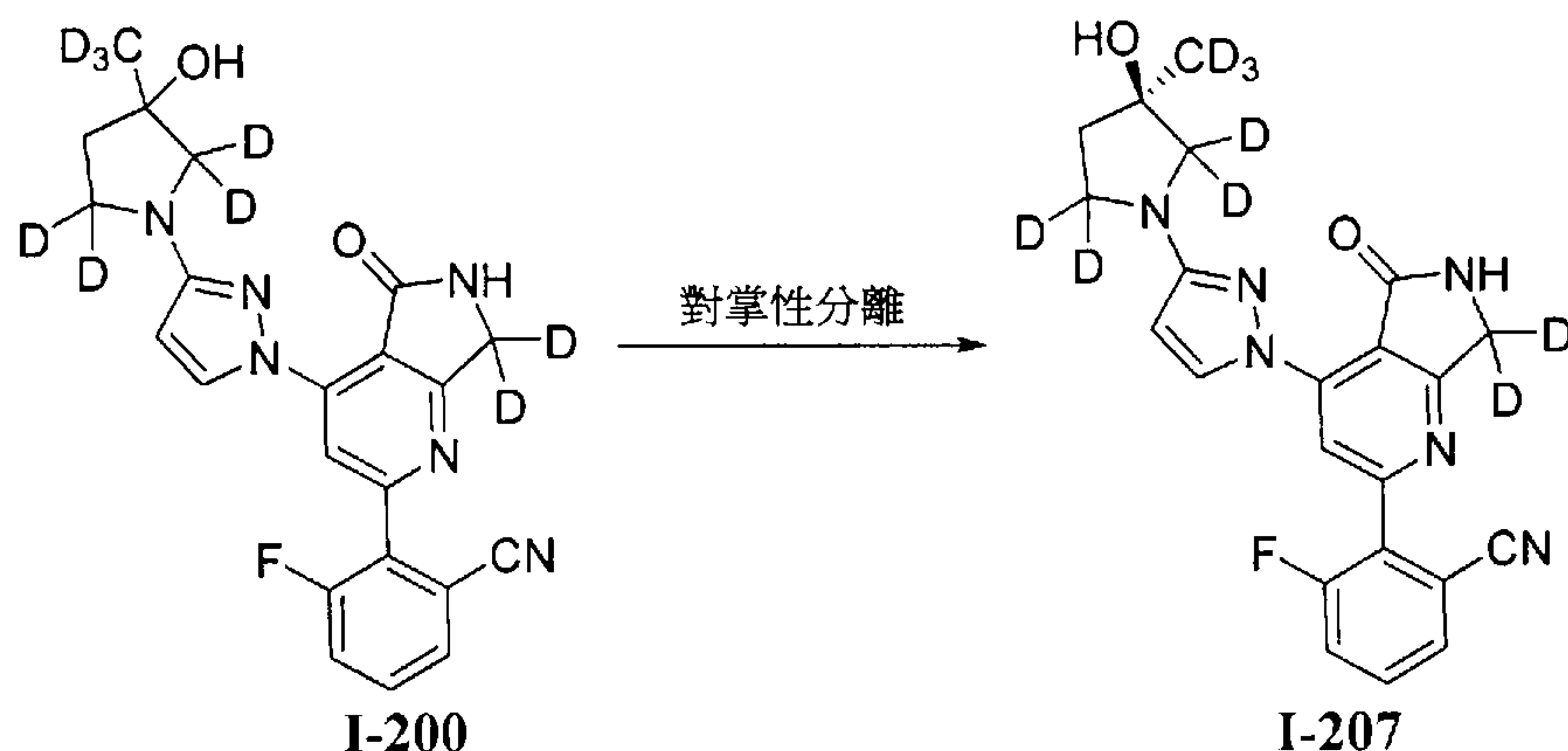
實例 206. 合成 (S)-3- 氟 -2-(4-(3-(3- 羥基 -3-(甲基 - d_3) 吡咯啶 -1- 基 -2,2,5,5- d_4)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基-7,7- d_2) 苯甲腈，**I-206**



化合物 **I-206** 藉由對掌性純化 **I-200** 來製備。MS(ES): m/z 428.38 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.79 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 6.11-6.10 (d, 1H), 4.76 (s, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H)。

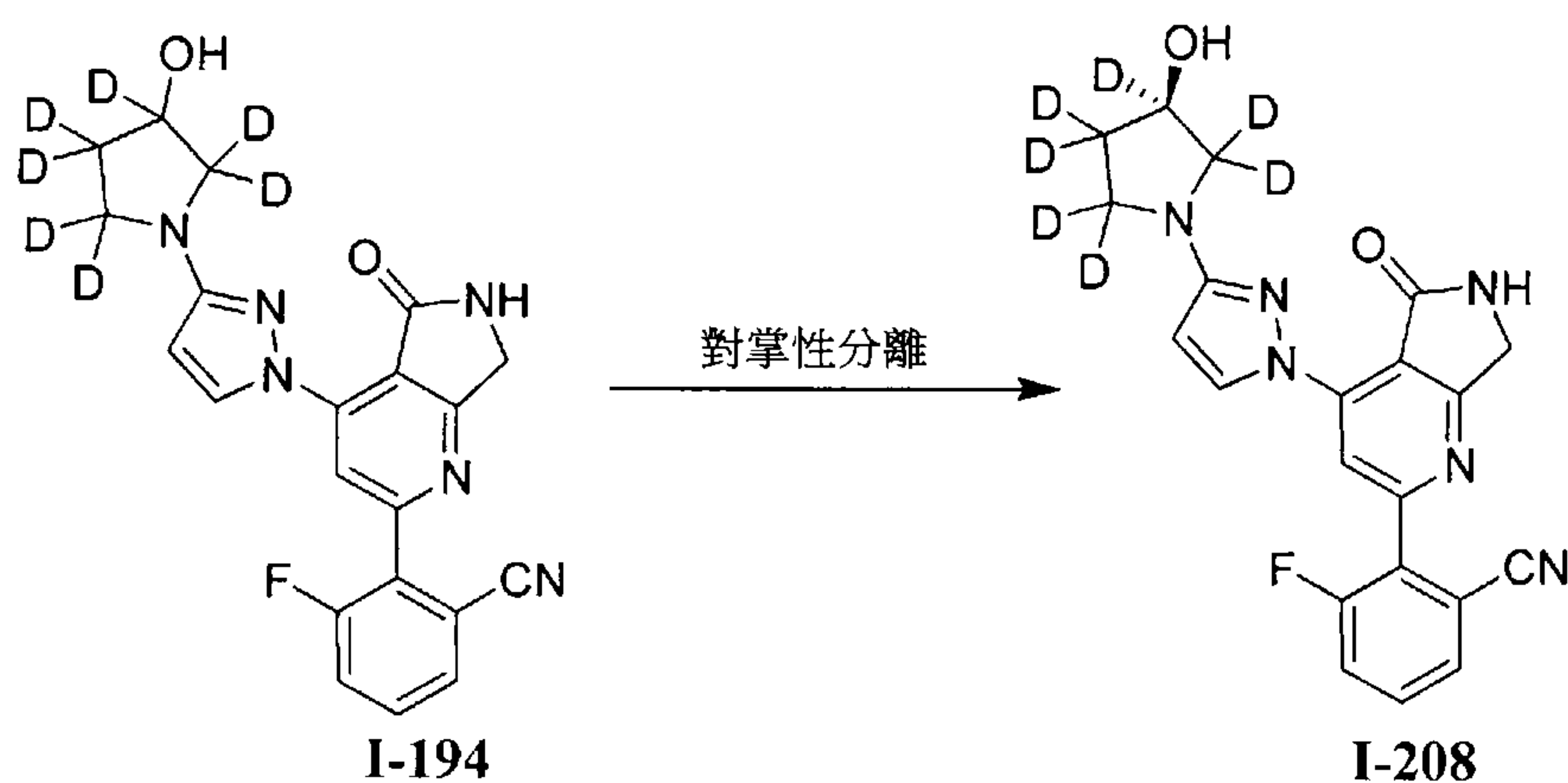
實例 207. 合成 (R)-3- 氟 -2-(4-(3-(3- 羥基 -3-(甲基 - d_3) 吡咯啶 -1- 基

-2,2,5,5-d4)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基-7,7-d2)苯甲腈，**I-207**



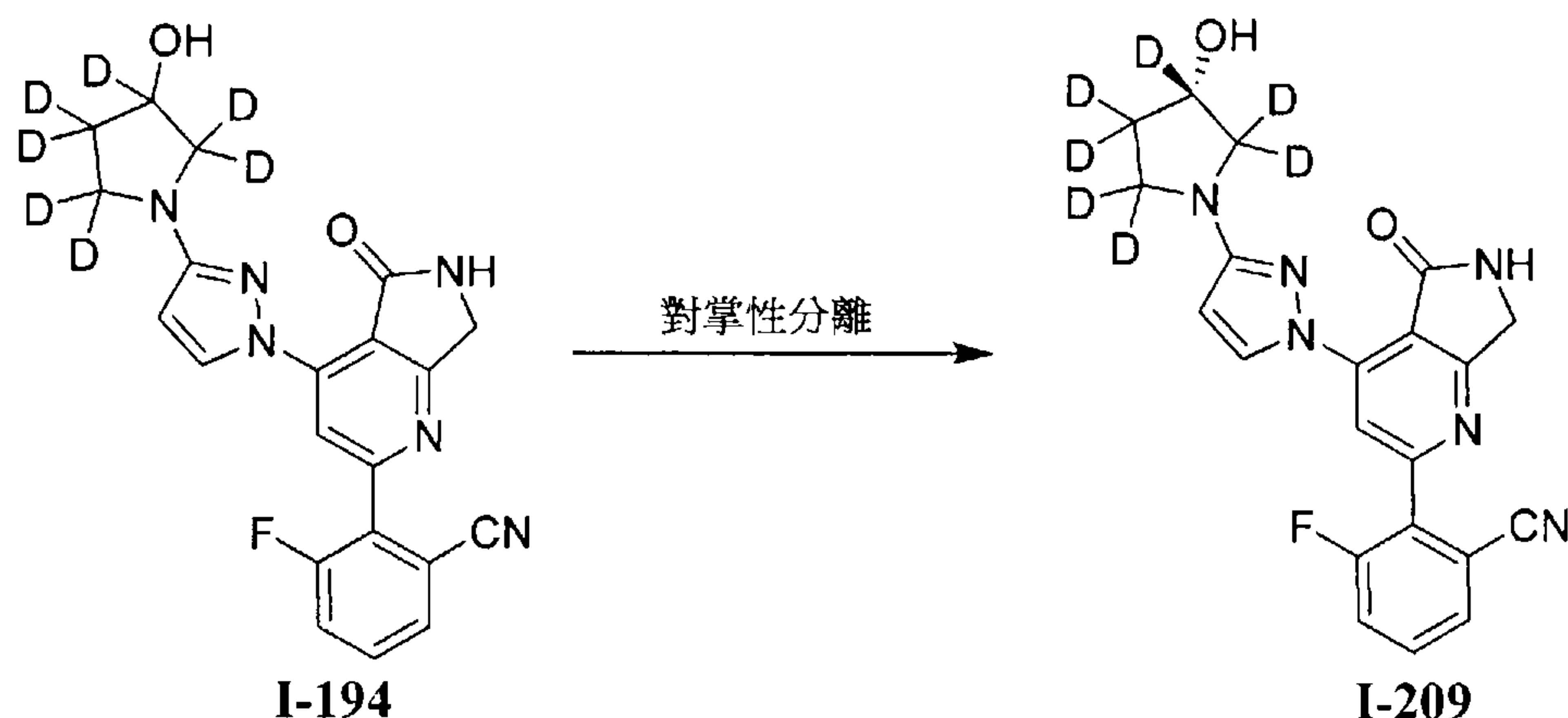
化合物**I-207**藉由對掌性純化**I-200**來製備。MS(ES): m/z 428.38 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.79 (d,1H), 9.07 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.83-7.75 (m,2H), 6.11-6.10 (d,1H), 4.76 (s,1H), 1.88-1.81 (m,2H)。

實例 208. 合成 (R)-3- 氟 -2-(4-(3-(3- 羥基吡咯啶 -1- 基 -2,2,3,4,4,5,5-d7)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-208**



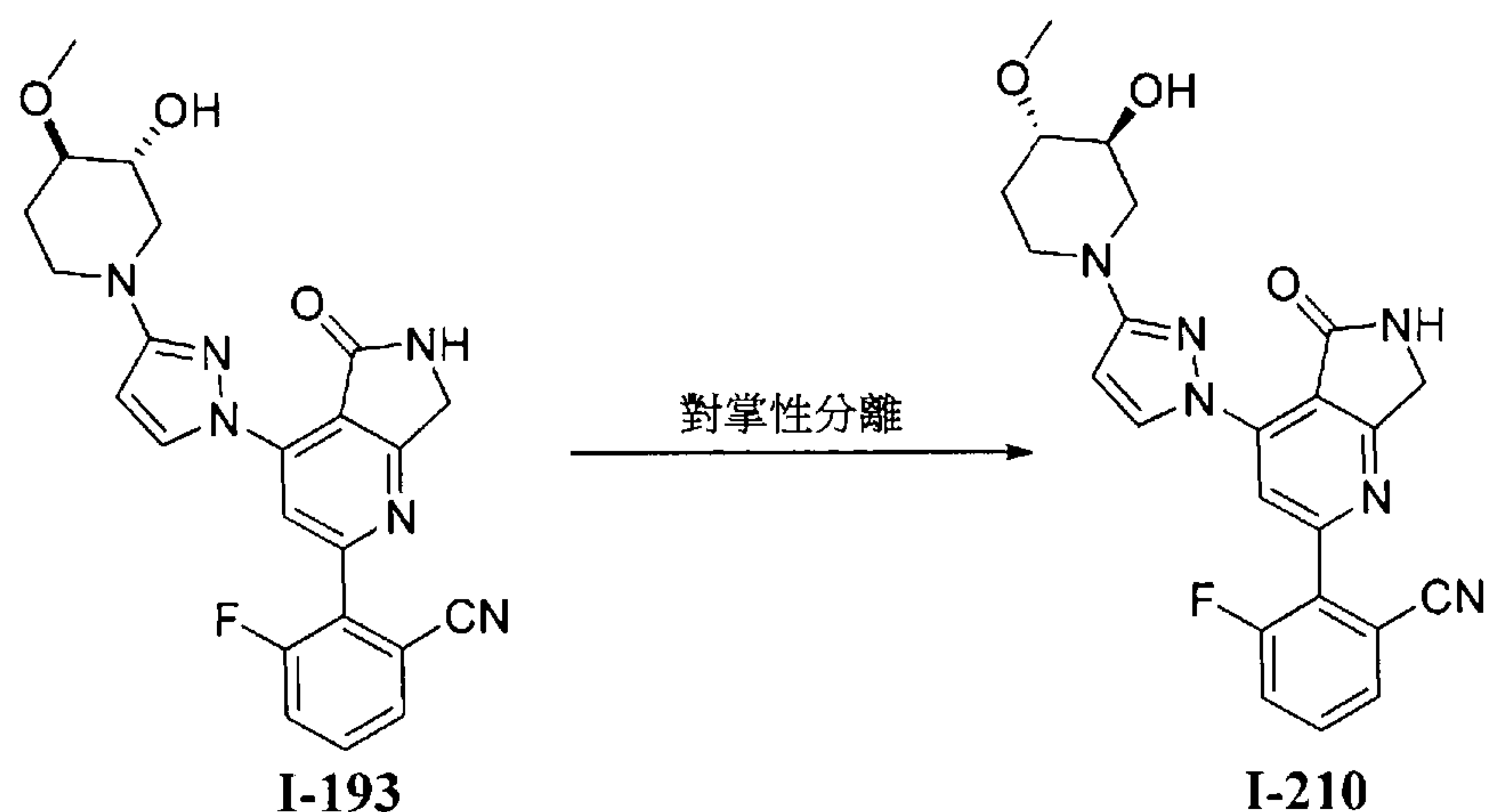
化合物**I-208**藉由對掌性純化化合物**I-194**來製備。MS(ES): m/z 412.48 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.79-9.78 (d,1H), 9.09 (s,1H), 8.17 (s,1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.14 (d, 1H), 4.90 (s,1H), 4.48 (s,2H)。

實例209. 合成(S)-3-氟-2-(4-(3-(3-氫基吡咯啶-1-基-2,2,3,4,4,5,5-d7)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-209



化合物**I-209**藉由對掌性純化化合物**I-194**來製備。MS(ES): m/z 412.48 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.79-9.78 (d,1H), 9.09 (s,1H), 8.17 (s,1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.14 (d,1H), 4.90 (s,1H), 4.48 (s,2H)。

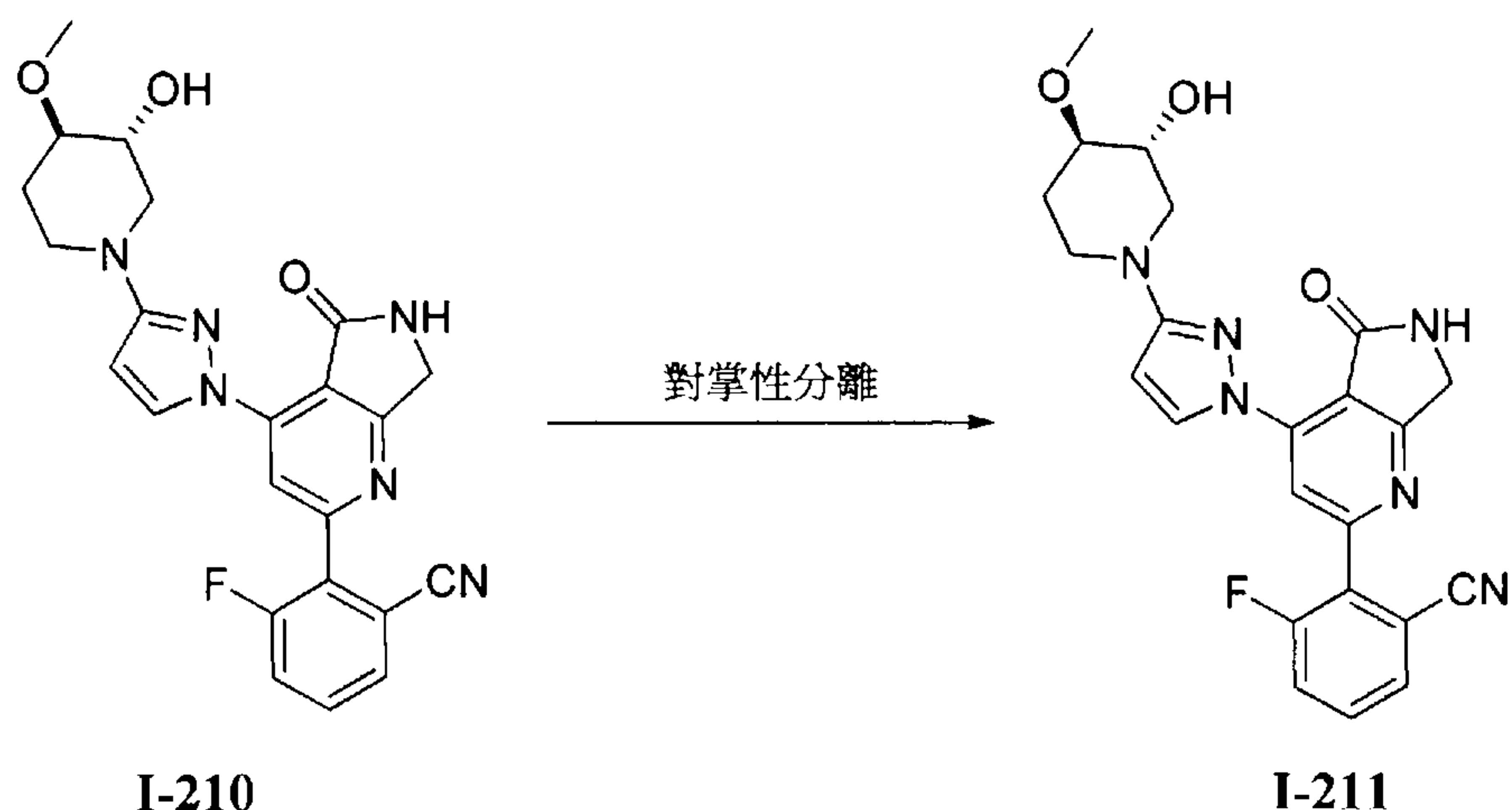
實例210. 合成3-氟-2-(4-(3-((3S,4S)-3-氫基-4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-210



化合物**I-210**藉由對掌性純化化合物**I-210**來製備。MS(ES): m/z 449.38 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.75 (s,1H), 9.11 (s,1H), 8.17-8.16 (d,1H), 7.92-7.9 (dd,1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.36-6.35 (d, 1H), 5.08-5.07 (d,1H), 4.49 (s,2H), 3.7-3.67 (m,1H), 3.64-3.47 (m,1H),

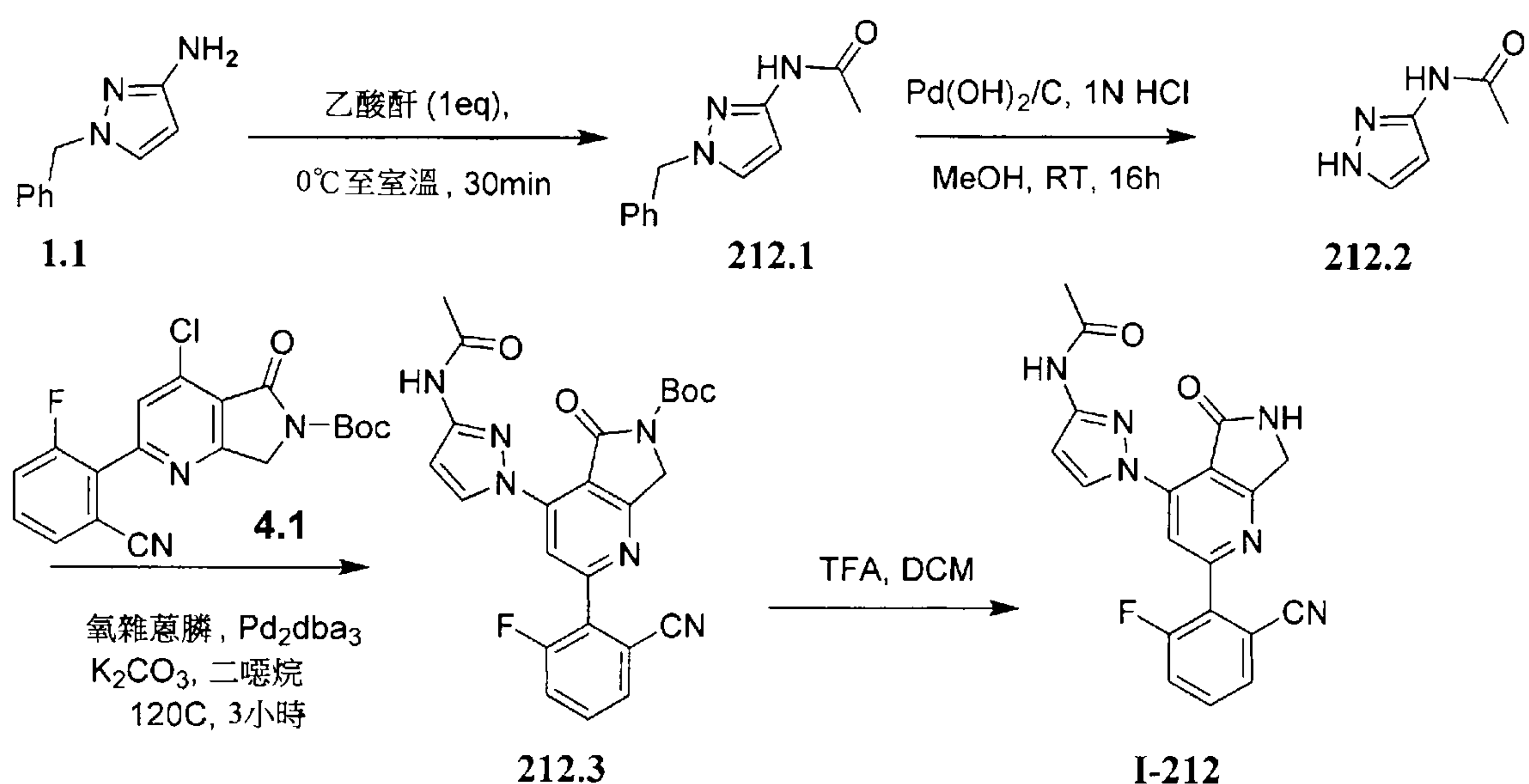
3.46-3.39 (m,1H), 3.12-3.07 (m,1H), 2.96-2.91 (m,1H), 2.79-2.67 (s,1H), 2.08-1.99 (m,1H), 1.42-1.33 (m,1H)。

實例211. 合成3-氟-2-(4-(3-((3R,4R)-3-羥基-4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-211



化合物I-211藉由對掌性純化化合物I-210來製備。MS(ES): m/z 449.38 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.75 (s,1H), 9.12 (s,1H), 8.16 (s,1H), 7.96-7.9 (dd, 1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.36-6.35 (d, 1H), 5.08-5.07 (d,1H), 4.49 (s, 2H), 3.7-3.67 (m,1H), 3.64-3.47 (m,1H), 3.46-3.39 (m,1H), 3.12-3.07 (m,1H), 2.96-2.91 (m,1H), 2.79-2.67 (s,1H), 2.08-1.99 (m,1H), 1.42-1.33 (m,1H)。

實例212. 合成N-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)乙醯胺，I-212



合成化合物**212.1**. 在25℃下攪拌**1.1** (1.0 g, 5.77 mmol, 1.0 eq)及乙酸酐(1.5 ml, 5.7 mmol, 1.0 eq)之混合物0.5 h。反應完成時；將反應混合物轉移至水中，用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**212.1** (1.0 g, 83.33%)。MS(ES): m/z 216 $[M+H]^+$ 。

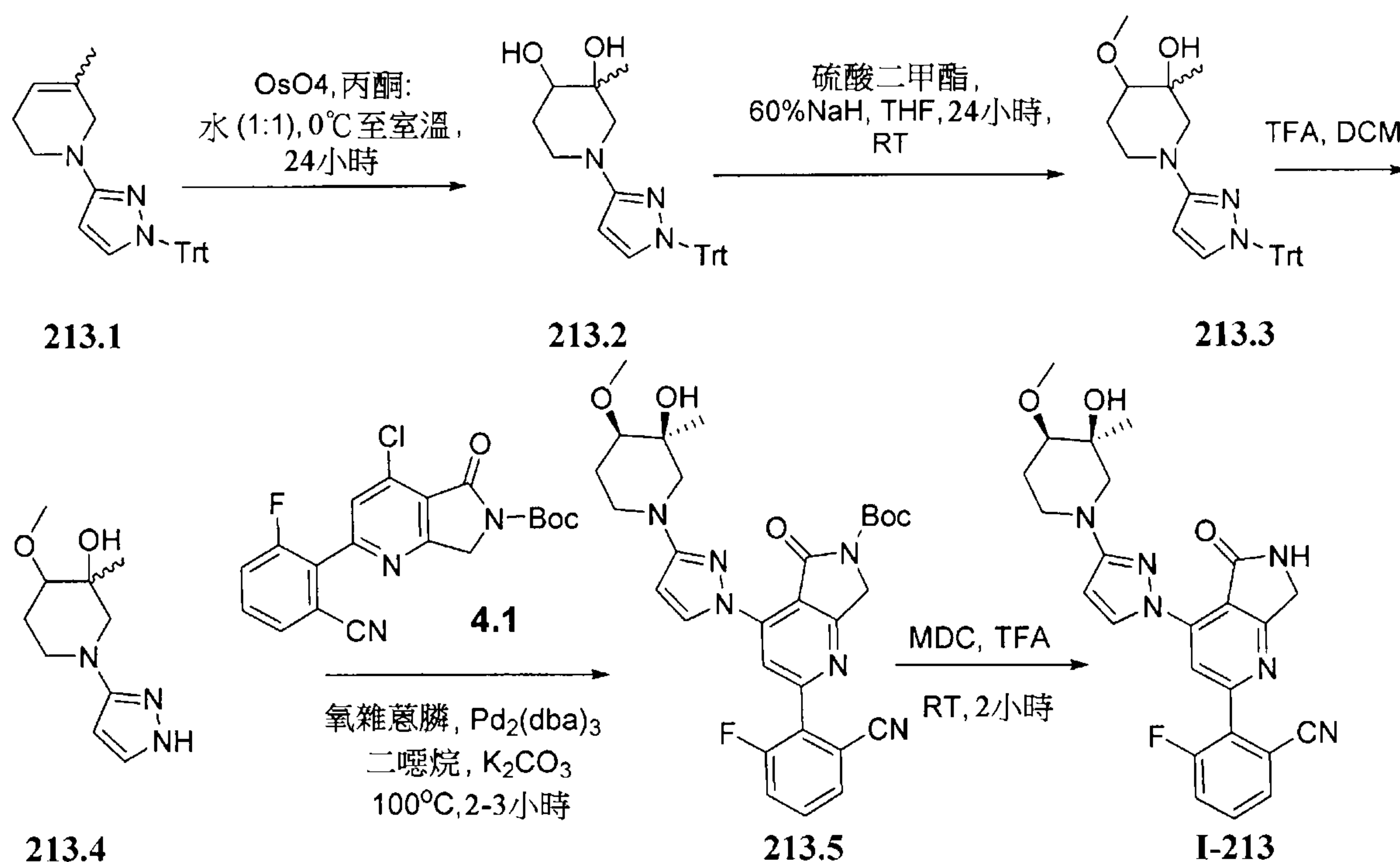
合成化合物**212.2**. 向**212.1** (0.5 g, 2.32 mmol, 1.0 eq)於MeOH (20 ml)中之溶液中添加20%氫氧化鈣/木炭(0.5 g)及1N HCl(催化量)。在氫氣下在40 psi下攪拌反應混合物16h。反應完成時，反應混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**212.2**。(0.2 g, 68.96%)。MS(ES): m/z 126 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**212.3**. 化合物使用實例64中所述之程序來製備。

合成化合物**I-212**. 化合物使用實例64中所述之程序來製備。(0.050 g, 25.47%)。MS(ES): m/z 377 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.88 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.06 (s, 3H)。

實例**213**. 合成3-氟-2-(4-(3-((3S,4R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基哌啶-1-

基)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-213**



合成化合物**213.2**. 在 0°C 下向四氧化鐵(於水中2%) (0.52 ml, 0.044 mmol, 0.01 eq)於水(20 mL)中之溶液中添加N-甲基嗎啉N-氧化物(0.52 g, 4.4 mmol, 1.0 eq), 接著在 0°C 下逐滴添加於丙酮(20 ml)中之**1** (1.8 g, 4.4 mmol, 1 eq)。在室溫下攪拌反應混合物24 h。反應完成時; 將反應混合物轉移至水中, 用EtOAc萃取。合併有機層, 用鹽水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥且在減壓至壓力下濃縮, 以獲得粗物質, 藉由管柱層析純化, 得到**213.2** (1.1 g, 56.38%)。MS(ES): m/z 440.56 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**213.3**. 在 0°C 下向**213.2** (0.6 g, 1.3 mmol, 1.0 eq)於THF (20mL)中之溶液中添加NaH (0.06 g, 1.5 mmol, 1.1 eq)且在 0°C 下攪拌反應混合物10 min。使反應混合物冷卻至 0°C 且逐滴添加硫酸二甲酯(0.162 g, 1.2 mmol, 0.98 eq), 在室溫下攪拌16 h。反應完成時, 將反應混合物轉移至冰中且用乙酸乙酯萃取。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥

且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析純化，得到**213.3** (0.12 g，19.38%)。

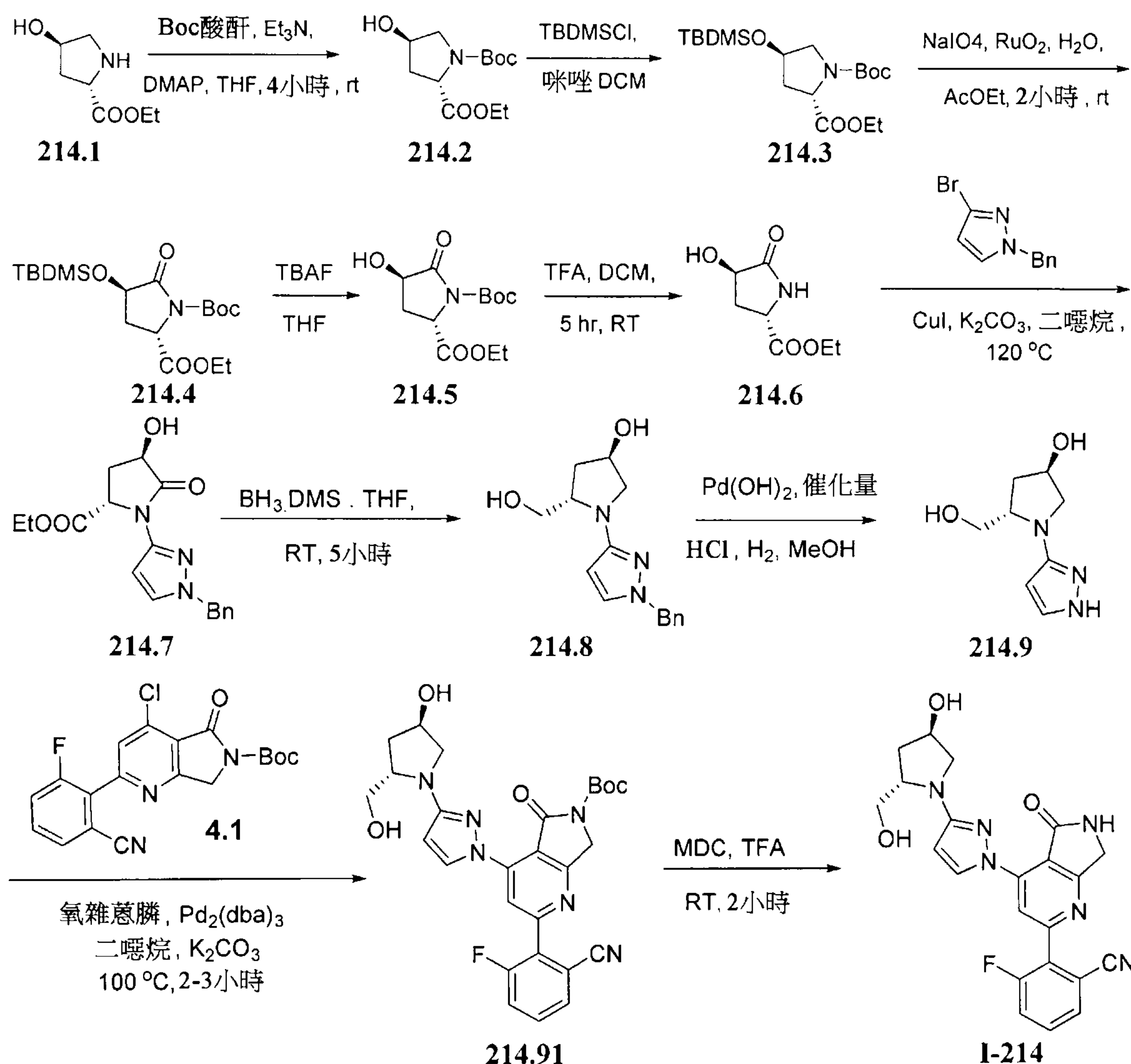
MS(ES): m/z 454.5 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**213.4**. 向**213.3** (0.12 g，0.26 mmol，1.0 eq)於DCM (5mL)中之溶液中添加TFA (5 ml)且在室溫下攪拌6 h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中，用飽和碳酸氫鹽溶液鹼化且用EtOAc萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**213.4**。(0.04 g，71.57%)。MS(ES): m/z 212.17 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**213.5**. 化合物使用實例64中所述之程序來製備。

合成化合物**I-213**. 化合物使用實例64中所述之程序來製備(0.04 g，69.51%)。MS(ES): m/z 438 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.75-9.74 (d, 1H), 9.10 (s,1H), 8.15 (s,1H), 7.91-7.90 (d,1H), 7.81-7.73 (m,2H), 6.35-6.34 (d,1H), 4.48 (s, 2H), 4.23 (m,1H), 3.57-3.51 (m,1H), 3.31 (s,3H), 3.17-3.16 (d,1H), 3.12-3.05 (m,2H), 2.98-2.95 (d,1H), 1.81-1.76 (q,1H),1.15 (s,3H)。

實例**214**. 合成**3-氟-2-(4-(3-((2S,4R)-4-羥基-2-(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-214**



合成化合物**214.2**. 在0℃下向**214.1** (5.0 g, 25.6 mmol, 1.0 eq)於DCM (50 mL)及乙醇(10 mL)中之溶液中添加Et₃N (5.2 mL, 0.038 mmol, 1.5 eq)、二碳酸二第三丁酯(032 mmol, 1.2 eq)。在室溫下攪拌反應混合物16 h。反應完成時，將混合物轉移至水中且用DCM萃取，用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**214.2**。(6.1 g, 74.9 %)。MS(ES): *m/z* 260.12 [M+H]⁺。

合成化合物**214.3**. 在室溫下向**214.2** (6.1 g, 23.5 mmol, 1.0 eq)於DCM (150 mL)中之溶液中添加咪唑(3.2 g, 47.1 mmol, 1.88 eq)及TDDMSCl (3.7 g, 24.9 mmol, 1.06 eq)且攪拌18 h。反應完成時，將混合物轉移至0.5N HCl溶液中，用DCM萃取，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，

以獲得粗物質**214.3**。(8.5 g, 96.7%)。MS(ES): m/z 374.2 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**214.4**. 在0°C下將**214.3** (8.5 g, 22.7 mmol, 1.0 eq)於EtOAc (40 ml)中之溶液添加至高碘酸鈉(8.5 g, 56.0 mmol, 2.5 eq)及氧化釕(IV)水合物(0.6 g, 4.5 mmol, 0.2 eq)於水(50mL)中之溶液中且在室溫下攪拌16 h。反應完成時，將混合物轉移至水中且用EtOAc萃取，用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**214.4** (6.0 g, 68.04%)。MS(ES): m/z 388.12 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**214.5**. 在室溫下向**214.4** (6.0 g, 16.8 mmol, 1.0 eq)於THF (60 ml)中之溶液中添加TBAF (6.0 mL)，且在室溫下攪拌反應混合物6 h。反應完成時，反應混合物減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**214.5** (3.0 g, 70.9%)。MS(ES): m/z 274.2 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**214.6**. 在室溫下向**214.5** (3.0 g, 10.98 mmol, 1.0 eq)於DCM (30.0 mL)中之溶液中添加TFA (2.0 ml)且在室溫下攪拌反應混合物6 h。反應完成時，減壓濃縮反應混合物，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**214.6** (0.14 g, 93.10%)。MS(ES): m/z 258.32 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**214.7**. 向1-苯甲基-3-溴-1H-吡啶(1 g, 4.22 mmol, 1.0 eq)於1,4二噁烷(00 ml)中之溶液中添加**214.6** (0.94 g, 5.48 mmol, 1.3 eq)、CuI (0.08 g, 0.422 mmol, 0.1 eq)、K₂CO₃ (1.16 g, 8.44 mmol, 2.0 eq)及反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.060 g, 0.422 mmol, 0.1 eq)。在140°C下攪拌反應物18h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**214.7** (0.26 g, 18.7%)。MS(ES): m/z 330.36 $[M+H]^+$ 。

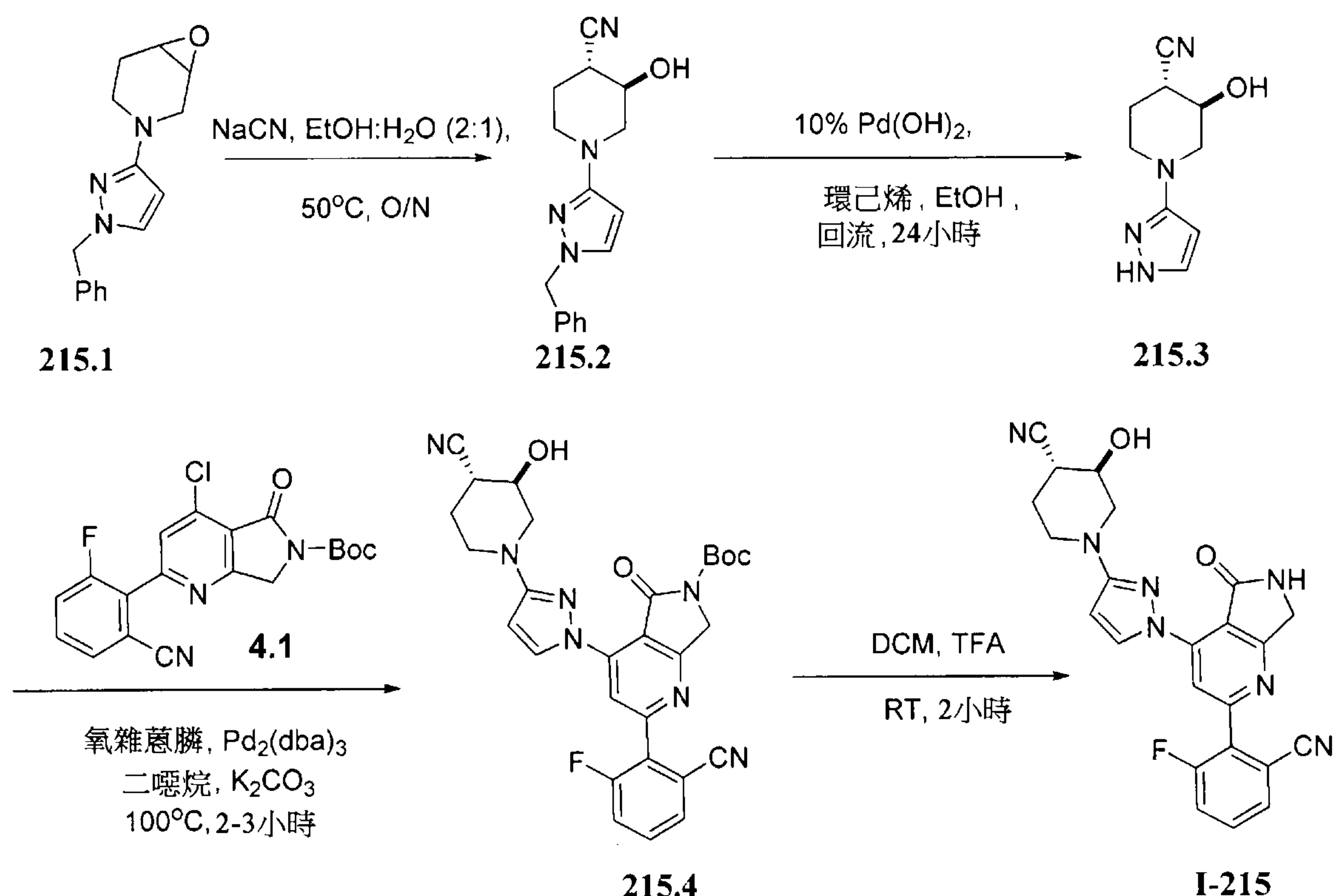
合成化合物**214.8**. 在0℃下向**214.7** (0.26 g, 0.79 mmol, 1.0 eq)於THF (5.0 ml)中之溶液中添加甲硼烷二甲基硫醚(0.3 g, 3.9 mmol, 5 eq)且在室溫下攪拌16h。反應完成時，用甲醇淬滅，減壓移除溶劑，得到粗物質，藉由管柱層析純化，得到**214.8** (0.075 g, 34.7%)。MS(ES): m/z 274.3 [M+H]⁺。

合成化合物**214.9**. 向**214.8** (0.075 g, 0.274 mmol, 1.0 eq)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂ (0.03 g)及1N HCl (觸媒量)。在40 psi下(在氫氣下)攪拌反應混合物24h。反應完成時，過濾反應混合物且減壓移除溶劑，得到粗物質，藉由管柱層析純化，得到**214.9**。(0.03 g, 59.7%)。MS(ES): m/z 184.21 [M+H]⁺。

合成化合物**214.91**. 化合物使用實例64中所述之程序由**214.9**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-214**. 化合物使用實例64中所述之程序由**214.91**來製備。MS(ES): m/z 435.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.75-9.74(d, 1H), 9.10 (s,1H), 8.15 (s,1H), 7.92 (m,1H), 7.84-7.74 (m,2H), 6.18 (d,1H), 4.90 (d,1H), 4.71-4.68 (m,1H), 4.49 (s,2H),4.43-4.34 (m,1H) 3.8-3.82 (m,1H), 3.64-3.59 (m,3H), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.11-2.06 (m,1H), 1.81-1.76 (m,1H)。

實例**215**. 合成**(3R,4R)-1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)-3-羥基哌啶-4-甲腈**，**I-215**



合成化合物**215.2**. 向**215.1** (1 g, 3.92 mmol, 1 eq)於EtOH (20 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加NaCN (0.23 g, 0.0047 mmol, 1.2 eq)。在 50°C 下攪拌反應物18h。反應完成時，減壓移除溶劑。將殘餘物溶解於水中且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，得到粗物質，藉由製備型HPLC純化，得到**215.2** (0.5 g, 73.4%), MS(ES): m/z 283.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

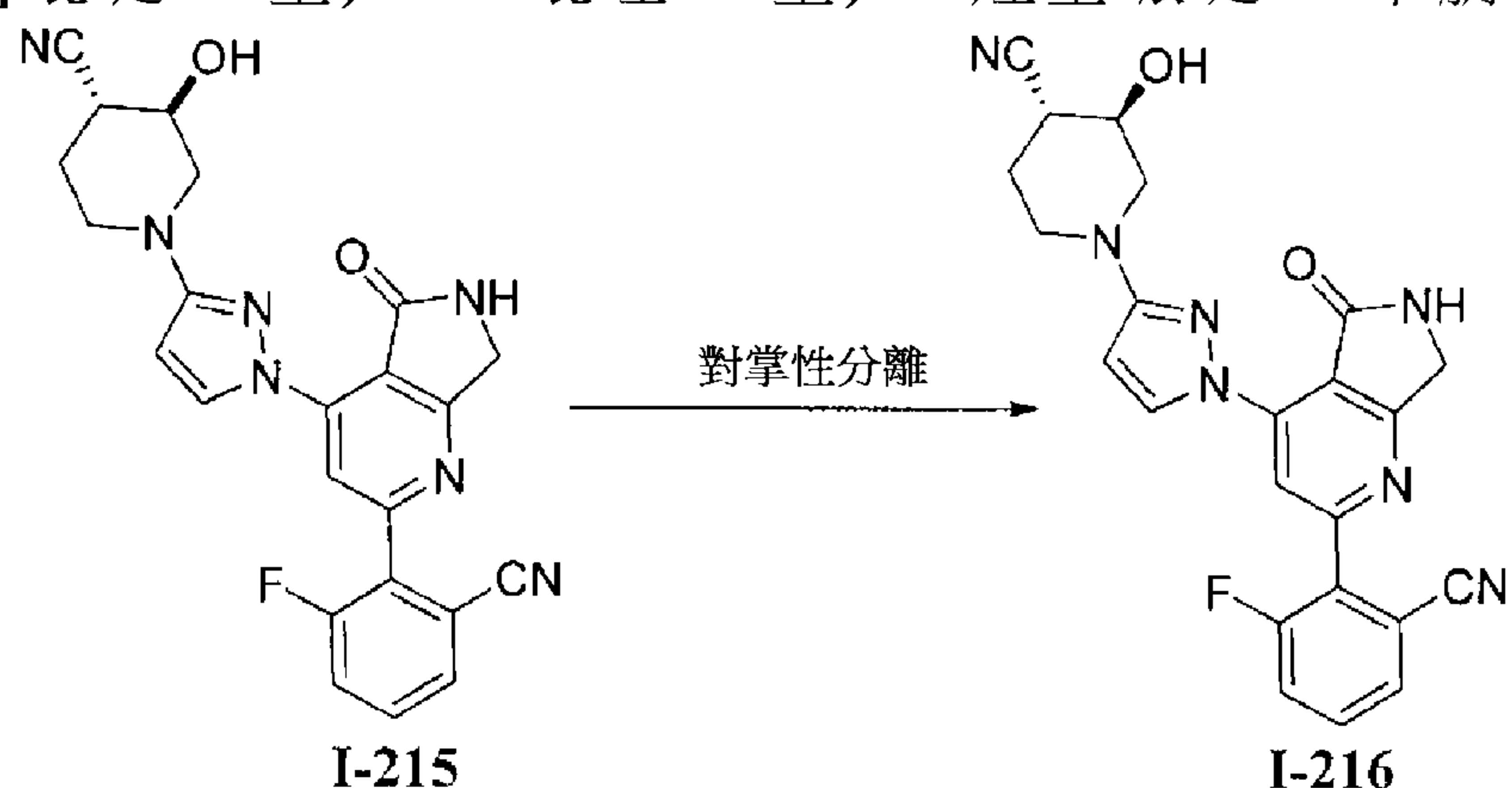
合成化合物**215.3**. 向**215.2** (0.4 g, 1.41 mmol, 1.0 eq)於EtOH (5.0 mL)及環己烯(5 mL)之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.2 g)。反應混合物回流24 h。反應完成時，減壓濃縮混合物，以獲得粗物質。其藉由管柱層析純化，得到**215.3** (0.125 g, 36.7%)。MS(ES): m/z 193.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**215.4**. 化合物使用實例64中所述之程序由**215.4**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-215**. 化合物使用實例64中所述之程序由**215.4**來製備。(0.095 g, 93.2%)。MS(ES): m/z 444.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400

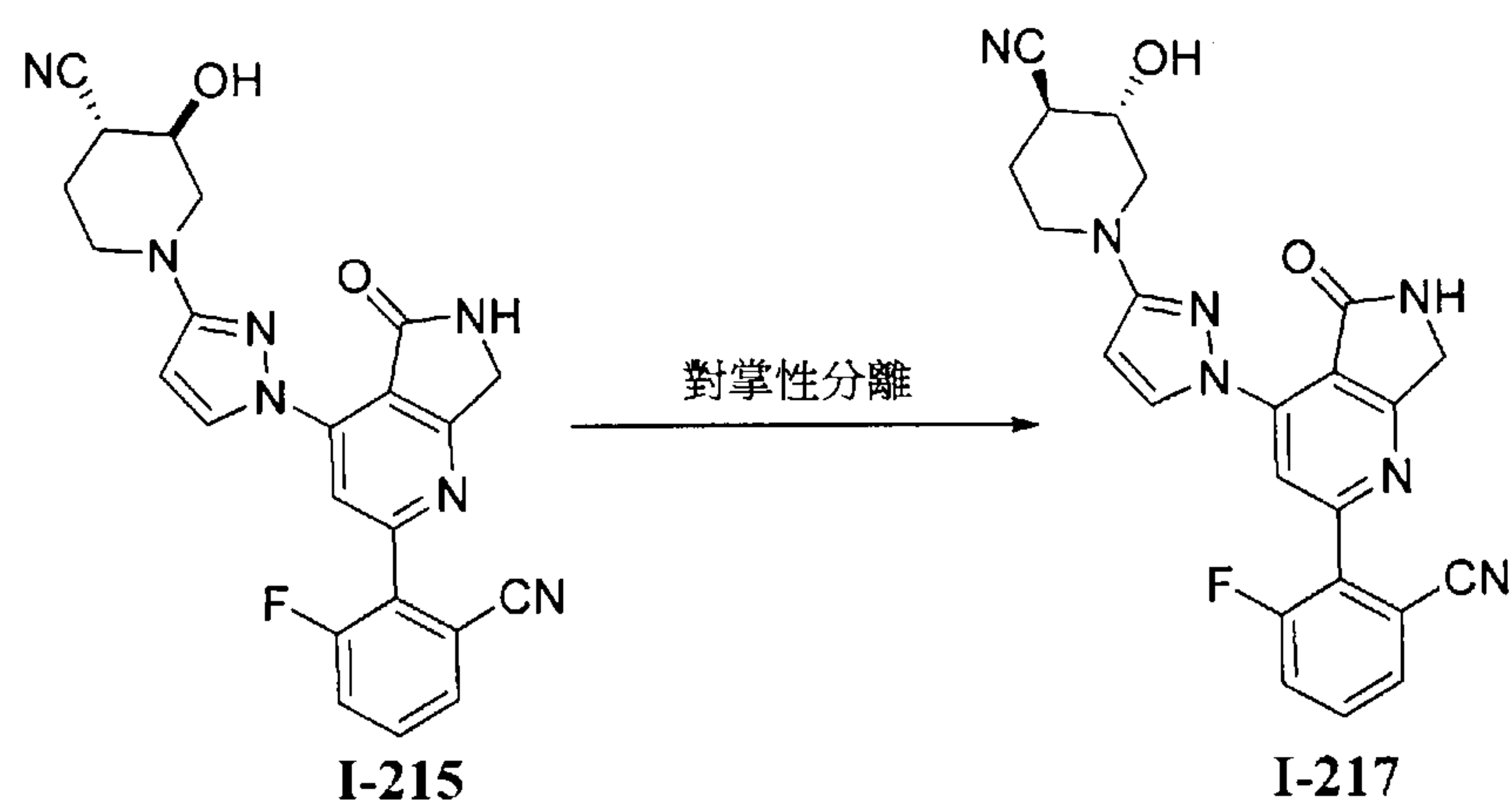
MHz): 9.76-9.75 (d,1H), 9.14 (s,1H), 8.21-8.17 (m,1H), 7.95-7.9 (m,1H), 7.84-7.74 (m,1H), 5.8-5.78 (d, 1H), 4.5 (s,2H), 3.96-3.79 (m,1H), 3.75-3.68 (m,1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.44-3.29 (m,2H), 2.89-2.74 (m,2H), 2.73-2.71 (m,2H), 2.63-2.61 (m,1H), 2.11-2.1 (m,1H)。

實例216. 合成(3R,4R)-1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)-3-羥基哌啶-4-甲腈，I-216



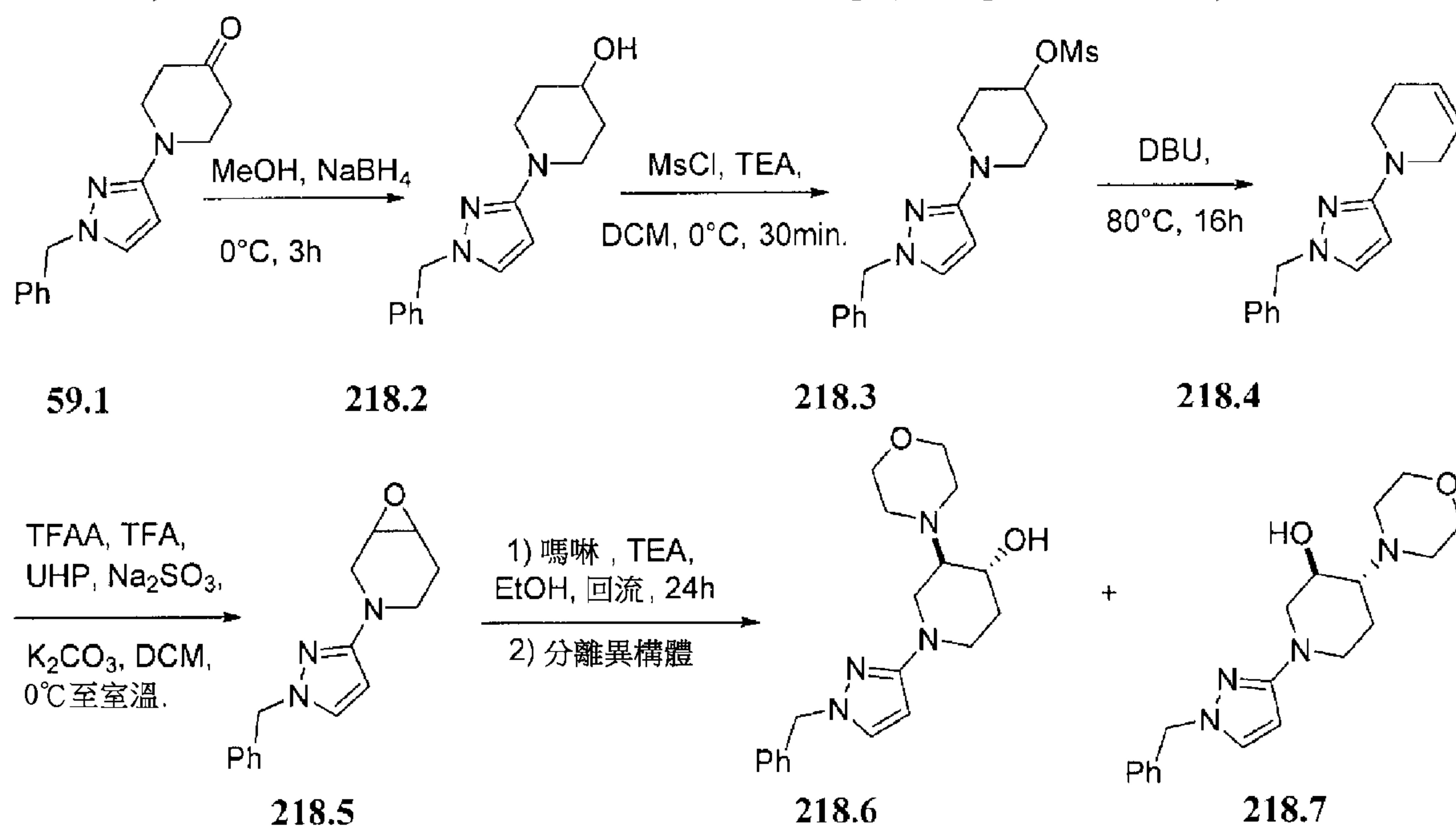
化合物I-216藉由對掌性純化化合物I-215來製備。MS(ES): m/z 444.12 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.76-9.75 (d,1H), 9.14 (s,1H), 8.21-8.17 (m,1H), 7.95-7.9 (m,1H), 7.84-7.74 (m,1H), 5.8-5.78 (d,1H), 4.5 (s,2H), 3.96-3.79 (m,1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.67-3.61 (m,1H), 3.44-3.29 (m,2H), 2.89-2.74 (m,2H), 2.73-2.71 (m,2H), 2.63-2.61 (m,1H), 2.11-2.1 (m,1H)。

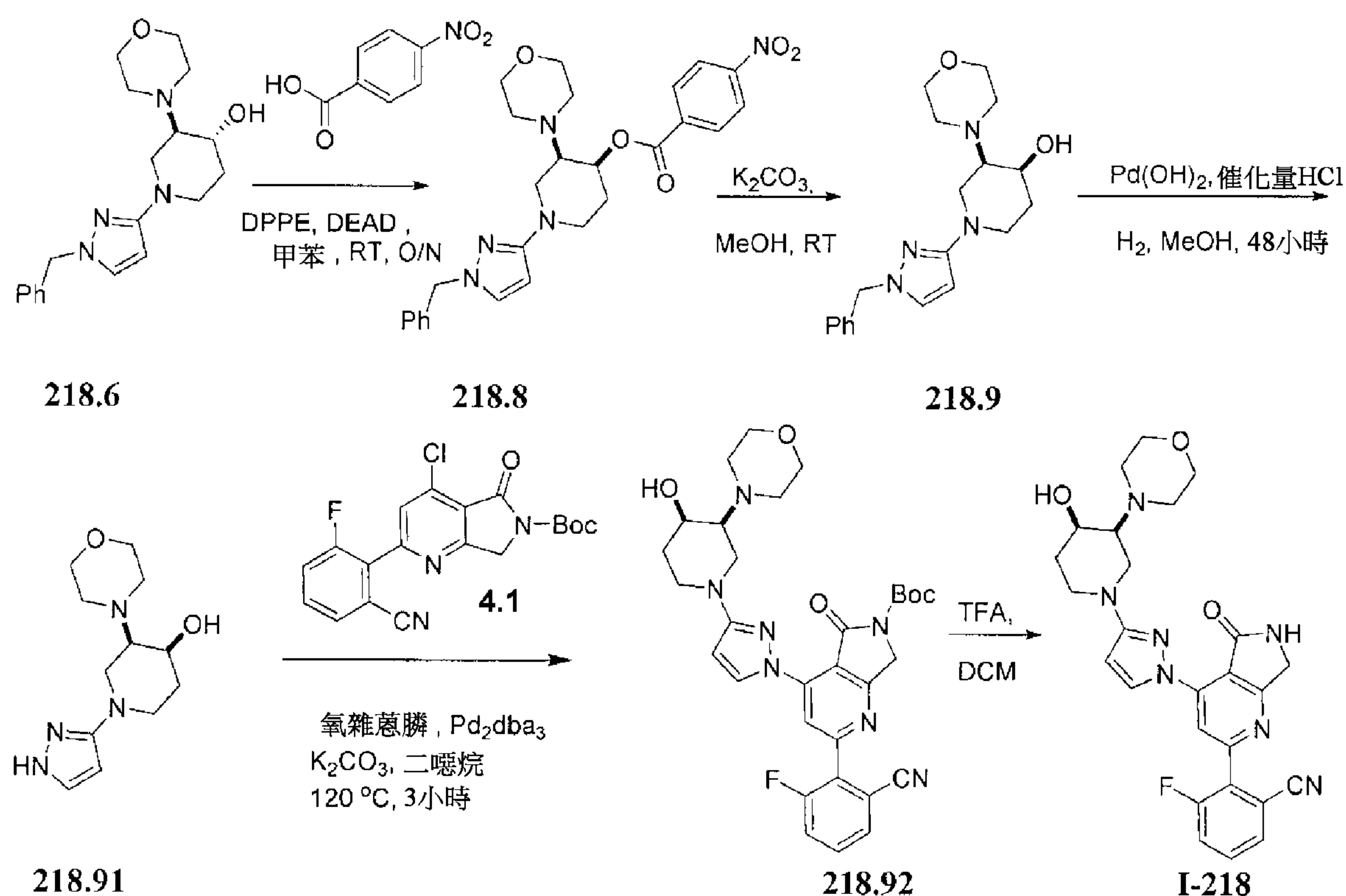
實例217. 合成(3S,4S)-1-(1-(2-(2-氰基-6-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)-3-羥基哌啶-4-甲腈，I-217



化合物**I-217**藉由對掌性純化化合物**I-215**來製備。MS(ES): m/z 444.12 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.76-9.75 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 7.95-7.9 (m, 1H), 7.84-7.74 (m, 1H), 5.8-5.78 (d, 1H), 4.5 (s, 2H), 3.96-3.79 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.44-3.29 (m, 2H), 2.89-2.74 (m, 2H), 2.73-2.71 (m, 2H), 2.63-2.61 (m, 1H), 2.11-2.1 (m, 1H)。

實例**218**. 合成3-氟-2-(4-(3-((3S,4R)-4-羥基-3-(N-嗎啉基)吡啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-218**





合成化合物**218.2**. 在 $0^\circ C$ 下經20 min之時段向**59.1** (10.0 g, 39.2 mmol, 1 eq.)於MeOH (200 mL)中之溶液中分6份添加 $NaBH_4$ (7.45 g, 196.05 mmol, 5 eq.)。在 $0^\circ C$ 下攪拌反應物2小時。反應完成時，將混合物傾2N HCl水中且用EtOAc萃取。合併有機層，接著用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到純**218.2** (8.0 g, 79.4%)。MS(ES): m/z 258.16 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**218.3**. 在 $0^\circ C$ 下向**218.2** (6.4 g, 29.9 mmol, 1 eq.)於DCM (100 mL)中之溶液中添加 Et_3N (5 g, 49.5 mmol, 2 eq.)、MsCl (4.25 g, 37.35 mmol, 1.5 eq.)。反應完成時，將混合物傾入水中且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之EtOAc，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質**218.3**，其未經純化即用於下一步驟中。(5.0 g, 59.9%)。MS(ES): m/z 336.13 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**218.4**. 向**218.3** (5.0 g, 14.92 mmol, 1 eq.)之溶液中添加DBU (20 mL)。反應物回流16 h。反應完成時，將混合物傾入水中且用EtOAc

萃取。合併有機層，且用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**218.4** (3 g, 84.09%)。MS(ES): m/z 240.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**218.5**. 在 0°C 下向過氧化氫脲(4.92 g, 52.3 mmol, 5 eq.)於DCM (42 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (11 g, 52.3 mol, 5 eq.)。在 0°C 下攪拌混合物1h。向此混合物中添加**218.4** (2.5 g, 10.48 mmol, 1 eq.)及TFA (6 g, 52 mmol, 5.0 eq.)。在室溫下攪拌反應物2 h。反應完成時，在 -10°C 下添加 Na_2CO_3 (5.43 g, 51.8 mmol, 5 eq.)及 K_2CO_3 (7.21 g, 52.3 mmol, 5.0 eq.)。用DCM萃取混合物且用 NaHCO_3 水溶液回洗，接著經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質**218.5**，其未經純化即直接用於下一步驟。(粗物質：1.2g, 44.99%)。MS(ES): m/z 256.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**218.6**及**218.7**. 向**218.5** (1.2 g, 4.7 mmol, 1.0 eq.)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加嗎啉(1.22 g, 14.11 mmol, 3.0 eq)及 Et_3N (4.75 g, 47.05 mmol, 10 eq)。將反應混合物加熱至回流維持3 h。完成時，使反應物冷卻至室溫且傾入水中。用EtOAc萃取產物，合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由逆相層析純化，得到純**218.6** (0.35 g, 32.62%)、**218.7** (0.15 g, 13.98%)。MS(ES): m/z 343.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**218.8**. 在 0°C 下向**218.6** (0.35 g, 1.02 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液中添加4-硝基苯甲酸(0.341 mg, 2.04 mmol)及1,2-雙(二苯膦基)-乙烷(0.814 g, 2.04 mmol)。經5 min向此混合物中逐滴添加DEAD (0.712 g, 4.09 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。完成時，反應物冷卻至室溫且傾入飽和 NaHCO_3 溶液中。用EtOAc萃取混合物，接著用鹽水溶

液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**218.8**。(0.2 g, 39.8%)。MS(ES): m/z 492.22 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

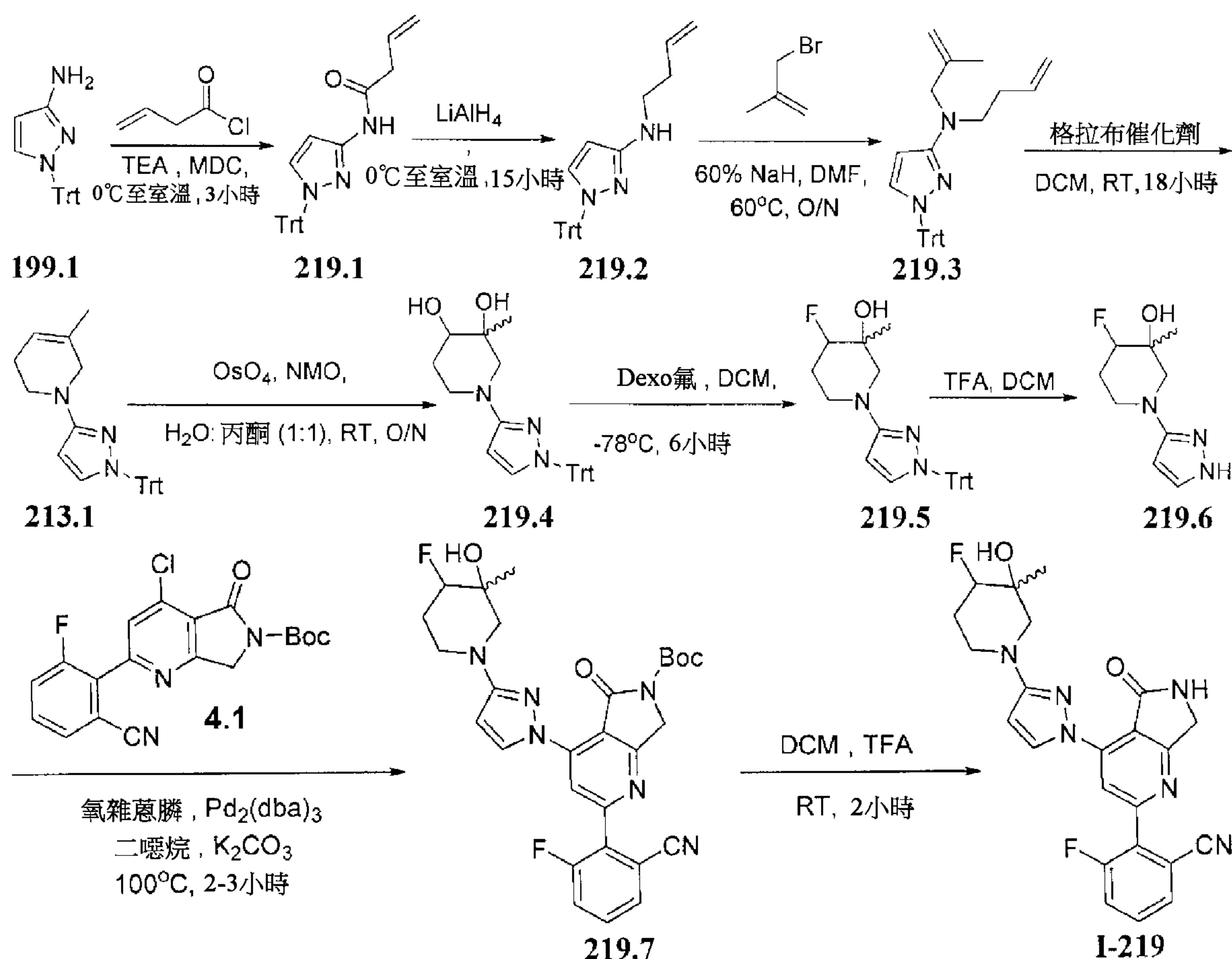
合成化合物**219.9**. 向**219.9** (0.2 g, 0.407 mmol)於MeOH (6.0 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (168 mg, 1.22 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。完成時，使反應物冷卻至室溫且傾入水中。用EtOAc萃取產物，接著用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質。粗物質藉由管柱層析純化，得到**219.9** (0.13 g, 93.3%)。MS(ES): m/z 343.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**218.91**. 向**219.9** (0.13 g, 0.3801 mmol, 1.0 eq)於MeOH (3.0 mL)中之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.15 g)及稀HCl (0.05 mL)。在 H_2 下攪拌反應物隔夜。完成時，過濾反應物且用甲醇 (10 mL)洗滌。蒸發母液，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**218.91** (0.08 g, 72.4%)。LCMS(ES): m/z 253.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**218.92**. 化合物**218.92**使用實例64中所述之程序由化合物**218.91**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-218**. 化合物**I-218**使用實例64中所述之程序由化合物**218.92**來製備。MS(ES): m/z 504.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 9.75-9.74 (d,1H), 9.11 (s,1H), 8.17 (s,1H), 7.92-7.9 (dd,1H), 7.83-7.73 (m,2H), 6.39 (s, 1H), 4.49 (m,3H), 3.92-3.66 (m,3H), 3.55-3.5 (m,4H), 2.85-2.78 (m,2H), 2.75-2.66 (m,4H), 2.51-2.39 (m,2H), 1.99-1.91 (m,1H)。

實例**219**. 合成3-氟-2-(4-(3-(4-氟-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-219**



合成化合物**219.1**. 在 0°C 下向**199.1** (20 g, 61.53 mmol, 1.0 eq)及 Et_3N (22 ml, 123.0 mmol, 2.0 eq)於DCM (100 mL)中之溶液中添加丁-3-烯醯氯(8.2 g, 61.53 mmol, 1.0 eq)。在 0°C 下攪拌反應混合物30分鐘。在室溫下攪拌反應混合物3 h。反應完成時，將混合物傾入水中，且用 EtOAc 萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**219.1** (14.0 g, 60.79%)。MS(ES): m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**219.2**. 在 0°C 下向**219.1** (14 g, 35.6 mmol, 1.0 eq)於THF (300mL)中之溶液中緩慢添加 LiAlH_4 (7 g, 184.0 mmol, 3.0 eq)。在 0°C 下攪拌反應混合物30分鐘，升溫至環境溫度且攪拌15小時。反應完成時，將混合物極緩慢轉移至 Na_2SO_4 中且經由矽藻土過濾，接著在減壓以壓力下濃縮，以獲得粗物質。減壓移除溶劑且粗物質藉由管柱層析純化，得到**219.2**

(3.94 g, 29.12%)。MS(ES): m/z 380 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**219.3**. 在0℃下向**219.2** (3.8 g, 2.63 mmol, 1.0 eq)於DMF (40mL)中之溶液中緩慢添加60% NaH (0.8 g, 20.0 mmol, 2.0 eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘。添加3-溴-2-甲基丙-1-烯(2.0 g, 15.0 mmol, 1.5 eq)。在70℃下攪拌反應混合物15 h。反應完成時；將反應混合物轉移至冰中，接著DCM。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**219.3** (3.5 g, 80.8%)。MS(ES): m/z 434 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**213.1**. 向**1.3** (3.5 g, 8.04 mmol, 1.0 eq)於DCM (30mL)中之溶液中添加[1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑啉亞基]二氯-(苯基亞甲基)(三環己基膦基)鈦(0.355 g, 0.40 mmol, 0.05 eq)且在室溫下攪拌18 h。反應完成時；將反應混合物轉移至水中，且用DCM萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**213.1** (2.8 g, 86.15%)。MS(ES): m/z 406 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**219.4**. 在0℃下向OsO₄ (1 ml, 0.69 mmol, 0.1 eq)(於水中2%)於水(15 mL)中之溶液中添加N-甲基嗎啉N-氧化物(0.808 g, 6.9 mmol, 1.0 eq)，接著在0℃下逐滴添加於丙酮(15 mL)中之**213.1** (2.8 g, 6.9 mmol, 1.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物15 h。反應完成時，將混合物傾入水中，用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**219.4**。(1.8 g, 59.4%)。MS(ES): m/z 440 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**219.5**. 在-78℃下向**219.4** (0.3 g, 0.6 mmol, 1.0 eq)於DCM (6.0 mL)中之溶液中添加三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫(0.090 g, 0.4

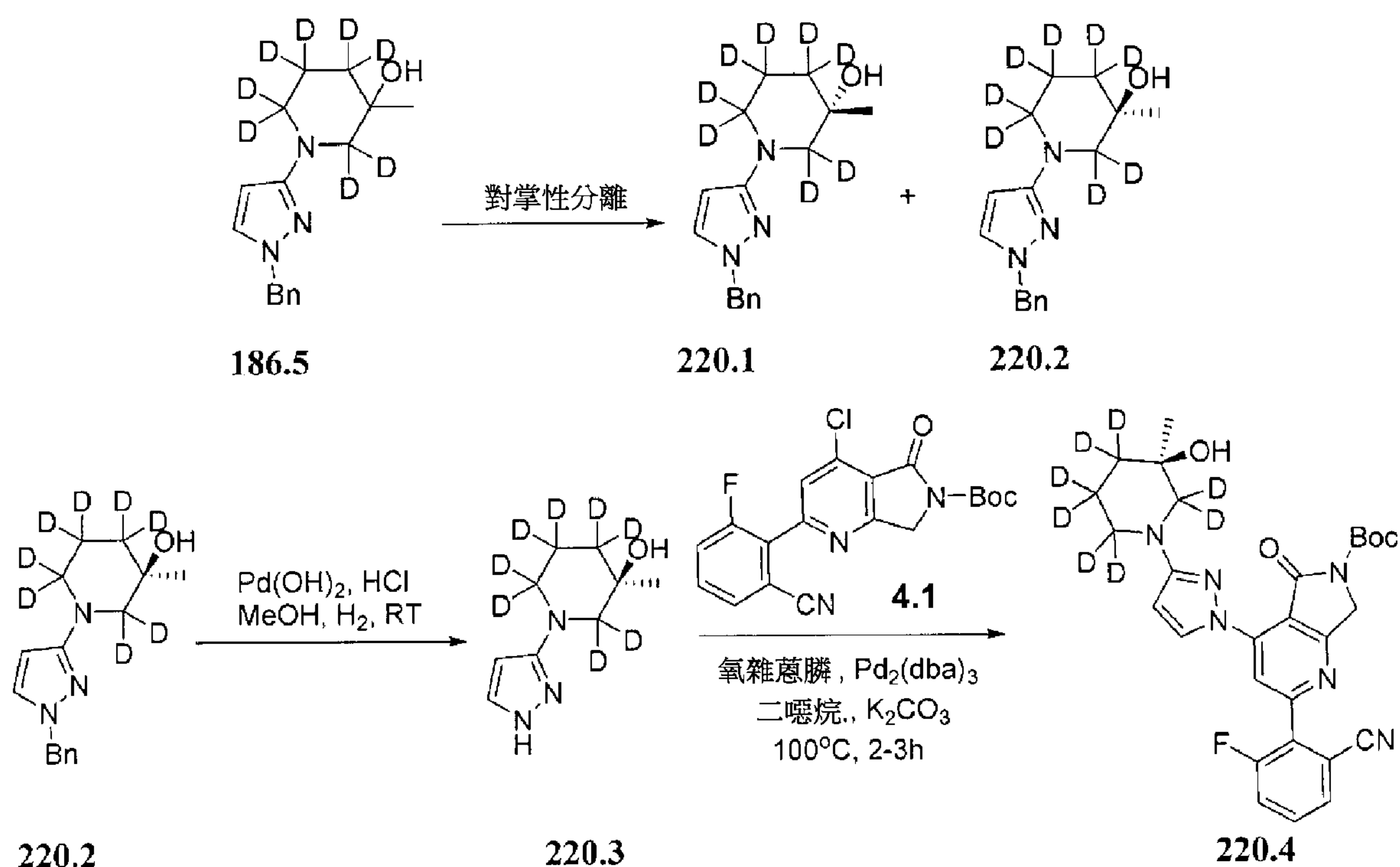
mmol, 1.0 eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，接著升溫至環境溫度且攪拌6 h。反應完成時，將混合物轉移至水中，用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**219.5** (0.14 g, 46.7%)。MS(ES): *m/z* 442 [M+H]⁺。

合成化合物**219.6**. 將化合物**219.5** (0.140 g, 0.31 mmol, 1.0 eq)溶解於DCM (5 mL)中且將TFA (1 mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物15h。反應完成時，將反應混合物傾入水中，用飽和NaHCO₃溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層且經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**219.6** (0.05 g, 79.36%)。MS(ES): *m/z* 200 [M+H]⁺。

合成化合物**219.7**. 化合物使用實例64中所述之程序由**219.6**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-219**. 化合物使用實例64中所述之程序由化合物**219.7**來製備。(0.026 g, 49.05%)。MS(ES): *m/z* 451 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.74 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.61 (d, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.35-1.24 (m, 1H), 0.92 (t, 1H)。

實例 220. 合成 (R)-3- 氟 -2-(4-(3-(3- 羥基 -3- 甲基 哌 啶 -1- 基 -2,2,4,4,5,5,6,6-d₈)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-220**



合成化合物**220.1**及**220.2**。化合物藉由對掌性純化化合物186.5來製備。

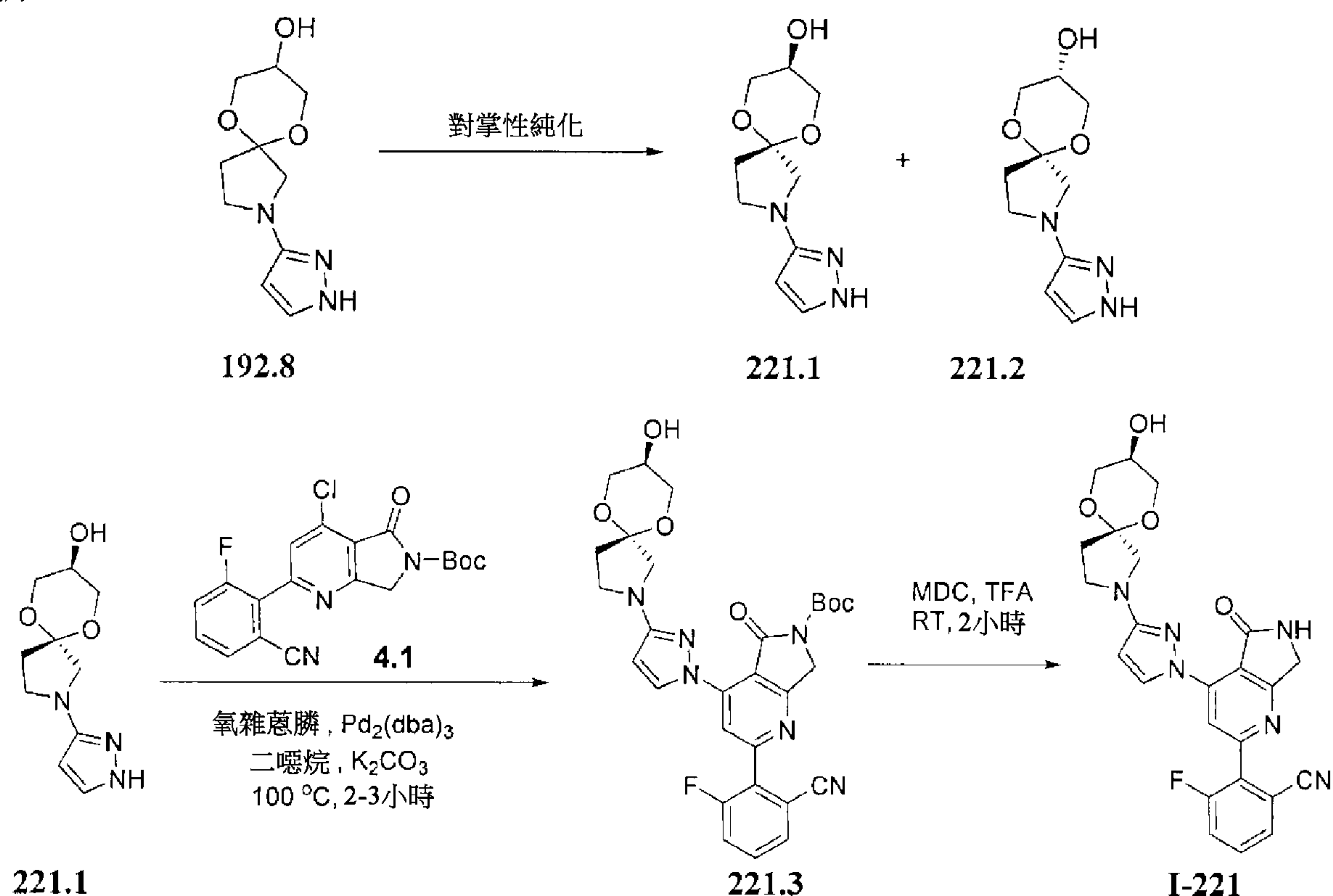
合成化合物**220.3**。於加氫器中向**220.2** (0.070 g, 0.25 mmol, 1.0 eq) 於MeOH (10 mL)中之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.020 g)、1N HCl (催化劑)。在室溫下在氫壓力(50 psi)下攪拌反應混合物16 h。反應完成時，過濾且減壓移除溶劑，得到**220.3** (0.022 g, 46.4%)。LCMS(ES): m/z 190.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

合成化合物**220.4**。化合物使用實例64中所述之程序由**220.3**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-220**。化合物使用實例64中所述之程序由化合物**220.4**來製備。(0.012 g, 85.1%)。MS(ES): m/z 440.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (MeOD, 400 MHz): 9.70 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 3H), 6.24-6.23 (d, 1H), 4.5 (s, 2H), 1.16 (s, 3H)。

實例**221**。合成3-氟-2-(4-(3-((5r,8r)-8-羥基-6,10-二氧雜-2-氮雜螺-[4.5]癸-2-基)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯

甲腈，I-221



合成化合物**221.2**及**221.2**。化合物**221.2**及**221.1**藉由對掌性純化**192.8**來製備。

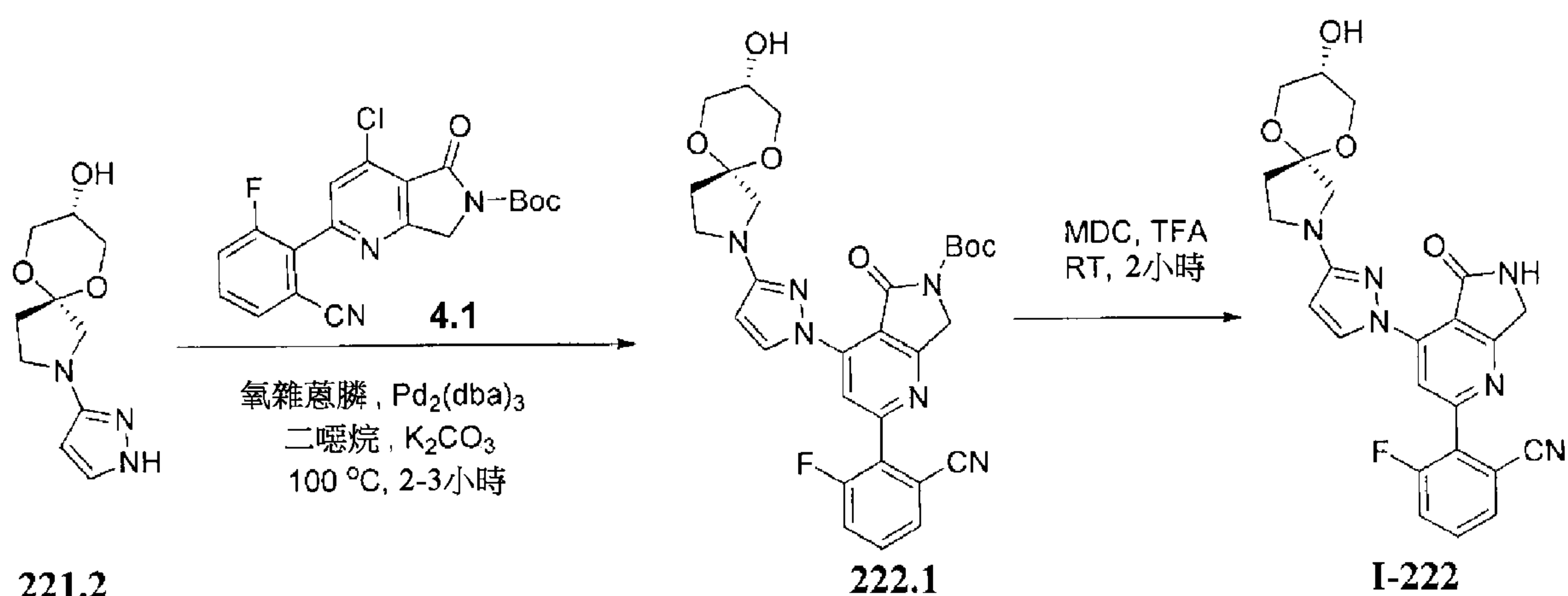
合成化合物**221.3**。化合物使用實例64中所述之程序由**221.1**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-221**。化合物使用實例64中所述之程序由**221.3**來製備。

MS(ES): m/z 477.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.76 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 6.16 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 4H), 3.43-3.38 (m, 2H), 2.27-2.23 (t, 2H)

實例**222**。合成3-氟-2-(4-(3-((5s,8s)-8-羥基-6,10-二氧雜-2-氮雜螺[4.5]癸-2-基)-1H-吡啶-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯

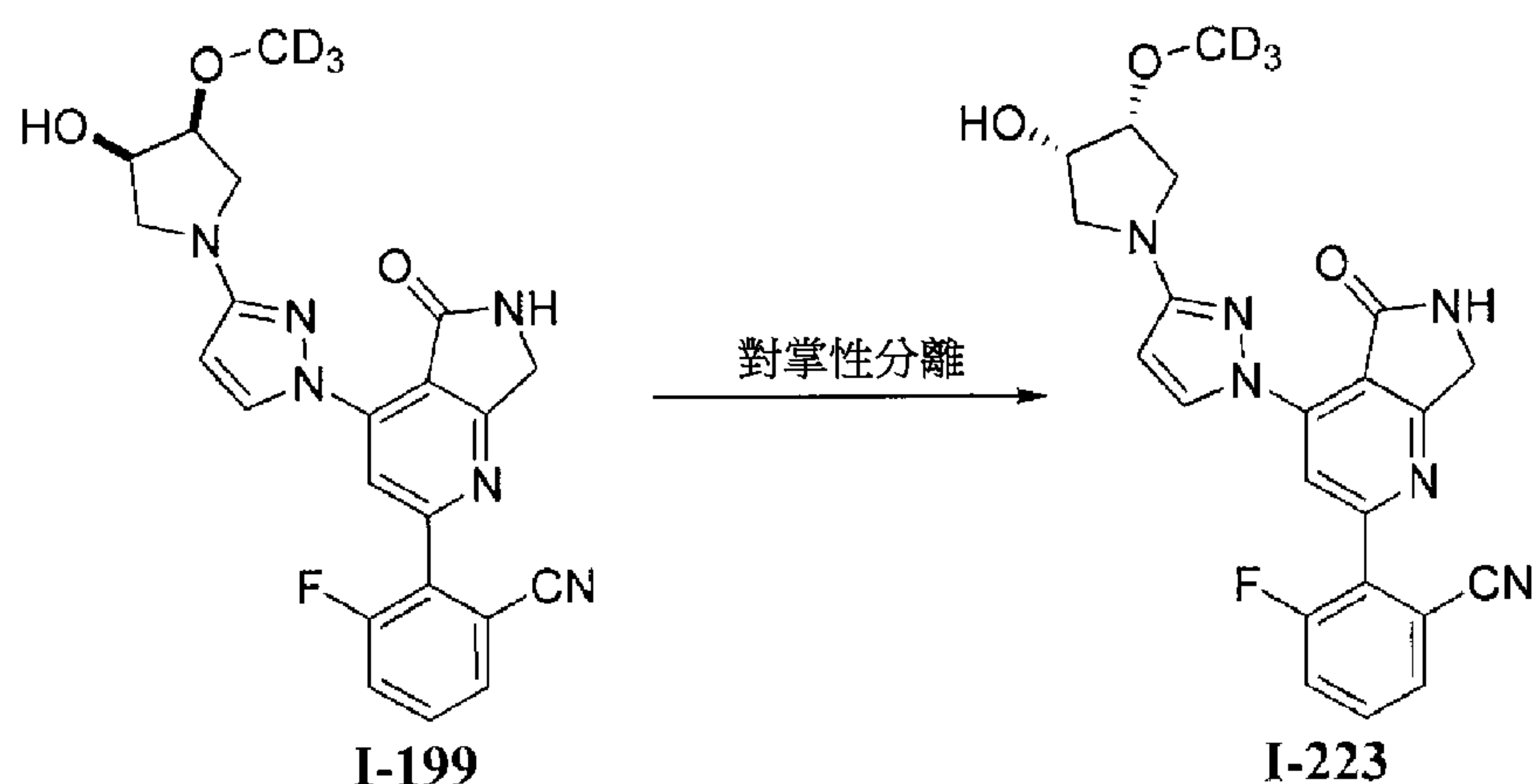
甲腈，I-222



化合物**I-222**使用關於實例221之程序由化合物**221.2**及**4.1**來製備。

MS(ES): *m/z* 477.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.76 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 6.16 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 4H), 3.43-3.38 (m, 2H), 2.27-2.23 (t, 2H)

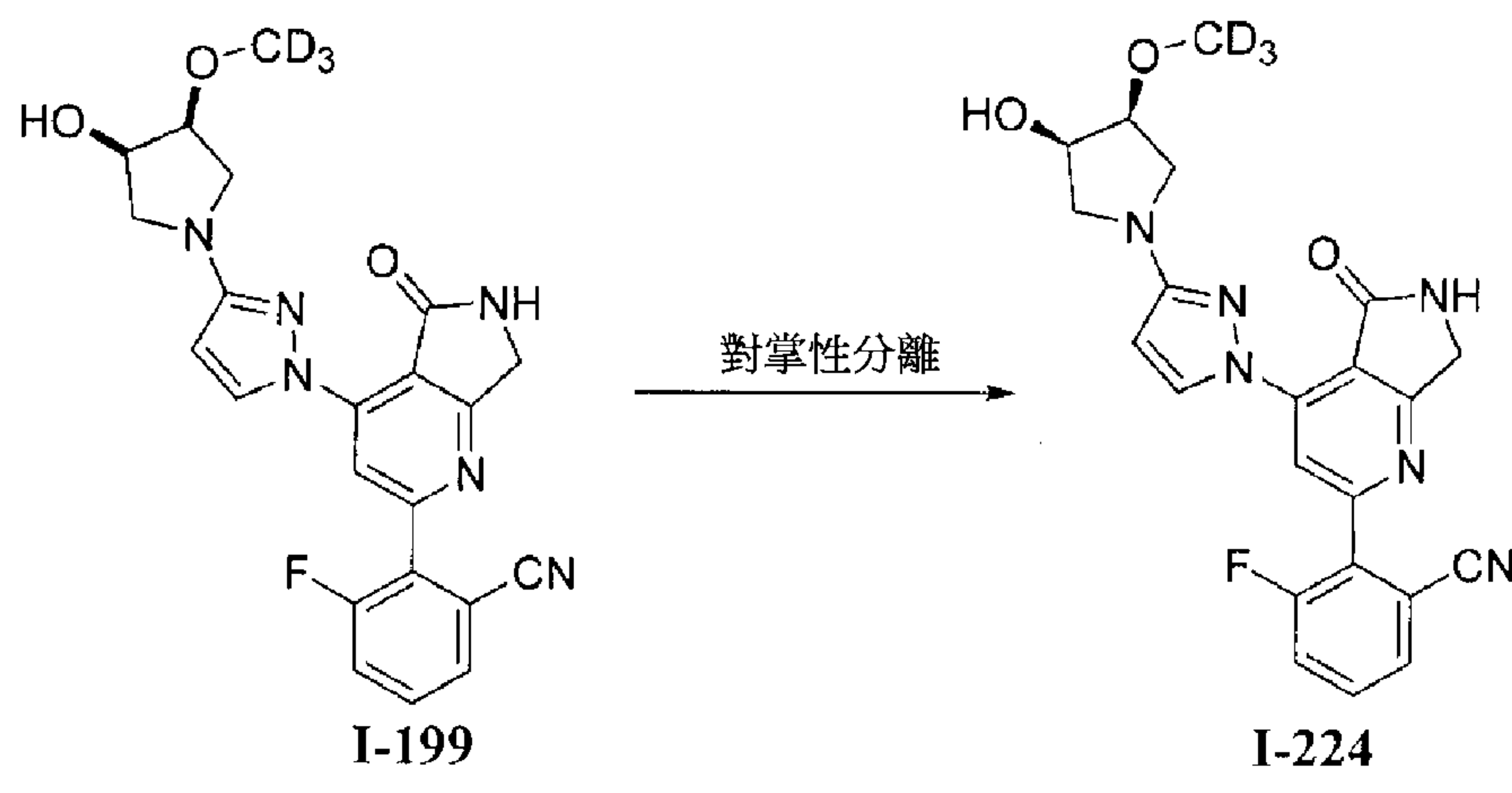
實例**223**. 合成3-氟-2-(4-(3-((3S,4R)-3-羥基-4-(甲氧基-d₃)吡咯啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-223**



化合物**I-223**藉由對掌性純化化合物**I-199**來製備。MS(ES): *m/z* 438 [M+H]⁺;%. ¹H NMR (MeOD, 400 MHz): 9.70-9.69 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.80-70-.65 (m, 3H), 6.07-6.06 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.41-4.40 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.48-3.33 (m, 2H)。

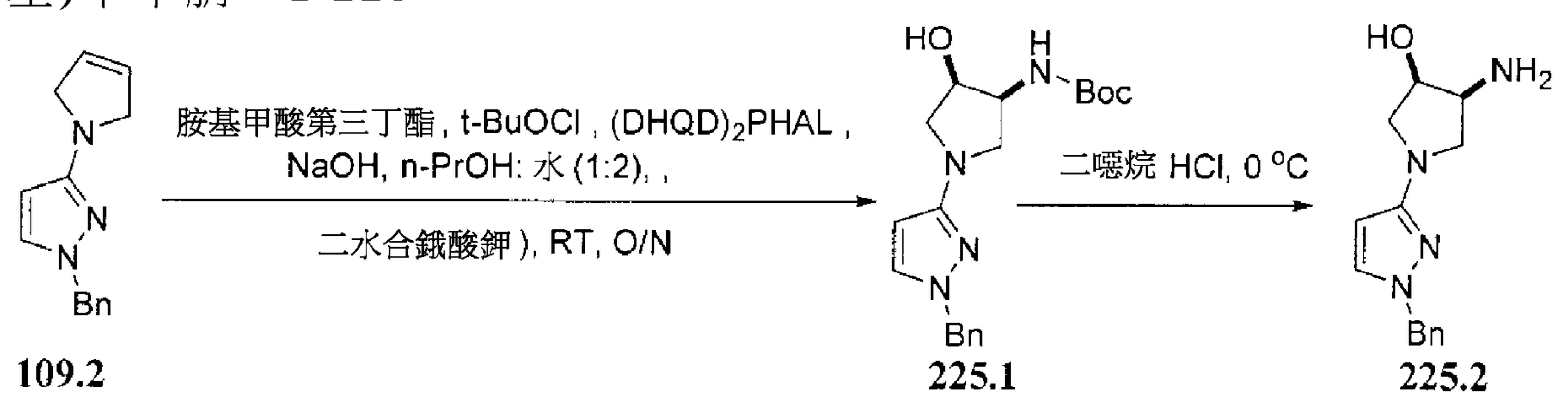
實例**224**. 合成3-氟-2-(4-(3-((3R,4S)-3-羥基-4-(甲氧基-d₃)吡咯啶-1-

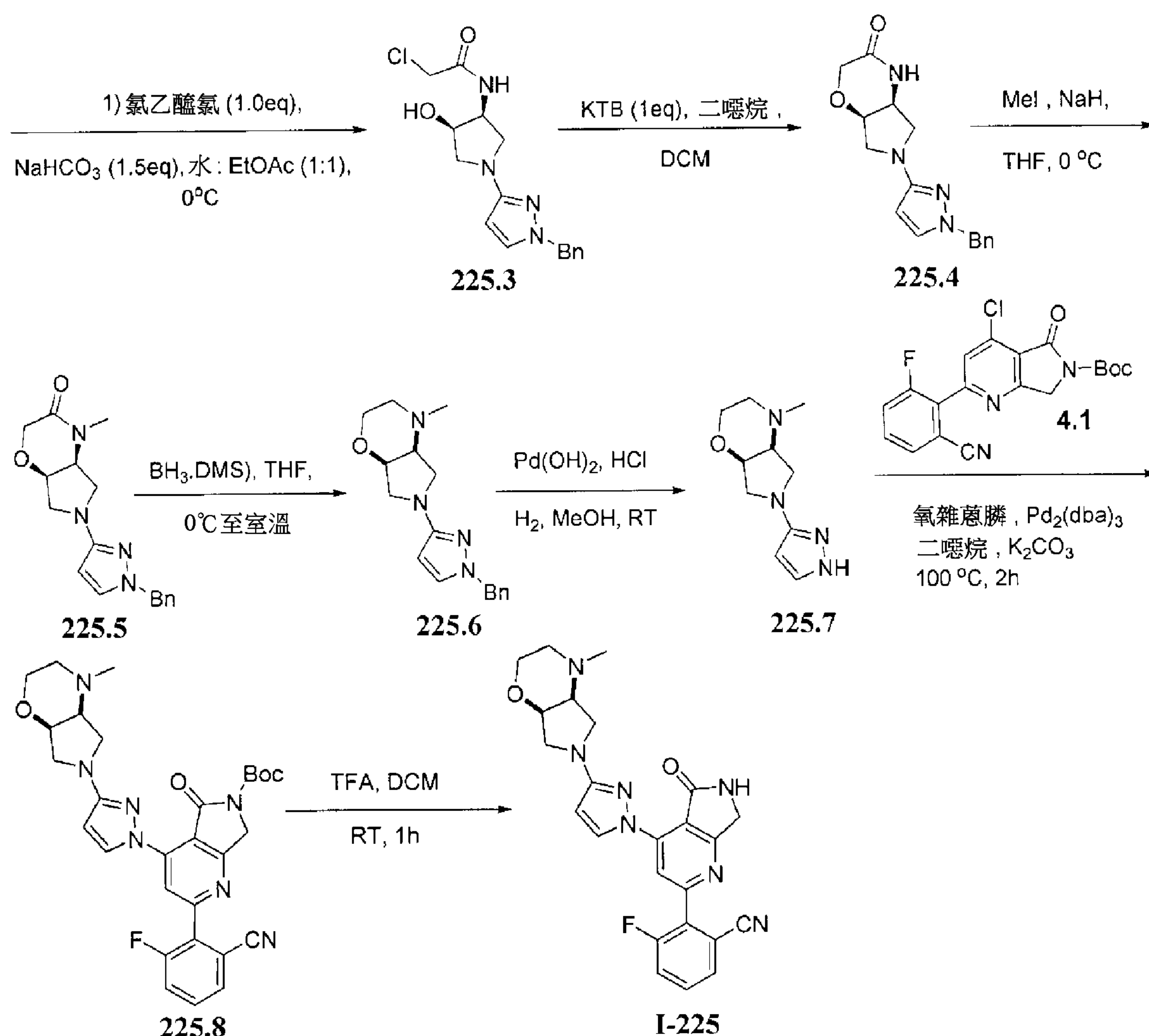
基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-224**



化合物**I-224**藉由對掌性純化化合物**I-199**來製備。MS(ES): *m/z* 438 [M+H]⁺; ¹H NMR (MeOD, 400 MHz): 9.70-9.69(d,1H), 8.27 (s 1H), 7.80-70-.65 (m,3H), 6.07-6.06 (d,1H), 4.42 (s,2H), 4.41-4.40 (m,1H), 3.99-3.95 (m,1H), 3.66-3.61 (m,2H), 3.48-3.33 (m,2H)。

實例225. 合成3-氟-2-(4-(3-((4aS,7aR)-4-甲基六氫吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-225**





合成化合物**225.1**。向胺基甲酸第三丁酯(0.780 g, 6.6 mmol, 3 eq.)於丙醇(7.0 mL)中之溶液中添加NaOH (0.266 g, 6.6 mmol, 3 eq)於水(1.0 mL)中之溶液、次氯酸第三丁酯(0.616 g, 6.6 mmol, 3 eq.)、於丙醇(3 mL)中之氫化奎尼丁1,4-酞嗪二基二醚(0.086 g, 0.11 mmol, 0.05 eq)且在室溫下攪拌20 min。向此物質中添加化合物**109.2** (0.5 g, 2.2 mmol, 1 eq)及鐵酸鉀二水合物(0.041 g, 0.11 mmol, 0.05 eq)。在室溫下攪拌反應物24 h。反應完成時，將混合物傾入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由製備型HPLC純化，得到**225.1**。(0.3 g, 37.7%)，MS(ES): *m/z* 359.20 [M+H]⁺。

合成化合物**225.2**。在0°C下向化合物**225.1** (0.3 g, 0.837 mmol, 1 eq)

於二噁烷 (1 ml)中之溶液中添加二噁烷: HCl (2.0 mL)。在室溫下攪拌反應物1 h。完成時，反應混合物減壓濃縮，以獲得粗物質，將其溶解於MeOH中且用聚合物負載型碳酸四烷基銨中和，過濾且減壓濃縮，以獲得**225.2**。(0.1 g，46.25%)。MS(ES): m/z 259.15 $[M+H]^+$

合成化合物**225.3**. 在0℃下向化合物**225.3** (0.1 g，0.386 mmol，1.0 eq)於EtOAc: 水(1:1) (2 mL)中之溶液中添加NaHCO₃ (0.048 g，0.579 mmol，1.5 eq)。攪拌懸浮液10分鐘，之後逐滴添加氯乙醯氯(0.042 g，0.386 mmol，1.0 eq)。在室溫下攪拌反應物1 h。反應完成時，將反應混合物傾入水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**225.3**。(0.1 g，77.2%)。MS(ES): m/z 335.8 $[M+H]^+$

合成化合物**225.4**. 在0℃下向化合物**225.3** (0.1 g，0.299 mmol，1.0 eq)於1,4-二噁烷(3.0 mL)及DCM (3mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(0.035 g，0.299 mmol，1.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物24h。反應完成時，將反應混合物傾入水中且用DCM萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得**225.4**。(0.085 g，95.39%)。MS(ES): m/z 299.5 $[M+H]^+$

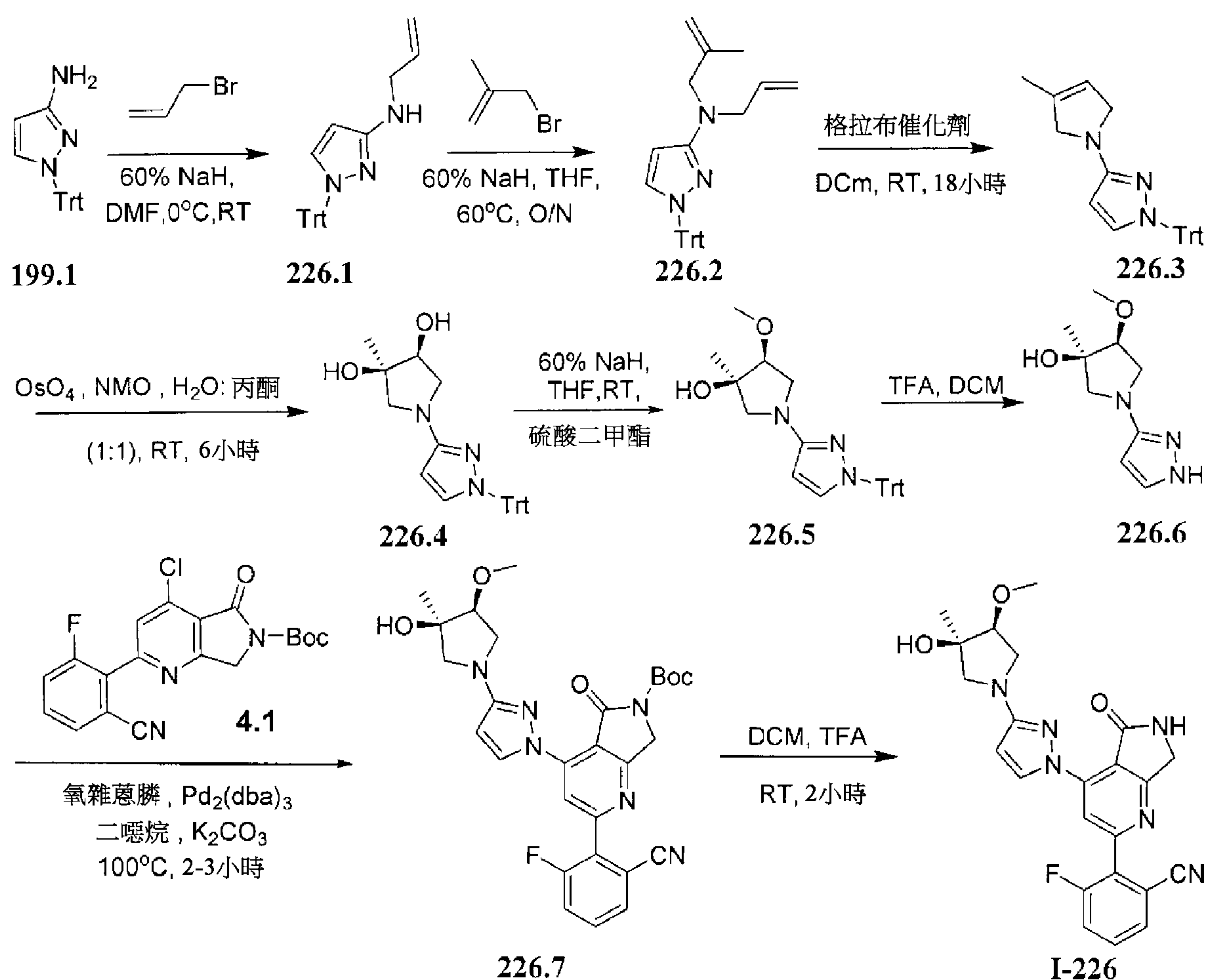
合成化合物**225.5**. 在0℃下向NaH (0.017 g，0.427 mmol，1.5 eq)於DMF (3mL)中之懸浮液中添加化合物**225.4** (0.085 g，0.285 mmol，1.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物3 h。反應完成時，將反應混合物轉移至冰/水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**225.5** (0.057 g，64%)。MS(ES): m/z 313.5 $[M+H]^+$

合成化合物**225.6**. 在0℃下向化合物**225.5** (0.050 g, 0.160 mmol, 1.0 eq)於THF (2.0 mL)中之溶液中逐滴添加BH₃-DMS (0.060 g, 0.801 mmol, 5.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物24h。反應完成時，添加MeOH且攪拌1小時。反應混合物減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**225.6**。(0.03 g, 62.8%)。MS(ES): *m/z* 299.5 [M+H]⁺

合成化合物**225.7**. 向Pd(OH)₂ (0.060 g)於MeOH (5.0 mL)中之懸浮液中依序添加化合物**225.6** (0.030 g, 0.1 mmol, 1.0 eq)、1.0 N HCl (觸媒量)。在氫氣壓力下攪拌反應物24 h，接著經由矽藻土過濾且減壓濃縮，得到**225.7** (0.015 g, 71.6%)。MS(ES): *m/z* 209.4 [M+H]⁺。

合成化合物**225.8**. 化合物**225.8**使用實例64中所述之程序由化合物**225.7**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-225**. MS(ES): *m/z* 460.5[M+H]⁺, LCMS純度：96.7%，HPLC純度：99.5%，¹H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.78 (s,1H), 9.1 (s,1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.81-7.76 (m,2H), 6.16 (d,1H), 4.48 (s,2H), 4.07 (s,2H), 3.77-3.75 (m,2H), 3.52-3.48 (m,3H), 2.60-2.58 (m,2H), 2.39-2.32 (m,4H)。
實例**226**. 合成**3-氟-2-(4-(3-((3R,4S)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-吡咯啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-226**



合成化合物**226.1**. 在0℃下向**199.1** (20 g, 61.53 mmol, 1.0 eq)於DMF (200 mL)中之溶液中添加60% NaH (2.46 g, 61.53 mmol, 1.0 eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘且向其中添加烯丙基溴(7.44 g, 61.53 mmol, 1.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物3 h。反應完成時，將混合物傾入水中，且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**226.1** (14 g, 63.63%)。MS(ES): *m/z* 366.4 [M+H]⁺。

合成化合物**226.2**. 在0℃下向**226.1** (14 g, 38.30 mmol, 1.0 eq)於THF (140 mL)中之溶液中添加60% NaH (4.60 g, 115.0 mmol, 1.0 eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘且向其中添加3-溴-2-甲基丙-1-烯(10.34 g, 76.6 mmol, 2.0 eq)。在60℃攪拌反應物15h。反應完成時，將混合物傾入水中，

用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**226.2** (10 g, 62.5%)。MS(ES): *m/z* 420 [M+H]⁺。

合成化合物**226.3**. 向**226.2** (6.0 g, 14.3 mmol, 1.0 eq)於DCM (30mL)中之溶液中添加苯亞甲基-雙(三環己基膦基)-二氯釕(0.6 g, 0.70 mmol, 0.05 eq)。在室溫下攪拌反應物18h。反應完成時；將反應混合物轉移至水中，且用DCM萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，以獲得**226.3** (2.14 g, 38.28%)。MS(ES): *m/z* 392 [M+H]⁺。

合成化合物**226.4**. 在0℃下向OsO₄ (0.68 ml, 0.05 mmol, 0.01 eq) (於水中2%)於水(21mL)中之溶液中添加N-甲基嗎啉N-氧化物(0.628 g, 5.36 mmol, 1.0 eq)，接著在0℃下逐滴添加於丙酮(21 ml)中之**226.3** (2.1 g, 5.36 mmol, 1.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物6 h。反應完成時，將混合物轉移至水中，用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**226.4** (1.0 g, 43.8%)。MS(ES): *m/z* 426 [M+H]⁺。

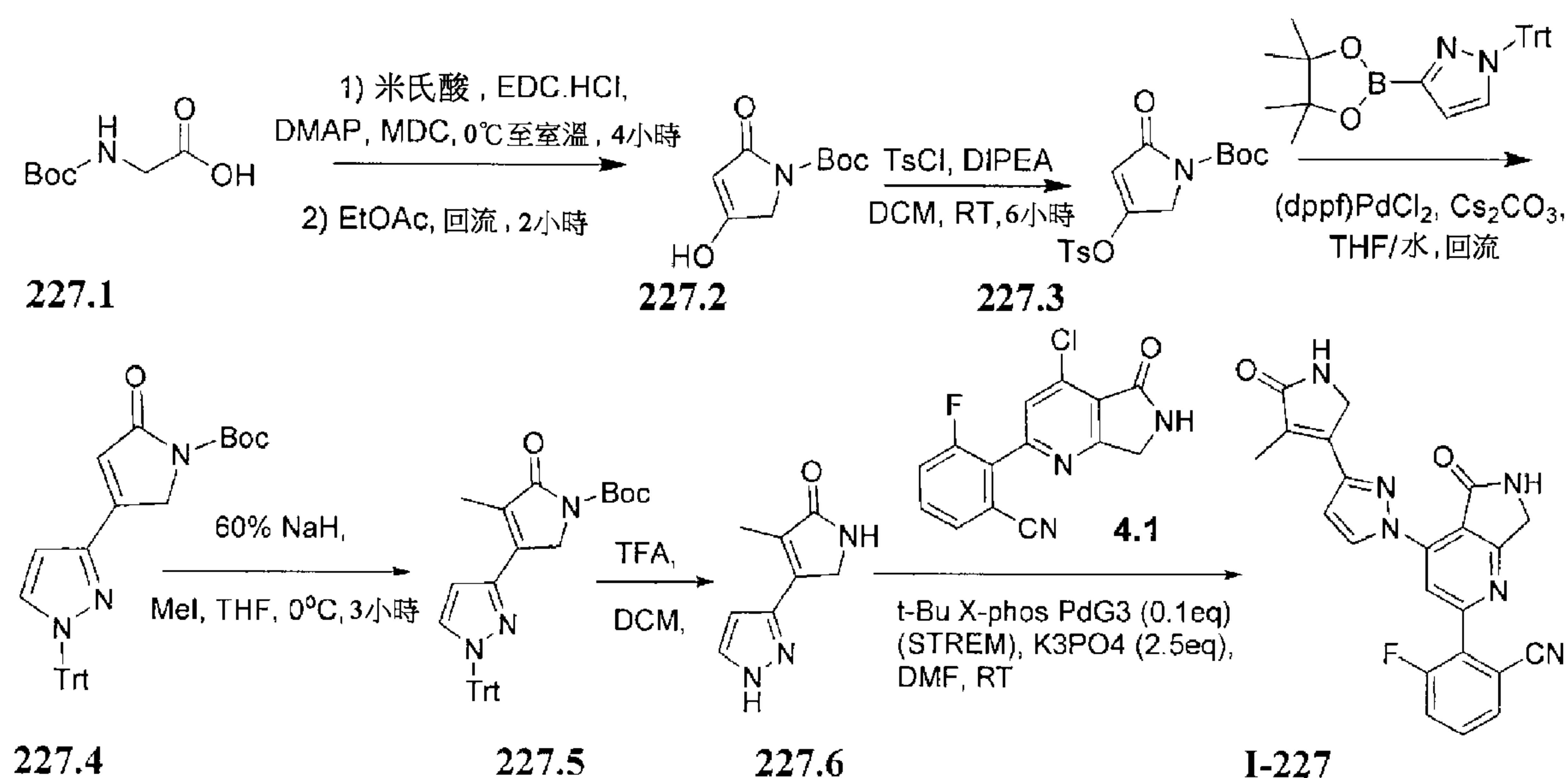
合成化合物**226.5**. 在0℃下向**226.4** (1 g, 2.35 mmol, 1.0 eq)於THF (10 mL)中之溶液中添加60% NaH (0.094 g, 2.35 mmol, 1.0 eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘且在相同溫度下向其中添加硫酸二甲酯(0.218 ml, 2.30 mmol, 1.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物3 h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中，且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，**226.5** (0.5 g, 48.54%)。MS(ES): *m/z* 440 [M+H]⁺。

合成化合物**226.6**. 將化合物**226.5** (0.5 g, 1.13 mmol, 1.0 eq)溶解於DCM (5.0 mL)中且將TFA (1.0 mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物1.5h。反應完成時，將混合物傾入水中，用飽和碳酸氫鹽溶液鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**226.6** (0.1 g, 44.64%)。MS(ES): *m/z* 198 [M+H]⁺。

合成化合物**226.7**. 化合物使用實例64中所述之程序由**226.6**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-227**. 化合物使用實例64中所述之程序由**226.7**來製備。(0.030 g, 49.2%)。MS(ES): *m/z* 449 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.78 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 6.13 (t, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.48 (d, 2H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.24-3.16 (m, 3H), 1.25 (t, 3H)。

實例**227**. 合成3-氟-2-(4-(3-(4-甲基-5-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-227**



合成化合物**227.2**. 在0℃下向**227.1** (25 g, 142.8 mmol, 1.0 eq)於DCM (1250mL)中之溶液中添加2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(12 g, 214.2 mmol, 1.5 eq)及DMAP (26.14 g, 214.2 mmol, 1.5 eq)。在0℃下攪拌反應混合物且在相同溫度下向其中添加EDCI-HCl (41 g, 214.2 mmol, 1.5 eq)。在室溫下攪拌反應混合物4 h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中，用DCM萃取。合併有機層，用15%硫酸鉀溶液、鹽水溶液、檸檬酸溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由結晶純化，得到**227.2** (16 g, 56.14%)。MS(ES): *m/z* 201 [M+H]⁺。

合成化合物**227.3**. 在0℃下向**227.2** (13 g, 65.0 mmol, 1.0 eq)於DCM (500mL)中之溶液中添加DIPEA (16.6 g, 130.0 mmol, 2.0 eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘且在相同溫度下向其中添加TsCl (12.4 g, 65.0 mmol, 1.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物6h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**227.3** (6.0 g, 26.08%)。MS(ES): *m/z* 356 [M+H]⁺。

合成化合物**227.4**. 向**227.3** (2.33 g, 6.57 mmol, 1.0 eq)於THF (60 ml)及水(6 mL)中之混合物中添加3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑(4.3 g, 9.86 mmol, 1.5 eq)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10 min且添加Cs₂CO₃ (5.93 g, 16.4 mmol, 2.5 eq)。反應混合物用氬氣脫氣10分鐘，接著添加dppfPdCl₂ (0.240 g, 0.32 mmol, 0.05 eq)且再脫氣5 min。接著在100℃下加熱反應物6h。反應完成時，將反應混合物傾入水中且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**227.4** (2.7 g, 83.85%)。MS(ES):

m/z 492 $[M+H]^+$ 。

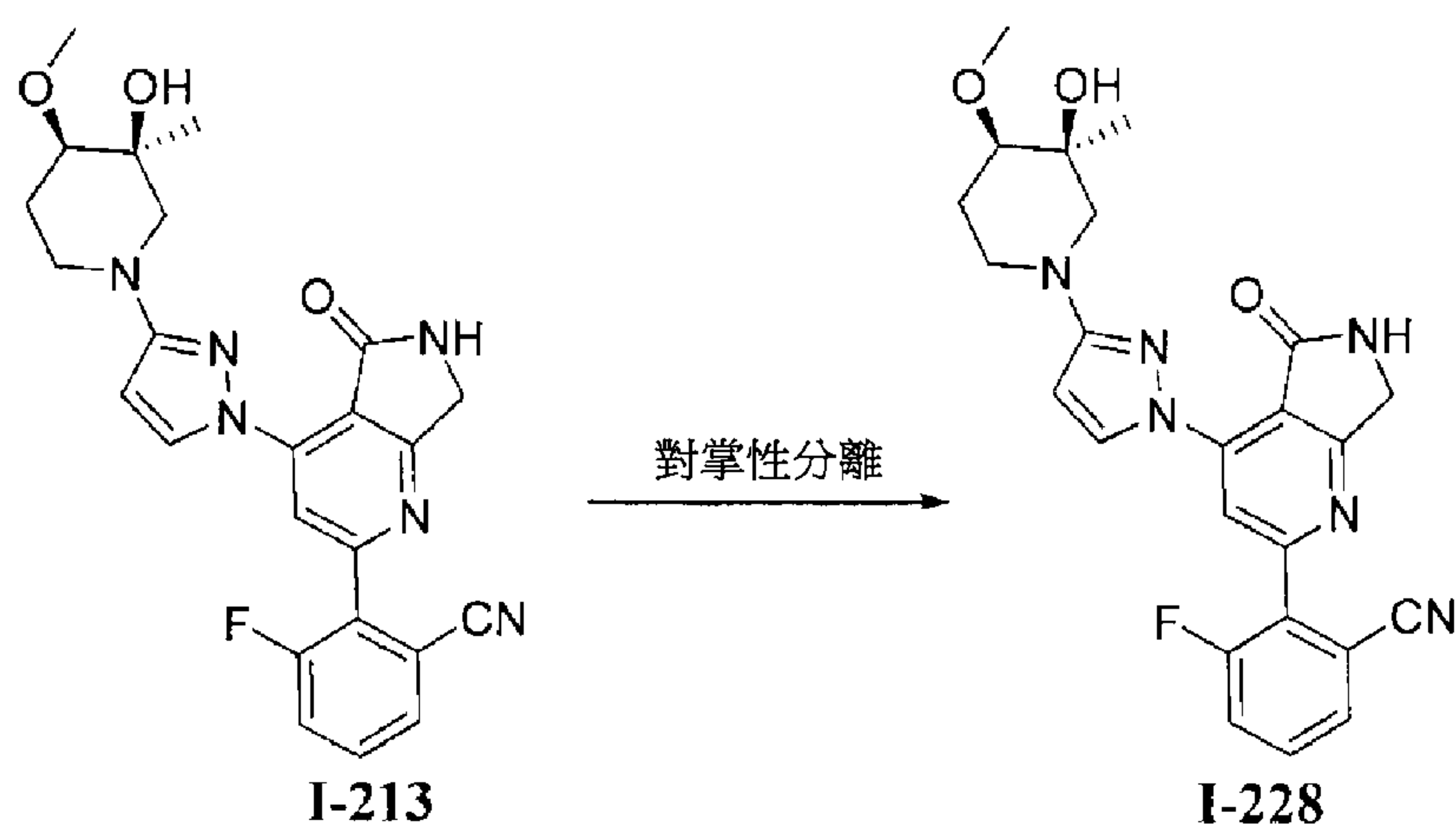
合成化合物**227.5**. 在0℃下向**227.4** (2.0 g, 4.24 mmol, 1.0 eq)於THF (50mL)中之溶液中添加60% NaH (0.170 g, 4.24 mmol, 1.0 eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘且向其中添加MeI (0.664 g, 4.67 mmol, 1.1 eq)。在室溫下攪拌反應混合物3 h。反應完成時，將混合物轉移至水中，且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**227.6** (0.7 g, 34.14%)。MS(ES): m/z 506 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**227.6**. 將化合物**227.5** (0.7 g, 1.38 mmol, 1.0 eq)溶解於DCM (10 mL)中且將TFA (1.5 mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物15h。反應完成時，將混合物傾入水中，用飽和NaHCO₃鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層且經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**227.6** (0.12 g, 52.9%)。MS(ES): m/z 164 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**I-227**. 向**227.6** (0.075 g, 0.45 mmol, 1.0 eq)於DMF (2 ml)中之混合物中添加**4.1** (0.132 g, 0.45 mmol, 1.0 eq)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10 min, K₃PO₄ (0.246 g, 1.43 mmol, 2.5 eq)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10 min, 接著添加tBuXPhos-Pd-G3、甲烷磺酸[(2-二第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯二苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯二苯)]鈦(II) (0.037 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), 再脫氣5 min。在室溫下攪拌反應物1 h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**I-227** (0.030 g, 15.87%)。MS(ES): m/z 415 $[M+H]^+$; ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.73 (d, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.37 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.86-7.78

(m,2H), 7.00 (d,1H), 4.58 (d,2H), 4.25 (s,2H), 2.08 (s,3H)。

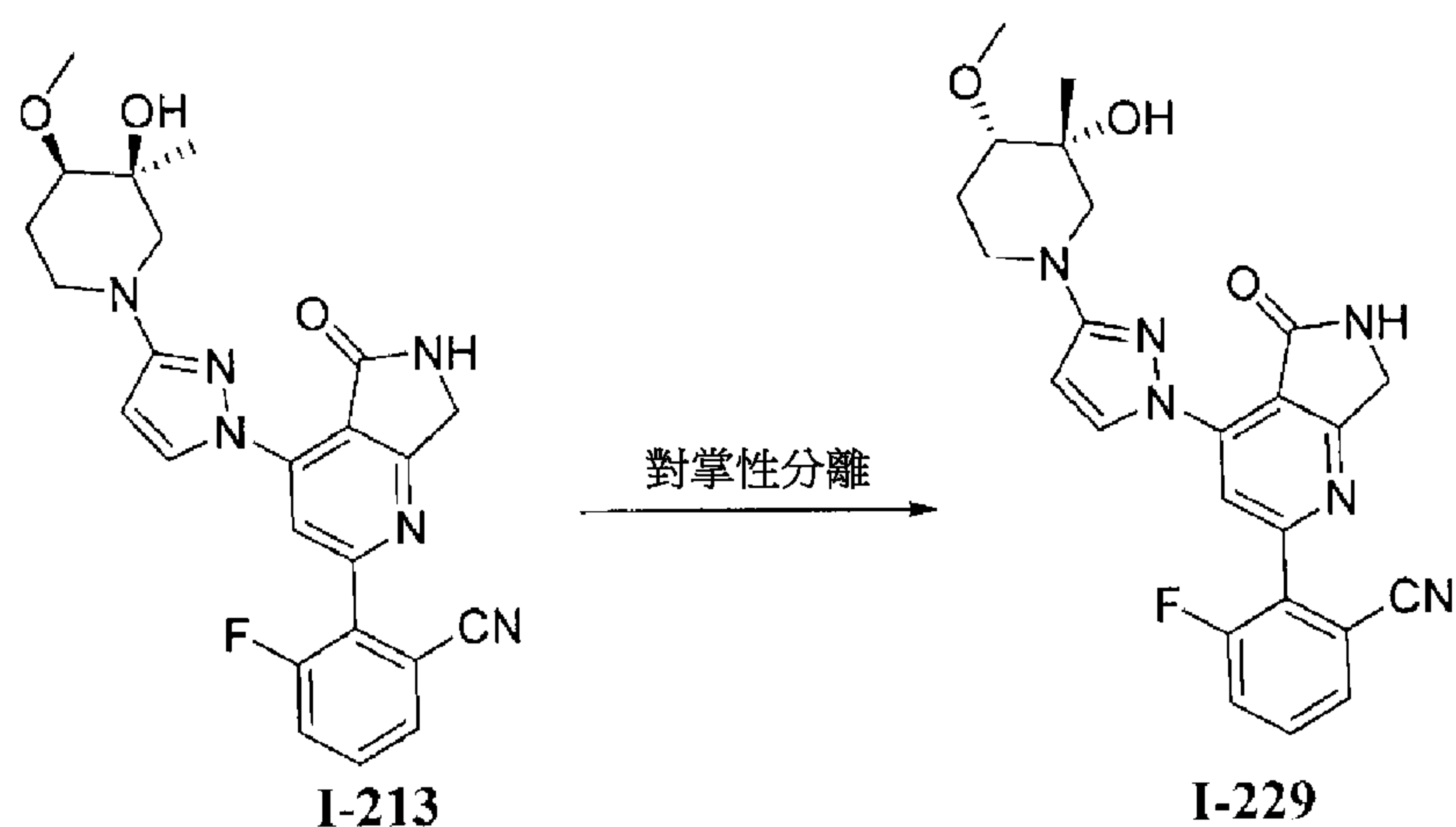
實例 228. 合成 3-氟-2-(4-(3-((3S,4R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈 I-228



化合物 I-228 藉由對掌性分離化合物 I-213 來製備。(0.04 g, 69.51%)。

MS(ES): m/z 438 $[M+H]^+$; ^1H MS(ES): m/z 438 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 9.74-9.73 (d,1H), 8.34 (s,1H), 7.68-7.66 (d,1H), 7.60-7.47 (m,2H), 6.25 (s,1H), 6.08 (d,1H), 4.60 (s,2H), 3.45 (s, 3H), 3.36 (d,1H), 3.33-3.28 (m,1H), 3.22-3.19 (m,1H), 2.83 (s,1H). 2.19 (s,1H) 1.96-1.95 (m, 2H), 1.37 (s,3H)。

實例 229. 合成 3-氟-2-(4-(3-((3R,4S)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈, I-229

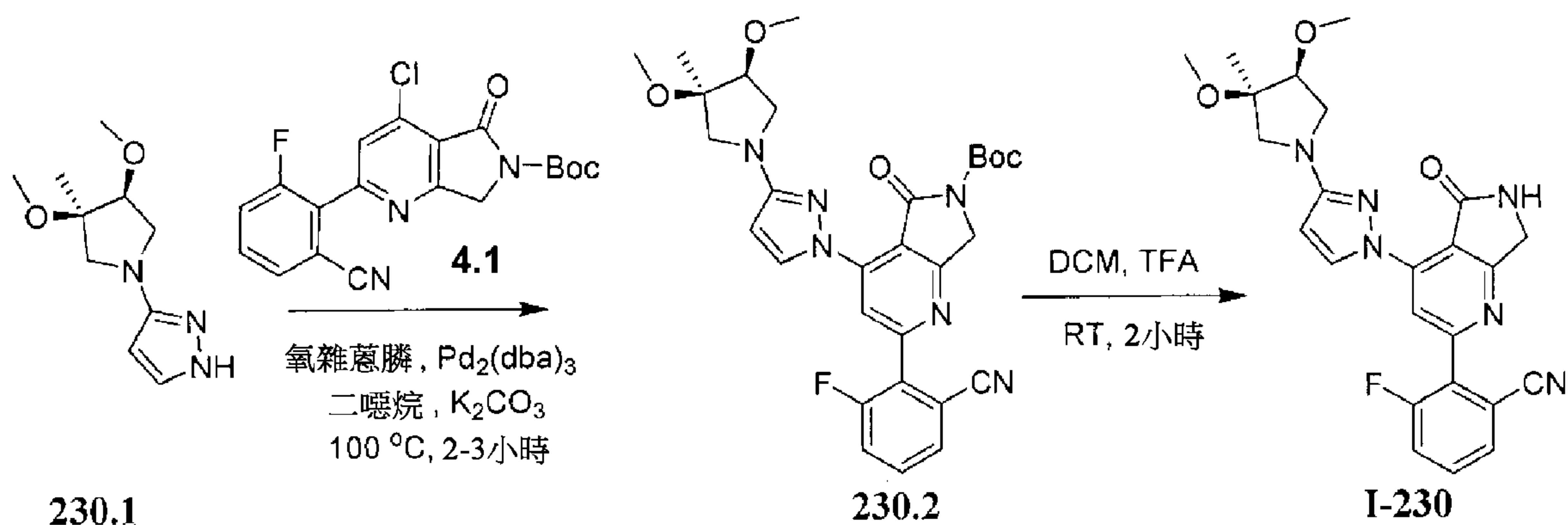


化合物**I-229**藉由對掌性分離化合物**I-213**來製備。(0.04 g, 69.5%)。

MS(ES): m/z 438 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 9.74-9.73(d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 3H), 7.60-7.47 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.36 (d, 1H), 3.33-3.28(m, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.96-1.95 (m, 2H), 1.33 (s, 3H)。

實例**230**. 合成**2-(4-(3-((3R,4S)-3,4-二甲氧基-3-甲基吡咯啉-1-基)-1H-吡唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氟苯甲腈**，

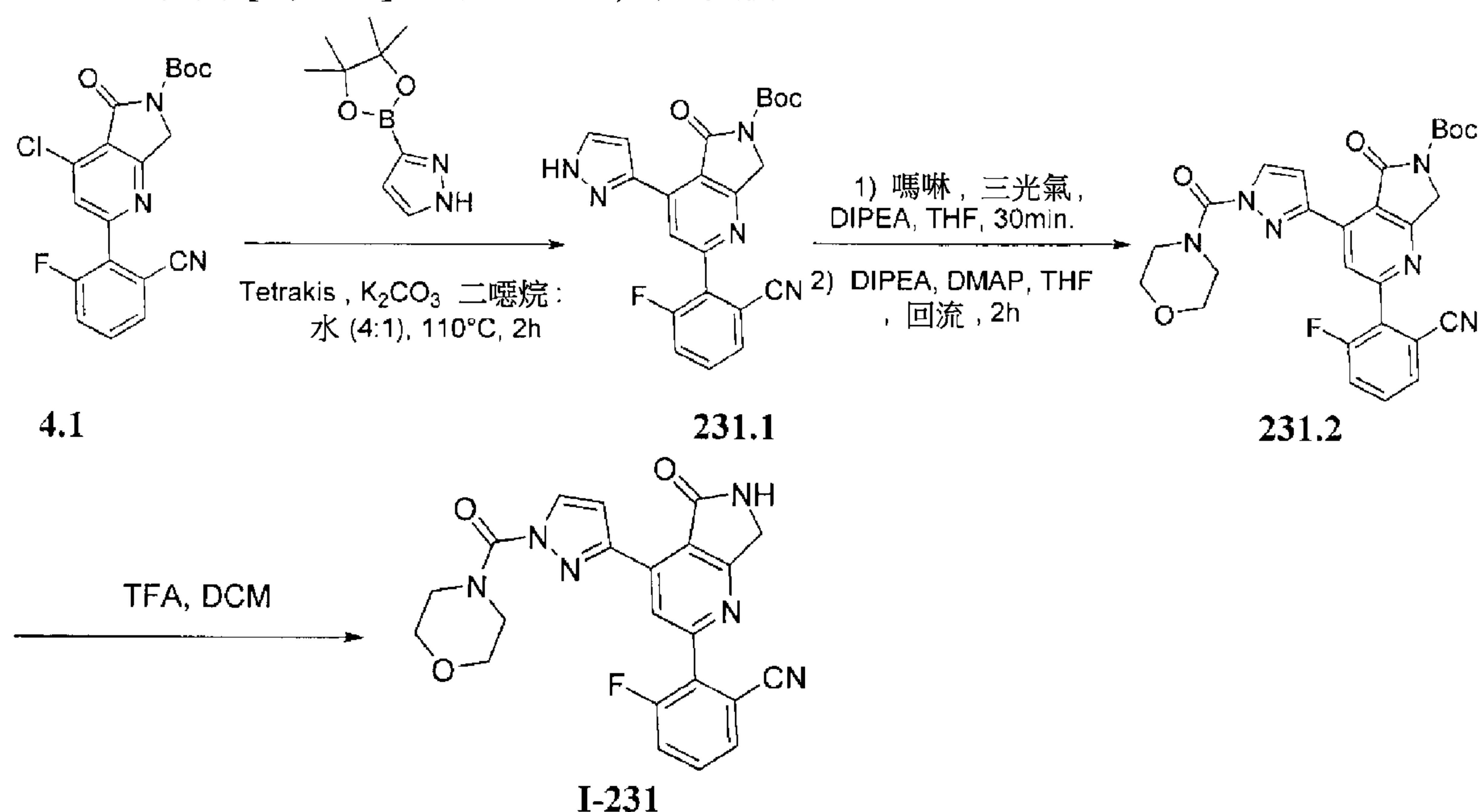
I-230



化合物**I-230**使用實例64中所述之程序由化合物230.21及4.1製備。

(0.035 g, 71.4%)。MS(ES): m/z 463 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.78 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 6.14 (d, 1H), 4.48 (d, 2H), 3.71 (t, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。

實例231. 合成3-氟-2-(4-(1-(嗎啉-4-羰基)-1H-吡唑-3-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，I-231



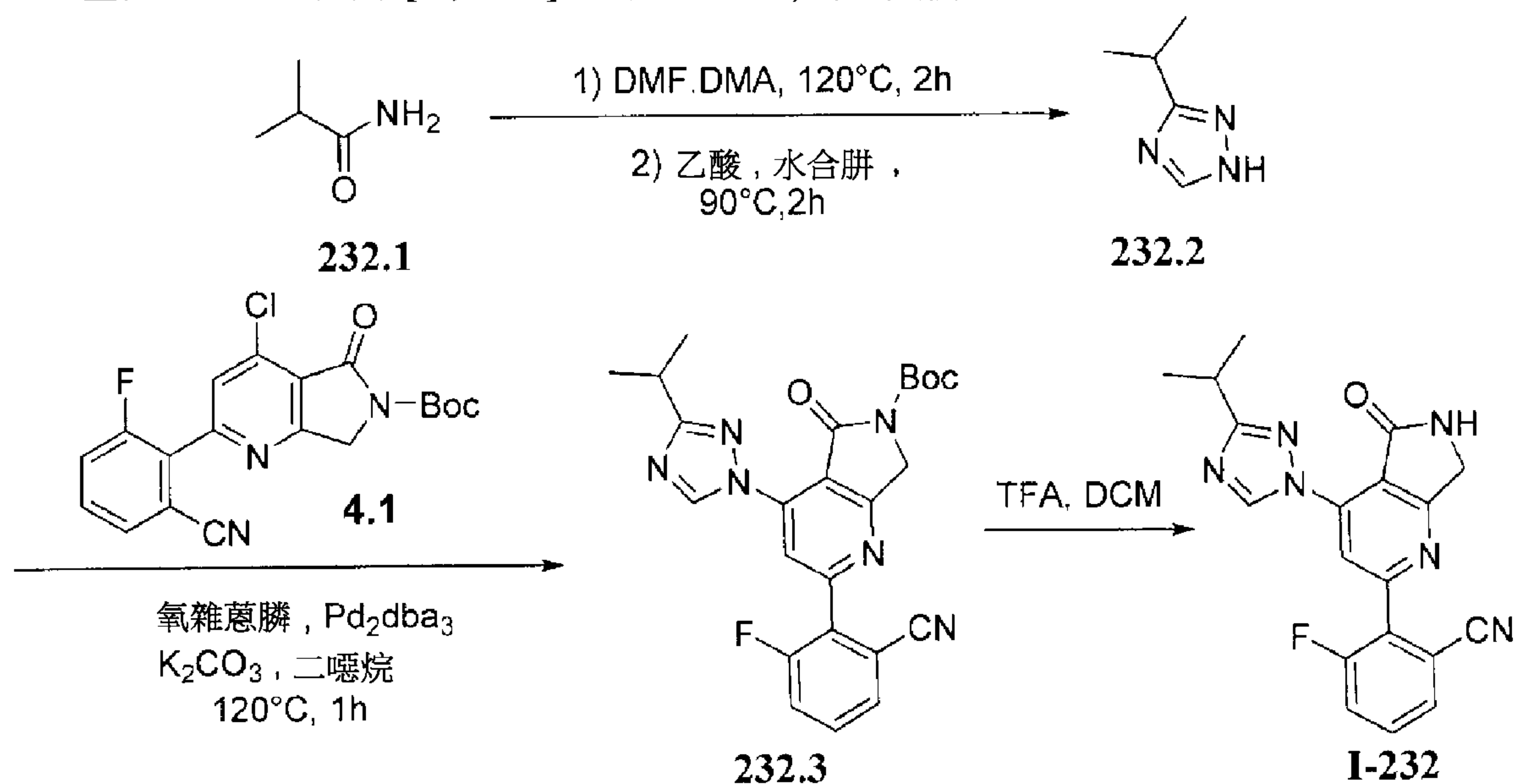
合成化合物**231.1**. 向**4.1** (0.200 g, 0.516 mmol, 1.0 eq)於1,4-二噁烷 (3.2 mL)及水(0.8 mL)中之混合物中添加3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(0.12 g, 0.62 mmol, 1.2 eq)及 K_2CO_3 (0.216 g, 1.55 mmol, 3.0 eq)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10 min，接著添加 $Pd(PPh_3)_4$ (0.060 g, 0.0516 mmol, 0.1 eq)，再脫氣5 min。接著在110°C下加熱反應物2h。反應完成時，將混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到 **231.1** (0.105 g, 46.2%)。MS(ES): m/z 420.4 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**231.2**. 向嗎啉(0.020 g, 0.238, 1.0 eq)於THF (3mL)中之溶液中添加DIPEA (0.105 g, 0.715 mmol, 3.0 eq)。使反應混合物冷卻至0°C且添加三光氣(0.035 g, 0.119 mmol, 0.5 eq)且在室溫下攪拌30 min。使反應混合物又冷卻至0°C且添加DMAP (0.028 g, 0.238 mmol, 1.0 eq)且攪拌10 min，之後添加於THF (1 mL)中之化合物**231.1** (0.100 g, 0.238

mmol, 1.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物2 h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**232.2** (0.065 g, 51.2%)。MS(ES): *m/z* 533.5 [M+H]⁺。

合成化合物**I-231**。化合物使用實例64中所述之程序來製備。(0.027 g, 51.16%)。MS(ES): *m/z* 433.33 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.1 (s, 1H), 8.35-8.34 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94-7.93 (d, 1H), 7.85-7.77 (m, 3H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.77 (s, 4H), 3.69 (s, 4H)。

實例**232**。合成化合物**3-氟-2-(4-(3-異丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈**，**I-232**



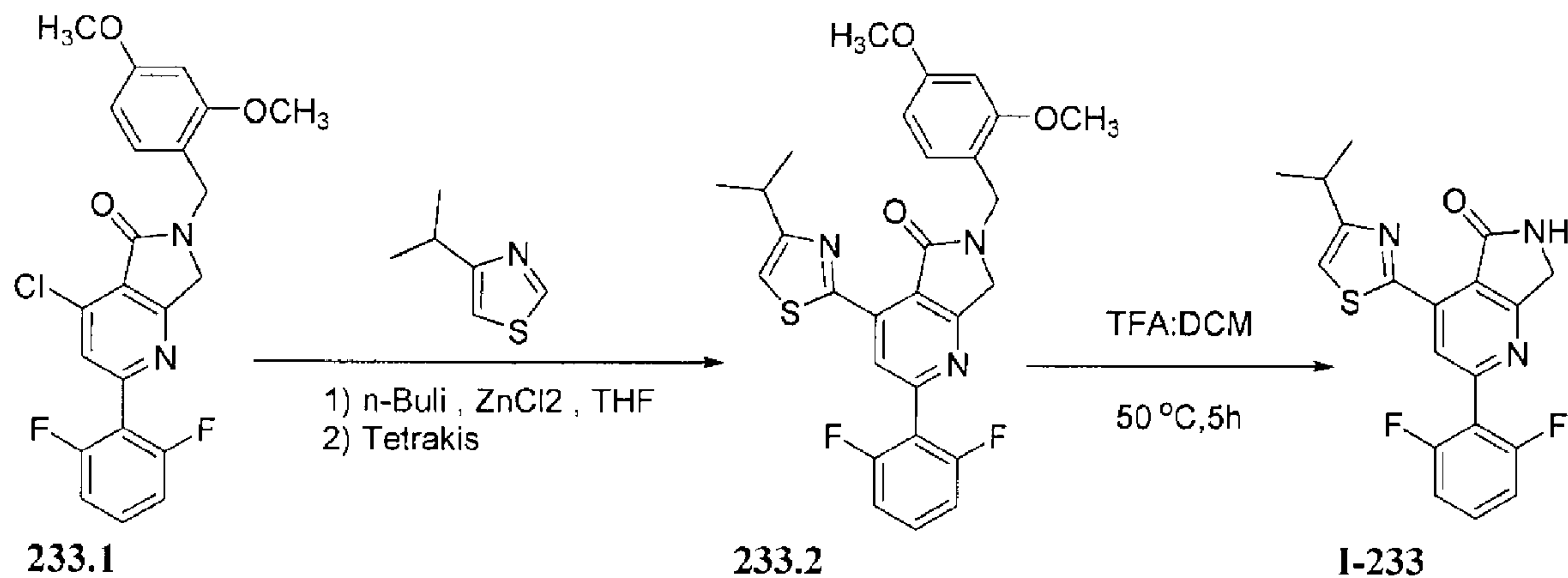
合成化合物**232.2**。在120℃下攪拌**232.1** (5.0g, mmol, 1.0 eq)於DMF-DMA (140mL)中之溶液2h。反應完成時，反應混合物減壓濃縮，以獲得粗油。將油溶解於乙酸(100 mL)中且逐滴添加水合肼(10 mL)。在90℃下加熱反應混合物2 h且接著冷卻至室溫。減壓濃縮混合物且用飽和碳酸鉀溶液(pH=8)處理殘餘物，接著用DCM萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析純化，得到**232.2** (2.0 g,

31.35%) ◦ MS(ES): *m/z* 112.08 [M+H]⁺ ◦

合成化合物**232.3**. 化合物使用實例64中所述之程序由**232.2**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-232**。化合物使用實例64中所述之程序由**232.3**來製備。
(0.025 g , 53.2%)。MS(ES): *m/z* 363.44 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 10.03 (s,1H), 9.34 (s,1H), 8.22 (s,1H), 8.21-7.92 (m,1H), 7.85-7.76(m,2H), 4.60 (s,2H), 3.14-3.07 (m,1H), 1.32-1.30 (d,6H)。

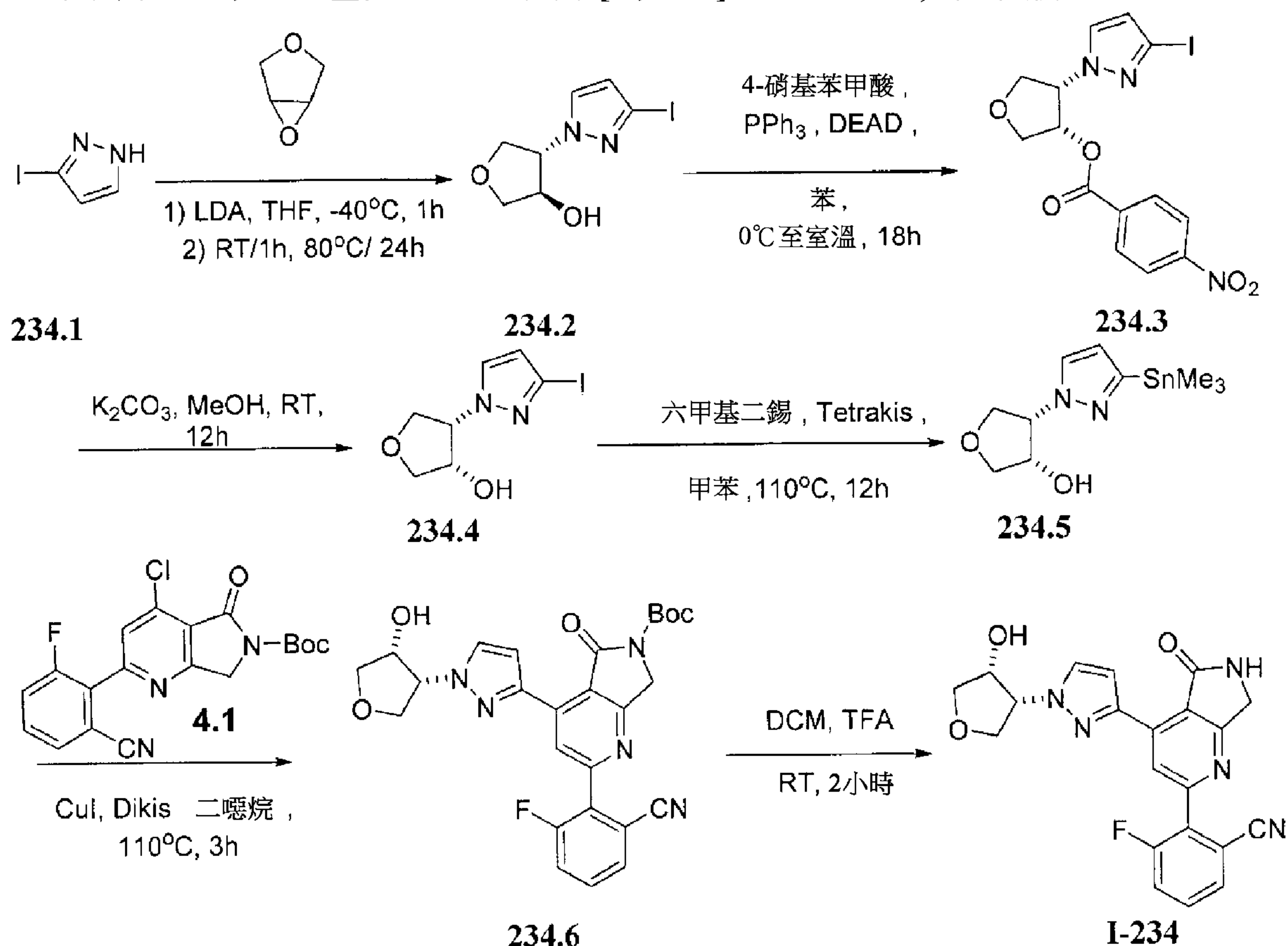
實例233. 合成2-(2,6-二氟苯基)-4-(4-異丙基噻唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮， I-233



合成化合物**233.2**。在-78℃下向4-異丙基噻唑(0.177 g, 1.39 mmol, 2.0 eq)於THF (3mL)中之溶液中添加n-BuLi (2.18 mL, 3.485 mmol, 5.0 eq)且攪拌1h。在-78℃下向此物質中添加ZnCl₂ (0.759 g, 5.58 mmol, 8.0 eq)且攪拌30 min。接著在0℃下攪拌反應混合物30 min, 之後添加Pd(PPh₃)₄ (0.040 g, 0.034 mmol, 0.005 eq)及**233.1** (0.3 g, 0.697 mmol, 1.0 eq)。在60℃下攪拌反應混合物12 h。反應完成時, 將反應混合物轉移至飽和NH₄Cl水溶液中且用EtOAc萃取產物。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮, 獲得粗物質, 藉由製備型HPLC純化, 得到純**232.2** (0.10 g, 27.53%)。MS(ES): *m/z* 522.5 [M+H]⁺

合成化合物**I-233**. 將化合物**232.2** (0.100 g, 0.191 mmol, 1.0 eq)溶解於DCM (5.0 mL)中且將TFA (5 mL)添加至反應混合物中。在50℃下攪拌反應物5h。反應完成時，將反應混合物傾入水中，用飽和NaHCO₃鹼化且用EtOAc萃取。合併有機層且經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**I-233** (0.025 g, 35.1%)。MS(ES): *m/z* 372.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.08 (s,1H), 8.35 (s,1H), 7.68 (s,1H), 7.66-7.59 (m,1H), 7.33-7.28 (m,2H), 4.54 (s,2H), 3.16-3.10 (m,1H), 1.30-1.28 (d, 6H)。

實例**234**. 合成3-氟-2-(4-(1-((3R,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑-3-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈，**I-234**



合成化合物**234.2**. 在-78℃下向**234.1** (5.0 g, 25.77 mmol, 1.0 eq)於THF (15mL)中之溶液中添加LDA (2M THF溶液) (14 mL, 28.33 mmol, 1.1 eq)。在-40℃下攪拌反應混合物1h。向此物質中添加3,6-二氧雙環

[3.1.0]己烷(1.77 g, 20.61 mmol, 0.8 eq)於THF (10mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物1h且在80°C下加熱24 h。反應完成時，將混合物轉移至水中，且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**234.2** (2.5 g, 34.63%)。MS(ES): *m/z* 281.2 [M+H]⁺。

合成化合物**234.3**. 向**234.2** (2.5 g, 8.92 mmol, 1.0 eq)於苯(30 mL)中之混合物中添加4-硝基苯甲酸(6.56 g, 39.28 mmol, 4.4 eq)及PPh₃ (11.45 g, 43.7 mmol, 4.9 eq)。使反應混合物冷卻至0°C且添加DEAD (7.6 g, 43.7 mmol, 4.9 eq)。使反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌18 h。反應完成時；將反應混合物轉移至水中，且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**234.3** (3.0 g, 78.31%)。MS(ES): *m/z* 430.2 [M+H]⁺。

合成化合物**234.4**. 向**234.3** (3.0 g, 6.99 mmol, 1.0 eq)於MeOH (150 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (1.44 g, 10.48 mmol, 1.5 eq)。在室溫下攪拌反應物12h。反應完成時，減壓濃縮混合物。將殘餘物溶解於中且依序用碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**234.4** (1.0 g, 51.08%)。MS(ES): *m/z* 281.2 [M+H]⁺。

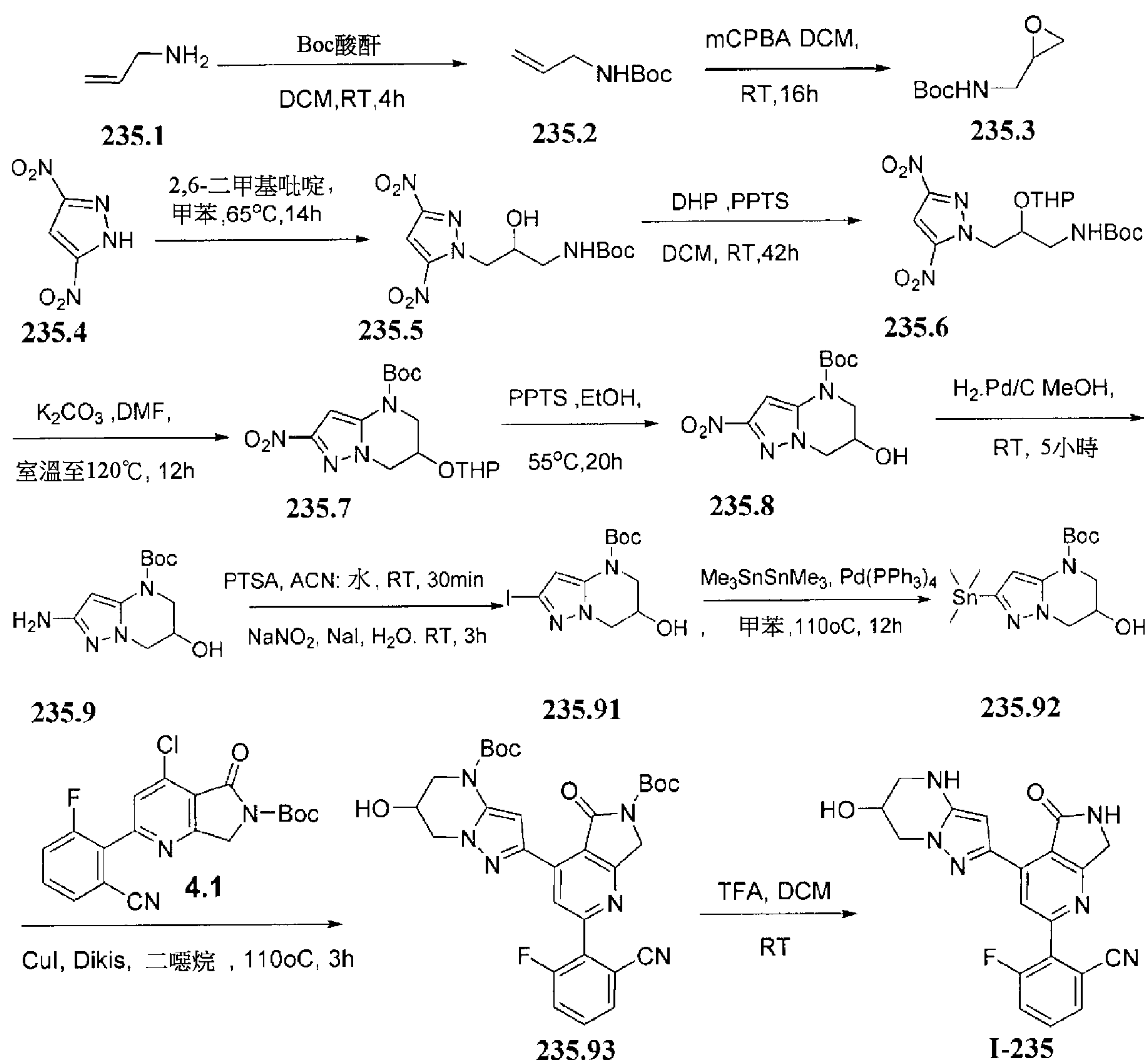
合成化合物**234.5**. **234.4** (0.2 g, 0.714 mmol, 1.0 eq)於甲苯(5 mL)中之混合物用氫氣脫氣10 min，之後添加六甲基二錫(0.701 g, 2.142 mmol, 3 eq)及Pd(PPh₃)₄ (0.082 g, 0.0714 mmol, 0.1 eq)。使反應混合物再脫氣10 min且加熱至110°C維持12h。反應完成時，混合物經由矽藻土過濾且減壓濃縮，以獲得粗物質**234.5** (0.23 g, 97%)。MS(ES): *m/z* 318

$[M+H]^+$ 。粗化合物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

合成化合物**234.6**。向**4.1** (0.080 g, 0.206 mmol, 1.0 eq)於1,4-二噁烷 (2.0 ml)中之混合物中添加**234.5** (0.131 g, 0.412 mmol, 2.0 eq)。反應混合物在氬氣氛圍下脫氣10 min，接著依序添加CuI (0.015 g, 0.082 mmol, 0.2 eq)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.028 g, 0.0412 mmol, 0.1 eq)，再脫氣5 min。接著在110°C下加熱反應物3h。反應完成時，過濾混合物，減壓濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**234.6** (0.085 g, 36.5%)。MS(ES): m/z 506.5 $[M+H]^+$ 。

合成化合物**I-234**。化合物使用實例64中所述之程序來製備。(0.025 g, 36.6%)。MS(ES): m/z 406.38 $[M+H]^+$; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.13 (d, 1H), 7.70-7.68 (d, 1H), 7.63-7.45 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.77-4.72 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.35-4.27 (m, 3H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H)。

實例**235**。合成**3-氟-2-(4-(6-羥基-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)苯甲腈 I-235**



合成化合物**235.2**。在0℃下向丙-2-烯-1-胺(15.0 g，263 mmol，1.0 eq)於DCM (300mL)中之溶液中二碳酸二第三丁酯(57.3 g，263 mmol，1.0 eq)。在室溫下攪拌反應混合物4 h。反應完成時；依序用5%檸檬酸溶液、鹽水洗滌反應混合物。有機層經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得純**235.2** (35 g，84.74%)。

合成化合物**235.3**。在0℃下向化合物**235.2** (35.0 g，222 mmol，1.0 eq)於DCM (600 mL)中之溶液中逐份添加3-氯過苯甲酸(72.85 g，423.5 mmol，1.9 eq)。在室溫下攪拌反應混合物16 h。反應完成時，用10%亞硫酸鈉溶液洗滌混合物，之後用飽和NaHCO₃溶液及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，**235.3** (37 g，95%)。

此物質未經任何純化直接用於下一步驟中。

合成化合物**235.5**. 向**235.3** (10.0 g, 63.29 mmol, 1.0 eq)及化合物**235.4** (16.4 g, 94.9 mmol, 1.5 eq)於甲苯(100 mL)中之混合物中添加2,6-二甲基吡啶(1.2 mL, 9.49 mmol, 0.15 eq)。在65℃下攪拌反應混合物14h。反應完成時，將混合物轉移至碳酸氫鈉水溶液中，用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，產生**235.5** (12.5 g, 59.6%)。MS(ES): *m/z* 332.3 [M+H]⁺。

合成化合物**235.6**. 向**235.5** (12.4 g, 37.5 mmol, 1.0 eq)及二氫哌喃(13.8 mL, 150 mmol, 4.0 eq)於DCM (600mL)中之混合物中添加對甲苯磺酸吡錠(5.65 g, 22.5 mmol, 0.6 eq)。在室溫下攪拌反應混合物42 h。反應完成時；將反應混合物傾入NaHCO₃水溶液中，用DCM萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**235.6** (14.4 g, 92.61%)。MS(ES): *m/z* 416.4 [M+H]⁺。

合成化合物**235.7**. 於密封管中向**235.6** (3.6 g, 8.64mmol 1.0 eq)於DMF (90mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (3.6 g, 25.98 mmol, 3.0 eq)且在120℃下攪拌12h。反應完成時，將混合物轉移至冰冷水中，用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**235.7** (0.8 g, 25%)。MS(ES): *m/z* 369.4 [M+H]⁺。

合成化合物**235.8**. 向**235.7** (2.9 g, 7.88 mmol, 1.0 eq)於EtOH (50mL)中之溶液中添加對甲苯磺酸吡錠(0.98 g, 3.94 mmol, 0.5 eq)。將反應混

合物加熱至55℃持續20h。反應完成時，減壓濃縮混合物，以獲得殘餘物。向此物質中添加水用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**235.8** (1.6 g，71.3%)。MS(ES): *m/z* 285.3 [M+H]⁺。

合成化合物**235.9**. 向10% Pd/C (0.2 g)於MeOH (20 mL)中之懸浮液中添加化合物**235.8** (1.6 g，5.63 mmol，1.0 eq)且氫氣鼓泡通過其5h。過濾反應混合物且減壓濃縮，以獲得**235.9** (1.4 g，97.8%)。MS(ES): *m/z* 255.3 [M+H]⁺。

合成化合物**235.91**. 向**235.9** (0.4 g，1.57 mmol，1.0 eq)於乙腈(4 mL)中之溶液中添加p-TsOH (0.812 g，4.72 mmol，3.0 eq)於(4mL)水中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物30min且將NaNO₂ (0.272 g，3.93 mmol，2.5 eq)及NaI (0.591 g，3.93 mmol，2.5 eq)於水(4 mL)中之溶液添加至其中。在室溫下攪拌反應混合物3 h。反應完成時，將反應混合物轉移至冰冷水中且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓至壓力下濃縮，以獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**235.91** (0.28 g，45.8%)。MS(ES): *m/z* 366.2 [M+H]⁺。

合成化合物**235.92**. **235.91** (0.28 g，0.767 mmol，1.0 eq)於甲苯(5mL)中之溶液在氫氣氛圍下脫氣10 min，接著添加Pd(PPh₃)₄ (0.089 g，0.0767 mmol，0.1 eq)且再脫氣5 min，之後添加六甲基二錫(0.754 g，2.3 mmol，3.0 eq)。接著在110℃下加熱反應物12h。反應完成時，將反應混合物轉移至水中且用EtOAc萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，獲得粗物質，藉由管柱層析純化，得到**235.92** (0.27 g，87.6%)。MS(ES): *m/z* 403.2 [M+H]⁺。

合成化合物**235.93**。化合物使用實例64中所述之程序由**235.92**及**4.1**來製備。

合成化合物**I-235**。化合物使用實例64中所述之程序由**235.93**來製備。(0.01 g, 75%)。MS(ES): m/z 391.38 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.21-4.17 (m, 2H), 3.92-3.91 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 3.10 (bs, 1)。

實例236：Tyk2及JAK2放射性激酶分析

在反應緩衝液(20 mM Hepes pH 7.5、10 mM $MgCl_2$ 、1 mM EGTA、0.02% Brij35、0.02 mg/mL BSA、0.1 mM Na_3PO_4 、2 mM DTT、1% DMSO)中製備肽受質[KKSRGDYMTMQIG] (20 μ M)。添加TYK2 (Invitrogen)激酶，隨後添加含化合物之DMSO。添加 ^{33}P ATP以起始與10 μ M ATP之反應。在室溫下培育激酶反應物120分鐘且將反應物在P81離子交換紙(Whatman # 3698-915)上點樣，且接著在0.75%磷酸中充分洗滌，之後對放射性計數進行讀取。對於JAK2 (Invitrogen)激酶分析，在與TYK2相同進行之反應中使用肽受質聚[Glu:Tyr] (4:1) 0.2 mg/ml。

實例237：Tyk2及JAK2測徑規分析

測徑規機器採用晶片外遷移率變動分析，使用微流體技術來偵測來自激酶分析之磷酸化肽受質。該等分析係在與ATP K_m 相等之ATP濃度下且在1 mM ATP下進行。化合物用DMSO連續稀釋，接著用分析緩衝液(25 mM HEPES, pH 7.5、0.01% Brij-35、0.01% Triton、0.5 mM EGTA)進一步稀釋。首先向各孔中添加5 μ l經稀釋化合物，接著向各孔中添加10 μ l酶混合物，隨後添加10 μ L受質混合物(10 mM $MgCl_2$ 中之肽及ATP)以起始反

應。在28℃下培育反應物25分鐘，且接著添加25 μl停止緩衝液(100 mM HEPES、0.015% Brij-35、50 mM EDTA)，之後使用測徑規讀數。1 nM最終濃度之JAK2及9.75 nM之TYK2係來自Carna，且所用受質分別為20 μM及16 μM之ATP。JAK2分析法使用肽22且TYK2使用肽30 (Caliper)，各為3 μM。

表2顯示所選本發明化合物在Tyk2及JAK2放射性激酶分析中之活性。化合物編號對應於表1中的化合物編號。活性表示為「AA」的化合物提供在0.000009-0.0001 μM之間的Ki。活性表示為「A」的化合物提供0.0001-0.01 μM之Ki；活性表示為「B」的化合物提供0.01-0.1 μM之Ki；活性表示為「C」的化合物提供0.1-1.0 μM之Ki；且活性表示為「D」之化合物提供Ki ≥ 1.0 μM。

表2. Tyk2及JAK2放射性激酶抑制資料

化合物	Tyk2 Ki	JAK2 Ki
I-1	A	C
I-2	B	D
I-3	A	C
I-4	A	B
I-5	A	C
I-6	A	A
I-7	A	C
I-9	A	C
I-16	A	C
I-56	A	B
I-57	A	C
I-58	B	C
I-59	A	A
I-60	A	B
I-61	A	B
I-62	AA	B
I-63	A	B
I-64	A	B
I-65	A	B
I-66	A	B
I-67	A	B
I-68	A	B
I-69	A	B

化合物	Tyk2 Ki	JAK2 Ki
I-70	A	A
I-71	AA	B
I-72	A	A
I-73	A	A
I-74	A	B
I-75	A	A
I-76	AA	A
I-77	A	B
I-78	A	B
I-79	A	B
I-80	A	B
I-81	B	D
I-82	D	D
I-83	A	B
I-84	AA	A
I-85	B	D
I-86	A	B
I-87	A	B
I-88	AA	B
I-89	A	B
I-90	A	C
I-91	A	B
I-92	A	B
I-93	A	B
I-94	B	C
I-95	A	B
I-96	A	B
I-97	A	B
I-98	A	B
I-99	D	D
I-100	AA	A
I-101	A	B
I-102	B	D
I-103	A	B
I-104	A	C
I-105	A	B
I-106	B	C
I-107	B	C
I-108	A	A
I-109	A	A
I-110	D	D
I-111	A	B
I-112	A	B
I-113	A	B
I-114	A	A
I-115	A	B
I-116	A	A
I-117	A	B

化合物	Tyk2 Ki	JAK2 Ki
I-118	AA	A
I-119	AA	A
I-120	A	A
I-121	A	B
I-122	A	B
I-123	A	A
I-124	B	C
I-125	A	B
I-126	A	B
I-127	A	B
I-128	A	B
I-129	A	B
I-130	A	B
I-131	A	B
I-132	A	B
I-133	A	A
I-134	A	A
I-135	A	A
I-136	AA	A
I-137	A	A
I-138	A	C
I-139	A	B
I-140	A	A
I-141	AA	A
I-142	AA	A
I-143	A	A
I-144	B	C
I-145	A	B
I-146	A	B
I-147	A	B
I-148	B	D
I-149	AA	A
I-150	AA	A
I-151	A	C
I-152	A	A
I-153	A	A
I-154	A	A
I-155	A	B
I-156	A	B
I-157	A	B
I-158	A	B
I-159	A	B
I-160	AA	A
I-161	A	B
I-162	AA	A
I-163	A	A
I-164	A	A
I-165	A	A

化合物	Tyk2 Ki	JAK2 Ki
I-166	AA	A
I-167	A	A
I-168	A	A
I-169	A	A
I-170	A	A
I-171	A	B
I-172	A	B
I-173	AA	A
I-174	A	B
I-175	A	C
I-176	A	B
I-177	D	D
I-178	A	B
I-179	A	B
I-180	A	B
I-181	A	B
I-182	A	A
I-183	A	A
I-184	A	A
I-185	A	B
I-186	A	B
I-187	AA	A
I-188	AA	A
I-189	A	B
I-190	A	B
I-191	A	A
I-192	A	A
I-193	A	A
I-194	A	A
I-195	A	A
I-196	A	A
I-197	A	B
I-198	A	B
I-199	A	B
I-200	A	B
I-201	A	B
I-202	A	B
I-203	A	B
I-204	A	B
I-205	A	B
I-206	A	B
I-207	A	B
I-208	A	B
I-209	A	B
I-210	A	B
I-211	A	B
I-212	A	C
I-213	AA	B

化合物	Tyk2 Ki	JAK2 Ki
I-214	A	B
I-215	A	B
I-216	A	A
I-217	A	A
I-218	A	B
I-219	A	B
I-220	A	B
I-221	A	A
I-222	A	B
I-223	A	B
I-224	A	B
I-225	A	A
I-226	A	A
I-227	A	B
I-228	A	B
I-229	AA	B
I-230	A	A
I-231	B	C
I-232	D	D
I-233	B	D
I-234	B	C
I-235	A	A

實例238. 人類PBMC中之IL-12誘導之pSTAT4 -人類PBMC自白血球層分離且冷凍儲存以用於視需要進行分析。將分析用細胞解凍且再懸浮於含有血清之完全培養基中，接著稀釋細胞至1.67 E6個細胞/毫升，以使得每孔120 μl為200,000個細胞。向各孔中添加15 μl所要濃度之化合物或DMSO，且在37°C下培育1小時。在pSTAT4之前30分鐘添加15 μl刺激物(最終濃度為1.7 ng/mL IL-12)，且製備且根據製造商方案藉由MSD試劑分析使用細胞溶胞物之總STAT4分析。分析中化合物之最終DMSO濃度為0.1%。

實例239. 人類PBMC中之GM-CSF誘導之pSTAT5 - 製備細胞用於如上文程序中之分析且在使用所製備之細胞溶解產物分析pSTAT5及總STAT5之前20分鐘添加15 μl GM-CSF (最終濃度5 ng/mL)，且根據製造商方案藉由MSD試劑分析。分析中化合物之最終DMSO濃度為0.1%。

表3顯示所選本發明化合物在人類PBMC中之IL-12誘導之pSTAT4及GM-CSF誘導之pSTAT5抑制分析中的活性。化合物編號對應於表1中的化合物編號。活性表示為「A」的化合物提供IC₅₀ 0.03-0.1 μM；活性表示為「B」的化合物提供0.1-2 μM之EC₅₀；且活性表示為「C」的化合物提供IC₅₀ > 2 μM。

表3：細胞活性資料

化合物	Tyk2-pSTAT4 EC ₅₀	JAK2-pSTAT5 EC ₅₀
I-2	NA	C
I-3	NA	C
I-4	B	C
I-5	NA	C
I-6	B	C
I-9	NA	C
I-16	NA	C
I-56	B	B
I-57	B	B
I-59	B	B
I-60	NA	C
I-61	B	NA
I-62	B	B
I-63	B	B
I-65	A	B
I-68	NA	C
I-69	B	B
I-70	B	B
I-71	A	B
I-72	B	C
I-73	B	NA
I-74	NA	C
I-75	NA	C
I-76	A	B
I-77	A	NA
I-78	A	B
I-79	A	B
I-80	NA	C
I-83	B	C
I-84	A	B
I-85	NA	C
I-86	B	NA
I-88	B	C
I-89	B	C
I-90	NA	C
I-91	B	C

I-92	A	B
I-93	A	NA
I-95	A	B
I-96	NA	C
I-97	A	B
I-98	A	B
I-100	A	B
I-101	NA	C
I-103	B	B
I-104	B	B
I-105	B	NA
I-107	B	B
I-109	NA	C
I-110	NA	C
I-111	A	B
I-112	B	B
I-113	B	B
I-114	A	B
I-118	A	B
I-119	A	B
I-120	B	B
I-121	A	C
I-122	B	B
I-123	B	C
I-124	C	C
I-125	B	B
I-126	B	B
I-127	A	NA
I-128	A	NA
I-129	B	C
I-130	B	B
I-131	A	C
I-132	B	NA
I-133	NA	C
I-134	B	NA
I-135	B	C
I-136	A	C
I-137	B	C
I-139	B	B
I-140	B	NA
I-141	B	B
I-142	A	B
I-145	NA	C
I-147	B	B
I-148	C	C
I-149	B	B
I-150	A	C
I-151	B	C
I-152	B	C
I-153	A	C

I-154	A	NA
I-155	B	C
I-156	B	B
I-157	B	C
I-158	B	C
I-159	B	C
I-160	A	NA
I-161	B	B
I-162	B	B
I-163	B	B
I-164	NA	C
I-165	B	B
I-166	B	B
I-167	B	NA
I-168	B	B
I-169	A	NA
I-170	A	C
I-171	B	C
I-172	B	C
I-173	NA	C
I-175	B	NA
I-176	B	B
I-177	C	B
I-178	B	C
I-179	A	C
I-180	NA	C
I-181	B	B
I-182	A	NA
I-183	A	B
I-184	A	B
I-185	B	B
I-186	B	C
I-187	B	NA
I-188	B	B
I-189	B	C
I-190	B	B
I-191	B	B
I-192	NA	C
I-193	B	C
I-194	B	NA
I-195	A	B
I-196	A	B
I-197	B	NA
I-198	B	C
I-200	A	B
I-201	A	B
I-202	A	B
I-203	A	B
I-204	A	C
I-205	A	B

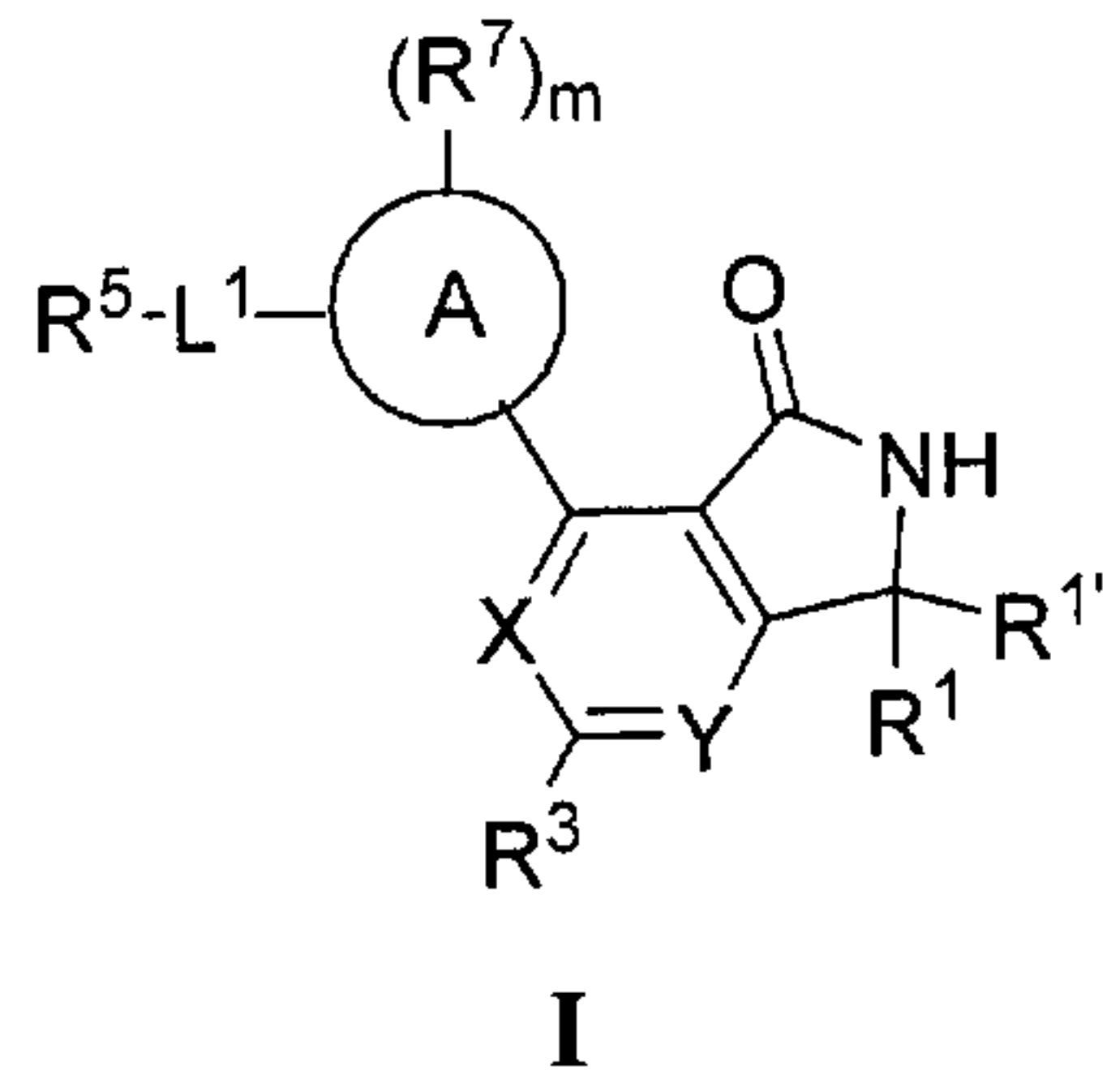
I-206	A	B
I-207	A	B
I-208	B	C
I-209	B	C
I-210	A	B
I-211	B	C
I-212	B	C
I-213	B	C
I-214	B	C
I-215	B	B
I-216	A	B
I-217	A	B
I-218	B	B
I-219	B	B
I-220	B	C
I-221	B	B
I-222	B	NA
I-223	B	B
I-224	A	B
I-225	B	B
I-226	A	B
I-227	B	B
I-228	B	B
I-229	B	NA
I-230	B	B
I-231	C	C
I-232	C	B
I-233	C	C
I-234	B	C
I-235	NA	C

儘管吾人已描述多個本發明實施例，但顯而易知，可改變吾等基礎實例以提供利用本發明化合物及方法之其他實施例。因此，應瞭解，本發明範疇應由隨附申請專利範圍而非以實例方式表示之特定實施例來界定。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中：

X為=C(R⁶)-；

Y為=N-；

環A為苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員部分不飽和單環雜環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6至12員部分不飽和雙環雜環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；或具有2至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員雙環雜芳基環；

R¹及R^{1'}各自獨立地為氫、-R²、鹵素、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂或-N(R)S(O)₂R；或

R¹及R^{1'}與其插入原子一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之3至7員螺稠環；

各R²獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C₁₋₆脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員飽和或部分不飽和雜

環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5至6員雜芳基環；

R^3 為 Cy^1 ；其中 R^3 經 n 個 R^8 之實例取代；

R^5 為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 及 Cy^2 ；其中 R^5 經 p 個 R^9 實例取代；或

當環A部分不飽和時， L^1R^5 一起亦可不存在；

Cy^1 及 Cy^2 各自獨立地為苯基；3至7員飽和或部分不飽和單環碳環；6至12員雙環碳環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和單環雜環；具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6至12員飽和或部分不飽和雙環雜環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

R^6 在每次出現時獨立地為氫、 $-R^2$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 或 $-N(R)S(O)_2R$ ；

R^7 及 R^8 在每次出現時獨立地為側氧基、 $-R^2$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 或 $-N(R)S(O)_2R$ ；

R^9 在每次出現時獨立地為側氧基、 C_{1-6} 烷基脂族基、 $-R^2$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、

-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂或-N(R)S(O)₂R；

L¹為共價鍵或C₁₋₆二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個次甲基單元視情況且獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂-、-S(O)₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-置換；

m為0-2；

n為0-4；

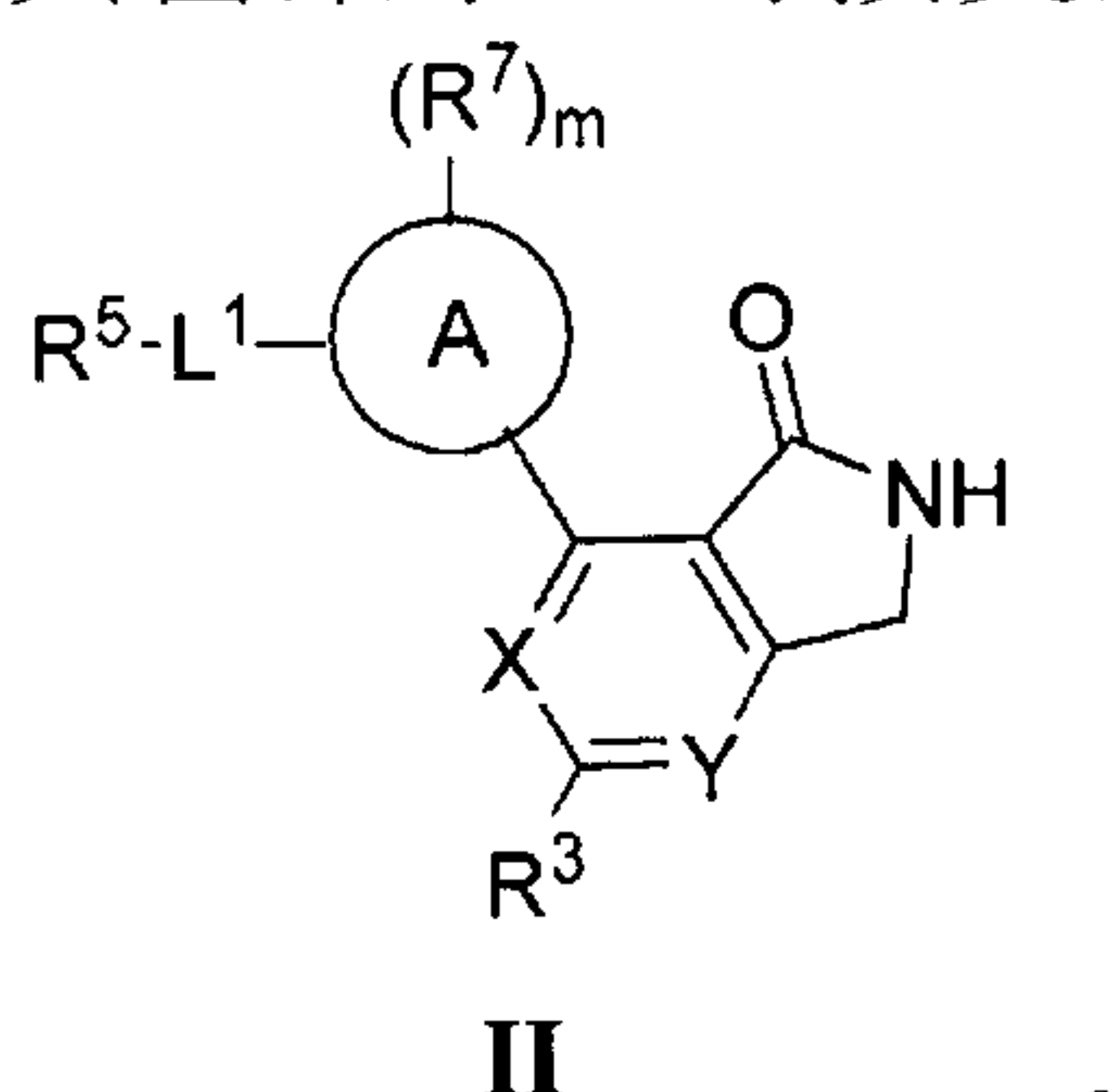
p為0-3；及

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C₁₋₆脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，或：

同一氮上之兩個R基團與其插入原子一起形成除該氮以外另具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環。

【第2項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式II：

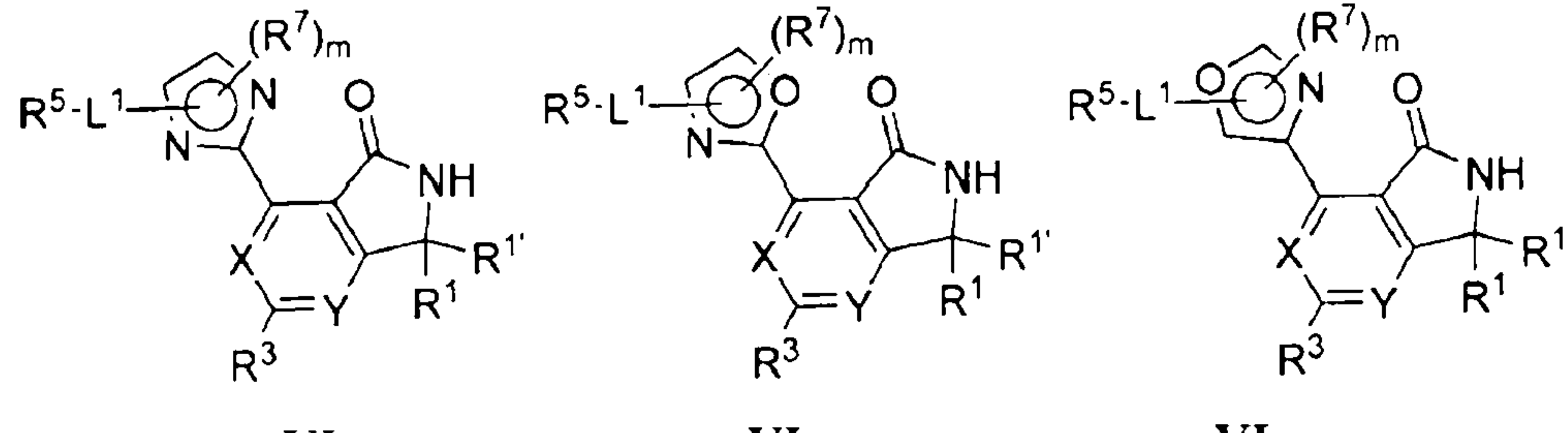
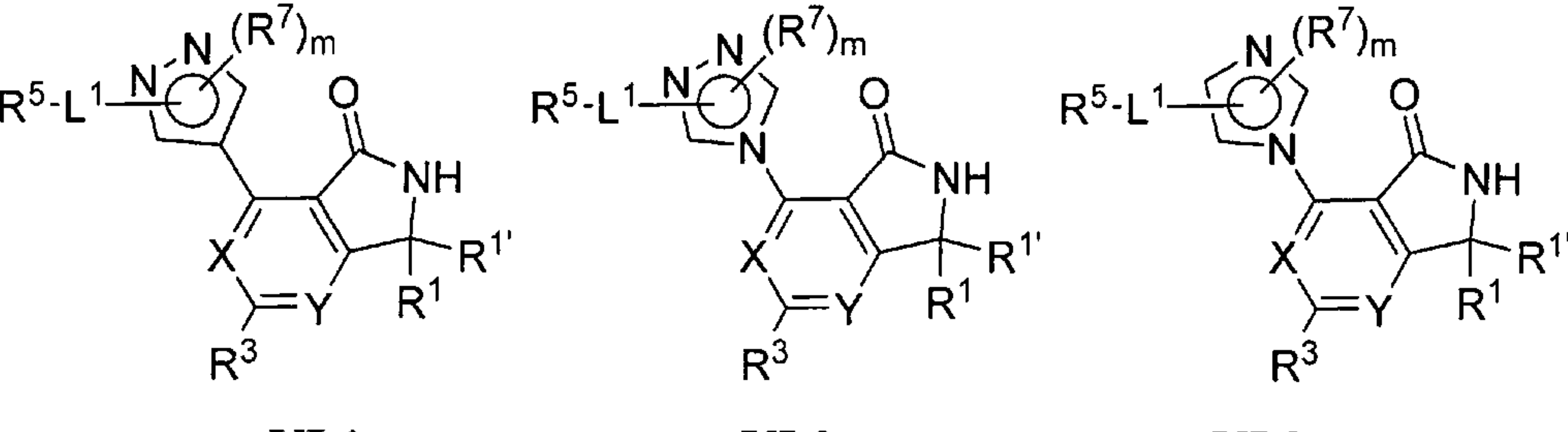
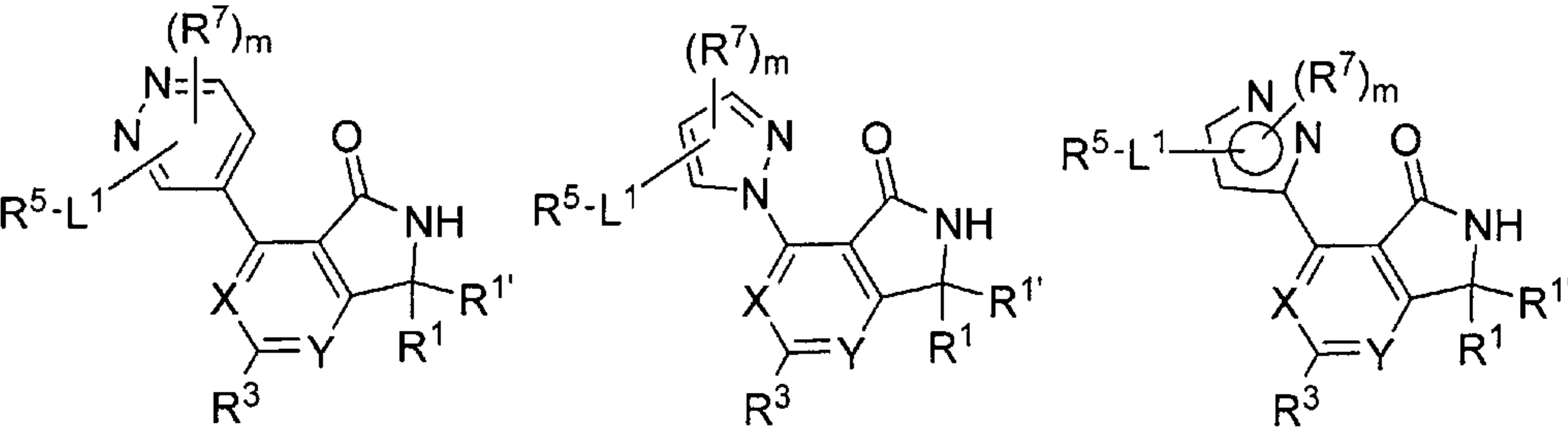
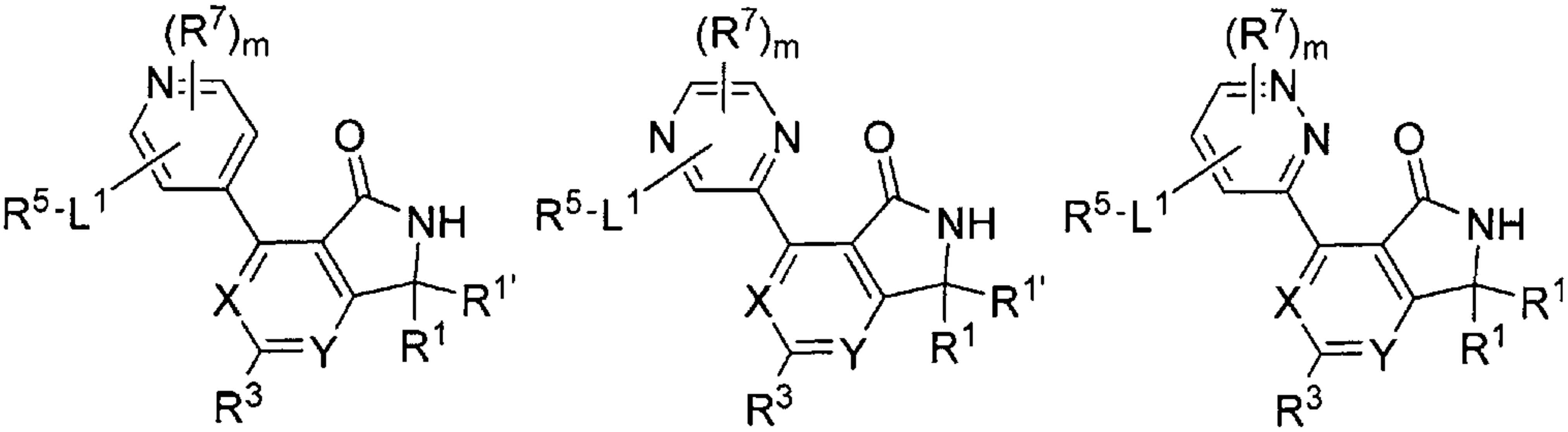
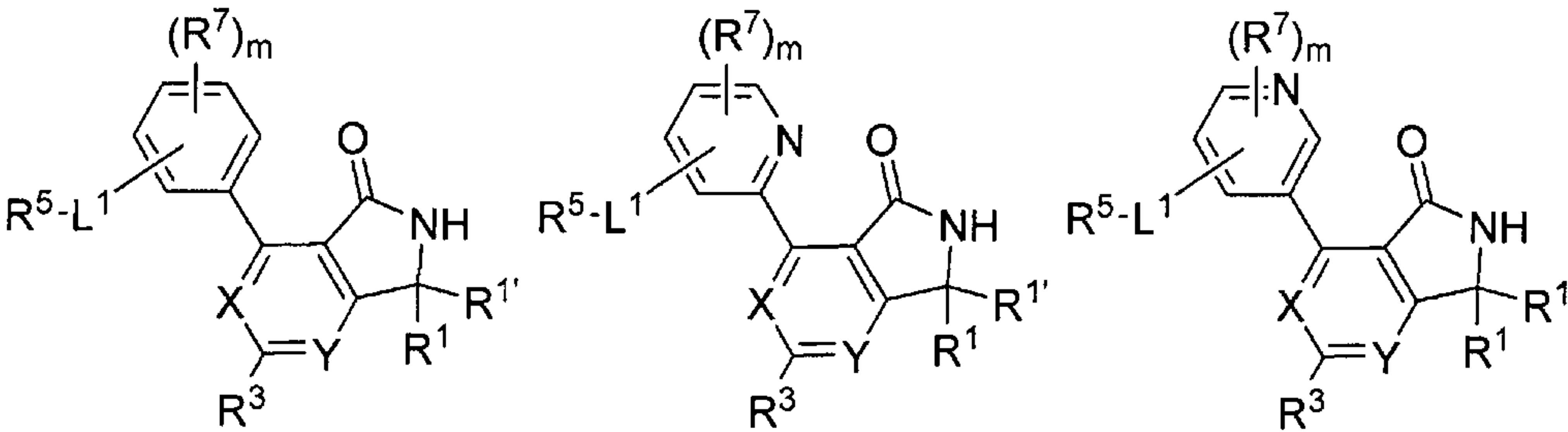


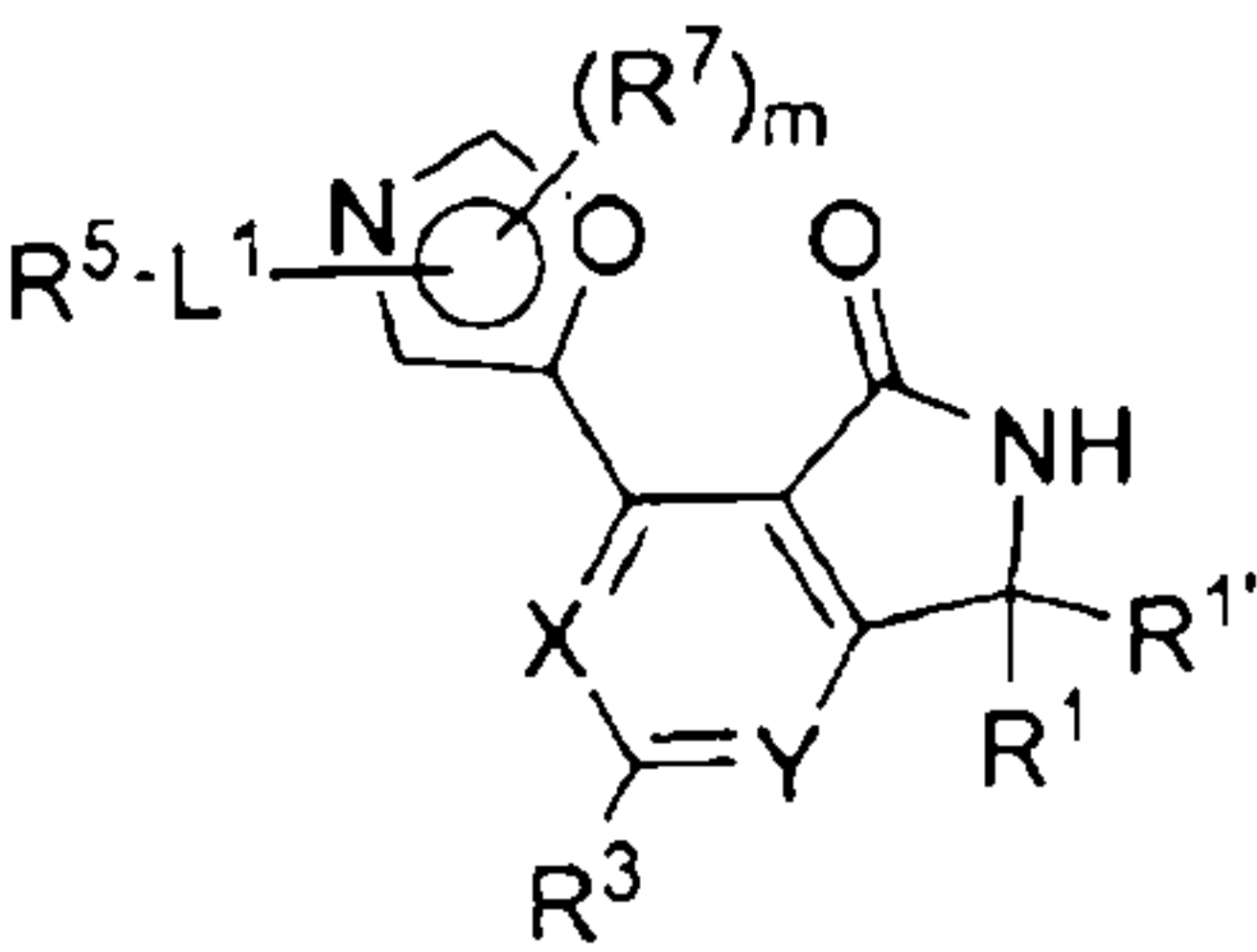
【第3項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式VI-a、VI-b、VI-c、VI-d、VI-e、VI-f、VI-g、VI-h、VI-i、VI-j、VI-k、VI-l、VI-m、

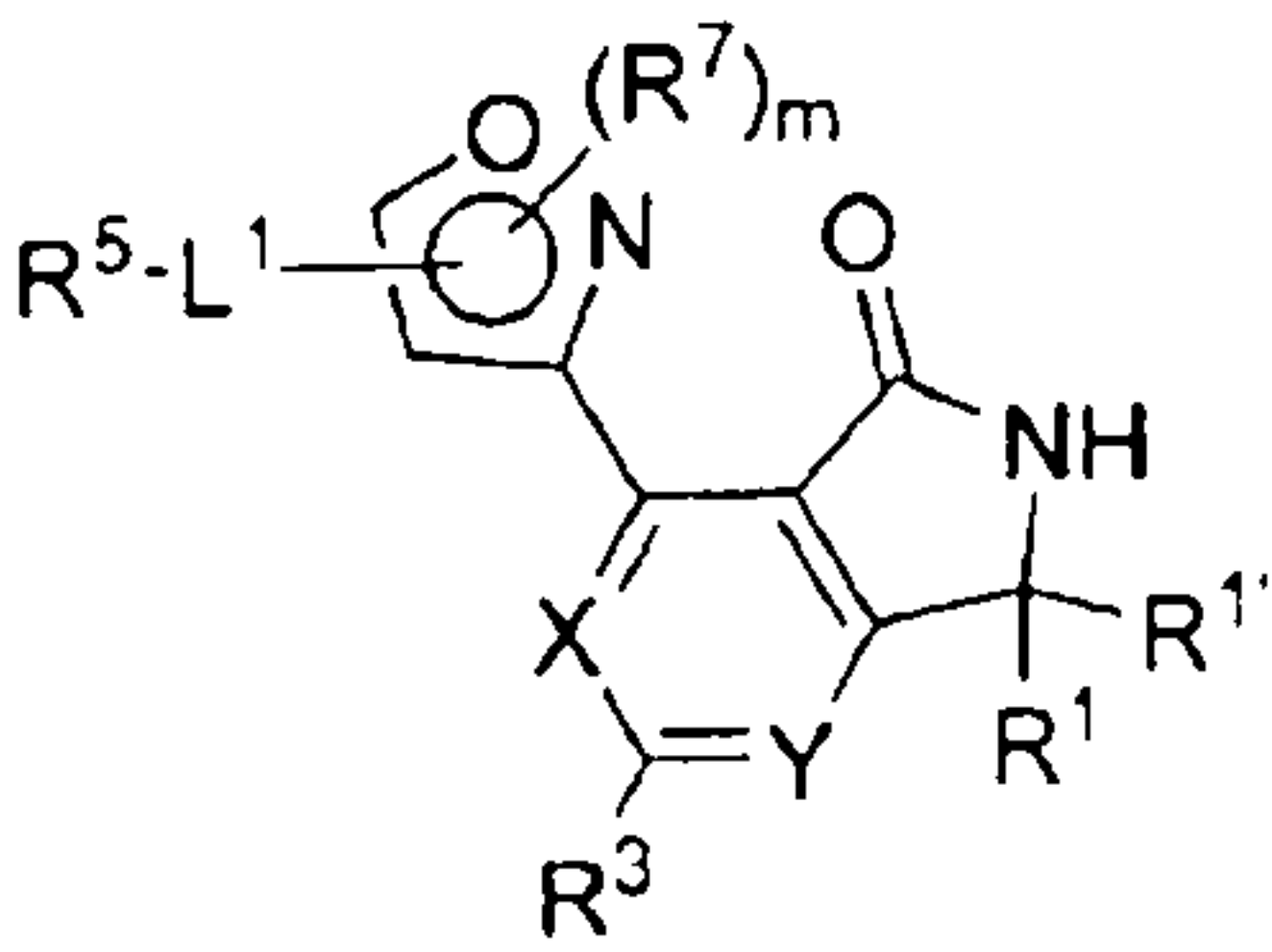
VI-n、VI-o、VI-p、VI-s、VI-t、VI-u、VI-v、VI-x、VI-y、VI-z或VI-aa

其中之一者：

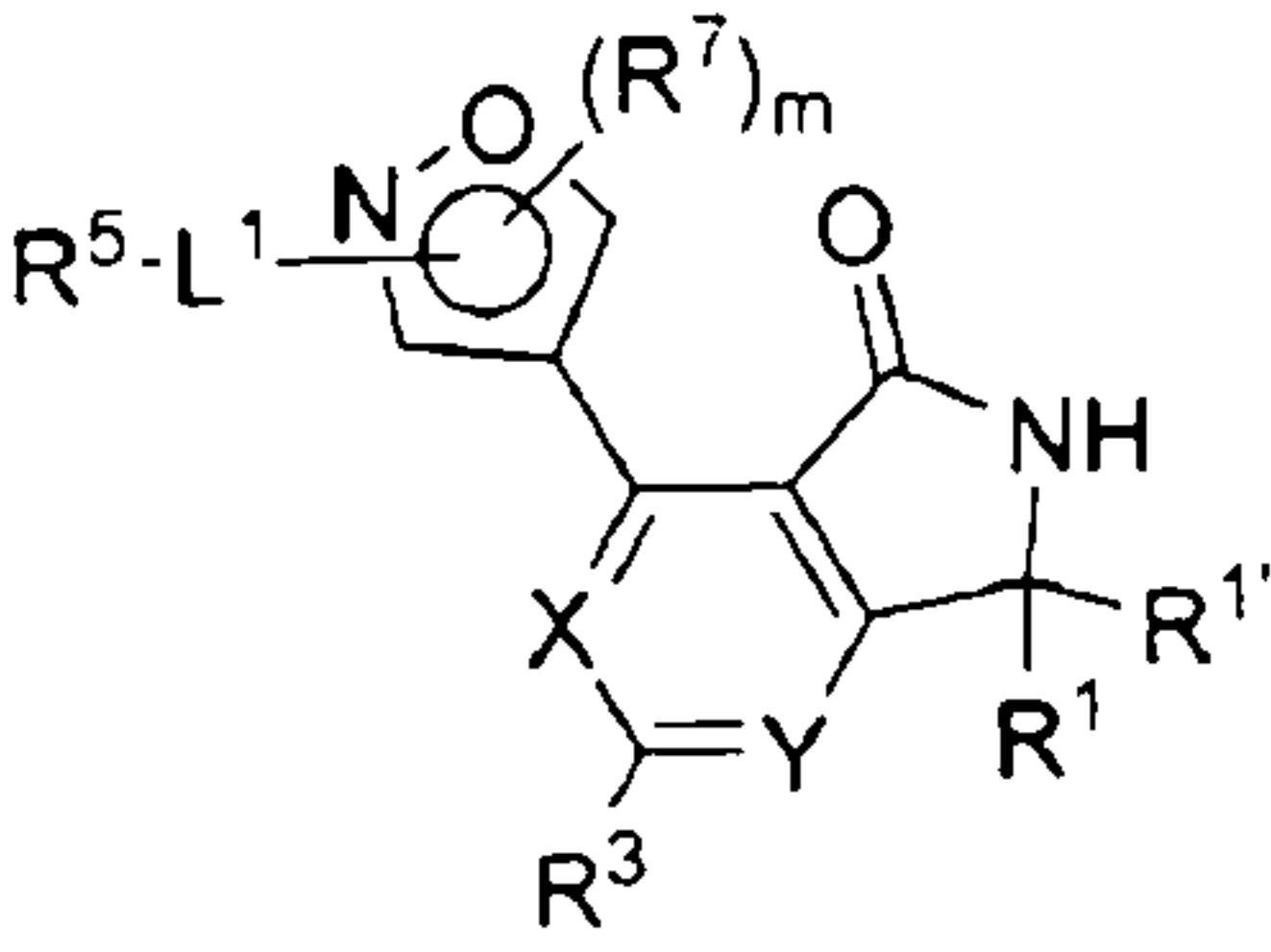




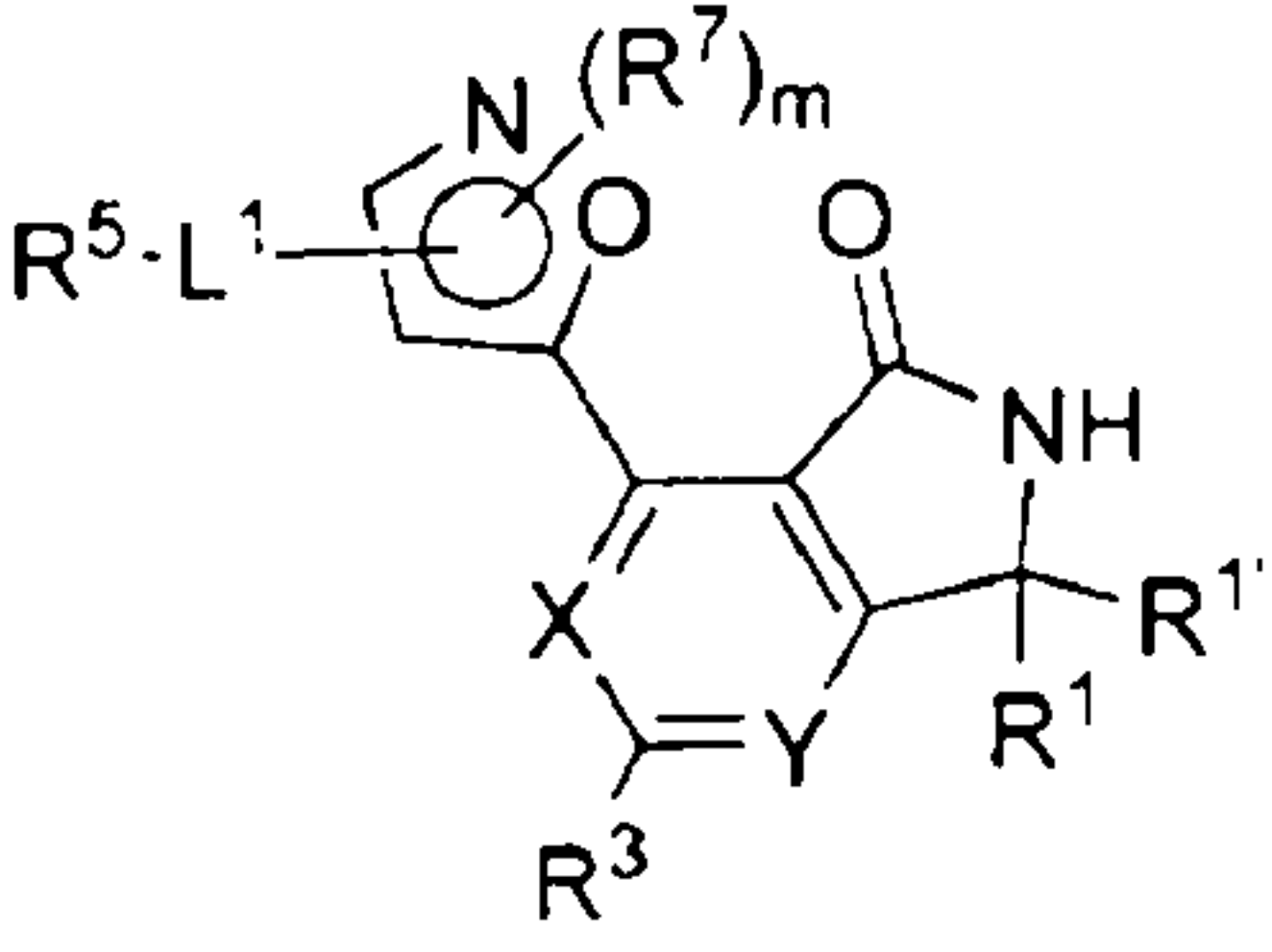
VI-p



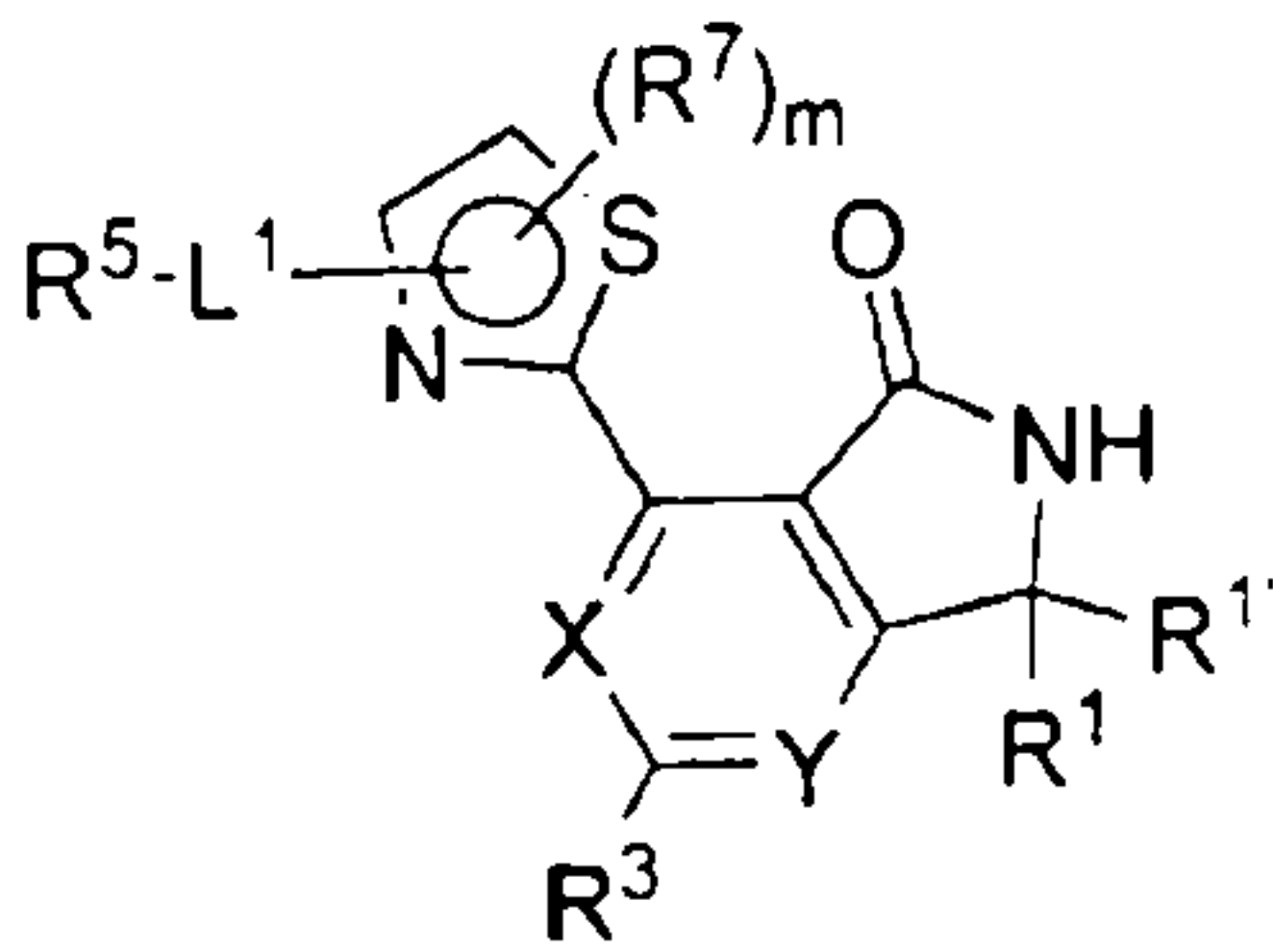
VI-s



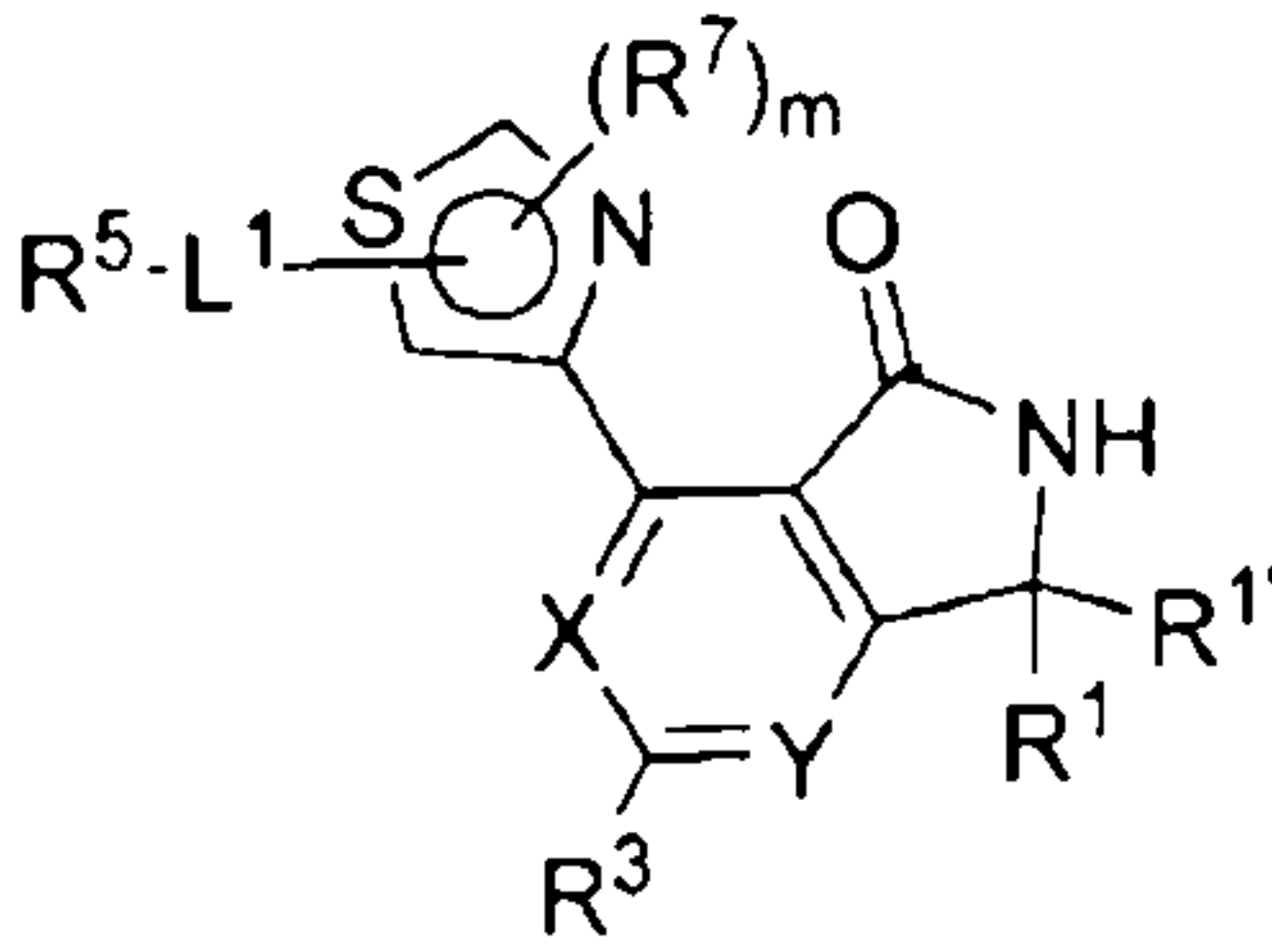
VI-t



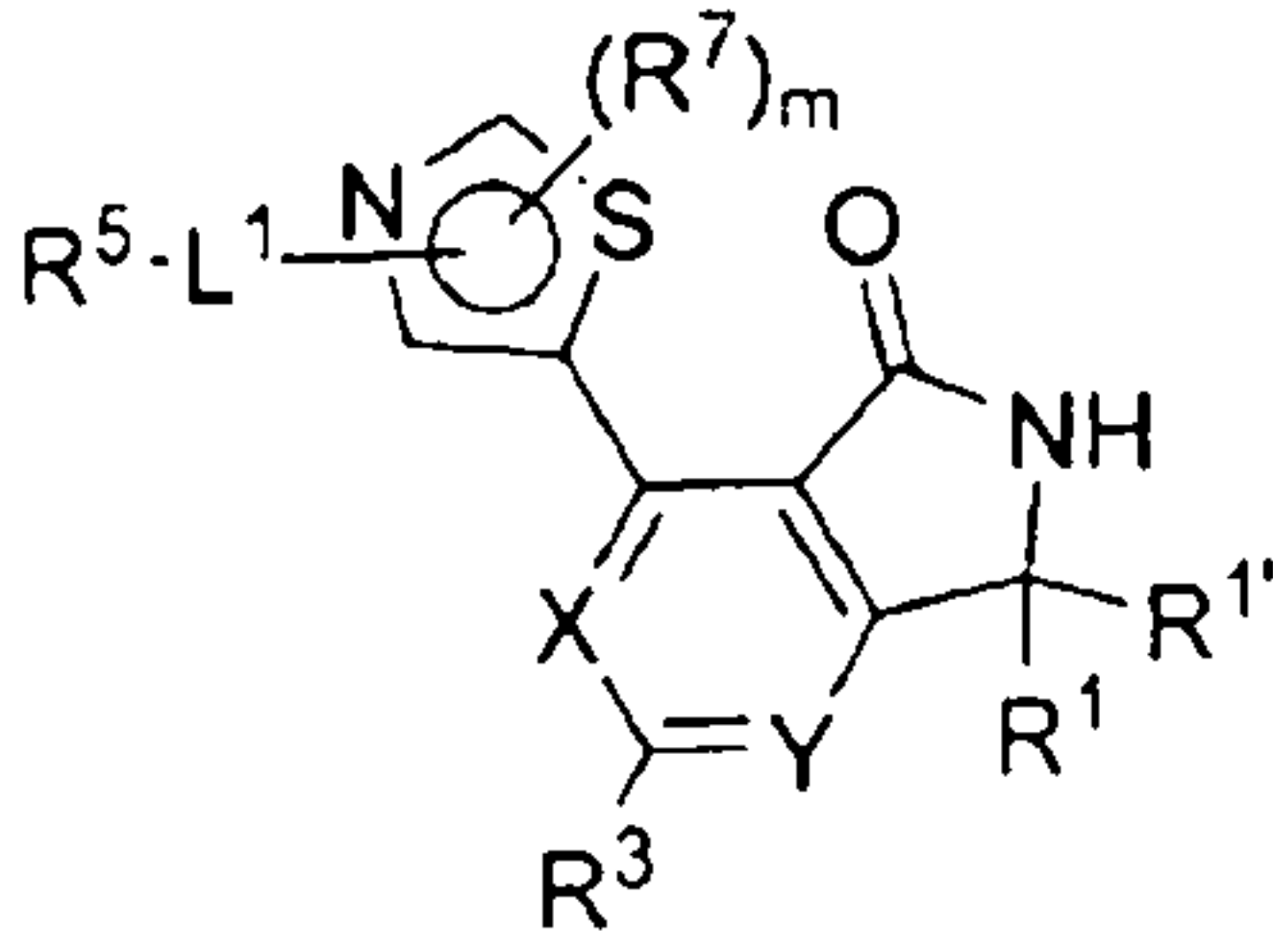
VI-u



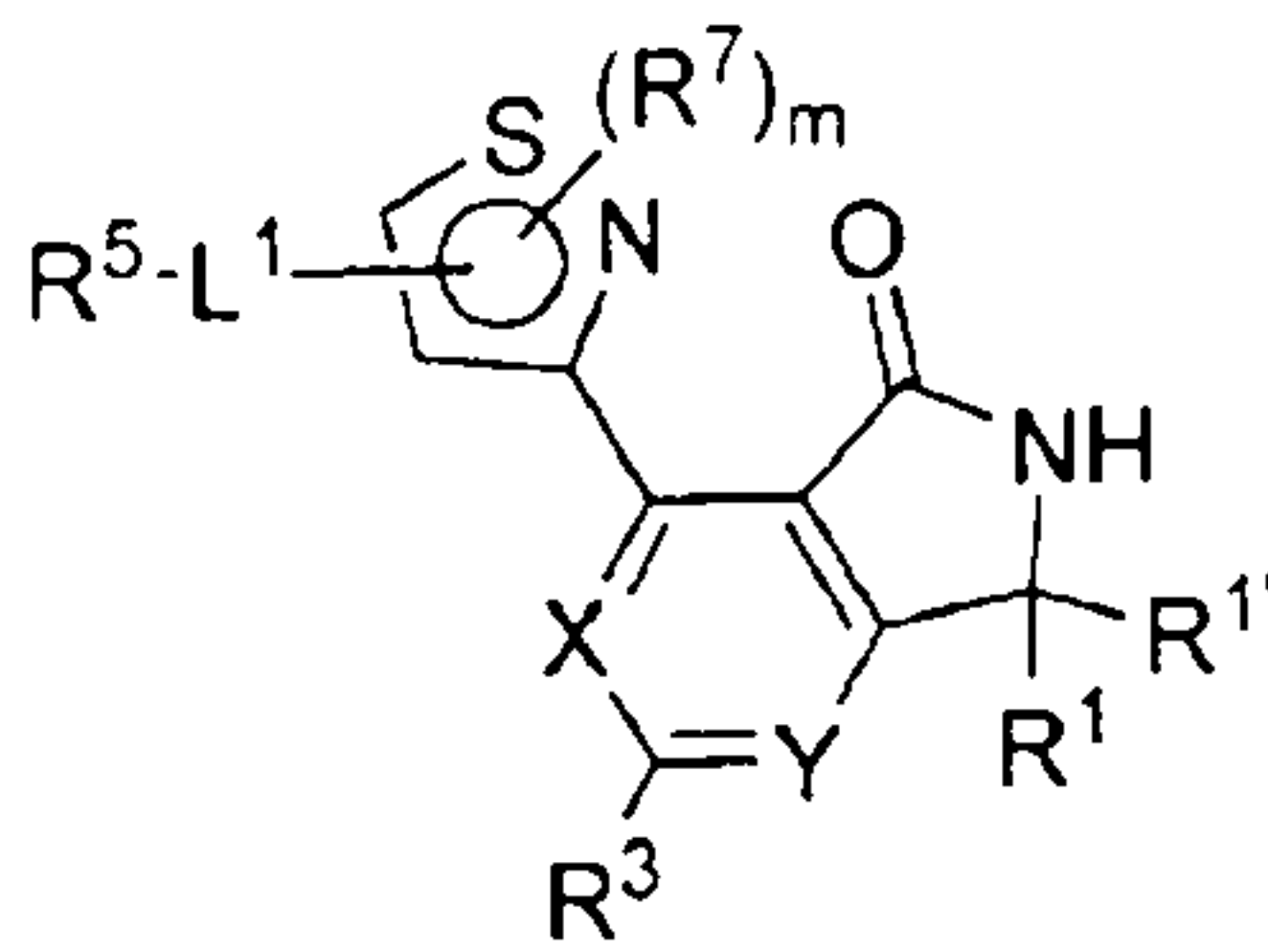
VI-v



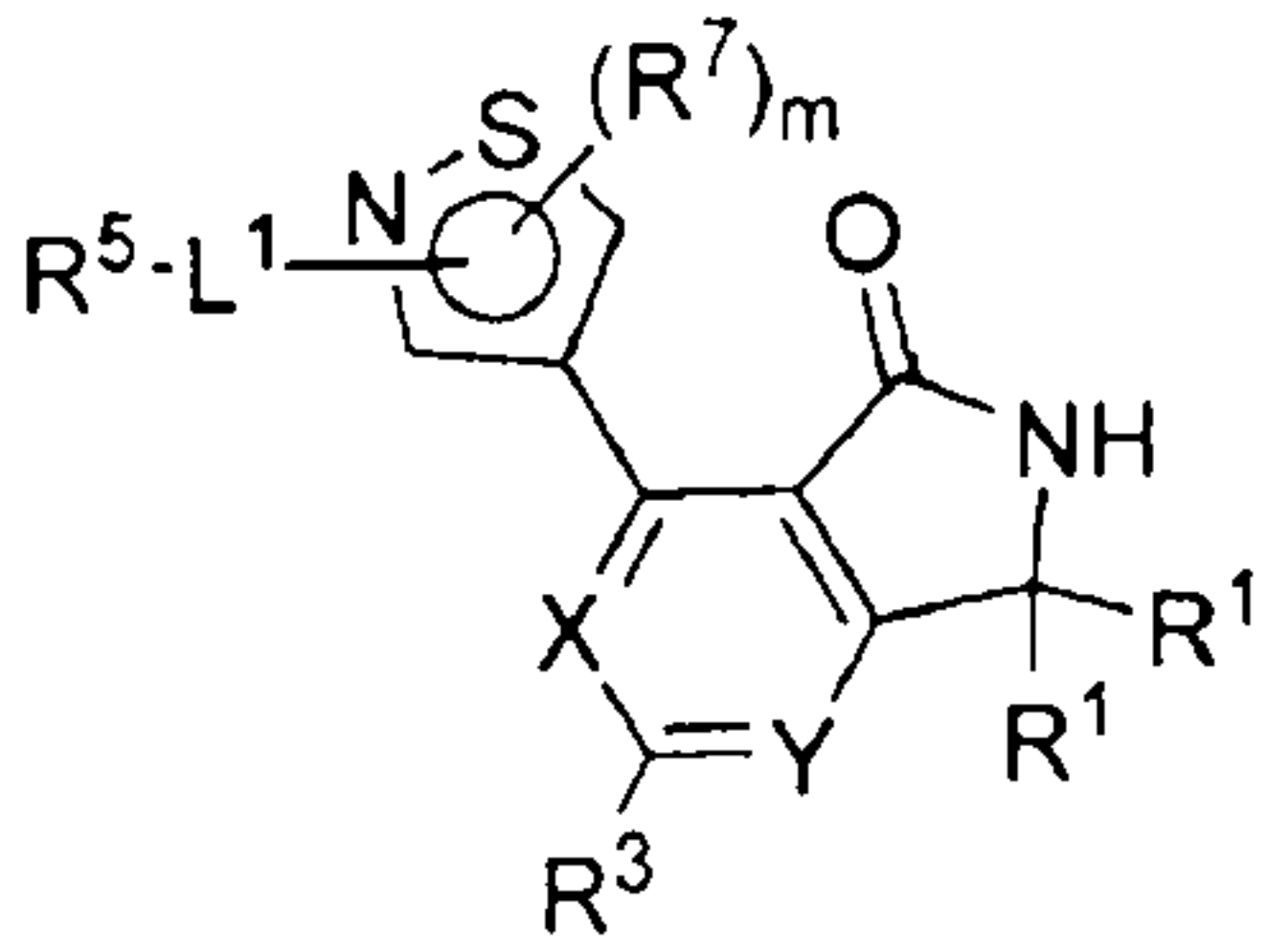
VI-w



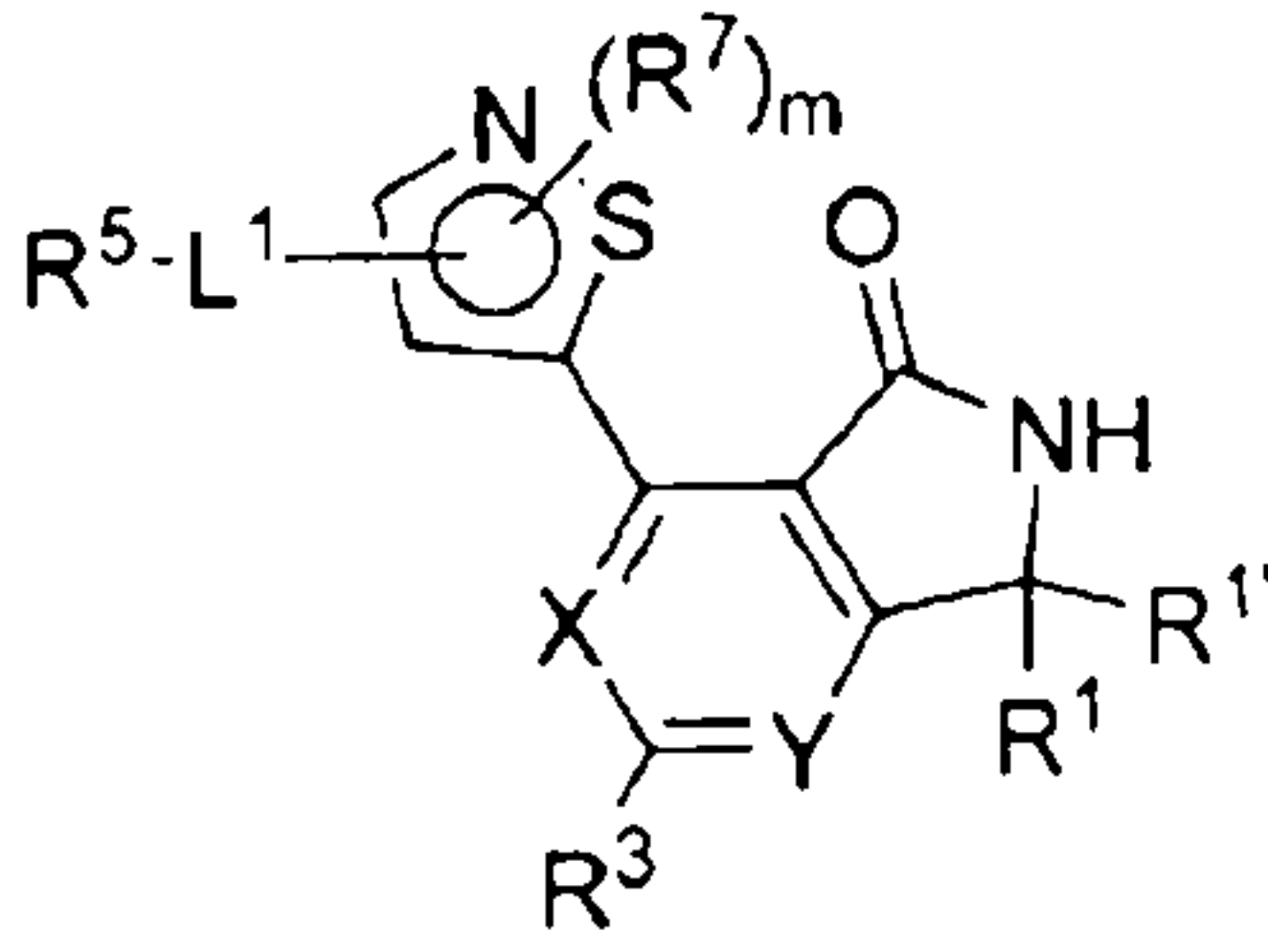
VI-x



VI-y



VI-z



VI-aa

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L¹為共價鍵。

【第5項】

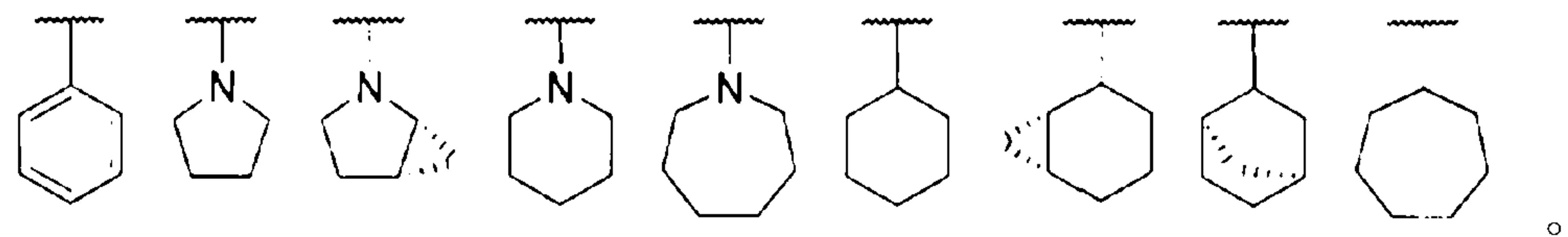
如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L¹為-C(O)-。

【第6項】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為0。

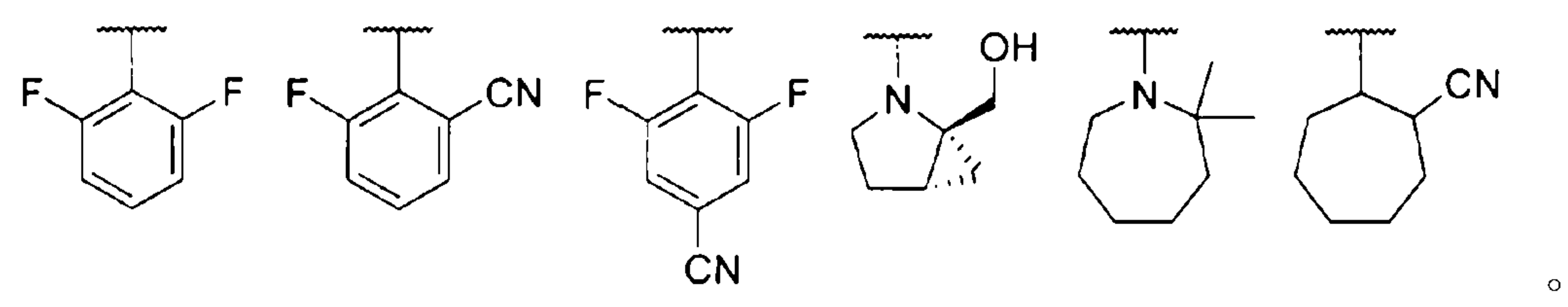
【第7項】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R³為以下中之一者：



【第8項】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R³(R⁸)_n一起為以下中之一者：

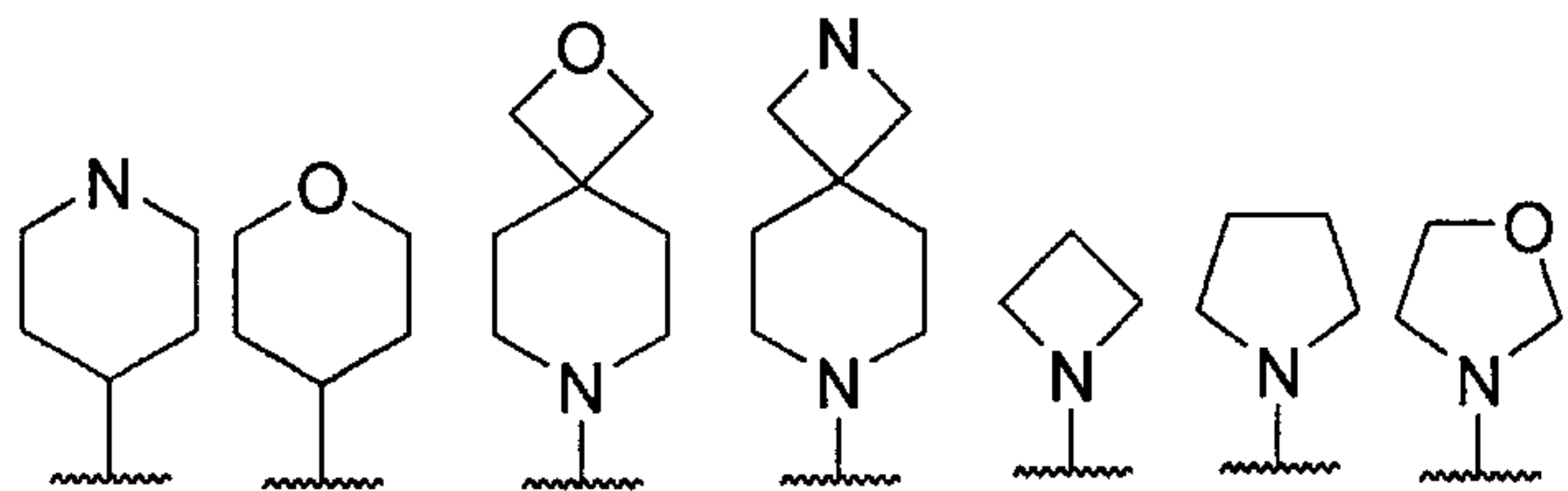
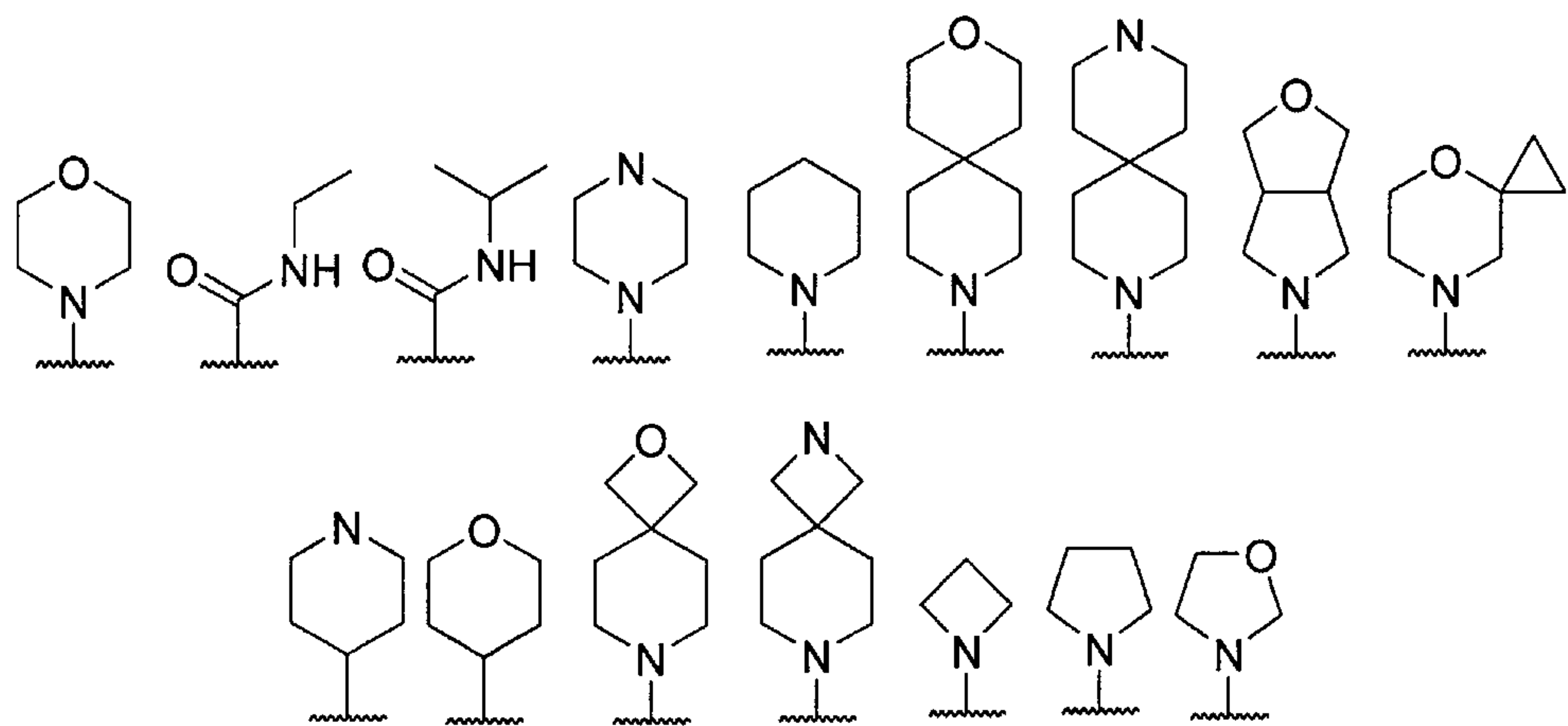


【第9項】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為Cy²。

【第10項】

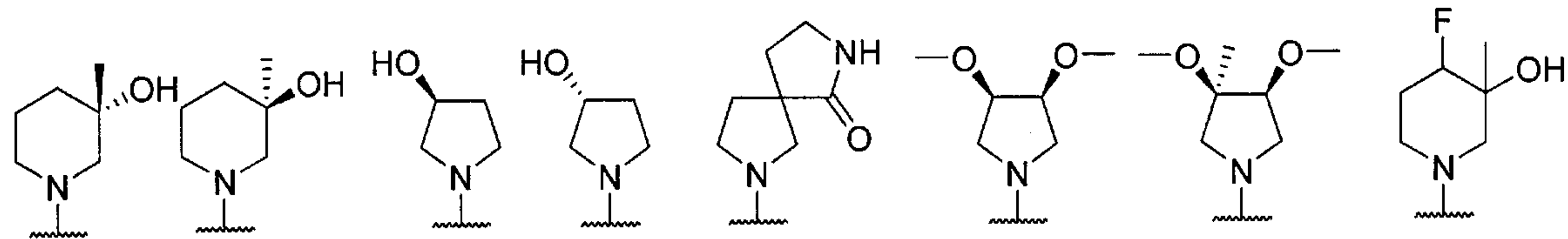
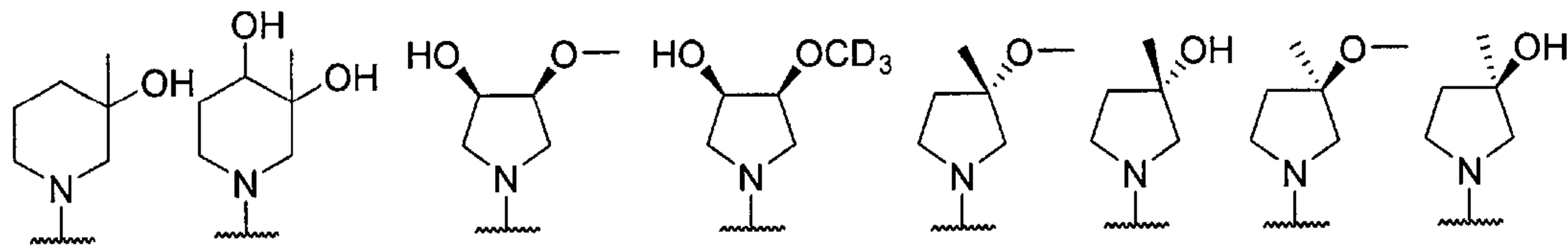
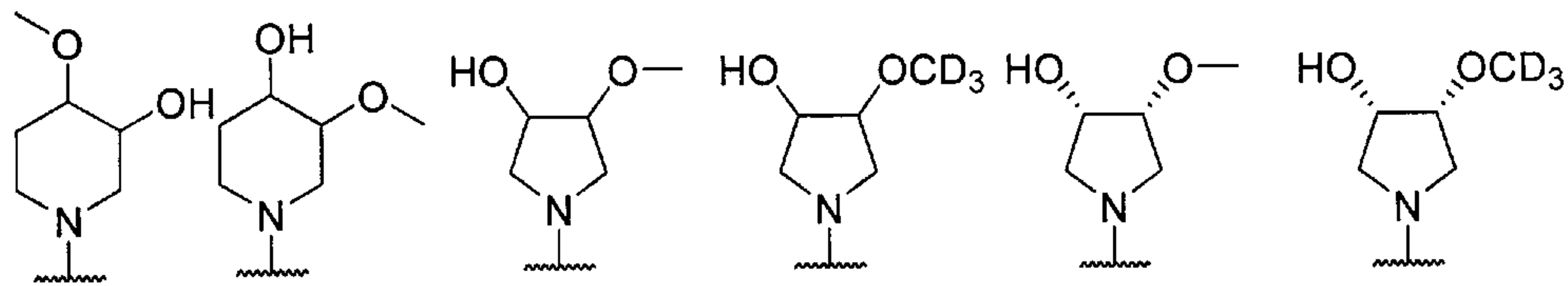
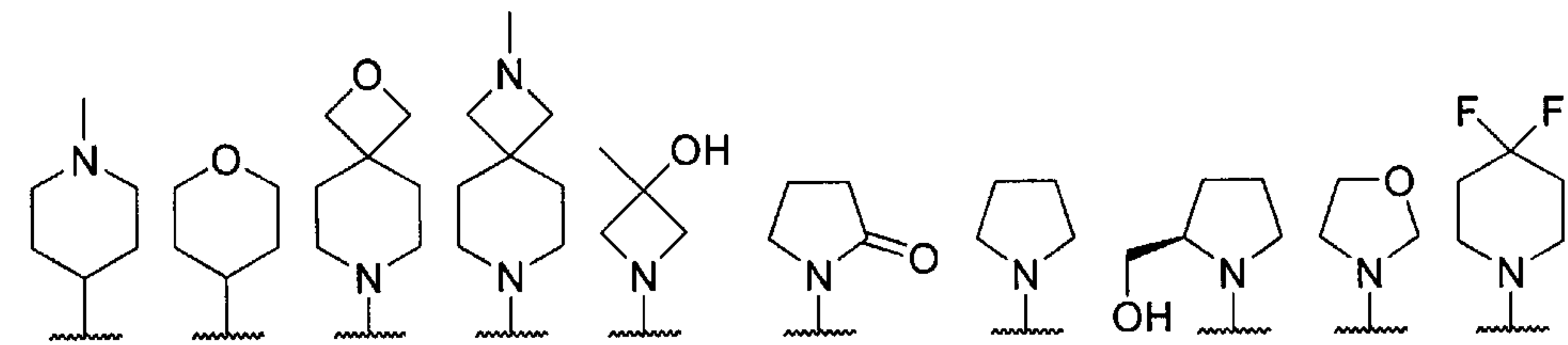
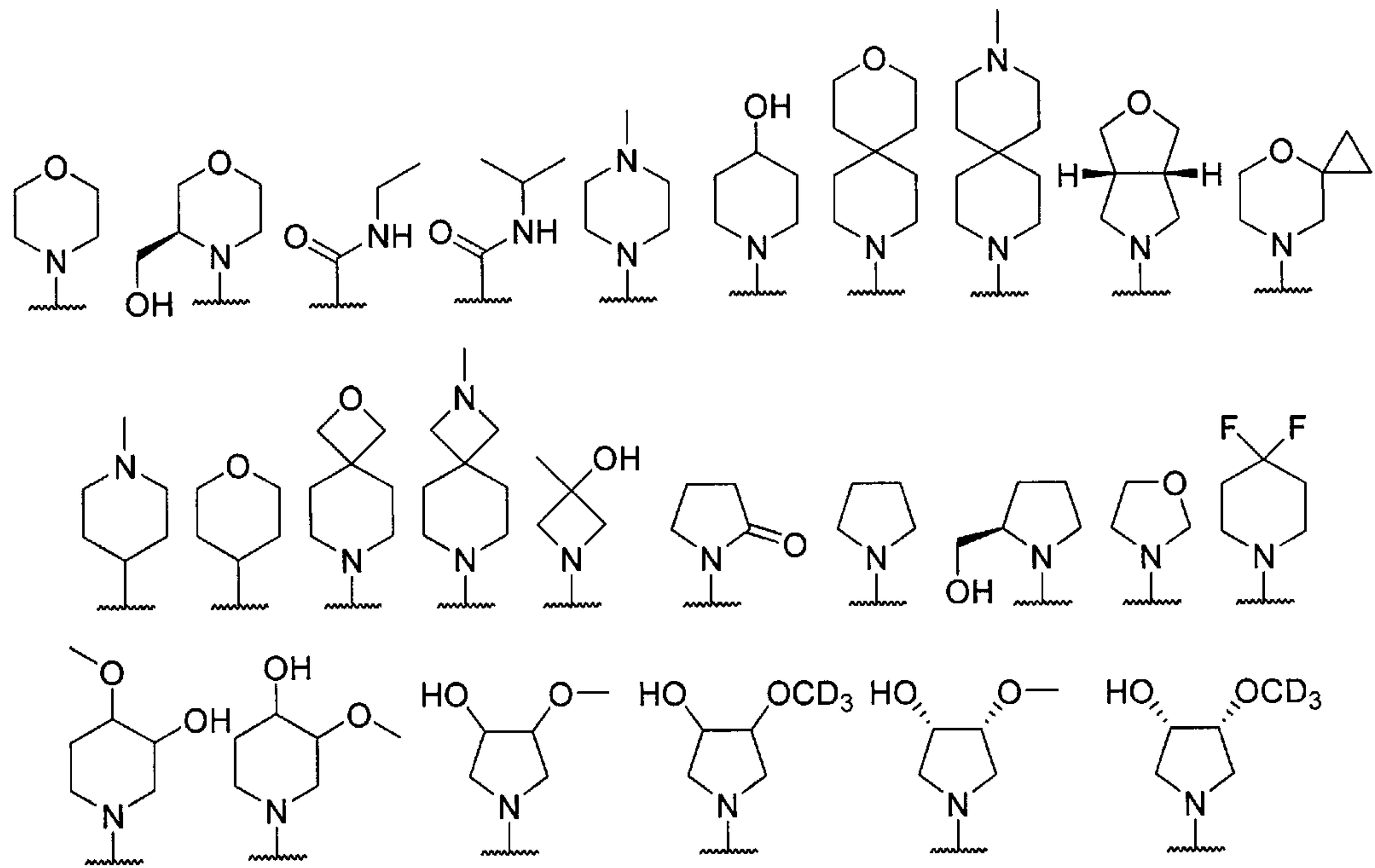
如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為以下中之一者：



【第11項】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

$R^5(R^9)_p$ 一起為以下中之一者：



【第12項】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中至少一個R⁸為鹵素、-CN或羥基甲基。

【第13項】

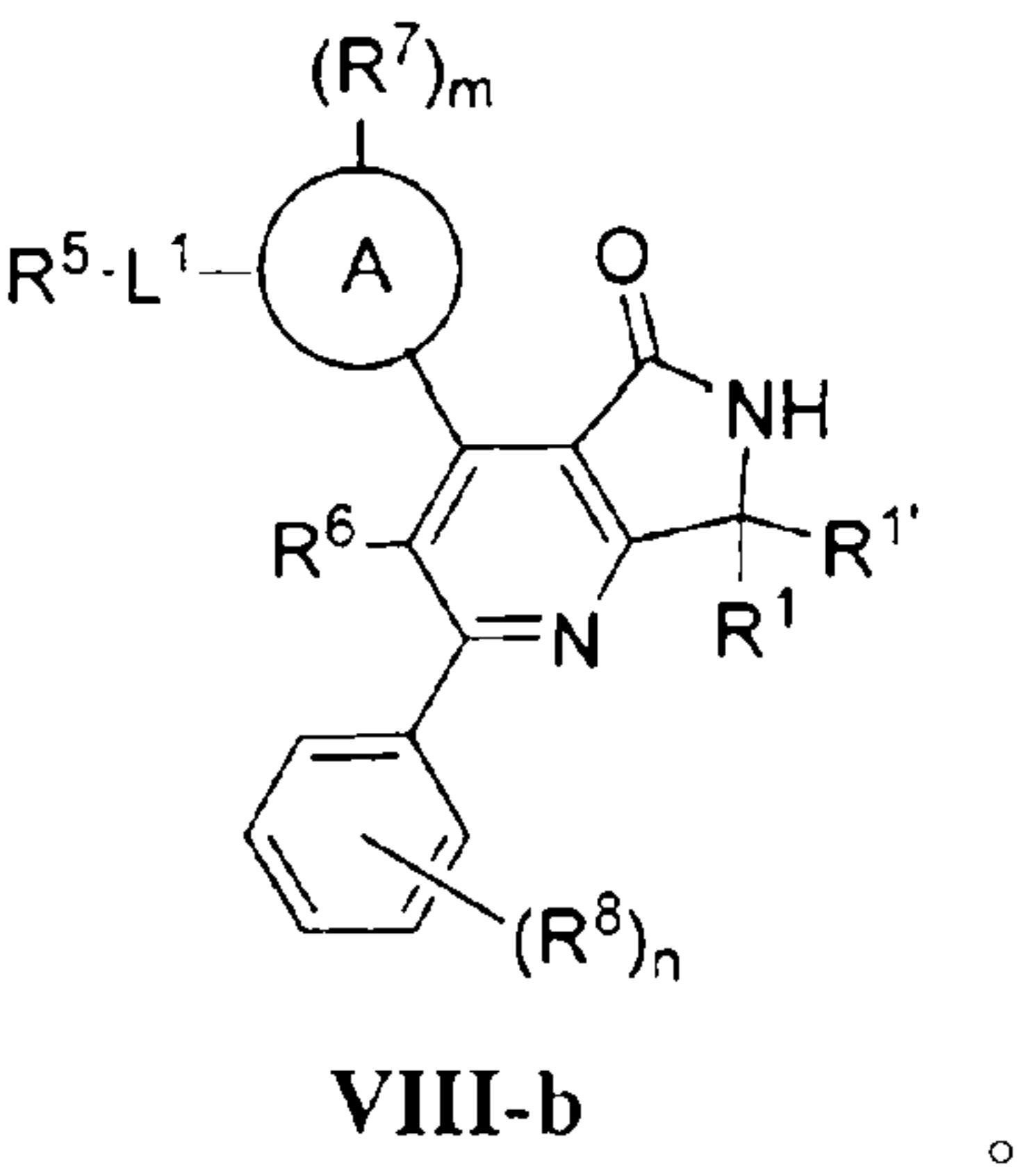
如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員雜芳基環。

【第14項】

如請求項13之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A為吡啶基。

【第15項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式VIII-b：

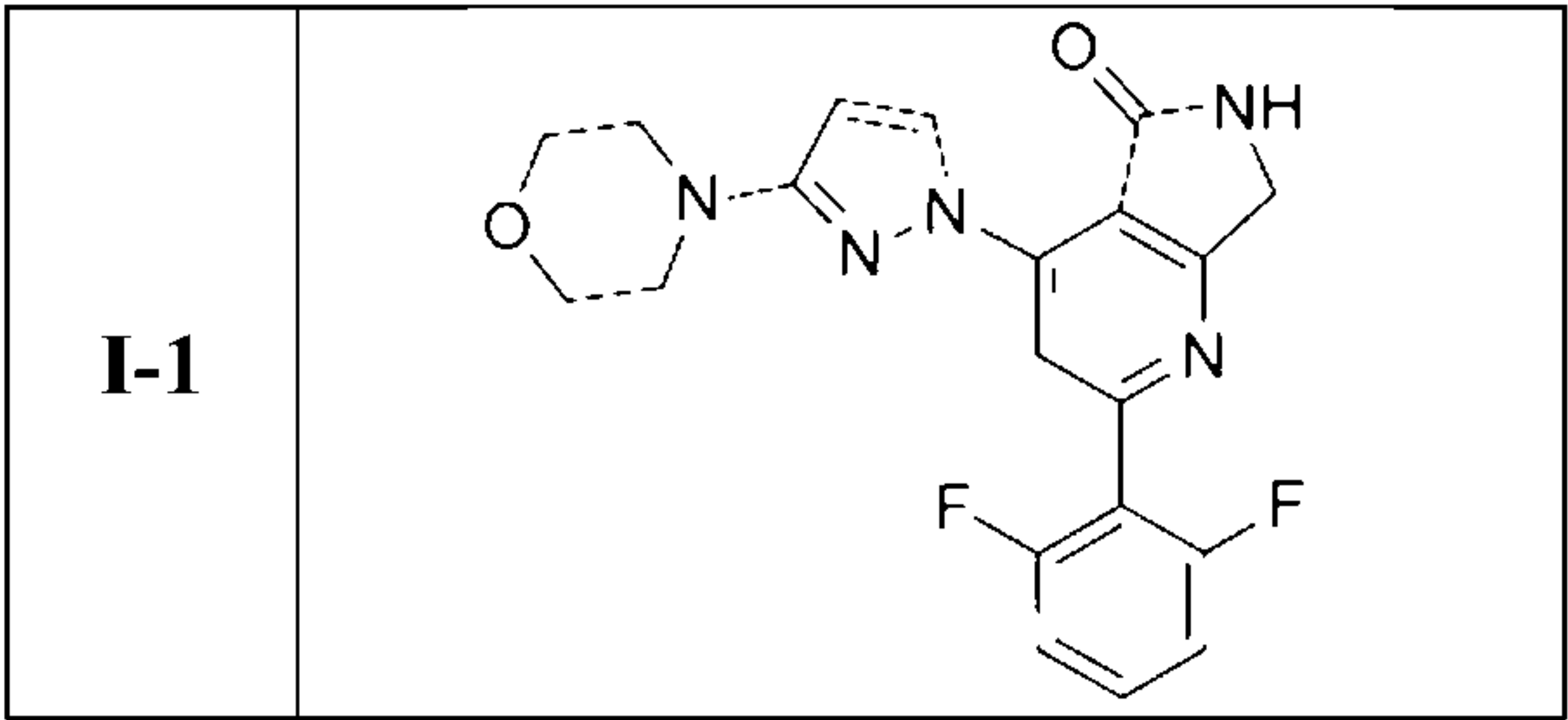


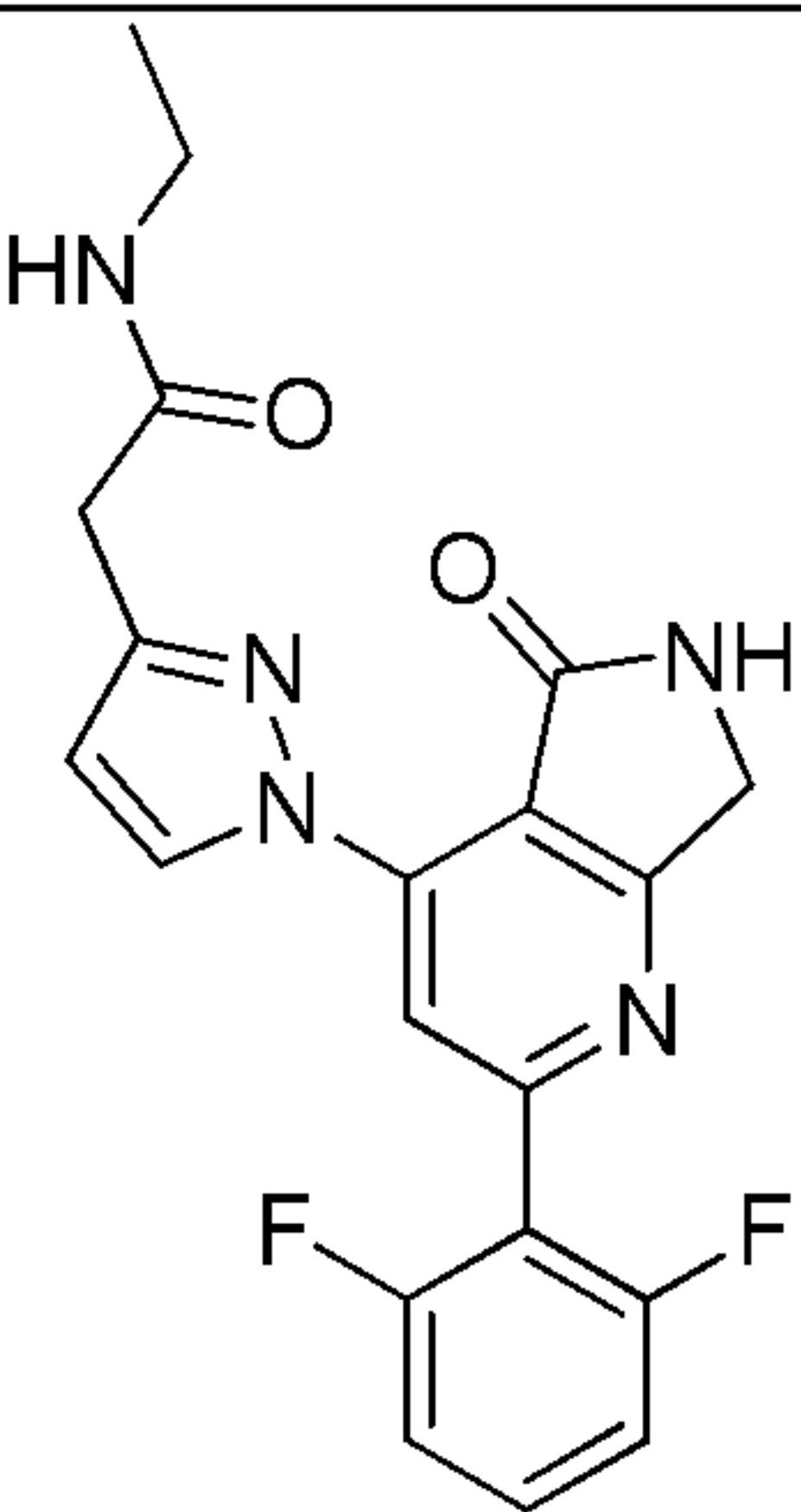
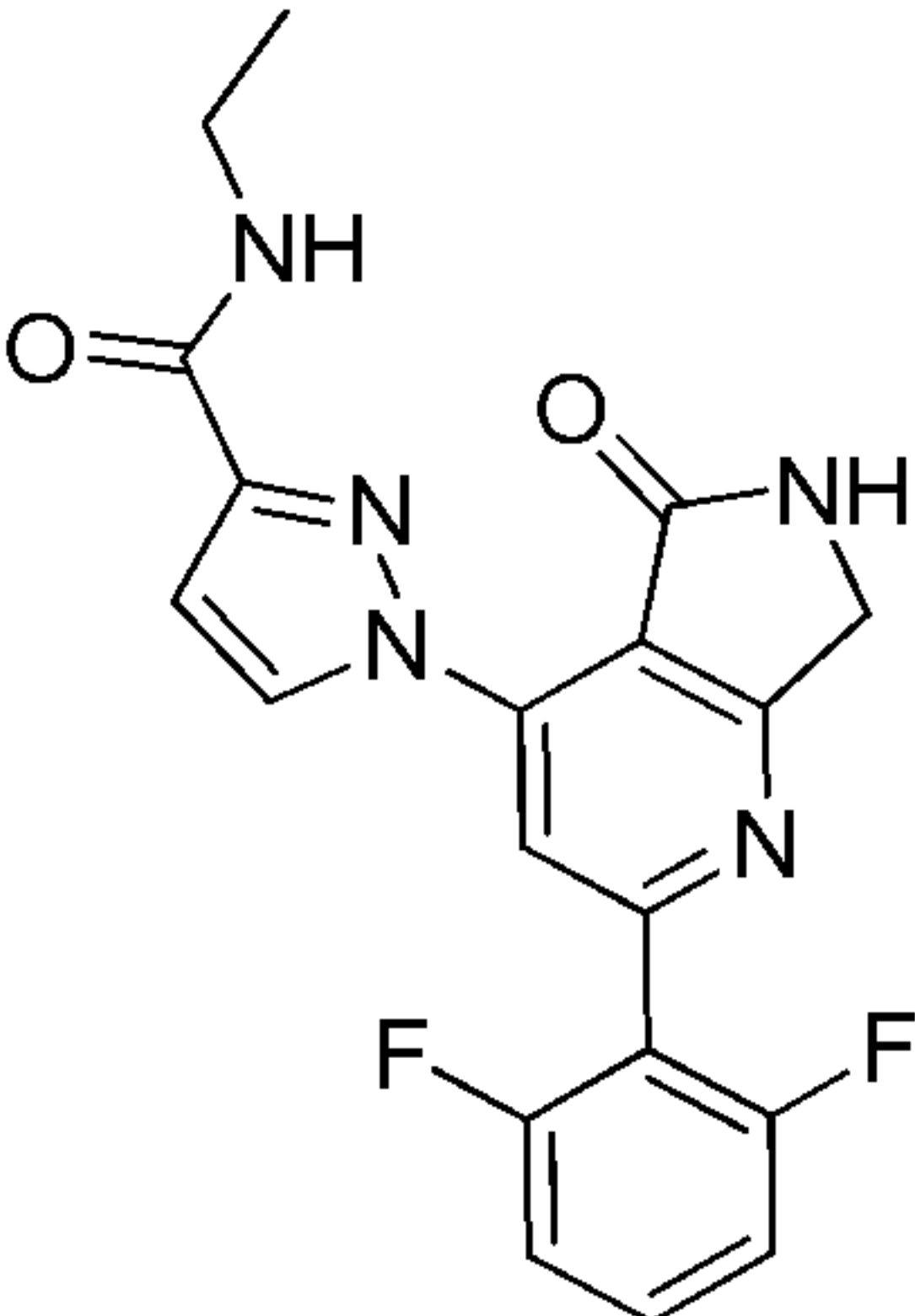
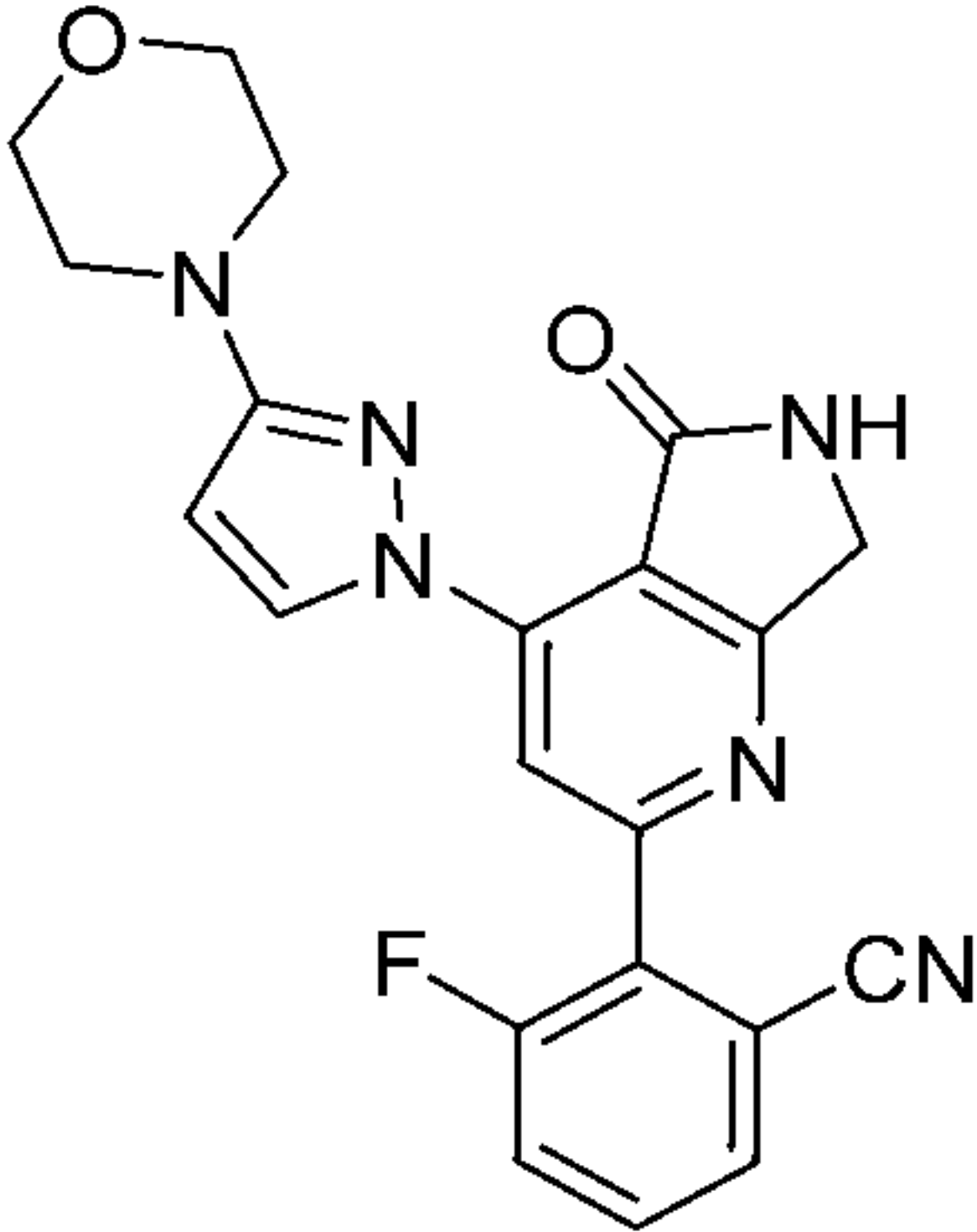
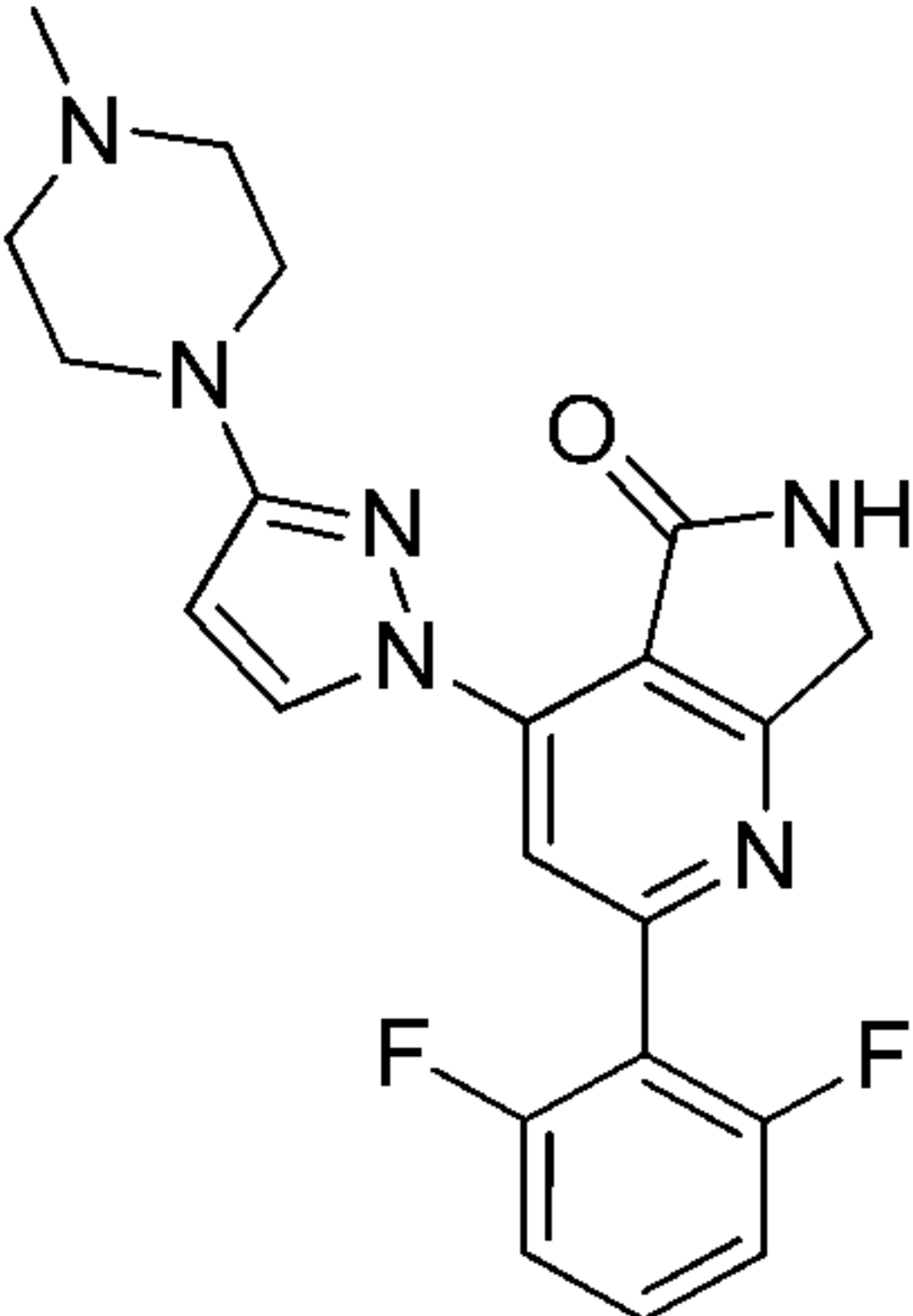
【第16項】

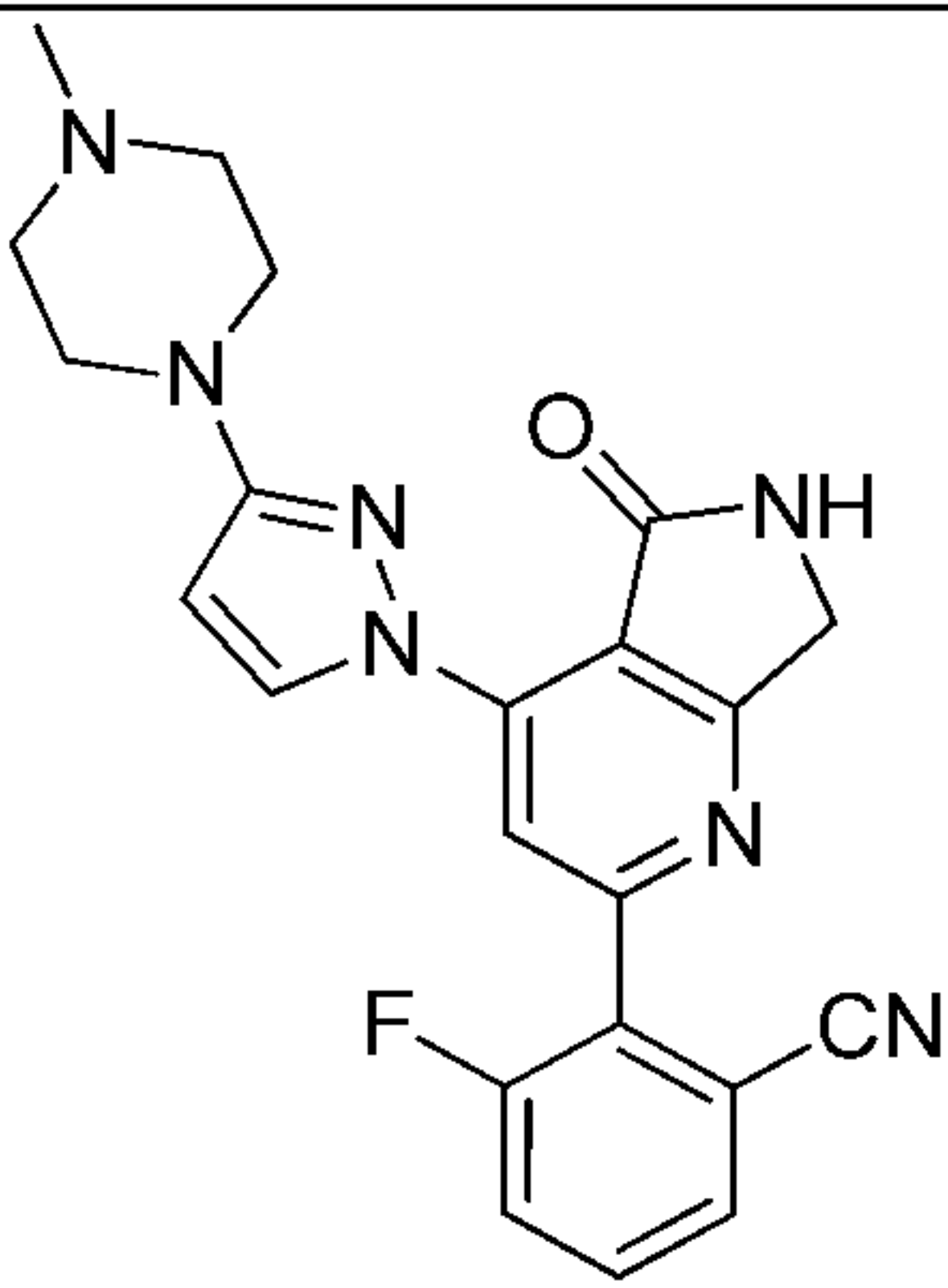
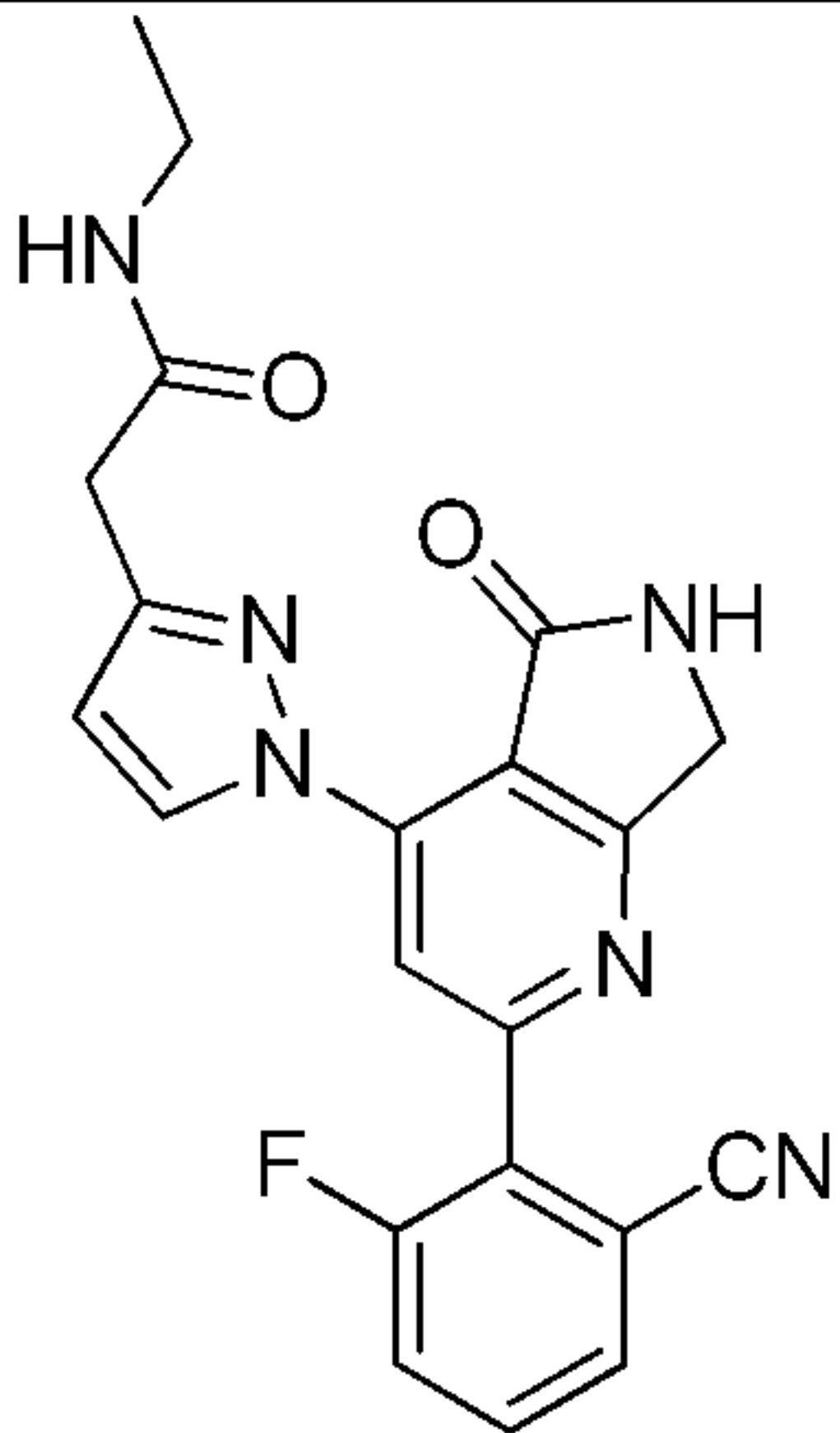
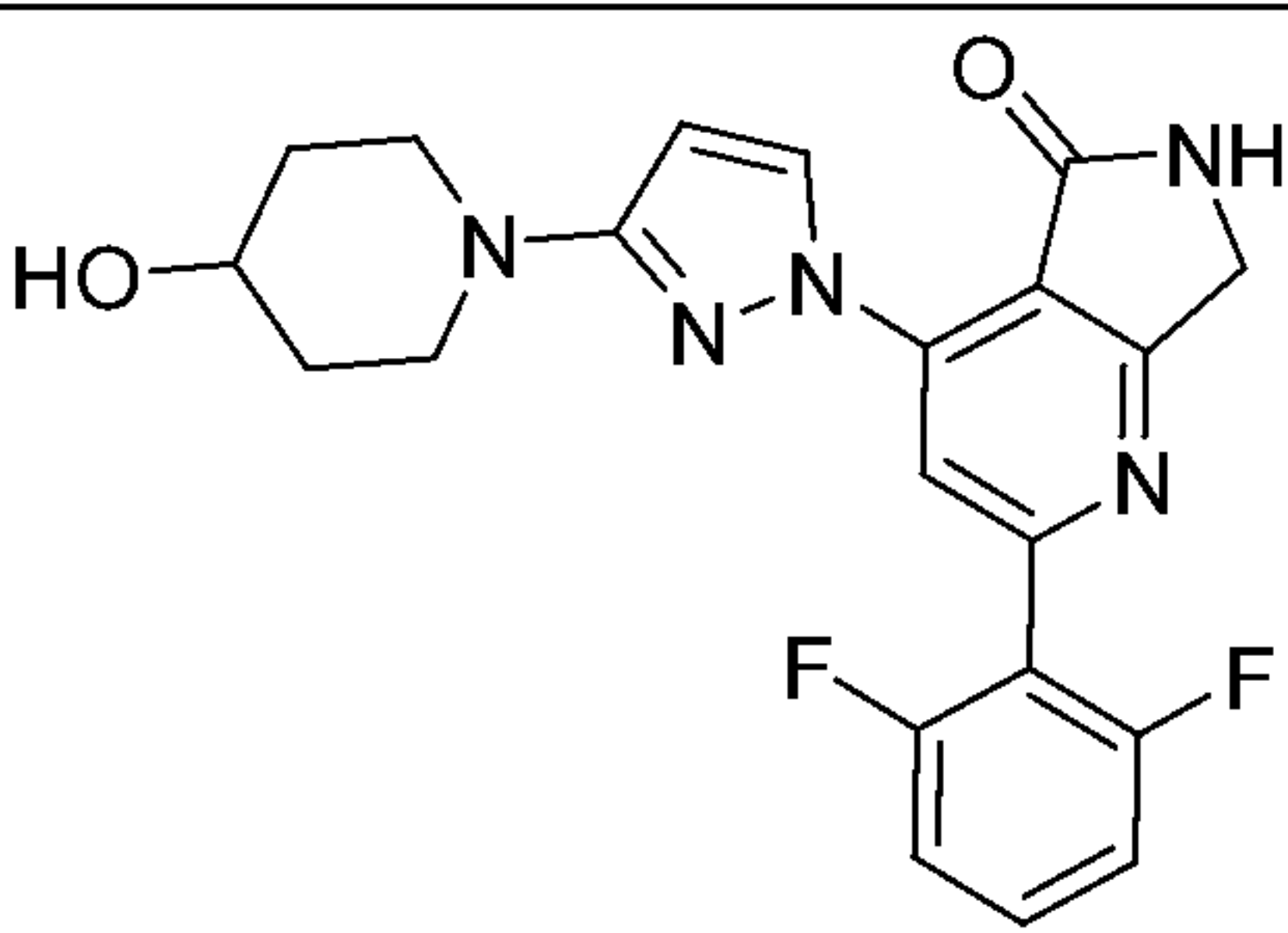
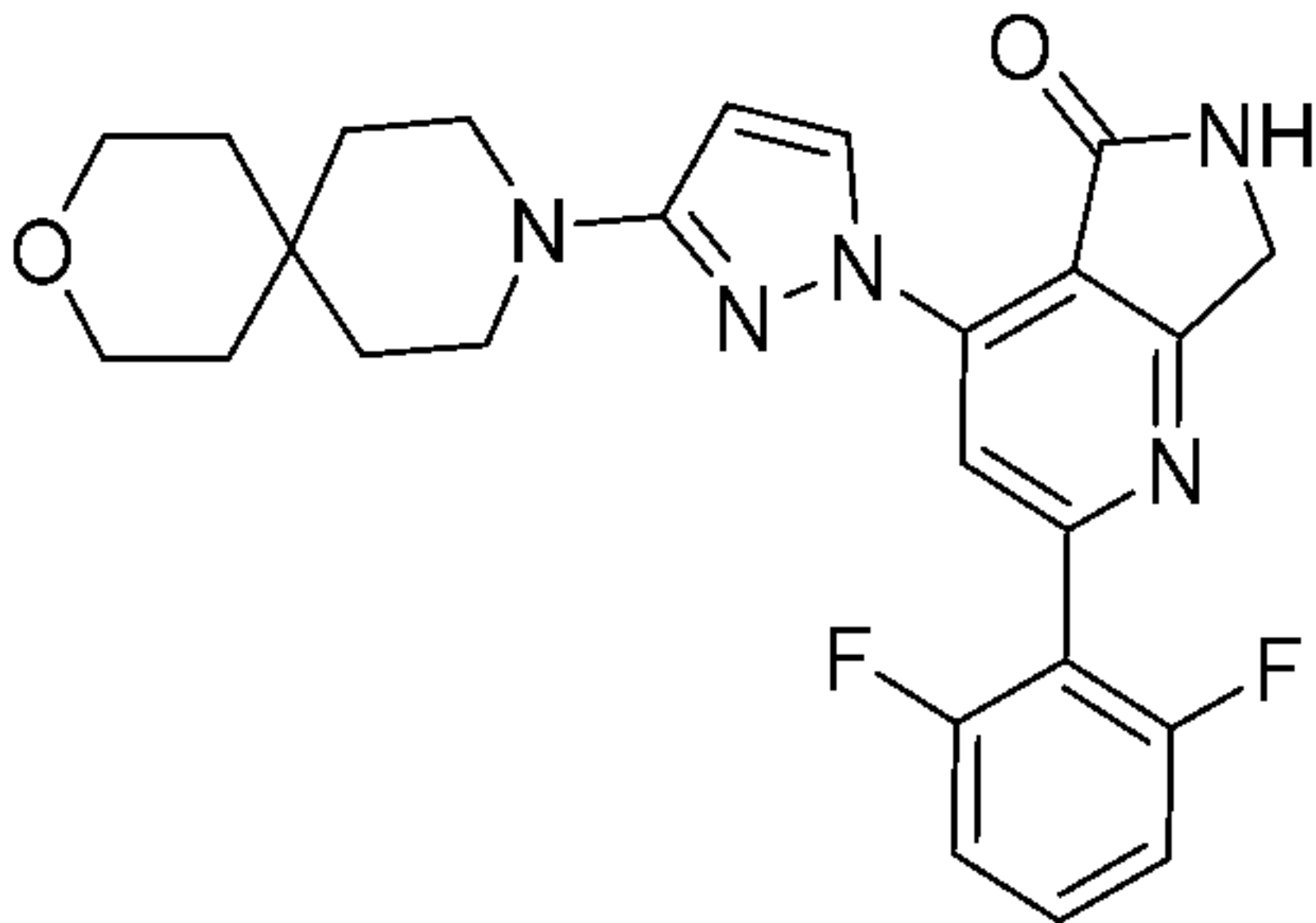
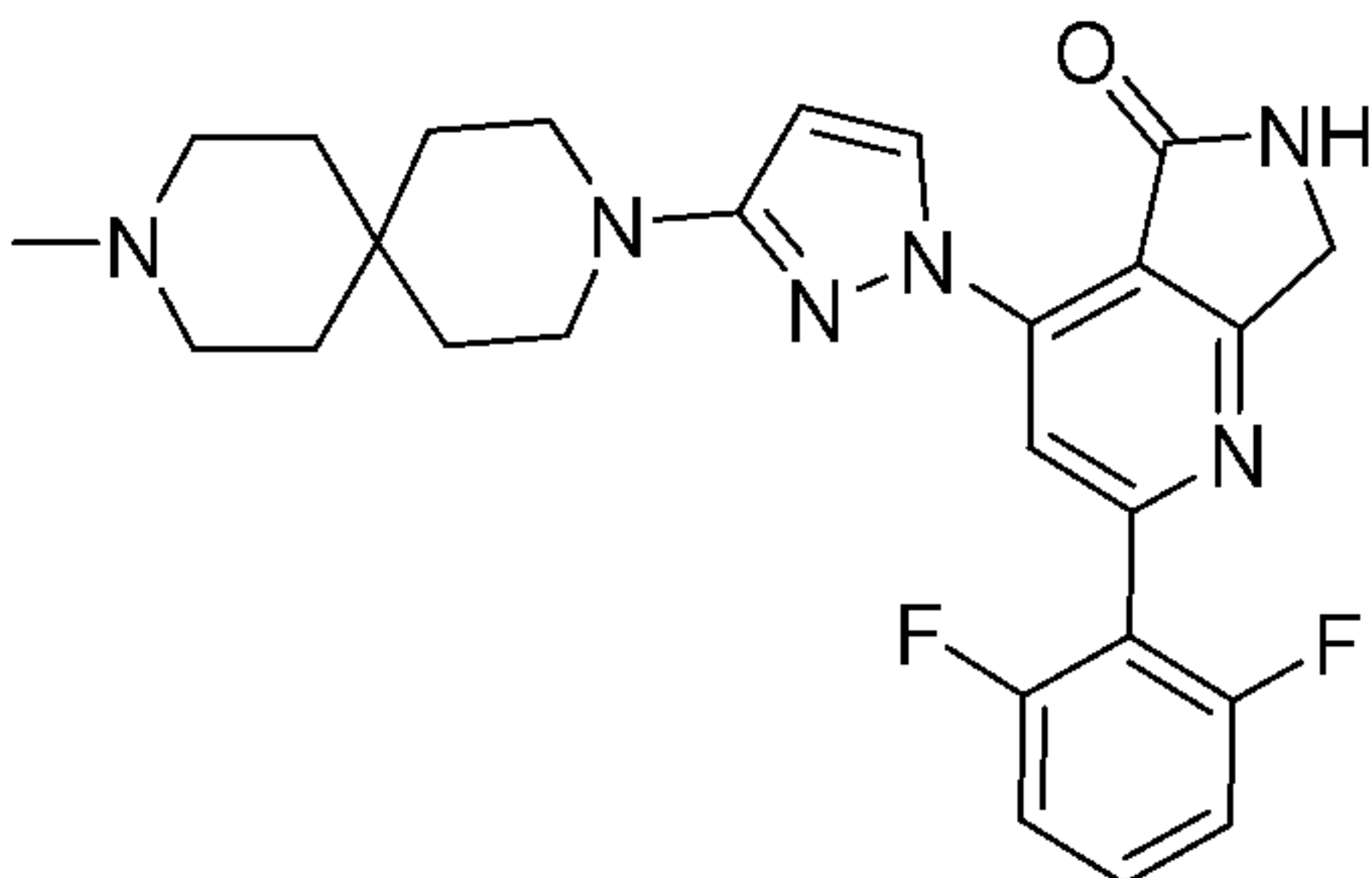
如請求項15之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為2-3。

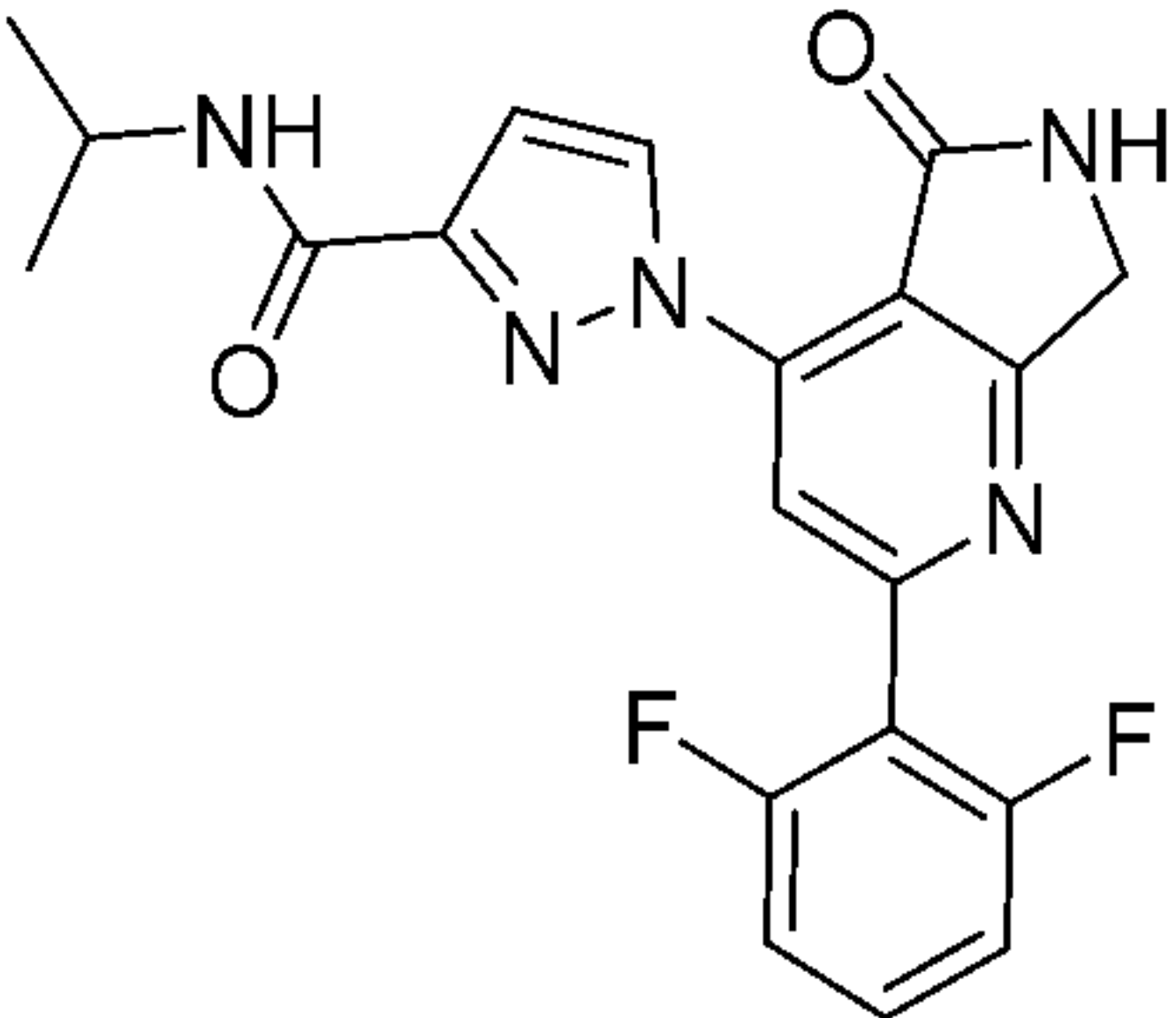
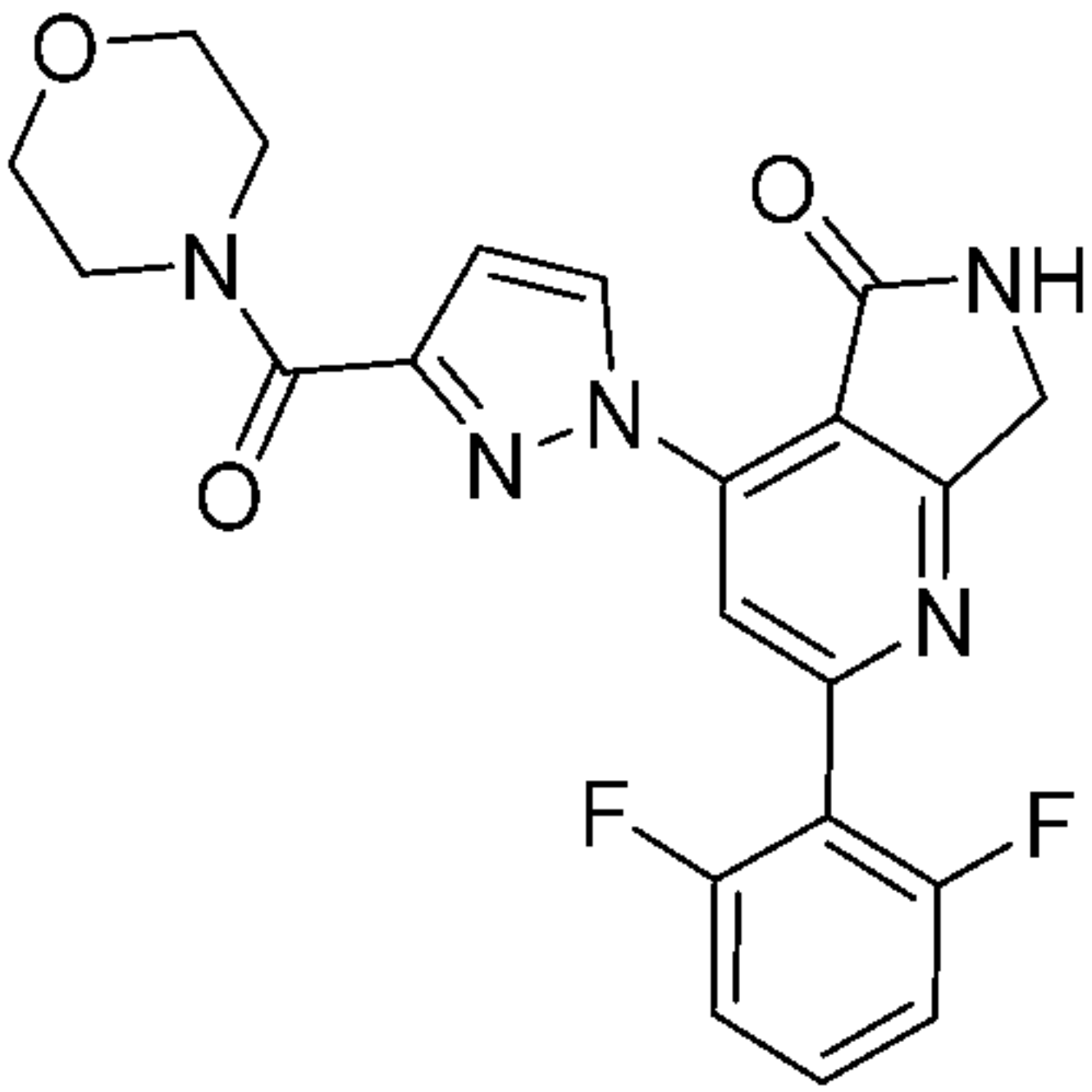
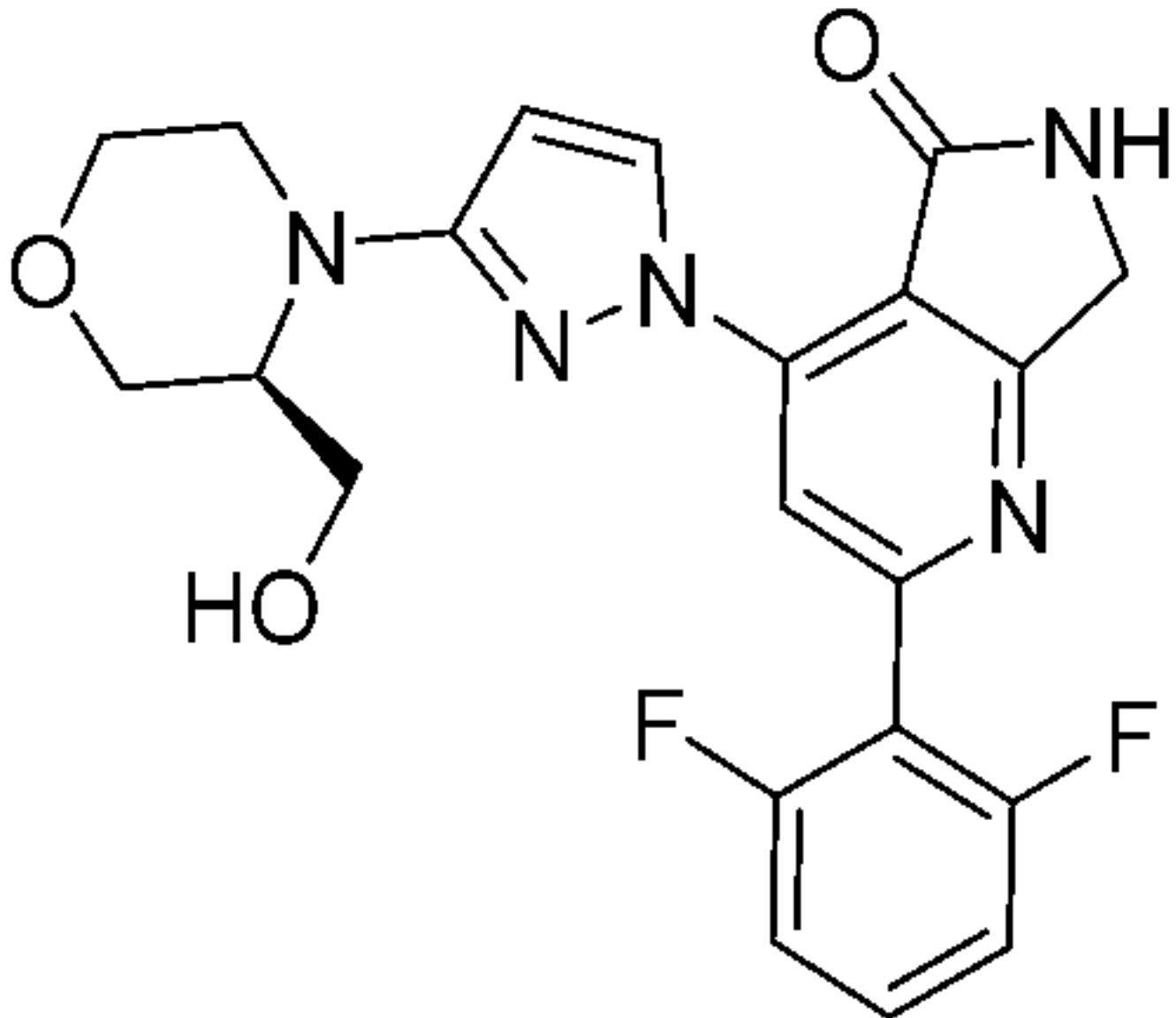
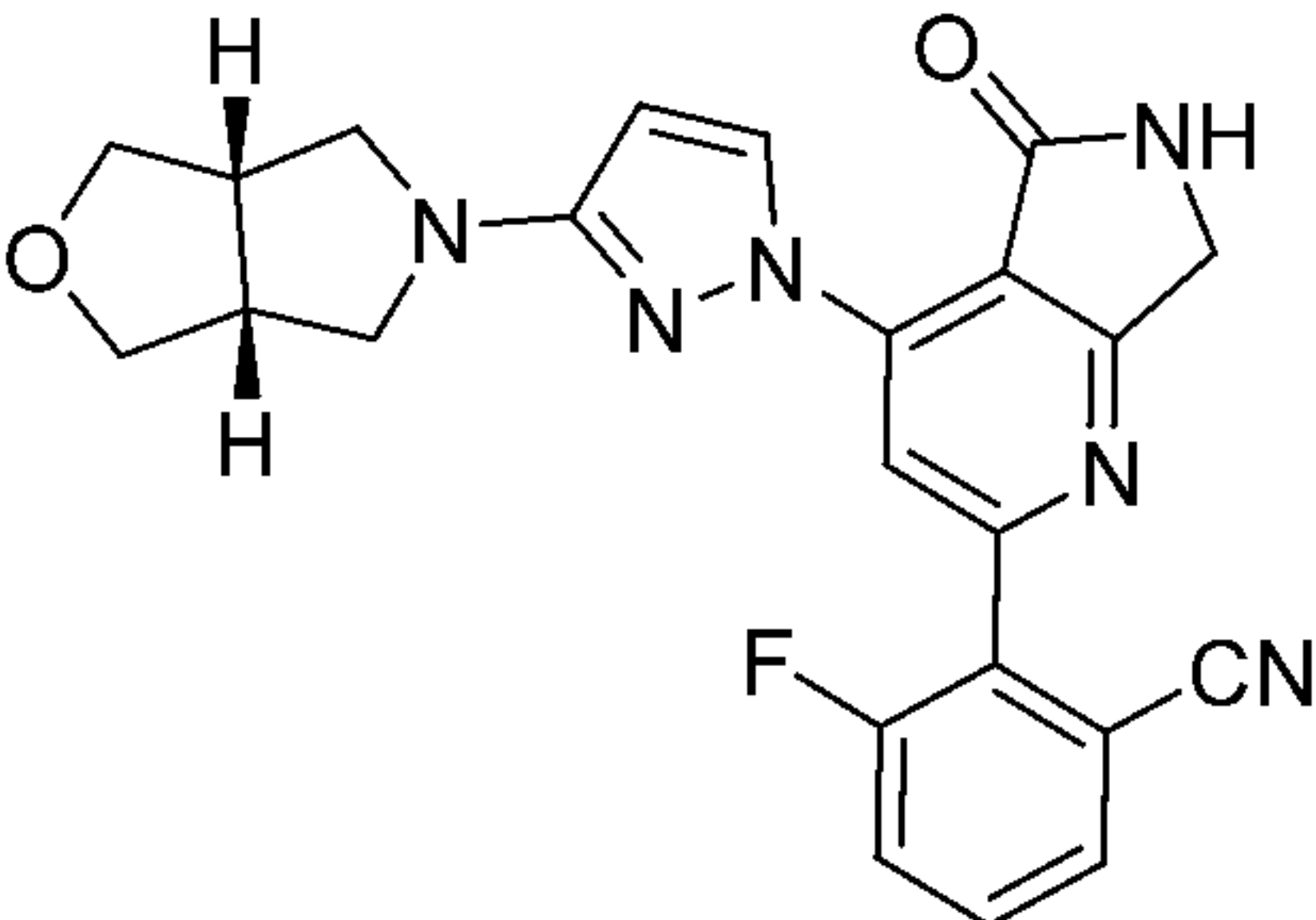
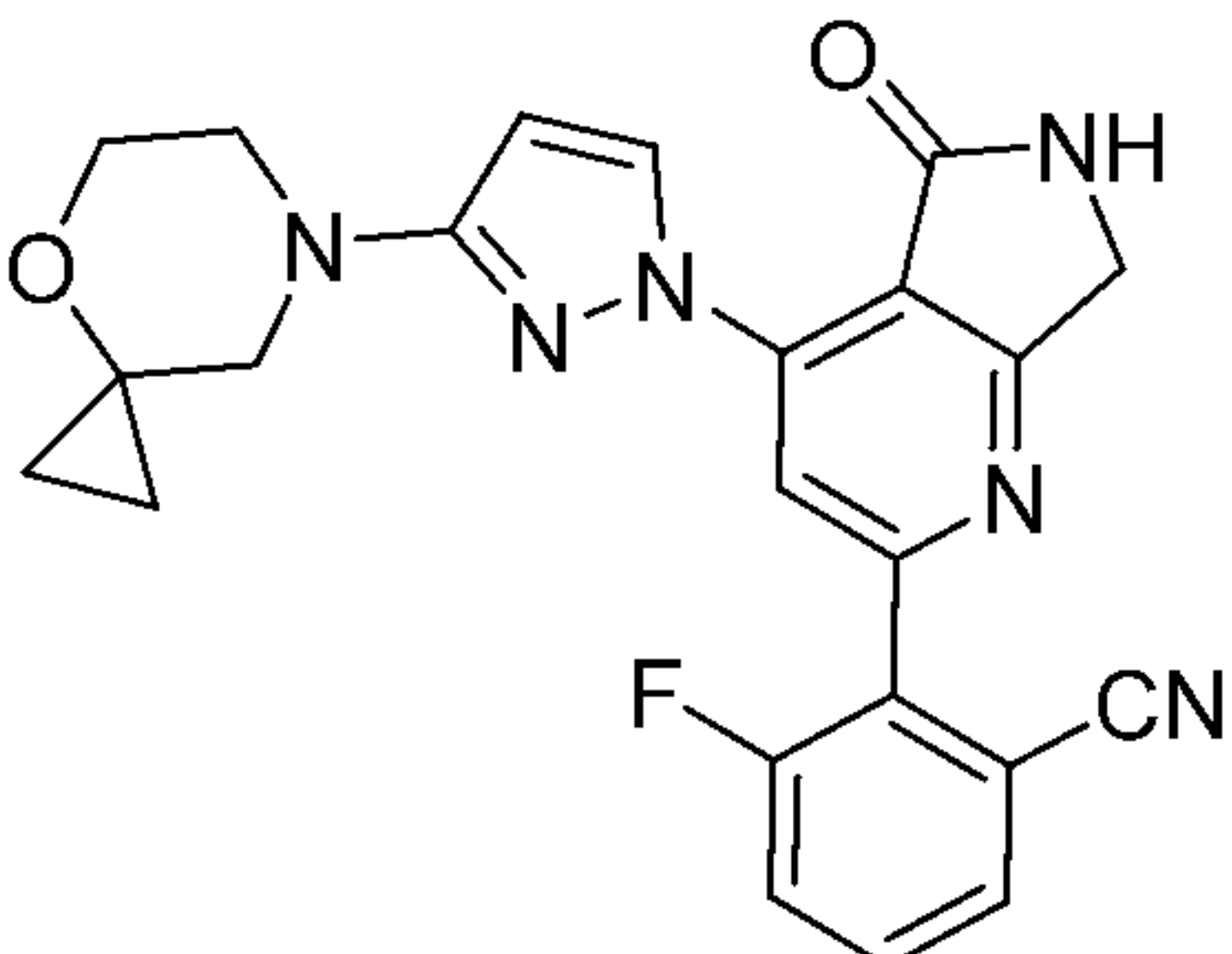
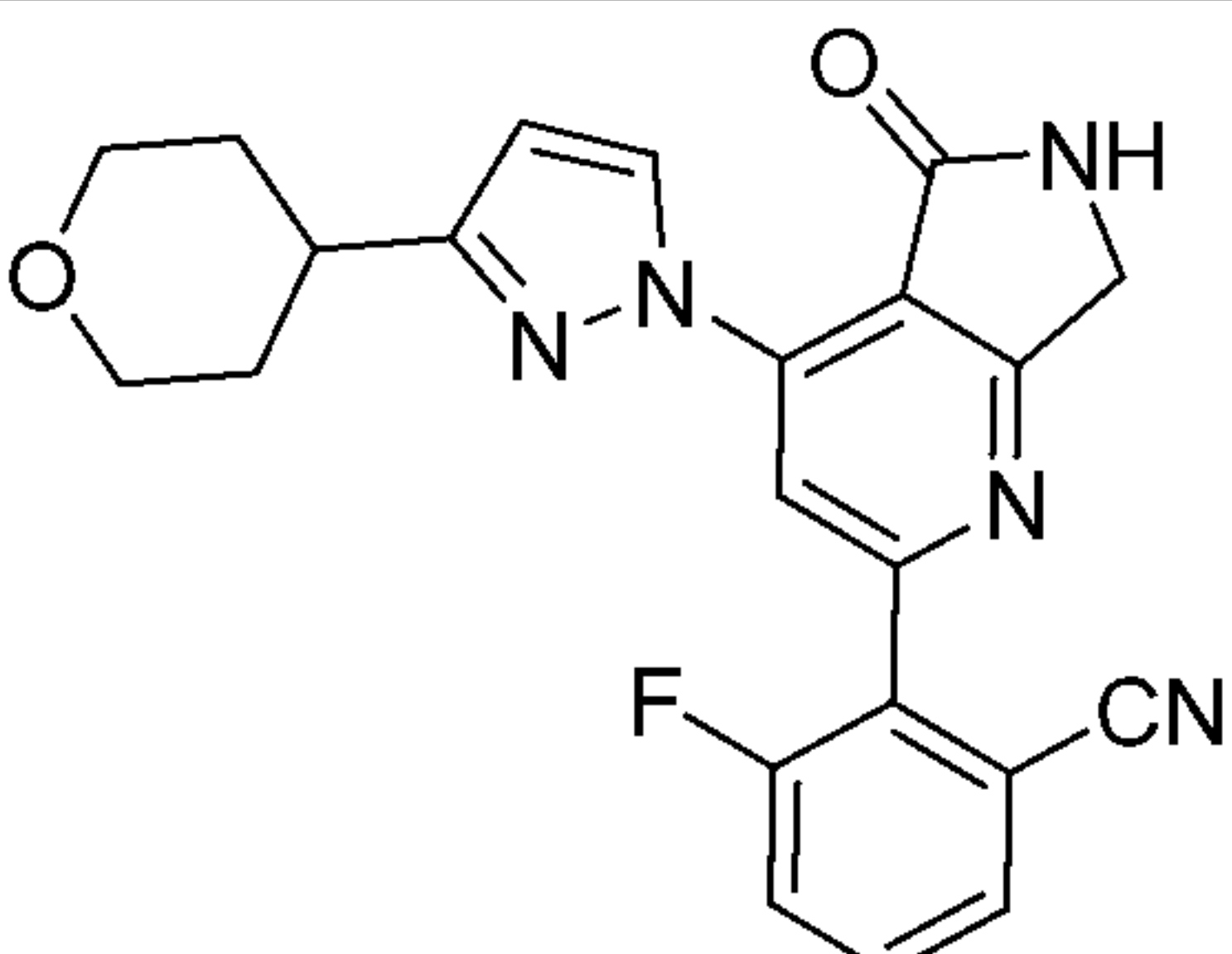
【第17項】

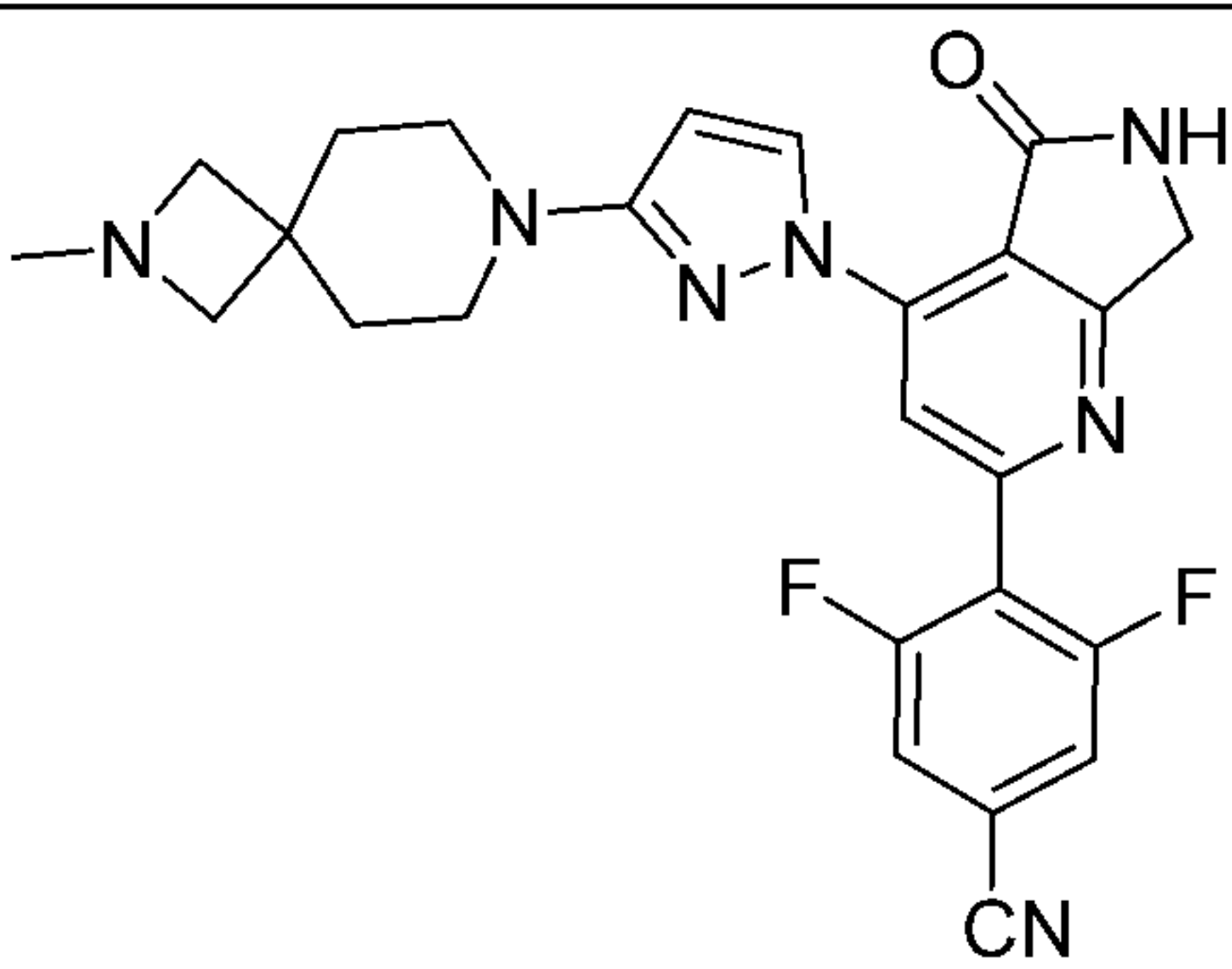
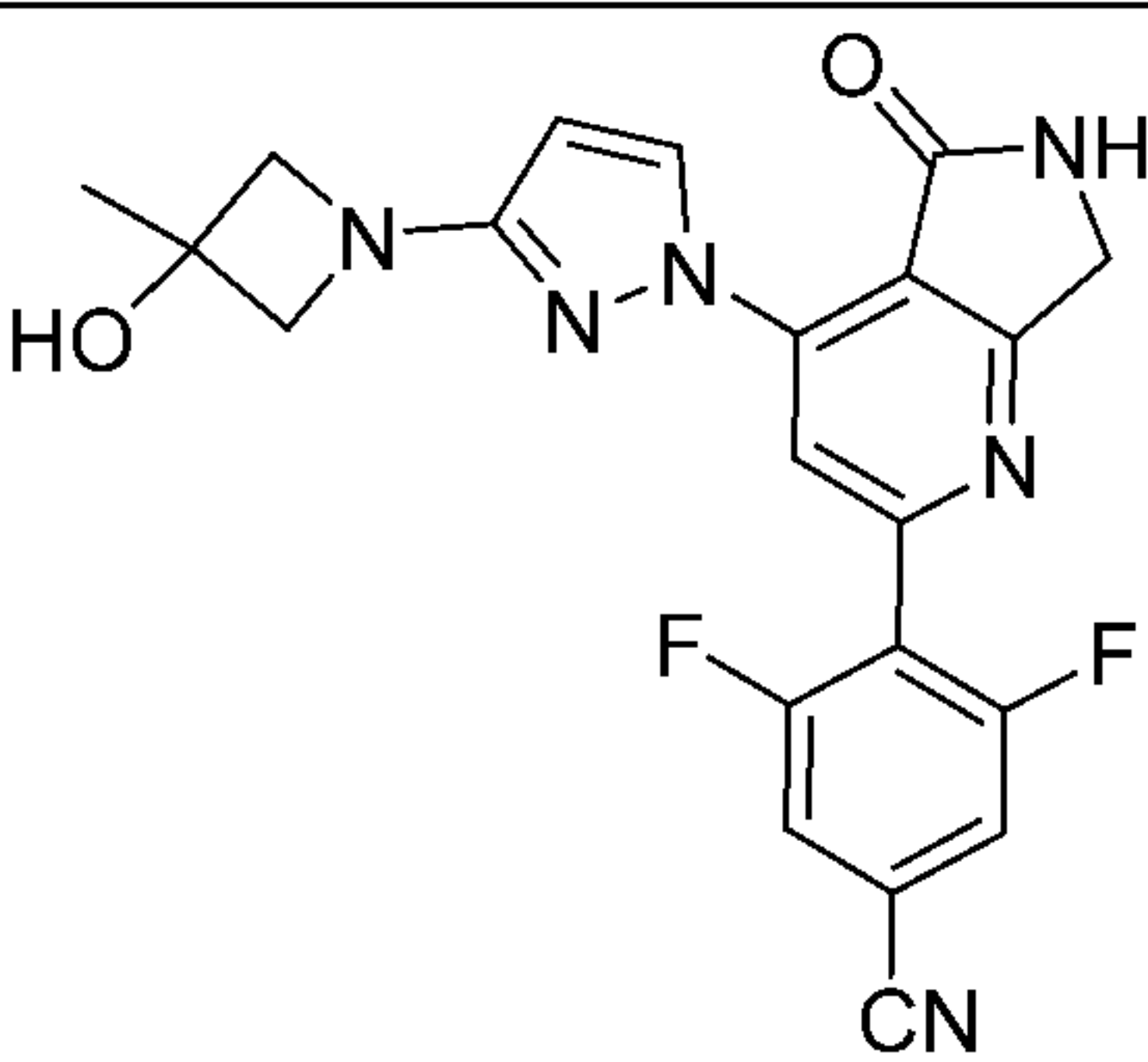
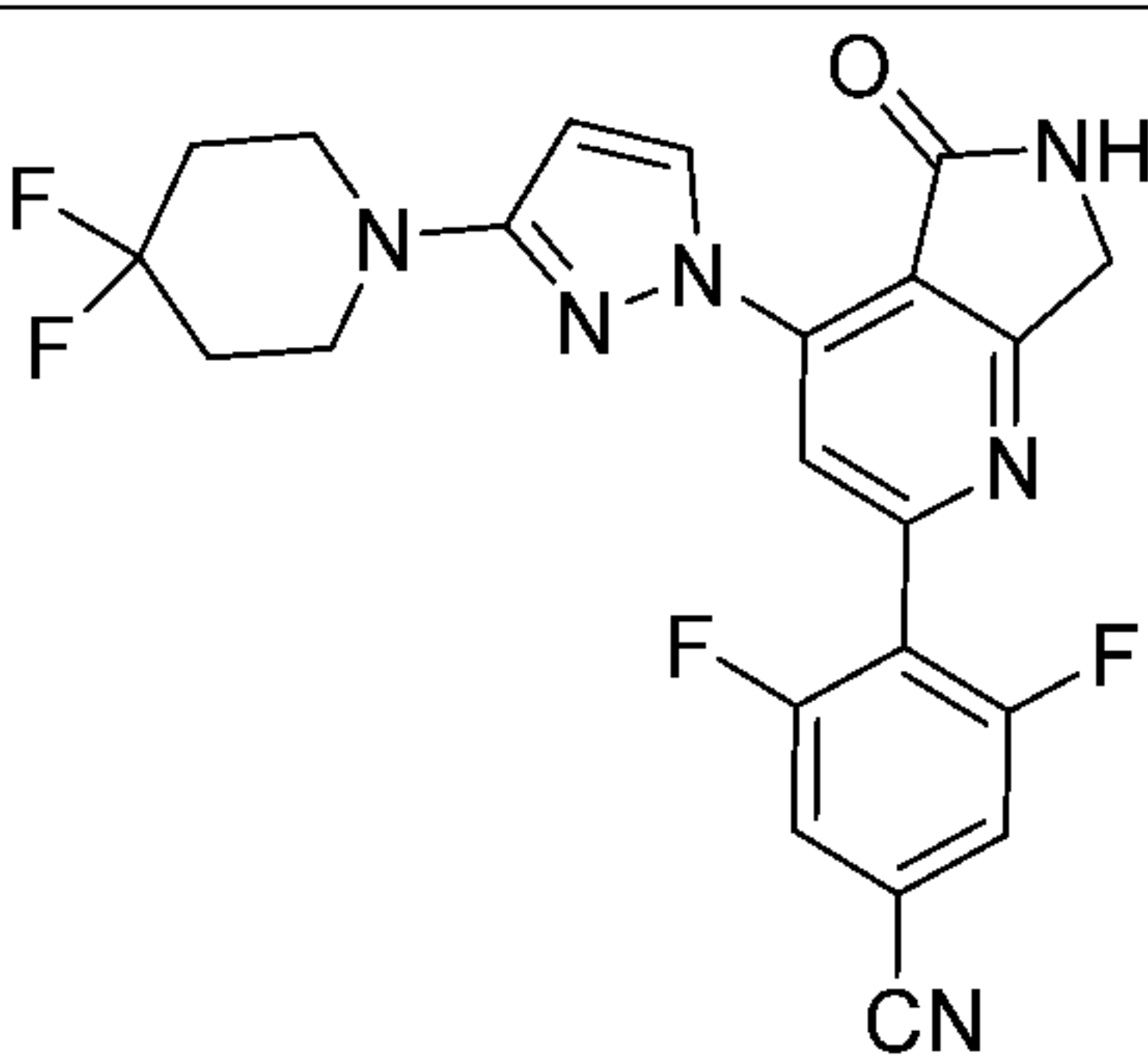
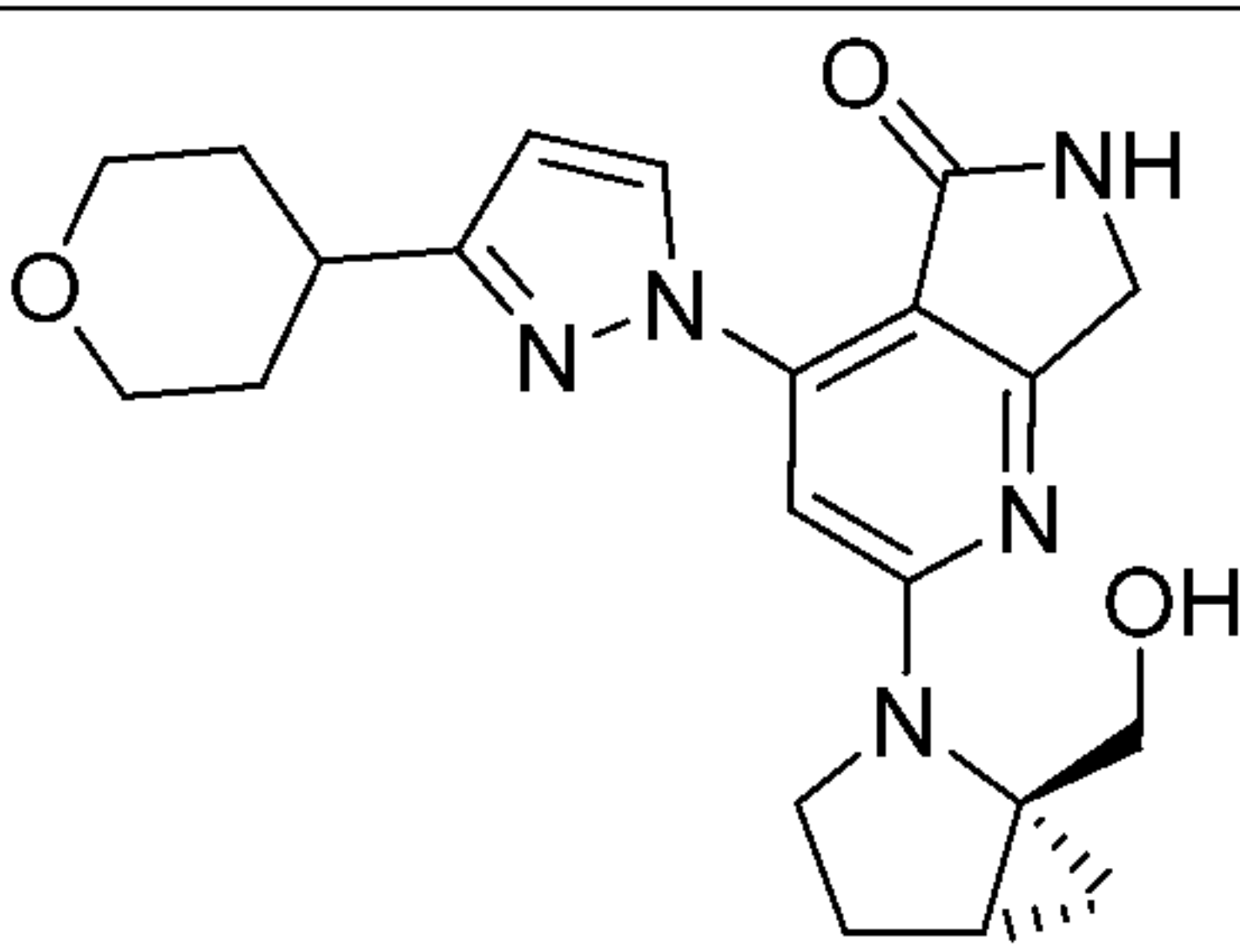
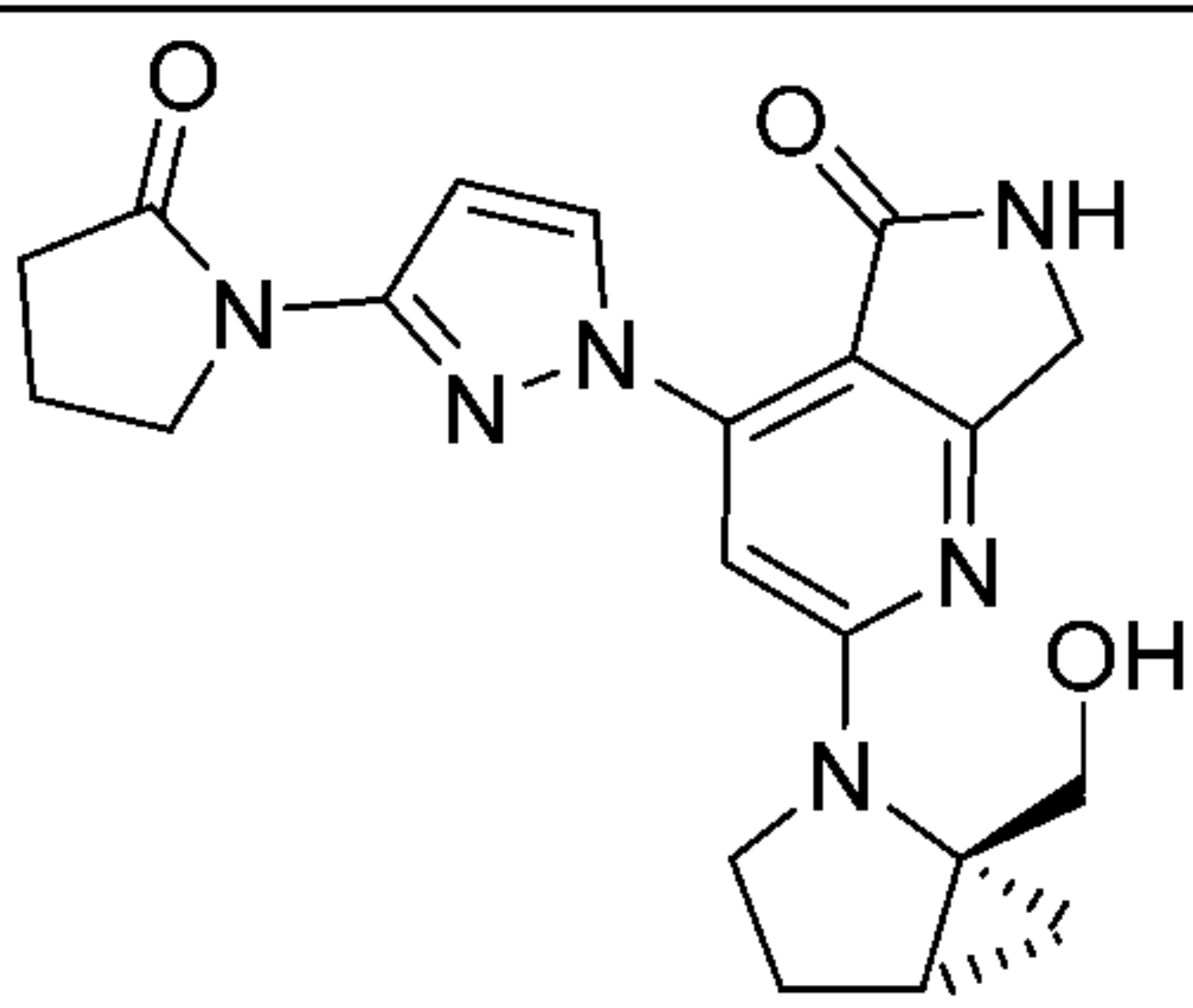
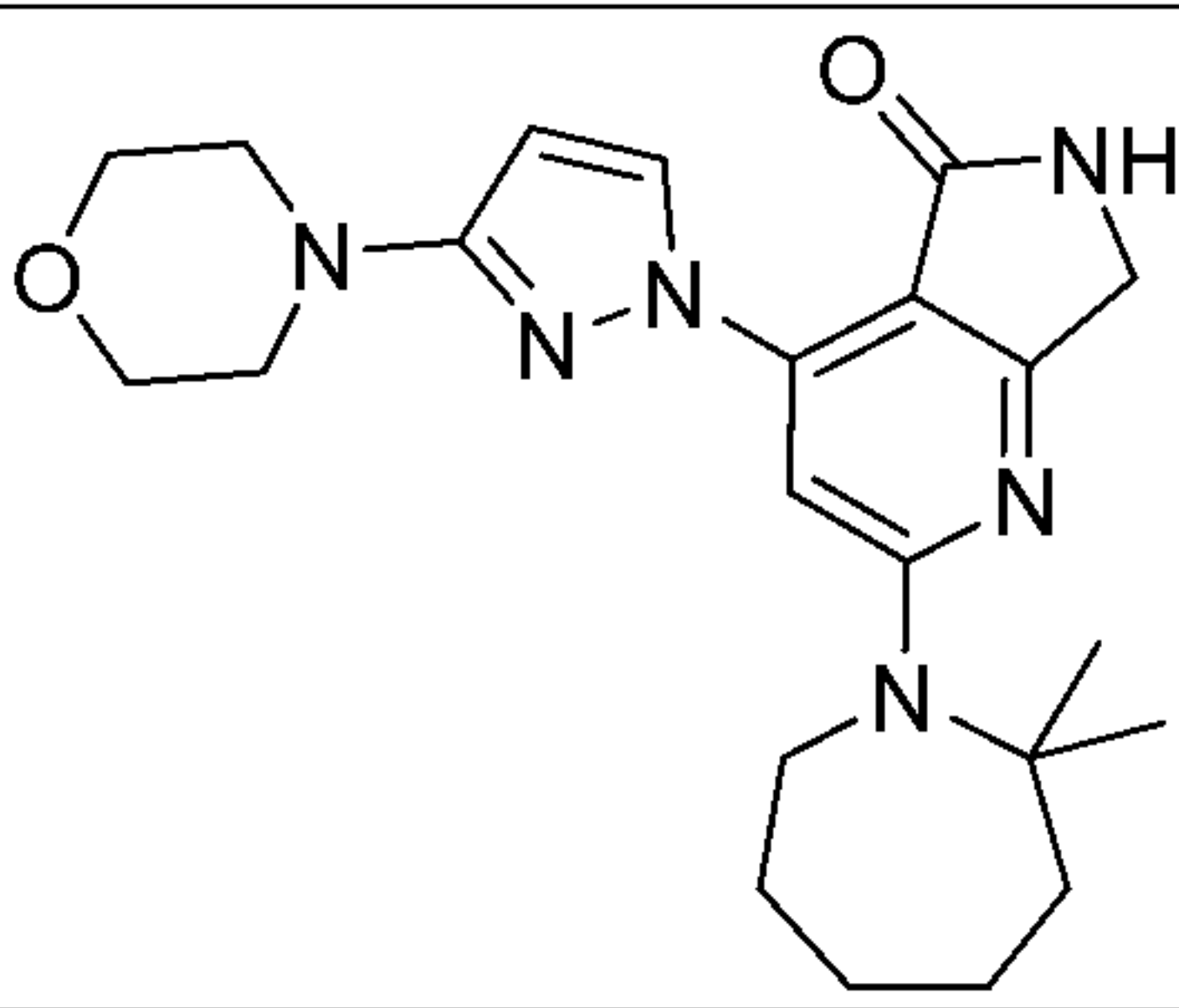
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自以下所描繪者：

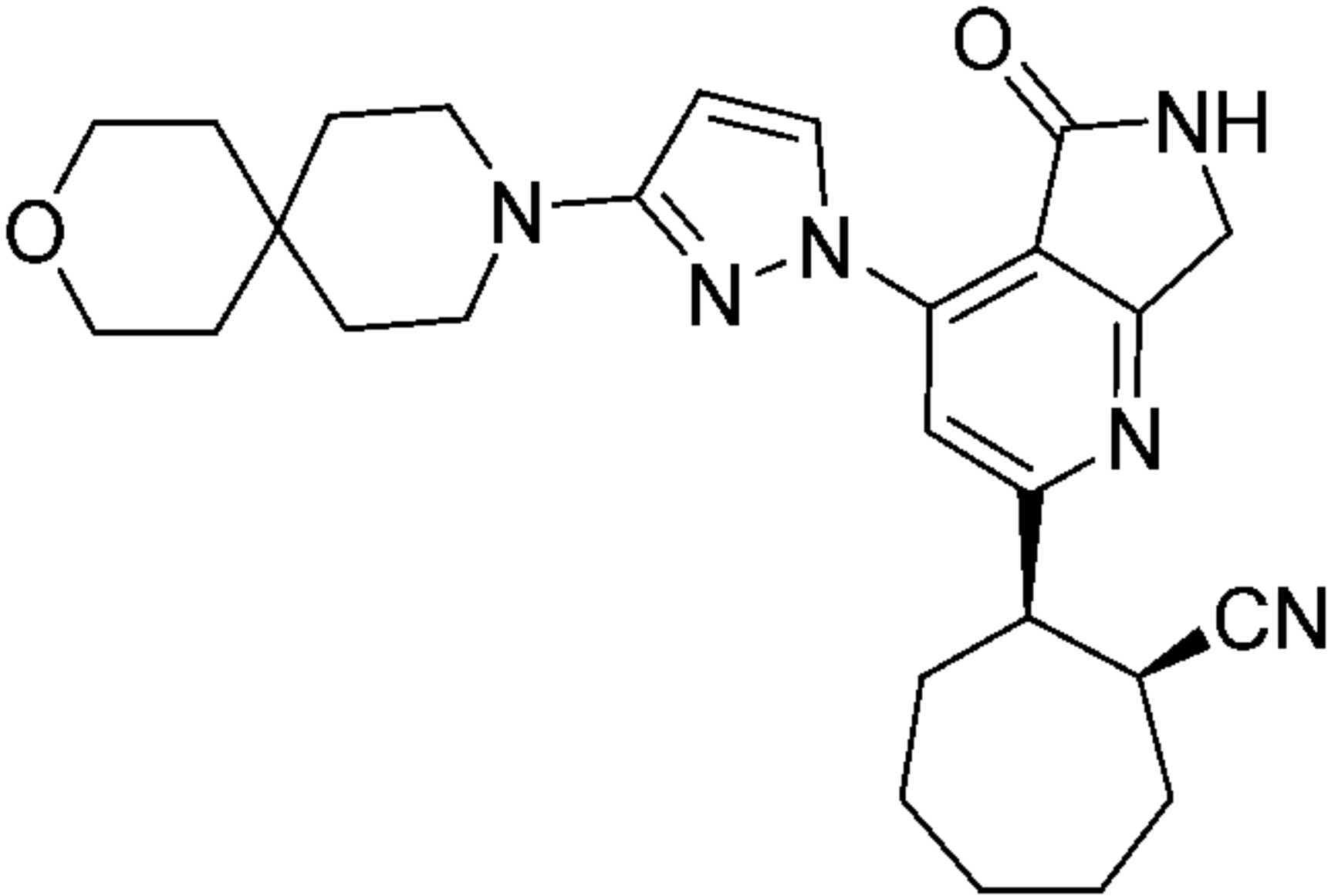
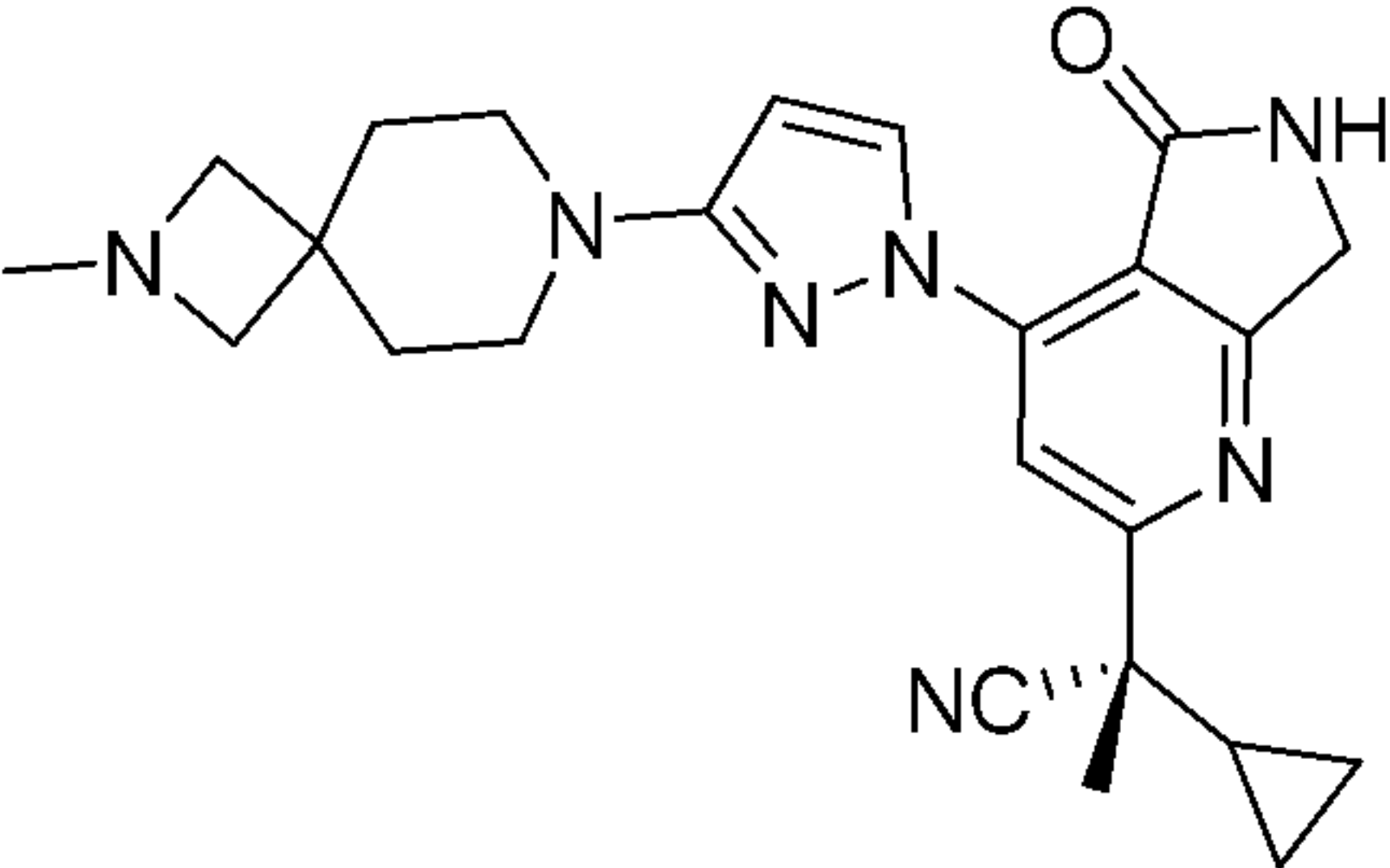
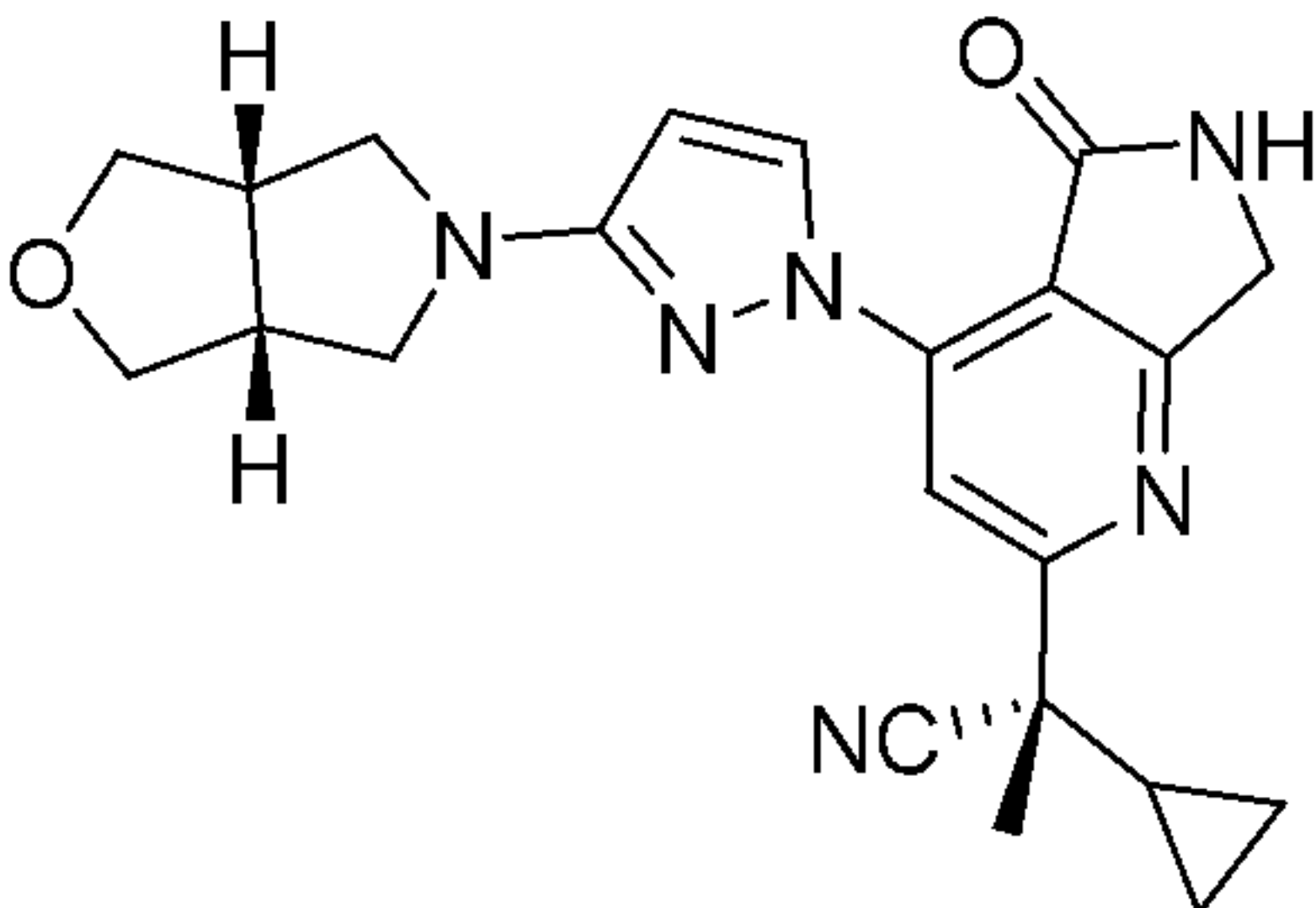
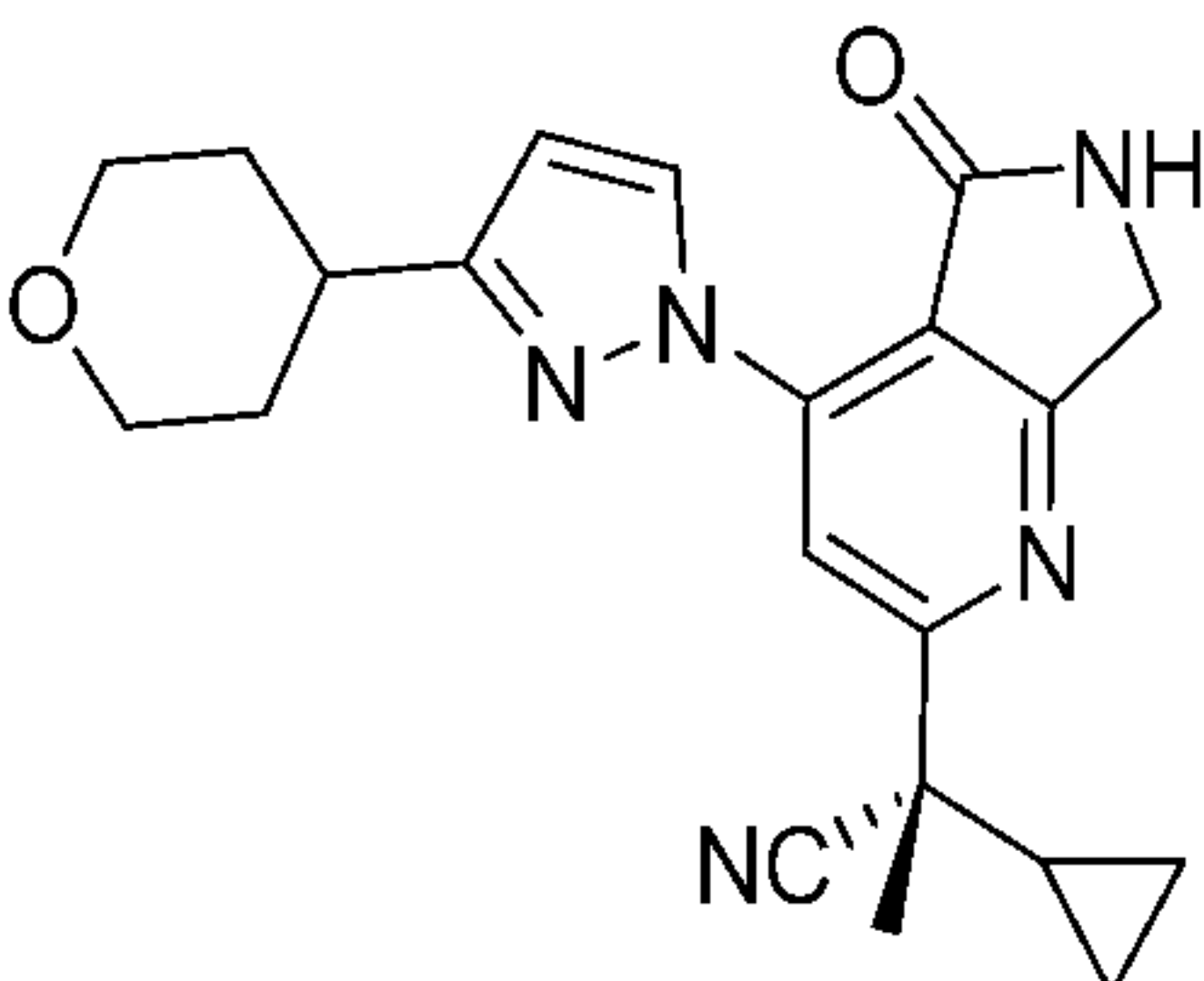
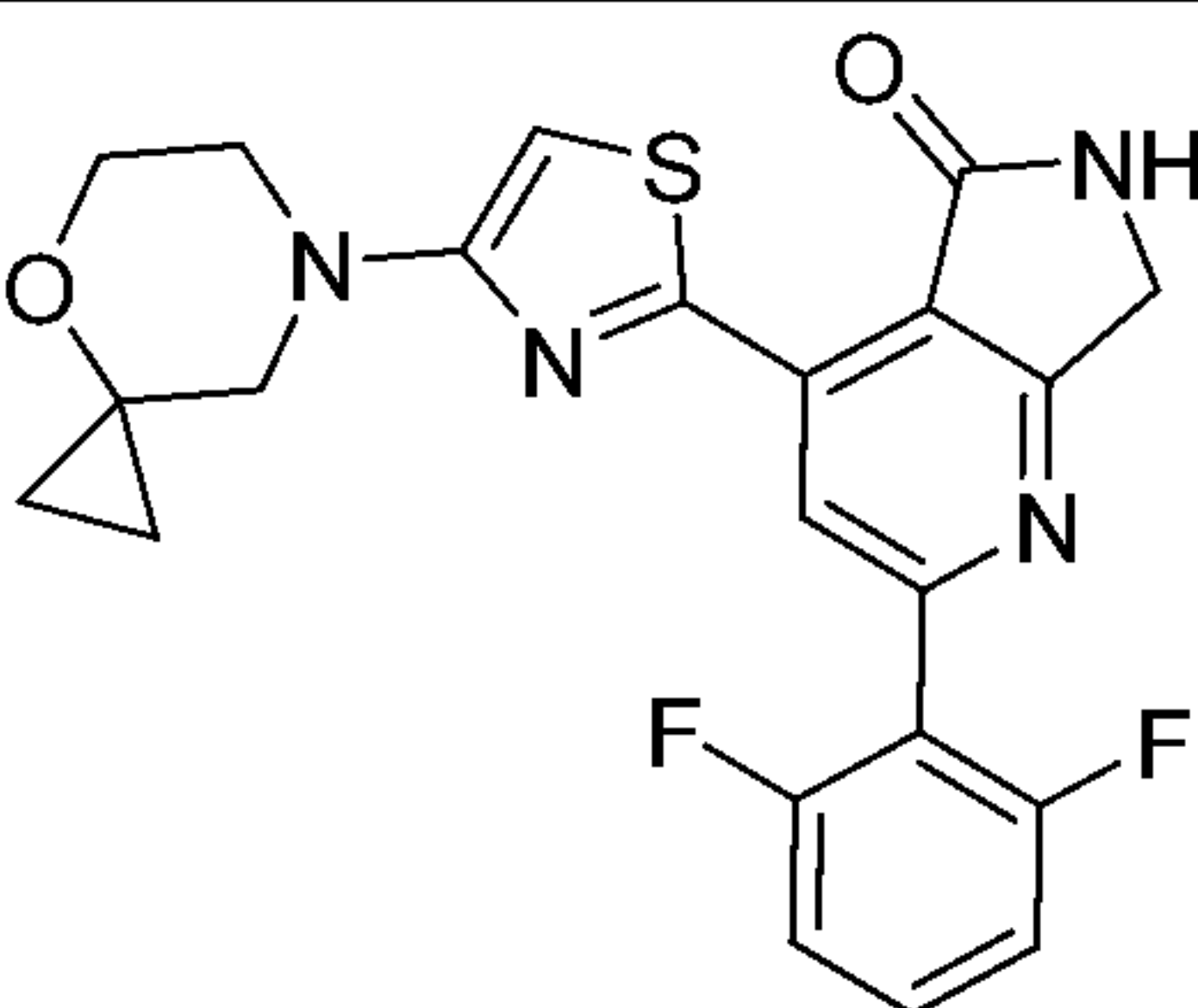
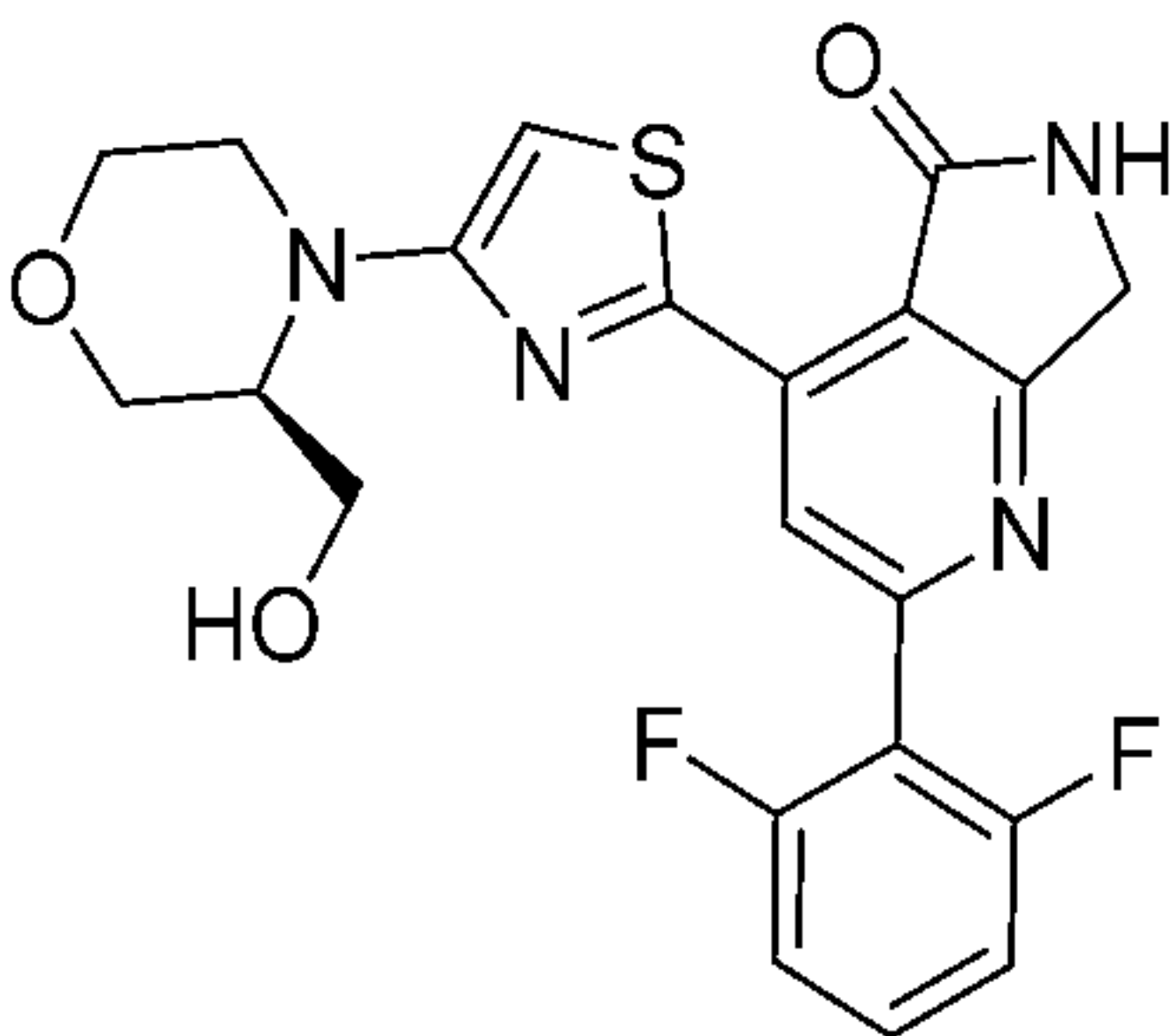


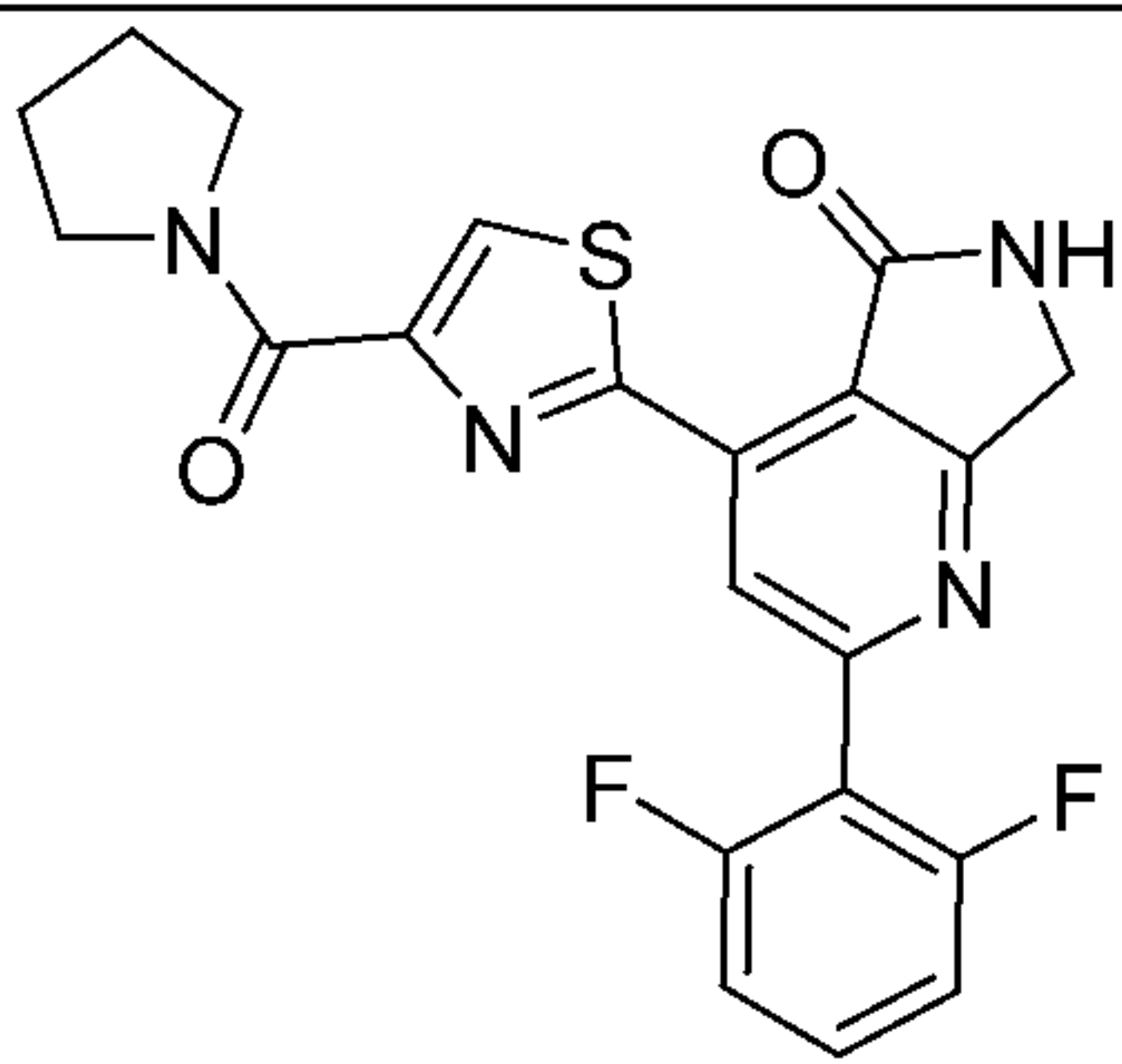
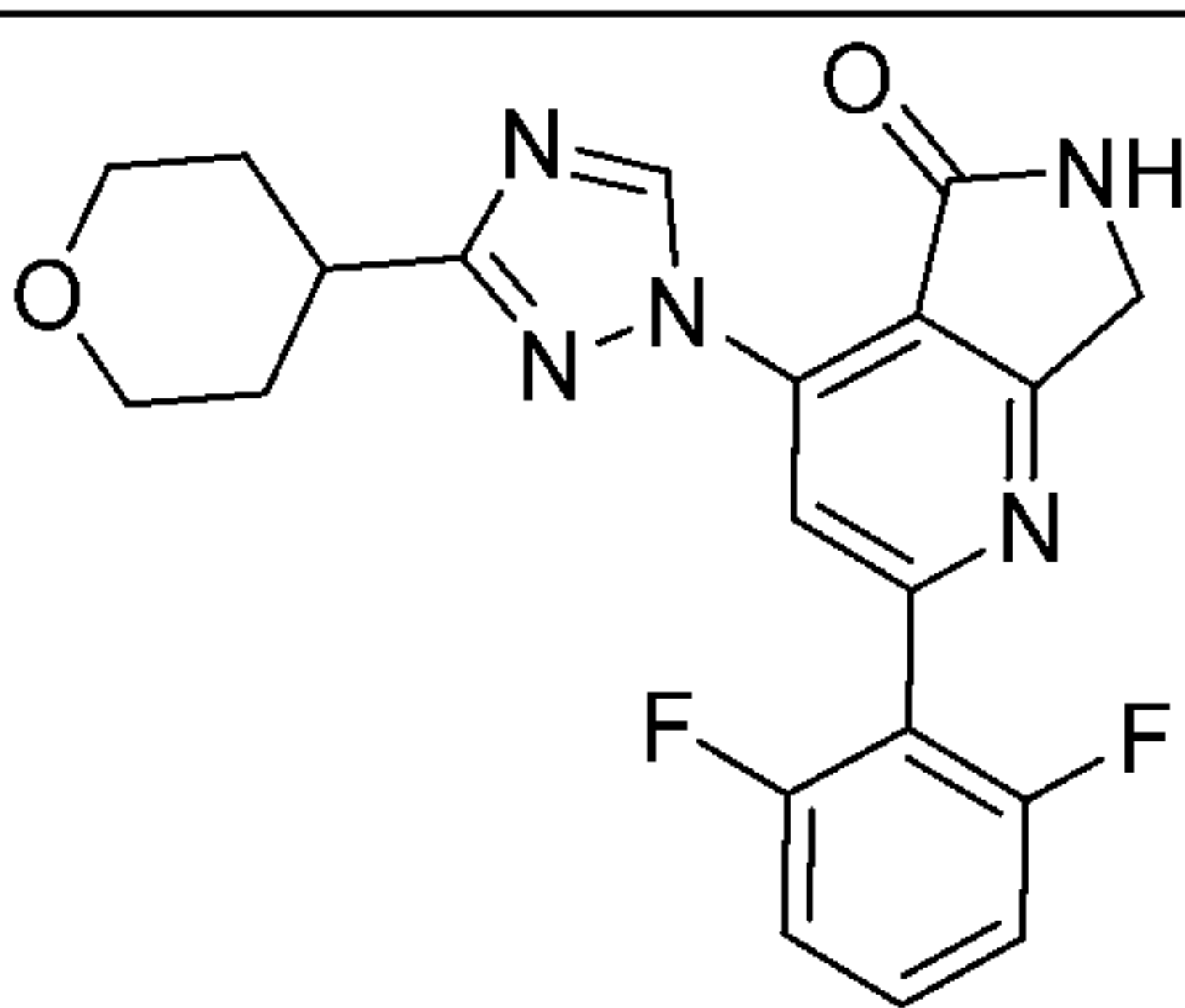
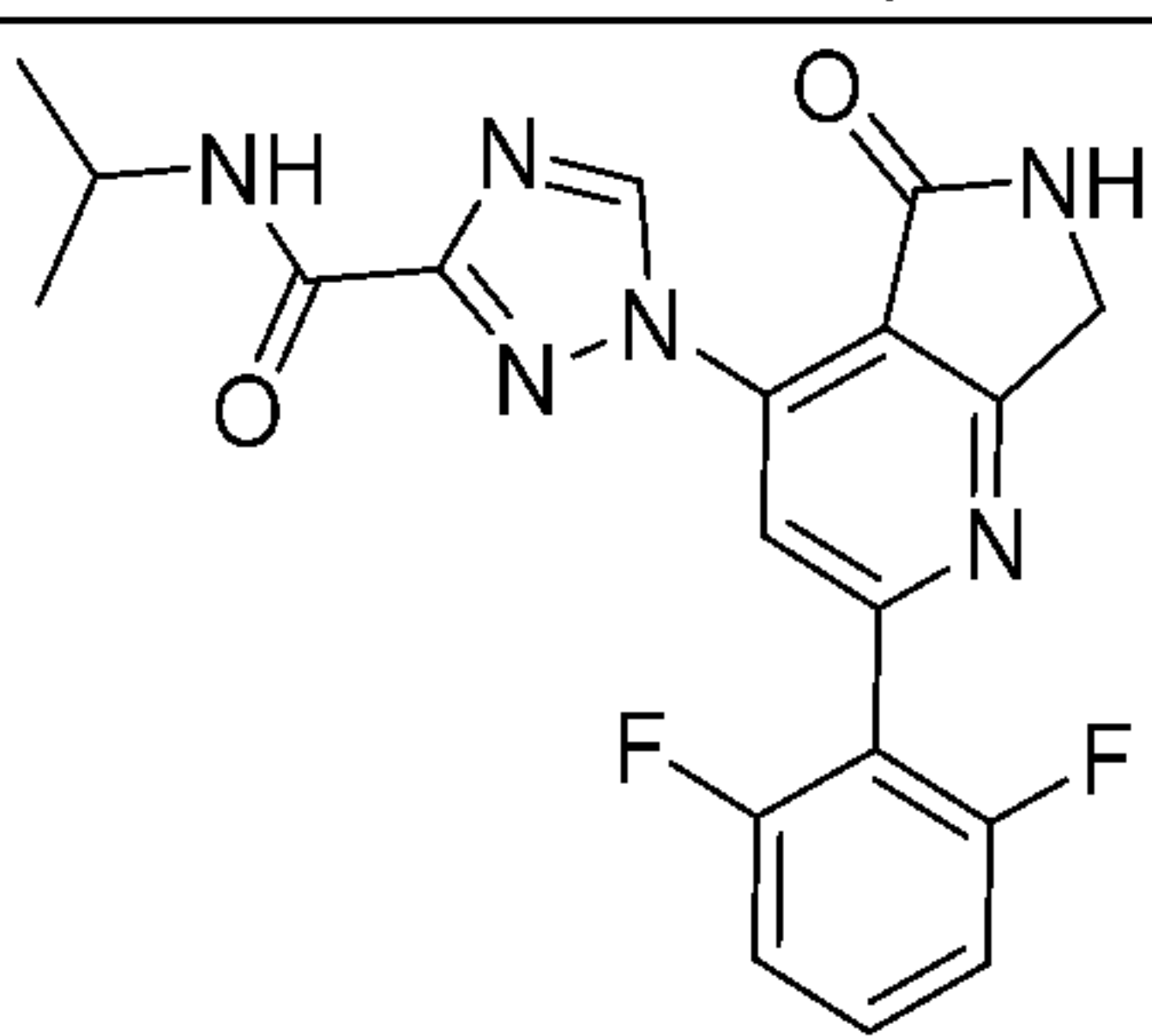
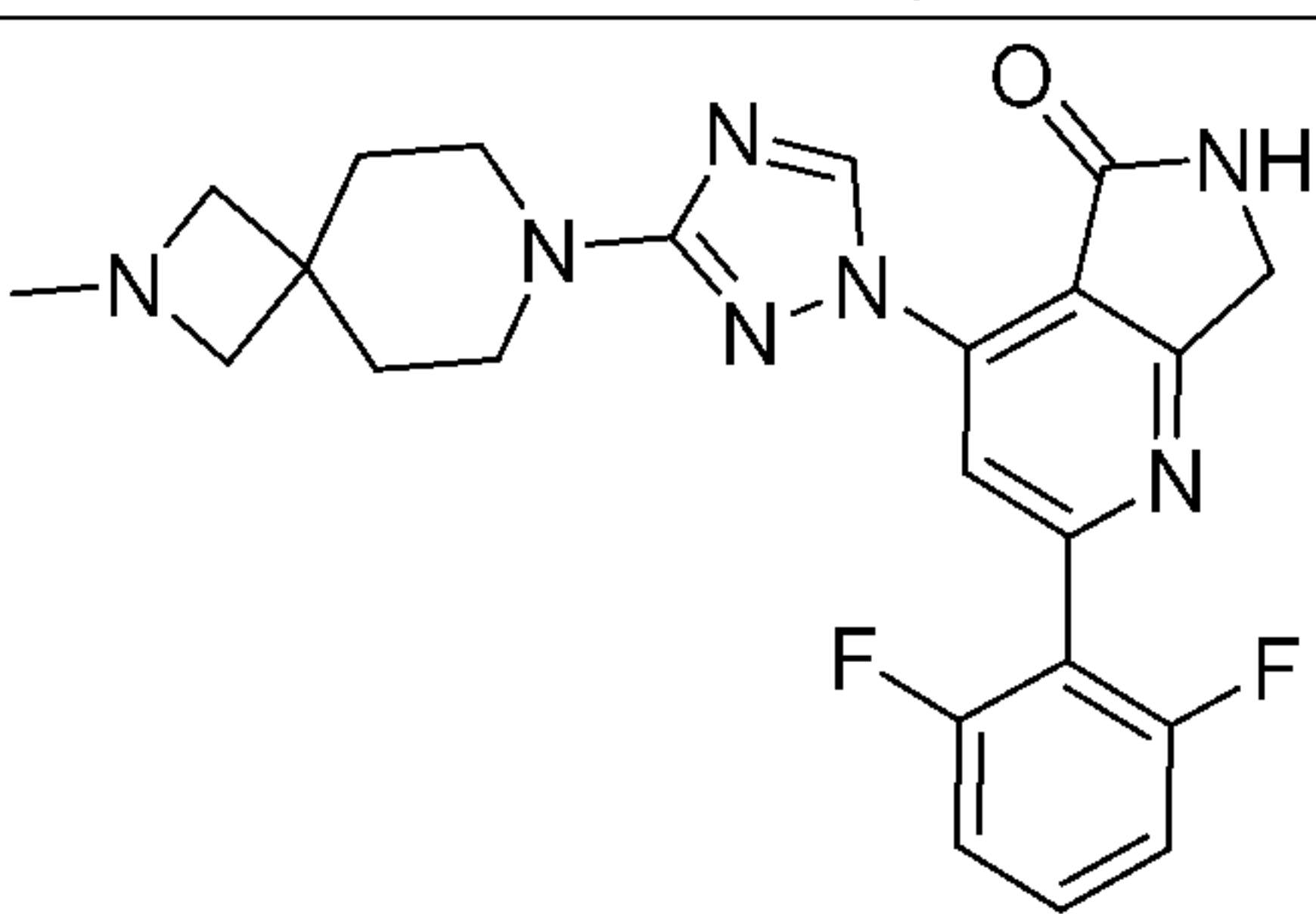
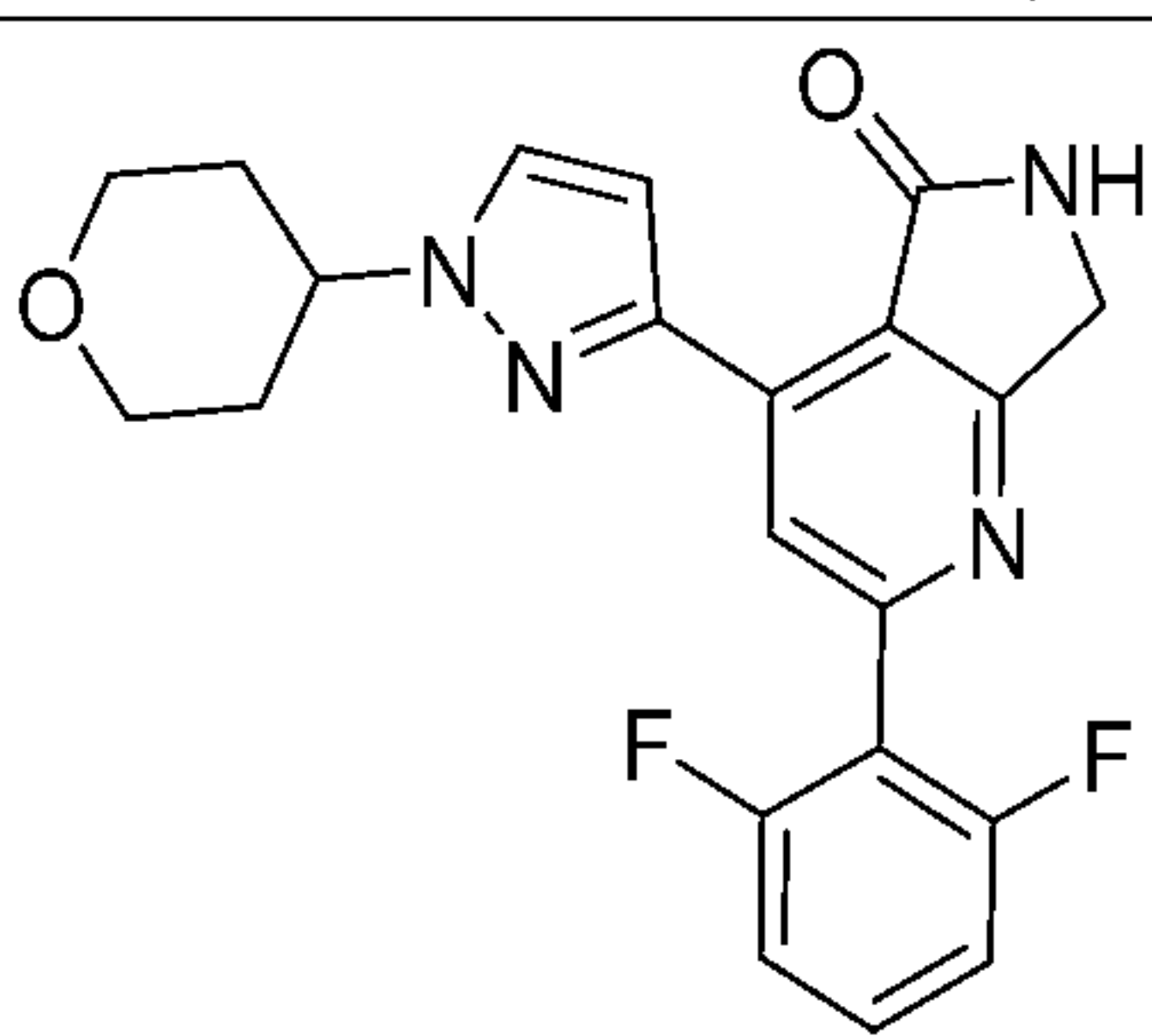
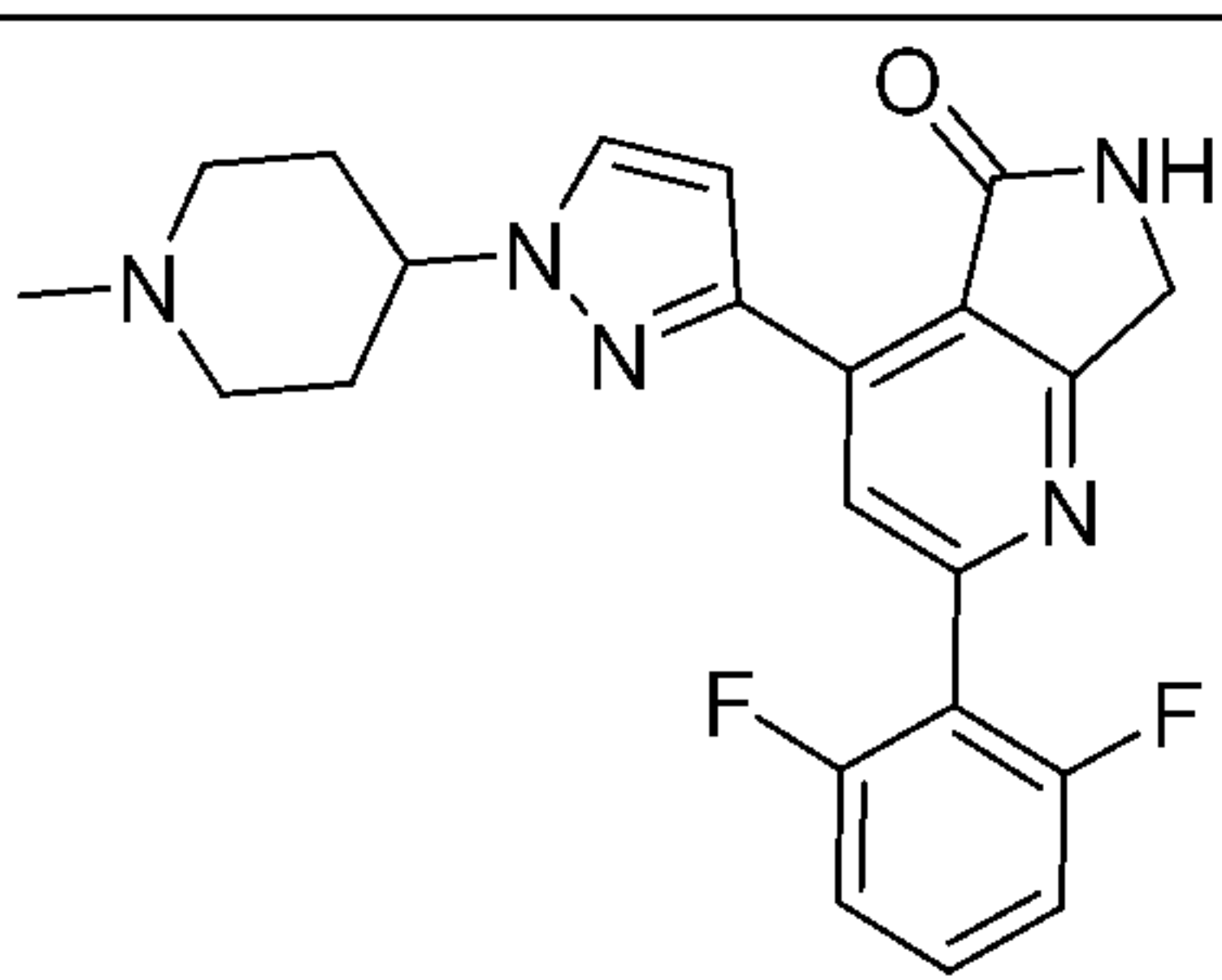
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	

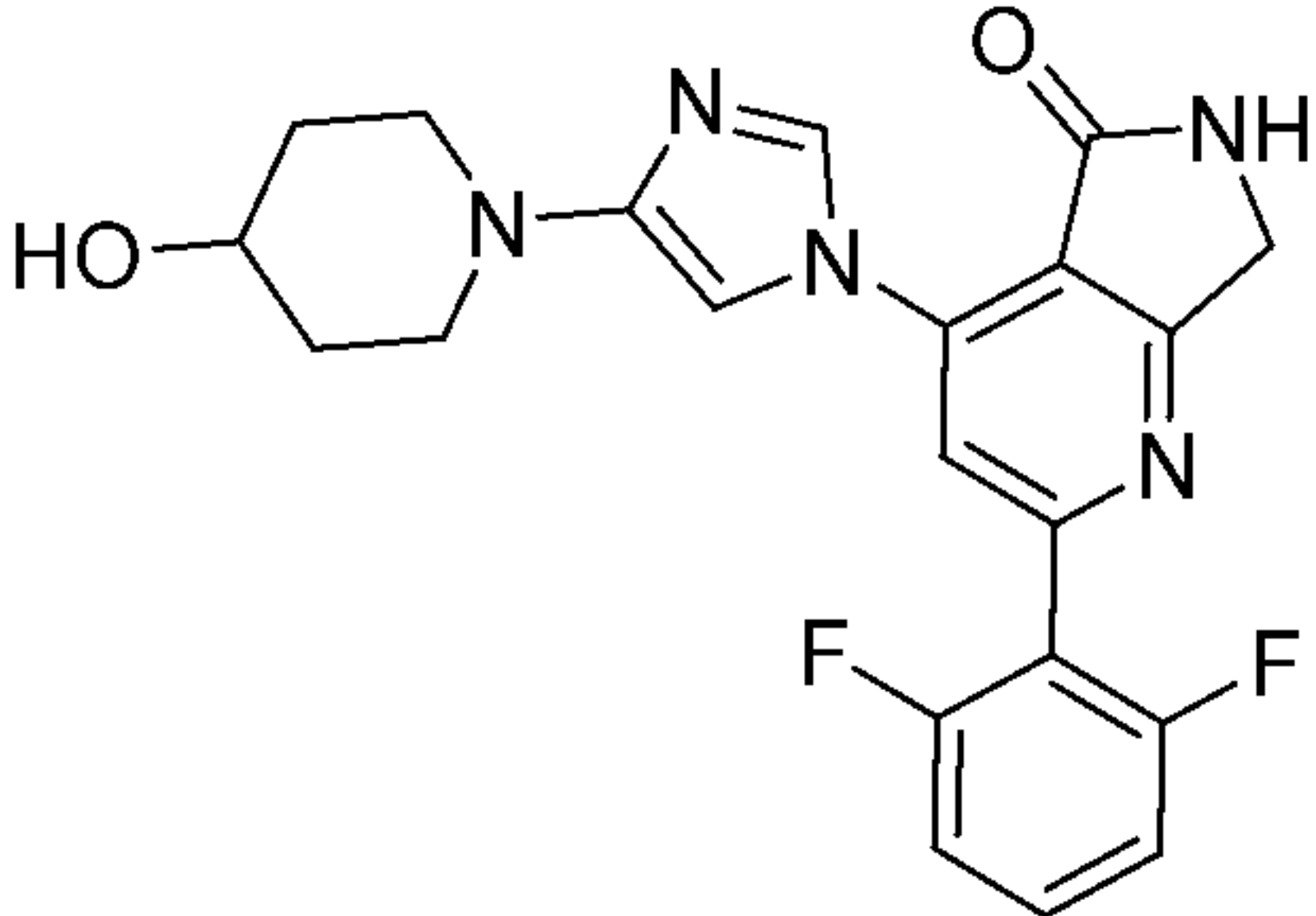
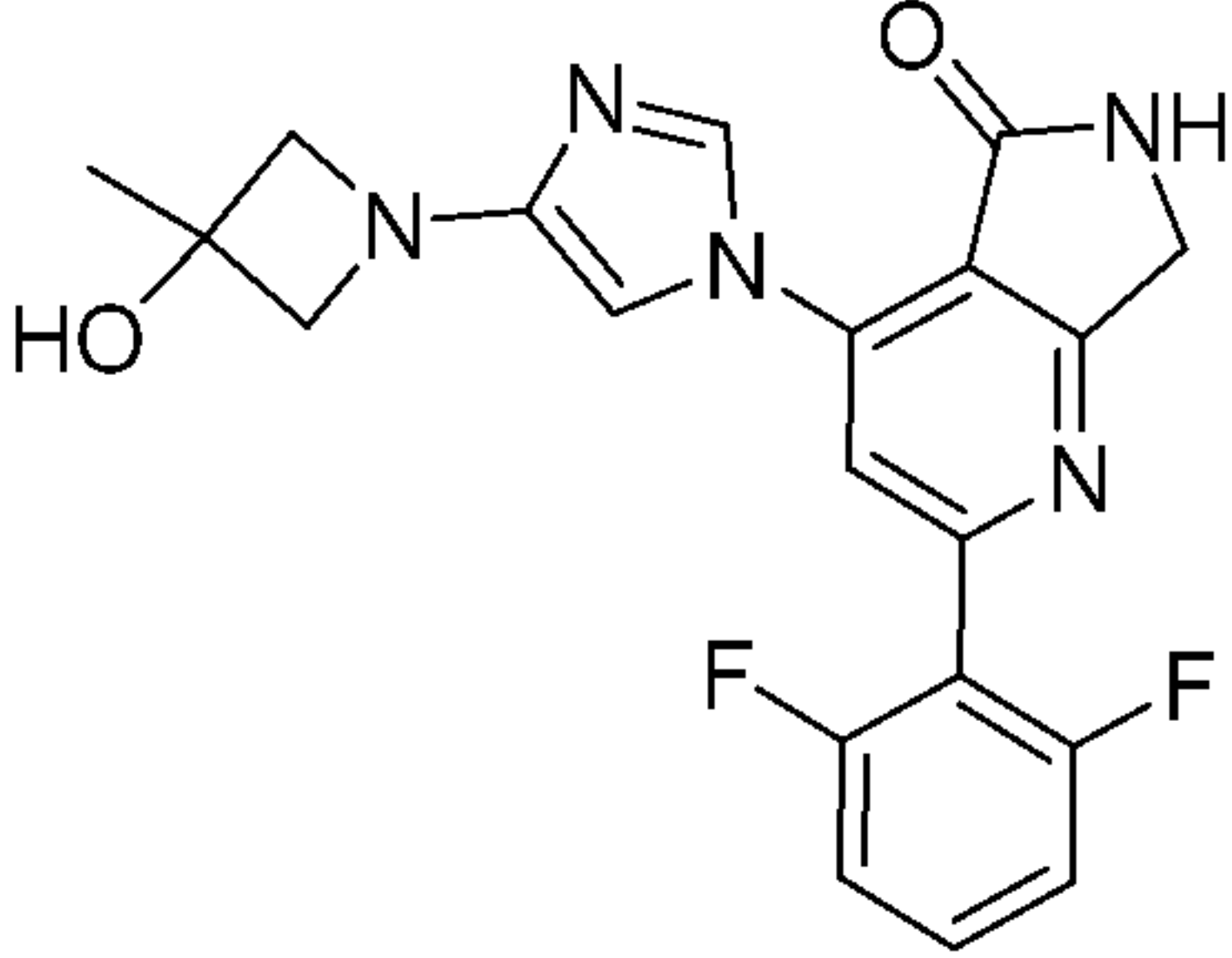
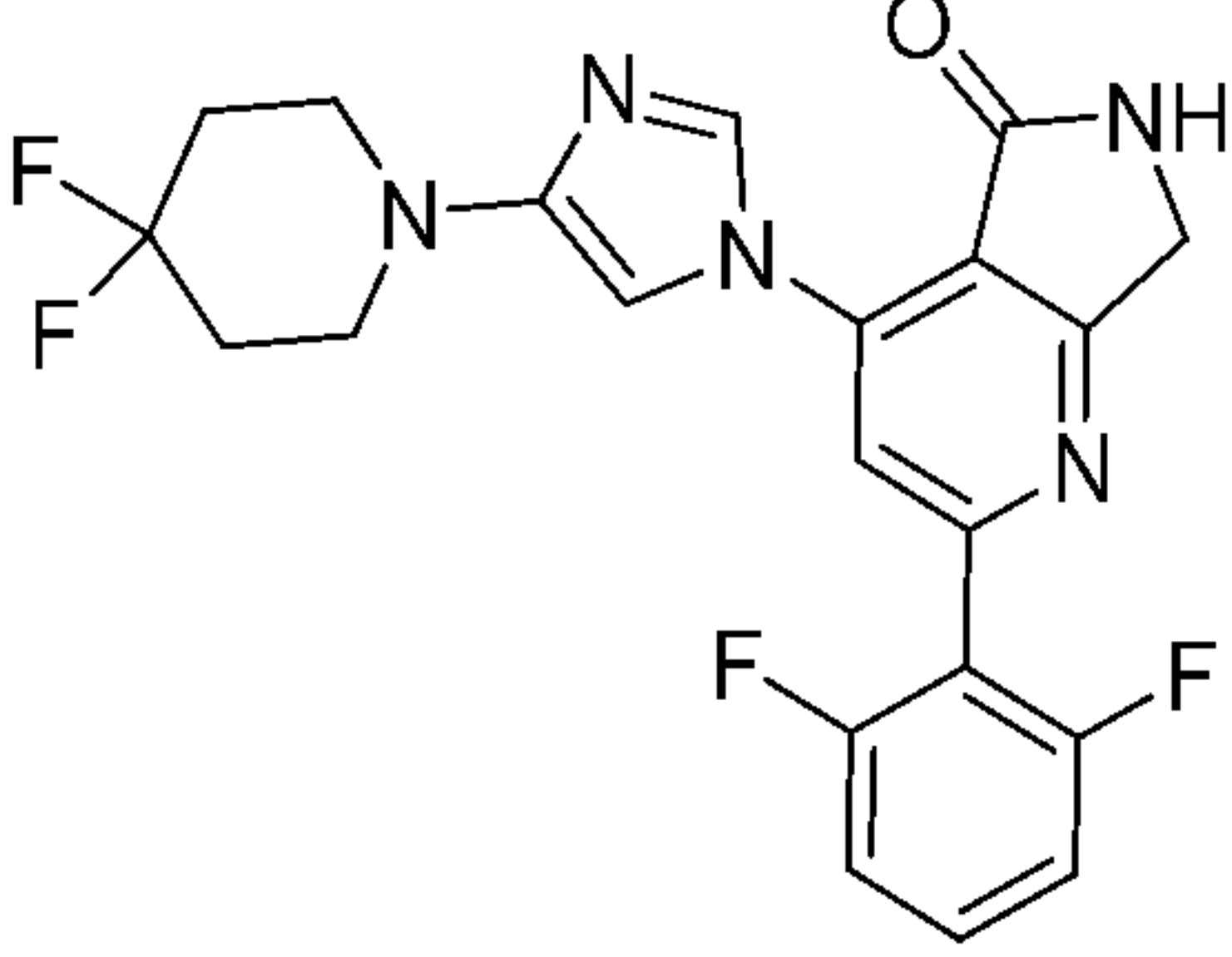
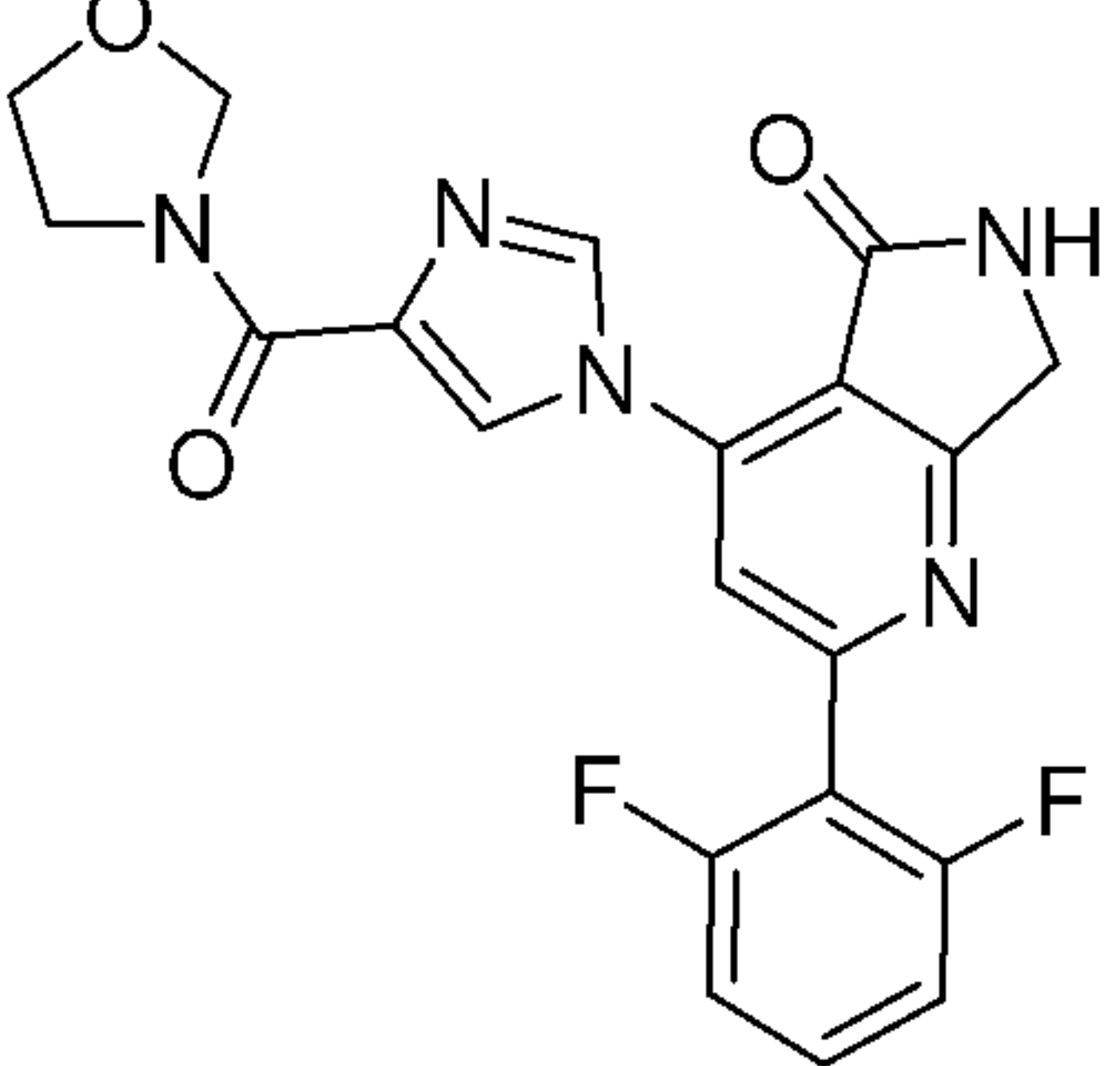
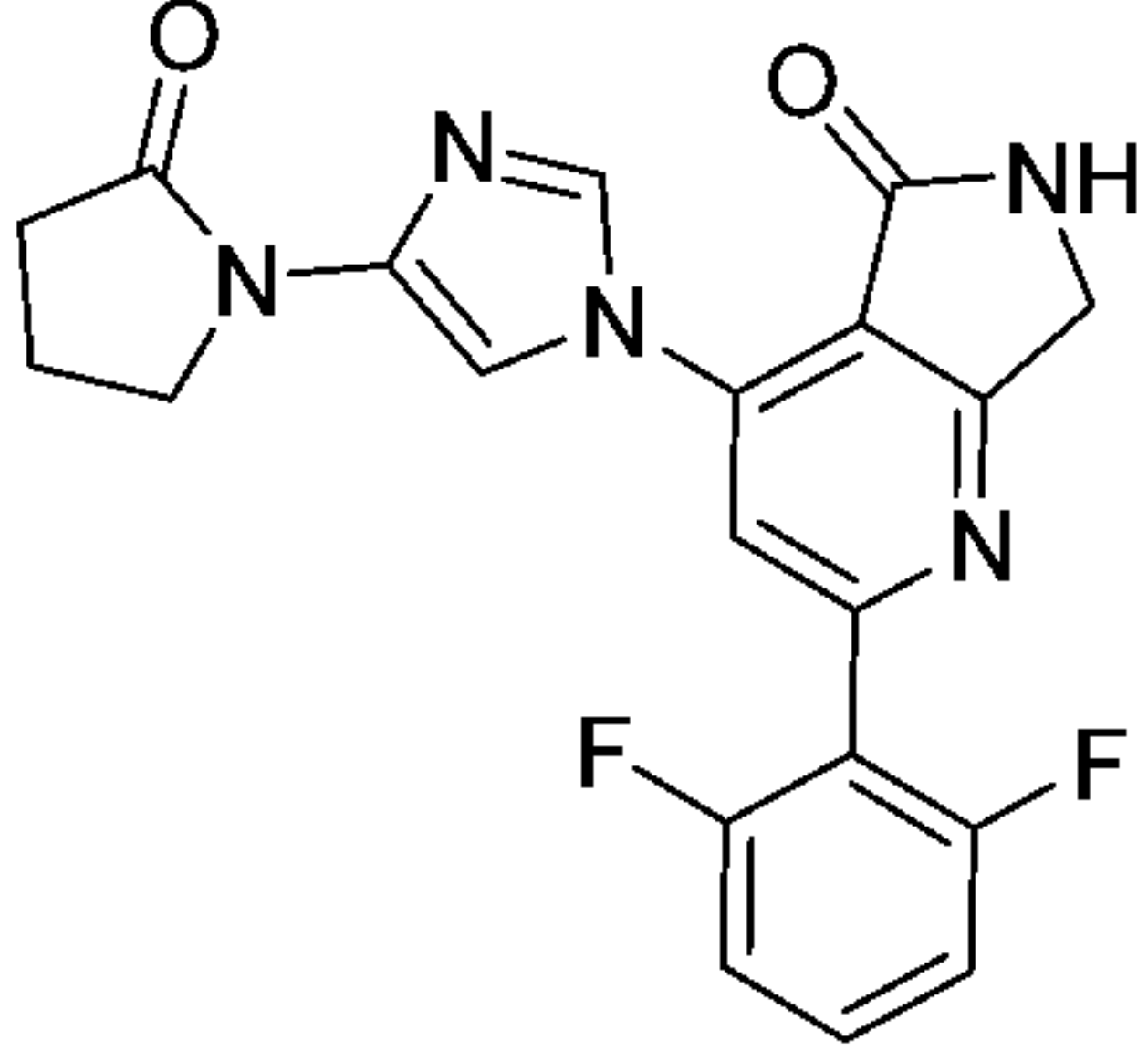
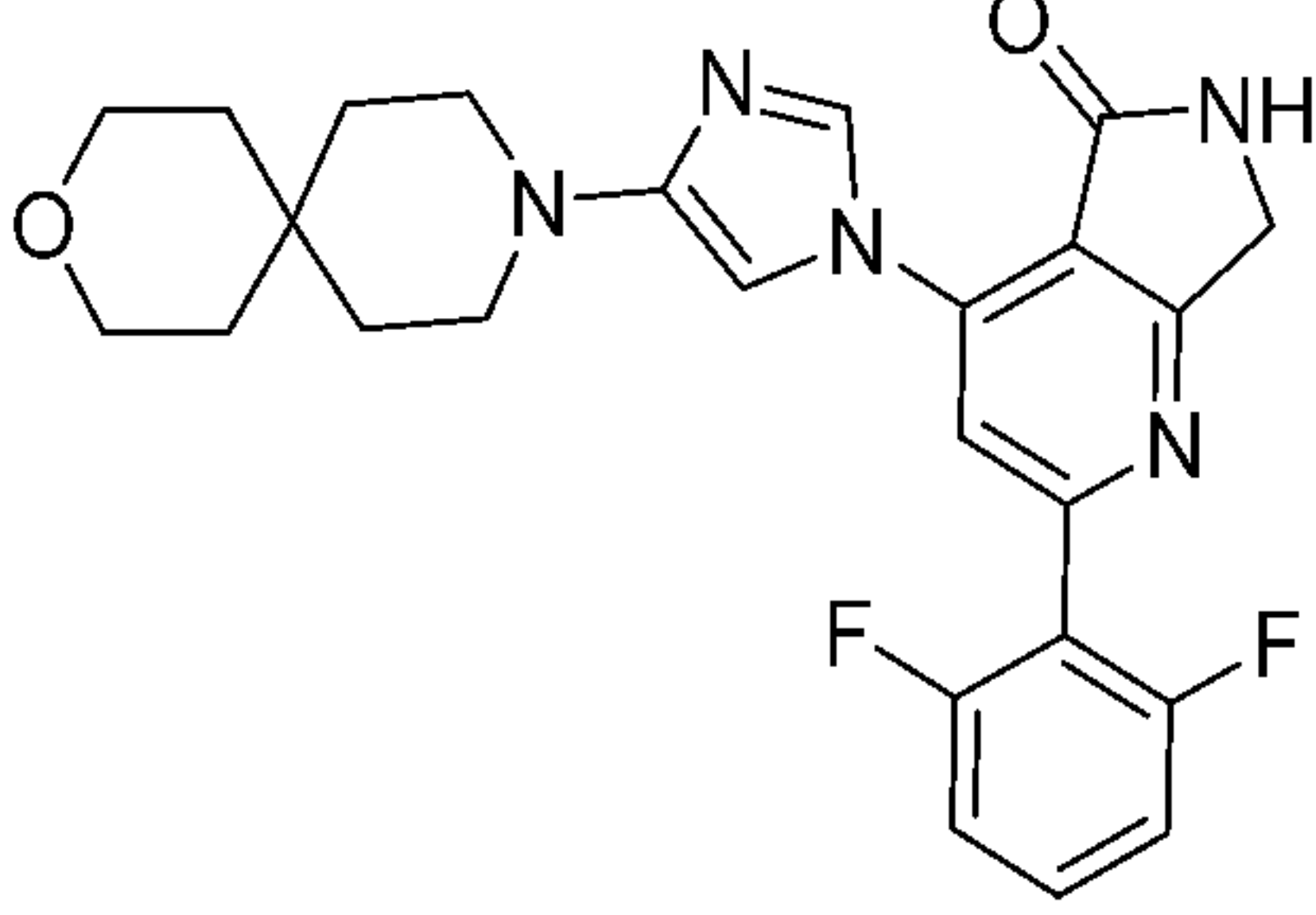
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	

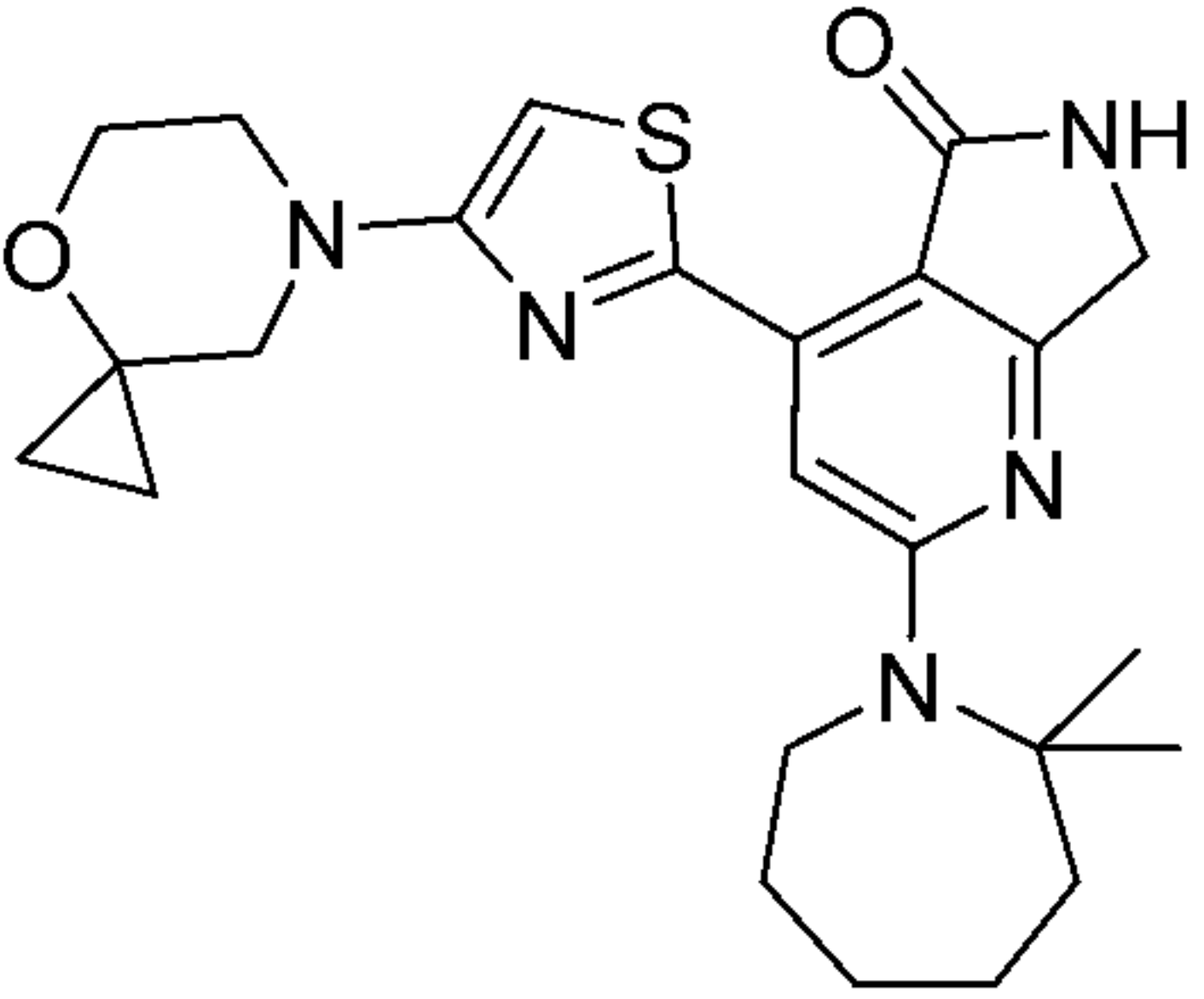
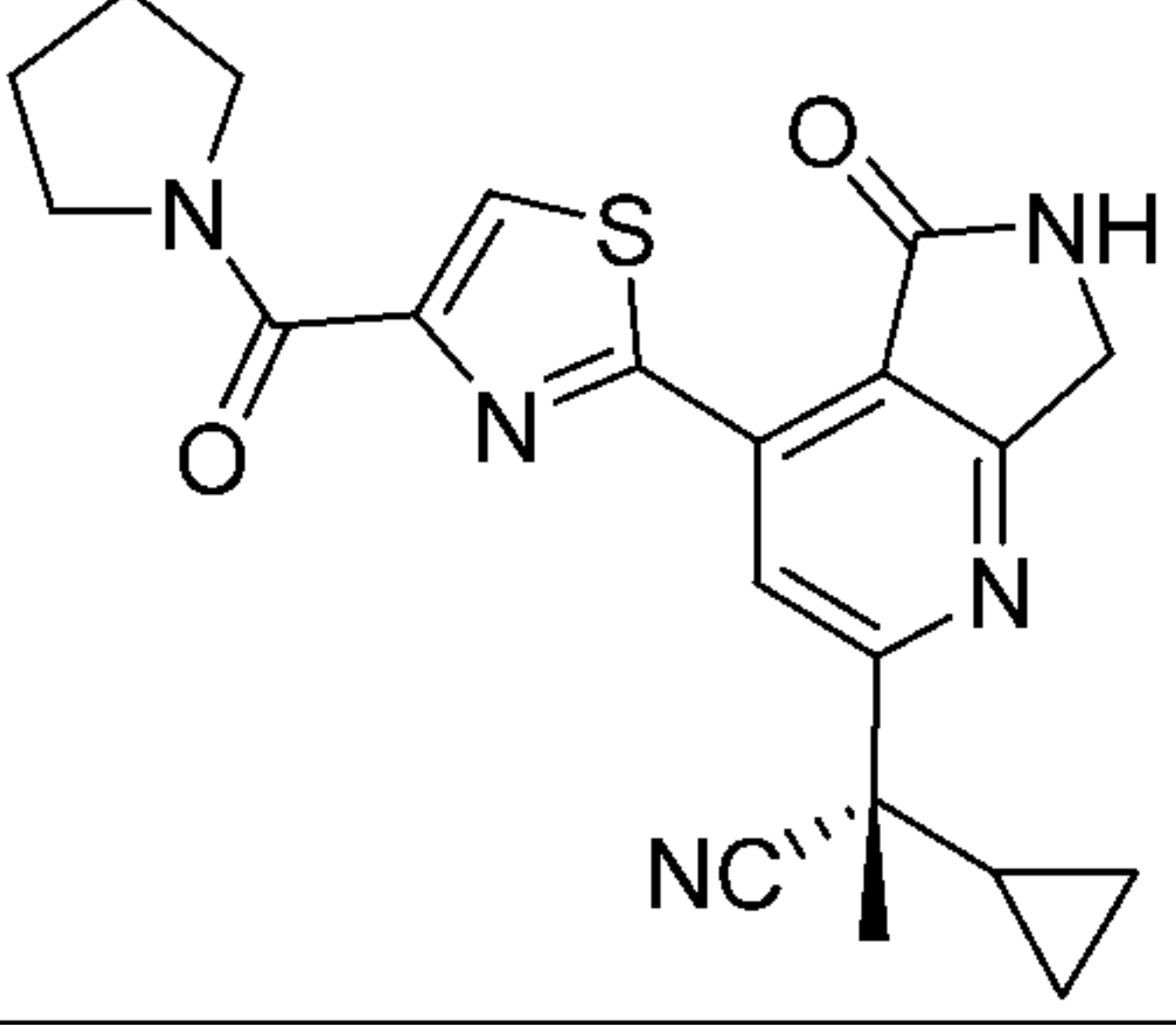
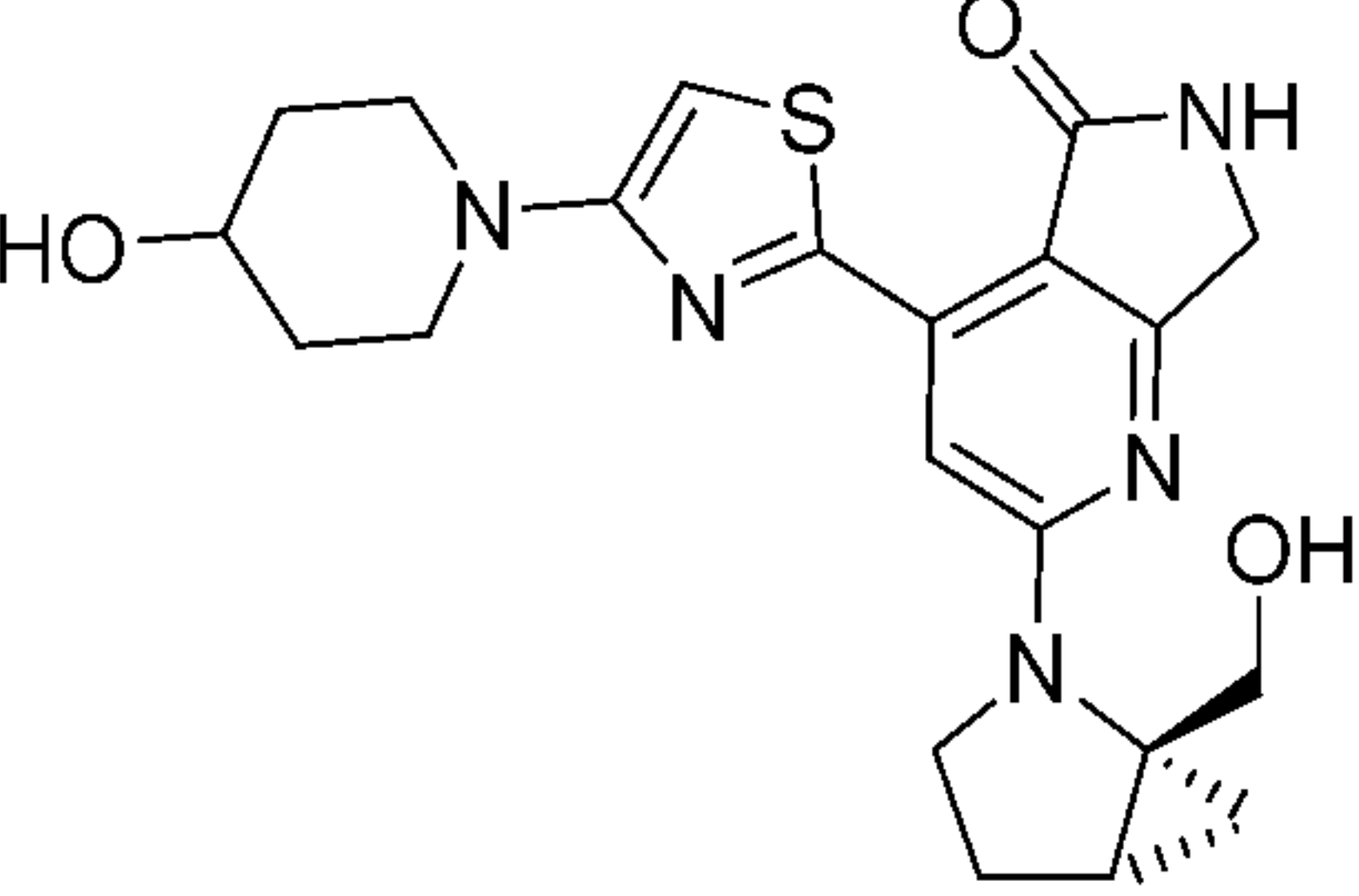
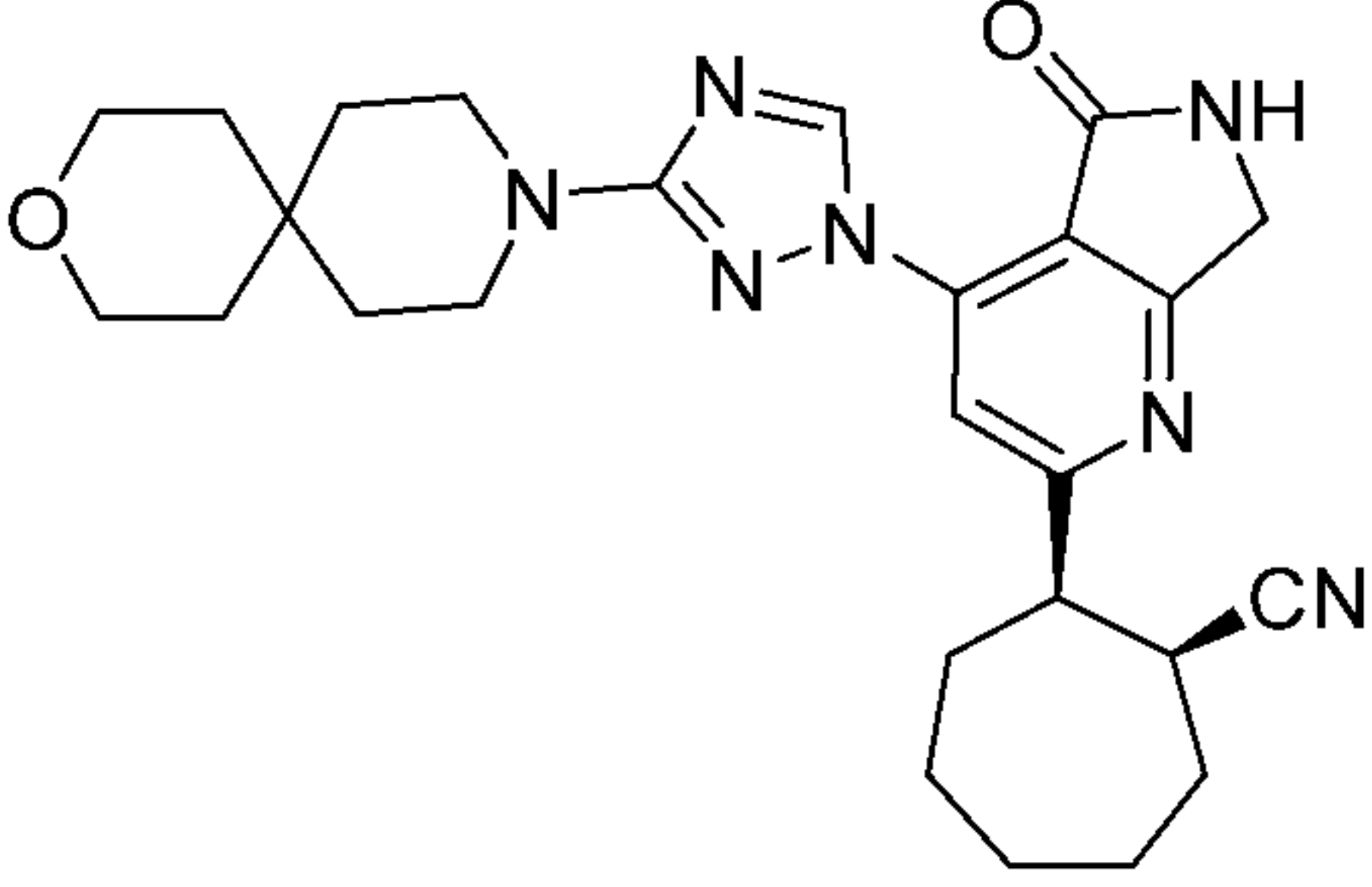
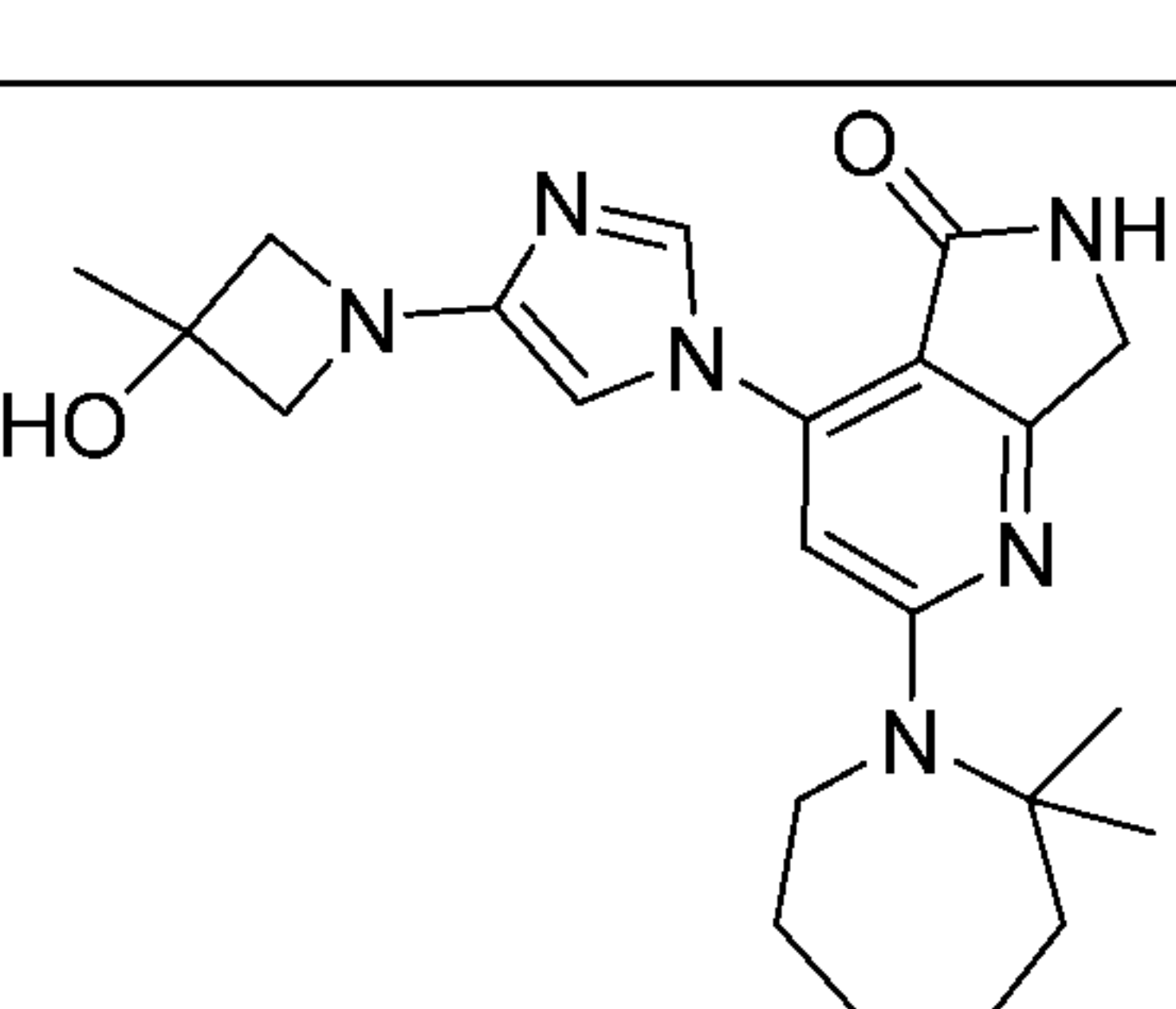
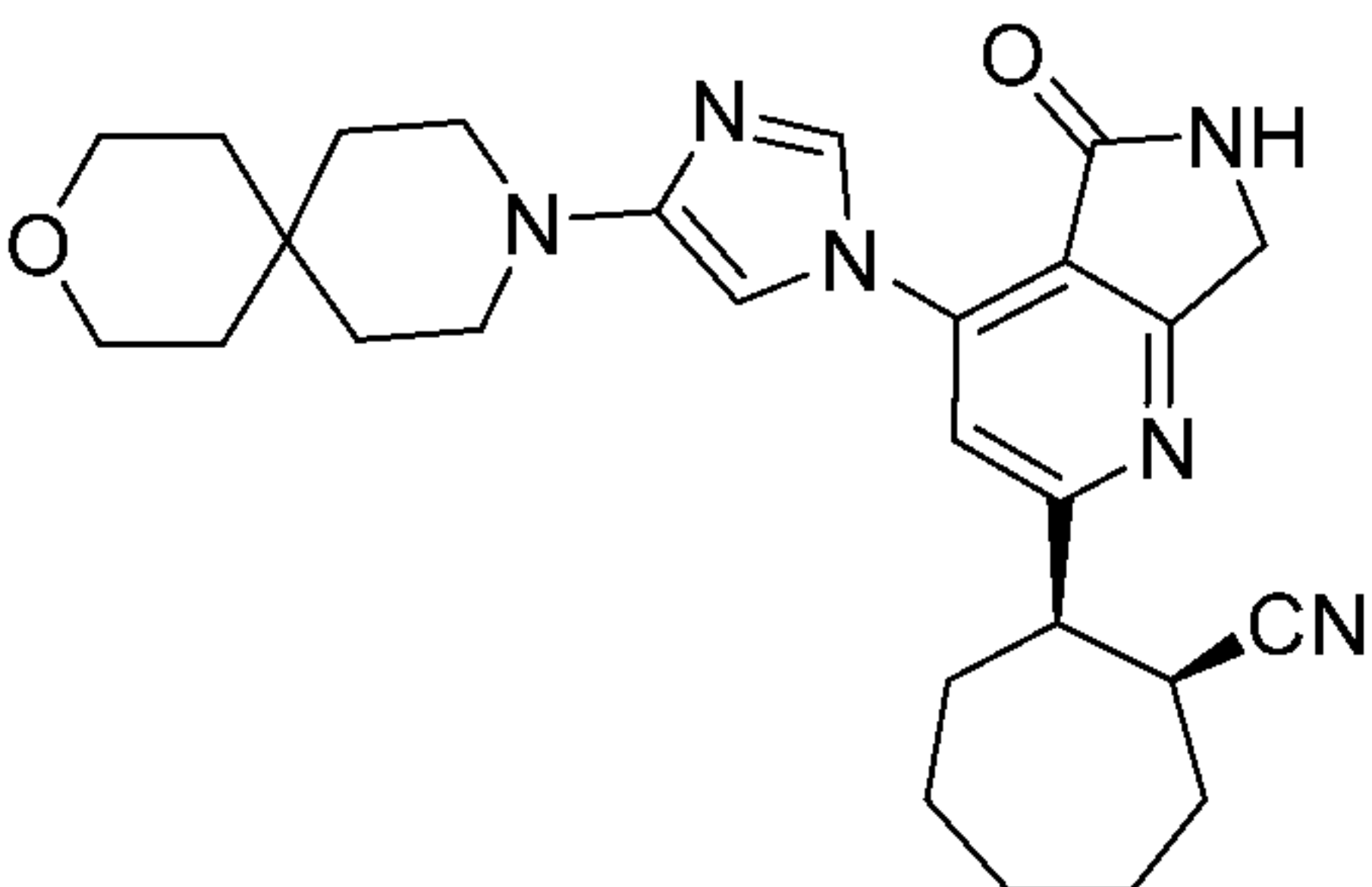
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	

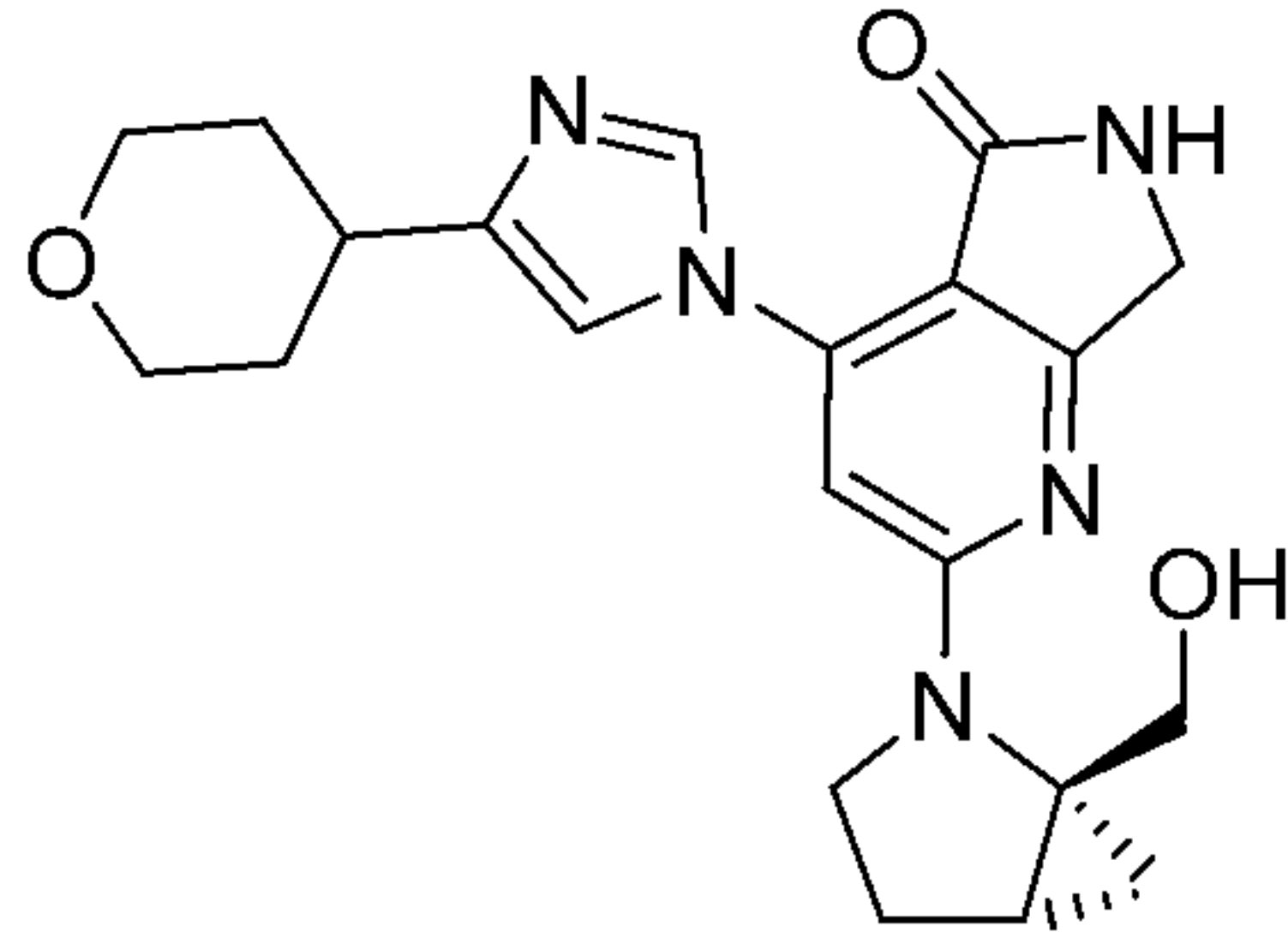
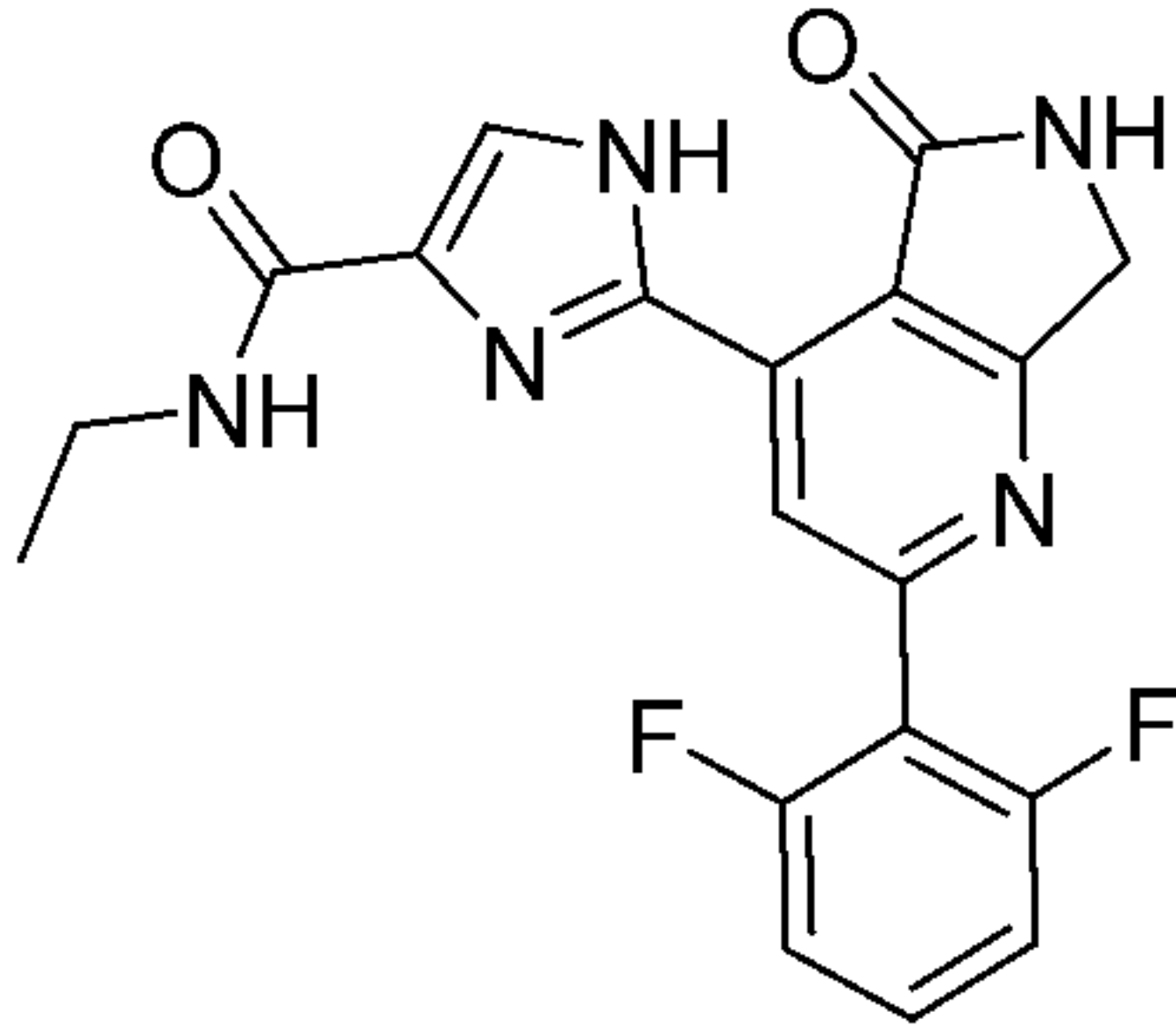
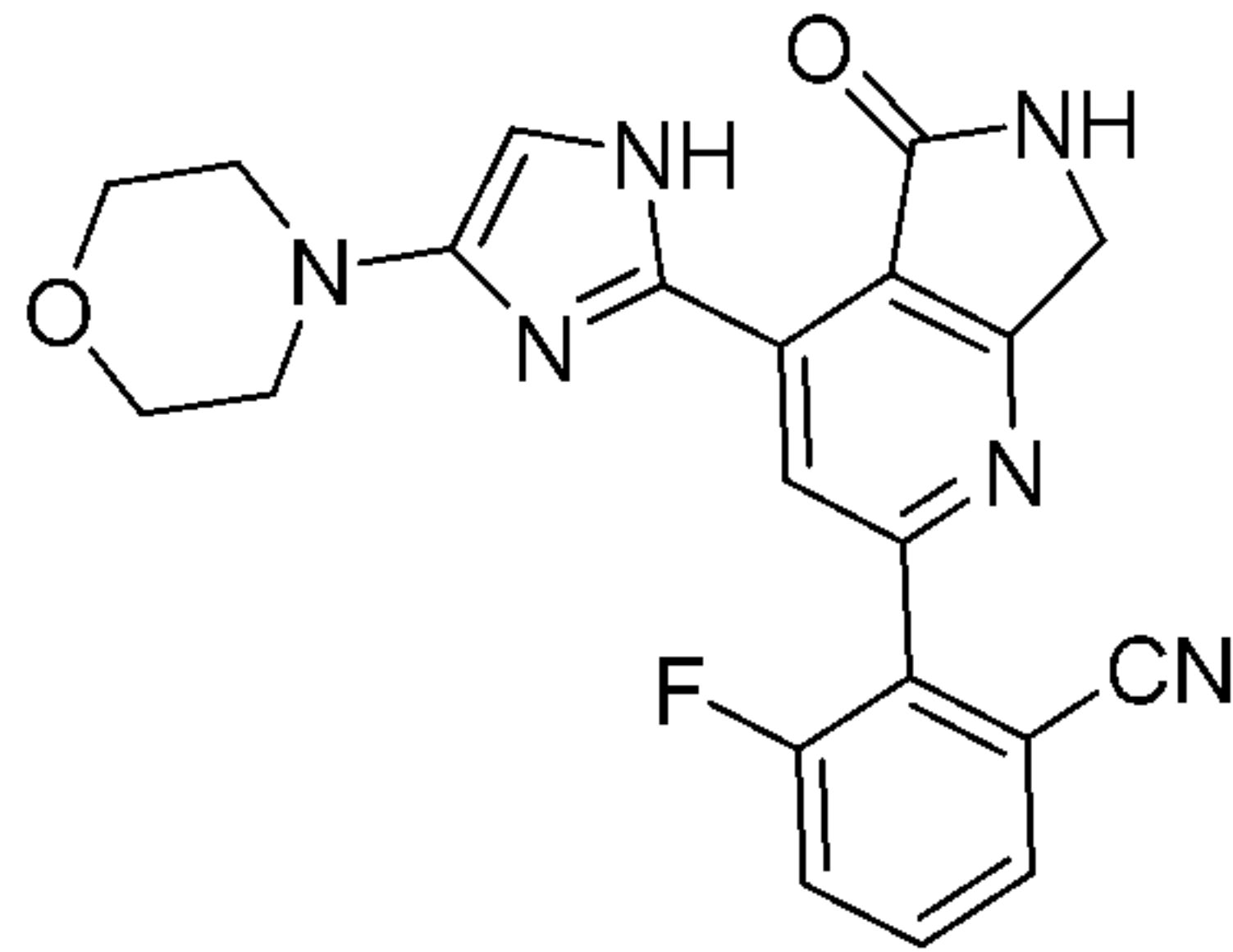
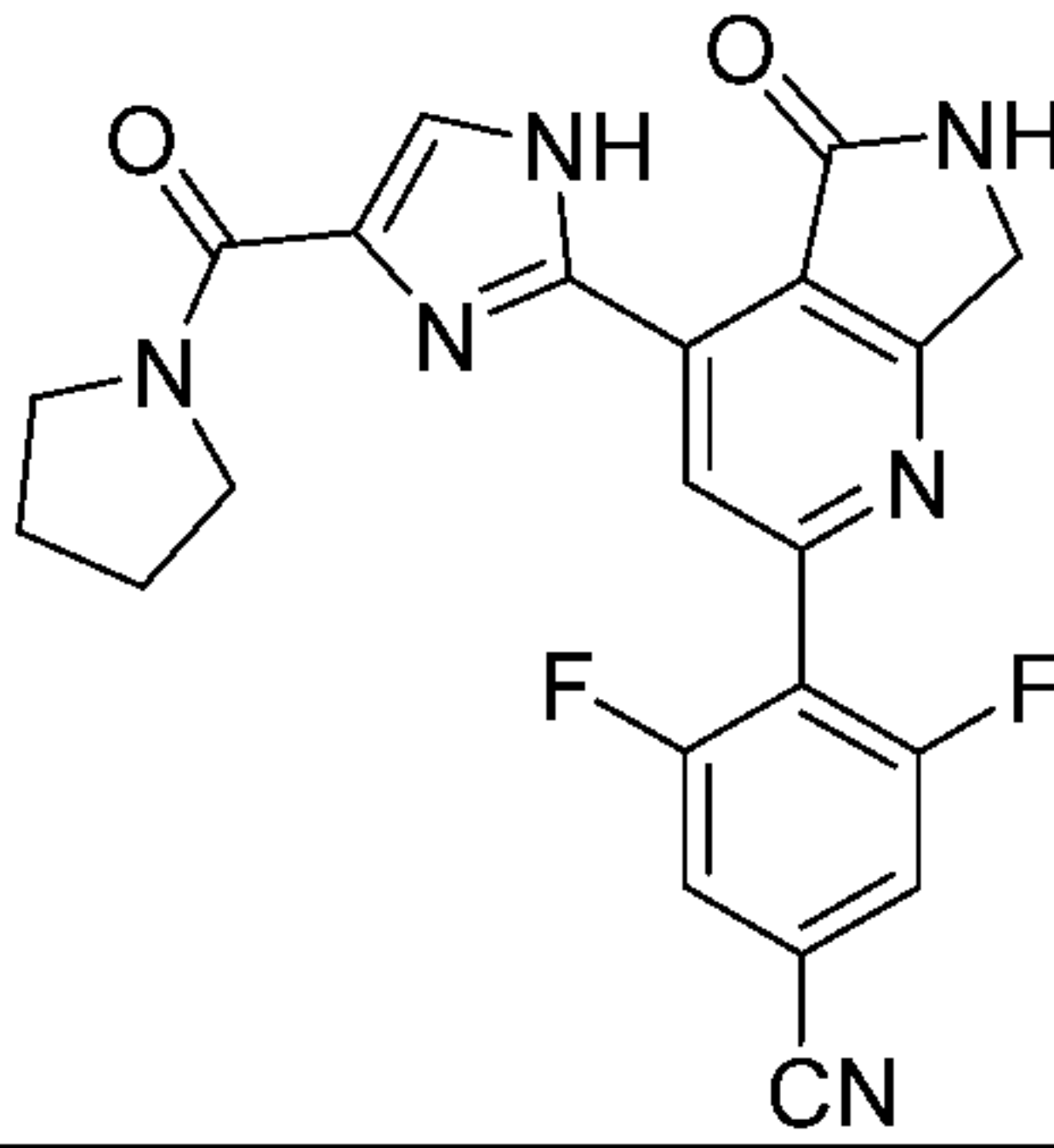
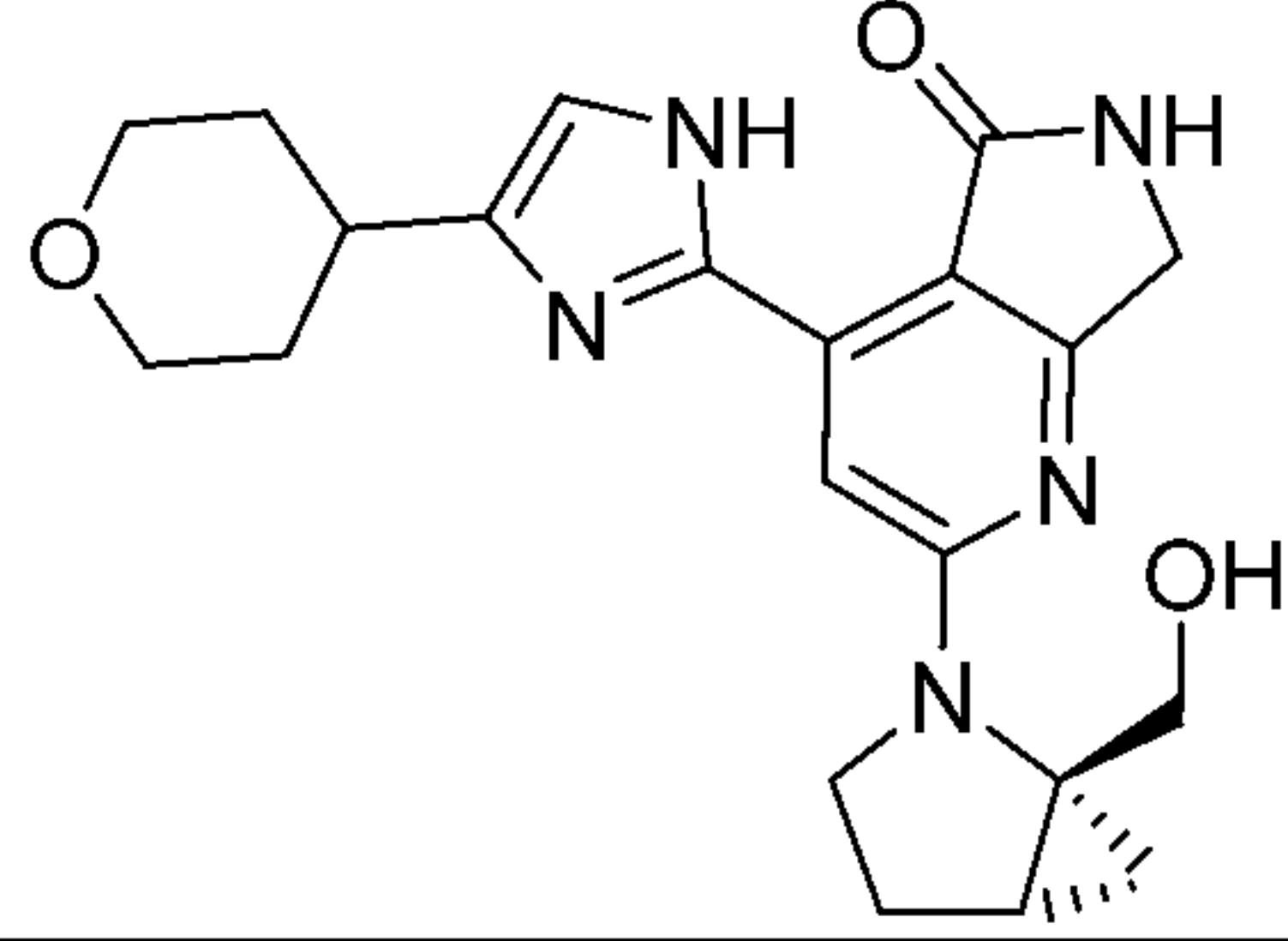
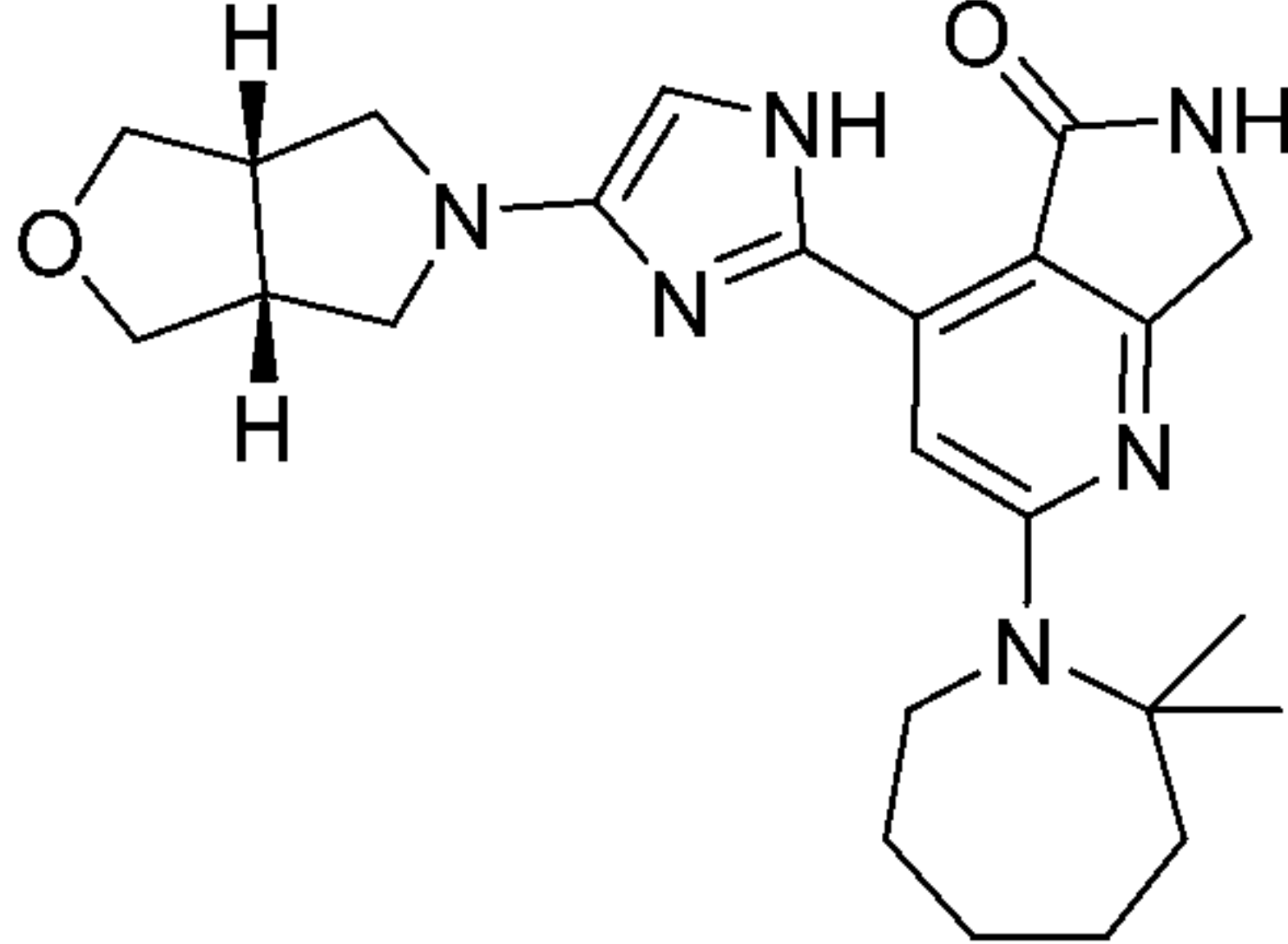
I-17	
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	

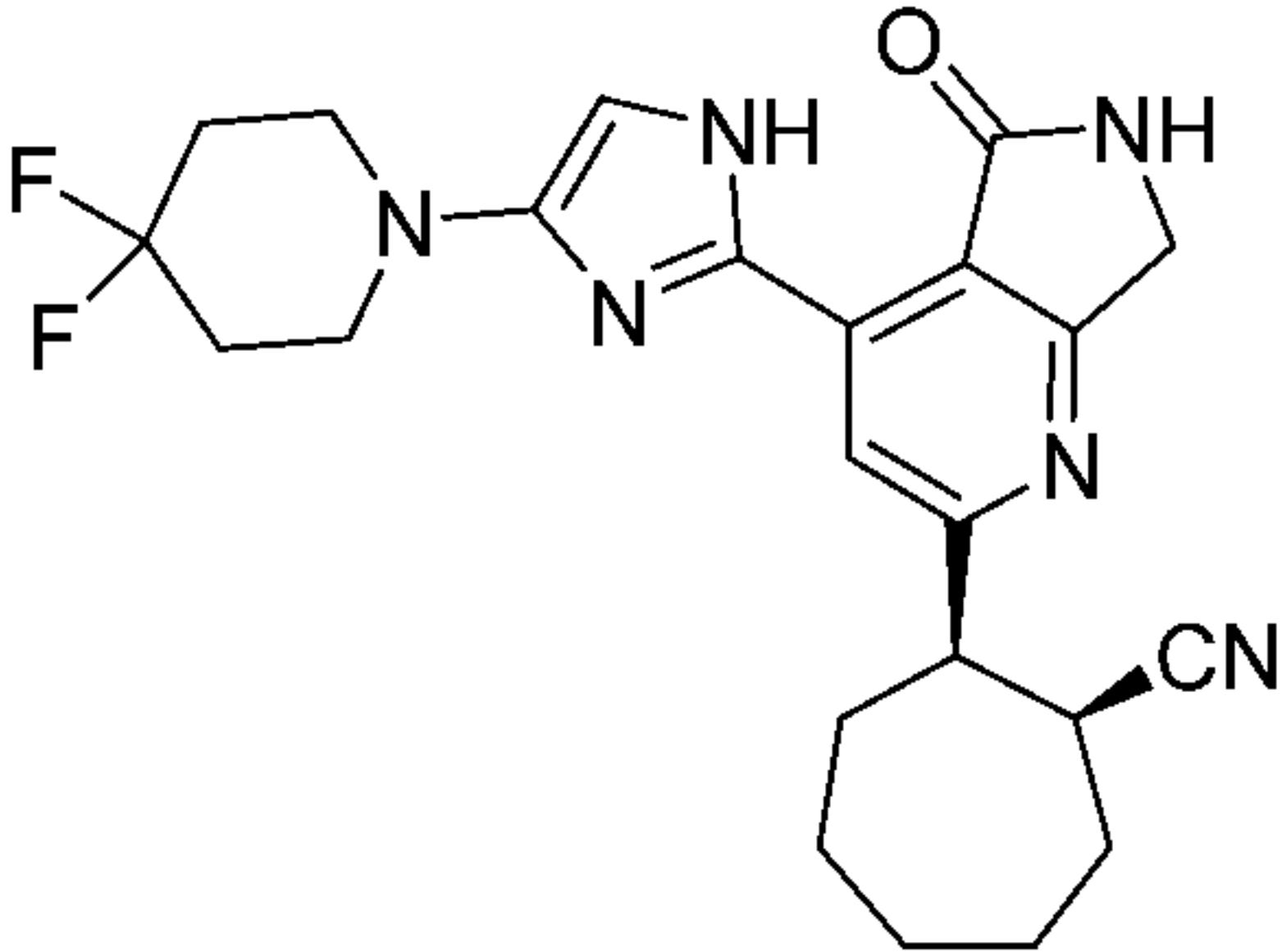
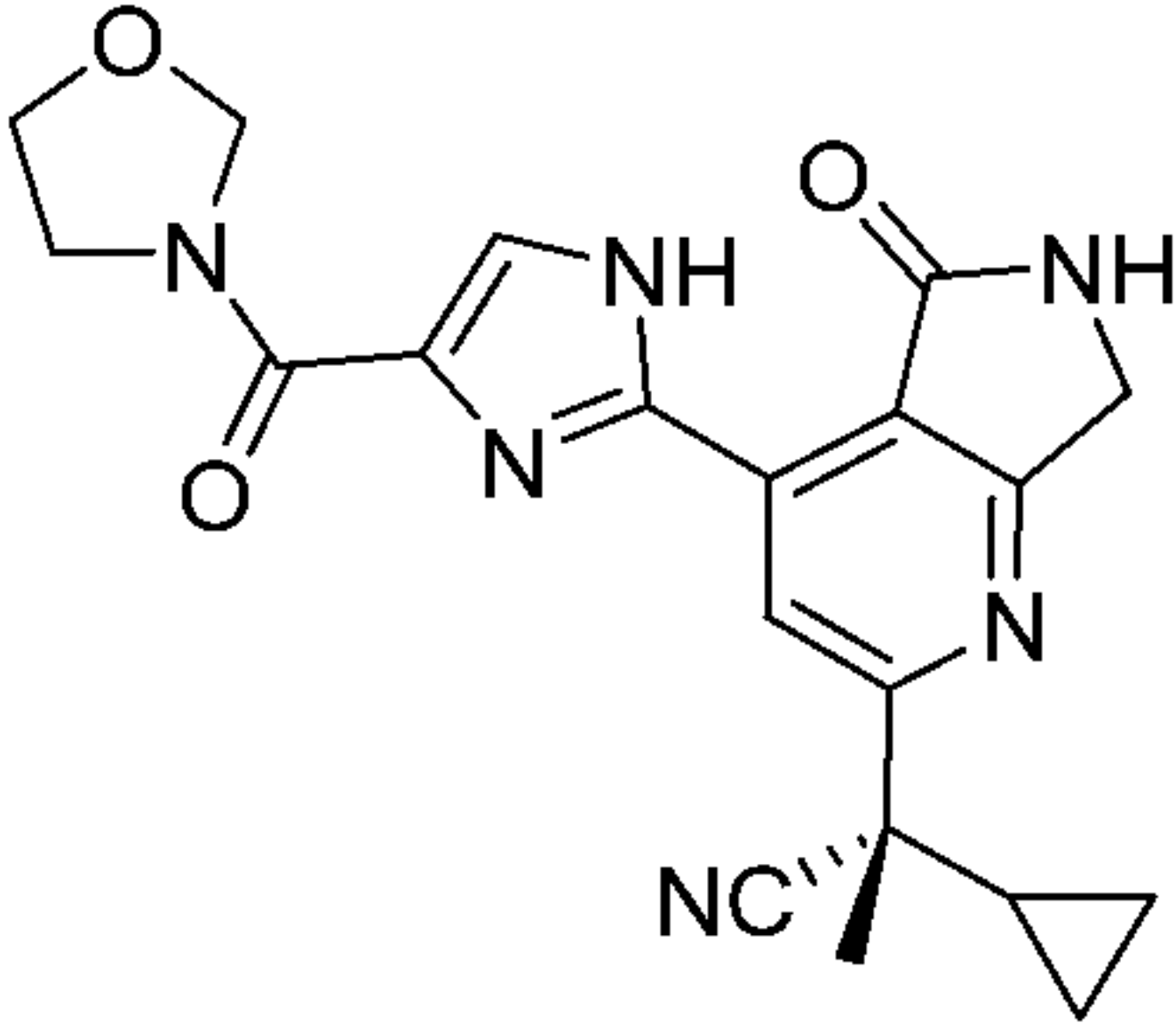
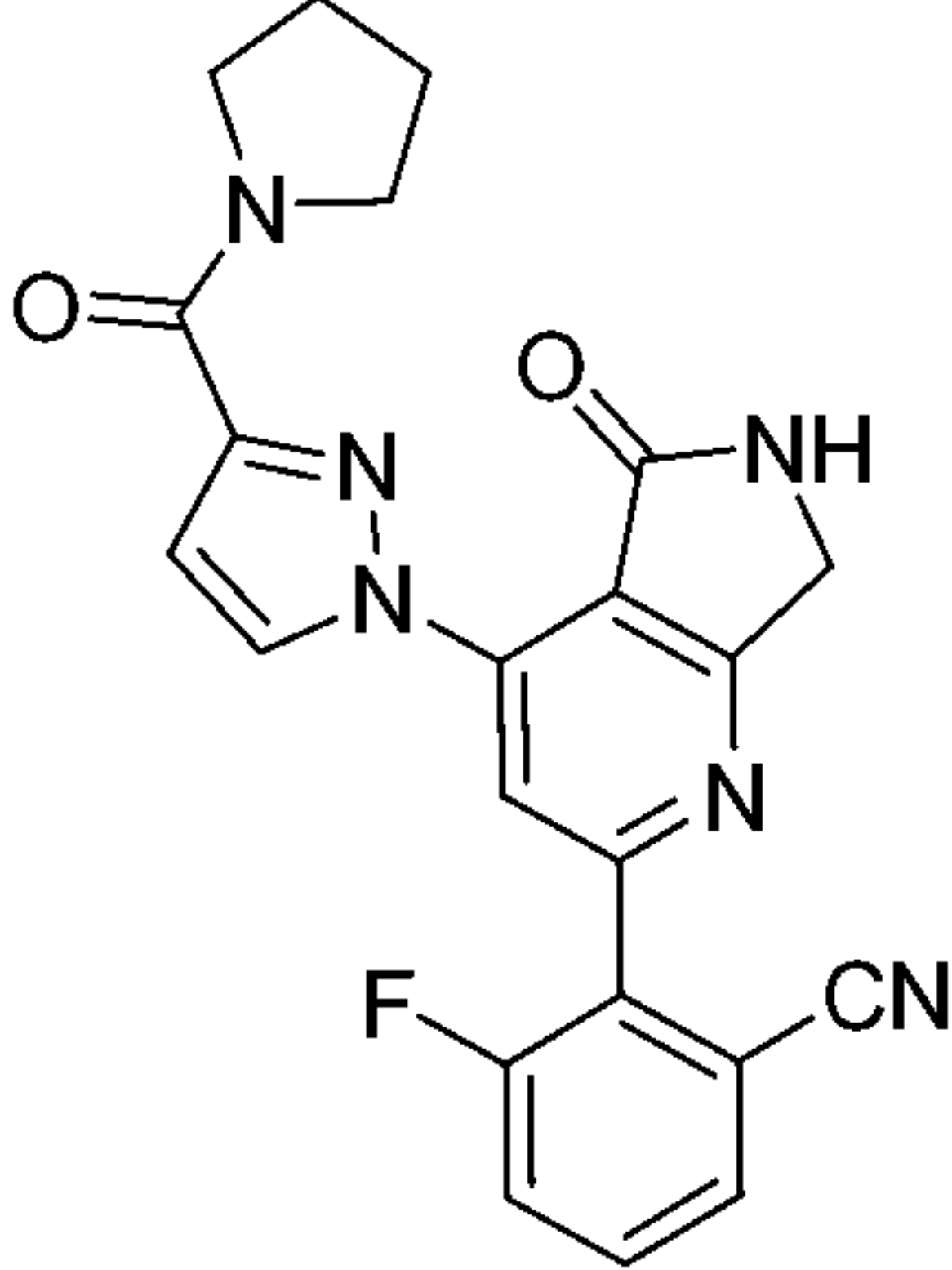
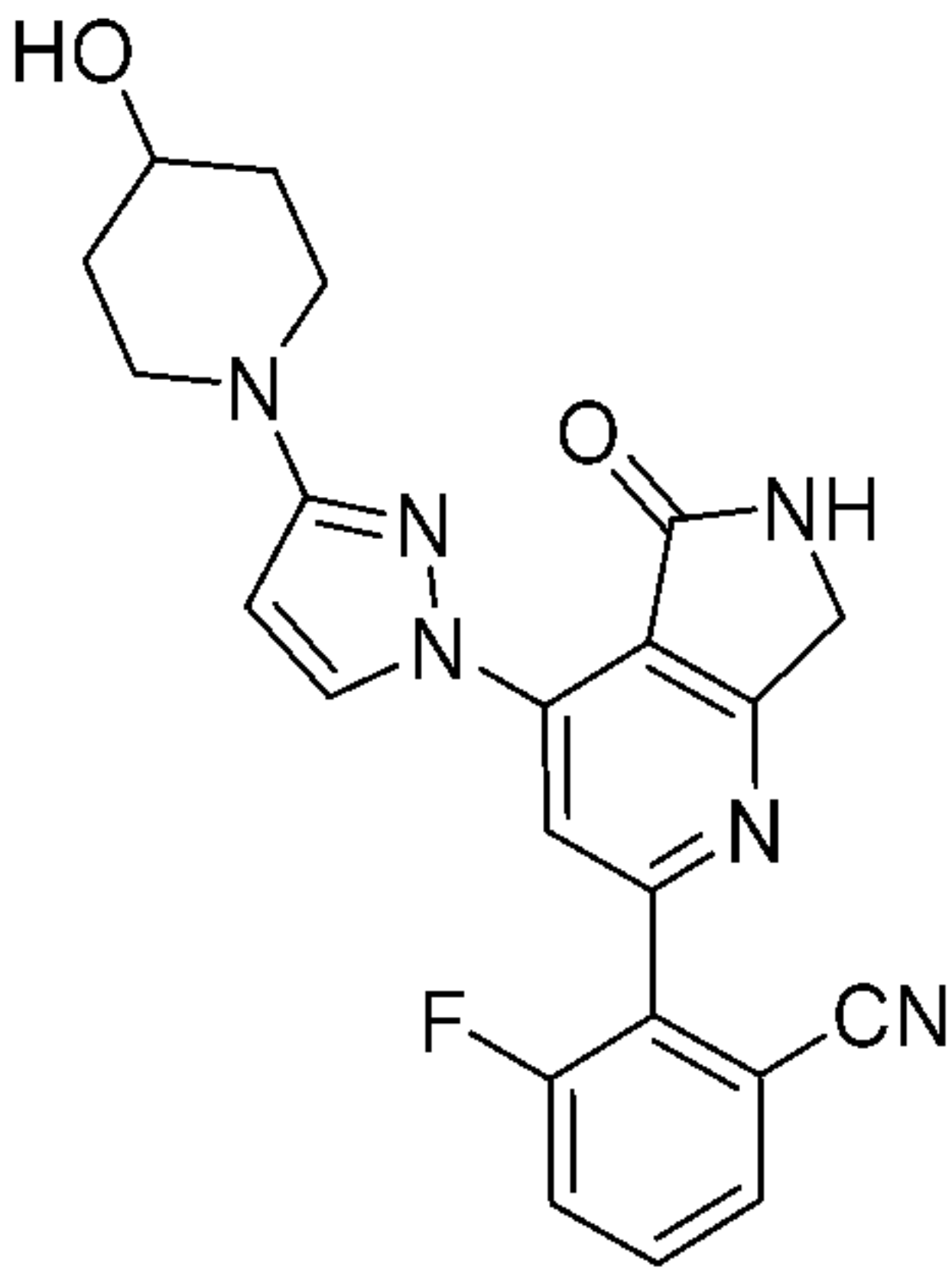
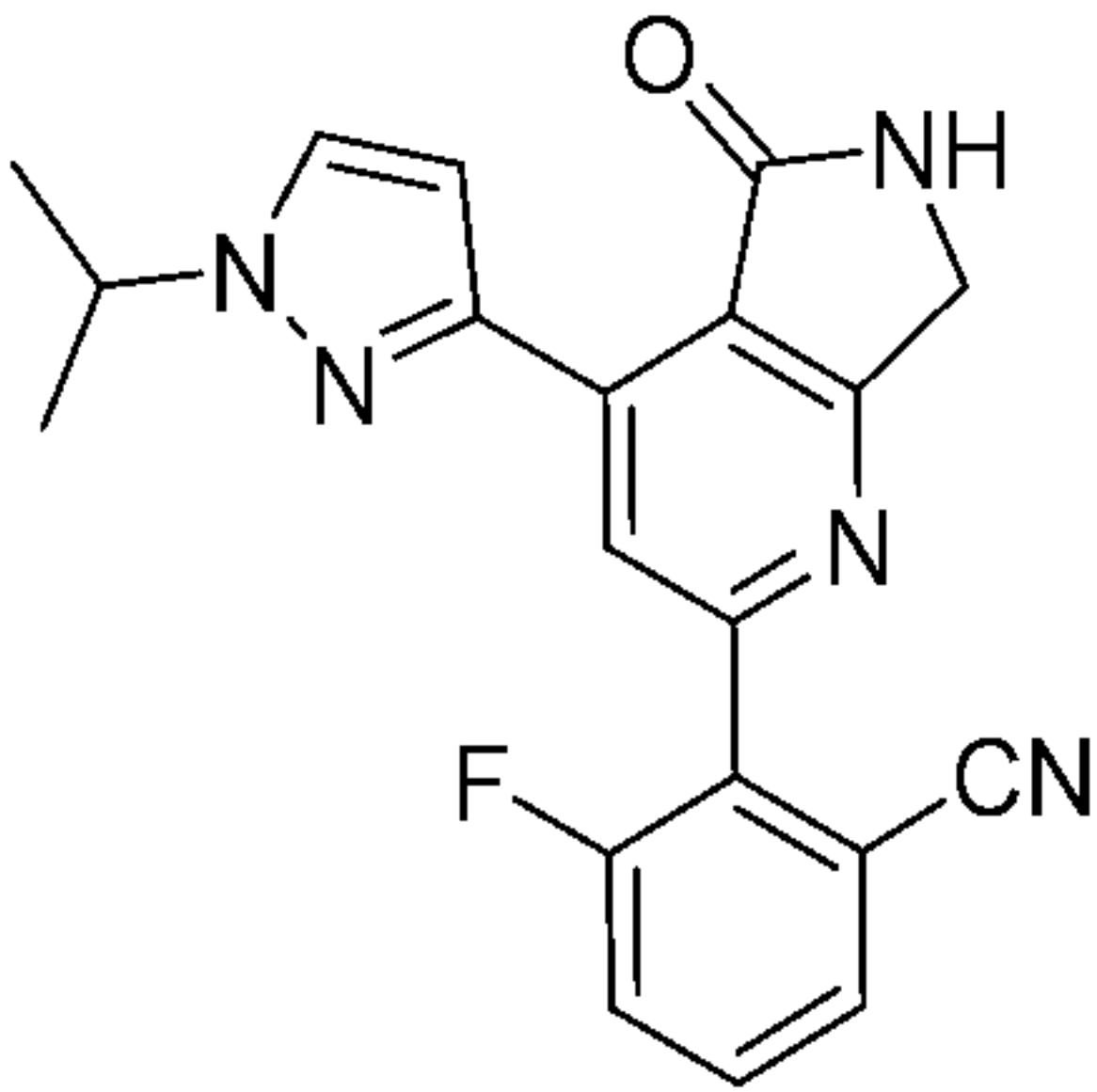
I-23	
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	

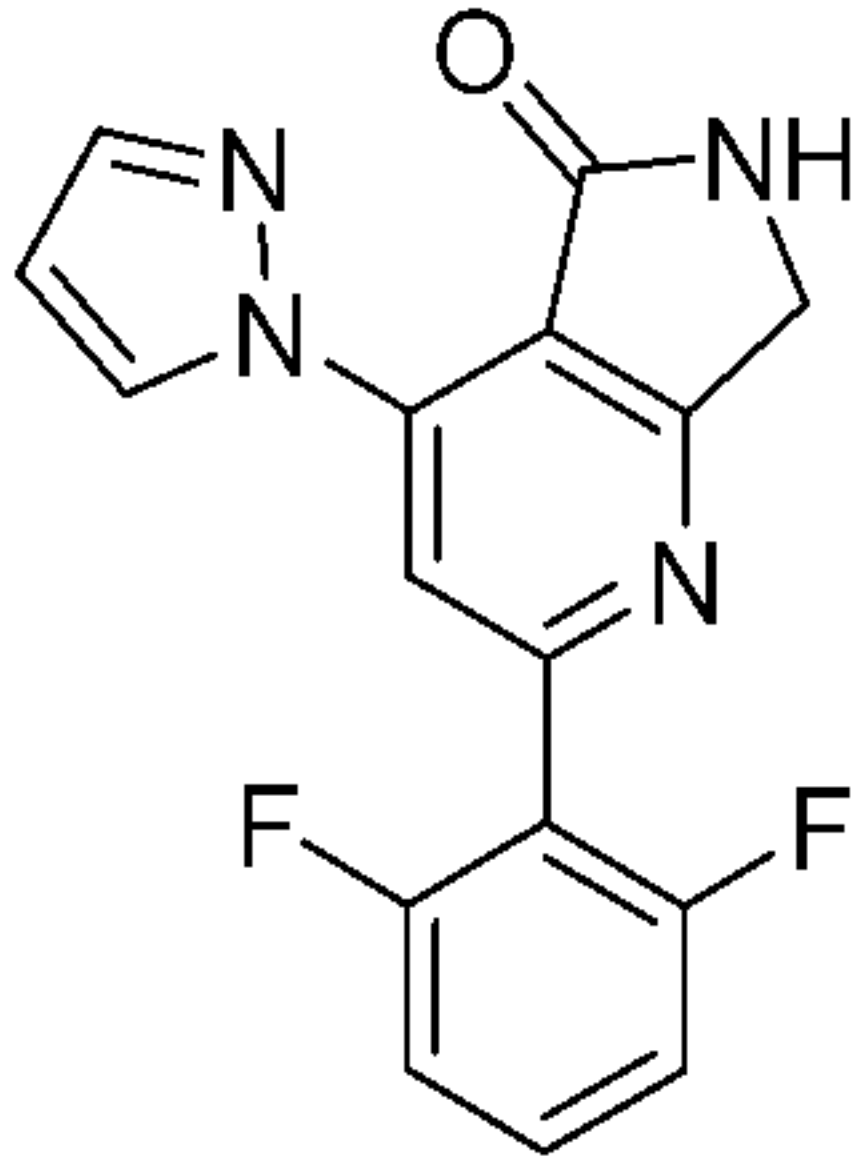
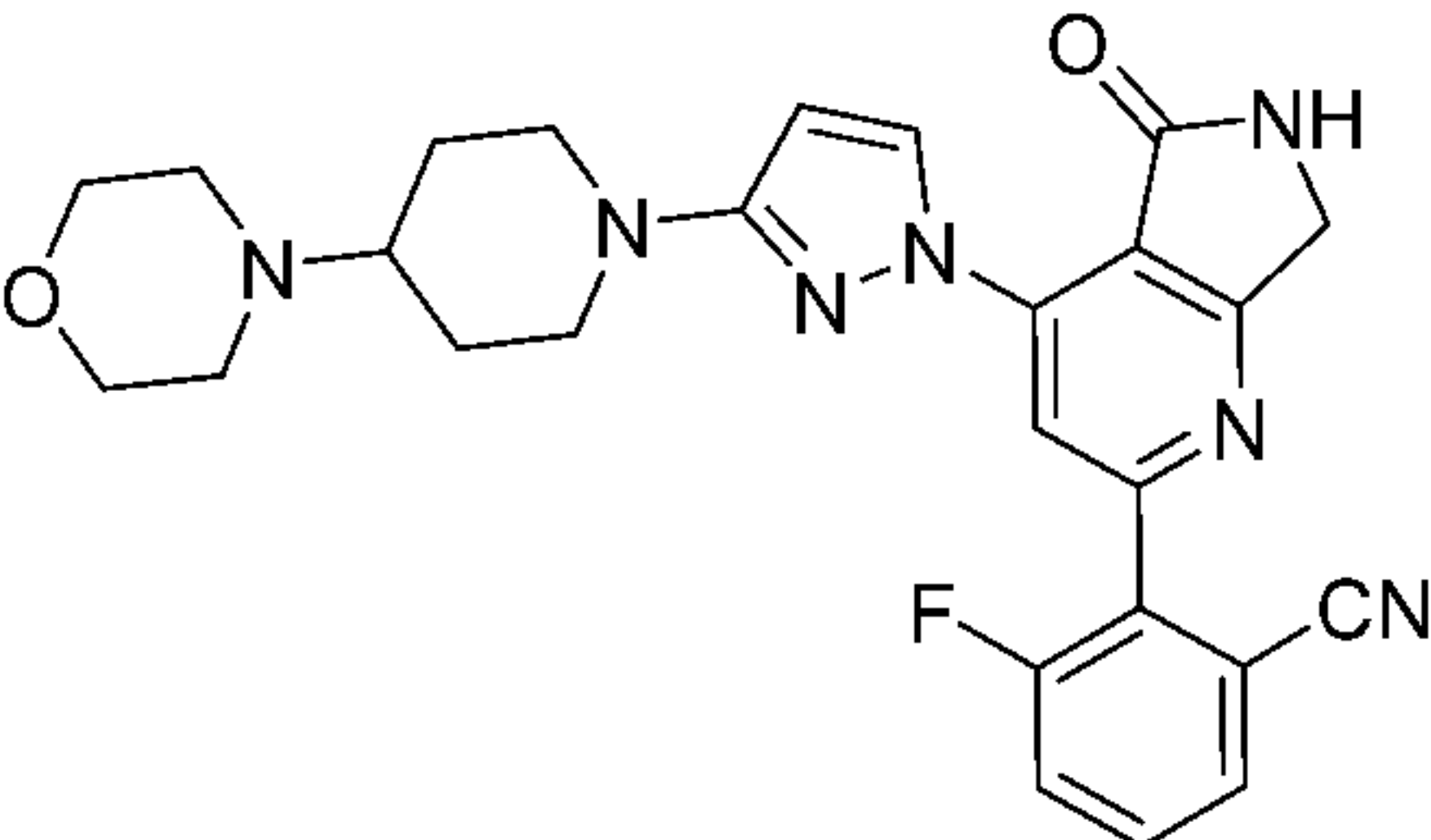
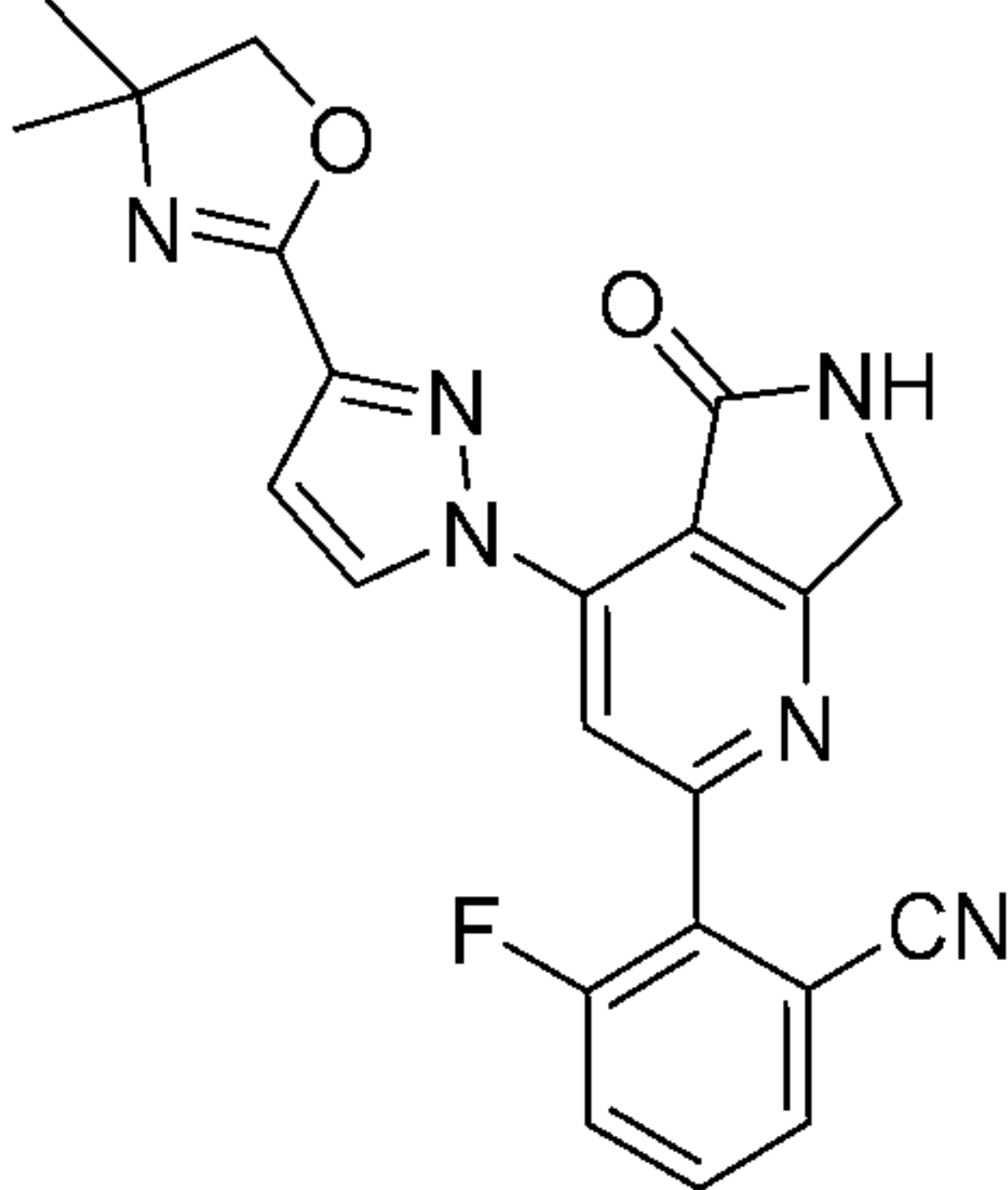
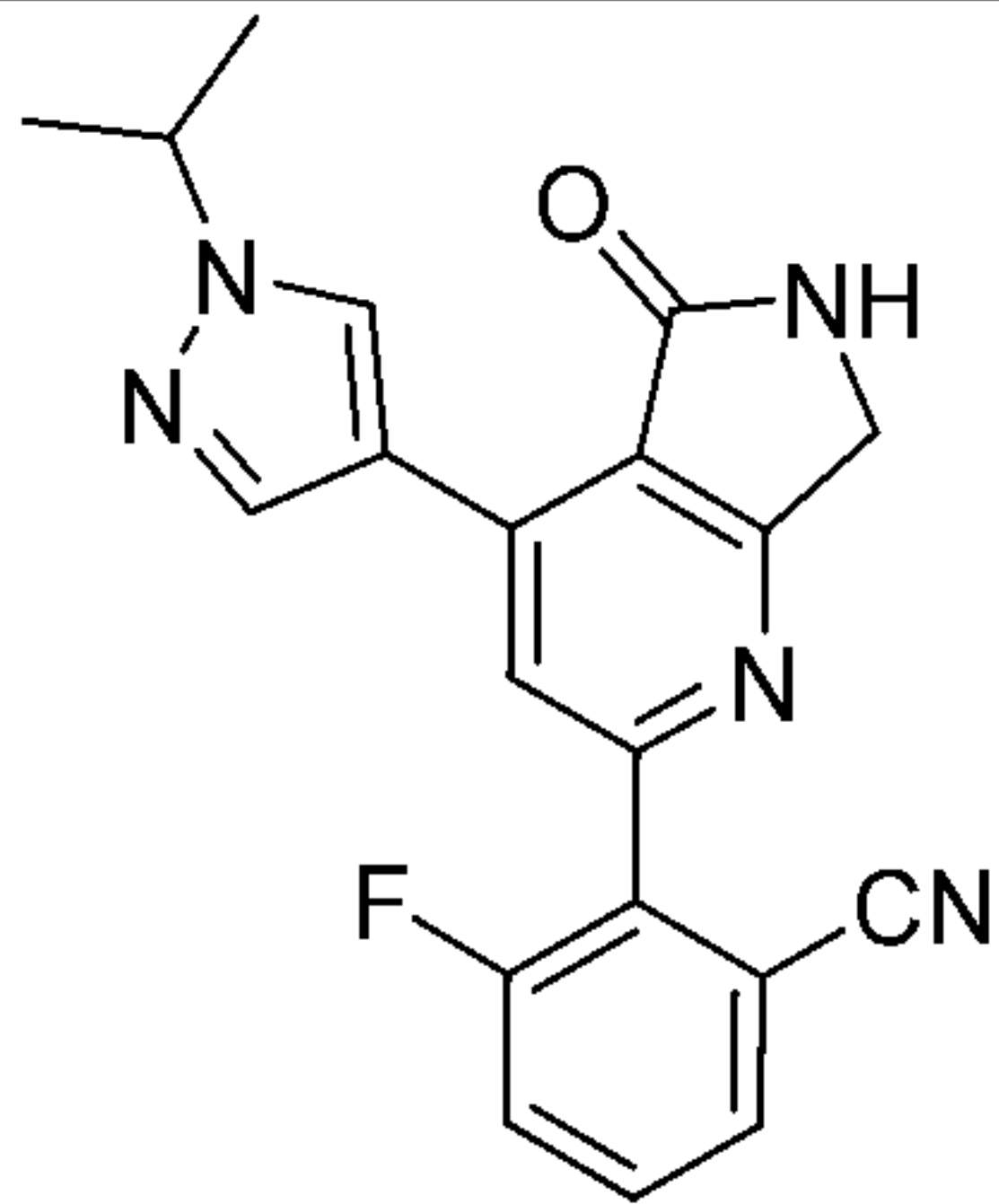
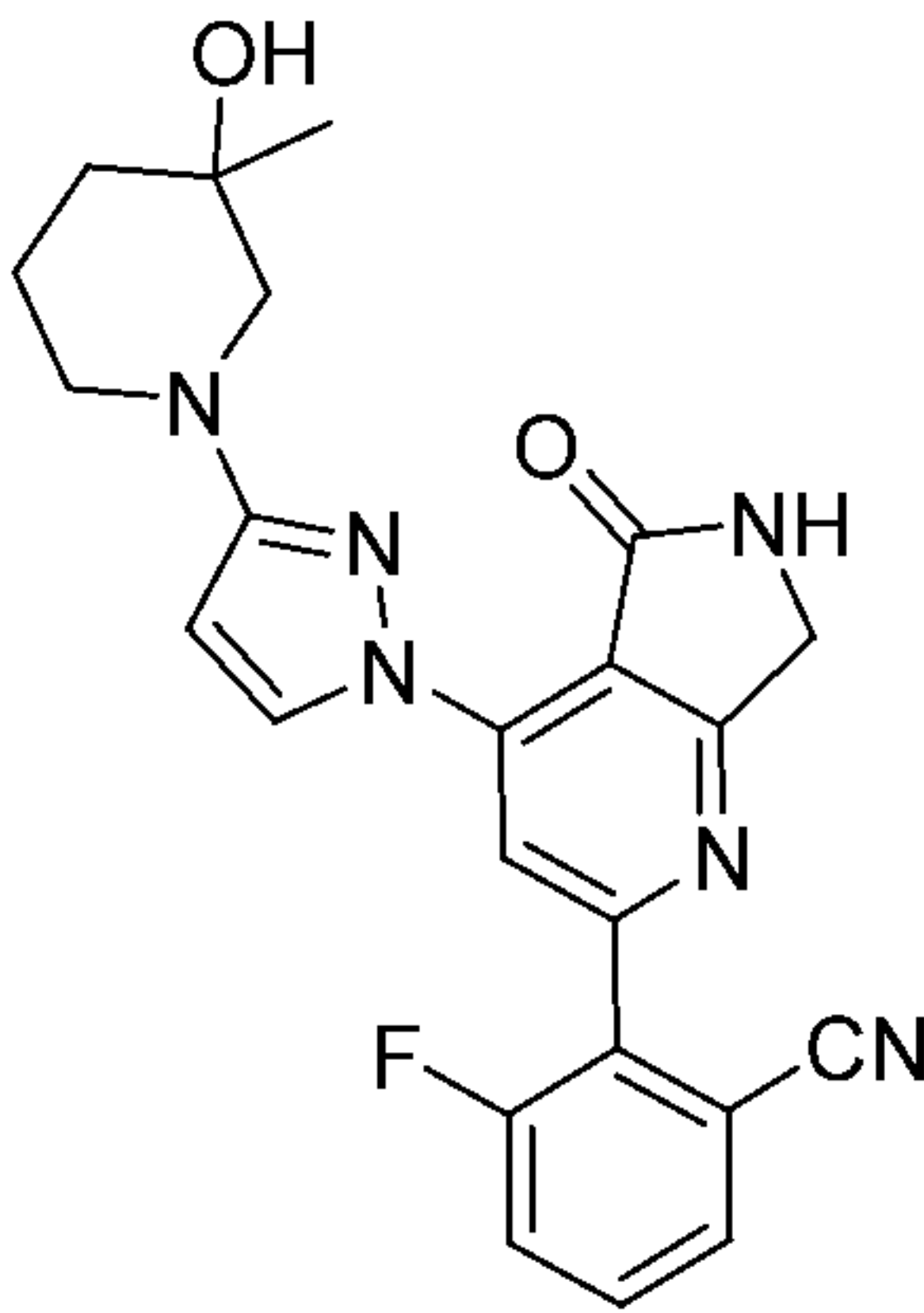
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	

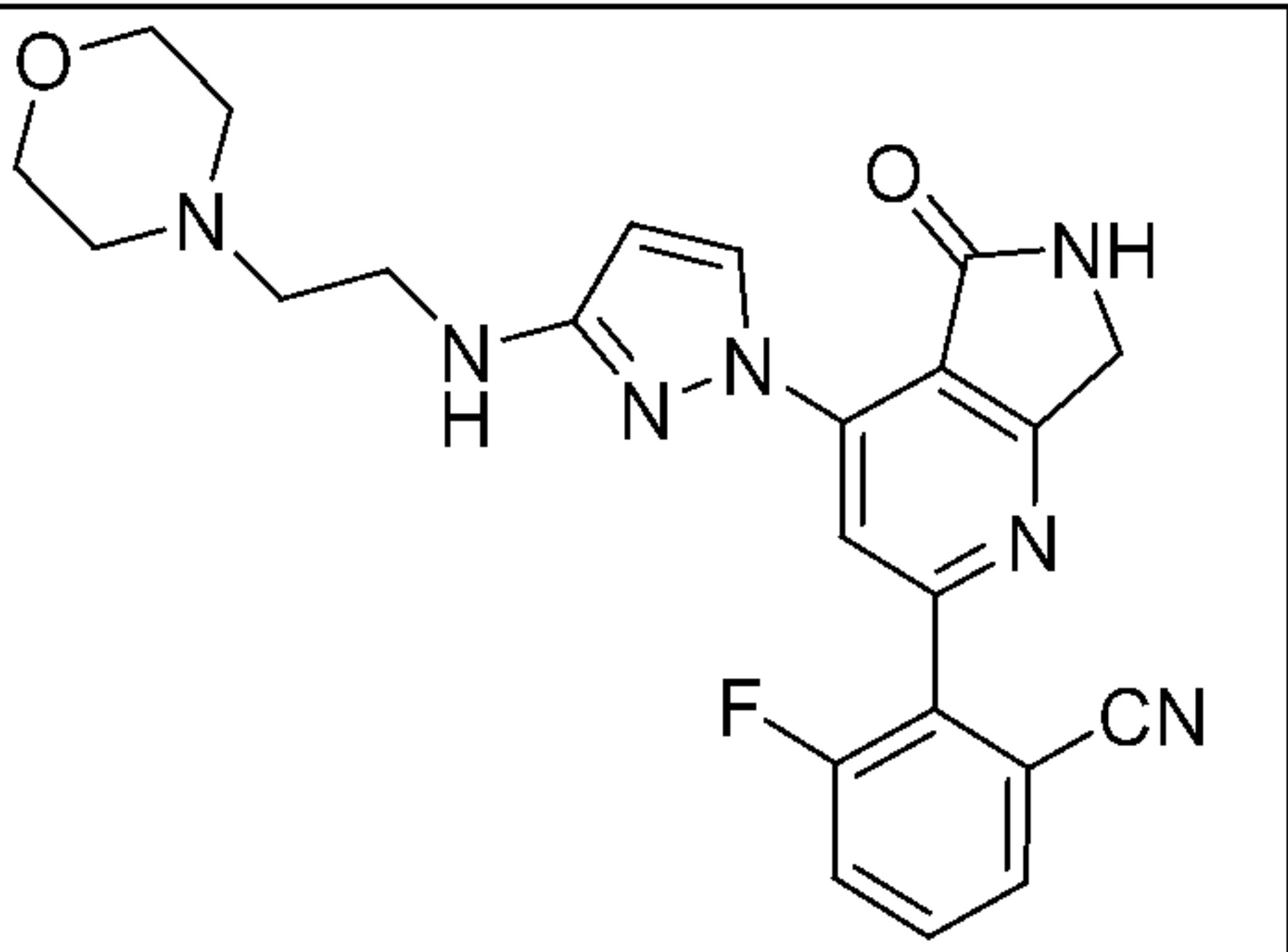
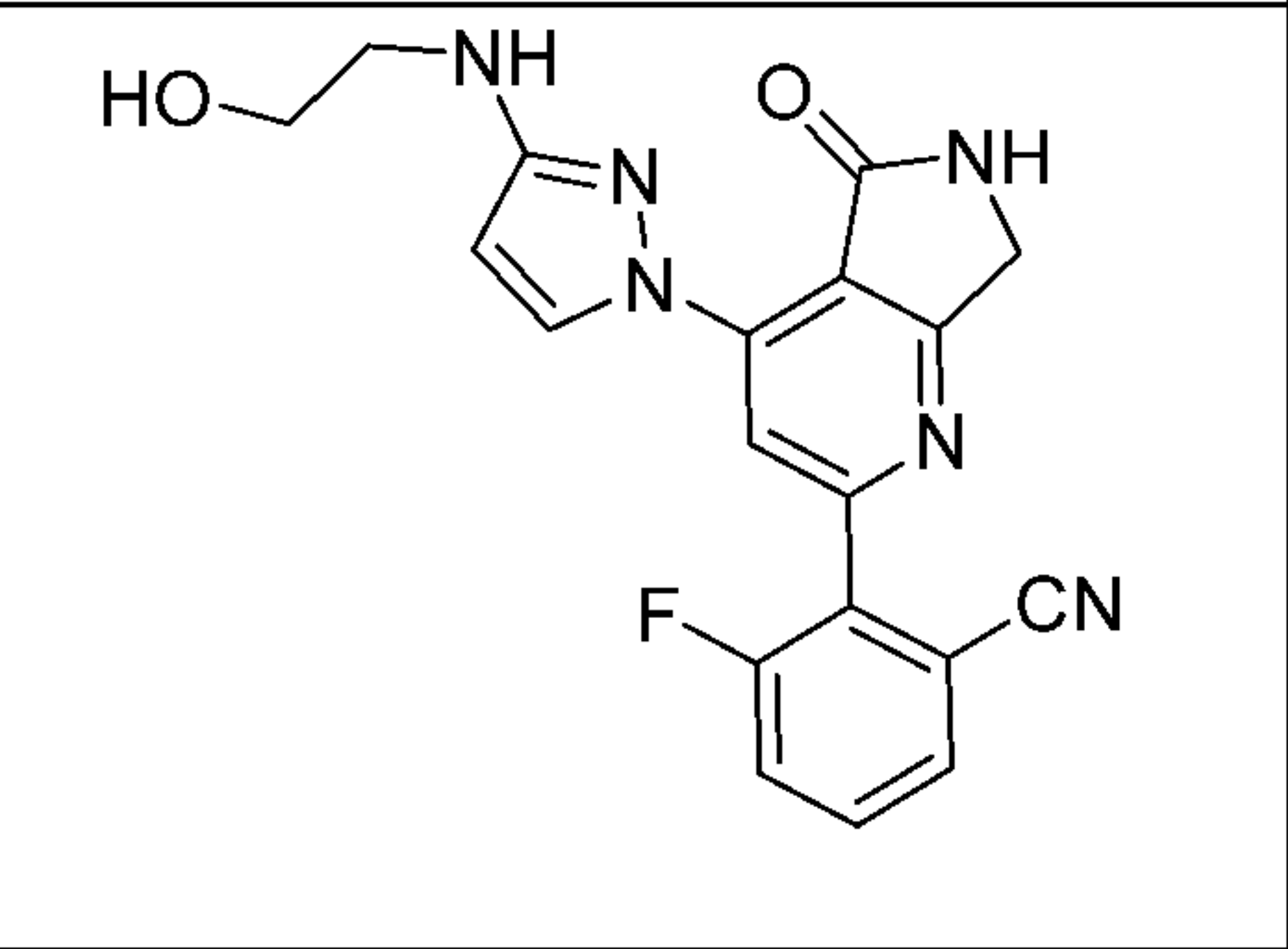
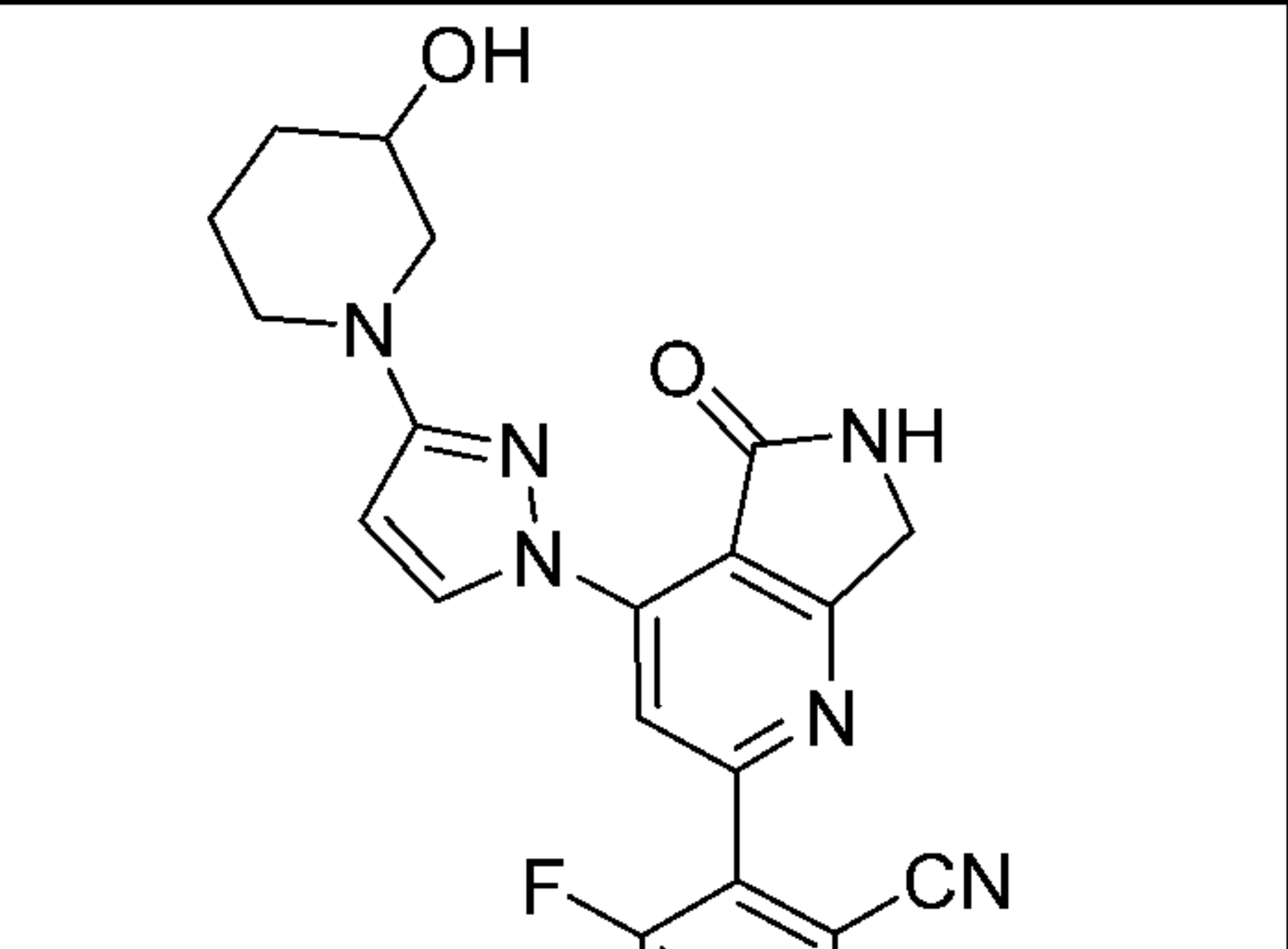
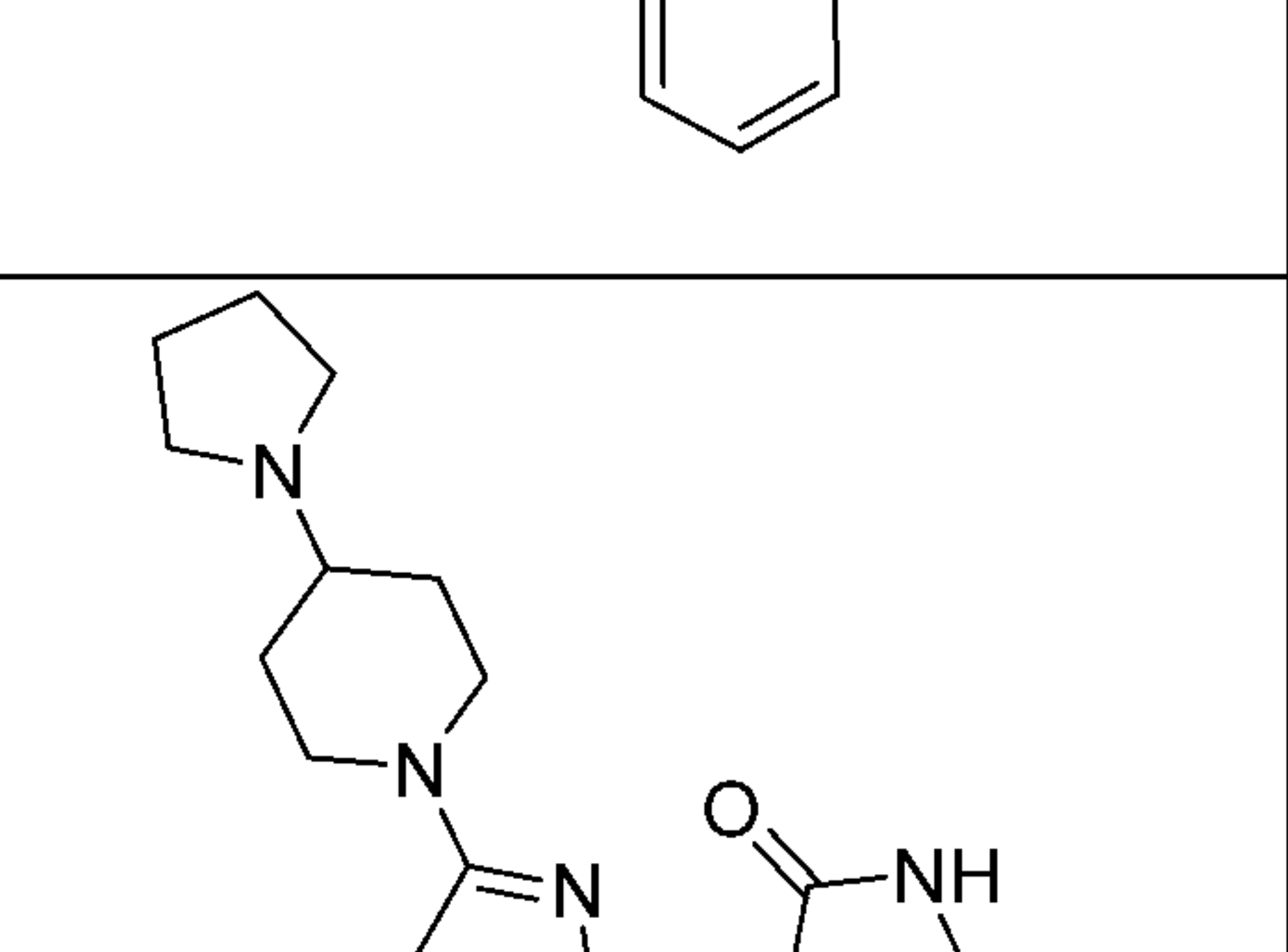
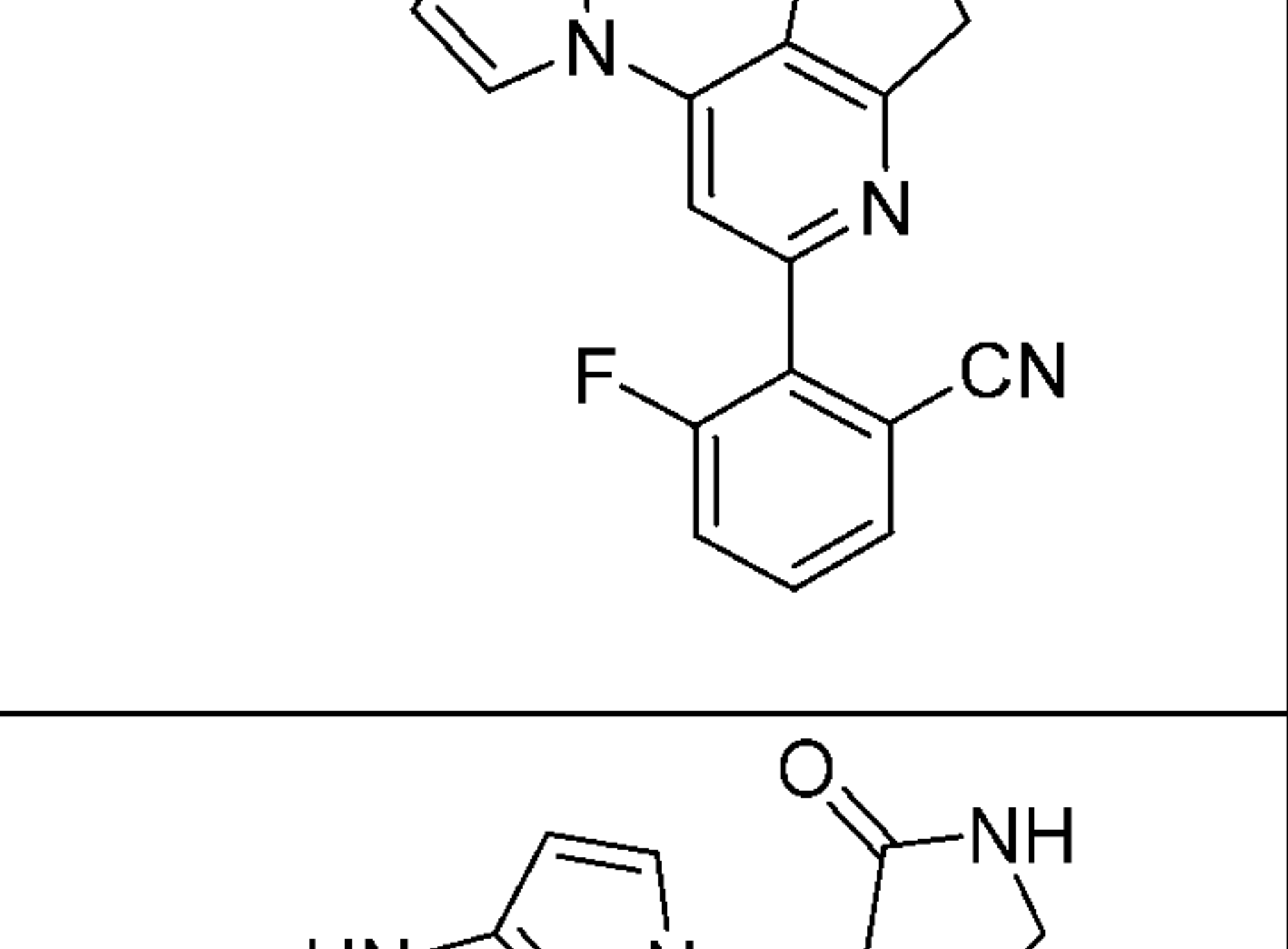
I-35	
I-36	
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	

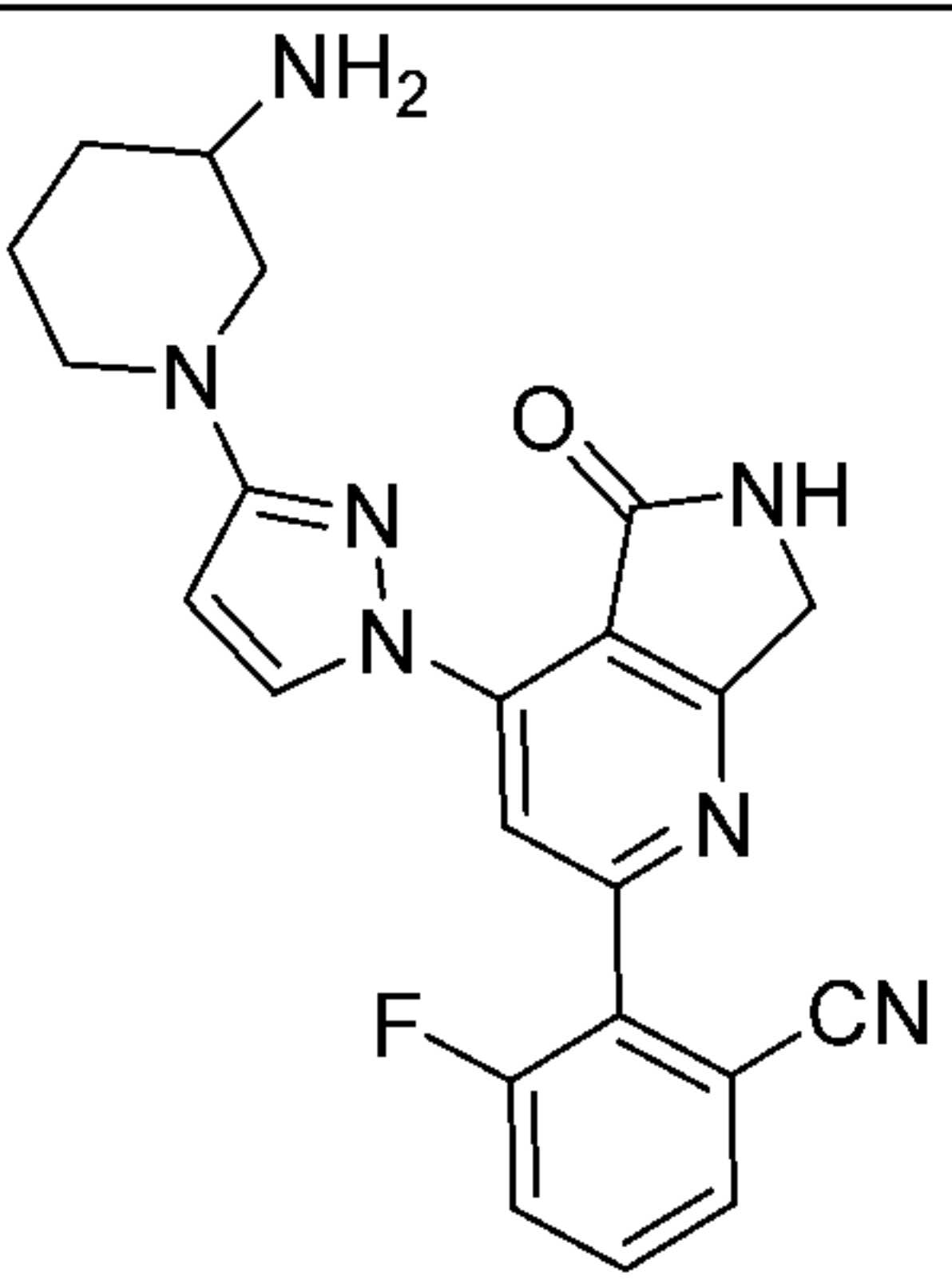
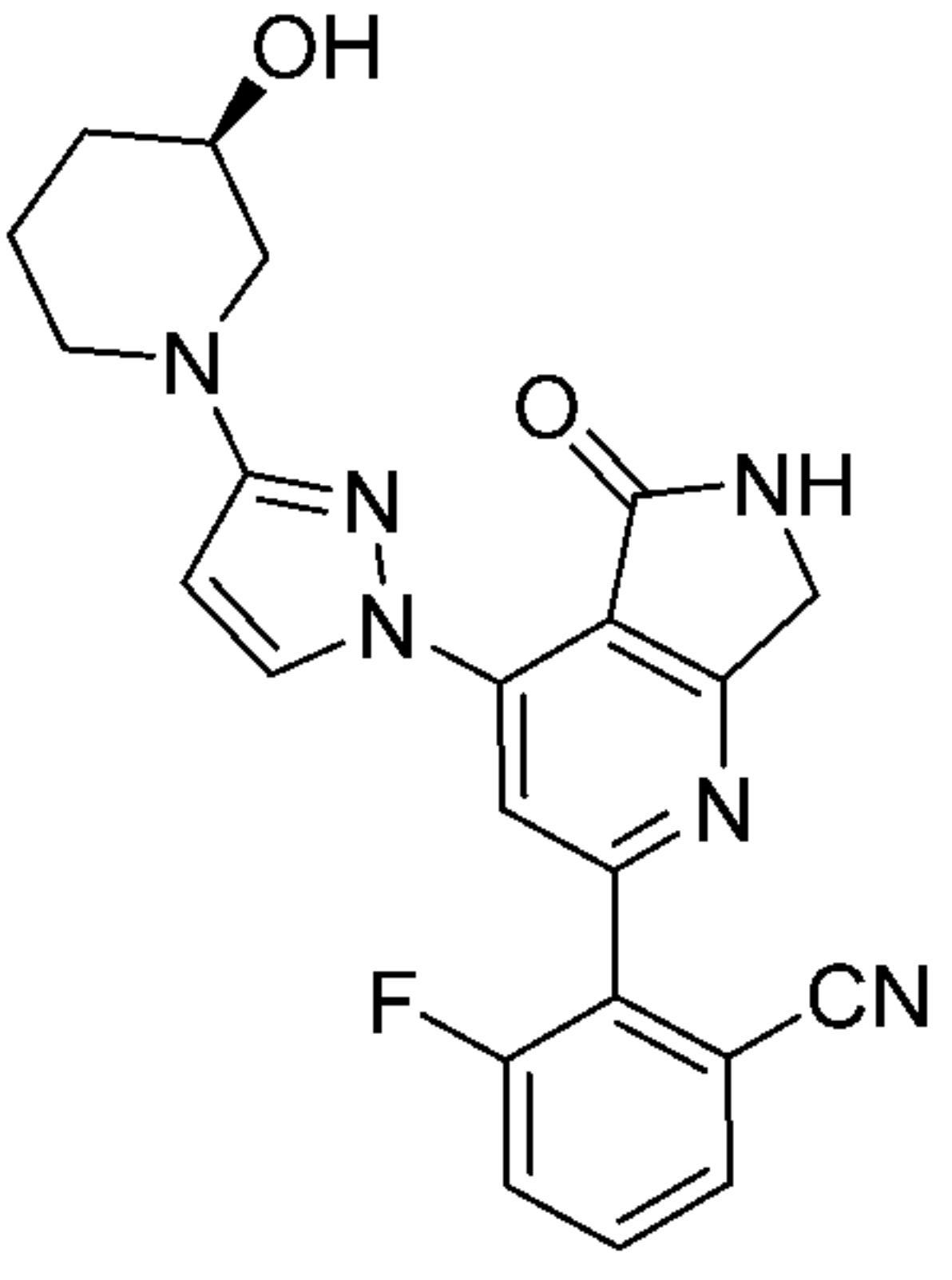
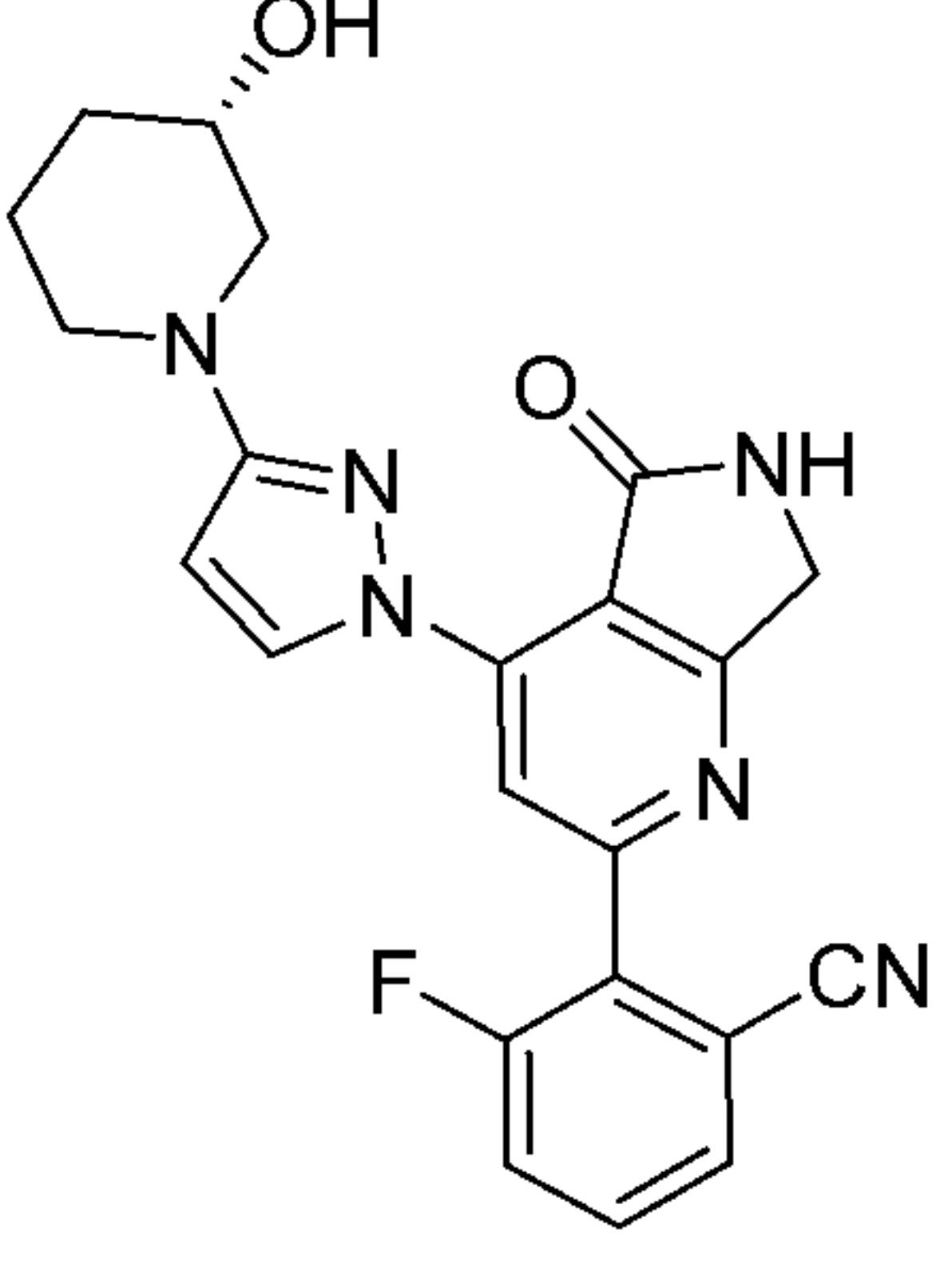
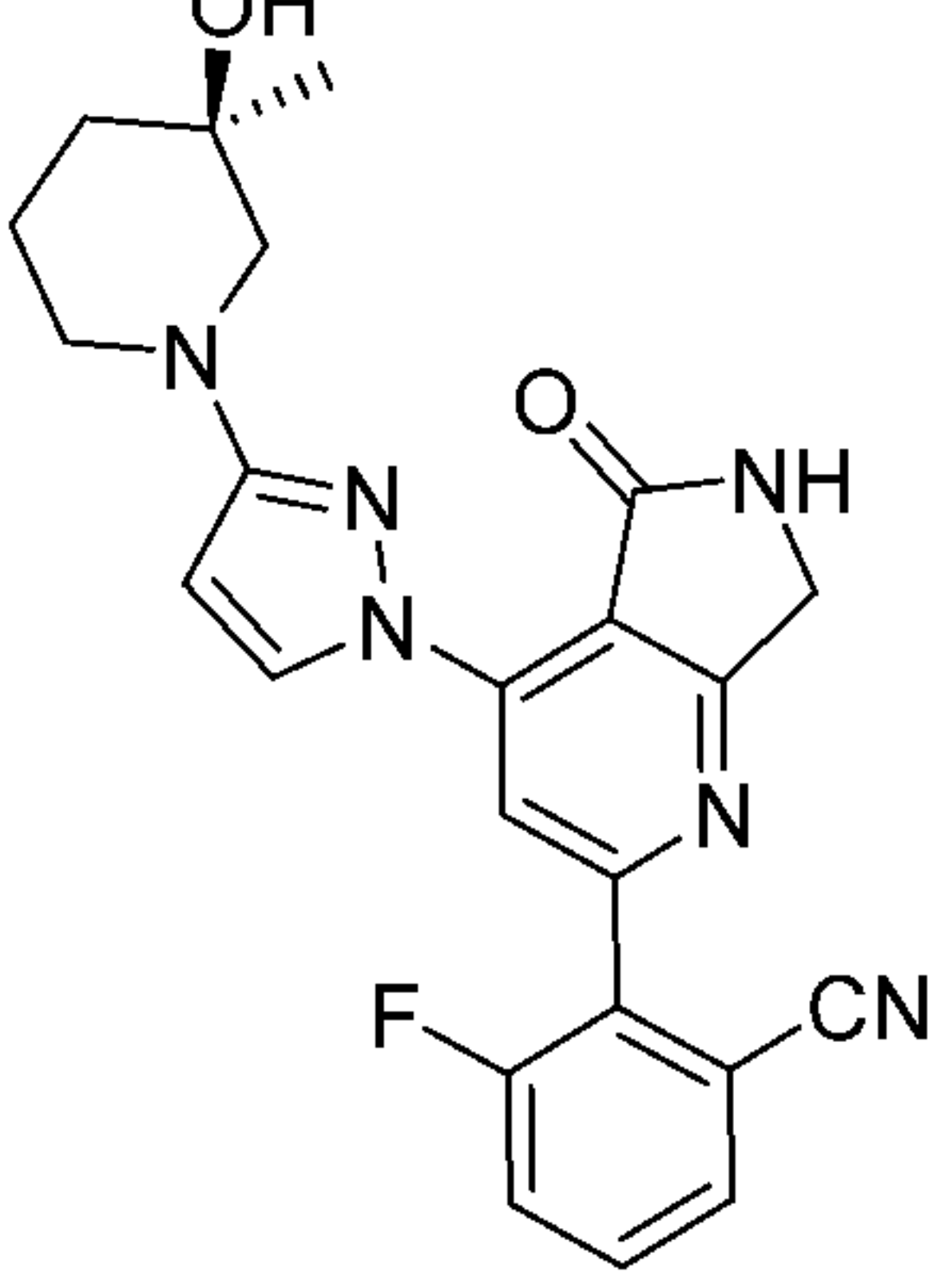
I-41	
I-42	
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	

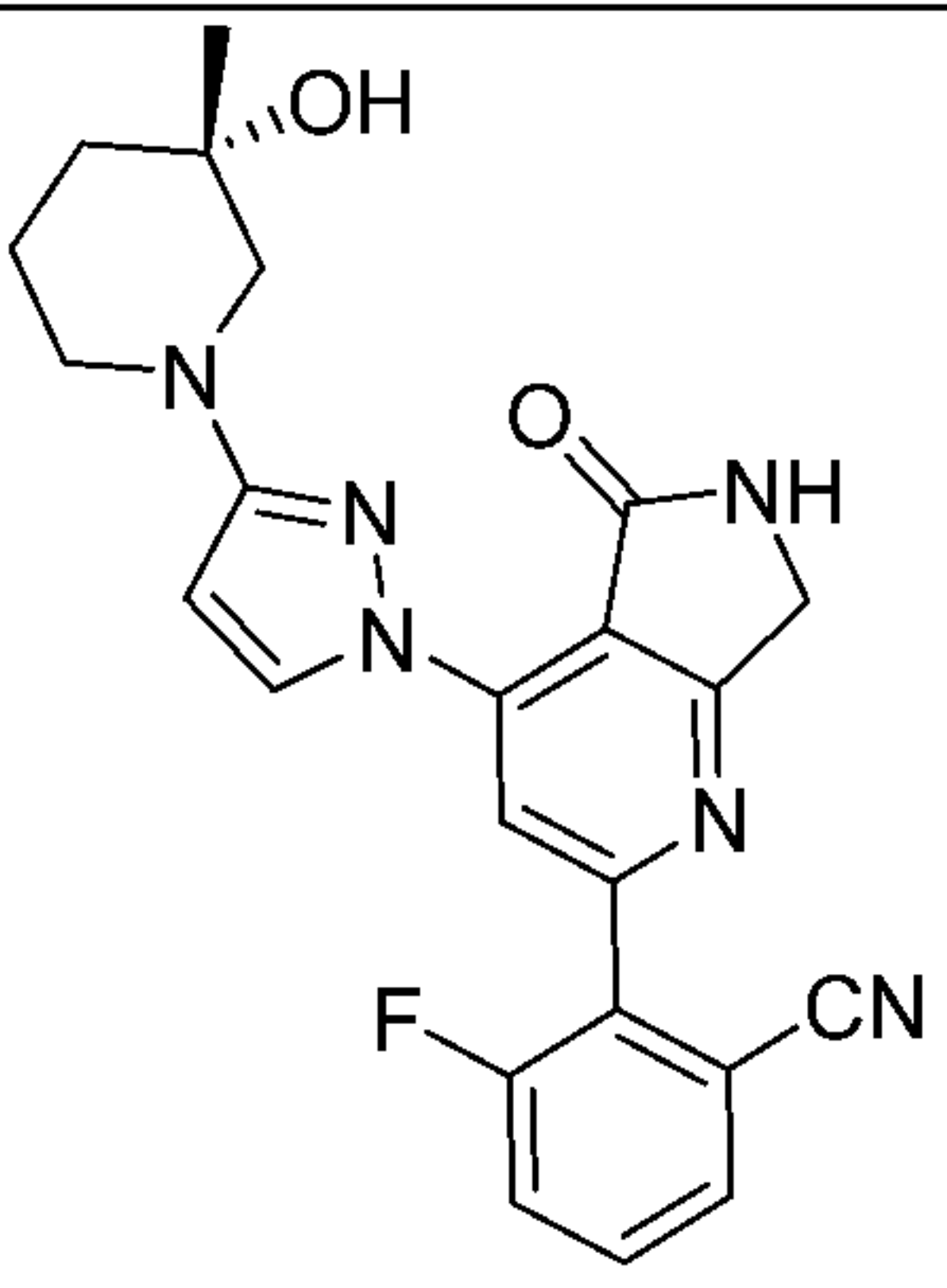
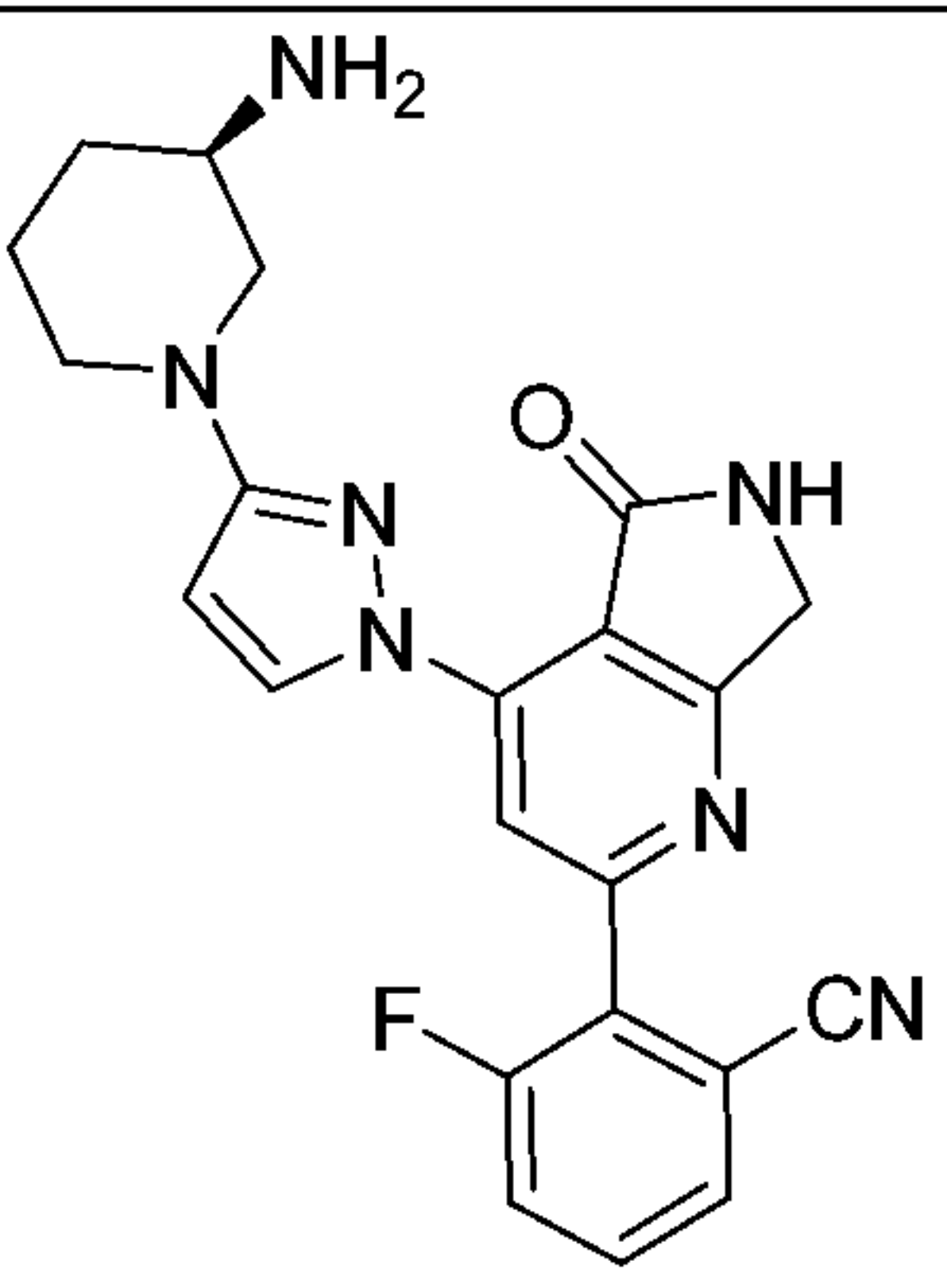
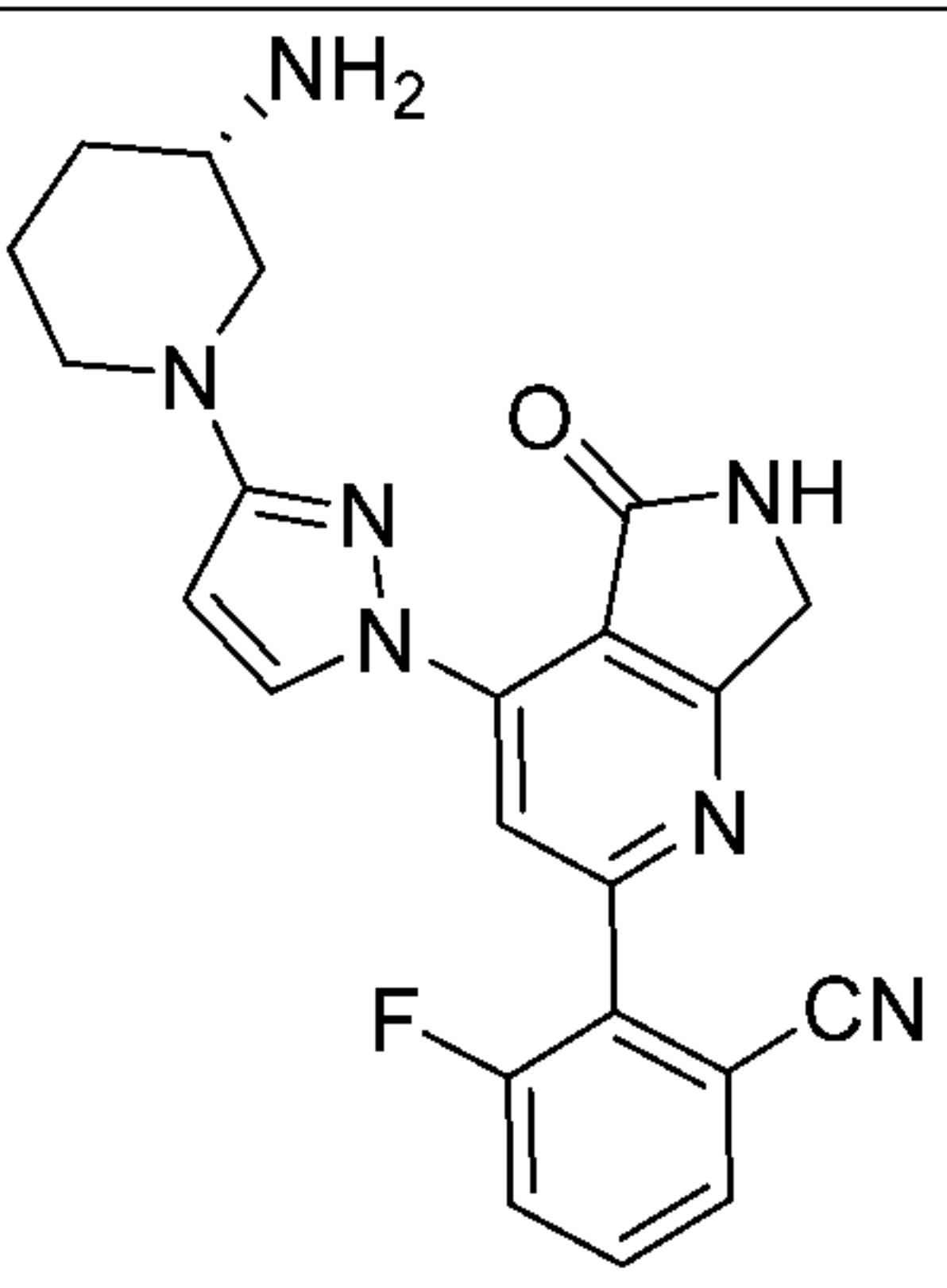
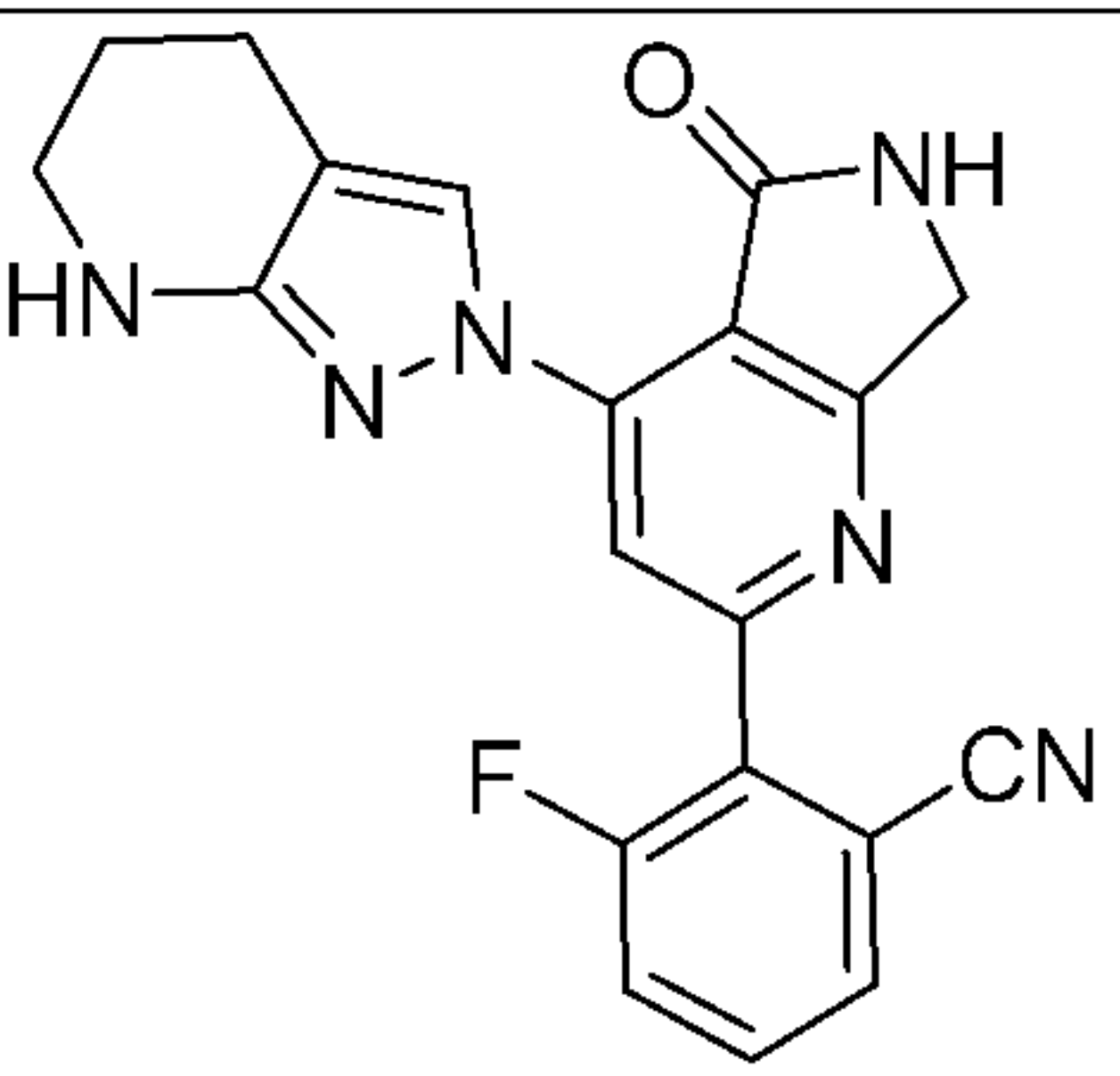
I-47	
I-48	
I-49	
I-50	
I-51	
I-52	

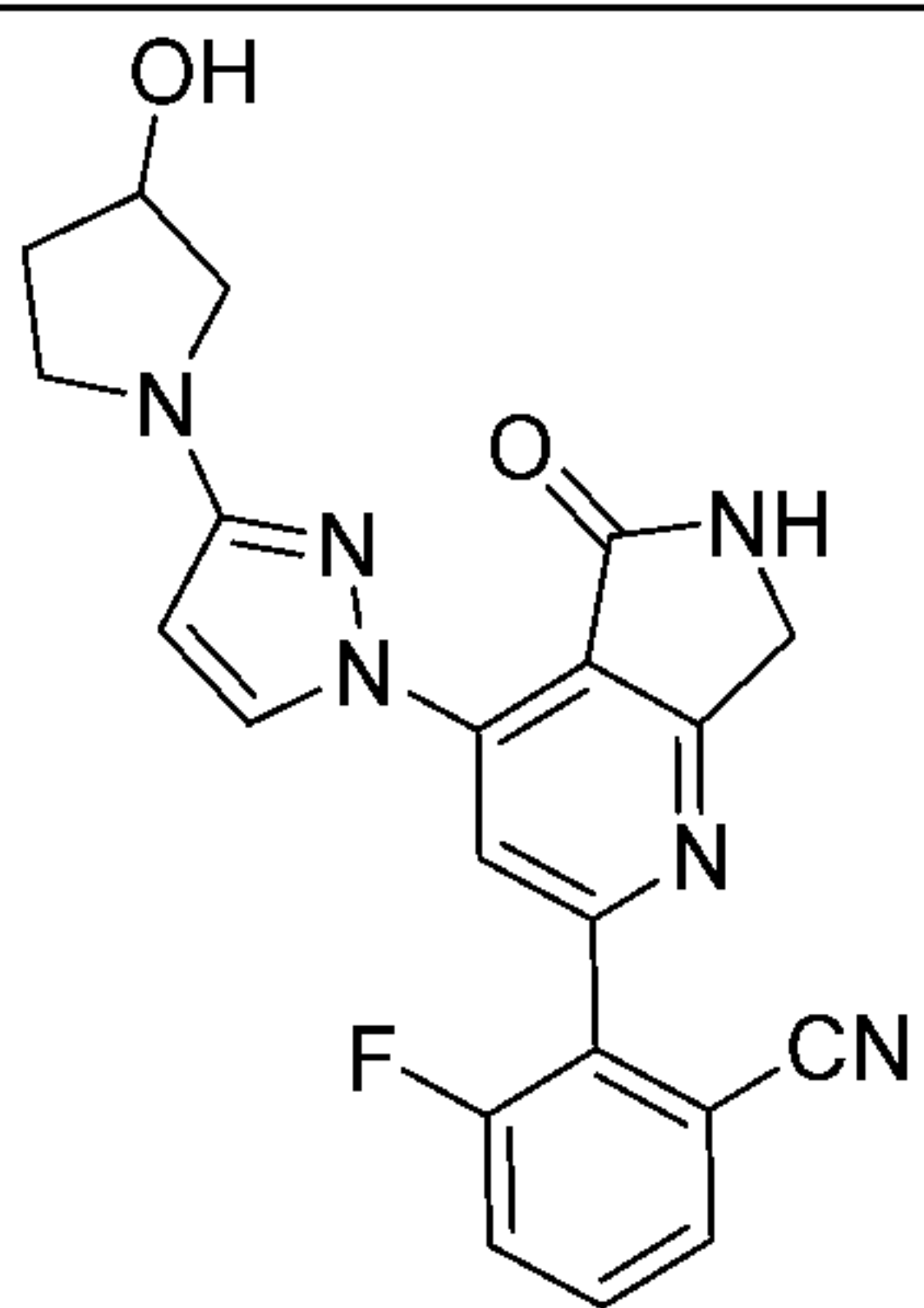
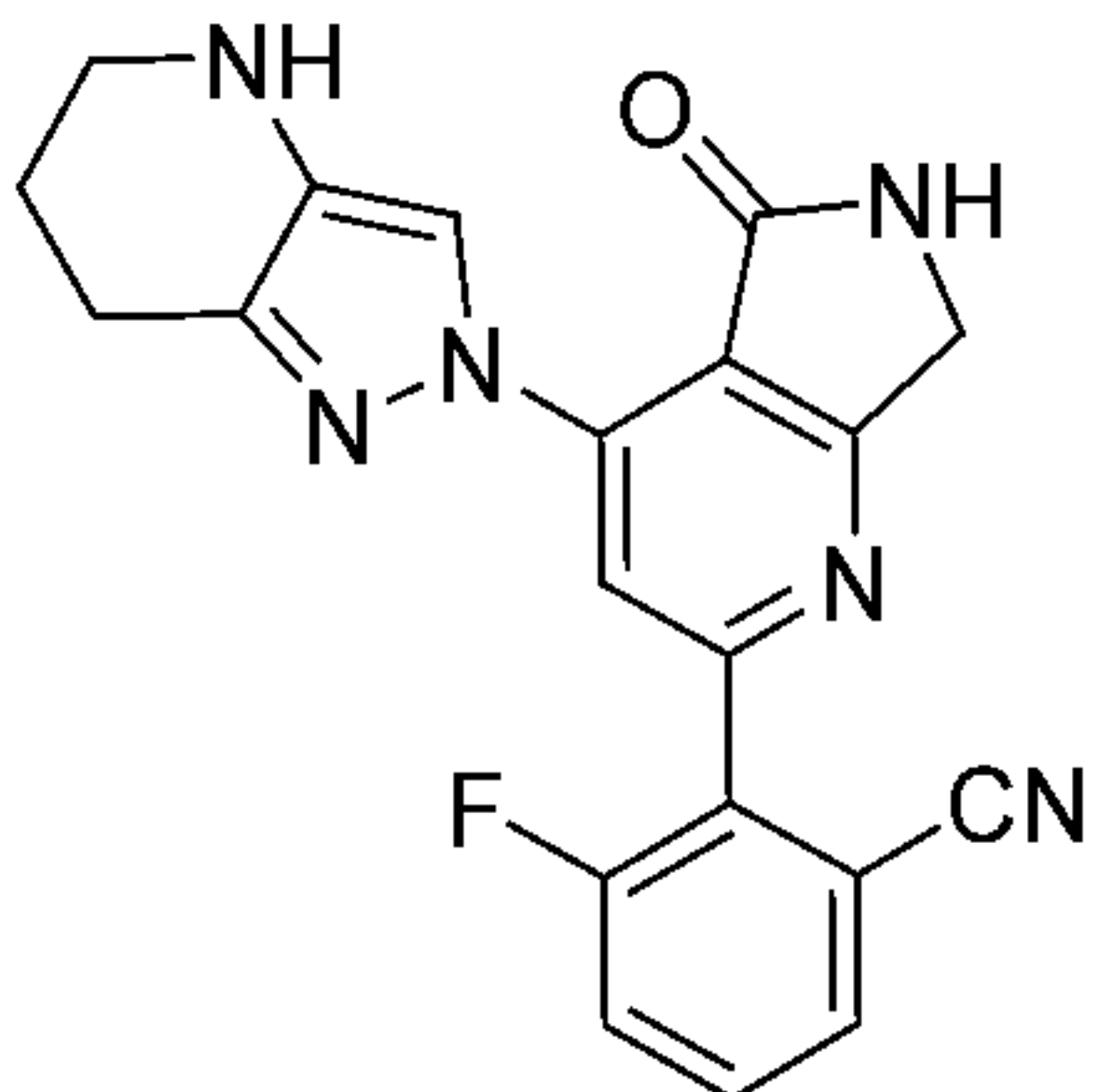
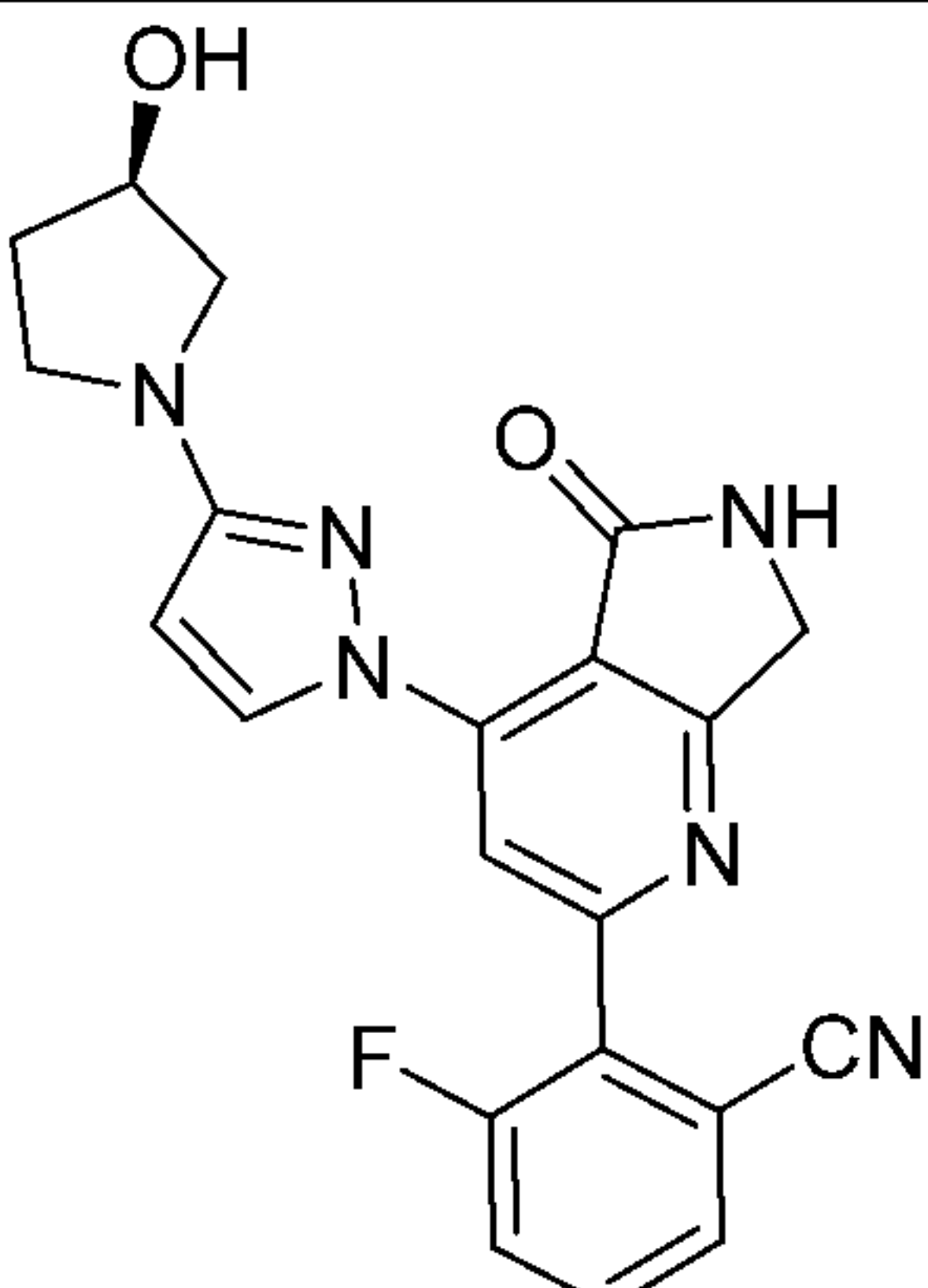
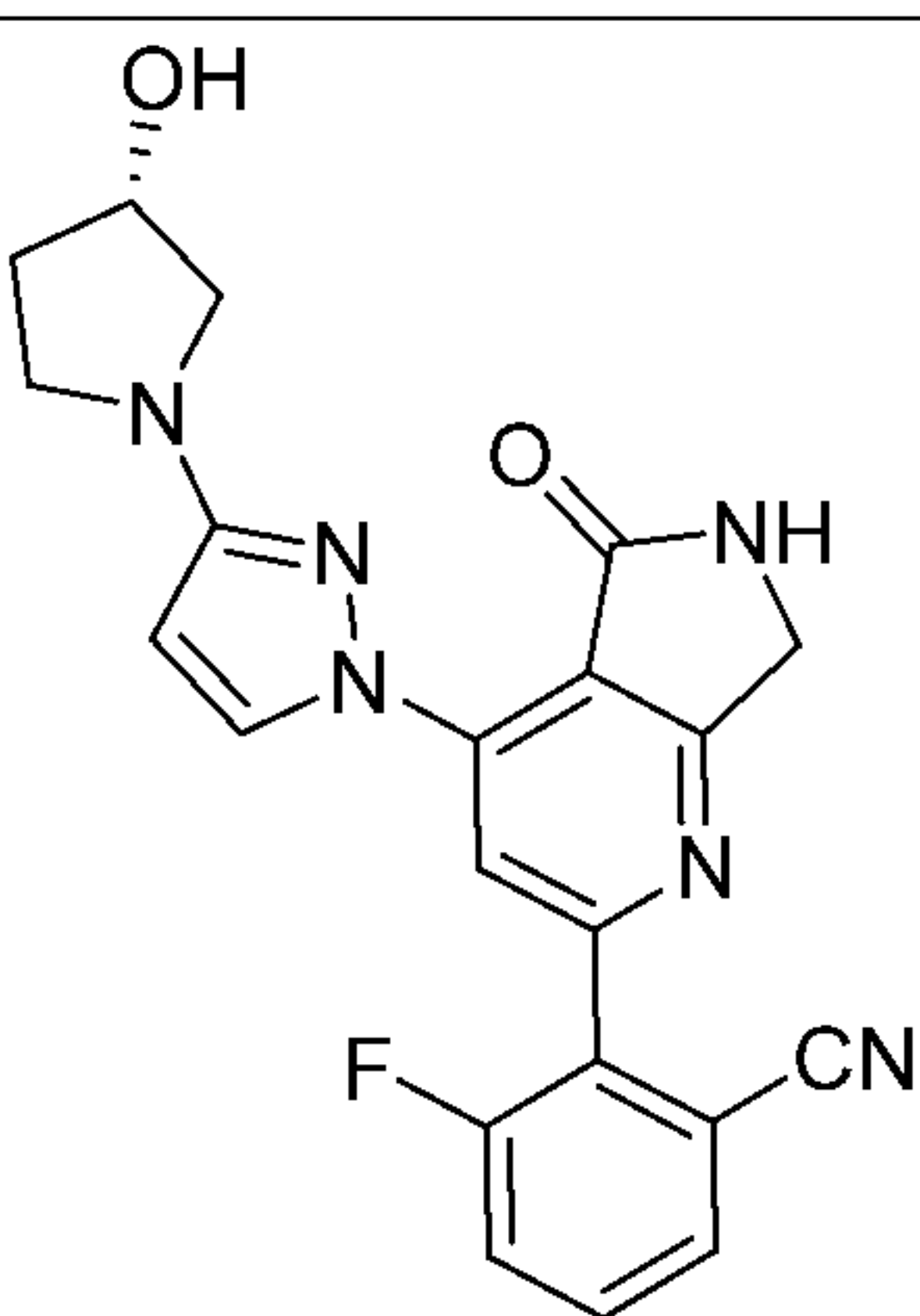
I-53	
I-54	
I-55	
I-56	
I-57	

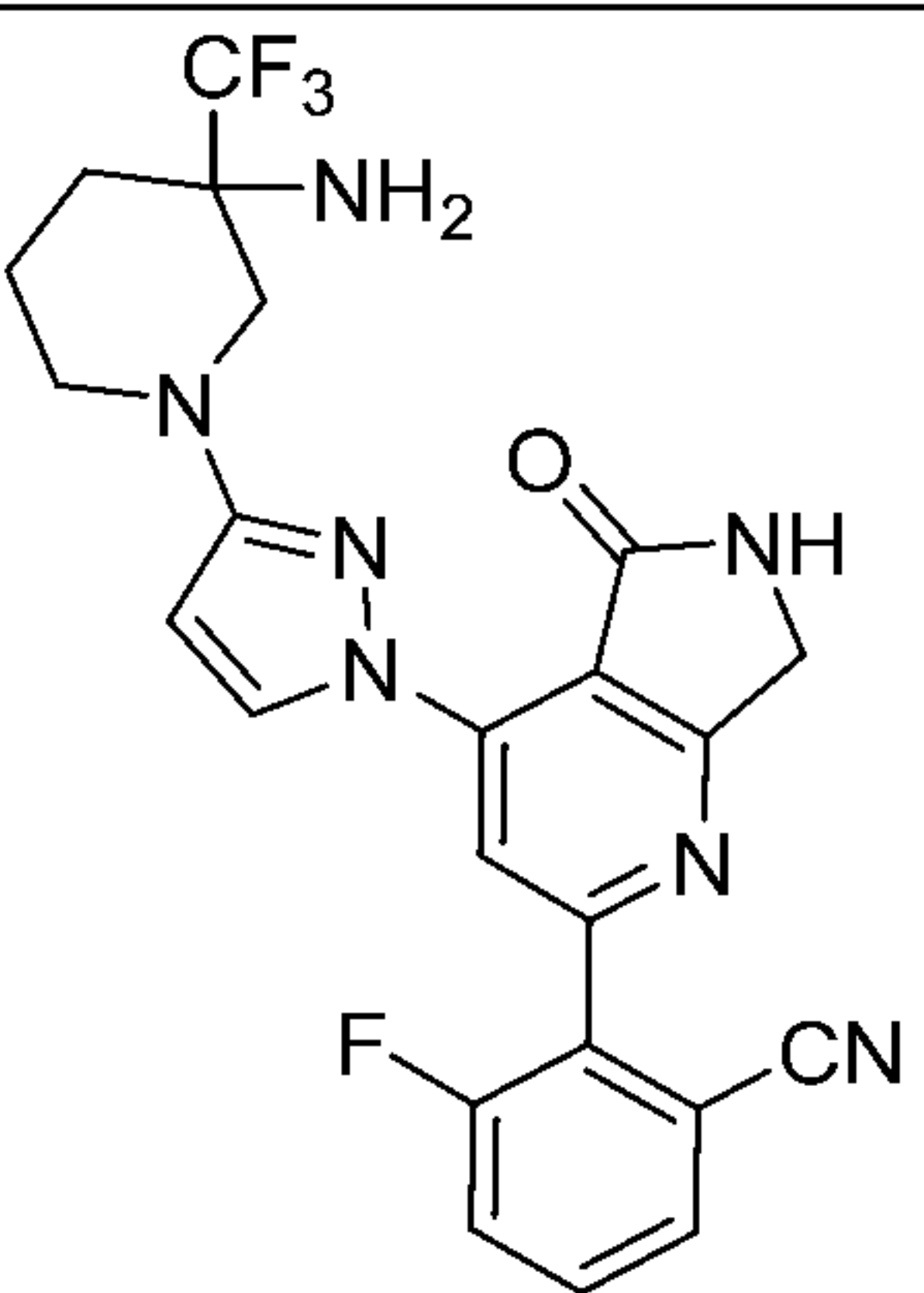
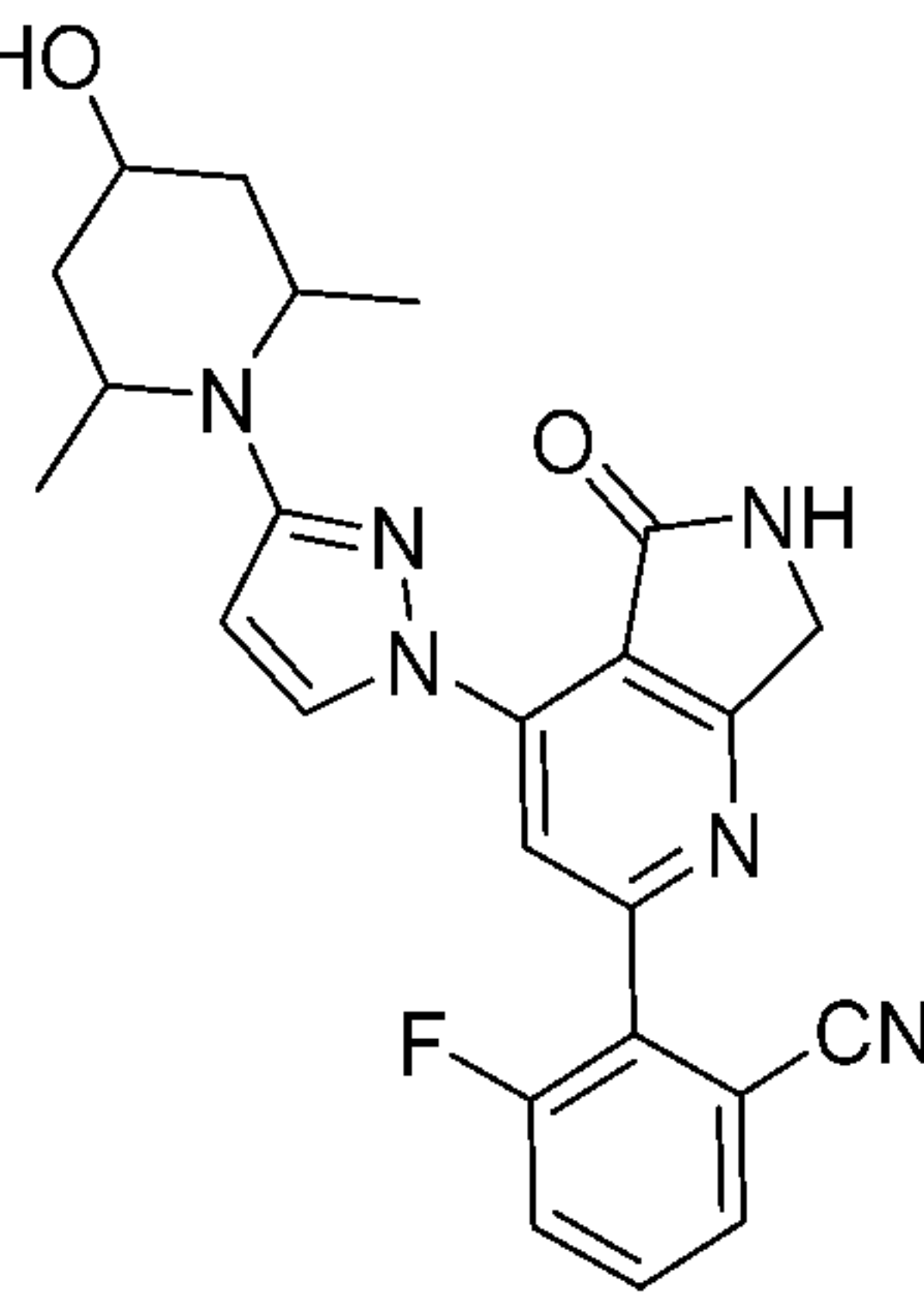
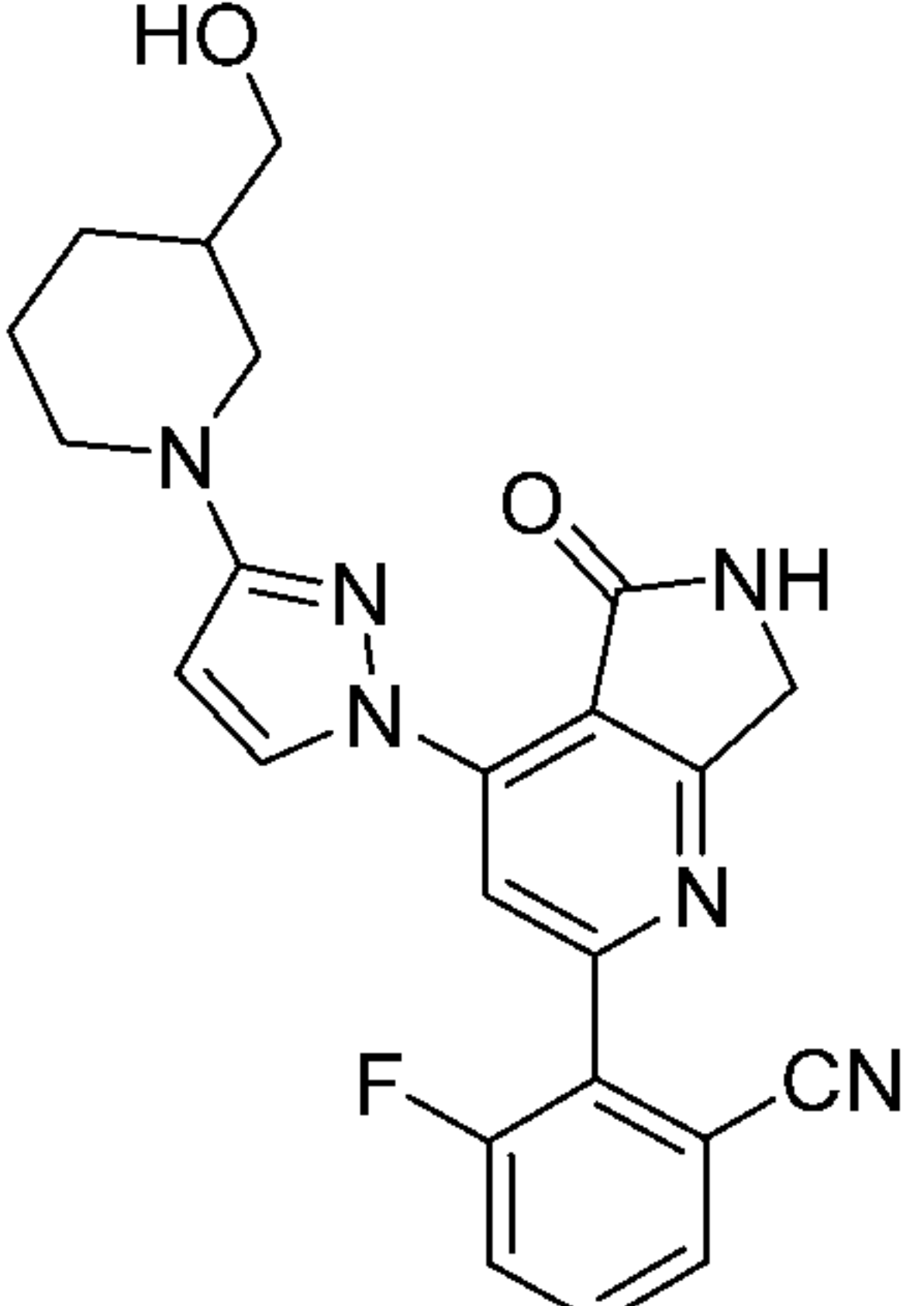
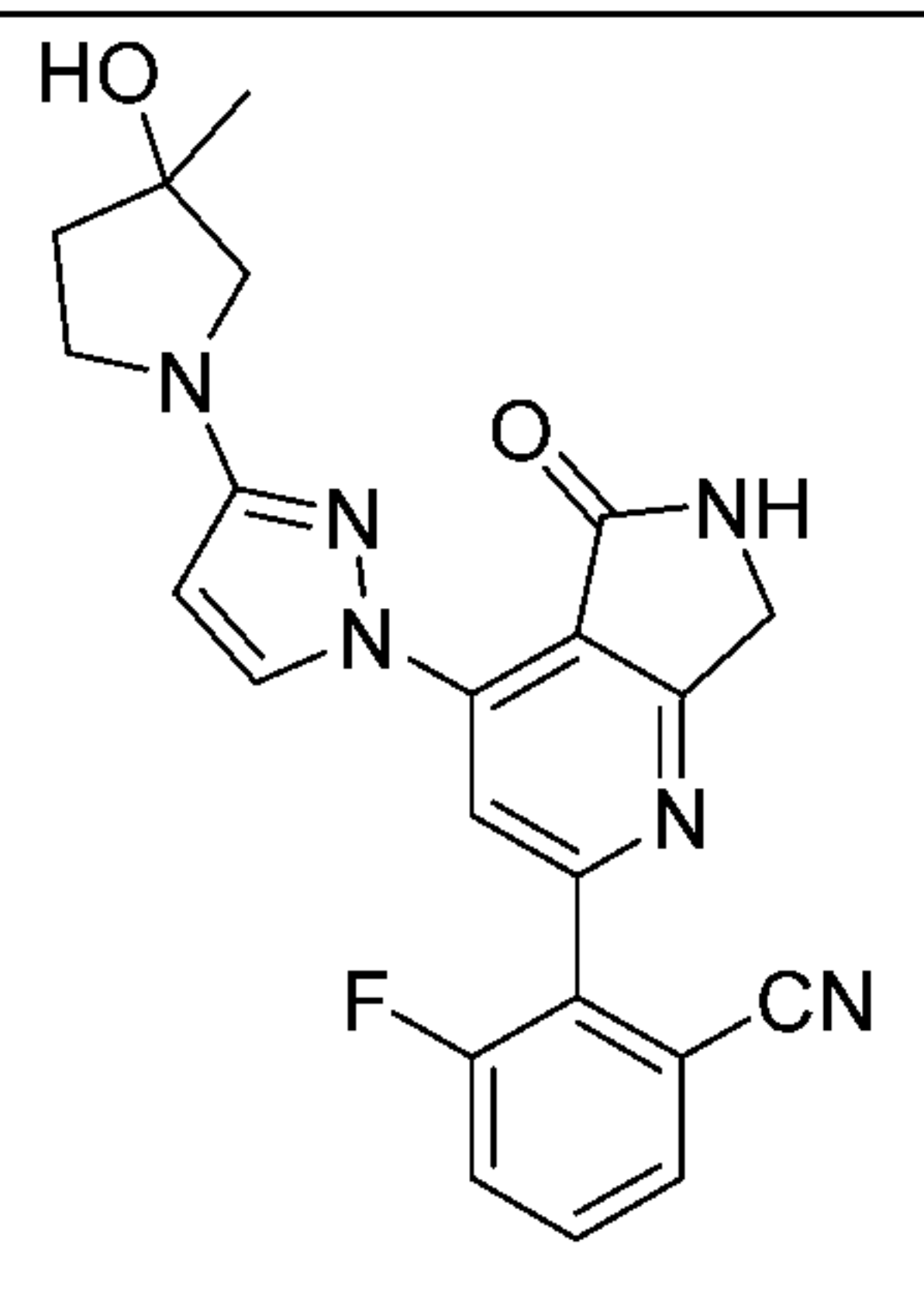
I-58	
I-59	
I-60	
I-61	
I-62	

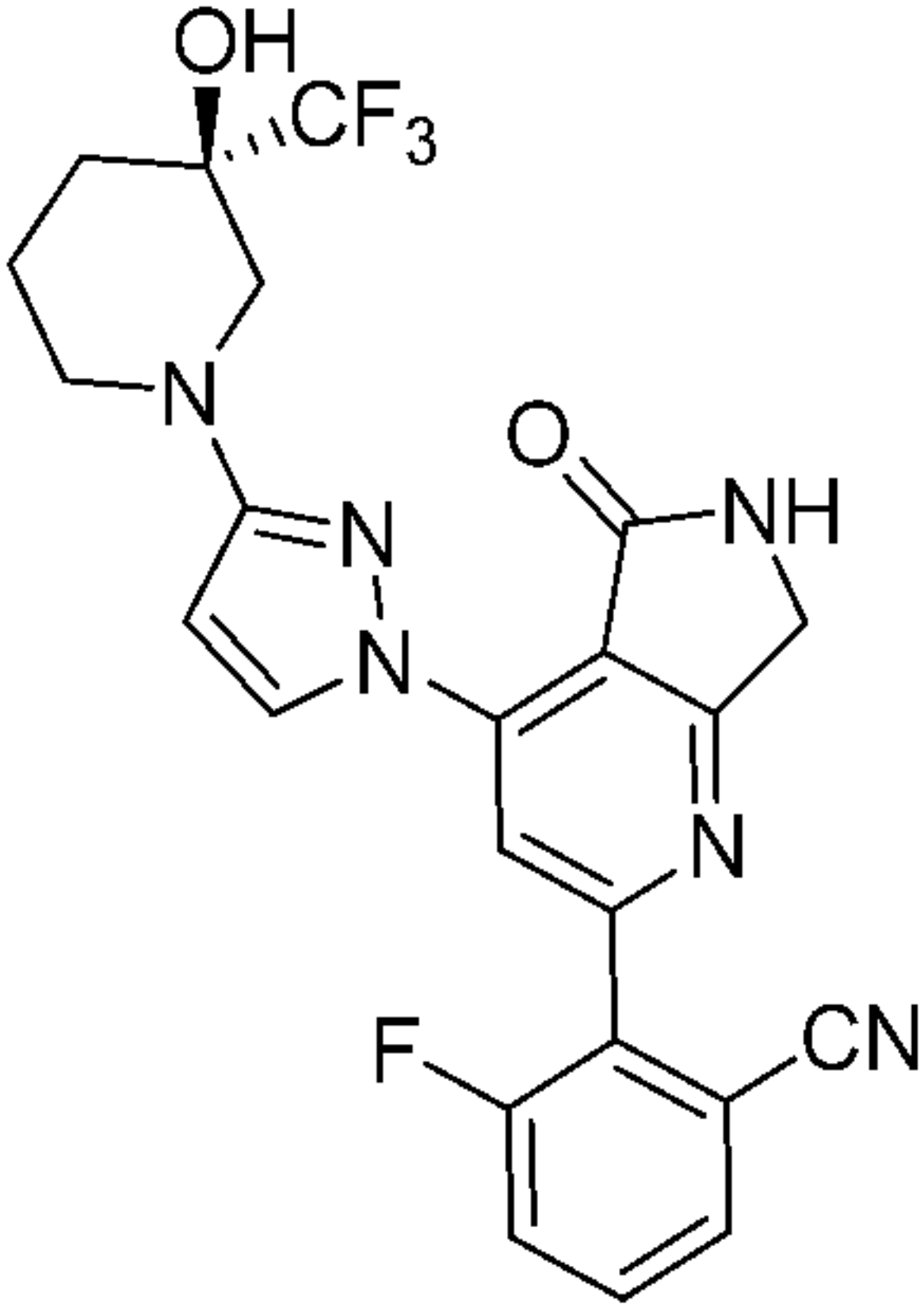
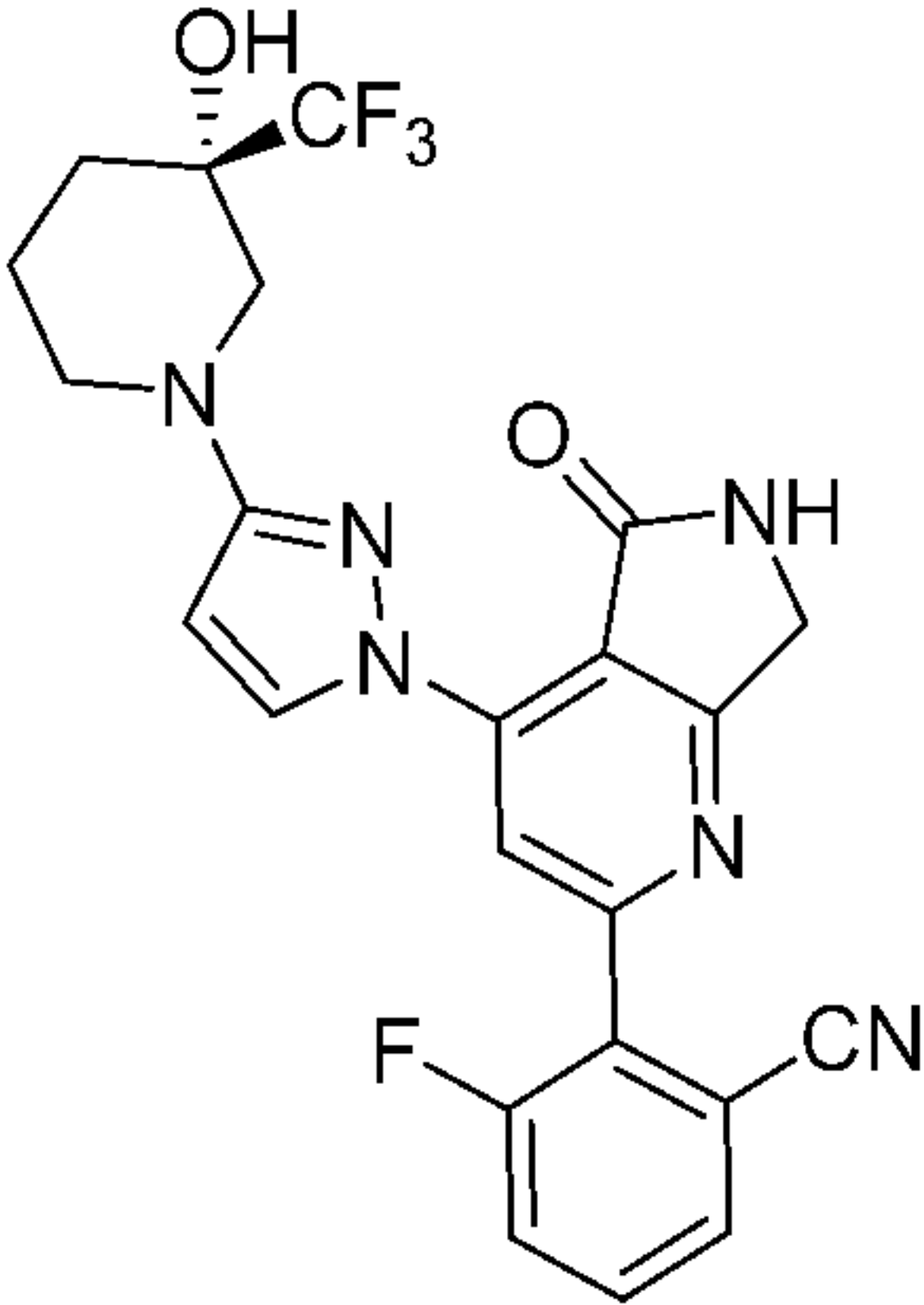
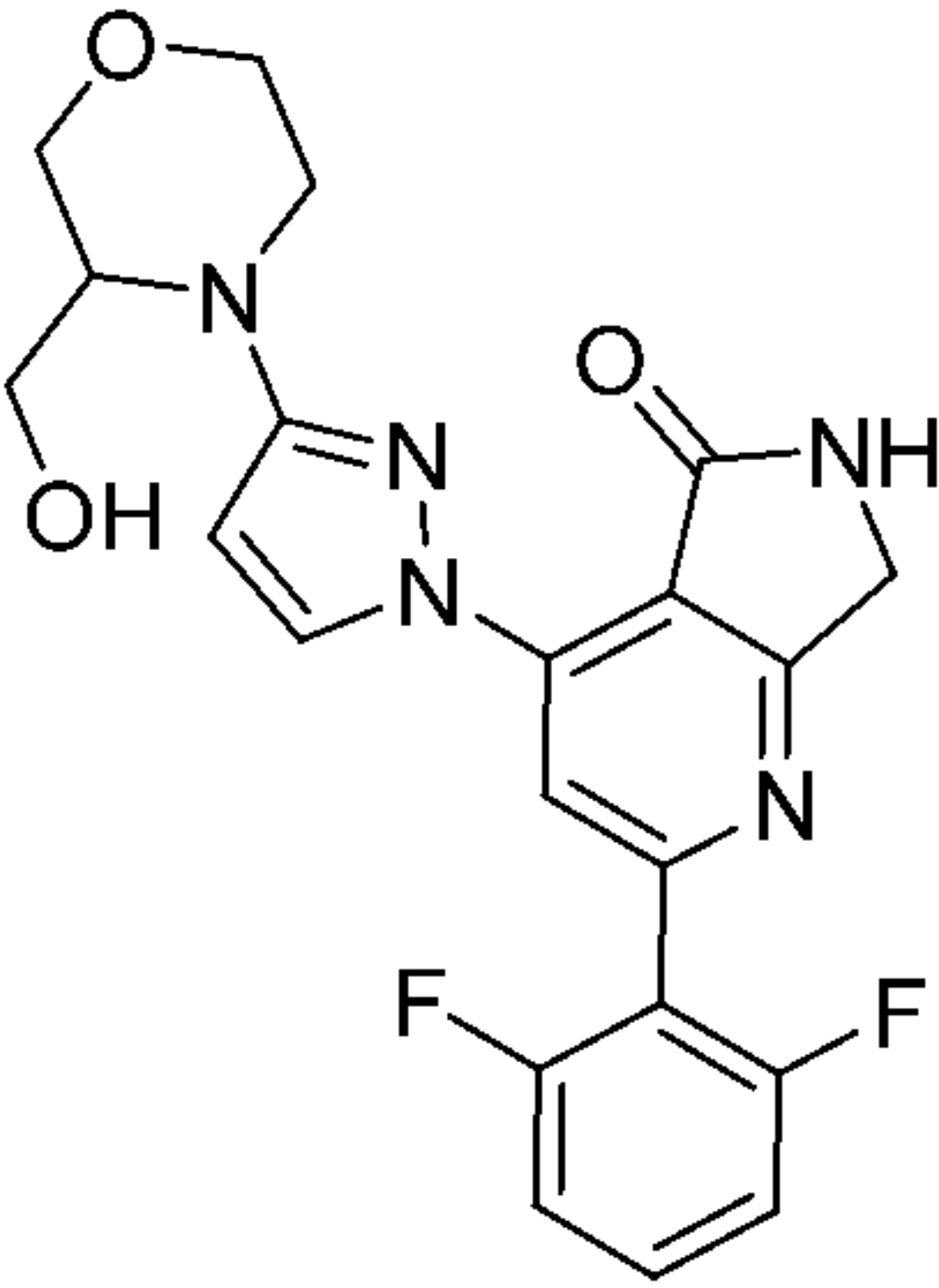
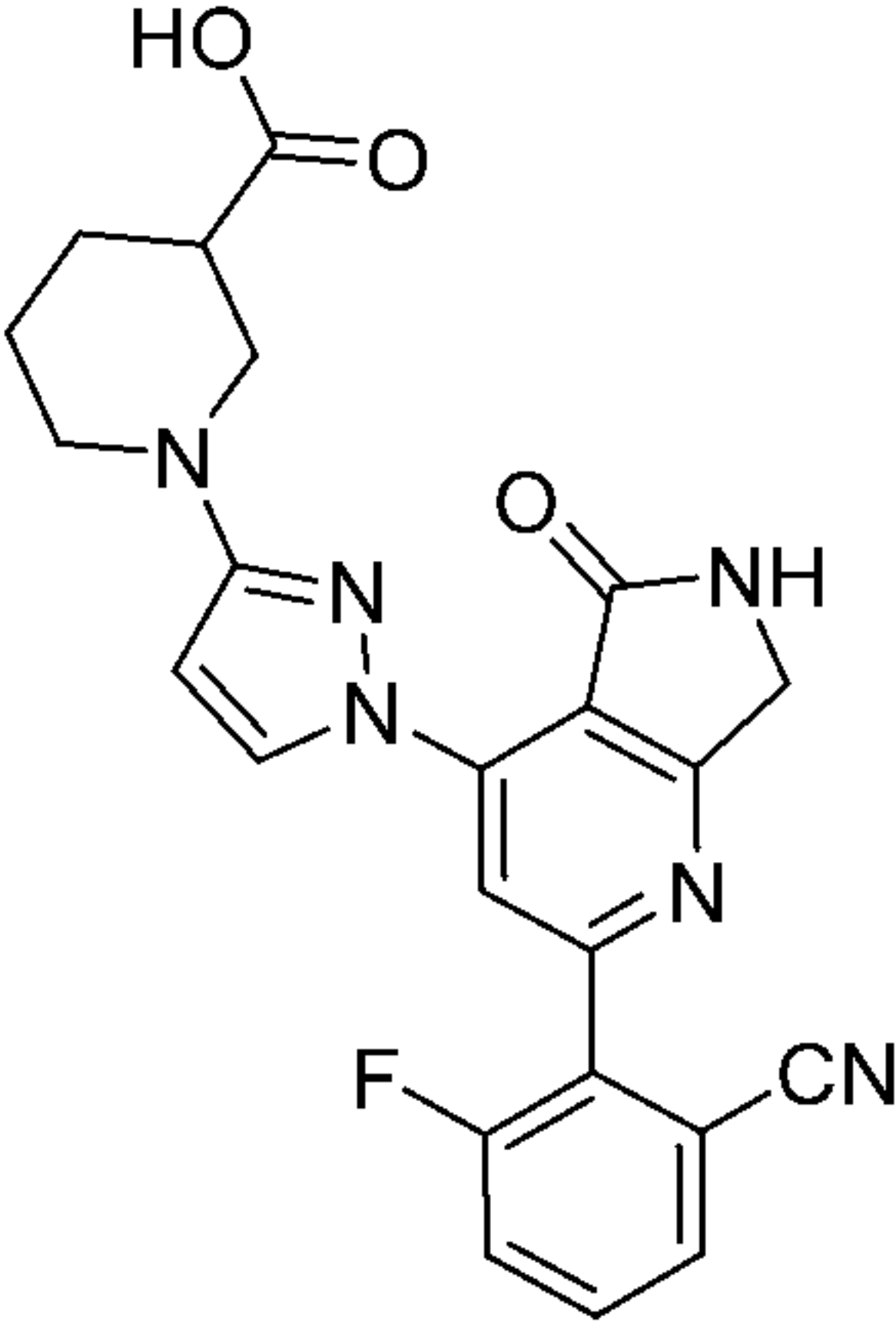
I-63	
I-64	
I-65	
I-66	
I-67	

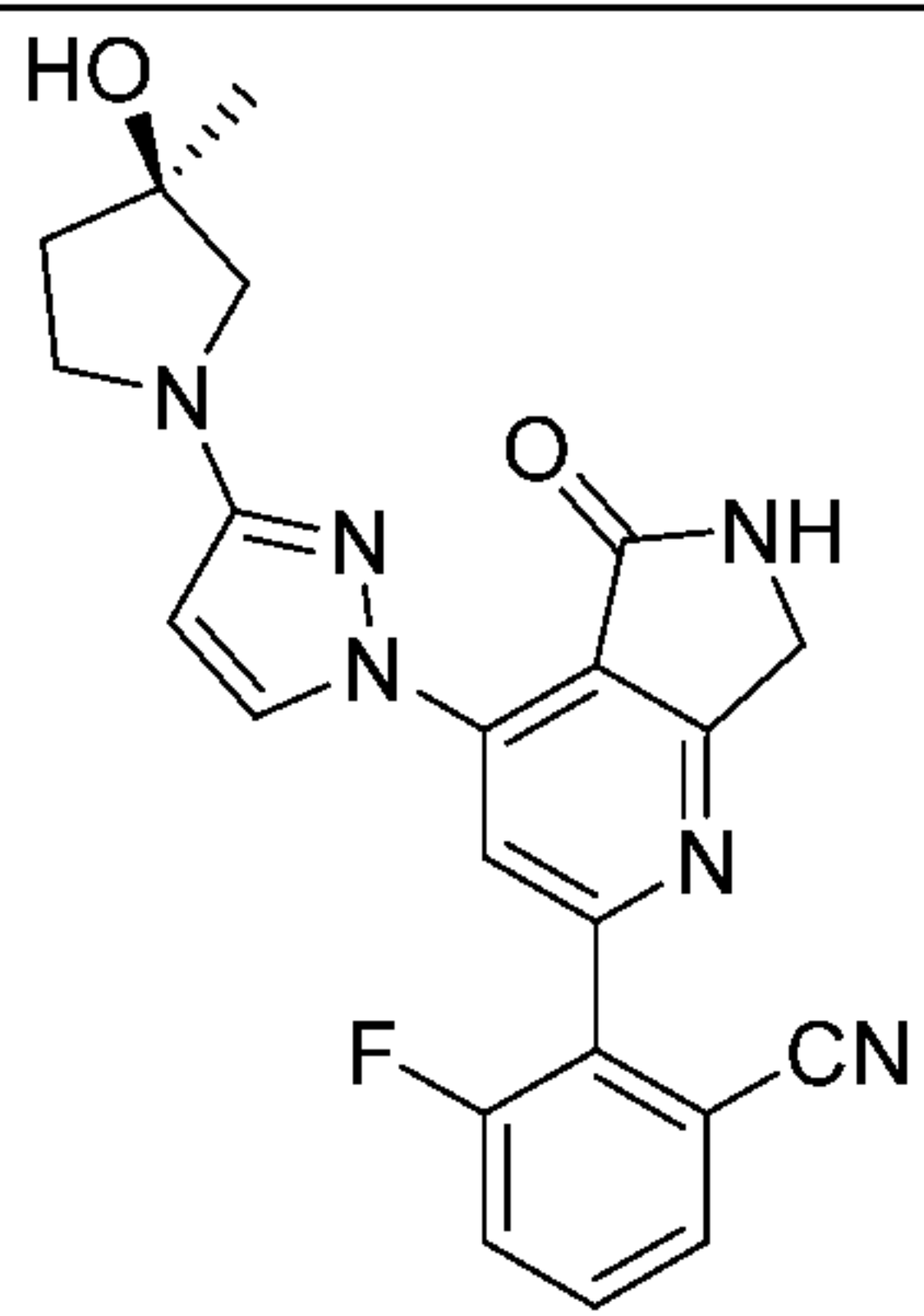
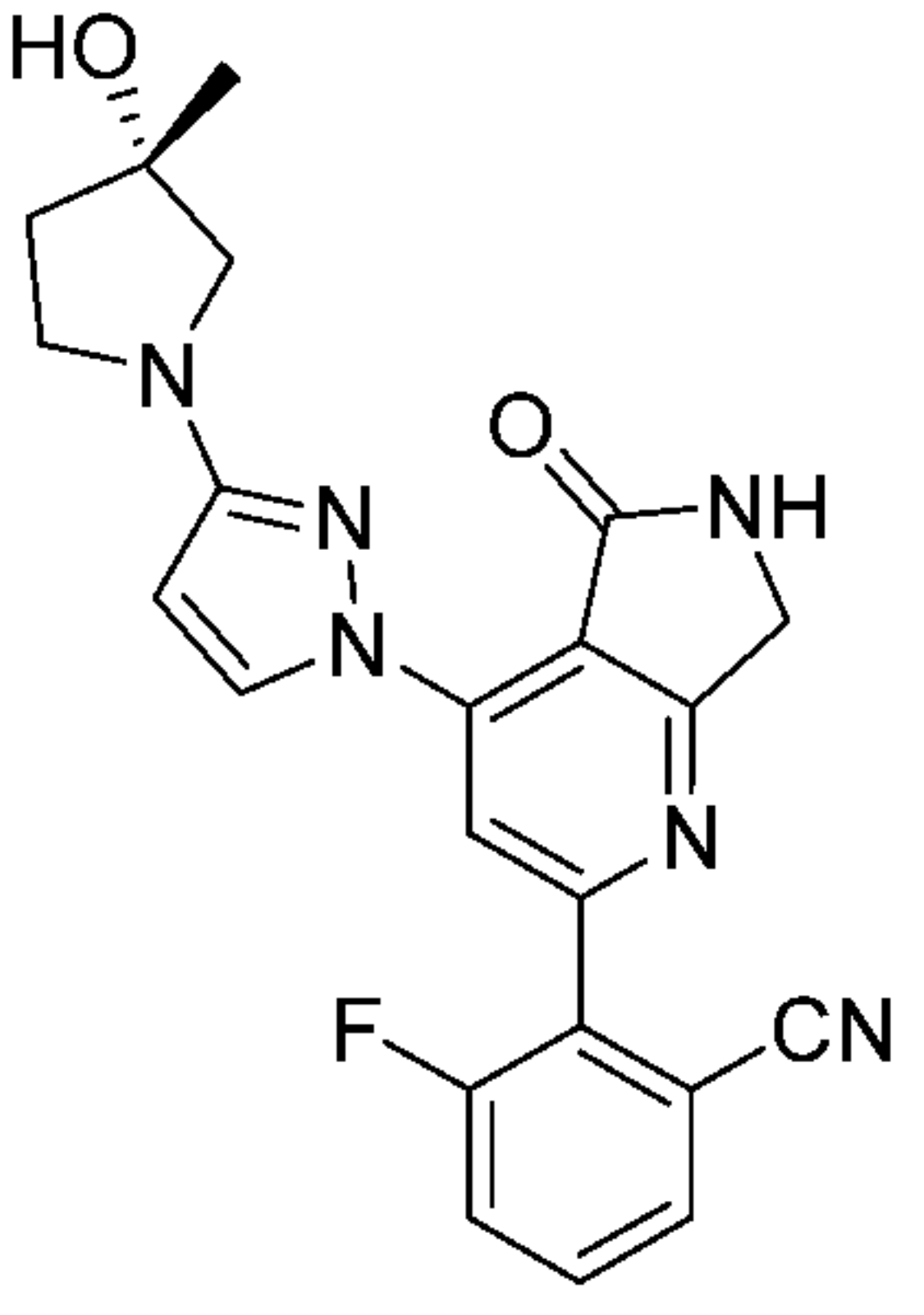
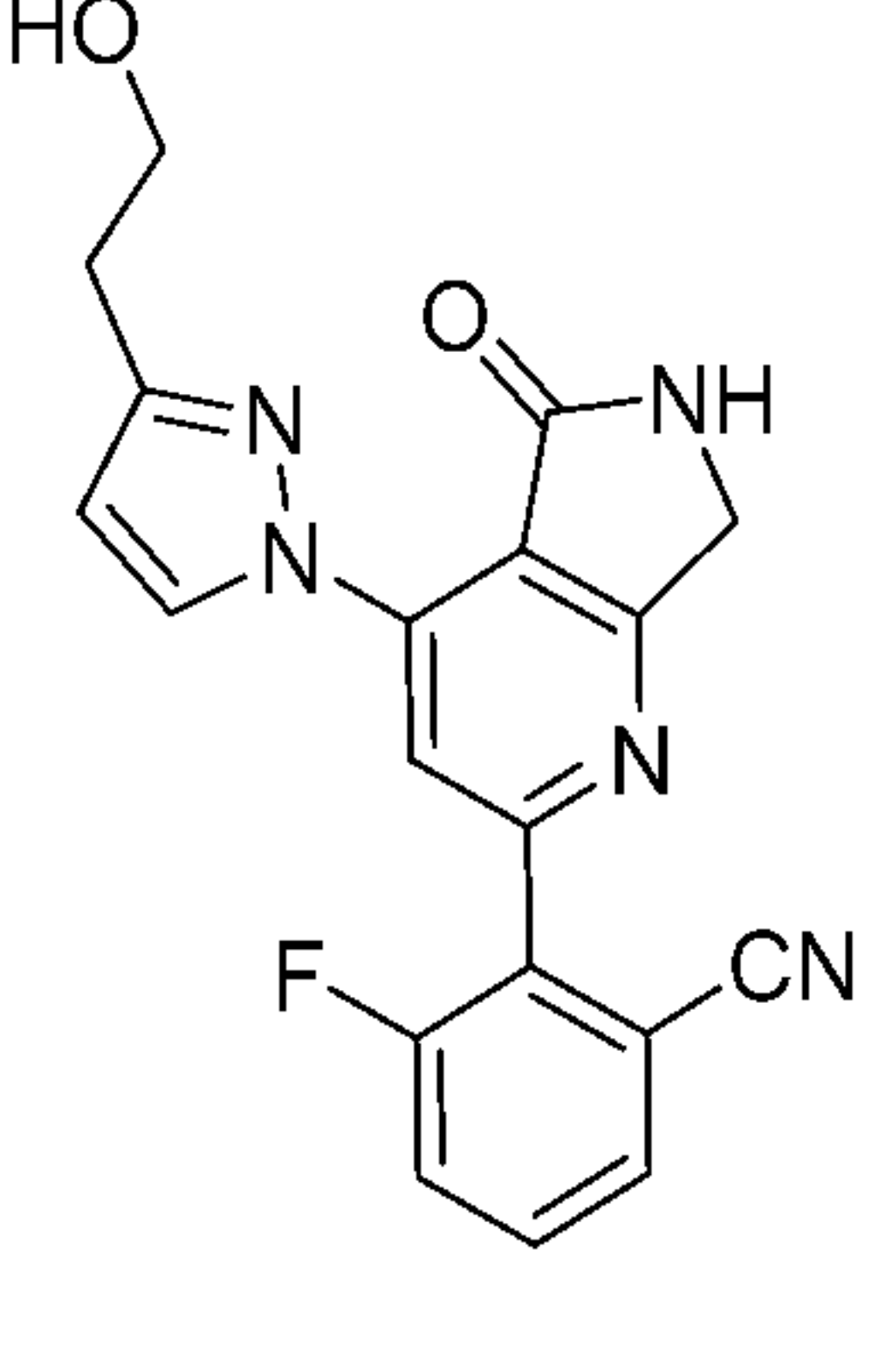
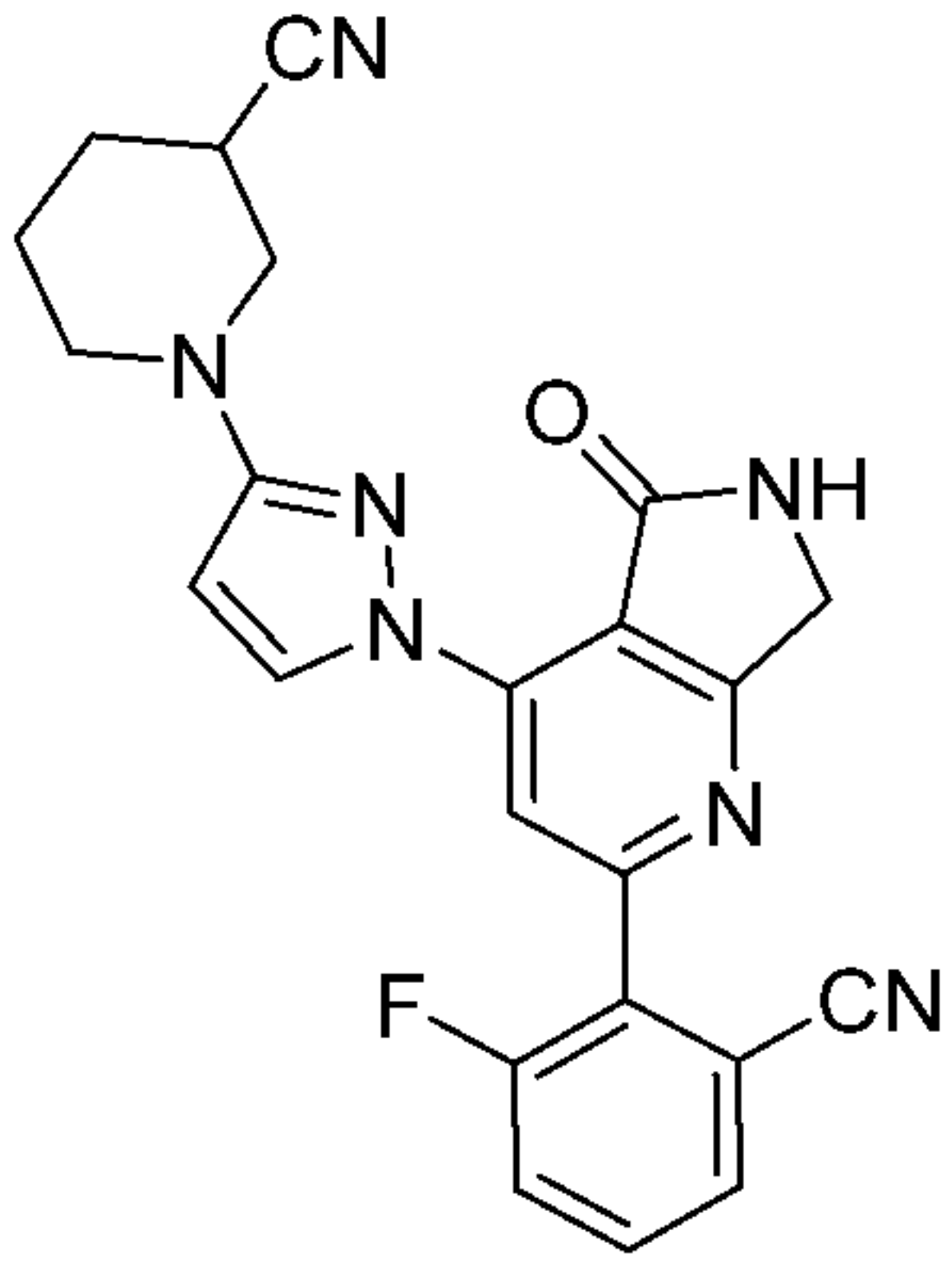
I-68	
I-69	
I-70	
I-71	

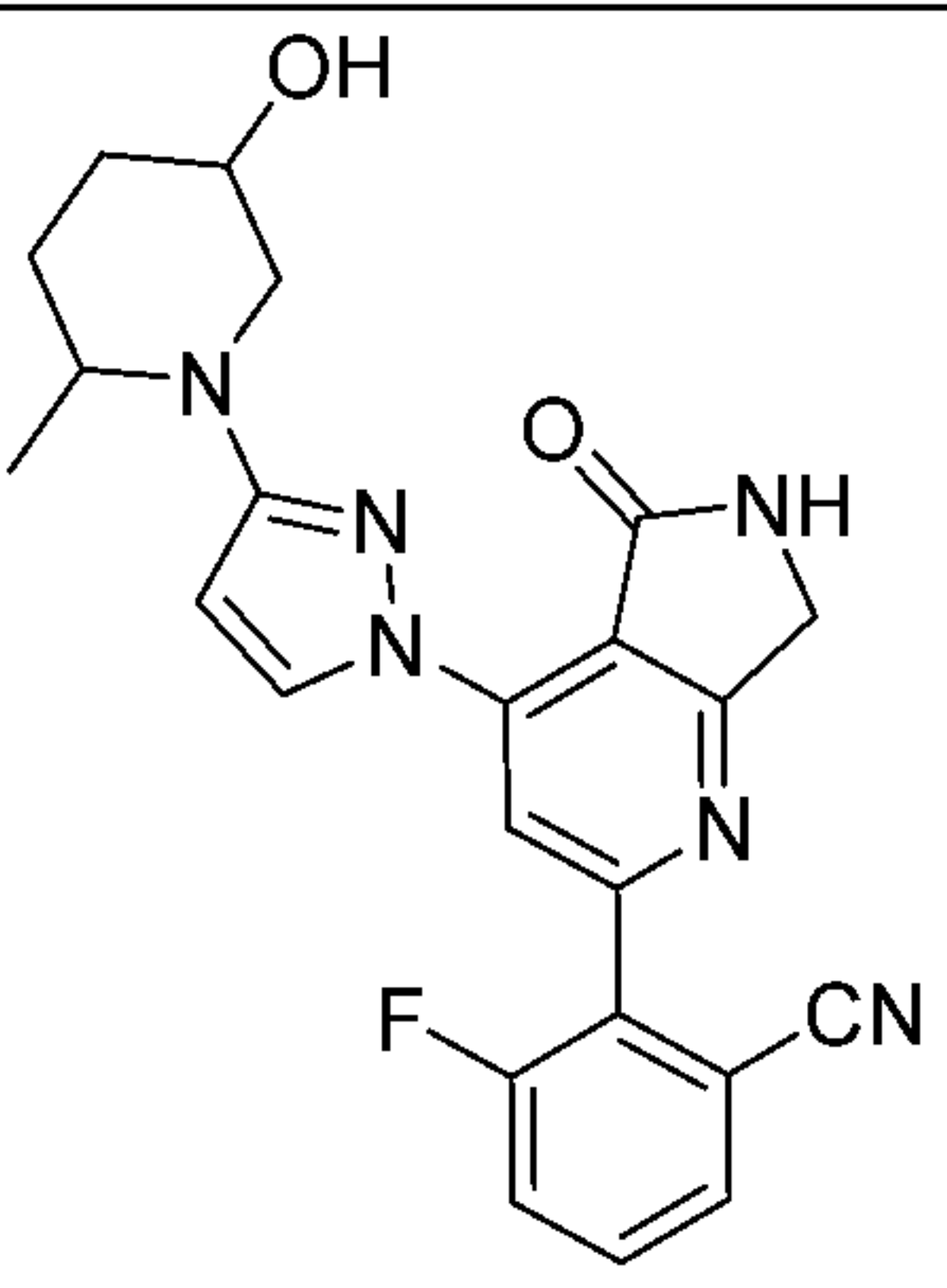
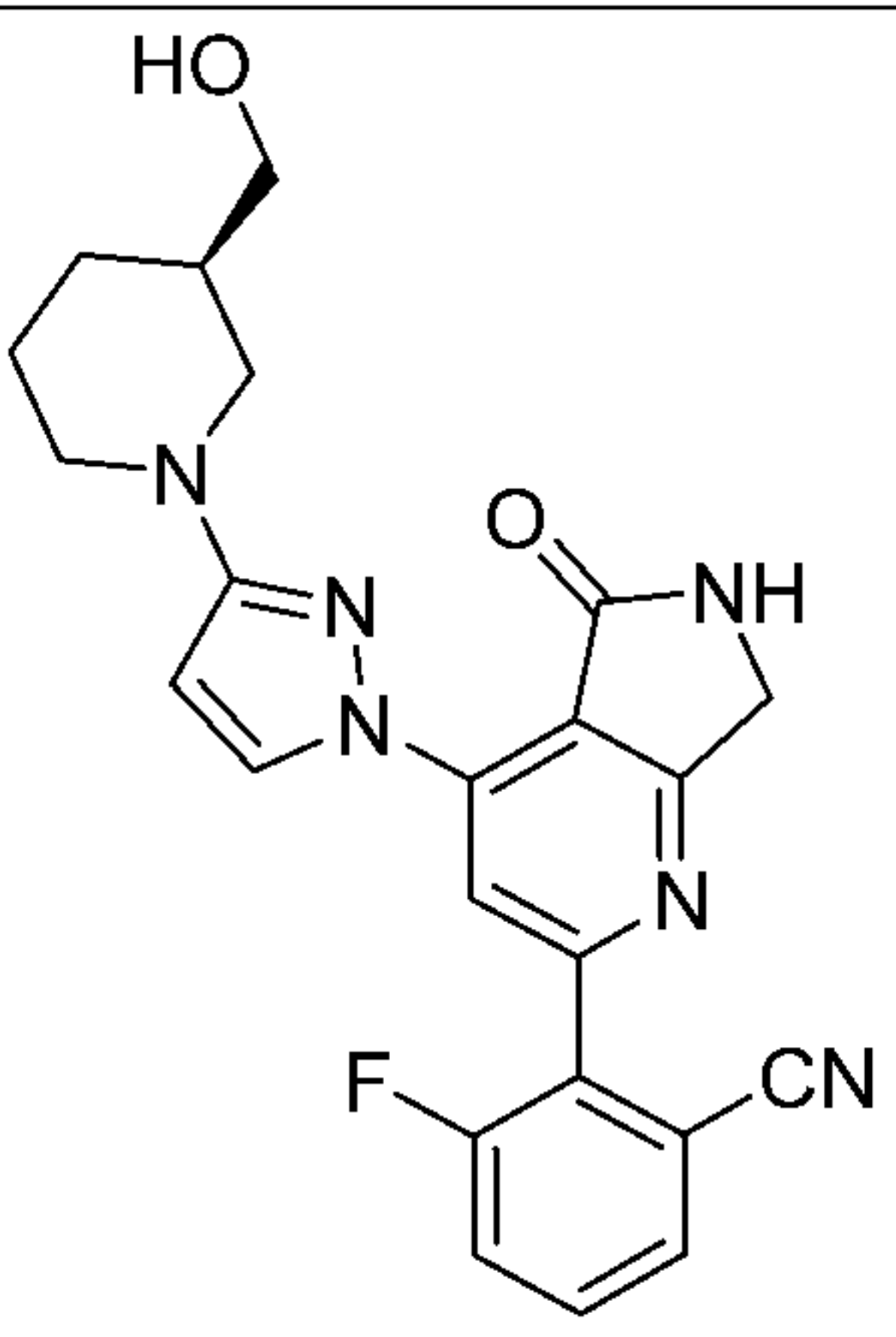
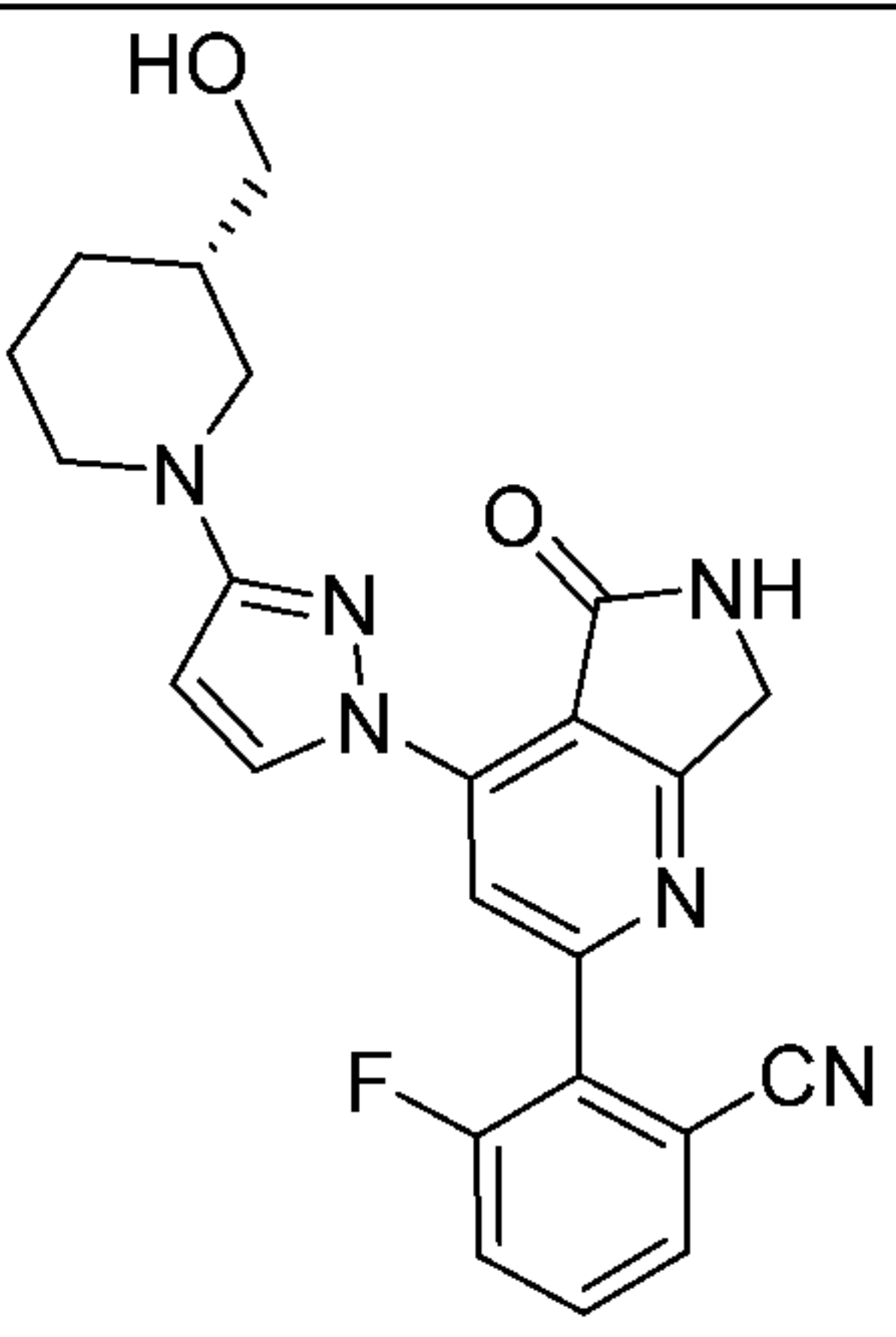
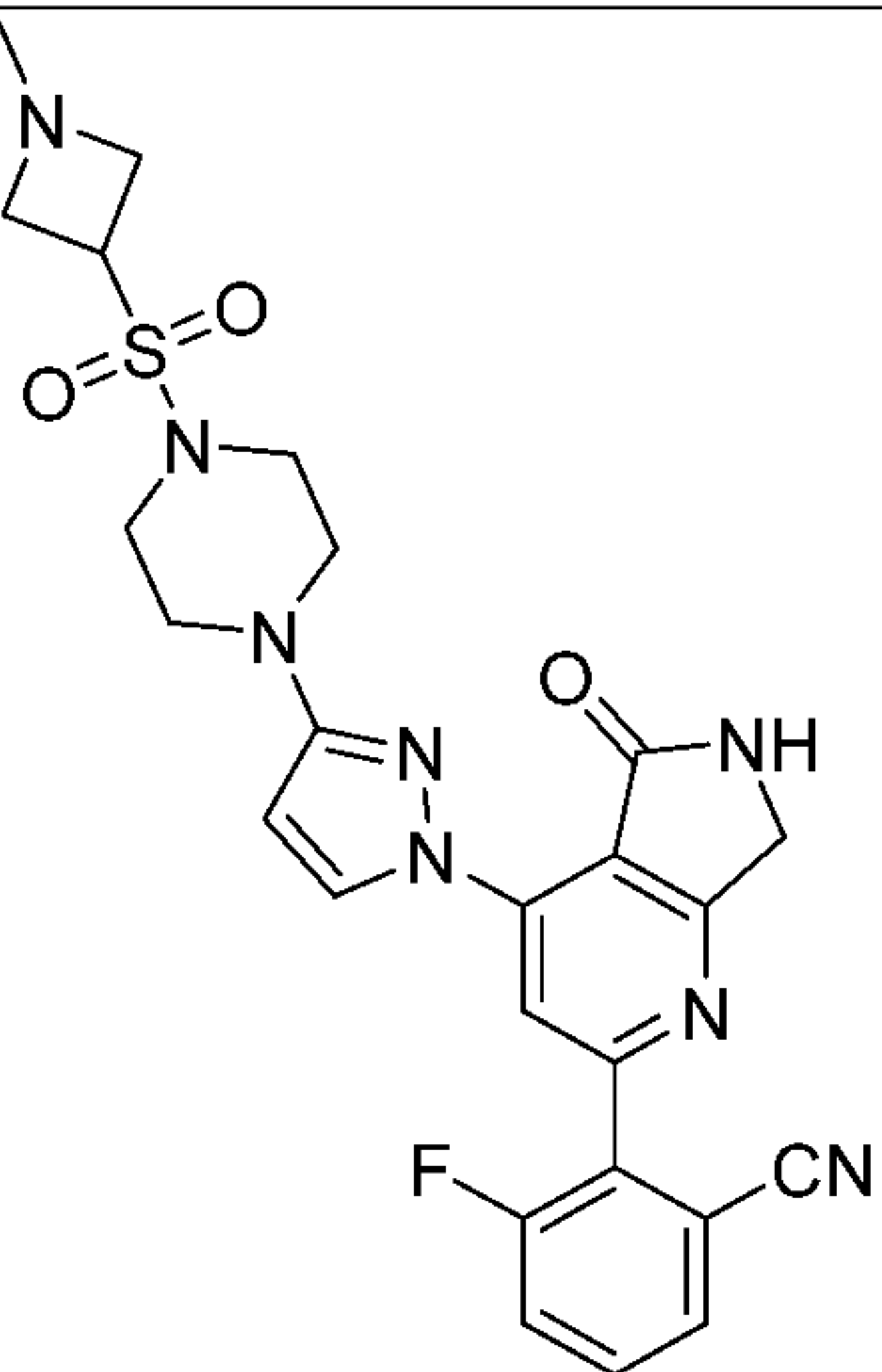
I-72	
I-73	
I-74	
I-75	

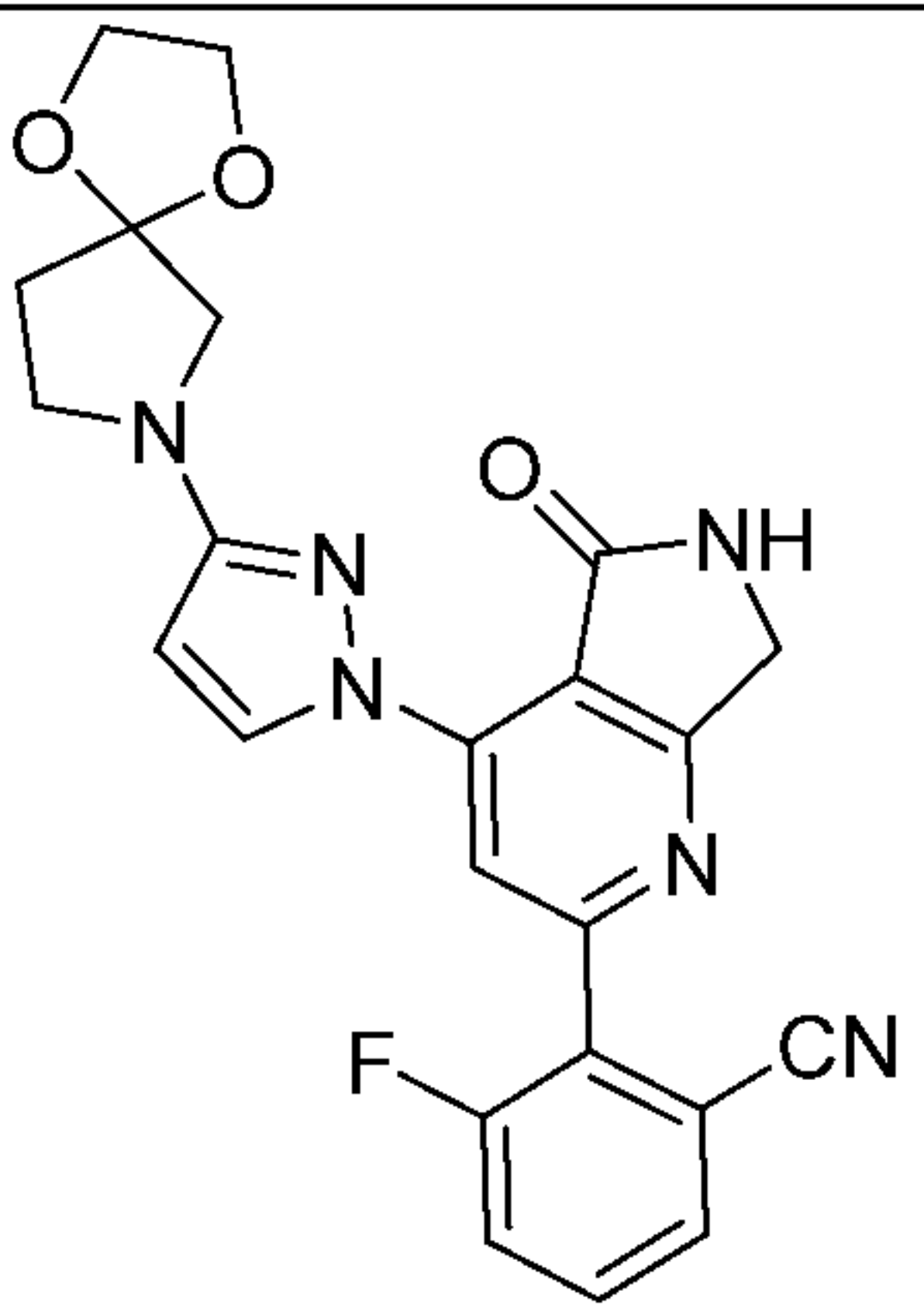
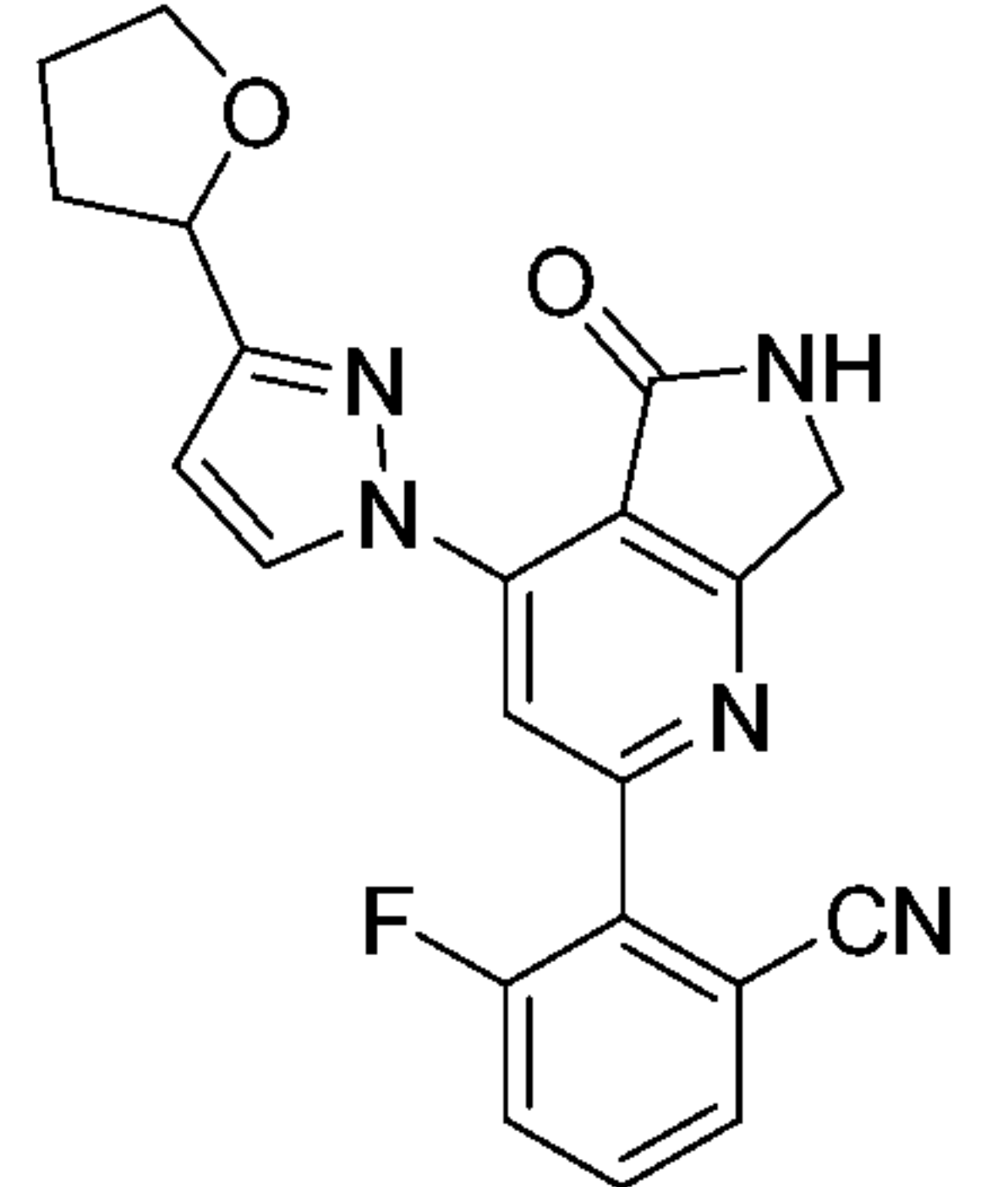
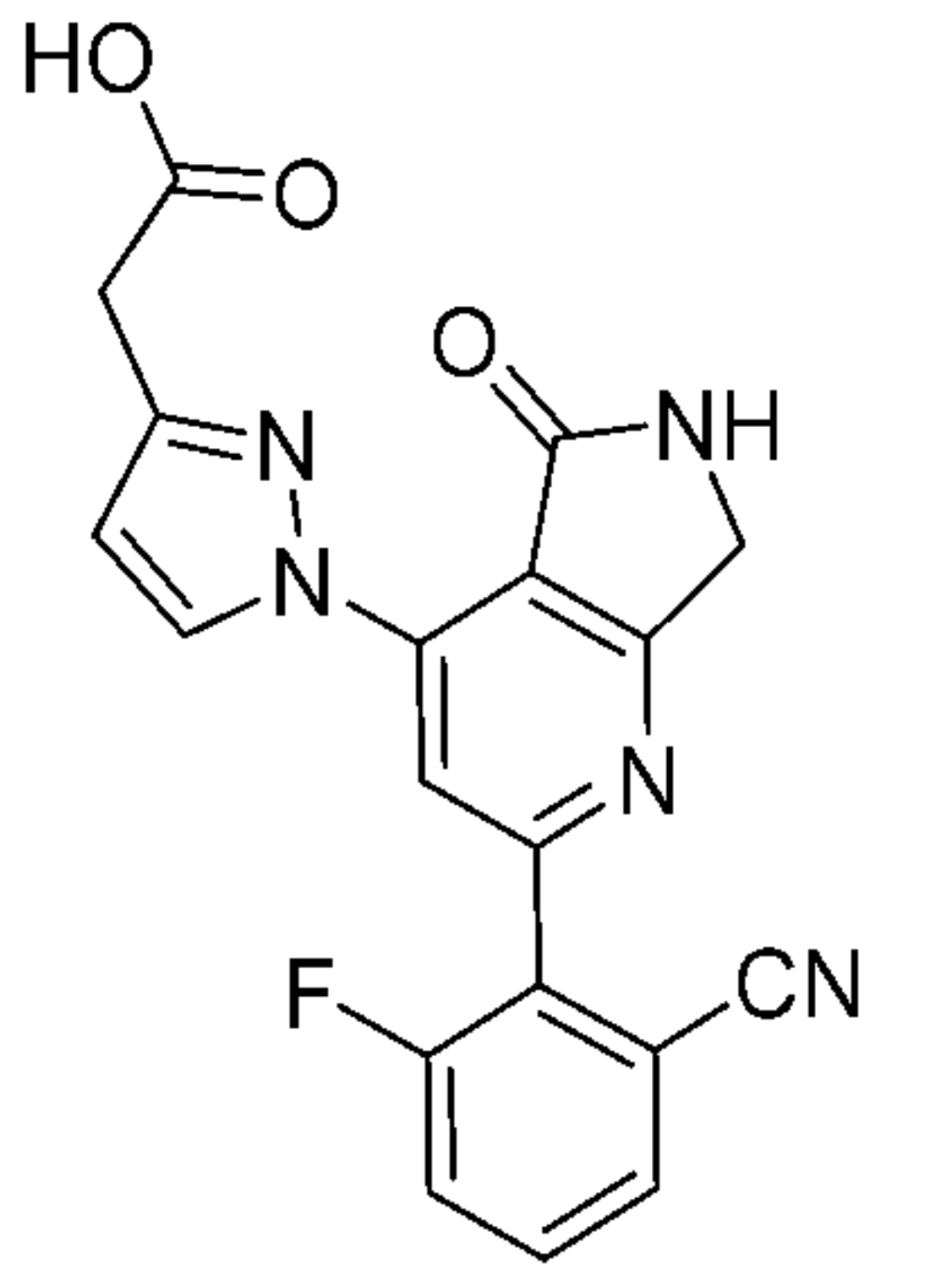
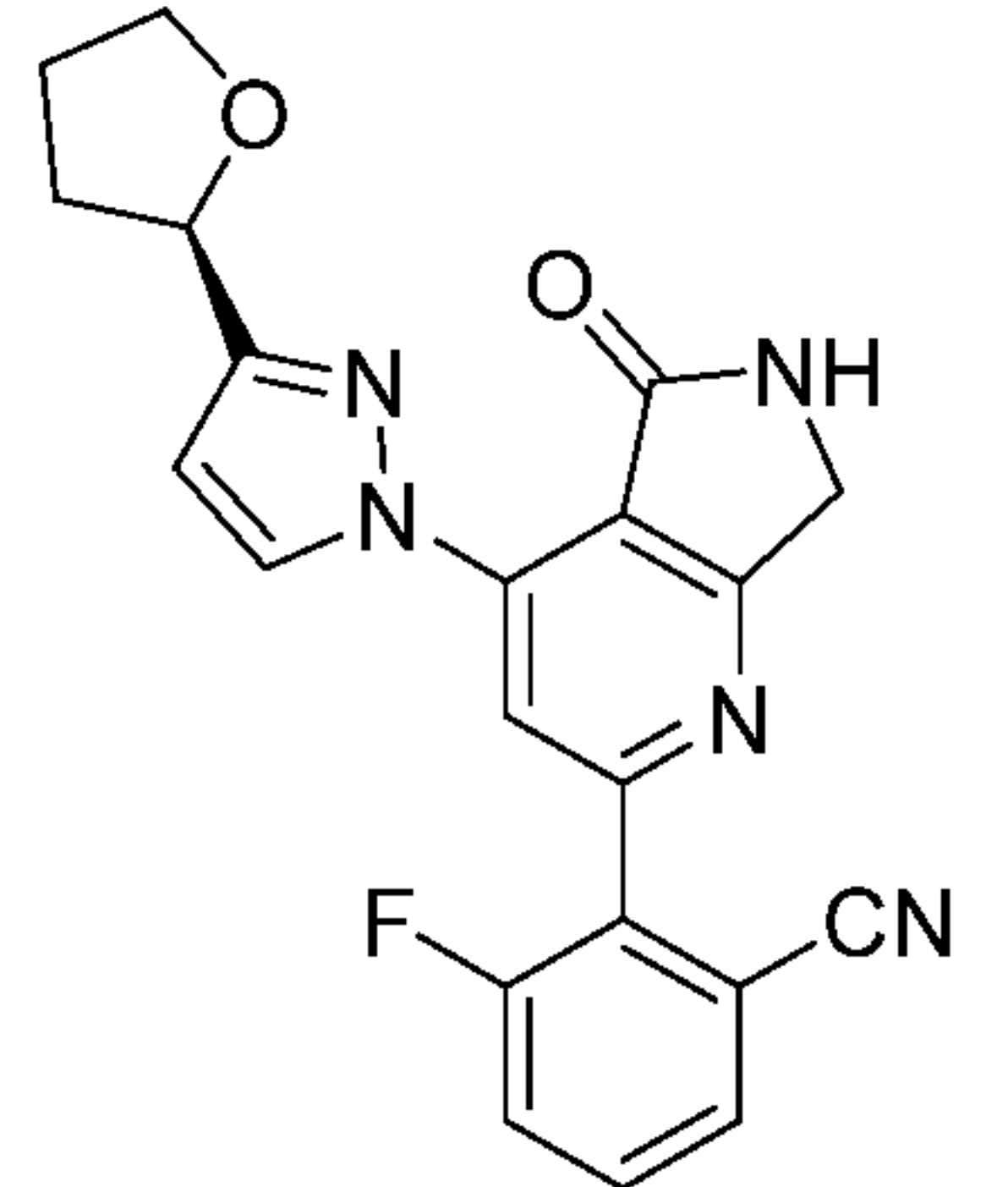
I-76	
I-77	
I-78	
I-79	

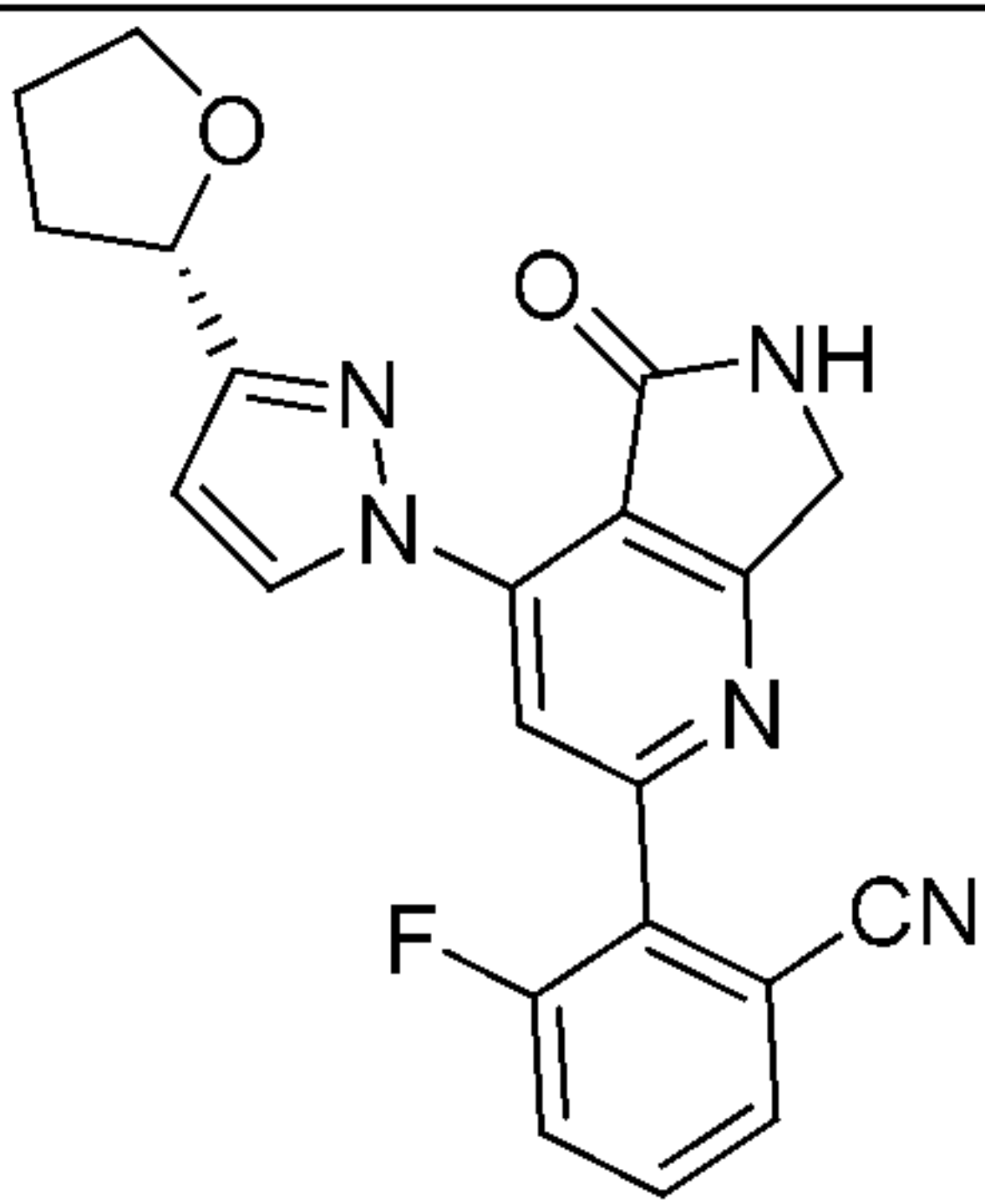
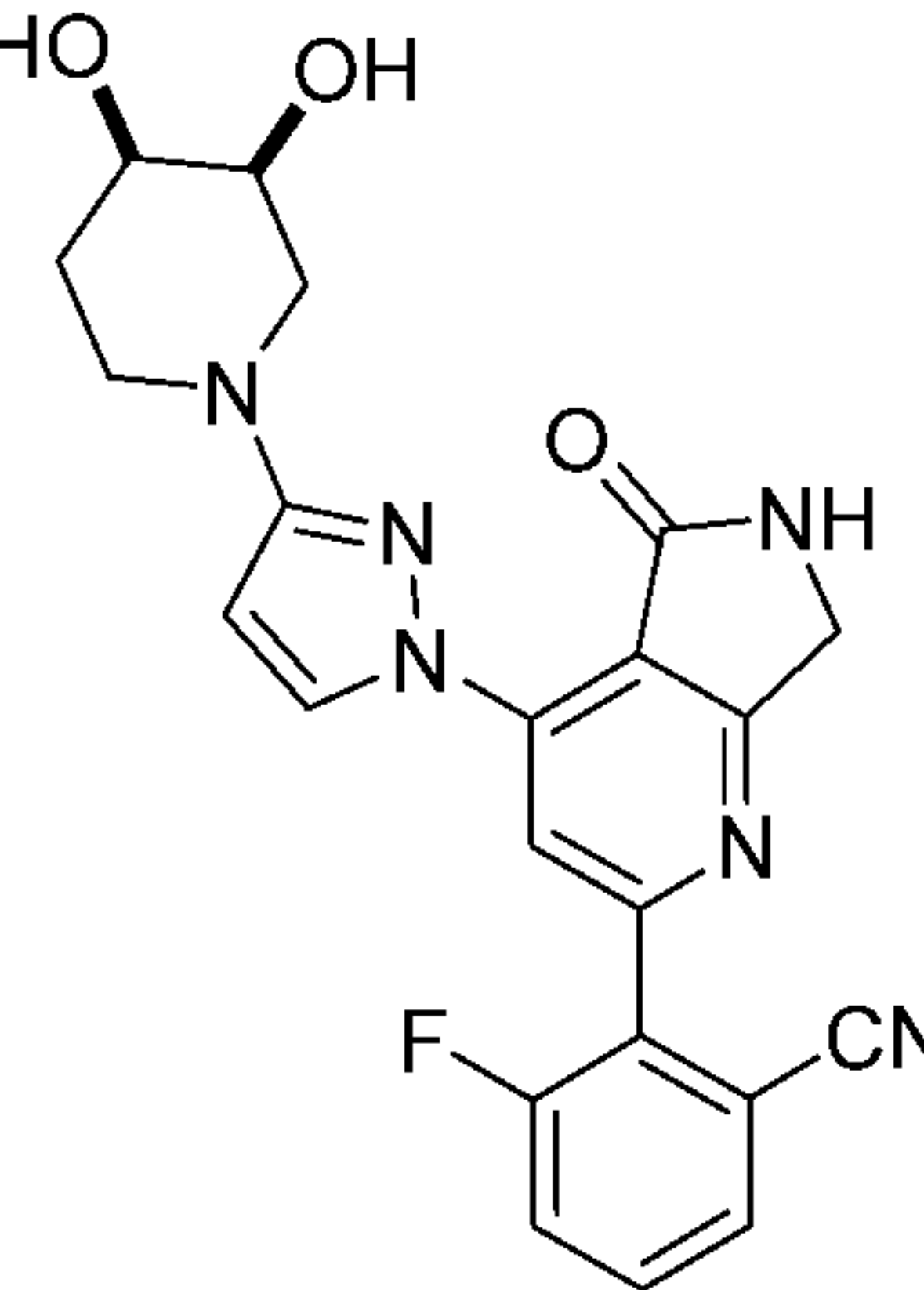
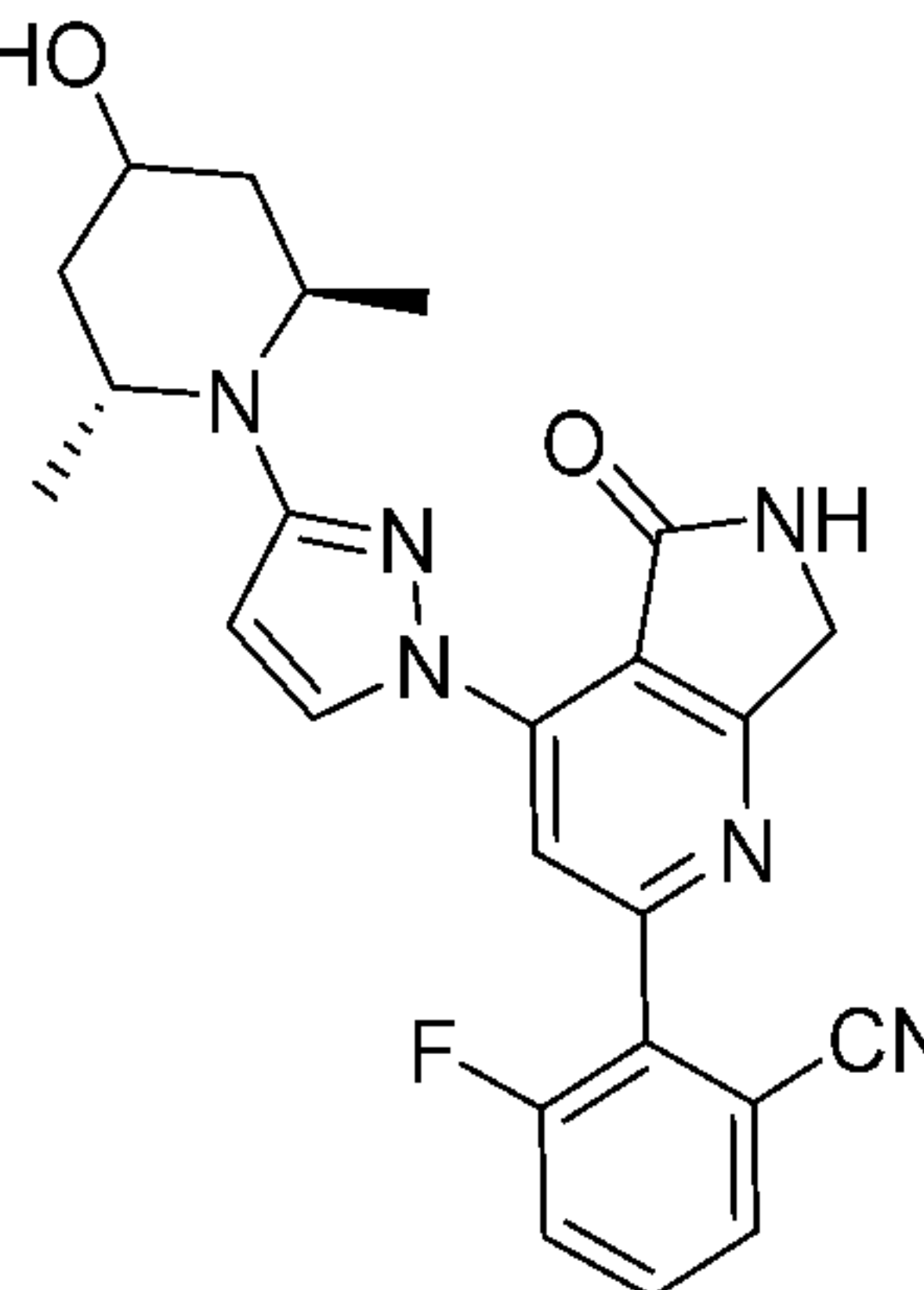
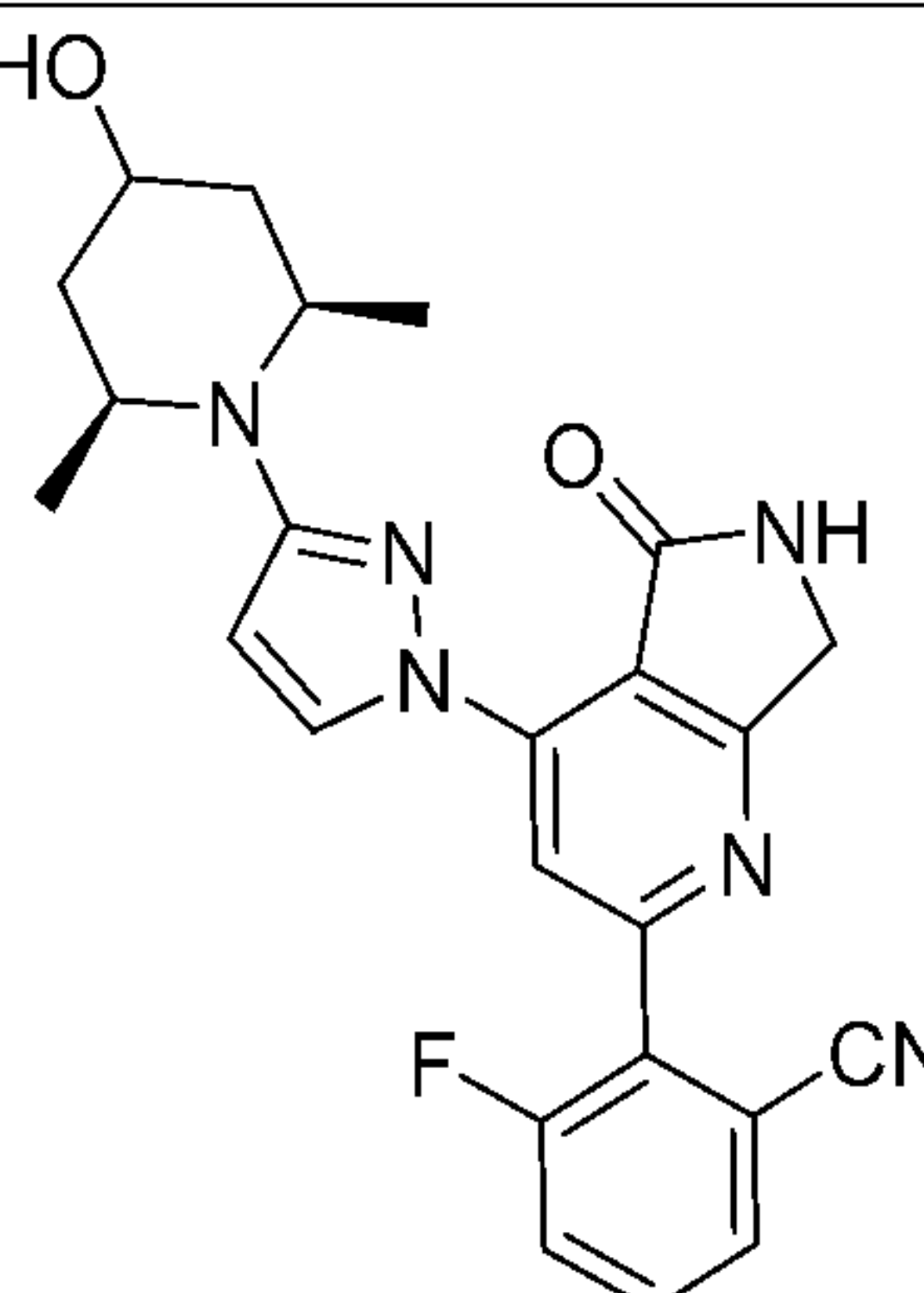
I-84	
I-85	
I-86	
I-87	

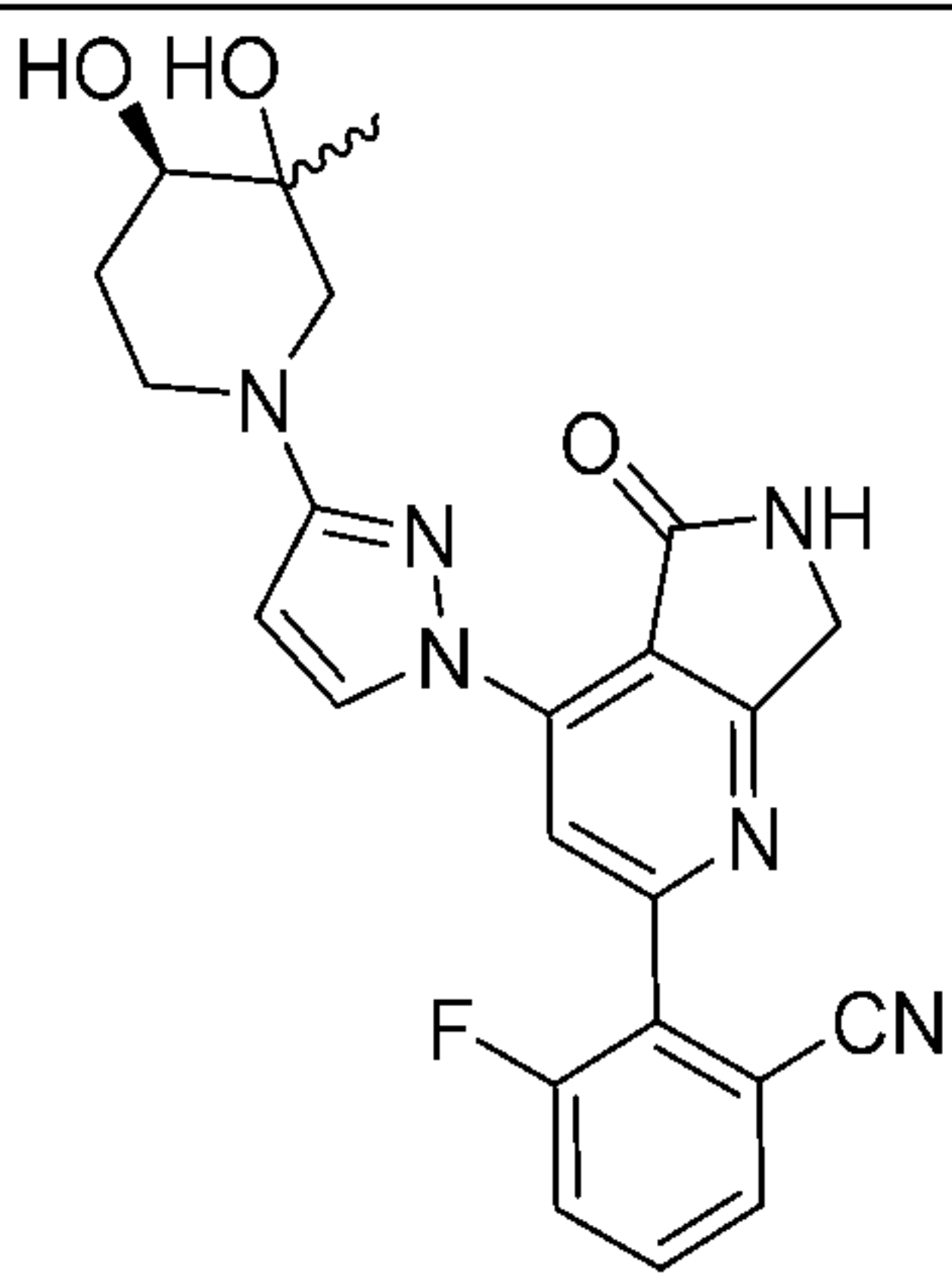
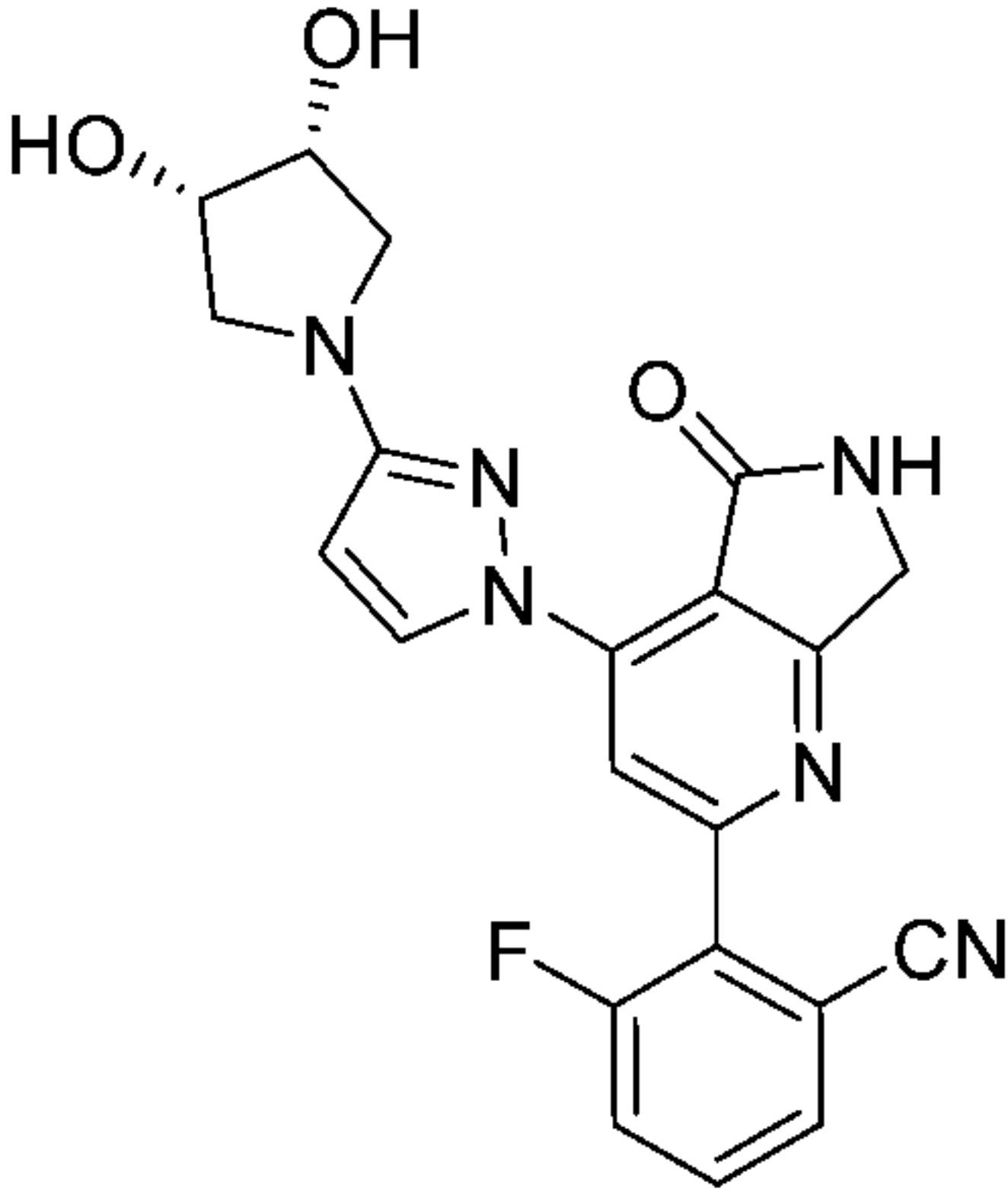
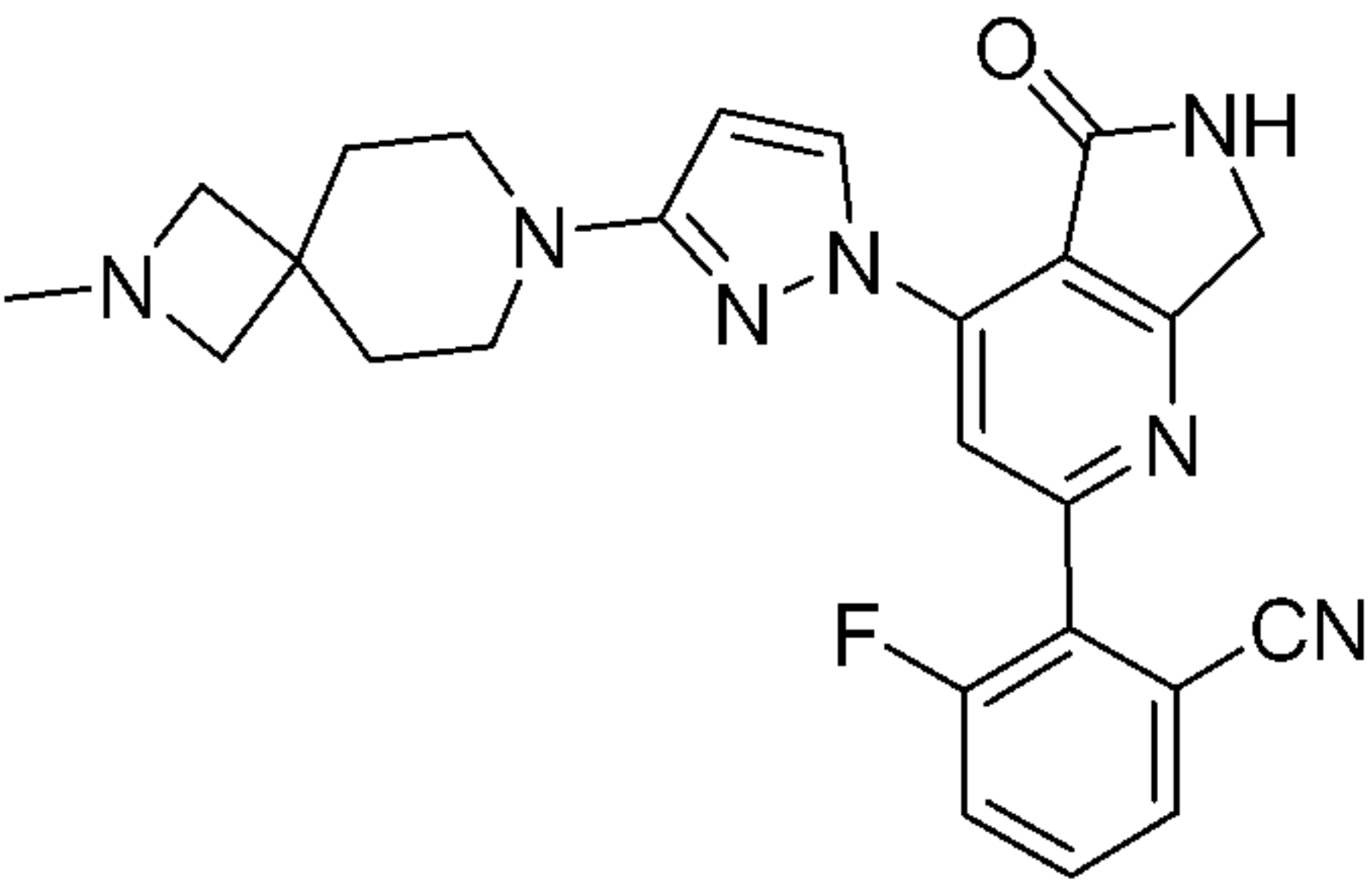
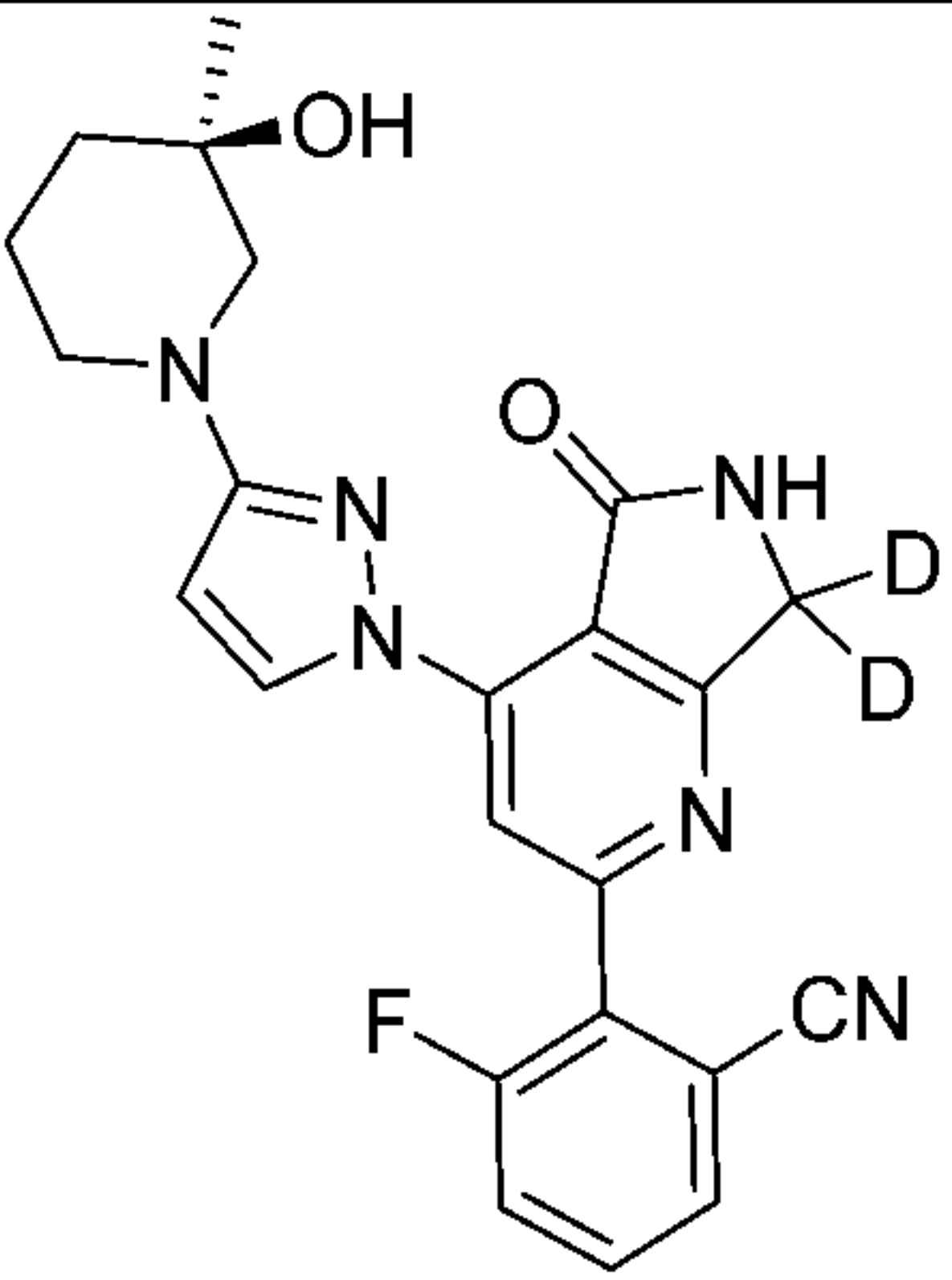
I-88	
I-89	
I-90	
I-91	

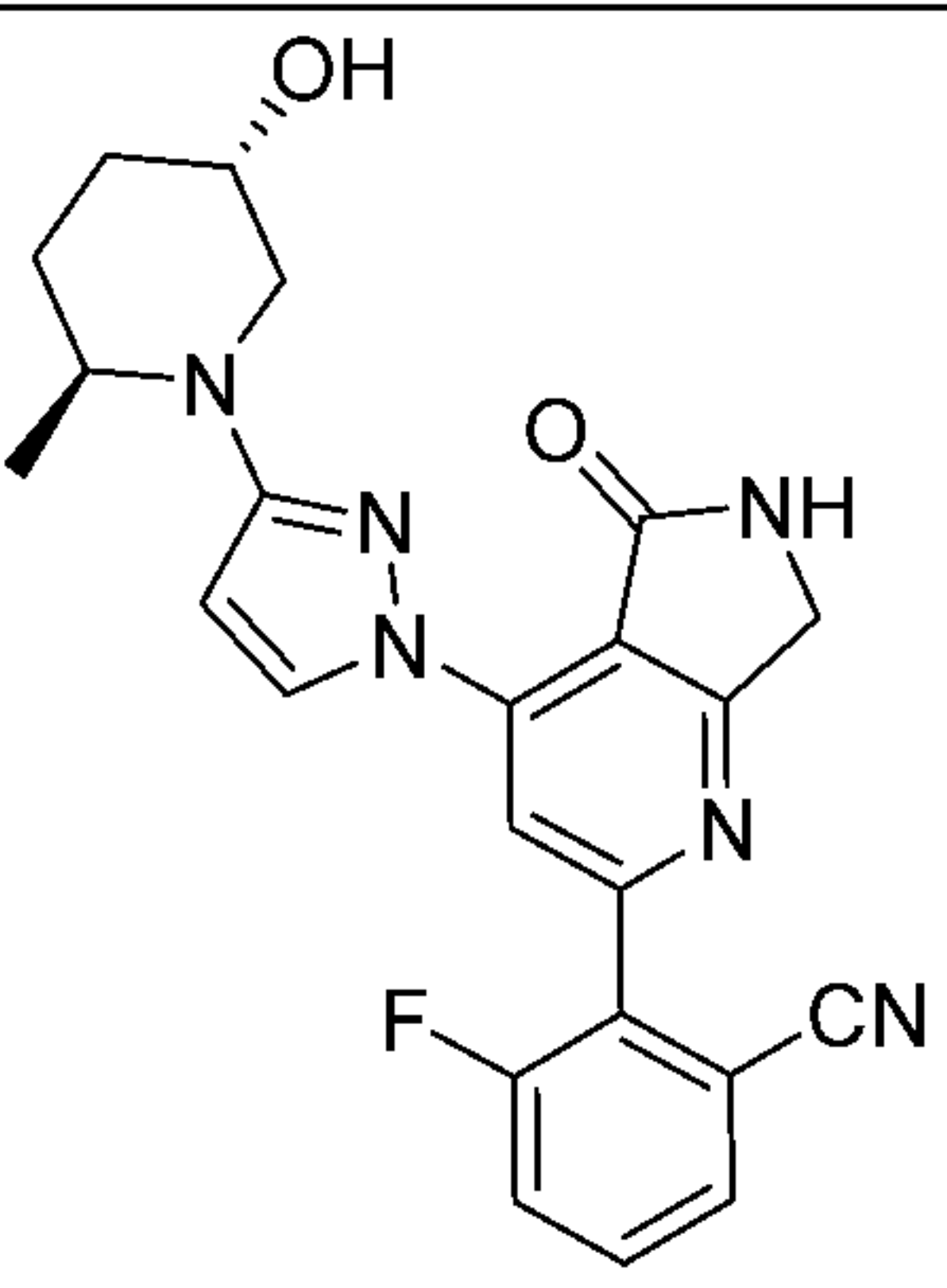
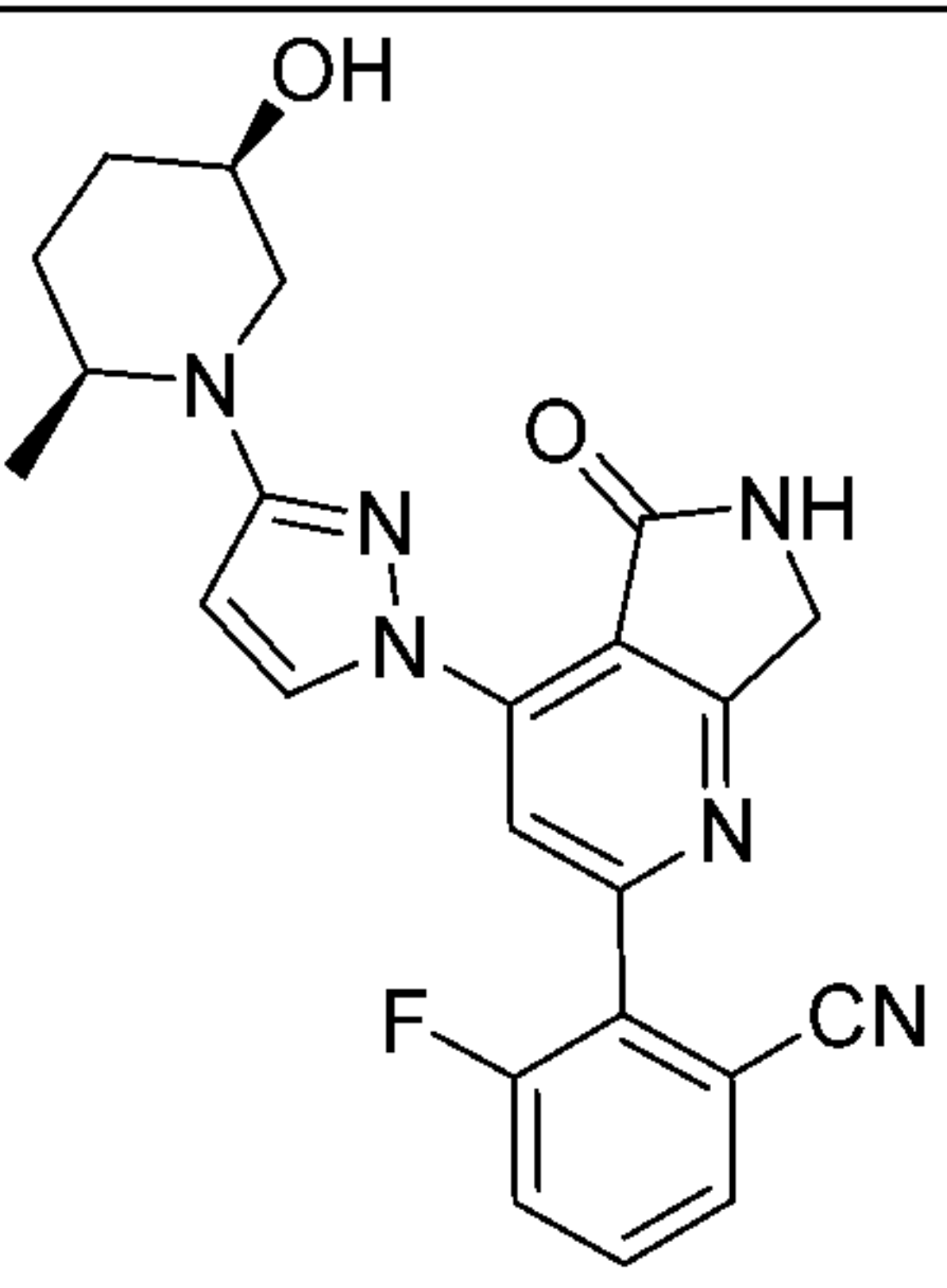
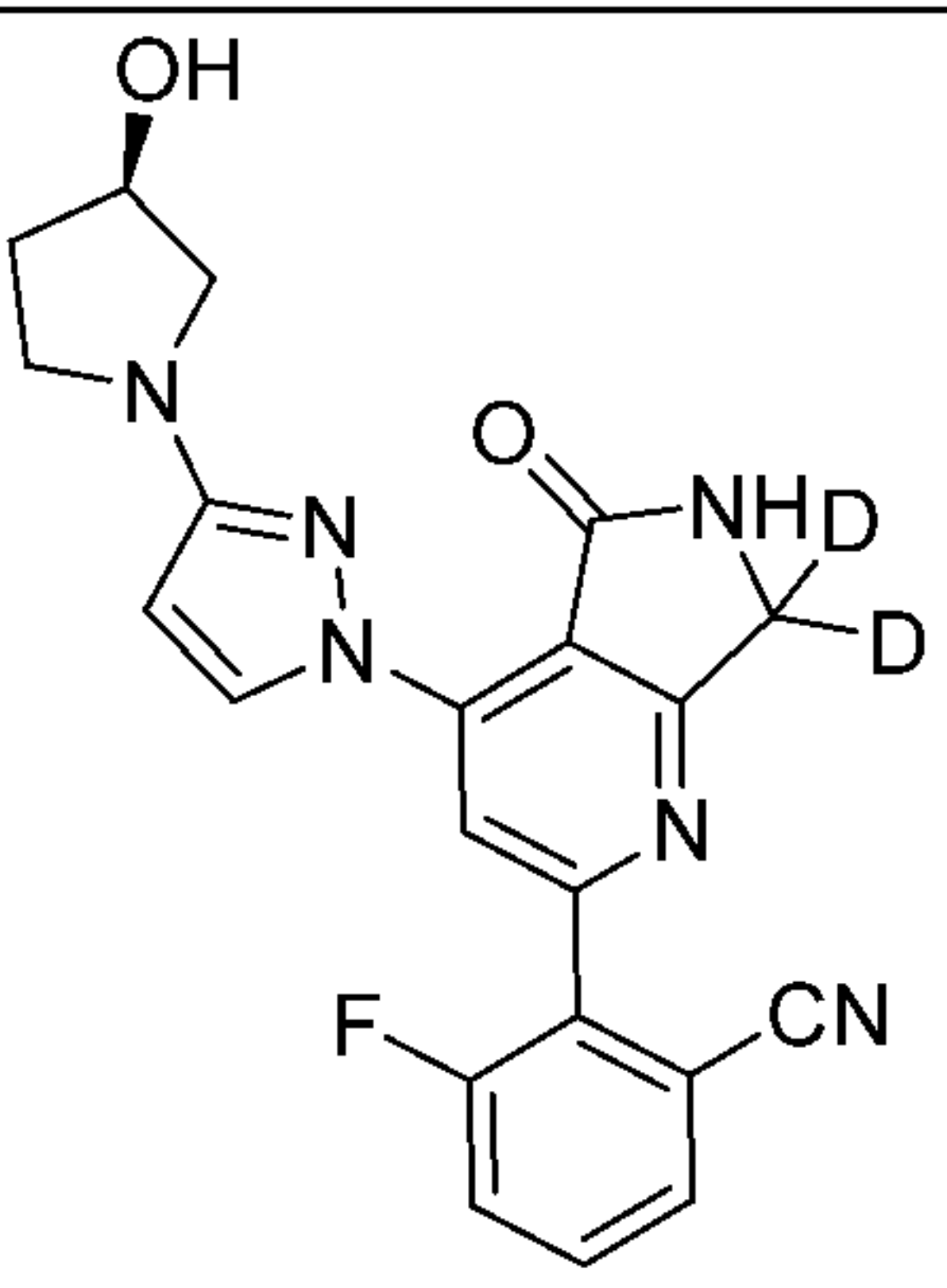
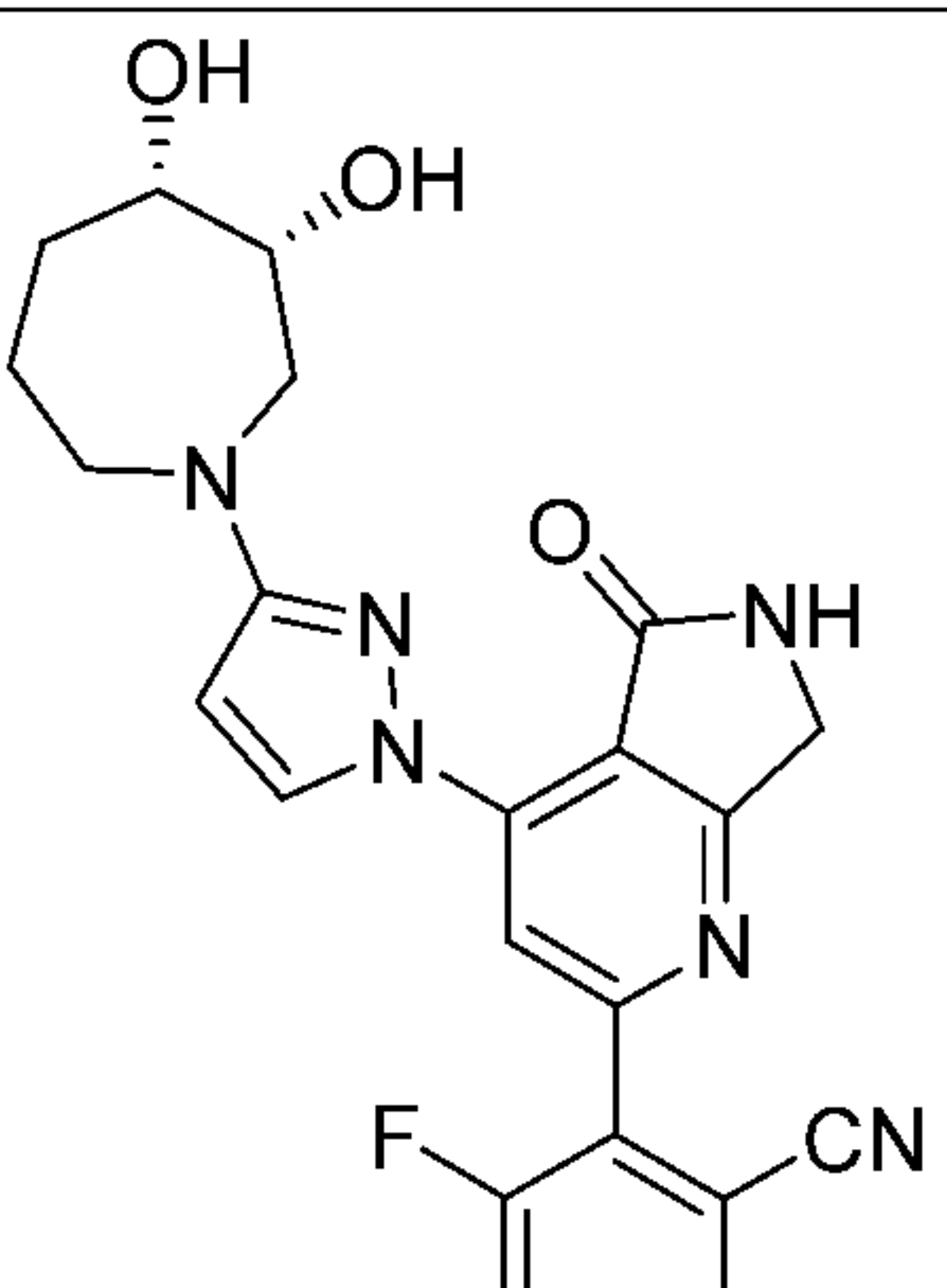
I-92	
I-93	
I-94	
I-95	

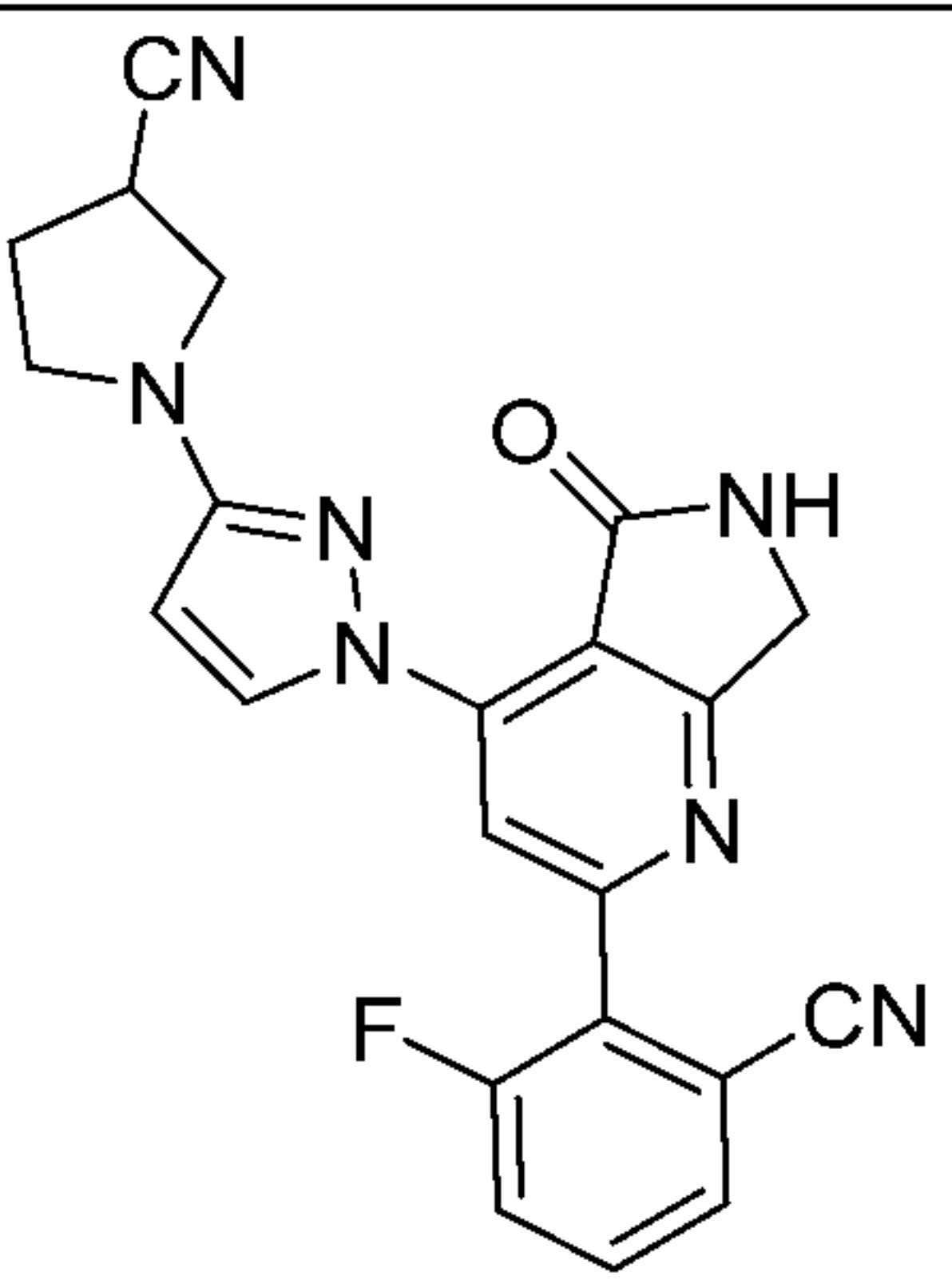
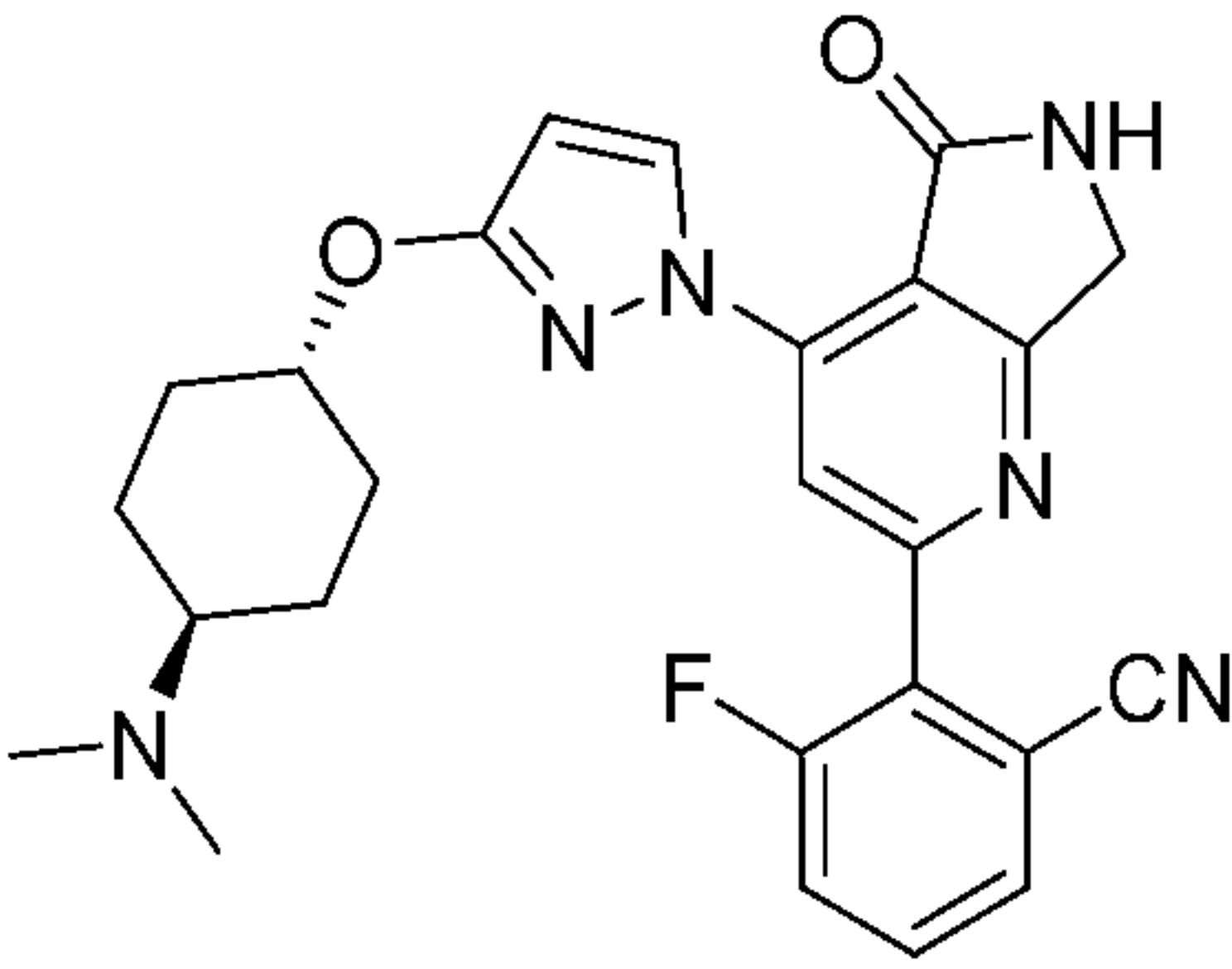
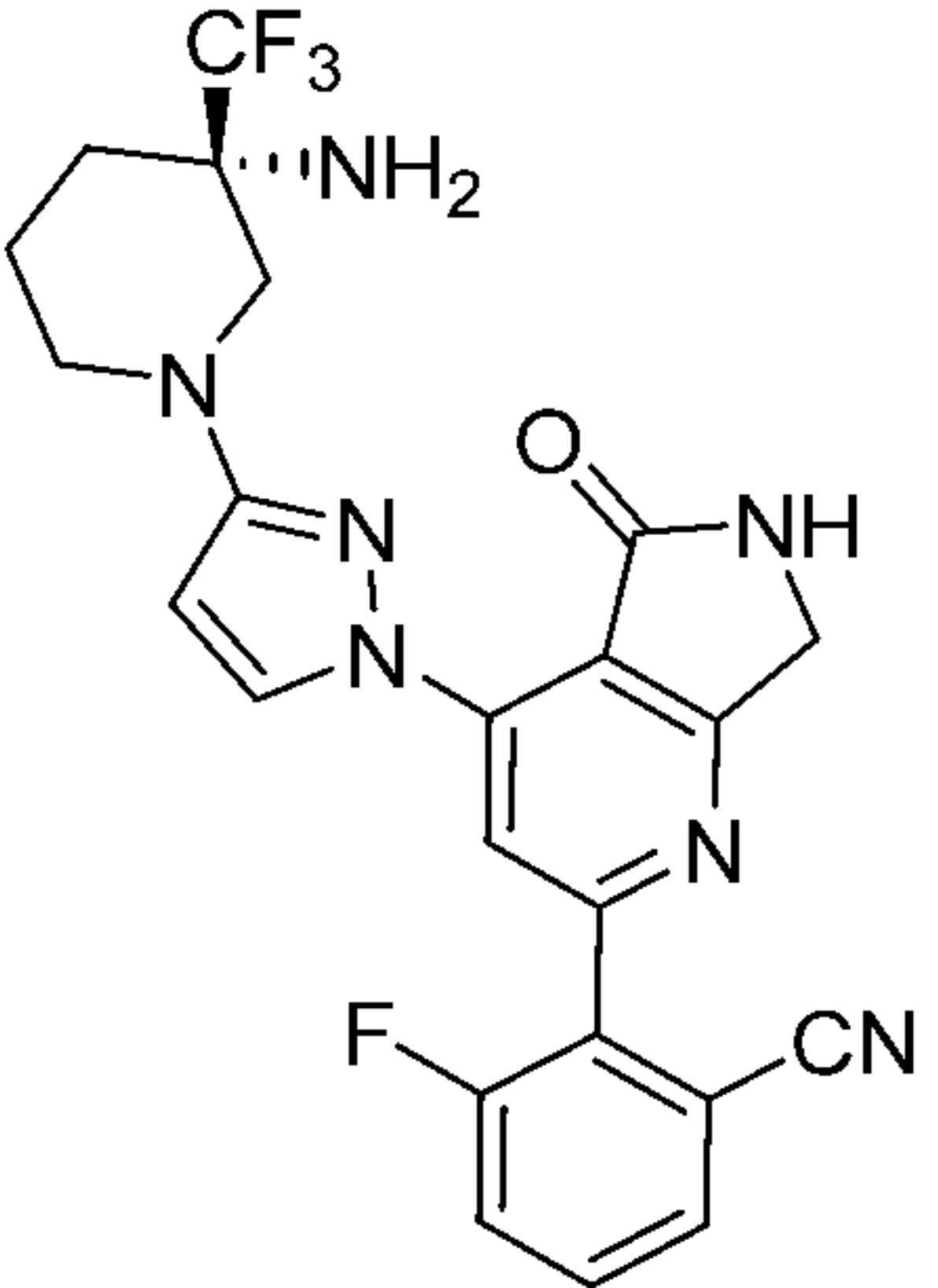
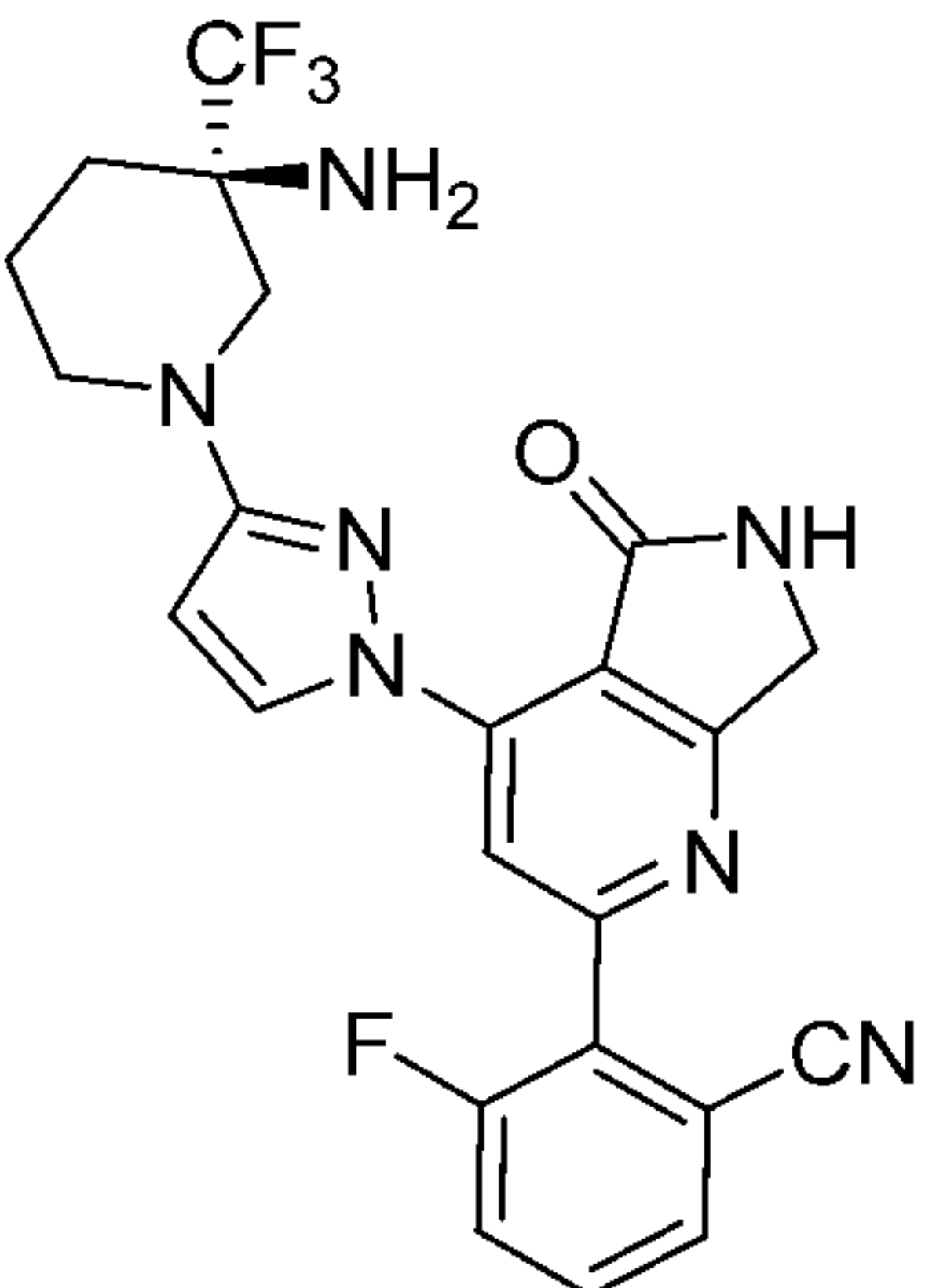
I-96	
I-97	
I-98	
I-99	

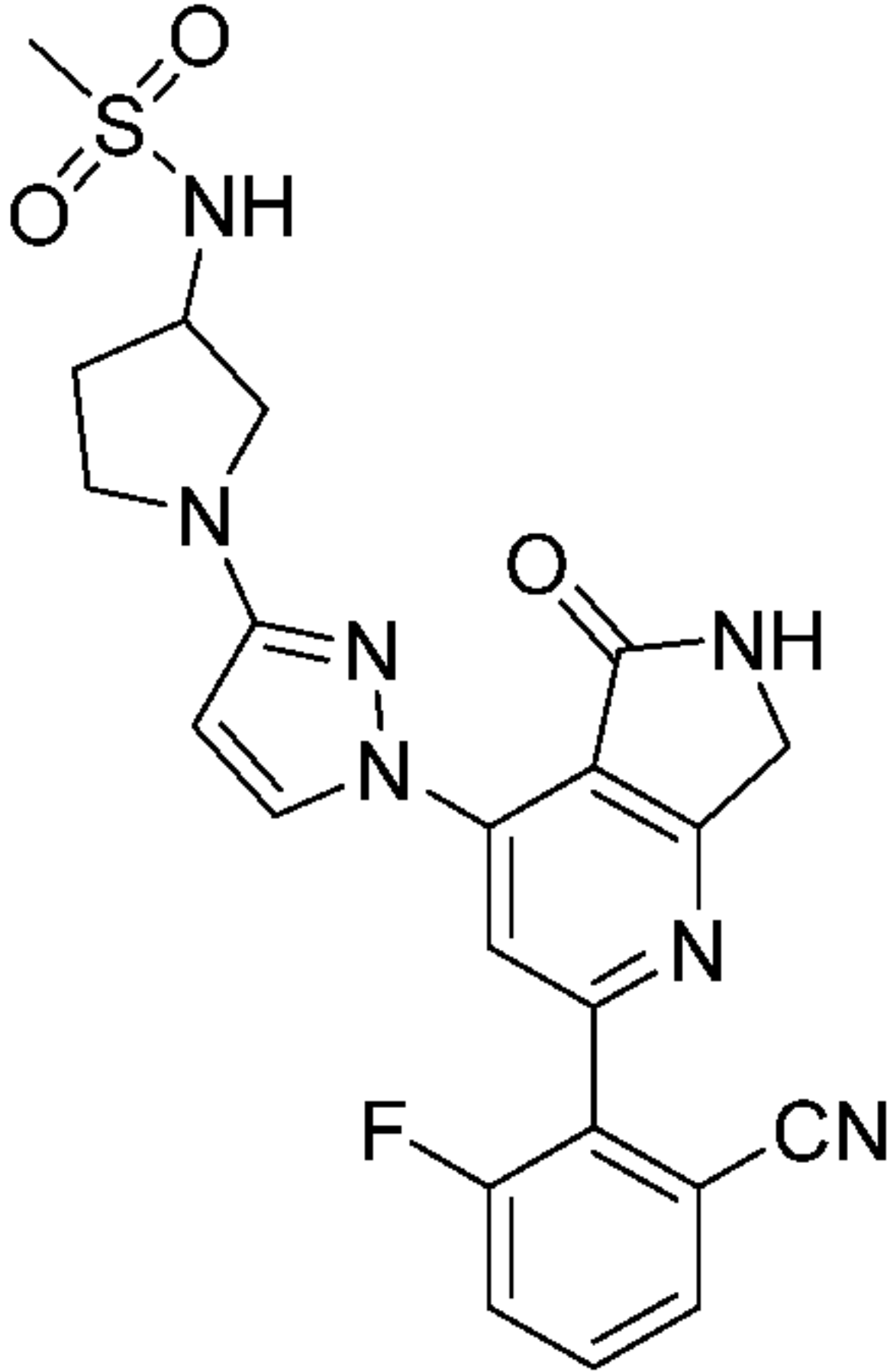
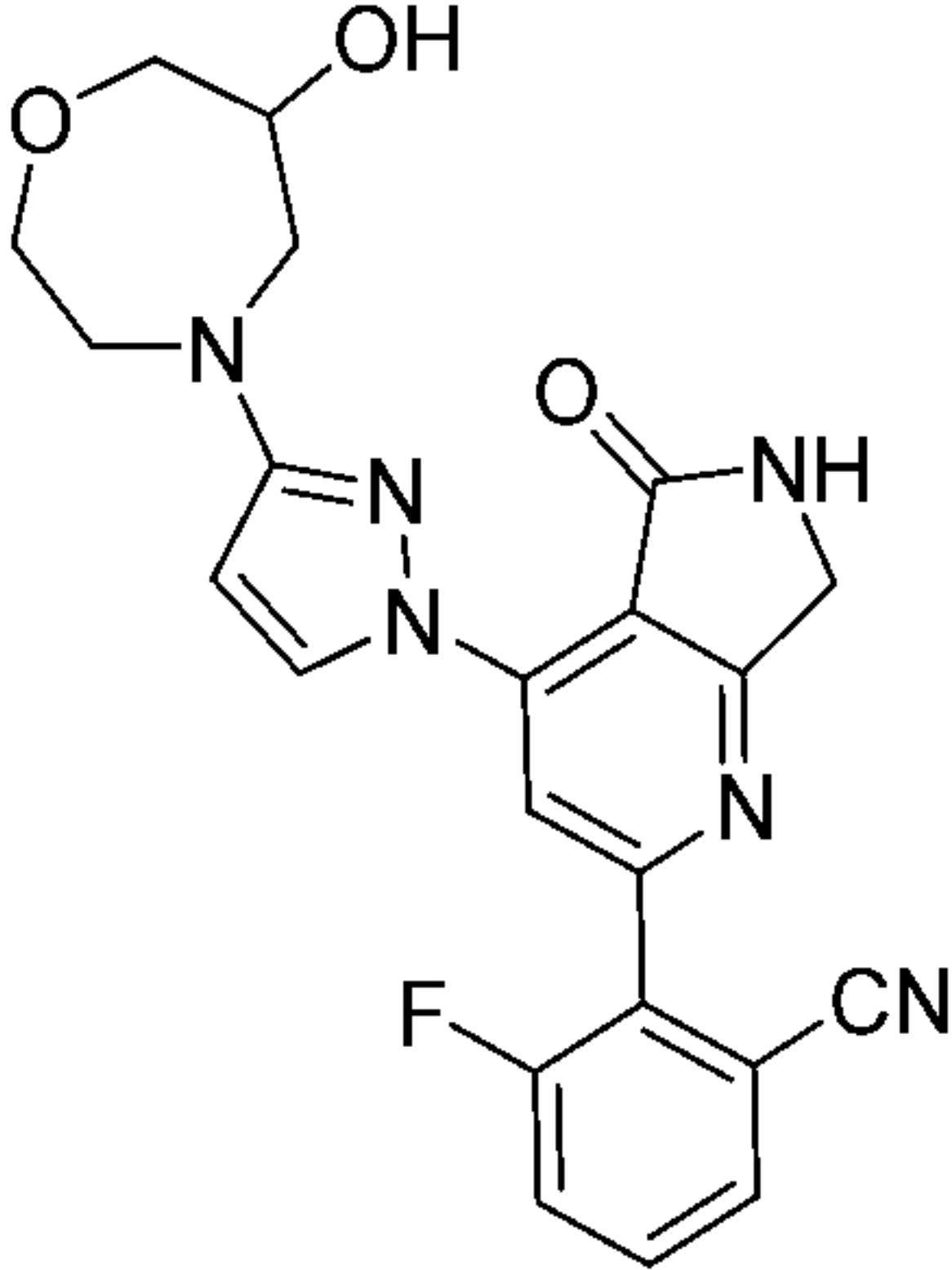
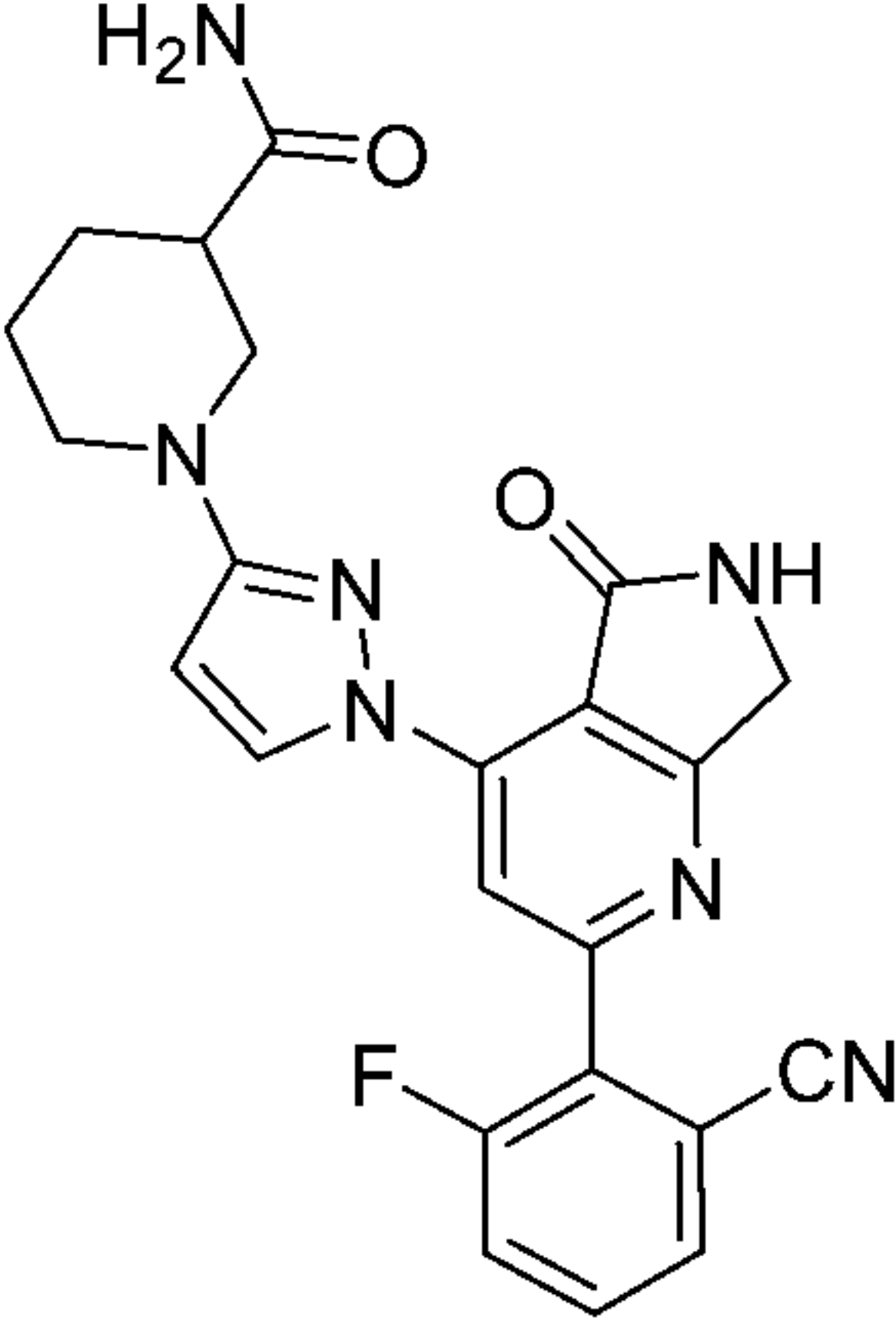
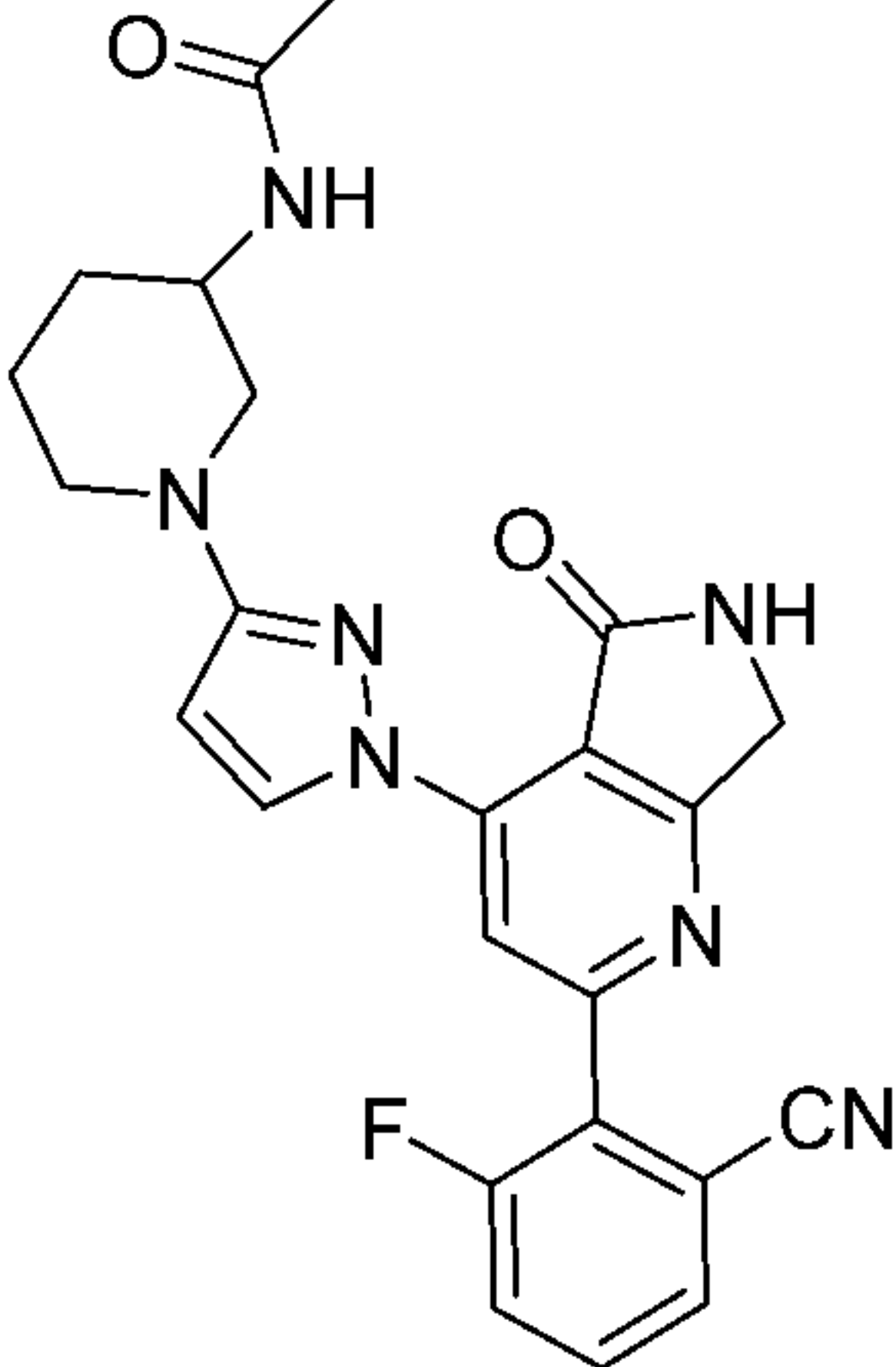
I-100	
I-101	
I-102	
I-103	

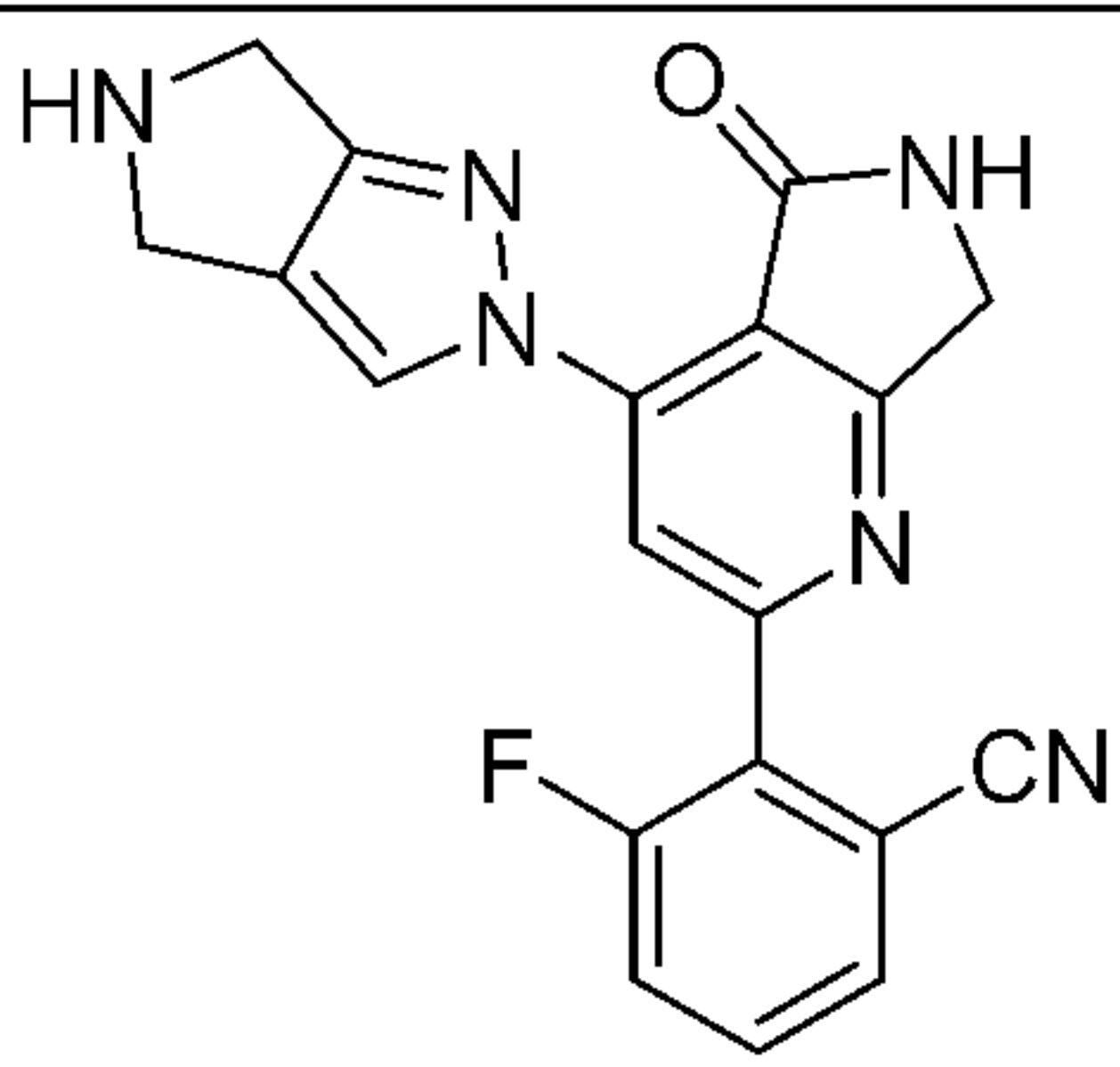
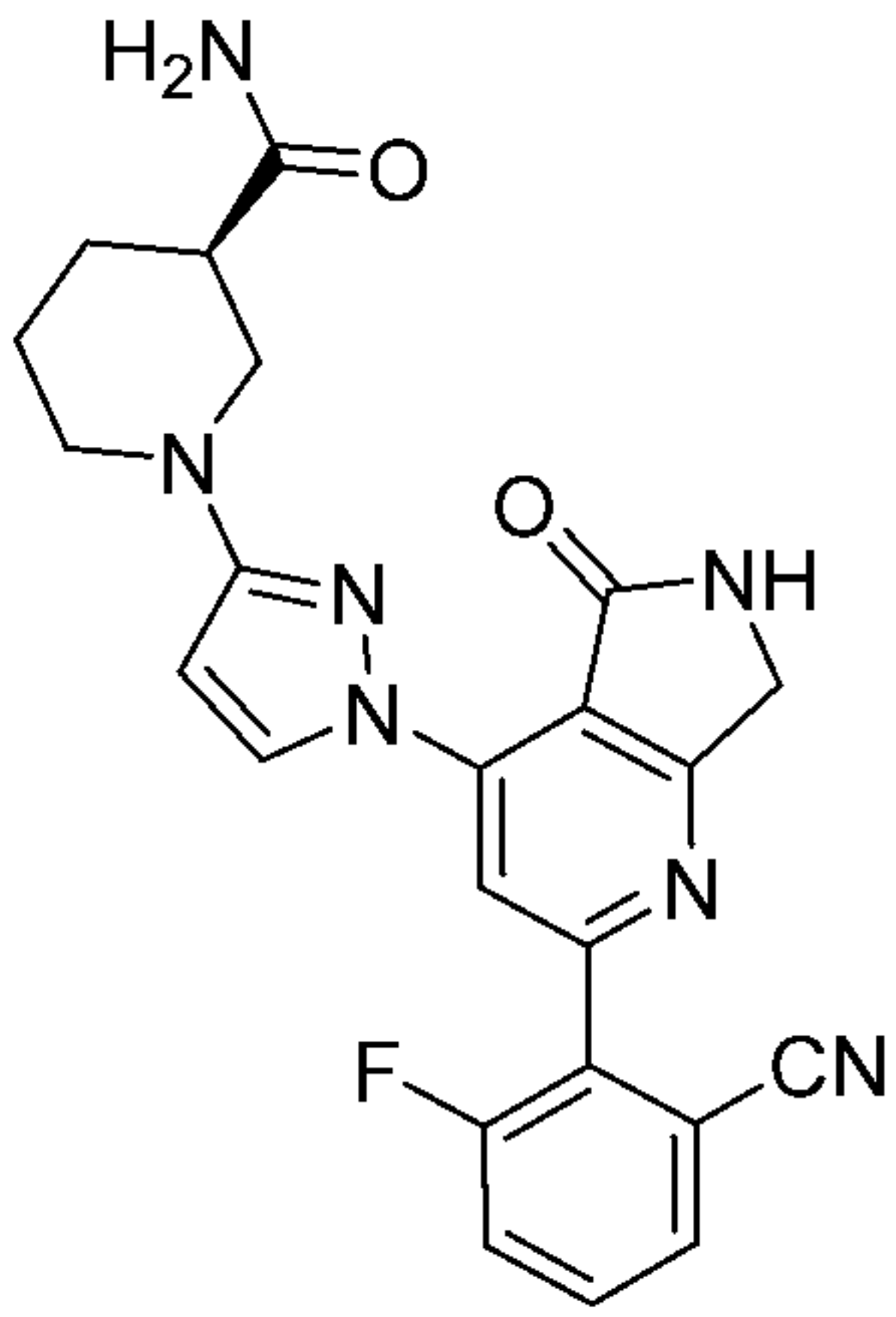
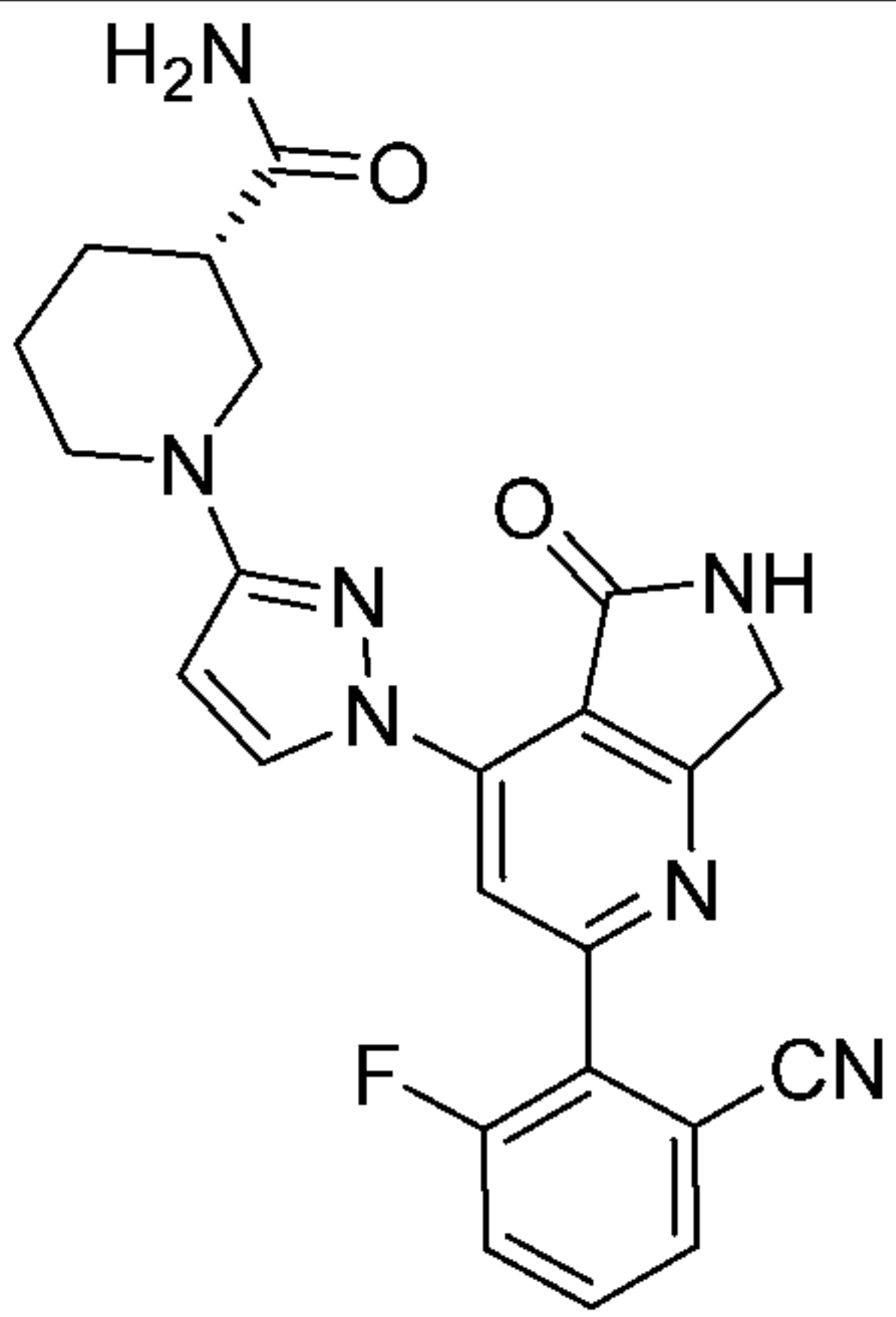
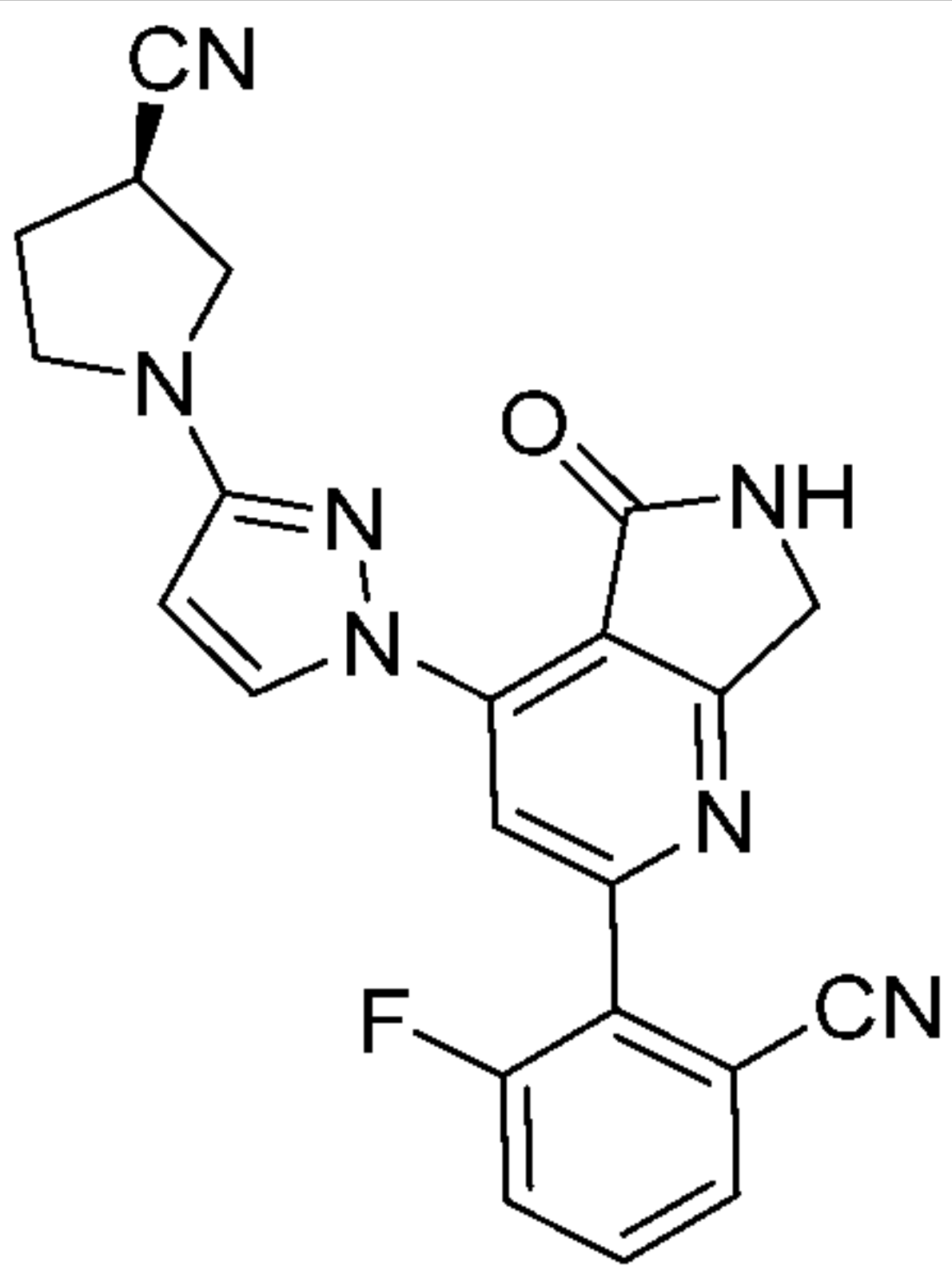
I-104	
I-105	
I-106	
I-107	

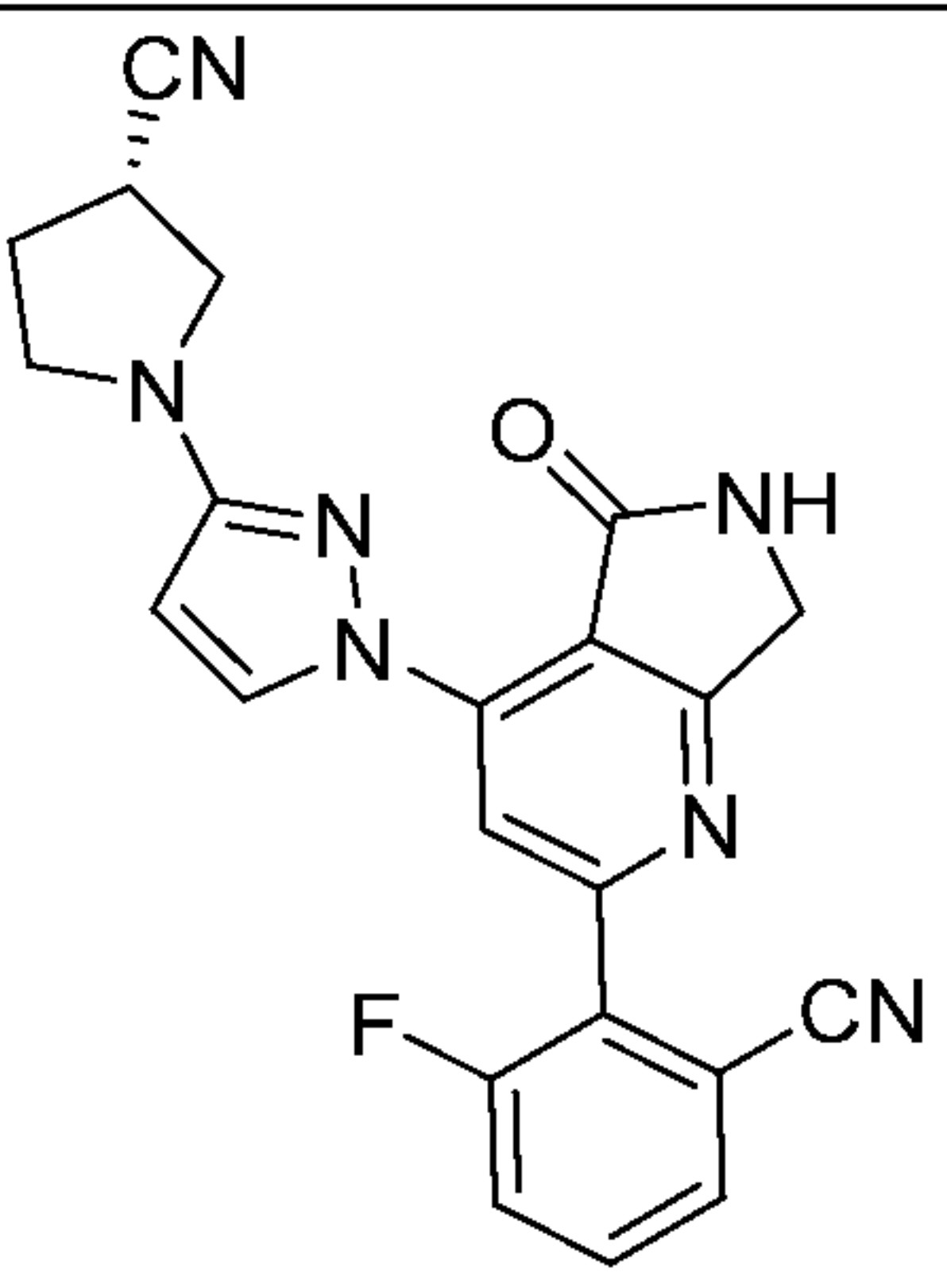
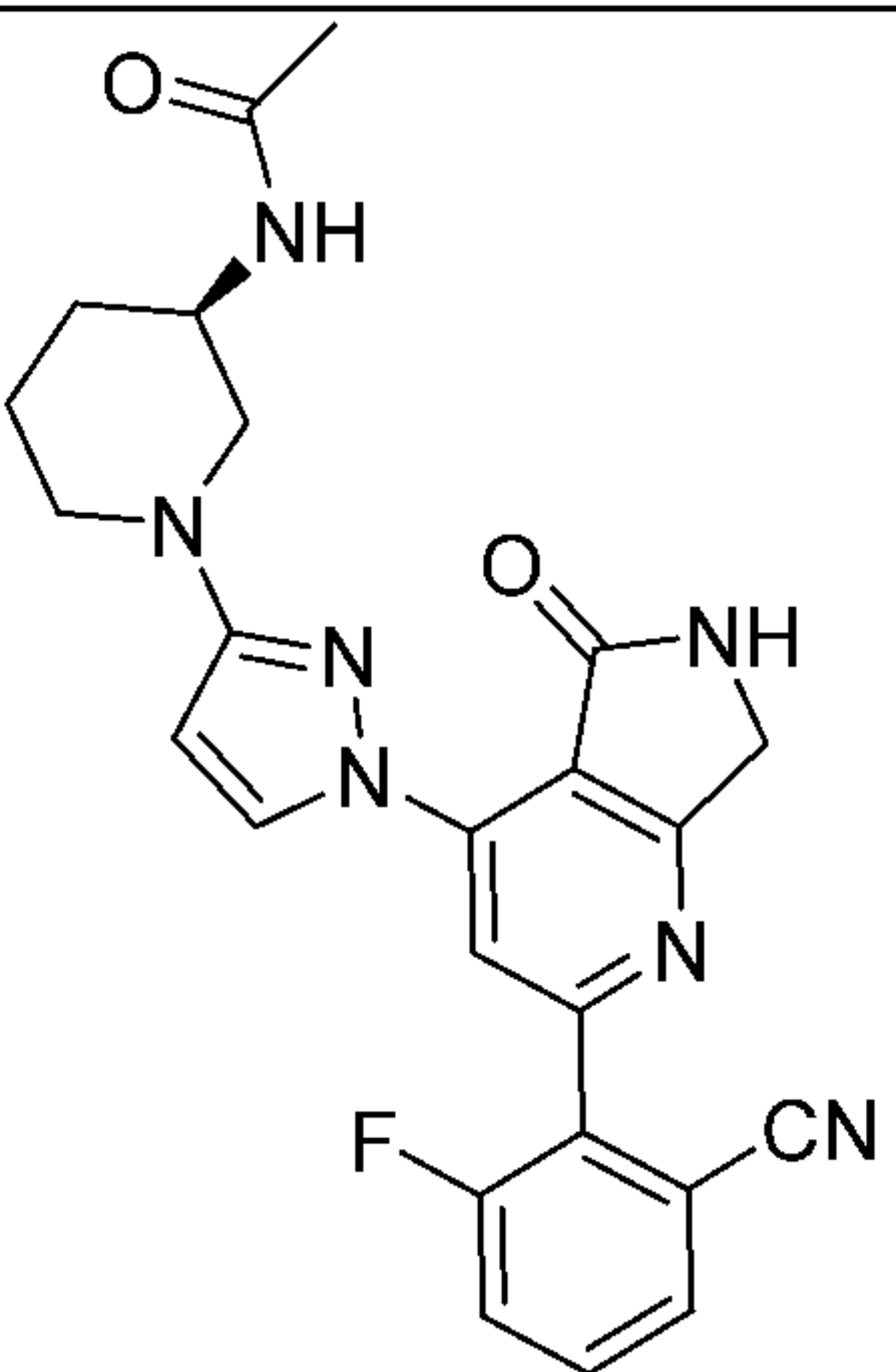
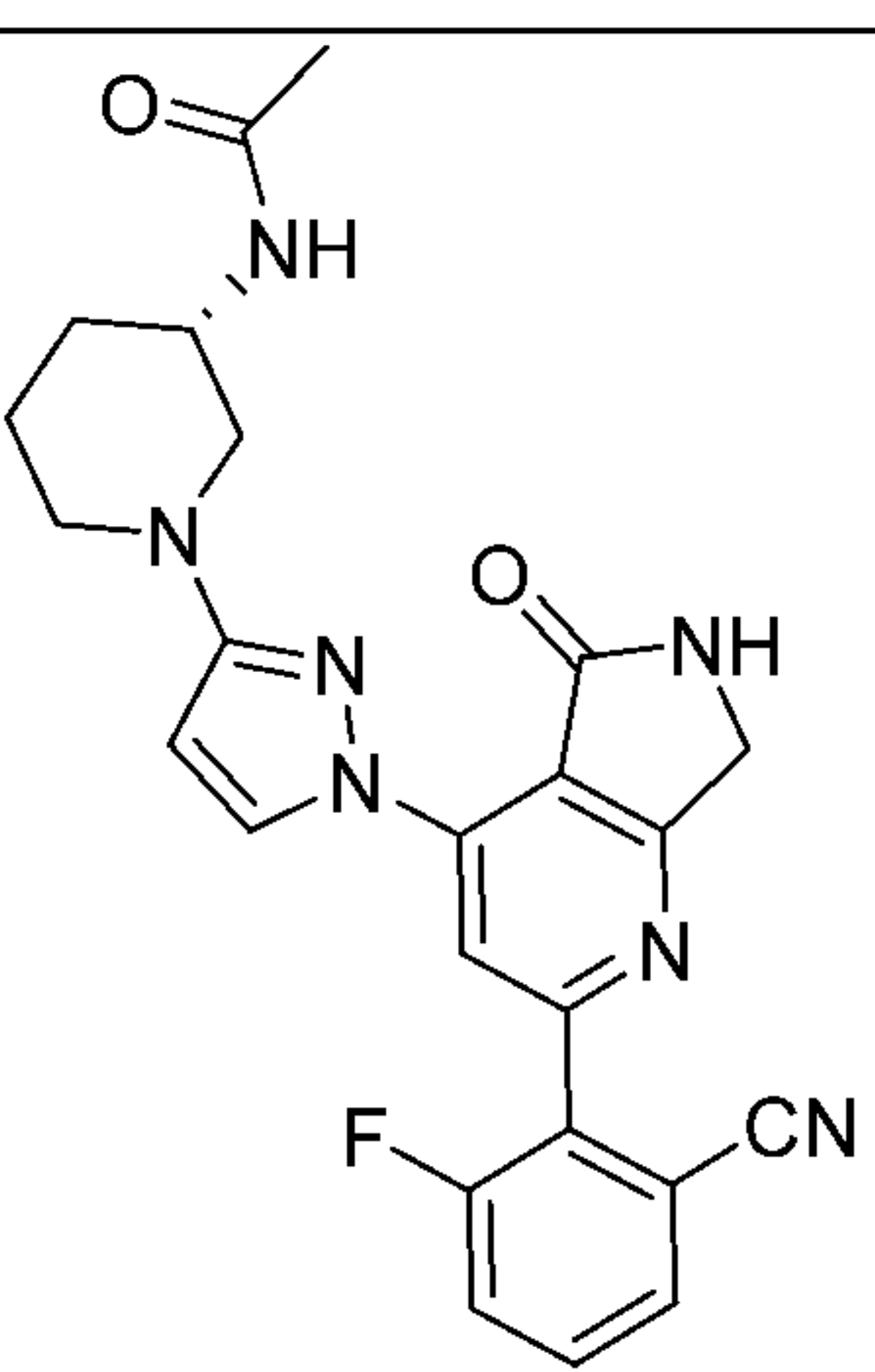
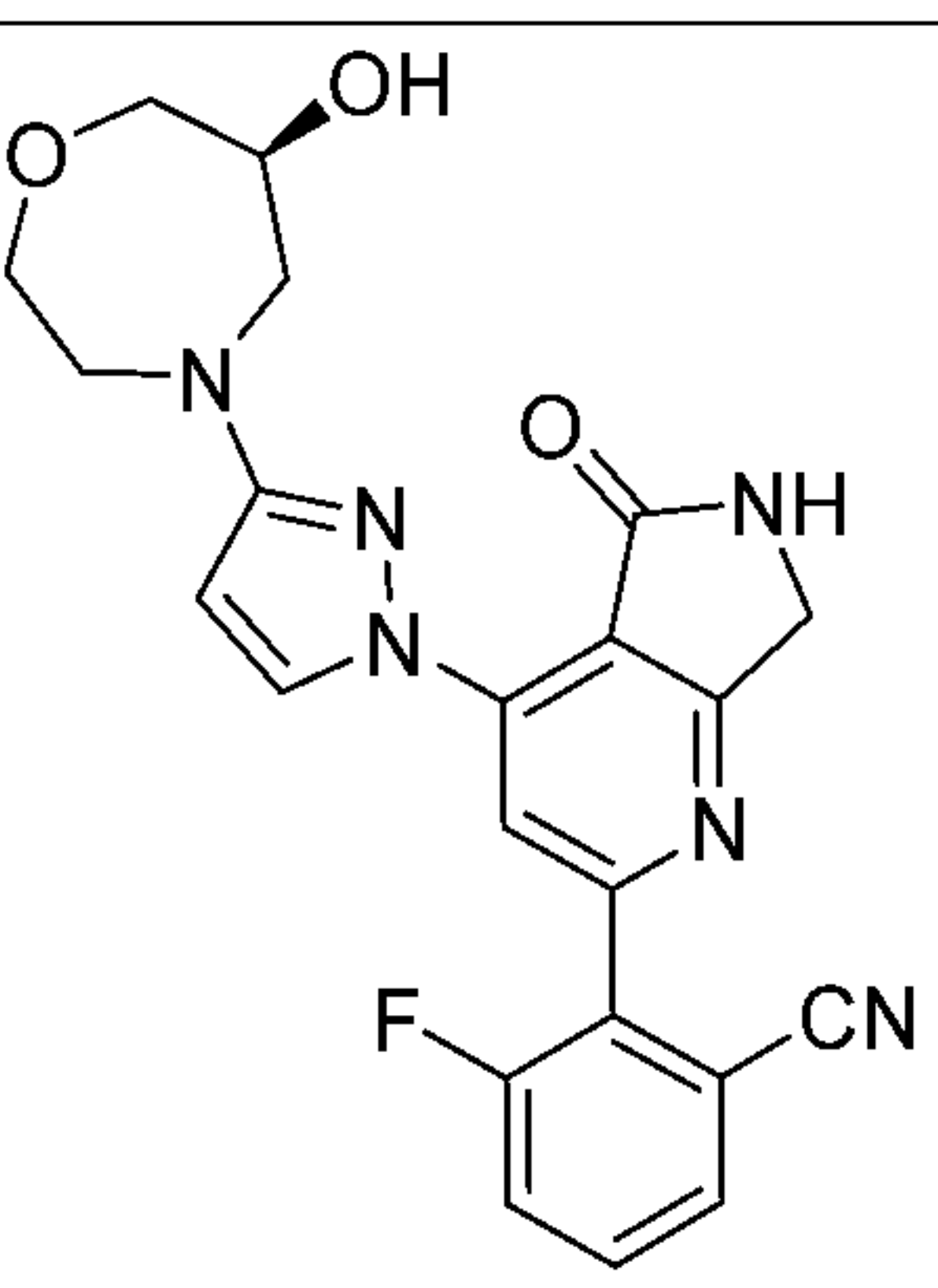
I-108	
I-109	
I-110	
I-111	

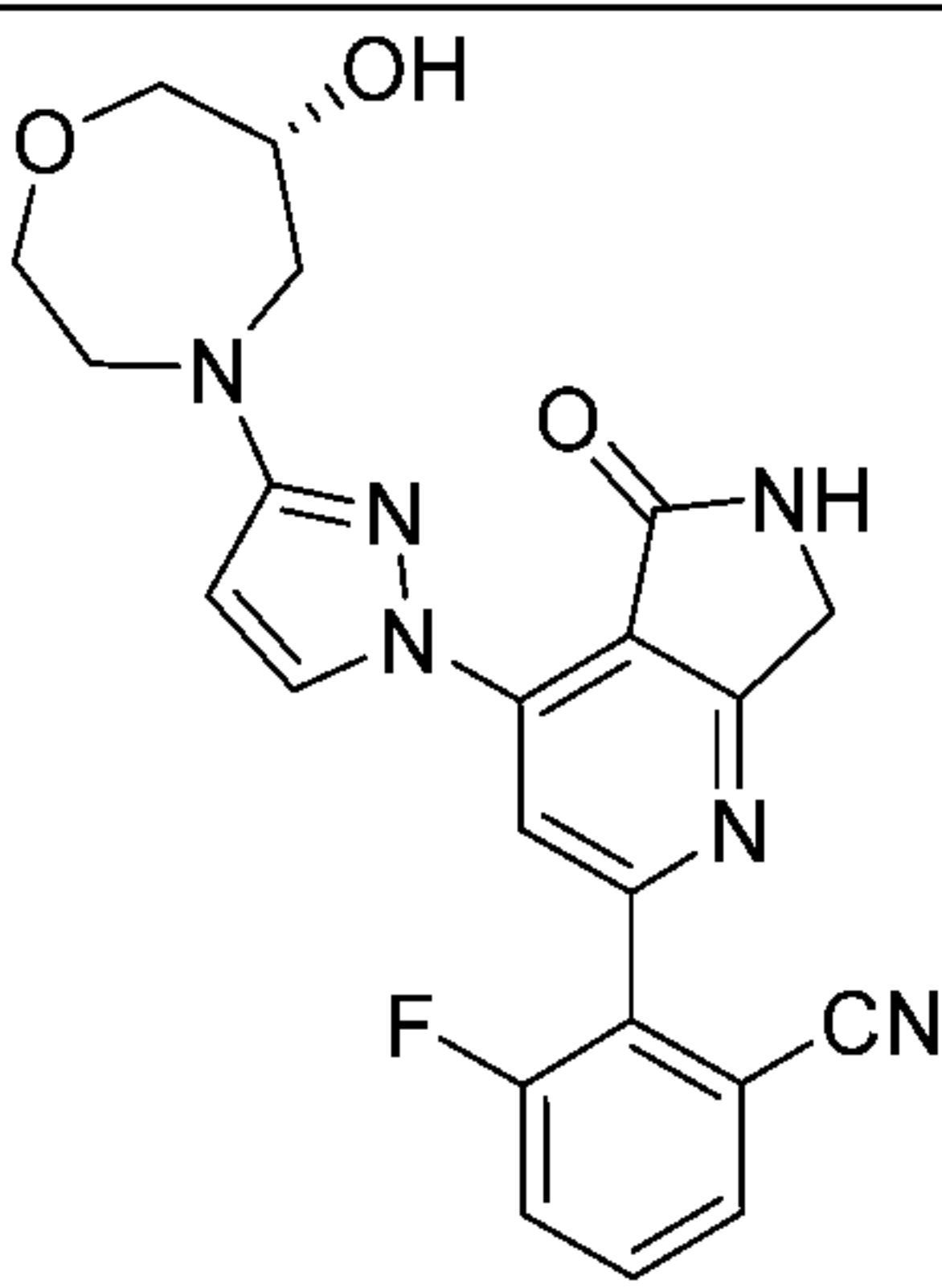
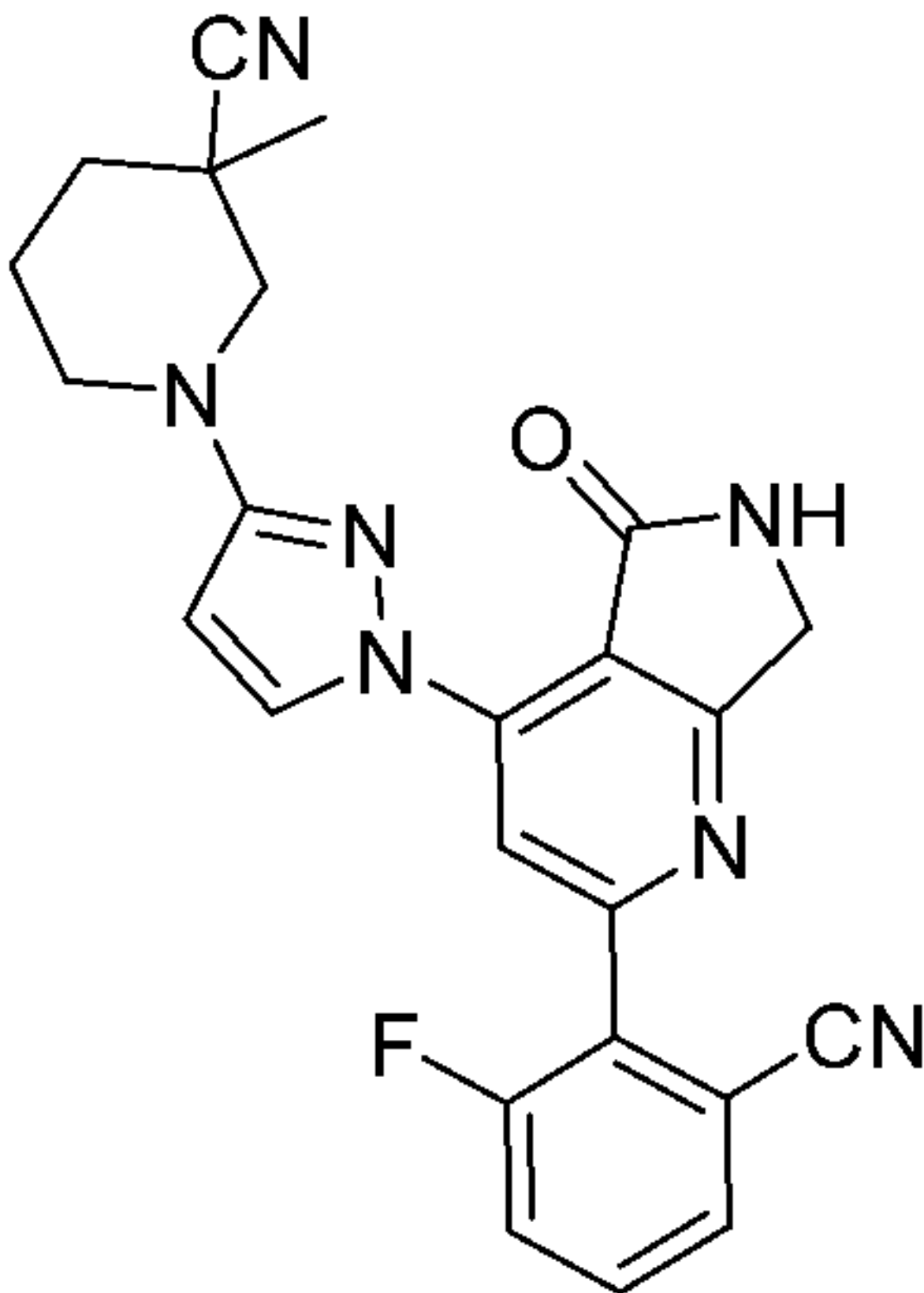
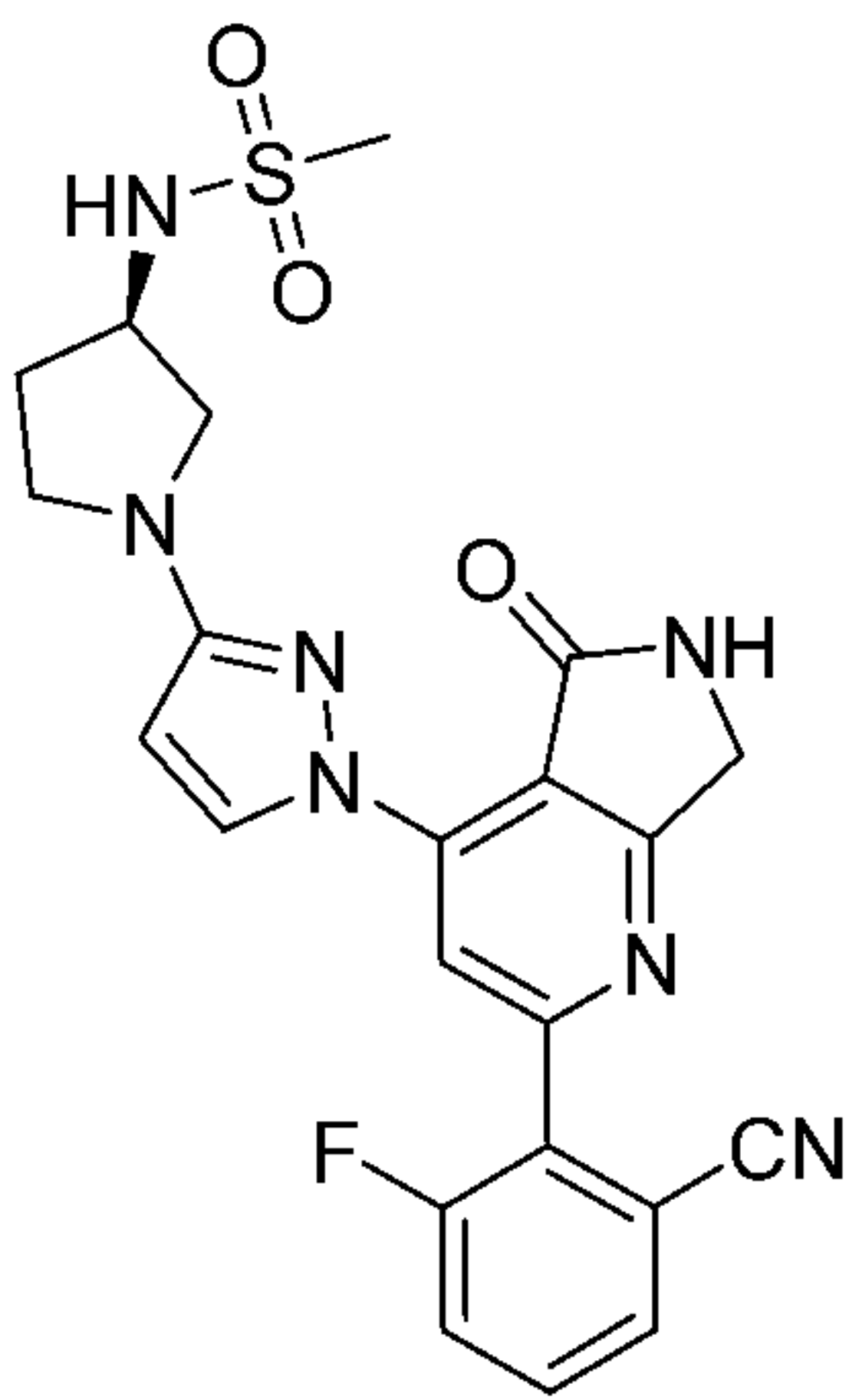
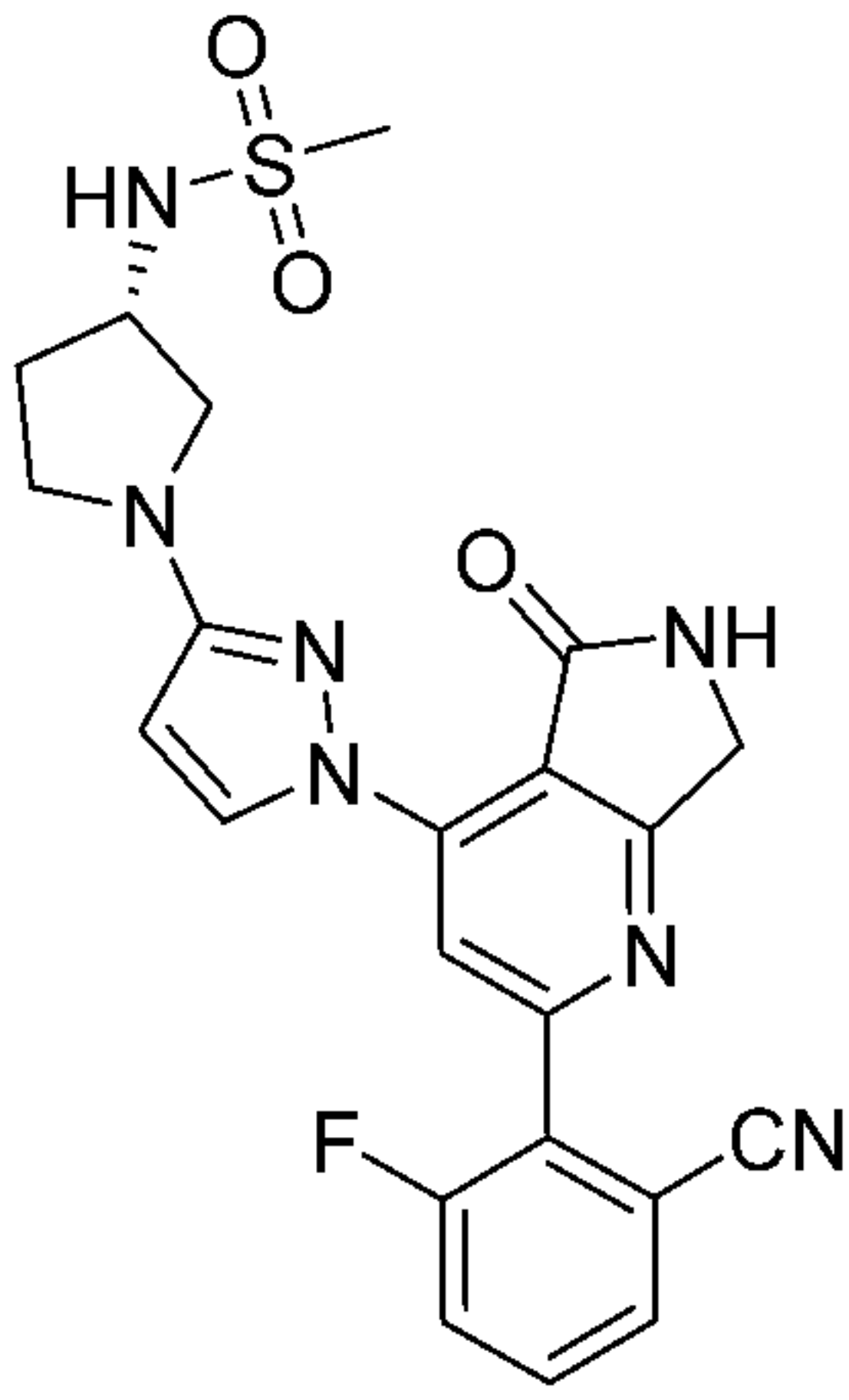
I-112	
I-113	
I-114	
I-115	

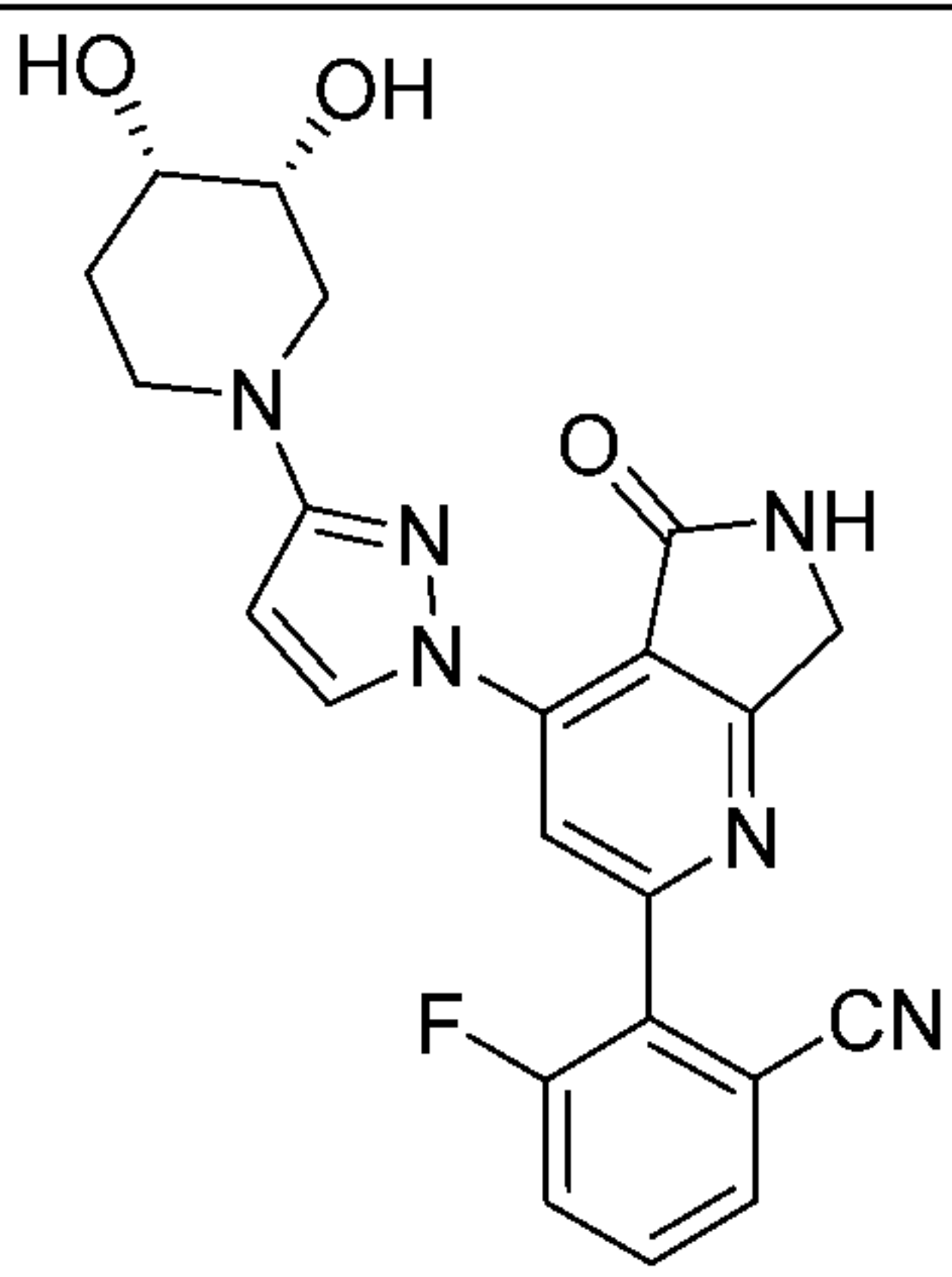
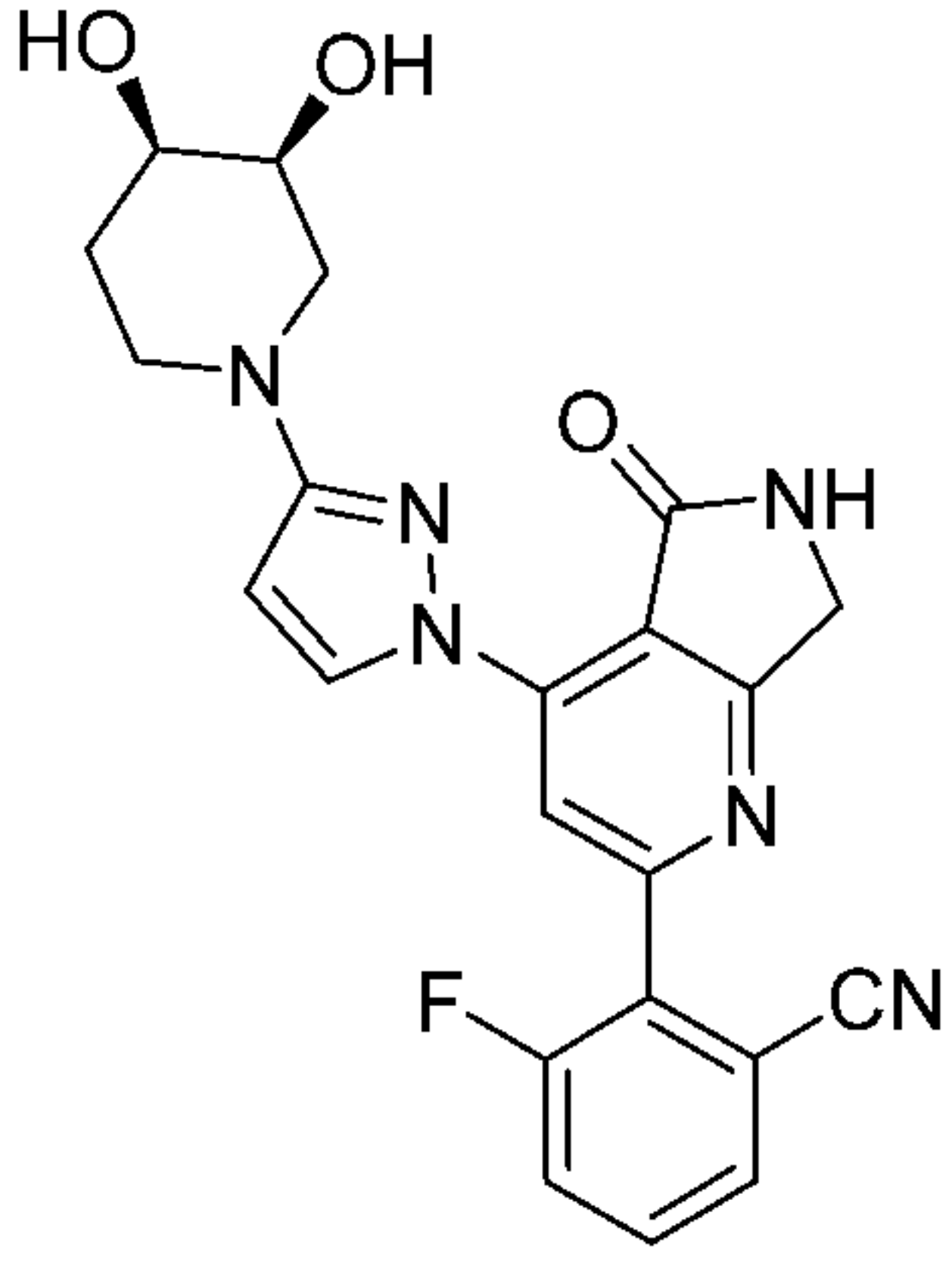
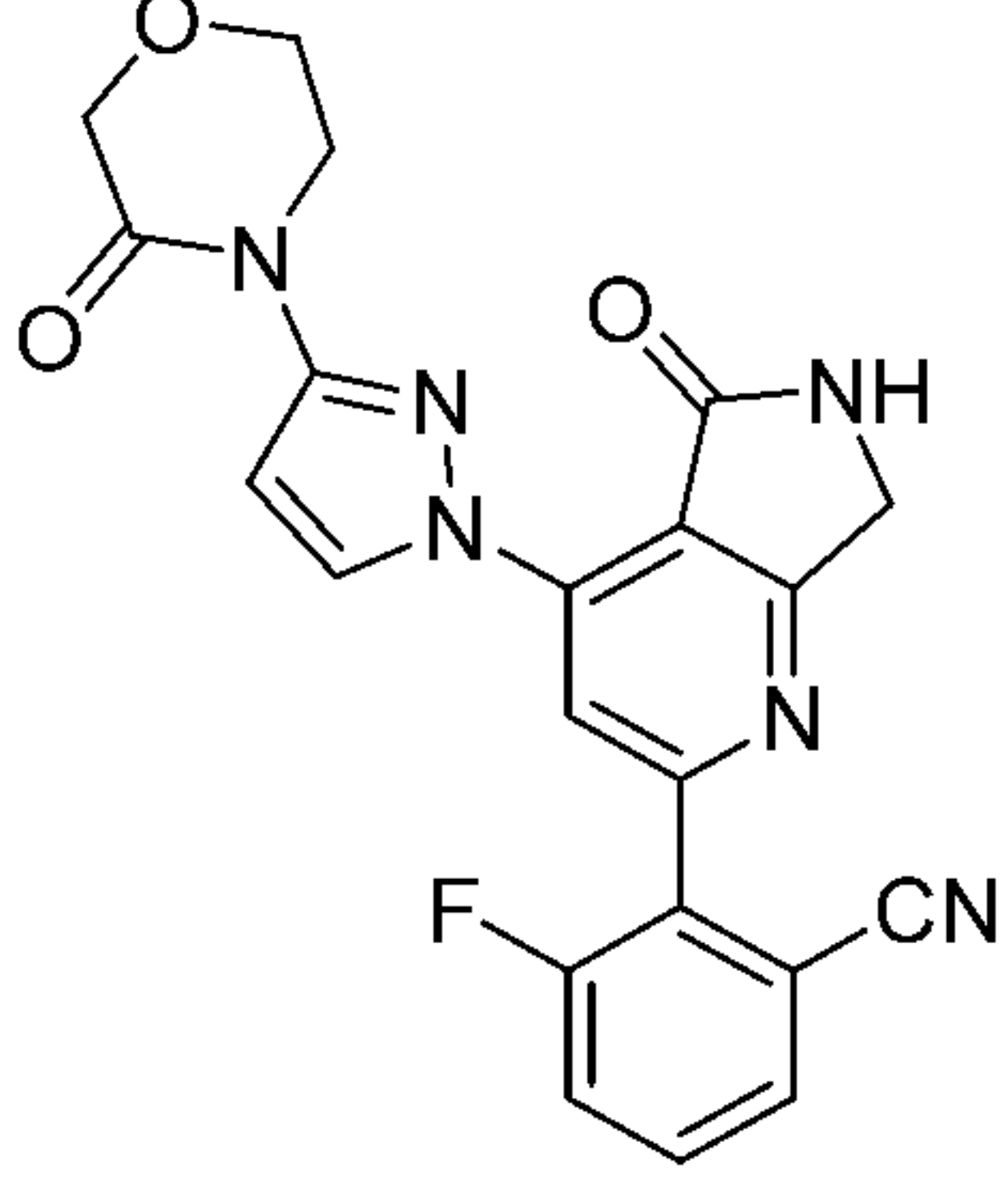
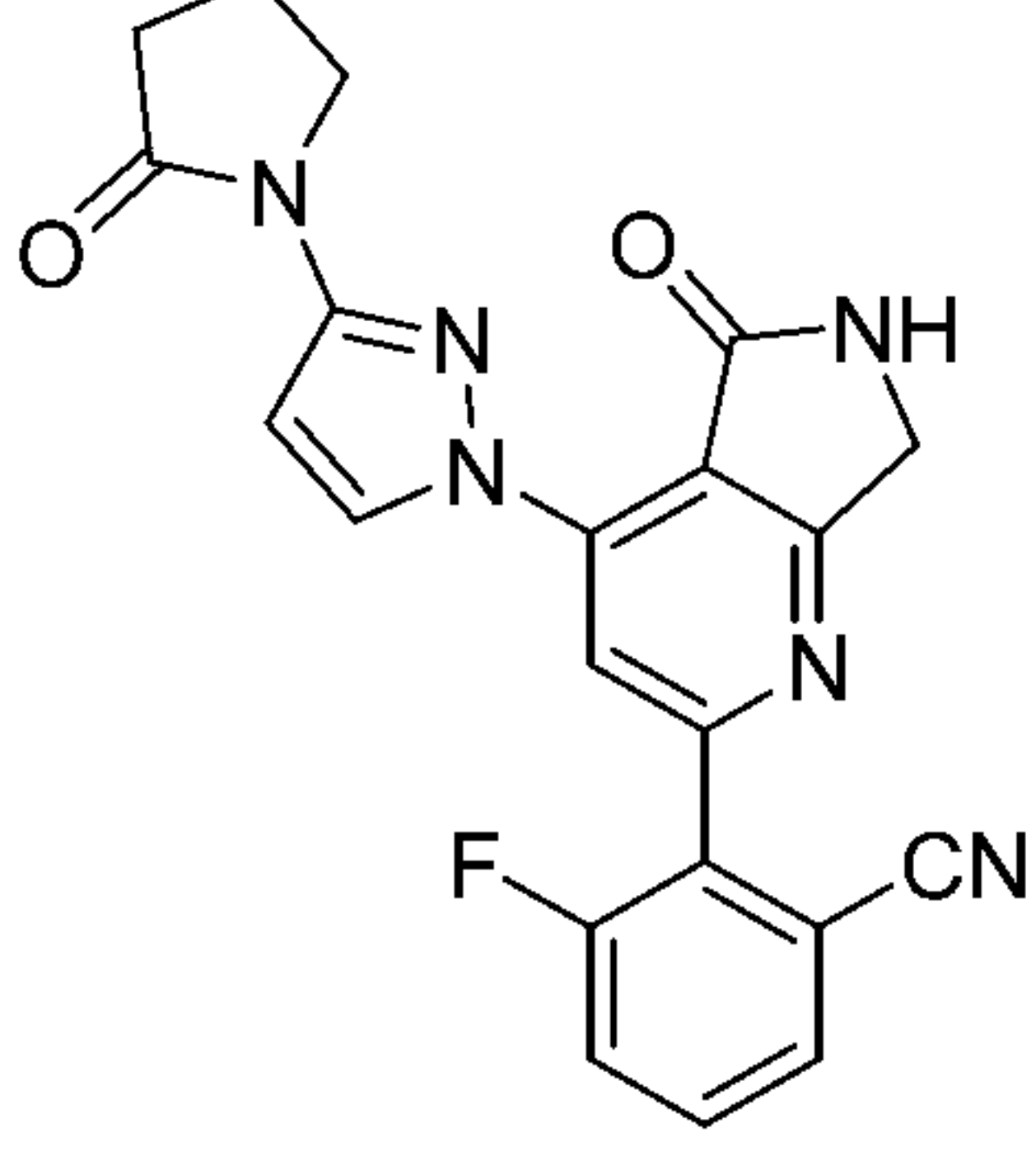
I-116	
I-117	
I-118	
I-119	

I-120	
I-121	
I-122	
I-123	

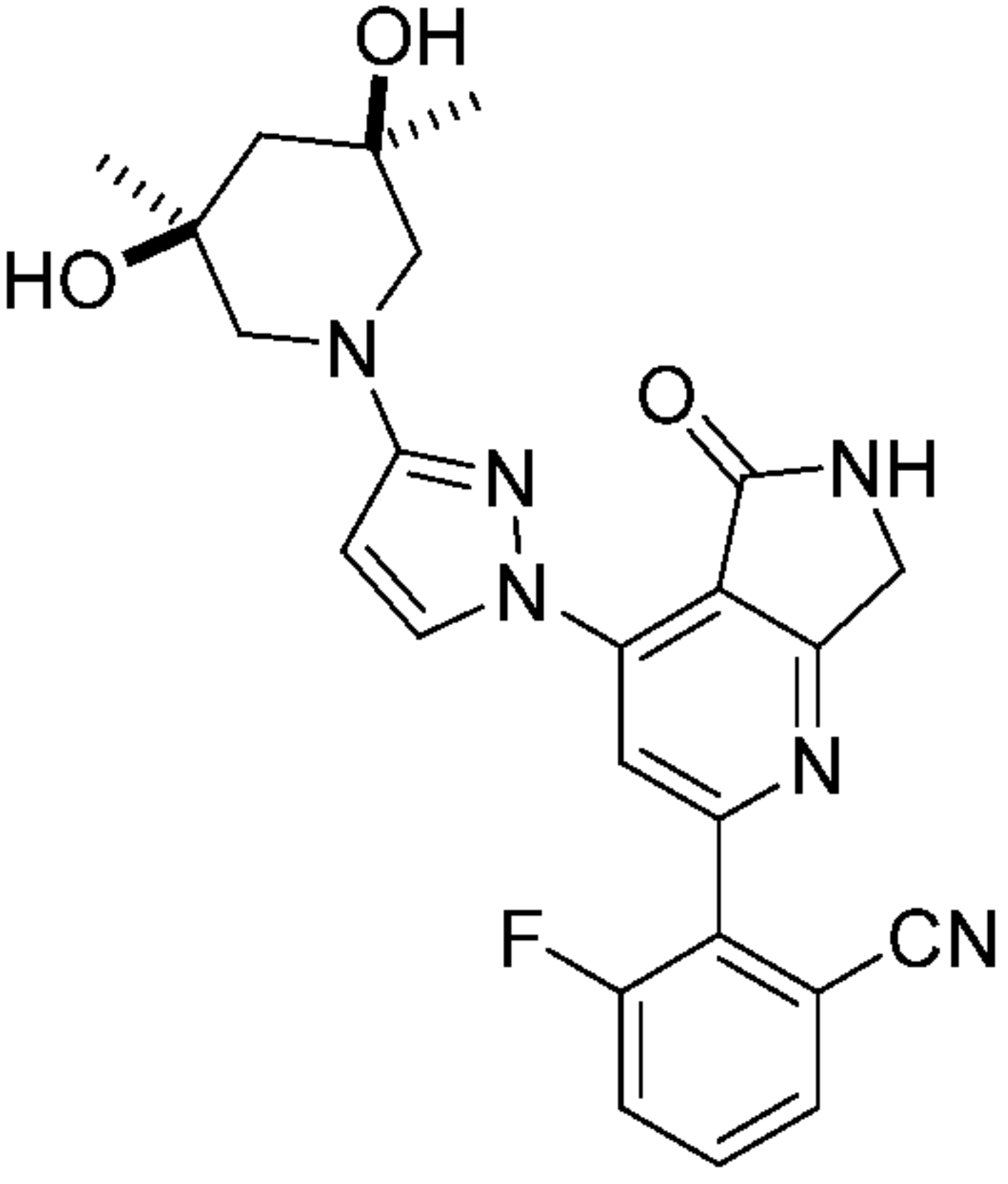
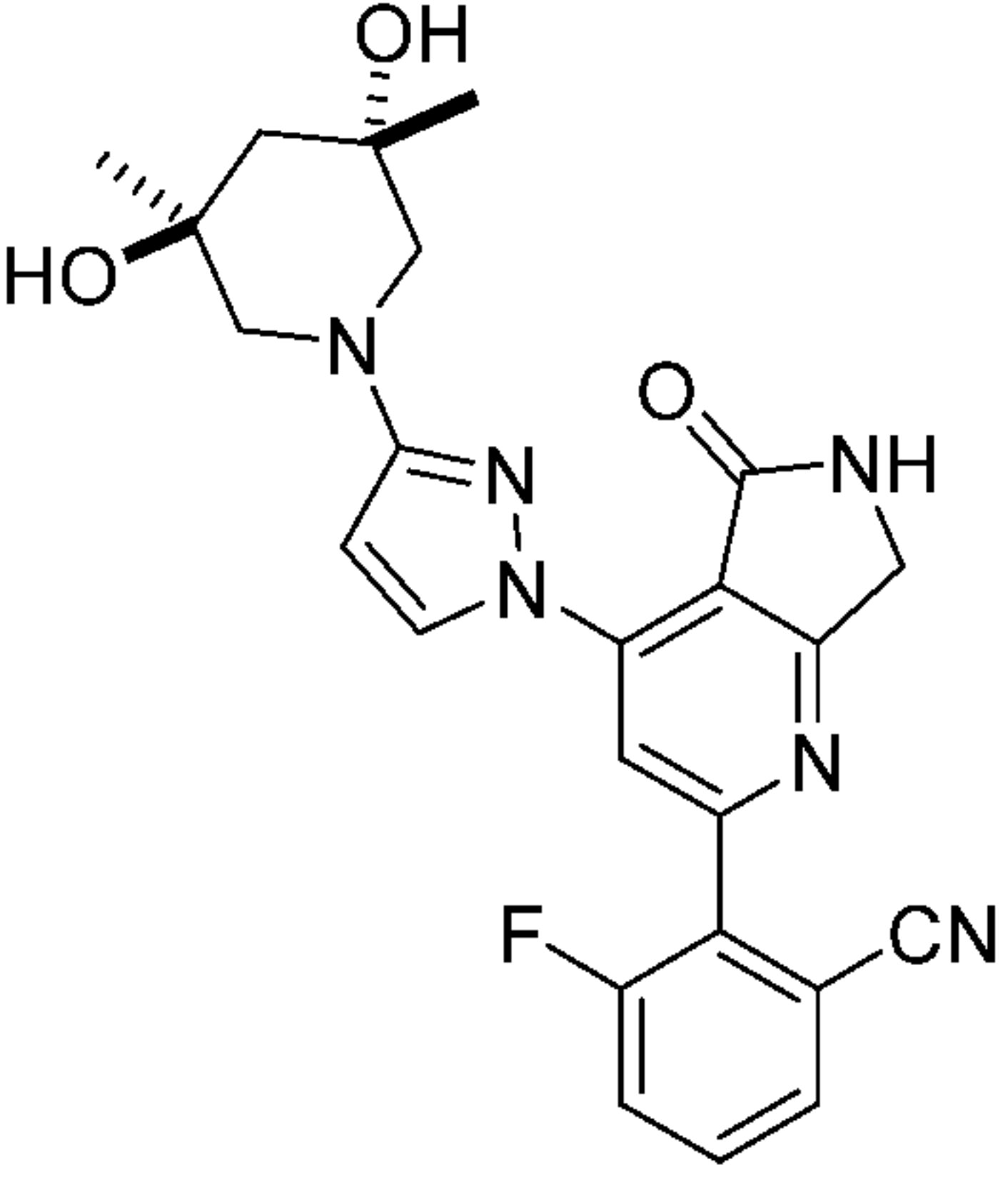
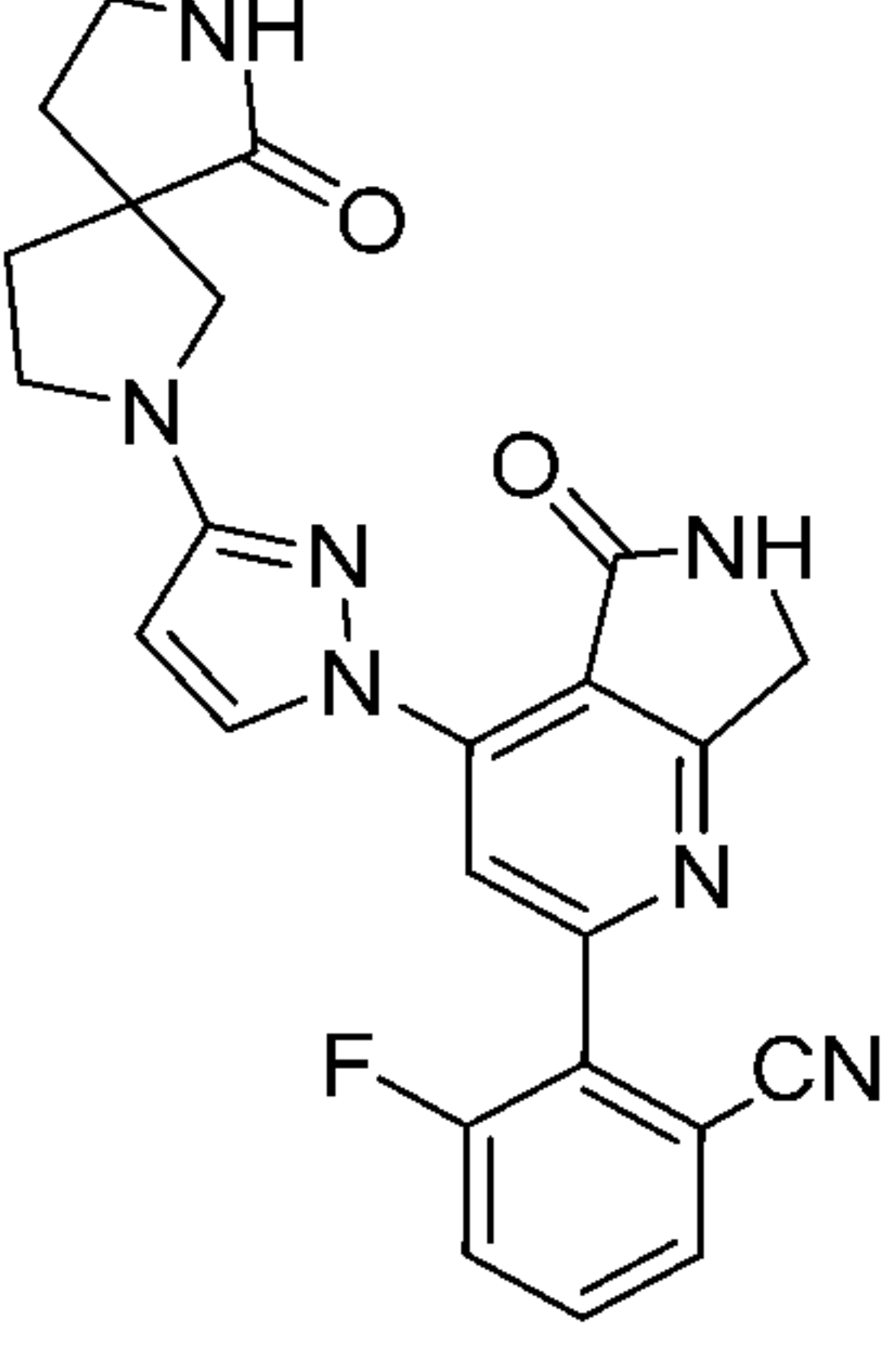
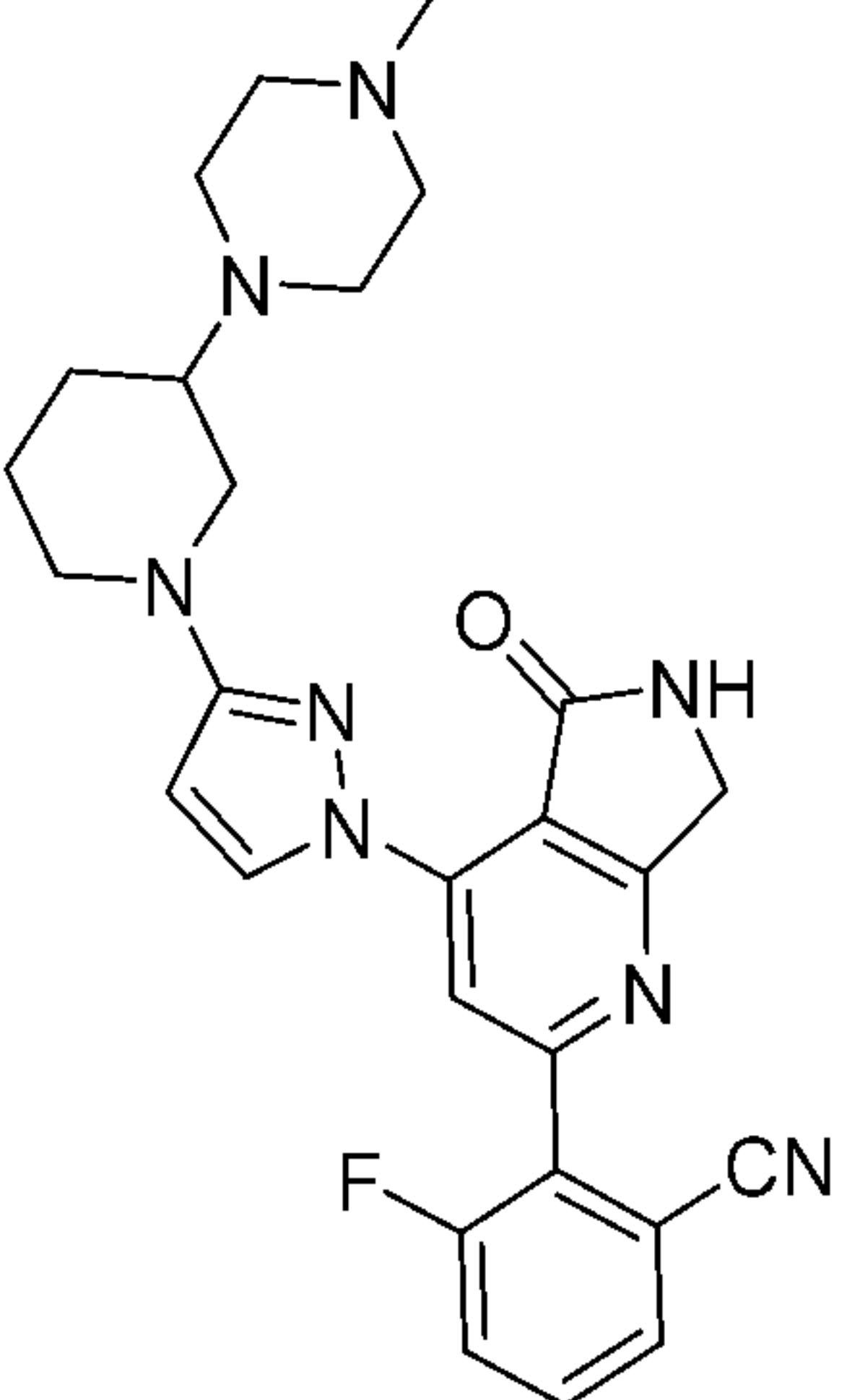
I-124	
I-125	
I-126	
I-127	

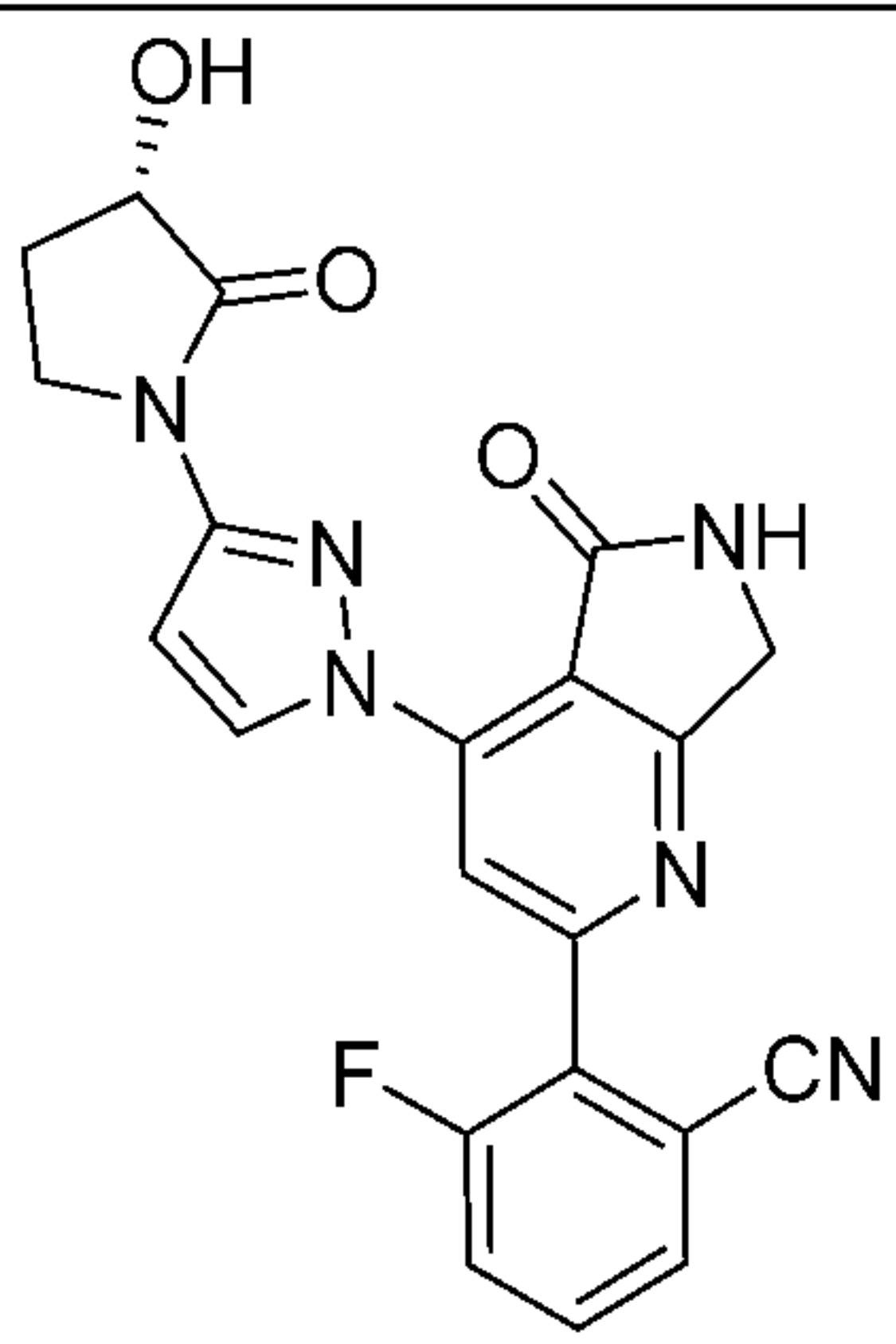
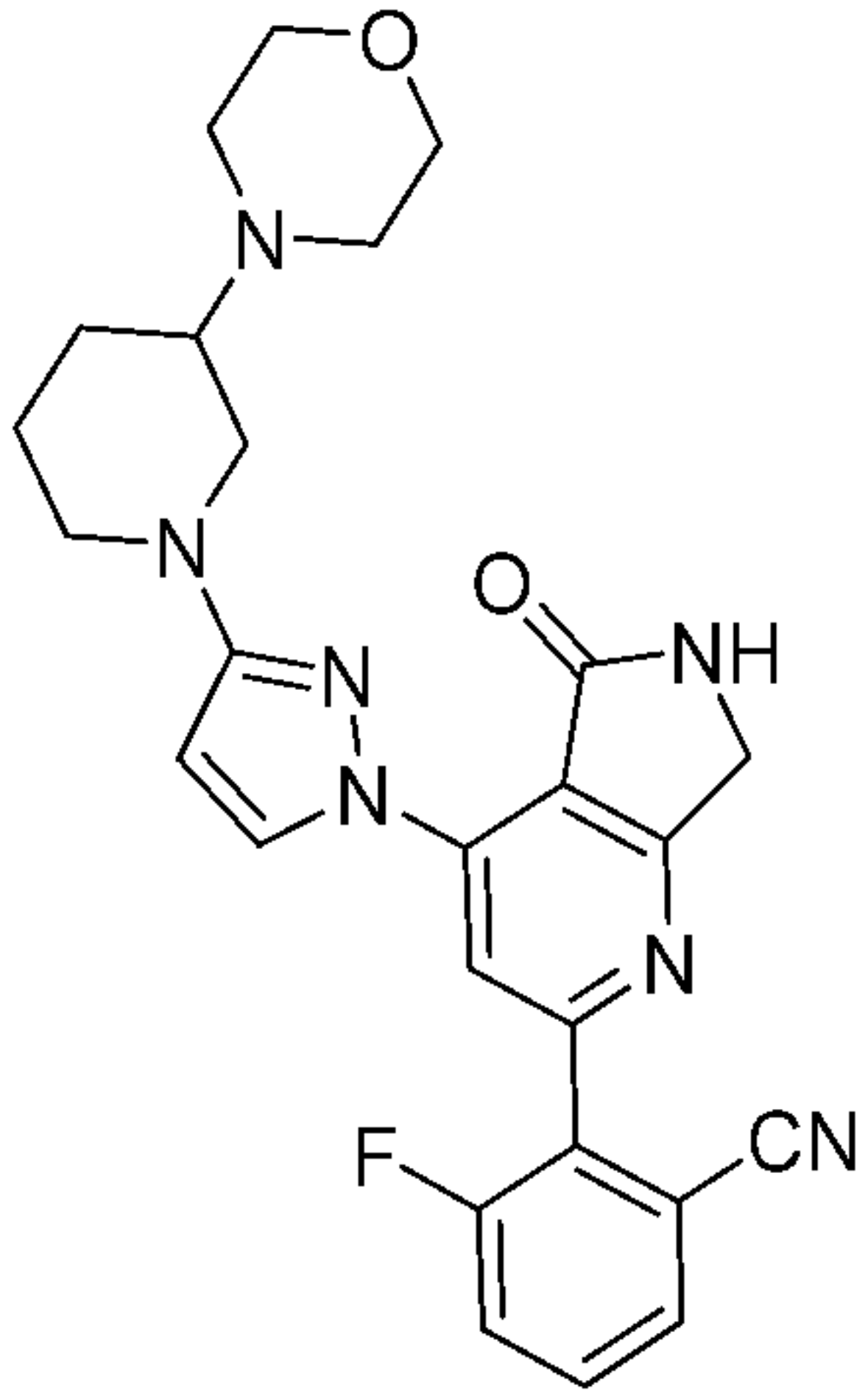
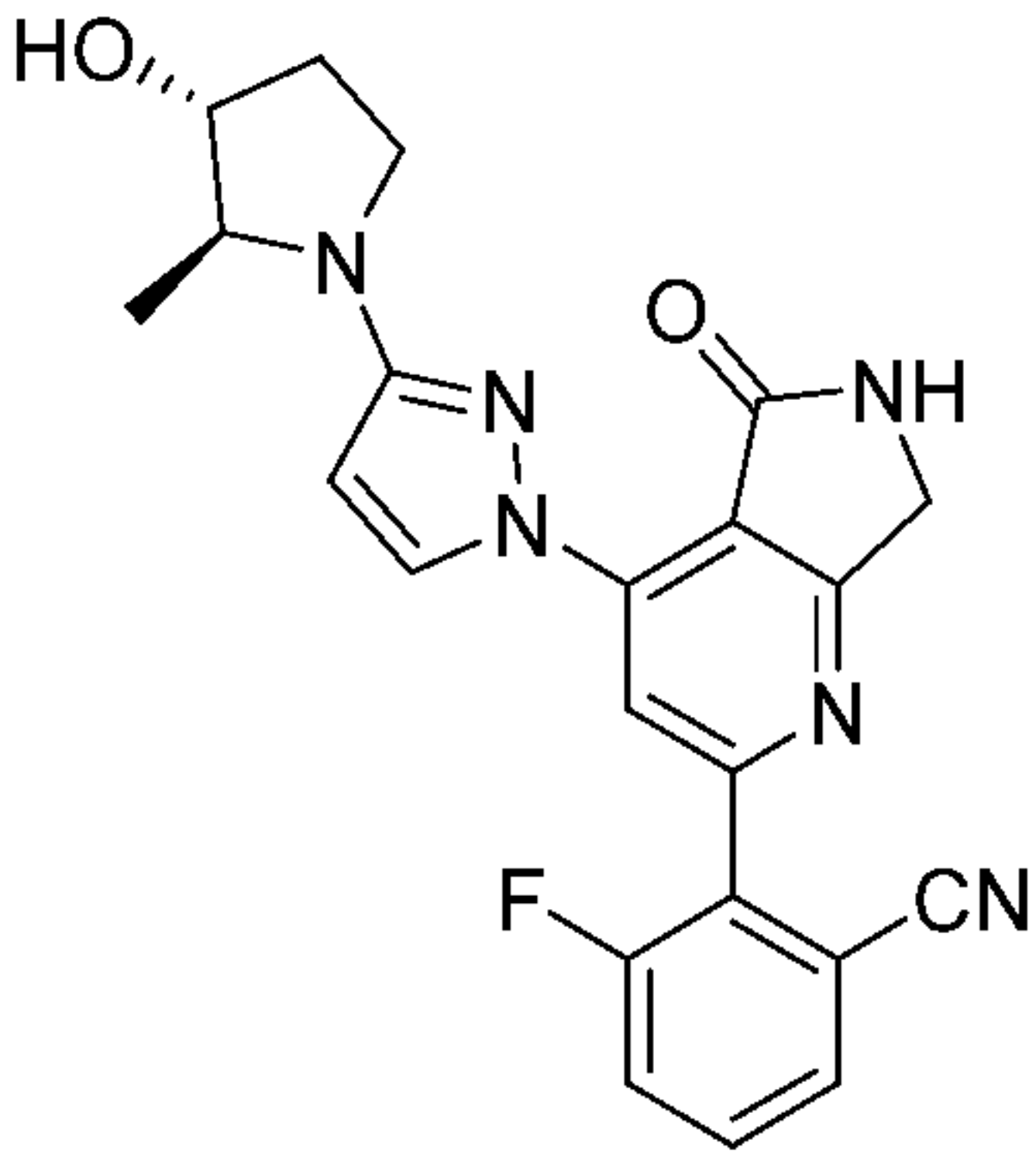
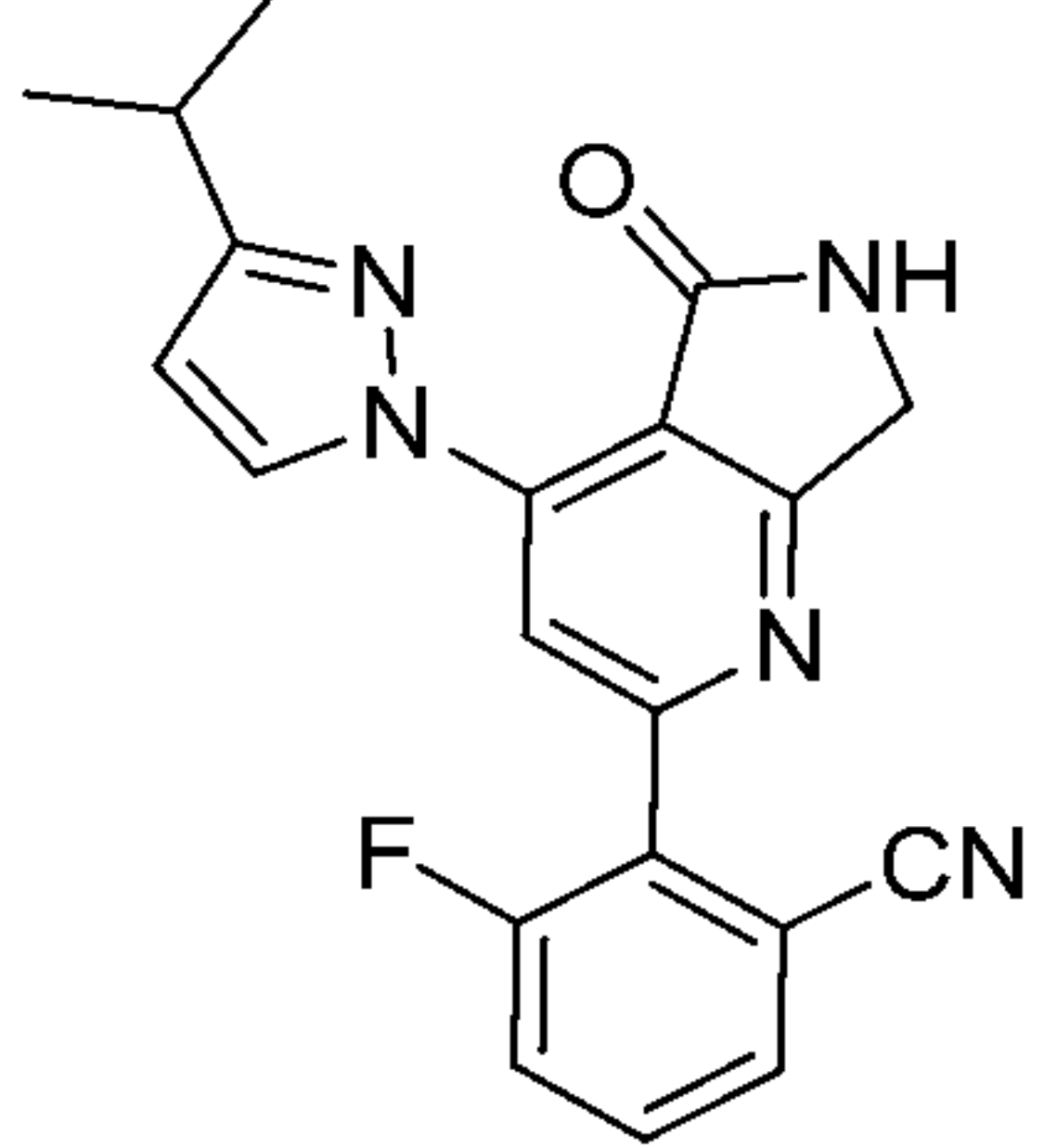
I-128	
I-129	
I-130	
I-131	

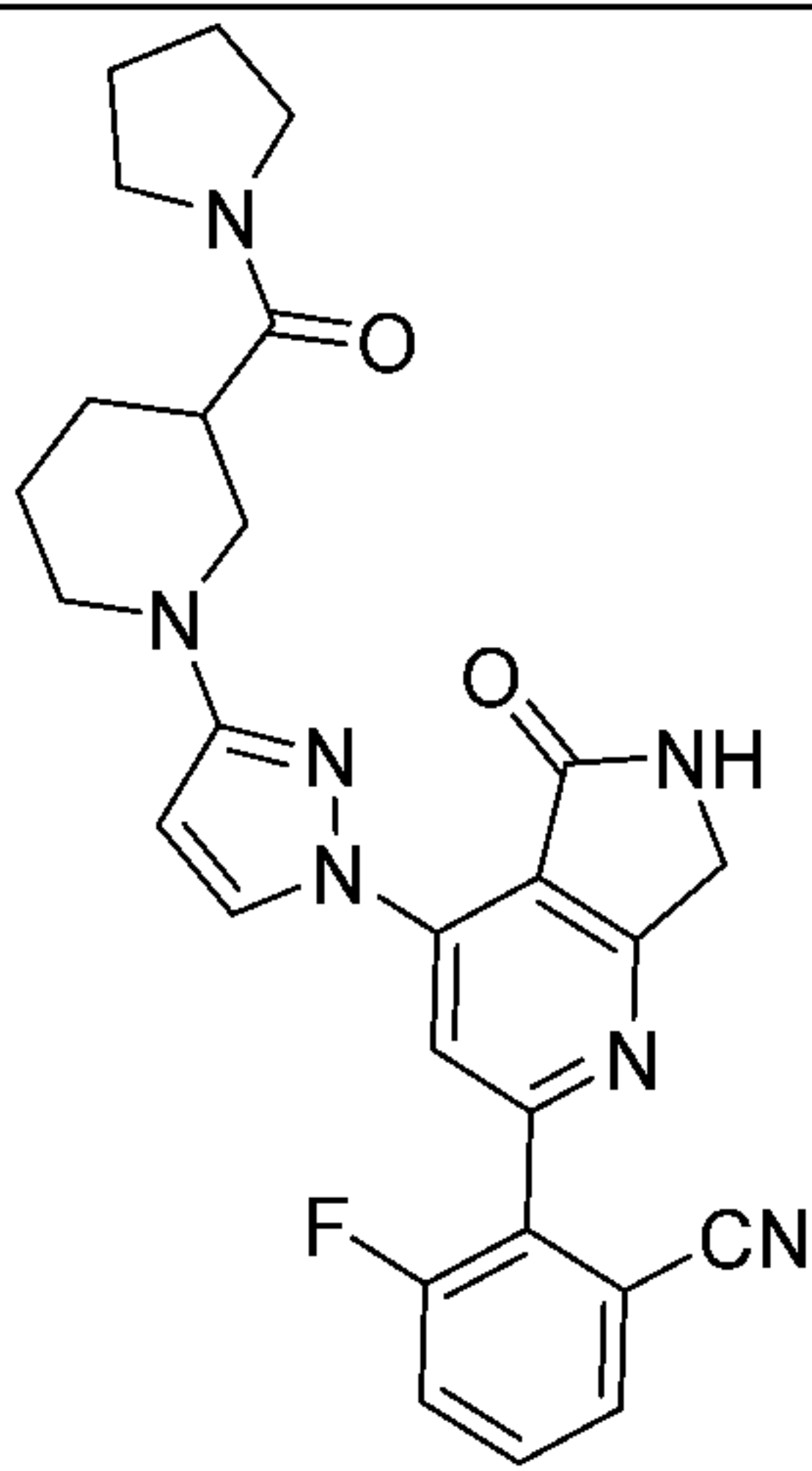
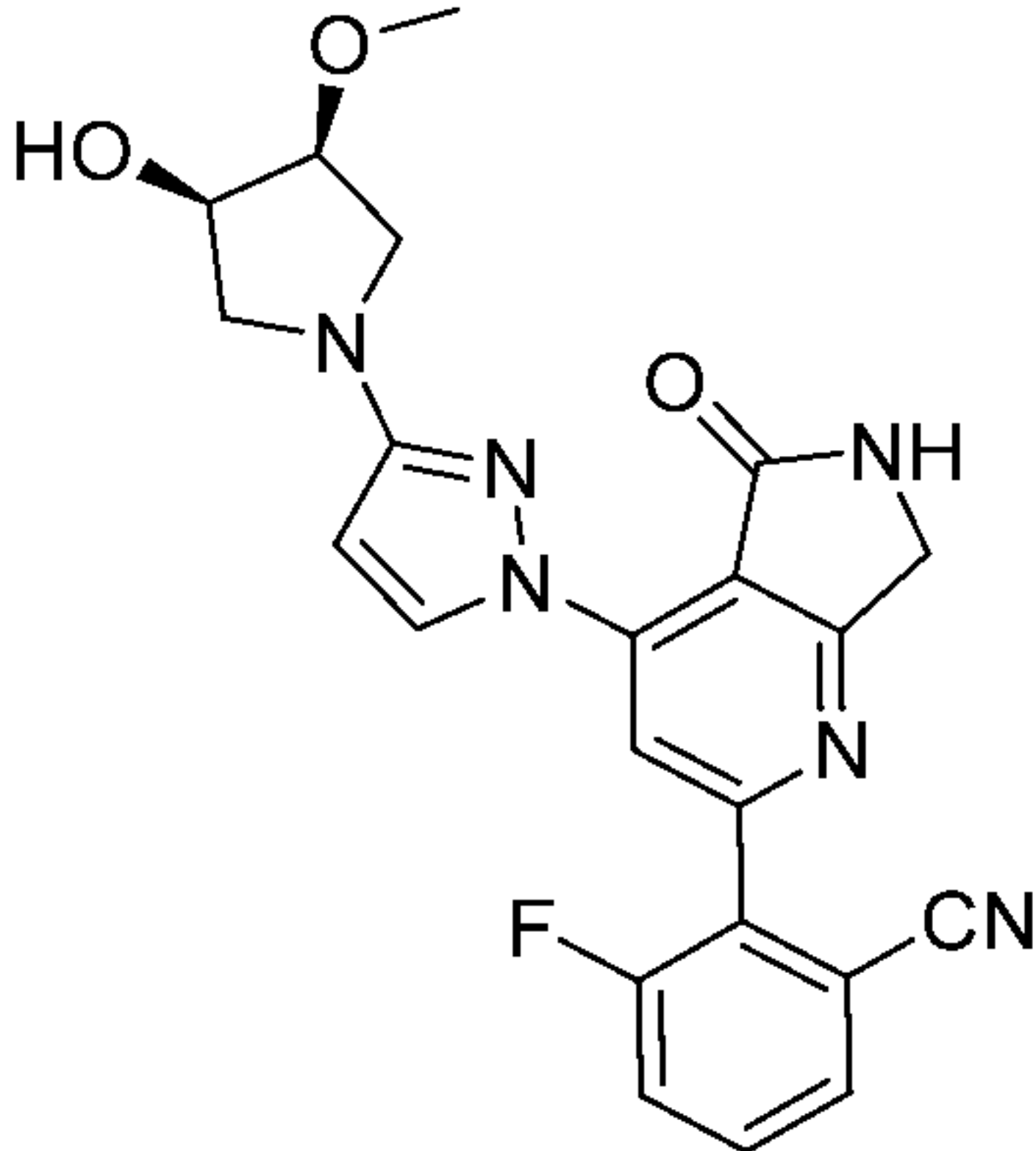
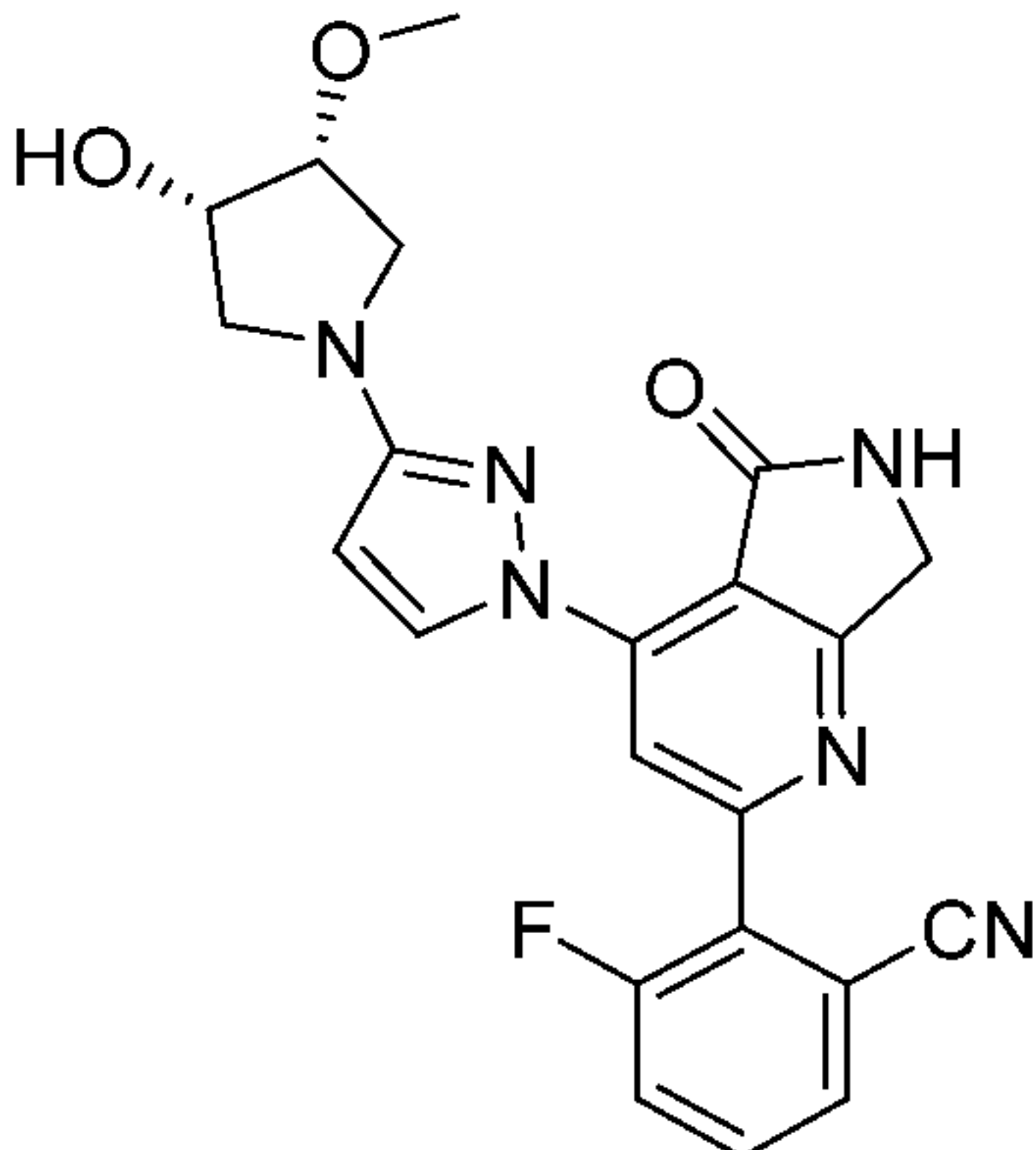
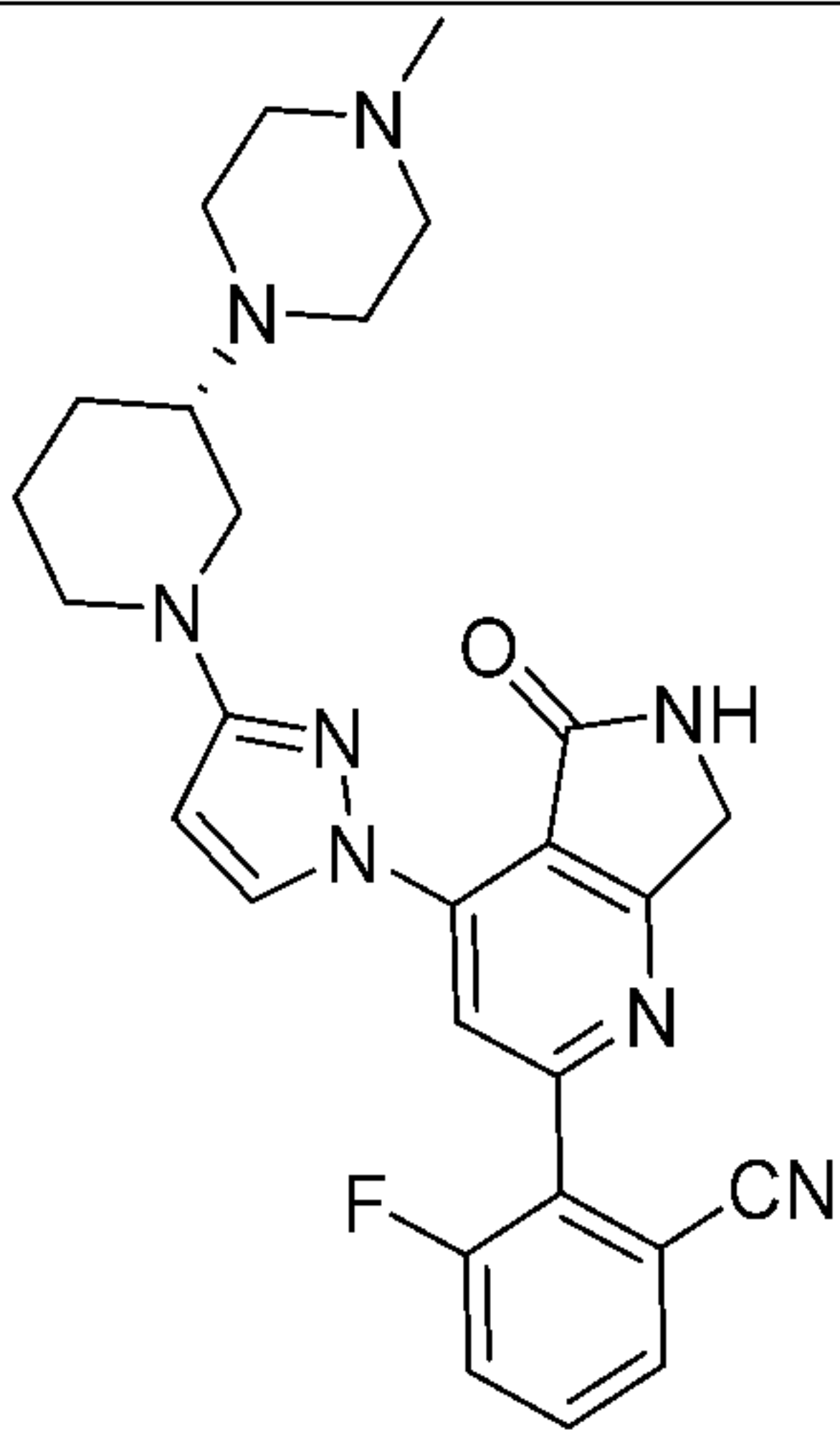
I-132	
I-133	
I-134	
I-135	

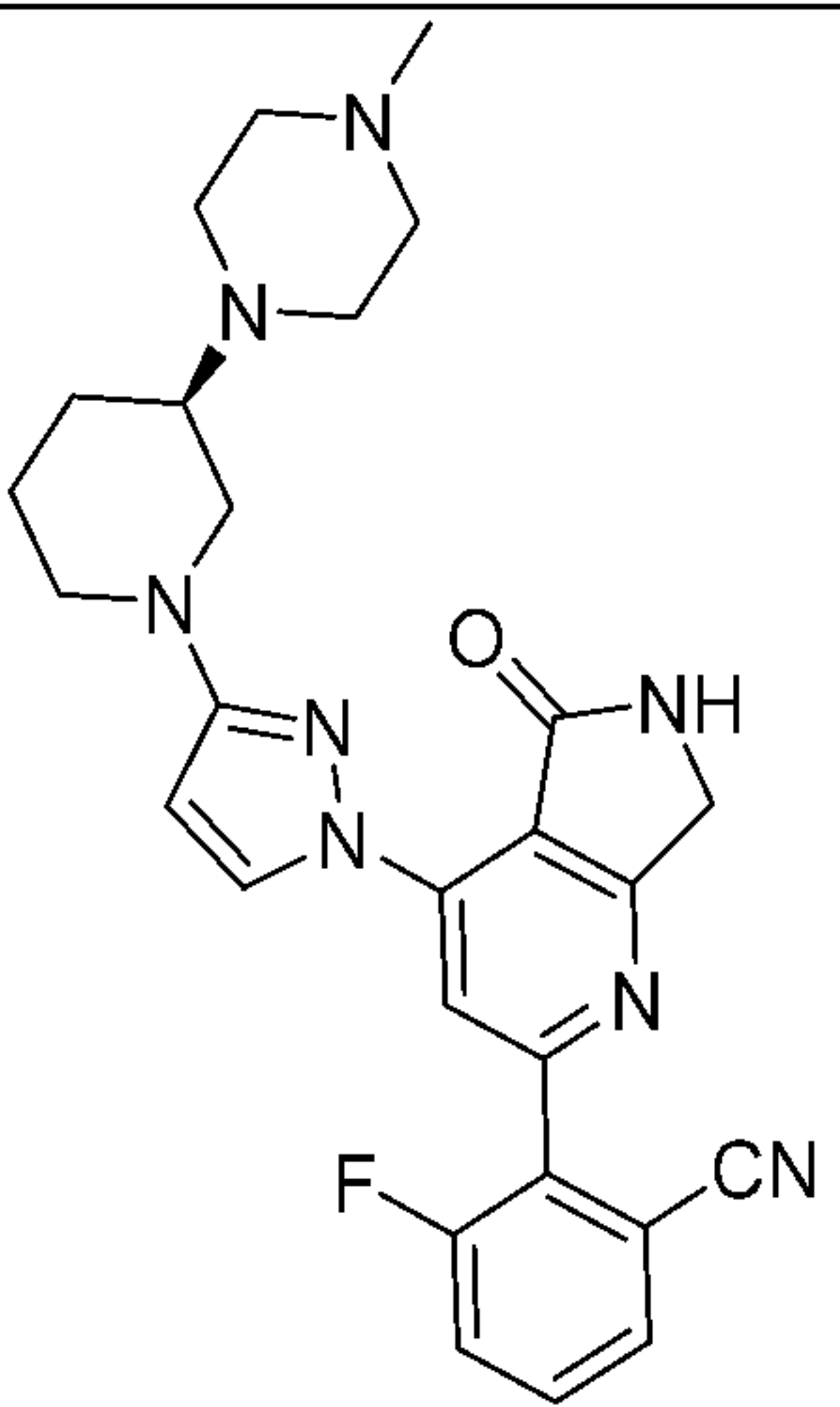
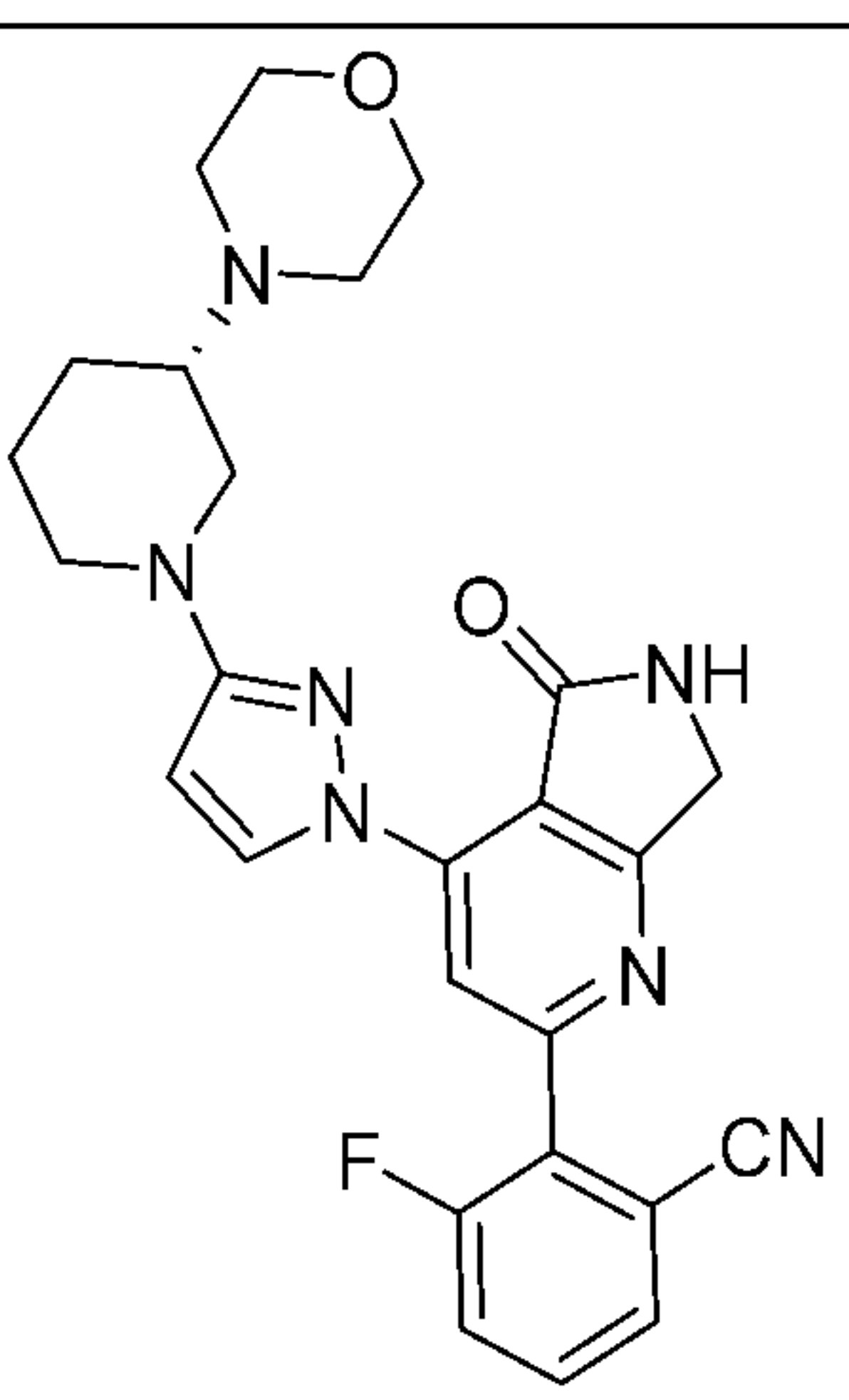
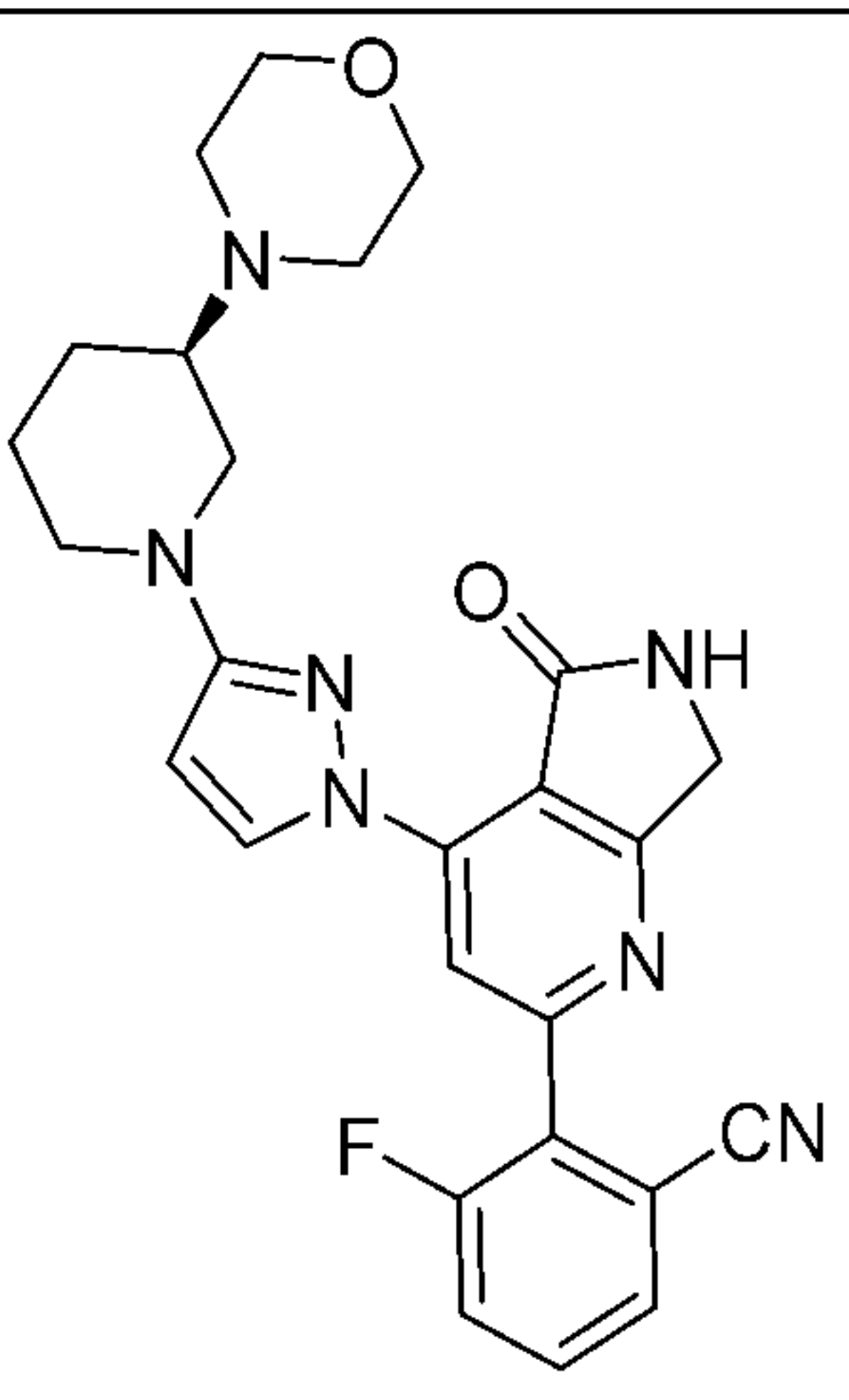
I-136	
I-137	
I-138	
I-139	

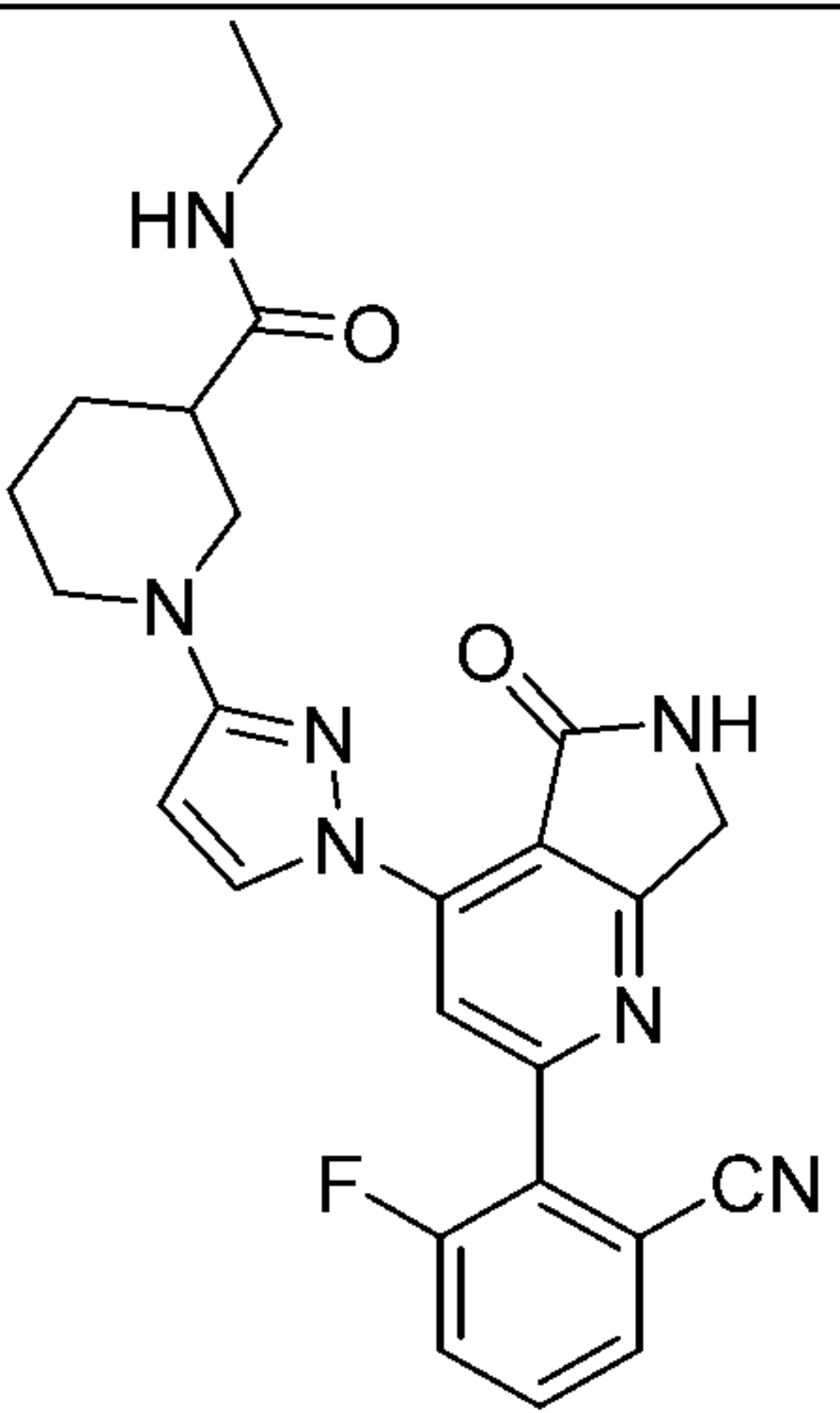
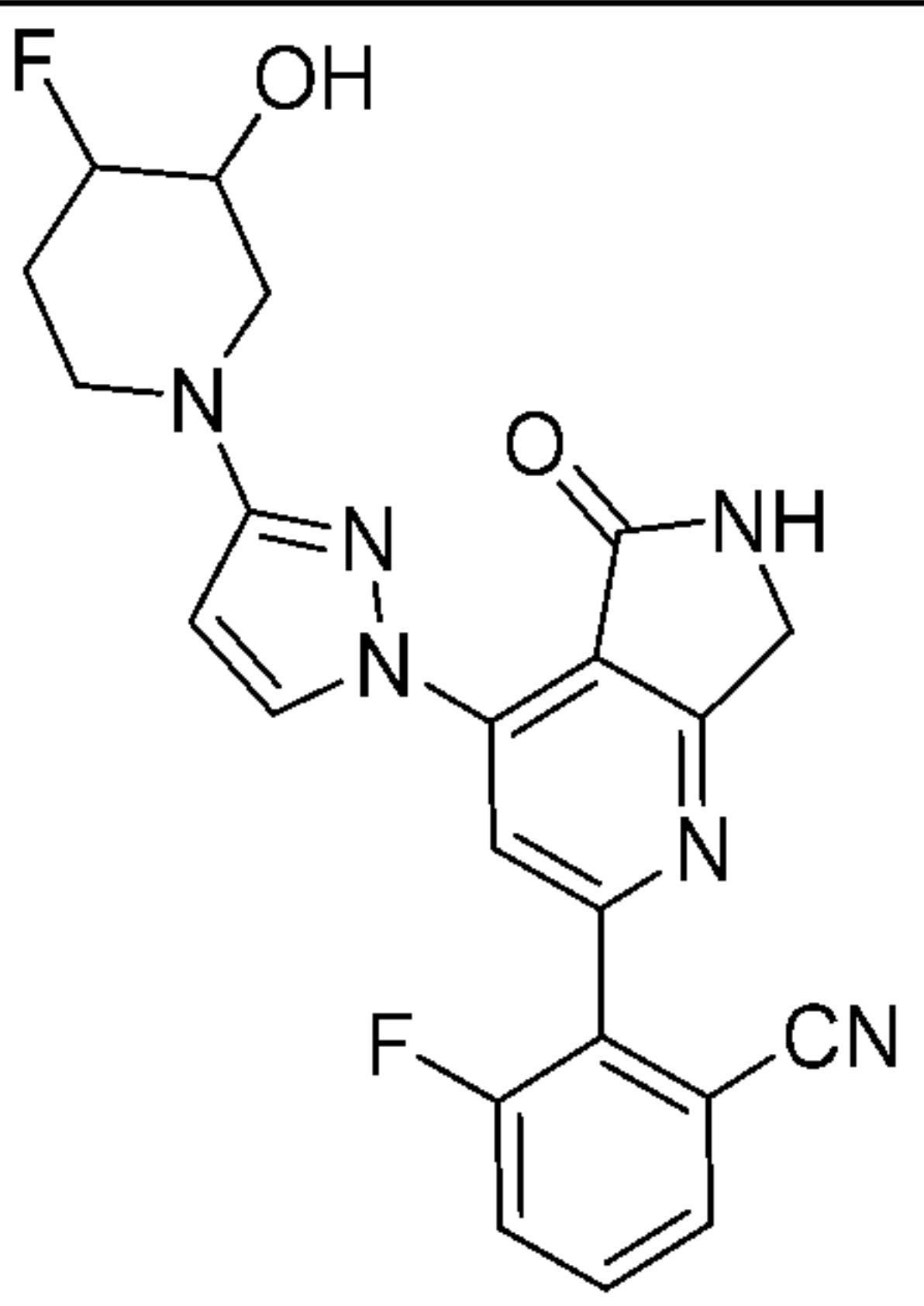
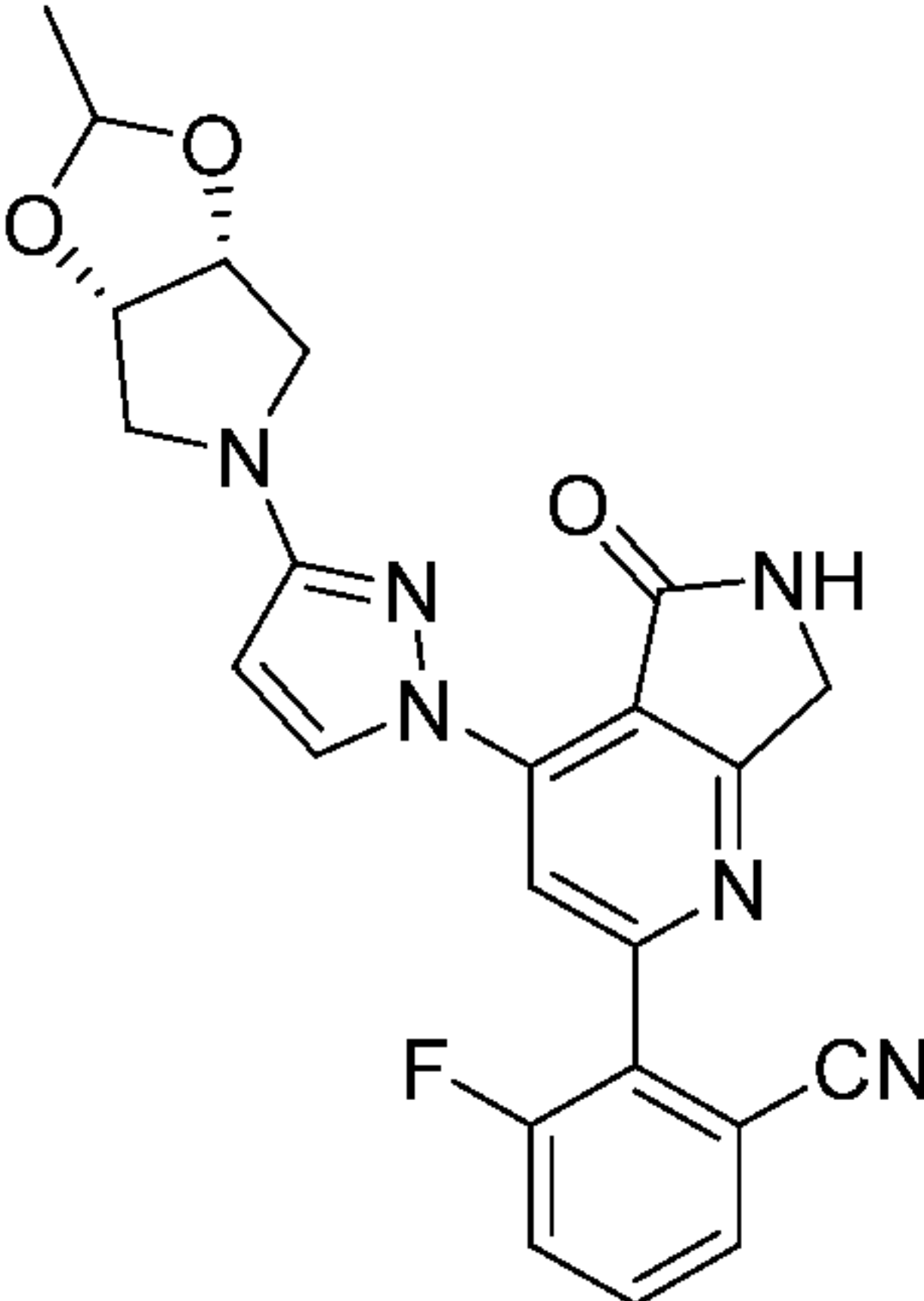
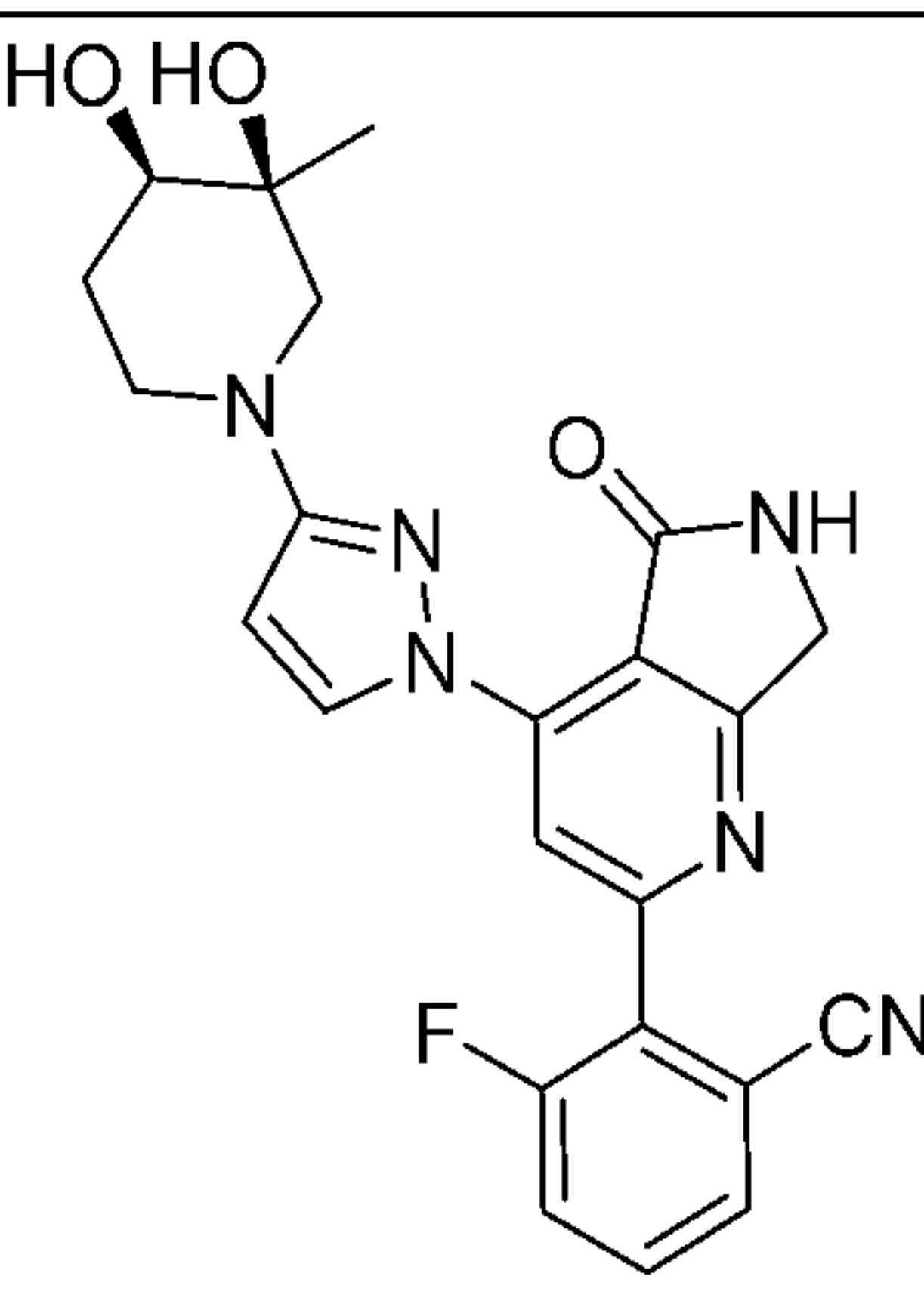
I-140	
I-141	
I-142	
I-143	

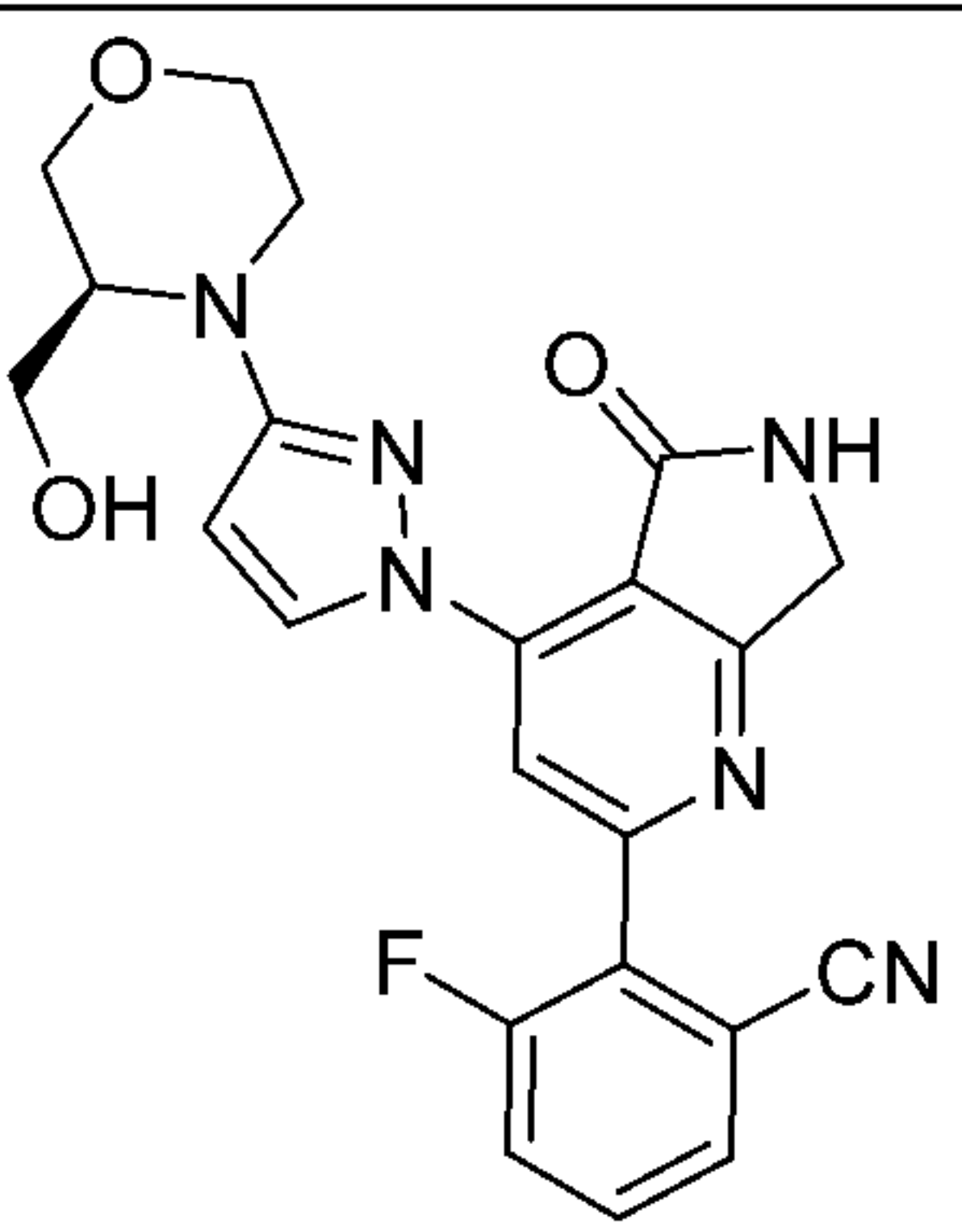
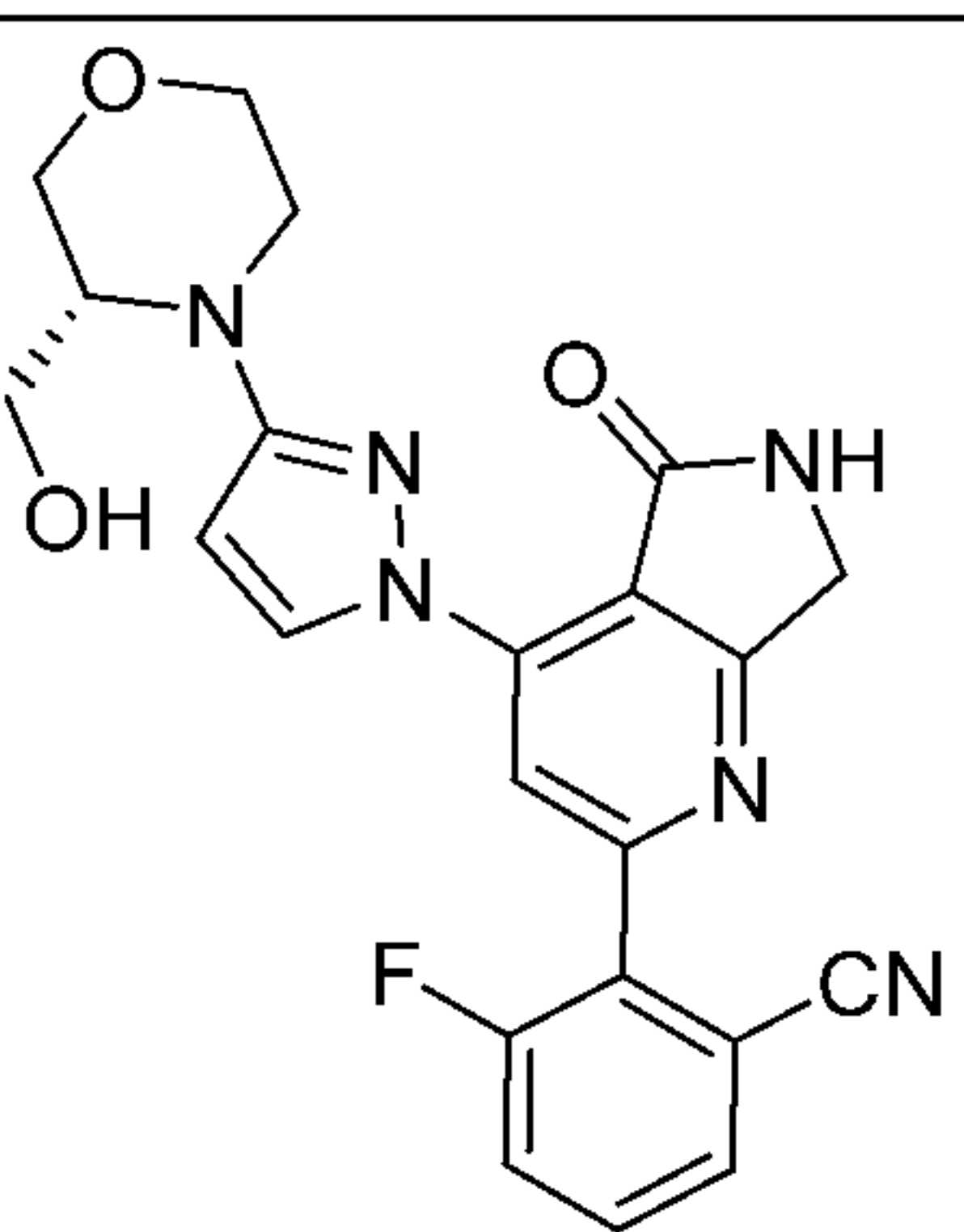
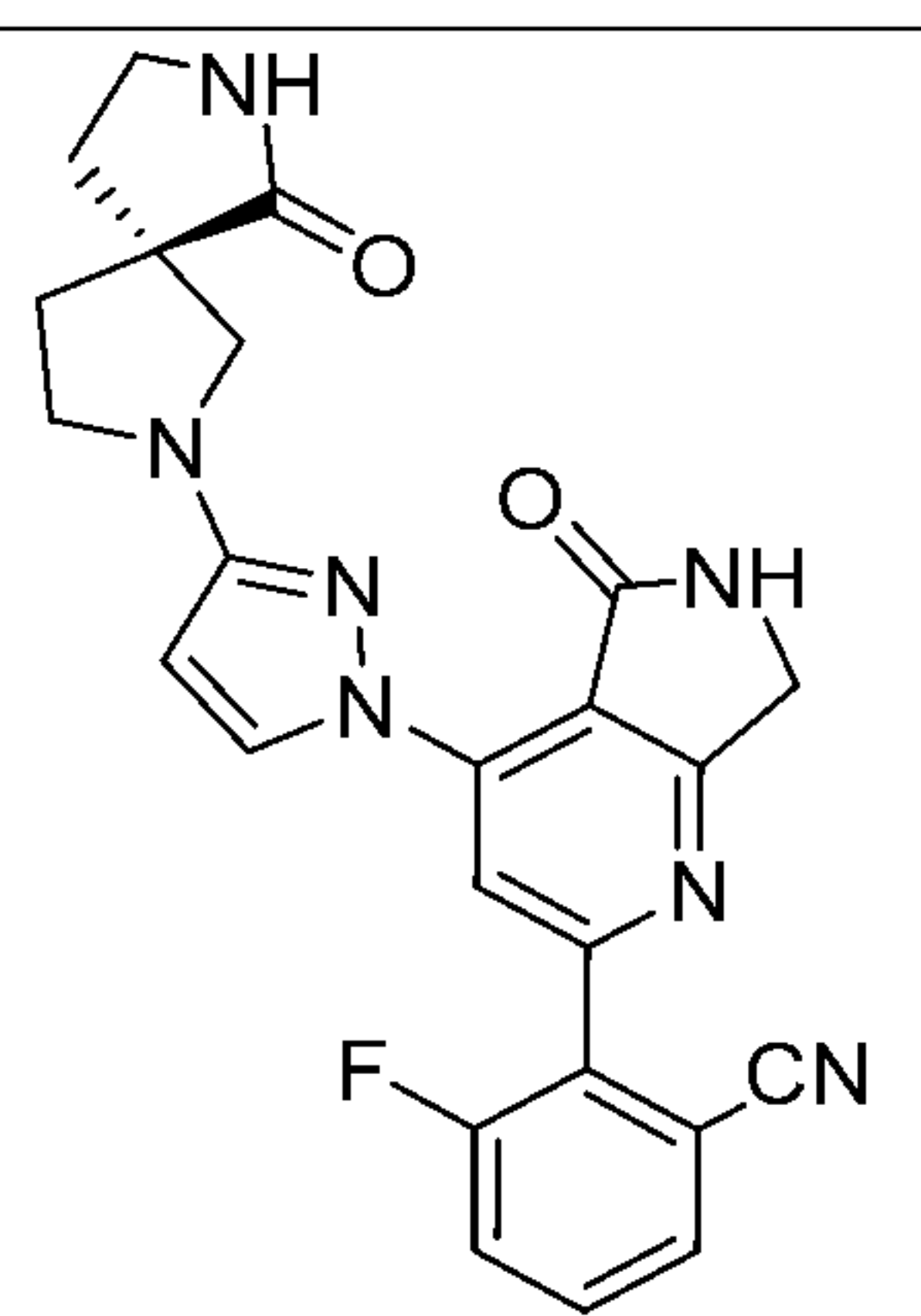
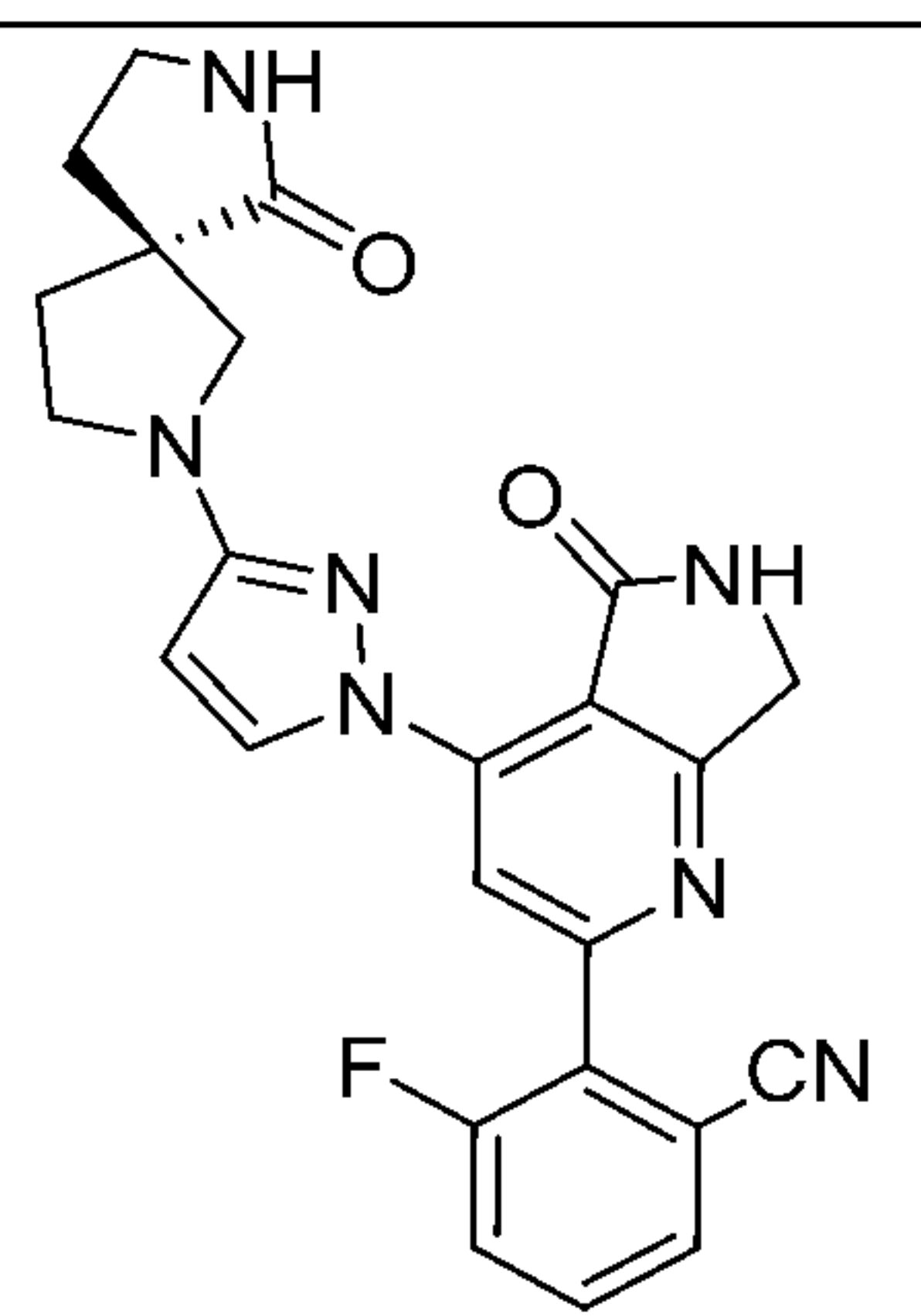
I-144	
I-145	
I-146	
I-147	

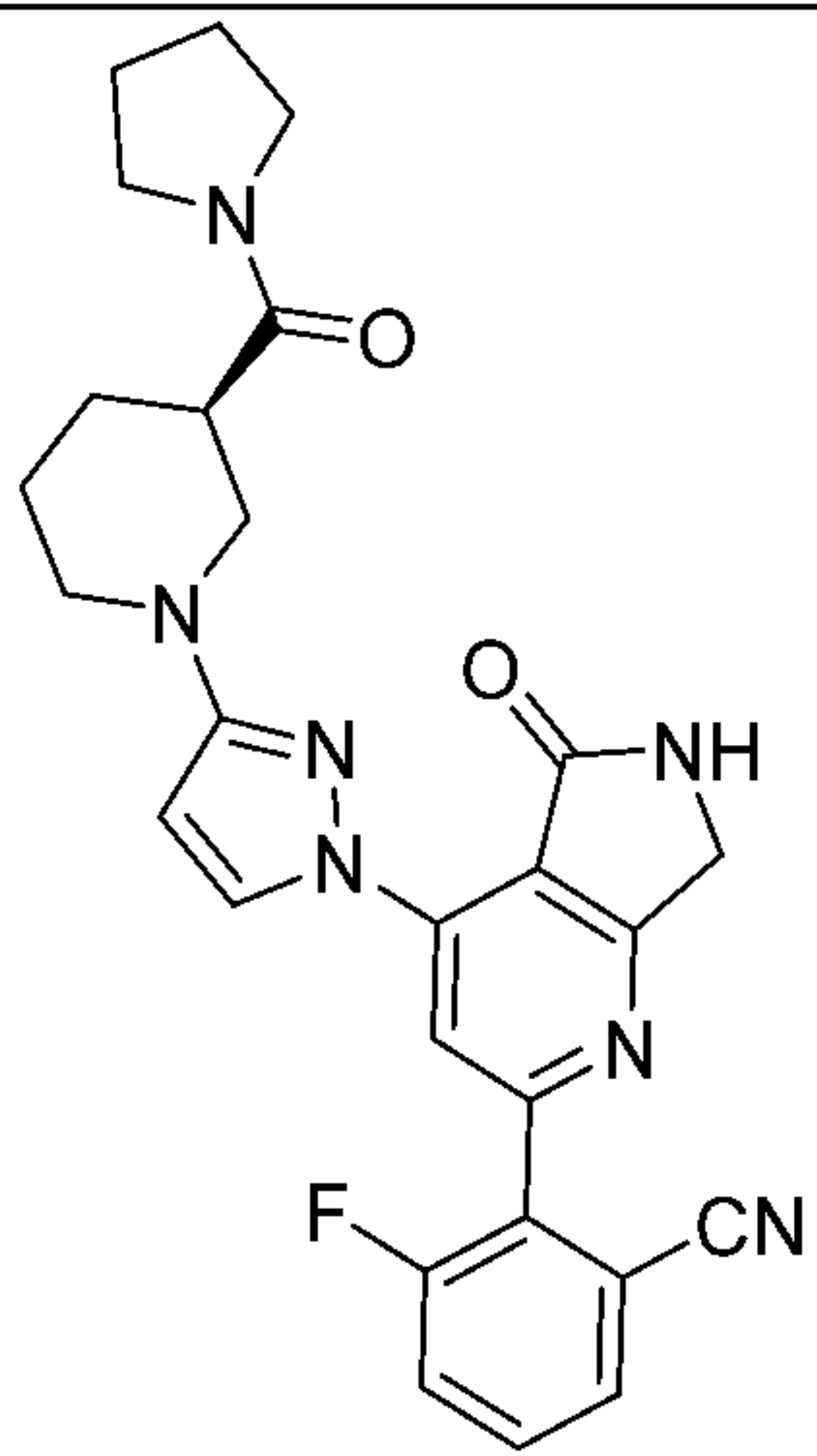
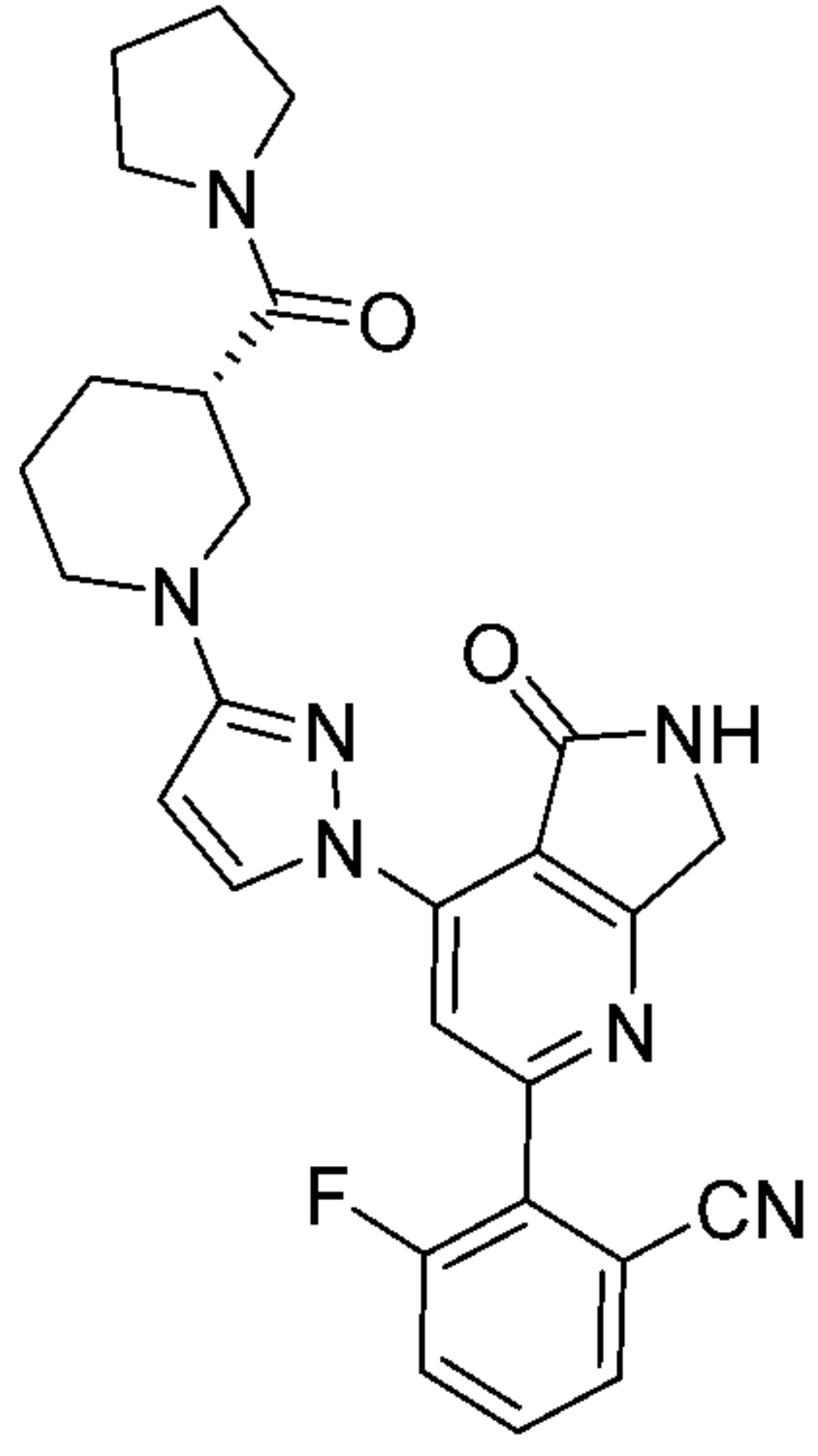
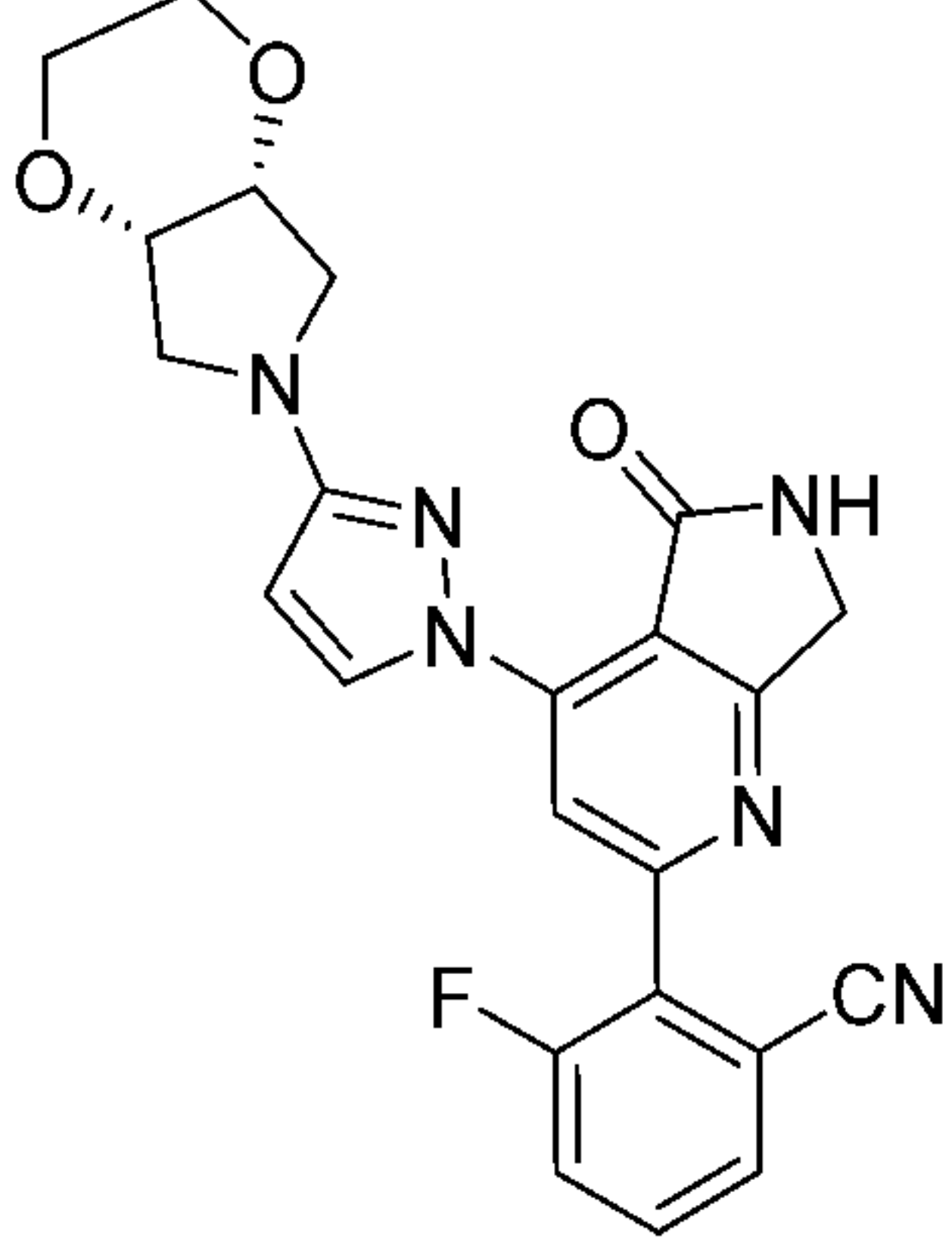
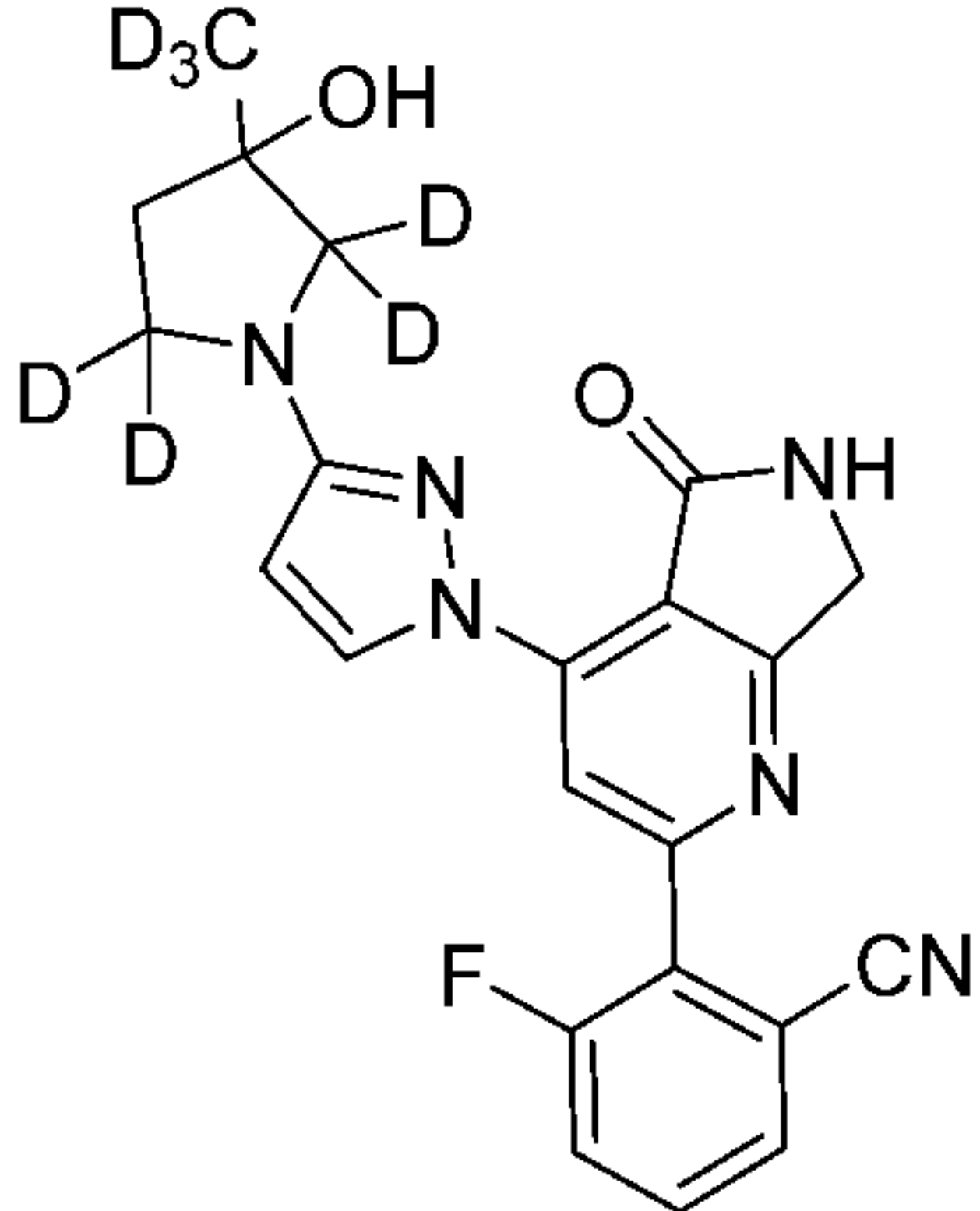
I-148	
I-149	
I-150	
I-151	

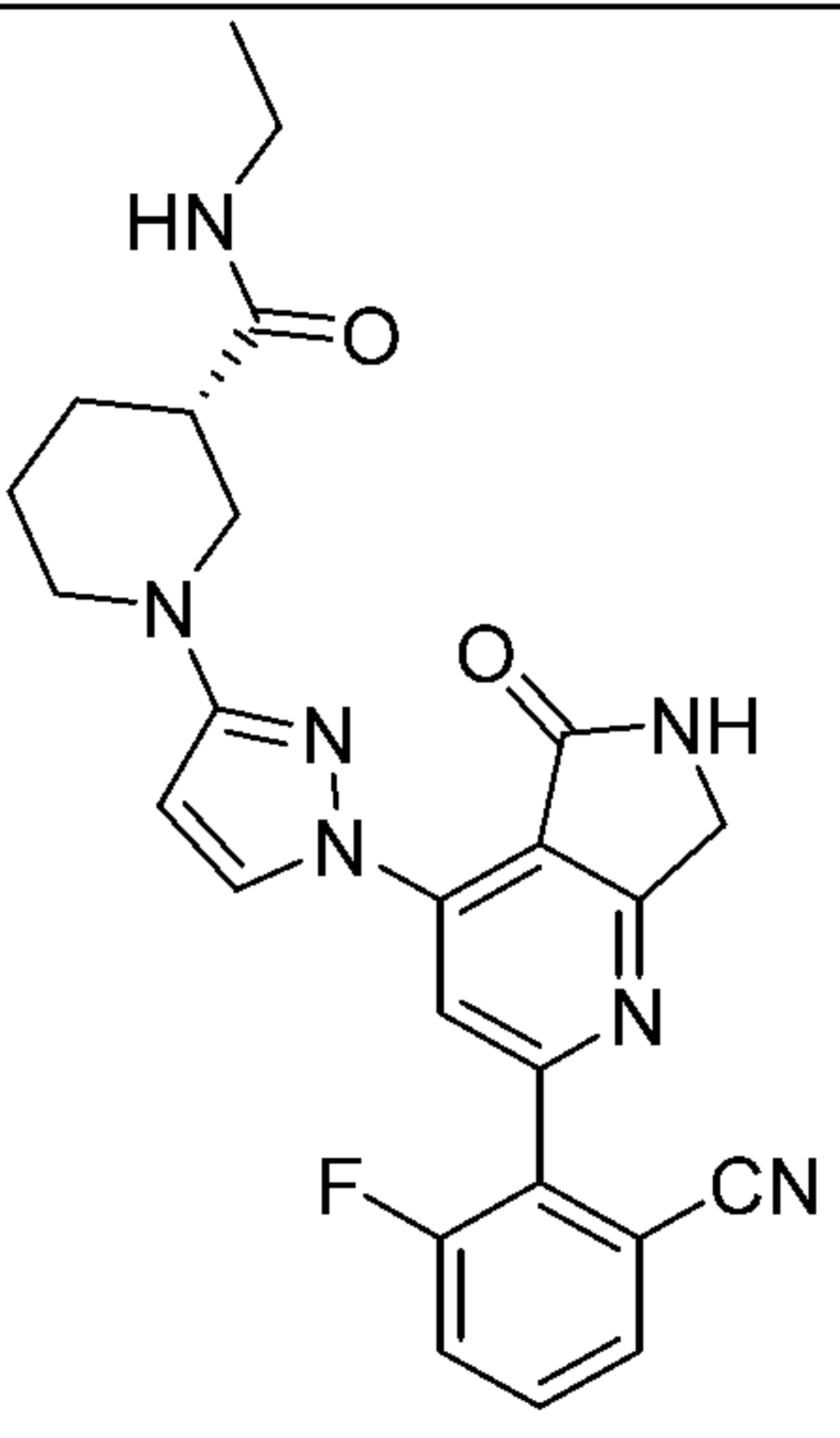
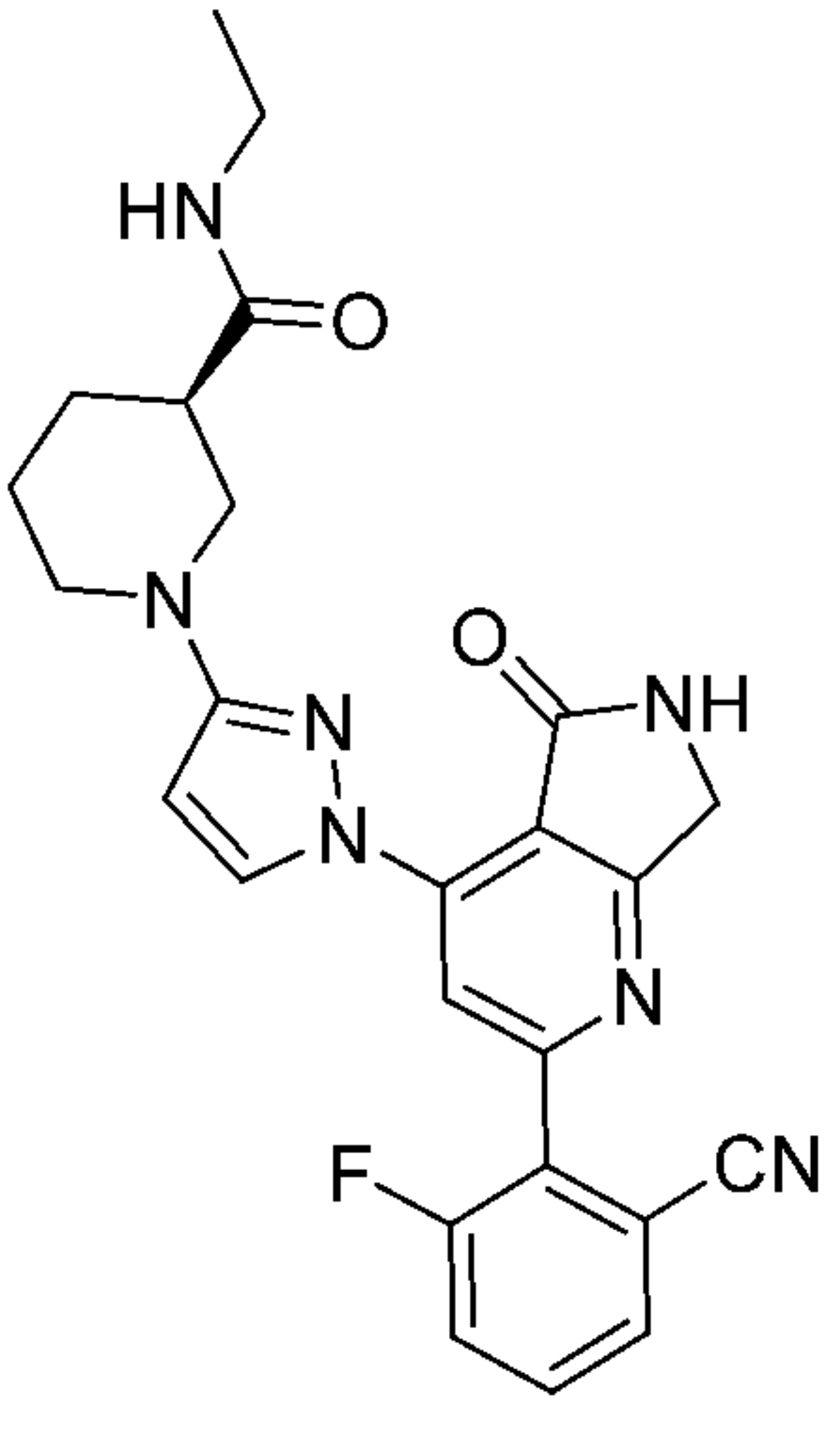
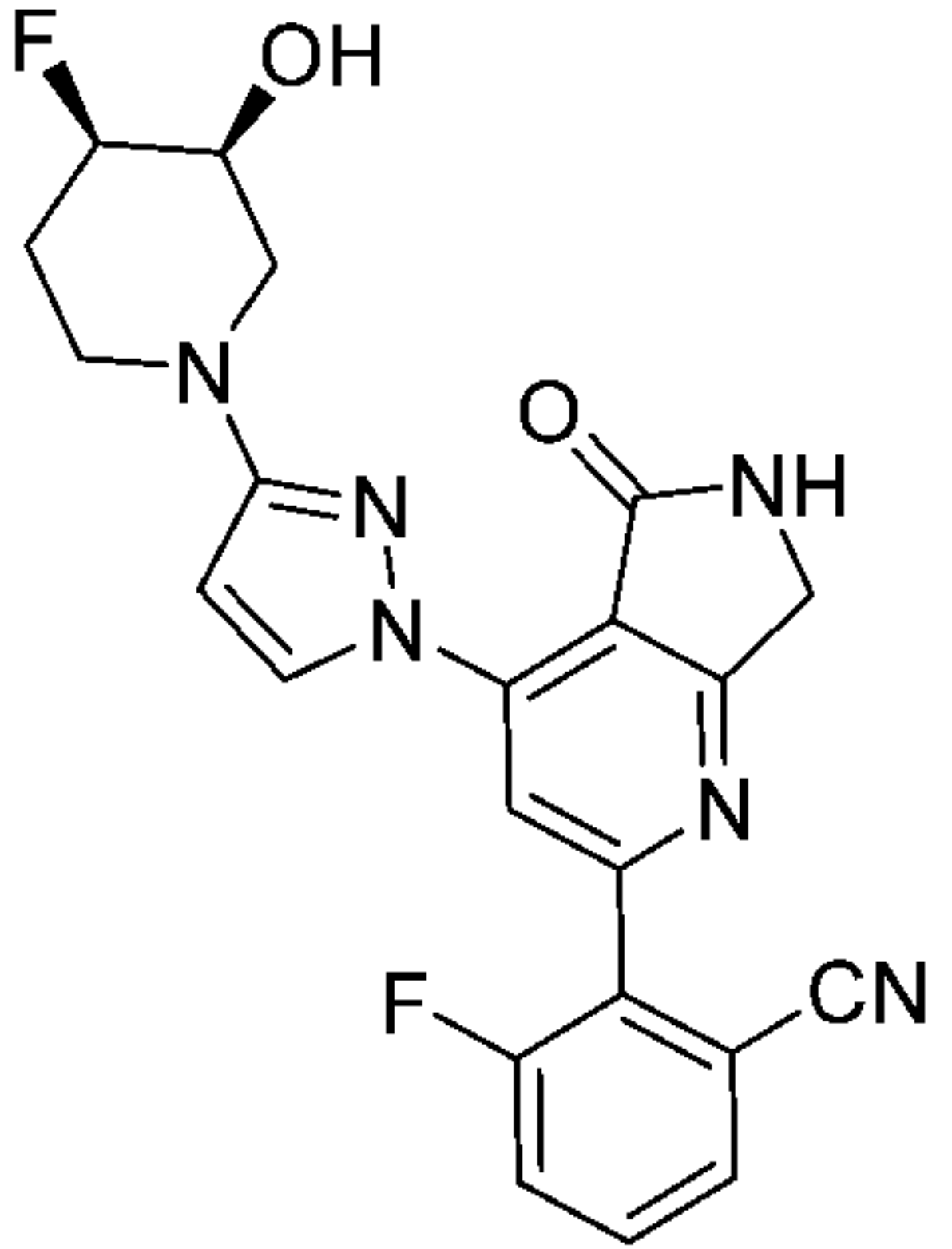
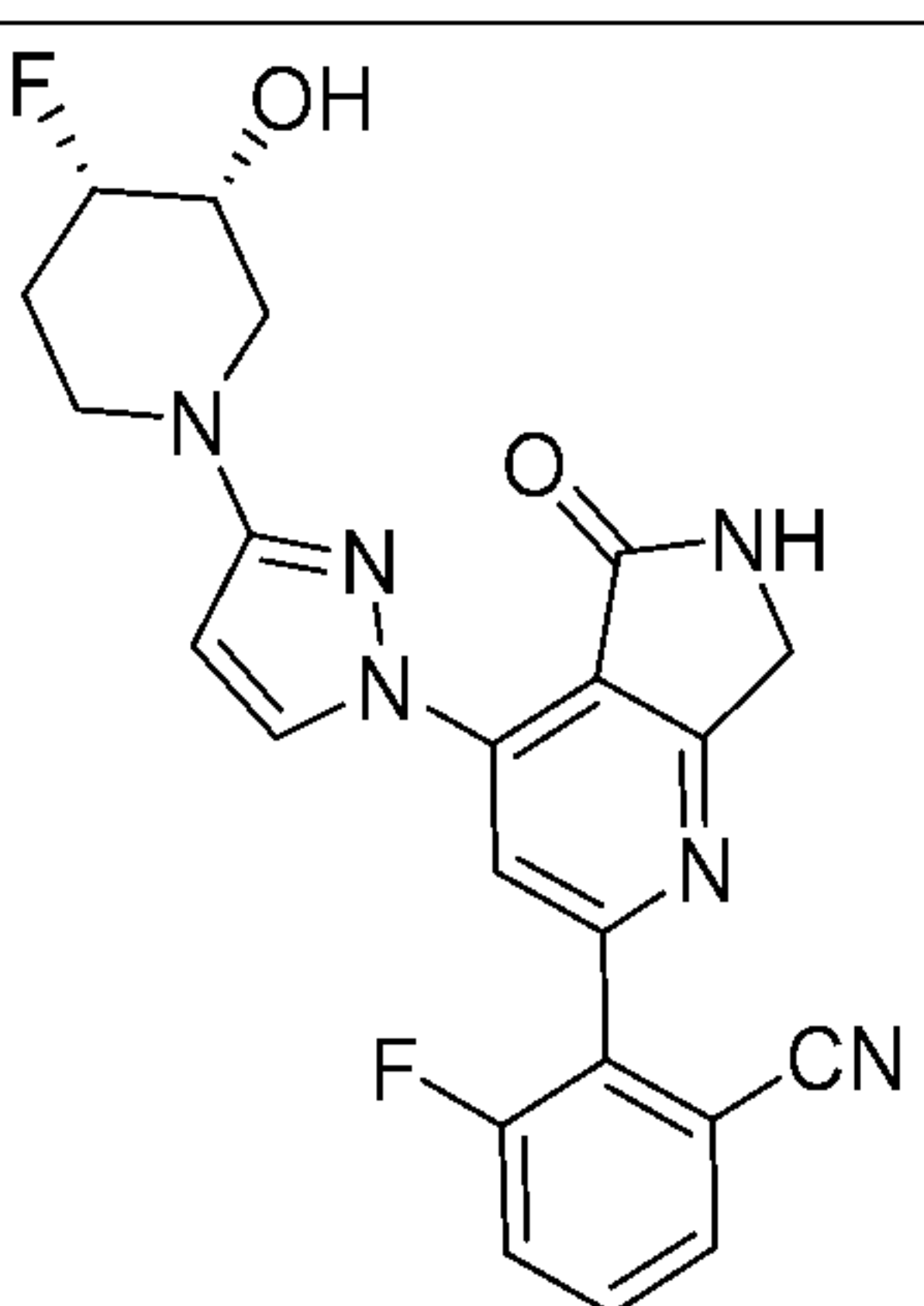
I-152	
I-153	
I-154	
I-155	

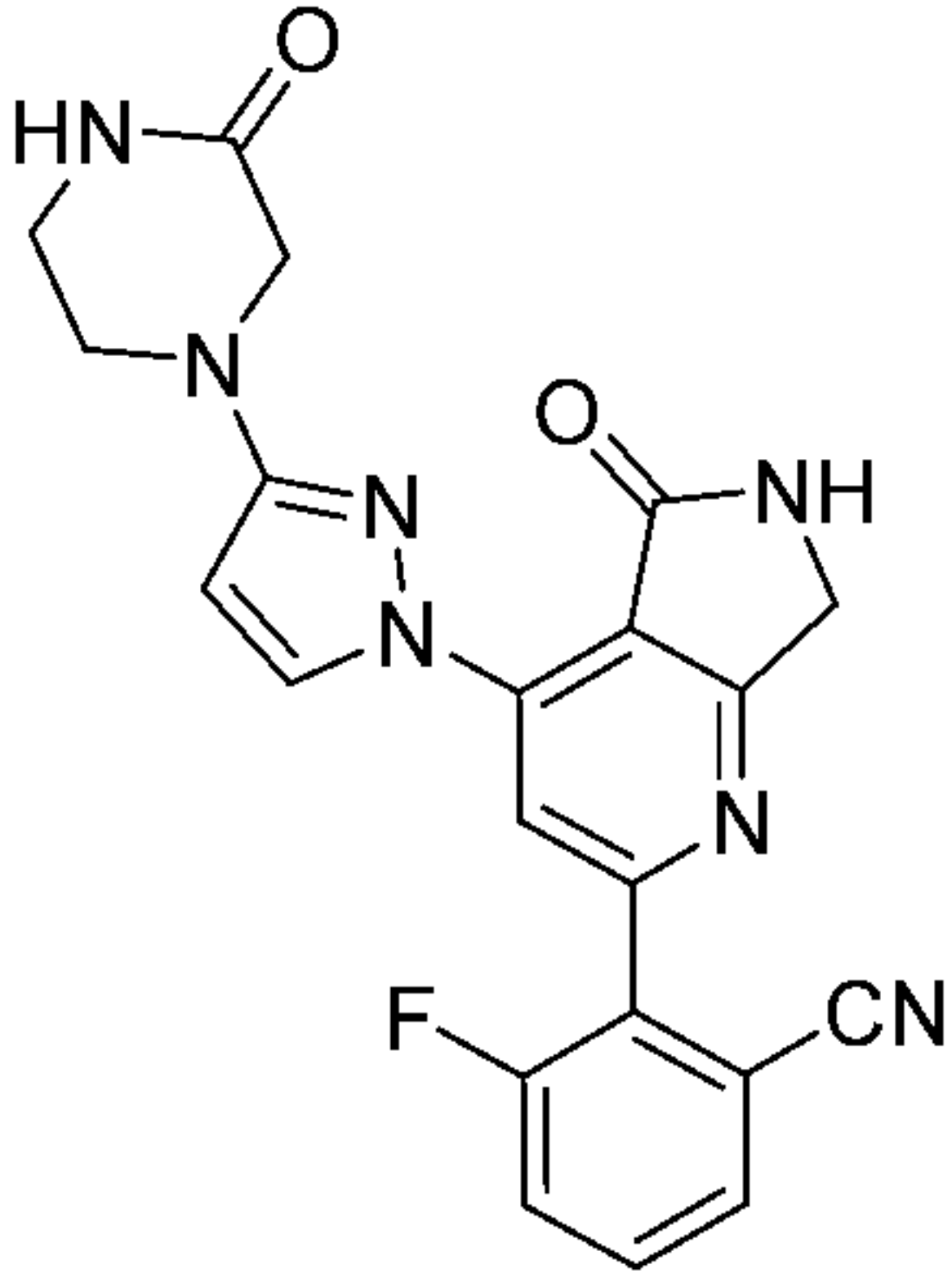
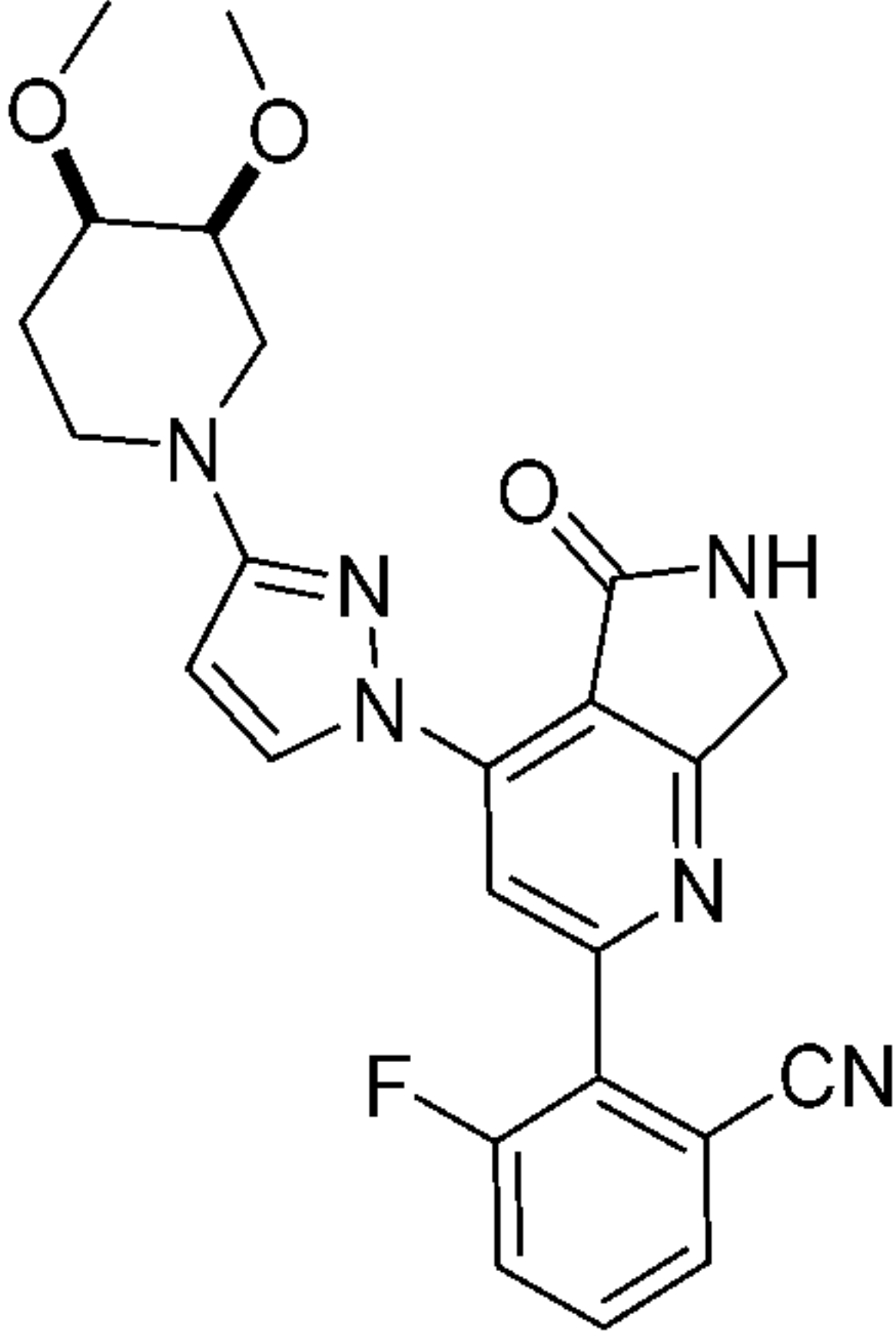
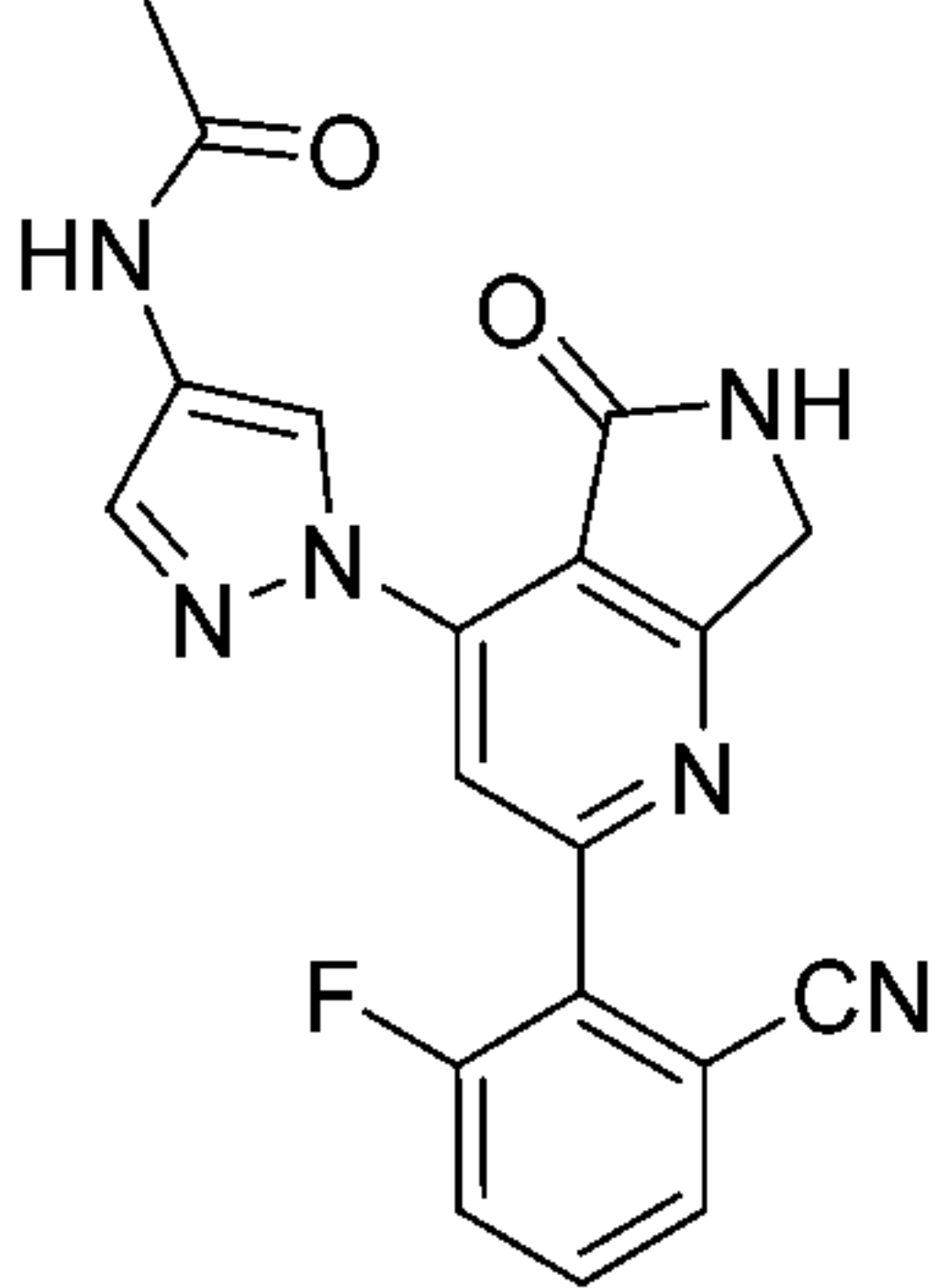
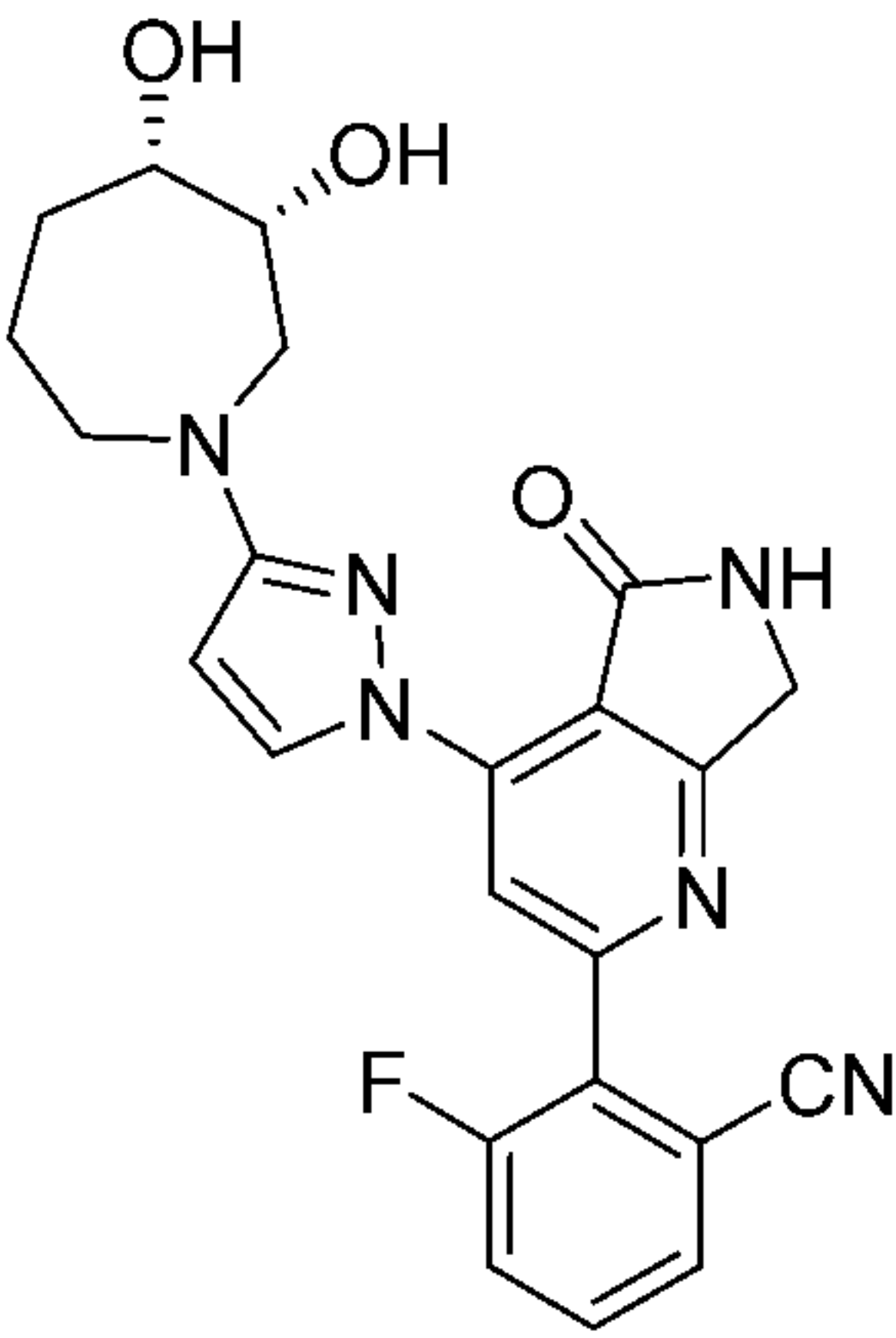
I-156	
I-157	
I-158	

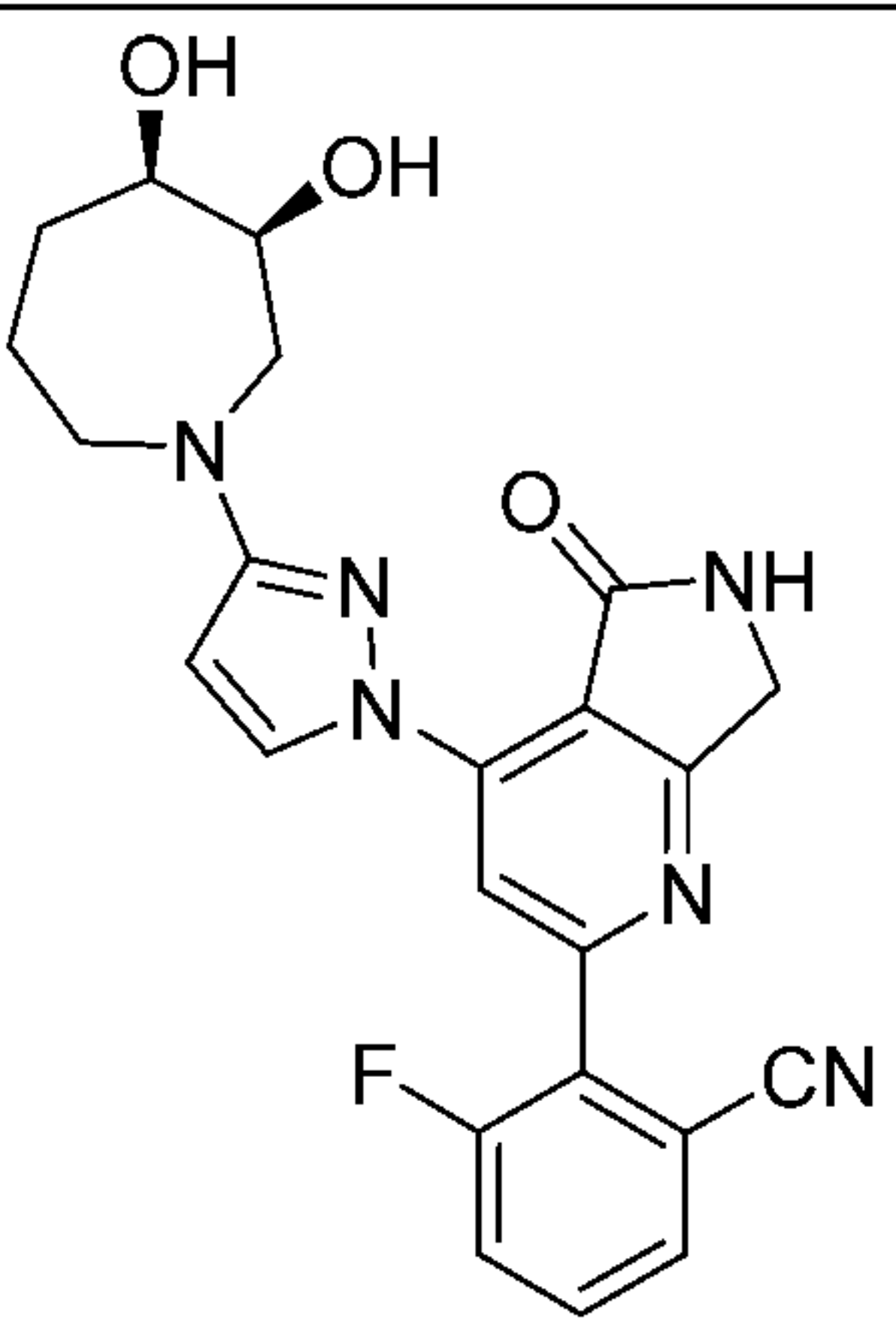
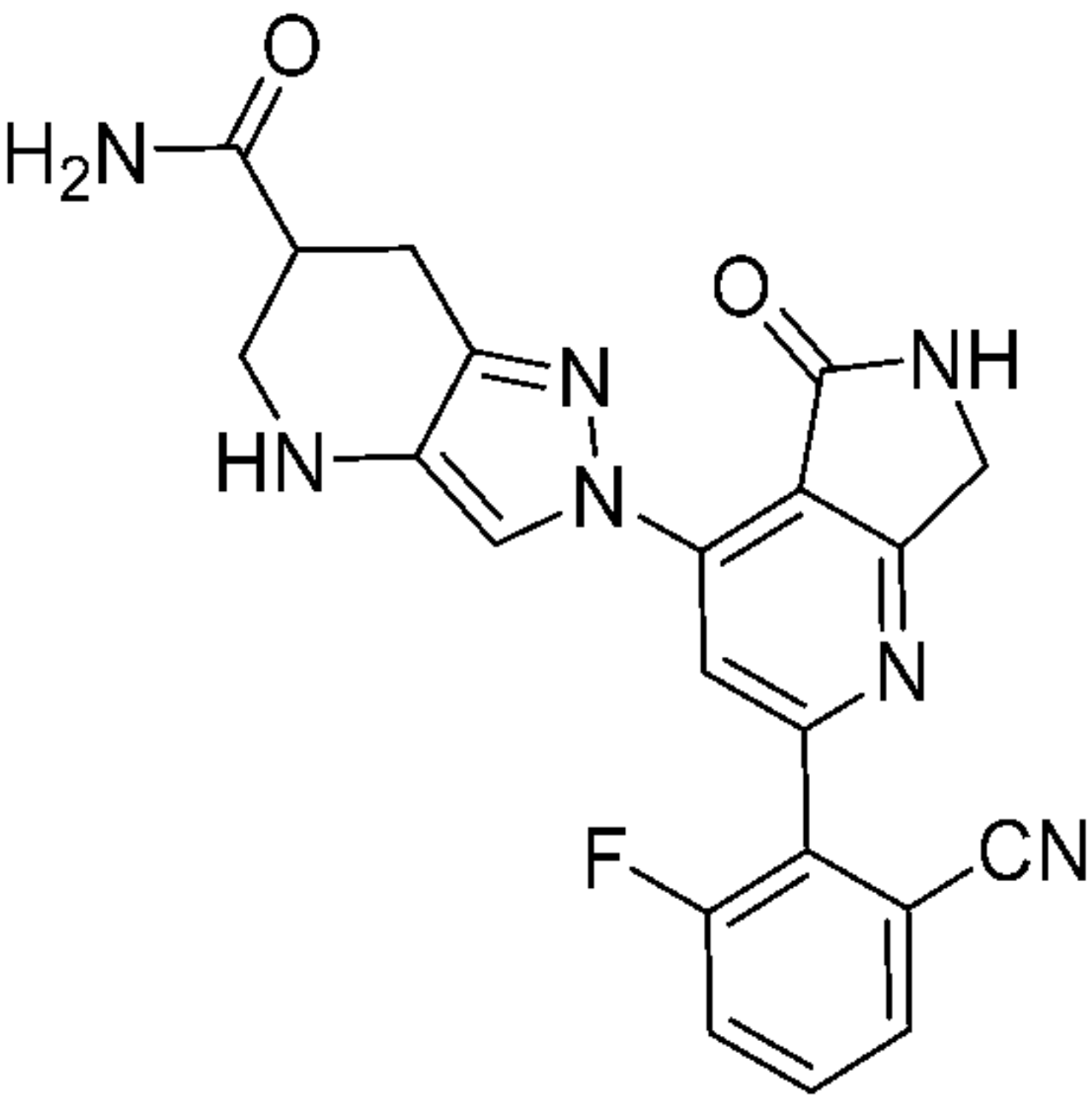
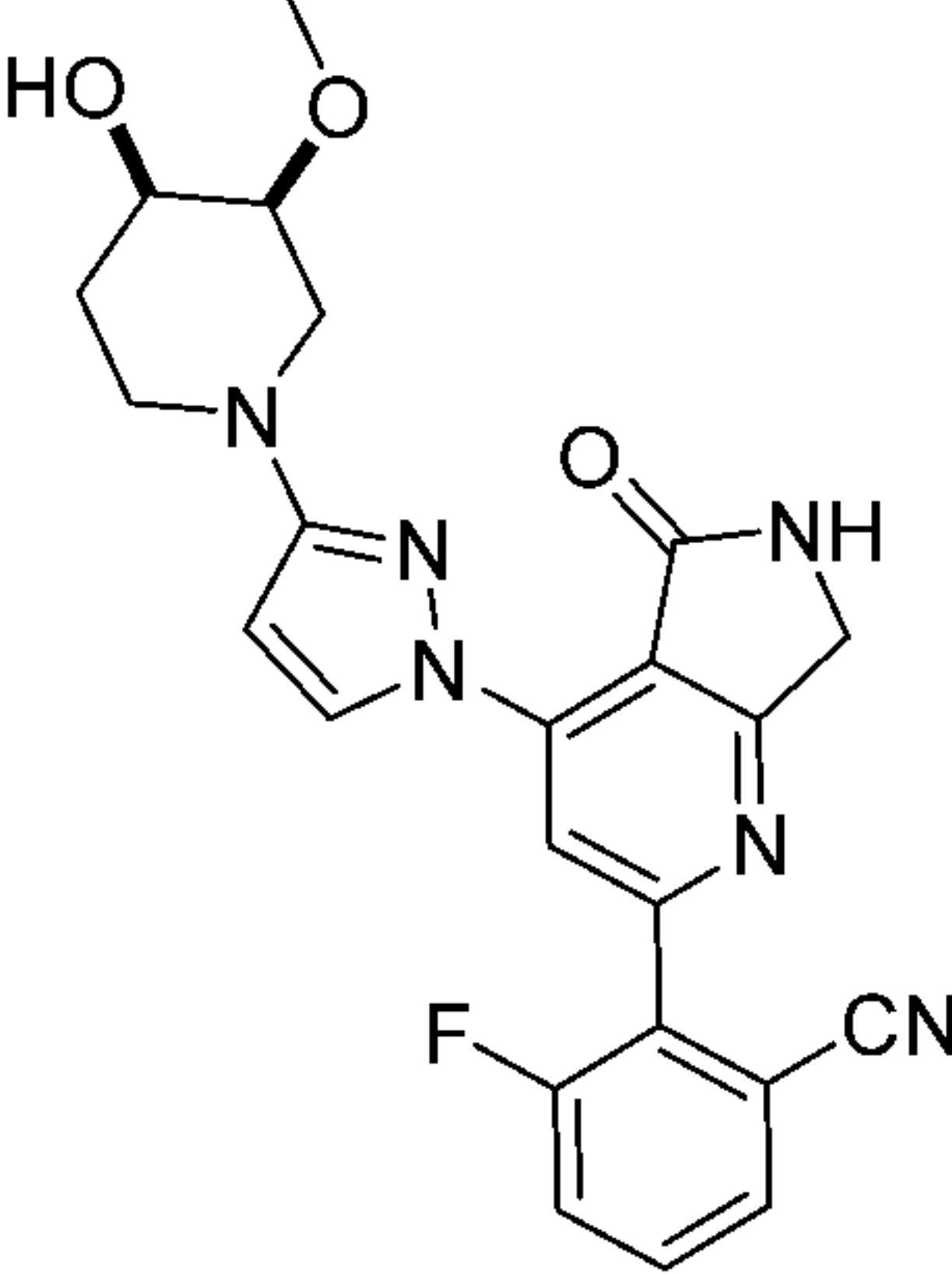
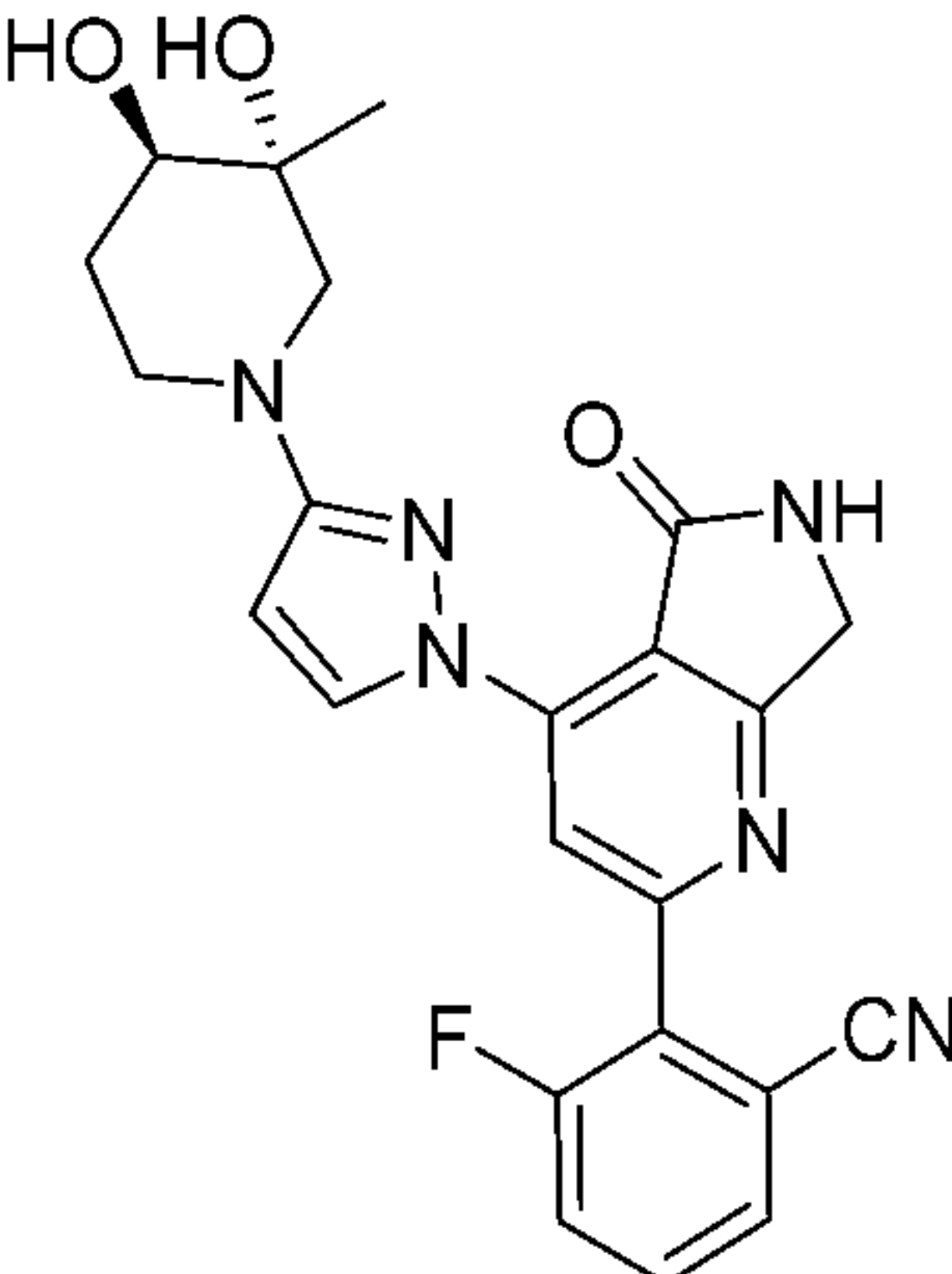
I-159	
I-160	
I-161	
I-162	

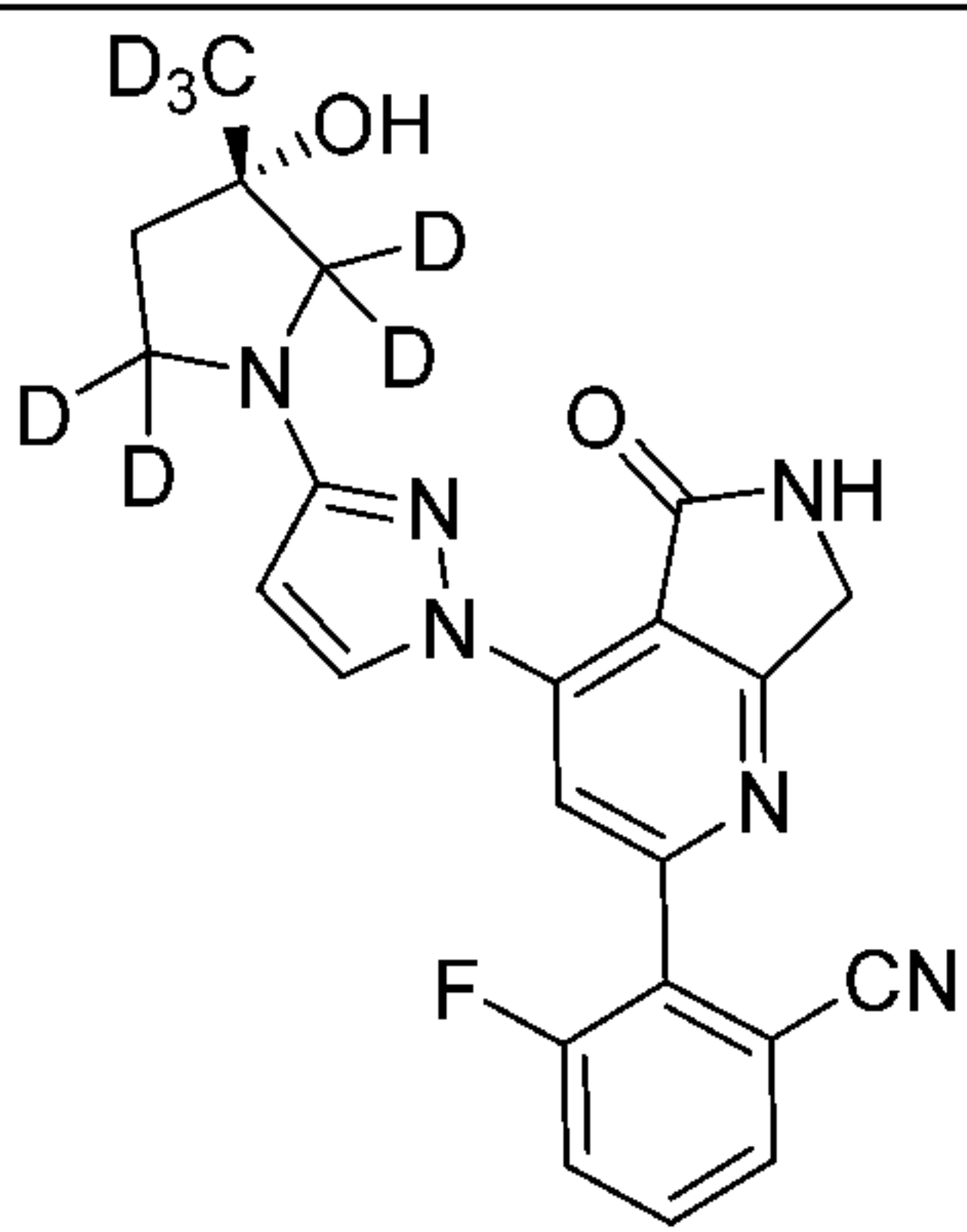
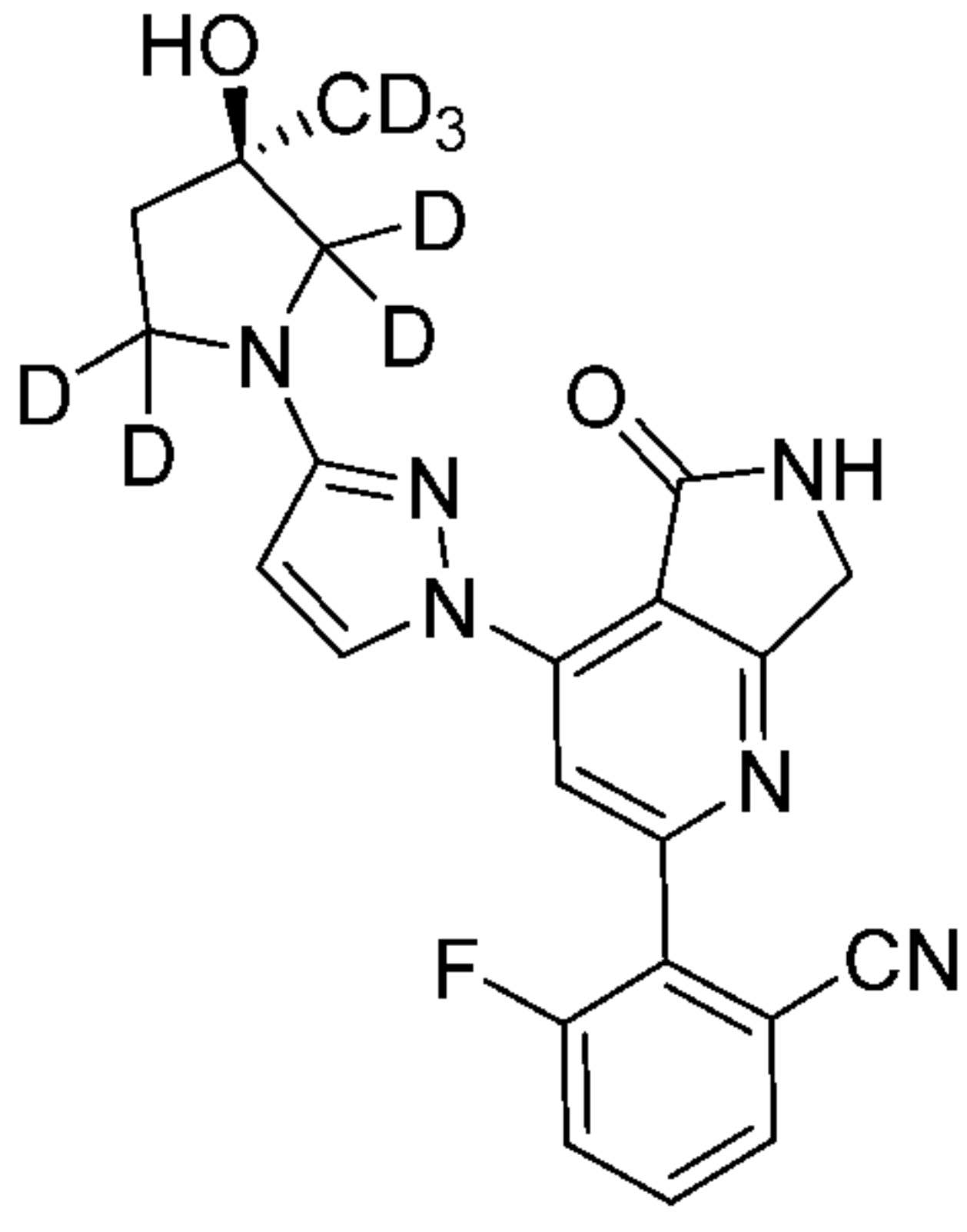
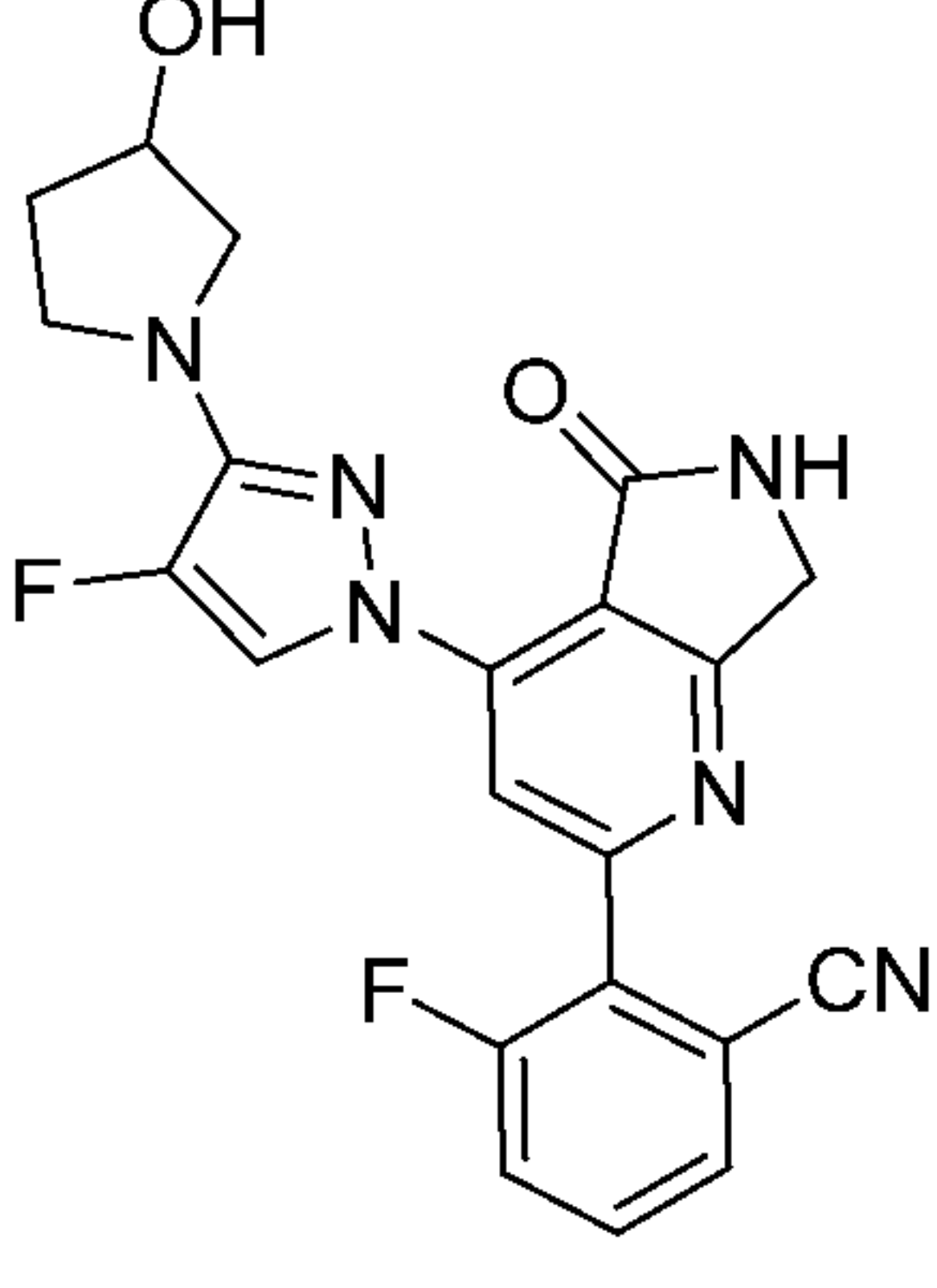
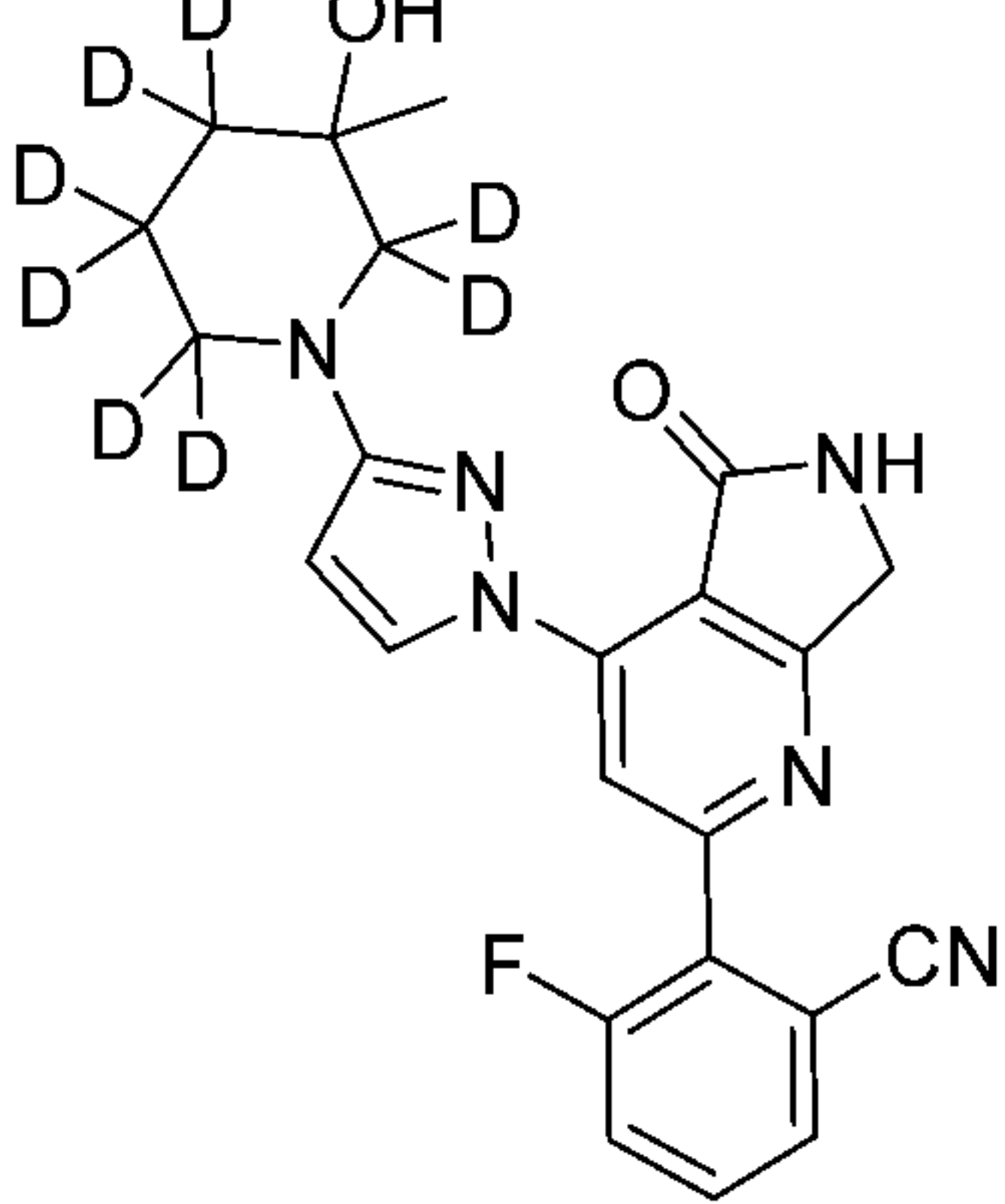
I-163	
I-164	
I-165	
I-166	

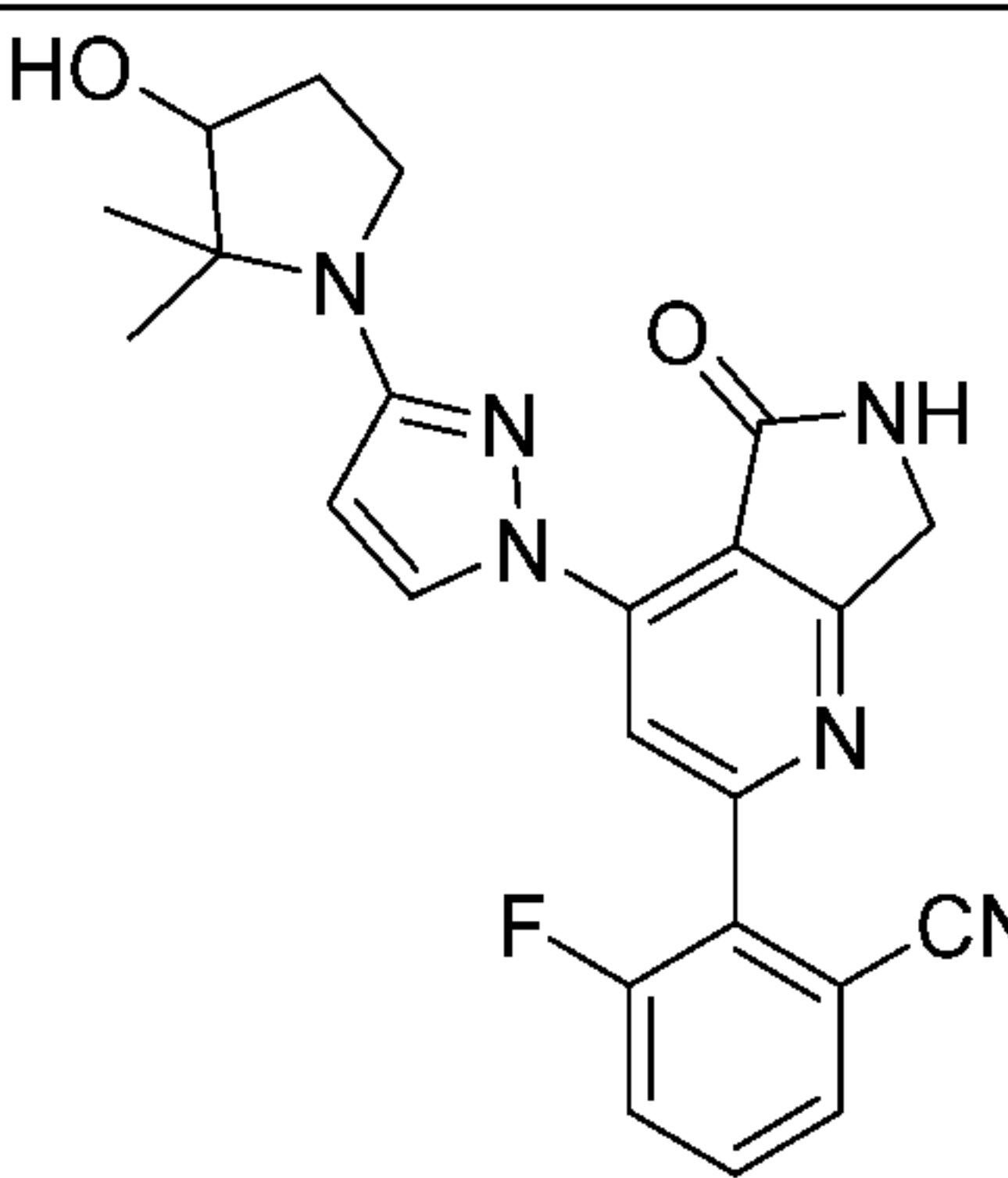
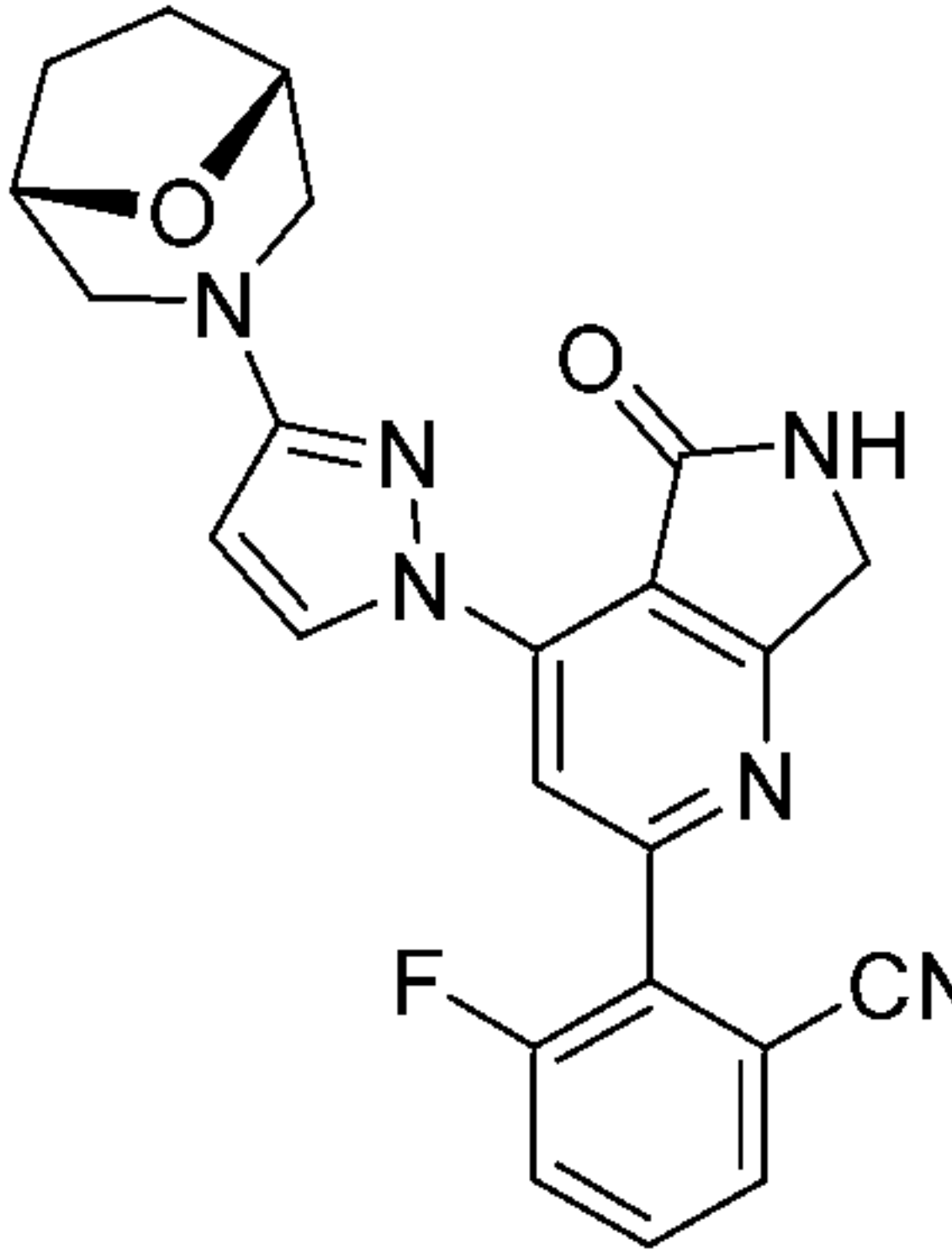
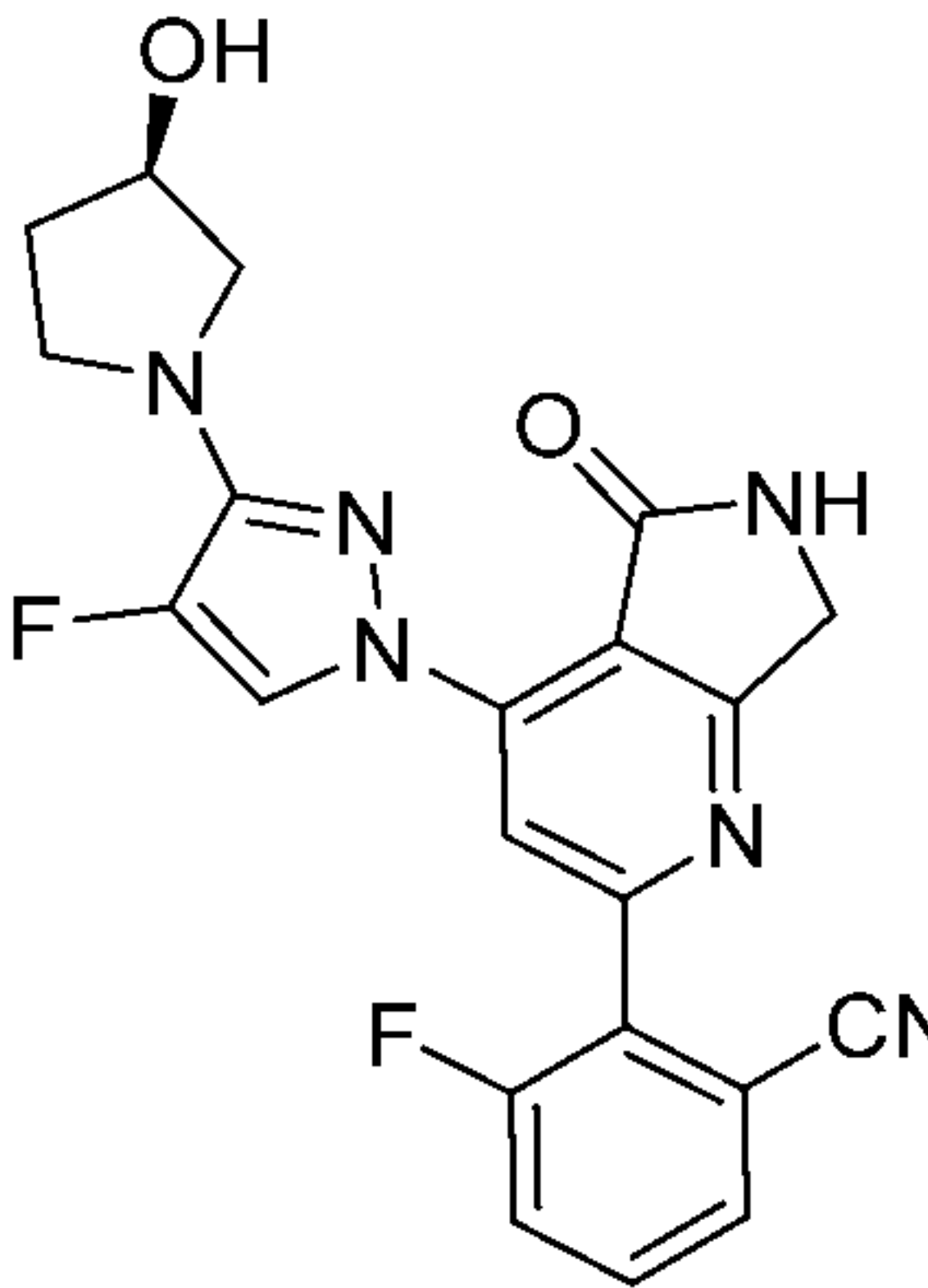
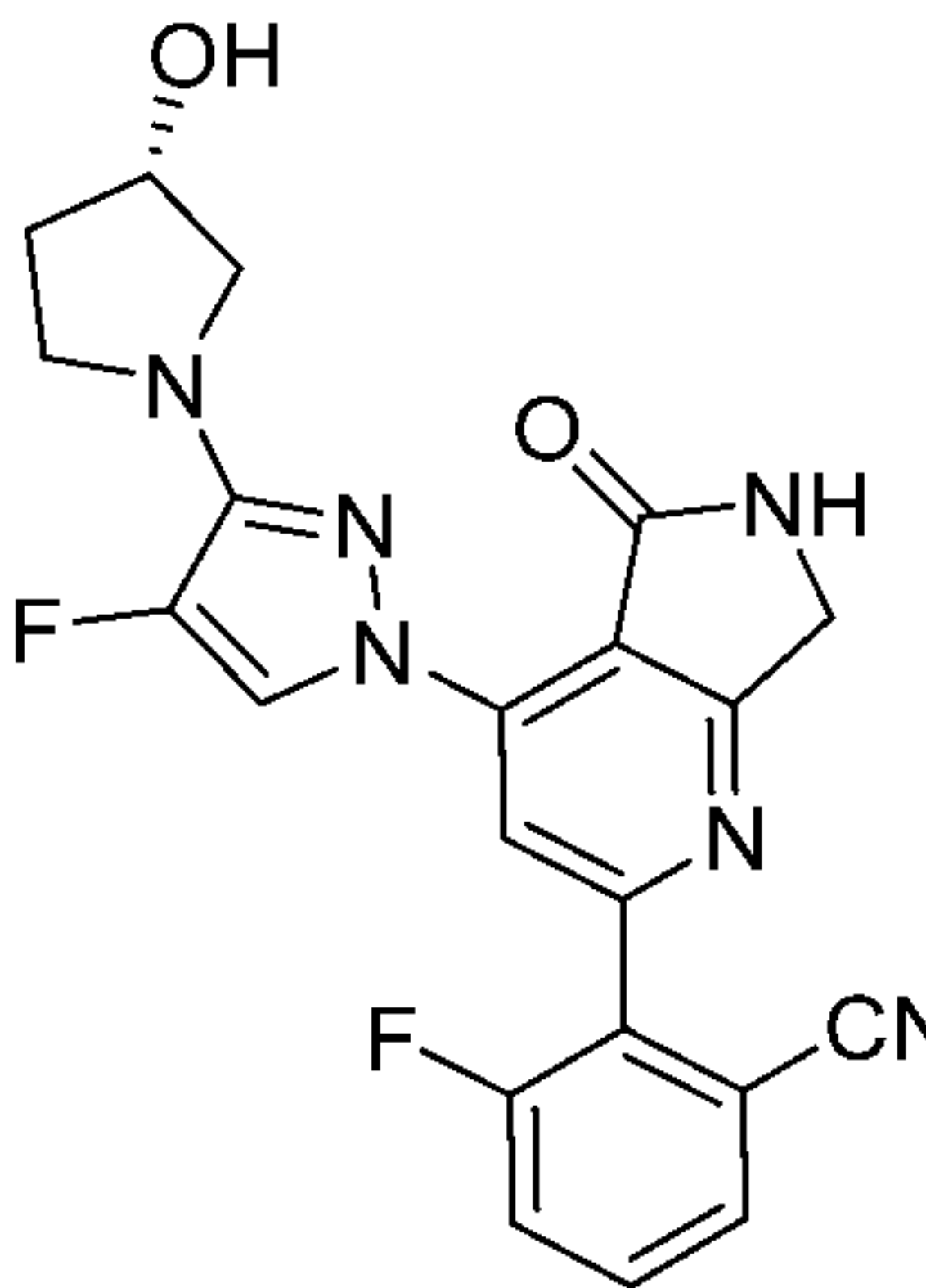
I-167	
I-168	
I-169	
I-170	

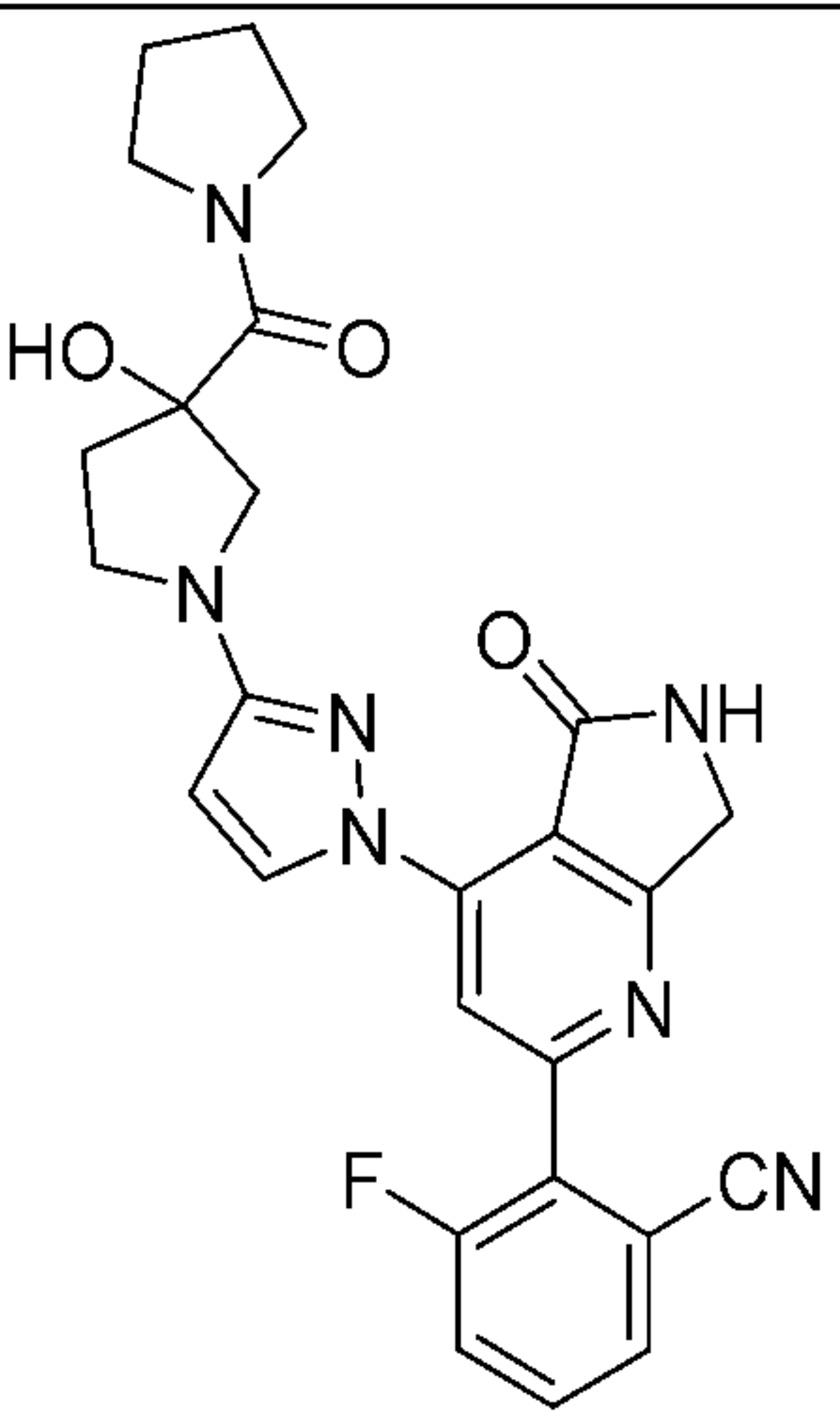
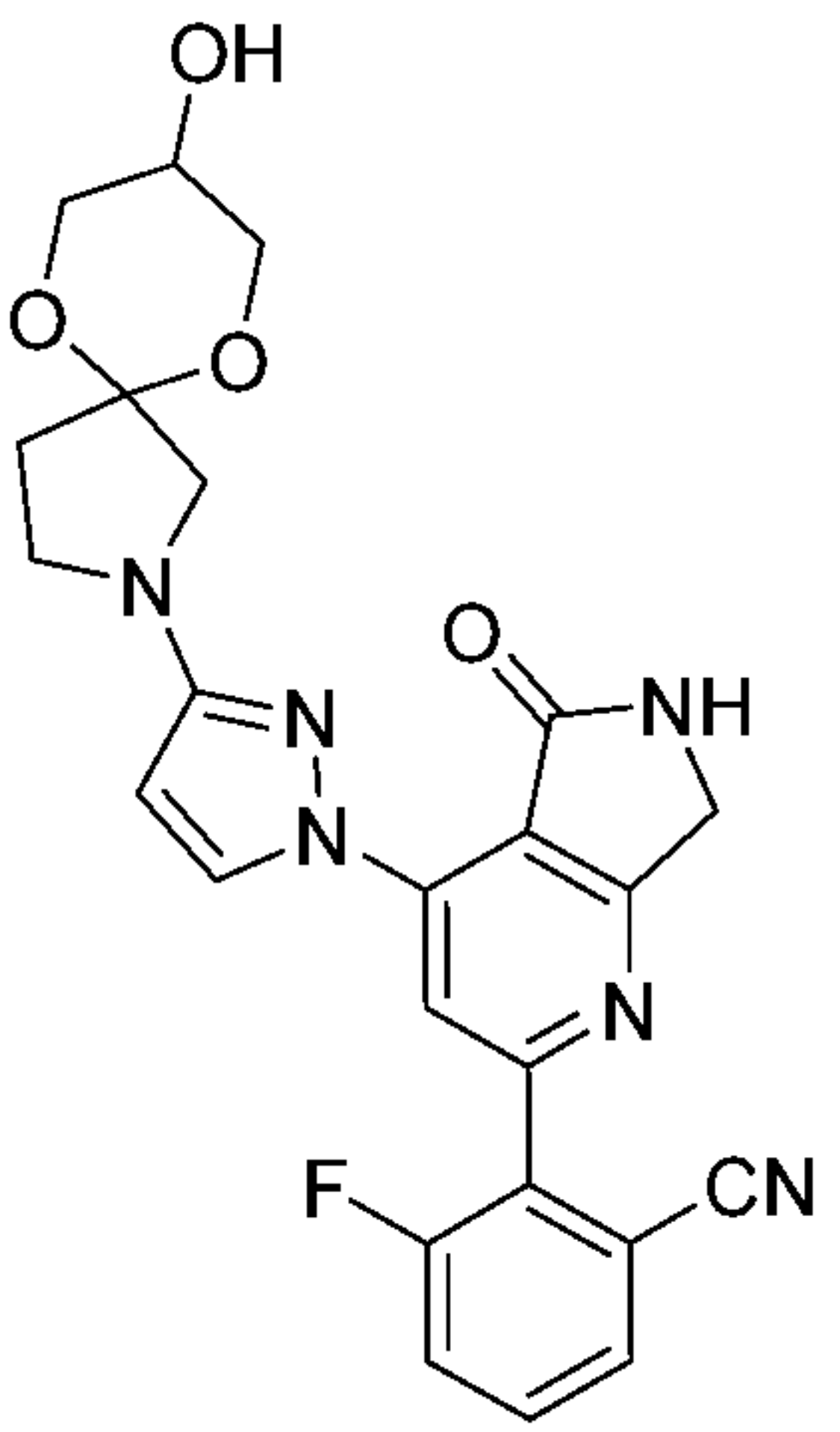
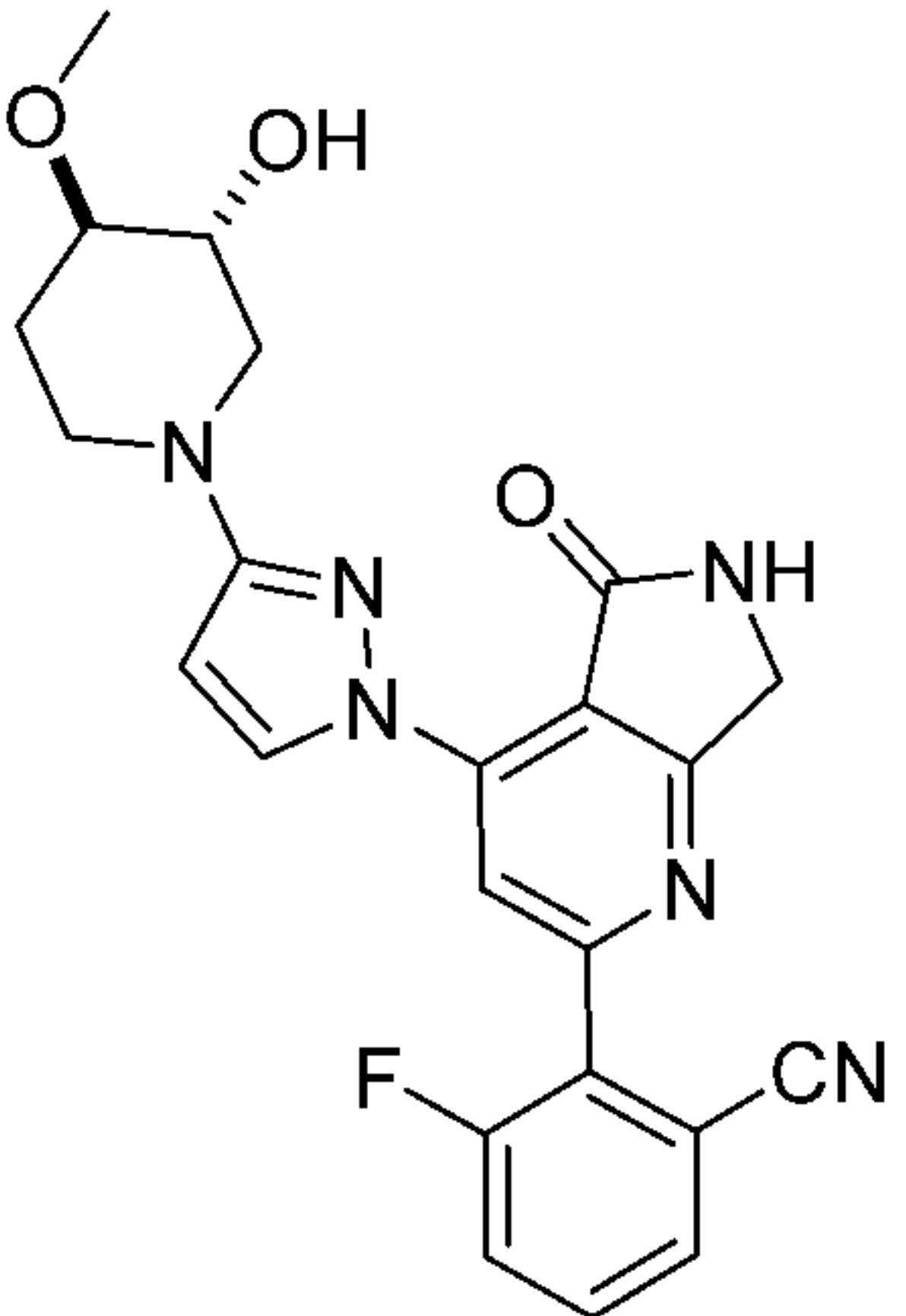
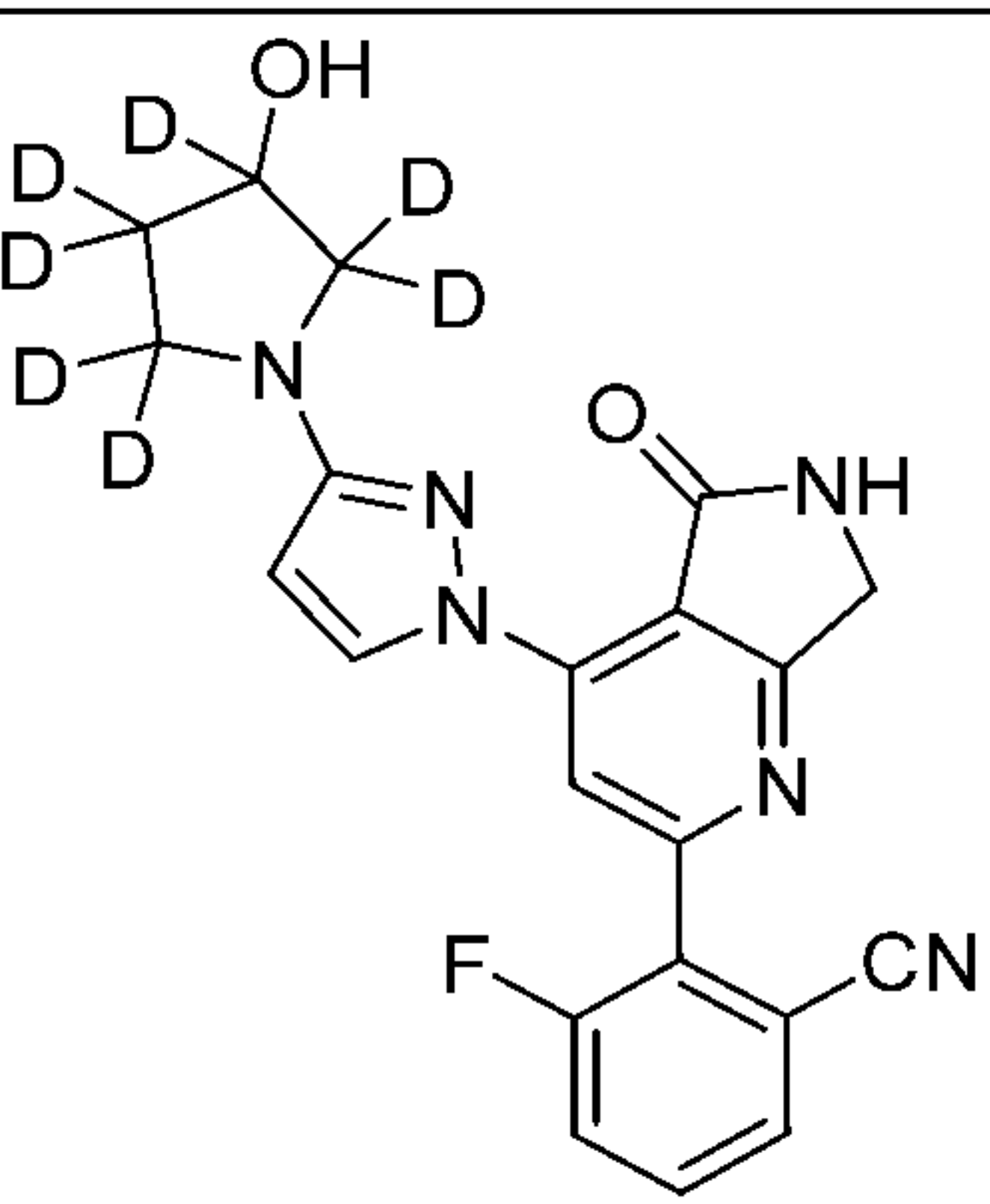
I-171	
I-172	
I-173	
I-174	

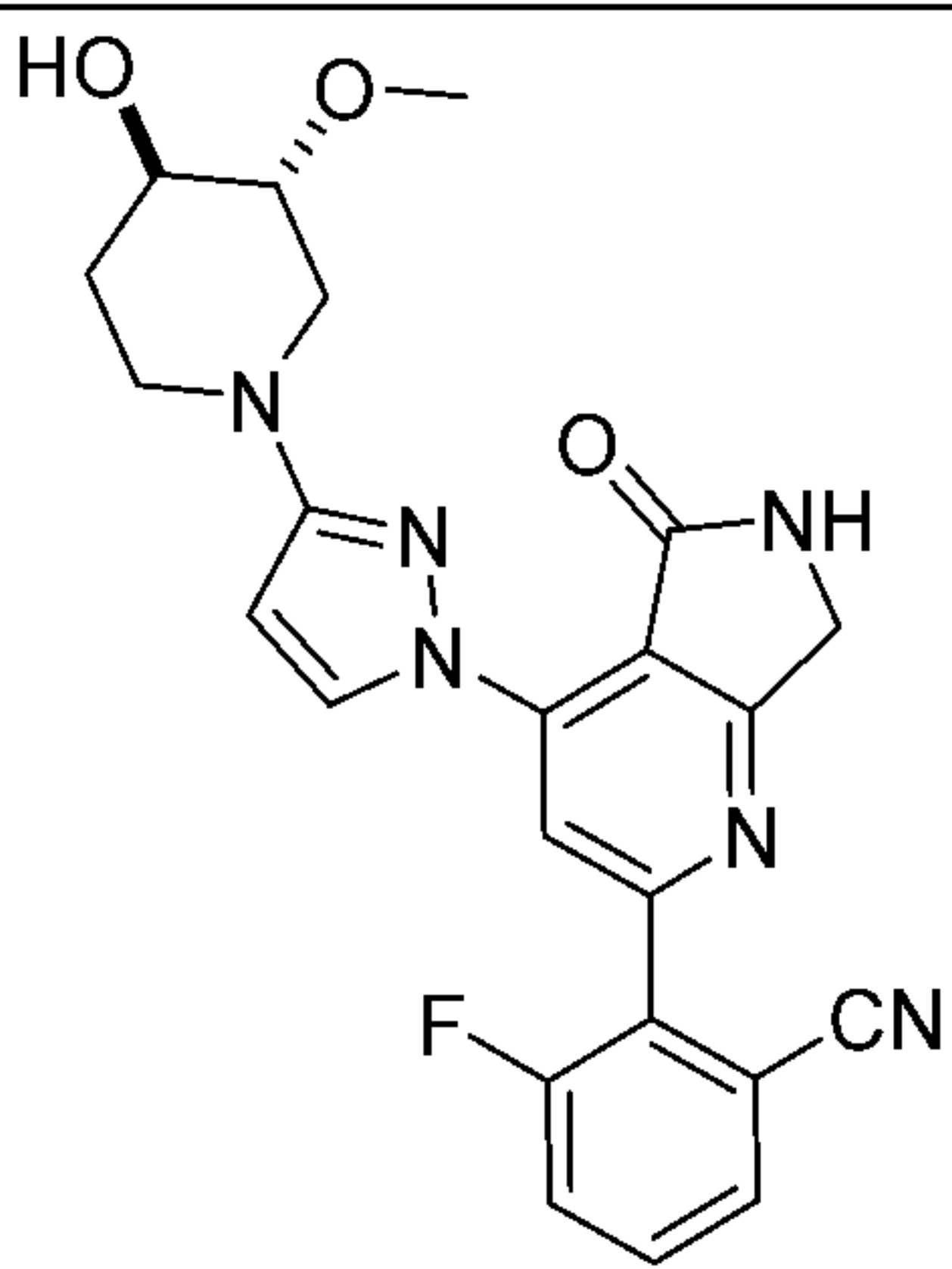
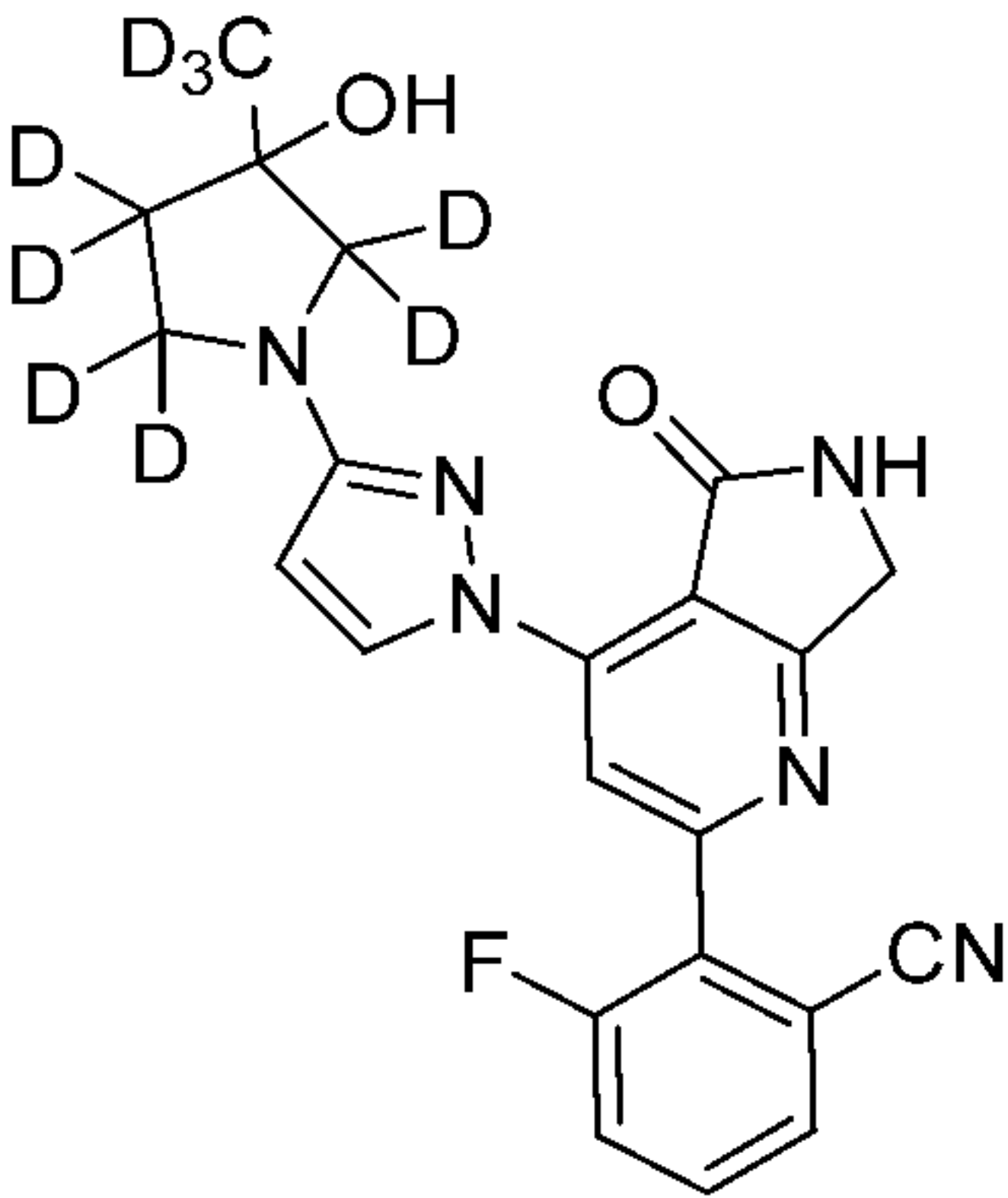
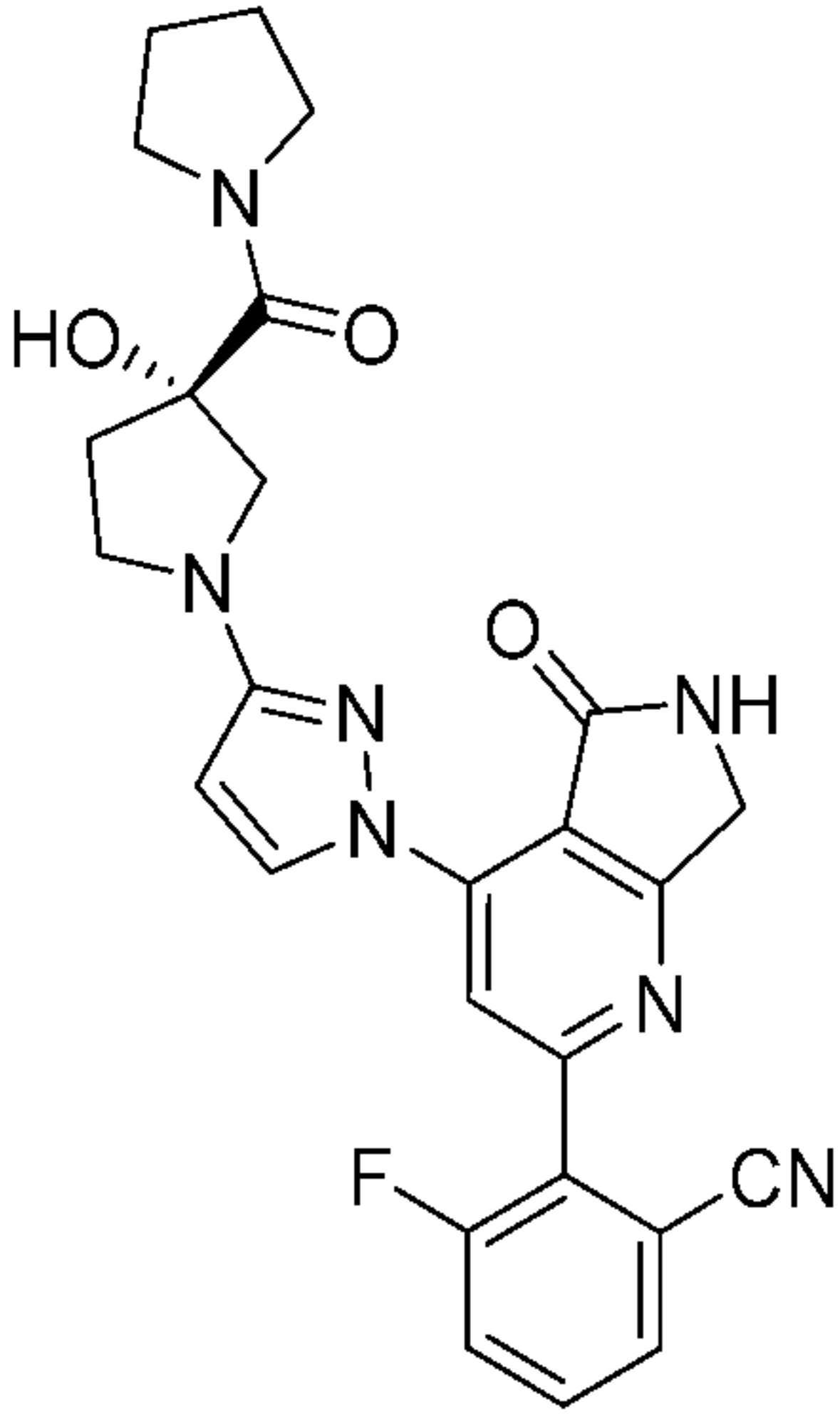
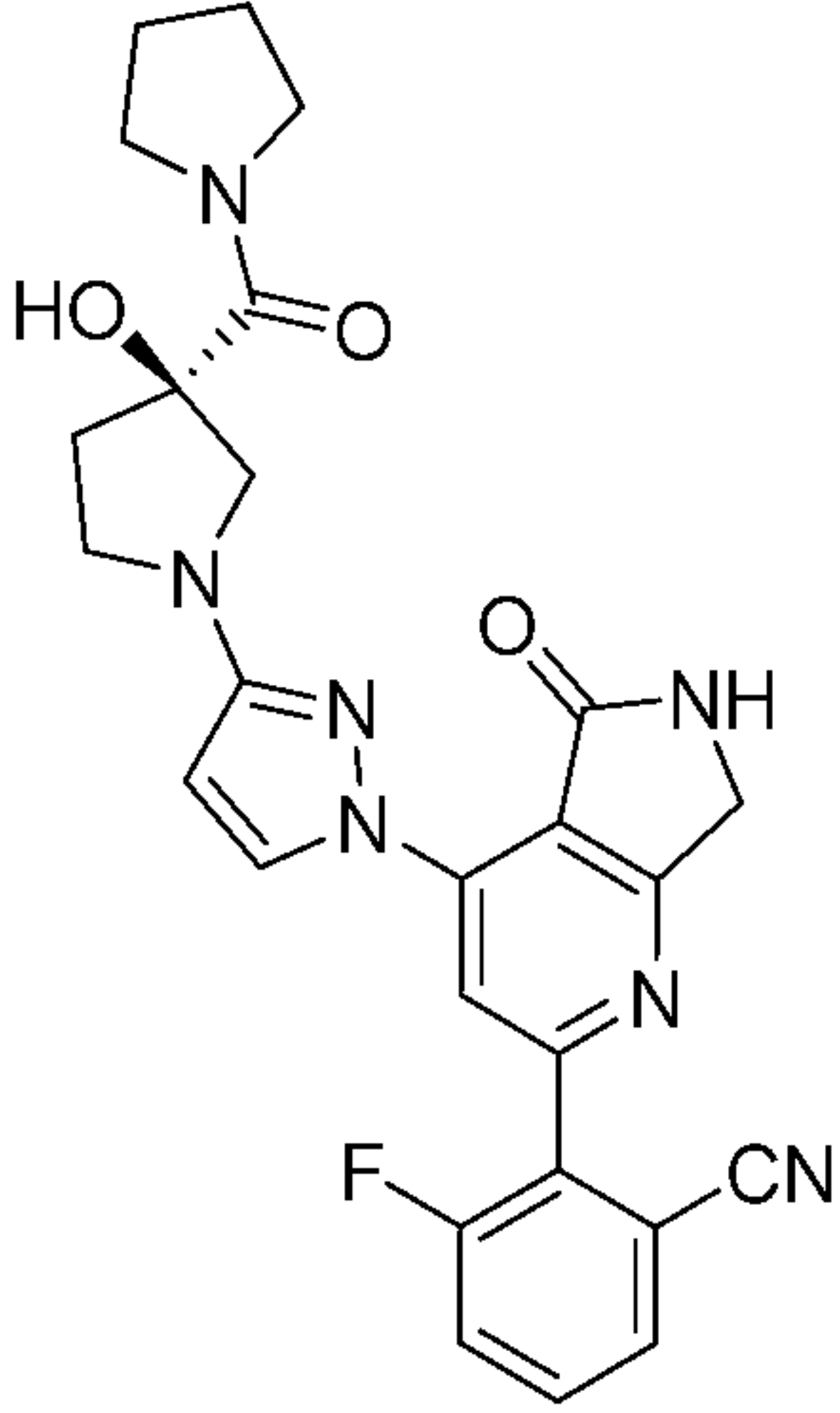
I-175	
I-176	
I-177	
I-178	

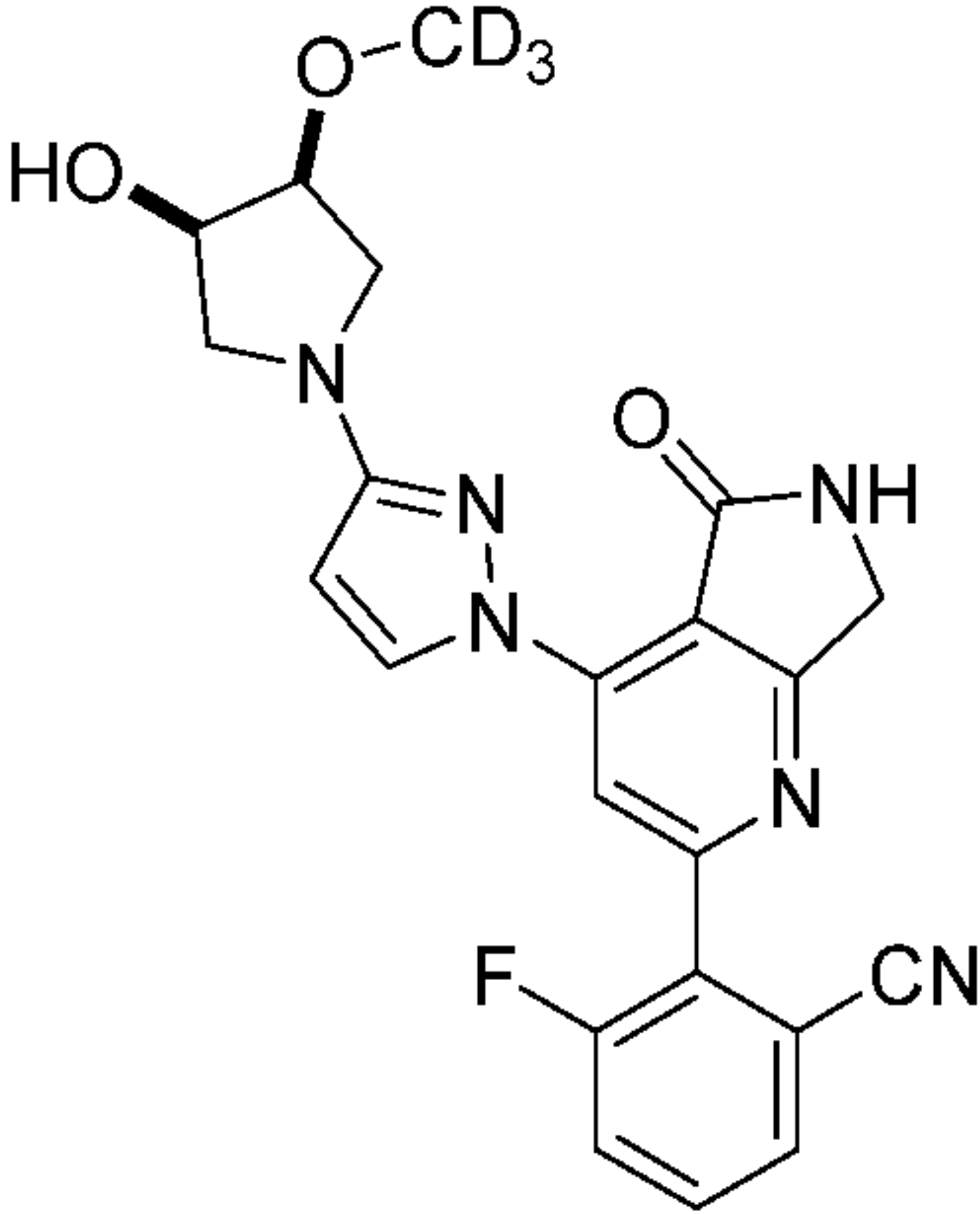
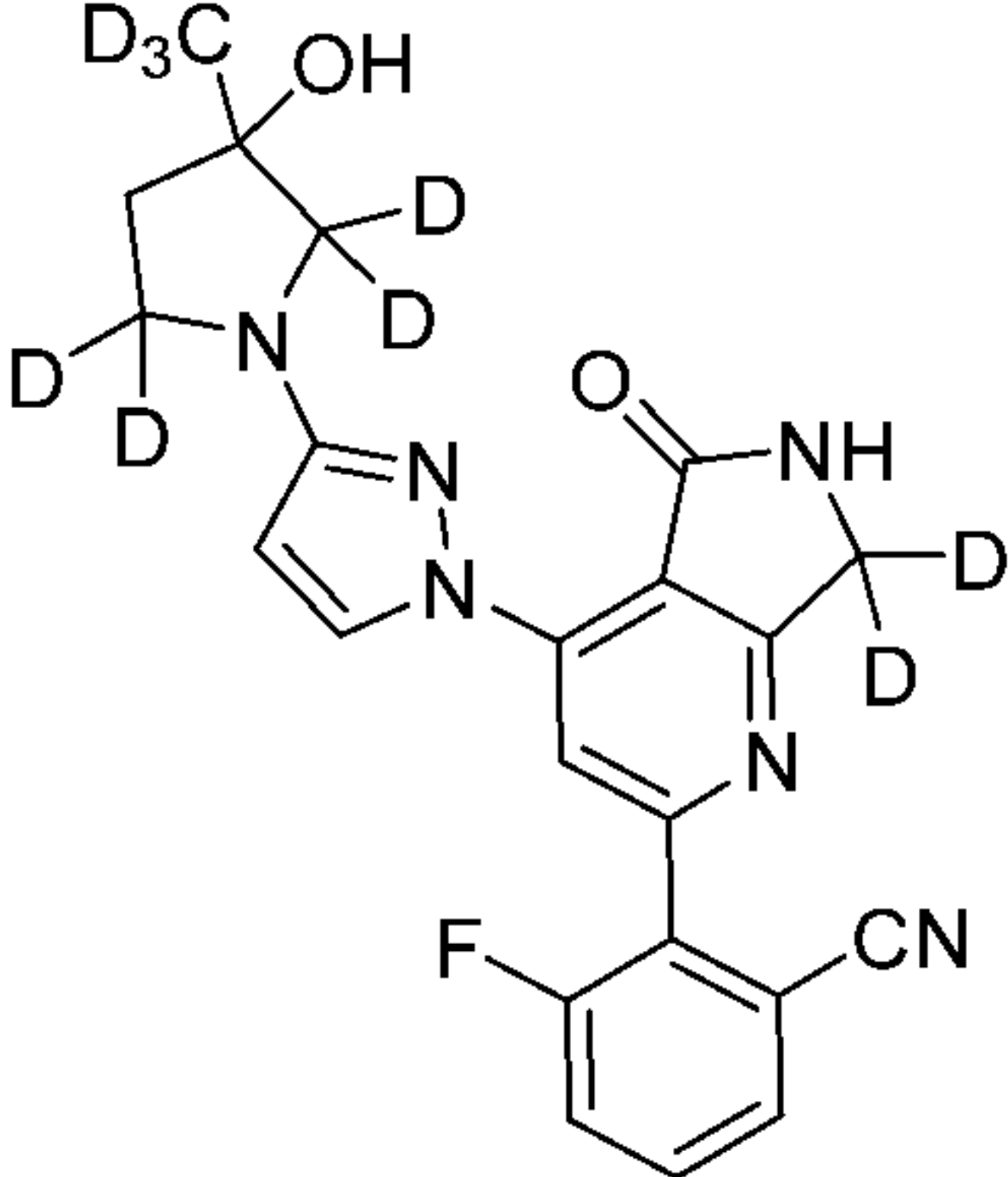
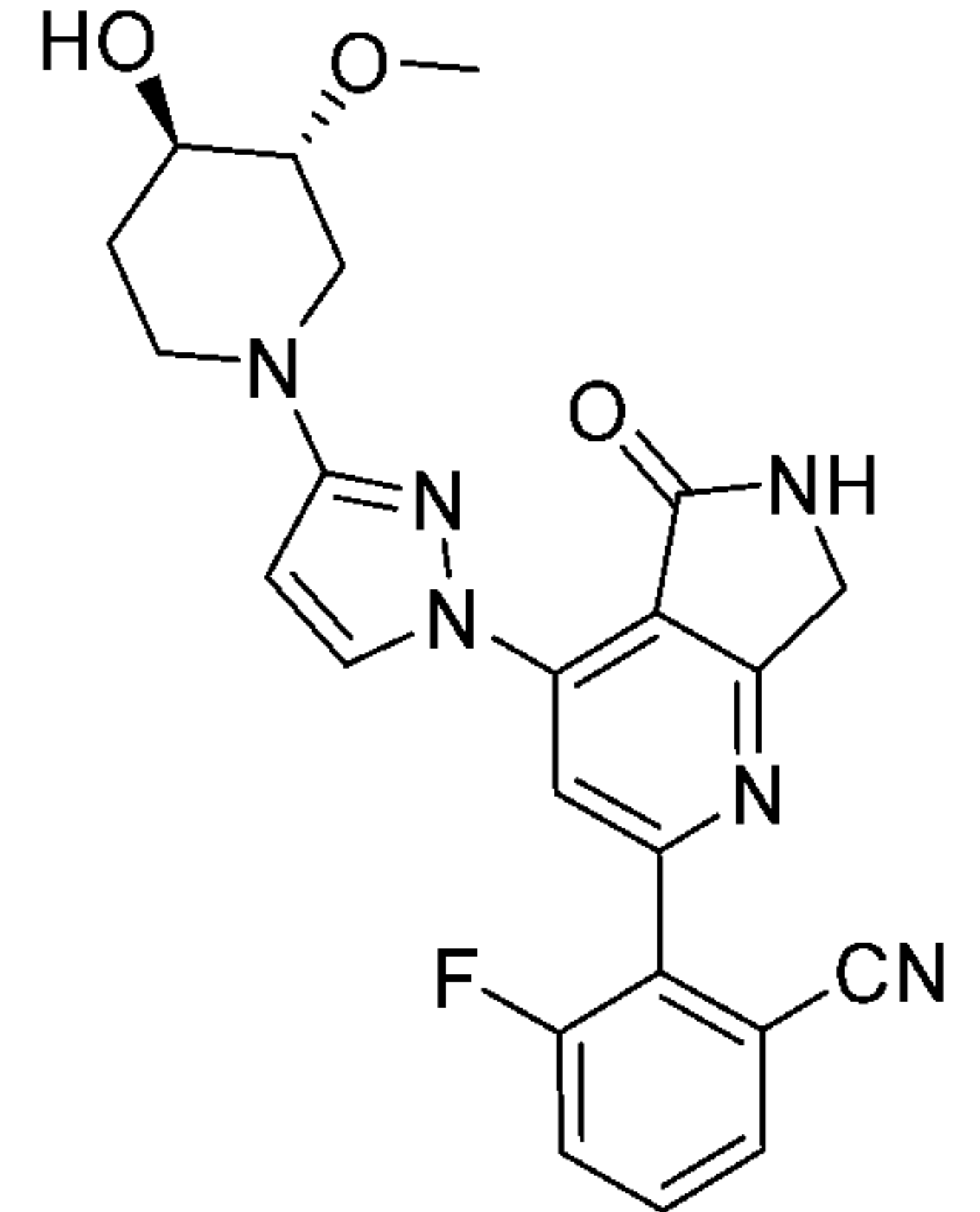
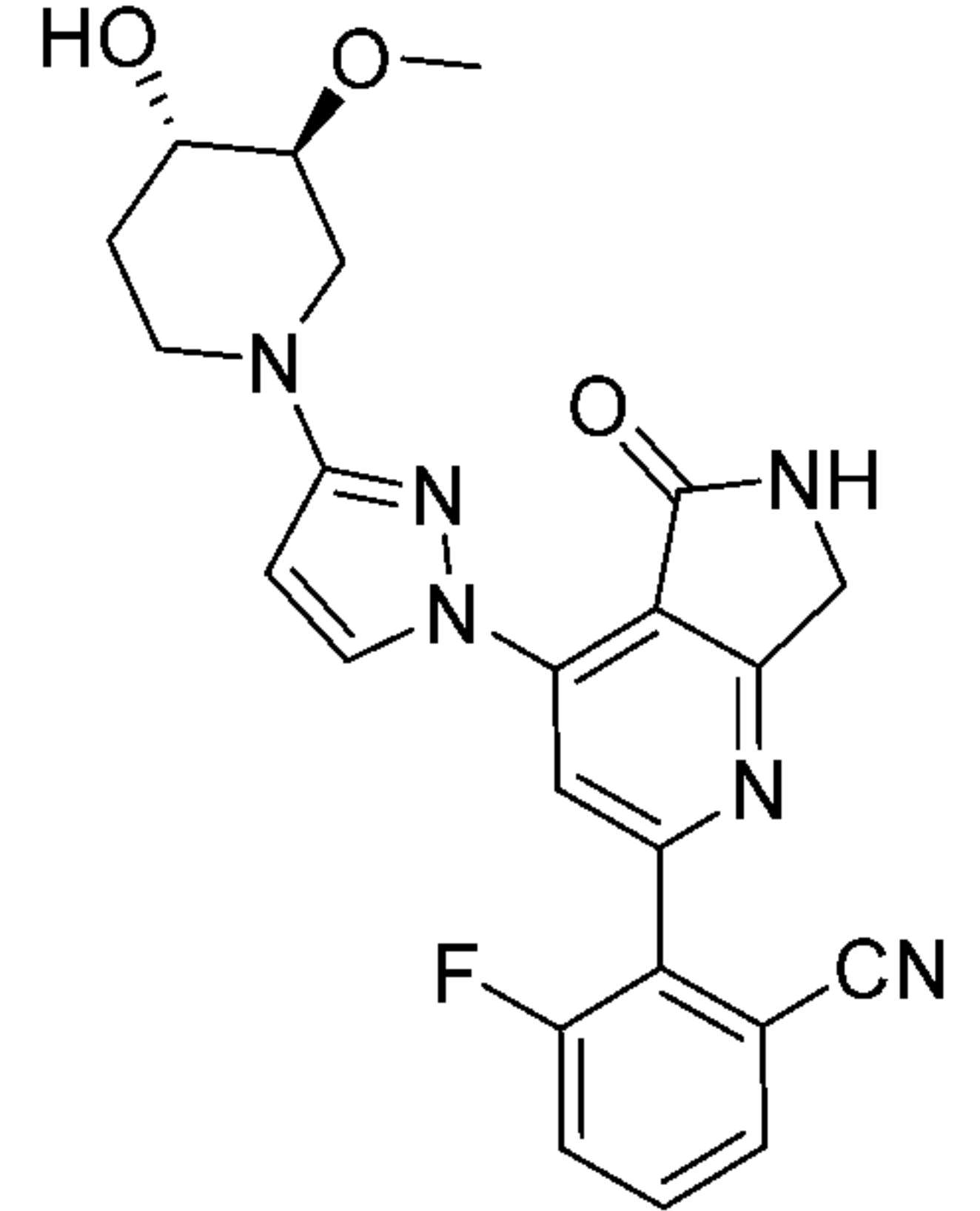
I-179	
I-180	
I-181	
I-182	

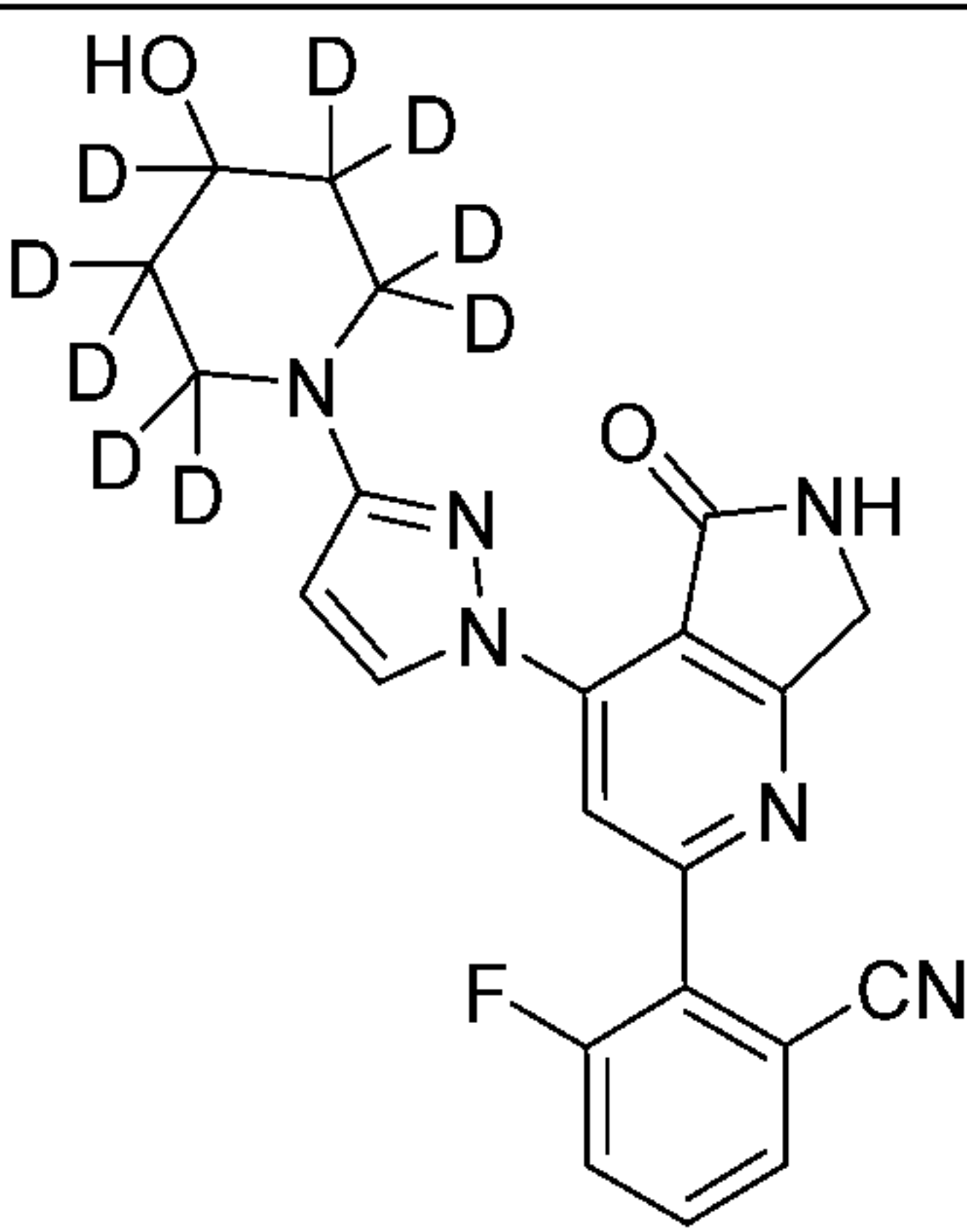
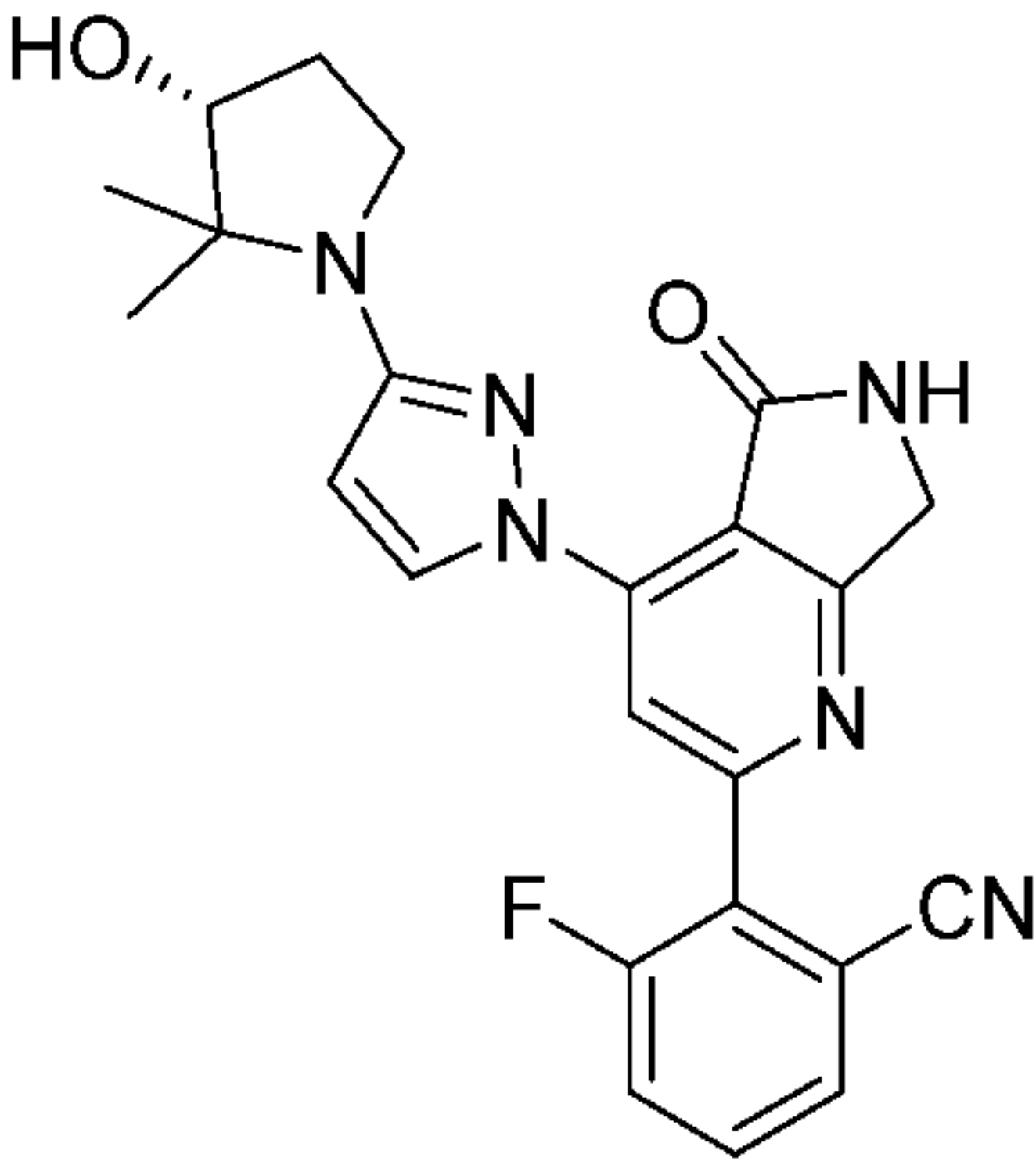
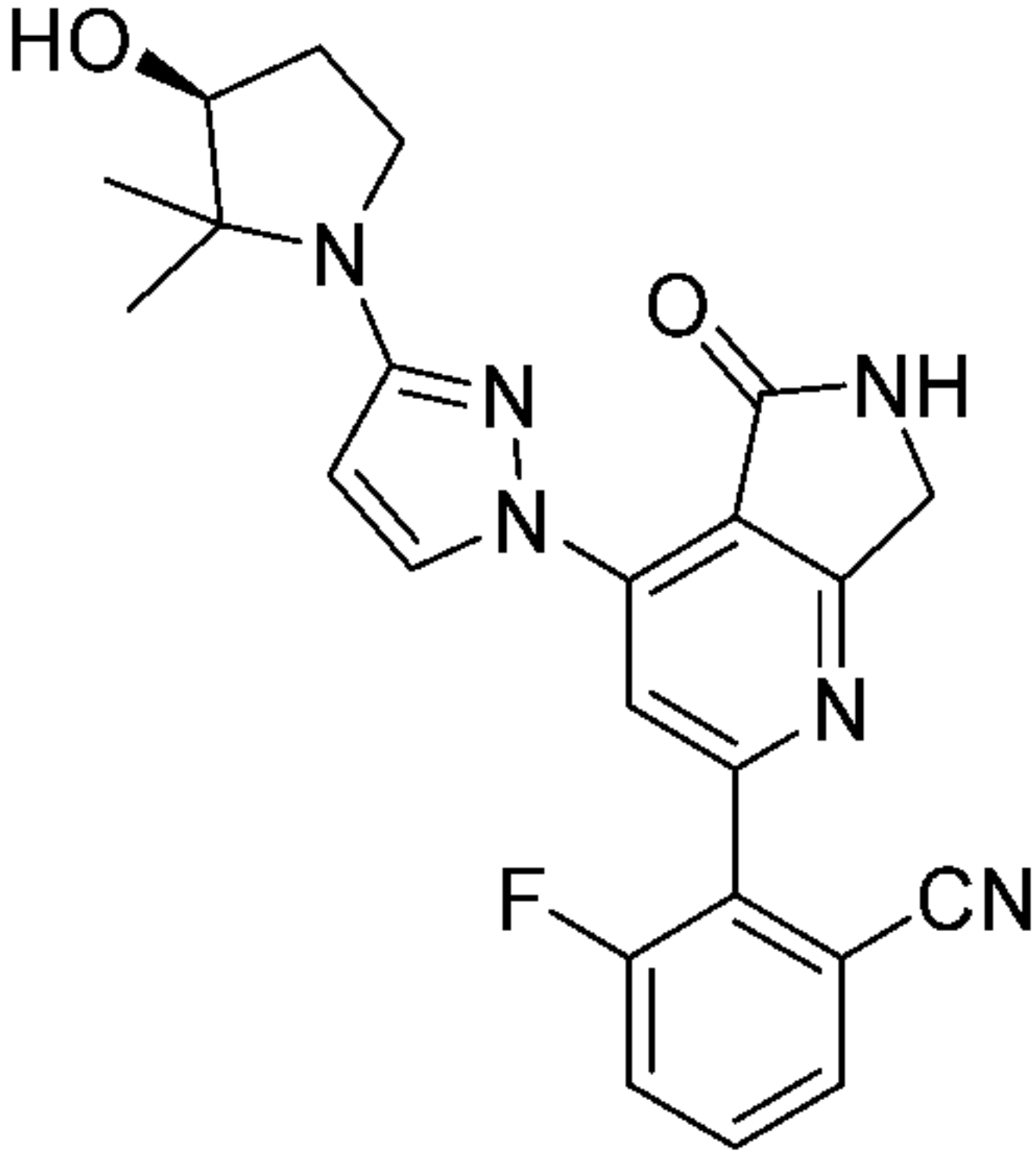
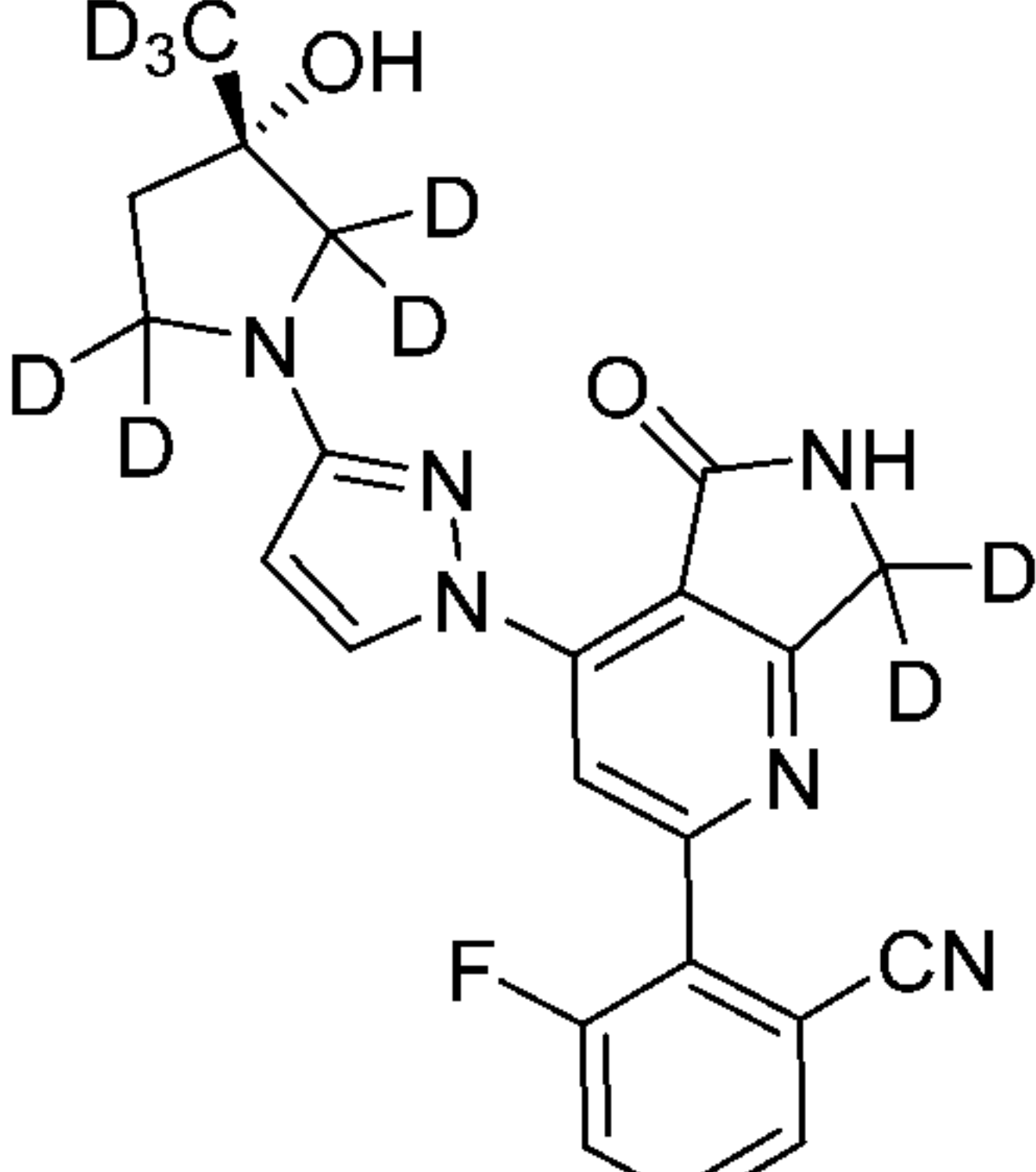
I-183	
I-184	
I-185	
I-186	

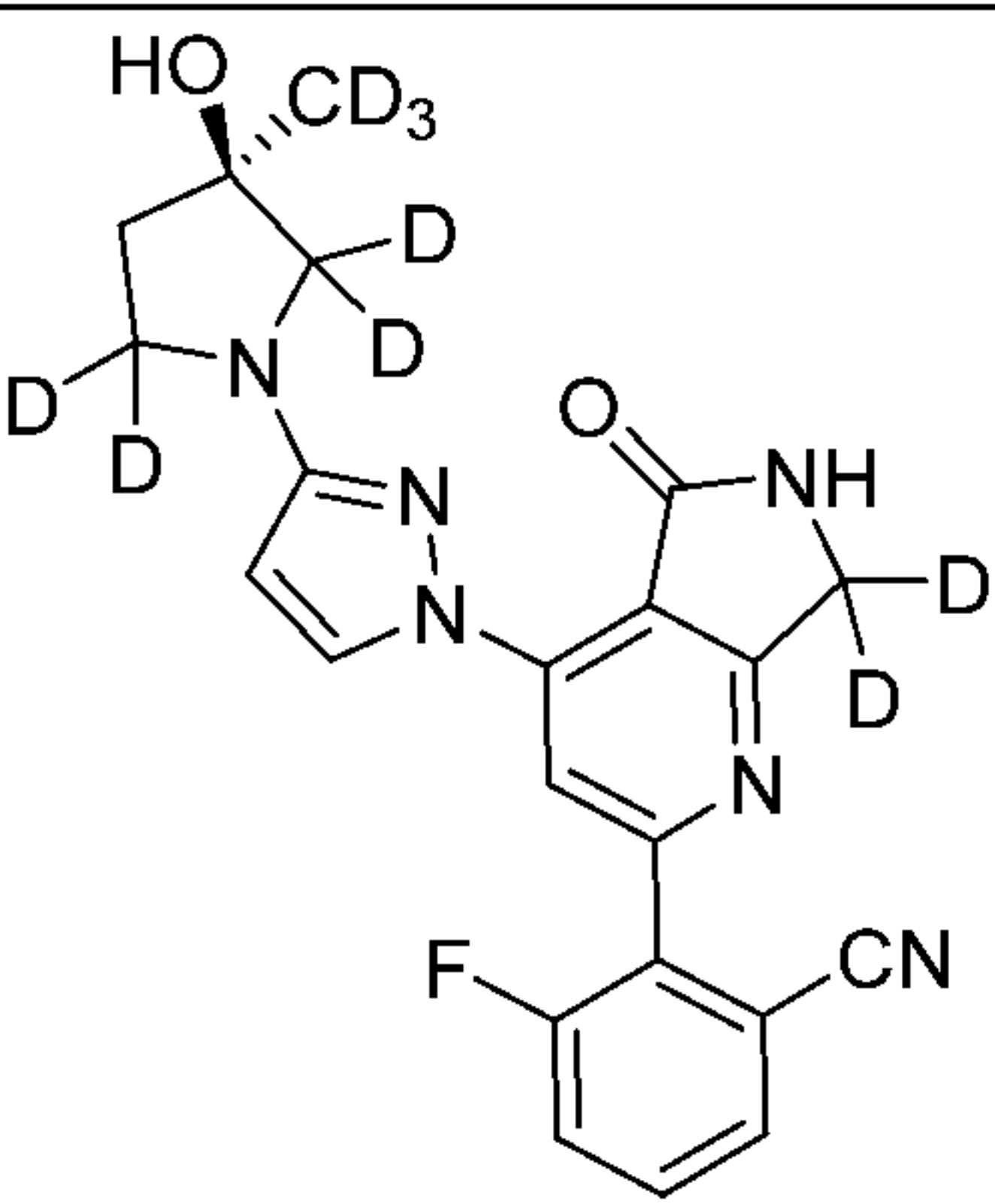
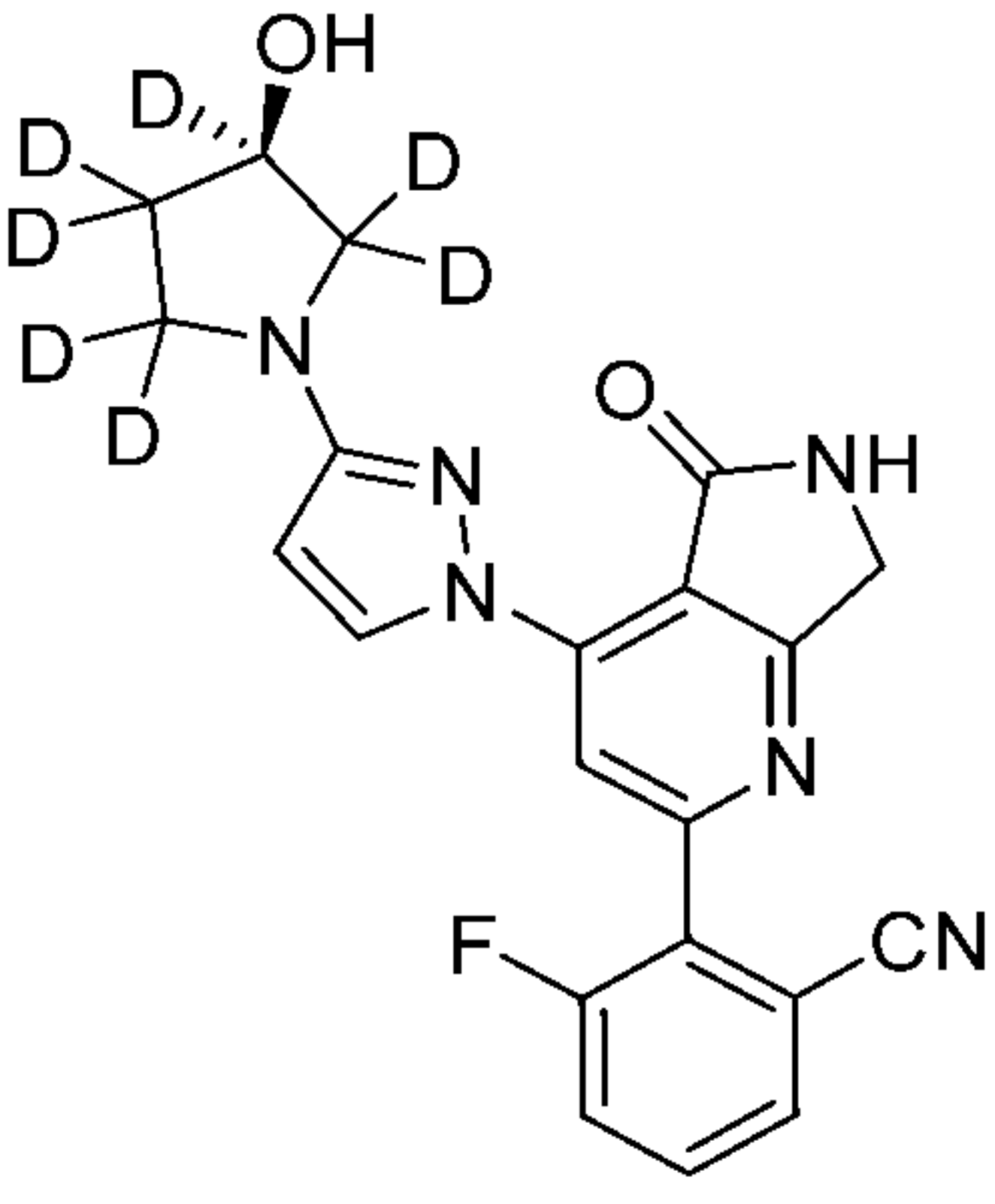
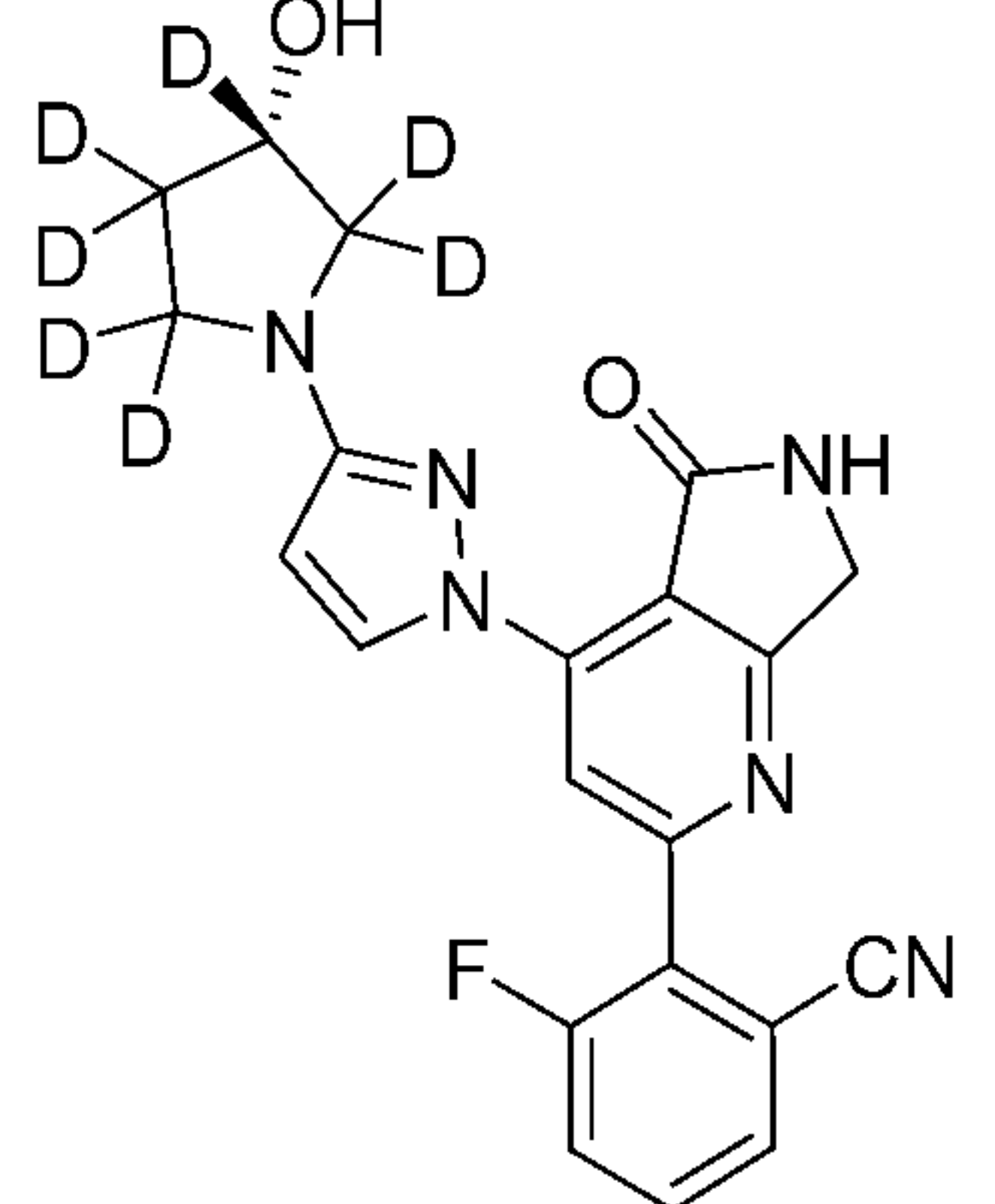
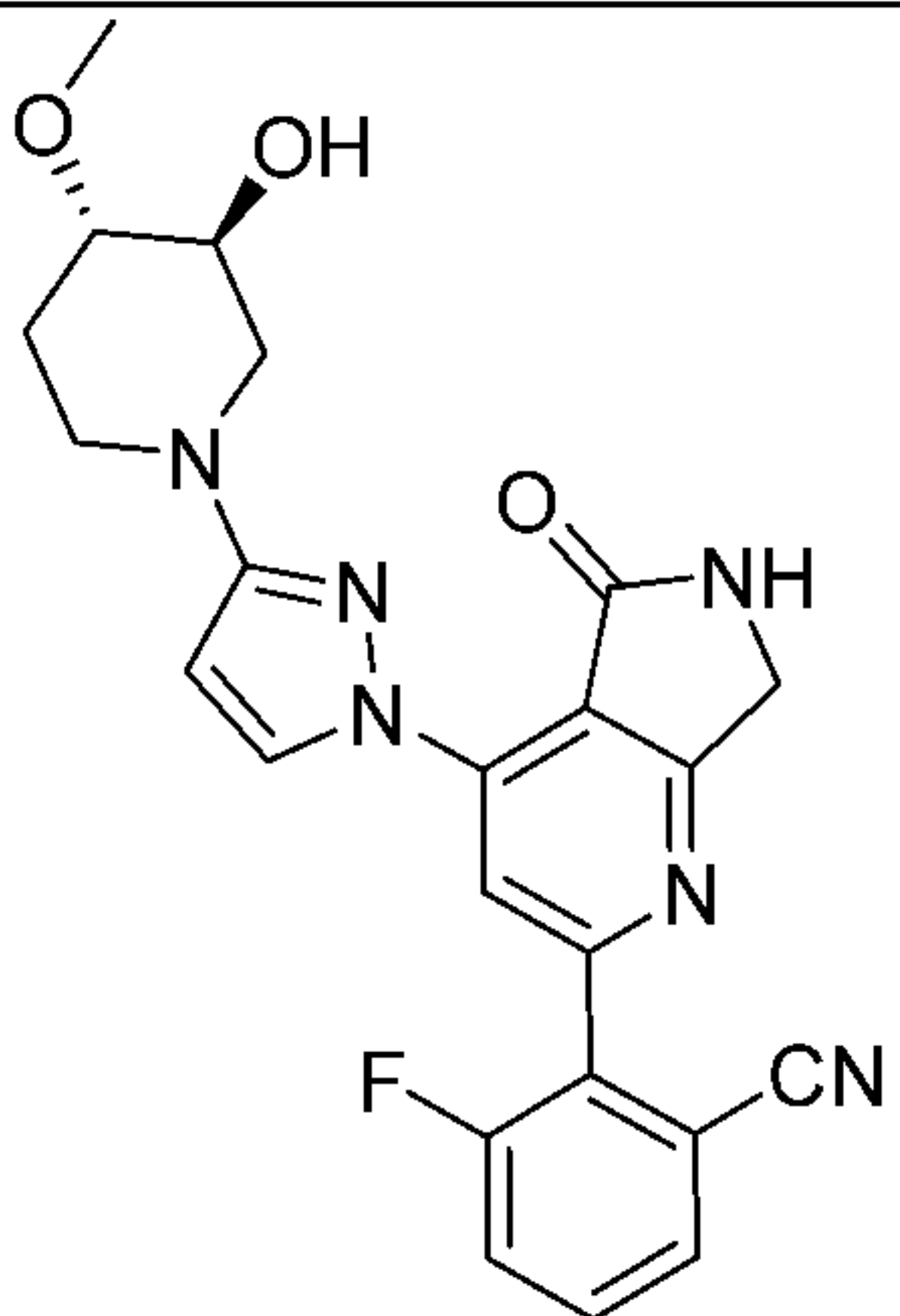
I-187	
I-188	
I-189	
I-190	

I-191	
I-192	
I-193	
I-194	

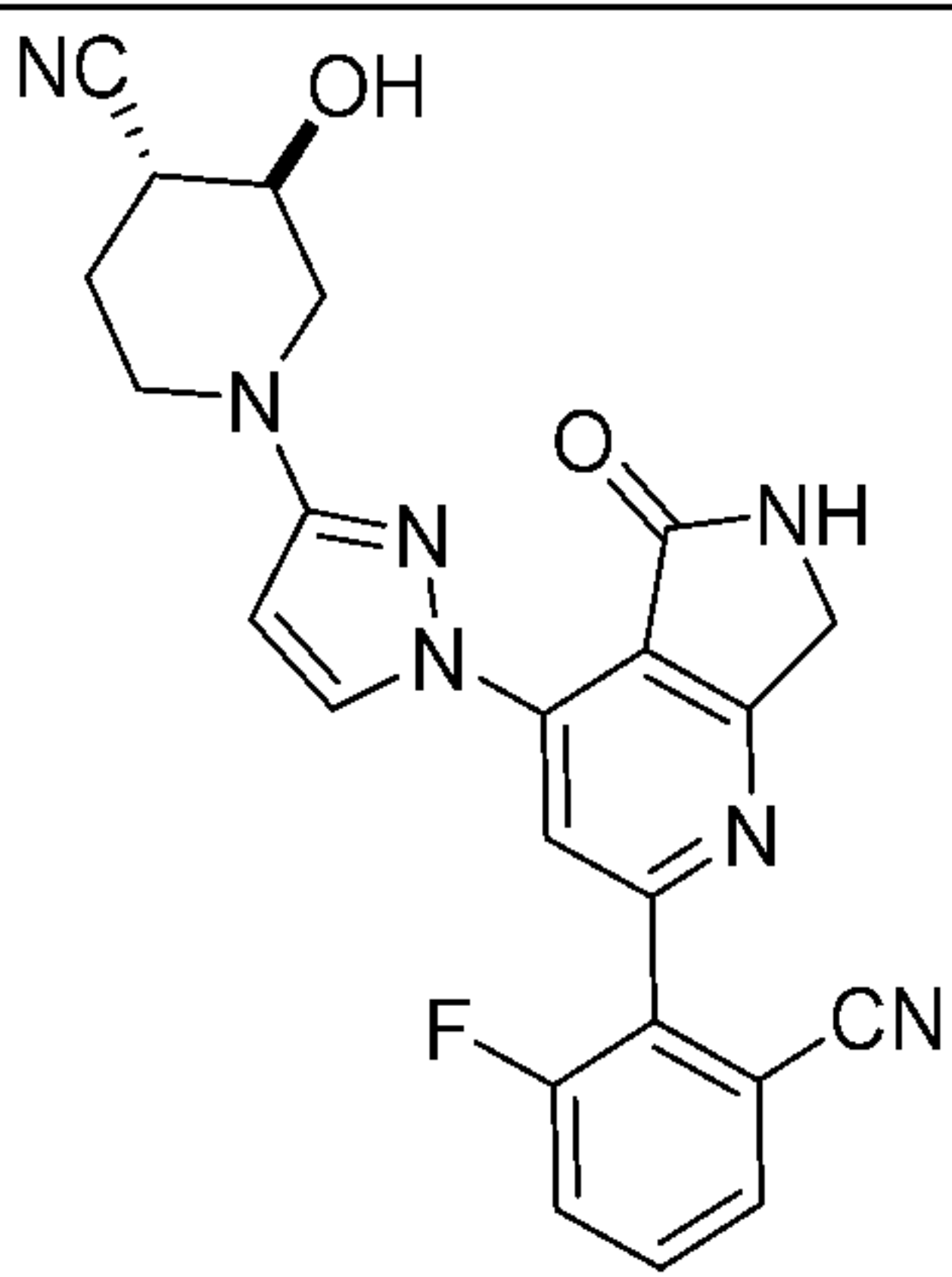
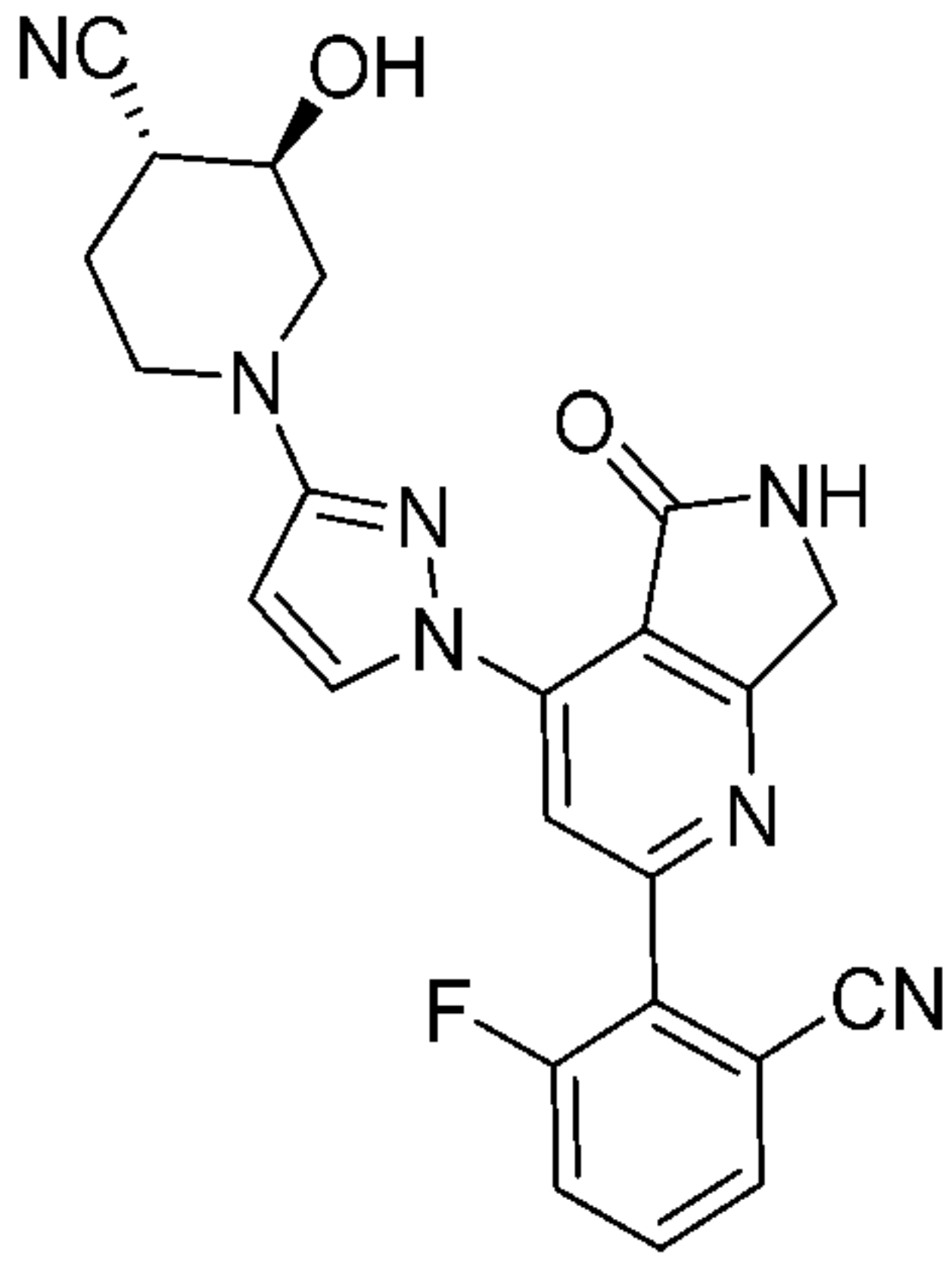
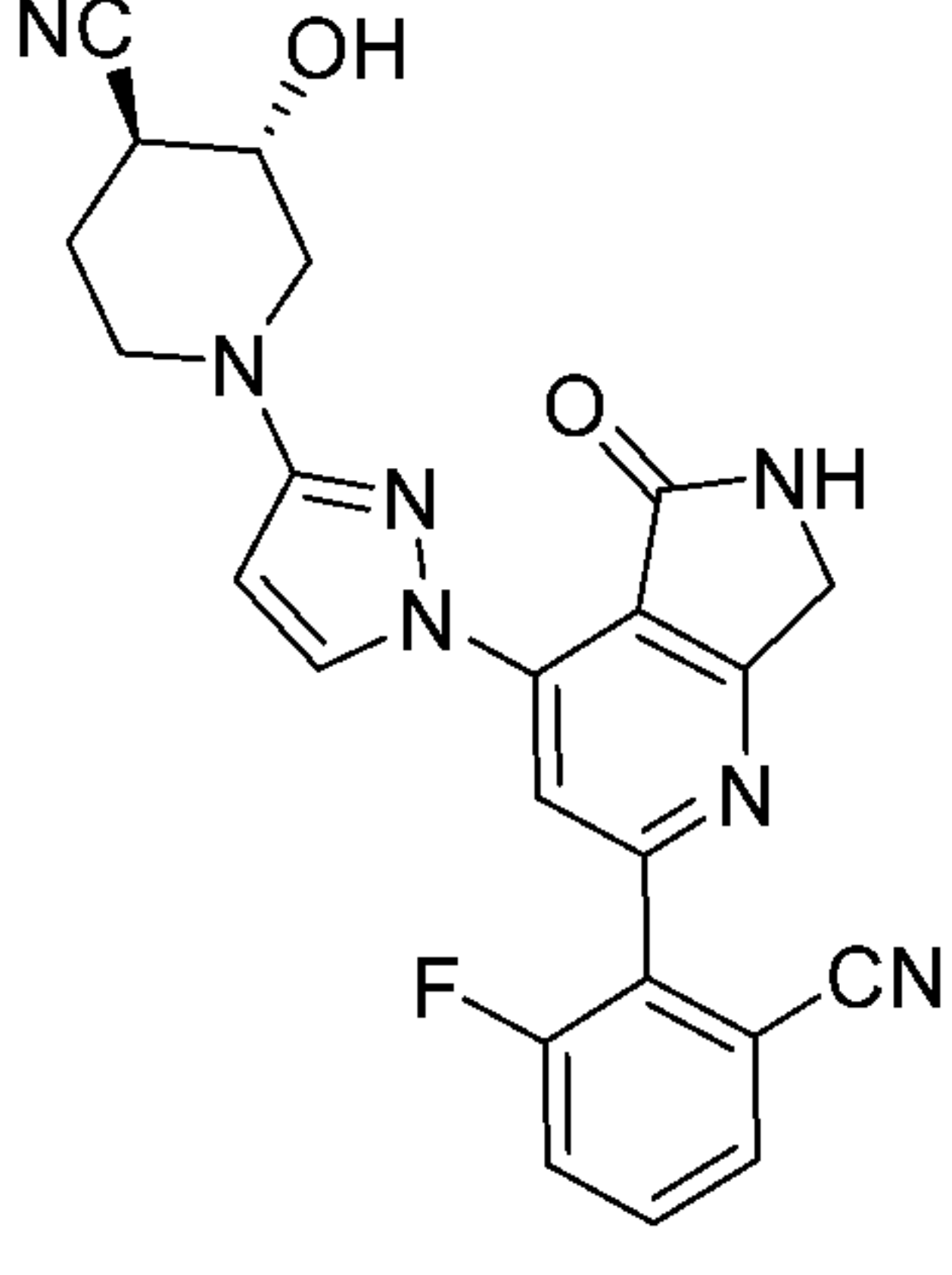
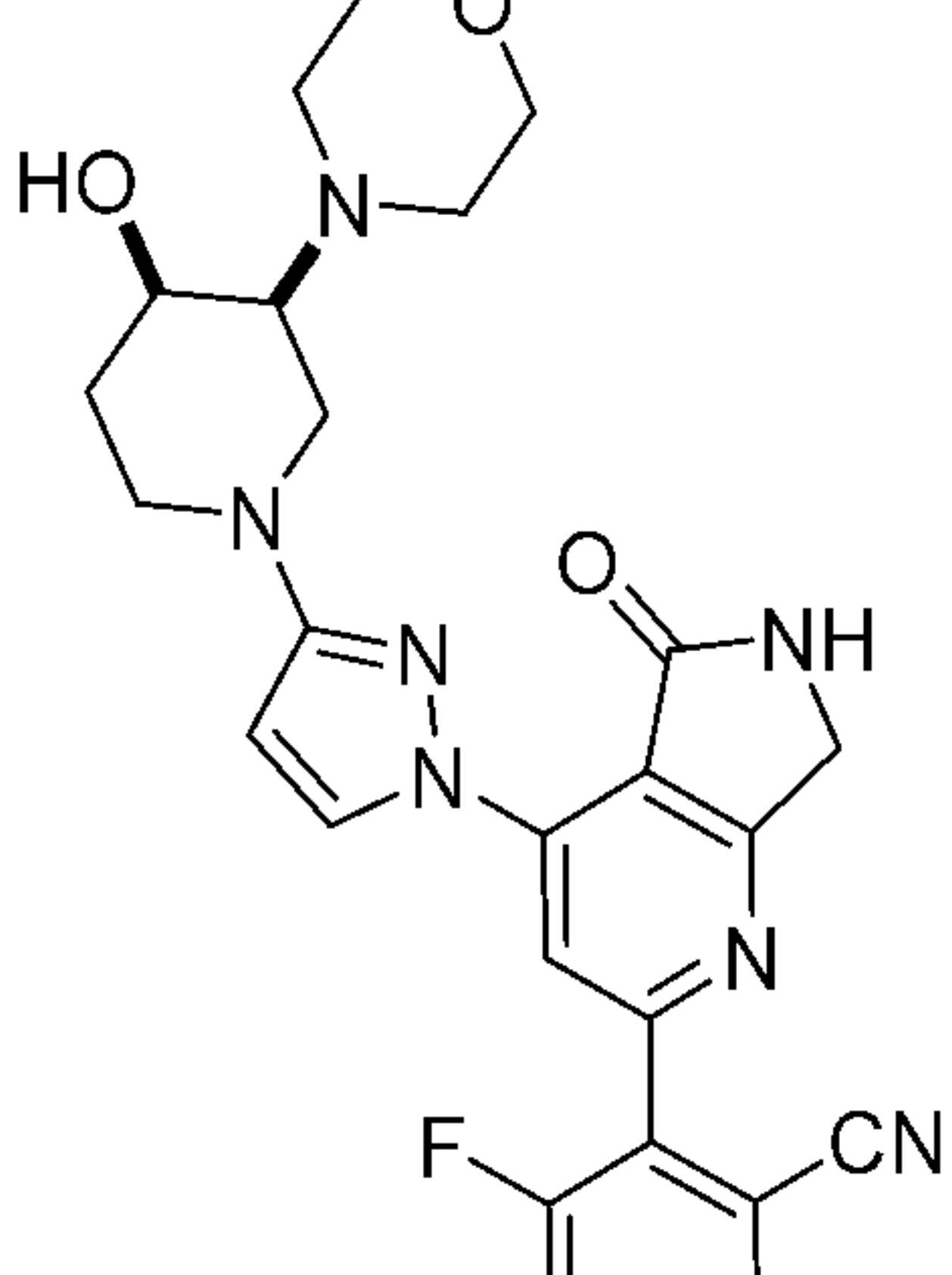
I-195	
I-196	
I-197	
I-198	

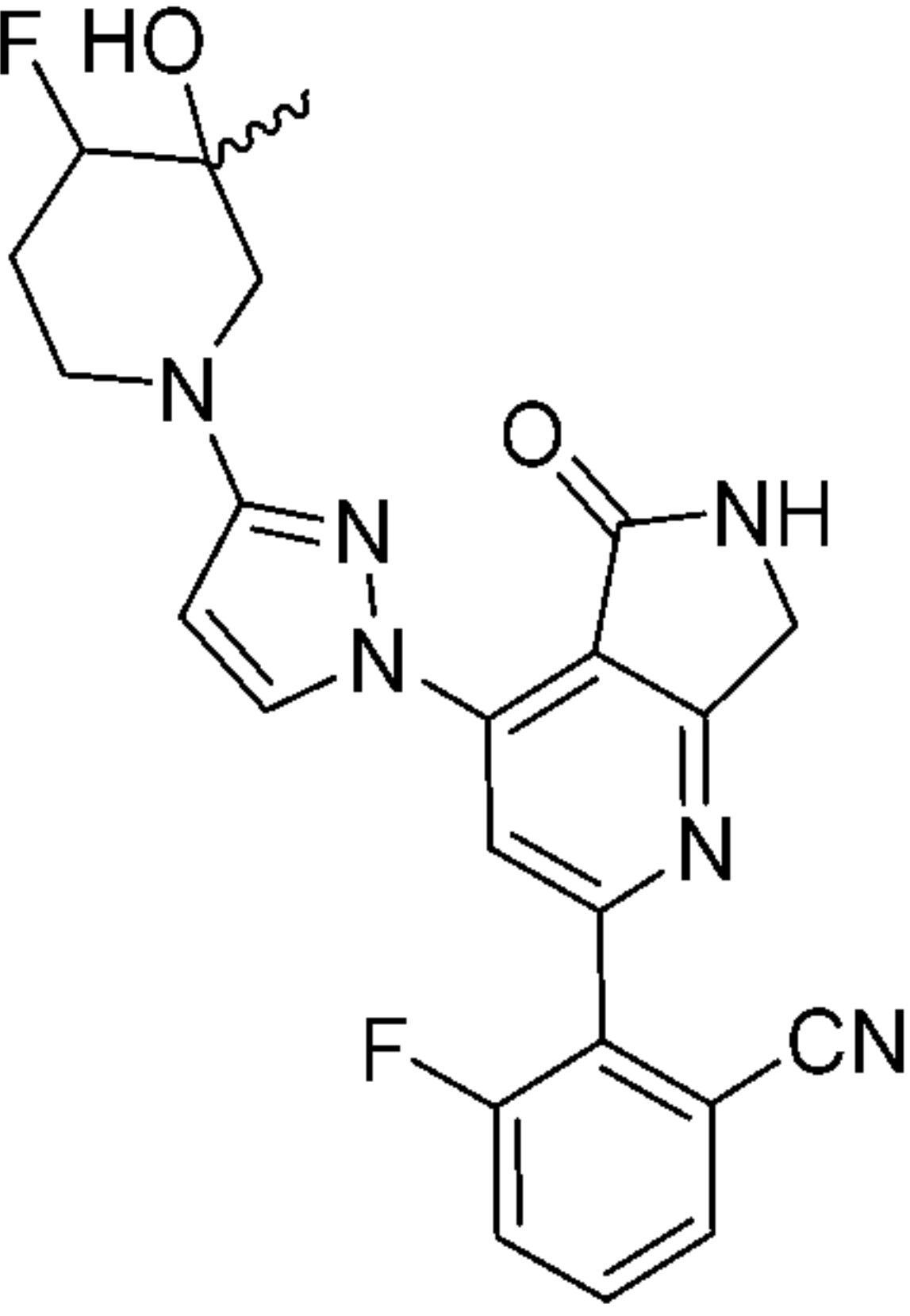
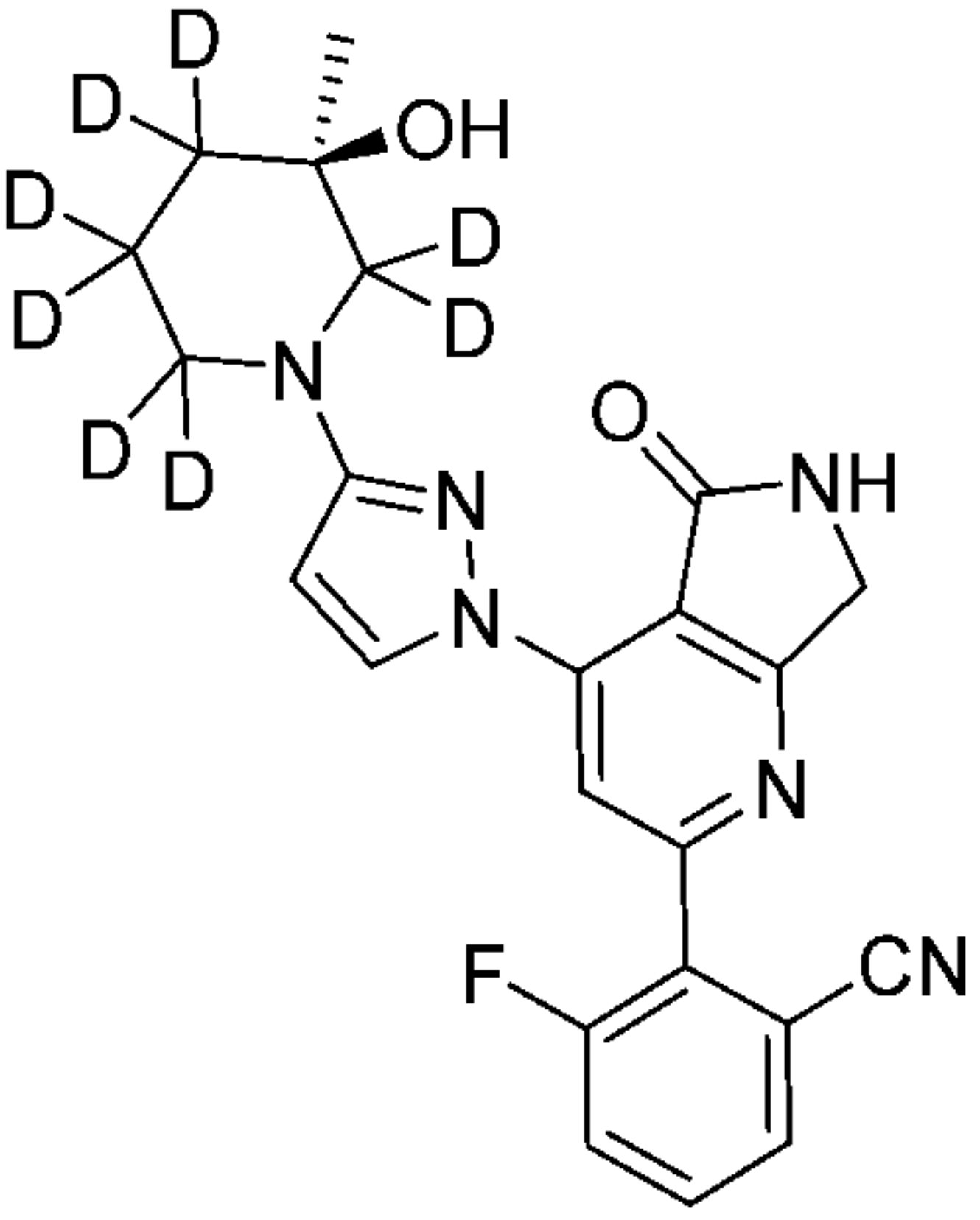
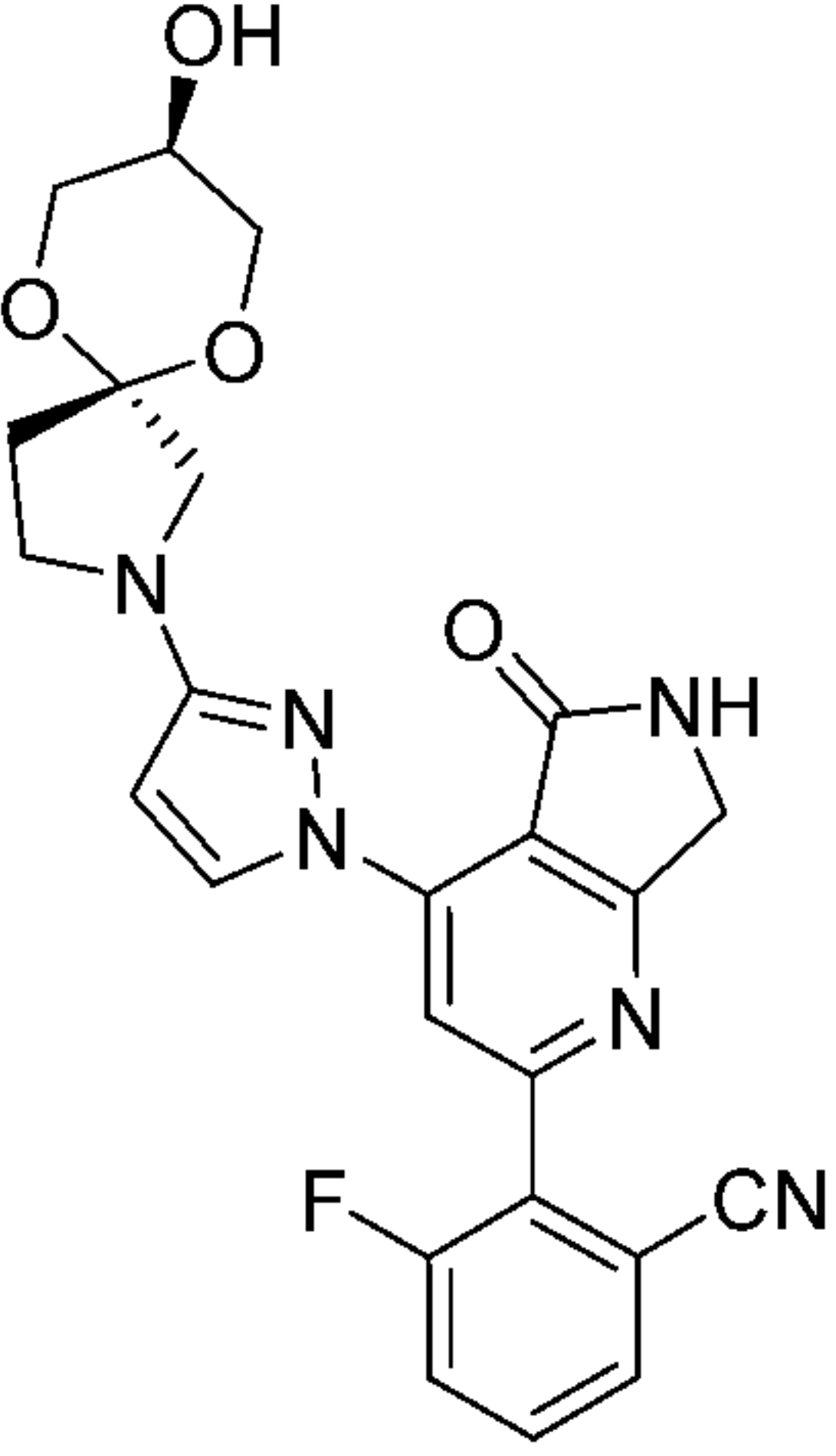
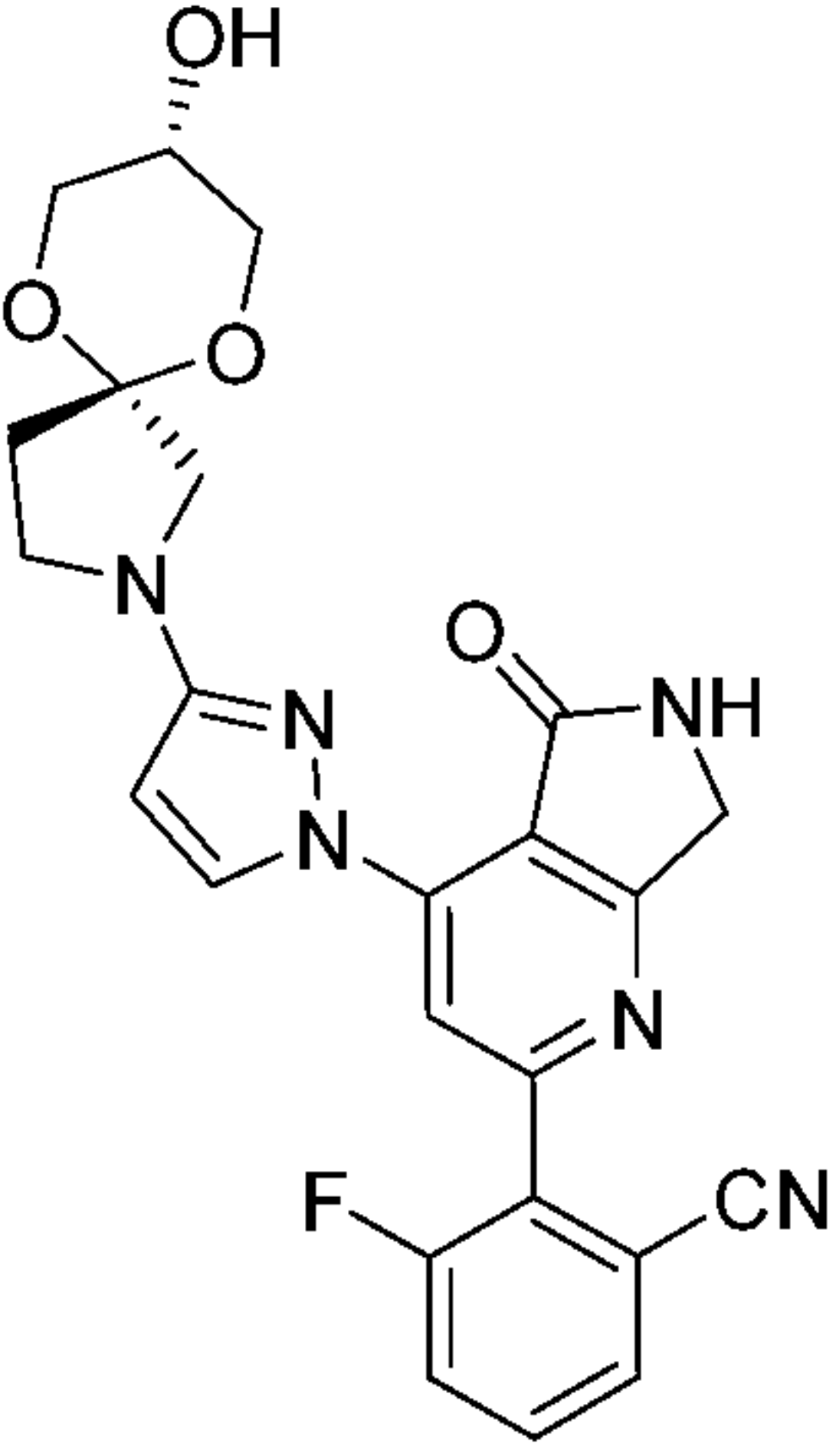
I-199	
I-200	
I-201	
I-202	

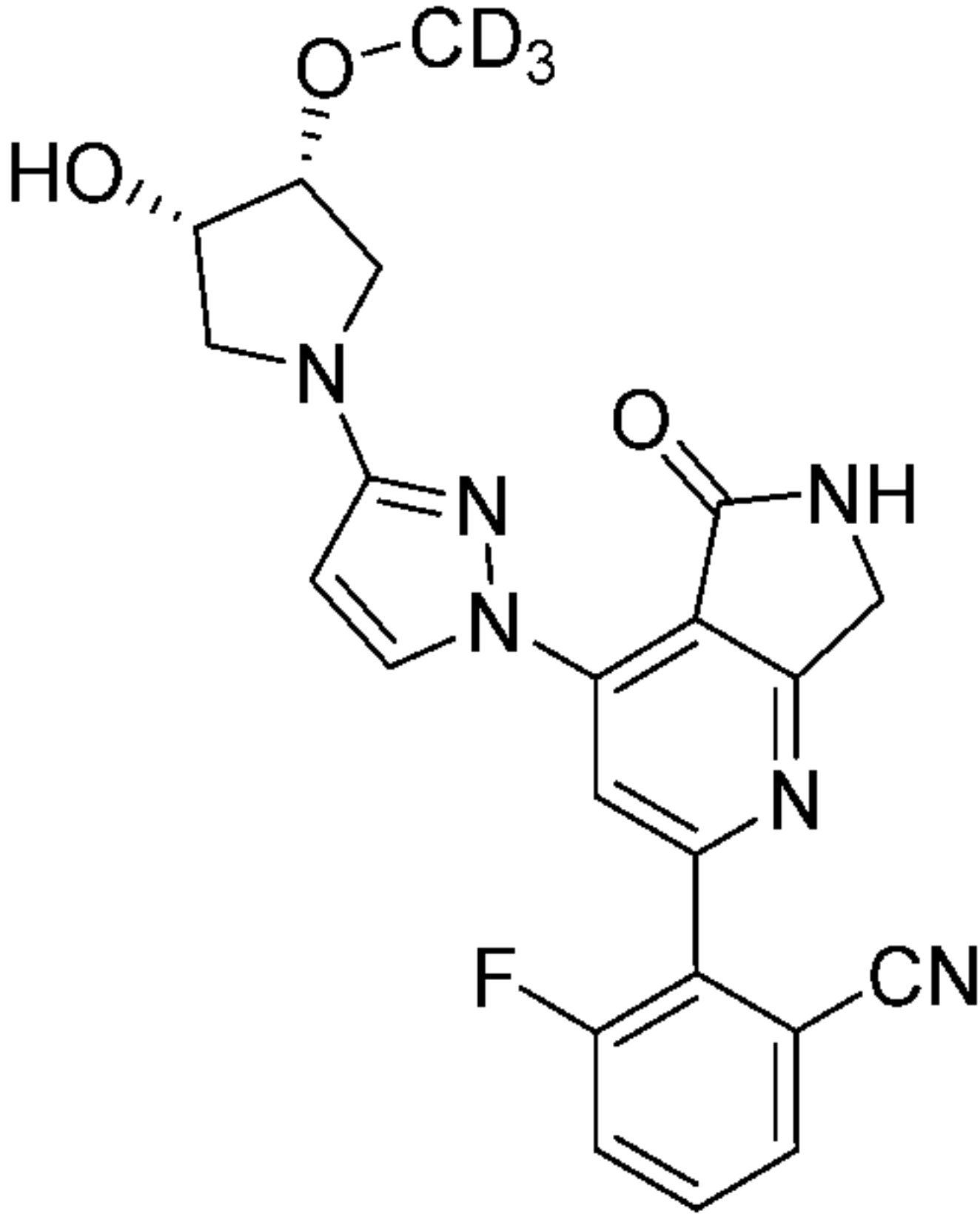
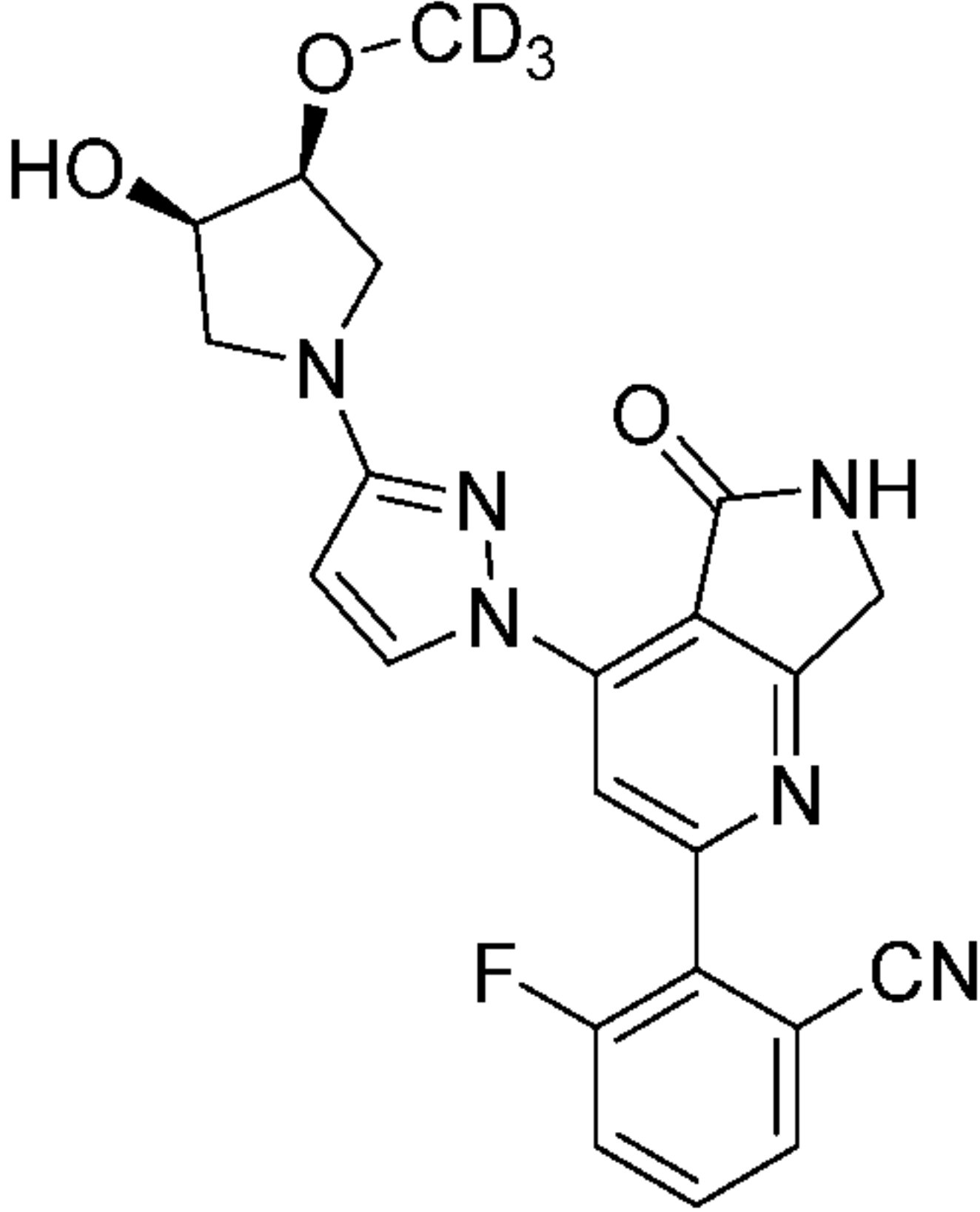
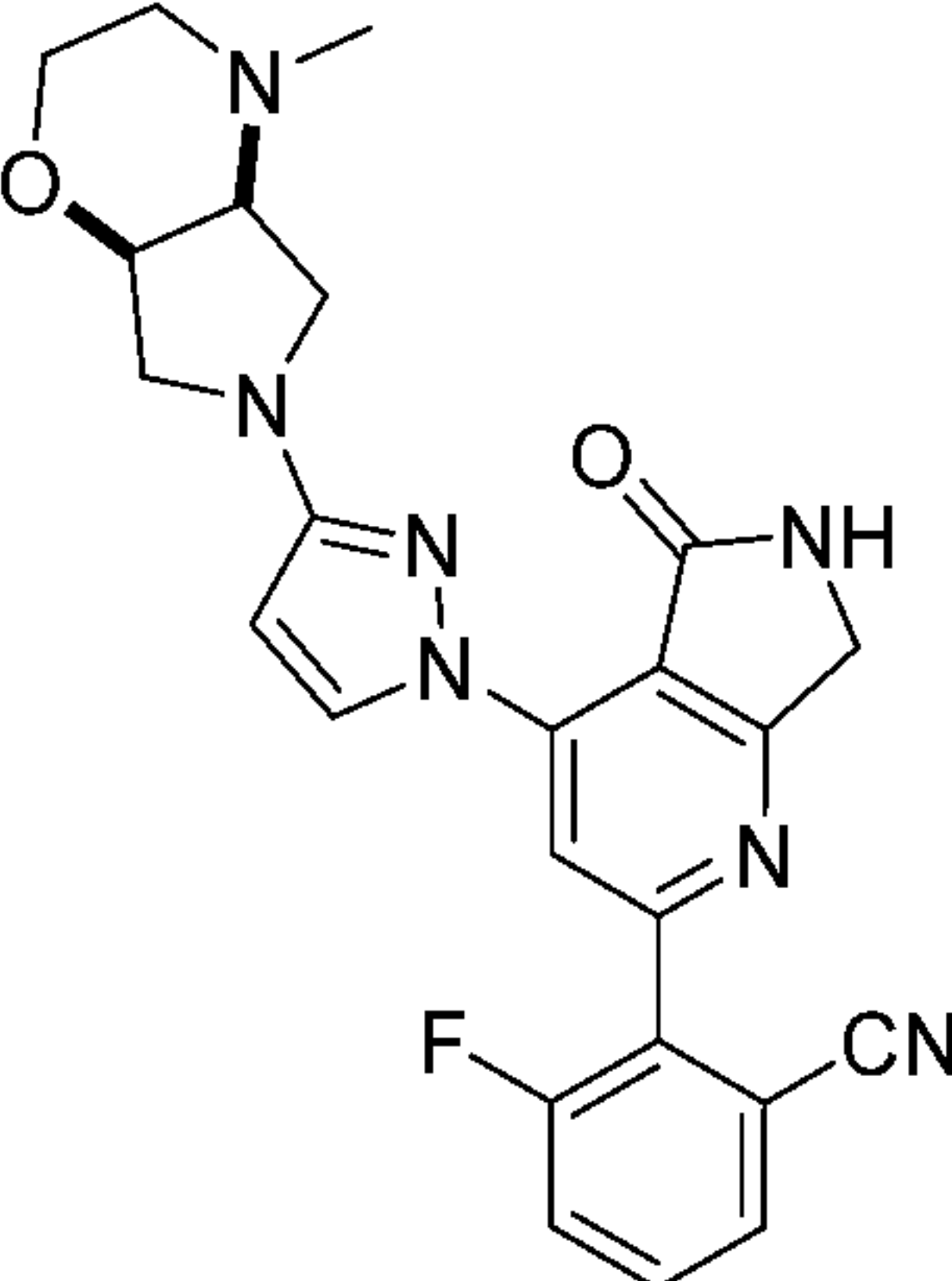
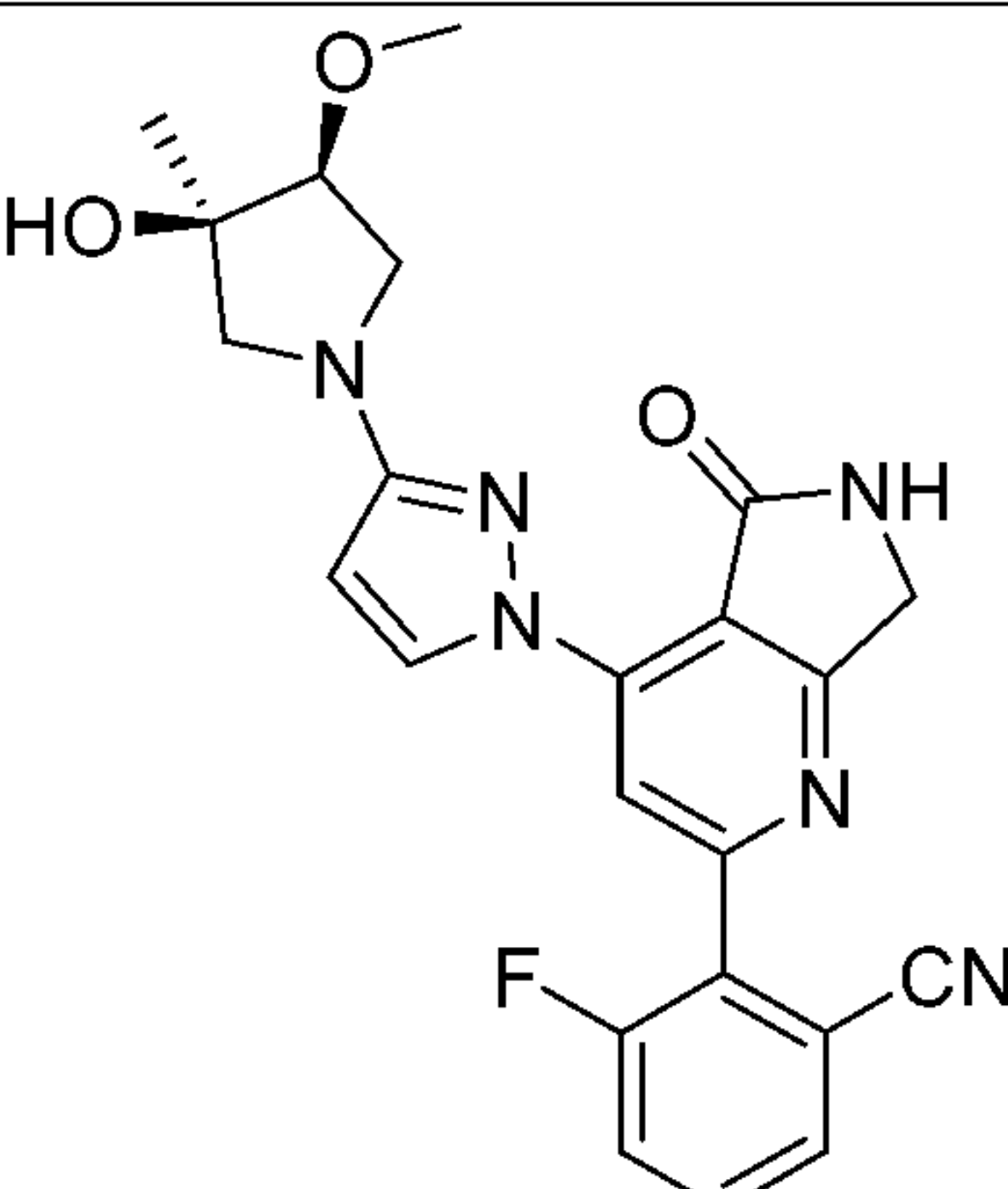
I-203	
I-204	
I-205	
I-206	

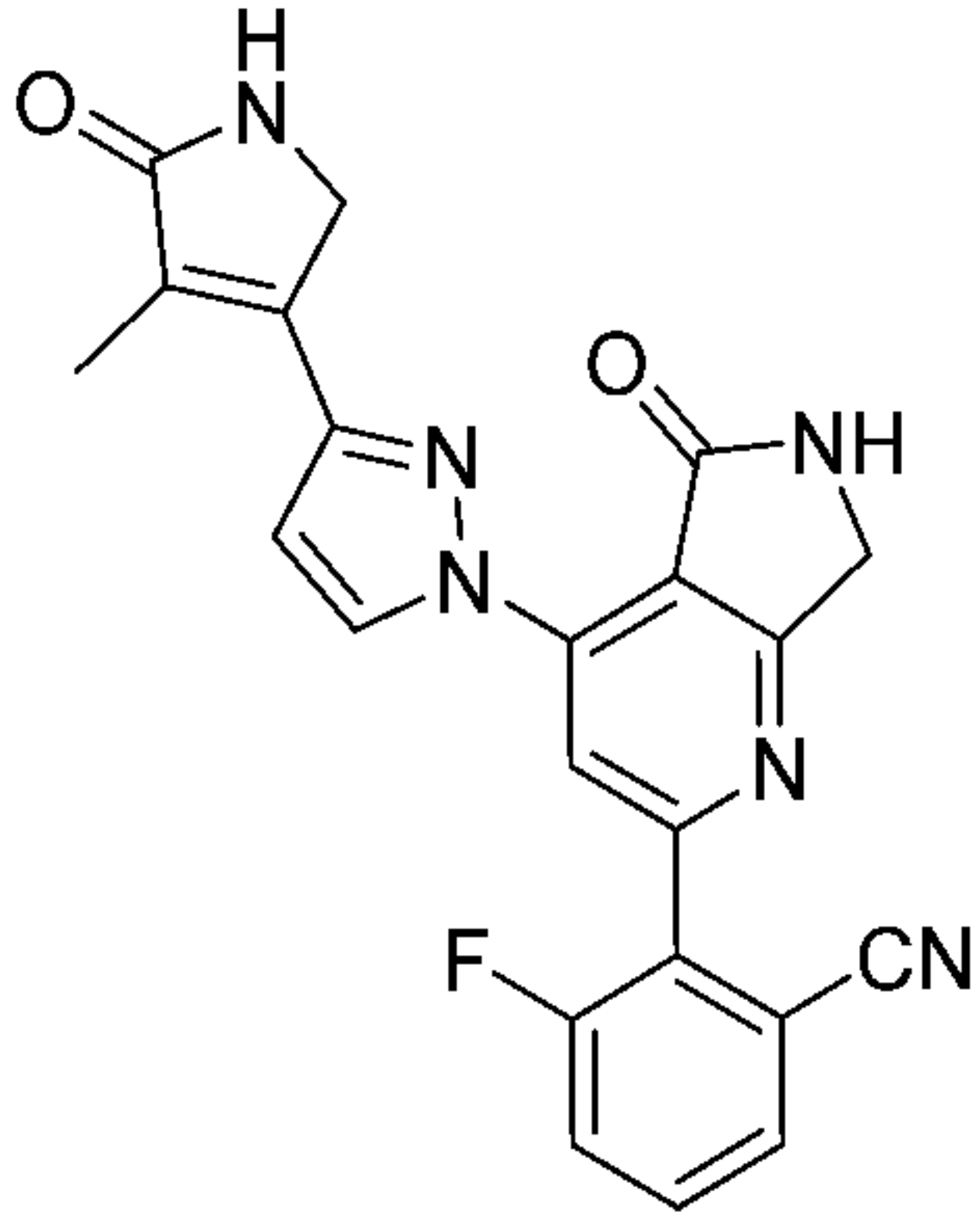
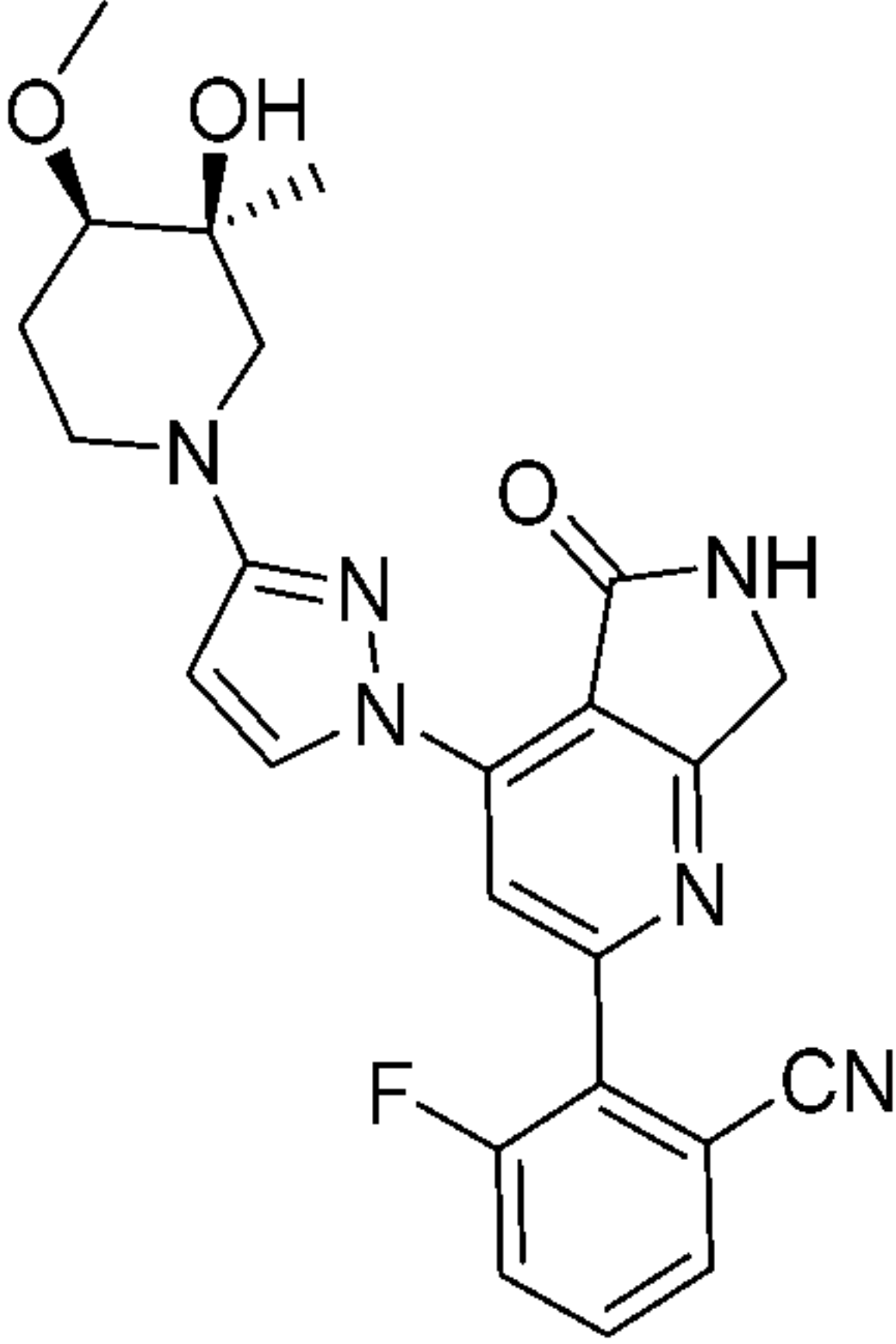
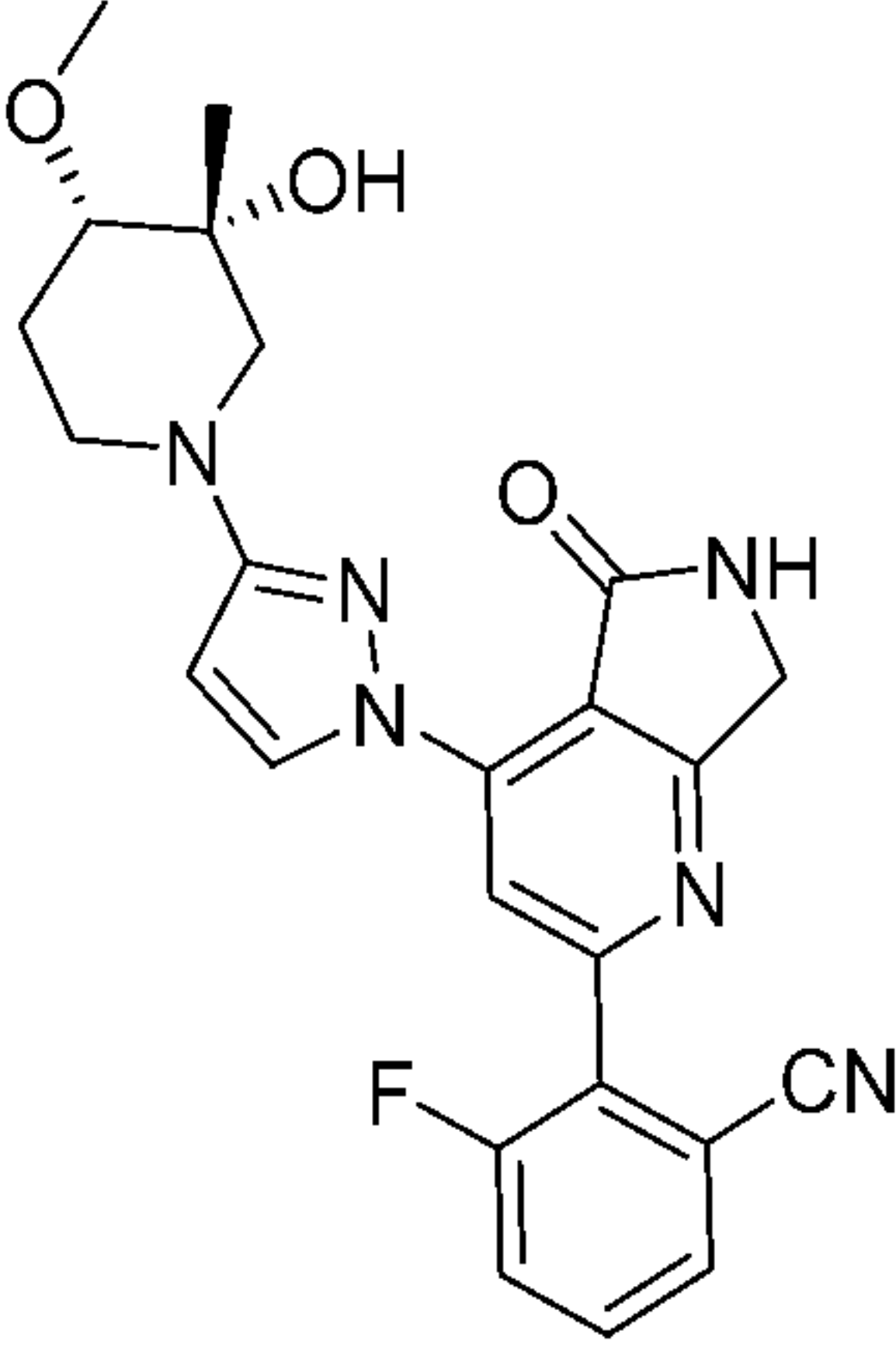
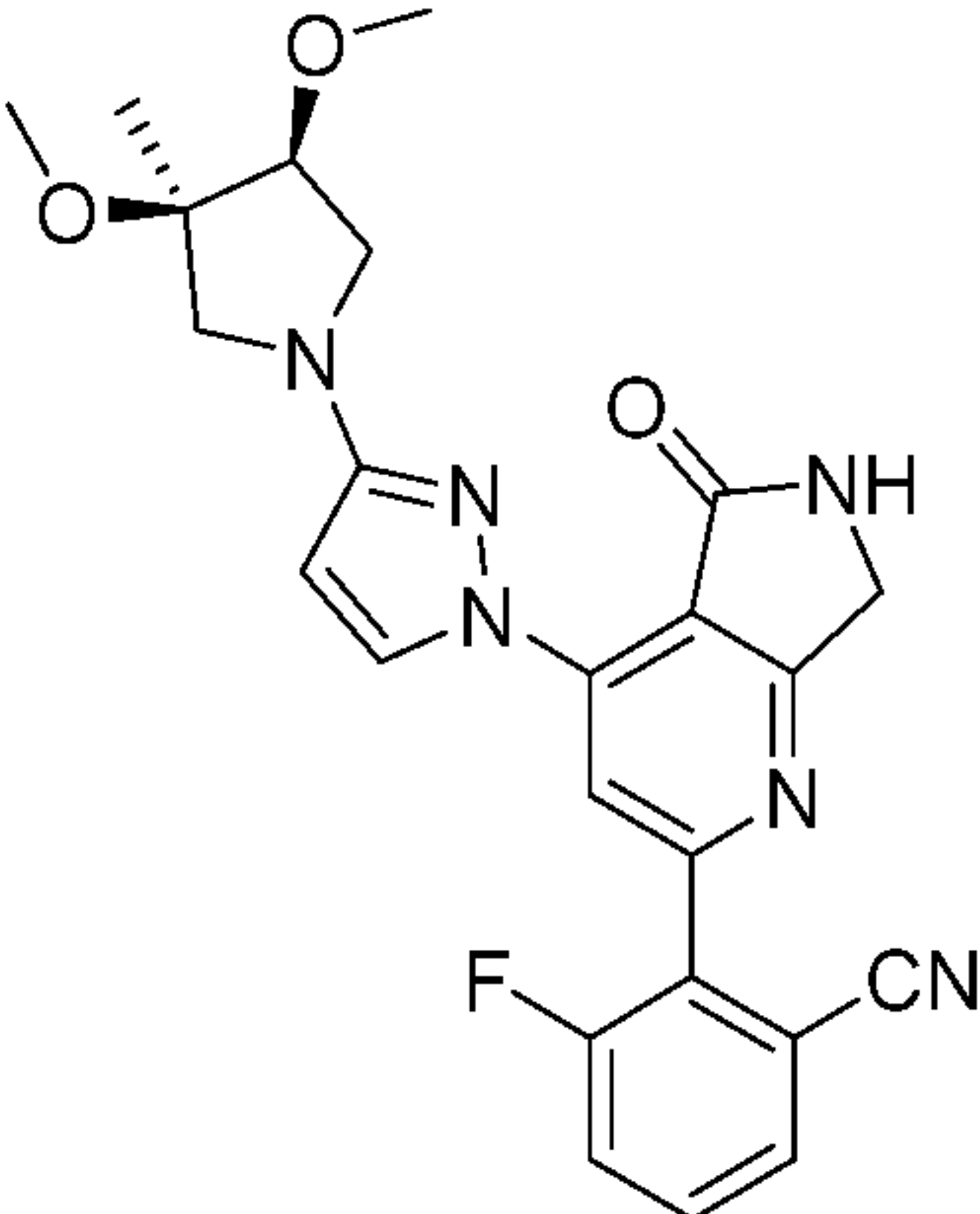
I-207	
I-208	
I-209	
I-210	

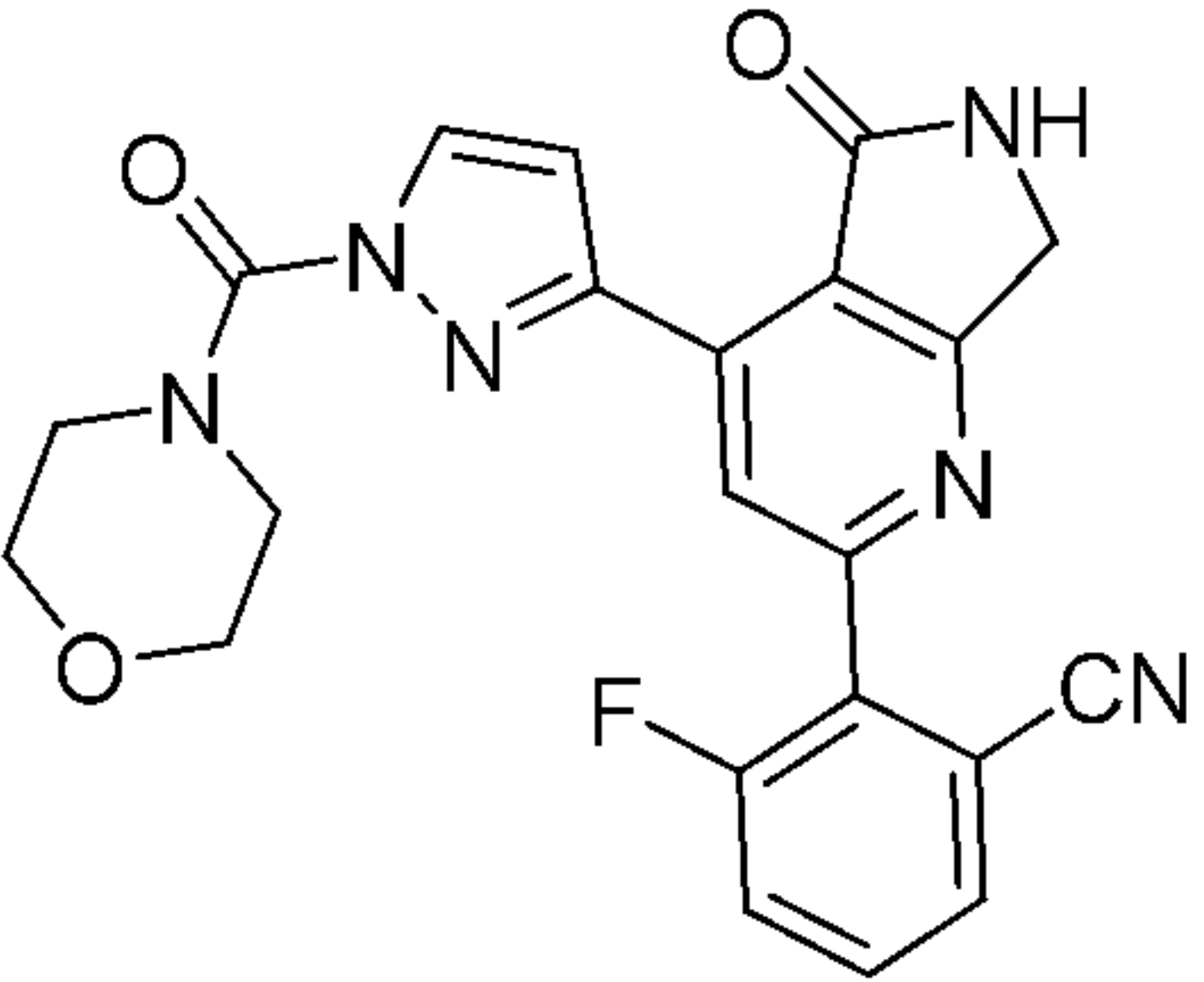
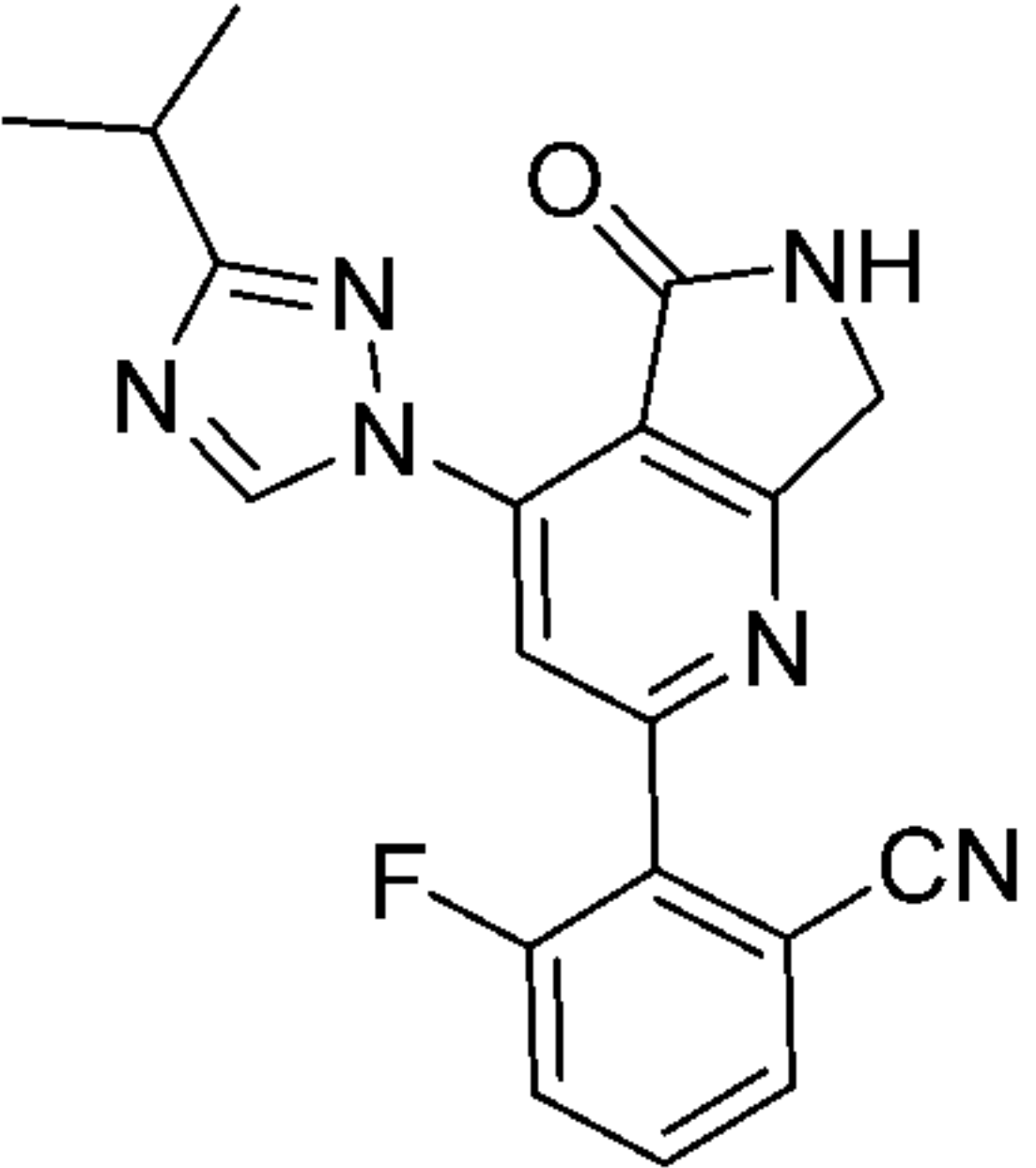
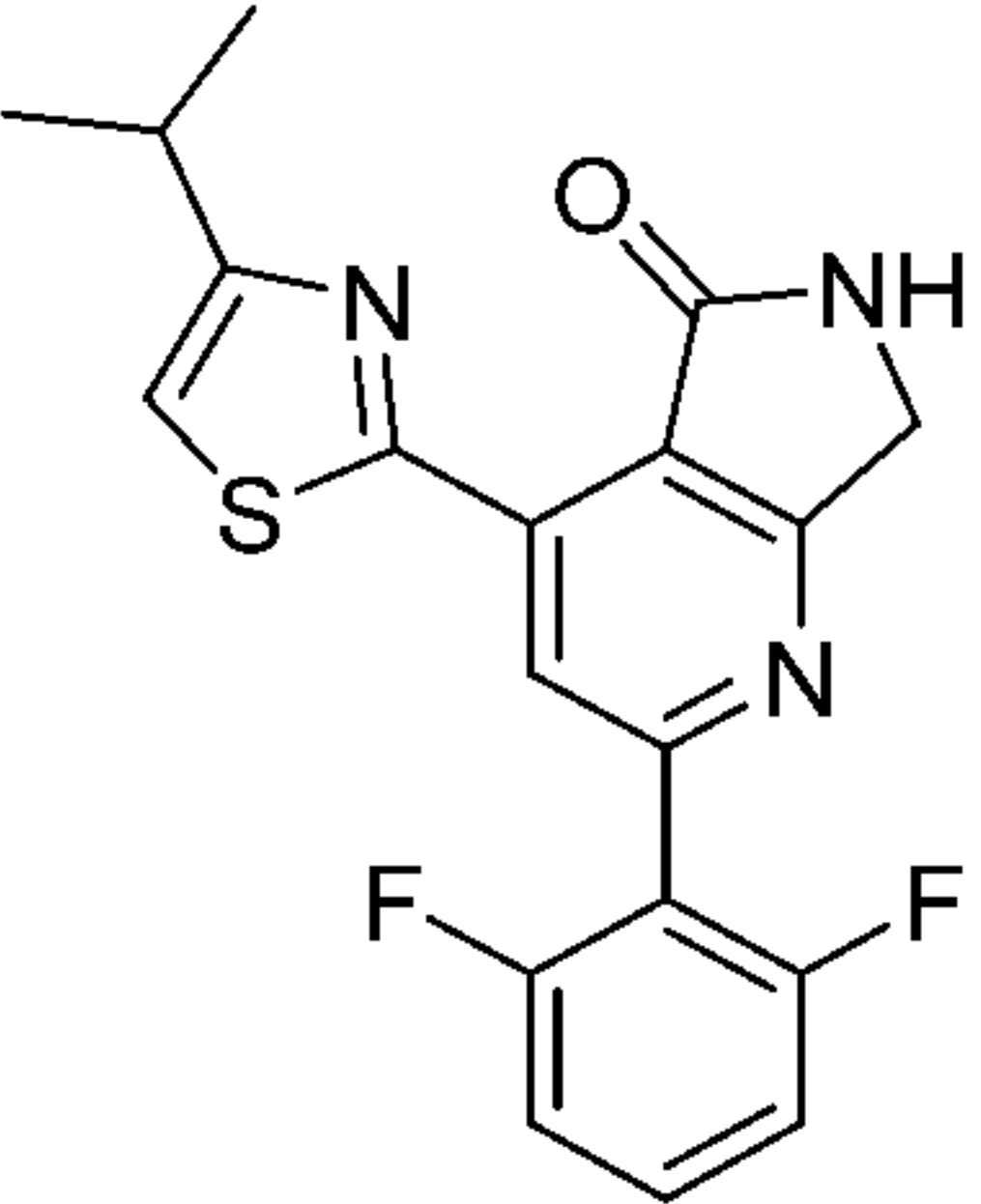
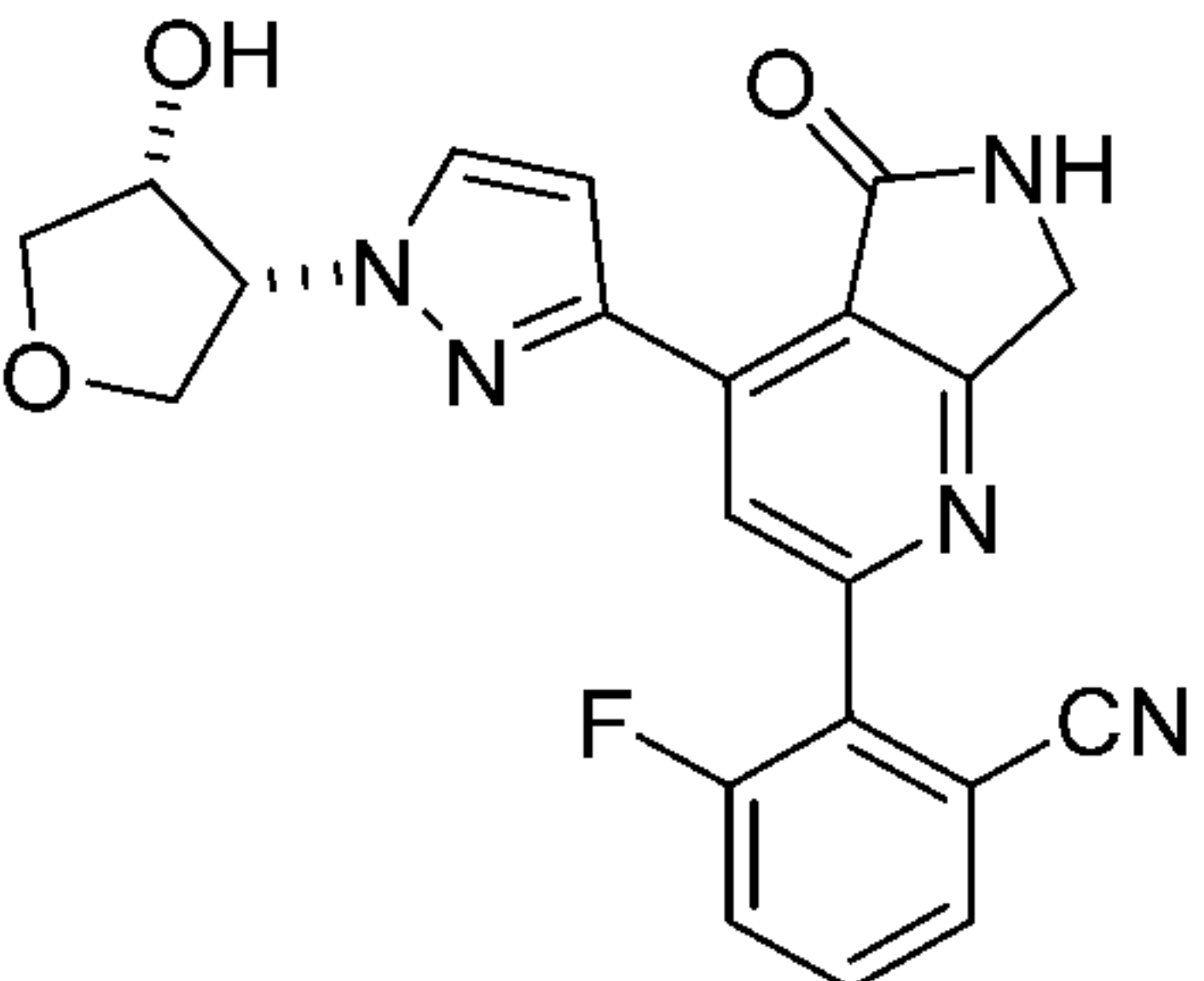
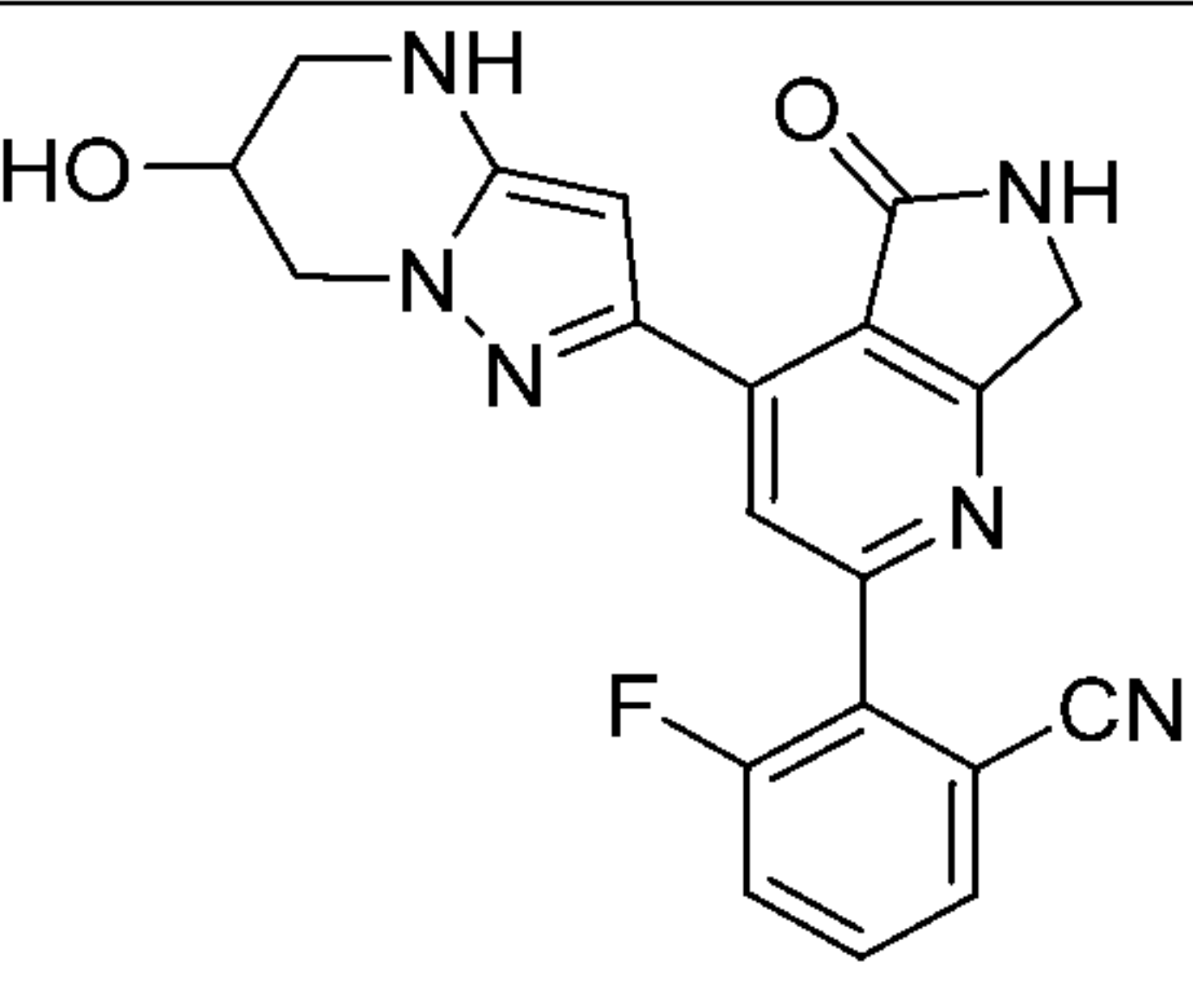
I-211	
I-212	
I-213	
I-214	

I-215	
I-216	
I-217	
I-218	

I-219	
I-220	
I-221	
I-222	

I-223	
I-224	
I-225	
I-226	

I-227	
I-228	
I-229	
I-230	

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

o

【第18項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥

第 62 頁(發明申請專利範圍)

學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【第19項】

一種抑制生物樣本中之TYK2的體外方法，其包含使該樣本與如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【第20項】

一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用於治療患者之TYK2介導之病症、疾病或病況的藥劑。

【第21項】

如請求項20之用途，其中該病症係選自自體免疫病症、發炎性病症、增生性病症、內分泌病症、神經病症或與移植相關之病症。

【第22項】

如請求項21之用途，其中該病症為自體免疫病症。

【第23項】

如請求項22之用途，其中該自體免疫病症係選自1型糖尿病、全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化症、牛皮癬、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、發炎性腸病及僵直性脊椎炎。

【第24項】

如請求項21之用途，其中該病症為發炎性病症。

【第25項】

如請求項24之用途，其中該發炎性病症係選自類風濕性關節炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、牛皮癬、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病。

【第26項】

如請求項21之用途，其中該病症為增生性病症。

【第27項】

如請求項26之用途，其中該增生性病症為血液癌症。

【第28項】

如請求項26之用途，其中該增生性病症為白血病。

【第29項】

如請求項28之用途，其中該白血病為T細胞白血病。

【第30項】

如請求項29之用途，其中該T細胞白血病為T細胞急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)。

【第31項】

如請求項26之用途，其中該增生性病症與TYK2中之一或多種活化突變相關。

【第32項】

如請求項21之用途，其中該病症與移植相關。

【第33項】

如請求項32之用途，其中該病症為移植排斥反應或移植物抗宿主疾病。

【第34項】

如請求項21之用途，其中該病症為內分泌病症。

【第35項】

如請求項34之用途，其中該內分泌病症為多囊性卵巢症候群、克魯宗症候群(Crouzon's syndrome)或1型糖尿病。

【第36項】

如請求項21之用途，其中該病症為神經病症。

【第37項】

如請求項36之用途，其中該神經病症為阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)。

【第38項】

如請求項20之用途，其中該病症與I型干擾素、IL-10、IL-12或IL-23信號傳導相關。

【第39項】

如請求項26之用途，其中該增生性病症為淋巴增生病症。

【第40項】

如請求項39之用途，其中該淋巴增生病症為淋巴瘤樣丘疹病或多形性大細胞淋巴瘤。